

201332020A

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よる研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一朗

平成 26 年 (2014 年) 3 月

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試験による実用化開発による研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一朗

平成 26 年 (2014 年) 3 月

# 目 次

I.平成 25 年度 構成員名簿	3
II.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による研究	7
片山一朗（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授）	
III.分担研究報告	
悪性黒色腫細胞株を用いた HVJ-E によるアポトーシス誘導の ダイナミックイメージング	39
種村 篤（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教）	
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よる研究	41
金田安史（大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 教授）	
血管肉腫に対するインターロイキン 2 遺伝子封入不活化センダイウイルス粒子の 抗腫瘍効果	42
横関博雄（東京医科歯科大学大学院医歯学研究科皮膚学分野 教授）	
マウス血管肉腫モデルにおける HVJ-E の治療効果	46
佐藤貴浩（防衛医科大学校皮膚科学講座 教授）	
ヒト悪性黒色腫細胞株に発現する活性型 STAT3 発現性と 細胞死減弱作用との関係についての解析	49
柴垣直孝（山梨大学大学院医学工学総合研究部皮膚科 准教授）	
IV.班会議議事録	53
V.研究成果の刊行に関する一覧表	63
VI. 研究成果の刊行 別刷	85

# I . 構成員名簿

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試験による実用化開発研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	片山 一郎	大阪大学大学院・医学系研究科・皮膚科学	教授
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	助教
	金田 安史	大阪大学大学院・医学系研究科・遺伝子治療学	教授
	齋藤 充弘	大阪大学医学部附属病院・未来医療開発部	講師
	李 千萬	大阪大学医学部附属病院・未来医療開発部	特任准教授
	坂口 志文	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター	教授
	梅垣 昌士	大阪大学大学院・医学系研究科・脳神経外科学	特任研究員
	横関 博雄	東京医科歯科大学・医歯学研究科・皮膚科学	教授
	佐藤 貴浩	防衛医科大学校・皮膚科学	教授
	山崎 直也	国立がん研究センター中央病院・皮膚腫瘍学	科長
	柴垣 直孝	山梨大学医学工学総合研究部・皮膚科学・免疫学	准教授
	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	教授
	島田 眞路	山梨大学医学部附属病院・皮膚科学	病院長
	佐野 栄紀	高知大学・医学部・皮膚科学	教授
	山本 俊幸	福島県立医科大学・医学部・皮膚科学	教授
清原 祥夫	静岡県立静岡がんセンター 皮膚科	部長	

## Ⅱ.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）

（総括）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試験による実用化開発

研究代表者 片山 一郎 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学・教授

研究期間 2013年4月～2014年 3月(3年計画の2年目)

### 研究要旨

国内の死亡原因の第一位は悪性新生物（がん）であり、依然として新規治療薬の開発が切望されている。特に、難治性希少癌に対する新規治療薬の開発については市場性の問題から開発が進まない状況であるため、国内の研究開発を推進するための施策が必要とされている。そこで、本研究開発では純国産の革新的がん治療薬を、医師主導試験の実施により国内優先で開発し、新規コンセプトの治療薬が国内先行で実用化されるようにすることを目的に研究開発を実施した。対象疾患は悪性黒色腫や血管肉腫など皮膚癌の中でも悪性度の高く、5年生存率が10%以下の希少で難治性のがんを選択し、治療薬の迅速な開発が特に必要とされている疾患分野で研究開発を進めた。

難治性の皮膚がんの治療薬は、欧米と比較して国内開発が遅れている疾患分野であるため、まず治療薬の開発体制の強化に取り組んだ。そのために、大阪大学医学部附属病院、国立がん研究センター、静岡県立静岡がんセンターの3ヶ所の国公立の医療施設が有機的に連携し、更に関連する病院が協力して試験を支援する体制を構築した。このように皮膚科医を中心とする医療機関のネットワークを構築した上で試験を実施することで、希少疾患の試験において課題となるリクルートの迅速化を実現できる医師主導試験の実施体制を構築した。

