

全て、 4×10^7 pfu で 15 匹全て、 2×10^8 pfu で 19/25 匹が生存した。腹腔内単回投与では、野生型 HSV-1 は、 2×10^4 pfu で 2/25 匹、 2×10^5 pfu で 2/25 匹、 2×10^6 pfu で 3/10 匹が死亡したのに対し、G47 Δ は試験に用いた 60 匹全てが生存した (1×10^7 pfu が 5 匹、 3×10^7 pfu が 25 匹、 1×10^8 pfu が 20 匹、 3×10^8 pfu が 10 匹)。以上より、脳内単回投与では、G47 Δ は野生型 HSV-1 に比べ 1000 倍以上の安全性を示すことが再確認された。また、静脈内単回投与や腹腔内単回投与では、野生型 HSV-1 でも全例死亡するほどの毒性を呈するに至らなかったが、死亡例が出始める最低投与量を比較すると、いずれの投与経路においても、G47 Δ は野生型 HSV-1 に比べ、少なくとも 1000 倍以上の安全性を呈することが示された。

G47 Δ は G207 の改良型ウイルスであり、G47 Δ は A/J マウスに対する脳内投与で G207 と同等以上の安全性を示すことが確認されている。G207 に関しても、動物を用いた徹底的な安全性評価が行われている。BALB/c マウスの脳内または脳室内単回投与では最高量 1×10^7 pfu で何の症状も認めず、LD₅₀ 量の野生型 HSV-1 の脳内単回投与を生き延びた BALB/c マウスの脳に再度 G207 (1×10^7 pfu) を投与しても潜在 HSV-1 の再活動を誘発しなかった¹⁰⁾。また、ヨザル (*Aotus nancymae* (owl monkey)) は HSV-1 に感受性が高い霊長類として知られており、合計 22 匹が G207 の安全性評価に用いられた^{12,13)}。ヨザルの脳に野生型 HSV-1 (strain F) を 10^5 pfu を単回投与すると脳炎を生じて 5 日以内に死亡するが、G207 では 10^6 pfu までの単回投与或いは 10^7 pfu の反復投与でも症状を呈さず、MRI や病理学上も異常を示さなかった¹¹⁾ (計画書添付資料 5(2)12-3)。カラムで精製した臨床用 (clinical grade) の G207 の安全性は 4 匹のサルで詳細に検討され、 3×10^7 pfu が脳内に単回投与された¹²⁾。そのうち 2 匹は投与 1 ヶ月後に、2 年前に laboratory grade G207 を 1×10^9 pfu 脳内投与された 1 匹とともに解剖され、全身組織の HSV-1 の分布を PCR 法とウイルス培養により検討し、また病理組織学的変化を検討した。観察期間中、サルは全く無症状の上、1 ヶ月間採取した涙、唾液、膣分泌液からは PCR 法、ウイルス培養いずれでも HSV-1 が検出されなかった。1 ヶ月後の剖検では G207 DNA が脳に限局し、感染性ウイルスは全く検出されず、病理学的には正常であった (計画書添付資料 5(2)12-2)。また、全例で血清抗 HSV-1 抗体が G207 脳内投与約 3 週間後より上昇した。ヨザルを用いた安全性評価の結果は、マウスを用いた安全性評価の結果を再確認した。

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パーミンガム校にて行われた。結果は論文で発表されている¹³⁾。一投与量ごとに 3 例ずつ、 1×10^6 pfu から 3 倍ずつ投与量を増やして 3×10^9 pfu まで、増強 CT の増強部位に定位脳手術により腫瘍内に単回投与された。その結果、G207 に起因する grade 3 以上の有害事象は認めず、軽度の adverse events として痙攣発作 2 例、脳浮腫 1 例を認めた。1 例 (3×10^8 pfu) が投与後 24 時間以内に見当識障害と構語障害を呈したが、投与 14 日後の定位的生検は腫瘍所見のみで炎症を認めず、HSV 免疫染色も陰性であった。投与 3 ヶ月以上後の、腫瘍増大では説明できない神経症状悪化が 2 例あったが、いずれも生検で HSV 免疫染色が陰性であった。生検或いは再摘出術で得られた腫瘍組織 7 例中 2 例で PCR にて G207 DNA が検出された (投与後 56 日と 157 日)。G207 投与後、Karnofsky スコアの改善が 6 例 (29%) に認められた。経時的 MRI 評価を行った 20 例中 8 例に腫瘍の縮小を認めたが、脳梗塞で死亡した 1 例を除いた全例にて再増大を認めた。ステロイド投与にも関わらず、術前抗 HSV-1 抗体が陰性であった 5 例中 1 例に陽転を認めた。剖検が 5 例で行われ、脳病理はいずれも脳炎や白質変性を認めず、HSV-1 免疫染色陰性であった。3 例にて腫瘍が脳の 1 領域に限局し、膠芽腫に通常見られるような腫瘍細胞の周囲脳組織への著明な浸潤を認めなかった。脳梗塞で死亡した 1 例では残存腫瘍を認めなかった。この臨床試験で、G207 の 3×10^9 pfu までの脳内投与の安全性が確認された。

