

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成20年6月25日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	神奈川県相模原市北里1丁目15番1号（郵便番号 228-8555）	
	名 称	北里大学病院	電話番号 042-778-8111（代表） FAX 番号 042-778-9371
	代 表 者 役職名・氏名	病院長 藤井 清孝	(職印) 

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 の 課 題 名	総 括 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名
前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを 用いた遺伝子治療臨床研究	北里大学医学部・泌尿器科学・教授 (北里大学病院泌尿器科科長) 馬 場 志 郎

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(受付番号)

(初回申請年月日)

研 究 の 名 称	前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現 アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成 19 年 3 月 26 日 (承認日) から平成 24 年 3 月 25 日 (5 年間)

総 括 責 任 者	所属部局の所在地	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 (郵便番号 228-8555)
	所属機関・部局・職	北里大学医学部・泌尿器科学・教授 (北里大学病院泌尿器科科長)
	氏 名	馬 場 志 郎 (印)
実 施 の 場 所	所 在 地	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 (郵便番号 228-8555)
	名 称	北里大学病院
	連 絡 先	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 (電話番号 042-778-9091) 北里大学医学部泌尿器科学教室内
総 括 責 任 者 以 外 の 研 究 者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職
	佐藤威文	北里大学医学部・泌尿器科・講師
	岩村正嗣	北里大学医学部・泌尿器科・診療准教授
	宋 成浩	北里大学医学部・泌尿器科・講師
	松本和将	北里大学医学部・泌尿器科・講師
	田畑健一	北里大学医学部・泌尿器科・助教
	(以下研究協力者)	
	岡安 勲	北里大学医学部・病理学・教授
	小幡文弥	北里大学医療衛生学部・免疫学・教授
	公文裕巳	岡山大学大学院医歯学総合研究科・病態制御科学専攻病態機構学 (泌尿器病態学分野)・教授 岡山大学医学部・歯学部附属病院・遺伝子・細胞治療センター・所長
	那須保友	岡山大学大学院医歯学総合研究科・病態制御科学専攻腫瘍制御学 (泌尿器病態学分野)・准教授
	山田雅夫	岡山大学大学院医歯学総合研究科・社会環境生命科学専攻国際環境科学 (ウイルス学講座)・教授
	Timothy C. Thompson	MD アンダーソンがんセンター・泌尿器科・教授
	Dov Kadmon	ペイラー医科大学・泌尿器科・教授
	Thomas M. Wheeler	ペイラー医科大学・病理学科・教授

Malcolm K. Brenner 山下英之 黒坂眞二	ペイラー医科大学・小児科・教授 遺伝子・細胞治療センター・室長 ペイラー医科大学・泌尿器科・研究員 MDアンダーソンがんセンター・泌尿器科・研究員
---------------------------------------	--

審 査 委 員 会 の 意 見	当該症例にかかわり平成 20 年 3 月 6 日に認められた有害事象（肝機能異常）に関しては、同日開催された本委員会において審議の結果、「本症例に対する遺伝子治療については、中止が適切」と判断した。今回の重大な有害事象（両側肺動脈血栓塞栓症）については、遺伝子治療研究中止後に一度退院し、全身状態の改善も確認されていることから、根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術に伴う術後合併症の可能性が高いと判断する。	
	審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名
	北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会委員長	東原 正明 (印)

