

## 遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

令和2年9月11日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	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 (電話番号 043-222-7171) (FAX番号 043-224-2687)
	代 表 者 役職名・氏名	千葉大学医学部附属病院長 横手 幸太郎 (職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

## 記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名
切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・教授 巽 浩一郎

## 遺伝子治療等臨床研究重大事態等概要書

申請年月日	平成23年10月27日
	一部修正 平成28年7月1日
	一部修正 平成28年8月15日
	一部修正 平成28年9月15日

## 1. 基本情報

研究の名称	切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究	
研究実施期間	平成25年8月22日から平成30年8月21日まで	
多施設共同臨床研究	該当	<input type="checkbox"/> 非該当

## 2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研究責任者	所属部局の所在地	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1（郵便番号260-8670）	
	所属機関・部局・職	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学・教授	
研究機関	氏名	巽 浩一郎（印）	
	所在地	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1（郵便番号260-8677）	
研究責任者以外の研究者	名称	千葉大学医学部附属病院	
	連絡先	千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1（郵便番号 260-8670） 千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学 （電話番号043-222-7171）	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	廣島 健三	東京女子医科大学大学院医学研究院・診断病理学・教授	病理学的診断、治療効果判定
	多田 裕司	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床研究の実施
	由佐 俊和	千葉労災病院・副院長・アスベスト疾患センター長	患者の選定、治療効果判定
	瀧口 裕一	千葉大学大学院医学研究院・先端化学療法学・教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床研究の実施
	北村 淳史	聖路加国際病院・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
	北園 美弥子	多摩総合医療センター・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
	北園 聡	がん研有明病院・呼吸器センター・副医長	患者の選定、治療効果判定
	岩澤 俊一郎	千葉大学医学部附属病院・臨床腫瘍部・講師	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床研究の実施
	芦沼 宏典	千葉県がんセンター・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
	田川 雅敏	千葉県がんセンター・がん治療開発グループ・部長、千葉大学大学院医学研究院・分子腫瘍生物学・客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定
新行内 雅斗	千葉県がんセンター・呼吸器内科・部長	患者の選定、治療効果判定	

島田 英昭	東邦大学大森病院・一般消化器外科・教授 千葉大学医学部附属病院・疾患プロテオミクス研究部門・客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定
松下 一之	千葉大学大学院医学研究院・分子病態解析学・准教授	ベクターの作製・保存・調製、生物学的反応の検討、治療効果判定
白川 利朗	神戸大学大学院・先端医療学分野・教授	ベクターの作製・保存
鈴木 貴明	千葉大学医学部附属病院・薬剤部・副部長	ベクターの保存・調製
今井 千晶	千葉大学医学部附属病院・薬剤部・薬剤師	ベクターの保存・調製
松本 邦夫	金沢大学がん研究所・腫瘍動態制御研究分野・教授	生物学的反応の検討

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
研究機関	氏 名	
	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の見解	本症例は中用量のアデノウイルスベクターを投与した第3例目であり、同投与後5ヶ月後以降に残胃に発生した胃がん、および新たに発生した膵がんである。NK4遺伝子発現型アデノウイルスベクター投与後、ウイルスの排泄は検出されず、また研究期間中に特段の有害事象はなかった。今回の胃がんおよび膵がん発生については、遺伝子治療との直接の因果関係は認められない。しかし、今後とも一層安全性の確認に留意し、当該研究を進めることを各研究者に要望する。	
	倫理審査委員会の長の職名	氏 名
	千葉大学医学部附属病院 遺伝子治療等臨床研究審査委員会 委員長	桑原 聡 (印)

