

201136012A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究（がん関係研究分野）
研究事業

去勢抵抗性前立腺がんに対する
新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究

平成23年度
総括・分担研究報告書

研究代表者 野口 正典

平成24（2012）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

- 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究
野口 正典 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
末金 茂高 ----- 7
2. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
守屋 普久子 ----- 10
3. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
伊東 恭悟 ----- 12
4. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
山田 亮 ----- 16
5. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
笹田 哲朗 ----- 19
6. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
松枝 智子 ----- 22
7. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
内藤 誠二 ----- 25
8. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
大山 力 ----- 28
9. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
新井 学 ----- 30
10. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
松本 和将 ----- 32

1 1. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための 第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究 植村 天受	----- 34
1 2. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための 第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究 那須 保友	----- 36
1 3. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための 第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究 江藤 正俊	----- 38
1 4. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための 第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究 角間 辰之	----- 40
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 43
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 47

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究 (がん関係研究分野) 研究事業)
総括研究報告書

去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相 (前半) 臨床試験に関する研究

研究代表者 野口 正典 久留米大学 教授

研究要旨

本研究では、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象として、新規ペプチドワクチンの安全性、至適投与量を推定する第Ⅰ相臨床試験、並びに推奨された投与量での標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法併用における早期第Ⅱ相臨床試験を実施することにより、併用療法の有効性、安全性を確認し、早期のproof of concept (POC) を得る。その後、製薬企業に技術移転し、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

従来のペプチドワクチンは、HLA型別に異なるワクチンを必要とする上、久留米大学で開発中の患者毎に異なるペプチドを選択投与するテラーメイド型においては、治療薬としての汎用性に欠けるという短所を有していたが、当該ペプチドワクチンはその短所の克服のみならず、ペプチドワクチンの長所 (がんのCTLエピトープのみ) とテラーメイド型の長所 (2次免疫賦活) および蛋白ワクチンの長所 (HLA非拘束) を有しており、世界初の研究と言える。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

- 野口 正典 ・ 久留米大学 ・ 教授
- 末金 茂高 ・ 久留米大学 ・ 講師
- 守屋 普久子 ・ 久留米大学 ・ 助教
- 伊東 恭悟 ・ 久留米大学 ・ 教授
- 山田 亮 ・ 久留米大学 ・ 教授
- 笹田 哲朗 ・ 久留米大学 ・ 准教授
- 松枝 智子 ・ 久留米大学 ・ 助教
- 内藤 誠二 ・ 九州大学 ・ 教授
- 大山 力 ・ 弘前大学 ・ 教授
- 新井 学 ・ 獨協医科大学越谷病院 ・ 准教授
- 松本 和将 ・ 北里大学 ・ 講師
- 植村 天受 ・ 近畿大学 ・ 教授
- 那須 保友 ・ 岡山大学 ・ 教授
- 江藤 正俊 ・ 熊本大学 ・ 教授
- 角間 辰之 ・ 久留米大学 ・ 教授

者 15 症例を対象として、前立腺がん患者用に関与された、HLA-A2、A24、A3 スーパータイプ、A26 拘束性の 20 種類のがんペプチドから構成される 20 種混合ペプチドワクチン (以下 KRM-20 と記載) の最小免疫反応量を推定するために投与量を 3 群設定し、無作為割付により各群 (各用量 5 症例) に割り付ける。無作為割付に従い、ペプチド乳化製剤を割付用量に調整し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性及び至適投与量の推定、並びに特異的免疫能変化及び血清 PSA 値の探索的検討を行う多施設共同無作為割付第Ⅰ相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は安全性 (全有害事象) であり、集積期間は 4 ヶ月、試験期間は 8 ヶ月である。

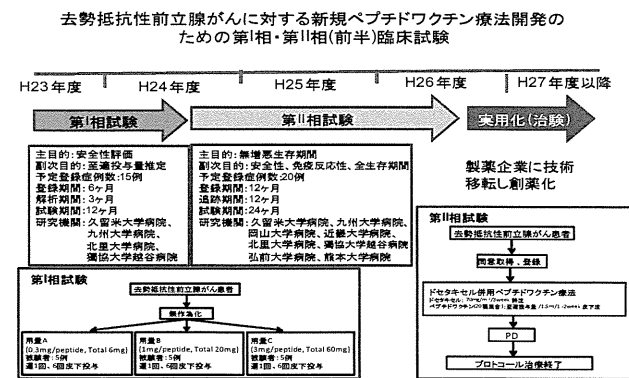
次に、去勢抵抗性前立腺がん患者 20 症例を対象として、第Ⅰ相臨床試験で推奨された投与量と標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との併用療法と KRM-20 単独療法との比較試験を実施し、その有効性及び安全性を探索する多施設共同無作為割付早期第Ⅱ相比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間である。

A. 研究目的

本研究の目的は、去勢抵抗性前立腺がんに対する新規ペプチドワクチンの開発及び標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との併用療法の確立である。具体的には、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした新規ペプチドワクチンの安全性および至適投与量を推定する第Ⅰ相臨床試験、ならびに推奨された投与量とドセタキセルを用いた化学療法との併用における有効性および安全性を探索する早期第Ⅱ相臨床試験を実施し、早期のproof of concept (POC) を得た後に、製薬企業へ技術移転して、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

B. 研究方法

本研究では、まずは、去勢抵抗性前立腺がん患



(倫理面への配慮)

臨床試験(治験)に先立ち、安全性を担保するための安全性薬理試験並びに必要なラットを用いた各種毒性試験をGLP基準に基づき実施し、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いと判断された。

本研究は、患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守して実施される。

治験実施計画書及び患者同意説明文書は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)による治験相談を実施済みであり、今後、各実施医療機関のIRBにおいても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経た後、治験届出後に治験を開始する予定である。さらに公的登録サイト(UMIN、JAPIC)に登録して行う。

被験者からの同意取得にあたっては、同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書により取得する(インフォームドコンセント)。また、HLA-A 血清対応型タイピング結果が判明した後に、検査結果を被験者に報告、説明し、文書による同意の確認を得る。

試験開始後も、GCPに基づくモニタリングおよび監査が実施される。

C. 研究結果

1. PMDA 事前相談、対面助言

当該研究である KRM-20 第 I 相臨床試験を開始するにあたり、PMDA 新薬審査第五部(抗悪性腫瘍剤分野)と薬事戦略相談室に対し、平成 23 年 8 月 26 日(金)及び平成 23 年 11 月 28 日(月)に薬事戦略相談事前面談、並びに平成 24 年 1 月 30 日に KRM-20 の医薬品戦略相談を実施した。

