

参考資料2: 臨床試験要約

論文	A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, et al. Nature Medicine 2000; 6(8): 879-85.			
実施医療機関	MD Anderson Cancer Center, US Oncology, Beatson Oncology Institute, Royal Marsden Hospital, Western General Hospital, Princess Margaret Hospital, Imperial College of Research Fund			
対象患者数	37例			
選択基準	頭頸部の扁平上皮がんで、組織診断が下された症例 標準療法後に再発がみられた症例(8週間以内) 外科的な切除が不適な症例 再発後に化学療法を受けていない症例 腫瘍内投与が可能で、病変部の大きさが客観的に測定可能な症例 カルノフスキー・パフォーマンス・ステータスが70以上の症例 血液および尿検査が正常範囲内の症例			
投与量	遺伝子治療	1 x 10 ¹⁰ pfu / 日	腫瘍内投与	5日間
併用薬	シスプラチン	80 mg/m ²	4時間静脈内投与	単回投与
	5-FU	800-1,000 mg/m ²	静脈内点滴投与	5日間
有効性	腫瘍の縮小効果が、25/30(83%)で観察された。 腫瘍の大きさが50%以上減少した症例の割合は、19/30(63%)であった。 CR: 27% PR: 36% ITT解析: 19 / 37 (53%)			

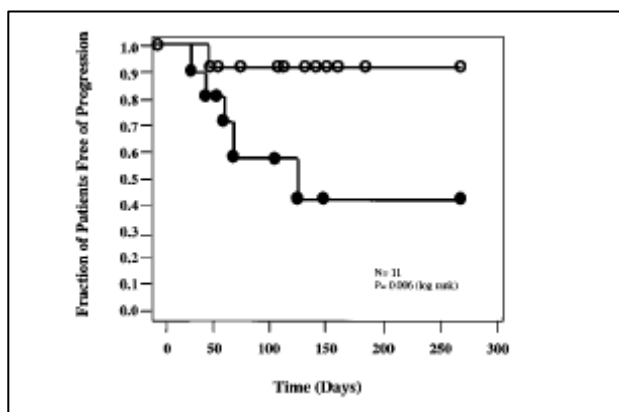
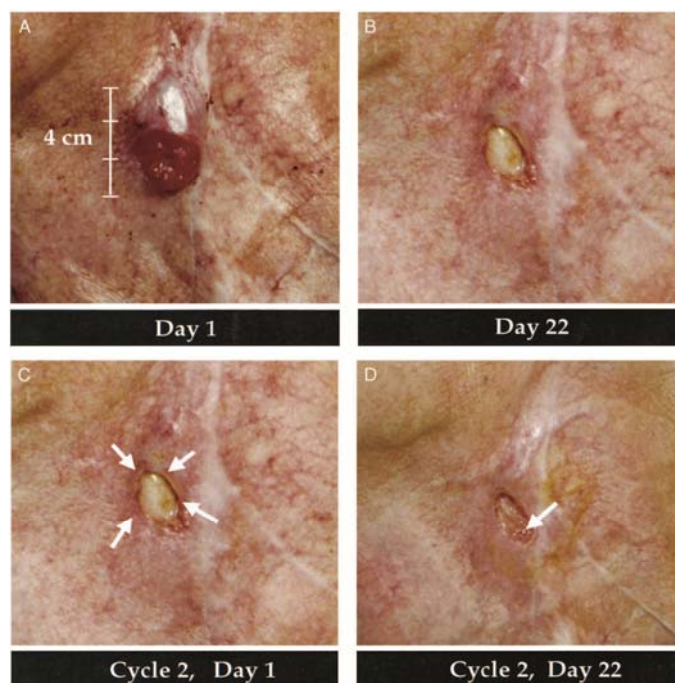


図. Kaplan-Meier曲線
腫瘍の進行がフリーであった期間
○: 遺伝子治療を実施した腫瘍
●: 遺伝子治療が未実施の腫瘍

安全性	投与部位痛	53%
	カゼの症状	
	発熱	34%
	脱力感	47%
	悪寒	24%
	因果関係が疑われた有害事象	
	投与部位痛	45%
	粘膜異常	21%

