

201239009A

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）

小児の肉腫や脳腫瘍等に対する
がんペプチドワクチン単剤療法の開発
に関する研究

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 中面 哲也

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 研究班構成員名簿 1
II. 平成 24 年度総括研究報告	
小児の肉腫や脳腫瘍等に対するがんペプチドワクチン単剤療法の開発 3
研究代表者 中面 哲也	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表13
IV. 研究成果の刊行物・別刷15

I. 研究班構成員名簿

小児の肉腫や脳腫瘍等に対するがんペプチドワクチン単剤療法の開発
に関する研究班（平成24年度）

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	中面 哲也	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 免疫療法開発分野	分野長
研究分担者	細野 亜古	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 兼 東病院 小児科、血液・化学療法科	医長
	原 純一	大阪市立総合医療センター	副院長
	木下 義晶	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	准教授
	塩田 曜子	国立成育医療研究センター 腫瘍科	医員
	金森 豊	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科	医長
	孝橋 賢一	九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学	助教
	吉村 健一	京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部	特定助教
	佐藤 暁洋	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 臨床試験支援室	室長
研究協力者	河本 博	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科	医員
	真部 淳	聖路加国際病院 小児科	医長
	陳 基明	日本大学医学部 小児科学系小児科学分野	准教授
	小島 隆嗣	国立がん研究センター東病院 消化管内科	医員
	堀之内 秀仁	国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科	医員
	林 憲一	国立がん研究センター中央病院 薬剤部	部長
	小井土 啓一	国立がん研究センター中央病院 薬剤部	主任
	和泉 啓司郎	国立がん研究センター東病院 薬剤部	部長
	米村 雅人	国立がん研究センター東病院 薬剤部	主任
	福谷 美紀	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 臨床試験支援室	

Ⅱ. 平成 24 年度総括研究報告

小児の肉腫や脳腫瘍等に対するがんペプチドワクチン単剤療法の開発

研究代表者 中面 哲也 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 免疫療法開発分野長

研究要旨

小児がんの発生数は年間3000人ほど（小児人口1万人に1人）で非常に稀な病気であるが、3歳以上の子どもの死亡原因の中では事故に次いで第2位となっている。小児がんは70～80%の症例で治癒が見込めるようになったが、手術や放射線、化学療法などによる従来型の集学的治療のみでは20～30%が原病死する。このような難治性の小児腫瘍に対する有効な治療手段の確立は急務である。

本研究では、小児がんの中でも比較的对象も多く予後も不良な神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫を対象に、GCPに準じた臨床試験体制の下で、薬事承認につなげるためのペプチドワクチン療法の第I相の医師主導治験を実施する。神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫に高発現している3種類の抗原（KOC1、FOXM1、KIF20A）由来のがんペプチドカクテルワクチン療法の医師主導治験を実施し、科学的エビデンスを創出することを目的としており、当該ペプチドワクチンの大手製薬企業への導出、企業治験の実施、医薬品としての承認申請までの道のりを一気に短縮することを目指している。

本研究の特色、独創的な点は、対象の小児がんにも最も効果が期待できる組み合わせとして、成人のがん患者に既に投与実績があり、企業が成人がんを対象に開発中である3種類の抗原ペプチドを選択して組み合わせたペプチドカクテルワクチンを用いる点であり、本治験で期待できる成果が得られた場合は、即座に企業治験に移行できる可能性が高い。

平成23年度は、当該臨床試験を治験で実施する手続きを進めるとともに、2回の事前面談を経て、非臨床試験成績の充足性を主な相談事項として薬事戦略相談を行った。平成24年度は、追加を要求された非臨床試験の実施に予想以上に時間がかかったものの、研究計画書の内容検討を十分に行い、万全な治験実施体制を整えた。国立がん研究センターならびに大阪市立総合医療センターの倫理審査委員会に申請して、12月末に承認を得た後、平成25年1月初めに治験開始届を提出した。その後、PMDAからの照会事項に対応し、治験を開始できる許可を得た。現在、医師主導治験実施計画書の改訂版を両倫理審査委員会に提出済みであり、2月末に承認され、3月には症例登録を開始できる見込みである。また、当院の治験薬GMP準拠のCell Processing Center（CPC）内で、ペプチド製剤カクテルワクチン（NCCV Cocktail-1）、IFA製剤を作製して、品質を確認したのちに、各実施施設に搬送した。

平成25年度は、聖路加国際病院も実施施設として追加申請する計画であり、治験開始が遅れた分を取り戻せるよう、迅速な症例登録により早期の症例登録終了を目指し、平成25年度終了時には十分な成果を報告できるよう努める。

研究分担者

細野 亜古	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 兼 国立がん研究センター東病院 小児科、血液・化学療法科 医長	吉村 健一	京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部 特定助教
原 純一	大阪市立総合医療センター 副院長	佐藤 暁洋	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 臨床試験支援室 室長
木下 義晶	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野 准教授		
塩田 曜子	国立成育医療研究センター 腫瘍科 医員	河本 博	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 医員
金森 豊	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科 医長	真部 淳	聖路加国際病院 小児科 医長
孝橋 賢一	九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学 助教	陳 基明	日本大学医学部 小児科学系小児科学分野 准教授
		小島 隆嗣	国立がん研究センター東病院 消化管内科 医員

堀之内秀仁 国立がん研究センター中央病院
呼吸器内科 医師
林 憲一 国立がん研究センター中央病院
薬剤部 部長
小井土啓一 国立がん研究センター中央病院
薬剤部 調剤主任
和泉啓司郎 国立がん研究センター東病院
薬剤部 部長
米村 雅人 国立がん研究センター東病院
薬剤部 外来化学療法主任
福谷 美紀 国立がん研究センター東病院
臨床開発センター 臨床試験支援室

A. 研究目的

小児がんの発生数は年間3000人ほど（小児人口1万人に1人）で、非常に稀な病気であるが、3歳以上の子どもの死亡原因のなかでは、事故に次ぐ第2位の座をいまだに占めている。小児がんは医学の進歩によって70～80%の症例で治癒が見込めるようになったが、手術や放射線、化学療法などによる従来型の集学的治療のみでは20～30%が原病死する。このような難治性の小児腫瘍に対する有効な治療手段の確立は急務である。

