

別紙様式第4

遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成 17年 5月 30日

厚生労働大臣 殿

実 施 設	所在地	岡山市鹿田町 2-5-1 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学医学部・歯学部附属病院 086-223-7151 (電話番号) 086-232-1034 (FAX番号)
	代表者 役職名・氏名	岡山大学医学部・歯学部附属病院長 (職印) 清水 信義



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	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍制御学講座 教授 (岡山大学医学部・歯学部附属病院 肝胆膵外科 科長) 田中 紀章


遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成8年12月2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10年10月23日から平成15年10月23日まで

総括責任者	所属部局の所在地	岡山市鹿田町 2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍制御学講座 教授 (岡山大学医学部・歯学部附属病院 肝胆膵外科 科長)	
	氏名	田中 紀章	 (印)
実施の場所	所在地	岡山市鹿田町 2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	名称	岡山大学医学部・歯学部附属病院	
	連絡先	岡山市鹿田町 2-5-1 (電話番号 086-235-7257 又は 7260) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍制御学講座 (消化器・腫瘍外科学)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	藤原 俊義	岡山大学医学部・歯学部附属病院・ 遺伝子・細胞治療センター・助教授	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
	香川 俊輔	岡山大学医学部・歯学部附属病院・ 遺伝子・細胞治療センター・助手	説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察、効果判定
	清水 信義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・ 病態機構学講座・教授	患者の選定、説明及び同意の取得
	金澤 右	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・ 腫瘍制御学講座・教授	画像診断、生検、ベクター投与
保田 立二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・ 生体機構再生再建学講座・教授	ウイルスベクター力価の測定	

清水 憲二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・ 腫瘍制御学講座・教授	p53 遺伝子異常の検索 分子生物学的実験
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 の作製、 臨床研究全体の指導
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	平成 17 年 3 月 14 日、本研究の概要、経過、および成果について審査委員会各委員に報告し、全委員の承諾を得て、本研究の終了が了承された。		
	審査委員会の長の職名	氏名	
	岡山大学医学部・歯学部 附属病院 遺伝子治療臨 床研究審査委員会委員長	白鳥 康史	

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>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、同センターの J. A. Roth 博士との共同研究で行われる。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、各種安全性試験を経て本研究に用いられた。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われた。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された。局所的に進行した末梢型腫瘍に対しては、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した。ウイルスベクター量は 10^9 PFU から始め、第 1 群でのウイルスベクター単独投与が安全であれば、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った。80 mg/m^2 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た。10^9 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、10^{10} PFU のレベルでは第 1 群、第 2 群それぞれ 3 人ずつの被験者に試みられた。次いで最大容量の 10^{11} PFU では、第 1 群のみで 3 人の被験者に投与された。CDDP 投与量は原則として一定に保たれた。治療後の観察期間中に重篤な副作用が見られず、かつ病変の進行がみられなければ、この治療は 1 ヶ月に 1 度繰り返された。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された。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われた。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した。治療前及び治療中の臨床効果を画像診断及び</p>	

	<p>内視鏡診断により評価した。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した。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した。臨床病期は肺癌取り扱い規約（改訂第 4 版）に基づいて決定した。動脈血ガス分析、O₂ 飽和度、FEV1.0 を含む呼吸機能検査も施行した。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 を抽出した。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した。また、Reverse Transcription-PCR により正常型 p53 遺伝子の発現を RNA レベルで確認した。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 度で評価された。治療効果は以下の評価指標に基づいて判定された。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。本研究の登録症例数は 15 例、本学においては 9 例の被験者に治療が行われた。</p>
<p>研究結果の概要 及び考察</p>	<p>別紙 1 のとおり</p>
<p>研究成果の公表状況</p>	<p>別紙 2 のとおり</p>

