

東京大学医科学研究所附属病院から申請のあった 遺伝子治療臨床研究実施計画に係る厚生労働大臣の意見について

平成 30 年 3 月 14 日
大臣官房厚生科学課

東京大学医科学研究所附属病院から申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画については、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（以下「指針」という。）第六章の第二十四の三の規定に基づき、複数の有識者（別記参照）に意見を伺った結果、新規性はなく、指針第六章の第二十四の三のいずれの項目にも該当しないものと判断された。

上記の意見を踏まえ、当該実施計画に係る厚生労働大臣の意見としては実施して差し支えないものと判断したので、報告する。

記

進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いたウイルス療法の臨床研究

申請者：東京大学医科学研究所附属病院

病院長 小澤 敬也

申請日：平成 29 年 9 月 14 日

※本研究で使用するウイルス（G47Δ）を用いた遺伝子治療臨床研究については、すでに以下のとおり承認済みである。

平成 21 年 5 月 11 日 東京大学医学部附属病院

（対象疾患：進行性膠芽腫）

平成 24 年 8 月 7 日 東京大学医学部附属病院 ※新規性なしと判断

（対象疾患：前立腺がん）

平成 25 年 3 月 22 日 東京大学医科学研究所附属病院 ※新規性なしと判断

（対象疾患：進行性膠芽腫）

平成 25 年 6 月 7 日 東京大学医科学研究所附属病院 ※新規性なしと判断

（対象疾患：進行性嗅神経細胞腫）

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

(1) 研究課題名：進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いたウイルス療法の臨床研究

(2) 申請年月日：平成 29 年 9 月 14 日

(3) 実施施設：東京大学医科学研究所附属病院

代表者：東京大学医科学研究所附属病院 病院長 小澤 敬也

(4) 総括責任者：東京大学医科学研究所・先端医療研究センター

先端がん治療分野（脳腫瘍外科） 教授 藤堂 具紀

(5) 対象疾患：手術適応のない再発または進行性の悪性胸膜中皮腫
導入遺伝子・

ベクターの種類：大腸菌 *lacZ* 遺伝子を発現し、 $\gamma 34.5$ 遺伝子・ $U_L 39$ 遺伝子・ $\alpha 47$ 遺伝子を不活化された制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型（F 株由来）（G47Δ）

用法・用量：局所麻酔下に、留置針を用いて胸腔穿刺を行い胸腔内に 1×10^9 pfu の G47Δ を投与する。生理食塩水で総量 20～50ml となるよう希釈した G47Δ を留置針を用いて留置針から注入する。第一回投与後 4 週間（±1 週間）の間隔をおき、第 2 回の投与を同様に行う。完全奏功（CR）もしくは進行（PD）と判定されず、投与が可能であれば 4 週間±1 週間の間隔で同じ用量の投与を繰り返す。ただし投与回数は 6 回を上限とする。

研究実施期間：厚生労働大臣より了承された日から 5 年間

目標症例数：6 例

(6) 研究の概略：

本研究は、手術適応のない再発または進行性の悪性胸膜中皮腫患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型である G47Δ の胸腔内投与を行う。一回投与量を設定し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と頻度の調査を主目的とする。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。

(7) その他：

本研究で使用するウイルス（G47Δ）を用いた遺伝子治療臨床研究は、すでに国内で進行性膠芽腫^{注1)}及び前立腺がん^{注2)}及び進行性嗅神経細胞腫^{注3)}を対象として実施されている。

進行性膠芽腫に対する遺伝子治療臨床研究では、現時点で3症例（ 3×10^8 pfu/回）と10症例（ 1×10^9 pfu/回）に実施済みであり、これまでにG47Δに起因する重篤な有害事象は観察されていない。前立腺癌については、現時点で9症例（ 3×10^8 pfu/回）に実施済みであり、これまでにG47Δに起因する重篤な有害事象は観察されていない。嗅神経芽細胞腫については、現時点で3症例（ 1×10^9 pfu/回）に実施済みであり、これまでにG47Δに起因する重篤な有害事象は観察されていない。

注1) 東京大学医学部附属病院及び東京大学医科学研究所附属病院に対して、それぞれ平成21年5月11日及び平成25年3月22日に厚生労働大臣承認済み。

注2) 東京大学医学部附属病院に対して、平成24年8月7日に厚生労働大臣承認済み。

注3) 東京大学医学部附属病院に対して、平成25年6月7日に厚生労働大臣承認済み。

(別記) 意見を伺った有識者

荒戸 照世	北海道大学大学院医学研究科教授
内田 恵理子	国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部第1室長
大橋 十也	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所教授
大屋敷 一馬	東京医科大学血液内科学分野教授
奥山 虎之	国立研究開発法人国立成育医療センター臨床検査部長
小野寺 雅史	国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部長
斎藤 泉	公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所 第3生物活性研究部 チームリーダー
竹内 隆正	国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 主任研究員
中澤 満	弘前大学医学部附属病院 眼科診療科長
那須 保友	岡山大学病院新医療研究開発センター教授
三宅 弘一	日本医科大学医学部准教授
村田 美穂	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター院長
望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授
山口 照英	日本薬科大学客員教授／金沢工業大学特任教授

2. 有識者の意見

いずれの有識者からも、本臨床研究実施計画については、実質的に新規性はなく、指針第六章の第二十四の三のいずれの項目にも該当しないものと判断された。

【有識者からの主な意見】

- 本研究で使用する腫瘍溶解性ウイルス（G47Δ）は、すでに承認されている遺伝子治療臨床研究（進行性膠芽腫、前立腺がん、進行性嗅神経細胞腫）で用いられているものであり、実質的に新規性はないと考えられる。
- 対象疾患については、すでに承認されているがん（腫瘍）という範疇に含まれるとともに、G47Δの作用機序である腫瘍内でのみ増幅し腫瘍細胞を溶解させる点に関しては同等の疾患とみなせることから、実質的に新規性はないと考えられる。
- ウイルスの投与方法については、すでに承認されている遺伝子治療臨床研究とは経路や回数が異なることから安全性に留意して実施する必要があるものの、すでに実施されている進行性膠芽腫患者に対する脳内投与と比較しても難易度は高くないと考えられる。
- その他個別の審査を必要とするような事項を含んでいないことから、実施機関での承認が得られていれば、臨床研究を開始して差し支えないと考えられる。

3. 厚生労働大臣の意見

上記2の有識者の意見を踏まえ、本臨床研究実施計画については、新規性はなく、指針第六章の第二十四の三のいずれの項目にも該当しないことから、厚生労働大臣の意見としては実施して差し支えないものと判断した。

【参照】遺伝子治療等臨床研究に関する指針

第六章 厚生労働大臣の意見等

第二十四 厚生労働大臣の意見

三 厚生労働大臣は、二の規定に基づき意見を求められた場合において、複数の有識者の意見を踏まえ、当該遺伝子治療等臨床研究が次に掲げる事項のいずれかに該当すると判断するときは、当該遺伝子治療等臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について厚生科学審議会の意見を聴くものとする。

- ① 組換え遺伝子であつて、当該遺伝子を細胞内に導入する際に用いられる新規のもの又は新規の遺伝子投与方法を用いていること。
- ② 新規の疾病を対象としていること。
- ③ 新規の遺伝子治療等の方法を用いていること（①又は②に該当するものを除く。）。
- ④ その他個別の審査を必要とするような事項を含んでいること。

四 厚生労働大臣は、三の規定による厚生科学審議会からの意見の聴取が必要ないと判断する場合には、意見を求められた日から 30 日以内に、当該遺伝子治療等臨床研究の実施に関し意見を述べるものとする。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 申 請 書

平成29年9月7日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院 (電話番号 03-3443-8111) (FAX番号 03-5449-5930)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院 病院長・小澤敬也 (職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添の研究計画に対する意見を求めます。

記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名
進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する 増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法の臨床研究	東京大学医科学研究所附属病院脳腫瘍外科・ 教授・藤堂 具紀

別紙様式第1の別添

遺伝子治療等臨床研究計画概要書

申請年月日

年月日

1. 基本情報

研究の名称	進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え 単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究	
研究実施期間	年 月 日から	年 月 日まで
多施設共同臨床研究	該当	○非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研究責任者	所属部局の所在地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所・附属病院脳腫瘍外科・教授	
研究機関	氏名	藤堂 具紀	
	所在地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)	
研究責任者以外の研究者	名称	東京大学医科学研究所附属病院	
	連絡先	(電話番号 03-3443-8111)	
	氏名	所属機関・部局・職	役割
	稲生 靖	東京大学医科学研究所・附属病院脳腫瘍外科・准教授	総括責任者補佐、ウイルス管理と準備、術前術後管理、データ管理、標本の管理と処理、治療前後の診察、同意説明。
	田中 実	東京大学医科学研究所・附属病院脳腫瘍外科・特任准教授	患者の手術補佐と術前術後管理、ウイルス準備補佐、標本の管理補佐と処理、治療前後の診察、同意説明。
	坂田 義詞	東京大学医科学研究所・附属病院脳腫瘍外科・特任研究員 (東京医科大学病院 呼吸器外科甲状腺外科・臨床研究医)	患者の手術と術前術後管理。
	百田 洋之	東京大学医科学研究所・附属病院脳腫瘍外科・講師	患者の手術補佐と術前術後管理。
	金山 政作	東京大学医科学研究所・附属病院脳腫瘍外科・助教	患者の手術補佐と術前術後管理。
池田 徳彦	東京大学医科学研究所・附属病院脳腫瘍外科・非常勤講師 (東京医科大学病院 呼吸器外科甲状腺外科・教授)	患者の手術と術前術後管理。	

	河 口 洋 平	東京大学医科学研究所・附属病院脳腫瘍外科・非常勤講師（東京医科大学病院 呼吸器外科甲状腺外科・臨床研究医）	患者の手術と術前術後管理。
--	---------	---	---------------

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総 括 責 任 者	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研 究 責 任 者 ①	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研 究 機 関 ①	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研 究 責 任 者 ②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研 究 機 関 ②	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研 究 責	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	

任 者 ③	氏 名	
研 究 機 関 ③	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫 理 審 査 委 員 会 が 研 究 計 画 の 実 施 を 適 当 と 認 め る 理 由	審査委員会では、提出された遺伝子治療等臨床研究実施計画書を慎重に審査した結果、本遺伝子治療等臨床研究実施計画は平成27 年厚生労働省告示第344 号「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」平成27 年8 月12 日告示（平成29年4月7日一部改正）の必要条件を満たしていると認めた。 従来の治療法では対処困難である進行性悪性胸膜中皮腫に対し有望な治療となりえることから、所轄官庁に遺伝子治療等臨床研究実施計画書を申請することを決定した。（承認：平成29年5月9日）	
	倫理審査委員会の長の職名 東京大学医科学研究所遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端医療開発推進分野・教授	氏 名 長村 文孝 (印)

6. 遺伝子治療臨床研究計画の概要

研 究 の 区 分	○治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義	本研究は、手術適応のない再発または進行性の悪性胸膜中皮腫患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型であるG47Δの胸腔内投与を行う。一回投与量を設定し、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する。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。	
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	悪性胸膜中皮腫は主としてアスベスト（石綿）が原因となって生じる悪性腫瘍である。年齢分布は50～70歳代に多く、男女比はおおよそ4：1であり、近年その発症率は増加傾向にある。自覚症状に乏しく、息切れ、胸痛、咳嗽、体重減少などが現れた場合には、病状が進行していることが多い。最も予後が良好とされるpure epithelioid typeでも平均生存期間は8.4ヶ月、予後不良なpure sarcomatoid typeでは5.0ヶ月とされている。治療としては、手術、放射線療法、化学療法があるが、現状としては有効な治療法はなく、特に再発症例に対する治療は選択肢がない。いずれの治療を試みても予後は非常に不良であり、従来とは異なるアプローチによる新たな治療法の開発が緊急の課題となっている。	
被験者の選定方法及び 目 標 被 験 者 数	手術適応のない再発または進行性の悪性胸膜中皮腫患者を対象とする。東京大学医科学研究所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選定する。目標症例数は6例とする。	

導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法		(1) 導入する遺伝子 G47Δは複製型遺伝子組換えHSV-1である。ウイルスゲノムの遺伝子組換え操作により、3つの非必須遺伝子が人為的に欠失または不活化されており、ウイルスは正常組織では複製せず腫瘍細胞においてのみ複製する。これにより、腫瘍細胞に局限して殺細胞効果を呈する一方、正常組織では毒性を呈さない。さらに、ウイルスによる腫瘍破壊により特異的抗腫瘍免疫が誘導される。G47Δの腫瘍部への感染に伴い、マーカーとして大腸菌lacZ遺伝子が導入され一過性に発現される。	
実施方法		G47Δの投与は入院の上、行う。投与に際しては、局所麻酔下に留置針を用いて胸腔穿刺を行い、必要に応じて貯留した胸水を排出する。生理食塩水で総量20～50 mlとなるよう希釈したG47Δを、前述の留置針から緩徐に注入する。第1回投与後4週間(±1週間)の間隔をおき、第2回の投与を同様に行う。CRもしくはPDと判定されず、投与が可能であれば4週間±1週間の間隔で同じ用量の投与を繰り返す。ただし、投与回数は6回を上限とする。	
特殊な投与機器又は医療材料	使用の有無	☐ 有	☒ 無
	機器等の概要	(該当せず)	
特性解析と品質試験の概要		感染性因子に関する試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、迷入感染性因子(ウイルス)試験、増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターの場合)、純度試験(不純物試験)、力価・生物活性、含量(投与における物理量等)、製品の特性に応じて実施する試験、安定性については、研究計画書添付の試験薬概要書に記載する。	
安全性、有効性及び生体内分布の評価のために実施された非臨床試験一覧		臨床的有効性を予測するための試験 ・培養細胞におけるウイルス複製能力 ・培養細胞における殺細胞効果 ・感染宿主細胞のMHC Class I発現に対する影響 ・腫瘍反応性T細胞の活性化作用 ・マウス各種腫瘍モデルに対する抗腫瘍効果 ・抗HSV-1抗体を有するマウス腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果 生体内分布 非臨床試験における安全性の評価 ・一般毒性	

遺伝子治療等臨床研究の実施が可能であると判断した理由	再発または進行性の悪性胸膜中皮腫に対して、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。東京大学におけるG47Δを用いた膠芽腫、前立腺癌、嗅神経芽細胞腫に対する臨床試験においては、現在までのところ重篤な有害事象は観察されていない。 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、ウイルス療法臨床研究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。 なお、悪性胸膜中皮腫はその発生部位およびその進展形式から呼吸器科領域に位置する腫瘍であり、実際の治療には呼吸器科との連携が不可欠であるため、東京医科大学病院呼吸器外科甲状腺外科と連携を取る。
----------------------------	---

情報公開の方法	1) 研究の概要及び結果の登録 総括責任者は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベースに、当該遺伝子治療等臨床研究の概要をその実施に先立って登録する。また、研究計画書の変更及び遺伝子治療等臨床研究の進捗に応じて情報を更新する。 2) 研究結果の公表 総括責任者は、遺伝子治療等臨床研究を終了したときは、遅滞なく、被験者等及びその関係者の人権又は研究者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該遺伝子治療等臨床研究の結果を公表する。また、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告する。	
被験者が受ける経済的負担の有無	☐ 有	☒ 無
被験者が受ける謝礼の有無	☐ 有	☒ 無
重篤な有害事象が発生した際の対応	1. 一次報告 報告義務のある有害事象が発生した場合、総括責任者は、試験薬との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から可能な限り速やかに、所属する医療機関の施設長と所属する医療機関の審査委員会の責任者、および独立データモニタリング委員会に第1報を報告する。医療機関の施設長は速やかにその概況および対処の方針を厚生労働大臣に連絡する。 2. 二次報告 総括責任者は、重篤な有害事象の発生を知った時点から7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を完成し、所属する医療機関の施設長、所属する医療機関の審査委員会の責任者に直接、FAXまたは郵送で提出する。 医療機関の施設長は、発生を知った時点から15日以内を目安に、遺伝子治療等臨床研究に関する指針の別紙様式第5を用いて厚生労働大臣に報告する。 3. 詳細調査報告 独立データモニタリング委員会から詳細な情報の提供を要請された場合、総括責任者およびデータセンターは、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、報告書を提出する。 4. 最終報告 総括責任者は、重篤な有害事象の転帰が確定した後速やかに、二次報告後の経過および転帰に関する報告書を作成し、所属する医療機関の施設長に提出する。医療機関の施設長は、それを厚生労働大臣に報告する。	

研究によって生じた健康被害に対する補償の有無	☐ 有	☒ 無
研究実施後における医療の提供について	総括責任者は、遺伝子治療等臨床研究の実施後も、被験者が当該遺伝子治療等臨床研究の成果を含め必要な最善の予防、診断及び治療を受けることができるよう、必要な手配を行う。また、安全性及び有効性の確保の観点から、遺伝子治療等による効果及び副作用について、可能な限り追跡調査その他の必要な措置を講じ、適時その結果について研究機関の長に報告する。	
業務委託の有無	☒ 有	☐ 無
試料・情報について、同意を受ける時点では特定されない将来の研究への活用の可能性又は他の研究機関への提供の可能性	☒ 有	☐ 無
監査の実施の有無	☐ 有	☒ 無

備考 (共同研究機関の実施状況等)	多施設共同臨床研究に該当しない。
----------------------	------------------

(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. この申請書は、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. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。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. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関の実施状況(実施の状況、申請予定等)を記載すること。

遺伝子治療等臨床研究実施計画書

「進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え
単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いたウイルス療法の臨床研究」

東京大学医科学研究所附属病院

第 1.0 版：2016 年 12 月 14 日 作成

第 1.1 版：2017 年 04 月 27 日 作成

第 1.2 版：2018 年 02 月 15 日 作成

目次

1. 遺伝子治療等臨床研究の名称	6
2. 研究責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療等臨床研究において果たす役割	6
2.1 総括責任者	6
2.2 共同研究機関研究責任者	6
2.3 その他の研究者	6
3. 研究機関及び共同研究機関の名称及びその所在地	7
3.1 研究機関	7
3.2 共同研究機関	7
4. 遺伝子治療等臨床研究の目的及び意義	7
5. 遺伝子治療等臨床研究の実施方法及び期間	8
5.1 遺伝子治療等臨床研究を含む全体の治療計画	8
5.2 遺伝子治療等臨床研究の実施方法	9
5.2.1 対照群の設置方法	9
5.2.2 被験者への遺伝子導入方法	9
5.2.3 前処置及び併用療法の有無	11
5.2.4 臨床検査項目及び観察項目	12
5.2.5 予測される有害事象及びその対処方法	18
5.2.6 遺伝子治療等臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判断基準	20
5.2.7 症例記録に関する記録用紙等の様式	22
5.3 研究期間及び目標被験者数	22
6. 対象疾患及びその選定理由	22
6.1 対象疾患に関する現時点での知見	22
6.2 当該遺伝子治療等臨床研究の概要	24
6.3 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由	25
7. 被験者の選定方針	25
7.1 選択基準	25
7.2 除外基準	26
8. 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法	27
8.1 開発の経緯	27
8.2 導入する遺伝子	28
8.2.1 遺伝子治療用ベクターの遺伝子構造	28
8.2.2 導入遺伝子の由来及び構造と機能	29
8.2.3 発現調節エレメントの構造と機能	29
8.2.4 導入遺伝子からの発現産物の構造と機能	29
8.2.5 その他のエレメント及び翻訳可能領域の配置と機能	29
8.3 遺伝子の導入方法	29

8.3.1 ウイルスベクターの由来、粒子構造と機能	29
8.3.2 ウイルスベクターの製造方法	29
8.4 被験者に投与する最終産物の組成	30
9. 特性解析と品質試験	30
9.1 ウイルスベクターや非ウイルスベクターの特性解析と品質試験	30
9.1.1 特性解析	30
9.1.2 感染性因子に関する試験	30
10. 被験者への投与に用いられる特殊な機器や医療材料	30
11. 非臨床試験における安全性及び有効性の評価	30
11.1 臨床的有効性を予測するための試験	30
11.1.1 培養細胞におけるウイルス複製能力	30
11.1.2 培養細胞における殺細胞効果	31
11.1.3 感染宿主細胞の MHC Class I 発現に対する影響	31
11.1.4 腫瘍反応性 T 細胞の活性化作用	31
11.1.5 マウス皮下腫瘍に対する抗腫瘍効果	31
11.1.6 マウス脳腫瘍に対する抗腫瘍効果	32
11.1.7 マウス乳癌モデルにおける抗腫瘍効果	32
11.1.8 マウス神経線維腫モデルにおける抗腫瘍効果	32
11.1.9 マウス神経芽細胞腫皮下腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果	32
11.1.10 マウス神経芽細胞腫血行性転移モデルにおける抗腫瘍効果	33
11.1.11 マウス胸腔内悪性中皮腫モデルにおける抗腫瘍効果	33
11.1.12 マウス肺腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果	33
11.1.13 抗 HSV-1 抗体を有するマウス肺腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果	33
11.1.14 G207 を用いた調査	33
11.2 生体内分布	34
11.3 非臨床試験における安全性の評価	34
11.3.1 一般毒性	34
11.3.2 その他	36
11.4 非臨床試験の成績の総括	36
12. 遺伝子治療等臨床研究の実施が可能であると判断した理由	37
13. インフォームド・コンセントを受ける手続等	37
13.1 同意説明文書の作成	37
13.2 被験者の候補への説明	37
13.3 同意取得の方法	38
13.3.1 同意取得の方法	38
13.3.2 代筆者の署名に関する規定	38
13.3.3 同意文書の部数	39
13.3.4 同意書の改訂と再同意	39

13.3.5 同意の撤回	39
13.4 登録の手順	39
14. 個人情報等の取扱い	39
15. 被験者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策	40
16. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	40
17. 研究機関の長及び倫理審査委員会への報告内容及び方法	40
18. 研究の資金源等、研究機関の遺伝子治療等臨床研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者の遺伝子治療等臨床研究に係る利益相反に関する状況	41
19. 遺伝子治療等臨床研究に関する情報公開の方法	41
20. 被験者等及びその関係者からの相談等への対応	42
21. 代諾の手続	42
22. インフォームド・アセントの手続	42
23. 被験者に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容	42
24. 重篤な有害事象が発生した際の対応	42
24.1 報告義務のある有害事象	42
24.2 報告手順	43
24.2.1 一次報告	43
24.2.2 二次報告	43
24.2.3 詳細調査報告	43
24.2.4 最終報告	43
24.2.5 最終報告後の対応	43
25. 遺伝子治療等臨床研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容	44
26. 被験者への遺伝子治療等臨床研究の実施後における医療の提供に関する対応	44
27. 被験者に係る研究結果(偶発的所見を含む)の取扱い	44
28. 遺伝子治療等臨床研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法	44
28.1 モニタリング	44
28.2 データマネジメント	44
28.3 コーディネーター	45
28.4 監査	45
28.5 生物統計家	45
29. 同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続	45
30. モニタリングの実施体制及び実施手順	45
31. その他必要な事項	45
31.1 原資料等の直接閲覧	45
31.2 緊急の危機を回避するための試験計画からの逸脱	46
31.3 独立データモニタリング委員会	46

31.4 適格性判定委員会	47
32. 参考文献	47

1. 遺伝子治療等臨床研究の名称

進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いたウイルス療法の臨床研究

2. 研究責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療等臨床研究において果たす役割

2.1 総括責任者

〒108-8639 東京都港区白金台4丁目6番1号
東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科
教授 藤堂 具紀
遺伝子治療等臨床研究の総括

2.2 共同研究機関研究責任者

本臨床研究は単一機関における臨床試験であり、共同研究機関はない。

2.3 その他の研究者

〒108-8639 東京都港区白金台4丁目6番1号
東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科

准教授 稲生 靖

総括責任者補佐、ウイルス管理と準備、術前術後管理、データ管理、標本の管理と処理、治療前後の診察、同意説明

特任准教授 田中 実

患者の手術補佐と術前術後管理、ウイルス準備補佐、標本の管理補佐と処理、治療前後の診察、同意説明

特任研究員 坂田 義詞

(東京医科大学病院 呼吸器外科・甲状腺外科 臨床研究医)
患者の手術と術前術後管理

講師 百田 洋之

患者の手術補佐と術前術後管理

助教 金山 政作

患者の手術補佐と術前術後管理

非常勤講師 池田 徳彦

(東京医科大学病院 呼吸器外科・甲状腺外科 教授)

