

(課題管理番号 18im0110802h0008)
「テラーメイド型がんペプチドワクチン」

ノウハウブック

平成 31 年 1 月 24 日

会社名 富士フイルム株式会社
会社所在地 〒107-0052 東京都港区赤坂 9-7-3

<目次>

1. 新技術の概要	3
1.1 新技術の内容	3
1.2 第Ⅲ相臨床試験の結果	3
2. 製造技術	3
2.1 原料	3
2.1.1 原料の名称と品質及び購入先	3
2.1.2 受入規格と試験方法	4
2.1.3 原薬の申請用安定性試験計画	6
2.1.4 特記事項	6
3. 製品	7
3.1 製品の規格及び試験方法	8
3.2 製品の申請用安定性試験計画	8
3.3 製品の性質	8
3.4 製品製造工程の破瓶対策検討	8
3.5 製品製造工程の安定化検討	9
3.6 製品の水分試験法の検討	9
3.6.1 乾燥減量法の検討	9
3.6.2 気化法の検討	9
3.6.3 直接投入法の検討	9
3.7 治験薬使用期限	9
4. 臨床試験結果詳細	9
4.1 試験概要(多施設共同無作為化第Ⅲ相二重盲検比較試験)	9
4.2 中間解析	11

4.3 最終解析	11
4.4 新薬の投与状況	17
4.5 安全性	18
4.6 考察と全般的結論	19
5. 参考資料一覧	21
6. 添付資料一覧	22

1. 新技術の概要

1.1 新技術の内容

ITK-1 は 12 ペプチドの凍結乾燥製剤(医薬品)、アジュバントと呼ばれる乳化剤及び医薬品と乳化剤を混合し、乳化させるために用いる調製器具で構成されている。また、コンパニオン診断薬と呼ばれる体外診断用医薬品を用いて、患者毎に最も適したペプチド 2~4 種を選択し組み合わせ投与することを特徴としている。



1.2 第Ⅲ相臨床試験の結果

本試験は、HLA-A24 陽性の去勢抵抗性ドセタキセル治療抵抗性前立腺癌患者を対象とし、BSC 治療下で、プラセボを対照群として、ITK-1 投与群の有効性と安全性を検証した。結果として ITK-1 はプラセボに比して統計学的に有意な生存期間の延長を示す事ができなかった。

2. 製造技術

2.1 原料

2.1.1 原料の名称と品質及び購入先

12種類のペプチド製剤は、9~10個の天然アミノ酸からなるペプチド原薬と塩化ナトリウム又は炭酸水素ナトリウムから構成される。各ペプチド原薬のアミノ酸配列と購入先を以下に示す。

	製品	構成成分		購入先
		原料名	アミノ酸配列	
ペプチド 製剤 (12種)	GP-101 製剤	GP-101 原薬	H-DYVREHKDNI-OH	Bachem America
		日局塩化ナトリウム	-	-
	GP-104 製剤	GP-104 原薬	H-TFDYLRSVL-OH	PPL(#)
		日局炭酸水素ナトリウム	-	-
	GP-105 製剤	GP-105 原薬	H-DYLRSVLEDF-OH	PPL
		日局炭酸水素ナトリウム	-	-
GP-106 製剤	GP-106 原薬	H-LYAWEPSFL-OH	PPL	

		日局炭酸水素ナトリウム	-	-
GP-107 製剤		GP-107 原薬	H-NYSVRYRPGL-OH	PPL
		日局塩化ナトリウム	-	-
GP-108 製剤		GP-108 原薬	H-LYCESVHNF-OH	PPL
		日局炭酸水素ナトリウム	-	-
GP-109 製剤		GP-109 原薬	H-HYRKWIKDTI-OH	PPL
		日局塩化ナトリウム	-	-
GP-110 製剤		GP-110 原薬	H-TYSVSFDSL-OH	PPL
		日局炭酸水素ナトリウム	-	-
GP-111 製剤		GP-111 原薬	H-RYLTQETNKV-OH	Bachem America
		日局塩化ナトリウム	-	-
GP-112 製剤		GP-112 原薬	H-DYSARWNEI-OH	PPL
		日局炭酸水素ナトリウム	-	-
GP-113 製剤		GP-113 原薬	H-AYDFLYNYL-OH	PPL
		日局炭酸水素ナトリウム	-	-
GP-114 製剤		GP-114 原薬	H-VYDYNCHVDL-OH	PPL
		日局炭酸水素ナトリウム	-	-

(#) PPL : Polypeptide Laboratories

また、乳化剤、乳化調製に必要な溶解液及び調製器具の購入先を以下に示す。

	資材名		購入先
乳化剤	MONTANIDE ISA 51VG		SEPPIC
薬剤調製に必要な溶解液 および器具	日局注射用水 5mL (ペプチド製剤溶解液)		-
	シリンジ	乳化用シリンジ (5mL オミニフィック ス)	ビー・ブラウン エースクラップ
		投与用シリンジ (2mL オミニフィック ス)	ビー・ブラウン エースクラップ
	シリンジコネクタ		ニプロ
	注射針 21G×1 1/2" (0.80×38mm)		-

2.1.2 受入規格と試験方法

規格及び試験方法は第 III 相臨床試験に用いた原薬の規格及び試験方法を基に、ガイドラインを参照して表のように設定した。また、表中には受託製造会社の規格を併記した。なお、今回設定した規格及び試験方法において、将来データの蓄積により製造工程で管理が可能と判断できる試験項目については、規格及び試験方法から削除する予定である。

試験項目		申請規格	受託製造会社の規格(#1)		
			PPL (tBoc 法)	Bachem (Fmoc 法)	
性状		白色の粉末	White to off white powder	White powder	
確認試験	LC/MS	適合	Correct MW ± 1 amu	Correct MW ± 1 amu	
	MS/MS	適合	-	Correct Sequence	
	アミノ酸分析	適合	±10 - 15%	±15%	
旋光度		Report Results (#2)	Report Results	-	
pH		x.x - y.y (実測値から設定)	-	-	
溶状		Report Results (#2)	-	Clear, Colorless	
純度試験	フッ素 (tBoc 法のみ)	≤x.x% (実測値から設定)	Report Results (#2)	-	
	類縁物質	Total 不純物: ≤3.0% 個々の不純物: 0.4% 特定不純物: X.X% (実測値及び不純物 プロファイルから設定)	Total 不純物: ≤3% 個々の不純物: 0.5%	Total 不純物: ≤3%	
	元素不純物	ICH Q3D ガイドラインによる	-	-	
	残留溶媒	アセトニトリル	≤x ppm (実測値から設定, ICH Q3C ガ イドラインの 1/10 が目標)	ICH Q3C ガイドラ インによる	アセトニトリル: ≤1000 ppm
		トリフルオロ酢酸	≤x.x% (実測値から設定, 1.0%以下は必 須)	≤0.5%	≤1.0%
水分		≤x.x% (実測値から設定)	<10 - 15%	≤10.0%	
エンドトキシン		<0.25 EU/mg	<0.25 EU/mg	Report Results	
微生物限度試験		TAMC: <1000 CFU/g TCYM: <100 CFU/g	TAMC: <1000 CFU/g TCYM: <100 CFU/g	-	
酢酸含量		≤x.x% (実測値から設定)	<9 - 18%	≤5.0%	
定量 (HPLC)		xx - yy % (実測値から設定、95.0 - 103.0%の範囲内)	-	-	
元素分析		-	Report Results	-	
重金属		-	USP/Ph.Eur Limits による	-	
定量 (窒素定量法)		-	≥70%	≥80.0%	
定量 (アミノ酸分析法)		-	≥70%	-	
マスバランス		-	95 - 105%	-	

