

第26回科学技術部会	資料
平成17年7月13日	5

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（4件）

（資 料）

- ・ 千葉大学医学部附属病院の遺伝子治療臨床研究終了報告書…………… 1 頁
- ・ 東京慈恵会医科大学附属病院の遺伝子治療臨床研究終了報告書…………… 7 頁
- ・ 東京大学医科学研究所附属病院の遺伝子治療臨床研究終了報告書…………… 21 頁
- ・ 東北大学病院の遺伝子治療臨床研究重大事態報告書…………… 25 頁

（参 考）

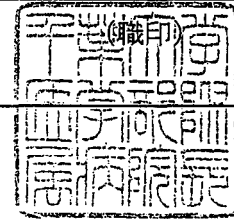
- ・ 遺伝子治療臨床研究の実施状況について…………… 30 頁

遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成16年10月20日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	千葉市中央区亥鼻1丁目8番1号 (郵便番号) 260-8677
	名称	千葉大学医学部附属病院 (電話番号) 043-222-7171 (FAX番号) 043-224-3830
	代表者 役職名・氏名	千葉大学医学部附属病院長 藤澤武彦



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。


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
進行食道癌（扁平上皮癌）に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療第Ⅰ相／第Ⅱ相臨床試験	千葉大学医学部附属病院 食道胃腸外科 教授 落合武徳

遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成16年10月20日

研究の名称	進行食道癌（扁平上皮癌）非切除症例に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療第 I 相/第 II 相臨床試験
研究実施期間	文部大臣及び厚生大臣による了承の日より3年間

総括責任者	所属部局の所在地	千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号 260-8677)	
	所属機関・部局・職	千葉大学医学部附属病院 食道胃腸外科 教授	
	氏名	落合 武徳 (印)	
実施の場所	所在地	千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号 260-8677)	
	名称	千葉大学医学部附属病院	
	連絡先	千葉市中央区亥鼻1-8-1 (電話番号 043-226-2110) 千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学講座	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	島田 英昭	千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学講座・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察、効果判定
	松原 久裕	千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学講座・講師	患者の選定、ベクターの投与、臨床観察、効果判定
	軍司 祥雄	千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学講座・助教授	分子生物学的実験、効果判定
	岡住 慎一	千葉大学医学部附属病院・食道胃腸外科・講師	画像による進行度診断、臨床観察、効果判定
	鍋谷 圭宏	千葉大学医学部附属病院・食道胃腸外科・助手	分子生物学的実験、効果判定

<p>宮崎 信一</p> <p>田川 雅敏</p> <p>白澤 浩</p>	<p>千葉大学医学部附属病院・食道胃腸外科・助手</p> <p>千葉県がんセンター研究局・病理研究部・部長</p> <p>千葉大学大学院医学研究院・分子ウイルス学講座・教授</p>	<p>内視鏡診断、治療</p> <p>p53 遺伝子異常の検索、分子生物学的実験</p> <p>ウイルスベクター力価の測定</p>
<p>審査委員会の開催状況</p>	<p>平成16年9月22日に遺伝子治療臨床研究審査委員会議が開催され、遺伝子治療実施10症例すべてについて資料に基づき①遺伝子治療臨床研究実施症例の概要、②有害事象のまとめ、③抗腫瘍効果のまとめ、④予後のまとめ、⑤排泄物中ウイルスのまとめ、について説明があり、審議の結果、当該遺伝子治療臨床研究の安全性及び治療効果が確認された。</p>	
<p>審査委員会の長の職名</p> <p>千葉大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長</p>		<p>氏 名</p> <p>税所 宏光 </p>

研究区分	○遺伝子治療臨床研究	遺伝子治療標識研究
研究の目的	<p>近年、分子生物学の進歩により、各種癌において癌抑制遺伝子異常が癌化、癌の進展に関与しているという報告がなされている。また、p53 遺伝子異常と抗癌剤・放射線の感受性の低下との関連も報告されている。本研究は高頻度に p53 遺伝子の異常が報告されている食道癌に対して正常型 p53 遺伝子を導入し、その機能回復により癌の治療を行うことを目標とする。</p> <p>本臨床研究の主たる目的は、その予後が極めて不良な前治療に抵抗性の切除不能進行食道癌（扁平上皮癌）非切除症例に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター Ad5CMV-p53 の局所投与による第 I 相/第 II 相臨床試験であり局所抗腫瘍効果、生物学的反応の有無を観察し、その安全性を検討することにある。また、二次的目的として進行食道癌（扁平上皮癌）非切除症例に対する Ad5CMV-p53 局所投与時の奏効の持続期間、腫瘍進行までの期間、生存期間を評価する。また、癌に伴う病的状態 (QOL [Quality of Life] 評価、嚥下効果、疼痛評価、Performance Status) に対する Ad5CMV-p53 の改善効果を評価する。また、切除不能進行癌が治療効果により切除可能になった場合は切除術を施行し、切除標本の病理組織学的及び分子生物学的解析を行い局所の治療効果を判定する。試験薬である正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター Ad5CMV-p53 は RPR ジェンセル社から供給される。</p>	
対象疾患	<p>進行食道癌（扁平上皮癌）非切除例 下記の基準を満たす患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 進行食道癌（扁平上皮癌）非切除症例であり前治療（放射線、化学療法）に抵抗性の症例。切除不能であり前治療抵抗性、あるいは副作用のため前治療施行不可能な食道癌再発例。いずれも腫瘍における p53 遺伝子異常の有無は問わない。ただし、前治療拒否症例は含まれない。 2) 文書を用いた説明により文書による同意が得られた症例。 3) 内視鏡もしくは超音波下、経皮的に腫瘍内に Ad5CMV-p53 が直接投与できること。 4) 投与部位の腫瘍が理学的検査、内視鏡、エコー、X線、CT スキャンもしくは MRI で測定可能、評価可能で長径の和が 10cm 以下であること。 5) 年齢 20 才以上 80 才以下の男性及び女性 6) 12 週間以上の生存が期待でき Performance Status (添付資料 2) が 0、1、2 であること。 7) 妊娠・授乳をしていない、またはコンドームなどの体液の交換を伴わない適切な避妊を行っていること。患者あるいは患者の配偶者が妊娠した場合、患者が臨床研究責任医師にその旨伝えることについて、同意しなければならない。 8) 以下の項目を満たし、骨髄機能と肝機能及び、腎機能が適切であること。 <p style="text-align: right;"> 好中球数 $\geq 1.5 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ヘモグロビン $\geq 8 \text{ g/dl}$ </p>	

