

遺伝子治療臨床研究実施計画に係る報告について


- **癌研究会有明病院からの重大事態等報告書** ……………P 1
課題名：乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究

- **東京大学医科学研究所附属病院からの重大事態等報告書** ……P 5
課題名：腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療－IV 期腎細胞がん患者を対象とする GM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究－

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 報 告 書

平成18年12月22日

厚 生 勞 働 大 臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	〒135-8550 東京都江東区有明3丁目10番6号
	名 称	財団法人癌研究会有明病院化学療法科および 財団法人癌研究会癌化学療法センター 遺伝子治療研究室、臨床部、基礎研究部 TEL: 03-3520-0111 FAX: 03-3570-0484
	代 表 者 役職名・氏名	財団法人癌研究会有明病院 病院長・武藤 徹一郎 

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態が生じたので別紙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
乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究	財団法人癌研究会有明病院化学療法科・乳癌骨転移原発不明癌担当・部長 兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・副部長・高橋俊二

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 報 告 書

平成 10 年 7 月 14 日

研 究 の 名 称	乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究		
研 究 実 施 期 間	平成 12 年 2 月 24 日から平成 18 年 12 月 31 日		
総括責任者	所属部局の所在地	〒135-8550 東京都江東区有明 3 丁目 10 番 6 号	
	所属機関・部局・職	財団法人癌研究会有明病院・化学療法科・乳癌骨転移原発不明癌担当部長兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・副部長	
	氏 名	高橋 俊二 (印)	
実施の場所	所 在 地	〒135-8550 東京都江東区有明 3 丁目 10 番 6 号	
	名 称	財団法人癌研究会有明病院化学療法科および財団法人癌研究会癌化学療法センター遺伝子治療研究室、臨床部、基礎研究部	
	連 絡 先	東京都江東区有明 3 丁目 10 番 6 号 (電話番号：03-3520-0111)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	杉本 芳一	財団法人癌研究会癌化学療法センター・遺伝子治療室・室長兼共立薬科大学化学療法学講座・教授	遺伝子治療研究の総括。レトロウイルスベクターによる MDR1 遺伝子導入前後における CD34 抗原陽性細胞、骨髄細胞および末梢白血球における MDR1 遺伝子発現の検討および評価。増殖性レトロウイルスの検索およびレトロウイルスベクターの安全性の評価
	畠 清彦	財団法人癌研究会有明病院化学療法科・部長兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・部長	乳癌患者の自家骨髄細胞および自己末梢血幹細胞採取の安全性とその評価
	伊藤 良則	財団法人癌研究会有明病院化学療法科・部長兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・部長	腫瘍内科的診療。乳癌患者の骨髄中における残存癌細胞の検出及び評価
	鶴尾 隆	財団法人癌研究会癌化学療法センター・センター長	遺伝子治療臨床研究における基礎研究部門の総括的指導
相羽 恵介	東京慈恵会医科大学・臨床腫瘍部・講師	研究の総括	
審査委員会の意見	癌研究会遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会において当症例の死亡原因について検討し、死亡は原病の進行によるもので MDR1 遺伝子治療との因果関係は認められないと判断した。		
	審査委員会の長の職名		氏 名
	財団法人癌研究会有明病院副院長		福井 巖 (印)

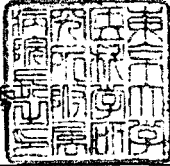
研究の区分	○遺伝子治療臨床研究	遺伝子治療標識研究
<p>研究の概要</p>	<p>本研究の目的は、癌化学療法の有効性と安全性をより高めるための耐性遺伝子治療法の研究開発を行うことである。この研究では、進行乳癌患者より採取した造血幹細胞にヒト多剤耐性遺伝子 MDR1 を HaMDR レトロウイルスを用いて導入し、この MDR1 遺伝子導入造血幹細胞を患者に戻すことにより患者の骨髄細胞を抗癌剤耐性とすることを旨とする。一般に大量化学療法施行後の再生骨髄は脆弱なことが多く、その後に抗癌剤による地固め療法等を施行することは困難なことが多い。しかしこの耐性遺伝子治療がなされれば抗癌剤による骨髄抑制の軽減が期待され、治療効果の向上と副作用軽減に伴う QOL の向上が期待される。よってこの遺伝子治療は、治癒指向戦略として極めて重要である。</p> <p>本研究の要点は以下の(1)～(3)である。</p> <p>(1) 大量化学療法を受けた乳癌症例への自己末梢血幹細胞移植時に CD34 抗原陽性細胞へ導入されたヒト多剤耐性遺伝子 (MDR1) の患者の骨髄細胞、末梢白血球における発現を評価する。</p> <p>(2) 上記 MDR1 遺伝子導入に伴う安全性を評価する。</p> <p>(3) 自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法施行後の乳癌症例に対する化学療法の有効性と安全性を評価する。</p> <p style="text-align: center;">図1：乳癌に対するMDR1遺伝子治療の臨床研究</p>	
対象疾患	再発進行乳癌	
重大事態等の発生時期	平成 18 年 12 月 3 日午前 5 時 58 分	
重大事態等の内容及びその原因	<p>臨床経過：本症例は本試験の第 3 症例である。乳癌術後にリンパ節転移、肝転移で再発し doxorubicin+docetaxel に反応し、2004. 7. 29～31 に大量化学療法後 2004. 8. 4 MDR1 遺伝子導入細胞を含む末梢血幹細胞移植を行った。大量化学療法の通常の副作用の他に急性毒性はなく、病変は good PR であった。2004. 10. 19 より vinorelbine による化学療法を行い、SD であったが 2005. 3. 2 に肝転移が新たに出現し PD にて遺伝子治療に基づく化学療法は終了した。その後 capecitabine, mitomycin+methotrexate, TS-1, letrozole, MPA など投与していたが徐々に進行し、2006. 6 月に肺、胸膜転移出現。2006. 10. 30 胸水コントロール目的に入院し胸</p>	