我々は、先行してglypican-3 (GPC3)ペプチドワクチンの臨床第I相試験を開始して高度医療下での実施を目指しているが、GPC3を発現する小児がんは、肝芽腫、腎芽腫、卵黄嚢腫瘍などに限られており、適応患者数も限られている。本研究では、小児がんの中でも比較的対象も多く予後も不良な神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫を対象に、GCPに準じた臨床試験体制の下で、薬事承認につなげるためのペプチドワクチン療法の第I相の医師主導臨床試験を実施する。3年間の研究期間内に、小児がん（神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫）を対象に、それらががんを高発現している3種類の抗原（KOC1、FOXM1、KIF20A）由来のがんペプチドカクテルワクチン療法の医師主導治験を実施し、科学的エビデンスを創出することを目的としており、当該ペプチドワクチンの大手製薬企業への導出、企業治験の実施、医薬品としての承認申請までの道のりを一気に短縮することを目指している。

本事業では治験での実施を目指して薬事戦略相談を行うことが義務付けられ、我々は当該臨床試験を治験で実施する手続きを進めるとともに、薬事戦略相談を行うことを前提に、23年度は10月と11月に2回の事前面談を実施した。当該事前面談を踏まえ、平成24年2月20日に非臨床試験成績の充足性を主な相談事項として薬事戦略相談を行った。不足を指摘された非臨床試験を追加して、国立がん研究センターならびに関連する施設の倫理審査委員会に申請し承認を得た後、治験開始届を提出して平成24年度中の治験開始を目指す。開始後は迅速な症例登録に

より、早期の症例登録終了を目指し、平成25年度の本研究費最終年度終了時には十分な成果を報告できるように努める。

B. 研究方法

薬事戦略相談で不足を指摘された非臨床試験（FOXM1由来ペプチドのラットを用いた4週間反復皮下投与GLP毒性試験）を追加して、国立がん研究センターならびに関連する施設の倫理審査委員会に申請し承認を得た後、治験開始届を提出して平成24年度中の治験開始を目指す。

本治験に用いる3種類のペプチドは、それぞれ米国PolyPeptide Laboratories社より輸入したGMPグレードのものであるが、本治験の治験薬であるカクテルワクチン（NCCV Cocktail-1）を、国立がん研究センター東病院臨床開発センタープロジェクト棟Cell Processing Center（CPC）において、治験薬GMPに準拠して製造する。

各実施施設においては、治験開始に向けた実施体制の整備を進める。

以下の医師主導治験実施計画書を基に、必要に応じて適宜修正していく。

再発小児腫瘍を対象としたがんペプチドカクテルワクチン療法の第I相臨床試験医師主導治験

目的： 治癒が見込めない小児～若年成人期の固形腫瘍患者のうち、HLA-A*24:02が陽性である、再発または難治性神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫患者を対象に、発現が非常に高い確率で認められる3種類のがん抗原（KOC1、FOXM1、KIF20A）由来ペプチドワクチンを用いて、カクテル療法として一括接種する場合の安全性・有効性と実行可能性を検討する。

ペプチドの選択： 免疫染色において、KOC1蛋白、FOXM1蛋白については、神経芽腫5例中5例、ユーイング肉腫5例中5例、横紋筋肉腫6例中6例、骨肉腫5例中5例、KIF20A蛋白については、神経芽腫5例中4例、ユーイング肉腫5例中5例、横紋筋肉腫6例中6例、骨肉腫5例中5例で発現を確認している。ほとんどの神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫にKOC1、FOXM1、KIF20A蛋白発現が確認されることから、これらの症例に対して上記3種類の抗原蛋白由来ペプチドワクチン療法開発が可能と判断した。

試験対象： 治癒の見込めない、再発神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫患者

主要評価項目： 週に1回で8回接種する期間の用量制限毒性（DLT）の発現

副次的評価項目： 毒性プロファイル、奏効割合、無増悪生存期間、生存期間 等

Proof of principle： 末梢血中ペプチド特異的CTL

数の増加、参加者腫瘍検体でのペプチドが由来するがん抗原の発現 等

投与量と試験デザイン：

用量レベル	体重 20kg 未満	体重 20kg 以上
レベル -1	0.25 ml	0.5 ml
レベル 1	0.5 ml	1 ml

(1 ml中に各ペプチドワクチンが2 mgずつ配合されている3ペプチド配合剤を使用する)

各ペプチド2 mgを基本とする体重調整投与量で開始して本用量での安全性及び実施可能性を評価し、本用量で問題があると判断された場合に限り1レベル下(用量レベル-1)で、過小な量とならない範囲と考えられる各ペプチド1 mgを基本とする体重調整投与量での安全性及び実施可能性を評価する。

治療方法： 最初の8週間は1週間毎、その後は2週間毎にペプチドワクチンカクテルを外来にて接種する。毒性で継続不能もしくは腫瘍の増悪にて他治療を開始する場合まで治療を継続する。

検査： 安全性確認およびCTL誘導について外来受診毎に採血をおこなう。局所反応などの身体所見については患者日誌を利用した自記式調査を利用する。

試験実施施設と研究分担者の役割： 臨床試験：国立がん研究センター東病院(細野)、国立がん研究センター中央病院(河本)、大阪市立総合医療センター(原)の3施設での実施を予定。九州大学病院(木下)、国立成育医療研究センター(塩田、金森)は実施可能性を検討するとともに本臨床試験への登録等に協力する。がん抗原の発現の検査：九州大学(孝橋および研究協力者：小田、山元)。製剤の作成・提供、非臨床試験、免疫学的解析：国立がん研究センター東病院(中面)。症例数算定・試験デザイン、疫学・生物統計(吉村)。GCP試験の体制整備(佐藤および研究協力者：長谷川、福谷)。

予定登録数と試験期間： 本臨床試験全体で10例ないし20例とする。登録期間1年、追跡期間1年。

[倫理面への配慮]

GCPの遵守

本治験は本治験実施計画書、薬事法第14条第3項および第80条の2の規定ならびに平成9年3月27日付厚生省令第28号、平成15年6月12日付厚生労働省令第106号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(改正GCP)、平成15年6月12日付医薬発第0612001号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」および平成16年7月22日付薬食審査発第0722014号「医薬品の臨床試験の実施の基準

の運用について」を遵守し、医師主導治験として実施する。実施に際しては、ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守して、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

治験審査委員会(IRB)

本治験は各実施医療機関が設置した治験審査委員会において審査され、承認された後に実施する。また、本治験実施中においては、年に1回または治験審査委員会の求めに応じてそれ以上の頻度で、治験の継続の可否について審査を受ける。