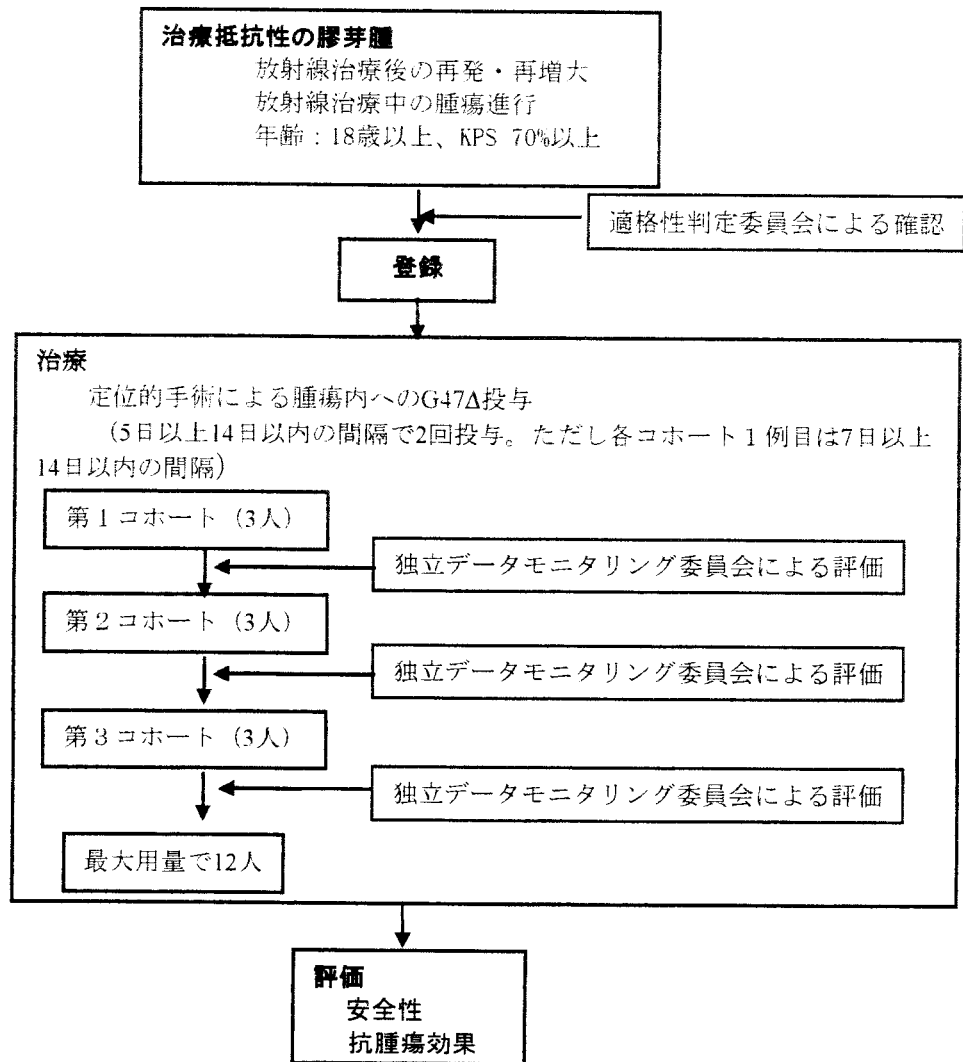
(引用文献)

9. Lopez C. Genetics of natural resistance to herpesvirus infections in mice. *Nature* 258: 152-153. 1975.
 10. Sundaresan P, Hunter, WD, Martuza, RL, et al. Attenuated, replication-competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation in mice. *J. Virol.* 74: 3832-3841. 2000.
 11. Hunter WD, Martuza, RL, Feigenbaum, F, et al. Attenuated, replication-competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation of intracerebral injection in nonhuman primates. *J. Virol.* 73: 6319-6326. 1999
 12. Todo T, Feigenbaum, F, Rabkin, SD, et al. Viral shedding and biodistribution of G207, a multimutated, conditionally-replicating herpes simplex virus type 1, after intracerebral inoculation in *Aotus*. *Mol. Ther.* 2: 588-595. 2000.
 13. Markert JM, Medlock, MD, Rabkin, SD, et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial. *Gene Ther.* 7: 867-874. 2000.
- (6) 体内の標的細胞以外の細胞へ、また患者以外の人への遺伝子導入の可能性

