

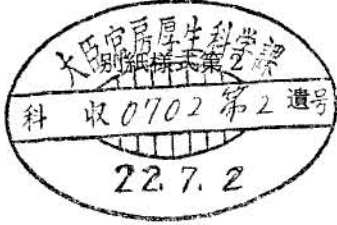
遺伝子治療臨床研究に関する 実施施設からの報告について

【京都府立医科大学附属病院】

○遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書P1

【名古屋大学医学部附属病院】

○遺伝子治療臨床研究終了報告書P5



遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成22年6月29日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 設	所在地	京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465 (郵便番号602-8566)
	名称	京都府立医科大学附属病院 (電話番号) 075-251-5111 (FAX番号) 075-211-7093
	代表者 役職名・氏名	京都府立医科大学附属病院 病院長 岩井 直躬 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

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
ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究	京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 教授 三木 恒治

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書


(受付番号)

(初回申請年月日)

平成20年7月30日

研究の名称	ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる 進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成21年 11月 5日から 平成24年 11月 4日まで

総括責任者	所属部局の所在地	京都市上京区河原町通広小路上ル (郵便番号 602-8566)	
	所属機関・部局・職	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 教授	
	氏名	三木 恒 治	(印)
実施の場所	所在地	京都市上京区河原町通広小路上ル (郵便番号 602-8566)	
	名称	京都府立医科大学附属病院	
	連絡先	京都府立医科大学附属病院泌尿器科	(電話番号 075-251-5595)
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	高羽 夏樹	京都府立医科大学医学部医学科 腫瘍薬剤制御学 准教授	遺伝子製剤の調整と投与、効果判定
	河内 明宏	京都府立医科大学医学部医学科 泌尿器外科学 准教授	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の確認
	沖原 宏治	京都府立医科大学医学部医学科 泌尿器外科学 講師	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の確認
	三神 一哉	京都府立医科大学医学部医学科 泌尿器外科学 助教	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の確認
	本郷 文弥	京都府立医科大学医学部医学科 泌尿器外科学 助教	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の確認
	中村 晃和	京都府立医科大学医学部医学科 泌尿器外科学 助教	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の確認
	山上 卓志	京都府立医科大学医学部医学科 放射線診断治療学 講師	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の確認
	若林 俊彦	名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 教授	遺伝子製剤の調製、管理、輸送の監督・ 指導と本臨床研究に対する総括的指導
	吉田 純	独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 院長	本臨床研究に対する基礎的、臨床的指導 と助言
水野 正明	名古屋大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学 准教授	遺伝子製剤の調製、品質管理、安全性の確認	

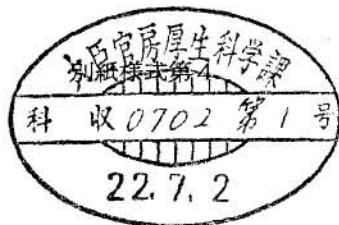
審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由	現時点で当院泌尿器科の進行期腎癌患者の治療において、中心的な役割を果たしている本郷文弥助教を本遺伝子治療の実施担当者として追加することは妥当であり本遺伝子治療研究遂行においても有益であると考えます。	
	<p>また、サイトカイン療法および分子標的療法が無効であった進行期腎細胞癌患者に対する有効な治療法が確立されていないこと、および、本遺伝子治療臨床研究の主要な目的が安全性の評価であることから、対象年齢の下限を40歳から20歳に下げることには、医学的にも倫理的にも問題はなく、適当であると考えます。</p> <p>以上の2点は軽微な変更と判断できるため、委員会の開催は行わず、審査委員長判断において適当と認める。</p>	
	審査委員会の長の職名	氏名
	京都府立医科大学大学院 医学研究科 分子病態病理学 教授	伏木 信次 

