

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 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 准教授

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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1～6 回目は毎週 1 回、7～10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治療薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

[倫理面への配慮]

当該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、各治験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・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当

該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB 承認：平成 25 年 5 月 22 日

治験計画届出：平成 25 年 6 月 10 日

当該試験期間：平成 25 年 7 月 1 日～

平成 26 年 12 月 31 日（予定）

目標症例数：6 症例

被験者への同意説明 7 名

同意取得後、本登録に至った症例：7 名

治験薬投与を行った症例：6 名

治験終了症例（中止症例）：3 名（1 名）

投与前脱落症例：1 名

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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調

に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Noguchi M, Moriya F, **Suekane S**, Ohnishi R, Matsueda S, Sasada T, Itoh K. A phase II trial of personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients: Prolongation of prostate-specific antigen doubling time. BMC Cancer. 2013 Dec 30; 13:613

2. 学会発表

1) **Suekane S**, Noguchi M, Moriya F, Sasada T, Matsuoka K Itoh K. Phase II study of personalized peptide vaccination for cisplatin-based chemotherapy resistant advanced urothelial carcinoma patients. 2013 AUA Annual Meeting, May 4-8, Sandiego

2) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, **Suekane S**, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer. 33rd Congress of the Soci Internationale d' Urologie, Sep 8-12, 2013, Vancouver, Canada

3) 野口正典、**末金茂高**、守屋普久子、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．第 11 回日本臨床腫瘍学会学術総会 2013.8.29-31, 仙台

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治療薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

[倫理面への配慮]

当該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、各治験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・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以
下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB 承認：平成 25 年 5 月 22 日

治験計画届出：平成 25 年 6 月 10 日

当該試験期間：平成 25 年 7 月 1 日～

平成 26 年 12 月 31 日（予定）

目標症例数：6 症例

被験者への同意説明 7 名

同意取得後、本登録に至った症例：7 名

治験薬投与を行った症例：6 名

治験終了症例（中止症例）：3 名（1 名）

投与前脱落症例：1 名

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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）
を実施する予定であった。しかしながら、非臨床
試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平
成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅
延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平
成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画よ
り全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担
者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つ
の医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗
遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調
に経過していると評価しており、当該年度の中

間・事後評価委員会においても本研究課題の継続
について「可」との評価であった。当該研究事業
は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第
相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業
への技術移転により併用療法における新規ペプチ
ドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り
組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Noguchi M, **Moriya F**, Suekane S, Ohnishi R,
Matsueda S, Sasada T, Itoh K. A phase II tri
al of personalized peptide vaccination in
castration-resistant prostate cancer patien
ts: Prolongation of prostate-specific anti
gen doubling time. BMC Cancer. 2013 Dec 30;
13:613

2. 学会発表

1) Suekane S, Noguchi M, **Moriya F**, Sasada T,
Matsuoka K Itoh K. Phase II study of person
alized peptide vaccination for cisplatin-ba
sed chemotherapy resistant advanced urothel
ial carcinoma patients. 2013 AUA Annual Mee
ting, May 4-8, Sandiego

2) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S,
Moriya F, Suekane S, Sasada T, Yamada A, Itoh
K. Phase I trial of a novel cancer vaccine
consisting of 20 mixed peptides in patients
with castration-resistant prostate cancer.
33rd Congress of the Soci Internationale d'
Urologie, Sep 8-12, 2013, Vancouver, Canada

3) 野口正典、末金茂高、**守屋普久子**、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．第 11 回日本臨床
腫瘍学会学術総会 2013.8.29-31, 仙台

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 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 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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

[倫理面への配慮]

当該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、各治験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・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

第 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。また、早期第 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、6 回目投与前および 8 回目投与前、ならびに終了時（中止時）検査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（ 10^5 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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Ohnishi R, Matsueda S, Sasada T, **Itoh K**. A phase II trial of personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients: Prolongation of prostate-specific antigen doubling time. BMC Cancer. 2013 Dec 30;13:613.
- 2) Noguchi M, Sasada T, **Itoh K**. Personalized peptide vaccination: a new approach for advanced cancer as therapeutic cancer vaccine. Cancer Immunol Immunother, 2013 May;62(5):919-29.
- 3) Yamada A, Sasada T, Noguchi M, **Itoh K**. Next-generation peptide vaccines for advanced cancer. Cancer Sci. 2013;104(1):15-21.
- 4) Sasada T, Yamada A, Noguchi M, **Itoh K**. Personalized Peptide Vaccine for Treatment of Advanced Cancer. Curr Med Chem. 2014 Feb 5. [Epub ahead of print]
- 5) Yutani S, Komatsu N, Yoshitomi M, Matsueda S, Yonemoto K, Mine T, Noguchi M, Ishihara Y, Yamada A, **Itoh K**, Sasada T. A phase II study of a personalized peptide vaccination for

- chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients. *Oncol Rep.* 2013 Sep;30(3): 1094-100.
- 6) Takahashi R, Yoshitomi M, Yutani S, Shirahama T, Noguchi M, Yamada A, **Ito K**, Sasada T. Current status of immunotherapy for the treatment of biliary tract cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(5):1069-72.
- 7) Matsueda S, Komatsu N, Kusumoto K, Koga S, Yamada A, Kuromatsu R, Yamada S, Seki R, Yutani S, Shichijo S, Mine T, Fukuda T, Okamura T, Okuda S, Sata M, Honda J, Kaji M, **Ito K**, Sasada T. 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.* 2013;41(1):68-76.
- 8) Terasaki M, Murotani K, Narita Y, Nishikawa R, Sasada T, Yamada A, **Ito K**, Morioka M. Controversies in Clinical Trials of Cancer Vaccines for Glioblastoma. *J Vaccines Vaccin.* 4:171, 2013.
- 9) Pang X, Tashiro K, Eguchi R, Komatsu N, Sasada T, **Ito K**, Kuhara S. Haptoglobin proved a Prognostic Biomarker in peripheral blood of patients with personalized peptide vaccinations for advanced castration-resistant prostate cancer. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2013;77(4):766-70.
- 10) Takahashi R, Ishibashi Y, Hiraoka K, Matsueda S, Kawano K, Kawahara A, Kage M, Ohshima K, Yamanaka R, Shichijo S, Shirouzu K, **Ito K**, Sasada T. Phase II study of personalized peptide vaccination for refractory bone and soft tissue sarcoma patients. *Cancer Sci.* 2013 Oct;104(10): 1285-94.
- 11) Yutani S, Komatsu N, Matsueda S, Yoshitomi M, Shirahama T, Yamada A, **Ito K**, Sasada T. Jumentaihoto 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;981717.
- 12) Yamada T, Azuma K, Muta E, Kim J, Sugawara S, Zhang GL, Matsueda S, Kasama-Kawaguchi Y, Yamashita Y, Yamashita T, Nishio K, **Ito K**, Hoshino T, Sasada T. EGFR T790M mutation as a possible target for immunotherapy; identification of HLA-A*0201-restricted T cell epitopes derived from the EGFR T790M mutation. *PLoS One.* 2013 Nov 5;8(11)
- 13) Azuma K, Komatsu N, Hattori S, Matsueda S, Kawahara A, Sasada T, **Ito K**, Hoshino T. Humoral Immune Responses to EGFR-Derived Peptides Predict Progression-Free and Overall Survival of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Gefitinib. *PLoS One.* 2014 Jan 31;9(1)
- 14) Soejima M, Sagata N, Komatsu N, Sasada T, Kawaguchi A, **Ito K**, Koda Y. Genetic factors associated with serum haptoglobin level in a Japanese population. *Clin Chim Acta.* 2014 Mar 12. [Epub ahead of print]
- 15) 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 P105-110
- 16) 小松誠和、**伊東恭悟**：テラーメイドペプチドワクチン。実験医学増刊 Vol.31 No.12 2013 P160
- 17) 小松誠和、**伊東恭悟**：最新がん薬物療法学 - がん薬物療法の最新知見 - 。日本臨床 Vol.72 Suppl2. 2014 P292-6

