

[PRESS RELEASE]

2009年8月10日  
東京大学医学部附属病院**悪性脳腫瘍に対するウイルス療法の臨床試験を開始**  
～国内初の増殖型遺伝子組換えウイルスの臨床応用～

東京大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンターの藤堂具紀特任教授らの研究グループは、単純ヘルペスウイルス1型（口唇ヘルペスのウイルス）に人工的な三重変異を施した最新型のがん治療用ウイルス（G47  $\Delta$  <sup>デルタ</sup>）を開発し、このたび、再発した膠芽腫（<sup>こうがしゅ</sup>悪性脳腫瘍の一種）の患者を対象に治療を目的とした臨床試験を開始します。これは、厚生労働省の承認を得て実施する国内初の増殖型遺伝子組換えウイルスを用いた臨床試験です。

今回実施する、がんウイルスを感染させてがんを治癒させるウイルス療法は、革新的な治療法として期待されています。ウイルスの遺伝子組換えを行って、がん細胞だけで増殖できるように人工的に変化させたウイルスを用います。投与したウイルスはがんの中だけでどんどん増えて広がり、やがてがん細胞を壊滅させるという仕組みです。なおこの臨床研究は、文部科学省「がんトランスレーショナル・リサーチ事業—革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進—」（平成16年～20年度）の研究課題として臨床開発が行われ、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」（平成19年度～）により実施支援を受けています。

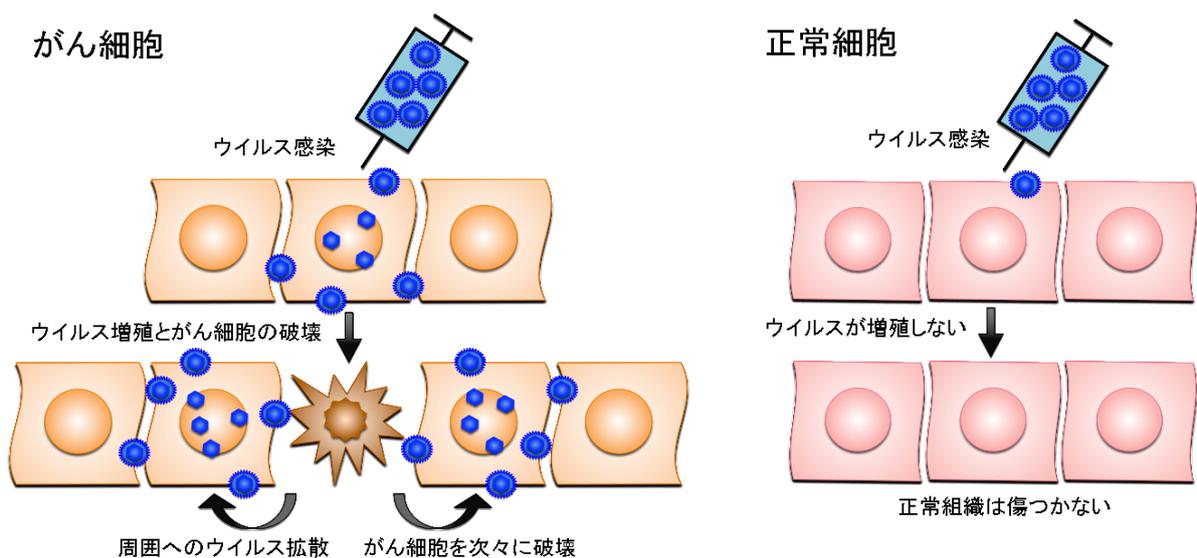
【発表者】	東京大学医学部附属病院	病院長	武谷 雄二
	東京大学医学部附属病院	トランスレーショナルリサーチセンター	
		センター長・教授	永井 良三
		副センター長・特任教授	藤堂 具紀

### 【膠芽腫について】

グリオーマ（神経膠腫<sup>こうしゅ</sup>）は、がんの脳転移を除く脳腫瘍のおよそ4分の1を占める、代表的な悪性脳腫瘍です。その中で最も多くみつきり、また最も悪性なのが膠芽腫（グリオブラストーマ）です。手術をしてから放射線治療と化学療法を行っても、生存期間中央値（いわゆる平均余命）は診断から1年程度、2年生存率が30%以下とされ、この治療成績は数十年間ほとんど変わっていません。特に、再発した際に有効な手だてがないことから、今回臨床研究を開始するウイルス療法のような、全く新しいアプローチによる治療法開発が待ち望まれています。

