

201239012A

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24年度
総括・分担研究報告書

研究代表者 野口 正典

平成25（2013）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 ----- 9
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 ----- 11
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 ----- 13
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 ----- 17
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 ----- 20
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 ----- 24
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 ----- 27
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 ----- 30
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 ----- 33
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 ----- 35

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	37
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	39
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	41
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	43
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
IV. 研究成果の刊行物・別刷	51

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、最小有効免疫反応量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨用量と標準治療であるドセタキセル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

B. 研究方法

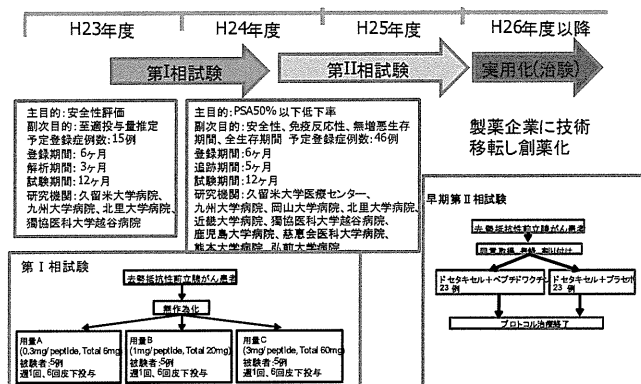
本研究では、まずは去勢抵抗性前立腺がん患者 15 症例を対象として、前立腺がん患者用に関発された、HLA-A2、A24、A3 スーパータイプ、A26 拘束性の 20 種類のがんペプチドから構成される 20 種混合ペプチドワクチン(以下、KRM-20 と記載)の投与量を 3 群設定し、無作為割付により各群(各用量 5 症例)に割り付ける。割付結果に従い、KRM-20 を割付用量に調製し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性、特異的免疫能変化および免疫学的最小免疫反応有効量ならびに血清 PSA 値の変化について探索的検討を行う第 I 相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は安全性(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 46 症例を対象として、背景因子(年齢および血清 PSA 値)による動的割付により、無作為に 1:1 の割合で KRM-20 群またはプラセボ群に割り付ける。割付結果に従い、第 I 相臨床試験により決定された推奨投与量の KRM-20(被験薬)またはプラセボ製剤(対照薬)を 10 回投与、ならびに治療薬 6 回目投与日よりドセタキセルを併用し、ドセタキセル併用における KRM-20 の有効性および安全性の探索的検討を行う早期第 II 相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は血清 PSA 値の 50%以上低下率であり、集積期間は 6 ヶ月、試験期間は 12 ヶ月である。

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およ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、医師主導による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免疫学的最小免疫反応有効量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨投与量のペプチドワクチン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の探索的検討を行う早期第 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。

去勢抵抗性前立腺がんに対する新規ペプチドワクチン療法の開発のための第Ⅰ相・第Ⅱ相(前半)臨床試験



[倫理面への配慮]

当該臨床試験は患者を対象とした介入試験であり、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則を尊重し、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」および関連する法規制を遵守して実施する。

治験実施計画書および説明文書・同意文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと記載）による医薬品戦略相談を実施した上で、各実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRBと記載）においても科学的および倫理的な面からの審査・承認を経た後、治験計画届出後に治験を開始する。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して実施する。

被験者からの同意取得にあたっては、可能な限り平易な言葉で表現した説明文書・同意文書を用いて、試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等について十分に説明する。被験者が説明内容を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）。なお、説明文書を読むことができない被験者に対する説明および同意は、公正な立会人を立ち合わせた上で行う。

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. 第Ⅰ相臨床試験

1) 非臨床試験結果

平成24年1月30日に実施したPMDA薬事戦略相談対面助言の際に、当該試験を開始するにあたり、KRM-20の非臨床試験の実施が必要との助言を受け、平成24年2月よりGLP下でのラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験を開始し、8月に最終報告となった。その結果、KRM-20に含有されるペプチドには臨床的に問題となる毒性学的所見は認められず、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無い

と評価された。また、平成24年8月より26週間反復皮下投与毒性試験を開始し、現在、中間報告（病理結果）まで終了しているが、臨床的に問題となる毒性学的所見は認められていない。

2) 治験審査委員会

平成24年4月16日の久留米大学病院IRB審査を皮切りに、5月16日に北里大学病院、5月24日に九州大学病院、6月20日に獨協医科大学越谷病院の各IRBの審査を受け、各々承認を得た。

3) 治験計画届出

各実施医療機関のIRB承認を受け、まずは平成24年5月28日に久留米大学病院よりPMDAへ治験計画届出を行い、続いて、7月6日に九州大学病院、北里大学病院、獨協医科大学越谷病院追加の治験計画変更届出を行った。

4) 試験実施および試験結果の総括

治験計画届出後、30日調査が終了した平成24年6月下旬より、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした当該試験を開始し、平成25年1月16日に最終被験者の治験が終了した。

まず、同意取得後に被験者を無作為割付により、0.3mg群(0.3mg/peptide)、1mg群(1mg/peptide)、3mg群(3mg/peptide)のいずれかの群(各群5例)に割り付け、各投与量のKRM-20を毎週1回、合計6回皮下投与し、その安全性、特異的免疫能変化および免疫学的最小免疫反応有効量、ならびに血清PSA値の変化の探索的検討を行った。

試験期間中、17例の被験者にKRM-20が投与され、15例は試験を終了したが、残り2例は治験中止となった。その理由としては重篤な有害事象（以下、SAEと記載）の発現であり、1例は原疾患の悪化に伴う「尿閉」、もう1例は骨転移に伴う「頸椎圧迫（病的）骨折」であった。いずれの事象も治験薬とは因果関係のない有害事象と評価され、その後の適切な処置により軽快した。また、因果関係の否定できない有害事象として、17例中13例に「注射部位反応」が発現したが、いずれもCTCAE Grade 1と軽微なものであり、その他、「肝障害の増悪」（合併症）と「帯状疱疹」も報告されたが、いずれもCTCAE Grade 2の軽微なものであった。

