

遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの報告について

【 自治医科大学附属病院 】

課題名 : CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた
難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究

○ 変更申請書 P. 1

【 岡山大学病院 】

課題名 : 頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス
Telomelysin を用いた放射線併用ウイルス両方の臨床研究

○ 重大事態等報告書 P. 7

【 東京大学医科学研究所附属病院 】

課題名 : 進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘル
ペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）
の臨床研究

○ 重大事態等報告書 P. 13

【 東京大学医学部附属病院 】

課題名 : 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

○ 重大事態等報告書 P. 17

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 申 請 書

平成 26 年 8 月 11 日

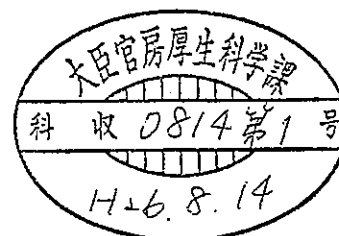
厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 施 設	所 在 地	(郵便番号) 329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
	名 称	自治医科大学附属病院 (電話番号) 0285-44-2111 (FAX番号) 0285-40-8303
	代 表 者 役職名・氏名	自治医科大学附属病院 院長 安田 是和 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更に対する意見を求めます。

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
CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 Tリンパ球を用いた難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究	自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 客員教授 小澤 敬也



遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請概要書

(受付番号)

(初回申請年月日) 平成25年7月3日

研 究 の 名 称	CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 Tリンパ球を用いた難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成 26 年 3 月 4 日 (承認日) から平成 29 年 3 月 3 日まで

総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所 附属病院 院長 先端医療研究センター遺伝子治療開発分野 教授 自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 (客員教授: 責任者)	
	氏 名	小澤 敬也	
実施の場所	所 在 地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	名 称	自治医科大学附属病院	
	連 絡 先	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (電話番号 0285-44-2111)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	永井 正	自治医科大学 内科学講座血液学部門 准教授	実施責任者および試験登録患者の診療
	大嶺 謙	自治医科大学 内科学講座血液学部門 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 講師	実務担当責任者および臨床分野からの研究計画の推進
	塚原 智典	自治医科大学 遺伝子治療研究部 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 講師	CAR 遺伝子導入 Tリンパ球製剤の製造管理責任者
	内堀 亮介	自治医科大学 遺伝子治療研究部 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 助教	基礎分野からの研究計画の推進
	翁 家国	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	実務担当副責任者および CAR 遺伝子導入 Tリンパ球製剤の品質管理副責任者
	室井 一男	自治医科大学 輸血・細胞移植部 教授	臨床用細胞プロセッシング室の管理責任者および試験登録患者の診療
	岡塚 貴世志	自治医科大学 内科学講座血液学部門 助教	CAR 遺伝子導入 Tリンパ球製剤の品質管理責任者、遺伝子治療プロトコルの作成及び試験登録患者の診療

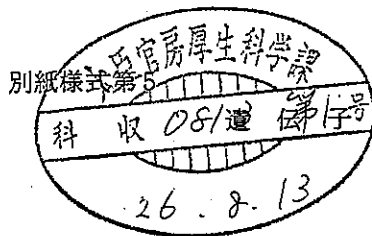
	鈴木 隆浩	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診療
	佐藤 一也	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診療
	藤原 慎一郎	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診療
	多々良 礼音	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	遺伝子治療プロトコルの作成及 び試験登録患者の診療
	上原 英輔	自治医科大学 内科学講座血液学部門 助教	遺伝子治療プロトコルの作成及 び試験登録患者の診療
	水上 浩明	自治医科大学 遺伝子治療研究部 教授	ウイルスベクター及び遺伝子導入 T リンパ球調製に関する助言
	卜部 匡司	自治医科大学 遺伝子治療研究部 講師	ウイルスベクター及び遺伝子導入 T リンパ球調製に関する助言
	福嶋 敬宜	自治医科大学 病理診断部 教授	病理組織学的診断
	吉尾 卓	自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部 センター長	試験実施の支援
	山崎 晶司	自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部 副センター長	試験実施の支援
外部 協力 者	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援部門 本部長	レトロウイルスベクター製剤の品 質管理者、遺伝子導入 T リンパ球 調製技術の提供と助言、遺伝子導 入 T リンパ球製剤の体内動態検 査、RCR 検査及び LAM-PCR に関 する技術提供
	Renier J Brentjens	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Associate Member	マスターセルバンクの提供、遺伝子 治療プロトコルの作成の助言
	Isabelle Riviere	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Gene Transfer & Somatic Cell Engineering Director	マスターセルバンクの提供、遺伝子 治療プロトコルの作成の助言
	Michel Sadelain	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Center for Cell Engineering Founding Director	マスターセルバンクの提供、遺伝子 治療プロトコルの作成の助言
	西川 博嘉	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任准教授	基礎分野からの研究計画の推進
	中村 祐輔	シカゴ大学 医学部内科・外科 教授	基礎分野からの研究計画の推進
	醍醐 弥太郎	東京大学医科学研究所附属病院 抗体・ワクチンセンター 特任教授	基礎分野からの研究計画の推進

