

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 治療薬に関する研究開発
(英語) Investigator-initiated clinical trial of novel therapeutics for cervical
intraepithelial neoplasia (CIN)

研究開発実施期間: 平成30年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 濱西 潤三
(英語) Junzo HAMANISHI

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人京都大学・大学院医学研究科 婦人科学産科学・准教授 (2021年8月1日～)

[前: 国立大学法人京都大学医学部附属病院・総合周産期母子医療センター・講師 (～2021年7月31日)]

(英語)

Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University Graduate School of Medicine. Associate Professor (August 1st 2021-)

[Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto University Hospital Junior Associated Professor (- July 31st 2021)]

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

(1) 製造・品質

2018年度中に治験薬 (低分子化合物 X) を搬入した。実施中の安定性試験において、問題は認められておらず、安定性試験結果に基づき順次使用期限を延長した。アプリケーションについては、治験用のアプリケーションを製造し治験実施医療機関に搬入し、問題なく使用した。

(2) ヒト薬物動態

医師主導第1/2相試験にて採取した、第1コホート被験者の血液検体の血漿中 X 濃度測定を行った。その結果、個人間のばらつきが大きいものの、低用量も高用量もともに投与6時間から22時間にかけて血漿中濃度がピークとなり、48時間においてもわずかに検出された。さらに腔内投与後12.5時間、20時間後は高用量のほうが低用量に比べて平均血漿中濃度が高く、高用量投与のほうに薬剤が体内に残存しやすい可能性が示唆された。以上から、Xは腔壁を介して血液中に取り込まれること、第2コホート (高用量の14日間反復投与) では毎日反

復投与することの妥当性を示すことができた。

(3) 医師主導第 1/2 相試験

2018 年度に IRB 審査を受け、治験計画届を届出、2019 年度には治験を開始し、第 1 コホートを完了し、効果安全性評価委員会で安全性を確認し、コホート移行について勧告を得た。2019 年 10 月から第 2 コホートを開始し、2 週間反復投与の安全性を確認した。2020 年度前半に第 2 コホートの登録を終えていることを目標としていたが、COVID-19 の感染拡大による影響に伴い、医療機関における受診患者数の減少により治験に必要な患者登録に想定以上の期間を要し計画を変更せざるを得なくなった。2020 年度終了時の到達目標として、第 2 コホートの登録を終えることを目標とした。結果として、2020 年 12 月 9 日に登録終了、2021 年 2 月 24 日に追跡調査を含む最後の被験者の観察を終了した。2021 年 10 月 20 日に治験総括報告書が完成した。

(4) 規制当局対応

2018 年 6 月 25 日に RS 戦略相談事前面談、2018 年 9 月 28 日に対面助言を行い、試験デザインについて議論した結果を踏まえ治験実施計画書を作成した。2019 年 1 月 30 日に京都大学病院 IRB 審議により 2019 年 1 月 31 日に承認を得たのち、2019 年 2 月 4 日に PMDA に治験計画届を提出した。

また、2020 年 6 月より韓国での治験が開始され、本治験の安全性情報と韓国の治験の安全性情報を双方で確認している。PMDA に提出する安全性年次報告については、国内での企業治験が開始されるまでは、情報をとりまとめて京大から提出する

(5) 企業での開発

本治験薬提供者において、当治験のデータをもとに子宮頸部異形成を対象に開発している X について、韓国での企業治験が開始された。

(6) 付随研究

医師主導第 1/2 相試験にて採取した被験者の膺分泌物の細菌叢解析を行ったが、治療効果との有意な相関関係は認めなかった。

<英文>

II Outline of Research and Development

Research and development results and their significance

(1) Manufacturing and quality

The investigational drug (small molecule compound X) was brought in during 2018. No problems were observed in the ongoing stability studies, and the expiration date was extended sequentially based on the results of the stability studies. As for the applicators, applicators for clinical trials were originally manufactured and delivered to the investigational sites, and they were used without any problems.

(2) Human pharmacokinetics

Plasma X concentrations were measured in blood samples from the first cohort of subjects collected in the physician-initiated Phase 1/2 study. Results showed that plasma concentrations of both low and high doses peaked between 6 and 22 hours after administration, and were still slightly detectable at 48 hours, although there was a large inter-individual variability. Furthermore, at 12.5 and 20 hours

after vaginal administration, the mean plasma concentration of the high dose was higher than that of the low dose, suggesting that the drug may be more likely to remain in the body at higher doses. These results indicate that X is taken up into the blood via the vaginal wall and that repeated daily dosing in the second cohort (14-day repeated dosing of the high dose) is justified.

(3) Physician-Initiated Phase 1/2 Study.

IRB review received in FY 2018, clinical trial plan submitted, clinical trial initiated in FY 2019, first cohort completed, Efficacy and Safety Committee confirmed safety and made recommendation on cohort transition, second cohort initiated in October 2019, safety of 2-week repeat dosing confirmed, FY 2020 The goal was to have completed enrollment of the second cohort by the first half of FY2020, but due to the impact of the spread of COVID-19 infection, the number of patients seen at medical institutions declined, requiring more time than expected to enroll patients for the trial and forcing us to change our plans. The goal was to complete enrollment of the cohort. As a result, enrollment was completed on December 9, 2020, and the last subject observation including follow-up was completed on February 24, 2021.

(4) Correspondence for Regulatory authority

RS strategy pre-consultation on June 25, 2018 and face to face advice on September 28, 2018, and the study protocol was prepared based on the results of the discussion on the study design; approved on January 30, 2019 by Kyoto University Hospital IRB deliberation on January 31, 2019, and then on February 4, 2019 by the clinical trial plan notification was submitted to PMDA.

In addition, a clinical trial in South Korea will start in June 2020, and safety information for this clinical trial and the South Korean clinical trial is being confirmed by both parties; for the annual safety report to be submitted to PMDA, information will be compiled and submitted by Kyodai until the start of the company clinical trial in Japan.

(5) Development in a company

The investigational drug provider has initiated a company clinical trial in South Korea for X, which is being developed for cervical dysplasia based on the data from this clinical trial.

(6) Additional study

Bacterial flora analysis of vaginal secretions from subjects collected in a physician-initiated phase 1/2 study showed no significant correlation with treatment response.

別紙

公表資料（事後評価報告書）の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報(有効成分)、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないと工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

例1. ある化合物の生物活性が新規である場合

× 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）のY Zキナーゼ阻害活性

○ 課題名：化合物XのY Zキナーゼ阻害活性

→ 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

例2. 標的（Y Zキナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

× 課題名：化合物Xを有効成分とするY Zキナーゼ阻害剤—新規機序による抗がん剤の開発

○ 課題名：化合物Xを有効成分とする新規抗がん剤の開発

→ 公表資料においては、Y Zキナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物Xの具体的な開示も避ける。