

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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第三相臨床研究
(英語) Randomized, double-blind, phase III trial of a personalized peptide vaccination for human leukocyte antigen-A24-positive glioblastoma multiforme patients refractory to temozolomide-based therapy

研究開発担当者 (日本語) 久留米大学 がんワクチンセンター センター長 教授 伊東恭悟
所属 役職 氏名： (英語) Kurume Univ., Cancer Vaccine Center, Director, Prof. Kyogo Itoh (MD)

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 2 月 28 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

(1) 研究開発計画

本試験は、日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的がん医療実用化研究事業からの委託事業として、HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象に、テーラーメイド型がんペプチドワクチン (以下 ITK-1) とプラセボを比較した第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を全国の 20 医療施設の共同試験として実施してきた。

本年度は、倫理的観点から開鍵後の継続症例への実薬投与について、PMDA 相談を実施し、方策を立てる。その結果を受けて開鍵後の継続投与体制を整備する。観察期間終了の平成 28 年 9 月末以降に生存確認の一斉調査を実施し、平成 28 年 12 月中に症例検討会 (効果安全性評価委員会) 及び開鍵する。平成 28 年 12 月最終解析を実施し、平成 29 年 2 月中に AMED 及び実施医療機関へ開示するとともに治験結果の概略を提示する。

(2) 治験結果の概要

本試験において 90 例の被験者が本登録され、88 例に ITK-1 又はプラセボが投与された。因果関係の否定できない重篤な有害事象 (肺塞栓) が 1 例 1 件報告されたが、それ以外には因果関係が疑われる重篤な有害事象は見られなかった。一方、主要評価項目である全生存期間は ITK-1 群 58 例とプ

ラセボ群 30 例の間では、統計学的な有意差は示されなかった。

そこで、治験計画書の統計解析計画に沿って、背景因子毎の有効性解析を実施したところ、70 歳以上の被験者、自立した日常生活が困難な被験者 (PS3)、特定のペプチド (SART2-93) が投与された被験者には ITK-1 が適さないことが判明した。そこでそのような被験者とそれ以外の被験者を分けて、サブグループ解析を実施しました。その結果、70 歳未満および PS が 0-2 の被験者で、SART2-93 ペプチドを含む 4 種類ペプチドが投与された 12 名での全生存期間の中央値 (MST) はプラセボ群 8 例に比べて有意に短命でした (229.5 日対未到達、ハザード比 : 17.5、95%信頼区間 3.19-328、 $P=0.0005$)。一方、SART2-93 ペプチドを含まない 4 種類ペプチドが投与された 35 名での MST はプラセボ群 17 例に比べて有意に長命でした (337 日対 162 日、ハザード比 : 0.49、95%信頼区間 0.26-0.96、 $P=0.0266$)。

本治験において、本薬を投与された全症例での全生存期間の延長を示す結果が得られませんでした。HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者さんの 6 割の方々に対する治療オプションとしての本薬の可能性を示す成績が得られたと考えております。当センターでは、引き続き、革新的ながん治療薬の開発に取り組むとともに、関係する企業と連携し、膠芽腫をはじめ全てのがん患者さんに対する本薬の有効性・安全性の評価を進めていきます。

Abstract

Randomized, double-blind, phase III trial of a personalized peptide vaccination for human leukocyte antigen-A24-positive glioblastoma multiforme patients refractory to temozolomide-based therapy was carried out as a commissioned project from Practical Research for Innovative Cancer Control of Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) as a collaborative project of 20 medical facilities of the whole country.

Following issues were carried out in this year.

- 1) PMDA consultation about the true medicine dosage to the continuation case after the key-open from an ethical point of view and put up a policy.
- 2) A maintain the continuous administration system after the key-open was established.
- 3) A simultaneous survey into survival confirmation after an observation period (September, 30, 2016), case conference at the effect safety evaluation Committee and an key-open by the end of December, 2016.
- 4) Last analysis was carried out in December, 2016 and disclosure of outline of the clinical study result to collaborating research institutes and AMED by the end of February, 2017.

Eighty-eight recurrent GBM patients were randomly assigned to receive PPV ($n=58$) or best supportive care (BSC)($n=30$) at a 2 to 1 ratio. Four peptides chosen from 12 candidates based on pre-vaccination IgG levels to each peptide or the corresponding placebos were injected subcutaneously once weekly for 12 times followed by biweekly vaccinations until disease progression. The primary endpoint was overall survival (OS). The primary endpoint was not met in whole populations. Subgroup analysis, however, showed that the median OS of 35 of 58 patients (60%) under 70 years old (<70 y), performance status (PS) of 0 to 2, and received PPV containing no SART2-93 peptide was significantly longer than that of the corresponding 17 patients under BSC (11.1 months, 95% CI, 7.7-12.9 vs 5.3, 3.8-9.7, hazard ratio<HR>:0.49, $P=0.027$). In contrast, the median OS of 12 of 58 patients

(21%) with <70 y, PS of 0 to 2, and received PPV containing SART2-93 peptide was significantly shorter than that of 8 patients under BSC (7.7months, 1.9-9.7 vs not reached, 8.0-not reached, HR: 17.5, $P=0.001$). A single grade 3 adverse event was the only PPV-related adverse event of grade ≥ 3 .

In this clinical trial, a result indicating the extension for all duration of survival in all cases given this PPV was not provided, but PPV monotherapy improved OS of the recurrent GBM patients with <70 y, PS of 0 to 2, and received PPV containing no SART2-derived peptide.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

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第三相臨床研究は 2 重盲検試験として実施終了直後で、現在、投稿論文を作成中です。従って、該当する論文はありません。

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

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第三相臨床研究は 2 重盲検試験として実施終了直後で、現在、国内外の学会での発表に向けて、準備中です。従って、該当する発表はありません。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がんワクチン医薬品化に向けた実証的考察、伊東恭悟、久留米シティプラザ
(日本バイオセラピー学会学術集会総会 イブニングセミナー)、2016/12/1、国内

(4) 特許出願

これまで取得している特許を活用して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第三相臨床研究を実施しているため、あらたな特許出願はない。