

**遺伝子治療臨床研究実施計画の申請及び  
遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する申請について**

**【 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

**遺伝子治療臨床研究実施計画の申請**

- 諮問 及び付議 . . . . . P. 1
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書 及び概要書 . . . P. 3
- 同意説明文書 . . . . . P. 17

**遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する申請**

- 諮問 及び付議 . . . . . P. 37
- 第一種使用規程承認申請書 . . . . . P. 41
- 生物多様性影響評価書 . . . . . P. 45
- 遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する  
作業委員会 名簿 . . . . . P. 57



厚科審第1号

平成24年1月4日

科学技術部会部会長

永井 良三 殿

厚生科学審議会会長

垣添 忠生



遺伝子治療臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成24年1月4日付厚生労働省発科0104第1号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

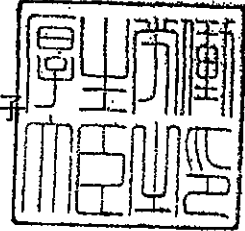
厚生労働省発科 0104 第 1 号  
平成 24 年 1 月 4 日

厚生科学審議会会長

垣添 忠生 殿

厚生労働大臣

小宮山 洋子



諮 問 書

下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成 11 年法律第 97 号）第 8 条第 1 項第 1 号イ及び遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 申請日 平成 23 年 10 月 27 日

申請者 千葉大学医学部附属病院 病院長 宮崎 勝

遺伝子治療臨床研究の名称

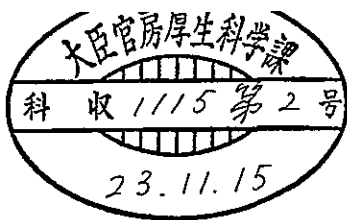
切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究

2. 申請日 平成 23 年 11 月 14 日

申請者 岡山大学病院 病院長 榎野 博史

遺伝子治療臨床研究の名称

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



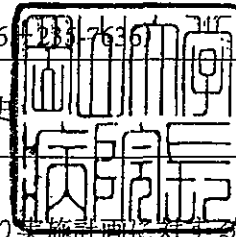
別紙様式第1

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成23年11月14日

厚生労働大臣 殿

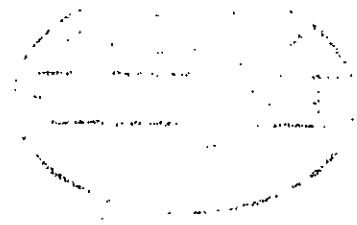
実施施設	所在地	岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (Fax 番号 086-223-7636)
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 榎野 博史 (印)



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画に対する意見を求めます。

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	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授・藤原 俊義




## 遺伝子治療臨床研究実施計画概要書

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	厚生労働大臣による了承の日より3年間

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	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・教授	
	氏名	藤原 俊義	 印
実施施設	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
	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
	白川 靖博	岡山大学病院・消化管外科・講師	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・講師	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
	宇野 太	岡山大学病院・新医療研究開発センター・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	

	<p>野間 和広</p> <p>浦田 泰生</p>	<p>岡山大学・医療教育統合開発センター・助教</p> <p>オンコリスバイオファーマ（株） 代表取締役社長</p>	<p>ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理</p> <p>ウイルスの提供、輸入手続、受け入れ試験の実施</p>
<p>審査委員会が研究計画の実施を相当と認める理由</p>	<p>別紙のとおり（添付資料 7.1 参照）</p>		
		<p>審査委員会の長の職名</p>	<p>氏 名</p>
		<p>岡山大学病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長</p>	<p>伊達 勲 </p>



研究の区分	○遺伝子治療臨床研究	遺伝子治療標識研究
研究の目的	<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。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。</p> <p>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。</p>	
対象患者及びその選定理由	<p>1) 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> <p>2) 対象疾患の選定理由          頭頸部癌、食道癌、肺癌が局所性に存在する場合は外科的切除が最も確実な治療法であるが、診断時に周辺リンパ節や隣接臓器への浸潤のため根治切除不能となる進行癌も多く、また初期治療後の再発症例では高率に外科的切除不可能である。腫瘍が小さくても、機能温存のために外科的切除ができない症例も多く、その場合は放射線治療や化学療法、あるいはその併用が試みられる。放射線化学療法の進歩により徐々に進行症例の予後も改善されつつあるが、化学療法の副作用により治療が完遂できない場合も多くみられ、特に高齢者などではその傾向が顕著に認められる。したがって、安全性の高い、より優れた集学的治療法の開発が望まれている。</p> <p>a) 頭頸部癌          頭頸部癌とは、口唇・口腔、咽頭、喉頭、上顎洞、唾液腺、甲状腺から発生する悪性腫瘍の総称であり、組織型は多彩であるが、扁平上皮癌が圧倒的に多い。男性では喉頭癌が最も多く、次いで口腔癌、咽頭癌と続くが、女性では甲状腺癌が最も多く、次いで口腔癌、咽頭癌、喉頭癌の順である。頭頸部領域は発声、呼吸、嚥下などの機能に重要であり、また視覚、嗅覚、味覚、聴覚、平衡覚といった感覚器が存在するため、その部位や亜部位により診断や治療方針、治療成績などが異なってくる。上顎洞癌、口腔癌、喉頭癌の領域では、手術、放射線治療、化学療法を組み</p>	

入れた集学的治療が主体となった治療法の進歩により生存率は向上してきたが、現行の治療法ではさらなる生存率の改善は難しく、術後の機能障害が問題となる患者も多く存在する。咽頭のうち中ならびに下咽頭に発生する癌は、初期には症状の自覚が乏しいため進行癌が多く、標準的に外科的切除と放射線・化学療法が行われているが、生存率が低いこと、手術による機能障害がみられること、死因として局所再発と遠隔転移いずれもが認められることなどが問題であり、治療成績の向上には、やはり新たな有効な治療薬剤の開発が必要である。

#### b) 食道癌

本邦では毎年 10,000 人以上が食道癌に罹患する。その頻度は加齢とともに急激に増加し、高齢者が多いのが特徴である。切除不能例に関してはその予後は極めて不良であり、全身状態が良好であれば放射線、抗癌剤を併用したものが行われるが、高齢や心・肺・肝機能異常などの理由により至適量の抗がん剤投与や放射線照射が困難な患者も多くみられる。さらに、副作用による QOL の低下などの点からも標準的治療と呼べるものはまだ確立されていない。最近、抗体医薬品や分子標的薬剤など、従来の抗癌剤とは作用機序の異なる新規抗癌医薬品がすでに市場に出ているが、食道癌に対しては未だ開発が進んでいないのが現状である。したがって、局所進行食道癌に対する安全性と有効性を兼ね備えた新たな治療戦略の確立が望まれている。

#### c) 肺癌（非小細胞肺癌）

近年、本邦における肺癌患者の発生率は全年齢層において増加を続けており、肺癌は胃癌を抜いて本邦における男性癌死亡の第 1 位を占めるに至っている。原発性肺癌はその病理組織型により、扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌を一括した非小細胞肺癌と小細胞肺癌に分類される。小細胞肺癌は一般に化学療法に対して高感受性の癌であり、生存期間の延長が認められるため化学療法が第一選択の治療となっているが、原発性肺癌の 80% 以上を占めている非小細胞肺癌は多くが診断時に切除不能の進行癌であり、治療成績は極めて不良である。外科療法、化学療法、放射線療法などを併用する集学的治療により、奏効率の向上や一定の腫瘍縮小効果は得られるようになってきたが、依然として発見時切除不能例が多く、副作用による QOL の低下や延命効果などの点でまだまだ満足すべき成績を達成できていないのが現状である。最近、特定のシグナル伝達経路を阻害する分子標的薬剤の感受性が特異的な遺伝子変異の有無に大きく関わっており、喫煙歴のない日本人女性の腺癌患者で有効であることが明らかになってきた。しかし、喫煙歴のある男性の扁平上皮癌患者ではその効果は期待できず、やはり新たな治療法の開発が必要と考えられる。

#### 3) 当該臨床研究の概要

ウイルスは、本来ヒトの細胞に感染、増殖し、その細胞を様々な機序により破壊する。このウイルスの増殖機能に選択性を付加することにより、ウイルスを癌細胞のみを傷害する治療用製剤として用いることができる。本研究では、頭頸部・胸部悪性腫瘍（頭頸部癌、食道癌、肺癌）患者に、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である Telomelysin (OBP-301) を投与し、同時に局所放射線治療を行い、その治療効果と生物学的反応、及び安全性を検討する。Telomelysin は癌細胞に感染して細胞内で複製・増殖し、細胞破壊を引き起こすことで放出され、さらに周辺の癌細胞へと感染を広げて行く。ウイルスが癌組織内に拡散して行くとともに、連鎖的に細胞死を誘導し、広い範囲の癌組織が崩壊していくと期待される。放射線治療を併用することで Telomelysin の感染効率が増強し、Telomelysin は放射線による DNA 傷害の修復を阻害することで放射感受性を増強する。また、放射線による細胞破壊はウイルス拡散を促進すると考えられる。しかし、正常組織に到達した時点で、テロメラーゼ活性がないためにウイルス増殖は止まり、正常細胞への影響は最小限に抑えられる。すなわち、頭頸部癌、食道癌、肺癌などのテロメラーゼ活性を有するヒト固形癌ではウイルスが増殖し、効率良く細胞死を誘導することが可能である。さらに、局所放射線療法を併用することで、より強力な抗腫瘍活性が発揮されると期待される。

<p>遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>本研究では、テロメラーゼ活性依存性に hTERT (human telomerase reverse transcriptase) プロモーターにより増殖し、癌細胞を選択的に破壊する腫瘍融解ウイルスである Telomelysin (OBP-301) を用いる。hTERT はテロメラーゼの構成成分の一つであり、テロメラーゼは多くの癌細胞でその活性の上昇が認められているため、癌細胞では hTERT 遺伝子の発現制御を行っている hTERT プロモーターのスイッチがオンになると考えられる。</p> <p>Telomelysin は特別な治療遺伝子を持たず、外来性の塩基配列として hTERT プロモーターが挿入されている点が野生型アデノウイルスの配列との大きな違いである。hTERT プロモーターでは、転写開始部位より上流 181-bp が hTERT 活性化に必要なプロモーターのコア領域であり、本研究ではこの領域を含む 378-bp 断片を hTERT プロモーターとして用いた。Telomelysin では、内因性の E1A プロモーターの代わりに hTERT プロモーターが、また内因性の E1B プロモーターの代わりに IRES 配列が挿入されており、hTERT プロモーター依存性に E1A 及び E1B 遺伝子が発現される。E1A タンパク質は、感染可能なウイルス産生に必要な遺伝子群の転写を活性化し、E1B タンパク質は、宿主細胞のタンパク質合成を阻害することで、ウイルスの複製を促進する。また、E1B の 55kDa タンパク質は、放射線による DNA 傷害の修復を阻害することで放射線感受性を増強することが明らかになっている。</p> <p>本研究に用いられる Telomelysin は、米国テキサス州ヒューストンの Introgen Therapeutics 社において the current Good Manufacturing Practice (cGMP) に従った製造工程で製造された。Master Cell Bank (MCB) 由来の HeLa 細胞を Wave 200 バイオリアクターにて大量培養し、Master Virus Bank (MVB) 由来の Telomelysin ウイルスを感染させた後、カラムにて精製、各種品質試験を終えた後にバイアルに分注し保管されている。</p>
<p>これまでの研究成果</p>	<p>1) Telomelysin の前臨床研究</p> <p>Telomelysin を癌細胞に感染させると、E1A、E1B mRNA、および E1A タンパク質の発現がみられたが、正常細胞ではそれらの発現は抑制されていた。また、Telomelysin は、癌細胞では 3 日以内に <math>10^5</math>-<math>10^6</math> 倍に増殖したが、正常細胞では 100-1000 倍にとどまり、正常細胞では癌細胞に比べてその増殖が <math>10^3</math>-<math>10^4</math> 分の 1 に抑えられることが明らかになった。肺癌、大腸癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、乳癌、肝癌、膵癌、前立腺癌、子宮頸癌、卵巣癌、など様々な臓器由来のヒト悪性腫瘍細胞株を用いて Telomelysin の用量依存性の抗腫瘍活性を測定し、ID50 (50%の標的癌細胞を殺すことのできるウイルス濃度) を算出したところ、ほとんどの細胞株で 20 MOI (PFU/cell) 以下であり、Telomelysin は広範な抗腫瘍活性を有していた。</p> <p>2) Telomelysin と放射線治療の併用に関する研究成果</p> <p>次に、ヒト肺癌細胞、食道癌細胞で Telomelysin と放射線治療の併用効果を検証したところ、明らかな相乗効果が確認された。これは、放射線照射が標的細胞のコクサッキー・アデノウイルス受容体の発現を増強することで Telomelysin の感染効率が上がったこと、および Telomelysin の感染が放射線による DNA 傷害の修復を阻害することで放射線感受性を増強したことによると考えられる。</p> <p>ヌードマウスの背部皮下にヒト肺癌細胞、食道癌細胞を移植し、腫瘍部位に放射線照射を行い、直後に Telomelysin を腫瘍内に注入した。この治療を 3 回繰り返したところ、放射線単独群、Telomelysin 単独群でも無治療群に比べて有意な抗腫瘍活性が認められたが、併用群では腫瘍の部分的な退縮がみられ、他のいずれの群よりも有意に強い抗腫瘍効果が観察された。</p> <p>3) Telomelysin の第 I 相臨床試験</p> <p>有望な前臨床研究の成果に基づき、2006 年 3 月、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) により、米国食品医薬品局 (US FDA) に治験申請 (IND application) がなされた。慎重な議論の後、8 月に承認を受け、10 月より米国テキサス州ダラスの Mary Crowley Medical Research Center (MCMRC) にて、各種進行固形癌を対象とした Telomelysin の第 I 相臨床試験「A Phase I Dose-Escalation Study of Intratumoral Injection with Telomerase-Specific Replication-Competent Oncolytic</p>