### 【ウイルス療法開発の背景】

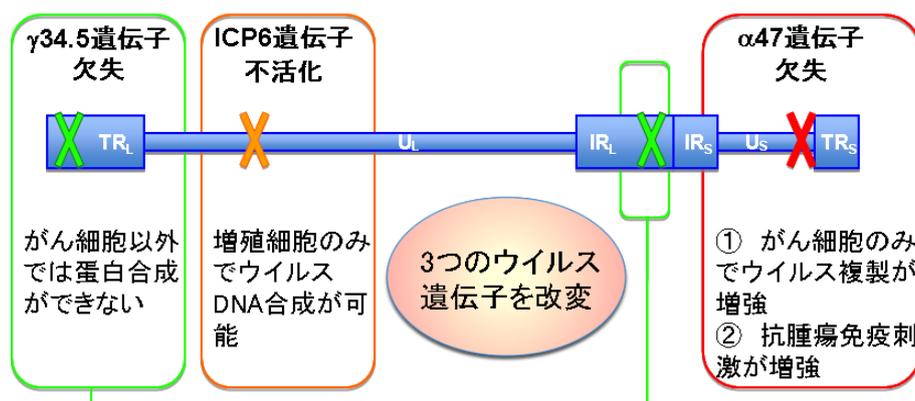
がん細胞は正常細胞に比べウイルス感染に弱く、がん細胞にウイルスが感染するとウイルスがよく増えることは昔からよく知られていました。以前はしかし、ウイルスの作用を制御することができませんでした。以前はしかし、遺伝子組換え技術が発達してからは、がんだけで増殖するウイルスを人工的に造ることが可能になり、ウイルスをがん治療に応用する「ウイルス療法」の開発が行われるようになりました。がん細胞だけで増えるように工夫された遺伝子組換えウイルスは、がん細胞に感染するとすぐに増殖を開始し、その過程で感染したがん細胞を死滅させます。増殖したウイルスはさらに周囲に散らばって再びがん細胞に感染し、ウイルス増殖→細胞死→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作ったため、正常組織は傷つきません（下図）。



### 【G47Δとは】

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ていますが、ヒトのあらゆる種類の細胞に感染できることや、細胞を殺す力が比較的強いこと、抗ウイルス薬が存在するため治療を中断することができること、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、がん治療に有利な特長を多く備えています。単純ヘルペスウイルス1型から、正常細胞では必要だががん細胞では不要なウイルス遺伝子を取り除くと、がん細胞だけで増えるウイルスを造ることができます。G47Δは、そのようなウイルス遺伝子を3つ変異させた世界初の第三世代の遺伝子組換えヘルペスウイルスです（下図）。約10年前に米国で脳腫瘍の臨床試験に使われた第二世代の遺伝子組換えヘルペスウイルス（G207）の改良型で、高い安全性を保ちながら、強力な抗がん作用を実現しました。脳腫瘍に限らず、あらゆる固形がんにも有効であると考えられています。

### G47ΔのDNA構造と三重変異



### 【臨床開発について】

約10年前より、欧米を中心に、遺伝子組換えウイルスを用いたウイルス療法の臨床試験が盛んに行われるようになりましたが、まだ実用化に至っていません。新しい概念の治療法の開発に、製薬企業が最初から参画することは稀です。日本では、これまで臨床開発の道筋がはっきりしていなかったこともあり、ウイルス療法薬の開発が欧米に比べ遅れています。G47Δの臨床応用は、アカデミア発のトランスレーショナルリサーチ（注1）として進められ、文部科学省「がんトランスレーショナル・リサーチ事業—革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進—」（平成16年～20年度）の研究課題として臨床開発が実現しました。臨床研究の実施は、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」（平成19年度～）より支援されます。橋渡し研究支援拠点として、東京大学が臨床実施や製剤管理を、先端医療振興財団がデータ管理を支援します。

