

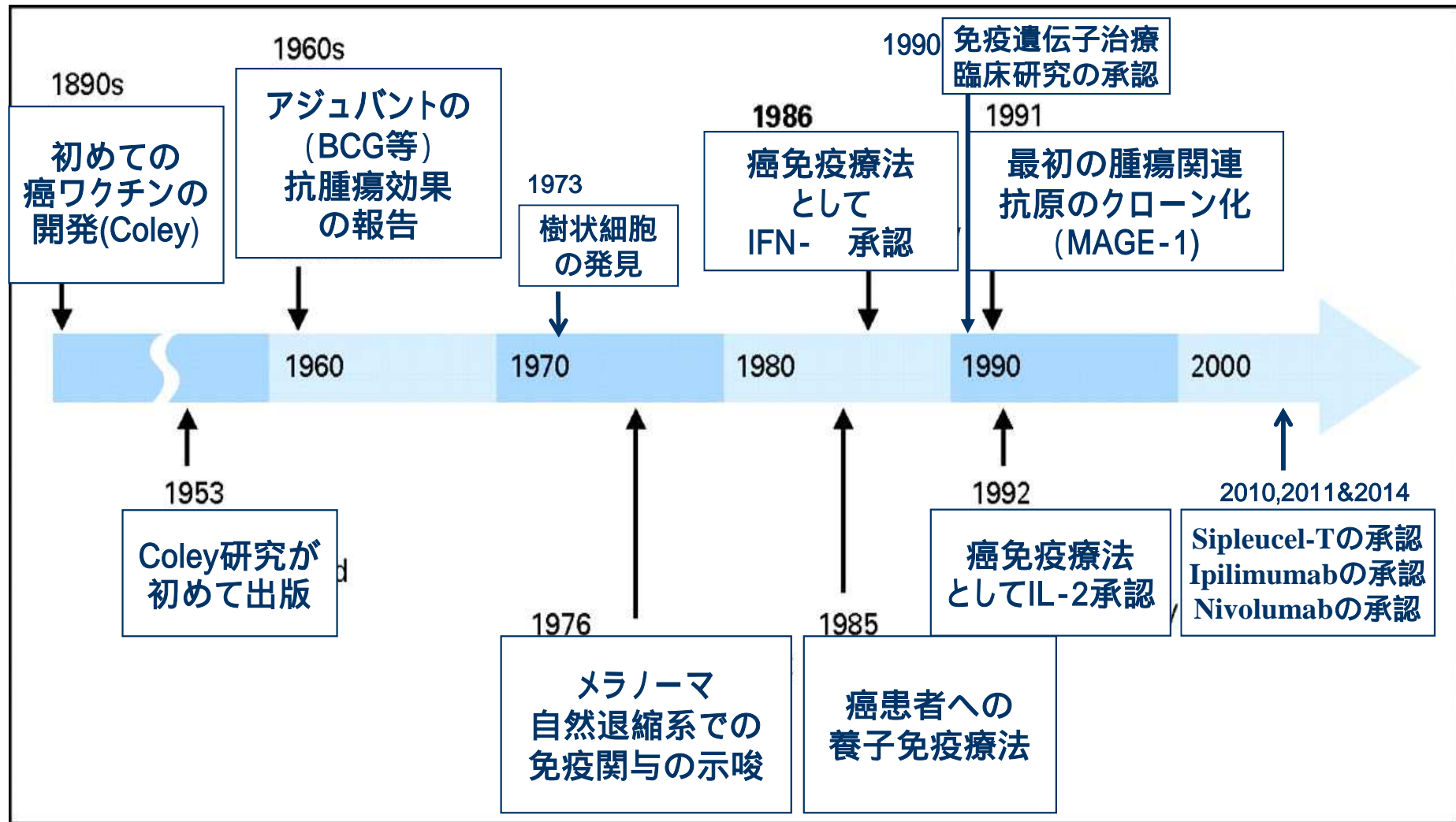
希少がんに対する 免疫・遺伝子治療の可能性

東京大学医科学研究所
ALA先端医療学社会連携研究部門
東京大学医科学研究所附属病院
先端診療部
谷 憲三郎

希少がんに対する 免疫・細胞療法の可能性

- 1) 抗体療法
- 2) ペプチドワクチン療法
- 2) NK細胞療法
- 3) NK T細胞療法
- 4) 各種T細胞療法
(活性化T細胞、 T細胞、 T細胞等)
- 5) 樹状細胞療法
- 6) 遺伝子改変T細胞療法 等

癌免疫療法の歴史における重要な出来事



(Kirkwood, J. M. et al. J Clin Oncol; 26:3445-3455 2008より一部改変)

悪性中皮腫に対する単クローン抗体療法臨床試験

(Antoniou,SA.et al.,Exp Rev Anticancer Ther 2017)

| Name | Therapeutic target | Development stage | Clinical data in MM patients |
|-----------------------|--------------------|-------------------|---|
| Amatuximab (MorAb009) | Mesothelin | Phase II | Progressionfree survival was 52% |
| GC1008 | TGF- | Phase II | Disease stabilization in patients with pleural mesothelioma, no effect on CD4+, CD8+ or NK cell subsets |
| Bevacizumab | VEGF-A | Phase III | Modest effect on progression-free survival |
| Cixutumumab | IGF-1R | Phase II | Not available |
| Tremelimumab | CTLA-4 | Phase II | Progression-free survival of 6.5 months |
| PF-03446962 | ALK-1 | Phase II | Sustained stable disease of over 12 months in a patient with MM |
| BIW-8962 | GM-2 | Phase I | Not available |
| Rilotumumab | HGFR | Phase I | Not available |

ALK-1: Activin receptor like-kinase 1; CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; MM: Malignant mesothelioma;

