

遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの申請等について

【国立がん研究センター中央病院】

課題名 : ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-Back” 療法

○ 臨床研究計画変更申請書 P. 1

【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

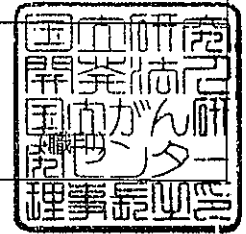
- 臨床研究計画変更報告書 P. 12
- 重大事態等報告書① P. 19
- 重大事態等報告書② P. 29

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 申 請 書

平成 28 年 7 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号
	名 称	国立がん研究センター (電話番号) 03-3542-2511 (FAX番号) 03-3545-3567
	代 表 者 役職名・氏名	国立がん研究センター 理事長 中 釜 斉



下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添のとおり研究計画の変更に対する意見を求めます。

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
ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球 “Add-back”療法	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科長 福田 隆浩

別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究等研究変更概要書

申請年月日	(初回申請年月日) 平成20年6月9日
-------	------------------------

1. 基本情報

研究の名称	ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球“Add-back”療法
研究実施期間	平成21年5月11日から平成37年12月19日まで (遺伝子治療終了日 平成22年12月20日 から 15年)
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	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	所属機関・部局・職	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科長	
	氏名	福田 隆浩 福田(印)	
研究機関	所在地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	名称	国立がん研究センター中央病院	
	連絡先	(電話番号) 03-3542-2511	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	吉田 輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 分野長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	青木一教	国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 分野長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者
	飛内賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長	臨床効果の評価
	黒澤彩子	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医長	投与患者の診療
	金成元	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医長	投与患者の診療
	吉村清	国立がん研究センター中央病院 先端医療科 医長	長期追跡調査の検体の解析
	峰野純一	タカラバイオ株式会社 常務取締役 バイオ産業支援事業部門本部長	遺伝子導入用レトロウイルスベクターSFCMM-3に関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言

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) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号
	所属機関・部局・職	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科長
	氏 名	福田 隆浩
研究機関	所 在 地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号
	名 称	国立がん研究センター中央病院
	連 絡 先	(電話番号) 03-3542-2511

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	
	名 称	
	連 絡 先	

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	
研究機関②	所 在 地	(郵便番号)
	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	所 在 地	(郵便番号)

機 関 ③	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 開 催 状 況 及 び 研 究 計 画 の 変 更 を 適 当 と 認 め る 理 由	以下のように医学的にも科学的にも問題なく、迅速審査により承認が妥当であると判断した。今回の変更申請の主たる変更点は総括責任者退職に伴う交代であるが、後任者は本計画に明るい造血幹細胞移植科長であり変更の問題はなく適当であると認められる。	
	倫 理 審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名
	研究所・発がん予防研究分野 分野長	清野 透 

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

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	“研究の目的” 高リスク造血器悪性腫瘍患者に対して、ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen: HLA）ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞の移植を施行した後、レトロウイルスベクターSFCMM-3を用いて単純ヘルペスウイルス1型-チミジンキナーゼ（herpes simplex virus 1-thymidine kinase: HSV-TK）遺伝子を導入した同一ドナー由来のTリンパ球を追加輸注（Add-back）する治療法の全体としての安全性及び有効性について検討する。 <主要エンドポイント> ・ 「ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球“Add-back”療法」の安全性 ・ HSV-TK遺伝子導入Tリンパ球Add-back後の免疫系再構築並びにGVHD発症頻度及び制御能 <副次的エンドポイント> 「ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球“Add-back”療法」における感染症頻度、無病生存率、及び全健生存率 “研究の意義” モルメド社の臨床試験（TK-007, TK-008）の結果により、HSV-TK遺伝子導入Tリンパ球を大量にAdd-backすることにより早期に免疫系を再構築でき、感染症を含む治療関連死の発生率低下やGVM効果による疾患再発阻止が期待できるため、本遺伝子治療臨床研究は、高リスク造血器悪性腫瘍患者に対して、T細胞除去ミスマッチ移植を安全かつ有効に行える可能性が示唆される。	
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	ヒト白血球抗原（HLA）一致又は1抗原不一致（血清型）の適切なドナーのいない、早期に移植治療を必要とする高リスク造血器悪性腫瘍患者	
実 施 方 法	以下の選択基準に合致した患者を対象とし、図1に示す全体計画フロー（プロトコル概要）に基づいて行われる。 <患者仮登録時選択基準の概要> 1) 予後不良の高リスク造血器悪性腫瘍患者（詳細は別途規定） 2) HLA 適合（1 抗原不一致（血清型）含む）の適切なドナーがいない 3) 末梢血幹細胞提供可能な HLA 2～3 抗原不一致の血縁ドナーがいる	

