

がんペプチドワクチン臨床試験 の現場から

久留米大学先端癌治療研究センター

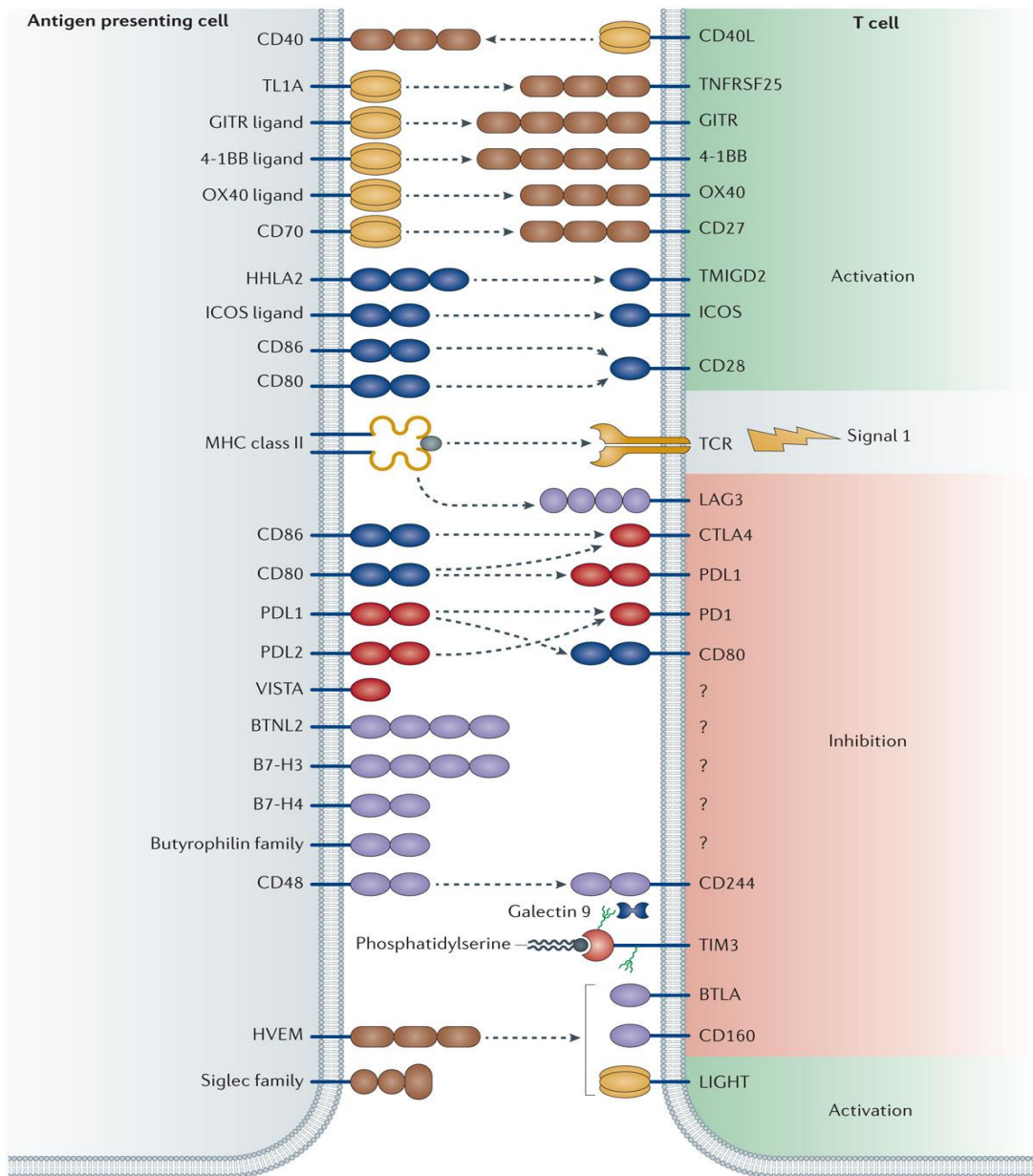
がんワクチン分子部門

山田 亮

COI開示

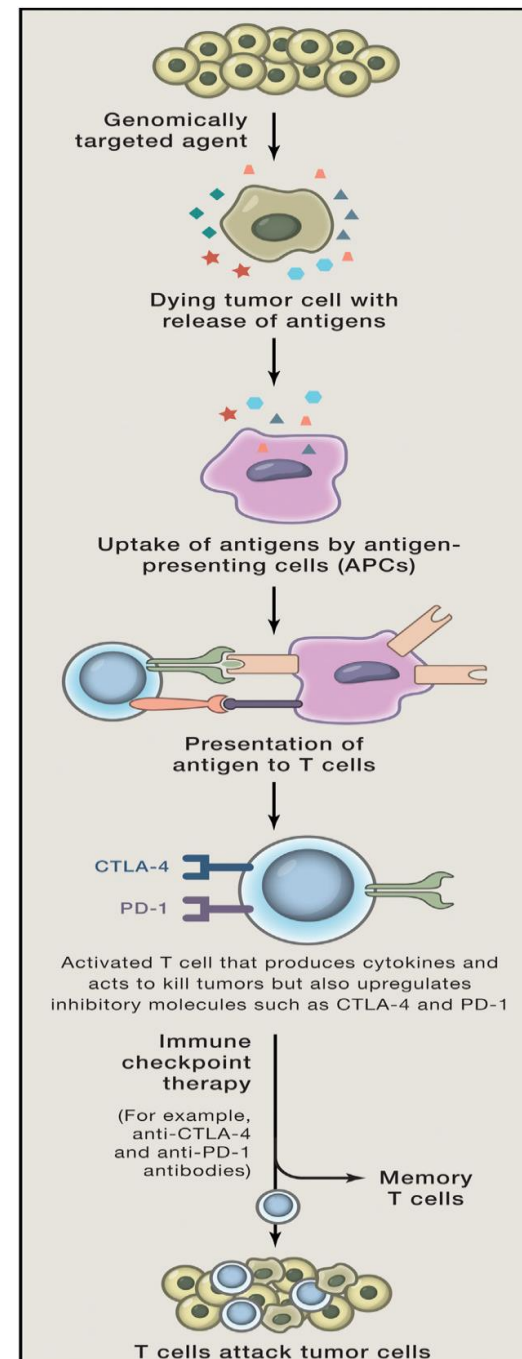
私は、がんペプチドワクチン実用化のために
設立した大学発ベンチャー、(株)グリーンペ
プタイトの取締役(非常勤)を兼務しています。

免疫チェックポイント療法は既存の免疫を利用している



Nat Rev Drug Discov. 2015 Aug;14(8):561-84.

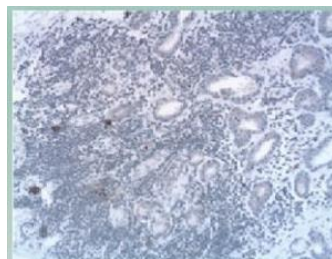
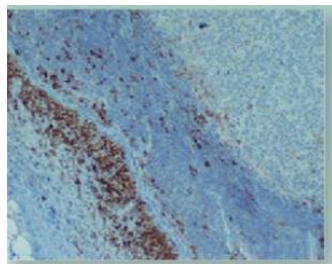
Nature Reviews | Drug Discovery



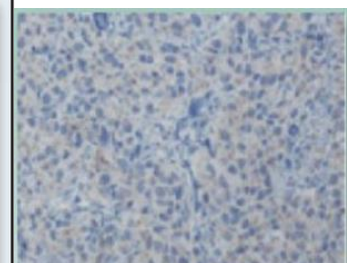
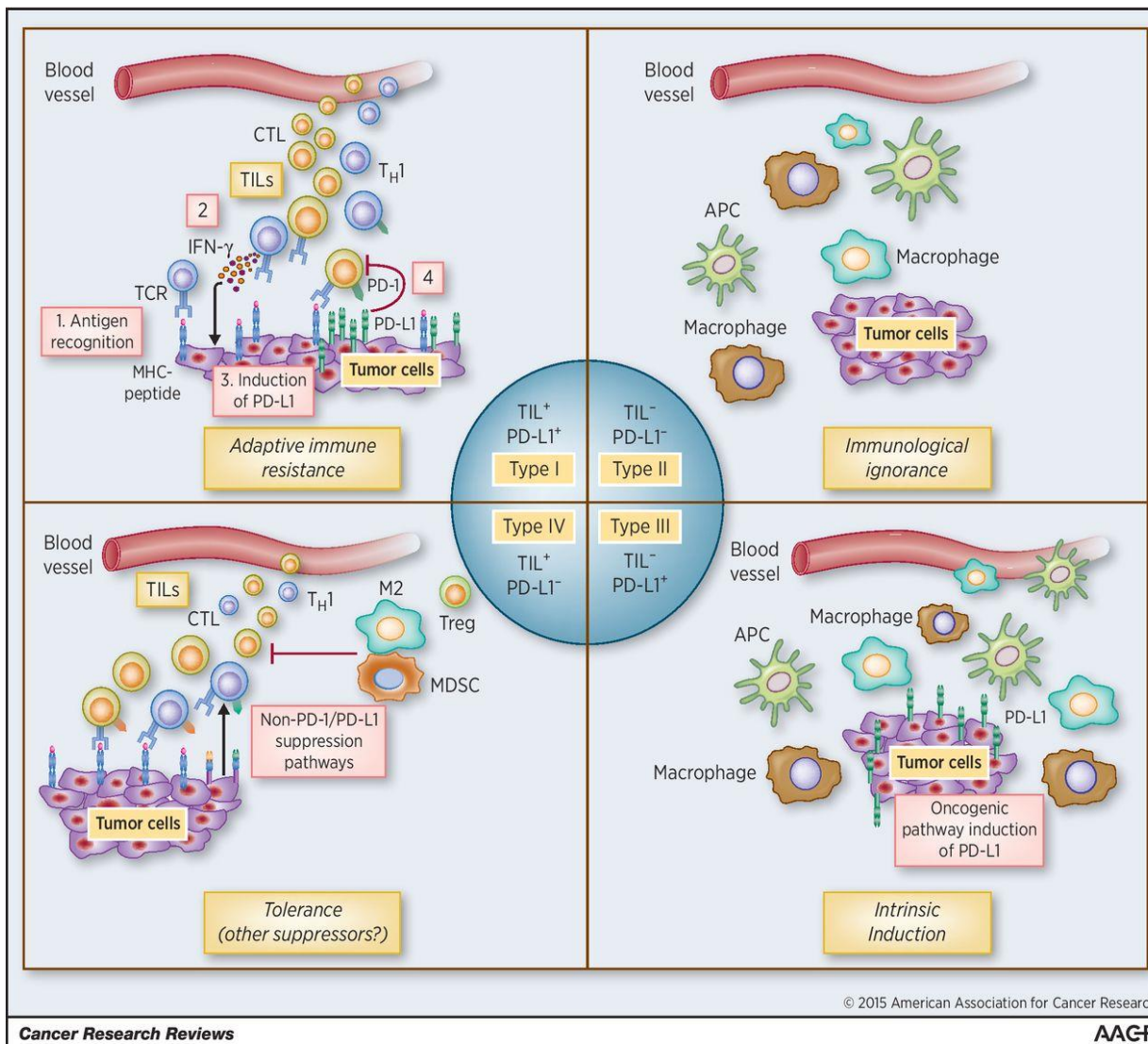
Cell 2015 Apr 9;161(2):205-14.