	<p> 総ビリルビン : 正常範囲上限の 1.5 倍以下 ALAT, ASAT : 正常範囲上限の 2 倍以下 アルカリホスファターゼ : 正常範囲上限の 5 倍以下 クレアチニン ≤ 1.5 mg/dl PT 及び PTT : 正常範囲内 </p> <p>9) 腫瘍の p53 の状態を判定するための検体を治療前に採取できること。</p> <p>除外基準 下記のいずれかに該当する患者は除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 腹部食道癌 2) コントロール不可能な活動性感染症等、重篤な併発疾患がある場合 3) 4 週間以内（ニトロソウレアもしくはマイトマイシン C を使用の場合は 6 週間以内）に化学療法、放射線療法、レーザー照射及びステント挿入が行われていた場合。 4) 非局所的副腎皮質ステロイドが併用されている場合。ただし、低用量（経口プレドニゾンとして 10mg/day 以下相当）を長期投与（6 ヶ月超）している場合はこの限りでない。 5) 試験登録前 4 週間以内に未承認試験薬の臨床試験に参加していた場合。 6) 試験対象悪性腫瘍以外の同時性、異時性悪性腫瘍がある場合。ただし根治しており、無病期間が 2 年以上に達している場合はこの限りでない。 7) 試験計画書の遵守及び試験でのフォローアップが不可能である場合（精神的、家族的、社会的、地理的等の理由による）。 8) アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入療法歴がある場合。 9) 自家もしくは同種臓器、組織移植歴がある場合。 10) 血清検査により、HIV 1、HIV 2、HBV、HCV が陽性であること。 11) その他担当医が不適当と認めた場合
<p>実 施 方 法</p>	<p>28 日（4 週間）を 1 サイクルとし、各サイクルの投与初日を第 1 日目とする。投与スケジュールを以下に示す。第 1 日目及び第 3 日目に Ad5CMV-p53 を投与し、28 または 29 日目（2 サイクル終了時）にその投与局所の抗腫瘍効果、生物学的反応ならびに安全性を判定する。局所腫瘍の 25% 以上の増大、重篤な副作用の発生、死亡、あるいは他の治療法の必要性などが生じない限り、最低 2 サイクル投与を行い、CR、PR 又は不変 (SD) で投与継続が有用と判断される場合、最長 6 サイクル投与する。</p> <p>治療薬は細い注射針を用い、約 1 cm 間隔で 3 次的に病変全体に行き渡るように直接反復注入する。内視鏡が通過しない症例では口側部の局注が可能な部位より順次、治療を行っていく。各患者に対する投与量は、その腫瘍の推定サイズを考慮して決定する。1 投与日に使用するバイアル数は、測定可能な全ての病変（各病変当たり最も長い径を 1 つ選択）の長径 (cm) の和から求めた推定腫瘍サイズ（試験開始時）に比例する。測定不能な腫瘍が広範に見られる患者（主たる病変又ははん痕の周囲における境界が不明確な皮膚浸潤腫瘍）では、投与量を表 10-1 に従い増量する（試験開始時の訪問時に提供される図による説明や追加文献を参照のこと）。投与液量の目安は体積 1cm³ あたり 0.1~0.2ml のベクター液として希釈液にて調製し注入する。最高用量は 10×10¹⁰ PFU と</p>

