

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
最終報告書（平成25年度～28年度）

研究機関名：東京大学医科学研究所

研究事業名	実践に基づくウイルス療法開発のガイドライン策定と人材育成
分類	医薬品主体・医療機器主体・再生医療主体
1. 研究の概要	
<ul style="list-style-type: none">ウイルスゲノムの遺伝子組換えにより、がん細胞特異的に複製するウイルスを人工的に作製することが可能となって以来、ウイルス複製による直接的な殺細胞作用を利用する「ウイルス療法」は、がんの革新的な治療法として注目されている。米国では2015年に第二世代がん治療用単純ヘルペスウイルスI型製剤であるtalimogene laherparepvecが承認され、世界的に開発が加速化されてきている。しかしながらウイルス療法の安全性・有効性に係わる非臨床試験の評価や製剤製造における品質保証や同等性証明、あるいは臨床試験の実施法や評価などに関するガイドラインは国際的にも存在しない。我が国のウイルス療法開発の促進と、国産ウイルス創薬の国際競争力の観点からも、これらのガイドライン策定は急務である。東京大学医科学研究所（医科研）は、増殖型遺伝子組換えウイルスを用いた本邦初のウイルス療法の臨床研究、国産初の臨床用ウイルス療法製剤製造、多種の新規ウイルス開発や独自の遺伝子組換え技術など豊富な実績を有し、探索的臨床試験病院や治療用組換えウイルスの治験薬GMP製造施設などの設備を保有している。研究代表者らは本分野のレギュラトリーサイエンスにも深く関わり、最新型の遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）であるG47Δを用いた国内のパイオニア的臨床開発の実践と、医師主導治験の開始に向けた準備と実施、及び「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」下での臨床研究の準備と実施を通じて、製剤製造、非臨床試験、試験デザイン、審査、臨床実施など各開発段階に固有の問題点を認識している。本事業では、次の方針に基づいて、①非臨床段階、②臨床段階、の2つのガイドライン作成を目指した。ガイドラインは、ウイルス療法としての総論に、開発が専攻するHSV-1に特徴的な項目をまとめたものを補遺として加える形とし、その他のウイルスについては、開発の進展により適宜追加することとした。医科研の治療ベクター開発センターで製造されたG47Δを用い「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」に則った臨床研究を膠芽腫（実施医療機関：東	

京大学医科学研究所附属病院)、前立腺癌(実施医療機関:東京大学医学部附属病院)、嗅神経芽細胞腫(実施医療機関:東京大学医科学研究所附属病院)に対して引き続き実施し、悪性胸膜中皮腫に対する臨床研究を平成28年度に申請した(実施予定医療機関:東京大学医科学研究所附属病院)。G47Δの基本骨格にヒトIL-12遺伝子を組み込んだ機能付加型がん治療用HSV-1は当初、指針下の臨床研究として実施する予定で信州大学において承認されたが、AMEDの指導で医師主導治験実施とすることに方針を変更し、医薬品医療機器総合機構と非臨床・安全性および品質・規格について薬事戦略相談事前面談を実施し治験実施の準備を行った。一方、膠芽腫に対しては、医師主導治験(第二相試験)平成26年度から実施した。これらの医師主導治験開始に至る薬事戦略相談等を通じて、規制対応に関する情報を収集し指摘事項に対する検討を品質・規格、非臨床・安全性及び臨床試験について行い、ガイドライン作成に反映させた。

- 研究体制は、所内組織として、ウイルス研究開発・製造・臨床研究と治験の実施を担う先端がん治療分野・脳腫瘍外科と、レギュラトリーサイエンスとしてのガイドラインを取りまとめる先端医療開発推進分野/TR・治験センターをコアとし、ここに遺伝子組換えウイルス製造施設である治療ベクター開発センター、組換え麻疹ウイルス等の開発者、画像評価の放射線科等が加わる体制を構築した。更に、臨床展開のためにがん研有明病院、信州大学等からなる全国的なネットワークを構築した。また、海外の規制当局審査経験者あるいはウイルス療法の専門家との連携体制を構築した。また、日本遺伝子細胞治療学会等の有識者に協力を依頼し、アドバイザーとしての検討が行われた。