がん組織へのリンパ球浸潤及びチェックポイント分子発現の違いにより異なる免疫療法が推奨される

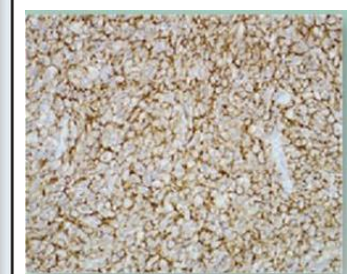
- anti-PD-1
- anti-PDL1
- **+ Vaccine**



- adenosine, IDO
- GEM
- Endoxan
- **+ Vaccine**



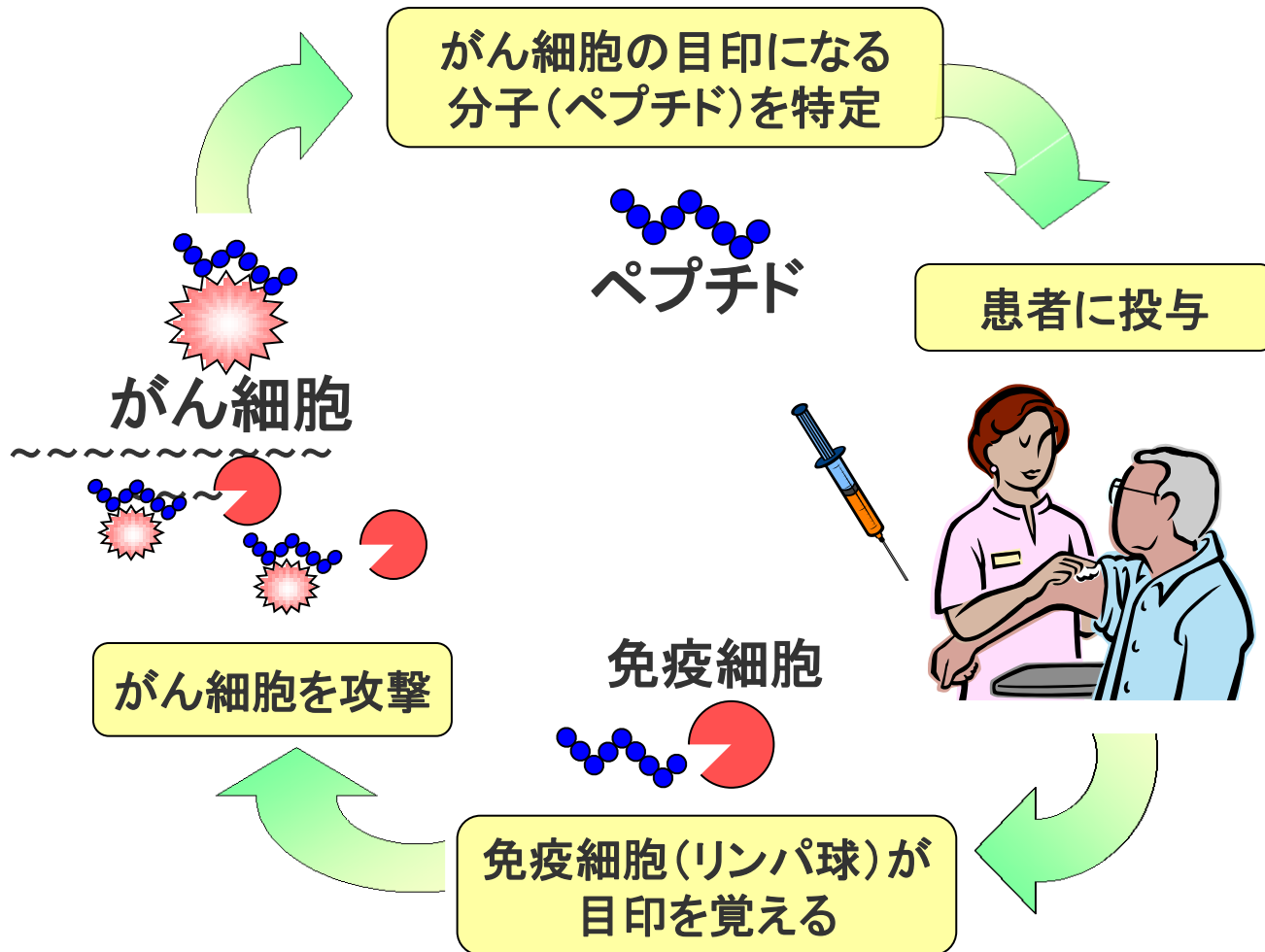
- **Vaccine**
- adoptive transfer
- anti-CTLA-4 (+anti-PD-1/L1)



Michele W.L. Teng et al. Cancer Res 2015;75:2139-2145

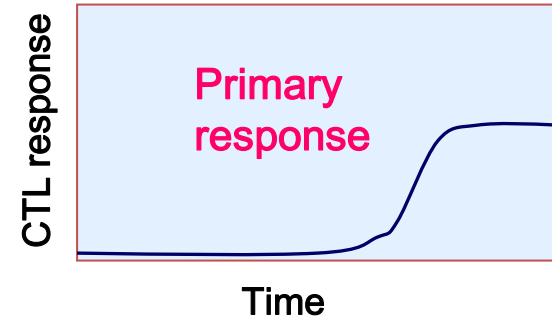
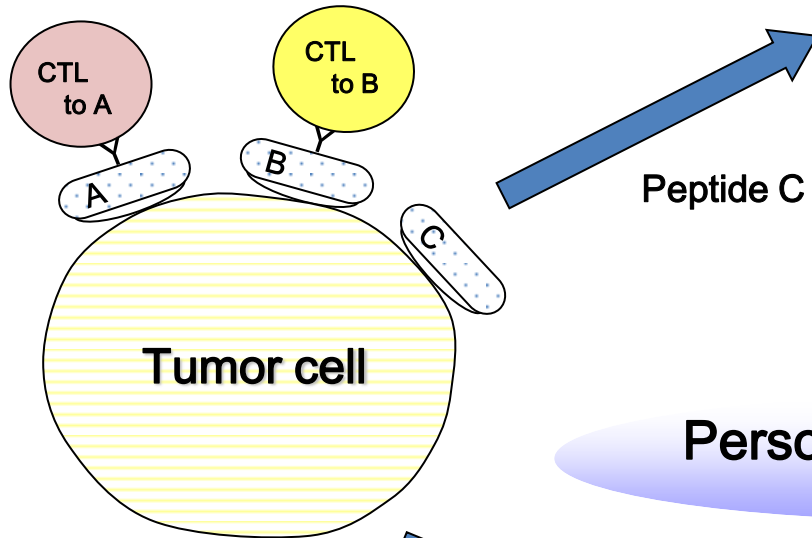
Mario Sznol, and Lieping Chen Clin Cancer Res 2013;19:1021-1034

がんペプチドワクチン療法のイメージ



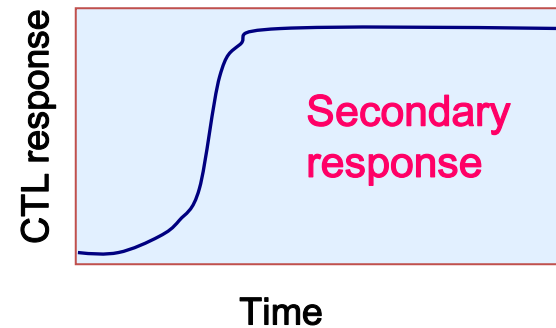
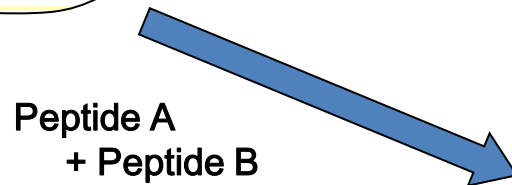
Common Vaccines

No memory cells → Slow and weak immune response (primary response)

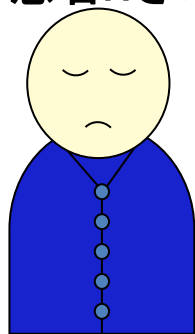


Personalized Vaccines

Antigen-specific memory cells → Quick and strong immune response (secondary response)



患者Aさん



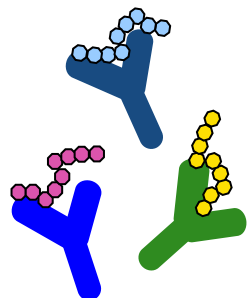
採血



テーラーメイド選択

免疫検査

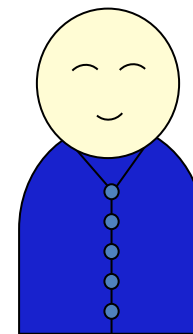
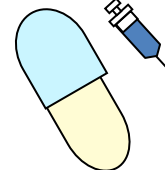
ワクチン候補ペプチドに対する免疫記憶の有無をチェック



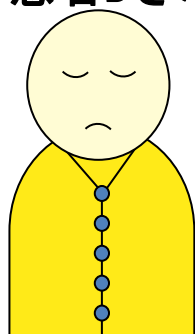
抗原ペプチド特異的抗体の検出



Aさん用
ワクチン



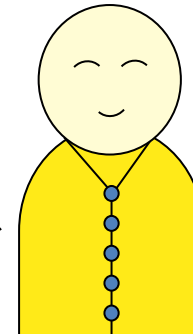
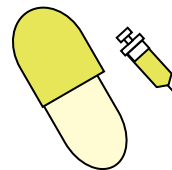
患者Bさん