治験計画の届け出

本治験においては、各実施医療機関の長が治験審査委員会の意見に基づいて治験の実施を了承した後に、薬事法第80条の2に基づき各実施医療機関の治験責任医師が“自ら治験を実施する者”として連名で厚生労働大臣に治験の計画を届け出た上で実施する。

被験者の同意

治験責任医師は、治験への参加の同意を得るために用いる同意・説明文書およびその他の説明文書を作成する。これらの文書の使用にあたっては、あらかじめ治験審査委員会の承認を得る。なお、原則として小児の被験者から法的に定められた同意を得ることはできないため、代諾者(親権者または後見人)より同意を得ることとするが、可能な限り被験者本人からもアセントを取得する。

被験者のプライバシー保護

被験者のプライバシー保護の観点から、本治験中は全てのデータを被験者識別コードのみで特定する。データは解析の全過程においても同様にマスクして処理する。尚、本治験への登録に際しては被験者識別コードにより症例を特定し、登録後は登録センターより割り振られた症例番号で特定する。

治験責任医師/治験分担医師は、原資料等の直接閲覧または治験成績の公表があること、および直接閲覧または治験成績の公表により被験者のプライバシーが侵されることはないことを、あらかじめ被験者または代諾者に説明し、同意を得る。

安全性情報の管理と提供

本治験に用いる全ての薬剤(ペプチド)の安全性等に関する新たな情報を得た場合、治験調整医師は必要に応じて他の実施医療機関の治験責任医師に文書にて報告する。必要な場合には、治験責任医師から当該実施医療機関の長にも文書にて報告する。国内および海外治験における安全性情報については、委託先のCROと治験実施企業とが密な連携をとり迅速な情報共有を行う体制が構築済みである。

重篤な有害事象が発生した場合の措置

治験責任医師/治験分担医師は、有害事象を認められた場合、被験者のリスクを最低限にするよう、速や

かに適切な診断と処置を行う。同時に下記に該当する重篤な有害事象と判断した場合には速やかに当該実施医療機関の長および治験調整医師に文書を用いて報告する。治験調整医師は情報入手後、すみやかに他の治験責任医師ならびに治験薬提供者に報告する。また、薬事法施行規則第273条に基づき、厚生労働大臣への報告の必要性を判断する。

当該治験責任医師／治験分担医師は、試験の継続等について当該実施機関の治験審査委員会の意見に基づき、当該実施医療機関の長の指示を受ける。また、発現した有害事象については可能な限り追跡調査を行い、必要な場合には追加報告書を治験調整医師に報告し、治験調整医師は初回報告と同様に扱う。

治験調整医師および各治験責任医師は、効果安全性評価委員会に対し、重篤な有害事象の報告を行うと共に、治療の継続、変更または中止について諮問できる。

健康被害に関する補償

本試験に起因して患者に健康被害が生じた場合には、実施医療機関は当該実施医療機関に法的責任がなくとも「健康被害の補償に関する手順書」に従って補償を行う。本試験における補償の内容は医療の提供とし、医療費、医療手当、補償金の支払いは行わない。補償原則は患者の損害賠償請求権の行使を妨げるものではない。健康被害が治験薬および治験目的のために実施計画書で使用するものが定められた薬剤投与によるもの、または実施計画書に定められた臨床上の介入、または手順によるものであり、患者が治験に参加していなければ起きなかったと判断されるものであれば、その蓋然性も考慮の上、補償する。

さらに動物実験に際しては、施設の動物実験指針を遵守し、動物愛護にも留意して研究を遂行するよう努める。

C. 研究結果

平成 23 年度の経過

当初の研究計画では「予後も比較的不良な神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫などを対象に、研究機関・企業が知財を有する GMP グレードのペプチドワクチンを用いて、GCP に準じた臨床試験体制の下で、薬事承認につなげるための第 I 相の医師主導臨床試験を実施する。治験での実施を目指して戦略薬事相談を行い、当該臨床試験を治験ないしは高度医療評価制度で実施する手続きを進める。」としていたが、本事業では治験での実施を目指して薬事戦略相談を行うことが義務付けられた。23 年度は、骨肉腫においても免疫染色において KOC1、FOXM1、KIF20A 抗原蛋白の発現を確認し、対象を神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫の 4 疾患に

した。KOC1、FOXM1、KIF20A 由来の HLA-A24 結合性の 3 種類の Good Manufacturing Practice (GMP) グレードのペプチドを米国 PolyPeptide Laboratories 社に作製を依頼し、薬監証明を取得して輸入した。当院の治験薬 GMP 準拠の Cell processing center (CPC) 内でペプチド製剤、IFA 製剤を作製する方針を決定し、様々な検討、手順書の作成等により、治験薬として実施施設に提供できる準備を整えた。また、当該臨床試験を治験で実施する手続きを進めるとともに、2 回の事前面談を経て、非臨床試験成績の充足性を主な相談事項として薬事戦略相談を行った。

平成 24 年度の結果

1. 平成 24 年 6 月 10 日に平成 24 年度第 1 回班会議を開催した。平成 23 年度の経過と PMDA との薬事戦略相談について概要を報告し、不足している非臨床試験について確認するとともに、研究実施計画書についての様々な細かい点まで討論を行って、修正すべき点、追記すべき点を確認した。
2. PMDA との薬事戦略相談において追加を要求された非臨床試験 (FOXMI 由来ペプチドのラットを用いた 4 週間反復皮下投与 GLP 毒性試験) を実施して、毒性所見の有無を評価したところ、明らかな毒性所見を示さなかった。この非臨床試験の実施に予想以上に時間がかかったものの、研究計画書の内容検討を十分に行い、各実施施設において治験開始に向けた実施体制の整備を進めた。
3. 平成 24 年 10 月 18 日に平成 24 年度第 2 回班会議を開催し、治験実施計画書の修正点、実施体制等について討論し、計画書最新版を国立がん研究センターならびに大阪市立総合医療センターの IRB に申請した。12 月末に両センターでの承認を得て、平成 25 年 1 月 8 日に治験開始届を提出した。
4. 3 種類の GMP グレードのペプチドは、一旦、試験研究目的で薬監証明を取得して輸入していたため、平成 25 年 1 月 8 日に使用目的を臨床試験用に変更する旨の転用願書を厚生労働大臣宛で関東厚生局に提出した。
5. 当院の治験薬 GMP 準拠の CPC 内で、ペプチド製剤カクテルワクチン (NCCV Cocktail-1)、IFA 製剤を作製して、品質を確認したのちに、各実施施設に搬送した。
6. 治験開始届提出後、PMDA からの照会事項に回答し、25 年 2 月に治験を開始できる許可を得た。それに伴い適宜修正した治験実施計画書を研究計画書改訂として国立がん研究センターならびに大阪市立総合医療センターの IRB に申請した。いずれも 2 月末に承認予定で、3 月 6 日から症例登録を開始できる目途を得た。それらの申請と並行して 1 月 31 日に第 3 回班会議として Kick-off meeting を開催し、実施体制を整えた。平成 25 年度は、聖路加

