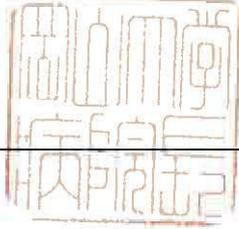


遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成 30 年 12 月 25 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	岡山市北区鹿田町二丁目5番1号 (郵便番号 700-8558)
	名 称	国立大学法人岡山大学病院 (電話番号：086-223-7151) (FAX番号：086-235-7363)
	代 表 者 役職名・氏名	病院長 金 澤 右  (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
悪性胸膜中皮腫に対するReduced Expression in Immortalized Cells/Dikkopf-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究	岡山大学医歯薬学総合研究科 呼吸器・乳腺内分泌外科学 教授 豊岡 伸一

申請年月日 平成30年 9月 20日

1. 基本情報

研究の名称	悪性胸膜中皮腫に対するReduced Expression in Immortalized Cells/ Dikkopf-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療 臨床研究	
研究実施期間	H26年 3月 4日 から H28年 3月 31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	岡山市北区鹿田町二丁目5番1号(郵便番号 700-8558)	
	所属機関・ 部局・職名	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・ 呼吸器・乳腺内分泌外科学・教授	
	氏名	豊岡 伸一	(印)
研究機関	所在地	岡山市北区鹿田町二丁目5番1号(郵便番号 700-8558)	
	名称	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器・乳腺内分泌外科学 及び岡山大学病院	
	連絡先	岡山市北区鹿田町二丁目5番1号(電話番号 086-235-7435) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器・乳腺内分泌外科学	
研究責任者 以外の 研究者	氏名	所属機関・部局・職(当時)	役割
	宗 淳一	岡山大学病院・呼吸器外科・助教	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察、臨床効果判定
	山根 正修	岡山大学病院・呼吸器外科・助教	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察、基礎的効果判定
	大藤 剛宏	岡山大学病院・呼吸器外科・教授	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察
	三好 新一郎	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ・腫瘍・胸部外科学・教授(当時)	患者の選定、臨床観察、臨床効果判定
	堀田 勝幸	岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床効果判定
	市原 英基	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・ 緩和医療学講座・助教	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床効果判定
滝川 奈義夫	岡山大学病院・血液・腫瘍・呼吸器	患者の選定、患者への説明及び同	

	・アレルギー内科・助教	意の取得、ベクターの投与、臨床効果判定
田畑 雅弘	岡山大学病院・腫瘍センター・准教授	患者の選定、臨床観察、臨床効果判定
木浦 勝行	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ・血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー 内科学・准教授	患者の選定、臨床観察、基礎的効果判定、臨床効果判定
谷本 光音	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ・血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー 内科学・教授	患者の選定、臨床観察、臨床効果判定
芝本 健太郎	岡山大学病院・放射線科・助教	ベクター投与・画像効果判定
平木 隆夫	岡山大学病院・放射線科・助教	ベクター投与・画像効果判定
郷原 英夫	岡山大学病院・放射線科・助教	ベクター投与・画像効果判定
三村 秀文	岡山大学病院・放射線科・准教授	ベクター投与・画像効果判定
金澤 右	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ・放射線医学科・教授	ベクター投与・画像効果判定
渡部 昌美	岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授	ベクターの調整・ベクターの管理 ・基礎的効果判定
那須 保友	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ・泌尿器病態学・教授	ベクターの調整・ベクターの管理 ・基礎的効果判定

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	

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の 意見	平成30年12月25日の岡山大学医療系部局遺伝子治療等審査専門委員会において、本研究の概要、終了理由、及び成果について審査委員会各委員に報告し、全委員の承諾を得て、本研究の終了について了承された。	
	倫理審査委員会の長の職名	氏名
	岡山大学病院 遺伝子治療等臨床研究 審査専門委員会委員長	尾崎 敏文 (印)

