

2014年 2月15日

第16回抗悪性腫瘍薬フォーラム

がん治療における免疫療法の位置づけ

がん免疫療法実用化の流れ

三重大学大学院医学系研究科

がんワクチン治療学

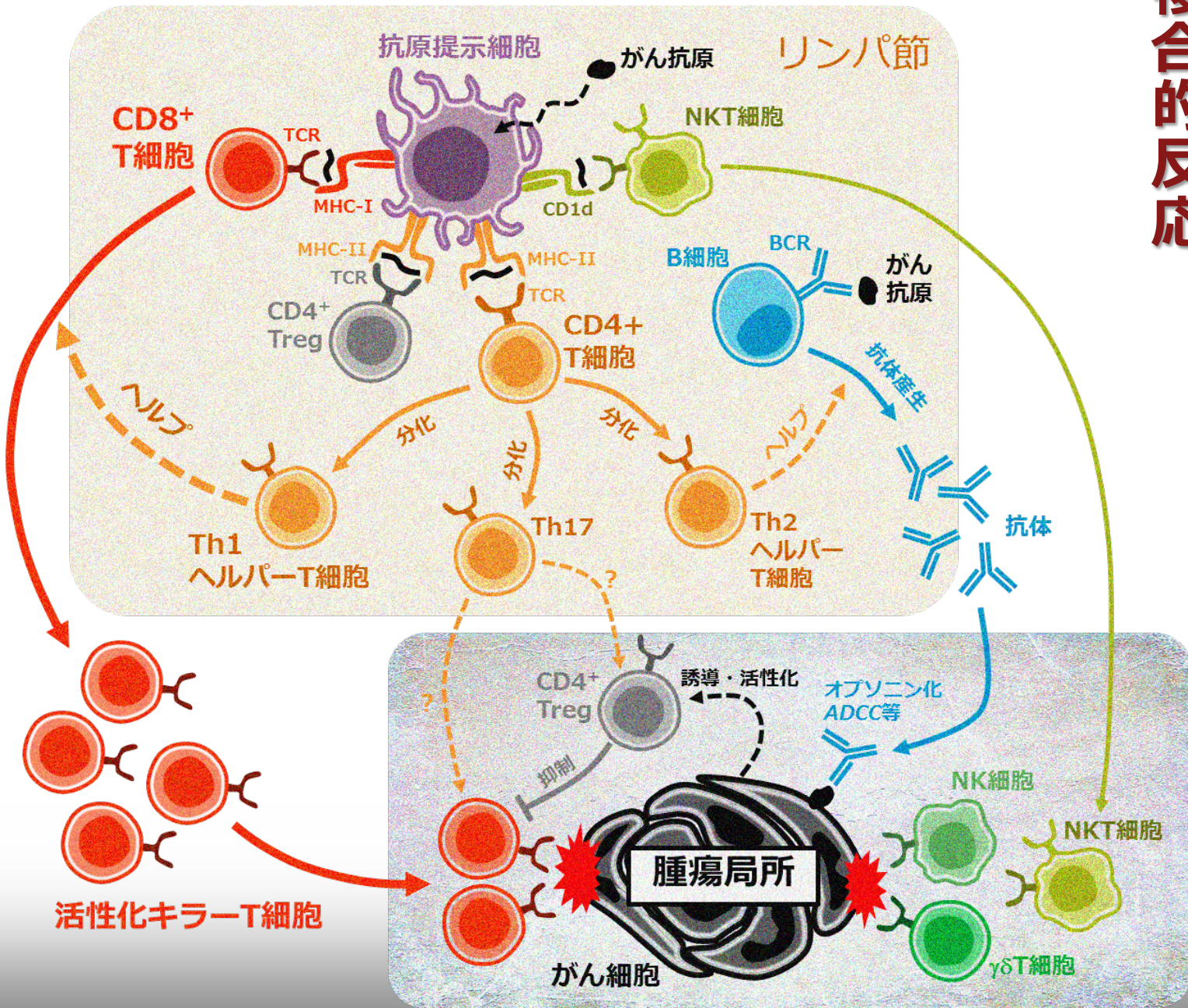
遺伝子免疫細胞治療学

珠玖 洋

免疫自体が優れたがん治療薬



がんに対する免疫応答は 多様な細胞と因子の 複合的反応



有効性の高いがん免疫療法には 「高い特異性」「良質」「十分な量」を満たすT細胞が必要

治療効果

がん特異性の高いT細胞

- 標的抗原は がん組織に特異的に存在すること (がん精巢抗原等)
- その抗原を高い特異性を持って認識できるT細胞が存在すること

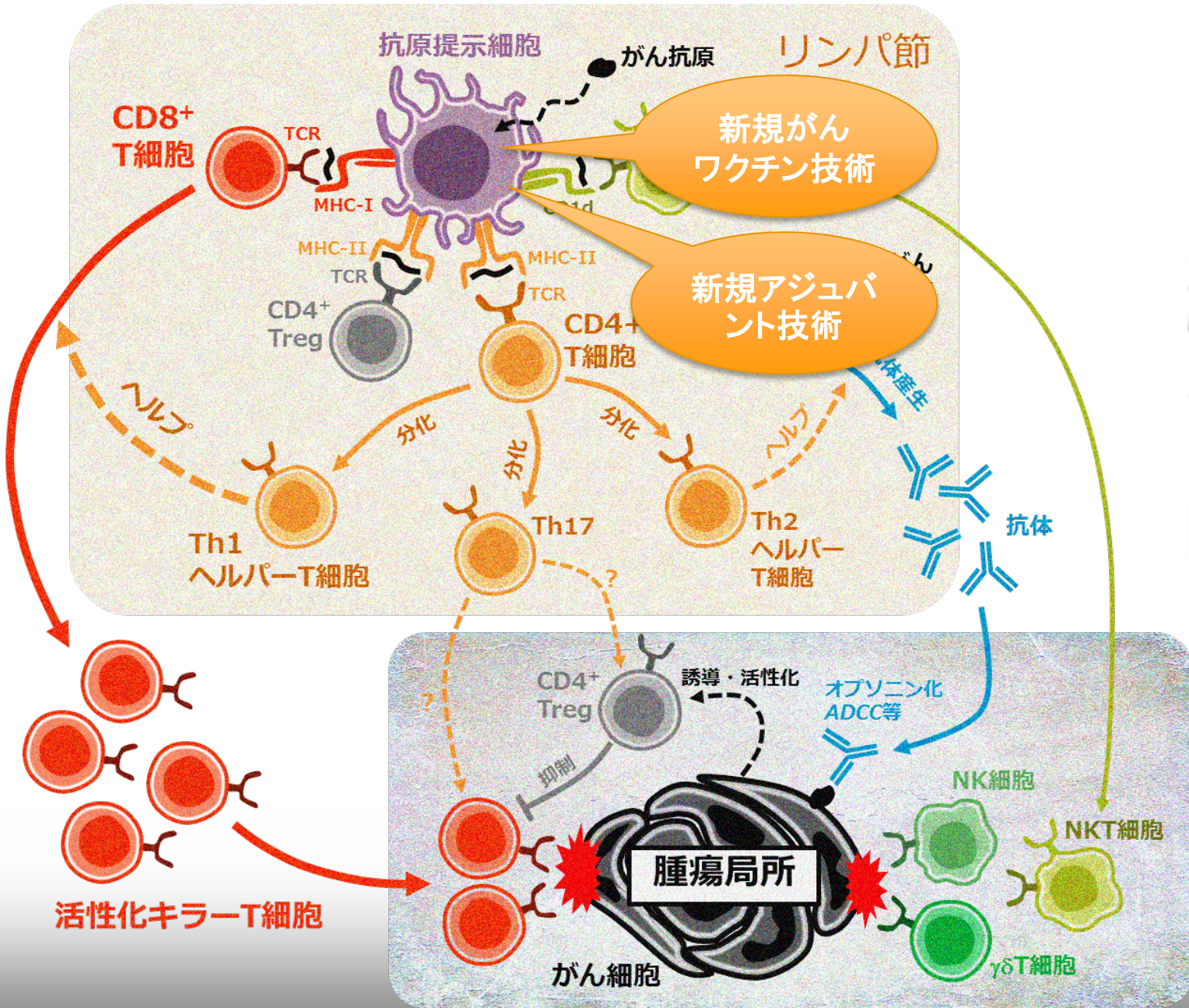
十分な量のT細胞を用意する

- Ex vivo; 患者体外で十分に大量培養したT細胞を投与する

質の良いT細胞を用意する

- 患者体内で長期間生存できる
- がん抗原に対する認識能力をいつまでも維持している
- がん細胞に対する殺傷能力を高く維持している

がんワクチンにより 特異的リンパ球の in vivo 活性化を図る



2010.4.29 米国初の 治療用がんワクチン 「Provenge®」の承認



Cancer vaccine approval could open floodgates

The US Food and Drug Administration approved the first-ever vaccine to treat cancer on 29 April. After a three-year battle with the regulatory agency and three phase 3 trials, the treatment—called Provenge, by Seattle-based Dendreon—extended median survival time in men with advanced prostate cancer by more than four months.

The success of Provenge could herald many more therapeutic vaccine treatments for everything from brain tumors to renal cancer, says Joseph Pantginis, a biotech analyst with Roth Capital Partners in New York. “It finally breaks the glass ceiling after years of skepticism and many failures in the cancer immunotherapy space.”

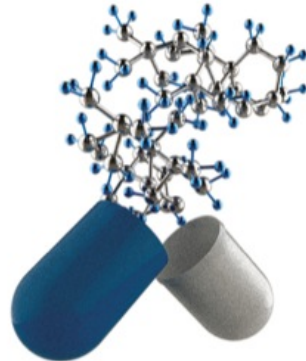
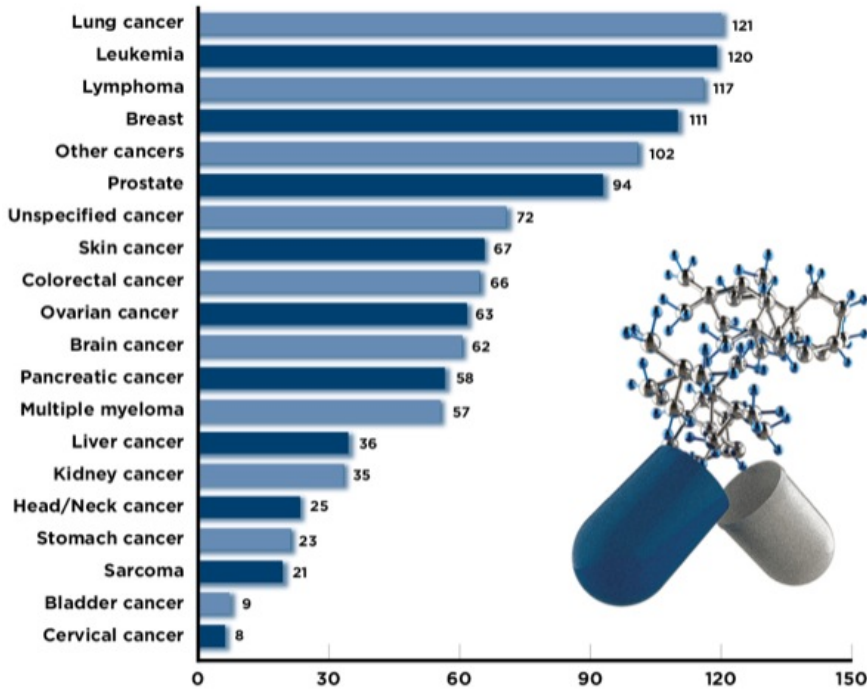
Here are ten promising cancer vaccines currently in mid- to late-stage development.

Company	Product	Type of cancer	Phase ^a
CellDex Therapeutics & Pfizer	CDX-110	Glioblastoma (brain)	2
GlaxoSmithKline	MAGE-A3 ASCI	Lung, melanoma	3
Geron	GRNVAC1	Acute myelogenous leukemia	2
Vical	Allovectin-7	Melanoma	3
Biovest International	BiovaxID	Non-Hodgkin's lymphoma	3
Oncothyreon & Merck	Stimuvax	Breast & lung	3
Oxford BioMedica	TroVax	Kidney	3
Argos	AGS-003	Kidney	2
New Link Genetics	HyperAcute	Lung, pancreas	2
TVAX Biomedical	TVAX immunotherapy	Astrocytoma (brain) & kidney	2

^aOngoing or completed trial phase.