頭頸部がん2

論文名	Selective Replication and Oncolysis in p53 Mutant Tumors with ONYX-015, an E1B-55kD Gene-deleted Adenovirus, in Patients with Advanced Head and Neck Cancer: A Phase II Trial. Nemunaitis J. Ganly I. Khuri F. et al. Cancer Research 2000; 60 (15): 6359–6366	
実施医療機関	US Oncology, Baylor Univ Medical Center, Beaston Cancer Institute, MD Anderson Cancer Center, Albany Regional Cancer Center	
対象患者数	37例	
選択基準	頭頸部の扁平上皮がんで、組織診断が下された症例 標準療法後に再発がみられた症例(8週間以内) 外科的な切除が不適な症例 再発後に化学療法を受けていない症例 腫瘍内投与が可能で、病変部の大きさが客観的に測定可能な症例 カルノフスキー・パフォーマンス・ステータスが70以上の症例 3か月以上の生存が期待される症例 血液および尿検査が正常範囲内の症例	
投与量	1 x 10 ¹⁰ pfu / 日、5日間(腫瘍内投与)	(レジメン1)
	1 x 10 ¹⁰ pfu 1日2回、5日間(腫瘍内投与)	(レジメン2)
	併用薬なし	
有効性	腫瘍の縮小効果が、8/24(32%)で観察された。 50%以上の腫瘍の大きさが減少した症例の割合は、19/30(63%)であった。 CR: 2 / 24 (8.3%) PR: 3 / 24 (12.5%) マイナーレスポンス: 3 / 24 (12.5%) ITT解析(50%以上の腫瘍縮小): 5 / 37 (14%)	



外科手術、放射線療法、化学療法後に再発した頸部のがん。頸動脈周囲に存在するため、外科切除不能例。

安全性 記載なし。

頭頸部がん3

論文 Phase III randomized clinical trial of intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) combined with cisplatin-based chemotherapy in treating squamous cell cancer of head and neck or esophagus.
Xia ZJ, Chang JH, Zhang L, et al. Ai Zheng. 2004 Dec;23(12):1666-70.

実施医療機関 中山大学、天津医科大学、広西医科大学、江蘇医科大学、大連医科大学、解放军总医院、第三軍医大学、第二軍医大学、浙江医科大学、华西医科大学、軍事医科学学院、同濟大学、上海交通大学、復旦大学

対象患者数 170例

選択基準 頭頸部の扁平上皮がんで、組織診断が下された症例
外科的な切除が不適な症例
腫瘍内投与が可能で、病変部の大きさが客観的に測定可能な症例
WHOパフォーマンスステータス:0-2
6か月以上の生存が期待される症例
前回の化学療法から4週間以上経過している症例

投与量	遺伝子治療	5 x 10 ¹¹ pfu	腫瘍内投与	Days 1-5
	シスプラチン	20 mg/m ²	静脈内点滴投与	Days 1-5
	5-FU	500 mg/m ²	静脈内点滴投与	Days 1-5
	または			
	アドリアマイシン	50 mg/m ²	静脈内点滴投与	Days 1-5
	5-FU	500 mg/m ²	静脈内点滴投与	Days 1-5

有効性

Group	n	Injected lesion, n (%)	Total lesion, n (%)
H101+PF	52	41 (78.8)	40 (76.9)
PF alone	53	21 (39.6)	19 (35.8)
P value		= 0.000	= 0.000

PF regimen (DDP 20 mg/m² iv, Day1-5; 5-FU 500 mg/m² iv, Day1-5).
Statically mean: P value < 0.05 between H101 + PF and PF alone on either Injected lesion or Total lesion.

Group	n	Injected lesion, n (%)					Total Lesion, n (%)				
		CR	PR	MR	SD	PD	CR	PR	MR	SD	PD
H101+PF or AF	66	6 (9.1)	42 (63.6)	3 (4.5)	12 (18.2)	3 (4.5)	3 (4.5)	44 (66.7)	3 (4.5)	11 (16.7)	5 (7.6)
PF or AF alone	57	2 (3.5)	21 (36.8)	6 (10.5)	24 (42.1)	4 (7.0)	1 (1.8)	19 (33.3)	6 (10.5)	22 (38.6)	9 (15.8)
P value				< 0.001						= 0.000	

PF regimen (DDP 20 mg/m² iv, Day1-5; 5-FU 500 mg/m² iv, Day1-5). AF regimen (ADR 50 mg/m² iv at Day1, 5-FU 500 mg/m² iv, Day1-5).
Statically mean: P value < 0.05 between H101 + PF or AF and PF or AF alone on either Injected lesion or Total lesion.
CR: Complete response, PR: Partial response, MR: Minor response, SD: Stable disease, PD: Progressive disease.