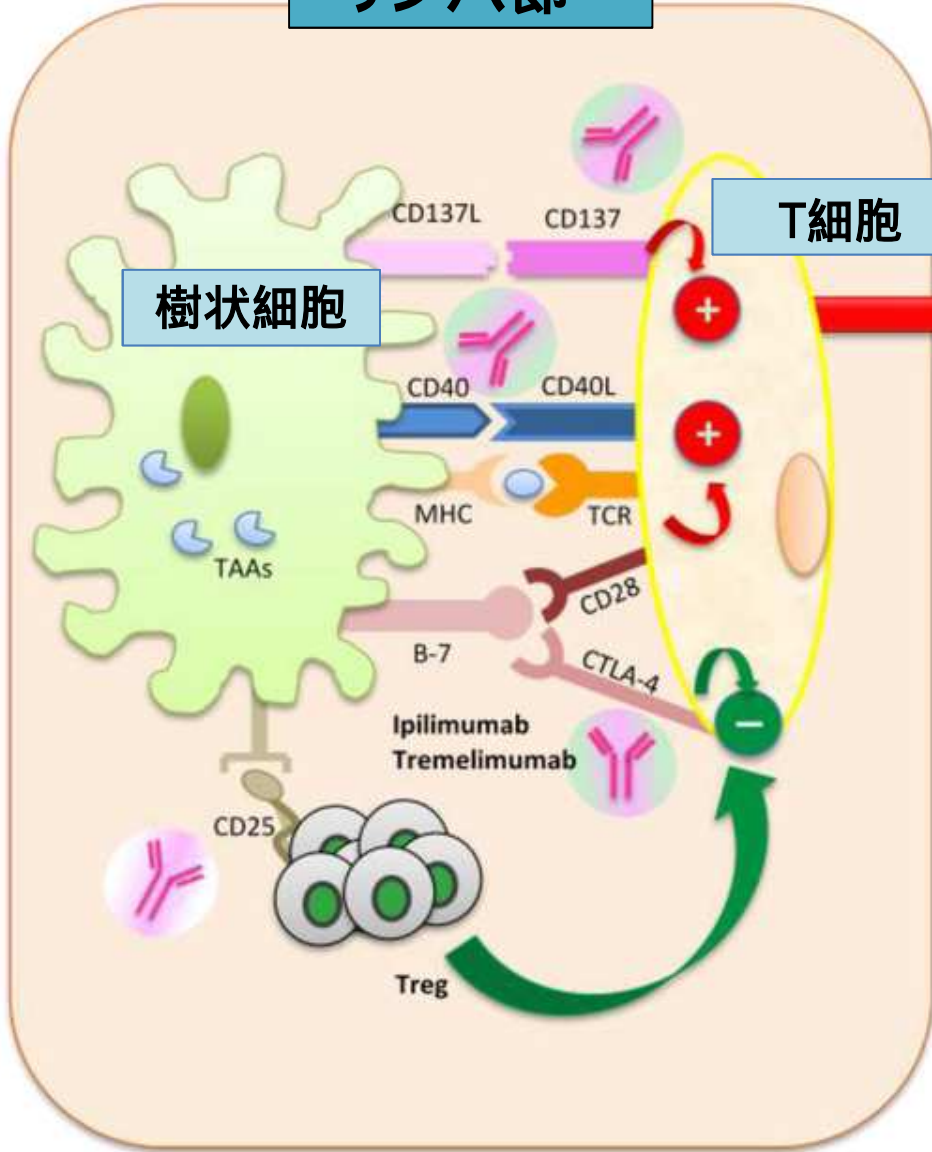
肉腫に対する最近の免疫療法臨床試験結果の報告

| Immune Therapy | Study Analyzed | Design | Stage | Subtype | N | Median PFS (months) | Median OS (months) |
|---|---|------------|----------|--|----|---------------------|--------------------|
| Ipilimumab | Merchant et al. Clin Cancer Res. 2016 | Phase I | Advanced | CCS OSa RMS SS | 17 | NA | NA |
| Pembrolizumab | Tawbi et al. ASCO Meeting Abstracts. 2016 | Phase II | Advanced | CSa DDLPS Ewing LMS OSa SS UPS | 40 | Not reached | Not reached |
| Dendritic cell training, tumor lysate, reinfusion | Merchant et al. Clin Cancer Res. 2016 | Phase II | Advanced | STS | 29 | 24 | 42 |
| Tumor cell transduction with GM-CSF, radiation, reinfusion | Goldberg et al. Clin Cancer Res. 2015 | Phase I | Advanced | ASPS CCS | 11 | NA | NA |
| HER-2 expressing CAR-T-cells | Ahmed et al. J Clin Oncol. 2015 | Phase I/II | Advanced | DSRCT Ewing OSa | 16 | 1.5 | 10.3 |
| MAGE-A1, MAGE-A3, and NY-ESO-1 dendritic cell vaccine (with decitabine) | Krishnadas et al. Cancer Immunol Immunother. 2015 | Phase I | Advanced | Ewing RMS | 2 | 0 | NA |

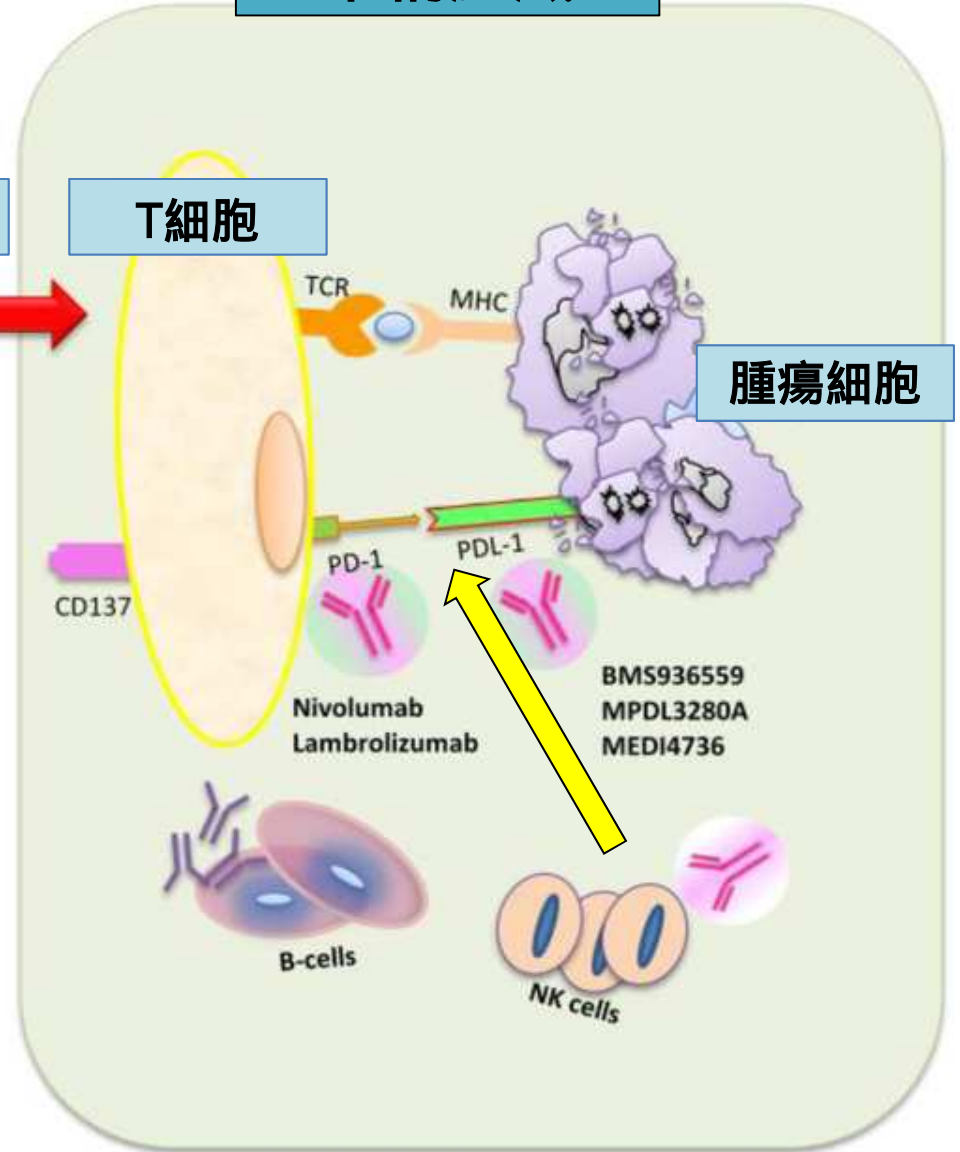
Abbreviations: PFS = progression-free survival, OS = overall survival, ASPS = alveolar soft part sarcoma, CCS = clear cell sarcoma, CSa = chondrosarcoma, DDLPS = dedifferentiated liposarcoma, DSRCT = desmoplastic small round cell tumor, LMS = leiomyosarcoma, OSa = osteosarcoma, RMS = rhabdomyosarcoma, SS = synovial sarcoma, STS = soft tissue sarcoma, UPS = undifferentiated pleomorphic sarcoma, NA = not available