米国で開発中の抗がん剤

10製品中1製品は「がんワクチン」



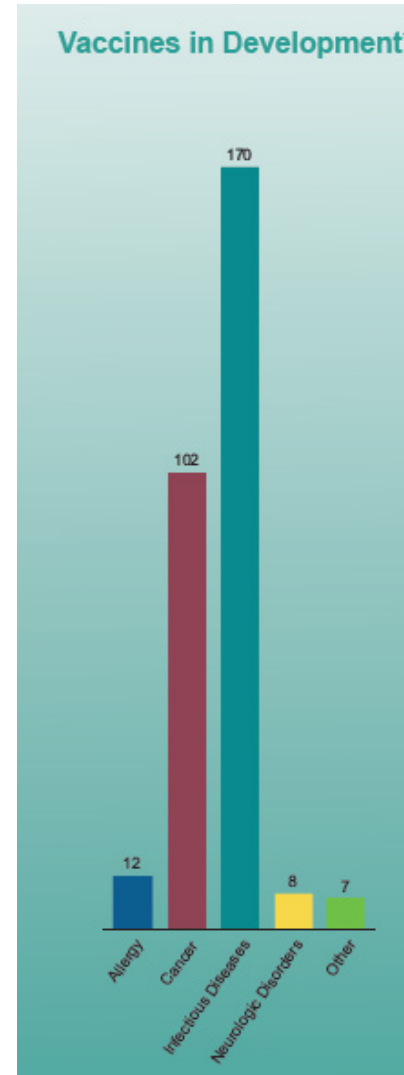
総計 約1,600 治験

対象がん種の重複があるとして約1,000製品

うち約100製品が がんワクチン

米国で開発中のワクチン

300製品中100製品が「がんワクチン」



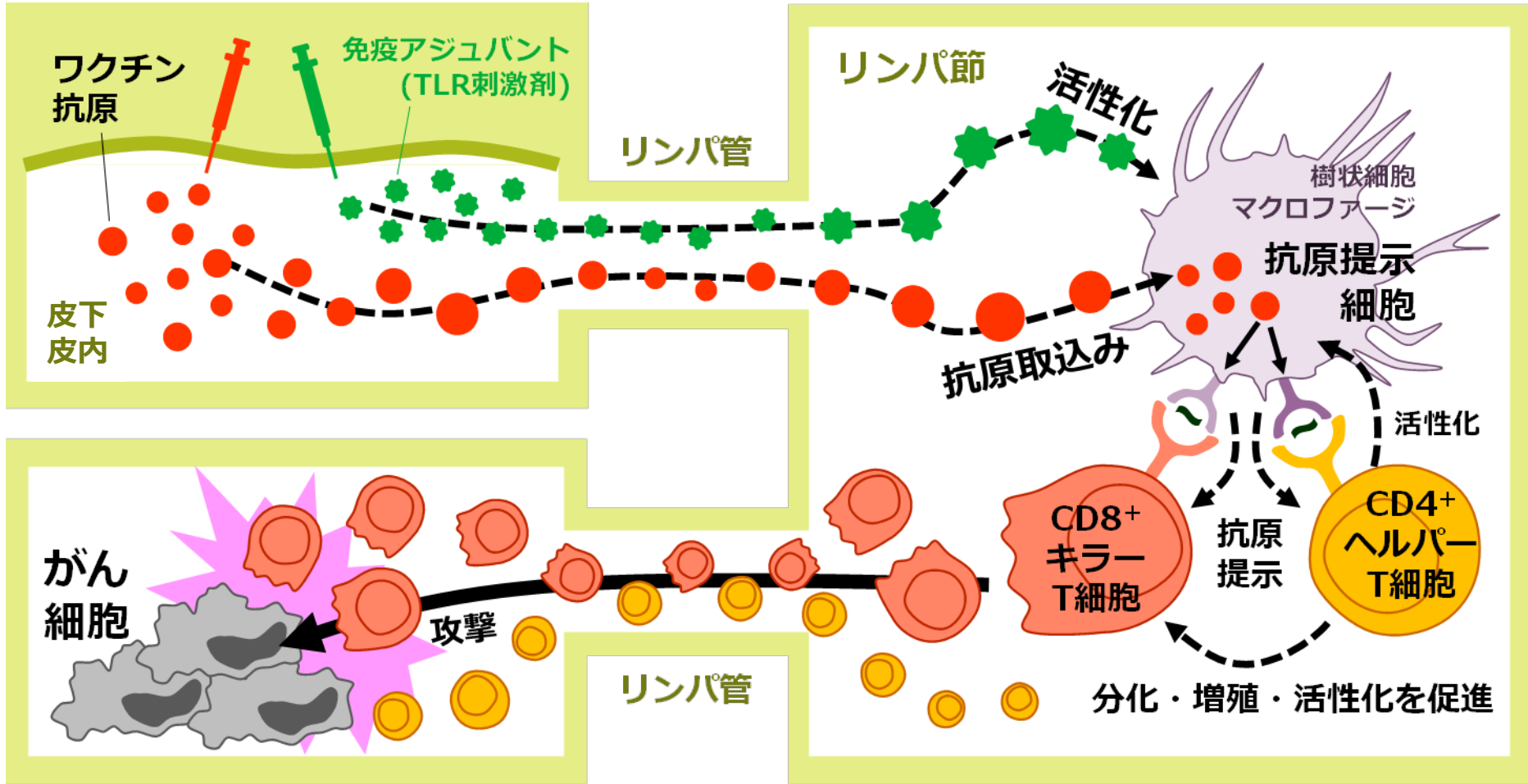
PhRMA
2012年調べ

治療用の
がんワクチンに
限る

第3相試験で失敗した主ながんワクチン製品と原因の考察 (Expert Rev Anticancer Ther. 2009)

製品(開発元)	内容	対象疾患	失敗原因の考察
Megavax (Progenics)	GM2抗原 QS21アジュバント	メラノーマ	<ul style="list-style-type: none"> 単一抗原に対する免疫逃避? メラノーマはワクチン療法の対象として適切でない? Ph2とPh3でアジュバントを変更したため(BCG→QS21)?
Canvaxin™ (CancerVax)	異家細胞ワクチン BCGアジュバント	メラノーマ	<ul style="list-style-type: none"> メラノーマはワクチン療法の対象として適切でない? Ph3の前にランダム化試験をしていなかったから? 対照群を完全な偽薬ではなくBCG投与としたから? Ph2とPh3で製法を変更したため?
PANVAC-VF (Therion Biologics)	CEA, MUC1, 免疫共 刺激分子発現ボックス ウイルス	ゲムシタビン 抵抗性膀胱がん	<ul style="list-style-type: none"> この種のがんは予後3ヶ月(中央値)で、ワクチン療法の対象として適切でない? Ph3の前は10症例のPh1試験しか経験がないため?
Oncophage (Antigenics)	患者腫瘍抽出ペプチド とgp96複合体	腎がん	<ul style="list-style-type: none"> 採取可能な患者腫瘍量に限りがあり、用量や複数回投与に制限があったから 原理上、症例は大きな腫瘍を有する例が多く、予後が悪い OR 免疫抑制状態が強い?
GV1001 (Pharmexa)	テロメラーゼペプチドワ クチン	手術不能膀 がん	<ul style="list-style-type: none"> 単一抗原に対する免疫逃避? 手術不能膀胱がんは免疫療法にはアグレッシブすぎる?
MyVax® (Genitope)	抗イディオタイプ, KLH 結合, GM-CSF	非ホジキンリ ンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> 単一抗原に対する免疫逃避? Ph2とPh3で対照群を変更したため(偽薬→GM-CSF ONLY)? Ph2とPh3で製法を変更したため?
Specifid (Favrilie)	抗イディオタイプ, KLH 結合, GM-CSF	非ホジキンリ ンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> 単一抗原に対する免疫逃避? 対照群をGM-CSF単独と設定したから?
TroVax® (Oxford BioMedica)	5T4抗原発現MVAポッ クスウイルス	腎がん	<ul style="list-style-type: none"> 単一抗原に対する免疫逃避? Ph3の前にランダム化試験をしていなかったから? Ph2試験では臨床反応よりも免疫応答の解析を重視し、ヒストリカルコントロールしかおこな なかったため、見落としがあった? Ph3以前の試験はワクチン単独療法、対してPh3は標準療法の併用療法という違い? ワクチン投与群と対照群で参加症例の予後(=死亡率)のバランスがとれていなかった?
GVAX® (Cell Genesys)	GM-CSF遺伝子導入 異家腫瘍ワクチン	転移性前立 腺がん	<ul style="list-style-type: none"> VITAL-1試験(docetaxel vs GVAX)は中間解析でエンドポイント達成確率が30%未満となり、中 止。有効性が高い薬剤(docetaxel)との比較というハードルの高い治験デザインに問題? VITAL-2試験(docetaxel ± GVAX)ではワクチン投与群の方が死亡例が多く、治験中止。原因 は未報告。 VITAL-2試験と同じ条件でのPh1~2試験をやってこなかったから? Ph3の前にランダム化試験をしていなかったから?

がんワクチン療法では



優れたがんワクチンの創製には 多面的工夫が必要

デリバリーシステム が大事

樹状細胞へワクチン抗原を高効率にデリバリー
樹状細胞によるT細胞への抗原提示を向上

ワクチン抗原 が大事

優れた特異性と免疫原性

キラーT細胞とヘルパーT細胞の
認識配列（エピトープ）を含む

アジュバント が大事

樹状細胞を成熟化し
抗原提示機能とT細胞副刺激能力を増強

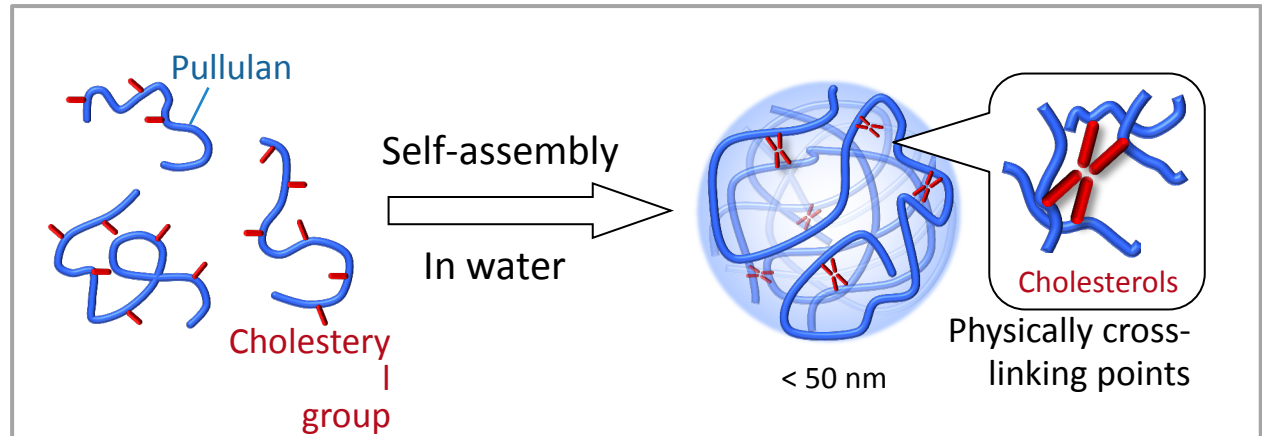
量・質ともに優れた
キラーT細胞を活性化



高い抗腫瘍効果（有効性）の
実現へ

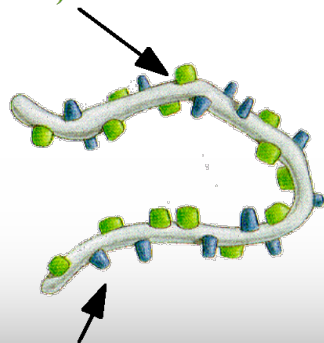
CHPは水中での自己会合により ナノパーティクルを形成する

Cholesteryl groups of CHP intramolecularly associate each other and form hydrophobic domains, resulting a formation of nanogel particles.

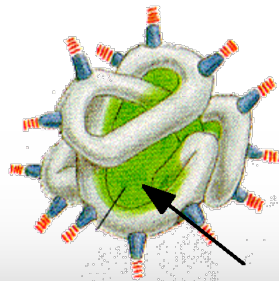


Inspired by the self-assembly of amphipathic bio-materials such as proteins (below).

