

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。

⑥ 体内の標的細胞以外の細胞へ、また被験者以外の人への遺伝子導入の可能性

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 の腫瘍内単回投与後 4 日、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年の各時点で患者の唾液と血液が採取され、ウイルス排出の有無が検証されたが、いずれの検体からも感染性ウイルスおよび G207 の DNA は検出されなかった³⁰⁾。またヨザルを用いた非臨床試験では、G207 の脳内単回投与後 (3×10^7 pfu)、1, 3, 7, 10, 14, 21, 31 日目に唾液、涙、膺分泌液を採取し、ウイルス排出の有無が検証されたが、いずれの検体からも感染性ウイルスおよび G207 の DNA は検出されなかった。G207 の脳内単回投与 1 ヶ月後 (3×10^7 pfu) もしくは 2 年後 (10^9 pfu) の解剖で採取した全身の組織検体からは、中枢神経系を含めいずれも感染性ウイルスは検出されなかった。また PCR による DNA 残存の検索では、G207 の DNA が中枢神経系(注入部位、同側の前頭葉、側頭葉、頭頂葉、脳幹、および対側前頭葉)に限局して検出された(添付資料 5(2)12-2)²⁹⁾。

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。

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。

(2) 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し、治療遺伝子を発現しない。「6章 遺伝子の種類および導入方法 (1)③導入遺伝子からの生成物の構造およびその生物活性」の項に既述のように、G47Δにはウイルス複製を検出するために大腸菌 LacZ 遺伝子 cDNA が挿入されており、G47Δが複製する腫瘍細胞に導入される。LacZ 遺伝子からの生成物はβ-ガラクトシダーゼである。β-ガラクトシダーゼは分子量 116 kDa で四量体として機能し、ラクトースを分解してグルコースとガラクトースを生成する。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。「7章 安全性についての評価 (1)⑤ 遺伝子導入に用いる G47Δの細胞傷害性」に後述の如く、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。

(3) 細胞の安全性

① 培養細胞の純度

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。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。品質試験項目とその概要およびすでに得られている結果については添付資料 5 (2) 7に記載する。

② 培養細胞の遺伝子型、表現型の安全性

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。品質試験項目とその概要およびすでに得られている結果については添付資料 5 (2) 7に記載する。

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はこの Vero 細胞は投与されない。G47Δの精製の過程でこの Vero 細胞は破碎、除去される。

7. 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

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

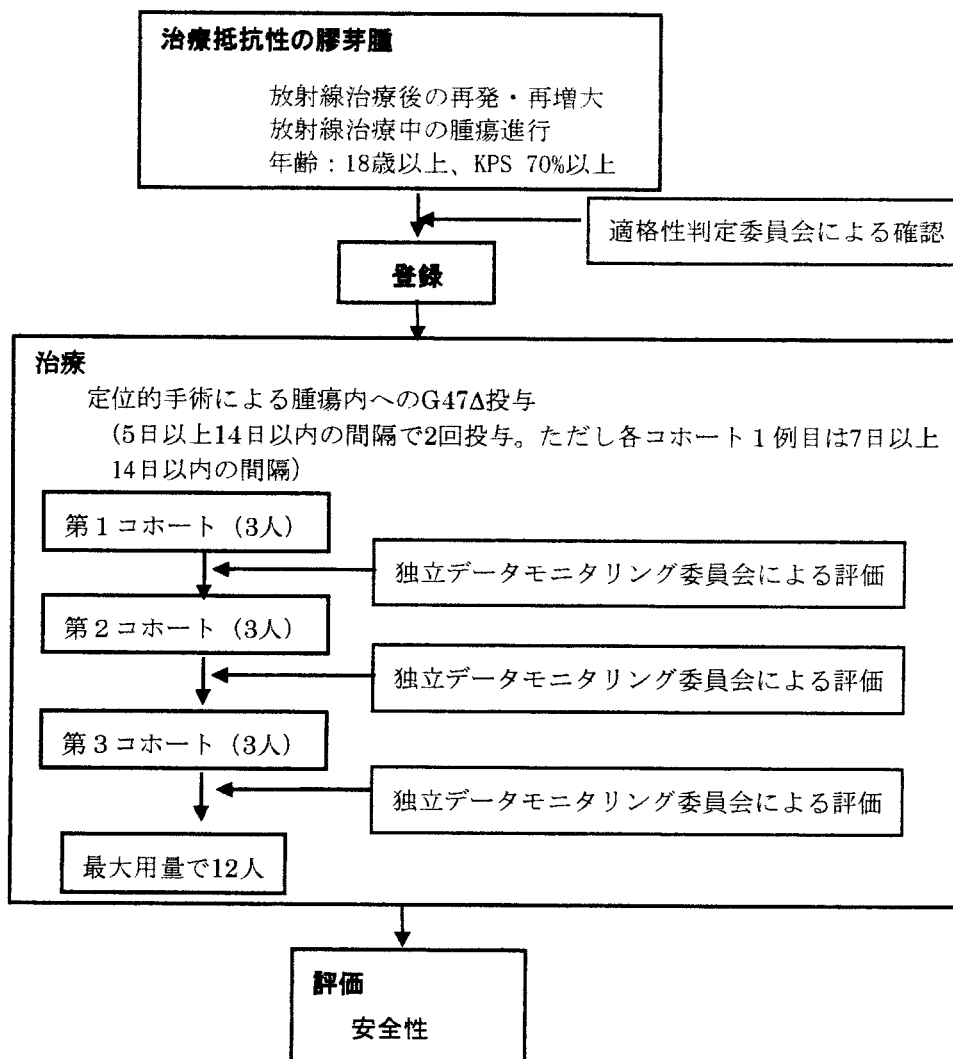
の抗腫瘍効果と、安全性が示されている。複製型遺伝子組換え HSV-1 の G207 を用い、膠芽腫を対象とした第 I 相臨床試験が海外で行なわれており、その安全性が示されている。本臨床研究の遂行には、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスの取り扱いや、悪性脳腫瘍診療、定位脳手術に精通した者による実施が必要である。当施設はこの条件を満たす研究チームが存在し、かつ実施に必要な設備を有している。以上から、本遺伝子治療臨床研究の実施は理論的にも、実質的にも可能であると判断される。

