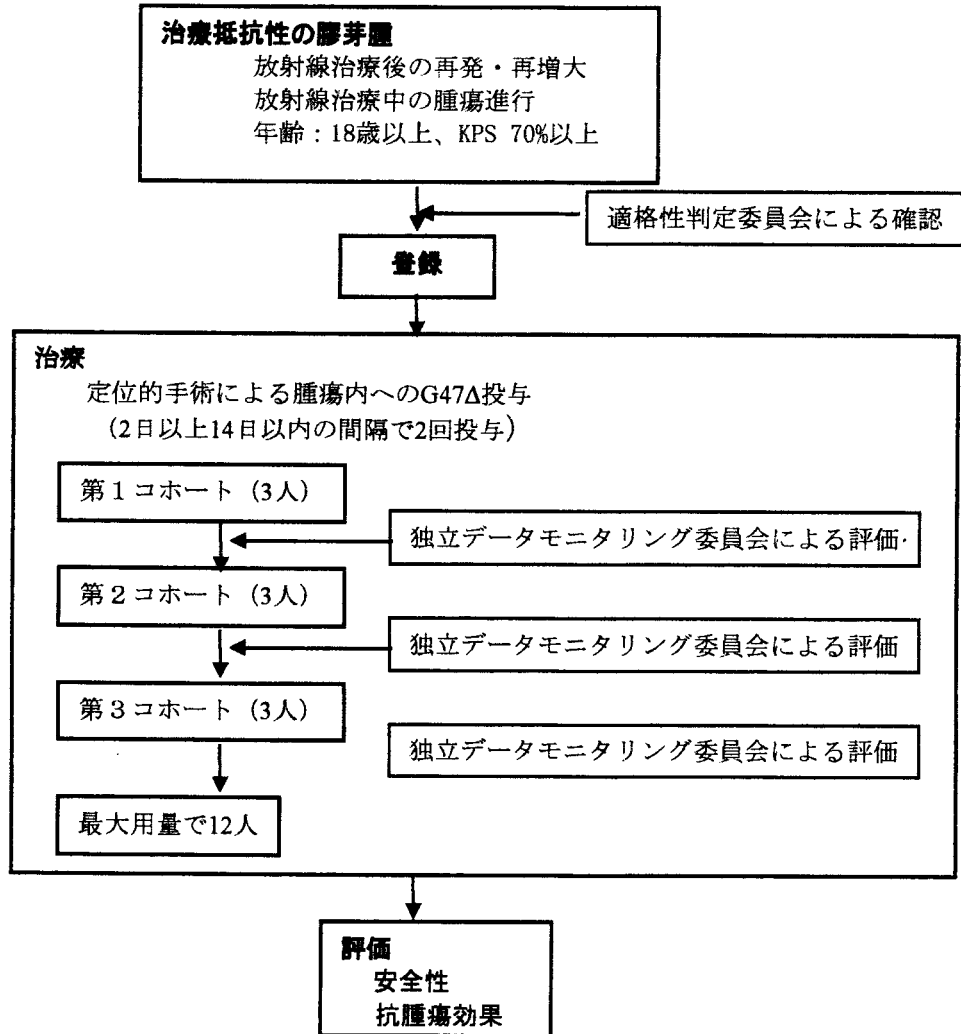


実施計画

(1) ウイルス療法臨床研究を含む全体の治療計画  
 本研究はオープンラベルによる用量増加 第 I-II 相試験である。

① シェーマ



② 対象疾患と病期

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。東京大学医学部附属病院の受診患者（紹介患者を含む）の中で本試験を希望し、④I. 選択基準の項に記載ならびに臨床研究プロトコルに詳述の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

③ 試験のデザイン

本試験は無作為化を行わないオープンラベルによる G47Δの段階的用量増加試験である。再発または進行性膠芽腫の患者を対象とし、定位的に腫瘍内に G47Δを投与する。2日以上14日以内に同じ部位に同量の G47Δの2回目の投与を行う。3段階3例ずつの用量増加を行い、安全性が確認されたら、最大用量で更に12例に投与する。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し、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の効果の評価する。

