

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

【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

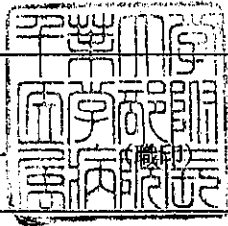
- 重大事態等報告書①・・・・・・・・・・・・・・・・ P. 1
- 重大事態等報告書②・・・・・・・・・・・・・・・・ P. 8

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 28 年 11 月 1 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	千葉県中央区亥鼻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



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
	一部修正 平成28年8月15日
	一部修正 平成28年9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 	
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	本症例は低用量のアデノウイルスベクターを投与した第2例目の症例である。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。 フォローアップ体制の改善も問題ないと考えられるため、過去の死亡例も十分考慮し、今後の充実させ、今後とも一層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臓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、比較的有效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3月26日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び 其 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:男性 年齢:72歳 既往歴:特記すべきことなし 喫煙歴:ex-smoker 職歴:製鉄会社勤務で溶接作業に従事し、石綿曝露の可能性はある。 主訴:労作時呼吸困難 現病歴:2015年7月に労作時呼吸困難が出現し胸水を指摘された。胸水細胞診でクラスVが検出され、同7月に君津中央病院で胸腔鏡下胸膜生検を施行、上皮型悪性胸膜中皮腫と診断された。胸膜生検時に多量の胸水排液があり呼吸困難感は改善したが、化学療法を拒否し緩和医療への移行を検討中に、臨床研究の参加の希望があった。 臨床研究前の検討: Performance status: 1. 心電図: 特記すべき所見なし。感染症: HBS抗原、HCV抗体、HIV抗体、HTLV、TPHA すべて陰性。腫瘍マーカー: CEA1. 2、Cyfra19-9、ProGRPの肺がん腫瘍マーカーは陰性。胸膜の免疫染色: Calretinin、HBME-1、EMAが陽性、CEA、TTF-1が陰性。胸部CT: 間質性肺炎の所見なし。その他、るい瘦、筋力の低下を認め、倦怠感、呼吸苦、疼痛等の症状を有していた。 2. 遺伝子治療実施後の経過 平成27年8月26日千葉大学医学部附属病院に入院し、同年9月2日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: 1×10^{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。薬剤投与前後でバイタルサイン等に異常はなかった。投与当日のみ37℃の発熱 (grade I) を認め、また穿刺部位に軽度の鈍痛 (grade I) があったものの、いずれも翌日には消失した。平成27年9月8日の検査で血液毒性、非血液毒性、肝機能障害、腎機能障害、間質性肺炎、心電図異常を認めず、また疼痛の増悪もなかった。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9月9日千葉大学医学部附属病院を退院した。