研 究 の 区 分	遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 遺 伝 子 標 識 臨 床 研 究
研 究 の 概 要	本研究は、単独治療では治療後に再発する可能性が高い（ハイリスク群）限局性前立腺癌に対し、Herpes Simplex Virus-thymidine kinase（以下：HSV-tk）遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入し、抗ウイルス剤であるガンシクロビル（Ganciclovir：GCV）を全身投与した後、根治的前立腺摘除術（以下鏡視下手術を含む）を施行した場合の安全性、および直接的な抗腫瘍効果と、間接的な免疫学的効果の解析・評価を目的とした第Ⅰ/Ⅱ相試験である。 当該研究のプライマリーエンドポイントは、アデノウイルスを用いた HSV-tk 遺伝子発現ベクターのオアジュバント療法としての安全性の確認であり、セカンダリーエンドポイントは、当該遺伝子治療における有効性を示す可能性のある免疫学的な反応の解析と、同治療効果の病理学的な評価を目的とする。
対 象 疾 患	外科的切除は可能ではあるが、手術前における血清前立腺特異抗原値（PSA）、臨床病期、および前立腺生検の病理学的分化度を指標とした予測（ノモグラム評価）において、術後5年以内に35%以上の確率で再発するとされるハイリスク群症例（総得点115点以上）で、かつ臨床的に遠隔転移を認めない局所限局性前立腺癌患者を対象とする。
重大事態等の発生時期	平成 20 年 5 月 6 日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	ハイリスク前立腺癌を有する当該症例に対し、平成 20 年 2 月 21 日に HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入した。同治療後、明らかな異常を認めず、同 2 月 28 日（治療後 7 日目）のフォローアップ採血において AST (GOT) 25、ALT (GPT) 34 と正常であった。その後、同 3 月 6 日（治療後 14 日目）のフォローアップ採血において、ALT (GPT) 207、AST (GOT) 268 と高値を認め（施設基準上限のそれぞれ 5.9 倍、6.7 倍）、grade 3 の肝機能障害（NCI-CTC v3.0）と判断した。同日の消化器内科専門医の診察の結果、理学所見を含め、全身状態は安定しており、発熱・炎症反応もなく（CRP 0.19mg/dL）、肝保護剤の投与による保存的な加療にて経過観察となる。 また同日（3 月 6 日）に北里大学医学部・病院遺伝子治療安全・効果評価・適応判定専門小委員会が緊急招集され、審議の結果、遺伝子治療翌日以後の採血評価において肝機能障害を含めた異常値を認めず、同治療開始 7 日後の 2 月 28 日の定期採血評価でも肝機能は正常であることより、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる直接的な肝機能障害は否定的と考えられた。また経時的な状況から判断すると、遺伝子治療前・後に投与を行った抗生剤、ならびに同治療後、継続して投与を施行している抗ウイルス剤に伴う肝機能障害が考えられ、特に後者に伴う有害事象が強く疑われた。このことより、本症例に対する遺伝子治療の継続については中止が適切と判断され、同委員会の審議結果を受けて、同治療の実施が中止となった。【別添 1】 その後、肝機能は保存的な加療にて改善し、同 3 月 18 日（治療後 26 日目）には AST (GOT) 47、ALT (GPT) 66 と軽快したため、翌 3 月 19 日に退院となった。 上記判断に伴い当該症例に対する臨床研究は中止され、再度前立腺癌に対する根治療法を説明させて頂いた結果、通常の加療として根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節隔清術を希望され、改めて同手術に対する同意取得の元、平成 20 年 4 月 17 日に根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術を施行する。術翌日より歩行開始となり、入院にて術後経過観察をしていたが、平成 20 年 5 月 6 日に後頸部痛を自覚され、担当医が

診察中に意識障害と呼吸困難を認め、酸素投与を開始。精査中に自発呼吸が停止し、気管内挿管と人工心肺を開始し、緊急CTスキャン評価にて急性肺血栓塞栓症と診断される。ICU 管理にて、抗凝固剤投与、ならびに人工呼吸・人工心肺による加療を継続するも、平成 20 年 5 月 9 日に永眠される。

本症例に対する経過を次に記す。

(経過)

