

HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+ IL-12 DNA ワクチンの臨床応用： 前臨床試験、非臨床試験について他の医師主導治験の経験との比較

研究分担者 井上義一 NHO近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター長

研究要旨

多剤耐性結核は難治性稀少感染症とも言えるが、本試験は現在、非臨床試験としてマウスの実験結果の確認とサルを用いた研究の準備中である。新規薬剤開発について分担研究者がかかわってきた、稀少難病（リンパ脈管筋腫症、自己免疫性肺胞蛋白症）治験の経験を紹介し、問題点を示し本 DNA ワクチン開発の参考とする。

A．研究目的

これまで、カニクイザルの結核感染モデルで、HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+ IL-12 DNA ワクチン投与群で、生存率の改善、血沈の改善、T リンパ球の HSP65 抗原に対する増殖反応増強、IL-2 の産生増強を認めたとの報告を行ってきた。

本ワクチンの 1 相試験とその後の臨床試験への取り組みについて、分担研究者の過去の医師主導治験の状況を報告し今後の医師主導治験の参考とする。

B．研究方法

これまでに分担研究者が実施した臨床試験を示し本臨床試験の参考とし、問題点を提示する。

（倫理面への配慮）

前臨床試験実施中のため該当無し。

C．研究結果とD．考察

【シロリムスを用いたリンパ脈管筋腫症（LAM）第 3 相国際共同臨床医師主導治験】

2003 年から準備を始め、米国、カナダ日本で実施した。米国では NIH 予算による医師主導治験、我が国では臨床試験（MILES 試験）として実施した。その結果シロリムスの有効性と安全性が確認され 2011 年に出版した（NEJM 2011）。この結果を受け PMDA と相談し、薬事承認に向け、第 3 相試験を実施し 2014 年終了した（MLSTS）。

2014 年 7 月 4 日シロリムスは世界に先駆けて我が国で薬事承認され、2014 年 12 月 24 日から処方可能となった。MILES 試験及び、MLSTS 試験では、米国と我が国の患者会の協力があり、稀少疾患での国際共同試験が可能となった。一連の成果に対して分担研究者は 2016 年 3 月 27 日 The LAM Foundation（米国患者会）から Scientific Advancement Award を受賞した（シカゴ）。

【肺胞蛋白症（PAP）臨床試験：第 2-3 相医師主導治験、企業治験導入】

分担研究者らは、肺胞蛋白症研究班を通して、特発性 PAP に対して GM-CSF 吸入療法を実施し 2004 年症

例を発表した。その後、我が国で GM-CSF 吸入療法の前臨床試験を実施し 2010年発表した(AJRCCM 2010)。その結果を踏まえ、前臨床試験、医師主導治験準備を進めると同時に、企業試験の誘致のため企業への働きかけを行ってきた。その結果、2種類の異なる GM-CSF についてそれぞれ医師主導治験と国際共同企業治験の準備が進んでいる。我が国の難病対策により稀少肺疾患に対する薬剤開発が加速しているが、企業の取り組みも同調しつつ有る。承認後の適応拡大など企業にとってメリットがあれば稀少疾患の企業治験も可能である。

【当施設での医師主導治験実施に向けた問題点】

- (1) CRC の関与は必須でありそのためには人件費に対する最低限の研究費の投入が必要。
- (2) 研究費の無い治験は施設に負担をかける事になり、研究者の情熱だけでは実施は困難である。
- (3) 企業治験の場合は SMOを有効利用。
- (4) 患者会からの厚労省、企業への要望書。

【本ワクチン試験の臨床応用に向けて】

多剤耐性結核患者数は少なく稀少感染症と言える。患者会はない。多くの患者は国立病院機構、結核予防会等、保健所等で把握されている。前臨床試験が無事に終了すれば、稀少疾患で学んだノウハウも生かしながら組織を構築し医師主導治験、企業治験実施に進む予定である(図 1)。