有効性については、液性免疫および細胞性免疫より、免疫学的最小免疫反応有効量は1mgと評価され、また、血清PSA値の推移からも1mg以上の投与が推奨された。以上のことより、早期第Ⅱ相臨床試験の推奨投与量は1mg/peptideと判断された。

5) 効果安全性評価委員会

平成25年2月24日に久留米大学内において、委員会メンバーおよび治験調整事務局担当者出席の下、効果安全性評価委員会を開催した。本委

員会では、当該試験の試験結果報告、症例検討会および安全性データ等の評価を行った。その結果、当該試験実施中に重大な違反や問題点はないとの評価であった。

2. 早期第Ⅱ相臨床試験

1) 試験概要

第Ⅰ相臨床試験の結果を受け、当該試験では、推奨投与量 1mg/peptide の KRM-20 (被験薬) またはプラセボ製剤 (対照薬) を 10 回投与 (1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週 1 回皮下投与)、ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセルを併用 (3 週間間隔で 5 コース投与) し、ドセタキセル併用における KRM-20 の有効性および安全性の探索的検討を目的として実施を予定している。当該試験の目標症例数について、当初の研究計画では 20 症例を予定していたが、統計学的に再検討した結果、46 症例に変更し、無作為割付 (1:1) を行うこととした。これらの試験デザインに基づき、現在、治験実施計画書および説明文書・同意文書等を作成中である。

2) プロトコール検討会

平成 25 年 1 月 31 日に東京都内において、各実施医療機関および開発業務受託機関 (CRO) の関係者出席の下、早期第Ⅱ相臨床試験のプロトコール検討会を開催した。本会議では、治験薬 KRM-20 に関する事項、第Ⅰ相臨床試験の概要および試験結果、当該試験の概要についての説明ならびにプロトコール骨子についての討議を行った。

3) PMDA 薬事戦略相談対面助言

当該試験開始に向けて、当該試験のデザインおよび主要評価項目ならびに第Ⅰ相臨床試験で求められた免疫学的最小免疫反応有効量を用いることの妥当性等について、平成 25 年 4 月 3 日に医薬品戦略相談を実施する予定である。

4) 治験審査委員会

全国 10 実施医療機関において当該試験を開始するにあたり、平成 25 年 5 月 20 日の久留米大学医療センターを皮切りに、5 月中旬から 6 月下旬にかけて各実施医療機関の IRB 審査を受ける予定である。

5) 治験計画届出

各実施医療機関の IRB 承認を経た後に、まずは平成 24 年 6 月中旬に久留米大学医療センター他 3 実施医療機関より PMDA へ治験計画届出を行い、7 月上旬より当該試験を開始し、続いて、7 月上旬に 6 実施医療機関追加の治験計画変更届出を行い、順次、試験を開始する予定である。

早期第Ⅱ相臨床試験 - IRBスケジュール	
実施医療機関	予定日
久留米大学医療センター IRB審査	2013/5/20
(治験届出)	2013/6中旬
(エントリー開始)	2013/7月上旬
九州大学病院 IRB審査	2013/7/25
(治験届出)	2013/8下旬
獨協医科大学越谷病院	2013/7/17
(治験届出)	2013/7下旬
北里大学病院	2013/7/17
(治験届出)	2013/7下旬
鹿児島大学病院	2013/7/22
(治験届出)	2013/7下旬
岡山大学病院	2013/7/16
(治験届出)	2013/7下旬
近畿大学医学部附属病院	2013/7/29
(治験届出)	2013/7下旬
東京慈恵会医科大学病院	2013/7/23
(治験届出)	2013/7下旬
熊本大学医学部附属病院	2013/7/22
(治験届出)	2013/7下旬
弘前大学医学部附属病院	2013/7/
(治験届出)	2013/7下旬

3. 中間・事後評価委員会

平成 25 年 2 月 14 日に厚生労働省内において、本研究事業の中間・事後評価委員会のヒアリングが行われ、治験薬 KRM-20 ならびに各試験の概要および試験結果等についての説明、ならびに質疑応答を行い、本研究課題の継続についての評価を受けた。

D. 考察

当初の研究計画では、平成 24 年 3 月より医師主導による第Ⅰ相臨床試験 (試験期間 8 ヶ月) を開始して、10 月までに終了し、平成 24 年度後半 (平成 25 年 2 月) より本試験での推奨投与量を用いた早期第Ⅱ相臨床試験 (試験期間 12 ヶ月) を実施し、試験期間内に中間評価を行う予定であった。しかしながら、PMDA からの非臨床試験実施の助言に伴い、4 週間反復皮下投与毒性試験を実施したことから、第Ⅰ相臨床試験の開始が 6 月下旬となり、試験終了も平成 25 年 1 月となった。そのため、第Ⅰ相臨床試験については当初の計画より約 3 ヶ月の遅れを生じ、それに伴い早期第Ⅱ相臨床試験に関しても計画より数ヶ月の遅れを招いてはいるものの、第Ⅰ相臨床試験は試験期間内に試験を終了することができた。研究計画全体の進捗遅延については、共同研究機関の協力を得ながら、速やかな症例登録ならびに試験実施の促進を図り、研究期間終了までにできる限り解消するよう努力する。

E. 結論

当該研究計画に沿って、概ね順調に経過していると自己評価しており、中間・事後評価委員会からも追加の非臨床試験のため、多少の遅れはあるが着実に進めており、研究が計画通りに進行して