Nonpolar amino acid
(Hydrophobic)

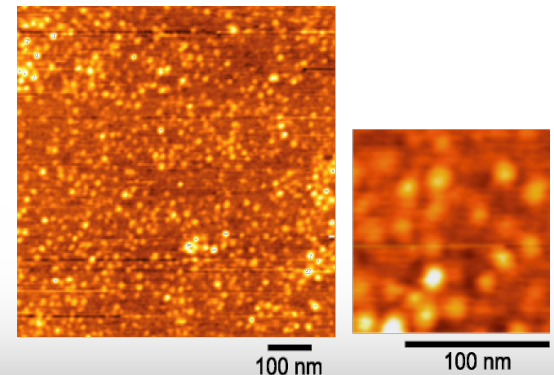


Folding
Intra-molecular



Polar amino acid
(Hydrophilic)

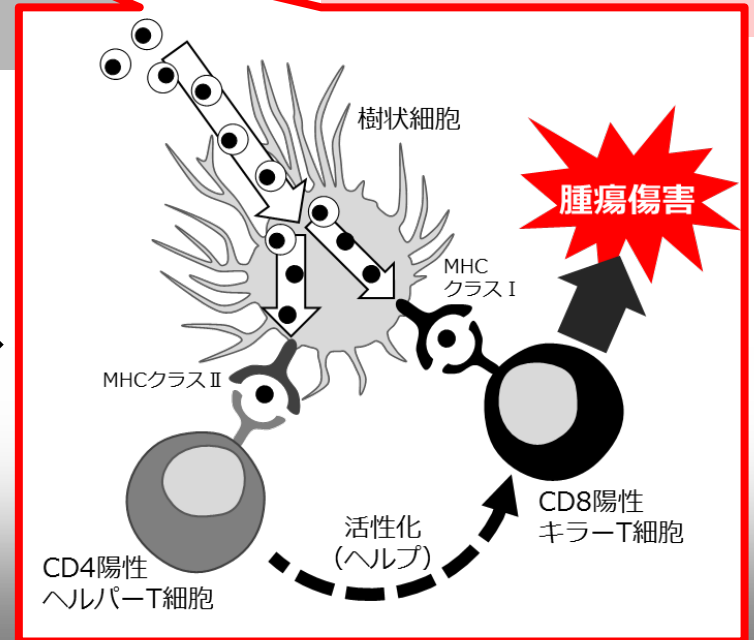
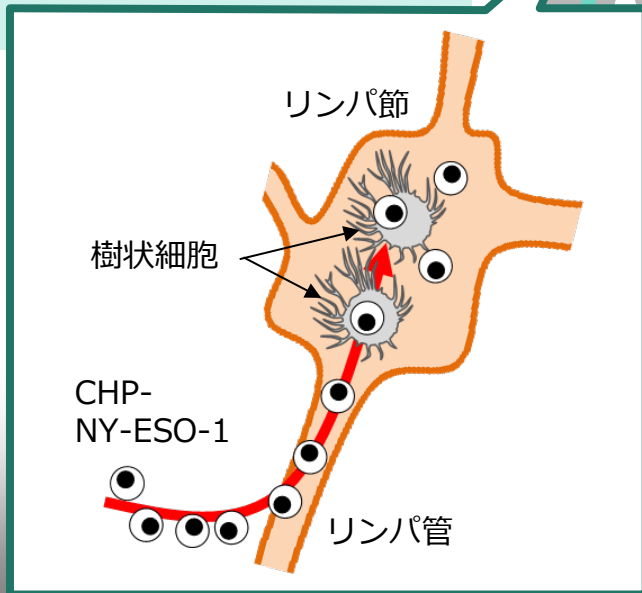
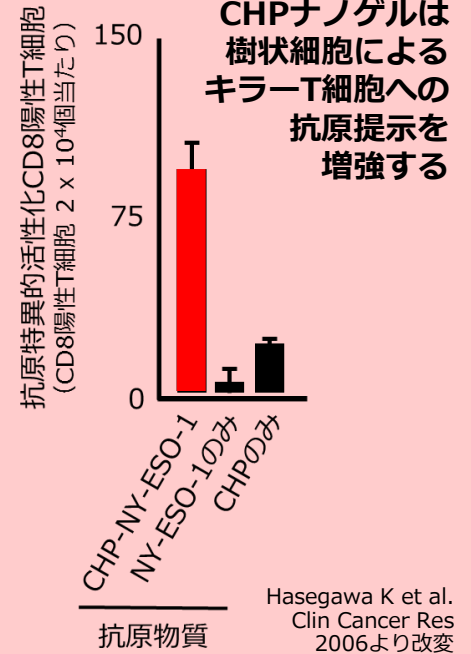
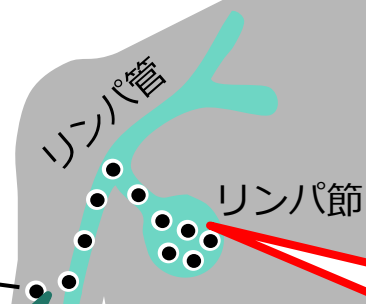
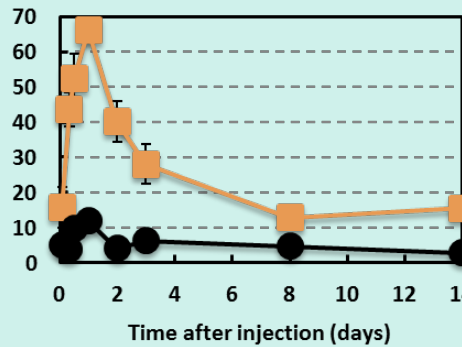
AFM image



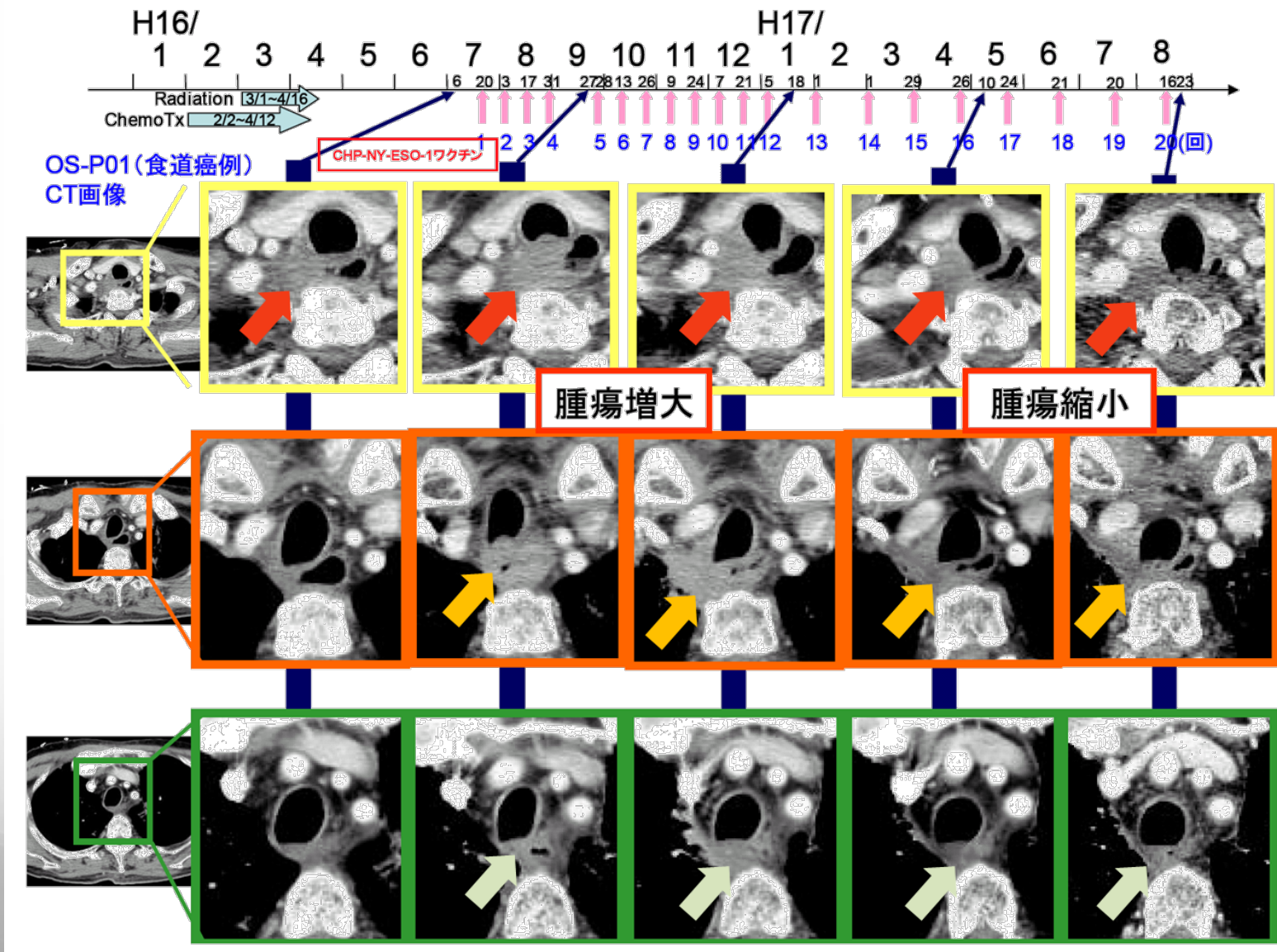
Macromolecules, 26, 3062(1993), Citation 267
Macromolecules, 30, 857(1997), Citation 109