研究の区分	遺伝子治療臨床研究		遺伝子標識臨床研究
研究の目的	原発腫瘍病巣を手術で摘除した後、転移巣に対して行ったインターフェロン、インターロイキン2を含む免疫療法およびソラフェニブ、スニチニブを含む分子標的治療が無効であった予後がきわめて不良な進行期腎細胞癌患者に対する新しい治療法として、ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤による遺伝子治療を実施する。本臨床研究は第I/II相試験で、その主要な目的は本治療法の安全性の評価である。また、副次的な目的は本治療法の有効性の評価である。		
対象疾患	進行期腎細胞癌		
変更時期	平成22年6月1日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	総括責任者以外の研究者		(氏名) 本郷 文弥 (所属機関・部局・職) 京都府立医科大学 医学部医学科 泌尿器外科学 助教 (役割) 遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の確認
	被験者の患者選択基準	40歳以上75歳未満の患者	20歳以上75歳未満の患者
変更理由	<p>本郷文弥助教は2009年4月より、京都府立医科大学医学部医学科・腫瘍薬剤制御学講座へ赴任し、2010年1月より京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学 助教として勤務している。当施設に着任後より、当院泌尿器科の進行期腎癌患者の治療において、中心的な役割を果たしているため、本遺伝子治療の実施担当者として追加する。</p> <p>厚生省への当初の申請書(案)で選択基準に患者年齢を「18歳以上75歳未満」と記載したことに対して、申請書(案)内で腎細胞癌が「40歳代から70歳代に多く発症」と説明しているにもかかわらず、未成年までも含めていることが指摘され、また</p>		

	<p>倫理的な妥当性についても検討することを求められた。これに対して、未成年を除外し好発年齢の患者を対象とする様に変更し申請を行った。この結果、年齢については、「40歳以上75歳未満」が、選択基準として承認された。</p> <p>しかしながら、本研究が承認された後に、40歳未満の患者からの問い合わせがあったことから、腎癌患者における40歳未満の患者の割合は低いものの、決して無視できる割合ではないと考える。遺伝子治療臨床研究の主要な目的が安全性の評価であることから、患者年齢の下限を40歳から20歳に下げることには、医学的には問題がないと考えられる。また、20歳以上であれば患者本人からの同意を得ることに問題がないと考えられ、サイトカイン療法および分子標的療法が無効であった進行期腎細胞癌患者に対する有効な治療法が確立されていない現状において、本遺伝子治療の対象年齢の下限を下げることは、若年性進行期腎癌患者の治療選択を少しでも拡大することに寄与すると考える。以上より、本遺伝子治療臨床研究の対象年齢の下限を20歳に変更する。</p>
今後の研究計画	遺伝子製剤の調製および品質の確認を行った後に、第1例目の適応患者を選定し遺伝子治療を行う予定。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	現在、遺伝子治療製剤の調製を行っており、まだ、第1例目の施行にはいたっており、よって研究結果の公表は行っていない。

(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. 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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。



遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成22年7月1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 466-8560 (郵便番号)
	名称	名古屋大学医学部附属病院 052-741-2111 (電話番号) 052-744-2785 (F.AX番号)
	代表者 役職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院長 松尾 清一 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。

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	(旧) 名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科学分野・教授 (新) 医仁会さくら病院 特別顧問 吉田 純


遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

(受付番号)

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日から 平成21年1月19日まで

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 氏 名	(旧) 名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外科学分野・教授 (新) 医仁会さくら病院 顧問 吉 田 純 (印)	
実 施 の 場 所	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	氏 名	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学 (電話番号 052-741-2111/代表)	
	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
総 括 責 任 者 以 外 の 研 究 者	若 林 俊 彦	(旧) 名古屋大学医学部附属病院・遺伝子・ 再生医療センター・准教授 (新) 名古屋大学大学院医学系研究科・脳神 経外科学・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・准教授	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	(旧) 名古屋大学大学院医学系研究科・脳神 経外科学・講師 (新) 同上・准教授	薬剤投与・臨床観察・効果判定
	永 谷 哲 也	(旧) 同上・助手 (新) 同上・講師	同 上
	妹 尾 久 雄	(旧) 名古屋大学環境医学研究所・教授 (新) 中部大学・教授	免疫学的評価
	太 田 美 智 男	(旧) 名古屋大学大学院医学系研究科・分子 病原細菌学・教授 (新) 名古屋大学・特命教授	細菌学的評価

審 査 委 員 会 の 開 催 状 況	名古屋大学大学院医学系研究科生命倫理委員会バイオ先端臨床研究審査委員会 において平成22年4月28日及び平成22年5月26日の2回にわたり終了報告を受けた。 その内容は以下のとおりである。		
	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 分子細胞免疫学分野・教授	磯部 健一	

研究の区分	○ 遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>脳実質内に発生する悪性グリオーマは、腫瘍細胞の増殖が速く、その上正常脳内に浸潤性に発育するため手術で全摘出することが不可能である。通常手術後、放射線療法、化学療法、免疫療法を駆使した集学的治療が行われているが、残念ながら現時点では余命が2年以下と極めて予後不良である。そこでこうした悪性グリオーマに対する新しい治療法として遺伝子治療の開発に期待が寄せられている。我々は安全性が高い日本独自の遺伝子治療法を開発する目的で「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」を行い、本治療法の安全性と有効性を評価する。本臨床研究に用いるプラスミドとリポソームは名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室で調製し、臨床研究は同附属病院にて行う。なお本臨床研究でいう悪性グリオーマとは膠芽腫または悪性星細胞腫をさす。</p>
対象疾患	膠芽腫及び悪性星細胞腫
実施方法	<p>1. 本臨床研究の対象者の選択基準および除外基準</p> <p>①組織学的に悪性グリオーマ（悪性星細胞腫または膠芽腫）と確認されており、かつ腫瘍摘出術後にこれまで有効性が確認されている放射線療法、化学療法、免疫療法等の補助療法を施行したにも拘わらずCT・MRI検査により腫瘍の再発あるいは増悪進行が確認された症例から選択する。</p> <p>②腫瘍の局在及び浸潤度がCT・MRI等の画像診断にて確認できる症例から選択する。</p> <p>③腫瘍の直径が3 cm以下でしかも髄腔内播種のない比較的限局している症例から選択する。</p> <p>④一般状態を評価するために施行された病歴（家族歴、既往歴を含む）聴取、身体検査、記銘力評価、脳波検査、頭部CT・MRI・PET、尿・血液検査等の結果、重篤な合併症が無い症例を選択する。</p> <p>⑤18才以上の男女を対象とし、妊娠している可能性のある場合や、母乳育児中の場合及び70才以上の高齢者は除外する。</p> <p>2. 目標症例数 25例。</p> <p>3. 遺伝子治療臨床研究の実施方法</p> <p>①遺伝子導入法 本臨床研究ではpDRSV-IFNβ包埋リポソーム製剤IAB-1（凍結剤または凍結乾燥剤）を用いる。</p> <p>(1) 初期治療 臨床研究はまず再度開頭術を行い、可及的に腫瘍を摘出した後、取り残した腫瘍内に、遺伝子治療製剤を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。その後、この腫瘍摘出腔内にオンマヤ貯留槽を設置しておき、術後にこの貯留槽を介して腫瘍内溶液を採取し、遺伝子発現の有無及び発現量について経時的に測定する。更に、術後2週間目より神経内視鏡または定位脳手術装置（ナビゲーションシステムを含む）を介して腫瘍内に遺伝子治療製剤を30 μg DNA、総量として1 mlを注入する。この処置は週1回の割合で施行し、合計3回を予定する。ただし、患者の状態や投与前の生検の結果により、投与回数は適宜調整する。</p> <p>(2) 追加治療 追加治療の対象となる患者の選択条件を以下に示す。</p> <p>1) 初期治療（1クール）開始後3ヶ月目に行う評価で安全性が確認されていること。</p> <p>2) 治療開始後3ヶ月目のCTあるいはMRIで有効性（「不変」以上の効果をもって「有効性あり」と判断する。）が認められていること。</p> <p>3) 生検試料で病理学的抗腫瘍効果が確認されていること。</p>

4) (1) (2) (3)を満たし、かつCTまたはMRIで腫瘍の残存を認める患者で、追加治療を希望した者を対象とする。

追加治療は治療終了後3ヶ月目の評価後行う。治療は定位的脳手術により遺伝子治療製剤を週1回の割合で、合計3回3週間にわたり腫瘍内に直接注入する。これを1クールとする。投与量は1回30 µg DNAとする。1クール終了後の評価で画像診断上腫瘍の完全消失を見ないときには、最大3クールまで行えるものとする。ただし、患者の状態や投与前の生検の結果により、投与回数は適宜調整する。

②臨床検査項目及び観察項目

(1) 臨床症状、特に神経症状の変化を十分観察する。

(2) 適時 CT あるいは MRI による画像診断を行う。できればグルコースあるいはメチオニンをマーカーとする PET を施行する。

(3) オンマヤ貯留槽を介して腫瘍腔内溶液を採取し、遺伝子産物であるヒトβ型インターフェロンを測定する。また細胞診を行うとともにRT-PCR 法によりヒトβ型インターフェロンの mRNA について解析する。