	<p>Adenovirus, Telomelysin (OBP-301) for Various Solid Tumors」が開始された。さらに、米国モンタナ州ビリングスの Billings Clinic を追加して多施設共同臨床試験体制とし、単回投与 16 例、複数回投与（1 回/週、5 回投与）7 例、計 23 例が登録され、単回投与 16 例、複数回投与 6 例、計 22 例に治療が行われた。腫瘍内単回投与を受けた 16 例の進行固形癌患者（悪性黒色種、唾液腺癌、舌癌、平滑筋肉腫、神経内分泌腫瘍、非小細胞肺癌、口腔底癌、基底細胞癌、胆嚢癌、乳癌、など）では、初期 3 例は <math>10^{10}</math> virus particle (vp)、次の 3 例目は <math>10^{11}</math> vp が投与され、最高容量 <math>10^{12}</math> vp は 10 例に投与されている。投与部位の疼痛や硬結などの局所反応と発熱などの全身症状はみられたが、重篤な有害事象はなく、安全に投与可能であった。Telomelysin のウイルス DNA は 16 例中 13 例で一過性に血中に検出されたが、うち 3 例では 7 日後あるいは 14 日後に再度血中でウイルス DNA が認められ、腫瘍内でのウイルス増殖を示唆する結果と考えられる。投与後 28 日目の RECIST 判定では、評価可能であった 12 例中 11 例が SD、1 例が PD であり、56 日目には評価可能であった 9 例すべてが SD であった。悪性黒色腫患者 1 例では、28 日目で 33%、56 日目で 56.7% の腫瘍縮小がみられた。また、28 日目で SD であった患者のうち 4 例で生検が行われたが、組織学的に腫瘍壊死が観察された。複数回投与の症例については、現在、解析中である。これらの結果から、Telomelysin の単独投与は安全であり、ウイルス増殖が確認された症例では抗腫瘍効果が期待できると言える。</p> <p>4) 腫瘍融解ウイルス(Oncolytic virus)に関する一般的な研究状況</p> <p>遺伝子改変技術を応用することで、ウイルスを癌細胞のみを傷害する治療用製剤として用いることが可能である。最もよく研究されているのがアデノウイルスとヘルペスウイルスであり、米国を中心に前立腺がんの特異的な PSA プロモーターを用いた制限増殖型アデノウイルスや p53 遺伝子機能を欠失したがん細胞でのみ増殖可能な ONYX-015 (E1B 55kD 欠損アデノウイルス)、改変型ヘルペスウイルスである G207 や NV1020、治療遺伝子を持つ OncoVEX GM-CSF などの臨床試験が進められてきた。また、本邦でも名古屋大学などで、細胞増殖が活発にみられる癌細胞でのみ増殖可能であるヘルペスウイルスの自然変異株 HF10 の臨床応用も試みられた。さらに最近、東京大学から申請されていた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 を用いたウイルス療法の実施が承認されている。</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>1) Telomelysin の純度</p> <p>本研究に用いられる Telomelysin は、現行の cGMP 基準に従って、Master Cell Bank (MCB)、Master Virus Bank (MVB) など原材料から製造工程、最終製品に至るまで一貫した品質管理のもとに米国テキサス州ヒューストンの Introgen Therapeutics 社において生産されている。最終製品については、純度、確認試験、無菌試験、異常毒性否定試験、及びエンドトキシン試験等の安全性項目のすべてが確認されている。</p> <p>2) 増殖性ウイルス出現の可能性</p> <p>本研究に用いる Telomelysin は、遺伝子治療用のアデノウイルスベクターと異なり、本来 E1A および E1B 遺伝子を含んだ増殖性ウイルス (Replication competent adenovirus, RCA) であるため、RCA 量を制限する評価基準の適応とはならない。しかし、293 細胞を用いた製造過程では、Telomelysin の hTERT プロモーター領域と 293 細胞が持つ内因性の E1A あるいは E1B プロモーターが相同組換えを生じる可能性は否定できない。</p> <p>そこで、野生型アデノウイルス出現を防ぐ対策として、Introgen Therapeutics 社において子宮癌由来のヒト癌細胞 HeLa を用いた製造システムが開発された。Telomelysin は本来 E1 遺伝子を有しているため、E1 欠損アデノウイルスベクターのようにヘルパー細胞による E1 機能の補完は必要なく、hTERT プロモーターが活性化される細胞環境があれば複製・増殖することが可能である。アデノウイルスに感受性をもち、かつ無血清培地で浮遊状態での大量培養が可能であることから HeLa 細胞が選定された。HeLa 細胞にはプロモーター配列を含めて E1 遺伝子領域が内在せず、Telomelysin との相同部位が全く存在しないため、野生型アデノウイルスの出</p>

現は起こらないと理論的には考えられる。

実際に、Nested PCR 法を用いて野生型アデノウイルスの有無を確認したところ、293 細胞で製造した Telomelysin のロットには 10ng のウイルス中に 1pg (0.01%) の野生型アデノウイルスが検出可能であったが、HeLa 細胞で製造したロットでは検出限界以下であり、野生型アデノウイルスの混入はないものと考えられた。

### 3) Telomelysin の正常細胞での細胞障害性

ヒト正常線維芽細胞に対しては、Telomelysin は明らかな細胞障害活性を認めなかった。また、ヒト正常肝細胞、ヒト正常腎上皮細胞、ヒト正常気道上皮細胞では、野生型アデノウイルスに比べて低い細胞障害活性を示した。

### 4) 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

本研究のプロトコールでは Telomelysin は病巣に直接局所注入されるが、コトットラットでの定量的 PCR による Telomelysin の体内分布解析において、筋肉内投与あるいは静脈内投与後 8 日目において血液中ならびに測定した組織中で検出可能であった。また、ヌードマウスの背部皮下に移植したヒト腫瘍内に Telomelysin を投与すると、投与部位でのウイルス DNA は極めて高値であったが、投与後 70 日目のその他の組織でもウイルス DNA は検出可能であった。すなわち、投与部位で増殖した Telomelysin が全身循環に入ったものと推測されるが、抗 E1A 抗体を用いた各組織の免疫組織染色では投与部位以外の正常組織は染色されず、投与部位以外の正常組織ではウイルス増殖は認められないことが確認された。

### 5) 患者以外のヒトへの遺伝子導入の可能性

Telomelysin の患者以外の人への感染の可能性は極めて低いが、患者の家族や医療従事者への感染を防止するために、治療中はマスクや予防衣の着用など注意を払う。現在、米国で実施されている Telomelysin の臨床試験においては、外来患者としてウイルスを投与された後、患者は帰宅することが可能である。これは、高濃度のウイルスを取り扱う投与時は他の患者や医療関係者への感染の危険性を極力回避する処置が取られているが、投与された後、患者から感染性のあるウイルスが排泄される可能性が極めて低いと考えられているからである。

### 6) 米国での Telomelysin の第 I 相臨床試験

米国にて各種進行固形癌を対象とした Telomelysin の第 I 相臨床試験が行われ、腫瘍内単回投与を受けた 16 例の進行固形癌患者では、初期 3 例は  $10^{10}$  vp、次の 3 例目は  $10^{11}$  vp が投与され、最高容量  $10^{12}$  vp は 10 例に投与されている。投与部位の疼痛や硬結などの局所反応と発熱などの全身症状はみられたが、重篤な有害事象はなく、安全に投与可能であった。

遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する理由

岡山大学病院では、1996 年 1 月、学内に遺伝子治療臨床研究審査委員会を設置し、21 世紀型医療において重要な位置を占めるであろうと期待される遺伝子治療研究を推進してきた。肺癌および前立腺癌に対する遺伝子治療プロトコールは同審査委員会の了承を得て、文部省の学術審議会特定研究領域推進分科会バイオサイエンス部会専門委員会および厚生省の厚生科学審議会先端医療技術評価部会において審議され、それぞれ 1998 年、2000 年に文部大臣・厚生大臣からその実施が了承されている。

1999 年 3 月には他施設に先駆け、本邦ではじめての肺癌遺伝子治療を開始した。この臨床研究は、遺伝子治療では本邦ではじめての多施設共同研究に進み、岡山大学を中心に東京医大、東京慈恵会医大、東北大学が参画し、2005 年無事に臨床試験を終了している。また、2001 年 3 月には本邦初の前立腺癌遺伝子治療が実施され、2005 年に終了している。また、2008 年 2 月に厚生労働大臣から実施の承認を得た前立腺癌に対する Interleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療は、現在も臨床研究を継続中である。したがって、ウイルス製剤の取り扱い場所、患者の研究を実際に行う施設（病棟、手術室、CT 室）およびそれらの運用を含めて、すでに整備され経験豊富なスタッフを擁しており、病院側の受け入

	<p>れ体制は整備されている。さらに、審査体制を含めた学内の体制も充分確立され有機的に機能している。また、2003年にはトランスレーショナル・リサーチの推進を目的として岡山大学病院内に遺伝子・細胞治療センターが設置され、2008年には生物製剤などを用いた治療を行うための先端治療室、及びリサーチナースが治療後の患者をケアする患者回復室などが拡充整備されている。本研究も同センターの活動の一環として実施される予定である。</p> <p>本研究で用いる 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、遺伝子・細胞治療センターを中心として <i>in vitro</i> から <i>in vivo</i> までの様々な前臨床研究が行われてきた。その研究成果をもとに、2004年3月に Telomelysin をコア技術として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)が設立された。米国での第I相臨床試験はすでに終了しており、単回投与16例、複数回投与7例が登録され、安全性・忍容性、体内動態、臨床効果などに関する解析結果はFDAに報告されている。</p> <p>以上より、致命的疾患である頭頸部・胸部悪性腫瘍を対象として、Telomelysin と放射線を併用してその安全性と抗腫瘍活性を検証する本研究は、岡山大学病院で実施することは十分可能であると判断した。</p>
<p>実施計画</p>	<p>1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画</p> <p>本研究は、進行再発頭頸部・胸部悪性腫瘍(頭頸部癌、食道癌、非小細胞肺癌)症例における腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysin の局所投与と放射線併用の安全性および抗腫瘍効果、生物学的反応の検討を目的とした第I/II相臨床研究である。治療前検査にて後述する選択基準に合致、さらに除外基準に抵触しないことが明らかになった場合、治療前検査データをもとに院内の遺伝子治療臨床研究審査委員会の下に設置された安全・効果評価・適応判定部会にて適応を評価する。部会で本研究の適応と判断された場合、文書によるインフォームド・コンセントを行い、同意が得られた場合に限り、以下の方法によって本研究を実施する。</p> <p>被験者は、Telomelysin の投与を行う21日以上前にすべての治療(化学療法、放射線療法、免疫療法、etc.)を中止する。Telomelysin の局所投与と放射線併用による副作用の評価、治療効果、および Telomelysin の最大耐量(定義:最大の効果を認めかつ最小の副作用を示す用量)を推定するために、投与量を <math>1.0 \times 10^{10}</math> vp (viral particles) から開始して10倍ずつ増量し <math>1.0 \times 10^{11}</math> vp、<math>1.0 \times 10^{12}</math> vp に至る3レベルの治療群を設定する。放射線治療は、対象疾患に応じて照射野を設定し、治療計画に従って60Gyの治療を行う。Telomelysin の各用量レベルでそれぞれ3人の被験者を評価し、有害事象が発生しなければ逐次用量レベルの上昇を行う。ただし、有害事象が発生した場合はその重篤度を評価し、プロトコールに従って症例数を追加し同一用量で検討するか、試験を中止するかを判断する。最大耐量(Maximum Tolerated Dose, MTD)では3人に投与して問題なければさらに3人、計6人の被験者で評価する。つまり、各用量レベルでの安全性の検討(最大耐量の推定)を行った後、治療効果の観察も行うことを目的とする第I/II相臨床研究として計画した。遺伝子治療終了後、評価基準に従って安全性ならびに治療効果を評価する。</p> <p>2) 選定基準及び除外基準</p> <p>【選定基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 20歳以上の成人。</li> <li>2) 組織学的あるいは細胞診によって証明された頭頸部・胸部悪性腫瘍(頭頸部癌、食道癌、非小細胞肺癌)症例で、外科的切除により根治不能な局所的に進行した症例、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。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。また、外科療法、化学療法、放射線療法などの従来の治療法が何らかの理由(低肺機能や腎機能障害など)で受けられない症例で、被験者の希望がある場合は対象となりうる。</li> <li>3) 被験者の腫瘍は、ウイルス液の局所的注入が可能であること。</li> </ol>