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由	平成26年5月2日に遺伝子治療臨床研究審査委員会を開催した。緊急時の対応及び体制を明確にする必要があるとし、5月20日の病院執行部会議に諮り、統括責任者とは別に実施責任者（血液科科长）を置くとの決定がなされた。これを受けて、本委員会では、書面審議を行い、病院執行部会議が決定した体制であれば緊急時に円滑に対応できると判断した。 <table border="1" data-bbox="790 454 1415 645"> <tr> <td data-bbox="790 454 1173 533"> 審査委員会の長の職名 </td><td data-bbox="1173 454 1415 533"> 氏 名 </td></tr> <tr> <td data-bbox="790 533 1173 645"> 自治医科大学地域医療学センター教授、センター長 </td><td data-bbox="1173 533 1415 645"> 梶井英治  </td></tr> </table>	審査委員会の長の職名	氏 名	自治医科大学地域医療学センター教授、センター長	梶井英治 
審査委員会の長の職名	氏 名				
自治医科大学地域医療学センター教授、センター長	梶井英治 				

研究の区分	遺伝子治療臨床研究		遺伝子標識臨床研究	
研究の目的	本臨床研究は、標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）を対象とした養子免疫遺伝子療法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床研究である。 CD19抗原を特異的に認識するキメラ抗原受容体（CAR: chimeric antigen receptor）の遺伝子を導入した自己Tリンパ球（以下、CAR遺伝子導入Tリンパ球）を輸注し、その安全性を検証することを目的とする。併せて、臨床効果とCAR遺伝子導入Tリンパ球の体内動態を評価する。			
対象疾患	再発・難治性CD19陽性B細胞性リンパ腫			
変更時期	平成26年4月1日			
変更内容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後	
	総括責任者の所属機関・部署・職	自治医科大学 内科学講座血液学部門 分子病態治療研究センター遺伝子治療研究部 免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座 教授	東京大学医科学研究所 病院長 先端医療研究センター・遺伝子治療開発分野 教授 自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座 客員教授：責任者	
変更理由	総括責任者・小澤が所属機関・部署・職を異動したため			
今後の研究計画	東京大学医科学研究所附属病院長室と自治医科大学免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座会議室の間で、随時テレビ会議を実施できる体制を整えた。これにより、小澤が東大医科研附属病院にいる際も、随時、総括責任者として実務担当責任者と主治医グループに指示を出し、臨床研究を進めることが可能となる。小澤はプログラム全体を統括し、代表して責任を取る立場の総括責任者であり、遺伝子治療を実施する際の現場での診療上の責任者としては、血液科科長（診療科長）が実施責任者として担当するという体制をとる。尚、別紙の回答書にも詳細を記載した。			
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	これまでに、本臨床研究に登録した患者はいない。			

(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. この報告書は、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。



治療臨床研究重大事態等報告書

平成26年8月11日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX番号 086-235-3636)
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 横野 博史 (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
頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究	岡山大学病院・消化管外科 講師・白川 靖博

(受付番号)

平成23年 11月 14日

研 究 の 名 称	頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成 24 年 8 月 23 日から 平成 27 年 8 月 22 日まで

総括責任者	所属部局の所在地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学病院・消化管外科・講師	
	氏 名	白川 靖博 	
実施の場所	所 在 地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	名 称	岡山大学病院	
	連 絡 先	岡山市北区鹿田町2-5-1 (電話番号 086-235-7257) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督の支援
	那須 保友	岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督
	金澤 右	岡山大学病院・放射線科・科長	放射線治療の施行、画像診断、臨床観察、効果判定
	佐々木 朗	岡山大学病院・口腔外科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	山本 和秀	岡山大学病院・消化器内科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	谷本 光音	岡山大学病院・呼吸器・アレルギー内科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	香川 俊輔	岡山大学病院・消化管外科・助教	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定

