

201411042A

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業(革新的がん医療実用化研究事業)

希少がんに対するウイルス療法の実用化臨床研究  
(H24-実用化(がん)-一般-007)

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 藤堂 具紀

平成27(2015)年 5月

## 目 次

I. 総括研究報告	
希少がんに対するウイルス療法の実用化臨床研究 .....	1
藤堂 具紀	
II. 分担研究報告	
1. 悪性脳腫瘍に対するウイルス療法の開発と臨床製剤製造 .....	14
稲生 靖	
2. 前立腺癌に対するウイルス療法の開発 .....	19
福原 浩	
3. 希少・難治がんに対するウイルス療法の開発 .....	24
中原 寛和	
4. 希少・難治がんに対するウイルス療法の開発 .....	31
中森 幹人	
5. 希少・難治がんに対するウイルス療法の開発 .....	34
菅原 稔	
6. 希少・難治がんに対するウイルス療法の開発 .....	39
門脇 則光	
7. 希少・難治がんに対するウイルス療法の開発 .....	41
海堀 昌樹	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	45
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	49

厚生労働科学研究費補助金  
(がん対策推進総合研究事業 (革新的がん医療実用化研究事業) )  
総括 研究報告書

「希少がんに対するウイルス療法の実用化臨床研究」

研究代表者・藤堂 具紀  
(東京大学医科学研究所 先端がん治療分野・教授)

研究要旨

がんの死亡率は増加の一途を辿っており、特に希少・難治性がんや、標準治療後に再発して有効治療の選択肢がなくなったがん難民に対する新しいがん治療法開発のニーズは高い。がん特異的に複製するウイルスをがん細胞に感染させ、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、放射線治療や化学療法が効かないがん幹細胞をも根絶し得る革新的な治療法として注目される。単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)はがん治療に有利な特長を多く有し、殊に第三世代HSV-1 (G47Δ) は、人為的三重変異によって高い安全性と強力な抗腫瘍作用を実現し、我が国で世界に先駆けた開発を進めている。GMPグレードで臨床用G47Δ製剤の製造を行い、厚生労働省の承認を得て、平成21年より脳腫瘍の中で最も悪性度が高い膠芽腫の再発患者を対象としたfirst-in-man臨床研究を開始した。平成24年度から開始した本研究は、膠芽腫を対象とした臨床研究を発展させ、平成26年度までに我が国初のウイルス療法の医師主導治験を開始することを目的とした。開発の最終目標としてはG47Δの薬事承認を目指す。膠芽腫のFIM臨床研究は平成26年に被験者登録を終了し、G47Δの脳腫瘍内投与の安全性POCを確立した。標準治療では得られない効果を示唆する臨床所見も観察された。平成25年からは再燃前立腺癌と再発嗅神経芽細胞腫に対する臨床研究も開始している。治験実施に向けた医薬品医療機器総合機構の事前面談を平成25年5月までに合計5回実施して確認申請書類を完成させつつあったが、制度の廃止に伴い治験申請書類作成に照準を改め、更に事前面談2回、平成26年2月には3枠の対面助言を実施した。繰り返し投与の安全性や効果判定、ウイルス排出等に関して蓄積した臨床データを踏まえて、膠芽腫を対象とした治験実施計画を完成させ、平成26年7月に治験届を提出するに至った。本医師主導治験は第Ⅱ相から飛躍スタートし、再発膠芽腫患者を対象に生存期間の延長を検討して、製品化への最短の道を探る。CRO選定と契約を完了して治験体制を整え、平成26年12月より被験者リクルートを開始した。また、遺伝子組換えHSV-1療法に精通した研究者で全国チームを組織し、膠芽腫以外の難治性がんへの適応拡大の可能性を探究した。今後は医師主導治験(第Ⅱ相)を精力的に推進して実用化の最短ルートを探索し、可及的速やかな日本発かつ日本初のウイルス療法薬の承認を目指す。本研究の成果はがんの制圧に向けた医療に直接貢献するのみならず、医療費削減や新産業育成など経済・社会効果が期待できる。汎用性・応用性に優れた我が国発の革新的がん治療法を確立させる。

## A. 研究目的

がんの死亡率が増加の一途を辿る中、希少がんや標準治療後に再発して有効治療の選択肢がなくなったがんに対する新規治療法開発のニーズは高い。がん特異的に複製するウイルスをがん細胞に感染させ、ウイルス複製による直接的な殺細胞作用を利用してがんの治療を図るウイルス療法は、全く新しい概念に基づく治療法であり、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)は早くから応用が試みられた[1]。本研究は、脳腫瘍の中で最も悪性度が高い膠芽腫を対象とした臨床試験を医師主導治験で実施し、可及的速やかな薬事承認を目指す。本研究で活用するG47Δは、人為的三重変異により高い安全性を保ったまま強い抗がん作用を実現した世界唯一の第三世代がん治療用HSV-1であり、その治療域の広さは、他のがん治療用ウイルスの追従を許していない[2]。G47Δは第二世代HSV-1 (G207) [3]を更に改良して治療域を広め、安全性を向上させながらG207の約10倍の抗がん作用を示し、また10倍の濃度の製剤を生産することを可能にした。G47Δは特異的抗腫瘍免疫を強く惹起するため、一箇所のがん病変に対する局所治療が全身に転移したがんを制御する可能性がある[4]。G47Δはまた、がん幹細胞を効率よく殺すことが最近判明した[5]。これらは化学療法や放射線治療のいずれにも見られない新しい作用機序であり、実用化されれば、根治的治療としてがんの治療選択を大きく変えると期待される。平成21年より再発膠芽腫を対象としたfirst-in-man臨床研究を開始した（平成26年11月に被験者登録終了）。平成25年からは再燃前立腺癌と再発嗅神経芽細胞腫に対する臨床研究も開始した。いずれの臨床研

究においても、これまでG47Δに起因する特記すべき有害事象はなく、繰り返し投与や効果判定、ウイルス排泄等に関する新たな臨床データを蓄積しつつある。膠芽腫患者では、安全性POCの確立に加え、標準治療では得られない効果を示唆する臨床所見も一部観察された。本研究は、医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談を経て、平成26年中に治験を開始することを目的とした。PMDAに治験届を提出して受理された後には、CRO選定と契約を完了して医師主導治験の体制を整え、可及的迅速に治験を開始する。本研究ではまた遺伝子組換えHSV-1療法に精通した研究者で全国チームを組み、薬事承認の先を見据えて、難治性がんへの適応拡大を探求する。本研究の最大の特徴は、がんの多様性に対応しうる応用範囲の広さと実用化への直結であり、世界をリードする開発実績を背景に我が国発のがん治療開発を実現して、研究成果の社会還元を目指す。

