

### C. 研究成果

- ① 臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
- ② 当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

#### 登録目標及び実績

岡山大学病院における目標症例数は3症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得数は0例である。

### D. 考察

平成25年はギリアデルとアバスチンが相次いで悪性神経膠腫に対して医薬品承認された影響もあり当該治験は当初予定より約12カ月遅延しているものの、治験薬関連の重篤な有害事象はなく、ブラインド（ワクチン群とプラセボ群の併合）での生存期間中央値も想定どおりの結果がみられていることから、症例集積遅延以外は順調に進捗しているものと考えている。

### E. 結論

申請時研究計画に沿って、症例集積遅延以外は概ね順調に経過していると自己評価している。引き続きワクチン療法に適応となる候補症例に対しては、本治験の説明を行い、同意取得数を積み重ねていく。

### F. 研究発表

- ① 論文発表  
なし
- ② 学会発表  
なし

### G. 特許：

なし

**研究要旨**

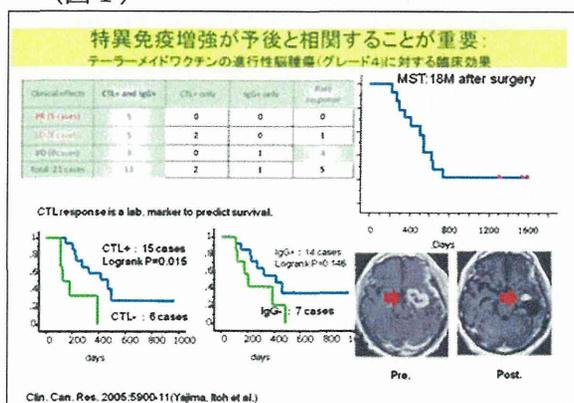
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の北里大学病院における同意取得例は 0 例であった

**A. 研究目的**

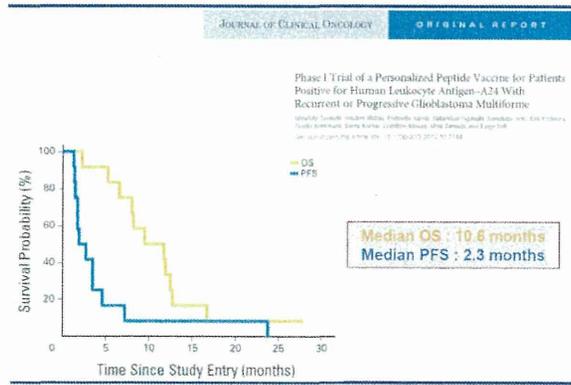
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテーラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(図 1)



(図 2)

第Ⅰ相臨床試験および継続投与試験(企業治験)



において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。日本では抗がん

剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

**倫理面への配慮**

臨床試験(治験)に先立ち、安全性を担保する為の安全性薬理試験並びに必要不可欠なラットを用いた各種毒性試験をG L P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による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関のIRBにより科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始されている。さらに公的登録サイト (UMIN) に登録した。被験者からの同意取得に当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し、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本人の自由意志による同意を文書にて取得している (インフォームド Consent)。また、試験開始後も、GCPに基づくモニタリングおよび監査を実施している。

**B. 研究方法**

本研究の体制は、膠芽腫に対するテーラーメイドペプチドワクチン第Ⅰ相臨床試験(治験)及び継続投与試験(治験)での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主な変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

**C. 研究成果**

① 臨床試験全体の研究成果については総合研究

報告書に記載

- ② 当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

#### 登録目標及び実績

北里大学病院における目標症例数は3症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得数は0例である。

#### D. 考察

平成25年はギリアデルとアバスチンが相次いで悪性神経膠腫に対して医薬品承認された影響もあり当該治験は当初予定より約12カ月遅延しているものの、治験薬関連の重篤な有害事象はなく、ブラインド（ワクチン群とプラセボ群の併合）での生存期間中央値も想定どおりの結果がみられていることから、症例集積遅延以外は順調に進捗しているものと考えている。

#### E. 結論

申請時研究計画に沿って、症例集積遅延以外は概ね順調に経過していると自己評価している。引き続きワクチン療法に適応となる候補症例に対しては、本治験の説明を行い、同意取得数を積み重ねていく。