(#1): 本課題開始前に規格設定している。

(#2): Report Results: 実測値を取得するが、規格には設定しない。

なお、設定理由については下記の通りである。

- ・MS/MS はアミノ酸配列を確認する方法として設定した。
- ・pH 及び溶状は注射剤の原薬であることから設定した。

- ・元素不純物は昨年制定されたガイドラインに対応するため設定した。それに伴い、重金属は削除した。
- ・微生物限度試験は無菌製剤の原薬であることから、微生物を管理するため設定した。
- ・定量(HPLC)は日本ではHPLCによる定量法が一般的であることから設定した。それに伴い、定量(窒素定量法、アミノ酸分析法)及びマスバランスは削除した。
- ・元素分析はその他の試験項目で化学構造を確認できることから削除した。

2.1.3 原薬の申請用安定性試験計画

安定性試験はガイドラインを参照し、表のように設定した。試験項目は経時で変化する可能性のあるもの、PMDA から要求されると予想される項目を選択した。当初の計画では光以外の苛酷試験は予定されていなかったが、日本の承認申請では必須であるため追加した。長期保存試験及び加速試験は3ロット、苛酷試験は1ロットを用いて実施する。

試験項目	開始時	長期 -20℃								加速 5℃		苛酷					
												光 120万 lux·hr		熱 25℃60%RH		湿度 25℃90%RH	
		3M	6M	9M	12M	18M	24M	36M	3M	6M	曝 光	遮 光	2W	4W	2W	4W	
性状	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
確認 試験	LC/MS	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	
	MS/MS	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	
	アミノ酸分析	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	
pH	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
溶状	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎		
類縁物質	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎		
水分	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎		
エンドキシン	◎	-	-	-	●	●	●	●	-	●	-	-	-	-	-	-	
微生物限度試験	◎	-	-	-	○	○	○	○	-	○	-	-	-	-	-	-	
定量(HPLC)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎		

◎: 繰り返し3回測定 ○: 繰り返し1回測定 ●: 繰り返し2回測定
 -: 試験を実施しない

3. 製 品

3.1 製品の規格及び試験方法

規格及び試験方法は第 III 相臨床試験に用いた製剤の規格及び試験方法を基に、ガイドラインを参照して表のように設定した。また、表中には受託製造会社の規格を併記した。なお、今回設定した規格及び試験方法において、将来データの蓄積により製造工程で管理が可能と判断できる試験項目については、規格及び試験方法から削除する予定である。

試験項目		申請規格	受託製造会社 (東洋紡)の規格(#3)
性状		白色の粉末もしくはケーキ状の塊	白色の粉末もしくはケーキ状の塊
確認 試験	定性反応	適合	-
	アミノ酸分析	適合	適合
pH		x.x - y.y (実測値から設定)	x.x - y.y (各ペプチドによる)
純度 試験	トリフルオロ酢酸	Report Result (#4)	-
	類縁物質	Total 不純物: ≤5.0% 個々の不純物: 0.5% 特定不純物: X.X% (実測値及び不純物プロファイルから設定)	Total 不純物: ≤10.0%
	残留溶媒	Report Results (#4)	-
水分		≤ x.x% (実測値から設定)	-
エンドトキシン		≤ x.x EU/mg (実測値から設定)	-
製剤均一性試験 (質量偏差試験)		日局に適合	日局に適合
不溶性異物試験		日局に適合	日局に適合
不溶性微粒子試験		日局に適合	日局に適合
無菌試験		日局に適合	日局に適合
定量 (HPLC 法)		xx - yy % (実測値から設定、90.0~110.0%の範囲内)	85.0~115.0%

(#3): 本課題開始前に規格設定している。

(#4): Report Results: 実測値を取得するが、規格には設定しない。

なお、設定理由は下記の通りである。

- トリフルオロ酢酸は PMDA が残存量に懸念を示しているため測定する。
- 残留溶媒は製剤中への残留の可能性があるので測定する。
- 水分は凍結乾燥製剤の管理に必要なため設定した。
- エンドトキシンは注射剤の管理に必要なため設定した。

3.2 製品の申請用安定性試験計画

安定性試験はガイドラインを参照し、表のように設定した。試験項目は経時的に変化する可能性があるが、PMDA から要求されると予想される項目を選択した。なお、当初の計画では光以外の苛酷試験は予定されていなかったが、日本の承認申請では必須であるため追加した。長期保存試験及び加速試験は3ロット、苛酷試験は1ロットを用いて実施する。

試験項目	開始時	長期 -20℃							加速 5℃		苛酷			
											光 120万 lux·hr		熱 25℃	
		3 M	6 M	9 M	12 M	18 M	24 M	36 M	3 M	6 M	曝 光	遮 光	2 W	4 W
性状	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
確認試験 (定性反応)	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—	—
確認試験 (アミノ酸分析)	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—	—
pH	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
類縁物質含量	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
水分	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
エンドトキシン	◎	—	—	—	●	●	●	●	—	●	—	—	—	—
不溶性異物試験	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
不溶性微粒子試験	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
無菌試験	◎	—	—	—	○	○	○	○	—	○	—	—	—	—
定量(HPLC法)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

◎: 繰り返し3回測定 ●: 繰り返し2回測定 ○: 繰り返し1回測定
—: 試験を実施しない

3.3 製品の性質

ペプチド製剤は、水溶液中での安定性が乏しいため、凍結乾燥製剤としている。それでも医薬品としての安定性を確保するためには、冷凍保存する必要がある。
なお本事項は本課題開始前に設定している。

3.4 製品製造工程の破瓶対策検討

過去の治験薬製造において、GP-113 は凍結乾燥工程でのバイアルの破瓶が多かったことから、バイアル瓶の変更を検討した。その結果、ノンコートバイアルからシリコンコートバイアルに変更することで破瓶防止効果が認められた。なお、バイアル変更に伴う品質への影響を確認し、その影響は極めて少ないものであった。

検討方法及び結果については添付資料ITK-1 製剤化検討実施報告書- GP-113破瓶対策²⁾³⁾ 参照。

3.5 製品製造工程の安定化検討

治験薬 GP-108 の安定性向上を目的として、製造工程における凍結乾燥条件の変更を検討した。その結果、乾燥条件の変更による安定性向上は認められないことから、更なる検討は中止した。検討方法及び結果については添付資料ITK-1 製剤化検討実施報告書 - GP-108 の安定化⁴⁾⁵⁾ 参照

3.6 製品の水分試験法の検討

3.6.1 乾燥減量法の検討

治験薬の一部は炭酸水素ナトリウムを含んでおり、炭酸水素ナトリウムは加熱分解により水を発生させることが知られている。一般的な乾燥減量法は加熱条件で実施するため、炭酸水素ナトリウムの熱分解の影響を受けない室温条件で検討した。その結果、測定精度が低く、測定環境の影響も受けることから、更なる検討は中止した。

