

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

2017年2月

松田 卓磨  
Takuma MATSUDA

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

2017年2月

東京女子医科大学大学院医学研究科および  
早稲田大学大学院先進理工学研究科  
共同先端生命医科学専攻  
分子細胞医療研究

松田 卓磨  
Takuma MATSUDA

# 目次

図目次	.....	ii
表目次	.....	iii
略語一覧	.....	iv
第1章	序論	
1.1.	本研究の背景.....	3
1.2.	研究の目的.....	9
1.3.	本研究の構成.....	10
第2章	腫瘍溶解性ウイルスの開発状況	
2.1.	目的.....	15
2.2.	方法.....	15
2.3.	結果.....	15
2.4.	考察.....	28
2.5.	小括.....	30
第3章	腫瘍溶解性ウイルスに係る日欧米の規制分析	
3.1.	目的.....	33
3.2.	方法.....	33
3.3.	結果.....	34
3.4.	考察.....	47
3.5.	小括.....	49
第4章	腫瘍溶解性ウイルスの安全性の評価	
4.1.	目的.....	53
4.2.	方法.....	54
4.3.	結果.....	55
4.4.	考察.....	68
4.5.	小括.....	71
第5章	臨床試験における有効性の評価	
5.1.	目的.....	75
5.2.	方法.....	75
5.3.	結果.....	75
5.4.	考察.....	83
5.5.	小括.....	85
第6章	結論（我が国における戦略的開発への提言）	
6.1.	本研究の成果.....	89
6.2.	本研究の意義.....	93
引用文献	.....	95
謝辞	.....	107
研究業績	.....	109

## 図目次

図 1- 1	腫瘍溶解性ウイルスとは .....	5
図 1- 2	遺伝子治療の臨床試験で対象とした疾患 .....	8
図 1- 3	研究のアウトライン .....	11
図 2- 1	腫瘍溶解性ウイルスで用いられているウイルスの種類 .....	21
図 2- 2	ウイルス別の臨床試験開始年 .....	22
図 2- 3	地域別の臨床試験状況 .....	23
図 2- 4	OVs の開発状況 年度別の臨床試験開始状況 .....	24
図 2- 5	OVs の臨床試験の開発段階 .....	26
図 3- 1	臨床試験開始時の評価 .....	44
図 3- 2	米国における開発プロセス .....	44
図 3- 3	日本における開発プロセス .....	44
図 3- 4	OVs の臨床試験プロセス .....	48
図 5- 1	OVs 臨床試験のターゲットがん腫別試験数 .....	77
図 5- 2	OVs 臨床試験における投与経路別の試験数 .....	78



## 表目次

表 2- 1	腫瘍溶解性ウイルスの開発状況 .....	16
表 2- 2	臨床試験で使用されるウイルスの地域比較 .....	25
表 2- 3	日本で臨床試験を実施している腫瘍溶解性ウイルス .....	27
表 3- 1	日本におけるガイダンス .....	36
表 3- 2	米国のガイダンス .....	37
表 3- 3	EU のガイダンス .....	39
表 3- 4	OVs に関するガイダンス発出年度一覧 .....	41
表 3- 5	ヒト初回投与試験 (FIH) を開始するための非臨床試験の要件 .....	42
表 3- 6	OVs に係る環境影響評価 .....	46
表 4- 1	全報告の集計 (1%以上) .....	57
表 4- 2	ウイルス種類別の有害事象発現率 (全 Grade, 10%以上の発現) ...	58
表 4- 3	Grade 3 以上の重度有害事象 (全件数) .....	59
表 4- 4	投与経路毎の OVs の種類 .....	61
表 4- 5	投与経路別の有害事象 (全 Grade, 5%以上の発現) .....	62
表 4- 6	投与経路別の有害事象 (Grade 3 以上, 1%以上の発現) .....	63
表 4- 7	遺伝子改変の方法で区分けしたウイルスの種類 .....	64
表 4- 8	遺伝子改変の相違による有害事象 (全 Grade, 5%以上の発現) .....	65
表 4- 9	遺伝子改変の相違による有害事象 (Grade 3 以上, 2%以上の発現) .....	67
表 5- 1	OVs の臨床試験結果 .....	76
表 5- 2	抗がん剤における臨床試験の有効性エンドポイントの利点・欠点 .....	80
表 5- 3	現在実施中の臨床試験での有効性評価指標 .....	82

## 略語一覽

5-FC	5-fluorocytosine
5-FU	5-fluorouracil
ADP	Adenovirus death protein
Ca	Cancer
CBDCA	Carboplatin
CD	Cytosine deaminase
CEA	Carcinoembryonic antigen
CNS	Central nervous system
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms
CRC	Colorectal cancer
CTX	Cyclophosphamide
CYP3A	Cytochrome P450 3A
DNA	Deoxyribonucleic acid
Dox	Doxorubicin
dsRNA	Double-stranded ribonucleic acid
ECG	Electrocardiogram
EDTA	Edetic acid (ethylenediaminetetraacetic acid)
EP	European pharmacopoeia
FDA	US Food and Drug Administration
FOLFIRI	5-fluorouracil leucovorin, irinotecan
GCP	Good clinical practice
GCV	Ganciclovir
Gemzar	Gemcitabine
GFP	Green fluorescent protein
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HAV-IgM	Hepatitis A virus immunoglobulin M
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV Ab	Hepatitis C virus antibody
HSV	Herpes simplex virus
hTERT	Human telomerase reverse transcriptase
ICH	International Conference on Harmonization
ICP	Infected cell protein
IEC	Independent ethics committee
IFN	Interferon
IP	Intraperitoneal
IRB	Institutional review board
IRES	Internal ribosomal entry site
IT	Intratumoral
IV	Intravenous
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Mets	Metastases
MV	Measles virus
NDV	Newcastle disease virus
NIS	Sodium iodide symporter
OVs	Oncolytic virus

PanCa	Pancreatic cancer
PKR	Protein kinase
PSA	Prostate specific antigen
PTX	Paclitaxel
RAC	Recombinant dna advisory committee
RNA	Ribonucleic acid
RT	Radiation
SCCHN	Squamous cell carcinoma of the head and neck
Somatostatin R	Stomatostatin receptor
SSTR	Stomatostatin receptor
TK	Thymidine kinase
UAB	University of Alabama Birmingham
UCSF	University of California, San Francisco
VGf	Vaccinia growth factor
Wt	Wild-type.
$\beta$ -gal	Beta galactosidase



# 第1章 序論



## 1.1. 本研究の背景

近年の医薬品の進歩によって、克服可能ながん腫も登場してきたが、依然治療困難ながん腫も多く、さらなる抗がん剤の開発が必須となっている。がんは、死亡原因の上位を位置し、日本においては死亡原因の第一位の疾患であり、高齢化に伴いがん患者数は上昇傾向にある[1,2]。有効な抗がん剤の効率の良い開発戦略を立てることが抗がん剤を用いた治療を行うために重要な問題である。有用な抗がん剤を利用することが人々の生命に関わる課題であり、抗がん剤の欧米に比した日本における承認の遅れは、日本における重要な問題となっている[3]。

過去 20 年の間、疾患に対する理解や科学技術の進歩を背景に、多くの優れた抗がん剤が世界で活発に開発され、臨床使用に供されてきた[4]。実際、ここ 10 年において開発段階にある新規抗がん剤の数は急激に上昇している。従来の抗がん剤の大半は細胞傷害性作用が主であり、がん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、抗がん剤によって正常な骨髄や毛包の細胞等にも有害事象が発生し、がん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: OV<sub>s</sub>）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は増殖せずながん細胞内だけで選択的に増殖するように設計されており、正常細胞には傷害を与えずながん細胞のみを選択的に傷害することが可能である。

日本での抗悪性腫瘍薬の承認は欧米から大きく遅れており、2~3年のギャップがあるとの報告がある[5,6]。したがって、抗悪性腫瘍薬の開発期間を短縮し、ドラッグラグを改善する事は、日本の医療にとって喫緊の課題となっている。

OV<sub>s</sub> は中国、米国／欧州で 2006 年及び 2015 年にそれぞれ 1 剤ずつ承認され、日本における開発状況は欧米に遅れている。

上記の状況を踏まえ、日本における抗がん治療の重要な役割を果たすと考えられる OV<sub>s</sub> の開発について国際比較を研究の基盤に据え、国内での開発の問題点を明らかにし、新たな開発戦略を提案すべく、レギュラトリーサイエンスの思考を基にした研究を行った。以下にそのステップを示す。

1. 国内外における OV<sub>s</sub> のこれまでの開発状況の調査を行う。
2. OV<sub>s</sub> の開発に係る規制の国際比較調査を行う。

3. OV<sub>s</sub> の注意すべき安全性を把握するために、これまでに報告された情報を基に OV<sub>s</sub> の安全性について考察する。OV<sub>s</sub> は遺伝子治療として位置づけられおり、海外で起きたウイルスベクターを用いた遺伝子治療で認められた重篤な副作用が開発の障壁となっていると考える。
4. OV<sub>s</sub> の有効性評価を考察する。現在、抗がん剤の臨床試験のエンドポイントは原則、全生存期間（OS）で行うことが日欧米の規制当局から要請されている。しかし、OV<sub>s</sub> は局所投与薬剤であり、投与部位以外のがんには効果がない。

これらレギュラトリーサイエンスの視点で得られた知見に基づき、日本の OV<sub>s</sub> 開発について、より好ましい開発方法及び方向性を論じるものである。

### 1.1.1. 腫瘍溶解性ウイルスとは

がんの治療は手術や薬、放射線及びレーザー等さまざまあるが、最近、その可能性が注目されているのはヒトに感染するウイルスを用いてがん細胞のみを死滅させる治療である。海外では、OV<sub>s</sub> は、2015年に悪性メラノーマの適応症で承認し、開発が盛んになってきている。日本国内でも OV<sub>s</sub> は臨床研究で食道がんや脳腫瘍に対する治療で検討が進んでいる。

腫瘍溶解性ウイルス（Oncolytic Virus, OV<sub>s</sub>）は、がん細胞をウイルスで治療するものである。がん細胞のみで複製が可能なウイルスをがん細胞に感染させ、ウイルスの直接的な細胞傷害性作用を応用し、がん細胞を破壊・死滅させることで、がんの治療を目的にした治療法である。この OV<sub>s</sub> は、がん細胞に感染した後に、細胞内で複製を繰り返す過程で宿主であるがん細胞が死滅する。更に、複製増殖したウイルスは細胞外に出て周囲のがん細胞にも感染し、複製と細胞死を繰り返しながら抗腫瘍効果を発揮する（図 1-1）。一方、正常細胞ではこの OV<sub>s</sub> は複製・増殖しないため、正常細胞には傷害を与えないことから有害事象は最小限に抑えられる。最近ではその抗腫瘍効果を増強させるために感染細胞の直接的な細胞障害性のみではなく、宿主の免疫活性を増強させての抗腫瘍効果も期待されるものが研究されている[7]。

がん患者が何らかのウイルスの感染症を発症した場合、がんが縮小したという事例が報告されている[8]。1950年代に数種の野生型ウイルスや自然に変異した弱毒化ウイルスを用いてがん患者を対象とした臨床試験が行われた。しかし、これらの治療はウイルスが持つ本来の病原性及複製をがん細胞のみで行



わせる制御等ができず，OVsとしての治療が確立しなかった．1991年に単純ヘルペスウイルス（HSV-1）の遺伝子改変を行い，脳腫瘍の治療を発表したことでウイルスのがん細胞のみでの複製がコントロール可能な手段であることが分かり，有用な手段として認識されて以来，OVsの治療薬としての開発が活発化している．

現在，世界中で多種類のウイルスを用いてOVsの開発が進んでいるが，遺伝子改変技術を応用して安全性と抗腫瘍効果の両方が高いOVsを早く臨床現場で使用できるようにすることが課題である．

全世界でOVsとして開発されているウイルスには，単純ヘルペスウイルス1型，アデノウイルス，麻疹ウイルス，ワクシニアウイルス等がある．

### 腫瘍溶解性ウイルス

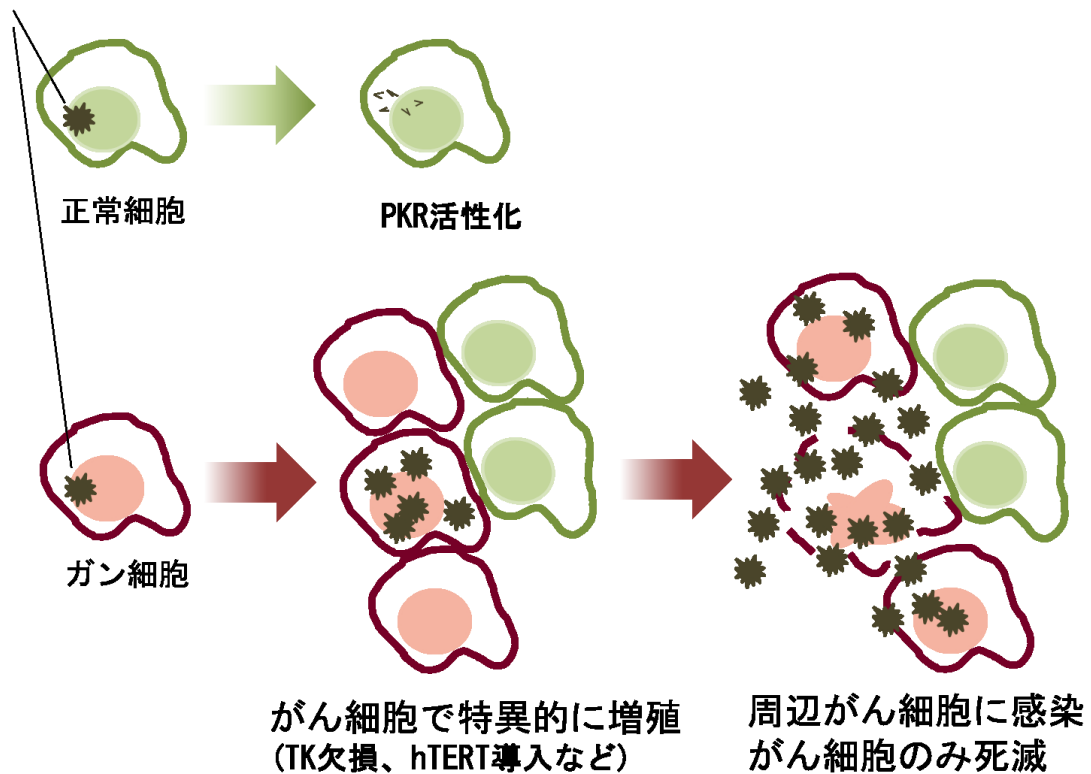


図 1-1 腫瘍溶解性ウイルスとは

### 1.1.2. 腫瘍溶解性ウイルスのメカニズム

ウイルスが感染すると、プロテインキナーゼ R(PKR)の活性化が起こる。しかし、多くのウイルスは、宿主が持っている抗ウイルス反応に対して、種々の PKR を抑制する機能を持っており、IFN によるウイルス増殖抑制のメカニズムを獲得している[9]。

アデノウイルスの RNA 産生は PKR に結合して dsRNA のアンタゴニストとして機能する[10]。ポリオウイルスは、特異的なプロテアーゼにより PKR を分解する。ワクシニアウイルスは、2 種の遺伝子産物 (K3L 及び E3L) が PKR を抑制する。これらは、宿主側が持っている IFN を介した抑制機能に対するウイルス側の対策である。一方、がん細胞では、IFN 経路の防御機能が適切に働かないために正常細胞と比べてウイルスの増殖が可能である[11]。IFN で排除されるウイルスでさえも、腫瘍細胞のなかでは増殖することが可能になる。また、IFN の活性が無い場合でも PKR を持っているがん細胞又は、IFN を介した抑制機能の欠落が少ないがん細胞では、ウイルスの複製は低下する。したがって、OVs のがん細胞を死滅させる能力を医療に応用するために、ウイルスの持つ病原性を低下させ、がん細胞特異的に増殖させるように多様な遺伝子改変を行ったものである。以下に代表的な OVs を示した。

#### 単純ヘルペスウイルス (HSV)

HSV の OVs としてのメカニズムは、DNA 代謝や神経病原性をもたらすウイルス遺伝子の改変によるものである。HSV はリボヌクレオチド還元酵素及びチミジンキナーゼ (TK) などの DNA 合成酵素を持っており、OVs としての遺伝子改変はこの遺伝子を欠損させることで正常細胞での病原性はほとんど無くなり、細胞増殖が活性化しているがん細胞では、ウイルスの DNA 合成酵素に対してトランスに機能することで増殖が可能になる。HSV の  $\gamma 34.5$  遺伝子産物は神経病原性に関わる因子であり、宿主 PKR によるウイルス増殖の阻害を阻止する機能がある。この遺伝子を欠損させることで正常細胞での病原性が低下する。一部のがん細胞では Ras による PKR の阻害が起きるため、ウイルスの増殖が可能となる[12]。

ICP34.5 遺伝子は、アポトーシスの抑制[13]及び神経病原性[14,15]に関与している。もともと ICP34.5 が欠損している HSV1716 は、メラノーマ、頭頸部がん等の非中枢神経系の固形がんに対して局所投与で臨床試験が行われている。また、G47 $\Delta$ では、更に ICP6 遺伝子を不活化させた遺伝子改変を行うことで増殖細胞のみでウイルス DNA 複製が可能となり、 $\alpha 47$  遺伝子を欠失さ

せ抗腫瘍免疫刺激を増殖させている。

### アデノウイルス

染色体 DNA 末端の短い塩基配列の繰り返しで構成されるテロメアの短縮は発がんの抑制機構であり，前がん状態にある細胞が老化し死滅することでがん化が阻止される．無制限に増殖するがん細胞ではテロメラーゼが活性化しており，テロメアを維持する．このテロメラーゼは，多くのがん細胞でその活性が上昇しており，早期から進行がんまでその活性は上昇している[16]．テロメラーゼ活性は，hTERT 遺伝子発現レベルと相関しており，この hTERT プロモーターをウイルスの遺伝子に組み込むことでテロメラーゼが活性化しているがん細胞で増殖開始が可能となる．アデノウイルスの増殖に必要な E1A 遺伝子と E1B 遺伝子を hTERT プロモーターと組み替えることによりがん細胞で特異的にウイルスの増殖開始が可能となる．OBP-301 は hTERT プロモーターによりテロメラーゼ特異的に複製を可能とした腫瘍溶解性ウイルスである[17]．

### ワクシニアウイルス

ワクシニアウイルスは，痘瘡ワクチンとして用いられたウイルスである．Wyeth 株ワクシニアウイルスのチミジンキナーゼ TK 遺伝子に，ヒト GM-CSF 遺伝子と $\beta$ ガラクトシダーゼ遺伝子を導入し，ウイルスの TK が不活化されている[18]．したがって，JX-594 は宿主細胞の TK に依存して増殖が可能となる．

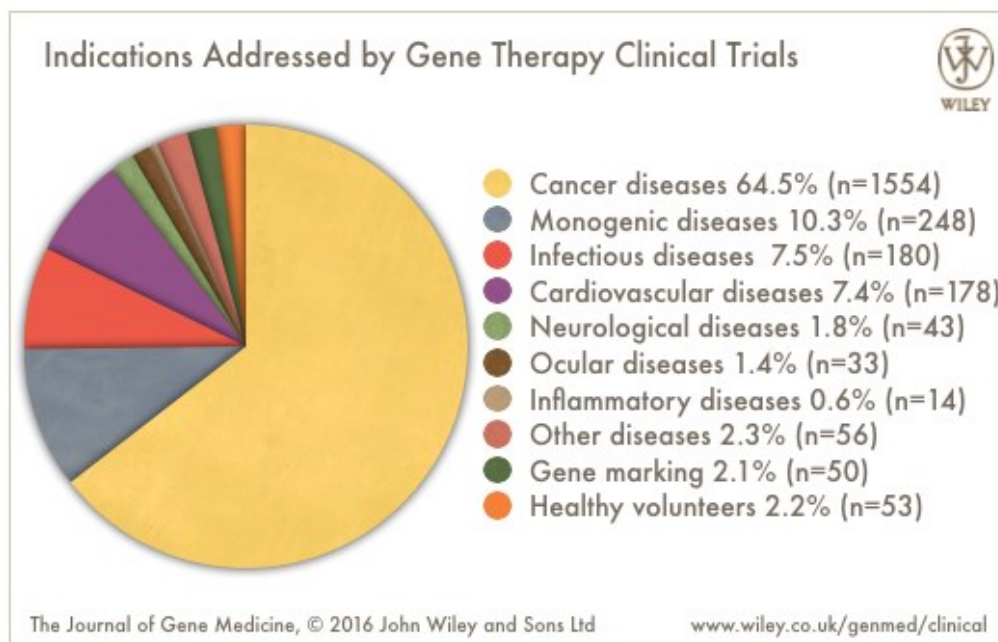
### 麻疹ウイルス

1970 年代に，ホジキンリンパ腫やバーキットリンパ腫の患者が，麻疹に感染した際に腫瘍が縮小したことが報告されている[19]．麻疹ウイルスは，生ワクチンとして 50 年以上にわたり世界中で用いられており，安全性は確認されていると言える．麻疹ワクチン株が受容体としている CD46 は，様々ながん細胞で発現しており，ワクチン感染により効率的な細胞死が誘導された．これを応用して卵巣がんと骨髄腫を標的に臨床試験が行われている．

### 1.1.3. OV<sub>s</sub> と遺伝子治療

遺伝子治療とは、「疾病の治療を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること」と定義されている[20]。つまり、広義には遺伝子の働きによって治療を行う方法であり、遺伝子を細胞や体内に運ぶ手段としてウイルス等のベクターを用いることがある。

