



2025年度治験・倫理審査委員会
委員養成研修
『再生医療分野における最新の規制・倫理・実践的課題』

再生医療の実際 ～ テロメライシン ～

田澤 大

岡山大学病院
新医療研究開発センター



November 18, 2025



OKAYAMA UNIVERSITY
Department of
Gastroenterological
Surgery since 1922

1

1

発表内容

1. テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス製剤の開発
2. 食道癌に対するテロメライシンと放射線併用の前臨床研究
3. 食道癌に対するテロメライシンと放射線併用の臨床開発
4. テロメライシンの臨床開発における重要なポイント

2

2

テロメラーゼ特異的 腫瘍融解アデノウイルス製剤の開発



3

3

再生医療等製品

➤ 再生医療等製品は、以下に掲げる製品であって、政令で定めるものをいう。

- (1) 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、
 - イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの
 - ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの
- (2) 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの

承認済みの20製品は4タイプに大別できる

●日本で承認された「再生医療等製品」

出所: 第3回再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会参考資料3, AMED 2019年度再生医療・遺伝子治療の市場調査最終報告書に基づく再生医療イノベーションフォーラム(IIR)の資料を編集して一部改題
患者自身の細胞を利用(自家) 他人の細胞を利用(他家) *条件及び期限付き承認

再生医療	細胞治療	ex vivo遺伝子治療	遺伝子治療
組織移植 ● ジャック ● ジェイス ● ハートシート* ● ネビック ● オキュラル ● サクラシー ● ジャズミン 細胞を体外で培養し、目的の組織を構築して移植。	細胞移植 ● テムセルHS注 ● ステミラック注* ● アロフィセル注 ● ヒスノバ 細胞の懸濁液を投与すると、様々な因子などを分泌して疾患を治療する。	ex vivo遺伝子治療 ● キムリア点滴静注 ● イエスカルタ点滴静注 ● プレヤンジ静注 ● アベクマ点滴静注 ● カービクティ点滴静注 (CAR-T療法) 患者の細胞を体外に取り出し、目的の遺伝子を導入して体内に戻す。	in vivo遺伝子治療 ● コラテジェン筋注* ● ソルゲンスマ点滴静注 ● ルクスターナ注 遺伝子を構成するDNAやRNAそのもの、もしくはそれをウイルスなどのベクターに導入して投与する。 in vivoウイルス治療 ● テリタクト注* (腫瘍溶解ウイルス)

再生医療等製品の定義には、細胞や組織を使った再生医療製品以外に、遺伝子治療も含まれる

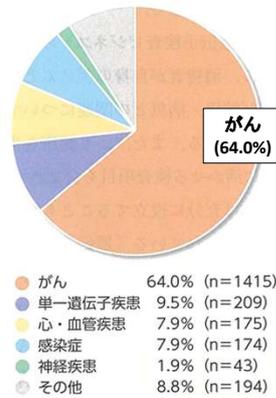
(日経ビジネス記事より引用)

4

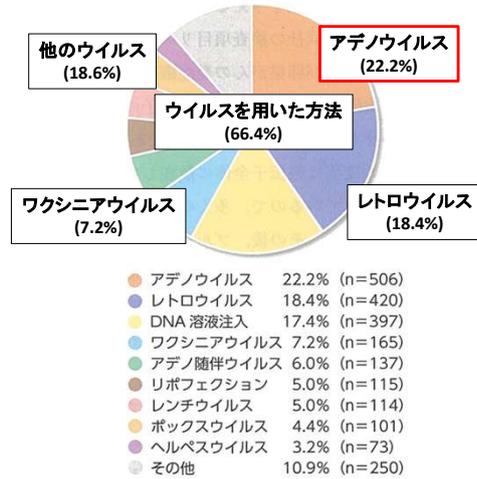
4

遺伝子治療の開発状況

遺伝子治療の対象疾患



遺伝子治療に用いられる遺伝子導入法



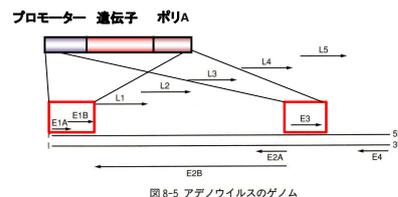
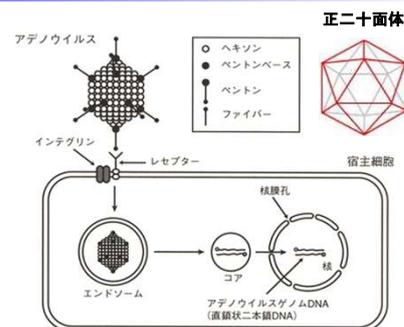
(よくわかるゲノム医学改訂第2版より引用)

