

201239020A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

癌特異的アポトーシスを誘導する革新的分子標的薬による難治性皮膚癌に対する
治療薬の医師主導臨床治験による実用化開発に関する研究

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 片山 一朗

平成 25 年 (2013 年) 3 月

目次

I. 総括研究報告

癌特異的アポトーシスを誘導する革新的分子標的薬による難治性皮膚癌に対する
治療薬の医師主導臨床治験による実用化開発

片山 一朗（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学・教授）・・・・・・・・1

(資料)

- 1) 医師主導治験実施計画骨子（案）
- 2) 治験スケジュール

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
総合研究報告書

癌特異的アポトーシスを誘導する革新的分子標的薬による難治性皮膚癌に対する
治療薬の医師主導臨床治験による実用化開発

研究代表者 片山 一朗 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学・教授

研究期間 2012年7月～2015年3月（3年計画の1年目）

研究要旨

悪性黒色腫や血管肉腫など皮膚癌の中でも悪性度の高いものは5年生存率が10%以下の難治性希少癌であり、新規医薬の開発が必須である。しかし、国内では年間罹患数が1,315名で（一方米国の2012年の統計で、約75,000人の新規罹患、9,180人の悪性黒色腫患者が死亡）、市場性の問題で上市が大幅に遅れている。そのため、難治性皮膚癌に対する革新的治療薬の国内開発推進を目的に、医師主導治験を実施する。大阪大学医学部附属病院は、2009年から進行期の悪性黒色腫を対象とした分子標的薬（HVJ-E）の臨床研究（first in human trial）を実施している。この治療薬は、細胞内核酸受容体（RIG-I）のアゴニストとして作用する革新的分子標的医薬で、癌細胞特異的なアポトーシスと抗腫瘍免疫を誘導する。そのため、従来の治療薬より副作用が低く、有効性が高い治療薬になると期待される。また、大学発の特許として、基本特許と用途特許をすでに国際特許として成立させ、知財面でも権利を確保した。本年11月までに、臨床研究で予定していた低用量と高用量の各3例の投与を完了し、現在効果安全性評価委員会で安全性・有効性を評価するために、データの取纏めを実施中している。また、医師主導治験の開始のため信頼性基準に適合した薬効薬理試験データを取得し、GLPに準拠した安全性試験データも取得した。更に、治験薬の製造に必要な、治験薬GMP製造体制も確立した。これらの成果により、医師主導臨床治験の実施体制の確立を進め、PMDA相談（薬事戦略相談）を2回実施した後、治験計画書骨子案を作成し、本年度内に2回のPMDAより対面助言を受け、倫理委員会への承認申請と治験届作成を進める計画で研究を推進している。また、後期臨床治験と上市後の製造に必要な医薬品製造企業について、国内メーカーの提携先を確保した。本事業で医師主導治験を推進することで、国内の優れた基礎研究の成果により創出される革新的な医薬を国内先行、国内優先で開発する体制を確立していく。これにより、難治性の希少癌の患者に対して、より早く国産の新規治療薬を適正な費用で提供できるようにする（患者負担軽減）。また、大学発の革新的医薬を大学病院や国立病院機構のネットワークを活用して薬事法に基づくGCP治験を推進できる体制を確立し、患者数が少ない事が原因で治療薬開発が遅延する課題を解決する（ドラッグラグ解消）。更に、大学など国内の研究成果により出願された特許を基盤として純国産医薬品の開発を成功させることで、海外からの輸入医薬品への依存により発生している医薬品の高騰化を是正し、安価で優れた医薬品を社会へ還元する仕組みを構築する。

研究分担者

種村 篤：大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学、金田安史：大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学、齋藤充弘：大阪大学医学部附属病院・未来医療開発部・再生医療・組織工学、李 千萬：大阪大学大学院医学系研究科・医療経済産業政策学、梅垣昌士：大阪大学臨床医学融合研究教育センター脳神経外科学・神経機能再生学、横関博雄：東京医科歯科大学・歯学学術研究科・皮膚科学、佐藤貴浩：防衛医科大学校・皮膚科学、山崎直也：国立がん研究センター中央病院・皮膚腫瘍学、柴垣直孝：山梨大学医学工学総合研究部・皮膚科学・免疫学、河上 裕：慶應義塾大学・医学部先端医科学研究所 細胞情報研究部門 皮膚科学、坂口志文：大阪大学・免疫学フロンティア研究センター免疫学、島田眞路：山梨大学医学部附属病院・皮膚科学、佐野栄紀：高知大学・医学部・皮膚科学、山本俊幸：福島県立医科大学・医学部・皮膚科学

A. 研究目的

大阪大学医学部附属病院は、革新的癌治療薬（HVJ-E）で悪性黒色腫を対象とする臨床研究を実施し、本年度までに計6例の投与を完了、その安全性、有効性を示唆するデータを取得した。そこで、薬事申請を目指す医師主導GCP治験を実施し、革新的分子標的薬を国内で優先開発する事を目的とする。

B. 研究方法

1. 期間全体を通じた研究方法

現在大阪大学医学部附属病院が実施している進行性悪性黒色腫を対象とした医師主導臨床研究（第1/2a相）の結果を基にして、治験の用法・用量設定や、検査項目を設定する事で、成功確率の高い治験デザインを構築する。

