

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成31年 3月29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 260-8670)
	名 称	千葉大学医学部附属病院 (電話番号 043-222-7171) (FAX番号 043-224-3830)
	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、別添の総括報告書を提出します。

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 (印)

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 総 括 報 告 書

申 請 年 月 日	(初回申請年月日) 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22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	
	氏 名	巽 浩一郎 (印)	
研究機関	所 在 地	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8677)	
	名 称	千葉大学医学部附属病院	
	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 腫瘍内科 講師	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、千葉大学医学部附属病院・疾患プロテオ	生物学的反応の検討、治療効果判定

		ミクス研究部門・客員教授	
	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)

研究責任者②	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②	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究 責任 者 ③	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 ③	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 意 見	特に意見等はありません。	
	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)

研 究 の 区 分	<u>治療に係る臨床研究</u> 予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義	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と考えられ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た。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)、疼痛評価、Performance Status (PS) の評価を行う。
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	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

	<p>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侧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従来は胸膜肺全摘術という侵襲の強い術式となり、当該術式では術後の呼吸不全など患者の QOL が著しく低下する。最近では胸膜切除・肺剥離術が主流になっているが、根治手術ではないため、治療には限界があり、結局外科療法のみで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疼痛緩和等の目的で施行されるにすぎず、大半の症例では化学療法が施行されている。抗がん剤はこれまで多くの薬剤が検討されてきたが、10%以上の奏効率を示すものは数少なく、その中においてシスプラチン+ペメトレキセド併用がシスプラチン単独群に比べて、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（H3EMCJMCH 試験、J. Clin. Oncol., 21: 2636-2644, 2003）、この併用が現在第一選択薬剤となっている。この両剤を用いた化学療法に放射線、手術を含めた multimodality treatment の有効性が検討されてはいるが完遂率は低い。免疫チェックポイント阻害剤は最近認可されたが、今後ともその有効性に関する検証の必要性がある。そこで、従来の治療法に拘らることなく新たな治療薬開発も必要で、新しい薬剤開発によって当該疾患の治療選択肢を拡大できる可能性がある。悪性胸膜中皮腫は幸いにも遠隔転移が少なく、胸腔内に留まることが多いため、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、拡散せずに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。しかも呼吸運動によって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十分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急速な集積による障害が比較的少ないと想定された。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、この障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た。</p>
実 施 方 法	<p>1. 臨床研究の選択基準と除外基準</p> <p>詳細は臨床研究実施計画書の記載とおりである。</p> <p>主な選択基準は以下のとおりである。</p> <p>(1) 切除不能悪性中皮腫症例であり放射線治療歴を有さない症例。登録時点で手術不能と診断されているか、手術を拒否している症例。</p> <p>(2) 悪性胸膜中皮腫に対する化学療法の後にPDと判定された症例、あるいは悪性胸膜中皮腫に対する化学療法を拒否している症例。Ad5CMV-NK4投与前に、化学療法施行後4週以上経過していること。</p> <p>(3) Ad5CMV-NK4 を含む溶液を注入可能なスペースを胸腔内に有するもの。</p> <p>(4) ECOG PS が 0 あるいは 1 であること。</p> <p>(5) 骨髄機能、肝機能及び腎機能が適切であること。</p> <p>主な除外基準は以下のとおりである。</p> <p>(1) 重度又はコントロール困難な活動性感染症、重篤な併発疾患、合併症がある場合。</p>