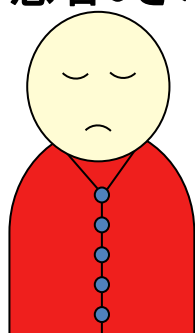
採血



Bさん用
ワクチン



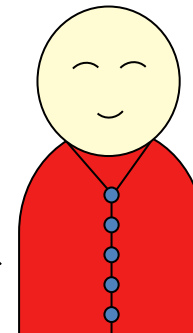
患者Cさん



採血

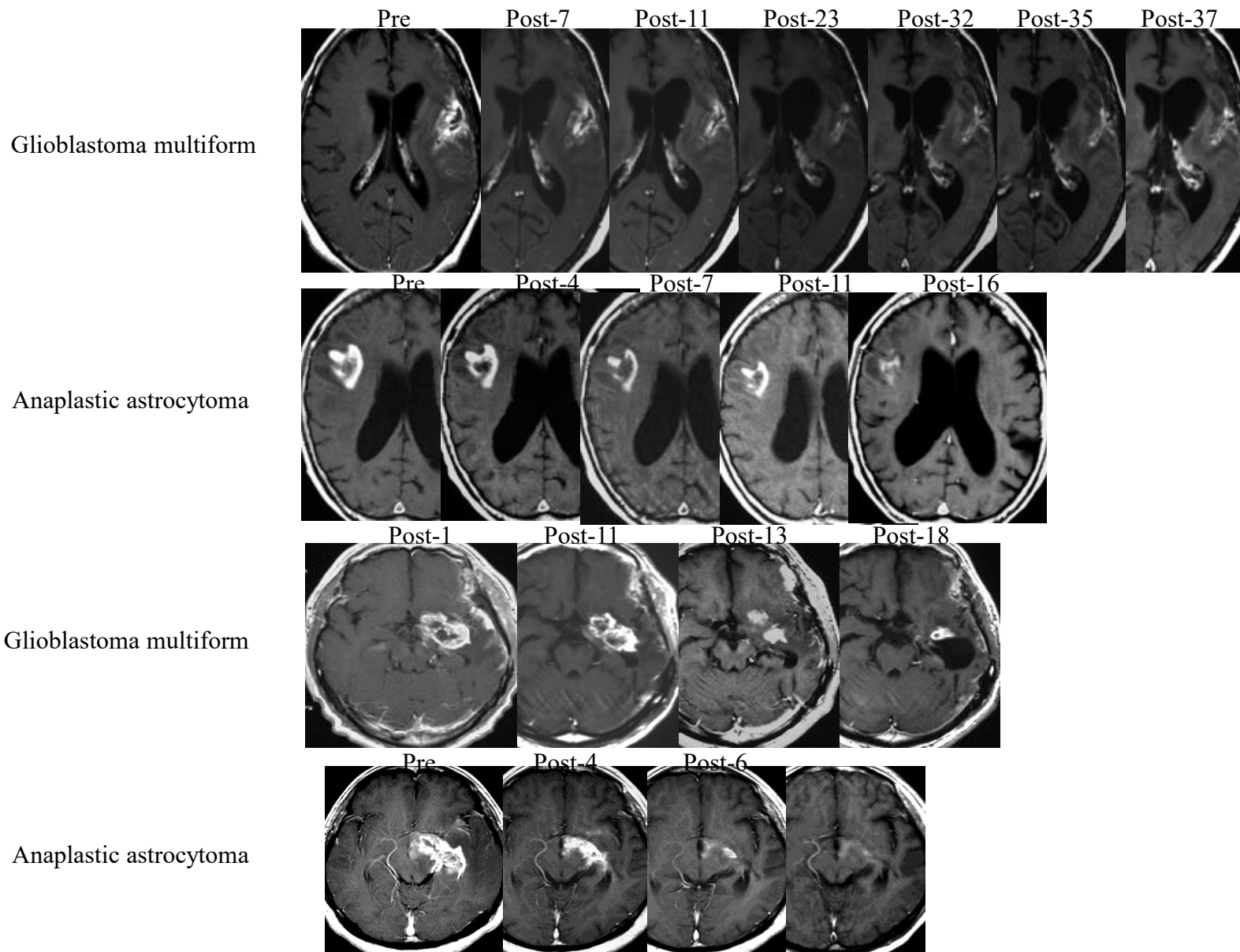


Cさん用
ワクチン



悪性神経膠腫に対するテーラーメイドワクチン治療

Clin. Can. Res. 2005:5900-11(Yajima, et al.)



Comparison between Personalized vaccination and chemotherapy against recurrent GBM

Agent and dose	n	Response rate	6month PFS	Median OS	Study
TMZ 150–200mg/m ² , 5days every 4weeks	112	5%	21%	7.3months	Yung
Procarbazine 125–150mg/m ² for 28days every 56days	113	5%	8%	5.8months	Yung
CCNU 80mg/m ² day1–3	40	15%	17.5%	7.5months	Brandes
PCV (procarbazine/CCNU/ vincristine)	86	3.5%	38%	7.9months	Schmidt
PPV (Personalized peptide vaccine)	12	16.7%	18%	11.9 months	Our data*

GBM: glioblastoma multiforme

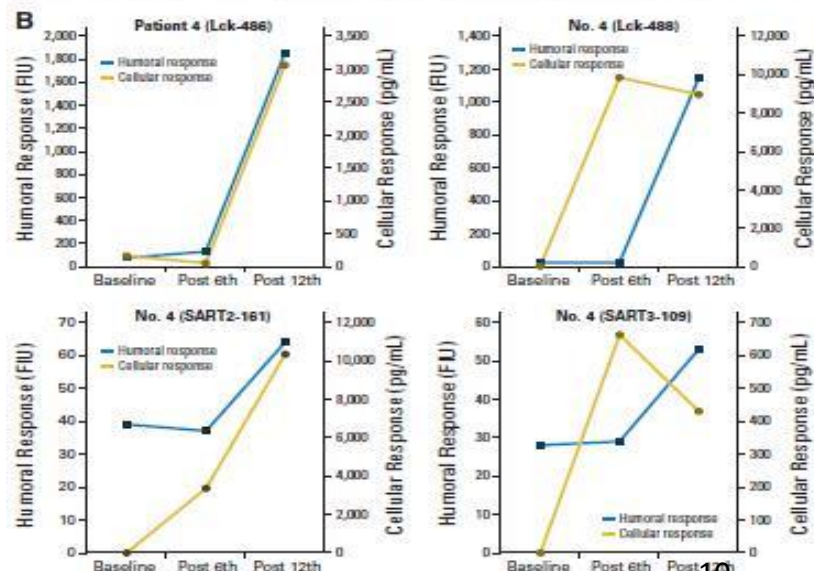
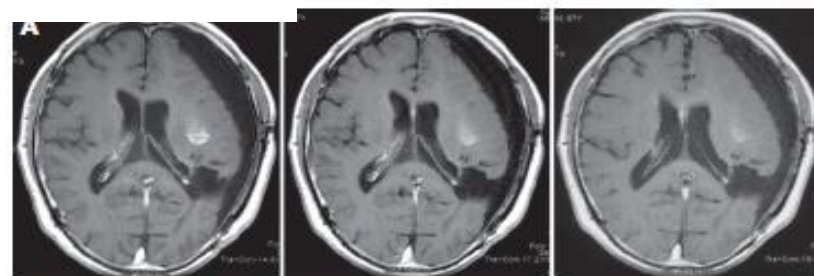
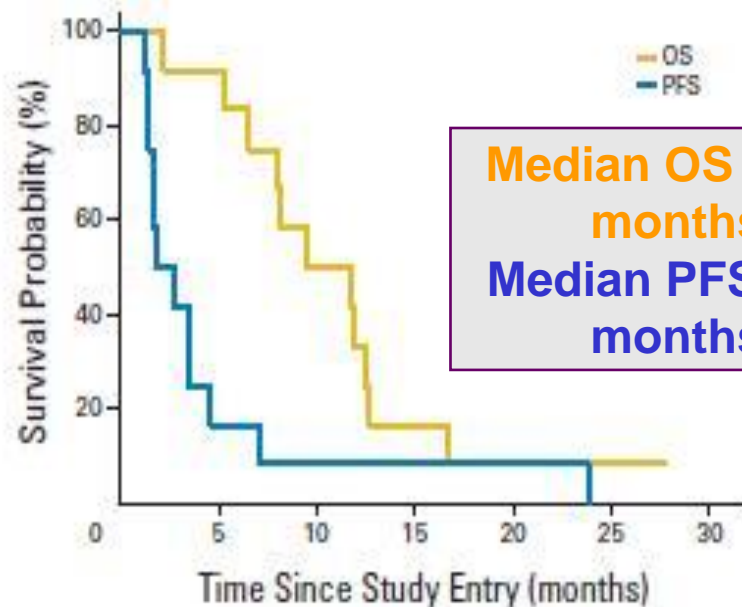
*Yajima et al., Clin Cancer Res. 2005; 11(16):5900-5911.

Terasaki M, et al. J Clin Oncol, 2011 Jan, 29(3):337-44.

Phase I Trial of a Personalized Peptide Vaccine for Patients Positive for Human Leukocyte Antigen–A24 With Recurrent or Progressive Glioblastoma Multiforme

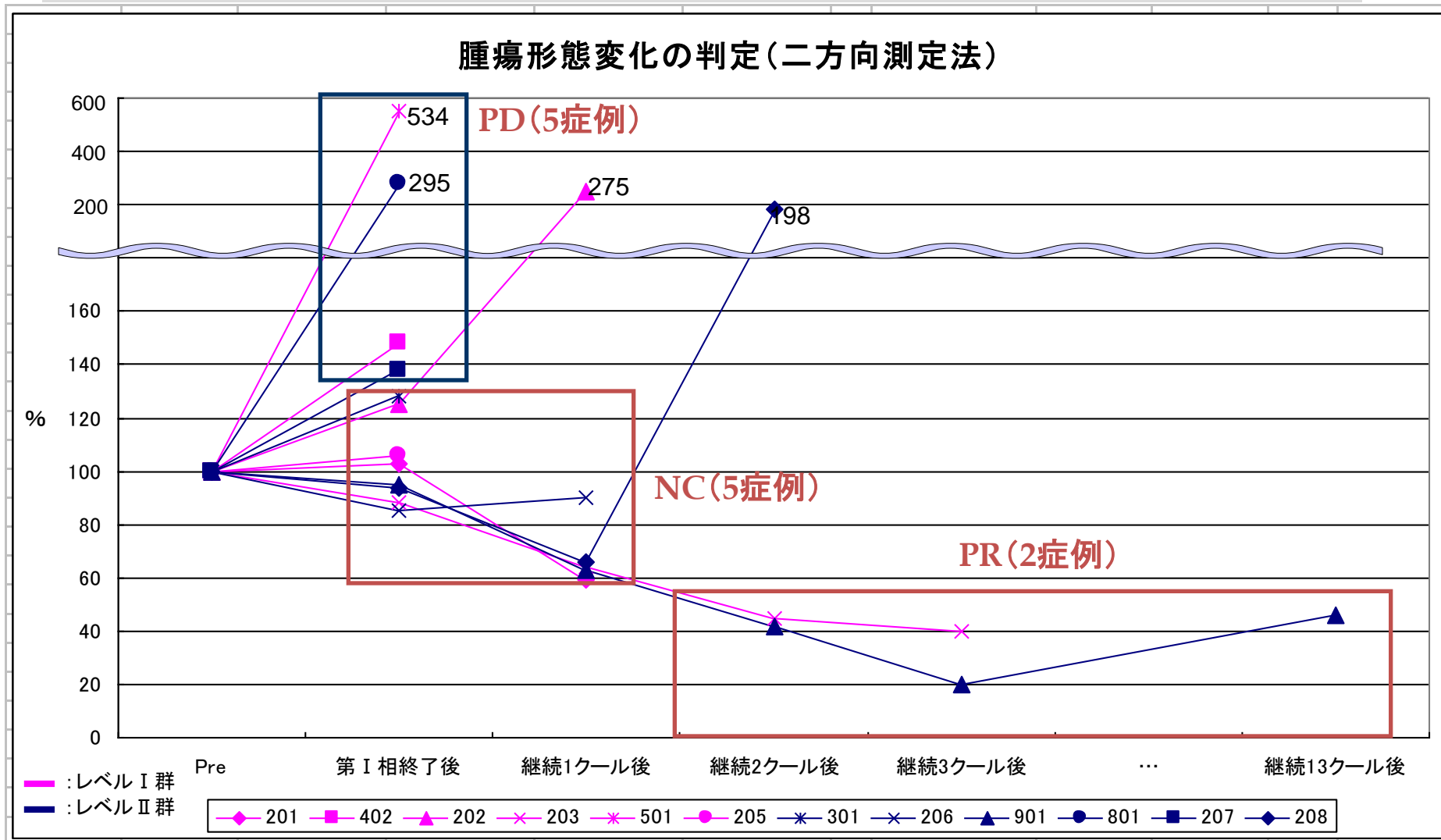
Mitsuhiko Terasaki, Seichiro Shibui, Yasuhisa Narita, Takamitsu Fujimaki, Tomoharu Aoki, Koji Kayawara, Yataka Sawamura, Kazuo Kurita, Yoshitomo Mineta, Akira Yamada, and Kyogo Itoh