田邊 俊介	岡山大学病院・消化管外科・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定
田澤 大	岡山大学病院・新医療研究開発センター・助教	ウイルスの管理・調製、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理、分子生物学的解析
野間 和広	岡山大学病院・卒研センター・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理
浦田 泰生	オンコリスバイオファーマ（株）代表取締役社長	ウイルスの提供、輸入手続、受け入れ試験の実施

審査委員会の意見	審査専門委員会として、最初に患者の年齢について議論した。本研究は手術や通常の放射線治療が困難な症例を対象としており適応判定部会においても、最終的に適応と判断されたことを確認した。直接的な死因としては、Telomelysinにより腫瘍が縮小したことで経口摂取した食物の逆流現象が生じるようになり、食欲低下から栄養状態が悪化したことが大きな要因と考えられる。また、死亡前に行われた内視鏡検査結果からも腫瘍は再発していなかったと考えられる。結果的に低栄養・全身浮腫などが誘因となった心不全による死亡であるものと考えられた。 また、今後本研究を進めるに際し、年齢制限を付すことも意見として出されたが、一律に年齢制限を付することは本研究の趣旨（通常治療が困難な患者を対象とすること）からも適当ではなく、個々の症例ごとに十分な検討を加えた上で、適応判定部会にて判断しながら進めていく必要があるものとする。 本件については、最終的に患者死亡という転帰であったが、この結果を真摯に受け止め、これからも研究を進めるにあたって研究責任者・研究分担者は実施計画書を遵守し進めて行くことを確認した。	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	岡山大学医療系部局 遺伝子治療臨床研究 審査専門委員会委員長	伊達 勲 

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	Telomelysin (OBP-301) は、ヒトアデノウイルス 5 型を基本骨格とし、テロメラーゼ活性依存性に癌細胞で増殖して細胞死を誘導する腫瘍選択的融解ウイルス (Oncolytic Virus) である。80-85% 以上のヒト悪性腫瘍でテロメラーゼ活性の上昇が認められるため、Telomelysin は多くの癌細胞で増殖し、極めて広範な抗腫瘍活性を有する。一方、一般的にテロメラーゼ活性の低い正常組織ではその増殖が抑えられ、細胞死は誘導されず、安全性が確保される。また、前臨床研究により、Telomelysin の腫瘍内投与と局所放射線治療の明らかな併用効果が確認されている。 本研究では、頭頸部・胸部悪性腫瘍（頭頸部癌、食道癌、肺癌）を対象に、Telomelysin を腫瘍内局所投与し、同時に局所放射線治療を行った場合の安全性の検討（最大耐量の推定）（主要エンドポイント）と評価可能症例における治療効果の観察（副次エンドポイント）を目的とする。まず、放射線照射量を一定として Telomelysin 投与量の段階的増量を行い、併用治療の質的・量的安全性を確認する。また、局所の治療効果の判定を行うとともに、奏効の持続期間、腫瘍進行までの期間、生存期間、癌に伴う病的状態の改善効果（quality of life ; QOL、嚥下機能、呼吸機能、疼痛軽減、Performance Status、など）について評価する。さらに、腫瘍退縮や転移抑制、生存期間の延長などを期待する際の根拠となる分子生物学的効果や病理組織学的変化について解析する。 Telomelysin は、岡山大学で開発された国産の抗がんウイルス製剤であり、岡山大学発バイオベンチャー オンコリスバイオファーマ（株）によって臨床開発が進められている。本臨床研究では、米国で行われた各種進行固形癌を対象とした Telomelysin の第 I 相臨床試験のために、オンコリスバイオファーマ（株）が Introgen Therapeutics 社にて製造した Telomelysin の臨床ロットを輸入して使用する。本臨床研究は、岡山大学病院とオンコリスバイオファーマ（株）の共同研究であり、現時点では製造販売承認を目的とした治験ではない。
対 象 疾 患	本研究は、外科的切除により根治不能な局所的に進行した頭頸部・胸部悪性腫瘍症例、あるいは外科的切除後に再発し、追加切除が困難と考えられる症例を対象とする。具体的には、遠隔転移を認めないが周辺リンパ節転移や隣接臓器への直接浸潤により治癒切除が不可能な症例、また遠隔転移が認められても転移巣より原発巣の浸潤などの局所症状により生命予後が期待できない、あるいは著しく生活の質（QOL）を損なうような症例から選別される。疾患としては、頭頸部癌、食道癌、非小細胞肺癌を対象とする。
重大事態等の発生時期	平成26年7月2日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	患者は、胸部下部食道癌の91歳女性で、超高齢であり手術療法および通常の放射線化学療法の適応は難しいと判断され、本臨床研究への3例目の登録候補となった。平成26年2月12日、遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会に申請し、承認の後、平成26年2月21日（第1回）、3月10日（第2回）、4月14日（第3回）、1×10^{10} vp (virus particles) の Telomelysin の腫瘍内投与を行い、2月24日から4月24日まで、Grade 4 のリンパ球減少による3週間の間断を経て50Gyの放射線治療を行った。腫瘍は縮小し、治療開始時にみられた食道狭窄による嘔気・嘔吐は著明に消失したため、一時的には経口摂取が可能となった。しかし、腫瘍によって塞がっていた食道裂孔ヘルニアによる逆流症状が、腫瘍が縮小したことで認められるようになり、食欲低下を来して栄養状態が悪化してきた。4月30日、近医に転院して経過観察されていたが、胃瘻からの経腸栄養の逆流による嘔吐もみられるようになり、両側胸水の増加と全身浮腫の悪化が認められた。5月11日、心不全増悪、呼吸状態悪化から人工呼吸器管理となり、気管切開後はやや小康状態を維持していた。6月24日に39度の発熱が