	<p>(2) 悪性胸膜中皮腫以外の同時性あるいは異時性腫瘍を有する場合。ただし当該腫瘍が根治しており、無病期間が2年以上に達している場合はこの限りでない。</p> <p>(3) 症例登録時点で胸膜癒着術が既に施行されているもの。</p> <p>(4) 胸部単純X線にて明らかな間質性肺炎、肺線維症が認められたもの。</p> <p>(5) 総括責任者あるいは臨床研究分担医師が本試験の対象として適切でない判断したもの</p> <p>2. 臨床研究の実施方法</p> <p>(1) 概要：試験期間は28日（4週間）とし、第1日目にAd5CMV-NK4を投与し、安全性、抗腫瘍効果等を判定した。投与用量として、低用量（1×10^{10} vp）、中用量（1×10^{11} vp）、高用量（1×10^{12} vp）を用い、各用量につき3名の投与を予定した。（投与用量と被験者数については、研究結果の概要及び考察1. 臨床研究の経過、詳細については別紙を参照）</p> <p>(2) 遺伝子導入方法：被験者の方は、全員千葉大学医学部附属病院感染症（感染症管理治療部）病棟で投与を受けた。同病棟の病室内は陰圧となるように制御されており、トイレ等の排水はすべて次亜塩素酸等の処理がされ、必要に応じてパスボックスで食事等が供与される設備が完備している。アデノウイルスベクターは、第1日に同治療部のベットサイドにおいて胸腔内に投与した。この時、超音波エコーで部位を確認し、注射針を用いて生理的食塩水に溶解した同ベクターを経皮的に胸腔内に注入した。その後漏出がないことを確認し、投与後は被験者の状況をモニターした。</p> <p>(3) 投与後のフォローアップ：被験者の方から血液、唾液、尿を採取しPCR反応でウイルスの排泄を検討した。ウイルス排泄の消失が確認できた後に、隔離を解除し退院あるいは、千葉大学医学部附属病院呼吸器内科に転科し、およそ一週間から10日程度で退院した。その後は被験者の方の病状等に応じて対応した。</p> <p>3. 臨床研究の評価方法</p> <p>(1) 安全性の評価：有害事象の有無、臨床検査値の異常の有無、臨床所見の異常の有無を把握して検討した。</p> <p>(2) 臨床的効果の評価：ウイルス投与後一ヶ月後のCTを用いて、修正RECISTによって腫瘍体積をベースラインと比較した。またQOL、疼痛、PSの評価について検討した。</p>
<p>研究結果の概要及び考察</p>	<p>研究結果の詳細については別紙参照。なお、死亡例については全例遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告書（別紙様式第6）にて報告済みである。</p> <p>1. 臨床研究の経過</p> <p>選択基準に合致し、除外基準に合致しない被験者を選定し、最終的に11名に投与した。低用量および中用量各3症例は投与終了後、特段の有害事象がなかったため、高用量に移行した。高用量投与第2例目においてAd5CMV-NK4投与後Grade 3の腹部膨満感、食欲不振などが出現し腹水が貯留した。腹水貯留はAd5CMV-NK4投与によるものではなく胸膜悪性中皮腫の腹膜転移と判断されたが、高用量群についてさらに3名を追加して検討し、この追加3症例にGrade 3以上の重篤な有害事象が発生しなかった。臨床研究実施計画書では、1例の重篤かつ投与薬剤の因果関係が否定できない有害事象が発生した場合には、さらに3例を追加し6例中2例以上の重篤かつ被験薬との因果関係が否定できない有害事象が発生した場合には、用量増加を中止する、となっている。本臨床研究では高用量5症例中Grade 3症例は1症例であり、この結果から第6例目の結果の如何に関わらず安全性の評価が可能として臨床研究を終了した。</p> <p>2. 被験者の状況</p> <p>被験者の年齢としては、40歳台が1名、60歳台2名、70歳台が8名で、男女比では男性9</p>

名、女性2名であった。病理学的には上皮型7名、肉腫型3名、二相型1名であり、本臨床研究に参加される前に抗がん剤治療を受けた方は6名で、抗がん剤治療を拒否された方が5名であった。

3. 有害事象

(1)低用量投与群：2名に37度台の一過性発熱（1日のみ）（Grade 1）と、3名に穿刺（投与）部位の軽度鈍痛（Grade 1）を認めた。臨床検査データ、ECG、胸部X線等において薬剤投与に関する特段の異常所見はなかった。