5

5

アデノウイルス5型

- アデノウイルス5型は、乳幼児の急性咽頭炎の起因ウイルスとして知られ、多くの人は感染後に抗アデノウイルス抗体を持っている。
- ウイルス粒子は直径約80nmの正二十面体で、エンベロップをもたないDNAウイルスである。
- ファイバーが宿主の細胞表面にあるレセプター (CAR) に結合して、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれる。
- 核の中でアデノウイルスDNAの転写、複製、パッケージングが起こる。
- 感染2~3時間後に初期遺伝子 (E1~E4) が発現、約8時間後に後期遺伝子 (L1~L5) が発現する。
- 遺伝子発現後にウイルスの複製が始まり、感染48時間後に細胞を破壊して外界に放出される。
- E1領域とE3領域を欠損させて治療遺伝子の発現カセットを搭載した非増殖型アデノウイルスが遺伝子治療に用いられてきました。



(遺伝子治療の基礎知識より引用)

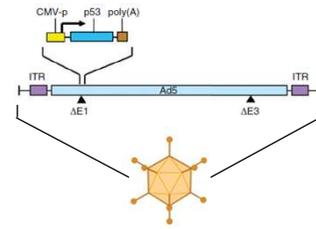
6

6

p53発現性非増殖型アデノウイルスAd-p53を用いた遺伝子治療の臨床開発

■ Ad-p53 (Advexin, Gendicine, SCH-58500)

- Ad-p53はがん抑制遺伝子p53を発現する非増殖型のアデノウイルス製剤である。
- Ad-p53 (Advexin)は米国MDアンダーソンがんセンターのJack A. Roth博士らの研究グループによって開発され、肺癌に対する第I相臨床試験が実施された。
(Swisher SG et al., *J Natl Cancer Inst*, 91: 763-771, 1999)
- Ad-p53を用いた肺癌に対するp53遺伝子治療の第I相臨床試験が岡山大学で実施された。
(Fujiiwara T et al., *J Clin Oncol*, 24: 1689-1699, 2006)
- Ad-p53を用いたp53遺伝子治療の22の臨床試験が様々ながん患者を対象に世界中で実施された。
(Tazawa H et al., *Exp Opin Biol Ther*, 13: 1569-1583, 2013)
- Ad-p53 (Gendicine)は中国のCFDAによって頭頸部癌に対して承認されている。
(Zhang WW et al., *Hum Gene Ther*, 29: 160-179, 2018)
- Ad-p53 (Advexin)は米国のFDAによって承認されず、治療効果の増強が重要な課題であった。