2 . 学会発表

- 1) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Sasada T, Yamada A, **Ito K**. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer. 33rd Congress of the Soci Internationale d' Urologie, Sep 8-12, 2013, Vancouver, Canada
- 2) Suekane S, Noguchi M, Moriya F, Sasada T, Matsuoka K, **Ito K**. Phase II study of personalized peptide vaccination for cisplatin-based chemotherapy resistant advanced urothelial carcinoma patients. The 108th Annual Meeting AUA 2013, May 4-8, San Diego, USA
- 3) Akira Yamada, Masanori Noguchi, **Kyogo Itoh**. 11th CIMT Annual Meeting(CIMT), May 14-16, 2013, Mainz, Germany
- 4) 野口正典、末金茂高、守屋普久子、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。第 11 回日本臨床腫瘍学会学術総会 2013.8.29-31, 仙台
- 5) 山田哲平、笹田哲朗、**伊東恭悟**：標準治療抵抗性大腸癌に対するテラーメイド癌ペプチドワクチン療法の検討。第 117 回日本外科学会定期学術集会 2013.4.11-13, 福岡
- 6) 山田 亮、植村天受、**伊東恭悟**：Phase II randomized study of personalized peptide vaccine for patients with early stages of

- castration-resistant prostate cancer. 第 17 回日本がん免疫学会総会 2013.7.3, 宇部
- 7) 小松誠和、Xiaoliang Pang、荒木啓充、高木真理、宮田有英、松枝智子、笹田哲朗、田代康介、久原哲、**伊東恭悟**：再燃前立腺がんを対象としたテラーメイドペプチドワクチン療法における一塩基多型(SNPs)解析による予後予測マーカーの探索. 第 17 回日本がん免疫学会総会 2013.7.4, 宇部
- 8) Teppei YAMADA, Koichi AZUMA, Shunichi SUGAWARA, Satoko MATSUEDA, Yuichi YAMASHITA, **Kyogo ITOH**, Tetsuro SASADA. EGFR T790M Mutation as a Novel Target for Immunotherapy against EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. 第 17 回日本がん免疫学会総会 2013.7.5, 宇部
- 9) 山田哲平、笹田哲朗、**伊東恭悟**：膵臓癌に対する十全大補湯のテラーメイドペプチドワクチン療法への免疫増強効果の検討. 第 68 回日本消化器外科学会総会 2013.7.17-19, 宮崎
- 10) 荒木啓充、Pang Xiaoliang、高木真理、宮田有英、小松誠和、松枝智子、**伊東恭悟**、笹田哲朗、田代康介、久原哲：再燃前立腺がん患者の遺伝子発現プロファイルに基づくテラーメイドペプチドワクチン適格性診断マーカーの同定. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.3, 横浜
- 11) 松枝智子、横峯正人、福井章正、河野光一郎、津田尚武、七條茂樹、笹田哲朗、牛嶋公生、**伊東恭悟**、嘉村敏治：ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン投与により免疫原性を示す HPV16 型 L1 由来ペプチドエピトープの同定. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.3, 横浜
- 12) Teppei Yamada, Koichi Azuma, Shunichi Sugawara, Satoko Matsueda, Yuichi Yamashita, **Kyogo Itoh**, Tetsuro Sasada. EGFR T790M-derived T Cell Epitopes as a Target for Immunotherapy against EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.3-5, 横浜
- 13) 山田 亮、野口正典、笹田哲朗、小松誠和、松枝智子、**伊東恭悟**：去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした 20 ペプチド混合ワクチンの第 2 相臨床試験. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.4, 横浜
- 14) 唐宇飛、高橋龍司、岩熊伸高、竹中美貴、高良慶子、白水和雄、松枝智子、笹田哲朗、**伊東恭悟**：乳癌テラーメイドペプチドワクチン療法後の免疫組織学的検討. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.4, 横浜
- 15) 和氣加容子、松枝智子、**伊東恭悟**、山田 亮：ペプチドワクチン投与非小細胞肺癌患者末梢血 T 細胞における PD-1 の発現. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.5, 横浜
- 16) **伊東恭悟**、山田 亮、植村天受、笹田哲朗、野口正典：CTL エピトープワクチン療法. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.5, 横浜
- 17) 野口正典、末金茂高、守屋普久子、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. 第 78 回日本泌尿器科学会東部総会 2013.10.17-19, 新潟
- G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
- 1 . 特許取得
名称：ペプチドカクテルワクチン；発明者名：**伊東恭悟**、野口正典、笹田哲朗、由谷 茂、山田 亮、小松誠和、松枝智子、七條茂樹；出願番号：61/821348；出願日：平成 25 年 5 月 9 日
名称：腫瘍抗原ペプチド；発明者名：**伊東恭悟**、松枝智子、七條茂樹；出願番号：特願 2013-075975；出願日：平成 25 年 4 月 1 日
- 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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 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、最小有効免疫反応量を推定する第 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1～6 回目は毎週 1 回、7～10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

[倫理面への配慮]

当該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、各治験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・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

KRM-20 の非臨床試験として、平成 24 年 8 月に最終報告となった 4 週間反復皮下投与毒性試験に引き続き、平成 24 年 8 月より GLP 下での 26 週間反復皮下投与毒性試験を開始し、平成 25 年 5 月 29 日に最終報告となったが、臨床的に問題となる毒性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の結果であった。また、当該非臨床試験と並行して GMP 下での治験薬製造、各実施医療機関への製剤供給システムの構築、および早期第 相臨床試験における「治験薬取扱い手順書」を策定した。さらに、当該臨床試験では、二重盲検試験における割付責任者として割付に関する業務、ならびに割付結果に従って各実施医療機関へ治験薬を交付する治験薬提供者としての役割を担っているが、KRM-20 の使用期限については、保存安定性の継続試験により、1 年から 2 年と延長可能となった。

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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第