OV<sub>s</sub>は、ウイルスをがん細胞のみで複製するように遺伝子改変を行い、ウイルス自体の細胞傷害作用を応用し、直接がん細胞を破壊・死滅させるものである。したがって、がん細胞をウイルスの遺伝子の作用によって疾患を治療する遺伝子治療用のベクターとは異なり、OV<sub>s</sub>はウイルスが標的細胞で複製する過程でがん細胞を死滅させるものであることから、本来の遺伝子治療の意味合いからはOV<sub>s</sub>は狭義の遺伝子治療とは区別されるものと考えられる[21]。しかし、現時点でOV<sub>s</sub>に係るガイドライン及び規制が存在しないことから、臨床で使用される際の安全性を管理することができていない問題も存在している。これらの課題に対してOV<sub>s</sub>を遺伝子治療の枠組みに入れることで、臨床試験を開始する前に実施する規制当局の審査が可能となった。欧米では遺伝子改変したウイルスによる臨床試験は、遺伝子治療と同様の規制当局の審査が行われている。海外で行われている遺伝子治療の臨床試験のほとんどは、がん、心血管系疾患及び遺伝性疾患が対象となっている（図1-2）。なお、この集計にはOV<sub>s</sub>の臨床試験も含まれている。



Wiley 社 J. Gene Medicine “Gene Therapy Clinical Trials Worldwide” の統計データから引用 (<http://www.wiley.com//legacy/wileychi/genmed/clinical/>)

図 1- 2 遺伝子治療の臨床試験で対象とした疾患

## 1.2. 研究の目的

OVsの研究は歴史的に古くから開始されているが、現時点で医薬品として承認されているのは ONCORINE（中国）と IMLYGIC（米国/欧州）の2剤のみである。

海外では、OVs領域において薬事承認を取得し製品化のために実施する治験が盛んに進んでいるが、日本では小規模に実施されている臨床研究に留まっている。その理由の一つとしては、開発ガイドラインや適切な法規制が存在しないことが挙げられ、唯一OVsを対象としたガイダンスとして2009年に発出された ICH Consideration Oncolytic Virus[22]のみである。このガイダンスはOVsを開発する際の考え方を示しているが、実際に開発を行うに当たっては解釈を含めたガイダンスが必要となる。したがって、既存の規制を準用して研究者毎に試行錯誤が繰り返されており、OVs開発のノウハウが蓄積されていない。また、臨床研究による臨床上の知見は蓄積されつつあるが、安全性及び有効性の評価が確立しておらず、開発の道筋が不明確である等も開発が進まない理由の一つである。

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する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と改善点を考察して、我が国での規制に合ったOVsの効果的な開発手法を考案する。

### 1.3. 本研究の構成

本研究は、以下の6章で構成されている。

第1章では、序論として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の開発状況を把握することを前提として、国内外で行われているOVsの臨床開発の現状を調査・分析し、明らかにした。

第3章では、OVsに係る規制の枠組みを明らかにすることを前提として、日欧米のOVs開発に係る規制を調査・比較し、日本におけるOVsの開発遅延が規制の相違によりもたらす課題について分析した。

第4章では、OVsの臨床試験における安全性データを収集・分析し、臨床試験の実施上の安全性評価について留意すべき点を明らかにした。

第5章では、過去に実施されたOVsの臨床試験のうち第2相臨床試験データを中心に収集・分析し、OVsの臨床試験における有効性評価の問題点を明らかにした。

第6章では、本研究で明らかにした成果を示し、日本におけるOVs開発に向けた提言を述べた。

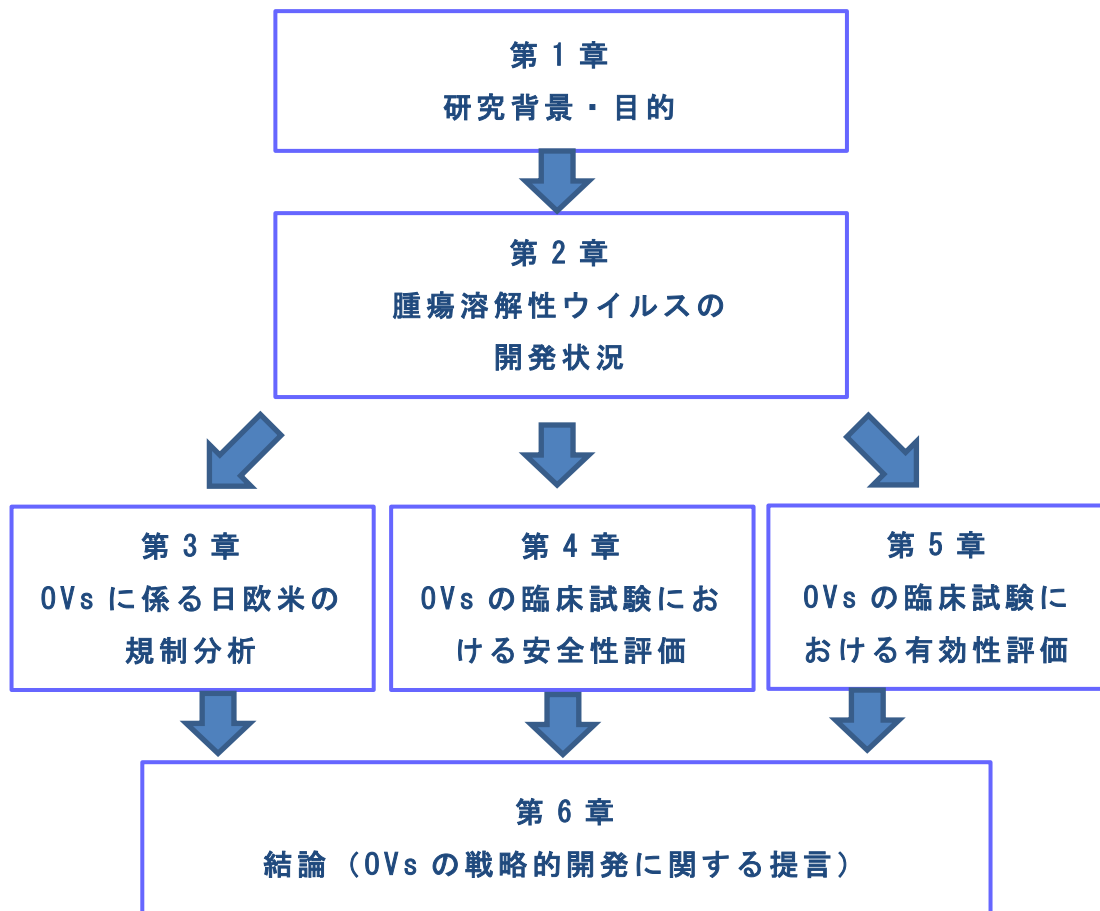


図 1-3 研究のアウトライン





## 第2章 腫瘍溶解性ウイルスの開発状況



## 2.1. 目的

OVs は、日欧米において承認されている事例は限られており、製品化の側面では差を見出すほどの情報が蓄積されていなかった。しかし、現状を注意深く観察すると臨床試験数や治験 phase 等の側面では欧米が先行していることは明らかであり、かつ日本では臨床研究が主な臨床試験であることから、今後 OVs の製品化としての開発の差はより広がるものと考えられる。

本章では、これまでに実施された臨床試験の現状と主に欧米で先行している OVs の臨床試験の状況を纏めた。また、日本で実施している臨床研究を中心とした臨床試験を纏め比較することで、日本における OVs 開発が遅れている背景等を把握し、その課題を明らかにすることを目的とする。

## 2.2. 方法

腫瘍溶解性ウイルスの臨床試験の実施状況については、米国国立医学図書館(National Library of Medicine, NLM)が 2000 年から実施している臨床試験登録サイトである ClinicalTrial.gov 及び PubMed を用いて公表された論文をデータソースとして使用した。

2016 年 4 月 14 日に PubMed を用いて”oncolytic virus”, ”oncolytic virotherapy”をキーワード検索し、ウイルスを用いた介入試験を抽出した。

## 2.3. 結果

### 2.3.1. 腫瘍溶解性ウイルスの開発状況

データソースを基に確認された臨床試験の一覧を表 2-1 に示す。OVs 用に 12 種類のウイルスが多種の遺伝子改変が行われていた。

表 2- 1 腫瘍溶解性ウイルスの開発状況

Virus	Product Name	Modificattions	Administrat ion Route	Combination	Target Tumor	Phase	Study status	Ref
Adenovirus	Oncorine (H101)	E1B deletion, replication in P53- deficient cancer cell	IT	Cisplatin	SCCHN	2	Comp	23
			IT	Cisplatin	SCCHN	3	Comp	24
	Onyx-015	E1B deletion	IV	-	Lung Mets	1	Comp	25
			IC	-	Glioma	1	Comp	26
			IP	-	Ovarian cancer	1	Comp	27
			IT	-	SCCHN	1	Comp	28
			IV	Enbrel	Solid tumors	1	Comp	29
			IT	Mitomycin-C, Dox, cisplatin	Sarcoma	1	Comp	30
			IT	Gemzar	PanCa	1/2	Comp	31
			IV	-	CRC	2	Comp	32
			IT	-	Hepatobiliary	2	Comp	33
			IA	-	CRC, PanCa	2	Comp	34
			IT	-	SCCHN	2	Comp	35
			IT	Cisplatin, 5-FU	SCCHN	2	Comp	36
			IV	5-FU/leucovorin	CRC	2	Comp	37
	CG7060	PSA control	IT	RT	Prostate cancer	1	Comp	38
	CG7870/CV787	Rat probasin-E1A hPSA-E1B E3+	IV	-	Prostate cancer	1/2	Comp	39
			IV	Docetaxel	Prostate cancer	1/2	Termina ted	-
	CG0070	E3 deletion; GM- CSF insertion	Intracavity	-	Bladder cancer	2/3	On- going	40
	OBP-301, Telomelysin	E1b deletion, hTERT promoter	IT	-	Solid tumors	1	Comp	41
Ad5-CD/TKrep	CD/TK	IT	5-FC & GCV	Prostate cancer	1	Comp	42	
		IT	5-FC+GCV+RT	Prostate cancer	1	Comp	43	
Ad5-D24-RGD	RGD, Delta-24	IP	-	Ovarian cancer	1	Comp	44	

Virus	Product Name	Modificattions	Administrat ion Route	Combination	Target Tumor	Phase	Study status	Ref
			IT	–	Glioma	1	On- going	–
			IT	–	Glioma	1/2	On- going	–
	Ad5-SSTR/TK- RGD	SSTR, TK, RGD	IP	GCV	Ovarian cancer	1	On- going	45
	CGTG-102	Ad5/3, GM-CSF Delta-24	IT	–	Solid tumors	1/2	On- going	–
			IT/IV	Metronomic CTX	Solid tumors	1	On- going	–
	INGN- 007(VRX-007)	wtE1a, ADP	IT	–	Solid tumors	1	On- going	46
	ColoAd1	Chimeric Ad11/3 group B		–	CRC, HCC	1/2	On- going	47
<b>Coxsackie virus</b>	Cavatak	unmodified Coxackie virus A21	IT	–	Melanoma	1	Comp	–
			IT	–	Melanoma	2	On- going	–
			IT		SCCHN	1	Termina ted	–
			IV	–	Solid tumors	1	On- going	–
<b>Herpes simplex virus</b>	Talimogene laherparepvec (OncoVEX)	ICP34.5 deletion, US11 deletion, human GM-CSF insertion	IT	–	Solid tumors	1	Comp	48
			IT	–	Melanoma	2	Comp	49
			IT	–	Melanoma	3	On- going	–
			IT	RT, cisplatin	SCCHN	1/2	Comp	50
	G207	ICP34.5 deletion; UL39 disruption	IT	–	Glioma	1/2	Comp	51
			IT	RT	Glioma	1	Comp	52
	G47Delta	ICP34.5(-), ICP6(- ) , ICP47-	IT	–	Glioma	1	On- going	53
	HSV 1716 (Seprehvir)	ICP34.5 deletion	IT	–	Non-CNS solid tumors	1	On- going	–
			IT	–	SCCHN	1	Comp	54
			IT	–	Glioma	1	Comp	55

Virus	Product Name	Modificattions	Administrat ion Route	Combination	Target Tumor	Phase	Study status	Ref	
			IT	–	Melanoma	1	Comp	–	
			IP	–	Mesothelioma	1	Comp	–	
	HF10	spontaneously attenuated HSV-1 mutant	IT	–	Solid tumors	1	On- going	–	
			IT	–	Pancreatic cancer	1	Comp	56	
			IT	–	Breast cancer	1	Comp	57	
		NV1020		IA	–	CRC liver mets	1	Comp	58
	<b>Measles virus</b>	MV-CEA	CEA	IP	–	Ovarian cancer	1	Comp	60
IT				–	Glioma	1	On- going	–	
MV-NIS		NIS	IV	CTX	Myeloma	1	On- going	–	
			IP	–	Ovarian cancer	1	On- going	–	
			IP	–	Mesothelioma	1	On- going	–	
			IT	–	SCCHN	1	On- going	–	
<b>Newcastle disease virus</b>	NDV-HUJ	–	IV	–	Glioma	1/2	Comp	61	
	PV701	–	IV	–	Solid tumors	1	Comp	62	
	MTH-68/H	–	Inhalation	–	Solid tumors	2	Comp	63	
	NV1020		IV	–	Solid tumors	1	Comp	64	
<b>Parvovirus</b>	H-1PV	–	IT/IV	–	Glioma	1/2	Comp	65	
<b>Poliovirus (Sabin)</b>	PVS-RIPO	IRES	IT	–	Glioma	1	On- going	66	
<b>Reovirus</b>	Reolysin	Wild-type virus, serotype 3	IT	–	Glioma	1/2	Comp	67	
			IP	–	Peritoneal cancer	1	On- going	–	
			IV	–	Solid tumors	1	Comp	68	
			IV	CTX	Solid tumors	1	On-	–	

<b>Virus</b>	<b>Product Name</b>	<b>Modificattions</b>	<b>Administrat ion Route</b>	<b>Combination</b>	<b>Target Tumor</b>	<b>Phase</b>	<b>Study status</b>	<b>Ref</b>
							going	
			IV	FOLFIRI	CRC	1	On- going	–
			IV	–	Sarcoma	2	Comp	–
			IV	–	Melanoma	2	Pending	–
			IV	PTX	Ovarian, peritoneal cancer	2	On- going	–
			IV	PTX, CBDCA	Pancreatic cancer	2	On- going	–
			IV	PTX, CBDCA	SCCHN	2	On- going	–
			IV	PTX, CBDCA	Melanoma	2	On- going	–
			IV	Gemzar	Pancreatic cancer	2	On- going	–
			IV	PTX, CBDCA	Lung cancer	2	On- going	–
			IV	PTX, CBDCA	SCCHN	3	On- going	–
<b>Seneca Valley virus</b>	NTX-010		IV	–	Small cell lung cancer	2	On- going	69
<b>Retrovirus</b>	Toca 511	CD	IT	5-FC	Glioma	1/2	On- going	70
			IV	–	CRC	1	On- going	–
			IV	–	Solid tumors	1	Comp	–
			IT	–	HCC	1	Comp	71
			IT	–	Pediatic solid tumors	1	On- going	–
			IT	–	Melanoma	1	Comp	72
			IT	–	Melanoma	1/2	Comp	73
			IT	–	HCC	2	Comp	–
			IV	–	HCC	2B	On- going	–

Virus	Product Name	Modificattions	Administrat ion Route	Combination	Target Tumor	Phase	Study status	Ref
			IV/IT	Irinotecan	CRC	1/2	On- going	–
			IT	–	CRC	2	On- going	–
<b>Vaccinia (Western Reserve)</b>	vvDD-CDSR	TK–,VGF–LacZ,CD Somatostatin R	IT/IV	–	Solid tumors	1	On- going	–
<b>Vaccinia (Lister)</b>	GL-ONC1	attenuated vaccina virus, Lister strain	IV	–	Solid tumors	1	On- going	74
	(GLV-h68)	GFP, $\beta$ -gal	IP	University Hospital Tuebingen	Peritoneal carcinomatosis	1/2	On- going	–
		$\beta$ -glucoronidase	IV	RT, cisplatin	SCCHN	1/2	On- going	–
<b>Vesicular stomatitis virus</b>	VSV-hIFN $\beta$	IFN- $\beta$	IT	–	HCC	1	On- going	–



### 2.3.2. OV<sub>s</sub> で使用されているウイルスの種類

OV<sub>s</sub> の臨床試験では多種のウイルスが使用されていた（図 2-1）．複製する際に細胞を破壊するウイルスであれば理論的には全てのウイルスが OV<sub>s</sub> に応用可能である．実際には OV<sub>s</sub> を創生するには遺伝子工学によりウイルスの遺伝子を改変し，がん細胞で複製し，正常細胞では複製しないウイルスが作られる．OV<sub>s</sub> の臨床試験で用いられているウイルスのうち，アデノウイルスが最も多く，次いで，ワクシニアウイルス，単純ヘルペスウイルス，麻疹ウイルス及びレオウイルスの順で使用され，それらで全試験の約 9 割を占めていた．また，OV<sub>s</sub> で使用されているウイルスは，遺伝子治療の臨床試験で用いられているウイルスベクターの使用傾向と同様であった[75]．

ウイルス別に臨床試験の開始年度を集計した（図 2-2）．当図は，ウイルス別に臨床試験の開始数を示していることから臨床試験のプロトコルの数を示していることになる．登録試験数が最も多いアデノウイルスでは，2010 年以降から臨床試験で使用されていた．レオウイルス及びワクシニアウイルスは 2006 年以降から臨床試験が開始され，単純ヘルペスウイルスは年度に偏りは認められずに試験が開始されていた．

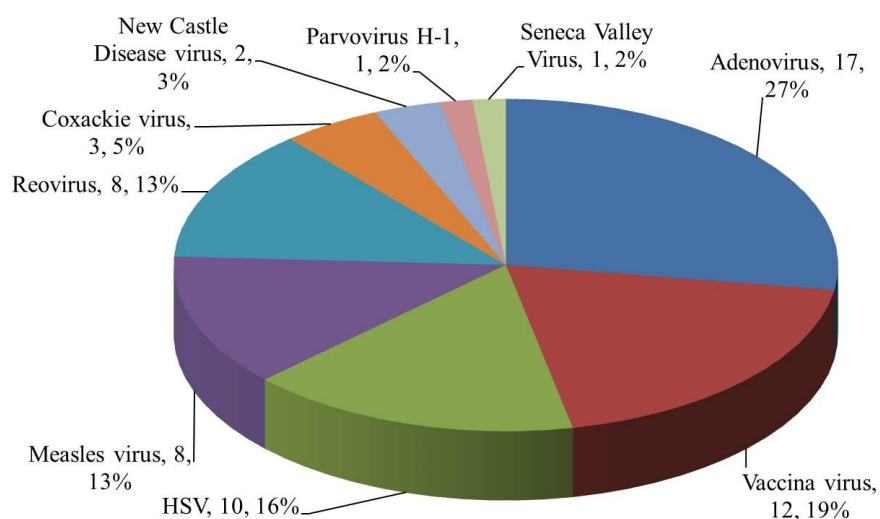


図 2-1 腫瘍溶解性ウイルスで用いられているウイルスの種類

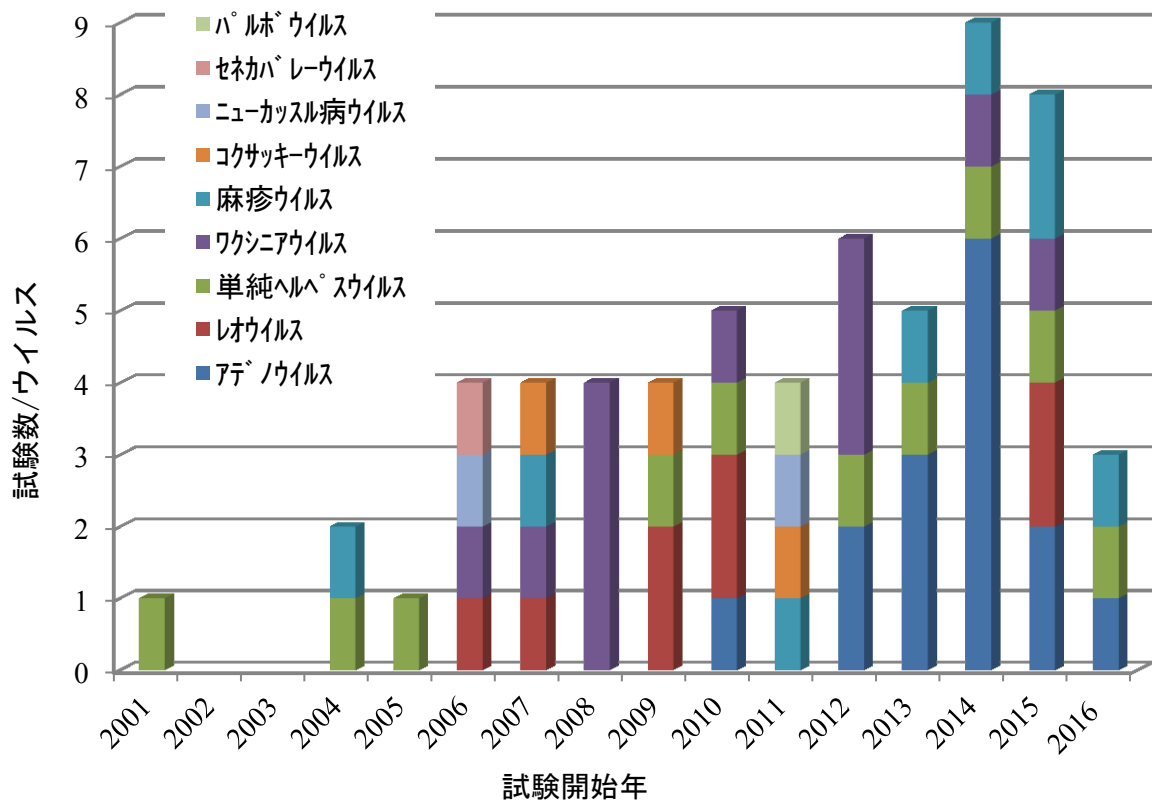


図 2-2 ウイルス別の臨床試験開始年

### 2.3.3. 地域別のOVs開発状況

OVsの臨床試験開始数を地域別に示した(図2-3)。OVsの多くは米国で開発されていた。一方、日本で開発段階のOVsは1試験のみであった。近年、OVsの臨床試験数が増加していることを考慮すると、日本でのOVsの開発は遅延しているといえる。