- 4) 被験者の腫瘍は、測定可能、評価可能であること。
- 5) 被験者のウイルスが投与される腫瘍の面積が  $1\text{ cm}^2 <$ 、 $25\text{ cm}^2 >$  であること。
- 6) 被験者は、12 週間以上の生存が期待でき、Performance Status (PS) が 2 以下。
- 7) 文書を用いた説明により文書による同意が得られた症例。
- 8) 妊娠・授乳をしていない、またはコンドームなどの体液の交換を伴わない適切な避妊を行っていること。
- 9) 骨髄機能と肝機能及び、腎機能が適切であること。

【除外基準】

- 1) コントロール不可能な活動性感染症等、重篤な併発疾患がある場合。
- 2) 3 週間以内（ニトロソウレアもしくはマイトマイシン C を使用の場合は 6 週間以内）に化学療法、レーザー照射、ステント挿入が行われていた場合。
- 3) 非局所的副腎皮質ステロイドが併用されている場合。
- 4) 試験登録前 4 週間以内に未承認試験薬の臨床試験に参加していた場合。
- 5) 試験対象悪性腫瘍以外の同時性、異時性悪性腫瘍がある場合。ただし根治しており、無病期間が 2 年以上に達している場合はこの限りでない。
- 6) 試験計画書の遵守及び試験でのフォローアップが不可能である場合（精神的、家族的、社会的、地理的等の理由による）。
- 7) 自家もしくは同種臓器、組織移植歴がある場合。
- 8) 血清検査により、HIV 1、HIV 2、HBV、HCV が陽性の場合。
- 9) その他担当医が不相当と認めた場合。

3) 実施期間及び目標症例数

実施期間は了承が得られた時点から 3 年間とする。目標症例数は原則として 12 例とするが、各用量レベルでの副作用の出現の有無によって最大 24 例とする。

4) Telomelysin の投与方法

各患者に対する Telomelysin 投与量は、低用量 ( $1 \times 10^{10}$  vp)、中用量 ( $1 \times 10^{11}$  vp)、高用量 ( $1 \times 10^{12}$  vp) の 3 群で、投与ウイルス液量は 1 ml とする。腫瘍内 5 ヲ所に注入するため、1 箇所あたり 0.2ml 程度ずつ注入することになる。局所麻酔下、咽頭麻酔下、あるいは全身麻酔下に、細い注射針を装着した注射器、内視鏡の生検鉗子孔を通した穿刺吸引針、あるいは CT ガイド下や超音波ガイド下穿刺用の穿刺針を用いて、面積が  $1\text{ cm}^2 <$  かつ  $25\text{ cm}^2 >$  の腫瘍内 5 ヲ所（4 分割した区域と中心部）に病変全体を 3 次元的にカバーする様に直接注入する。Telomelysin の投与初日を第 1 日目とし、重篤な副作用を認めない場合は第 18 日目、第 32 日目に同じ病変に投与を行い、計 3 回の治療を実施する。

5) 放射線治療の併用

すべての被験者は、第 1 日目に Telomelysin の投与を受けた後、有害事象がみられなければ、第 4 日目から 2Gy/日、5 回/週で、総線量 60Gy の放射線治療を施行される。リンパ節領域を含む広範な照射野に 5 週間で 50Gy 照射し、さらに照射野を絞って 1 週間 10Gy を追加する予定である。しかし、個々の患者の年齢、一般状態 (PS)、原発巣、病期、病理組織型、病巣の進展範囲、リスク臓器の位置などを考慮して適切な放射線治療計画をたてる。

6) 臨床検査項目及び観察項目

【治療開始前評価】

- 1) 初回の治療を開始する前に、被験者の病歴（並存疾患、アレルギー歴、手術歴、既往歴、常用薬、喫煙歴）及び現症について記録する。
- 2) 臨床検査データとしては、白血球分画、血小板数を含む CBC、PT、APTT、電解質、ビリルビン、クレアチニン、トランスアミナーゼなどを含む生化学検査一般、及び尿検査、胸部 X 線写真、心電図、腫瘍マーカーなどを記録する。
- 3) 治療開始以前に施行された抗癌療法の影響が認められる場合は、有害事象の評価指標に従ってその重篤度を判定し記録する。

- 4) 治療開始前の臨床病期を肉眼的観察、触診、画像診断、及び内視鏡診断により評価する。肉眼的あるいは内視鏡的に腫瘍が直視可能であれば一定の距離から写真撮影を行い、その位置と大きさ（できれば長径と短径）を記録する。また、X線写真、超音波エコー、CT、MRI、FDG-PETなどで抽出可能であれば、やはりその位置と大きさ（長径と短径）、周辺組織への浸潤程度、及び癌細胞の活動性を記録する。さらに、臨床病期は各種癌取扱規約に基づいて決定する。
- 5) 臨床的に必要と判断されれば、治療前に動脈血ガス分析、O<sub>2</sub> 飽和度、FEV<sub>1.0</sub> を含む呼吸機能検査を施行する。
- 6) 唾液、喀痰、血液、尿を採取し、DNA サンプルより Telomelysin を特異的に検出する EIA あるいは IRES 配列に対するプライマーを用いて定量的 PCR を行う。
- 7) 血液サンプルから血清を分離し、ELISA 法にてサイトカイン (Interleukin 6 ; IL-6、IL-10、Interferon- $\gamma$  ; IFN- $\gamma$ ) を測定する。また、アデノウイルス中和抗体価を測定する。さらに、血液中リンパ球サブセット (CD4、CD8、NK) を測定する。

#### 【治療中評価】

- 1) 治療中定期的に被験者の病状及び PS や体重を含む現症を記録する。
- 2) 被験者の CBC、血小板数、PT、APTT、電解質、生化学検査一般などの検査は、治療中定期的に行い記録する。
- 3) 腫瘍が肉眼的あるいは内視鏡的に直視可能であれば、治療中定期的に写真撮影し、その大きさ（できれば長径と短径）を記録する。また、X線写真、超音波エコー、CT、MRI、FDG-PETなどで抽出可能であれば、定期的にその大きさ（長径と短径）、周辺組織への浸潤程度、及び癌細胞の活動性を記録する。さらに、臨床病期も定期的に再評価する。
- 4) 定期的に唾液、喀痰、血液、尿を採取し、DNA サンプルより Telomelysin を特異的に検出する EIA あるいは IRES 配列に対するプライマーを用いて定量的 PCR を行う。
- 5) 定期的に採取した血液サンプルから血清を分離し、ELISA 法にてサイトカイン (Interleukin 6 ; IL-6、IL-10、Interferon- $\gamma$  ; IFN- $\gamma$ ) を測定する。また、血液中リンパ球サブセット (CD4、CD8、NK) を測定する。
- 6) 被験者が死亡した場合は剖検を依頼し、癌組織及び正常組織を採取し、同様に組織学的・分子生物学的検討を行う。
- 7) すべての被験者は、定期的に臨床効果及び毒性・副作用について評価される。

#### 【治療後評価】

治療を終了した一ヶ月（28日）後、及び三ヶ月後に治療後評価を行う。

- 1) 被験者の病状及び PS や体重を含む現症を記録する。
- 2) 被験者の CBC、血小板数、PT、APTT、電解質、生化学検査一般などの検査を行い記録する。
- 3) 腫瘍が肉眼的あるいは内視鏡的に直視可能であれば、写真撮影し、その大きさ（できれば長径と短径）を記録する。また、X線写真、超音波エコー、CT、MRI、FDG-PETなどで抽出可能であれば、その大きさ（長径と短径）、周辺組織への浸潤程度、及び癌細胞の活動性を記録する。さらに、臨床病期も再評価する。
- 4) 生検にて癌組織を採取し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色にて病変範囲、治療による細胞死の有無、腫瘍の消失などを初回生検組織と比較検討する。また、症例によっては抗 EIA 抗体あるいは抗ヘキソン抗体を用いて免疫組織学的染色を行い、Telomelysin の遺残を検討する。
- 5) 血液を採取し、DNA サンプルより Telomelysin を特異的に検出する EIA あるいは IRES 配列に対するプライマーを用いて定量的 PCR を行う。
- 6) アデノウイルス中和抗体価を測定する。
- 7) 臨床効果及び毒性・副作用について評価する。



7) 副作用の判定基準

治療中及び治療後に見られるすべての有害事象のうち、治療に関する毒性・副作用は、「副作用の評価指標」に基づいて grade 0-4 で評価する。この「副作用の評価指標」は、NCI (National Cancer Institute) の common toxicity criteria 日本語版 (有害事象共通用語基準 v3.0) に基づいて作成されたものである。副作用の認められた期間及びそれに対する治療についても記録する。致死的な副作用が生じた場合は、実施施設の長である岡山大学病院長を通じて厚生労働大臣に報告する。

Telomelysin の各濃度につき、それぞれ 3 人ずつの被験者に投与する。3 人の内 1 人に grade 3 以上 (血液系では grade 4) の副作用が認められた場合、さらに 3 人の被験者にその濃度の Telomelysin を投与する。6 人中 2 人以上の被験者で grade 3 以上 (血液系では grade 4) の副作用が見られた時点で、その濃度より 1 段階低くそれらの副作用を生じない濃度を最大耐量 (MTD) とする。MTD の副作用が認められた被験者では、1 段階低い濃度で治療を継続する。

8) 治療効果の評価方法及び評価基準

【臨床的効果】

評価は The Response Evaluation Criteria in Solid Tumor Group (RECIST Group) の評価基準を用いて、Telomelysin 投与病変および非投与病変について評価する。測定可能病変 (1 臓器 5 個、全体で 10 個まで) の最大長の和をもって効果を評価する。以下に RECIST 評価基準 (version 1.1) を示す。

- Complete Response (CR): すべての測定可能病変の消失、病的リンパ節の短径の 10 mm 未満への縮小
- Partial Response (PR): 少なくとも治療前の直径の和と比して 30% 減少
- Progression (PD): 少なくとも治療前の最短径の和と比して 20% 増加、および少なくとも 5 mm の増加、あるいは新病変の出現
- Stable Disease (SD): PR とするには腫瘍の縮小が不十分で、かつ PD とするには腫瘍の増大が不十分な場合

【病理組織学的検討】

腫瘍から生検にて採取した癌組織を用いて、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色にて組織学的に検討する。症例によっては、抗 E1A 抗体あるいは抗ヘキソン抗体を用いて免疫組織学的染色を行い、Telomelysin の感染と拡散を確認する。

【総合効果】

各被験者の治療効果に関しては、以下の基準に従って総合的に評価する。

総合効果評価基準

投与病変	非投与病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	PR/SD	なし	PR
PR	PD を除く全て	なし	PR
SD	PD を除く全て	なし	SD
PD	全て	全て	PD
全て	PD	全て	PD
全て	全て	あり	PD

【腫瘍進行までの期間及び生存期間】

被験者の腫瘍進行までの期間は、Telomelysin 初回投与から腫瘍進行までの期間とし、生存期間は Telomelysin 初回投与日から死亡日までとする。

備 考	<p>被験者の同意取得について：被験者は本臨床研究について、文書に基づいて説明を受け、その内容と期待される治療効果及び危険性を十分に理解し、自主的に同意をした上で、同意書に署名するものとする。なお、同意後も被験者からの申し出により同意を撤回し、本臨床研究への参加をいつでも中止することができるものである。</p> <p>個人情報については、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「国立大学法人岡山大学医学部・歯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」に沿って適切な取り扱いを行うものとする。</p>
-----	--

## 添付資料 3

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

## 説明と同意書

平成 21 年 3 月 6 日初版  
平成 21 年 7 月 23 日第 2 版  
平成 22 年 7 月 8 日第 3 版  
平成 23 年 2 月 8 日第 4 版  
平成 23 年 10 月 22 日第 5 版

## 遺伝子治療臨床研究に参加をご希望の患者さんへの説明と同意書

### 説 明

#### 1. はじめに

最近の遺伝子工学の進歩により、ウイルスなどの微生物の遺伝子を操作してがん治療薬を開発することが可能になってきつつあります。これらの進歩に支えられて、岡山大学病院では、頭頸部がん、食道がん、肺がんの新しい治療として、がん細胞の中だけで増えてがん細胞を殺すウイルス療法と放射線治療を併用する遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）を計画いたしました。