また、本事業で開発を進める革新的分子標的薬（HVJ-E）は、細胞内核酸受容体（RIG-I）のアゴニストとして作用する新しい作用メカニズムを有するがん治療薬である。欧米においても、このような新規性の高い分子を標的とする治療薬の臨床開発は実施されておらず、国内で世界に先

駆けて臨床開発を進めている。そのため、作用メカニズムに関して詳細に解析しながら開発を行うことで、基礎の研究者と臨床医師とが密接に連携し、サイエンスを基盤とする開発体制とすることで、最新の基礎研究の成果を活かして実施計画書、同意説明文書の作成を進め、安全で効率的な治験を実施できるようにした。

更に、本研究開発では、海外も含めて初めて薬事法に基づく承認申請を目的とする治験（GCP準拠の臨床試験）を実施することとなるため、国内の規制当局である医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事戦略相談を通じて関連するガイドラインの確認を進めた。そのためにPMDAとの事前面談、対面助言を実施し、開発を進めている治療薬に適用できるガイドラインの項目を検討した結果、非所刺激性試験や治験薬の製造工程内管理試験を実施し治験届けに必要なデータを取得した。このようにして新しいコンセプトの治療薬の治験を、国内で安全に実施できるよう研究開発を進めた。これらの成果は、革新的な治療薬の国内先行開発を推進すると期待できる。

これらの研究により、今年度は医師主導治験実施体制の構築、治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書などの治験に必要な書類の作成、非臨床試験データの取得を完了した。これらの成果に基づいて、学内の倫理委員会で医師主導治験実施に関して審議を行った結果、承認を取得したため、治験届の作成を進め、提出に向けた最終確認の段階まで研究開発段階を進めることが出来た。

今後、平成26年度に医師主導治験を実施し、純国産のがん治療薬に関して薬事法に基づく承認取得を目的とするGCPに準拠した臨床試験データの取得と取り纏めを進める計画である。



## 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：大阪大学臨床医工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・医歯学研究科・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・医学部・皮膚科学  
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  
坂口 志文：大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・実験免疫学  
島田 眞路：山梨大学・医学部・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  
清原 祥夫：静岡県立静岡がんセンター・皮膚科学

## A. 研究目的

大阪大学医学部附属病院は、純国産の革新的な癌治療薬であるHVJ-Eの臨床における評価のため、進行性悪性黒色腫を対象とする臨床研究を実施し、平成26年度までに計6例の投与を完了し、臨床研究を終了した。その結果、実際の臨床においてHVJ-Eの安全性、有効性を示唆するデータを取得したことから、国内先行で臨床開発を進めることとした。

そこで本事業では、国内優先で薬事申請を目指す医師主導のGCP治験を実施し、革新的な分子標的薬を、国内開発を先行させて早期に実用化する事を目的とする。また、本研究を通じて、国内の医療機関、基礎研究機関が連携し、規制当局である医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を受けて医師主導治験を実施する体制を構築し、難治性疾患や稀少疾患などのように、新規コンセプトの革新的な医薬品が必要とされている疾患分野へ、早期に治療薬を供給できるようにする。

これらの成果により、ドラッグ・ラグの原因の一つと考えられている、欧米先行の先端医薬品の臨床開発の国内回帰を推進する。

## B. 研究方法

### 1. 期間全体を通じた研究方法

大阪大学医学部附属病院が実施していた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）については、平成25年度に患者への投与とその後の観察を終了し、学内の倫理委員会へ少量報告を行った上、総括報告

書の作成を完了する。このように先行して実施した医師主導の臨床研究の解析結果を基にして、治験の用法・用量設定や、検査項目を設定し、成功確率の高い治験デザイン（治験実施計画書）を構築する。