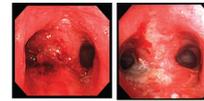


Ad-p53



肺癌に対する第I相臨床試験

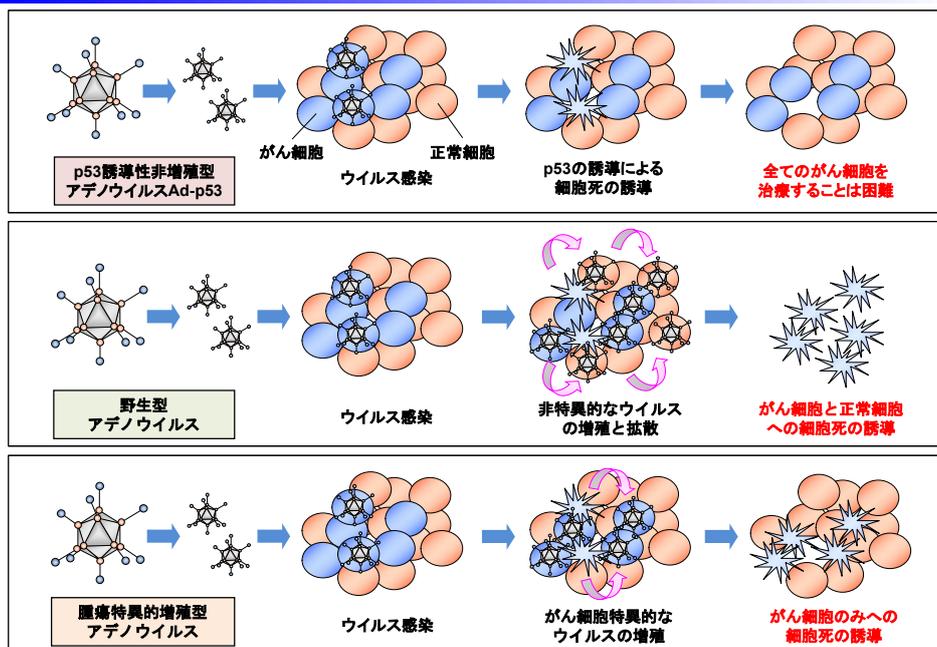
第1例目



治療前 治療後

7

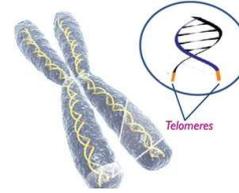
非増殖型ウイルスから制限増殖型ウイルスの開発への移行



8

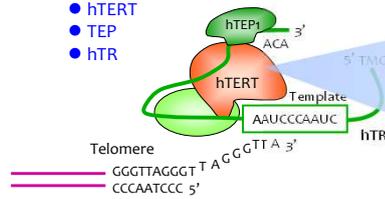
テロメラーゼ

- ▶ テロメラーゼは染色体の3'末端にあるテロメア (TTAGGGの繰り返し配列) を伸長するリボ核酸タンパク酵素である。
- ▶ 多くの悪性腫瘍はテロメラーゼを発現しており、ほとんどの正常組織ではテロメラーゼの発現は強く抑制されている。
- ▶ テロメラーゼは触媒サブユニットのテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) と鋳型となるRNAサブユニット (hTR) からなり、テロメラーゼ活性はhTERT遺伝子発現レベルと関連している。

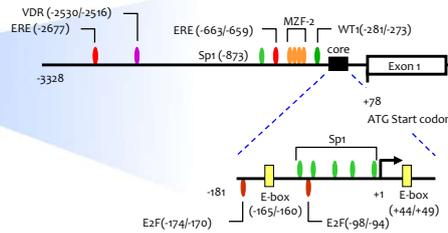


■ Telomerase protein complex

- hTERT
- TEP
- hTR



■ hTERT promoter



(Takakura, Kyo et al, Cancer Res, 59: 551-557, 1999)

9

テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス製剤テロメライシン

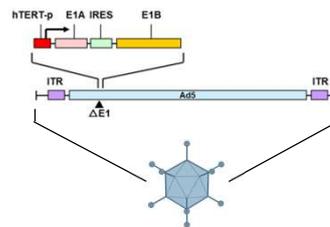
■ OBP-301 (テロメライシン, Suratadenoturev)

- ▶ OBP-301は様々ながん細胞で高発現するテロメラーゼ依存的に増殖し腫瘍融解を誘導するアデノウイルス製剤である。

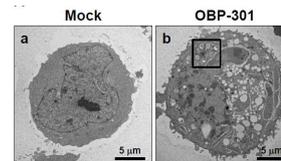
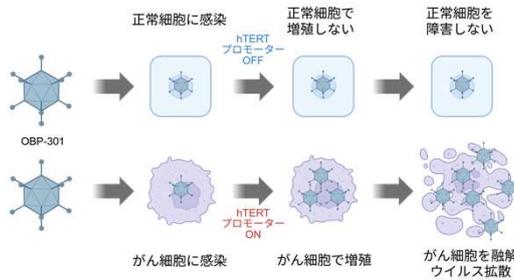
(Kawashima T et al., *Clin Cancer Res*, 10: 285-292, 2004)

- ▶ OBP-301はウイルスの増殖に伴ってオートファジー細胞死を誘導してがん細胞に対する抗腫瘍効果を発揮する。

(Tazawa et al., *Int J Cancer*, 131: 2939-2950, 2012)