- 非臨床試験・製造のガイドラインは、ドラフト作成後に日本遺伝子細胞治療学会の専門家による2回の検討とパブリックコメントの募集を行った。これらの意見を反映させたドラフトについて日本製薬協会の意見を求め、さらに医薬品医療機器総合機構からの意見を求めた。そしてこれらを基にガイドラインを取り纏めた。臨床試験のガイドラインについては、①本邦の遺伝子治療等臨床研究に関する指針はウイルス療法には適用が困難であること、②欧米では適用とされないカルタヘナ法が日本ではウイルス療法審査の対象となっていること、③体内でウイルスが複製するため初回投与量・至適投与量・用量漸増法等に検討が必要であること、④免疫反応が有効性に大きな役割を果たしており画像評価を基準にした一般的な効果判定法であるRECISTやWHO criteriaの適用が困難でありウイルス療法の特化した新たな効果判定方法が必要であること、⑤ウイルス排出に関わる対応が決まっていないこと、が主要な検討課題であることを骨子として作成

し、日本遺伝子細胞治療学会の専門家による意見を求めたうえで、非臨床試験のガイドラインと同様に完成させる目処をつけた。

- ・ 人事交流としては、医科研からは、前半はプロジェクトマネジメント等を担当する医師1名がPMDAにて勤務し、後半は生物統計を専門とする医師1名を週1日の非常勤としてPMDAに派遣した。前者は、薬事戦略相談への出席や専門家との意見交換を通じて、見識を深め、医科研発シーズの開発方針の相談、あるいは薬事戦略相談の申込みや対応を行えるようになり、革新的な医療開発支援を行える人材となった。後者は、各種治験のPMDAにおける検討あるいはスポンサーとの対応を経験し、治験実施の準備あるいは実施中の対応について規制当局の方針を基に対応ができるようになり、また、CDISC等これからの治験システムへの対応にも参加し、医師主導治験に活かせるようになった。PMDAからは審査担当官1名が平成27年度の中途まで、その後交代でもう1名が平成27年度中の短期間、週1回医科研に勤務した。前者は特に、組換えウイルス製造施設の運用、ウイルス療法の現場の見学、あるいは医科研の各種シーズの開発状況の説明と研究者とのディスカッション、あるいは海外の規制動向の取り纏めを通じて見識を深め、ウイルス療法を初めとしたアカデミアの開発状況および倫理および科学的妥当性について理解した人材となった。

2. 研究の概要及び成果について

(1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究

(平成 25 年度)

- ・ 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に則った臨床研究を膠芽腫（実施医療機関：東京大学医科学研究所附属病院）、前立腺癌（実施医療機関：東京大学医学部附属病院）、嗅神経芽細胞腫（実施医療機関：東京大学医科学研究所附属病院）に対して実施した。
- ・ 医師主導治験を開始するために医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談を通じて準備を行い、情報の収集と指摘事項への対応および資料の取り纏めを行った。

(平成 26 年度)

- ・ 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に則った臨床研究を膠芽腫、前立腺癌、嗅神経芽細胞腫に対して引き続き実施した。
- ・ 医師主導治験を開始するために医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談を通じて準備を行い平成 26 年 7 月に治験届けを提出した。

(平成 27 年度)

- ・ 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に則った臨床研究を前立腺癌、嗅神経芽細胞腫に対して引き続き実施し、G47Δの基本骨格にヒト IL-12 遺伝子を組み込んだ機能付加型がん治療用 HSV-1 の臨床研究の計画が信州大学において承認された。しかし、橋渡し研究加速ネットワークプログラムの PO の指示により医師主導治験で実施することに方針を変更し、準備を開始した。
- ・ 膠芽腫に対する医師主導治験（第二相試験）の被験者登録を開始した。治験実施により、特に臨床試験のガイドライン作成に必要な情報を収集した。

（平成 28 年度）

- ・ 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」に則った臨床研究を前立腺癌、嗅神経芽細胞腫に対して引き続き実施し、悪性胸膜中皮腫に対する臨床研究を東京医科大学と協力体制を構築し新たに申請した（実施予定医療機関：東京大学医科学研究所附属病院）。
- ・ G47Δ の基本骨格にヒト IL-12 遺伝子を組み込んだ機能付加型がん治療用 HSV-1 については、PMDA と非臨床・安全性および品質・規格について薬事戦略相談事前面談を実施し対面助言実施に向けた論点整理を行い、非臨床安全性試験等を実施した。一方、膠芽腫に対する医師主導治験（第二相試験）を引き続き実施した。治験実施を通じて特に臨床試験のガイドライン作成に必要な情報を引き続き収集した。
- ・ 臨床試験については、G47Δ の基本骨格にヒト IL-12 遺伝子を組み込んだ機能付加型がん治療用 HSV-1 が臨床研究から医師主導治験に変更したこともあり、実施は遅れたものの、薬事戦略相談により特に非臨床試験・製造のガイドラインの有用性を検討することができた。また、他の臨床研究及び治験は計画通りに実施することができた。