	<p>本臨床研究はウイルス (G47Δ) のみの腫瘍内投与を行い、治療遺伝子の導入はない。G47Δは、ウイルス複製に関して腫瘍細胞に高い特異性を有し、腫瘍細胞以外では複製不能である。また、そのため自然界で増殖拡散し得ない。G207の第I相臨床試験では、G207の脳内投与後、尿中へのウイルス排出を検出しなかった。またヨザルを用いた非臨床試験では、G207の脳内投与後、1ヶ月間採取した涙、唾液、脳分泌液からはPCR法、ウイルス培養いずれでもウイルス排出が検出されなかった。</p> <p>(7) 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点 HSV-1のウイルスゲノムまたは遺伝子は宿主の染色体には組み込まれない。</p> <p>(8) がん原性の有無 HSV-1のウイルスゲノムまたは遺伝子は宿主の染色体には組み込まれず、HSV-1にがん原性はない。遺伝子組換えHSV-1を原因とするがんの発生は、臨床試験、非臨床試験いずれでも報告されていない。</p> <p>(9) 遺伝子産物の安全性 G47Δは直接的な殺細胞作用により腫瘍細胞を破壊する。大腸菌LacZ遺伝子がG47Δから腫瘍細胞に導入され一過性に発現されるが、その遺伝子産物β-ガラクトシダーゼは人体に対し毒性や病原性を有しない。「安全性についての評価(5)ウイルスの細胞傷害性」に記載の如く、LacZ遺伝子を発現する第二世代複製型遺伝子組換えHSV-1であるG207が第I相臨床試験において人の脳内(脳腫瘍内)に投与されており、LacZ遺伝子生成物の安全性は示されている。</p> <p>(10) 細胞の安全性 G47ΔウイルスはマスターウイルスストックをVero細胞(アフリカミドリザル由来腎細胞株)に感染させて作製する。</p> <p>① 培養細胞の純度 Vero細胞のマスターセルバンクは、ワクチン製造用にWHOで唯一認定されているVero細胞のSeed lot 10-87 (WHO Vero) をもとに構築され、英国BioReliance社において無菌性、病原性ウイルス混入の否定、他種細胞の混入の否定などに関して品質試験を行う。</p> <p>② 細胞の遺伝子型、表現型の安定性 マスターセルバンクのVero細胞については英国BioReliance社において品質試験を行う。G47Δウイルス作製にはマスターセルバンクからの継代数が低いVero細胞を用い、表現型は安定している。</p> <p>③ 被験者に投与する細胞の安全性 本臨床研究では被験者に細胞成分の投与を行わない。</p>
<p>遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する理由</p>	<p>初期放射線治療後に進行または再発した膠芽腫に対して、確立された有効な治療法はなく、新しい治療法が必要とされる。培養細胞およびマウスを用いた前臨床研究では、G47Δの抗腫瘍効果と、安全性が示されている。増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスであるG207を用いた膠芽腫を対象とした臨床試験が海外で行なわれており、その安全性が示されている。本臨床研究の遂行には、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスの取り扱いや、悪性脳腫瘍診療、定位脳手術に精通した者による実施が必要である。当施設はこの条件を満たす研究チームが存在し、かつ実施に必要な設備を有している。以上から本遺伝子治療臨床研究の実施は理論的にも、実質的にも可能であると判断される。</p>

実施計画

ウイルス療法臨床研究を含む全体の治療計画
 本研究はオープンラベルによる用量増加試験である。
 シェーマ



対象疾患と病期

初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者。東京大学医学部附属病院の受診患者（紹介患者を含む）の中で本試験を希望し、④I. 選択基準の項に記載ならびに臨床研究プロトコルに詳述の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

試験のデザイン

本試験は無作為化を行わないオープンラベルによる G47Δの段階的用量増加試験である。再発または進行性膠芽腫の患者を対象とし、定位的に腫瘍内に G47Δを投与する。5日以上14日以内に同じ部位に同量の G47Δの2回目の投与を行う。3段階3例ずつの用量増加を行い、安全性が確認されたら、最大用量で更に12例に投与する。安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とし、副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δの効果を評価する。

被験者の選択基準および除外基準

1. 選択基準

病理学的に膠芽腫との診断が確定していること。かつ

放射線治療に不反応となったもの。すなわち、放射線治療後に再発あるいは進行したもの

の、あるいは放射線治療中に腫瘍が増大しつつあるもの。
腫瘍の存在部位が除外基準に記されたものでないこと。
G47Δ投与前 14 日以内の MRI にて増影される病変が 1.0cm 以上あること。
化学療法の施行歴の有無は問わない。
Karnofsky Performance Scale (KPS) \geq 70%。
年齢 18 歳以上。
ステロイド投与は支障ないが、投与量が G47Δ投与前の 1 週間以内は一定であること。
G47Δ投与後少なくとも 6 ヶ月間はバリア型避妊を実行する意志があること。
3 か月以上の生存が見込まれること。
主要臓器の機能が正常であること（除外基準参照）。
文書でインフォームドコンセントを行う能力と意志があること。