(Dancsok AR et al., Oncotarget 8:7068-7093,2007)

リンパ節



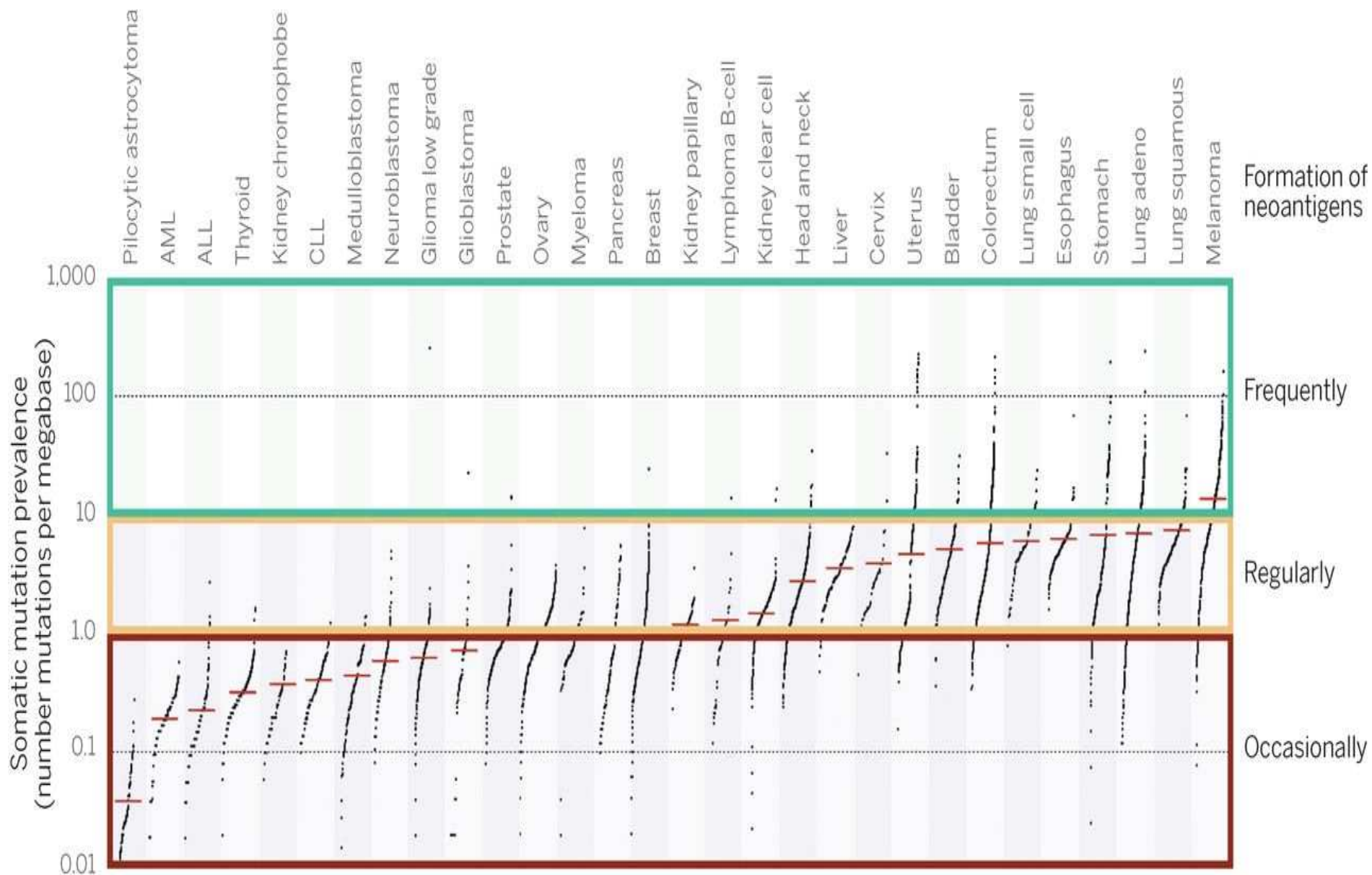
末梢組織



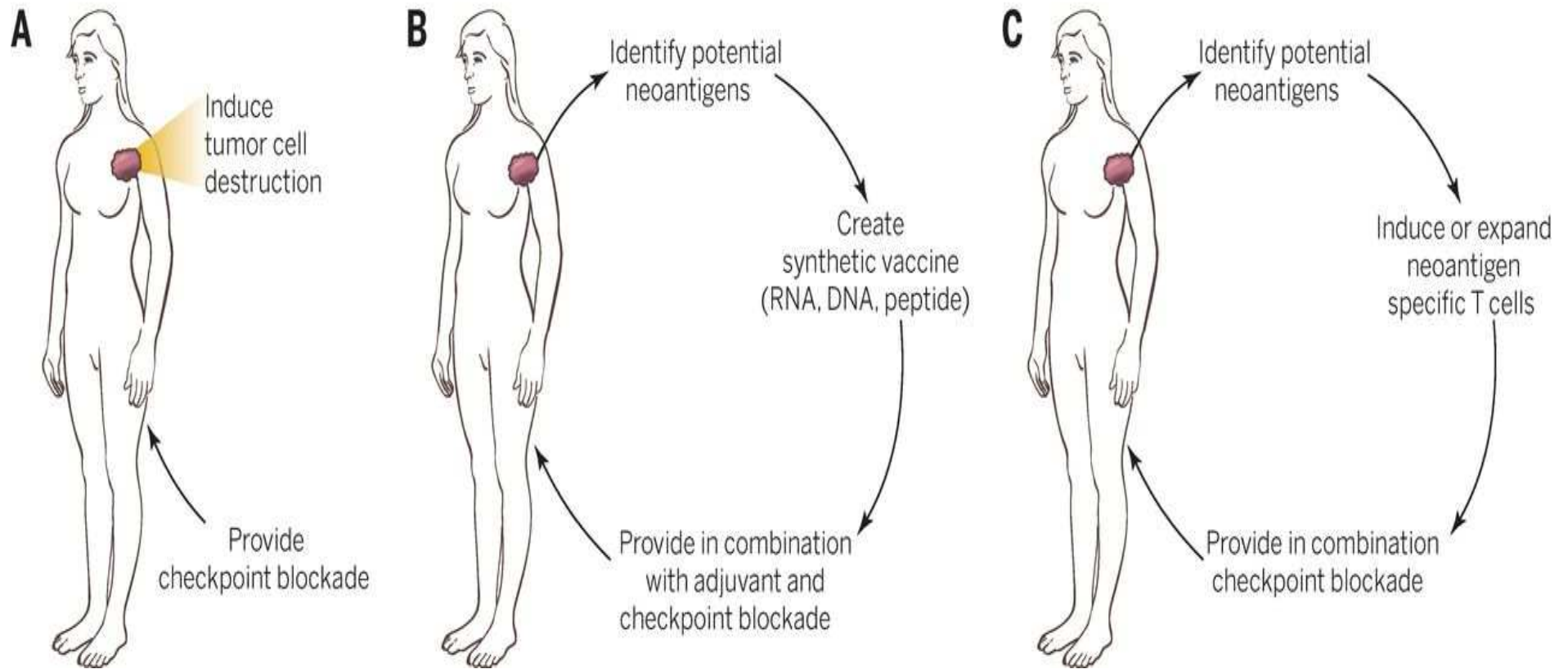
免疫チェックポイント療法

1. **イピリムマブ** (Ipilimumab : CTLA-4阻害抗体)
2011年米国承認 : 摘出不能・転移性悪性黒色腫
2015年日本承認 : 根治切除不能な悪性黒色腫
2. **ペンブロリズマブ** (Pembrolizumab : PD-1阻害抗体)
2016年日本承認 : 根治切除不能悪性黒色腫
3. **ニボルマブ** (Nivolumab : PD-1阻害抗体)
2014年日本・米国承認 : 転移性悪性黒色腫
2015年日本・米国・欧州承認 : 非小細胞肺がん
2016年日本・米国・欧州承認 : 腎細胞がん
(ホジキンリンパ腫、? 胃がん、頭頸部がん、
脳腫瘍 (神経膠芽腫))

ヒト腫瘍におけるネオ抗原レパートリーの推定



患者特異的ネオ抗原レパートリー標的戦略



頭頸部扁平上皮癌患者への複合免疫療法臨床試験

| Targets | Treatments | Phase | Clinical Trial ID | Patient Eligibility | Status |
|--|--|-------|--------------------------|--|-------------------------|
| Costimulatory/Checkpoint Combinations | | | | | |
| CD137 (4-1BB) PD-L1 | PF-05082566 + Avelumab | Ib/II | NCT02554812 | Advanced/metastatic solid tumors | Recruiting |
| CD137 (4-1BB) PD-1 | PF-05082566 + Pembrolizumab | I | NCT02179918 | Advanced/metastatic solid tumors | Recruiting |
| OX40 PD-L1 | MEDI6383 +/- Durvalumab | I | NCT02221960 | Recurrent or metastatic solid tumors | Recruiting |
| OX40 CTLA-4 PD-L1 | MEDI6469 Alone, + Tremelimumab, or + Durvalumab | Ib/II | NCT02205333 | Advanced solid tumors | Ongoing, not recruiting |
| CD27 PD-L1 | Varlilumab + Atezolizumab | I/II | NCT02543645 | Advanced cancers including HNSCC | Recruiting |
| CD27 PD-1 | Varlilumab + Nivolumab | I/II | NCT02335918 | Advanced solid tumors | Recruiting |
| Checkpoint/Checkpoint Combinations | | | | | |
| CTLA-4 B7-H3 | Ipilimumab + MGA271 | I | NCT02381314 | Advanced/metastatic B7-H3+ HNSCC, melanoma, or NSCLC | Recruiting |
| CTLA-4 PD-L1 | Tremelimumab + Durvalumab | III | NCT02551159 | HNSCC with no prior chemotherapy | Recruiting |