いるとのコメントを頂いたが、当該研究事業の期間（3カ年）が来年度で終了となるため、早期第Ⅱ相臨床試験ならびに当該研究事業の終了に向け、症例登録等の促進を図り、研究期間終了まで進捗管理を徹底する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2012 Jun 1;72(8):834-845.
- 2) 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
- 3) 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.
- 4) 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 Sci*, 2012 Apr;103(4):638-44.
- 5) 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, Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3208-21.
- 6) Sasada T, Noguchi M, Yamada A, Itoh K. Personalized peptide vaccination: a novel immunotherapeutic approach for advanced cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Sep 1;8(9), 1309-13.
- 7) Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K. Next generation peptide vaccines for advanced cancer. *Cancer Sci*. 2013, Jan 104(1), 15-21.
- 8) Toyoshima T, Kumamaru W, Hayashida J, Moriyama M, Kitamura R, Tanaka H, Yamada A, Itoh K, Nakamura S. In vitro induction of specific CD8+ T lymphocytes by tumor-associated antigenic peptides in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer Lett*. 2012 Sep 1;322(1):86-91.
- 9) Fukui A, Matsueda S, Kawano K, Tsuda N, Komatsu N, Shichijo S, Sasada T, Hattori S, Ushijima K, Itoh K, Kamura T. Identification of B cell epitopes reactive to human papillomavirus type-16 L1-derived peptides. *Virology*. 9:199, 2012.
- 10) 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* 103 (1): 125-130, 2012
- 11) Ozono S, Ueda T, Hoshi S, Yamaguchi A, Maeda H, Fukuyama Y, Takeda K, Ohashi Y, Tsukamoto T, Naito S, Akaza H: The efficacy and safety of degarelix, a GnRH antagonist: a 12-month, multicentre, randomized, maintenance dose-finding phase II study in Japanese patients with prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 42 (6): 477-484, 2012
- 12) Kashiwagi E, Shiota M, Yokomizo A, Itsumi M, Inokuchi J, Uchiumi T, Naito S: Downregulation of phosphodiesterase 4B (PDE4B) activates protein kinase A and contributes to the progression of prostate cancer. *Prostate* 72 (7): 741-751, 2012
- 13) Shiota M, Takeuchi A, Yokomizo A, Kashiwagi E, Tatsugami K, Naito S: Methyltransferase inhibitor adenosine dialdehyde suppresses androgen receptor expression and prostate cancer growth. *J Urol* 188 (1): 300-306, 2012
- 14) Shiota M, Zardan A, Takeuchi A, Kumano M, Beraldi E, Naito S, Zoubeydi A, Gleave ME: Clusterin Mediates TGF- β -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis via Twist1 in Prostate Cancer Cells. *Cancer Res* 72 (20): 5261-5272, 2012
- 15) Shiota M, Song Y, Takeuchi A, Yokomizo A, Kashiwagi E, Kuroiwa K, Tatsugami K, Uchiumi T, Oda Y, Naito S: Antioxidant

- therapy alleviates oxidative stress by androgen deprivation and prevents conversion from androgen dependent to castration resistant prostate cancer. *J Urol* 187 (2): 707-714, 2012
- 16) Takakura M, Yokomizo A, Tanaka Y, Kobayashi M, Jung G, Banno M, Sakuma T, Imada K, Oda Y, Kamita M, Honda K, Yamada T, Naito S, Ono M: Carbonic anhydrase I as a new plasma biomarker for prostate cancer. *ISRN Oncology* Vol.2012
- 17) 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. Review.
- 18) Koie T, Ohyama C, Yamamoto H, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Kamimura N : Safety and effectiveness of Neoadjuvant luteinizing hormone-releasing hormone agonist plus low-dose estramustine phosphate in high-risk prostate cancer: a prospective single-arm study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Aug 14. doi: 10.1038/pcan.2012.29. [Epub ahead of print
- 19) Okamoto T, Yoneyama MS, Hatakeyama S, Mori K, Yamamoto H, Koie T, Saitoh H, Yamaya K, Funyu T, Fukuda M, Ohyama C, Tsuboi S : Core2 O-glycan-expressing prostate cancer cells are resistant to NK cell immunity. *Mol Med Report*. 2013 Feb;7(2):359-64. Doi : 10. 3892/mmr. 2012.1189. Epub 2012 Nov 19.
- 20) Koie T, Yamamoto H, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Ohyama C : Basal cell carcinoma with concomitant insignificant adenocarcinoma of the prostate. *Int Canc Conf J*. 2013;2;27-9 12. Oct.2012
- 21) Kurosaka S, Satoh T, Tabata K, Kimura M, Tsumura H, Matsumoto K, Baba S. EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 quality-of-life scores in patients with painful bone metastases of prostate cancer treated with strontium-89 radionuclide therapy. *Ann Nucl Med*. 26(6): 485-491, 2012
- 22) Yoshimura K, Minami T, Nozawa M, Uemura H. Phase I clinical trial of human vascular endothelial growth factor receptor 1 peptide vaccines for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. (in press)
- 23) Yoshimura K, Uemura H. Role of vaccine therapy for renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Int J Urol*. (in press)
- 24) Ohchi T, Agagi Y, Kinugasa T, Kakuma T, Kawahara A, Sasatomi T, Gotanda Y, Yamaguchi K, Tanaka N, Ishibashi Y, Miyamoto S, Kage M, Shirouzu K: Amphiregulin Is a Prognostic Factor in Colorectal Cancer. *Anticancer Research* 32: 2315-2322, 2012
- 25) Niizeki T, Sumie S, Torimura T, Kurogi J, Kurumatsu R, Iwamoto H, Aino H, Nakano M, Kawaguchi A, Kakuma T, Sata M. Serum vascular endothelial growth factor as a predictor of response and survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy. *Journal of Gastroenterology*, 47: 686-695, 2012.
- 26) Mitsutake Y, Ueno T, Yokoyama S, Sasaki K, Sugi Y, Toyma Y, Koiwaya H, Ohtsuka M, Nakayoshi T, Itaya N, Chbana H, Kakuma T, Imaizumi T. Coronary Endothelial Dysfunction Distal to Stent of First-Generation Drug-Eluting Stents. *JAXX: Cardiovascular Interventions*. Vol 5 No 9:966-973, 2012.
- 27) Otsuka M, Uchida Y, Kawaguchi T, Taniguchi E, Kawaguchi A, Kitani S, Itou M, Oriishi T, Kakuma T, Tanaka S, Yagi M, Sata M. Fish to meat intake ratio and cooking oils are associated with hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Hepatology Research*, 2012.
- 28) Satoh K, Tanaka M, Yano A, Ying Jiang, Kakuma T. What treatments are given to patients when their prognostic factors do not match with the St. Gallen's guidelines: Profiling of prognostic factors among HR(+) and HER2(-) breast cancer patients. *World Journal of Surgery*, 2012.
- 29) 山田 亮, 伊東恭悟 : がんペプチドワクチンの開発 ～アカデミアからの挑戦。実験医学 Vol.31 No.1 2013 P.105-110.
- 30) 山田 亮 : テーラーメイドがんペプチドワクチン療法. *G. I. Research* vol.20 no.2 2012

