

がんペプチドワクチン等の臨床評価手法の研究

研究代表者 山口照英 国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官

研究要旨

がんワクチンの臨床試験や免疫応答性についての最新の論文や総説からいくつかの課題が浮かび上がってきている。免疫応答性をより最適化するための方法の重要性やがんによる免疫抑制からの解除の重要性が明らかになりつつある。

また抗免疫チェックポイント抗体を用いた臨床試験成績から免疫抑制の解除の重要性のみならず、がんワクチンの投与方法や製剤化の重要性が指摘されつつある。がんワクチンによる細胞性免疫の誘導の重要性に加えてむしろ従来アジュバント療法と異なる考え方が必要とされるかもしれない。さらに、がんワクチンに応答性ある患者と相違でない患者の絞り込みが、今度重要となってくる可能性が指摘された。

これらの要素を追記してがんワクチンガイドラインの最終案を提示した。

協力研究者

柴辻正喜 医薬品医療機器総合機構・部長
井口豊崇 医薬品医療機器総合機構・審査役
朝倉 渡 医薬品医療機器総合機構・審査役
野中孝浩 医薬品医療機器総合機構・主任専門員
甘粕晃平 医薬品医療機器総合機構・審査専門員
老邑温子 医薬品医療機器総合機構・審査専門員
秦 利幸 医薬品医療機器総合機構・審査専門員

A. 研究目的

近年患者自身の免疫能を賦活化することにより抗腫瘍効果を発揮させる治療法が開発されつつある。樹状細胞の機能をはじめ、がんに対する基礎的研究の進展やがんによる免疫抑制効果についての解析が進むと共に、強力な腫瘍免疫法が開発されがん免疫療法に期待が持てる成果が得られ始めている。

米国 NIH の臨床研究ウェブページによると既に 1000 を超えるがん免疫療法が登録されており、年々増加の一途に至っており、ペプチドワクチンをはじめ、タンパク質、組換えウイルスなど多様な製品を複雑に組み合わせた治療もおこなわれている。それぞれの製品の製法や特性解析、品質管理などは各種ガイドラインや指針に従った解析や管理が求められると考えられるが、非臨床試験や臨床試験では、安全性や有効性の評価において様々な課題が存在する。

非臨床試験では免疫応答性の種差もあり、必ずしも適切なモデル動物が存在するわけではないし、ヒト化モデルマウスを用いた検討も行われているが必ずしもヒトに外装できるデータが得られるとは限らない。

また、臨床試験では特に従来の抗がん剤と異なり、MTD や DLT が見られないケースも多い。またがん抗原を発現していない患者に対してはがんワクチンの効果がない可能性があり、そのためにがん抗原の発現を評価するためのコンパニオン診断薬の開発も必要と思われる。また、治験初期で行われる多様ながん種の患者に対する試験の必要性についても、がん抗原の発現性の観点から再考する必要がある。

本年度はがんワクチンに関する最新のレビューや治験データを取り上げ、がんワクチン開発における課題を整理した。得られた結果はがんワクチンガイドライン作成に反映させることとした。

B. 研究方法

がんワクチンの臨床試験結果についての報告が相次いでおり、またこれらの臨床試験のレビューも出されていることから、がんワクチン開発における課題や臨床試験と免疫応答との関連などについて得られた情報について総説を含めて解析してみた。

得られた結果と昨年度までの成果を重ね合わせ、

ガイドライン案を作成した。

C. 研究結果

C-1. がんワクチンの臨床試験

最近のがんワクチンの臨床開発で大きな成果は免疫チェックポイント分子に対する抗体（抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体）で非常に顕著な臨床成績が得られている点であろう。これらの臨床試験で、がんによる免疫抑制の解除が非常に重要であり、免疫抑制解除を達成することによりがんワクチンの開発が進むと期待されている。一方で、がんワクチン抗原ペプチドを抗免疫チェックポイント抗体と併用した場合に、抗免疫チェックポイント抗体単独に比べてその効果がほとんど見られなかった点から、抗腫瘍免疫に対するメモリーで効果が発揮できるのではとの懸念も上がっている。

こういった点からも現時点でのがんワクチンの臨床試験で得られている結果を再評価することが有用と考えられる。

C-2. がんワクチンに関する臨床試験結果とそのレビューについて

がんワクチンの臨床試験成績や最新の総説（Melero et al Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. Nat. Rev Clin. Oncol.11, 509-524 (2014)）を取り上げ、がんワクチンの臨床試験と免疫応答についてまとめてみた。