| CTLA-4 PD-L1 | Tremelimumab + Durvalumab | I | NCT02262741 | Recurrent or metastatic HNSCC | Recruiting |
| CTLA-4 PD-L1 | Tremelimumab + Durvalumab (monotherapy or combination) | II | NCT02319044 | Recurrent or metastatic HNSCC | Ongoing, not recruiting |
| CTLA-4 PD-L1 Vaccine | Tremelimumab + Durvalumab + PolyICLC | I/II | NCT02643303 | Advanced solid tumors including HPV- HNSCC or HPV+ HNSCC after prior treatment failure | Not yet recruiting |
| PD-L1 CTLA-4 | Durvalumab +/- Tremelimumab | III | NCT02369874 | Recurrent or metastatic HNSCC | Recruiting |
| PD-1 B7-H3 | Pembrolizumab + MGA271 | I | NCT02475213 | B7-H3+ advanced HNSCC | Recruiting |
| PD-L1 HPV E7 | Durvalumab + ADXS 11-001 | I/II | NCT02291055 | Recurrent or metastatic HPV-associated HNSCC | Ongoing, not recruiting |
| LAG-3 PD-1 | BMS-986016 +/- Nivolumab | I | NCT01968109 | Advanced solid tumors | Recruiting |
| LAG-3 PD-1 | LAG525 +/- PDR001 | I/II | NCT02460224 | Advanced solid tumors | Recruiting |
| TIM-3 PD-1 | MBG453 +/- PDR001 | I/II | NCT02608268 | Advanced solid malignancies | Recruiting |
| Cetuximab Combinations | | | | | |
| CD137 (4-1BB) | Urelumab + Cetuximab | Ib | NCT02110082 | Advanced/metastatic HNSCC or CRC | Ongoing, not recruiting |
| CTLA-4 | Ipilimumab + Cetuximab + IMRT | Ib | NCT01860430, NCT01935921 | Stage III-IVB HNSCC p16- or intermediate-risk p16+ | Recruiting |
| TLR8 | Cetuximab + SOC Chemo (CDDP + 5-FU) +/- VTX-2337 | II | NCT01836029 | Recurrent or metastatic HNSCC | Ongoing, not recruiting |
| TLR8 | Cetuximab + VTX-2337 window of opportunity before | Ib | NCT02124850 | Stage II-IVA resectable HNSCC | Recruiting |

