

[PRESS RELEASE]

2018年8月2日

東京大学医科学研究所附属病院

悪性胸膜中皮腫のウイルス療法を開始 ～抗がんウイルス G47Δ を用いた初の胸腔内投与～

東京大学医科学研究所附属病院では、脳腫瘍外科 教授 藤堂具紀 を総括責任者として、悪性胸膜中皮腫に対するウイルス療法の臨床試験を開始します。ウイルス療法とは、がん細胞だけで増殖するように人工的に改変したウイルスを使う新しいがん治療法で、本試験では、藤堂教授らが開発した第三世代のがん治療用単純ヘルペスウイルス 1 型の G47Δ（ジーよんじゅうななデルタ）を用います。G47Δ は、悪性脳腫瘍を対象にして製品化に向けた医師主導治験が実施されており、前立腺癌や嗅神経芽細胞腫の臨床試験にも使われています。悪性胸膜中皮腫は、主としてアスベスト（石綿）が原因となり、胸腔に生じる悪性腫瘍です。G47Δ はこれまで主に腫瘍内に直接投与する方法で使われてきましたが、今回は初めて、悪性胸膜中皮腫患者の胸腔内に投与します。繰り返し胸腔内に投与することの安全性と同時に、治療効果を調べるのが目的です。医科学研究所では、今後も、なるべく早く且つなるべく多くのがん患者がウイルス療法を選択できるようになるよう、臨床開発を推進します。

【発表者】

東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科 教授 ^{とうどう} ^{ともき} 藤堂 具紀

【悪性胸膜中皮腫（あくせいきょうまくちゅうひしゅ）について】

悪性胸膜中皮腫は主として胸腔に発生する悪性腫瘍で、アスベスト（石綿）が主な原因と考えられています。アスベストは我が国で 1960 年代から 1980 年代に広く利用されており、吸入被曝後 30 年～40 年経過してから悪性胸膜中皮腫が発生するため、今後数十年間は患者数が増加し続けると危惧されます。事実 1995 年には 500 人であった死亡者数が 2011 年には 1258 人と増加しています。初期には自覚症状に乏しく、多くの場合、進行してくると胸水が貯留してきて胸痛、息切れ、咳嗽、体重減少などの症状が現れます。治療は手術、放射線治療、化学療法が行われますが、特に再発した腫瘍に対しては現時点で有効な治療法がありません。手術適応のない症例を対象とした化学療法（Cisplatin と Pemetrexed の併用療法）の平均的な生存期間は 12 ヶ月程度とされています。

【がんのウイルス療法とは】

がんのウイルス療法とは、がん細胞のみで増えることができるウイルスを感染させ、ウイルスが直接がん細胞を破壊する治療法です。ウイルス療法では、遺伝子工学技術を用いてウイルスゲノムを「設計」して、がん細胞ではよく増えても正常細胞では全く増えないウイルスを人工的に造って臨床に応用します。がん細胞だけで増えるように工夫された遺伝子組換えウイルスは、がん細胞に感染するとすぐに増殖を開始し、その過程で感染したがん細胞を死滅させます。増殖したウイルスはさらに周囲に散らばって再びがん細胞に感染し、ウイルス増殖、細胞死、感染を繰り返してがん細胞を次々に破壊していきます。一方、正常細胞に感染した遺伝子組換えウイルスは増殖できないような仕組みを備えているため、正常組織は傷つきません（下図）。

遺伝子組換えウイルスを用いたウイルス療法の開発は、1990年代以降、世界でさまざまなウイルスを用いた臨床開発が実施されています。最近、第二世代のがん治療用単純ヘルペスウイルス1型（talimogene laherparepvec）が悪性黒色腫に対する治療薬として欧米で認可され、世界でのウイルス療法開発は活発化しています。