本事業で実施する医師主導治験は、世界に先駆けて国内優先で実施するGCP準拠の治験となる、開発を適切に実施するには、規制当局（PMDA）と医薬品としての開発の方向性について合意を得ながら研究開発を進める必要があると考えられる。そのため、PMDAの薬事戦略相談を利用し、事前相談、対面助言を通じ、規制当局と密接に連携して適切に開発を進めることとする。これにより、治験、及び非臨床試験を適切に実施し、国内では困難とされている革新的な新薬の開発を着実に成功させ、最終目標である薬事上の承認取得を達成する。

具体的には下記のような全体計画とスケジュールで承認取得まで進める計画ある（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（治験薬の規格及び安全性）に関する対面助言を実施、追加試験の必要性を確認すると共に対面助言での機構からの意見を参考にして治験のデザインを修正（平成24年度）
- ・ 追加試験の結果に基づき機構相談・対面助言を実施する。その結果を参考にして治験

- 実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書を最終化する。それらの内容に従って治験届を作成・最終化する（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治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書の改定案を作成する。それらの書類の審査のため、施設内倫理委員会（IRB）に申請を実施し、IRB委員からのコメントを反映させて書類を最終化する（平成24-25年度）
  - ・ 最終化を完了した治験関連書類で施設内倫理委員会（IRB）の承認取得を完了する（平成25年度）。
- 3) 医師主導臨床治験の実施：  
（平成26年度）
- ・ 平成25年度に治験届の作成と最終化を完了、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（StageIIIC及びStageIV）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）
- ・ 機構との対面助言で合意した内容に従ってカニクイザルを用いた局所刺激性試験のデザインを策定、GLP試験を実施し、報告書の最終化を完了する（平成24-25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25年度研究方法及び成果
- 1) PMDA事前相談、対面助言、治験届：
- ・ 平成24年度に作成した治験計画書骨子に基づいて、治験実施計画書案、同意説明文書案、治験薬概要書案を作成し、PMDAの薬事戦略相談の事前相談と対面助言を実施した（平成25年2月と平成25年3月の計2回）。
  - ・ 対面助言の合意事項に基づいて実施した

追加試験(カニクイザルを用いた局所刺激性試験)の結果を追記した治験薬概要書の作成を実施し、平成25年10月に第1.0版を、倫理委員会からのコメントを反映した第1.1版を平成25年11月に、それぞれ発行した。

- ・ 対面助言の合意事項、及び治験薬概要書に追記したカニクイザルを用いた局所刺激性試験の結果に基づいて治験実施計画書案、同意説明文書案の改訂版の策定を進め、平成25年度に初版を発行し、学内の倫理委員会での審議のために提出した。
- ・ 平成24年度に2回のPMDA薬事戦略相談・対面助言を実施し、治験届までに追加実施が必要な非臨床試験について合意した。平成25年度に追加試験を実施し、その結果を取得した。そのため、平成25年度にPMDA薬事戦略相談・事前面談(フォローアップ面談)を実施し、試験結果の充足性について相談を行った。その結果、PMDA相談を行った7項目の試験のうち、1項目(工程管理のための品質試験)については、追加試験を実施した上で治験届を提出する事となったが、その他の6項目については平成25年度までに取得したデータにより治験届を提出することが可能であることを確認した。そのため、PMDAとの合意内容に従って追加試験を実施している。
- ・ 治験届については計画通り平成25年度に作成を完了した。平成25年度までに実施したPMDAとの薬事戦略相談(事前面談、対面助言)での意見及び合意事項に従って実施

した追加試験の結果を反映して作成を実施した。

- ・ ガイドライン策定に対する貢献するため、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方法について継続検討を実施した。これまでに国内で実施された臨床治験と、国内外のRECISTなどの情報を基にして、皮膚癌を対象とした抗腫瘍効果の評価に適した方法を策定した。具体的には、皮膚病変の評価方法としてデジタルカメラの写真撮影を利用して証拠データを確保し、腫瘍サイズを指標として評価する方法を策定した。立案した評価方法を副次的評価項目として治験実施計画書反映して評価方法の最終化を完了した。

