

別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成26年8月15日

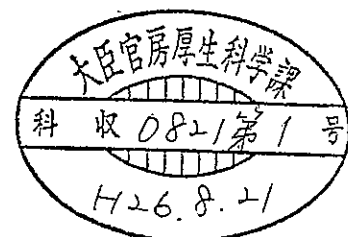
厚生労働大臣 田村 憲久 殿

実施施設	所在地	東京都文京区本郷 7-3-1 (郵便番号 113-8655)
	名称	東京大学医学部附属病院 (電話番号 03-3815-5411)
	代表者 役職名・氏名	東京大学医学部附属病院 病院長 門脇 孝

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
ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法の臨床研究	東京大学医学部附属病院・ 泌尿器科・男性科・准教授 福原 浩



遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(初回申請年月日)
平成 23 年 9 月 22 日

研究の名称	ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47 Δを用いたウイルス療法の臨床研究
研究実施期間	平成 24 年 8 月 7 日 から 平成 29 年 8 月 6 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・准教授	
	氏名	福原 浩 (福原)	
実施の場所	所在地	113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	
	名称	東京大学医学部附属病院	
	連絡先	03-3815-5411	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	藤堂具紀	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野・教授	遺伝子治療臨床研究における指導。ウイルス管理と準備。
	稲生靖	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野・准教授	ウイルス管理と準備、標本の管理と処理。
	本間之夫	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・教授	臨床研究における指導。
	藤村哲也	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・講師	患者の術前術後管理。
	竹島雄太	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・助教	患者の術前術後管理。
	森川鉄平	東京大学医学部附属病院・病理部・講師	病理学的評価・解析。

審査委員会の意見	今回の死亡については、遺伝子治療（ウイルス療法）による直接の因果関係は認められないが、今後も安全性の確認と治療効果の把握に努めながら遺伝子治療（ウイルス療法）を継続願いたい。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	東京大学医学部遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 教授	赤林 朗 (赤林)

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法）
研究の概要	本研究は、前立腺非摘出でホルモン治療後に再燃してきた再燃前立腺癌の患者を対象とし、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスⅠ型（herpes simplex virus1、以下 HSV-1）である G47Δ を前立腺内に投与する。コホート単位で 3 段階に用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次目的として、血清前立腺特異抗原値（PSA 値）の変化により抗腫瘍効果を評価する。
対象疾患	本研究は、前立腺非摘出で、ホルモン療法が無効となった再燃前立腺癌患者を対象とする。前立腺全摘除術を受けずにホルモン療法を行っていた前立腺癌患者で、ホルモン療法が無効となったと判断された者（腹骨盤部 CT 検査や骨シンチグラフィの画像検査にて遠隔転移を認める者も含み、抗癌剤ドセタキセル投与の有無は問わない）、ホルモン療法無効と判断された後で前立腺癌の存在が病理学的に確認された者、Performance Status (PS) が 0 または 1 であること、などの選択規準を満たし、かつ除外規準に該当しない者を対象とする。
重大事態等の発生時期	平成 26 年 8 月 1 日
重大事態等の内容及びその原因	内容 被験者死亡 原因 原病である前立腺癌の増悪 経過 1. ウイルス療法実施までの経過 平成 20 年 10 月 29 日に PSA 98.29ng/mL の高値のため他院にて前立腺針生検を施行し、病理検査にて Adenocarcinoma, Gleason score 4+3=7 の前立腺癌と診断された。CT および骨シンチ検査にて多発骨転移を認め、前立腺癌 cT3bNOM1b として、同年 10 月 30 日よりビカルタミド、11 月 14 日よりリュープロレリンのホルモン療法（CAB 療法）を開始した。ビカルタミド（平成 22 年 2 月 17 日）、フルタミドに抵抗性となり、平成 23 年 6 月 17 日よりタキソテール 15 クール施行したが、抵抗性となった。エストラサイト、プロセキソールも消化器症状、下肢浮腫、胸水貯留にて投薬中止となり、平成 25 年 3 月 11 日に東大病院に紹介受診となった。平成 25 年 4 月 17 日に前立腺針生検を施行して前立腺癌が確認され、登録前 PSA 値は 154.19ng/mL であった。 2. ウイルス療法の実施 平成 25 年 5 月 22 日の適格性判定委員会にて適格と判定され、5 月 29 日当院入院（入院時 64 歳）。5 月 30 日、局所麻酔下に G47Δ（3×10^8 pfu）を経直腸超音波ガイド下に会陰部で経皮的に投与した。6 月 13 日にも、局所麻酔下に、同量の G47Δ を同様に投与した。G47Δ に関連する重篤な有害事象は認められなかった。 3. ウイルス療法後の経過 第 2 回投与 3 ヶ月後（9 月 2 日）の PSA 値は 503.55ng/mL で、25% 以上の上昇が 2 回連続して見られ PD（progressive disease）と判定された。その後外来にてリュープロレリンのホルモン療法は継続し、デキサメサゾン 1.0mg 内服および骨転移予防にゾレドロン酸注射を行ったが、骨転移は次第に増大し、平成 25 年 10 月 15 日には尿閉のため尿道カテーテル留置となった。貧血のため、平成 26 年 2 月 7 日から 12 日まで入院し、輸血を行った。血尿のため、4 月 22 日に再度入院して両側内腸骨動脈塞栓術、4 月 23 日に経尿道的凝固止血術を施行し、5 月 3 日に退院した。血尿および消化器症状にて 6 月 9 日より再入院し、6 月 12 日には意識障害も認め、6 月 13 日の頭部 CT にて多発頭蓋骨転移を認めた。6 月 16 日からのステロイド投与にて意識障害は改善し、6 月 27 日より 7 月 2 日まで全脳照射を行った。小康状態のため在宅医療に移行目的にて 7 月 31 日退院。8 月 1 日死亡した。同日、紹介先クリニックから東大病院に連絡があった。 4. ウイルス療法との関連 G47Δ 第 2 回投与 3 ヶ月後（9 月 2 日）の時点で治療前に比べて PSA 値の上昇が認められ、その後の CT および骨シンチでも経時的に前立腺や骨転移は増大していたこと、癌発見から死亡まで 69 ヶ月、リュープロレリンおよびビカルタミドのホルモン抵抗性となつてから 53 ヶ月、登録されてから 14 ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は前立腺癌の進行に伴うものとして矛盾しないこと、プロトコル治療期間中 G47Δ に起因すると考えられる重篤な有害事象が認められなかったことなどから、死亡は原疾患の進行によるものと推定される。 （参考：ホルモン療法抵抗性症例を対象とした、抗癌剤ドセタキセルの大規模臨床試験

	(RCT)2種類の結果では、対照群の生存期間中央値は15-16ヶ月と報告されている。)
その後の対応状況	本ウイルス療法の安全性の確認 第1回目と第2回目のG47Δ投与それぞれの翌日、2日目、3日目、4日目および第2回投与7日後の血液、尿、唾液のPCR検査を実施したが、第2回投与7日後にはG47ΔのDNAは検出されなかった。G47Δ第2回投与1ヶ月後、3ヶ月、6ヶ月の腹骨盤部CT検査では、腫瘍病変の増大は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。