これから、この臨床研究で行われるウイルス療法の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加してこの治療を受けられるかどうかをご検討ください。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話しいたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に参加することに同意した場合でも、あなたが健康に不安を感じたり、あなたにとって何らかの不都合が生じたりした場合は、いつでも研究参加の同意を撤回することが出来ること。

#### 2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者さんのご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者さんが恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階(第Ⅰ相試験)、第Ⅰ相試験で定められた方法で治療を行って効果を調べる段階(第Ⅱ相試験)、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階(第Ⅲ相試験)に分けられます。これらの臨床試験を経て、十分な効果があることが科学的に証明され、かつ安全性に大きな問題がないと判断されたものが医薬品として認められます。

ウイルス療法に関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者さんにとって、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、患者さんに紹介する臨床研究は、治療の安全性を調べることを主たる目的(主要エンドポイントと呼びます)とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており(副次エンドポイントと呼びます)、第Ⅰ/Ⅱ相試験に相当します。

ただ、この試験は、製薬会社などが新薬の厚生労働省の承認を得るために行う臨床試験、いわゆる治験ではありません。

### 3. あなたのご病気について

あなたのがん(頭頸部がん、食道がん、肺がんのいずれか)は、手術で完全に切除することが難しい状態にあります。このまま病気が進行しますと、がんによって咽頭や食道、気管・気管支といった食物や空気の通り道が閉塞されたり、がんが大きくなって痛みの原因になったりすることが予測されます。

このような時、一般的には抗がん剤治療、放射線治療、あるいはその併用治療が行われますが、確実に効果が得られる決定的な治療法の組み合わせが定まっていないのが現状です。抗がん剤治療は新しい薬剤が次々に承認され、いろいろな薬剤を組み合わせる治療が試みられていますが、多くの副作用がみられています。

そこで、私たちは、より副作用の少ないと期待されるウイルス療法と放射線治療を併用することで、がんの増殖を抑えたり縮小させたりしようと考えています。

### 4. この臨床研究の概要

一般的に、ウイルスは細胞に感染すると細胞の中で増殖して、その細胞を殺すことで他の細胞へと感染を拡げていきます。したがって、ウイルスをがん細胞に感染させると、がん細胞を殺すことができますが、野生のウイルスの場合、正常な細胞にも感染して増殖するので、正常な細胞も殺してしまうことになります。

そこで私たちは、遺伝子組み換え技術を用いて、がん細胞に感染したときだけ増殖するウイルス製剤、テロメライシン(Telomelysin)を開発しました。テロメライシンは、

がん細胞に感染すると増殖してがん細胞を殺しますが、正常な細胞では増殖が抑えられるため、細胞は生き続けることができます。したがって、テロメライシンはがん細胞を選択的に殺傷する抗がん剤として用いることができます。また基礎研究において、テロメライシンは放射線ががん細胞を殺す機能を増強する効果があることが明らかになっています。

この臨床研究では、テロメライシンの投与と放射線治療を同時に行うことで、より強力な抗腫瘍効果を期待しています。

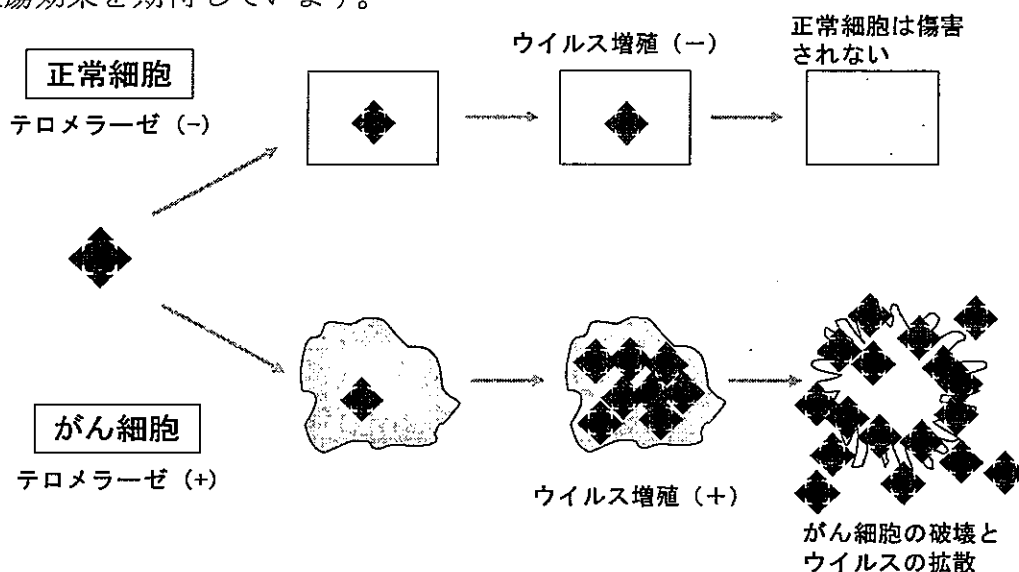


図1 テロメライシンの作用機序

## 5. この臨床研究の目的

この臨床研究の主な目的は、テロメライシンをがんの中に投与し、同時に放射線治療を行うことで、重い副作用なく頭頸部がん、食道がん、あるいは肺がんの増殖を抑制したり、縮小させたりすることができるか否かを検討することです。テロメライシンの安全性はすでに米国での第I相臨床試験で確かめられています。放射線治療と同時に使われた経験はまだありません。そこで、低い容量のテロメライシンから開始して段階的に使用する量を増やし、第I/II相試験として安全性および身体での反応、有効性を検討する予定です。

私たちは、がんの増殖が止まったり、がんが小さくなったりすることで、痛みが和らいだり、症状がよくなることを期待しています。しかし、テロメライシンと放射線を併用する臨床研究は初めての試みであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。治療の効果がなく症状が強くなる場合も考えられます。そのような

場合、症状緩和のための手段を尽くします。多くの人のデータを集め、良い結果と悪い結果の両方をよく検討して次の段階の治療に貢献するよう進めますのでご理解下さい。

## 6. テロメライシンについて

テロメライシンは、遺伝子組み換え技術を用いてアデノウイルス 5 型をもとに作成されました。アデノウイルスの型によっては結膜炎や胃腸炎、重症肺炎などを起こす場合もありますが、アデノウイルス 5 型は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つと考えられています。テロメライシンは、テロメララーゼという細胞を不死化する酵素を持つ細胞に感染した時に増殖することができます。ヒトの 80% 以上のがんではテロメララーゼの活性が認められることから、ほとんどのがん細胞でテロメライシンは増殖して、そのがん細胞を殺すことができると考えられます。米国では、さまざまな固形がんの患者さんを対象に、テロメライシンの投与量を段階的に増やして安全性を確認するための第 I 相臨床試験が行われ、テロメライシン単独での腫瘍内投与の安全性が確認されています。

また、テロメライシンが感染したがん細胞では、放射線により傷ついた DNA が修復されるのが抑えられるため、放射線治療の効果がより強力にみられることが明らかになっています。逆に、放射線が照射されたがん細胞はテロメライシンがよく感染することもわかっています。すなわち、それぞれの効果を増強することで、テロメライシンと放射線治療は相乗効果を発揮することができるのです。この有望な基礎研究成果に基づいて、いよいよ実際の患者さんについてその効果と安全性を確かめる段階となりました。

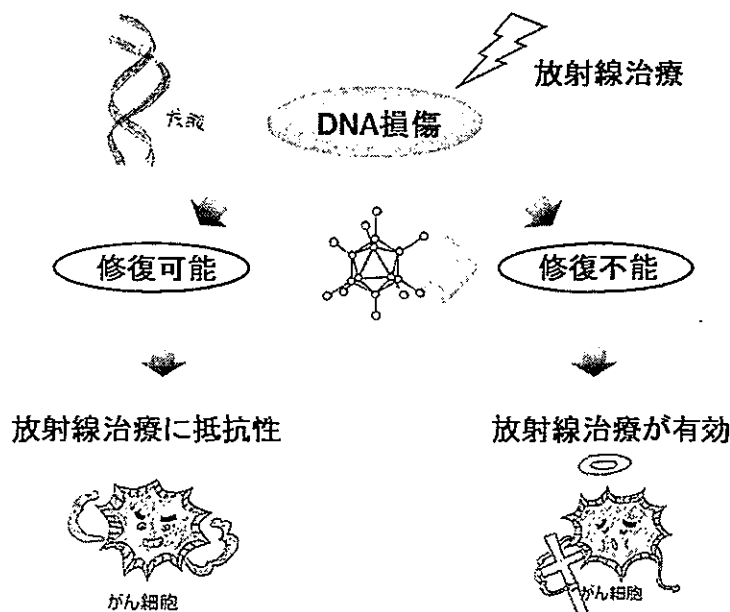


図 2 テロメライシンによる放射線治療の効果増強

テロメライシンが DNA 修復を阻害して放射線治療の効果を増強する。

## 7. この臨床研究に参加できる患者さんの条件

がんの治療法は多数ありますが、がんの種類や進行の状況を診断して、もっともよいと思われる治療法を選ばなければなりません。

この臨床研究の対象となるのは、頭頸部がん、食道がん、あるいは肺癌（非小細胞肺癌）の患者さんで、全身状態あるいはがんの状況から外科的な手術によりがんを完全に除去するのは難しいと判断された方、あるいは手術のあとがんが再発された方です。外科的な切除にともなう危険性の高い方も対象となります。肺癌の中で、非小細胞肺癌とは扁平上皮がん、腺がん、大細胞がんの総称で、抗がん剤の比較的良好に効く小細胞肺癌はこの治療の対象とはなりません。

担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されることとなります。

研究に参加いただける患者さんの医学的な主な条件は以下の通りです。

- 1) 年齢は20歳以上で上限はないが、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 2) 手術により切除できない頭頸部がん、食道がん、非小細胞肺癌（扁平上皮がん、腺がん、大細胞がん）を有していること。
- 3) ウイルス液のがんへの局所的注入が可能であること。
- 4) がんの面積が $1\text{ cm}^2$  <、 $25\text{ cm}^2$  > であること。
- 5) 無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能か、ベッド上にいるのが1日の半分以下であること。
- 6) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能に重い障害がないこと。

## 8. この臨床研究の進め方

この臨床研究では、テロメライシンを投与し、同時に放射線治療を行った場合の人体での安全性と治療効果を調べるために、投与量を段階的に増やしながらか進めます。

まず、ある濃度のウイルス投与と放射線治療を3人の患者さんに行い、副作用とがんに対する効果の有無を調べます。この治療で重い副作用が認められなければ、続く別の3人の患者さんでは、10倍増量したウイルス投与と放射線治療を行い、同じように副作



用と治療効果を観察します。この段階で重い副作用が認められない場合には、10倍増量した最大投与量のウイルス投与と放射線治療による安全性と効果を確認するために、さらに6人の患者さんの治療を行います。なお、ウイルスを増量した場合も、放射線治療は標準的に使われている照射量に保ち、増やすことはありません。計画通りに進めば合計12人の患者さんでこの臨床研究が終了することとなります。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められたときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。その場合、安全に投与できる最大投与量を決定するために、そのレベルでの患者さんの数を増やして検討することとなります。

このように安全性を確認しながら一つ一つの段階を進みますので、あなたがこの臨床研究に参加された場合、その時の臨床研究の進行状況によってあなたに用いるウイルスの投与量が決まっています。この臨床研究は、安全性を確認するためのデータの収集を目的としており、治療の途中であなたに投与するウイルスの量を増やしたりすることはできません。

これは重い副作用がおこるのを未然に防ぐなど、安全に臨床研究を進めるために必要なことなのです。この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をして下さい。

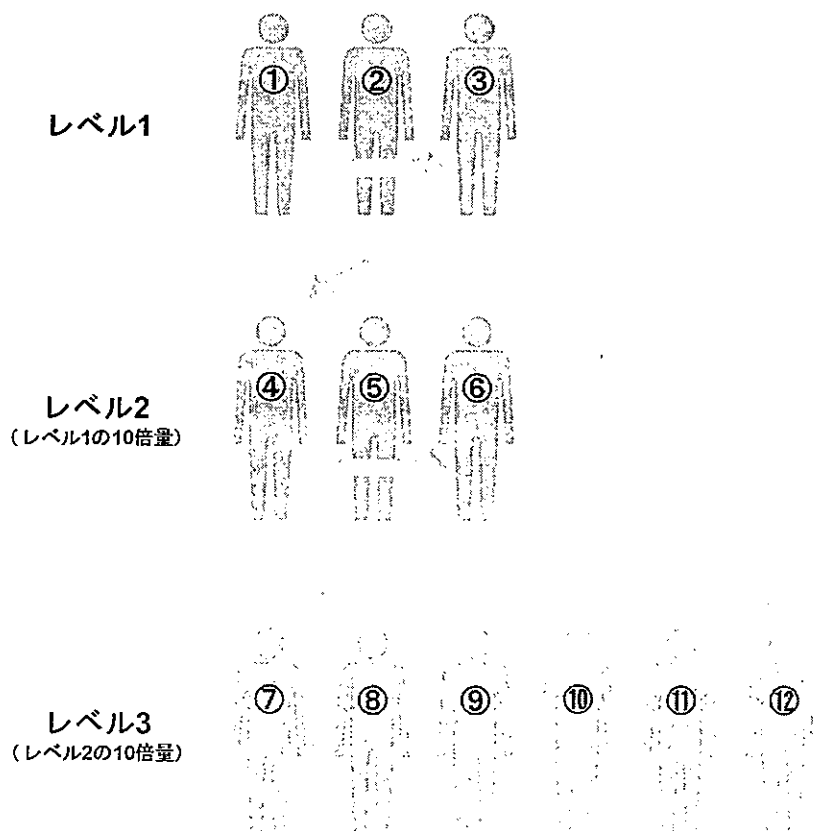
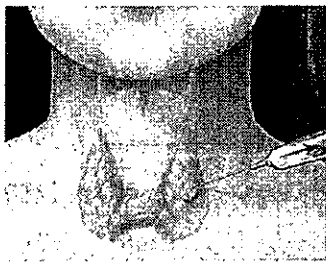