- 1) Martuza RL et al: Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science* 252: 854-856, 1991.
- 2) Todo T et al. Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing. *Proc. Natl. Acad. Sci US A* 98: 6396-6401, 2001.
- 3) Markert JM, Todo T et al: Conditionally-replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial. *Gene Ther.* 7: 867-874, 2000.
- 4) Todo T, et al: Systemic antitumor immunity in experimental brain tumor therapy using a multi

mutated, replication-competent herpes simplex virus. Hum Gene Ther 10: 2741-2755, 1999.

5) Takahashi M, Ino Y, Todo T: Efficient killing of cancer stem-like cells derived from human glioblastoma using oncolytic HSV-1 (G47Δ). 第68回日本癌学会学術総会, 2009.

## B. 研究方法

ウイルス療法は、がん細胞に感染したがん治療用ウイルスが、がんの中で増えながら直接がん細胞を破壊する。HSV-1のウイルスゲノムを遺伝子工学的にデザインし意図的に治療域を広げることによって、がん治療に最適なHSV-1が得られる。HSV-1療法は、特異的抗腫瘍免疫を誘導して局所治療で遠隔の転移巣にも治療効果を及ぼし、がん幹細胞をも効率良く殺すことから、新しい根治的治療法として高いポテンシャルを有する。G47Δは、研究代表者らが開発した世界初の第三世代の遺伝子組換えHSV-1であり、三重変異により高い安全性を保ったまま強い抗がん作用を実現した。その治療域の広さは、他のがん治療用ウイルスの追従を許さず、第二世代HSV-1 (G207) に比べると、約10倍の抗がん作用と、約10倍の濃度の製剤生産が得られる。臨床用G47Δ製剤は学内のP2対応CPCにおいてGMPで製造した。First-in-man臨床研究は脳腫瘍の中で最も悪性度が高い膠芽腫の再発患者を対象とし、遺伝子治療指針に則って厚労省の承認を得、平成21年11月より被験者登録を開始した。第I-IIa相の試験デザインとし、主要エンドポイントを安全性の評価としたこの試験は、平成26年11月に被験者登録

を終了した。平成25年度には、再発前立腺癌と再発嗅神経芽細胞腫を対象とした臨床研究も開始した。いずれの臨床研究でもこれまでG47Δに起因する特記すべき有害事象はなく、繰り返し投与や効果判定、ウイルス排泄等に関する新たな臨床データを蓄積しつつある。膠芽腫患者では高い安全性に加え、標準治療では得られない長期効果を示唆する臨床所見も観察された。本研究では、進行中の臨床研究から得られたデータと経験を基に、我が国初のウイルス療法の医師主導治験を開始し、GCPで臨床データを蓄積する。主体となる東大医科学研究所附属病院は先端医療開発をミッションとし、データセンターを始め探索的臨床試験病院やGMP準拠CPC施設など臨床研究実施のための充実した基盤を有する。医薬品医療機器総合機構の事前面談を平成25年5月までに既に5回実施しており、確認申請書類を完成させつつあったが、制度の廃止に伴い、今年度末の治験申請に目標を改め、更に治験申請書類の作成を行った。平成26年2月に品質、安全性、臨床プロトコルのそれぞれについて薬事戦略相談の対面助言を行うことを確定し、それに先だって12月には更に2回の事前面談を実施した。

PMDAとの事前面談を参考に治験プロトコルの概要を当初より改定し、以下のとおりとした：

- (1) 対象疾患
  - 初期治療後に残存もしくは再増大した膠芽腫
- (2) 試験のデザイン
  - 第II相。単アーム。
  - 定位脳手術により腫瘍内にG47Δを投与
  - 進行もしくはウイルス投与が不能となるまで4週

間ごとに最大6回まで繰り返し投与

- 目標症例：30例
- 主要エンドポイント：1年生存比率（全生存期間、無増悪生存期間、画像上の腫瘍変化）

(3) 主な選択基準

- 病理診断が確定している
- 初期放射線治療が終了している
- 18歳以上、造影MRIで1cm以上の病変が描出される
- KPS 60%以上 など

試験デザインやエンドポイントについては、平成26年2月に実施するPMDAの薬事戦略相談の対面助言で詰める。膠芽腫を対象としたオーファンドラッグとして、G47Δの可及的早期の薬事承認を目指す。平成26年度前半にPMDAに治験届を提出し、受理された後には、CRO選定と契約を完了して医師主導治験の体制を整え、可及的迅速に治験を開始する。一方、前臨床ではあらゆる固形がんにも有効であることが示唆されることから、遺伝子組換えHSV-1に精通した研究者で全国チームを組み、薬事承認の先を見据えて、難治性がんへの適応拡大の可能性を探索する。平成26年度の計画は以下の通り：

1. 膠芽腫を対象とした医師主導治験（第II相）の申請と開始（藤堂・稲生）
2. 臨床試験のGCP実施とデータ蓄積（藤堂・稲生）
3. ホルモン療法抵抗性前立腺癌の臨床研究の継続（福原）

4. 再発嗅神経芽細胞腫の臨床研究の継続（藤堂・稲生）
5. 他の希少・難治性がんを対象とした非臨床試験（中森、中原、菅原、門脇、海堀）
6. CRO選定と契約等の医師主導治験の実施体制の確立（藤堂・稲生）
7. 非臨床試験の継続と臨床検体の解析（藤堂・稲生）

（倫理面への配慮）

本研究は、遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成14年3月27日、平成16年12月28日全部改正、平成20年12月1日一部改正、文部科学省・厚生労働省）、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）（平成15年法律第97号）、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施行規則（平成15年財務・文部科学・厚生労働・農林水産・経済産業環境省令第1号）、および研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令（平成16年文部科学・環境省令第1号）を遵守して行われる。東京大学においては、東京大学研究用微生物管理規則、東京大学遺伝子組換え生物等の使用等実施規則、および東京大学研究用微生物安全管理マニュアルが制定されており、それらに則って保管管理および利用を行う。東京大学においては、東京大学医科学研究所遺伝子組み換え生物等委員会もしくは東京大学医学部組換えDNA安全委員会よりP2レベルの承認を受け