	<p>する。</p> <p>咽頭麻酔下で被験者に上部消化管内視鏡を挿入し、細い注射針を用いて腫瘍部位に Ad5CMV-p53 調製液を投与する。内視鏡が通過可能な病変では病変全体を 3 次元的にカバーする様に投与するが、通過しない病変では可能な範囲全体を 3 次元的にカバーする様に投与する。又、可能な場合は超音波下、経皮的に投与する</p>
<p>研究結果の概要及び考察</p>	<p>10 例の患者に対して合計 51 回の遺伝子治療を実施し、以下の有害事象が観察された。</p> <p>(1) Grade 1 の発熱; 8 例に 17 回 (2) Grade 2 の発熱; 9 例に 19 回 (3) Grade 1 の局所の疼痛; 1 例に 4 回 (4) Grade 2 の局所の疼痛; 2 例に 2 回 (5) Grade 1 の APTT 延長; 1 例 1 回</p> <p>局所の抗腫瘍効果は以下のとおりである。</p> <p>(1) CR, PR 0 例 (2) NC 9 例 (3) PD 1 例</p> <p>全身の抗腫瘍効果は以下のとおりである。</p> <p>(1) CR, PR 0 例 (2) NC 7 例 (3) PD 3 例</p> <p>治療開始後の予後は以下のとおりである。</p> <p>(1) 1 年以上生存; 6 例 (2) 最長 2 年 8 ヶ月現在生存中 (3) 治療開始後 3 ヶ月以上生存; 2 例 (4) 治療開始後 3 ヶ月未満で死亡: 2 例</p> <p>以上より重篤な有害事象なく治療を施行できたと判断された。</p>
<p>研究成果の公表状況</p>	<p>以下の学術雑誌にて研究成果を公表した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 外科治療 85, 703-704, 2001. 2. カレントセラピー 19, 28-32, 2001. 3. 日本臨床 59, 85-89, 2001. 4. 日本外科学会雑誌 103, 371-375, 2002. 5. BIO Clinica 17, 33-37, 2002. 6. 内科 89, 485-488, 2002 7. 外科 65, 685-689, 2003 8. 臨床消化器内科 18(11), 1537-1543, 2003

別紙様式第4

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成15年7月 8 日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	(〒105-8471) 東京都港区西新橋三丁目19番18号
	名 称	(電話番号 03(3433)1111) 東京慈恵会医科大学附属病院 (FAX 番号 03(5401)1879)
	代 表 者 役職名・氏名	院長 大石 幸彦 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。


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
非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現 アデノウイルスベクター及びシスプラチン (CDDP) を用いた遺伝子治療臨床研究	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所・ 所長・衛藤 義勝




別紙様式第4の別添

遺伝子治療臨床研究終了報告書

厚生省収厚第5号 平成12年1月19日

研究の名称	非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン (CDDP) を用いた遺伝子治療臨床研究		
研究実施期間	平成12年1月19日から平成15年5月1日		
総括責任者	所属部局の所在地	東京都港区西新橋三丁目25番8号 (〒105-8461)	
	所属機関・部局・職	東京慈恵会医科大学・DNA医学研究所・所長	
	氏名	衛藤 義勝 	
実施の場所	所在地	東京都港区西新橋三丁目19番18号 (〒105-8471)	
	名称	東京慈恵会医科大学附属病院	
	連絡先	東京都港区西新橋三丁目25番8号 (電話 03(3433)1111) 東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部門	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	佐藤 哲夫	東京慈恵会医科大学附属病院・ 呼吸器内科・診療部長	患者の選定、説明及び 同意の取得、ベクター 投与、臨床観察、効果 判定、p53 遺伝子異常 の検索、分子生物学的 実験
	古田島 太	東京慈恵会医科大学附属病院・ 呼吸器内科・診療医長	患者の選定、説明及び 同意の取得
	山崎 洋次	東京慈恵会医科大学附属病院・ 小児外科・診療部長	患者の選定、説明及び 同意の取得、ベクター 投与、臨床観察、効果判 定
	吉田 和彦	東京慈恵会医科大学附属病院・ 乳腺・内分泌外科・診療部長	説明及び同意の取得、 ベクター投与、臨床観察
	秋葉 直志	東京慈恵会医科大学附属病院・ 呼吸器外科・診療部長	患者の選定、説明及び 同意の取得

総括責任者以外の研究者	武山 浩	東京慈恵会医科大学附属病院・ 乳腺・内分泌外科・診療医長	患者の選定、説明及び 同意の取得
	佐藤 修二	東京慈恵会医科大学附属病院・ 呼吸器外科・診療医員	患者の選定、説明及び 同意の取得
	三澤 健之	東京慈恵会医科大学附属病院・ 肝胆膵外科・診療医長	患者の選定、説明及び 同意の取得
	福田 国彦	東京慈恵会医科大学附属病院・ 画像診断部・診療部長	臨床観察・効果判定、 画像診断、薬剤投与
	関根 広	東京慈恵会医科大学附属病院・ 画像診断部・診療医長	臨床観察、効果判定、 画像診断、薬剤投与
	貞岡 俊一	東京慈恵会医科大学附属病院 画像診断部・診療医員	臨床観察、効果判定 画像診断、薬剤投与
	河上 牧夫	東京慈恵会医科大学附属病院・ 病院病理部・診療部長	効果判定、術前・術後の 診断
	鈴木 正章	東京慈恵会医科大学附属病院・ 病院病理部・診療副部長	効果判定、術前・術後の 診断
	田中 記章	岡山大学医学部・外科学講座 第一・教授	岡山大学医学部附属病院 における臨床研究に關す る情報提供。共同施設間 の症例の調整
	藤原 俊義	岡山大学医学部・外科学講座 第一	岡山大学医学部附属病院 における臨床研究に關す る情報提供。共同施設間 の症例の調整
Shawn Gallagher	Introgen Therapeutics 社・製品 開発担当副社長	Ad5CMV-p53 ウイルス ベクターの提供	