2. 除外基準

既往歴
治癒可能な子宮頸部の *in situ* 癌および皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌を除く、他の癌の既往または併存。
脳炎、多発性硬化症、または他の中枢神経感染症の既往。
HIV 陽性またはその既往。
アルコールまたは他の薬物中毒の既往または併存。
MRI 検査(造影剤使用)が禁忌の場合。例えば、ペースメーカー、持続注入ポンプの体内留置、MRI 造影剤アレルギー。
その他、医学的あるいは精神的異常のため、プロトコル治療を遵守することが困難であると思われる場合。

腫瘍の存在部位
脳外転移の存在。
頭蓋内に複数の（2 か所以上の）悪性グリオーマ病変の存在。
脳室・脳幹・あるいは後頭蓋窩に投与しなければならない場合、あるいは脳室経由で到達しなくてはならない場合。
上衣下・くも膜下播種。

臨床検査値
白血球 $\leq 2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、好中球 $\leq 1.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、血小板 $\leq 100,000/\text{mm}^3$ 、Hb ≤ 9.0 g/dl、INR or PTT > 正常値の 1.3 倍。
血清クレアチニン $\geq 1.7\text{mg/dl}$ 。
肝トランスアミナーゼ（AST または ALT）> 正常値の 4 倍。
総ビリルビンまたは直接ビリルビン > 1.5mg/dl。

併存疾患
活動性のヘルペスウイルス感染の存在。
臨床研究開始時に、HSV に対する抗ウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビル）治療を必要とする場合。
手術の適応外となるような、活動性でコントロールされていない感染症の存在。
コントロール不良または重度の心不全・糖尿病・高血圧・間質性肺炎・腎不全・自己免疫疾患など。

アレルギー歴
抗 HSV 薬（アシクロビル）に対するアレルギーの存在。

併用薬、併用療法
G47Δの投与に先立ち 30 日以内の他の臨床試験薬の投与。
G47Δ投与前 6 週間以内に免疫療法（インターフェロンなど）を行っていること。
G47Δ投与前 30 日以内の何らかのワクチン投与。
G47Δ投与前 30 日以内の脳腫瘍切除術。
遺伝子治療または G47Δ以外のウイルス療法の既往。
G47Δウイルス療法の既往または既登録者。

妊娠に関する事項
妊娠中または授乳中の女性。

その他
その他、担当医師が不適切と判断する場合。

被験者の同意の取得方法

1) 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得た説明文書（計画書添付資料4）を患者本人に渡し、臨床試験コーディネーター（Clinical Research Coordinator: CRC）同席のもとで以下の内容を口頭で詳しく説明する。

病名と病状に関する説明。

本試験が臨床研究であること。

臨床研究と一般診療との違い。

本試験のデザインおよび意義。

プロトコル治療の内容。

治療法、プロトコル治療全体の期間など。

プロトコル治療により期待される効果

延命効果、腫瘍縮小効果など。

予想される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。

費用負担と補償

健康被害が生じた場合担当医師が適切な治療を行うが、健康被害に対する補償はないことなどの説明。

代替治療法

現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、副作用など。

代替治療を選択した場合の利益と不利益。

試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。

病歴の直接閲覧について

必要に応じて独立データモニタリング委員などの関係者が医療機関の施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧する可能性に関する説明。

同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。

質問の自由

担当医の連絡先および研究代表者の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できること。

2) 同意

同意の方法

試験についての説明を行った翌日以降に、被験者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。被験者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した被験者名、同意を得た日付を記載し、医師、被験者各々が署名する。

代筆者の署名に関する規定

神経症状（麻痺、振戦など）によって被験者本人の署名が困難である場合は、被験者名を代筆者が署名しても良い（ただし、同意そのものは本人の意思に限る）。代筆者は以下の者から被験者本人が指名する：被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者。

同意文書の部数

同意書は3部作成し、1部は被験者本人に手渡し、1部はデータセンターが保管する。1部はカルテに保管する。

同意書の改訂と再同意

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やか

に被験者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を改めて確認するとともに、遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。同意承諾を得て臨床研究が開始された後に、病状の増悪などにより本人に同意承諾能力がなくなったと判断される場合には、代諾者による再同意の判断を可能とする。

v) 同意の撤回

被験者はどの時点においても、またいかなる理由でも同意を撤回することができる。同意の撤回は付表の同意撤回書に被験者が署名して試験担当医師に提出することによってなされる。病状の増悪などにより被験者本人に同意撤回能力がなくなったと判断される場合には、代諾者による同意撤回の判断を可能とする。