患者の手術と術前術後管理

非常勤講師 河口 洋平

(東京医科大学病院 呼吸器外科・甲状腺外科 臨床研究医)

患者の手術と術前術後管理

3. 研究機関及び共同研究機関の名称及びその所在地

3.1 研究機関

名称：東京大学医科学研究所附属病院

所在地：〒108-8639 東京都港区白金台4丁目6番1号

電話：03-3443-8111 (代表)

3.2 共同研究機関

本臨床研究は単一機関における臨床試験であり、共同研究機関はない。

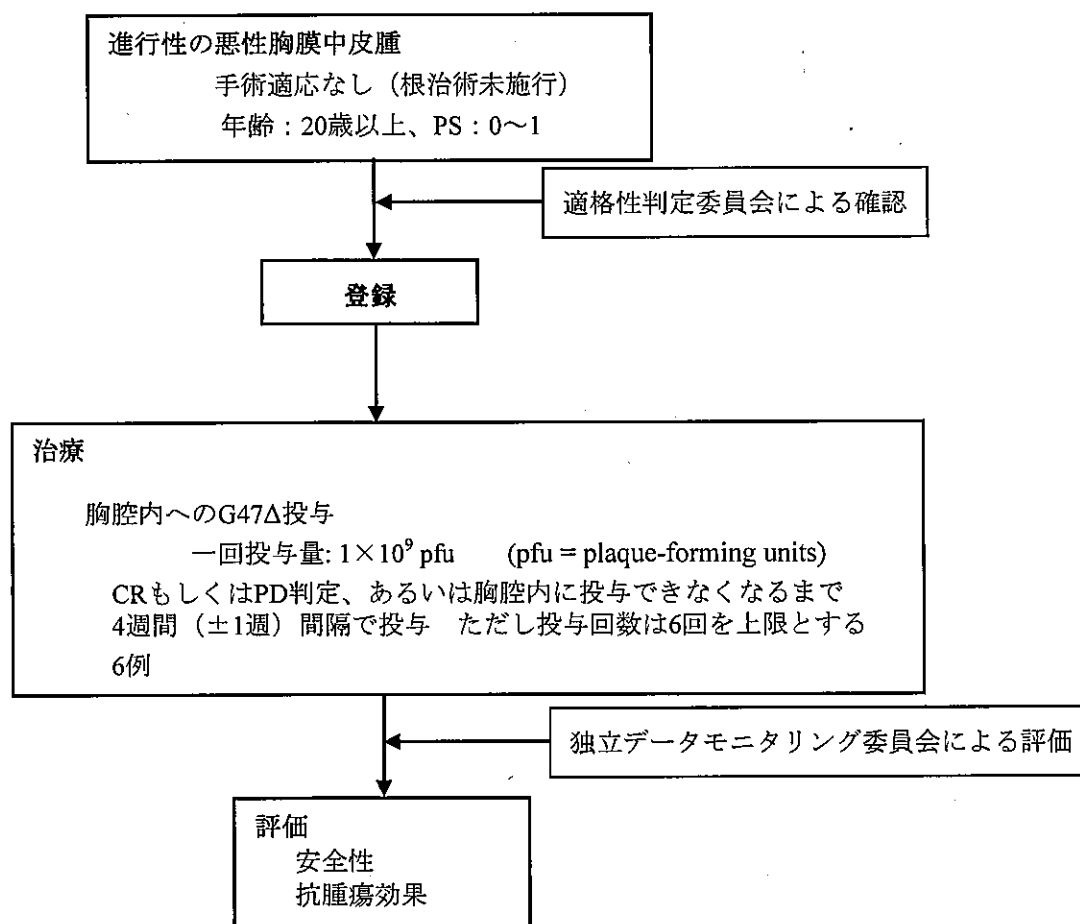
4. 遺伝子治療等臨床研究の目的及び意義

本遺伝子治療等臨床研究は、手術適応のない再発または進行性の悪性胸膜中皮腫患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型である G47Δ¹⁾の胸腔内投与を行う。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する。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。

5. 遺伝子治療等臨床研究の実施方法及び期間

5.1 遺伝子治療等臨床研究を含む全体の治療計画

① シェーマ



② 対象疾患

手術適応のない再発または進行性の悪性胸膜中皮腫患者。東京大学医科学研究所附属病院の受診患者（紹介患者を含む）の中で本臨床研究を希望し、臨床研究実施計画書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。

③ 試験のデザイン

本臨床研究は無作為化を行わないオープンラベル試験である。再発または進行性悪性胸膜中皮腫の患者を対象とし、胸腔内に 1×10^9 pfu の G47Δ を投与する。完全奏功（CR）もしくは進行（PD）判定あるいは胸腔内に投与できなくなるまで4週間（±1週）毎に胸腔内に同量の G47Δ 投与を繰り返す。最大投与回数を6回とし、計6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。

④ 試験期間

2018年 月～ 年 月（承認から5年間）

5.2 遺伝子治療等臨床研究の実施方法

5.2.1 対照群の設置方法

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。

5.2.2 被験者への遺伝子導入方法

説明と同意の後、適格性判定のための検査を行い、臨床研究の被験者として登録を行う。

5.2.2.1 前治療に関する規定（選択・除外基準から抜粋）

- ・初発時または再発時に、胸膜生検術などによって悪性胸膜中皮腫の病理診断が得られていること。生検術施行後 14 日以上を経ていること。
- ・抗癌剤の最終投与日から 4 週間以上経過していること。投与した抗癌剤の種類および量、治療完了の有無は問わない。
- ・根治手術施行例は除外するが、胸腔穿刺や生検目的の胸腔鏡手術については問わない。
- ・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。

5.2.2.2 投与方法

G47Δ は入院下で投与する。投与に際しては、局所麻酔下に留置針を用いて胸腔穿刺を行い、必要に応じて貯留した胸水を排出する。生理食塩水で総量 20～50 ml となるよう希釈した G47Δ を、前述の留置針から緩徐に注入する。第 1 回投与後 4 週間（±1 週間）の間隔をおき、第 2 回の投与を同様にを行う。CR もしくは PD と判定されず、投与が可能であれば 4 週間±1 週間の間隔で同じ用量の投与を繰り返す。ただし、投与回数は 6 回を上限とする。

5.2.2.3 用量

1 回あたり 1×10^9 pfu を投与する。

5.2.2.3.1 投与量の設定根拠

1 回あたりの投与量は、先に東京大学医学部附属病院で実施した膠芽腫を対象とした第 I - II 相臨床試験の成績に基づいて 1×10^9 pfu とした。この試験では、 3×10^8 、 1×10^9 、 3×10^9 pfu の 3 用量を設定し、各用量を 2 回ずつ投与する計画であったが、第 1 コホート 3 名（ 3×10^8 pfu の 2 回投与）及び第 2 コホート 3 名（ 1×10^9 pfu の 2 回投与）のデータが得られた時点で独立データモニタリング委員会が開催され、 1×10^9 pfu を設定用量とすることが勧告された。このため、勧告に従って、 1×10^9 pfu を設定用量とした。現在実施中の、嗅神経芽細胞腫を対象とした第 I 相臨床試験、および膠芽腫を対象とした第 II 相医師主導治験でも 1 回あたりの投与量は 1×10^9 pfu とされている。平成 29 年 3 月現在、G47Δ に関連のある重篤な有害事象は認められておらず、 1×10^9 pfu は忍容可能な投与量と判断される。以上の経緯に基づいて、本臨床研究でも 1 回あたりの投与量を 1×10^9 pfu とした。

5.2.2.3.2 投与間隔の設定根拠

非臨床試験成績から、G47Δを腫瘍部位に局所投与すると4週間後にはウイルスが消失すると推定されるため、投与間隔は4週間と設定した。また、G47Δは入院下で投与するため、被験者の負担という観点からも4週間という投与間隔が妥当である。なお、ヌードマウスに作成したU87MG皮下腫瘍内にG47Δを局所投与した非臨床試験では、腫瘍内に存在するG47Δウイルス（感染能力のあるウイルス）の量を計測した結果、腫瘍内のウイルス量は投与2日後に最大値を示した後に減少し、14日後の値は投与したウイルス量と同程度であった。また、免疫が正常なA/Jマウスに作成したNeuro2a皮下腫瘍にT-01（G47Δと同じく3つの遺伝子を改変した遺伝子組換えHSV-1で、G47Δと同様の感染性と複製能力を有する）を投与したときにも4日後にはウイルス量が投与したウイルス量を下回り、9日後にはウイルスが検出されなくなった。

5.2.2.3.3 投与回数の設定根拠

本臨床研究では、残存腫瘍に対して治療を継続できるよう、最大6回まで投与を繰り返すこととした。本臨床研究で最大6回まで投与することとしたのは、非臨床試験成績からG47Δの有効性は投与回数に依存すると考えたためである。具体的には、マウス皮下腫瘍モデルを用いてG47Δを2、3、4回投与したときの抗腫瘍効果を比較した結果、4回投与時の抗腫瘍効果が最も高いことが示された。したがって、単回投与ではなく、最大6回まで投与することとした。次に、最大の投与回数を6回とした理由は、膠芽腫を対象とした医師主導治験に準じたためと、被験者の負担を考慮したためである。なお、G47Δを胸腔内に投与するためには胸腔穿刺を実施する必要があるが、胸腔穿刺は肺疾患の診断や治療などで一般に用いられるもので、その手技及び安全性は確立している。したがって、胸腔内に投与に伴う侵襲及びリスクは許容できるものと判断した。

5.2.2.4 用量・スケジュール変更基準

有害事象に応じた用量の変更、延期、減量を行わない（次項「中止」を参照）。

5.2.2.5 プロトコル治療の中止基準

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、それ以外で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症例報告書（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-CTCAE「血液/骨髄」区分以外の有害事象）。

ii) 胸腔内投与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、中止が必要と試験担当医師が判断した場合。

- 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（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 登録後、プロトコル治療開始前の増悪（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、中止が適切と試験担当医師が判断した場合。
- ⑧ 完全奏功（CR）に至った場合。

5.2.3 前処置及び併用療法の有無

5.2.3.1 前処置

前処置はない。

5.2.3.2 併用療法

5.2.3.2.1 放射線治療

試験中は、定位放射線手術も含めて放射線治療を実施しないこととし、放射線治療が必要になった場合は、その時点で増悪とする。

5.2.3.2.2 ステロイド

試験中はステロイドを併用してよい。ただし、試験薬投与開始前1週間以内のステロイド投与量が一定であることを確認する。臨床上の必要性から試験中に投与量を変更する場合は、その理由を症例報告書に記載する。

5.2.3.2.3 化学療法・分子標的治療薬

試験中は、抗悪性腫瘍薬の併用は禁止する。抗悪性腫瘍薬の投与が必要になった場合は、その時点で増悪とする。

5.2.3.2.4 その他の併用療法

- ① 胸痛（胸腔穿刺による疼痛も含む）に対しては、適宜鎮痛薬の投与を行う。その内容には制限を設けない。
- ② 必要に応じて抗生物質を投与してよく、使用する薬剤及び投与量には制限を設けない。
- ③ アシクロビル、バラシクロビルなどの抗ヘルペスウイルス薬、ステロイド以外の免疫抑制薬及び免疫療法薬は併用を禁止する。ただし、G47Δ の投与後にヘルペス感染症（感染症の疑いを含む）が認められた場合には、アシクロビル又はバラシクロビルなどを投与してよい。

- ④ 試験中に市販の医薬品やワクチンを使用した場合は、薬剤名、投与量、投与回数、投与経路、投与日及び投与理由を症例報告書に記載する。
- ⑤ 臨床症状が増悪した場合、又は腫瘍縮小効果がPDと判定された場合には、その後の治療に制限を設けない。この場合は、治療の内容（薬剤名、投与量等）を症例報告書に記載する。

5.2.3.3 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、その他の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脳浮腫の所見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）と血液の PCR 検査、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。

5.2.3.4 後療法

- ① G47Δ 最終投与完了後は PD 判定に至るまで他の抗腫瘍治療は行わず、G47Δ に起因する有害事象の有無を観察する。
- ② PD 判定後の治療は規定しない。

5.2.4 臨床検査項目及び観察項目

試験中は、以下の項目を表に示すスケジュールに従って観察又は測定する。

試験附随研究を行う場合の観察または測定項目については、別途作成する計画書に記載する。

組換えウイルス排出の疑いが生じた場合は、ウイルス投与後の被験者についてウイルス排出の評価を行う。

5.2.4.1 同意説明後の適格性評価時

- ① 現病歴、既往歴・手術歴、併存疾患
- ② 理学所見、身長・体重
- ③ バイタルサイン
- ④ PS
- ⑤ 薬剤服用歴
- 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、 γ GTP、AST、ALT）
 - 腎機能（総蛋白、BUN、クレアチニン）
 - 電解質（Na、K、Cl）
- ⑧ 凝固系（PT-INR）

- ⑨ 免疫学的検査 (CRP)
- ⑩ 尿検査 (尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、尿沈渣)
- ⑪ 心電図
- ⑫ 胸部 X 線
- ⑬ 胸部造影 CT

5.2.4.2 第 1 回 G47Δ 投与前 (2 日以内)

- ① 身体所見、体重
- ② バイタルサイン、SpO₂
- ③ PS
- 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 (総蛋白、BUN、クレアチニン)
 - 電解質 (Na、K、Cl)
- ⑥ 凝固系 (PT-INR)
- ⑦ 免疫学的検査 (CRP)
- 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 胸部 X 線
- ⑪ 併用薬剤
- ⑫ 有害事象評価

5.2.4.3 第 1 回 G47Δ 投与当日 (投与後)

- ① 試験薬投与状況
- ② バイタルサイン
- ③ 併用薬剤
- ④ 有害事象の評価
- ⑤ 胸部 X 線

5.2.4.4 第 1 回 G47Δ 投与後 3 日以内

- ① 身体所見
- ② バイタルサイン、SpO₂
- ③ 併用薬剤
- 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 (総蛋白、BUN、クレアチニン)

電解質 (Na、K、Cl)

⑥免疫学的検査 (CRP)

⑦胸部 X 線

⑧併用薬剤

⑨有害事象の評価

5.2.4.5 第 n 回 G47Δ 投与前 2 日以内

①身体所見

②バイタルサイン、SpO₂

③PS

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 (総蛋白、BUN、クレアチニン)

電解質 (Na、K、Cl)

⑥凝固系 (PT-INR)

⑦免疫学的検査 (CRP)

⑧リンパ球 CD4/CD8 数および比

⑨HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査

⑩胸部 X 線

⑪胸部造影 CT

⑫併用薬剤

⑬有害事象の評価

5.2.4.6 第 n 回 G47Δ 投与当日 (投与後)

①試験薬投与状況

②バイタルサイン

③併用薬剤

④有害事象の評価

⑤胸部 X 線

5.2.4.7 第 n 回 G47Δ 投与後 3 日以内

①身体所見

②バイタルサイン、SpO₂

③併用薬剤

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（総蛋白、BUN、クレアチニン）

電解質（Na、K、Cl）

⑥免疫学的検査（CRP）

⑦胸部X線

⑧有害事象の評価

5.2.4.8 G47Δ最終回投与1か月後±7日

①理学所見、体重

②身体所見

③バイタルサイン、SpO₂

④PS

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、γGTP、AST、ALT）

腎機能（総蛋白、BUN、クレアチニン）

電解質（Na、K、Cl）

⑦凝固系（PT-INR）

⑧免疫学的検査（CRP）

⑨リンパ球CD4/CD8数および比

⑩HSV抗体価（ELISA）を含む血清学的検査。

⑪胸部X線

⑫胸部造影CT

⑬併用薬剤

⑭有害事象の評価

5.2.4.9 G47Δ最終回投与2か月後±7日

①理学所見、体重

②身体所見

③バイタルサイン、SpO₂

④PS

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、γGTP、AST、ALT）

腎機能（総蛋白、BUN、クレアチニン）

電解質（Na、K、Cl）

⑦凝固系（PT-INR）

⑧免疫学的検査（CRP）

⑨胸部X線

- ⑩胸部造影 CT
- ⑪併用薬剤
- ⑫有害事象の評価

5.2.4.10 G47Δ最終回投与 3 か月後±7 日

- ①理学所見、体重
- ②身体所見
- ③バイタルサイン、SpO₂
- ④PS
- 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 (総蛋白、BUN、クレアチニン)
 - 電解質 (Na、K、Cl)
- ⑦凝固系 (PT-INR)
- ⑧免疫学的検査 (CRP)
- ⑨リンパ球 CD4/CD8 数および比
- ⑩HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
- ⑪胸部 X 線
- ⑫胸部造影 CT
- ⑬併用薬剤
- ⑭有害事象の評価

臨床試験日程	適格性評価まで	第1回投与前 2日以内	第1回投与当日 投与後	第1回投与後3日 以内	第n回投与前 2日以内	第n回投与当日 投与後	第n回投与後3日 以内	最終投与1か月 ±7日	最終投与2か月 ±7日	最終投与3か月 ±7日
身体所見										
説明と同意	○									
病歴	○									
バイタルサインと身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SpO ₂		○		○	○		○	○	○	○
PS	○	○		○	○		○	○	○	○
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、CRP	○	○		○	○		○	○	○	○
尿検査	○									
心電図	○									
リンパ球分画		○			○			○		○
HSV抗体価		○			○			○		○
画像検査										
胸部X線	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部造影CT	○				○			○		○
治療			○			○				

nは2、3、4・・・のように投与回数を表す

カルタヘナ法第一種使用規程に関する検査については別途定める。

5.2.5 予測される有害事象及びその対処方法

5.2.5.1 有害事象報告・対応手順

有害事象の定義や報告・対応の方法については、別途「有害事象の評価・報告手順」に記載する。本項の記載はその手順の抜粋である。

5.2.5.2 有害事象の定義

有害事象 (Adverse Events: AE) とは、臨床研究中に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない症状、徴候（臨床検査値の異常を含む）、疾患のことであり、当該治療方法との因果関係の有無は問わない。原病に関連した、もしくは慢性的に G47Δ 投与以前より存在した症状や徴候は有害事象に含めない。

5.2.5.3 重篤な有害事象の定義

以下に該当するものを重篤な有害事象と定義する。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のため入院又は入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの
- ⑥ その他の重大な医学的事象

5.2.5.4 有害事象の評価と報告

5.2.5.4.1 有害事象の症例報告書への記載内容

出現した有害事象は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0 日本語訳版（有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版）に準じて症例報告書に記載する。該当する有害事象が記載されていない場合は、「その他の障害」として以下の基準でグレードを分類する。

Grade 0: 正常、正常／基準範囲内

Grade 1: 軽症／軽度の障害

Grade 2: 中等症／中等度の障害

Grade 3: 重症／高度の障害

Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能に至る障害

Grade 5: 死亡

試験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した症状及び徴候、並びに臨床的に意味のある検査値の変化を「有害事象」として扱い、適切な処置を行うとともに有害事象が消失、軽快又は試験薬投与開始前の状態に復するまで調査し、有害事象の名称、発現日、程度、試験薬との関連性、重篤度、処置（試験薬の減量・中止、他剤の使用等）、転帰及び転帰確認日を記録する。なお、有害事象が消失、軽快又は試験薬投与開始前の状態に復していない

時点で、総括責任者又はその他の研究者が追跡調査を不要と判断した場合は、その理由を症例報告書に記載する。

5.2.5.4.2 関連性の評価

以下の基準を参考として有害事象と試験薬との関連性を「関連なし」「関連あり」の2段階で判定する。「関連なし」と判定した場合は判定理由を症例報告書に記載する。

関連なし	試験薬の投与時期と有害事象の発現時期との間に時間的な関連がないか、有害事象が試験薬以外の要因で発現したことが明確に説明できるもの
関連あり	試験薬の投与時期と有害事象の発現との間に時間的な関連があるなど、試験薬と有害事象との関連を否定できないもの 又は、試験薬以外の要因では当該有害事象の発現を説明できないもの

5.2.5.4.3 検査値の異常

5.2.5.4.3.1 臨床的に意義をもたない検査値の異常

検査結果はすべて症例報告書に記載し、管理する。臨床的に意義をもたない検査値の異常、すなわち医療処置を要しない若干の正常値からの変動は有害事象とはみなさない。

5.2.5.4.3.2 臨床上的の意味のある検査値の異常

CTCAE grade 3 および 4 の異常、あるいは試験担当医により臨床的に意義があると判断された異常は症例報告書に記載する。また、すでに報告されている有害事象、疾病、あるいは合併疾患に関連しない検査値の異常や、併用すべき薬剤の変更を要するものに関しては、異常値は有害事象として記載する。それらの異常値は、再検し、早急に「重篤性」についての評価を行う。「重篤」の定義に合致する場合には、重篤な有害事象の項に従い報告する。

5.2.5.4.4 予期される有害事象

G47Δ の胸腔内投与に伴う有害事象としては次のものが考えられる。

5.2.5.4.4.1 試験薬 G47Δ によるもの

1. 悪寒戦慄、発熱、筋肉痛、関節痛、リンパ節腫脹、食欲不振などのウイルス感染に伴う症状
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. 発熱などの免疫反応に伴う症状
4. 胸痛、咳嗽、発熱、胸水貯留、pleural shock（血管迷走神経反射によるショック状態）など胸膜炎の症状
5. 間質性肺炎
6. 貧血、白血球減少、リンパ球減少などの血液検査値異常

7. 頭痛、嘔気、嘔吐、痙攣、筋力低下、失語、意識障害などの脳炎の症状

5.2.5.4.4.2 原病に関連するもの

1. 呼吸苦症状の出現や悪化（臨床検査値の変化を含む）
2. 胸痛
3. 咳嗽
4. 発熱

5.2.5.4.4.3 胸腔内投与の手技に関連するもの

1. 呼吸苦症状の出現や悪化（臨床検査値の変化を含む）
2. 胸痛、創部痛
3. 出血
4. 肺損傷や気胸、血胸
5. 再膨張性肺水腫
6. 肺炎や膿胸、創感染などの術後感染ショック（迷走神経反射、血圧低下）

5.2.6 遺伝子治療等臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判断基準

5.2.6.1 評価方法および評価基準

5.2.6.1.1 エンドポイント

主要エンドポイント：安全性評価（有害事象の種類、頻度および程度）。

副次エンドポイント：観察期間中における腫瘍縮小効果。全生存期間と無増悪生存期間。

5.2.6.1.2 効果判定

腫瘍縮小効果判定は CT 画像を基に腫瘍縮小効果を判定し、観察期間中の最良効果を被験者ごとに求める⁶⁹⁾。判定基準を以下に示す。

CR: Complete Response 完全奏効	約 4 週間以上の間隔で施行した連続した 2 回の CT 検査で、標的病変が完全に消失し、新病変の出現がない場合
PR: Partial Response 部分奏効	約 4 週間以上の間隔で施行した 2 回の CT 検査で、標的病変の面積の和が 1 回目投与前に比べ 50%以上縮小し、新病変の出現がない場合
SD: Stable Disease 安定	CR, PR, PD 以外
PD: Progressive Disease 進行	約 4 週間以上の間隔で施行した連続した 2 回の CT 検査で、標的病変の面積の和がそれぞれの直前回の CT 検査に比べ 25%以上増大するか、新病変の出現があった場合。

全治療例を分母とし、それぞれの有害事象についてその発生頻度を計算する。また、全治療例につき、G47Δ 投与期間中における画像上の奏効割合を計算する。追跡期間に

つき、全生存期間、無増悪生存期間を計算する。

5.2.6.1.3 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、G47Δの最終投与後3か月までの観察期間内の下記の有害事象についてそれぞれNCI-CTCAE ver 4.0 日本語訳 JCOG 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、 γ GTP、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、胸痛
- ④呼吸器：咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、上気道性喘鳴
- ⑤感染：好中球減少に伴わない感染
- ⑥神経：意識障害、神経症状、痙攣
- ⑦中枢神経合併症：脳炎、髄膜炎

5.2.6.1.4 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、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。

5.2.6.1.5 全生存期間 Overall survival (OS)