See accompanying article doi: 10.1200/JCO.2010.30.7744



MRI画像評価 (第1相開始前の大きさを100%とした時の変化率)

[結果] 奏効例は12例中2例(16.7%)で認められた



第3相臨床試験(医師主導治験)プロトコル骨子

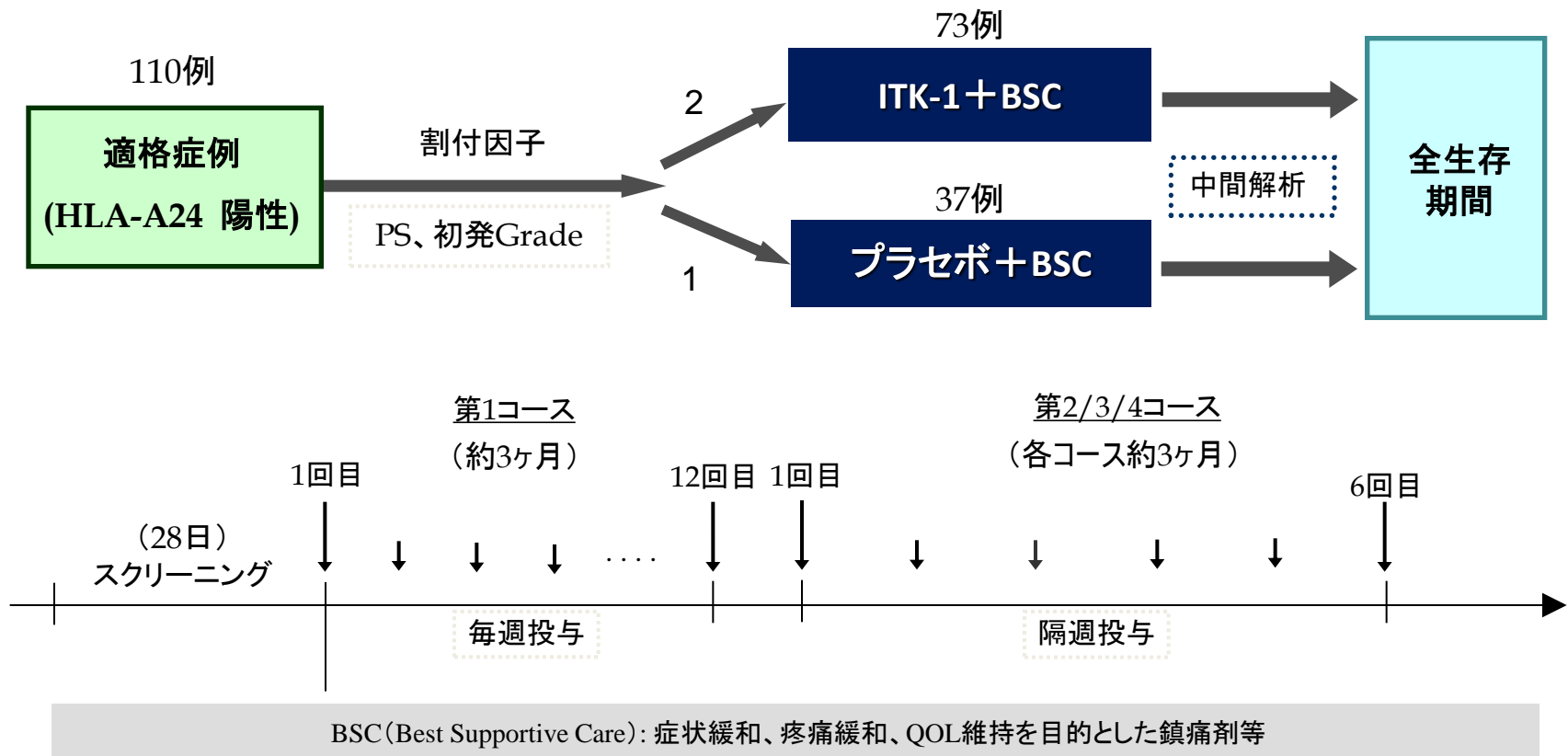
【開発段階】Phase3 (日本:17施設)

【対象患者】HLA-A24陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者

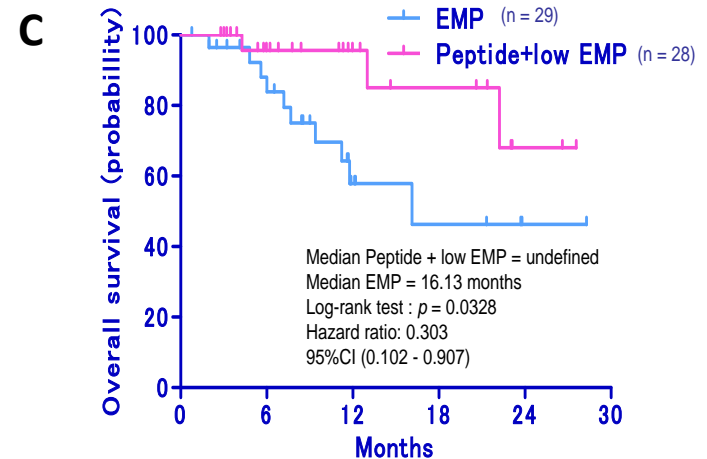
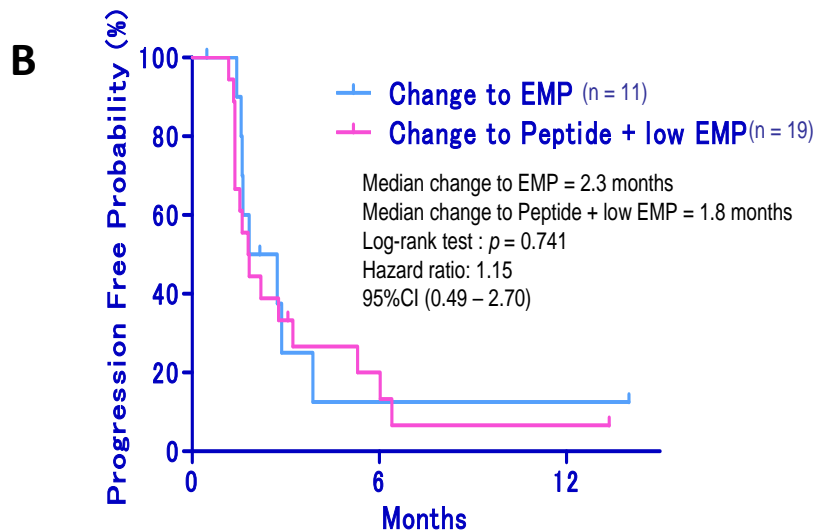
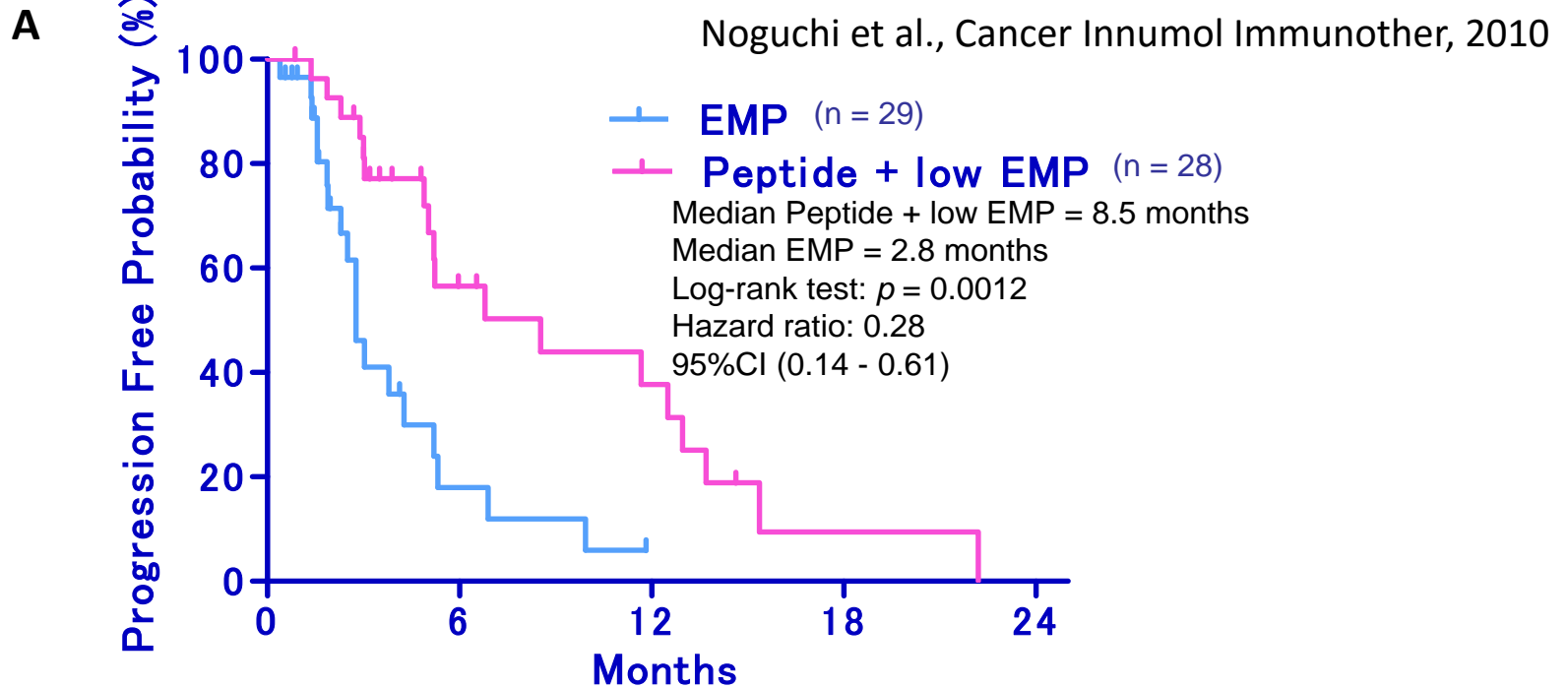
【デザイン】BSC(Best Supportive Care)治療下で、プラセボ群を対照とした二重盲検比較試験

