

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	8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・唾液)					○			○	○			
血清内HSV					○			○	○			
画像検査												
頭部CT				○	○		○	○				
頭部MRI(Gd造影)	○			○			○		○	○	○	○
治療・手術												
G47A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。

5. 予想される有害事象およびその対処方法

1) 有害事象報告・対応手順

有害事象の定義や報告・対応の方法については、別途「有害事象の評価・報告手順」に記載する。本項の記載はその手順の抜粋である。

2) 有害事象の定義

有害事象 (Adverse Events: AE) とは、臨床研究中に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない症状、徴候 (臨床検査値の異常を含む)、疾患のことであり、当該治療方法との因果関係の有無は問わない。原病に関連してもしくは慢性的に G47Δ投与以前より存在した症状や徴候は有害事象に含めない。

3) 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのあるもの
- ③ 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ 後世代における先天性の疾病または異常
- ⑦ その他、上記に準じて重篤であるもの

但し、ここでいう障害とは、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るものとする。

4) 有害事象の評価と報告

① 有害事象の症例報告書への記載内容

出現した有害事象は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 日本語訳版 (CTC: <http://www.ccijapan.com>、<http://www.kutrc.org> または <http://www.tri-kobe.org> よりダウンロード可能) に準じて症例報告書に記載する。また従来の CTC に記載がないものも CTC に準じて分類し、これに基づいて記載する。なお、当該様式以外での項目については、該当する区分の“その他”の障害とし以下の基準に従って grading したうえで症例報告書に記載する。

1. Grade 0: 正常、正常／基準範囲内 (WNL)
2. Grade 1: 軽症／軽度の障害
3. Grade 2: 中等症／中等度の障害
4. Grade 3: 重症／高度の障害
5. Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能に至る障害

6. Grade 5: 死亡

全ての有害事象は、発生前の状態に復するまで、あるいは試験担当医師が十分に解決したと判断するまで経過を観察し、必要な検査を行い結果を記載する。

② 関連性の評価

試験担当医師は、G47Δと有害事象との関連性を評価し、以下の基準で記載する。

1. 明らかに関連：G47Δの投与と有害事象の発生前に、臨床的にもっともらしい時間的経過があり、他の可能性は否定されている。
2. 関連している可能性が高い：G47Δの投与と有害事象の発生前に、臨床的にもっともらしい時間的経過がある。その有害事象は、原疾患・合併疾患・他の薬剤・他の処置によって起こったとは考えにくい（該当する場合のみ：G47Δを中止すると有害事象も軽快する、という時間経過をとる）。
3. 関連している可能性あり：G47Δの投与と有害事象の発生前に、臨床的にもっともらしい時間的経過がある場合も、ない場合もある。試験薬が原因として否定はできない。
4. 関連していない可能性が高い：有害事象の理由としては、他の原因がもっともらしい。G47Δの投与と有害事象の発生前には時間的関連がない。医学生物学的に、因果関係は考えにくい。
5. 関連はない：G47Δの投与と有害事象の発生前には時間的関連がない。有害事象は原疾患あるいは合併疾患、他の薬剤、他の処置によるものである可能性が高い。G47Δを中止しても有害事象は軽快しない。

5) 検査値の異常

1. 臨床的に意義をもたない検査値の異常

検査結果はすべて臨床経過記録に保存し、管理する。臨床的に意義をもたない検査値の異常、すなわち医療処置を要しない若干の正常値からの変動は有害事象とはみなさない。

2. 臨床上的の意味のある検査値の異常

CTC grade 3 および 4 の異常、あるいは試験担当医により臨床的に意義があると判断された異常は臨床記録に記載する。また、すでに報告されている有害事象、疾病、あるいは合併疾患に関連しない検査値の異常や、併用すべき薬剤の変更を要するものに関しては、異常値は有害事象として記載する。それらの異常値は、再検し、早急に「重篤性」についての評価を行う。「重篤」の定義に合致する場合には、重篤な有害事象の項に従い報告する。

6) 予期される有害事象

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. 脳内出血や腫瘍内出血
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

7) 有害事象の緊急報告と対応

① 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、臨床研究または観察期間中に発生したものとする。

② 報告手順

1. 一次報告（発生を知った時点から 72 時間以内にすみやかに）

報告義務のある有害事象が発生した場合、総括責任者は、本治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から 72 時間以内に、所属する医療機関の施設長と所属する医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会の責任者、および独立データモニタリング委員会に第 1 報を報告する。報告は口頭または電話で行い、「重篤な有害事象に関する報告書」にその時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX で提出する。

