



[PRESS RELEASE]

2019年8月27日

信州大学医学部附属病院

東京大学医科学研究所附属病院

悪性黒色腫に対する最新ウイルス療法の医師主導治験を開始 ～世界初の抗がん免疫刺激型第三世代がん治療用ヘルペスウイルス～

信州大学医学部附属病院 皮膚科 奥山隆平教授と東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科 藤堂具紀教授らの研究グループは、抗がん免疫を強力に引き起こす機能を付加した第三世代のがん治療用ヘルペスウイルス (T-hIL12 (ティー・エイチアイエルじゅうに)) の臨床開発を進めており、このたび、悪性黒色腫 (あくせいこくしょくしゅ、皮膚がんの一種) の患者を対象に、安全性と有効性の評価を目的とした第 I/II 相臨床試験 (注 1) を開始します。T-hIL12 の開発は、現在研究者だけで進められており、今回の臨床試験も医師が自ら治験を実施する医師主導治験として行います。本治験は、信州大学医学部附属病院と東京大学医科学研究所附属病院の 2 施設で実施され、参加希望の患者の募集を 8 月 27 日より開始致します。

ウイルス療法はがん細胞に感染させたウイルスが増えることによって直接がん細胞を破壊する手法で、革新的な治療法として期待されています。がん細胞だけでなく増えて正常細胞では全く増えないように、遺伝子工学技術を用いて設計されたウイルスを用います。東京大学では、藤堂教授らが単純ヘルペスウイルス 1 型 (口唇ヘルペスのウイルス) の 3 つのウイルス遺伝子を人工的に改変して開発した第三世代のがん治療用ヘルペスウイルス (G47Δ (ジーよんじゅうななデルタ)) の臨床応用を 2009 年より進めており、膠芽腫 (こうがしゅ、悪性脳腫瘍の一種) を対象に昨年終了した医師主導治験 (第 II 相試験) で高い治療効果を確認しました。今回使用される T-hIL12 は、G47Δ の基本骨格に免疫を強力に刺激する因子であるインターロイキン 12 (IL-12) の遺伝子を組み込み、抗がん免疫を強力に引き起こす機能を付加した最新式の第三世代がん治療用ヘルペスウイルスです。藤堂教授らは、G47Δ の実用化を見据え、G47Δ にさまざまな機能を付加した次世代の抗がんウイルス製品の開発を始めており、その臨床応用の第一弾として T-hIL12 の治験が開始されます。国産の抗がんウイルス製品の発展と普及に向けて、さらに大きく前進します。

【発表者】

信州大学医学部附属病院

皮膚科 教授

奥山 隆平

東京大学医科学研究所附属病院

脳腫瘍外科 教授

藤堂 真紀

【悪性黒色腫について】

悪性黒色腫（あくせいこくしよくしゅ、メラノーマ）は、メラニン色素産生能を有するメラノサイトのがん化によって生じる悪性腫瘍で、主に皮膚及び粘膜部に発生します。転移を起しやすく、原発性皮膚がんによる死亡のおよそ半数を占める難治性の皮膚がんです。切除可能な悪性黒色腫は切除によって局所再発の減少や生存率の改善などが期待されますが、転移が生じると治癒は難しくなります。近年、本邦では、進行期悪性黒色腫を適応対象とする免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬が承認され治療に用いられています。しかし、免疫チェックポイント阻害薬においても奏効率は単剤で約 10～30%に過ぎず、全生存期間の中央値も 1 年前後と、その治療効果は必ずしも十分ではありません。こうした背景から、ウイルス療法のような、全く新しい機序による治療手段の開発が待ち望まれています。

