

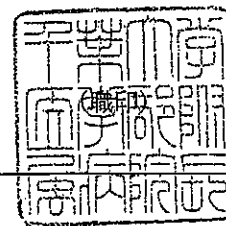
別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成26年11月13日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

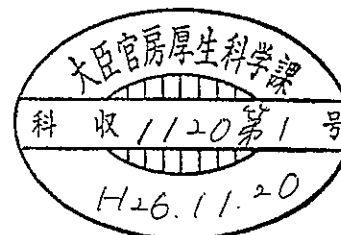
実施施設	所在地	〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1
	名称	千葉大学医学部附属病院 (電話番号) 043-222-7171 (FAX番号) 043-224-3830
	代表者 役職名・氏名	千葉大学医学部附属病院長  山本 修一



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

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
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




別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書


	平成23年10月27日
	一部修正 平成26年11月13日

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	厚生労働大臣による当初承認の日より3年間

総括責任者	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 
実施の場所	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)

総括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、臨床試験の実施
	由佐 俊和	千葉労災病院 副院長 呼吸器外科部長 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、臨床試験の実施
	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	国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 医師	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 助教	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床試験の実施
	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 医長	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	神戸大学大学院医学系研究科感染症センター 准教授	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

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由	<p>総括責任者から本遺伝子治療臨床研究実施計画書の変更について審査依頼書が千葉大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会に提出された。</p> <p>今回の変更は、(1) 総括責任者以外の研究者の変更及び(2) 本遺伝子治療臨床研究の質的レベルを担保するため、新たにモニタリング、データ管理及び監査についての手順書を制定するものであり、科学的・倫理的に問題はないと判断し、変更後の実施計画書を承認することとした。</p>	
	<p>審査委員会の長の職名</p> <p>千葉大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長</p>	<p>氏名</p> <p>松原 久裕 (印)</p> 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究      遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<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</p>

	<p>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。</p> <p>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	切除不能悪性胸膜中皮腫		
変 更 時 期	平成26年11月1日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	<p>(1) 2.2. 総括責任者以外の共同研究者及び臨床研究分担医師の氏名と担当する役割</p> <p>(2) 同上</p> <p>(3) 12. モニタリング</p> <p>(4) 添付書類34の追加</p> <p>(5) 添付資料15の一部追加</p>	別紙「新旧対照表」のとおり	別紙「新旧対照表」のとおり

<p>変 更 理 由</p>	<p>(1) 総括責任者以外の共同研究者及び臨床研究分担医師である多田裕司が、講師に昇任し、異動したため。</p> <p>(2) 同共同研究者である北田光一が日本病院薬剤師会会長に就任し、本臨床研究の業務であるベクターの保存・調整を実施することが実質的に困難となり、千葉大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長・鈴木貴明がこれに代わって当該業務を実施するため。</p> <p>(3) 本研究の実施にあたり、当該研究の質的レベルを担保するため、新たにモニタリング、データ管理および監査についての手順書を作成したので、12. モニタリングと監査における記載を一部変更し、(4) 当該手順書を添付資料 34 として追加するため。</p> <p>(5) 添付資料 15 の症例報告書の充実と臨床データ登録の促進を図るため、同報告書に症例登録票および終了・中止時の症例報告書を追加したため。</p> <p>なお、上記変更に従い、</p> <p>(A) 遺伝子治療臨床研究実施計画書の上記変更に伴い、遺伝子治療臨床研究計画概要書における「総括責任者以外の共同研究者」の記載の箇所を上記(1)(2)と同様に変更する。</p> <p>(B) 遺伝子治療臨床研究実施計画書の目次に関して(3)の変更にしたがって、これを変更する。</p> <p>(C) 上記(2)の変更に従い、添付資料 1 「研究者の略歴及び研究業績」より北田光一を削除し、鈴木貴明の当該資料を追加する。</p>
<p>今 後 の 研 究 計 画</p>	<p>本臨床計画に関して、対象患者への薬物投与はまた実施されていない。引き続き、選択基準に適合する対象被験者の選定を行い、同対象者が見つかれば、遺伝子治療臨床研究実施計画書に沿って臨床研究を進める予定である。</p>
<p>これまでの研究結果及び研究結果の公表状況</p>	<p>本臨床計画に関して、実際の対象患者への薬物投与はまだまだなく、当該研究の研究結果・研究成果の公表はまだない。</p>