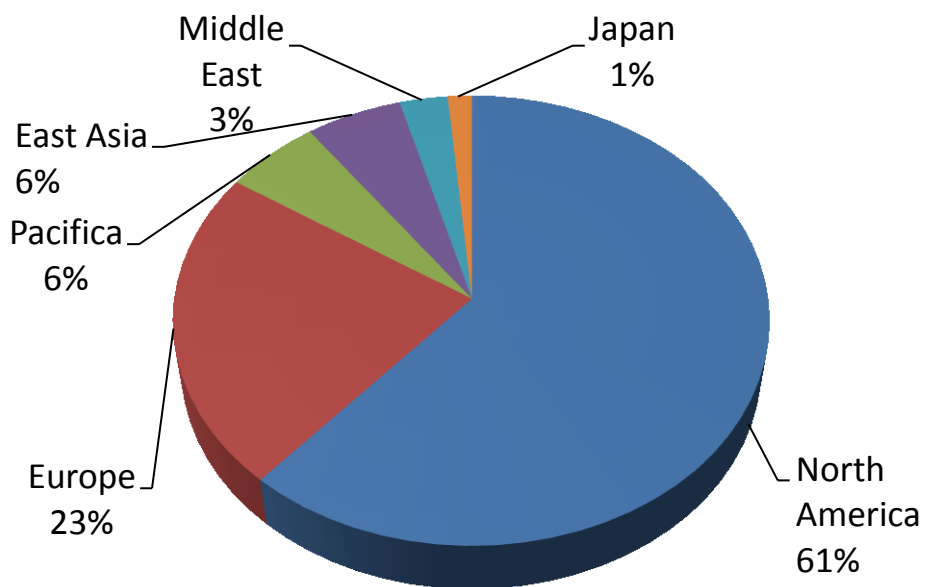


図 2- 3 地域別の臨床試験状況

### 2.3.4. 年次別・地域別のOVs臨床試験状況

年次別・地域別のOVsの臨床試験開始数を図2-4に示した。OVsは計16ヵ国で実施されており、5大陸すべての国が含まれていた。世界の中でOVs臨床試験を最も多く実施しているのは米国であった。また、アジア地域では韓国がOVs臨床試験を多く開始しており、日本は1試験であった。アジア地域で開始された臨床試験は単国での実施ではなく、多国籍国際共同治験であった。臨床試験開始数に関しては、2000年以降に徐々に試験開始件数が増えており、2008年にピークとなり、その後、試験数がピーク以前の4~5試験数となり2012年で再び上昇傾向となった。OVsの臨床試験数は、2000年以降に増減はあるものの増加傾向を示しており、有効性及び安全性データが蓄積されつつあるといえる。

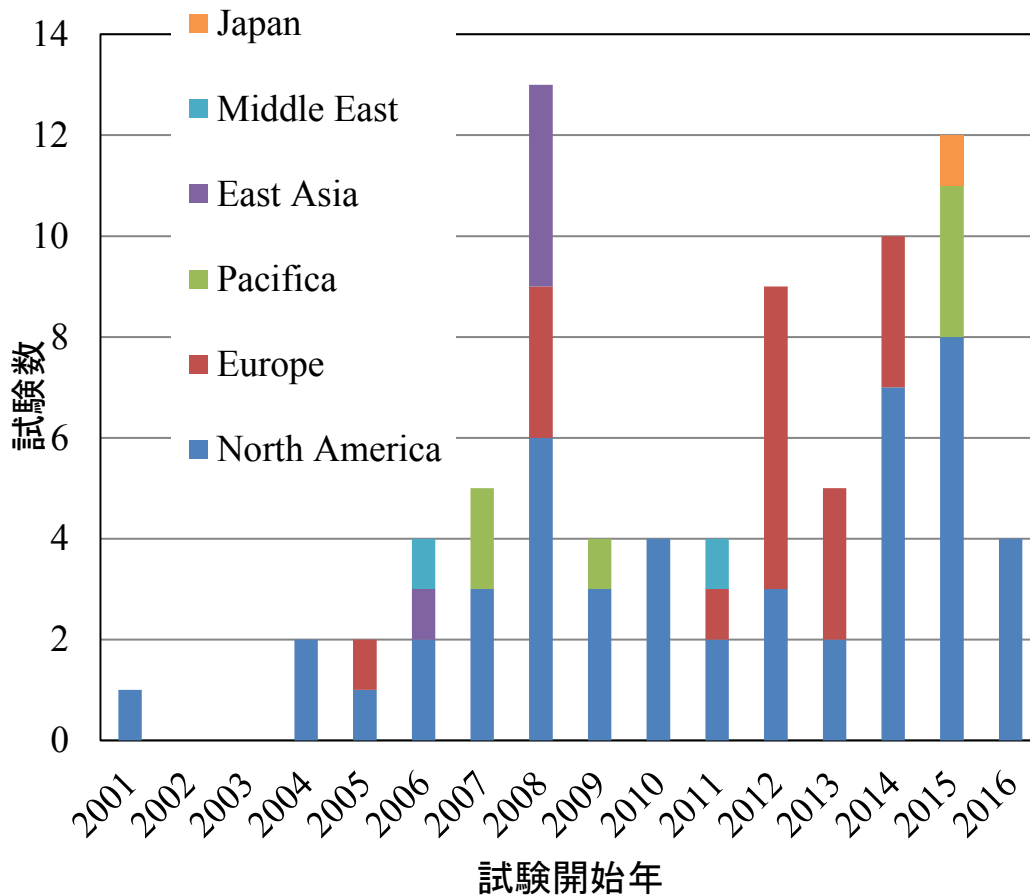


図2-4 OVの開発状況 年度別の臨床試験開始状況

### 2.3.5. 地域別に用いられているウイルスの種類

臨床開発段階にある OV<sub>s</sub> に用いられているウイルスの種類を表 2-2 に示した。世界中で幅広くウイルスを用いた臨床試験が実施されていた。ワクシニアウイルスを用いた臨床試験数が最も多く、これは多国籍で同一プロトコルによる臨床試験が多かったことを意味している。次いでアデノウイルス、単純ヘルペス及びレオウイルスの順であった。北米ではパルボウイルス以外の全てのウイルスが用いられていた。特にレオウイルスを用いた臨床試験は北米のみであった。最も多くの地域で使用されたウイルスは、単純ヘルペスウイルスであり、東アジア以外の地域で使われていた。

表 2-2 臨床試験で使用されるウイルスの地域比較

地域	試験数	ウイルスの種類								
		ワクシニアウイルス	アデノウイルス	単純ヘルペスウイルス	レオウイルス	コクサッキーウイルス	麻疹ウイルス	セネカハバレー	ハルボウイルス	ニューカッスル病ウイルス
北米	43	15	6	5	9	1	8	1	-	-
ヨーロッパ	16	5	9	2	-	-	-	-	1	-
パシフィック	4	1	-	2	-	3	-	-	-	-
東アジア	4	5	-	-	-	-	-	-	-	-
中東	2	-	-	1	-	-	-	-	-	2
日本	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-

### 2.3.6. 臨床試験 Phase 毎の試験数

これまでに実施された臨床試験の7割が第1相臨床試験であった（図2-5）。第1相試験及び第2相試験で9割以上を占めており，承認申請に必要な第3相試験まで実施している開発は，4%とごくわずかであった。臨床試験の開始数は年々増加していることを鑑みると，後期臨床試験への移行が今後に盛んになることが予想される。

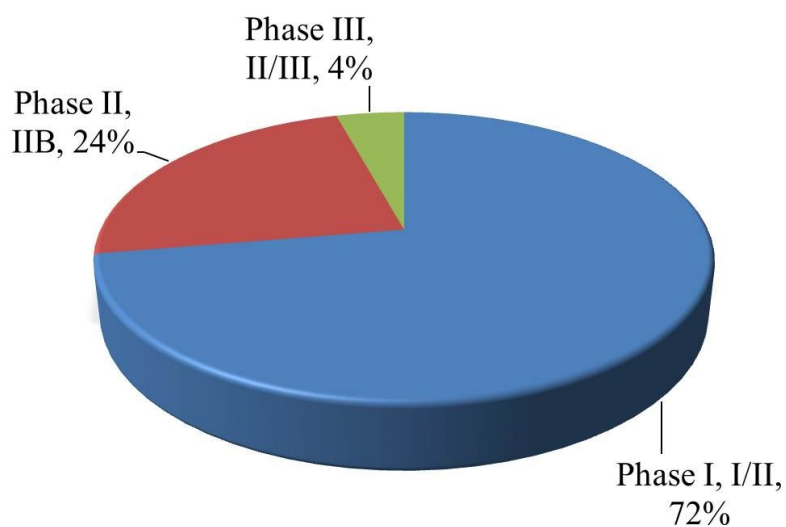


図 2- 5 OV s の臨床試験の開発段階

### 2.3.7. 日本における OV の臨床試験状況

日本で行われている OV の臨床試験を表 2-3 に示した。日本での臨床試験は、主に臨床研究で行われ、医師主導治験として臨床試験が実施されている。日本で創成された OV であっても治験は海外で先行して行われているのが現状であった。また、日本における開発促進システムとして、「先駆け審査指定制度」がある[76]が、悪性脳腫瘍（神経膠腫）への適応を目的とした開発で、初めて腫瘍溶解性ウイルスの G47Δ が先駆け審査指定された。指定の理由は、1. ウイルスを用いたがん治療法であり、新規作用機序を有する、2. 対象の悪性神経膠腫は、生命に重大な影響がある重篤な疾患である、3. 臨床研究で極めて高い有効性を示唆する結果（1 年生存率の向上）が得られている、4. 国内臨床試験を実施中であり、世界に先駆けて日本で承認申請が予定されていることが挙げられている。OV が日本において医薬品として開発の促進が期待される領域であるといえる。

表 2-3 日本で臨床試験を実施している腫瘍溶解性ウイルス

ウイルスの種類	薬剤コード (特徴)	対象疾患	区分	実施状況
ヘルペスウイルス	HF10 (弱毒型自然変異株)	再発性乳がん (皮膚転移)	臨床研究	2003 年 終了
		再発性頸頭部がん	臨床研究	2004 年 終了
		進行性膵がん	臨床研究	2013 年 開始
		固形がん	臨床研究	2012 年 開始
		頭頸部がん	治験	2015 年 Ph1 開始 (米国 2012 年 Ph1/2)
	G47Δ (第三世代遺伝子組換)	膠芽腫	臨床研究	2009 年 開始
		前立腺がん	臨床研究	2012 年 開始
アデノウイルス	OBP-301 (hTERT プロモーター)	頭頸部がん胸部悪性がん	臨床研究	2012 年 開始
		各種進行性固形がん	治験	日本での実施無. (米国 2006 年 Ph1, 台湾 2015 年 Ph1/2)

## 2.4. 考察

国外、主に米国で先行して OV<sub>s</sub> の開発が行われており、これまでに 2 製品が医薬品として承認されている。一方、日本においては、薬事承認された OV<sub>s</sub> は未だ存在しない。臨床試験の区分としては、アカデミアが主導している臨床研究がほとんどであり、国内で創成された OV<sub>s</sub> であったとしても薬事承認を取得するための治験は海外で先行して実施されている状況であった。アデノウイルス（OBP-301）では 2006 年に第 1 相臨床試験が米国で開始されているが、日本での治験は実施されていない。ヘルペスウイルスの HF10 は 2003 年に臨床研究が実施されている。現在までに、臨床研究としては、約 10 種類の臨床試験が実施されている。治験では、第 1 相試験が実施されているのみであった。なお、医師主導治験ではあるがヘルペスウイルスの OV<sub>s</sub> が第 2 相試験を実施している。日本での OV<sub>s</sub> の臨床研究は、小規模で実施されていることもあり、臨床上のデータや経験が系統的には蓄積されておらず、開発に関するガイドラインが存在しないことも影響し、開発が活発化していないと考えられる。ガイドラインを含めた法規制に関しては、第 3 章で論述する。海外においては、数多くの臨床試験が多種のがん腫に対して多種類のウイルスを用いて全世界で開発が進められており、徐々に開始臨床試験件数も増加している。図 2-4 に示したように地域別の臨床試験開始数が 2008 年にピークを示しているが、OV<sub>s</sub> に係る多くのガイドラインが 2008 年付近に海外で発出しており、同一の規制下で国際共同による臨床試験が可能になったことが影響していると考えられる。OV<sub>s</sub> も国際共同治験が活発化している治療薬群であると言える。ガイダンス・ガイドラインが示されることが開発の促進に寄与することは OV<sub>s</sub> の領域でも同様であると言える。

OV<sub>s</sub> で使用されるウイルスの種類に関しては、アデノウイルス、レオウイルス、ヘルペスウイルス及びワクシナウイルスが多くを占めており、遺伝子治療で使用される非増殖ウイルスベクターの開発で蓄積された経験・データを応用してウイルスの特徴や遺伝子改変の特徴を基に OV<sub>s</sub> を開発していることが伺える。一方、遺伝子治療のウイルスベクターで起きた重篤な有害事象が報告されており、OV<sub>s</sub> としての開発が活性化しなかった側面もある（安全性の評価に関しては第 4 章で論述する）。OV<sub>s</sub> の臨床試験でターゲットとされたがん腫は、頭頸部がん、大腸がん、メラノーマ、子宮がん、肝臓がん及び前立腺がんなどで約 70%を占めている。これらがん腫の選定については、OV<sub>s</sub> の特徴でもある直接腫瘍に注射する投与方法により投与可能性の制限があるために対応するがん腫が選択されていると言える。



日本において、遺伝子治療の開発を進めるうえでの問題点はいくつか挙げられている。それは、臨床で使用するための品質を担保したウイルスベクターの製造施設が限られていること、研究に対する公的研究費が少ないこと、及び臨床試験開始までのプロセスに時間がかかる等が挙げられている[77]。OVsにおいてもこれらの課題は同様に解決が必要な事項である上に、これまでの国内での臨床試験の経験が少ないため臨床上の安全性が不明確であり、これまで抗がん剤の開発で使用されている有効性の評価方法がOVsには最適ではないことが考えられる。このように開発プロセスが不明瞭なことを解決することが必要と考える。一方、日本で治験が予定されているOVsがあり、医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目に指定された腫瘍溶解性ヘルペスウイルス（G47Δ）は、今後開発プロセスや審査期間等にメリットを受けながら進められることになる。このように日本においてもOVsの有用性に対する認識・期待は高くなっており、日本での開発を促進していくことは有益と考える。OVsの開発が規制要件を満たし及び安全性・有効性を適切に評価しつつ、次世代の抗腫瘍薬としての期待を果たしていくことは重要と考える。

## 2.5. 小括

OVs の開発は国際的に数多くの国で臨床試験が開始されているが、日本では数種類の臨床研究が実際されている状況であり、医薬品の製品化に向けた開発においては海外に後れを取っていた。一方、早期開発を目指す制度のうち、医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品に腫瘍溶解性ウイルスの一つが指定され、開発促進が期待される。一般的には、抗腫瘍薬の領域では国際共同治験や早期患者アクセス制度等の影響を受けて海外とのドラッグラグが解消されつつある。OVs においても先駆け指定制度等の開発促進制度を利用することができる治療薬であるといえる。次章では OVs の開発促進に向けて考察するために、日米欧における OVs に係る規制を調査し、留意点や課題を抽出するために比較・分析を行った。

### 第3章 腫瘍溶解性ウイルスに係る日欧米の規制分析



### 3.1. 目的

世界レベルで OV<sub>s</sub> の開発が急速に進められている現在の傾向に対し、現時点で日本の OV<sub>s</sub> 開発は遅れている[78]. 実際に、肝臓がんの治療を目的とした腫瘍溶解性アデノウイルス (OBP-301) の承認を規制当局から得るための臨床試験は日本以外で開始されており、開発企業の本部が日本にあるにもかかわらず、日本では実施されていない[79]. 日本で医師主導治験ではあるが第 2 相臨床試験に入ったのは脳腫瘍の治療を目的とした腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス (G47Δ) のみである. これらの事実を鑑みると、日本で OV<sub>s</sub> の臨床開発が諸外国から大幅に遅れていることは明確である.

本研究の目的は、OV<sub>s</sub> の開発に影響を及ぼしていると考えられる規制について、日本と米国/欧州における差異を明らかにすることである. 異なる地域間の規制の差異を認識することにより、グローバルレベルでの OV<sub>s</sub> 開発を促進していくと考えられ、革新的な治療と考えられる OV<sub>s</sub> を世界中のがん患者に届けることに寄与すると考える.

### 3.2. 方法

OV<sub>s</sub> に係る開発に関連する規制を調査した. これらの表と図に用いたデータセットは、FDA のウェブサイト (<http://www.fda.gov/>), 欧州医薬品庁 (EMA) のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu/ema/>), PMDA のウェブサイト (<http://www.pmda.go.jp/english/>) で公的に入手可能な情報から作成した. OV<sub>s</sub> に関連する規制のデータ (特に非臨床/臨床の差異) を国または地域ごとに収集し、項目別の比較表を作成して比較解析を行うことで、差異を調査した.

Clinical Trials.gov ウェブサイト (<https://clinicaltrials.gov/>) を調査し、OV<sub>s</sub> の臨床試験に関連する情報 (開発状況) を解析した. 開発状況に関しては、2001~2015 年における全体的な開発状況と地域別の開発状況を調査した.

### 3.3. 結果

#### 3.3.1. OV<sub>s</sub> 開発に関するガイドライン等の各国の比較分析

米国，欧州，日本の関連規制当局（FDA，EMA，PMDA）が発行した OV<sub>s</sub> に関連するガイドラインの要約を表 3-1~3 に示した．地域間のガイドラインにいくつかの差異があることが確認され，OV<sub>s</sub> の臨床試験を実施するための要件に差異がみられた．

表 3-4 に，日本，米国，欧州における臨床及び非臨床試験に関する規制を年代順に示す．全体的に，日本に存在するが，米国と欧州にはない項目はほとんどなく，米国・欧州地域の規制は，臨床試験を実施するうえで必要な前臨床，臨床試験の設計や製造された OV<sub>s</sub> の品質に関して細分化されて規定されている．また，OV<sub>s</sub> 開発に関する各規制は地域の状況等を踏まえ異なるが，最新の科学進歩に基づきガイダンスが発出・改定されている．一方，日本の規制は遺伝子治療という大きな枠における治験及び臨床研究の実施に関する考え方が発出されているのみであった．また，品質及び前臨床試験を規定しているガイドラインでは，製造方法，毒性試験（前臨床安全性試験），薬効を裏付ける試験，体内動態試験，製造施設及び設備に関する事項が記載されているが，いずれも基本的な考え方を示しているのみで，具体的に必要な試験が規定されているものではなかった．日本における OV<sub>s</sub> の規制は欧米と比べて遅れていると言える．

遺伝子治療における日本，米国，欧州でヒトを対象にした初回投与試験（FIH）を開始するための非臨床試験の要件を示した（表 3-5）．欧州の規制に記載されていて米国と日本の規制には無い部分があるものの，非臨床試験実施の規制事態を考慮すると，3 極において規制に大きな差異はないといえる．特に 3 極で差があると思われる部分は，生殖発生毒性試験，遺伝毒性試験，ウイルスベクターに関する事項及びカルタヘナに関する事項である．まず，生殖発生毒性試験に関しては，日，米では当該毒性試験は，低分子医薬品を含めた毒性試験の規定に従って行われている．この規定では妊娠の可能性のない女性での臨床試験では不要としている．また，2012 年に発出された ICH S6(R1)において，過去の類似薬での多くの情報がある場合等は，当該試験を不要とすることを可能としている．また，一般的に，細菌やウイルス等のバイオ医薬品については，当該毒性試験を実施する必要はないことも記載されている．欧州の規制での記載は，他の前臨床試験や投与される被検者の特性で

生殖能にリスクが無い場合を除き当該毒性試験を FIH の前に実施することが規定されている。遺伝毒性試験についても同様に日米では臨床試験に移行する場合の前臨床試験の規定を踏襲して、治療ガイドラインには記載がないが、これまでの遺伝毒性試験法はバイオ医薬品には適切ではなく実施の必要はないと ICH S6(R1)に記載されている。欧州での記載は、遺伝子治療用医薬品及びその遺伝子発現産物は遺伝毒性のリスクを否定できないため、*in silico* で評価をすることとされている。3 極で異なる記載となっているが、遺伝毒性試験を実施しない場合や既存の試験が不適応な場合においても、OVs としての特徴的な毒性試験としては、染色体への遺伝子組込み評価を行うこととされており、この毒性試験により遺伝毒性の評価が可能となる。ウイルスベクターについては、欧米では増殖型、非増殖型のウイルスやそれまでに得られた知見により有害事象が懸念されることの注意事項が記載されている。更に EU では特定されたウイルス（レンチウイルス、AAV）についての品質及び前臨床試験のガイダンスが発出されている。このガイダンスは、新たな知見が得られた際に改訂されていくものである。

このように日本においては OVs に係る開発のガイダンスがほとんど無く、プロセスが不明瞭であることが日本での OVs の開発遅延の原因の一つとなっている可能性が考えられた。