研究結果の概要および考察

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

総括責任者：

田中紀章（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器・腫瘍外科）

主な分担研究者：

衛藤義勝（慈恵会医科大学・DNA 医学研究所）

加藤治文（東京医科大学・外科学第一講座）

貫和敏博（東北大学・加齢医学研究所・呼吸器腫瘍内科）

吉村邦彦（慈恵会医科大学・DNA 医学研究所）

中村治彦（東京医科大学・外科学第一講座）

西條康夫（東北大学医学部・附属病院）

藤原俊義（岡山大学医学部・歯学部・附属病院）

【要旨】

「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」について臨床応用を推進した。対象となる被験者は切除不能な p53 遺伝子に異常を持つ非小細胞肺癌患者であり、気管支内に突出する腫瘍を有する場合は気管支鏡下に、また末梢型の腫瘍を認める場合はコンピューティッド・トモグラフィー(CT)ガイド下穿刺により腫瘍部位に微細穿刺針を用いて正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター Ad5CMVp53 液を注入した。本研究は平成 11 年 3 月より第 1 例目の被験者の治療を開始し、翌平成 12 年 4 月より 4 施設の共同研究の形で進められてきた。平成 15 年 4 月に目標症例数である 15 例目の被験者の登録を終え、平成 17 年 5 月にすべての被験者の死亡が確認されたため第 I 相臨床試験を終了した。15 例中 6 例ではシスプラチン (CDDP) の全身投与が併用された。岡山大学では 9 例 (Ad5CMV-p53 単独 6 例、シスプラチン併用 3 例) の治療が行われた。最も多くみられた副作用は一過性の発熱のみであり、その他に明らかな因果関係が証明された重篤な有害事象は認められなかった。臨床効果としては、咳や血痰の消失、呼吸機能の改善、腫瘍マーカーの低下などがみられた。また、症例によっては腫瘍縮小がみられ、局所的には癌細胞のアポトーシス誘導が組織学的に確認された。Ad5CMVp53 投与後に血中抗アデノウイルス中和抗体価は全例で上昇したが、治療後の生検サンプルを用いた RT-PCR 解析では、p53 mRNA 発現は経過中維持される症例がほとんどであった。Ad5CMV-p53 の生体内分布の解析も行ったが、遷延するベクターの排泄などは認められなかった。ただ、腫瘍内投与にもかかわらず Ad5CMV-p53 は血漿中に検出され、全身循環に入ることが確認された。本研究により、Ad5CMVp53 の腫瘍内投与は安全に施行可能であることが明らかとなった。

【研究目的】

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分布や p53 遺伝子の発現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ルに準じて、同センターの J. A. Roth 博士との共同研究で行われた。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 社から供給された。

【実施方法】

正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター(Ad5CMVp53)は、各種安全性試験を経て本研究に用いられた。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われた。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された。局所的に進行した末梢型腫瘍に対しては、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した。ウイルスベクター量は 10^9 PFU から始め、第1群でのウイルスベクター単独投与が安全であれば、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った。 80 mg/m^2 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た。 10^9 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、 10^{10} PFU のレベルでは第1群、第2群それぞれ3人ずつの被験者に試みられた。次いで最大容量の 10^{11} PFU では、第1群のみで3人の被験者に投与された。CDDP 投与量は原則として一定に保たれた。治療後の観察期間中に重篤な副作用が見られず、かつ病変の進行がみられなければ、この治療は1ヶ月に1度繰り返された。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された。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われた。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した。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した。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した。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した。臨床病期は肺癌取扱い規約(改訂第4版)に基づいて決定した。動脈血ガス分析、 O_2 飽和度、FEV1.0 を含む呼吸機能検査も施行した。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 を抽出した。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した。また、Reverse Transcription-PCR により正常型 p53 遺伝子の発現を RNA レベルで確認した。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度で評価された。治療効果は以下の評価指標に基づいて判定された。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。本研究の登録症例数は15例、本学においては9例の被験者に治療が行われた。

(倫理面への配慮)

被験者へのインフォームドコンセントのために作成した文書は新 GCP に乗っ取って作成されており、治療遺伝子やベクターに関しても図を多用してできるだけ平易な言葉で説明している。また、米国で進行中の臨床試験の安全性や治療効果の情報も網羅されている。本研究の「実施計画書」および「説明と同意書」は、各施設の遺伝子治療臨床研究審査委員会で承認されており、また厚生省先端医療技術評価部会および文部省遺伝子治療臨床研究専門委員会で倫理的妥当性について了承されている。

