

## 第 76 回 未来医療臨床研究審査・評価委員会議事要旨

日 時： 平成 25 年 3 月 19 日（火） 11:00～12:45

場 所： 未来医療センター視聴覚セミナー室（外来中診棟 4 階）

出席者： 金田委員長、西田副委員長、大蔵委員、森委員、高橋委員、  
大野委員、掛江委員、後藤委員、朝野委員、名井委員

議 題：

（審議事項）

1. 第 75 回ヒト幹細胞臨床研究審査委員会議事要旨確認（資料 1）

金田委員長より出席委員に説明が行われ、修正無く承認された。

2. 「去勢抵抗性再燃前立腺癌患者を対象とした HVJ-E 腫瘍内投与および皮下投与の安全性及び有効性の評価のための臨床試験（第 1/2 相臨床試験）」の継続の可否（効果安全性評価委員会後）について審議（資料 5）

申請者より資料に従い説明がなされた。

要点：HVJ-E の低用量投与で 4 例プロトコールを完遂。効果安全性評価委員会にて全ての有害事象を報告し、Grade3 以上の有害事象を認めず。本臨床研究の継続と高用量投与への移行は問題ないと判断された。今回、高用量投与への移行への可否について審議。

（質疑応答）

Q. 高用量投与時のリスクはどうか。

⇒10000 倍でも安全性に関して動物実験では問題ない。

Q. リンパ球減少の有害事象が重篤化する可能性はないか。

⇒動物実験でもリンパ球減少などが遷延する data は無い。

Q. 高用量に変更した場合に予測される有害事象は何か。

⇒溶血。局所反応。

Q. リンパ球減少のメカニズムは解明されているか。

⇒HVJ-E が T-reg を抑制する等、免疫系に関与することが言われているが、正確な機序は不明。

Q. リンパ球減少の回復はどれくらいの期間を要するか。

⇒次回の採血で回復する程度。骨髓抑制ではないと考える。局所にリンパ球が集簇し、

末血中のリンパ球が減少したという機序は考えられる。動物実験でも投与した腫瘍内にかなりの CD4, CD8 が集簇していた。

Q. 局所の投与量は変わるか。それによる安全性への影響はいかがか。

⇒3000 から 10000 単位に增量するが、総投与量は変わらないので、投与手技による影響は変わらないと考える。

(関係者退室後の審議)

- ・現在までのプロトコールで有害事象はフォロー出来ると考える。  
特に異議無く承認された。

3. 「去勢抵抗性再燃前立腺癌患者を対象とした HVJ-E 腫瘍内投与および皮下投与の安全性及び有効性の評価のための臨床試験に参加した症例の継続投与に対する臨床試験（第 1/2 相臨床試験）」の新規申請についての審議（資料 4）

申請者より資料に従い説明がなされた。

要点 :

臨床試験に参加した症例でプロトコールを完遂し、病状が進行しなかった患者に対し、継続投与を行う臨床試験。初回投与の臨床試験では、腫瘍投与と皮下投与であったが、継続投与の場合は皮下投与のみ（動物実験で皮下投与でも効果が確認されているため）。選択基準は現行のプロトコール治療と変わらず、現行のプロトコールを完遂した患者とする。

PSA により病状進行の認められなかった患者。4 回の皮下投与を行う。

継続投与の可否：有害事象の無い患者。Grade3-4 の有害事象があれば新規登録の審議。  
さらに有害事象が 2 例でた時点で新規登録は終了。臨床試験の中断基準：重篤な事態が発生、臨床試験に悪影響を及ぼす重大な情報があった場合。臨床試験の中止基準：病院長、臨床試験責任者が判断。

(質疑応答)

Q. 継続投与が適格かどうかの判断は未来医療センターが行うのか。

⇒原則診療科での判断であるが、本委員会の指示により判断の確認を行うことは可能。

Q. 選択基準で、ドセタキセルの標準治療が無効例で、6 週間を空けることは患者の不利益にはならないか。

⇒この後の治療は無いので、不利益は無いと考える。

Q. 6週間の休薬期間の根拠は何か。

⇒ドセタキセルの毒性の影響が抜ける期間であり、他の臨床試験でも6週間がよく用いられている。

また委員より以下の指摘があった。

- ・P-290の統計解析の表現：ランダム化していないのに、intention to treatの記載がおかしい。

- ・P-210の下図の記載：図が分かりにくい。

Q. 統計担当者は介入しているのか。再度、統計家による見直しが必要と考える。

⇒プロトコール作成時には統計家に介入してもらっている。Dataの解析時期と予算の問題から、データセンターか、外部委託か、決まっていない。継続プロトコールWGでは、外部委託で統計家に入ってもらっている。

継続投与に対し、繰り返して投与する影響や患者への説明は充分か。

⇒低用量なので、有害事象の蓄積に関しては問題ないと考えているが、中和抗体により効果が減弱する可能性もあり、PSA等で効果を含めてフォローが必要である。

Q. プリックテストの2回は妥当か。

⇒妥当性のdataは無い。今までアナフィラキシー反応は無い。

Q. 説明文章:P-352 予想される有害事象の記載で重篤な有害事象は無い印象だがいかがか。

⇒有害事象の再認識という意味の説明。継続投与による重篤な有害事象は追加していない。

既に記載のある有害事象が重篤化する可能性を加えた方が良い。アレルギー反応についてはアナフィラキシーの記載など、予想される有害事象を強めに書く必要がある。

Q. P-355:9 後遺症についての記載があるが、いずれにせよ補償は無く、痛みが残る程度のことであれば患者の不安感を煽る可能性あり省いた方が良い。ICでしっかり説明する。

(関係者退席後の審議)