3) 登録

- i) 試験担当医師は、候補となる患者に説明を行い同意取得の後、所定の検査を実施して適格性の判断に必要な情報を収集する。
- ii) 試験担当医師は、各選択基準および除外基準に関する情報を症例登録用紙に記載した後、施設内の適格性判定委員会に症例を提示し、対象患者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。その後、独立データモニタリング委員会により適格性判定委員会の判定の確認を受ける。
- iii) 記載した症例登録用紙をデータセンターに送付する。
- iv) データセンターは、受領した内容を確認した上で登録番号を付与し、試験の進行段階に応じてG47Δ投与量の指定を行なう。その後、登録確認書を作成し、試験担当医師に送付する。受領した登録用紙の内容に不備が認められた場合、データセンターは試験担当医師に問い合わせ、不備を解決する。

4) プライバシーの保護と患者識別

被験者の個人情報を実施施設以外に提供する場合には、研究代表者/試験担当医師が匿名化を行う。匿名化は、被験者識別番号を付すことによって行う。

5) プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

実施期間および目標症例数

i) 実施期間

目標登録期間を約1年とする。観察期間をG47Δ投与完了後90日間とする。G47Δ治療後2年間、全生存期間と無増悪生存期間について追跡する。

ii) 目標症例数

21人(最大30人)。Grade 3以上のG47Δに起因する有害事象が見られない場合、用量増加段階で9人、最大用量でさらに12人、合計21人の治療を行う。G47Δに起因するgrade 3以上の有害事象が出現し症例数の追加を行う場合の最大症例数は30人である。

ウイルス療法臨床研究の実施方法

i) 対照群の設定方法

この臨床研究はオープンラベルであり、盲検化は行わず、対照群も設けない。

ii) 用量増加の方法

本試験ではコホート単位で用量を増加する。

1群3例ずつ、3群にわたって用量を増加する。1回あたり 3.0×10^8 pfu、 1.0×10^9 pfu、または 3.0×10^9 pfuを2回投与、すなわち一人あたり合計 6.0×10^8 pfu、 2.0×10^9 pfu、または 6.0×10^9 pfuを投与する。各群のそれぞれ1例目については、第1回の投与後6日間の観察期間をおいた後に、第2回の投与を行う。また、同群の次の患者の治療を開始するまでには、直前の被験者への第2回投与後、最低6日間の観察期間をおく。次のコホートに移るまえには、直前のコホートの最後の被験者への第2回投与後、投与日を含めて最低14日間の観察期間をおく。

1つのコホートでG47Δに起因するgrade 3以上の有害事象が1例もみられない場合は、次のコホートに進む。第3コホートでG47Δに起因するgrade 3以上の有害事象が全く見られない場合には 6.0×10^9 pfuを最大用量とする。

ある用量で1人にG47Δに起因するgrade 3以上の有害事象が見られた場合には、そのコホートに被験者を3例追加する。追加3例にG47Δに起因するgrade 3以上の有害事象が見ら

れない場合は、次のコホートに進む。第3コホートで被験者を追加した結果、G47Δに起因する grade 3 以上の有害事象が6例中1例以下の場合、 6.0×10^9 pfu を最大用量とする。

ある用量で2人以上にG47Δに起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、その時点でそれより1段階低い用量を仮の最大耐用量とする。

仮の最大耐用量が設定された場合、そのコホートでの被験者を追加し、合計6例とする。その用量でG47Δに起因する grade 3 以上の有害事象の見られる被験者が1例以下の場合、その用量を最大耐用量と決定する。2人以上にG47Δに起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、その時点で更に1段階低い用量を仮の最大耐用量とし、その用量で合計6例となるまで被験者を追加する。

最小用量のコホートにおいて2人以上の被験者にG47Δに起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、この臨床研究は終了となる。

最大用量または最大耐用量が定められたのちは、その量においてさらに12例の治療を行う。なお、この12例の治療中にこの用量での3分の1以上の被験者にG47Δに起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、試験を中断し、独立データモニタリング委員会で試験の中止・継続を検討する。

iii) 遺伝子導入方法

G47Δの脳腫瘍内投与は入院の上、手術室にて行う。投与に際しては、レクセル型の定位手術装置を使用し、局所麻酔または全身麻酔下に穿頭手術のうえ、MRI画像のガイド下に腫瘍の造影部位に定量的に投与する。10%グリセリン/燐酸緩衝生理食塩水(PBS)で総量1mlとなるよう希釈したG47Δを、2-5箇所の標的部位へ、生検の後に緩徐に注入する。第1回投与後5日以上14日以内(各コホート1例目は7日以上14日以内)に、再度同じ穿頭部位から第2回の投与を同様にを行う。

iv) 臨床検査項目及び観察項目とそのスケジュールの概要 (別表1参照)