1) 事前面談

【相談事項：医薬品戦略対面助言の資料及びスケジュール等に関する事前面談】

医薬品戦略対面助言を受けるにあたり、対面助言相談内容、資料及び 30 日調査、並びに非臨床試験及び製剤について相談した。

2) 対面助言

【相談事項 1：去勢抵抗性前立腺がんに対する第 I 相臨床試験の妥当性について】

去勢抵抗性前立腺がん患者を対象として、本剤の安全性の確認及び有効性に係るデータの収集を目的とした本試験の実施にあたり、用量設定のために免疫学的最小免疫反応有効量を用いることの妥当性、及び各ペプチドの用量で無作為に割り付けることの適切性、並びに KRM-20 の非臨床試験(安全性、毒性試験)について相談した。

2. PMDA より、第 I 相臨床試験実施案は、妥当であるが試験を開始するにあたり、GLP に準拠した本剤の非臨床試験として反復投与毒性試験が必要との助言を受け、H24 年 2 月より反復投与毒性試験を開始し、5 月の中間報告を持って治験計画届出を 6 月中に提出予定である。

3. 第 1 回 スタートアップミーティング

上記の PMDA 相談結果を受けて、平成 24 年 2 月 17 日(金)に福岡市で開催し、第 I 相臨床試験の概要についての説明及び討議を行った。

4. 治験審査委員会

平成 24 年 4 月 16 日の久留米大学 IRB 審査を皮切りに、各実施医療機関においても順次 IRB 審査を受ける予定である。

各施設のIRBスケジュール

	開始	完了	コメント
久留米大学 IRB資料提出(ヒアリング1月18日)		2-Apr-12	
久留米大学 IRB開催		16-Apr-12	
治験届け(提出)		25-May-12	
久留米大学治験開始(エントリー期間)	29-Jun-12	30-Sep-12	治験届後30日間
FPI/LPI	29-Jun-12	30-Sep-12	久留米大学(3月30日FPI)
LPO		10-Jan-13	
九州大学 IRB (ヒアリング3月中旬)		24-May-12	資料提出(3月2日)
北里大学 IRB		16-May-12	IRBの2か月以上前に連絡
独協医科大学越谷病院 IRB		20-Jun-12	IRBの60日前ヒアリング(2/3)

D. 考察

申請時研究計画では、平成 24 年 3 月に第 I 相医師主導治験を開始して 10 月までに 15 症例の去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした第 I 相臨床試験を終了し、推奨された至適用量にて平成 24 年度後半よりドセタキセル投与を行う 20 症例を対象に早期第 II 相臨床試験を行う。早期第 II 相臨床試験の登録期間は平成 25 年 2 月より平成 H26 年 1 月までとして、追跡期間は最終症例の登録後 12 ヶ月として全体の試験期間は 24 ヶ月を予定し、試験期間内に中間評価を行う計画であった。しかし、PMDA より GLP に準拠した本剤の非臨床試験として反復投与毒性試験が必要との助言を受け、平成 24 年 2 月より反復投与毒性試験を開始し、5 月の中間報告を以て、5 月下旬に治験計画届出を予定しており、当初の予定より数ヶ月遅延している。この数ヶ月の遅延については、症例登録の促進を図り、研究期間終了までに解消すべく努力する。

E. 結論

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。PMDA 助言に従った非臨床試験として反復投与毒性試験の実施のため治験開始が数ヶ月遅延しているが、今後、症例登録の促進を図り、研究期間終了までに解消すべく努力する。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi M, Uemura H, Naito S, Akaza H, Yamada A, Itoh K. A phase I study of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in LA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2011, 71:470-479.
- 2) Yoshida K, Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Yutani S, Ueno T, Yanagimoto H, Kawano K, Itoh K and Yamada A. Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: analysis of 500 cases. *Oncology Reports* 2011, 25:57-62.
- 3) Yoshiyama K, Terazaki Y, Matsueda S, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Mine T, Ioji T, Itoh K, Shirouzu K, Sasada T and Takamori S. Personalized peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer. *Int J Oncol*, 40: 1492-1500, 2012
- 4) Yoshitomi M, Yutani S, Matsueda S, Ioji T, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K, Sasada T, Kinoshita H. Personalized peptide vaccination for advanced biliary tract cancer: IL-6, nutritional status, and pre-existing antigen-specific immunity as possible biomarkers for patient prognosis. *Exp Ther Med* 3: 463-469, 2012
- 5) Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Yamada A, Mine T, Terazaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung cancer. *Cancer Science*, 103(4):638-44, 2012
- 6) Yamada A, Noguchi M, Komatsu N, Suekane S, Yutani S, Moriya F, Mine T, Momozono K, Kawano K, Itoh K: Phase I clinical study of a personalized peptide vaccination available for six different human leukocyte antigen (HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A31 and -A33)-positive patients with advanced cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2, 109-117, 2011.
- 7) Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S, Yamada A, Toh U, Kawano K, Azuma K, Uemura H, Okuno K, Matsumoto K, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, Todo S, Sasada T, Itoh K: Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther* 10, 1266-79, 2011.
- 8) Matsumoto K, Noguchi M, Satoh T, Tabata K, Fujita T, Iwamura M, Yamada A, Komatsu N, Baba S, Itoh K. A phase I study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin. *BJU International*, 108:831-838, 2011
- 9) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K, Phase II study of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer patients who failed in docetaxel-based chemotherapy, *Prostate* 71:470-479, 2011,
- 10) Komatsu N, Matsueda S, Tashiro K, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Doi A, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Kuhara S, Itoh K, and Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer* 2011, in press
- 11) Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, Fujioka T, Naito S, Namiki M, Takahashi S, Hirao Y, Horie S, Tsukamoto T, Mori M, Tsuji H: Prostate cancer chemoprevention study: an investigative randomized control study using purified isoflavones in men with rising prostate-specific antigen. *Cancer Sci* (in press)
- 12) Shiota M, Zoubeidi A, Kumano M, Beraldi E, Naito S, Nelson CC, Sorensen PHB, Gleave ME: Clusterin is a critical downstream mediator of stress-induced YB-1 transactivation in prostate cancer. *Mol Cancer Res* (in press)
- 13) Song YH, Shiota M, Kuroiwa K, Naito S, Oda Y: The important role of glycine N-methyltransferase in the carcinogenesis and progression of prostate cancer. *Mod Pathol* 24 (9): 1272-1280, 2011
- 14) Shiota M, Takeuchi A, Song YH, Yokomizo A, Kashiwagi E, Uchiumi T, Kuroiwa K, Tatsugami K, Fujimoto N, Oda Y, Naito S: Y-box binding protein-1 promotes castration-resistant prostate cancer growth via androgen receptor expression. *Endocr Relat Cancer* 18 (4): 505-517, 2011
- 15) Shiota M, Yokomizo A, Kashiwagi E, Takeuchi A, Fujimoto N, Uchiumi T, Naito S:

