

オリジナル抗原 HSP105 由来ペプチドワクチンの FIH 医師主導治験に関する研究

業務担当責任者 中面 哲也
国立がん研究センター
早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野長

研究要旨

がんペプチドワクチン療法は局所反応を除くと有害事象も少なく、標準治療が無効となり全身状態が悪化しつつある患者にも比較的安全に使用することができる。このような治療への需要や期待は高まっており、まだ承認に至ったものはないが、日本発のオリジナルのがんペプチドワクチン療法を開発することによって、がん治療への貢献を目指す。

HSP105 は研究代表者らが膵がんの SEREX 法で同定したがん抗原で、ヒトの大腸がん、膵がん、食道がん、咽頭がん、乳がん、メラノーマなどの多様ながんを高発現し、がん細胞ではアポトーシスの抑制に関わっていること、さらにはがん特異性と免疫原性に優れた有望ながん抗原であることを報告してきた。我々は、日本人の約 60%が陽性の HLA-A24、および、欧米白人においてメジャータイプであり日本人でも 40%に陽性の HLA-A2 のそれぞれに対して、それに結合してペプチド特異的 CTL を誘導できる HSP105 由来のペプチドを複数同定して、特許を出願、成立させている。

進行食道がんにおいては抗がん剤、進行大腸がんにおいては、抗がん剤や高額な分子標的薬が使用されるが、その治療成績はまだ満足できるものではなく、その後の治療選択肢は限られており、依然として早急な治療開発が望まれる状況にある。

本研究では、3年間の研究期間内に、標準的化学療法に不応/不耐となった進行食道がん、大腸がん患者を対象に、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 First in human (FIH) 第 相医師主導治験を実施して、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。

我々は既に、肝細胞がんにおいてこれも自ら同定した glypican-3(GPC3) ペプチドワクチンの製薬企業への導出を成功させ、小児がんのペプチドワクチン療法の Phase 1 を医師主導治験で実施してきた実績があり、本研究でも計画通りの質の高い臨床試験の遂行が見込まれる。

初年度である平成26年度は、HSP105由来ペプチドワクチンの第 相医師主導治験の開始に必要な準備を粛々と実施した。7月1日にPMDAとの事前面談を済ませ、対面助言免除のお墨付きを得て、要求された GLPでのラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験は2月中に完了した。GMPグレードのペプチド原薬は薬監証明を取得して輸入済みであり、今後、治験開始までに自施設のCPCでGMPグレードの製剤を作製する。国立がん研究センターの治験審査委員会に4月中に申請し承認を得た後、治験開始届を提出して平成27年6月の治験開始を目指している。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28年度の本研究最終年度終了時には十分な成果を報告できるよう努め、製薬企業へのライセンスアウト・企業治験での開発継続を目指す。また、免疫組織化学染色により、種々のがん腫でもHSP105蛋白発現を認め、幅広いがん腫がHSP105由来ペプチドワクチン療法の対象となる可能性が示唆された。

担当責任者

中面 哲也	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野	和田 聡	神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん免疫療法研究開発部
小島 隆嗣	国立がん研究センター東病院 消化管内科	孝橋 賢一	九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学
北野 滋久	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 先端医療科	佐藤 暁洋	国立がん研究センター 研究支援センター 研究企画部

A．研究目的

進行食道がんにおいては抗がん剤、進行大腸がんにおいては、抗がん剤や高額な分子標的薬が使用されるが、その治療成績はまだ満足できるものではなく、その後の治療選択肢は限られており、依然として早急な治療開発が望まれる状況にある。がんペプチドワクチン療法は局所反応を除くと有害事象も少なく、標準治療が無効となり全身状態が悪化しつつある患者にも比較的安全に使用することができる。開発費も比較的安価と考えられ、承認された場合、薬価が安価に抑えられる可能性も高い。このような安価で副作用の少ない治療への需要や期待は益々高まっている。がんペプチドワクチンの有効性は未だPhase 3で証明されておらず、まだ承認に至ったものはないが、期待される治療法であることには変わりがなく、まだ工夫の余地もある。本研究では、これまでの経験を活かして、日本発のオリジナルのがんペプチドワクチン療法の開発を目指す。

