

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>遺伝子治療は分子標的治療のひとつと位置づけられ、元来、生体内に存在していた細胞制御機構を調整して治療効果を得る点で、従来の薬物治療とは一線を画した治療法である。日本では 1995 年に北海道大学で、先天性代謝疾患であるアデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症の 4 歳男児に対して、ADA 遺伝子を導入した自己末梢血単核球を投与したのが初めての臨床例である。現在、米国を中心として施行されている遺伝子治療の対象疾患として最も多いのは悪性腫瘍に対するもので、肺癌に対する臨床試験としては米国テキサス大学 MD アンダーソン癌センターの Jack Roth らのグループによって報告されたものが最初である。これは代表的な癌抑制遺伝子である p53 に変異を有する非小細胞肺癌に対して、正常型 p53 遺伝子を導入することにより腫瘍の悪性形質を抑制し、抗腫瘍効果を得ることを目的としている。</p>	
対象疾患	非小細胞肺癌	
実施方法	<p>1999 年、日本では Roth らの使用したアデノウイルスベクター (Ad5CMV-p53) とその治療プロトコルを導入した phase I 臨床試験がアール ピー アール ジェンセル社と共同で岡山大学第一外科によって開始された。その後、このプロジェクトに東北大学加齢医学研究所、東京慈恵会医科大学、東京医科大学第一外科が加わり、多施設共同研究としての治験が開始された (2001 年から臨床研究)。</p> <p>1. 東京医科大学病院における p53 肺がん遺伝子治療のプロトコル</p> <p>本治療には遺伝子組み換え技術によってウイルス増殖に必須な E1A 遺伝子を除去し、正常な p53 遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクター (Ad5CMV-p53) が使用される。このベクターは米国のベンチャー企業の Introgen Therapeutics 社が開発し、米国における治験開始に際しての安全性については FDA の認可が得られている。治療の対象は原則として手術適応がないか、すでに手術後で化学療法、放射線療法が施行され、従来の治療法ではそれ以上の効果が期待できない IIIA 期以上の進行した非小細胞肺癌である。また、腫瘍組織の SSCP 解析で p53 遺伝子に変異を認め、また腫瘍組織の PCR 法解析で E1A 遺伝子が検出されない事が前提となる。臨床試験という性格上、安全を期すためにこの他にもいくつかの除外項目がある。</p> <p>p53 は最も活発に研究されてきた癌抑制遺伝子のひとつであり、その機能は多岐にわたるが、総じて腫瘍の増殖を抑制する分子機構に深く関与している。</p> <p>本プロトコルでの肺癌細胞への Ad5CMV-p53 ベクター導入は腫瘍局所への注入で行われる。末梢肺癌に対しては CT ガイド下で経皮的に注入し、中枢気管支の肺癌に対しては内視鏡下に注入される。プロトコルにはベクター単独投与群とベクターと CDDP 併用投与群の 2 アームがある。遠隔転移が存在する症例は必然的に CDDP 併用投与群に振り分けられた。第 1 群は Ad5CMV-p53 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カ所に Ad5CMV-p53 ウイルスベクター調製液を注入した。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 <math>10^9</math> PFU から始</p>	

	<p>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 Ad5CMV-p53 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<sup>2</sup> の CDDP を第 1 日目に点滴にて静脈内投与し、Ad5CMV-p53 ウイルスベクターは第 4 日目に腫瘍内に局注された。10<sup>9</sup> 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、Ad5CMV-p53 ウイルスベクター投与量を 10 倍増量し、10<sup>10</sup> 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。次いで最大用量の 10<sup>11</sup> 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。月 1 回の間隔で投与し、重篤な副作用、肺癌の進行、患者の中止希望などがなければ最大 12 回の投与を行う。多施設共同で行った臨床研究全体で、15 症例登録し、東京医科大学では、3 症例に対して遺伝子治療を行った。</p>
<p>研究結果の概要 及び考察</p>	<p>症例 1 68 歳 男性 腺癌 症例 2 61 歳 男性 扁平上皮癌 症例 3 62 歳 男性 扁平上皮癌</p> <p>症例 1 (68 歳) に対して Ad5CMV-p53 ウイルスベクター 10<sup>10</sup> PFU 2 回 (CDDP 併用)、(2001. 1. 17, 2001. 2. 14)、症例 2 (61 歳) には治療回数は 10<sup>10</sup> PFU 3 回 (CDDP 併用)、(2001. 5. 23, 2001. 6. 20, 2001. 7. 18)、症例 3 (62 歳) に対しては 10<sup>11</sup> PFU 4 回 (CDDP 併用なし) 行った (2003. 4. 16, 2003. 5. 14, 2003. 6. 11, 2003. 7. 9)。いずれの症例も治療効果としては、SD (Stable Disease) と診断された。遺伝子治療では他の抗癌剤等の治療法に抵抗性の症例を対象に行っており、SD を得られるということは非常に評価される。特に、東京医科大学での一症例が (症例 1)、当臨床研究での最終生存例として長期生存が得られており (遺伝子治療開始より 3 年 8 ヶ月)、その有効性を期待する結果となった。しかし最終症例も死亡し、臨床試験登録症例全例が死亡し、臨床研究は終了した。</p> <p>死亡原因は全例、癌による死亡であり、遺伝子治療に関連する重篤な合併症などは認められなかった。</p> <p>詳細は別紙 1 参照。</p>
<p>研究成果の 公表状況</p>	<p>1. Endobronchial/Endothoracic Treatment: Up-to-Date p53 アデノウイルスベクターによる肺癌遺伝子治療 中村治彦, 佐治久, アウテ・イデリス, 緒方昭彦, 川崎徳仁, 西條天基, 本田英俊, 原田匡彦, 加藤治文 気管支学 25 巻 8 号 709-713 頁(2003.12)</p> <p>2. 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を用いた遺伝子治療臨床研究 第 I 相試験 中村治彦, 加藤治文, 西條康夫, 貫和敏博, 吉村邦彦, 佐藤哲夫, 衛藤義勝, 藤原俊義, 田中紀章 肺癌 43 巻 5 号 407 頁(2003.10)</p> <p>3. 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</p>