- Peroxiredoxin 2 in the nucleus and cytoplasm distinctly regulates androgen receptor activity in prostate cancer cells. *Free Radic Biol Med* 51 (1): 78-87, 2011
- 16) Song YH, Shiota M, Tamiya S, Kuroiwa K, Naito S, Tsuneyoshi M: The significance of strong histone deacetylase 1 expression in the progression of prostate cancer. *Histopathology* 58 (5): 773-780, 2011
- 17) Amamoto R, Yagi M, Song Y, Oda Y, Tsuneyoshi M, Naito S, Yokomizo A, Kuroiwa K, Tokunaga S, Kato S, Hiura H, Samori T, Kang D, Uchiyama TA: Mitochondrial p32/C1QBP is highly expressed in prostate cancer and is associated with shorter PSA relapse time after radical prostatectomy. *Cancer Sci* 102 (3): 639-647, 2011
- 18) Kuroiwa K, Shiraiishi T, Naito S, Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators: Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade gleason patterns: significance of central pathologic review. *Urology* 77 (2): 407-411, 2011
- 19) Yokomizo A, Shiota M, Kashiwagi E, Kuroiwa K, Tatsugami K, Inokuchi J, Takeuchi A, Naito S: Statins reduce the androgen sensitivity and cell proliferation by decreasing the androgen receptor protein in prostate cancer cells. *Prostate* 71 (3): 298-304, 2011
- 20) Choi KC, Park SY, Lim BJ, Sung AR, Lee YH, Shiota M, Yokomizo A, Naito S, Na Y, Yoon HG: Procyanidin B3, an inhibitor of histone acetyltransferase, enhances the action of antagonist for prostate cancer cells via inhibition of p300-dependent acetylation of androgen receptor. *Biochem J* 433 (3): 235-244, 2011
- 21) Hashimoto Y, Okamoto A, Imai A, Yoneyama T, Hatakeyama S, Yoneyama T, Koie T, Kamimura N, Ohyama C. Biochemical outcome of small-volume or insignificant prostate cancer treated with radical prostatectomy in Japanese population. *Int J Clin Oncol*. 2012 Apr;17(2):119-23.
- 22) Suzuki Y, Sutoh M, Hatakeyama S, Mori K, Yamamoto H, Koie T, Saitoh H, Yamaya K, Funyu T, Habuchi T, Arai Y, Fukuda M, Ohyama C, Tsuboi S. MUC1 carrying core 2 O-glycans functions as a molecular shield against NK cell attack, promoting bladder tumor metastasis. *Int J Oncol*. 2012 Jun;40(6):1831-8.
- 23) Tsuboi S, Hatakeyama S, Ohyama C, Fukuda M. Two opposing roles of O-glycans in tumor metastasis. *Trends Mol Med*. 2012 Apr;18(4):224-32. Epub 2012 Mar 16.
- 24) Hashimoto Y, Imanishi K, Tokui N, Okamoto T, Okamoto A, Hatakeyama S, Yoneyama T, Koie T, Kamimura N, Ohyama C. Carboplatin-gemcitabine combination chemotherapy upregulates AKR1B10 expression in bladder cancer. *Int J Clin Oncol*. 2011 Dec 27. [Epub ahead of print]
- 25) Hatakeyama S, Sugihara K, Shibata TK, Nakayama J, Akama TO, Tamura N, Wong SM, Bobkov AA, Takano Y, Ohyama C, Fukuda M, Fukuda MN. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Dec 6;108(49):19587-92. Epub 2011 Nov 23.
- 26) 野口正典: 治療の実際、がんワクチンによるテーラーメイド治療。臨床と研究 89(2), 252-256, 2012.
- 27) 伊東恭悟、守屋普久子、末金茂高、松岡 啓、野口正典: がんペプチドワクチン、第1世代の実用化と第2世代への展望。西日本泌尿器科 74, 107-117, 2012.
- 28) 伊東恭悟、由谷茂: がんペプチドワクチンの課題と展望 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42(1), 17-23, 2011.
- 29) 後藤重則、伊東恭悟: 免疫を利用した新しい治療。シリーズ、がん治療最前線 第3回 ニュートン Vol.8, 98-103, 2011.
- 30) 山田亮、伊東恭悟: 特集 がんペプチドワクチンの実用化に向けて 「テーラーメイドがんペプチドワクチン」。細胞 43(3), 16-19, 2011.
- 31) 伊東恭悟: がん免疫療法が主流になる時代へ向けて。日常診療に役立つ最新腫瘍免疫学 Vol.8 最終号, 2011.
- 32) 峯孝志、寺崎泰宏、伊東恭悟: がんワクチン療法の現状と展望。日本臨床 69(9), 1651-1656, 2011.
- 33) 守屋普久子、野口正典、末金茂高、伊東恭悟: ペプチドワクチンを用いた免疫療法 3) 前立腺がんワクチン。腫瘍内科 8(5), 432-438, 2011.
- 34) Sasada T, Itoh K: Current status and future perspective of cancer vaccine development]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011 Apr;38(4):503-8.
- 35) Sasada T, Suekane S. Variation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Human Cancers: Controversy on Clinical Significance. *Immunotherapy*, 3(10):1235-51, 2011.