	<p>膜癒着術等行ったが肺・胸膜転移進行のため呼吸障害が進行し、2006.12.3 午前5時58分永眠された。病理解剖では両側胸膜に著明な腫瘍結節の散在とそれによる胸膜肥厚が認められ、直接死因と考えられた。他に多発肝転移、副腎転移、腋窩リンパ節転移、腰椎転移を認めた。なお、死亡直後の骨髄穿刺にて芽球細胞の増加は認められなかった。</p> <p>総括責任者、担当医師の見解：臨床経過および剖検所見から乳癌進行による呼吸不全に伴う癌死と考えられた。遺伝子治療施行から2年以上経過しており、また末梢血、骨髄にて異型細胞の増加は認められていない事から遺伝子治療との因果関係はないものと考えられた。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>臨床経過および剖検結果から癌の進行による癌死であり、当該遺伝子治療との因果関係はないものと考えられ、その他2例の被験者については引き続き厳重に観察するものとした。</p> <p>死亡に至った経過および総括責任者、担当医師の見解は、文書にて関係各部署に報告し、癌研究会遺伝子治療審査委員会に提出した。</p>

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成19年1月18日

厚 生 勞 働 大 臣 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(5449)5220 (FAX番号) : 03(5449)5402
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院長 山下直秀 

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
腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療—IV 期腎細胞がん患者を対象とする GM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究—	東京大学医科学研究所附属病院・内科・講師・中岡 隆志

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(当初申請日) 平成8年12月2日

研 究 の 名 称	腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療－IV 期腎細胞がん患者を対象とする GM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究－
研 究 実 施 期 間	平成10年8月10日から 平成20年3月31日まで

総括責任者	所属部局の所在地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所附属病院・内科・講師	
	氏 名	中岡 隆志	
実施の場所	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	
	連 絡 先	東京都港区白金台4-6-1 (電話番号 03-5449-5698)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	谷 憲三朗	九州大学・生体防御医学研究所・教授	患者リンパ球の機能解析
	富川 伸二	虎ノ門病院・腎センター・部長	腎細胞がん摘出など外科的診療の管理
	東倭 有伸	東京大学・医科学研究所・教授	内科的診療
	長村 文孝	東京大学・医科学研究所・講師	内科的診療
	内丸 薫	東京大学・医科学研究所・助教授	内科的診療
	東 みゆき	東京医科歯科大学・教授	免疫学的検査の実施
	小柳津直樹	東京大学・医科学研究所・助教授	病理学的診療
	藤目 眞	順天堂大学・医学部・教授	泌尿器科からみた適応患者の選定
	河合 弘二	筑波大学・臨床医学系泌尿器科・講師	腎細胞がん摘出と免疫学的検査の実施
	濱田 洋文	札幌医科大学・医学部・教授	免疫学的効果検査の実施
奥村 康	順天堂大学・医学部・教授	免疫学的効果検査の管理と指導	
Richard C. Mulligan	ハーバード大学・医学部・教授	遺伝子導入ベクターの作製、遺伝子導入腎細胞がん細胞の品質管理と安全性検査の指導	
Stephen A. Sherwin	セルジェネシス社(CellGenesys)・社長、臨床治験責任者	レトロウイルスベクター産生細胞の管理、遺伝子導入腎細胞がん細胞の大量培養、品質管理と安全性検査	