図3 臨床研究の進め方

## 9. この臨床研究での治療の実際

### 1) テロメラシンの投与

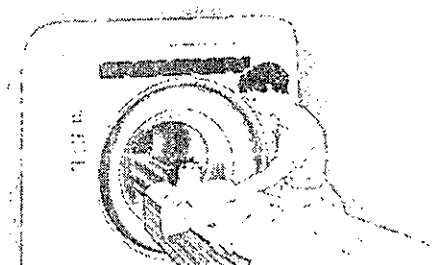
テロメラシンのウイルス液の投与は、局所麻酔、咽頭麻酔、あるいは全身麻酔のもとで、直接がんを見ながら、あるいは内視鏡（消化管内視鏡あるいは気管支内視鏡）を用いて注射を行います。また、コンピューター断層撮影（CT）というレントゲンの透視下や超音波エコーでがん病巣を確認しながら、体の外から針を刺して投与することもあります。注射は細い針を使って、原則としてがんの中5ヶ所に行います。この治療は、問題となる副作用が認められない限り、投与初日を第1日目として、第18日目、第32日目に同じ場所のがんに行い、計3回の投与を行う予定です。



1) 体の表面のがんに直接注射  
(頭頸部がん)



2) 内視鏡を用いて注射  
(頭頸部がん、食道がん、肺がん)



3) CTを見ながら体の表面から注射  
(食道がん、肺がん)

図4 テロメラシンの投与方法

### 2) 放射線治療

第1日目にテロメラシンの投与を受けた後、問題となる副作用が認められなければ、すべての患者さんは第4日目から原則として週5回（平日5日）、6週間の放射線治療を受けていただきます。

準備として、治療開始前に放射線治療計画用CTを行い、照射すべきがん病変とその周辺の画像を撮影し、局所への照射範囲を決めます。その後、放射線治療担当医師が医学物理の専門家や放射線技師とともに、一番よい照射方法をコンピュータープログラムを用いて決めます。その決められた方法に従って、放射線治療担当医師と技師が放射線治療を行います。

原則として1日1回、月曜日から金曜日までの週5回で、一回の照射時間は数分程度です。照射中の患者さんには苦痛はありません。第18日目、第32日目に行うテロメラシンの投与は、同日の放射線治療の後に行います。

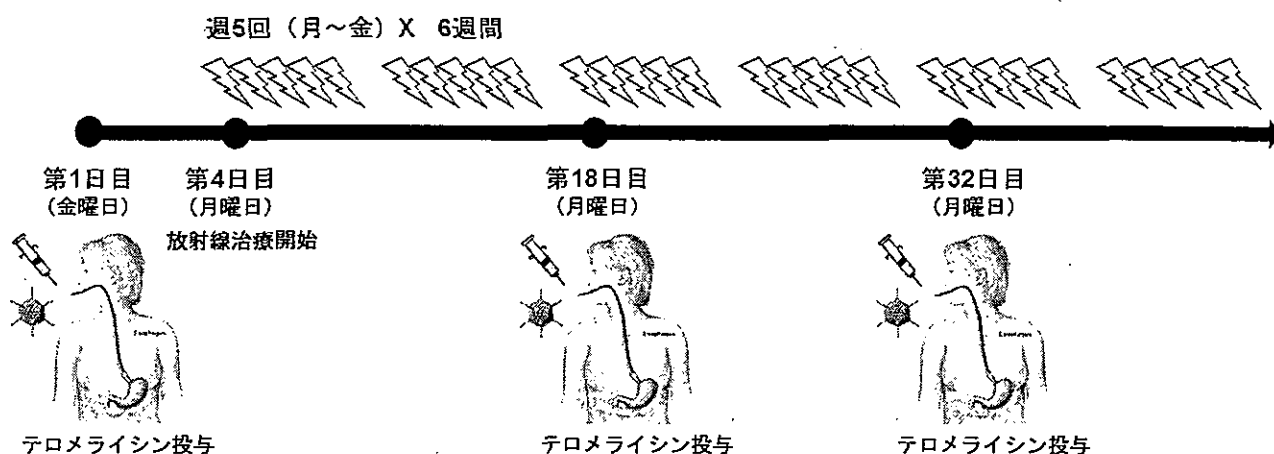


図5 治療のスケジュール（食道がんの場合）

### 3) 治療中および治療後の検査

テロメライシンの投与後、定期的に採血やレントゲン撮影などを行い、副作用とがんの進行や治療の効果を確かめます。ウイルス投与後 48 時間は個室にとどまっていたいただき、個室外に出る自由が制限されます。専用の着衣の着用が義務づけられ、排泄物、着衣や病室内も消毒等が実施されます。これらは、遺伝子組み換えウイルスであるテロメライシンが環境中に散らばって、自然界の生物および微生物に影響を与える可能性を最小限に抑えるためのものですので、ご協力をお願いいたします。

入院期間はあなたの健康状態により異なりますが、放射線治療終了から数日間経過を観察して、担当医師が問題ないと判断しましたら退院していただきます。その後、約一ヵ月後、三ヵ月後に採血や CT、あるいは核磁気共鳴画像診断（MRI）、陽電子放射断層撮影（PET）で、副作用と治療効果判定を行います。また、治療後三ヶ月の時点では、テロメライシンを投与したのと同じ方法でがんの一部を取り、顕微鏡で治療効果があるかどうかを確認します。

## 10. 期待される治療効果について

テロメライシンの注射と放射線治療の併用によって、具体的な効果としてはがんの増殖が停止したり、縮小したりすること、あるいはがんによる痛みが和らぐことなど、進行したがんによる症状が改善されることを期待しています。進行したがんが治癒することまでは期待できません（延命効果については不明です）が、がんによる症状が軽減し、生活しやすくなり、その状態が長く続けば治療として有用であると考えます。

## 11. 安全性と副作用について

### 1) テロメライシンの安全性

テロメライシンは、アデノウイルス 5 型をもとに遺伝子組み換え技術によって作成されました。今回の臨床研究で使用するテロメライシンは、米国で行われた第 I 相臨床試験で使われたのと同じものであり、米国食品医薬品局 (FDA) によってその安全性が認められ、ヒトへの使用が許可されたものです。

アデノウイルス 5 型は「かぜ」症状を起こすウイルスです。テロメライシンは、がん細胞のみで増殖するように改変されたアデノウイルスで、正常な細胞ではその増殖が抑えられることが基礎研究で確認されています。また、米国での第 I 相臨床試験では、これまでに 23 人の患者さんがこの臨床試験に参加されています。テロメライシンを 1 回だけ投与された患者さん 16 例の中で多く認められた副作用は発熱、寒気 (37.5%、6/16)、倦怠感 (56.3%、9/16)、投与部位の疼痛 (37.5%、6/16) など、重篤なものは認められませんでした。したがって、ウイルス自体による重篤な副作用は予測されませんが、注射による炎症でがん部がはれて、炎症を起こしたりすることが考えられます。もしもそのようなことになったら、抗生物質投与をはじめとする適切な治療をいたします。

また、先にも述べたようにアデノウイルスは「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。

1999 年 9 月に、米国でアデノウイルスを用いた遺伝子治療で患者が死亡しました。これは、肝臓の重要な酵素を生まれつき作ることができない患者さんに、その酵素を作る遺伝子をアデノウイルスに組み込んで、肝臓の動脈内に直接注入するという遺伝子治療臨床試験でのことです。この試験では初めの 17 例までは特に重篤な副作用は認められなかったのですが、18 例目の患者さんでは、投与 1 日後に黄疸が認められ、その 3 日後に多臓器不全のため亡くなりました。原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。この臨床研究とは投与方法などが異なりますが、アデノウイルスを用いた臨床研究という点では同じですので、安全性に十分配慮し、慎重に臨床研究を進めて行きます。

### 2) テロメライシンの投与による副作用

この治療では、直接がんを見ながら、あるいは内視鏡を用いてがん細胞を採取したり、ウイルス液をがん部に注射したりします。その際、針穴より少量の血液が流出したり、唾液や痰に血が混ざったりすることがあるかもしれません。通常は一時的なもので自然

に軽快しますが、まれに出血が多いことがあります。そのような場合には緊急に適切な処置をいたします。

CTを用いて体の外から直接がんを穿刺して治療する場合には、肺から空気が漏れて気胸となり肺がしぼむことがあります。自然に軽快することがほとんどです。膨らみが悪い場合は、肺を膨らますための処置をいたします。

### 3) 放射線治療による副作用

放射線治療による副作用としては、頭頸部がんの場合、口腔、咽頭の粘膜炎（口内炎）、皮膚炎、唾液分泌障害、味覚障害、嚥下障害など、食道がん、肺がんの場合は、色素沈着、皮膚炎、食道炎、食道潰瘍、食道穿孔、食道出血、肺臓炎などが予測されます。また、骨髄機能が低下すれば、感染や出血しやすくなります。これらは通常の放射線治療でも見られる副作用であります。

以上が予測される副作用ですが、テロメライシンの投与と放射線治療を同時に行うことは、まだ人では試みられておりません。何らかの予測できない副作用が生じる可能性はありますので、すべての患者さんは厳重に経過観察を受け、副作用が生じれば速やかに対処されます。

また、あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、先に述べました安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解いただきたいと思えます。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

## 12. この臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について

臨床研究の期間中及び終了後にあなたが身体の異常に気づかれたときは、担当医師や看護師にすぐに申し出て下さい。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。

このような自覚症状がなくても、治療による何らかの有害事象が発見された場合には、まずあなたにお知らせし、その上で適切な治療を行います。

岡山大学病院は、本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる身体的障害に対しても十分な医療的処置を提供します。ただし、金銭的な補償はいたしません。また、この臨床研究で対象とした病気以外によるものや、明らかに臨床研究用薬に関連して起きた症状（いわゆる副作用）と考えられないものについては、通常の治療及び支払い方法（例

えば健康保険など) となります。

通院や入院、社会的問題などによる臨床研究期間中の減収や不快感などの精神的または肉体的な不利益に対する補償をすることは出来ませんので、了解した上で、本臨床研究に参加して下さい。

### 13. 外国での状況について

テロメライシンの第 I 相臨床試験「各種固形がん患者を対象としたテロメラゼ特異的に増殖する腫瘍溶解性アデノウイルス、テロメライシン (OBP-301) の第 I 相単回投与試験」は、米国食品医薬品局 (FDA) の承認のもと、2006 年 10 月から開始されました。テキサス州ダラスのマリー・クローリー医学研究センター、モンタナ州ビリングスのビリングスクリニックで 16 例の患者さんに投与され、安全性や治療効果に関する情報が集められています。また、2008 年 6 月からは、週 1 回、5 週間、計 5 回のテロメライシン投与を行う反復投与試験が、さらに 6 例の患者さんに追加で行われました。

テロメライシンを 1 回のみ投与された初めの 16 例の患者さんについての報告によりますと、多くみられた副作用は発熱、寒気 (37.5%、6/16)、倦怠感 (56.3%、9/16)、投与部位の疼痛 (37.5%、6/16) などでしたが、いずれも軽いもので軽快しています。治療後もなく病気の進展によって何らかの症状が発生したり、亡くなられたりした方もありますが、テロメライシンの投与と明らかに関係した高率に発生する重大な副作用は認められていません。

治療効果に関しては、テロメライシン投与後 28 日目の時点で評価可能であった 12 例中 1 例でがんの 20%以上の増大がみられましたが、11 例の患者さんでは増大は認められず、56 日でも評価可能であった 9 例すべてでがんの進行はみられませんでした。悪性黒色腫の患者さん 1 例では、28 日目で 33%、56 日目で 56.7%のがんの縮小が認められています。また、28 日目でがんの増大がみられなかった患者さんのうち 4 例で組織が調べられましたが、がんの壊死が観察されたということです。