【がんのウイルス療法、単純ヘルペスウイルス 1 型、G47Δ とは】

がんのウイルス療法とは、がん細胞のみで増えることができるウイルスを感染させ、ウイルスが直接がん細胞を破壊する治療法です。ウイルス療法では、遺伝子工学技術を用いてウイルスゲノムを「設計」して、がん細胞ではよく増えても正常細胞では全く増えないウイルスを人工的に造って臨床に応用します。がん細胞だけで増えるように工夫された遺伝子組換えウイルスは、がん細胞に感染するとすぐに増殖を開始し、その過程で感染したがん細胞を死滅させます。増殖したウイルスはさらに周囲に散らばって再びがん細胞に感染し、ウイルス増殖、細胞死、感染を繰り返してがん細胞を次々に破壊していきます。一方、正常細胞に感染した遺伝子組換えウイルスは増殖できないような仕組みを備えているため、正常組織は傷つきません（図 1）。

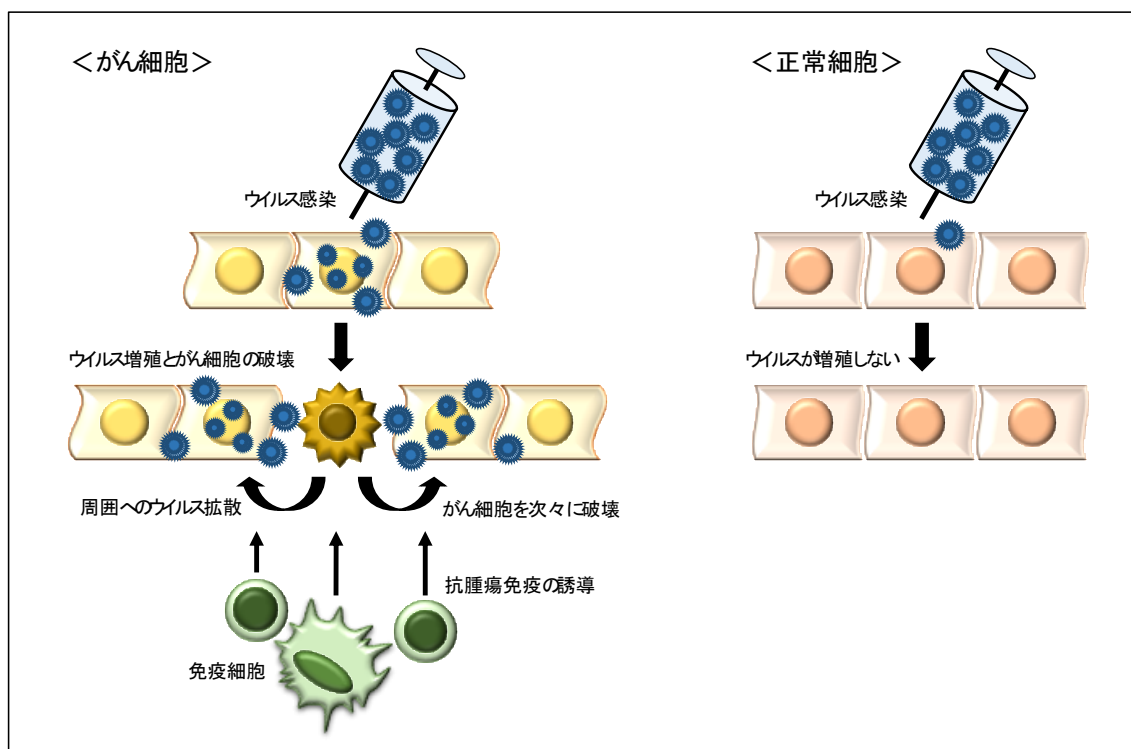
1990年代以降に欧米で始まった、遺伝子組換えウイルスを用いたウイルス療法の臨床開発は、近年世界で競争が加速しています。中でも、単純ヘルペスウイルス1型を応用した開発が先頭を走っており、2015年10月には米国大手製薬企業が開発した第二世代のがん治療用ウイルス開発品（talimogene laherparepvec）が悪性黒色腫の治療薬として米国で認可され、続いて欧州でも認可されました。