希少がんに対する 遺伝子治療の可能性

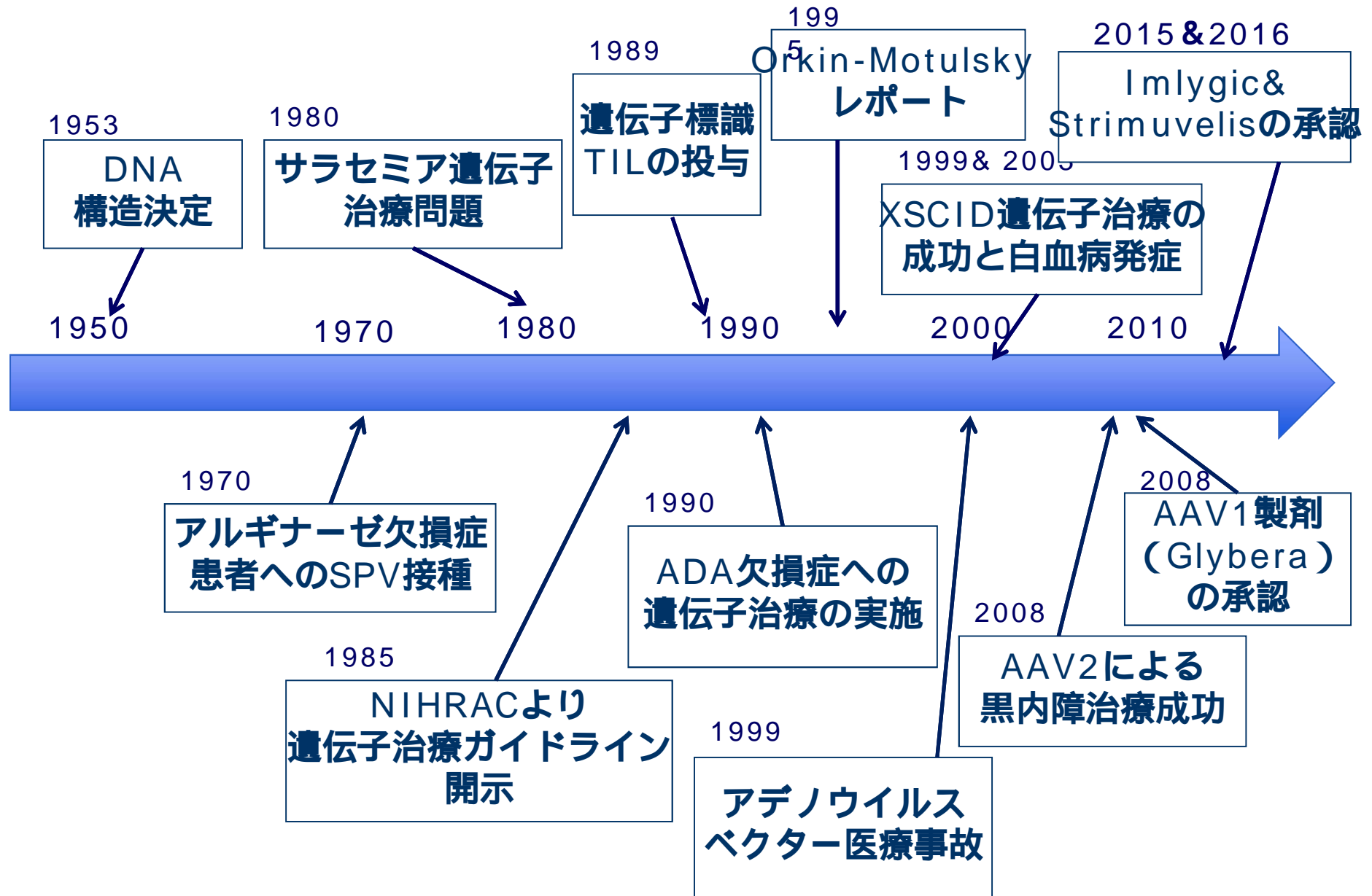
1) 免疫遺伝子治療

- 遺伝子導入（腫瘍）細胞ワクチン療法
- 遺伝子導入免疫細胞療法
- 遺伝子改変T細胞療法
- 腫瘍内遺伝子導入療法

2) 腫瘍溶解ウイルス療法

3) 自殺遺伝子治療法

遺伝子治療の歴史における重要な出来事



日本における遺伝子治療臨床研究の歴史

- 1995. 2: ADA 異常による重症複合免疫不全症 (SCID)(北海道大)(1)
 - 1997. 5: HIV 感染症 (熊本大.); 1998.2に取り下げ
 - 1998. 8: 第IV期腎癌(東大医科研)(4)
 - 1998.10: 肺非小細胞癌(岡山大)(9)
 - 1999. 5: 食道癌(千葉大)(10)
 - 2000. 1: 悪性グリオーマ(名古屋大)*(5)
肺非小細胞癌(慈恵医大、東北大、東京医大)(6)
 - 2000. 2: 乳癌(癌研究会)(3)
 - 2000. 6: 前立腺癌(岡山大)(9)
 - 2000: ASO, バージャー病(大阪大)*(22)
 - 2002: 神経膠芽腫(東大医科研:中止)、白血病造血細胞移植後GVHD予防(筑波大)(5)
ADA異常によるSCID(患者造血幹細胞)(北海道大)(2)
X連鎖重症複合免疫不全症(東北大:中止)
 - 2003: 前立腺癌(神戸大)(6)、悪性黒色腫(信州大)*(5)、ASO, Burger病(アンジェスMG)*(44)
 - 2006: ASO, Burger病(九州大)*(12)
進行期パーキンソン病(自治医大)(6)
 - 2007: 前立腺癌(北里大)(5)、再発性白血病(タカラバイオ)(1)、末梢動脈閉塞性疾患(サノフィアベンティス)
 - 2008: 前立腺癌(岡山大)(6)
 - 2009: 進行性膠芽腫*(東京大)、造血器悪性腫瘍造血細胞移植後GVHD予防(国立がんセンター)
食道がん(三重大学)* 腎細胞がん(京都府立医大)*
 - 2011: 前立腺がん(岡山大学)*
 - 2012: 網膜色素変性症(九州大学)*、食道がん(大阪大学・北野病院)*
前立腺がん(東京大学)* X-CGD (国立成育研)
悪性胸膜中皮腫(千葉大学)* 頭頸部・胸部悪性腫瘍(岡山大学)*
原発性リンパ浮腫(アンジェスMG)* サイトメガロウイルス予防(アステラス)
 - 2013: 家族LCAT欠損症(千葉大学)*
非寛解期AML&MDS(三重大学、愛媛大学、藤田保健衛生大学)*、食道がん(三重大学)*
進行性膠芽腫(東大医科研)*、進行性臭神経芽細胞腫(東大医科研)*
 - 2014: 難治性B細胞性悪性リンパ腫(自治医科大学)、悪性胸膜中皮腫(岡山大学)*
ASO, バージャー病(大阪大、多施設)*、進行性膠芽腫(東大医科研)*、間歇性跛行(九州大)*
慢性心不全(大阪大)*、固形癌(三重大学)*、
 - 2015: AADC欠損症(自治医大)*、パーキンソン病(自治医大)* ASO, バージャー病(多施設)* 固形癌(三重大学、多施設)*
悪性胸膜中皮腫(杏林製薬)* 進行性固形癌(鹿児島大)* 悪性黒色腫 (アステラス/アムジェン・バイオファーマ)
B細胞性急性リンパ芽球性白血病(ノバーティスファーマ)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(ノバーティスファーマ)
- 61 protocols have been submitted (国立医薬品食品衛生研究所、遺伝子細胞医薬部資料) *主に日本で開発された遺伝子治療薬

公的に承認された遺伝子治療

| 国 | 発売年 | 製品名 | 販売 | 対象疾患 | 遺伝子 |
|-------|------|--------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|
