

開発が進んでいるがんワクチン療法の現状と展望

助川 寧¹ 奥野 清隆²

¹近畿大学腫瘍免疫等研究所 ²近畿大学医学部外科学教室 (下部消化管部門)

抄 録

癌ワクチン療法には予防ワクチンと治療ワクチンがあり、治療ワクチンは患者の細胞をワクチンで刺激してから患者に戻す細胞療法とワクチンを癌患者に直接投与する療法に分かれる。本邦でも子宮頸癌で予防ワクチンが承認済みであり、細胞療法の Provenge[®]が米国 FDA により前立腺癌で承認された。本報告ではワクチンを癌患者に直接投与する療法を紹介する。Oncophage[®] (ロシア), CIMAvax EGF (キューバとペルー), OncoVAX[®] (スイス, オランダ, ハンガリー, チェコ, スロバキア, ポーランド, ルーマニア, ブルガリア, スロベニア)が海外で承認済みである。Biovax ID[®]が FAD によりオーファンドラッグとして指定された。日本でも膀胱癌で OTS102, 前立腺癌でテラーメイド型ワクチンの Phase III 臨床試験がおこなわれている。海外の Phase III 臨床試験として, MAGE-A3, MAGE-A3 と NY-ESO-1 の混合物, Stimuvax[®], polyvalent antigen-KLH conjugate vaccine, GV1001, gp100:209-217 (210M), Reniale[®], 多形核白血球プロテアーゼ 3 ワクチンなどがある。

Key words: cancer vaccines, clinical trials, phase III as topic, vaccines, subunit, peptide vaccines, review [publication type]

緒 言

癌ワクチン療法で本邦において承認されているのは Human papillomavirus (HPV) 誘導性の子宮頸癌に対する予防的なワクチンのみであるが、癌治療で Phase III まで臨床試験が進行しているペプチドワクチンもある。Provenge (sipuleucel-T) は前立腺癌において Phase III 臨床試験で腫瘍サイズに有意差は得られなかったが全生存期間を延長したことから2010年4月に米国 FDA により承認された。しかし、Provenge は患者本人の樹状細胞 (DC) を体外で prostatic acid phosphatase (PAP) ペプチド刺激下で培養後に患者に戻すという細胞療法である。筆者は細胞療法センターを必要とする細胞療法はコストと労力の面から癌治療の主流たりえないのではないかと考える。そこで本報ではペプチドパルス DC などの細胞療法は扱わず、ワクチンをヒトに直接投与する方法により海外ですでに承認された療法および Phase III 臨床試験が進行中である療法をあつかうこととした。以下、薬剤ごとに項を分けて紹介する (表も参照)。

A) 海外の状況

1) GlaxoSmithKline 社の MAGE-A3

MAGE-A3 抗原は、非小細胞肺癌の35~50%、膀胱癌の30~58%、肝癌の24~78%、黒色腫の65%に発現が認められる。しかし正常細胞は精巣を除き MAGE-A3 を発現していない (癌精巣抗原, cancer testis antigen)。MAGE-A3 ASCI (Antigen-Specific Cancer Immunotherapeutics) は、免疫系を刺激して MAGE-A3 抗原の認識を促し、この抗原を発現している細胞を killer T により排除する作用を持つ。MAGE-A3 ASCI は、国際的な非営利機関である Ludwig 癌研究所から英 GlaxoSmithKline 社にライセンスされており、同社が肺癌と悪性黒色腫で Phase III 試験を進行させている。

1-1) 肺癌での Phase II 試験

対象となったのは、非小細胞肺癌で MAGE-A3 抗原の発現が確認されている182人の患者。腫瘍を外科的に完全切除後、患者を無作為に MAGE-A3 ASCI または偽薬に割り付け、27カ月超にわたって治療を継続した (3週おきに5回注射し、その後は3カ月おきに8回注射した)。