【主要評価項目】全生存期間

【副次的評価項目】12ヶ月生存率, 腫瘍縮小効果、総合的抗腫瘍効果、PFS、PFS6、免疫能の変化、安全性

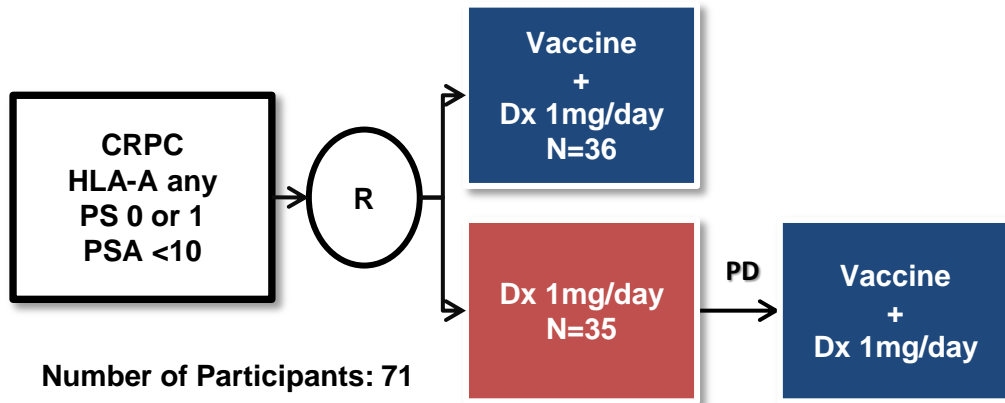


Clinical effects of Personalized Peptide Vaccine



Phase II randomized controlled study of personalized peptide vaccine for patients with early stages of castration-resistant prostate cancer

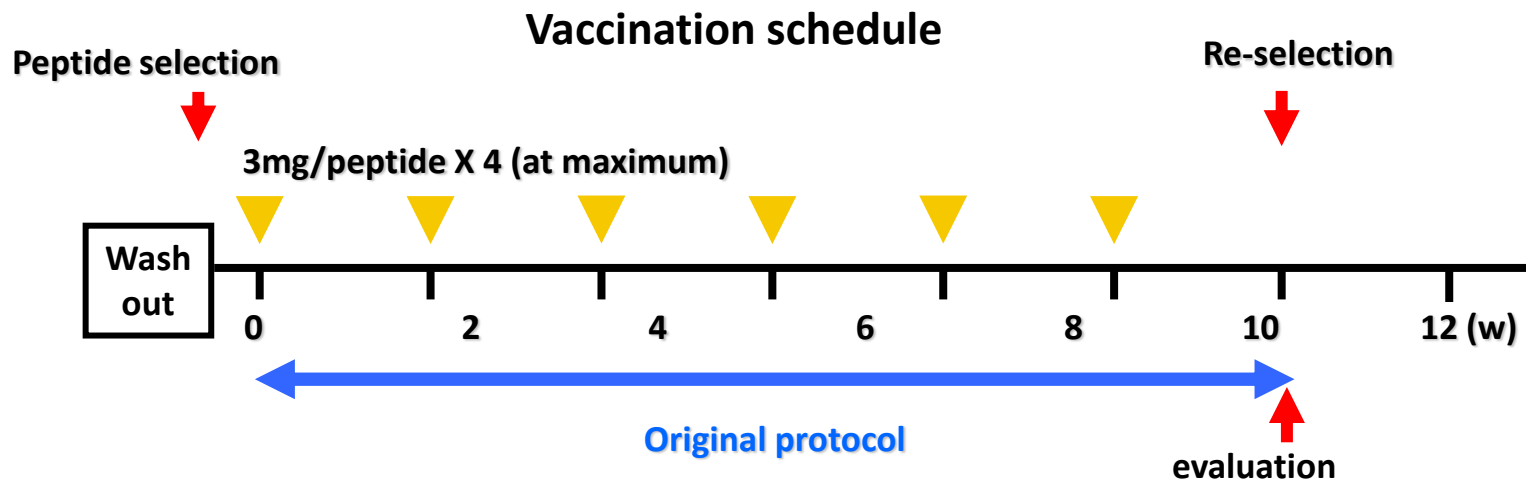
近畿大学植村教授、東京慈恵大穎川教授との共同研究



Endpoints

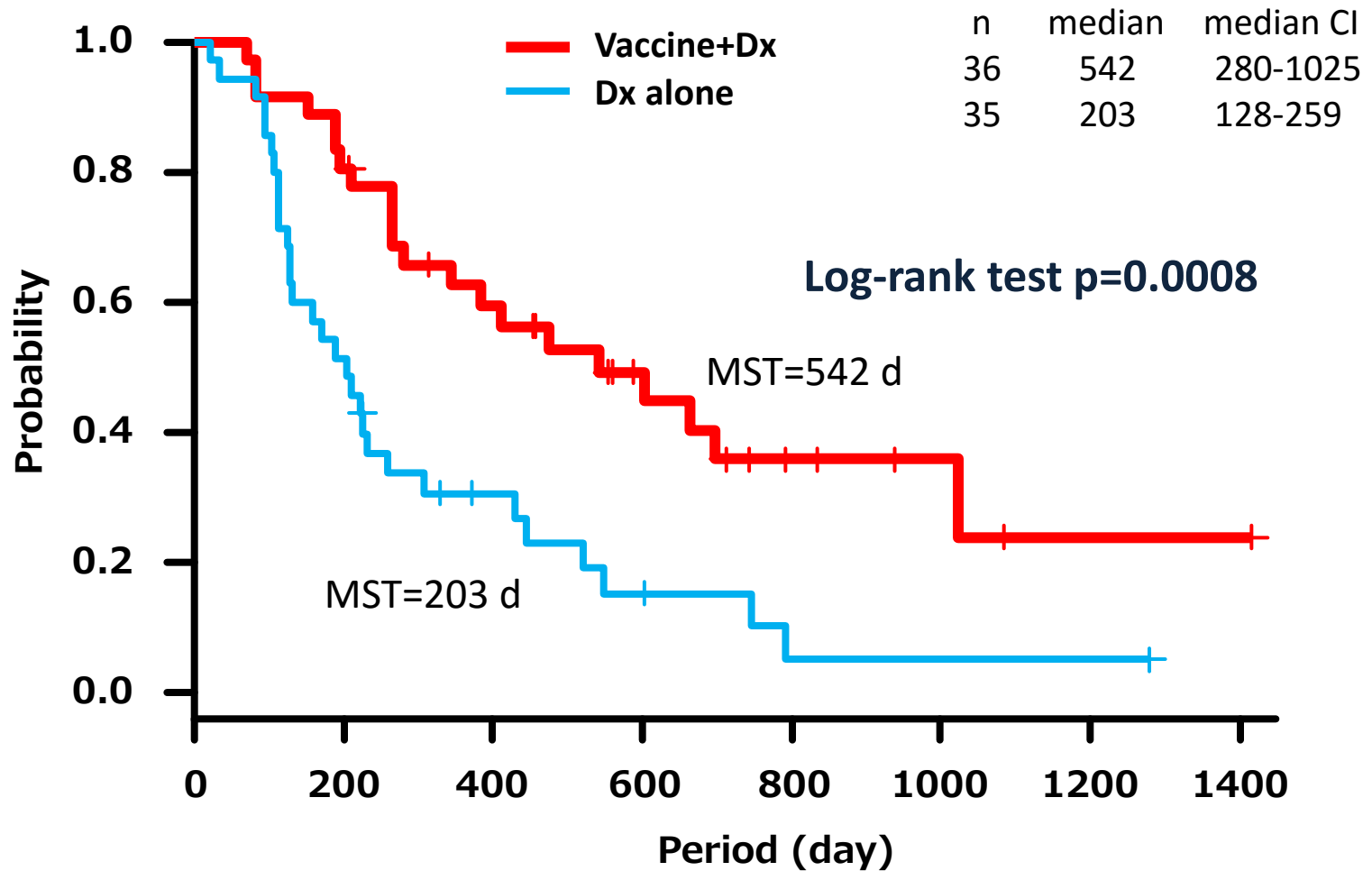
1. Anti-tumor effects (PSA-PFS, ORR)
2. Immune responses (CTL, Ab)
3. Safety (AE), QOL

Dx: dexamethasone



⊕ Peptides with Incomplete Freund's adjuvant (ISA51VG) are s.c. injected every 2-weeks.