その後、PMDAでの事前相談、対面助言に従ってGCP準拠の医師主導臨床治験のデザインを作成・最終化し、治験届を経て医師主導治験を開始する。

薬事法に基づく医薬品の実用化を目指した研究を実施するため、下記のような全体計画で研究を進める予定である（図1）。

1) PMDA事前相談、対面助言、治験届：

（平成24-25年度）

- ・ 治験デザイン、非臨床試験、CMCに関する対面助言で治験のデザインを最終化（平成24年度）
- ・ 治験届を作成、治験開始のための手続き（届出）を完了する（平成25年度）

2) 実施計画書のIRBでの承認取得：

（平成24-25年度）

- ・ PMDAの事前相談、対面助言の結果を反映した改定案をIRB申請し、IRB委員からのコメントを反映させて実施計画書を最終化する（平成24-25年度）
- ・ 学内（施設内）の倫理委員会（大阪大学では医学部医学倫理委員会）の承認を取得する（平成25年度）。

3) 医師主導臨床治験の実施：

（平成25-26年度）

- ・ 平成25年度に治験開始、平成25年度から

平成26年度に治験を実施する。

- ・ 対象疾患は進行性悪性黒色腫（Stage3C及びStage4）とする。

4) 薬効・薬理試験の実施（血管肉腫など他の皮膚癌全体への適応拡大）：

（平成25-26年度）

- ・ 皮膚癌のうち他の希少疾患への適応拡大に必要な薬効薬理試験を実施する。
- ・ 血管肉腫への適応拡大に必要な薬効確認試験（一般試験：平成24年度～平成25年度）
- ・ 血管肉腫の試験デザインに必要な用法用量設定試験（信頼性基準適合試験：平成25年度～平成26年度）

5) 後期臨床治験のためのGLP安全性試験の実施：（平成24-26年度）

- ・ 薬事上の申請に必要な安全性予備試験（生殖毒性、癌原性、反復投与毒性試験の用量設定のための予備試験、信頼性基準適合試験：平成24年度～平成25年度）
- ・ 薬事上の申請に必要な安全性試験（特殊毒性、4週間反復投与毒性試験などGLP本試験：平成25年度～平成26年度）

2. 平成24年度研究方法及び成果

1) 医師主導治験デザインの策定

- ・ 当初の計画通り治験計画書骨子（添付資料）、治験薬概要書の作成を完了した。
- ・ 作成した内容について、平成24年12月までに2回のPMDA相談を実施し、内容の修正を行った。修正した内容の妥当性について確認を行うために、平成25年2月と3月の計2回、PMDAによる対面助言を前倒して実施する。
- ・ これらのPMDAによる対面助言の結果を反映して、年度内に治験計画書、治験薬概要書、同意書、同意説明文書を最終化できる見込みである。
- ・ 平成24年度に治験届の作成を開始し、予定通り平成25年度の初頭より治験を開始する計画である。
- ・ プロトコール作成の一環として抗腫瘍評価のガイドライン提言に繋がる抗腫瘍効果評価法について検討を行った。こ

れまでに国内で実施された臨床治験や、国内外のRECISTなどの情報を基にして、皮膚癌に適していると考えられる抗腫瘍効果の評価法を策定した。今後PMDAとの相談、データの蓄積を行って、策定した評価法の妥当性を検討する予定である。

2) 医師主導治験に必要な手続きの実施

- ・ 医師主導治験を実施するには治験届の前に施設内倫理委員会で承認を取得する必要がある。そのため、予定している2施設（大阪大学医学部附属病院、国立癌研究センター・中央病院）について、手続きの手順、必要な書類、倫理委員会との開催スケジュール等の確認を行った。
- ・ PMDAの対面助言を経て作成した関連書類（治験計画書、同意書・同意説明文書、治験薬概要書等）により、施設内倫理委員会への申請を行うための、スケジュール案を策定した。
- ・ 施設倫理委員会の手続きを進めるために必要な、コーディネーター（CRC）などの申し込みを行い、担当コーディネーターを決定して手続きに向けた準備を開始した。平成24年度中に、倫理委員会申請に必要な書類などの作成をほぼ完了する予定である。

3) 医師主導治験実施に向けた体制の確立

- ・ 治験届に必要な書類作成を開始すると共に、治験実施施設での試験実施体制の確立、治験薬製造体制の確立を進める。
- ・ 医師主導治験の手続きを進めるために必要な、施設内コーディネーター（CRC）などの申し込みを行い、担当コーディネーターを決定した。
- ・ 医師主導治験の推進に必要な臨床開発業務受託機関（contract research organization：CRO）の選定を行い、1社と業務契約を締結して、治験開始に向けた準備を開始した。平成24年度中に、治験届に必要な書類の作成を開始し、平成25年度初頭には治験届の提出を完了する予定である。
- ・ 治験薬製造に必要な手順書案の作成などを開始した。ラベル、包装形態なども含めて年度内に体制の確立を完了できる見込みである。