	突然みられ、27日頃から尿量減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）による出血傾向が認められるようになり、全身状態悪化して平成26年7月2日17時29分、心停止きたし永眠された。死後のCTでは、両側に著明な胸水貯留と無気肺がみられ、ただ含気がある肺の肺臓炎所見は顕著ではなかった。食道癌原発巣は縮小傾向、単純CTで明らかな転移巣は認められなかった。最終のTelomelysin投与からすでに約2ヶ月半経過しており、Telomelysinとの因果関係は否定的と思われる。また、6月25日に施行された内視鏡でも腫瘍は縮小したままであり、腫瘍進行による死亡とも考えにくい。低栄養、全身浮腫などが誘因となった心不全による死亡と推察する。
その後の対応状況	Telomelysin投与と明らかな因果関係は認められないが、今後は特に超高齢の患者においては慎重な経過観察と十分な身体管理を徹底することとする。治療およびその後の経過についてまとめた重大事態等報告書を作成し、安全・効果評価・適応判定部会、遺伝子治療臨床研究審査委員会で承認の後、厚生労働大臣、文部科学大臣に報告する。

(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。

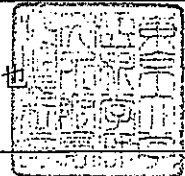
別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成26年8月14日

厚生労働大臣 田村 憲久 殿

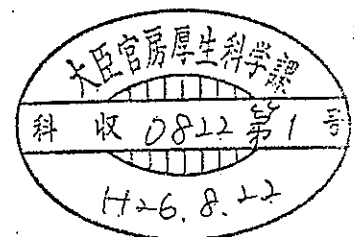
実施施設	所 在 地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院 (電話番号 03-3443-8111)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院 病院長 小澤 敬也



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
進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究	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（脳腫瘍外科）・教授 藤堂 具紀



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25年2月20日

研究の名称	進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
研究実施期間	平成 25 年 3 月 22 日 から 平成 30 年 3 月 21 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	108-8639 東京都港区白金台4-6-1	
	所属機関・部局・職	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（脳腫瘍外科）・教授	
	氏名	藤堂 具紀 	
実施の場所	所在地	108-8639 東京都港区白金台4-6-1	
	名称	東京大学医科学研究所附属病院	
	連絡先	03-3443-8111	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	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（脳腫瘍外科）・准教授	総括責任者補佐。ウイルス管理と準備。患者の手術、術前術後管理。データ管理。標本の管理と処理、治療前後の診察、同意説明。
	田中 実	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（脳腫瘍外科）・特任講師	患者の手術と術前術後管理。ウイルス準備補佐。標本の管理補佐と処理、治療前後の診察、同意説明。
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・医療評価・安全・研修部 総合研修センター・特任助教	臨床研究実施の補佐。
	大内 佑子	東京大学・保健センター（精神神経科）・臨床心理士	臨床研究実施における臨床心理面の補佐。

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
	東京大学医科学研究所遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端医療開発推進分野・教授	長村 文孝 

研 究 の 区 分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法） 遺伝子標識臨床研究
研 究 の 概 要	本研究は、初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスⅠ型である G47Δ の定位的腫瘍内投与を行う。オープンラベル方式によりコホート単位で用量を増加し、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、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δ の効果を評価する。
対 象 疾 患	本研究は、手術等により病理学的に診断が確定しており、かつ初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫を対象とする。病変が 1cm 以上であること、KPS ≥ 60%、年齢 18 歳以上、3 か月以上の生存が見込まれること、主要臓器の機能が正常であることなどの選択基準を満たし、腫瘍の存在部位が脳室・脳幹・後頭蓋窩あるいは複数であることなどの除外基準に該当せず、文書により本人の同意が得られた患者が対象となる。（KPS = Karnofsky Performance Scale）
重大事態等の発生時期	平成 26 年 8 月 7 日
重大事態等の内容及びその原因	内容 : 被験者死亡 原因 : 原病である膠芽腫の増悪 経過 1. ウイルス療法実施までの経過 平成 18 年（2006 年）6 月、頭部の違和感にて発症（発症時 33 歳）。MRI にて脳腫瘍が発見され、翌 7 月、紹介元病院にて生検術を受けた。病理診断は grade 2 の神経膠腫（星細胞腫）であった。化学療法（ニムスチン）併用の放射線治療（54Gy）を受けた。外来にてニムスチンの維持化学療法を行い、平成 19 年（2007 年）3 月以降は経過観察されていた。平成 24 年（2012 年）11 月、MRI にて造影病変を伴う再発が見られたため、同月、紹介元病院にて開頭腫瘍摘出術を受けた。Grade 3 の神経膠腫（退形成星細胞腫）との病理診断となり、テモゾロミドによる化学療法を受けた。平成 25 年（2013 年）9 月、MRI にて再再発が認められ、同月、東京大学医科学研究所附属病院（医科研病院）を紹介受診した。同年 10 月、医科研病院にて定位的腫瘍生検術を行い、膠芽腫の病理診断となった。生検の組織採取により造影病変が縮小したため、テモゾロミドによる化学療法を継続した。同年 12 月の MRI で再び造影病変が増大したため、平成 26 年（2014 年）1 月 27 日に医科研病院に入院した（入院時 40 歳）。 2. ウイルス療法の実施 平成 26 年 1 月 27 日、適格性判定委員会にて適格と判定された。1 月 30 日、局所麻酔下の定位脳手術により、G47Δ（1×10^9 pfu）を腫瘍内 2 箇所投与した。2 月 6 日、局所麻酔下の定位脳手術により、同量の G47Δ を同部位に投与した。G47Δ に関連する重篤な有害事象は認められなかった。第 2 回投与 7 日後（2 月 13 日）の MRI で標的病変の面積の 25% 以上の増大が認められたため、PD（progressive disease）と判定された。プロトコル治療中止とし、2 月 14 日自宅退院となった。 3. ウイルス療法後の経過 PD 判定後はテモゾロミドによる化学療法を再開した。ウイルス療法 1 か月後（3 月 10 日）の MRI にて造影病変の更なる増大を認めたため、ベマジズマブの併用投与を開始した。一旦 MRI 所見および臨床症状の改善を認めたが、5 月 12 日には再び MRI 所見および臨床症状の悪化を認めたため、インターフェロンの投与を追加した。意識障害の悪化により、6 月 16 日に医科研病院に再入院となった。腫瘍の増大により脳ヘルニアが進行し、平成 26 年 8 月 7 日死亡した。 4. ウイルス療法との関連 G47Δ 第 2 回投与 7 日後（平成 26 年 2 月 13 日）の時点で治療前に比べて原病変は増大し、その後 MRI にて経時的に病変の増大が見られたことと、それに伴い神経症状の悪化を認めたこと、初回生検術から 97 ヶ月、再発後の初回開頭術から 21 ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は膠芽腫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。

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、G47Δ の DNA は検出されなかった。第2回ウイルス投与時に、投与に先立って行われた生検では、膠芽腫の像が観察され脳炎の所見はなかった。G47Δ 第2回投与7日後、1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後の頭部 MRI 検査では、腫瘍病変の増大やベマジズマブ治療の影響は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。 死亡当日に病理解剖が行われ、肉眼的所見としては脳に原病の進行が認められた。他の臓器に特記すべき異常は観察されなかった。
----------	--

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

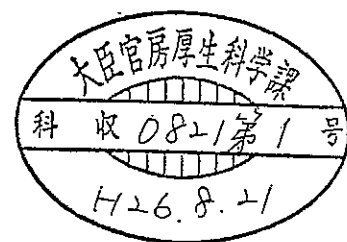
厚生労働大臣 田村 憲久 殿

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。