44カ月後、182人中69人が再発、うち57人が死亡していた。MAGE-A3 ASCI 群では、偽薬群に比べ無

表 ワクチンを癌患者に直接投与する癌ワクチン療法での臨床 Phase III 試験

薬剤名	GSK 1572932A astuprotimut-R	GSK 2132231A D1/3 MAGE3 HIS	MAGE-A3 and NY-ESO-1
別名	recombinant MAGE-A3 ASCI GSK1203486A	D1/3-MAGE-3-His fusion protein SB MAGE-3	MAGE-A3 168-176 peptide and NY-ESO-1 156-C165V peptide
スポンサー	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	Arkansas 大学
癌種	肺癌	黒色腫	多発性骨髄腫
Protocol IDs	NCT00480025	111482, NCT00796445 Japic CTI-101211	UARK 2003-26 NCT00090493
開始/終了予定	2007年10月/2015年10月	2008年12月/2014年1月	2003年11月/2013年1月
薬剤名	Stimuvax BLP25 liposome vaccine	polyvalent antigen KLH con- jugate 5つの腫瘍関連抗原の複合体 (globo H, GM2 ganglioside, Tn-MUC1, TF, and sTn)	GV1001 テロメラーゼを標的とするペプ チド (16mer)
別名	癌抗原 MUC1 由来ペプチド (25 mer) BLP25, BP1-7-KLH L-BLP25		Primo Vax
スポンサー	Merck Serono	Gynecologic Oncology Group National Cancer Institute (NCI)	Pharmexa A/S GemVax & KAEL
癌種	非小細胞肺癌	卵巣癌	膀胱癌
Protocol IDs	EMR 63325-001 NCT00409188	NCT00693342	NCT00358566
開始/終了予定	2006年12月/2010年12月	2007年10月/2015年10月	2008年5月に臨床試験が終結
薬剤名	Telo Vac GV1001 テロメラーゼを標的とするペプ チド (16mer)	CIMAvax EGF ヒト上皮細胞増殖因子 (rEGF) を髄膜炎菌由来の免疫原性の担 体タンパク rP64k に結合	gp100 : 209-217 (210M) 悪性黒色腫抗原
別名	TELOVAC	Recombinant Human rEGF- P64K	G9 209-2M
スポンサー	Royal Liverpool 大学病院	Cuban Regulatory Agency (CECMED) Bioven Sdn. Bhd	NCI
癌種	膀胱癌	肺癌	黒色腫
Protocol IDs	CRUK-TELOVAC-V4 EU-20683 ISRTC43482138 NCT00425360	NCT00516685	
開始/終了予定	2007年1月開始	キューバで市販中 マレーシアで2007年に開始	臨床試験が終結

薬剤名	Oncophage, vitespen 対象患者の腫瘍組織から gp96 HSP-peptide を精製して使用する	autologous immunoglobulin idiotype-KLH conjugate 患者の組織由来のイディオタイプ抗原を keyhole limpet hemocyanin (KLH) と抱合	OncoVAX 患者の腫瘍細胞に200Gy 照射して BCG 生菌と混和して患者に投与する
別名	HSPPC-96	Specifid, GTOPE-99, Id-KLH mitumprotimut-T	
スポンサー	Antigenics	Favrille (San Diego, CA) Pharmaceutical / Industry	Vaccinogen
癌種	黒色腫	リンパ腫	大腸癌
Protocol IDs	NCT00039000	GENITOPE-G2000-03 NCT00017290 CUMC-0101-142 UCLA-0010061	
開始/終了予定	臨床試験が終結, ロシアで承認	一部の試験は終了	臨床試験が終結, スイスなどで承認
薬剤名	Reniale 患者の腫瘍細胞に IFN- γ とビタミン E を添加して培養後のライセート	PR1 leukemia peptide 多形核白血球プロテアーゼ 3 PR1 ペプチド	PANVAC - VF, falimarev MUC-1 および B7-1, ICAM-1, LFA-1, MUC-1 および B7-1, ICAM-1 の導入遺伝子を含む鶏痘ウイルスベクター
スポンサー	LipoNova AG	The Vaccine Company	Therion Biologics
癌種	腎癌	急性骨髄性白血病	膀胱癌
Protocol IDs		VACCINE-PR1-104 UCCRC-14613B NCT00454168	TBC-PAN-003 NCT00088660
開始/終了予定	臨床試験が終結	2005年 5 月/2009年 4 月	臨床試験が終結
薬剤名	BiovaxID 患者の癌細胞を採取培養して産生されるイディオタイプタンパクを KLH と結合	OTS102 血管内皮成長因子受容体 2 エピトープペプチド	テラーメイド型ペプチドワクチン HLA-A2 (12種類), HLA-A24 (14種類)の中から反応性があるペプチドを 4 種類以下選択し混和
別名		VEGFR-169, KDR-169	
スポンサー	Biovest International	オンコセラピー・サイエンス	久留米大学医学部泌尿器科
癌種	非ホジキンリンパ腫	膀胱癌	前立腺癌
Protocol IDs	NCT00091676	UMIN000001664	UMIN000001096
開始/終了予定	米国でオーファンドラッグとして指定	2009年 1 月/2012年 3 月	2006年 6 月/2010年 3 月

再発生存期間と生存期間が長かった。

有害事象は、注射から24時間以内の注射部位の軽度の反応と発熱程度であった^{1,2}。

1-2) 肺癌での Phase III 試験

非小細胞肺癌患者を対象とする大規模フェーズ III 試験 (略称 MAGRIT)

n=2270症例を目標に33カ国で臨床試験中。ステージ IB, II or IIIa の非小細胞肺癌を完全切除した患者での無病生存期間を評価する。癌組織で MAGE-3 遺伝子が陽性の患者が対象である。治療群は GSK 1572932A (MAGE-A3 ペプチドとアジュバントを混和したもの) を27ヶ月に13回筋肉注射, 対照群はプラセボを用いた。主要評価項目は Disease Free Survival である。

英文表題: GSK1572932A Antigen-Specific Cancer Immunotherapeutic as Adjuvant Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer.