6. 重大事態等の概要

研究の区分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義	<p>HGF (hepatocyte growth factor) は癌-間質相互作用のメディエーター等として様々な癌の浸潤・転移に関わり、またVEGF (vascular endothelial growth factor)、bFGF (basic fibroblast growth factor) などとともに腫瘍血管新生因子として同定されている。NK4はHGFα鎖由来の分子で、HGFとその受容体であるc-Metとの結合を阻害する。その結果NK4はHGF/c-Metのシグナル伝達を阻害し、当該分子の機能を阻害する。さらにNK4はVEGF, bFGFによる血管新生作用も阻害することが知られている。本研究は、HGF/c-Metのシグナル伝達や血管新生がその進展に関与している悪性胸膜中皮腫に対して、NK4遺伝子を発現するアデノウイルスベクター (Ad5CMV-NK4) を使用し、当該疾患に対する当該遺伝子治療の安全性及び有用性を検討することを目標としている。すなわち本臨床研究は、切除不能で化学療法無効あるいは化学療法拒否の悪性胸膜中皮腫症例に対する、Ad5CMV-NK4胸腔内投与の臨床研究であり、当該遺伝子治療の安全性を検討し、さらに局所の抗腫瘍効果を検討することにある。また、癌に伴う病的状態に対してQOL (Quality of Life) の評価、疼痛の評価、Performance Statusの評価をおこない、その改善効果も評価する。さらに、治療群の病理標本及び試料が採取可能であれば、病理組織学的及び分子生物学的解析を行う。</p>	
対象疾患及びその選定理由	<p>悪性胸膜中皮腫は体腔内面を広く覆う漿膜に発生する腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜や稀に精巣鞘膜からも発生する。疫学的研究から悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露が主因であり、曝露から平均38年にわたる長期の潜伏期間を経て発症する。多くの場合患者は高齢者であり呼吸機能が低下している例も多い。また典型的な症状を欠くこともあって、早期発見が困難な疾患である。過去のアスベスト使用量と悪性胸膜中皮腫の潜伏期を考慮すると、米国では患者発生のピークを過ぎたと推測されるが、欧州諸国、豪州、及び日本では、今後も症例数の増加が継続することが考えられ、欧州と日本では2025年頃をピークに累計死亡者数がそれぞれ、25万人及び10万人と予測されている (New Engl J. Med., 353: 1591-1603, 2005)。さらにアスベストが現在も使用され、しかもその使用量が増加している経済新興国 (中国、インドなど) では今後とも患者数が増加する事が予想されている。このように悪性胸膜中皮腫は今後、重要性を増す疾患でありながら、アスベスト曝露後の悪性胸膜中皮腫発症の予防法が知られておらず、簡便かつ有用な診断法に乏しく早期発見が困難であり、さらに本疾患は有効な治療法が確立されておらず、現実の臨床症例の多くは進行例であり治療の選択肢が非常に限られている。</p> <p>悪性胸膜中皮腫は、びまん性に胸腔内に進展するため、外科的切除や放射線療法にはおのずと限界がある。手術は腫瘍の進展が一側の胸腔内に留まりリンパ節転移、遠隔転移を有さない早期症例が適応とされるが、切除境界が決定し難く胸膜肺全摘術という侵襲の強い術式となり、このため術後の呼吸不全などが起こりやすく患者のQOLが著しく低下する。また、術後の局所再発も高頻度で外科療法のみでの根治性を期待することは困難である。放射線治療に関しても、悪性胸膜中皮腫自体が放射線抵抗性であり、腫瘍の進展形式から照射野が広範になるため、呼吸機能の低下を伴う上に、放射線性肺臓炎や心膜炎なども危惧される。したがって放射線治療は術後療法又は疼痛緩和等の目的で施行されるにすぎない。以上のように上記の治療法には限界があることから、大半の症例では化学療法が施行されている。これまでもアンスラサイクリン系を初め多くの薬剤が検討されてきたが、単剤で10%以上の奏効率を示すものは数少なく、比較的有効とされた薬剤も少数例での第II相臨床試験であるために、エビデンスレベルは必ずしも高くない。しかし、その中においてシスプラチン+ペメトレキセド併用とシスプラチン単独の第III相比較試験の結果、併用群が単独使用群に比べて、奏効率、無増悪期間中央値、生存期間中間値とも優れており (H3EM CJMCH 試験, J. Clin. Oncol., 21: 2636-2644, 2003)、シスプラチン+ペメトレキセドが化学療法における第一選択薬剤となっている。</p> <p>現在、この両剤を用いた化学療法に放射線、手術を含めた multimodality treatment</p>	