表 3- 1 日本におけるガイダンス

区分	ガイダンス	内容	発出年
前臨床試験, CMC	遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について（平成 25 年 7 月 1 日薬食審査発 0701 第 4 号）【医薬食品局審査管理課 薬事法関係】（薬食審査発 0701 第 4 号）	治験を実施する為の遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性についての定義，製造法，投与方法の区分，規格及び試験法，製剤設計，安定性，非臨床試験（薬効，毒性，代謝），製造施設及び設備の基本的な考え方が記載され，具体的な方法の規定ではない。	2013 年 7 月
臨床試験	遺伝子治療臨床研究に関する指針 2002 年 3 月 27 日文部科学省・厚生労働省告示第 1 号 2004 年 12 月 28 日文部科学省・厚生労働省告示第 2 号（全部改正） 2008 年 12 月 1 日一部改正	遺伝子治療の臨床試験が規定されている。	2008 年 12 月
前臨床試験	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）	カルタヘナ法に基づき，遺伝子改変ウイルスの環境への影響の必要性を規定している。	2004 年 2 月
前臨床試験	遺伝子治療臨床研究に関する「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」に基づく第一種使用規程承認申請の手続等について 厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知科発第 0219001 号 2004 年 2 月 19 日		2004 年 2 月



表 3- 2 米国のガイダンス

区分	ガイダンス	内容	発出年
Preclinical	Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy	遺伝子治療や細胞治療における用語の定義，製造方法，規格設計，非臨床試験等の留意事項が記載されている。	1998年3月
Clinical	Guidance for Industry: Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors	遺伝子治療試験に参加した被験者の複製するウイルス感染のために長期フォローアップを規制している。レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療による白血病発症の有害事象が報告されたことから，その他のベクターにも同様に長期フォローアップの必要性を補足している。	2000年11月
Clinical	Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events		2006年11月
CMC	Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)	遺伝子治療のINDに関して，CMCに関して規定している。	2008年4月
CMC	Draft Guidance for Industry: Validation of Growth-Based Rapid Microbiological Methods for Sterility Testing of Cellular and Gene Therapy Products	無菌試験における迅速検査法及び力価試験について規定している。	2008年2月
CMC	Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products		2011年1月

区分	ガイダンス	内容	発出年
Preclinical	<p>Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products November 2013. (This guidance finalizes the draft guidance entitled “Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products” dated November 2012)</p>	<p>遺伝子治療薬の前臨床試験の指針として、試験計画、毒性試験、POC 及び GLP 等について記載及び必要とする前臨床試験について規定している。</p>	<p>2013年11月</p>
Clinical	<p>Draft Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products 7/2013. (This guidance document is for comment purposes only.)</p>	<p>遺伝子治療薬の早期臨床試験についてのガイダンス。臨床試験に影響を及ぼす製剤特性、臨床試験デザイン（評価法、対象集団、用量等）及び治験開始に必要な試験（製造、非臨床試験等）について規定している。</p>	<p>2013年7月</p>

表 3- 3 EU のガイダンス

区分	ガイダンス	内容	発出年
Pre & clinical	Development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products (concept paper)	承認審査資料 (MAA) に記載する潜在的リスク-ベネフィット評価についての規定. リスク-ベネフィットの検討の必要性についての概念が記載されている.	2009年 12月
General	Questions and answers on gene therapy	EMA が発出したガイドラインと ICH 及び FDA ガイドラインの関連についての Q&A.	2009年 12月
Pre & clinical, CMC	Development and Manufacture of Lentiviral Vectors	遺伝子治療のウイルスベクターに特に規定が必要な事項を記載している. これまでに, レンチウイルスベクター, AAV 及び OV <sub>s</sub> の開発に関する概念を記載したものが発出された.	2005年 5月
Pre & clinical	Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors		2010年 6月
Pre & clinical	ICH Considerations - Oncolytic Viruses		2009年 10月
Preclinical I	Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products	FIH 試験を実施するための前臨床試験が規定されている.	2008年 5月
Pre & clinical	ICH Considerations General Principles to Address Virus and Vector Shedding	ウイルスの排出に関することが規定されている.	2009年 7月
Clinical	Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products	遅延発現型の有害事象の懸念に対する長期間にわたるフォローアップの必要性が規定されている.	2009年 11月
Preclinical I	Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products	遺伝子改変ウイルスの環境への影響の評価を規定している.	2008年 5月

区分	ガイダンス	内容	発出年
Preclinical	Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors	意図しないヒト生殖細胞への伝達を評価する前臨床試験を規定している。	2006年 12月
Pre & clinical	Revision of the note for guidance on the quality, pre-clinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (concept paper)	遺伝子組換え医薬品の開発における、品質、前臨床、臨床試験の基本留意事項が記載されている。	2009年 12月
Pre & clinical	Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products		2001年 4月

表 3- 4 OVs に関するガイダンス発出年度一覧

		1998	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
臨床試験	JP									遺伝子治療臨床研究に関する指針	ICH Considerations					遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について	
	US								被験者の長期フォローアップのガイダンス		ICH Considerations					早期臨床試験について	
	EU		遺伝子治療の前臨床試験及び臨床試験について		レンチウイルスベクターに関するガイダンス					EMAガイドライン、ICH 見解、FDAガイドラインとの関連のQ&A	MAAで記載するベネフィットリスクバランス			製品の留意事項			AAVベクターに関するガイダンス
前臨床試験	JP					カルタヘナ											
	US	製造方法、規格設計、非臨床検討などについての留意事項								IND審査のCMC情報の留意事項				無菌試験及びカビ試験における留意事項			前臨床試験指針
	EU					非臨床試験、生細胞への影響試験				FIHに必要な前臨床試験について							環境への影響の評価

表 3- 5 ヒト初回投与試験（FIH）を開始するための非臨床試験の要件

	日本	EU	US
目的	○	○	○
動物種の選択	○	X	○
病態動物モデル	X 動物種選択の項に記載	X 目的に記載	○
POC	○	○	○
投与量，投与経路	○	○	○
体内動態，ADME	○	○	○
毒性試験	○	○	○
遺伝子組み込み試験	○	○	○
生殖細胞への遺伝子導入	○	○ ICH consideration	○ ICH consideration
標的細胞選択性	○	○	X
免疫原生，免疫毒性	○	○	○
生殖発生毒性試験	X	○	X
遺伝毒性試験	X	○	X
ウイルスベクター	X	○	○
体外放出	○	○	○
カルタヘナ	○	X	X

### 3.3.2. OV<sub>s</sub> の臨床試験開始のプロセスの比較

図 3-1 に米国と日本における OV<sub>s</sub> 臨床試験開始における審査体制を示した。OV<sub>s</sub> 臨床試験を開始するには、製造された遺伝子組換えウイルスの品質及び安全性と臨床試験実施計画書について各国での審査プロセスを経る必要がある。日本では、規制当局から承認を得るための審査プロセスについて臨床研究の場合と治験の場合の 2 種類がある。臨床研究では、厚生科学審議会にて試験の妥当性が審議され厚生大臣から承認を得る。一方、治験は医薬品医療機器総合機構（PMDA）の審査を経て試験を実施する。それぞれの独立する審査組織及びプロセスがあり、規制管轄が異なることから臨床試験又は臨床研究から得られた結果の相互利用は困難な状況にある。規制管轄が異なることから、治験と臨床研究から得られたそれぞれの臨床データを相互利用することは困難であり、臨床研究で蓄積された臨床データが存在した場合においても承認を得るための治験実施は改めて早期臨床試験の第 1 相臨床試験から開始しなければならない。一方、米国では、いずれの臨床試験においても治験実施計画書は、組換え DNA 諮問委員会（RAC）が審査し、製造された OV<sub>s</sub> の品質評価は FDA が実施する。したがって、製品化のために規制当局から承認を得るための臨床試験は、いずれも同一規制当局が評価を行っていることから、それまでに蓄積された臨床試験データを外挿して後期臨床試験を開始することが可能なプロセスになっている（図 3-2, 3）。このように米国と比較して日本では治験開始までの審査プロセスが明確でないことが日本での OV<sub>s</sub> の開発が活発化しない原因の一つである可能性があると考えられた。

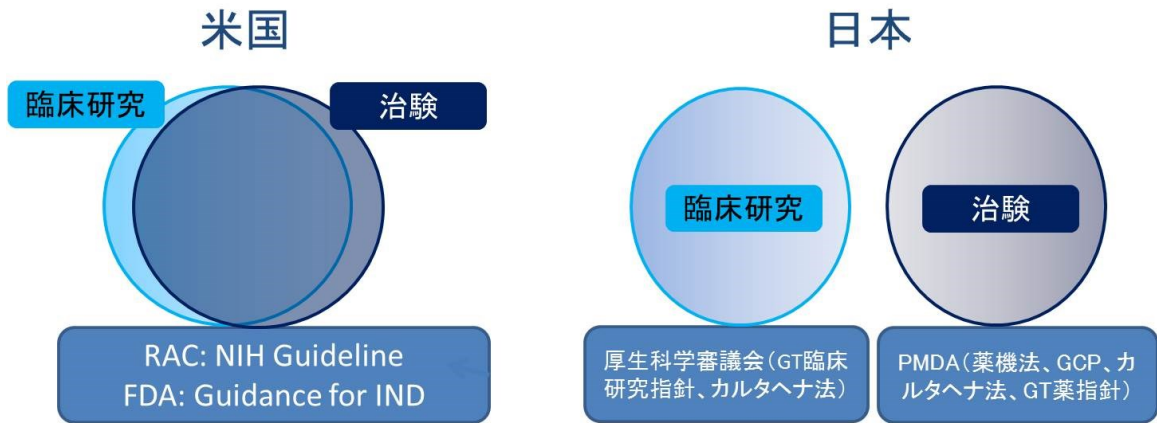
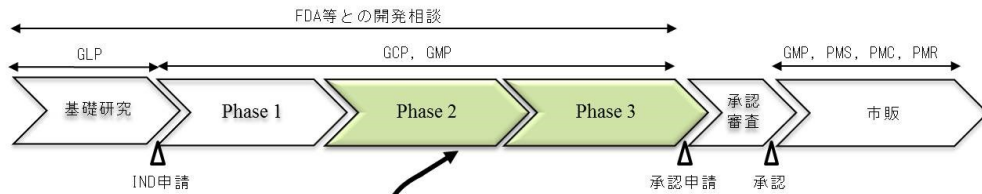


図 3- 1 臨床試験開始時の評価

承認申請を目的とした開発

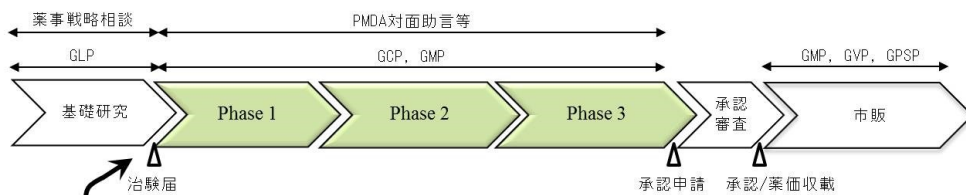


承認申請を目的としない臨床試験



図 3- 2 米国における開発プロセス

治験の場合 (薬事承認)



臨床研究

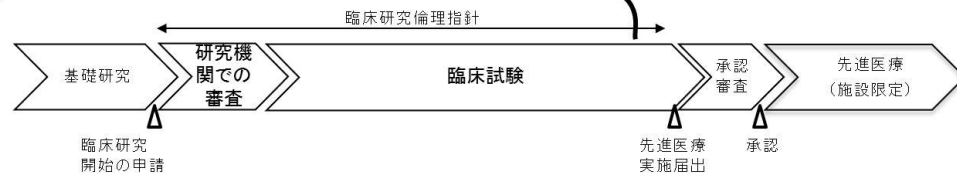


図 3- 3 日本における開発プロセス



### 3.3.3. カルタヘナ法

2003年に遺伝子組換え生物の輸出入等の国際的な規定として生物の多様性に関する条約のバイオセーフティーに関するカルタヘナ議定書が採択され、多くの国がこの法に締結した。日本においては、2004年に遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）が施行された。このカルタヘナ法によって、遺伝子組換えに係る基礎実験及び臨床試験を含めた使用及び製造や輸入を含む移動等が規制されている。各省庁、農業水産省及び厚生労働省等によりそれぞれの省令、施行規制、通知等を発出してそれぞれの管轄で規制を行っている。国際的には、米国、カナダ、オーストラリアではカルタヘナ議定書を締結していない（表 3-6）。

カルタヘナ法は、拡散防止措置を行って閉鎖環境下で使用する第二種使用等と、開放環境下で使用する第一種使用等に別れ、OVsを臨床試験で使用する場合の多くは第一種使用等が該当する。したがって、平成16年2月19日付「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の耐用性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程承認申請の手続きについて」に基づき厚生労働大臣と環境大臣の承認を得ることが必要となる。この手続きでは、OVsは病院で使用されることになるが、ウイルスが含有すると考えられるヒトの排泄物等の処理方法や接触する医療従事者を限定する等の使用規定を事前に取り決めること等が含まれている。また、病院外にウイルスが漏れた場合、ウイルスの遺伝子改変が他の生物に及ぼす遺伝子的な影響を評価した生物多様性影響評価結果を提出する。これらの資料及びデータに基づき大臣から承認を得るというプロセスになるが、この承認に時間を要することも問題点となる。また、事前に規定したOVsの使用規程に係る内容は、申請をした該当施設に限定して承認を受けることから、開発の途中で規模を拡大する場合等には、容易にその変更ができない場合がある。また、遺伝子組換え生物（Living Modified Organisms, LMO）を評価するには巨額の費用が必要である。例えば、組換え植物の開発から登録申請までに要する費用は、平均13600万ドルで期間は平均13年であり、この規制に対応する費用は、約3,500万ドル（全体の約26%）と推定報告がある[80]。

表 3- 6 OV s に係る環境影響評価

	日本	US	EU
カルタヘナに 批准している	○	×	○
ガイダンス	×	○	○
治験開始前に 必要	○ (カルタヘナ)	×	○ (各国での規定 に従う)
承認申請資料 として評価結 果が必要	×	○	○
ウイルス排出 試験	ICH consideration	○	ICH consideration
臨床試験での 排出の確認	個室管理下での実 施する。排出が無 いことを確認した ら個室での試験を 解除できる	増殖性ウイルス： 第 1 相から必要 非増殖性ウイル ス：第 2 相から必 要	第 1 相で排出が無 くなるまでデータ を取得する

### 3.3.4. 確認申請

日本では、OVs 開発に係る直接的なガイドラインは存在しないため、現存する遺伝子治療の枠で規制されていた。したがって、OVs も「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」に基づき確認申請を行う必要があった。確認申請では使用する OV s の品質に関する膨大なデータが要求され、かつ審査に多大な時間を要していた。求められたデータは、早期臨床開発の段階においては十分なデータが存在しない場合もあった。その後、規制改革実施計画（平成 25 年 6 月 14 日閣議決定）において、確認申請制度を薬事戦略相談に代替することとなり、遺伝子治療用医薬品の確認申請制度が廃止され煩雑な手続きは解消されることになった。OVs においても 2013 年までは確認申請手続きが必要であり、この膨大なデータ及び審査に時間を要していたことが日本における開発が活発化しなかった要因の一つであると考えられる。

### 3.4. 考察

OVsの開発分野には、現時点で直面している多くの課題がある。技術面では、ウイルスの品質管理、ウイルスの送達方法、臨床効果の評価に関する手順である。また、新しい遺伝子組換えウイルスのそれぞれの臨床試験を実施すること自体も、製造、薬物動態／薬力学試験、毒性試験、治験実施計画書作成、臨床開発を開始するための規制当局からの承認に膨大な時間と経費を要するために、開発を進める際の大きな問題の一つとなっている。日本の規制当局

(PMDA)は、OVs開発に関する規制を構築しつつあるが米国及び欧州と比較すると、規制確立までに長い時間を費やしており、そのために生じた遅れが日本と米国／欧州間のOVsに関する規制の差異を生み出したと考える。

今回の研究で臨床試験開始までのプロセスが異なることが明確になった。すなわち、日本では、臨床研究と治験の2本立て審査であり、米国ではいずれの臨床試験の開始のための評価は同一規制機関で行われている。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については、それまでに蓄積されたあらゆる臨床試験データに基づいて開始することが可能である。一方、日本では、臨床研究で蓄積された臨床データが存在した場合においても承認を得るための治験実施は早期臨床試験から開始しなければならない。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。また、遺伝子治療の臨床研究に係る指針では、ヒトと同様に薬理作用を惹起することが期待される病態モデル動物で実施することが規定されている。OVsの場合は、新たにモデル動物用のOVsとして遺伝子を改変することが必要となるが、実際にはヒトへの投与が行われたいOVsを創製する等の課題が発生する。図3-4に示すように、2014年に施行された薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）の条件・期限付き承認がOVsにおいても適応となれば、これまでの臨床研究で得られた臨床データを活用し、早期の治験開始及び早期承認の開発戦略がとれることになりOVsの開発が活発化する。この開発戦略を適応させるためには、安全性及び有効性の評価が重要となるが、これについては次章以降で述べる。

更に、日本ではOVsは遺伝子組換え生物を用いる際の規制（カルタヘナ法）に準拠する必要があるが、米国等の遺伝子治療先進国ではこの法律に批准していない。日本においても、欧米で行われているように、早期臨床試験ではウイルスが環境へ流出しない方策処置やICH considerationのViral sheddingを行うことで臨床試験の開始を可能にすることが期待できる。また、仮にウイルスが流出した場合の環境への評価結果は承認申請時に提出する等として初期開発

段階では膨大なデータを求めずに、製品として市場に出るまでに評価を終える等のプロセスの見直しを行うことで開発が活発化すると考える。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GCP下で厳格に行われる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。

### OVsにおける開発プロセス

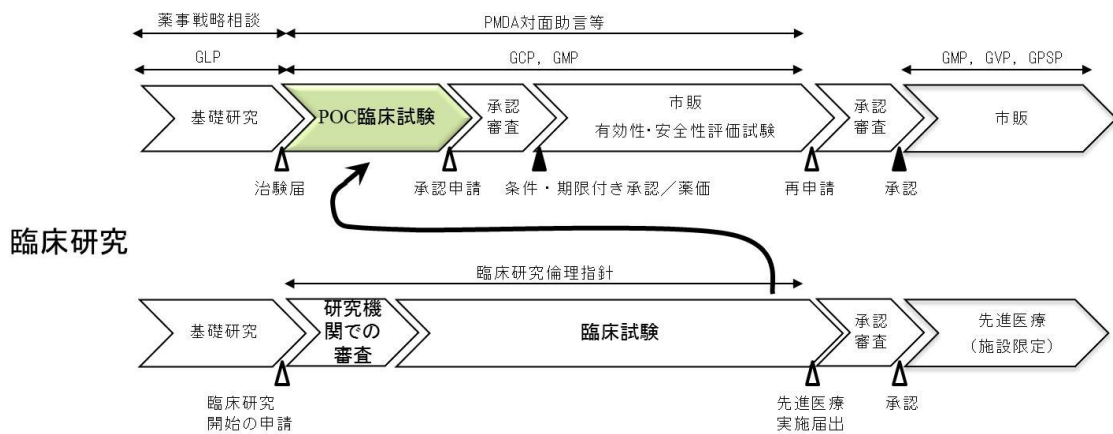


図 3-4 OVs の臨床試験プロセス

### 3.5. 小括

1. OV<sub>s</sub> 開発に係る直接的なガイドライン／ガイダンスは当調査の時点で国内外において唯一 2008 年の ICH Consideration: Oncolytic Viruses のみであった。このガイダンスは 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。
2. 日欧米ともに OV<sub>s</sub> 開発に対して遺伝子治療に係る規制を用いている。
3. OV<sub>s</sub> の臨床開発は推奨されるが、その開発状況には地理的傾向があり、開発のほとんどは日本以外で行われている。この傾向が OV<sub>s</sub> に関連する規制の差異によるものであることが明確になった。すなわち、日本では、医薬品としての承認を得るための臨床試験（治験）のフルセット（早期から後期臨床試験データまで）が必要であり、治験とは別に実施した臨床研究データの活用が困難な状況である。一方、米国では、いずれの臨床試験データも新薬承認申請に利用することが可能である。日本が参加する国際共同治験を実施するにはこれら規制を同レベルにしておくことが必要である。
4. 日本はカルタヘナ議定書を締結しており、遺伝子治療の枠に入っている OV<sub>s</sub> 開発にも特別な注意を払い、対策を講じることが必要である。一方、米国はこの議定書を締結していないため、これに従う必要はない。日本では、他国と比べ臨床試験開始までのプロセスが煩雑になり、時間を要することになり、この領域での国際共同治験に参加することが困難な状況にある。厳格に制限された治験の規制 GCP 下で実施する臨床試験においては、当該規制は後期開発から適応する等、規制に係る時期は今後の検討課題であると考ええる。
5. 世界レベル及び日本で OV<sub>s</sub> 開発を国際共同治験等で促進させるためには、OV<sub>s</sub> に関する規制の調和を追求する必要があると考ええる。国及び地域間における規制の差異に着目した本研究は、日本の規制の改正を促し、日本における今後の OV<sub>s</sub> 臨床開発を促進できると考えられる。