がんワクチンの開発戦略

宿主特異的かつ腫瘍特異的な免疫応答による治療効果があり得ることが知られており、長年の研究からこのような免疫応答を惹起したり亢進させたりする獲得免疫治療を目指した研究が行われている。抗腫瘍免疫療法は複雑であり、複数のコンポーネントから構成されていたり、そのうえ抗原や、アジュバント、抗原デリバリー系、投与ルートなどが最適化されているわけではない(表1)。免疫賦活化作用については、腫瘍による免疫抑制や免疫寛容機構との関係を考慮する必要がある。

腫瘍抗原提示

がん抗原は多くの場合に自己抗原であり、高いアピディティを示すT細胞のT細胞受容体(TCR)はTCRレパートリーから除去されやすいということになる(表2)。一つのがん抗原に対する免疫応答により、腫瘍細胞の溶解反応等により他のがん抗原に対する免疫応答を惹起する効果があり(antigen-spreadingないしepitope-spreading) epitope-spreadingにより、非常に狭い抗原刺激により応答の弱点が補われる可能性がある。複数の抗原エピトープを持つような長いペプチド配列を

がんワクチンとして用いることによりMHCのクラスIとクラスIIの両方を刺激することになり、免疫原性を改良することが可能となる。このようなMHCのクラスIとクラスIIの両方を刺激する抗原提示をクロスプレゼンテーションとよび、強い免疫応答を引き起こすがんワクチンとなると期待されている。

抗原とアジュバント

T細胞に認識される多くのがん抗原はがん抗原特異的な腫瘍免疫応答を引き起こすことが期待される。アジュバントはこのがんに対する細胞性免疫応答を亢進する効果が期待されている。効果的な免疫療法を行うために複数の抗原を使用したりアジュバントとの併用が確実に高い免疫応答を引き起こすのに用いられる。

アジュバントやがんワクチンベクター

がんワクチンによる免疫誘導を増強するために多くの場合アジュバントとの同時投与が行われる。がんワクチン投与においては活性化によってタイプ1ヘルパーT細胞からのインターフェロン産生の活性化や細胞傷害性T細胞の活性化が起こることが期待される。それぞれ用いるアジュバントによって惹起される免疫応答に違いが知られている。

アルミニウムアジュバントや感染防御ワクチンに用いられてきた古典的なアジュバントは、液性免疫依存するタイプ2ヘルパーT細胞の活性化を引き起こすがタイプ1ヘルパーT細胞の活性化はほとんど起こさないとされている。

フロイントアジュバントのような水中油中水型乳剤が広くがんワクチンに用いられているが、現在までのところこれらのアジュバントを用いた臨床試験で効果的な結果が得られているわけではない。水中油中水型乳剤はワクチンの投与部位から徐々に放出されることを期待した製剤設計となっている。このような抗体を誘導させる免疫反応を期待する場合には効果的な戦略となっている。Hailmichaelらはこのような除放製剤設計による抗原投与は腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞の応答には向いておらず、活性化された細胞傷害性T細胞は除放性刺激ゆえにワクチン投与部位にとどまりやすくなり腫瘍組織への移行が阻害されると報告している(Hailmichael et al. Persistent antigen at vaccination sites induces tumor-specific CD8(+) T cell sequestration, dysfunction and deletion. Nat. Med., 19, 465-472 (2013))。このような免疫応答の強さとがんに対する臨床効果との食い違いを説明している

ともいえる。例えば glycoprotein 100 (gp100) ペプチドを水中油中水型乳剤と共に抗 CTLA4 抗体である Ipilimumab と併用して転移性メラノーマの患者に投与した場合に Ipilimumab 単独の効果と同等であり、gp100 の効果が認められていないことの説明として十分な細胞性免疫に対する刺激が得られていなかった可能性が考えられる。抗原刺激の方法の問題であるとするアジュバントとの投与方法の変更により効果の改善の可能性が期待される。

現時点では単一のアジュバントを用いた臨床試験で有効な抗腫瘍効果が認められていないことから、多くの場合、複数のアジュバントを用いる臨床試験が実施されている。これらには免疫原性の高いウイルスベクターやリポソームベクターを用いるようなケースもあり、抗原とアジュバントをどのように組み合わせるかについての検討が続けられている。このような観点から高いアジュバント効果を持ち、腫瘍抗原提示をする最適な細胞は樹状細胞と考えることができる。がん免疫治療に用いる最適な樹状細胞としては、抗原刺激した後、活性化、成熟させて適切な投与部位に導入することによって達成されるものと考えられている。