1) 同意説明後の適格性評価時

- ① 現病歴、既往歴・手術歴
- ② 理学所見、身長・体重
- ③ 神経学的所見
- ④ バイタルサイン
- ⑤ KPS
- ⑥ 薬剤服用歴
- ⑦ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑧ 血液生化学検査
肝機能(総ビリルビン、Al-P、LDH、 γ GTP、AST、ALT)
腎機能(クレアチニン)
電解質(Na、K)
- ⑨ 凝固系(PT INRおよびPTT)
- ⑩ 心電図
- ⑪ 胸部X線
- ⑫ 頭部造影MRI

2) 登録後第1回G47Δ投与前日まで

- ① リンパ球CD4/CD8数および比
- ② HSV抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
- ③ 遅延型皮膚過敏反応

3) 第1回G47Δ投与前日

- ① 神経学的所見
- ② バイタルサイン
- ③ KPS
- ④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑤ 血液生化学検査
肝機能(総ビリルビン、Al-P、LDH、 γ GTP、AST、ALT)
腎機能(クレアチニン)
電解質(Na、K)
- ⑥ 凝固系(PT INRおよびPTT)
- ⑦ 併用薬剤
- ⑧ 有害事象評価

4) 第1回G47Δ投与当日の投与前

- ① 頭部造影MRI

5) 第1回G47Δ投与当日の投与中

- ① 腫瘍組織採取
- 6) 第1回 G47Δ投与当日の投与後
 - ① 頭部単純 CT
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 併用薬剤
 - ⑥ 有害事象の評価
- 7) 第1回 G47Δ投与翌日
 - ① 頭部単純 CT
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 併用薬剤
 - ⑥ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
 - ⑦ HSVの排出 (唾液、尿のPCR。陽性の場合は定量的PCRも)
 - ⑧ 血清のPCRおよびウイルス培養
 - ⑨ 有害事象の評価
- 8) 第2回 G47Δ投与前日
 - ① 神経学的所見
 - ② バイタルサイン
 - ③ KPS
 - ④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑤ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
 - ⑥ 凝固系 (PT INR および PTT)
 - ⑦ 併用薬剤
 - ⑧ 有害事象の評価
- 9) 第2回 G47Δ投与当日の投与前
 - ① 頭部造影 MRI
- 10) 第2回 G47Δ投与当日の投与中
 - ① 腫瘍組織採取
- 11) 第2回 G47Δ投与当日の投与後
 - ① 頭部単純 CT
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 併用薬剤
 - ⑥ 有害事象の評価
- 12) 第2回 G47Δ投与翌日
 - ① 頭部単純 CT
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 併用薬剤
 - ⑥ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑦ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
 - ⑧ HSVの排出 (唾液、尿のPCR。陽性の場合は定量的PCRも)
 - ⑨ 血清のPCRおよびウイルス培養
 - ⑩ 有害事象の評価
- 13) 第2回 G47Δ投与7日後±2日
 - ① 神経学的所見
 - ② バイタルサイン
 - ③ KPS

- ④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑤ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、 γ GTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
- ⑥ 凝固系 (PT INR および PTT)
- ⑦ HSV の排出 (唾液、尿の PCR。陽性の場合は定量的 PCR も)
- ⑧ 血清の PCR およびウイルス培養
- ⑨ 頭部造影 MRI
- ⑩ 併用薬剤
- ⑪ 有害事象の評価

14) 第 2 回 G47 Δ 投与 28 日後 \pm 4 日

- ① 理学所見。体重。
- ② 神経学的所見
- ③ バイタルサイン
- ④ KPS
- ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑥ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、 γ GTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
- ⑦ 凝固系 (PT INR および PTT)
- ⑧ リンパ球 CD4 CD8 数および比
- ⑨ HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
- ⑩ 遅延型皮膚過敏反応
- ⑪ 頭部造影 MRI
- ⑫ 併用薬剤
- ⑬ 有害事象の評価

15) 第 2 回 G47 Δ 投与 2 ヶ月後 \pm 7 日

- ① 理学所見。体重。
- ② 神経学的所見
- ③ バイタルサイン
- ④ KPS
- ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑥ 頭部造影 MRI
- ⑦ 併用薬剤
- ⑧ 有害事象の評価

16) 第 2 回 G47 Δ 投与 3 ヶ月後 \pm 7 日

- ① 理学所見。体重。
- ② 神経学的所見
- ③ バイタルサイン
- ④ KPS
- ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑥ リンパ球 CD4 CD8 数および比
- ⑦ 遅延型皮膚過敏反応
- ⑧ HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
- ⑨ 頭部造影 MRI
- ⑩ 併用薬剤
- ⑪ 有害事象の評価

v) 前処置および併用療法の有無

前処置はない。併用療法に関しては

ステロイドは併用可である。ただし、適格性判定の 7 日前から第 2 回 G47 Δ 投与後 7 日後までの投与量は一定とする。臨床上の必要から投与量を変更する場合は、理由を患者経過記録用紙 (CRF) に記載する。

