

・試験薬 G47Δに関する有害事象

試験薬の G47Δ は遺伝子組換え型の単純ヘルペスウイルスです。通常の単純ヘルペスウイルスは、口唇ヘルペスとも呼ばれ、口唇に水疱を生じさせる原因となるウイルスで、ごくまれに重症の脳炎を起こすことがあります。皮膚、口腔粘膜、眼、そして尿路系に感染することもあります。G47Δは腫瘍細胞だけを選んで増殖し、正常組織を傷害しないように、遺伝子組換え技術を用いて単純ヘルペスウイルスを改変したものです。動物実験では、G47Δを脳内に投与しても高い安全性を示しました。しかし、G47Δを臨床に用いるのはこの臨床試験が世界で初めてですので、起こりうる有害事象はまだ判っていません。

G47Δは、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスである G207 の改良型です。G207 はアメリカ合衆国で悪性神経膠腫の患者を対象に第 I 相臨床試験が行われ、21 人の患者の脳腫瘍内に投与されました。一投与量ごとに 3 人ずつ、 1×10^6 pfu から 3 倍ずつ投与量を増やして 3×10^9 pfu まで、定位脳手術によって腫瘍内に 1 回だけ投与されました。6 人で神経症状の改善があり、8 人で MRI 上の腫瘍縮小が見られましたが、その後腫瘍は再増大しています。G207 の投与に起因する重度の有害事象はありませんでした。中等度以下の有害事象として痙攣が 2 人、術後早期の神経症状の悪化が 1 人に観察されました。また手術操作による出血を来した患者が 1 人、術後早期に腫瘍が増大した患者が 1 人いましたが、いずれもステロイドの投与で改善しています。頻度が高かった有害事象は頭痛で、次に筋力低下と嘔気でした。G207 の第 I 相臨床試験の結果から類推して、予想される G47Δの有害事象は以下の通りです。

起こる可能性が比較的高い有害事象

- 眠気
- 頭痛
- 筋力低下
- 嘔気
- 思考および会話の障害
- 意識混濁
- カゼ様の症状

可能性は低いが、重篤となりうる有害事象

- 脳炎
- 抗ヘルペスウイルス薬で治療すべきような広範囲のヘルペスウイルス感染
- アレルギー反応
- 痙攣発作

脳炎が起こった場合には、高熱、意識混濁、意識消失、痙攣などが起こり、死亡することもあります。慎重に観察を行い、このような感染があった場合には、抗ヘルペスウイルス薬の投与を行います。この場合、入院が必要になります。抗ヘルペスウイルス薬を投与しても有効でない場合があります。

す。感染の有無を調べるため、脳の生検や脳脊髄液の採取などの検査が必要なことがあります。

G47Δ投与の結果、腫瘍やその周囲に炎症や腫れが起きると、頭痛、眠気、疲労感、嘔気、嘔吐、痙攣、神経脱落症状などが生じ、死亡することもあります。

わが国の大半の成人はすでに単純ヘルペスウイルスに感染したことがあり、抗体を持っています。抗体を持っていない場合には、G47Δの投与後に抗体を生じることがあります。抗体が生じてても害はありません。

胎児に対する G47Δの影響は判っていません。そのため、妊婦と授乳中の方、および妊娠を計画している方はこの臨床試験に参加できません。

・海外で行われた類似の臨床試験

G207： 先に一部記述しましたが、G207 を用いた第 I 相臨床試験が、再発悪性グリオーマの患者 21 例を対象に、米国ジョージタウン大学とアラバマ大学バーミングハム校で行われました。投与量 3×10^8 pfu の 1 例で投与後 24 時間以内に見当識障害と構語障害が見られましたが、投与 14 日後に脳組織を採取して検討したところ、脳炎の所見はなく HSV ウイルスの免疫染色も陰性でした。投与 3 ヶ月以上後に、腫瘍増大では説明できない神経症状悪化が 2 例に見られましたが、脳組織を採取して検討したところいずれも HSV 免疫染色は陰性でした。検査のための脳組織の採取あるいは再摘出手術で得られた腫瘍組織を検査したところ、感染性のウイルスは検出されませんでした。7 例中 2 例で PCR という方法で G207 の DNA が検出されました。G207 投与後、神経症状の改善が 6 例 (29%) に認められました。MRI にて腫瘍の大きさの評価を行った 20 例中 8 例で腫瘍の縮小が認められましたが、脳梗塞で死亡した 1 例を除いた全例で腫瘍は再び増大しました。術前抗 HSV-1 抗体が陰性であった 5 例中 1 例で陽転を認めました。病理解剖の結果は、脳炎などの異常は認めず、HSV-1 免疫染色も陰性でした。病理解剖では 3 例で腫瘍が脳の 1 領域に局限しているのが見られ、また、脳梗塞で死亡した 1 例では残存腫瘍を認めませんでした。

