

Gendicine

世界で初めて承認された遺伝子治療用製剤

2003年10月、SiBiono genetech社は組換えヒトAd-p53注射剤(商品名Gendicine)を独自に開発し、医薬品承認を取得しました。

2004年初めには、中国国家食品薬品監督管理局(SFDA)から製造承認とGMP認可を得ました。

Gendicineは承認された最初の遺伝子治療用製剤であり、遺伝子研究とバイオテクノロジー分野における画期的なできごととなりました。

Gendicineは、世界中の医療保健機関に影響を与え、人間の健康増進に大きく貢献するものと思われま



BioProcess システムでの Gendicine の製造
BioPharm international のご厚意により再掲。

作用機序

Gendicineは頭頸部扁平上皮がん(HNSCC)の治療薬として承認された遺伝子治療用製剤です。他数種類のがん治療を目的とした臨床試験についても実施されています。主成分は複製欠損型組換えAd5-p53ウイルス粒子で、アデノウイルス5型と、ヒト野生型p53タンパク質をコーディングしたハウスキーピング遺伝子が鍵となるヒト野生型p53がん抑制遺伝子からなっています。

p53 遺伝子の役割

p53 遺伝子は正常細胞に存在する最も重要ながん抑制遺伝子の一種です。正常細胞では、p53 遺伝子がごく低レベルで発現しています。発がん遺伝子の活性化、増殖因子の欠乏、低酸素症、DNA 損傷が p53 遺伝子の発現を活性化します。p53 遺伝子発現の増加は翻訳後レベルで起こり、発現した遺伝子の安定化によって活性化されます。p53 遺伝子発現の活性化により細胞周期の停止もしくはアポトーシス細胞死が起こります。

p53 遺伝子はヒト腫瘍の約 50～70%で突然変異もしくは欠失(無発現変異)しています。p53 遺伝子の変異型は必ずしも不活性とは限らず、発がん性を持ち、腫瘍形成に寄与する可能性があります。最も重要なことは、変異型 p53 遺伝子が多剤耐性(MDR)遺伝子の増加を引き起こし、種々の化学療法に耐性を有する腫瘍を発生させるということです。

外来性野生型 p53 遺伝子を導入し、p53 遺伝子を過剰発現すると、増殖周期の停止またはアポトーシスにより腫瘍細胞の増殖を抑制し、排除することが証明されました。さらに、野生型 p53 遺伝子の過剰発現が放射線療法や化学療法と相乗効果を発揮することも実証されています。

アデノウイルスベクターの役割

Gendicine を腫瘍内注射すると、腫瘍細胞上のコクサッキーアデノウイルスレセプター (CAR) と結合します。そして、Gendicine はレセプター介在性の食作用によって腫瘍細胞内に入り込み、エンコードされた外来性 p53 遺伝子を過剰発現し始めます。過剰発現した p53 遺伝子が複数の抗腫瘍作用の引き金となります。

第一に、配列特異的転写制御因子として作用し、複数の抗がん遺伝子の発現が増加し、複数の発がん遺伝子の発現を抑制して、腫瘍細胞の細胞周期の停止またはアポトーシスを誘導します。第二に、腫瘍細胞のアポトーシスを直接誘導します。第三に、腫瘍抗原として作用し、p53 遺伝子を過剰発現するがん細胞を選択的に殺すヒト免疫細胞 (細胞傷害性 T 細胞) を刺激します。パスタンダー効果により非感染性のがん細胞を殺すナチュラルキラー細胞を活性化します。第四に、発現した p53 遺伝子は、腫瘍の進行、転移、化学療法剤への耐性に関与する血管内皮増殖因子 (VEGF) 遺伝子と MDR 遺伝子の発現を抑制します。正常細胞の DNA は損傷していないので p53 遺伝子の発現が活性化されず、したがって Gendicine の投与による副作用は最小限となります。

臨床試験

2000 年 11 月から 2003 年 5 月に実施された第 II 相、第 III 相試験には、後期 HNSCC 患者 135 名が参加しました。その結果、8 週間の Gendicine 腫瘍内注射と放射線療法の併用により、患者の 64% に腫瘍の完全退縮がみとめられ、29% に部分退縮がみとめられました。さらに翌年、後期 HNSCC もしくは末期非 HNSCC 患者 240 名に Gendicine を投与しました。これらの臨床試験の結果、Gendicine の安全性と有効性が証明されました。化学療法や放射線療法との併用により、Gendicine の治療効果は 3.4 倍になります。さらに、この併用療法は治療効果を改善するだけでなく、化学療法や放射線療法につきものの副作用を軽減すると考えられます。これらの臨床試験の安全性と有効性に関して 7 報の学術論文が *Medicine Journal of China* 誌 (2003 年 12 月 10 日) に発表されています。