1-3) 黒色腫での Phase II 試験

対象となったのは、黒色腫転移巣で MAGE-A3 遺伝子の発現が確認されている切除不能もしくは transit stage III /stage IV M1a の患者68名。患者を無作為に MAGE-A3 ASCI とアジュバントの AS02B または MAGE-A3 ASCI とアジュバントの AS15 に割り付けた。

平均生存日数は AS02B 群が19.9ヶ月, AS15群が31.1ヶ月であった。

有害事象は、注射から24時間以内の注射部位の軽度の反応と発熱程度であった^{3,4}。

1-4) 黒色腫での Phase III 試験

黒色腫患者を対象とする大規模フェーズ III 試験 (略称 DERMA)

n=1300症例を目標に23カ国で臨床試験中。ステージ IIIb-c の黒色腫患者での切除手術後生存期間を評価する。MAGE-3 遺伝子が癌組織で陽性の患者が対象である。

治療群は GSK 2132231A を27ヶ月に13回筋肉注射, 対照群はプラセボを用いた。

GSK 2132231A は MAGE-3 ペプチドとインフルエンザ由来の Protein D を脂質化して結合させたものである。主要評価項目は Disease Free Survival である。

英文表題: A Phase III Study to Test the Benefit of a New Kind of Anti-cancer Treatment in Patients With Melanoma, After Surgical Removal of Their Tumor.

2) MAGE-A3 と NY-ESO-1 による多発性骨髄腫での Phase II/III 試験

NY-ESO-1 も cancer testis antigen である。

Arkansas 大学がスポンサーで n=100が目標である。

Salmon-Durie Stage IA&B, IIA, IIB, IIIA, and IIIB で high-risk myeloma と判定された症例が対象である。MAGE-A3 陽性骨髄腫で HLA-A*0101 もしくは -* B35 の患者と NY-ESO-1 陽性骨髄腫で HLA-A*0201陽性の患者に、化学療法の DTPACE と併用して2週間ごとに MAGE-A3 もしくは NY-ESO-1 ワクチンを GM-CSF アジュバントとともに投与する^{5,6}。

英文表題: Study of MAGE-A3 and NY-ESO-1 Immunotherapy in Combo With DTPACE Chemo and Auto Transplantation in Multiple Myeloma
3) Merck Serono 社の MUC1

Stimuvax[®] は、癌抗原 MUC1 の一部である25アミノ酸から成るペプチドと、アジュバントであるモノフォスホリルリポドAをリポソームでくるんだ製剤である。糖たんぱく質抗原 MUC1 は肺癌や乳癌、前立腺癌、結腸・直腸癌など多くの癌で過剰発現している。Merck KGaA 社の医薬品部門である Merck Serono と米国の関連会社である EMD Serono が非小細胞肺癌と乳癌患者を対象に Phase III 試験を行っている。

3-1) 肺癌での Phase II 試験

2000年8月から2002年12月にカナダと英国で行われた Stimuvax の後期 Phase II 試験 (Protocol Ids, EMR 63325-005) は、一次治療が奏効した Stage IIIB/IV の非小細胞肺癌患者171人に対して、Stimuvax 投与と支持療法 (best supportive cure, BSC) を受ける群 (88人) と BSC のみを受取る群 (83人) を比較したもの。Stimuvax 投与は1000 µg を1週おきに8回で、その後は病状が進行するまで、6週ごとに1000 µg 投与された。Stimuvax の初回投与の3日前にはシクロフォスファミド300 mg/m² が投与された。

試験の結果、生存期間中央値は BSC のみ群が13.0カ月, Stimuvax 投与群は17.2カ月で、ハザード比は0.75 (95%信頼区間: 0.53-1.04)。p=0.09で、統計学的有意差は認められなかったが、Stimuvax 投与群で生存期間が延長する傾向がみられた。副作用は主に中等度～軽度のインフルエンザ様症状や胃腸障害、軽い注射部位の反応程度であった⁷。

3-2) 肺癌での Phase III 試験

非小細胞肺癌患者を対象としたグローバル Phase III 試験 (略称 START) が n=1322症例を目標に33カ国で開始されている。多発性骨髄腫患者を対象とした Phase II 試験で脳炎発症の疑いが生じたために FDA から2010年3月に臨床試験保留命令が下っ