## 第4章 腫瘍溶解性ウイルスの安全性の評価





## 4.1. 目的

近年の OV<sub>s</sub> に関する公表データ等が増加していることを鑑みると、関連法規等はこの治療法を患者に提供するためにグローバルレベルで設定され始めている[81]。実際に、食品医薬品局（FDA）は、米国／欧州で初めの OV<sub>s</sub> である Talimogene laherparepvec を 2015 年末に承認した[82]。過去を振り返ってみると、OV<sub>s</sub> をがんの治療に応用する考えは新しいものではなく、種々のウイルスをがん治療に用いた症例研究がいくつか報告されており、その有効性が少数の患者で確認されている[83]。また、遺伝子工学の進歩により、多種多様な遺伝子改変ウイルス（ヘルペスウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、麻疹ウイルス、コクサッキーウイルス、ポリオウイルス、レトロウイルス、レオウイルス、パルボウイルス、水疱性口内炎ウイルス及びニューカッスル病ウイルス）が開発され、OV<sub>s</sub> 臨床開発が複数種のウイルスを用いて著しく増加してきた[84]。日本、米国及び欧州における OV<sub>s</sub> の規制には依然としていくつかの差異があるため、各極での OV<sub>s</sub> 開発が円滑に進まない可能性があるが[85]、この新規治療法の認知度は数多くの確立された非臨床／臨床データにより上昇しており、臨床研究が活発に行われている分野の 1 つである[86]。

一方、これまでの遺伝子治療分野の臨床試験において重篤な有害事象が報告されている[87,88,89,90]。1999 年に先天性オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症を対象とした臨床試験で患者の 1 名が大量のアデノウイルスベクター投与によって死亡した。また、2002 年免疫不全症の患者数名が、レトロウイルスベクターで遺伝子導入した造血幹細胞投与を受けた後数年を経て、白血病を発症した。X1 連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)の遺伝子治療を受けた患児 2 例に白血病症状が発症したことを受けて[91]、2004 年にそのリスク評価が行われた。このリスク評価の前提として、X-SCID 及びアデノシンデアミナーゼ欠損症(ADA/SCID)の遺伝子治療の臨床試験から SCID に対する遺伝子治療の臨床的有用性が確認された。このような有用性を前提として、SCID の遺伝子治療における一般的リスク因子としてリスクベネフィットに基づく X-SCID 遺伝子治療の実施の是非について議論が行われた。その結果、重篤な有害事象の発現するリスク因子を考慮したうえで、X-SCID の治療の第 1 選択肢としては骨髄移植を考慮すべきであり、さらに骨髄移植が失敗に終わった場合や適切なドナーがない場合にリスクベネフィットの観点からベクターを用いた遺伝子治療を選択するのもやむを得ないと結論された。

このように、医薬品開発の開始にあたっては、十分な前臨床・臨床の安全性データの確認が必要であるが、これまで特に OV<sub>s</sub> の臨床試験における安全性データを要約した特別な報告はない。

OV<sub>s</sub> は、既存の治療法よりも良好な治療結果をもたらす新規の治療選択肢であると考えられるが、その詳細な安全性データはいまだ報告されていない。最も多い有害事象として、軽度のインフルエンザ様症状と注射部位の局所反応が知られている。限られた情報ではあるが、これらの事象は OV<sub>s</sub> 開始前にアセトアミノフェンを前投与することで管理可能である[92]。

したがって、これまでの OV<sub>s</sub> の臨床試験の安全性データを集積し、遺伝子改変様式等の OV<sub>s</sub> の特徴となる因子を基に再集計・分析することで、OV<sub>s</sub> の特異的な毒性を特定し、臨床試験実施における安全性の注意事項を明確化できるものとする。

本研究の目的は、公的に利用可能なデータベースを用いて OV<sub>s</sub> の安全性データの包括的な概要を示し、OV<sub>s</sub> の臨床試験開始に注意すべき安全性を提示する。

この研究により集積した網羅的な臨床データに基づいて、被験者の安全性を効果的に確保しながら、臨床試験が実施され、OV<sub>s</sub> の開発促進が可能になると考える。

## 4.2. 方法

本研究で用いたデータセットは、米国国立医学図書館(National Library of Medicine, NLM)が開設した Clinical Trials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)を用いて、“Oncolytic virus”で2016年4月15日にキーワード検索した。当該データベースで抽出した OV<sub>s</sub> の臨床試験結果の公表文献を用いて、1. 使用されたウイルス毎、2. 投与経路別、3. ウイルスの遺伝子改変の種類ごとに分け、全ての安全性情報及び重度の安全性情報の集計を行った。遺伝子改変の種類については、ウイルスの複製をコントロールする仕組み毎にグループした。すなわちグループ A は、ウイルスの細胞への感染制御により腫瘍選択性を制御するもの、B は、ウイルスが細胞内で転写・翻訳を制御することで複製をコントロールするもの、C は、ウイルスが複製するためにがん特有な遺伝子を利用して複製するように複製を制御するものとして定義した[93]。

## 4.3. 結果

### 4.3.1. OV<sub>s</sub> 臨床試験で認められた安全性情報

今回収集した臨床試験データを基に OV<sub>s</sub> の臨床上の安全性について検討した。OV<sub>s</sub> の全臨床試験データから有害事象情報を集積し、有害事象の集計を行った結果（表 4-1）、OV<sub>s</sub> 臨床試験で認められた有害事象は発熱、嘔気、倦怠感、悪寒及び注射部位の痛み等の軽度かつ臨床上で管理可能なものであり、OV<sub>s</sub> は忍容可能な治療法と考えられた。

更なる検証することを目的に安全性データを次の視点で纏めて検証した。

1：遺伝子改変したウイルスの種類毎，2：投与方法別，3：遺伝子改変の種類  
の観点から有害事象を集計して分析した。その結果、いずれの観点においても  
OV<sub>s</sub> に由来すると考えられる治療コントロールが困難と思われる有害事象は  
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、倦怠感等のウイルス感染に起因する一般的な症状であった。また、  
Grade 3 以上の有害事象として、白血球減少及び倦怠感等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  
事象は既存の抗がん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  
いて十分にコントロール可能であると考えられた。

以上より、OV<sub>s</sub> は基盤となるウイルス感染症状の発現と一部で抗がん剤と  
同様の有害事象プロファイルが存在するが、いずれも臨床ではコントロール  
が可能であり、OV<sub>s</sub> 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  
[94,95,96,97,98]。OV<sub>s</sub> 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

#### 4.3.1.1. ウィルス毎の安全性情報

OV<sub>s</sub> に用いられた主なウイルスは、アデノウイルス、レオウイルス及び単  
純ヘルペスウイルスであり（第 2 章記述）、これらにつき安全性情報を調査  
した。

全ウイルス及びウイルスの種類別に分類した有害事象の一覧を表 4-1~3 に  
示した。主に認められた有害事象は、アデノウイルスでは発熱（45.1%、

128/284 例), 倦怠感 (28.5%, 81/284 例), 嘔気・嘔吐 (28.5%, 81/284 例) 及び注射部位の痛み等の反応 (22.9%, 65/284 例) であり, ヘルペスウイルスでは, 嘔気・嘔吐 (59.4%, 98/165 例), 発熱 (54.5%, 90/165 例) 及び頭痛 (30.3%, 50/165 例) であり, レオウイルスでは, 発熱 (46.7%, 21/45 例), 頭痛 (35.6%, 16/45 例) 及び倦怠感 (31.1%, 14/45 例) であり, ワクシニアウイルスでは悪寒 (66.7%, 16/24 例), 発熱 (58.3%, 14/24 例) 及び食欲不振 (45.8%, 11/24 例) であった. 認められた有害事象は, ウイルスごとの各有害事象の発現頻度は異なるものの, 主な事象はウイルス感染の際に認められるインフルエンザ様の症状であり, 発現頻度の相違は臨床上特に問題となるものではないと考えられる. また, 重症度分類の Grade 3 以上の有害事象は, アデノウイルスでは, 嘔気/嘔吐, 注射部位での反応及び無力症であり, ヘルペスウイルスでは, てんかん, 病態進行及び疲労感であり, レオウイルスでは, 活動低下, 錯乱及び傾眠であり, ニューカッスルウイルスでは, 発作, 失神及び血栓症であった. いずれの事象に対しても既存薬により臨床上でコントロールが可能な症状であった. また, ヘルペスウイルスに高頻度で認められたてんかんの有害事象については, 8/9 例は脳腫瘍に対する投与であることから, これら重度の有害事象の中には, 疾患固有の症状や併用薬の影響を受け入れていると考えられるものも含まれており, 結論付けるには更なる検討が必要であると考えられる. また, 集計した全 OV<sub>s</sub> を通じて特異的な事象は認められなかった. OV<sub>s</sub> が複製し, がん細胞が死滅したのちに隣接するがん細胞に再感染するプロセスを取るが, 再感染せずに血液循環に入ると直ちにヒトの中和抗体により排除される[99]. したがって, 今回の調査で認められた有害事象には, ウイルスが全身に播種したような重度の事象は無かったことは, OV<sub>s</sub> の遺伝子設計と一致しているといえる. また, OV<sub>s</sub> においてもこれまでの抗がん剤同様に有害事象発現は否定できないが, 今回調査した事象のほとんどは一般的なウイルス感染症関連の症状であり, 臨床上で適切な治療を行えば OV<sub>s</sub> の忍容性は高いといえる.

表 4-1 全報告の集計 (1%以上)

有害事象	Total N=749	
	N	%
Fever	244	62.6
Nausea	192	41.3
Fatigue	77	37.8
Chills	115	30.7
Hypotension	14	20.4
Headache	80	19.5
Diarrhea	47	17.8
Anorexia	47	17.4
Pain	118	15.8
Leukopenia	64	13.9
Anemia	50	13.1
Injectin site RXN	94	12.6
Pain, back	81	10.8
Myalgia	50	10.4
Constipation	31	10.0
Increased ALT/AST	70	9.3
Vomiting	70	9.3
Dyspnea	22	9.2
Asthenia	67	8.9
Thrombocytopenia	10	7.9
Edema	42	5.6
Pain, arthralgia	40	5.3
Rigor	12	5.3
Increased PT/PTT	38	5.2
Pain, abdominal	39	5.2
Cough	15	5.1
Neutropenia	38	5.1
Dehydration	14	4.7
Hematuria	35	4.7
Dysuria	32	4.3
Confusion	10	3.5
Diaphoresis	25	3.3
Lymphopenia	16	3.3
Anxiety	11	3.2
Chest pain	24	3.2
Dizziness	12	3.2
Urinary frequency	22	2.9
Progression	21	2.8
Dysphagia	18	2.5
Tachycardia	19	2.5

有害事象リストの続き

有害事象	Total N=749	
	N	%
ALP increased	18	2.4
Arthralgia	18	2.4
Insomnia	18	2.4
Pain, hip/leg	18	2.4
Seizure	18	2.4
AST increased	17	2.3
Depressed mood	17	2.3
Dry mouth	17	2.3
Hypokalemia	16	2.1
Hyponatraemia	16	2.1
Weight decreased	16	2.1
Bladder discomfort	15	2.0
Increased bilirubin	14	1.9
Mucosal inflammation	14	1.9
Radiation skin injury	14	1.9
Hypertension	13	1.7
Hypoesthesia	13	1.7
LDH increased	13	1.7
Rash	13	1.7
Weight loss	13	1.7
ALT increased	12	1.6
Urgency	12	1.6
Abdominal discomfort	11	1.5
Flu-like symptoms	11	1.5
Hyperglycemia	11	1.5
Nocturia	11	1.5
Sweating	11	1.5
Urine abnormality	11	1.5
Bilirubinemia	10	1.3
Hypochromic anemia	9	1.2
Pneumonia	9	1.2
Urethral pain	9	1.2
Amnesia	8	1.1
Granulocytosis	8	1.1
Oral candidiasis	8	1.1
Pharyngolaryngeal pain	8	1.1

表 4-2 ウイルス種類別の有害事象発現率（全 Grade, 10%以上の発現）

Adenovirus	Total N=284		HSV	Total N=165		Reovirus	Total N=45		Vaccinia	Total N=24	
	有害事象	N		%	有害事象		N	%		有害事象	N
Fever	128	45.1	Nausea Vomitting	98	59.4	Fever	21	46.7	Chills	16	66.7
Fatigue	81	28.5	Pyrexia	90	54.5	Headache	16	35.6	Fever	14	58.3
Nausea/vomiting	81	28.5	Headache	50	30.3	Fatigue	14	31.1	Anorexia	11	45.8
Incisional site reaction	65	22.9	Fatigue/malaise	47	28.5	Flu-like symptoms	11	24.4	Fatigue	10	41.7
Chills	62	21.8	Chills	42	25.5	Lymphopenia	9	20.0	Headache	6	25.0
Pain	52	18.3	Constipation	28	17.0	Motor weakness	7	15.6	Myalgia	5	20.8
Hypotension	49	17.3	Anemia	27	16.4	Neutropenia	7	15.6	Nausea	5	20.8
Diarrhea	48	16.9	Myalgia, pain at other sites	24	14.5	Hyperhidrosis	6	13.3	Leucocytes increased	4	16.7
Asthenia	44	15.5	Diarrhea	23	13.9				Nos	4	16.7
Headache	41	14.4	Dysphasia	21	12.7				Anemia	3	12.5
Anorexia	37	13.0	Progression	21	12.7				Dyspepsia	3	12.5
Hematuria	35	12.3	Pain/pain in extremity	18	10.9				Hyperbilirubinaemia	3	12.5
Dysuria	32	11.3	Anorexia	17	10.3				Hyponatraemia	3	12.5
Abdminal pain	30	10.6							Injection site pain	3	12.5
Back pain	29	10.2							Leucopenia	3	12.5
Rigors	29	10.2							Oedema	3	12.5
									Platelets decreased	3	12.5
									Pyrexia	3	12.5
									Vomiting	3	12.5

表 4-3 Grade 3 以上の重度有害事象 (全件数)

Adenovirus 有害事象	Total N=373		HSV 有害事象	Total N=119		Reovirus 有害事象	Total N=12		Newcastle 有害事象	Total N=11	
	N	%		N	%		N	%		N	%
Nausea/vomiting	20	5.4	Seizure	9	7.6	Motor weakness	7	58.3	Seizures	6	54.5
Injection site RX	13	3.5	Progression	5	4.2	Confusion	3	25.0	Syncope	2	18.2
Asthenia	11	2.9	Fatigue/malaise	4	3.4	Drowsiness	3	25.0	Thrombosis	2	18.2
Leukopenia	11	2.9	Tumor progression	4	3.4	Speech impairment	3	25.0	Stupor	1	9.1
Fever	10	2.7	Asthenia	3	2.5	Hypoxia	3	25.0	Headache	1	9.1
Lymphocyte decrease	10	2.7	Diarrhea	3	2.5	Ggt elevation	3	25.0	Vomiting	1	9.1
Headache	9	2.4	Dyspnea	3	2.5	Altered visual fields	2	16.7			
Pain	9	2.4	Fever	3	2.5	Urine incontinence	2	16.7			
Anemia	8	2.1	Hypoxia	3	2.5	Headache	1	8.3			
Dyspnea	8	2.1	Pleural effusion	3	2.5	Seizures	1	8.3			
Diarrhea	7	1.9	Abdominal pain	2	1.7	Ataxia	1	8.3			
Fatigue	7	1.9	Anemia	2	1.7	Insomnia	1	8.3			
Hyponatremia	7	1.9	Pain back	2	1.7	Neglect	1	8.3			
Neutropenia	7	1.9	Cerebral herniation	2	1.7	Anorexia	1	8.3			
Chills	5	1.3	GGT elevation	2	1.7	Vomiting	1	8.3			
Hyperglycemia	5	1.3	L hemiparesis	2	1.7	Nausea	1	8.3			
Hypotension	5	1.3	Pain	2	1.7	Constipation	1	8.3			
Dysphagia	4	1.1	Thrombocytopenia	2	1.7	Pulmonary embolism	1	8.3			
Edema	4	1.1	Wound infection	2	1.7	Tachycardia	1	8.3			
Infection	4	1.1				Apnea (sleep)	1	8.3			
Respiratory disorder	4	1.1				Asthenia	1	8.3			

#### 4.3.1.2. 投与経路別の安全性

OVs の開発状況を投与方法別に分類し，安全性情報を纏めた（表 4-4）。

投与方法別の有害事象を表 4-5（全 Grade）及び表 4-6（Grade 3 以上）に要約した。静脈内投与（IV）の有害事象発現率は，腫瘍内直接投与（IT）と比べ高値であった。全 Grade ではどちらの群も発熱，悪寒，倦怠感といったインフルエンザ様症状が高率であった。Grade 3 以上の重度有害事象で両群に共通する事象としては呼吸困難が高頻度に認められた。また，IV 投与では IT 投与と比べウイルスの全身暴露があるため，各事象の発現頻度が多く，また，血液学的事象も認められたが，これらの事象は臨床上で管理可能な事象であった。



表 4-4 投与経路毎の OV's の種類

投与経路	ウイルス	Product	ターゲットがん腫
腫瘍に直接注射 (Intra-Tumore, intravesical, , IP)	Adenovirus	CG0070	Bladder cancer
		CG7870, CV787 CV706	Prostate
		OBP-301	Solid tumors
		ICOVIR-7	Solid tumors
		Ad5-CD/Tkrep	Prostate cancer
		Ad5-D24-RGD	Ovarian cancer
		Onyx-015	SCCHN
		CGTG-102	Solid tumors
	HSV-1	Talimogene laherparepvec	Melanoma
		G207	Glioma
		G47Δ	Glioma
		HF-10	Pancreatic cancer
		HSV1716	SCCHN
NV1020		Meta colorectal ca. To the Liver	
Vacciniavirus	JX594	HCC, melanoma, others	
静脈注射による全身的投与 (IV)	Adenovirus	Onyx-015	Lung mets
	Reovirus	Reolysin (RT3D)	Sarcoma
	Newcastle	PV701	Solid tumors
		NDV-HUJ (new lentogenic strain of NDV)	Glioma
	Vacciniavirus	JX594	Solid tumors
	Measles	MV-NIS	Myeloma

表 4-5 投与経路別の有害事象（全 Grade, 5%以上の発現）

IV 投与 有害事象	Total N=249		IT 投与 有害事象	Total N=500	
	N	%		N	%
Fever	225	90.4	Fever	244	48.8
Fatigue	206	82.7	Nausea	192	38.4
Hypotension	139	55.8	Pain	118	23.6
Nausea	117	47.0	Chills	115	23.0
Chills	115	46.2	Injectin site RXN	94	18.8
Diarrhea	86	34.5	Headache	80	16.0
Anorexia	83	33.3	Fatigue	77	15.4
Pain, back	81	32.5	Asthenia	67	13.4
Increased ALT/AST	70	28.1	Myalgia	50	10.0
Vomiting	70	28.1	Anemia	48	9.6
Headache	66	26.5	Diarrhea	47	9.4
Leukopenia	64	25.7	Anorexia	47	9.4
Anemia	50	20.1	Leukopenia	40	8.0
Thrombocytopenia	49	19.7	Hematuria	35	7.0
Dyspnea	47	18.9	Dysuria	32	6.4
Constipation	44	17.7	Constipation	31	6.2
Edema	42	16.9			
Pain, arthralgia	40	16.1			
Pain, abdominal	39	15.7			
Increased PT/PTT	38	15.3			
Neutropenia	38	15.3			
Myalgia	28	11.2			
Rigors	28	11.2			
Diaphoresis	25	10.0			
Chest pain	24	9.6			
Cough	23	9.2			
Dehydration	21	8.4			
Pain, hip/leg	18	7.2			
Confusion/disorientation	16	6.4			
Increased bilirubin	14	5.6			
Anxiety	13	5.2			
Hypoaesthesia	13	5.2			
Weight loss	13	5.2			

表 4- 6 投与経路別の有害事象（Grade 3 以上，1%以上の発現）

IV 投与 有害事象	Total N=132		IT 投与 有害事象	Total N=443	
	N	%		N	%
Hematuria	3	2.3	Asthenia	14	3.2
Hyponatremia	3	2.3	Nausea	14	2.9
Dyspnea	2	1.5	Dyspnea	13	2.7
			Injection site pain	12	2.5
			Leukopenia	11	2.0
			Headache	9	1.6
			Anemia	7	1.4
			Diarrhea	6	1.1
			Chills	5	1.1
			Fatigue	5	1.1
			Neutropenia	5	1.1
			Progression, tumor	5	1.1
			Vomiting	5	1.1

#### 4.3.1.3. ウイルスの遺伝子改変の相違による有害事象

OVsの複製を制御する目的の遺伝子改変の種類別に分類し(表4-7)、それぞれの安全性情報を集計し、差異を検討した[100]。クラス別の有害事象は、前述同様に全ての遺伝子改変クラスで有害事象発現頻度は高かったが、そのほとんどが臨床上でコントロール可能な事象であることが示された、特異的な重度の有害事象もないことが示唆された(表4-8, 9)。

表4-7 遺伝子改変の方法で区分けしたウイルスの種類

ウイルスの複製制御を目的とした遺伝子改変(A,B,C)	ウイルス	開発コード/製品名
A 感染を制御する遺伝子改変	Coxsackie virus	CAVATAK
	Poliovirus	PVS-RIPO
	Picornavirus	SVV-001, NTX-010
	Measles	MV-NIS
B 転写・翻訳による複製を制御	Adenovirus	Onyx-015
		CG0070
		CG7870, CV787, CV706
		H103
		Telomelysin (OBP-301)
		KH901
		Ad5-CD/Tkrep
		Ad5-D24-RGD
		Ad5/3-D24-GM-CSF
		Oncorine, H101
	ICOVIR-7	
	CGTG-401	
	Reovirus	Reolysin (RT3D)
Newcastle	NDV-HUJ (new lentogenic strain of NDV)	
Vaccina	JX594	
C 腫瘍細胞特異のゲノムにより複製を制御	HSV-1 (dsDNA)	Talimogene laherparepvec
		d1Sptk, G207
		G207
		G47Δ
		OncoVex
		NV1020
		HF-10
		HSV1716
	Newcastle (ssRNA)	PV701
Parvovirus (ssDNA)	H-1PV	

表 4-8 遺伝子改変の相違による有害事象 (全 Grade, 5%以上の発現)

