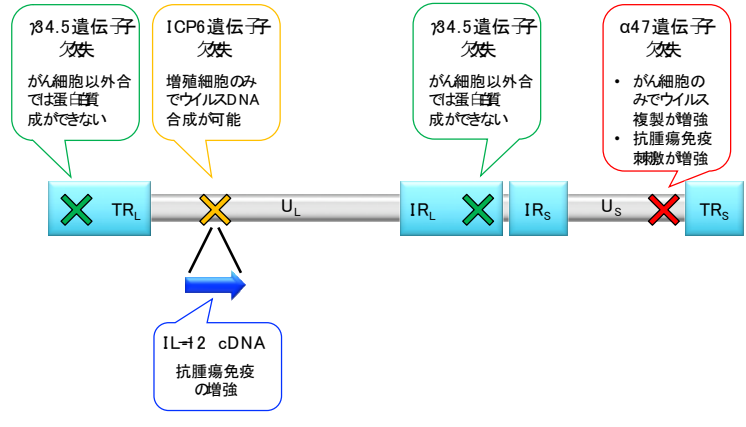


医療専門家向け詳細情報

悪性黒色腫患者を対象としたインターロイキン 12 発現型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型の第 I / II 相臨床試験の概要（医療専門家向け）

ウイルス療法とは	ウイルスを腫瘍細胞に感染させ、ウイルスの直接的な殺細胞作用により腫瘍の治療を図る治療法である。腫瘍細胞特異的なウイルス複製が得られるようにウイルスゲノムに人為的な変異を加える。遺伝子組換えウイルスは、腫瘍細胞に感染すると複製し、その過程で宿主となった腫瘍細胞は死滅する。増えたウイルスは拡散して周囲の腫瘍細胞に感染し、ウイルス複製→細胞死→感染を繰り返して腫瘍細胞を破壊する。正常細胞ではウイルス複製ができないため、正常組織は傷害しない。
T-hIL12 とは	・ 三重変異を有する第三世代の遺伝子組換えヒト単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1） ・ 東京大学で膠芽腫を対象に医師主導治験Ⅱ相が行われ、安全性とともに有効性が示された第三世代 HSV-1（G47Δ）の改良型 ・ ヒト IL-12 が組み込まれており、腫瘍細胞の中で複製する際に IL-12 が発現するので効率的に腫瘍免疫を惹起する T-hIL12 の DNA 構造：三重変異と IL-12 の組み込み  The diagram illustrates the DNA structure of T-hIL12, a third-generation genetically modified HSV-1. It shows the genome with several key regions: TR_L, U_L, IR_L, IR_S, U_S, and TR_S. Genetic modifications are indicated by 'X' marks and callouts: - γ4.5 deletion (green callout): Located at the TR_L and IR_L regions, noted as 'cannot be protein synthesized in non-cancer cells'. - ICP6 deletion (yellow callout): Located between TR_L and U_L, noted as 'possible viral DNA synthesis only in cancer cells'. - α47 deletion (red callout): Located at the TR_S region, noted as 'enhanced viral replication and enhanced antitumor immune stimulation only in cancer cells'. - IL-12 cDNA insertion (blue callout): Shown as a blue arrow pointing into the genome between U_L and IR_L, noted as 'enhancement of antitumor immunity'.
臨床試験の概要	目的： 【第Ⅰ相】進行期の悪性黒色腫患者を対象として、ヒト IL-12 発現型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 T-hIL12 の安全性を評価する。 【第Ⅱ相】進行期の悪性黒色腫患者を対象として、標準治療に上乗せする際の、T-hIL12 の安全性及び有効性を検討する。 試験デザイン： 対照群のないオープンラベル試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験） 対象疾患： 【第Ⅰ相】標準治療である、免疫チェックポイント阻害薬（抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体）あるいは分子標的薬（BRAF 阻害薬の単独療法又は BRAF/MEK 阻害薬の併用療法）の治療歴があり、進行により現時点でいずれの標準治療も実施が適切でない、あるいは適応がないと判断される悪性黒色腫患者。 【第Ⅱ相】標準治療のニボルマブをファーストラインの全身療法として投与する悪性黒色腫患者。 投与方法： 腫瘍内投与。1 回あたりの T-hIL12 の投与総量は 3×10^8 pfu とし、投与間隔は 2 週間（～4 週間まで可）とする。 【第Ⅰ相】投与回数は第 1 コホートでは 2 回、第 2 コホートでは 4 回。 【第Ⅱ相】第Ⅰ相で決定した回数（2 回又は 4 回）。 評価項目： 【第Ⅰ相】安全性の評価、奏効率、全生存期間、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果 【第Ⅱ相】奏効率、安全性の評価、全生存期間、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果 評価期間： 最終投与後 24 週間 募集予定期間： 2019 年 7 月～ 被験者数： 【第Ⅰ相】 6 名 【第Ⅱ相】 18 名