(4) 臨床上の必要に応じては手術を施行するが、その際、摘出組織についてはヒトβ型インターフェロンの発現の有無及びその部位について検討するとともに、顕微鏡的及び電顕的観察を行い、抗腫瘍効果の性状（アポトーシス、免疫反応等）について検討を加える。

(5) 入院中は月1回脳波検査を行う。

(6) 入院中は週1回尿及び末梢血を採取し、各種血液・生化学検査を施行する。

(7) 免疫学的検討事項

免疫学的検討項目を以下に示す。

1) 摘出組織：

- ・ HE、免疫染色 (CD3, 4, 8, macrophage, NK, Apoptosis)
- ・ 遺伝子レベルでのサイトカイン発現 (IFN-β, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6)

2) 血液：

- ・ PCR(plasmid DNA)
- ・ CD4/8
- ・ 抗プラスミド抗体
- ・ 蛋白レベルでのサイトカイン発現 (IFN-β, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6)

3) 尿

- ・ PCR(plasmid DNA)
- ・ 細胞診

4) 腫瘍摘出腔内貯留液または髄液

- ・ PCR(plasmid DNA)
- ・ 細胞数、細胞診
- ・ 遺伝子レベルでのサイトカイン発現 (IFN-β, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6)
- ・ 蛋白レベルでのサイトカイン発現 (IFN-β, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6)

4. 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準

(1) 安全性の評価

① 神経学的評価

NCI-CTC Neurologyに準じて評価及び判定を行う。

② 血液、髄液、尿の検査所見、免疫学的検査、遺伝子発現などの検索により行う。

(2) 治療効果の評価

	<p>①primary endpoint</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 画像上の抗腫瘍効果 2) 遺伝子治療製剤が最初に投与されてから腫瘍の増大が確認されるまでの期間 <p>②secondary endpoint</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 遺伝子治療製剤が最初に投与された日からの生存期間 2) 機能的改善を得た期間 3) 臨床症状と神経症状の改善度の評価 Japan Stroke Scaleに準じて臨床症状と神経症状の評価及び判定を行う。 <p>(3)中止判定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な有害事象とは以下に示すような生命に直接危機を及ぼす可能性のあるものと定義し、これが発生しかつ今後治療の継続が困難と判断された場合、中止する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 外科的治療が必要とされる出血 2. アナフィラキシーショック 3. その他、重篤な臓器障害 <p>なお有害事象が発生した場合、臨床研究担当者はそれを詳細にカルテに記載すると同時に本院に設置されている遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告し、その重篤さの程度を検討してもらい、中止すべきか否かの判断を下してもらう。</p> 2) 患者が拒否した場合、または主治医が無効例と認めた場合は中止する。 <p>5. 遺伝子治療臨床研究の責任の所在</p> <p>本遺伝子治療臨床研究において、万一事故が発生した場合、その最終的責任は総括責任者が負うものとする。</p>
<p>研究結果の概要及び考察</p>	<p>本臨床研究の目標症例数は、平成15年から6年間の研究期間延長申請とともに全体で25例と定めたが、以下に示すように申請後、悪性グリオーマに対する（標準的）治療方法が大きく変化したため、本臨床研究の選択基準及び除外基準②の「腫瘍の局在及び浸潤度がCT・MRI等の画像診断にて確認できる症例から選択する。」に合致する症例がほとんどいなくなった。これを受けて、本臨床研究については、本臨床研究の対象者の選択基準および除外基準の変更や研究期間のさらなる延長等の計画変更を加えて研究の継続を図るなど種々の検討を行ったが、5症例実施で本臨床研究を終了することになった。</p> <p>【悪性グリオーマに対する（標準的）治療方法の変化】</p> <p>1. 悪性グリオーマに対する新薬テモゾロミドの登場</p> <p>2006年9月15日、シュering・プラウ株式会社(本社:大阪市中央区 社長:鳥居正男)から悪性グリオーマの治療薬、「テモダール®カプセル20mg/100mg」(Temodal®Capsule 20mg/100mg)(一般名:テモゾロミド)が発売された。本剤は1999年にEUで初めて承認され、その後も海外において悪性グリオーマに対する治療効果が従来の薬剤と比較して極めて高いことが示されたことから、わが国においても本剤の国内承認以前の2003年ころから個人輸入による国内での使用が見られるようになった。当時より初発例、再発例いずれにも有効事例が多く報告されたことから、国内認可を待たずに本剤が悪性グリオーマに対する（標準的）治療になりつつあった。さらに2006年（平成16年）の国内発売後は、本剤が本臨床研究の選択基準及び除外基準③で記載されている補助療法（上記の本臨床研究の選択基準及び除外基準参照）に加わったと考えられたことから本剤による治療が優先されるようになった。</p> <p>一方、初発・再発を問わず、本剤による治療後、その有効性が十分でない判断された症例はほぼ全例で脳内への広範な浸潤や髄腔内播種を認めており、本臨床研究の選択基準及び除外基準④にある「再発例、初発例を問わず、腫瘍の直径が3cm以下でしかも髄腔内播種のない比較的限局している症例から選択する。」を満たす症例がな</p>

