

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：革新的抗がんウイルス療法の実用化臨床研究
2. 研究開発代表者：藤堂 具紀（国立大学法人東京大学 医科学研究所）
3. 研究開発の成果

（1）ウイルス療法の医師主導治験

本研究では、脳腫瘍の中で最も悪性度が高い膠芽腫を対象とした第三世代がん治療用単純ヘルペスウイルス G47Δ の第Ⅱ相試験を医師主導治験として実施する。本治験は国内初のウイルス療法の治験であるが、平成 21 年より膠芽腫の再発患者を対象とした first-in-man 臨床研究を実施し、G47Δ の脳腫瘍内投与の安全性 POC を確立していることや、平成 25 年から開始した再燃前立腺癌あるいは再発嗅神経芽細胞腫に対する臨床研究の実績が評価されて、第Ⅱ相からのスタートとなった。治験届は平成 26 年 7 月 30 日に PMDA に提出した。治験実施計画概要は次の通りである：

「膠芽腫患者を対象とした増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型の第Ⅱ相臨床試験」

対象疾患：標準治療中に腫瘍が残存もしくは再発した膠芽腫

試験デザイン：第Ⅱ相。対照群のないオープンラベル

投与方法：定位脳手術による腫瘍内投与。投与量は一定。4 週間間隔の反復投与。最大 6 回

主要エンドポイント：一年生存割合

副次エンドポイント：全生存期間、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果、有害事象

平成 26 年 12 月より被験者リクルートを開始し、平成 27 年 5 月に本治験第 1 例の被験者登録を行った。治験は順調に推移しており、これまでのところ、定位脳手術の 6 回の繰り返しが可能であり、また患者にとっても十分耐えられる治療であることが明らかとなりつつある。

東大医科学研究所の P2 対応のセル・プロセッシング・センター（治療ベクター開発センター）においては、引き続き、臨床用 G47Δ 製剤の GMP 製造を実施し、新たな臨床ロットを製造し、GMP での品質試験を実施した。製造販売承認までに必要な G47Δ の非臨床試験として、臨床用 G47Δ 製剤の安定性試験などを継続した。

（2）難治性がんを対象としたウイルス療法の開発研究

本研究では膠芽腫患者を対象とした G47Δ の医師主導治験を第Ⅱ相からスタートさせ、可及的速やかな国内初の抗がんウイルス薬の医薬品承認を目指す。その一方で、全ての日本国民がウイルス療法をがんの治療として自由に選択できることを一日でも早く実現するため、本研究は研究班を活用し、国際レベルの組織的なウイルス療法開発を実践し、近い将来の G47Δ の医薬品承認の先を見据えて、難治性がんへの適応拡大を探究し、我が国におけるウイルス療法の迅速な普及と実用化を目指す。

再発嗅神経芽細胞腫を対象とした G47Δ 臨床試験については、平成 25 年 9 月に第 1 例の登録を行って以来、複数例の被験者登録を行った。本臨床試験では、PD もしくは腫瘍退縮まで 4 週毎に G47Δ の腫瘍内投与を繰り返すプロトコルとなっている。腫瘍内繰り返し投与が安全に実施できることが明らかになりつつある。

悪性中皮腫を対象とした臨床開発については、平成 27 年度に主に安全性の非臨床試験を追加で実施し、臨床プロトコルをほぼ完成させた。

再燃前立腺癌を対象とした G47Δ 臨床試験については、平成 25 年 5 月に第 1 例の登録を行って以来、被験者登録が進み、平成 25 年 12 月には第二コホート、平成 26 年 9 月には第三コホートを開始した。

上部消化管癌、頭頸部癌、血液がん、肝癌など、研究開発分担者それぞれが専門領域とする脳腫瘍以外の難治性がんを対象とした非臨床試験を継続して実施した。