2. 学会発表
- 1) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of personalized peptide vaccination (PPV) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). 2011 AUA Annual Meeting, May 15-20, Washington DC
 - 2) Takahashi R, Toh U, Iwakuma N, Otsuka H, Shirouzu K, Matsueda S, Shichijo S, Sasada T, Itoh K; Immunological evaluation of personalized peptide vaccination for metastatic breast cancer patients with triple negative types. the 2012 ASCO Annual Meeting (June 1-5, 2012), Abstract #95004
 - 3) Toh U, Iwakuma N, Takahashi R, Otsuka H, Matsueda S, Shichijo S, Sasada T, Itoh K, Shirouzu K; Phase II study of personalized peptide vaccine for refractory breast cancer patients. the 2012 ASCO Annual Meeting (June 1-5, 2012), Abstract #95401
 - 4) Matsueda S, Sasada T, Komatsu N, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Tashiro K, Kuhara S, Itoh K. Gene expression profiling in cancer vaccine: A new tool for cancer vaccine development. The AACR 102nd Annual Meeting 2011, Orlando, Florida, April 2-6, 2011.
 - 5) Sasada T, Matsueda S, Shichijo S, Ioji T, Komatsu N, Noguchi M, Yamada A, Itoh K. Identification of Predictive Biomarkers in Cancer Patients Receiving Personalized Peptide Vaccination. 26th Annual Meeting of Society for Immunotherapy of Cancer. Bethesda, MD, USA, Nov 1-6, 2011.
 - 6) Sasada T, Matsueda S, Shichijo S, Ioji T, Komatsu N, Noguchi M, Yamada A, Itoh K. Identification of Predictive Biomarkers in Cancer Patients Receiving Personalized Peptide Vaccination. 第15回日本がん免疫学会総会：2011年6月30日
 - 7) 伊東恭悟、笹田哲朗. がんワクチンとバイオマーカー第15回日本がん免疫学会総会：2011年6月30日
 - 8) 野口正典、山田 亮、伊東恭悟. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法の臨床研究デザイン. 第32回癌免疫外科研究会(シンポジウム) 2011.5.19-20, 和歌山マリーナシティ ロイヤルパインズホテル
 - 9) 野口正典、守屋普久子、末金茂高、笹田哲朗、山田 亮、伊東恭悟. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法の予後規定バイオマーカー中間解析. 第49回 日本癌治療学会学術総会(シンポジウム) 2011.10.27-29, 名古屋国際会議場
 - 10) 末金茂高、守屋普久子、松岡 啓、笹田哲朗、伊東恭悟、野口正典、山田 亮. 分子標的治療時代における進行性腎癌に対するがんペプチドワクチン療法の可能性. 第49回 日本癌治療学会学術総会 2011.10.27-29, 名古屋国際会議場
 - 11) 伊東恭悟：がんワクチンとがん統合医療ー新しい潮流をさぐるー 第3回 Clinical Oncology Symposium in Hirosaki さくらミーティング ホテルニューキャッスル弘前(弘前市) 2011年4月23日
 - 12) 伊東恭悟：「がんワクチン：現状と課題」第32回癌免疫外科研究会ランチョンセミナー2 2011年5月20日
 - 13) 伊東恭悟：テラーメイドペプチドワクチン。シンポジウム 第49回日本癌治療学会学術集会 10/27-29, 2011. 名古屋国際会議場
 - 14) 山田 亮 がんワクチン療法の現状と展望 第29回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会(招待講演) 2011年1月27日 崇城大学市民ホール(熊本県)
 - 15) 山田 亮、野口正典、伊東恭悟：前立腺癌に対するテラーメイドがんペプチドワクチン臨床試験 第70回日本癌学会総会 2011年10月4日
 - 16) 山田 亮、由谷 茂、伊東恭悟：C型肝炎肝硬変からの発がん予防および肝がん術後再発予防ワクチンの開発 第15回日本がん免疫学会総会 2011年6月30日
 - 17) 笹田哲朗、松枝智子、七條茂樹、小松誠和、野口正典、山田 亮、伊東恭悟. テラーメイドがんペプチドワクチン療法の予後予測に有用なバイオマーカー 第70回日本癌学会総会 2011年10月4日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
 - ① 名称：癌患者に対する免疫療法の治療効果の予測方法、ならびに該方法に用いる遺伝子セットおよびキット；発明者名：伊東恭悟、野口正典、山田 亮、七條茂樹、小松誠和、久原 哲；出願番号：PCT/JP2011/058094；出願日：平成23年3月30日
 - ② 名称：特異免疫機能診断キット；発明者名：伊東恭悟、笹田哲朗、松枝智子、小松誠和、野口正典、山田 亮、七條茂樹；(米国仮出願)出願番号：61/500816；出願日：平成23年6月24日
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究(がん関係研究分野) 研究事業)
分担研究報告書

去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第 I 相・第 II 相 (前半) 臨床試験に関する研究

研究分担者 末金 茂高 久留米大学 講師

研究要旨

本研究では、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象として、新規ペプチドワクチンの安全性、至適投与量を推定する第 I 相臨床試験、並びに推奨された投与量での標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法併用における早期第 II 相臨床試験を実施することにより、併用療法の有効性、安全性を確認し、早期のproof of concept (POC) を得る。その後、製薬企業に技術移転し、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

従来のペプチドワクチンは、HLA型別に異なるワクチンを必要とする上、久留米大学で開発中の患者毎に異なるペプチドを選択投与するテラーメイド型においては、治療薬としての汎用性に欠けるといいう短所を有していたが、当該ペプチドワクチンはその短所の克服のみならず、ペプチドワクチンの長所 (がんのCTLエピトープのみ) とテラーメイド型の長所 (2次免疫賦活) および蛋白ワクチンの長所 (HLA非拘束) を有しており、世界初の研究と言える。

A. 研究目的

本研究の目的は、去勢抵抗性前立腺がんに対する新規ペプチドワクチンの開発及び標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との併用療法の確立である。具体的には、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした新規ペプチドワクチンの安全性および至適投与量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨された投与量とドセタキセルを用いた化学療法との併用における有効性および安全性を探索する早期第 II 相臨床試験を実施し、早期のproof of concept (POC) を得た後に、製薬企業へ技術移転して、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

B. 研究方法

本研究では、まずは、去勢抵抗性前立腺がん患者 15 症例を対象として、前立腺がん患者用に関与された、HLA-A2、A24、A3 スーパータイプ、A26 拘束性の 20 種類のがんペプチドから構成される 20 種混合ペプチドワクチン (以下 KRM-20 と記載) の最小免疫反応量を推定するために投与量を 3 群設定し、無作為割付により各群 (各用量 5 症例) に割り付ける。無作為割付に従い、ペプチド乳化製剤を割付用量に調整し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性及び至適投与量の推定、並びに特異的免疫能変化及び血清 PSA 値の探索的検討を行う多施設共同無作為割付第 I 相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は安全性 (全有害事象) であり、集積期間は 4 ヶ月、試験期間は 8 ヶ月である。

次に、去勢抵抗性前立腺がん患者 20 症例を対象として、第 I 相臨床試験で推奨された投与量と標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との

併用療法と KRM-20 単独療法との比較試験を実施し、その有効性及び安全性を探索する多施設共同無作為割付早期第 II 相比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間である。

(倫理面への配慮)

臨床試験 (治験) に先立ち、安全性を担保するための安全性薬理試験並びに必要なラットを用いた各種毒性試験を GLP 基準に基づき実施し、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いと判断された。

本研究は、患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」を遵守して実施される。

治験実施計画書及び患者同意説明文書は、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) による治験相談を実施済みであり、今後、各実施医療機関の IRB においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経た後、治験届出後に治験を開始する予定である。さらに公的登録サイト (UMIN、JAPIC) に登録して行う。

被験者からの同意取得にあたっては、同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書により取得する (インフォームドコンセント)。また、HLA-A 血清対応型タイプング結果が判明した後に、検査結果を被験者に報告、説明し、文書による同意の確認を得る。

試験開始後も、GCPに基づくモニタリングおよび監査が実施される。

C. 研究結果

1. 臨床試験全体の研究結果については総括研究報告書に記載
2. 当該分担での研究結果は現時点では以下の如くである。

IRB 審査

第 I 相臨床試験：平成 24 年 4 月 16 日
早期第 II 相臨床試験：未定
被験者への同意説明：0 名
同意取得後、本登録に至った症例：0 名
治験薬投与を行った症例：0 名

