

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 急性骨髄性白血病に対する治療用がんペプチドワクチン「DSP-7888」の
Phase2 医師主導治験
(英語) phase II investigator-initiated clinical trial of cancer vaccine
“DSP-7888” for acute myeloid leukemia patients

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 中田 潤
(英語) Jun Nakata

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科保健学専攻生体情報科学・助教
(英語) Osaka University Graduate School of Medicine・Department of Clinical Laboratory and Biomedical
Sciences・Assistant Professor

II 研究開発の概要

(日本語)

研究者はELN2017リスク分類においてAdverseを除く成人急性骨髄性白血病の第一血液学的寛解期に対し、大日本住友製薬株式会社が開発中のWT1を標的とした治療用がんペプチドワクチン「DSP-7888」の臨床的有効性のProof of Concept (POC) を明らかにするPhase2 医師主導治験の実施を目的として本研究を実施した。治験のデザインは多施設共同無作為化非盲検比較試験であり、統計仮説に対する信頼区間を持った症例数として治験薬投与群35例、非投与群35例の計70例と設定した。本治験で得られた結果を元に、急性骨髄性白血病患者のうちのどのような対象に対して本治験薬が有望であるかを検証し、将来的に企業によるPhase3 グローバル試験、さらには製薬化につなげることを最終目標としている。がん遺伝子WT1は本邦から世界に先駆けてそのペプチド配列の同定、急性骨髄性白血病に対する腫瘍マーカー検査の開発を行ってきた。さらにWT1を標的とした免疫療法として本邦発の新規治療薬の開発につながることが期待される。

まず、本研究において治験調整事務局業務を株式会社ファイブリングス、モニタリング業務を株式会社 IBERICA (のちに株式会社アイクロスに移行)、監査業務を株式会社 MORE Medical (のちに株式会社アクセライズに移行)、統計業務を株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT と契約し、適切な品質管理のもと治験を実施できる体制を確立した。また、札幌北楡病院、岩手医科大学病院、福島県立医科大学病院、新潟大学医歯学総合病院、NTT 東日本関

東病院、金沢大学医学部附属病院、京都府立医科大学病院、関西医科大学医学部附属病院、日本生命病院、和歌山県立医科大学病院、岡山大学（令和3年度に倉敷中央病院から岡山大学へ移行）、広島赤十字・原爆病院、香川大学医学部附属病院、東海大学、近畿大学奈良病院に治験分担施設として参加いただき、各施設の近隣関連病院からも対象症例を紹介いただける体制を樹立した。治験実施計画書は令和2年5月に大阪大学治験審査委員会にて承認され、同年6月には1例目のエントリが得られた。その後、各分担施設においても順次治験実施計画書が承認され、16の治験施設において2023年6月までに70例の症例集積を完遂した。なお、70例の割り付け因子別の分布は、年齢では20～39歳が8例、40～59歳が34例、60～79歳が28例、ELNリスク分類では予後良好群が64例、予後中間群が6例となった。疾患の内訳としてはNPM1遺伝子変異を有する急性骨髄性白血病が26例、CEBPA遺伝子の両アレル変異を有する急性骨髄性白血病が19例、RUNX1/RUNX1T1転座を有する急性骨髄性白血病が12例、CBFβ/MYH11転座を有する急性骨髄性白血病が11例と、各疾患における疾患別の治療効果の検証も可能な症例数の集積となった。なお、本研究では医師主導治験の開始年がCOVID-19禍とかぶった影響もあり、治験実施体制においてもオフサイトモニタリングへのシフトなどの整備を要し、通院困難などで同意取得ができない症例も発生するなど症例集積の遅延につながった。臨床的有効性のPOCを得られる症例数を確保するためにエントリ期間を1年延長した。そのため本AMED研究の期間では医師主導治験は完遂せず、2027年6月に最終症例の最終Visitを迎え、2027年度内に統括報告書の作成までを完遂するロードマップで進めている。研究者はAMED研究内に本医師主導治験を完遂できるよう令和6～7年度の治験実施体制を確立した。