安全性 記載なし

鼻咽頭がん1

論文 Radiotherapy combined with chemotherapy and intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) for nasopharyngeal carcinoma. LU YK, HU XH, LI FX, et al. Tumor 2006; 26(5): 453-455

実施医療機関 広西医科大学

対象患者数 56例

選択基準 組織、病理学的に鼻咽頭がんの診断が下された症例
腫瘍内投与が可能で、病変部の大きさが客観的に測定可能な症例
WHOパフォーマンスステータス:0-2
6か月以上の生存が期待される症例
骨髄抑制が観察されていない症例
肝臓および腎臓機能が正常範囲内の症例
前回の化学療法から4週間以上経過している症例

投与量	遺伝子治療	5 x 10 ¹¹ pfu	腫瘍内投与	Days 1-5
	シスプラチン	20 mg/m ²	静脈内点滴投与	Days 1-5
	5-FU	500 mg/m ²	静脈内点滴投与	Days 1-5

上記のレジメンを2サイクル繰り返した後、放射線療法を実施した。

有効性

CR	71.4%
PR	28.6%
3か月の放射線療法後、CRは100%に達した。	
6月後の再発例	2例

安全性

投与部位痛	19.6%
発熱	41.7%
かぜの症状	8.9%
白血球減少症	42.9%
悪心、嘔吐	33.9%
口腔内潰瘍	100.0%

すい臓がん1

論文	A Phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. Hecht HR, Bedford R, Abbruzzese J, et al. Clinical Cancer Research 2003;9: 555-561	
実施医療機関	Jonsson Comprehensive Cancer Center at UCLA, MD Anderson Cancer Center, Medical Clinical of Houston, Oxford Univ., Veterans Affairs Palo Alto Health Care System	
対象患者数	21例	
選択基準	すい臓がんの診断が組織学的または細胞診断学的に下されている症例 カルノフスキー・パフォーマンス・ステータスが60以上の症例 3か月以上の生存が期待される症例 ビリルビン値 <2.5 mg/dl AST / ALT 正常上限の3倍以下 INR 正常上限の1.5倍以下 PTT 正常上限以下 好中球 1,000/ml以上 ヘモグロビン 9g/dl以上 血小板 100,000 / ml以上	
投与量	2 x 10 ¹⁰ pfu on Day 1, 5, 8, 15, 36, 43, 50 and 57 フェーズ1 3例 2 x 10 ¹¹ pfu on Day 1, 5, 8, 15, 36, 43, 50 and 57 フェーズ2 18例 全ての投与は、EUSガイダンス下で実施した。Wilson-Cook Echotip 22ゲージ針使用 手技2-3時間前と手技後12-24時間に、シプロフロキサシン 250-500 mgを予防的に経口投与した	
併用薬	ジェムシタビン 1,000 mg/m ² 30分間静脈内投与 on Days 36, 43, 50 and 57	
有効性	部分的縮小: 2 / 21例 (10%) 不変: 8 / 21例 (38%) 6か月生存率 76% 1年生存率 29% 3年以上生存率 1例	
安全性	軽度のかぜの症状(発熱、悪寒、倦怠感)	

すい臓がん2

論文 EUS-guided oncolytic adenovirus implantation in patients of non-operative pancreatic cancer. Zhu Q, XU K, FU H, et al. Chin J Dig Endosc. 2008; 25: 341-346.