- 4) 年齢が 20 歳以上 60 歳以下
- 5) ECOG の Performance Status が 0 又は 1
- 6) 主要臓器の機能が保たれている（詳細は別途規定）
- 7) ドナー及び患者の両者から文書での同意が得られている

本臨床研究の操作ステップは、以下①～③のとおりである。

① ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植（T 細胞除去ミスマッチ移植）

ドナーに顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF）を投与して造血幹細胞を末梢血に動員し（mobilize）、造血幹細胞を含む末梢血単核球（peripheral blood mononuclear cell: PBMC）画分を採取する。細胞分離装置により PBMC 画分から T 細胞を除去して CD34 陽性細胞を純化し、これを化学療法剤等による前処置後の対象患者に移植（T 細胞除去ミスマッチ移植）する。

② HSV-TK 遺伝子導入細胞の調製

同一ドナー由来 T リンパ球を採取し、これに自殺遺伝子としての HSV-TK 遺伝子及び細胞表面マーカー遺伝子としての細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体（truncated low-affinity nerve growth factor receptor: Δ LNRF R）遺伝子をレトロウイルスベクター^{*3}により ex vivo で導入し、遺伝子が導入された細胞を分離後、拡大培養して遺伝子導入細胞を調製する。

③ HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球の Add-back

T 細胞除去ミスマッチ移植した造血幹細胞が生着した時点以降で、遺伝子導入 T リンパ球を大量に Add-back する。

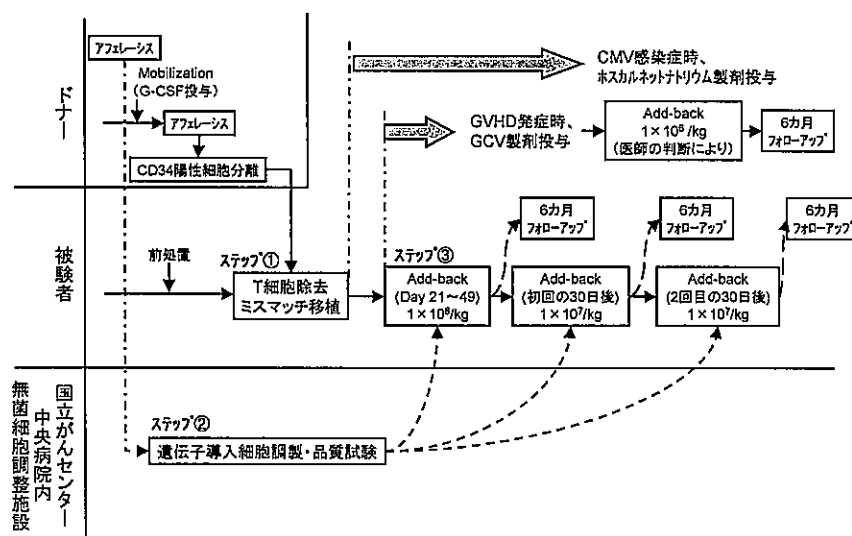


図 1 本遺伝子治療臨床研究の全体計画フロー（プロトコル概要）

本遺伝子治療臨床研究を実施するにあたっては、国立がん研究センター中央病院内に設置された無菌細胞調整施設（CPR）にて、タカラバイオ(株)からの技術提供と助言を受け、モルメド社から輸入したレトロウイルスベクターを用いて HSV-TK 遺伝子導入細胞を GMP 基準に準拠して調製し、品質試験を行う。また、ハプロタイプ一致ドナーからの造血幹細胞の G-CSF 製剤による動員（mobilization）後のアフエーシス^{*6}及び同一ドナーからの遺伝子導入用リンパ球アフエーシスは、国立がん研究センター中央病院で行う。

変 更 時 期	平成28年 4月 1日 研究計画書第8.1版	
変 更 内 容	研究計画書における 該 当 箇 所	変更の概要及びその理由
	別紙1（新旧対照表）のとおり ※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	別紙1（新旧対照表）のとおり
今 後 の 研 究 計 画	被験者登録は終了したが、変更後の遺伝子治療臨床研究実施計画書に基づき被験者の長期追跡調査を実施する。	
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	これまでに2例の登録を行った。 本研究の治療を受けた患者のうち1例は、平成22年9月に移植ならびに“Add-back”療法を実施した。その後、重度のGVHD発症によりガンシクロビルを投与し、期待したGVHDの沈静化が確認できた。現在は研究期間を完了し、長期追跡調査中である。 もう1例は平成23年1月に移植ならびに“Add-back”療法を実施した。平成23年3月に感染症により死亡している。	
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同様の変更の実施状況（実施の有無、変更時期）を記載すること。

新 旧 対 照 表
(第 8.0 版実施計画書からの変更事項表)

