

## 多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの開発 (第I相医師主導治験)

### プロジェクト 責任者

独立行政法人国立病院機構 近畿中央呼吸器センター

臨床研究センター客員研究員 岡田 全司

### プロジェクト概要

#### 【研究の目的、必要性】

①結核は世界三大感染症の一つで、毎年1000万人発症し、160万人/年死亡。特に、多剤耐性結核は極めて難治性で毎年約50万人発症、40%が死亡。新規治療ワクチン開発が切望。その治療に莫大な医療費が必要。BCGに代わる新ワクチンの開発は欧米でも成功していない。②(a)マウスの系で、多剤耐性結核治療効果。(b)サルで、HVJ-E/pVAX-HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチン(本ワクチン)は結核治療効果示唆。③したがって、多剤耐性肺結核患者に下記の本ワクチンの第I相医師主導治験を目的。

第I相医師主導治験計画の適切性(PMDA対面助言):治験実施計画書が承認(2018年10月)、大阪大学医学部附属病院治験審査委員会(中央IRB)にて2019年2月承認。治験へ進むことを了解いただいた。

#### 【特色・独創的な点】

- ① (a)マウスの系では、pcDNA3.1を用い多剤耐性結核菌菌数減少、超多剤耐性結核(XDR-TB)感染モデルで、生存率を改善。(b)カニクイザルの結核感染モデル(ヒト結核に最も近い)で、HVJ-エンベロープ(E)/pVAX-HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチン投与群では、生存率と血沈の改善示唆、T細胞増殖反応増強、世界でも類例のない独創的ワクチン。(平成24年日本結核病学会賞受賞)
- ② 非臨床安全性試験(PMDA対面助言)と品質試験(PMDA対面助言)。PMDAより承認を得た(2017)。非臨床安全性試験として、サルでGLPレベルで反復投与毒性試験、単回投与毒性、局所刺激性、血漿中IL-12 TK、安全性薬理試験を実施し、重篤な有害事象は認めず。
- ③ 大阪大学未来医療センター橋渡し研究支援拠点にすでに平成29年8月にシーズ(B)、12月に研究シーズ(C-45)として認定を受けたこと。(2017年9月から阪大未来医療センターに本ワクチン治験事務局が設置され、月1回定例会議が施行。)
- ④ 第I相医師主導治験の適切性(PMDA対面助言)(2018年10月)。PMDAより受け入れ可能の返事。
- ⑤ 大阪大学中央IRB:2019年2月承認。
- ⑥ 2019年2月28日PMDAに治験届を提出し承認。したがって2019年4月より治験開始。
- ⑦ すでに、First Patient In(FPI)しており、本DNAワクチンは、観察期間の18週間重篤な副作用認めず。
- ⑧ 1例目患者の喀痰中の多剤耐性結核菌の陰性化を認める、抗結核効果を発揮した。

#### 【対象疾患】

多剤耐性肺結核患者

#### 【特許情報】

HVJ-Eは特許

#### 【技術の特徴】

HVJ-E/HSP65DNA+IL-12DNAワクチン(以下「本品」)は、抗結核免疫を誘導するためのプラスミドDNA(pVAX1/HSP65 DNA+ヒトIL-12 DNA、以下「pDNA」)と、誘導した免疫を増強するためのアジュバント成分であるHVJ-E(Hemagglutinating Virus of Japan-Envelope)を含む。ワクチン成分であるpDNAは、ヒト結核菌H37Rv株由来のヒト結核免疫(キラーT細胞とI型ヘルパーT細胞)を最も強く誘導する抗原蛋白質の一つである、HSP65(Heat Shock Protein 65)蛋白、及び細胞性免疫(キラーTとヘルパーT)を介する抗結核免疫の誘導に重要なヒト1本鎖IL-12蛋白の2種類の蛋白質を発現するベクターであり、プラスミドDNAをベクターとする遺伝子治療薬である。

#### 【市場性】

日本で急増している外国人結核患者の治療の市場性がある。全世界の46万人/年発症の多剤耐性結核患者の治療ワクチン。160万人/年の結核死亡者の治療として広い市場性。