OBP-301

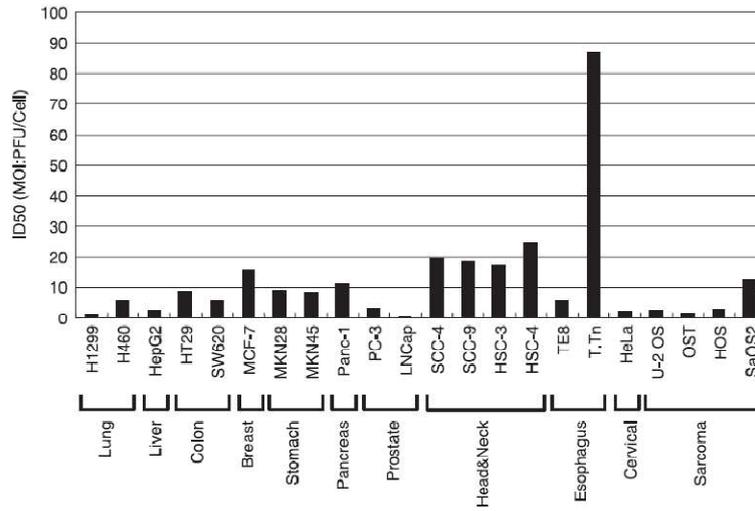


ヒト肺癌細胞株H1299

10

様々ながん細胞におけるテロメライシンの治療効果

■ テロメライシンの50%抑制濃度 (ID50)



(Hashimoto Y *et al.*, *Cancer Sci*, 99:385-390, 2008)