#### F. 研究発表

- ① 論文発表  
なし  
②学会発表  
なし

#### G. 特許：

なし

研究分担者 角間 辰之 久留米大学教授

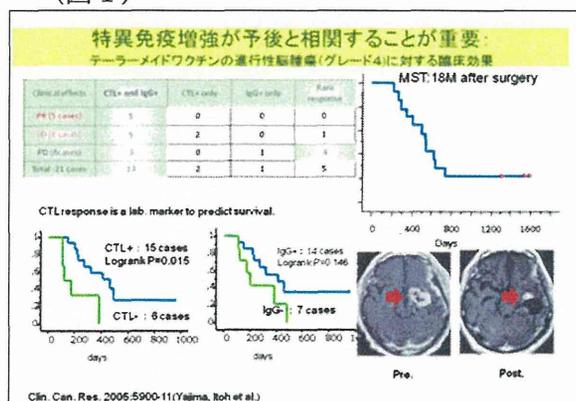
研究要旨本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第III相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

ブラインド（ワクチン群とプラセボ群を併合）での生存期間中央値（MST）について、平成 26 年 1 月 20 日を打ち切り日とした解析対象集団 37 例、死亡イベント 24 の解析では、7.6 ヶ月であった。引き続き追跡調査を行っていく。

### A. 研究目的

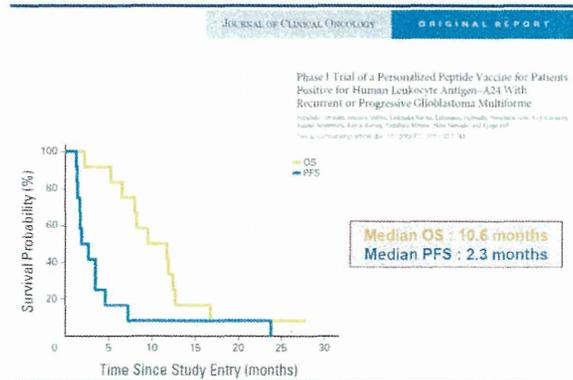
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテーラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(図 1)



(図 2)

第I相臨床試験および継続投与試験(企業治験)



において良好な成績が得られ、その特色・獨創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くの

ん患者の福音となると思われる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

### 倫理面への配慮

臨床試験(治験)に先立ち、安全性を担保する為の安全性薬理試験並びに必要な不可欠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による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB により科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始されている。さらに公的登録サイト (UMIN) に登録した。被験者からの同意取得に当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し、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本人の自由意志による同意を文書にて取得している (インフォームドコンセント)。また、試験開始後も、GCP に基づくモニタリングおよび監査を実施している。

### B. 研究方法

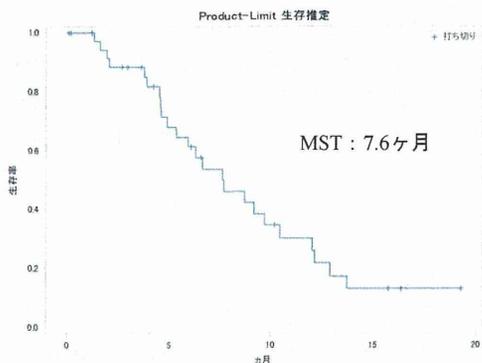
本研究の体制は、膠芽腫に対するテーラーメイドペプチドワクチン第 I 相臨床試験 (治験) 及び継続投与試験 (治験) での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主な変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

### C. 研究成果

- ① 臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
- ② 当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

#### 生存期間曲線

ブラインド（ワクチン群とプラセボ群を併合）での生存期間中央値（MST）について、平成 26 年 1 月 20 日を打ち切り日とした解析対象集団 37 例、死亡イベント 24 の解析では、7.6 ヶ月であった。引き続き追跡調査を行っていく。



OBS	集団	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
1	生存例のみ	13	6.84	6.51	0.0	4.21	19.3
2	全例	37	6.77	4.78	0.0	5.91	19.3

打ち切り日：2014年1月20日  
解析対象集団：1801（投与前脱落例）を除いた集団

### D. 考察

平成25年はギリアデルとアバスチンが相次いで悪性神経膠腫に対して医薬品承認された影響もあり当該治験は当初予定より約12カ月遅延しているものの、治験薬関連の重篤な有害事象はなく、ブラインド（ワクチン群とプラセボ群の併合）での生存期間中央値も想定どおりの結果がみられていることから、症例集積遅延以外は順調に進捗しているものと考えている。