| 中国 | 2002 | Gendicine | SiBiono | 頭頸部扁平上皮がん (HNSCC) | p53 |
| フィリピン | 2006 | Rexin-G | EpeiusBiotechnology | 化学療法耐性膵がん、 乳がん、肉腫 | Cyclin G1 |
| 中国 | 2006 | Oncorine (H101) | SunwayBiotech | 鼻咽頭がん | 遺伝子改変アデノウイルス |
| ロシア | 2011 | Neovasculgen | HSC | | VEGF |
| 欧州 | 2012 | Glybera | Uniqure | 高脂血症 | リポ蛋白質リパーゼ遺伝子 |
| 米国 | 2015 | IMLYGIC | BioVex | 悪性黒色腫 | GM-CSF発現遺伝子改変単純ヘルペスウイルス |
| 英国 | 2016 | Strimuvelis | GSK | ADA欠損免疫不全症 | ADA |

希少がんに対する遺伝子治療臨床試験第III相以上

疾患名

| 開発段階 | 承認年/現状 | 遺伝子 | ベクター | 研究代表者(国) |
|------------------|-------------|------------------------------------|-------------------|----------------------|
| グリオブラストーマ | | | | |
| III | 1996/closed | HSV-TK | Retro | B.Maria (USA) |
| III | 1996/closed | HSV-TK | Retro | N. Rainov (Germany) |
| III | 1997/closed | HSV-TK | Retro | J. Brotchi (Belgium) |
| III | 2006/open | Oncolytic virus | HSV | G.Cruickshank(UK) |
| III | 2008/open | TGF-b | naked/plasmid DNA | USA |
| III | 2014/open | Fas-TNF Receptor Chimera Transgene | Adeno | T.Cloughesy(USA) |
| 悪性黒色腫 | | | | |
| III | 1998/closed | HLA-B7Beta 2 MG | Lipofection | JA Thompson(USA) |
| III | 2005/open | HLA-B7Beta 2 MG | Lipofection | NR.Gonzalez(USA) |
| III | 2007/open | HLA-B7Beta 2 MG | plasmid DNA | Netherlands |
| III | 2008/open | HLA-B7Beta 2 MG | Adeno | Dummer (Switzerland) |
| III | 2008/open | HLA-B7Beta 2 MG | plasmid DNA | Netherlands |
| III | 2008/open | GM-CSF, oncolytic | HSV | KJ.Harrington (UK) |
| III | 2008/open | GM-CSF, oncolytic | HSV | H.Kaufman (USA) |
| III | 2014/open | GM-CSF, oncolytic | HSV | HL.Kaufman (USA) |
| III | 2015/open | GM-CSF, oncolytic | HSV | Amgen (UK) |
| 鼻咽頭がん | | | | |
| III | 2008/open | p53 | Adeno | Z.Shanwen(China) |