<p>審査委員会の意見</p>	<p>第4症例の患者が死亡に到るまでの臨床経過説明報告を平成18年12月15日に受け、死亡原因は第Ⅳ期の腎がんの自然経過と判断いたしました。</p> <p>なお、この件については、平成19年1月10日付けで各委員の了解を得ております。</p>	
	<p>審査委員会の長の職名</p>	<p>氏 名</p>
	<p>東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター長</p>	<p>中村 祐輔</p>

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	<p>ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（以下「hGM-CSF」と略する）は124個のアミノ酸から構成される糖タンパク質であり、骨髄系前駆細胞の増殖・分化を促進する作用を有するため、ヒトに投与すると好中球、好酸球、単球数を増加させ、それらの機能を活性化する。また他のサイトカインとも共同し、赤血球系、血小板系造血も刺激する。一方 hGM-CSF には、抗原提示細胞、とくに樹状細胞に作用して、その抗原提示能を増強し、最終的には CD8+細胞障害性 T 細胞を介して宿主の抗腫瘍免疫能を増強する作用もあることが報告されており、最近注目されている。本遺伝子治療臨床研究では、hGM-CSF のこの作用に着目し、IV 期腎細胞がん患者に hGM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腎細胞がん細胞（以下「ワクチン細胞」と略する）を皮内接種する。これにより、ワクチン細胞接種局所の反応ならびに全身における毒性と、遺伝子導入に用いたレトロウイルスベクターの安全性の評価を行う。さらに本治療法の効果についても、評価・検討する計画をたてた。特に抗腫瘍効果については、臨床的に腫瘍縮小効果を検討することはもちろんのこと、さらに免疫学的研究方法を多く取り入れ、患者体内で誘導される可能性のある抗腫瘍免疫反応を詳細に解析する予定である。これにより将来的に遺伝子治療法を機軸にした、より効果的な腫瘍免疫療法への足掛かりを得ることを期待している。また患者自家腎細胞がん細胞の大量培養ならびに遺伝子導入を本附属病院内臨床細胞工学室にて行うことで、本邦における ex vivo 遺伝子治療の本格的実施に向けての基盤を作ることも目的の1つである。</p>	
対象疾患	第IV期腎細胞がん	
重大事態等の発生時期	平成18年12月11日午後6時40分	
重大事態等の内容及びその原因	<p>第IV期腎がんのため当院に入院し平成12年12月13日から平成13年2月20日まで規定通り計6回のワクチン細胞接種を行った第4例目の患者様（接種当時50歳男性）が、ワクチン細胞の初回接種から約6年が経過した平成18年12月11日に永眠された。</p> <p>この間特に治療に関連した問題となる副作用の出現は認められず、免疫学的検査では患者様の抗腫瘍免疫反応は高い状態で維持された。但し6回接種後に行ったCTスキャンにて右前頭葉に転移巣の出現が認められたため追加のワクチン細胞接種は行わず、平成13年3月脳転移巣に対してライナック照射（直線加速器を用いた定位的放射線治療）、平成14年1月には脳腫瘍摘出術を東京大学医学部附属病院にて施行した。また平成13年3月下旬よ</p>	

	<p>り低量インターロイキン-2（以下「IL-2」と略する）療法を開始し、一時的には評価病巣の約30%の縮小を認めたが、平成14年夏頃からは肺転移巣の徐々の増大を認め、平成16年7月には脳内に新たな転移巣を認めたため8月にγナイフ治療（γ線を用いた定位的放射線治療）を施行した。その後脳には新たな病変の出現は認められず、しばらくは外来にて低量IL-2の接種を継続しパフォーマンス・ステータス（PS）0～1の状態を経過した。平成18年4月右胸水貯留に伴う呼吸困難のため入院し、胸腔穿刺、廃液ならびに胸膜癒着術治療を施行した。胸椎への多発転移に伴う痛みのため放射線治療も要した。肺の多発転移も増加、増大傾向にあり、高カルシウム血症も繰り返したが、呼吸困難に対して在宅酸素療法（HOT）を導入し平成18年8月11日退院となった。ついに平成18年10月より呼吸困難が増悪し10月22日再び入院となった。入院後、呼吸不全、貧血、疼痛及び高カルシウム血症等に対して対症療法を行ってきたが、呼吸不全は徐々に進行傾向にあった。経過から呼吸不全の進行は原病の悪化に伴うものと判断されたため、人工呼吸器等は用いず平成18年12月11日午後6時40分に死亡確認した。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>死亡の原因は原病の悪化に伴うものと考えられるが、剖検を行い、今後さらに組織検査を含めて検討する予定である。</p> <p>なお、本遺伝子治療臨床研究でワクチン細胞接種を施行した4症例のうち現在存命中の1例は、対症療法を必要に応じて実施しているものの、ワクチン細胞の初回接種から約7年半が経過している。この症例については、免疫学的モニターを含めた経過観察を継続する。</p>