

遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について

【大阪大学医学部附属病院】

【神戸大学医学部附属病院】

【佐賀大学医学部附属病院】

【愛媛大学医学部附属病院】

【徳島大学医学部附属病院】

【新潟大学医歯学総合病院】

課題名 : 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を
対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療

- 臨床研究計画変更報告書（大阪大学医学部附属病院） . . . P. 1
- 臨床研究計画変更報告書（神戸大学医学部附属病院） . . . P. 17
- 臨床研究計画変更報告書（佐賀大学医学部附属病院） . . . P. 33
- 臨床研究計画変更報告書（愛媛大学医学部附属病院） . . . P. 49
- 臨床研究計画変更報告書（徳島大学医学部附属病院） . . . P. 66
- 臨床研究計画変更報告書（新潟大学医歯学総合病院） . . . P. 86

【千葉大学医学部附属病院】

課題名 : 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

- 重大事態等報告書 P. 103

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 28 年 7 月 7 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 7月 1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28年8月21日まで
多施設共同臨床研究	該当 ☐ 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 内線5471）	
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	
	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	本症例は当該遺伝子治療を実施した第一例であり（投与報告済み症例）、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 

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	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。	
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。 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。これまでに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 (H3EMCJMCH 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。 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 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こりにくく、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。
実 施 方 法	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。
重 大 事 態 等 の 発 生 時 期	平成28年6月19日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	内容：被験者の死亡 原因：原疾患である悪性中皮腫の増悪 1. 遺伝子治療実施前の経過 性別：女性 年齢：76歳 既往歴：特記すべきなし 喫煙・飲酒歴：なし 主訴：労作時呼吸困難 現病歴：平成26年4月労作時呼吸困難が出現し左胸水を指摘され、胸水細胞診で悪性と診断がされた。6月に胸腔鏡下胸膜生検を施行。上皮型中皮腫の病理診断となった。 臨床研究前の治療歴：当初は、術前化学療法+胸膜肺全摘除術+術後胸部照射の tri-modality therapy を予定し、標準治療である Cisplatin+Pemetrexed を2コース施行したが、全身倦怠感と食思不振が著明であった。その後の手術では、広範な胸壁浸潤と大血管浸潤があり、胸膜肺全摘除が困難と判断されそのまま閉胸となった。平成27年6月に千葉大学医学部附属病院を受診。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にて、選択基準に適合すると判断された。 2. 遺伝子治療実施後の経過 平成27年8月12日、当該ウイルスベクター (Ad5CMV-NK4: 1×10^{10} 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。翌日発熱37.4度をみたが、特段の対処なく数時間で解熱 (grade I)。その他、穿刺部の軽度の疼痛があったが、翌日には消失した (grade I)。その他、血液毒性、非血液毒性、肝機能障害、間質性肺炎、心電図異常等いずれもなく、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27年8月22日退院した。その後ウイルス投与後一ヶ月の諸検査でも異常はみられず、CT像による検討でSDと判断された。 千葉大学医学部附属病院退院後は、元の紹介先の主治医 (往診医) の診察を受けていた。血液検査や心電図等のデータは千葉大学に送付され、また電話等で被験者の状況を把握し、ウイルス投与後に特段の有害事象がないことを定期的に確認していた。上記医師による往診で、主に疼痛コントロールを在宅で受けており、定期的に総合病

	院でレントゲンなどの検査を受けていたが、病状の進行は比較的緩徐であった。しかし、平成28年4月頃から胸水の出現、呼吸困難の増強、全身倦怠感、全身浮腫が出現し、協和マリナホスピタル（緩和医療専門施設・兵庫県西宮市）に入院となり、平成28年6月19日同院にて永眠された。 3. 重大事態と本臨床研究との関連性 遺伝子治療による有害事象は軽微で短時間で改善し、その後当該治療に起因する所見はなく、病状は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。
その後の対応状況	当該遺伝子治療の安全性に関して：本症例を含めて8例実施しているが、胸腔内に投与されたアデノウイルスベクターの排泄は、高用量の1×10^{12} virus particles投与2例中に1例に、投与第2日目の血液より検出されたのみである。当該症例も投与第6日目には陰性化し、同一被験者の尿および唾液からは検出されていない。現在他の症例についても経過観察中である。

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。