国際病院も実施施設として追加申請する計画であり、治験開始が遅れた分を取り戻せるよう、迅速な症例登録により早期の症例登録終了を目指し、平成25年度終了時には十分な成果を報告できるよう努める。

以下、医師主導治験実施計画書の最新版である。

難治性小児固形腫瘍患者を対象としたがんペプチドカクテルワクチン療法の第I相臨床試験医師主導治験 (H24-25年度) (中面、細野、河本、原、真部、木下、塩田、金森、孝橋、吉村、佐藤)

目的: 治癒の見込めない神経芽腫、Ewing肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、骨肉腫患者に対するがん抗原 KOC1、FOXM1、KIF20A 由来のがんペプチドカクテルワクチン (NCCV Cocktail-1) の有害事象を評価し、用量制限毒性 (Dose limiting toxicity: DLT) 発現割合から推奨用量を決定する。

ペプチドの選択: 免疫染色において、KOC1蛋白、FOXM1蛋白については、神経芽腫5例中5例、ユーイング肉腫5例中5例、横紋筋肉腫6例中6例、骨肉腫5例中5例、KIF20A蛋白については、神経芽腫5例中4例、ユーイング肉腫5例中5例、横紋筋肉腫6例中6例、骨肉腫5例中5例で発現を確認している。ほとんどの神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫に KOC1、FOXM1、KIF20A蛋白発現が確認されることから、これらの症例に対して上記3種類の抗原蛋白由来ペプチドワクチン療法開発が可能と判断した。

試験対象: 治癒の見込めない、再発神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫患者

主要評価項目: 週に1回で4回接種する期間の用量制限毒性 (DLT) の発現

副次的評価項目: 有害事象、病勢制御割合、無増悪生存期間、全生存期間

Proof of principle: がん抗原ペプチド特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導効果、抗原発現と有効性の相関

投与量と試験デザイン:

用量レベル	体重 20kg 未満	体重 20kg 以上
レベル 1	0.5 ml	1 ml
レベル 0	0.25 ml	0.5 ml

(1 ml中に各ペプチドワクチンが2 mgずつ配合されている3ペプチド配合剤を使用する)

各ペプチド2 mgを基本とする体重調整投与量で開始して本用量での安全性及び実施可能性を評価し、本用量で問題があると判断された場合に限り1レベル下 (用量レベル0) で、過小な量とならない範囲と考えられる各ペプチド1 mgを基本とする体重調整投与量での安全性及び実施可能性を評価する。

治療方法: NCCV Cocktail-1は7日 (±1日) 毎に投与し、「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り、最大1年間投与を継続する。9週以降については、寛解維持されているもしくは寛解に入っている場合は14日 (±2日) 毎の投与を許容する。

試験実施施設と研究分担者の役割: 臨床試験: 国立がん研究センター東病院 (細野)、国立がん研究センター中央病院 (河本)、大阪市立総合医療センター (原) の3施設での実施を予定。聖路加国際病院 (真部) も実施施設に追加予定。九州大学病院 (木下)、国立成育医療研究センター (塩田、金森) は実施可能性を検討するとともに本臨床試験への登録等に協力する。がん抗原の発現の検査: 九州大学 (孝橋および研究協力者: 小田、山元)。製剤の作成・提供、非臨床試験、免疫学的解析: 国立がん研究センター東病院 (中面)。症例数算定・試験デザイン、疫学・生物統計 (吉村)。GCP試験の体制整備 (佐藤および研究協力者: 長谷川、福谷)。

予定登録数と試験期間: 本臨床試験全体で10例ないし20例とする。登録期間1年、追跡期間1年。

D. 考察

小児がんは医学の進歩によって70~80%の症例で治癒が見込めるようになったが、手術や放射線、化学療法などによる従来型の集学的治療のみでは20~30%が原病死する。また、治癒した小児の中には、放射線、化学療法などによる様々な晩期障害に苦しんでいる例も少なくない。このような難治性の小児腫瘍に対する有効な治療手段の確立は急務である。

最近脚光を浴びている分子標的治療薬は高額であり、医療費の高騰を招き財政を圧迫しているばかりでなく、新たな有害事象の発生や無効例も多いことが問題であるが、免疫療法はこれらの諸問題を克服できる新規治療法となりうる可能性がある。未来を担う小児を一人でも多く救済できる治療を開発することは、福祉を超えた意義をもつ重要な仕事であると考えられる。投与局所の発赤腫脹以外には主だった有害事象のないワクチンの治療薬としての有効性が証明できれば、抗がん剤治療に頼ってきたがん治療を変え、患者の生活の質 (QOL) の改善にとっても大きな役割を果たすものと考えている。

本研究により、質の高い臨床試験の遂行による科学的エビデンスの創出が実現し、小児がんにおけるがんペプチドワクチンの迅速な創薬化が加速し、がん患者のQOL・予後の改善、医療費の削減など保健医療への多大な貢献が期待される。