主な選択基準	・ 組織学的に診断が確定している悪性黒色腫。切除不能又は転移性。 ・ 皮膚・皮下の悪性黒色腫病変又は注入可能な転移リンパ節病変を有する。 ・ 20 歳以上、Performance Status が 0～2
--------	--

選択基準の詳細情報

適格基準

第 I 相

	切除不能又は転移性悪性黒色腫患者で、以下の基準をすべて満たす患者
1)	組織学的に診断が確定し、皮膚悪性黒色腫の AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8 版に基づく臨床病期がⅢ又はⅣに相当する。
2)	最長径 10 mm 以上の注入可能な皮膚・皮下の悪性黒色腫病変、又は短軸 15 mm 以上の注入可能な転移リンパ節病変が 1 つ以上認められる。
3)	標準治療である、免疫チェックポイント阻害薬（抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体）あるいは分子標的薬（BRAF 阻害薬の単独療法又は BRAF/MEK 阻害薬の併用療法）の治療歴があり、進行により現時点でいずれの標準治療も実施が適切でない、あるいは適応がないと判断される。
4)	理学的所見及び画像検査で全身の転移巣の分布と大きさが把握されている。
5)	同意取得時の年齢が 20 歳以上（性別は不問）。
6)	前治療が終了してから 30 日以上が経過している。
7)	Eastern Cooperative Oncology Group の Performance Status が 0～2。
8)	治験薬投与開始前 28 日以内の血液検査の結果が以下をすべて満たす。 ・ 骨髄機能： - 白血球数 2,000/mm³ 以上、好中球数 1,000/mm³ 以上、血小板数 100,000/mm³ 以上、ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上、プロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）施設基準値の 1.3 倍以内 ・ 肝機能： - AST 及び ALT が施設基準値上限の 4 倍以下、総ビリルビン 2.5 mg/dL 以下、直接ビリルビン 1.5 mg/dL 以下 ・ 腎機能：クレアチニン 1.7 mg/dL 以下

第 II 相

	切除不能又は転移性悪性黒色腫患者で、以下の基準をすべて満たす患者
3)	標準治療のニボルマブをファーストラインの全身療法として投与する患者（術後の adjuvant therapy としてダカルバジン、インターフェロン等を投与された患者を含む）。
	1)、2)、4)～8)は、第 I 相と同様。

除外基準

第 I 相と第 II 相で共通

	たとえ選択基準を満たしても、以下のいずれかに抵触する患者は本試験の対象から除外する。
1)	脳又は中枢神経に転移が認められる患者
2)	予測される生存期間が 6 ヶ月未満の患者
3)	妊娠中又は授乳中の女性
4)	治験薬投与開始から投与終了後 6 ヶ月までバリア型避妊を実行する意思がない患者
5)	緊急治療を要する胸水、腹水、心嚢液貯留がある患者
6)	活動性の感染症を合併している患者

7)	無病期間が5年未満の重複癌を有する患者（適切に治療された上皮内癌・皮膚の表皮内癌・基底細胞癌を有する患者は対象としてよい）
8)	ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）の検査結果が陽性の患者又は過去に検査結果が陽性であった患者
9)	活動性のヘルペスウイルス感染を有する患者
10)	アシクロビル、バラシクロビルなどの抗ヘルペスウイルス薬に対するアレルギー反応の既往がある患者
11)	プレドニゾン換算で10 mgを超えるステロイド又は免疫抑制薬が投与されている患者
12)	他の治験薬（又は研究的治療）の投与を T-hIL12 投与開始前 30 日（又は他の治験薬等の消失半減期の 5 倍のいずれか長い期間）以内に受けた患者
13)	がん治療用ウイルスの投与を受けた患者
14)	その他、治験責任医師又は治験分担医師（担当医師）が不適格と判断した患者