医師主導治験における主要評価項目は治験薬投与群、非投与群における無再発生存期間の比較である。また、副次的評価項目は治験薬投与群、非投与群における血液学的無再発生存期間、全生存期間および治験薬の有害事象の評価である。本研究では全症例において急性骨髄性白血病の発症時に本邦では保険収載されていない次世代シーケンサを用いた骨髄系腫瘍関連遺伝子（TP53, NPM1, CEBPA, RUNX1, ASXL1, NRAS, KRAS, FLT3, DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2, KIT, KMT2A, WT1）の変異解析を行っている。そのため、次相に向けより有効期待値の高い対象患者の選出にもつながることが期待される。また、探索的解析項目として治験期間中の急性骨髄性白血病の微小残存病変の定量ならびにWT1を標的とした細胞障害性T細胞の頻度や質の解析を行う。本研究期間内に本邦では保険収載されていないNPM1遺伝子変異のreal time PCR法ならびにCEBPA遺伝子変異の次世代シーケンサを用いた微量残存評価法を確立し、全治験症例において遺伝子学的に微量な急性骨髄性白血病残存量を経時的に評価が可能な体制を樹立した。また、フローサイトメーターによるWT1テトラマ抗体を用いたWT1特異的細胞障害性T細胞の頻度の経時的な推移、およびマスサイトメーターを用いたCD3, CD4, CD8, WT1-tetramer, CD11a, CD16, CD25, CD27, CD44, CD45RA, CD45RO, HNK-1, CD69, Fas, CD103, IL-7R, OX-40, TNFRSF9, CTLA-4, CCR7, Lag-3, TIGIT, CD278, PD-1, Tim-3, HLA-DRを同時染色することによるWT1特異的細胞障害性T細胞の質的な評価を行う実験系も確立した。

本研究により治療用がんペプチドワクチン「DSP-7888」の臨床的有効性が示されれば、企業によるPhase3治験の実施につながり、さらには製薬化につながることが期待される。また、遺伝子変異別のサブ解析や症例毎のWT1特異的細胞障害性T細胞反応の評価の探索的研究成果により、より適切なPhase3試験デザインにつながることも期待される。今後、治療用がんペプチドワクチン「DSP-7888」が急性骨髄性白血病に対し薬事承認されれば、造血幹細胞移植の適応でない急性骨髄性白血病患者に対し、血液学的寛解後の寛解維持療法として提供され、その余命の延長さらには治癒率の増加が期待される。また、治療用がんペプチドワクチン「DSP-7888」は治験薬の効果機序や先行研究から造血幹細胞移植後にも有望であり、基礎研究では近年急性骨髄性白血病に対する新たな治療法として登場したメチル化阻害剤が癌細胞のWT1抗原発現量を増加させるためメチル化阻害剤との併用維持療法の可能性もあるなど、薬事承認されれば更なる適応拡大へとつながっていくことも期待される。治療用がんペプチドワクチン「DSP-7888」は副作用が少なく90歳近い高齢者に至るまで安全に投与可能であり、本研究

で得られた成果は高齢化する社会に伴い増えている高齢者白血病に対する治療に大きな貢献へとつながっていくことが期待される。

(英 語)

The purpose of this research is to conduct a phase II investigator-initiated clinical trial of cancer vaccine “DSP-7888” for acute myeloid leukemia patients. The design of the trial was a multicenter, randomized, open-label comparative study, and the number of patients was set at 70 patients, 35 in the administration group and 35 in the non-administration group, with a confidence interval for the statistical hypothesis. The trial was conducted at 16 facilities: Osaka University Hospital, Sapporo Hokuyu Hospital, Iwate Medical University Hospital, Fukushima Medical University Hospital, Niigata University Medical & Dental Hospital, NTT Medical Center Tokyo, Tokai University Hospital, Kanazawa University Hospital, University Hospital Kyoto Prefectural University of Medicine, Kansai Medical University Hospital, Nippon Life Hospital, Kindai University Nara Hospital, Wakayama Medical University Hospital, Okayama University Hospital (transferred from Kurashiki Central Hospital in 2021), Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-Bomb Survivors Hospital and Kagawa University Hospital. We contracted with FiveRings Co.,Ltd as CRO, and the clinical trial was conducted under an appropriate quality control system. The protocol was approved by the Osaka University Institutional Review Board in May 2020, and the first patient entry was obtained in June of the same year. A total of 70 patients were enrolled until Jun 2023, and the breakdown was 26, 19, 12 and 11 cases of AML with mutated NPM1, mutated biallelic mutated CEBPA, RUNX1/RUNX1 translocation and CBF β /MYH11 translocation, respectively. Therefore, it is also possible to sub-analyze of the treatment effect for each disease. In this research, the entry period was extended by one year, since the accumulation of cases had been delayed due to the COVID-19 pandemic. Creating of a clinical trial management report was therefore scheduled to finish within 2025. We will analyze not only relapse-free survivals as primary endpoint but also the immune reaction induced by DSP-7888 as exploratory endpoint. We established the method to measure the frequency of WT1-specific cytotoxic T cells (WT1-CTLs) by flow cytometry. We also established the method to compare the phenotype of WT1-CTLs between administration and non-administration groups by staining CD3, CD4, CD8, WT1-tetramer, CD11a, CD16, CD25, CD27, CD44, CD45RA, CD45RO, HNK-1, CD69, Fas, CD103, IL-7R, OX-40, TNFRSF9, CTLA-4, CCR7, Lag-3, TIGIT, CD278, PD-1, Tim-3, HLA-DR at the same time by using mass cytometry. Therefore, the results obtained from the research are expected to lead more appropriate design of DSP-7888 for AML patients in Phase III sponsor-initiated clinical trial, and also lead to the approval of DSP-7888.