たが、プロトコルを一部見直して2010年6月に命令が解除され試験は再開した。

少なくともプラチナ製剤2サイクルによる化学放射線療法を受けて奏効または病勢安定がみられている切除不能 Stage III 患者を対象としている。L-BLP25の初回投与の3日前にはシクロフォスファミド300-600 mg/m²が投与され、L-BLP25は6週間間隔で投与する。対照群にはシクロフォスファミドと偽薬が投与される。主要評価項目は生存日数である。

英文表題：Cancer Vaccine Study for Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer

非小細胞肺癌患者を対象としL-BLP25とシクロホスファミドの併用投与を、偽薬のみを対照群として比較するPhase III試験が香港 韓国 シンガポール 台湾にて進行中である(Protocol Ids, EMR63325-012, NCT01015443)。

3-3) 乳癌でのPhase III試験

乳癌でのPhase III(略称STRIDE(Stimulating immune Response In Advanced Breast cancer))試験は2010年3月に多発性骨髄腫の治験と同様に臨床試験保留命令が下り、試験は2010年9月に終了した。(Protocol Ids, NCT00925548)

4) polyvalent antigen-KLH conjugate の卵巣癌 Phase III試験

腫瘍縮小手術もしくはプラチナベースの化学療法を受けて画像上1cm以上の腫瘍が消失した、すべてのStageの上皮性卵巣癌、卵管癌、腹膜癌患者を対象とする。polyvalent antigen-KLH conjugateは5つの腫瘍関連抗原(globo H, GM2 ganglioside, Tn-MUC1, TF, and sTn)の複合体で⁸、アジュバントのOPT-821とともに投与する。複合体の内、Tn-MUC1-KLHが糖ペプチドワクチン(30アミノ酸)である。婦人科腫瘍グループがn=164症例を目標に臨床試験中である。

keyhole limpet hemocyanin (KLH)はスカシ貝のヘモシアニンであり、免疫原性のある担体タンパクとして使用する。OPT-821はEvaluatePharma[®]が発売しているアジュバントであり、OPT-821単独投与群を対照群におく。主要評価項目は無増悪生存期間である。

英文表題：Vaccine Therapy and OPT-821 or OPT-821 Alone in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer in Complete Remission

5) テロメラーゼを標的とするペプチドGV1001

テロメラーゼは正常細胞にはほとんど存在しない

が、ほとんどの癌細胞に過剰発現している。テロメラーゼ活性は癌細胞の特徴である不死のプロセスのキーファクターであることから、理論上はすべての癌に有効とされるワクチンである⁹。

5-1) 膀胱癌でのPhase III試験(Pharmexa A/S社)

膀胱癌の切除不能もしくは転移症例でゲムシタビン化学療法に上乘せしてGV1001ワクチンとGM-CSFを投与するPhase III試験である。365人の評価症例において、ゲムシタビン化学療法単独の患者では生存期間中央値が5.9ヶ月であるのに対し、GV1001投与を受けた患者の生存期間中央値は、7.3ヶ月であった。平均無増悪生存期間はそれぞれ1.9ヶ月/3.7ヶ月であった。全例で副作用は小さい¹⁰。GV1001の開発権は韓国のGemVax & KAEL社に譲渡されている。

5-2) 膀胱癌でのPhase III試験(Liverpool大学)

膵管腺癌と未分化型膵臓癌で根治的切除術を受けている症例を対象に、ゲムシタビン/カペシタビン化学療法に上乘せしてGV1001ワクチンとGM-CSF(sargramostim)を投与するPhase III試験である。1年以上の生存を目指している。n=1110症例を目標としている。主要評価項目は1年間の生存である。

英文表題：Gemcitabine and Capecitabine With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer

6) hrEGF-rP64K

ヒト上皮細胞増殖因子(rEGF)を髄膜炎菌由来の免疫原性の担体タンパクrP64kに結合させてアジュバントのモンタナイドISA 51と混和した製剤である。rEGFとrP64kに対する液性免疫を誘導することで内在性のEGFとEGFRの結合を阻害することで腫瘍の増殖を阻害する¹¹。

6-1) キューバでの肺癌Phase II試験

キューバでファーストラインの化学療法を終了したstage IIIB/IVの非小細胞肺癌患者を対象にPhase IIがおこなわれた。血中EGF濃度がrEGFワクチン群の64.3%の患者で減少した。抗EGF抗体価が高い患者では抗EGF抗体価が低い患者や対照群よりも有意に生存期間が延長した(p=0.0002)。年齢が60歳以下である患者で平均生存期間は11.57ヶ月であり、対照群の7.55ヶ月よりも有意に長かった(p=0.0124)。全患者での比較では対照群に比べて生存期間延長は有意でなかった。副作用はgrade 1または2であった¹²。