た実験室にておいて実験は行われる。東京大学で行う遺伝子組み換え実験は、申請者の「組換えDNA実験計画書」（課題名「遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型を用いた腫瘍ウイルス療法」）に含まれ、平成15年4月30日に東京大学医学部の組換えDNA実験委員会に提出され、平成15年7月1日付で承認された。同実験計画書は、東京大学の組換えDNA実験委員会における平成15年8月8日の審議を経て、「組換えDNA実験指針」（平成14年1月31日文科科学省告示第5号）第1章第4の規定に基づき、文科科学省の科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会組換えDNA技術等専門委員会にて検討され、平成15年10月1日付にて実験計画通り文科科学大臣より承認を受けた。同計画書は遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する生物の多様性の確保に関する法律第13条第1項の規定と書式の改定に伴い文科科学省に再度申請され、平成16年8月9日第27回遺伝子組換え技術等専門委員会にて第二種使用等拡散防止措置確認を受けた。実験場所追加のため、全く同内容の計画書を再度新規申請として平成17年11月28日付で文科科学省に提出し、平成18年5月16日付で大臣確認を得た（17学文科振第627号）。更なる実験場所と遺伝子組換えウイルス追加のため、都度同課題を新規申請として文科科学省に提出し、平成19年6月13日付（18学文科振第776号）、平成20年2月21日付（19学文科振第408号）、平成21年6月1日付（21学文科振第6551号）にて、また異動による藤堂具紀教授への実験責任者の変更と使用場所の追加に伴い平成24年6月6日付（24受文

科振第417号）、更に使用場所の追加に伴い平成24年7月18日付（24受文科振第719号）でそれぞれ大臣確認を受けている。これに従い本研究では適切な拡散防止措置がとられる。がん研究会、和歌山医大、大阪大、岩手医大、関西医大、京大においても同様に第二種使用拡散防止措置の文部科学大臣確認を受けた。東京大学において動物を使用する実験については、東京大学動物実験実施規則に従って作成され、審査、承認を受けた動物実験計画に基づいて実施される。また、単純ヘルペスウイルス1型と2型、およびそれに由来する遺伝子組換えウイルスについて、「レベル2微生物取扱等届出書」（利用責任者および保管責任者：藤堂具紀）が平成24年3月27日付で東京大学医科学研究所長に提出されている。医師主導治験は医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号、最終改正平成26年7月30日厚生労働省令第87号）を遵守して行われる。

### C. 研究結果

ウイルス療法は、がん細胞に感染したがん治療用ウイルスが、がんの中で増えながら直接がん細胞を破壊する。HSV-1のウイルスゲノムを遺伝子工学的に設計し意図的に治療域を広げること、がん治療に最適なHSV-1が得られる。HSV-1療法は、特異的抗腫瘍免疫を誘導して局所治療で遠隔の転移巣にも治療効果を及ぼし、がん幹細胞をも効率良く殺すことから、新しい根治的治療法として高いポテンシャルを有する。G47Δは、研究代表者らが開発した世界初の第三世代

の遺伝子組換えHSV-1であり、三重変異により高い安全性を保ったまま強い抗がん作用を実現した。その治療域の広さは、他のがん治療用ウイルスの追隨を許さず、第二世代HSV-1（G207）に比べると、約10倍の抗がん作用と、約10倍の濃度の製剤生産が得られる。First-in-man臨床研究は脳腫瘍の中で最も悪性度が高い膠芽腫の再発患者を対象とし、遺伝子治療指針に則って厚労省の承認を得、平成21年11月より5年間実施した（平成26年11月に被験者登録終了）。この試験でG47Δの脳腫瘍内投与の臨床安全性POCが確立されたほか、標準治療では得られない長期効果を示唆する臨床所見も観察された。本研究は、膠芽腫を対象とした臨床研究を進展させ、平成26年度末までに我が国初のウイルス療法の医師主導治験を開始することを目的とした。主体となる東大医科学研究所附属病院は先端医療開発をミッションとし、探索的臨床試験病院やGMP準拠P2対応CPC施設など治験および臨床研究実施のための充実した基盤を有する。

本研究は悪性脳腫瘍を切り口として、開発の最終目標としてG47Δの薬事承認を目指す。一方、前臨床ではG47Δがあらゆる固形がんにも有効であることが示唆される。本研究の主体となる膠芽腫の臨床試験と並行して、遺伝子組換えHSV-1に精通した研究者で全国チームを組織し、他の希少・難治性がんにも適応を広げて我が国におけるウイルス療法の実用化と普及を目指す。

平成24年度は東大医科学研究所附属病院でG47Δの臨床研究を実施するために、臨床チームの準備と環境の整備、更に遺伝子治療臨床研究審査

委員会の立ち上げと審査を行い、実施計画書と遺伝子組換え生物等第一種使用規程申請を厚労省に提出した。実施計画については、平成25年3月22日付で厚生労働大臣の承認を得た。平成25年5月には遺伝子組換え生物等第一種使用規程の厚労大臣・環境大臣の確認を得、東大医科学研究所附属病院においてもG47Δの臨床研究を実施することが可能となった。更に平成25年5月からは再発前立腺癌を対象としたG47Δの臨床研究を開始し、9月には新たな厚労省承認を得て再発嗅神経芽細胞腫に対する臨床研究を開始した。

また、医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談を通して、膠芽腫を対象とした医師主導治験のプロトコルの作成と確認申請書類の準備を進めた。平成25年5月までに事前面談を5回実施して、確認申請書類を完成させつつあったが、制度の廃止に伴い、治験申請書類作成に照準を改めた。

平成25年度は医師主導治験に向けたPMDAとの折衝を特に頻回に行い、平成25年度中に事前面談を計4回、平成26年2月に品質、安全性、治験計画のそれぞれについて医薬品戦略相談の対面助言を実施した。