	<p>多施設共同による第 I 相臨床試験  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  日本癌治療学会誌 38 巻 2 号 226 頁(2003.09)</p> <p>4.  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  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  日本癌学会 62 回総会記事 163 頁(2003.08)</p> <p>5.  p53 アデノウイルスベクターによる肺癌遺伝子治療  中村治彦, 佐治久, 緒方昭彦, 萩原優, 川崎徳仁, 西條天基, 加藤治文  気管支学 25 巻 3 号 163 頁(2003.04)</p> <p>6.  肺癌遺伝子治療の現況  中村治彦, 佐治久, 加藤治文  呼吸器科 2 巻 3 号 215-220 頁(2002.09)</p> <p>7.  癌免疫療法・化学療法の新知見 非小細胞肺癌に対する遺伝子治療  中村治彦, 佐治久, 萩原優, 川崎徳仁, 保坂誠, 緒方昭彦, 大平達夫, 加藤治文  日本気管食道科学会会報 53 巻 2 号 155 頁(2002.04)</p> <p>8.  遺伝子診断及び治療のもたらすもの 肺癌遺伝子治療の経験  佐治久, 中村治彦, 大平達夫, 川崎徳仁, 萩原優, 緒方昭彦, 保坂誠, 小守千守, 加藤治文  東京医科大学雑誌 59 巻 6 号 496-497 頁(2001.11)</p> <p>9.  分子標的と肺癌治療 非小細胞肺癌に対する p53 アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療  中村治彦, 佐治久, 川崎徳仁, 保坂誠, 緒方昭彦, 萩原優, 大平達夫, 小中千守, 加藤治文  肺癌 41 巻 5 号 414 頁(2001.09)</p> <p>10.  肺癌の遺伝子診断・治療  中村治彦, 加藤治文  外科治療 82 巻 3 号 364-365 頁(2000.03)</p> <p>11.  Multicenter phase I trial of adenovirus expressing the wild-type <i>p53</i> gene (Ad-<i>p53</i>) administered intratumorally for the treatment of advanced lung</p>
--	---

	<p>cancer patients: safety, efficacy, transgene expression, and shedding in biological fluids.  Fujiwara, T., Tanaka, N., Kataoka, M., Nakamura, H., Saji, H., Kato, H., Saijo, Y., Nukiwa, T., Yoshimura, K., Akiba, T., Sato, T., Eto, Y.  第 9 回日本遺伝子治療学会 (2003)</p> <p>12.  Multicenter phase I study of repeated intratumoral delivery of adenoviral p53 in patients with advanced non-small-cell lung cancer.  Fujiwara T, Tanaka N, Kanazawa S, Ohtani S, Saijo Y, Nukiwa T, Yoshimura K, Sato T, Eto Y, Chada S, Nakamura H, Kato H.  J Clin Oncol. 24(11): 1689-99 (2006.04)</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：

加藤治文（東京医科大学病院・外科学第一講座・教授）

## 主な分担研究者：

中村 治彦	東京医科大学病院・第一外科・講師
平野 隆	東京医科大学病院・第一外科・講師
大平 達夫	東京医科大学病院・第一外科・助手
海老原 善郎	東京医科大学・病理学第二講座・教授
水口 純一郎	東京医科大学・免疫学・教授
水野 文雄	東京医科大学・微生物学・教授
向井 清	東京医科大学・病理学第一講座・教授
植田 信太郎	東京大学大学院・理学系研究科生物科学専攻・助教授
西條 長宏	国立がんセンター中央病院・内科部長
横田 淳	国立がんセンター研究所・生物部・部長
Shawn Gallagher	Introgen Therapeutics 社・製品開発担当副社長

