

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告
（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準備）

HSP105 由来ペプチドワクチンの FIH 第 相臨床試験医師主導治験の開始に向けた研究

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

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。

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。

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
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
小島 隆嗣 国立がん研究センター東病院
消化管内科

い、追加で必要なGLPの非臨床試験を決定し委託して実施することを目的とした。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

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（プロトコールの完成と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ー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。

A. 研究目的

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。

平成26年度は、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、当該臨床試験を治験で実施する手続きを進め、また薬事戦略相談を行

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 Cr1: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、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。

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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

2. 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

なし

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