変更内容	頁・箇所 備註 カントしない 上段：第 8.0 版 下段：第 8.1 版	変更前 (第 8.0 版)	変更後 (第 8.1 版)	変更理由
1	表紙			
	P1, 下 5～1 行 P1, 下 5～1 行	独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 作成年月日：平成 26 年 10 月 22 日 版番号：8.0	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 作成年月日：平成 28 年 4 月 1 日 版番号：8.1	法人名変更および 実施計画 書改訂の ため
2	II.1 総括責任者の氏名			
	P7, 上 4～5 行 P7, 上 4～6 行	山下卓也 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 病棟医長	福田隆浩 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科長	実施体制 変更のため

3	Ⅱ.2 総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割、表 1 総括責任者以外の研究者・協力者との役割分担	実施体制 変更のため				
		氏名	所属	役職	役割分担	
P7, 表 1 P7, 表 1	分 担 研 究 者	吉田輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野	分野長	遺伝子導入細胞製剤 の品質管理責任者	
		青木一教	国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野	分野長	遺伝子導入細胞製剤 の製造管理責任者 臨床効果の評価	
		飛内賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科	科長		
		黒澤彩子	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科	医長	投与患者の診察	
		金 成元	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科	医長	投与患者の診察	
		吉村 清	国立がん研究センター中央病院 先端医療科	医長	長期追跡調査の検体 の解析	
		峰野純一	タカラバイオ株式会社 ・ バイオ産業支援事業部門	常務取締役 本部長	遺伝子導入用 レトロウイルス スベクター SFCMM-3 に 関する基礎的 助言及び遺伝 子導入 T リン パ球調製技術 の提言と助言	
		外部共同研究者				
	分 担 研 究 者	吉田輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野	副所長・ 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤 の品質管理責任者	
		青木一教	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野	研究分野長	遺伝子導入細胞製剤 の製造管理責任者 臨床効果の評価	
		飛内賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科	科長		
		黒澤彩子	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科	医員	投与患者の診察	
		金 成元	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科	医員	投与患者の診察	
		福田隆浩	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科	科長	投与患者の診察	
		吉村 清	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野	分野長	長期追跡調査の検体 の解析	
		田野崎隆二	国立がん研究センター中央病院 輸血療法科	科長	投与患者の診察	
		外部共同研究者				

4	Ⅲ. 実施施設の名称及びその所在地			名称：独立行政法人 国立がん研究センター 中央病院	名称：国立研究開発法人 国立がん研究センター 中央病院	法人名変更のため	
	P8, 上2行 P8, 上2行						
5	VIII. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由						
	P77, 下1-8行 P77, 下3-8行	(3) 本研究総括責任者である山下卓也は、東京都立駒込病院及び現独立行政法人国立がん研究センター中央病院において、造血幹細胞移植の臨床及び研究開発を行い、治療及び医師主導臨床試験の主任研究者及び分担研究者としての実績がある。本研究についても、2011年4月より分担研究者として研究の遂行に携わっている。分担研究者である、吉田輝彦並びに青木一教は、国立がん研究センター研究において、ベクター開発を含む遺伝子治療開発研究を行っている。飛内賢正、黒澤彩子、金成元、福田隆浩、田野崎隆二は、造血幹細胞移植の専門家であり、数多くの治療並びに医師主導の臨床試験の実績がある。吉村清は、ヒト免疫細胞の解析研究の経験がある。		(3) 本研究総括責任者である福田隆浩は、現国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院において、造血幹細胞移植の臨床及び研究開発を行い、治療及び医師主導臨床試験の主任研究者及び分担研究者としての実績がある。本研究についても、分担研究者として研究の遂行に携わっている。分担研究者である、吉田輝彦並びに青木一教は、国立がん研究センター研究において、ベクター開発を含む遺伝子治療開発研究を行っている。飛内賢正、黒澤彩子、金成元は、造血幹細胞移植の専門家であり、数多くの治療並びに医師主導の臨床試験の実績がある。吉村清は、ヒト免疫細胞の解析研究の経験がある。			実施体制変更のため
6	IX. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 IX. 1. 1. 1 遺伝子治療臨床研究効果安全評価委員会						
	P78, 下5-9行 P78, 下5-6行	委員：金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学 教授 中尾眞二 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門、 輸血・細胞移植部、 及び分子病態治療研究センター遺伝子治療研究部 教授 小澤敬也 社会福祉法人三井記念病院呼吸器内科 科長 國頭英夫		委員：金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学 教授 中尾眞二 東京大学医学研究所附属病院 病院長 小澤敬也 日本赤十字社医療センター化学療法科 部長 國頭英夫			委員の所属変更のため