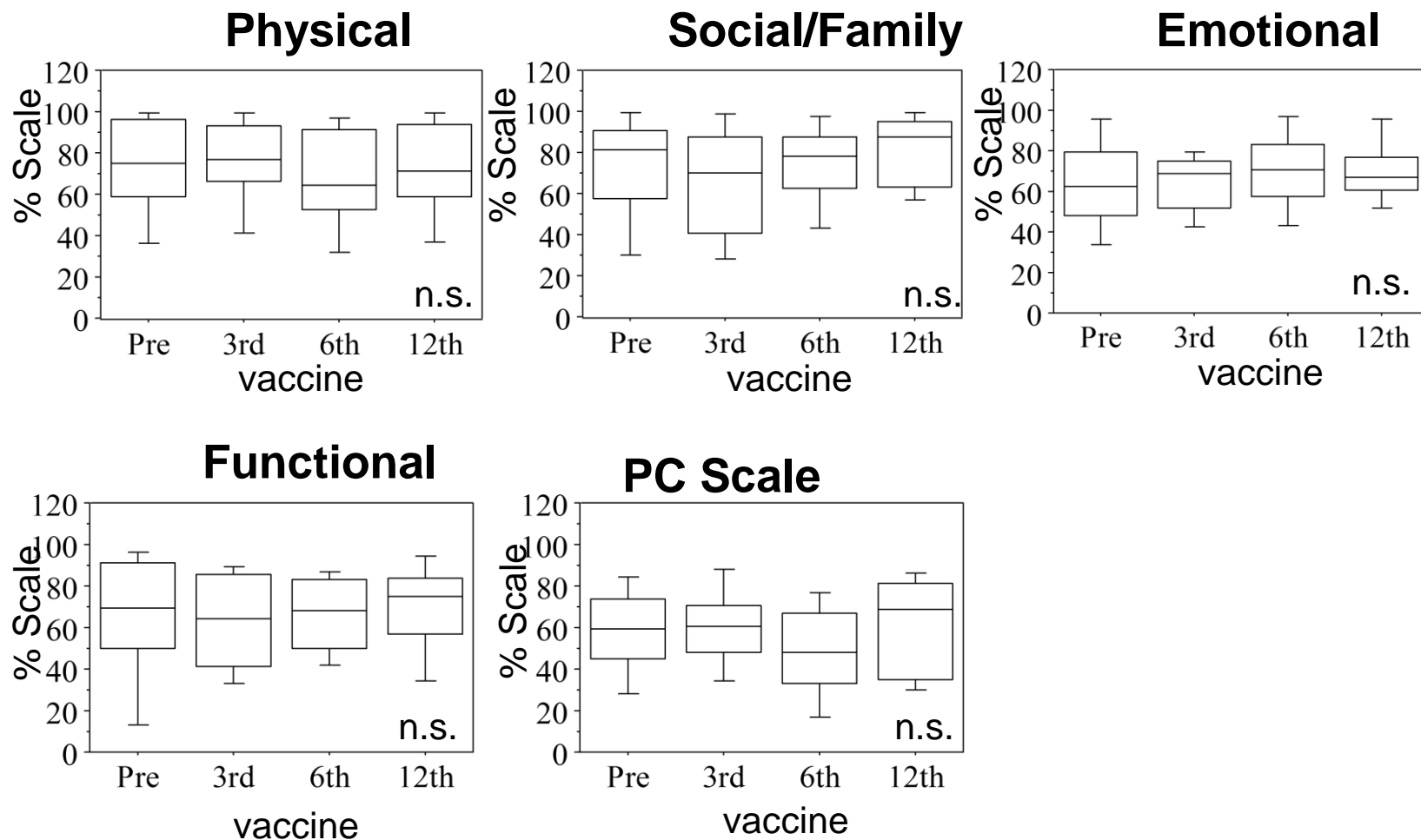
Time to PSA failure (PSA-PFS)



Number at risk

—	36	29	19	11	5	3	1	1
—	35	18	8	4	1	1	1	0

ワクチン療法中は良好なQOLが保たれる(FACT調査)



がんペプチドワクチンの効果は？

- 延命効果が認められる(進行がんで1.5-2倍程度延命)
- 腫瘍の縮小は2-3割の患者さんでしかみられない
- がんが完全に治癒することは稀
- 重篤な副作用がない

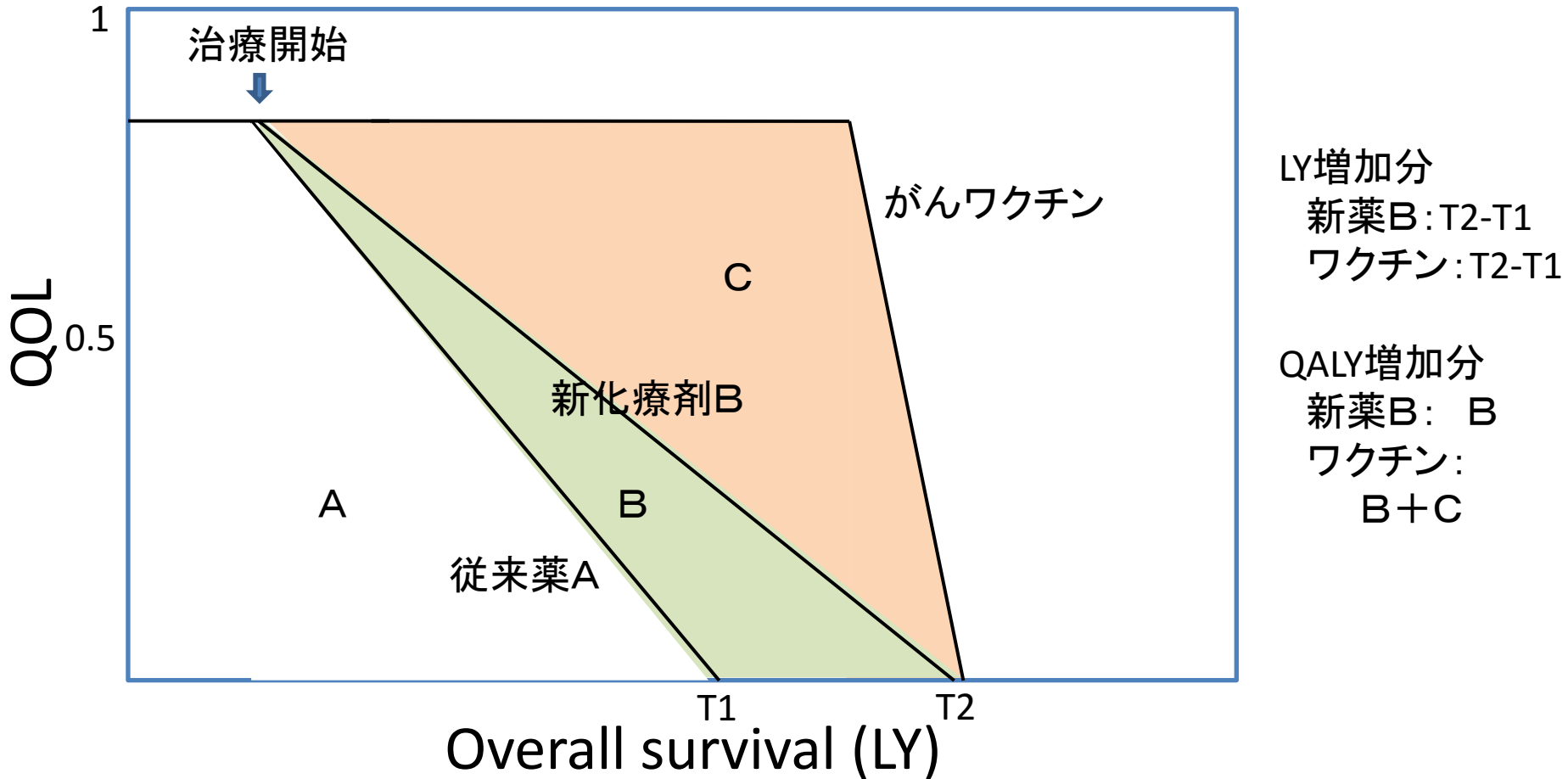


がんの進行を遅らせ延命効果が得られる

高い生活の質を維持したまま生活できる

医療経済学から見たがんペプチドワクチンの効用

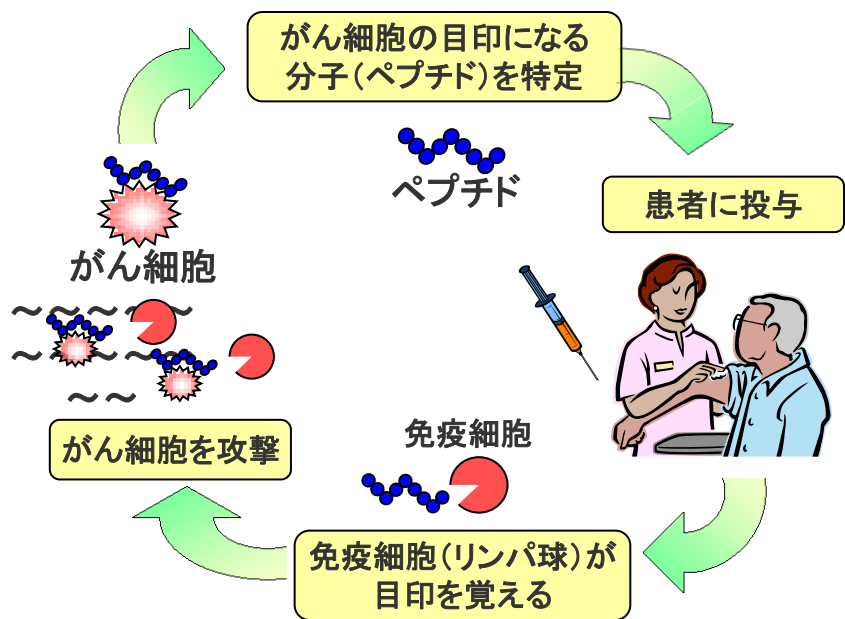
LY(生存年)が新化療剤Bとがんワクチンで同じ場合でも
QALY(質調整生存年)の増加分はがんワクチンの方が大きい



QALY (Quality-adjusted life years) = QOL x Life Years (Overall survival)

QOL: 生活の質。完全な健康状態を1とする

腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんワクチン療法



実施施設: 久留米大学病院(福岡県久留米市)
他(全国4施設)

診療科: 泌尿器科

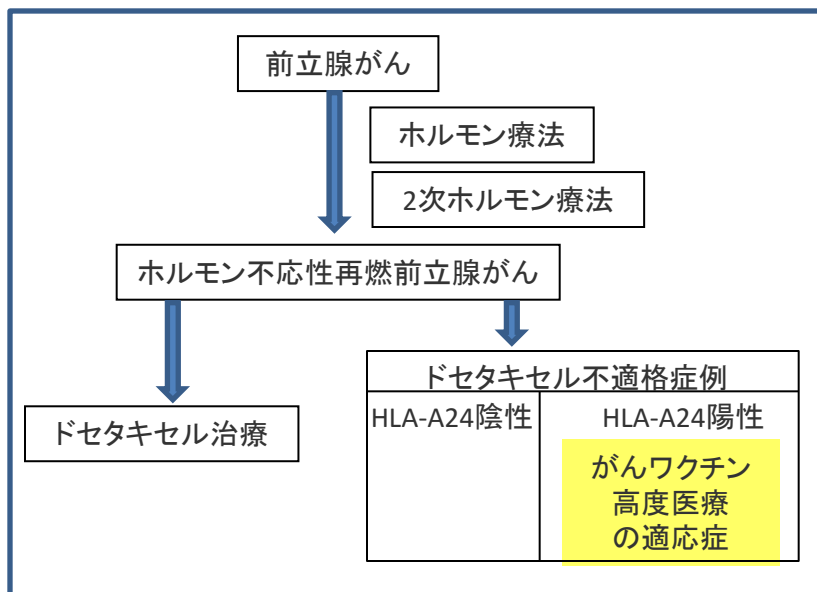
概要: ワクチン開始前の免疫検査結果に基づき、12種類のがんワクチン候補ペプチドより個々の患者に適したペプチドを最大4種選び、毎週ないし2週ごとに外来で皮下投与する。