## 【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タド・トモグラフィ(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 Ad5CMV-p53 液を注入した。本研究は岡山大学で平成 11 年 3 月より第 1 例目の被験者の治療を開始し、phase I 臨床試験がアールピーアールジェンセル社と共同で岡山大学第一外科によって開始された。その後、このプロジェクトに東北大学加齢医学研究所、東京慈恵会医科大学、東京医科大学第一外科が加わり、それぞれ倫理的妥当性に関する国の確認も得た上で、多施設共同研究としての治験が開始された（平成 13 年から臨床研究）。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。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。Ad5CMV-p53 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、Ad5CMV-p53 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研究に移行しており、以後、岡山大学医学部・歯学部附属病院、東京医科大学、東北大学病院、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 17 年 5 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）。

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°C 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。一方、尿中にはほとんどベクターは検出されておらず、2 症例で一時的に認められたのみであった。また、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。10<sup>9</sup> および 10<sup>10</sup> PFU の Ad5CMV-p53 が投与された 12 症例の投与前後の生検サンプルの解析では、48 時間後に採取した組織の DNA-PCR により 42 回の投与のうち 37 回でベクターが確認されており、ほとんどのケースで確実にベクターが標的部位に deliver されていることが証明された。症例 3 と症例 7 では、それぞれ最終投与後 25 日目、151 日目に剖検が可能であった。いずれも腫瘍組織からは DNA-PCR にてベクター断片が検出され、近位リンパ節でも確認された。また、同サンプルの RT-PCR により 42 回中 34 回で p53 mRNA 発現が認められ、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。さらに、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。すなわち、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。また、血中抗 p53 抗体価は 3 例で比較的継続的に上昇がみられたが、2 例は治療前から上昇しており、その他の症例では有意な変化は認められなかった。

**3) 臨床効果:** Ad5CMV-p53 を投与した 15 例中評価可能であった 13 例の臨床効果は、PR (partial response) 1 例、SD (stable disease) 10 例、PD (progressive disease) 2 例であり、1 例の PR 症例と 3 例の SD 症例、計 4 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。

### 【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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> は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。一方、中国では、1998 年より臨床試験が開始され、Gendicine<sup>®</sup> として 2003 年 10 月に頭頸部癌に対する医薬品として承認され、臨床で使用されている。

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でき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。

### 【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 <sup>9</sup> 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 <sup>9</sup> 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 <sup>9</sup> PFU	4
(岡山大学) 04	46 / 女	腺癌	左肺上葉	cT2N3M1 St IV	化学療法	CT	10 <sup>9</sup> 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 <sup>9</sup> 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 <sup>9</sup> 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 <sup>10</sup> 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 <sup>10</sup> 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 <sup>10</sup> PFU	4
(慈恵医大) 10	51 / 男	腺癌	右肺下葉	cT2N2M1 St IV	化学療法	CT	10 <sup>10</sup> 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 <sup>10</sup> 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 <sup>10</sup> PFU + CDDP	3
(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 <sup>11</sup> 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 <sup>11</sup> 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 <sup>11</sup> 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%)



## 別紙2

### 遺伝子治療臨床研究審査委員会

1. 平成13年12月4日（火）午後6時
  - ・ 遺伝子治療臨床研究実施計画書  
「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
  - ・ 本治療について経過報告があり、合わせて当院が実施した2症例についても経過報告があった。
  - ・ 本臨床研究の「治験」から「臨床研究」への切り替えが審査委員会で承認され、厚生労働省並びに文部科学省へ遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書を提出する事になった。
  
2. 平成18年6月1日（木）午後3時
  - ・ 遺伝子治療臨床研究終了報告書（案）  
「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
  - ・ 本治療について経過報告があり、本院が実施した3例目について報告があった。
  - ・ 遺伝子治療臨床研究終了報告書の提出が承認された。

### 遺伝子治療臨床研究適応・安全評価部会

1. 平成13年1月10日（水）午後5時
  - ・ 「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
  - ・ 第1例目について、臨床研究の適応安全性及び医学的な妥当性について具体的に評価を行い、遺伝子治療が承認された。
  
2. 平成13年5月18日（金）午後6時
  - ・ 「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
  - ・ 第1例目について、経過報告があった。
  - ・ 第2例目について、臨床研究の適応安全性及び医学的な妥当性について具体的に評価を行い、遺伝子治療が承認された。
  
3. 平成13年11月12日（月）午後6時
  - ・ 「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
  - ・ 第2例目について、経過報告があった。

4. 平成15年4月8日（火）午後6時
  - ・ 「非小細胞肺癌に対する正常型 p 53 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
  - ・ 第3例目について、臨床研究の適応安全性及び医学的な妥当性について具体的に評価を行い、遺伝子治療が承認された。
  
5. 平成15年7月30日（水）午後6時
  - ・ 「非小細胞肺癌に対する正常型 p 53 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
  - ・ 第3例目について、経過報告があった。
  - ・ 「遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書」の提出について、報告に基づき審議され、遺伝子治療との直接の因果関係は明らかでないと判断された。