4) 薬効・薬理試験の実施

（血管肉腫等、皮膚癌全体への適応拡大）

- ・ 薬効メカニズム解析（癌特異的な細胞死、抗腫瘍免疫活性化）
- ・ 血管肉腫への適応拡大のための必要な薬効に関する基礎データとして、血管腫への適応拡大に必要な薬効薬理試験の構築を開始し、評価系の予備検討を完了した（一般試験）。
- ・ BALB/cマウス皮膚に血管肉腫細胞株（IS OS-1）を移植後、HVJ-Eを腫瘍内投与したところ、腫瘍の増大が有意に抑制された。HVJ-Eを投与されたマウスの腫瘍部周囲ではCD8（+）T細胞とNK細胞の浸潤が増加していた。またHVJ-E投与によって所属リンパ節での制御性T細胞の減少がみられた。
- ・ HVJ-Eによる抗腫瘍効果はsunitinibとの併用でより顕著となった。sunitinibは、血管新生に関与するVEGF（血管内皮細胞増殖因子）受容体と、腫瘍増殖に関与するPDGF（血小板由来増殖因子）受容体など複数の受容体を標的とする分子標的抗癌剤であり、HVJ-Eとの併用投与は血管肉腫に対して有用な治療手段になりうると推測された。

5) 薬事上の承認申請に向けた検討

- ・ 次相の治験デザインに関して、併用薬などに関する検討も含め、原案の策定を行い、必要な非臨床試験デザイン案の策定も含めてPMDAへの相談を行った。
- ・ 薬事上の申請に必要な品質・安定性など製造に係わる項目について、治験薬概要書案の作成を行った上、平成24年10月にPMDA相談を実施し、その結果を基にして平成25年2月に対面助言を実施する。
- ・ 薬事上の申請に必要な安全性試験のうち、反復投与毒性試験（GLP本試験）についての基本デザイン案を策定、実施時期、動物種、試験の妥当性について平成24年12月にPMDA相談を実施し、その結果を基にして平成25年3月に対面助言を実施する。これにより、継続投与を予定している次相の治験デザインを進めるうえで必要な非臨床試験を進める予定である。
- ・ 安全性予備試験のうち生殖毒性試験、特殊毒性（免疫毒性）は、信頼性基準適合試験を平成24年度中に完了予定である。

- ・ 後期治験の実施と、薬事上の承認申請に必要な医薬品企業として、大阪の石原産業株式会社と提携した。これにより、後期治験と承認後の製造に必要な企業を確保する事が出来た。今後、後期治験などの開発、薬事上の承認申請、上市後の販売に必要な医薬品企業との提携についても進める予定である。

6) 治験参加患者のリクルート向上に向けた取り組み

国内では進行性悪性黒色腫の患者数が少ないため、治験参加患者のリクルートを向上することを目的に、ネットワークの構築を進めている。具体的には当初の予定よりも皮膚科関連の共同研究施設を増加することで、予定期間内に治験参加患者をリクルートする効率の向上を進めた。これらを基に、治験届が受理され次第、すみやかに患者登録を行えるようにした。

3 平成25年度研究方法：

- 1) 治験届を提出し、医師主導治験を開始する。年度内に低用量（3例～6例）の投与まで完了する。
- 2) 実際に試験現場からのフィードバックを通じて、プロトコルの改定を行う。特に、抗腫瘍評価のガイドライン提言に繋がる抗腫瘍効果評価法に関するデータの蓄積を進める。
- 3) 薬効メカニズム解析（癌特異的な細胞死、抗腫瘍免疫活性化）を進め、薬効面からの薬事申請に必要なデータ取得を継続して進める。
- 4) 血管肉腫への適応拡大のための必要な薬効に関する基礎データの取得を進める。また、他の稀少癌についての適用拡大の可能性についても検討を開始する。
- 5) 次相の治験デザインに関して、取得した薬効メカニズムや薬効試験データを基にして、併用薬のメカニズム、開発状況などに関する検討結果も考慮し、改定案の策定を行い、PMDAへの相談を行う。
- 6) 後期治験の実施と、薬事上の承認申請に必要な医薬品企業の提携先候補との相談を実施する。

4. 平成26年度研究方法

- 1) 医師主導治験を継続し、高用量（3例～6例）の投与を完了する。また、安全性が確認された最高用量で追加症例の投与まで完了を完了する。
- 2) 医師主導治験の結果の取り纏め完了を行い、得られた安全性、抗腫瘍効果の評価を基にして、次相の治験デザインの策定を行う。
- 3) 効果安全性委員会、倫理委員会での審議を経て、総括報告書を作成する。
- 4) 皮膚癌についての薬効メカニズム解析（癌特異的な細胞死、抗腫瘍免疫活性化）に関してデータ取得を完了し、結果の取り纏めを行う。また、血管肉腫への適応拡大のための必要な薬効データを取得する。他の稀少癌についての適用拡大の可能性についても検討結果の取り纏めを実施する。
- 5) 本事業の医師主導治験により得られた安全性・抗腫瘍効果の評価結果、薬効メカニズム解析の結果、薬効に関する評価結果、併用薬のメカニズム・開発状況などに関する検討結果、それぞれを反映して策定された次相の治験デザインに関してPMDAへの相談を行い、薬事申請に向けた開発を推進する。
- 6) 後期治験の実施と、薬事上の承認申請に必要な医薬品企業の提携先を確保する。

C. 倫理面への配慮

進行性悪性黒色腫を対象とした臨床研究は、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た上で、下記の試験名で大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）研究センターにも登録して行った。

- ・ 試験名：
「進行性悪性黒色腫患者を対象としたHVJ-E腫瘍内局所注入治療の安全性/忍容性及び腫瘍免疫誘導の評価のための臨床研究（第I/II相臨床研究）」
- ・ 登録日：2009年8月26日
- ・ UMIN試験ID：UMIN000002376