適応症: ドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がん(ヒト白血球抗原HLA-A24陽性であるものに限る)

効果: 生命予後の延長およびQOLの向上が期待される。

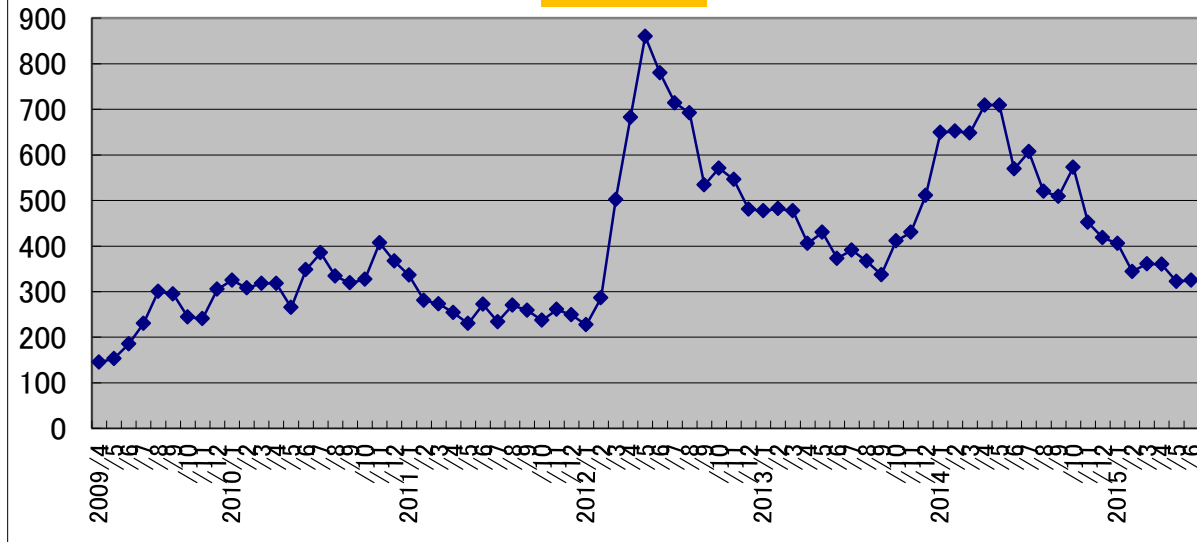
高度医療に関わる費用: 1回のワクチン投与につき6万円が患者負担。他に検査費用として、初診時4万円、8回ごとに3万円。平均的な患者では85万円(13回投与、検査料込)。

開発ロードマップ: 試験期間終了後は治験実施につなげ医薬品承認を目指す

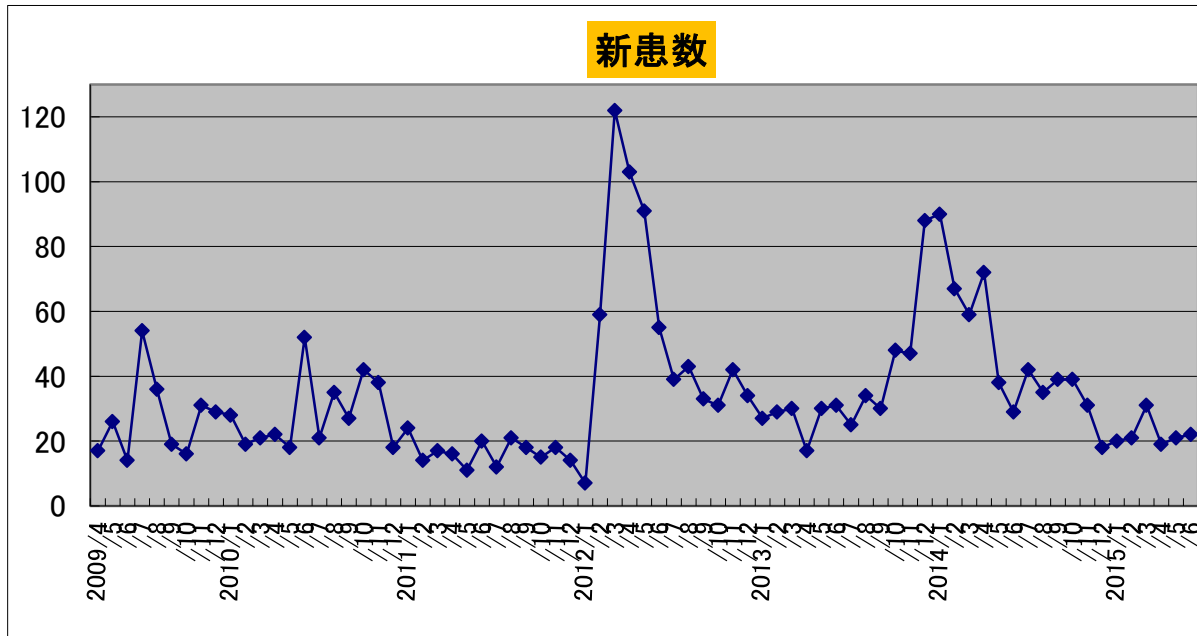


がんワクチン外来受診者数の変移

受診者数



新患者数

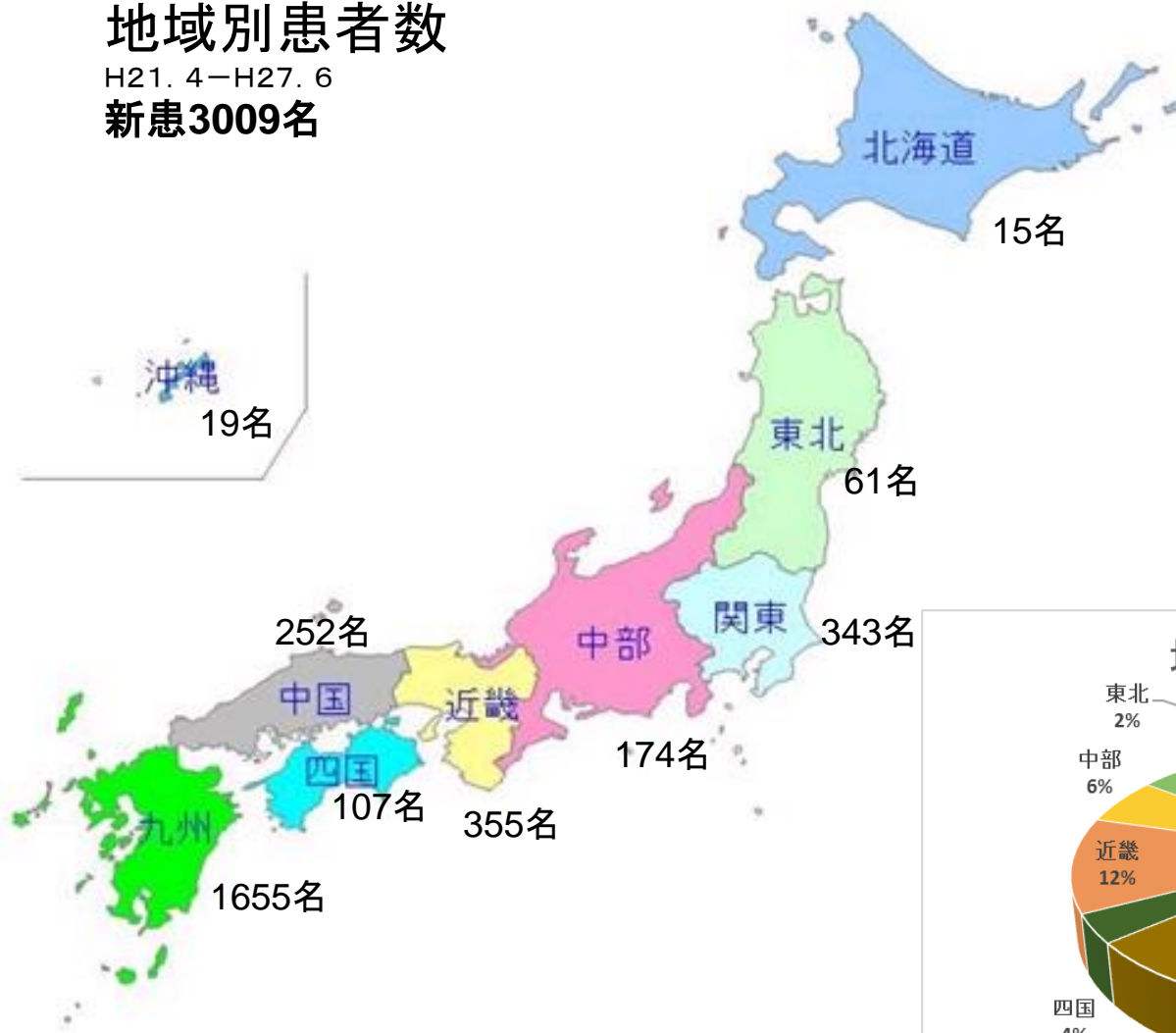


国内外から来訪するがんワクチン受診患者の分布

地域別患者数

H21. 4 - H27. 6

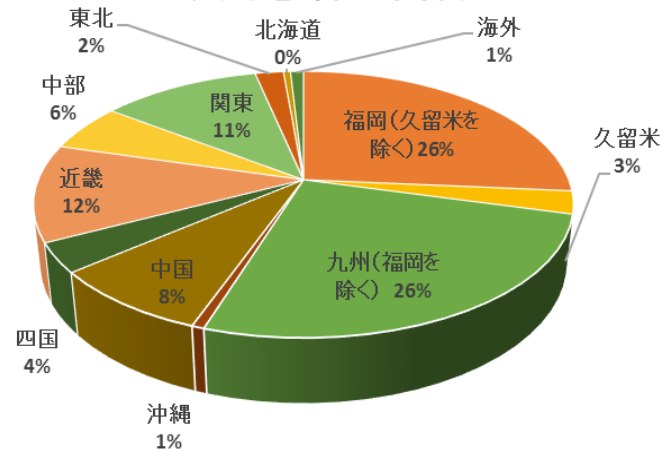
新患3009名



海外28名

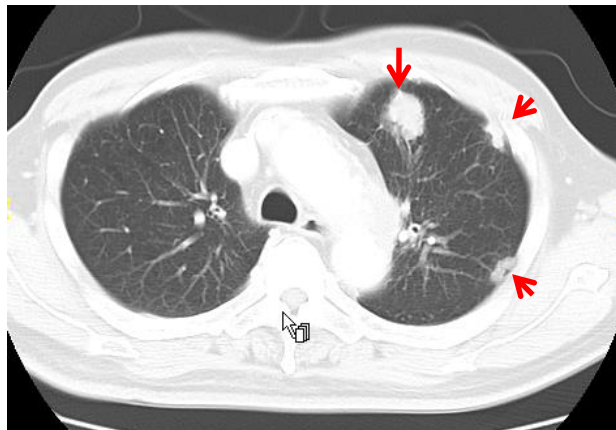
(中国11名、韓国 2名
台湾14名、タイ 1名)