審査委員会の開催状況	別紙のとおり				
	<table border="1"> <tr> <th>審査委員会の長の職名</th> <th>氏 名</th> </tr> <tr> <td>東京慈恵会医科大学 附属病院 遺伝子治療 審査委員会 委員長</td> <td>田嶋 尚子 </td> </tr> </table>	審査委員会の長の職名	氏 名	東京慈恵会医科大学 附属病院 遺伝子治療 審査委員会 委員長	田嶋 尚子 
審査委員会の長の職名	氏 名				
東京慈恵会医科大学 附属病院 遺伝子治療 審査委員会 委員長	田嶋 尚子 				

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>
研究の目的	<p>本邦における肺癌患者の発生率は増加を続けている。扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌を一括した非小細胞肺癌はその 80%以上を占めており、2/3 が発見時に切除不能であり予後は不良である。肺癌の発生・進展に遺伝子レベルの変化が関与していることは明らかであり、非小細胞肺癌では約 50%に癌抑制遺伝子 p53 の異常が認められている。本研究の目的は、p53 遺伝子に突然変異や欠失などの異常を有する根治的切除不能な原発性あるいは再発性非小細胞肺癌症例において、正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクターの局所投与とシスプラチン (CDDP) の全身投与を行った場合の安全性を観察し最大耐量を決定することであり、併せて治療効果も検討することである。まず正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で局所投与した場合の質的・量的安全性を確認し、次いで CDDP の全身投与を併用した場合の質的・量的安全性を観察する。さらにそれぞれにおいて治療効果の判定を行うとともに、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、たとえばベクターの感染、mRNA レベル及び蛋白質レベルでの p53 遺伝子の発現、アポトーシスの誘導、などについて解析する。本研究は、テキサス大学 MD アンダーソン癌センターの遺伝子治療臨床研究プロトコールに準じているが、岡山大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、東京医科大学病院の計 4 施設の共同研究である。試験薬である正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター Ad5CMV-p53 は Introgen Therapeutics 社から供給される。</p>
対象疾患	非小細胞肺癌
実施方法	<p>正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター (Ad5CMVp53) は、増殖性アデノウイルスの混入否定試験を初め各種安全性試験を経た後、治験材料として本研究に用いられる。第 1 群は Ad5CMVp53 ウイルスベクター単独投与による安全性を検討するために行う。被験者が気管支内腔から観察可能な中枢性の腫瘍を有している場合、気管支鏡を挿入し 21G の経気管支的吸引針を用いて腫瘍内数ヵ所に Ad5CMVp53 ウイルスベクター調製液を注入する。局所的に進行した末梢型腫瘍に対しては、3 本の 21G 穿刺針を用いて CT ガイド下穿刺にて腫瘍内にベクター液を局所注入する。ウイルスベクター量は 10⁹ PFU から始める。第 1 群でのウイルスベクター単独投与が安全であ</p>

れば、第2群として Ad5CMVp53 ウイルスベクター局所投与と CDDP の全身投与を同時に行う。80 mg/m² の CDDP を第1日目に点滴にて静脈内投与し、Ad5CMVp53 ウイルスベクターは第4日目に腫瘍内に局注される。10⁹ PFU のレベルで第1群、第2群それぞれ3人ずつの被験者に試みられた後、Ad5CMVp53 ウイルスベクター投与量を10倍増量し、10¹⁰ PFU のレベルで第1群に続き第2群が行われる。次いで、同様に 10¹¹ PFU で第1群、第2群それぞれ3人ずつの被験者に試みられ、最大耐量の Ad5CMVp53 ウイルスベクターのレベルでは、第1群のみで3人の被験者に投与される。CDDP 投与量は原則として一定に保たれる。治療後の観察期間中に重篤な副作用が見られず安全性が確認されれば、この治療を1ヶ月に1度繰り返す。腫瘍の増大が認められない限り治療は1年間継続され、その時点で被験者は治療を続行するかどうかを再評価される。被験者は非小細胞肺癌を有し、原則として臨床病期 IIIA・B 期 あるいは IV 期で外科的に治癒切除不能の症例とする。被験者の病歴・現症や赤血球・白血球数、血小板数、出血・凝固時間、電解質、生化学検査一般などの検査は、治療前及び治療中各クールの開始前後に行う。治療開始前後の血液を採取し、アデノウイルスに対する抗体の産生をチェックする。治療前及び治療中の臨床効果を画像診断及び内視鏡診断により評価する。気管支鏡的に腫瘍が直視可能であれば一定の距離から写真撮影を行い、その位置と大きさを記録する。また胸部 X 線写真、CT・MRI などで抽出可能であれば同様の所見を記録する。臨床病期は肺癌取り扱い規約（改訂第4版）に基づいて決定する。動脈血ガス分析、O₂ 飽和度、FEV_{1.0} を含む呼吸機能検査も施行する。気管支鏡的あるいは CT ガイド下に到達可能な腫瘍からは、Ad5CMVp53 ウイルスベクター投与後に微細針吸引あるいは生検により癌組織を採取し、DNA 及び mRNA を抽出する。癌組織の DNA サンプルより特異的なプライマーを用いて PCR を行い Ad5CMVp53 ウイルスベクターの感染を確認する。また、Reverse Transcription-PCR により正常型 p53 遺伝子の発現を RNA レベルで確認する。さらに、採取した癌組織及び正常組織をヘマトキシリン・エオジン（HE）染色にて組織学的に検討し、症例によっては抗 p53 抗体による免疫組織学的染色を行い p53 蛋白質の発現を確認したり、TdT-mediated biotin-dUTP nick end labeling (TUNEL)法にてアポトーシスに陥っている細胞を検出する。治療中及び治療後に見られるすべての毒性・副作用は、各治療前後に0～4度で評価される。副作用の認められ

