

遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請書

平成 27 年 7 月 23 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 086-235-7636)
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 槇野 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 准教授・白川 靖博

遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請概要書

平成 27 年 7 月 23 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
	那須 保友	岡山大学病院・副病院長	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
	藤原 俊義	岡山大学病院・消化管外科・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
	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
	岡田 裕之	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
	木浦 勝行	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	研究実施計画の変更について平成 27 年 7 月 23 日に遺伝子治療臨床研究審査専門委員会で審議をおこなった。 研究実施期間:第 1 例目の患者の治療開始が平成 25 年 11 月と遅れたこと、またレベル 1 の症例数を実施計画に従って 3 名追加して 6 名とし、さらに 1 例が病勢進行により研究から脱落し追加で 1 例を登録したことから、平成 27 年 8 月 22 日までに当該研究を終了することが難しくなった。実施計画書に従い研究を遂行するため、研究実施期間を、申し出通り 3 年間延長することを承認した。 副作用の判定基準:臨床研究・臨床試験を多く経験した複数の放射線治療医から、リンパ球減少そのものは無症候性であり、他の有害事象を併発していない限り放射線治療の休止は不要であり、逆に休止することのデメリット（治療効果の低下）のほうが大きいとのコメントがあった。上記の意見を参考に検討した結果、現行の実施計画にある「副作用の判定基準」を「grade 3 以上（血液系では grade 4。ただし、リンパ球減少については grade 4 かつ症候性又は他の有害事象を併発している場合に限る。）に変更することを承認した。	
	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		
研究の目的	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。		
変更時期	平成 27 年 8 月 1 日予定（承認日）		
変更内容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	遺伝子治療臨床研究実施計画 変更申請概要書／研究実施期間	別紙 新旧対照表を参照	別紙 新旧対照表を参照
	10.5.3. 放射線治療の併用	別紙 新旧対照表を参照	別紙 新旧対照表を参照

	10.5.5.3. 副作用の判定基準	別紙 新旧対照表を参照	別紙 新旧対照表を参照
変更理由	各変更箇所の理由については 別紙 新旧対照表を参照		
今後の研究計画	本変更申請が承認されれば、岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の審議・承認の後、レベル2の患者リクルート、適応判定、患者登録の後に臨床研究を推進していく予定である。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	現在までに、脱落症例1例を含む7例に治療を実施しており、有害事象に関しては上述のとおりである。 当該研究の現時点での臨床効果は、治療完遂した6例中4例で肉眼的に腫瘍は消失し、うち3例で生検組織での病理学的完全奏効（complete response; CR）が確認された。92歳の1例は部分的奏効（partial response; PR）であり、化学療法による前治療があった1例は不変（stable disease; SD）であった。標準的な手術や化学療法を行えない高齢や併存症を有する症例において、本治療は有用な生物学的治療となる可能性が示唆された（資料5）。 本研究成果については、平成27年4月10日に報道機関等に情報発信し、4月19日に米国フィラデルフィアにて開催された第106回米国がん研究会議（AACR 2015）で発表した。		

新旧対照表

実施計画書における事項	変更前	変更後	変更理由
遺伝子治療臨床研究実施計画 変更申請概要書／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	平成24年8月23日から平成30年8月22日まで	・当該研究に最も適した適応患者のリクルートに時間を要し、第1例目の患者の治療開始が平成25年11月と遅れたこと、またレベル1の症例数を実施計画に従って3名追加して6名とし、さらに1例が病勢進行により研究から脱落し追加で1例を登録したことから、平成27年8月22日までに当該研究を終了することが難しくなった。したがって、研究実施期間の3年間の延長を行い、平成30年8月22日までの変更を申請する。
10.5.3. 放射線治療の併用	③放射線治療の中断 放射線治療に起因する副作用が認められた場合、放射線治療を最大2週間まで中断することができる。放射線治療を中断している期間には、Telomelysinの投与も延期することとする。	以下の文章に変更。 「③放射線治療の中断 放射線治療に起因する副作用が認められた場合、放射線治療を最大2週間まで中断することができる。ただし、従来の放射線治療で予測されるリンパ球減少は、grade 4に達しても無症候性かつ他の有害事象を併発していない限り、放射線治療を中断しない。放射線治療を中断している期間には、Telomelysinの投与も延期することとする。」	・当該研究の対象とする食道癌や頭頸部癌に対する放射線化学療法では、リンパ球減少は高頻度にみられる有害事象であり、併用薬剤や放射線照射量によって異なるものの、40%～100%の症例で発生が報告されている(文献1-4、資料1)。一方、米国における第Ⅰ相臨床試験では、Telomelysinの単回腫瘍内投与によって16例中13例(81.3%)で無症候性の一過性のリンパ球減少がみられたが、1週間以内に回復している(文献5、資料2)。したがって、両者を併用する当該研究では、リンパ球減少は十分に予測される有害事象であり、実際に治療を完遂したレベル1の6例では全例リンパ球減少が観察されたが、化学療法で高頻度にみられる好中球減少は軽度であった(資料3)。92歳の超高齢の症例3ではGrade 4のリンパ球減少が生じたが、リンパ球減少に関連する症状や感染徴候はみられず、放射線の中断によってリンパ球数は回復した(資料4)。また、治療途中に食道癌の病勢進行により脱落症例となった1例でも、脱落時にリンパ球減少はGrade 4に達したが、放射線中止によってリンパ球数は上昇した(資料4)。
10.5.5.3. 副作用の判定基準	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(添付資料「副作用の評価指標」参照)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	以下の文章に変更。 「Telomelysinの各用量につき、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(添付資料「副作用の評価指標」参照)が認められた場合、さらに3人の被験者又は他の有害事象を併発している場合に限る。)の副作用(添付資料「副作用の評価	本事例について、複数の臨床研究・臨床試験を多く経

	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。	指標」参照)が認められた場合、さらに3人の被験者にその用量の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。ただし、リンパ球減少についてはgrade 4かつ症候性又は他の有害事象を併発している場合に限る。)の副作用が見られた時点で、その用量より1段階低くそれらの副作用を生じない用量を最大耐量(MTD)とする。MTDの副作用が認められた被験者では、1段階低い用量で治療を継続する。」	験したエクスパートの放射線治療医は、リンパ球減少そのものは無症候性であり、他の有害事象を併発していない限り放射線治療の休止は不要であり、逆に休止することのデメリット(治療効果の低下)のほうが大きいとのコメントであった。 以上より、当該研究において、放射線治療中断により回避可能なリンパ球減少は臨床的に許容できるコントロール可能な病態であり、他の有害事象を併発していない限り放射線治療を中断せず、Telomelysinの当該用量より1段階低い濃度をMTDと定義しないとの変更を申請したい。
--	---	--	---