	平成 27 年 9 月 29 日 CT スキャンを実施し、修正 RECIST 法により効果は SD と判断した。その後、君津中央病院外来にて 1-2 回/月で定期的にフォローしていた。その後 ADL の低下があり、また胸水は徐々に増加し適宜排液を行っていた。なお当初からのご本人、家族の希望もあり、化学療法を施行しなかった。平成 27 年 11 月の同病院外来では PS2、在宅酸素 3L/分の状況であり、平成 28 年 1 月の外来では PS3 であり、増大する胸痛のためモルヒネ製剤の増量を行った。同年 3 月 1 日同病院緩和医療病棟へ入院となった。このとき PS は 4 で寝たきりとなり、また酸素需要量は 5～7 L/分であった。その後、痛みや呼吸困難に対して医療用麻薬使用が増大し、平成 28 年 3 月 26 日死亡された。本症例の経過中、徐々に低栄養（アルブミン値の低下など）が認められたが、肝機能、腎機能、血算、凝固能等で問題となる所見は認められなかった。 3. 重大事態と本臨床研究との関連性 アデノウイルス投与による有害事象はいずれも軽微で短時間に回復しており、その後も遺伝子治療に起因する所見はなく、ウイルス投与後ほぼ 7 ヶ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、臨床研究終了時（投与後 10 日目）と死亡判明時に遺伝子治療臨床研究審査委員会には報告されている。また、労働健康福祉機構が出しているデータによれば、対処療法のための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。
その後の対応状況	本症例はアデノウイルス投与による有害事象は軽微であり、原病の進行により死亡されたと判断できるため、当該臨床研究の継続は可能である。しかし、これまでの臨床研究のなかで、比較的短時間で死亡した例もあることから、本臨床研究の継続にあたっては、原発巣以外の転移巣の反応に関して慎重に判断していくこととする。 本臨床研究では、研究期間終了後 1 年間にわたって 2 ヶ月おきにフォローアップを実施することになっていたが、フォローアップについての不備が今回の死亡報告の遅延に繋がったと考えられる。被験者の方が千葉大学医学部附属病院外来に受診可能であればフォローアップにご協力を戴いているが、当該腫瘍の進展に伴い、多くの方は高齢のうえ呼吸機能が低下してくるため、遠方からの外来受診は早期に困難になることが少なくない。この場合、近医（多くは紹介元の主治医）に継続した治療と観察を依頼することになるが、本来被験者の方は緩和医療の対象であるため、在宅医療を選択する場合ははじめ個別の状況によっては、定期的に近医の医療機関に通院しないケースも生じる。したがって、緩和医療の選択によって現状の正確な把握がやや困難となる状況が生じる。ご家族及び担当医には、被験者の方が死亡された場合、本院への連絡を依頼しており、また担当医には 2 ヶ月おきに本院から電話連絡を行っているが、本症例は高齢の配偶者が一人だけという家庭環境や、担当医の変更等によって、その後のフォローアップが不完全な状況が生じた。本院からのご家族への問い合わせについても、ご家族の心情を害する恐れもあるため頻回には不可能であり、また担当医の電話連絡も診療の合間となるために、必ずしも正確な情報が得られない恐れもある。 そこで、今回の死亡時の把握の遅延を鑑みて、今後は紹介先医療機関の担当医に、遺伝子治療の臨床研究に参加されフォローアップ期間であることを明記したうえで、質問事項を添えて文書での返信依頼を定期的に郵送して、協力を依頼するように変更する。また、在宅医療を選択や転院の場合には、当初の当該担当医を通じて、本臨床研究を新規担当者に説明の上、同様な文書による連絡を行い、定期的なフォローアップを確実に実施できるように努める。

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。

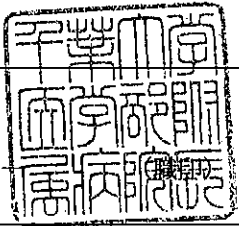
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における本重大事態等への対応状況を記載すること。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 28 年 11 月 1 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



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
	一部修正 平成28年8月15日
	一部修正 平成28年9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 	
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	本症例は高用量のアデノウイルスベクターを投与した最初の症例である。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。しかし、過去の死亡例も十分考慮し、今後とも一層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 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	氏 名 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、その中であってシスプラチン+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 (H3EMCMCH 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7月13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:男性 年齢:78歳 既往歴:特記すべきことなし 喫煙歴:25-33歳の期間 20本/日 職歴:電力会社勤務で化学プラントの建設に従事し、石綿曝露の可能性がある。 主訴:側胸部痛 現病歴:平成27年8月に左側胸部痛と息切れを自覚し、また近医で胸水を指摘され抗生剤を投与されるも改善しなかった。さらに FDG-PET で胸膜に集積が認められ、東京女子医大八千代医療センターへ転院。平成28年1月に胸腔鏡下胸膜生検を実施し、肉腫型悪性胸膜中皮腫の診断となった。手術および抗癌剤の治療を勧められたが、これを拒否し、臨床研究に参加するため同年2月に千葉大学病院を受診した。なお、胸膜癒着術は施行していない。 臨床研究前の検討: Performance status: 1。心電図:特記すべき所見なし。感染症: HBS 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV、TPHA すべて陰性。腫瘍マーカー: CEA1.2 (陰性)、Cyfra1.6 (陰性) と肺がん腫瘍マーカーは陰性。胸膜の免疫染色: AE1/AE3 (cytokeratin) (陽性), D2-40 (陽性), CAM5.2 (cytokeratin) (陽性), α-SMA (陽性) で、S100, desmin, WT-1, Carletinin, CEA, TTF-1 はいずれも陰性。また FISH で p16 のホモ接合性欠失を認めた。胸部 CT: 間質性肺炎の所見なし。 2. 遺伝子治療実施後の経過 平成28年4月3日千葉大学医学部附属病院に入院し、4月6日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: 1×10^{12} 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。薬剤投与前後でバイタルサイン等に異常はなかった。投与当日のみ38℃の発熱 (grade I) を認めた。また穿刺部位に軽度の鈍痛 (grade I) があったものの翌日には消失した。平成28年4月12日の検査で血液毒性、