第1回目の試験薬投与日を起点として、被験者が死亡するまでの期間（死亡の原因は問わない）。生存している被験者に関しては、生存が確認できた最終の日付をもって打ち切りとする。被験者の追跡が不能となった場合は、追跡不能となる前に生存を確認できた最終の日付をもって打ち切りとする。

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

第1回目の試験薬投与日を起点として、「増悪」又は「原因を問わない死亡」のいずれかが発生するまでの期間。「増悪」は腫瘍縮小効果が「進行 (Progressive disease)」と判定された時点とする。増悪が認められなかった生存者については、増悪のないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。なお、放射線治療又は抗悪性腫瘍薬の投与が必要になった場合は、その時点で「増悪」とする。

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

「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。

5.2.6.2 中止又は中断基準

以下のいずれかに該当する事象が生じた場合、総括責任者は本臨床研究の継続・中止・中断のいずれかを決定する。臨床研究が中止又は中断された場合、総括責任者又はその他の研究者は被験者にその旨をすみやかに通知し、被験者に対する適切な処置を実施する。

- 1) 試験薬に関連する重篤な有害事象の発現など、安全性に関する問題が発生した場合
- 2) 当該試験薬を用いた臨床研究の科学的妥当性が失われた場合
- 3) 厚生労働大臣又は独立データモニタリング委員会からの中止勧告があった場合
- 4) その他、総括責任者が臨床研究の中止又は中断が必要と判断した場合

以下のいずれかに該当する事象が生じた場合、研究機関の長は臨床研究の実施を中止又は中断する。

- 1) 総括責任者又はその他の研究者による重大な不遵守が発見された場合
- 2) 研究機関の倫理審査委員会が臨床研究の中止又は中断を決定した場合
- 3) 研究機関が臨床研究を適切に実施するための要件を満たさなくなった場合

研究機関の長は、遺伝子治療等臨床研究に関する指針の別紙様式第4を用いて、臨床研究の中止を厚生労働大臣に報告する。

5.2.7 症例記録に関する記録用紙等の様式

添付の症例報告書を用いる。

5.3 研究期間及び目標被験者数

1) 実施期間

目標登録期間を約3年とする。観察期間を最終回 G47Δ 投与後3か月間とする。
最終回 G47Δ 投与後2年間、全生存期間と無増悪生存期間について追跡する。

2) 目標症例数

目標症例数は6例とする。

6. 対象疾患及びその選定理由

6.1 対象疾患に関する現時点での知見

悪性胸膜中皮腫は主としてアスベスト（石綿）が原因となって生じる悪性腫瘍で²⁻⁴⁾、アスベストに曝露されてから20～50年後に発症することが分かっている⁵⁻⁸⁾。年齢分布は50～70歳代に多く、男女比はおおよそ4:1と報告されている^{8,9)}。これまでは比較的希な疾患と考えられていたが、近年その発症率は増加傾向にある。厚生労働省の人口動態統計によると1995年には死者が500人であった悪性中皮腫は、2005年には911人、更に2011年の死亡者数は1258人と年々増加している。1960年代から80年代半ばまでのアスベストの輸入量増加や広範な利用状況を考慮すると、今後2030年頃までは患者数の増加が懸念され

ており、日本における悪性中皮腫の 2000 年から 2039 年までの 40 年間の死亡者数は、10 万人を超えると予測されている¹⁰⁾。

悪性中皮腫は初期段階から胸膜の腫瘍化に伴い胸水貯留を来しやすいが、自覚症状に乏しく、息切れ、胸痛、咳嗽、体重減少などが現れた場合には、病状が進行していることが多い¹¹⁾。病期分類法として、Butchart の分類、Sugarbaker の分類、UICC の分類、International Mesothelioma Interest Group (IMIG) の分類などがあるが¹²⁾、現在最新の分類である IMIG の分類が広く用いられている¹³⁾。症例数の少なさから明確な病期別の生存率は示されていないが、国内の 221 人を対象とした報告では、Stage I + II の生存期間中央値が 386 日、Stage III が 338 日、Stage IV が 178 日であった¹⁴⁾。また悪性胸膜中皮腫の組織型には、上皮型、二相型（もしくは混合型）、肉腫型があり¹⁵⁾、最も予後が良好とされる pure epithelioid type でも平均生存期間は 8.4 ヶ月、予後不良な pure sarcomatoid type では 5.0 ヶ月とされている¹⁶⁾。

悪性胸膜中皮腫の治療としては、手術、放射線療法、化学療法があり、病期や全身状態を十分評価した上で決定される。臨床病期が I ～ III 期で、医学的に手術可能、全身状態良好な患者には、集学的治療（三者併用療法；術前化学療法＋手術＋術後放射線療法）が推奨されている¹⁷⁻²⁰⁾。

悪性胸膜中皮腫に対する外科的切除の術式としては、胸膜肺全摘術と胸膜切除術があるが²¹⁾、両者間での無作為比較試験は行われておらず、ある後ろ向き解析（n=663）によると、早期例か進行例かに関わらず、術式の違いは生存率に影響を及ぼしていなかった²²⁾。胸膜肺全摘術による生存期間中央値は 13.3 ヶ月、合併症の発生頻度は 21～63%、術後死亡率の中央値は 7.1% と報告されており、一方胸膜切除術ではそれぞれ 14 ヶ月、16～26.8%、2.9% であった²³⁻²⁸⁾。手術と他の治療法との無作為比較試験も行われていないため、悪性胸膜中皮腫に対する標準術式は確立しておらず、外科的切除の意義は不明確である²⁹⁾。NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインでは、組織型が予後良好な上皮型である早期の低リスク患者では胸膜肺全摘術が、手術可能な進行例（II ～ III 期）で組織型が二相型であるか高リスク因子が認められる患者には胸膜切除術が推奨されているが、IV 期または肉腫型の患者には手術を推奨していない。

悪性胸膜中皮腫に対する化学療法は、医学的に手術可能な I ～ III 期の症例には術前もしくは術後に、また手術不能例や組織型が肉腫型の症例には単独で施行することが推奨されている。化学療法により、腫瘍縮小、症状緩和、延命効果が期待されるが、対症療法と化学療法を比較した第 III 相試験は行われておらず、化学療法の生存期間延長効果は直接には証明されていない。しかし、手術適応のない患者を対象とした第 III 相ランダム化試験において、Cisplatin 単剤と Cisplatin+Pemetrexed の比較が行われ、後者（Cis+Pem）による生存期間延長効果（9.3 ヶ月 vs 12.1 ヶ月）が示された³⁰⁾。Cisplatin 単剤にも腫瘍縮小効果が確認されており、Cisplatin 単剤群の生存期間が対症療法群より短いとは考えにくく、Cisplatin を含む併用化学療法の生存期間延長効果がある可能性は高いと考えられている。本邦で悪性胸膜中皮腫に対し承認が得られている化学療法は Cisplatin+Pemetrexed 併用療法のみであるが、それ以外では、Carboplatin+Pemetrexed と Cisplatin+Gemcitabine にそれぞれ生存期

間の延長を示す第Ⅱ相試験の報告があり³¹⁻³⁵⁾、一次療法の選択肢として許容されている。二次化学療法としては、Pemetrexed（一次療法で投与されていない場合）、Vinorelbine、Gemcitabine が挙げられるが、これらによる生存期間延長効果は明らかではなく、行うよう勧めるだけの根拠は明確ではない³⁶⁻³⁸⁾。

悪性胸膜中皮腫の患者に、集学的治療の一部として放射治療を用いることはできるが、放射線療法単独での治療は、その治療成績を示す報告がなく推奨されていない。胸膜肺全摘術後に術後照射を行うことで、局所再発率を有意に低減出来ることが多施設より報告されているが、生存期間には有意差を認めていない^{39,40)}。また、緩和療法としての放射線療法や^{41, 42)}、胸膜切除後の手術器具の穿刺経路での再発を予防するための放射線療法は推奨されている^{19, 40, 43-45)}。

近年では悪性胸膜中皮腫に対して、前述の三者併用療法が用いられている。治療を完遂した患者における生存期間中央値は29.1ヶ月で2年生存率は61.2%と報告されているが¹⁸⁾、完遂できるケースは限られている。また、小規模な集積症例の後ろ向き検討ではあるが、胸膜肺全摘術を含めた三者併用療法は胸膜肺全摘術を施行しない場合と比較し、生存期間の延長を示さなかった報告もある⁴³⁾。

現状としては、悪性胸膜中皮腫は未だ有効な治療法がなく、特に再発症例に対する治療は選択肢がない。いずれの治療を試みても予後は非常に不良であり、従来とは異なるアプローチによる新たな治療法の開発が緊急の課題となっている。

6.2 当該遺伝子治療等臨床研究の概要

ウイルス療法（oncolytic virus therapy）は、腫瘍細胞内で選択的に複製する増殖型ウイルスを腫瘍細胞に感染させ、ウイルス複製に伴うウイルスそのものの直接的な殺細胞効果により腫瘍を治療する方法である¹⁾。腫瘍内でのウイルスの複製能を最大限に保ちつつ、正常組織での病原性を最小限に押さえるため、ウイルスゲノムに人為的な遺伝子操作による改変を加えた遺伝子組換えウイルスを用いる。腫瘍細胞に感染した増殖型遺伝子組換えウイルスは腫瘍細胞内で複製し、その過程でウイルスに感染した細胞は死滅する。複製したウイルスはさらに周囲の腫瘍細胞に感染し、その後複製→細胞死→感染を繰り返して抗腫瘍効果を現す。ウイルス複製に伴い感染した腫瘍細胞は死滅するため、外来治療遺伝子を導入せずに腫瘍を治癒させることが可能であると期待される。

悪性胸膜中皮腫細胞を免疫不全マウスの胸腔内に移植し G47Δ を胸腔内投与すると、生存期間の延長が見られる。また、ヒト肺腺癌細胞およびヒト肺扁平上皮癌をそれぞれ免疫不全マウスの肺内に移植しウイルスを肺腫瘍へ投与した場合も、生存期間の延長が見られる。病理組織学的にも、ウイルス投与による副作用を示唆する所見は認められていない。現在本邦では脳腫瘍、前立腺癌や嗅神経芽細胞腫に対する G47Δ ウイルス療法の臨床試験が行われており、平成 29 年 3 月現在、G47Δ に起因する重篤有害事象は見られていない。胸腔穿刺の手技により容易に胸腔内へアプローチでき確実にウイルスを投与できること、予後不良で著効を示す治療法が存在していないことなどから、悪性胸膜中皮腫はウイルス療法の臨床研究対象に適している。

本邦における悪性腫瘍に対するウイルス療法では、単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) の開発が進んでいる。HSV-1 ががん治療に適しているとされるのは、次のような利点に基づいている。すなわち、1) ヒトのほぼ全ての種類の細胞に感染可能である、2) 比較的低い multiplicity of infection (MOI; 細胞数に対する感染性ウイルス投与量の比) で全ての細胞の死滅が可能である、3) HSV-1 に遺伝子操作を加えることで病原性の除去が可能である、4) HSV-1 に感受性を示すマウスが存在するために、動物で安全性や効果の非臨床評価を行える、5) 抗ウイルス薬が存在するために治療を中断することが可能である、6) ウイルス自体の免疫原性が比較的低く、血中抗 HSV-1 抗体が細胞間ウイルス伝搬に影響しない、7) ウイルス DNA が宿主細胞のゲノムに取り込まれない、という特徴を有する。

本臨床研究では、増殖型遺伝子組換え HSV-1 である G47Δ を、再発または進行性悪性胸膜中皮腫患者の胸腔内に注入する。G47Δ は、米国で膠芽腫を対象として臨床試験（第 I 相）で用いられた第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 の G207 を改良した第三世代で、腫瘍細胞を破壊しつつ腫瘍内で複製するが、正常組織は傷害しないと考えられる⁴⁶⁾。プロトコル治療中、投与は 4 週間間隔で繰り返し行う。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行うことを主目的とする。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。

6.3 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由

手術適応のない、または進行性の悪性胸膜中皮腫に対して有効性が確認されている治療法は現在なく、治療手段は非常に限られている。前述の通り、二次化学療法として Pemetrexed や Vinorelbine、Gemcitabine が選択肢に挙がるが、いずれも生存期間を有意に延長する報告はない。また、放射線療法も術後の局所制御と緩和目的にしか用いられない。従って、再発または進行性悪性胸膜中皮腫の治療には、新しいアプローチが必要であることは明白であり、ウイルス療法は有効性が期待される。

G47Δ はすでに膠芽腫を対象とした臨床試験において人体への投与における安全性が示され、有効性を示唆する所見も得られている。前立腺癌、嗅神経芽細胞腫を対象とした臨床試験と、膠芽腫を対象とした第 II 相医師主導治験も進行中である。動物実験において G47Δ は各種がん細胞株に対し優れた腫瘍縮小効果を示す。G47Δ は、安全性と効果を高めた改良型の増殖型遺伝子組換え HSV-1 で、進行が早く予後が極めて不良な進行性の悪性胸膜中皮腫の患者にも効果が期待できる。

7. 被験者の選定方針

7.1 選択基準

以下の基準をすべて満たす者を本臨床研究の対象とする。

- 1) 悪性胸膜中皮腫と病理学的に診断が確定していること。病理組織型（上皮型、二相型、肉腫型）と病期は問わない。
- 2) 手術適応のない再発または進行性の悪性胸膜中皮腫であること。
- 3) 生検目的の胸腔鏡手術を除く、治療目的の手術を行っていないこと。放射線療法お

よび化学療法の施行歴の有無は問わない。

- 4) G47Δ 投与前 14 日以内の胸部造影 CT にて評価可能病変が存在すること。
- 5) 胸腔内に G47Δ を直接投与でき、かつ除外基準に該当しないこと。Performance Scale (PS)が 0～1 であること。
- 6) 年齢 20 歳以上。
- 7) 前治療（化学療法）のある場合、実施から 4 週間以上経過していること。
- 8) 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思があること。
- 9) 3 か月以上の生存が見込まれること。
- 10) 主要臓器の機能が正常であること。
- 11) 臨床検査値が以下の基準を満たす患者
 - ・白血球数 $> 2000/\text{mm}^3$ 、好中球数 $> 1000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $> 60,000/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン量 $> 9.0 \text{ g/dL}$
 - ・プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) $\leq$ 施設基準値上限の 1.3 倍
 - ・血清クレアチニン $< 1.7 \text{ mg/dL}$
 - ・AST 及び ALT $\leq$ 施設の基準値上限の 4 倍
 - ・直接ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

7.2 除外基準

たとえ選択基準に適合しても、以下のいずれかに該当する者は本臨床研究の対象としない。

- 1) 以下のいずれかの既往歴又は現病歴を有する患者
 - ・ヒト免疫不全ウイルスが陽性又は陽性の既往
 - ・CT 検査や CT 用造影剤が禁忌となる状態（例：CT 用造影剤に対するアレルギーを有する患者、高度の腎機能障害など）
- 2) 以下の状態が確認された患者
 - ・試験薬を安全に投与できる部位が胸腔内に存在しない
- 3) 以下のいずれかの合併症を有する患者
 - ・活動性の、または抗ヘルペスウイルス薬（アシクロビル又はバラシクロビルなど）による治療を必要とするヘルペスウイルス感染症
 - ・臨床研究の実施を困難にする、活動性でコントロール不良の感染症
 - ・3 か月以内の心筋梗塞
 - ・コントロール不良又は重度の心不全・狭心症・糖尿病・高血圧・間質性肺炎・腎不全・自己免疫疾患
 - ・アルコール又は他の薬物中毒
 - ・活動性の重複がん（同時性重複がん、および無病期間が 5 年以内の異時性重複がん）
- 4) 抗ヘルペスウイルス薬（アシクロビル又はバラシクロビルなど）に対するアレルギー歴
- 5) 以下のいずれかの治療を受けた患者

- ・ 他の治験薬又は研究的治療（本試験薬投与前 30 日間以内）
- ・ 遺伝子治療又は本試験薬以外のウイルス療法
- 6) 妊娠中又は授乳中の女性
- 7) その他、総括責任者又は試験担当医師が対象として不適格と判断した患者

8. 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法

8.1 開発の経緯

HSV-1 はエンベロープを持つ二重鎖 DNA ウイルスである。ゲノムの大きさが約 152kb であり、約 80 のウイルス遺伝子を持つ。ゲノムは両端に特徴的な繰り返し配列がある。ヒトを宿主とし、「口唇ヘルペス」として知られ、野生型ウイルスの初期感染は一般に軽症あるいは無症状である。まれに、角膜炎や脳炎を起こす。ヘルペス脳炎の発生は日本の調査では年間 100 万人に 2.9 人⁴⁷⁾、欧米では年間 20 万人に 1 人である^{48, 49)}。発癌性はない。免疫不全や新生児など特殊な条件を除くと、HSV-1 はウイルス血症を生じることがなく、初期感染後全身に分布しない。成人の 60~70%は抗 HSV-1 抗体を保持している。抗ウイルス薬が存在し、重症の場合アシクロビル、バラシクロビルなどで治療される。

HSV-1 は、ヒトの粘膜表面（通常は口腔咽頭）への直接の接触により感染する。接触感染以外の感染形式はない。感染した局所で複製した後、神経末端から感覚神経節（しばしば三叉神経節）にウイルスは移送され、潜伏感染（latency）を確立する。潜伏感染においてはウイルスの複製は行われず、別の宿主への感染性を有しない。潜伏感染から再活性化（reactivation）が起きると、ウイルスは皮膚粘膜（通常は口唇）で顕在化し、水疱を形成する。潜伏感染の再燃などに際しまれに脳炎を発症する。そのウイルス侵入経路については三叉神経説と嗅神経説がある⁵⁰⁾。

がん治療用ウイルスとしての HSV-1 は、「6.2 当該遺伝子治療等臨床研究の概要」にも既述の通り、1) ヒトのほぼ全ての種類の細胞に感染可能である、2) 比較的低い multiplicity of infection (MOI; 細胞数に対する感染性ウイルス投与量の比) で全ての細胞の死滅が可能である、3) HSV-1 に遺伝子操作を加えることで病原性の除去が可能である、4) HSV-1 に感受性を示すマウスが存在するために、動物で安全性や効果の前臨床的評価を行える、5) 抗ウイルス薬が存在するために治療を中断することが可能である、6) ウイルス自体の免疫原性が比較的低く、血中抗 HSV-1 抗体が細胞間ウイルス伝搬に影響しない、7) ウイルス DNA が宿主細胞のゲノムに取り込まれない、という特徴を有する。

G47Δ は、臨床応用された第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 の改良型で、第三世代複製型遺伝子組換え HSV-1 に位置づけられる。正常組織では複製せず腫瘍細胞においてのみウイルス複製を可能にするため、ウイルスゲノムの遺伝子組換え操作により、3つの非必須遺伝子（合計 4 箇所）が人為的に除去或いは不活化されている¹⁾。すなわち、2つコピーが存在する γ 34.5 遺伝子の双方の欠失と、マーカーの *lacZ* 遺伝子の挿入による *ICP6* 遺伝子（ribonucleotide reductase (RR)の大サブユニットをコードする）の不活化、および α 47 遺伝子の欠失という三重変異を有する。G47Δ は、 γ 34.5 遺伝子欠失と *ICP6* 遺伝子不活化の二重変異を有する遺伝子組換え HSV-1 G207 のウイルスゲノムに、 α 47 遺伝子

の欠失変異を加えることによって作製された。

8.2 導入する遺伝子

8.2.1 遺伝子治療用ベクターの遺伝子構造

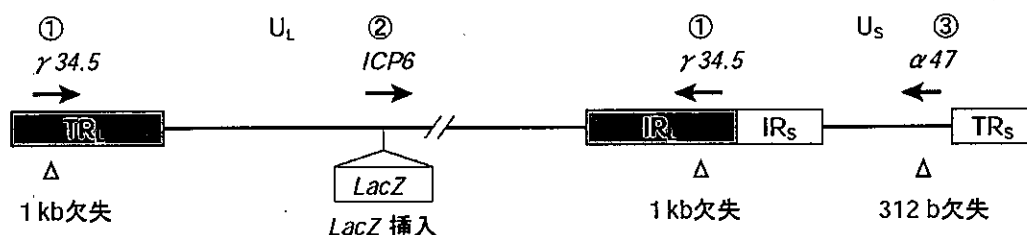


図 増殖性遺伝子組換え HSV-1 G47Δ の構造

HSV-1 のゲノムは 152 kb の大きさで、2 つの固有配列領域 (unique sequences : U_L と U_S) とその両端に位置する繰り返し配列 (terminal repeat : TR, inverted repeat : IR) からなる。①両コピーの $\gamma 34.5$ 領域の欠失により、病原性の消失と腫瘍選択的ウイルス複製が得られる。② $ICP6$ の不活化により、増殖が盛んで RR 活性が上昇している細胞において選択的にウイルスは複製する。③ $\alpha 47$ の欠失により、ウイルスに感染した細胞の MHC Class I の提示低下が防止される。また $\gamma 34.5$ 欠失ウイルスの複製能力が腫瘍細胞で改善するが、正常細胞への毒性に変化はない。

エンベロープおよびその内側のキャプシドは野生型 HSV-1 と同じである。

$\gamma 34.5$ は HSV-1 の病原性に関連した遺伝子で、これを欠失させた変異株は正常細胞でのウイルス複製能が著しく減弱することが判明している⁵³⁾。正常細胞ではウイルス感染が起こると二本鎖 RNA 依存性プロテインキナーゼ (double stranded RNA-activated protein kinase: PKR) がリン酸化され、それが翻訳開始因子 eIF-2a をリン酸化し、その結果ウイルス蛋白を含む細胞内での蛋白合成が遮断される。 $\gamma 34.5$ 遺伝子産物はリン酸化 PKR に拮抗してウイルス蛋白の合成を可能にするが、 $\gamma 34.5$ 遺伝子欠失 HSV-1 は正常細胞では複製を行えない。しかし、正常細胞と異なり、腫瘍細胞では普遍的に PKR のリン酸化が低いため、 $\gamma 34.5$ 遺伝子欠失の HSV-1 でも複製可能となると考えられている⁵⁴⁾。

RR はウイルス DNA 合成に必要な酵素であるが、この遺伝子を不活化すると、ウイルスは非分裂細胞では複製できず、分裂が盛んで RR 活性の上昇した細胞でのみウイルスの欠落酵素が補われてウイルス複製が可能となる。

$\alpha 47$ 遺伝子のコードする蛋白質は、宿主細胞の抗原呈示関連トランスポーター (TAP) を阻害して細胞表面の MHC Class I の発現を抑えることによって、ウイルス蛋白の提示を抑制し、宿主の免疫サーベイランスから逃れる作用を有する。従って $\alpha 47$ 遺伝子欠失 HSV-1 では宿主細胞の MHC Class I 発現が維持され、抗腫瘍免疫細胞に対する刺激が強くなると期待される。また G47Δ は、 $\alpha 47$ 遺伝子と重なる US11 遺伝子のプロモーターも欠失するため、US11 遺伝子の発現時期が早まり、これが $\gamma 34.5$ 変異の second site suppressor として機能して $\gamma 34.5$ 欠失 HSV-1 において減弱したウイルス複製能を腫瘍細胞に限って復元する。

これらの三重変異により、G47Δ は、ウイルス複製に関して高い腫瘍特異性を示し、腫瘍細胞に局限した高い殺細胞効果を呈する一方、正常組織では毒性を呈さない。親ウイルス

ス G207 に比較して、その安全性を維持しながら、抗腫瘍効果が格段に改善された。また G207 に比べ、高い力価のウイルス製剤が生産できることもあり、同じ用量でも高い治療効果が期待できる。G47Δ は、ウイルスゲノム上、間隔の離れた 4 箇所の人為的変異を有することから、野生型 HSV-1 に戻る(revert)可能性がゼロに等しい点でも安全性の高いゲノム構造となっている。G47Δ は HSV-1 strain F 由来であることから、37℃ では複製するが 39.5℃ では複製しないという温度感受性を有する。

