

## 遺伝子治療等臨床研究終了報告書

平成30年12月26日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX番号 086-235-7636)
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 金澤 右 (印)



下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添の総括報告書を提出します。

## 記

遺伝子治療等臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学・准教授・白川 靖博


## 遺伝子治療等臨床研究総括報告書

申請年月日 平成30年 11月 6日

## 1. 基本情報

研究の名称	頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究	
研究実施期間	平成24年8月23日から	平成30年8月22日まで
多施設共同臨床研究	該当	非該当

## 2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研究責任者	所属部局の所在地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・准教授	
研究機関	氏名	白川 靖博 	
	所在地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
研究責任者以外の研究者	名称	岡山大学病院	
	連絡先	岡山市北区鹿田町2-5-1 (電話番号 086-235-7257) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学	
	氏名	所属機関・部局・職	役割
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督の支援
	那須 保友	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・泌尿器病態学・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督
	金澤 右	岡山大学病院・放射線科・科長	放射線治療の施行、画像診断、臨床観察、効果判定
	佐々木 朗	岡山大学病院・口腔外科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	岡田 裕之	岡山大学病院・消化器内科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	香川 俊輔	岡山大学病院・低侵襲治療センター・准教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定
	田邊 俊介	岡山大学病院・消化管外科・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定
田澤 大	岡山大学病院・新医療研究開発センター・准教授	ウイルスの管理・調製、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理、分子生物学的解析	
野間 和広	岡山大学病院・消化管外科・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理	
浦田 泰生	オンコリスバイオファーマ(株)・代表取締役社長	ウイルスの提供、輸入手続、受け入れ試験の実施	

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )


4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関②	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関③	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の 意見	平成30年12月25日の岡山大学医療系部局遺伝子治療等審査専門委員会において、本研究の概要、経過、及び成果について審査委員会各委員に報告し、全委員の承諾を得て、本研究の終了が了承された。	
	倫理審査委員会の長の職名	氏名
	岡山大学病院 遺伝子治療等臨床研究 審査専門委員会委員長	尾崎 敏文 

研究の区分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義	<p>Telomelysin (OBP-301) は、ヒトアデノウイルス 5 型を基本骨格とし、テロメラーゼ活性依存性に癌細胞で増殖して細胞死を誘導する腫瘍選択的融解ウイルス (Oncolytic Virus) である。80-85% 以上のヒト悪性腫瘍でテロメラーゼ活性の上昇が認められるため、Telomelysin は多くの癌細胞で増殖し、極めて広範な抗腫瘍活性を有する。一方、一般的にテロメラーゼ活性の低い正常組織ではその増殖が抑えられ、細胞死は誘導されず、安全性が確保される。また、前臨床研究により、Telomelysin の腫瘍内投与と局所放射線治療の明らかな併用効果が確認されている。</p> <p>本研究では、頭頸部・胸部悪性腫瘍（頭頸部癌、食道癌、肺癌）を対象に、Telomelysin を腫瘍内局所投与し、同時に局所放射線治療を行った場合の安全性の検討（最大耐量の推定）（主要エンドポイント）と評価可能症例における治療効果の観察（副次エンドポイント）を目的とする。Telomelysin は、岡山大学で開発された国産の抗がんウイルス製剤であり、岡山大学発バイオベンチャー オンコリスバイオファーマ（株）によって臨床開発が進められている。本臨床研究は、岡山大学病院とオンコリスバイオファーマ（株）の共同研究であり、現時点では製造販売承認を目的とした治験ではない。</p>	
対象疾患及びその選定理由	<p>本研究は、外科的切除により根治不能な局所的に進行した頭頸部・胸部悪性腫瘍症例、あるいは外科的切除後に再発し、追加切除が困難と考えられる症例を対象とする。具体的には、遠隔転移を認めないが周辺リンパ節転移や隣接臓器への直接浸潤により治癒切除が不可能な症例、また遠隔転移が認められても転移巣より原発巣の浸潤などの局所症状により生命予後が期待できない、あるいは著しく生活の質 (QOL) を損なうような症例から選別される。疾患としては、頭頸部癌、食道癌、非小細胞肺癌を対象とする。</p>	
実施方法	<p>まず、放射線照射量を一定として Telomelysin 投与量の段階的増量を行い、併用治療の質的・量的安全性を確認する。また、局所の治療効果の判定を行うとともに、奏効の持続期間、腫瘍進行までの期間、生存期間、癌に伴う病的状態の改善効果 (quality of life ; QOL, 嚥下機能、呼吸機能、疼痛軽減、Performance Status、など) について評価する。さらに、腫瘍退縮や転移抑制、生存期間の延長などを期待する際の根拠となる分子生物学的効果や病理組織学的変化について解析する。本臨床研究では、米国で行われた各種進行固形癌を対象とした Telomelysin の第 I 相臨床試験のために、オンコリスバイオファーマ（株）が Introgen Therapeutics 社にて製造した Telomelysin の臨床ロットを輸入して使用する。</p>	
研究結果の概要及び考察	<p>平成 25 年 11 月 29 日より、標準治療の対象とならない高齢や併存症を有する食道癌患者を対象に、第 1 例目として 82 歳の女性にレベル 1 (<math>1 \times 10^{10}</math> virus particles [vp]; 低用量) の Telomelysin 投与を開始し、最終的に 53~92 歳の食道癌患者 7 例の治療を行った。その経緯は、当初レベル 1 では 3 例の治療予定であったが、3 例目で Grade 4 のリンパ球減少を認めたため、実施計画書に基づきレベル 1 で 3 症例を追加することとした。また、5 例目は治療中に腫瘍進行がみられたので脱落症例とし、さらに 1 例追加して計 7 症例となった。各症例の安全性および臨床的・組織学的効果を総合的に解析・検討した結果、「リンパ球減少が無症候性で、他の有害事象を併発していない限り、治療の休止は不要である」と実施計画書の一部変更を申請し、岡山大学病院 遺伝子治療臨床研究審査専門委員会および厚生科学審議会（科学技術部会遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会）でレベル 2 (<math>1 \times 10^{11}</math> vp; 中用量) への移行とともに承認された。</p> <p>中間評価の指導に従い、平成 28 年 2 月に委託先の台湾 DCB (Development</p>	