【研究結果】

平成 11 年 3 月に岡山大学医学部・歯学部附属病院で開始した本研究は、平成 12 年 4 月に多施設共同臨床試験に移行しており、以後、岡山大学医学部・歯学部附属病院、東京医科大学、東北大学加齢医学研究所、慈恵会医科大学の 4 施設の共同研究として進められた。平成 15 年 4 月に 15 例目の被験者の登録が行われ、平成 16 年 9 月にすべての被験者の死亡が確認され第 I 相臨床試験を終了した。9 例の p53 遺伝子導入単独投与あるいは 6 例のシスプラチン併用の治療が行われた(岡山大学 9 例、東京医大 3 例、東北大学 2 例、慈恵会医大、1 例)(表 1)。岡山大学で治療された 9 例(Ad5CMV-p53 単独 6 例、シスプラチン併用 3 例)は 1-14 回の投与を受けているが、明らかな因果関係が疑われる重篤な副作用はみられなかった。また、うち 3 例は 6 回投与以上の長期に治療が継続され、臨床的にも症状軽減などの効果が観察された。さらに、1 例では死亡後の剖検を施行している。

1) **安全性** : 現在までのところ、高い確率をもって発症する重篤な副作用は認められておらず(表 2)、

ベクター投与の当日あるいは翌日に一過性の 38℃ 台の発熱はみられているが、いずれも自然と軽快している。ベクター投与後に閉塞性肺炎を発生した症例も認められたが、ベクターそのものとの明らかな因果関係はないと考えられた。CT ガイド下投与の際の気胸やシスプラチン由来と思われる嘔気、食欲不振はみられているが、いずれも米国の臨床試験の結果から予測される範囲内であり、本治療は安全に施行可能であると考えられる。

2) **生体内分布**：喀痰から抽出した DNA をテンプレートとしてベクター特異的なプライマーを用いて行った PCR 解析では、多くの症例で投与翌日にベクター断片が検出され、ほとんどの症例で 2 週間以内に陰性となっていた。腫瘍内局所投与にもかかわらず、投与後 30 分をピークに血漿中にベクターが検出された。これはバイオアッセイでの結果であるため、感染性のベクターが検出されていると考えられる。しかし、ベクターの全身循環に由来すると思われる反復する重篤な有害事象は認められていない。投与前後の生検サンプルの RT-PCR により、高率に p53 遺伝子発現が誘導されていることが明らかになった。また、血中抗アデノウイルス中和抗体価は、ほぼ全例で初回投与後に上昇していた。しかし、抗体価の上昇にもかかわらず p53 遺伝子発現は持続的に保たれており、局所投与の場合には全身循環する血中中和抗体は導入遺伝子発現に顕著な影響をおよぼさないと推測された。

3) **臨床効果**：岡山大学で Ad5CMV-p53 を投与した 9 例中評価可能であった 7 例の臨床効果は、PR (partial response) 1 例、SD (stable disease) 5 例、PD (progressive disease) 1 例であり、1 例の PR 症例と 2 例の SD 症例、計 3 例では、呼吸機能の改善、血痰の消失、肺活量の増加と咳症状の軽快などの QOL (quality of life) の改善や腫瘍マーカーの低下などの臨床的有用性が確認された。第 1 例目の症例では、気管分岐部の扁平上皮癌の退縮 (PR) が見られ、1 年間、計 14 回の投与を行うことが可能であった。治療期間中、病理学的には complete remission (CR) には至らなかったが、腫瘍量は明らかに減少し、そこからの腫瘍増殖は月 1 回のベクター投与で抑制されていた。

