

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 30 年 7 月 17 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 山本 修一 (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8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)	
研究機関	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	エラー!
	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	千葉大学医学部附属病院・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・副院長	患者の選定、治療効果判定
	岩澤 俊一郎	千葉大学医附属病院呼吸器内科 特任准教授	患者の選定、治療効果判定
	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、	生物学的反応の検討、治療効果判定	

		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	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	
	氏 名	
研究機関	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	本症例は高用量のアデノウイルスベクターを投与した3例目の症例である。NK4遺伝子発現型アデノウイルスベクター投与後、ウイルスの排泄は短期間のみで、また研究期間中に特段の有害事象はなかった。今回の死亡については、遺伝子治療との直接の因果関係は認められず、原疾患の進行によるものと判断される。今後とも十分なフォローアップ体制を維持し、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剤の第III相比較試験の結果、併用群が単剤使用群に比べて、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 (1×10^{10} vp)、中用量 (1×10^{11} vp)、高用量 (1×10^{12} vp) の3群を設定し、目標症例数はそれぞれ、低用量群 (1×10^{10} vp) : 3症例、中用量群 (1×10^{11} vp) : 3症例、高用量群 (1×10^{12} 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>平成30年 5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：原疾患である悪性中皮腫の増悪</p> <p>1. 遺伝子治療実施前の経過 男性 年齢：70歳代 既往歴：特記すべきことなし 職歴：販売業（54年間）、ビル清掃業務（4か月）石綿暴露歴は不明 主訴：健康診断で胸部異常陰影を指摘される。</p> <p><u>現病歴</u>：平成28年6月に健康診断で胸水貯留を指摘され、膿胸の疑いで前医を紹介されて受診。同年7月に胸腔鏡下胸膜生検で上皮型中皮腫と診断された。壁側、臓側胸膜、肺門リンパ節、横隔膜まで達するびまん性病変で、肺機能等の理由で手術適応がなく、化学療法の適応症例と判断された。しかし本人および家族は化学療法を拒否し緩和医療の方針となった。その後本臨床研究の話聞き、参加を希望されて千葉大学医学部附属病院受診となった。</p> <p><u>臨床研究前の検討</u>：Performance status: 1。血液検査、心電図：特記すべきことなし。感染症：HBS抗原、HCV抗体、HIV抗体1,2、HTLV抗体 すべて陰性。腫瘍マーカー：Cyfra3.6（陽性）肺がん腫瘍マーカーは陰性。免疫染色：Carletinin(+), D2-40(+), Cytokeratin 5/6(+), Bep4 (+) 胸水ヒアルロン酸：21,100,000 ng/ml 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10月に千葉大学医学部附属病院に入院した。同月に右胸水排液後、Ad5CMV-NK4 1×10^{12} virus particles を生理食塩水に溶解して経胸壁で胸腔内に投与した。薬剤投与前後でバイタルサイン等に異常所見はなかった。胸壁痛が投与前よりあったが、この部位と同一箇所となった穿刺部に軽度の鈍痛 (grade I) が出現した。もともとの胸壁痛とは区別しがたいが、当該鈍痛は2-3日継続後改善した。血液検査では肝・腎機能を始め特に異常所見はなく、間質性肺炎、心電図異常も出現しなかった。アデノウイルスベクター排泄に関して投与翌日の血液で陽性となったが、その後の検体</p>

	<p>(血液、唾液、尿)は複数回検討するも陰性であることを確認した。投与5日後、隔離を解除して転棟し、転棟2日後に千葉大学医学部附属病院を退院した。退院後は千葉大学医学部附属病院を定期受診し、特に重大な有害事象は出現せず、投与後28日目のCTの効果判定ではSD(不変)の判断であった。</p> <p>被験者の希望もあって、カルボプラチン+ペメトレキシドの化学療法をその後に開始し、平成29年4月まで合計6コース投与した。終了後の効果判定ではPR(部分奏効)であった。抗がん剤使用による体力低下もありその後は一時休薬し、外来で経過観察としていたが、明らかな再発兆候は認められなかった。また遺伝子治療によると考えられる有害事象も出現しなかった。平成30年1月から呼吸困難が出現し、2月のCTで患側胸水貯留が認められた。前回の治療開始時点と比較して、食欲低下、全身倦怠感などの症状が強く、被験者も化学療法を拒否された。同年3月に胸水ドレナージとともに、タルクを用いた胸膜癒着術を施行した。再貯留が起こらないことを確認して千葉大学医学部附属病院を退院し、その後は緩和医療に専念するために同年4月関連施設へ転院となった。その後は疼痛管理など、緩和医療のみで安定していたが平成30年5月にご逝去された。</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として明確なものはなく、その後も遺伝子治療に起因する所見はなかった。ウイルス投与後19か月後に死亡となった。病状も悪性中皮腫の自然経過から矛盾はないと思われ、当該被験者の死亡と本臨床研究との因果関係は関連性なしと判断される。なお労働健康福祉機構が出しているデータによれば、対処療法のみでの生存期間の中央値は5.7ヶ月(95%信頼区間0.8-10.6)となっている。またカルボプラチン+ペメトレキシドの化学療法による上皮型の生存期間の中央値は16ヶ月とされている(Clin Lung Cancer. 2010, 11: 30-35. doi: 10.3816/CLC.2010.n.005.)。</p>
その後の対応状況	本症例はアデノウイルス投与による有害事象は軽微であり、原病の進行により死亡されたと判断できるため、当該臨床研究のフォローアップに関して、特段の対応は不要と考える。

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

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における本重大事態等への対応状況を記載すること。