

# 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、医師主導治験の準備及び実施を支援する体制の構築、各種標準業務手順書（SOP）の整備、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、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、治療の安全性及び有効性を正しく検証するために最良な統計手法及び研究デザインの検証、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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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 は含まれない。

#### 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 pseudovirion 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 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

#### シェーマ

#### 1. 臨床試験のスケジュール

#### 2. 目次

#### 3. 略語一覧

#### 4. 緒言及び根拠

- 4.1 悪性胸膜中皮腫
- 4.2 悪性胸膜中皮腫の標準療法
- 4.3 GEN0101
- 4.4 前臨床試験
- 4.5 臨床試験
- 4.6 臨床試験の妥当性
- 4.7 GEN0101 の用量、用法の設定根拠

#### 5 臨床試験の目的

- 5.1 主要目的
- 5.2 副次目的

#### 6. 臨床試験デザイン

- 6.1 臨床試験デザインの妥当性
- 6.2 臨床試験実施計画の概要
- 6.3 目標登録症例数
- 6.4 適格基準
  - 6.4.1 選択基準
  - 6.4.2 選択基準の根拠
  - 6.4.3 除外基準
  - 6.4.4 除外基準の設定根拠
- 6.5 臨床試験の期間

#### 7 臨床試験被験薬エラー! ブックマークが定義されていません。

- 7.1 臨床試験被験薬
  - 7.1.1. 臨床試験被験薬の名称、成分、保存
  - 7.1.2 容器

- 7.1.3 投与液の調製
- 7.2 治験薬の包装及び表示
- 7.3 臨床試験被験薬に関する責務

## 8 臨床試験の方法

- 8.1 治療方法
  - 8.1.1 GEN0101 の投与液量
  - 8.1.2 投与方法
  - 8.1.3 プレメディケーション
  - 8.1.4 臨床試験被験薬の管理及び投与状況の管理
- 8.2 治療方法の変更
- 8.3 増量の可否の判断及び症例追加の判断
- 8.4 併用薬 / 併用療法

## 9. 臨床試験の評価項目

- 9.1 主要評価項目 **エラー! ブックマークが定義されていません。**
  - 9.1.1 安全性/忍容性 **エラー! ブックマークが定義されていません。**
- 9.2 副次評価項目
  - 9.2.1 腫瘍免疫誘導能
  - 9.2.2 抗腫瘍効果 (overall response)
  - 9.2.3 鎮痛効果 (Evaluation Scale of Pain)

## 10 有害事象の評価・報告

- 10.1 有害事象の定義
  - 10.1.1 有害事象とは
- 10.2 有害事象への対処
- 10.3 有害事象の評価・報告
  - 10.3.1 有害事象の評価方法
  - 10.3.2 過量投与
- 10.4 臨床試験責任者の義務
- 10.5 効果安全性評価委員会の役割
- 10.6 重篤な有害事象の報告
- 10.7 予想される有害事象
  - 10.7.1 予想される有害事象
  - 10.7.2 予想される有害事象の対処方法

## 11. 被験者ごとの中止基準

- 11.1 被験者ごとの中止基準

11.2 被験者ごとの中止時の対応

## 12. 治験の終了、中止又は中断

12.1 治験の中止・中断

12.2 治験の終了

## 13 臨床試験の手順

13.1 スクリーニング

13.2 被験者の登録手順

13.3 臨床試験参加期間

13.3.1 治療前検査

13.3.2 Cycle 1

13.3.3 Cycle 2

13.4 中止時

13.5 腫瘍免疫誘導能の確認手順

## 14 原資料の定義

## 15 統計的事項

15.1 目標登録症例数とその設定根拠

15.2 解析対象集団の定義

15.3 対象症例の概要

15.4 主要評価変数の解析

15.4.1 投与制限毒性の発生状況

15.4.2 観測された全ての有害事象

15.4.3 バイタルサイン

15.4.4 臨床検査値

15.4.5 血中抗 HVJ-E 抗体

15.5 副次評価変数の解析

15.5.1 腫瘍免疫誘導能

15.5.2 抗腫瘍効果

15.5.3 PFS

15.5.4 疼痛評価

## 16 症例報告書

16.1 症例報告書の種類

16.2 症例報告書の作成

16.3 症例報告書の記載上の注意



- 16.4 症例報告書の変更又は修正
- 16.5 症例報告書の確認
- 16.6 症例報告書の提出

## **17 倫理及び GCP 遵守**

- 17.1 倫理的原則
- 17.2 治験審査委員会

## **18. 治験実施計画書からの逸脱及び変更、改訂**

- 18.1 治験実施計画書からの逸脱及び変更
- 18.2 治験実施計画書の改訂

## **19. 説明と同意**

- 19.1 同意取得方法
- 19.2 説明文書・同意文書の内容
- 19.3 説明文書・同意文書の内容改訂

## **20. 治験の費用負担及び補償**

- 20.1 治験の費用
- 20.2 健康被害補償等

## **21. 記録の保存**

- 21.1 治験審査委員会
- 21.2 実施医療機関
- 21.3 自ら治験を実施する者

## **22. 原資料の特定**

## **23. 原資料等の直接閲覧及びモニタリング**

## **24. 治験の品質管理及び品質保証**

## **25. 個人情報保護**

- 25.1 被験者の個人情報の保護

## **26. 研究成果の公表、帰属**

## **27 問い合わせ先**

## **28 臨床試験の組織**

## **29 参考文献等**