	<p>た期間及びそれに対する治療についても記録される。治療効果は以下の評価指標に基づいて判定される。Complete Response (CR) : 完全に腫瘍が消失、Partial Response (PR) : 腫瘍体積で 50%かそれ以上の縮小、あるいは直交する長径と短径が測定不能な症例では、最大腫瘍径の平均で 30%かそれ以上の縮小、 Progressive Disease (PD) : 腫瘍体積で 25%あるいはそれ以上の増加、 No Change (NC) : CR、 PR、 PD、 いずれの範中にも入らない場合。本研究の実施期間は了承が得られた時点から最長 5 年間とし、症例数は第 1 群 9 例、第 2 群 6 例合計 15 例を当院、岡山大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、東京医大病院の 4 施設の共同研究として実施した。</p>
<p>研究結果の概要及び考察</p>	<p><u>遺伝子治療準備状況</u></p> <p>東京慈恵会医科大学においては、複数の部門の緊密な連係の中で全学的な研究として準備が進められ、学内 IRB での審議終了後、平成 11 年 4 月に厚生・文部両省に研究計画書を提出し、翌平成 12 年 1 月に両省の承認が得られ、同年 12 月から第 1 例目の肺癌遺伝子治療が開始された。まず、厚生・文部両省の承認を得た平成 12 年 1 月以後、患者ないし家族からの遺伝子治療参加への問合わせに対し、合計 332 通のデータシートを送付し、そのうち 84 例について主治医により病状を記載されたデータシートを受領した。さらに、適応症例判定小委員会のメンバーにより、さらに詳細な問診や検査をすべきと判断された 20 例が、その後遺伝子治療外来を受診され、うち 11 例で同意取得後、腫瘍組織の生検が行われた。しかしながら、これらの生検施行例中、腫瘍細胞内の p53 遺伝子に変異が確認された症例はわずか 2 例に留まり、さらにそのうち 1 例はその後の肺癌の進展のため治療を断念した。したがって、最終的に当院での肺癌遺伝子治療臨床試験に参加したのは 1 症例であった。この例は多施設共同の臨床試験では通算第 10 例目に相当し、CDDP 併用例となった。</p> <p><u>対象症例の概要</u></p> <p>当該患者 TY は 51 歳 男性。既往症に糖尿病があり、40 本/日 × 26 年の喫煙歴を有していた。現病歴では、平成 10 年健診で胸部異常影を指摘されるも放置し、翌平成 11 年再度同一の胸部異常陰影を指摘され、前医(国立がんセンター東病院)を紹介受診した。精査の結果、右下葉 S6 原発の非小細胞性肺癌(腺癌)、T2N2M1(OSS)、臨床病期 IV 期と診断され、CDDP+VDS の化学治療を 2 コースを受けるも、病状は進展(PD)した。平成 12 年 4 月に肺癌遺伝子治療を希望して当院受診し、同年 6 月に文書によるインフォームド Consent 取得後、原発巣から</p>

の腫瘍生検を施行し、p53遺伝子の一方のアリルのエクソン7に15塩基の欠失を確認した。この異常は、コドン241から245にかけて5つのアミノ酸がin frameで欠落する変異であった。当院での遺伝子治療施行準備が整った後、平成12年11月治療前最終評価（最終病期診断：T4N2M1：HEP, PUL, OSS; PS1）を行った。

治療経緯

12月2日に治療前の腫瘍生検を施行し、同月5日の学内IRBの最終承認後、実際の遺伝子治療が開始された。12月8日にCDDP(80 mg/m²)を全身投与し、4日目の12月11日にAd5CMV-p53ベクターを10¹⁰ PFU、右下葉の原発巣内にCTガイド下に注入した。その後の臨床経過は順調で、自他覚所見上発熱なども見られず、また腎機能や肝機能などの主要な臨床検査値にも明らかな異常は認められなかった。しかしながら、Ad5CMV-p53注入後、PCR増幅法による喀痰からのベクター排出の確認で14日間持続的な排出が見られたため、この間学内のバイオセーフティ委員会の規定にしたがっての個室での管理収容管理となり、一切病室からの外出ができなかったこと、さらにこの期間中、喫煙および飲酒が許可されなかったことなどから、高度の拘禁症状を呈するようになり、第1コース終了時には第2コース以降の遺伝子治療を中止したい旨の希望が出され、関係者の討議の結果、同年12月28日に退院が了承された。その後翌平成13年1月17日に外来にて、遺伝子治療後の全身状態の評価のための諸検査と治療効果判定を行い、この症例での臨床試験を最終的に終了した。

当院での治療後は再び前医である国立がんセンター東病院の緩和ケア外来に定期的に通院して、対症療法を継続していたが、同年3月に入り労作時の呼吸苦と顔面浮腫が出現し、4月12日に同院緩和ケア病棟に入院、4月30日午後8時34分に死亡した。病理解剖は実施していないが、死因は腫瘍の進展に伴う呼吸不全およびSVC症候群であり、すでに遺伝子治療から4ヶ月が経過しており、第1コースの経過観察中に明らかな副作用と考えられる事象も出現しなかったため、最終的には遺伝子治療との因果関係は無いものと考えられた。また、本例での死亡確認が遅れた理由に関しては、遺伝子治療第1コース終了退院後、患者との連絡が途絶した結果であった。再三自宅に電話、e-mailあるいは簡易書留郵便などで連絡をとろうと試みたが、連絡の取れない状況が続いた。国立がんセンター東病院の主治医とは連絡が取れていたが、この主治医が3月末で退職