医療機関の施設長は、速やかにその概況および対処の方針を厚生労働大臣および文部科学大臣に連絡する。

2. 二次報告（発生を知った時点から 15 日以内）

総括責任者は、重篤な有害事象の発生を知った時点から 7 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を完成し、所属する医療機関の施設長と所属する医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会に直接または FAX で提出する。

医療機関の施設長は、発生を知った時点から 15 日以内を目安に、遺伝子治療臨床

研究に関する指針の別紙様式第5を用いて厚生労働大臣および文部科学大臣に報告する。

3. 詳細調査報告

独立データモニタリング委員会から詳細な情報の提供を要請された場合、総括責任者およびデータセンターは、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、報告書を提出する。

4. 最終報告

総括責任者は、重篤な有害事象の転帰が確定した後速やかに、二次報告後の経過および転帰に関する報告書を作成し、所属する医療機関の施設長に提出する。医療機関の施設長は、それを厚生労働大臣および文部科学大臣に報告する。

5. 最終報告後の対応

総括責任者は、独立データモニタリング委員、データセンターに最終報告書を送付する。また、総括責任者が必要と判断した場合は、独立データモニタリング委員会に再評価を依頼する。最終経過観察日に「明らかに G47Δに関連しない」もの以外の継続中の有害事象は、引き続き経過を観察する。

6. 遺伝子治療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

(a) エンドポイント

主要エンドポイント：安全性評価（有害事象の種類、頻度および程度）。

副次エンドポイント：G47Δ投与後 90 日間の観察期間における腫瘍縮小効果。
全生存期間と無増悪生存期間。

(b) 効果判定

腫瘍縮小効果判定はMRI 画像を基に WHO の効果判定基準に従い以下のように行なう。

CR: Complete Response: 完全奏効

標的病変が完全に消失した場合。

PR: Partial Response: 部分奏効

標的病変の面積の和が 50%以上縮小し、新病変の出現はない場合。

SD: Stable Disease: 安定

標的病変の面積の和が 50%未満縮小するか 25%未満増大し、新病変の出現はない場合。

PD: Progressive Disease: 進行

標的病変の面積の和が 25%以上増大するか、新病変の出現があった場合。

NE: Not Evaluable: 評価不能。

全治療例を分母とし、それぞれの有害事象についてその発生頻度を計算する。また、全治療例および最大用量での治療例につき、G47Δ投与後 90 日における画像上の奏効割合を計算する。追跡期間につき、全生存期間、無増悪生存期間を計算する。

(c) 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

(d) 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。

(e) 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。

(f) 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。

(g) 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。

7. 被験者の安全性確保および健康被害補償

1) モニタリング

1. 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

2. 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。

2) 遺伝子治療臨床研究審査委員会での審査

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。

3) 遵守すべき諸規則

- ①本研究に関係する全ての研究者は、世界医師会ヘルシンキ宣言 (<http://www.med.or.jp/wma/>) に従って本研究を実施する。
- ②本研究は、医薬品の臨床試験の実施基準 (GCP) に関する省令 (平成9年厚生省令第28号: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/s0904-3d.html>) を準用して行なう。
- ③本研究は「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく第1種使用規程に関する申請 (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/seibutu/tuuchi.html>) を行い、これを遵守する。
- ④本研究は、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: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/idenshi/0504sisin.html>) に従って行う。

4) プロトコルの遵守

本研究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。

5) 臨床研究の費用負担

①資金源および財政上の関係

本研究は、文部科学省「がんトランスレーショナル・リサーチ事業」の支援を得て実施する。総括責任者は試験薬 G47Δの日本における特許を受ける権利を有している。

②臨床研究に関する費用

試験薬 G47Δは東京大学医学部附属病院により無償で提供される。脳神経外科研究室で行われる検査は研究費等で支払われる。

交通費、その他の謝礼金などの支払いはない。

6) 健康被害に対する補償

- ① 本研究により健康被害が生じた場合、急性期および症状が固定または治癒するまでの治療費、検査費、入院費は本研究グループが負担する。ただし、治療後最長1年までとする。
- ② 医療費以外の実費や、副作用等による症状が固定した後の治療費を含む費用については補償しない。

- ③ ①②は他の医療機関で治療された場合にも適用する。
- ④ なお、賠償責任に備え、試験責任医師および試験担当医師は賠償責任保険に加入する。

7) プロトコルの改訂

①プロトコル改訂の報告

プロトコルを改訂する場合は、その内容の重大性にかかわらず全ての改訂内容とその理由を、実施施設の遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告する。