(2)中用量投与群：1名に2日間持続する37度台の発熱（Grade 1）、1名に一過性のめまい（Grade 1）および3名に穿刺部位の軽度の鈍痛（Grade 1）を認めた。また1名に一過性の肝機能障害（Grade 1）を認めた以外、臨床検査データ、ECG、胸部X線等において薬剤投与に関する特段の異常所見はなかった。

(3)高用量投与群：特記すべき有害事象が生じた2症例（後述）以外の3症例の状況は以下のものであった。投与日あるいは3日間持続する投与部位の鈍痛（Grade 1）が各1名、投与日あるいは投与日を含めて2日間持続した38度台の発熱が各1名（Grade 1）であり、当該3症例とも臨床検査データ、ECG、胸部X線等において薬剤投与に関する特段の異常所見はなかった。

(4)特記すべき症例：

①症例9（高用量第2例目）：身体症状としては投与日に投与部位の鈍痛（Grade 1）があったのみであったが、投与6日目に腹部膨満感（Grade 1）が出現し、腹部エコーを実施したところ腹水の増量（Grade 1）が確認された。その他胆嚢、胆管等には異常所見はなかった。また臨床検査データでは投与翌日にCRPの上昇と肝機能障害（Grade 1）があったが次第に改善し、それ以外に特段の所見を認めず退院となった。投与後10日目に千葉大学医学部附属病院外来を受診。腹部膨満感のため腹水1700 mlを排出し（Grade 3）、当該所見より癌性腹膜炎と判断した。その後も腹部膨満感は継続し、食欲不振（Grade 3）と胸部疼痛（Grade 3）が出現し、同症状悪化のため他院に入院となり、その後癌性腹膜炎が進展し投与後47日で死亡された。なお、腹水のセルブロックによる免疫染色とFISHの結果、胸部悪性中皮腫の腹腔内転移を確認している。ウイルスは投与後2日目の血液においてのみ検出されたが、尿・唾液からは全期間を通じてウイルスは検出されず、一過性に肝機能障害が出現したが次第に改善し、肝機能改善と腹水増加の経過が乖離していた。臨床所見等を総合すると、本症例の主たる有害事象は悪性中皮腫の腹膜転移であり、Ad5CMV-NK4投与との関連性は低いと判断された。

②症例12（高用量第5例目）：投与翌日に38.3度の発熱があり（Grade 1）投与側の胸部痛が出現し胸水が増加、酸素飽和度が88%と低下したため鼻腔酸素2L/分投与した（Grade 2）。この時心電図、検査結果等から心筋梗塞、肺血栓塞栓症は否定された。投与後2日目には、咳嗽（Grade 1）があったものの発熱は自然に解熱し胸痛も軽減した。投与後7日目に胸水1200 mlを除去し（Grade 2）、酸素飽和度は大気下で93-95%と改善したため、投与後9日目に退院した。CRPは一過性に上昇したのみで、その他の生化学的検査に異常はなく、ウイルスは投与後2日目の血液においてのみ検出されたが、尿・唾液および胸水からウイルスは検出されなかった。当該事象はウイルスによる一過性の胸膜炎によるものと考えられた。

4. ウイルスの排泄

被験者の血液、唾液、尿からPCR反応で、ウイルスの構造遺伝子の検出を行った。陽性対照としては、ヒト悪性中皮腫細胞にAd5CMV-NK4を感染させたものを使用した

。その結果、低用量および中用量を投与した各3名からは、血液、唾液、尿のいずれの検体においてもウイルスは検出されなかったが、高用量投与5症例のうち4症例において、ウイルス投与日ないしは投与翌日の血液からウイルスが検出された。しかし、それ以降の血液からはウイルスは検出されず、また唾液、尿からもウイルスは検出されなかった。