検討方法及び結果については添付資料水分(乾燥減量法)試験法検討実施報告書⁶⁾参照。

3.6.2 気化法の検討

気化法により試料中に含まれる水分量を測定し、その値から炭酸水素ナトリウムを完全に加熱分解して得られる理論水分量を差し引くことにより、水分量を算出する方法を検討した。その結果、測定精度が低く、正確な水分量を測定することができないことから、更なる検討は中止した。

検討方法及び結果については添付資料水分(気化法)試験検討実施報告書⁷⁾参照。

3.6.3 直接投入法の検討

カールフィッシャー滴定を用いる水分量の測定において、治験薬に含まれる炭酸水素ナトリウムが測定試薬のヨウ素と反応することが知られている。従って、サリチル酸を添加して試料に含まれる炭酸水素ナトリウムの中和処理後に水分量を測定する検討を行った。その結果、測定精度が低く、正確な水分量を測定することができないことから、更なる検討は中止した。

検討方法及び結果については添付資料水分(直接投入法)試験検討実施報告書⁸⁾参照。

3.7 治験薬使用期限

治験薬の使用期限延長に関し担保試験(①:-20℃保存下、88ヶ月 ②:-20℃保存下、100ヶ月 ③:-20℃保存下、112ヶ月)を実施した。結果として GP-108 製剤の使用期限は 8 年間 6 ヶ月 (-20℃保存)、GP-108 を除く製剤の使用期限は 10 年間まで延長された。

試験方法及び結果については添付資料製剤の使用期限延長のための安定性試験 変更申請・許可書⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、経時変化試験実施基準¹²⁾参照。

4. 臨床試験結果詳細

4.1 試験概要(多施設共同無作為化第Ⅲ相二重盲検比較試験)

本治験の対象患者は、標準治療とされる去勢術(外科的もしくは薬物的去勢)、抗男性ホルモン療法およびドセタキセル治療に抵抗性の前立腺癌患者であり、効果的な治療法はなく、主に疼痛緩和や症状緩和を目的とした BSC 治療が施行されている患者である。従って、被験

者に BSC 治療下でプラセボ群を対照群として、ITK-1 治療の有効性と安全性が二重盲検比較試験として倫理的・科学的の面から問題なく評価可能と考え試験を実施した。

以下に評価基準および図 1 に試験デザインを示す。

評価基準：

有効性：

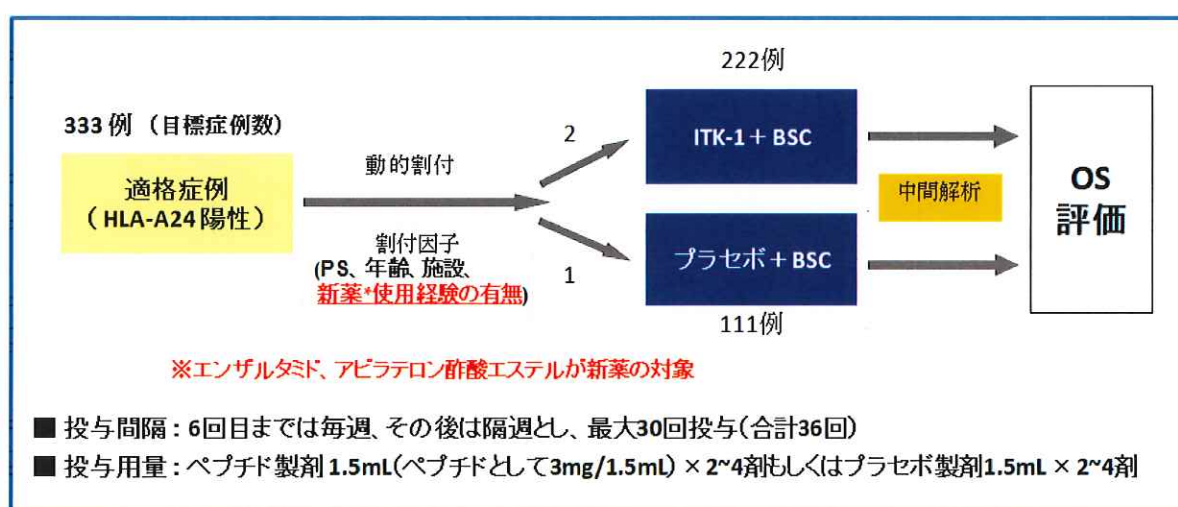
主要評価項目：全生存期間

重要な副次評価項目：治療成功期間

安全性：

副作用発現頻度および有害事象発現頻度

図 1. 試験デザイン



本試験の主だった選択基準を記載する。

選択基準

1. HLA-A24 陽性が確認された患者
 2. 前立腺癌の前治療において以下を全て満たす患者
 - 1) 去勢抵抗性が確認された患者(ホルモン療法剤を1剤以上使用した患者)
 - 2) 前立腺癌に対して総投与量 $180\text{mg}/\text{m}^2$ 以上のドセタキセル治療実施後、増悪した患者(但し、「総投与量 $180\text{mg}/\text{m}^2$ 以上」の積算には1年を超える投与間隔の空いたドセタキセルの投与量は含めないものとする)
- なお「増悪」とは、以下のいずれかを認めた場合とする
- ① 1週間以上の間隔で測定された血清 PSA の2回連続上昇(Nadir 値またはベースラインに比べて25%以上の上昇)
 - ② CT/MRI または X 線の画像診断において、RECIST による PD 判定
 - ③ 骨シンチ画像診断における転移病変の明らかな拡大または新病巣の出現
3. 血清テストステロン $50\text{ng}/\text{dL}$ ($0.5\text{ng}/\text{mL}$) 以下の去勢状態を保っている患者
 4. 血清 PSA 値が $2\text{ng}/\text{mL}$ 以上の患者
 5. スクリーニング検査の臨床検査値が以下の基準を満たす患者

臨床検査項目	基準
白血球数	≥ 3,000/mm ³
リンパ球数	≥ 1,000/mm ³
ヘモグロビン量	≥ 9.0g/dL
血小板数	≥ 75,000/mm ³
血清クレアチニン値	基準値上限の 2.5 倍以下
総ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍以下
s-GOT (AST), s-GPT (ALT)	基準値上限の 2.5 倍以下

4.2 中間解析

本治験では、倫理面および安全性の観点から、試験結果の医学的・統計学的検討を行う DSMC 設置して中間解析を行った。中間解析はイベント（死亡）が約 60 例発現した時点における集団で実施した。また、本治験では、無益性（futility）が確認された場合にのみ、治験を中止することとし、有効中止のための基準は設定しなかった。

DSMC は、中間解析の結果（治験継続または無効中止）を治験依頼者に勧告する。ただし、治験期間中に許容できない重大な副作用が発現し、治験を継続することが倫理的に問題であると判断される場合は治験中止とした。

<試験の中止基準>

試験継続または中止の意思決定は以下の基準に従う。

- ・条件付き検出力が 2%以上のとき：試験継続
- ・条件付き検出力が 2%未満のとき：他のエンドポイント（有害事象など）の結果も考慮して、試験継続／中止の判断を下す。