④ 被験者の選択基準および除外基準

1. 選択基準

1) 病理学的に膠芽腫との診断が確定していること。かつ

①放射線治療に不反応となったもの。すなわち、放射線治療後に再発あるいは進

行したものの、あるいは放射線治療中に腫瘍が増大しつつあるもの。

- ②腫瘍の存在部位が除外基準に記載されたものでないこと。
- ③G47Δ投与前 14 日以内の MRI にて増影される病変が 1.0cm 以上あること。
- ④化学療法の施行歴の有無は問わない。
- 2) Karnofsky Performance Scale (KPS)  $\geq$  70%。
- 3) 年齢 18 歳以上。
- 4) ステロイド投与は支障ないが、投与量が G47Δ投与前の 1 週間以内は一定であること。
- 5) G47Δ投与後少なくとも 6 ヶ月間はバリア型避妊を実行する意志があること。
- 6) 3 か月以上の生存が見込まれること。
- 7) 主要臓器の機能が正常であること（除外基準参照）。
- 8) 文書でインフォームドコンセントを行う能力と意志があること。

## 2. 除外基準

### 1) 既往歴

- ① 治癒可能な子宮頸部の *in situ* 癌および皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌を除く、他の癌の既往または併存。
- ② 脳炎、多発性硬化症、または他の中枢神経感染症の既往。
- ③ HIV 陽性またはその既往。
- ④ アルコールまたは他の薬物中毒の既往または併存。
- ⑤ MRI 検査(造影剤使用)が禁忌の場合。例えば、ペースメーカー、持続注入ポンプの体内留置、MRI 造影剤アレルギー。
- ⑥ その他、医学的あるいは精神的異常のため、プロトコル治療を遵守することが困難であると思われる場合。

### 2) 腫瘍の存在部位

- ① 脳外転移の存在。
- ② 頭蓋内に複数の（2 か所以上の）悪性グリオーマ病変の存在。
- ③ 脳室・脳幹・あるいは後頭蓋窩に投与しなければならない場合、あるいは脳室経路で到達しなくてはならない場合。
- ④ 上衣下・くも膜下播種。

### 3) 臨床検査値

- ① 白血球  $\leq 2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、好中球  $\leq 1.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、血小板  $\leq 100,000/\text{mm}^3$ 、Hb  $\leq 9.0 \text{ g/dl}$ 、INR or PTT > 正常値の 1.3 倍。
- ② 血清クレアチニン  $\geq 1.7 \text{ mg/dl}$ 。
- ③ 肝トランスアミナーゼ（AST または ALT） > 正常値の 4 倍。
- ④ 総ビリルビンまたは直接ビリルビン > 1.5 mg/dl。

### 4) 併存疾患

- ① 活動性のヘルペスウイルス感染の存在。
- ② 臨床研究開始時に、HSV に対する抗ウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビル）治療を必要とする場合。
- ③ 手術の適応外となるような、活動性でコントロールされていない感染症の存在。
- ④ コントロール不良または重度の心不全・糖尿病・高血圧・間質性肺炎・腎不全・自己免疫疾患など。

### 5) アレルギー歴

- ① 抗 HSV 薬（アシクロビル）に対するアレルギーの存在。

### 6) 併用薬、併用療法

- ① G47Δの投与に先立ち 30 日以内の他の臨床試験薬の投与。
- ② G47Δ投与前 6 週間以内に免疫療法（インターフェロンなど）を行っていること。
- ③ G47Δ投与前 30 日以内の何らかのワクチン投与。
- ④ G47Δ投与前 30 日以内の脳腫瘍切除術。
- ⑤ 遺伝子治療または G47Δ以外のウイルス療法の既往。
- ⑥ G47Δウイルス療法の既往または既登録者。

