

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文概要

論文題目

腫瘍溶解性ウイルスに係る規制と安全性・
有効性評価に関する研究

Study on Regulations and Evaluation Methods of
Safety and Efficacy on Oncolytic Virus

申請者

松田	卓磨
Takuma	MATSUDA

共同先端生命医科学専攻
分子細胞医療研究

2016年12月

近年の医薬品の進歩によって、克服可能な癌腫も登場してきたが、依然治療困難な癌腫も多く、さらなる抗癌剤の開発が必須となっている。実際、ここ10年において開発段階にある新規抗癌剤の数は急激に増加している。従来の抗癌剤の大半は細胞傷害性作用が主であり、癌細胞と正常細胞のいずれに対しても有害性をもたらす。そのため、抗癌剤によって正常な骨髄や毛包の細胞などにも有害事象が発生し、癌患者の健康と生活の質（QOL）が悪化する原因となっている。

腫瘍溶解性ウイルス（Oncolytic Virus：OVs）は、既知のウイルスを遺伝子工学的的手法により改変したウイルス製剤である。正常細胞内ではウイルスが増殖できず癌細胞内だけで選択的に増殖するように作られており、正常細胞には傷害を与えずに癌細胞のみを選択的に傷害することが可能である。

OVsは1980年頃から癌治療に応用するための開発が行われている。癌細胞のみを傷害する機序により副作用の少ない理想的な癌治療として有望視されており、主に海外で先行して臨床開発が進められ、すでに米国や中国では薬事承認されている製剤も存在する。これに対して日本では数少ない臨床研究に留まっており、世界の開発状況と比較して日本のOVs開発が遅れているのが現状である。

本研究では、日本でOVs開発が遅延している現状と課題を明らかにし、開発促進に向けての提言を行うことを目的としている。そのために日欧米におけるOVs開発に係る規制の調査と分析を行い、さらに公表された臨床開発データを用いてOVs特有の安全性評価及び有効性評価の留意点を明らかにして、それぞれの改善点を提示している。本論文は、5章で構成されている。

第1章では、OVsの特徴及び開発の背景・歴史についてまとめたうえで、日本でのOVsの開発促進に向けた本研究の目的及び意義について述べた。

第2章では、OVsの国内外の開発状況について述べた。臨床試験の開始を年度別に調査した結果、最近の約15年間で約60種類の臨床試験が国際的規模で行われている状況であった。臨床試験で用いられている主なウイルスは、アデノウイルスであり、遺伝子治療の開発で多く用いられてきたウイルスベクターと同様であった。しかし、OVsの多くは第1相を含めた早期臨床試験に留まっており、第2相・第3相試験は数少なかった。一方、日本においては、長い間医師による臨床研究の段階に留まっていたが、2015年になりようやく治験として臨床試験が開始されている。近年では国産のOVsが登場し、先駆け審査指定制度対象品目に指定されている。

第3章では、OVsの開発に係る規制について日欧米を比較して調査し、日本におけるOVsの開発遅延に各国の規制の相違をもたらす課題について分析した。調査の時点でOVs開発に関わる直接的なガイドラインは国内外において唯一2008年のICH Consideration: Oncolytic Viruses（原文）のみであった。この内容は2015年に厚生労働省医薬食品局より事務連絡として各都道府県衛生主管部に連絡されている。このような現状により、OVsの前臨床試験及び臨床試験は既存の遺伝子

