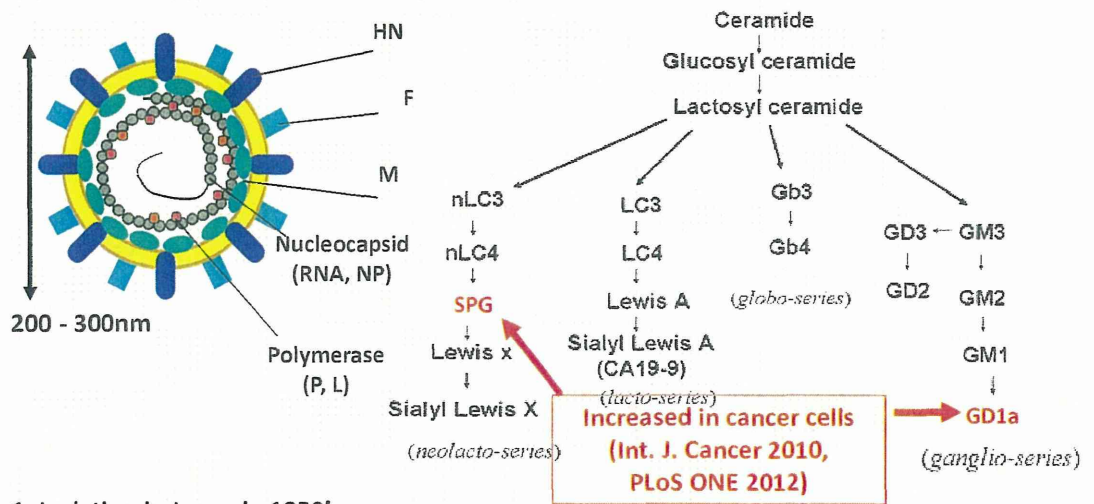
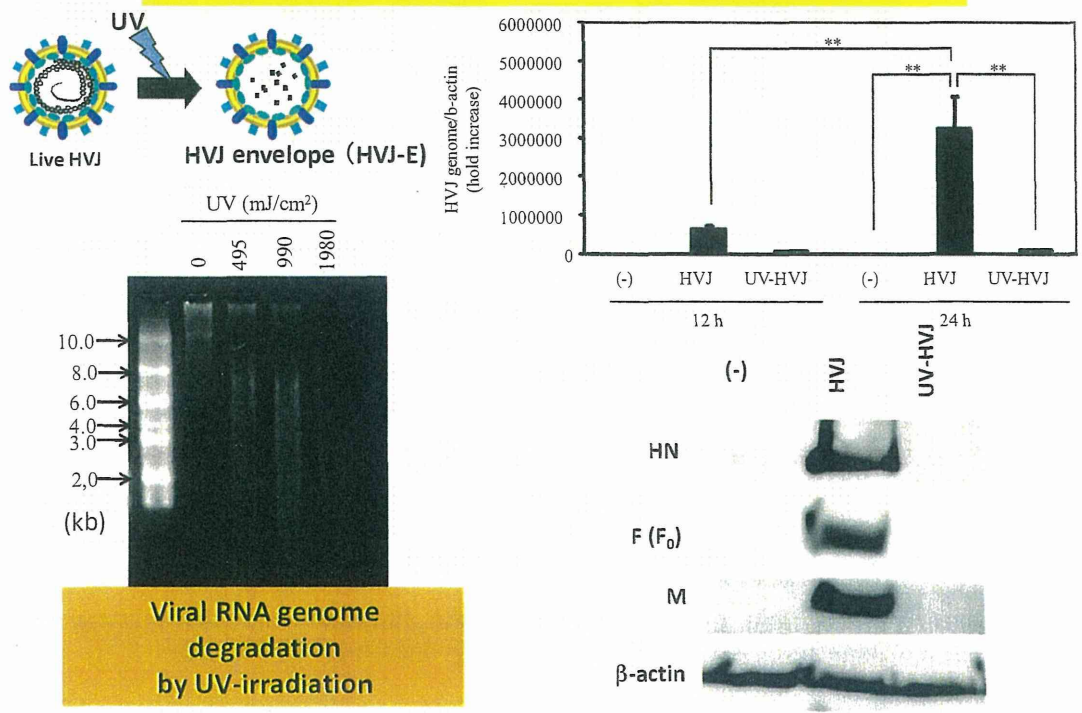