品質管理

SiBiono 社は、国際的な規制や基準にしたがって rAd-p53 の徹底した品質管理手順と製造プロセスを確立しています。rAd-p53 の重要な精製工程の一つが、陰イオン交換担体 Q Sepharose XL を用いた ÄKTAexplorer システムによって開発されました。この工程による rAd-p53 の純度は 95% 以上になります。その後、このプロセスを BioProcess システムのスケールまでスケールアップしました (図 1)。SiBiono 社は、2003 年 3 月に SFDA が発行した国内技術法定文書 “e:Points to Consider for Human Gene Therapy and Product Quality Control” の起草に参加しています。海外の専門家や企業の要請で、参考資料として *Biopharm International* 誌 (2004 年 5 月) に the Points to Consider for Human Gene Therapy and Product Quality Control を寄稿しています。

Shenzhen SiBiono GeneTech 社

中国における遺伝子治療開発のパイオニアです。SiBiono 社は人間の健康と生命の質の向上を使命とし、遺伝子治療の技術と医薬品の開発に熱心に取り組んでいます。今後も遺伝子治療分野で邁進し続けます。

ゲンディシン臨床応用現状

2004年4月、SFDA 国家食品薬品监督管理局で販売許可され、また GMP 認証取得以来、臨床では既にゲンディシンを使用して、数万例の国内外悪性腫瘍患者を治療しており、国内外の生物学雑誌に発表した論文は 100 余篇である。すでに治療した腫瘍病例は多種の組織に由来の悪性腫瘍にわたり、以下の通りである。

1. 消化管腫瘍：肝臓癌、胃癌，食道癌，膵臓癌，大腸癌，胆管癌
2. 呼吸器系腫瘍：肺癌，咽頭癌，鼻咽頭癌、悪性中皮腫
3. 口腔(顎顔面)腫瘍：舌癌，唇癌，下咽頭癌、歯肉癌、頬癌、上顎洞癌、顎下腺癌、口底癌、耳下腺癌
4. 内分泌関連腫瘍：甲状腺癌、副腎クロム親和性細胞癌
5. 女性悪性腫瘍：乳癌、子宮頸癌，卵巣癌
6. 男性生殖器系腫瘍：前立腺癌
7. 泌尿器系腫瘍：膀胱癌，腎臓癌
8. 軟部腫瘍：脂肪肉腫、骨肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、悪性線維性組織球腫
9. 悪性滲出液：胸水、腹水、心嚢水
10. 中枢神経系腫瘍：神経膠腫、神経芽細胞腫、皮膚腫瘍、悪性黒色腫、扁平上皮癌

臨床応用の基礎を総括した上で応用方案と方法も完璧になりつつある。現在、臨床で応用されている方法を総括すると、腫瘍内注射，動脈内投与，胸腹腔注入と静脈点滴等がある。

1. 実体腫瘍内注射

実体腫瘍内注射は、直視下での注射、CT ガイド下或いはエコーガイド下での体内実体腫瘍内注射、内視鏡での体内管腔腫瘍への腫瘍内注射、手術で切除出来ない断端腫瘍内注射 等がある。

- 投与量：腫瘍体積大小に基づいて量を計算する
ウイルス顆粒 (vp) /回 = 腫瘍体積 (cm³) × 10⁹ (腫瘍細胞数) × 100 (感染倍数)
1 回あたり最大投与量は 6 本を超えない。もし計算量が注射 1 本分より小さければ 1 本注射する。
例：大小为 3×2×2cm³ の腫瘍の必要量は
 $3 \times 2 \times 2 \times 10^9 \times 100 = 1.2 \times 10^{12} \text{VP} = 1-2 \text{ 本}$
- 投与周期：三日毎に注射 1 回、6-10 回/1 クール
- 注意事項：多めに、いろいろ方向へと、いろいろ段階へと、何度も投与する；ゆっくりと投与する；重要組織構造，例えば血管、神経等は避ける

