

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：難治性固形癌に対する腫瘍選択的融解ウイルス **Telomelysin** を用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究
2. 研究開発代表者：藤原俊義（国立大学法人岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学）
3. 研究開発の成果

**Telomelysin** (OBP-301) は岡山大学で開発された国産の抗がんアデノウイルス製剤であり、がん細胞のみで選択的に増殖して腫瘍融解を引き起す。ヒトへの **Telomelysin** 局所投与の安全性は、米国食品医薬品局 (US FDA) の承認のもと、2006 年より米国で実施した各種固形がんに対する第 I 相臨床試験で実証されており、他の治療との併用による集学的治療としての開発が待たれている。また、**Telomelysin** のアデノウイルス由来の E1B55kDa 蛋白質が、放射線によるがん細胞の二重鎖 DNA 障害により誘導される Mre11/Rad50/NBS1 (MRN) 蛋白質複合体を分解することで DNA 修復を阻害し、放射線感受性を飛躍的に増強することを証明されている。

これらの非臨床 POC および第 I 相臨床試験結果に基づき、当該研究では難治性固形がんである進行食道癌および頭頸部癌患者を対象に、臨床研究として **Telomelysin** の内視鏡的腫瘍内投与と放射線治療の併用の安全性および臨床効果を検討するとともに、生検あるいは切除標本を分子生物学的に解析して薬剤感受性を予測するバイオマーカーを探索することを目的とする。

平成 25 年 11 月 29 日に、第 1 例目として胸部食道癌の 82 歳の女性の治療を実施以降、現在までにレベル 1 (10e10 virus particles (vp) ; 低用量) に 53~92 歳の食道癌患者 7 例の登録を行っている。最終的に、レベル 1 では 7 例の食道癌患者を登録し、1 例が脱落、6 例で治療を完遂した。完遂症例 6 例の臨床効果は、完全奏功 (complete response; CR) 4 例、部分奏功 (partial response; PR) 1 例、不変 (stable disease; SD) 1 例であった。CR の 4 例中 3 例で、1 あるいは 3 ヶ月後の生検にて no viable malignant cells の所見であり、非常に優れた臨床的有用性も示された。

レベル 1 に登録された 7 症例から採取し凍結保存した **Telomelysin** 投与前、投与後の血漿、喀痰、唾液、尿などの生体サンプル (血漿 93 本、唾液 19 本、喀痰 32 本、尿 20 本) を台湾 DCB (Development Center for Biotechnology) /Testing Facility for Biological Safety (TFBS) に送り、**Telomelysin** DNA を E1A および IRES 配列を標的とした定量的 PCR にて測定することで、生体内におけるウイルス排泄や薬理動態を確認した。台湾 DCB は、オンコリスバイオファーマ (株) が進める肝臓癌に対する **Telomelysin** の企業治療で薬理動態解析を担当しており、当該研究のデータも比較検討するために台湾 DCB に解析依頼した。10e10 vp (低用量) 投与の 7 例のサンプルでは、投与後 30 分の血漿サンプルをはじめすべてで検出限界以下であり、米国での **Telomelysin** 単独投与の臨床試験のデータと整合性が得られた。また、血中のサイトカイン (Interleukin 6 ; IL-6、IL-10、Interferon- $\gamma$  ; IFN- $\gamma$ ) も大きな変化がなく、炎症性生体反応による副作用もみられなかった。

レベル 1 での臨床データを総合的に評価し、院内の遺伝子治療審査専門委員会での審議の後、9 月 17 日に厚労省科学技術部会でレベル 2 (10e11 vp ; 中用量) への増量が承認された。