

[PRESS RELEASE]

2014年12月18日
東京大学医科学研究所附属病院**脳腫瘍に対するウイルス療法の医師主導治験を開始**
～日本初のがん治療ウイルス薬の実用化に向けて大きく前進～

東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科 藤堂具紀教授らの研究グループは、単純ヘルペスウイルス1型（口唇ヘルペスのウイルス）に人工的に3つのウイルス遺伝子を改変（三重変異）した第三世代のがん治療用ヘルペスウイルス（G47Δ（ジーよんじゅうななデルタ））の臨床開発を推進しており、このたび、膠芽腫（こうがしゅ、悪性脳腫瘍の一種）の患者を対象に、治療効果の検討を目的とした第Ⅱ相臨床試験（注1）を開始します。これは、医薬品医療機器総合機構への届け出を経て実施する初めてのウイルス療法の治験です。臨床試験のうち、国による医薬品としての承認を目的に行われる「治験」は製薬企業が主体となることが多いですが、G47Δの開発はこれまで研究者だけで推し進めてきており、医師が自ら治験を実施する「医師主導治験」の制度を活用する点にも特徴があります。本治験は、東京大学医科学研究所附属病院の単施設で実施され、参加希望の患者の募集を本日より開始致します。

ウイルス療法はがん細胞に感染させたウイルスが増えることによって直接がん細胞を破壊する手法で、革新的な治療法として期待されています。がん細胞だけでよく増えて正常細胞では全く増えないように、遺伝子工学技術を用いて設計されたウイルスを用います。世界でさまざまなウイルス療法の開発が加速する中、東京大学では2009年より、藤堂教授らが開発したG47Δの臨床応用を開始し、脳腫瘍内への投与が安全に行えることを確認しています。今回の治験開始により、国産のがん治療ウイルス薬が、実用化に向けて大きく前進します。

【発表者】 東京大学医科学研究所附属病院

病院長

脳腫瘍外科・教授

おざわ けいや
小澤 敬也
とうどう ともき
藤堂 具紀

【膠芽腫について】

神経膠腫（グリオーマ）は、がんの脳転移を除く脳腫瘍のおよそ4分の1を占める、代表的な悪性脳腫瘍です。その中で最も多くみつきり、また最も悪性なのが膠芽腫（グリオブラストーマ）です。手術をしてから放射線治療と化学療法を行っても、生存期間中央値（いわゆる平均余命）は診断から1年程度、5年生存率は10%未満で、治癒は極めて困難とされます。特に、最初の手術で取り切れなかったり、手術のあと再発したりした場合には、余命を延ばす有効な治療法がほとんどありません。今回の治験により医薬品の承認を目指す G47Δのような、全く新しい機序による治療手段の開発が待ち望まれています。

【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（図1）。

1990年代以降に欧米で始まった、遺伝子組換えウイルスを用いたウイルス療法の臨床開発は、最近世界で競争が加速してきています。中でも、単純ヘルペスウイルス1型を応用した開発が先頭を走っており、欧米では大手製薬企業が開発している第二世代のがん治療用ウイルス開発品の第Ⅲ相臨床試験が完了して、2015年半ばの承認が目指されています。

