

別紙様式第6

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 30 年 3 月 22 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号 (郵便番号 700-8558)
	名 称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX番号 086-235-7636)
	代 表 者 役職名・氏名	岡山大学病院長 金澤 右 (印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名
頭頸部・胸部悪性腫瘍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	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学・准教授・白川 靖博

別紙様式第6の別添

遺伝子治療等臨床研究重大事態等概要書

申請年月日	平成30年 2月 28日
-------	--------------

1. 基本情報

研究の名称	頭頸部・胸部悪性腫瘍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	
研究実施期間	平成24年8月23日から	平成30年8月22日まで
多施設共同臨床研究	該当	非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研究責任者	所属部局の所在地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・准教授	
	氏名	白川 靖博 印	
研究機関	所在地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	名称	岡山大学病院	
	連絡先	岡山市北区鹿田町2-5-1 (電話番号 086-235-7257) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督の支援
	那須 保友	岡山大学病院・泌尿器科・科長	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督
	金澤 右	岡山大学病院・放射線科・科長	放射線治療の施行, 画像診断, 臨床観察, 効果判定
	佐々木 朗	岡山大学病院・口腔外科・科長	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, 臨床観察, 効果判定
	岡田 裕之	岡山大学病院・消化器内科・科長	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, 臨床観察, 効果判定
	香川 俊輔	岡山大学病院・低侵襲治療センター・准教授	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, ウイルスの投与, 臨床観察, 効果判定
	田邊 俊介	岡山大学病院・消化管外科・助教	ウイルスの投与, 臨床観察, 効果判定
	田澤 大	岡山大学病院・新医療研究開発センター・准教授	ウイルスの管理・調製, ウイルスの投与, 臨床観察, 効果判定, 標本の管理・処理, 分子生物学的解析
	野間 和広	岡山大学病院・卒研センター・助教	ウイルスの投与, 臨床観察, 効果判定, 標本の管理・処理
浦田 泰生	オンコリスバイオファーマ(株)・代表取締役社長	ウイルスの提供, 輸入手続, 受け入れ試験の実施	

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関②	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関③	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	

		(電話番号)
--	--	---------

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の 意見	<p>はじめに、遺伝子治療審査専門委員会安全・効果評価・適応判定部会にて検討した結果、委員全員より、Telomelysinとの直接の因果関係は考えにくく、食道癌肺転移の悪化による病死と推測し、遺伝子治療によらない死亡と判断された。</p> <p>最終的に患者死亡という転帰であったが、この結果を真摯に受け止め、これからも研究を進めるにあたって研究責任者・研究分担者は実施計画書を遵守し進めて行くことを確認した。</p>	
	倫理審査委員会の長の職名	氏名
	岡山大学病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長	尾崎 敏文 (印)