	<p>し、たまたま後任医師への引き継ぎが充分されていなかったなどのため、患者情報が入手できない状況となった。これらの複合事情により、当施設における死亡確認や重大事象の発生届が遅れる結果となった。本症例の死亡の確認は、同院の呼吸器内科部長に直接の面談ならびに e-mail にて、平成 13 年 11 月上旬に最終的に成しえたものであった。</p> <p><u>治療効果</u></p> <p>平成 13 年 1 月 17 日の胸部 X 線写真および同部の CT スキャンでは、肺内の原発巣および転移巣、腫大リンパ節のサイズは、治療前と比較してほとんど差が認められず、効果判定では不変(no change, NC)であった。また、血中および腫瘍内の Ad5CMV-p53 ベクターの biodistribution のデータから、12 月 11 日の Ad5CMV-p53 投与直後の血漿中と、12 月 13 日の生検した腫瘍組織内にきわめて多数(10^3 PFU のオーダー)の Ad5CMV-p53 ベクターの存在が確認された。さらに、腫瘍組織内の p53 蛋白の発現を免疫組織化学的手法で検討すると、投与直前には腫瘍細胞内の p53 蛋白の発現はまばらであったが、ベクター投与 3 日目の 12 月 13 日の同組織では p53 蛋白発現陽性細胞が明らかに増加していた。</p> <p><u>考察</u></p> <p>本例は、当学での唯一の肺癌遺伝子治療例であり、準備や実施に様々なハードルや困難を乗り越え、複数部門からなる担当者がチームとして成しえた、貴重な成果であった。遺伝子治療の実施に当たっては、科学的側面のみならず、施設のハードおよびソフトウェアの充実と、綿密な協力体制の確立が必須であると痛感させられるとともに、大学や病院当局の理解と支援が欠くべからざるものであることが改めて認識された。Ad5CMV-p53 の臨床応用を含め、この領域の更なる進歩と発展が期待される。</p>
<p>研究成果の公表状況</p>	<p>1) 佐藤哲夫, 吉村邦彦, 村松弘康, 古田島太, 秋葉直志, 佐藤修二, 山崎洋次, 福田 安, 河上牧夫, 衛藤義勝.</p> <p>Ad5CMV-p53 により遺伝子治療を施行した非小細胞性肺癌の一症例. 第 42 回日本肺癌学会総会, 大阪, 2001 年 11 月 1, 2 日</p> <p>進行性肺癌の治療は依然困難を極めていながら、アウトブレイクスルーの一つとして遺伝子治療が試みられている。しかし、実際に臨床試験が開始されたプロトコールは極めて少ない。我々は、岡山大、東北大、東京医大とともに米国で開発された進行非小細胞肺癌に対する Ad5CMV-p53 による p53 遺伝子治療を実施する機会を得た。</p>

当院で実施された症例を提示し、その問題点などを考察する。

症例と方法

51歳男性、IV期 (T4N2M1) の肺腺癌の症例、他病院でCDDP + VDSにより2クール治療されたがPDであり、その後はBSCで経過観察されていた。肝転移、骨転移、肺内転移などが認められ、CEA高値であるがPSは1であった。事前に生検した肺腫瘍組織にてp53の変異が確認された。CDDP 80 mg/m²投与3日後、原発と思われる腫瘍にCTガイド下でAd5CMV-p53を10¹⁰PFU注入した。

結果と考察

特記すべき副作用は認めず、喀痰中のAd5CMV-p53排出が陰性となった2週間後に退院となった。1コース終了後の効果はNCであったが患者の希望で退院となった。1コース施工後の効果はNCであったが患者の希望で以後の遺伝子治療は中止とした。本症例の経験に基づき、実際に遺伝子治療を施行するまでの準備および実施上の問題点など、今後の同様な治療への参考としたい。

- 2) 吉村邦彦, 佐藤哲夫, 古田島 太, 村松弘康, 木村 啓, 山口浩史, 山崎洋次, 吉田和彦, 秋葉直志, 武山 浩, 佐藤修二, 三澤健之, 福田国彦, 関根広, 福田 安, 貞岡俊一, 午来ヨリ子, 小池 優, 八子ほなみ, 河上牧夫, 鈴木正章, 守屋邦夫, 川井龍美, 加藤 健, 中村 篤, 飯塚佐代子, 衛藤義勝. 「ワークショップ6 遺伝子治療の現況と将来」「当学における肺癌遺伝子治療臨床試験の準備とその実施状況」. 第39回日本癌治療学会総会, 広島, 2001年11月7-9日.