5	XI. 7 同意説明文書(被験者用) 2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者		
	PI37, 下1-13行 PI37, 下1-7行	総括責任者: <u>山下卓也</u> (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 病棟医長) 分担研究者: <u>吉田輝彦</u> (国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長) <u>青木一教</u> (国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療分野 研究分野長) <u>飛内賢正</u> (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長) <u>黒澤彩子</u> (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医員) <u>金 成元</u> (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医員) <u>福田隆浩</u> (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 科長) <u>田野崎隆二</u> (国立がん研究センター中央病院 輸血療法科 科長) <u>吉村 清</u> (国立がん研究センター 早期・探索臨床開発センター 免疫療法開発分野 分野長)	実施体制 変更のため 総括責任者: <u>福田隆浩</u> (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 科長) 分担研究者: <u>吉田輝彦</u> (国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 分野長) <u>青木一教</u> (国立がん研究センター研究所 分子細胞治療分野 分野長) <u>飛内賢正</u> (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長) <u>黒澤彩子</u> (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医長) <u>金 成元</u> (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医長) <u>吉村 清</u> (国立がん研究センター中央病院 先端医療科 医長)
6	XI. 7 同意説明文書(被験者用) 13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師		
	PI167, 上2-7行 PI167, 上1-5行	科長 <u>飛内賢正</u> 血液腫瘍科 病棟医長 <u>山下卓也</u> 造血幹細胞移植科 医員 <u>黒澤彩子</u> 造血幹細胞移植科 医員 <u>金 成元</u> 造血幹細胞移植科 科長 <u>福田隆浩</u> 造血幹細胞移植科 科長 <u>田野崎隆二</u> 輸血療法科 分野長 <u>吉村 清</u> 早期・探索臨床開発センター 免疫療法開発分野	実施体制 変更のため 科長 <u>福田隆浩</u> 造血幹細胞移植科 科長 <u>飛内賢正</u> 血液腫瘍科 医長 <u>黒澤彩子</u> 造血幹細胞移植科 医長 <u>金 成元</u> 造血幹細胞移植科 医長 <u>吉村 清</u> 先端医療科

7	XI.8 同意説明文書(ドナー用) 9. 臨床研究を担当する医師				
P184, 上 10-15 行 P184, 上 9-13 行	科長 病棟医長 医員 医員 科長 科長 分野長 法開発分野	飛内賢正 山下卓也 黒澤彩子 金 成元 福田隆浩 田野崎隆二 吉村 清	血液腫瘍科 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科 輸血療法科 早期・探索臨床開発センター 免疫療	科長 科長 医長 医長 医長 福田隆浩 飛内賢正 黒澤彩子 金 成元 吉村 清	造血幹細胞移植科 血液腫瘍科 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科 先端医療科
					実施体制 変更のため

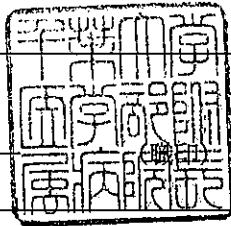
別紙様式第3

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 報 告 書

平成 28 年 8 月 15 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、別添のとおり研究計画を変更したことを報告します。

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

別紙様式第3の別添

遺伝子治療等臨床研究計画変更概要書

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

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 	
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・副院長	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

倫理審査委員会の開催状況及び研究計画の変更を適当と認める理由	総括責任者（研究責任者）から、本遺伝子治療等臨床研究実施の期間延長に関して遺伝子治療等研究実施計画書の変更が、千葉大学医学部附属病院遺伝子治療等臨床研究等審査委員会に提出された。 今回の変更は、研究自体の変更ではないため、この変更を承認した。なお、高用量の今後の実施症例数について、別途検討することになっている。	
	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. 遺伝子治療等臨床研究計画変更の概要

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 (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	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	
変 更 時 期	平成28年8月21日	
変 更 内 容	研究計画書における 該 当 箇 所	変更の概要及びその理由
※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	1. 遺伝子治療等臨床研究実施計画書概要書における「研究期間」	現在、当該研究を実施中であり、低用量3症例、中用量3症例、高用量2症例について投与を終了している。全症例の有害事象としては、投与部位局所の疼痛、一過性の発熱、肝機能障害、めまいがあり、これらはすべてグレード Iであった。全症例ともアデノウイルスの排泄が陰性であることを確認のうえ退院している。なお、低用量投与の1症例、高用量投与の1症例が死亡されている。低用量投与症例は重大事態等報告書として報告済みであるが、高用量投与症例は、現在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で検討中である。有害事象の判定等により、今後の実施症例数が変わりうるが、最大の場合残り4症例を対象に本研究を実施することが想定されるため、さらに今後2年間の期間延長とする。
	2. 遺伝子治療等臨床研究実施計画書における「研究実施期間」	同上
今 後 の 研 究 計 画	研究計画自体の変更はない。低用量投与症例の死亡は、Ad5CMV-NK4投与後10ヶ月後であり、悪性中皮腫の経過によるもので本研究との因果関係はないと判断される。高用量症例の死亡は投与後48日後であり、現在本研究との因果関係を検討している。 なお、本高用量症例の直接死因は悪性中皮腫による腹膜転移であり、Ad5CMV-NK4投与によって生じたと判断される肝機能障害等は改善していた。高用量の当初予定は3症例であるが、本高用量症例における判断によっては、さらに3症例を追加して本臨床研究を実施する可能性がある。なお高用量症例については、後日重大事態等報告書を提出する。	

これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	上記にあるように、低用量3症例、中用量3症例、高用量2症例についてAd5CMV-NK 4投与しており、投与直後から観察された有害事象はグレードⅠであり、全症例で改善していた。死亡例は低用量投与1症例と高用量投与1症例で、低用量症例は悪性中皮腫の進展によるものと判断され、高用量症例も当該疾患の腹膜転移と病理学的に判断されるが、現在慎重に検討中である。 なお本臨床研究は終了していないため、研究結果の公表については実施していない。
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同様の変更の実施状況（実施の有無、変更時期）を記載すること。

新旧対照表

1. 遺伝子治療等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
遺伝子治療等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) 第8版(2016年5月提出) 第9版(2016年8月提出)

変更前 第8版の ページ数・変更後 第9版のページ数等	項目	変更前 第8版(下線部が該当箇所)	変更後 第89版(下線部が変更点)	変更理由・その他
P4・P4	0.5. 予定登録症例 数と研究期間	実施期間:1年	実施期間:3年	臨床研究の症例数に 関して、実施計画の 予定数を確保するた め。
P4・P4	0.5. 予定登録症例 数と研究期間	総研究期間:3年	総研究期間:5年	臨床研究の症例数に 関して、実施計画の 予定数を確保するた め。

遺伝子治療等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(2014年10月提出) 第5版(2016年5月提出)
第6版(2016年8月提出)

変更前 第5版の ページ数・変更後 第6版のページ数等	項目	変更前 第5版(下線部が該当箇所)	変更後 第6版(下線部が変更点)	変更理由・その他
P1・P1	研究実施期間	厚生労働大臣による了承の日より3年間	厚生労働大臣による了承の日より5年間	臨床研究の症例数に 関して、実施計画の 予定数を確保するた め。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 28 年 8 月 26 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 一部修正 平成28年 8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 (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

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

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（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高用量群の第2症例である。当該症例の臨床経過等を考慮すると、原疾患の進展による死亡と考えられ、本臨床研究との関連性は不明もしくは低いと判断される。しかし、被験者の方がウイルスベクター投与後比較的短い経過で死亡された経緯を鑑みて、腹水症例は可能な限り除外するとともに、原発巣以外の転移巣の反応に関して慎重に判断し、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 (印)

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独の第Ⅲ相比較試験の結果、併用群が単独使用群に比べて、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7月11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：41歳 既往歴：特記すべきことなし 喫煙歴：20～40歳（10本/日）Brinkman Index = 200 石綿曝露歴：不明で記憶にはなく、埼玉県所沢市在住で周囲に環境曝露を疑わせる工場などの施設なし 主訴：労作時呼吸困難 <u>現病歴</u>：平成26年健康診断での胸部X線で胸水を指摘され、同年12月に結核予防会複十字病院（東京都清瀬市）を受診し、胸腔鏡下胸膜生検で上皮型中皮腫の診断となった。病変が広範囲に及ぶため手術適応なしと判断され、平成27年1月から Cisplatin + Pemetrexed の化学療法を6コース施行され、その効果はPRであった。その後維持療法として Pemetrexed 単剤で5コース継続した。平成27年10月のCTで病勢増悪（PD）の判断となり、その後、Carboplatin + Gemcitabine で6コース治療を平成28年3月まで行うも、同年3月28日のCTで再び病勢悪化のため、同剤投与は中止となった。緩和医療の方針となったが、本臨床研究への参加を希望されて紹介受診となった。 <u>臨床研究前の検討</u>：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 すべて陰性。免疫染色：D2-40, WT-1 が陽性、Carletinin, CEA, TTF-1 はいずれも陰性。血清 Cyfra1.6, ProGRP, CEA 等の肺癌系腫瘍マーカー（血清）は陰性。胸部X線 CT 上間質性肺炎の所見なし。少量の腹水を認めるも、臨床研究の実施にあたって支障ないと判断した。 2. 遺伝子治療実施後の経過 平成28年5月23日千葉大学医学部附属病院に入院し、5月25日胸水の排出を確認した

上で、左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なく、穿刺部位の軽度の鈍痛あったものの翌日には消失した。