相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K. Next-generation peptide vaccines for advanced cancer. *Cancer Sci.* 2013;104(1): 15-21.
- 2) Sasada T, Yamada A, Noguchi M, Itoh K. Personalized Peptide Vaccine for Treatment of Advanced Cancer. *Curr Med Chem.* 2014 Feb 5. [Epub ahead of print]
- 3) Yutani S, Komatsu N, Yoshitomi M, Matsueda S, Yonemoto K, Mine T, Noguchi M, Ishihara Y, Yamada A, Itoh K, Sasada T. A phase II study of a personalized peptide vaccination for chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients. *Oncol Rep.* 2013 Sep;30(3): 1094-100.
- 4) Takahashi R, Yoshitomi M, Yutani S, Shirahama T, Noguchi M, Yamada A, Itoh K, Sasada T. Current status of immunotherapy for the treatment of biliary tract cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(5):1069-72.
- 5) Matsueda S, Komatsu N, Kusumoto K, Koga S, Yamada A, Kuromatsu R, Yamada S, Seki R, Yutani S, Shichijo S, Mine T, Fukuda T, Okamura T, Okuda S, Sata M, Honda J, Kaji M, Itoh K, Sasada T. 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.* 2013;41(1):68-76.
- 6) Terasaki M, Murotani K, Narita Y, Nishikawa R, Sasada T, Yamada A, Itoh K, Morioka M. Controversies in Clinical Trials of Cancer Vaccines for Glioblastoma. *J Vaccines Vaccin.* 4:171, 2013.
- 7) Yutani S, Komatsu N, Matsueda S, Yoshitomi M, Shirahama T, Yamada A, Itoh K, 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;981717.
- 8) 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 P105-110

2. 学会発表

- 1) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Sasada T, **Yamada A**, Itoh K. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer. 33rd Congress of the Soci Internationale d' Urologie, Sep 8-12, 2013, Vancouver, Canada
 - 2) **Akira Yamada**, Masanori Noguchi, Kyogo Itoh. 11th CIMT Annual Meeting(CIMT), May 14-16, 2013, Mainz, Germany
 - 3) 野口正典、末金茂高、守屋普久子、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。第11回日本臨床腫瘍学会学術総会 2013.8.29-31, 仙台
 - 4) **山田 亮**、植村天受、伊東恭悟：Phase II randomized study of personalized peptide vaccine for patients with early stages of castration-resistant prostate cancer. 第17回日本がん免疫学会総会 2013.7.3, 宇部
 - 5) **山田 亮**：がんペプチドワクチンの開発の現状と展望。第9回定位放射線治療講演会 2013.8.30, 名古屋
 - 6) **山田 亮**、野口正典、笹田哲朗、小松誠和、松枝智子、伊東恭悟：去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした20ペプチド混合ワクチンの第 相臨床試験。第72回日本癌学会学術総会 2013.10.4, 横浜
 - 7) 和氣加容子、松枝智子、伊東恭悟、**山田 亮**：ペプチドワクチン投与非小細胞肺癌患者末梢血T細胞におけるPD-1の発現。第72回日本癌学会学術総会 2013.10.5, 横浜
 - 8) 伊東恭悟、**山田 亮**、植村天受、笹田哲朗、野口正典：CTL エピトープワクチン療法。第72回日本癌学会学術総会 2013.10.5, 横浜
 - 9) 野口正典、末金茂高、守屋普久子、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。第78回日本泌尿器科学会東部総会 2013.10.17-19, 新潟
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
名称：ペプチドカクテルワクチン；発明者名：伊東恭悟、野口正典、笹田哲朗、由谷 茂、**山田 亮**、小松誠和、松枝智子、七條茂樹；出願番号：61/821348；出願日：平成25年5月9日
 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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 笹田 哲朗 久留米大学 准教授

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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治療薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

[倫理面への配慮]

当該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、各治験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・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

第 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。また、早期第 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、6 回目投与前および 8 回目投与前、ならびに終了時（中止時）検査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（ 10^5 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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Ohnishi R, Matsueda S, **Sasada T**, Itoh K. A phase II trial of personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients: Prolongation of prostate-specific antigen doubling time. BMC Cancer. 2013 Dec 30;13:613.
- 2) Noguchi M, **Sasada T**, Itoh K. Personalized peptide vaccination: a new approach for advanced cancer as therapeutic cancer vaccine. Cancer Immunol Immunother, 2013 May;62(5):919-29.
- 3) Yamada A, **Sasada T**, Noguchi M, Itoh K. Next-generation peptide vaccines for advanced cancer. Cancer Sci. 2013;104(1):15-21.
- 4) **Sasada T**, Yamada A, Noguchi M, Itoh K. Personalized Peptide Vaccine for Treatment of Advanced Cancer. Curr Med Chem. 2014 Feb 5. [Epub ahead of print]
- 5) Yutani S, Komatsu N, Yoshitomi M, Matsueda S, Yonemoto K, Mine T, Noguchi M, Ishihara Y, Yamada A, Itoh K, **Sasada T**. A phase II study of a personalized peptide

- vaccination for chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients. *Oncol Rep.* 2013 Sep;30(3): 1094-100.
- 6) Takahashi R, Yoshitomi M, Yutani S, Shirahama T, Noguchi M, Yamada A, Itoh K, **Sasada T**. Current status of immunotherapy for the treatment of biliary tract cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(5):1069-72.
- 7) Matsueda S, Komatsu N, Kusumoto K, Koga S, Yamada A, Kuromatsu R, Yamada S, Seki R, Yutani S, Shichijo S, Mine T, Fukuda T, Okamura T, Okuda S, Sata M, Honda J, Kaji M, Itoh K, **Sasada T**. 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.* 2013;41(1):68-76.
- 8) Terasaki M, Murotani K, Narita Y, Nishikawa R, **Sasada T**, Yamada A, Itoh K, Morioka M. Controversies in Clinical Trials of Cancer Vaccines for Glioblastoma. *J Vaccines Vaccin.* 4:171, 2013.
- 9) Pang X, Tashiro K, Eguchi R, Komatsu N, **Sasada T**, Itoh K, Kuhara S. Haptoglobin proved a Prognostic Biomarker in peripheral blood of patients with personalized peptide vaccinations for advanced castration-resistant prostate cancer. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2013;77(4):766-70.
- 10) Takahashi R, Ishibashi Y, Hiraoka K, Matsueda S, Kawano K, Kawahara A, Kage M, Ohshima K, Yamanaka R, Shichijo S, Shirouzu K, Itoh K, **Sasada T**. Phase II study of personalized peptide vaccination for refractory bone and soft tissue sarcoma patients. *Cancer Sci.* 2013 Oct;104(10): 1285-94.
- 11) Yutani S, Komatsu N, Matsueda S, Yoshitomi M, Shirahama T, Yamada A, Itoh K, **Sasada T**. Jumentaihoto 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;981717.
- 12) Yamada T, Azuma K, Muta E, Kim J, Sugawara S, Zhang GL, Matsueda S, Kasama-Kawaguchi Y, Yamashita Y, Yamashita T, Nishio K, Itoh K, Hoshino T, **Sasada T**. EGFR T790M mutation as a possible target for immunotherapy; identification of HLA-A*0201-restricted T cell epitopes derived from the EGFR T790M mutation. *PLoS One.* 2013 Nov 5;8(11)
- 13) Azuma K, Komatsu N, Hattori S, Matsueda S, Kawahara A, **Sasada T**, Itoh K, Hoshino T. Humoral Immune Responses to EGFR-Derived Peptides Predict Progression-Free and Overall Survival of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Gefitinib. *PLoS One.* 2014 Jan 31;9(1)
- 14) Soejima M, Sagata N, Komatsu N, **Sasada T**, Kawaguchi A, Itoh K, Koda Y. Genetic factors associated with serum haptoglobin level in a Japanese population. *Clin Chim Acta.* 2014 Mar 12. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, **Sasada T**, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer. 33rd Congress of the Soci Internationale d' Urologie, Sep 8-12, 2013, Vancouver, Canada
- 2) Suekane S, Noguchi M, Moriya F, **Sasada T**, Matsuoka K, Itoh K. Phase II study of personalized peptide vaccination for cisplatin-based chemotherapy resistant advanced urothelial carcinoma patients. The 108th Annual Meeting AUA 2013, May 4-8, San Diego, USA
- 3) 野口正典、末金茂高、守屋普久子、**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。第11回日本臨床腫瘍学会学術総会 2013.8.29-31, 仙台
- 4) 山田哲平、**笹田哲朗**、伊東恭悟：標準治療抵抗性大腸癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法の検討。第117回日本外科学会定期学術集会 2013.4.11-13, 福岡
- 5) 小松誠和、Xiaoliang Pang、荒木啓充、高木真理、宮田有英、松枝智子、**笹田哲朗**、田代康介、久原哲、伊東恭悟：再燃前立腺がんを対象としたテーラーメイドペプチドワクチン療法における一塩基多型(SNPs)解析による予後予測マーカーの探索。第17回日本がん免疫学会総会 2013.7.4, 宇部
- 6) Teppei YAMADA, Koichi AZUMA, Shunichi SUGAWARA, Satoko MATSUEDA, Yuichi YAMASHITA, Kyogo ITOH, **Tetsuro SASADA**. EGFR T790M Mutation as a Novel Target for Immunotherapy against EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. 第17回日本がん免疫学会総会 2013.7.5, 宇部
- 7) 山田哲平、**笹田哲朗**、伊東恭悟：膵臓癌に対す