今回、私たちが計画している臨床研究では、この第 I 相臨床試験と同じテロメライシンを用いて治療を行う予定です。

外国で行われた他の遺伝子治療の情報についてもお伝えしておきます。

がんに対する遺伝子治療ではありませんが、1999 年 9 月に酵素欠損症の 18 歳の青年に酵素の遺伝子を持つアデノウイルスを投与したところ、直後に急性の心肺肝不全で死亡する事故が報告されています。ただ、規定量以上のアデノウイルスを投与したことに

よる事故であり、遺伝子治療自体の安全性に問題があるわけではないと考えられています。また、免疫不全症の患児にレトロウイルスによって遺伝子を導入した幹細胞を投与する臨床研究では、患児の一部に白血病が発症する問題が生じましたが、テロメライシンは染色体に組み込まれないアデノウイルスであるため、このような副作用は理論的には発生しません。

#### 14. 臨床研究に参加される患者さんの権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことがらは最初に説明しましたが、念のためにもう一度以下のことを申し上げますので確認して下さい。

あなたがこの臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思によって決められるもので、決して強制されるものではありません。担当医師から紹介された臨床研究なので参加を断わりにくいなどと考えることはありません。疑問があればどんどん質問して下さい。もしも満足する答えが得られない場合は、参加しないことを考えてもよいでしょう。その場合には、他の新しい抗がん剤の治療や抗がん剤と放射線治療を併用する方法などを選ぶことが考えられますし、症状を緩和することに重きをおいた緩和医療を選ぶのも良いと思います。臨床研究に参加することを断られても、あるいは一度同意した後に、その同意を撤回して治療中止の申し出をされても、その後の治療であなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。臨床研究の参加に同意されても、医療訴訟を提起する権利や人権が制約されることはありません。

臨床研究に参加されましたら、治療がひとまず終わっても経過観察の必要がありますので、岡山大学病院、あるいはそれと密接な関連を持つ医療施設（担当医師からお知らせします）を定期的に受診されることをお勧めします。このことは何よりも、あなたにとって不利益となる副作用を監視し、それを防止するためであり、さらに治療の効果を明らかにするためです。なお、不幸にして何らかの原因でお亡くなりになった場合には、治療の効果を確認するために病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また注意していただきたい点として、本臨床研究実施中に他院・他科の診察を受ける場合には本臨床研究を受けている旨を必ず他院・他科の担当医に報告し、本臨床研究の担当医にも必ず報告してください。また他院・他科で処方された薬や、あなた自身が薬局で購入した薬がある場合、可能な限り服用前に本臨床研究担当医に相談するとともに、服用後は必ず本臨床研究担当医に報告してください。

## 15. 治療に関わる諸経費について

あなたは、この臨床研究のために発生する健康保険で賄うことが出来ない費用（検査・画像診断や治療のための投薬・注射にかかわる費用、入院費用など）については、岡山大学が負担いたしますので支払う必要はありません。ただし、健康保険で賄われる費用の自己負担分は支払って頂く必要があります。もし、費用などのことで心配やわからないことがあれば、いつでも臨床研究担当医師に相談して下さい。

## 16. 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて

日本国内で遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、岡山大学病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会、厚生科学審議会科学技術部会ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、研究の安全性、予測される効果、倫理的な諸問題などについて慎重に審議し、臨床研究の実施に問題がないことを確認します。すべての審議で了承されて、初めて臨床研究を開始することが許されています。

今回、あなたに提案した遺伝子治療臨床研究はこのような手続きを経て承認された臨床研究です。

## 17. 同意の撤回について

臨床研究に参加することをいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い研究参加の同意を撤回することが出来ます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝え、その後、確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

## 18. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床検体については、貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させていただきますことをご了承下さい。

## 19. 個人情報の保護について

1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき、岡山大学病院医事課で保管し秘密を厳守し



ます。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

① 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、平成 21 年法 49 号で一部改正）

② 遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 16 年 12 月 28 日全面改訂 文部科学省・厚生労働省告示）

③ 国立大学法人岡山大学医学部・歯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（平成 17 年 3 月 24 日施行）

2) あなたは、この臨床研究により得られた、あなた自身が識別できる個人情報の開示を求めることができます。その際には、上記の指針・規定および「国立大学法人岡山大学の情報公開に関する規定」に照らし、開示の妥当性を判断します。患者さんが個人情報の開示を請求する場合は、無料といたします。ただし、実施にかかる手数料については、当院が定めた料金規程により納めていただきます。

3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除を求めることができます。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。

4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合、本臨床研究の目的達成に必要な範囲を超えて利用されていると判断した場合あるいは不正の手段により個人情報が取得されたものと判断した場合」には利用の停止または消去を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。

5) 個人情報に関してあなたのご理解を深めていただくため、個人情報の保護に関する法律及び当病院の個人情報に関する院内規定を当病院のホームページ上に掲載しております (<http://www.uro.jp/okayama/index.html>)。また、個人情報の開示等に関する詳細な

内容の照会や疑問等については、下記担当係にお問い合わせ願います。

担当係： 岡山大学病院医事課患者支援係  
(電話 086-235-7205)

## 20. 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について

この臨床研究への参加者としてのあなたの権利や、研究に関連した障害などについて、何らかの問題や質問が生じたときには、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・腫瘍外科学 (TEL 086-235-7257、FAX 086-221-8775)、または岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507) にご連絡下さい。

## 21. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

### 1) 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

### 2) 実施施設

岡山大学病院

連絡先：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学

TEL 086-235-7257

FAX 086-221-8775

### 3) 総括責任医師

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)

### 4) 研究担当医師

白川 靖博 (岡山大学病院 消化管外科 講師)

香川 俊輔 (岡山大学病院 消化管外科 講師)

宇野 太 (岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教)

田澤 大 (岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教)

野間 和広 (岡山大学 医療教育統合開発センター 助教)

## 遺伝子治療臨床研究に関する同意書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、腫瘍選択的融解ウイルス テロメライシンを用いた放射線併用ウイルス療法について、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。臨床研究に参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの病気について
- この臨床研究の概要
- この臨床研究の目的
- テロメライシンについて
- この臨床研究に参加できる患者さんの条件
- この臨床研究の進め方
- この臨床研究での治療の実際
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- この臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について
- 外国での状況について
- 臨床研究に参加される患者さんの権利と義務ならびに注意点について
- 治療に関わる諸経費について
- 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

以上の内容を証明するため、ここに署名、または記名捺印いたします。

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名 (署名又は記名捺印) \_\_\_\_\_ (印)

連絡先 \_\_\_\_\_

生年月日 年 月 日

代諾者 (患者の) 後見人、配偶者、子 (未成年を除く)、父母、兄弟姉妹の順に。(該当部分をまるで囲んでください)

代諾者 (署名又は記名捺印) \_\_\_\_\_ (印)

連絡先 \_\_\_\_\_

患者様との関係 \_\_\_\_\_

生年月日 年 月 日

立会人 (署名又は記名捺印) \_\_\_\_\_ (印)

連絡先 \_\_\_\_\_

患者様との関係 \_\_\_\_\_

説明をした医師及び説明日

平成 年 月 日

(署名) \_\_\_\_\_ (印)

(署名) \_\_\_\_\_ (印)

## 遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、腫瘍選択的融解ウイルス テロメライシンを用いた放射線併用ウイルス療法について、研究協力を依頼され、同意書に署名しましたが、その同意を撤回する事を担当医師 \_\_\_\_\_ に口頭で伝え、確認のため、同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） \_\_\_\_\_ (印)

連絡先 \_\_\_\_\_

生年月日 年 月 日

代諾者（患者の）後見人、配偶者、子（未成年を除く）、父母、兄弟姉妹の順に。（該当部分をまるで囲んでください）

代諾者（署名又は記名捺印） \_\_\_\_\_ (印)

連絡先 \_\_\_\_\_

患者様との関係 \_\_\_\_\_

生年月日 年 月 日

立会人（署名又は記名捺印） \_\_\_\_\_ (印)

連絡先 \_\_\_\_\_

患者様との関係 \_\_\_\_\_



厚 科 審 第 2 号

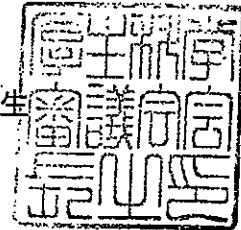
平成 24 年 1 月 4 日

科学技術部会部会長

永井 良三 殿

厚生科学審議会会長

垣添 忠生



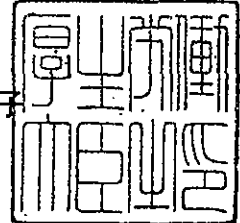
遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価について（付議）

標記について、平成 24 年 1 月 4 日付厚生労働省発科 0104 第 2 号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3 条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

厚生科学審議会会長

垣添 忠生 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮 問 書

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（平成 15 年法律第 97 号）第 4 条第 1 項に基づく第一種使用規程等の主務大臣承認に関し、下記の遺伝子治療臨床研究について、厚生労働省設置法（平成 11 年法律第 97 号）第 8 条第 1 項第 1 号イの規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 申請日 平成 23 年 10 月 27 日

申請者 千葉大学医学部附属病院 病院長 宮崎 勝

遺伝子治療臨床研究の名称

切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究

遺伝子組換え生物等の名称

HGF の競合的アンタゴニストである NK4 を発現する非増殖性の遺伝子組換えアデノウイルス 5 型ベクター (Ad5CMV-NK4)

2. 申請日 平成 23 年 11 月 14 日

申請者 岡山大学病院 病院長 槇野 博史



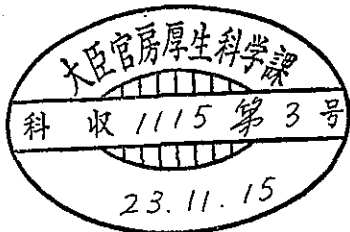
遺伝子治療臨床研究の名称

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

遺伝子組換え生物等の名称

ヒトアデノウイルス 5 型を基本骨格としてテロメラーゼ活性依存性に  
制限増殖する腫瘍融解ウイルス (Telomelysin)





第一種使用規程承認申請書

平成 23 年 11 月 14 日

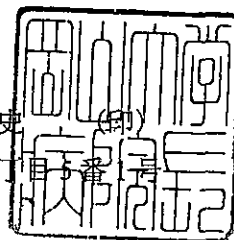
厚生労働大臣 殿

環境大臣 殿

申請者 氏名 岡山大学病院

病院長 榎野 博史 (印)

住所 岡山市北区鹿田町二丁目5番1号



第一種使用規程について承認を受けたいので、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第4条第2項の規程により、次のとおり申請します。



<p>遺伝子組換え生物等の種類の名称</p>	<p>ヒトアデノウイルス5型を基本骨格としてテロメラゼ活性依存性に制限増殖する腫瘍融解ウイルス (Telomelysin)</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容</p>	<p>治療施設におけるヒトの治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</p>	<p>治療施設の所在地 岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号 治療施設の名称 岡山大学病院</p> <p>(1) Telomelysin 溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室 (以下「P2 実験室」という。) 内の冷凍庫に保管する。</p> <p>(2) 凍結状態の Telomelysin 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 実験室内の安全キャビネット内で行う。Telomelysin 希釈溶液の保管は、P2 実験室内の冷凍庫において行う。なお、Telomelysin 希釈溶液又はその凍結品を開放系区域を通して他の P2 レベル区域に運搬する必要がある場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。</p> <p>(3) Telomelysin 溶液 (希釈溶液を含む。) を廃棄する際には、ウイルス不活化 (0.18%若しくは 0.24%次亜塩素酸ナトリウム溶液による消毒薬 (以下「消毒薬」という) 又は高圧蒸気滅菌処理による。以下同じ。) を行った後、岡山大学病院で定められている医療廃棄物管理規程 (以下「医療廃棄物管理規程」という。) に従い廃棄する。</p> <p>(4) P2 実験室内の安全キャビネット内で Telomelysin 溶液を緩衝液で希釈し所定の投与量に調整 (以下「Telomelysin 液」という) した後、二重に密閉し、環境中への拡散防止措置を適切に執った治療室 (以下「治療室」という。) 又は放射線部コンピュータ断層撮影装置室 (以下「CT 室」という。) に直ちに運搬し、専用の注入用穿刺針、注射器及びチューブからなるデバイス (以下「注入セット」という。) に充填する。</p> <p>(5) 被験者に対する Telomelysin の投与は、外科的切除により根治不能な局所的に進行した、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頭頸部・胸部悪性腫瘍症例を対象とする。各患者に対する Teloemelysin 投与量は、低用量 (<math>1 \times 10^{10}</math> vp (viral particles))、中用量 (<math>1 \times 10^{11}</math> vp)、高用量 (<math>1 \times 10^{12}</math> vp) の3群で、投与ウイルス液量は 1 ml とする。腫瘍内 5 か所に</p>

