

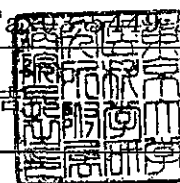
別紙様式第4

遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成17年3月23日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	東京都港区白金台4-6-1 (〒108-8639)
	名称	東京大学医科学研究所附属病院 (TEL03-3443-8111、FAX03-3449-5402)
	代表者 役職名・氏名	病院長 岩本愛吉



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
再発性・治療不応性神経芽腫に対するサイトカインとケモカインを用いた免疫遺伝子治療（第I相臨床研究）	東京大学医科学研究所附属病院 先端診療部・教授 山下 直秀

遺伝子治療臨床研究終了報告書

(初回申請)

平成13年10月16日

研究の名称	再発性・治療不応性神経芽腫に対するサイトカインとケモカインを用いた免疫遺伝子治療（第Ⅰ相臨床研究）
研究実施期間	平成14年3月14日から平成15年3月13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・先端診療部・教授	
	氏名	山下 直秀	
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 03-3443-8111)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職（研究開始時）	役割
	辻 浩一郎	東京大学医科学研究所・小児細胞移植科・助教授	副責任医師、診療の実際
	真部 淳	東京大学医科学研究所・小児細胞移植科・助手	副責任医師、診療の実際
	橋 都 浩平	東京大学医学部・小児外科・教授	神経芽腫の外科的診療
	麦 島 秀雄	日本大学・小児科・教授	神経芽腫の内科的診療
	中 川 原 章	千葉県がんセンター・生化学・部長	臨床病理、遺伝子検索
	濱 田 洋文	札幌医科大学・分子医学・教授	腫瘍免疫の解析
	豊 田 恭 徳	神奈川県立こども医療センター・腫瘍科・科長	神経芽腫の内科的診療
	高 橋 恒 夫	東京大学医科学研究所・細胞プロセッシング・教授	細胞プロセッシングの指導
	谷 憲 三 朗	九州大学・生体防御医学研究所・教授	ワクチン細胞の調整の指導
	中 岡 隆 志	東京大学医科学研究所・先端診療部・講師	内科的診療
	佐 藤 典 治	東京大学医科学研究所・検査部・助教授	データ管理の総括
	長 村 文 孝	東京大学医科学研究所・分子療法・助手	プロトコルの監視と統計処理
高 橋 聡	東京大学医科学研究所・内科・講師	内科的診療	
小 柳 津 直 樹	東京大学医科学研究所・検査部・助教授	臨床病理	
前 川 平	京都大学医学部・輸血部・教授	GMP 基準の細胞調整の管理	
研究協力者	金子 道夫	筑波大学・小児外科・教授	第2相臨床研究への準備
	五十嵐 隆	東京大学医学部・小児科・教授	診療への協力
	Malcolm Brenner	ベイラー大学・教授	米国での情報の提供、臨床用ベクターの供給

顧問	杉本 徹	京都府立医科大学小児科・教授	遺伝子治療への助言
----	------	----------------	-----------

	氏名	所属機関・部局・職（研究開始時）	役割
* TRC	小 瀧 一	東京大学医科学研究所・薬剤部長	TRCの統括、薬物動態解析
	尾 上 裕 子	東京大学医科学研究所・副看護部長	看護からのTRC
	小 野 寺 公 枝	東京大学医科学研究所・栄養管理室長	栄養管理からのTRC
	福 田 直 子	東京大学医科学研究所・薬剤師	薬剤管理からのTRC
	本 間 淑 子	東京大学医科学研究所・検査部・技師長	検査部からのTRC、データ管理
	遊 佐 希	東京大学医科学研究所・検査部・技官	データ管理からのTRC
	大 木 桃 代	文教大学人間科学部・講師	臨床心理からのTRC
技術補佐	広瀬 偉美子	東京大学医科学研究所・細胞療法・技官	ワクチン細胞調整の補助

