

## 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの報告について

### 【 東京大学医学部附属病院 】

課題名 : 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  
G47 $\Delta$ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究

○ 重大事態等報告書 . . . . . P. 1



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 6 月 23 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の定量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6月9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 41歳男性（発病時）。平成22年2月に頭痛で発症。平成23年3月に紹介元病院にて開頭・腫瘍部分摘出術を受けた。膠芽腫の病理診断となり、紹介元病院にてベバシツマブ治験に参加し放射線照射（60Gy）と化学療法（テモゾロミド）、治験薬による治療を受けた。平成23年1月のMRIにて腫瘍の再発が認められたため、平成23年2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23年2月22日当院入院（入院時42歳）。2月28日適格性判定委員会にて適格と判定された。3月3日、局所麻酔下の定位脳手術により、G47Δ（<math>1 \times 10^9</math> pfu）を腫瘍内2箇所投与した。3月8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。第2回投与7日後（3月15日）のMRIでは、標的造影病変は計測上SD(stable disease)と判定された。3月24日自宅退院となった。</p> <p>3. ウイルス療法後の経過 平成23年3月31日、頭痛や片麻痺が増悪したため、東大病院に再入院となった。同日のMRIで腫瘍の急速な増大が観察されたため、プロトコル治療中止と判断された。ステロイド投与などの加療で症状が改善し、4月12日に再び自宅に退院した。テモゾロミドによる化学療法を再開したが、4月29日、頭痛が増強したため紹介元病院に入院した。5月17日のMRIでは腫瘍の更なる増大が観察された。片麻痺や意識レベル低下は徐々に増悪し、6月9日死亡した。同日、紹介元病院から電話で当院に連絡があった。</p> <p>4. ウイルス療法との関連 本症例は、登録時点で左右の脳半球にまたがって存在する大きな再発膠芽腫病変であったこと、G47Δ第2回投与3週間後（平成23年3月31日）のMRIで病変が更なる急速な増大を示したこと、第一回開頭手術から15ヶ月の経過であり臨床経過および画像所見は再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。）</p>

その後の対応状況	<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、壊死巣を伴った腫瘍組織が認められたが、脳炎の所見は観察されなかった。G47Δ第2回投与3週間後および2ヶ月過ぎの頭部MRI検査では、腫瘍病変の増大が観察された。紹介元病院にて死亡翌日に脳のみを病理解剖が行われ、肉眼的所見からは死因が腫瘍の増大によるものと矛盾しないと考えられた。</p>
----------	---