6-2) キューバでの肺癌Phase III試験

薬物名はCIMAvox EGF。キューバとペルーで非

小細胞肺癌に対してすでに使用されている。Phase III 試験の中間データで生存延長がみられている¹³。

6-3) マレーシアでの肺癌 Phase II/III 試験

stage IIIb/IV で治癒目的の化学療法や放射線や手術を受けられない患者が対象で、n=230症例を目標にしている。低容量のシクロホスファミドとともに rEGF-rP64K 投与を受ける。対照群は無治療である。主要評価項目は生存である。

英文表題：Vaccine Therapy in Treating Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Stages IIIB/IV

7) gp100: 209-217 (210M) peptide vaccine

悪性黒色腫抗原の gp100 のペプチドである。gp100 を発現している腫瘍細胞に対する CTL 反応を誘導する。

7-1) 黒色腫での Phase II 試験

HLA-A2 陽性の黒色腫転移症例が対象。IL-2 と共に gp100 ペプチドは IFA アジュバントと混和して投与し、13例中 1 例で CR が得られた¹⁴。

7-2) 黒色腫での Phase III 試験

Stage IV もしくは局所的に進行した Stage III の皮膚黒色腫で脳転移しておらず HLA-A0201 陽性の 185 症例を対象とした。IL-2 と共に gp-100 ペプチドをモンタナイド IFA と混和して投与した。対照群は IL-2 単独とした。平均生存期間は 17.6 ヶ月と、対照群の 12.8 ヶ月よりも延長した (p=0.0964)¹⁵。

イピリムマブ (ヒト型抗 CTLA 抗体) と併用する治験の中間データが報告されているが、イピリルマブ単独群よりも効果があるというデータではない¹⁶。

8) 対象患者の組織由来の腫瘍抗原やイディオタイプ抗原を用いる療法

8-1) vitespen (Oncophage[®], Antigenics 社)

対象患者の腫瘍組織ホモジネート上清の硫酸分画を Con-A Sepharose カラムと DEAE カラムで精製して gp96 HSP-peptide を得る。SDS-PAGE とウェスタンブロットで gp96 HSP-peptide であることを確認して使用する。

腎癌での Phase III 試験において無増悪生存期間で効果が観られたが生存延長の有意差は観察されなかった¹⁷。黒色腫の Phase III 試験では Stage IV で脳転移がなく手術で 7g 以上の腫瘍組織が得られた患者を対象とした。全症例の解析では生存に差がなかったが、M1a+M1b で 10 回以上の免疫をおこなった症例で有効と考えられた¹⁸。臨床試験は完遂しており、ロシアで承認されている。

英文表題：Study of Heat Shock Protein-Peptide

Complex (HSPPC-96) Versus IL-2/DTIC for Stage IV Melanoma

8-2) autologous immunoglobulin idiotype-KLH conjugate vaccine

対象患者の組織由来のイディオタイプ抗原を keyhole limpet hemocyanin (KLH) と抱合させたもの (略称 Id-KLH)。

Id-KLH の mitumprotimut-T による濾胞性リンパ腫の Phase III 試験は、CD20 陽性 WHO グレード 1~3 症例を対象にリンパ節をイディオタイプ抗原調整のためにバイオプシーされた後、適格症例ではリツキシマブ (抗 CD20 抗体薬) を 4 クール受けた後 2 ヶ月間の間隔をあける。患者は SD, PR, CR に群分けされた後に、mitumprotimut-T と偽薬に振り分ける。両群共に GM-CSF の投与を受ける。腫瘍増殖停止期間は全症例では mitumprotimut-T が有効である傾向を示し、再燃/治療抵抗性の症例解析では mitumprotimut-T 投与群の腫瘍増殖停止期間が対照群よりも有意に延長した (p=0.004)¹⁹。

Favrille 社は mitumprotimut-T の開発を中止したとの報道がある。

8-3) OncoVAX[®] (Vaccinogen 社) の大腸癌 Phase III 試験

Stage II (B2 and B3) or Stage III (C1-C3) の大腸癌を対象とした。原発腫瘍を切除し、コラゲナーゼと DNase でシングルセルにして凍結する。細胞を解凍して放射線を 200 Gy あて、10⁷ 個の BCG 生菌と混和して患者に投与する。254 症例で検討した結果、TNM Stage III の症例では有意差無し。TNM Stage II (B2, B3) 症例では対照群に比べて無再発生存期間が有意に延長し (p=0.018)、5 年生存率も有意に上昇した (p=0.018)²⁰。スイス、オランダ、ハンガリー、チェコ、スロバキア、ポーランド、ルーマニア、ブルガリア、スロベニアで発売されている。