この臨床研究に用いるG47Δの臨床製剤は、東京大学内の製造施設において国際基準（GMP(注2)）に準拠して研究チームが独自に製造しました。国際基準（GLP(注3)）の徹底した品質試験を実施して合格しています。国産初のウイルス療法製剤です。質の高い、臨床試験を行うに十分な量のウイルス療法製剤を、大学内施設においてGMP規格で製造したことは、技術開発と製造基盤形成の両面で画期的なことと考えています。

日本では現在、臨床試験を行うにあたり、臨床研究と治験（注4）に区別され、規制や審査方法が異なる2つのルートが存在します。本臨床試験は、臨床研究として審査され、実施します。ウイルス療法は、厳密には遺伝子治療ではありませんが、今回の実施計画書は、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に則って審査を受けています。平成19年1月に東京大学医学部遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を受けたのち、厚生労働省に申請され、本年5月11日付で厚生労働大臣の承認を受けました。また、増殖型遺伝子組換えウイルスを使用するため、「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、第一種使用規程が厚生労働省に同時申請され、本年5月11日付で、厚生労働大臣と環境大臣の承認を受けました。今回の臨床試験は、国の承認を受けて行うウイルス療法としては国内で初めてです。日本における本格的なウイルス療法開発の道筋を明らかにしたという点でも大きな意義があると考えています。

（注1）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、開発資金と多大の労力を必要とします。

（注2）GMP： Good Manufacturing Practice. 臨床製剤の製造管理及び品質管理の基準のことで、国際標準に則って各国で定められています。

（注3）GLP： Good Laboratory Practice. 臨床製剤をヒトに用いる前に細胞や動物を用いて安全性試験を実施する際の管理基準のことです。

トランスレーショナルリサーチにおけるGMPとGLPについては、以下のサイトをご参照下さい。

<http://trac.umin.jp/hospital/law.html>

（注4）治験： 製薬会社などが行う厚生労働省から医薬品としての承認を取得するための臨床試験を指し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構で審査されます。今回の臨床試験は、大学において新しい治療法開発を行うための臨床研究であり、治験ではありません。

### 【臨床試験の概要】

- 対象疾患 : 再発（または治療に抵抗して進行する）膠芽腫  
試験デザイン : 第Ⅰ-Ⅱ相（注5）。非治療。段階的用量増加。  
投与方法 : 定位脳手術による腫瘍内投与。2週間以内に2回投与。  
用量増加方法 : 3例ずつ3段階で増量。最大投与量で更に12例。合計21例（予定）。  
主目的 : 安全性の評価（注6）。  
評価期間 : 投与後3ヶ月間。  
試験開始時期 : 平成21年8月下旬以降（予定）。

（注5）第Ⅰ-Ⅱ相 : 今回の臨床試験は、G47Δの安全性を評価する第Ⅰ相試験と少数の被験者を対象にして治療効果を調べる第Ⅱ相試験を続けて行う試験デザインとなっています。

（注6）本臨床研究は、G47Δを初めてヒトに投与する臨床試験（ファースト・イン・マン）で、安全性を評価することを主目的に実施されます。動物実験のデータからは高い安全性が予想されますが、ヒトでの安全性や効果の保証はありません。

### 【参照 URL】

- ・ 東京大学医学部附属病院 トランスレーショナルリサーチセンター  
<http://trac.umin.jp/hospital/index.html>
- ・ 東京大学医学部附属病院 脳神経外科  
<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/neurosurg/kenkyu/virus.html>
- ・ 文部科学省「革新的ながん治療等の開発に向けた研究の推進」  
<http://www.ctrp.mext.go.jp/assign/arp3.html>
- ・ 文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」  
[http://www.tr.mext.go.jp/organization/org\\_tokyo.html](http://www.tr.mext.go.jp/organization/org_tokyo.html)
- ・ 東京大学 TR 推進センター  
<http://trac.umin.jp/index.html>

---

### 【本件に関するお問合せ先】

東京大学医学部附属病院 トランスレーショナルリサーチセンター  
電話 : 03-5800-9072（直通） e-mail : TRC@h.u-tokyo.ac.jp

### 【取材に関するお問合せ先】

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター  
電話 : 03-5800-9188（直通） e-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

---