60 例目の死亡イベントを確認したことから 2015 年 3 月 10 日にデータカットオフを行い、2015 年 6 月 25 日に中間解析を実施した。

中間解析結果

条件付き検出力は 2.5%であり、安全性においても特に問題はないとの結果から試験継続である旨、効果安全性評価委員会より勧告された。

なお、試験継続勧告以外の情報（具体的な条件付き検出力等）は開錠後に報告を受けている。

4.3 最終解析

平成 29 年 10 月 1 日にデータカットオフを行い、平成 30 年 5 月 14 日に開錠を行った。平成 30 年 3 月 30 日に症例検討会を行い、治験薬投与を受けた 306 例全例が主要評価項目解析対象となった。解析結果として主要評価項目である全生存期間において統計解析学的に有意な延長効果は認められなかった。

また、本試験解析対象集団、副次解析結果等についても以下に示す。

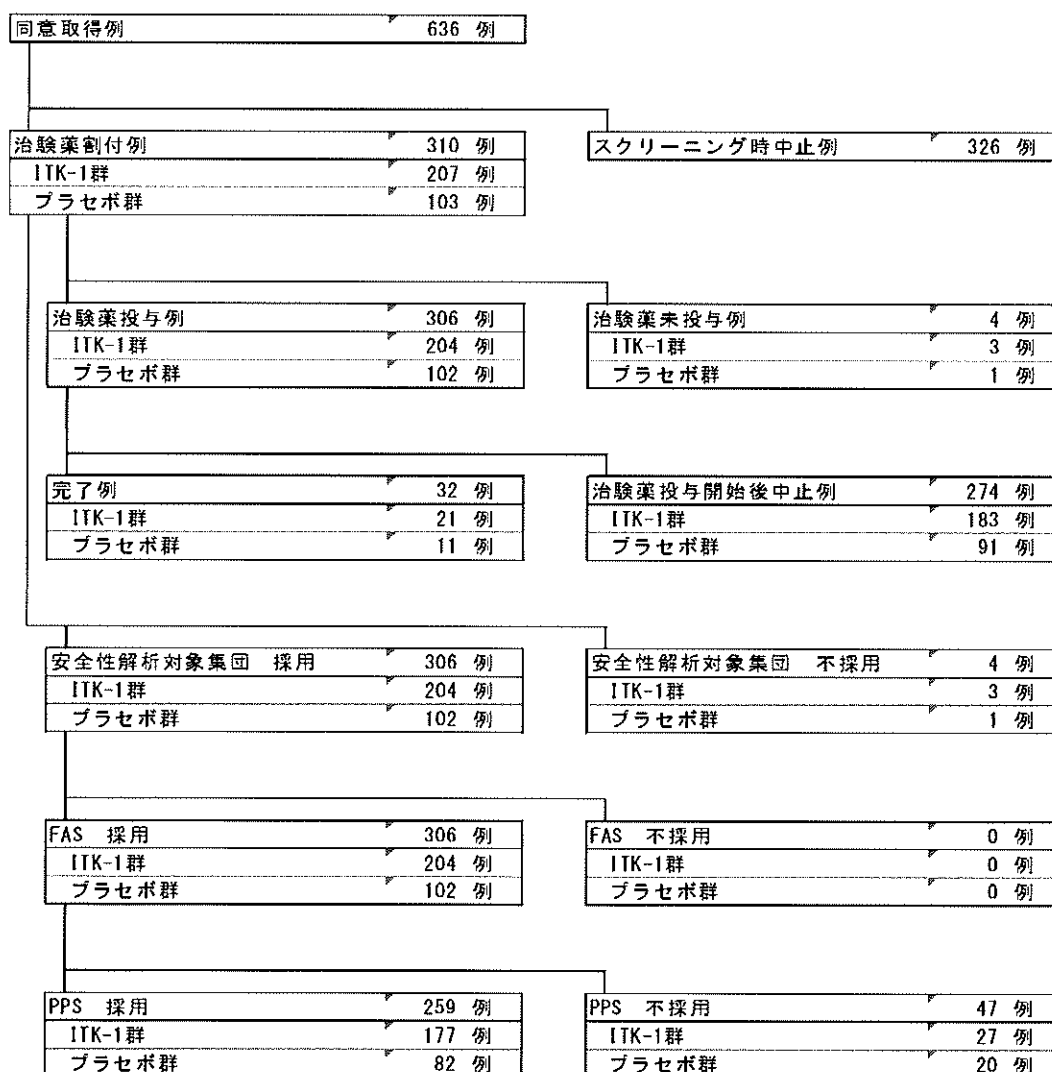
最終解析対象集団

本治験では、636 例が登録センターに仮登録されたが、326 例は選択除外基準に合致しない不適格症例であったためスクリーニング時に除外され、310 例が無作為化された。このうち 306 例が二重盲検下で治療された。本登録後治験薬投与開始までに中止した症例は 4 例であり、3 例は治験薬投与までに原疾患が悪化していることが判明し、1 例は選択除外基準を満たしていないことが判明したため中止した。

治験を完了した症例は ITK-1 群で 21 例、プラセボ群で 11 例であり、治験薬投与開始後に中止した症例は ITK-1 群で 183 例、プラセボ群で 91 例であった。

解析対象集団の内訳を図 2 に示す。

図 2. 解析対象集団の内訳



最終解析被験者背景

治験薬投与例における、人口統計学および他の基準値の特性および群間比較を表 1 に

示す。

割付られた際の各割付因子の水準別頻度は、「年齢」、「PS (ECOG)」、「前治療における新薬の有無」の全てにおいて、群間でほぼ均一であった。

スクリーニング時における血清 PSA 値が ITK-1 群に比べてプラセボ群の値が平均的に高く、Wilcoxon 順位和検定の結果、有意水準両側 10% で有意差が認められた (p=0.0561)。