HSP105は研究代表者らが膵がんのSEREX法で同定したがん抗原で、ヒトの大腸がん、膵がん、食道がん、咽頭がん、乳がん、メラノーマなどの多様ながんを高発現し、がん細胞ではアポトーシスの抑制に関わっていること、さらにはがん特異性と免疫原性に優れた有望ながん抗原であることを報告してきた。我々は、日本人の約60%が陽性のHLA-A24、および、欧米白人においてメジャータイプであり日本人でも40%に陽性のHLA-A2のそれぞれに対して、それに結合して、ペプチド特異的CTLを誘導できるHSP105由来のペプチドを複数同定して、特許を出願、成立させている。

本研究では、3年間の研究期間内に、進行食道がん、大腸がん患者を対象に、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FIH第 相医師主導治験を実施して、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を実現して、企業治験での開発継続につなげ、医薬品としての承認申請までの道のりを短縮することを目指している。

今年度は、HSP105由来ペプチドワクチンの第相臨床試験医師主導治験の開始に必要な、GMPグレードの製剤作製、GLPの非臨床試験の実施、医師主導治験の体制整備（プロトコルの完成とCRF・システム開発）を行うと同時に、免疫学的解析法の確立及び適応拡大の検討を進めることを目標とした。

我々は既に、肝細胞がんにおいてこれも自ら同定したglypican-3(GPC3) ペプチドワクチンの製薬企業への導出を成功させ、小児がんのペプチドカクテルワクチン療法のPhase 1を医師主導治験で

実施してきた実績があり、本研究でも計画通りの質の高い臨床試験の遂行が見込まれる。

B．研究方法

1. GMPグレードの製剤作製
GMPグレードのペプチド原薬を薬監証明を取得して輸入し、自施設のCPCでGMPグレードの製剤を作製する。
2. GLPの非臨床試験の実施
PMDAとの事前面談（対面助言を免除された）で要求されたGLPでのラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験を外注して実施する。
3. 医師主導治験の体制整備（プロトコルの完成とCRF・システム開発）
今年度中に、当該臨床試験を治験で実施する準備として、ほぼ出来上がっているプロトコルを完成させるとともに、CRF、各種標準業務手順書も完成させる。GCP試験の体制整備も行う。
4. 免疫学的解析法の確立
IFN ELISPOTアッセイ、がん組織の免疫組織化学的解析及び、MHCペプチド複合体マルチマーを用いたFACS解析について、治験開始までに確立を目指す。
5. 適応拡大の検討
免疫組織化学的解析などの免疫学的解析により、様々ながんでの適応拡大の検討を実施する。

（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。

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。

安全性情報の収集

治験責任医師/事務局は、治験薬提供者から治験薬の安全性に関する情報を得た場合、薬事法施行規則第273条の他、関連通知に基づいて対応する。報告手順の詳細は「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従う。併せて、実施計画書、説明同意文書の改訂の必要性、および被験者への説明の必要性について判断し、必要な場合に対応する。

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を入手後、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こと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

1. GMPグレードの製剤作製
GMPグレードのペプチド原薬を薬監証明を取得して輸入した。平成27年4月に自施設のCPCでGMPグレードの製剤を作製する予定とした。
2. GLPの非臨床試験の実施
PMDAに要求されたGLPでのラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験を新日本科学に外注して実施した。2月26日に最終報告書を受領した。結果の概要は以下の通りである。
 - ・4週間間歇皮下投与毒性試験 (GLP)
HSP105 由来ペプチドを、ヒトへの投与方法と同様に A24-1 と A24-7 のペプチドと IFA の混合物、A2-7 と A2-12 のペプチドと IFA の混合物を、各ペプチド 0.5 mg/kg 及び 5 mg/kg 容量で CrI:CD (SD) ラットの雌雄に週1回、4週間間歇皮下投与をした時の毒性を検討した。その結果、観察期間を通じていずれの投与群にも死亡は認められなかった。一般状態観察、体重測定、剖検及び病理組織学的検査においても、被験物質投与に起因する変化は認められなかった。
3. 医師主導治験の体制整備（プロトコルの完成とCRF・システム開発）
27年4月の国立がん研究センター治験審査委員会への申請を目指して、ほぼ出来上がっているプロトコル、CRF、各種標準業務手順書の完成を急いでいる。
当初のプロトコルの試験デザインでは、予

