

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 27 年 3 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 榎野 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

(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	
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	アメリカ合衆国でのテロメラインの第一相臨床試験では、副作用はテロメライン投与後すぐに出現しており、投与1週間までに軽快している。本症例の場合は、最終の投与から、3か月以上経過しており、当該試験薬との因果関係は否定され、原病である腫瘍の進行による死亡であると判定することを確認した。	
	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 (印) 

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	<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>
重大事態等の発生時期	平成27年2月18日
重大事態等の内容及びその原因	<p>患者は、縦隔リンパ節転移を伴うStage IIIの胸部食道癌の79歳男性で、岡山市内の総合病院にて標準的な化学療法 (5-FU + シスプラチン) を2クール施行されたが、画像上で進行 (Progression; PD)と診断されたため、胃瘻造設後に本臨床研究への5例目の登録候補となった。平成26年10月22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26年10月29日に承認の後、平成26年10月31日 (第1回) と11月17日 (第2回) に1×10^{10} vp (virus particles)のTelomelysinの腫瘍内投与を行ったが、原発巣の進行による食道狭窄のために内視鏡が通過せず、限局的なTelomelysin投与となった。11月4日から放射線治療を開始、Grade 3のリンパ球減少がみられたため、11月19日から放射線治療を2週間中断したが、リンパ球の改善はわずかであった。プロトコール上の放射線治療の中断は2週間までであり、長期中断で放射線治療の効果も減弱するため12月3日から放射線治療を再開したが、12月8日にGrade 4のリンパ球減少を認めた。CTにて間質性肺臓炎、両側胸水貯留と頸部リンパ節転移の増大、腋窩・腹部リンパ節転移の出現から進行 (PD) と判断し、本臨床試験から脱落</p>

	<p>症例とした。その後、リンパ球は正常値まで回復し、ステロイド療法、胸腔ドレナージなどの保存的加療にて肺臓炎や胸水が軽快した。食道癌は進行していたが、経口摂取と胃瘻からの経腸栄養により栄養状態が維持できており、平成27年1月30日自宅退院となった。近医の疼痛治療科に紹介し、緩和ケアを施されていたが、平成27年2月18日病勢進行により永眠された。米国でのTelomelysinの第I相臨床試験で、投与後すぐに認められた感冒様症状は1週間以内に全例軽快している。本例では、最終のTelomelysin投与からすでに約3ヶ月経過しており、試験薬との因果関係は否定的であり、腫瘍進行による死亡と考えられる。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>Telomelysin投与と因果関係はないと推察されるが、原発巣と縦隔リンパ節転移を含む放射線照射が高齢の患者においてリンパ球減少や肺臓炎の誘因となった可能性があり、今後は広範囲な所属リンパ節転移を伴う症例の照射野の設定はさらに慎重に行うこととする。</p>

(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。

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成27年3月30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 榎野 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

(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	
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・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・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	<p>まず、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、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（進行食道癌）のリンパ節転移が進行し、肺炎による呼吸状態の増悪、腫瘍からの出血が死亡原因となっていることはあきらかである。Telomelysin投与最終から3ヶ月経過していることから薬剤との直接関係は考えにくく、原病死と判断できると、専門委員会としての結論に至った。</p> <p>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。</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 (印)

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	<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>
重大事態等の発生時期	平成27年2月18日
重大事態等の内容及びその原因	<p>患者は、切歯から25-30cmの食道に亜全周性の扁平上皮癌を有する68歳の男性で、初診時に#106recRリンパ節転移を認めるStage IIIであった。食道癌を対象とした最も強力な化学療法 (ドセタキセル+シスプラチン+5-FU) を2クール施行したが、画像上および内視鏡上で進行 (Progression; PD)と診断されたため、本臨床研究への4例目の登録候補となった。この時点で、切歯から22cmの主病巣の手前で#106recRリンパ節転移が食道壁外から圧迫浸潤しており、cT4N1M0 Stage IVaであった。他に治療の選択肢がないため、平成26年10月1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26年10月9日に承認の後、平成26年10月10日 (第1回)、10月27日 (第2回)、11月10日 (第3回)、1×10^{10} vp (virus particles)のTelomelysinの腫瘍内投与を行い、10月14日から12月1日まで60Gyの放射線治療を行った。その間、10月30日に食道狭窄に対して胃瘻造設を行い経腸栄養を開始し、11月13日の40Gyの時点のCTでは原発巣の縮小はみられるものの、リンパ節転移の増大があり不変 (Stable disease) との判断であった。経口摂取不良で胃瘻からの経腸栄養が中心であっ</p>

	<p>たが、大きな有害事象なく12月4日に自宅退院となった。治療終了後1ヶ月目の平成27年1月5日外来受診時は、発熱を認め、CTにて原発巣は軽度縮小みられるも、右上縦隔リンパ節転移が右肺上葉に穿破して肺瘻、肺炎を生じており、頸部リンパ節転移、胸壁・腹壁転移が出現していた。その後、地元の鳥取県倉吉市の紹介医および近医で緩和ケアを受けていたが、1月29日に肺炎増悪にて近医に入院、小康状態保っていたが、2月18日吐血により永眠された。本例では、最終のTelomelysin投与から約3ヶ月以上経過しており、試験薬との因果関係は否定的であり、増大したリンパ節転移が右鎖骨下動脈に浸潤・穿破したための出血による死亡と推察される。</p>
その後の対応状況	<p>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。</p>

(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。