8-4) Reniale[®] (LipoNova AG 社) の腎癌 Phase III 試験

stage pT2-3b pN0-3 M0 の腎細胞癌患者で、根治的腎摘出後のアジュバントセラピーとしておこなわれた。対照群に偽薬投与はおこなわれなかった。10g の腫瘍組織を細切して篩にかけて細胞懸濁液とし、密度勾配遠心で細胞断片を除いた。IFN- γ とビタミン E を添加して 3 時間培養し、腫瘍細胞のライセートを凍結する。これをワクチンとして 4 週間ごとに皮下投与する。558 症例で検討した結果、無増悪生存期間が有意に延長した (p=0.024)。25% の症例で増悪が観察されるまでの期間はワクチン群が 47.8 ヶ月で、対照群の 13.5 ヶ月よりも長かった²¹。

9) Proteinase 3 PR1 ペプチドの急性骨髄性白血病での Phase III 試験

新規または2次性の急性骨髄性白血病症例の寛解期を対象に、多形核白血球プロテアーゼ3を標的とするPR1 leukemia ペプチドワクチンとGM-CSF (sargramostim) を投与する Phase III 試験である。1年以上の生存を目指している²²。対照群は偽薬とGM-CSF を投与する。症例登録が締め切られている。主要評価項目は全生存期間である。

英文表題：Vaccine Therapy and GM-CSF in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia in Remission

10) PANVAC™- VF (falimarev) の膵臓癌 Phase III 試験

癌胎児性抗原および線上皮組織 MUC-1 および3つの副刺激因子 (B7-1, ICAM-1, LFA-1) の導入遺伝子を含む鶏痘ウイルスベクターで構成されたワクチンをGM-CSF と共に転移性膵臓癌患者に投与するという、Therion Biologics 社の Phase III 試験であるが、全生存期間は化学療法群 (ゲムシタビンとベバシズマブの併用) と有意差がなかったという²³。

11) BiovaxID® の非ホジキンリンパ腫 Phase III 試験

Biovax ID® は患者の癌細胞を採取培養して産生されるイディオタイプタンパクだけを製剤化したもの。この腫瘍特異的イディオタイプはキーホールリンパットヘモシアニン (KLH) と結合されており、顆粒球マクロファージ・コロニー刺激因子 GM-CSF (Leukine® [サルグラモスチム]) とともに投与される。

Phase III 試験は、初回化学療法を受けて効果のあった濾胞性リンパ腫の患者を対象とした。患者は、寛解導入後に BiovaxID® あるいは GM-CSF のどちらかを投与する群に無作為に割り付けた。その結果、無病生存期間の中央値は、BiovaxID® 治療を受けた患者では1年以上改善した (BiovaxID® 群44.2ヶ月対象群30.6ヶ月, $p=0.045$)²⁴。2010年7月に米国 FAD によりオーファンドラッグとして指定された。

B) 国内の状況

1) 膵臓に対する OTS102 の Phase II/III 試験

切除不能進行膵臓及び再発膵臓に対する OTS102 と塩酸ゲムシタビン併用の第 II/III 相臨床試験 (略称 PEGASUS-PC Study)

切除不能進行膵臓及び再発膵臓に対して、ワクチンとして用いる血管内皮成長因子受容体2 (vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR)-

2)/キナーゼドメイン受容体 (kinase domain receptor: KDR) のエピトープペプチド (VEGFR-169, KDR-169) (OTS102) とゲムシタビンを投与する。25施設 $n=150$ 症例で症例登録が締め切られている。実薬群は OTS102 1 mL を、day1 (初回投与日) から day28 までの4週間を1コースとし、週1回皮下投与を行う。対照群はプラセボを投与する。実薬群とプラセボ群に共通して塩酸ゲムシタビンは $1,000 \text{ mg/m}^2$ を週1回投与、3週投与後1週休薬とする。期間は登録後2年間である。主要評価項目は全生存期間である。

VEGFR-169 とゲムシタビンを切除不能進行再発膵臓癌患者 (HLA-A*2402 陽性) 18例に投与した Phase I 試験の結果では1人で部分奏効 (PR)、11人が安定状態 (SD) となり、4人が18カ月以上の生存期間を得ることができた。ワクチンによると思われる有害事象は注射部位反応で、15人 (83%) に認められた²⁵。

2) 前立腺癌に対するテラーメイド型ペプチドワクチンの Phase II/III 試験

再燃前立腺癌に対するペプチドワクチン・低用量エストラムスチン併用療法と常用量エストラムスチン単独療法とのランダム化比較臨床試験。

対象は一次治療が奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した後に種々のホルモン療法 (リン酸ジエチルスチルベストロールあるいはエストラムスチン) に反応しないホルモン不応性再燃前立腺癌を有する患者である。