希少がんに対する遺伝子治療臨床試験第III相以上

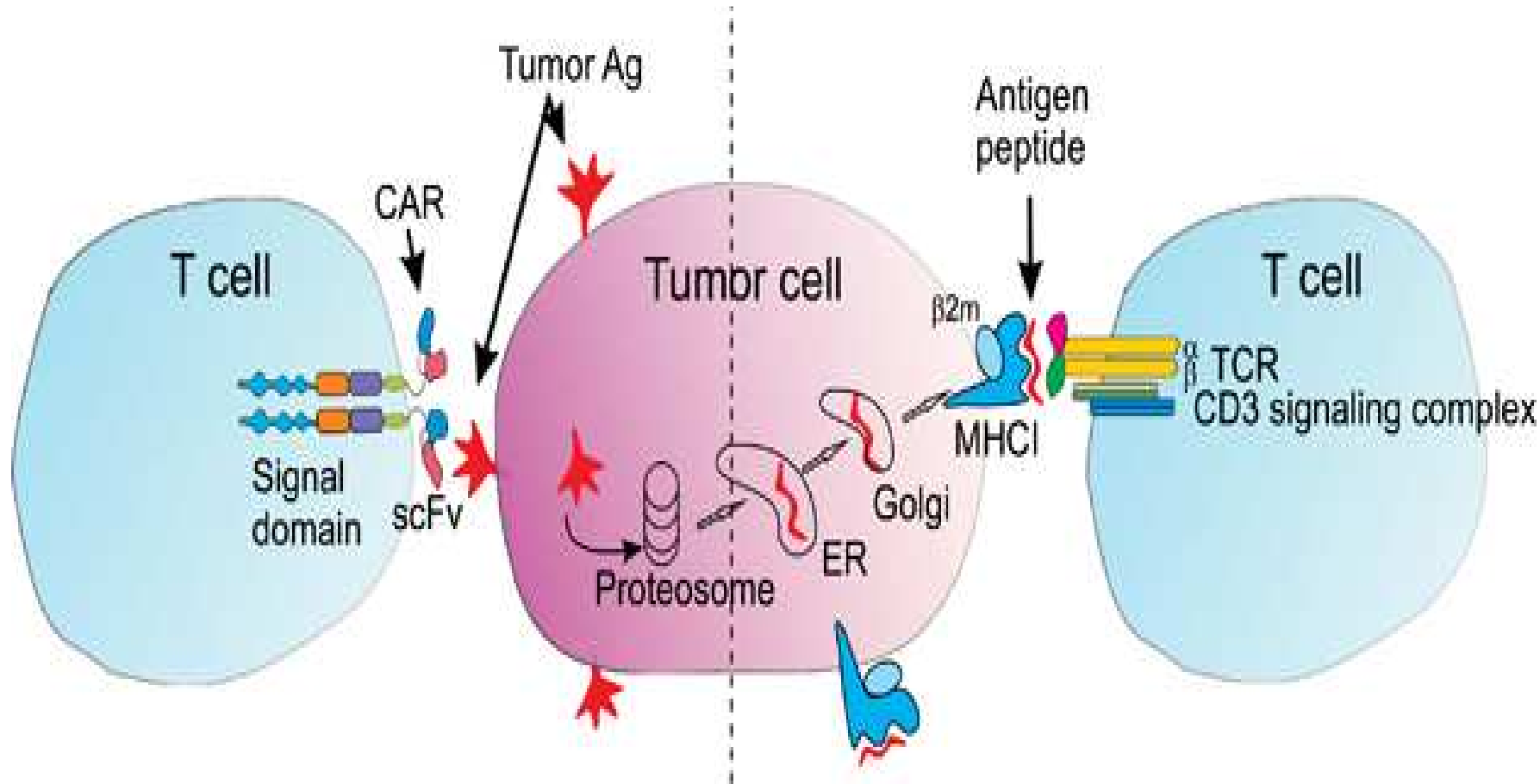
疾患名

| 開発段階 | 承認年/現状 | 遺伝子 | ベクター | 研究代表者(国) |
|------------------|-------------|--|------------------------|--|
| 頭頸部扁平上皮がん | | | | |
| III | 2000/OPEN | p53 | Adeno | J Nemunaitis(USA) |
| III | 2001/closed | p53 | Adeno | JT.Hamm(USA) |
| III | 2001/closed | p53 | Adeno | D.K. Hossfeld(Germany) |
| III | 2010/OPEN | GM-CSF/oncolytic | HSV | MR.Posner (USA) |
| III | 2013/OPEN | Endostatin | Adeno | G.Yoo (USA) |
| 高リスク白血病 | | | | |
| III | 2010/open | HSV-TK | Retro | J.Mehta (USA) |
| III | 2012/open | HSV-TK | Retro | Germany, France, Belgium, Italy, Spain |
| 造血器腫瘍 | | | | |
| III | 2008/open | HSV-TK | Retro | Italy |
| 高リスク白血病 | | | | |
| III | 2009/open | HSV-TK | | Fabio Ciceri(Italy) |
| 高リスク卵巣がん | | | | |
| III | 2015/open | RNA Knockdown/bi- shRNAfurin TGF 1 and TGF 2/GM-CSF cDNA | naked/plasmid DNA | M.Barve (USA) |
| 悪性胸膜中皮腫 | | | | |
| III | 2015/open | Mesothelin | Listeria monocytogenes | R.Hassan (USA) |

悪性腫瘍に対する遺伝子改変T細胞遺伝子治療

a CAR (キメラ抗原受容体)

b TCR (T細胞受容体)



(Kershaw HM et al., 2014)

完了したTCR 臨床試験

| 対象疾患 | 腫瘍組織 | 患者数 | 反応率 | 毒性 | 毒性機序 |
|-------------------------------------|---|-------|--------------|--|--|
| MART-1 (DMF4)/HLA-A2 ¹³ | Metastatic melanoma | 17 | 12% (RECIST) | None | N/A |
| MART-1 (DMF5)/HLA-A2 ¹⁵ | Metastatic melanoma | 20 | 30% (RECIST) | Gr. 3 skin Gr. 3 hearing Gr. 3 sight | On-target, off-tumor toxicity on melanocytes in skin, eye and inner ear |
| Gp100(154-162)/HLA-A2 ¹⁵ | Metastatic melanoma | 16 | 19% (RECIST) | Gr. 3 skin Gr. 3 hearing Gr. 3 sight | On-target, off-tumor toxicity in melanocytes in skin, eye and inner ear |
| CEA/HLA-A2 ²² | Metastatic colorectal cancer | 3 | 33% | Gr. 3 colitis | On-target, off-tumor toxicity in normal colon |
| NY-ESO-1/HLA-A2 ^{18,19} | Metastatic melanoma/Synovial cell sarcoma | 20/18 | 55%/61% | None | N/A |
| NY-ESO-1/HLA-A2 ²⁰ | Multiple myeloma | 20 | 80% | None | N/A |
| MAGE-A3/HLA-A2 ²³ | Metastatic melanoma/Synovial cell sarcoma/Esophageal cancer | 9 | 55% (RECIST) | Metal status changes and fatalities | Neurotoxicity due to cross-recognition of MAGE-A12 in normal brain Cardiac toxicity due to cross-recognition of Titin-1 in heart tissue |
| MAGE-A3/HLA-A1 ^{24,29} | Metastatic melanoma/Multiple myeloma | 2 | 0% | Fatalities | |
| MAGE-A4/HLA-A24 ²⁵ | Esophageal cancer | 10 | 0% | None | N/A |