#### 【希望する企業連携の内容(共同、ライセンスアウト等)】

企業連携として共同研究。特に海外多剤耐性結核の多い中国、インド、タイ、フィリピン、韓国や東欧諸国、ロシアでの臨床応用。タイではマヒドン大学連携あり。

#### 【企業とアカデミアの役割分担を明確にする情報】

pVAX/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンの大量生産は企業にお願いし、この薬効薬理は共同で行いたい。

# Regenerative medicine

## A Novel Therapeutic Vaccine against Multi-Drug Resistant Tuberculosis in the Clinical Trial (Investigator-initiated Clinical Trial (Phase I))

### Principal Investigator

National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center  
Clinical Research Center

Visiting Senior Scientist Masaji OKADA

### Project Outline

#### **Background:**

Multi-drug resistant (MDR), especially extremely drug resistant (XDR), Mycobacterium tuberculosis (TB) is a big problem in the world. We have developed novel TB therapeutic vaccine (HVJ-E/HSP65 DNA +IL-12 DNA vaccine) to eliminate MDR-TB. Efficacy of DNA vaccine expressing TB heat shock protein 65 and human IL-12 was augmented by the adjuvant of hemagglutinating virus of Japan (HVJ)-envelope. The vaccine provided therapeutic and protective efficacy against MDR-TB and XDR-TB in murine models. The vaccine provided therapeutic efficacy of TB infected cynomolgus monkeys (the best animal model). This vaccine augmented the immune responses.

#### **Preclinical study**

The preclinical tests were studied in GLP level. By using monkeys, toxicological study showed little toxicity. Safety pharmacological study of the vaccine showed safety for CNS, cardiovascular and respiratory system.

**PMDA Consultation (face to face)** PMDA permitted that this vaccine will be administered in clinical Trial.

**[Medical center for translational and clinical research Osaka University Hospital].**

The vaccine of this phase I clinical trial was approved as seeds (C) by this medical center. Head quarters (two project managers) was placed in this center. Documents for clinical trial and IRB for PMDA were made.

**[Phase I Investigator-initiated Clinical Trial].**

We planed to do clinical phase I investigator-initiated clinical trial. Targets are human patients with MDR-TB. Primary evaluation is safety and approval. Secondary evaluation is anti-TB efficacy.

**[PMDA Consultation (design for clinical trial (Phase I)) (face to face)]**

These Designs for clinical trial are sufficient to start the clinical trial (approved by PMDA)(Oct,2018) .

**[IRB]** Central IRB of Osaka Univ. (Approved on Feb. 2019. The clinical trial was started from April 2019.)

**[First Patient In]** The patient of MDR-TB, was selected as FPI. And, novel vaccine was already administered i.m. 3 times. The patient of FPI showed safety and tolerability of this therapeutic vaccine. Furthermore, anti-TB efficacy of this vaccine and MDR-TB negative conversion were demonstrated by the colony count of TB in the sputum.

**[Patient of our investigation]** Multi-drug resistant(MDR)-tuberculosis

**[Information about patent]** Patent for HVJ-E is already obtained.

**[Special feature of technics]**

DNA vaccine is a relatively new approach to immunization for infectious diseases. CTL and type I helper T cells are very important for the protective and therapeutic efficacy against TB including MDR-TB and XDR-TB. HSP65 (Heat Shock Protein 65) protein derived from human TB is one of the proteins capable of inducing very strong human T cell immunity (CTL and type I helper T cells) against TB. IL-12 induces the differentiation of type I helper T cell and CTL. pVAX-HSP65 DNA+IL-12 DNA vaccine which contains these two kinds of DNA in one plasmid vector (pVAX) demonstrated strong therapeutic efficacy against TB in the TB infected monkey model.

#### **[Marketability]**

①Therapy against 0.46 million patients with MDR-TB / year in the world. ②Therapy against 1.6 million patients with TB / year who will die of TB. ③Therapy against foreign patients with MDR-TB in Japan.

**[Collaboration with pharmaceutical company (license out)]**

Target: MDR-TB in Thailand (Collaboration with Mahidol Univ.), China, India, Korea, Southeast Asia, Russia.

**[Company and Academia]**

Large production of vaccine (company). Pharmacological efficacy (company and academia).