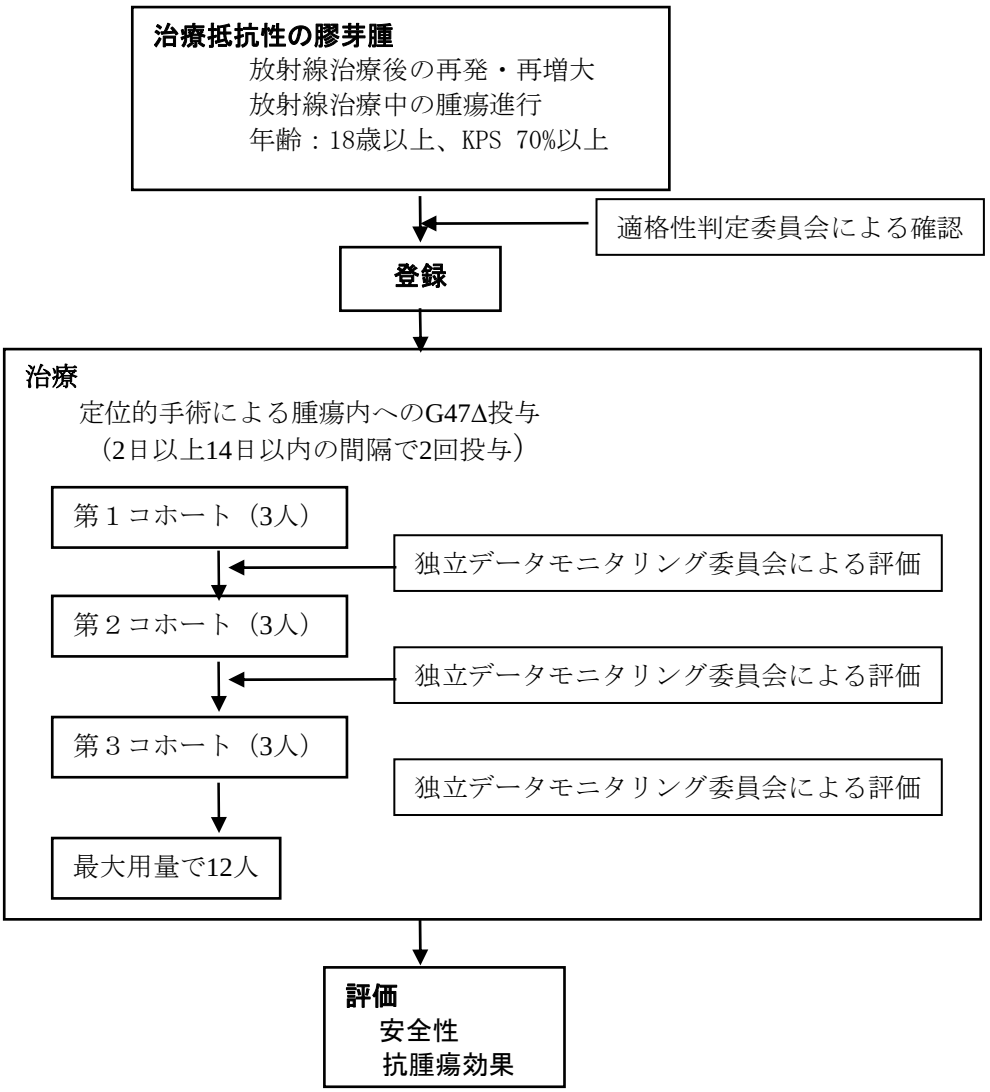
実施計画	（1） ウイルス療法臨床研究を含む全体の治療計画 本研究はオープンラベルによる用量増加　第 I-II 相試験である。 ① シェーマ  ② 対象疾患と病期 初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者。東京大学医学部附属病院の受診患者（紹介患者を含む）の中で本試験を希望し、④I. 選択基準の項に記載ならびに臨床研究プロトコルに詳述の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。 ③ 試験のデザイン 本試験は無作為化を行わないオープンラベルによる G47Δの段階的用量増加試験である。再発または進行性膠芽腫の患者を対象とし、定位的に腫瘍内に G47Δを投与する。2 日以上 14 日以内に同じ部位に同量の G47Δの 2 回目の投与を行う。 3 段階 3 例ずつの用量増加を行い、安全性が確認されたら、最大用量で更に 12 例に投与する。安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とし、副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δの効果を評価する。 ④ 被験者の選択基準および除外基準 1. 選択基準 1) 病理学的に膠芽腫との診断が確定していること。かつ ①放射線治療に不反応となったもの。すなわち、放射線治療後に再発あるいは進

