

岡山大学病院から変更申請のあった
遺伝子治療臨床研究実施計画に係る厚生労働大臣の意見について

平成 25 年 4 月 18 日
大臣官房厚生科学課

岡山大学病院から変更申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画については、遺伝子治療臨床研究に関する指針（以下、「指針」という。）第五章の第一の三の規定に基づき、複数の有識者（別記参照）に意見を伺った結果、新規性はなく、指針第五章の第一の三のいずれの項目にも該当しないものと判断された。

上記の意見を踏まえ、当該実施計画に係る厚生労働大臣の意見としては実施して差し支えないものと判断したので、報告する。

記

1. 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

申請者：岡山大学病院 病院長 槇野 博史

申請日：平成 25 年 3 月 14 日

(変更内容)

総括責任者を変更するもの。

(別記) 意見を伺った有識者

荒戸 照世	北海道大学大学院医学研究科 教授
大橋 十也	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所 教授
小澤 敬也	自治医科大学医学部 教授
小野寺 雅史	(独)国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部長
斎藤 泉	東京大学医科学研究所遺伝子解析施設 教授
島田 隆	日本医科大学医学部 教授
谷 憲三朗	九州大学生体防御医学研究所 所長
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 研究員

【参照】 遺伝子治療臨床研究に関する指針

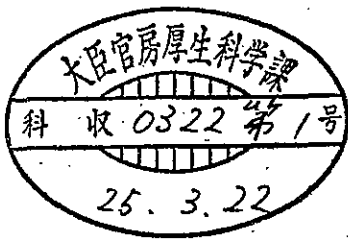
第五章 厚生労働大臣の意見等

第一 厚生労働大臣の意見

三 厚生労働大臣は、二に基づき意見を求められた場合において、複数の有識者の意見を踏まえ、当該遺伝子治療臨床研究が次に掲げる事項のいずれかに該当すると判断するときは、当該遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について厚生科学審議会の意見を聴くものとする。

- 1 疾病の治療のための遺伝子が組み込まれたDNA又はこれを含むウイルスその他の粒子であって、当該遺伝子を細胞内に導入する際に用いられる新規のもの又は新規の遺伝子投与方法を用いていること。
- 2 新規の疾病を対象としていること。
- 3 新規の遺伝子治療方法を用いていること（1又は2に該当するものを除く。）。
- 4 その他個別の審査を必要とするような事項を含んでいること。

四 厚生労働大臣は、三の規定による厚生科学審議会からの意見の聴取が必要ないと判断する場合には、意見を求められた日から三十日以内に、当該遺伝子治療臨床研究の実施に関し意見を述べるものとする。

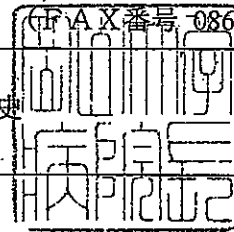


遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請書

平成 25 年 3 月 14 日

厚生労働大臣 殿

実 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 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の変更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変更申請概要書

平成 25 年 3 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 	
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
	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・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
	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, 標本管理・処理, 分子生物学的解析	

野間 和広	岡山大学・医療教育統合開発センター・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

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を 適当と認める理由	<p>岡山大学病院遺伝子治療研究臨床研究審査委員会で審議した結果, 本来研究責任者の変更は重要な審議対象であるが, 今回の総括責任者変更理由は別紙の変更内容にも記載しているとおり, Telomelysinの製造元であるオンコリスバイオファーマ(株)が, 岡山大学に試験薬を無償で譲渡するにあたり, 非常勤取締役である藤原俊義が総括責任者として研究を進めることが妥当ではないと企業コンプライアンスの観点から判断したためである。</p> <p>新しい総括責任者である白川靖博は今までも総括責任者以外の研究者として本研究に従事しており, 研究内容も熟知しているため研究に対する影響はない。またTelomelysinの製造元であるオンコリスバイオファーマ(株)と利益相反は存在せず, この点についても問題はないと考えられる。</p> <p>また教授職の者が研究グループに存在するにもかかわらず, 講師職の者が研究代表者となる点についても議論があったが, 分担する研究内容は適切に変更されており, 世間的な誤解を招く恐れも少ないと思われる。</p> <p>なお, 重大な有害事象等が発生した際の対応者は申請者である病院長であり, 病院長が責任をもって対応することとなることから問題はない。</p> <p>おって, 被験者のリクルートもまだ始まっておらず, 被験者保護の観点からも問題はないと考える。上記のことから社会的一般的な判断により, 今回の実施計画の変更は適当であると認める。</p>	
	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 	

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>							
対象疾患	<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>							
変更時期	平成 25 年 4 月 1 日予定（承認日）							
変更内容	<p>実施計画書における事項</p> <p>2.1. 総括責任者の氏名及び担当する役割</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="793 1711 1098 1749">変更前</th> <th data-bbox="1102 1711 1412 1749">変更後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="793 1756 1098 1906"> 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 </td> <td data-bbox="1102 1756 1412 1906"> 白川靖博 岡山大学病院・消化管外科・講師 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="793 1912 1098 2067"> 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 </td> <td data-bbox="1102 1912 1412 2067"> 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 </td> </tr> </tbody> </table>	変更前	変更後	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	白川靖博 岡山大学病院・消化管外科・講師	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	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
変更前	変更後							
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	白川靖博 岡山大学病院・消化管外科・講師							
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	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							

	2.2. 総括責任者以外の共同研究者氏名及びその担当する役割	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, ウイルスの投与, 臨床観察, 効果判定	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
変更理由	<p>当該研究に用いるウイルス製剤Telomelysinの開発に関しては、現総括責任者である藤原俊義が基礎的解析から前臨床研究まで中心的に行ってきており、また本研究が企業治験とは異なる臨床研究の形態をとっていることから、藤原俊義を総括責任者として準備を進めてきた。当該試験薬は制限増殖型ウイルス製剤という従来の抗癌剤とは作用機序や薬理動態が異なる生物製剤であり、藤原俊義が当該研究を計画・実行する上で必要不可欠の人材であるため、公平性、公正性および透明性を確保することで、総括責任者として当該研究を遂行することが可能と判断した。医療系臨床研究利益相反マネジメント委員会にも自己申告を行っており、委員会でも研究代表者として承認されている。</p> <p>しかし、昨今の社会情勢において利益相反に関する意識が高まっており、今回、<u>Telomelysinの製造元であるオンコリスバイオファーマ(株)は、岡山大学に試験薬を無償で譲渡するにあたり、非常勤取締役である藤原俊義が総括責任者として研究を進めることが妥当ではないと企業コンプライアンスの観点から判断した。</u></p> <p>そこで、利益相反問題回避のため、総括責任者を藤原俊義から、今回の臨床研究の最も多い対象疾患である食道癌を岡山大学病院で中心となって診療している岡山大学病院消化管外科講師 白川靖博への変更を行う。白川靖博は、オンコリスバイオファーマ(株)と利益相反は存在しない。また、白川靖博は以前から総括責任者以外の共同研究者となっており、変更後も藤原俊義は総括責任者以外の共同研究者として臨床研究の支援を行うため、計画遂行にあたり支障は生じないと考えている。</p>		
今後の研究計画	現在、試験薬の米国からの輸入手続きを進めており、岡山大学病院に搬入後に受け入れ試験を行い、患者リクルート、適応判定、患者登録の後に、臨床研究を開始する予定である。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	まだ本研究は開始前であり、研究結果は得られておらず、公表実績も存在しない。		

(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. 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