Class A 感染を制御	Total N=21		Class B 転写, 翻訳を制御	Total N=418		Class C がん細胞特有のゲノム で複製するように制御	Total N=260	
	N	%		N	%		N	%
有害事象			有害事象			有害事象		
Fatigue	9	42.9	Fever	195	46.7	Nausea	148	56.9
Pain (abdominal)	8	38.1	Nausea	99	23.7	Fever	142	54.6
Fever	8	38.1	Chills	96	23.0	Fatigue	133	51.2
Anorexia	7	33.3	Injectin site RXN	95	22.7	Chills	132	50.8
Nausea	6	28.6	Headache	72	17.2	Vomiting	105	40.4
Abdominal distention	5	23.8	Fatigue	70	16.7	Hypotension	96	36.9
			Asthenia	60	14.4	Headache	90	34.6
			Hypotension	51	12.2	Diarrhea	85	32.7
			Anorexia	49	11.7	Anorexia	83	31.9
			Diarrhea	48	11.5	Anemia	80	30.8
			Pain/arthritis	40	9.6	Leukopenia	80	30.8
			Hematuria	35	8.4	Increased ALT/AST	79	30.4
			Dysuria	32	7.7	Pain, Back	74	28.5
			Anemia	31	7.4	Pyrexia	72	27.7
			Flu like syndrome	30	7.2	Thrombocytopenia	64	24.6
			Pain, abdominal	30	7.2	Neutropenia	51	19.6
			Constipation	29	6.9	Dyspnea	49	18.8
			Rigors	29	6.9	Constipation	44	16.9
			Vomiting	28	6.7	Cough	37	14.2
			Myalgia	26	6.2	Pain, abdominal	34	13.1
			Pain, Back pain/myalgia	26	6.2	Myalgia	33	12.7
			Fatigue	24	5.7	Increased PT/PTT	32	12.3
			Lymphopenia	22	5.3	Dizziness	25	9.6
			Urinary frequency	22	5.3	Anxiety	23	8.8
			ALP increased	18	4.3	Pain, Chest	21	8.1
			Dyspnea	18	4.3	Progression	21	8.1
			Edema	18	4.3	Diaphoresis	20	7.7
			AST increased	17	4.1	Dry mouth	20	7.7

Class A 感染を制御	Total N=21		Class B 転写, 翻訳を制御	Total N=418		Class C がん細胞特有のゲノム で複製するように制御	Total N=260	
	N	%		N	%		N	%
有害事象			有害事象			有害事象		
			Hypoaesthesia	13	3.1	Defydration	19	7.3
			LDH increased	13	3.1	Edema	19	7.3
			Leukopenia	13	3.1	Hypokalemia	17	6.5
			Weight loss	13	3.1	Confusion/disorientation	16	6.2
			ALT increased	12	2.9	Weight decreased	16	6.2
			Urgency	12	2.9	Insomnia	15	5.8
			Nocturia	11	2.6	Depressed mood	14	5.4
			Pyrexia	11	2.6	Dysphagia	14	5.4
			Tachycandia	11	2.6	Increased bilirubin	14	5.4
			Urine abnormality	11	2.6	Increased PT time	14	5.4
			Bilirubinemia	10	2.4	Mucosal inflammation	14	5.4
			Bladder spasm	10	2.4	Myalgia	14	5.4
			Hyperglycemia	10	2.4	Pain/pain in extremity	14	5.4
			Cough	9	2.2	Radiation skin injury	14	5.4
			Pain, Pelvic	9	2.2	Pain, hip/leg	13	5.0

表 4-9 遺伝子改変の相違による有害事象 (Grade 3 以上, 2%以上の発現)

Class B 転写, 翻訳を制御	Total N=386		Class C がん細胞特有のゲノムで複製	Total N=260	
	有害事象	N		%	有害事象
Nausea/vomiting	20	5.2	Seizure	15	11.5
Injection site RX (pain, edema)	13	3.4	Progression	5	3.8
Asthenia	12	3.1	Fatigue	4	3.1
Headache	11	2.8	Tumor progression	4	3.1
Leukopenia	11	2.8	Asthenia	3	2.3
Fever	10	2.6	Diarrhea	3	2.3
Lymphocyte decrease	10	2.6	Dyspnea	3	2.3
Pain	9	2.3	Fever	3	2.3
Anemia	8	2.1	Hypoxia	3	2.3
Dyspnea	8	2.1	Pleural effusion	3	2.3

分類 A の Grade 情報が無いため当該表から削除した。

#### 4.4. 考察

今後の OV<sub>s</sub> 臨床開発を見据えて、これまでの臨床試験で得られた有害事象情報を要約して被験者の安全性を確保することが重要と考えられる。今回得られたデータから OV<sub>s</sub> の臨床試験で認められた有害事象は臨床上で十分コントロール可能であるということが確認された。主に認められた有害事象は、発熱、悪寒等のインフルエンザ様症状や注射部位疼痛、悪心／嘔吐、疲労等であり、OV<sub>s</sub> 治療が良好な忍容性を有し、有害事象のほとんどが低い Grade であることが示された。これら低い Grade で臨床上コントロール可能な有害事象を認める OV<sub>s</sub> では、現在のがん治療の主軸となる化学療法や免疫チェックポイント阻害剤等の他剤との併用が十分可能になると考えられる。実際に、米国で承認された Talimogene laherparepvec と免疫チェックポイント阻害剤を併用した臨床試験が行われている[101]。また、臨床試験では特にインフルエンザ様症状等の感染関連症状の有害事象が OV<sub>s</sub> の初回投与後に発現する可能性が高かったが、このような事象は反復投与とともに減少していくと考えられており、これまでに認められた事象より顕著でないと予測される[102]。また、感染関連症状以外に OV<sub>s</sub> で多く認められた有害事象は、悪心及び嘔吐があり、一般の抗がん剤治療と同様であり、抗がん剤治療時の悪心・嘔吐を予防又は軽減するために処方される薬剤が有効に利用可能と考えられる[103]。悪心及び嘔吐は、多く認められる治療関連副作用の1つとして知られており、がん患者の生活の質を悪化させるが、確立された制吐薬が数多く存在し[104,105]、抗がん剤によって誘発される嘔吐の状況は著しく変化している[106]。これらの薬剤により OV<sub>s</sub> によって誘発される可能性のある悪心や嘔吐も十分に管理できると予想できる。なお、本研究で検討した臨床試験には抗がん剤等との併用療法試験も含まれているため、今回得られた有害事象自体が抗がん剤に起因する場合も多分に含まれていると推察される。併用療法における有害事象の評価は、ランダム化試験等による比較が必要であろう。

本研究では、遺伝子治療での安全性プロファイルを考慮した上で、OV<sub>s</sub> の安全性プロファイルを示すことができた。実際に、遺伝子治療では死亡症例が数例報告されている。アデノウイルスを用いた遺伝子導入では致死的な全身性炎症反応症候群[107]、レトロウイルスを用いた遺伝子導入では T リンパ球増殖[108]、神経幹細胞移植ではドナー由来腫瘍が認められた[109]。実験的な遺伝子治療によりこのような望ましくない結果が得られたことで、遺伝子治療に分類される OV<sub>s</sub> の臨床開発は減速していると考えていた。しかし、今回の



研究により OV<sub>s</sub> の安全性情報は、ウイルス感染症の有害事象が主であり、OV<sub>s</sub> は、がん細胞のみで複製し正常細胞には影響しないという遺伝子工学での設計と一致しているといえる。一方、ベクターによる遺伝子発現を目的とした遺伝子治療の臨床試験における安全性情報は、OV<sub>s</sub> の安全性情報とは異なる可能性があることを明確化した。ウイルスベクターの投与により炎症性サイトカイン等が惹起される報告もあり、遺伝子治療では投与量（MOI: multiplicity of infection）を考慮した安全性の評価も必要であると考えられる。

以上より、OV<sub>s</sub> では有害事象が効果的に管理可能であると考えられ、このOV<sub>s</sub> の特性は今後の開発にメリットをもたらす結果であると推測される。

本邦で OV<sub>s</sub> が承認された場合に安全性データを実際の臨床の場よりさらに収集するために製造販売後調査と呼ばれるシステムが存在する[110]。これが機能することも今後の OV<sub>s</sub> 臨床開発が促進すると期待される。

ウイルスを効果的に送達するための遺伝子改変に関する技術的解決策が進歩することで、OV<sub>s</sub> は今後より高い有効性をもたらされると予想される[111]。しかし、さらに重要なことは、臨床開発段階で安全性情報の適切な把握が必要であるということである。

#### 4.4.1. 課題

##### 他者への感染について

OV<sub>s</sub> は基本的にヒトに感染するウイルスを用いていることから、ヒトに投与された後に他の人にウイルスが接触あるいは間接的に感染する可能性は否定できない。しかし、現在用いられている OV<sub>s</sub> のウイルスは隔離対象の感染症は発症せず、また、OV<sub>s</sub> は、がん細胞以外では複製することはできないため仮に他人が OV<sub>s</sub> に接触した場合でも感染した部位ががんでない限り感染は広がらない。OV<sub>s</sub> の治療を受けた患者から他の患者や医療従事者に感染して予期しない病気に罹患する可能性を最小限にするために、OV<sub>s</sub> が唾液や尿等から排出の有無を前臨床試験又は臨床試験で確認することが必要である。また、ウイルスの一般環境下での安定性、特に紫外線下、高温蒸気滅菌、消毒用アルコール等の消毒薬で死滅できるかどうかも確認しておくことで感染の拡散を防ぐ処置を構築しておく必要がある。

##### 遅延発現の副作用の可能性

OV<sub>s</sub> は多種多様なウイルスを用いて開発が行われている。遺伝子改変する

前のワイルドタイプのウイルスの性質に慢性的な炎症を起こすことや、ヒトの細胞の染色体に組み込まれてがんを引き起こす等の性質等を確認することが必要である。多くのウイルスはそのような性質を持っていないことが知られており、また、OVsの遺伝子改変をヒト遺伝子に組み込まれることを目的とした遺伝子治療の様な仕組みを行っていない場合には、何年も経過してから増殖することや、がん化を引き起こすようなことは予想されない。一方、免疫活性等の全身作用を施す遺伝子改変のOVsについては、がんワクチンの効果も生じることになるので、がんワクチン療法で知られる副作用を考慮する必要がある、正常細胞に対する免疫反応で正常細胞が破壊される可能性がある、このようなOVsの場合にはがんワクチンとしての開発手法も考慮する必要があると考える。

## 4.5. 小括

1. OV<sub>s</sub>による有害事象は臨床上で管理可能であることが確認された。臨床試験で多くみられた有害事象は、発熱、悪寒等のインフルエンザ様症状、注射部位の疼痛、悪心／嘔吐及び疲労等であり、そのほとんどが低いGradeであったことから、OV<sub>s</sub>が良好な忍容性を有することが明らかとなった。
2. 重篤な有害事象として、悪心・嘔吐、血液系パラメータの変化等が認められたが、発現頻度は少なく、これらの有害事象はOV<sub>s</sub>と併用した化学療法に起因する可能性も考えられた。
3. 腫瘍溶解性ウイルスに由来する治療困難な有害事象は認められなかった。
4. ウイルス別、投与経路別及び遺伝子改変別で検討した有害事象にはそれぞれ特有の特徴は認められなかった。
5. 過去に行わ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、重篤な有害事象（白血病）及び死亡例が報告されているが、OV<sub>s</sub>はウイルスベクターを用いた遺伝子治療との相違が安全性評価の上で重要と考えられた。



## 第5章 臨床試験における有効性の評価



## 5.1. 目的

1950年代に生ワクチン株や野生株のウイルス（狂犬病ワクチン，アデノウイルス等）が治療不可能な末期のがん患者に投与され，抗腫瘍作用に関する研究が開始されて以来，多種のウイルスを用いた症例報告が発表されたが，OVsの体系的な研究が行われずに縮小傾向となった．1991年に増殖するウイルスを用いたOVsの臨床研究が報告され，近年のOVs開発の急速な展開に至っている[112]．しかし，現在においても臨床試験で画期的な結果は報告されておらず，OVsの有効性を確立する研究が必要になっている．OVsの開発に関しては前述のようにガイドラインが存在しておらず，特に有効性評価における臨床上の位置づけが不明確である．そのため，多くの臨床試験が後期臨床試験の段階に至っていないと考えられる．OVsのような新しい機序の革新的な薬剤の開発には既存のガイドラインを適用することが困難な場合があり，適切な開発手法が取り込まれる必要がある．本章では，公表されたOVsの臨床試験データを基に有効性の評価に関するデータを収集・分析し，OVs開発における最適な有効性評価の指標を検討した．

## 5.2. 方法

2000年以降に公表された臨床試験のうち，OVsが投与された臨床試験（第1相臨床試験を含む）を対象とした．

## 5.3. 結果

### 5.3.1. 臨床試験成績

これまでに公表文献で報告された第2相以降の臨床試験成績を表5-1に示した．

表 5-1 OV<sub>s</sub> の臨床試験結果（第 2 相臨床試験以降）

Virus	Product	Phase	Target Tumor	Admini-stration	有効性指標	有効性の結果
Adenovirus (ds DNA)	Oncorine (H101)	2	SCCHN	IT	RECIST	奏効率: H101: 30.4%(14/46), 対照: 13.0%(6/46), P< 0.001
		3	SCCHN	IT	RECIST	奏効率: H101: 78.8% (41/52), 対照: 39.6% (21/53), P=0.000
	Onyx-015	2	CRC	IV	DRT	SD: 38.9%(7/18) 2 ヶ月間効果維持, その後 11.1%(2/18)で 4 か月間効果維持
		2	Hepato-biliary	IT	RECIST	PD: 6.3% (1/16) 49 週までの効果維持率 : 50% (8/16)
		2	CRC, PanCa	IT	RECIST	PR: 11%(3/27), 4 MR: 15% (4/27), SD: 33%(9/27), PD: 41%(11/27)
		2	SCCHN	IT	RECIST	Once daily regimen: CR+PD: 14% (16/40), SD: 41%, PD: 45% Twice daily : CR: 10%, SD: 62%, PD: 29%
		2	SCCHN	IT	RECIST	奏効率: 53% (19/37), CR: 27%(8/30), PR: 36% (11/30) 15/19 で 4 週間以上効果が持続
		2	CRC	IV	OS	生存率 median: 10.7 months, 46%で 1 年以上の生存, 2 例 (8%) PR
HSV	T-VEC	2	Melanoma	IT	RECIST	奏効率 : 26% (13/50), 92%の患者で 7~31 ヶ月間効果が持続した.
		3	Melanoma	IT	RECIST	Durable response: OncoVex: 16.3% ver GM-CSF: 2.1% (95% CI (8.2, 19.2), P<0.0001), ORR: OncoVex:26.4%, GM-CSF: 5.7%



### 5.3.2. OV<sub>s</sub> 臨床試験の対象がん腫

OV<sub>s</sub> の臨床試験における標的がん腫を図 5-1 に示した。臨床試験では多くの異なるがん種が対象とされており、皮膚、消化器系、泌尿器系及び産婦人科系の多くの種類の腫瘍が対象となっていた。図 5-2 に示す如く OV<sub>s</sub> の臨床試験での投与経路は、直接腫瘍に注射した試験が約 7 割、静脈投与による全身暴露投与は約 3 割であった。OV<sub>s</sub> がヒトに 1 度投与（接種）されれば、抗体や CTL が誘導され速やかに体から排出され、2 回目以降のウイルスの投与は著しく効力が減少する。そのため効率よく腫瘍細胞に OV<sub>s</sub> を感染させる方法として腫瘍内に直接注射する方法がとられている[113]。

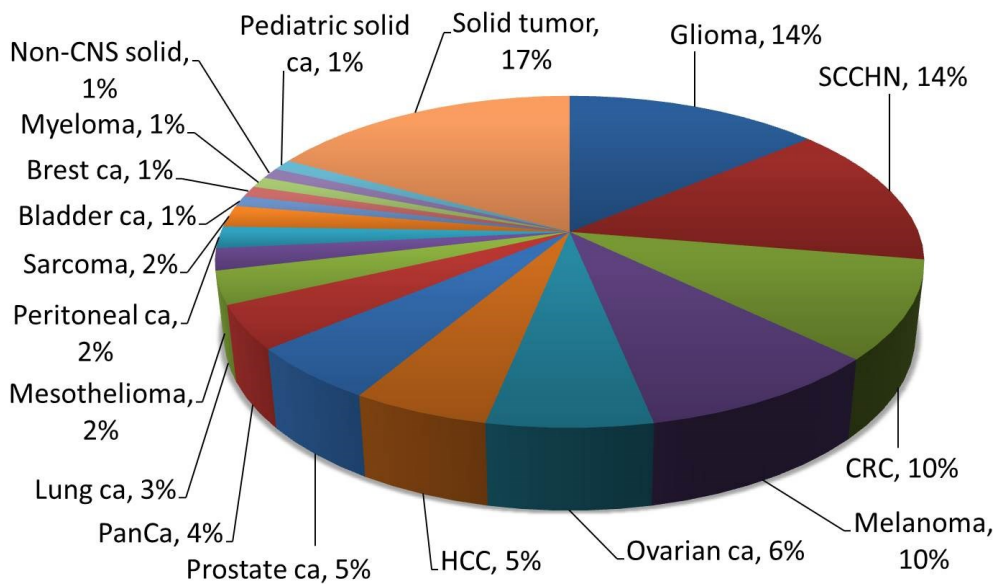


図 5-1 OV<sub>s</sub> 臨床試験のターゲットがん腫別試験数

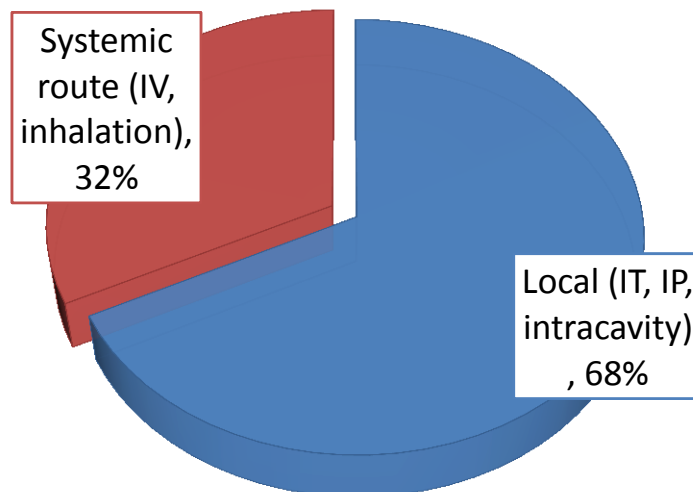


図 5-2 OV 臨床試験における投与経路別の試験数

### 5.3.3. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価

日本における抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドラインにおける有効性エンドポイントの利点及び欠点を表 5-2 に示す。日本では、1991 年の臨床評価ガイドラインが発出されてから腫瘍サイズの縮小効果を指標とした奏効率がエンドポイントとして使用されていた。2006 年に発出された抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドラインでは、患者数の多いがん種（非小細胞肺癌、胃癌、大腸がん及び乳がん等）では延命効果を評価した臨床試験が必須となり、全生存率（OS）がエンドポイントとしてピボタル臨床試験で評価されることが求められることとなった[114]。

FDA 及び EMA では、腫瘍縮小効果に基づく臨床評価のみでは不十分であり、2007 年に発出されたガイドラインでは、抗がん剤の承認申請にはピボタル臨床試験のエンドポイントとして OS を設定し、臨床上のベネフィットを評価することが要求されている[115,116,117,118,119,120,121]。また、重篤な疾患では accelerated approval が適応され、代替薬の無い抗がん剤の臨床試験では、がん縮小効果又は無増悪期間（PFS : progression free survival）等がエンドポイントとして採用されるようになった[122]。承認申請時には OS を

評価することが必須となっていたが、ゲフィチニブ[123]やクリゾチニブ[124]のような画期的な新薬では OS データを提出せずに腫瘍縮小効果で承認されている例や、希少疾病用医薬品の指定を受けた抗がん剤は、指定を受けていない抗がん剤と比べエンドポイントを OS ではなく、腫瘍縮小効果の奏効率としている場合が多いという報告がある[125]。また、米国では抗がん剤の開発に先立ち臨床試験のエンドポイントを OS とするか他のエンドポイントを用いて抗がん剤の臨床試験で評価が可能か否かを相談することとなっている[126]。

OS が抗がん剤の有効性を評価するためのエンドポイントであることは議論の余地がないところであるが、エンドポイントを OS として臨床試験を実施する際の問題もある。OS をプライマリーエンドポイントとした臨床試験の場合、それ以外のエンドポイントを用いる場合と比べ、臨床試験の規模（症例数）は大きくなり、長期間が必要になる。このような大規模・長期間の臨床試験には多額なコストが必要になる[127]。

OS 以外の OVs に適切なエンドポイントを用いることができれば抗がん剤の臨床試験のスピードを加速させ、小規模に実施することができれば、早期の承認が可能になり、患者のもとに早く届けられることになる。