生物統計家や医薬品開発専門家を含むチームを組み、事前面談・対面助言での議論を基に、標準治療を行ってもほぼ100%死に至る膠芽腫を対象とすることや、単一の施設で実施する予定であるため実施可能性の観点から集積可能な症例数に限界があること、また侵襲的な投与方法のためプラセボ群の設定は困難であることなどを考慮し、治験実施計画について綿密に計画を練った。



特に、対照の設定については生物統計的に十分な検討を行った。更に、臨床研究から得られた、繰り返し投与の安全性や画像効果判定、ウイルス排出等に関する新たな臨床データを踏まえて、G47Δの医師主導治験を、膠芽腫を対象とした第Ⅱ相試験として計画した。治験実施計画概要は次の通りである：

「膠芽腫患者を対象とした増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスⅠ型の第Ⅱ相臨床試験」

対象疾患：標準治療中に腫瘍が残存もしくは再発した膠芽腫

試験デザイン：第Ⅱ相。対照群のないオープンラベル

投与方法：定位脳手術による腫瘍内投与。投与量は一定。4週間間隔の反復投与。最大6回

主要エンドポイント：一年生存割合

副次エンドポイント：全生存期間、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果、有害事象

被験者数： 30名

試験期間： 4年

平成26年度は医師主導治験に向けた規制対応の大詰めとカルタヘナ法対応を行った。折衝経緯は以下の通りである：

平成26年4月1日 対面助言（実施計画）相談記録修正案受領  
 平成26年4月7日 対面助言（品質・安全性）相談記録修正案修正希望提出  
 平成26年4月9日 対面助言（実施計画）相談記録修

正案修正希望提出

平成26年4月11日 対面助言（品質・安全性、実施計画）相談記録修正案受領  
 平成26年4月23日 対面助言（安全性、実施計画）相談記録修正案修正希望提出  
 同日 対面助言（品質）相談記録修正案確認  
 平成26年4月28日 対面助言（品質・安全性）相談記録交付  
 平成26年5月7日 対面助言（実施計画）相談記録再々修正案受領  
 平成26年5月9日 対面助言（実施計画）相談記録再々修正案確認  
 平成26年5月20日 対面助言（実施計画）相談記録交付  
 平成26年6月2日 フォローアップ面談（品質）資料提出  
 平成26年6月10日 フォローアップ面談（品質）  
 平成26年7月18日 フォローアップ面談（品質）対応状況の電話報告  
 平成26年7月30日 治験計画届書および添付資料提出  
 平成26年8月5日 治験計画届照会事項受領  
 平成26年8月12日 治験計画届照会事項に対する回答書および修正済資料提出  
 平成26年8月13日 資料に対する修正提案の電話連絡  
 平成26年8月15日 照会事項に対する修正版回答書案および修正済資料案送付  
 平成26年8月19日 照会事項に対する修正版回答書および修正済資料提出  
 平成26年8月19日 カルタヘナ法第一種使用規程を新たに申請  
 平成26年8月19日 PMDAに第一種使用規程承認申請書案提出  
 平成26年8月19日 記載整備に関する電話連絡  
 平成26年8月19日 マイナー修正の電子版提出

平成26年8月29日 30日調査期間終了

平成26年9月11日 第一種使用規程承認申請書案に対する「照会事項」受領

平成26年9月29日 「第一種使用規程承認申請書案に対する照会事項に対する回答」提出

平成26年9月30日 厚労省に第一種使用規程承認申請書一式提出（正本1部、副本3部）  
PMDAに第一種使用規程承認申請書一式提出（10部）

平成26年10月6日 専門協議

平成26年10月7日 第一種使用規程承認申請書に対する「照会事項」受領

平成26年10月8日 「照会事項」に関してPMDAと面談

平成26年10月10日 PMDAに第一種使用規程承認申請書差換え版の写し提出

平成26年10月14日 厚労省に第一種使用規程承認申請書差換え版一式提出

平成26年10月15日 厚労省に生物由来技術部会資料搬入（45部）  
PMDAに生物由来技術部会資料搬入（21部）  
PMDAに「第一種使用規程承認申請書に対する照会事項に対する回答」差換え版提出

平成26年10月15日 PMDAに「第一種使用規程承認申請書に対する照会事項に対する回答」再差換え版提出

平成26年10月22日 厚労省 薬事・食品衛生審議会  
生物由来技術部会

平成26年11月5日 第一種使用規程について厚生労働大臣・環境大臣の承認（承認番号14-36V-0002）

平成26年11月21日 第一種使用規程官報掲載

対面助言前後のPMDAとの折衝を通じて、非臨床データ評価、治験薬品質評価、治験薬規格設定、治験実施計画の評価がなされ、学内製造のG47Δ製剤の治験薬としての使用、および安全性POCを踏まえた第Ⅱ相からのジャンプスタートが認められて対面助言記録を確定した。上記のとおり平成26年7月30日に治験届を提出するに至り、平成24年度当初に掲げた本研究の目的に到達した。更にカルタヘナ法第一種使用規程を新たにPMDAに申請して厚労・環境大臣の承認を得、患者と医療スタッフの負担を大幅に減らすことが可能となった。モニタリング、監査、CRC業務、データセンター業務、事務局業務等のCRO選定と契約を終了して治験実施体制を確立し、平成26年12月より被験者リクルートを開始した。

本研究期間を通して、臨床用G47Δ製剤のGMP製造を継続して実施した。また、本事業で組織した研究班において、近い将来のG47Δの薬事承認を見据えて、膠芽腫以外の難治性がんに対するウイルス療法の非臨床試験を継続して実施した。

本研究は、真にアカデミア発の医師主導治験の実施であり、かつ我が国に前例のないウイルス療法の治験である。規制対応には予想以上の時間と労力を要したものの、研究開始当初の目的を達成した上に、第Ⅱ相からのジャンプスタートが承認され、最終開発目標であるG47Δの薬事申請の前倒しに繋がる成果を得た。今後は、医師主導治験を精力的に推進して、第Ⅱ相の本治験結果をもってオーファンドラッグ申請

