

厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業  
全体像



東京大学 医科学研究所



藤堂 具紀

(総括研究代表者・先端がん治療分野教授)

長村 文孝

(副総括・先端医療開発推進分野教授)

稲生 靖

(先端がん治療分野准教授)

「実践に基づくウイルス療法開発のガイドライン  
策定と人材育成」

## 研究実施 機関の特長

- がん治療用ウイルスの開発シーズを複数有し、我が国のウイルス療法開発の拠点
- 臨床用遺伝子組換えウイルス製剤のGMP製造実績を有する



開発促進  
体制構築

## 規制対応強化

### PMDA

人材  
交流

- 人材交流を通じた共同研究体制
- 非臨床試験・製剤製造・臨床試験ガイドライン策定の検討

日本遺伝子治療学会  
有識者

### NIHS

研究  
協力

- 定期的情報交換、共同研究による品質保証の新規技術開発
- 継続的な共同実施体制の構築

## 東京大学医科学研究所

先端医療開発推進分野・  
TR・治験センター  
人事交流を通じたガイドラインの  
取りまとめと人材育成

レギュラトリーサイエンスの実践

治療ベクター開発セン  
ター 治療用ウイルスの  
GMP製造実践によるガイドラ  
インの策定と検証

生物製剤安全性検証室  
無菌性検証

放射線科  
画像評価

動物実験施設  
動物実験支援・  
助言

組換え麻疹ウイルス  
(非臨床試験・製造技術開発)

先端がん治療分野・  
脳腫瘍外科  
臨床試験の実践に基づく  
ガイドライン立案と検証

共同  
開発

遺伝子組換えHSV-1(G47Δ)  
による膠芽腫第II相医師主導  
治験

G47Δ 臨床研究 嗅神経芽腫前  
立腺癌

IL-12発現型 悪性黒色腫

総括研究代表者  
を中心としたタス  
ク・フォースによ  
る運営

ワクシニアウイルス  
(非臨床試験)

## ウイルス療法開発

### 全国ネットワーク

東大泌尿器科・消化器  
外科・腫瘍外科、千葉大、  
大阪大、関西医大、和  
歌山県立医大、京都大、  
岩手医大、ほか

がん研有明病院  
G47Δ悪性中皮腫  
信州大学  
IL-12発現型悪性  
黒色腫

### 国際情報収集

海外  
アドバイザー

NICHD/NIH, 元  
CBER/FDA審査官  
MGH/ハーバード大教授  
アラバマ大学バーミンガ  
ム校教授

# 製造・非臨床試験用ガイドライン策定

- 本事業・遺伝子治療ガイドライン、遺伝子研究臨床研究に関する指針との整合性チェック済み
- 平成27年7月、日本遺伝子細胞治療学会の理事からなる諮問会議にてドラフトの検討を行い、指摘事項を踏まえて改訂した
- 日本遺伝子細胞治療学会諮問会議にて再度検討が行われ、ドラフトを改訂した
- 製薬団体および日本遺伝子細胞治療学会での意見を反映後、パブリックコメントを経てガイドライン確定へ

# 臨床試験用ガイドラインの主な検討点

## 臨床試験用ガイドライン

- ① 新たな試験デザイン: 初回投与量、最適用量、用量漸増法(ウイルスは体内で増殖するので 投与量 $\ll$ 体内ウイルス量となる)
- ② 新たな効果判定方法(RECISTの適用が困難、免疫反応の考慮が必要) 複数の判定法を検討中
- ③ 多施設共同試験での実施手順を策定中
- ④ ウイルス排出を含む患者管理と、カルタヘナ法の取扱の対応(遺伝子組換えでないウイルスには、カルタヘナ法が適用されない)
  - バイオセイフティーや環境への影響の観点から患者管理や医薬品開発をコントロールすることが重要

# 多施設での実施

- 臨床研究：膠芽腫は東京大学医科学研究所附属病院と東京大学医学部附属病院で実施
- 臨床研究：前立腺癌プロトコルは東京大学医学部附属病院泌尿器科が主体となって実施、製造は東大医科研
- 名古屋大学、信州大学、がん研有明病院等の協力病院と共同体制を構築中
- 臨床試験：信州大学と東京大学医科学研究所の2施設体制で、悪性黒色腫に対する IL-12発現型第三世代 HSV-1 (T-hIL-12)の医師主導治験の準備中