### 7) 妊娠に関する事項

①妊娠中または授乳中の女性。

8) その他

①その他、担当医師が不適切と判断する場合。

⑤ 被験者の同意の取得方法

1) 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得た説明文書（計画書添付資料4）を患者本人に渡し、臨床試験コーディネーター（Clinical Research Coordinator: CRC）同席のもとで以下の内容を口頭で詳しく説明する。

i) 病名と病状に関する説明。

ii) 本試験が臨床研究であること。

iii) 臨床研究と一般診療との違い。

iv) 本試験のデザインおよび意義。

v) プロトコル治療の内容。

vi) 治療法、プロトコル治療全体の期間など。

vii) プロトコル治療により期待される効果

延命効果、腫瘍縮小効果など。

viii) 予想される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。

ix) 費用負担と補償

健康被害が生じた場合担当医師が適切な治療を行うが、健康被害に対する補償はないことなどの説明。

x) 代替治療法

現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、副作用など。代替治療を選択した場合の利益と不利益。

xi) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。

xii) 病歴の直接閲覧について

必要に応じて独立データモニタリング委員などの関係者が医療機関の施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧する可能性に関する説明。

xiii) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

xiv) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。

xv) 質問の自由

担当医の連絡先および研究代表者の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できること。

2) 同意

i) 同意の方法

試験についての説明を行った翌日以降に、被験者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。被験者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した被験者名、同意を得た日付を記載し、医師、被験者各々が署名する。

ii) 代筆者の署名に関する規定

神経症状（麻痺、振戦など）によって被験者本人の署名が困難である場合は、被験者名を代筆者が署名しても良い（ただし、同意そのものは本人の意思に限る）。代筆者は以下の者から被験者本人が指名する：被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者。

iii) 同意文書の部数

同意書は3部作成し、1部は被験者本人に手渡し、1部はデータセンターが保管する。1部はカルテに保管する。

iv) 同意書の改訂と再同意

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やか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。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。

⑥ 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。

⑦ 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 I-II 相試験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) 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  $3.0 \times 10^8$  pfu、 $1.0 \times 10^9$  pfu、または  $3.0 \times 10^9$  pfu を 2 回投与、すなわち一人あたり合計  $6.0 \times 10^8$  pfu、 $2.0 \times 10^9$  pfu、または  $6.0 \times 10^9$  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。

2) 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  $6.0 \times 10^9$  pfu を最大用量とする。

- 3) 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、 $6.0 \times 10^9$  pfu を最大用量とする。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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 箇所標的部位へ、生検の後に緩徐に注入する。第 1 回投与後 2 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

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
  - i) 肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、 $\gamma$ GTP、AST、ALT)
  - ii) 腎機能 (クレアチニン)
  - iii) 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
  - i) 肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、 $\gamma$ GTP、AST、ALT)
  - ii) 腎機能 (クレアチニン)
  - iii) 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
    - i) 肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
    - ii) 腎機能 (クレアチニン)
    - iii) 電解質 (Na、K)
  - ⑦ HSVの尿中排出 (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
    - i) 肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
    - ii) 腎機能 (クレアチニン)
    - iii) 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
    - i) 肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
    - ii) 腎機能 (クレアチニン)
    - iii) 電解質 (Na、K)
  - ⑧ HSVの尿中排出 (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