E. 結論

小児がんの中でも比較的对象も多く予後も不良な神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫

を対象に、それらのがんに高発現している3種類の抗原 (KOC1、FOXMI、KIF20A) 由来のがんペプチドカクテルワクチン療法の科学的エビデンスを創出することを目的として、GCPに準じた臨床試験体制の下で、薬事承認につなげるためのペプチドワクチン療法の第I相の医師主導治験を実施する準備がすべて整い、平成24年度内に症例登録を開始できることとなった。平成25年度は、聖路加国際病院も実施施設として追加申請する計画であり、治験開始が遅れた分を取り戻せるよう、迅速な症例登録により早期の症例登録終了を目指し、平成25年度終了時には十分な成果を報告できるよう努める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagori T, Takahashi S, Gotoda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Kinoshita T, Nakatsura T. Phase I trial of glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma : immunological evidence and potential for improving overall survival. Clin Cancer Res. 18(13):3686-3696, 2012.
- 2) Sawada Y, Sakai M, Yoshikawa T, Ofuji K, Nakatsura T. A glypican-3-derived peptide vaccine against hepatocellular carcinoma. OncoImmunology. 1(8); 1448-1450, 2012.
- 3) Iwama T, Horie K, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shimomura M, Sawada Y, Nakatsura T. Identification of an H2-K^b or H2-D^b restricted and glypican-3-derived cytotoxic T-lymphocyte epitope peptide. Int J Oncol. 42(3):831-838, 2013.
- 4) Kojima Y, Hashimoto K, Ando M, Yonemori K, Yamamoto H, Kodaira M, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, Hosono A, Makimoto A, Fujiwara Y. Comparison of dose intensity of vincristine, *d*-actinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy for child and adult rhabdomyosarcoma: a retrospective analysis. Cancer Chemother Pharmacol. 70(3):391-397,2012.
- 5) Kojima Y, Hashimoto K, Ando M, Yonemori K, Hirakawa A, Kodaira M, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Hosono A, Makimoto A, Fujiwara Y. Clinical outcomes of adult and childhood rhabdomyosarcoma treated with vincristine, *d*-actinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 138(7): 1249-1257, 2012.
- 6) Hara J. Development of treatment strategies for advanced neuroblastoma. Int J Clin Oncol. 17(3): 196-203, 2012.
- 7) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Taguchi T. Implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: 20-year experience of a single institution. Surg Today. 42(3):220-224, 2012.
- 8) Kohashi K, Nakatsura T, Kinoshita Y, Yamamoto H, Yamada Y, Tajiri T, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1protein expression. Hum. Pathol. 2012, in press.
- 9) Nobuoka D, Yoshikawa T, Takahashi M, Iwama T, Horie K, Shimomura M, Suzuki S, Sakemura N, Nakatsugawa M, Sadamori H, Yagi T, Fujiwara T, Nakatsura T. Intratumoral peptide injection enhances tumor cell antigenicity recognized by cytotoxic T lymphocytes: a potential option for improvement in antigen-specific cancer immunotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2012, in press.
- 10) Nobuoka D, Yoshikawa T, Sawada Y, Fujiwara T, Nakatsura T. Peptide vaccines for hepatocellular carcinoma. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2013, in press.
- 11) Nobuoka D, Yoshikawa T, Fujiwara T, Nakatsura T. Peptide intra-tumor injection for cancer immunotherapy: enhancement of tumor cell antigenicity is a novel and attractive strategy. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2013, in press.
- 12) Sawada Y, Ofuji K, Sakai M, Nakatsura T. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. Liver Tumor. 2012, in press.
- 13) 澤田雄、中面哲也、第9部：製品開発の事業化・推進 第7章：がんワクチンの開発動向・事例 第1節 がんワクチンにおける臨床試験・治験のデザインと実践—アカデミアでのがんワクチン開発の経験—、希少疾患／難病の診断・治療と製品開発、技術情報協会編・発行、p503-511, 2012.
- 14) 澤田雄、中面哲也、肝臓がんにおけるペプチドワクチン療法、がんペプチドワクチン療法—第4のがん治療法への期待<第1集>、市民のための

がんペプチドワクチンの会編(中村祐輔監修)、旬報社、p96-115, 2012.

- 15) 澤田雄、中面哲也、特集：固形がんの免疫・抗体療法ー基礎研究の進歩と応用ー III. 臨床応用の進歩と展望 1. 免疫療法 (免疫細胞療法) Glypican-3などのがん特異的抗原を標的とした免疫療法、日本臨床 70(12):2136-2141, 2012.
- 16) 澤田雄、中面哲也、特集 消化器がんにおけるワクチン療法 肝細胞がんにおけるがんワクチン療法、G. I. Research 20(2):51-57, 2012.
- 17) 佐藤暁洋、記録/合同シンポジウム「わが国における新規抗がん剤開発の諸問題」-産官学連携をどう進めるか 17. 研究者主導承認薬試験のサポート体制、腫瘍内科 9(3):374-378, 2012.

2. 学会発表

- 1) Zoledronate induce expansion of Glypican-3 (GPC3) peptide specific Cytotoxic T Lymphocytes sufficient for adoptive cancer immunotherapy. Yoshikawa T, Takahara M, Tomiyama M, Kuroda A, Shirakawa H, Nobuoka D, Sawada Y, Sakemura N, Nieda M, Maekawa R, Nakatsura T. AACR 103rd Annual Meeting (Chicago), Mar.31-Apr.4, 2012.
- 2) Immune correlates of survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with glypican-3-derived peptide vaccine: Results from phase I trial. Sawada Y, Nobuoka D, Yoshikawa T, Shimomura M, Saito K, Mizuno S, Nakatsura T. AACR 103rd Annual Meeting (Chicago), Mar.31-Apr.4,2012.
- 3) Cancer Immunotherapy using ideal tumor-associated antigenic peptides and human iPS cell-derived dendritic cells. Nishimura Y, Nakatsura T, Nakamura Y, Senju S. 第16回国際HLA学会 (Liverpool), July1-3,2012.
- 4) がん免疫療法の開発とバイオマーカーの探索、中面哲也 第16回日本がん分子標的治療学会(福岡)、2012年6月27日～29日
- 5) がん免疫療法の臨床橋渡し研究の進展-我々の経験から-、中面哲也、吉川聡明、澤田雄、水野正一、下村真菜美、齊藤桂吾、大藤和也、酒井麻友子、高橋真理、多田好孝、岩間達明、藤波紀洋、須貝詩織、本吉正、小林裕太、粕谷匡史、鈴木史朗、柴田清住、吉川史隆、細野亜古、牧本敦、千住覚、西村泰治 第16回日本がん免疫学会 (札幌)、2012年7月26日～28日
- 6) Glypican-3 (GPC3) 由来ペプチドワクチンにより著明な臨床効果を示した患者における細胞傷

害性T細胞クローンの樹立と解析、多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、須貝詩織、鈴木利宙、安部良、中面哲也 第16回日本がん免疫学会 (札幌)、2012年7月26日～28日