8.2.2 導入遺伝子の由来及び構造と機能

導入された腫瘍細胞内において大腸菌 *lacZ* 遺伝子 cDNA は G47Δ ウイルスゲノムの一部として存在し、細胞の染色体に組込まれることはない。

8.2.3 発現調節エレメントの構造と機能

LacZ 遺伝子は G47Δ 自身の ICP6 プロモーターにより一過性に発現される。

8.2.4 導入遺伝子からの発現産物の構造と機能

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。これまでに行われた G47Δ の臨床試験においても、*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 の米国での第 I 相臨床試験においても、*lacZ* 遺伝子生成物に起因すると思われる有害事象は見られておらず、その安全性は示されている。

8.2.5 その他のエレメント及び翻訳可能領域の配置と機能

本実施計画では、その他のエレメントは使用しない。

8.3 遺伝子の導入方法

8.3.1 ウイルスベクターの由来、粒子構造と機能

HSV-1 に関しては 8.1 開発の経緯に既述である。G47Δ は、前述した三重変異によりウイルス複製に関して高い腫瘍特異性（選択増殖性）を示し、腫瘍細胞に局限した高い殺細胞効果を呈する一方、正常組織では毒性を呈さない。

8.3.2 ウイルスベクターの製造方法

以下は、別添の試験薬概要書に記載のとおりである。

8.3.2.1 製造に用いる原材料

8.3.2.2 ウイルスベクターの製造に用いるプラスミドやウイルス、細胞等の構築方法及びバンクシステム

8.3.2.3 ウイルスベクターの製造工程と工程管理

8.4 被験者に投与する最終産物の組成

別添の試験薬概要書に記載のとおりである。

9. 特性解析と品質試験

9.1 ウイルスベクターや非ウイルスベクターの特性解析と品質試験

以下は、別添の試験薬概要書に記載のとおりである。

9.1.1 特性解析

9.1.2 感染性因子に関する試験

9.1.2.1 無菌試験

9.1.2.2 マイコプラズマ否定試験

9.1.2.3 迷入感染性因子(ウイルス)試験

9.1.2.4 増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターの場合)

9.1.2.5 純度試験 (不純物試験)

9.1.2.6 力価・生物活性

9.1.2.7 含量 (投与における物理量等)

9.1.2.8 製品の特性に応じて実施する試験

9.1.2.9 安定性

10. 被験者への投与に用いられる特殊な機器や医療材料

本臨床研究では被験者への投与に特殊な機器や医療材料は用いない。

11. 非臨床試験における安全性及び有効性の評価

11.1 臨床的有效性を予測するための試験

11.1.1 培養細胞におけるウイルス複製能力

G47Δ は、臨床応用された第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 の改良型であることから、G47Δ の生物学的特徴については G207⁵⁵⁾との比較検討が主になされた。ヒト神経芽細胞腫株 SK-N-SH、ヒト膠芽腫細胞株 U87MG、ヒト膠芽腫細胞株 U373、ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞株 SQ20B、およびアフリカミドリザル腎細胞株 Vero において、G47Δ は G207 に比し優れた複製能力を示し、multiplicity of infection (MOI) = 0.01 にて感染後 24 時間後の産生ウイルスの回収量は G207 に比し 4 倍から 1000 倍高かった¹⁾。U87MG は MOI=2 でも検討を行い、感染後 24 時間後のウイルスの回収量は G207 に比し 12 倍高かった¹⁾。ヒト前立腺癌細胞株 LNCaP および Du145 においても、MOI=2 で感染させた 24 時間後の G47Δ の産生ウイルスの回収量は G207 に比し 22 倍高かった⁵⁵⁾。

G47Δ と野生型 HSV-1 との比較では、MOI=2 における産生ウイルスの回収量は、U87MG では感染 24 時間後において 9.5 倍、U138 では感染 22 時間後において 125 倍、野生型 HSV-1 のほうが G47Δ より高く、野生型 HSV-1 に比べると G47Δ の複製能は減弱している。

G47Δ は細胞周期を停止させたヒト初代培養ケラチノサイト (HKC) において、MOI ≤

10 でウイルス複製による殺細胞効果を現さなかった⁵⁶⁾。G207 は MOI=0.1 で正常星状細胞や正常神経細胞の培養細胞においてウイルス複製による殺細胞効果を現さなかった⁵⁷⁾。

ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株 MSTO-211H および NCI-H226 における G47Δ の複製能の検討では、いずれの細胞株においても、MOI=0.01 にて感染させた G47Δ は 48 時間後に約 200 倍に増幅し、良好な複製能を示した。

11.1.2 培養細胞における殺細胞効果

ヒト膠芽腫細胞株 U87MG、U373、U138、ヒト悪性黒色腫細胞株 624 および 888 においては MOI=0.01 にて、またマウス神経芽細胞腫株 Neuro2a においては MOI=0.1 にて、感染後 3-4 日で G47Δ は G207 に比しより速やかに細胞を死滅させた。U87MG 細胞株において G47Δ (MOI=0.01、day3) が 80% の細胞を死滅させたのに対し、G207 は 10% の細胞を死滅させたのみであった¹⁾。ヒト前立腺癌細胞株 LNCap と DU145 において、MOI=0.1 で、G47Δ は G207 に比べ有意に速やかな殺細胞効果を呈した⁵⁵⁾。ヒト神経芽腫細胞株 SH-SY5Y、IMR32、CHP134 においては MOI = 0.01 にて、マウス神経芽腫細胞株 C1300 においては MOI=0.1 にて、T-01 感染後 2 日目以降に広汎な殺細胞効果が見られた⁵⁸⁾。

ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株 MSTO-211H、NCI-H226、NCI-H2052、NCI-H2452 に対しても G47Δ は強力な殺細胞効果を示しており、MOI=0.1 では感染 4 日後に大部分の細胞が死滅し、特に MSTO-211H では MOI = 0.01 であっても 4 日後には 92.5% が死滅した。

11.1.3 感染宿主細胞の MHC Class I 発現に対する影響

ヒト線維芽細胞株 Detroit551 において、野生型 HSV-1 (strain F) または G207 は、感染 24 時間以内に宿主細胞の MHC Class I の発現を 40% 程度にまで低下させたのに対し、G47Δ は MHC Class I の発現を 100% 維持した¹⁾。ヒト悪性黒色腫細胞株を用いた検討では、MHC Class I の発現が元来比較的高い 938 株と 1102 株において、G47Δ は G207 に比べ、感染後の MHC Class I の発現低下を有意に抑制した。MHC Class I の発現が元来低い 624 株、888 株、および 1383 株においては G207 との差は見られなかった。

11.1.4 腫瘍反応性 T 細胞の活性化作用

ヒト悪性黒色腫細胞株 938 および 1102 において、G47Δ 感染腫瘍細胞は G207 感染腫瘍細胞に比べ、それぞれの細胞株に特異的に反応する腫瘍浸潤 T 細胞株の刺激によるインターフェロン γ の分泌を 25-40% 増加させた¹⁾。888 株においては、腫瘍浸潤 T 細胞刺激によるインターフェロン γ の分泌は G47Δ、G207 いずれの感染腫瘍細胞でもほとんど見られなかった。

11.1.5 マウス皮下腫瘍に対する抗腫瘍効果

ヌードマウスの皮下に形成された U87MG ヒトグリオーマや A/J マウスの皮下に形成された Neuro2a マウス神経芽細胞腫に 1×10^6 plaque-forming units (pfu) を 2 回腫瘍内投与すると、G47Δ は G207 に比し有意に優れた腫瘍増殖抑制効果を示した。U87MG 皮下腫瘍を有

するマウスにおいて、G207 治療群では 12 匹中 3 匹に治癒が見られたのに対し、G47Δ 治療群は 12 匹中 8 匹に治癒が見られた¹⁾。

アンドロジェン依存性前立腺癌細胞株であるヒト HONDA およびマウス TRAMP を用いたマウス皮下腫瘍モデルにおいて、G47Δ を 2 回腫瘍内投与すると投与量依存性に腫瘍増殖が抑制された。また前モデルに対しては 2×10^5 pfu 2 回、後モデルに対しては 5×10^6 pfu 2 回の腫瘍内投与を行い、ホルモン療法を併用するとさらに治療効果の増強が得られた⁵⁵⁾。またホルモン療法後にホルモン不応性となり再発したヒト前立腺癌 HONDA に対しても G47Δ の腫瘍内投与は増殖抑制効果を示した⁵⁵⁾。

11.1.6 マウス脳腫瘍に対する抗腫瘍効果

マウス脳内に形成された U87MG ヒトグリオーマや Neuro2a マウス神経芽細胞腫に対し、それぞれ 1×10^6 pfu 単回および 2×10^5 pfu 2 回の腫瘍内投与を行うと、G47Δ は G207 に比べ生存期間を延長した。U87MG 対照群の生存期間中央値が 27 日であったのに対し、G207 治療群は 36 日、G47Δ 治療群は 42 日と有意に生存期間を延長した。Neuro2a においては対照群の生存期間中央値が 11 日であったのに対し、G207 治療群は 14 日、G47Δ 治療群は 15 日と生存期間を延長する傾向が見られた。

11.1.7 マウス乳癌モデルにおける抗腫瘍効果

マウス乳癌細胞株 M6c の皮下腫瘍および脳内移植腫瘍のモデルにおいて、それぞれ 2×10^7 pfu の 4 回腫瘍内投与および 2×10^6 pfu の単回腫瘍内投与を施行したところ、G47Δ は G207 に比し有意に優れた抗腫瘍効果を示した^{59, 60)}。また、ヒト乳癌 MDA-MB-435 の脳内移植腫瘍に対して血液脳関門開放薬剤との併用で 1×10^7 pfu 単回の頸動脈内投与を行ったところ、対照群の生存期間中央値が 12.9 日であったのに対し、G47Δ 治療群は 17.4 日と有意に生存期間を延長した。乳癌を自然発生する C3(1)/T-Ag マウスモデルにおいて、 2×10^7 pfu の G47Δ を毎週 1 回腫瘍内に投与したところ、対照群の生存期間中央値が 5.5 週であったのに対し、G47Δ 治療群は 8.5 週と有意に優れた抗腫瘍効果を示した^{59, 60)}。

11.1.8 マウス神経線維腫モデルにおける抗腫瘍効果

マウス神経線維腫症 2 型(NF2)の自然発生腫瘍モデル P0-SchΔD(39-121) line 27 において腫瘍の大きさを経時的に MRI にて観察したところ、 1×10^7 pfu の 6 日おき 2 回の G47Δ 腫瘍内投与にて腫瘍増殖が抑制される傾向が見られた。またヌードマウス皮下で継代した NF2 患者由来のヒト神経鞘腫において、 1×10^7 pfu の 6 日おき 2 回の G47Δ 腫瘍内投与を行なうと、腫瘍縮小効果が見られた⁶¹⁾。

11.1.9 マウス神経芽細胞腫皮下腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果

BALB/c ヌードマウス皮下に形成された CHP134 ヒト神経芽細胞腫に対し、T-01⁶²⁾の腫瘍内投与を行うと、腫瘍増殖の抑制が見られた。

11.1.10 マウス神経芽細胞腫血行性転移モデルにおける抗腫瘍効果

A/J マウスにおけるマウス神経芽細胞腫細胞株 Neuro2a 全身血行性転移モデルに対し、T-01 (5×10^6 pfu)を血管内より隔日 3 回投与すると、未治療群の生存期間中央値が 36 日であるのに対し、T-01 治療群の生存期間は 70 日に延長した。

11.1.11 マウス胸腔内悪性中皮腫モデルにおける抗腫瘍効果

BALB/c ノードマウスにおけるヒト悪性胸膜中皮腫細胞株 MSTO-211H の胸腔内腫瘍モデルに対し、G47Δ (1×10^7 pfu)を胸腔内へ単回投与を行うと、対照群は全て 39 日までに死亡したのに対して G47Δ 治療群は 190 日を超えても全てが生存しており、有意に生存期間を延長した。G47Δ の投与量を 1×10^5 pfu まで減らしても、治療群は 84 日まで死亡することがなかった。同様に、ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株 NCI-H226 を用いた、ノードマウスにおける胸腔内腫瘍モデルにおいても、対照群が 60 日までに全て死亡したのに対し、G47Δ 治療群は 1×10^3 pfu 投与群で 81 日、 1×10^7 pfu 投与群では 200 日を超えるまで死亡はなく、有意に生存期間が延長した。

11.1.12 マウス肺腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果

BALB/c ノードマウスの肺内に形成された A549 ヒト肺腺癌腫瘍に対し、G47Δ (5×10^6 pfu)の 2 回腫瘍内投与を行うと、対照群の生存期間中央値が 38 日であるのに対し、G47Δ 治療群の生存期間は 75 日まで延長した。同様にヒト肺扁平上皮癌細胞 EBC-1 を用いたマウス肺腫瘍モデルにおいても、対照群が 83 日までに全例死亡したのに対し、G47Δ (5×10^6 pfu)治療群は 100 日を超えても 60%が生存しており、有意に生存期間を延長した。

11.1.13 抗 HSV-1 抗体を有するマウス肺腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果

成人の 60~70%は HSV-1 に対する抗体を保有するが、予め野生型 HSV-1 を腹腔内投与して抗体を形成させたマウスで調べた結果、G47Δ の抗腫瘍効果は血中の抗 HSV-1 抗体には全く影響されなかった。KLN205 マウス肺扁平上皮癌腫瘍に対し G47Δ (5×10^5 pfu)を投与したところ、抗 HSV-1 抗体陰性マウスでは、対照群の生存期間中央値が 38 日であるのに対し、G47Δ 治療群の生存期間は 50 日まで延長したが、抗 HSV-1 抗体陽性マウスでも対照群の生存期間中央値が 37 日であるのに対し、G47Δ 治療群の生存期間は 52 日まで延長した。

11.1.14 G207 を用いた調査

G207 は、ヒトグリオーマ及び悪性髄膜腫細胞株に対し高い殺細胞効果を示し、*in vitro* では MOI 0.1 で 3~6 日以内に腫瘍細胞を全滅させる。一方、同じ投与量でラットの初代培養の神経細胞や星状細胞には影響を及ぼさない。この効果は *in vivo* にも反映され、ノードマウスの頭蓋内に形成された U87MG グリオーマや F5 悪性髄膜腫に G207 ($2 \sim 5 \times 10^6$ pfu)を 1 回腫瘍内投与すると有意に生存期間が延長する⁵⁷⁾。G207 は現在までに 60 種以上の細胞株で試され、脳腫瘍に限らず、多種のヒトの腫瘍に（血液腫瘍を除く）有効であること

が確かめられている。

正常免疫下における G207 の抗腫瘍効果は、A/J マウス及び同系の N18 (神経芽細胞腫) 細胞や Neuro2a (神経芽細胞腫) 細胞の脳腫瘍および皮下腫瘍モデル、および BALB/c マウスの CT26 (大腸癌) 皮下腫瘍モデルで調べられた。その結果、G207 は正常免疫下においても高い抗腫瘍効果を呈するのみならず、腫瘍内投与により特異的抗腫瘍免疫を惹起するため、抗腫瘍効果が増強されることが示された。この抗腫瘍免疫は腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞活性 (CTL) の上昇を伴い、脳内と皮下のいずれでも効果を示した⁶³⁾。同じマウス腫瘍モデルでステロイド投与の影響を調べたところ、免疫抑制下においても腫瘍内のウイルス複製に変化はなく、基本的な抗腫瘍効果に影響は無かったが、ステロイド長期投与では CTL 活性の抑制に伴い、腫瘍の治癒率が減少した。また、予め非致死量の HSV-1 を投与して抗体を形成させたマウスで調べた結果、G207 の抗腫瘍効果は血中の抗 HSV-1 抗体には全く影響されなかった⁶⁴⁾。

11.2 生体内分布

胸腔内および肺内へ G47Δ を投与した際の生体内分布の評価では、A/J マウスの左肺内および胸腔内への G47Δ (5×10^6 pfu) の投与後、脳と腎臓からは G47Δ の DNA は 1 日後において検出されず、食道、肺および心臓では 3 日後から、肝臓では 5 日後から検出されなくなった。

11.3 非臨床試験における安全性の評価

11.3.1 一般毒性

A/J マウスや BALB/c マウスは、HSV-1 に感受性の高いマウス系として知られる⁶⁵⁾。三重変異を有する第三世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G47Δ は、臨床応用を目的に安全性を主眼に開発された第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 の二重変異ウイルスゲノムに更に遺伝子工学的に変異を加えて作製された、G207 の改良型である。A/J マウスを用いて、G47Δ (2×10^6 pfu) の脳内単回投与の安全性を、野生型 HSV-1 (strain F; 2×10^3 pfu) および G207 の可能最高投与量 (2×10^6 pfu) を対照として盲検法で比較した¹⁾。野生型 HSV-1 は 10 匹全て死亡したのに対し、G207 は 2/8 匹が一過性の軽度の外観異常、G47Δ は 1/10 匹が一過性の軽度の外観異常を呈したに過ぎず、脳内単回投与において G47Δ が G207 と同等以上の安全性を有していること、野生型 HSV-1 の少なくとも 1000 倍以上安全であることが示された。

更に A/J マウスを用い、G47Δ の脳内単回投与、静脈内単回投与、腹腔内単回投与の安全性を、野生型 HSV-1 (strain F) を対照に、繰り返し徹底的に調査した。脳内単回投与では、野生型 HSV-1 (2×10^3 pfu) で 29/30 匹が死亡したのに対し、G47Δ ではその 1000 倍量 (2×10^6 pfu) で 30 匹全て、2500 倍量 (5×10^6 pfu) で 29/30 匹が生存した。静脈内単回投与では、野生型 HSV-1 は 1×10^5 pfu で 11/15 匹、 1×10^6 pfu で 22/25 匹、 1×10^7 pfu で 6/10 匹が死亡したのに対し、G47Δ は 1×10^7 pfu で 10 匹全て、 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 匹全てが生じた (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。胸腔内投与においても、野生型 HSV-1 (1×10^6 pfu) で 10 匹中 9 匹が死亡したのに対し、G47 Δ はその 5 倍および 50 倍の 5×10^6 pfu、 5×10^7 pfu でも死亡例を認めなかった。また、8 週間の観察期間中、対照群との間に体重の有意な差は認めず、G47 Δ を胸腔内投与した際の安全性が示された。

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単回投与で 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⁶⁶⁾。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^{46, 67)}。ヨザルの脳に野生型 HSV-1 (strain F) を 10^3 pfu 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 10^9 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⁴⁶⁾。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⁶⁷⁾。観察期間中、サルは全く無症状の上、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、いずれも感染性ウイルスが検出されず、PCR により G207 の DNA が中枢神経系に局限して検出された。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。

米国アラバマ大学バーミングハム校とジョージタウン大学医療センターにおいて、再発神経腫瘍を対象とし、腫瘍治療用に開発された第二世代遺伝子組換え HSV-1 の G207 を用いて再発悪性神経腫瘍患者 21 例を対象に米国で第 1 相臨床試験が行われた (1998 年～2000 年)⁶⁸⁾。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 領域に局限し、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。

11.3.2 その他

11.3.2.1 免疫原性

別添の試験薬概要書に G47Δ 投与後の抗 HSV-1 抗体の推移を記載する。

11.3.2.2 造腫瘍性

HSV-1 のウイルスゲノム又は遺伝子は宿主の染色体に組み込まれないため、HSV-1 ががん原性を有していないことは広く知られている。また、遺伝子組換え HSV-1 を用いた臨床試験、非臨床試験のいずれにおいても、遺伝子組換え HSV-1 を原因とするがんの発生は報告されていない。したがって、G47Δ も同様にがん原性を有していないと考えられる。

11.3.2.3 生殖細胞への意図しない組み込みリスク

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ため、生殖細胞へ取り込まれるリスクはない。

11.3.2.4 併用療法における安全性評価

必要に応じた鎮痛剤、抗生剤投与などを除き、原疾患に対する治療としての併用療法は予定していない。なお、これまでに実施された G47Δ の臨床試験において、鎮痛剤および抗生剤との併用に関係すると思われる有害事象の増加等は知られていない。

11.4 非臨床試験の成績の総括

G47Δ の安全性については、HSV-1 に感受性の高い A/J マウスを用いて脳内単回投与、静脈内単回投与、腹腔内単回投与、胸腔内単回投与と様々な投与経路での検討を行い、いずれの結果においても高い安全性が示された。第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 ではヨザルを用いた安全性試験が行われており、 10^9 pfu までの単回投与或いは 10^7 pfu の反復投与で有害事象を認めなかった。G47Δ は G207 の改良型ウイルスであり、G47Δ は A/J マウスに対する脳内単回投与で G207 と同等以上の安全性を示すことが確認されている。進行性膠芽腫を対象とした臨床研究では、1 回投与量 1×10^9 pfu の G47Δ の脳腫瘍内投与が実施されており、これまでに G47Δ に起因する重篤な有害事象は認められていない。胸腔内投与については、同量の 1×10^9 pfu を設定した。

12. 遺伝子治療等臨床研究の実施が可能であると判断した理由

再発または進行性の悪性胸膜中皮腫に対して、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非臨床試験では、G47Δ の抗腫瘍効果と、安全性が示されている。G47Δ を用いて、膠芽腫、前立腺癌、嗅神経芽細胞腫を対象とした臨床研究が開始されており、膠芽腫を対象とした第Ⅱ相医師主導治験も進行中であるが、平成 29 年 3 月現在、試験薬に関連のある重篤な有害事象は観察されていない。また、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、ウイルス療法臨床研究に精通した者による実施が必要である。当研究機関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。

なお、悪性胸膜中皮腫はその発生部位およびその進展形式から呼吸器科領域に位置する腫瘍であり、実際の治療には呼吸器科との連携が不可欠である。東京医科大学病院呼吸器外科・甲状腺外科は、悪性胸膜中皮腫の臨床経験に長けており、本臨床研究の遂行において東京大学医科学研究所附属病院脳腫瘍外科と連携を取る。

13. インフォームド・コンセントを受ける手続等

13.1 同意説明文書の作成

- 1) 本研究では、研究機関で定められた様式に従って同意説明文書を作成する。
- 2) 同意説明文書は倫理審査委員会の承認を受ける。

13.2 被験者の候補への説明

同意取得に先立って、担当医は患者本人に研究機関の倫理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) 遺伝子治療等臨床研究の名称及び当該遺伝子治療等臨床研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- 2) 研究機関の名称及び総括責任者の氏名
- 3) 遺伝子治療等臨床研究の目的及び意義
- 4) 遺伝子治療等臨床研究の方法（被験者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
- 5) 被験者として選定された理由
- 6) 被験者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 7) 遺伝子治療等臨床研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（但し、試験薬の投与後は、同意撤回ができない旨及びその説明）。
- 8) 遺伝子治療等臨床研究が実施又は継続されることに同意しないことによって被験者

等が不利益な取扱いを受けない旨

- 9) 遺伝子治療等臨床研究に関する情報公開の方法
- 10) 被験者等の求めに応じて、他の被験者等の個人情報等の保護及び当該遺伝子治療等臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、研究計画書及び遺伝子治療等臨床研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- 11) 個人情報等の取扱い（匿名化をする場合にはその方法を含む。）
- 12) 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 13) 研究の資金源等、研究機関の遺伝子治療等臨床研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者の遺伝子治療等臨床研究に係る利益相反に関する状況
- 14) 被験者等及びその関係者からの相談等への対応
- 15) 被験者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- 16) 他の治療方法等に関する事項
- 17) 被験者への遺伝子治療等臨床研究の実施後における医療の提供に関する対応
- 18) 遺伝子治療等臨床研究の実施に伴い、被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、被験者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- 19) 遺伝子治療等臨床研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及び内容
- 20) 被験者から取得された試料・情報について、被験者等からの同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- 21) 被験者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者、倫理審査委員会並びに厚生労働大臣が必要な範囲内において当該被験者に関する試料・情報を閲覧する旨

13.3 同意取得の方法

13.3.1 同意取得の方法

試験についての説明を行い、被験者が質問する機会と試験参加の意思についての決定に十分な時間を経た後、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、添付の同意書を用い、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。

13.3.2 代筆者の署名に関する規定

身体症状（麻痺、振戦、視力など）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。

13.3.3 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TR・治験センターで保管する。
1部は診療録に保管する。

13.3.4 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、倫理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。