8. 遺伝子治療臨床研究の実施計画

(1) 遺伝子治療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。

① シェーマ



用量増加法

用量レベル	一回投与量 (pfu)	総用量 (pfu)	人数
1	3×10^8 pfu	6×10^8 pfu	3人
2	1×10^9 pfu	2×10^9 pfu	3人
3	3×10^9 pfu	6×10^9 pfu	3人

pfu = plaque-forming units

段階的用量増加ののち、用量レベル3もしくは最大耐用量でさらに12人の試験を行う。

② 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、臨床研究プロトコルに詳細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。

③ 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、定量的に腫瘍内に G47Δ を投与する。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。

(2) 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、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

治療可能な子宮頸部の *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・くも膜下播種の存在。

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 $\leq 9.0 \text{ g/dl}$ 、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 > 1.5 mg/dl。

併存疾患

活動性のヘルペスウイルス感染の存在。

臨床試験開始時に、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。

(3) 被験者の同意の取得方法

1. 同意説明文書の作成と改訂

- 1) 本研究では、施設で定められた様式に従って同意説明文書を作成する。
- 2) 同意説明文書は遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を受ける。
- 3) 同意説明文書を大きく変更する改訂は、遺伝子治療臨床研究審査委員会の審査と承認を受けて行う。

2. 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。

- 1) 病名と病状に関する説明。
- 2) 本研究が臨床研究であること。
- 3) 臨床研究と一般診療との違い。
- 4) 本研究のデザインおよび意義。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 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。
- 10) 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。
- 11) 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。

12)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。

13)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。

14)質問の自由

担当医の連絡先および総括責任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。

3. 同意

1)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。

2)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。

3) 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。

4) 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試験が開始された後に、病状の増悪などにより本人に同意承諾能力がなくなる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。

5) 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。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。

4. 登録の手順

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 記載した症例登録用紙をデータセンターに送付する。
- 4) 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) 実施期間および目標症例数

1. 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。

観察項目の詳細は「(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 4 臨床検査項目ならびに観察項目」に記載する。サルを用いた G207 脳内投与の非臨床安全性試験²⁹⁾ならびに G207 の第 I 相臨床試験³⁰⁾において、ウイルスの排泄(shedding)は投与後のどの時点でも認められておらず、shedding に関する検査は第二回投与後 7 日間とする。

2. 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。

(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法

1. 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。

2. 遺伝子導入方法 (安全性および有効性に関する事項を除く)

説明と同意の後、適格性判断のための検査を行い、臨床研究被験者として登録

を行う。

前治療に関する規定（選択・除外基準を一部再掲）

初発時または再発時に手術（定位的生検または開頭による切除術）が行われ、膠芽腫の病理診断が得られていること。術後 30 日以上を経ていること。

放射線治療が行われていること。照射方法および量、治療完了の有無、および治療後の経過期間は問わない。

化学療法の施行歴の有無および治療後の経過期間は問わない。

症例登録から第 1 回 G47Δ 投与までの期間は 30 日以内とする。31 日以上になった場合は、その理由を症例報告書に記載する

G47Δ の投与は入院の上、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位的に投与する。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 of 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。被験者の負担と安全性を考慮し各コホート 1 例目は 7 日以上、2 例目以降は 5 日以上の間隔をおき、同じ手術創を用いて投与が可能で、かつ腫瘍の状態の変化により同一部位への投与が困難とならないよう 14 日以内の投与間隔とする。