臨床治験においては、GCPガイドラインに則り計画を遂行する。現在行われているHVJ-Eを用いたメラノーマ患者への投与の臨床研究は、平成21年7月28日付で大阪大学医学部医学倫理委員会の承認を受けているもので、そのデータの研究利用については、承認さ

れた申請書に盛り込まれている。臨床研究においては、「臨床研究に関する倫理指針」に則り計画を遂行し、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を可能な限り満たす研究を実施している。

手術等で摘出されたヒト組織の研究への応用については、倫理委員会の承認後に実施し、その使用に当たっては被験者に対するインフォームド・コンセントを書面で行う。ゲノム解析は行わない。

動物実験については大阪大学医学系研究科での審査を受け、その安全委員会の指針に従って施行される。また組換えDNAの実験については、組換えDNA実験計画の機関承認が得て、大学等における組換えDNA実験指針に従って行う。

分担研究者であるジェノメディア(株)については、池田ラボラトリーの所在地である独立行政法人産業技術総合研究所の規定に従い、国で定められている、組換えDNA実験、動物取り扱いに関する指針に従い、産業技術総合研究所で開催される各委員会で実験許可を受けてから実験を行う。また、臨床試験のための治験薬GMP製造については、所在地である産業技術総合研究所・関西センターの医工学応用実験倫理委員会、社外委員をメンバーとする社内倫理委員会の承認後に実施する。

D. 研究成果のまとめ

- 1) 臨床研究6例の結果取り纏め
- 2) 医師主導治験実施計画書(骨子)作成
- 3) 治験薬概要書(ドラフト)作成
- 4) 薬事戦略相談事前面談、対面助言をそれぞれ2回実施、治験の方向性確定
- 5) 医師主導治験実施計画書作成
- 6) 治験薬概要書作成
- 7) 施設内倫理委員会の申請準備開始
- 8) 治験届準備開始
- 9) 治験薬GMP製造体制の確立、医薬品製造企業との提携(上市後の製造担当)

E. 研究目的の達成度

本研究事業の進捗状況はほぼ予定通りに進行しており、予定年度に計画された成果を達成できる見込みである。

F. 臨床現場への研究成果の活用

- 1) 現時点では医師主導治験が未終了のため、成果の活用はまだであるが、臨床研究の結果から、皮膚癌の抗腫瘍効果の評価に適した方法を提言できる可能性がある。
- 2) 本剤はダカルバジン以外の悪性黒色腫治療薬となる可能性があり、薬事上の承認申請まで開発段階を進め、国内で上市できれば、新規国産治療薬として難治性で、かつ稀少な進行性悪性黒色腫に対する治療の選択肢の提言に繋がる成果を期待できる。
- 3) 更に血管肉種など他の難治性の癌に対する適応拡大についても検討を進めており、進行性悪性黒色腫と同様に、新規治療選択肢の提言に繋がる成果を期待できる。

G. 研究組織情報

図2に班員、研究協力者の役割を記載した。

H. 研究成果の公表

論文発表

1. Namiki T, Tanemura A, Yokozeki H, (20人中19番目) AMPkinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma., Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108:6597-602.
2. Tanemura A, Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, Wataya-Kaneda M, Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, **Katayama I**: An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to duodenum. *Eur J Dermatol*, 2012, 22(4):568-70.
3. Nishioka M, Tanemura A, Nishida S, Nakano A, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Azuma I, Sugiyama H, **Katayama I**: Vaccination with WT-1 (Wilm's Tumor gene-1) peptide and BCG-CWS in melanoma. *Eur J Dermatol*, 2012, 22(2):258-259.
4. Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, **Katayama I**: Blockade of Interleukin-6 Receptor Alleviates Disease in Mouse Model of Scleroderma. *Am J Pathol*. 2012, 180(1):165-76

5. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, **Katayama I**: Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris. **Pigment Cell Melanoma Res.** 2012,25(2):219-30.
6. Ogata A, Umegaki N, **Katayama I**, Kumanogoh A, Tanaka T: Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. **Joint Bone Spine.** 2012,79(1): 85-7.

I. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

- 1) 登録特許
基本特許、用途特許、製造特許を国内および海外で登録している（表1）。
- 2) 特許出願中
全身投与のための高機能化、薬効向上のための修飾などの特許を出願中である（表2）。