本研究で使用する G47Δ は、米国の臨床試験で使用された G207 と一部異なる方法で製造されています。G207 の製造工程にはカラムクロマトグラフィーという工程が含まれていますが、G47Δ の製造工程にはそれがありません。G47Δ と全く同じ方法で製造された単純ヘルペスウイルス製剤が患者に投与されたという情報は得られておりませんので、製造方法の相違に起因して、G207 の第 I 相臨床試験では認められていない有害事象が生じる可能性があります。

9. この臨床試験に参加されない場合の、他の治療法

この臨床試験に参加しない場合は、次のような治療の方法が考えられます。

-開頭による摘出術（可能な場合）： 腫瘍の部位や進展の様式によって開頭による腫瘍摘出術が可能である場合があります。その場合、摘出術が腫瘍の量を減らす最も確実な方法です。但し、腫瘍が存在する脳を切り取ることとなりますので、その部位の機能を失うこととなります。また開頭手術と全身麻酔に伴うリスクが生じます。

-化学療法： これまでに化学療法（抗がん剤を用いた治療）を受けていない場合は、化学療法が有効である場合があります。テモダールというお薬は、悪性神経膠腫の治療に我が国で承認されており、現在もっとも一般的に使用されるお薬です。再発膠芽腫に対してもテモダールが有効である場合があります。初回再発膠芽腫患者を対象に欧米で行われた臨床試験では、テモダールはプロカルバジンというお薬に比べ、無増悪生存期間（病気が再び進行し始めるまでの期間）を約1ヶ月延長しましたが、全生存期間には差がありませんでした。すでに化学療法を受けた場合でも、他の化学療法薬に切り替えると効果が見られることがあります。化学療法はいずれのお薬でも副作用が見られます。効果の増強を期待して複数のお薬を組み合わせる化学療法を行うことがありますが、一般に複数のお薬を用いた化学療法は単剤を用いる場合よりも副作用が強くなります。

-追加の放射線治療（可能な場合）： 脳が耐えられる放射線の総量には限度があり、あなたはすでに放射線治療を受けていますので、同じ部位に追加して有効な放射線照射を行うことは通常できません。但し、進行した腫瘍の部位が最初に放射線を照射した部位と異なる場合や進展の様式によっては、何らかの放射線治療を行うことができることがあります。追加の放射線治療を行うと、脳の放射線壊死などの副作用を来すリスクが生じます。

-インターフェロン治療： インターフェロンを静脈内に投与する治療で、膠芽腫の治療として20年ほど前から使われています。免疫を強めたり、直接腫瘍に働いたりして、腫瘍の増大を抑えることができます。週に1〜5回の点滴を通常8週間続けます。発熱や倦怠感などの副作用があり、治療効果がないこともあります。

-他の臨床試験や臨床研究

-膠芽腫に対する治療は行なわず経過観察または緩和治療

これら、またはそれ以外の治療方法について、得られる利益および危険性についての詳細は担当医師にご相談下さい。

10. この試験中にあなたの健康に被害が生じた場合について

この臨床試験は、これまでの報告や基礎データに基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床試験の参加期間中あるいは終了後にあなたに有害事象などの健康被害が生じた場合には、担当医師が適切な診察と治療を行います。この臨床試験との関連が否定できない有害事象が生じた場合、その有害事象に対する検査や治療にかかる医療費については当院が負担いたします。ただし、あなたの健康被害がこの臨床試験と関係があるかどうかの判定は、私たちとは利害関係のない、この遺伝子治療臨床試験のために設置された当院の独立審査委員会で検討し、判断させていただきます。医療費

以外の実費(通院のための交通費、宿泊費、食費など)や、休業補償、後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の補填、医療手当て等その他の補償は受けられません。

1 1. この試験への参加は、あなたの自由意思によるものです

この臨床試験への参加の同意はあなたの自由意思で決めてください。同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。また、いったん同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。その場合は病状に応じ、最も適した治療を行います。

1 2. この臨床試験に関する情報は随時ご連絡いたします

あなたの健康およびこの臨床試験参加の意思決定に影響を与えるような情報が、この臨床試験またはその他の臨床試験の結果から得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。

1 3. この臨床試験を中止させていただく場合があります

研究代表者は、以下の場合にはあなたの承諾なしに臨床試験を打ち切ることがあります。

- 医療上、臨床試験を中止することがあなたにとって最善であると考えられる場合
- 病状が悪化した場合
- 許容範囲をこえる、または危険な有害事象のあった場合
- G47Δの供給が十分に得られなくなった場合：予想されない資金的、技術的問題や、輸送・保管・品質上の問題などにより、G47Δの在庫が不足した場合など
- 女性の方で妊娠された場合
- この臨床試験の実施方法に従っていただけない場合

1 4. この試験に参加された場合、あなたのカルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあります

患者の人権が守られながら、きちんとこの試験が行われているかを確認するために、この臨床試験の関係者(独立データモニタリング委員会など)、および厚生労働省など公的機関の担当官や国の審議会委員があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。これらの人には守秘義務が課せられています。また、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。