**HVJ (Hemagglutinating Virus of Japan; Sendai virus)**

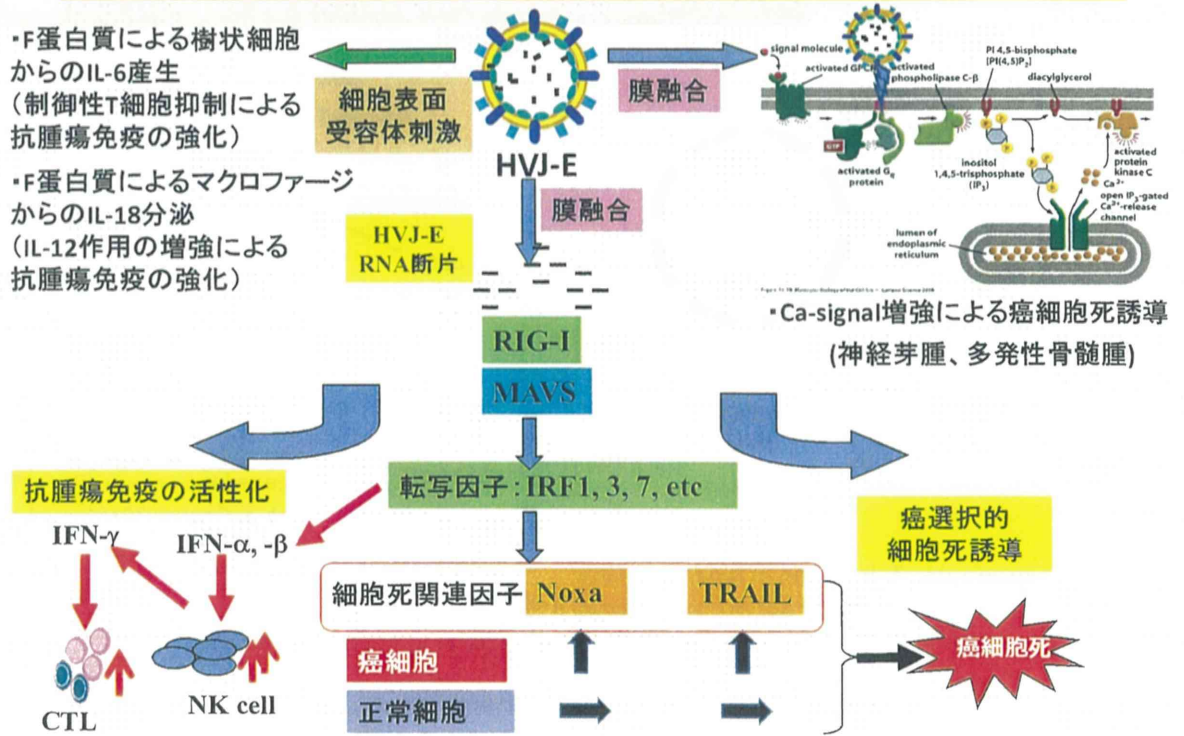


1. Isolation in Japan in 1950's
2. Mouse parainfluenza virus, not human pathogen
3. Binding to glycoproteins and glycolipids containing sialic acid
4. Membrane fusion activity
5. Production of abundant viral proteins from RNA genome

**紫外線照射されたHVJ(HVJ-E) は完全に不活性化されている**



総括報告書 図3 **HVJ-Eは作用の異なる複数の分子標的治療薬としての機能を有する**



総括報告書 図4

**臨床用HVJ-Eの製造**

大阪大学C-1



- ・従来、有精鶏卵で産生していたHVJを、無血清培地を用いてヒト培養細胞で生産できるシステムを開発した。
- ・HVJを不活性化し3段階のカラム精製を施行して直径220 nmの均一なHVJ-Eの産生に成功。
- ・臨床用製剤として凍結乾燥剤を作成した。工程はすべて無菌状態。
- ・不純物含量はバイオ医薬のガイドラインに準拠して設定した規格値以下。
- ・培養規格については、性状、定量試験、特有試験(生物活性)、エンドキシン等で設定。

**治験薬GMP製造体制の状況**

- 1. 安定性試験**
  - ・苛酷試験(1ヶ月、4度 +35度)、加速試験(6ヶ月、4度 +25度)、長期安定性試験(4度 +25度)
  - ・結果: 苛酷試験、加速試験では安定であった。長期安定性試験で25度で6ヶ月、4度で29ヶ月安定
  - ・有効期限: 現時点で29ヶ月で設定、保存条件は冷蔵(2度~8度)とした
- 2. 製造設備・施設**
  - ・治験薬GMP製造体制に準拠した製造を実施、臨床試験用の製造原料として4バッチの出荷実績
  - ・無菌注射剤の凍結乾燥剤を治験薬GMP製造できる設備・施設を国内(大阪)に確保

## 動物でのGLP安全性試験に関する進捗

試験項目	動物種	経路	投与期間	目的	試験グレード、備考
					試験グレード、備考
単回投与毒性	ラット	静脈内	単回	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合
	ラット	皮下	単回	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合
	ラット	皮下	単回	申請用	GLP、安全性薬理（中枢神経系）相込
	カニクイザル	静脈内	単回	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合
	カニクイザル	皮下	単回	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合
	カニクイザル	皮下	単回	申請用	GLP
反復投与毒性	ラット	静脈内	7日間反復	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合
	ラット	皮下	2週間間歇	申請用	GLP、TK、抗体産生測定相込
	カニクイザル	皮下	2週間間歇	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合
カニクイザル	皮下	2週間間歇	申請用	GLP	
局所刺激性試験	カニクイザル	皮下	2週間間歇	申請用	GLP
TK	ラット	皮下	2週間間歇	申請用	GLP、ラット反復皮下投与毒性試験相込
遺伝毒性（小核試験）	ラット	皮下	単回	申請用	GLP試験
免疫毒性（抗体産生）	ラット	皮下	2週間間歇	申請用	GLP試験
免疫毒性（サイトカイン）	カニクイザル	皮下	2週間間歇	参考	GLP試験で調製した血清使用
免疫毒性（NK細胞活性）	マウス	皮下	単回	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合
安全性薬理試験（コアバッテリー）	ラット 中枢神経系	皮下	単回	申請用	GLP、ラット単回皮下投与毒性試験相込
	ラット呼吸器系	皮下	単回	申請用	GLP
	サル 心血管系	皮下	単回	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合
	サル 心血管系	皮下	単回	申請用	GLP
生殖発生毒性予備試験	ラット（妊娠）	皮下	妊娠期間に間歇	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合
	ウサギ（非妊娠）	皮下	間歇	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合
	ウサギ（妊娠）	皮下	妊娠期間に間歇	用量設定	GLP試験施設で実施、信頼性基準適合

総括報告書 表2. 登録済み特許の一覧（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		前立腺癌の治療・予防剤	特許5547640	登録
5	製造特許	単離されたヒト細胞、その取得方法及び用途	特許5134964	登録
6		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
7	高機能化	高機能化HVJ-E	特許5666110	登録

