


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)
	平成 18 年 1 月 19 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 	
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	役 割
	佐藤威文	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、ベクターの調整投与、 臨床効果判定、基礎的効果判定
	岩村正嗣	北里大学医学部・泌尿器科・診療准教授	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、病理学的評価判定
	宋 成浩	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、病理学的評価判定
	松本和将	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、基礎的効果判定
	田畑健一	北里大学医学部・泌尿器科・助教	基礎的効果判定、免疫学的評価、 組織内における HSV-tk 遺伝子の 同定、ベクターの調整投与

(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	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
山下英之	ペイラー医科大学・泌尿器科・研究員
黒坂眞二	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 

研究の区分	<p style="text-align: center;">(遺伝子治療臨床研究) 遺伝子標識臨床研究</p>
研究の概要	<p>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。</p> <p>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来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。</p>
対象疾患	<p>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。</p>
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	<p>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る。</p> <p>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】</p> <p>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。</p> <p>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前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術を希望され、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</p>