HLA-A2 陽性の再燃前立腺癌患者を対象として開発された12種類と HLA-A24 陽性の再燃前立腺癌患者を対象として開発された14種類の癌ペプチド候補のうち、癌患者血漿中に抗ペプチド抗体 (IgG) が存在する、または末梢血単核球 (PBMCs) が反応 (CTL 反応) することが確認されるペプチドに限定して、最大4種類までのペプチドを選択して投与する。同時に低用量エストラムスチン (エストラムスチン 2 cap 2X, 280 mg/day) 併用療法をおこなう。

対照群は常用量エストラムスチン単独療法群 (エストラムスチン 4 cap 2X, 560 mg/day) である。主要評価項目は無増悪生存期間である。

Phase II 試験としての発表にて、ペプチド投与群 28症例の平均無増悪生存期間8.5ヶ月に対して対照群 29症例の平均は2.8ヶ月であり、有意差 ($p=0.0012$) があった²⁶。

今後の展望

米国 FDA は2009年9月に、企業向けドラフト版ガイダンス「がん治療用ワクチンのための臨床学的考察」を公表している。細胞療法の Provenge® が米

国 FDA により前立腺癌で承認され、BioVax ID[®] が FAD によりオーファンドラッグとして指定されたのは、このドラフト版ガイダンスが実際の医薬行政に反映したものと考えられる。個々の薬剤については PANVAC[™]-VF (falimarev) の膵臓癌 Phase III 試験のように全生存期間が有意差なしという結果となるものもあれば、CIMAvox EGF のように特定の国 (キューバとペルー) で先行承認されるものも現れており、日本発の癌ワクチン療法が上市されることも十分に予測可能な未来像となっている。

文 献

1. Vansteenkiste JF, Zielinski M, Dahabreh IJ, Linder A, Lehmann F, Gruselle O, Therasse P, Louahed J, Brichard VG (2008) Association of gene expression signature and clinical efficacy of MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapeutic (ASCI) as adjuvant therapy in resected stage IB/II non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 26: ASCO 2008 abstr 7501
2. Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, Dahabre J, Esteban E, Malinowski W, Jassem J, Passlick B, Lehmann F, Brichard VG (2007) Final results of a multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled Phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage IB/II Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 25: ASCO 2007 abstr 7554
3. Kruit WH, Suci S, Dreno B, Chiarion-Sileni Mortier VL, Robert C, Maio M, Brichard VG, Lehmann F, Keilholz U (2008) Immunization with recombinant MAGE-A3 protein combined with adjuvant systems AS15 or AS02B in patients with unresectable and progressive metastatic cutaneous melanoma: a randomized open-label phase II study of the EORTC Melanoma Group (16032-18031). *J Clin Oncol* 26: ASCO 2008 abstr 9065
4. Louahed J, Gruselle O, Gaulis S, Coche T, Eggermont AM, Kruit W, Dreno B, Chiarion Sileni V, Lehmann F, Brichard VG (2008) Expression of defined genes by identified by pre-treatment tumor profiling: association with clinical responses to the GSK MAGE-A3 immunotherapeutic in metastatic melanoma patients (EORTC 16032-18031). *J Clin Oncol* 26: ASCO 2008 abstr 9045
5. Groeper C, Gambazzi F, Zajac P, Bubendorf L, Adamina M, Rosenthal R, Zerkowski HR, Heberer M, Spagnoli GC (2007) Cancer/testis antigen expression and specific cytotoxic T lymphocyte responses in non small cell lung cancer. *Int J Cancer* 120: 337-343
6. Gnjatic S, Atanackovic D, Jäger E, Matsuo M, Selvakumar A, Altorki NK, Maki RG, Dupont B, Ritter G, Chen YT, Knuth A, Old LJ (2003) Survey of naturally occurring CD4⁺ T cell responses against NY-ESO-1 in cancer patients: correlation with antibody responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 8862-8867
7. Powell E, Chow LQ (2008) BLP-25 liposomal vaccine: a promising potential therapy in non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med* 2: 37-45
8. Ragupathi G, Koide F, Sathyan N, Kagan E, Spassova M, Bornmann W, Gregor P, Reis CA, Clausen H, Danishefsky SJ, Livingston PO (2003) A preclinical study comparing approaches for augmenting the immunogenicity of a heptavalent KLH-conjugate vaccine against epithelial cancers. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 52: 608-616
9. Yibin Deng and Sandy Chang (2007) Role of telomeres and telomerase in genomic instability, senescence and cancer. *Laboratory Investigation* 87: 1071-1076
10. Buanes T, Maurel J, Liauw W, Hebbbar M, Nemunaitis J (2009) A randomized phase III study of gemcitabine (G) versus GV1001 in sequential combination with G in patients with unresectable and metastatic pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 27: ASCO 2009 abstr 4601
11. Rodríguez PC, Gonzalez I, Gonzalez A, Avellanet J, Lopez A, Perez R, Lage A, Montero E (2008) Priming and boosting determinants on the antibody response to an Epidermal Growth Factor-based cancer vaccine. *Vaccine* 26: 4647-4654
12. Neninger Vinageras E, de la Torre A, Osorio Rodríguez M, Catalá Ferrer M, Bravo I, Mendoza del Pino M, Abreu Abreu D, Acosta Brooks S, Rives R, del Castillo Carrillo C, González Dueñas M, Viada C, García Verdecia B, Crombet Ramos T, González Marinello G, Lage Dávila A (2008) Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26: 1452-1458
13. Rodríguez PC, Rodríguez G, González G, Lage A (2010) Clinical development and perspectives of CIMAvox EGF, Cuban vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *MEDICC Rev.* 12: 17-23
14. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, Restifo NP, Dudley ME, Schwarz SL, Spiess PJ, Wunderlich JR, Parkhurst MR, Kawakami Y, Seipp CA, Einhorn JH, White DE (1998) Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med* 4: 321-327
15. Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, Conry RM, Miller D, Triesman J, Gailani F, Riley LB, D Vena D, Hwu P (2009) A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100: 209-217 (210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 27: ASCO 2009 abstr CRA9011
16. Hodi FS, O'Day S, McDermott DF, Haanen JB, Robert C, Zhu X, Yellin MJ, Ibrahim RA, Hoos A, Wolchok JD (2010) Re-induction with ipilimumab, gp100 peptide vaccine, or a combination of both from a phase III, randomized, double-blind, multicenter study of previously treated patients with unresectable stage III or IV