13.3.5 同意の撤回

被験者は、研究参加への同意の後も自由に同意を撤回することができる。ただし、試験薬の投与を一度でも受けた後は、その後の試験薬の投与の中止を希望することはできるが、研究参加への同意を撤回することはできない。その後の試験薬の投与の中止を希望した場合も、それまでに収集されたデータは研究に使用されるとともに、スケジュールに定められた検査や観察は行われる。

13.4 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、研究機関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。
- 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する。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。
- 5) 適格性判定委員会の判定については、独立データモニタリング委員会において確認を受ける。

14. 個人情報等の取扱い

被験者のプライバシー保護と秘密の保全に関しては、「東京大学医科学研究所附属病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程」を遵守し、漏洩、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、適切に取り扱う。また、死者の尊厳及び遺族等の感情に鑑み、死者について特定の個人を識別することができる情報に関しても、生存する個人に関するものと同様に、適切に取り扱い、必要かつ適切な措置を講じる。

15. 被験者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

被験者に生じる負担として、胸腔穿刺により G47Δ 投与を受けることに伴う身体的精神的負担がある。また、実施計画書に定められた日程で研究機関に通う負担がある。予想されるリスクとしては、前述した予測される有害事象が挙げられる。いずれも、当該研究を行うにあたり許容の範囲内と考えられる。当該負担及びリスクを最小にするよう、入念に研究実施計画書を作成し、遺伝子治療等を実施する。

被験者に生じる利益はない。

16. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

総括責任者は、研究機関の長の定めた「被験者等から取得された試料及び情報等の保管に関する手順書」、および東京大学医科学研究所生命科学系研究データ保存のガイドラインに従い、試験等の実施に関係する全ての情報等（申請書類、各種通達文書、各種申請書・報告書、被験者識別番号リスト、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）を正確なものとするよう、また、それらの漏洩、混交、盗難、紛失等が起こらないよう、保存し管理する。ただし、被験者から採取した生体試料など、長期の保存に耐えられないものはこの限りではない。管理の状況については、手順書に従い研究機関の長に報告する。

試験薬 G47Δ、およびその投与前後の被験者の血清（該当する場合は、連結可能匿名化に関する対応表も）は、総括報告書の提出後少なくとも 10 年以上の必要とされる期間、手順書に従い保管する。

なお、情報等を廃棄する場合は、個人情報等の適切な削除の後に行う。

17. 研究機関の長及び倫理審査委員会への報告内容及び方法

- 1) 遺伝子治療等臨床研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって、遺伝子治療等臨床研究の継続に影響を与えたと考えられるものを得た場合には、速やかに研究機関の長に報告し、必要に応じて、遺伝子治療等臨床研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- 2) 総括責任者は、遺伝子治療等臨床研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究機関の長に報告し、必要に応じて、遺伝子治療等臨床研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- 3) 研究機関の長は、1) 2) の報告を受けた場合には、必要に応じて倫理審査委員会に意見を求め、その意見を尊重するとともに、必要に応じて速やかに、遺伝子治療等臨床研究の停止、原因の究明等、適切な対応をとる。なお、研究機関の長は、倫理審査委員会の意見を聴く前に、必要に応じ、総括責任者に対し、遺伝子治療等臨床研究の中止又は暫定的な措置を講ずるよう、指示を行う。

- 4) 上記重大事態等については、研究機関の長は、指針施行通知（平成 27 年 8 月 12 日 科発 0812 第 1 号）に従い、発生を知った時点から 15 日以内に、遺伝子治療等臨床研究に関する指針の別紙様式第 6 及びその別添（重大事態等報告書、重大事態等概要書）を用いて厚生労働大臣に報告する。
- 5) 重大な研究計画の変更と判断される場合には、研究機関の長は、別紙様式第 2 により事前に厚生労働大臣に申請を行う。重大な研究計画の変更以外の場合には、研究機関の長は、別紙様式第 3 により速やかに厚生労働大臣に報告する。事前に新旧対照表をもって厚生労働省指針運用窓口に相談し、研究計画の軽微な変更と認められたものは報告を必要としないが、次回以降の変更の申請や報告の際にまとめて新旧対照表に記載する。
- 6) 総括責任者は、遺伝子治療等臨床研究の進捗状況及び有害事象の発生状況等を、年 1 回以上、研究機関の長及び倫理審査委員会に文書で報告する。
- 7) 総括責任者は、遺伝子治療等臨床研究の終了後、総括報告書を作成し、速やかに研究機関の長に報告する。研究機関の長は終了の旨および結果の概要を倫理審査委員会に報告するとともに、別紙様式第 5 及びその別添（終了報告書、総括報告書）を用いて厚生労働大臣に報告する。

18. 研究の資金源等、研究機関の遺伝子治療等臨床研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者の遺伝子治療等臨床研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」、同「革新的がん医療実用化研究事業」などの支援を得て実施する。総括責任者は試験薬 G47Δ の日本における特許を有している。

19. 遺伝子治療等臨床研究に関する情報公開の方法

1) 研究の概要及び結果の登録

総括責任者は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベースに、当該遺伝子治療等臨床研究の概要をその実施に先立って登録する。また、研究計画書の変更及び遺伝子治療等臨床研究の進捗に応じて情報を更新する。

2) 研究結果の公表

総括責任者は、遺伝子治療等臨床研究を終了したときは、遅滞なく、被験者等及びその関係者の人権又は研究者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該遺伝子治療等臨床研究の結果を公表する。また、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告する。

結果の公表は学術雑誌・学術集会などで行う。研究結果は総括責任者に帰属する。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。以上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。

20. 被験者等及びその関係者からの相談等への対応

被験者等及びその関係者からの相談、問合せ、苦情等（以下「相談等」という。）に倒しては、適切かつ迅速に対応する。

東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科

（代表：03-3443-8111、脳腫瘍外科内線：72145、脳腫瘍外科直通：03-6409-2145）

総括責任者 教授 藤堂 具紀

試験担当医師 准教授 稲生 靖

試験担当医師 特任准教授 田中 実

試験担当医師 特任研究員 坂田 義詞

試験担当医師 講師 百田 洋之

試験担当医師 助教 金山 政作

東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター

（直通：03-5449-5462、月～金 8:30 ～17:00）

夜間・土・日・祝日

東京大学医科学研究所附属病院外科系当直医師（代表：03-3443-8111）

（外科系当直医師から総括責任者、試験担当医師へ 24 時間体制で連絡可能）

21. 代諾の手続

13.3.2 に記載する。

22. インフォームド・アセントの手続

インフォームド・アセントは該当しない。

23. 被験者に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

試験薬 G47Δ は東京大学医科学研究所附属病院により無償で提供される。医科学研究所附属病院の脳腫瘍外科研究室で行われる検査は研究費等で支払われる。交通費、その他の謝礼金などの支払いはない。

24. 重篤な有害事象が発生した際の対応

24.1 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、臨床研究中または観察期間中に発生したものとする。

24.2 報告手順

24.2.1 一次報告

(発生を知った時点から可能な限り速やかに)

報告義務のある有害事象が発生した場合、総括責任者は、試験薬との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から可能な限り速やかに、研究機関の長と研究機関の倫理審査委員会、および独立データモニタリング委員会に第 1 報を報告する。報告は口頭、電話または電子メールで行い、「重篤な有害事象に関する報告書」にその時点までに把握できている情報を記載して、直接、FAX または電子メールで提出する。

当該遺伝子治療等臨床研究によるものと疑われるもの、又は当該遺伝子治療等臨床研究によるものと疑われる感染症によるものにおいては、研究機関の長は、速やかにその概況および対処の方針を厚生労働大臣に連絡する。

24.2.2 二次報告

(発生を知った時点から 7 日または 15 日以内)

総括責任者は、一次報告に引き続き速やかに別紙様式第 6 の別添（重大事態等概要書）を完成し、研究機関の長、研究機関の倫理審査委員会、および独立データモニタリング委員会に、直接、FAX、電子メールまたは郵送で提出する。

当該遺伝子治療等臨床研究によるものと疑われるもの、又は当該遺伝子治療等臨床研究によるものと疑われる感染症によるものにおいては、研究機関の長は、指針施行通知（平成 27 年 8 月 12 日 科発 0812 第 1 号）に従い発生を知った時点から 7 日または 15 日以内に、遺伝子治療等臨床研究に関する指針の別紙様式第 6 及びその別添（重大事態等報告書、重大事態等概要書）を用いて厚生労働大臣に報告する。

24.2.3 詳細調査報告

独立データモニタリング委員会から詳細な情報の提供を要請された場合、総括責任者およびデータセンターは、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、報告書を提出する。

24.2.4 最終報告

総括責任者は、重篤な有害事象の転帰が確定した後速やかに、二次報告後の経過および転帰に関する報告書を作成し、研究機関の長に提出する。当該遺伝子治療等臨床研究によるものと疑われるもの、又は当該遺伝子治療等臨床研究によるものと疑われる感染症によるものにおいては、研究機関の長は、それを厚生労働大臣に報告する。

24.2.5 最終報告後の対応

総括責任者は、研究機関の倫理審査委員会、独立データモニタリング委員会、データセンターに最終報告書を送付する。また、総括責任者が必要と判断した場合は、独立データモニタリング委員会に再評価を依頼する。最終経過観察日に「試験薬に関連あり」の継続中の有害事象は、引き続き経過を観察する。

25. 遺伝子治療等臨床研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

本臨床研究に参加した結果として被験者に健康被害が生じた場合、研究機関はその治療に関する医療体制の提供など必要かつ適切な処置を行う。金銭的な補償はない。

26. 被験者への遺伝子治療等臨床研究の実施後における医療の提供に関する対応

総括責任者は、遺伝子治療等臨床研究の実施後も、被験者が当該遺伝子治療等臨床研究の成果を含め必要な最善の予防、診断及び治療を受けることができるよう、必要な手配を行う。また、安全性及び有効性の確保の観点から、遺伝子治療等による効果及び副作用について、可能な限り追跡調査その他の必要な措置を講じ、適時その結果について研究機関の長に報告する。

27. 被験者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い

本研究計画では、体細胞の遺伝子解析は行わない。したがって、遺伝子治療等臨床研究の実施に伴い、被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はない。

28. 遺伝子治療等臨床研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

28.1 モニタリング

受託者：

未定

受託した業務：

モニタリング

責任者：

未定

28.2 データマネジメント

受託者：

未定

受託した業務：

データマネジメント

責任者：

未定

28.3 コーディネーター

受託者：

未定

受託した業務：

コーディネーター業務

責任者：

未定

28.4 監査

安全性評価のための第1相試験であり、監査による質の担保は必要としないため、実施しない。

28.5 生物統計家

受託者：

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 先端医療開発分野

野島 正寛

受託した業務：

統計解析業務

29. 同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続

総括責任者は、同意を受けるための説明の際に、想定される試料・情報の利用目的や他の研究機関等への提供等について、被験者に可能な限り説明する。また、利用目的等が新たに特定される可能性があること、およびその場合は、研究計画書を新たに作成又は変更し、倫理審査委員会の審査と承認を得たうえで利用されることを説明する。さらに、新たに特定された利用目的等についての情報は被験者等に通知し、又は公開し、新たに特定された利用目的等への使用の非同意を表明する機会を保障する。

30. モニタリングの実施体制及び実施手順

モニタリングの実施体制および実施手順は別途定める。

31. その他必要な事項

31.1 原資料等の直接閲覧

研究機関は、モニタリング並びに倫理審査委員会又は厚生労働大臣による調査を受け入れ、以下に示す原資料等の記録を直接閲覧に供するものとする。

- ・ 原資料
- ・ 研究機関で保存する義務のある文書、記録、データ又はその写し
- ・ 臨床研究実施計画書及び倫理審査委員会から入手した文書

- ・その他、臨床研究にかかわる業務の記録

原資料とは症例報告書作成の元となる文書、記録及びデータ類のことで、以下を原資料として扱う。ただし、「症例報告書の記載を原データとする項目」は症例報告書を原資料として扱う。

- ・被験者の同意に関する記録
- ・被験者への情報提供に関する記録
- ・診療録等（診療録・看護記録・検査データ・処方記録）
- ・画像検査結果
- ・試験薬の管理に関する記録

【症例報告書の記載を原データとする項目】

以下を症例報告書に直接記入した場合は、その記載をもって原データとする。

- ・適格性の確認結果（スクリーニング結果）
- ・試験薬の投与日時
- ・併用療法の使用目的・理由
- ・診察・心電図・画像検査等に関する医師の所見
- ・有害事象の程度・重篤度・因果関係・転帰・コメント
- ・試験薬の投与量変更、投与中止に関する理由
- ・その他、医師の全般的なコメント等

31.2 緊急の危機を回避するための試験計画からの逸脱

被験者の緊急の危機を回避するなど、医療上やむを得ない場合、総括責任者又はその他の研究者は、研究機関の倫理審査委員会の事前承認なしに実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。医療上やむを得ない理由によって実施計画書からの逸脱又は変更を行った場合、総括責任者又はその他の研究者は、逸脱・変更の内容及び理由を可能な限り早急に研究機関の倫理審査委員会に報告し、その承認を得る。

31.3 独立データモニタリング委員会

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名以上の委員を総括責任者が選出する。悪性胸膜中皮腫に精通する臨床医、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
- ③ 「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の確認

独立データモニタリング委員会は、下記の項目に関して臨床研究実施計画書改訂の必要

性を検討し、その結果必要な場合は総括責任者に臨床研究実施計画書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

31.4 適格性判定委員会

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。東京大学医科学研究所附属病院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。

32. 参考文献

- 1 Todo T., Martuza R.L., Rabkin S.D. *et al.* Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**, 6396-6401, 2001.
- 2 Burdorf A., Järvelin B., Englund A. Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and the Netherlands. *Int J Cancer* **113**, 298-301, 2005.
- 3 Nesti M., Marinaccio A., Chellini E. Malignant mesothelioma in Italy, 1997. *Am J Ind Med* **45**, 55-62, 2004.
- 4 Leigh J., Driscoll T. Malignant mesothelioma in Australia, 1945-2002. *Int J Occup Environ Health* **9**, 206-217, 2003.
- 5 Lanphear B.P., Buncher C.R. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* **34**, 718-721, 1992.
- 6 Selikoff I.J., Hammond E.C., Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* **46**, 2736-2740, 1980.
- 7 Nurminen M., Karjalainen A., Takahashi K. *et al.* Estimating the induction period of pleural mesothelioma from aggregate data on asbestos consumption. *J Occup Environ Med* **45**, 1107-1115, 2003.
- 8 Bianchi C., Brollo A., Ramani L. *et al.* Asbestos exposure in malignant mesothelioma of the pleura: a survey of 557 cases. *Ind Health* **39**, 161-167, 2001.
- 9 Alilović M., Peros-Golubčić T., Bekić A. *et al.* Epidemiology of malignant pleural mesotheliomas in Croatia in the period from 1989 to 1998. *Coll Antropol* **26**, 551-556, 2002.

- 10 村山武彦 胸膜中皮腫による死亡数の将来予測事例. 独立行政法人労働者健康福祉機構監修 胸膜中皮腫診療ハンドブック, 26-34, 2007.
- 11 Gadgeel S.M., Pass H.I. Malignant Mesothelioma. *Commun Oncol* **3**, 215-224, 2006.
- 12 International Mesothelioma Interest Group A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* **108**, 1122-1128, 1995.
- 13 Nakano T., Chahinian A.P., Shinjo M. *et al.* The New International TNM Staging System for Malignant Pleural Mesothelioma Proposed by the International Mesothelioma Interest Group: Comparison with Previous Systems. *Haigan* **37**, 323-333, 1997.
- 14 宇佐美郁治 我が国における石綿ばく露による中皮腫の調査研究 独立行政法人労働者健康福祉機構, アスベスト関連疾患研究センター, 2008.
- 15 Tsao A.S., Wistuba I., Roth J.A. *et al.* Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* **27**, 2081-2090, 2009.
- 16 Curran D., Sahnoud T., Therasse P. *et al.* Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* **16**, 145-152, 1998.
- 17 de Perrot M., Feld R., Cho B.C. *et al.* Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **27**, 1413-1418, 2009.
- 18 Krug L.M., Pass H.I., Rusch V.W. *et al.* Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **27**, 3007-3013, 2009.
- 19 Bölükbas S., Manegold C., Eberlein M. *et al.* Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* **71**, 75-81, 2011.
- 20 Weder W., Stahel R.A., Bernhard J. *et al.* Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* **18**, 1196-1202, 2007.
- 21 Rice D, Rusch V, Pass H. *et al.* Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* **6**, 1304-1312, 2011.
- 22 Flores R.M., Pass H.I., Seshan V.E. *et al.* Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* **135**, 620-626, 2008.
- 23 Lampl L., Jakob R. How should we treat malignant pleural mesothelioma (MPM)? *Acta Chir Hung* **38**, 87-90, 1999.
- 24 de Vries W.J., Long M.A. Treatment of mesothelioma in Bloemfontein, South Africa. *Eur J Cardiothorac Surg* **24**, 434-440, 2003.

- 25 Rusch V.W., Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* **111**, 815-825, 1996.
- 26 Aziz T., Jilaihawi A., Prakash D. The management of malignant pleural mesothelioma; single centre experience in 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg* **22**, 298-305, 2002.
- 27 Allen K.B., Faber L.P., Warren W.H. Malignant pleural mesothelioma. Extrapleural pneumonectomy and pleurectomy. *Chest Surg Clin N Am* **4**, 113-126, 1994.
- 28 Branscheid D., Krysa S., Bauer E. *et al.* Diagnostic and therapeutic strategy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* **5**, 466-472, 1991.
- 29 Rice D. Surgical therapy of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res* **189**, 97-125, 2011.
- 30 Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J. *et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **21**, 2636-2644, 2003.
- 31 Katirtzoglou N., Gkiozos I., Makrilia N. *et al.* Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Clin Lung Cancer* **11**, 30-35, 2010.
- 32 Ceresoli G.L., Zucali P.A., Favaretto A.G. *et al.* Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **24**, 1443-1448, 2006.
- 33 Castagneto B., Botta M., Aitini E. *et al.* Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* **19**, 370-373, 2008.
- 34 van Haarst J.M., Baas P., Manegold Ch. *et al.* Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* **86**, 342-345, 2002.
- 35 Nowak A.K., Byrne M.J., Williamson R. *et al.* A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* **87**, 491-496, 2002.
- 36 Jassem J., Ramlau R., Santoro A. *et al.* Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* **26**, 1698-1704, 2008.
- 37 Stebbing J., Powles T., McPherson K. *et al.* The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* **63**, 94-97, 2009.
- 38 Manegold C., Symanowski J., Gatzemeier U. *et al.* Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* **16**, 923-927, 2005.
- 39 Yajnik S., Rosenzweig K.E., Mychalczak B. *et al.* Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **56**, 1319-1326, 2003.
- 40 Rusch V.W., Rosenzweig K., Venkatraman E. *et al.* A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* **122**, 788-795, 2001.

- 41 Bissett D., Macbeth F.R., Cram I. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **3**, 315-317, 1991.
- 42 de Graaf-Strukowska L., van der Zee J., van Putten W. *et al.* Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **43**, 511-516, 1999.
- 43 Hasani A., Alvarez J.M., Wyatt J.M. *et al.* Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for Trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol* **4**, 1010-1016, 2009.
- 44 Gupta V, Mychalczak B, Krug L. *et al.* Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **63**, 1045-1052, 2005.
- 45 Gupta V, Krug LM, Laser B. *et al.* Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. *J Thorac Oncol* **4**, 746-750, 2009.
- 46 Hunter W.D., Martuza R.L., 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.
- 47 Kamei S., Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med* **39**, 894-900, 2000.
- 48 Whitley R.J., Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* **20**, 414-420, 1995.
- 49 Wald A., Corey L. Persistence in the population: epidemiology, transmission. In Human Herpesviruses. Arvin A., *et al.* eds., pp659-671, Cambridge University Press, Cambridge 2007.
- 50 Mori I., Nishiyama Y., Yokochi T. *et al.* Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J Neurovirol* **11**, 129-137, 2005.
- 51 Assar, S. *et al.* Survival of Microorganisms in the Environment. In Disinfection, Sterilization, and Preservation. 5th edn Block S. ed., 1221-1242, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001.
- 52 Croughan W.S., Behbehani A.M. Comparative study of inactivation of herpes simplex virus types 1 and 2 by commonly used antiseptic agents. *J Clin Microbiol* **26**, 213-215, 1988.
- 53 Chou J., Kern E.R., Whitley R.J. *et al.* Mapping of herpes simplex virus-1 neurovirulence to $\gamma_{134.5}$, a gene nonessential for growth in culture. *Science* **250**, 1262-1266, 1990.
- 54 Farassati F., Yang A.D., Lee P.W. Oncogenes in Ras signalling pathway dictate host-cell permissiveness to herpes simplex virus 1. *Nat Cell Biol* **3**, 745-750, 2001.
- 55 Fukuhara H., Martuza R.L., Rabkin S.D. *et al.* Oncolytic herpes simplex virus vector G47 Δ in combination with androgen ablation for the treatment of human prostate

- adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* **11**, 7886-7890, 2005.
- 56 Hoffmann D., Wildner O. Comparison of herpes simplex virus- and conditionally replicative adenovirus-based vectors for glioblastoma treatment. *Cancer Gene Ther* **14**, 627-639, 2007.
- 57 Mineta T., Rabkin S.D., Yazaki T. *et al.* Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas. *Nat Med* **1**, 938-943, 1995.
- 58 Todo T. "Armed" oncolytic herpes simplex viruses for brain tumor therapy. *Cell Adh Migr* **2**, 208-213, 2008.
- 59 Liu R., Martuza R.L., Rabkin S.D. Intracarotid delivery of oncolytic HSV vector G47 Δ to metastatic breast cancer in the brain. *Gene Ther* **12**, 647-654, 2005.
- 60 Liu R., Varghese S., Rabkin S.D. Oncolytic herpes simplex virus vector therapy of breast cancer in C3(1)/SV40 T-antigen transgenic mice. *Cancer Res* **65**, 1532-1540, 2005.
- 61 Messerli S.M., Prabhakar S., Tang Y. *et al.* Treatment of schwannomas with an oncolytic recombinant herpes simplex virus in murine models of neurofibromatosis type 2. *Hum Gene Ther* **17**, 20-30, 2006.
- 62 Todo T. Active immunotherapy: oncolytic virus therapy using HSV-1. *Adv Exp Med Biol* **746**, 178-186, 2012.
- 63 Todo T., Rabkin S.D., Sundaresan P. *et al.* Systemic antitumor immunity in experimental brain tumor therapy using a multimutated, replication-competent herpes simplex virus. *Hum Gene Ther* **10**, 2741-2755, 1999.
- 64 Todo T., Rabkin S.D., Chaharvi A. *et al.* Corticosteroid administration does not affect viral oncolytic activity, but inhibits antitumor immunity in replication-competent herpes simplex virus tumor therapy. *Hum Gene Ther* **10**, 2869-2878, 1999.
- 65 Lopez C. Genetics of natural resistance to herpesvirus infections in mice. *Nature* **258**, 152-153, 1975.
- 66 Sundaresan P., Hunter W.D., Martuza R.L. *et al.* Attenuated, replication-competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation in mice. *J Virol* **74**, 3832-3841, 2000.
- 67 Todo T., Feigenbaum F., Rabkin S.D. *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.
- 68 Markert J.M., Medlock M.D., Rabkin S.D. *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.
- 69 Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S. *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* **15**, 7412-7420, 2009.