【考察】

非小細胞肺癌に対する p53 遺伝子治療は、安全に施行可能であることが明らかとなった。生体内分布に関しても詳細な解析が行われ、抗アデノウイルス抗体価の上昇にもかかわらず、導入された p53 遺伝子発現が長期に得られることがわかった。また、症例によっては腫瘍縮小効果や増殖抑制が認められ、簡便な局所療法としての有用性が確認された。臨床効果で興味深い点は、p53 遺伝子治療後に放射線療法を行った症例で比較的長期の生存が得られたことである。p53 遺伝子導入により放射線感受性が増強した可能性があり、今後のメカニズムの解析や臨床応用への反映が望まれる。欧米では、Ad5CMV-p53 は ADVEXIN® として開発が進んでおり、2003 年 9 月、米国食品医薬品庁 (FDA) から頭頸部扁平上皮癌に対するオーファンドラッグとして迅速審査対象医薬品に認定された。近い将来、ADVEXIN® は初めての遺伝子治療製剤として市場に出るとされる。それに続き、非小細胞肺癌に対しても世界的に臨床開発が進行する予定である。

本臨床研究への参加希望が 4 施設で計 450 人以上に達しており、残念ながら適応患者はかなりしぼられたものの、社会的ニーズは極めて高いと思われる。今後、第 II 相臨床試験に進み、その有効性を明らかにすることは、一般医療として本治療法が確立されることにつながり、社会的にも重要であると考えられる。現在は極めて進行した患者が対象であるが、ベクターの安全性が確認されれば積極的に他の治療法との併用を検討することができる。例えば、外科的切除可能な症例に術前投与することで腫瘍サイズの縮小を期待したり、また術中の腫瘍細胞散布による転移を抑制することもできる。根治切除不能な症例の切除断端に投与することで、局所再発や遺残腫瘍組織の再増殖を予防することができる。すなわち、より早期の患者に使用することが可能となり、集学的治療法の一つの選択肢として考えられるようになると期待される。さらに、簡便に行える p53 遺伝子治療は高齢者や合併症を有する患者に恩恵があると思われ、適応基準の年齢制限をはずし、さらに無治療症例に適応を広げることで、その汎用性を検証することが可能となる。

【結論】

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は安全に施行可能であり、遺伝子導入およびその発現が確認された。

表 1 p53 遺伝子治療を施行された症例一覧

症 例	年/性	病 理	部 位	病 期	前 治 療	投与経路	投 与 量	回数
(岡山大学) 01	58/男	扁平上皮癌	気管分岐部	cT4N0M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 ⁹ PFU	14
(岡山大学) 02	58/男	扁平上皮癌	左肺下葉	cT4N2M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡 CT	10 ⁹ PFU	9
(岡山大学) 03	66/男	扁平上皮癌	右主気管支	cT2N0M0 St IB (術前)	手術 化学療法 レーザー療法	気管支鏡	10 ⁹ PFU	4
(岡山大学) 04	46/女	腺癌	左肺上葉	cT2N3M1 St IV	化学療法	CT	10 ⁹ PFU + CDDP	10
(岡山大学) 05	55/男	扁平上皮癌	右肺下葉	cT4N1M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡 CT	10 ⁹ PFU + CDDP	3
(岡山大学) 06	54/男	扁平上皮癌	左肺上葉	cT3N2M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	CT	10 ⁹ PFU + CDDP	2
(東北大学) 07	71/男	扁平上皮癌	右肺上葉	cT4N1M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 ¹⁰ PFU	2
(岡山大学) 08	52/男	扁平上皮癌	右肺下葉	cT2N2M0 St IIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 ¹⁰ PFU	1
(岡山大学) 09	66/男	扁平上皮癌	左肺上葉	cT2N0M0 St IB (術前)	手術 化学療法 放射線療法	CT	10 ¹⁰ PFU	4
(慈恵医大) 10	51/男	腺癌	右肺下葉	cT2N2M1 St IV	化学療法	CT	10 ¹⁰ PFU + CDDP	1
(東京医大) 11	51/男	腺癌	右肺上葉	cT4N3M0 St IIIB	化学療法	CT	10 ¹⁰ PFU + CDDP	2
(東京医大) 12	61/男	扁平上皮癌	右肺上葉	cT4N2M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 ¹⁰ PFU + CDDP	2
(岡山大学) 13	62/男	扁平上皮癌	左肺下葉	cT4N3M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 ¹¹ PFU	1
(東北大学) 14	70/男	扁平上皮癌	左肺上葉	cT2N2M0 St IIIA	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 ¹¹ PFU	4
(東京医大) 15	62/男	扁平上皮癌	右肺上葉	cT4N2M0 St IIIB	化学療法 放射線療法	気管支鏡	10 ¹¹ PFU	4