## 2) 実施計画書のIRBでの承認取得：

- ・ 通常の企業主導治験では治験届の後で施設内倫理委員会(IRB)の承認を取得するが、医師主導治験の場合には治験届の提出に先立って施設内倫理委員会承認を取得する必要がある。そのため、治験の実施機関である3ヶ所の医療施設(大阪大学医学部附属病院、国立がん研究センター・中央病院、静岡県立静岡がんセンター)のそれぞれについて、手続きの手順、必要な書類、倫理委員会の開催スケジュール等の確認し、平成25年10月に大阪大学医学部附属病院のIRBへ治験開始に関する承認申請を行った。
- ・ 平成25年11月に開催された大阪大学医学

部附属病院のIRBで本剤の医師主導治験の実実施計画が審議に諮られた。その結果、一部の書類に変更が必要であり、関連して治験実施内容に関して詳細な説明が必要であることを指摘されたため、指摘内容に従って関連書類（治験計画書、同意書・同意説明文書、治験薬概要書等）の改定を行った後、平成25年12月に開催された大阪大学医学部附属病院のIRBで再審議に諮られた。その結果、本剤の治験実施計画に関して承認を取得することが出来た。

### 3) 多施設での医師主導臨床治験の実施：

- ・ 本研究で実施する医師主導治験は、国内では稀少疾患である皮膚がんを対象としている。そのため、治験を実施する際の課題として、症例のリクルートを如何に早く進めるかということが考えられた。平成24年度の計画では治験実施施設としては2施設（大阪大学医学部附属病院、国立がん研究センター・中央病院）を予定していたが、治験の早期完遂を目的として治験実施施設の増加を検討した。その結果、平成25年度より静岡県立静岡がんセンターを治験実施施設に加え、計3施設で治験を実施する体制を整備した（図2）。これにより、症例の少ない皮膚がんを対象とする医師主導治験体制の強化を達成した。
- ・ 平成25年度は大阪大学医学部附属病院でのIRB申請と並行して、静岡県立静岡がんセンターでのIRB申請の手続きを進めた。

医療機関内のコーディネーター（CRC）や薬剤部との相談を行い、IRB申請の手続きに向け実施体制、必要書類、治験薬などの物品の授受の確認を行い、申請書類の作成を行った。その後、予備審査のための書類を提出し、IRBでの審議に向けた最終確認を進めた。平成26年度の治験届に向け、IRBへの最終対応を進めている状況である。

- ・ 医師主導治験をGCPに準拠して適切に実施するには臨床開発業務受託機関（contract research organization：CRO）との連携が必要である。そのため、国内のCROから医師主導治験の実施経験のある企業の選定を行い、1社と業務契約を締結して、治験実施に必要な手順書などの作成を進めた。具体的には、他施設での治験実施に必要な治験薬の取り扱い（輸送・保管）に関する手順書の作成、その他治験の実施に必要な運用方法の策定、記録書雛形の作成等を進めた。
- ・ 治験実施のためには治験薬GMP製造を実施し、治験に必要な被験物質（治験薬）を適切に製造、保管、輸送する必要がある。平成25年度は、そのために必要なラベル、包装形態などの設定を行い、PMDAの薬事戦略相談（事前面談、対面助言）での合意内容に従って規格値の設定について変更を行った。変更した規格値については、PMDAの薬事戦略相談を通じて妥当性に関する相談を進めた結果、安全性試験の結果を参考に暫定規格値を設定するという事で合意に至った。これにより、治験開始に必

要な治験薬の暫定規格値の最終化を完了した。これらの結果を反映して、治験実施計画書、治験薬概要書を改定し、上記のように施設内倫理委員会での承認を取得した。

#### 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）

- ・ 血管肉腫など、悪性黒色腫以外の皮膚がんへの適応拡大には、薬効薬理試験データの取得が必要である。そのため、平成24年より継続的に分担研究者と協力して、動物モデルにより評価系確立と薬効・薬理試験データの取得を進めた。詳細な検討内容については分担研究者の項に記載した。

