

<p>補足文献 (62 ページ下から 6行目)</p>	<p><u>において副作用は認められていない。</u></p>	<p><u>行する予定となっている。</u> 第 3 のプロトコールは、神経栄養因子の Neurturin (CERE-120) 遺伝子を両側の被殻に導入するもので、Creregene 社により UCSF で行われている。2×10¹¹ の低用量群と、8×10¹¹ vector genome の高用量群の各群 6 例の合計 12 例について実施された。2008 年 4 月に公表された論文 (補足文献 7) によると、問題となる副作用はなかった。術後 12 ヶ月の時点で UPDRS motor rating の off 時に平均 14 ポイントの改善が認められた。FDG-PET で有意な変化はなかった。2008 年 4 月時点で第 2 相臨床試験が実施されている。</p> <p>6) <u>Eberling JL, Jagust WJ, Christine CW, Starr P, Larson P, Bankiewicz KS, Aminoff MJ. Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. Neurology. 2008 Apr 9; [Epub ahead of print]</u></p> <p>7) <u>Marks WJ Jr, Ostrem JL, Verhagen L, Starr PA, Larson PS, Bakay RA, Taylor R, Cahn-Weiner DA, Stoessl AJ, Olanow CW, Bartus RT. Safety and tolerability of intraputaminial delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. Lancet Neurol. 7(5):400-8, 2008.</u></p>	<p>論文が発表されたため</p>
-------------------------------------	---------------------------------	--	-------------------

患者説明文書における変更点

『文書名』 修正項目 (ページ)	変 更 前	変 更 後	変更理由
『参加のしおり』 患者説明文書 6. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究の海外での状況 (11 ページ、12 行目) (12 ページ、2 行目) (12 ページ、7 行目)	<p>2004 年 12 月に最初の患者さんの治療が行われ、2005 年 7 月に 2 人目、2005 年 9 月に 3 人目、2006 年 2 月に 4 人目、2006 年 5 月に 5 人目の治療が行われ、<u>2007 年 8 月までに合計 9 人の治療が行われました。</u></p> <p><u>2006 年 4 月までに 6 人の患者さんに行われています。効果については発表がありませんが、副作用は報告されていません。</u></p> <p>当初、1 人の患者さんに注入してから 4 ヶ月間以上の間隔をおいてから、次の患者さんに注入するという慎重な計画で実施されましたが、<u>上述したように AAV ベクターを使用した GAD あるいはニューロトリンの遺伝子治療でも副作用がないことから、今後、あなたに注射するのと同じ量のベクターを使用した研究に進む予定です。</u></p>	<p>2004 年 12 月に最初の患者さんの治療が行われ、2005 年 7 月に 2 人目、2005 年 9 月に 3 人目、2006 年 2 月に 4 人目、2006 年 5 月に 5 人目の治療が行われ、<u>2008 年 3 月までに合計 10 人の治療が行われました。</u></p> <p><u>2007 年 4 月までに 12 人の患者さんに行われています。症状の軽減が認められ、問題となる副作用はなかったと報告されています。</u></p> <p>当初、1 人の患者さんに注入してから 4 ヶ月間以上の間隔をおいてから、次の患者さんに注入するという慎重な計画で実施されました。<u>その後、上述したように AAV ベクターを使用した GAD あるいはニューロトリンの遺伝子治療でも副作用がないことから、あなたに注射するのと同じ量のベクターを使用した研究が行われ、これまでに合計 10 名の患者さんに注入されています。</u></p>	論文が発表されたため

表中 (12 ページ)

実施施設名	自治医科大学	UCSF
試験開始日	/	
試験実施予定期間	ベクターを投与後、9ヶ月間	ベクターを投与後、5年間
ベクター投与量	3×10^{11} 、 9×10^{11}	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 9×10^{11}
予定人数	各群3人、合計6人	各群5人、合計15人

7. 臨床研究の具体的な方法
C. 線条体への治療用ベクターの注射
(17 ページ、8 行目)

治療用ベクターは1ヶ所につき $50 \mu\text{l}$ (1ml の1/20の量) または $150 \mu\text{l}$ 注射します。広く行きわたるように、注射は時間をかけてゆっくりと行います。具体的には専用のポンプを使って1分間に $1 \sim 3 \mu\text{l}$ の速さで注射しますので、1ヶ所につき50分かかります。計4ヶ所に注射するのに3時間20分かかります。手術全体にかかる時間は約8時間を予定しています。

治療用ベクターは既に米国で行われている臨床研究と同等量を注射します。治療効果が最も期待できて安全な治療用ベクターの量は現時点ではまだわかりませんので、使用する治療用ベクターの量は2段階を予定しています。最初の3人の患者さんには 3×10^{11} ベクター量、次の3人には 9×10^{11} ベクター量を注入します。あなたはこの臨床研究の () 番目の患者さんですので、($\times 10$) ベクター量を注入する予定です。

実施施設名	自治医科大学	UCSF
試験開始日	2007年5月7日	2004年12月16日
試験実施予定期間	ベクターを投与後、9ヶ月間	ベクターを投与後、5年間
ベクター投与量	3×10^{11}	9×10^{10} 、 3×10^{11}
予定人数	6人	各群5人、合計10人

治療用ベクターは1ヶ所につき $50 \mu\text{l}$ (1ml の1/20の量) 注射します。広く行きわたるように、注射は時間をかけてゆっくりと行います。具体的には専用のポンプを使って1分間に $1 \mu\text{l}$ の速さで注射しますので、1ヶ所につき50分かかります。計4ヶ所に注射するのに3時間20分かかります。手術全体にかかる時間は約8時間を予定しています。

治療用ベクターは既に米国で行われている臨床研究と同等量の 3×10^{11} ベクター量を注射します。

米国における実施計画の変更による

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)
	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
黒坂真二	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 align="center">① 遺伝子治療臨床研究 ② 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	<p>平成20年5月6日</p>
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）、肝底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】</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、通常に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>

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。肝庇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。

	<p>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。</p> <p>4月28日： 高圧酸素療法開始し、計10回の実施予定となる。</p> <p>4月30日： 肛門からの水様物の流出改善する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5月9日： 急性肺血栓塞栓症にて永眠となる。</p> <p>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。</p>
その後の対応状況	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

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。