2007 年：

10 月 22 日：

前立腺生検を施行。

11 月 6 日：

前立腺癌と診断され、全身評価を追加・実施。

12 月 18 日：

ハイリスク前立腺癌と診断される。

12 月 26 日：

前立腺癌根治療法について説明。

本臨床研究の内容について 1 回目の説明。

2008 年

1 月 7 日：

本臨床研究について、2 回目の説明。

1 月 10 日：

北里大学医学部・病院遺伝子治療安全・効果評価・適応判定専門小委員会に確認し、適応症例と判定される。

1) 既往歴

高血圧（オルメサルタンメドキシミル 5mg/1x 日）内服にて、コントロール良好。

糖尿病（食事療法のみ、HbA1c 5.6-6.1%）

2) Kattan ノモグラム

総計 116 点

3) 画像診断上明らかな転移病巣を認めず。

4) 肝機能、腎機能についても、異常を認めず

(BUN/Cr 16/0.81, AST/ALT 17/16)。

5) 臨床的に出血傾向を認めず。

1 月 21 日：

本臨床研究につき、書面にて同意取得。

治療前全身評価を再度実施。

2 月 4 日：

上記全身評価において、血算、生化学検査、心電図、胸部・腹部レントゲン等に明らかな異常を認めず。

2 月 19 日：

HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入。

2 月 23 日：

AST/ALT 21/23 と肝機能異常認めず。

2月28日：

AST/ALT 25/34 と肝機能異常認めず。

3月6日：

AST/ALT 207/268 と肝機能異常を認め、消化器内科専門医の診察の結果、理学所見を含め、全身状態は安定しており、発熱・炎症反応もなく（CRP 0.19mg/dL）、薬剤性肝障害の可能性が高いと判断される。肝底護剤の投与による保存的な加療にて経過観察となる。

同日（3月6日）に北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会が緊急招集される。

審議の結果、遺伝子治療翌日以後の採血評価において肝機能障害を含めた異常値を認めず、同治療開始7日後の2月28日の定期採血評価でも肝機能は正常であることより、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる直接的な肝機能障害は否定的と考えられた。遺伝子治療前・後に投与を行った抗生剤、ならびに同治療後、継続して投与を施行している抗ウイルス剤に伴う肝機能障害が考えられ、特に後者に伴う有害事象が強く疑われた。このことより、当該症例に対する遺伝子治療の継続については中止が適切と判断され、同委員会の審議結果を受けて、本症例に対する同治療の実施が中止となる。

上記、肝機能障害の病態と原因の可能性、ならびに本臨床研究の中止につき、御本人と御家族へ説明し、了解される。

3月18日：

AST47/ALT66 と軽快を確認。

3月19日：

保存的に改善し、同症例に対する臨床研究は終了・退院となる。

3月27日：

外来にて退院後の状態確認。

一般診療としての前立腺癌根治療法を説明する。

4月15日：

根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術の説明、書面にて同意取得。

4月17日：

根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術を施行する。

術中から手術翌日まで、弾性ストッキングの使用、ならびに間欠的空気圧迫法を終日装着する。

4月18日：

術翌日より離床し、歩行開始となったため、弾性ストッキングの使用、ならびに間欠的空気圧迫法を終了する。

4月24日：

尿道カテーテル抜去。

4月25日：

肛門より軽度の水様物の流出を自覚され、膀胱鏡にてピンホール状の尿道直腸瘻が疑われ、カテーテルを再度留置する。

	4月27日： 上記加療方針につき再度説明し、高圧酸素療法による保存的加療にて経過観察となる。 4月28日： 高圧酸素療法開始し、計10回の実施予定となる。 4月30日： 肛門からの水様物の流出改善する。 5月6日： 20:00に激しい後頸部痛を自覚し、ナースコールあり。担当医が診察時、呼吸困難を認め、酸素飽和度80%台の低下が確認されたため、酸素投与をフェイスマスクで5L/分で開始。この際、瞳孔5mm/5mm 対光反射は両側緩慢であり、血圧が90台へ低下してきたため、処置室へ移動。院内の救命救急医師の応援を要請。酸素投与と10L/分とし、心電図検査を施行。明らかな虚血性変化を認めず。 20:10 救命救急医師チームが到着。次第に意識低下を認め、自発呼吸が停止し、心肺蘇生をただちに開始する。気管内挿管と経皮的人工心肺補助装置(PCPS)を開始し、緊急CTスキャン評価にて急性肺血栓塞栓症と診断される（両側肺動脈完全閉塞）。ICUへ移送し、抗凝固剤使用による上記対応にて加療を継続する。 御家族へ、現在の病態と今後の可能性について説明する。 同日、病院長への報告の後、関係省庁へ速報を実施する。 5月7日： 対症療法を実施するも血圧30台、PCPS流量2.0L/分程度であり、状態の改善は認められず。 5月9日； 急性肺血栓塞栓症にて永眠となる。 今回の有害事象に対して、2008年5月26日に実施された北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会の審議結果については、【別添2】として添付する。
その後の対応状況	2008年5月6日、重篤な有害事象として速やかに北里大学病院長、北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会、北里大学病院・医療安全管理室、関係省庁へ速報を行った。 5月7日に北里大学病院・医療安全管理室より、術後肺血栓塞栓症の事例発症報告と、その予防の周知徹底につき、院内へ緊急速報を連絡・配布した。 またICUにて人工心肺装置による加療を継続し、状況の好転に向け最善を尽くすも改善が得られず、5月9日に永眠される。 また同日に、御家族へ御説明・書面で同意を頂き、病理解剖を北里大学病院病理学で実施する。その結果、両側の肺動脈の血栓塞栓症が確認され、他の死因となりうる病態は確認されなかった。また尿道直腸瘻は治癒しており、剖検にて認められなかった。