- る十全大補湯のテラーメイドペプチドワクチン療法への免疫増強効果の検討. 第 68 回日本消化器外科学会総会 2013.7.17-19, 宮崎
- 8) 荒木啓充、Pang Xiaoliang、高木真理、宮田有英、小松誠和、松枝智子、伊東恭悟、**笹田哲朗**、田代康介、久原哲：再燃前立腺がん患者の遺伝子発現プロファイルに基づくテラーメイドペプチドワクチン適格性診断マーカーの同定. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.3, 横浜
- 9) 松枝智子、横峯正人、福井章正、河野光一郎、津田尚武、七條茂樹、**笹田哲朗**、牛嶋公生、伊東恭悟、嘉村敏治：ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン投与により免疫原性を示す HPV16 型 L1 由来ペプチドエピトープの同定. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.3, 横浜
- 10) Teppei Yamada, Koichi Azuma, Shunichi Sugawara, **Satoko Matsueda**, Yuichi Yamashita, Kyogo Itoh, **Tetsuro Sasada**. EGFR T790M-derived T Cell Epitopes as a Target for Immunotherapy against EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.3-5, 横浜
- 11) 山田 亮、野口正典、**笹田哲朗**、小松誠和、松枝智子、伊東恭悟：去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした 20 ペプチド混合ワクチンの第相臨床試験. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.4, 横浜
- 12) 唐宇飛、高橋龍司、岩熊伸高、竹中美貴、高良慶子、白水雄、松枝智子、**笹田哲朗**、伊東恭悟：乳癌テラーメイドペプチドワクチン療法後の免疫組織学的検討. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.4, 横浜
- 13) 伊東恭悟、山田 亮、植村天受、**笹田哲朗**、野口正典：CTL エピトープワクチン療法. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.5, 横浜
- 14) 野口正典、末金茂高、守屋普久子、**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. 第 78 回日本泌尿器科学会東部総会 2013.10.17-19, 新潟
- G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
- 1 . 特許取得
名称：ペプチドカクテルワクチン；発明者名：伊東恭悟、野口正典、**笹田哲朗**、由谷 茂、山田 亮、小松誠和、松枝智子、七條茂樹；出願番号：61/821348；出願日：平成 25 年 5 月 9 日
 - 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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 松枝 智子 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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1～6 回目は毎週 1 回、7～10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

[倫理面への配慮]

当該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、各治験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・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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 consent）。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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