(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. 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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

略歴：

- 平成9年 3月 東京理科大学薬学部薬学科卒業  
平成11年 3月 千葉大学大学院薬学研究科博士前期課程修了  
平成11年 4月 千葉大学医学部附属病院薬剤部  
平成24年 3月 博士（薬学）取得（千葉大学）

研究業績：

- 1) 山口洪樹、三浦剛、石井晃、石田敬一、鈴木貴明、有吉範高、松宮護郎、石井伊都子：薬剤師と医師による定期処方協働入力の試みとその評価。日本病院薬剤師会雑誌 *in press*, 2014.
- 2) 金谷典子、新井健一、山崎香織、増田和司、鈴木貴明、田口奈津子、首藤潔彦、中世古知昭、仲佐啓詳、有吉範高、北田光一：難治性口内炎に対するインドメタシンスプレー使用後のQOL評価。日本病院薬剤師会雑誌 50(3)：275-279, 2014.
- 3) 宮本 仁、鈴木貴明、他：造血幹細胞移植後のシクロスポリンによる腎障害の危険因子の解析。医療薬学 39(1)：45-51, 2013.
- 4) Ishii I, Suzuki T, Kaneko H, Uchida M, Suzuki Y, Higashi K, Yagi S, Ariyoshi N, Igarashi K, Kitada M. Correlation between antizyme and differentiation of vascular smooth muscle cells cultured in honeycomb-like type-I collagen matrix. *Amino Acids*. 42:565-575. 2012.
- 5) Suzuki T, Takeuchi M, Saeki H, Yamazaki S, Koga H, Abe D, Nishimura M, Nakaseko C, Nakasa H, Nakamura H, Ariyoshi N, Kitada M. Super-acute onset of tumor lysis syndrome accompanied by hypercytokinemia during treatment of Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy. *Clin Ther*. 32:527-531. 2010.
- 6) Suzuki T, Ishii I, Kotani A, Masuda M, Hirata K, Ueda M, Ogata T, Sakai T, Ariyoshi N, Kitada M. Growth Inhibition and Differentiation of Cultured Smooth Muscle Cells Depend on Cellular Crossbridges Across the Tubular Lumen of Type-I Collagen Matrix Honeycombs. *Microvasc Res*. 77:143-149. 2009.
- 7) Suzuki T, Koga H, Yamazaki S, Saeki H, Tanaka H, Nishimura M, Nakaseko C, Nakasa H, Nakamura H, Ariyoshi N, Kitada M. Probable Interaction Between Warfarin and Antitumor Agents Used in R-ESHAP Chemotherapy. *Clin Ther*. 30: 1155-1159. 2008.
- 8) Ishii I, Tomizawa A, Kawachi H, Suzuki T, Kotani A, Koshushi I, Itoh H, Morisaki N, Bujo H, Saito Y, Ohmori S, Kitada M. Histological and functional analysis of vascular smooth muscle cells in a novel culture system with honeycomb-like structure. *Atherosclerosis* 158: 377-384. 2001.