単純ヘルペスウイルス 1 型は、口唇に水疱をつくるウイルスとして知られ、成人の血清抗体保有率は 50～70%であり、多くの人は感染したことに気づかないまま過ごしています（不顕性感染といいます）。単純ヘルペスウイルス 1 型はごくありふれたウイルスですが、がん治療に有利な特長を多く備えています。その主な特長は、1) ヒトのあらゆる種類の細胞に感染できること、2) 細胞を殺す力が比較的強いこと、3) 抗ウイルス薬が存在するため治療を中断できること、4) 患者がウイルスに対す

る抗体を持っていても治療効果が弱くならないこと、などです。単純ヘルペスウイルス1型のゲノムから、正常細胞での増殖では必要だがん細胞では不要なウイルス遺伝子を取り除くことで、がん細胞だけで増えるウイルスを人工的に造ることができます。

G47Δは、そのような条件を満たす3つのウイルス遺伝子を改変した世界初の第三代遺伝子組換えヘルペスウイルスです。G47Δは、既存のがん治療用ウイルスに比べて安全性と治療効果が格段に高くなっています。G47Δは2つの機序を介して抗がん作用を現します：1つめは、がん細胞にG47Δが感染して細胞内で増殖し、がん細胞を直接破壊します。増えたG47Δは、周囲のがん細胞に感染し、がん細胞を次々に破壊していきます。G47Δは際限なく増えるのではなく、一定の期間増えたあと免疫に排除されます。2つめは、がん細胞で増えたG47Δを免疫が排除する過程で、がん細胞もG47Δと一緒に免疫に処理される結果、がん細胞が免疫系に認識されて免疫の攻撃対象となります。がん細胞に対するこのワクチン効果がG47Δの大きな特徴で、抗がん免疫を惹起するために、G47Δを投与した部位のみならず、投与していないところにあるがんにも免疫を介して効果が期待できます。またがん細胞が免疫系に認識されるため、G47Δで治療を行った患者は、免疫チェックポイント阻害薬が効く確率が高くなると考えられます。さらに、G47Δは、がんの根治を阻むとされるがん幹細胞をも効率よく破壊することが判っています。