11

11

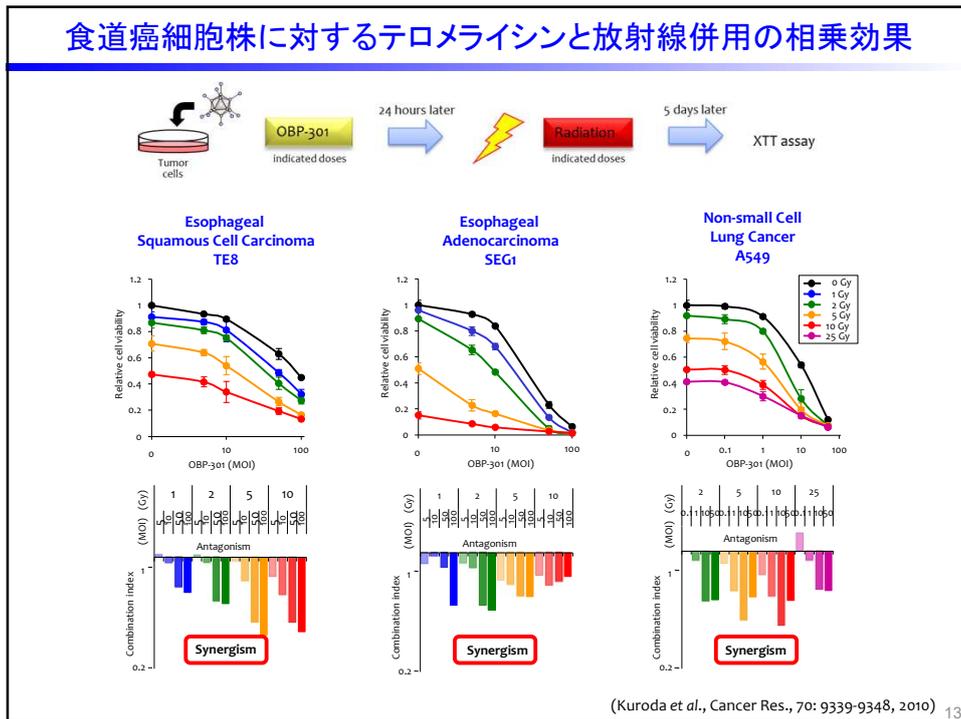
食道癌に対するテロメライシン と放射線併用の前臨床研究



12

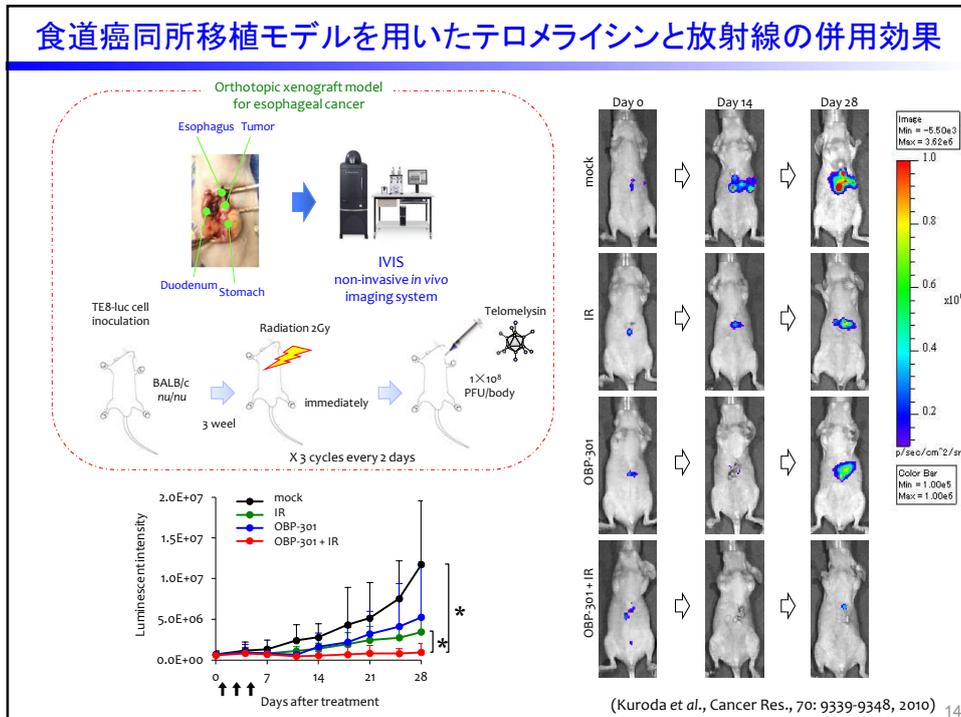
12

食道癌細胞株に対するテロメライシンと放射線併用の相乗効果



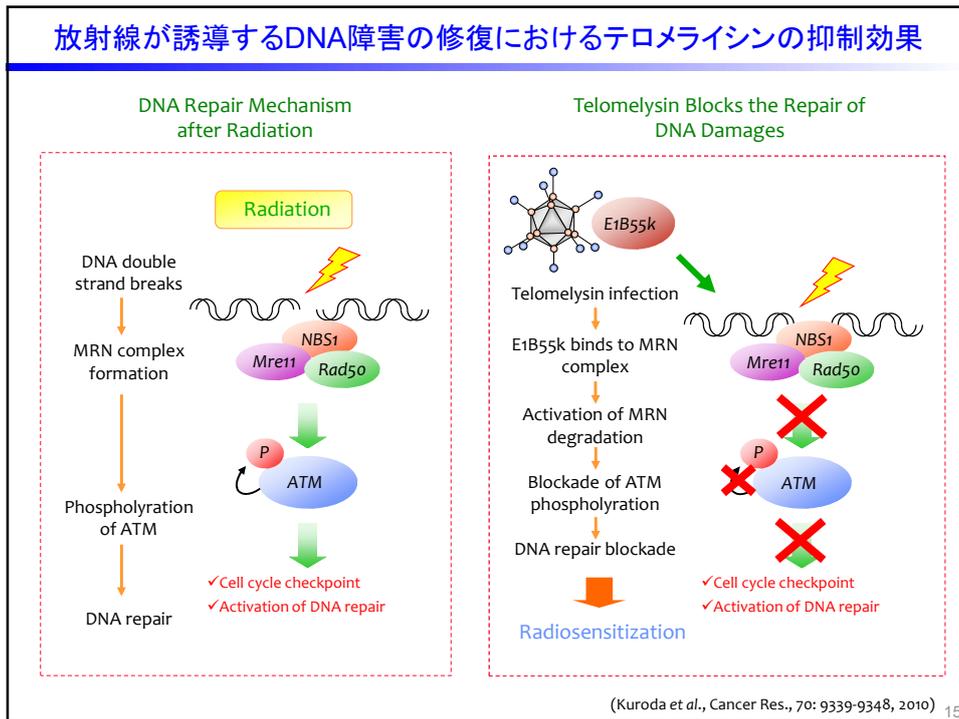
13

食道癌同所移植モデルを用いたテロメライシンと放射線の併用効果



14

放射線が誘導するDNA障害の修復におけるテロメライシンの抑制効果



15

テロメライシンの腫瘍内投与によるリンパ節転移への移行

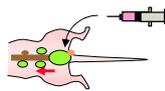
Orthotopic mouse model of human rectal cancer

nature
medicine

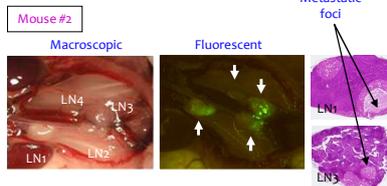
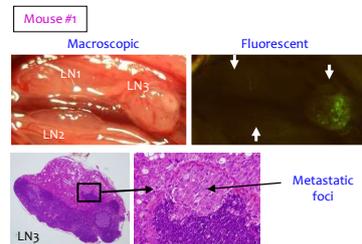
In vivo imaging of lymph node metastasis with telomerase-specific replication-selective adenovirus