Gleason 分類と転移部位数は群間でほぼ均一であった。

表 1. 被験者背景

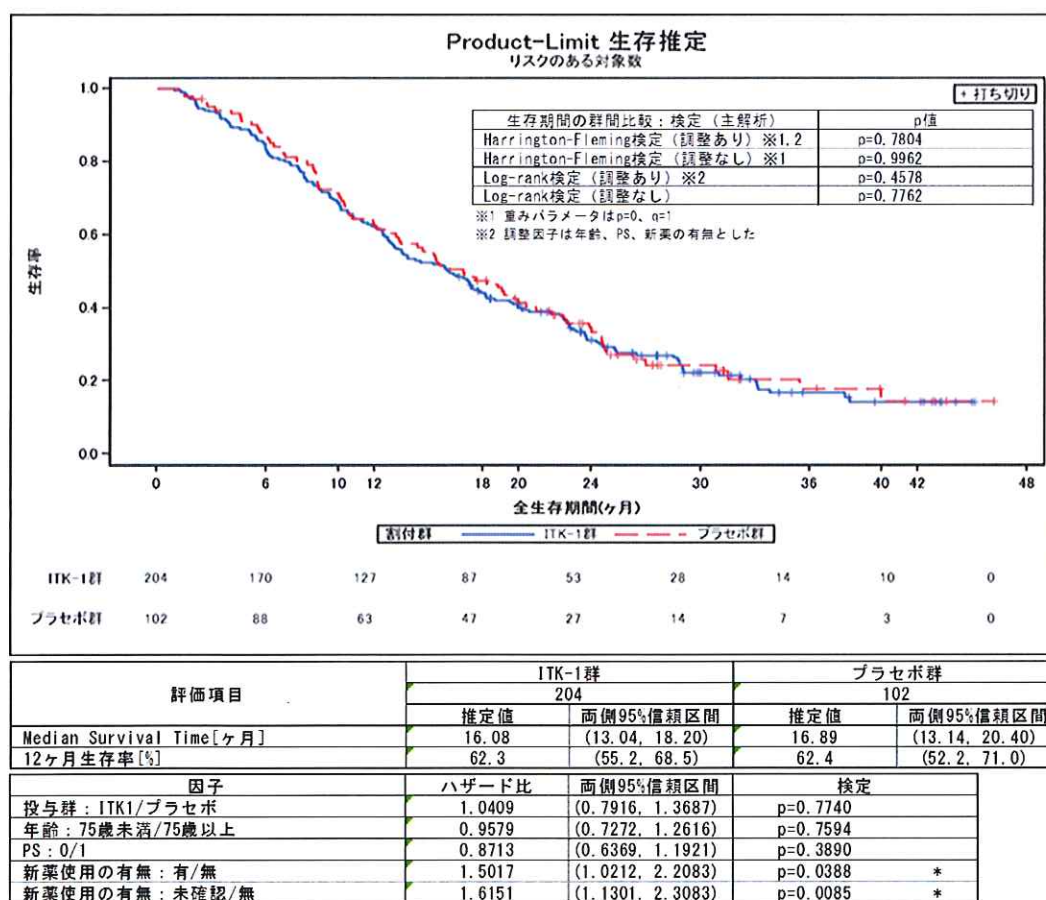
背景因子	区分	例数 (%)		検定 X) カイ2乗検定 Y) Wilcoxon順位和 検定
		ITK-1群	プラセボ群	
対象例数	—	204	102	—
割付因子：年齢〔歳〕	75未満	141 (69.1)	71 (69.6)	X) p=0.9302
	75以上	63 (30.9)	31 (30.4)	
割付因子：PS (ECOG)	0	162 (79.4)	82 (80.4)	X) p=0.8406
	1	42 (20.6)	20 (19.6)	
割付因子：前治療における新薬の有無	あり	64 (31.4)	35 (34.3)	X) p=0.7967
	なし	46 (22.5)	20 (19.6)	
	未確認	94 (46.1)	47 (46.1)	
訂正後割付因子：年齢〔歳〕	75未満	141 (69.1)	71 (69.6)	X) p=0.9302
	75以上	63 (30.9)	31 (30.4)	
訂正後割付因子：PS (ECOG)	0	162 (79.4)	82 (80.4)	X) p=0.8406
	1	42 (20.6)	20 (19.6)	
訂正後割付因子：前治療における新薬の有無	あり	66 (32.4)	35 (34.3)	X) p=0.9029
	なし	44 (21.6)	20 (19.6)	
	未確認	94 (46.1)	47 (46.1)	
年齢〔歳〕	65未満	37 (18.1)	19 (18.6)	Y) p=0.9180
	65以上75未満	104 (51.0)	52 (51.0)	
	75以上	63 (30.9)	31 (30.4)	
	例数	204	102	
	平均値	71.0	71.0	
	標準偏差	6.5	6.6	
	最小値	53	56	
	最大値	84	82	
スクリーニング時におけるPS (ECOG)	0	162 (79.4)	82 (80.4)	X) p=0.8406
	1	42 (20.6)	20 (19.6)	
前治療における新薬使用の有無	あり	66 (32.4)	35 (34.3)	X) p=0.9029
	なし	44 (21.6)	20 (19.6)	
	未確認	94 (46.1)	47 (46.1)	
スクリーニング時における血清PSA値 [ng/mL]	50未満	109 (53.4)	50 (49.0)	Y) p=0.0561 *
	50以上500未満	83 (40.7)	37 (36.3)	
	500以上	12 (5.9)	15 (14.7)	
	例数	204	102	
	平均値	162.3419	292.1050	
	標準偏差	443.8915	649.8659	
	最小値	2.017	2.818	
	最大値	41.9370	60.2945	
Gleason 分類 (primary grade + secondary grade)	~6	4 (2.0)	3 (3.1)	Y) p=0.4793
	7	30 (15.0)	20 (20.4)	
	8~	166 (83.0)	75 (76.5)	
	不明	4	4	
	例数	200	98	
	平均値	8.5	8.4	
	標準偏差	0.9	1.1	
	最小値	5	5	
転移部位数	0	15 (7.4)	7 (6.9)	Y) p=0.5676
	1	115 (56.4)	61 (59.8)	
	2~	74 (36.3)	34 (33.3)	
	例数	204	102	
	平均値	1.4	1.4	
	標準偏差	0.9	0.8	
	最小値	0	0	
	最大値	4	4	

主要評価項目:全生存期間(FAS 解析)

ITK-1 群とプラセボ投与群の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。

試験立案時は、ITK-1 群の MST を 17 ヶ月、プラセボ群の MST を 11 ヶ月と想定していたが、実際には、ITK-1 群 16.08 ヶ月、プラセボ群 16.89 ヶ月であった。主たる解析である Harrington-Fleming 検定(調整あり)は、 $p=0.7804$ で有意差は認められなかった。また、調整なしの場合と Log-rank 検定を実施したが、いずれの検定においても、統計的な有意差は認められなかった。

図 3. 全生存期間(FAS 解析)