浸透圧利尿剤および抗痙攣剤に関しては制限を設けない。

手術中および術後は原則として抗生物質の投与を行う。その内容には制限を設けない。

アシクロビル、バラシクロビルなどの抗 HSV 薬 (ただし、G47 Δ 投与後の HSV-1 感染症-疑い例を含む-) に対する投与を除く)、ステロイド以外の免疫抑制薬、あるいは

インターフェロンなどの免疫療法薬は併用することはできない。
併用薬剤は、市販薬やワクチン、および併用禁止薬剤も含めて、薬剤名、量、回数、投薬経路、日付、および投与理由を患者経過記録用紙（CRF）に記載する。

vi) 予想される有害事象およびその対処方法

G47Δの脳腫瘍内投与に伴う有害事象としては次のものが考えられる。

1) 試験薬 G47Δの投与によるもの

- ① 悪寒戦慄、筋肉痛、関節痛、リンパ節腫脹などの全身性ウイルス感染の症状
- ② かゆみ、じんま疹、血圧の変動、呼吸困難などのアレルギー反応
- ③ 発熱、痙攣、筋力低下、失語、意識障害などの HSV-1 脳炎の症状
- ④ 頭痛

2) 原病に関連するもの

- ① 意識障害、神経症状の出現や悪化
- ② 痙攣
- ③ 頭痛、嘔気、嘔吐など頭蓋内圧亢進症状

3) 手術手技に関連するもの

- ① 意識障害、神経症状の出現や悪化
- ② 脳外出血や腫瘍内出血
- ③ 髄膜炎や創感染などの術後感染
- ④ 痙攣
- ⑤ 肺炎や肝機能障害など全身術後合併症
- ⑥ 髄液漏

G47Δ投与後に、発熱の持続や、痙攣、筋力低下、失語、意識障害、その他原病で説明困難な神経症状悪化の出現、および画像診断にて出血を伴う炎症や腫瘍周囲の浮腫の増大が見られた場合には HSV-1 感染に伴う脳炎を疑い、髄液（脳圧亢進がない場合）や血液の PCR 検査やウイルス培養の検査、さらに必要な場合には脳生検を行なう。HSV-1 感染に伴う脳炎である場合には、通常のヘルペス脳炎治療に準じて、アシクロビルなどの抗 HSV 薬を用いた治療を速やかに開始する。

vii) ウイルス療法臨床研究の評価方法、評価基準、および中止判定基準

1) 評価方法および評価基準

ア) 有害事象発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、第 2 回 G47Δ投与後 90 日までの下記の有害事象についてそれぞれ NCI-CTCAE ver3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による最悪の Grade の頻度を（群別に）求める。

- ① 血液/骨髄：ヘモグロビン、白血球、血小板
- ② 代謝/臨床検査値：総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT、Na、K、クレアチニン
- ③ 全身症状：発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐
- ④ 神経：意識障害、神経症状、痙攣
- ⑤ 感染：好中球減少に伴わない感染
- ⑥ 中枢神経合併症：脳炎、髄膜炎、脳内出血、腫瘍内出血、水頭症

イ) 重篤有害事象発生割合

プロトコル治療の一部以上が開始された患者数（全治療例）を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤有害事象発生割合とする。

- ① 第 1 回 G47Δ投与から第 2 回 G47Δ投与後 30 日以内までの全ての死亡。（死因は治療との因果関係を問わない）
- ② 第 2 回 G47Δ投与後から 31 日以降であるが、治療との因果関係が否定できない死亡。
- ③ Grade 4 の有害事象。

ウ) 全生存期間 Overall survival

初回手術日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終

生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

エ) 無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)

第2回 G47A投与日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。「増悪 progression」は、画像上のPD（進行）、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

オ) 奏効割合（奏効率） Response proportion (Response rate)

測定可能病変を有する適格例のうち、「効果」がCR またはPR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

2) 中止基準

早期中止とは、独立データモニタリング委員会の次のいずれかの判定により、臨床研究を予定より早く中止することをさす。

重篤な有害事象または当該臨床研究以外の情報に基づき、本臨床研究の安全性に問題があると判定した。

その他、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、臨床研究の完遂が困難と判断した。

有害事象観察数に基づいての早期中止に関しては用量増加の項に記述する。

3) 委員会

i) 独立データモニタリング委員会

遺伝子治療臨床研究審査委員会のもとに独立データモニタリング委員会をおく。研究実施主体以外から3名以上の委員を遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長が選出する。悪性脳腫瘍治療に精通する臨床医、統計の専門家、有害事象の評価を行う専門知識を有する者などから構成される。独立データモニタリング委員会は、以下の役割を有する。

① 適格性判定委員会の判定の確認

② 安全性・有効性の判定の確認と用量増加の可否の判断（コホート間）

③ 安全性・有効性の判定の確認と最大用量または最大耐用量の設定の適切性の判断（用量増加段階終了時）

④ 「重篤な有害事象」に関する報告書の受け取り、および本臨床研究との因果関係の判定

独立データモニタリング委員会は、下記の項目に関してプロトコル改訂の必要性を検討し、その結果必要な場合は総括責任者にプロトコルの改訂や試験の中止を勧告できる権限を持つ。