地域別患者の割合



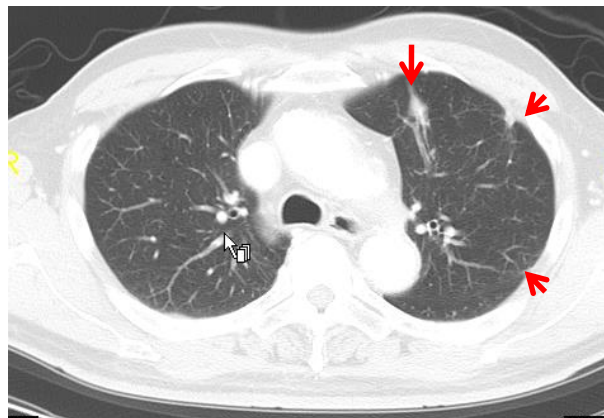
膀胱がんにおけるがんワクチン有効例

ワクチン開始前



H22年7月19日

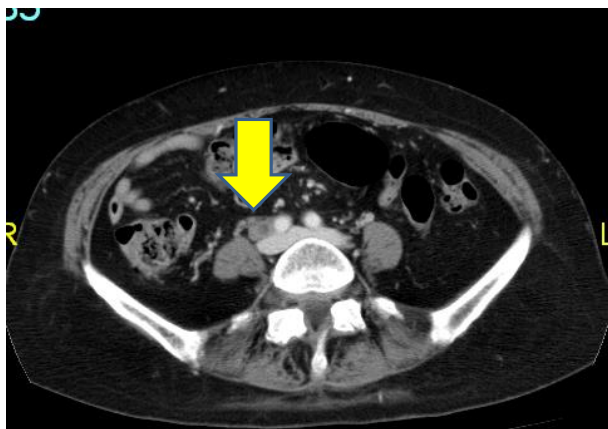
ワクチン12回投与後



H22年12月10日

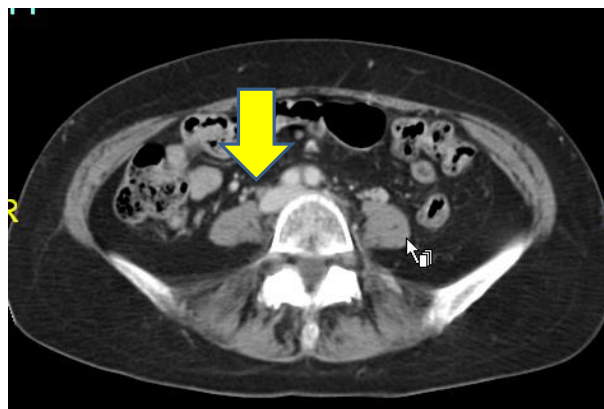
症例-1
62歳、男性
肺転移縮小

ワクチン開始前



H22年10月29日

ワクチン8回投与後



H23年1月5日

症例-2
65歳、女性
後腹膜リンパ節
転移縮小

膀胱癌完全寛解(CR)症例

:放射線化学療法(MVAC)抵抗性膀胱癌、77歳。男性

北里大学医・泌尿器
松本和将先生



Pre

経過尿道的膀胱切除術:
尿路上皮癌pT2以上グレード3)



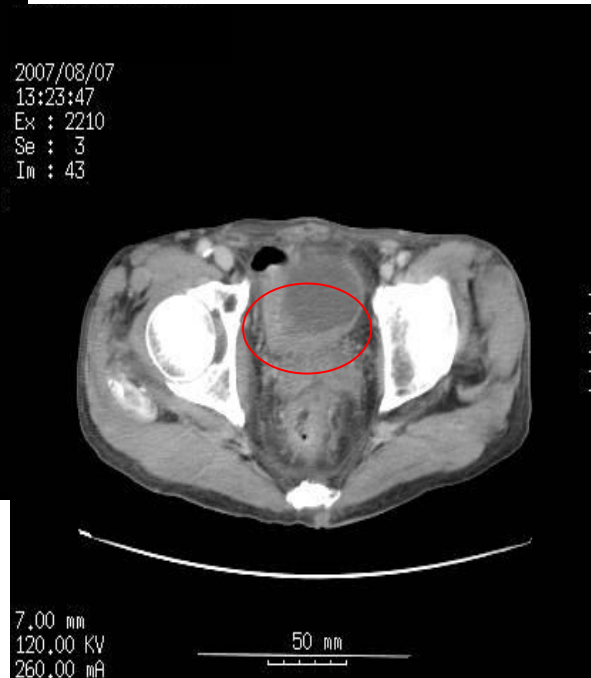
化学療法(MVAC x 2) + 放射線(XRT 60Gy)



4カ月後再発
(膀胱後壁に5X2cm腫瘍)



テーラーメイドペプチドワクチン

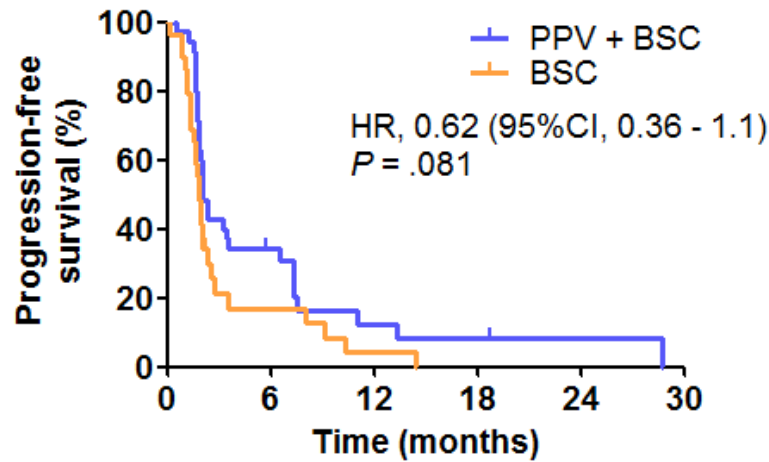


6th vaccination

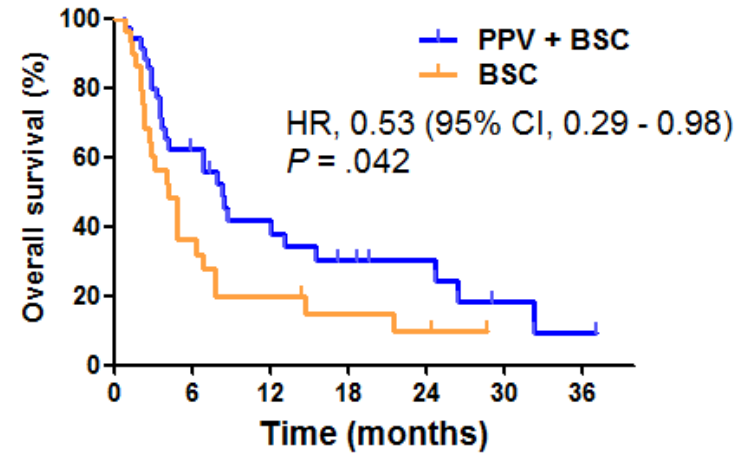


12th vaccination

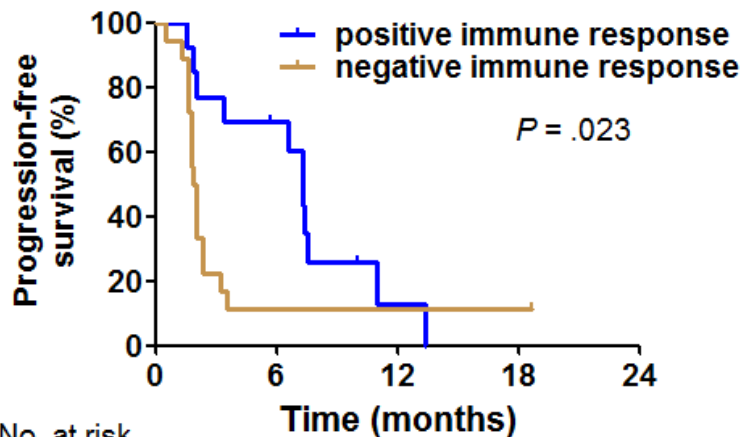
シスプラチン含有化学療法抵抗性膀胱がんに対する テーラーメイドがんペプチドワクチン療法の第II相無作為比較試験



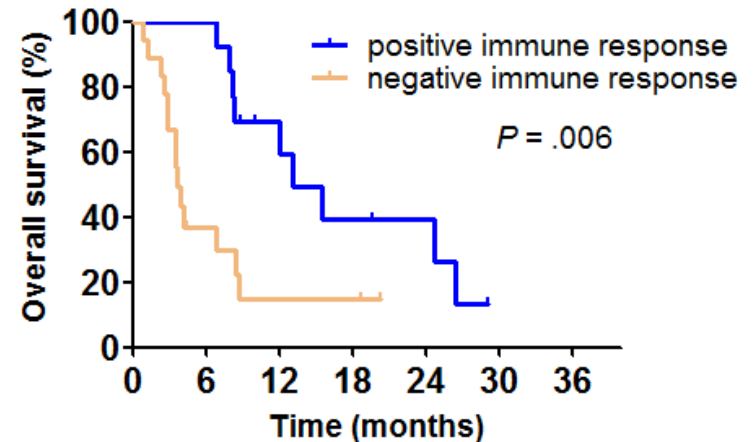
No. at risk	0	6	12	18	24	30
PPV + BSC	35	11	4	2	2	0
BSC	29	5	2	0		



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
PPV + BSC	35	20	11	7	6	3	1
BSC	29	9	7	4	2	0	0



No. at risk	0	6	12	18
positive	13	9	2	0
negative	18	2	2	1



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
positive	13	13	7	5	4	1	1
negative	18	6	3	3	1	0	0

御静聴ありがとうございました



2013年7月にオープン

西鉄久留米駅から

- 西鉄バス(2番のりば) 系統番号 3 約14分
(青峰団地、信愛女学院方面行にて
「大学医療センター入口」「大学医療センター」下車)(250円)
- タクシー 約15分 (約2,000円)

JR久留米駅から

- 西鉄バス系統番号 3 約25分 (300円)
(「大学医療センター入口」「大学医療センター」下車)
- タクシー 約20分 (約2,500円)