5. NK4遺伝子発現とHGF量の変化

エライザ法を用いてNK4分子の発現を検討した。全ての被験者の血液からは、ウイルス投与前ならびに投与後7日目においてもNK4分子を検出できなかった。しかし、胸水中のNK4分子については、中用量1症例と高用量投与の2症例において、投与前に比べて投与後7日目のNK4量が増加していた。ただし、中用量1例、高用量1例はウイルス投与前よりNK4分子が存在しており、うち中用量はウイルス投与によってNK4の増加はなかったが、高用量はウイルス投与によりNK4量は増加していた（上記症例9）。一方血中HGF量も同様にエライザ法で検討した。投与後7日目の血液HGF量は、低用量1症例、中用量2症例、高用量4例においてウイルス投与前に比較して増加していたが（残りの症例では低下）、胸水中HGF量は中用量1症例高用量の1症例を除いて、その他は低下（8症例）あるいは不変（1症例）であった。当該疾患におけるHGF分子の生理的・病理学的作用は不明であり、HGF変動の生物学的意義、血中HGFと胸水HGFの相関、NK4量増加とHGF量との関係性などについては現時点で不明である。

6. 抗アデノウイルス抗体

投与前に高力価の抗アデノウイルス抗体を持っている被験者はいなかったが、抗体価の上昇が低レベル（4倍）であった中用量投与1症例、高用量投与1症例を除き、血清抗ウイルス抗体はウイルス投与後1週間以降に急激に上昇していた（512-1024倍）。ただし、その上昇の程度は投与ウイルス量とは関係がなかった。抗体価の上昇が低レベルであった症例においても、ウイルスは確実に胸腔内に投与されており、抗体上昇が低値であった理由は不明である。

7. 腫瘍マーカー

悪性中皮腫の腫瘍マーカーは存在しないが、肺がんのマーカーであるcyfra21-1が悪性中皮腫でも上昇する例が知られている。当該11症例の中でcyfra21-1陽性例が4例あり、うち1例においてウイルス投与後に当該値低下していたが、その後上昇した。残り3例は投与後でも同値の上昇が見られた。

8. 臨床的効果

(1) QOL・疼痛・PSへの影響：QOLについてはEORTC QLQ-C30（version 3）を、胸部疼痛に関してはvisual analogue scaleを、PSについてはECOG PSに準拠して検討した。QOLは投与前と比較して投与後2週間後、4週間後の状況について検討すると、global health statusおよびfunctioning scoreは改善傾向にあったが、またsymptom scoreでは呼吸困難、睡眠、痛み、情動では不変あるいはむしろ投与後に悪化傾向にあった。しかし、これら指標は投与前後で有意差がなく、QOLに関して当該アデノウイルスの投与は特段の影響を与えていなかった。疼痛に関しては、投与前と比較して投与後2週間までは不変であったが、投与後4週間ではやや悪化傾向であった。PSは全例で投与2週間までは投与前と同じであったが、3週目に1例（PS1からPS2）4週目に3例（PS1からPS2が2例、PS2からPS3へ1例）と悪化した。この中には前述した症例9が含まれており、同例は2週目から3週目と3週目から4週目にそれぞれPS1からPS2、PS2からPS3へと悪化していた。

(2) 腫瘍量への影響：修正RECISTによって、投与前と投与後4週間の腫瘍体積を検

討したところ、8例でSDであり3例がPDであった。PDのうち2例は肉腫型であり、もう1症例の肉腫型はSDであった。投与量と腫瘍体積の変化との関連性はなかった。

(3) 生存期間への影響：肉腫型3例の生存期間は47日、98日、162日であった。上皮型と二相型の8症例では、6例が182日、206日、303日、434日、459日、582日であり、さらに2例は861日および1108日を越えて生存中である（平成31年3月15日現在）。カプラン・マイヤー法で検討すると、非肉腫型（上皮型および二相型）は肉腫型に比較して生存期間が長く（ $P<0.01$ ）、非肉腫型に限定して投与量との関連性を検討すると、高用量のほうがより生存期間が長い傾向にあったが、この結果に有意差はなかった。

