

総括研究報告書

1. 研究開発課題名 :

癌に対する新たなコンドロイチン硫酸ポリマー修飾腫瘍溶解性麻疹ウイルス療法

開発のための前臨床研究

2. 研究開発代表者 : 谷 憲三朗

3. 研究開発の成果

近年ウイルス自身が有する腫瘍溶解性を利用した腫瘍溶解ウイルス療法が注目されているが、ウイルス製剤投与後に患者体内で産生される中和抗体により、同製剤の複数回投与及び全身投与が困難となり、全身的かつ持続的抗腫瘍効果が期待しにくいことから、その問題点の改善が必要と考えられる。我々は麻疹ウイルス(MV)のワクチン株のN、P、L遺伝子を野生型IC-B株のN、P、L遺伝子に組換えた遺伝子改変麻疹ウイルス(MV-NPL)を開発し、その安全性と高い抗腫瘍効果を報告した(Meng et al., 2010)。一方、コンドロイチン硫酸ポリマー法は研究分担者の濱田らが開発したウイルス表面加工技術であり、ポリマー修飾により中和抗体の感染抑制を解除し、担癌マウスにおいて顕著に生存期間を延長した(Hamada et al., 2010)。本研究ではこれらの新規技術を組み合わせることで、安全性と有効性が高く、中和抗体回避により反復投与可能で長期の抗腫瘍効果が期待できる、コンドロイチン硫酸ポリマー修飾腫瘍溶解性麻疹ウイルス(CS-MV)療法の開発を行った。

平成25年度までに、非GMP(good manufacturing practice)レベルでCS-MV製剤の開発を行った。作製した製剤はin vitro及びvivo中和抗体存在下で抗腫瘍効果が確認でき、いわゆる”スタイルス化(宿主免疫攻撃不能化)”に成功した。また、肺癌・頭頸部癌等で高い抗腫瘍効果を確認できたためこれらを対象癌に選定した。

次に、我々はMVの精製方法を検討し、陰イオン交換カラム法(回収率>30%)と遠心法(回収率>70%)を開発し、大量製造を試みた。しかし、製造した毒性試験用ロットでエンドトキシンが検出されたため、閉鎖系製造法への変更が必要となった。検討の結果、シングルユースホロファイバーを用いることでエンドトキシンフリーの感染性ウイルスを高回収率(89.91%)に濃縮可能なことを明らかにした。

上記の方法を遠心法に組み合わせて、GMPグレード製品を用いたCS-MV大量製造を行った。九州大学病院・検査部安全管理ユニットで実施した品質試験検査結果では、無菌試験及びマイコプラズマ検出試験にて陰性、エンドトキシン検出試験では医薬品基準値以下であったため、本CS-MV剤で平成27年度に毒性試験を追加実施した。

平成26年度に実施したPMDAとの事前面談結果を基に、動物種としてカニクイザルを採用し、毒性試験を実施し、組織検体および血液・糞尿のqPCR法およびバイオアッセイ法による生体内分布および感染性ウイルス排出の有無を確認した。その結果、投与部位付近とその所属リンパ節でMVが検出されたが、その他の組織や経時的に採取した糞尿及び血液中では検出限界以下であった。以上より本剤接種患者においてはウイルス拡散防止のための行動制限等が軽減できる可能性が示唆された。

さらに、品質試験実施済みのGMPグレード製品で製造したCS-MV製剤を用いて、平成27年度に追加実施した毒性試験では、所見及び病理解剖で高用量群において、腋窩リンパ節と脾臓における濾胞胚中心の拡大と接種部位の軽度の炎症が確認された。また、各種検査では、白血球数とFBG, CRPの一過性上昇が確認されたが、その他、重篤な症状および死亡例の発生は認められなかった。

以上の結果を基に、CS-MV療法第I相臨床試験実施計画書を現在作成しているが、医師主導治験として実施していく上で不足している追加非臨床試験実施の必要性をPMDAとの薬事戦略相談において確認することが必須であると考えられる。これらを基に本医師主導遺伝子治療第I相臨床治験実施に向けた計画書を作成させる予定である。