2. 動脈投与

- 投与量：(ウイルス顆粒、本/回)
= 動脈が支配する組織体積 (cm³) × 10⁹ (細胞数/cm³) × 100 (感染倍数)
1 回あたり最大投与量は 4 本を超えない。もし計算量が注射 1 本分より小さければ 1 本注射する。
- 投与周期：三日毎に 1 回，合計 6-10 回/1 クール
- 注意事項：
 1. 動脈から直接注射或いはカテーテルから注射する
 2. TACE と併用，TACE 後薬物注射
 3. 化学療法と併用、先にゲンディシン注射，後化学療法薬物注射
 4. ゆっくりと投与する

3. 胸腹腔注入

主に悪性腫瘍から起きた胸水、腹水。患者の臨床状況に基づいて、出来るだけ胸腹水を抜き取った後，希釈した薬物を注入。

- 投与量：2-4 本/回
- 投与周期：3-7 日毎に 1 回、合計 4-6 回/1 クール
- 注意事項：胸腔カテーテル注入は 100-300ml 生理食塩水に希釈し、腹腔カテーテル注入は 300-1000ml 生理食塩水に希釈する

4. 静脈投与

臨床応用から、ゲンディシンの静脈注入は一部腫瘍患者に著しい効果が出たことが証明されている。特に小さな病巣が幅広く分布し、肺や肝臓に転移している腫瘍患者である。

- 投与量：2-4 本/回
- 投与周期：三日毎に 1 回、合計 3-5 回/1 クール

臨床応用結果を総括すると、ゲンディシンが悪性腫瘍を治療する面で以下の長所がある。

1. 基本生物学メカニズムが非常に明確である：P53 の細胞内での生物学メカニズムは既に大量の基礎研究、動物実験と臨床応用で証明されている。
2. 多経路，多方面の抗腫瘍作用がある：P53 は腫瘍細胞を殺傷して腫瘍細胞の成長を停止し、腫瘍組織血管の再生を抑制して腫瘍組織の供血を不足させて、化学療法、放射線治療やその他の腫瘍治療方法の治療効果を強める。
3. 幅広い抗腫瘍作用がある：多数悪性腫瘍は P53 遺伝子の突然変異がある。臨床応用からは、ゲンディシンが多種悪性腫瘍の治療でその効果が著しいことが証明さ

れている。

4. 非常に安全で副作用が小さい：ゲンディシンは、病気を起こす能力を失ったアデノウイルスベクターと正常なヒト P53 遺伝子で構成されている。その構成に基づいて分析すると、それは安全である。数万例の臨床応用結果は、その高度の安全性を表明している。臨床応用から主要副作用として自然治癒する発熱があることが発見され、他に重大な副作用は発見されていない。これは一般の化学療法に比べ、患者の QOL を向上させるのに重要な意義を有する。
5. 他の腫瘍治療方法と非常にいい協力作用がある：基礎研究と臨床応用では、ゲンディシンが化学療法、放射線治療と他の腫瘍治療方法の効果を引き上げることが証明されている。また手術前（腫瘍を縮小し、腫瘍組織構成を変化させて、手術切除機会を増加或いは手術範囲を縮小させる）、手術中（カットエッジ或いは残りの腫瘍組織内注射）或いは手術後に使う。

臨床応用治療効果を総括すると次の通りである。

ゲンディシンと放射線治療を併用して、頭頸部腫瘍のⅡ期臨床試験に合計 135 例の患者を参加させた。77%の病例はⅢ～Ⅳ期で、多数は放射線治療／化学療法失敗或いは手術を受け入れない及び手術出来ない患者である。結果は、ゲンディシンと放射線治療併用組の完全有効率（CR）は単純放射線治療組の 3.4 倍（64.3% V. S. 19.1%）、総有効率 93%、単純放射線治療組より 14%高まった。その中の 82 名の患者を 5 年間フォローアップした結果は：ゲンディシンと放射線治療併用組の、5 年間の全体生存率は 66.7%、単純放射線治療組より 7.5%高まった。また 5 年間局部再発率は 2.7%で、単純放射線治療組より 25.3%下がった。主要副作用は発熱で、5 年間フォローアップした結果、他の副作用は出なかった。