9. 考察

(1) 安全性について：ウイルスが 1×10^{11} vpまでの低用量・中用量では一過性の発熱と投与部位局所の痛みのみであり、また中用量で1例一過性の肝機能障害が生じたが、すぐに改善を見た。したがって、当該用量までは安全性は高いと判断された。一方 1×10^{12} vpによる高用量では1症例に腹腔内転移による腹水が出現し、腫瘍の進展に伴うと推定される胸部の疼痛の悪化が生じ、投与後47日で死亡されたが、Ad5CMV-NK4投与との直接的な因果関係はないと判断している。同ウイルス投与によって肝機能障害が生じたが、これは投与終了後の経過では改善傾向であり、臨床所見と乖離がある。また高用量の1症例に胸膜炎症状が出現し、38度台の発熱、胸水貯留、酸素飽和度の低下が出現したが、一過性であり、酸素投与および胸水の排出で症状は改善し、炎症を示唆する臨床検査も改善し、入院期間を延長することなく退院した。当該症例では腫瘍の進展が胸膜全体に及んでおらず、正常胸膜が残存しており、その部分にアデノウイルスが感染したためではないかと推定している。

(2) ウイルスのshedding：低用量および中用量各3症例の血液、唾液、尿の検体からは当該ウイルスは検出されなかった。高用量投与5症例のうち4症例において、ウイルス投与日ないしは投与翌日の血液からウイルスが検出されたが、いずれも6日目においては全例陰性であり、唾液、尿からはいかなる時点においてもウイルスは検出されなかった。胸腔内に投与されたアデノウイルスは血液中に移行し、一過性のウイルス血症を引き起こすが、短時間には血中から消失する。またこれによる肝障害は軽度である。したがって、 1×10^{12} vpまでの投与量症例では、sheddingに関して血液以外に特段の注意を払う必要はないと考えられる。

(3) 臨床効果について：アデノウイルス投与後の腫瘍体積については修正RECISTで検討したところ、投与後4週目で多くはSDでありPRを示した症例はなかった。生存期間に関して、上皮型で2例の長期生存例（26ヶ月および36ヶ月以上）を見ている。当該症例については、化学療法をウイルス投与後に実施しているが、過去の化学療法治療群の生存期間（12.1から16.1ヶ月、J Clin Oncol. 2003; 21: 2636-2644; Lancet. 2016; 387:1405-1414）に比較し、同期間が延長していると判断される。QOL・疼痛・PS等に関して、ウイルス投与による特段の改善はなかった。また、胸腔内投与によるNK4分子の増加はウイルス投与量との関係は不明で、NK4量は各症例の病態によって影響を受けることが考えられる。したがって、少数の長期生存例が見られているが当該臨床経過にAd5CMV-NK4投与が関与したと判断しうる証左はない。なお、現在生存している被験者は経過を観察中であり、今後同被験者の免疫応答に関して検討する。

(4) 推奨用量について：上記の結果から、胸腔内投与の最大許容量は 1×10^{12} vpと判断した。

<p>今後の研究計画</p>	<p>長期生存している被験者血清を用いて、ヒト悪性中皮腫細胞由来蛋白質に反応する抗体が生じているかどうかをウエスタンブロット法により検討する。この方法により、悪性中皮腫に共通な腫瘍抗原の存在の有無を知ることが可能である。但し、化学療法を受けているので、Ad5CMV-NK4による直接的な因果関係は示すことができない。なおAd5CMV-NK4を使用した臨床研究としては、同薬剤と現行の第一選択薬との併用の可能性が想定される。</p>
<p>研究成果の公表状況</p>	<p>本臨床研究に関する論文は今後提出予定である。</p> <p>学会発表として以下のとおりである。</p> <p>第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会・シンポジウム（平成30年7月28日） 多田裕司、盛永敬郎、島田英昭、廣島健三、田川雅敏：A phase1 clinical trial of inhibiting the HGF/c-Met pathway for malignant pleural mesothelioma with NK4 gene-expressing adenoviral vectors（本発表は上記学会の依頼による） なお、今後国内外で複数の発表を行う予定。</p>
<p>備考 （共同研究機関の実施状況等）</p>	