治療のガイドライン等に準拠して実施されている状況であった。また、臨床試験を開始する場合のプロセスについて日本と他国との違いが見出された。OVsの臨床試験の開始には遺伝子組換えウイルスの品質及び安全性と治験実施計画書が各国の規制当局で審査されるが、欧米では臨床試験を **clinical trial** という一つの言葉で表現されるのに対して、日本では臨床研究と治験という2種類が存在し、それぞれ異なった独立した法令や審査プロセスを経て臨床試験を開始する必要がある。一方、米国では、いずれの臨床試験も組換えDNA諮問委員会（RAC）が審査し、製造された遺伝子組換えウイルスの評価はFDAが実施する。したがって、米国では承認を得るために実施する後期臨床試験は、蓄積した臨床データに基づいて開始することが可能である。これら審査プロセスの違いが日本における開発遅延の原因の一つとなっている可能性がある。更に、日本ではOVsは遺伝子組換え生物を用いる際の規制に準拠する必要があるが、米国ではこの法律に批准していない。すなわち日本では臨床試験実施計画書における審査当局の承認プロセスと並行してカルタヘナ法に従って厚生労働大臣及び環境大臣の承認を得る必要がある。環境へのウイルスの流出を防ぐための規制を確立することは必要であるが、治験の規制下で行われるOVsの臨床試験においては、このような規制の適用時期についての検討が必要であると考えられた。

第4章では、臨床試験データを基にOVsの臨床上の安全性について検討した。公表されたOVsの臨床試験データから有害事象情報を収集し、安全性について検証した結果、OVsに起因する有害事象は軽度かつ臨床上で管理可能であり、OVsは忍容可能な治療法と考えられた。安全性評価として、遺伝子改変したウイルスの種類、投与方法及び遺伝子改変の種類観点から有害事象を集計して分析した結果、いずれの観点でもOVsに由来すると考えられる重篤な有害事象はほとんど認められなかった。主な有害事象として、インフルエンザ様症候群、発熱、倦怠感などウイルス感染に起因する一般的な症状が認められた。Grade 3以上の有害事象として、白血球減少及び倦怠感などが認められたが頻度は少なく、併用療法による有害事象発現の可能性も考えられた。これらの有害事象は既存の抗癌剤使用時に認められる有害事象と同様であり、既存薬を用いて十分コントロール可能であると考えられた。以上より、OVsは基盤となるウイルス感染症状の発現と一部で抗癌剤と同様の有害事象プロファイルが存在するが、いずれも臨床上ではコントロールが可能であり、OVsに由来する治療困難な有害事象はないことが推察された。過去に実施された遺伝子改変ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の臨床試験では、重篤な副作用（白血病の発症）及び死亡例が報告されている。OVsは同種ウイルスを用いているため、遺伝子治療ウイルスベクターとの相違を明確にすることが安全性評価の点で重要と考えられた。

第5章では、過去に実施された臨床試験のうち第2相臨床試験データを中心に分析し、OVsの臨床的有効性の評価について検討した。OVsはヒトに投与された

後は細胞外ではホストの免疫で産生される中和抗体により減退又は消失する。したがって、中和抗体の影響を受けない形で投与する必要があり、そのためには直接腫瘍に注射する方法が考えられる。腫瘍への局所投与における抗腫瘍効果は既存の抗癌剤と比べても優れていることが期待されるが、その一方で全身に転移・播種した癌には OVs が到達することが困難であるため抗腫瘍効果が期待できない。その為、多くの臨床試験では局所投与した腫瘍部位での抗腫瘍効果を主な有効性 endpoint と設定して実施されていた。OVs を直接腫瘍に注射することにより、局所での抗腫瘍効果が期待されることから、適応疾患として、頭頸部癌で拡大切除が不適応な場合や呼吸困難や消化管通過障害がある場合、前立腺癌やメラノーマで局所投与が容易な場合、脳腫瘍で周囲に浸潤して切除困難な場合など、局所での高い抗腫瘍効果が臨床上有用となる病態が考えられる。従って、OVs の有効性の評価は既存の抗癌剤での有効性評価に用いられている OS ではなく、局所での抗腫瘍効果が評価できる腫瘍の縮小及びその効果が継続する期間で評価することが適切と考えた。OVs の中には少数ではあるが中和抗体により排除されにくいウイルスを応用した OVs の全身投与を実施している試験も存在し、その場合は有効性を評価する指標として抗腫瘍効果が発揮している期間(Durable response)を用いている場合が多い。例えば、近年米国で承認されたヘルペスウイルスを遺伝子改変した talimogene laherparepvec では、抗腫瘍効果期間を primary endpoint とし、secondary endpoint として OS が用いられ、2015 年 12 月に FDA で承認された。また、最近研究が進んでいる免疫活性化遺伝子改変 OVs では、局所投与での抗腫瘍効果のみでなく、ホストの腫瘍免疫を増強して OVs 非投与の腫瘍においても抗腫瘍効果を発揮する工夫が成されており、この場合は有効性評価として OS を primary endpoint に設定することも可能と考えられた。