- 7) C57BL/6マウスを用いたglypican-3由来CTLエピトープペプチドの同定、岩間達章、堀江和峰、吉川聡明、信岡大輔、下村真菜美、藤波紀洋、粕谷匡史、中面哲也 第16回日本がん免疫学会 (札幌)、2012年7月26日～28日
- 8) HLA-binding peptidome解析によるCTLエピトープ探索、本吉正、齊藤桂吾、信岡大輔、吉川聡明、澤田雄、中面哲也 第32回日本分子腫瘍マーカー研究会 (札幌)、2012年9月18日
- 9) 個別化医療におけるがん免疫療法の可能性、中面哲也 第71回日本癌学会 (札幌)、2012年9月19日～21日
- 10) 肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証するglypican-3ペプチドワクチンの臨床第II相試験における免疫学的解析、澤田雄、吉川聡明、信岡大輔、水野正一、中面哲也 第71回日本癌学会 (札幌)、2012年9月19日～21日
- 11) Glypican-3 (GPC3) 由来ペプチドワクチンにより著明な臨床効果を示した患者における細胞傷害性T細胞の解析、多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、鈴木利宙、安部良、中面哲也 第71回日本癌学会 (札幌)、2012年9月19日～21日
- 12) H2-K^bまたはH2-D^b拘束性glypican-3由来CTLエピトープペプチドの同定、岩間達章、堀江和峰、吉川聡明、信岡大輔、下村真菜美、中面哲也 第71回日本癌学会 (札幌)、2012年9月19日～21日
- 13) リンパ球減少の誘導を利用した癌抗原特異的免疫療法の増強を目指した検討、藤波紀洋、吉川聡明、下村真菜美、澤田雄、岩間達章、中面哲也 第71回日本癌学会 (札幌)、2012年9月19日～21日
- 14) 肝細胞がんに対する $\gamma\delta$ T細胞の細胞傷害性の検討、須貝詩織、吉川聡明、下村真菜美、中面哲也 第71回日本癌学会 (札幌)、2012年9月19日～21日
- 15) 卵巣明細胞腺癌に対するGPC3ペプチドワクチン療法における免疫モニタリングおよびGPC3ペプチド特異的CTLの誘導、鈴木史朗、柴田清住、吉川聡明、中面哲也、吉川史隆 第71回日本癌学会 (札幌)、2012年9月19日～21日
- 16) 乳癌担癌患者における腫瘍免疫応答の解明、井本滋、伊東大樹、伊坂泰嗣、酒村智子、伊美健

太郎、中面哲也 第71回日本癌学会(札幌)、2012年9月19日～21日

- 17) 肝がんワクチン：基礎から臨床まで、中面哲也 第40回日本臨床免疫学会総会（東京）、2012年9月27日～29日
- 18) ペプチドワクチン投与後患者生検組織でのGlypican-3(GPC3)ペプチド特異的CTLの検出、吉川聡明、酒井麻友子、大藤和也、高橋真理、下村真菜美、澤田雄、信岡大輔、中面哲也 第25回日本バイオセラピー学会（岡山）、2012年12月13日～14日
- 19) GPC3ペプチドワクチン投与後、顕著な抗腫瘍効果をきたした肝細胞癌の1例、澤田雄、吉川聡明、信岡大輔、藤井誠志、山内稚佐子、水野正一、中面哲也 第25回日本バイオセラピー学会（岡山）、2012年12月13日～14日
- 20) 新規がんワクチン療法の開発を見据えた癌部・非癌部のHLA class I発現強度の検討、信岡大輔、中面哲也、高橋真理、吉川聡明、澤田雄、八木孝仁、藤原俊義 第25回日本バイオセラピー学会（岡山）、2012年12月13日～14日
- 21) Glypican-3ペプチドワクチン療法により抗腫瘍効果が得られた進行卵巣明細胞腺がんの1例、鈴木史朗、柴田清住、中面哲也 第25回日本バイオセラピー学会（岡山）、2012年12月13日～14日
- 22) A potential of glypican-3-derived peptide vaccine therapy against cancer. Nakatsura T, Yoshikawa T, Sawada Y. AACR Special Conference TUMOR IMMUNOLOGY (Miami), Dec.2-5,2012.
- 23) Proof of glypican-3(GPC3) peptide specific CTLs infiltrating into tumor tissue derived from advanced HCC patient vaccinated with GPC3 peptide. Yoshikawa T, Sakai M, Ofuji K, Takahashi M, Shimomura M, Sawada Y, Nobuoka D, Nakatsura T. AACR Special Conference TUMOR IMMUNOLOGY (Miami), Dec.2-5,2012.
- 24) An autopsy case of a hepatocellular carcinoma patient with remarkable tumor necrosis immediately following glypican-3-derived peptide vaccination. Sawada Y, Yoshikawa T, Fujii S, Takahashi M, Nakatsura T. AACR Special Conference TUMOR IMMUNOLOGY (Miami), Dec.2-5,2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

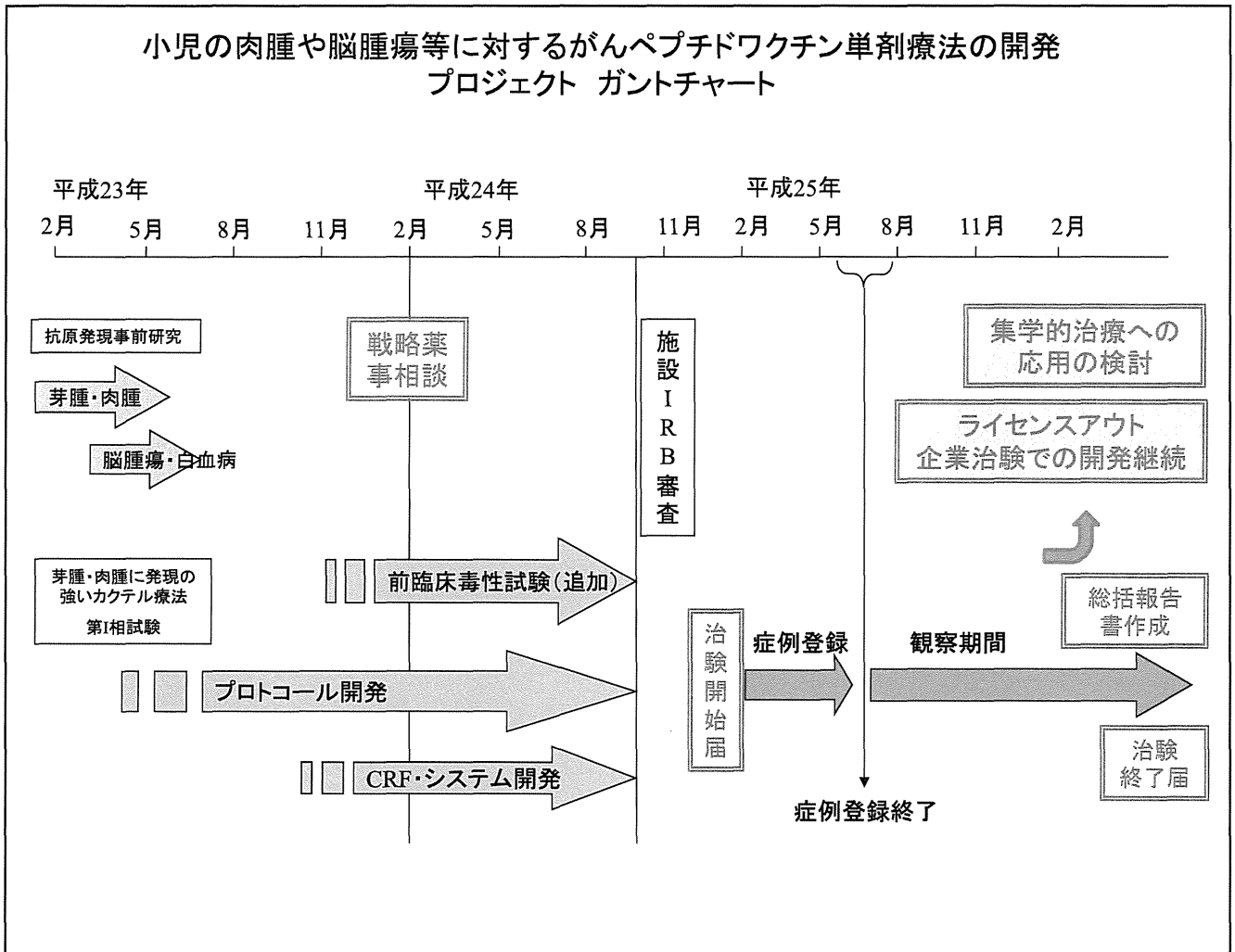
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究の概要図