Hiroaki Kishimoto^{1,2}, Teru Kojima^{1,2}, Yuichi Watanabe^{1,3}, Shunsuke Kigawa^{1,2}, Toshiya Fujiwara^{1,2}, Futoshi Ueno^{1,3}, Fumio Terakaki^{1,2}, Satou Kyo¹, Hiroaki Mizuguchi¹, Yuuri Hashimoto¹, Yasuo Urita¹, Noriaki Tanaka⁴ & Toshiyoshi Fujiwara^{1,2}

TECHNICAL REPORTS

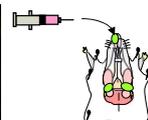
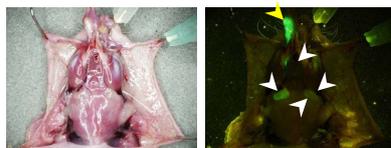


• Visualization of **para-aortic LN metastasis** by intratumoral injection of TelomeScan into the primary tumors



(Kishimoto et al, Nat Med, 12: 1213-1219, 2006)

Orthotopic mouse model of human head & neck (tongue) cancer



• Visualization of **neck LN metastasis** by intratumoral injection of TelomeScan into the primary tumors

(Kurihara et al, Clin Cancer Res, 15: 2335-2343, 2009)

16

16

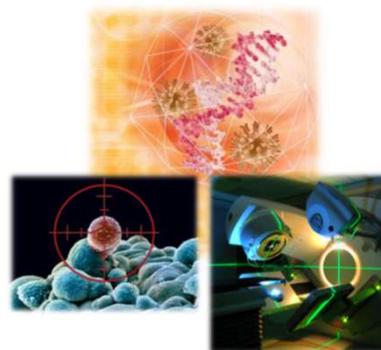
小括1

1. アデノウイルスは乳幼児の急性咽頭炎の起因ウイルスで、多くの人は抗アデノウイルス抗体を持っている。
2. 非増殖型アデノウイルスを用いた遺伝子治療の効果は弱く、癌特異的に増殖するアデノウイルスの開発へと移行した。
3. テロメラーゼ特異的増殖型のテロメライシンを開発した。
4. テロメライシンは様々な癌細胞において細胞増殖を抑制する効果を示した。
5. テロメライシンは食道癌細胞において放射線照射後のDNA修復の阻害を介して抗腫瘍効果を増強した。
6. テロメライシンの腫瘍内投与は周囲の転移性リンパ節にも広がることを確認した。

17

17

食道癌に対するテロメライシン と放射線併用の臨床開発



18

18

オンコリスバイオフーマ株式会社

- 岡山大学発バイオベンチャーのオンコリスバイオフーマが2004年3月に設立され、東京本社、神戸リサーチラボ、オンコリスUSAがある。
- テロメライシンを用いた「がんのウイルス療法」と、ウイルスの増殖を抑制して治療に貢献するOBP-601やOBP-2011などの「重症ウイルス感染症治療薬」を事業領域とし、ウイルスを軸にした「ウイルス創薬」を展開している。



オンコリスバイオフーマ株式会社
代表取締役社長 浦田 泰生



ニュース一覧 お問い合わせ サイトマップ Japanese English



(オンコリスバイオフーマHPより引用)

19

19

米国でのテロメライシン腫瘍内投与の第I相企業治験

Nemunaitis et al., Mol. Ther., 18: 429-34, 2010

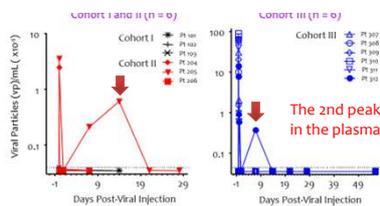
© The American Society of Gene & Cell Therapy

original article

A Phase I Study of Telomerase-specific Replication Competent Oncolytic Adenovirus (Telomelysin) for Various Solid Tumors

John Nemunaitis^{1,2}, Alex W Tong^{1,4}, Michael Nemunaitis¹, Neil Senzer^{1,5}, Anagha P Phadke⁶, Cynthia Bedell⁷, Ned Adams⁸, Yu-An Zhang^{1,4}, Phillip B Maples⁹, Salina Chen¹, Beena Pappan¹, James Burke¹, Daiju Ichimaru², Yasuo Urata² and Toshiyoshi Fujiwara²