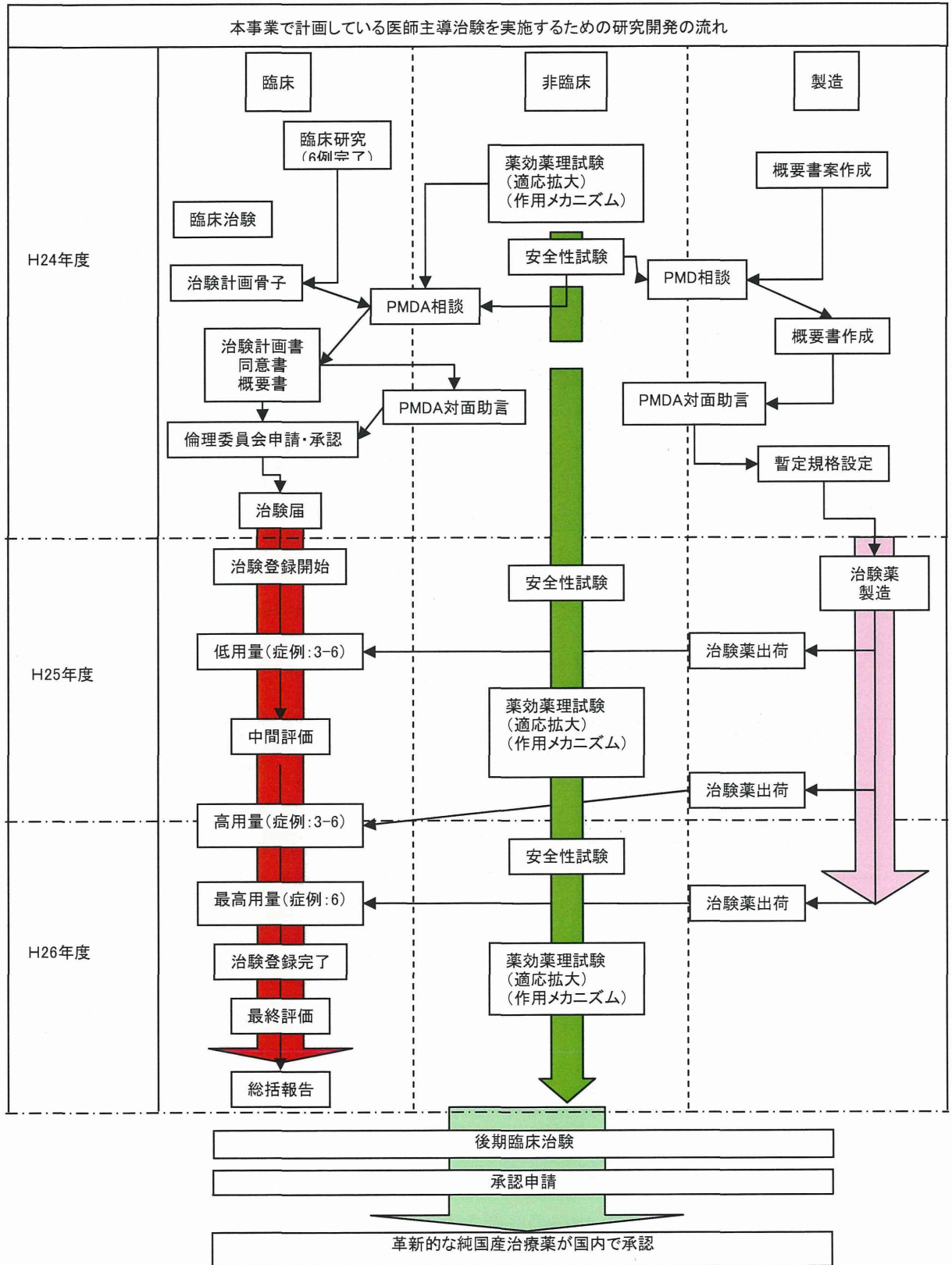


図1 本事業での医師主導治験実施の流れ

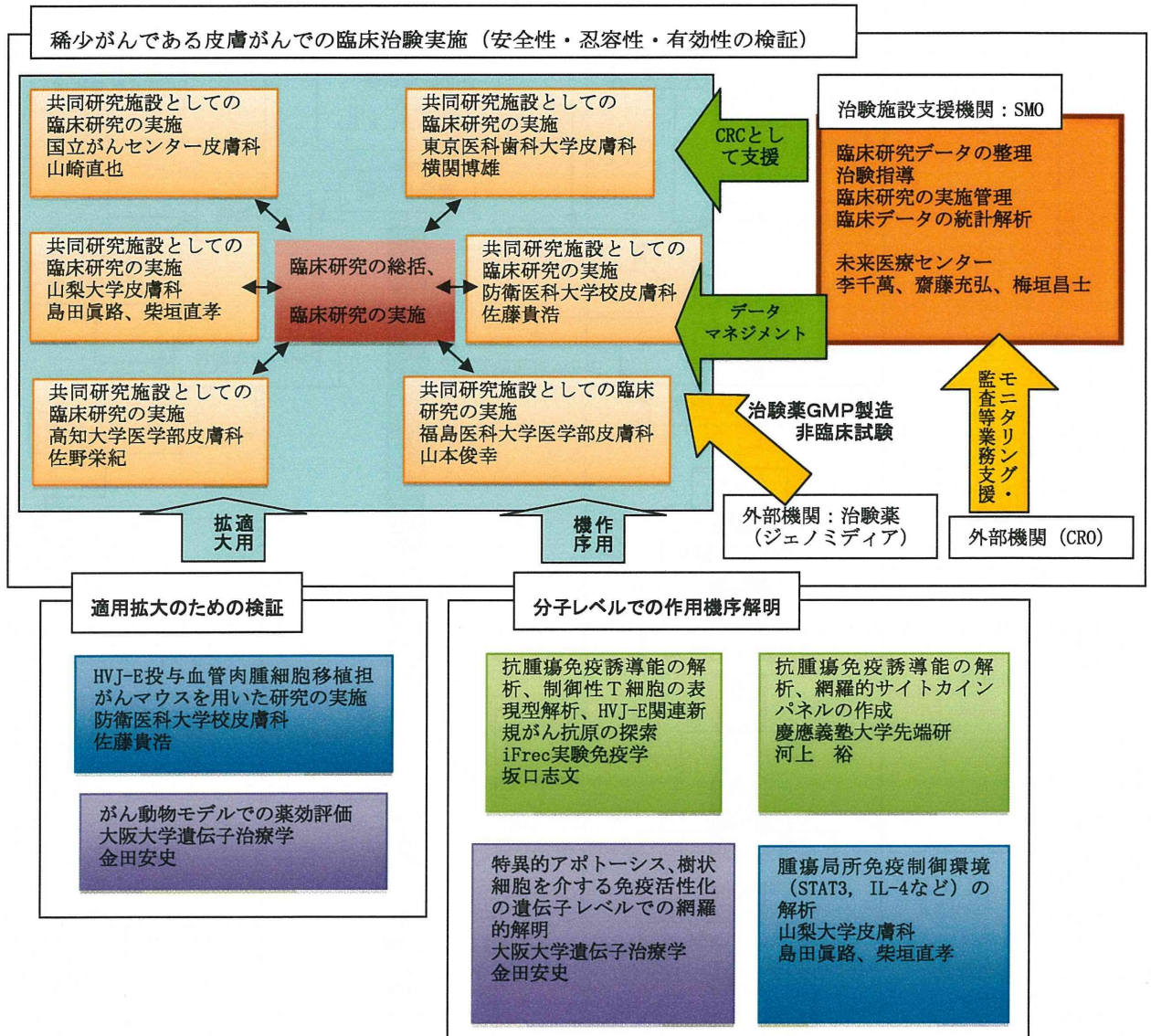


図2 本事業の研究開発体制

早期・探索的臨床試験拠点病院である大阪大学医学部附属病院と国立がん研究センターを含む体制で GCP 準拠の医師主導治験を実施する。これにより、稀少がんに対する純国産の革新的医薬品を、国内先行で薬事上の申請を目指した開発を実施する。

表 1. 登録済み特許の一覧

A. 国内特許

番号	種類	名称	特許番号	状況
1	基本特許	遺伝子導入のためのウイルスエンベロープベクター	特許 3942362 特許 4219957	登録 登録
2	用途特許	抗腫瘍作用を有する組成物	特許 4855250	登録
3		化学療法剤を封入した医薬製剤	特許 4746877	登録
4	製造特許 標的化	単離されたヒト細胞、その取得方法及び用途	特許 5134964	登録
5		改変パラミクソウイルスおよびその作製方法	特許 5102630	登録

B. 国際特許

番号	種類	名称	特許番号	状況
1	基本特許	遺伝子導入のためのウイルスエンベロープベクター	EP1170363 DE60131498 US 6913923 US 7279333 US 7803621 CN01800567.5 CN200410100219.5 CA2369491 AU769385 I303663 KR 10-0776475 KR 10-0847385	登録 登録 登録 登録 登録 登録 登録 登録 登録 登録 登録
2	用途特許	抗腫瘍作用を有する組成物	US7871765	登録
3	用途特許	化学療法剤を封入した医薬製剤	US7427395	登録
4	製造特許	ヒト細胞、その取得方法及び用途	US8012749	登録
5	標的化	ターゲティングウイルスおよびその作製方法	US7858356	登録

表 2. 出願中特許の一覧

A. 国内特許

番号	種類	名称	特許番号	状況
1	用途特許	前立腺癌の治療・予防剤	特願 2010-529778	審査中
2	高機能化+ 薬効向上	高機能化 HVJ-E	特願 2009-201114	出願中
3		IL-2 含有 HVJ-E ベクター及びそ れを含む脳腫瘍治療剤	特願 2010-024286	審査請求

B. 国際特許

番号	種類	名称	特許番号	状況
1	用途特許	前立腺癌の治療・予防剤	US13/119148 EP9814609.5	審査中