なくなった。また、これまで治療法がないとされてきた第2グループ、すなわち脳深部の悪性グリオーマに対しても本剤が適応されることとなり、本剤の治療後は先に記したように、本臨床研究の選択基準及び除外基準④を満たさなくなっていた。

2. コンピュータ支援下の画像誘導手術の登場

近年、手術室内に設置されたMRI装置を活用することで以前よりさらに緻密で安全な手術が可能になり、従来は難しいと判断されていた脳深部の悪性グリオーマや再発症例に対する手術が行われるようになった。このような手術適応の拡大が治療成績の向上にどう繋がっていくのかについては現在検討中であるが、MRI装置を活用する手術方法は今後悪性グリオーマの標準的手術治療になっていくものと思われる。

次に本臨床研究を実施した5症例の研究結果及び評価結果を以下に示す。

1. 研究結果

- (1) 名古屋大学では、遺伝子治療製剤「ヒトβ型インターフェロン遺伝子包埋リポソーム(IAB-1)」の液剤、凍結剤、凍結乾燥製剤を学内遺伝子治療製剤調製室で調製し、その品質評価を第3者機関に委託した。委託結果を元に、製剤の品質について学内臨床研究審査委員会製剤検証部会で検討後、臨床研究に使用した。
- (2) 対象症例は、いずれも学内臨床研究審査委員会の安全・効果評価、適応判定部会で承認された再発悪性グリオーマ(膠芽腫1例、悪性星細胞腫4例)の5症例で、2000年4月3日より2002年4月1日までの2年間に臨床研究を実施した。その後さらに2年間の経過観察を行った。
- (3) 遺伝子治療製剤の投与回数は2~6回、総投与量はDNA量として30~120μgであった。
- (4) 安全性については、本治療と直接関係が疑われた合併症として脳浮腫と髄液貯留が認められた。しかし、いずれも重篤なものではなかった。
- (5) 有効性については、1例(第4例)の判定保留を除き、他の4症例すべて有効と判定された。画像診断上の抗腫瘍効果は治療開始後3ヶ月で2例が不変、2例が有効(50%以上の腫瘍縮小率)と判定された。
- (6) 5症例のうち4症例に遺伝子発現(蛋白あるいはmRNAレベル)を確認したが、治療前にガンマナイフ治療を受けた第4例では確認できなかった。
- (7) 治療時に採取した腫瘍組織は病理学的検査の結果、腫瘍細胞のアポトーシスと製剤注入部位に一致した壊死が観察された。さらに免疫組織染色にて腫瘍内に多数のマクロファージとCD8陽性細胞を中心とするT細胞の浸潤が確認された。
- (8) 長期経過観察の結果、腫瘍再増大までの期間は、症例ごとに3、19、19、6、5ヶ月であり、長期寛解が認められた2症例では1例が家庭内復帰、1例が職場復帰を果たした。
- (9) 2003年12月31日までに5例全例死亡したが、治療後の生存期間は6ヶ月から29ヶ月、発症からの全経過は20ヶ月から75ヶ月であった。
- (10) 4症例(第2、3、4、5症例:ただし、第5例は腫瘍のみ)で剖検が行われ、注入部位には限局性壊死変性が認められたが、腫瘍細胞の増殖はなく、炎症性変化等明らかな有害事象と考えられる所見はなかった。腫瘍は主として脳室壁に沿って、あるいはくも膜下腔の播種として増大し、いずれも腫瘍死に至ったと診断された。