2. 学会発表

- 1) Masanori Noguchi, Fukuko Moriya, Shigetaka Suekane, Kei Matsuoka, Satoko Matsueda, Tetsuro Sasada, Akira Yamada, Kyogo Itoh. Delayed PSA responses in personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer: Phase II study. 2012 AUA Annual Meeting, May 20, Atlanta
- 2) Tetsuro Sasada, Shigeru Yutani, Munehiro Yoshitomi, Satoko Matsueda, Nobukazu Komatsu, Kyogo Itoh. Personalized peptide vaccination as the second line therapy for patients with chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2012, Chicago April 2, 2012.
- 3) Satoko Matsueda, Nobukazu Komatsu, Kenichi Kusumoto, Shintaro Koga, Shigeru Yutani, Shigeki Shichijo, Takashi Mine, Kyogo Itoh, Tetsuro Sasada. Antibodies against CTL epitopes from tumor-associated antigens were widely detectable in humans: potential prognostic significance in cancer patients. Association for Cancer Immunotherapy (CIMT), May 25, 2012, Mainz
- 4) Tetsuro Sasada, Shigeru Yutani, Satoko Matsueda, Nobukazu Komatsu, Kyogo Itoh. Personalized peptide vaccination in combination with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) 2012 Meeting, Oct 26-27, North Bethesda
- 5) Yoneyama T, Angata K, Bao X, Hatakeyama S, Tobisawa Y, Mori K, Yamamoto H, Imanishi K, Tokui N, Okamoto T, Sugiyama N, Suzuki Y, Kudo S, Yoneyama T, Koie T, Kamimura N, Ohyama C, Fukuda M: Fer kinase regulates prostate cancer cell migration through α -dystroglycan glycosylation. 第 107 回米国泌尿器科学会 (AUA) 平成 24 年 5 月 19-23 日 アトランタ
- 6) Narita S, Mitsuzuka K, Yoneyama T, Kawamura S, Arai Y, Ohyama C, Tochigi T, Habuchi T: Impact of body mass index on clinicopathological recurrence after radical prostatectomy in Japanese prostate cancer patients. 第 107 回米国泌尿器科学会 (AUA) 平成 24 年 5 月 19-23 日 アトランタ
- 7) Tobisawa Y, Hatakeyama S, Yoneyama T, Koie T, Yoneyama T, Sato T, Fujita N, Ohyama C: Expression of core 2 beta - 1, 6 - N- acetylglucosaminyltransferase correlate with tumor progression in prostate cancer. 第 29 回日韓泌尿器科会議 平成 24 年 9 月 14-15 日 鹿児島 (交流センター アネックスホール)
- 8) Yoneyama T, Tobisawa Y, Yamamoto H, Hatakeyama S, Mori K, Imanishi K, Tokui N, Okamoto T, Sugiyama N, Suzuki Y, Ishimura H, Kudo S, Yoneyama T, Koie T, Kamimura N, Ohyama C, Fukuda M: Fer kinase regulates prostate cancer cell motility through α -dystroglycan glycosylation. 第 32 回国際泌尿器科学会総会 (SIU) 平成 24 年 9 月 30 日-10 月 4 日 福岡市 (福岡国際会議場)
- 9) Ohyama C: Core2 O-glycan- expressing bladder cancer cells are resistant to NK cell immunity. 28th Annual Urological Research Society Meeting. 平成 24 年 10 月 4-6 日 大阪市 (ハイアットリージェンシー大阪)
- 10) Yoneyama T, Tobisawa Y, Mori K, Hatakeyama S, Yamamoto H, Okamoto A, Ishimura F, Yoneyama T, Koie T, Kamimura N, Ohyama C: Detection of prostate cancer-associated N-glycan on free PSA by Luminex bead-based immunoassay: A novel prostate cancer screening method with higher specificity than conventional PSA test. Glycobiology Meeting 2012 平成 24 年 11 月 11-14 日 サンディエゴ
- 11) Yoneyama T, Nonaka M, Ohyama C, Sara Courtneidge, Fukuda M: Fer tyrosine kinase regulates breast and prostate cancer cell motility through α -dystroglycan glycosylation. Glycobiology Meeting 2012 平成 24 年 11 月 11-14 日 サンディエゴ
- 12) Tobisawa Y, Yoneyama T, Hatakeyama S, Yamamoto H, Koie T, Yoneyama T, Okamoto T, Kamimura N, Ohyama C: Expression of core2 β -1,