注入するため、1箇所あたり0.2ml程度ずつ注入することになる。局所麻酔下、咽頭麻酔下、あるいは全身麻酔下に、細い注射針を装着した注射器、内視鏡の生検鉗子孔を通した穿刺吸引針、あるいはCTガイド下や超音波ガイド下穿刺用の穿刺針を用いて、面積が1 cm<sup>2</sup><かつ25 cm<sup>2</sup>>の腫瘍内5ヵ所（4分割した区域と中心部）に病変全体を3次元的にカバーする様に直接注入する。Telomelysinの投与初日を第1日目とし、重篤な副作用を認めない場合は第18日目、第32日目に同じ病変に投与を行い、計3回の治療を実施する。注入針の抜去は慎重に行い、Telomelysin液の漏出及びエアロゾル化を防止する。注入部位の周辺には敷布（滅菌された不織布）を二重に敷き詰める。

(6) 被験者へのTelomelysin投与終了後、被験者の創部を消毒する。ウイルス漏出予防のためにマスク及びガウンを着用した被験者を、治療室又はCT室から、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室に移送する。

(7) 上記(5)及び(6)で用いた注入セット等の器具並びに布及びガーゼ類は、ウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。また、穿刺用ガイド装置等は、ウイルス不活化を行い、再利用する。これらのウイルス不活化を治療室又はCT室以外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。治療後の当該治療室は床を消毒液で掃き清掃する。なお、治療室内の空気はHEPAフィルターを用いた換気により約5分に1回（1時間に12回）入れ替わる。

(8) Telomelysinの患者以外の人への感染の可能性は極めて低いが、患者の家族や医療従事者への感染を防止するために、治療中はマスクや予防衣の着用など注意を払う。現在、米国で実施されているTelomelysinの臨床試験においては、外来患者としてウイルスを投与された後、患者は帰宅することが可能である。これは、高濃度のウイルスを取り扱う投与時は他の患者や医療関係者への感染の危険性を極力回避する処置が取られているが、投与された後、患者から感染性のあるウイルスが排泄される可能性が極めて低いと考えられているからである。

# 生物多様性影響評価書

(区分：遺伝子治療臨床研究)

## I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

### 1 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況

ヒトアデノウイルスはアデノウイルス科マストアデノウイルス属に分類されている (文献 1、2)。これまでに分離されたウイルスは、中和抗体を誘導する抗原性の違いで 51 の血清型に分けられており (文献 1、2)、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 (Telomelysin) はヒトアデノウイルス 5 型 (Ad5) を宿主として作製された。

Ad5 は 4 歳以下の乳幼児の多くに感染しており、咽頭及び糞便からウイルスが分離される (文献 2)。Ad1、2、5、6 に対する中和抗体保有率は 1~2 歳齢では 46.7~93.3% で、20 歳齢までに 100% に達している。 (文献 3)。自然環境において、ヒト以外の動物での増殖は報告されていない。実験室内では、コットンラット及びニュージーランドウサギへの経鼻接種でウイルス増殖が報告されている (文献 1)。

文献 1 : Kaipe, D. M., Howley, P. M. ed.: Fields VIROLOGY fourth edition, pp.2265-2326, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2001)

文献 2 : 畑中正一編: ウイルス学, pp.198-208, 朝倉書店, 東京 (1997)

文献 3 : 水田克巳など: 山形県衛生研究所報, 32: 5-7 (1999)

### 2 使用等の歴史及び現状

Ad5 を生ワクチン等に使用した報告はない。Ad5 に由来するウイルスベクターが遺伝子治療で汎用されている (IV 章参照)。

### 3 生理・生態学的特性 (文献 1、2)

#### (1) 基本的特性

ウイルスキャプシドは直径 80 nm の正二十面体で、エンベロープはない。ゲノムは約 36 kb の 2 本鎖 DNA である。

#### (2) 生育又は生育可能な環境の条件

ヒトに感染し、増殖する。培養細胞でも、ヒト由来の細胞でのみ効率よく増殖する。サル由来培養細胞で低レベルの増殖が起こる。経口感染することから推定されるように、室温で比較的安定である。

(3) 捕食性又は寄生性

自然界では、ヒトでのみ増殖を伴う感染が起こる。

(4) 繁殖又は増殖の様式

Ad5 は、ヒトに経口感染し、増殖したウイルスは便と共に排泄される。

(5) 病原性

Ad5 の感染は不顕性に終わることが多いが、4 歳以下の乳幼児では急性熱性咽頭炎となる場合もある。いずれの場合も感染後に産生される中和抗体で再感染は阻止される。リンパ節に潜伏する例や小児の腸重積症に関わる可能性も指摘されている。

(6) 有害物質の産生性

Ad5 の感染で細胞内に産生される蛋白質等の毒性は報告されていない。

(7) その他の情報

物理的不活化法として Ad5 は 56°C、30 分の加熱で感染性を失う（文献 4）。また化学的不活化法として用いる消毒薬としては以下のものを含む：塩素系漂白剤（たとえば次亜塩素酸ナトリウム）、グルタルアルデヒドなど（文献 5）。特に次亜塩素酸ナトリウムはごく低濃度においても細菌に対して速効的な殺菌力を発揮し、またウイルスに対する効力の面でも最も信頼のおける消毒薬である。0.1%～1%の高濃度であれば結核菌を殺菌することもでき、この濃度においては高水準消毒薬に分類される（文献 6）。

文献 4 : Bardell, D.: J. Clin. Microbiol. 4: 322-325 (1976)

文献 5: APIC guidelines for infection control practice

(<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds3e-eng.php>)

文献 6: [http://www.yoshida-pharm.com/text/05/5\\_2\\_3.html](http://www.yoshida-pharm.com/text/05/5_2_3.html)

## II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

### 1 供与核酸に関する情報

(1) 構成及び構成要素の由来

Telomelysin (OBP-301)では、内因性の E1A プロモーターの代わりに hTERT プロモーターが、また内因性の E1B プロモーターの代わりに IRES 配列が挿入されており、hTERT プロモーター依存性に E1A 及び E1B 遺伝子が発現される。

(2) 構成要素の機能

Telomelysin は、テロメラーゼ活性依存性に hTERT (human telomerase reverse transcriptase)



プロモーターにより増殖し、癌細胞を選択的に破壊する。テロメラーゼは多くの癌細胞でその活性の上昇が認められているため、癌細胞では hTERT 遺伝子の発現制御を行っている hTERT プロモーターのスイッチがオンになると考えられる。Telomelysin では、内因性の E1A プロモーターの代わりに hTERT プロモーター（別紙1）が、また内因性の E1B プロモーターの代わりに IRES 配列が挿入されており、hTERT プロモーター依存性に E1A 及び E1B 遺伝子が発現される。E1A タンパク質は、感染可能なウイルス産生に必要な遺伝子群の転写を活性化し、E1B タンパク質は、宿主細胞のタンパク質合成を阻害することで、ウイルスの複製を促進する。また、E1B の 55kDa タンパク質は、放射線による DNA 傷害の修復を阻害することで放射線感受性を増強することが明らかになっている。

## 2 ベクターに関する情報

### (1) 名称及び由来

Telomelysin (OBP-301)アデノウイルスベクターは pGL3-Basic vector の hTERT-promoter を用いて作製される。pGL3-Basic vector から hTERT promoter を MluI+BglII により切り出し (455bp)、E1A-IRES-E1B の E1A 上流にある XhoI site に順方向に挿入、hTERT promoter-E1A-IRES-E1B(hAIB)を作成する。最終的に、Adeno-X Viral DNA に pSh-hAIB を組み込み、組換えアデノウイルスを作成した。(別紙3)

### (2) 特性

Adeno-X Viral DNA はアンピシリン耐性遺伝子を有する。

## 3 遺伝子組換え生物等の調製方法

### (1) 宿主内に移入された核酸全体の構成

Telomelysin (OBP-301)では、内因性の E1A プロモーターの代わりに hTERT プロモーターが、また内因性の E1B プロモーターの代わりに IRES 配列が挿入されている。

(別紙2)。

### (2) 宿主内に移入された核酸の移入方法 (別紙3の各図を参照)

pSh-hAIB の作製法を以下に示す。

① E1A遺伝子を、RT-PCRにて増幅した。プライマーは、

E1A-S ; aca ccg gga ctg aaa atg ag、E1A-AS ; cag agg ttt ac acct tat ggcを用いた。また、

E1B遺伝子を、ゲノムDNAのPCRにて増幅した。プライマーは、E1B-S ; ctg acc tca tgg agg ctt gg、E1B-AS ; gcc cag aca ttt cag tac ctcを用いた。それぞれ、PCR productのTA

cloning (TA Cloning Kit Dual Promoter ; Invitrogen) (Fig1) を用い、シーケンスを確認した後、EcoRIによりそれぞれ911bp、1836bpのfragmentを切り出した。

② E1AをpIRES(CLONTEC)(Fig.2)のMCS-AのMluI siteに順方向に挿入した (blunt end ligation)。

③ E1BをE1A-IRESのMCS-BのSalI siteに順方向に挿入した (blunt end ligation)。

④ hTERT promoter(Fig.3)をMluI+BglIIにより切り出し (455bp)、E1A-IRES-E1BのE1A上流にあるXhoI siteに順方向に挿入した (blunt end ligation)。

⑤ hTERT promoter-E1A-IRES-E1B(hAIB)をNheI+NotIにより切り出し (3828bp)、MfeI+NheI digestionによりCMV promoterを除去したpShuttle vector(Fig.4a)に順方向に挿入した(pSh-hAIB) (Fig.4b)。

⑥ I-CeuI+PI-SceIにより4381bpのpSh-hAIB断片を切り出し、Adeno-X Viral DNA(Fig.5)に挿入した (AdenoX-hAIB)。

⑦ Adeno-X Expression System(CLONTECH)(Fig.6)のマニュアルに従って、hAIBを持つ組換えアデノウイルスを作製した。

### (3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

作製した Telomescan は Adeno-X Expression System(CLONTECH)(Fig.6)のマニュアルに従い、293 細胞を使って増殖させた。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。凍結した状態で日本へ輸送した最終製品は、岡山大学病院遺伝子・細胞治療センター (P2 レベル) において保存される。

具体的には、最終製品は岡山大学病院中央診療棟 5 階遺伝子・細胞治療センターのベクター保存室内のディープフリーザーに施錠の上、保管される (当該治療施設の地図及び保管場所の概略図は別紙 4)。

## 4 移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性

移入した核酸は Telomelysin の、2 本鎖 DNA ゲノムの一部として存在し、保管中は極めて安定で、感染する動植物等の種類及び感染様式が保管中に変化することはない。細胞に感染すると、Telomelysin のゲノムは核内の染色体外に存在し、テロメラーゼ活性依存性に hTERT (human telomerase reverse transcriptase) プロモーターにより増殖する。

## 5 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性

Telomelysin は唾液、喀痰、血液、尿を採取し、DNA サンプルより Telomelysin を特異

的に検出する E1A あるいは IRES 配列に対するプライマーを用いて定量的 PCR を行う。

#### 6 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

Telomelysin は特別な治療遺伝子を持たず、外来性の塩基配列として hTERT プロモーターが挿入されている点が野生型アデノウイルスの配列との大きな違いである。Telomelysin では、内因性の E1A プロモーターの代わりに hTERT プロモーターが、また内因性の E1B プロモーターの代わりに IRES 配列が挿入されている。癌細胞では hTERT 遺伝子の発現制御を行っている hTERT プロモーターのスイッチがオンになると考えられる。hTERT プロモーター依存性に E1A 及び E1B 遺伝子が発現され、ウイルスが増殖する。これらの点を除くと、Telomelysin の感染する動植物等の種類、感染経路、伝搬様式等は野生型 Ad5 とまったく同等である。

本研究に用いる Telomelysin は、遺伝子治療用のアデノウイルスベクターと異なり、本来 E1A および E1B 遺伝子を含んだ増殖性ウイルス (Replication competent adenovirus、RCA) であるため、RCA 量を制限する評価基準の適応とはならない。

### III 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

#### 1 使用等の内容

治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為。

#### 2 使用等の方法

治療施設の所在地 岡山県岡山市北区鹿田町二丁目 5 番 1 号

治療施設の名称 岡山大学病院

- (1) Telomelysin 溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室 (以下「P2 実験室」という。) 内の冷凍庫に保管する。
- (2) 凍結状態の Telomelysin 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 実験室内の安全キャビネット内で行う。Telomelysin 希釈溶液の保管は、P2 実験室内の冷凍庫において行う。なお、Telomelysin 希釈溶液又はその凍結品を開放系区域を通して他の P2 レベル区域に運搬する必要がある場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。
- (3) Telomelysin 溶液 (希釈溶液を含む。) を廃棄する際には、ウイルス不活化 (0.18%若しくは 0.24%次亜塩素酸ナトリウム溶液による消毒薬 (以下「消毒薬」という) 又は高圧蒸気滅菌処理による。以下同じ。) を行った後、岡山大学病院で定められている

