

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 27 年 2 月 9 日

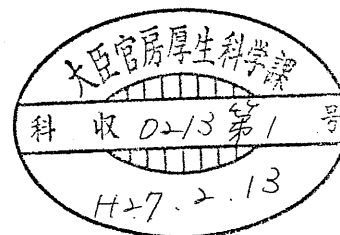
厚生労働大臣 塩崎 恭久 殿

実 施 施 設	所 在 地	東京都港区白金台 4-6-1 (郵便番号 108-8639)
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院 (電話番号 03-3443-8111)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院 病院長 小澤 敬也

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	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・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25年2月20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 25 年 3 月 22 日 から 平成 30 年 3 月 21 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	108-8639 東京都港区白金台 4-6-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・教授	
	氏名	藤堂 具紀	
実施の場所	所在地	108-8639 東京都港区白金台 4-6-1	
	名称	東京大学医科学研究所附属病院	
	連絡先	03-3443-8111	
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	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・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、治療前後の診察、同意説明。
	田中 実	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・特任講師	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、治療前後の診察、同意説明。
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・医療評価・安全・研修部 総合研修センター・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。

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本研究を継続願いたい。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	東京大学医科学研究所遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端医療開発推進分野・教授	長村 文孝

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 ≥ 60%、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基準を満たし、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基準に該当せず、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 27 年 2 月 1 日
重大事態等の内容及びその原因	内容 原因 経過 被験者死亡 原病である膠芽腫の増悪 1. ウイルス療法実施までの経過 平成 24 年（2012 年）6 月、言語障害にて発症（発症時 61 歳）。MRI にて左側頭葉脳腫瘍が発見され、翌 7 月、紹介元病院にて開頭腫瘍摘出術を受けた。病理診断は膠芽腫であった。初期治療として放射線治療(60Gy)とテモゾロミドによる化学療法を受けた。以後、維持化学療法としてテモゾロミドの投与を受けたが、平成 25 年（2013 年）7 月に再発しテモゾロミドは中止された。平成 25 年（2013 年）8 月から計 8 回、再発病変に対し紹介元病院にて VEGFR ワクチン療法を受けたが効果は PD（progressive disease）と判定された。平成 25 年（2013 年）11 月、同病院にて再発病変に対して開頭腫瘍摘出術を受けた。平成 25 年 12 月、同ワクチン療法が再開され計 2 回の投与を受けたが翌平成 26 年（2014 年）1 月に再再発を認め、同月、東大医科研病院を紹介受診した。 2. ウイルス療法の実施 平成 26 年 2 月 7 日に東大医科研病院に入院（入院時 62 歳）。平成 26 年 2 月 12 日および 2 月 19 日、試験薬 G47Δ が投与された。試験薬に関連する重篤な有害事象は認められなかった。ウイルス療法 7 日後（2 月 26 日）の MRI で標的造影病変の 25% 以上の増大が認められ PD と判定された。平成 26 年 2 月 27 日退院し、テモゾロミドを再開した。 3. ウイルス療法後の経過 MRI にて腫瘍のさらなる増大を認め、ウイルス療法 3 か月後（平成 26 年 5 月 19 日）からインターフェロンの投与を開始した。ウイルス療法 4 か月後（平成 26 年 6 月 23 日）の MRI には腫瘍の髄腔内播種の所見がみられた。以後、神経症状は徐々に進行したが外来通院が可能であったため、テモゾロミドとインターフェロンを継続した。ウイルス療法 9 か月後頃から薬の内服が困難となったためテモゾロミドを中止し、外来通院が困難となったためインターフェロンも中止した。意識障害の悪化により、平成 26 年 12 月 25 日に医科研病院に再入院となった。腫瘍は入院後も増大し続け、平成 27 年（2015 年）2 月 1 日腫瘍の増大に伴う脳ヘルニアにより死亡した。病理解剖の説明と説得を行ったが、家族から承諾を得られなかった。 4. ウイルス療法との関連 G47Δ 第 2 回投与 7 日後（平成 26 年 2 月 26 日）の時点で治療前に比べて原病変は増大し、その後 MRI にて経時的に病変の増大が見られたことと、それに伴い神経症状の悪化を認めたこと、初回開頭手術から 31 ヶ月、再発から 19 ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は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。

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、壊死組織が主体の病理所見が観察され、脳炎の所見はなかった。G47Δ第2回投与7日後、1ヶ月後、2ヶ月後、3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。
----------	---