通番11

指針 別表2の5

同意説明文書

平成29年 4月 27日 第1.1版

同意説明文書

進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法の臨床研究

【研究機関名および総括責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と責任者は下に示すとおりです。

研究機関 東京大学医科学研究所附属病院

総括責任者 東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科 教授 藤堂 具紀

1. はじめに

東京大学医科学研究所附属病院脳腫瘍外科では、悪性胸膜中皮腫の新たな治療法としてウイルス療法の臨床研究を行っています。本文書は、あなたにこの臨床研究への協力をお願いするため、その内容などについて説明したものです。この臨床研究は厚生労働省の承認および本学の遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得ています。今回参加をお願いする試験は、研究の成果が臨床に役立つか否かを調査するための臨床研究です。製薬会社などが行う、新薬の安全性・有用性を調べ厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ではありません。新しい治療薬の開発は、一般に、安全性を確かめるための臨床試験を行ったのち、少数の患者を対象に治療効果を調べる臨床試験を行い、その上で大勢の患者を対象に臨床試験を行います。この臨床研究は、その最初の段階です。本試験に参加されてもあなたの病気が良くなりません。しかし、あなたが試験に参加されることは、新しい治療法を開発する上で、今後同じ病気を持つ他の人々の役に立ちます。試験に参加されるかどうかはあなたの自由意思で決めて下さい。参加されなくてもそれを理由にあなたが不利益を被ることはありません。

あなたの病気は悪性胸膜中皮腫と呼ばれるものです。病気は進行しつつあり、根治手術の適応がない状態にあります。

ウイルス療法は、最近開発された腫瘍の新しい治療方法です。国内外で、単純ヘルペスウイルスを始めいろいろなウイルスを用いて、様々な癌に対してウイルス療法の臨床試験が行われています。この臨床試験はG47Δ（デルタ）という研究開発段階の薬を使います。研究開発段階の薬ということは、まだG47Δは悪性胸膜中皮腫の治療薬として厚生労働省の承認を受けていないということです。G47Δは遺伝子組換え型の単純ヘルペスウイルスⅠ型(HSV-1)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すが、ごくま

れに角膜炎や重症の脳炎を起こすことがあります。ウイルスに腫瘍細胞を殺す作用があることは以前から知られていましたが、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な単純ヘルペスウイルスを遺伝子組換え技術を用いて作製したのがG47Δです。この試験薬（G47Δ）は東京大学医科学研究所内で調製され、無償で提供されます。

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についてはアメリカ合衆国で悪性神経腫瘍の患者を対象に投与量を段階的に増やして安全性を確認するための第I相臨床試験が行われ、脳腫瘍内投与で安全性が確認されています。G47Δについては、悪性脳腫瘍（膠芽腫）、前立腺がん、嗅神経芽細胞腫を対象とした臨床試験が東京大学で進行中です。今回は、悪性胸膜中皮腫を対象として、主にG47Δの安全性を確認し、同時に抗腫瘍効果を調べるものです。詳細は後で述べます。

2. この試験の目的

この臨床試験の主な目的は、胸腔内に直接G47Δを投与することの安全性を確認することです。また、G47Δの悪性胸膜中皮腫に対する治療効果をCT画像などで評価します。

3. この試験の方法

この臨床試験の対象となる患者は、手術適応のない再発または進行性悪性胸膜中皮腫の患者の中で、次のような条件に合う方です。この説明書には主な条件のみ記載してありますので、詳しくは担当医師におうかがい下さい。なお、この臨床試験は東京医科大学病院呼吸器外科・甲状腺外科と連携して行います。

対象となる方

- (1) 以前の生検術などで腫瘍が悪性胸膜中皮腫であることが確定している方。
- (2) CT検査上、大きさの測定可能な腫瘍が認められる方。
- (3) ある程度自立した生活ができる程度の病状の方。
- (4) 20歳以上である方、など。

対象とならない方

- (1) 根治を目的とした手術をすでに受けられた方。
- (2) 腫瘍の状態等の事情によりG47Δを胸腔内に投与できない方。
- (3) CT検査が行えない方。
- (4) ウイルス療法を行うのが困難あるいは危険な状態の方。
- (5) 血液生化学検査などで大きな異常がみられる方。

(6) 現在、抗ヘルペスウイルス薬による治療中である方。

(7) 妊娠中または授乳中の女性、など。

4. 投与の実際

この臨床試験に参加される場合には、以下を含むいろいろな診察や検査が行われます。

-病状の経過についての問診、診察（血圧、脈拍、体温、呼吸数など）、および呼吸器症状の診察

-心電図

-胸部のCT検査

-胸部レントゲン

-血液検査

診察と検査の結果、臨床試験に参加する条件を満たしており、あなた自身が参加すると決めた場合には、G47Δの投与を受けるために入院して頂きます。その後再増大するまで、または治療が続けられなくなるまで4週間毎に投与していきます。ただし、投与後に何らかの有害事象があった場合には、次の投与が行われないことがあります。

本臨床試験で予定されているG47Δの投与量は、1回あたり 1×10^9 pfu（感染単位）で、6名を予定しています。研究チームから独立したデータモニタリング委員会によって有効性・安全性の確認が行われます。

治療室内で胸腔穿刺を行い、その針からG47Δを胸腔内に投与します。胸部レントゲンやCT画像を参考に、超音波検査を行いながら、胸腔内へ安全に穿刺の出来る場所を選びます。胸腔穿刺は通常局所麻酔で行います。胸腔内に達したことを確認した後、G47Δをゆっくりと注入します。

G47Δの投与後は、カルタヘナ法第一種使用規程に沿って管理を行います。あなたの管理に関する具体的な説明は別途行います。これは、遺伝子組換えウイルスの環境中の使用を規制する法律に従うためですので、ご協力をお願いいたします。

1回目の胸腔内投与後に、定められた程度以上の有害事象がなく、定められた基準を超える腫瘍の増大などがない場合は、4週（3～5週）後に同じ方法で2回目のG47Δ投与を行います。定められた程度以上の有害事象がなく、定められた基準を超える腫瘍の増大がない場合は、さらに3回目以降の治療を4週間隔で継続します。定められた基準を超えて腫瘍が増大した場合、腫瘍の状態等のためG47Δを胸腔内に注入することができなくなった場合、もしくは腫瘍が消失した場合などにはG47Δの投与を終了します。

各投与毎に、3～7日間程度の入院が必要です。試験担当医師が、病状が安定したと判断するまで入院が延びることもあります。術前から最終回の投与後3か月までの間は、比較的頻回に血液や尿の検査および画像検査を行いますので、ご協力をお願いいたします。表1のスケジュール表に予定をまとめて示しますので、ご覧になってください。

胸腔穿刺時に採取された胸水は、必要に応じて病理学的診断や検査などのために使用させていただきます。

万一、将来あなたがお亡くなりになった場合には、G47Δの安全性と効果についてさらに情報を得るために、ご家族の方に病理解剖のご許可のお願いをすることになります。解剖の諾否によりこの臨床試験への参加の可否が左右されることはありません。

この臨床試験に参加するかどうかは、完全にあなたの自由意思に基づくもので、参加しないと決めることもできます。また、一旦同意された後も、第1回のG47Δの投与を受ける前であれば、いつでも同意を撤回することができます。それにより不利益をこうむることはありません。

本臨床試験への参加に同意されなかったり、一旦同意された後、第1回のG47Δの投与を受ける前に同意を撤回した場合には、一般に行われている進行性悪性胸膜中皮腫の治療の中からその時点で最善と考えられるものを実施いたします。詳しくは、「9. この臨床試験に参加されない場合の、他の治療法」の項で後述します。

現在、他の病院にて治療中の方でこの臨床試験に参加される場合には、その病院の担当医にその旨をお伝え下さい。他の治療または臨床試験に参加された、または現在参加されている場合には、その試験薬投与後30日間は本臨床試験には参加できません。この臨床試験への参加が決定しても、実際にG47Δの投与が開始するまでには日数がかかります。投与開始日の具体的な目途は、試験担当医師に個別にお尋ね下さい。

5. 併用療法

G47Δ以外の抗腫瘍治療、他の臨床試験薬、抗ヘルペスウイルス薬、ステロイド以外の免疫抑制薬、および免疫賦活剤は、本臨床試験の観察期間終了まで（G47Δ最終投与後3か月まで）は併用できません。ただし、規定以上の腫瘍の増大や病状の悪化が見られた場合は、その時点でG47Δの投与を終了し、他の治療に切り替えることができます。また、医学的理由のために必要と判断される場合には、他の治療を受けることができます。

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院名と病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらの情報は、臨床試験を安全に行うために重要です。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解下さい。

表 1 観察・検査・報告スケジュール

臨床試験日程	適格性評価まで	第 1 回投与前 2 日以内	第 1 回投与当日 投与後	第 1 回投与後 3 日以内	第 n 回投与前 2 日以内	第 n 回投与当日 投与後	第 n 回投与後 3 日以内	最終投与 1 か月 ±7 日	最終投与 2 か月 ±7 日	最終投与 3 か月 ±7 日
身体所見										
説明と同意	○									
病歴	○									
バイタルサインと身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SpO ₂		○		○	○		○	○	○	○
PS	○	○		○	○		○	○	○	○
有害事象評価			○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬和記録	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
検査所見										
血算と白血球分画	○	○		○	○		○	○	○	○
生化学および凝固系、CRP	○	○		○	○		○	○	○	○
尿検査	○									
心電図	○									
リンパ球分画		○			○		○	○		○
HSV 抗体価		○			○		○	○		○
画像検査										
胸部 X 線	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部造影 CT	○				○					
治療										
G47Δ投与			○			○				

n は 2、3、4・・・のように投与回数を表す

PS: Performance Status, 日常生活の活動レベル。 HSV: 単純ヘルペスウイルス。

血算、白血球分画、生化学、凝固系、CRP、リンパ球分画、HSV抗体価の各検査は血液を採取して行う。

カルタヘナ法第一種使用規程に関する検査については別途定める。

6. この試験の予定参加期間

あなたにこの試験にご協力していただくのはG47Δ最終投与約3か月後までです。各投与前後、最終投与1か月後、最終投与2か月後、最終投与3か月後に診察と血液・尿の検査や画像検査があります。診療の内容や検査の結果は、症例報告書に記載されます。

その後もG47Δ最終投与後2年間は病状などの経過を追跡しますので、ご協力をお願いいたします。

なお、上記の期間後も、あなたに必要な最善の予防、診断及び治療を受けることができるよう、必要な手配を行います。

7. この試験への予定参加人数について

この臨床試験は東京大学医科学研究所附属病院脳腫瘍外科において行われます。参加人数は、6名を予定しています。

8. この臨床試験の予想される効果と、起こるかもしれない有害事象および不利益

あなたの病気は進行しつつあり、根治手術の適応がない状態にあります。この臨床試験に参加した場合、医学的な治療効果はあるかも知れませんが、ないかも知れません。本臨床試験のように新しい治療法の開発初期においては、試験薬の投与を受けた個人への治療効果は一般に期待できません。しかし、この臨床試験の結果が同様の病気を持つ他の人々のために役に立ちます。

更に、この臨床試験でG47Δの投与を受けることにより、後述のような有害事象や予期しない種類や程度の有害事象が起こる可能性があります。有害事象が生じた場合は、最も適切と考えられる治療や処置を行います。しかし、有害事象の種類や程度によって、入院が必要になったり、治療が長期にわたったり、治らないものであったり、重篤であったり、命にかかわったりする場合があります。

以下、本臨床試験で受ける胸腔穿刺および試験薬G47Δの胸腔内投与によって起こるかもしれない有害事象をそれぞれ列挙します。

・胸腔穿刺に関連する有害事象

穿刺の前に、その方法と手技に伴うリスクを担当医師が詳しく説明します。穿刺術を行うには、その都度、穿刺術用の承諾書に署名していただく必要があります。

可能性がある有害事象

-出血：胸腔内に出血を生じることがあります。何らかの要因により胸腔内で出血を起こした場合、呼吸苦症状の悪化や意識障害、ショック症状を来することがあり、場合によっては死に至ります。このような状態は血胸と呼ばれ、出血量が多かったり、血が止まらなかったりした場合は、追加の処置や緊急手術が必要になることもあります。

-再膨張性肺水腫：胸水を多量に排出することにより、その分縮んでいた肺が拡張することがあります。長期にわたって縮んでいた肺を急速に拡張させると、肺水腫という疾患を引き起こすことがあります。肺水腫になると、呼吸苦症状が強く出現しますが、その多くはステロイドの点滴投与を行うことで改善します。しかし稀に、重篤な呼吸困難や低酸素血症に陥り、人工呼吸器による呼吸管理が必要になることもあります。重度の再膨張性肺水腫に至った場合は、ショックから死に至ることもあります。

-胸痛：胸腔内まで針を挿入することによって、穿刺部位付近に痛みが生じることがあります。この痛みの多くは一時的なものです。ごく稀に数週間続く場合もあります。

-肺損傷：穿刺針が肺に刺さると、肺損傷を来します。損傷の程度によっては、気胸といって肺が空気洩れを起こし、縮んでしまうことがあります。その際は、持続胸腔ドレナージという追加の処置や手術が必要になることもあります。

-感染：細菌の感染によって、肺炎を起こしたり、胸腔内に膿がたまったり、創部が化膿したりすることがあります。頻度はわずかと考えられます。

-穿刺手技に起因する死亡：発生する有害事象の程度、種類および経過によっては、胸腔穿刺術を原因として死亡することがあります。頻度はまれと考えられます。

・試験薬 G47Δに関連する有害事象

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脳炎を起こすことはなく、高い安全性を示しました。しかし、G47Δを悪性胸膜中皮腫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を用いた脳腫瘍、前立腺がん、嗅神経芽細胞腫に対する臨床試験が現在東京大学で進行中です。

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。

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

胸痛、呼吸苦、咳嗽

発熱

頭痛

嘔気・嘔吐

カゼ様の症状

可能性は低い、重篤となりうる有害事象

胸膜炎、肺炎、その他の呼吸器系の炎症症状、

胸水貯留、呼吸不全

視力・視野障害

髄膜炎・脳炎

意識混濁・眠気

痙攣発作

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

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、死亡することも可能性としてはあります。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可能性があります。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となる可能性も考えられます。

G47Δ 投与の結果、胸腔内やその周囲に炎症や腫れが起きると、胸痛、呼吸苦、発熱、咳嗽、痙攣、ショック症状などが生じ、死亡する可能性も考えられます。

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 か月以上後に、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 領域に限局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。

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。

【手術】手術が可能であれば、胸膜肺全摘術が考慮されます。しかし、悪性胸膜中皮腫は完全に切除することが難しく、また非常に負担の大きい術式となります。後述の化学療法、放射線治療と組み合わせた、集学的治療を行うことが推奨されています。

【化学療法】Cisplatin, Pemetrexed, Carboplatin, Vinorelbine, Gemcitabine などの抗がん薬の使用経験は報告されています。本邦で悪性胸膜中皮腫に対し承認が得られている化学療法は Cisplatin と Pemetrexed の併用療法ですが、それ以外の抗がん剤については明確な有効性は示されていません。最近では、Cisplatin と Pemetrexed の併用療法に Bevacizumab を上乗せすることで生存期間が延長するというフランスで行われた臨床試験の結果に基づき、2016 年 12 月には厚生労働省より Bevacizumab が悪性胸膜中皮腫に対する治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けて、3 剤併用による臨床試験が実施されています。悪性胸膜中皮腫は、一般に抗がん薬の効果がでにくい疾患とされています。抗がん薬はいずれも副作用があります。治療効果を上げるために、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抗がん薬を一つだけ用いる場合よりも副作用が強くなります。

【放射線治療】集学的治療（手術、化学療法と共に併用する三者併用療法）の一部として放射治療を用いることはできますが、放射線療法単独での治療は、有用性を示す報告がなく推奨されていません。疼痛の緩和や、胸膜肺全摘術後の局所再発率を低減させる目的の放射線療法は有用と考えられています。

【その他】他の臨床試験や臨床研究が進行中で、かつ参加条件に合えば、選択肢となる可能性があります。また、積極的な治療は行わず、経過観察もしくは緩和医療を選択することができます。

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。有害事象については公的医療保険での診療となり、その医療費にかかる通常の一部負担金等が生じます。但し、第三者により、試験薬との関連があるとの評価がなされた有害事象については、あなたの費用負担はありません。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。臨床試験実施者の過失による健康被害については、被験者が損害賠償を請求することが可能です。

11. 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。また、一旦同意された後も、第1回のG47Δの投与を受ける前であれば、いつでも同意を撤回することができます。

但し、第1回のG47Δの投与後は、以降のG47Δの投与の中止を希望することはできますが、参加同意の撤回はできません。すでに投与されたG47Δの影響を調べるため、本説明文「3. この試験の方法」の<治療スケジュール>に記載されている検査や経過観察が必要となります。それまでの投与回までの経過記録等とともに、その後の検査結果や経過観察の情報を本試験のために使用させていただきますので、ご理解とご了承をお願いします。なお、参加されない場合でも、あるいは同意を撤回される場合でも、何ら不利益はありません。今まで通りの治療が受けられますのでご安心ください。

12. 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。同意説明文書の改訂が行われた場合には、その都度、この臨床試験への参加に関して改めて参加の意思を確認

させていただく必要がありますので、ご理解をお願いします。

13. この臨床試験への参加が中止される場合について

あなたに臨床試験参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には臨床試験に参加していただけなかったり、G47Δの投与を中止することがありますのでご了承ください。

- 1) あなたが臨床試験への参加の同意を撤回した場合
- 2) 検査などの結果、あなたの症状が臨床試験への参加条件に合わないことがわかった場合
- 3) 臨床試験に参加いただいている途中で、あなたの体の状態やその他の理由により、G47Δの投与を中止した方がよいと担当の医師が判断した場合
- 4) あなたが、規定日に来院できなくなった場合
- 5) G47Δに関する新しい情報により、G47Δの投与を中止した方がよいと担当の医師が判断した場合
- 6) 本臨床試験自体が中止された場合。
- 7) その他医師がG47Δの投与を継続することが好ましくないと判断した場合

14. 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。

15. この試験に関する情報の公開について

この臨床試験の結果は、名前などが一切わからないようにするなど、あなたの個人情報の保護等につき適切な措置を行ったうえで、学術雑誌や学術集会などで公表いたします。また、この臨床試験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、あなたの個人情報の保護等につき適切な措置を行ったうえで、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ります。以上に記載された手続きを経た公表以外には、臨床試験で得られた結果が第三者に公開されることはありません。

この臨床試験から得られたデータは、診療録に記載され病院に残される一方、症例報告書に記録されます。その場合は、名前ではなく符号で記載されます。名前と符号を一致させるための情報は、別な場所で安全に保管されます。関係者以外には個人名を同定できる状態で公開されることはありません。

16. 個人情報の保護と診療情報の開示についての問い合わせや苦情の

窓口

東京大学医科学研究所附属病院では、個人情報の保護や診療情報の開示に関する問い合わせや苦情の窓口を設けております。この研究に関係した個人情報の保護や診療情報の開示についてのご質問や苦情の窓口は以下のとおりです。

個人情報の保護および診療情報の開示に関すること：

東京大学医科学研究所附属病院病院課医事チーム

(電話 03-3443-8111, 内線75216)

診療情報の開示は次のような手続きで申請できます。

1) 診療情報の開示を申請できる方

- ・ 原則としてあなた自身の請求に基づき、あなた自身に対して開示いたします。ただし、あなたが未成年である場合、又は成年後見人である場合は、法定代理人の方の申請に基づいて法定代理人の方に対して開示いたします。

- ・ 万一あなたがお亡くなりになった場合の、ご遺族の方からの開示手続きにつきましては、個別に窓口にご相談下さい。

2) 診療情報の開示申請に必要な書類

- ・ あなた自身が申請する場合は、運転免許証、旅券(パスポート)、健康保険等の被保険者証、国民年金手帳・厚生年金手帳等などの申請者の身分を証明する書類をお持ちください。

- ・ 法定代理人の方が申請する場合は、申請する人の身分を証明する書類(運転免許証、旅券(パスポート)、健康保険等の被保険者証、国民年金手帳・厚生年金手帳等など)と、あなたとの関係を証明する書類をお持ち下さい。

3) 申請の仕方

- ・ 東京大学医科学研究所附属病院 病院課担当窓口にお越し下さい。「診療情報開示を申請される方へ(お知らせ)」をお渡ししますので、申請書類にご記入し提出してください。

4) 診療情報の開示

- ・ 「診療情報開示に係る協議」により開示を行なうかどうかが決まります。開示は閲覧及び診療諸記録の複写により行ないます。複写の場合、東京大学医科学研究所附属病院諸料金規程に定められた料金が必要となります。

17. この臨床試験の参加に同意された場合は、次の点を守ってください

投与された G47Δ が体液に排出されるか否かは判っていません。G47Δ の投与から 2 週間は、妊婦

や小児、新生児、および免疫力の低下した人と密接な接触をしないで下さい。また、臨床試験参加中は、献血をしないで下さい。G47Δ投与後6か月間はバリア型の避妊を行って下さい。

万一、臨床試験の参加期間中に妊娠した場合には、担当医師に必ず連絡してください。妊娠および出産の経過は記録として残されます。

使用してはいけないお薬や治療法など、「6. 併用療法」の項に記載の事項を守って下さい。また、G47Δの投与を受けた後、他の診療科や他の病院を受診したり、他の治療や投薬を受けたりする場合、又は薬局で薬を購入した場合には、本臨床試験の試験担当医師に速やかに連絡してください。

18. あなたの費用負担について

臨床試験には、健康保険等の公的な医療保険は適用されません。このG47Δ投与にかかわる入院中の治療の費用は当院が負担します。通常診療においても健康保険適用外である費用（特別室使用料、入院時食事療養費、文書料、その他）については、あなたに負担していただきます。交通費、宿泊費、謝礼金などその他の費用の給付はありません。また、この臨床試験の期間内であっても、G47Δ投与のための入院以外や、この研究と関係のない病気に要する医療費には通常通り公的医療保険が適用され、その医療費にかかる一部負担金等を負担していただきます。

この臨床試験のために脳腫瘍外科研究室で行なわれる特殊な検査は、研究費で実施されます。

あなたの経済的負担について質問があれば、担当医師にお聞き下さい。

19. 試料及び情報の保管と、他の研究での利用（二次利用）について

ご提供いただいた試料（例：血液、尿、胸水、腫瘍組織などの検体）や情報（例：診療情報）は医学研究において大変貴重なものです。そこで、あなたの同意が得られれば、あなたの試料や情報を、将来、新たに計画される研究にも利用させていただければと思います。保管させていただいた試料や情報を、将来、別の研究に用いる場合（二次利用）には、計画する研究について改めて倫理審査委員会の承認を得て、所長・病院長の許可を受けた上で、利用します。なお、前述のように、プライバシーは保護されており、また、その研究において定める例外事項を除き、いつでも同意の撤回ができます。

二次利用を想定した保管とは別に、東京大学医科学研究所生命科学系研究データ保存のガイドラインに従い、本研究の実施に関係する全ての試料及び情報等を、研究結果の公表後10年間、管理保管いたします。また、遺伝子治療等臨床研究に関する指針に従い、本研究の実施に関係する全ての試料及び情報等を、総括報告書の提出から10年以上の必要とされる期間、管理保管いたします。

20. 知的財産権と利益相反について

この臨床試験の結果が特許などの知的財産権を生み出した場合でも、それは大学や研究者等に帰属し、あなたには帰属しないことをご理解ください。

この研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」、同「革新的がん医療実用化研究事業」などの支援を得ています。企業からの資金援助はありません。本研究の利益相反関係の管理については、政府倫理指針及び東京大学医科学研究所利益相反ガイドラインに則り、東京大学医科学研究所の利益相反アドバイザリー室での確認及び倫理審査委員会での審査を受けています。

臨床試験責任医師は、試験薬G47Δの日本における特許を所有しています。

21. この担当医師があなたを担当いたします。

東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科

（代表：03-3443-8111、脳腫瘍外科内線：72145、脳腫瘍外科直通：03-6409-2145）

教授	藤堂 具紀（総括責任者）
准教授	稲生 靖（担当医師）
特任准教授	田中 実（担当医師）
特任研究員	坂田 義詞（担当医師）（東京医科大学病院 呼吸器外科・甲状腺外科 臨床研究医）
講師	百田 洋之（担当医師）
助教	金山 政作（担当医師）
非常勤講師	池田 徳彦（担当医師）（東京医科大学病院 呼吸器外科・甲状腺外科 教授）
非常勤講師	河口 洋平（担当医師）（東京医科大学病院 呼吸器外科・甲状腺外科 臨床研究医）

22. いつでも相談窓口にご相談ください。

この臨床試験について知りたいことや、ご心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師またはTR・治験センターにご相談下さい。

東京大学医科学研究所附属病院 （代表：03-3443-8111）脳腫瘍外科

（内線：72145、脳腫瘍外科直通：03-6409-2145、月～金 9：00～17：00）

教授	藤堂 具紀（総括責任者）
准教授	稲生 靖（担当医師）
特任准教授	田中 実（担当医師）
特任研究員	坂田 義詞（担当医師）
講師	百田 洋之（担当医師）
助教	金山 政作（担当医師）
TR・治験センター	（直通：03-5449-5462、月～金 8：30～17：00）