Center for Biotechnology) /Testing Facility for Biological Safety (TFBS) からの薬理動態ドラフトデータの報告を待って、レベル 2 での患者リクルートを開始した。7月1日、第8例目(レベル2、1例目)の被験者として、高齢のため外科手術は困難で標準的な化学療法も難しい89歳男性の食道癌患者(扁平上皮癌、cT1bN0M0 Stage I)の治療を開始し、大きな有害事象なく8月17日に予定通り治療を完遂した。また、第9例目(レベル2、2例目)は、74歳男性の食道癌患者(扁平上皮癌、cT1bN0M0 Stage I)で、神経疾患(線状体黒質変性症によるパーキンソン病)のため外科手術や標準的な化学療法は困難と判断された。8月26日より治療を開始し、10月14日に終了したが、やはり重篤な有害事象は認められなかった。さらに、第10例目(レベル2、3例目)の被験者として、85歳男性の食道癌患者(扁平上皮癌、cT1bN0M0 Stage I)を登録し、11月11日からウイルス投与が実施されており、12月27日に治療が終了した。治療期間を通して Grade 3 以上の重篤な副作用はみられず、血液系の副作用も Grade 4 は観察されなかったことから、レベル 2 においても本治療と明らかな因果関係を有する用量制限毒性(Dose-Limiting Toxicity; DLT)は認められなかった。台湾 DCB/TFBS からの薬理動態データでは、血中では一過性に Telmleysin DNA が検出されたものの投与翌日には陰性化しており、他の喀痰、唾液、尿中の体液からは検出されなかった。以上の経過より、レベル 2 での Telomelysin の安全性は確認されたものと考え、実施計画書に基づき、レベル 3 ( $1 \times 10^{12}$  vp; 最高用量)へ移行することとなった。

実施計画書では、当初、「レベル 1、2 では投与後 48 時間まで、レベル 3 では投与後喀痰中のウイルス DNA の陰性が確認されるまで個室に管理され厳重に観察される」としていたが、今回、レベル 3 においても「投与後 48 時間以降は個室管理を解除しても差し支えない」に変更した。その理由は、①台湾 DCB/TFBS での検査が迅速に対応できないことから、個室管理中に Telomelysin DNA 検査を行って個室管理を解除することは困難である、②米国の第 I 相臨床試験の結果から、レベル 3 で血漿以外の体液中に Telmleysin DNA が検出される可能性は低く、検出されたとしてもコピー数は極めて微量と推測される、③平成 29 年 3 月 14 日、本研究と同じプロトコールで食道癌を対象にオンコリスバイオファーマ(株)から治験申請が成されたが、 $1 \times 10^{12}$  vp のウイルスを投与した患者の個室解除は喀痰中のウイルス DNA 検査に関係なく投与後 48 時間までとなっており、これを医薬品・医療機器総合機構(PMDA)が承認した、の3点である。