医療機関の施設長は、遺伝子治療臨床研究審査委員会への報告に基づき、遺伝子治療臨床研究に関する指針の別紙様式第2を用いて、実施計画に係る事項の変更を厚生労働大臣および文部科学大臣に報告する。

②再審査が必要なプロトコル改訂

改訂内容が重大と判定される場合、遺伝子治療臨床研究審査委員会での再審査および承認を必要とする。重大と判断される改訂とは、試験に参加する被験者の危険を増大させる可能性のあるもの、あるいは以下のいずれかの項目の変更である。

試験デザイン・適格基準・治療計画・エンドポイント・目標症例数・予想される有害事象。

③同意説明文書の改訂

同意説明文書も、プロトコルの変更に応じて改訂する。

④記録用紙（CRF）の変更

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「4. 臨床検査項目ならびに観察項目」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、総括責任者の判断で記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正はプロトコル改訂としないが、記録用紙の修正に関する遺伝子治療臨床研究審査委員会への報告は行なう。

8. 試験の終了と早期中止

1) 試験の終了

- ① 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。
- ② 総括責任者は所属する医療機関の施設長と所属する医療機関の遺伝子治療臨床研究

審査委員会に試験終了を報告する。医療機関の施設長は、遺伝子治療臨床研究に関する指針の別紙様式第4を用いて、試験の終了を厚生労働大臣および文部科学大臣に報告する。

2) 試験の早期中止

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。

- ①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。
- ②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。
- ③有害事象観察数に基づいての早期中止に関しては(5).2.7)⑥および(5).2.7)⑦に記述する。
- ④医療機関の施設長は、遺伝子治療臨床研究に関する指針の別紙様式第3を用いて、試験の中止を厚生労働大臣および文部科学大臣に報告する。

9. 研究組織

1) 総括責任者：藤堂 具紀

東京大学大学院医学系研究科・TRセンター（脳神経外科） 特任教授

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel: 03-5800-8853

Fax: 03-5800-8655

E-mail: toudou-nsu@umin.ac.jp

2) 適格性判定委員会：(7章 被試験者の安全確保の項を参照)

委員長 東京大学医学部附属病院脳神経外科教授 齊藤 延人

委員 東京大学医学部附属病院脳神経外科准教授 川合 謙介

東京大学医学部附属病院脳神経外科講師 鎌田 恭輔

3) データセンター：

財団法人 先端医療振興財団

臨床研究情報センター

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2

TEL:078-306-1700(代表) FAX:078-306-1708

内におく。

4) CRC (TRC) :

東京大学医学部附属病院 臨床試験部・TR センター内に置く。

5) プロトコル作成者 :

東京大学大学院医学系研究科・TR センター (脳神経外科) 特任教授
藤堂 具紀

6) 統計解析責任者 :

財団法人 先端医療振興財団
臨床研究情報センター
〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2
TEL:078-306-1700(代表) FAX:078-306-1708

統計解析責任者は、試験終了に際し、統計解析計画書及び統計解析図表計画書を作成し、それらの計画書に沿った統計解析を行う。また、その結果に関して統計解析報告書を作成する。

7) 独立データモニタリング委員会 : (7章 被試験者の安全確保の項を参照)

委員長	東京大学医学部附属病院神経内科教授	辻 省次
委員	東京労災病院 病院長	野村 和弘
	東京大学医学部附属病院放射線治療部准教授	中川 恵一
	東京大学大学院医学系研究科臨床情報工学教授	小山 博史

8) 臨床研究実施施設および総括責任者 :

東京大学医学部附属病院／藤堂 具紀

10. 被験者のプライバシー保護と秘密の保全

被験者のプライバシー保護と秘密の保全に関しては、「東京大学医学部附属病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程」を遵守することとする。以下、この文書の要点を記載する。

(1) 実施施設での安全管理措置

①管理体制

- (i) 東京大学医学部附属病院に個人情報保護管理者 (以下「保護管理者」という。) を置き、病院長をもって充てる。
- (ii) 東京大学医学部附属病院に個人情報保護担当者 (以下「保護担当者」という。)

を1名以上置き、保護管理者の指名した者をもって充てる。

- (iii) 保護管理者の直属の組織として、個人情報保護推進委員会（以下「委員会」という。）を置く。

②職員等の責務

職員等（保有個人情報を取り扱うことのある大学院生、学生及び外部委託職員を含む。以下同じ。）は、法の趣旨に則り、関連する法令及び規程等の定め並びに総括保護管理者、保護管理者及び保護担当者の指示に従い、保有個人情報を適切に管理し取り扱わなければならない。