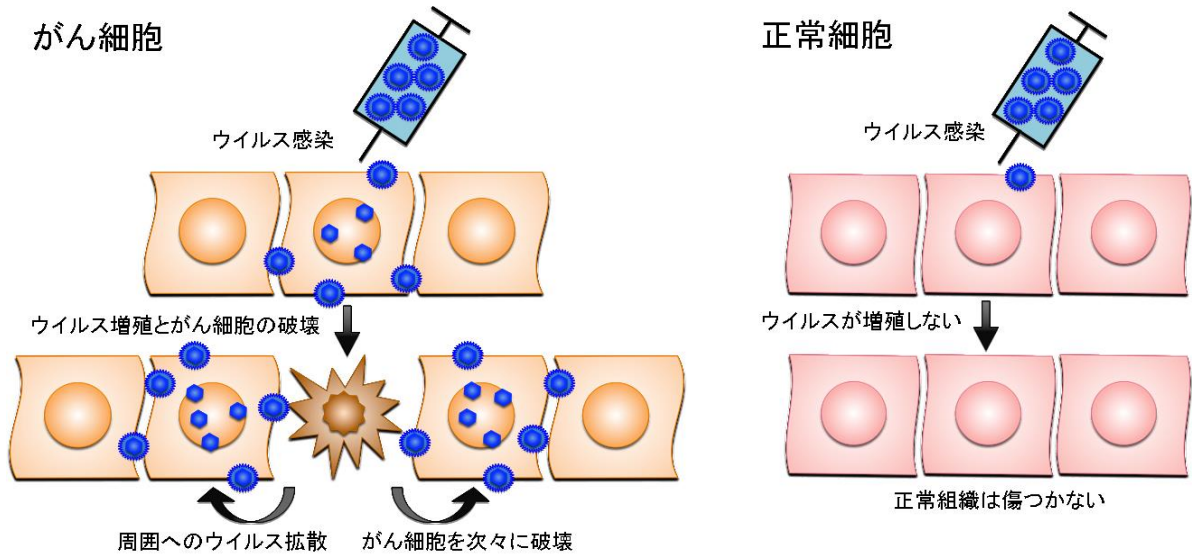


図 ウイルス療法の概念

【G47Δ（ジーよんじゅうななデルタ）とは】

単純ヘルペスウイルス1型は、口唇に水疱ができる口唇ヘルペスの原因ウイルスとして知られていますが、1) ヒトのあらゆる種類の細胞に感染できること、2) 細胞を殺す力が比較的強いこと、3) 抗ウイルス薬が存在するため治療を中断できること、4) 患者がウイルスに対する抗体を持っていても治療効果が弱くならないことなど、がん治療に有利な特長を多く備えています。単純ヘルペスウイルス1型から、正常細胞では必要だががん細胞では不要なウイルス遺伝子を取り除くと、がん細胞だけで増えるウイルスを造ることができます。G47Δは、そのようなウイルス遺伝子を3つ改変した世界初の第三世代の遺伝子組換えヘルペスウイルスです（下図）。G47Δは、がん細胞に限ってウイルスがよく増えるように工夫されており、既存のがん治療用ウイルスに比べて安全性と治療効果が格段に高いものとなっています。また、G47Δががん細胞を破壊する過程で、がんワクチン効果が強く引き起こされるために、G47Δを投与した部位のみならず、抗がん免疫を介して離れた部位にあるがんにも治療効果があると期待されます。さらに、G47Δは、がんの根治を阻むとされるがん幹細胞を効率よく破壊することが判っています。

東京大学では、世界に先駆けたG47Δの臨床開発を行っています。G47Δを世界で初めてヒトに投与して安全性を評価する、いわゆるファースト・イン・マン（first-in-man）臨床試験は、膠芽腫（悪性脳腫瘍）の患者を対象に、2009年から5年間実施しました。2015年からは有効性を検討する第Ⅱ相試験を医師主導治験として開始しています。2013年からからはまた、前立腺癌や嗅神経芽細胞腫を対象とした臨床試験も実施しました。2016年にはG47Δが厚生労働省の先駆け審査指定制度（註1）の対象品目に選定され、2017年には悪性神経膠腫に対する希少疾病用再生医療等製品（註2）に指定されました。日本初のウイルス療法薬としての製造販売承認が期待されています。