図1 ウイルス療法の概念

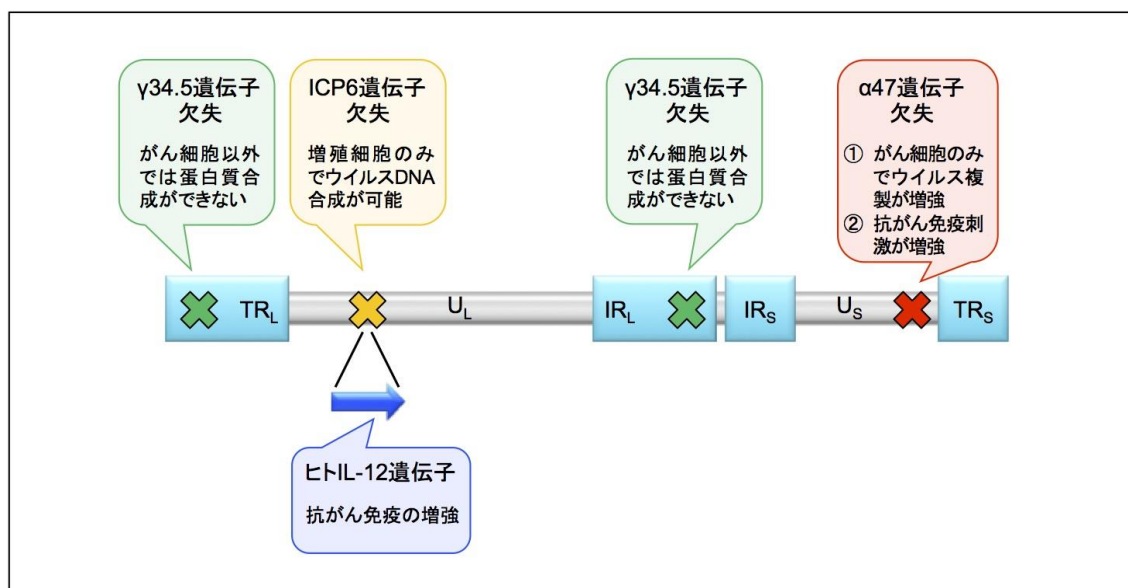


【T-hiL12（ティー・エイチアイエルじゅうに）とは】

T-hIL12は、G47Δの基本骨格に免疫を強力に刺激する因子であるインターロイキン12 (IL-12)の遺伝子を組み込み、抗がん免疫を強力に引き起こす機能を付加した最新式の第三世代がん治療用ヘルペスウイルスです(図2)。T-hIL12は、G47Δと同じ3つのウイルス遺伝子が改変されているため、G47Δと同様に高い安全性と強い治療効果が期待できます。さらにT-hIL12は、がん細胞に感染するたびにヒトIL-12を産生するため、G47Δの2つめの作用機序、すなわち抗がん免疫を介した効果を増強し、強力な抗がん免疫作用を呈します。悪性黒色腫のように、比較的免疫に認識されやすいがんには特に有効であると期待されます。

単純ヘルペスウイルス1型は、ウイルスのゲノムに任意の治療遺伝子を組み込むことにより、特定の抗がん機能を付加することが可能です。従来、新しい遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型を1つ作るには多大な労力と時間を要しましたが、藤堂教授らは、G47Δの基本骨格に、任意の外来遺伝子を短期間に的確に組み込むことができる画期的技術を開発しました。この技術を用いることにより、さまざまな機能付加型G47Δを作製することが可能になりました。免疫を刺激する蛋白質の遺伝子をG47Δに組み込むと、抗がん免疫を引き起こす機能が一層増強したG47Δができます。動物実験などで、G47Δに組み込む遺伝子の候補となる複数の免疫刺激蛋白質を比較した結果、中でもIL-12が高い治療効果を示したため、今回、機能付加型G47Δの臨床応用の第一弾としてT-hIL12の治療を開始することにしました。T-hIL12は、G47Δよりさらに効率的に抗がん免疫を誘導して一層強い治療効果を発揮するため、T-hIL12を投与した部位のみならず、投与していない遠隔のがんにも免疫を介して治療効果が期待できます。抗がん免疫刺激機能を付加した第三世代がん治療用ヘルペスウイルスとしては世界初の臨床応用です。

図2 T-hIL12の構造：三重変異とIL-12遺伝子の組み込み



【医師主導治験】

臨床試験は、欧米ではクリニカル・トライアル（clinical trial）と一つの言葉で表されますが、日本では「治験」と「非治験の臨床試験」に区別され、それぞれ異なる法令や審査ルートに従う必要があります。国から薬としての承認（製造販売承認）を受け、実臨床において患者が使えるようにするためには、医薬品医療機器総合機構を窓口とする「治験」を行って臨床データを集めなければなりません。2003年に薬事法が改正され、製薬企業等と同様に治験の準備から管理を医師自ら行うことができるようになり、これを医師主導治験といいます。医師主導治験では医師自ら治験を実施できるようになりましたが、治験実施計画書等の作成から始まり、治験計画届の提出、治験の実施、モニタリングや監査の管理、試験結果を取りまとめた総括報告書の作成など、治験のすべての業務を医師自らが実施して統括しなければならず、多大な資金と労力を必要とします。2014年の薬事法改正でできた新しい薬機法（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）では、T-hiL12のような抗がんウイルスの薬は、再生医療等製品に分類されます。

【T-hiL12の臨床開発】

T-hiL12は、東京大学医科学研究所の藤堂教授らが開発した革新的ながん治療用ヘルペスウイルスであり、培養細胞や動物を用いた安全性や有効性の試験はもとより、治験に用いる製剤の製造も東京大学医科学研究所内の施設で研究チームが自ら行っています。今回、信州大学医学部附属病院と東京大学医科学研究所附属病院の2施設で臨床試験を開始します。この試験はT-hiL12を世界で初めてヒトに投与する、いわゆるファースト・イン・マン（first-in-man）臨床試験です。