総括報告書表3. 出願中特許の一覧（国内特許）

番号	種類	名称	特許番号	状況
1	高機能化＋ 薬効向上	高機能化HVJ-E	特願2009-201114	出願中
2		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

総括報告書 表 4. 登録済み特許の一覧 (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	登録
			DE60131498	登録
			US 6913923	登録
			US 7279333	登録
			US 7803621	登録
			CN01800567.5	登録
			CN200410100219.5	登録
			CA2369491	登録
			AU769385	登録
			I303663	登録
			KR 10-0776475	登録
KR 10-0847385	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	用途特許	前立腺癌の治療・予防剤	US8691212	登録
			EPU2345415	登録
5	用途特許	改変パラミクソウイルスおよびその作製方法	US7858356	登録
6	製造特許	ヒト細胞、その取得方法及び用途	US8012749	登録(米) 登録(英国、ドイツ、フランス、 イタリア、スペイン・スイス の6カ国に移行)
			EP1950285	

## Ⅱ. 委託業務成果報告

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
「化学療法に対する抵抗性を克服することを目的とした希少がん（悪性胸膜中皮腫）治療薬開発のための医師主導治験の実施」

委託業務成果報告書

医師主導治験の準備と実施  
a. プロジェクトの総合推進

担当責任者：金田安史（大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学分野 教授）  
奥村明之進（大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器外科 教授）  
中野孝司（兵庫医科大学呼吸器内科 教授）  
安宅信二（国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 肺腫瘍内科 肺癌研究部長）

研究要旨

医師主導治験推進のために、キックオフミーティングを開催（H26年11月8日）、悪性胸膜中皮腫の病態と標準的治療等の現況、治験届までの業務分担ならびに工程を確認した。患者の選定のために、悪性胸膜中皮腫の悪性度と血中HMGB1濃度の相関を見出した。この悪性度には、腫瘍間質組織からのIL-6やTGF- $\beta$ の関与が示唆された。本研究の医師主導臨床研究の対象は、化学療法抵抗性の悪性胸膜中皮腫であるため中皮腫細胞に対する各種薬剤の効果を検証した。

A. 研究目的

本研究で化学療法抵抗性になった癌に対する不活性化センダイウイルス粒子 HVJ envelope (HVJ-E)の有効性を実証するため、化学療法抵抗性 MPM に対する医師主導治験（第I相）を実施し、オーファン申請後に第II相治験で国内承認を取得する。そのために悪性胸膜中皮腫の病態把握、患者の選定、各種薬剤の効果について検討する。

B. 研究方法

平成26年11月8日に全員が参加してキックオフ会議を開催した。

患者の選定のために、中皮腫や肺癌を発症

していない石綿暴露者ならびに肺癌、胸膜中皮腫患者でHMGB1を測定した。6mlの採血を行い2400G、6分間遠心処理を行いELISA(HMGB1 ELISA Kit II®,シノテスト株式会社)にて血清中のHMGB1を測定した。石綿曝露症例はその画像所見を胸膜プラーク、胸膜肥厚、線状・網状影、粒状影、胸水、すりガラス影、牽引性気管支拡張、蜂巢肺に大別しその有無、血清HMGB1値との相関を検討した。なおこの研究は国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの臨床試験審査委員会にて承認を受けたのち開始されている。また、本研究について本人に十分な説明を行い同意文書への署名を確認後、採血を

行った。

(倫理面への配慮)

本研究は院内の臨床試験審査委員会にて承認を受けたのち開始となっている。また、本研究について本人に十分な説明を行い同意文書への署名を確認後、採血を行った。

本研究の医師主導臨床研究の対象は、化学療法抵抗性の悪性胸膜中皮腫である。現在の標準的化学療法はシスプラチン+ペメトレキセ併用療法 (CDDP/PEM) であるが、CDDP/PEM に不応であっても、他の化学療法剤が奏効する場合がある。中皮腫細胞に対する各種薬剤の効果を検証した。

## C. 研究成果

### 1. キックオフ会議

平成26年11月8日午後1時30分より大阪大学医学系研究科基礎研究棟10階セミナー室で全員が参加して約3時間、会議を行った。金田よりHVJ-Eの抗腫瘍効果と安全性試験の現況、中野より悪性胸膜中皮腫の病態と治療の現状、李より治験薬GMP製剤の製造状況について、説明があり質疑応答を行った。現在では治療法がないが、HVJ-Eの抗腫瘍効果が期待できること、難治性がんであるために既存の化学療法後は、HVJ-Eの選択が可能であること、参画機関からの適応患者の紹介を行うことを確認した。

### 2. 中皮腫化学療法の治療抵抗性獲得の解明と二次治療法の開発

$\alpha_{1D}$  受容体の選択的阻害薬であるNaftopidilは、 $\alpha_{1D}$  受容体阻害作用とは無関係に、TNF-alpha, FasLの発現を増強し、

caspase 8を介してcaspase 3を活性化させて中皮腫細胞にアポトーシスを起こすことが明らかになった。 $A_3$  アデノシン受容体を介する中皮腫細胞のアポトーシス誘導による抗中皮腫活性は、臨床応用に十分に期待が持たれる成績であったので、アデノシン・デアミナーゼ阻害剤EHNAによる効果を確認したところ、細胞内のアデノシンの増加等により、中皮腫細胞のアポトーシスの促進、増殖抑制が確認された。誘導されるアポトーシスの経路は、アデノシンが細胞内に取り込まれる内在性経路と受容体を介する外在性経路に分類されるが、アデノシン受容体の中では特に $A_3$  受容体が中皮腫細胞のアポトーシス誘導には重要であった。中皮腫に対する二次治療法に関しては、創薬研究で既に合成したNaftopidil analogueが抗中皮腫活性を有することを明らかにした。