③保有個人情報の管理・取扱い

- (i) 職員等は、職務上作成し、又は取得した個人情報を取扱うに当たっては、個人情報の漏洩等の危険に留意し、適切に管理し取扱わなければならない。
- (ii) 職員等は、業務上の目的以外の目的で保有個人情報を取扱ってはならない。
- (iii) 保有個人情報の院外への持出し及び転退職後の保有については、禁止する。
- (iv) 職員等は、業務上の目的で保有個人情報を取り扱う場合であっても、複製、送信、外部への持ち出しおよび送付などについては、保護管理者の指示に従う。
- (v) 職員等は、保護管理者の指示に従い、保有個人情報が記録されている媒体を定められた場所に保管するとともに、必要があると認めるときは、耐火金庫への保管、施錠等を行う。
- (vi) 職員等は、保有個人情報又は保有個人情報が記録されている媒体が不要となった場合には、保護管理者の指示に従い、復元又は判読が不可能な方法により当該情報の消去又は当該媒体の廃棄を行う。
- (vii) 保護管理者は、コンピュータウイルスによる保有個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止のため、コンピュータウイルスの感染防止等に必要な措置を講ずる。

④保有個人情報の提供及び業務の委託等

保護管理者は、法第9条第2項第3号及び第4号の規定に基づき行政機関及び独立行政法人等以外の者に保有個人情報を提供する場合には、原則として、提供先における利用目的、利用する業務の根拠法令、利用する記録範囲及び記録項目、利用形態等について書面を取り交わす。

⑤事案の報告及び再発防止措置

保有個人情報の漏えい等安全確保の上で問題となる事案が発生した場合に、その事実を知った職員等は、速やかに当該保有個人情報を管理する保護管理者に報告する。保護管理者は、被害の拡大防止又は復旧等のために必要な措置を講ずる。

⑥公表等

保護管理者は事案の内容、影響等に応じて、事実関係及び再発防止策の公表、当該事案に係る本人への対応等の措置を総括保護管理者と協議の上、講ずる

(2) 本研究における個人情報の保護

A. 個人情報の定義

この臨床研究における「個人情報」とは、「個人情報の保護に関する法律」（平成15年法律第57号）（以下「個人情報保護法」という。）、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成16年12月24日厚生労働省）（以下「ガイドライン」という。）および「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年3月27日文科科学省・厚生労働省告示第1号）（以下「指針」という。）に基づく情報を示すものとし、当該治療情報に含まれる氏名、生年月日、カルテ番号等その他の記述により、特定の個人を識別することができるものとする。また、この臨床研究は遺伝情報を明らかにする研究ではなく、研究において個人の遺伝情報が明らかになるものではない。

B. 個人情報利用目的の特定および通知

この臨床研究における個人情報利用目的については、「指針」に基づいて作成された本実施計画書、ならびに「同意説明書」に記載された「研究の目的」に基づくものとする。また、個人情報保護法第15条第2項の規定において認められない範囲の利用目的の変更については、改めて本人に通知し書面にて同意を得る。

C. データ内容の正確性の確保

治療結果データを含めた個人情報は、「独立データモニタリング委員会」で常に検証されるものとし、その内容の正確性と最新の内容に保つよう努める。

D. 第三者提供の制限

外部機関に対する個人情報の提供は行わない。止むを得ず研究・解析目的での提供が必要な場合には、改めて書面で通知を行い、同意を得る。

E. 記録の保管

総括責任者は、試験等の実施に関係する全ての文書（申請書類、各種通達文書、各種申請書・報告書、被験者識別番号リスト、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。保管責任者は総括責任者、または総括責任者が指名した者とする。

11. 成績の公表の方法

- (1) 総括責任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。研究結果は総括責任者に帰属する。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。

- (2) 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。
- (3) 本研究は大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN) に臨床研究登録を行う。