表 5-2 抗がん剤における臨床試験の有効性エンドポイントの利点・欠点

エンドポイント	試験デザイン	利点	欠点
全生存期間 (OS: Overall Survival)	<ul style="list-style-type: none"> <li>無作為割り付けが必須</li> <li>盲検試験は必須ではない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>直接的な有用性を評価でき広く受け入れられる</li> <li>測定方法が単純である</li> <li>正確に測定できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>大規模試験が必要な場合がある</li> <li>クロスオーバーで使用される薬剤/治療及び後治療される薬剤/治療に影響される可能性がある</li> <li>がん以外の原因での死亡が含まれる</li> </ul>
症状による評価 (患者報告)	<ul style="list-style-type: none"> <li>無作為割り付け盲検化試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的有用性を直接的な患者視点で評価することができる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>盲検化が困難</li> <li>不足データが頻発する</li> <li>小さな変化の臨床上の有用性が不明確</li> <li>多用な解析が必要</li> <li>有効な測定手段がない</li> </ul>
無病生存期間 (DFS: Disease-Free Survival)	<ul style="list-style-type: none"> <li>無作為化試験</li> <li>盲検化試験が望ましい</li> <li>盲検下レビューが推奨</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存期間試験と比べ小規模及び短期間で評価することができる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>多くの条件において生存期間を評価する有効な統計手法がない</li> <li>正確な測定方法がなく、非盲検試験ではバイアスがある</li> <li>定義が試験ごとで変更になる</li> </ul>
客観的腫瘍縮小効果 (ORR: Objective Response Rate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>単盲検又は無作為化試験</li> <li>比較試験では盲検化試験</li> <li>盲検下レビューが推奨</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>単盲検化試験で評価が可能である</li> <li>生存期間試験と比べ短期間及び小規模試験で評価が可能</li> <li>有効性は患者の自然な経過ではなく薬効に起因する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床上の利点を直接評価していない</li> <li>薬物活性に関する包括的な測定法ではない</li> <li>利益を得る患者のサブセットのみである</li> </ul>
無増悪生存期間 (すべての死亡を含む, PFS: Progressive Free Survival) 又は無増悪期間 (増悪前の死亡を含む, TTP: Time to Progression)	<ul style="list-style-type: none"> <li>無作為化試験が必須</li> <li>盲検化試験が望ましい</li> <li>盲検下レビューが推奨</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存試験と比べて小規模 (サンプルサイズが小さい) で、短期間試験である</li> <li>SD (stable disease) が評価に含まれる</li> <li>クロスオーバー治療や後治療に影響されない</li> <li>客観的及び定量的な評価である</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>多くの条件において生存期間を評価するためのサロゲートエンドポイントとして統計学的に有効ではない</li> <li>正確な測定ではない: 非盲検試験では評価にバイアスが入る</li> <li>定義が試験ごとで異なる</li> <li>頻繁に放射線学評価及び他の評価が必要</li> <li>治療群間の評価の一定のタイミングが必要</li> </ul>
完全奏功 (CR: Complete Response)	<ul style="list-style-type: none"> <li>単群試験又は無作為化試験</li> <li>比較試験の場合は盲検化試験が望ましい</li> <li>盲検下レビューが推奨</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>単群試験で評価が可能</li> <li>持続的完全奏功が臨床的ベネフィットに相当する</li> <li>生存試験に比べ短期間及び小規模で評価が可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>全てのケースではベネフィットの直接評価にならない</li> <li>薬物活性の包括的な測定ではない</li> <li>ベネフィットを得た患者の一部の集団で評価している</li> </ul>

#### 5.3.4. 腫瘍溶解性ウイルスの有効性の評価について

過去に実施された臨床試験のうち公表された第2相臨床試験データについてOVsの臨床的有効性の評価項目を集計した(表5-3)。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[128]。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るためには直接腫瘍に注射する方法が考えられた。腫瘍への局所投与における抗腫瘍効果は既存の抗がん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・播種したがんにはOVsが到達することが困難であるため抗腫瘍効果は期待できない。その為、OVsの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のエンドポイントと設定して実施されていた。OVsは主に直接腫瘍に注射する局所投与であり、局所での抗腫瘍効果が期待される。適応として、頭頸部がんで拡大切除が不適応な場合や機能損失が多大な場合、腫瘍により呼吸困難や消化管通過障害がある場合、前立腺がん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等があり、いずれも局所での腫瘍縮小による高い抗腫瘍効果が期待できるOVsが有用となる。したがって、OVsの有効性の評価は既存の抗がん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られる。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評価病変での抗腫瘍効果が発揮している期間(Durable response)を用いる場合が多い。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Imlygic (talimogene laherparepvec)では、抗腫瘍効果継続期間をプライマリーエンドポイントとし、セカンダリーエンドポイントとして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をプライマリーエンドポイントに設定することも可能と考えられる。

表 5-3 現在実施中の臨床試験での有効性評価指標

ウイルス/ コード	投与 経度	併用薬	Phase	標的がん種	プライマリ ーエンドポ イント	セカンダリ ーエンドポ イント
Adenovirus						
Onyx-015	IT	シスプラチ ン	2	SCCHN	抗腫瘍効果	—
Onyx-015	IV	5-FU/ルコ ボリン	2	CRC	効果維持	抗腫瘍効果
Herpesvirus						
HF10	IT	イピリムマ ブ	2	Malignant melanoma	抗腫瘍効果	免疫反応性
T-VEC	IT	無	2	メラノーマ (切除不能)	抗腫瘍効果 及び腫瘍細 胞中の CD8+ T cells 数	安全性, 抗 腫瘍効果と CD8+との相 関性
T-VEC	IT	イピリムマ ブ	2	メラノーマ (切除不能)	安全性/忍 容性及び有 効性	副次的な安 全性, 有効 性
Measles Virus						
MV-NIS	IP	間葉系幹細 胞	1/2	再発性卵巣 がん	MTD, 安全 性及び有効 性	抗腫瘍効 果, 免疫反 応性, ウイ ルスの PK/PD
Vaccinia Virus						
PexaVec	IT	ソラフェニ ブ	3	肝細胞がん	有効性	副次的安全 性及び有効 性
Prostvac	SC	無	2	再発性前立 腺がん	PSA 上昇の 低下率	—

## 5.4. 考察

OVs は局所投与における抗腫瘍効果は既存の抗がん剤と比べても優れている報告があるが[129,130]，一方で全身に転移・播種したがん細胞には OVs が到達及び感染することが困難であるため投与した局所以外での抗腫瘍効果は基本的には期待できない．報告された臨床試験では，腫瘍に直接注射した腫瘍局所部位での抗腫瘍効果を有効性評価のエンドポイントに設定して臨床試験が実施されている．

一方，抗がん剤の臨床評価ガイドラインでは延命効果を評価するためのピボタル臨床試験では OS を用いることが求められている．OVs は全身に播種したがんへの効果を期待することはできないが，局所での高いがん縮小効果が期待できる．OVs の適応となるがん種は，基本的のがん種に制限はなく，投与が可能な部位にある様々ながん種が適応となる．エコー等の画像を用いて投与部位のガイドをすることで，多くの部位におけるがん種への投与が可能であるが，実際の臨床試験では主に目視での投与が容易な部位のがん種を対象として実施されている．

したがって，OVs は局所でのがん縮小効果が臨床上効果的に働く病態のがん腫，例えば，頭頸部がんで拡大切除が不適応な場合や切除により機能障害が大きい場合，腫瘍により呼吸困難や消化管通過障害がある場合，前立腺がん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等の局所における高い抗腫瘍効果が期待できるがんに対して OVs は臨床上有用となることが期待できる．

OVs の有効性の評価は既存の抗がん剤の有効性評価に用いられている OS ではなく，いくつかの OVs の臨床試験で行われているような局所での抗腫瘍効果の評価すること及びその効果が継続する期間を評価することが適切である．それにより臨床試験の期間を短縮し，費用を削減することが可能となり，OVs の早期開発と普及に寄与するであろう．

放射線治療においても，一般的には生存率や奏効率で評価が行われるが，別の評価尺度として局所制御率という尺度がある．これは，放射線を照射した部位から，がんが再発または再燃しない割合のことを言い，例えば，3年局所制御率とは治療後3年間再発や再燃がない割合を意味する．この尺度は他の部位に転移するかどうかとは無関係に評価を行う．OVs も局所投与という制限された投与であることから局所投与による効果が十分に達成される状況下においてはがん縮小効果の様な局所での評価方法が適していると考えられる．また，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 OV 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。

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 Imlygic (talimogene laherparepvec)では、抗腫瘍効果期間をプライマリーエンドポイントとし、セカンダリーエンドポイントとして OS が用いられた。臨床試験では切除不能多発メラノーマに対して OV を局所投与し、評価病変の縮小が持続している期間を評価している。OV 投与群の 16.2%に評価病変の縮小が 6 カ月以上持続したのに対して対照群ではわずかに 2.1%の効果であった。OV 投与群での OS の改善は認められなかったが、2015 年 12 月に FDA により承認が得られており、日本での承認審査の際の参考となるだろう。この Imlygic は、遺伝子改変により腫瘍局所で GM-CSF (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子) を産生するように作られている。このように免疫活性化遺伝子改変 OV 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抗腫瘍効果を増強する工夫が成されている。

本章では、これまでに行われた OV の臨床試験の成績及び現在実施中の臨床試験のエンドポイントを調査し、日本での承認要件としてのエンドポイントの可能性を検討した。画期的な新薬が早く患者へ届けることができるという最大のメリットを生む可能性が期待される。



## 5.5. 小括

1. 日本での抗がん剤の臨床評価ガイドラインは患者数の多いがん腫（非小細胞肺癌，胃癌，大腸がん，乳がん等）は延命効果を評価した成績が承認申請時に求められているが，一部の画期的な薬剤では OS ではないエンドポイントで承認されているケースもある。
2. OV<sub>s</sub> の投与経路は一部の特殊なウイルスを除き，基本的にがん細胞への直接注射が行われていた。これは，ウイルスの血液中でのヒトの抗体反応による排出を避け，効率よくターゲットとするがん腫に感染させるための手法である。したがって，OV<sub>s</sub> は全身に播種したがんへの効果を評価することは困難である。
3. OV<sub>s</sub> の多くは局所投与で局所での抗腫瘍効果に優れている。そのような場合はこれまでにない作用機序，安全性が高く及び効果が期待できる新規抗がん剤として，有効性を OS で評価するのではなく，投与部位のがん局所における腫瘍縮小効果及びその持続期間をエンドポイントとして評価することが可能であると考えられる。日本では，抗腫瘍効果を POC として薬機法の早期承認制度が有効に活用できることが期待され，さらに市販後に抗がん剤等との併用による臨床試験で OS をエンドポイントとして実施して，真のエンドポイントが評価できるであろう。
4. OV<sub>s</sub> の適応症としては，直接腫瘍に注射し局所での抗腫瘍効果により症状改善が期待できるがん腫（消化管通過障害で食物が取れない場合，気管支狭窄による呼吸困難），がん切除による機能不全が著しいがん腫（舌がん等），局所投与が容易ながん腫（前立腺がんやメラノーマ等），また，がんが周囲や神経細胞を取り囲みながら増殖するがん腫（脳腫瘍等）の場合等が有効である。OV<sub>s</sub> の高い抗腫瘍効果を利用して，既存の治療法が不十分ながん腫に対する応用が期待される。
5. 局所投与でのウイルス複製による細胞傷害性に加え，免疫活性を目的とした遺伝子改変 OV<sub>s</sub> により抗腫瘍免疫増強が期待される場合や静脈注射等の全身投与が可能な OV<sub>s</sub> の場合のエンドポイントは，抗腫瘍効果が発揮している期間（durable response）や全生存期間（OS）とすることが可能である。



## 第6章 結論

(我が国における戦略的開発への提言)



## 6.1. 本研究の成果

OVsの開発を行う者にとって、臨床開発及び承認申請に係る規制が明確になっていないことや、ウイルスの製造、前臨床試験の妥当性等に係るガイドライン、ガイダンスが不明確であることは、開発を進めていく上で大きな障害となる。また、OVsでは、ヒトに感染するウイルスを遺伝子改変しているため、一般的な医薬品開発で行われている数種の動物を用いた前臨床試験では有効性・安全性を十分に評価することは難しい。更に局所投与するOVsでは現在抗腫瘍薬の有効性評価で使われている全生存期間(OS)はOVs特有の有効性を反映できない可能性があり、これらの状況を踏まえ、開発ガイドラインが無い現状で容易には臨床試験を実施することは困難である。

本研究では、これら課題に対して、OVsに係る規制の日欧米の比較を行うことで、日本における開発の問題点、課題を明らかにした。臨床試験の安全性の評価については、過去の臨床試験データを基に安全性情報を集計し解析した。有効性の評価については実施済・実施中の臨床試験データ及び試験デザインを分析することでOVsに適した有効性評価を提言した。

### 6.1.1. OVs 開発の現状

国内外のOVs開発状況を把握することを目的に、公表された情報を基にOVsの臨床試験情報を集積・調査した第2章にて、これまで実施された60種以上のOVsの臨床試験の中では日本で実施されたOVsは1試験のみであり、日本の臨床開発が国際的な開発と比較して遅れていることを明確にした。

海外で実施されたOVsの臨床試験では、多くの国や地域が参加する国際共同治験が徐々に増えており、標的がん腫については、OVsを直接腫瘍に注射が容易にできる頭頸部がんやメラノーマが主体であった。OVsに用いられているウイルスは、アデノウイルスやヘルペスウイルスが主であり、遺伝子治療の開発で用いられてきた非増殖型のウイルスベクターで蓄積した知識を応用していると考えられた。実施された臨床試験では、まだphase 1が約7割であり、今後多くの種類のOVsが後期臨床試験に移行していくことが予想され、日本でも開発促進が望まれる。

### 6.1.2. OVsに係る法規制

OVsに係る規制上の課題を明確にする目的で日米欧での規制上の比較を行った。その結果、遺伝子治療の定義はそれぞれ3極で若干の相違はあるもののOVsが遺伝子治療として位置づけられていることは同様であった。欧米では遺伝子治療の開発に係る規制・ガイドラインに関しては科学技術の進歩に応じて頻繁に改定・策定がされていることが伺えるが、日本においては治験に関するガイダンスと臨床研究に関するガイダンスの2つの指針のみであった。また、医薬品としての製品化のための治験を実施するに当たっては、日本ではガイドラインや開発の蓄積された経験が少ないことから、当局から明確な指針が示されていないことも臨床開発を積極的に進められない一因と考えられる。そのため、日本でのOVsの臨床試験は、いくつかの臨床研究が実施されているものの、近年の1つしか治験は実施されていないのが現状であった。

OVsの製品化への開発ステップには日本特有の課題がある。それは、治験と臨床研究がそれぞれの法規法令により管理されているために、特定の小規模の施設・研究チームにより進められた臨床研究の成果を使って、製品化するための治験に応用することができない仕組みになっている。臨床での蓄積されたデータが存在していたとしても治験を開始するには改めて、早期臨床試験

(Phase 1)から開始する必要がある、製品化まで長期間を要する。一方、欧米では治験、臨床研究の実施等の評価は同一の組織で行われているため、製品化までの方向性を踏まえて、早期臨床試験・研究が行える体制になっている。日本においては、2015年になってOVsがさきがけ指定制度の品目に指定されている現状を踏まえると、OVsの開発促進の動きはあるが、未だ遅れている状態である。今後、臨床研究で蓄積した臨床データを医薬品開発に応用することで、薬機法における条件及び期限付き承認制度を早い段階で利用することが可能になりOVsの開発促進が期待される。

### 6.1.3. OVsの安全性評価

過去に行われたウイルスベクターを用いた遺伝子治療において、重篤な有害事象や死亡例が認められた。OVsは遺伝子治療の範疇でとらえられており、この過去の重要な事例が臨床開発の鈍化傾向につながっていると考えられる。OVsの臨床試験で注意すべき安全性について明確化するために、過去の臨床試験結果を集積し分析した。その結果、OVs毎に特徴的な事象は認められず、

主な有害事象は一般的なウイルス感染症と同様な事象であった。IV 投与は IT 投与よりもウイルスの全身暴露が引き金となりインフルエンザ様症状が高率で認められたが、重度な有害事象を含めても現在の治療薬で処置することが可能であり、臨床上でコントロールができるものであった。

遺伝子治療での危険性については、投与後に発現するタンパクや酵素により、生物学的活性が持続する可能性があり、免疫原性の可能性が高い等が挙げられる。また、細胞内で発現したタンパク等は低分子薬剤と異なり血液中薬物動態学的検討（PK 測定）が不可能であり、安全性管理が困難である。一方、OVs においては、がん細胞特異的にウイルスが感染し、複製を繰り返すことでがん細胞を死滅させる効果を発揮する。OVs の安全性の懸念点については、感染後に新たなタンパクや酵素の発現を目的としているものではなく、ウイルス増殖はがん細胞のみに制限されていることから過去に見られた遺伝子治療の事例は該当しないと考えられる。OVs は、がん細胞でのみ複製してがん細胞のみを死滅させることから、遺伝子治療とは安全性管理上は異なるものと考えられる。したがって、今回の研究で明確となった OVs の臨床試験で認められた主な有害事象は、今後実施する臨床試験においても主に留意する必要があるが、OVs による重篤な有害事象の発生に対する過度の危惧は不要と言えよう。その一方で、OVs が長期間にわたり複製する可能性や、ウイルスの遺伝子がヒトの遺伝子に何らかの影響を与える可能性等により、遅延発生型の有害事象についての評価の構築には課題があるため、市販後調査による臨床使用における有害事象の収集も重要と考えられる。OVs に用いているウイルスに関して、ヒトの遺伝子に与える影響等の特徴をあらかじめ検討しておくことや、ウイルスがヒトから排除されるまでの確認を行っておく必要はあると考える。

#### 6.1.4. OVs の有効性評価について

OVs の臨床試験における適切な有効性評価を検討するために、過去に行われた臨床試験におけるエンドポイント及び試験結果を調査した。OVs は局所投与が主な投与経路であるため、局所のがん部位で複製したウイルスが隣接するがん細胞には感染するが、血中動態に乗って異所のがん細胞に感染するにはヒトの中和抗体による排除を避けなければいけないので難しい。したがって、これまで抗がん剤の臨床試験で使用されている有効性評価の全生存期間（OS）は、OVs の有効性を評価するうえで十分に OVs の有効性を反映できない可能性がある。OVs の有効性は局所での効果を評価する放射線治療と同様に局所

における抗腫瘍効果（腫瘍縮小効果）及びその持続期間が最も薬剤の特徴を反映した評価方法であるといえる。実際に、米国で最初に承認された Imlygic は、申請時には抗腫瘍効果及び持続効果をプライマリーエンドポイントとして申請し、OS はセカンダリーエンドポイントであった。承認時には OS の延長は認められなかったが局所の抗腫瘍効果で有意に優れており、FDA より承認された。これらの状況から日本においても OV の有効性は抗腫瘍効果で評価することが望ましいことを提言した。

2014 年に改定された薬機法の条件付き、期限付き承認は、再生医療等製品等の安全性が確認され、有効性が期待できる薬剤の開発を促進する法案となっている。OV で認められている有害事象はウイルス感染症が主であり、コントロール不良・予後不良のものはほとんど報告されていない。また、有効性は、局所の抗腫瘍効果は既存の抗がん剤よりも高いことが示されている。以上を踏まえると OV は抗腫瘍効果をプライマリーエンドポイントとした POC を確認し、薬機法の条件付き、期限付き承認を利用し開発促進を行い、市販後に他剤併用等のレジメンにより OS を評価する臨床試験を実施する開発戦略をとることが有効であると言える。



## 6.2. 本研究の意義

本研究結果から OV<sub>s</sub> は忍容性のある有効ながん治療法となる可能性が示された。日本では OV<sub>s</sub> の開発ガイドラインが存在せず、いくつかのガイドラインに準じて開発することになる。そのため、欧米よりも負担が大きく、安全性情報が十分に蓄積されておらず、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く、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点を、日本での開発の遅れの原因として特定し、OV<sub>s</sub> における臨床試験の安全性評価では、遺伝子治療との相違を明確にして、カルタヘナ法の厳守による過度の厳格さを規定せず、円滑な臨床試験の実施を可能とすることが重要であることを示した。有効性評価では、腫瘍局所での抗腫瘍効果を主に評価できるエンドポイントを設定した臨床試験を実施し、その結果を承認審査時の評価基準とすることを提言した。日本においては 2014 年 11 月に施行された薬機法の条件付き・期限付き承認を OV<sub>s</sub> の開発に有効に利用できることを示した。

以上より、本研究は、OV<sub>s</sub> 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開発ガイドライン、安全性評価、有効性評価に関する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 OV<sub>s</sub> 開発に大きく貢献することが期待される。



## 引用文献

- 1 KM. Wong, A. Capasso, SG. Eckhardt. The changing landscape of phase I trials in oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 13: 106-117, 2016.
- 2 世界の統計 2016. <http://www.stat.go.jp/data/sekai/pdf/2016al.pdf>
- 3 Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, et al. The notorious “drug lag” for oncology drugs in Japan. *Invest New Drugs.* 29(4):706-12, 2011.
- 4 Kawabata-Shoda E, Masuda S, Kimura H. Anticancer drug development from traditional cytotoxic to targeted therapies: evidence of shorter drug research and development time, and shorter drug lag in Japan. *J Clin Pharm Ther.* 37(5):547-52, 2012.
- 5 Tsuji K, Tsutani K. Approval of new drugs 1999-2007: comparison of the US, the EU and Japan situations. *J Clin Pharm Ther.* 35(3):289-301, 2010
- 6 Ueno T, Asahina Y, Tanaka A, Yamada H, Nakamura M, Uyama Y. Significant differences in drug-lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2013.
- 7 Chiocci EA. Oncolytic viruses. *Nat Rev Cancer.* 2:938-950, 2002.
- 8 Blumberg AZ & Ziegler JL, *Lancet.* 2: 105-106, 1971.
- 9 Katze M. G., DeCorato D., Safer B., Galabru J., Hovanessian A.G. Adenovirus VAIRNA complexes with the 68000 Mr protein kinase to regulate its autophosphorylation and activity. *EMBO J.*, 6: 689-697, 1987.
- 10 Katze M. G., He Y., Gale M., Jr. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2: 675-687, 2002.
- 11 Grander D., Einhorn S. Interferon and malignant disease how does it work and why doesn't it always?. *Acta Oncol.*, 37: 331-338, 1998.
- 12 Advani SJ, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66: 637-406, 2001
- 13 Chou, J., Roizman, B.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 3266-3270, 1992.
- 14 Chou, J., Kern, E. R., Whitley, R. J., Roizman, B: *Science*, 250, 1262-1266, 1990.
- 15 MacLean, A. R., Ul-Fareen, M., Robertson, L., Harland, J., Brown, S. M.: *J. Gen. Virol.*, 72, 631-639, 1991.
- 16 Kim NW, et al., Specific association of juman telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 266: 2011-2015, 1994.
- 17 Kawashima T, et al., Tumor-specific replication-selective virotherapy for