G47ΔのDNA構造と三重変異

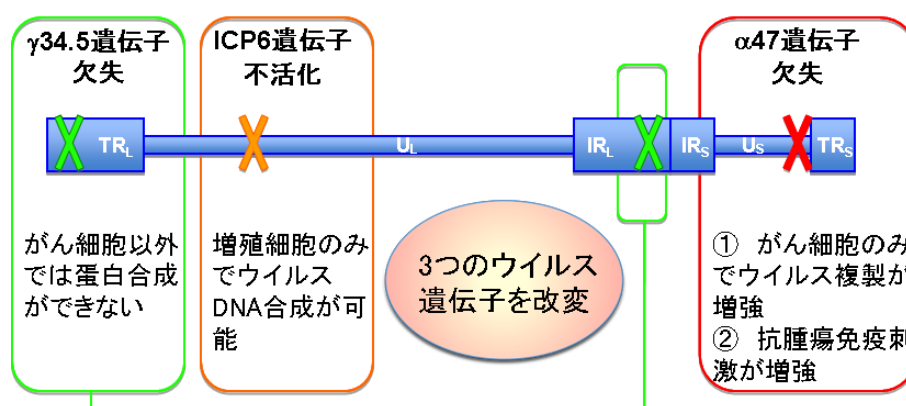


図 G47Δのゲノム構造の模式図と各ウイルス遺伝子改変の役割

単純ヘルペスウイルス1型のゲノムは二重鎖DNA1本からなり、2つの固有配列領域（ U_L と U_S ）と2セットの繰り返し配列（ TR_L と IR_L および TR_S と IR_S ）で構成される。

【臨床試験の概要】

- 対象疾患 : 手術適応のない再発または進行性の悪性胸膜中皮腫
- 投与方法 : 胸腔内への投与。胸腔内投与ができなくなるまで、もしくは腫瘍が治療に反応せず進行するまで、4週間毎に繰り返し投与（最大6回）。
- 予定症例数 : 6例
- 目的 : 安全性と治療効果の評価
- 評価期間 : 最終投与後3ヶ月間
- 試験開始時期 : 2018年9月頃

【臨床試験への参加】

本試験に参加を希望される患者あるいは照会を希望される医療関係者は、次の東京大学医科学研究所附属病院脳腫瘍外科のホームページを経由してお問い合わせください。

http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/glioma/research/form_mesothelioma/form.html

本試験の問い合わせフォームに記入し、「送信する」をクリックしてフォームを送信してください。問い合わせフォームの受信を確認してから、治験チームよりご連絡致します。

本臨床試験は、東京医科大学呼吸器甲状腺外科と協力して行いますので、東京医科大学呼吸器甲状腺外科を受診して、ウイルス療法参加希望をお伝えくださることもできます。

【今回の臨床試験の特徴】

G47Δは、血液細胞を除くあらゆる細胞に感染し、がん細胞のみで増えながら、細胞から細胞に伝播して広がる性質を有します。また、がん細胞を破壊しながら増えたあとG47Δが免疫に排除される過程で、がん細胞に対する免疫が強力に引き起こされて、ウイルス投与の部位とは無関係に、遠隔のがんにも抗がん免疫が治療効果を及ぼすようになります。従って、腫瘍にG47Δを直接投与する方法が最も効果的であることから、これまでの臨床試験では主に腫瘍内投与が行われてきました。悪性胸膜中皮腫は、胸腔内に広く散らばって増える腫瘍であるため、今回初めて、胸腔内投与という方法で行います。また、G47Δは何回繰り返し投与しても1回毎の治療効果が落ちないという特徴を有するため、膠芽腫（悪性脳腫瘍）の医師主導治験と同様に、今回も、4週間毎に最大6回までの繰り返し投与を行います。今回の臨床試験で、胸腔内への繰り返し投与の安全性と治療効果が確認されれば、悪性胸膜中皮腫のみならず、現在有効な治療法がないがんの胸腔内播種や腹腔内播種の治療にG47Δを応用する可能性につながります。