平成28年5月26日血液検査でCRPの上昇と肝機能障害が出現（grade I）したために予防的に抗生剤（クラビット）と肝底護剤（ウルソ、プロヘパール）を投与。なお、当日の血液サンプルよりアデノウイルスE4領域を増幅するPCRで、ウイルスに相当するバンドが検出されたが、尿・唾液よりは検出されなかった。平成28年5月30日腹部膨満感（grade I）があったため、腹部エコーを実施し腹水の増量（grade I）が確認された。その他胆嚢、胆管等には異常所見はなかった。平成28年6月1日アデノウイルスの排泄は血中を含めて投与後2日目以降確認されず、千葉大学医学部附属病院を退院した。

平成28年6月3日千葉大学医学部附属病院を受診。腹部膨満感（grade III）があり腹膜穿刺を実施し腹水1700 mlを排出した。腹水は淡血性であり腹水中の白血球数の増加がみられ、癌性腹膜炎と判断した。腹満や腹痛などの症状が比較的少なく、腹水排液後にさらに軽快して、また希望があったため帰宅した。しかし帰宅後も腹部膨満感が継続し、食欲不振（grade III）と胸部疼痛（grade III）が継続したため、平成28年6月5日、複十字病院へ入院。

平成28年6月8日、腹部膨満感により経口服薬管理が難しくなり、原病による胸痛が悪化したため、モルヒネ持続皮下注を開始する。平成28年6月16日腹水に対応するためCART（腹水濾過濃縮再静脈注入）を開始。平成28年7月1日、増悪するがん性腹膜炎に対応するためデンプーシャント造成術を施設。平成28年7月6日シャント閉塞にて再挿入術を施行。間欠的に3,000から4,000 mlの腹水を排液した。平成28年7月8日シャント機能不全となり、腹水増加となり、イレウスを併発した。がん性疼痛（主に胸壁痛）が増強したため、ご本人ご家族と相談の上で、Best supportive careに専念する方針となり、平成28年7月11日同院にて永眠された。なお、本症例において病理解剖は実施されなかった。

3. 遺伝子治療に伴う検査所見

（1）血液検査および一般生化学検査

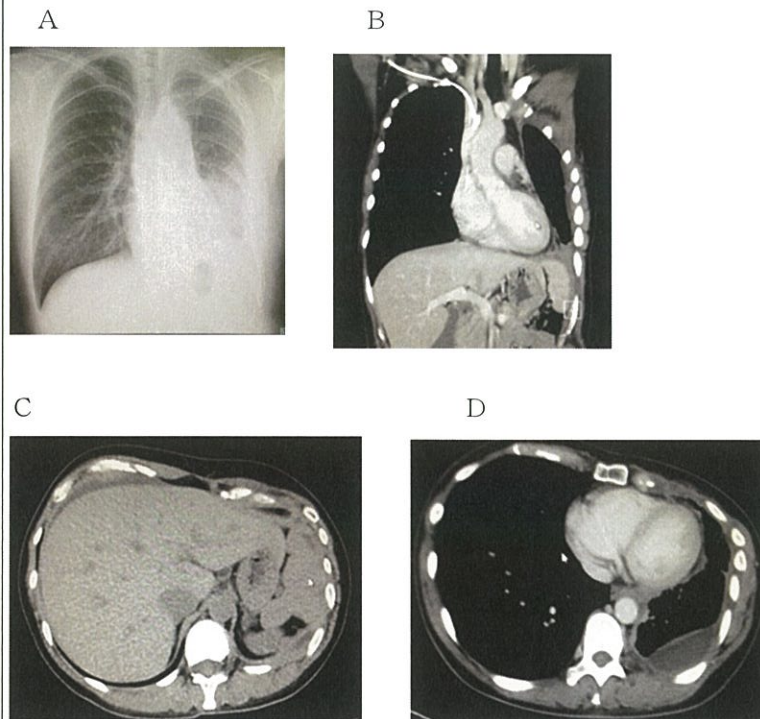
date	2016/5/23	2016/5/25	2016/5/26	2016/5/27	2016/5/31	2016/6/9	2016/6/22	2016/7/1
day	-2	1	2	3	7	17	29	38
血算								
WBC	7400	7700	7000	6400	8600	11350	13820	20970
HGB	10.4	10.7	10.4	10.3	10.4	11.3	11.3	9.9
Plt	34	31.8	30.8	29	36.1	55.8	56.3	34
生化学								
AST/GOT	14	17	49	28	23	10	13	12
ALT/GPT	10	13	43	47	55	13	9	8
ALP	235	278	364	408	851	441	231	197
LDH	186	168	222	146	164	147	160	170
γ -GTP	48	67	102	113	248	143	48	8
T-Bil	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
Na	139	137	137	138	136	134	132	
K	4.3	4.6	4.3	4.3	4.5	5	5.2	
Cl	102	100	100	100	99	96	94	
Ca	9	8.7	8.7		8.7	8.3	8.6	
TP	7.2	7	6.9	6.5	6.8	5.8	6.1	
Alb	3.7	3.4	3.3	2.9	2.8	2.3	2.5	
AMY	42	39	33	30	36	28	32	
CPK	144	55	34	27	25	21	30	
BS	102	150				107	104	126
CRP	6.6	9.4	12.6	17.9	21.6	6.6	0.9	