	行したもの、あるいは放射線治療中に腫瘍が増大しつつあるもの。 ②腫瘍の存在部位が除外基準に記されたものでないこと。 ③G47Δ投与前 14 日以内の MRI にて増影される病変が 1.0cm 以上あること。 ④化学療法の施行歴の有無は問わない。 2) Karnofsky Performance Scale (KPS) ≧ 70%。 3) 年齢 18 歳以上。 4) ステロイド投与は支障ないが、投与量が G47Δ投与前の 1 週間以内は一定であること。 5) G47Δ投与後少なくとも 6 ヶ月間はバリア型避妊を実行する意志があること。 6) 3 か月以上の生存が見込まれること。 7) 主要臓器の機能が正常であること（除外基準参照）。 8) 文書でインフォームドコンセントを行う能力と意志があること。 2. 除外基準 1) 既往歴 ①治癒可能な子宮頚部の *in situ* 癌および皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌を除く、他の癌の既往または併存。 ②脳炎、多発性硬化症、または他の中枢神経感染症の既往。 ③HIV 陽性またはその既往。 ④アルコールまたは他の薬物中毒の既往または併存。 ⑤MRI 検査(造影剤使用)が禁忌の場合。例えば、ペースメーカー、持続注入ポンプの体内留置、MRI 造影剤アレルギー。 ⑥その他、医学的あるいは精神的異常のため、プロトコル治療を遵守することが困難であると思われる場合。 2) 腫瘍の存在部位 ①脳外転移の存在。 ②頭蓋内に複数の（2 か所以上の）悪性グリオーマ病変の存在。 ③脳室・脳幹・あるいは後頭蓋窩に投与しなければならない場合、あるいは脳室経由で到達しなくてはならない場合。 ④上衣下・くも膜下播種。 3) 臨床検査値 ①白血球 ≦ 2.0 x 10^3/mm^3、好中球 ≦1.0 x 10^3/mm^3、血小板 ≦ 100,000/mm^3、 Hb ≦9.0 g/dl、INR or PTT>正常値の 1.3 倍。 ②血清クレアチニン≧ 1.7mg/dl。 ③肝トランスアミナーゼ （AST または ALT） > 正常値の 4 倍。 ④総ビリルビンまたは直接ビリルビン > 1.5mg/dl。 4) 併存疾患 ①活動性のヘルペスウイルス感染の存在。 ②臨床研究開始時に、HSV 対する抗ウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビル）治療を必要とする場合。 ③手術の適応外となるような、活動性でコントロールされていない感染症の存在。 ④コントロール不良または重度の心不全・糖尿病・高血圧・間質性肺炎・腎不全・自己免疫疾患など。 5) アレルギー歴 ①抗 HSV 薬（アシクロビル）に対するアレルギーの存在。 6) 併用薬、併用療法 ①G47Δの投与に先立ち 30 日以内の他の臨床試験薬の投与。 ②G47Δ投与前 6 週間以内に免疫療法（インターフェロンなど）を行っていること。 ③G47Δ投与前 30 日以内の何らかのワクチン投与。 ④G47Δ投与前 30 日以内の脳腫瘍切除術。 ⑤遺伝子治療または G47Δ以外のウイルス療法の既往。 ⑥G47Δウイルス療法の既往または既登録者。 7) 妊娠に関する事項

①妊娠中または授乳中の女性。

8) その他

①その他、担当医師が不適切と判断する場合。

⑤ 被験者の同意の取得方法

1) 患者への説明

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

i) 病名と病状に関する説明。

ii) 本試験が臨床研究であること。

iii) 臨床研究と一般診療との違い。

iv) 本試験のデザインおよび意義。

v) プロトコル治療の内容。

vi) 治療法、プロトコル治療全体の期間など。

vii) プロトコル治療により期待される効果

延命効果、腫瘍縮小効果など。

viii) 予想される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

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

ix) 費用負担と補償

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

x) 代替治療法

現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、副作用など。代替治療を選択した場合の利益と不利益。

xi) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

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

xii) 病歴の直接閲覧について

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

xiii) 同意拒否と同意撤回

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

xiv) 人権保護

氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること。

xv) 質問の自由

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

2) 同意

i) 同意の方法

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

ii) 代筆者の署名に関する規定

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

iii) 同意文書の部数

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