## 検討事項

→ 運搬・授受

→ カルタヘナ法の対応

# 臨床試験ガイドラインの骨子

平成28年度にドラフト取り纏め、平成28年度末公表へ

## 1 背景

### 1.1 ウイルス療法総論とHSV

## 2 投与経路・投与スケジュール

### 2.1 非臨床試験から考慮する投与経路

### 2.2 体内での増殖を考慮した投与スケジュール

### 2.3 抗体産生への留意と投与スケジュール

## 3 初回投与量

### 3.1 増殖を考慮した初回投与量設定

### 3.2 非臨床試験の外挿

## 4 用量漸増法

### 4.1 増殖を考慮した用量漸増法の設定

### 4.2 ストップング・ルールの策定

## 5 体内動態の測定

### 5.1 体内動態測定について

## 6 効果判定

### 6.1 免疫反応の測定

### 6.2 画像評価の方法

### 6.3 その他のパラメーター

## 7 有害事象

### 7.1 免疫反応について

### 7.2 長期フォローアップ

## 8 ウイルス排泄に対する対応

### 8.1 ウイルス排泄のモニタリング

### 8.2 ヒトーヒト感染の防止

# 東京大学医科学研究所 TR・治験センターからの人材派遣

- ・平成27年4月より2人目の特任職員として特任講師1名がPMDAに週1回勤務
  - ・新薬審査第五部ならびに再生医療製品等審査部に特任職員として活動
  - ・治験審査業務および治験前相談業務に従事
- ー 統計担当として新薬審査第五部 佐藤宏征氏(統計担当)の指導の下業務を行っている

## 業務実績 ー これまでに検討を行った代表的な統計学的トピックとその意義、今後の展望

### ■ 中間解析

- ・ $\alpha$ 消費関数による中止境界の検証(検算)
  - ・中間解析計画の変更を伴うデザインの妥当性の検証:  $\alpha$ エラー増大の可能性に関して検討
- 複雑な中間解析計画を持つ試験が増加しているが、設定根拠に関する統計解析計画書の記載が自明でない場合も多く、妥当性の検証を必要とする場面は多い。

### ■ 評価項目について

- ・試験期間中にプライマリーエンドポイントの変更が行われた場合の妥当性、試験結果の解釈への影響を検討
  - ・複数エンドポイントを持ち、閉手順等で煩雑な多重性の調整を伴う研究デザインの妥当性の検討:
- 治験において評価項目を試験中に変更するということがあるというのに驚くが、そうした場合に対する適切な対応については画一的ではなく難しい。中間解析同様、多重性の調整については複雑なデザインが増えているため、妥当性の検証を必要とする場面が増えるであろう。

### ■ レクチャーを実施:

第3回 臨床試験に関する統計の勉強会 2015/9/10 於 PMDA会議室

「アカデミアにおける臨床研究支援体制 -国内外の施設間差の是正を目指す-

## ■ 海外・国内の臨床試験成績の比較

・人種間の交互作用の存在の検討：結果に相違がみられる場合の解釈。特に、海外で仮説が検証されたが、国内で相反する結果が得られている場合

—— 従来より重要な討議事項となっているが、国内の比較的小規模な試験結果の解釈には大きな困難を伴う。グローバルな臨床試験が増えていく中での重要な討議事項であろう。SNP等、遺伝的要因や病変部の遺伝子異常等、ゲノム情報に基づく検討も増えていくものと思われる。

## ■ 後治療の影響を考慮した解析の検討

特に本邦の人口集団を対象としたサブグループ解析において、全体の結果と一致した傾向が見られない場合などの説明として対照群における「後治療の影響」が持ち出される場合が多い。

—— 現在種々の解析法が提案されているが、複雑な手法が多く標準的な手法は定まっていない。今後統計学的に重要なトピックとなるものと思われる。

## ■ CDISC準拠の電子提出データの解析

平成27年度には3件の治験データが電子提出された。いずれもCDISC準拠となっており、変数名等

—— 承認申請の際、CDISC標準に沿った電子的データベースによる提出が必須となるため、アカデミアにおいても対応が求められる。対応に向け実地のデータに触れることは意義が大きい。今年度の中心的な取り組みとして、提出データを利用した統計的モニタリング手法の提案を検討している。