### E. 結論

申請時研究計画に沿って、症例集積遅延以外は概ね順調に経過していると自己評価している。引き続き、追跡調査を行い、中間解析に向け準備を進める。

### F. 研究発表

- ① 論文発表  
なし
- ② 学会発表  
なし

### G. 特許：

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Yamada A,</u> <u>Sasada T,</u> <u>Noguchi M,</u> <u>Itoh K</u>	Next generation peptide vaccines for advanced cancer	<u>Cancer Sci.</u>	104(1)	15-21	2013
<u>Noguchi M,</u> <u>Moriya F,</u> <u>Suekane S,</u> <u>Ohnishi R,</u> <u>Matsueda S,</u> <u>Sasada T,</u> <u>Yamada A,</u> <u>Itoh K.</u>	A phase II trial of personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients: Prolongation of prostate-specific antigen doubling time.	BMC Cancer			2013
<u>Takahashi R,</u> <u>Yoshitomi M,</u> <u>Yutani S,</u> <u>Shirahama T,</u> <u>Noguchi M,</u> <u>Yamada A ,</u> <u>Itoh K,</u> <u>Sasada T .</u>	Current status of immunotherapy for the treatment of biliary tract cancer.	Hum Vaccin Immunother.	9(5)		2013
<u>Matsueda S ,</u> <u>Komatsu N,</u> <u>Kusumoto K,</u> <u>Koga S,</u> <u>Yamada A ,</u> <u>Kuromatsu R,</u> <u>Yamada S,</u> <u>Seki R,</u> <u>Yutani S,</u> <u>Shichijo S,</u> <u>Mine T,</u> <u>Fukuda T,</u> <u>Okamura T,</u> <u>Okuda S,</u> <u>Sata M,</u> <u>Honda J,</u> <u>Kaji M,</u> <u>Itoh K,</u> <u>Sasada T .</u>	Humoral immune responses to CTL epitope peptides from tumor-associated antigens are widely detectable in humans: a new biomarker for overall survival of patients with malignant diseases.	Dev Comp Immunol	41(1)	68-76	2013
<u>Yutani S,</u> <u>Komatsu N,</u> <u>Yoshitomi M,</u> <u>Matsueda S ,</u> <u>Yonemoto K,</u> <u>Mine T,</u> <u>Noguchi M,</u> <u>Ishihara Y,</u> <u>Yamada A ,</u> <u>Itoh K,</u> <u>Sasada T .</u>	A phase II study of a personalized peptide vaccination for chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients.	Oncol Rep.			2013

Takahashi R, Ishibashi Y, Hiraoka K, Matsueda S , Kawano K, Kawahara A, Kage M, Ohshima K, Yamanaka R, Shichijo S, Shirouzu K, <u>Itoh K</u> , Sasada T .	Phase II study of personalized peptide vaccination for refractory bone and soft tissue sarcoma patients.	Cancer Sci			2013
Yutani S, Komatsu N, Matsueda S , Yoshitomi M, Shirahama T, <u>Yamada A</u> , <u>Itoh K</u> , Sasada T .	Juzentaihoto failed to augment antigen-specific immunity but prevented deterioration of patients' conditions in advanced pancreatic cancer under personalized peptide vaccine.	Evid Based Complement Alternat Med.			2013
Terasaki M, Murotani K, <u>Narita Y</u> , <u>Nishikawa R</u> , Sasada T, <u>Yamada A</u> , <u>Itoh K</u> , Morioka M.	Controversies in clinical trials of cancer vaccines for glioblastoma	J Vaccines V4 accine	171		2013

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## Review Article

## Next-generation peptide vaccines for advanced cancer

Akira Yamada,<sup>1,4</sup> Tetsuro Sasada,<sup>2</sup> Masanori Noguchi<sup>3</sup> and Kyogo Itoh<sup>2</sup><sup>1</sup>Cancer Vaccine Development Division, Kurume University Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume; <sup>2</sup>Department of Immunology and Immunotherapy, Kurume University School of Medicine, Kurume; <sup>3</sup>Clinical Research Division, Kurume University Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume, Japan

(Received August 29, 2012/Revised October 18, 2012/Accepted October 22, 2012/Accepted manuscript online October 27, 2012/Article first published online December 4, 2012)

Many clinical trials of peptide vaccines have been carried out since the first clinical trial of a melanoma antigen gene-1-derived peptide-based vaccine was reported in 1995. The earlier generations of peptide vaccines were composed of one to several human leukocyte antigen class I-restricted CTL-epitope peptides of a single human leukocyte antigen type. Currently, various types of next-generation peptide vaccines are under development. In this review, we focus on the clinical trials of the following categories of peptide vaccines mainly published from 2008 to 2012: (i) multivalent long peptide vaccines; (ii) multi-peptide vaccines consisting of CTL- and helper-epitopes; (iii) peptide cocktail vaccines; (iv) hybrid peptide vaccines; (v) personalized peptide vaccines; and (vi) peptide-pulsed dendritic cell vaccines. (*Cancer Sci* 2013; 104: 15–21)