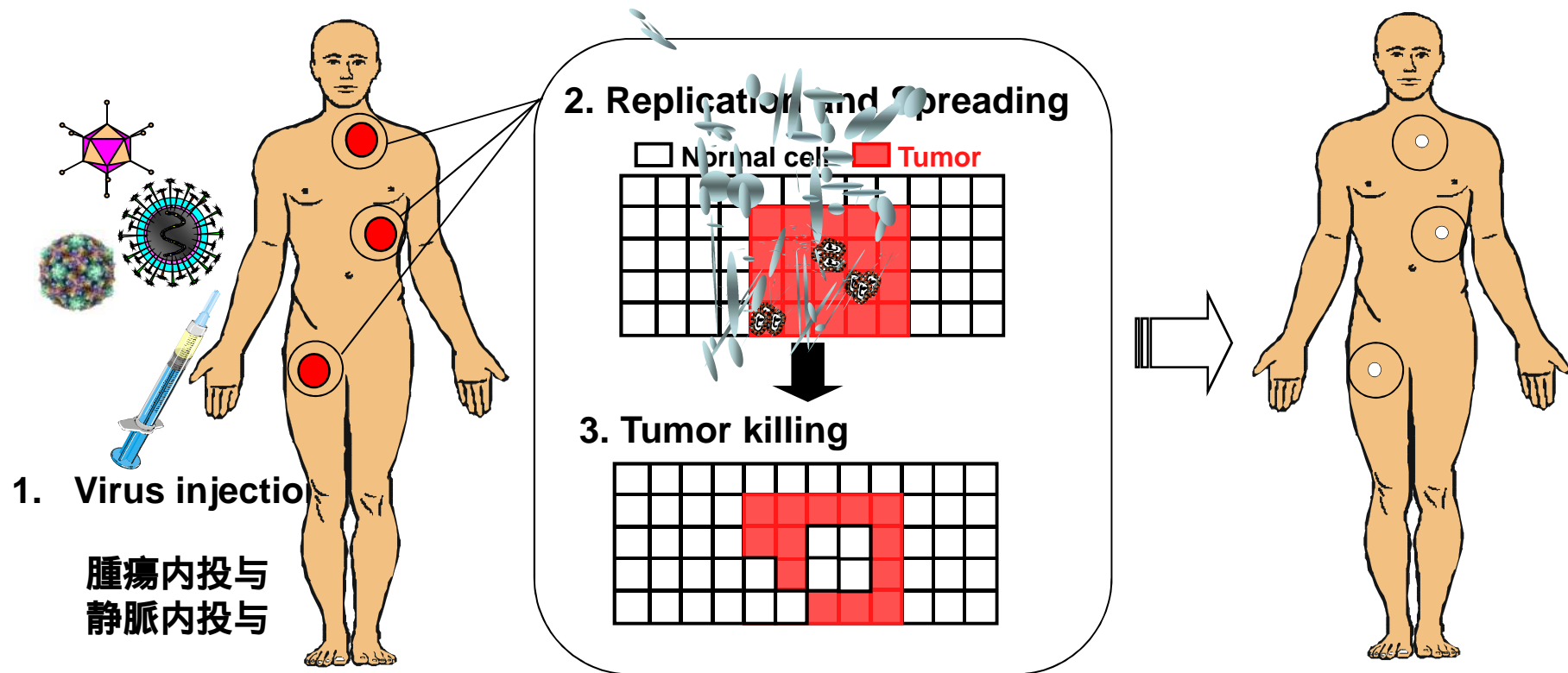
(Johnson LA et al..Cell Res.27:38-58.2017)

完了した固形腫瘍に対するCAR-T 臨床試験

| 対象疾患 (CAR 生産 #) | 腫瘍組織 | 患者数 | 反応率 | 毒性 | 毒性機序 |
|---|----------------------------------|-------|-----|------------------|--|
| Alpha folate receptor (1) ³⁴ | Ovarian cancer | 14 | 0% | None | N/A |
| CD171/L1-CAM (1) ³⁶ | Neuroblastoma | 6 | 0% | None | N/A |
| CAIX (1) ³⁵ | Renal cell carcinoma | 3 | 0% | Biliary toxicity | On-target, off-tumor toxicity in bile duct |
| GD2 (1) ^{37,38} | Neuroblastoma | 11 | 27% | None | N/A |
| IL13R 2 (zetakine) (1) ⁸¹ | Glioblastoma multiforme | 3 | 0% | None | N/A |
| Mesothelin (2) ⁸⁰ | Mesothelioma / Pancreatic cancer | 1 / 1 | 0% | None | N/A |
| HER2/ERBB2 (2) ⁷⁹ | Sarcoma | 19 | 0% | None | N/A |
| HER2/ERBB2 (3) ⁴⁹ | Metastatic melanoma | 1 | N/A | Fatality | On-target, off-tumor toxicity in lung and other normal tissues |

悪性腫瘍に対する腫瘍溶解ウイルス療法

生きたウイルスを利用して癌を治療する **Oncolytic Virotherapy** は、ウイルスが本来持っている癌細胞に感染後、癌組織内で増殖し死滅させるという性質を利用する新規治療法である。



従来の抗癌剤、放射線治療とは異なる殺細胞メカニズム

➡ 播種、遠隔転移あるいは標準治療抵抗性癌にも有効の可能性

FDA より希少医薬品指定を受けたウイルス療法

(Alan E. Bilsland et al, 2016)

| ウイルス薬剤 | ベクター | 会社 | 対象疾患 | 指定年 |
|-----------|----------------------|-------------------------|---|---------|
| G207 | Herpes simplex virus | Aettis, Inc. | Glioma | 2002 |
| NTX-010 | Seneca Valley Virus | Neotropix | Neuroendocrine tumours | 2008 |
| ONCOS-102 | Adenovirus | Oncos Therapeutics | Malignant mesothelioma, ovarian cancer, and glioma | 2013-14 |
| DNX-2401 | Adenovirus | DNAtrix | Glioma | 2014 |
| Reolysin | Reovirus | Oncolytics Biotech Inc. | Glioma, gastric cancer, primary peritoneal cancer, fallopian tube cancer, ovarian cancer, and pancreatic cancer | |

海外承認済腫瘍溶解ウイルス療法

H101: Recombinant adenovirus commercialized under the name of Oncorine®

China FDAは2005年11月にOncorine®を頭頸部癌に対して化学療法との併用での使用を承認した。

Talimogene Laherparepvec: also known as T-VEC or OncoVEX^{GM-CSF}

2015年10月27日、FDAはGM-CSF発現単純ヘルペスウイルス変異株（HSV-1）（Imlygic®）を悪性黒色腫患者（皮膚及びリンパ節病変）に承認した。

希少がんに対する 免疫・遺伝子治療の将来展望

個別化医療的アプローチとなるが、
免疫・ウイルス療法は有効な治療法と
なるかもしれない。

体細胞変異（ネオアンチゲン形成）は
低いことも想定されるが、 と免疫
チェックポイント阻害剤との組み合わせ
により、抗腫瘍免疫効果の増強が期
待できる？