

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（1件）

遺伝子治療臨床研究重大事態報告書

平成16年9月22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 (職印) 藤澤 武彦 |

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 |

以上

遺伝子治療臨床研究重大事態報告書

平成16年9月22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 | 文部科学大臣及び厚生労働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 |
| 宮崎 信一 | 千葉大学医学部附属病院・食道胃腸外科・助手 | 内視鏡診断、治療 |
| 田川 雅敏 | 千葉県がんセンター研究局・病理研究部・部長 | p53 遺伝子異常の検索、分子生物学的実験 |
| 白澤 浩 | 千葉大学大学院医学研究院・分子ウイルス学講座・教授 | ウイルスベクター力価の測定 |
| 審査委員会の意見 | 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の安全・効果評価・適応判定部会で検討願ったところ、死亡は病変の進行によるものでAd5CMV-p53 ベクター投与との因果関係は明らかでないと判断された。 | |
| | 審査委員会の長の職名 | 氏 名 |
| | 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 | 税所 宏光 (印) |

| 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 | 進行食道癌（扁平上皮癌）非切除例 |
| 重大事態の発生時期 | 平成16年9月13日午後6時7分 |
| 重大事態の内容及びその原因 | <p>臨床経過：本症例は、本試験の第10例目の症例である。平成16年7月13日から8月12日まで合計4回の Ad5CMV-p53 ベクター液を頸部転移性リンパ節腫瘍内へ投与を行った。約2ヶ月の治療期間中、grade 2 の発熱を認めるのみで、重篤な副作用なく経過していた。8月10日の第2サイクル開始時点では、CT 検査上は、腫瘍径は不変であった。8月19日、第2サイクルのベクター投与から1週間経過後から誤嚥性肺炎が出現、またこの前後から胸水貯留を認め播種性転移も出現し、次第に増強した。その後、疼痛管理と栄養管理を主体として治療したが、9月13日正午前後頃より、癌悪液質に起因すると考えられる呼吸不全状態が出現し、全身状態が急速に悪化してゆき、9月13日午後6時7分、呼吸停止、心停止をきたし永眠された。病理解剖は施行されなかった。</p> <p>見解：臨床経過から癌の進行による癌死と考えられる。試験薬の初回投与から2ヶ月以上、また最終投与から1ヶ月以上経過しており、試験薬投与との因果関係は、ないものと考えられた。</p> |
| その後の対応状況 | 臨床経過から癌の進行による癌死であり、試験薬投与との因果関係はないものと考えられたため、その他の被験者に関しては、厳重な観察を継続している。死亡に至った経過及び総括責任者、担当医師の見解は、文書にて関係各部署に報告した。 |