E . 結論

多剤耐性結核を対象とした、DNA

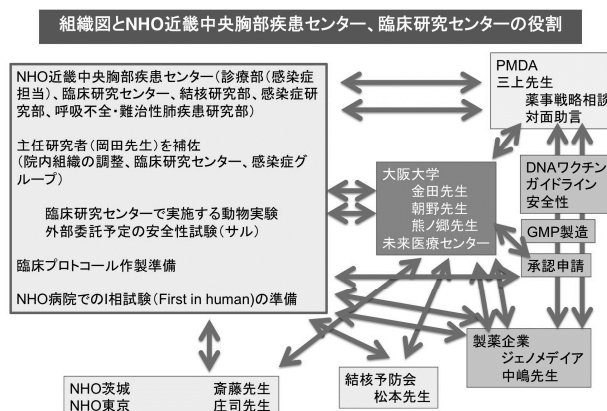


図 1 本研究での組織図案

ワクチンによる前臨床試験、臨床試験の実施には問題点は少なくないが、問題点を克服し、開発継続が必要である。

F . 健康危険情報

特記事項無し

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1 . Akasaka K , Tanaka T , Maruyama T , Kitamura N , Hashimoto A , Ito Y , Watanabe H , Wakayama T , Arai T , Hayashi M , Moriyama H , Uchida K , Ohkouchi S , Tazawa R , Takada T , Yamaguchi E , Ichiwata T , Hirose M , Arai T , Inoue Y , Kobayashi H , Nakata K . : A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015 Jan 15 ; 308 (2) : L105 - 17 .

- 2 . Nakatani T , Arai T , Kitaichi M , Akira M , Tachibana K , Sugimoto C , Hirooka A , Tsuji T , Minomo S , Hayashi S , Inoue Y . : Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity?, *Eur Respir J*. 2015 Feb 19. pii:ERJ-02147-2014. [Epub ahead of print].
- 3 . Riche ldi L , du Bois RM , Raghu G , Azuma A , Brown KK , Costabel U , Cottin V , Flaherty KR , Hansell DM , Inoue Y , Kim DS , Kolb M , Nicholson AG , Noble PW , Seman M , Taniguchi H , Brun M , Le Maulf F , Girard M , Stowasser S , Schlenker-Herceg R , Disse B , Collard HR ; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82.
- 4 . Riche ldi L , Cottin V , Flaherty KR , Kolb M , Inoue Y , Raghu G , Taniguchi H , Hansell DM , Nicholson AG , Le Maulf F , Stowasser S , Collard HR . : Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014 , Jul;108(7):1023-30.
- 5 . Ogura T , Taniguchi H , Azuma A , Inoue Y , Kondoh Y , Hasegawa Y , Bando M , Abe S , Mochizuki Y , Chida K , Klüglich M , Fujimoto T , Okazaki K , Tadayasu Y , Sakamoto W , Sugiyama Y . : Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis, *Eur Respir J*. 2014 Dec 10. pii:ERJ-01980-2013. [Epub ahead of print]
- 6 . Gupta R , Kitaichi M , Inoue Y , Kotloff R , McCormack FX . : Lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis. *Lymphology*. 2014 Sep;47(3):106-17.
- 7 . Gemma A , Kudoh S , Ando M , Ohe Y , Nakagawa K , Johkoh T , Yamazaki N , Arakawa H , Inoue Y , Ebina M , Kusumoto M , Kuwano K , Sakai F , Taniguchi H , Fukuda Y , Seki A , Ishii T , Fukuoka M . : Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2014 Dec;105(12):1584-90. doi: 10.1111/cas.12550. PMID: 25287435 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 8 . Kanazu M , Arai T , Sugimoto C , Kitaichi M , Akira M , Abe Y , Hozumi Y , Suzuki T , Inoue Y . An intractable case of hermansky-pudlak syndrome,

Intern Med, 2014 Nov 15;53(22)
2629-2634.

- 9 . Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, Shigemitsu H, Culver DA, Gelfand J, Valeyre D, Sweiss N, Crouser E, Morgenthau AS, Lower EE, Azuma A, Ishihara M, Morimoto S, Yamaguchi T, Shijubo N, Grutters JC, Rosenbach M, Li HP, Rottoli P, Inoue Y, : Prasse A, Baughman RP, Organ Assessment Instrument Investigators TW. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 Apr 18;31(1):19-27.
- 10 . Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S. : Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2014 Mar;52(2):136-43.
- 11 . Kinehara Y, Kida H, Inoue Y, Hirose M, Nakabayashi A, Takeuchi Y, Hayama Y, Fukushima K, Hirata H, Inoue K, Minami T, Nagatomo I, Takeda Y, Funakoshi T, Kijima T, Kumanogoh A. : Development of microscopic polyangiitis-related pulmonary fibrosis in a patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *BMC Pulm Med.* 2014 Nov 4;14:172. doi:10.1186/1471-2466-14-172. PMID: 25366193 [PubMed - in process]
- 12 . Matsuda Y, Tachibana K, Sasaki Y, Tsuyuguchi K, Kitaichi M, Inoue Y. : Tracheobronchial lesions in eosinophilic pneumonia. *Respir Investig.* 2014 Jan;52(1):21-7.
- 13 . Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods.* 2014 Jan 15;402(1-2):57-70.
- 14 . Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. : Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014, Mar 5;14:37.

2 . 学会発表

省略

H . 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

1 . 特許取得

特記事項なし

2 . 実用新案登録

特記事項なし

3 . その他

特記事項なし