### 3. 胸膜中皮腫における診断マーカーとしての血清HMGB1 (high-mobility group box 1)

測定意義に関する研究

2012年4月より2014年5月までに近畿中央胸部疾患センターにおいて定期外来検診を受けている石綿曝露者190例ならびに胸膜中皮腫12例(上皮型4例、肉腫型4例、その他組織型4例)、肺癌14例の血清HMGB1を測定した。胸膜中皮腫、肺癌症例は細胞診・組織診にて診断された症例とした。石綿曝露者での血清中HMGB1は中央値2.2ng/ml(95%CI: 2.2-2.8)であった。肺癌患者と中皮腫患者での血清中HMGB1は中央値6.0ng/ml(95%CI: 4.7-9.0)であり、悪性疾患を併発していない石綿曝露者よりも有意に高いHMGB1値を示した。良

性石綿疾患において画像所見、喫煙歴、性別、年齢と HMGB1 値との明らかな相関はなかった。

#### 4. 胸膜中皮腫・肺癌などの胸部悪性腫瘍の悪性度上昇に関わる分子の検討

##### (1) 肺癌細胞における EMT と IL-6 の役割

肺癌細胞株 A549 は TGF $\beta$  により EMT が誘導され、IL-6 を追加することにより N-cadherin と Vimentin の発現が増加した。すなわち、IL-6 は EMT 誘導を促進することが示された。(図 1)

##### (2) ヒト線維芽細胞の活性

ヒト線維芽細胞は TGF $\beta$  により活性化され、EGF、TGF $\beta$ 、VEGF、IL-6 を産生する。IL-6 の添加は、これらのサイトカインの産生をさらに増加させることが示された。(図 2)

##### (3) ヒト線維芽細胞の培養上清による EMT

ヒト線維芽細胞培養上清で A549 を培養すると、E-cadherin の減少、N-cadherin の増加、Vimentin の増加が著明であり、EMT が強く誘導された。さらに、ヒト線維芽細胞培養上清に IL-6 中和抗体を加えると、EMT 誘導は減弱された。(図 3)

##### (4) ピルフェニドンによるヒト線維芽細胞の抑制

ヒト線維芽細胞は TGF $\beta$  で活性化され、ACTA2 と I 型コラーゲンの遺伝子発現が upregulate されるが、ピルフェニドンの投与によりこれらの発現が減弱した。すなわち、ピルフェニドンは線維芽細胞の活性化を抑制することが示唆された。(図 4)

#### D. 考察

##### 1. キックオフ会議での議論から HVJ-E

による悪性胸膜中皮腫の医師主導治験の意義が再確認され、患者のリクルートも十分可能であると考えられる。

2. 本研究の医師主導臨床研究の対象は、化学療法抵抗性の悪性胸膜中皮腫である。現在の標準的化学療法はシスプラチン + ペメトレキセ併用療法 (CDDP/PEM) であるが、Naftopidil や EHNA は二次療法になりうる。

3. HMGB1 は敗血症性ショック、膠原病、DIC 等の炎症性疾患で上昇する事が報告されている。また悪性黒色腫、結腸癌、乳癌といった悪性疾患での HMGB1 値の上昇も報告されており悪性疾患においてもバイオマーカーとしての役割が期待される。今回の検討でも石綿曝露者と比較して悪性疾患症例(肺癌・胸膜中皮腫)では血清 HMGB1 は有意に高い HMGB1 値を示しており、石綿曝露者において悪性疾患の早期発見に HMGB1 測定が有用である可能性が考えられた。今後 HMGB1 と悪性胸膜中皮腫の病勢との関連ならびに実施計画書への反映を検討する予定である。

4. 今回の研究により、肺癌が EMT を獲得する際に TGF $\beta$  と IL-6 が関与することが明らかにされた。今回さらに、これらのサイトカインが活性化された線維芽細胞によって供給されることも明らかになった。すなわち図 5 に示すように、癌細胞が産生する TGF $\beta$  により肺癌組織間質の線維芽細胞が活性化され TGF $\beta$  と IL-6 が分泌され、これらのサイトカインは肺癌細胞の EMT をさらに促進し、浸潤能と転移能を高度に獲得していくと考えられる。このような癌の悪性化のスパイラルを遮断することが癌の進展を止め



るために必要であると考えられる。今回、ピルフェニドンが活性化された繊維芽細胞からのサイトカインの産生を減弱することが明らかになった。このような作用を持つ薬剤を発見・開発することが肺癌治療成績の向上につながると期待される。悪性胸膜中皮腫は完全切除が不可能であり、放射線治療を行うには照射範囲が大きく根治的照射は難しく、有効な化学療法も確立されていない。これらの状況下では、悪性胸膜中皮腫の治療には新たな方法論が必要である。今回の研究では腫瘍間質の繊維芽細胞の制御による EMT の抑制の可能性が示唆された。繊維芽細胞と癌細胞の相互作用には TGF $\beta$  と IL-6 などのサイトカインが関与している。これらのサイトカインの抑制は悪性胸膜中皮腫の治療抵抗性を減弱し、腫瘍の治療の効果を向上させると期待される。今後の研究では、腫瘍細胞への遺伝子導入により、腫瘍細胞と繊維芽細胞からのサイトカインによる相互作用を抑制することを明らかにする予定である。遺伝子導入には、当研究グループで既に確立されている HVJ ベクターを用いる。また、悪性胸膜中皮腫の病理組織的診断は通常の病理学的評価では困難なことが多く、特殊な免疫組織染色が必要である。現在、その染色方法の確立しつつある。

#### E. 結論

HVJ-E による悪性胸膜中皮腫の医師主導治験は十分期待できる。悪性胸膜中皮腫に対する現在の標準的化学療法はシスプラチン+ペメトレキセ併用療法 (CDDP/PEM) であるが、CDDP/PEM に不応であっても、他の化学療法剤が奏効する場合がある。