東京大学医科学研究所附属病院病院長 殿

臨床研究名：

進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究

説明事項

1. はじめに
2. この試験の目的
3. この試験の方法（投与の実際、併用療法、スケジュール）について
4. この試験の予定参加期間について
5. この試験への予定参加人数について
6. この臨床試験の予想される効果と、起こるかもしれない有害事象および不利益
7. この臨床試験に参加されない場合の、他の治療法
8. 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
9. この試験への参加は、あなたの自由意思によること
10. この試験に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この試験を中止させていただく場合があること
12. この試験に参加された場合、カルテなどが試験中あるいは後に調査されることがあること
13. この試験に関する情報の公開について
14. 個人情報の保護と診療情報の開示についての問い合わせや苦情の窓口
15. この臨床試験の参加に同意された場合に守っていただきたいこと
16. この臨床試験に参加された場合の費用負担について
17. 試料及び情報の保管と他の研究での利用について
18. 知的財産権と利益相反について
19. 担当医師について
20. 相談窓口について
21. その他（ ）

【患者の署名欄】

私はこの臨床研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。

同意日 平成 年 月 日

患者氏名： _____（自署）

【代諾者の署名欄】（必要な場合のみ）

私は _____ さんが、この臨床研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。

同意日 平成 年 月 日 代諾者氏名： _____（自署）

本人との続柄： _____

【医師・臨床試験コーディネーターの署名欄】

私は上記患者に、この臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日 平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

説明日 平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

東京大学医科学研究所附属病院病院長 殿

臨床研究名：

進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究

説明事項

1. はじめに
2. この試験の目的
3. この試験の方法（投与の実際、併用療法、スケジュール）について
4. この試験の予定参加期間について
5. この試験の予定参加人数について
6. この臨床試験の予想される効果と、起こるかもしれない有害事象および不利益
7. この臨床試験に参加されない場合の、他の治療法
8. 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
9. この試験への参加は、あなたの自由意思によること
10. この試験に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この試験を中止させていただく場合があること
12. この試験に参加された場合、カルテなどが試験中あるいは後に調査されることがあること
13. この試験に関する情報の公開について
14. 個人情報の保護と診療情報の開示についての問い合わせや苦情の窓口
15. この臨床試験の参加に同意された場合に守っていただきたいこと
16. この臨床試験に参加された場合の費用負担について
17. 試料及び情報の保管と他の研究での利用について
18. 知的財産権と利益相反について
19. 担当医師について
20. 相談窓口について
21. その他（ ）

【患者の署名欄】

私はこの臨床研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。

同意日 平成 年 月 日

患者氏名： _____（自署）

【代諾者の署名欄】（必要な場合のみ）

私は _____ さんが、この臨床研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。

同意日 平成 年 月 日 代諾者氏名： _____（自署）

本人との続柄： _____

【医師・臨床試験コーディネーターの署名欄】

私は上記患者に、この臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日 平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

説明日 平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

患者用**臨床研究への協力の同意文書**

東京大学医科学研究所附属病院病院長 殿

臨床研究名：

進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究

説明事項

1. はじめに
2. この試験の目的
3. この試験の方法（投与の実際、併用療法、スケジュール）について
4. この試験の予定参加期間について
5. この試験の予定参加人数について
6. この臨床試験の予想される効果と、起こるかもしれない有害事象および不利益
7. この臨床試験に参加されない場合の、他の治療法
8. 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
9. この試験への参加は、あなたの自由意思によること
10. この試験に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この試験を中止させていただく場合があること
12. この試験に参加された場合、カルテなどが試験中あるいは後に調査されることがあること
13. この試験に関する情報の公開について
14. 個人情報の保護と診療情報の開示についての問い合わせや苦情の窓口
15. この臨床試験の参加に同意された場合に守っていただきたいこと
16. この臨床試験に参加された場合の費用負担について
17. 試料および情報の保管と他の研究での利用について
18. 知的財産権と利益相反について
19. 担当医師について
20. 相談窓口について
21. その他（ ）

【患者の署名欄】

私はこの臨床研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。

同意日 平成 年 月 日

患者氏名： _____（自署）

【代諾者の署名欄】（必要な場合のみ）

私は _____ さんが、この臨床研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。

同意日 平成 年 月 日 代諾者氏名： _____（自署）

本人との続柄： _____

【医師・臨床試験コーディネーターの署名欄】

私は上記患者に、この臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日 平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

説明日 平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

同意撤回／試験薬投与中止希望文書

東京大学医科学研究所附属病院病院長 殿

臨床研究名：

進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究

私は、「進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究」への協力について同意しておりましたが、

(該当する項目の()に✓をおつけください。)

・ 同意の撤回 (第1回G47Δ投与前の場合)

() 「進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究」への参加の同意を取り下げます。

・ 試験薬投与の中止希望 (第1回G47Δ投与後の場合)

() 「進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究」において、以後の試験薬(G47Δ)の投与を受けることの中止を希望します。

・ 資料等の二次利用に関する同意の撤回 (第1回G47Δ投与前の場合)

() 「進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究」に関する資料等の二次利用への同意を取り下げます。

【患者の署名欄】

同意撤回／投与中止希望日

平成 年 月 日

患者氏名: (自署)

お手数ですが、担当医にお渡しいただくか、下記の宛先までご郵送願います。

同意撤回／試験薬投与中止希望文書郵送先

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター 宛

註： 同意撤回は第1回目のG47Δの投与を受ける前に限ります。その後は、参加同意の撤回はできません。以降のG47Δの投与の中止を希望することはできます。

(別紙 1 の例) 個室管理が不要の場合

別紙 1

進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え
単純ヘルペスウイルス G47 Δを用いたウイルス療法の臨床研究

カルタヘナ法^(註1)第一種使用規程について

説明文書・同意文書の 3 ページ中ほどに記載されております「カルタヘナ法第一種使用規程」につきまして、被験者の方に関係する部分の概要をご説明します。

- ・投与部位等、高力価の G47 Δ溶液と直接接触した可能性のある部位の被覆材や器具等については、他の患者の廃棄物と分けて保管した上で医療廃棄物管理規程に従い医療廃棄物として処理いたします。
- ・単純ヘルペスウイルス 1 型の回帰症状が疑われた場合等であって、医療上必要と判断される場合、唾液等のサンプリングを行い遺伝子組換えウイルスの有無の確認等を行わせていただきます。

註 1：遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律
(平成 15 年 6 月 18 日法律第 97 号)

(別紙 1 の例) 個室管理が必要な場合

別紙 1

進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え
単純ヘルペスウイルス G47 Δを用いたウイルス療法の臨床研究

カルタヘナ法^(註1)第一種使用規程について

説明文書・同意文書の 3 ページ中ほどに記載されております「カルタヘナ法第一種使用規程」につきまして、被験者の方に関係する部分の概要をご説明します。

- ・血液や排泄物中に G47 Δが存在するかを調べるため、投与当日～3 日後まで(毎日)と、投与 7 日後に検査血液、尿、唾液の検査を行います。検査結果に応じて、検査期間を延長する可能性があります。
- ・血液や排泄物中に G47 Δが存在しないことが確認されるまで、個室に入院する必要があります。個室管理の期間は 3 日から 1 週間程度と予想されます。
- ・個室管理期間中は個室外に出る自由が制限されます。また、排泄物等には消毒薬などを使用して特別なウイルス不活化処理を行います。

註1: 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律
(平成 15 年 6 月 18 日法律第 97 号)

平成 30 年 3 月 14 日

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する
法律に基づき申請のあった第一種使用規程に係る意見について

遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会
委員長 山口 照英

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）に基づき申請のあった下記の遺伝子組換え生物等の第一種使用規程について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1.

申請者： 東京大学医科学研究所附属病院、病院長 小澤 敬也
申請日： 平成 29 年 9 月 7 日

【審査委員会の評価結果（東京大学医科学研究所附属病院）】

1. 大腸菌 <i>LacZ</i> 遺伝子を発現し、 $\gamma 34.5$ 遺伝子・ $U_L 39$ 遺伝子・ $\alpha 47$ 遺伝子を不活化された制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (F 株由来) (G47 Δ)
第一種使用等の内容：治療施設におけるヒトの治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
申請者：東京大学医科学研究所附属病院 病院長 小澤 敬也
(1) 生物多様性影響評価の結果について ① 他の微生物を減少させる性質 申請されている第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、本遺伝子組換え生物 (G47Δ) の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしてもその量は極めて微量と考えられる。さらに、G47Δ は制限増殖型であり、腫瘍細胞でのみウイルス複製が可能であることから、自然界では伝搬・複製することはない。したがって、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、G47Δ は環境中に拡散しても比較的早期に消滅すると考えられる。 G47Δ が感染する動植物等の種類は野生型ヒト単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) と同等で、HSV-1 が微生物に感染するとの報告はない。大腸菌 <i>LacZ</i> 遺伝子を発現すること及び制限増殖型であること以外はその他の特性についても G47Δ は野生型 HSV-1 と同等と考えられ、G47Δ が競合や有害物質の産生により他の微生物を減少させる性質はないと考えられる。 これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、他の微生物を減少させる性質に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないとした申請書の結論は妥当であると判断した。 ② 病原性 G47Δ が感染する動植物の種類は野生型 HSV-1 と同等で、ヒトを自然宿主とし、自然界で他の哺乳動物、植物及び微生物に感染するとの報告はない。さらに、腫瘍細胞でのみウイルス複製が可能であり、自然界では伝搬・複製し得ず、ヒト正常組織に対しても病原性はない。 一方、これまで欧米で遺伝子組換え HSV-1 が臨床試験で使用されており、また国内でも G47Δ を用いた臨床試験が行われたが、環境への悪影響に関する報告はない。G47Δ が感染した腫瘍細胞では <i>LacZ</i> 遺伝子が一過性に発現するが、<i>LacZ</i> 遺伝子からの生成物である β-ガラクトダーゼが人体に対し毒性や病原性を有するという報告はない。 G47Δ の遺伝子変異は HSV-1 ゲノム上の離れた 4 箇所 (3 つの遺伝子) に位置しているため、G47Δ 中由来の遺伝子組換え生物に該当する野生型復元 HSV-1 が自然に生じる可能性も無に等しい。 したがって、G47Δ は野生型 HSV-1 を超える病原性は示さないと考えられる。 これらのことから第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、病原性に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。 ③ 有害物質の産生性 G47Δ の有害物質の産生性は知られておらず、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、有害物質の産生性に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。 ④ 核酸を水平伝達する性質 G47Δ の感染性は野生型 HSV-1 と同等で、自然界で感染する対象はヒトのみである。感受性のある一部のマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサルを用いた感染実験が報告されているが、G47Δ は正常細胞でのウイルス複製能を失っているため、自然界では伝搬・複製することはない。 G47Δ の投与を受けたヒトでは、腫瘍内に限局して複製した G47Δ が生じるが、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、環境中への拡散は極力抑えられている。ヒトからヒトへ腫瘍細胞を介して直接水平伝達して複製することはほぼ不可能であると考えられる。G47Δ は HSV-1 ゲノム上の離れた 4 箇所 (3 つの遺伝子) に変異が加えられているため、G47Δ 由来の遺伝子組換え生物に該当する野生型復元 HSV-1 が自然に生じる可能性も無に等しい。 これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、核酸を水平伝達する性質に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。 (2) 生物多様性影響評価書を踏まえた結論 以上を踏まえ、G47Δ を第一種使用規程に従って使用した場合に生物多様性影響が生ずるおそれはないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断した。

第一種使用規程承認申請書

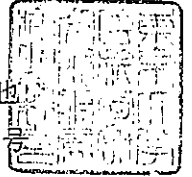
平成 29 年 9 月 7 日

厚生労働大臣 殿
環境大臣 殿

申請者 氏名 東京大学医科学研究所附属病院

病院長 小澤 敬也

住所 東京都港区白金台4丁目6番1号



第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第4条第2項の規定により、次のとおり申請します。

遺伝子組換え生物等の 種類の名称	大腸菌 <i>lacZ</i> 遺伝子を発現し、 <i>p34.5</i> 遺伝子・ <i>UL39</i> 遺伝子・ <i>α47</i> 遺伝子を不活化された制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (F 株由来) (G47Δ)
遺伝子組換え生物等の 第一種使用等の内容	治療施設におけるヒトの治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為。
遺伝子組換え生物等の 第一種使用等の方法	治療施設の所在地 東京都港区白金台四丁目 6 番 1 号 治療施設の名称 東京大学医科学研究所附属病院 (1) G47Δ 溶液は、容器に密封した状態で、遺伝子組換え生物である旨を容器等の見やすい箇所に表示した上で、他の薬剤等から識別可能な状態で施設内の冷凍庫に保管する。 (2) G47Δ 溶液の希釈操作は、施設内の安全キャビネット内で行う。G47Δ 希釈溶液の保管は、遺伝子組換え生物である旨を容器等の見やすい箇所に表示した上で、他の薬剤等から識別可能な状態で施設内の保冷库又は冷凍庫において行う。なお、G47Δ 希釈溶液又はその凍結品の施設内での運搬は、容器に密閉した状態で行う。 (3) 患者に対する G47Δ の投与は、治療室において、患者の胸腔内に G47Δ 希釈溶液を注入することによって行う。単純ヘルペスウイルス 1 型の回帰症状が疑われた場合等であって、医療上必要と判断される場合、唾液等のサンプリングを行い遺伝子組換えウイルスの有無の確認等を行う。必要に応じて、患者から排出されたウイルス伝播の防止策をとる。 (4) G47Δ 溶液 (希釈溶液を含む。) 及び上記(2)及び(3)で用いた機器や材料は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律 (昭和45年法律第137号) に基づいて当該施設で定められている医療廃棄物の管理に係る規程 (以下「医療廃棄物管理規程」という。) に従い処理し、又は医療廃棄物として廃棄する。未使用の G47Δ 溶液を含む廃棄物は廃棄前に不活化し、又は厳重な密封を行う。投与部位等、高力価の G47Δ 溶液と直接接触した可能性のある部位の被覆材や器具等については、他の患者の廃棄物と分けて保管した上で医療廃棄物管理規程に従い医療廃棄物として処理する。患者由来の検体の取扱いは、施設の規定に従い、医療廃棄物として処理する。

生物多様性影響評価書

I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

1 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況

単純ヘルペスウイルスはヘルペスウイルス科アルファヘルペスウイルス亜科単純ウイルス属に分類されている。これまでに分離されたウイルスは、1型（HSV-1）と2型（HSV-2）の二つであり（文献1）、G47Δは単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）F株から作製された（文献2）。

ヒトにおけるHSV-1の初感染は通常小児期に起こり、無症候性であることが多い。HSV-1に対する中和抗体の保有率は成人で7-8割程度である（文献1）。HSV-1の感染は種特異的であり、自然環境においては本来の宿主であるヒト以外での複製は報告されていない。実験室内では、一部の系統のマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサルには注射等による接種により感染させることができ、それらを用いてワクチンや遺伝子組換えHSV-1の安全性評価などの感染実験が報告されている（文献3-5）。

文献1 : Roizman, B. *et al.* Herpes simplex viruses. In *Fields' Virology*, 6th edn, ed. Knipe, D. M., Howley, P. M. ed. pp1823-1897, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2013).

文献2 : Todo, T. *et al.* Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 6396-6401 (2001).

文献3 : Lopez, C. Genetics of natural resistance to herpesvirus infections in mice. *Nature* 258: 152-153(1975)

文献4 : Barahona, H. *et al.* The owl monkey (*Aotus trivirgatus*) as an animal model for viral diseases and oncologic studies. *Lab Anim Sci.* 6: 1104-1112 (1976).

文献5 : Deisboeck, T. S. *et al.* Development of a novel non-human primate model for preclinical gene vector safety studies. Determining the effects of intracerebral HSV-1 inoculation in the common marmoset: a comparative study. *Gene Ther.* 15: 1225-1233 (2003).

2 使用等の歴史及び現状

HSV-1を生ワクチンとして臨床に試みた報告としては、複製可能型遺伝子組換えHSV-1であるR7020が存在する（文献1、6、7）。また近年、米国および英国においてHSV-1に由来する種々の遺伝子組換えウイルスが、また国内において自然変異型の弱毒ウイルスが、悪性腫瘍に対するウイルス療法としてヒトに対し使用されている（文献8-13）。国内では、本遺伝子組換えウイルスが、膠芽腫、前立腺癌、ならびに嗅神経芽細胞腫に対するウイルス療法臨床試験として、東京大学においてヒトに対し使用されている。

文献6 : Cadoz, M. *et al.* Phase 1 trial of R7020: A live attenuated recombinant herpes simplex (HSV) candidate vaccine. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, CA, October 11-14, 1992

文献7 : Whitley, R. *et al.* Herpes simplex viruses: is a vaccine tenable? *J Clin Invest* 110: 145-151.2002.

文献8 : Markert, J. *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).

文献 9 : Rampling, R. *et al.* Toxicity evaluation of replication-competent herpes simplex virus (ICP 34.5 null mutant 1716) in patients with recurrent malignant glioma. *Gene Ther* 7: 859-866 (2000).

文献 10 : Papanastassiou, V. *et al.* The potential for efficacy of the modified (ICP 34.5(-)) herpes simplex virus HSV1716 following intratumoural injection into human malignant glioma: a proof of principle study. *Gene Ther* 9: 398-406 (2002).

文献 11 : Harrow, S. *et al.* HSV1716 injection into the brain adjacent to tumour following surgical resection of high-grade glioma: safety data and long-term survival. *Gene Ther* 11: 1648-1658 (2004).

文献 12 : Fujimoto, Y. *et al.* Intratumoral injection of herpes simplex virus HF10 in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 126: 1115-1117 (2006).

文献 13 : Kimata, H. *et al.* Pilot study of oncolytic viral therapy using mutant herpes simplex virus (HF10) against recurrent metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 13: 1078-1084 (2006).

3 生理学的及び生態学的特性

(1) 基本的特性

単純ヘルペスウイルス1型はエンベロープを有し、成熟粒子は100-150nmの大きさである。エンベロープの内側にテグメント、更にその内側にカプシドがあり、カプシド内にウイルスDNAが存在する。ゲノムは約152kbの2本鎖DNAである。(文献1)

(2) 生育又は生育可能な環境の条件

ヒトに感染し、増殖する。培養細胞では、ヒトの細胞およびVero細胞などの哺乳動物由来の一部の細胞で効率よく増殖する。粘膜表面の直接の接触による感染を主な感染経路とし、外界および室温では不安定である。飛沫感染は起こらない。

(3) 捕食性又は寄生性

自然界では、ヒトでのみ増殖を伴う感染が起こる。

(4) 繁殖又は増殖の様式

HSV-1は、ヒトの粘膜表面(通常は口腔咽頭)への直接の接触により感染する。接触感染以外の感染形式はない。感染した局所で複製した後、神経末端から感覚神経節(しばしば三叉神経節)にウイルスは移送され、潜伏感染(latency)を確立する。潜伏感染においてはウイルスの複製は行われず、別の宿主への感染性を有しない。潜伏感染から再活性化

(reactivation)が起きると、ウイルスは皮膚粘膜(通常は口唇)で顕在化し、水疱を形成する(文献14)。潜伏感染の再燃などに際してウイルスはまれに脳炎を発症する。そのウイルス侵入経路については三叉神経説と嗅神経説がある(文献15)。

(5) 病原性

HSV-1は口唇ヘルペスの原因ウイルスで、初期感染は一般に軽症あるいは無症状である。再活性化時に口唇に水疱を形成する。まれに、角膜炎や脳炎を起こす。ヘルペス脳炎の発生は

日本の調査では年間100万人に2.9人（文献16）、欧米では年間20万人に1人（文献14、17）である。発癌性はない。免疫不全や新生児、あるいは乳児の初回重症感染症など特殊な条件下を除くと、HSV-1はウイルス血症を生じることがなく、初回感染後全身に分布しない。

(6) 有害物質の産生性

HSV-1の感染で細胞内に産生される蛋白質等の毒性は報告されていない。

(7) その他の情報

HSV-1はエンベロープを有するウイルスで、エンベロープが破壊・変性すると容易に感染性を失う。宿主から離れると環境中では2時間で死滅する（文献18）。Biosafety上、消毒薬（chemical disinfectants）に対する感受性の点でlipid virusesに分類され、微生物の中で消毒薬に対する感受性が最も高い（文献19）。HSV-1を速やかに不活化する消毒薬（chemical disinfectants）は以下のものを含む：70%イソプロパノール、70-90%エタノール、塩素系漂白剤（例えば0.2%次亜塩素酸ナトリウムなど）、ヨード溶液、グルタルアルデヒド、ホルマリン、10%ポビドンヨード、0.5~0.1% グルコン酸クロルヘキシジン、0.2~0.05% 塩化ベンザルコニウム、など（文献20-23）。物理的不活化（physical inactivation）として、HSV-1は56℃(30分間)の加熱や紫外線照射(40μW/cm²、15分間)、pH4以下で速やかに感染性を失う。

- 文献14 : Wald, A. *et al.* Persistence in the population: epidemiology, transmission. In *Human Herpesviruses*. Arvin A. *et al.* eds., pp659-671, Cambridge University Press, Cambridge (2007)
- 文献15 : Mori, I. *et al.* Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J Neurovirol* 11: 129-137 (2005).
- 文献16 : Kamei, S. *et al.* Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med* 39: 894-900 (2000).
- 文献17 : Whitley, R. *et al.* Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 20: 414-420 (1995)
- 文献18 : Assar, S. *et al.* Survival of Microorganisms in the Environment. In *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 5th edn Block S. ed., pp1221-1242, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2001)
- 文献19 : Croughan, W. *et al.* Comparative study of inactivation of herpes simplex virus types 1 and 2 by commonly used antiseptic agents. *J Clin Microbiol* 26: 213-215 (1988)
- 文献20 : Biosafety Manual: Lawrence Berkeley National Laboratory
(http://www.lbl.gov/ehs/biosafety/Biosafety_Manual/html/decontamination.shtml).
- 文献21 : Material safety data sheet- infectious substances: Public health agency of Canada
(<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds80e.html>.)
- 文献22 : Centers for Disease Control and Prevention ed., Guideline for hand hygiene in health-care settings: Morbidity and mortality weekly report (MMWR) 51 (2002)
- 文献23 : 大久保 憲 監修、消毒薬テキスト 新版：協和企画 (2005)

II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

1 供与核酸に関する情報

(1) 構成及び構成要素の由来

大腸菌（略称 E.Coli）*lacZ*（3kb）cDNAを宿主に導入した（Gene bank Accession Number:V00296）。（供与核酸の全塩基配列及び対応するアミノ酸配列は別紙1、2参照）

(2) 構成要素の機能

導入された*lacZ*遺伝子は宿主の*U_L39*プロモーターにより発現される。*LacZ*遺伝子にコードされる大腸菌β-ガラクトシダーゼは、基質X-galを加水分解し青色の沈殿物とする。大腸菌β-ガラクトシダーゼは、形質転換した大腸菌やベクター感染細胞のマーカーとして用いられ、それらにX-galを加えて識別する方法は一般に広く用いられている。病原性や毒素産生性には関与していない。この供与核酸の導入によって、G47Δの感染性が野生型HSV-1から変わることはないと考えられる。なお、*lacZ*遺伝子の挿入により宿主の*U_L39*遺伝子是不活化され、G47Δの複製を腫瘍細胞選択的とする機序の一つを担っている。

2 ベクターに関する情報

(1) 名称及び由来

G47Δは、HSV-1 F株由来の二重変異遺伝子組換えHSV-1 G207（文献2 4）から、pIE12Δプラスミドを用いて相同遺伝子組換えで作製された。pIE12Δは、HSV-1のα47遺伝子を含有する*Bam*HI x フラグメントのうち*Bam*HI-*Eco*RI の1.8kbを有するpIE12プラスミド（文献2 5）から、α47遺伝子領域の0.3kb（*Bst*EII-*Eco*NI）を欠失させたプラスミドである（文献2）。G47Δの構造の模式図は別紙3参照。

(2) 特性

pIE12ΔはpBluescript KSを基本骨格とし、Ampicillin 耐性遺伝子を有している。宿主にはpIE12Δの挿入外来遺伝子配列のみが移入され、薬剤耐性遺伝子などのベクター配列は移されない。

文献2 4 : Mineta, T. *et al.* Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas. *Nat Med* 1: 938-943 (1995).