本治験は第Ⅰ相と第Ⅱ相の2つの部分からなり、第Ⅰ相は標準治療の適応がない悪性黒色腫患者を対象にして、腫瘍内への投与を行います。T-hiL12の安全性が確認されたら第Ⅱ相に移行し、有効性を検討します。第Ⅱ相では免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ（製品名オプジーボ：抗PD-1抗体薬）を用いた標準治療に、T-hiL12の治療を上乗せした場合に、標準治療に比べて治療効果が高くなるかを検討する治験デザインとなっています。

この医師主導治験は、外国で承認されていながら国内未承認の薬、あるいは適応拡大を目指した医薬品などについて実施するものとは異なります。脳腫瘍を対象に実施されたG47Δの開発と同様、非臨床試験から治験薬製造、規制対応まで製薬企業が全く関与せずアカデミアだけで医師主導治験の開始に至り、世界に先駆けて日本で開発を行う薬（再生医療等製品）であり、真のアカデミア発のトランスレーショナルリサーチ（注2）です。

本治験の正式名称は「悪性黒色腫患者を対象としたインターロイキン12発現型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験」（治験責任医師：奥山隆平）であり、2018年11月7日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）に治験計画届が提出されましたが、後述のカルタヘナ法第一種使用規程の承認前には治験計画届出を行えないことが、届出後にPMDAから指摘されて判明しましたため、一旦取り下げとなりました。カルタヘナ法第

一種使用規程の承認が確実となったのち、2019年5月17日に医薬品医療機器総合機構に再び治験計画届を提出し、30日調査を完了しています。日本では、「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）に則って、遺伝子組換えウイルスの製品開発における臨床使用には、環境大臣と厚生労働大臣による「第一種使用規程」の申請と承認が、薬機法に基づく治験計画とは別途に必要です。今回の治験の開始にあたっては、医療現場における患者および医療チームの負担を可能な限り軽減した第一種使用規程案を2017年11月16日にPMDAに申請し、2018年11月9日付で申請が正式に受理されて、2019年5月31日付で承認されています。

本治験は、第Ⅰ/Ⅱ相の治験デザインとなっているため、1つの治験届で、悪性黒色腫に対するT-hIL12単独の安全性のみならず、有効性まで検討できることが特徴です。G47Δに続く国産の遺伝子組換え抗がんウイルス製品として、またさまざまな機能を付加した次世代の抗がんウイルス製品の第一弾として、可及的早期の製造販売承認を目指します。

【本治験の概要】

対象疾患：切除不能又は転移性悪性黒色腫

試験デザイン：第Ⅰ/Ⅱ相（注1）。医師主導治験。対照群のないオープンラベル試験。

実施施設：2施設（信州大学医学部附属病院ならびに東京大学医科学研究所附属病院）

〔第Ⅰ相パート〕

投与方法：腫瘍内投与。第1コホートでは2回、第2コホートでは4回。2週間間隔。

被験者数：第1コホート3名、第2コホート3名

主要評価項目：安全性の評価

副次評価項目：奏効率、全生存期間、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果

〔第Ⅱ相パート〕

投与方法：腫瘍内投与。第Ⅰ相で決定した回数（2回又は4回）。2週間間隔。
標準治療（ニボルマブ）に上乗せ。

被験者数：18名（予定）

主要評価項目：奏効率

副次評価項目：安全性の評価、全生存期間、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果

観察期間：治療終了後24週間

【T-hIL12の臨床開発への支援】

内閣府「最先端研究開発支援プログラム」（平成21（2009）年～平成25（2013）年度）
「未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発」