もしくは先駆けパッケージ戦略を活用するなど最短ルートを探索して、可及的速やかな日本発かつ日本初のウイルス療法薬の承認を目指す。

#### D. 考察

希少がんや難治性がん、標準治療後に再発を来したがん難民に対する新しい治療選択肢のニーズは高く、実用性の高い革新的治療法の国内開発が待望される。遺伝子組換えHSV-1を用いたウイルス療法は、遺伝学的背景や分子機構に左右されずあらゆる固形がんに応用できるという汎用性があり、既存の治療法との併用による相乗効果や副作用の低さ、抗腫瘍免疫の誘導など、革新性と実用化ポテンシャルが高い。本研究では、世界最新型の遺伝子組換えHSV-1(G47Δ)を悪性脳腫瘍に臨床応用し、医師主導治験を実施して最終的な薬事承認を目指している。更に国内の研究班を組織し、我が国におけるウイルス療法開発を国際レベルに上げて、他の希少・難治性がんに対しても適応拡大を探求する。手術、放射線治療、薬物療法に限られていたがん治療に、新しく標準となりうる治療ジャンルを導入し、治療の選択肢を増やすことの意義は大きく、がん治療成績の飛躍的向上につながり得る。医療行政上は、治療成績の改善や患者QOLの改善に伴って喪失国民所得を削減することができ、入院・介護患者数減少による医療費削減効果にもつながる。医療産業の面でも、G47Δを基に、遺伝子組換えによってさまざまな機能付加型のがん治療用HSV-1が開発可能で、創薬として発展しうる。ウイルス製剤の開発、生産、品質テストなど我が国の新産業や周辺産業の育成

にもつながり得る。

本研究は、真にアカデミア発の医師主導治験の実施である。我が国に前例のないウイルス療法の治験であることから、規制対応に予想以上の時間を要した。規制による障壁の質や高さ、当局による対応内容や時間などは、研究者の努力と能力だけでは如何ともしがたい。しかしながら、PMDAとの精力的な折衝を通じて、最終的には、学内製造のG47Δ製剤の治験薬としての使用や、first-in-man臨床試験における安全性POCを踏まえた第Ⅱ相からジャンプスタートする医師主導治験が認められて、平成26年度中に治験届を提出するに至った。これは日本初のウイルス療法の治験であり、本研究の大きな成果である。また日本ではカルタヘナ法がウイルス療法開発に適用されるため、世界では他にない障壁となっているが、今回、臨床の実践に即したカルタヘナ法第一種使用規程を新たにPMDAに申請して厚労・環境大臣の承認を得、患者と医療スタッフの負担を大幅に減らすことを可能とした。これも日本のウイルス療法開発におけるエポックメイキングな本研究の成果である。ウイルス療法は、世界でも開発競争が激化しており、今後更に官学協力して、我が国のウイルス療法開発の推進が望まれる。

#### E. 結論

世界最新型の遺伝子組換えHSV-1(G47Δ)を悪性脳腫瘍に臨床応用し、被験者登録が終了したfirst-in-man臨床試験からは、G47Δの脳腫瘍内投与の安全性POCが確立された。前立腺癌や嗅神経芽細

胞腫におけるG47Δの臨床研究データも蓄積しつつあり、G47Δの安全性と治療効果の手応えが強まっている。これら先行臨床試験を踏まえ、日本初のウイルス療法の治験であり、かつ真にアカデミア主体の医師主導治験を、第Ⅱ相から開始することが実現された。本研究ではまた、遺伝子組換えHSV-1療法に精通した研究者で、日本初の全国的研究班が組織され、希少がん・難治性がんに対するウイルス療法の非臨床試験が進んでいる。ウイルス療法の開発競争が世界で激化する中、今後更にウイルス療法開発を加速させ、世界に先駆けたG47Δの医薬品承認と、ウイルス療法の普及と実用化を目指す。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Koyama-Nasu R, Haruta R, Nasu-Nishimura Y, Taniue K, Katou Y, Shirahige K, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Matsui M, Takahashi R, Hoshino-Okubo A, Sugano H, Manabe E, Funato K, Akiyama T: The pleiotrophin-ALK axis is required for tumorigenicity of glioblastoma stem cells. *Oncogene* 33(17): 2236-2244, 2014.
2. Echizen K, Nakada M, Hayashi T, Sabit H, Furuta T, Nakai M, Koyama-Nasu R, Nishimura Y, Taniue K, Morishita Y, Hirano S, Terai K, Todo T, Ino Y, Mukasa A,

Takayanagi S, Ohtani R, Saito N, Akiyama T. PCDH10 is required for the tumorigenicity of glioblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 444(1): 13-18, 2014.

3. Takai H, Masuda K, Hiraoka K, Echizen K, Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Ogawa H, Kozuka-Hata H, Oyama M, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Toyoshima C, Shirahige K, Akiyama T: 5-Hydroxymethylcytosine plays a critical role in glioblastomagenesis by recruiting the methylosome. *Cell Reports* 9(1): 48-60, 2014.
  4. Tanaka S, Nakada M, Yamada D, Nakano I, Todo T, Ino Y, Hoshii T, Tadokoro Y, Ohta K, Ali MAE, Hayashi Y, Hamada JI, Hirao A. Strong therapeutic potential of  $\gamma$ -secretase inhibitor MRK003 for CD44-high and CD133-low glioblastoma initiating cells. *J Neurooncol* 121(2): 239-250, 2014.
  5. Futamura G, Kawabata S, Siba H, Kuroiwa T, Suzuki M, Kondo N, Ono K, Tanaka M, Todo T, Miyatake S: A case of radiation-induced osteosarcoma treated effectively by boron neutron capture therapy. *Practical Radiation Oncology* 9(1): 237, 2014 (Epub ahead of print).
2. 学会発表
1. Todo T: Clinical development of oncolytic HSV-1 G47delta. The 8th International Conference on Oncolytic Virus Therapeutics,