第 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。また、早期第 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、6 回目投与前および 8 回目投与前、ならびに終了時（中止時）検査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（ 10^5 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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Ohnishi R, **Matsueda S**, Sasada T, Itoh K. A phase II trial of personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients: Prolongation of prostate-specific antigen doubling time. BMC Cancer. 2013 Dec 30;13:613.
- 2) Yutani S, Komatsu N, Yoshitomi M, **Matsueda S**, Yonemoto K, Mine T, Noguchi M, Ishihara Y, Yamada A, Itoh K, Sasada T. A phase II study of a personalized peptide vaccination for chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients. Oncol Rep. 2013 Sep;30(3): 1094-100.
- 3) **Matsueda S**, Komatsu N, Kusumoto K, Koga S, Yamada A, Kuromatsu R, Yamada S, Seki R, Yutani S, Shichijo S, Mine T, Fukuda T, Okamura T, Okuda S, Sata M, Honda J, Kaji M, Itoh K, Sasada T. 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. 2013;41(1):68-76.
- 4) Takahashi R, Ishibashi Y, Hiraoka K, **Matsueda S**, Kawano K, Kawahara A, Kage M, Ohshima K, Yamanaka R, Shichijo S, Shirouzu K, Itoh K, Sasada T. Phase II study of personalized peptide vaccination for refractory bone and soft tissue sarcoma patients. Cancer Sci. 2013 Oct;104(10):1285-94.
 - 5) Yutani S, Komatsu N, **Matsueda S**, Yoshitomi M, Shirahama T, Yamada A, Itoh K, 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;2013:981717.
 - 6) Yamada T, Azuma K, Muta E, Kim J, Sugawara S, Zhang GL, **Matsueda S**, Kasama-Kawaguchi Y, Yamashita Y, Yamashita T, Nishio K, Itoh K, Hoshino T, Sasada T. EGFR T790M mutation as a possible target for immunotherapy; identification of HLA-A*0201-restricted T cell epitopes derived from the EGFR T790M mutation. PLoS One. 2013 Nov 5;8(11)
 - 7) Azuma K, Komatsu N, Hattori S, **Matsueda S**, Kawahara A, Sasada T, Itoh K, Hoshino T. Humoral Immune Responses to EGFR-Derived Peptides Predict Progression-Free and Overall Survival of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Gefitinib. PLoS One. 2014 Jan 31;9(1)
2. 学会発表
- 1) **Satoko Matsueda**. 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 disease. The International Symposium on Immunotherapy, Oct 11-12, London, UK
 - 2) 小松誠和、Xiaoliang Pang、荒木啓充、高木真理、宮田有英、**松枝智子**、笹田哲朗、田代康介、久原哲、伊東恭悟：再燃前立腺がんを対象としたテラーメイドペプチドワクチン療法における一塩基多型(SNPs)解析による予後予測マーカーの探索。第17回日本がん免疫学会総会 2013.7.4, 宇部
 - 3) Teppei YAMADA, Koichi AZUMA, Shunichi SUGAWARA, **Satoko MATSUEDA**, Yuichi YAMASHITA, Kyogo ITOH, Tetsuro SASADA. EGFR T790M Mutation as a Novel Target for Immunotherapy against EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. 第17回日本がん免疫学会総会 2013.7.5, 宇部
 - 4) 荒木啓充、Pang Xiaoliang、高木真理、宮田有英、小松誠和、**松枝智子**、伊東恭悟、笹田哲朗、田代康介、久原哲：再燃前立腺がん患者の遺伝子発現プロファイルに基づくテラーメイドペプチドワクチン適格性診断マーカーの同定。第72回日本癌学会学術総会 2013.10.3, 横浜
 - 5) **松枝智子**、横峯正人、福井章正、河野光一郎、津田尚武、七條茂樹、笹田哲朗、牛嶋公生、伊東恭悟、嘉村敏治：ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン投与により免疫原性を示すHPV16型L1由来ペプチドエピトープの同定。第72回日本癌学会学術総会 2013.10.3, 横浜
 - 6) Teppei Yamada, Koichi Azuma, Shunichi Sugawara, **Satoko Matsueda**, Yuichi Yamashita, Kyogo Itoh, Tetsuro Sasada. EGFR T790M-derived T Cell Epitopes as a Target for Immunotherapy against EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. 第72回日本癌学会学術総会 2013.10.3-5, 横浜
 - 7) 山田 亮、野口正典、笹田哲朗、小松誠和、**松枝智子**、伊東恭悟：去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした20ペプチド混合ワクチンの第1相臨床試験。第72回日本癌学会学術総会 2013.10.4, 横浜
 - 8) 唐宇飛、高橋龍司、岩熊伸高、竹中美貴、高良慶子、白水雄、**松枝智子**、笹田哲朗、伊東恭悟：乳癌テラーメイドペプチドワクチン療法後の免疫組織学的検討。第72回日本癌学会学術総会 2013.10.4, 横浜
 - 9) 和氣加容子、**松枝智子**、伊東恭悟、山田 亮：ペプチドワクチン投与非小細胞肺癌患者末梢血T細胞におけるPD-1の発現。第72回日本癌学会学術総会 2013.10.5, 横浜
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
 - 名称：ペプチドカクテルワクチン；発明者名：伊東恭悟、野口正典、笹田哲朗、由谷 茂、山田 亮、小松誠和、**松枝智子**、七條茂樹；出願番号：61/821348；出願日：平成25年5月9日
 - 名称：腫瘍抗原ペプチド；発明者名：伊東恭悟、**松枝智子**、七條茂樹；出願番号：特願2013-075975；出願日：平成25年4月1日
 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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 内藤 誠二 九州大学 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 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（以下、CRPC と記載）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CRPC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 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 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、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CRPC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 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、CRPC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 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）を合計10回投与（1~6回目は毎週1回、7~10回目は3週に1回）ならびに治験薬6回目投与日よりドセタキセル（3週間間隔で5コース投与）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 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12ヶ月、試験期間は18ヶ月である。

〔倫理面への配慮〕

当該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、各治験実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRBと記載）においても科学および倫理的な面からの審査・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB承認：平成25年8月2日

治験計画変更届出：平成25年8月8日

当該試験期間：平成25年8月中旬～

平成26年12月31日(予定)

目標症例数：5症例

被験者への同意説明5名

同意取得後、本登録に至った症例：5名

治験薬投与を行った症例：5名

治験終了症例(中止症例)：5名(0名)

投与前脱落症例：0名

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 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 相臨床試験(試験期間12ヶ月)を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成24年6月下旬、試験終了が平成25年1月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成25年7月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kashiwagi E, Shiota M, Yokomizo A, Itsumi M, Inokuchi J, Uchiumi T, **Naito S**: Prostaglandin receptor EP3 mediates growth inhibitory effect of aspirin through androgen receptor and contributes to castration resistance in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 20 (3): 431-441, 2013
- 2) Itsumi M, Shiota M, Yokomizo A, Kashiwagi E, Takeuchi A, Tatsugami K, Inokuchi J, Song Y, Uchiumi T, **Naito S**. Human heterochromatin protein 1 isoforms regulate androgen receptor signaling in prostate cancer. *J Mol Endocrinol* 50 (3): 401-409, 2013
- 3) Shiota M, Kashiwagi E, Yokomizo A, Takeuchi A, Dejima T, Song Y, Tatsugami K, Inokuchi J, Uchiumi T, **Naito S**: Interaction between docetaxel resistance and castration resistance in prostate cancer: Implications of twist1, YB-1, and androgen receptor. *Prostate* 73 (12): 1336-1344, 2013

2. 学会発表

- 1) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, **Naito S**, Moriya F, Suekane S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer. 33rd Congress of the Soci Internationale d' Urologie, Sep 8-12, 2013, Vancouver, Canada
- 2) 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. The 108th Annual Meeting AUA 2013, May 4-8, San Diego, USA
- 3) Yokomizo A, Otsubo S, Mochida O, Tatsugami K, Inokuchi J, **Naito S**. The prostate specific antigen kinetics in incidental prostate cancer and benign prostatic hyperplasia treated by holmium laser enucleation of the prostate: single surgeon cohort analysis. 33rd Congress of the Société Internationale d'Urologie, Sep 8-12, 2013, Vancouver, Canada

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 大山 力 弘前大学 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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

〔倫理面への配慮〕

当該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、各治験実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRB と記載）においても科学および倫理的な面からの審査・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB承認：平成25年9月13日

治験計画変更届出：平成25年9月17日

当該試験期間：平成25年10月1日～

平成26年12月31日(予定)

目標症例数：5症例

被験者への同意説明6名

同意取得後、本登録に至った症例：4名

治験薬投与を行った症例：4名

治験終了症例(中止症例)：0名(0名)

投与前脱落症例：2名

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 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 相臨床試験(試験期間12ヶ月)を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成24年6月下旬、試験終了が平成25年1月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成25年7月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業 recurrence after radical

prostatectomy. The 108th Annual Meeting AUA 2013, May 4-8, San Diego, USA

- 2) Tobisawa Y, Hatakeyama S, Yoneyama T, Okamoto T, Sugiyama N, Suzuki Y, Okamoto A, Yamamoto H, Imai A,

への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hatakeyama S, Shibata TK, Tobisawa Y, Ohyama C, Sugihara K, Fukuda MN: Tumor targeting by a carbohydrate ligand-mimicking peptide. *Methods Mol Biol*, 1022:369-386. 2013.
- 2) Tsuchiya N, Matsui S, Narita S, Kamba T, Mitsuzuka K, Hatakeyama S, Horikawa Y, Inoue T, Saito S, Ohyama C, Arai Y, Ogawa O, Habuchi T: Distinct cancer-specific survival in metastatic prostate cancer patients classified by a panel of single nucleotide polymorphisms of cancer-associated genes. *Genes Cancer*. 2013 Jan;4(1-2):54-60. doi: 10.1177/1947601913481354 PMID: 23946871
- 3) 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 Rep*, 7:359-364, 2013.
- 4) Tsuchiya N, Narita S, Inoue T, Saito M, Numakura K, Huang M, Hatakeyama S, Satoh S, Saito S, Ohyama C, Arai Y, Ogawa O, Habuchi T: Insulin-like growth factor-1 genotypes and haplotypes influence the survival of prostate cancer patients with bone metastasis at initial diagnosis. *BMC Cancer*, 13:150, 2013.