血清 HMGB1 値は石綿曝露者と比較して肺癌や胸膜中皮腫症例で高値を示しており悪性疾患発症のバイオマーカーとして有効である可能性が示唆された。

肺癌の EMT には癌細胞と繊維芽細胞の協調関係が関与しており、この関係を遮断する治療方法・薬剤の開発が今後の癌治療に必要なである。

F. 健康危険情報  
特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Clinical predictor of pre- or minimally invasive pulmonary adenocarcinoma: possibility of sub-classification of clinical T1a. Sawabata N, Kanzaki R, Sakamoto T, Kusumoto H, Kimura T, Nojiri T, Kawamura T, Susaki Y, Funaki S, Nakagiri T, Shintani Y, Inoue M, Minami M, Okumura M. Eur J Cardiothorac Surg. 45(2):256-261, 2014.
- 2) Multimodality treatment for advanced thymic carcinoma: outcomes of induction therapy followed by surgical resection in 16 cases at a single institution. Shintani Y, Inoue M, Kawamura T, Funaki S, Minami M, Okumura M. Gen Thorac Cardiovasc Surg. in press.
- 3) Impact of cardiopulmonary complications of lung cancer surgery on long-term outcomes. Nojiri T, Inoue M, Takeuchi Y, Maeda H, Shintani Y, Sawabata N, Hamasaki T, Okumura M. In press.
- 4) Surgery for pulmonary malignancies in patients with a previous history of head and neck squamous cell carcinoma. Kanzaki R, Inoue M, Minami M,

Shintani Y, Nakagiri T, Funaki S, Kogo M, Yura Y, Inohara H, Sawabata N, Okumura M. Surg Today 44:2243-2248, 2014.

5) 中野孝司 ” 転移性肺腫瘍 “今日の治療指針 2014 年度版 308-309、2014.

6) 中野孝司、寺田貴晋 ” 中皮腫の治療 “ 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍、腫瘍病理鑑別診断アトラス 277-281、2014.

7) 中野孝司、栗林康造、大搦泰一郎 “胸膜中皮腫およびその他の胸膜疾患” 呼吸器疾患診療最新ガイドライン 271-277、2014.

8) 中野孝司 “じん肺症” 今日の治療指針 2015 年度版 331-332、2015.

## 2. 学会発表

1) 第 55 回日本肺癌学術集会 “纖維形成型悪性胸膜中皮腫の FDG-PET 所見の検討” 寺田 貴普, 田端 千春, 堀尾 大介, 柴田 英輔, 金村 晋吾, 政近 江利子, 本田 実紀, 神谷 瞳, 三上 浩司, 野木 佳孝, 大搦 泰一郎, 栗林康造, 家城 隆次, 中野 孝司, 近藤展行, 長谷川 誠紀, 鳥井 郁子, 辻村 亨, 塚本 吉胤, 廣田 誠一 2014 年 11 月 (京都)

2) 第 55 回日本肺癌学術集会 “悪性胸膜中皮腫における、胸膜切除・肺剥皮術を施行した症例に対する術後化学療法 of 検討” 大搦泰一郎, 家城隆次, 堀尾大介, 金村晋吾, 柴田英輔, 政近江利子, 神谷瞳, 本田実紀, 三上浩司, 野木佳孝, 寺田貴普, 栗林康造, 田端千春, 黒田鮎美, 橋本昌樹, 多久和輝尚, 松本成司, 近藤展行, 長谷川誠紀, 中野孝司 2014 年 11 月 (京都)

3) IMIG2014 (Cape town)

“Postoperative chemotherapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma” Kozo

Kuribayashi, Taiichiro Otsuki, Ryuji Ieki, Koji Mikami, Yoshitaka Nogi, Takayuki Terada, Chiharu Tabata, Masaki Hashimoto, Teruhisa Takuwa, Seiji Matsumoto, Nobuyuki Kondo, Seiki Hasegawa, Takashi Nakano

2014 年 10 月

4) IMIG2014 (Cape town)

“Newly synthesized anticancer agent HUHS1015 (naftopidil analogue) is ineffective for malignant pleural mesothelioma (MPM).”

Ryuji Ieki, Takashi Nakano, Yoshiki Kaku, Taiichiro Otsuki, Kozo Kuribayashi, Akinobu Gotoh, Akito Tanaka, Tomoyuki Nishizaki 2014 年 10 月

5) The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association

(Yokohama) “Rare germline variants of transcription regulator genes in malignant mesothelioma 2014 年 9 月

6) ACOH2014 (Fukuoka)

“Malignant Pleural Mesothelioma--- Diagnosis and Treatment” Takashi Nakano 2014 年 9 月

7) 19th Congress of Asian Pacific Society of Respirology (Bali) “Mesothelioma: diagnosis and management” Takashi Nakano 2014 年 11 月

1) 第 55 回日本肺癌学会学術集会

“Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in EGFR mutation-positive

NSCLC after progression on first-line gefitinib : the Phase III, randomised IMPRESS study”  
Shinji Atagi, Jean-Charles Soria, Tony SK Mok, Yi-Long Wu, Sang-We Kim, Jin-Ji Yang, Myung-Ju Ahn, Jie Wang, Chih-Hsin Yang, You Lu, Santiago Ponce, Xiaojin Shi, Alan Webster, Haiyi Jiang, Kazuhiko Nakagawa  
Shinji Atagi, Jean-Charles Soria, Tony SK Mok, Yi-Long Wu, Sang-We Kim, Jin-Ji Yang, Myung-Ju Ahn, Jie Wang, Chih-Hsin Yang, You Lu, Santiago Ponce, Xiaojin Shi, Alan Webster, Haiyi Jiang, Kazuhiko Nakagawa 2014年11月(京都)