CHPナノゲルによる ワクチン機能増強のメカニズム

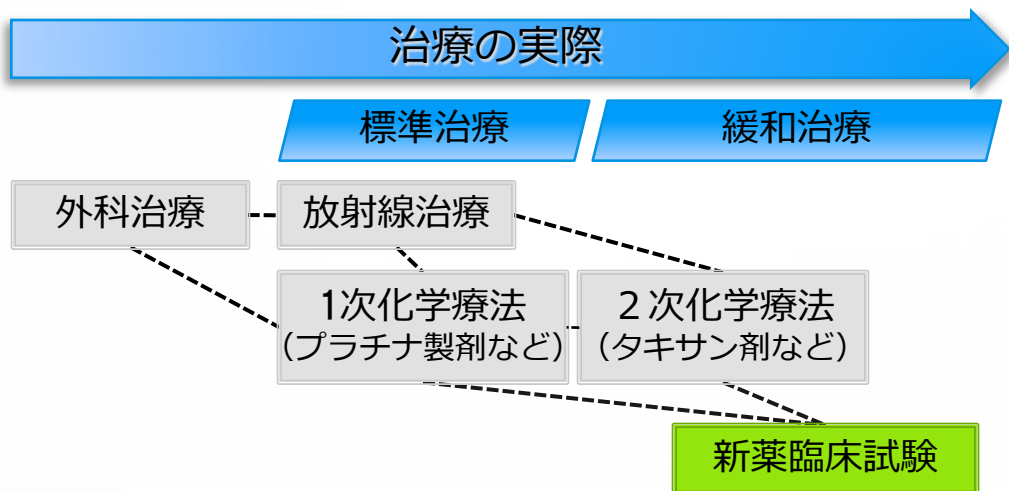
CHPナノゲルは所属リンパ節内の
樹状細胞に抗原蛋白質を高効率に
送り込む



CHP-NY-ESO-1ワクチン臨床研究： 食道がん患者の一例（E-1）における臨床反応



日本における再発・転移食道癌の現状と治療ニーズ



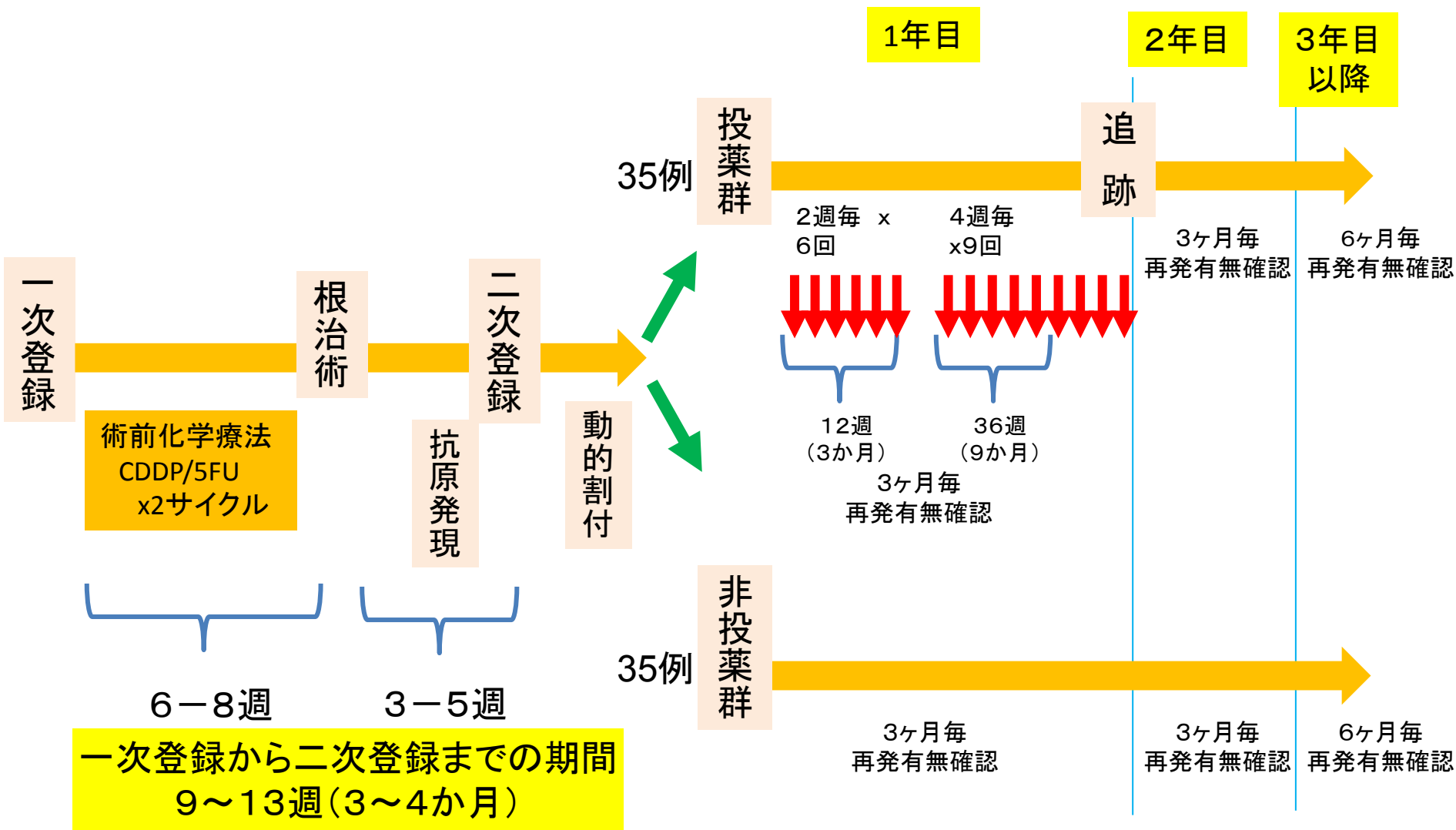
- プラチナ剤(標準治療)に抵抗性となった再発・転移食道癌例の50%生存期間は約6か月。
- タキサン剤が一部承認される以外に承認治療薬はない。

1. 有効な治療薬の選択肢が乏しい。
2. 大腸癌、胃癌などの他の消化管腫瘍に較べて薬物治療の進歩が遅れている。
3. 日本:扁平上皮癌が多い。
欧米:腺癌が多い。

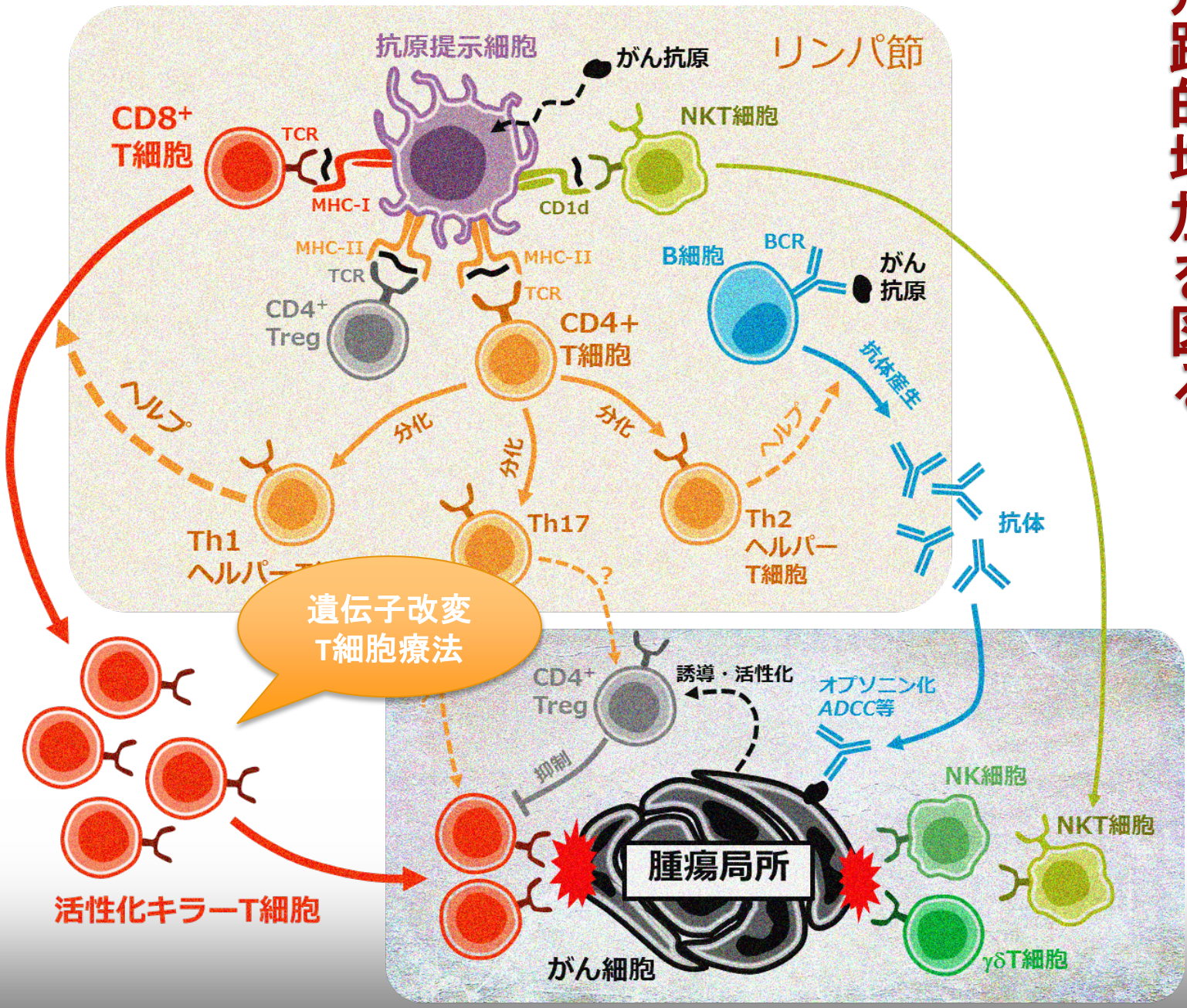


日本オリジナルの
有効な治療薬
開発が急務

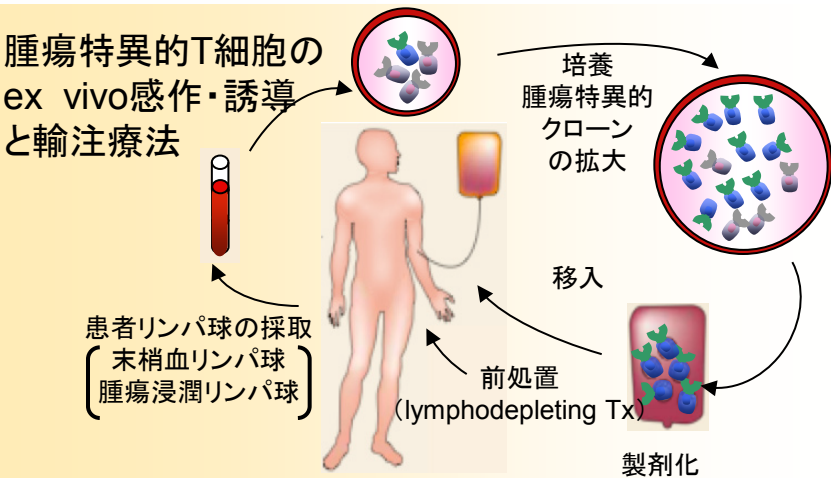
術後食道癌患者を対象とした IMF-001前期第II相試験のスケジュール



免疫細胞療法により
体内の特異的「細胞数」の
飛躍的増加を図る



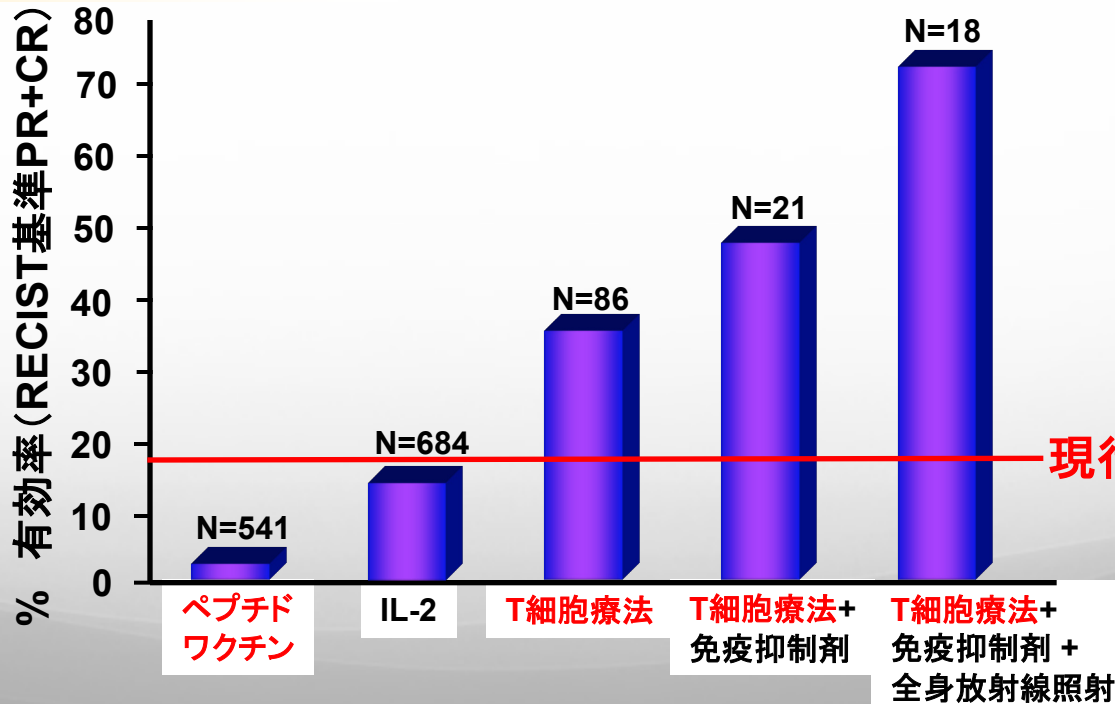
腫瘍特異的T細胞輸注療法の有効性 (進行性メラノーマ)