副次評価項目

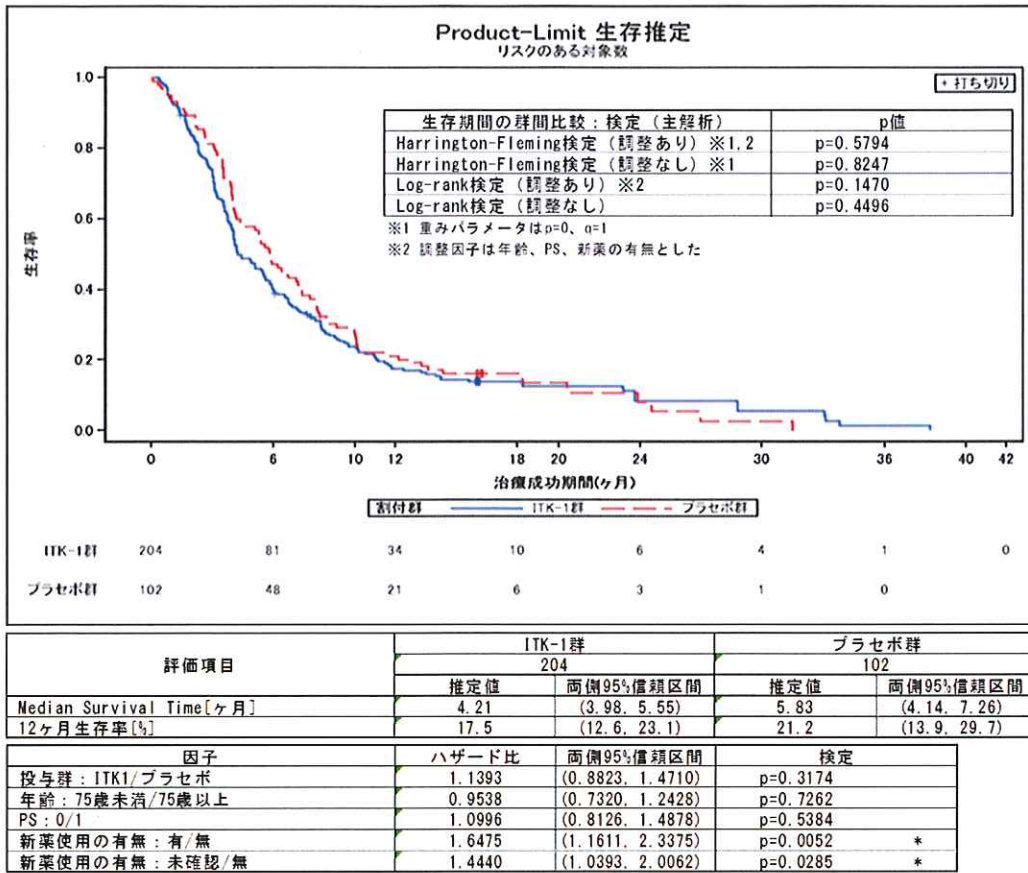
治療成功期間(FAS 解析)

ITK-1 群とプラセボ投与群の治療成功期間の Kaplan-Meier 曲線を図 4 に示す。

治療成功期間の中央値は ITK-1 群 4.21 ヶ月、プラセボ群 5.83 ヶ月であった。

Harrington-Fleming 検定(調整あり)は、 $p=0.5794$ で有意差は認められなかった。また、調整なしの場合と Log-rank 検定を実施したが、いずれの検定においても、統計的な有意差は認められなかった。

図 4. 治療成功期間 (FAS 解析)



抗ペプチド抗体価

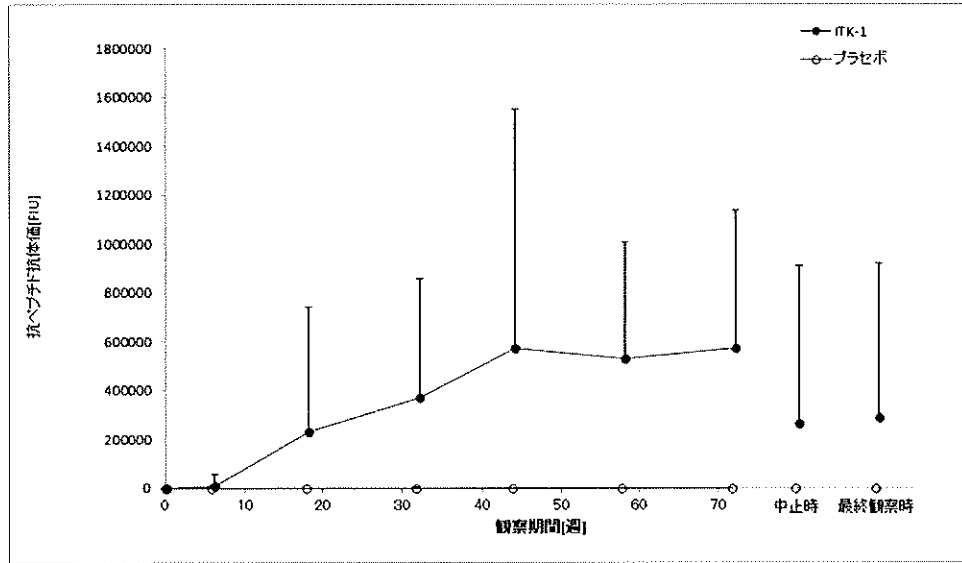
ITK-1 群とプラセボ投与群の抗ペプチド抗体価の平均値の推移を表 2 に示した。ITK-1 群の抗ペプチド抗体価は経時的に上昇を続け 44 週付近からプラトーに達している。一方プラセボ群の抗ペプチド抗体価は試験開始以来上昇することはなかった。各時点における増強割合はすべての測定時点において差が認められた。また、各時点の平均値と標準偏差の推移を図 5 に示す。

表 2. 抗ペプチド抗体価の平均値の推移

抗ペプチド抗体価 (FIU)											
時期	週	群	要約統計量						増強例数	増強割合 (%)	カイ2乗検定
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値			
スクリーニング	0	ITK-1群	204	153.7	380.3	8	69.0	3325	-	-	-
		プラセボ群	102	311.0	1190.6	14	75.5	9171	-	-	-
投与6回目	6	ITK-1群	189	9716.7	48582.0	7	117.8	536815	52	27.5	p<0.0001 *
		プラセボ群	96	284.0	1103.8	8	66.5	9198	0	0.0	
投与12回目	18	ITK-1群	114	230083.7	512546.6	5	53978.0	3673689	97	85.1	p<0.0001 *
		プラセボ群	70	246.7	782.3	13	83.6	4962	0	0.0	
投与18回目	32	ITK-1群	62	370707.6	483261.3	137	180349.6	2656002	61	98.4	p<0.0001 *
		プラセボ群	40	340.5	1014.8	17	54.0	5157	2	5.0	
投与24回目	44	ITK-1群	36	571033.7	976325.2	290	401464.6	5787118	36	100.0	p<0.0001 *
		プラセボ群	23	307.5	852.1	23	48.3	4114	2	8.7	
投与30回目	58	ITK-1群	24	526950.7	479053.1	375	345397.6	1665127	24	100.0	p<0.0001 *
		プラセボ群	14	120.2	147.1	28	48.3	475	1	7.1	
終了時	72	ITK-1群	21	572406.9	565097.6	1315	288873.8	1900882	21	100.0	p<0.0001 *
		プラセボ群	11	108.6	117.6	28	49.3	392	1	9.1	
中止時		ITK-1群	169	263170.7	648063.6	4	42755.8	5313151	135	79.9	p<0.0001 *
		プラセボ群	86	256.8	762.7	9	73.0	4763	2	2.3	
最終観察時		ITK-1群	201	286165.7	631139.1	4	54443.5	5313151	163	81.1	p<0.0001 *
		プラセボ群	100	235.5	709.7	9	70.3	4763	3	3.0	