- 2) 第55回日本肺癌学会学術集会  
“EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の1次治療とし erlotinib+bevacizumab を評価するランダム化第Ⅱ相試験 : JO25567” 安宅 信二, 瀬戸 貴司, 加藤 晃史, 西尾 誠人, 後藤 功一, 山本 昇, 岡本 勇, 山中 竹春, 原田 亮介, 福岡 正博, 山本 信之  
2014年11月(京都)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告

医師主導治験の準備と実施

- b. 治験実施計画書、同意説明文書、その他の治験関係書類の作成
- c. PMDA相談のための検討会の実施

担当責任者：奥村明之進（大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学教授）  
新谷歩（大阪大学大学院医学系研究科 臨床統計疫学 寄附講座教授）  
中野 孝司（兵庫医科大学呼吸器内科 教授）  
安宅 信二（国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 肺腫瘍内科 肺癌研究部長）  
門田嘉久（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 呼吸器外科部長）  
齋藤 充弘（大阪大学大学院医学系研究科 未来細胞医療学講座 特任准教授）

研究要旨

本研究では純国産の革新的な癌治療薬である HVJ-E を用いて、化学療法抵抗性となった悪性胸膜中皮種患者を対象とする医師主導治験を実施し、難治性希少癌に対する革新的がん治療法を実用化することを目的としている。本年度は、①医師主導治験の準備及び実施を支援する体制の構築、②各種標準業務手順書（SOP）の整備、③治験実施計画書、治験薬概要書および同意説明文書の案の作成、④医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事戦略相談（事前面談、対面助言）実施準備、⑤治療の安全性及び有効性を正しく検証するために最適な統計手法及び研究デザインの検証、⑥腫瘍内 HVJ-E 投与擬似実験を行い、医師主導治験実施のための準備を整えた。

A. 研究目的

がん対策推進基本計画（平成 24 年 6 月）では、日本発の革新的な医薬品を創出するため、がん免疫療法のがんワクチンや抗体薬の有用性を踏まえた創薬研究をはじめ、国際基準に準拠した上で、First-in-human 試験、未承認薬などを用いた研究者主導臨床試験を実施するための基盤整備と研究施設内の薬事支援部門の強化を推進するとあり、希少がんについても臨床研究体制の整備が言及されている。大阪大学医学部附属病院（阪大病院）は、日本発の革新的な医薬品、医療機器を更に創出する体制を構築するこ

とを目的とした文部科学省の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」にて橋渡し研究支援拠点、および厚生労働省の「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」にて早期・探索的臨床試験拠点に採択されており、基礎研究から実用化まで一貫通貫の支援を行っている。

阪大病院にて支援している開発の一つ、純国産の革新的な癌治療薬である HVJ-E は、既に進行性悪性黒色腫並びに去勢抵抗性再燃前立腺癌を対象とする臨床研究にて投与された。その結果、HVJ-E の安全性が確認され、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になり、現在進行性悪性黒色腫患者に対して HVJ-E 投与の医師主導治験を開始し、去勢抵抗性再燃前立腺癌患者においても 2015 年 3 月に治験届を提出する予定となっている。

本研究は化学療法抵抗性となった悪性胸膜中皮種の患者に対し、新規癌治療薬である HVJ-E を用いた医師主導治験実施の準備および支援を行うことで、難治性希少がんに対する革新的がん治療法の実用化を目指すものである。また、国際基準に準拠した上で、未承認薬を用いた医師主導治験を実施するための基盤整備と薬事支援部門の強化が推進され、がん対策推進基本計画への貢献が期待できると考える。

## B. 研究方法

阪大病院で実施した進行性悪性黒色腫および去勢抵抗性再燃前立腺癌を対象とした医師主導臨床研究の解析結果や、現在実施中の悪性黒色腫患者を対象とした治験の治験薬概要書等を基に、治験の用法・用量設定や、検査項目等を設定し、治験デザイン（治験実施計画書）を構築する。

作成した治験実施計画書を基に、開発を適切に実施するために医薬品医療機器総合機構（PMDA）の制度である薬事戦略相談（事前面談、対面助言）を利用し、医薬品の開発の方向性について合意を得ながら開発を進める。

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進め、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スケジュールで

医師主導治験完了まで進める計画である。

- ① 医師主導治験の準備及び実施を支援する体制の構築（平成 26、27 年度）  
支援する体制として、一部の業務については開発業務受託機関（CRO）、治験薬については治験薬提供者と契約を締結する。
- ② 各種標準業務手順書（SOP）の整備（平成 26、27 年度）  
医師主導治験の準備及び実施をする上で必要な SOP を作成する。
- ③ 治験実施計画書、治験薬概要書および同意説明文書の案の作成（平成 26 年度）  
医師主導治験を実施するために必要な治験実施計画書、治験薬概要書および同意説明文書の案を作成する。
- ④ PMDA との薬事戦略相談（事前面談、対面助言）の実施（平成 26、27 年度）  
治験デザインや投与方法、投与デバイスに関する事前面談および対面助言を実施する。  
開発の方向性や追加の非臨床試験の必要性等も確認し PMDA からの意見を踏まえ治験のデザインを修正する。
- ⑤ 治験審査委員会（IRB）への治験実施申請および承認取得（平成 27 年 8 月）  
PMDA との事前面談、対面助言の結果を反映した各種書類を IRB に申請し、承認を得る。IRB からのコメントを反映させて書類を最終化する。
- ⑥ 治験計画届書（治験届）の提出（平成 27 年 9 月）  
IRB から治験実施の承認を得て、治験届を PMDA へ提出する。30 日調査期間中に照会事項があれば対応し、適宜資料を修正した後、再度 IRB へ変更申請を