（2）ガイドライン等の策定

（平成 25 年度）

- ・ 非臨床試験・製造及び臨床において、ガイドラインとして示すべき問題点を”Points to Consider”としての具体的検討項目として抽出を開始し、主に遺伝子組換え HSV-1 を用いたウイルス療法について検討を開始した
- ・ 実際の医師主導治験の申請準備、及び指針下での臨床研究の準備と実施により得た情報に基づき、論点の整理を行った。また、それらの検討の基となる資料について系統的なとりまとめを開始し、これらを基にガイドラインの構成を骨子としてまとめ、プリミティブではあるが今後の叩き台となるドラフトの作成に着手した。

（平成 26 年度）

- ・ 実際の研究開発、製造、薬事戦略相談で得られた知見を取り纏め、ウイルス

療法の総論と単純ヘルペスウイルス I 型の各論に相当する内容で非臨床試験および製造についてはガイドライン案として取りまとめた。

- ・ 国内外の規制情報の収集と本研究における開発を通じて、ドラフトの骨子と記載項目を作成していたが、PO 施設訪問にて、①本事業の他のガイドラインと整合性をもたせること、②改訂予定の「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」と整合性をもたせること、と指示があったため、これに従い、非臨床段階および製造について作成したガイドライン（案）を PO 施設訪問で提示した。その結果、国内外の専門家の意見を反映させて最終案とし、公開後に、ガイドラインとして完成させることとした。臨床試験についてのガイドラインは、骨子を作成し、臨床試験の進捗に伴い情報を収集し、ガイドラインに反映させるべく情報収集と検証を行った。

（平成 27 年度）

- ・ 非臨床試験・製造のガイドライン案を作成し、日本遺伝子細胞治療学会総会において、専門家による第 1 回目の検討を依頼した。臨床試験のガイドラインについては、①本邦の遺伝子治療等臨床研究に関する指針はウイルス療法には適用が困難であること、②欧米では適用とならないカルタヘナ法が日本ではウイルス療法審査の対象となっていること、③体内でウイルスが複製するため初回投与量・至適投与量・用量漸増法等に検討が必要であること、④免疫反応が有効性に大きな役割を果たしており画像評価を基準にした一般的な効果判定法である RECIST や WHO criteria の適用が困難でありウイルス療法に特化した新たな効果判定方法が必要であること、⑤ウイルス排出に関わる対応が決まっていないこと、が主要な検討課題として抽出し、それを元にドラフトの骨子を作成し、臨床試験および治験で得られた知見を加味しながら案の作成を進めた。

（平成 28 年度）

- ・ 非臨床試験・製造のガイドライン案の改訂を行い、日本遺伝子細胞治療学会の専門家による第 2 回目の検討とパブリックコメント募集を行った。これを基に日本製薬協会の意見を求め、さらに医薬品医療機器総合機構からの意見を求めた。そしてこれらを基にガイドライン策定した。臨床試験のガイドラインについては、臨床試験および治験で得られた知見を元に案を作成し、ドラフトを作成した。日本遺伝子治療学会の専門家による意見を求め、非臨床試験のガイドラインと同様に完成させる目処をつけた。
- ・ 非臨床試験・製造のガイドラインは、計画通り完成した。臨床試験のガイドラインは当初より平成 29 年度末完成としていた。平成 28 年度になり事業の最終年度であり本年度中の完成を求められ、作成を繰り上げ平成 29 年度第二あるいは第三四半期の完成に目処をつけた。

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

(平成 25 年度)

- ・ ウイルス療法研究開発、ウイルス製造、臨床研究と治験の実施を担う先端がん治療分野・脳腫瘍外科と、レギュラトリーサイエンスとしてのガイドラインを取りまとめる先端医療開発推進分野・臨床試験管理推進室（現、TR・治験センター）がコアとなり、遺伝子組換えウイルス製造施設である治療ベクター開発室（現、治療ベクター開発センター）、組換え麻疹ウイルス等の研究者、画像評価の放射線科等が加わる所内体制を整備した。
- ・ 上項の所内体制に加え、ウイルス療法の臨床展開を目指して、がん研有明病院、信州大学等の全国的な臨床試験実施のためのネットワークを形成し、多施設共同試験の実施に向けて準備を行った。また、海外の規制当局の審査経験者あるいはウイルス療法の専門家に協力を要請し、ガイドラインの妥当性等につき助言を求めることとした。本ガイドライン策定事業は、関連学会等の意見集約も必要であることから、研究代表者が日本遺伝子治療学会（現、日本遺伝子細胞治療学会）等の有識者に協力を依頼し、アドバイザーとしての会合を設定する体制構築を開始した。