6. 重大事態等の概要

研究の区分	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> 治療に係る臨床研究 予防に係る臨床研究 </div>
研究の目的及び意義	<p>Telomelysin (OBP-301) は、ヒトアデノウイルス 5 型を基本骨格とし、テロメラーゼ活性依存性に癌細胞で増殖して細胞死を誘導する腫瘍選択的融解ウイルス (Oncolytic Virus) である。80-85%以上のヒト悪性腫瘍でテロメラーゼ活性の上昇が認められるため、Telomelysin は多くの癌細胞で増殖し、極めて広範な抗腫瘍活性を有する。一方、一般的にテロメラーゼ活性の低い正常組織ではその増殖が抑えられ、細胞死は誘導されず、安全性が確保される。また、前臨床研究により、Telomelysin の腫瘍内投与と局所放射線治療の明らかな併用効果が確認されている。</p> <p>本研究では、頭頸部・胸部悪性腫瘍（頭頸部癌，食道癌，肺癌）を対象に、Telomelysin を腫瘍内局所投与し、同時に局所放射線治療を行った場合の安全性の検討（最大耐量の推定）（主要エンドポイント）と評価可能症例における治療効果の観察（副次エンドポイント）を目的とする。Telomelysin は、岡山大学で開発された国産の抗がんウイルス製剤であり、岡山大学発バイオベンチャー オンコリスバイオファーマ（株）によって臨床開発が進められている。本臨床研究は、岡山大学病院とオンコリスバイオファーマ（株）の共同研究であり、現時点では製造販売承認を目的とした治験ではない。</p>
対象疾患及びその選定理由	<p>本研究は、外科的切除により根治不能な局所的に進行した頭頸部・胸部悪性腫瘍症例、あるいは外科的切除後に再発し、追加切除が困難と考えられる症例を対象とする。具体的には、遠隔転移を認めないが周辺リンパ節転移や隣接臓器への直接浸潤により治癒切除が不可能な症例、また遠隔転移が認められても転移巣より原発巣の浸潤などの局所症状により生命予後が期待できない、あるいは著しく生活の質（QOL）を損なうような症例から選別される。疾患としては、頭頸部癌，食道癌，非小細胞肺癌を対象とする。</p>
実施方法	<p>まず、放射線照射量を一定として Telomelysin 投与量の段階的増量を行い、併用治療の質的・量的安全性を確認する。また、局所の治療効果の判定を行うとともに、奏効の持続期間、腫瘍進行までの期間、生存期間、癌に伴う病的状態の改善効果（quality of life ; QOL, 嚥下機能, 呼吸機能, 疼痛軽減, Performance Status, など）について評価する。さらに、腫瘍退縮や転移抑制、生存期間の延長などを期待する際の根拠となる分子生物学的効果や病理組織学的変化について解析する。本臨床研究では、米国で行われた各種進行固形癌を対象とした Telomelysin の第 I 相臨床試験のために、オンコリスバイオファーマ（株）が Introgen Therapeutics 社にて製造した Telomelysin の臨床ロットを輸入して使用する。</p>
重大事態等の発生時期	<p>平成30年2月14日</p>
重大事態等の内容及びその原因	<p>患者は、胸部食道扁平上皮癌の7■歳の男性で、嚥下困難を伴う全周性病変であり、高齢、胃切除後であることなどから外科治療は困難であり、また軽度腎機能異常で標準的な放射線化学療法も難しいと判断された。肺転移疑いの微小病変を認めたが、微小すぎて確定診断は困難であった。本症例は本研究の適格基準を満たしており、全周性の原発巣増大による食道狭窄を回避するため、また頸部リンパ節転移による左反回神経麻痺からの嗄声・嚥下障害を改善するため、本人および家族に十分な意思確認を行ったところ、治療を強く希望され、本臨床研究への11例目（レベル3の1例目）の登録となった。平成29年8月3日、遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会に申請し、平成29年8月21日に承認の後、平成29年8月25日（第1回）、9月11日（第2回）、9月25日（第3回）、レベル3の1×10^{12} vp (virus particles)の Telomelysin の腫瘍内投与を行い、8月28日から10月12日まで60Gyの放射線治療</p>

	<p>を実施した。ウイルス投与後にGrade 2の発熱が観察されたが解熱し、全身状態は安定していた。10月12日に放射線治療終了後、10月14日に退院となった。</p> <p>その後、食欲不振、倦怠を訴え平成29年11月17日から近医に入院した。入院時胸部エックス線では両肺野の結節影が増大しており、肺転移の増悪と判断した。補液により全身状態は改善し11月28日に退院。平成29年12月12日に同じく食欲不振、倦怠を訴え再入院したが、補液にて軽快し12月28日に退院した。平成30年1月4日には腰痛を訴え再々入院。CTでは肺野結節影の増大と両側胸水が認められた。平成30年1月15日には動脈血酸素飽和度が89%と呼吸状態の悪化が見られたが、酸素療法は本人が拒否しそのまま経過観察。1月29日に治療後3ヶ月目の内視鏡検査を行ったが、</p> <p>標的病変の制御は良好であった。徐々に衰弱が進み、2月9日に傾眠傾向となり、2月14日近医の入院病床で死亡となった。原疾患である食道癌肺転移の悪化による病死と推察する。他院での死亡であり、剖検は行っていない。</p>
その後の対応状況	<p>Telomelysin投与と明らかな因果関係は認められないが、治療およびその後の経過についてまとめた重大事態等報告書を作成し、安全・効果評価・適応判定部会、遺伝子治療臨床研究審査委員会で承認の後、厚生労働大臣、文部科学大臣に報告する</p>

<p>備考 (共同研究機関の実施状況等)</p>	
------------------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における本重大事態等への対応状況を記載すること。