

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

v) 同意の撤回

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

3) 登録

i) 試験担当医師は、候補となる患者に説明を行い同意取得の後、所定の検査を実施して適格性の判断に必要な情報を収集する。

ii) 試験担当医師は、各選択基準および除外基準に関する情報を症例登録用紙に記載した後、施設内の適格性判定委員会に症例を提示し、対象患者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。その後、独立データモニタリング委員会により適格性判定委員会の判定の確認を受ける。

iii) 記載した症例登録用紙をデータセンターに送付する。

iv) データセンターは、受領した内容を確認した上で登録番号を付与し、試験の進行段階に応じて G47Δ 投与量の指定を行なう。その後、登録確認書を作成し、試験担当医師に送付する。受領した登録用紙の内容に不備が認められた場合、データセンターは試験担当医師に問い合わせ、不備を解決する。

4) プライバシーの保護と患者識別

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

5) プロトコルの遵守

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

実施期間および目標症例数

i) 実施期間

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

ii) 目標症例数

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

ウイルス療法臨床研究の実施方法

i) 対照群の設定方法

この臨床研究はオープンラベルであり、盲検化は行わず、対照群も設けない。

ii) 用量増加の方法

本試験ではコホート単位で用量を増加する。

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

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

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

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

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

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

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

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

iii) 遺伝子導入方法

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

iv) 臨床検査項目及び観察項目とそのスケジュールの概要 (別表1参照)

1) 同意説明後の適格性評価時

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

2) 登録後第1回G47Δ投与前日まで

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

3) 第1回G47Δ投与前日

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

4) 第1回G47Δ投与当日の投与前

- ① 頭部造影 MRI

5) 第1回G47Δ投与当日の投与中

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

- ④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑤ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、 γ GTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
 - ⑥ 凝固系 (PT INR および PTT)
 - ⑦ HSV の排出 (唾液、尿の PCR。陽性の場合には定量的 PCR も)
 - ⑧ 血清の PCR およびウイルス培養
 - ⑨ 頭部造影 MRI
 - ⑩ 併用薬剤
 - ⑪ 有害事象の評価
- 14) 第2回 G47 Δ 投与 28 日後 \pm 4 日
- ① 理学所見。体重。
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑥ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、 γ GTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
 - ⑦ 凝固系 (PT INR および PTT)
 - ⑧ リンパ球 CD4/CD8 数および比
 - ⑨ HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
 - ⑩ 遅延型皮膚過敏反応
 - ⑪ 頭部造影 MRI
 - ⑫ 併用薬剤
 - ⑬ 有害事象の評価
- 15) 第2回 G47 Δ 投与 2 ヶ月後 \pm 7 日
- ① 理学所見。体重。
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑥ 頭部造影 MRI
 - ⑦ 併用薬剤
 - ⑧ 有害事象の評価
- 16) 第2回 G47 Δ 投与 3 ヶ月後 \pm 7 日
- ① 理学所見。体重。
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑥ リンパ球 CD4/CD8 数および比
 - ⑦ 遅延型皮膚過敏反応
 - ⑧ HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
 - ⑨ 頭部造影 MRI
 - ⑩ 併用薬剤
 - ⑪ 有害事象の評価

v) 前処置および併用療法の有無

前処置はない。併用療法に関しては

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

浸透圧利尿剤および抗痙攣剤に関しては制限を設けない。

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

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

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

vi) 予想される有害事象およびその対処方法

G47Δの脳腫瘍内投与に伴う有害事象としては次のものが考えられる。

1) 試験薬 G47Δの投与によるもの

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

2) 原病に関連するもの

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

3) 手術手技に関連するもの

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

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

vii) ウイルス療法臨床研究の評価方法、評価基準、および中止判定基準

1) 評価方法および評価基準

ア) 有害事象発生割合

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

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

イ) 重篤有害事象発生割合

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

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

ウ) 全生存期間 Overall survival

初回手術日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終

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

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

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

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

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

2) 中止基準

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

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

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

有害事象観察数に基づいての早期中止に関しては用量増加の項に記述する。

3) 委員会

i) 独立データモニタリング委員会

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

- ① 適格性判定委員会の判定の確認
- ② 安全性・有効性の判定の確認と用量増加の可否の判断(コホート間)
- ③ 安全性・有効性の判定の確認と最大用量または最大耐用量の設定の適切性の判断(用量増加段階終了時)
- ④ 「重篤な有害事象」に関する報告書の受け取り、および本臨床研究との因果関係の判定

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

- ① 登録期間の変更
- ② 適格基準の変更
- ③ 目標症例数の再設定
- ④ プロトコル治療計画の変更
- ⑤ その他の必要な変更

ii) 適格性判定委員会

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

iii) 遺伝子治療臨床研究審査委員会での審査

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

viii) 到達目標と研究完了期間

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

	<p>満了し、症例報告書の提出が完了して時点で、本臨床研究は終了とする。</p> <p>ix) 症例記録に関する記録用紙等の様式 症例記録報告書 (CRF)は被験者毎に準備する。訂正の場合は、訂正事項が判読できるように一重線で抹消し、訂正者の署名と訂正の日付を添え書きする。記入は試験担当医師またはCRCが行なうこととする。評価に関わる内容は担当医師が記入を行なう。</p> <p>x) 記録の保存及び成績の公表の方法 研究代表者は、試験等の実施に係る全ての文書（申請書類、各種通達文書、各種申請書・報告書、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など、またはその写し）を保存し、試験終了後最低5年間は保管する。 研究代表者はこの臨床研究の結果を学術雑誌・学術集会などで発表する。結果の公表を行なう場合には、個人情報保護に配慮する。研究結果は研究代表者に帰属する。この臨床研究から得られた情報はG47Aの医薬品としての開発に使用される可能性があり、その内容は様々な国の政府機関に公開される可能性がある。以上は、試験が途中で中止あるいは中断になった場合も同様である。 上記に記載された手続きを経た公表以外には、臨床研究で得られた結果は第三者に公開されることはない。 これは、文部科学省・厚生労働省の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年3月27日（平成16年12月28日全部改正））に則って行う。</p>
備考	