* TRC：トランスレーショナル・リサーチ・コーディネーター

審査委員会の開催状況	平成13年4月24日 第1回審査委員会開催、実施計画を審査	
	平成13年6月28日 第2回審査委員会開催、実施計画を審査	
	平成13年8月27日 第3回審査委員会開催、実施計画を審査、修正の上承認 （平成13年10月16日 厚生労働大臣及び文部科学大臣に実施計画申請） （平成14年3月14日 厚生労働大臣及び文部科学大臣の承認）	
	平成14年5月22日 第4回審査委員会開催、適応患者選考について審査を行ったところ、データを整えた上で再審査することとした。	
	平成14年7月16日 第5回審査委員会開催、プロトコル変更について審査を行い、修正の上承認。7月26日、厚生労働大臣及び文部科学大臣に報告。	
	平成15年4月30日 第6回審査委員会開催、研究実施期間の延長について審査を行ったところ、当初計画どおり研究計画を進めることは適当ではなく、プロトコルを変更した上で、あらためて新規申請することとした。	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	東京大学医科学研究所附属 ヒトゲノム解析センター長	中 村 祐 輔

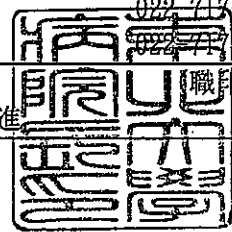
研究の区分	遺伝子治療臨床研究
研究の目的	<p>本遺伝子治療臨床研究では以下の5つを目的とする。</p> <p>(1) インターロイキン-2 (IL-2) およびリンフォタクチン (Lptn) を分泌するようにアデノウイルスベクターにより遺伝子導入された自家神経芽腫細胞を4回皮下注することの安全性の決定。</p> <p>(2) 上記の4回の皮下注を問題なく受けた患児においてさらに4回 (計8回) 同様の皮下注を行うことの安全性の決定。</p> <p>(3) IL-2 産生ワクチン細胞とともに安全に投与できる Lptn 産生ワクチン細胞の最大投与量の決定。</p> <p>(4) 遺伝子導入された自家神経芽腫細胞を皮下注された患児において、MHC 拘束性、あるいは MHC 非拘束性に抗腫瘍性免疫反応が誘導されるかどうか、またそれがどのくらいの量の細胞の皮下注によって可能となるかの決定。</p> <p>(5) 本治療計画により引き起こされる抗腫瘍作用についての臨床試験データを得ること。</p>
対象疾患	再発性・治療不応性神経芽腫
実施方法	<p>本遺伝子治療臨床研究で導入する目的遺伝子は、正常 IL-2 と正常 Lptn である。これらの遺伝子導入には自己増殖能を欠いたアデノウイルスベクターを用い、骨髄液あるいは腫瘍から単離した神経芽腫細胞に ex vivo で遺伝子導入を行う。</p>
研究結果の概要及び考察	<p>遺伝子治療の候補患者数名について、院内でその適否を検討し、適応になりそうな症例は遺伝子治療臨床研究審査委員会でさらに検討した。しかしながら、最終的に適応となる症例がいなかった。その後米国より、IL-2 と Lptn の2つの遺伝子を用いた遺伝子治療は、IL-2 単独の遺伝子治療に比べて効果が優れていないことが報告された。さらに小児を対象とした重症免疫不全症候群の遺伝子治療で、11例中2例に白血病が発症したという報告がなされた。神経芽腫に対する本遺伝子治療も小児を対象としており、安全性に問題が無いとは言えずまた治療効果も優れていないことより、これ以上の続行は不可能と判断した。</p>
研究成果の公表状況	真部淳、辻浩一郎、山下直秀。神経芽腫に対する遺伝子治療。医学のあゆみ、203, 335-339, 2002

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成17年5月24日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 殿

実施施設	所在地	仙台市青葉区星陵町1-1 (郵便番号) 980-8574
	名称	東北大学病院 022-717-7145 (電話番号) 022-717-7016 (FAX番号)
	代表者 役職名・氏名	東北大学病院長 里見 進 (職印)



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
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	東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科長 教授 貫和敏博


遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成12年9月21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	2000年9月29日から2005年月 日まで