- human cancer. *Clin Cancer Res.*, 10: 285-292, 2004.
- 18 Kim, J.H., et al., Systemic armed oncolytic and immunologic therapy for cancer with JX-594, a targeted provirus expressing GM-CSF. *Mol Ther.*, 14(3): 361-70, 2006.
- 19 Bluming AZ & Ziegler JL: *Lancet*, 2: 105-106, 1971.
- 20 文部科学省・厚生労働省の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年3月27日）（平成16年12月28日全部改正）（平成20年12月1日一部改正）
- 21 厚生科学審議会 第2回遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会議事録（2013年7月26日）
- 22 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Considerations, Oncolytic Viruses, November 13, 2008.
- 23 Xu Rui-Hua et al., phase II clinical study of intratumoral H101, an E1B deletion adenovirus, in combination with chemotherapy in patients with cancer. *Chinese Journal of Cancer*, 22(12): 1307-1310, 2003.
- 24 Xia ZJ et al., Phase III randomized clinical trial of intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) combined with cisplatin-based chemotherapy in treating squamous cell cancer of head and neck or esophagus, 23(12):1666-70, 2004.
- 25 J Nemunaitis et al., Intravenous infusion of a replication-selective adenovirus (ONYX-015) in cancer patients: safety, feasibility and biological activity, *Gene Therapy*, 8, 746-759, 2001.
- 26 E. Antonio Chiocca et al., A Phase I Open-Label, Dose-Escalation, Multi-Institutional Trial of Injection with an E1B-Attenuated Adenovirus, ONYX-015, into the Peritumoral Region of Recurrent Malignant Gliomas, in the Adjuvant Setting, *Molecular Therapy*, 10(5), 2004.
- 27 P.A. Vasey et al., Phase I Trial of Intraperitoneal Injection of the E1B-55~kd-Gene-Deleted Adenovirus ONYX-015 (dl1520) Given on Days 1 Through 5 Every 3 Weeks in Patients With Recurrent/Refractory Epithelial Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.*, 20: 1562-1569, 2002.
- 28 Ian Ganly et al. A Phase I Study of Onyx-015, an E1B Attenuated Adenovirus, Administered Intratumorally to Patients with Recurrent Head and Neck Cancer, *Clin Cancer Res.*, 6:798-806, 2000.
- 29 J Nemunaitis et al., A phase I trial of intravenous infusion of ONYX-015

- and Enbrel in solid tumor patients, *Cancer Gene Therapy*, 14, 885-893, 2007.
- 30 E Galanis et al., Phase I-II trial of ONYX-015 in combination with MAP chemotherapy in patients with advanced sarcomas, *Gene Therapy*, 12: 437-445, 2005.
- 31 J. Randolph Hecht et al., A Phase I/II Trial of Intratumoral Endoscopic Ultrasound Injection of ONYX-015 with Intravenous Gemcitabine in Unresectable Pancreatic Carcinoma, *Clin Cancer Res.*, 9:555-561, 2003.
- 32 Oday Hamid et al., phase II trial of intravenous CI-1042 in patients with metastatic colorectal cancer.
- 33 Della Makower et al., Phase II Clinical Trial of Intralesional Administration of the Oncolytic Adenovirus ONYX-015 in Patients with Hepatobiliary Tumors with Correlative p53 Studies, *Clinical Cancer Research*, 9: 693-702, 2003.
- 34 Tony Reid et al., Hepatic Arterial Infusion of a Replication-selective Oncolytic Adenovirus (dl1520): Phase II Viral, Immunologic, and Clinical Endpoints, *Cancer Research*, 62: 6070-6079, 2002.
- 35 J. Nemunaitis et al., Phase II Trial of Intratumoral Administration of ONYX-015, a Replication-Selective Adenovirus, in Patients With Refractory Head and Neck Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 19(2): 289-298, 2001.
- 36 J. Nemunaitis et al., Phase II Trial of Intratumoral Administration of ONYX-015, a Replication-Selective Adenovirus, in Patients With Refractory Head and Neck Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 19(2): 289-298, 2001.
- 37 FADLO R. KHURI et al., A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectivelyreplicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer, *Nature Medicine*, 6(8), 2000.
- 38 Tony R Reid et al., Effects of Onyx-015 among metastatic colorectal cancer patients that have failed prior treatment with 5-FU/leucovorin, *Cancer Gene Therapy*, 12, 673-681, 2005.
- 39 Theodore L. DeWeese et al., A Phase I Trial of CV706, a Replication-competent, PSA Selective Oncolytic Adenovirus, for the Treatment of Locally Recurrent Prostate Cancer following Radiation Therapy, *Cancer*

- Research*, 61: 7464-7472, 2001.
- 40 Nagarajan Ramesh et al., CG0070, a Conditionally Replicating GranulocyteMacrophage Colony-Stimulating Factor ^Armed Oncolytic Adenovirus for the Treatment of Bladder Cancer, *Clin Cancer Res.*, 12(1): 305, 2006
- 41 John Nemunaitis et al., A Phase I Study of Telomerase-specific Replication Competent Oncolytic Adenovirus (Telomelysin) for Various Solid Tumors, *Molecular Therapy*, 18(2), 429-434
- 42 Svend O. Freytag et al., Phase I Study of Replication-competent Adenovirus-mediated Double Suicide Gene Therapy for the Treatment of Locally Recurrent Prostate Cancer, *Cancer Research*, 62: 4968-4976, 2002.
- 43 Svend O. Freytag et al., Phase I Study of Replication-Competent Adenovirus-Mediated Double-Suicide Gene Therapy in Combination with Conventional-Dose Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed, Intermediate-to High-Risk Prostate Cancer, *Cancer Research*, 63: 7497-7506, 2003.
- 44 Kristopher J. et al., A Phase I Study of a Tropism Modified Conditionally Replicative Adenovirus (CRAd) for Recurrent Gynecologic Malignancies, *Clin Cancer Res.*, 16(21): 5277-5287, 2010.
- 45 Kenneth H. Kim et al., A Phase I Clinical Trial of Ad5.SSTR/TK.RGD, a Novel Infectivity- Enhanced Bicistronic Adenovirus, in Patients with Recurrent Gynecologic Cancer. *Clin Cancer Res.* 2012 June 15
- 46 DL Lichtenstein et al., An acute toxicology study with INGN 007, an oncolytic adenovirus vector, in mice and permissive Syrian hamsters; comparisons with wild-type Ad5 and a replication-defective adenovirus vector. *Cancer Gene Ther.*, 16(8): 644-654, 2009.
- 47 Irene Kuhn et al., Directed Evolution Generates a Novel Oncolytic Virus for the Treatment of Colon Cancer. *A Novel Virus for Colon Cancer*, 3(6), 2008.
- 48 Shanthi Sivendran et al., Herpes simplex virus oncolytic vaccine therapy in melanoma. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 10(7): 1145-1153, 2010.
- 49 Neil N. Senzer et al. Phase II Clinical Trial of a Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor-Encoding, Second-Generation Oncolytic Herpesvirus in Patients With Unresectable Metastatic Melanoma. 27(34), 2009.

- 50 Harrington KJ et al., Phase I/II study of oncolytic HSV GM-CSF in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck. *Clin Cancer Res.*, 16(15): 4005-15, 2010.
- 51 Li JL, Liu HL, Zhang XR, et al. A phase I trial of intratumoral administration of recombinant oncolytic adenovirus overexpressing HSP70 in advanced solid tumor patients. *Gene Ther.*, 16: 376-82, 2009.
- 52 Smith KD, Mezhir JJ, Bickenbach K, et al. Activated MEK suppresses activation of PKR and enables efficient replication and in vivo oncolysis by Deltagamma(1)34.5 mutants of herpes simplex virus 1. *J Virol.*, 80: 1110-20, 2006.
- 53 Todo T et al., Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 98(11): 6396-401, 2001.
- 54 Mace AT et al., Potential for efficacy of the oncolytic Herpes simplex virus 1716 in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 30(8): 1045-51, 2008.
- 55 Harrow S., HSV1716 injection into the brain adjacent to tumour following surgical resection of high-grade glioma: safety data and long-term survival. *Gene Ther.*, 11(22): 1648-58, 2004.
- 56 Nakao A et al., A phase I dose-escalation clinical trial of intraoperative direct intratumoral injection of HF10 oncolytic virus in non-resectable patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther.*, 18(3): 167-75, 2011.
- 57 Kimata H et al., Pilot study of oncolytic viral therapy using mutant herpes simplex virus (HF10) against recurrent metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol.*, 13(8): 1078-84, 2006.
- 58 Fujimoto Y et al., Intratumoral injection of herpes simplex virus HF10 in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 126(10): 1115-7, 2006.
- 59 Fong Y et al., A herpes oncolytic virus can be delivered via the vasculature to produce biologic changes in human colorectal cancer. *Mol Ther.*, 17(2): 389-94, 2009.
- 60 Galanis E et al., Phase I trial of intraperitoneal administration of an oncolytic measles virus strain engineered to express carcinoembryonic

- antigen for recurrent ovarian cancer. *Cancer Res.*, 70(3): 875-82, 2010.
- 61 Freeman AI et al., Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme., *Mol Ther.*, 13(1): 221-8, 2006.
- 62 Laurie SA et al., A phase 1 clinical study of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, using two-step desensitization. *Clin Cancer Res.*, 12(8): 2555-62, 2006.
- 63 Csatory LK et al., Attenuated veterinary virus vaccine for the treatment of cancer. *Cancer Detect Prev.* 17(6): 619-27, 1993.
- 64 Pecora AL et al., Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. *J Clin Oncol.*, 20(9): 2251-66, 2002.
- 65 Geletneky K et al., Regression of advanced rat and human gliomas by local or systemic treatment with oncolytic parvovirus H-1 in rat models. *Neuro Oncol.*, 12(8): 804-14, 2010.
- 66 Goetz C et al., Preparing an oncolytic poliovirus recombinant for clinical application against glioblastoma multiforme. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 21(2-3): 197-203, 2010.
- 67 Forsyth P et al., A phase I trial of intratumoral administration of reovirus in patients with histologically confirmed recurrent malignant gliomas. *Mol Ther.*, 16(3):627-32, 2008.
- 68 Vidal L et al., A phase I study of intravenous oncolytic reovirus type 3 Dearing in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res.*, 14(21):7127-37, 2008.
- 69 Reddy PS et al., Seneca Valley virus, a systemically deliverable oncolytic picornavirus, and the treatment of neuroendocrine cancers. *J Natl Cancer Inst.*, 99(21): 1623-33, 2007.
- 70 Tai CK et al., Single-shot, multicycle suicide gene therapy by replication-competent retrovirus vectors achieves long-term survival benefit in experimental glioma. *Mol Ther.*, 12(5):842-51, 2005.
- 71 Park BH et al., Use of a targeted oncolytic poxvirus, JX-594, in patients with refractory primary or metastatic liver cancer: a phase I trial. *Lancet Oncol.*, 9(6): 533-42, 2008.
- 72 Hwang TH et al., A mechanistic proof-of-concept clinical trial with JX-594, a targeted multi-mechanistic oncolytic poxvirus, in patients with metastatic melanoma. *Mol Ther.*, 19(10): 1913-22, 2011.



- 73 Mastrangelo MJ et al., Intratumoral recombinant GM-CSF-encoding virus as gene therapy in patients with cutaneous melanoma. *Cancer Gene Ther.*, 6(5):409-22, 1999.
- 74 Gentschev I., Efficient colonization and therapy of human hepatocellular carcinoma (HCC) using the oncolytic vaccinia virus strain GLV-1h68. *PLoS One*, 6(7):e22069, 2011.
- 75 Samantha L. Ginn et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 - an update. *J Gene*, 15: 65-77, 2013.
- 76 医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の先駆け審査指定制度の 試行的実施について（薬食機参発 0701 第 1 号，平成 27 年 7 月 1 日）
- 77 島田 隆. 遺伝子治療・ゲノム医療の世界の動向と本邦における臨床応用の展望，第 21 回日本 CellDeath 学会学術集会，名古屋，July 27-28, 2012
- 78 Nakamori M, Yamaue H. Current state of oncolytic virotherapy in Japan. *Gan To Kagaku Ryoho*. 40: 553-558, 2013.
- 79 ClinicalTrials.gov. Phase I/II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telomelysin (OBP-301) in Patients With Hepatocellular Carcinoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02293850>
- 80 Ayako Ebata et al: For the Approval Process of GMOs: *The Japanese Case*, *AgBioForum*, 16(2): 140-160, 2013.
- 81 Matsuda T, Aruga A. Comparison of Regulations for the Development of Oncolytic Virus Therapy in the United States, the European Union, and Japan. *Journal of Regulatory Science*, 4(4):1-9, 2016.
- 82 US Food and Drug Administration. FDA approves first-of-its-kind product for the treatment of melanoma. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm469571.htm> Published October 27, 2015. Accessed August 28, 2016.
- 83 Chiocca EA. Oncolytic viruses. *Nature Reviews Cancer*. 2(12): 938-950, 2002.
- 84 Lichty BD, Breitbach CJ, Stojdl DF, Bell JC. Going viral with cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 14(8): 559-567, 2014.
- 85 Matsuda T, Aruga A. Comparison of Regulations for the Development of Oncolytic Virus Therapy in the United States, the European Union, and Japan. *Journal of Regulatory Science*, 4(4):1-9, 2016.
- 86 Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chiocca EA. Oncolytic Viruses in Cancer Treatment: A Review. *JAMA oncology*, 2064, 2016.

- 87 Marshall E. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. *Science*, 286: 2244-2245, 1999.
- 88 Raper SE, Chirmule N, Lee FS, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab.*, 80: 148-158, 2003.
- 89 Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest.*, 118: 3132-3142, 2008.
- 90 Howe SJ, Mansour MR, Schwarzwaelder K, et al. Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J Clin Invest.*, 18: 3143-3150, 2008.
- 91 Hacein-Bey-Abina S, Von Kale C, Schmidt , McCormack MP. Wulffraat N et al.: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science*, 302: 414-419, 2003.
- 92 Cripe TP, Ngo MC, Geller JI, Louis CU, et al. Phase 1 study of intratumoral Pexa-Vec (JX-594), an oncolytic and immunotherapeutic vaccinia virus, in pediatric cancer patients. *Molecular Therapy*, 23(3):602-608, 2015.
- 93 Ries SJ, Brandts CH. Oncolytic viruses for the treatment of cancer: current strategies and clinical trials. *Drug Discovery Today*, 9(17):759-768, 2004
- 94 Marshall E. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. *Science*, 286: 2244-2245, 1999.
- 95 Raper SE, Chirmule N, Lee FS, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab.*, 80: 148-158, 2003.
- 96 Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest.*, 118: 3132-3142, 2008.
- 97 Howe SJ, Mansour MR, Schwarzwaelder K, et al. Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J Clin Invest.*, 18: 3143-3150, 2008.
- 98 Hacein-Bey-Abina S, Von Kale C, Schmidt , McCormack MP. Wulffraat N

- et al.: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science*, 302: 414-419, 2003.
- 99 Schmidt, C. Awaiting a Moment of Truth for Oncolytic Viruses. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(10): 675, 2013.
- 100 Ries SJ, Brandts CH. Oncolytic viruses for the treatment of cancer: current strategies and clinical trials. *Drug Discovery Today*, 9(17):759-768, 2004.
- 101 Lawler SE, Chiocca EA. Oncolytic virus-mediated immunotherapy: a combinatorial approach for cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 33(25): 2812-2814, 2015.
- 102 Laurie SA, Bell JC, Atkins HL, Roach J, Bamat MK, O'Neil JD et al. A phase 1 clinical study of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, using two-step desensitization. *Clinical Cancer Research*, 12(8): 2555-2562, 2006.
- 103 Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18):2932-2947, 2006.
- 104 Adams VR. Adverse events associated with chemotherapy for common cancers. *Pharmacotherapy. The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 20(7P2): 96S-103S, 2000.
- 105 Chopra D, Rehan HS, Sharma V, Mishra R. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 37(1): 42-46, 2016.
- 106 Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.*, 374: 1356-1367, 2016.
- 107 Raper SE, Chirmule N, Lee FS, Wivel NA, Bagg A, Gao GP et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Molecular genetics and metabolism*, 80(1): 148-158, 2003.
- 108 Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M., McCormack MP, Wulffraat N, Leboulch P et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science*, 302(5644):415-419, 2003.
- 109 Amariglio N, Hirshberg A, Scheithauer BW, Cohen Y, Loewenthal R,

- Trakhtenbrot L et al. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Med.*, 6(2): e1000029, 2009.
- 110 Shibata S, Uemura R, Chiba, K., Suzuki T. A Comprehensive Analysis of Factors That Contribute to Conditional Approval and All-Case Surveillance Designations That Subsequently Lead to Shortening of Review Times in Japan. *Journal of Regulatory Science*, 4(1):1-9, 2016.
- 111 Russell SJ, Peng K.W, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nature biotechnology*, 30(7): 658-670, 2012.
- 112 Martuza RL, Malick A, Markert JM, Ruffner KL, and Coen DM. : Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science*, 252: 854-856, 1991.
- 113 Kuhn I, Harden P, Bauzon M, et al. Directed evolution generates a novel oncolytic virus for the treatment of colon cancer. *PLoS One*, 3(6): e2409, 2008.
- 114 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について 2005.
- 115 Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. 2007.
- 116 Sridhara R, Johnson JR, Justice R et al. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US food and drug administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst.*, 102: 230-243, 2010.
- 117 Shea MB, Roberts SA, Walrath JC, Allen JD, Sigal EV. Use of multiple endpoints and approval paths depicts a decade of FDA oncology drug approvals. *Clin Cancer Res.*, 10: 3722-3731, 2013.
- 118 Brown JS, Tadmor BB, Lasagna L, Availability of anticancer drugs in the United States, Europe and Japan from 1960 through 1991. *Clin Pharmacol Ther.*, 243-255, 1995.
- 119 Ocana A, Tannock IF. When are “Positive” clinical trials in oncology truly positive? *J Natl Cancer Inst.*, 103: 16-20, 2011.
- 120 Gravanis I. Geriatric Oncology: European Union regulatory perspectives and initiatives. *J Geriatric Oncol.*, 4: 202-204, 2013.

- 121 Johnson JR, Williams G, Pazdur R. Endpoints and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol.*, 21(7): 1404-1411, 2003.
- 122 Hirschfeld S, Pazdur R. Oncology drug development: United States Food and Drug Administration perspective. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 42: 137-143, 2002.
- 123 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of Gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.*, 21(12): 2237-2246, 2003.
- 124 Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 363(18): 1693-1703, 2010.
- 125 Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J, Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*, 305: 2320-2326, 2011.
- 126 Johnson JR, Ning YM, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R, Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 636-644.
- 127 Adams CP, Brantner VV, Spending on new drug development. *Health Economics*, 19: 130-141, 2010.
- 128 Schmidt, C. Awaiting a Moment of Truth for Oncolytic Viruses. *Journal of the National Cancer Institute*, 105 (10): 675, 2013.
- 129 Gomella LG, Mastrangelo MJ, McCue PA, Maguire HC JR, Mulholland SG, and Lattime EC.: Phase I study of intravesical vaccinia virus as a vector for gene therapy of bladder cancer. *J Urol.*, 166: 1291-1295, 2001.
- 130 Takakuwa T, Goshima F, Nozawa N, Yoshikawa T, Kimura H, Nakao A, Nawa A, Kurata T, Sata T, and Nishiyama Y.: Oncolytic viral therapy for peritoneally disseminated tumor using a spontaneously generated herpes simplex virus type 1 variant in immunocompetent mice. *Arch Virol.*, 148: 813-825, 2003.



## 謝辞

博士課程入学時より3年間にわたる研究遂行と本学位論文をまとめるにあたり、多くのご支援とご指導を賜りました。指導教員である東京女子医科大学有賀 淳 教授に深く感謝しております。いつもやさしく励まし、辛抱強く見守っていただき、時に応じて厳しくご指導いただいたことで研究の面白や醍醐味を教えていただいたことを通して、未だ私自身の至らなさを実感することができたことは、今後のさらなる努力の糧になると信じています。

本学位論文をまとめるにあたり、査読をしていただき、多くの貴重なご助言をいただきました。早稲田大学 伊関 洋 教授、武岡 真司 教授に深謝いたします。

博士課程在学中の研究生活全般にわたり、ご指導いただきました早稲田大学 軽部 裕代 助教に心より深謝いたします。また、研究環境として最適なものを整えていただき、20年ぶりの学生生活を送る私を受け入れていただいたこと、楽しく心地よい場所と時間を提供していただいた共同大学院の皆様にも心より感謝いたします。

博士課程在学中に第5期同級生の 大形 竜也 様、角 真智子 様、関根 信幸 様、久保田 恒平 様、齋藤 正美 様、田中 穰 様、平野 朝士 様、山家 弘雄 様、山脇 理弘 様の存在が本研究を進めていくうえで、大きな励みとなりました。ありがとうございました。

博士課程進学のお機会を与えていただき、ご支援をいただいたギリアド・サイエンシズ株式会社の皆様にも心より感謝いたします。

最後に、本博士課程入学と自分の思う道に進むことに対して快く承諾し、日々の家庭生活と研究活動を支援し、学位取得に向けて叱咤激励してくれた妻 祥子と、いつも頑張る元気をわけてくれた娘 琉那、息子 龍征に深感謝いたします。

2017年2月

東京女子医科大学大学院・早稲田大学大学院  
共同先端生命医科学専攻

松田 卓磨





## 研究業績

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, Painsil 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> , Painsil 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.