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
澤田雄、 <u>中面哲也</u>	第9部：製品開発の事業化・推進 第7章：がんワクチンの開発動向・事例 第1節 がんワクチンにおける臨床試験・試験のデザインと実践 —アカデミアでのがんワクチン開発の経験—	技術情報協会編	希少疾患／難病の診断・治療と製品開発	技術情報協会	東京	2012	503-511

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagori T, Takahashi S, Gotoda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Kinoshita T, <u>Nakatsura T.</u>	Phase I trial of glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma : immunological evidence and potential for improving overall survival.	Clin Cancer Res.	18(13)	3686-3696	2012
Sawada Y, Sakai M, Yoshikawa T, Ofuji K, <u>Nakatsura T.</u>	A glypican-3-derived peptide vaccine against hepatocellular carcinoma.	OncoImmunology	1(8)	1448-1450	2012
Iwama T, Horie K, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shimomura M, Sawada Y, <u>Nakatsura T.</u>	Identification of an H2-K ^b or H2-D ^b restricted and glypican-3-derived cytotoxic T-lymphocyte epitope peptide.	Int J Oncol.	42(3)	831-838	2013
Kojima Y, Hashimoto K, Ando M, Yonemori K, Yamamoto H, Kodaira M, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, <u>Hosono A, Makimoto A, Fujiwara Y.</u>	Comparison of dose intensity of vincristine, <i>d</i> -actinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy for child and adult rhabdomyosarcoma: a retrospective analysis.	Cancer Chemother Pharmacol.	70(3)	391-397	2012

Kojima Y, Hashimoto K, Ando M, Yonemori K, Hirakawa A, Kodaira M, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, <u>Hosono A</u> , Makimoto A, Fujiwara Y.	Clinical outcomes of adult and childhood rhabdomyosarcoma treated with vincristine, <i>d</i> -actinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy.	J Cancer Res Clin Oncol.	138(7)	1249-1257	2012
<u>Hara J.</u>	Development of treatment strategies for advanced neuroblastoma.	Int J Clin Oncol.	17(3)	196-203	2012
Tajiri T, Souzaki R, <u>Kinoshita Y</u> , Koga Y, Suminoe A, Hara T, Taguchi T.	Implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: 20-year experience of a single institution.	Surg Today	42(3)	220-224	2012
澤田雄、 <u>中面哲也</u>	特集：固形がんの免疫・抗体療法－基礎研究の進歩と応用－ Ⅲ. 臨床応用の進歩と展望 1. 免疫療法（免疫細胞療法） Glypican-3などのがん特異的抗原を標的とした免疫療法	日本臨床	70(12)	2136-2141	2012
澤田雄、 <u>中面哲也</u>	特集 消化器がんにおけるワクチン療法 肝細胞がんにおけるがんワクチン療法	G. I. Research	20(2)	51-57	2012
<u>佐藤暁洋</u>	記録/合同シンポジウム「わが国における新規抗がん剤開発の諸問題」-産官学連携をどう進めるか 17. 研究者主導未承認薬試験のサポート体制	腫瘍内科	9(3)	374-378	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

第1節 がんワクチンにおける臨床試験・治験のデザインと実践 —アカデミアでのがんワクチン開発の経験—

はじめに

がん免疫療法は、がんの第4の治療法と言われて久しいが、国内においては標準治療を使い果たした進行がんの患者に試みられることが多く、科学的エビデンスが十分に検証されない状況であった。しかし、がんワクチン療法 Sipuleucel-T (Provenge®) の第Ⅲ相臨床試験での有効性の報告¹⁾、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) での承認から、その開発は再び大きな期待が持たれている。本邦においては、ペプチドワクチン療法を中心に医師主導型臨床試験が多く行われ、その中のいくつかでは有望な結果が評価され、企業主導の治験が進んでいる。また FDA のがん治療用ワクチンのガイダンスでは、がんワクチン療法はその作用機序から、従来の抗がん剤と異なる臨床試験デザインを考慮する必要があることを述べられている²⁾。本稿では、FDA ガイダンスの内容の一部を紹介し、がんワクチン臨床試験のデザインに関して我々の考察を加える。また国内を中心にがんワクチンの開発における臨床試験・治験の現状と我々の行ったアカデミアでのがんワクチン開発の概要について述べる。

1. 本邦でのがんワクチン開発の経緯

1991年に Boon らにより、ヒト悪性黒色腫のがん抗原が同定され、ヒトの免疫系が、がんを異物として認識し排除しうることに科学的根拠が与えられた³⁾。以降、様々ながん拒絶抗原およびペプチドが同定され、本邦でも1999年にペプチドワクチンの臨床試験が久留米大学で開始され、我々を含めアカデミア主体での多くのペプチドワクチンの医師主導臨床試験が行われている。