定登録数12～24例で主要評価項目としてDLT発現割合を評価するものであったが、ある程度の有効性が評価できて、その後の開発の判断ができるように工夫をし、本治験の結果によっては企業への導出が可能となるような魅力的な試験デザインとすべく見直しを行い、以下のように修正した。

「本試験の臨床的仮説は「進行食道・大腸がん患者に対して一定以上の安全性の基準を満たす本剤の用量レベルを同定すること」である。本試験では、First in human 試験であるが、ワクチン試験で一般的な、安全性および CTL 誘導が十分期待できると期待される dose level から開始をする dose down デザインを Phase 1 a 期で採用する。さらに、推奨用量が決定した後に、抗腫瘍効果、免疫学的効果を検討するため、Phase1b 期として症例を追加する。Phase1a 期：HLA タイプ別にそれぞれに 1 レベル 3～6 名、レベルダウンした場合には更に 3～6 名が登録される。Phase1b 期：推奨用量での症例数が 15 名になるために更に 9～12 名登録される。Phase1a 期および Phase1b 期を併せ推奨容量被験者が 15 名になるよう各群 15～21 名を登録する。」

GCP試験の体制整備も問題なく構築されている。予算の執行が遅れたため、Electric Data Capturing(EDC) Systemの構築、将来的なCDISC申請に関する調査などは、来年度に持ち越しとなった。

4. 免疫学的解析法の確立

IFN ELISPOT アッセイについては確立しているが、MHC ペプチド複合体マルチマーを用いた FACS 解析については、治験開始までに確立を目指す。がん組織の免疫組織化学的解析について、2種類の抗体共に大腸がん症例ではがん細胞に特異的に染色されることを確認した。monoclonal 抗体、polyclonal 抗体共に優劣付け難い結果となったが、以後は monoclonal 抗体 (HSP105 mono) を用いることとした。

5. 適応拡大の検討

免疫組織化学的解析などの免疫学的解析により、様々ながんでの適応拡大の検討を実施した。種々のがん腫で発現を検討したところ、神経膠芽腫 7 例中 7 例 (100%)、髄芽腫 27 例中 8 例 (30%)、肺原発腺がん 38 例中 37 例 (97%)、神経芽腫 5 例中 3 例 (60%)、横紋筋肉腫 10 例中 1 例 (10%)、Ewing 肉腫 5 例中 2 例 (40%)、滑膜肉腫 5 例中 2 例 (40%)、悪性ラプドイド腫瘍 3 例中 2 例 (67%)、類上皮肉腫 6 例中 5 例 (83%)、粘液型脂肪肉腫 5 例中 2 例 (40%)、線維肉腫 4 例中 0 例 (0%)、脊索腫 5 例 5 例 (100%)、弧発性線維性腫瘍 4 例 4 例 (100%)

で腫瘍細胞に HSP105 蛋白発現を認めた。

以上、今年度の研究計画はおおむね順調に実施できた。

D . 考察

HSP105 由来ペプチドワクチンの第 相医師主導治験の開始に必要な準備をほぼ予定通りに着々と進めることができた。PMDA に要求された GLP でのラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験は 2 月中に完了し、特に問題ない結果が得られた。GMP グレードのペプチド原薬は薬監証明を取得して輸入済みであり、27 年 4 月に自施設の CPC で GMP グレードの製剤を作製する準備は整っている。当初作成したプロトコールを見直すことができ、より魅力的な試験が可能となったと考えている。GCP 試験の体制整備も問題なく構築されており、国立がん研究センターの治験審査委員会に 27 年 4 月に申請することを目指して、ほぼ出来上がっているプロトコール、CRF、各種標準業務手順書の完成を急いでいる。承認を得た後、治験開始届を提出して平成 27 年 6 月の登録開始を目指している。