① 登録期間の変更

② 適格基準の変更

③ 目標症例数の再設定

④ プロトコル治療計画の変更

⑤ その他の必要な変更

ii) 適格性判定委員会

遺伝子治療臨床研究審査委員会のもとに適格性判定委員会をおく。適格性判定委員会は、対象患者が選択基準を全て満たし除外基準のいずれにも該当しないことの判定・確認を行なう。毎週月・水・金の朝8時から東京大学医学部附属病院脳神経外科で行なわれる定例カンファレンスにおいて適格性判定委員会を開催する。総括責任者または試験担当医師が症例提示を行うが、適格性判定には関与しない。適格性判定委員会での承認の記録は症例登録票に記載する。

iii) 遺伝子治療臨床研究審査委員会での審査

登録に先立ち、実施施設における遺伝子治療臨床研究審査委員会においてプロトコルの審査を受け、承認を受ける。

viii) 到達目標と研究完了期間

目標症例数の達成をもって新規登録の終了とし、すべての登録症例について観察期間が

	<p>満了し、症例報告書の提出が完了して時点で、本臨床研究は終了とする。</p> <p>ix) 症例記録に関する記録用紙等の様式 症例記録報告書 (CRF)は被験者毎に準備する。訂正の場合は、訂正事項が判読できるように一重線で抹消し、訂正者の署名と訂正の日付を添え書きする。記入は試験担当医師またはCRCが行なうこととする。評価に関わる内容は担当医師が記入を行なう。</p> <p>x) 記録の保存及び成績の公表の方法 研究代表者は、試験等の実施に関係する全ての文書（申請書類、各種通達文書、各種申請書・報告書、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など、またはその写し）を保存し、試験終了後最低5年間は保管する。 研究代表者はこの臨床研究の結果を学術雑誌・学術集会などで発表する。結果の公表を行なう場合には、個人情報保護に配慮する。研究結果は研究代表者に帰属する。この臨床研究から得られた情報はG47Δの医薬品としての開発に使用される可能性があり、その内容は様々な国の政府機関に公開される可能性がある。以上は、試験が途中で中止あるいは中断になった場合も同様である。 上記に記載された手続きを経た公表以外には、臨床研究で得られた結果は第三者に公開されることはない。 これは、文部科学省・厚生労働省の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年3月27日（平成16年12月28日全部改正））に則って行なう。</p>
備考	

別表1

臨床試験日程	前 適格性評価	前 投与前日まで	1週 第1回投与前日	1週 第1回当日	1週 第1回翌日	2週 第2回投与前日	2週 第2回当日	2週 第2回翌日	3週 第2回投与7日後	5週 第2回投与1か月	9週 第2回投与2か月	13週 第2回投与3か月
身体所見												
説明と同意	○											
病歴・理学所見	○									○	○	○
バイタルサインと神経所見	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KPS	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象評価	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬剤記録	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
検査所見												
血算と白血球分画	○		○		○	○		○	○	○	○	○
生化学および凝固系	○		○		○	○		○	○	○		
心電図	○											
胸部単純撮影	○											
リンパ球分画		○								○		○
遅延型皮膚反応		○								○		○
HSV抗体価		○								○		○
HSV排泄(尿・唾液)					○			○	○			
血清内HSV					○			○	○			
画像検査												
頭部CT				○	○		○	○				
頭部MRI(Gd造影)	○			○			○		○	○	○	○
治療・手術												
G47Δ投与 腫瘍組織採取				○			○					
				○			○					

投与当日のMRIは術前に、CTは術後に施行する。

計画書添付資料

資料1：研究者の略歴および研究業績

資料2：実施施設の施設設備の状況

資料3：実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物を用いた研究成果

資料4：遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設以外の内外の研究状況

資料5 (1)：類似の遺伝子治療臨床研究の成果

資料5 (2) 1：用量増加のフローチャート

資料5 (2) 2：KPS スコア

資料5 (2) 3：臨床検査値施設基準域表

資料5 (2) 4：NCI-CTC AE Ver3.0 (抜粋)

資料5 (2) 5：同意説明文書

資料5 (2) 6：試験薬概要書

資料5 (2) 7：製剤品質試験項目および結果

資料5 (2) 8：製剤製造標準作業手順書(SOP)一覧 (抜粋)

資料5 (2) 9：重篤な有害事象発生時の報告・対応手順書

資料5 (2) 10：症例登録票、症例経過記録票

資料5 (2) 11：G47Δの構造

資料5 (2) 12：安全性試験

資料5 (2) 13：遺伝子治療臨床研究審査委員会規則

資料5 (2) 14：個人情報適切な管理のための措置に関する規程