- 医療廃棄物管理規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い廃棄する。
- (4) P2 実験室内の安全キャビネット内で Telomelysin 溶液を緩衝液で希釈し所定の投与量に調整（以下「Telomelysin 液」という）した後、二重に密閉し、環境中への拡散防止措置を適切に執った治療室（以下「治療室」という。）又は放射線部コンピュータ断層撮影装置室（以下「CT 室」という。）に直ちに運搬し、専用の注入用穿刺針、注射器及びチューブからなるデバイス（以下「注入セット」という。）に充填する。
- (5) 被験者に対する Telomelysin の投与は、外科的切除により根治不能な局所的に進行した、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頭頸部・胸部悪性腫瘍症例を対象とする。各患者に対する Telomelysin 投与量は、低用量（ $1 \times 10^{10}$  vp）、中用量（ $1 \times 10^{11}$  vp）、高用量（ $1 \times 10^{12}$  vp）の3群で、投与ウイルス液量は 1 ml とする。腫瘍内 5 ヶ所に注入するため、1箇所あたり 0.2ml 程度ずつ注入することになる。局所麻酔下、咽頭麻酔下、あるいは全身麻酔下に、細い注射針を装着した注射器、内視鏡の生検鉗子孔を通した穿刺吸引針、あるいは CT ガイド下や超音波ガイド下穿刺用の穿刺針を用いて、面積が  $1 \text{ cm}^2$  <かつ  $25 \text{ cm}^2$ > の腫瘍内 5 ヶ所（4 分割した区域と中心部）に病変全体を 3 次元的にカバーする様に直接注入する。Telomelysin の投与初日を第 1 日目とし、重篤な副作用を認めない場合は第 18 日目、第 32 日目に同じ病変に投与を行い、計 3 回の治療を実施する。注入針の抜去は慎重に行い、Telomelysin 液の漏出及びエアロゾル化を防止する。注入部位の周辺には敷布（滅菌された不織布）を二重に敷き詰める。
- (6) 被験者への Telomelysin 投与終了後、被験者の創部を消毒する。ウイルス漏出予防のためにマスク及びガウンを着用した被験者を、治療室又は CT 室から、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室（以下「個室」という。）に移送する。
- (7) 上記(5)及び(6)で用いた注入セット等の器具並びに布及びガーゼ類は、ウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。また、穿刺用ガイド装置等は、ウイルス不活化を行い、再利用する。これらのウイルス不活化を治療室又は CT 室以外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。治療後の当該治療室は床を消毒液で掃き清掃する。なお、治療室内の空気は HEPA フィルターを用いた換気により約 5 分に 1 回（1 時間に 12 回）入れ替わる。
- (8) Telomelysin の患者以外の人への感染の可能性は極めて低いが、患者の家族や医療従事者への感染を防止するために、治療中はマスクや予防衣の着用など注意を払う。現在、米国で実施されている Telomelysin の臨床試験においては、外来患者としてウイルスを投与された後、患者は帰宅することが可能である。これは、高濃度のウイルスを取り扱う投与時は他の患者や医療関係者への感染の危険性を極力回避する処置が取られているが、投与された後、患者から感染性のあるウイルスが排泄される可能性が極めて低いと考えられているからである。

### 3 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法

対外へのウイルス排出の有無は、唾液、喀痰、血液、尿を採取し、DNA サンプルよ

り Telomelysin を特異的に検出する EIA あるいは IRES 配列に対するプライマーを用いての PCR で可能である。

#### 4 生物多様性影響が生じるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置

本研究に用いる Telomelysin は、遺伝子治療用のアデノウイルスベクターと異なり、本来 E1A および E1B 遺伝子を含んだ増殖性ウイルス (Replication competent adenovirus, RCA) であるため、RCA 量を制限する評価基準の適応とはならない。

Telomelysin の患者以外の人への感染の可能性は極めて低い、患者の家族や医療従事者への感染を防止するために、治療中はマスクや予防衣の着用など注意を払う。現在、米国で実施されている Telomelysin の臨床試験においては、外来患者としてウイルスを投与された後、患者は帰宅することが可能である。これは、高濃度のウイルスを取り扱う投与時は他の患者や医療関係者への感染の危険性を極力回避する処置が取られているが、投与された後、患者から感染性のあるウイルスが排泄される可能性が極めて低いと考えられているからである。

#### 5 実験室等での使用又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果

##### 1) Telomelysin の前臨床研究

Telomelysin を癌細胞に感染させると、E1A、E1B mRNA、および E1A タンパク質の発現がみられたが、正常細胞ではそれらの発現は抑制されていた。また、Telomelysin は、癌細胞では 3 日以内に  $10^5$ - $10^6$  倍に増殖したが、正常細胞では 100-1000 倍にとどまり、正常細胞では癌細胞に比べてその増殖が  $10^3$ - $10^4$  分の 1 に抑えられることが明らかになった。肺癌、大腸癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、乳癌、肝癌、膵癌、前立腺癌、子宮頸癌、卵巣癌、など様々な臓器由来のヒト悪性腫瘍細胞株を用いて Telomelysin の容量依存性の抗腫瘍活性を測定し、ID50 (50%の標的癌細胞を殺すことのできるウイルス濃度) を算出したところ、ほとんどの細胞株で 20 MOI (PFU/cell) 以下であり、Telomelysin は広範な抗腫瘍活性を有していた。

##### 2) Telomelysin の正常細胞での細胞障害性

ヒト正常線維芽細胞に対しては、Telomelysin は明らかな細胞障害活性を認めなかった。また、ヒト正常肝細胞、ヒト正常腎上皮細胞、ヒト正常気道上皮細胞では、野生型アデノウイルスに比べて低い細胞障害活性を示した。

##### 3) 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

本研究のプロトコールでは Telomelysin は病巣に直接局所注入されるが、コットンラットでの定量的 PCR による Telomelysin の体内分布解析において、筋肉内投与あるいは静脈内投与後 8 日目において血液中ならび測定した組織中で検出可能であった。ま

た、ヌードマウスの背部皮下に移植したヒト腫瘍内に Telomelysin を投与すると、投与部位でのウイルス DNA は極めて高値であったが、投与後 70 日目のその他の組織でもウイルス DNA は検出可能であった。すなわち、投与部位で増殖した Telomelysin が全身循環に入ったものと推測されるが、抗 E1A 抗体を用いた各組織の免疫組織染色では投与部位以外の正常組織は染色されず、投与部位以外の正常組織ではウイルス増殖は認められないことが確認された。

#### 4) 患者以外のヒトへの遺伝子導入の可能性

Telomelysin の患者以外の人への感染の可能性は極めて低い、患者の家族や医療従事者への感染を防止するために、治療中はマスクや予防衣の着用など注意を払う。現在、米国で実施されている Telomelysin の臨床試験においては、外来患者としてウイルスを投与された後、患者は帰宅することが可能である。これは、高濃度のウイルスを取り扱う投与時は他の患者や医療関係者への感染の危険性を極力回避する処置が取られているが、投与された後、患者から感染性のあるウイルスが排泄される可能性が極めて低いと考えられているからである。

#### 6 国外における使用等により得られた情報

##### 5) 米国での Telomelysin の第 I 相臨床試験

米国にて各種進行固形癌を対象とした Telomelysin の第 I 相臨床試験が行われ、腫瘍内単回投与を受けた 16 例の進行固形癌患者では、初期 3 例は  $10^{10}$  vp、次の 3 例目は  $10^{11}$  vp が投与され、最高容量  $10^{12}$  vp は 10 例に投与されている。投与部位の疼痛や硬結などの局所反応と発熱などの全身症状はみられたが、重篤な有害事象はなく、安全に投与可能であった。

## IV 生物多様性影響評価

### 1 他の微生物を減少させる性質

#### (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Telomelysin の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、微生物に感染せず、また、競合、有害物質の産生により他の微生物を減少させることはないと考えられる。よって、影響を受ける可能性のある微生物は特定されなかった。

#### (2) 影響の具体的内容の評価

(該当せず。)

(3) 影響の生じやすさの評価  
(該当せず。)

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断  
よって、他の微生物を減少させる性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

## 2 病原性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定  
Telomelysin の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、自然界で感染する対象はヒトのみである (文献 1、2)。

(2) 影響の具体的内容の評価  
Telomelysin の患者以外の人への感染の可能性は極めて低い。

(3) 影響の生じやすさの評価  
第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Telomelysin の環境中への拡散は極めて微量である。Telomelysin の感染する動植物等の種類、感染経路、伝搬様式等は野生型 Ad5 とまったく同等である。さらに、Telomelysin が効率よく感染する対象はヒトに限られること (文献 1、2) Telomelysin の正常細胞での細胞障害性は乏しいことを踏まえると、Telomelysin が被験者以外のヒトに対して病原性を示す可能性は極めて少ないと考えられる。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断  
よって、病原性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

## 3 有害物質の産生性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定  
Telomelysin の有害物質の産生性は知られておらず、影響を受ける可能性のある野生動植物等は特定されなかった。

(2) 影響の具体的内容の評価  
(該当せず。)

(3) 影響の生じやすさの評価  
(該当せず。)

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、有害物質の産生性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

#### 4 核酸を水平伝達する性質

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Telomelysin の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、自然界で感染する対象はヒトのみである (文献 1、2)。

(2) 影響の具体的内容の評価

Telomelysin の核酸を水平伝達する性質は野生型 Ad5 と同等である。

(3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Telomelysin の環境中への拡散は極めて微量である。Telomelysin が効率よく感染する対象はヒトに限られること (文献 1、2) 及び正常細胞内での増殖能は乏しいことも踏まえると、Telomelysin はやがて環境中から消滅すると考えられる。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、核酸を水平伝達する性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

#### 5 その他の性質

なし。

## V 総合的評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Telomelysin の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、その量は検出レベル以下であると推定される。Telomelysin が感染する動植物等の種類は野生型 Ad5 と同等で、ヒトにのみ感染し、自然界でヒトを除く哺乳類、鳥類、両生類、



爬虫類、魚類、昆虫など、他の動植物には感染しないと考えられる。

本研究に用いるTelomelysinは、遺伝子治療用のアデノウイルスベクターと異なり、本来E1AおよびE1B遺伝子を含んだ増殖性ウイルス (Replication competent adenovirus, RCA) であるが、増殖性ウイルス (RCA) を含む遺伝子組換えアデノウイルスのウイルス増殖能に関して、臨床使用経験に基づいた知見を整理した見解・声明が、日米EU 医薬品規制調和国際会議 (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ; ICH) および、Gene Therapy Discussion Group (ICH-GTDG) によりcommunication paper として公開されている (別紙5)。すなわち、2004年6月10日のICH-GTDG会議において、多量のRCAを含有する非増殖性アデノウイルスベクターを高用量投与された症例に関するデータが米国研究製薬工業協会 (PhRMA) によりとりまとめられ、報告されている。それによると

- ・ がん患者において、種々の投与経路 (腫瘍内、肝臓内、腹膜内) によって投与を受けた場合でも、RCA に起因する重篤な副作用はみられなかった。
- ・ 環境へのリスクという点に関して、現在用いることのできる最も感度の高いRCA検出法であるポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法によってもRCA の体外への排出は認められなかったことが、データから示唆された。

今回我々が使用するTelomelysinは、腫瘍細胞内にて選択的に増殖するウイルスであり、正常細胞ではTelomelysinの感染する動植物等の種類、感染経路、伝搬様式等は野生型Ad5とまったく同等である。すなわち、ヒト及び他のほ乳動物、植物並びに微生物に新たな影響を与えることはないと考えられ、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Telomelysin使用により生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

別紙 1 : hTERT promoter の構造

別紙 2 : Telomelysin (OBP-301)アデノウイルスベクター

別紙 3 : Telomelysin (OBP-301)の作成方法

別紙 4 : 治療施設の地図及び保管場所の概略図

別紙 5 : Considerations from the Gene Therapy Discussion Group meeting. June 10, 2004

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 遺伝子治療専門家グループ (GTDG)

「見解」



厚生科学審議会科学技術部会  
 遺伝子治療臨床研究作業委員会に係る  
 生物多様性影響評価に関する作業委員会 委員名簿

【 岡山大学病院 】

「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」

氏名	所属
いわさき かずひろ 岩崎 一弘	(独) 国立環境研究所 主任研究員
○ おざわ けいや 小澤 敬也	自治医科大学 医学部教授
かんだ ただひと 神田 忠仁	(独) 理化学研究所 新興・再興感染症研究ネットワーク推進センター 業務展開チーム チームリーダー
さいとう いずむ 斎藤 泉	東京大学医科学研究所 遺伝子解析施設教授
しまだ たかし 島田 隆	日本医科大学 医学部教授
はやかわ たかお 早川 堯夫	近畿大学 薬学総合研究所所長
やまぐち てるひで 山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部研究員

○：委員長（五十音順 敬称略）