- Oxford, UK. April 10-13, 2014.
2. Todo T: Clinical Development of Oncolytic Herpes Virus G47Δ in Japan. American Society of Gene & Cell Therapy 17th Annual Meeting, Washington DC, USA. May 21-24, 2014.
  3. Uchihashi T, Nakahara H, Ino Y, Kogo M, Todo T: Therapeutic Efficacy of Oncolytic HSV-1 G47Δ for Lymph Node Metastases in Orthotopic Tongue Tumor Models. American Society of Gene & Cell Therapy 17th Annual Meeting, Washington DC, USA. May 21-24, 2014.
  4. Todo T, Tanaka M, Ito M, Ito H, Ino Y: Clinical Trials of a third-generation recombinant oncolytic HSV-1 in recurrent glioblastoma and olfactory neuroblastoma patients. The 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Lake Tahoe, CA, USA. July 20-23, 2014.
  5. Ino Y, Ito M, Todo T: Micro RNA based strategy for enhancing the effect of oncolytic HSV-1 virus therapy. The 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Lake Tahoe, CA, USA. July 20-23, 2014.
  6. 福原浩、竹島雄太、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀 : AN ONGOING CLINICAL TRIAL OF A THIRD-GENERATION ONCOLYTIC HSV-1 G47Δ FOR PATIENTS WITH CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER. 第20回日本遺伝子治療学会（東京）、2014年8月6日。
  7. 伊藤博崇、岩井美和子、稲生靖、藤堂具紀 : Generation of an oncolytic herpes simplex virus expressing an antibody as a therapeutic molecule. 第20回日本遺伝子治療学会（東京）、2014年8月6日。
  8. 婦山ともみ、稲生靖、福原浩、中坪拓也、岩井美和子、藤堂具紀 : ARMIG ONCOLYTIC HSV-1 (G47Δ) WITH ANTI-VEGF FACTORS CONFERS ADDITIONAL THERAPEUTIC BENEFITS. 第20回日本遺伝子治療学会（東京）、2014年8月7日。
  9. 内橋俊大、中原寛和、稲生靖、福原浩、岩井美和子、古郷幹彦、藤堂具紀 : INTRATUMORAL INOCULATION WITH ONCOLYTIC HSV-1 G47Δ SUPPRESSES LYMPH NODE METASTASES IN ORTHOTOPIC TONGUE CANCER MODELS. 第20回日本遺伝子治療学会（東京）、2014年8月7日。
  10. 阿部真也、稲生靖、福原浩、岩井美和子、渡邊聡明、藤堂具紀 : EFFECT OF VIRUS THERAPY FOR COLORECTAL CANCER WITH GENETICALLY ENGINEERED HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1. 第20回日本遺伝子治療学会（東京）、2014年8月8日。
  11. 谷島翔、稲生靖、福原浩、岩井美和子、瀬戸泰之、藤堂具紀 : 第3世代癌治療用ヘルペスウイルス, G47Δを用いた食道癌への新しい治療法。第20回日本遺伝子治療学会（東京）、

- 2014年8月8日。
12. 樋口明子、稲生靖、福原浩、岩井美和子、藤堂具紀 : ONCOLYTIC VIRUS THERAPY FOR MALIGNANT MELANOMA USING INTERLEUKIN 12-EXPRESSING HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1. 第20回日本遺伝子治療学会 (東京)、2014年8月8日。
  13. 角谷成紀、福原浩、田口慧、竹島雄太、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀 : ONCOLYTIC VIRUS THERAPY USING RECOMBINANT HSV-1 FOR NONSEMINOMA GERM CELL TUMORS. 第20回日本遺伝子治療学会 (東京)、2014年8月8日。
  14. 谷島翔、稲生靖、岩井美和子、福原浩、瀬戸泰之、藤堂具紀 : 第3世代癌治療用ヘルペスウイルス, G47Δを用いた食道癌への新しい治療戦略。第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月25日。
  15. 伊藤博崇、稲生靖、田中実、藤堂具紀 : Generation of a therapeutic antibody-expressing oncolytic herpes simplex virus. 第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月27日。
  16. 阿部真也、稲生靖、福原浩、岩井美和子、渡邊聡明、藤堂具紀 : Therapeutic efficacy of genetically engineered oncolytic herpes simplex virus type 1 (G47Δ) in colorectal cancer. 第73回日本癌学会学術総会 (横浜)。
  17. 坂田義詞、稲生靖、岩井美和子、池田徳彦、藤堂具紀 : Oncolytic virus therapy for lung cancers using a third generation oncolytic herpes simplex virus type 1 G47Δ. (第三世代単純ヘルペスウイルス1型G47Δを用いた肺癌に対するウイルス療法。) 第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月27日。
  18. 岩井美和子、稲生靖、内橋俊大、赤津裕一、渡部徹朗、宮園浩平、藤堂具紀 : がん幹細胞が豊富な腫瘍に対するTGF-β阻害分子発現型HSV-1の治療効果。第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月27日。
  19. 樋口明子、稲生靖、福原浩、岩井美和子、藤堂具紀 : Oncolytic virus therapy for malignant melanoma using Interleukin-12-expressing herpes simplex virus type 1. 第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月27日。
  20. 帰山ともみ、稲生靖、福原浩、中坪拓也、岩井美和子、藤堂具紀 : ARMIG ONCOLYTIC HSV-1 (G47Δ) WITH ANTI-VEGF FACTORS CONFERS ADDITIONAL THERAPEUTIC BENEFITS. 第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月25～27日。
  21. 内橋俊大、中原寛和、古郷幹彦、稲生靖、藤堂具紀 : 第三世代がん治療用ウイルスG47Δを用いたマウス舌がんモデルにおける治療効果。第59回日本航空外科学会総会 (千葉)、2014年10月17日。
  22. 藤堂具紀 : ウイルス療法。日本脳神経外科学会第73回学術総会 (東京)、2014年10月9～11日。
  23. 田中実、稲生靖、伊藤博崇、札幌博貴、藤堂具紀 : TMZ時代における初発膠芽腫に対する

高線量照射の有用性。第32回日本脳腫瘍学会  
学術集会（千葉）、2014年11月30日。

24. 伊藤博崇、稲生靖、田中実、藤堂具紀：脳腫瘍治療用の抗体発現型単純ヘルペスウイルス1型の開発。第32回日本脳腫瘍学会学術集会（千葉）、2014年11月30日。
25. 藤堂具紀：膠芽腫に対するウイルス療法：第I-IIa 相試験の結果と第II 相医師主導治験の開始。第32回日本脳腫瘍学会学術集会（千葉）、2014年12月2日。
26. 角谷成紀、福原浩、田口慧、竹島雄太、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀：精巣腫瘍における第三世代HSV-1の応用。第24回泌尿器科分子・細胞研究会（東京）、2015年2月28日。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金  
(がん対策推進総合研究事業 (革新的がん医療実用化研究事業))  
分担研究報告書

「希少がんに対するウイルス療法の実用化臨床研究」  
(悪性脳腫瘍に対するウイルス療法の開発と臨床製剤製造)