	<p>⑩ 有害事象の評価</p> <p>13) 第2回 G47Δ投与7日後±2日</p> <p>① 神経学的所見</p> <p>② バイタルサイン</p> <p>③ KPS</p> <p>④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)</p> <p>⑤ 血液生化学検査</p> <p>i) 肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)</p> <p>ii) 腎機能 (クレアチニン)</p> <p>iii) 電解質 (Na、K)</p> <p>⑥ 凝固系 (PT INR および PTT)</p> <p>⑦ HSVの尿中排出 (尿のPCR。陽性の場合は定量的PCRも)</p> <p>⑧ 血清のPCR およびウイルス培養</p> <p>⑨ 頭部造影MRI</p> <p>⑩ 併用薬剤</p> <p>⑪ 有害事象の評価</p> <p>14) 第2回 G47Δ投与28日後±4日</p> <p>① 理学所見。体重。</p> <p>② 神経学的所見</p> <p>③ バイタルサイン</p> <p>④ KPS</p> <p>⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)</p> <p>⑥ 血液生化学検査</p> <p>i) 肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)</p> <p>ii) 腎機能 (クレアチニン)</p> <p>iii) 電解質 (Na、K)</p> <p>⑦ 凝固系 (PT INR および PTT)</p> <p>⑧ リンパ球 CD4/CD8 数および比</p> <p>⑨ HSV抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。</p> <p>⑩ 遅延型皮膚過敏反応</p> <p>⑪ 頭部造影MRI</p> <p>⑫ 併用薬剤</p> <p>⑬ 有害事象の評価</p> <p>15) 第2回 G47Δ投与2ヵ月後±7日</p> <p>① 理学所見。体重。</p> <p>② 神経学的所見</p> <p>③ バイタルサイン</p> <p>④ KPS</p> <p>⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)</p> <p>⑥ 頭部造影MRI</p> <p>⑦ 併用薬剤</p> <p>⑧ 有害事象の評価</p> <p>16) 第2回 G47Δ投与3ヵ月後±7日</p> <p>① 理学所見。体重。</p> <p>② 神経学的所見</p> <p>③ バイタルサイン</p> <p>④ KPS</p> <p>⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)</p> <p>⑥ リンパ球 CD4/CD8 数および比</p> <p>⑦ 遅延型皮膚過敏反応</p> <p>⑧ HSV抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。</p> <p>⑨ 頭部造影MRI</p> <p>⑩ 併用薬剤</p> <p>⑪ 有害事象の評価</p> <p>v) 前処置および併用療法の有無</p> <p>前処置はない。併用療法に関しては</p> <p>① 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 G47Δ投与後7日後までの投与量は一定とする。临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。</p> <p>② 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。</p>
--	--

- ③ 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。
- ④ アシクロビル、バラシクロビルなどの抗 HSV 薬（ただし、G47Δ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。
- ⑤ 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。

③Grade 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 G47Δ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。

- i) 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。
- ii) 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。
- iii) 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

	<p>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。</p> <p>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G47Δ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	

別表 1

臨床試験日程	前 適格性評価	前 投与前日まで	1週 第1回投与前日	1週 第1回当日	1週 第1回翌日	2週 第2回投与前日	2週 第2回当日	2週 第2回翌日	3週 第2回投与7日後	5週 第2回投与1か月	9週 第2回投与2か月	13週 第2回投与3か月
身体所見												
説明と同意	○											
病歴・理学所見	○											
バイタルサインと神経所見	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KPS	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象評価	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬剤記録	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
検査所見												
血算と白血球分画	○		○		○	○		○	○	○	○	○
生化学および凝固系	○		○		○	○		○	○	○	○	○
心電図	○											
胸部単純撮影	○											
リンパ球分画		○								○		○
遅延型皮膚反応		○								○		○
HSV抗体価		○								○		○
HSV排泄(尿)					○			○	○			
血清内HSV					○			○	○			
画像検査												
頭部CT				○	○		○	○				
頭部MRI(Gd造影)	○			○			○		○	○	○	○
治療・手術												
G47Δ投与				○			○					
腫瘍組織採取				○			○					

