

遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について

【 岡山大学病院 】

課題名 : 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

○ 重大事態等報告書・・・・・・・・・・・・・・・・ P. 1

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 27 年 10 月 14 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 榎野 博史 (印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、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 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

別紙様式第6の別添

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 概 要 書

申 請 年 月 日	平成23年 11月 14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	
	氏 名	白川 靖博 	
研究機関	所 在 地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	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	
研究責任者以外の研究者	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	岡山大学病院・新医療研究開発センター・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
	山本 和秀	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
	谷本 光音	岡山大学病院・呼吸器・アレルギー内科・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 俊輔	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・助教	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・卒研センター・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	はじめに、遺伝子治療審査専門委員会安全・効果評価・適応判定部会を招集し、委員全員より原病による死亡と判断された。審査専門委員会として改めて審査を行ったが、原病（胸部食道扁平上皮癌）のリンパ節と胸壁転移が進行・再発し、その進行により症状がすすみ、癌性リンパ管症にて全身が衰弱し死亡原因となっていることはあきらかであるとの結論となった。Telomelysin投与最終から1年9ヶ月経過していることから薬剤との直接の因果関係は考えにくく、原病死と判断できる。 本件については、最終的に患者死亡という転帰であったが、この結果を真摯に受け止め、これからも研究を進めるにあたって研究責任者・研究分担者は実施計画書を遵守し進めて行くことを確認した。		
	倫 理 審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名	
	岡山大学病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長	伊達 勲	

6. 重大事態等の概要

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	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。 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。	
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	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。	

実 施 方 法	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。
重 大 事 態 等 の 発 生 時 期	平成27年9月11日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び 其 の 原 因	患者は、胸部食道扁平上皮癌の82歳（治療時）の女性で、高齢と腎機能障害（Ccr 32.8 ml/min）のため手術療法および通常の放射線化学療法は不可能と判断され、また亜全周性のIIb病変で深達度T1a-MMと消化器内科で診断されたため、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）も適応外となった。平成25年11月13日、遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会に申請し、平成25年11月27日に承認の後、平成25年11月29日（第1回）、12月16日（第2回）、12月30日（第3回）、1×10¹⁰ vp (virus particles)のTelomelysinの腫瘍内投与を行い、12月2日から60Gyの放射線治療を行った。経過中、発熱や顕著な副作用もなく治療を完遂し、平成26年1月16日、放射線終了と同時に自宅退院となった。その後も経過良好で、2月17日の治療後1ヶ月の上部消化管内視鏡検査で明らかな病変は同定できず、生検からも悪性所見は認められなかった。治療後3ヶ月目の4月21日の内視鏡でも肉眼的には同様で、生検でもno malignancyの所見であった。以後の定期的フォローでも明らかな再発はみられず、治療後約1年の平成27年1月30日の胸水穿刺でもClass IIであった。しかし、PET-CTにて鎖骨上リンパ節と胸壁結節への集積がみられ、3月12日に胸壁のCTガイド下生検を施行したところ、扁平上皮癌にて食道癌の胸壁転移と診断された。強力な化学療法は難しいため、3月20日よりTS-1 (80 mg/日)の隔日投与を外来にて継続していたが、左胸水の増量で呼吸苦を来し、6月1日胸水穿刺にて軽快、しかし7月8日には再度胸水貯留にて近医入院で胸腔ドレナージを施行した。7月25日に軽快退院するも、8月24日に再入院、癌性リンパ管症にて全身衰弱し、平成27年9月11日に永眠された。Telomelysinの最終投与より1年9ヶ月経っており、その経過から原病の食道癌遠隔転移の進行・増悪による死亡と推察する。
そ の 後 の 対 応 状 況	Telomelysin投与と明らかな因果関係は認められないが、治療およびその後の経過についてまとめた重大事態等報告書を作成し、安全・効果評価・適応判定部会、遺伝子治療臨床研究審査委員会で承認の後、厚生労働大臣、文部科学大臣に報告する

備 考 (共同研究機関の実施 状況等)	
---------------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における本重大事態等への対応状況を記載すること。