

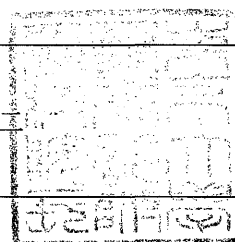
別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成22年8月13日

厚生労働大臣 長妻 昭 殿

実 施 施 設	所 在 地	東京都文京区本郷 7-3-1 (郵便番号 113-8655)
	名 称	東京大学医学部附属病院 (電話番号 03-3815-5411)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医学部附属病院 病院長 武谷 雄三



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 藤堂 具紀


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 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 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・トランスレーショナルリサーチセンター・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。
	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8月2日
重大事態等の内容及びその原因	<p>内容 被験者死亡 原因 原病である膠芽腫の増悪 経過</p> <p>1. ウイルス療法実施までの経過 33歳男性（発病時）。平成19年6月にけいれん発作で発症。MRIで左側頭葉に腫瘍を認め、同年7月4日に他院にて開頭・腫瘍摘出術を受けた。膠芽腫の病理診断となり、60Gyの放射線照射と化学療法（ACNU+インターフェロン[IFNβ]）の併用療法を受けた。平成20年7月のMRIにて腫瘍の再発が認められたため、紹介元病院に転院してテモゾロミド（TMZ）内服を開始し計11コースを行った。平成21年7月のMRIにて左側頭葉に再発が認められ、9月17日紹介元病院にて再開頭・腫瘍摘出術を受けた。その後TMZ+IFNβの併用療法を2コース受けたが、11月のMRIにて再々発を認め、平成21年12月当院外来を紹介受診した。</p> <p>2. ウイルス療法の実施 平成21年12月16日当院入院（入院時36歳）。12月18日適格性判定委員会にて適格と判定された。12月22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。平成22年1月5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に関連すると考えられる重篤な有害事象は認められなかった。平成22年1月13日当院から自宅へ独歩退院した。</p> <p>3. ウイルス療法後の経過 平成22年2月1日（ウイルス第2回投与1ヶ月後）のMRIにて、平成21年12月16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。その時点で、治療前と比べ神経学的所見に変化はなかった。以後は紹介元病院の管理のもとで治療を受けた。原病の進行に伴って失語症や右片麻痺などの神経症状が徐々に増悪したため、平成22年2月10日紹介元病院に入院。ステロイドなどで加療を行ったところ、造影病変は一旦縮小、症状も改善したため、3月2日に退院した。その後外来でTMZ+IFNβの併用療法を再開し、自宅で療養していたが、神経症状が進行したため通院加療が困難となり、6月7日紹介元病院に再び入院。TMZなどの加療を継続したが、軽快と増悪を繰り返しながらも徐々に神経症状が進行し、7月末には意識レベルが低下、平成22年8月2日23時19分に死亡した。8月3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。</p> <p>4. ウイルス療法との関連 G47Δ第2回投与1ヶ月後（平成22年2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、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、プロトコル治療中止から6ヶ月経過していること、初回開頭手術から死亡まで37ヶ月の経過であり臨床経過および画像所見は再々発の膠芽腫の進行に伴うものとして矛盾しないことなどから、死亡は原疾患の進行によるものと推定される。 （参考：東大病院におけるテント上膠芽腫の過去の治療成績は、初発からの生存期間中央値が、放射線照射60Gyの場合12.4ヶ月、80-90Gyの場合16.2ヶ月、2年生存率が前</p>

	<p>者 11.4%、後者 38.4%である。また文献上、膠芽腫の術後放射線治療+TMZ の生存期間中央値は 14.6 ヶ月と報告されている。)</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>本ウイルス療法の安全性の確認</p> <p>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、炎症細胞を混じた壊死組織と膠芽腫細胞が認められ、脳炎の所見は観察されなかった。G47Δ 第2回投与1ヶ月後の頭部 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。</p> <p>紹介元病院にて死亡翌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こと、および他の臓器には異常が見あたらなかったことが担当医から報告された。</p>