第 6 章では、本研究結果から OVs の日本での開発促進について提言を行った。日本では OVs の開発ガイドラインが存在せず、関連する複数のガイドラインに準じて開発するため、欧米よりも負担が大きい、安全性情報が十分に蓄積されない、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療との差異が明確でない、局所投与としての有効性評価を行うための適切な評価法が確立していない等の点が日本での開発の遅れの原因として挙げられる。OVs の臨床試験では安全性評価に必要十分な規制で対応し、有効性評価については、腫瘍局所での抗腫瘍効果を主に評価できる指標が必要である。日本において 2014 年 11 月に制定された医薬品医療機器等法での条件及び期限付承認は、OVs の開発に有効に利用できる仕組みであり、本プロセスを利用した日本国産の OVs 開発促進が期待できる。本研究は、OVs に係る現状の規制と安全性・有効性評価の課題を明らかにし、日本での開発促進に向けて提言を行った点で意義のある研究と考える。本研究の結果により、日本での OVs 開発に大きく貢献することが期待される。

早稲田大学 博士 (生命医科学) 学位申請 研究業績書

氏名 松田 卓磨 印

(2016年 12月 現在)

種 類 別	題名、発表・発行掲載誌名、発表・発行年月、連名者 (申請者含む)
○論文	<u>Matsuda T</u> , Aruga A. Comparison of Regulations for the Development of Oncolytic Virus Therapy in the United States, the European Union, and Japan. <i>Journal of Regulatory Science</i> . 4(4):1-9, 2016.
その他 (論文)	Urata Y, Paintsil E, Cheng Y.-C, <u>Matsuda T</u> , Sevinsky H, Hawthorne D, Bertz R, Hanna G.J, Grasela D, Randomized C. Hwang. Placebo Controlled Single -Ascending -Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of the HIV Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, BMS986001, in Healthy Subjects. <i>The Journal of Clinical Pharmacology</i> . 54(6): 657-664, 2014.
その他 (論文)	Fukuzumi H, Ikeda T, Narita H, Takubo T, <u>Matsuda T</u> , Taniguchi T. Pharmacological and clinical profile of finasteride (PROPECIA). <i>Nihon Yakurigaku Zasshi</i> . 127(6):495-502, 2006.
その他 (論文)	Kawashima M, Hayashi N, Igarashi A, Kitahara H, Maeguchi M, Mizuno A, Murata Y, Nogita T, Toda K, Tsuboi R, Ueki R, Yamada M, Yamazaki M, <u>Matsuda T</u> , Natsumeda Y, Takahashi K, Harada S. Finasteride in the treatment of Japanese men with male pattern hair loss. <i>Eur J Dermatol</i> . 14(4):247-54, 2004.
その他 (口演)	Chayama K, Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, Sato K, Karino Y, Matsuzaki Y, Kioka K, Pilot-Matias T, Setze C, Zhang X, Badri P, Yanke T, <u>Matsuda T</u> , Vilchez RA, Rodrigues-Jr L, Kumada H. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir for Treatment of HCV Genotype 1b in Japanese Patients with or without Cirrhosis: Results from GIFT-I. The 50th International Liver Congress, Vienna, Austria, April 22-26, 2015.
その他 (ポスタ ー発表)	<u>Matsuda T</u> , Paintsil E, Ross J, Schofield J, Cheng Y.-C, Urata Y. A single-dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of OBP-601, a Novel NRTI, in Healthy Subjects. The 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, Canada, February 8-11, 2009.