- 6-N-acetylglucosaminyltransferase is an independent risk factor for PSA recurrence after radical prostatectomy and closely associated with aggressive potential. Glycobiology Meeting 2012 平成 24 年 11 月 11-14 日 サンディエゴ
- 13) Narita S, Tochigi T, Yamaguchi T, Habuchi T, Ohyama C: Impact of body mass index on clinicopathologic outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy in 1,257 Japanese patients with prostate cancer. 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 2013 平成 25 年 2 月 14-16 日 オランダ
- 14) Hatakeyama S, Koie T, Yoneyama T, Hashimoto Y, Narita S, Tsuchiya N, Habuchi T, Mitsuzuka K, Kawamura S, Arai Y, Ohyama C: Low percentage ($\leq 10\%$) of positive biopsy core (PBC) is not a predictor of lower risk for PSA recurrence in cT1c prostate cancer treated with radical prostatectomy in contemporary Japanese population. EAU (European Association of Urology) 2013 平成 25 年 3 月 15-19 日 ミラノ
- 15) Yoneyama T, Tobisawa Y, Mori K, Hatakeyama S, Yamamoto H, Okamoto T, Okamoto A, Ishimura H, Yoneyama T, Koie T, Kamimura N, Ohyama C: Detection of prostate cancer associated $\alpha 2,3$ sialylated free PSA in serum is more higher specificity than conventional PSA test. EAU (European Association of Urology) 2013 平成 25 年 3 月 15-19 日 ミラノ
- 16) Uemura H, Kimura T, Yoshimura K, Minami T, Nozawa M, Nakagawa T, Fujimoto K, Egawa S, Yamada A and Itoh K. Combination therapy of peptide vaccines and dexamethasone for chemotherapy naive castration resistant prostate cancer—a randomized phase-2 study. 28th Annual EAU Congress, Italy, 16 March 2013.
- 17) Minami T, Shimizu N, Yamamoto Y, Develasco M, Hayashi T, Tsuji H, Nozawa M, Yoshimura K, Ishii T and Uemura H. Clinical role of MHC-class I peptide vaccines for metastatic renal cell carcinoma. 28th EAU Congress, Italy, 18 March 2013.
- 16) 上野悟、溝上敦、島村正喜、折戸松男、石田武之、並木幹夫、深貝隆志、藤本直浩、大岡均至、近藤幸尋、新井学、井手久満、片岡和義. 骨転移を有する前立腺癌症例に対するゾレドロン酸併用 CAB 療法に関する多施設共同無作為化比較試験の中間報告. 第 100 回日本泌尿器科学会総会 2012. 4. 21-24, 横浜
- 17) 新井学、定岡侑子、太田茂之、西尾浩二郎、佐藤両、小堀義友、芦沢好夫、八木宏、宋成浩、岡田弘. 当院における前立腺全摘後の救済放射線療法 (SRT) の検討. 第 77 回日本泌尿器科学会東部総会 2012. 10. 19, 東京
- 18) 黒坂眞二、佐藤威文、Chow E、土橋正人、木村将貴、津村秀康、松本和将、田畑健一、浅野雄二、石山博條、井上優介、早川和重、馬場志郎. ストロニウム-89 (Sr-89) 治療を受けた有痛性骨転移を有する前立腺癌患者における EORC QLQ-BM22 と EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価. 第 100 回日本泌尿器科学会総会 2012. 4. 21-24, 横浜
- 19) 山田泰史、佐藤威文、原 敏将、田畑健一、坂本聡子、ウッドハムス玲子、藤田哲夫、松本和将、石山博條、早川和重、井上優介、馬場志郎. 前立腺癌放射線治療後の再発診断における MRI 拡散強調画像の有用性: テンプレートガイド下 3 次元マッピング生検との比較 第 100 回日本泌尿器科学会総会 2012. 4. 21-24, 横浜
- 20) 佐藤威文、浅野雄二、井上優介、田畑健一、原敏将、佐藤絵里奈、松本和将、藤田哲夫、工藤しとみ、熊谷雄二、早川和重、馬場志郎. 前立腺癌に対する新規 PET 画像診断: synthetic amino acid analogue anti-F18 FACBC の検討. 第 100 回日本泌尿器科学会総会 2012. 4. 21-24, 横浜
- 21) 中村正樹、松本和将、馬嶋正隆、北里英郎. プロスタグランジン遺伝子導入によるマウス前立腺癌 in vivo モデルにおけるアポトーシスの誘導. 第 33 回日本炎症・再生医学会 2012. 7. 5-6, 福岡.
- 22) Satoko Matsueda, Nobukazu Komatsu, Kenichi Kusumoto, Shintaro Koga, Shigeru Yutani, Shigeki Shichijo, Takashi Mine, Kyogo Itoh, Tetsuro Sasada. Antibodies against CTL epitopes from tumor-associated antigens were widely detectable in humans. 第 16 回日本がん免疫学会総会 2012. 7. 26, 札幌
- 23) 伊東恭悟. Personalized peptide vaccine: a new treatment modality for advanced cancer. 学会合同特別シンポジウム 1-3. 第 40 回日本臨床免疫学会総会 2012. 9. 28, 東京
- 24) Kyogo Itoh, Shigeru Yutani, and Tetsuro Sasada. Personalized peptide vaccination as a new therapeutic modality for

chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients. 国際膵癌シンポジウム
2012. 10. 5, 京都

- 25) 笹田哲朗、伊東恭悟. 癌ペプチドワクチン療法における新規バイオマーカーの探索. 第112回日本外科学会総会 2012. 4. 14, 千葉
- 26) 笹田哲朗、吉富宗宏、由谷 茂、伊東恭悟. 標準治療抵抗性の進行膵癌に対するテーラーメイド型ペプチドワクチン療法. 第67回日本消化器外科学会総会 2012. 7. 20, 富山
- 27) 山田 亮、伊東恭悟. テーラーメイドがんペプチドワクチンの現状. 第16回日本がん免疫学会総会 2012. 7. 28, 札幌
- 28) 笹田哲朗、野口正典、山田 亮、小松誠和、松枝智子、伊東恭悟. テーラーメイドがんペプチドワクチン進行がんに対する新規免疫療法. 第71回日本癌学会学術総会 2012. 9. 19-21, 札幌
- 29) 山田 亮、由谷茂、松枝智子、小松誠和、峯孝志、笹田哲朗、伊東恭悟. 化学療法抵抗性進行膵がん患者に対するセカンドラインとしてのテーラーメイドペプチドワクチン療法. 第71回日本癌学会学術総会 2012. 9. 19-21, 札幌
- 30) 小松誠和、松枝智子、笹田哲朗、米本孝二、荒木啓充、田代康介、久原哲、伊東恭悟. 再燃前立腺がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン臨床試験参加患者末梢血単核球における遺伝子発現解析. 第71回日本癌学会学術総会 2012. 9. 19-21, 札幌
- 31) 松枝智子、小松誠和、楠本賢一、古賀慎太郎、七條茂樹、峯孝志、伊東恭悟、笹田哲朗. ヒトにおける腫瘍関連抗原由来エピトープに対する