## 展 望

各社承認を目指し、より新しい、効率的な研究デザインの適用を模索していることが伺える。最新の研究デザインについて学ぶことのできる貴重な機会となっており、今後の臨床開発において大変有意義なものとなっている。



# 平成27年度10月以降のPMDAからの人材の活動

- アカデミアシーズの開発施設や研究室の見学
- アカデミアシーズの開発相談
- 研究者との意見交換

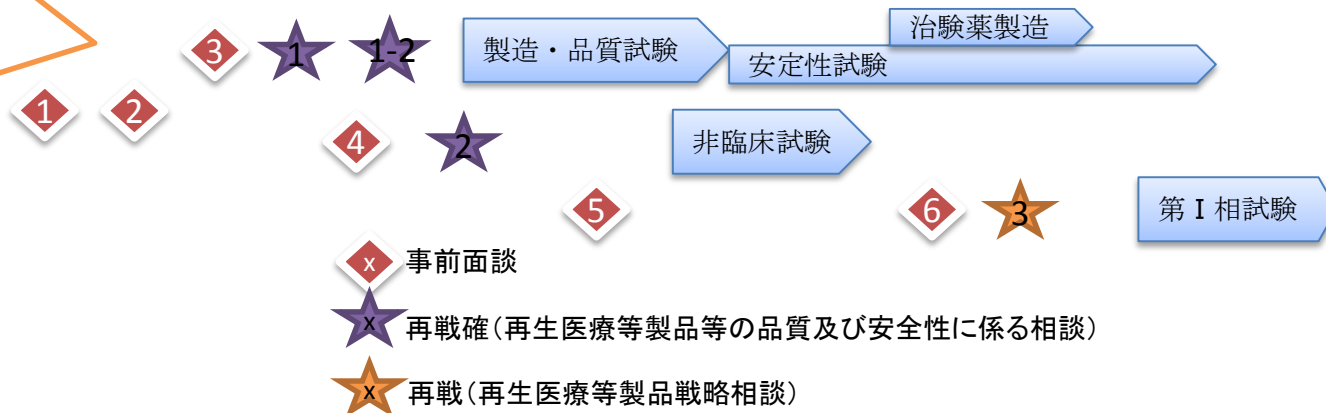
→ アカデミアの開発の背景、現状を把握

→ 研究者が理解しにくいポイントを認識し、薬事戦略における資料や論点のとりまとめを行う

● 薬事戦略相談を効率的に行うための留意事項(チェックリスト)の参照資料作成

In vitroやin vivoで薬理作用は確認した。

→薬事戦略相談を利用したい。  
→スケジュールは？資料は？



ICHガイドライン、臨床試験トレーニングコースの品質及び非臨床に関する講演資料の参照箇所紹介

薬事戦略相談のチェックリストがあることは分かった。が、参照箇所が不明。

医科研での体験を通して

- 薬事戦略相談等のPMDAで実施しているサービスが研究者にとっては、煩雑で、わかりにくいことが分かった。参照する通知等を明確にしたものが必要。
- 臨床研究の倫理に関しては、PMDAの業務で正面から議論することはないため、議論は興味深かった。各品目の審査・相談においても倫理的な視点を心の片隅にとどめておきたい。

- 製造・非臨床ガイドライン:平成28年度初頭に製薬団体と日本遺伝子治療学会の意見を求め、パブリック・コメントを経てガイドランとして完成させる。
- 臨床ガイドライン:平成28年度前半にドラフトを作成し、製薬団体と日本遺伝子治療学会の意見を求め、パブリック・コメントを経て最終化を行う。
- 人材交流:継続して、自立して臨床開発および治験関連業務を行うことのできる人材を育成する。

26年度

27年度

28年度

組換えHSV-1: 膠芽腫・前立腺癌・臭神経芽腫・悪性黒色腫臨床研究  
膠芽腫医師主導治験

医師主導治験

臨床研究

### (1) 製剤品質・非臨床のガイドライン

検出方法・動態試験の評価基準の検討

非臨床試験(安全性)実施基準の検討

製剤品質・同等性証明の評価基準の検討

他のがん治療用ウイルスの検討

### (2) 臨床ガイドライン

試験デザインの検討

評価方法(効果・免疫応答)の検討

多施設での実施の検討

バイオセーフティーの検討

### (3) 人材交流による人材養成

PMDAへの派遣 (計2名派遣)

NIHSとの共同研究・情報交換