頸頭部がんや肺がんの同所性移植モデルマウスで、鼻腔内ワクチネーションが試みられているが誘導された CD8+T 細胞は脾臓への移行は起こらず粘膜に対してホーミングする特性を持っていた。抗原刺激としては樹状細胞において HLA クラス I を介した CD8+T 細胞の活性化が起こることが高い細胞傷害性 T 細胞の誘導につながると考えられる。

樹状細胞は抗原提示のみならず、骨髄性及び形質細胞系の樹状細胞では直接がん細胞を傷害し殺す作用を持つことが知られており、このような作用によってもバイスタンダード効果も期待される。

がん抗原の免疫賦活化効果を得るために複数の抗原投与レジメンを採用する場合も多い。最初にウイルスベクターや DNA ワクチン、あるいは mRNA により抗原投与を行った後で異なるベクターを用いて同じ抗原をブーストするといったように（例えばワクシニアウイルスベクターと fowlpox ウイルスベクターといった組み合わせである）非臨床試験からこのように同じ抗原を投与するのにベクターを変えることによって細胞性免疫をより活性化することができ、抗腫瘍効果が高いことが知られている（Hallermalm, K et al Preclinical evaluation of a CEA DNA prime/protein boost vaccination strategy

against colorectal cancer. Scand. J. Immunol. 66, 43-51 (2007), Ishizaki, H et al Heterologous prime/boost immunization with p53-based vaccines combined with toll-like receptor stimulation enhanced tumor regression. J. Immunother. 33, 609-617 (2010)。

どのアジュバントが最も適しているのかを臨床的に実証することは困難であり、殆どデータは得られていない。そのために複数のアジュバントと抗原と組合わせた臨床試験が実施されることが多くなっている。

がんによる免疫抑制を解除するための試み

腫瘍はさまざまなメカニズムを用いて宿主の免疫からの攻撃を避けることが可能であるが、そのメカニズムについて全てが明らかにされているわけではない。免疫原性を低下させたりがん抗原を消失させたりするような応答をするばかりでなく、大量の免疫抑制メディエーター産生することが知られている。このような免疫抑制性メディエーターとしては、アデノシン、キヌレイン、プロスタグランジン E2、TGF- β 、VEGFA などが挙げられる(表 3)。

がんの微小環境において Treg 細胞や myeloid-derived suppressor T cells (MDSCs) や腫瘍内マクロファージの誘導や活性化が起きている。このような免疫抑制性の細胞を除去、抑制し、がんワクチンの効果を増強する試みががんワクチンの投与と併行して行われている。低濃度のシクロフォスファミドは Treg レベルを低下させがん応答性の T 細胞の活性化を起こすことが知られている。

Treg 細胞とエフェクター細胞との動的な関係性についてはそれほど単純に理解できる状況ではなくさらに研究が必要である。腫瘍組織内の Treg レベルは数多くのがん種に亘って予後の悪さと相関しているとされるが、大腸がん患者の腫瘍内に浸潤している Treg 細胞数の検討から、Treg 細胞数がより多いほどむしろ全生存率 (OS) や無増悪生存率 (PFS) がよいという結果が報告されている。(Correale, P. et al.: Regulatory (FoxP3+) T cells tumor infiltration is a favorable prognostic factor in advanced colon cancer patients undergoing chemo or chemioimmunotherapy. J. Immunother. 33, 435-441 (2011))

IL-2 単独か IL2+gp100 ペプチドワクチン投与群に割り付けられたメラノーマ患者の Phase III 試験で治療に反応しなかった群よりも治療効果のあった群の方が Treg 細胞数の高いという結果も

得られている。これらの結果から Treg 細胞の応答性は炎症誘発性と抗炎症性応答のバランスによって効果が異なってくるのではと考えられている。

ヒト Treg 細胞には少なくとも機能の異なる 2 つのサブセットが存在する。一つは誘導型の iTreg 細胞であり、末梢中で分化誘導され、直接免疫系の細胞を接触するのではなく TGF などの免疫抑制性のサイトカインを分泌することによる特性を持つ。もう一つの Treg 細胞は自然 Treg 細胞であり、免疫寛容や自己免疫疾患の抑制に関与するものであり、胸腺で分化誘導され免疫系の細胞と直接作用することによりその抑制効果を発揮する。より Treg 細胞のサブセットの機能を明らかにするためには、それぞれのサブセットをノックダウンなどにより除去することによって初めて明らかにできるであろう。

微小腫瘍組織環境に存在する他の免疫抑制性の細胞を制御することにより免疫抑制を解除することができがんワクチンの効果をさらに亢進させることができるかもしれない。このターゲットとしては骨髄性抑制性マクロファージ (MDSC) などが挙げられる。