進行性メラノーマ に対する治療効果 (RECIST評価) の比較

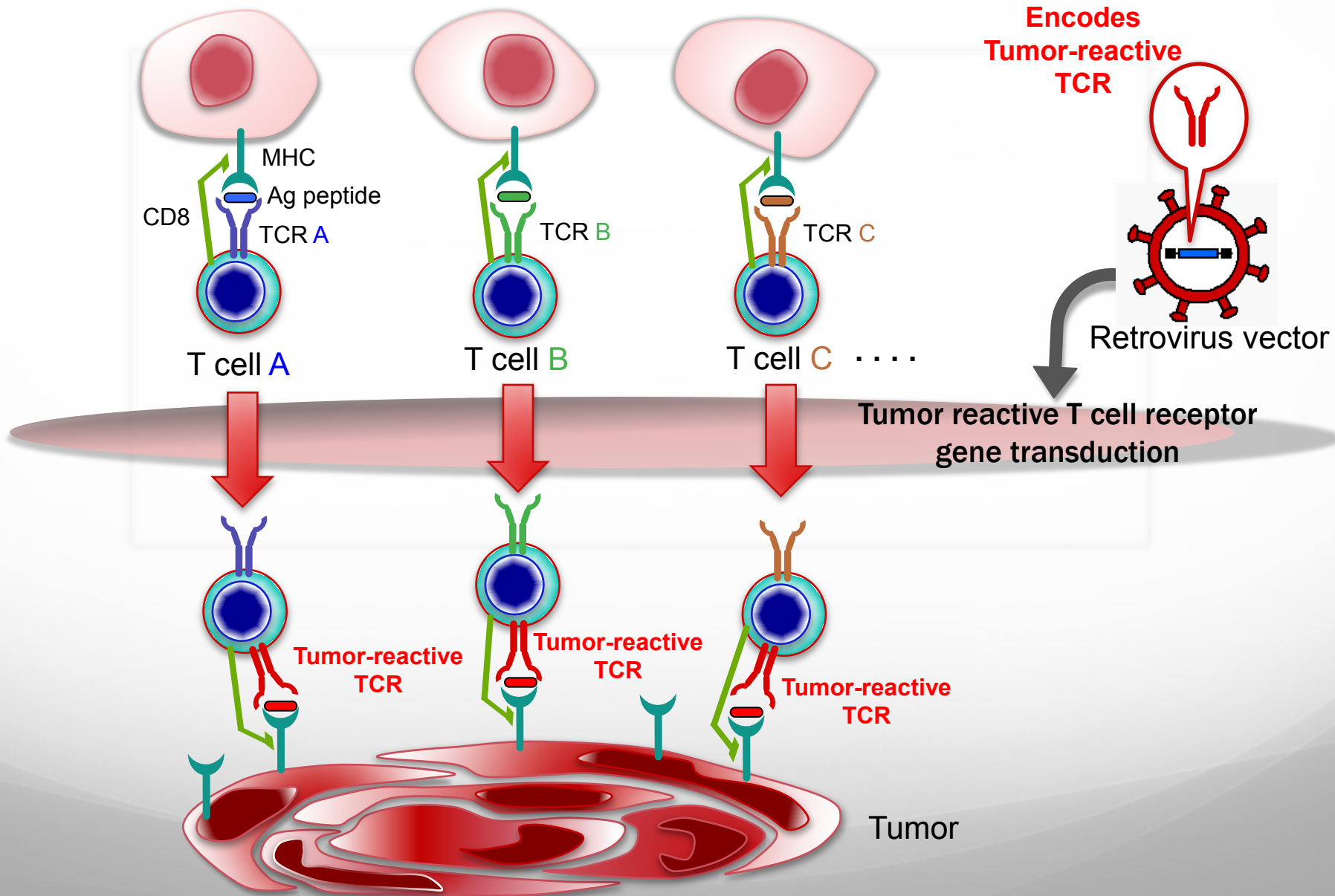
Duley et al.
J Clin Oncol, 2008

Rosenberg et al.
Nat Med, 2004

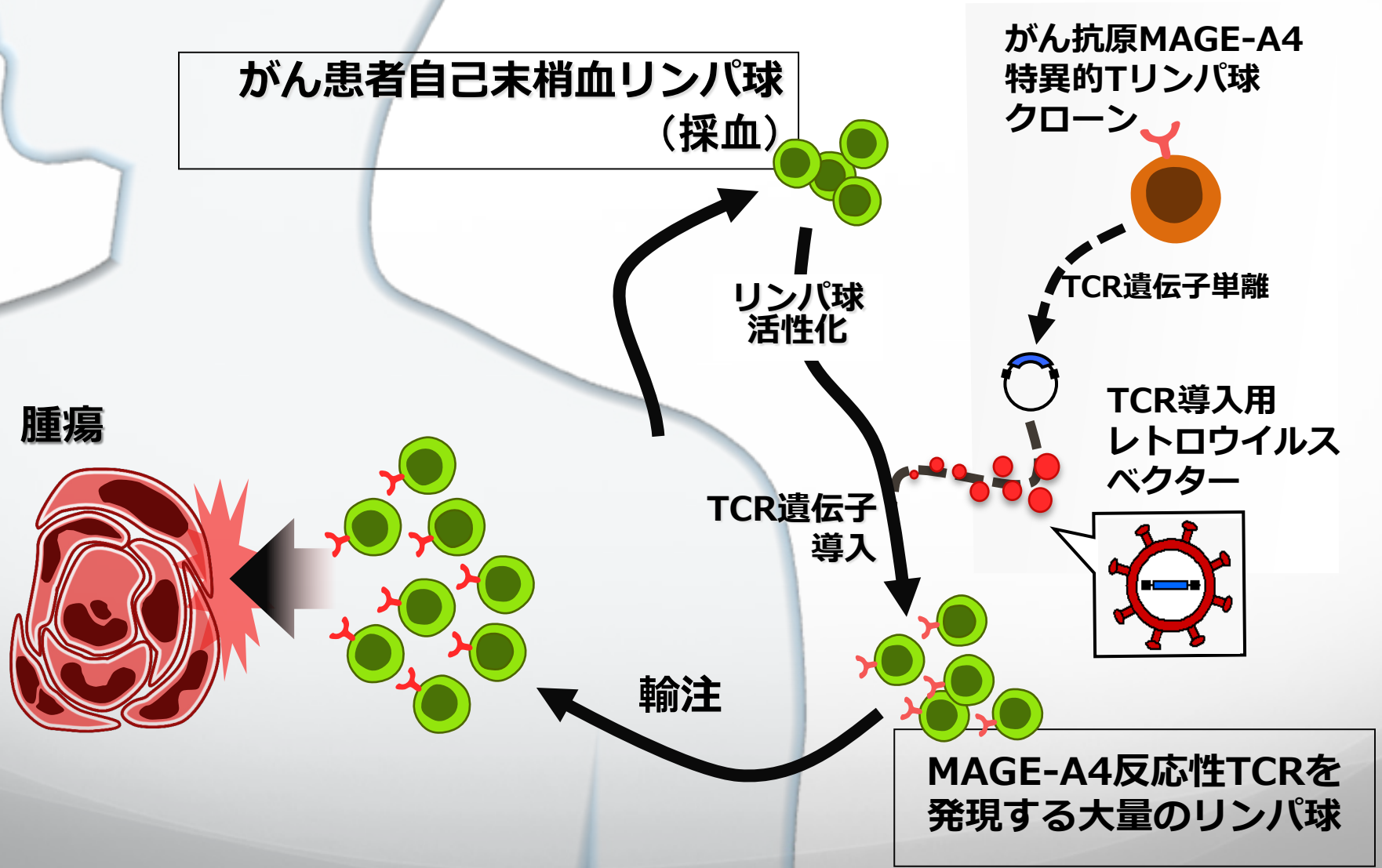


Gattinoni et al.
Nat Rev Immunol,
2006

CD8⁺T 細胞のTCR改変

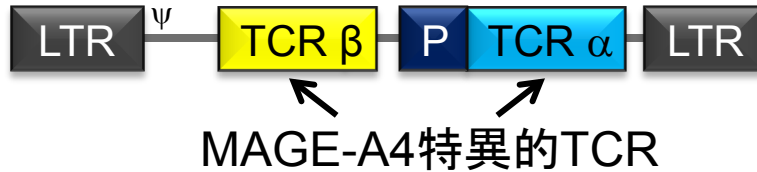


T細胞受容体 (TCR) 改変T細胞輸注療法



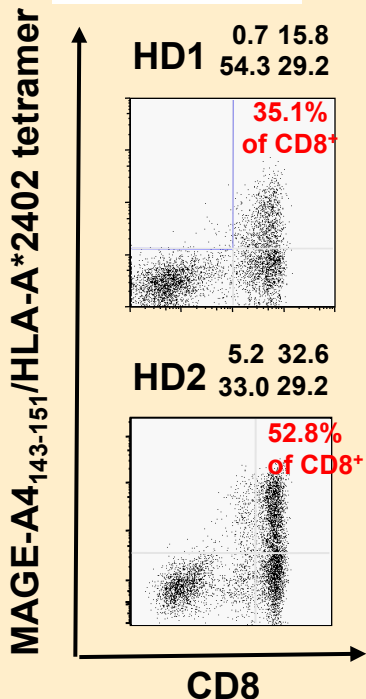
レトロウイルスベクターAの開発によるTCR遺伝子の高い導入発現効率と改変T細胞の有効な抗腫瘍活性

レトロウイルスベクターA

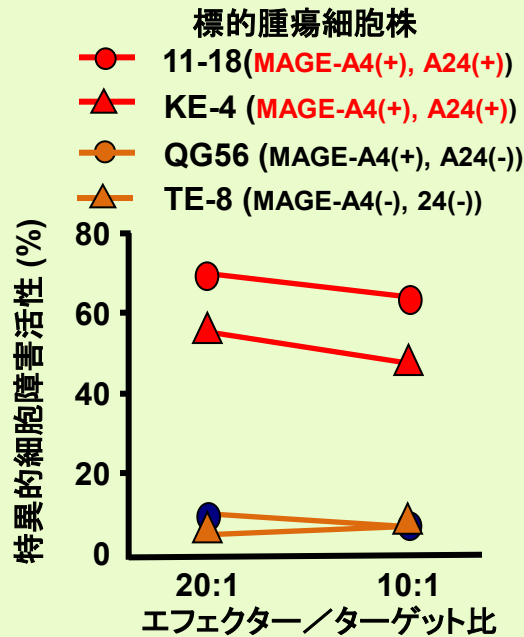


TCRの導入・発現効率に優れ
単純な構造を特徴とする
レトロウイルスベクター

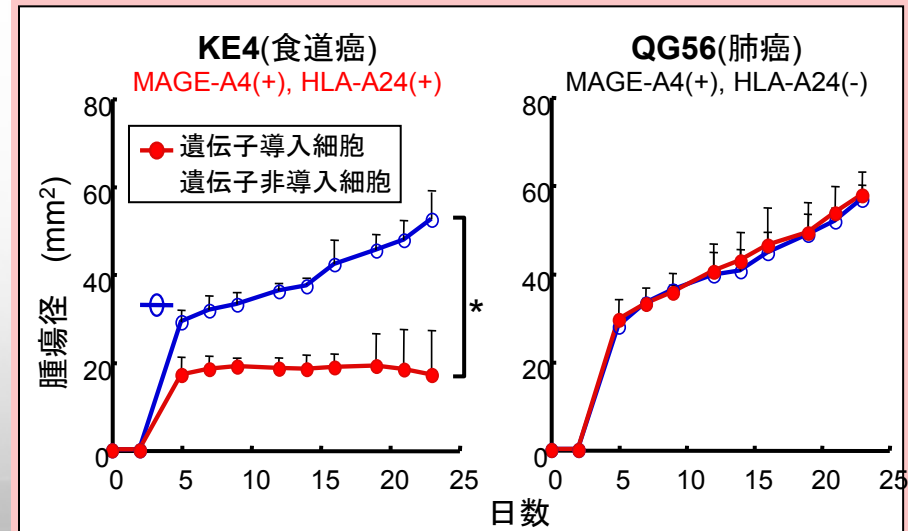
導入効率



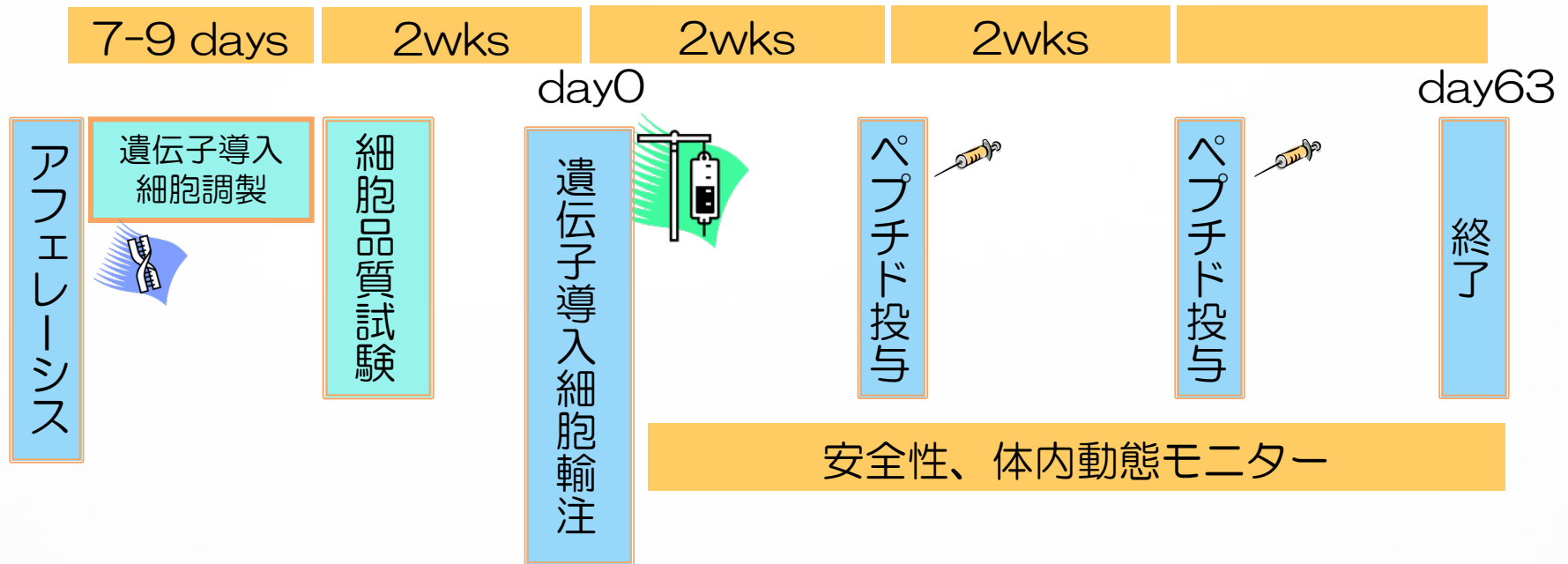
腫瘍傷害活性



in vivo 有効性



MAGE-A4 抗原特異的TCR 遺伝子導入リンパ球 輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究