- melanoma. *J Clin Oncol* 28 : ASCO 2010 abstr 8509
17. Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, Mulders P, Zielinski H, Hoos A, Teofilovici F, Isakov L, Flanigan R, Figlin R, Gupta R, Escudier B; C-100-12 RCC Study Group (2008) An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 372(9633) : 145-154
 18. Testori A, Richards J, Whitman E, Mann GB, Lutzky J, Camacho L, Parmiani G, Tosti G, Kirkwood JM, Hoos A, Yuh L, Gupta R, Srivastava PK; C-100-21 Study Group (2008) Phase III comparison of vitespen, an autologous tumor-derived heat shock protein gp96 peptide complex vaccine, with physician's choice of treatment for stage IV melanoma: the C-100-21 Study Group. *J Clin Oncol* 26 : 955-962
 19. Freedman A, Neelapu SS, Nichols C, Robertson MJ, Djulbegovic B, Winter JN, Bender JF, Gold DP, Ghalie RG, Stewart ME, Esquibel V, Hamlin P (2009) Placebo-controlled phase III trial of patient-specific immunotherapy with mitumprotimut - T and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 27 : 3036-3043
 20. Uyl-de Groot CA, Vermorken JB, Hanna MG Jr., Verboom P, Groot MT, Bonsel GJ, Meijer CJLM, Pinedo HM (2005) Immunotherapy with autologous tumor cell -BCG vaccine in patients with colon cancer : a prospective study of medical and economic benefits. *Vaccine* 23 : 2379-2387
 21. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, von Wietersheim J, Doehn C (2004) Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy : phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 363(9409) : 594-599
 22. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Wiedner E, Moll-drem J, Cortes JE (2008) Randomized phase II study of proteinase 3-derived PR1 vaccine and GM-CSF with or without peg-interferon alfa-2b to eradicate minimal residual disease in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 26 : ASCO 2008 abstr 22043
 23. BioWorld Today Senior Staff Writer (2009) Therion's Panvac-VF misses endpoint in pancreatic cancer. *BioWorld Today* November 3, 2009
 24. Schuster SJ, Neelapu SS, Gause BL, Muggia FM, Gockerman JP, Sotomayor EM, Winter NJ, Flowers CR, Stergiou AM, Kwak LW for the BiovaxID Phase III Study Investigators (2009) Idiotypic vaccine therapy (BiovaxID) in follicular lymphoma in first complete remission : Phase III clinical trial results. *J Clin Oncol* 27 : ASCO 2009 abstr 2
 25. Miyazawa M, Ohsawa R, Takuya Tsunoda T, Hirono S, Kawai M, Tani M, Nakamura Y, Yamaue H (2010) Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Science* 101 : 433-439
 26. Noguchi M, Kakuma T, Uemura H, Nasu Y, Kumon H, Hirao Y, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K (2010) A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine plus low dose estramustine phosphate (EMP) versus standard dose EMP in patients with castration resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 59 : 1001-1009