引用文献

1. Todo T, Martuza, RL, Rabkin, SD, et al. Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 6396-6401.2001.
2. CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States 1998-2002. Chicago: Central Brain Tumor Registry of the United States.2005.
3. The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996) 11th edition. *Neurol medico-chirurgica* 43 (suppl): 1-25. 2003.
4. 山浦 晶 総編集、吉田 純 専門編集 脳神経外科学大系6 脳腫瘍 1、298-307、東京、中山書店、2004
5. Walker MD, Strike, TA, Sheline, GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-1731.1979.
6. Stupp R, Mason, WP, van den Bent, MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996.2005.
7. Takakura K, Abe, H, Tanaka, R, et al. Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57.1986.
8. Tanaka M, Ino, Y, Nakagawa, K, et al. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison. *Lancet Oncol* 6: 953-960.2005.
9. Todo T, Ebricht, MI, Fong, Y, et al. Oncolytic herpes simplex virus (G207) therapy for cancer: from basic to clinical. In *Tumor Suppressing Viruses, Genes, and Drugs - Innovative Cancer Therapy Approaches*. Maruta H, eds., pp45-75, Academic Press, San Diego, 2001
10. Hunter WD, Martuza, RL, Feigenbaum, F, et al. Attenuated, replication-competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation of intracerebral injection in nonhuman primates. *J. Virol.* 73: 6319-6326.1999.
11. Kamei S, Takasu, T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med* 39: 894-900.2000.
12. Whitley RJ, Lakeman, F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 20: 414-420.1995.
13. Wald A, Corey L. Persistence in the population: epidemiology, transmission. In *Human Herpesviruses*. Arvin A., et al. eds., pp659-671, Cambridge University Press, Cambridge 2007
14. Mori I, Nishiyama, Y, Yokochi, T, et al. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J*

- Neurovirol 11: 129-137.2005.
15. Assar. S. et al. Survival of Microorganisms in the Environment. In *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 5th edn Block S. ed.. 1221-1242. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2001)
 16. Croughan WS, Behbehani, AM. Comparative study of inactivation of herpes simplex virus types 1 and 2 by commonly used antiseptic agents. *J Clin Microbiol* 26: 213-215.1988.
 17. Chou J, Kern, ER, Whitley, RJ, et al. Mapping of herpes simplex virus-1 neurovirulence to $\gamma_134.5$, a gene nonessential for growth in culture. *Science* 250: 1262-1266.1990.
 18. Farassati F, Yang, AD, Lee, PW. Oncogenes in Ras signalling pathway dictate host-cell permissiveness to herpes simplex virus 1. *Nat Cell Biol* 3: 745-750.2001.
 19. Mineta T, Rabkin, SD, Yazaki, T, et al. Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas. *Nat Med* 1: 938-943.1995.
 20. Fukuhara H, Martuza, RL, Rabkin, SD, et al. Oncolytic herpes simplex virus vector G47 Δ in combination with androgen ablation for the treatment of human prostate adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 11: 7886-7890.2005.
 21. Hoffmann D, Wildner O. Comparison of herpes simplex virus- and conditionally replicative adenovirus-based vectors for glioblastoma treatment. *Cancer Gene Ther*. 14: 627-639. 2007
 22. Liu R, Martuza, RL, Rabkin, SD. Intracarotid delivery of oncolytic HSV vector G47 Δ to metastatic breast cancer in the brain. *Gene Ther* 12: 647-654.2005.
 23. Liu R, Varghese, S, Rabkin, SD. Oncolytic herpes simplex virus vector therapy of breast cancer in C3(1)/SV40 T-antigen transgenic mice. *Cancer Res* 65: 1532-1540.2005.
 24. Messerli SM, Prabhakar, S, Tang, Y, et al. Treatment of schwannomas with an oncolytic recombinant herpes simplex virus in murine models of neurofibromatosis type 2. *Hum Gene Ther* 17: 20-30.2006.
 25. Todo T, Rabkin, SD, Sundaresan, P, et al. Systemic antitumor immunity in experimental brain tumor therapy using a multimutated, replication-competent herpes simplex virus. *Hum Gene Ther* 10: 2741-2755.1999.
 26. Todo T, Rabkin, SD, Chahlavi, A, et al. Corticosteroid administration does not affect viral oncolytic activity, but inhibits antitumor immunity in replication-competent herpes simplex virus tumor therapy. *Hum Gene Ther* 10: 2869-2878.1999.
 27. Lopez C. Genetics of natural resistance to herpesvirus infections in mice. *Nature* 258: 152-153.1975.
 28. Sundaresan P, Hunter, WD, Martuza, RL, et al. Attenuated, replication-competent

- herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation in mice. *J Virol* 74: 3832-3841.2000.
29. Todo T, Feigenbaum, F, Rabkin, SD, et al. Viral shedding and biodistribution of G207, a multimutated, conditionally replicating herpes simplex virus type 1, after intracerebral inoculation in aotus. *Mol Ther* 2: 588-595.2000.
30. Markert JM, Medlock, MD, Rabkin, SD, et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial. *Gene Ther* 7: 867-874.2000.
31. Chahlavi A, Rabkin, S, Todo, T, et al. Effect of prior exposure to herpes simplex virus 1 on viral vector-mediated tumor therapy in immunocompetent mice. *Gene Ther*. 6: 1751-1758.1999.