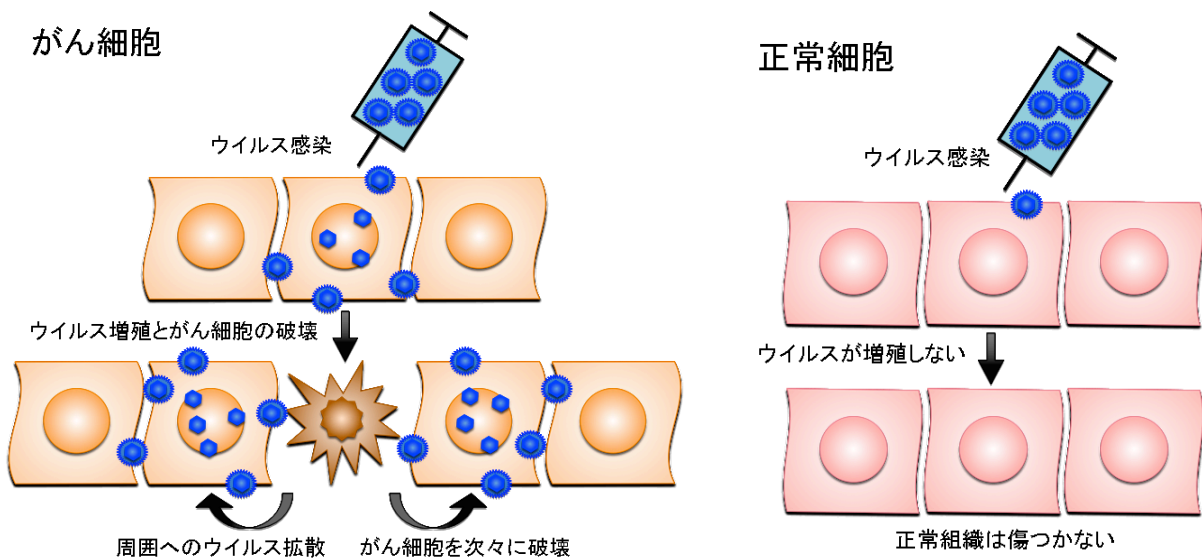


図1：ウイルス療法の概念

【G47Δとは】

単純ヘルペスウイルス1型は、口唇に水疱をつくるウイルスとして知られ、成人の血清抗体保有率は50～70%であり、多くの人は感染したことに気づかないまま過ごしています（不顕性感染といいます）。このように単純ヘルペスウイルス1型はごくありふれたウイルスですが、遺伝子組換え技術によりウイルス増殖にとって正常細胞では必要で、がん細胞では不要なウイルス遺伝子を取り除くことによりがん細胞だけで増えるウイルスを人工的に造ることができます。G47Δは、そのような条件を満たす3つのウイルス遺伝子を改変した世界初の第三世代遺伝子組換えヘルペスウイルスです（図2）。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。G47Δはさらに、再発や転移の要因となって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、世界に先駆けてG47Δの臨床開発を推進しており、2009年から膠芽腫（悪性脳腫瘍）を対象とした臨床研究を開始して、脳腫瘍内への投与が安全であることを確認しています。2013年5月からは前立腺がん、同年9月からは嗅神経芽細胞腫を対象とした臨床研究を実施しています。

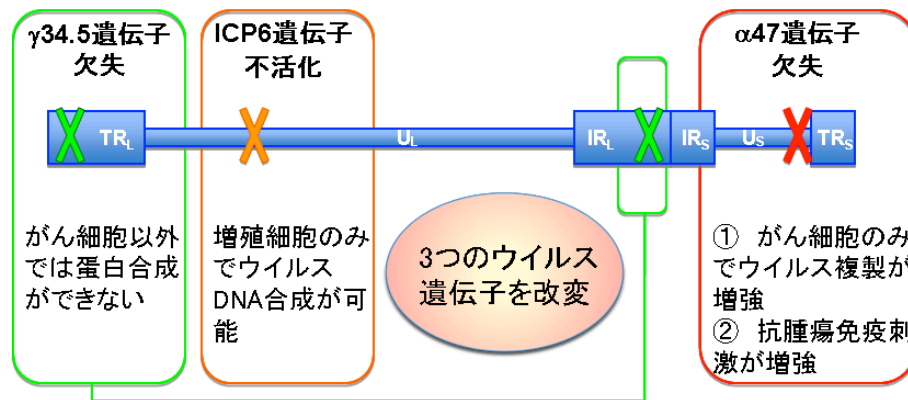


図2：G47ΔのDNA構造と三重変異

【医師主導治験】

欧米でクリニカル・トライアル（clinical trial）と一つの言葉で表される臨床試験は、日本においては臨床研究と治験という2種類に区別され、それぞれ従うべき法令や審査ルートが異なります。このうち、国から医薬品としての承認（製造販売承認）を受け、患者が薬として使えるようにするには、医薬品医療機器総合機構を窓口とする「治験」を行って臨床デ