¹Mary Crowley Cancer Research Centers, Dallas, Texas, USA; ²Texas Oncology PA, Dallas, Texas, USA; ³Baylor Sammons Cancer Center, Dallas, Texas, USA; ⁴Gradiata, Inc., Dallas, Texas, USA; ⁵Billings Clinic, Billings, Montana, USA; ⁶Oncolys BioPharma, Tokyo, Japan; ⁷Center for Gene and Cell Therapy, Okayama University Hospital, Okayama, Japan



- **Safety**
 - Telomelysin was well tolerated (up to 5×10^{12} vp).
 - Most Adverse Events were mild to moderate.
- **Pharmacokinetics**
 - Measurable levels in plasma after 1 – 3 hours.
 - Virus shedding was evident at 7 and 14 days after treatment.
- **Clinical Benefit**
 - Indication of reduction in treated tumor in some patients.

Table 2 List of common^a adverse events

	Grade 1	Grade 2	Grade 3, 4	Overall (N = 16)
Cardiac arrhythmia				
Supraventricular and nodal arrhythmia—sinus tachycardia	2	1	0	3
Gastrointestinal				
Nausea	3	1	0	4
Constitutional Symptoms				
Chills	1	5	0	6
Fatigue	7	2	0	9
Edema peripheral	1	2	0	3
Fever	3	3	0	6
Pain				
Bone	2	1	0	3
Muscle	0	3	0	3
Extremity	2	1	0	3
Pain	3	1	0	4
Headache	3	1	0	4
Pulmonary/upper respiratory				
Nasal cavity/paranasal reactions	2	1	0	3
Dermatology/skin				
Erythema	0	0	3	3
Injection site bruising	3	0	0	3
Injection site erythema	1	4	0	5
Injection site pain	4	2	0	6

^aOccurring in >15% of patients (n = 16).

20

20

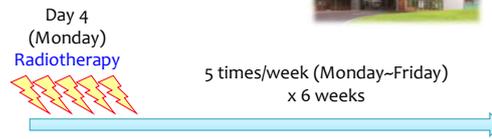
テロメライシンの腫瘍内投与と放射線併用の第I相臨床研究

“Investigator-initiated clinical study of Telomelysin in combination with radiotherapy for head and neck cancer and thoracic malignancies.”

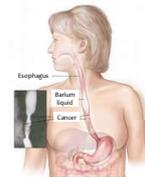
Okayama University Hospital

■Treatment schedule

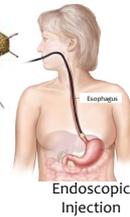
S	M	T	W	T	F	S
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31	32	33	34	35	36	37
38	39	40	41	42	43	



Esophageal cancer



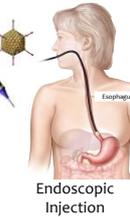
Day 1 (Friday)
Telomelysin i.t.



Day 18 (Monday)
Telomelysin i.t.



Day 32 (Monday)
Telomelysin i.t.



21

21

小括2

1. 米国で進行固形癌に対するテロメライシンの第I相企業治験をオンコリスバイオファーマ(株)が実施し、安全性が確認された。
2. 日本で食道癌に対するテロメライシンと放射線併用の第I相臨床研究を岡山大学で実施し、安全性が確認された。
3. 日本で食道癌に対するテロメライシンと放射線併用の第I相企業治験を2施設で実施し、安全性が確認された。
4. 日本で進行食道癌に対するテロメライシンと放射線併用の第II相企業治験を全国17施設で実施し、治療効果が確認された。
5. テロメライシンの薬事申請に向けてPMDAと先駆け総合評価相談を実施中である。

22

22

テロメライシンの臨床開発 における重要なポイント



23

23

遺伝子治療に用いられるウイルスベクターの取り扱いに関する申請

- 遺伝子治療で用いられるウイルスベクターは、「遺伝子組換え生物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)の遺伝子組換え生物等に該当する。
- 治療施設でのウイルスベクターは、環境中への拡散防止措置を執らずに使用されるため、治療施設はカルタヘナ法の第一種使用規定にそつた対応が求められる。

医薬品等分野における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) の概要

目的 国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより、生物多様性条約(カルタヘナ法)締結国の義務に準拠した実施を確保

主務大臣による基本的事項の公表
遺伝子組換え生物等の使用等による生物多様性影響を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、これを公表