投与当日のMRIは術前に、CTは術後に施行する。

## **同意説明文書**

### **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**

#### **【研究機関名および研究代表者氏名】**

この研究が行われる研究機関と責任者は下に示すとおりです。

研究機関 東京大学医学部附属病院

研究代表者 東京大学医学部附属病院脳神経外科 講師 藤堂 具紀

#### **1. はじめに**

東京大学医学部附属病院脳神経外科では、膠芽腫の新たな治療法としてウイルス療法の臨床研究を行っています。本文書は、あなたにこの臨床研究への協力をお願いするため、その内容などについて説明したものです。この臨床研究は厚生労働省の承認および本学の遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得ています。今回参加をお願いする試験は、研究の成果が臨床に役立つか否かを調査するための臨床研究です。製薬会社などが行う、新薬の安全性・有用性を調べ厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ではありません。新しい治療薬の開発は、一般に、安全性を確かめるための臨床試験を行ったのち、少数の患者を対象に治療効果を調べる臨床試験を行い、その上で大勢の患者を対象に臨床試験を行います。この臨床研究は、その最初の段階です。本試験に参加されてもあなたの病気が良くならないかもしれません。しかし、あなたが試験に参加されることは、新しい治療法を開発する上で、今後同じ病気を持つ他の人々の役に立ちます。試験に参加されるかどうかはあなたの自由意思で決めて下さい。参加されなくてもそれを理由にあなたが不利益を被ることはありません。

あなたの病気が膠芽腫と呼ばれるものです。これまでに手術、放射線治療および化学療法などを組み合わせて総合的な治療を行って来ましたが、病気は進行しつつあります。

この臨床試験はG47Δという研究開発段階の薬を使います。研究開発段階の薬ということは、まだG47Δは膠芽腫の治療薬として厚生労働省の承認を受けていないということです。G47Δは遺伝子組換え型の単純ヘルペスウイルス(HSV-1)です。通常の単純ヘルペスウイルスは、口唇ヘルペスとも呼ばれ、口唇に水泡を生じさせる原因となるウイルスですが、ごくまれに角膜炎や重症の脳炎を起こすことがあります。ウイルスに腫瘍細胞を殺す作用があることは以前から知られていましたが、腫瘍細胞だけを選んで増殖し、正常組織を傷害しないような単純ヘルペスウイルスを遺伝子組換え技術を用いて作製したのがG47Δです。この臨床試験薬(G47Δ)は東京大学内で調製され、無償で提供されます。

G47Δは、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスであるG207の改良型です。G47Δが臨床で使用されるのはこの臨床試験が世界で初めてですが、G207についてはアメリカ合衆国で悪性神経膠腫の患者を対象に投与量を段階的に増やして安全性を確認するための第I相臨床試験が行われ、脳腫瘍内投与での安全性が確認されています。今回は、投与法を少し変更して、主にG47Δの安全性を確認し、同時に抗腫瘍効果を調べるものです。詳細は、後で述べます。

ウイルス療法は、最近開発された全く新しい腫瘍治療の方法です。国内外で、単純ヘルペスウイルスを始めいろいろなウイルスを用いて、脳腫瘍や癌に対してウイルス療法の臨床試験が行われています。近況についてお知りになりたい場合は、担当医師にお聞き下さい。

## 2. この試験の目的

この臨床試験の主な目的は、定位的脳手術を用いて脳腫瘍内にG47Δを投与することの安全性を確認することです。そのために、ある量のG47Δを3人以上の患者に投与させていただき、その量が安全であることを確認した後、次の段階の量を次の3人以上の患者に投与する、というように段階的に使用する量を増やしていきます。あなたに投与されるG47Δの量は、あなたが臨床試験に参加される時期によって定められた量になります。試験担当医師があなたにその量をお知らせします。

また、G47Δの膠芽腫に対する治療効果を画像などで評価します。

## 3. この試験の方法

この臨床試験の対象となる患者は、東京大学医学部附属病院脳神経外科外来を受診された、進行性膠芽腫の患者の中で、次のような条件に合う方です。この説明書には主な条件のみ記載してありますので、詳しくは担当医師におうかがい下さい。

### 対象となる方

- (1) 以前の手術で腫瘍が膠芽腫であることが確定しており、放射線治療が行われた後に再発した方、あるいは現在放射線治療中であるにもかかわらず病気が進行している方。
- (2) MRI 検査で1cm以上の大きさの、造影剤で増強効果を受ける腫瘍が認められる方。
- (3) ある程度自立した生活ができる程度の病状の方。
- (4) 18歳以上である方、など。

### 対象とならない方

- (1) 腫瘍が2か所以上に存在する方。
- (2) MRI 検査が行えない方。
- (3) 手術を行うのが困難あるいは危険な状態の方。