	<p>の有効性が検討されているが、それ以外の治療法の開発も当該疾患の治療選択肢を広げることに大いに貢献できるはずである。悪性胸膜中皮腫は幸いにも遠隔転移が少なく、胸腔内に浸潤をきたすために、本研究で使用するウイルスベクターによる遺伝子治療の利点を生かしやすい。すなわち胸腔内投与したウイルスベクター製剤は、拡散せず閉鎖空間である胸腔内に留まり、その結果腫瘍との接触時間が増加し遺伝子導入効率が上昇する。しかも胸腔内は陰圧のためウイルスベクターは胸腔内全域に行き渡り、播種病変に対してもじゅうぶんに接触が可能である。またウイルスベクターに対する抗体産生は通常の投与経路と比較しても大差なく (Hum. Gene Ther., 9:2121-2166, 1998, Mol. Ther., 18:852-860, 2010)、さらに胸腔内投与ではアデノウイルスベクターの特性である肝への過剰な集積が起りにくく、肝障害が少ないと想定される。また、悪性胸膜中皮腫の進展には血管新生が深く関与しており、この阻害が当該疾患に対して抗腫瘍効果を発揮できると想定している。</p>
<p>実施方法</p>	<p>選択基準に合致し、除外基準に合致した被験者を除外して選定する。被験者数は、有害事象の有無によって異なるが、低用量 (<math>1 \times 10^{10}</math> vp)、中用量 (<math>1 \times 10^{11}</math> vp)、高用量 (<math>1 \times 10^{12}</math> vp) の3群を設定し、目標症例数はそれぞれ、低用量群 (<math>1 \times 10^{10}</math> vp) : 3症例、中用量群 (<math>1 \times 10^{11}</math> vp) : 3症例、高用量群 (<math>1 \times 10^{12}</math> vp) : 3症例である。基本的には合計9例で投与量増量試験を行うが、重篤な有害事象によっては各症例6例とし、最大で18例となる。</p>
<p>重大事態等の発生時期</p>	<p>令和元年12月</p>
<p>重大事態等の内容及びその原因</p>	<p>内容：被験者の死亡 原因：肺癌の進展</p> <p>1. 遺伝子治療実施前の経過 性別:男性 年齢：70歳代 喫煙歴：20本/日×45年間 職歴：化学プラントの建設に従事し、石綿曝露の可能性がある。主訴：労作時呼吸困難、胸部異常陰影</p> <p><u>既往歴</u>：平成20年2月近医にて胃がんと診断され、平成20年5月腹腔鏡下幽門側胃切除術を受ける（高分化型腺がん、Stage IA）。以降経過は順調で平成21年1月をもって通院は不要となった。</p> <p><u>現病歴</u>：平成27年4月より労作時に息切れを自覚し、同月健康診断で胸水を指摘された。結核性胸膜炎疑いで治療を受けるも改善せず、千葉大学医学部附属病院を紹介された。胸腔鏡下胸膜生検で上皮型中皮腫の診断を受けたが、手術を希望せず同年6月から Cisplatin+Pemetrexed の化学療法4コースを実施。その後もCTでは明らかな変化はなく胸水貯留が続き、平成28年1月から Pemetrexed 単剤で3コース施行するが状態は変わらなかった。胸部照射や胸膜癒着術は施行していない。</p> <p><u>臨床研究前の検討</u>：心電図：特記すべき所見なし。感染症：HBS 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV、TPHA すべて陰性。腫瘍マーカー：CEA1.2 (陰性)、Cyfra1.6 (陰性) ProGRP (陰性) と肺癌腫瘍マーカーは陰性。免疫染色：Carletinin (陽性)、D2-40 (陽性)、Glut-1 (陽性)、WT-1 (陽性)、CK5/6 (陽性)、CAM5.2 (cytokerain) (陽性)、一方 BerEP-4、CEA、TTF-1、Napsin はいずれも陰性。胸部CT：間質性肺炎の所見なし</p> <p>2. 遺伝子治療実施後の経過 平成28年2月千葉大学医学部附属病院に入院し、3月胸水の排出を確認した上で、右胸腔内にウイルスベクター (Ad5CMV-NK4: <math>1 \times 10^{11}</math> virus particles) を生理食塩水に溶解して経胸壁的に胸腔内に投与した。薬剤投与前後でバイタルサイン等に異常はなかった。投与当日のみ刺部位の軽度の鈍痛あり (grade I)。投与5日後の検査で</p>