抗体の検出. 第71回日本癌学会学術総会
2012. 9. 19-21, 札幌

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:HLA-A1 陽性のがん患者に用いられるがんを処置するための薬剤; 発明者名: 伊東恭悟、小松誠和; 出願番号: 特願 2012-086287; 出願日: 平成 24 年 4 月 5 日
- ② 名称: がんに対する免疫療法の有効性の予測方法、当該予測方法に用いるプライマー対、プローブ及びがんに対する免疫療法の有効性の予測用キット; 発明者名: 久原 哲、田代 康介、伊東恭悟; 出願番号: 特願 2012-193618; 出願日: 平成 24 年 9 月 3 日
- ③ 名称: がんの検査用試薬及び検査方法; 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; 出願番号: PCT/JP2012/065993; 出願日: 平成 24 年 6 月 22 日
- ④ 名称: ヒトパピローマウイルスタイプ 16L1 由来 B 細胞エピトープペプチド; 発明者名: 伊東恭悟、松枝智子、河野光一郎; 出願番号: PCT/JP2012/080859; 出願日: 平成 24 年 11 月 29 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、最小有効免疫反応量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨用量と標準治療であるドセタキセル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およ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免疫学的最小免疫反応有効量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨投与量のペプチドワクチン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の探索的検討を行う早期第 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。割付結果に従い、KRM-20 を割付用量に調製し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性、特異的免疫能変化および免疫学的最小免疫反応有効量ならびに血清 PSA 値の変化について探索的検討を行う第 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 46 症例を対象として、背景因子 (年齢および血清 PSA 値) によ

る動的割付により、無作為に 1:1 の割合で KRM-20 群またはプラセボ群に割り付ける。割付結果に従い、第 I 相臨床試験により決定された推奨投与量の KRM-20 (被験薬) またはプラセボ製剤 (対照薬) を 10 回投与、ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセルを併用し、ドセタキセル併用における KRM-20 の有効性および安全性の探索的検討を行う早期第 II 相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は血清 PSA 値の 50% 以上低下率であり、集積期間は 6 ヶ月、試験期間は 12 ヶ月である。

[倫理面への配慮]

当該臨床試験は患者を対象とした介入試験であり、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則を尊重し、治験実施計画書、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」および関連する法規制を遵守して実施する。

治験実施計画書および説明文書・同意文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA と記載) による医薬品戦略相談を実施した上で、各実施医療機関の治験審査委員会 (以下、IRB と記載) においても科学的および倫理的な面からの審査・承認を経た後、治験計画届出後に治験を開始する。さらに公的登録サイト (UMIN、JAPIC) に登録して実施する。

被験者からの同意取得にあたっては、可能な限り平易な言葉で表現した説明文書・同意文書を用いて、試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等について十分に説明する。被験者が説明内容を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)。なお、説明文書を読むことができない被験者に対する説明および同意は、公正な立会人を立ち合わせた上で行う。

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報告書に記載
2. 当該分担者による研究結果については以下のとおりであり。

1) 第 I 相臨床試験

IRB 審査：平成 24 年 4 月 16 日

治験計画届出：平成 24 年 5 月 28 日

当該試験期間：平成 24 年 6 月 29 日～平成 25 年 1 月 16 日

目標症例数：6 症例

被験者への同意説明：1 名

同意取得後、本登録に至った症例：1 例

治験薬投与を行った症例：1 名

治験終了症例（中止症例）：0 名（1 名）

2) 早期第 II 相臨床試験

IRB 審査：平成 25 年 5 月 20 日（予定）

治験計画届出：平成 25 年 6 月（予定）

当該試験開始：平成 25 年 7 月（予定）

D. 考察

当初の研究計画では、平成 24 年 3 月より医師主導による第 I 相臨床試験（試験期間 8 ヶ月）を開始して、10 月までに終了し、平成 24 年度後半（平成 25 年 2 月）より本試験での推奨投与量を用いた早期第 II 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施し、試験期間内に中間評価を行う予定であった。しかしながら、PMDA からの非臨床試験実施の助言に伴い、4 週間反復皮下投与毒性試験を実施したことから、第 I 相臨床試験の開始が 6 月下旬となり、試験終了も平成 25 年 1 月となった。そのため、第 I 相臨床試験については当初の計画より約 3 ヶ月の遅れを生じ、それに伴い早期第 II 相臨床試験に関しても計画より数ヶ月の遅れを招いてはいるものの、第 I 相臨床試験は試験期間内に試験を終了することができた。研究計画全体の進捗遅延については、共同研究機関の協力を得ながら、速やかな症例登録ならびに試験実施の促進を図り、研究期間終了までにできる限り解消す

るよう努力する。

E. 結論

当該研究計画に沿って、概ね順調に経過していると自己評価しており、中間・事後評価委員会からも追加の非臨床試験のため、多少の遅れはあるが着実に進めており、研究が計画通りに進行しているとのコメントを頂いたが、当該研究事業の期間（3 年）が来年度で終了となるため、早期第 II 相臨床試験ならびに当該研究事業の終了に向け、症例登録等の促進を図り、研究期間終了まで進捗管理を徹底する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2012 Jun 1;72(8):834-45.
- 2) 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, Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3208-21.

2. 学会発表

- 1) Masanori Noguchi, Fukuko Moriya, Shigetaka Suekane, Kei Matsuoka, Satoko Matsueda, Tetsuro Sasada, Akira Yamada, Kyogo Itoh. Delayed PSA responses in personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer: Phase II study. 2012 AUA Annual Meeting, May 20, Atlanta

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 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、最小有効免疫反応量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨用量と標準治療であるドセタキセル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およ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免疫学的最小免疫反応有効量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨投与量のペプチドワクチン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の探索的検討を行う早期第 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連された、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。割付結果に従い、KRM-20 を割付用量に調製し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性、特異的免疫能変化および免疫学的最小免疫反応有効量ならびに血清 PSA 値の変化について探索的検討を行う第 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 46 症例を対象として、背景因子(年齢および血清 PSA 値)による動的割付により、無作為に 1:1 の割合で KRM-20

群またはプラセボ群に割り付ける。割付結果に従い、第 I 相臨床試験により決定された推奨投与量の KRM-20(被験薬)またはプラセボ製剤(対照薬)を 10 回投与、ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセルを併用し、ドセタキセル併用における KRM-20 の有効性および安全性の探索的検討を行う早期第 II 相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は血清 PSA 値の 50%以上低下率であり、集積期間は 6 ヶ月、試験期間は 12 ヶ月である。

[倫理面への配慮]