2	製造特許	ヒト細胞、その取得方法及び用途	EP1950285	審査中

添付資料

治験実施計画骨子（案）

治験実施計画書番号: **GEN0101-JM001**

治験タイトル:

進行性悪性黒色腫患者を対象とした GEN0101 腫瘍内局所投与による安全性/忍容性及び予備的な有効性検討のためのオープンラベル用量漸増試験（第 I 相試験）

Phase I Dose-escalation, Safety / Tolerability and Preliminary Efficacy Study of Intratumoral Administration of GEN0101 in Patients with Advanced Melanoma.

対象:

再発、標準治療抵抗性、標準治療が適用されない又は標準治療を拒否したStage IIIC又はStage IVの進行性悪性黒色腫患者。

悪性黒色腫の病期分類は、Balch CM., Buzaid AC., Soong SJ. Et al. J Clin Oncol. 2001, 19, 3635 – 3648 (AJCC/UICC) による。

治験調整医師:

大阪大学医学部附属病院 皮膚科 診療科長（教授）片山 一朗

自ら治験を実施する者:

大阪大学医学部附属病院 皮膚科 診療局長（助教）種村 篤

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長 山崎 直也

治験実施医療機関:

大阪大学医学部附属病院 皮膚科

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科

治験期間: 治験計画届書30日調査通過後、20箇
 月間

臨床フェーズ: 第I相臨床試験

目的:

主目的：安全性/忍容性の検討

各用量群における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間を集計し、安全性/忍容性を検討する。

副次目的：予備的な有効性の検討

1. 腫瘍縮小効果の検討

- ・ 全体的な応答による腫瘍増殖抑制の評価

評価の基準としてRECIST version 1.1 (New response evaluation criteria in solid tumors : Revised RECIST guideline (version 1.1)、日本語訳JCOG版) を使用し、全体的な応答による腫瘍増殖抑制を評価する。