(平成 26 年度)

- ・ 平成 25 年度に整備した所内体制は引き続き維持し、臨床研究・医師主導治験の実施とデータの収集と解析を行った。がん研有明病院、信州大学等の全国的なネットワークにおいては引き続き、多施設共同試験の実施に向けて準備を行った。また、関連学会等の意見集約については、日本遺伝子細胞治療学会の有識者（理事）の協力を得て、アドバイザーとして意見を求める体制を構築した。

(平成 27 年度)

- ・ 構築した所内体制は引き続き維持し、臨床研究・医師主導治験の実施とデータの収集と解析を行った。
- ・ 信州大学と医科研で多施設共同臨床研究第一相試験を悪性黒色腫を対象として実施することとし、データマネジメント、モニタリング、生物統計等の支援体制を構築した。この臨床研究は医師主導治験として実施することに方針を変更したが、それに伴う PMDA 対応も共同で実施する体制を構築した。
- ・ 日本遺伝子細胞治療学会の理事に非臨床試験・製造のガイドライン案について諮問会議にて意見を求める体制を構築し、初回の会合を開催した。

(平成 28 年度)

- ・ 構築した所内体制は引き続き維持し、臨床研究・医師主導治験の実施とデ

一々の収集と解析を行った。

- ・ 信州大学と医科研で実施する多施設共同医師主導治験第一相試験における PMDA 薬事戦略相談を共同で実施した。
- ・ 悪性胸膜中皮腫に対する指針下での臨床研究を申請したが、東京医科大学と、臨床面での対応、被験者リクルート等の連携体制を構築した。
- ・ 日本遺伝子細胞治療学会の理事に非臨床試験・製造のガイドライン案について第2回目の意見を求める機会を設定した。

(2) 人材交流の状況・効果

(平成 25 年度)

- ・ 医科研からは、プロジェクトマネジメント等を行っている医師である特任助教 1 名が PMDA での勤務を開始した。薬事戦略相談への出席や専門家との意見交換を通じて、再生医療等製品を主とした薬事・審査業務の見識を深めた。
- ・ PMDA からは審査官 1 名が医科研に開始し、組換えウイルス製造施設の運用、ウイルス療法の現場の見学を通じて見識を深めた。

(平成 26 年度)

- ・ 特任助教 1 名が引き続き PMDA で勤務し薬事戦略相談への出席や専門家との意見交換を通じて、見識を深め、医科研発シーズの開発方針の相談、あるいは薬事戦略相談の申込みや対応を行えるようになり、革新的な医療開発支援を行える人材となりえることができた。
- ・ PMDA からは審査官 1 名が医科研に引き続き勤務した。組換えウイルス製造施設の運用、ウイルス療法の現場の見学を通じてそれぞれ見識を深める一方、海外の規制動向の取り纏めを行い研究遂行に寄与し、開発現場を理解した人材となった。

(平成 27 年度)

- ・ 医科研からは今年度からは、生物統計を専門とする医師 1 名を PMDA に派遣した。各種治験の PMDA における検討内容あるいはスポンサーの対応を経験し、治験実施の準備あるいは実施中の対応について規制当局の方針を基に対応ができるようになってきた。
- ・ PMDA からは、年度途中から審査担当官 1 名が交代となり、医科研に派遣されたが、年度途中で PMDA を退職したため終了となった。

(平成 28 年度)

- ・ 医科研からは、生物統計を専門とする医師 1 名が引き続き PMDA に派遣された。各種治験の PMDA における検討内容あるいはスポンサーの対応を経験し、治験実施の準備あるいは実施中の対応について規制当局の方針を基

に対応ができるようになり、また、CDISC 等これからの治験システムについても対応できるようになった。

- ・ 人材交流については、平成 28 年度は PMDA からの派遣がなかったものの、ほぼ計画通りに実施でき、規制当局あるいはアカデミアでの経験を踏まえて業務のできる人材となった。