研究分担者・稲生 靖  
(東京大学医科学研究所 先端がん治療分野・准教授)

研究要旨

医科学研究所附属病院において、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) を用いたウイルス療法の医師主導治験を開始した。対象は標準治療後に腫瘍が残存もしくは再発した膠芽腫患者である。医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談対面助言を経て平成26年7月治験計画届を提出し、同12月被験者募集を開始した。医科学研究所治療ベクター開発室においては、治験に使用するためのウイルスの追加調製を行った。調製されたウイルスについては海外の専門機関に外部委託を行い、品質試験を実施した。

A. 研究目的

がん特異的に複製するウイルスをがん細胞に感染させ、ウイルス複製による直接的な殺細胞作用を利用してがんの治癒を図るウイルス療法は、全く新しい概念に基づく治療法であり、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型(HSV-1)は早くから応用が試みられている。本研究で使用するG47Δは、人為的三重変異により高い安全性を保ったまま強い抗がん作用を実現した第三世代がん治療用HSV-1である。

G47Δは第二世代HSV-1 (G207) を更に改良して治療域を広め、安全性を向上させながらG207の約10倍の抗がん作用を示し、また10倍の濃度の製剤の調製を可能にした。G47Δは特異的抗腫瘍免疫を強く惹起するため、がん病変に対する局所治療が全身に転移したがんを制御する可能性がある。G47Δはま

た、がん幹細胞を効率よく殺すことが最近判明している。これらは化学療法や放射線治療のいずれにも見られない新しい作用機序であり、実用化されれば、根治的治療としてがんの治療選択を大きく変えると期待される。本研究は、脳腫瘍の中で最も悪性度が高い膠芽腫を対象とした治験の実施と、最終的な薬事承認を目的とする。

B. 研究方法

研究代表者および分担研究者らは学内のP2対応CPC (治療ベクター開発室) において臨床用G47Δ製剤をcGMPで3ロット製造し、各ロットのGLP品質試験を完了している。First-in-man臨床研究は脳腫瘍の中で最も悪性度が高い膠芽腫の再発患者を対象とし、遺伝子治療指針に則って厚労省の承認を得、



平成21年11月より被験者登録を開始した。第I-IIa相の試験デザインとし、主要エンドポイントを安全性の評価としたこの試験はIIa相段階にある。本研究ではG47Δの臨床開発を第II相に発展させ治験として実施し、GCPで臨床データを蓄積する。主体となる医科研病院は先端医療開発をミッションとし、臨床研究実施のための充実した基盤を有する。膠芽腫に加え、嗅神経芽細胞腫を対象とした臨床研究も開始されている。

(倫理面への配慮) 本研究は、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成14年3月27日、平成16年12月28日全部改正、平成20年12月1日一部改正、平成26年11月25日一部改正、文部科学省・厚生労働省)、遺伝子組換え実験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)(平成15年法律第97号)、研究開発等に係る遺伝子組換え実験等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令(平成16年文部科学・環境省令第1号)、および遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令(平成16年財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第1号、一部改正:平成18年6月6日財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第2号)を遵守して行われる。東京大学医科学研究所組換えDNA安全委員会よりP2レベルの承認を受けた室にておいてウイルスは取り扱われる。遺伝子組み換え実験は、使用場所の追加に伴う数回の申請と承認を経て、現在は「遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型を用いた腫瘍ウイルス療法 VII」として平成25年10月15日付にて(25受文科振第1912号)大臣確認を受けている。

動物を使用する実験については、東京大学動物実験実施規則に従って作成され、審査、承認を受けた動物実験計画(A12-11, PH13-21)に基づいて実施される。また、単純ヘルペスウイルス1型と2型、およびそれに由来する遺伝子組換えウイルスについて、「レベル2微生物取扱等届出書」が平成24年3月27日付で東京大学医科学研究所長に提出されている。医科学研究所におけるウイルス療法臨床研究の実施については、膠芽腫については平成25年3月22日付(厚生労働省発科0322第2号)、嗅神経芽細胞腫については平成25年6月28日付(厚生労働省発科0628第1号)にて、厚生労働大臣の承認を得ている。第一種使用規定については、膠芽腫については平成25年5月13日付にて(厚生労働省発科0513第4号、環自野発第1305131号)、嗅神経芽細胞腫については平成25年8月22日付にて(厚生労働省発科0822第5号、環自野発第1308221号)厚生労働大臣および環境大臣の承認を得ている。臨床研究に関する倫理指針には該当せず、ヒトES細胞を用いる研究にも該当しない。

### C. 研究結果

医科学研究所治療ベクター開発室においてG47Δの追加調製を行った。製造物については海外の専門機関に外部委託して品質試験を実施するとともに、研究室における実施項目についての試験を行い、また、製造記録文書の整備を行った。

治験実施のための申請については、平成25年度に実施した医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談対面助言に対応して治験実施計画を整備し、平成26年6月10日の事前面談(フォローアップ面談)を

経て、平成26年7月30日付にて治験計画届を提出した。30日調査における医薬品医療機器総合機構からの照会事項の受領とそれに対する回答の提出を経て、平成26年8月29日、治験計画届は受理された。GCPでの治験実施体制を整備すべく諸手順書を整備し、また、モニタリング、データマネジメント、CRC業務、治験事務局業務補助、および監査に関して外部CROに委託した。平成26年12月に報道発表を行い、被験者募集を開始した。臨床試験実施のために必要な非臨床試験については、試験方法の開発および試験の実施を行った。

第一種使用規定については、平成25年5月13日付（厚生労働省発科0513第4号、環自野発第1305131号）を使用しつつ新たな内容での申請を行い、平成26年11月5日付（厚生労働省発薬食1105第85号、環自野発第1411051号）で承認を得た。

#### D. 考察

学内施設での製剤調製においては、これまでの複数ロットでほぼ同様の規模および濃度のG47Δウイルスが得られている。その実績をもとに、対面助言を経てG47Δ臨床製剤の規格を設定した。同一方法での製造、および今後生じうる製造方法の変更に際しては、この規格をもとに製造物の品質確認が行われる。

