



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 23 年 4 月 6 日

厚生労働大臣 細川 律夫 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 門脇 孝

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

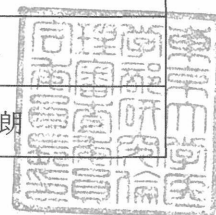
遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(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・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 G47 Δ 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 G47 Δ 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 23 年 3 月 18 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 59 歳男性（発病時）。平成 20 年 5 月にけいれん発作で発症。7 月に MRI で右頭頂後頭葉腫瘍と診断され、8 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、紹介元病院に転院して 60Gy の放射線照射と化学療法（テモゾロミド）の併用療法を受けた。平成 22 年 3 月の MRI にて腫瘍の再発が認められたため、5 月 21 日再開頭・腫瘍切除術を受けた。術後、定位放射線治療を行った。平成 22 年 7 月の MRI にて再々発を認め、当院外来を紹介受診した。 2. ウイルス療法の実施 平成 22 年 8 月 5 日当院入院（入院時 61 歳）。8 月 9 日適格性判定委員会にて適格と判定され、8 月 12 日、局所麻酔下の定位脳手術により、G47 Δ（1×10^9 pfu）を腫瘍内 2 箇所投与した。8 月 24 日、局所麻酔下の定位脳手術により、同量の G47 Δ を同部位に投与した。G47 Δ に関連する重篤な有害事象は認められなかった。8 月 31 日（ウイルス第 2 回投与 7 日後）の MRI に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。9 月 12 日当院から自宅へ独歩退院した。 3. ウイルス療法後の経過 第 2 回投与 1 ヶ月後（平成 22 年 9 月 27 日）および 2 ヶ月後（10 月 25 日）に当院外来を受診し、テモゾロミドとインターフェロンによる化学療法を行ったが、原病の進行に伴って左片麻痺などの神経症状が徐々に増悪した。平成 22 年 11 月 17 日に紹介元病院に入院し、11 月 19 日に 3 度目の開頭・腫瘍摘出術が実施された。術後合併症として手術直後に脳梗塞を生じたため左片麻痺が悪化した。また、肺炎を併発したが回復し、平成 23 年 1 月 19 日に自宅へ退院した。紹介元病院の外来通院にてテモゾロミドの化学療法を継続し計 4 コース実施したが、腫瘍は再び増大し症状も徐々に悪化した。自宅療養中 3 月 15 日ころから意識レベルが低下し、3 月 18 日在宅診療の担当医により死亡が確認された。病理解剖は行われなかった。死亡については 3 月 25 日に在宅診療担当医から紹介元病院へ書面で報告され、同日、紹介元病院の担当医から電話で当院に連絡があった。 4. ウイルス療法との関連 G47 Δ 第 2 回投与 7 日後（平成 22 年 8 月 31 日）の時点で治療前に比べて原病変の増大が認められており、投与 2 ヶ月後（10 月 25 日）の MRI でさらなる原病変の増大を認めたこと、プロトコル治療中止から死亡まで 6 ヶ月以上経過していること、初回開頭手術から死亡まで 31 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、プロトコル治療期間中 G47 Δ 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。 （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+テモゾロミドの生	

	存期間中央値は 14.6 ヶ月と報告されている。)
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 G47 Δ 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、G47 Δ 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腫瘍細胞の残存が認められ、脳炎の所見は観察されなかった。ウイルス療法の約 3 ヶ月後に紹介元病院で行われた 3 度目の開頭・腫瘍切除術で得られた摘出組織の病理所見では、脳組織に浸潤する増殖能の高い膠芽腫が観察されたが、脳炎の所見はなかった。G47 Δ 第 2 回投与 7 日後、1 ヶ月後、2 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。