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>本研究は、アスベストへの曝露を原因として発症するとされる難治性悪性胸膜中皮腫に対し、Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で胸水または局所病巣内に直接投与し、その際の質的、量的安全性を確認するとともに、副次的に治療効果の判定を行うことを目的として実施する。同時に、腫瘍退縮や腫瘍マーカーの低下を期待する根拠となる、組織学的、分子生物学的効果、ベクターの感染、mRNA レベル及びタンパク質レベルでの REIC/Dkk-3 遺伝子の発現についても解析する。</p> <p>これらにより、悪性胸膜中皮腫に対する新たな治療手段を提供することが可能となる。</p>	
対象疾患及びその選定理由	<p>対象疾患は、現存の治療薬だけでは十分な有用性が得られていない悪性胸膜中皮腫とした。</p> <p>REIC タンパク質の発現は、ヒト悪性胸膜中皮腫の 90%以上の症例において抑制されており、Ad-REIC の局所投与により、①局所腫瘍の発育抑制、②生存期間の延長効果、③遠隔病巣の発育抑制が認められる。一方、各種正常細胞に対しては Ad-REIC の局所投与による細胞毒性は認められず、動物実験レベルでは有害事象は生じていない。</p> <p>以上の理由から、悪性胸膜中皮腫に対する REIC/Dkk-3 遺伝子治療は効果が期待されると考え、本遺伝子治療臨床研究を計画した。</p>	
実施方法	<p>文書による同意を得た悪性中皮腫患者に対し、本遺伝子治療前検査で選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことを明らかにした後、遺伝子治療を施行した。</p> <p>REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの局所投与による副作用の評価、治療効果、及び REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの最大耐量 (Maximum Tolerated Dose : MTD) を推定するため、投与量は 1.0×10^{11}vp (viral particle) から開始して約 3 倍ずつ増量し、3.0×10^{12}vp に至る 4 レベルの治療群を設定して試験を開始した。</p> <p>遺伝子の導入は、岡山大学病院中央放射線部 CT 室にて原則として局所麻酔を施行し、CT ガイド下に REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター液を、胸水貯留を認める胸腔中または評価可能な 1 病変部に注入した。</p> <p>ウイルスベクター液の注入量は胸水中 (胸腔) へは 50ml、病変部には 1-2ml とし、胸腔内注入の際は胸腔内にカテーテルチューブを挿入した上、可能な限り胸水を排出して 50ml のアデノウイルスベクター液を注入した。</p>	

遺伝子導入後評価は、REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクター溶液の注入後、次頁に示したタイムスケジュールにより、安全性、有効性の評価に関する検査を行い、安全性ならびに治療効果を評価した。

安全性の評価及び効果の判定に関する検査項目並びにタイムスケジュール

項目	登録時	投与前	投与初日	7E後	2週後	3週後	4週後	治療終了後 (4週後)	1年後
理学所見	○	← 毎日 →				○	○		○
Vital Signs	○	○	← 毎日 →				○	○	○
PS	○	○	← 毎日 →				○	○	○
血清・生化学検査 (血液、尿、胸水)	○	○	2日毎		○	○	○		○
心電図	○			○			○		○
胸部X線	○						○	○	○
胸部CT	○	○		○	○		○	○	○
PET-CT	○						○		○
アデノウイルス中和抗体 (血液、胸水)		○	2日毎		○		○		○
アデノウイルスベクター の測定		○	2日毎		○	○	○		○
バイオマーカー		○					○		
細胞性・体液性免疫反応		○			○	○	○		
原病におけるREIC/Dkk-3 発現の増減 (可能な場合)							△		

研究結果の概要
及び考察

「研究結果の概要」(詳細については、別紙1参照)

岡山大学病院において同意を得られた悪性胸膜中皮腫2例に対し、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター 1.0×10^{11} vp を局所投与した。

その結果、安全性は確認されたが治療効果は限定的であった。
登録1例目 [] に登録し、 [] に REIC 遺伝子治療を施行した。投与後8週間の観察の後には原病の悪化により来院困難となり、 [] に原病悪化のため死亡した。

登録2例目 [] に登録し、 [] に REIC 遺伝子治療を施行した。投与後6週間経過時点で原疾患の病勢が進行したため、再入院となった。本症例については、遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告書を提出している。 [] に原病悪化のため死亡した。

以上のとおり、2例への投与終了を終了したが、杏林製薬株式会社によって第二世代製剤 Ad-SGE-REIC の企業治験(臨床第I/IIa相試験)が開始されたため、本臨床研究は終了とした。

今後の研究計画

杏林製薬株式会社により、本治験に用いたAd-REICの発現効率をさらに高めた第二世代製剤 Ad-SGE-REIC について悪性胸膜中皮腫を対象とした企業治験(臨床第I/IIa相試験)がすでに終了しており、現在、臨床第II相試験の開始に向けた準備が進められている。

そのため、今後、第一世代製剤であるAd-REIC製剤について治験を進める予定はない。

研究成果の公表状況	第 69 回日本胸部外科学会定期学術集会（2016 年 9 月 30 日 岡山）において研究成果を発表した。
備考 （共同研究機関の実 施状況等）	本臨床研究は、岡山大学単独で実施した。