D. 考察

申請時研究計画では、平成 24 年 3 月に第 I 相医師主導治験を開始して 10 月までに 15 症例の去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした第 I 相臨床試験を終了し、推奨された至適用量にて平成 24 年度後半よりドセタキセル投与を行う 20 症例を対象に早期第 II 相臨床試験を行う。早期第 II 相臨床試験の登録期間は平成 25 年 2 月より平成 H26 年 1 月までとして、追跡期間は最終症例の登録後 12 ヶ月として全体の試験期間は 24 ヶ月を予定し、試験期間内に中間評価を行う計画であった。しかし、PMDA より GLP に準拠した本剤の非臨床試験として反復投与毒性試験が必要との助言を受け、平成 24 年 2 月より反復投与毒性試験を開始し、5 月の中間報告を以て、5 月下旬に治験計画届出を予定しており、当初の予定より数ヶ月遅延している。この数ヶ月の遅延については、症例登録の促進を図り、研究期間終了までに解消すべく努力する。

E. 結論

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。PMDA 助言に従った非臨床試験として反復投与毒性試験の実施のため治験開始が数ヶ月遅延しているが、今後、症例登録の促進を図り、研究期間終了までに解消すべく努力する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada A, Noguchi M, Komatsu N, Suekane S, Yutani S, Moriya F, Mine T, Momozono K, Kawano K, Itoh K: Phase I clinical study of a personalized peptide vaccination available for six different human leukocyte antigen (HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A31 and -A33)-positive patients with advanced cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2, 109-117, 2011.
- 2) Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S,

Yamada A, Toh U, Kawano K, Azuma K, Uemura H, Okuno K, Matsumoto K, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, Todo S, Sasada T, Itoh K: Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther* 10, 1266-79, 2011.

- 3) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K, Phase II study of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer patients who failed in docetaxel-based chemotherapy, *Prostate* 71:470-479, 2011,
- 4) Komatsu N, Matsueda S, Tashiro K, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Doi A, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Kuhara S, Itoh K, and Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer* 2011, in press
- 5) 伊東恭悟、守屋普久子、末金茂高、松岡 啓、野口正典：がんペプチドワクチン、第 1 世代の実用化と第 2 世代への展望。西日本泌尿器科 74, 107-117, 2012.
- 6) 守屋普久子、野口正典、末金茂高、伊東恭悟：ペプチドワクチンを用いた免疫療法 3) 前立腺がんワクチン。腫瘍内科 8(5), 432-438, 2011.
- 7) Sasada T, Suekane S. Variation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Human Cancers: Controversy on Clinical Significance. *Immunotherapy*, 3(10):1235-51, 2011.

2. 学会発表

- 1) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of personalized peptide vaccination (PPV) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). 2011 AUA Annual Meeting, May 15-20, Washington DC
- 2) 野口正典、守屋普久子、末金茂高、笹田哲朗、山田 亮、伊東恭悟. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法の予後規定バイオマーカー中間解析. 第 49 回 日本癌治療学会学術総会(シンポジウム) 2011.10.27-29, 名古屋国際会議場
- 3) 末金茂高、守屋普久子、松岡 啓、笹田哲朗、伊東恭悟、野口正典、山田 亮. 分子標的治療時代における進行性腎癌に対するがんペプチドワ

クチン療法の可能性. 第49回 日本癌治療学会
学術総会 2011.10.27-29, 名古屋国際会議場

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相(前半)臨床試験に関する研究

研究代表者 守屋 普久子 久留米大学 助教

研究要旨

本研究では、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象として、新規ペプチドワクチンの安全性、至適投与量を推定する第Ⅰ相臨床試験、並びに推奨された投与量での標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法併用における早期第Ⅱ相臨床試験を実施することにより、併用療法の有効性、安全性を確認し、早期のproof of concept (POC) を得る。その後、製薬企業に技術移転し、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

従来のペプチドワクチンは、HLA型別に異なるワクチンを必要とする上、久留米大学で開発中の患者毎に異なるペプチドを選択投与するテラーメイド型においては、治療薬としての汎用性に欠けるという短所を有していたが、当該ペプチドワクチンはその短所の克服のみならず、ペプチドワクチンの長所(がんのCTLエピトープのみ)とテラーメイド型の長所(2次免疫賦活)および蛋白ワクチンの長所(HLA非拘束)を有しており、世界初の研究と言える。

A. 研究目的

本研究の目的は、去勢抵抗性前立腺がんに対する新規ペプチドワクチンの開発及び標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との併用療法の確立である。具体的には、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした新規ペプチドワクチンの安全性および至適投与量を推定する第Ⅰ相臨床試験、ならびに推奨された投与量とドセタキセルを用いた化学療法との併用における有効性および安全性を探索する早期第Ⅱ相臨床試験を実施し、早期のproof of concept (POC) を得た後に、製薬企業へ技術移転して、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

B. 研究方法

本研究では、まずは、去勢抵抗性前立腺がん患者 15 症例を対象として、前立腺がん患者用に関与された、HLA-A2、A24、A3 スーパータイプ、A26 拘束性の 20 種類のがんペプチドから構成される 20 種混合ペプチドワクチン(以下 KRM-20 と記載)の最小免疫反応量を推定するために投与量を 3 群設定し、無作為割付により各群(各用量 5 症例)に割り付ける。無作為割付に従い、ペプチド乳化製剤を割付用量に調整し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性及び至適投与量の推定、並びに特異的免疫能変化及び血清 PSA 値の探索的検討を行う多施設共同無作為割付第Ⅰ相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は安全性(全有害事象)であり、集積期間は 4 ヶ月、試験期間は 8 ヶ月である。

次に、去勢抵抗性前立腺がん患者 20 症例を対象として、第Ⅰ相臨床試験で推奨された投与量と標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との

併用療法と KRM-20 単独療法との比較試験を実施し、その有効性及び安全性を探索する多施設共同無作為割付早期第Ⅱ相比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間である。

(倫理面への配慮)

臨床試験(治験)に先立ち、安全性を担保するための安全性薬理試験並びに必要なラットを用いた各種毒性試験を GLP 基準に基づき実施し、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いと判断された。

本研究は、患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守して実施される。

治験実施計画書及び患者同意説明文書は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)による治験相談を実施済みであり、今後、各実施医療機関の IRB においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経た後、治験届出後に治験を開始する予定である。さらに公的登録サイト(UMIN、JAPIC)に登録して行う。

被験者からの同意取得にあたっては、同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書により取得する(インフォームドコンセント)。また、HLA-A 血清対応型タイプピング結果が判明した後に、検査結果を被験者に報告、説明し、文書による同意の確認を得る。

試験開始後も、GCP に基づくモニタリングおよび監査が実施される。

C. 研究結果

1. 臨床試験全体の研究結果については総括研究報告書に記載
2. 当該分担での研究結果は現時点では以下の如くである。
IRB 審査
第 I 相臨床試験：平成 24 年 4 月 16 日
早期第 II 相臨床試験：未定
被験者への同意説明：0 名
同意取得後、本登録に至った症例：0 名
治験薬投与を行った症例：0 名