#### 5) 後期臨床治験のためのGLP安全性試験の実施：

- ・ 薬事上の申請に必要な治験薬としての規格及び安全性など製造に係わる内容については治験薬概要書案を作成し、PMDAの薬事戦略相談を活用して規制当局との合意を取得した。具体的には、平成24年10月に事前相談を、平成25年2月に対面助言をそれぞれ実施した結果、治験届けまでに追加試験の実施、追加データの取得が必要である事が判明した。そのため、合意内容に従ってウイルスクリアランス試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス否定試験、不純

物の残存否定試験などを実施した。必要に応じて予備試験やバリデーション試験を実施し、試験データの精度について確保し、追加データの取得を進めた。試験データの速報を受領した平成25年11月の時点で、PMDAの薬事戦略相談(事前面談)を実施し、追加データの充足性について確認を行った。その結果、治験届までに追加で1種類の試験を実施することで合意に至ったため、現在当該試験データの取得に必要な予備試験を実施している。

- ・ 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）については、基本デザイン案を策定し、平成25年3月に対面助言を実施した。その結果、実施時期、動物種、試験の妥当性について合意を得ることが出来た。投与期間の充足性（現段階では3ヶ月の投与・観察期間を設定）については、投与後に誘導される免疫反応のプロファイルを確認した結果に基づいて判断することとで合意した。
- ・ 平成25年3月に実施したPMDA薬事戦略相談・対面助言で局所刺激性に関して追加データを取得することで合意したため、平成25年度はカニクイザルを用いた局所刺激性試験をGLP試験として実施した。その結果を図3に示す。治験の実施計画で設定している最高用量に対して、2倍量に相当する用量までの投与を実施した結果、観察された所見はいずれも回復性のある変化のみであったため、治験薬の投与による安全性については確保できるものと考えられ

た。そのため、治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書に試験結果の追記を行った。

- ・ 安全性予備試験のうち生殖毒性試験、特殊毒性（免疫毒性）については、信頼性基準に適合するレベルの試験を平成24年度に完了した。そのため、上記の局所刺激性試験の結果に加え、当該試験の結果についても同様に、治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書に試験結果の追記を行った。
- ・ 後期治験の実施と、薬事上の承認申請を実施するためには、企業との提携を進める必要がある。そのために、大阪大学と大阪大学発の企業であるジェノメディア社が連携し、これまでに取得したデータの取り纏めを行って提携先企業の開拓を進めた。その結果、本剤の製造権等に関して、石原産業株式会社と大阪大学発のジェノメディア社が提携契約を締結する事となった。これにより治験薬GMP製造、及び上市以降も含めたGMP製造先を確保すると共に、製薬企業との販売提携に重要な特許など知的財産関連の維持管理（国際出願、維持・管理）体制強化に繋げた。これらの成果を利用し、現在国内製薬企業3社、外試験製薬企業1社と提携に関して相談を行い、医薬品としての販売先の確保を進めている状況である。

### 3. 平成26年度研究方法

- 1) 医師主導治験を実施し、治験実施施設（3

施設）で、低用量と高用量（それぞれ3例～6例）の投与を完了する。また、可能であれば安全性が確認された最高用量で追加症例の投与を実施する。

- 2) 医師主導治験の中間評価を完了すると共に、高用量の患者登録を完了する。
- 3) 医師主導治験により得られた安全性、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。特に、皮膚がん特有の抗腫瘍評価の方法に関する検討結果を解析し、次相の治験デザインに必要な本剤の有効性評価に適した評価方法を見出す。
- 4) 本研究で実施する医師主導治験の結果を取り纏め、効果安全性委員会で専門家による見解をあると共に、施設内倫理委員会（IRB）での審議を経て、総括報告書作成を実施する。
- 5) 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の取得を完了する。更に、他の稀少癌についても検討結果の取り纏めを実施する。
- 6) 本研究で実施する医師主導治験により得られた評価結果と非臨床試験の結果に基づいて次相の治験デザインを策定する。主要評価項目である安全性評価結果を基にして投与可能な用量の設定を、副次的

