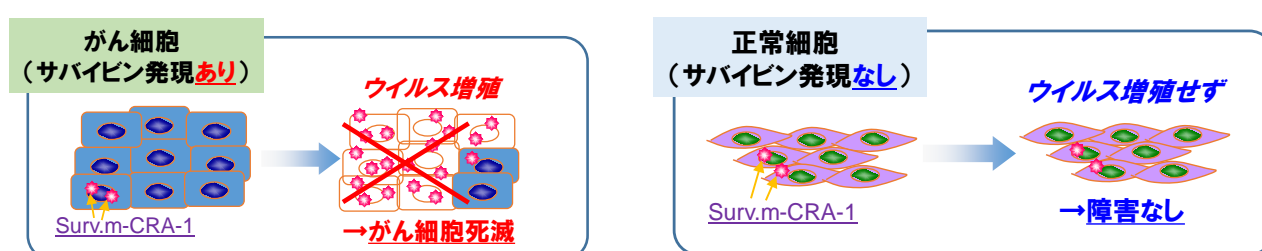


進行性固形がんを対象としたサバイビン反応性増殖型アデノウイルスベクター（Surv.m-CRA-1）の腫瘍局所投与による安全性/忍容性及び予備的な有効性検討のためのオープンラベル用量漸増試験（第 I 相試験）

【本試験製品 Surv.m-CRA-1 について】

サバイビン反応性多因子制御型増殖型アデノウイルス（Surv.m-CRA-1、以下、本剤）は、サバイビン（survivin）を発現している悪性腫瘍細胞においてウイルスを特異的に増殖させることにより感染腫瘍細胞を傷害することを目的とした、いわゆる、「腫瘍溶解性ウイルス（Oncolytic Virus）」である。本剤は 5 型アデノウイルスゲノムよりウイルス増殖に必要な E1A 及び E1B 領域の内因性プロモーターを除去した多因子制御型増殖型アデノウイルス（CRA regulated by multiple factors : m-CRA）を基本骨格としており、治療遺伝子は持たない。本剤では欠失した内因性 E1A プロモーター部分にサバイビンプロモーターを組換えたことにより、サバイビンが活性化している腫瘍細胞で選択的に増殖する。一方、サバイビン活性の低い正常細胞での増殖は抑制される（下図）。



サバイビンは、Inhibitor of apoptosis gene family に属する抗アポトーシスタンパク質の一つであり、ほとんどのがん種において高発現しているが、正常組織においては検出されないという特徴を有している。そして、本品は *in vitro* において腫瘍細胞に選択的な傷害性を示し、担がんヌードマウスにおける腫瘍内局所投与により抗腫瘍効果を示すことが確認されている。(Kamizono J, et al, Cancer Res. 65(12):5284-91. 2005)

【目的】

進行性固形がん患者に対する Surv.m-CRA-1 の腫瘍内投与の安全性及び忍容性を検討する。

【主要評価項目】

有害事象および副作用

【副次評価項目】

- | | |
|----------------|-------------------|
| 1) 血中アデノウイルス測定 | 6) 腫瘍長径縮小率 |
| 2) アデノウイルス排泄 | 7) 組織学的評価による腫瘍壊死 |
| 3) アデノウイルス抗体価 | 8) 腫瘍組織内アデノウイルス感染 |
| 4) サイトカイン | 9) PS および VAS 調査 |
| 5) 局所奏効 | 10) 患肢機能評価 |

【試験治療概要】

- ◆ 本試験では、試験製品を 1 回、腫瘍部位に注射する。
- ◆ 3 用量コホート（低用量 1.0×10^{10} vp (viral particle) /body、中用量 1.0×10^{11} vp/body、高用量 1.0×10^{12} vp/body）を設定し、同一被験者内での用量変更は行わない。
- ◆ 直視下、x 線透視下、CT ガイド下、または超音波ガイド下にて、1 つの投与対象病変に対する投与液量を、針先の方向を変えながら同一腫瘍内にまんべんなく、計 5～10 か所程度に分割されるように投与する。

試験の期間 2016 年 3 月～2017 年 9 月（延長の予定）

【選択基準】

- 1) 組織学的に下記のいずれかと診断されている。
原発性悪性骨腫瘍、転移性骨腫瘍、原発性悪性軟部腫瘍、転移性軟部腫瘍
- 2) 前治療として標準的治療が行われている場合、治療後 4 週間以上が経過している。
- 3) 一般的に認められた標準的治療法の対象にならない。
- 4) 腫瘍の短径・長径・高さの計測および腫瘍内への治験製品投与が可能な病変を有する。
- 5) 同意取得時年齢が 10 歳*以上 85 歳未満である。（*2017 年 1 月、10 歳に引き下げ）
- 6) Performance status が 0～2 である。
- 7) 3 か月以上の生存が期待される。
- 8) 主要臓器機能が保持されている。
- 9) 妊娠可能な被験者の場合、適切な方法での避妊に同意している。
- 10) 本治験への参加について、被験者本人からの同意が文書で得られている。

【除外基準】

- 1) 以下のいずれかの合併症を有する。
重篤な心疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、肝疾患、コントロール不良の糖尿病、継続的な治療を必要とする感染症
- 2) ペニシリンまたはブタ、ウシ（牛乳を含む）アレルギーの既往を有する。
- 3) 免疫抑制剤またはステロイドの全身投与を必要とする疾患を有する。
- 4) 活動性の重複がんを有する。（適切に治療された基底細胞癌、上皮内癌、表在膀胱癌、または 5 年間以上の転移・再発が認められない悪性腫瘍は不適格としない）
- 5) 原疾患に伴う発熱・疼痛のコントロールができない。
- 6) 妊娠中、授乳中の女性、閉経前または閉経後 1 年以内で妊娠検査が陽性の女性。
- 7) 同意取得前 4 週間以内に他の未承認薬の投与を受けている。
- 8) その他、治験責任医師／治験分担医師が本治験への参加は不相当と判断している。

【治験実施施設】

鹿児島大学病院
（鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1, TEL 099-275-5111）

【治験責任医師】

小宮 節郎（整形外科）
（TEL：099-275-5381）

【治験事務局】

臨床研究管理センター 治験管理部門
（TEL：099-275-5553）

【研究責任者】

小賤健一郎（遺伝子治療再生医学）
（TEL：099-275-5219）

UMIN 臨床試験登録アドレス：https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000026464

* 本治験は日本医療研究開発機構（AMED）研究費（革新的がん医薬実用化研究事業）の助成を受けて行われます。

【お問い合わせ先】鹿児島大学整形外科 永野 聡 (naga@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp)