

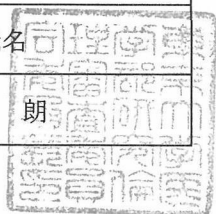
遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(受付番号)

(初回申請年月日)
平成 19 年 10 月 23 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 G47 Δ 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 21 年 5 月 11 日 から 平成 26 年 5 月 10 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任教授	
	氏名	藤堂 具紀 	
実施の場所	所在地	113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	
	名称	東京大学医学部附属病院	
	連絡先	03-3815-5411	
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・医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任准教授	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。
	田中 実	東京大学・医学部附属病院・輸血部・助教	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。
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・TRセンター（循環器内科）・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。
	辛 正廣	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・講師	患者の手術と術前術後管理。
	武笠 晃丈	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・特任講師（病院）	患者の手術と術前術後管理。
	斎藤 邦昭	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教	患者の手術と術前術後管理。
	甲賀 智之	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教	患者の手術と術前術後管理。

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
	東京大学医学部遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 教授		赤林 朗 

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再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3段階に用量を増加し、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再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 ≥ 70%、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規準を満たし、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規準に該当せず、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 22 年 3 月 2 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 76 歳女性。平成 21 年 2 月に活動性の低下を主症状として発症。MRI で左後頭頭頂葉に腫瘍を認め、同年 3 月 30 日に他院にて開頭・腫瘍切除術を受けた。病理診断にて膠芽腫と診断され、60Gy の放射線照射と 42 日間のテモゾロミド(TMZ)内服化学療法の併用療法が行われた。6 月の MRI にてすでに腫瘍の再発を認め、TMZ 化学療法を 2 コース行ったが効果が見られず、10 月当院外来を紹介受診した。 2. ウイルス療法の実施 平成 21 年 11 月 4 日当院入院。11 月 6 日適格性判定委員会にて適格と判定された。11 月 12 日、局所麻酔下の定位脳手術により、G47Δ（総力価 3×10^8 pfu）を腫瘍内 2 箇所投与した。11 月 24 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。12 月 1 日（ウイルス第 2 回投与 7 日後）の MRI にて、11 月 5 日（治療前）の MRI と比較して、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）と判定されて、プロトコル治療中止となった。12 月 3 日退院。 3. ウイルス療法後の経過 当院退院後、一旦紹介元の病院に入院したが、他の抗腫瘍治療を受けることを患者が選択せず、以後は紹介医による全身状態の管理などをうけていた。発熱、痙攣などの症状は認められなかったが、原病の進行とともに徐々に意識レベル、運動機能等が低下した。平成 22 年 1 月中は経管栄養、寝たきりの状態で自宅療養していた。自宅での介護が困難となったため 2 月 1 日に自宅近くのクリニックに入院し、療養を行っていたが、3 月 2 日に死亡した。解剖は行われなかった。3 月 4 日に紹介元病院の担当医から、死亡について連絡を受けた。 4. ウイルス療法との関連 G47Δ 第 2 回投与 7 日後(平成 21 年 12 月 1 日)の時点で治療前に比べて原病変の増大が認められていたこと、1 回目と 2 回目のウイルス投与時に行った生検組織のいずれも増殖能の高い腫瘍組織が観察されたこと、2 回目の生検で炎症所見が観察されなかったこと、臨床経過は再発膠芽腫の進行に伴うものとして矛盾しないこと、および治療後から死亡まで G47Δ に起因すると思われる重篤な有害事象が認められていないことなどから、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、炎症所見は観察されなかった。G47Δ 第 2 回投与 7 日後および 15 日後（紹介元病院）の頭部 MRI 検査では、腫瘍病変の増大は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。	