2. 学会発表

- 1) Tobisawa Y, Yoneyama T, Hatakeyama S, Yamamoto H, Sugiyama N, Suzuki Y, Okamoto A, Okamoto T, Imai A, Yoneyama T, Hashimoto Y, Oikawa M, Narita T, Hagiwara K, Koie T, Ohyama C: Immunohistochemical detection of core2 -1, 6-N-acetylglucosaminyltransferase is an independent risk factor for PSA Yoneyama T, Hashimoto Y, Narita T, Koie T, Ohyama C: Core2 -1, 6-N-acetylglucosaminyltransferase over-expression in prostate cancer induces secretion of growth factors via enhanced adhesion to prostate

stromal cells. The 108th Annual Meeting
AUA 2013, May 4-8, San Diego, USA

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ペプチドワクチン療法開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 新井 学 獨協医科大学越谷病院 准教授

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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

〔倫理面への配慮〕

当該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、各治験実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRB と記載）においても科学および倫理的な面からの審査・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB 承認：平成 25 年 7 月 19 日

治験計画変更届出：平成 25 年 8 月 8 日

当該試験期間：平成 25 年 9 月 1 日～

平成 26 年 12 月 31 日（予定）

目標症例数：5 症例

被験者への同意説明 6 名

同意取得後、本登録に至った症例：5 名

治験薬投与を行った症例：4 名

治験終了症例（中止症例）：1 名（0 名）

投与前脱落症例：1 名

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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導試験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業

への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueno S, Mizokami A, Fukagai T, Fujimoto N, Oh-Oka H, Kondo Y, Arai G, Ide H, Horie S, Ueki O, Kawaguchi K, Shimamura M, Orito M, Ishida T, Ikeda D, Namiki M. Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis: the ZABUTON-PC (zoledronic acid/androgen blockade trial on prostate cancer) study. Anticancer Res. 2013 Sep; 33 (9): 3837-44.

2. 学会発表

- 1) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer. 33rd Congress of the Soci Internationale d' Urologie, Sep 8-12, 2013, Vancouver, Canada
- 2) 新井 学、鈴木啓介、岩端威之、定岡侑子、太田茂之、慎 武、飯島将司、西尾浩二郎、川口真琴、佐藤 両、小堀善友、芦沢好夫、八木宏、宋 成浩、岡田 弘：去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の治療継続期間予測因子に対する検討。第 51 回日本癌治療学会学術集会 2013.10.24, 京都
- 3) 上野 悟、溝上 敦、深貝 隆、藤本直浩、大岡均至、近藤幸尋、新井 学、井手久満、並木幹夫：骨転移を有する前立腺癌初発症例に対するゾレドロン酸併用 CAB 療法に関する前向き研究。第 51 回日本癌治療学会学術集会 2013.10.25, 京都

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 松本 和将 北里大学 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 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（以下、CRPC と記載）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CRPC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 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 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、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CRPC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 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、CRPC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 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）を合計10回投与（1~6回目は毎週1回、7~10回目は3週に1回）ならびに治験薬6回目投与日よりドセタキセル（3週間間隔で5コース投与）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 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12ヶ月、試験期間は18ヶ月である。

〔倫理面への配慮〕

当該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、各治験実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRBと記載）においても科学および倫理的な面からの審査・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB 承認：平成 25 年 7 月 18 日

治験計画変更届出：平成 25 年 8 月 8 日

当該試験期間：平成 25 年 9 月 1 日～

平成 26 年 12 月 31 日（予定）

目標症例数：4 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 名

治験薬投与を行った症例：4 名

治験終了症例（中止症例）：0 名（0 名）

投与前脱落症例：0 名

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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画よ

り全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer. 33rd Congress of the Soci Internationale d' Urologie, Sep 8-12, 2013, Vancouver, Canada

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 植村 天受 近畿大学 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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

〔倫理面への配慮〕

当該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、各治験実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRB と記載）においても科学および倫理的な面からの審査・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB 承認：平成 25 年 9 月 10 日

治験計画変更届出：平成 25 年 9 月 17 日

当該試験期間：平成 25 年 10 月 1 日～

平成 26 年 12 月 31 日（予定）

目標症例数：5 症例

被験者への同意説明 2 名

同意取得後、本登録に至った症例：2 名

治験薬投与を行った症例：2 名

治験終了症例（中止症例）：0 名（0 名）

投与前脱落症例：0 名

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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. 2013 Apr 2; 108(6): 1260-66.

2) Nozawa M, Inagaki T, Nagao K, Nishioka T, Komura T, Esa A, Kitagawa M, Imanishi M, Uekado Y, Ogawa T, Kajikawa H, Uejima S, Matsuyama H, Hara I, Uemura H. Phase II trial of zoledronic acid combined with androgen-deprivation therapy for treatment-naïve prostate cancer with bone metastasis. Int J Oncol. 2013 Aug 3. [Epub ahead of print]

3) Matsuyama H, Shimabukuro T, Hara I, Kohjimoto Y, Suzuki K, Koike H, Uemura H, Hayashi T, Ueno M, Kodaira K, Tomita Y, Sakurai T, Shimizu N. Combination of hemoglobin, alkaline phosphatase, and age predicts optimal docetaxel regimen for patients with castration-resistant prostate cancer. Int J Oncol. 2013 Nov 23. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 山田 亮、植村天受、伊東恭悟：Phase II randomized study of personalized peptide vaccine for patients with early stages of castration-resistant prostate cancer. 第 17 回日本がん免疫学会総会 2013.7.3, 宇部

2) 伊東恭悟、山田 亮、植村天受、笹田哲朗、野口正典：CTL エピトープワクチン療法. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.5, 横浜

3) Takahashi S, Mukai H, Uemura H. et al. Phase I clinical study of cabazitaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in a Japanese population. ASCO-GU 2014, Jan 30-Feb 1, San Francisco, USA

4) Uemura H, Kimura T, Minami T. et al. Peptide vaccines with low-dose dexamethasone versus dexamethasone alone for chemotherapy-naïve castration resistant prostate cancer: A randomizes phase II study. ASCO-GU 2014, Jan 30-Feb 1, San Francisco, USA

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 那須 保友 岡山大学 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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

〔倫理面への配慮〕

当該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、各治験実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRB と記載）においても科学および倫理的な面からの審査・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB 承認：平成 25 年 8 月 20 日

治験計画変更届出：平成 25 年 9 月 17 日

当該試験期間：平成 25 年 9 月下旬～

平成 26 年 12 月 31 日（予定）

目標症例数：4 症例

被験者への同意説明 2 名

同意取得後、本登録に至った症例：2 名

治験薬投与を行った症例：2 名

治験終了症例（中止症例）：1 名（0 名）

投与前脱落症例：0 名

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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第