※最終観察時：各症例の最終観察時期

図 5. 抗ペプチド抗体価の各時点の平均値と標準偏差の推移



細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 活性

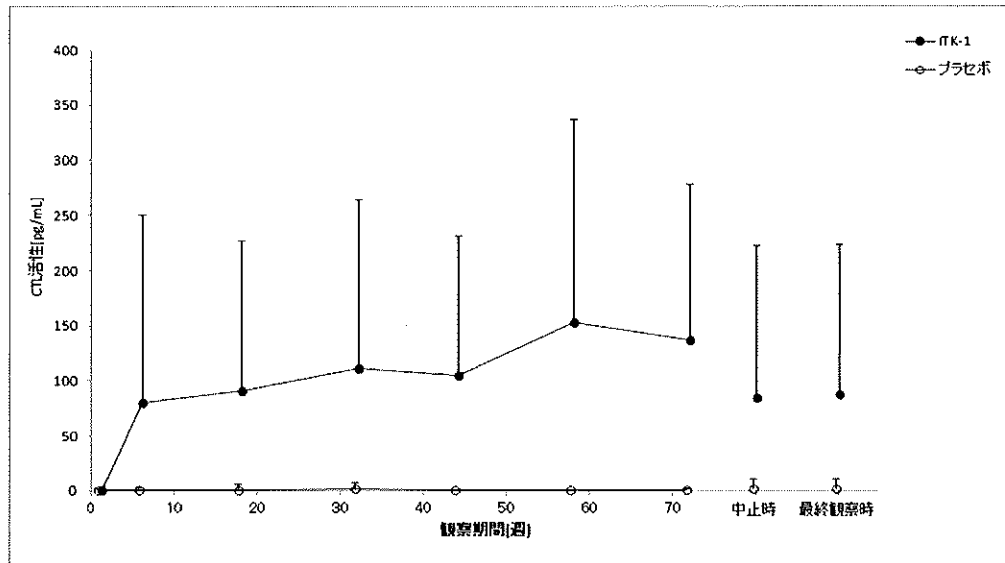
ITK-1 群とプラセボ投与群の細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 活性の平均値の推移を表 3 に示す。ITK-1 群の細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 活性は経時的に上昇を続け 10 週付近からプラトーに達している。一方プラセボ群の細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 活性は試験開始以来上昇することはなかった。各時点における増強割合はすべての測定時点において差が認められた。また、各時点の平均値と標準偏差の推移を図 6 に示す。

表 3. 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 活性の平均値の推移

時期	週	群	要約統計量					増強例数	増強割合 (%)	カイ2乗検定
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値			
投与1回目 (治療開始日)	1	ITK-1群	204	0.7	1.1	1	0.5	10	-	-
		プラセボ群	102	0.8	1.2	1	0.5	11	-	-
投与6回目	6	ITK-1群	189	80.0	169.8	1	4.9	1141	105	55.6
		プラセボ群	96	0.7	1.9	1	0.5	19	3	3.1
投与12回目	18	ITK-1群	114	90.2	136.0	1	45.0	808	97	85.1
		プラセボ群	70	1.3	4.6	1	0.5	39	5	7.1
投与18回目	32	ITK-1群	62	110.9	152.9	1	59.1	821	56	90.3
		プラセボ群	40	1.8	5.4	1	0.5	32	3	7.5
投与24回目	44	ITK-1群	36	104.7	125.8	1	51.6	539	34	94.4
		プラセボ群	23	0.5	0.1	1	0.5	1	0	0.0
投与30回目	58	ITK-1群	24	153.3	183.1	4	55.5	636	24	100.0
		プラセボ群	14	0.5	0.2	1	0.5	1	0	0.0
終了時	72	ITK-1群	21	136.3	141.6	1	116.1	555	20	95.2
		プラセボ群	11	0.8	0.7	1	0.5	3	1	9.1
中止時		ITK-1群	169	84.8	137.6	1	25.6	1027	135	79.9
		プラセボ群	85	2.3	8.5	1	0.5	61	10	11.8
最終観察時		ITK-1群	201	87.6	135.7	1	29.5	1027	162	80.6
		プラセボ群	100	2.1	7.9	1	0.5	61	11	11.0

※最終観察時：各症例の最終観察時期

図 6. 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 活性の平均値の推移



4.4 新薬の投与状況

「ITK-1 の前立腺癌に対するプラセボ対照第Ⅲ相二重盲検比較試験治験総括報告書」

り11.2. 人口統計学および他の基準値の特性に示されているように背景因子の均一性は群間で保たれており、比較を行う妥当性は担保されていると思われる。また、新薬の前治療と後治療の実施状況を以下の表 4 に示す。これより、新薬の前治療と後治療における使用も群間でほぼ均一に行われており、どちらかの群の効果が過大もしくは過小評価されているとは考えられない。

表 4. 新薬の前治療と後治療の実施状況

治療時期	投与状況項目	区分	例数 (%)		検定 X ² カイイ検定 Y, Wilcoxon 順位和検定
			ITK-1群	プラセボ群	
前治療	前治療全体の有無	あり	66 (32.4)	35 (34.3)	X) p=0.9029
		なし	44 (21.6)	20 (19.6)	
		未確認	94 (48.1)	47 (46.1)	
	エンザルタミドの使用有無	あり	58 (28.4)	32 (31.4)	X) p=0.5945
		なし	146 (71.6)	70 (68.6)	
	アピラテロンの使用有無	あり	39 (19.1)	21 (20.6)	X) p=0.7600
なし		165 (80.9)	81 (79.4)		
後治療	後治療全体の有無	あり	148 (72.5)	71 (69.6)	X) p=0.5908
		なし	56 (27.5)	31 (30.4)	
	エンザルタミドの使用有無	あり	108 (52.0)	45 (44.1)	X) p=0.1958
		なし	98 (48.0)	57 (55.9)	
	エンザルタミドの使用期間(週)	例数	105	44	Y) p=0.3848
		平均値	23.56	17.83	
		標準偏差	28.73	23.36	
		最小値	1.0	1.0	
		中央値	13.64	11.79	
		最大値	173.1	155.0	
	アピラテロンの使用有無	あり	68 (43.1)	38 (37.3)	X) p=0.3243
		なし	116 (56.9)	64 (62.7)	
	アピラテロンの使用期間(週)	例数	68	38	Y) p=0.9153
		平均値	17.13	18.26	
		標準偏差	17.41	19.46	
		最小値	0.1	1.1	
		中央値	10.14	9.86	
		最大値	95.9	72.3	
	カバジタキセルの使用有無	あり	63 (30.9)	33 (32.4)	X) p=0.7938
		なし	141 (69.1)	69 (67.6)	
	カバジタキセルの使用期間(週)	例数	63	33	Y) p=0.8199
		平均値	21.61	21.67	
		標準偏差	21.42	20.38	
		最小値	0.1	0.1	
中央値		15.86	14.36		
最大値		89.1	95.1		
塩化ラジウム (223Ra) の使用有無	あり	10 (4.9)	7 (6.9)	X) p=0.4803	
	なし	194 (95.1)	95 (93.1)		
塩化ラジウム (223Ra) の使用期間(週)	例数	10	7	Y) p=0.0803	
	平均値	17.66	13.31		
	標準偏差	5.85	5.19		
	最小値	9.1	8.1		
	中央値	20.14	12.14		
	最大値	28.6	20.1		
ドセタキセルの使用有無	あり	14 (6.9)	5 (4.9)	X) p=0.5028	
	なし	190 (93.1)	97 (95.1)		
ドセタキセルの使用期間(週)	例数	14	5	Y) p=1.0000	
	平均値	11.35	8.06		
	標準偏差	14.31	7.35		
	最小値	0.1	1.1		
	中央値	7.79	4.14		
	最大値	51.7	17.6		