対象

MAGE-A4抗原発現、HLA-A*2402陽性
難治性食道癌

細胞量増加試験

2×10⁸細胞／輸注 3例

1×10⁹細胞／輸注 3例

5×10⁹細胞／輸注 3例



評価項目

主要評価項目

- ・安全性

副次的評価項目

- ・遺伝子導入細胞の血中動態、腫瘍浸潤
- ・腫瘍特異的免疫反応
- ・腫瘍縮小効果

TCR遺伝子導入リンパ球臨床試験

標的抗原/TCR	輸注細胞数 (x10 ⁹)	(患者数) 疾患別数	リンパ球除去処置	有害反応	臨床効果	引用文献
MART-1	1.0 - 86	(n=17) メラノーマ (17例)	シクロホスファミド (120mg/kg) フルダラビン (125mg/m ²)	関連毒性なし	PR 2/17, MR 1/17	Morgan et al, Science 2006
MART-1 (高親和性) gp100 (マウス由来)	1.5 - 107 1.8 - 110	(n=36) メラノーマ (20例) メラノーマ (16例)	同上	皮膚、眼症状 (G2) 聴症状 (G3)	PR 6/20 CR 1/16, PR 2/16	Johnson et al, Blood 2009
p53 (マウス由来)	0.5- 27.7	(n=9) 乳癌 (4例) メラノーマ (2例) 食道癌 (1例) その他 (2例)	同上	記載なし	PR 1/9	Davis et al, Clin Cancer Res 2010
CEA (マウス由来)	0.2 - 0.4	(n=3) 大腸癌 (3例)	同上	下痢 (G3) (炎症性腸炎)	PR 1/3 CEA値低下 3/3	Parkhurst et al, Molecular Therapy 2011
NY-ESO-1 (高親和性)	1.6 - 130	(n=17) メラノーマ (11例) 滑膜肉腫 (6例)	同上	関連毒性なし	CR 2/11, PR 3/11 PR 4/6	Robbins et al, J Clin Oncol 2011
MAGE-A3 (マウス由来)	29 - 79	(n=9) メラノーマ (7例) 滑膜肉腫 (1例) 食道癌 (1例)	同上	中枢神経症状 (3例) (死亡2例, 壊死性白質脳症)	腫瘍縮小 5/9	Morgan et al, J Immunother 2013

NY-ESO-1を標的としたTCR遺伝子治療

NY-ESO-1 Tetramer

Tumor Cell Targets
(pg/mL IFN-γ)*

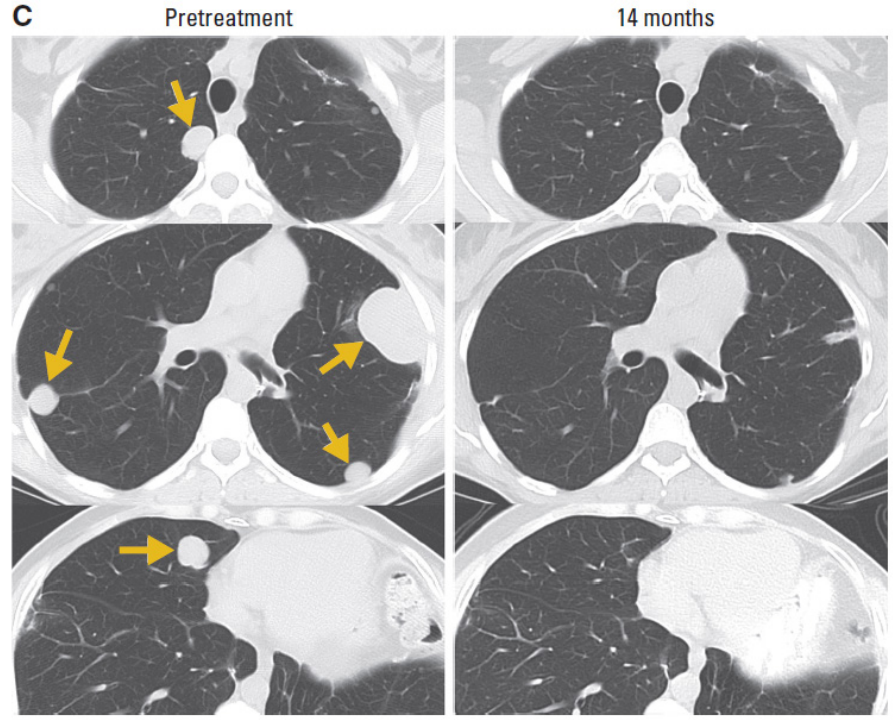
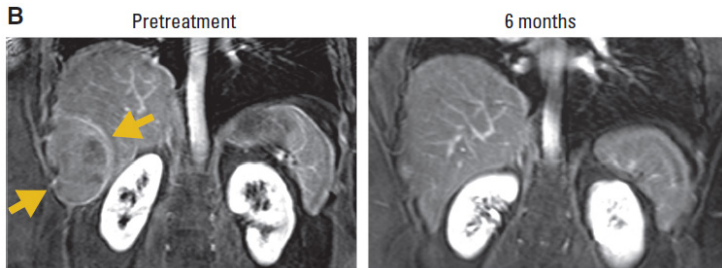
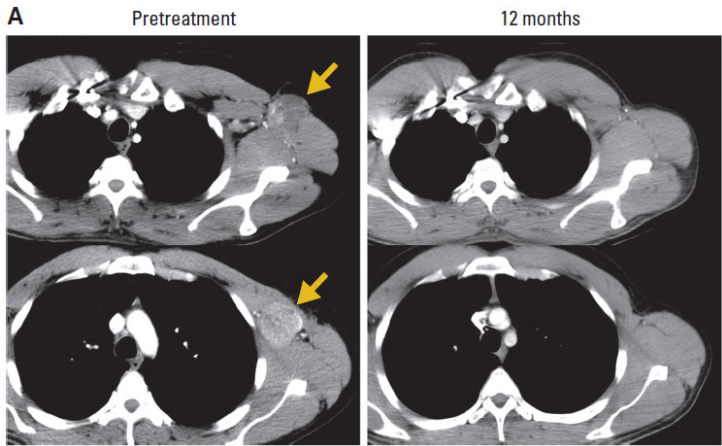
Patient No.	Age (years)	Sex	Sites of Disease	Prior Treatment	No. of Cells (×10 ⁹)	No. of IL-2 Doses	% of CD3		NY-ESO-1 Tetramer Positive		Vβ13.1 Positive (% of CD3)	Tumor Cell Targets (pg/mL IFN-γ)*		Response†
							CD8	CD4	% of CD8	% of CD4		NY-ESO-1 Positive	NY-ESO-1 Negative	
Melanoma														
1	52	M	ln	R, S, I	130	6	97	2	86	64	94	515	< 30	PR (8)
2	60	F	sc, lu	S, I	71	6	82	17	76	53	90	3,890	< 30	PD
3	30	F	bo, ln, panc, sb	R, S, I	47	1	98	1	80	65	91	11,978	130	PD
4	56	M	lu, ki	R, S, I	50	7	91	9	80	74	94	11,230	< 30	CR (22+)
5	32	M	ln	S, C, I	64	4	98	2	85	76	94	26,019	288	CR (20+)
6	38	M	ln	S, I	51	7	93	7	87	79	94	28,907	536	PR (3)
7	47	M	ln, lu	R, S, I	23	7	96	4	70	58	90	9,577	178	PD
8	39	F	ln, br, lu	R, S, C, I	38	8	68	32	78	70	94	ND	ND	PD
9	51	F	lu, ln, li	S, C, I	31	10	94	6	83	69	96	11,952	35	PD
10	61	M	ln, li, spl, lu, bo	R, S, C, I	16	8	84	16	79	56	92	16,063	49	PD
11	46	M	lu, li	R, S, I	37	6	93	7	63	58	85	5,795	< 30	PR (9+)
Synovial cell sarcoma														
12‡	20	M	lu, bo	R, S, C, I	83	5	82	8	77	64	91	10,065	117	PR (10)
13‡	37	F	lu	R, S, C	50	8	90	5	78	78	93	11,656	94	PR (18)
14‡	47	F	lu, ln	R, S, C	56	8	89	11	81	76	91	10,836	50	PR (5)
15‡	19	M	lu	R, S, C, I	16	5	46	40	67	63	89	5,371	< 30	PD
16	30	M	pl, hi	S, C	59	5	92	8	74	57	88	6,512	199	PR (8)
17	40	M	pl, hi	R, S, C	52	5	81	18	78	69	92	8,098	< 30	PD

NY-ESO-1 高発現組織

メラノーマ
CR 2/11, PR 3/11
(奏効率45%)

滑膜細胞肉腫
PR 4/6
(奏効率66%)

副作用なし



TCR/CAR T細胞輸注療法の臨床的特徴と課題

顕著な臨床反応の存在 (CR,PR)

CR,PRはdurable

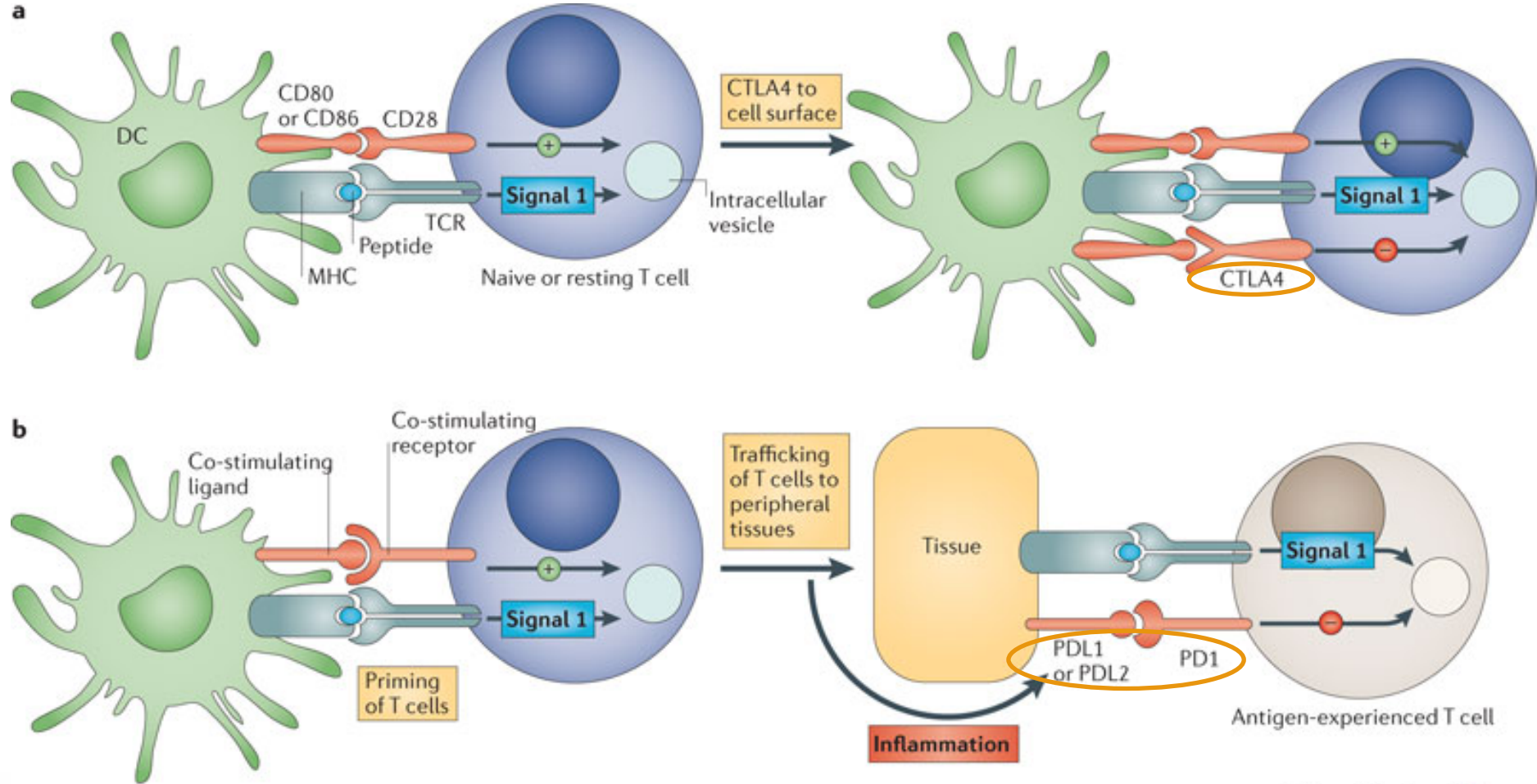
CR症例は治癒の可能性もある

T細胞輸注前の免疫抑制剤前処置の必要性

過剰なT細胞の反応による死亡を含む極めて重篤な有害事象が起こる (予期しない抗原特異的反応)