免疫チェックポイント因子の制御

免疫チェックポイント因子は通常過剰な免疫応答を制御するために機能しており、リンパ球の細胞膜上の受容体として機能している。免疫チェックポイント因子は CTLA-4 や PD-1/PDL-1 に限定されるものではない。がんワクチンに应答する T 細胞のクローナルな増幅を誘導するように免疫チェックポイント阻害剤が用いられる。PD-1 は抗原刺激が应答してクローナルな増幅にともない T 細胞上に一過性に誘導される分子であり、持続的な PD-1 の発現はアナジューを誘導したり排除されることになる。多くの腫瘍細胞は PD-1 リガンドである PDL-1 を発現しており、PDL-1 を発現している腫瘍は予後が悪いとされる。

2011 年に米国では抗免疫チェックポイント抗体である Ipilimumab (抗 CTLA-4 抗体) をがん治療薬として承認した。主要な作用としてはがん微小環境中の Treg 細胞を除去することによりがん免疫抑制からの解除により抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。転移性メラノーマを対象とした Phase III 試験で dacarbazine との併用により OS の顕著な亢進が得られている。また抗 PD-1 抗体についても有用な効果が得られており、さらに抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体との併用によって相乗効果が得られている。このように免疫チェックポイント分子に対する抗体により顕著な臨床効果が得られているということはがんによる免疫

抑制からの解除ががんワクチンの治療効果を発揮するうえで重要なポイントとなることを示していると考えられる。一方で、また抗原投与が優位な臨床効果を示さない点については、抗原投与が免疫誘導を起こすほどの刺激になっていないか既に存在する抗原メモリーで十分なのか今後解明されなければならない課題である。

がん種ごとのがんワクチン臨床効果と免疫応答

がん種別に分けたがんワクチンのこれまで得られている臨床データについてまとめてみたのが表 4 である。いくつか顕著な効果を示す結果が得られているが、これらのデータの中でがんワクチンの対象患者の絞り込みが重要な課題となってきた。臨床効果があらかじめ予測される患者を選択し、効果のない患者に無駄な治療を施さないで済めば患者の負担も軽減される。

C-3. ガイドライン作成に向けた議論

昨年度に引き続きがんワクチンのガイドラインについて、最新の学術動向に加えて PMDA の専門家やアカデミアの腫瘍免疫の専門家等の意見を聴取した。それらの意見とその対応策を以下にまとめた。:

1. LAK 療法や非特異的免疫活性化療法に関する記述については今回の指針の範囲外と想定される。
 - LAK 療法などの記載を削除し、全体としてペプチド/タンパク質を用いたがんワクチンに特化していることを明確にする
2. 樹状細胞等の抗原提示におけるクロスプレゼンテーションの記載については、クロスプレゼンテーションのがん免疫へのインパクトが十分に解明されていない。
 - 最近のがんワクチンの臨床試験を総括したレビューで、抗原提示細胞としての樹状細胞の重要性とクロスプレゼンテーションの重要性について言及されており、まだ確定的なことは言えないがクロスプレゼンテーションが重要か否かを評価しておくことは有用な情報をえることと考えられる。
 - Melero, I et al.: Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. Nature Reviews, Clin. Oncol. 1. 509-524 (2014)
3. 抗原特異的なヘルパー T 細胞の測定法として Class II テトラマープローブについてはそれほど実績がなく、解析が困難な可能性がある。