**A** cDNA-expression cloning technique to identify genes and peptides of tumor-associated antigens was first reported by van der Bruggen *et al.* in 1991.<sup>(1)</sup> Subsequently, a technique using autologous antibodies was introduced for identification of genes and peptides recognized by the host immune system.<sup>(2)</sup> These advanced techniques have provided a large number of antigens and peptides applicable as cancer vaccines. Many clinical trials of peptide vaccines have been carried out since the first clinical trial of a melanoma antigen gene-1 (MAGE-1)-derived peptide-based vaccine was reported in 1996 by Hu *et al.*<sup>(3)</sup> The earlier generations of peptide vaccines were composed of one to several human leukocyte antigen (HLA)-class I-restricted peptides of a single HLA-type. The peptides were emulsified with Montanide ISA51, a clinical grade of Freund's incomplete adjuvant, or pulsed on antigen-presenting cells and used for vaccination. Various types of new generation peptide vaccines have since been developed (Figs 1,2). In this review, we discuss the recent clinical trials of the latest generation of peptide-based cancer vaccines mainly published from 2008 to 2012.

### Multivalent long peptide vaccines

The classical types of peptide vaccines only contain one to several epitope peptides, which are recognized by CTLs or helper T cells. In contrast, the mother proteins of the peptide vaccines usually contain several HLA-type restricted epitopes recognized by both CTLs and helper T cells. Although the importance of helper T cells in the induction of CTLs has been established and protein vaccines are able to induce both CTLs and helper T cells, the protein vaccines have several demerits in terms of manufacturing and safety controls. To avoid these drawbacks, synthetic long peptide vaccines have been

developed. Synthetic long peptide vaccines are predominantly taken up by antigen presenting cells (APCs), where they are processed for presentation by both MHC class I and II molecules.

Several clinical studies using mixes of synthetic long peptides have been reported, as mixes of synthetic long peptide are likely to contain multiple HLA class I and II T-cell epitopes, which allows the use of this type of peptide vaccine in all patients irrespective of the type of HLA of each patient. Kenter *et al.*<sup>(4)</sup> carried out a phase I study of high-risk type human papilloma virus (HPV) 16 E6 and E7 overlapping long peptides in end-stage cervical cancer patients. Cocktails of nine E6 peptides and/or four E7 peptides, each 25–35-mer, covering the entire sequences of E6 and E7 proteins, were given s.c. with Montanide ISA51 four times at 3-week intervals. Co-injection of E6 and E7 long peptides induced a strong and broad T-cell response dominated by immunity against E6. Subsequently, they carried out a phase II study of this vaccine in patients with HPV-positive grade 3 vulvar intraepithelial neoplasia.<sup>(5)</sup> Vulvar intraepithelial neoplasia is a chronic disorder caused by HPV 16. At 3 months after the last vaccination, 12 of 20 patients (60%) had clinical responses and reported relief of symptoms. Five women had complete regression of the lesions. At 12 months of follow-up, 15 of 19 patients (79%) had clinical responses with a complete response in 9 of 19 patients (47%).

A synthetic long peptide vaccine targeted for p53 was reported by Speetjens *et al.*<sup>(6)</sup> The p53 synthetic long peptide vaccine consisted of 10 synthetic 25–30-mer long overlapping peptides, spanning amino acids 70–248 of the wild type p53 protein. Ten patients with metastatic colorectal cancer were vaccinated with this vaccine. The p53-specific T cell responses were induced in 9 of 10 patients as measured by  $\gamma$ -interferon (IFN- $\gamma$ ). Subsequently, a phase II study of a p53 synthetic long overlapping peptide vaccine in patients with ovarian cancer was carried out by the same group.<sup>(7)</sup> Twenty patients with recurrent elevation of CA-125 were immunized with the vaccine. Stable disease, as determined by CA-125 levels and computed tomography scans, was observed in 2/20 (10%) patients as the best clinical response, but no relationship was found with vaccine-induced immunity. Interferon- $\gamma$ -producing p53-specific T-cell responses were induced in all patients who received all four immunizations. Interestingly, the IFN- $\gamma$  secreted cells were CD4 T-cells and no CD8 T-cell/CTL responses were detected. The absence of CD8 T-cell/CTL responses may be attributable to the dominant production of

<sup>4</sup>To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: akiymd@med.kurume-u.ac.jp