D. 考察

申請時研究計画では、平成 24 年 3 月に第 I 相医師主導治験を開始して 10 月までに 15 症例の去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした第 I 相臨床試験を終了し、推奨された至適用量にて平成 24 年度後半よりドセタキセル投与を行う 20 症例を対象に早期第 II 相臨床試験を行う。早期第 II 相臨床試験の登録期間は平成 25 年 2 月より平成 H26 年 1 月までとして、追跡期間は最終症例の登録後 12 ヶ月として全体の試験期間は 24 ヶ月を予定し、試験期間内に中間評価を行う計画であった。しかし、PMDA より GLP に準拠した本剤の非臨床試験として反復投与毒性試験が必要との助言を受け、平成 24 年 2 月より反復投与毒性試験を開始し、5 月の中間報告を以て、5 月下旬に治験計画届出を予定しており、当初の予定より数ヶ月遅延している。この数ヶ月の遅延については、症例登録の促進を図り、研究期間終了までに解消すべく努力する。

E. 結論

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。PMDA 助言に従った非臨床試験として反復投与毒性試験の実施のため治験開始が数ヶ月遅延しているが、今後、症例登録の促進を図り、研究期間終了までに解消すべく努力する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S, Yamada A, Toh U, Kawano K, Azuma K, Uemura H, Okuno K, Matsumoto K, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, Todo S, Sasada T, Itoh K: Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther* 10, 1266-79, 2011.

- 2) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K, Phase II study of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer patients who failed in docetaxel-based chemotherapy, *Prostate* 71:470-479, 2011.
- 3) Komatsu N, Matsueda S, Tashiro K, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Doi A, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Kuhara S, Itoh K, and Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer* 2011, in press
- 4) 伊東恭悟、守屋普久子、末金茂高、松岡 啓、野口正典：がんペプチドワクチン、第 1 世代の実用化と第 2 世代への展望。西日本泌尿器科 74, 107-117, 2012.
- 5) 守屋普久子、野口正典、末金茂高、伊東恭悟：ペプチドワクチンを用いた免疫療法 3) 前立腺がんワクチン。腫瘍内科 8(5), 432-438, 2011.

2. 学会発表

- 1) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of personalized peptide vaccination (PPV) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). 2011 AUA Annual Meeting, May 15-20, Washington DC
- 2) 野口正典、守屋普久子、末金茂高、笹田哲朗、山田 亮、伊東恭悟. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法の予後規定バイオマーカー中間解析. 第 49 回 日本癌治療学会学術総会(シンポジウム) 2011.10.27-29, 名古屋国際会議場
- 3) 末金茂高、守屋普久子、松岡 啓、笹田哲朗、伊東恭悟、野口正典、山田 亮. 分子標的治療時代における進行性腎癌に対するがんペプチドワクチン療法の可能性. 第 49 回 日本癌治療学会学術総会 2011.10.27-29, 名古屋国際会議場

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究(がん関係研究分野) 研究事業)
分担研究報告書

去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相(前半)臨床試験に関する研究

研究分担者 伊東 恭悟 久留米大学 教授

研究要旨

本研究では、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象として、新規ペプチドワクチンの安全性、至適投与量を推定する第Ⅰ相臨床試験、並びに推奨された投与量での標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法併用における早期第Ⅱ相臨床試験を実施することにより、併用療法の有効性、安全性を確認し、早期のproof of concept (POC) を得る。その後、製薬企業に技術移転し、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

従来のペプチドワクチンは、HLA型別に異なるワクチンを必要とする上、久留米大学で開発中の患者毎に異なるペプチドを選択投与するテラーメイド型においては、治療薬としての汎用性に欠けるといった短所を有していたが、当該ペプチドワクチンはその短所の克服のみならず、ペプチドワクチンの長所(がんのCTLエピトープのみ)とテラーメイド型の長所(2次免疫賦活)および蛋白ワクチンの長所(HLA非拘束)を有しており、世界初の研究と言える。

A. 研究目的

本研究の目的は、去勢抵抗性前立腺がんに対する新規ペプチドワクチンの開発及び標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との併用療法の確立である。具体的には、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした新規ペプチドワクチンの安全性および至適投与量を推定する第Ⅰ相臨床試験、ならびに推奨された投与量とドセタキセルを用いた化学療法との併用における有効性および安全性を探索する早期第Ⅱ相臨床試験を実施し、早期のproof of concept (POC) を得た後に、製薬企業へ技術移転して、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

B. 研究方法

本研究では、まずは、去勢抵抗性前立腺がん患者 15 症例を対象として、前立腺がん患者用に関与された、HLA-A2、A24、A3 スーパータイプ、A26 拘束性の 20 種類のがんペプチドから構成される 20 種混合ペプチドワクチン(以下 KRM-20 と記載)の最小免疫反応量を推定するために投与量を 3 群設定し、無作為割付により各群(各用量 5 症例)に割り付ける。無作為割付に従い、ペプチド乳化製剤を割付用量に調整し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性及び至適投与量の推定、並びに特異的免疫能変化及び血清 PSA 値の探索的検討を行う多施設共同無作為割付第Ⅰ相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は安全性(全有害事象)であり、集積期間は 4 ヶ月、試験期間は 8 ヶ月である。

次に、去勢抵抗性前立腺がん患者 20 症例を対象として、第Ⅰ相臨床試験で推奨された投与量と標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との

併用療法と KRM-20 単独療法との比較試験を実施し、その有効性及び安全性を探索する多施設共同無作為割付早期第Ⅱ相比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間である。

(倫理面への配慮)

臨床試験(治験)に先立ち、安全性を担保するための安全性薬理試験並びに必要なラットを用いた各種毒性試験を GLP 基準に基づき実施し、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いと判断された。

本研究は、患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守して実施される。

治験実施計画書及び患者同意説明文書は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)による治験相談を実施済みであり、今後、各実施医療機関の IRB においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経た後、治験届出後に治験を開始する予定である。さらに公的登録サイト(UMIN、JAPIC)に登録して行う。

被験者からの同意取得にあたっては、同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書により取得する(インフォームドコンセント)。また、HLA-A 血清対応型タイプピング結果が判明した後に、検査結果を被験者に報告、説明し、文書による同意の確認を得る。

試験開始後も、GCP に基づくモニタリングおよび監査が実施される。

C. 研究結果

1. 臨床試験全体の研究結果については総括研究報告書に記載
2. 当該分担者による研究結果は以下の如くである。

本研究の副次評価項目である特異的免疫能の変化及び免疫学的最小免疫反応有効量の推定において、各被験者に投与されたペプチド製剤に対する血漿中の抗ペプチド抗体 (IgG) 蛍光強度と末梢血単核球のエリスポット法による CTL 活性を測定し、最小免疫反応量は抗体測定による最小免疫反応量もしくは CTL 測定による最小免疫反応量のいずれか低い量を持って推定量とする予定である。以下の 1)、2)の方法を用いる予定であり、準備研究として、以前に採取、保存した血液サンプルを用いて測定法の安定性、再現性などを確認、検討した。