新旧対照表

1. 遺伝子治療臨床研究に関する申請書類

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  
遺伝子治療臨床研究実施計画書

第1版(2011年10月提出) 第2版(2012年2月提出) 第3版(2012年5月提出) 第4版(2012年6月提出) 第5版(2012年10月提出)  
第6版(2013年7月提出) 第7版(2014年10月提出)

変更前 第6版の ページ数・変更後 第7版のページ数 等	項目	変更前 第6版(下線部が該当箇 所)	変更後 第7版(下線部が変更点)	変更理由・その 他
P12・P12	目次	12. モニタリング	12. モニタリングと監査	本文の記載変更 に伴う目次の変 更
P12・P12	目次	12.1. 定期モニタリング	12.1. 定期モニタリングと監査	本文の記載変更 に伴う目次の変 更
P15・P15	目次		添付資料34 「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」に関するモニタリ ング、データ管理および監査についての手 順書	資料追加に伴う 目次の変更
P16・P16	2. 総括責任者及び その他の研究者の 氏名並びに当該臨 床研究における役 割	多田 裕司 千葉大学医学部附属 病院 呼吸器内科 助教	多田 裕司 千葉大学大学院医学研究 院 呼吸器内科学 講師	昇任・異動に伴 う変更
P1・P1	研究事務局	多田裕司 千葉大学医学部附属病 院 呼吸器内科	多田裕司 千葉大学大学院医学研究 院 呼吸器内科学	同上
P4・P4	0.6. 問い合わせ先	多田裕司 千葉大学医学部附属病 院 呼吸器内科	多田裕司 千葉大学大学院医学研究 院 呼吸器内科学	同上
P17・P17	2. 総括責任者及び その他の研究者の 氏名並びに当該臨 床研究における役 割	北田 光一 千葉大学未来医療教 育研究センター 特任教授	鈴木 貴明 千葉大学医学部附属病院 薬剤部 副部長	研究者の変更
P59・P59	12. モニタリング	12. モニタリング	12. モニタリングと監査	標題の変更
P59・P59	12.1. 定期モニタリ ング	12.1. 定期モニタリング	12.1. 定期モニタリングと監査	標題の変更
P59・P59	12.1. 定期モニタリ ング	研究が安全に実施されているか、 データが正確に収集されているか を確認する目的で、原則として年2 回定期モニタリングが行われる。モ ニタリングは研究事務局に収集さ れる症例報告書(添付書類14)の記 入データに基づいて行われる	研究が安全に実施されているか、デ ータが正確に収集されているかを確 認する目的で、原則として年2回定 期モニタリングが行われる。モニタ リングは研究事務局に収集される 症例報告書(添付書類14)の記入 データに基づいて行われる。 また監査は年一回実施する。モニ タリングと監査は、本研究に関す るモニタリング、データ管理およ び監査についての手順書(添付書 類34)に沿って実施する。	添付資料34の追 加に伴う、監査 に関する記載の 追加
P59・P59	12.1.1. モニタリ ングの項目	12.1.1. モニタリングの項目	12.1.1. モニタリングの項目(添付書類34 参照)	標題の変更
添付資料1			北田光一 分を削除し鈴木貴明分を追加	研究分担者の変 更の伴う関係書 類の差し替え
添付資料15			添付資料15の症例報告書に症例登録 票および症例報告書終了・中止時を追 加	症例報告書の充 実と臨床データ 登録の促進を図 るため
添付資料34			「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」に関するモニタリ ング、データ管理および監査についての手 順書を追加	臨床研究の質的 向上のため

遺伝子治療臨床研究実施計画概要書

第1版(2011年10月提出) 第2版(2012年2月提出) 第3版(2013年7月提出) 第4版(2019年10月提出)

変更前 第3版の ページ数・変更後 第7版のページ数 等	項目	変更前 第3版(下線部が該当箇 所)	変更後 第4版(下線部が変更点)	変更理由・その 他
P1・P1	総括責任者以外の 研究者	多田 裕司 千葉大学医学部附属 病院 呼吸器内科 助教	多田 裕司 千葉大学大学院医学研究 院 呼吸器内科学 講師	昇任・異動に伴 う変更
P2・P2	総括責任者以外の 研究者	北田 光一 千葉大学未来医療教 育研究センター 特任教授	鈴木 貴明 千葉大学医学部附属病院 薬剤部 副部長	研究者の変更