医師主導治験のGCPでの実施体制の確認および整備ののち、被験者の募集が開始されている。今後、有害事象の確認と有効性に関する評価が行われる。

#### E. まとめ（結論）

医薬品医療機器総合機構薬事戦略相談の複数回の

事前面談と対面助言（品質、安全性、実施計画各1回）を経て、医師主導治験「膠芽腫患者を対象とした増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型の第II相臨床試験」を開始した。製剤の製造を継続するとともに、規格に関連する非臨床試験について検討を重ねた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Koyama-Nasu R, Haruta R, Nasu-Nishimura Y, Taniue K, Katou Y, Shirahige K, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Matsui M, Takahashi R, Hoshino-Okubo A, Sugano H, Manabe E, Funato K, Akiyama T: The pleiotrophin-ALK axis is required for tumorigenicity of glioblastoma stem cells. *Oncogene* 33(17): 2236-2244, 2014 (doi: 10.1038/onc.2013.168).
- ② Echizen K, Nakada M, Hayashi T, Sabit H, Furuta T, Nakai M, Koyama-Nasu R, Nishimura Y, Taniue K, Morishita Y, Hirano S, Terai K, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Takayanagi S, Ohtani R, Saito N, Akiyama T. PCDH10 is required for the tumorigenicity of glioblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 444(1): 13-18, 2014 (doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.138).
- ③ Takai H, Masuda K, Hiraoka K, Echizen K,

Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Ogawa H, Kozuka-Hata H, Oyama M, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Toyoshima C, Shirahige K, Akiyama T: 5-Hydroxymethylcytosine plays a critical role in glioblastomagenesis by recruiting the methylome. *Cell Reports* 9(1): 48-60, 2014 (doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.071).

- ④ Tanaka S, Nakada M, Yamada D, Nakano I, Todo T, Ino Y, Hoshii T, Tadokoro Y, Ohta K, Ali MAE, Hayashi Y, Hamada JI, Hirao A. Strong therapeutic potential of  $\gamma$ -secretase inhibitor MRK003 for CD44-high and CD133-low glioblastoma initiating cells. *J Neurooncol* 121(2): 239-50, 2014 (doi: 10.1007/s11060-014-1630-z).

## 2. 学会発表

- ① Uchihashi T, Nakahara H, Ino Y, Kogo M, Todo T: Therapeutic Efficacy of Oncolytic HSV-1 G47 $\Delta$  for Lymph Node Metastases in Orthotopic Tongue Tumor Models. American Society of Gene & Cell Therapy 17th Annual Meeting, Washington DC, USA. May 21-24, 2014.
- ② Todo T, Tanaka M, Ito M, Ito H, Ino Y: Clinical Trials of a third-generation recombinant oncolytic HSV-1 in recurrent glioblastoma and olfactory neuroblastoma patients. The 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Lake Tahoe, CA, USA. July 20-23, 2014.
- ③ 福原浩、竹島雄太、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀 : An ongoing clinical trial of a third-generation oncolytic HSV-1 G47 $\Delta$  for patients with castration resistant prostate cancer. 第20回日本遺伝子治療学会 (東京)、2014年8月6-8日。
- ④ 伊藤博崇、岩井美和子、稲生靖、藤堂具紀 : Generation of an oncolytic herpes simplex virus expressing an antibody as a therapeutic molecule. 第20回日本遺伝子治療学会 (東京)、2014年8月6-8日。
- ⑤ 帰山ともみ、稲生靖、福原浩、中坪拓也、岩井美和子、藤堂具紀 : Arming oncolytic HSV-1 (G47 $\Delta$ ) with anti-VEGF factors confers additional therapeutic benefits. 第20回日本遺伝子治療学会 (東京)、2014年8月6-8日。
- ⑥ 内橋俊大、中原寛和、稲生靖、福原浩、岩井美和子、古郷幹彦、藤堂具紀 : Intratumoral inoculation with oncolytic HSV-1 G47 $\Delta$  suppresses lymph node metastases in orthotopic tongue cancer models. 第20回日本遺伝子治療学会 (東京)、2014年8月6-8日。
- ⑦ 阿部真也、稲生靖、福原浩、岩井美和子、渡邊聡明、藤堂具紀 : Effect of virus therapy for colorectal cancer with genetically engineered herpes simplex

- virus type 1. 第20回日本遺伝子治療学会 (東京)、2014年8月6-8日。
- ⑧ 谷島翔、稲生靖、福原浩、岩井美和子、瀬戸泰之、藤堂具紀：第3世代癌治療用ヘルペスウイルス、G47Δを用いた食道癌への新しい治療法。第20回日本遺伝子治療学会 (東京)、2014年8月6-8日。
- ⑨ 樋口明子、稲生靖、福原浩、岩井美和子、藤堂具紀：Oncolytic virus therapy for malignant melanoma using interleukin-12 expressing herpes simplex virus type 1 第20回日本遺伝子治療学会 (東京)、2014年8月6-8日。
- ⑩ 角谷成紀、福原浩、田口慧、竹島雄太、本間之夫、稲生靖、藤堂具紀：Oncolytic virus therapy using recombinant HSV-1 for non-seminoma germ cell tumors. 第20回日本遺伝子治療学会 (東京)、2014年8月6-8日。
- ⑪ 谷島翔、稲生靖、岩井美和子、福原浩、瀬戸泰之、藤堂具紀：第3世代癌治療用ヘルペスウイルス、G47Δを用いた食道癌への新しい治療戦略。第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月25-27日。
- ⑫ 伊藤博崇、稲生靖、田中実、藤堂具紀：Generation of a therapeutic antibody-expressing oncolytic herpes simplex virus. 第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月25-27日。)
- ⑬ 阿部真也、稲生靖、福原浩、岩井美和子、渡邊聡明、藤堂具紀：Therapeutic efficacy of genetically engineered oncolytic herpes simplex virus type 1 (G47Δ) in colorectal cancer. 第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月25-27日。
- ⑭ 坂田義詞、稲生靖、岩井美和子、池田徳彦、藤堂具紀：Oncolytic virus therapy for lung cancers using a third generation oncolytic herpes simplex virus type 1 G47Δ. 第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月25-27日。
- ⑮ 岩井美和子、稲生靖、内橋俊大、赤津裕一、渡部徹朗、宮園浩平、藤堂具紀：がん幹細胞が豊富な腫瘍に対するTGF-β阻害分子発現型HSV-1の治療効果。第73回日本癌学会学術総会 (横浜)、2014年9月25-27日。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし