

第19回科学技術部会	資料
平成16年4月14日	5

**遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの
報告について（1件）**

別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成16年 1月 9日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号) 466-8560
	名称	名古屋大学医学部附属病院 052-741-2111 (電話番号) 052-744-2785 (FAX番号)
	代表者 役職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院長 (職印) 大島 伸一

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
正電荷リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究	名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科学分野・教授 吉田 純

別紙様式第5の別添

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号)	(申請年月日)
	平成11年12月8日

研究の名称	正電荷リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成12年1月19日より6年間

総括責任者	所属部局の所在地	名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号466-8560)					
	所属機関・部局・職	名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外科学分野・教授					
実施の場	所在地	名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号466-8560)					
	名称	名古屋大学医学部附属病院					
連絡先	所在地	名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (電話番号052-741-2111/代表)					
	名称	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学					
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割				
	若林俊彦	名古屋大学医学部附属病院・遺伝子・再生医療センター・助教授	患者の選定・説明及び同意の取得				
	水野正明	名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学・助教授	リポソーム・プラスミドの調製とその品質管理と安全性の確認				
	梶田泰一	名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外科学・講師	薬剤投与・臨床観察・効果判定				
	永谷哲也	同上	同上				
	妹尾久雄	名古屋大学環境医学研究所	免疫学的評価				
太田美智男	名古屋大学大学院医学系研究科・分子病原細菌学・教授	細菌学的評価					
審査委員会の意見	<p>名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会は、同医学系研究科脳神経外科学 吉田 純教授が進めている本遺伝子治療臨床研究において第2例目の患者 (66歳女性) が平成15年12月31日死亡した旨の報告を受けた。死因は腫瘍死であると判断した。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>審査委員会の長の職名</td> <td>氏名</td> </tr> <tr> <td>名古屋大学大学院医学系研究科 病態制御研究施設 分子病態研究部門・教授</td> <td>濱口道成 (印)</td> </tr> </table>			審査委員会の長の職名	氏名	名古屋大学大学院医学系研究科 病態制御研究施設 分子病態研究部門・教授	濱口道成 (印)
審査委員会の長の職名	氏名						
名古屋大学大学院医学系研究科 病態制御研究施設 分子病態研究部門・教授	濱口道成 (印)						

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究
研究の概要	<p>本臨床研究は、悪性グリオーマ（膠芽腫及び悪性星細胞腫）に対し、リポソーム法を用いてヒトβ型インターフェロン遺伝子を導入し、抗腫瘍効果を導く遺伝子治療の安全性と有効性の評価を目的としている。治療ははじめに開頭術を行い、可及的に腫瘍を摘出した後、残存腫瘍内に遺伝子治療薬（ヒトβ型インターフェロン遺伝子包埋リポソーム製剤）を30 μg DNA、総量として1 mlを直視下に数カ所に分けて直接注入する。更に、術後2週間目より定位脳手術装置を用いて、腫瘍内に遺伝子治療薬を30 μg DNA、総量として1 mlを注入する。この追加処置を週1回の割合で施行し、原則として合計3回行う。安全性の評価として National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) に準じた神経学的評価及び血液、髄液、尿検査、免疫学的検査並びに遺伝子発現解析を行う。治療効果の評価としては CT または MRI 等の画像上の抗腫瘍効果及び遺伝子治療製剤が投与されてから腫瘍の増大が確認されるまでの期間等を調べる。再発・再燃増悪症例を対象に5例を行い、安全性と有効性を評価した後、脳深部に発生した初発例の膠芽腫患者に適応を広げていく予定である。</p>
対象疾患	膠芽腫及び悪性星細胞腫
重大事態等の発生時期	平成15年12月31日
重大事態等の内容及びその原因	<p>1. 重大事態の内容 本臨床研究第2例目となった66歳女性が平成15年12月31日亡くなられた。遺伝子治療臨床研究開始後、約29ヶ月であった。</p> <p>2. これまでの治療経緯 右前頭部の再発退形成性星細胞腫に罹患していた64歳（治療開始時の年齢）女性に対し、平成13年7月23日に開頭腫瘍摘出術（組織像は退形成性星細胞腫）による可及的腫瘍切除を施行し、引き続き残存腫瘍（島回周辺）に対し手術顕微鏡下に第1回遺伝子治療を実施、遺伝子治療薬（30 μg DNA/1 ml）の注入を行った。その後8月6日、8月20日、9月3日の3回、定位脳手術による遺伝子治療薬（30 μg DNA/1 ml）の注入を行った。治療後、治療前から見られていた軽度の見当識障害が続いていたが、10月12日退院した。11月5日のMRIにて左側硬膜下貯留液の増大を認め、外傷の既往があったことから外傷による左慢性硬膜下血腫と診断し、同日穿頭血腫除去術を施行した。以後、定期的に外来通院をしていたが、新たな異常所見を認めなかった。平成14年11月13日の頭部MRIにて右側頭部内側海馬付近に直径1 cm程度の新たに造影される部分を認め（治療開始後15ヶ月経過）、腫瘍の再発を疑った。12月25日再入院。平成15年1月28日開頭腫瘍摘出術施行。腫瘍の再発を確認した（組織像は退形成性星細胞腫）。術後のMRIにて腫瘍部位はほぼ摘出できていた。同年4月14日に大垣市民病院へ転院。同年</p>

	<p>4月15日のMRIにて新たな腫瘍の再発と、一部に髄腔内播種を疑わせる所見を得た。同年7月22日、9月17日のMRIでは髄腔内播種の増悪を見た。11月に入ってから、呼吸不全が見られ、11月14日のMRIにて右大脳基底核部の脳実質内に新たな腫瘍陰影の出現を認めた。しかし、いずれの再発腫瘍も遺伝子治療を実施した部位とは異なっていた。同年12月31日午前4時頃より脈拍低下。午前4時42分永眠された。本症例は剖検が得られ、現在精査中である。</p> <p>3. 死因について</p> <p>本遺伝子治療では治療後29ヶ月間の安全性と一定の抗腫瘍効果を認め、初回の遺伝子治療後15ヶ月間に及ぶ完全寛解を得た。治療後16ヵ月目のMRIで脳内の他の部位での再発を認め、平成15年12月31日死亡した。死因は剖検時の所見より、右海馬に再発した腫瘍が髄腔内播種を来し、脳幹に浸潤して呼吸抑制をきたしたものと推定した(腫瘍死)。なお詳細については、現在病理標本を作製し検討中である。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>以下に示すごとく、死亡後、すみやかに臨床経過を委員長に報告した。本例は、治療開始後3ヶ月の時点で治療効果あり(有効)と判定とされた症例である。安全性に関する評価では、血液検査、髄液検査、尿検査、免疫学的検査のいずれにおいても、遺伝子治療製剤に起因すると思われる異常所見を認めなかった。また、治療効果に関する評価では、初回治療終了後15ヶ月間、完全寛解を認めた。詳細な経緯については適宜学内の遺伝子治療臨床研究審査委員会で報告してきた。本例においては、当初本治療の対象となった腫瘍性病変は完全に消失していたため、脳内の他の部位に新たに発生した腫瘍性病変の増大及びその髄腔内播種による脳幹への浸潤が直接的死因になったと思われた。以上の経緯を踏まえ、委員会としては、死因を腫瘍死であると判定した。なお、本例では、剖検が得られたことから、後日その結果を評価することになっている。</p>