各用量群において、CR (Complete Response)、PR (Partial Response)、SD (Stable Disease)、PD (Progressive Disease)に属する例数を集計し、必要に応じて奏功割合を推定する。

- ・ 病巣別腫瘍縮小効果の評価

治験薬を投与した病巣について、病巣別に局CR (Complete Response)、局PR (Partial Response)、局MR (Minor Response)、局NC (No Change)、局PD (Progressive Disease) を判定し、必要に応じて被験者毎及び各用量群の奏効割合を推定する。

2. 腫瘍免疫誘導能の検討

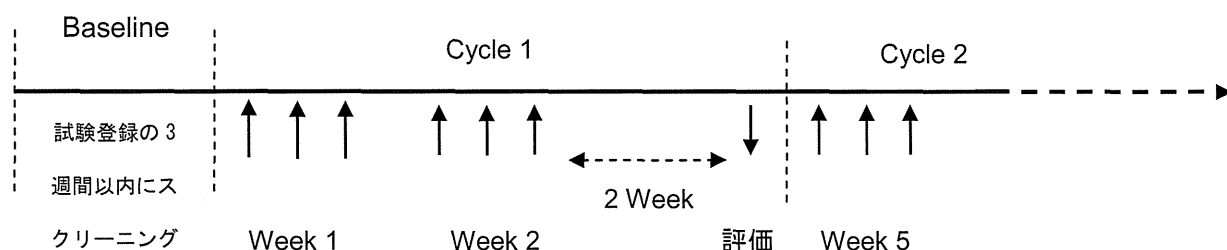
以下の項目について、各用量群で記述統計量を算出する。

- (1) NK 細胞活性
- (2) IL-6
- (3) IFN- γ

試験方法:

- ・ 用量漸増、非ランダム化、オープンラベル多施設試験
- ・ GEN0101を隔日以上で週3回投与を2週間行い、2週間休薬する。この治療を1 Cycleとし、2 Cycle行う。各Cycleで安全性及び抗腫瘍効果の評価を行う。安全性は各治験期間中を通じて評価を行い、抗腫瘍効果の評価については、各Cycle終了時及び治験終了時に実施する。
- ・ 各Cycleの投与期間については、原則として、入院対応とし、休薬期間は外来対応可能とする。
- ・ 試験が終了した被験者への本剤の再投与は行わない。

- 投与継続が困難と考えられる有害事象が発現した場合などは、再投与を最大1週間延期できる。



- 投与量は2段階（30,000 mNAU、60,000 mNAU）を設定し、1コホート3例を基本とし、コホート法による用量漸増を行う。同一患者における用量漸増は行わないものとする。

症例数（総数及び各投与群）：

予定症例総数: 12～15例とする

低用量群（1日投与量：30,000 mNAU）：3～6例

高用量群（1日投与量：60,000 mNAU）：3～6例

※安全性を確認した最高投与量群にて、更に症例を追加する（用量あたり最大9例の症例）。

選択及び除外のための診断及び基準:

選択基準:

1. 治験参加に本人の自由意思による文書同意が得られた患者。
2. 年齢20歳以上85歳以下であること。
3. 組織診又は細胞診にて悪性黒色腫であることが確認されていること。
4. 再発、標準治療抵抗性、標準治療が適用されない又は標準治療を拒否したStage IIIC又はStage IVの進行性悪性黒色腫患者と診断されていること。
5. 3箇所以上の投与可能な3 mm以上の皮膚病変を有すること。
6. 登録時に画像診断で計測できる腫瘍や直接計測できる表在性腫瘍等の評価可能病変を有すること。
7. 治験薬投与予定日後8週間以上の生存が期待できること。
8. ECOGのPerformance Statusが0～2であること。

9. 以下のとおり、骨髄機能、肝機能及び腎機能が保たれていること:

- ・白血球: 2,000 / μ L以上
- ・血小板: 75,000 / μ L以上
- ・ヘモグロビン: 8.0 g/dL以上
- ・GOT: 施設基準値上限の2.5倍以下
- ・GPT: 施設基準値上限の2.5倍以下
- ・総ビリルビン: 施設基準値上限の2倍以下
- ・血清クレアチニン: 施設基準値上限の2倍以下

除外基準:

1. 多発性脳転移を有する場合。
2. GEN0101によるプリックテスト陽性の場合。
3. コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がある場合。
4. 試験登録前4週間以内（ニトロソウレア又はマイトマイシンCを使用の場合は6週間以内）に全身性抗がん療法、放射線療法又はIFN- β 局所療法が行われている場合。
5. 試験登録前4週間以内に未承認薬の投与を行った場合。
6. 悪性黒色腫以外の悪性腫瘍歴。ただし、登録時に5年以上再発及び転移していない場合はこの限りでない。
7. 活動性の自己免疫疾患がある場合。
8. 副腎皮質ステロイドの全身投与又は免疫抑制剤の全身投与が行われている場合。ただし、低用量（経口プレドニゾンとして10 mg/day以下相当）を長期投与（6箇月超）している場合は、この限りでない。
9. 妊娠又は授乳中の女性。授乳を中止する場合はこの限りではない。なお、女性の場合、 β -HCG検査を実施し、妊娠の有無を確認する。
10. 追跡上及び治験実施計画書遵守上、問題となる精神疾患、家族、社会又は地理的状況。
11. 自家又は同種臓器、組織移植歴がある場合（免疫抑制剤の投与を受けている場合）。
12. PT、APTTが施設基準値上限の1.5倍以上の場合。
13. スクリーニング時のHBe抗原、HCV抗体、HIV抗原抗体検査のうちいずれかが陽性であった場合。

