

迅速な創薬化を目指したがんペプチドワクチン療法の開発

研究代表者 中村 祐輔 東京大学医科学研究所・ヒトゲノム解析センター

プロジェクトの背景・意義

がんペプチドワクチン療法は主としてがん特異抗原やがん関連抗原（腫瘍抗原と総称）に由来するペプチドを患者に投与し、患者のがん特異免疫機能を惹起する治療法の一つであり、現在迅速な創薬化が求められている。また、肝癌がんの場合、その原因となるウイルス構成タンパク質由来のペプチドによるワクチンによりウイルスを排除することも有効であると考えられる。

がんペプチドワクチン療法の迅速な創薬化は国家経済の面から考えても重要であると考えられる。実際、年間総医療費 33 兆円の約 10% ががん医療費であり、高齢化に伴い、その増加は不可避である。医薬品市場は、輸出 1 に対して輸入 2 の割合となっており、国としての収支バランスを考えると大きな赤字となる要因のひとつである。以上により、がんペプチドワクチンの臨床研究・臨床試験を推進し、その成果を利用して安全かつ効率的にがんワクチンの製品化を目指すことは、がん治療の場においてがんワクチンを重点的な課題のひとつとして極めて重要である。加えて、がんワクチン療法の普及に備え、専門的知識及び技術を有する人材の育成もまた重要であり、近い将来、日本が世界との競争力を維持することに貢献する。

「複合体」間の共同研究体制



プロジェクトの目標

本プロジェクトの具体的な最終成果目標は、あくまでもがんペプチドワクチン療法の創薬化が出口であり、単なる基礎研究・臨床研究それ自身を目的としていない。パイオベンチャー・導出先大手製薬企業主導によるがんペプチドワクチンの臨床試験実施とそれらの産業化（上市）であり、この目標を達成するためにスーパー特区にて施行する下記の成果目標を設定する。

1. がんペプチドワクチン臨床研究の促進

本療法は、前臨床試験での薬効・薬理の検証が困難なため、至適投与方法、至適投与量、至適投与回数、併用薬などの検討課題が多い。よって、至適条件を決定するため臨床研究を促進する。

2. 安全性情報の集積

策定した基準に基づいて施行した臨床研究の安全性情報を、迅速な実用化に向けて活用する。

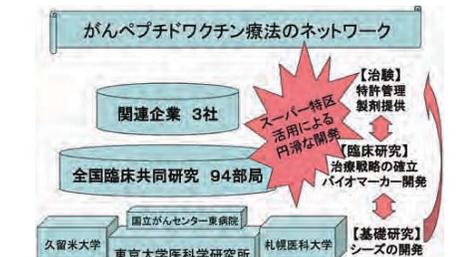
3. 免疫モニタリング法の統一

共通して利用可能な新規バイオマーカーを開発する。

4. 臨床的有用性の判定法の開発

がんワクチン療法は従来の抗がん剤と作用機序が全く異なるため、従来の基準による統計解析手法が必ずしもあてはまらない。本プロジェクトの成果を参考にしてがんワクチン療法の有効性を判定するための新規の医療統計学的手法を開発する。

プロジェクトの実施体制



がんペプチドワクチン療法全国ネットワーク施設

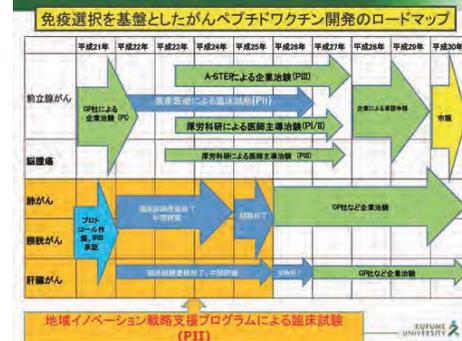
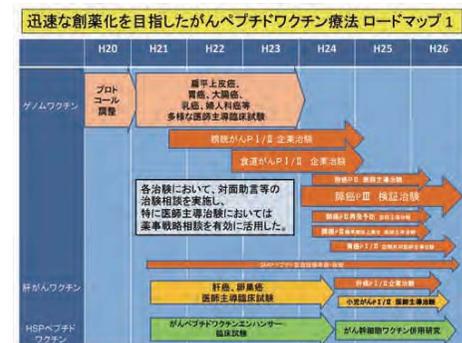


各機関の役割

- 東京大学医科学研究所 全体統括、ゲムワクチン臨床試験実施及び抗腫瘍伝子解析・ペプチド提供
- 国立がんセンター東病院 肝がんワクチン実施及び関連官庁との連携、ペプチド提供
- 久留米大学医学部 免疫反応ワクチン実施及び免疫モニタリング・ペプチド提供
- 札幌医科大学 HSP、がんワクチン実施および、免疫組織解析・ペプチド抗原加工・ハンダー・HSP 提供
- 東京大学医学部 医療統計
- 臨床研究・臨床試験施行施設 臨床研究、臨床試験のデータ集積
- 関連企業 治験促進

東京大学医科学研究所、国立がんセンター東病院、久留米大学、札幌医科大学、全国臨床施設 94 部門、3 関連企業により基礎研究からのシーズを用いて積極的に臨床研究を推進し、治療戦略の確立やバイオマーカーの探索を通じて、医師主導治験、関連企業による治験の実施を促進する。