当該臨床試験は患者を対象とした介入試験であり、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則を尊重し、治験実施計画書、「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関する省令」および関連する法規制を遵守して実施する。

治験実施計画書および説明文書・同意文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA と記載)による医薬品戦略相談を実施した上で、各実施医療機関の治験審査委員会(以下、IRB と記載)においても科学的および倫理的な面からの審査・承認を経た後、治験計画届出後に治験を開始する。さらに公的登録サイト(UMIN、JAPIC)に登録して実施する。

被験者からの同意取得にあたっては、可能な限り平易な言葉で表現した説明文書・同意文書を用いて、試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等について十分に説明する。被験者が説明内容を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)。なお、説明文書を読むことができない被験者に対する説明および同意は、公正な立会人

を立ち会わせて上で行う。

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報告書に記載
2. 当該分担者による研究結果については以下のとおりであり。

1) 第 I 相臨床試験

IRB 審査：平成 24 年 4 月 16 日

治験計画届出：平成 24 年 5 月 28 日

当該試験期間：平成 24 年 6 月 29 日～平成 25 年 1 月 16 日

目標症例数：6 症例

被験者への同意説明：4 名

同意取得後、本登録に至った症例：4 例

治験薬投与を行った症例：4 名

治験終了症例（中止症例）：4 名（0 名）

2) 早期第 II 相臨床試験

IRB 審査：平成 25 年 5 月 20 日（予定）

治験計画届出：平成 25 年 6 月（予定）

当該試験開始：平成 25 年 7 月（予定）

D. 考察

当初の研究計画では、平成 24 年 3 月より医師主導による第 I 相臨床試験（試験期間 8 ヶ月）を開始して、10 月までに終了し、平成 24 年度後半（平成 25 年 2 月）より本試験での推奨投与量を用いた早期第 II 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施し、試験期間内に中間評価を行う予定であった。しかしながら、PMDA からの非臨床試験実施の助言に伴い、4 週間反復皮下投与毒性試験を実施したことから、第 I 相臨床試験の開始が 6 月下旬となり、試験終了も平成 25 年 1 月となった。そのため、第 I 相臨床試験については当初の計画より約 3 ヶ月の遅れを生じ、それに伴い早期第 II 相臨床試験に関しても計画より数ヶ月の遅れを招いてはいるものの、第 I 相臨床試験は試験期間内に試験を終了することができた。研究計画全体の進捗遅延については、共同研究機関の協力を得ながら、速やかな症例登録ならびに試験実施の促進を図り、研究期間終了までに行き届くよう努力する。

E. 結論

当該研究計画に沿って、概ね順調に経過していると自己評価しており、中間・事後評価委員会からも追加の非臨床試験のため、多少の遅れはあるが着実に進めており、研究が計画通りに進行しているとのコメントを頂いたが、当該研究事業の期間（3 年）が来年度で終了となるため、早期第 II 相臨床試験ならびに当該研究事業の終了に向け、症例登録等の促進を図り、研究期間終了まで進捗管理を徹底する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2012 Jun 1;72(8):834-45.
- 2) 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, Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3208-21.

2. 学会発表

- 1) Masanori Noguchi, Fukuko Moriya, Shigetaka Suekane, Kei Matsuoka, Satoko Matsueda, Tetsuro Sasada, Akira Yamada, Kyogo Itoh. Delayed PSA responses in personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer: Phase II study. 2012 AUA Annual Meeting, May 20, Atlanta

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、最小有効免疫反応量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨用量と標準治療であるドセタキセル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およ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免疫学的最小免疫反応有効量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨投与量のペプチドワクチン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の探索的検討を行う早期第 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。割付結果に従い、KRM-20 を割付用量に調製し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性、特異的免疫能変化および免疫学的最小免疫反応有効量ならびに血清 PSA 値の変化について探索的検討を行う第 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 46 症例を対象として、背景因子 (年齢および血清 PSA 値) による動的割付により、無作為に 1:1 の割合で KRM-20

群またはプラセボ群に割り付ける。割付結果に従い、第 I 相臨床試験により決定された推奨投与量の KRM-20 (被験薬) またはプラセボ製剤 (対照薬) を 10 回投与、ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセルを併用し、ドセタキセル併用における KRM-20 の有効性および安全性の探索的検討を行う早期第 II 相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は血清 PSA 値の 50% 以上低下率であり、集積期間は 6 ヶ月、試験期間は 12 ヶ月である。

[倫理面への配慮]

当該臨床試験は患者を対象とした介入試験であり、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則を尊重し、治験実施計画書、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」および関連する法規制を遵守して実施する。

治験実施計画書および説明文書・同意文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA と記載) による医薬品戦略相談を実施した上で、各実施医療機関の治験審査委員会 (以下、IRB と記載) においても科学的および倫理的な面からの審査・承認を経た後、治験計画届出後に治験を開始する。さらに公的登録サイト (UMIN、JAPIC) に登録して実施する。

被験者からの同意取得にあたっては、可能な限り平易な言葉で表現した説明文書・同意文書を用いて、試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等について十分に説明する。被験者が説明内容を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)。なお、説明文書を読むことができない被験者に対する説明および同意は、公正な立会人

を立ち会わせて上で行う。

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報告書に記載
2. 当該分担者による研究結果については以下のとおりであり。

第 I 相臨床試験の副次評価項目である、特異的免疫能の変化および免疫学的最小免疫反応有効量の推定については、各被験者において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、および末梢血単核球の ELISPOT 法による CTL 活性を、スクリーニング検査、4 回目投与時、終了時 (中止時) に被験者より採取した血液検体を用いて測定し、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以って推定量とした。なお、各々の測定は、以下の 1)、2) の方法を用いて実施した。なお、早期第 II 相臨床試験の特異的免疫能変化については、KRM-20 またはプラセボ製剤 1 回目投与前、4 回目投与前および 6 回目投与前、ならびに終了時 (中止時) に採取した血液検体を用いて IgG および CTL を同様の方法で測定し、比較検討する予定である。

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 10 FIU 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