- Class II テトラマーを用いた抗原特異的 CD4 ヘルパーT 細胞の解析事例はそれほど多くの論文があるわけではないが、下記に示すような論文が出されている。Class II に提示されるがん抗原の同定など今後の開発によって手法の開発が進む可能性があり、例示的に示すのは問題ないと判断
 - Novak, E.J. et al.: MHC class II tetramers identify peptide-specific human CD4+ T cells proliferating in response to influenza A antigen. *J Clin. Invest.* 104, R63-69 (1999)
 - Cecconi, Cecconi, et al: Use of MHC Class II Tetramers to Investigate CD41 T Cell Responses: Problems and Solutions. *Cytometry, Part A* 73A: 1010-1018, 2008
4. 腫瘍免疫療法において、免疫活性化の評価手法として提唱されている標準抗原として「keyhole limpet hemocyanin, 液性免疫としての破傷風菌抗原、細胞性免疫の指標としての phytohemagglutinin への応答性」を提唱しているが、その有用性について確立されているか。免疫応答性の評価法としての遅延型アレルギー反応の評価の有用性については？
- 多くのがんワクチン臨床研究でがん特異抗原に対する遅延型アレルギー反応を解析している。一方、Her2 抗原に対するがんワクチンでは破傷風菌抗原への DTH を測定しており、乳がんでは 7 つの標準抗原 (tuberculin, etanus, diphtheria, Streptococcus, Candida, Trichophyton, Proteus) に対する DTH を測定している。このようながんの特異的でない標準抗原に対する DTH を測定することの有用性については、現時点では不明な点が多い。このような標準抗原への DTH の評価が、がん患者の免疫応答レベルの評価に使えるかどうかについては今度の解析データの積み重ねによると考えられる。
 - Schiffman K et al.: Breast Cancer Res Treat. Delayed type hypersensitivity response to recall antigens does not accurately reflect immune competence in advanced stage breast cancer patients. *74(1):17-23.* (2002)
 - Turner-Cobb, J.M. et al.: The interaction of social network size and stressful life events predict delayed-type hypersensitivity among women with metastatic breast cancer. *Inter. J. Psychophysiol.* 54, 241– 249 (2004)
5. 非臨床データの有用性については、必ずしも明確でない。ヒトへの外挿性についても未だ不明な部分がおおい。特に動物モデルでは種差による免疫応答の違いが出てくる可能性が高いと考えられる。また、用量設定や用法についてどこまで非臨床試験データから示すことが可能か。
- 非臨床データ出されたがんワクチンの用量については種差の点を考慮すると必ずしも外挿性があるともいえない。用法については最も免疫応答の高い用法として定量性は別にして考慮可能では、用量についてのみ記載を変更。
6. がんワクチンと併用されるアジュバントに関してがんワクチンとの併用による安全性試験のみならず単独での安全性試験は必要となるか。
- がんワクチンのアジュバントとしての範囲をどの程度にするかによって記載が変りうる。免疫増強物質を総称するとすると、抗原の徐放性を高めるアルミニウムアジュバントやフロイントアジュバントなどの物質のみならず、Toll-like 受容体に結合する核酸、GM-CSF や IL-2, IL-4 などの免疫系サイトカインなど多様である。場合によってはアジュバント単独で試験を実施する方が評価が容易である可能性もあり、現行のままとする。
7. がんワクチンの効果が発揮されてくるまで一定の時間が必要と想定される。その場合に投与直後には臨床効果が現れず病状が進行 (PD) と判断されるような症状を呈する場合があります。治療の継続の判断が難しい。その場合に、PD とされる兆候があっても治療を継続する場合の判断基準をどのように説明するか。
- 例外事項プロトコールを患者救済措置と例示
8. マウスモデルでのがんワクチンの効果は追加免疫しなくてもメモリーセルによりがんが拒絶されるというデータが多い。マウスモデルでの追加免疫の効果の評価をヒトに外挿することが難しい可能性が高い。がんワクチンの有効性を予測する試験として、追

加免疫の評価は限界がある可能性があるが、安全性の観点からは長期に亘る反復投与の限界に言及していると考えて現行のままとする。

D. 考察

本年度は、がんワクチンの最新の臨床試験結果やそれらをまとめたレビューについて評価を行った。がんワクチンの免疫応答としては、液性免疫を誘導することよりも主として細胞性免疫を誘導することを目指した検討が行われてきている。特にマウス等を用いた非臨床試験結果から、アジュバントの選択や投与方法などの制御により細胞性免疫を最も効果的に誘導する手法がとられてきている。

一方でがんワクチンについてこれまで、非常に多様な抗原を対象として臨床試験が実施されており、また投与したがん抗原に対する免疫応答をどのように評価するかが重要なポイントとなってきた。しかし、目的とするがん抗原のみならず場合によってはがんワクチンを発現しているがん細胞が溶解することなどを通じてがん細胞が発現している他の抗原に対する免疫応答も起こりうる事が示される場合がある。

さらに抗原提示に関しては樹状細胞が重要な役割を果たしており、抗原特異的な樹状細胞の分化誘導や活性化ががん免疫において重要とされてきており、特にクロスプレゼンテーションが起こることにより高い免疫誘導が期待されるとしている。

がん細胞が発現する様々な免疫抑制因子ががんワクチンの効果を阻害している可能性が指摘されており、がんによる免疫抑制からの解除が重要とされている。特に抗免疫チェックポイント抗体による顕著な臨床効果が確認されたことからがんによる免疫抑制からの解除が非常に重要と考えられる。

抗免疫チェックポイント抗体での臨床試験でgp100の臨床効果が十分でない点に関しての可能性として免疫誘導を惹起するための投与方法をさらに改良する必要性を指摘する意見もある。