わが国の遺伝子治療臨床研究は欧米の後塵を拝しており、すでに臨床試験が開始されたプロトコルは極めて少ない。この中で進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者を対象としたアデノウイルスベクター(Ad5CMV-p53)によるp53遺伝子治療は、米国での実績をふまえ、わが国でもその成果が期待されている。当学では遺伝子治療研究に対する研究環境が整備された1997年より具体的な肺癌遺伝子治療のプロトコル作成作業に入った。同一の臨床試験の準備を先に開始した岡山大学の計画を参考にし、約1年の歳月をかけその試験計画を立案し、学内審査委員会による審査を経て、1999年4月に文部科学、厚生労働両省に計画書を提出、2000年1月に最終承認を得た。その後、200名を越える治療希望NSCLC患者に病

	<p>状記載用データシートを送付した後、慎重な患者選考過程を経て、同年12月に当学第1例目の実際のNSCLC患者への遺伝子治療を開始した。本研究は、当学の全面的な支援と全学挙げての遂行体制、さらにRPRGenCell社の協力を得て実現したものであり、本報告ではその遺伝子治療臨床試験実施に至る周到な準備と学内の支援体制の確立に焦点を当て、その詳細を紹介する。</p> <p>3) 吉村邦彦, 佐藤哲夫, 古田島太, 村松弘康, 木村 啓, 山崎洋次, 秋葉直志, 佐藤修二, 福田国彦, 福田 安, 河上牧夫, 衛藤義勝. 非小細胞肺癌に対する p53 遺伝子治療の臨床試験とその評価. 第42回日本呼吸器学会総会, 仙台, 2002年4月5日.</p> <p>進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者を対象としたアデノウィルスベクター(AdCMV-p53)による遺伝子治療は、米国での実績を踏まえわが国でもその成果が期待されている。本邦では当学ほか計4施設の共同臨床試験としてNSCLC遺伝子治療が進められているが、今回当学での実施状況と基礎的・臨床的評価につき報告する。</p> <p>【方法】症例は51歳男性、右下葉原発の腺癌で臨床病期IV期。同意取得後、腫瘍組織中のp53遺伝子exon7の変異を確認し、学内IRBの承認を得た。CDDP投与4日目に1010PFUのAdCMV-p53をCTガイド下に腫瘍内に注入し、その効果等を検討した。</p> <p>【成績】腫瘍サイズは原発巣・転移巣とも40日の経過前後で不変であり、CDDPないしベクター投与に伴う副作用は認められなかった。注入直後の血漿および投与2日目の腫瘍組織内で103以上のベクター粒子を検出し、腫瘍細胞内のP53蛋白の発現増強を確認した。</p> <p>【結論】今後進行肺癌に対する新しい補助療法としての遺伝子治療の有用性が期待される。</p>
--	--

(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・インク等を使い、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。

東京慈恵会医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究 実施計画の審査経緯

課題名：

「非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン（CDDP）を用いた遺伝子治療臨床研究」

○平成 9 年 12 月 5 日

第 1 回遺伝子治療審査委員会を開催し、委員会の設置趣意と慈大の遺伝子治療の現状報告があり、本委員会の運営規約の作成について打ち合わせを行った。

○平成 10 年 1 月 28 日

第 2 回遺伝子治療審査委員会を開催し、学内における本委員会の位置付け（委員構成）、遺伝子治療審査委員会規程、遺伝子治療規程について検討した。委員会にて審議、調整し、疑義事項については、行政所轄官庁へ確認し決定することとした。

○平成 10 年 2 月 1 日

「大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン」（平成 6 年 6 月 9 日文部省告示第 79 号及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成 6 年 2 月 8 日厚生省告示第 23 号）に基づき、遺伝子治療臨床研究の審査を行うため、東京慈恵会医科大学附属病院遺伝子治療審査委員会規程を制定した。同時に、遺伝子治療規程も制定された。

○平成 10 年 3 月 19 日

第 3 回遺伝子治療審査委員会を開催し、平成 10 年 4 月 1 日付けで実施される学内組織の名称変更に係る遺伝子治療審査委員会規程の改訂について討議し、改訂規程を平成 10 年 4 月 1 日付けで承認した。

○平成 10 年 6 月 1 日

小児科衛藤義勝教授（総括責任者）より大石幸彦病院長（実施施設の長）に遺伝子治療臨床研究実施申請書「非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン（CDDP）を用いた遺伝子治療臨床研究」が提出された。

○平成 10 年 6 月 2 日

病院長から遺伝子治療審査委員長宛に遺伝子治療臨床研究実施承認申請「非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン（CDDP）を用いた遺伝子治療臨床研究」に伴う審査依頼書が提出された。

病院長より岡村学長に遺伝子治療臨床研究に伴う承認申請書の受理報告が行われた。

○平成 10 年 6 月 3 日

- ① 第 4 回遺伝子治療審査委員会を開催し、遺伝子治療審査委員会規程に定める「遺伝子治療審査委員会審査手続き」および遺伝子治療承認申請書（院内様式）の変更承認が行われた。
- ②「非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン（CDDP）を用いた遺伝子治療臨床研究」に係る審査を開始した。計画概要が確認され、実施計画書および添付資料の構成等について討議された。

○平成 10 年 6 月 23 日

第 5 回遺伝子治療審査委員会において総括責任者による説明を求めるため、遺伝子審査委員長より病院長へ派遣依頼書が提出された。これを受け、病院長は衛藤総括責任者に遺伝子治療審査委員会への出席要請を行った。

○平成 10 年 7 月 21 日

第 5 回遺伝子治療審査委員会を開催し「非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン（CPPD）を用いた遺伝子治療臨床研究」について、衛藤総括責任者の代理、DNA 医学研究所遺伝子治療部門吉村講師より、①遺伝子治療臨床研究の背景と意義、②遺伝子治療の目的と方法、③期待される効果と予想される副作用、④説明と同意書、⑤医療費の取り扱いについて説明があり、治療の有効性と安全性、シスプラチンの併用、副作用についての質疑応答が行われた。委員会の指示に基づき申請者は実施計画書、同意書の記載内容の訂正を再検討することとした。主たる指摘事項として、①p53 アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療の意義と有効性について、②シスプラチンの投与の必要性和副作用の問題について、③同意書の表現が被験者に判りにくいことなどが挙げられた。