当初の研究計画では、平成 24 年 3 月より医師主導による第 I 相臨床試験 (試験期間 8 ヶ月) を開始して、10 月までに終了し、平成 24 年度後半 (平成 25 年 2 月) より本試験での推奨投与量を用いた早期第 II 相臨床試験 (試験期間 12 ヶ月) を実施し、試験期間内に中間評価を行う予定であった。しかしながら、PMDA からの非臨床試験実施の助言に伴い、4 週間反復皮下投与毒性試験を実施したことから、第 I 相臨床試験の開始が 6 月下旬となり、試験終了も平成 25 年 1 月となった。そのため、第 I 相臨床試験については当初の計画より約 3 ヶ月の遅れを生じ、それに伴い早期第 II 相臨床試験に関しても計画より数ヶ月の遅れを招いてはいるものの、第 I 相臨床試験は試験期間内に試験を終了することができた。研究計画全体の進捗遅延については、共同研究機関の協力を得ながら、速やかな症例登録ならびに試験実施の促進を図り、研究期間終了までにできる限り解消するよう努力する。

E. 結論

当該研究計画に沿って、概ね順調に経過していると自己評価しており、中間・事後評価委員会からも追加の非臨床試験のため、多少の遅れはあるが着実に進めており、研究が計画通りに進行しているとのコメントを頂いたが、当該研究事業の期間 (3 カ年) が来年度で終了となるため、早期第 II 相臨床試験ならびに当該研究事業の終了に向け、症例登録等の促進を図り、研究期間終了まで進捗管理を徹底する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 2012 Jun 1;72(8):834-45.
- 2) 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
- 3) 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.

- 4) Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Yamada A, Mine T, Terasaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung cancer. *Cancer Sci*, 2012 Apr;103(4):638-44.
- 5) 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, Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3208-21.
- 6) Sasada T, Noguchi M, Yamada A, Itoh K. Personalized peptide vaccination: a novel immunotherapeutic approach for advanced cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Sep 1;8(9), 1309-13.
- 7) Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K. Next generation peptide vaccines for advanced cancer. *Cancer Sci*. 2013, Jan 104(1), 15-21.
- 8) Toyoshima T, Kumamaru W, Hayashida J, Moriyama M, Kitamura R, Tanaka H, Yamada A, Itoh K, Nakamura S. In vitro induction of specific CD8+ T lymphocytes by tumor-associated antigenic peptides in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer Lett*. 2012 Sep 1;322(1):86-91.
- 9) Fukui A, Matsueda S, Kawano K, Tsuda N, Komatsu N, Shichijo S, Sasada T, Hattori S, Ushijima K, Itoh K, Kamura T. Identification of B cell epitopes reactive to human papillomavirus type-16 L1-derived peptides. *Virol J*. 9:199, 2012.
- 10) 山田 亮, 伊東恭悟: がんペプチドワクチンの開発 ~アカデミアからの挑戦。実験医学 Vol.31 No.1 2013 P.105-110.

2. 学会発表

- 1) Masanori Noguchi, Fukuko Moriya, Shigetaka Suekane, Kei Matsuoka, Satoko Matsueda, Tetsuro Sasada, Akira Yamada, Kyogo Itoh. Delayed PSA responses in personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer: Phase II study. 2012 AUA Annual Meeting, May 20, Atlanta
- 2) Tetsuro Sasada, Shigeru Yutani, Munehiro Yoshitomi, Satoko Matsueda, Nobukazu Komatsu, Kyogo Itoh. Personalized peptide

- vaccination as the second line therapy for patients with chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2012, **Chicago** April 2, 2012.
- 3) Satoko Matsueda, Nobukazu Komatsu, Kenichi Kusumoto, Shintaro Koga, Shigeru Yutani, Shigeki Shichijo, Takashi Mine, Kyogo Itoh, Tetsuro Sasada. Antibodies against CTL epitopes from tumor-associated antigens were widely detectable in humans: potential prognostic significance in cancer patients. Association for Cancer Immunotherapy (CIMT), May 25, 2012, Mainz
 - 4) Tetsuro Sasada, Shigeru Yutani, Satoko Matsueda, Nobukazu Komatsu, Kyogo Itoh. Personalized peptide vaccination in combination with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) 2012 Meeting, Oct 26-27, North Bethesda
 - 5) Satoko Matsueda, Nobukazu Komatsu, Kenichi Kusumoto, Shintaro Koga, Shigeru Yutani, Shigeki Shichijo, Takashi Mine, Kyogo Itoh, Tetsuro Sasada. Antibodies against CTL epitopes from tumor-associated antigens were widely detectable in humans. 第16回日本がん免疫学会総会 2012.7.26, 札幌
 - 6) 伊東恭悟. Personalized peptide vaccine: a new treatment modality for advanced cancer. 学会合同特別シンポジウム1-3. 第40回日本臨床免疫学会総会 2012.9.28, 東京
 - 7) Kyogo Itoh, Shigeru Yutani, and Tetsuro Sasada. Personalized peptide vaccination as a new therapeutic modality for chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients. 国際膵癌シンポジウム 2012.10.5, 京都
 - 8) 笹田哲朗, 伊東恭悟. 癌ペプチドワクチン療法における新規バイオマーカーの探索. 第112回日本外科学会総会 2012.4.14, 千葉
 - 9) 笹田哲朗, 吉富宗宏, 由谷 茂, 伊東恭悟. 標準治療抵抗性の進行膵癌に対するテーラーメイド型ペプチドワクチン療法. 第67回日本消化器外科学会総会 2012.7.20, 富山
 - 10) 山田 亮, 伊東恭悟. テーラーメイドがんペプチドワクチンの現状. 第16回日本がん免疫学会総会 2012.7.28, 札幌
 - 11) 笹田哲朗, 野口正典, 山田 亮, 小松誠和, 松枝智子, 伊東恭悟. テーラーメイドがんペプチドワクチン進行がんに対する新規免疫療法. 第71回日本癌学会学術総会 2012.9.19-21, 札幌
 - 12) 山田 亮, 由谷茂, 松枝智子, 小松誠和, 峯孝志, 笹田哲朗, 伊東恭悟. 化学療法抵抗性進行膵がん患者に対するセカンドラインとしてのテ