200 年、Sibiono Genetech 社は国家食品薬品监督管理局の要求に基づいて、少なくとも 400 例末期鼻咽癌患者を含めたマルチセンターⅢ期臨床試験を行った。実験組はゲンディシンと放射線治療を併用して、対照組は単純放射線治療である。実験組総有効率は 92.69%、対照組より 13.69%高まった。長期フォローアップした結果：実験組死亡率は 10.03%、対照組死亡率は 18.48%；実験組中央値生存時間は対照組より 8 カ月延長された。10 名の患者だけにフォローアップの期間中、遠隔転移が発見されて、実験組の転移率（2.08%）は対照組（4.35%）より 2.27%低かった。ゲンディシンと関連ある主要副作用は発熱である。

臨床では既にゲンディシンを投与して数万例国内外の悪性患者を治療しており、その治療した腫瘍の病例には多種の組織に由来の悪性腫瘍も含まれているし、全体有効率は 71%である。

GENDICINE 用法・用量

和訳：2008/11/18 Maiko Tobari M.D.

性 状	白色透明の液体(保存時は白色の凍結結晶状)
規 格	アデノウィルスをベクターとしてヒトの p53 遺伝子をリコンビネーションしたがん遺伝子治療剤。 1 バイアル当たり 1×10 ¹² 乗 VP (Virus Peace)
用 法 ・ 容 量	1, 当製剤は直接腫瘍内に注射します。化学療法を施す薬物と同時に使用できる。 2, 放射線治療の 72 時間前に腫瘍内に注射する。 3, 腫瘍の縁の皮下から針を入れ腫瘍内に薬剤を注ぎ込む。 4, 毎週 1 回の注射で 4 週間を 1 クールとします。連続 2 クールの使用が可能。 5, 2 クール終了後は 1 ヶ月の休薬期間を要する。 6, 1 回の投与量は 1 ～ 2 バイアルとする。(4 週間で 8 バイアル、8 週間で 16 バイアルを限度とする。) 7, 局部投薬 (局部注射、気管支の点滴、胸・腹腔の動脈注射) と全身投薬 (静脈注射、動脈注射) も可能。
使用に当たっての 注意事項	1, 使用するまでは -20℃以下で冷凍保存。 2, 使用に際しては、暖かい部屋で自然解凍を行うこと。(約 10 分程度で解凍できる。) 3, 完全に解けた頃にそっと動かして内部液を混ぜ合わせること。 4, その後、生理食塩水を加え希釈する。(状況に合わせて調整する。)
適 応 症	今まで他の治療では効果を得られなかった末期鼻咽頭がんに着効を示している。 また、鼻咽がん、咽頭がん、肝臓がん、肺がん、乳がん、胃がん、前立腺がん、卵巣がん等 40 種の固形がんの治療にも効果を示す。
禁 忌	1, 同類の生物製剤にアレルギーのある者。 2, 悪性血液系統の疾病患者。 3, 全身感染症の患者。 4, 抗ウィルス製剤や大量のグリコロイドを使用している患者。 5, 免疫欠陥と免疫抑制のある患者。 6, 授乳期や妊娠期の女性の使用は禁止。 7, 発熱時は使用を控える。
薬 理 作 用	無害化したアデノウィルスをベクターとしてヒトの遺伝子 P53 をリコンビネーションしたがん遺伝子治療剤。 P53 遺伝子により P53 蛋白が合成される。正常の組織の中では P53 蛋白は少なく、DNA がダメージを受けた時にのみ P53 蛋白は上昇して、細胞の無秩序な増殖・分裂を押さえる。また、正常化が不能な細胞をアポトーシスに誘導する。 色々な腫瘍では P53 遺伝子変異によるものが 50%～70%を示している。本剤を腫瘍内に注射すると、まず、アデノウィルスに乗せている P53 遺伝子のがん細胞に進入する。その後 P53 蛋白数が上昇し、がん細胞の増殖・分裂を押さえ、がん細胞アポトーシスに誘導する、しかし、正常の細胞は影響されない。また、P53 蛋白は局所注射による免疫反応を刺激しリンパ細胞などが活性化するので、これによってもがん細胞殺傷効果がある。 P53 は腫瘍をコントロールする‘親遺伝子’であるほか、血管内皮生長因子 (VEGF) や薬物拮抗遺伝子 (MDR) なども抑制することが分かっている。
薬 物 代 謝	動物体内の実験で判明：局所注射或は全身投薬 1 時間以内にアデノウィルスが腫瘍内に進入し始める。3 時間後、p53 遺伝子が現れ、p53 蛋白が合成される。12 時間の表示率 47%、三日間で頂点に達する。五日後には 30% まで落ちる、14 日以内ではまだ検出可能。三週間後、ウィルスの DNA が破壊される。局所注射によって局所に配布されたものは他の組織や臓器などでは検出されない、尿、糞、胆汁からにも検出されない。

