

マッチングイベント 3

オリジナル抗原 HSP105 由来がん治療用ペプチドワクチン

-第I相臨床医師主導治験の結果を踏まえて-

中面哲也¹⁾、小島 隆嗣²⁾、吉川聡明¹⁾、下村真菜美¹⁾

国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫療法開発分野¹⁾

国立がん研究センター東病院 消化管内科²⁾

【背景】HSP105 は膵がんの SEREX 法で同定されたがん抗原で、がん細胞ではアポトーシスの抑制に関わっており、大腸がん、食道がん、咽頭がん、膵がん、乳がん、メラノーマなどの多様ながんに高発現している。我々は HLA-A24 および HLA-A2、それぞれに対して結合してペプチド特異的 CTL を誘導できる HSP105 由来ペプチドを複数同定し、HSP105 由来ペプチドワクチンを開発した(特許番号: EP1536006, JP5112615, JP5291641, US9,404,925)。今回、進行食道がん、大腸がん患者を対象に HSP105 由来ペプチドワクチン療法の First in human 第I相医師主導治験を実施した。

【方法】進行食道がん・大腸がん患者に対して、HLA-A24 群(A24 群)、HLA-A2 群(A2 群)ごとにそれぞれに特異的な HSP105 由来ペプチドワクチンを7日毎に皮内投与した。Phase1a 期(P1a 期)において用量制限毒性(Dose limiting toxicity : DLT)の発現割合により推奨用量を決定した。さらに、Phase1b 期(P1b 期)において症例を追加し、安全性・有効性について探索的に検討した。主要評価項目は P1a 期 : DLT の発現割合、P1b 期 : 奏効割合とし、副次評価項目は無増悪生存期間、治療成功割合、有害事象とした。また、探索的評価項目として免疫学的効果について検討した。

【結果と考察】A24 群、A2 群ともに DLT は認めず推奨用量を決定し、P1b 期に移行した。各群 15 例ずつになるまで、計 30 例(食道がん 17 例、大腸がん 13 例)が登録された。安全性に問題はなく、30 例中 15 例(50%)において、投与後の末梢血中にペプチド特異的 CTL の明らかな増加を認めた。A2 群患者で腫瘍内浸潤 CTL におけるペプチド特異的サイトカイン(IL-2、IFN- γ 、TNF)産生を確認、腫瘍内浸潤 CTL からペプチド特異的 CTL クローンを樹立した。また、A24 群患者における末梢血からペプチド特異的 CTL クローンを樹立した。臨床的に奏効例はなかったものの、長期病勢制御例も認めるなど、病勢制御率は決して低くなく、CTL 誘導と病勢制御には関連が示唆された。今後、腫瘍内局注療法、免疫チェックポイント阻害薬との併用による抗腫瘍効果の増強にも期待しており、製薬企業への導出を目指している。