一タを集めなければなりません。2003年の薬事法の改正により、それまで製薬企業のみが申請できた治験を、医師が自ら申請して実施することができるようになりましたが、治験は元来、製薬企業による開発を想定した制度であるため、多大な資金と労力を必要とします。

G47Δは東京大学の藤堂教授らが開発した革新的ながん治療用ウイルスであり、培養細胞や動物を用いた安全性や有効性の試験はもとより、臨床試験に用いる製剤の製造も東京大学医科学研究所内の施設で研究チームが自ら行っています。G47Δの臨床開発は、これまで、真のアカデミア発のトランスレーショナルリサーチ（注2）として進めてきました。今回の臨床試験は、日本初のウイルス療法の治験であるというだけでなく、非臨床試験から治験薬製造、規制対応、治験実施まで製薬企業が全く関与せずにアカデミアだけで医師主導治験の開始に至ったという点でも、日本の医薬品開発の歴史に残る画期的な試みです。

本治験の正式名称は「膠芽腫患者を対象とした増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスⅠ型の第Ⅱ相臨床試験」であり、2014年7月30日に医薬品医療機器総合機構に治験計画届を提出しました。日本ではまた、「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）に則って、遺伝子組換えウイルスの医薬品開発における臨床使用には、環境大臣と厚生労働大臣による「第一種使用規程」の承認が必要です。今回の治験の開始にあたっては、医療現場における患者および医療チームの負担を軽減した新たな第一種使用規程を申請し、2014年11月5日付で承認されています。この医師主導治験で、G47Δの膠芽腫に対する治療効果を検討し、国産初のがん治療用ウイルス薬として、可及的早期の医薬品承認を目指します。

なお、G47Δの開発はこれまで、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—」（平成16（2004）年～平成20年（2008）度）、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」（平成19（2007）年～平成23（2011）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」（平成24（2012）年度～）、内閣府「最先端研究開発支援プログラム」（平成21（2009）年～平成25（2013）年度）などの支援を受けており、本治験は厚生労働省「革新的がん医療実用化研究事業」（平成24（2012）年～平成26（2014）年度）の支援を受けて実施します。

【臨床試験の概要】

対象疾患 : 初期治療後に残存または再発した膠芽腫
試験デザイン : 第Ⅱ相（注1）。医師主導治験。対照群のないオープンラベル試験（注3）
投与方法 : 定位脳手術による腫瘍内投与。最大6回までの繰り返し投与
1回目と2回目は5～14日の間隔、3回目以降は4週間の間隔をおいて投与
被験者数 : 30名（予定）
主目的 : 有効性の評価
実施施設 : 単施設（東京大学医科学研究所附属病院）
試験開始時期 : 平成26年12月下旬

【臨床試験への参加】

本治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/form3/>

本治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ましてから、治験チームよりご連絡致します。

- (注1) 第Ⅱ相： 今回の臨床試験は、G47Δの安全性を評価する第Ⅰ相試験において脳腫瘍内投与の安全性が確認されたことに基づき、比較的少数の被験者を対象にして治療効果を調べる第Ⅱ相試験の試験デザインとなっています。
- (注2) 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。
- (注3) 対照群のないオープンラベル試験： 膠芽腫が既存の治療法では治癒が困難であることや、G47Δが定位脳手術により投与されることなどから、今回の臨床試験は、G47Δを投与される群と投与されない群（対照群）に患者が振り分けられることなく、被験者が全員治験薬である G47Δを投与される試験法となっています。

【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/>
- ・ 東京大学医科学研究所附属病院
<http://www.h.ims.u-tokyo.ac.jp/>
- ・ 文部科学省「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」
<http://www.tr.mext.go.jp/>

【治験等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事務部管理課

電話：03-5449-5203（直通）（平日午前9時～午後5時）

e-mail：t-soumu@ims.u-tokyo.ac.jp
