

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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
2. 研究開発代表者： 中面哲也（国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫療法開発分野）

3. 研究開発の成果

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I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カクテルワクチン療法のPhase I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。

2年目である平成27年度は、具体的に以下の6つの項目について実施した。

1) 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）（佐藤、野村、尾崎）

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た。Electric Data Capturing(EDC) Systemも構築した。将来的なCDISC申請に関しては引き続き検討を行う。

2) 自施設のCPCでGMPグレードの製剤を作製（中面）

自施設のCPCでGMPグレードの製剤を作製した。

3) 医師主導治験の開始（小島、中面、佐藤、野村、尾崎、和田）

国立がん研究センターの治験審査委員会に平成27年4月15日に申請し5月13日に承認を得た後、治験開始届を5月21日と6月1日に提出して、7月8日に登録を開始し、7月13日に最初の患者を登録した。分担施設である神奈川県立がんセンターの治験審査委員会には8月4日に申請し、9月24日に承認を得て、治験を2施設で開始した。

4) 迅速な症例登録（小島、和田、中面、北野、信岡、澤田、鈴木、中本、原尾）

登録は極めて順調であり、平成28年3月31日現在、30例中26例が登録され、予定通りに進捗している。

5) 免疫学的解析法の確立と実施（中面、和田、北野、孝橋）

本研究の肝でもある免疫学的解析においても、ペプチドワクチンを投与した患者検体を用いて、MHCペプチド複合体マルチマーを用いたFACS解析についても確立した。また、患者末梢血、がん組織、投与部位皮膚組織検体を用いてIFN γ ELISPOTアッセイ、免疫組織化学的解析なども実施している。さらに、ペプチド特異的T細胞クローンの樹立にも成功した。

6) 適応拡大の検討（中面、和田、北野、孝橋、信岡、澤田、鈴木、中本、原尾）

小児期に好発する難治性脳腫瘍である髄芽腫で、8/27例（30%）にHSP105蛋白発現が認められ、治療対象になりうる可能性が示唆された。

また、治験を実施されている進行食道扁平上皮癌9例および大腸腺癌2例でも染色を実施したが、全例で陽性となり、治療ターゲットとして非常に有用であることが示された。