評価項目である抗腫瘍効果、薬効メカニ  
ズム解析の結果を基にして投与用法と至  
適投与用量を設定する。

- 7) 薬効薬理試験、長期安全性試験の評価結  
果、併用薬のメカニズム・開発状況など  
の検討結果と、上記の医師主導治験の結  
果を併せて総合的に判断し、検討結果の  
それぞれを反映して次相の治験デザイン  
案を策定する。策定した治験デザインに  
関してはPMDAの薬事戦略相談を利用して、  
規制当局へ相談を行い、薬事申請に向け  
た開発を推進する。
- 8) 本研究で実施する医師主導治験の結果を  
取り纏め、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。平成25年度に症例登録を完了し  
たため、大阪大学医学部附属病院倫理委員会  
に終了報告を行った。

・UMIN登録試験名：

「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

医師主導治験については、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。

治験薬GMP製造を実施するジェノミディア  
（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、臨床治験のための治験薬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) 6例の臨床研究を終了し、施設内倫理委員会 (IRB) へ報告、総括報告書の作成を完成
- 2) 医師主導治験体制の構築、基礎研究機関と医療機関の有機的な連携体制を実現し、国内で世界に先駆けて新規治療薬の治験を実施する体制を整備
- 3) 薬事戦略相談事前面談、対面助言をそれぞれ1回実施、規制当局と連携して、安全で効率的な医師主導治験を実施するための方向性の提言
- 4) 薬事戦略相談・対面助言で合意した局所刺激性試験、治験薬の製造工程管理試験などの追加試験を実施、データを取得
- 5) 医師主導治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書など治験届に必要な書類作成を完了、IRBにおいて承認を取得
- 6) IRBへ治験実施を申請、2回の審議を経て治験開始の承認を取得
- 7) 治験届に必要な書類の作成を完了
- 8) 治験薬GMP製造実施、治験薬製造完了

- 9) 医薬品製造企業との提携を実現（上市後の医薬品GMP製造担当）、その他にも製薬会社数社との提携を検討中

#### 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ほぼ達成している。

#### F. 臨床現場への研究成果の活用

- 1) 本研究開発で検討する皮膚がんの抗腫瘍効果の新規評価法の有用性を医師主導治験で実証できれば、現在主流となっているRECISTに変わる新しい評価法の確立に繋がる。これにより、ガイドラインの策定に貢献し、稀少疾患である皮膚がんに対する新規治療薬開発を促進することを期待できる。
- 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。また、現在国内でも開発が進められているPD-1やCTLA4に対する抗体医薬とは、標的となる分子が異なるため、併用療法の確立による相乗効果で、生存期間の延長や抗腫瘍効果の向上を期待できる。
- 3) 血管肉種など他の難治性の皮膚がんに対

する適応拡大を実現すれば、純国産の治療薬で難治性の稀少疾患である皮膚がん分野で新規治療法の確立に貢献出来る。

#### G. 研究組織情報

平成25年度は新規に治験実施機関を追加すると共に、その詳細については、図2に記載し、各分担研究員、研究協力者の役割についても図2に記載した。

#### H. 研究成果の公表

##### 論文発表

- 1) Hanafusa T, Igawa K, Kotobuki Y, Kitaba S, Tani M, Katayama I: Systemic lymphadenopathy with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a case report. *J Dermatol.* 2013 Feb;40(2):124-5.
- 2) Kijima A, Murota H, Takahashi A, Arase N, Yang L, Nishioka M, Yamaoka T, Kitaba S, Yamauchi-Takahara K, Katayama I: Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2013 Mar;62(1):105-12.
- 3) Tanaka A, Tanemura A, Tsuji C, Katayama I, Masuzawa M, Nakashima Y: Epithelioid angiosarcoma of the skin

with spontaneous regression. *J Dermatol.* 2013 Mar;40(3):215-7.