遺伝子治療臨床研究報告

研究責任者 豊岡 伸一

遺伝子治療臨床研究実施計画「悪性胸膜中皮腫に対するReduced Expression in Immortalized Cells/Dikkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究」について、平成26年3月4日に厚生労働省から研究実施の承認を受けた。本臨床研究では、悪性胸膜中皮腫患者を対象に、REIC遺伝子発現アデノウイルスベクター(Ad-REIC)を単独で胸水または局所病巣内に直接投与することとし、投与量は 1.0×10^{11} vp から開始して約3倍ずつ増量し 3.0×10^{12} vp に至る以下の4レベルの治療群を設定した。各用量レベルでは、それぞれ3人の被験者を評価し、有害事象が発生しなければ逐次用量レベルの上昇を行うこととして試験を開始した。

	REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクター
レベル 1	1.0×10^{11} vp (viral particle)
レベル 2	3.0×10^{11} vp
レベル 3	1.0×10^{12} vp
レベル 4	3.0×10^{12} vp

1. 臨床研究登録症例

2015年6月に2名の悪性胸膜中皮腫患者が登録された。2例とも、REICアデノウイルスベクター投与による有害事象は認めなかった。一方で治療効果は限定的であり、2例とも原病の悪化により死亡された。

2. Ad-REICを投与した各症例の経過

1) 第1例目

70代 (登録時) 男性。 () に左胸水を指摘された。 () 月、紹介元で胸腔鏡下胸膜生検を施行され悪性胸膜中皮腫と診断された。同年7月 () より化学療法 (CDDP + PEM) を2コース施行、 () に左胸膜切除術 (横隔膜合併切除術) を施行した。 () にCTで左胸腔内に斑状の多発結節を指摘。 () には結節が増大傾向でPET/CTでもFDG集積を認めるため再発と診断。 () にAMR 2コース施行、7月にGEM 2コース施行、11月にTS-1 2コース施行するもいずれも効果なく、右胸水も出現。 () に当院を紹介受診された。6月7日に本試験に登録され、遺伝子治療臨床研究審専門査委員会において適応と判定された。8月21日に入院、8月24日にIVR-CT室でREICアデノウイルスベクター (1.0×10^{11} vp) を腫瘍内に投与した。遺伝子治療実施後、治療に関する有害事象は観察されず、9月1日に退院された。治療4週間経過時点での治療効果判定のための腫瘍生検は拒否された。治療後4週間、8週間後の外来受診は可能であったが、以後は原病の悪化により受診が不可能となった。 () に原病の悪化により死亡された。

2) 第2例目

70代 (登録時) 女性。 () に近医で右胸水を指摘され、紹介元で () にCTガイド下胸膜生検を施行し悪性胸膜中皮腫の診断となった。同年7月 () より化学療法 (CDDP + PEM) を6コース施行した。 () 1月の胸部CTで原発巣の増大を認めた。同年1月 () より再度CDDP + PEMを6コース施行したが効果は乏しく、 () に当院を紹介受診した。同日本試験に登録され、遺伝子治療臨床研究審専門査委員会において適応と判定された。 () に入院、 () にIVR-CT室でREICアデノウイルスベクター (1.0×10^{11} vp) を腫瘍内に投与した。遺伝子治療実施後、治療に関する有害事象は観察されず、 () に退院された。 () に治療4週間経過時点での治療効果判定のためにCTガイド下腫瘍生検を施行した。病理所見では腫瘍細胞の変性や壊死などの治療に伴う変化と考えられる所見は明らかではなかった。 () の外来受診時に貧血が進行し、炎症反応も遷延しているため入院を勧めたが、一旦帰宅された。 () に当院を再診され、精査・加療目的で入院となった。

。遺伝子治療臨床研究実施計画書による「重大事態等」に該当すると考えられ、安全・効果評価・適応判定部会に報告した。同日照射赤血球4単位を輸血した。[redacted]こ上部・下部消化管内視鏡による貧血の精査を施行したが、原因となる様な病変を指摘できず。[redacted]日にCTを施行したところ、胸壁結節増大・左右胸水の増加・腹膜播種結節および腹水の出現を認めた。右胸水を穿刺・吸引し500 mL 排液。[redacted]こ胸水・腹水穿刺施行。[redacted]こ骨髄穿刺施行（後日血液悪性腫瘍の可能性は否定された）。貧血・炎症反応の遷延は原疾患の進行によるものと判断され、[redacted]こ退院となり自宅で療養された。症状が悪化したため、[redacted]こ紹介元に入院。[redacted]日に原病の悪化により死亡された。

3. 有害事象

REICアデノウイルスベクターに関連すると考えられる有害事象は2例とも認められなかった。

4. サイトカインの解析

REIC遺伝子治療後にIFN γ , TNF α , IL-6, IL-7, NK細胞活性, VEGF, 可溶性メソテリン関連ペプチドを測定した。以下に2症例の結果を示す。