2. 評価結果

(1) 安全性の評価

本遺伝子治療で認められた有害事象は以下のようである。

・遺伝子治療製剤と直接関連性が疑われる有害事象

一過性の脳浮腫に伴う頭痛(第1、4、5症例)と麻痺の増悪(第5症例)である。いずれもステロイドの投与にて軽快した。

・外科的手術一般に伴う有害事象

髄液鼻漏(第3症例)、頭皮下髄液貯留(第4、5症例)、髄膜炎(第4症例)、頭皮の脆弱化(第5症例)、気胸(第5症例)、手術操作または術中・術後の

	<p>使用薬剤による血液生化学データの異常 (第1, 2, 3, 4, 5 症例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 偶発的合併症 <ul style="list-style-type: none"> 異所性脳出血 (第2 症例)、外傷性硬膜下水腫 (第2 症例) <p>(2) 治療効果の評価</p> <p>① Primary endpoint</p> <p>1) 画像上の抗腫瘍効果</p> <p>遺伝子治療開始後、3 ヶ月目の評価は以下のものである。</p> <p>PR 2 例 (第2, 3 症例)、SD 2 例 (第1, 5 症例)、判定不能 (第4 症例)</p> <p>2) 生検試料による病理学的抗腫瘍効果</p> <p>すべての症例で、病理学的には腫瘍の壊死、マクロファージ・CD8 陽性細胞の浸潤が確認された。また、MIB-1 陽性率の低下や異形細胞数の減少も認められた。一方、遺伝子発現については以下のものである。腫瘍摘出腔貯留液を用いた遺伝子発現解析 (EIA) では、5 症例中3 症例 (第1, 2, 5 症例) で IFN-β (最高 23.8IU/ml) が、5 症例中2 症例 (第1, 2 症例) で TNF-α (最高 13.7pg/ml) が、5 症例中2 症例 (第1, 5 症例) で IL-1β (最高 1,928pg/ml) がそれぞれ検出された。一方、腫瘍組織を用いた遺伝子発現解析 (RT-PCR) では、5 症例中4 症例 (第1, 2, 3, 5 症例) で IFN-β mRNA が、5 症例中2 症例 (第1, 2 症例) で TNF-α mRNA がそれぞれ検出された。</p> <p>② Secondary endpoint</p> <p>1) 遺伝子治療製剤が最初に投与された日からの生存期間</p> <p>第1, 2, 3, 4, 5 症例においてそれぞれ6 ヶ月、29 ヶ月、26 ヶ月、12 ヶ月、11 ヶ月であった。</p> <p>2) 機能的改善を得た期間 (Karnofsky Performance Status を用いる)</p> <p>第1, 2, 3, 4, 5 症例においてそれぞれ3 ヶ月、15 ヶ月、16 ヶ月、5 ヶ月、4 ヶ月であった。</p> <p>3) 臨床症状と神経症状の改善度の評価 (Japan Stroke Scale を用いる)</p> <p>第1, 2, 3, 4, 5 症例においてそれぞれ3 ヶ月、15 ヶ月、15 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月であった。</p> <p>(3) その他</p> <p>1) ステロイド剤投与について</p> <p>本遺伝子治療は腫瘍細胞を細胞死に誘導する直接的抗腫瘍効果と脳内免疫の賦活化による間接的抗腫瘍効果を期待した治療である。しかしながら脳内で過度の免疫反応を誘導することは時に大きな有害事象を生じることにもつながる。これをコントロールするのがステロイド剤である。本臨床研究を通してステロイド剤の使用時期、使用条件を詳細に規定する必要性あると考えられた。</p> <p>2) ガンマナイフ治療との併用について</p> <p>第4 症例はガンマナイフ治療を受けたことのある患者である。他の4 症例と比較し、画像上あるいは病理学的評価が大変むずかしくなっている。評価を厳密に行うためにも、ガンマナイフ治療を受けた患者は本臨床研究の適応からはずすことが必要かもしれないと考えられた。</p> <p>以上のことから本臨床研究が安全で、かつ一定の有効性を呈することがわかった。</p>
研究成果の公表状況	Yoshida J, Mizuno M, Yoshida J, Mizuno M, Fujii M, Kajita Y, Nakahara N, Hatano M, Saito R, Nobayashi M, Wakabayashi T. Human gene therapy for malignant gliomas (glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma) by in vivo transduction

	with human β -interferon gene using cationic liposomes. Hum Gene Ther, 15:77-86, 2004
--	---

(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. 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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。