相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe M, Sakaguchi M, Kinoshita R, Kaku H, Ariyoshi Y, Ueki H, Tanimoto R, Ebara S, Ochiai K, Futami J, Li S-A, Huang P, **Nasu Y**, Huh N-H, Kumon H. A novel gene expression system strongly enhances the anticancer effects of a REIC/Dkk-3-encoding adenoviral vector. *Oncol Rep.* 2014 May; 31(3):1089-95

2) Watanabe M, **Nasu Y**, Kumon H. Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene therapy: development of an autologous cancer vaccination therapy. *Oncol Lett.* 2014 May;7(3):595-601

2. 学会発表

1) **Nasu Y**. The role of the urologist in basic and clinical research for prostate disease. Asian Pacific Prostate Society 2013, Apr 13-16, Melbourne, Australia

2) **Nasu Y**. Symposium Basic Science Session: Prostate Cancer Gene Therapy-Current Progress and Future Direction-. The 4th Congress of Asian Pacific Prostate Society, Mar 21-22, 2014, Okinawa, Bankoku Shinryokan

3) 有吉勇一, 平田武志, 谷本竜太, 佐々木克己, 荒木元朗, 渡部昌実, 江原 伸, 渡辺豊彦, **那須保友**, 公文裕巳. 前立腺癌に対する自己癌ワクチン化療法としての REIC 遺伝子治療の開発. 第 34 回癌免疫外科研究会 2013.5.16-17, 岡山

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 江藤 正俊 熊本大学 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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

〔倫理面への配慮〕

当該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、各治験実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRB と記載）においても科学および倫理的な面からの審査・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB承認：平成25年10月29日

治験計画変更届出：平成25年11月5日

当該試験期間：平成25年9月下旬～

平成26年12月31日(予定)

目標症例数：3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名

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(0名)

投与前脱落症例：0名

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 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 相臨床試験(試験期間12ヶ月)を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成24年6月下旬、試験終了が平成25年1月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成25年7月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチ

ドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nitta H, Wada Y, Kawano Y, Murakami Y, Irie A, Taniguchi K, Kikuchi K, Yamada G, Suzuki K, Honda J, Wilson-Morifuji M, Araki N, **Eto M**, Baba H, Imamura T. Enhancement of human cancer cell motility and invasiveness by anaphylatoxin C5a via aberrantly expressed C5a-receptor (CD88). Clin Cancer Res. 2013 Apr 15;19(8):2004-13

2) Yatsuda J, Irie A, Harada K, Michibata Y, Tsukamoto H, Senju S, Tomita Y, Yuno A, Hirayama M, Abu Sayem M, Takeda N, Shibuya I, Sogo S, Fujiki F, Sugiyama H, **Eto M**, Nishimura Y. Establishment of HLA-DR4 transgenic mice for the identification of CD4+ T cell epitopes of tumor-associated antigens. PLoS One. 2013 Dec 30;8(12):e84908. doi: 10.1371/journal.pone.0084908. eCollection 2013.

2. 学会発表

1) 河野吉昭、前田喜寛、高橋渡、和田孝浩、**江藤正俊**. 前立腺癌細胞における b-catenin の生物学的意義. 第101回日本泌尿器科学会総会 2013.4.25-28, 札幌

2) 河野吉昭、前田喜寛、元島崇信、和田孝浩、Robert Kypta、**江藤正俊**. Wnt/b-catenin signalling pathway is a potential target for prostate. 第72回日本癌学会学術総会 2013.10.3-5, 横浜

3) 河野吉昭、前田喜寛、元島崇信、高橋渡、和田孝浩、**江藤正俊**. 前立腺がんにおける Wnt シグナルの生物学的意義及びその治療標的としての意義の検討. 第29回前立腺シンポジウム 2013.12.14-15, 東京

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 穎川 晋 東京慈恵会医科大学 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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

〔倫理面への配慮〕

当該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、各治験実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRB と記載）においても科学および倫理的な面からの審査・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB 承認：平成 26 年 2 月 27 日

治験計画変更届出：平成 26 年 3 月 3 日

当該試験期間：平成 26 年 3 月上旬～

平成 26 年 12 月 31 日（予定）

目標症例数：5 症例

被験者への同意説明 2 名

同意取得後、本登録に至った症例：2 名

治験薬投与を行った症例：2 名

治験終了症例（中止症例）：0 名（0 名）

投与前脱落症例：0 名

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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画よ

り全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kamata Y, Kuhara A, Iwamoto T, Hayashi K, Koido S, Kimura T, Egawa S, Homma S. Identification of HLA Class I-binding Peptides Derived from Unique Cancer-associated Proteins by Mass Spectrometric Analysis. Anticancer Res. 2013 May;33(5):1853-9.

2. 学会発表

なし

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 中川 昌之 鹿児島大学 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 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（以下、CRPC と記載）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CRPC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 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 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、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CRPC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 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、CRPC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 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）を合計10回投与（1~6回目は毎週1回、7~10回目は3週に1回）ならびに治験薬6回目投与日よりドセタキセル（3週間間隔で5コース投与）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 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12ヶ月、試験期間は18ヶ月である。

〔倫理面への配慮〕

当該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、各治験実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRBと記載）においても科学および倫理的な面からの審査・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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. 当該研究分担者による研究結果については以下のとおりである。

1) 早期第 相臨床試験

IRB 承認：平成 25 年 7 月 22 日

治験計画変更届出：平成 25 年 8 月 8 日

当該試験期間：平成 25 年 8 月下旬～

平成 26 年 12 月 31 日（予定）

目標症例数：5 症例

被験者への同意説明 3 名

同意取得後、本登録に至った症例：3 名

治験薬投与を行った症例：3 名

治験終了症例（中止症例）：0 名（0 名）

投与前脱落症例：0 名

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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kojima S, Enokida H, Yoshino H, Itesako T, Chiyomaru T, Kinoshita T, Fuse M, Nishikawa R, Goto Y, Naya Y, **Nakagawa M**, Seki N. The tumor-suppressive microRNA-143/145 cluster inhibits cell migration and invasion by targeting GOLM1 in prostate cancer. *J Hum Genet*, 2014 Feb; 59(2): 78-87.
- 2) Chiyomaru T, Yamamura S, Fukuhara S, Hidaka H, Majid S, Saini S, Arora S, Deng G, Shahryari V, Chang I, Tanaka Y, Tabatabai ZL, Enokida H, Seki N, **Nakagawa M**, Dahiya R.: Genistein up-regulates tumor suppressor microRNA-574-3p in prostate cancer. *PLoS One*. 2013;8(3):e58929.