- 1) 抗体測定：血漿中の抗ペプチドIgG抗体は、Luminex®システムを用いたサスペンションアレイにて測定する。測定結果は、KRM-20 ペプチドに対するIgG抗体価と陰性対照ペプチド群 (バックグラウンド) に対する抗体価 (蛍光強度単位 (FIU) で表記) の差を算出し、血漿100倍希釈時の蛍光強度単位を表記する。検出限界は10FIUである。投与前の値に比べて2倍以上の上昇、もしくは陰性であったものが陽性になった場合に「増加」と評価する。
- 2) CTL 測定 (10⁵個の末梢血単核球当たりにおける比較)：末梢血単核球 (PBMCs) を投与ペプチドの存在下に一定期間培養し、その後ペプチド (投与ペプチドおよび陰性対照ペプチド) をパルスした標的細胞との混合培養後に ELISPOT 法で CTL 数を測定し、末梢血単核球 10 万個当たりのスポット数として表記する。測定は Quadruplicate で測定し、統計処理 (permutation tests) にて陰性対照に比してのスポット数が有意 ($p < 0.05$) である場合のみを CTL 陽性を判定する。またペプチドワクチンによる増強は、投与前のスポット数に比して 2 倍以上の場合、もしくは陰性であったものが陽性になった場合に「増加」と評価する。

D. 考察

申請時研究計画では、平成24年3月に第I相医師主導治験を開始して10月までに15症例の去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした第I相臨床試験を終了し、推奨された至適用量にて平成24年度後半よりドセタキセル投与を行う20症例を対象に早期第II相

臨床試験を行う。早期第II相臨床試験の登録期間は平成25年2月より平成26年1月までとして、追跡期間は最終症例の登録後12ヶ月として全体の試験期間は24ヶ月を予定し、試験期間内に中間評価を行う計画であった。しかし、PMDAよりGLPに準拠した本剤の非臨床試験として反復投与毒性試験が必要との助言を受け、平成24年2月より反復投与毒性試験を開始し、5月の中間報告を以て、5月下旬に治験計画届出を予定しており、当初の予定より数ヶ月遅延している。この数ヶ月の遅延については、症例登録の促進を図り、研究期間終了までに解消すべく努力する。

E. 結論

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。PMDA助言に従った非臨床試験として反復投与毒性試験の実施のため治験開始が数ヶ月遅延しているが、今後、症例登録の促進を図り、研究期間終了までに解消すべく努力する。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Noguchi M, Uemura H, Naito S, Akaza H, Yamada A, Itoh K. A phase I study of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in LA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2011, 71:470-479.
 - 2) Yoshida K, Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Yutani S, Ueno T, Yanagimoto H, Kawano K, Itoh K and Yamada A. Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: analysis of 500 cases. *Oncology Reports* 2011, 25:57-62.
 - 3) Yoshiyama K, Terazaki Y, Matsueda S, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Mine T, Ioji T, Itoh K, Shirouzu K, Sasada T and Takamori S. Personalized peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer. *Int J Oncol*, 40: 1492-1500, 2012
 - 4) Yoshitomi M, Yutani S, Matsueda S, Ioji T, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K, Sasada T, Kinoshita H. Personalized peptide vaccination for advanced biliary tract cancer: IL-6, nutritional status, and pre-existing antigen-specific immunity as possible biomarkers for patient prognosis. *Exp Ther Med* 3: 463-469, 2012
 - 5) Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Yamada A, Mine T, Terazaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung

- cancer. *Cancer Science*, 103(4):638-44, 2012
- 6) Yamada A, Noguchi M, Komatsu N, Suekane S, Yutani S, Moriya F, Mine T, Momozono K, Kawano K, Itoh K: Phase I clinical study of a personalized peptide vaccination available for six different human leukocyte antigen (HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A31 and -A33)-positive patients with advanced cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2, 109-117, 2011.
 - 7) Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S, Yamada A, Toh U, Kawano K, Azuma K, Uemura H, Okuno K, Matsumoto K, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, Todo S, Sasada T, Itoh K: Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther* 10, 1266-79, 2011.
 - 8) Matsumoto K, Noguchi M, Satoh T, Tabata K, Fujita T, Iwamura M, Yamada A, Komatsu N, Baba S, Itoh K. A phase I study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin. *BJU International*, 108:831-838, 2011
 - 9) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K, Phase II study of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer patients who failed in docetaxel-based chemotherapy, *Prostate* 71:470-479, 2011,
 - 10) Komatsu N, Matsueda S, Tashiro K, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Doi A, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Kuhara S, Itoh K, and Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer* 2011, in press
 - 11) 伊東恭悟、守屋普久子、末金茂高、松岡 啓、野口正典：がんペプチドワクチン、第1世代の実用化と第2世代への展望。西日本泌尿器科 74, 107-117, 2012.
 - 12) 伊東恭悟、由谷茂：がんペプチドワクチンの課題と展望 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42(1), 17-23, 2011.
 - 13) 後藤重則、伊東恭悟：免疫を利用した新しい治療。シリーズ、がん治療最前線 第3回 ニュートン Vol.8, 98-103, 2011.
 - 14) 山田亮、伊東恭悟：特集 がんペプチドワクチンの実用化に向けて 「テラーメイドがんペプチドワクチン」。細胞 43(3), 16-19, 2011.
 - 15) 伊東恭悟：がん免疫療法が主流になる時代へ向けて。日常診療に役立つ最新腫瘍免疫学 Vol.8 最終号、2011.
 - 16) 峯孝志、寺崎泰宏、伊東恭悟：がんワクチン療法の現状と展望。日本臨床 69(9), 1651-1656, 2011.
 - 17) 守屋普久子、野口正典、末金茂高、伊東恭悟：ペプチドワクチンを用いた免疫療法 3) 前立腺がんワクチン。腫瘍内科 8(5), 432-438, 2011.
 - 18) 笹田哲朗、伊東恭悟。がんワクチン臨床開発の現状と今後の展望 癌と化学療法 38巻4号, 503- 508, 2011.
 - 19) Sasada T, Itoh K: Current status and future perspective of cancer vaccine development]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011 Apr;38(4):503-8.
- ## 2. 学会発表
- 1) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of personalized peptide vaccination (PPV) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). 2011 AUA Annual Meeting, May 15-20, Washington DC
 - 2) Takahashi R, Toh U, Iwakuma N, Otsuka H, Shirouzu K, Matsueda S, Shichijo S, Sasada T, Itoh K; Immunological evaluation of personalized peptide vaccination for metastatic breast cancer patients with triple negative types. the 2012 ASCO Annual Meeting (June 1-5, 2012), Abstract #95004
 - 3) Toh U, Iwakuma N, Takahashi R, Otsuka H, Matsueda S, Shichijo S, Sasada T, Itoh K, Shirouzu K; Phase II study of personalized peptide vaccine for refractory breast cancer patients. the 2012 ASCO Annual Meeting (June 1-5, 2012) , Abstract #95401
 - 4) Matsueda S, Sasada T, Komatsu N, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Tashiro K, Kuhara S, Itoh K. Gene expression profiling in cancer vaccine: A new tool for cancer vaccine development. The AACR 102nd Annual Meeting 2011, Orlando, Florida, April 2-6, 2011.
 - 5) Sasada T, Matsueda S, Shichijo S, Ioji T, Komatsu N, Noguchi M, Yamada A, Itoh K. Identification of Predictive Biomarkers in Cancer Patients Receiving Personalized Peptide Vaccination. 26th Annual Meeting of

