

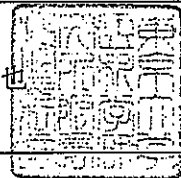
別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 26 年 8 月 14 日

厚生労働大臣 田村 憲久 殿

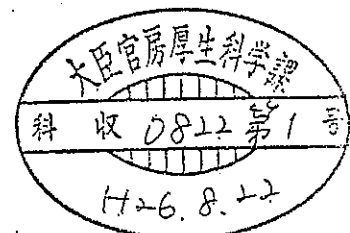
実 施 施 設	所 在 地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院 (電話番号 03-3443-8111)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院 病院長 小澤 敬也



下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
進行性膠芽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を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究	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



遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(初回申請年月日)
平成 25 年 2 月 20 日

研究の名称	進行性膠芽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 を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
研究実施期間	平成 25 年 3 月 22 日 から 平成 30 年 3 月 21 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	108-8639 東京都港区白金台 4-6-1	
	所属機関・部局・職	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	
	氏名	藤堂 具紀 	
実施の場所	所在地	108-8639 東京都港区白金台 4-6-1	
	名称	東京大学医科学研究所附属病院	
	連絡先	03-3443-8111	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	稲生 靖	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）・准教授	総括責任者補佐。ウイルス管理と準備。患者の手術、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・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・特任講師	患者の手術と術前術後管理。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。
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・医療評価・安全・研修部 総合研修センター・特任助教	臨床研究実施の補佐。
	大内 佑子	東京大学・保健センター（精神神経科）・臨床心理士	臨床研究実施における臨床心理面の補佐。

審査委員会の意見	今回の死亡については、遺伝子治療（ウイルス療法）による直接の因果関係は認められないが、今後も安全性の確認と治療効果の把握に努めながら遺伝子治療（ウイルス療法）を継続願いたい。		
	審査委員会の長の職名		氏名
	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		長村 文孝 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法） 遺伝子標識臨床研究
研究の概要	本研究は、初期放射線治療にもかかわらず増大または進行する膠芽腫の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 の定位的腫瘍内投与を行う。オープンラベル方式によりコホート単位で用量を増加し、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	本研究は、手術等により病理学的に診断が確定しており、かつ初期放射線治療にもかかわらず増大または進行する膠芽腫を対象とする。病変が 1cm 以上であること、KPS ≥ 60%、年齢 18 歳以上、3 か月以上の生存が見込まれること、主要臓器の機能が正常であることなどの選択基準を満たし、腫瘍の存在部位が脳室・脳幹・後頭蓋窩あるいは複数であることなどの除外基準に該当せず、文書により本人の同意が得られた患者が対象となる。（KPS = Karnofsky Performance Scale）
重大事態等の発生時期	平成 26 年 8 月 7 日
重大事態等の内容及びその原因	内容：被験者死亡 原因：原病である膠芽腫の増悪 経過 1. ウイルス療法実施までの経過 平成 18 年（2006 年）6 月、頭部の違和感にて発症（発症時 33 歳）。MRI にて脳腫瘍が発見され、翌 7 月、紹介元病院にて生検術を受けた。病理診断は grade 2 の神経膠腫（星細胞腫）であった。化学療法（ニムスチン）併用の放射線治療（54Gy）を受けた。外来にてニムスチンの維持化学療法を行い、平成 19 年（2007 年）3 月以降は経過観察されていた。平成 24 年（2012 年）11 月、MRI にて造影病変を伴う再発が見られたため、同月、紹介元病院にて開頭腫瘍摘出術を受けた。Grade 3 の神経膠腫（退形成星細胞腫）との病理診断となり、テモゾロミドによる化学療法を受けた。平成 25 年（2013 年）9 月、MRI にて再再発が認められ、同月、東京大学医科学研究所附属病院（医科研病院）を紹介受診した。同年 10 月、医科研病院にて定位的腫瘍生検術を行い、膠芽腫の病理診断となった。生検の組織採取により造影病変が縮小したため、テモゾロミドによる化学療法を継続した。同年 12 月の MRI で再び造影病変が増大したため、平成 26 年（2014 年）1 月 27 日に医科研病院に入院した（入院時 40 歳）。 2. ウイルス療法の実施 平成 26 年 1 月 27 日、適格性判定委員会にて適格と判定された。1 月 30 日、局所麻酔下の定位脳手術により、G47Δ（1×10^9 pfu）を腫瘍内 2 箇所投与した。2 月 6 日、局所麻酔下の定位脳手術により、同量の G47Δ を同部位に投与した。G47Δ に関連する重篤な有害事象は認められなかった。第 2 回投与 7 日後（2 月 13 日）の MRI で標的病変の面積の 25% 以上の増大が認められたため、PD（progressive disease）と判定された。プロトコル治療中止とし、2 月 14 日自宅退院となった。 3. ウイルス療法後の経過 PD 判定後はテモゾロミドによる化学療法を再開した。ウイルス療法 1 か月後（3 月 10 日）の MRI にて造影病変の更なる増大を認めたため、ベマジズマブの併用投与を開始した。一旦 MRI 所見および臨床症状の改善を認めたが、5 月 12 日には再び MRI 所見および臨床症状の悪化を認めたため、インターフェロンの投与を追加した。意識障害の悪化により、6 月 16 日に医科研病院に再入院となった。腫瘍の増大により脳ヘルニアが進行し、平成 26 年 8 月 7 日死亡した。 4. ウイルス療法との関連 G47Δ 第 2 回投与 7 日後（平成 26 年 2 月 13 日）の時点で治療前に比べて原病変は増大し、その後 MRI にて経時的に病変の増大が見られたことと、それに伴い神経症状の悪化を認めたこと、初回生検術から 97 ヶ月、再発後の初回開頭術から 21 ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は膠芽腫の進行に伴うものとして矛盾しないこと、プロトコル治療期間中 G47Δ に起因すると考えられる重篤な有害事象が認められなかったことなどから、死亡は原疾患の進行によるものと推定される。

その後の対応状況	本ウイルス療法の安全性の確認 第1回目と第2回目の G47Δ 投与それぞれの翌日、2日目、3日目および第2回投与7日後の血液、尿、唾液の PCR 検査を実施したが、G47Δ の DNA は検出されなかった。第2回ウイルス投与時に、投与に先立って行われた生検では、膠芽腫の像が観察され脳炎の所見はなかった。G47Δ 第2回投与7日後、1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後の頭部 MRI 検査では、腫瘍病変の増大やベマジズマブ治療の影響は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。 死亡当日に病理解剖が行われ、肉眼的所見としては脳に原病の進行が認められた。他の臓器に特記すべき異常は観察されなかった。
----------	--