表1. 血中サイトカイン濃度の推移

Case 1

	Pretreatment	Day 1	Day 3	Day 7	Day 14	Day 28
IFN γ	< 0.1 IU/ml	< 0.1 IU/ml	0.2 IU/ml	0.2 IU/ml	0.2 IU/ml	0.2 IU/ml
TNF α	1.1 pg/ml	1.8 pg/ml	1.2 pg/ml	1.0 pg/ml	1.1 pg/ml	1.0 pg/ml
IL-6	19.3 pg/ml	6.6 pg/ml	4.4 pg/ml	13.5 pg/ml	4.2 pg/ml	4.5 pg/ml
IL-7	17.4 pg/ml	26.7 pg/ml	27.9 pg/ml	27.2 pg/ml	38.4 pg/ml	39.4 pg/ml
NK cell activity	27%	36%	29%	10%	33%	8%
VEGF	59 pg/ml	-	-	-	-	77 pg/ml
Soluble mesothelin related peptides	24.8 nmol/l	-	-	-	-	30.3 nmol/l

Case 2

	Pretreatment	Day 1	Day 3	Day 7	Day 14	Day 28
IFN γ	0.2 IU/ml	0.2 IU/ml	0.2 IU/ml	< 0.1 IU/ml	0.2 IU/ml	0.2 IU/ml
TNF α	2.1 pg/ml	2.7 pg/ml	5.0 pg/ml	3.0 pg/ml	2.1 pg/ml	2.9 pg/ml
IL-6	12.9 pg/ml	73.3 pg/ml	85.2 pg/ml	18.1 pg/ml	30.8 pg/ml	109 pg/ml
IL-7	17.7 pg/ml	24.5 pg/ml	26.5 pg/ml	28.0 pg/ml	33.4 pg/ml	-
NK cell activity	22%	23%	31%	7%	35%	18%
VEGF	57 pg/ml	-	-	-	-	173 pg/ml
Soluble mesothelin related peptides	1.7 nmol/l	-	-	-	-	1.8 nmol/l

5. ウイルスの排出

REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの患者以外のヒトへの感染の可能性は極めて低い。被験者の家族や医療従事者への感染を予防するため、治療後、尿中並びに血液中にアデノウイルスベクターが存在しないことを確認するまで被験者を個室管理とした。

1) 第1例目

[redacted]こ入院され、同日血中アデノウイルスDNAを測定したが陰性であった。[redacted]日にREIC遺伝子治療を実施し、[redacted] [redacted] [redacted]こ血中・尿中アデノウイルスDNAを測定したが陰性であり、[redacted]こ退院された。

2) 第2例目

[redacted]こ入院され、[redacted]こ血中・尿中アデノウイルスDNAを測定したが陰性であった。同日にREIC遺伝子治療を実施し、[redacted] [redacted] [redacted]日に血中・尿中アデノウイルスDNAを測定したが陰性であり、[redacted]こ退院された。

6. 臨床効果

2例において腫瘍縮小化は認められなかった。

7. 病理学的な治療効果

症例2では治療4週間経過時点での治療効果判定のためにCTガイド下腫瘍生検を施行した。病理所見では腫瘍細胞の変性や壊死などの治療に伴う変化と考えられる所見は明らかではなかった。なお、症例1では生検を拒否されたため、病理学的評価は出来なかった。

8. フォローアップ

1) 第1例目

治療4週間までの血中サイトカイン量の変動については前出の表1に示したとおりで、治療に関連した有害事象は観察されず、治療4週間経過時点での治療効果判定のための腫瘍生検は拒否された。治療8週間後の外来受診では、体動時に息切れを認め、CTでは右胸水が増加し、胸膜肥厚は変化を認めなかった。以後は原病の悪化により受診が不可能となった。

2) 第2例目

治療4週間までの血中サイトカイン量の変動については前出の表1に示したとおりで、同時点での病理所見では腫瘍細胞の変性や壊死などの治療に伴う変化と考えられる所見は明らかではなかった。6週時点での外来受診時に貧血が進行し炎症反応も遷延し、翌日、入院となったため、遺伝子治療臨床研究実施計画書による「重大事態等」に該当すると考え、安全・効果評価・適応判定部会に報告し、同日照射赤血球4単位を輸血するなどの処置を行った。その後、前項“2. Ad-R EICを投与した各症例の経過”に記載した如く、原疾患によるものと判断される悪化が進行し死亡に至った。

9. 研究成果の公開予定

第69回日本胸部外科学会定期学術集会（2016年9月30日 岡山）において研究成果を公表済みであり、再度、研究成果を公表する予定はない。

以上