院内の遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の承認を経て、厚生科学課に変更申請を行っていたが、平成 29 年 7 月 6 日、厚生労働大臣から変更が承認された。そこで、第 11 例目(レベル 3、1 例目)の被験者として、78 歳男性の食道癌患者(扁平上皮癌、cT4aN1M0 Stage III)を登録し、原発巣増大による食道狭窄を回避するために 8 月 25 日からウイルス投与を開始し、大きな有害事象もなく 10 月 12 日治療を終了している。また、新たに 82 歳男性の食道癌患者(扁平上皮癌、cT2N0M0 Stage II)が本研究への参加を希望したため、第 12 例目(レベル 3、2 例目)の被験者として 11 月 17 日からウイルス投与を行い、平成 30 年 1 月 5 日治療を終了した。さらに、81 歳男性の食道癌患者(扁平上皮癌、cT3N0M0 Stage II)を第 13 例目(レベル 3、3 例目)の被験者とし、11 月 27 日からウイルス投与を開始し、平成 30 年 1 月 16 日に治療を終了した。いずれの症例でも重篤な有害事象はみられておらず、第 11、12 例目では治療後 3 ヶ月目の内視鏡検査で肉眼的に標的病変は消失しており、生検の病理組織検査でも悪性所見は認められなかった。第 13 例目は、肉眼的には腫瘍は著明に縮小しており、治療後 1 ヶ月目の生検では生きたがん細胞が認められたが、3 ヶ月目には異型細胞はあるが明らかながん遺残はみられなくなっていた。すなわち、レベル 3 の臨

	<p>床効果は、CR (Complete Response) 2 例、PR (Partial Response) 1 例と考える。</p> <p>Telomelysin の薬理動態解析に関して、投与された腫瘍内でのウイルス増殖に由来する血中濃度の 2nd peak は、米国での第 I 相臨床試験ですでに確認されているため、本臨床研究では投与直後の血中薬理動態を中心に解析を行った。</p> <p>臨床研究のレベル 3 が進む中、Telomelysin の共同開発企業であるオンコリスバイオファーマ (株) の企業治験として、岡山大学病院、国立がん研究センター東病院の 2 施設で、臨床研究のレベル 2 (<math>1 \times 10^{11}</math> vp) から 6 例を対象に同様の段階的増量を行うプロトコルが PMDA から承認され、平成 29 年 7 月 7 日に治験 1 例目の症例に投与が開始されている。その後もリクルートが順調に進み、平成 30 年 11 月現在、あと 2 例で第 I 相臨床治験が終了の予定である。今回の企業治験は、本臨床研究で認められた安全性と有効性に基づいて計画されており、本研究成果は「標準的な治療の適応が困難な食道癌を対象」とするなど、プロトコル立案に大きく貢献している。また、本臨床研究においてレベル 3 で 3 名の治療と評価が行われたため、治験はレベル 2 からの開始が認められ、さらに治験のレベル 3 は 3 名の登録で PMDA より承認されている。臨床研究と治験は協同することで、より確実な申請資料となると思われ、本臨床研究は近い将来の Telomelysin の薬事承認申請において重要な役割を担ったと言える。</p> <p>さらに、詳細な結果と考察については別紙にて述べる。</p>
<p>今後の研究計画</p>	<p>現在、オンコリスバイオファーマ (株) の第 I 相臨床試験「標準的な治療の適用が困難な食道癌患者を対象とした OBP-301 (Telomelysin) ・放射線併用療法による第 I 相臨床試験」が順調に進んでおり、目標症例数 6 例中 4 例の治療が完遂している。まもなくの終了を見越して、多施設共同の「局所進行食道癌患者を対象とした OBP-301 (Telomelysin) ・放射線併用療法による第 II 相試験」を計画しており、平成 30 年 10 月 30 日に PMDA にて対面助言 (再生医療等製品探索的試験終了後相談) を行ったところである。今後は、第 I 相臨床試験の終了後に第 II 相臨床試験の治験申請を行い、「再生医療等医薬品」として「条件・期限付製造販売承認」を目指す。</p>
<p>研究成果の公表状況</p>	<p>国内外の学会において情報発信し、論文については現在執筆中である。</p> <p>【学会発表 (抜粋)】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 田澤大、田邊俊介、香川俊輔、浦田泰生、白川靖博、藤原俊義: Phase I/II study of a telomerase-specific oncolytic adenovirus OBP-301 in combination with radiotherapy in elderly esophageal cancer patients. 第 23 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (シンポジウム)、岡山、2017 年 7 月.</li> <li>2. 藤原俊義、田澤大、香川俊輔、田辺俊介、白川靖博: 食道がんに対するテロメラーゼ依存性腫瘍融解ウイルス製剤を用いた集学的治療. 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (パネルディスカッション)、神戸、2017 年 7 月.</li> <li>3. 藤原俊義: 消化器がんに対する集学的ウイルス療法. 第 16 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (International Symposium)、神戸、2018 年 7 月.</li> <li>4. Fujiwara, T. Multidisciplinary telomerase-specific oncolytic virotherapy for esophageal cancer. 6th Annual Immuno-Oncology Summit, Boston, 2018 年 1 月.</li> </ol>
<p>備考 (共同研究機関の実施状況等)</p>	