14. その他、担当医が不相当と認めた場合。

用量及び投与方法:

- ・ GEN0101 は、1 バイアル中に 10,000 ミリノイラミニダーゼ活性単位 (mNAU) の HVJ-E を有効成分として含有し、トレハロース、塩化ナトリウム、無水一水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムが添加された凍結乾燥塊又は粉末品である。GEN0101 は、1 バイアルあたり 1 mL の滅菌蒸留水で溶解され、腫瘍内に局所投与される。投与量は、標的腫瘍病変 1 箇所あたり、10,000 mNAU とし、標的腫瘍病変の大きさによって生理食塩水にて投与液量を調整する。
- ・ 投与は3箇所の皮膚の標的腫瘍病変及びその周辺部位へ行い、投与期間中、可能な限り投与標的腫瘍病変及びその投与量の変更は行わない。なお、治験薬を投与した皮膚病変が局CRとなった場合、その他の皮膚病変への投与を行うことが出来るが、投与病変の数は常に3カ所とし、1 箇所あたりの投与量の変更は行わない。
- ・ 投与は、原則として27Gの注射針を用いて行い、投与する腫瘍を3次的にカバーするよう薬液を注入する。悪性黒色腫の場合、注射針を頻回抜き差しする反復注入は播種のリスクを増大させるため注意すること。また、腫瘍の辺縁を十分カバーし、外部から内部に進みながら薬液を分散投与するような投与方法が好ましい。

投与期間:

1被験者あたりの予定治験期間：8週間

評価基準:

安全性評価（主目的）：

1. 臨床病期
2. 診察・問診
3. 理学的検査
4. バイタルサイン
5. Performance Status (PS)
6. 併用薬
7. 有害事象
8. 胸部 X 線検査

9. 心電図（12誘導）はベースライン時及びその後は医学的に必要と判断された場合のみに実施する。

10. 臨床検査

- (1) 血液学的検査： 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, PT, APTT, フィブリノーゲン, FDP
- (2) 血液生化学的検査： 総たん白, アルブミン, グロブリン, TTT, ZTT, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, LAP, ChE, LDH, A/G 比, BUN, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 空腹時血糖, アミラーゼ, CRP, 血清電解質(Na, K, Cl, Ca, Mg), ハプトグロビン
- (3) 尿検査： たん白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, pH, ヘモグロビン, 尿中クレアチニン
- (4) 腫瘍マーカー： (外注検査) 血清5-S-cysteinyldopa (5-S-CD) (血清)
- (5) 血中抗 HVJ-E 抗体 (外注検査) (血清)

有効性評価（副次目的）：

1. 腫瘍縮小効果の確認

- ・全体的な応答による腫瘍増殖抑制の評価

評価の基準としてRECIST version 1.1 (New response evaluation criteria in solid tumors : Revised RECIST guideline (version 1.1)、日本語訳JCOG版) を使用し、全体的な応答による腫瘍増殖抑制を評価する。

各用量群において、CR (Complete Response)、PR (Partial Response)、SD (Stable Disease)、PD (Progressive Disease)に属する例数を集計し、必要に応じて奏効割合を推定する。

【評価方法】

- ・腫瘍最大径をMRI又はCTスキャンによる画像診断やキャリパス（ノギス）を用いてモニタリングする。測定は、治験薬投与前及び各投与サイクルのサイクル終了時に行う。
- ・測定は、最も正確で、再現性のある測定値が得られる方法を用い、原則として、腫瘍最大径が10 mm以下の場合はキャリパス（ノギス）を用い、10 mm以上の場

合はMRI又はCTスキャンによる画像診断とし、試験期間を通じて変更は行わない。

なお、キャリパス（ノギス）を用いても最大径及びそれに直角に交わる最大径が3mm未満であった場合、測定不能病変とする。また、治験薬投与後、最大径及びそれに直角に交わる最大径が3mm未満となった病変が残存していると判断される場合には、1.5mmとし評価を行う。

・完全奏効（Complete Response; CR）、部分奏効（Partial Response; PR）、安定（Stable Disease; SD）及び進行（Progressive Disease; PD）の基準は、表1のRECISTに基づく評価を参照し評価を行う。

表1 RECISTに基づく評価

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD又は 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD又は 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	あり又はなし	PD
問わない	PD	あり又はなし	PD
問わない	問わない	あり	PD

NE: 評価不能

・病巣別腫瘍縮小効果の評価

治験薬を投与した病巣について、病巣別に局CR（Complete Response）、局PR（Partial Response）、局MR（Minor Response）、局NC（No Change）、局PD（Progressive Disease）を判定し、必要に応じて被験者毎及び各用量群の奏効割合を推定する。

なお、評価の基準は以下の通りとする。

- ・局CR (Complete Response) 投与した局所病変がすべて消失したもの
- ・局PR (Partial Response) 縮小率が50%以上のもの
- ・局MR (Minor Response) 縮小率が25%以上、50%未満のもの
- ・局NC (No Change) 縮小率が25%未満のもの