5月16日に書面にて、厚生労働省ならびに文部科学省へ有害事象の連絡を行った。
 また当該事例について、症例数を有するベイラー医科大学スタッフと協議を行う為、
 北里大学病院の実務担当者が渡米し、5月22日に米国で協議を行った。その結果、
 HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる血栓症の報告は、共同研究機関で
 あるベイラー医科大学でも認めていないことが確認された。
 また諸外国も含めた前立腺癌に対するアデノウイルスを用いた遺伝子治療において
 も、同様の事象は報告、確認されていない。【参考資料1、2】

また同治療後に一度退院され、全身状態の改善も確認されており、外科的手術に伴う
 合併症の可能性が極めて高いと判断された。本症例については、術中から手術翌日ま
 で、弾性ストッキングの使用、ならびに間欠的空気圧迫法を終日装着しているが、離
 床後となる術後19日目での肺血栓塞栓症の発症であり、現在、北里大学病院医療安
 全管理室が主導となり、リスクマネジメント委員会・深部静脈血栓症ワーキンググ
 ループで対応・改善を検討中である。現在、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓
 塞栓症）予防ガイドライン 第2版（肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）
 予防ガイドライン作成委員会編：Medical Front International Limited 出版）の活用
 に加え、院内アンケート調査に基づいた「静脈血栓塞栓症予防調査票」を整備中であ
 り、同調査票に基づいた更なる「リスクレベルと推奨される予防方法」の実施に向け、
 院内で対応・検討中である。

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この申請書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

審査結果報告書

平成 20 年 3 月 13 日

医学部泌尿器科学教授・大学病院泌尿器科長

馬場 志郎 殿

北里大学医学部・病院遺伝子治療

「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会

委員長 東原 正明

平成 20 年 3 月 6 日に有害事象発生の報告をいただきました、以下の遺伝子治療臨床研究に係わる安全性および適応性等について、当委員会（平成 20 年 3 月 6 日）において審査いたしましたので、結果をご報告いたします。

○遺伝子治療臨床研究の課題名

前立腺癌に対するHerpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究

※総括責任者 馬場 志郎（医学部泌尿器科学教授・大学病院泌尿器科長）

○有害事象の内容

別紙報告のとおり。

○審査結果

遺伝子治療翌日以後の採血評価において、肝機能障害を含めた異常値を認めず、同治療開始 7 日後の 2 月 28 日の定期採血評価でも肝機能は正常であることより、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる直接的な肝機能障害は否定的と考えられる。経時的な状況から判断すると、遺伝子治療前・後に投与を行った抗生剤、ならびに同治療後、継続して投与を施行している抗ウイルス剤に伴う肝機能障害が考えられるが、特に後者に伴う有害事象が強く疑われる。遺伝子治療の継続については、上記に理由による抗ウイルス剤の継続投与は困難であり、同症例に対する遺伝子治療の中止が適切と判断する。

以 上

平成 20 年 3 月 6 日

北里大学遺伝子治療・安全・効果評価・適応判定専門小委員会
有害事象経過ご報告

泌尿器科 馬場 志郎
代) 佐藤威文



現在、当院で進めております「前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究」でございますが、NCI-CTC grade3 相当の有害事象（肝機能障害）を認めまして、取り急ぎ経過につき御報告申し上げます。

症例は 68 歳のハイリスク前立腺癌で、平成 20 年 2 月 21 日に初回の遺伝子治療(Ad5HSV-tk)ベクターを注入し、grade 1 の一過性の発熱を翌日認めた後、明らかな異常を認めず、同年 2 月 28 日のフォローアップ採血でも、AST(GOT)25、ALT(GPT)34 と正常でした。本日（3 月 6 日）2 回目の遺伝子治療にて、フォローアップ採血を施行いたしましたところ、ALT(GPT)207、AST(GOT)268 と施設基準上限の 5.9 倍、6.7 倍に相当し、NCI-CTC grade 3 と判断いたしました。