新しいエンドポイントでの臨床試験のデザインが可能

免疫チェックポイント(CTLA4とPD1)による免疫制御



Nature Reviews | Cancer

The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy
Drew M. Pardoll
Nature Reviews Cancer 12, 252-264 (April 2012)

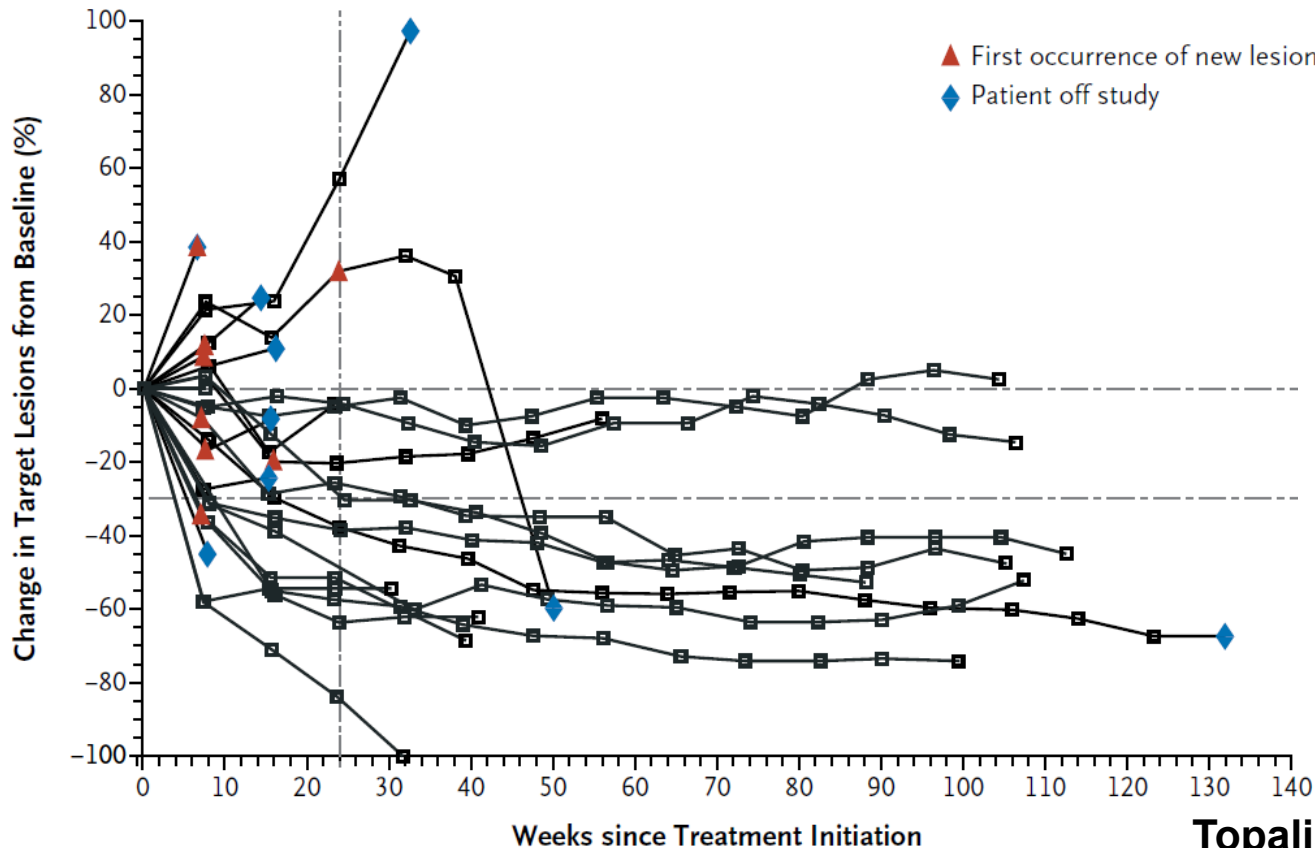
PD1抗体の抗腫瘍性活性

296例の進行がん（メラノーマ104例、非小細胞肺がん122例、腎細胞がん34例、前立腺がん17例、大腸がん19例）

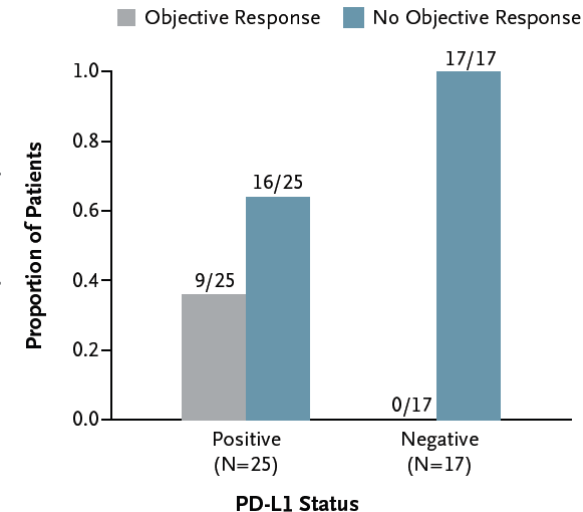
BMS-936558(Nivolumab) 抗PD-1抗体) 単剤治療 用量増加試験

腫瘍縮小 メラノーマ 28%、非小細胞肺がん 18%、腎細胞がん 27%

メラノーマ



腫瘍組織のPD-L1発現 ⇔ 臨床効果

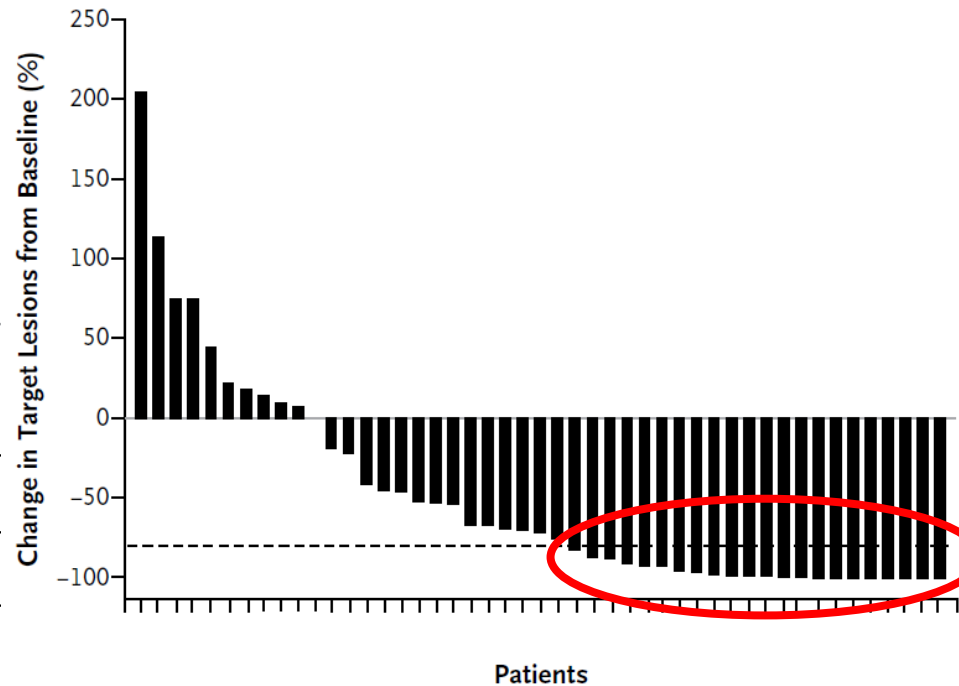
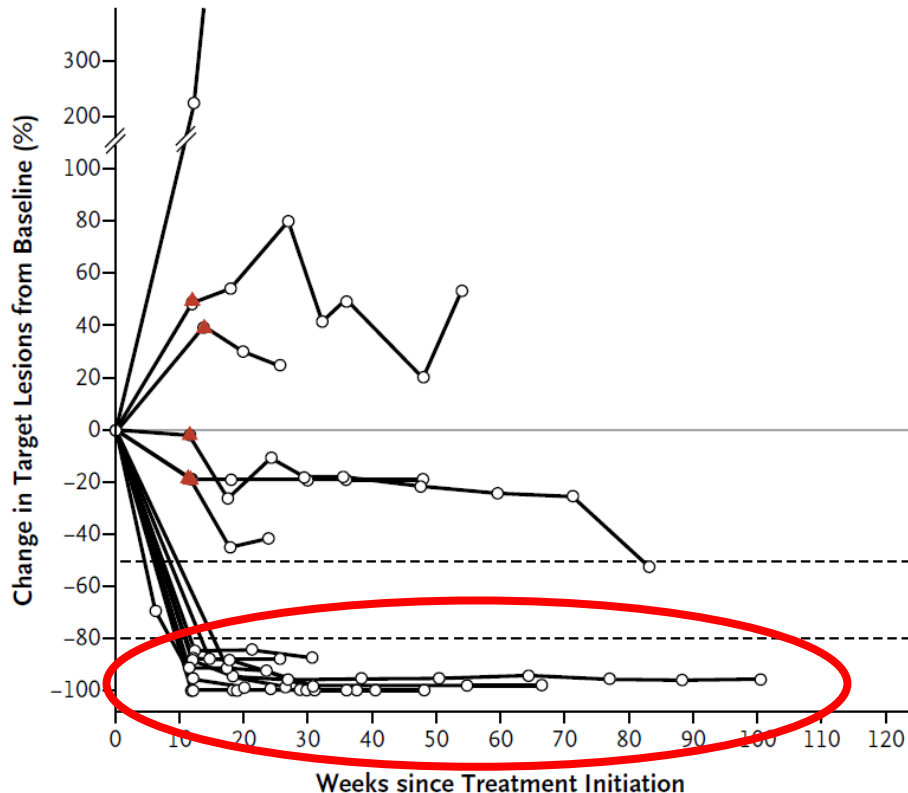