○平成 10 年 9 月 7 日

審査委員長より第 5 回遺伝子治療審査委員会にて指摘（改善）事項に関する意見書が病院長に提出した。病院長は遺伝子治療審査委員会から提出された意見書に基づき実施計画書等の改善に関する指示書を衛藤総括責任者に提出した。

○平成 10 年 9 月 16 日

第 6 回遺伝子治療審査委員会を開催し、衛藤総括責任者より前回委員会での指摘事項および質疑に対する回答があった。前回委員会に引き続き、①岡山大学医学部附属病院との共同研究、②シスプラチンの併用の意義、③説明と同意書についての内容説明があり、引き続き質疑応答を行なった。主な指摘事項としては、①岡山大学附属病院との共同研究の具体的な内容を明確にする必要がある。②シスプラチンの投与の有効性と安全性に疑問がある。③説明と同意書は患者の心情を配慮した表現に改めるべきである。④臨床研究としての意義、目的を明確にさせる必要があるなどの意見があり、研究者により再度内容を検討することとした。また、共同研究の方法、あり方については、衛藤総括責任者が岡山大学附属病院に確認し、報告することとした。

○平成 10 年 12 月 1 日

遺伝子治療審査委員会の下部組織として東京慈恵会医科大学附属病院遺伝子治療審査委員会安全・効果評価・適応判定部会を設立した。

○平成 10 年 12 月 14 日

第 7 回遺伝子治療審査委員会において総括責任者による説明を求めるため、遺伝子審査委員長より病院長へ派遣依頼書が提出された。これを受け、病院長は衛藤総括責任者に遺伝子治療審査委員会への出席要請を行った。

○平成 10 年 12 月 25 日

「非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン (CDDP) を用いた遺伝子治療臨床研究」に係る説明書、同意書に関し、第三者の意見聴取する目的で、医師以外の学内関係者へのヒアリングを行った。

○平成 11 年 1 月 20 日

第 7 回審査委員会を開催にあたり、日本放送協会 (NHK) を審査会場に入室させ、審査状況を公開した。衛藤総括責任者より、遺伝子治療実施計画書、説明と同意書の訂正について説明があり、①岡山大学附属病院との共同研究および調整委員会の役割、②施設間での被験者の振分け、③シスプラチンの投与に関する問題点、④説明と同意書の変更内容等が説明された。審議の結果、本遺伝子治療は、科学的小および倫理的妥当性、医の倫理に適合するものであり、本臨床研究に使用するウイルスベクターの品質および安全性においても十分評価できるものと認めた。なお、調整委員会は被験者の振分けおよび単なる情報保全機構に止まらず、4 施設の研究者が相互に各々の施設に出向き、共同で臨床観察、評価を行い単独施設で実施した場合と同様の環境整備を行うべきとの指導事項を加えた上で、文部省、厚生省に申請することを決定した。

審査委員会承認後、報道関係者を招集し記者会見を行った。

○平成 11 年 1 月 21 日

委員長より遺伝子治療研究実施承認申請に伴う審査結果報告書

○平成 13 年 12 月 5 日

平成 13 年度第 2 回審査委員会を開催した。

- (1) 治療に用いる p53 遺伝子治療薬の独占商業化権がアベンティスファーマからイントロジェンセラピューティクス社に委譲され、日本国内での p53 遺伝子治療の継続の必要性などについて検討した結果、治験を臨床研究に改めたうえで、継続実施する方向で検討した。プロトコール、説明と同意書の記述が不十分であるとの見解に達し、改めて審議することを決定した。
- (2) 遺伝子治療臨床研究対象患者が死亡した件について、入院治療中の状況、死亡の因果関係に関する審議を行なった。当院での治療は、治療期間中の個室での厳重な管理や喫煙および飲酒が許可されなかったことによる、拘束症状を呈するようになったことによる、患者自身の希望による 1クールのみの中断である。今回の死因は腫瘍の進展に伴う呼吸不全および S V C 症候群であり、すでに遺伝子治療から 4 ヶ月が経過しており、第 1 コースの経過観察中に明らかな副作用と考えられる事象も出現しなかったため、最終的には遺伝子治療との因果関係は無いものと判断した。総括責任者に対しては、治療の経緯並びに審査委員からの意見を真摯に受け止め、遺伝子治療臨床研究実施計画書の内容を遵守するとともに、治療を受ける患者の心情を考慮し、適正な治療を行なうよう指示した。

○平成 13 年 12 月 27 日

平成 13 年度第 3 回審査委員会を開催した。

前回委員会において継続検討事項となった、プロトコール、説明と同意書の記述内容について検討した結果、総括責任者は委員会での意見をもとに修正したものを田嶋委員長に提出することとした。提出後の内容審査については、田嶋委員長に一任することとした。

○平成 15 年 3 月

臨床研究期間の満了を受け、研究期間の延長について、総括責任者より願い書が提出され、書類審査を行なった結果、平成 12 年 1 月より最大 5 年間の研究機関延長が承認された。

以 上