5年間の研究成果(全体図)



5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

ゲムワクチン

扁平上皮がん治療・再発予防のペプチドワクチンについて、臨床研究（食道、肺、頭頸部癌）、第Ⅱ相治験（食道癌、膀胱癌）、第Ⅱ相医師主導治験（肺癌）を実施した。加えて、各種がん治療・再発予防の臨床研究を実施した。肺癌については、臨床研究の成果により有効性が示されたペプチドに着目し、第Ⅲ相治験（検証試験）を実施した。検証試験の評価法については、免疫療法評価に適した新たな統計学的手法を開発した。加えて肺癌では、第Ⅱ相医師主導治験（標準療法上乗せ、前後再発予防）を実施した。胃癌については、日韓（日本、韓国、シンガポール）国際共同医師主導治験を実施中であり、平成 25 年にアジア 3 種全施設にて症例登録が開始された。

肝がんワクチン

製薬企業へ導出された glypican-3 ペプチドワクチンの臨床研究を継続している。根治的治療後の再発予防目的の第Ⅱ相試験は登録が完了した。進行肝がんと卵巣細胞癌がんで著効例を経験した。

HSP/ペプチドワクチン

- 1) HSP/抗原複合体の受容体遺伝子のクローニングを試み、その候補子をとらえ、樹状細胞における HSP/ペプチド複合体のクロス抗原提示の分子機構を解明しつつある。
- 2) HSP/ペプチド複合体の臨床応用に向けて、動物モデルを用いて免疫増強効果の検証試験と安全性試験を実施した。またがん患者リンパ球での in vitro 有効性を確認した。
- 3) ヒトでの臨床試験に向けて、GMP グレードの HSP90 製造準備を国内企業と共同で開始した。
- 4) がん幹細胞ペプチドワクチン (O7c1 ペプチド, DNajB8 ペプチド) と

HSP90 併用試験にむけての準備に入った。

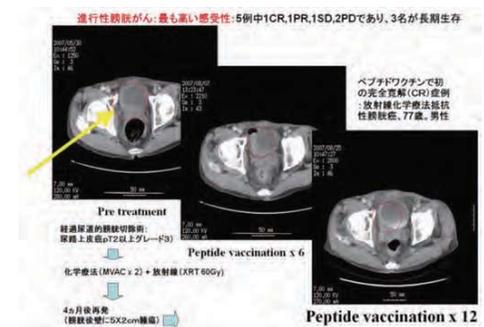
免疫反応ペプチドワクチン

テラーメイドがんペプチドワクチン療法の臨床試験：多施設共同臨床試験として実施している。肺がん、膀胱がんは登録終了時点で中間評価を行い平成 25 年度中の臨床試験終了を目標として継続中である。HCV 陽性肝臓がんは、早期に登録終了可能で平成 25 年度中に臨床試験終了し、データ解析、最終評価を行うことを達成目標とし継続中である。

各種がん種に対する第Ⅱ相臨床試験：各種がんに対するワクチンを実施し、これまでに 1000 症例を超える患者の各種データを蓄積し、バイオマーカーの解析を行い複数の学術誌で発表した。

高度先進医療に採択された前立腺がんに対する臨床試験：HLA-A24 陽性でドセタキセル不適格再燃前立腺癌患者に best supportive care (BSC) と併用で実施している。平成 22 年に開始し、平成 25 年時点で本登録に至った症例が 27 例で継続中である。

標準治療抵抗性神経膠芽腫に対するペプチドワクチンの 2 重盲検無作為比較第Ⅲ相医師主導治験：HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象に第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施し継続中である。



免疫反応ペプチドワクチンの成果事例

成果の実用化・産業化への貢献

現在、第Ⅲ相治験（検証試験）を実施している肺癌ワクチンについては、平成 26 年末に治験終了予定であり、承認申請に備え準備を開始している。本ワクチンについては医師主導治験が並行して複数実施され、適応拡大により多くの患者へ成果の還元が期待される。扁平上皮癌ワクチン（膀胱癌、食道癌）については、第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、一部海外を含む大規模第Ⅲ相検証試験を計画している。

膠芽腫および骨髄抵抗性前立腺がんでも医師主導治験を推進している。肺がん、肝臓がん及び膀胱がん症例に対する実用化研究において、スーパー特区を活用して開発早期からの医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事相談を行い、製薬企業による治験の準備を進めている。

ペプチドワクチン実用化の事例（医師主導膠芽腫第Ⅲ相臨床試験） HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチンで、12 種類のワクチン候補より個々の免疫機能に応じて最大 4 種を選択・投与する。

ペプチドワクチンの上市に際し、がんの標準治療に大きく影響を与えることは確実であり、医薬品産業の貿易赤字の軽減、国際競争力の維持、周辺機器やデバイス等の開発に伴う直接的な経済効果のみならず、患者 QOL の向上による経済効果が期待される。日本発の画期的新薬であるがんワクチンの登場により、世界での日本の技術力の証明と、国力向上に貢献することが期待される。