実施医療機関 上海交通大学医学部附属病院

対象患者 6例

選択基準
 組織、病理学的にすい臓がんの診断が下された症例
 腫瘍内投与が可能で、病変部の大きさが客観的に測定可能な症例
 カルノフスキー・パフォーマンス・ステータスが50以上の症例
 2か月以上の生存が期待される症例
 骨髄抑制が観察されていない症例
 肝臓および腎臓機能が正常範囲内の症例
 前回の化学療法から4週間以上経過している症例
 副腎皮質ホルモン製剤などの大量の免疫抑制剤を過去4週間受けていない症例

投与量	遺伝子治療	5 x 10 ¹¹ pfu	EUSガイダンス	Day 1
	ジェムシタビン	1000 mg/m ²	静脈内点滴投与	Days 2, 9, 16
	1か月で1クールとする。			
	全ての症例は2クール完了。			
	1例あたり3箇所投与した。			

有効性		例数	
	腫瘍の大きさ縮小	5	P=0.078
	平均通過時間増加		P=0.049
	肝転移巣減少	1	

安全性		例数
	発熱	5
	かぜの症状	3
	腹痛	2
	悪心、嘔吐	2
	好中球減少	3
	血小板減少	4

肝臓がん1

論文	Phase II clinical trial of intralesional administration of the oncolytic adenovirus ONYX-015 in patients with hepatobiliary tumors with correlative p53 studies. Makower D, Rozenblit A, Kaufman H, et al. Clinical Cancer Research. 2003; 9: 693-702.
実施医療機関	Albert Einstein Univ. (clinical site), Cornell Univ. , National Cancer Institute
対象患者	肝胆嚢がん 合計:20例
選択基準	肝細胞がん、胆管がん、胆嚢がん、フアーター膨大部がん 外科的な切除が不適な症例 CTガイド下で経皮的穿刺または内視鏡手技が可能な症例 ECOGパフォーマンスステータス: 0 or 1以上 白血球数 >3,500 /ml 血小板 >100,000 /ml 血清クレアチニン < 200 micro-mol/L AST / ALT 正常上限の4倍以下 トータルビリルビン 正常上限の3倍以下 化学療法が2回以下で、なおかつ過去4週間は化学療法を受けていない症例
投与量	1 x 10 ¹⁰ pfu / 病変部(最大で3 x 10 ¹⁰) CTガイダンス下で投与を実施 病変部が2cm以下の場合には1回、2-4 cmの場合には2回、4 cm以上の場合には3回投与。 腹水のある症例には、1 x 10 ¹⁰ pfu を腹内投与 (4例)
有効性	PR: 1 / 16 (6%) 不変: 12/ 16 (75%) 腫瘍マーカーの50%以上の低下 8 / 16 (50%)
安全性	発熱、悪寒、倦怠感

肝臓がん2

論文	Hepatic arterial infusion of a replication-selective oncolytic adenovirus (dl1520): Phase II viral, immunologic, and clinical endpoints. Reid T, Galanis E, Abbruzzese J, et al. Cancer Research 2002;62: 6070-6079		
実施医療機関	Palo Alto Veterans Administration Hospital, Stanford University Medical Center, Mayo Clinic, MD Anderson Cancer Center, Massachusetts Institute of Technology		
対象患者	27例		
選択基準	胃腸管起源のがんであることが、病理学的または組織学的に診断が下された症例 外科的な切除が不適な症例 肝動脈が肝臓の両葉を還流し、腫瘍の50%以上に到達している症例 カルノフスキー・パフォーマンス・ステータスが70以上の症例 3か月以上の生存が期待される症例 血清クレアチニン AST / ALT 正常上限の3倍以下 トータルビリルビン 正常上限の2倍以下 PT / INR 正常上限の2倍以下 PTT 正常範囲内 血小板 >100,000/ml 好中球 >1,500 /ml ヘモグロビン >9g/dl		
投与量	遺伝子治療	2 x 10 ¹² pfu	肝動注 Days 1, 8, 22, 50, 78 10ml生食に希釈し、5分間かけて投与する。その後、10 ml生食でフラッシュする。
併用薬	ロイコリン	20 mg/m ²	静脈内投与 Days 22, 50, 78
	5-FU	425 mg/m ² /day	静脈内ボース投与 Days 22, 50, 78
	注: 化学療法は、遺伝子治療6時間後に開始した。 注2: 化学療法は5日間連続投与を行った。		
有効性	PR: 3 patients (11%) MR: 4 patients (15%) SD: 9 patients (33%) PD: 11 patients (41%)		
安全性	かぜの症状(発熱、倦怠感、悪寒など)		