	血液毒性、肝機能障害、腎機能障害、間質性肺炎、心電図異常を認めず、また疼痛の増悪もなかった。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28年4月13日千葉大学医学部附属病院を退院した。 平成28年5月6日千葉大学医学部附属病院外来を受診。疼痛を含め特段の症状はなく、理学的所見に著変はなく、検査所見も肝機能を含めて異常を認めなかった。また5月6日CTスキャンを実施し、修正RECIST法による腫瘍量の増大を認めPDと判断した。胸水貯留が多く、家族の希望もあり本人も了解後、平成28年5月24日より千葉大学医学部附属病院で化学療法（カルボプラチン＋ペメトレキセド）を実施した。倦怠感、食思不振が続き全身状態が悪化したため、化学療法は1コースで終了せざるを得なかった。また化学療法の効果は認められなかった。その後緩和医療に方針を切替え、平成28年7月4日千葉市稲毛区山王病院の緩和ケア病棟に入院となり、病状悪化、呼吸困難、疼痛の管理に対して医療用麻薬の増量が行われ、平成28年7月13日死亡された。 3. 重大事態と本臨床研究との関連性 アデノウイルス投与による有害事象はいずれも軽微で短時間に回復しており、その後も遺伝子治療に起因する所見はなく、ウイルス投与後99日後に死亡となった。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、臨床研究終了時（投与後10日目）と死亡判明時に遺伝子治療臨床研究審査委員会には報告されている。また、労働健康福祉機構が出しているデータによれば、対処療法のための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。
その後の対応状況	本症例はアデノウイルス投与による有害事象は軽微であり、原病の進行により死亡されたと判断できるため、当該臨床研究の継続は可能である。しかし、これまでの臨床研究のなかで、比較的短時間で死亡した例もあることから、本臨床研究の継続にあたっては、原発巣以外の転移巣の反応に関して慎重に判断していく。 本臨床研究では、研究期間終了後1年間にわたって2ヶ月おきにフォローアップを実施することになっていたが、フォローアップの不備が今回の死亡報告の遅延に繋がったと考えられる。ご家族及び担当医には、被験者の方が死亡された場合、本院への連絡を依頼しており、また担当医には2ヶ月おきに本院から電話連絡を行っているが、本症例は他院の緩和医療への転院後まもなくの死亡であったためか、担当医からの連絡がなく、本院からのフォローアップの機会がとれず、時間経過した次第である。本院からのご家族への問い合わせについても、ご家族の心情を害する恐れもあるため頻回には不可能であり、また担当医の電話連絡も診療の合間となるために、必ずしも正確な情報が得られない恐れもある。 そこで、今回の死亡時の把握の遅延を鑑みて、今後は紹介先医療機関の担当医に、遺伝子治療の臨床研究に参加されフォローアップ期間であることを明記したうえで、質問事項を添えて文書での返信依頼を定期的に郵送して、協力を依頼するように変更する。

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。