本臨床試験は、東京医科大学呼吸器甲状腺外科（池田徳彦教授）と協力して行います。

【実施承認までの経緯について】

今回の臨床試験の実施計画は、「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」に則って、2017年5月15日付で東京大学医科学研究所附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得たのち、2017年9月7日付で厚生労働省に申請書類が提出され、2018年3月28日付で遺伝子治療等臨床研究実施計画に対する厚生労働大臣の承認と、「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」（カルタヘナ法）に基づく第一種使用規程に対する厚生労働大臣と環境大臣の承認を受けました。

G47Δの臨床開発は、現在、アカデミア発のトランスレーショナルリサーチ（註3）として進められており、文部科学省「がんトランスレーショナル・リサーチ事業—革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進—」（2004年～2008年度）、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」（2007年～2011年度）、内閣府「最先端研究開発支援プログラム」（2009年～2013年度）、文部科学省「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」（2012年～2016年度）、厚生労働科学研究費補助金「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）」（2012年～2014年度）、日本医療研究開発機構（AMED）「革新的がん医療実用化研究事業」（2015年～）、AMED「革新的医療技術創出拠点プロジェクト／橋渡し研究戦略的推進プログラム」（2017年～）などの支援を受けています。

この臨床試験に用いるG47Δの臨床製剤は、東京大学医科学研究所の治療ベクター開発センターの製造施設において国際基準（GMP）に準拠して藤堂具紀教授の研究チームが製造し、GMP基準での徹底した品質試験を実施して合格したものです。

（註1）先駆け審査指定制度

世界に先駆けて革新的医薬品等の日本での早期実用化を目指す「先駆けパッケージ戦略」（平成26(2014)年6月17日厚生労働省取りまとめ）の重点施策の1つで、厚生労働省が一定の要件を満たす開発品目を指定し、製造販売承認に係る相談・審査における優先的な取扱いの対象とするものです。先駆け審査指定品目が満たすべき要件は以下の4つです。

1. 治療法の画期性
2. 対象疾患の重篤性
3. 対象疾患に係る著明な有効性
4. 世界に先駆けて日本で早期開発・申請

先駆け審査指定品目に選定されると、医薬品等の審査を行う医薬品医療機器総合機構（PMDA）において、優先相談、事前評価の充実、優先審査などの対象となり、承認審査期間が6ヶ月まで短縮されます。またPMDAにおける審査パートナー制度や製造販売後の安全対策充実など、開発の促進支援を受けられます。

（註２）希少疾病用再生医療等製品

医薬品医療機器法第77条の2に基づき、対象患者数が国内において5万人未満であること、医療上特にその必要性が高いものなどの条件に合致するものとして、薬事・食品衛生審議会の意見を参考にして、厚生労働大臣が指定するものです。医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないために治療法の開発が十分に進まない状況に対応し、安全かつ良質な再生医療等製品を一日も早く医療の現場に提供するための制度です。指定品目は優先審査や再審査期間の延長などの支援措置が受けられます。

（註３）トランスレーショナルリサーチ

医療につながる基礎研究成果を臨床における実用化に橋渡しする開発研究を指します。知的財産権の確保、臨床に用いる製剤の製造・品質試験・安定性試験、動物を用いた安全性試験、臨床試験実施計画の作成、規制対応など、数多くのプロセスを経ます。また、多大な開発資金と多大の労力を必要とします。

【参照 URL】

- ・ 東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/glioma/>

- ・ 東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/tr/>

- ・ 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」

<https://www.amed.go.jp/program/list/05/01/001.html>

【本件に関するお問合せ先】

東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター

電話：03-5449-5462（直通）（平日午前9時～午後5時）

e-mail：dctsm@ims.u-tokyo.ac.jp

【取材に関するお問合せ先】

東京大学医科学研究所附属先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）

担当：児玉（藤堂教授秘書）

電話：03-6409-2142（直通）