実施する。

- ⑦ 医師主導治験の実施 (FPI) (平成 27 年 10 月)

医師主導治験が開始となり、被験者の組入れを開始する。

- ⑧ 治験終了届書の提出(平成 28 年 12 月)  
最後の被験者が治験を終了 (LPO) した後、治験終了届書を PMDA へ提出する。  
⑨ 治験総括報告書の作成(平成 29 年 3 月)  
固定された治験データを基に解析し、治験総括報告書を作成する。

また症例数の少ない Phase I の治験において、安全性及び有効性を確認するための統計手法を複数の試験デザインを科学性および実施可能性の両面から比較検討する。

#### 腫瘍内 HVJ-E 投与擬似実験

HVJ-E の MPM 腫瘍内への投与の安全性を検討するために、ポリアクリルアミド・ゲルへの Evans Blue 色素を注入し、腫瘍内注入擬似実験を行った。

#### (倫理面への配慮)

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。  
本治験は阪大病院の IRB において、本治験実施計画書及び説明文書、その他治験審査委員会が必要とする資料の内容を、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から、また治験責任 (分担) 医師の適格性等について審査を行い、治験審査委員会が治験の実施を承認した後に実施することとなっている。なお、利益相反に関して、本治験は臨床研究利益相反審査委員会で審査され、利益相反行為に該当しないとの判定を受けた後に実施

される。統計解析用データに個人情報に含まれない。

#### C. 研究結果

支援する体制として、一部の業務については医師主導治験の支援経験のある国内の CRO を選定し、医師主導治験体制を構築した。また、現状で医師主導治験の準備に必要な SOP5 つを整備し、治験実施計画書案、(表紙と目次を資料として添付する) および治験薬概要書案 (開示不可能につき添付せず) を作成した。上記資料を用い、平成 27 年 3 月下旬に PMDA と治験デザインや治験薬の投与方法について薬事戦略相談事前面談を実施する予定である。

現時点では MTD (maximum tolerated dose) を決定することを目的とせず安全性を主要評価項目とし、至適用量を選び、副次項目として有効性の評価を行う方法を選択している。

平成27年3月に第2回事前面談を実施、投与用デバイスの仕様確認を中心とした投与方法の相談を行う事とした。治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書の妥当性についても適宜事前面談と対面助言を実施し、平成27年12月までに治験届を提出する計画を確認した。

空気圧式製剤注入器を用い、Evans Blue 色素を 20~30%ポリアクリルアミド・ゲルへ注入すると、ゲルの硬度が触診上で硬い場合でも (硬度計表示上 4~5)、0.5~1 mL の色素を刺入部から逆流することなく、注入することが出来た。



空気圧式製剤注入器を用い、0.2% Evans Blue 液を PEIT 針 22G により注入。

#### D. 考察

PMDAとの薬事戦略相談の内容により、スケジュールの変更がある可能性は否定できないが、現状スケジュールどおり準備が進んでいる。その他候補に挙げた解析手法には一長一短があり、適用には工夫が必要である。今後、シミュレーションの両面からの比較検討を行う。

#### E. 結論

純国産の革新的な癌治療薬であるHVJ-Eの悪性胸膜中皮腫患者を対象とした医師主導治験のための支援業務ならびに非臨床試験を行い、順調に準備が進行している。希少がんを対象とした医師主導治験において治療の効果を正しく検証するため最良な手法を検証するため適用可能な統計手法についての検討を行った。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表

1 Toward a clinical application of pseudo-virion to cancer therapy. Novel therapy of

hemagglutinating virus of Japan Envelope (HVJ-E) for intractable cancer. Lee CM, Saito A, Tanemura A, Nonomura N, Kaneda Y. Molecular Medicine Tri-Conference (Cancer Immuno -therapy 2015) ポスター発表、サンフランシスコ, Feb.19-20<sup>th</sup>, 2015. (国外)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

## 臨床試験実施計画書

化学療法抵抗性の悪性胸膜中皮腫を対象とした GEN0101 の腫瘍内投与  
及び皮下投与の安全性及び予備的な有効性の評価のための  
オープンラベル臨床試験（第 I 相臨床試験）

臨床試験被験薬: GEN0101

---

臨床試験責任者: 大阪大学医学部附属病院呼吸器外科  
診療科長（教授） 奥村 明之進



## 2. 目次

臨床試験の要約.....	1
シエーマ.....	3
<b>1. 臨床試験のスケジュール .....</b>	<b>4</b>
<b>2. 目次.....</b>	<b>5</b>
<b>3. 略語一覧.....</b>	<b>9</b>
<b>4. 緒言及び根拠.....</b>	<b>11</b>
4.1 悪性胸膜中皮腫 .....	11
4.2 悪性胸膜中皮腫の標準療法.....	11
4.3 GEN0101.....	12
4.4 前臨床試験 .....	12
4.5 臨床試験.....	15
4.6 臨床試験の妥当性.....	18
4.7 GEN0101 の用量、用法の設定根拠.....	19
<b>5 臨床試験の目的 .....</b>	<b>21</b>
5.1 主要目的.....	21
5.2 副次目的.....	21
<b>6. 臨床試験デザイン.....</b>	<b>21</b>
6.1 臨床試験デザインの妥当性 .....	21
6.2 臨床試験実施計画の概要.....	21
6.3 目標登録症例数 .....	22
6.4 適格基準.....	22
6.4.1 選択基準.....	22
6.4.2 選択基準の根拠 .....	23
6.4.3 除外基準.....	23
6.4.4 除外基準の設定根拠 .....	24
6.5 臨床試験の期間 .....	24
<b>7 臨床試験被験薬 .....</b>	<b>24</b>
7.1 臨床試験被験薬 .....	24
7.1.1. 臨床試験被験薬の名称、成分、保存.....	24
7.1.2 容器.....	25

