

別紙様式第5

## 遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告書

令和5年4月12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

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

報 告 年 月 日	令和5年4月12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	
	氏 名	巽 浩一郎	
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・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 )

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	所 在 地	(郵便番号 )

機 関 ②	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	<p>本症例は高用量のアデノウイルスベクターを投与した第5例目であり、NK4遺伝子発現型アデノウイルスベクター投与後、一過性の胸膜炎様症状（発熱・胸痛・SpO<sub>2</sub>低下）があったが、酸素投与以外の特段の治療なく、胸水除去にて症状は改善していた。胸水中にウイルスの排泄は検出されず、研究期間中に上記以外の特段の有害事象はなかった。その後当該被験者は化学療法、免疫チェックポイント阻害剤等を使用して長期にわたり生存していたが、悪性中皮腫の進展により死亡した。遺伝子治療後6年以上経過しており、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、原病の悪性中皮腫の進展により死亡されたと判断できる。</p> <p>これを持って、全11症例の被験者は全員死亡された。なお、当該遺伝子治療等臨床研究終了報告書および遺伝子治療等臨床研究総括報告書（平成31年3月29日付）はすでに厚生労働省に報告済（再生医療等評価部会で審議済）である。</p>	
	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	中島 裕史

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HGF受容体由来の分子で、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</p>	

	<p>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>
<p>対象疾患及びその選定理由</p>	<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。これまでもアンスト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。</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。</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、</p>

実 施 方 法	有害事象の有無によって異なるが、低用量（1×1010 vp）、中用量（1×1011 vp）、高用量（1×1012 vp）の3群を設定し、目標症例数はそれぞれ、低用量群（1×1010 vp）：3症例、中用量群（1×1011 vp）：3症例、高用量群（1×1012 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	令和5年1月
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	<p>内容：被験者の死亡</p> <p>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</p> <p>性別：男性 年齢：70歳代 喫煙歴：20本/日 職歴：物流業 石綿曝露歴は不明。主訴：胸部すりガラス陰影、胸水貯留</p> <p>既往歴：平成25年S字結腸癌（stage IIIA）の手術を受け、術後カペシタビンによるadjuvant治療を8コース受けた。</p> <p>現病歴：肺のすりガラス陰影を以前より指摘され、経過を定期的にフォローされていた。平成28年5月右胸水を指摘され胸腔穿刺で暗血性胸水1,000 mlを排液。同胸水中ヒアルロン酸が高値であり、cell blockを用いた組織診断で上皮型悪性中皮腫と診断された。手術適応外と判定されたのち、平成28年8月千葉大学医学部附属病院を受診。化学療法（シスプラチンダブレット）を実施したが、この間も胸水貯留が継続し定期的に胸水排液を行った。化学療法を合計3コース施行したが、平成28年10月のCTでPDであった。化学療法終了後も本人の手術拒否は変わらず、本臨床研究への参加を希望された。</p> <p>臨床研究前の検討：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（-）腫瘍マーカー：肺がん腫瘍マーカーのCEA, Cyfra, ProGRPは陰性、免疫染色：Carletinin(+), D2-40(+), WT1 (+), Claudin 4(-), Desmin(-), Glut-1(-), CEA(-), TTF-1 (-), Napsin-A (-)。胸部CT上間質性肺炎の所見なし。血清KL-6正常範囲内、なおBNP=37.5。胸水の検査結果：ヒアルロン酸337,000 ng/ml, CEA0.5、ADA14.2と正常範囲, Cyfra12.2。</p> <p>2. 遺伝子治療実施後の経過</p> <p>平成28年12月千葉大学医学部附属病院に入院し、入院2日後に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: 1×1012 vp）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。翌日38.3度の発熱があり（grade 1）右胸部痛と右胸水の増加を認め、SpO2が88%（治療前94%）と低下したため、鼻腔酸素2L投与開始した（grade 2）。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。CRP：2。投与後3日目特段の治療なく解熱し、胸痛も消失、胸水増加はなく生化学的検査にも異常なかった。CRP：5.8、WBC：6,500。投与後6日目CRPは正常化し、翌日胸水1,200 mlを除去し（grade 2）、SpO2は大気下で93-95%と改善。血液毒性、非血液毒性、肝機能障害、間質性肺炎、心電図異常いずれも認めなかった。アデノウイルスベクター排泄に関しては、投与翌日の血液検体で陽性となるも、その後は陰性であり、唾液、尿検体はいずれも陰性。また胸水からは投与後3及び7日目のいずれにおいてもウイルス検出されなかった。投与後9日目に千葉大学医学部附属病院を退院した。</p>

	<p>投与1ヶ月後CT画像ではSDと判断し、FDG-PETでも特異的な集積は認められなかった。その後、千葉大学医学部附属病院外来にてフォローアップを行っていたが、画像上はSDが継続した。平成29年10月になって胸水の増量と呼吸困難の増強があり、同年11月に胸膜癒着術を施行し、カルボプラチン+ペメトレキセドの化学療法を6コース、その後ペメトレキセド単剤で21コース投与した。令和2年7月の単純CTにて病勢の増悪を確認したため、同年8月ニボルマブ単剤による加療を開始した。7コースを投与したが、令和2年12月のCT検査にて病勢の増悪を確認した。標準的化学療法に耐性/無効と判断し、被検者家族とも相談の上Best Supportive Careの方針となっていた。令和3年6月のCTで腫瘍の著名な縮小が確認されPRと判定した。以前施行した免疫チェックポイント阻害剤の効果が遅れて現れたと考えられた。しかし同年11月のCTでは再増大が確認されニボルマブを3コース投与したが、結果はSDであった。令和4年1月から、悪性中皮腫に対して承認されたイピリムマブ+ニボルマブを1コース投与したが短期間で明らかにPDであり、その後の効果が見込めず1コースで中止となった。その後、緩徐な増大傾向にあったがご本人の状態が良く、治療を一度中断して外来で経過観察して体力の回復を待った。同年9月、腫瘍の急速な増大と呼吸苦の悪化を認め、以前に使用したカルボプラチン+ペメトレキセドのレジメンで1コース投与したが、奏功せず、倦怠感などの副作用も出たため1コースにて終了。その後、緩和ケアを主体とした治療を受けていたが、令和5年1月死去された。</p> <p>3. 重大事態と本臨床研究との関連性</p> <p>一過性に低酸素血症が生じたが、予定されていた入院期間の延長がなく、上記の症状は特段の加療をせず改善した。アデノウイルスによる胸膜炎と考えられるが、その他臨床研究期間内においては、血液毒性はなく、間質性肺炎、心電図異常を認めず、その後も遺伝子治療に起因する有害事象の所見はない。ウイルス投与後6年1ヵ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Carboplatin+Pemetrexed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	<p>本症例はアデノウイルス投与による胸膜炎と考えられる有害事象が生じたが、一過性で特段の加療なく、症状・検査所見が改善した。当該被験者は原病の進行により死亡されたと判断される。なお病理解剖を希望されず実施されていない。</p>

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。