<p>毒性研究 長期毒性</p>	<p>本剤をサルに筋肉注射して研究した。用量は患者臨床用量の7,5倍を投与（Kg体重で計算すると75倍）。連続16日投薬、高用量投薬のグループで2/12の動物腎臓組織で軽度の病理損傷が見られた。投薬14日目、動物血清中ウィルス抗体が現れた。投薬後、PCR法測定によって動物の肺、肝臓、腎臓組織の中にアデノウィルスベクターが検出された。また、免疫染色法によって腸、肺、膀胱、腎臓などにp53蛋白が発見された。投薬停止三週間後にもp53遺伝子及びp53蛋白が存在した。</p>
<p>臨床研究の要約</p>	<p>北京同仁医院でのI期臨床試験：喉頭間癌に使用した結果、本剤を瘤内注射後、1012VPの量での主な副作用は発熱、推薦II期臨床試験用量は1012 VP/回/週。北京腫瘍科医院など4つの病院で頭頸部癌II期臨床試験、31例の鼻咽頭癌に本剤の局所注射と放射線治療を併用した。用量は1×1012 VP、毎週1回、計8回、同期30例は放射線治療だけだった。</p> <p>結果：実体性の腫瘍の状況で判断した。</p> <p>試験組31個の中でCR(完全に腫瘍がなくなる)16個、PR(腫瘍が小さくなる)14個、対照組40個の実体性の腫瘍の中ではCR15個、PR28個。</p> <p>その後も鼻咽頭癌の臨床治療の中で、放射線治療+遺伝子治療の16例の中、17個の実体性腫瘍に対し、8週間投薬、CR9個、PR8個の成績を得られた。単純放射線治療11例、実体性腫瘍20個、治療後8週間目、CR0個、PR13個だった。</p> <p>以上の結果によれば鼻咽頭癌には本剤と放射線治療を併用すると腫瘍縮小効果が著しいことが分かった。しかし、悪性腫瘍は、腫瘍の大きさ、悪性度、転移の有無など、さまざまな要素に影響されるので、遺伝子治療の進展期間、緩和期間、中位生存率、無病生存率に対し、どこまで影響されるのはまだ未解明である。また本剤を局所注射した場合、遠方に転移している腫瘍に影響を及ぼすかどうかについてはまだ研究されていない。本剤のI、II期臨床研究及びその後の治療で、計107例の患者に投薬された。主な副作用は自限性発熱が約5時間、発生率80%；806人から計算すると発熱率32%を示し、体温37.5-39.5度。アレルギー反応はなし。なお、がん遺伝子製剤として長期的、潜在的な安全性問題は未知の段階にあるといえる。</p>
<p>副作用</p>	<p>投薬後一部の患者にI/II度の自限性発熱が現れる。また、一部の患者は寒気を生じ、注射部位の痛み、出血がみられる。稀に嘔吐、下痢、出血も現れる。もし高熱が現れたら、場合により、解熱剤での対応も可能。</p> <p>世界中で遺伝子治療の研究はこれまで約13年にわたり続けられているが、遺伝子治療の安全性についての認識はまだ限られている。国内の研究によるとアデノウィルスベクターは最も強い免疫性及び細胞毒性をもち、過大な用量や投薬方法の不適切などの場合、重大な副作用を起こす恐れがあると指摘されているが、適切な用量、局所での投薬は安全とみなされている。アデノウィルスは健康な人間には副反応はあまり起きないが、特殊の患者（特に、免疫抑制の患者）には慎重に投与することが望ましい。</p>
<p>注意事項</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1, 本剤を腫瘍内局所注射に用いる場合、腫瘍の転移の可能も考慮すること。 2, -20度の冷凍保存。使用直前に持ち出して解凍する。 3, 反復凍結は禁止。（再凍結の際に組成が変化する恐れがある。） 4, 解凍後は冷蔵庫に保存し1週間以内に使用する。もし、期間内に使用しない場合は廃棄すること。 5, 操作の際に、手、顔など皮膚が薬物に汚染された場合は素早く75%アルコールで拭き、流水で洗い流すこと。また、目、口、鼻の粘膜が汚染された場合も流水でよく洗い流すこと。 6, 用法・用法をしっかりと守って用いること。

以上

この使用説明書（日本語）は参考文書です。正式には原文（中国語）をご参照ください。