がんワクチンの被験者の絞り込みをするための免疫応答性に基いた患者分類の重要性が指摘されている。より応答性の高い患者を絞り込むための免疫応答の評価法も重要であり、遅延型アレルギー反応の評価もその一つとされている。

E. 結論

がんワクチンの臨床試験や免疫応答性についての最新の論文や総説からいくつかの課題が浮かび上がってきている。免疫応答性をより最適化するための方法の重要性やがんによる免疫抑制からの

解除の重要性が明らかになりつつある。

また抗免疫チェックポイント抗体を用いた臨床試験成績から免疫抑制の解除の重要性のみならずがんワクチンの投与方法や製剤化の重要性が指摘されつつある。がんワクチンによる細胞性免疫の誘導の重要性に加えてむしろ従来アジュバント療法と異なる考え方が必要とされるかもしれない。さらに、がんワクチンに応答性ある患者と相違でない患者の絞り込みが今度重要となってくる可能性が指摘された。

これらの要素を追記してがんワクチンガイドラインの最終案を提示した(資料1;意見対応案、資料2;最終案)。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
- 山口照英:再生医療の安全性確保法と薬事法改正、レギュラトリーサイエンス学会誌(RSMP)、vol.4, No.3, 237-247(2014)
- Maeda,D., Yamaguchi,T., Ishiduka,K., Takekita,T., Sato,D.: Regulatory Frameworks for Gene and Cell Therapies in Japan. in "Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products in Japan." Springer, Serbian,M. & Galli,M.C. eds., in press
- Hashii,N., Nakazawa,S., Tada,M., Yamaguchi,T.: Analysis of aggregation-prone regions in monoclonal antibody by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry. J. Pharma. Sci. in press
- 内田恵理子,古田美玲,菊池裕,窪崎敦隆,遊佐精一,宮原美知子,佐々木裕子,小原有弘,大谷梓,松山晃文,大倉華雪,山口照英:日本薬局方参考情報収載マイコプラズマ否定試験のPCR法改正のための共同研究、マイコプラズマ学会雑誌(印刷中)
- 内田恵理子,古田美玲,菊池裕,窪崎敦隆,遊佐精一,宮原美知子,佐々木裕子,小原有弘,大谷梓,松山晃文,大倉華雪,山口照英:細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験のPCR法の見直しに関する研究、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45 (5), 442-451 (2014)

G-2 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

H-1 特許取得 なし

H-2 **実用新案登録** なし

H-3 **その他** なし

表1 . がんワクチンキーポイント

-
- がんをワクチンで治療するという戦略が多く、最近の成果から臨床的な有効性を示せる結果が出つつある
 - がん免疫に関する理解、特に腫瘍微小環境の性質やダイナミズムの理解が進んだ
 - 多くの臨床研究からは従来のがん治療とワクチンの作用がどのように異なるのか十分な情報が得られていないが、腫瘍微小環境において働くがんによる免疫抑制機構が重要な作用をしていることが明らかにされつつある
 - 活性化免疫療法に対してベネフィットのある患者を選択するためのがんワクチンバイオマーカー開発が望まれている
 - 臨床試験の結果から有効性が期待されるのはがんが進行していない患者集団である可能性が示唆されている
 - 将来の戦略として腫瘍特異的な免疫応答を最適化するために腫瘍微小環境を制御する方法を開発するべきである
-

表2 . がんワクチンに用いられる抗原

共通抗原

- がん精巢抗原 ; BAGE、GAGE、MAGE、NY-ESO-1
- 分化抗原 : CEA、gp100、Melan-A、PSA、Tyrosinase
- Overexpressed antigen : HER2、hTERT、p53、survivin

特殊抗原

- Oncogene-associated antigens: β -catenin-m、HSP70-2/m、KRAS Shared antigens with unique mutations
- Glycans: GM2、MUC1

アジュバント

- Cytokine/endogenous immunomodulators: GM-CSF、IL12
 - Microbes and microbial derivatives : BCG、CpG、Detox、MPL、polyI:C
 - Mineral salts : Alum
 - Oil emulsions or surfactants : ASO2、MF59、Montanide™ ISA-51、QS21
 - Particulates : ASO4、polyactide co-glycolide、virosoemes
 - Viral vector : Adenovirus、vaccinia、fowlpox
-