- 4) Murota H, Katayama I: Reply: To PMID 22770266. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar;131(3):928-9.
- 5) Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I: Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. *Exp Dermatol.* 2013 Feb;22(2):98-101.
- 6) Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Fujimoto T, Fukai K, Kawakami T, Tsukamoto K, Yamaguchi Y, Sano S, Mitsunashi Y, Nishigori C, Morita A, Nakagawa H, Mizoguchi M, Katayama I: Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol.* 2013 May;40(5):344-54.
- 7) Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Katayama I: Case of tuberous sclerosis complex complicated by mosaic localized neurofibromatosis type 1. *J Dermatol.* 2013 May;40(5):413-4.
- 8) Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I: Increased

- frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. *Clin Exp Immunol*. 2013 Jun;172(3):507-12.
- 9) Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2013 Nov;133(11):2555-65.
- 10) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I: Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e63910.
- 11) Tanaka A, Nakano M, Tani M, Kira M, Katayama I, Nakagawa J, Tahara K, Koh S, Goto S, Takahashi R: Adult case of Stevens-Johnson syndrome possibly induced by *Chlamydomyces pneumoniae* infection with severe involvement of bronchial epithelium resulting in constructive respiratory disorder. *J Dermatol*. 2013 Jun;40(6):492-4.
- 12) Hirobe S, Azukizawa H, Matsuo K, Zhai Y, Quan YS, Kamiyama F, Suzuki H, Katayama I, Okada N, Nakagawa S: Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device. *Pharm Res*. 2013 Oct;30(10):2664-74.
- 13) Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Arase H, Katayama I: CD1a-positive familial cutaneous mastocytosis without germ-line or somatic mutations in c-kit. *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169(1):201-4.
- 14) Tanemura A, Oiso N, Nakano M, Itoi S, Kawada A, Katayama I: Alopecia areata: infiltration of Th17 cells in the dermis, particularly around hair follicles. *Dermatology*. 2013;226(4):333-6.
- 15) Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H: Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. *Clin Immunol*. 2013 Oct;149(1):1-10.

- 16) Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1314-8.
- 17) Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I:  $11\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Oct 18;440(2):265-70.
- 18) Takahashi A, Murota H, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I: Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa. *Allergol Int*. 2013 Dec;62(4):473-8.
- 19) Umegaki-Arao N, Tamai K, Nimura K, Serada S, Naka T, Nakano H, Katayama I: Karyopherin Alpha2 Is Essential for rRNA Transcription and Protein Synthesis in Proliferative Keratinocytes. *PLoS One*. 2013 Oct 3;8(10):e76416.
- 20) Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoë S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jäger E, Sakaguchi S. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 29;110(44):17945-50.
- 21) Tanemura A, Kiyohara E, Katayama I, Kaneda Y: Recent advances and developments in the antitumor effect of the HVJ envelope vector on malignant melanoma: from the bench to clinical application. *Cancer Gene Ther*. 2013 Nov;20(11):599-605.
- 学会発表
- 1) Hayashi M, Tanemura A, Katayama I, Matsuda K, Hosokawa K, Izumi M, Ohara K, Martin C. Mihm Jr.: A Rare Atypical Melanocytic Tumor Arising in Association with Atopic Dermatitis. 8th World Congress of Melanoma, Hamburg, Germany (2013. 7. 17-7. 20)
- 2) Tahara M, Matsui S, Hanafusa T, Nishioka M, Kitaba S, Terao M, Azukizawa H, Tani M, Murota H, Katayama I: Clinical analysis of senile erythroderma: independency of elderly atopic dermatitis. The 9th Asian Dermatological Congress, Hong Kong, China (2013. 7. 10-7. 13)