非小細胞肺癌1

論文 Oncolytic adenovirus H101 in combination with vinorelbine / cisplatin chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. Zhou CC, Xu Y, Ni J, et al. Tumor 2006; 26(7): 613-617

実施医療機関 同済大学附属铁路医院介入科

対象患者 合計36例

選択基準 組織、病理学的にNSCLCの診断が下されたステージIIIb-IVの症例
外科的な切除が不適な症例
腫瘍病変が5か所以下の症例
全身の転移巣は10か所以下
カルノフスキー・パフォーマンス・ステータスが60以上の症例
6か月以上の生存が期待される症例
重要な臓器の機能が正常の範囲内

投与量

A群

遺伝子治療	5 x 10 ¹¹ pfu	Days 1, 8
ビルルビン	25 mg/m ²	Days 1, 8
シスプラチン	75 mg/m ²	Day 1
局所温熱療法 (42.5°C)		Days 2, 3, 9, 10

B群

ビルルビン	25 mg/m ²	Days 1, 8
シスプラチン	75 mg/m ²	Day 1
局所温熱療法 (42.5°C)		Days 2, 3, 9, 10

効果

	n	PR	MR	SD	PD
グループA	19	5	3	7	4
グループB	17	3	6	3	5

安全性

	グループA	グループB
発熱	19	0
悪心、嘔吐	18	15
血小板減少症	6	7
感染症	4	5
白血球減少症	19	10
アレルギー	0	1
黄疸	9	5
腎機能低下	2	2
貧血	9	5
気胸	2	0

がん性悪性腹水

論文 Oncolytic virus as an agent for the treatment of malignant ascites. Liu HL, Chen J. Cancer Biotherapy Radiopharma. 2009; 24(1): 99-101.

実施医療機関 Third Military Medical University

対象患者 合計9例

投与量 5×10^{11} pfu 5ハリアル 7 mlの生食に希釈
 シスプラチン 40 mg併用群あり 100 mLの生食に希釈
 いずれも腹腔内投与

有効性

Patient (no.)	Gender	Age (year)	Primary malignancy	Combined chemotherapy	Clinical outcome		
					Time to paracentesis (days)		Clinical response
					Pretreatment	Posttreatment	
1	M	69	Lung cancer	Yes	11	51	CR
2	F	50	Unknown primary	Yes	9	19	NR
3	F	52	Endometrial cancer	Yes	13	41	PR
4	F	47	Gastric cancer	Yes	16	30	NR
5	F	70	Endometrial cancer	Yes	9	62	CR
6	M	36	Hepatic cancer	No	14	41	PR
7	F	49	Gastric cancer	No	16	44	CR
8	M	55	Gastric cancer	No	7	34	NR
9	M	68	Lung cancer	No	17	37	NR

CR, complete response; NR, no response; PR, partial response.

安全性

発熱 軽度～中等度
 腹痛 軽度

化学療法併用群では
 白血球減少症
 リンパ球減少症
 血小板減少症

論文 Abscopal effect on metastatic tumor induced by oncolytic virus of H101 combining with local heating. Hu F, Hu XH, Yu P. et al. Chin J Cancer. 2006; 25(6): 919-924

実施医療機関 広西医科大学、四川省肿瘤医院腫瘍内科、同濟大学附属铁路医院介入科、浙江
大学附属第一医院泌尿外科

対象患者	転移性がん	合計: 5例	年齢	ステージ	転移部
被験者一覧	鼻咽頭の分化扁平上皮がん		59	T1N3M0	(IV 右頸部)
	肺線維がん		69	T1N0M1	(IV 左肺)
	骨肉腫		20	T4N0M1	(IV 右肺)
	鼻咽頭の分化扁平上皮がん		59	T1N3M0	(IV オトガイ下リンパ ^o 節)
	膀胱の移行上皮がん		64	T1N4M0	(IV 鼠径部リンパ ^o 節)

投与量 5×10^{11} pfi ~ 1.5×10^{12} pfu
42°Cの局所温熱療法を60分間

有効性	例数	
CR	2	40%
PR	3	60%

遺伝子治療薬を投与していない部位においても、腫瘍の縮小効果が観察された。

安全性 記載なし。