遺伝子組換え生物等の使用等に係る措置

第一種使用等 環境中への拡散防止措置を執らずに行う使用等

・第一種使用用途
・生物多様性影響評価結果
・使用用途に従った管理

申請者(使用者) → 申請 → 厚生労働大臣(環境大臣) → 意見聴取 → PMDA → 承認 → 申請者(使用者)

第二種使用等 環境中への拡散防止措置を執って行う使用等

<p>リスの害の性質により区分</p> <p>カテゴリー1 GILSP以外であつて、病原性が低いもの</p> <p>カテゴリー2 ヒトに感染性はあるが病原性は少なく、予防対策及び有効な治療法があるもの</p> <p>カテゴリー3 ヒトに感染性があり、取り扱う際かなりの注意を必要とするが、感染・発症してもその危険性は、比較的低く、予防対策及び有効な治療法があるもの</p>	<p>告示指定されている品目 法令で定められた拡散防止措置を執って使用等を行う(大臣確認不要)。</p> <p>告示指定されていない品目(新規品目等) 使用者が拡散防止措置を定め、大臣の確認を受けたのち、使用等を行う。</p> <p>申請者(使用者) → 申請 → 厚生労働大臣 → 確認 → 申請者(使用者)</p>
---	---

その他 承認の遺伝子組換え生物等の輸入の有無を検査する仕組み、輸出の際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等所定の規定を整備

(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構HPより引用)

24

24

テロメライシンの臨床試験における実施体制

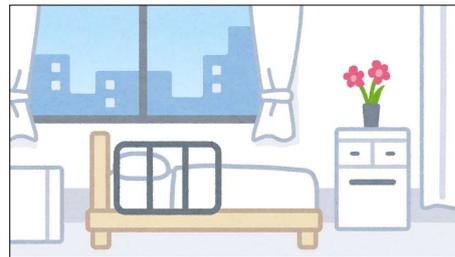
■ テロメライシンの内視鏡投与

- テロメライシンの内視鏡投与を実際に行う医療従事者は一人に固定し、ウイルス投与における品質を確保した。
- テロメライシンの内視鏡投与は腫瘍の尾側から頭側にかけて0.2 mL/回×5回を行い、投与後の出血による視野の悪化を最小限にした。
- テロメライシンの投与に使用した物品は次亜塩素酸を入れた感染性廃棄物のBOXで廃棄した。



■ テロメライシン投与後の患者管理

- テロメライシン投与と放射線照射を同日に行う場合は放射線照射後にウイルス投与を行った。
- テロメライシン投与後の24～48時間は個室で患者さんの管理を行った。
- テロメライシン投与後のサンプル採取について、血液、唾液、喀痰、尿、糞便を採取してウイルスの体内動態や排出の状態を確認した。



25

25

テロメライシンの臨床開発における企業との協力体制

- オンコリスバイオファーマがテロメライシン関連の国内・海外の特許を保有している。
- オンコリスバイオファーマが米国でテロメライシンの第I相企業治験を実施したために、日本でテロメライシンと放射線併用の臨床開発を進めやすい状況であった。
- オンコリスバイオファーマは米国でテロメライシンと放射線化学療法併用の臨床試験を実施中である。



オンコリスバイオファーマ株式会社
代表取締役社長 浦田 慶生



ニュース一覧 お問い合わせ サイトマップ Japanese English



(オンコリスバイオファーマHPより引用)

26

26

小括3

1. 遺伝子組換え生物等の使用に際してカルタヘナ法の第1種使用承認申請が必要である。
2. テロメライシンの内視鏡投与を実施する医療従事者は一人に固定し、ウイルス投与の品質を確保した。
3. テロメライシン投与と放射線照射を同日に行う場合は放射線照射後にウイルス投与を行った。
4. テロメライシン投与後の血液、唾液、喀痰、尿、糞便を採取し、ウイルスの体内動態や排出の状態を確認した。
5. 関連企業と協力してテロメライシンの特許確保や臨床開発を進めている。

27

27

まとめ

1. 再生医療等製品の開発が日本や海外で進められている。
2. テロメライシンは癌特異的増殖型の腫瘍融解アデノウイルス製剤である。
3. テロメライシンは放射線照射後のDNA修復の阻害を介して食道癌における放射線照射の治療効果を増強する。
4. テロメライシンと放射線併用の臨床開発が食道癌に対して日本で進められている。
5. テロメライシンの臨床開発において、カルタヘナ法の申請、ウイルス投与の品質管理、関連企業との連携などが重要である。

28

28