総括責任者	所属部局の所在地	仙台市青葉区星陵町1-1 (郵便番号 980-8574)	
	所属機関・部局・職	東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科長 教授	
	氏 名	賞 和 敏 博 (和賞印)	
実施の場所	所 在 地	仙台市青葉区星陵町1-1 (郵便番号 980-8574)	
	名 称	東北大学医学部附属病院	
	連 絡 先	仙台市青葉区星陵町1-1 (電話番号 022-717-8539) 東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	西條 康夫	東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科 教授	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, 薬剤投与, 臨床観察, 効果判定
	田澤 立之	東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科 助手	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, ベクター調製, 薬剤投与, 臨床観察
	菊地 利明	東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科 助手	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, ベクター調製, 薬剤投与, 臨床観察
	海老名雅仁	東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科 講師	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, 薬剤投与, 臨床観察 p53 遺伝子異常の検索, 分子生物学的実験, 効果判定
	近藤 丘	東北大学病院 呼吸器外科 教授	患者への説明及び同意の取得, 薬剤投与, 臨床観察
	石岡千加史	東北大学病院 腫瘍内科 教授	P53 遺伝子異常の検索, 分子生物学的実験
	石橋 忠司	東北大学医学部保健学科 放射線技術科学専攻 放射線医療技術学講座総合画像診断技術学分野 教授	臨床観察, 結果判定, 画像診断

	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
その他の共同研究者	田中 紀章	岡山大学医学部第一外科学講座 教授	岡山大学附属病院における臨床研究に関する情報提供, 共同研究施設間の症例の調整
	藤原 俊義	岡山大学医学部第一外科学講座 助手	岡山大学附属病院における臨床研究に関する情報提供, 共同研究施設間の症例の調整
	Jack A. Roth	テキサス大学 M.D.アンダーソン癌センター 胸部心臓血管外科 教授	Ad5CMVp53 ウイルスベクターの作製、遺伝子治療臨床研究全体の指導
	Shawn Gallagher	Introgen Therapeutics 社 製品開発担当副社長	Ad5CMVp53 ウイルスベクターの提供

審査委員会の意見	東北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はないと判断された。	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座遺伝病学分野教授	松原 洋一 

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>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 M.D.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ルに準じているが、本臨床試験の実施が認められた際は、国内では岡山大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、東京慈恵会医科大学附属病院、東京医科大学附属病院の合計4施設が協力して15症例を集めることになるため、各施設が協力し試験を実施する。なお、現在研究承認を受けている岡山大学医学部附属病院より、症例を分担することに同意する旨の承諾書を受領している。正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター Ad5CMVp53 は米国 Introgen Therapeutics 社より供給を受ける。</p>
対象疾患	外科的切除不能な非小細胞肺癌
重大事態等の発生時期	平成17年5月12日午前2時0分
重大事態等の内容及びその原因	<p><u>臨床経過</u>：本症例は、Ad5CMV-p53 ベクター（投与量：10^{11}PFU）投与単独群の第2例、臨床試験全体では14例目の被験者として登録され、平成15年1月22日に第一回目の Ad5CMV-p53 ベクターを投与した。その後、2月19日、3月19日、4月17日と計4回実施した。この間、胸部CTの評価では、本院が作成した実施計画書「10-5-6-1 治療効果の評価方法および評価基準」より SD (stable disease) と判定した。しかし、4月上旬より胸背部痛が出現し、4月15日のMRI検査で、第11胸椎への転移が判明し、同部位への照射を希望したため、同計画書、「10-5-6-2 治療中止の判定基準」の「7）被験者が治療の中止を申し出た場合」に相当すると考え、第5回目の治療を平成12年4月20日付けで中止することとした。その後、原発巣である左肺門部と第11胸椎に対し、それぞれ60Gyおよび44Gy実施し、それぞれ腫瘍の縮小と疼痛の緩和を認めたため退院とした。以後、月1回の割合で外来通院中であつたが、肝転移が出現したため、イレッサおよびタキソテールによる治療を試みたが無効であつたため中止とし、以降、当院外来で経過観察を続けていた。肝転移の増大による黄疸を認めたため、再入院となった。全身状態が徐々に悪化し、再入院後の平成17年5月12日午前2時0分呼吸停止、心停止きたし永眠された。肉眼的な病理解剖の結果では、左上葉に4cmの腫瘍を認めた、縦隔リンパ節転移を認めた。左下肺および右肺には腫瘍は認めなかった。肝には多数の転移を認め、肝門部に近い部位に数cm大の転移巣があり、胆管周囲へ浸潤しこれが黄疸</p>

	<p>の原因と考えられた。また腹水を認めた。</p> <p><u>見解</u>：臨床経過および病理解剖の結果から、癌の進行による癌死と考えられ、また治験薬の投与からすでに2年経過しており、治験薬投与との明らかな因果関係はないと考えられた。</p>
その後の対応状況	<p>臨床経過から病変の進行による死亡であり、治験薬投与との明らかな因果関係はないと考えられた。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た。</p>

遺伝子治療臨床研究の実施状況について

2005年5月現在

番号	実施施設名	対象疾患	導入遺伝子の種類	導入方法(ベクター)	申請書提出	大臣了承回答	状態
1	北海道大学医学部附属病院	アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症	ADA遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者のT細胞に導入し投与	1994/8/31	1995/2/13	終了 2003/3/31
2	東京大学医科学研究所附属病院	腎細胞がん	顆粒球マクロファージ(GM-CSF)遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の腎がん細胞に導入し投与	1996/12/2	1998/8/10	継続 (新規投与無)
3	岡山大学医学部附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1996/12/2	1998/10/23	継続 (新規投与無)
4	財団法人癌研究会附属病院及び化学療法センター	乳がん	多剤耐性遺伝子(MDR1遺伝子)	ハーベイマウス肉腫ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	1998/7/14	2000/2/24(変更届了承 2004/1/20)	継続(条件付き)
5	千葉大学医学部附属病院	食道がん(進行食道がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1998/7/14	2000/5/30	終了 2004/10/20
6	名古屋大学医学部附属病院	悪性グリオーマ	β型インターフェロン遺伝子	正電荷リボソーム →癌組織内に局所投与	1999/4/21	2000/1/17	継続
7	東京慈恵会医科大学附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/4/21	2000/1/17	終了 2003/7/8
8	東北大学加齢医学研究所附属病院(組織統合、医学部附属病院で継続 #12)	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/5/14	2000/1/17	施設変更 →#12
9	岡山大学医学部附属病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/9/16	2000/6/29	継続
10	東京医科大学病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/9/17	2000/1/17	継続 (新規投与無)
11	大阪大学医学部附属病院	閉塞性動脈硬化症・バージャー病	肝細胞増殖因子(HGF)遺伝子	プラスミドDNA →大腿部筋肉内注射	1999/11/10	2001/5/9	継続 (新規投与無)
12	東北大学医学部附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2000/9/21	2000/9/29	継続 (新規投与無)
13	筑波大学附属病院	再発性白血病	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子、低親和性神経成長因子受容体の細胞外～細胞膜貫通領域	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →ドナーのTリンパ球に導入し投与	2001/9/17	2002/3/14(変更届了承 2003/10/2)	継続(条件付き)
14	東京大学医科学研究所附属病院	神経芽腫	インターロイキン-2遺伝子、リンフォタクチン遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2001/10/16	2002/3/14	終了 2005/3/23
15	神戸大学医学部附属病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2002/2/15	2003/2/5	継続
16	北海道大学医学部附属病院	ADA欠損症	ADA遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2002/2/18	2002/6/17	継続(条件付き)
17	東北大学医学部附属病院	X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)	γc鎖遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2002/2/28	2002/6/17	自主保留中
18	信州大学医学部附属病院	進行期悪性黒色腫	β型インターフェロン遺伝子	正電荷リボソーム →癌組織内に局所投与	2002/8/30	2003/7/1	継続