ここでペプチドワクチン療法の作用メカニズムを説明する。がん抗原由来のペプチドを、ワクチンとして患者の皮内・皮下に注射すると、皮内・皮下の抗原提示細胞表面のヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) にペプチドが結合する。その後、ペプチドを載せた抗原提示細胞によって刺激を受けたキラー T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) が活性化及び増殖する。このペプチドと HLA の複合体に反応するように活性化した CTL は、がん抗原由来ペプチドを HLA 表面に提示しているがん細胞を攻撃するという機序である。

近年になるまで国内製薬企業が、がんワクチンの開発、臨床試験に携わらなかったのは、まず免疫療法自体が、そもそも有望な治療法と思われて来なかったことや免疫療法の概念実証 Proof of Concept (POC) の欠如がブレーキをかけてきたと推察される。ペプチドワクチンは初めて科学的根拠をもって開発された免疫療法であったが、当初のペプチドワクチンの第Ⅰ相の臨床試験は従来の抗がん剤と同じく、もう治療法のないそもそも有効性を証明することが難しい進行がんを対象として実施されてきたため、却って失望感を与えてしまった。また米国 NCI の Rosenberg SA らのがんワクチンの奏効率はわずか 2.6% という報告がさらに追い討ちをかけた⁴⁾。この点に関しては、我々も含めた日本各地のグループから有効例の報告も増えてきて、その結果、国内の製薬企業の参画、企業治験の実施が行われるようになった。また免疫モニタリング法などにより、ペプチドワクチン療法の POC が証明されつつあることや、医師主導の臨床研究においても、客観的な臨床的有用性を証明するため十分に計画されたプロトコールで行うようになったためと思われる。製薬企業が本気で参画して開発するかどうか、今後のがんワクチン市場がどうなっていくかの鍵となっている。

そのためには、現時点では我々を含めて日本全国で展開されている医師主導の臨床試験でどれだけの説得力のあるエビデンスを出せるかが一番重要であり、必須であると考えている。本来製薬企業が Phase 0 のところから開発に関わって Phase I から治験で行えればもちろん理想的である。臨床試験と基礎研究での適切な科学的根拠に基づいたがんワクチンの開発はアカデミア主体で行われてきたが、日本ではまだまだ開発体制も不足しており、現場の医師や研究者が苦勞して医師主導の臨床試験を実施しているのが現状である。

2. がん治療用ワクチンの各ガイダンス^{2,5)} からみる開発, 臨床試験計画の留意点

FDAは、2009年9月にがん治療用ワクチンに対する臨床的考察としての企業向けガイダンスードラフト版を発表し、2011年10月に最終版を発表するに至っている²⁾。また日本バイオセラピー学会よりがん治療用ペプチドワクチンガイダンス(案)が公開され、広くパブリックコメントを求めている⁵⁾。

各ガイダンスとも、がんワクチン開発、臨床試験計画に関して、参考にすべき点が多々あり、その一部を紹介し、我々の考察を加える。

2.1 非臨床安全性試験

日本バイオセラピー学会ガイダンス(案)「ペプチドワクチンにおいては、非臨床安全性試験においては適切な動物種は存在しないと考えられる」と記載があるとおおり、ヒト型の主要組織適合抗原(major histocompatibility complex : MHC)を模したトランスジェニックマウスは存在するものの、そのペプチドワクチンで誘導したCTLやそのCTLがターゲットとする治療標的への抗腫瘍免疫応答、あるいは自己免疫現象といったものを、ヒトでの免疫応答のモデルとして完全に再現することは、現時点では不可能と考えられる。ただし日本バイオセラピー学会ガイダンス(案)では、薬理学的活性表現とは別に、試験範囲として、ペプチド原薬の意図しない不純物などの有害作用をみるための安全性薬理試験、2-4週間の反復投与試験、局所刺激性試験などを挙げている。

筆者らは、ペプチドが、生体内においてダイペプチダーゼなどにより急速に分解されることを確認しており、アジュバントと混合した場合も含めて、治験を行うペプチド毎に、その都度莫大な費用をかけて様々なGLP準拠下での前臨床試験を行う必要はないと考えている。我々は、医師主導治験の開始にあたっての医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA)との対面助言でも同様の主張を行った。PMDAからは、ペプチド原薬の意図しない不純物などの有害作用をみるための安全性薬理試験だけは必要という助言を受け、結果としては、非臨床試験の実施を全くしなくてよいという許可は得ることができなかった。しかし、治験開始時に不必要な非臨床試験を行わないことに関して、一定の理解を得ることができたと考えている。

米国FDA、欧州医薬品庁(European Medicines Agency : EMA)、シンガポール健康科学庁(Health Sciences Authority : HSA)などの海外の規制当局では、前臨床試験を実施せず臨床試験の実施を許可するケースもあり、前述のSipuleucel-T(Provenge[®])では、非臨床試験のデータなく、別の形でデータを提示することで承認にいたっている。海外規制当局でのがんワクチン療法の治験開始・承認申請にあたっての前臨床試験の位置づけがより明確化されることで、今後本邦においてもがんワクチンの前臨床試験の位置づけが定まると思われる。そしてペプチドワクチンに至っては、これまでの抗がん剤で行われてきた非臨床安全性試験はほとんど省略できると考えている。

2.2 増量試験

FDAガイダンスには「がんワクチン臨床試験における臨床開始用量と用量設定の決定には、前臨床試験とあるいは(and/or)これまでのヒトでの経験に基づくべきである」「がんワクチンがこれまでのヒトでの臨床試験において投与されてきた種類のものであれば、安全性やアクティビティは確立されている可能性がある。このような状況では、利用可能な臨床データ次第で、開始用量や投与計画を設定するうえでの追加の前臨床試験は必要がない」と記載されており、前述のとおり動物で開始用量を決定することは理論的にも現実的にも不可能であるので、他の臨床試験のデータをもとにした開始用量の設定も許容されると考えられる。

また、「多くのがんワクチン臨床試験は3+3デザインが用いられてきたが、非常にまれな状況を除き最大耐量(maximum tolerated dose : MTD)は認められていない。これらの臨床試験では、用量-毒性曲線は平坦であるので、考えられる最も高い用量は、毒性よりも、製造上または投与部位の解剖学的な問題に起因する可能性がある」と記載してある。毒性をみるための用量増加試験は意味がないと考えるべきであるが、第Ⅱ相試験に向けての推奨投与量を決定するための適切なデザインをどうするかが今後の課題である。