日本医療研究開発機構（AMED）「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」（平成27（2015）年度）「IL-12発現型がん治療ウイルスを用いた悪性黒色腫のウイルス免疫療法開発」

日本医療研究開発機構（AMED）「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」（平成28（2016）年度）「IL-12発現型がん治療用ウイルスを用いた悪性黒色腫に対する革新的ウイルス免疫

療法開発」

日本医療研究開発機構（AMED）「革新的医療技術創出拠点プロジェクト／橋渡し研究戦略的推進プログラム」（平成 30（2018）年度～現在）「IL-12 発現型がん治療用ウイルスを用いた悪性黒色腫に対する革新的ウイルス免疫療法開発」

【臨床試験への参加】

本治験に参加を希望される患者あるいは照会を希望される医療関係者は、次の信州大学医学部附属病院皮膚科もしくは東京大学医科学研究所附属病院脳腫瘍外科のホームページを経由してお問い合わせください。

<https://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-hifu/doctor-led-trial/form/>

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/glioma/research/form4/>

本治験の問い合わせフォームに記入し、「送信する」をクリックしてフォームを送信してください。問い合わせフォームの受信を確認してから、治験チームよりご連絡致します。

（注 1） 第 I / II 相臨床試験：

医薬品の開発は一般的に、安全性を調べる第 I 相、比較的少数の被験者を対象にして治療効果を調べる第 II 相、多数の被験者を対象に治療効果を検証する第 III 相の 3 段階で臨床試験を行います。今回の医師主導治験は、第 I 相と第 II 相を続けて実施する計画です。がんを対象とする医薬品開発の場合は、一般的に、標準治療で効果が得られなかった被験者を対象に第 I 相試験を行います。第 II 相試験は、一般に、開発する医薬品の治療効果を、標準治療と比べます。本治験でも、第 I 相試験では標準治療で効果が得られなかった被験者を対象に T-hIL12 を単剤で使用します。第 II 相試験では T-hIL12 を標準治療に上乘せし、標準治療より良い治療成績が得られるかどうかを検討する治験デザインとなっています。第 III 相試験を行うためには、多数の被験者の参加が必要となります。悪性黒色腫のような希少ながんの場合は、第 III 相試験を行うことが困難であるため、しばしば第 II 相試験までで有効性を確認します。

（注 2） トランスレーショナルリサーチ

医療につながる基礎研究成果を臨床における実用化に橋渡しする開発研究を指します。知的財産権の確保、臨床に用いる製剤の製造・品質試験・安定性試験、動物を用いた安全性試験、臨床試験実施計画の作成、規制対応など、数多くのプロセスを経ます。また、多大な開発資金と多大の労力を必要とします。

【参照 URL】

- ・ 信州大学医学部附属病院 皮膚科

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-hifu/>

- ・ 信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
<http://www.shinshu-u.ac.jp/hp/bumon/i-chikencenter/>
- ・ 信州大学医学部附属病院
<https://www.hp.md.shinshu-u.ac.jp>
- ・ 東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/glioma/>
- ・ 東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/tr/>
- ・ 東京大学医科学研究所附属病院
<http://www.h.ims.u-tokyo.ac.jp/>
- ・ 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)
<https://www.amed.go.jp/>

【治験等に関するお問い合わせ先】

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター

電話：0263-37-3389 (直通) (平日午前9時～午後5時)

e-mail: chiken@shinshu-u.ac.jp

東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター

電話：03-5449-5462 (直通) (平日午前9時～午後5時)

e-mail: dctsm@ims.u-tokyo.ac.jp

【取材に関するお問い合わせ先】

信州大学医学部附属病院事務部総務課

電話：0263-37-2737 (直通) (平日午前9時～午後5時)

e-mail: byouin_soumu@gm.shinshu-u.ac.jp

東京大学医科学研究所事務部管理課

電話：03-6409-2018 (直通) (平日午前9時～午後5時)

e-mail: t-soumu@ims.u-tokyo.ac.jp