マウスの皮下腫瘍モデルを用いた非臨床試験では、 1×10^7 pfu の G207 の単回投与と、その十分の一量（ 1×10^6 pfu）の 6 回投与（2 回/週）が比較され、後者では 75% (6/8) が治癒したのに対し前者では治癒が見られなかったことから (0/8)、複数回投与の方が単回投与より治療効果が高いことが示されている³¹⁾。また G207 の第 1b 相臨床試験では脳腫瘍内 2 回投与（7 日以内）が実施された。これらより、本研究では 2 回投与を採択した。また、腫瘍組織内へ G47Δ を分布させるためと、G207 の第 1 相臨床試験で脳腫瘍内 5 箇所へ定位的投与されたことがあることから、本研究では腫瘍内 2-5 箇所への投与を採択した。

生検で得た検体は、その場で分割し、一部は病理診断のため病理部へ送付する。一部は本臨床研究に関連する検査のため、脳神経外科研究室へ送付する。

試験担当医師が退院可能と判断するまでを入院期間とする。

用量増加

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、同群の次の被験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。次のコホートへの移行は、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き、独立データモニタリング委員会の承認を得て行なう。

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。

用量設定の根拠

HSV-1 に感受性の高い A/J マウスを用いた非臨床安全性試験で、G47Δ 単回投与は G207 単回投与と同等以上の安全性を有していることが確認された。G207 の第 I 相臨床試験では、 1×10^6 pfu 単回投与から開始し最高用量の 3×10^9 pfu 単回投与まで、脳腫瘍内投与にて grade 3 以上の有害事象が観察されなかった。その際、最高用量 3×10^9 pfu は、総容量 1ml を5箇所に分割して投与された。本研究では、

非臨床試験で G47Δが G207 と同等以上の安全性を有しているとされるものの、G207 より高い抗腫瘍作用を持つことと、力価の測定法の違いを考慮し、開始一回投与量を G207 第 I 相試験最高用量の 10 分の一から開始することにし、一回投与総容量を 1ml、分割投与を 2 ないし 5 箇所と設定した。

用量・スケジュール変更基準

有害事象に応じた個別の用量の変更、延期、減量は行わない（次項「中止」を参照）。

プロトコル治療の中止

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。治療開始後の中止の場合、観察項目の記録は継続する。プロトコル治療中止/終了日は、プロトコル治療中の死亡の場合は死亡日、それ以外の中止の場合はプロトコル治療中止と判断した日とする。プロトコル治療の中止基準を患者経過記録用紙（CRF）に記載する

① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合

原病の増悪とは、画像所見による PD と明らかな原病の臨床的増悪の両方を含む。原病の増悪の場合、後療法は規定しない。

② 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合

i) G47Δに起因する Grade 4 の非血液毒性が認められた場合（非血液毒性：NCI-CTC「血液/骨髄」区分以外の有害事象）。

ii) 手術中の有害事象により G47Δ投与が中止された場合。

iii) 有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合。

③ 有害事象との関連が否定できない理由により、被験者がプロトコル治療の中止を申し出た場合や同意を撤回した場合（有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる）。

④ 有害事象との関連が否定できる理由により、被験者がプロトコル治療の中止を申し出た場合（本人や家人の転居等、有害事象との関連がほぼ確実に否定できる場合のみこの分類を用いる）。

⑤ プロトコル治療中の死亡。

⑥ その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコル治療が開始できなかった）、プロトコル違反の判明、登録後の病理診断変更などによる不適格性の判明、併存疾患の増悪などにより検査結果等が選択基準値を満たさなくなった場合や、併用禁止療法を行う必要が生じた場合。

⑦ その他、試験担当医師が中止が適切と判断した場合。

3. 前処置および併用療法の有無

1) 前処置

前処置はない

2) 併用療法

- ① 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 G47Δ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。
- ② 浸透圧利尿薬および抗痙攣薬に関しては制限を設けない。
- ③ 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。
- ④ アシクロビル、バラシクロビルなどの抗HSV薬（ただし、G47Δ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ができない。
- ⑤ 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。

3) 支持療法

① HSV-1 感染に伴う脳炎

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。

② その他の有害事象

その他の有害事象に関しては、現行の医学水準に基づく適切な支持療法を行う。

4) 後治療

- ① 第2回 G47Δ投与完了後は、増悪や再発を認めるまでの期間もしくは90日間のいずれか早い方の期間、他の抗腫瘍治療は行わないで観察する。
- ② プロトコル治療中止後および90日の観察期間後の治療は規定しない。

4. 臨床検査項目ならびに観察項目

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 G47 Δ 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 G47 Δ 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 G47 Δ 投与当日の投与前
- ① 頭部造影 MRI
- 5) 第 1 回 G47 Δ 投与当日の投与中
- ① 腫瘍組織採取
- 6) 第 1 回 G47 Δ 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、 γ GTP、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、 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。陽性の場合には定量的 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、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 HSV の排出 (唾液、尿の PCR。陽性の場合には定量的 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 G47Δ投与 28 日後±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ヵ月後 \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ヵ月後 \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

① 有害事象の評価