有害事象に関し強めの表現に変更すること。考えられる有害事象でアナフィラキシー等具体例を明記すること。現行の副作用の重篤化を盛り込むこと。後遺障害の記載は削除すること。同意書にドセタキセルの治療の拒否のチェック欄を設けるべきかどうかについて、未来医療センターにて検討すること。

審議の結果、修正の上、承認された。

#### 4. 「消化器癌に対するEphA2<sub>391-399</sub>ペプチド-γ-PGAナノ粒子ワクチンの安全性の評価」の新規申請について審議（資料 6）

申請者より資料に従い説明がなされた。

要点：癌抗原のEphA2<sub>391-399</sub>とγ-PGAナノ粒子を結合させワクチンとして投与。ナノ粒子と結合させることで、アジュバント効果により抗腫瘍効果が増強すると考えている。動物実験で、腫瘍重量の減少を認めた。現行のアジュバントと比較し、少ない副作用で高いアジュバント効果が得られる。毒性試験でも特に問題無し。14日間反復投与でも毒性低い。アナフィラキシー検査でも問題無し。製造工程はGMPに準拠し自ら作成。First in man。本研究は安全性の検討で、抗腫瘍効果と免疫反応の検討も合わせて実施する。対象は進行胃癌、大腸癌、膵癌患者で、組織にてEphA2 の発現している患者が対象。末期癌患者でPSの良い患者。皮内反応テスト後、皮下投与を1週間隔で2回行い、観察期間は2回目投与後の4週間とする。1mgと3mgで3+3デザインで評価したい。その他の治療は禁止（ステロイドは除く）。安全性評価、効果として、腫瘍マーカー、画像を評価し、EphA2 の特異的な免疫反応も評価する。目標3～9例登録。

##### （質疑応答）

Q. 説明文書 P-979 消化器癌が緩解する可能性、は過大な表現ではないか。

⇒2回投与では、効果が出る可能性は低いので、表現法を考える。

Q. γPGA の別のワクチンの成績はどうか。

⇒アレルギー、花粉症の治療に対する研究はされているが、臨床応用はされていない。

Q. 今回の末期患者における治療投与ということになるが、治療モデルとしての有効性も非臨床で検証しているのか。

⇒マウスで3回投与し腫瘍縮小効果を確認している。2回では有効性は期待出来ない可能性が高い。

末期癌患者に投与する以上、ある程度効果が期待できる投与法にするべき。また患者に全く効果が無い可能性の説明も必要。

Q. EphA2 は発生期に発現する神経軸索の蛋白か。正常組織への影響はないか。

⇒成人では発現していないので、副作用は無いと考える。

Q. ナノ粒子が class1 で提示される機序はわかっているのか。

⇒樹状細胞に取り込まれ TLR4 を通して活性化する機序。

Q. ターゲットはがん細胞ではなく樹状細胞か。

⇒樹状細胞の活性化を介した抗腫瘍免疫増強効果と考えている。

Q. 樹状細胞へのパルスのワクチンではなく *in vivo* の直接投与を選択した理由は何か。

⇒*in vivo* の直接投与は簡便であり選択。効果があれば增量して投与したい。ナノ粒子を付けることで樹状細胞への取り込み効率が上がり、活性化も上がる。アジュvantとしての有効性や他の治療との組み合わせなども将来検討していきたい。

委員より以下の指摘があった。

非臨床での他の物質との比較、作用機序の記載をすること。

Q. 大腸癌の表面に class1 が発現するのか。

⇒癌の escape 機序に class1 が出てこないとの論文があるが、実際は大腸癌で 60% くらい発現している。

Q. 2回投与のプロトコルとした根拠は何か。

⇒安全性の確認のため2回で良いと判断した。長い設定だと原疾患の増悪の可能性もあるので、臨床研究期間を短く設定したい。

Q. 今後の展開はどう考えているのか。

⇒アジュvantとしてのナノ粒子の有用性を見ていきたい。臨床研究から医師主導治験に入り、投与回数を増やすことがワクチン治療では必要。

また、委員より以下の指摘があった。

免疫学的な有効性の確認と安全性評価であれば、免疫力の落ちている末期患者でなく、健常人でいいのではないか。

非臨床試験で腫瘍縮小の有効性が認められているプロトコールであれば、癌患者を対象にしても良いが、効果の無いと思われるプロトコールを癌患者に使うのは不適切ではないか。

定足数に満たないため継続審議となった。

## その他

金田委員長が退任のため、次期委員長に西田医員が推薦された。

9月のヒト幹審議委員会は、第2水曜日(11日)に変更。

臨床研究は、BMI で1例同意取得、登録、植込み手術。 MM1301 AG30 のプロジェクトは2例の同意取得。