文献2 5 : Johnson, P. *et al.* Improved cell survival by the reduction of immediate-early gene expression in replication-defective mutants of herpes simplex virus type 1 but not by mutation of the virion host shutoff function. *J Virol* 68 : 6347-6362 (1994).

3 遺伝子組換え生物等の調製方法

(1) 宿主内に移入された核酸全体の構成

HSV-1の*U_L39*領域に*lacZ* cDNAが挿入されている。これにより、*U_L39*プロモーターは供与

核酸を発現し、本来の U_L39 遺伝子は発現されない。また、宿主HSV-1の $\gamma34.5$ 遺伝子 (1kb) の TR_L 及び IR_L の双方のコピーは欠失しており、また、 $\alpha47$ 遺伝子 (0.3kb) も欠失している (別紙4参照)。

(2) 宿主内に移入された核酸の移入方法

G47 Δ の親ウイルスであるG207は野生型HSV-1であるF株から $\gamma34.5$ 遺伝子 (1kb) の TR_L 及び IR_L の双方のコピーを削除し、 U_L39 領域に大腸菌の $lacZ$ 遺伝子を挿入して作製された。G47 Δ は、G207からさらに $\alpha47$ 領域内の0.3kbを削除して作製された。pIE12 Δ は、pBluescript KSを基本骨格とし、*Bst*EII-*Eco*NIの0.3kbを欠失したHSV-1の $\alpha47$ 遺伝子を含むフラグメントをインサートとして含むプラスミドである。G207のウイルスDNAとpIE12 Δ プラスミドDNAの共移入に伴うVero細胞内での相同組換えにより、遺伝子組換えHSV-1であるG47 Δ を得た (文献24、25 および別紙4)。

(3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

G47 Δ はウイルス製造に頻用されるVero細胞を使って増殖させる。G47 Δ の臨床製剤は東京大学医科学研究所治療ベクター開発センターで生産される。生産工程はセルバンクシステム及びウイルスバンクシステムを用い、治験薬GMPに従った標準作業手順 (SOP) に基づき行う。Vero細胞 (WHO RCB 10-87) のマスターセルバンクからワーキングセルバンクを構築し、ウイルス製造には継代数の低い細胞を使用する。正しい変異を有することが確認されたG47 Δ から作製したマスターウイルスシードストックから増やしたワーキングウイルスバンクをVero細胞に感染させる。2~3日後、細胞を回収し、凍結解凍操作で細胞内のG47 Δ を遊離させる。フィルターろ過により細胞成分を除去したのち、細胞由来のDNAおよびRNAを酵素処理する。高速遠心にてウイルスを沈殿させ、混入する核酸および蛋白を除去する。これを10% グリセリン加磷酸緩衝液 (PBS) に再浮遊する (別紙5参照)。生産の4工程、すなわち、マスターセルバンク、精製前のウイルス回収液 (バルクハーベスト)、精製後のウイルス、およびチューブに分注後の製剤において、英国BioReliance社に委託して品質試験を行う (品質試験項目に関しては別紙6参照)。

G47 Δ 製剤中に増殖型・非増殖型の各種ウイルスの混入がないことの品質試験を英国BioReliance社に委託して行なう。また、最終製剤中のG47 Δ 以外の組換えHSV-1の混入の有無については、 $lacZ$ 挿入部位の外側に設計したプライマーを用いたPCRを行い、野生型に由来する長さのDNA断片が増幅されないことを検証する。

ウイルスの調製に使用する細胞はVero細胞を用いる。マスターセルバンク、ワーキングセルバンク、およびマスターウイルスシードストックは、東京大学医科学研究所治療ベクター開発センターに保管されている。

4 移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性

移入及び欠失させた核酸はHSV-1の2本鎖DNAゲノムの一部として存在し、保管中は安定である。感染する動植物等の種類及び感染様式が保管中に変化することはない。

G47Δが細胞に感染すると、G47Δのゲノムは核内の染色体外に存在し、感受性を有する培養増殖細胞（例：ヒト神経芽細胞腫株SK-N-SH、ヒト膠芽腫細胞株U87MG、ヒト膠芽腫細胞株U373、ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞株SQ20B、およびアフリカミドリザル腎細胞株Vero）もしくはヒト体内では腫瘍細胞に限ってウイルス複製が起こる（「6 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違」の項に詳述）。ウイルス複製の際に感染細胞内で一過性にβ-ガラクトシダーゼが発現される。

G47ΔはHSV-1ゲノムの互いに離れた4箇所（3つの遺伝子）に操作が加えられているため、組換えにより自然に野生型のHSV-1に復する可能性はきわめて低い。万一3つの遺伝子のうち2箇所または1箇所のみの変異に還元したものが生じたとしても、*U_L39*または γ 34.5の少なくとも一方が不活化されていれば腫瘍選択的な複製は維持される。 α 47のみが不活化されたウイルスは宿主の免疫系に認識されやすく、宿主における複製能が低下する（II章6「宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違」参照）。いずれも、野生型に比し毒性や病原性の増加はない。

臨床製剤の生産は、1つのプラークから得られたG47Δのロットを、十分量に増やしたVero細胞に一回感染させて回収することによって行われるため、ウイルスが継代されることはなく、従って重なるウイルス継代によってゲノムに変化が起こることはない。

5 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性

G47Δは野生型のHSV-1に存在しない*lacZ*遺伝子を含むので、挿入された*lacZ*遺伝子と隣接するHSV-1の*U_L39*遺伝子との境界部をPCRで増幅、定量する方法でG47Δを検出できる（文献26）。このときに用いるPCR反応では、試料1μl中に10コピーのG47Δ DNAがあれば検出することができる。また、感染細胞のX-gal染色を行なうことによっても、G47Δ（青色に染色）と野生型HSV-1（染色されない）を区別することができる。X-gal染色の感度は鋭敏であり、理論上は、細胞内に1 pfuのG47Δが存在すれば検出できる（文献27）。

PCR法による検出の信頼性については、同様の定量的PCR法を用いたウイルス検出法がすでにG207（二重変異遺伝子組換えHSV-1）の臨床試験で用いられており、さらに東京大学でのG47Δの臨床試験で使用され、信頼性が確立している。（文献8、28）。

文献26： Todo, T. *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).

文献27： Carew, J. *et al.* Selective infection and cytolysis of human head and neck squamous cell carcinoma with sparing of normal mucosa by a cytotoxic herpes simplex virus type 1 (G207). *Hum Gene Ther*. 10: 1599-1606, 1999

文献28： DeBiasi, R. *et al.* Use of PCR for the diagnosis of herpes virus infections of the central nervous system. *J Clin Virol*. 25: S5-11 (2002)

6 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

G47Δはウイルスゲノムに遺伝子操作が加えられた遺伝子組換えHSV-1であり、*UL39*、 $\gamma34.5$ 、 $\alpha47$ の領域にコードされているウイルス蛋白質を発現できない。*UL39*遺伝子 (ribonucleotide reductase (RR)の大サブユニットをコードする) および $\gamma34.5$ 遺伝子はともに正常細胞でのウイルス複製に必要な遺伝子であり、これらを欠失したウイルスは腫瘍細胞でのみ複製が可能となる。

$\gamma34.5$ はHSV-1の病原性に関連した遺伝子で、これを欠失させた変異株は正常細胞でのウイルス複製能が著しく減弱することが判明している (文献 2 9)。正常細胞ではウイルス感染が起こると二本鎖RNA依存性プロテインキナーゼ (double stranded RNA-activated protein kinase: PKR) がリン酸化され、それが翻訳開始因子eIF-2aをリン酸化し、その結果ウイルス蛋白を含む細胞内での蛋白合成が遮断される。 $\gamma34.5$ 遺伝子産物はリン酸化PKRに拮抗してウイルス蛋白の合成を可能にするが、 $\gamma34.5$ 遺伝子欠失HSV-1は正常細胞では複製を行えない。しかし、正常細胞とは異なり、腫瘍細胞では普遍的にPKRのリン酸化が低いいため、 $\gamma34.5$ 遺伝子欠失のHSV-1でも複製可能となると考えられている (文献 3 0)。

RRはウイルスDNA合成に必要な酵素であるが、この遺伝子を不活化すると、ウイルスは非分裂細胞では複製できず、分裂が盛んでRR活性の上昇した細胞でのみウイルスの欠落酵素が補われてウイルス複製が可能となる (文献 3 1)。

一方、 $\alpha47$ 遺伝子を欠失したウイルスは感染細胞でのtransporter associated with antigen presentation (TAP) に拮抗する機能を失うため、感染細胞のMHCクラスIの発現が維持され、免疫系による認識を促進する。同時に、ゲノム上で重複して位置する*Us11*遺伝子の発現を早めることで、 $\gamma34.5$ 欠失ウイルスの減弱した複製能力を腫瘍細胞において選択的に回復させる (文献 2、2 4、3 2)。

*UL39*領域には大腸菌*lacZ* cDNAが挿入されており、G47Δの感染した細胞内で一過性に発現される。

G47ΔはVero細胞で増殖させるが、この細胞においてG47Δの増殖力は親株 (StrainF) に比較し低下しており、親株が 10^8 pfu/mlのタイターまで増殖する条件下で、G47Δは 10^7 pfu/mlのタイターにしか達しない (文献 2)。

G47Δの感染性は野生型HSV-1と同じであり、ヒトを宿主とする。ヒトや動植物等への感染性、感染様式、潜伏性など、生物多様性に影響を与える性質は野生型HSV-1と同等であると考えられる。腫瘍細胞および実験室内における一部の増殖中の培養正常細胞でのみウイルス複製が可能であることから、自然界では伝播・複製し得ない。

文献 2 9 : Chou, J. *et al.* Mapping of herpes simplex virus-1 neurovirulence to $\gamma34.5$, a gene nonessential for growth in culture. *Science* 250: 1262-1266 (1990)

文献 3 0 : Farassati, F. *et al.* Oncogenes in Ras signalling pathway dictate host-cell permissiveness to herpes simplex virus 1. *Nat Cell Biol* 3: 745-750 (2001)

文献 3 1 : Goldstein, D.J. *et al.* Factor(s) present in herpes simplex virus type 1-infected cells can compensate for the loss of the large subunit of the viral ribonucleotide reductase: characterization of an ICP6 deletion mutant *Virology* 166: 41-51 (1988)

文献 3 2 : Cassady, K. *et al.* The second-site mutation in the herpes simplex virus recombinants lacking the γ_1 34.5 genes precludes shutoff of protein synthesis by blocking the phosphorylation of eIF-2alpha. J Virol. 72: 7005-7011 (1998).

Ⅲ 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

1 使用等の内容

治療施設におけるヒトの治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為。

2 使用等の方法

治療施設の所在地 東京都港区白金台四丁目6番1号

治療施設の名称 東京大学医科学研究所附属病院

- (1) G47Δ溶液は、容器に密封した状態で、遺伝子組換え生物である旨を容器等の見やすい箇所に表示した上で、他の薬剤等から識別可能な状態で施設内の冷凍庫に保管する。
- (2) G47Δ溶液の希釈操作は、施設内の安全キャビネット内で行う。G47Δ希釈溶液の保管は、遺伝子組換え生物である旨を容器等の見やすい箇所に表示した上で、他の薬剤等から識別可能な状態で施設内の保冷库又は冷凍庫において行う。なお、G47Δ希釈溶液又はその凍結品の施設内での運搬は、容器に密閉した状態で行う。
- (3) 患者に対するG47Δの投与は、治療室において、患者の胸腔内にG47Δ希釈溶液を注入することによって行う。単純ヘルペスウイルス1型の回帰症状が疑われた場合等であって、医療上必要と判断される場合、唾液等のサンプリングを行い遺伝子組換えウイルスの有無の確認等を行う。必要に応じて、患者から排出されたウイルス伝播の防止策をとる。
- (4) G47Δ溶液（希釈溶液を含む。）及び上記(2)及び(3)で用いた機器や材料は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）に基づいて当該施設で定められている医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い処理し、又は医療廃棄物として廃棄する。未使用のG47Δ溶液を含む廃棄物は廃棄前に不活化し、又は厳重な密封を行う。投与部位等、高力価のG47Δ溶液と直接接触した可能性のある部位の被覆材や器具等については、他の患者の廃棄物と分けて保管した上で医療廃棄物管理規程に従い医療廃棄物として処理する。患者由来の検体の取扱いは、施設の規定に従い、医療廃棄物として処理する。

3 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法

東京大学で行われた膠芽腫に対するG47Δウイルス療法の臨床試験において、G47Δ投与後

の血液、唾液、および尿のPCR法による検査を実施し情報を収集した。豊富な情報収集がすでに行われているが、今回の使用においても、必要に応じて血液、唾液、尿もしくは胸水を採取し、PCR法による検査を実施する。

4 生物多様性影響が生じるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置

生物多様性影響が生じるおそれはないと考えられるが、組換えウイルス排出の疑いが生じた場合は、ウイルス投与後の被験者についてウイルス排出の評価を行う。

5 実験室等での使用又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果

本遺伝子組換えウイルスが、膠芽腫に対するウイルス療法の臨床試験として、東京大学においてヒトに対し使用されている。排出データ等については別紙9に示す。

HSV-1に感受性のあるサル (*Aotus nancymae*) に、G47Δを作製する基となったG207(二重変異を有する遺伝子組換えHSV-1)を脳内に定位的に投与した非臨床試験において、野生型HSV-1 (strain F) は 1×10^3 pfuで脳炎を生じ投与後5日で死亡させたが、G207は 10^9 pfuでも毒性を示さなかった(文献26、33)。G207の脳内投与後(3×10^7 pfu)、1, 3, 7, 10, 14, 21, 31日めに唾液、涙、膈分泌液を採取し、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(文献26)。G207の脳内投与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の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、および対側の前頭葉)に限局して検出された。

BALB/cマウスにLD₅₀量の野生型HSV-1の脳内投与を行い、生き延びてHSV-1の潜伏感染を確立したマウスに、G207 (1×10^7 pfu) を脳内投与しても潜在HSV-1の再活性化を誘発しなかった(文献34)。

文献33 : Hunter, W.D. *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).

文献34 : Sundaresan, P *et al.* Attenuated, replication-competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation in mice. *J. Virol.* 74: 3832-3841 (2000).

6 国外における使用等により得られた情報

米国アラバマ大学バーミングハム校とジョージタウン大学医療センターにおいて、再発神経膠腫を対象とし、腫瘍治療用に開発された第二世代遺伝子組換えHSV-1のG207を用いて再発悪性グリオーマ患者21例を対象に米国で第I相臨床試験が行われた(1998年～2000年)(文献8)。G207は定位脳手術により脳腫瘍内に単回投与され、 1×10^6 pfuから 3×10^9 pfuまで3例ず

つ用量を増加した。ジョージタウン大学では通常の手術室を用いて他の患者と同様の扱いで手術が施行され、患者は通常の病室で管理された。G207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。

2009年には米国アラバマ大学バーミングハム校から G207 第 Ib 相試験の結果が報告された（文献 3 5）。再発膠芽腫の患者 6 名に対し、 1.5×10^8 pfu の G207 を定位的に腫瘍内に投与した後、開頭手術にて投与部を含めた腫瘍切除と、摘出腔壁への 1×10^9 pfu の G207 注入を行なった。有害事象や腫瘍の画像変化の評価に加え、摘出組織内での G207 複製などが検討された。G207 投与後 24 時間、72 時間、7 日、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、1 年の各時点で患者の血液、唾液、尿、および結膜スワブが採取され、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 G207 の DNA は検出されなかった。

2014 年に同じく米国アラバマ大学バーミングハム校から報告された放射線治療併用 G207 第 I 相試験では（文献 3 6）、9 例の再発悪性神経膠腫に対し 1×10^9 pfu の G207 の腫瘍内投与と放射線局所照射（5Gy、1 回照射）が行われた。G207 投与後 2 日、4 日、28 日、3 ヶ月、6 ヶ月の各時点で患者の血液と唾液が採取され、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 G207 の DNA は検出されなかった。

$\gamma 34.5$ 遺伝子のみを欠失した第一世代遺伝子組換え HSV-1 の 1716 を用い、再発悪性グリオーマ患者 9 例を対象に英国で第 I 相臨床試験が行われた（文献 9）。1716 は定位脳手術により脳腫瘍内に単回投与され、 10^3 pfu から 10^5 pfu まで 3 例ずつ用量を増加した。投与後 2 日目、6 日目、その後 4 週後まで週 1 回、血清と口腔粘膜を採取しウイルス排出検査を行ったところ、感染性の HSV-1 はいずれの患者からも検出されなかった。またヘルペスウイルス感染症の皮膚症状も見られなかった。次に行われた proof of principle (POP) 試験では、再発悪性グリオーマ 12 例に対して定位脳手術により 10^5 pfu を脳腫瘍内に単回投与し、その 4-9 日後に腫瘍摘出を行ってウイルス複製の有無について解析した（文献 10）。2 例で、摘出腫瘍組織から感染性ウイルスが検出された。PCR では 10 例の投与部位から 1716 の DNA が検出された。1 例において、投与 5 日後（腫瘍摘出の翌日）の血清から HSV-1 の DNA が PCR で検出され、その後速やかに陰性化した。他の 11 例では一度も血清中から HSV-1 の DNA は検出されなかった。

HSV1716 (1×10^7 pfu/dose) を、胸腔内への留置カテーテル経由で、第一コホート 3 例には 1 回、第二コホート 3 例には 1 週間隔で 2 回、第三コホート 3 例には 1 週間隔で 4 回の投与が行われ、さらに最大用量が追加 3 例に対し投与した。各投与前と各投与日、および最終投与日を Day 1 として Days 1, 3, 5, 8, 15, 22, 29 に血清と胸水を採取し、PCR で HSV の DNA を検出した。その結果、血清からはどの症例のどのタイミングにおいても HSV は検出されなかった。胸水については、12 例中 9 例でいずれかの時点で HSV の DNA が検出され、そのうち 6 例では最終投与後 14 日間以上検出が持続した（文献 3 7）。

文献 3 5 : Markert J. M., Liechty P. G., Wang W., et al. Phase Ib trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre-and post-tumor resection for recurrent GBM. *Mol Ther*;17:199-207, 2009

文献 3 6 : Markert J.M., Razdan S.N., Kuo H.C., et al. A phase 1 trial of oncolytic HSV-1, G207, given in combination with radiation for recurrent GBM demonstrates safety and radiographic responses. *Mol Ther*;22:1488-55, 2014

文献 3 7 : Danson S, Woll PJ, Blyth KG, Fisher PM, Roman J, Simpson K, Spavin R, Learmonth K,

Conner J.: Oncolytic herpes virus therapy for mesothelioma – a phase 1/2a trial of intrapleural administration of HSV1716 (NCT01721018). European Society for Medical Oncology 2017年学術集会ポスター

IV 生物多様性影響評価

1 他の微生物を減少させる性質

(1) 影響を受ける可能性のある微生物の特定

G47Δの感染性は野生型HSV-1と同一と考えられ、微生物に感染するとの報告はない。また、G47Δは腫瘍細胞および実験室内における一部の増殖中の培養正常細胞でのみウイルス複製が可能であることから、自然界では伝搬・複製し得ない。有害物質の産生もなく、競合や有害物質の産生により他の微生物を減少させることはないと考えられる。よって、影響を受ける可能性のある微生物は特定されなかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

(該当せず。)

(3) 影響の生じやすさの評価

(該当せず。)

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、他の微生物を減少させる性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法において、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

2 病原性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

G47Δの感染性は野生型HSV-1と同一と考えられるので、自然宿主はヒトのみである。さらに、腫瘍細胞でのみウイルス複製が可能であることから、自然界では伝搬・複製し得ない。なお、実験室内で用いられる一部の系統のマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサルは感受性があり、注射等による接種によりG47Δを感染させることができる。

(2) 影響の具体的内容の評価

G47Δは投与されたヒトの腫瘍細胞に局限してウイルス複製を行い、ヒト正常組織に対しては病原性がない。正常細胞において実験室内における一部の増殖中の培養細胞では複製可能である。欧米において遺伝子組換えHSV-1を用いたウイルス療法の臨床試験が複数完了しました進行中であり、国内でも東京大学でG47Δを用いた臨床試験が行われたが、重大な有害事象や死亡の報告はなく、環境への悪影響に関する報告もない（文献8-13、別紙9）。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、一過性に発現される。*LacZ*遺伝子からの生成物である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。*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、また東京大学のG47Δ臨床試験においても、*lacZ*遺伝子生成物の安全性は示されている。G47Δに加えられた遺伝子変異はHSV-1ゲノム上の離れた4箇所（3つの遺伝子）に位置しているため、G47Δ由来の遺伝子組換え生物に該当する野生型復元HSV-1が自然に生じる可能性も無に等しい。

(3) 影響の生じやすさの評価

G47Δはヒト正常組織に対しては病原性がなく、自然界においてもG47Δが伝播・複製する可能性は低いことから、G47Δが被験者以外の第三者や動物に病原性を示す可能性は無に等しいと考えられる。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、病原性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法において、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

3 有害物質の産生性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物又は他の微生物の特定

G47Δの有害物質の産生性は知られておらず、影響を受ける可能性のある野生動植物等は特定されなかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

（該当せず。）

(3) 影響の生じやすさの評価

（該当せず。）

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、有害物質の産生性について、第一種使用規模承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法において、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

4 核酸を水平伝達する性質

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

G47Δの感染性は野生型HSV-1と同一と考えられるので、自然界で感染する対象はヒトのみである。実験室内では、感受性のある一部のマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサルには注射等による接種により感染させることができ、ワクチンや遺伝子組換えHSV-1の安全性評価に使用されている。

(2) 影響の具体的内容の評価

G47Δの脳腫瘍内投与を受けたヒトでは、腫瘍内に限局して複製したG47Δが生じるが、これは体外へ排出されない（別紙9）。患者検体のウイルス排出検査結果等を考慮して、必要に応じて、必要な期間、患者から排出されたウイルス伝播の防止策をとることで生物多様性の影響はないと考えられる。また、G47Δの投与を受けたヒト体内において、腫瘍細胞以外でのウイルス複製能は有さず、これによる他の哺乳類への核酸の水平伝達は知られていない。

(3) 影響の生じやすさの評価

G47Δは実験室内における一部の増殖中の培養正常細胞を除き正常細胞でのウイルス複製能を失っているため、自然界では繁殖し得ない。さらに、G47Δの自然界での感染対象は野生型HSV-1と同様にヒトに限られること、及びヒトからヒトへ腫瘍細胞を介して直接水平伝達して複製することはほぼ不可能であることを考慮すると、影響の生じやすさは極めて低いと考えられる。G47ΔはHSV-1ゲノム上の離れた4箇所（3つの遺伝子）に変異が加えられているため、G47Δ由来の遺伝子組換え生物に該当する野生型復元HSV-1が自然に生じる可能性も無に等しい。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、核酸を水平伝達する性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法において、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

5 その他の性質

なし。

V 総合的評価

G47Δが感染する動植物等の種類は野生型HSV-1と同等で、ヒトを自然宿主とし、ペット動物以外では、自然界で他のほ乳動物、植物及び微生物には感染したり拡散したりするという報告はない。

G47Δによる*lacZ*遺伝子の一過性発現はヒトに病原性をもたないので、ヒトに対する影響はないと考えられる。

さらに、G47Δは腫瘍細胞に限って複製することが可能で、実験室内における一部の増殖中の培養正常細胞を除き正常細胞でのウイルス複製能を失っている。別個体のヒトにG47Δが直接水平感染する可能性は極めて低く、G47Δが環境中に拡散する可能性はきわめて低い。

G47ΔはHSV-1ゲノム上の離れた4箇所（3つの遺伝子）に変異が加えられているため、G47Δ由来の遺伝子組換え生物に該当する野生型復元HSV-1が自然に生じる可能性も無に等しい。

従って、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法に従えば、G47Δによる生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。