- Society for Immunotherapy of Cancer.
Bethesda, MD, USA, Nov 1-6, 2011.
- 6) Sasada T, Matsueda S, Shichijo S, Ioji T, Komatsu N, Noguchi M, Yamada A, Itoh K. Identification of Predictive Biomarkers in Cancer Patients Receiving Personalized Peptide Vaccination. 第15回日本がん免疫学会総会：2011年6月30日
- 7) 伊東恭悟、笹田哲朗. がんワクチンとバイオマーカー 第15回日本がん免疫学会総会：2011年6月30日
- 8) 野口正典、山田 亮、伊東恭悟. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法の臨床研究デザイン. 第32回癌免疫外科研究会(シンポジウム) 2011. 5. 19-20, 和歌山マリーナシティ ロイヤルパインズホテル
- 9) 野口正典、守屋普久子、末金茂高、笹田哲朗、山田 亮、伊東恭悟. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法の予後規定バイオマーカー中間解析. 第49回 日本癌治療学会学術総会(シンポジウム) 2011. 10. 27-29, 名古屋国際会議場
- 10) 末金茂高、守屋普久子、松岡 啓、笹田哲朗、伊東恭悟、野口正典、山田 亮. 分子標的治療時代における進行性腎癌に対するがんペプチドワクチン療法の可能性. 第49回 日本癌治療学会学術総会 2011. 10. 27-29, 名古屋国際会議場
- 11) 伊東恭悟：がんワクチンとがん統合医療 ―新しい潮流をさぐる― 第3回 Clinical Oncology Symposium in Hirosaki さくらミーティング ホテルニューキャッスル弘前(弘前市) 2011年4月23日
- 12) 伊東恭悟：「がんワクチン：現状と課題」第32回癌免疫外科研究会ランチョンセミナー2 2011年5月20日
- 13) 伊東恭悟：テーラーメイドペプチドワクチン。シンポジウム 第49回日本癌治療学会学術集会 10/27-29, 2011. 名古屋国際会議場
- 14) 山田 亮、野口正典、伊東恭悟：前立腺癌に対するテーラーメイドがんペプチドワクチン臨床試験 第70回日本癌学会総会 2011年10月4日
- 15) 山田 亮、由谷 茂、伊東恭悟：C型肝炎肝硬変からの発がん予防および肝がん術後再発予防ワクチンの開発 第15回日本がん免疫学会総会 2011年6月30日
- 16) 笹田哲朗、松枝智子、七條茂樹、小松誠和、野口正典、山田 亮、伊東恭悟. テーラーメイドがんペプチドワクチン療法の予後予測に有用なバイオマーカー 第70回日本癌学会総会 2011年10月4日
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
- ① 名称：癌患者に対する免疫療法の治療効果の予測方法、ならびに該方法に用いる遺伝子セットおよびキット；発明者名：伊東恭悟、野口正典、山田 亮、七條茂樹、小松誠和、久原 哲；出願番号：PCT/JP2011/058094；出願日：平成23年3月30日
- ② 名称：特異免疫機能診断キット；発明者名：伊東恭悟、笹田哲郎、松枝智子、小松誠和、野口正典、山田 亮、七條茂樹；(米国仮出願) 出願番号：61/500816；出願日：平成23年6月24日
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相(前半)臨床試験に関する研究

研究分担者 山田 亮 久留米大学 教授

研究要旨

本研究では、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象として、新規ペプチドワクチンの安全性、至適投与量を推定する第Ⅰ相臨床試験、並びに推奨された投与量での標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法併用における早期第Ⅱ相臨床試験を実施することにより、併用療法の有効性、安全性を確認し、早期のproof of concept (POC) を得る。その後、製薬企業に技術移転し、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

従来のペプチドワクチンは、HLA型別に異なるワクチンを必要とする上、久留米大学で開発中の患者毎に異なるペプチドを選択投与するテラーメイド型においては、治療薬としての汎用性に欠けるという短所を有していたが、当該ペプチドワクチンはその短所の克服のみならず、ペプチドワクチンの長所(がんのCTLエピトープのみ)とテラーメイド型の長所(2次免疫賦活)および蛋白ワクチンの長所(HLA非拘束)を有しており、世界初の研究と言える。

A. 研究目的

本研究の目的は、去勢抵抗性前立腺がんに対する新規ペプチドワクチンの開発及び標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との併用療法の確立である。具体的には、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした新規ペプチドワクチンの安全性および至適投与量を推定する第Ⅰ相臨床試験、ならびに推奨された投与量とドセタキセルを用いた化学療法との併用における有効性および安全性を探索する早期第Ⅱ相臨床試験を実施し、早期のproof of concept (POC) を得た後に、製薬企業へ技術移転して、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

B. 研究方法

本研究では、まずは、去勢抵抗性前立腺がん患者 15 症例を対象として、前立腺がん患者用に関与された、HLA-A2、A24、A3 スーパータイプ、A26 拘束性の 20 種類のがんペプチドから構成される 20 種混合ペプチドワクチン(以下 KRM-20 と記載)の最小免疫反応量を推定するために投与量を 3 群設定し、無作為割付により各群(各用量 5 症例)に割り付ける。無作為割付に従い、ペプチド乳化製剤を割付用量に調整し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性及び至適投与量の推定、並びに特異的免疫能変化及び血清 PSA 値の探索的検討を行う多施設共同無作為割付第Ⅰ相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は安全性(全有害事象)であり、集積期間は 4 ヶ月、試験期間は 8 ヶ月である。

次に、去勢抵抗性前立腺がん患者 20 症例を対象として、第Ⅰ相臨床試験で推奨された投与量と標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との

併用療法と KRM-20 単独療法との比較試験を実施し、その有効性及び安全性を探索する多施設共同無作為割付早期第Ⅱ相比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間である。

(倫理面への配慮)

臨床試験(治験)に先立ち、安全性を担保するための安全性薬理試験並びに必要なラットを用いた各種毒性試験を GLP 基準に基づき実施し、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いと判断された。

本研究は、患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守して実施される。

治験実施計画書及び患者同意説明文書は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)による治験相談を実施済みであり、今後、各実施医療機関の IRB においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経た後、治験届出後に治験を開始する予定である。さらに公的登録サイト(UMIN、JAPIC)に登録して行う。

被験者からの同意取得にあたっては、同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書により取得する(インフォームドコンセント)。また、HLA-A 血清対応型タイプピング結果が判明した後に、検査結果を被験者に報告、説明し、文書による同意の確認を得る。