4.5 安全性

本治験における有害事象は全 306 例 2187 件で発現し、ITK-1 群は 204 例 1433 件、プラセボ群は 102 例 754 件であった。そのうち治験薬との因果関係が否定できない副作用は、ITK-1 群で 178 例 353 件、プラセボ群で 79 例 210 件に認められた。

頻度の高い有害事象および副作用については、最も頻度の高い有害事象として、「注射部位反応」で ITK-1 群 177 例 (86.8%)、プラセボ群 76 例 (74.5%) であった。その他、比較的頻度の高い (10%以上) 有害事象としては、ITK-1 群で「癌疼痛」54 例、「食欲減退」37 例、「末梢性浮腫」35 例、「発熱」31 例、「貧血」、「便秘」が各 29 例、「上咽頭炎」、「倦怠感」が各 28 例、「体重増加」22 例、プラセボ群で「癌疼痛」22 例、「貧血」、「皮下出血」が各 20 例、「便秘」14

例、「食欲減退」、「末梢性浮腫」が各 13 例、「発熱」、「体重増加」が各 12 例であった。

4.6 考察と全般的結論

本治験では、HLA-A24 陽性の去勢抵抗性ドセタキセル治療抵抗性前立腺癌患者を対象として、有効性と安全性を検証する第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

本治験で無作為化された本登録の症例数は 310 例であった。そのうち 4 例は治験薬投与前に中止となっている。有効性解析対象集団 (FAS) および安全性解析対象集団は、これらの 4 症例を除外した ITK-1 群 204 例、プラセボ群 102 例を対象に実施した。

2017 年 10 月 1 日をデータカットオフとして生存調査を実施した。2018 年 1 月までに集積された全症例の生存情報をもとに解析を実施した結果、有効性の主要評価項目である全生存期間について、ITK-1 群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められなかった (ITK-1 群: 16.08 ヶ月, 95%CI, 13.04 to 18.20 ヶ月、プラセボ群: 16.89 ヶ月, 95%CI, 13.14 to 20.40 ヶ月、HR: 1.0409, 95%CI, 0.7916 to 1.3687, p=0.7740)。重要な副次評価項目である治療成功期間 (ITK-1 群: 4.21 ヶ月, 95%CI, 3.98 to 5.55、プラセボ群: 5.83 ヶ月, 95%CI, 4.14 to 7.26、HR: 1.1393, 95%CI, 0.8823 to 1.4710, p=0.3174) についても同様に有意差は認められなかった。

一方、安全性について、副作用発現頻度は ITK-1 群で統計的に有意な発現が認められている (ITK-1 群: 178 例 (87.3%), 95%CI, 82.7 to 91.8%、プラセボ群: 79 例 (77.5%), 95%CI, 69.3 to 85.6%, p=0.0275)。最も高頻度に発現した副作用としては、「注射部位反応」で ITK-1 群 177 例 (86.8%)、プラセボ群 75 例 (73.5%) であり、副作用の発現頻度に統計学的な有意差があった原因と考えられる。これら注射部位反応の発現頻度の差は、ベースとなるアジュバントによる注射部位反応に加え、ITK-1 群においては、ペプチドワクチン投与に伴う、局所免疫反応が惹起されたためと推測される。

重篤な有害事象は、ITK-1 群で 83 例 (40.7%)、プラセボ群で 41 例 (40.2%) に認められ、ITK-1 群、プラセボ群で発現状況に大きな差はなく、因果関係の否定できない重篤な副作用においては、ITK-1 群 4 例 (2%)、プラセボ群で 5 例 (4.9%) に留まり、他のホルモン療法剤や化学療法剤に比べ、安全性が高いことも示された。

本治験の症例集積期間中の、2014 年 3 月にイクスタンジ、2014 年 7 月にアビラテロン、カバジタキセル、また 2016 年 3 月に塩化ラジウム-223 が去勢抵抗性前立腺癌の治療薬として承認された。倫理的観点から新薬を使用した被験者の排除は出来ないため、本登録時の割り付け因子に、新薬 (イクスタンジ・アビラテロン) 使用の有無を追加し、群間で新薬の使用分布に偏りが生じないように調整を行った (カバジタキセルはタキサン系抗がん剤であり、化学療法の治療背景をそろえるため除外基準の対象、塩化ラジウム-223 は発売前に症例集積期間が終了したため両薬剤とも前治療に使用された症例はない)。本治験において、新薬治療後にエントリーされた被験者は ITK-1 群 66 例 (34.2%)、プラセボ群 35 例 (34.2%) であり、偏りは生じていないものの、プラセボ群の MST が 16.8 ヶ月と、当初想定 MST (11.0 ヶ月) よりも約 6 か月延長していた。本治験参加の前後で最も使用されている新薬のイクスタンジ、アビラテロンは、化学

療法実施後去勢抵抗性前立腺癌対象とした比較試験にて、MSTで約5ヶ月の延長が確認されている薬剤である^{2,3)}。本試験の後治療においてはドセタキセル、カバジタキセル、塩化ラジウムも加えた計5剤による治療が行われ(ITK-1群で148例(72.5%)、プラセボ群で71例(69.6%))結果として両群共に約70%の被験者が後治療を受けたことから想定していた予後と大きく異なったものであった。

「ITK-1の前立腺癌に対するプラセボ対照第Ⅲ相二重盲検比較試験治験総括報告書」¹⁾「11.5 有効性の結論」に記載したように抗ペプチド抗体価の上昇にてITK-1群の全生存期間延長効果が働いたことが考えられるが、後治療として5剤が使用されたことで想定していた予後が大きく変更された事の影響の方が強く、ITK-1の全生存期間延長への寄与を確認する事が出来なかったと推測された。

以上の結果から、ITK-1は、HLA-A24陽性去勢抵抗性ドセタキセル治療抵抗性前立腺癌の患者に対し、他の薬剤と比較し安全性が高い薬剤ではあるものの、統計学的に有意な生存期間の延長を示す事ができなかった。

5. 参考資料一覧

- 1) ITK-1 の前立腺癌に対するプラセボ対照第Ⅲ相二重盲検比較試験治験総括報告書
- 2) Scher HI¹, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 367(13):1187-97. 2012.
- 3) de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.*, 364(21): 1995-2005. 2011

6. 添付資料一覧

- 1) ITK-1 の前立腺癌に対するプラセボ対照第Ⅲ相二重盲検比較試験治験総括報告書
- 2) ITK-1 製剤化検討実施報告書 - GP-113 破瓶対策- 第1報
- 3) ITK-1 製剤化検討実施報告書 - GP-113 破瓶対策- 第2報
- 4) ITK-1 製剤化検討実施報告書 - GP-108 の安定化- 第1報
- 5) ITK-1 製剤化検討実施報告書 - GP-108 の安定化- 第2報
- 6) 水分(乾燥減量法)試験法検討実施報告書
- 7) 水分(気化法)試験検討実施報告書
- 8) 水分(直接投入法)試験検討実施報告書
- 9) 製剤の使用期限延長のための安定性試験 変更申請・許可書(2013年5月24日版)
- 10) 製剤の使用期限延長のための安定性試験 変更申請・許可書(2014年8月25日版)
- 11) 製剤の使用期限延長のための安定性試験 変更申請・許可書(2015年7月7日版)
- 12) 経時変化試験実施基準