Topalian et al, NEJM 2012より引用

CTLA-4抗体とPD-1抗体の併用療法で 進行性メラノーマに対し50%以上のコントロール率

53例の進行期メラノーマ

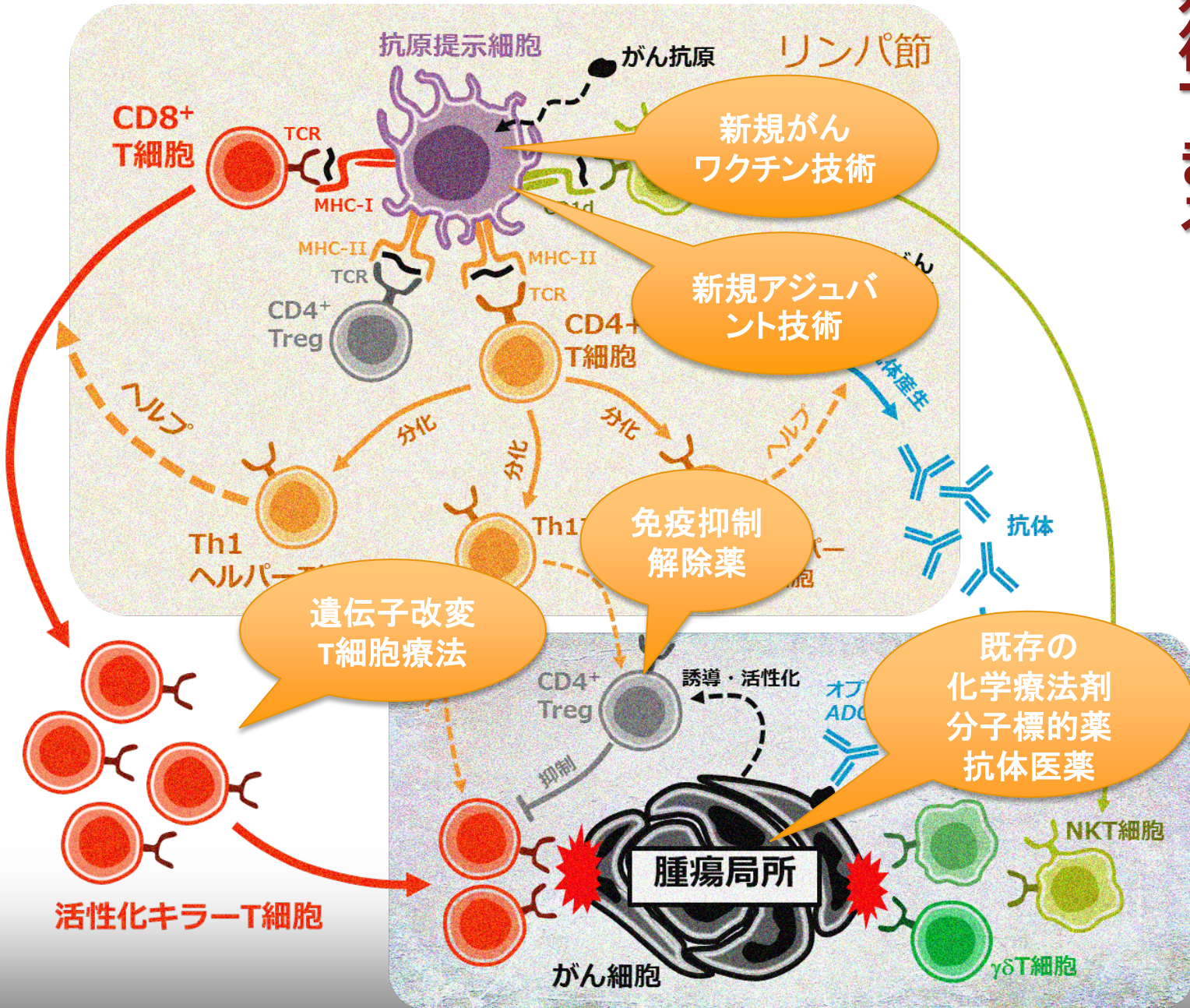
Nivolumab(抗PD-1抗体) + Ipilimumab (抗CTLA-4抗体) の併用治療
用量増加試験 重篤な副作用少ない
全体で40%で腫瘍縮小 (PR&PR)
最高用量では 53%有効 多くの症例で80%以上縮小



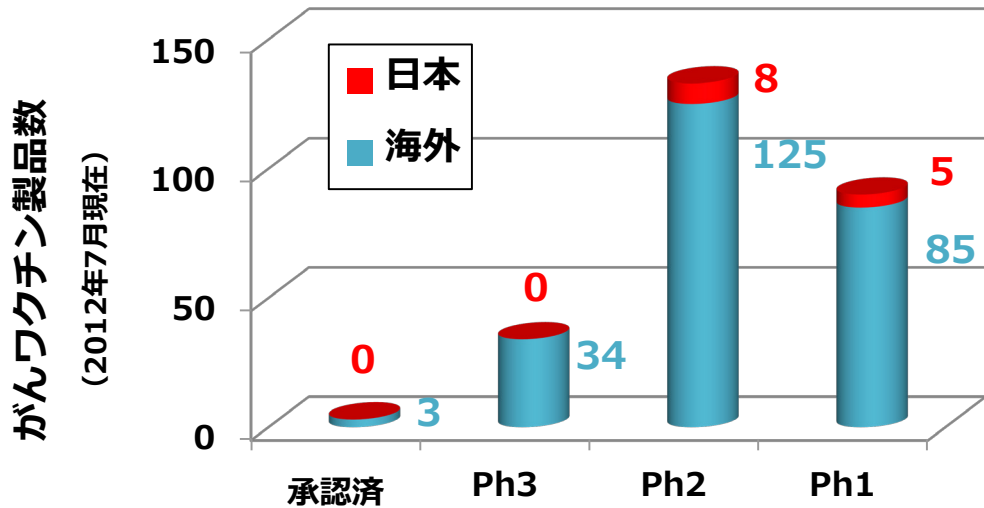
抗CTLA-4抗体イピリムマブを用いた複合的がん免疫療法の開発状況（米国，一部）

	併用薬	対象疾患	開発者	開発相	臨床試験 ID
サイトカイン	IL-21	メラノーマ	BMS	Phase 1	NCT01489059
	GM-CSF	前立腺がん	BMS他	Phase 2	NCT01530984
	IFN-alpha	メラノーマ	NCI	Phase 3	NCT01274338
	IL-2	メラノーマ	Prometheus	Phase 4	NCT01856023
ワクチン	膀胱がん用GVAXワクチン	膀胱がん	公的研究機関	Phase 1	NCT00836407
	NY-ESO-1蛋白ワクチン	メラノーマ	LICR	Phase 1	NCT01810016
	BCGワクチン	メラノーマ	BMS	Phase 1	NCT01838200
	前立腺がん用GVAXワクチン	前立腺がん	Cell Genesys	Phase 1	NCT01510288
	腫瘍溶解ウイルス	メラノーマ	Amgen	Phase 1/2	NCT01740297
	樹状細胞ワクチン	メラノーマ	大学	Phase 2	NCT01302496
	プロベンジ	前立腺がん	Dendreon	Phase 2	NCT01804465
	ペプチドワクチン	メラノーマ	BMS	Phase 2	NCT00084656
T細胞療法	異家リンパ球輸注療法	AML	NCI	Phase 1	NCT00060372
	CD19CAR-28-zeta T細胞療法	BCL, CLL	公的研究機関	Phase 1	NCT00586391
	CD8 T細胞+IL-2+シクロフォスファミド	メラノーマ	公的研究機関	Phase 2	NCT02027935
免疫抑制解除薬	抗KIR抗体	がん	BMS	Phase 1	NCT01750580
	IDO阻害剤	メラノーマ	Incyte Corporation	Phase 1/2	NCT01604889
	抗PD-1抗体	メラノーマ	BMS	Phase 3	NCT01844505
	抗PD-1抗体	メラノーマ	メルク	Phase 3	NCT01866319
分子標的薬	BCR-ABL阻害剤	進行がん	公的研究機関	Phase 1	NCT01738139
	BRAF阻害剤+MEK阻害剤	固形がん	GSK	Phase 1	NCT01767454
	抗EGFR抗体	頭頸部がん	大学	Phase 1	NCT01860430
	RAFキナーゼ阻害剤	メラノーマ	BMS	Phase 2	NCT01673854
化学療法剤	化学療法剤	前立腺がん	BMS	Phase 2	NCT00050596
	化学療法剤	メラノーマ	BMS	Phase 3	NCT00324155
	化学療法剤	肺がん	BMS	Phase 3	NCT01450761
複合	抗PD-1抗体+マルチキナーゼ阻害剤	腎細胞がん	BMS	Phase 1	NCT01472081
	抗PD-1抗体+抗VEGF抗体+EGFR阻害剤+化学療法剤	肺がん	メルク	Phase 1/2	NCT02039674
	抗PD-1抗体+抗VEGF抗体	脳腫瘍	BMS	Phase 2	NCT02017717

がん免疫療法の複合化で
より効果の高い治療が
期待できる



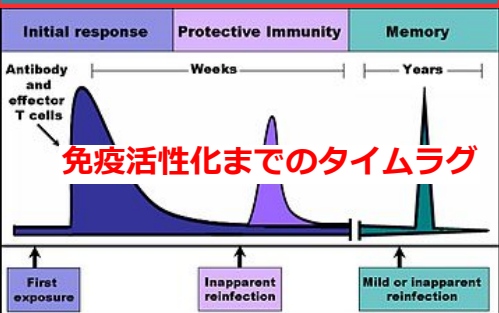
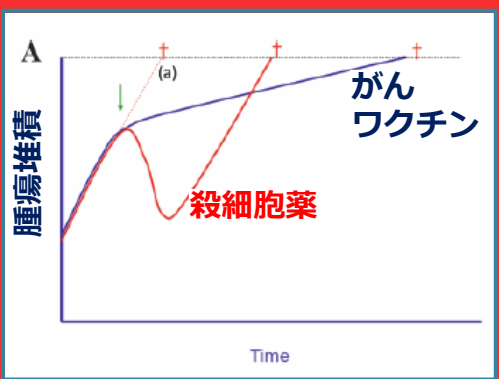
発展著しいがん免疫療法（がんワクチン・免疫療法）の開発加速のために適切な開発ガイドライン策定が喫緊の課題である



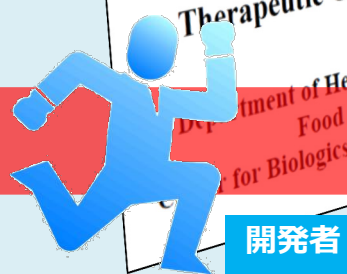
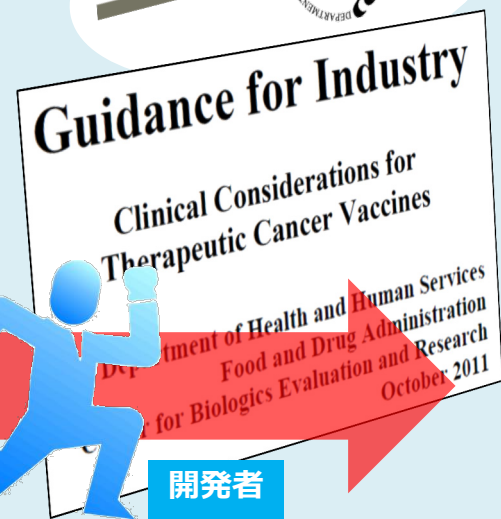
海外（主に米国）ではがんワクチン製品の開発が急増中。

日本は開発競争に大きく出遅れ。

がん免疫療法に特有の臨床的変化



従来の抗がん剤開発の基準では適切な評価や開発戦略立案が困難



がん免疫療法ガイドラインの作成

大項目 小項目 H25 H26 H27 H28 H29

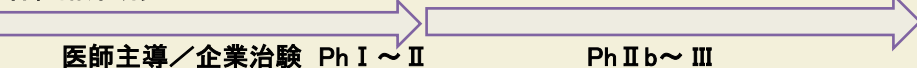
新しい評価法創出の
臨床試験・関連基礎研究

★ナノジェル包埋ポリペプチドがんワクチン

1-1. がんワクチン臨床研究

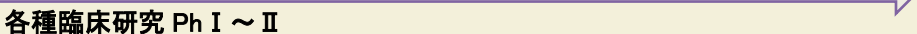


1-2. がんワクチン 治験

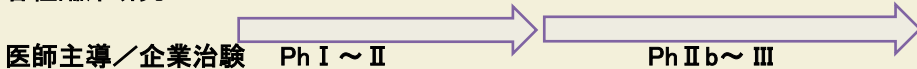


★受容体改変T細胞輸注療法 MAGE-A4(固形がん) WT1(造血器腫瘍) NY-ESO-1(固形がん)

1-3. 免疫療法 臨床研究



1-4. 免疫療法 治験



★リバースTR 基礎研究 評価法開発

1-5. 動物実験および in vitro 研究



インハウス国内臨床試験及び基礎研究のデータ

ガイドライン作成

2-1. コンセプト検討



2-2. ガイドライン案作成

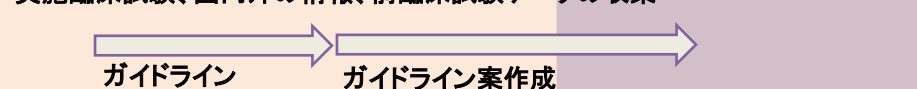


実施臨床試験、国内外の情報、前臨床試験データの収集

ガイドライン
中間案作成

ガイドライン案作成

2-3. ガイドライン案
最終報告

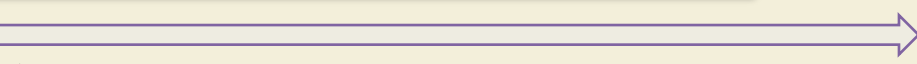


アカデミア、企業、学会、国外機関とのコンセンサス形成

人材育成・体制強化によるガイドライン作成支援

人事交流計画

3-1. 三重大学薬事支援室
(レギュラトリーサイエンス部門)の設置



3-2. PMDA/NIHSへの派遣



3-3. PMDA/NIHSからの派遣



厚生労働省／PMDAとの連携によるガイドライン策定