E . 結論

HSP105由来ペプチドワクチンの第 相医師主導治験の開始に必要な準備を粛々と実施した。7 月1日にPMDAとの事前面談を済ませ、対面助言免除のお墨付きを得て、要求されたGLPでのラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験は2月中に完了した。GMPグレードのペプチド原薬は薬監証明を取得して輸入済みであり、27年4月に自施設のCPCでGMPグレードの製剤を作製する。国立がん研究センターの治験審査委員会に27年4月に申請し承認を得た後、治験開始届を提出して平成27年6月の治験開始を目指している。治験分担実施施設として神奈川県立がんセンターを追加して、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す。また、免疫組織化学染色により、種々のがん腫でもHSP105蛋白発現を認め、幅広いがん腫がHSP105由来ペプチドワクチン療法の対象となる可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Ofuji K, Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Yoshimura M, Saito K, Nakamoto Y, Nakatsura T. A peptide antigen derived from EGFR T790M is

immunogenic in non-small cell lung cancer. Int. J. Oncol. 46:497-504,2015

2. Sawada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Iwama T, Endo I, Nakatsura T. Programmed death-1 blockade enhances the antitumor effects of peptide vaccine-induced peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. Int. J. Oncol. 46:28-36,2015
3. Sawada Y, Komori H, Tsunoda Y, Shimomura M, Takahashi M, Baba H, Ito M, Saito N, Kuwano H, Endo I, Nishimura Y, Nakatsura T. Identification of HLA-A2 or HLA-A24-restricted CTL epitopes for potential HSP105-targeted immunotherapy in colorectal cancer. Oncol. Rep. 31(3):1051-1058, 2014
4. Ito A, Kondo S, Tada K, Kitano S. Clinical development of immune checkpoint inhibitors. BioMed Research International. In press. (Corresponding author) (peer reviewed)
5. Kitano S, Postow MA, Ziegler CG, Kuk D, Panageas K, Cortez C, Rasalan TS, Adamow M, Yuan J, Wong P, Altan-Bonnet G, Wolchok JD, Lesokhin AM. Computational Algorithm Driven Evaluation of Monocytic Myeloid Derived Suppressor Cell Frequency For Prediction of Clinical Outcomes. Cancer Immunol Res. 2(8): 812-821, 2014. (peer reviewed)
6. 北野滋久、藤原豊、抗PD-1抗体^{の臨床試験の現状} がん分子標的治療 12(1): 32-36, 2014.
7. 北野滋久、悪性黒色腫に対する抗PD-1抗体療法: 抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体併用療法 細胞工学 33(10):1042-1048, 2014.
8. 北野滋久、塚崎邦弘、Tregによる免疫反応の制御とimmune checkpointによる免疫修飾の違い 腫瘍内科 14(5):469-474, 2014.
9. 佐藤暁洋、記録 第3回 がん新薬開発合同シンポジウム 研究者主導未承認薬開発試験の実施および規制上の諸問題 - アカデミアの立場から - . 腫瘍内科. 13(3):427-431, 2014.

2. 学会発表

- 1) Glypican-3(GPC3) ペプチドワクチン投与後の投与局所及び腫瘍局所でのペプチド特異的CTLの解析、吉川聡明、下村真菜美、澤田雄、高橋真理、吉原宏樹、上野浩生、真部淳、細野亜古、植村靖史、中面哲也、第18回日本がん免疫学会総会(松山)2014年7月30日~8月1日
- 2) Glypican-3由来エピトープペプチド結合リポソームのCTL誘導能の評価、岩間達章、内田哲也、

下村真菜美、吉川聡明、中面哲也、第18回日本がん免疫学会総会(松山)2014年7月30日~8月1日

- 3) Analysis of glypican-3 specific CTLs in the tumor tissue and vaccination site after administration of GPC3 peptide.
(Glypican-3(GPC3) ペプチドワクチン投与後の投与局所及び腫瘍局所でのペプチド特異的CTLの解析) 吉川聡明、下村真菜美、澤田雄、植村靖史、中面哲也、第73回日本癌学会学術総会(横浜)2014年9月25日~27日
- 4) Evaluation of peptide-specific CTL-inducible ability of glypican-3-derived peptide-coupled liposome vaccine.(Glypican-3由来ペプチドを結合したリポソームワクチンのペプチド特異的CTL誘導能評価) 岩間達章、内田哲也、下村真菜美、吉川聡明、中面哲也、第73回日本癌学会学術総会(横浜)2014年9月25日~27日
- 5) The enhancement of the CTL induction by peptide vaccine therapy in combination with anti-CD4 antibody (抗CD4抗体の併用投与は抗腫瘍ペプチドワクチン療法のCTLプライミング効率を高める) 藤浪紀洋、吉川聡明、澤田雄、下村真菜美、岩間達章、植村靖史、中面哲也、第73回日本癌学会学術総会(横浜)2014年9月25日~27日

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

