

博士論文審査報告書

論文題目

腫瘍溶解性ウイルスに係る規制と安全性・
有効性評価に関する研究

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

申請者

松田	卓磨
Takuma	MATSUDA

共同先端生命医科学専攻
分子細胞医療研究

2017年2月

本申請者は、「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」を博士課程の研究として実施し、本博士論文を提出した。近年の医薬品の進歩にも関わらず、治療困難な癌腫は依然として多く、さらなる有効な抗癌剤の開発が必須となっている。抗癌剤の機序の大半は細胞傷害性作用が主であり、癌細胞と正常細胞のいずれに対しても有害であるため、抗癌剤服用による癌患者の健康と生活の質（QOL）の悪化が問題となっている。近年、開発が進められている腫瘍溶解性ウイルス（Oncolytic Virus：OVs）は、既知のウイルスを遺伝子工学的的手法により改変して、癌細胞内でのみウイルスが選択的に増殖して死滅させるように作られており、副作用の少ない画期的な新規癌治療法として有望視されている。しかし、レギュレーションも含めて未だ開発は十分に進んでおらず、特に日本での開発の遅れが問題とされている。

本論文は、日本で OVs 開発が遅延している現状と課題を明らかにし、日本における OVs の開発促進に向けて提言を行っている。そのために日欧米における OVs 開発に係る規制の調査と分析を行い、さらに公表された臨床開発データを用いて OVs 特有の安全性評価及び有効性評価の留意点を明らかにした上でそれぞれの改善すべき内容を提示している。

本論文は 5 章で構成されている。まず第 1 章で、OVs の特徴及び開発の背景・歴史についてまとめ、日本での OVs の開発促進に向けた本研究の目的と意義について明確に述べられている。

第 2 章は、OVs の国内外の開発状況について年度別、国別、使用ウイルス別に調査を行い、現状を明らかにした章である。OVs を用いた臨床試験は数多く開始されていたが、その多くは第 1 相を含めた早期臨床試験に留まっており、第 2 相・第 3 相試験は数少ないことを明らかにしている。特に日本においては、医師による臨床研究に留まっており、ほとんど治験が実施されていない状況を示して日本における OVs の開発の遅れを明らかとしている。

第 3 章では、OVs の開発に係る規制について日欧米を比較して調査し、日本における OVs の開発遅延に各国の規制の相違がもたらす課題について明らかにしている。OVs 開発に関わる直接的なガイドラインは国内外において唯一 2008 年の ICH Consideration: Oncolytic Viruses（原文）のみであり、OVs の前臨床試験及び臨床試験は主に遺伝子治療のガイドラインに準拠して実施されている状況であることを示し、臨床試験を開始する場合の規制当局による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を指摘している。更に、日本ではカルタヘナ法に従った規制下で試験実施が必要であり、国際共同試験でのハーモナイゼーションにおける課題や臨床試験における煩雑さを分析し、OVs の臨床試験におけるカルタヘナ法の適用時期について言及している。

第 4 章では、実際の OVs の臨床試験データを調査し、OVs の安全性評価について検討した結果より、OVs に起因する有害事象は軽度かつ臨床上で管理可能であ

り，OVsは忍容可能な治療法と考えられることを述べている．具体的には，OVsに使用するウイルスの種類，OVsの投与方法及びOVsの遺伝子改変の種類で有害事象を比較分析した結果，OVsの静脈内全身投与の場合に有害事象発現頻度が高くなる以外の大きな差異を認めず，いずれの有害事象も十分コントロール可能であることが示されている．主な有害事象の内容は，インフルエンザ様症候群，発熱，倦怠感などウイルス感染に起因する一般的な症状であり，Grade 3以上の有害事象は頻度も少なく，併用した抗癌剤による有害事象の可能性もあることを示し，OVsが十分認容可能な治療であることを言及している．また，過去に臨床試験で発症した重篤な副作用（白血病の発症）及び死亡例を認めた遺伝子改変ウイルスベクターを用いた遺伝子治療と同種のウイルスを使用するOVsでは，遺伝子治療との相違を明確にすることがOVsの安全性を適正に評価する点で重要であることを述べており，遺伝子治療との相違を明確にしてOVsの安全性ガイドラインに関する提言につなげた点は高く評価できる．

第5章では，過去の第2相臨床試験データを分析し，OVsの有効性評価について検討している．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速やかに減退又は消失するため，ホストの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，直接腫瘍に注射する方法が多く用いられている．腫瘍局所での抗腫瘍効果は優れている一方で全身に転移・播種した癌にはOVsが到達することが困難である．そのため，臨床試験では局所投与した腫瘍部位での抗腫瘍効果を主な有効性 endpoint として設定されるべきであるものの，現在も行われている多くの臨床試験における主たる有効性は全生存率(OS)で評価されるため，OVsの有効性が適切に評価されない問題点を明らかにしている．そして，例外として中和抗体により排除されにくいウイルスを応用したOVsの全身投与や免疫活性化遺伝子を改変したOVsでは，試験の有効性評価としてOSや治療効果継続期間を endpoint に設定することも可能であることを述べている．OVsは局所での抗腫瘍効果が期待されることから，臨床上効果が期待できる疾患や病態を考察し，新たに局所での抗腫瘍効果を評価する指標の設定が重要であることを作用機序から科学的に述べた点は高く評価できる．

第6章では，本研究結果からOVsの日本での開発促進に関する提言に踏み込んでいる．日本でのOVsの開発ガイドラインの設定，海外との規制のハーモナイゼーション，臨床試験からの安全性情報の十分な蓄積，OVsと遺伝子治療との差異の明確化，局所投与時の有効性評価の確立などの改善点を示している．OVsの臨床試験では，安全性評価については必要十分な指標が必要であり，有効性評価については腫瘍局所での抗腫瘍効果を主に評価する指標が必要であることを述べて，日本におけるOVsの開発促進のために医薬品医療機器等法による条件及び期限付承認の有効利用が望ましいことを提言した点は，OVs開発を安全に促進するものであり意義深い．

本博士学位論文審査の公聴会では、現在治療が不十分な難治癌に対してOVsが期待される根拠を明示すること、臨床研究指針の問題点について記載すること、ウイルスベクターの投与量と有害事象に関する点を追記することが求められ、本学位論文に適切な追記が成されたことを確認した。また、類似性チェックにおいても規制や資料は適正に引用されており、問題となる剽窃、盗用は認められなかった。

以上より、本学位論文の研究成果及びそれを根拠とする提言は、日本におけるOVsの開発促進に科学的に貢献することが期待され、大変意義のあるものと評価され、博士（生命医科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

2017年1月

審査員

主査 早稲田大学客員教授，東京女子医科大学教授 有賀 淳

博士（医学）（東京女子医科大学）

早稲田大学教授

武岡 真司

工学博士（早稲田大学）

早稲田大学教授

伊関 洋

医学博士（東京女子医科大学）