表3 . がん細胞が作り出す宿主免疫を抑制する物質とその作用機作

-
- キヌレニン：トリプトファンの代謝酵素であるインドールアミン 2, 3-ジオキシゲナーゼ(IDO)が T 細胞および NK 細胞の増殖を抑制するがその作用を介在しているのがキヌレニンとされる。
 - アデノシン：抗炎症性 T 細胞反応を媒介し、Treg 細胞による免疫抑制の主要メカニズムの一つと考えられている
 - PGE2：肺癌などの悪性腫瘍で非常に高レベルに産生され、免疫機能をもつ Treg 細胞を活性化し、癌に対する患者の免疫力を弱めると考えられている
 - TGF β ：T 細胞の活性化、増幅、分化を阻害し、CTL や樹状細胞の活性を阻害、さらにレギュラトリー T 細胞の分化を誘導する。
 - VEGFA：腫瘍由来の血管新生因子である VEGF-A と VEGF 受容体の相互作用により、免疫チェック分子を誘導する重要な要素と想定されている。抗 VEGF-A 阻害と抗 PD-1 阻害抗体による併用療法によりがんの免疫抑制解除と抗腫瘍効果が発揮される報告がある。
-

- 1) Opitz CA, et al.: An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 478, 197–203. (2011)
- 2) KM, Gao W, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med.* 204, 1257-1265. (2007)
- 3) Mizumoto N, Kumamoto T, Robson SC, et al. CD39 is the dominant Langerhans cell-associated ecto-NTPDase: modulatory roles in inflammation and immune responsiveness. *Nat Med.*;8:358-365. (2002)
- 4) Baratelli F et al.; Prostaglandin E2 induces FOXP3 gene expression and T regulatory cell function in human CD4+ T cells. *J Immunol.* 2005 Aug 1;175(3):1483-90.
- 5) Sharma S et al.: Tumor cyclooxygenase-2/prostaglandin E2-dependent promotion of FOXP3 expression and CD4+ CD25+ T regulatory cell activities in lung cancer. *Cancer Res.* 2005 Jun 15;65(12):5211-20
- 6) Walker, M.R. et al.: Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+. *J Clin. Invest.* 112, 1437-1443 (2003)
- 7) Voron T et al.: VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med.* Feb 9;212(2):139-48. (2015)

表4 . 臨床試験成績

免疫治療	抗原	アジュバント 免疫制御因子	対象患者	被験者数	臨床データ	論文
前立腺がん						
ワクシニアウイルスベクター と fowlpox ベクター	PSA	GM-CSF + co-stimulators	Metastatic, castration-resistant prostate cancer	125	臨床効果 OS: 25.1 mo vs. 16.6 mo (HR 0.56; P=0.0061) PFS: 3.8 mo vs. 3.7 mo (HR 0.88; P=0.60) 免疫応答 No detectable antibody responses to PSA	Kantoff, P. W. et al. <i>J. Clin. Oncol.</i> 28 , 1099-1105 (2010). NCT01322490
アデノウイルスベクター	PSA	Vector	Recurrent/hormone-refractory prostate cancer	44	臨床効果 Increase in PSA doubling time in 64% of patients 免疫応答 T cell response: 100% (recurrent disease) and 67% (hormone-refractory disease) of patients	Lubaroff, D. M. et al. <i>Cancer Res.</i> 72 , Abstr 2692 (2012).
mRNA: CV9103/9104, CureVac®	PSA + PSCA + PSMA + STEAP1	mRNA	Metastatic, castration-resistant prostate cancer	38	臨床効果 Prolonged stabilization of PSA levels for individual patients 免疫応答 T cell response: 79% of patients, 58% with multiepitope responses	Kübler, H. et al. <i>J. Clin. Oncol.</i> 29 suppl., Abstr 4535 (2011).
乳がん						
Peptide: nelipepimut-S (E75), NeuVax™	HER2	GM-CSF	High-risk breast cancer, in remission after standard treatment	182	臨床効果 2-yr DFS: Overall: 94.3% vs. 86.8% (P=0.08) Low HER2-expressing tumours: 94.0% vs. 79.4% (P=0.04) High HER2-expressing tumours: 90.3% vs. 83.3% (P=0.44)	Mittendorf, E. A. et al. <i>Cancer.</i> 118 , 2594-2602 (2012). NCT01479244

Peptide:					臨床効果	
GP2	HER2	GM-CSF	High-risk breast cancer, in remission after standard treatment	172	Recurrence rate: 4.3% vs. 11.6% (P=0.41)	Trappey, F. et al. <i>J. Clin. Oncol.</i> 31 , Abstr 3005 (2013).
					免疫応答	
					DTH: 21.5 vs. 6.0 mm (P<0.01)	

