



# Preclinical Safety Pharmacology Study of a Novel Protein-Based Cancer Vaccine CHP-NY-ES0-1

Harada, Naozumi

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2008-03-25

(Date of Publication)

2012-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4310

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004310>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 原田 直純  
博士の専攻分野の名称 博士（医学）  
学 位 記 番 号 博い第 1910 号  
学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当  
学位授与の日付 平成 20 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Preclinical Safety Pharmacology Study of a Novel Protein-Based Cancer Vaccine  
CHP-NY-ESO-1(新規癌蛋白質ワクチン CHP-NY-ESO-1 の非臨床安全性薬理研究)

審 査 委 員

主 査 教 授 南 康博  
教 授 具 英 成  
教 授 平井 みどり

Although there are multiple approaches to therapy and prevention, cancer remains a major cause of death worldwide, and new therapeutic approaches are needed. Since the molecular mechanisms involved in immunological recognition and eradication of tumors has been elucidated, cancer immunotherapy to utilize the power and specificity of immunity for the treatment of malignancy is emerging as an attractive new therapy. Cancer vaccines to induce cancer immunity by immunizing patients with antigen(s) are representative of cancer immunotherapy. Our CHP-NY-ESO-1 is a novel therapeutic cancer vaccine consisting of a recombinant protein of cancer-specific, highly immunogenic antigen NY-ESO-1 and a polysaccharide-based delivery system, cholesteryl pullulan. A pilot clinical study of CHP-NY-ESO-1 in cancer patients was previously conducted, and the adverse events related to this drug were observed to be limited to skin reactions at injection sites. To further establish the safety of CHP-NY-ESO-1, we studied the effects of its subcutaneous injection on vital functions such as the central nervous system, cardiovascular system and respiratory system using preclinical animal models. The effects of CHP-NY-ESO-1 on the cardiovascular system were investigated in dogs using a telemetry system for blood pressure and heart rate the Holter monitoring for ambulatory electrocardiograms. No drug-related changes were observed in these parameters. The effect of CHP-NY-ESO-1 on the hERG-dependent potassium currents was also examined using in vitro culture of HEK293 cells expressing recombinant hERG protein, and no inhibition of hERG currents was observed. The effects of CHP-NY-ESO-1 on the central nervous system were examined in rats using functional observational battery method, and no drug-related changes were observed in home cage observations, open field observations, hand held observations, and perception and motor function observations. The effect of CHP-NY-ESO-1 on

the respiratory system was investigated in rats by measuring tidal volume, minute volume and respiratory rate using whole-body plethysmograph method, and no significant changes were found in these parameters. These results indicate that CHP-NY-ESO-1 would not have any pharmacological effects on vital functions and support the safety of this cancer vaccine for clinical use.

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1911 号	氏 名	原田 直純
論文題目 Title of Dissertation	Preclinical Safety Pharmacology Study of a Novel Protein-Based Cancer Vaccine CHP-NY-ESO-1 新規癌蛋白質ワクチンCHP-NY-ESO-1の非臨床安全性薬理研究		
審査委員 Examiner	主 査 南 博信 Chief Examiner 副 査 具 英成 Vice-examiner 副 査 平井みどり Vice-examiner		
審査終了日	平成 20 年 2 月 20 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

数多くの治療法や予防法が開発されているにもかかわらず、癌は今なお世界的に死因の多くを占めており、さらに新しい治療アプローチが必要とされている。近年、免疫の分子機構や免疫による腫瘍の特異的な認識と攻撃のメカニズムの理解が進み、そうした免疫の特性を腫瘍の治療に応用する「癌免疫療法」の開発が急速に進歩している。癌免疫療法は副作用が少ない魅力的な癌治療法として注目されているが、中でも癌ワクチンは、腫瘍関連抗原を患者に接種することによって抗腫瘍免疫を誘導することを原理とし、癌免疫療法を代表するものである。特に、癌蛋白質ワクチン CHP-NY-ESO-1 は、腫瘍特異性と免疫原性において非常に優れた抗原である NY-ESO-1 の組換え蛋白質と、疎水化多糖であり蛋白質デリバリーシステムとして有用性の高いコレステリルプルラン (CHP) を組み合わせた、高い有効性が期待できる新しい治療用癌ワクチンである。

この CHP-NY-ESO-1 ワクチンの安全性と有効性の評価を目的とした臨床研究がすでに実施されたが、本剤に関連する有害事象としては投与部位での皮膚反応が認められたのみであった。しかし CHP-NY-ESO-1 ワクチンの安全性をさらに確立するために、本研究では非臨床安全性薬理研究として、生命維持に不可欠な主要器官の生理機能に対する本ワクチンの単回皮下投与の影響の有無を各種の動物モデルを用いて検討した。

まず心血管系に対する影響について、本剤を投与した無拘束下のイヌの血圧、心拍数、心電図の変化をテレメトリー法またはホルター法を用いて評価したが、本剤の影響は全く観察されなかった。また QT 延長に関連する hERG 依存性カリウム電流に対する CHP-NY-ESO-1 の影響を、hERG 発現 HEK293 細胞を用いて in vitro で検討したが、hERG 電流に対する本剤の抑制効果は全く認められなかった。次に中枢神経系に対する本剤の影響を functional observation battery (FOB)法を用いてラットで評価した。ホームケージ観察、オープンフィールド観察、ハンドヘルド観察、感知機能・運動機能観察を実施したが、本剤に関連する変化は認められなかった。最後に呼吸器系に対する影響を全身プレチスモグラフィ法を用いてラットで検討した。1 回換気量、呼吸数、分時換気量に対する影響を調べたが、本剤投与による明らかな変化は認められなかった。

以上の結果から、CHP-NY-ESO-1 ワクチンは生命維持に不可欠な器官の生理機能に薬理学的影響を及ぼさないことが明らかとなった。この結果は本ワクチンのさらなる臨床応用を強く支持するものである。

本研究は、CHP-NY-ESO-1 ワクチンの前臨床安全性薬理研究であるが、急性毒性試験において特に有意な変化は認められず、臨床試験を開始するにあたり重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。