表2 p53 遺伝子治療における有害事象

有害事象	重症度			計 (%) N=15
	軽度	中等度	重度	
発熱	1	11	2	14 (93.3%)
血痰	8	1	0	9 (60%)
悪心	2	3	0	5 (33.3%)
嘔吐	3	2	0	5 (33.3%)
咳	4	0	0	4 (26.7%)
下痢	4	0	0	4 (26.7%)
閉塞性肺炎	0	3	1	4 (26.7%)
便秘	3	0	0	3 (20%)
背部痛	2	1	0	3 (20%)
胸痛	3	0	0	3 (20%)
貧血	0	1	2	3 (20%)
口内炎	2	0	0	2 (13.3%)
左肩疼痛	2	0	0	2 (13.3%)
感染症	1	1	0	2 (13.3%)
全身倦怠感	2	0	0	2 (13.3%)
腰痛	2	0	0	2 (13.3%)
神経系 - 聴覚	0	2	0	2 (13.3%)
呼吸困難	0	0	1	1 (6.7%)
肺炎	0	1	0	1 (6.7%)
無気肺	0	0	1	1 (6.7%)
腹部膨満感	1	0	0	1 (6.7%)
感覚神経異常	1	0	0	1 (6.7%)
気胸	1	0	0	1 (6.7%)
血腫 (前胸部)	1	0	0	1 (6.7%)
鼻汁	1	0	0	1 (6.7%)
胸水	1	0	0	1 (6.7%)
下血	1	0	0	1 (6.7%)
歯痛	1	0	0	1 (6.7%)
急性上気道炎	0	1	0	1 (6.7%)
神経系 - 気分	1	0	0	1 (6.7%)
生検部疼痛	1	0	0	1 (6.7%)
白血球減少	1	0	0	1 (6.7%)
食欲不振	0	1	0	1 (6.7%)
体重減少	0	0	1	1 (6.7%)
左手第2指化膿	1	0	0	1 (6.7%)
上腕疼痛 (右)	0	1	0	1 (6.7%)

研究成果の公表状況

【学会発表】

1. 藤原俊義、香川俊輔、西崎正彦、田中紀章：非小細胞肺癌に対する Ad5CMV-p53 による遺伝子治療臨床研究：安全性、効果、遺伝子発現、生体内分布に関する中間報告。第 61 回日本癌学会総会（ワークショップ）、2002.
2. 藤原俊義、田中紀章、香川俊輔、西崎正彦、吉村邦彦、佐藤哲夫、衛藤義勝、西條康夫、貫和敏博、中村治彦、加藤治文：p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター（ADVEXIN）を用いた肺癌の遺伝子治療：多施設共同による第 I 相臨床試験。第 41 回日本癌治療学会総会（シンポジウム）、2003.
3. Fujiwara, T., Tanaka, N., Kataoka, M., Nakamura, H., Saji, H., Kato, H., Saijo, Y., Nukiwa, T., Yoshimura, K., Akiba, T., Sato, T., Eto, Y. Multicenter phase I trial of adenovirus expressing the wild-type p53 gene (Ad-p53) administered intratumorally for the treatment of advanced lung cancer patients: safety, efficacy, transgene expression, and shedding in biological fluids. 第 9 回日本遺伝子治療学会、2003.
4. 藤原俊義、田中紀章、香川俊輔、西崎正彦、吉村邦彦、佐藤哲夫、衛藤義勝、中村治彦、加藤治文、西條康夫、貫和敏博：多施設共同による p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター（ADVEXIN）を用いた肺癌遺伝子治療の第 I 相臨床試験。第 62 回日本癌学会総会、2003.