

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）

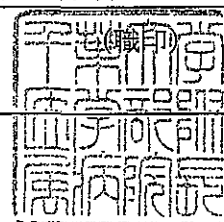
- ・ 遺伝子治療臨床研究の実施状況について…………… 30 頁

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> <table border="1" data-bbox="802 887 1458 1043"> <thead> <tr> <th data-bbox="802 887 1157 927">審査委員会の長の職名</th> <th data-bbox="1157 887 1369 927">氏名</th> <th data-bbox="1369 887 1458 927">名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="802 927 1157 1043">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</td> <td data-bbox="1157 927 1369 1043">税所 宏光</td> <td data-bbox="1369 927 1458 1043"></td> </tr> </tbody> </table>			審査委員会の長の職名	氏名	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	
審査委員会の長の職名	氏名	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								

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 アルカリフォスファターゼ : 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 次元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> <ul style="list-style-type: none"> (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>局所の抗腫瘍効果は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) CR, PR 0 例 (2) NC 9 例 (3) PD 1 例 <p>全身の抗腫瘍効果は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) CR, PR 0 例 (2) NC 7 例 (3) PD 3 例 <p>治療開始後の予後は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> (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>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 

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	
	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	<div style="display: inline-block; border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 2px 10px;">遺伝子治療臨床研究</div> 遺伝子標識臨床研究
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カ所に 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>