理学所見を含め、全身状態は安定しており、発熱、炎症反応もなく（CRP 0.19mg/dL）、生命の危険はない状態であります。

本日、消化器内科専門医の診察にて、アデノウイルスベクターに起因した肝機能障害は、ベクター投与 1 週間後の採血で異常を認めず、本日（ベクター投与後 2 週間）新たに異常を認めていることから、同遺伝子治療の殺細胞効果の誘導として使用している薬剤（ガンシクロビル）による、薬剤性肝障害を疑っております。

同症例の有害事象に伴う当該治療の対応につき、適応判定専門小委員会での審議・指導を頂けましたら御幸甚に存じます。何卒宜しくお願い申し上げます。

以上

審査結果報告書

平成 20 年 5 月 29 日

医学部泌尿器科学教授・大学病院泌尿器科長
馬場 志郎 殿

北里大学医学部・病院遺伝子治療
「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会
委員長 東原 正明

以下の遺伝子治療臨床研究に係わる有害事象について、当委員会（平成 20 年 5 月 26 日）において審査いたしましたので、結果をご報告いたします。

○遺伝子治療臨床研究の課題名

前立腺癌に対するHerpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究
※総括責任者 馬場 志郎（医学部泌尿器科学教授・大学病院泌尿器科長）

○有害事象の内容

別紙のとおり

○審査結果

当該症例にかかわり平成 20 年 3 月 6 日に認められた有害事象（肝機能異常）に関しては、同日開催された本委員会において審議の結果、「本症例に対する遺伝子治療については、中止が適切」と判断した。今回の重大な有害事象（両側肺動脈血栓塞栓症）については、遺伝子治療研究中止後に一度退院し、全身状態の改善も確認されていることから、根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術に伴う術後合併症の可能性が高いと判断する。

以 上

○有害事象の内容

ハイリスク前立腺癌を有する当該症例に対し、平成20年2月21日にHSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入した。同治療後、明らかな異常を認めず、同2月28日（治療後7日目）のフォローアップ採血においてAST(GOT)25、ALT(GPT)34と正常であった。その後、同3月6日（治療後14日目）のフォローアップ採血において、ALT(GPT)207、AST(GOT)268と高値を認め（施設基準上限のそれぞれ5.9倍、6.7倍）、grade 3の肝機能障害（NCI-CTC v3.0）と判断した。同日の消化器内科専門医の診察の結果、理学所見を含め、全身状態は安定しており、発熱・炎症反応もなく（CRP 0.19mg/dL）、肝庇護剤の投与による保存的な加療にて経過観察となった。また同日（3月6日）に北里大学医学部・病院遺伝子治療安全・効果評価・適応判定専門小委員会が緊急招集され、審議の結果、遺伝子治療翌日以後の採血評価において肝機能障害を含めた異常値を認めず、同治療開始7日後の2月28日の定期採血評価でも肝機能は正常であることより、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる直接的な肝機能障害は否定的と考えられた。また経時的な状況から判断すると、遺伝子治療前・後に投与を行った抗生剤、ならびに同治療後、継続して投与を施行している抗ウイルス剤に伴う肝機能障害が考えられ、特に後者に伴う有害事象が強く疑われた。このことより、本症例に対する遺伝子治療の継続については中止が適切と判断され、同委員会の審議結果を受けて、同治療の実施が中止となった。

その後、肝機能は保存的な加療にて改善し、同3月18日（治療後26日目）にはAST(GOT)47、ALT(GPT)66と軽快したため、翌3月19日に退院となった。

上記判断に伴い当該症例に対する臨床研究は中止され、再度前立腺癌に対する根治療法を説明させて頂いた結果、通常的な加療として根治的な前立腺摘除術・骨盤リンパ節隔清術を希望され、改めて同手術に対する同意取得の元、平成20年4月17日に根治的な前立腺摘除術・骨盤リンパ節隔清術を施行した。術翌日より歩行開始となり、入院にて術後経過観察をしていたが、平成20年5月6日に後頸部痛を自覚され、担当医が診察中に意識障害と呼吸困難を認め、酸素投与を開始。精査中に自発呼吸が停止し、気管内挿管と人工心肺を開始し、緊急CTスキャン評価にて急性肺血栓塞栓症と診断された。ICU管理にて、抗凝固剤投与、ならびに人工呼吸・人工心肺による加療を継続するも、平成20年5月9日に永眠された。

以 上

参考資料 1 (和訳要旨 および同抜粋)

Prostate Cancer Gene Therapy Clinical Trials *Mol Ther.* :1042-1052, 2007

前立腺癌に対する遺伝子臨床研究

Freytag SO, Stricker H, Movsas B, Kim JH.