4. その他（論文等を含む）

- ・ Fukuhara H, Todo T: New generation of oncolytic herpes virus. *Current Cancer Therapy Reviews* 11 (3): 163-177, 2015.
- ・ 藤堂具紀：ウイルス療法。In NPO 法人先端医療をささえる会（編）：免疫力徹底研究。東京、2015, pp.56-57.
- ・ 内橋俊大、藤堂具紀：がんのウイルス療法。In 坂口志文、西川博嘉（編）：がんと免疫。東京、南山堂、2015, pp.168-175.
- ・ 伊藤博崇、藤堂具紀：脳腫瘍とがんのウイルス療法。癌と化学療法 42 (6): 690-697, 2015.
- ・ 藤堂具紀：ウイルス療法の夜明け—がん治療の新時代到来。実験医学 34 (1): 2-7, 2016.
- ・ 福原浩、藤堂具紀：遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型-G47Δ を用いた日本発ウイルス療法薬開発の挑戦。実験医学 34 (1): 8-12, 2016.
- ・ 藤堂具紀：ウイルス療法を研究してみたい、というときの心得。実験医学 34 (1): 56-57, 2016.
- ・ 田中実、藤堂具紀：ウイルス療法。In 三国信啓（編）：脳神経外科診療プラクティス：グリオーマ治療の Decision Making。東京、文光堂、2016, pp.239-241.
- ・ 田中実、藤堂具紀：ウイルス療法。日本臨牀 74 （増刊号 7「脳腫瘍学—基礎研究と臨床研究の進歩—」）： 780-784, 2016.
- ・ 岩井美和子、藤堂具紀：次世代がん治療用 HSV-1 の開発。遺伝子医学 MOOK 30: 57-62, 2016.
- ・ 伊藤博崇、藤堂具紀：悪性グリオーマに対するウイルス療法。遺伝子医学 MOOK 30: 197-202, 2016.
- ・ 田中実、岩井美和子、藤堂具紀：がんのウイルス療法。実験医学 34 (12): 2052-2055, 2016.
- ・ Fukuhara H, Ino Y, Todo T: Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci* 107 (10): 1373-1379, 2016.
- ・ 田中実、藤堂具紀：G47Δ を用いた悪性グリオーマのウイルス療法。脳神経外科ジャーナル 25 (12): 973-978, 2016.
- ・ 伊藤博崇、藤堂具紀：遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型（G47Δ）を用いた

悪性グリオーマのウイルス療法。遺伝子医学 MOOK (in press).

- ・ Nagamura F. The Importance of Recruiting a Diverse Population for Stem Cell Clinical Trials. Current Stem Cell Reports. 2016, 2, 321-327.
- ・ Yoshikawa N, Shimizu N, Uehara M, Oda A, Matsumiya R, Matsubara E, Kobayashi H, Hosono O, Kuribara-Souta A, Baba H, Nagamura F. Kiryu S, Tanaka H. he effects of bolus supplementation of branched-chain amino acids on skeletal muscle mass, strength, and function in patients with rheumatic disorders during glucocorticoid treatment. Mod Rheumatol. 2016, 28, 1-10.
- ・ 長村文孝 ウイルス療法のガイドライン・ガイドランスについて 実験医学 2016, 34, 53-54.
- ・ 長村文孝 ウイルスを用いたがん治療における治験に向けたガイドライン作成の取り組み 次世代がん治療研究最前線 印刷中
- ・ Nagamura F. Collaboration between academia for the development of translational research. Nihon Yakugaku Zasshi. 145: 211-15, 2015
- ・ Ohashi K, Nagamura-Inoue T, Nagamura F. Tojo A, Miyamura K, Mori T, Kurokawa M, Taniguchi S, Ishikawa J, Morishima Y, Atsuta Y, Sakamaki H. Effect of graft sources on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in adults with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a Japanese Society of Hematopoietic Cell Transplantation retrospective analysis. Int J Hematol. 100: 296-306, 2014
- ・ 長村文孝 トランスレーショナルリサーチの重要性 病院 73:540-544, 2014
- ・ 長村文孝 米国 FDA における抗がん剤の審査 医薬品・医療機器承認取得のためのデータ・情報の取得とまとめ方 技術情報協会 216-219, 2014

【注】

1. 報告書は、日本工業規格 A 4 の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中 2. 及び 3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。
最終的に、厚生労働省 HP 等で公表を予定しています。