肺がん

Peptide:					臨床効果	
CIMAvax EGF					OS:	
					Overall (vaccine vs. control): 6.5 mo vs. 5.3 mo (P=0.098)	Neninger Vinageras E. et al. <i>J Clin Oncol.</i> 26 , 1452-1458 (2008).
	EGFR	Montanide ISA51 + CYC	Stage IIIB/IV NSCLC, after chemotherapy	80	Good vs. poor immune responders: 11.7 mo vs. 3.6 mo (P=0.002)	NCT01444118
					Good immune responders vs. control: 11.7 mo vs. 5.3 mo (P=0.0024)	
					免疫応答	
					Good antibody response in 51% of patients	

Peptide:					臨床効果	
GV1001					OS: 28.8 mo	
					PFS:	
	Telomerase	GM-CSF	Unresectable stage III NSCLC; after chemoradiotherapy	23	Overall: 11.7 mo;	Brunsvig, P. F. et al. <i>Clin. Cancer Res.</i> 17 , 6847-6857 (2011).
					Immune responders vs. non-responders: 12.2 mo vs. 6.0 mo (P=0.20)	NCT01579188
					免疫応答	
					T cell response: 16/23 patients (69.6%)	

Viral vector (vaccinia):					臨床効果	
TG4010					6-mo PFS: 43.2% vs. 35.1% (P=0.307)	
					OS: 10.7 mo vs. 10.3 mo (P=0.59)	Quoix, E. et al. <i>Lancet Oncol.</i> 12 , 1125-1133 (2011).
	MUC1	Vector + IL-2	Stage IV NSCLC, with chemotherapy	148	TTP: 5.9 mo vs. 5.2 mo (P=0.070)	NCT01383148
					ORR: 41.9% vs. 28.4% (P=0.082)	
					Outcomes worse than control in subset of patients with high levels of activated natural killer cells.	

免疫応答

No significant differences between study arms in cellular responses to MUC1

Allogeneic tumour cell: belagenpumatucel-L, Lucanix™	Tumour cell	Anti-TGF-β	Stage II–IV NSCLC; after front-line chemotherapy	75	臨床効果 OS: 14.4 mo; longer survival with higher (19.1 mo) vs. low (8.3 mo; P=0.0186) dose immunization	Nemunaitis, J. et al. <i>J. Clin. Oncol.</i> 24 , 4721-4730 (2006). NCT00676507
Allogeneic tumour cell: tergenpumatucel-L, HyperAcute® Lung	Tumour cell	αGT	Stage IIIB/IV NSCLC; progressive or relapsed after chemotherapy	28	臨床効果 OS: Overall: 11.3 mo IFNγ responders vs. non-responders: 21.9 mo vs. 5.5 mo (P<0.001)	Morris, J. C. et al. <i>J. Clin. Oncol.</i> 30 suppl, Abstr 2571 (2012). NCT01774578
Anti-idiotype: racotumomab	Idiotype	Alum	Stage IIIB/IV NSCLC; after primary treatment	176	臨床効果 OS: 8.3 mo vs. 6.3 mo (P=0.02)	Macías, A. et al. <i>Ann. Oncol.</i> 23 suppl 9, Abstr 1238PD (2012). NCT014604722

メラノーマ

Peptide	survivin	Montanide ISA51 + CYC	Metastatic, treatment-refractory stage IV melanoma	61	臨床効果 OS: Overall: 9.1 mo Immune responders vs. non-responders: 19.6 mo vs. 8.6 mo; P=0.0077) PFS: Overall: 2.8 mo	Becker, J. C. et al. <i>Cancer Immunol. Immunother.</i> 61 , 2091-2103 (2012).
Peptide	gp100 + MART-1 + tyrosinase	GM-CSF + Montanide ISA51	Metastatic melanoma	22	臨床効果 OS: 13.4 mo PFS: 1.9 mo	Tarhini, A. A. et al. <i>J. Immunother.</i> 35 , 359-366 (2012).

Immunologic

T cell responses in 9/20 (45%) patients

Dendritic cell	gp100 + MAGE-A1, A2, A3 + MART-1 + tyrosinase	KLH	Metastatic melanoma	24	临床效果 OS: Overall: 13.6 mo (vs. 7.3 mo matched controls) Immune responders vs. non-responders: 21.9 mo vs. 8.1 mo 免疫应答 T cell responses in 18/24 (75%) patients; multiepitope responses in 13/24 (54%) patients	Oshita, C. et al. <i>Oncol. Rep.</i> 28 , 1131-1138 (2012).
Dendritic cell	gp100 + tyrosinase (MHC-I/II)	KLH	Stage III/IV melanoma	33	临床效果	Aarntzen, E. H. et al. <i>Cancer Res.</i> 73 , 19-29 (2013).