7.1.3	投与液の調製 .....	25
7.2	治験薬の包装及び表示 .....	25
7.3	臨床試験被験薬に関する責務 .....	26
<b>8</b>	<b>臨床試験の方法 .....</b>	<b>26</b>
8.1	治療方法 .....	26
8.1.1	GEN0101 の投与液量 .....	26
8.1.2	投与方法 .....	26
8.1.3	プレメディケーション .....	27
8.1.4	臨床試験被験薬の管理及び投与状況の管理 .....	27
8.2	治療方法の変更 .....	27
8.3	増量の可否の判断及び症例追加の判断 .....	27
8.4	併用薬 / 併用療法 .....	31
<b>9</b>	<b>臨床試験の評価項目 .....</b>	<b>31</b>
9.1	主要評価項目 .....	31
9.1.1	安全性/忍容性 .....	31
9.2	副次評価項目 .....	32
9.2.1	腫瘍免疫誘導能 .....	32
9.2.2	抗腫瘍効果 (overall response) .....	33
9.2.3	鎮痛効果 (Evaluation Scale of Pain) .....	34
<b>10</b>	<b>有害事象の評価・報告 .....</b>	<b>34</b>
10.1	有害事象の定義 .....	34
10.1.1	有害事象とは .....	34
10.2	有害事象への対処 .....	34
10.3	有害事象の評価・報告 .....	35
10.3.1	有害事象の評価方法 .....	35
10.3.2	過量投与 .....	36
10.4	臨床試験責任者の義務 .....	36
10.5	効果安全性評価委員会の役割 .....	36
10.6	重篤な有害事象の報告 .....	36
10.7	予想される有害事象 .....	37
10.7.1	予想される有害事象 .....	37
10.7.2	予想される有害事象の対処方法 .....	37
<b>11</b>	<b>被験者ごとの中止基準 .....</b>	<b>38</b>
11.1	被験者ごとの中止基準 .....	38

11.2	被験者ごとの中止時の対応 .....	38
<b>12.</b>	<b>治験の終了、中止又は中断 .....</b>	<b>38</b>
12.1	治験の中止・中断 .....	38
12.2	治験の終了 .....	38
<b>13</b>	<b>臨床試験の手順 .....</b>	<b>39</b>
13.1	スクリーニング .....	39
13.2	被験者の登録手順 .....	40
13.3	臨床試験参加期間 .....	41
13.3.1	治療前検査 .....	41
13.3.2	Cycle 1 .....	41
13.3.3	Cycle 2 .....	43
13.4	中止時 .....	43
13.5	腫瘍免疫誘導能の確認手順 .....	44
<b>14</b>	<b>原資料の定義 .....</b>	<b>44</b>
<b>15</b>	<b>統計的事項 .....</b>	<b>44</b>
15.1	目標登録症例数とその設定根拠 .....	44
15.2	解析対象集団の定義 .....	45
15.3	対象症例の概要 .....	45
15.4	主要評価変数の解析 .....	45
15.4.1	投与制限毒性の発生状況 .....	45
15.4.2	観測された全ての有害事象 .....	45
15.4.3	バイタルサイン .....	45
15.4.4	臨床検査値 .....	46
15.4.5	血中抗 HVJ-E 抗体 .....	46
15.5	副次評価変数の解析 .....	46
15.5.1	腫瘍免疫誘導能 .....	46
15.5.2	抗腫瘍効果 .....	46
15.5.3	PFS .....	46
15.5.4	疼痛評価 .....	46
<b>16</b>	<b>症例報告書 .....</b>	<b>46</b>
16.1	症例報告書の種類 .....	46
16.2	症例報告書の作成 .....	46
16.3	症例報告書の記載上の注意 .....	47
16.4	症例報告書の変更又は修正 .....	47

16.5	症例報告書の確認.....	47
16.6	症例報告書の提出.....	47
<b>17</b>	<b>倫理及び GCP 遵守.....</b>	<b>47</b>
17.1	倫理的原則.....	47
17.2	治験審査委員会.....	48
<b>18</b>	<b>治験実施計画書からの逸脱及び変更、改訂.....</b>	<b>48</b>
18.1	治験実施計画書からの逸脱及び変更.....	48
18.2	治験実施計画書の改訂.....	48
<b>19</b>	<b>説明と同意.....</b>	<b>48</b>
19.1	同意取得方法.....	48
19.2	説明文書・同意文書の内容.....	49
19.3	説明文書・同意文書の内容改訂.....	50
<b>20</b>	<b>治験の費用負担及び補償.....</b>	<b>50</b>
20.1	治験の費用.....	50
20.2	健康被害補償等.....	50
<b>21</b>	<b>記録の保存.....</b>	<b>51</b>
21.1	治験審査委員会.....	51
21.2	実施医療機関.....	52
21.3	自ら治験を実施する者.....	52
<b>22</b>	<b>原資料の特定.....</b>	<b>52</b>
<b>23</b>	<b>原資料等の直接閲覧及びモニタリング.....</b>	<b>53</b>
<b>24</b>	<b>治験の品質管理及び品質保証.....</b>	<b>53</b>
<b>25</b>	<b>個人情報保護.....</b>	<b>53</b>
25.1	被験者の個人情報の保護.....	53
<b>26</b>	<b>研究成果の公表、帰属.....</b>	<b>54</b>
<b>27</b>	<b>問い合わせ先.....</b>	<b>54</b>
<b>28</b>	<b>臨床試験の組織.....</b>	<b>55</b>
<b>29</b>	<b>参考文献等.....</b>	<b>58</b>