Department of Radiation Oncology, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan

抄録和訳要旨

前立腺癌の早期発見の傾向が認められているものの、米国においては年間 27,000 人が同疾患で亡くなっており、その頻度は成人男性の悪性腫瘍における第 2 位となっている。この状況を改善させるためにも、更なる優れた治療方法の確立が、早期癌ならびにホルモン抵抗癌に対して望まれている。近年、複数の遺伝子治療臨床研究がこのような前立腺癌に対して有用である結果が確認されてきており、その新たな治療方法としての確立が期待されている。

当該遺伝子治療に関する有害事象の状況・知見 (抜粋)

P1045

- 15 症例が Ad5-CD/TKrep アデノウイルス (10^{12} vp) と 5-FU+バラサイクロビルを用いた遺伝子治療と放射線治療 (IMRT) の併用治療 (70-74 Gy) を受け、後者の放射線治療に伴う尿路系、ならびに下部消化器への軽度の有害事象を認めたが、遺伝子治療に起因した血液、肝機能等の重篤な有害事象は確認されなかった。
- 同様に、Baylor 医科大学における ADV/HSV-tk アデノウイルスと放射線治療 (76 Gy) の併用における遺伝子治療臨床研究においても、重篤な有害事象はなく、その安全性が確認されている。
- また転移性前立腺癌を対象として、11 症例が Ad-OC-hsv-TK アデノウイルスとバラサイクロビルを用いた遺伝子治療を受けており、2 症例が前立腺局所へ、4 症例が傍大動脈リンパ節へ、5 症例が骨転移巣へそれぞれベクター投与された (5×10^9 から 5×10^{11} vp)。有害事象は軽度から中等度であり、バラサイクロビルによると考えられるリンパ球減少や好中球減少、およびアデノウイルスによると思われる発熱や肝酵素の上昇を認めたが、重篤なものは認められなかった。
- PSA selective replication-competent アデノウイルスである CG7870 を用いた 23 症例のホルモン不応性・転移性前立腺癌に対する遺伝子治療において、 3×10^{12} vp の用量において、軽度から中等度の発熱、低血圧、リンパ球減少、血小板減少、肝機能障害を認めた。
- P1044 の Table 1 および P1047 の Table 2 に各遺伝子治療臨床研究における結果と有害事象の一覧を示す。

参考資料 2 (和訳要旨)

Suicide gene therapy toxicity after multiple and repeat injections in patients with localized prostate cancer

限局性前立腺癌に対する複数個所・再投与の自殺遺伝子治療における有害事象

J Urol. 163: 1747-1750, 2000

Shalev M, Kadmon D, Teh BS, Butler EB, Aguilar-Cordova E, Thompson TC, Herman JR, Adler HL, Scardino PT, Miles BJ.

Matsunaga-Conte Prostate Cancer Research Center, Scott Department of Urology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA.

抄録要旨

【目的】

限局性前立腺癌に対する複数個所・再投与の自殺遺伝子治療における有害事象につき、検討した。

【対象と方法】

HSV-tk 発現アデノウイルスベクターを複数個所、再投与された限局性前立腺癌を対象とし、同遺伝子治療後 14 日間のバラサイクロビルの内服投与を行い、有害事象の評価については、CTCAE を用いて行った。

【結果】

計 52 症例・76 回の遺伝子治療が実施され、複数個所投与された 29 症例の内、16 症例 (55.2%) に有害事象を認め、再投与 (2 サイクル) された 20 症例の内 7 症例 (35%) に、3 回目 (3 サイクル) の投与が行われた 4 症例の内、3 症例 (75%) にそれぞれ有害事象を認めた。全ての有害事象は軽度から中等度であり (grade1・2)、観察期間中央値 12.8 ヶ月において、全体の 43%の症例が平均 44%の PSA 低下を認めた。

【結論】

HSV-tk 発現アデノウイルスベクターの前立腺内注入による遺伝子治療の再投与を含めた安全性が確認された。