

第17回科学技術部会	資料
平成15年10月 2日	4-3

東京医科大学病院の遺伝子治療臨床研究  
重大事態報告書



別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態報告書

平成15年7月31日

厚生労働大臣殿

実施施設	所在地	東京都新宿区西新宿6-7-1 (郵便番号) 160-0023
	名称	東京医科大学病院 (電話番号) 03-3342-6111
	代表者	東京医科大学病院長 小柳泰久 (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ィ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	東京医科大学外科学第一講座 教授 加藤治文


遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 15 年 7 月 30 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 13 年 12 月 21 日から 平成 16 年 12 月 21 日まで

総括責任者	所属部局の所在地	東京都新宿区西新宿 6-7-1 (郵便番号 160-0023)	
	所属機関・部局・職	東京医科大学病院 外科学第一講座 教授	
	氏 名	加藤 治文 	
実施の場所	所在地	東京都新宿区西新宿 6-7-1 (郵便番号 160-0023)	
	名 称	東京医科大学病院	
	連絡先	東京都新宿区西新宿 6-7-1 (電話番号 03-3342-6111) 東京医科大学病院 第一外科	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	中村 治彦	東京医科大学病院・第一外科・講師	患者の選定、説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察、効果判定
	平野 隆	東京医科大学病院・第一外科・講師	説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察、効果判定
	大平 達夫	東京医科大学病院・第一外科・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
	海老原 善郎 	東京医科大学・病理学第二講座・教授	治療効果の病理学的検討
水口 純一郎	東京医科大学・免疫学・教授	治療効果の免疫学的検討	
水野 文雄	東京医科大学・微生物学・教授	治療効果のウイルス学的検討	

<p>向井 清 植田 信太郎</p> <p>西條 長宏 横田 淳</p> <p>Shawn Gallagher</p>	<p>東京医科大学・病理学第一講座・教授 東京大学大学院・理学系研究科生物科学専攻・助教授</p> <p>国立がんセンター中央病院・内科部長 国立がんセンター研究所・生物部・部長</p> <p>Introgen Therapeutics 社・製品開発担当副社長</p>	<p>治療効果の病理学的検討 分子生物学的実験に関する情報提供</p> <p>化学療法に関する情報提供 癌関連遺伝子に関する情報提供</p> <p>Ad5CMV-p53 ウイルスベクターの提供</p>
---	--	--

<p>審査委員会の意見</p>	<p>東京医科大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の適応安全評価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ベクター投与との直接の因果関係は明らかでないと判断された。</p>	
	<p>審査委員会の長の職名</p> <p>東京医科大学病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長</p>	<p>氏 名</p> <p>大屋敷一馬 </p>

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	外科的切除不能な非小細胞癌	
重大事態等の発生時期	平成15年7月19日午前9時40分	
重大事態等の内容及びその原因	<p>臨床経過：本症例は<math>10^{11}</math>PFUレベルのAd5CMV-p53ベクターを投与する群(第1群)として当院3例目の被験者として平成15年4月16日、5月14日、6月11日、7月9日の計4回にわたりAd5CMV-p53ベクター液の腫瘍内投与を行った。各投与後に副作用と考えられる発熱、食欲不振を認めたが、全経過を通じて重篤な副作用は観察されなかった。ベクターは気管分岐部のリンパ節に投与されたが、2回投与後に右上葉に存在した原発巣の内部に壊死性空洞を生じ、無気肺の改善がみられた。4回投与直前に腫瘍はやや増殖し、7月4日に施行した胸部CTでは右肺動脈への浸潤増強が観察された。7月9日の4回目投与後も特に重篤な副作用を認めず、7月17日、一時帰宅したところ、7月19日午前8時30分頃、突然の大量咯血が出現した。近医に搬送されたが、同日午前9時40分死亡確認された。家族が病理解剖を拒否したため、詳細は明らかでないが、腫瘍進展による肺動脈浸潤によって大量出血が生じたものと推測された。</p> <p>見解：臨床経過から、腫瘍進展による肺動脈の破綻が出血の原因と考えられた。遺伝子治療の効果によって、肺動脈の腫瘍浸潤部が壊死に陥り血管が破綻した可能性を否定できないが、これは放射線療法後や化学療法後にも起こりうる病態であり、</p>	

	<p>ベクター投与との直接の因果関係は明らかでないと考えられた。今後の遺伝子治療にあたっては腫瘍が大血管に浸潤している場合、他の治療法と同様に腫瘍壊死による出血の可能性を念頭に置く必要があると考えられた。</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、遺伝子治療との明らかな因果関係はないと考えられた。本症例は本臨床研究の最終症例であり、その他の被験者に関しては、すでに治療が終了しており引き続き厳重な観察を継続する予定である。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。</p>