	<p>血液毒性、非血液毒性、肝機能障害、腎機能障害、間質性肺炎、心電図異常を認めず、また疼痛の増悪もなかった。アデノウイルスベクター排泄（血液、唾液、尿）が陰性であることを複数回確認し、平成28年3月千葉大学医学部附属病院を退院した。</p> <p>同月に千葉大学医学部附属病院呼吸器内科外来を再診。疼痛を含め特段の症状はなく、理学的所見に著変はなく、検査所見も肝機能を含めて異常を認めなかった。またCTスキャンを実施し、修正RECIST法による腫瘍量は変わらず、SDと判断した。平成28年8月施行のFDG-PETで胃に軽度の集積があり、近医を受診し小弯側および大弯側に隆起性病変があり、胃がん（腺がん）と診断された。このときPSが0、全身状態も良好で、平成28年11月に残胃切除術を実施した。臨床経過等からこのときの胃がんは再発ではなく、新たに発生したものと考えられた。</p> <p>その後外来で経過を観察していたが、平成30年10月より発熱・肝機能障害をみとめ、平成30年10月に胆管炎および閉塞性黄疸の診断となり入院となった。入院後に施行した造影CTで膵頭部に乏血性腫瘍をみとめ、膵癌が疑われた。胸膜中皮腫の病変も緩徐に進行している経過ではあったが、膵癌の治療を優先した方が予後を改善すると考え、平成30年12月に膵頭十二指腸切除術を施行した。術後病理所見で、膵がん（腺がん）の確定診断が得られた。平成31年2月より術後補助化学療法としてS-1の内服加療が開始した。令和1年5月の造影CTで肺・肝臓に多発性転移の所見を認め、胸腔内の中皮腫の進展所見は比較的軽微であることから同転移は膵がんの再発と考えられた。令和1年6月より、ゲムシタピンによる化学療法を開始したが、令和1年9月撮影の造影CTで多発肝転移の増大がみられた。令和1年10月よりゲムシタピン+nab-パクリタキセルによる治療をおこなったが、徐々にPSが悪化傾向となった。令和1年12月に体動困難・食事摂取不良となったため、入院。入院後に施行したCTで肝転移の増大および胸水・腹水の貯留をみとめ、Best Supportive Careの方針となった。令和1年12月に死去された。</p> <p>3. 重大事態と本臨床研究との関連性</p> <p>アデノウイルス投与による有害事象は軽微で短時間に回復しており、その後も遺伝子治療に起因する有害事象の所見はない。また膵がんの手術検体からは腺がん組織が確認されており、中皮腫の転移ではない。</p> <p>膵がんの発症にアデノウイルスが関与しているかについては、以下のとおりである。アデノウイルスは非常に低い頻度だが、染色体に取り込まれるリスクがある。しかし本症例でそのリスクが高いとは考えにくく、搭載されているNK4遺伝子を含めて、外来遺伝子が染色体に取り込まれた部位によって発がんに関与するということも考えにくい。またタンパクの発現は一過性であり、本症例のように投与後2年以上の期間を経過して膵がん発症に関与することを想定することは難しく、さらにNK4タンパクが発がんに寄与するという報告もない。生検および手術摘出材料からのウイルス検出を実施していないが、当該ウイルスが投与後2年半以上も細胞質内に留まる可能性は低いと思われる。さらに、本症例では残念ながら凍結標本が保存されておらず、入手可能な検体は病理組織切片のみである。しかしホルマリン固定されており、当該検体からDNA抽出は困難で、PCR反応によるウイルス検出は難しいと思われる。</p>
その後の対応状況	死因確認および肝転移・肺転移が膵癌の転移によるものという確証はなかったため、病理解剖を患者家族様に提案したが、病理解剖を希望されず実施されていない。

備考 (共同研究機関の実施状況等)	
----------------------	--