



治療臨床研究重大事態等報告書

平成26年8月11日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	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 横野 博史 (印)

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
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	岡山大学病院・消化管外科 講師・白川 靖博

(受付番号)

平成23年 11月 14日

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27年8月22日まで

総括責任者	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	岡山大学病院・消化管外科・講師	
	氏 名	白川 靖博 	
実施の場所	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	
総括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・消化管外科・助教	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・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

審査委員会の意見

審査専門委員会として、最初に患者の年齢について議論した。本研究は手術や通常の放射線治療が困難な症例を対象としており適応判定部会においても、最終的に適応と判断されたことを確認した。直接的な死因としては、Telomelysinにより腫瘍が縮小したことで経口摂取した食物の逆流現象が生じるようになり、食欲低下から栄養状態が悪化したことが大きな要因と考えられる。また、死亡前に行われた内視鏡検査結果からも腫瘍は再発していなかったと考えられる。結果的に低栄養・全身浮腫などが誘因となった心不全による死亡であるものと考えられた。

また、今後本研究を進めるに際し、年齢制限を付すことも意見として出されたが、一律に年齢制限を付することは本研究の趣旨（通常治療が困難な患者を対象とすること）からも適当ではなく、個々の症例ごとに十分な検討を加えた上で、適応判定部会にて判断しながら進めていく必要があるものとする。

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。

審査委員会の長の職名

氏 名

岡山大学医療系部局
遺伝子治療臨床研究
審査専門委員会委員長

伊達 勲



研 究 の 区 分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究
研 究 の 概 要	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。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。 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。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	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療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。
重大事態等の発生時期	平成26年7月2日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	患者は、胸部下部食道癌の91歳女性で、超高齢であり手術療法および通常の放射線化学療法の適応は難しいと判断され、本臨床研究への3例目の登録候補となった。平成26年2月12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、承認の後、平成26年2月21日（第1回）、3月10日（第2回）、4月14日（第3回）、1×10^{10} vp (virus particles) の Telomelysin の腫瘍内投与を行い、2月24日から4月24日まで、Grade 4 のリンパ球減少による3週間の間断を経て50Gyの放射線治療を行った。腫瘍は縮小し、治療開始時にみられた食道狭窄による嘔気・嘔吐は著明に消失したため、一時的には経口摂取が可能となった。しかし、腫瘍によって塞がっていた食道裂孔ヘルニアによる逆流症状が、腫瘍が縮小したことで認められるようになり、食欲低下を来して栄養状態が悪化してきた。4月30日、近医に転院して経過観察されていたが、胃瘻からの経腸栄養の逆流による嘔吐もみられるようになり、両側胸水の増加と全身浮腫の悪化が認められた。5月11日、心不全増悪、呼吸状態悪化から人工呼吸器管理となり、気管切開後はやや小康状態を維持していた。6月24日に39度の発熱が

	突然みられ、27日頃から尿量減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）による出血傾向が認められるようになり、全身状態悪化して平成26年7月2日17時29分、心停止きたし永眠された。死後のCTでは、両側に著明な胸水貯留と無気肺がみられ、ただ含気がある肺の肺臓炎所見は顕著ではなかった。食道癌原発巣は縮小傾向、単純CTで明らかな転移巣は認められなかった。最終のTelomelysin投与からすでに約2ヶ月半経過しており、Telomelysinとの因果関係は否定的と思われる。また、6月25日に施行された内視鏡でも腫瘍は縮小したままであり、腫瘍進行による死亡とも考えにくい。低栄養、全身浮腫などが誘因となった心不全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、今後は特に超高齢の患者においては慎重な経過観察と十分な身体管理を徹底することとする。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。

(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. この申請書は、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. 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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。