（2）病理学的検査

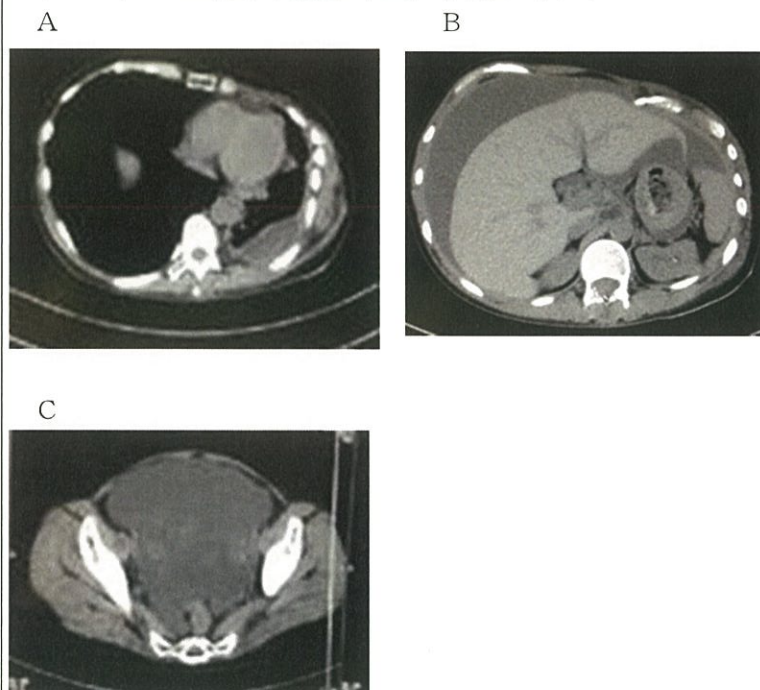
腹水の細胞診ではClass IIIであり、セルブロックを作成し、免疫染色とFISHを実施したところ、胸部悪性中皮腫の腹腔内転移と判断された。

(3) 画像所見

・入院時画像所見 (図1)



・平成28年6月5日複十字病院入院時画像所見 (図2)



千葉大学附属病院と複十字病院の画像解像力に違いがあり、厳密な比較は難しいが、複十字病院入院時における胸腔内腫瘍量に急激な増加はなく、薬剤注入部位における液面形成にも著変はない(図1 Dおよび図2 A)。一方で腹水は複十字病院入院時に増加している(図1 Cおよび図2 B)。またその他の臓器への転移、対側胸腔への浸潤は認められなかった。

4. 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肝機能障害あるいはCRPの増加は、ウイルス投与後2日から7日後をピークに減少しており、その他の検査データによる異常はなく、また被験者の自覚症状もなかった。また千葉大学附属病院入院中、発熱等感染症を疑う所見もなく、間質性肺炎、心電図異常、疼痛の増強等いずれもなかった。ウイルスは投与後2日目の血液においてのみ検出されたが、投与後6日目、7日目は検出されず、また尿・唾液からは全期間を通じてウイルスは検出されなかった。白血球数はウイルス投与後17日以降に増加しているが、臨床経過から腫瘍の進展によるものと考えられる。また腹水より悪性中皮腫細胞が検出されており、当該症例では腹腔内転移による癌性腹膜炎の併発が考えられる。胸痛は原病の進展とともに、腹部膨満感による経口内服薬の管理が困難になったことに起因すると推定される（試験開始前からかなり大量に鎮痛剤を服用されていた経緯もある）。従来のアデノウイルスを使用した臨床報告では、ウイルス投与による肝機能障害等は一過性であり時間経過とともに改善するが、本症例でも同様な経過を辿った。肝機能改善と腹水増加の経過が乖離しており、腹水は肝機能障害によるものではなく、原疾患の進展、悪化によるものと考えられる。Ad5CMV-NK4投与とその後の被験者の症状悪化は経時的なつながりがあるものの、過去の国内外から報告を鑑みると、直接的な因果関係は不明、もしくは関連性が低いと考えられる。

Ad5CMV-NK4による、腫瘍の進展ないしは転移の促進の可能性に関しては、過去の研究成果からは否定的である。Ad5CMV-NK4はヒト肺がんの血行性転移を阻害し（参考文献1）、またヒト胃がん、膵がん、胆のうがんの腹膜播種モデルで、腹膜転移量を減少させ（参考文献2-4）、さらにNK4分子は同播種モデルでヒト膵がんの腹腔内腫瘍重量、腹水を減少させている（参考文献5,6）。一方NK4分子が転移を促進したという研究報告はない。しかし、この可能性は今後、当該試験を遂行する際に常に留意する必要がある。

なお、当該症例では造設したデンバーシャントが十分に機能せず、心不全・腎不全がやや急速に進行し、被験者の方、ご家族がそれ以上の積極的治療を望まなかったために緩和医療が主体となった経緯がある点を追記致します。

参考文献

- (1) Maemondo M et al. Targeting angiogenesis and HGF function using an adenoviral vector expressing the HGF antagonist NK4 for cancer therapy. Mol Ther 5: 177-185, 2002.
- (2) Ueda K, et al. Adenoviral-mediated gene transduction of the hepatocyte growth factor (HGF) antagonist, NK4, suppresses peritoneal metastases of gastric cancer in nude mice. Eur J Cancer 40:2135-2142, 2004.
- (3) Saimura M et al. Intraperitoneal injection of adenovirus-mediated NK4 gene suppresses peritoneal dissemination of pancreatic cancer cell line AsPC-1 in nude mice. Cancer Gene Ther 9: 799-806, 2002.
- (4) Tanaka T et al. Gallbladder cancer treatment using adenovirus expressing the HGF/NK4 gene in a peritoneal implantation model. Cancer Gene Ther 11: 431-440, 2004.
- (5) Tomioka D et al. Inhibition of growth, invasion, and metastasis of human pancreatic carcinoma cells by NK4 in an orthotopic mouse model. Cancer Res 61: 7518-7524, 2001.
- (6) Saimura M et al. Tumor suppression through angiogenesis inhibition by SUIT-2 pancreatic cancer cells genetically engineered to secrete NK4. Clin Cancer Res 8: 3243-3249, 2002.

その後の対応状況	比較的短時間で被験者が死亡したことを重く鑑み、今後の臨床研究の実施にあたっては、腹水症例は可能な限り除外するとともに、原発巣以外の転移巣の反応に関して慎重に判断して、当該臨床研究を継続する。
----------	---

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。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 28 年 8 月 31 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 (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
	一部修正 平成28年 8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	本症例は中用量のアデノウイルスベクターを投与した症例である。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 (印)

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独の第 III 相比較試験の結果、併用群が単独使用群に比べて、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7月5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:77歳 既往歴:特記すべきことなし 喫煙歴:Ex-smoker 20本/日×37年 20-57歳 職歴:配線関係で石綿曝露歴は不明。 主訴:胸壁痛 現病歴:平成27年10月に胸壁痛が出現し、胸部X線撮影で胸水を指摘された。東京都済生会中央病院にて胸腔鏡下胸膜生検を施行され、肉腫型中皮腫と診断された。また多発性の骨転移を有していた。化学療法 (CDDP+Pemetrexed) を拒否されたので、同病院で緩和ケアを提案されたが、ご家族が当臨床研究を知り、参加を希望されて同年11月に当院外来受診された。 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 (陰性)、Cyfra1.6 (陰性) と肺がん腫瘍マーカーは陰性。 胸膜生検: Carletinin (陽性) D2-40 (陽性) WT-1 (陽性) EMA (陽性)。 胸部CT: 左胸郭に全周性の腫瘍とがん性胸水を認める。その他の画像: FDG-PET で原発巣以外に多発性骨転移 (肩甲骨、脊椎、骨盤等) を認める。 2. 遺伝子治療実施後の経過 平成28年1月22日千葉大学医学部附属病院に入院し、1月25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^{11} virus particles) を生理食塩水に溶解して胸腔内に穿刺して投与した。薬剤投与前後でバイタルサイン等に異常はなかった。翌日より2日間37.8℃の発熱 (grade 1) を認めるもその後解熱した。また穿刺部位に軽度の鈍痛 (grade 1) あったものの翌日には消失した。平成28年1月29日の検査で血液毒性、非血液毒性、肝機能障害、間質性肺炎、心電図異常を認めず、胸

	壁痛もなく体温は36.5℃であった。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2月2日千葉大学医学部附属病院を退院した。 平成28年2月8日千葉大学医学部附属病院外来を受診した。胸痛を含め有意な自覚症状はなく、理学所見にも著変なかった。血液検査では生化学検査でgrade 1の肝機能障害を認めた。平成28年2月22日胸部CTを施行したが修正RECISTで2%増大のSDと判断された。入院を希望されず自宅療養となり、近医（千葉市花見川区）の在宅医療専門医の往診によって、がん性疼痛に関して医療用麻薬などを用いた緩和ケアを受けていたが、次第にPSが低下し平成28年7月5日家族に看取られて永眠された。 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改善をしており、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162日後に死亡されている。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（投与後一ヶ月間）と死亡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と判断している。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。
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。