2. 学会発表 なし

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事業（がん関係研究分野）
分担研究報告書

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開発のための
第 相・第 相（前半）臨床試験に関する研究

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、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 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（以下、CRPC と記載）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 CRPC 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 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 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、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 CRPC 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 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、CRPC 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 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）を合計 10 回投与（1~6 回目は毎週 1 回、7~10 回目は 3 週に 1 回）ならびに治験薬 6 回目投与日よりドセタキセル（3 週間間隔で 5 コース投与）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 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 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

〔倫理面への配慮〕

当該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、各治験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・承認を得て、治験計画届出後に当該試験を開始する。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、当該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。

試験開始後は、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。

統計学的研究成果：

1) 症例数の設定

早期第 相臨床試験において、血清 PSA 値の 50%以上低下率の群間比較を、検出力 80%としたカイ二乗検定で行うことを想定して症例数設定を行った。過去の試験より、各群の真の低下率を KRM-20 群は 65%、プラセボ群は 25%と見積もった。各群の例数、低下率、第一種の誤りの確率と第二種の誤りの確率の関係は以下の式で表される。

$$n_1 = \kappa n_2$$
$$n_2 = \left(\frac{Z_{0.025} + Z_{0.2}}{p_1 - p_2} \right)^2 \left[\frac{p_1(1-p_1)}{\kappa} + p_2(1-p_2) \right]$$

ここで、

$Z_{0.025}$ ：標準正規分布の上側 2.5%点（第一種の誤りの確率：5%）

$Z_{0.2}$ ：標準正規分布の上側 20%点（第二種の誤りの確率：20%）

p_1 ：KRM-20 群の真の低下率

p_2 ：プラセボ群の真の低下率

n_1 ：KRM-20 群の必要症例数

n_2 ：プラセボ群の必要症例数

κ ：例数比（ここでは 1 とする）

以上より、上記の条件においては、KRM-20 群の必要症例数は 21 例、プラセボ群は 21 例（計 42 例）と算出される。中止・脱落を約 10%と考慮すると、目標症例数は KRM-20 群 23 例、プラセボ群 23 例（計 46 例）と算出した。

2) 動的割付のプログラミング作成

この研究成果の詳細は治験実施計画書および統計解析計画書に記述した。

3) 有効性および安全性の評価

早期第 相臨床試験において、治験薬投与 10 回施行およびドセタキセル投与 5 コース施行した際の有効性および安全性の評価を行う。この研究成果の詳細は治験実施計画書及び統計解析計画書に記述した。

(1) 有効性の評価

(主要評価項目)

- ・ 投与群ごとに血清 PSA 値の 50%以上低下率を算出し、その両側 95%信頼区間を算出する。また、カイ二乗検定と Fisher's exact test で群間比較を行う。
- ・ 応答変数を血清 PSA 値の 50%以上低下の有無、説明変数を投与群、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、投与前の血清 PSA 値（20ng/mL 未満、20ng/mL 以上）とし、Logistic 回帰分析を行う。
- ・ 投与群、測定時期ごとに血清 PSA 値の要約統計量を算出し、一般化推定方程式を用いた解析を行う。

(副次評価項目)

無増悪生存期間について、Kaplan-Meier 法を用いて各群の生存曲線を示し、Greenwood の公式でその両側 95%信頼区間を算出する。また、log-rank 検定で群間比較を行い、Cox 回帰を用いてハザード比とその両側 95%信頼区間を算出する。

特異的免疫能変化について、投与群、測定時期ごとに要約統計量の算出と、増強例の頻度集計を行う。増強頻度の群間比較には Fisher's exact test を、連続量の群間比較には Wilcoxon 順位和検定を用いる。

(調査研究評価項目)

12 ヶ月増悪率を Kaplan-Meier 法で算出し、Greenwood の公式で両側 95%信頼区間を算出する。

全生存期間について、Kaplan-Meier 法を用いて各群の生存曲線を示し、Greenwood の公式でその両側 95%信頼区間を算出する。また、log-rank 検定で群間比較を行い、Cox 回帰を用いてハザード比とその両側 95%信頼区間を算出する。

(2) 安全性の評価

有害事象について、事象名、因果関係、程度などで分類した頻度集計を行う。

臨床検査値について測定時期ごとに連続量の項目は要約統計量を算出し、順序尺度の項目は頻度表を作成する。投与群ごとに投与前後の比較をデータの特性に応じて対応のある t 検定もしくは Wilcoxon 符号付順位検定を行う。

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 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 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月下旬、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 相臨床試験の開始も平

成 25 年 7 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れを生じてはいるものの、研究分担者ならびに治験実施医療機関等の協力の下、2 つの医師主導治験を実施することができた。

E. 結論

早期第 相臨床試験の登録期間延長により進捗遅延はあるものの、当該研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価しており、当該年度の間・事後評価委員会においても本研究課題の継続について「可」との評価であった。当該研究事業は本年度で終了となるが、今後は速やかな早期第 相臨床試験の終了、ならびにその後の製薬企業への技術移転により併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化に向け、より一層努力し取り組んでいく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kawaguchi A, Yajima N, Tsuchiya N, Homma J, Sano M, Natsumeda M, Takahashi H, Fujii Y, **Kakuma T**, Yamanaka R. Gene expression signature-based prognostic risk score in patients with glioblastoma. *Cancer Sci* 2013;104:1205-1210.

2) 吉川朱実、**角岡辰之**. 看護管理方法論における倫理的感受性に関する研究 - 臨床看護師の倫理的感受性に影響を及ぼす要因 - . *生命倫理* 2013 ; 23 (1) 95-104.

2. 学会発表 なし

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

. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Ohnishi R, Matsueda S, Sasada T, Itoh K.	A phase II trial of personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients: Prolongation of prostate-specific antigen doubling time.	BMC Cancer	13	613	2013
Noguchi M, Sasada T, Itoh K.	Personalized peptide vaccination: a new approach for advanced cancer as therapeutic cancer vaccine.	Cancer Immunol Immunother	62(5)	919-29	2013
Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K.	The next generation of peptide vaccines for advanced cancer.	Cancer Sci	104(1)	15-21	2013
Sasada T, Yamada A, Noguchi M, Itoh K.	Personalized Peptide Vaccine for Treatment of Advanced Cancer.	Curr Med Chem	Epub ahead of print		2014
Matsueda S, Komatsu N, Kusumoto K, Koga S, Yamada A, Kuromatsu R, Yamada S, Seki R, Yutani S, Shichijo S, Mine T, Fukuda T, Okamura T, Okuda S, Sata M, Honda J, Kaji M, Itoh K, Sasada T.	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Pang X, Tashiro K, Eguchi R, Komatsu N, Sasada T, Itoh K, Kuhara S.	Haptoglobin proved a Prognostic Biomarker in peripheral blood of patients with personalized peptide vaccinations for advanced castration-resistant prostate cancer.	Biosci Biotechnol Biochem	77(4)	766-70	2013
Yamada T, Azuma K, Muta E, Kim J, Sugawara S, Zhang GL, Matsueda S, Kasama-Kawaguchi Y, Yamashita Y, Yamashita T, Nishio K, Itoh K, Hoshino T, Sasada T.	EGFR T790M mutation as a possible target for immunotherapy; identification of HLA-A*0201-restricted T cell epitopes derived from the EGFR T790M mutation.	PLoS One	8(11)	e78389	2013
Kashiwagi E, Shiota M, Yokomizo A, Itsumi M, Inokuchi J, Uchiumi T, Naito S.	Prostaglandin receptor EP3 mediates growth inhibitory effect of aspirin through androgen receptor and contributes to castration resistance in prostate cancer cells.	Endocr Relat Cancer	20(3)	431-441	2013
Shiota M, Kashiwagi E, Yokomizo A, Takeuchi A, Dejima T, Song Y, Tatsugami K, Inokuchi J, Uchiumi T, Naito S.	Interaction between docetaxel resistance and castration resistance in prostate cancer: Implications of twist1, YB-1, and androgen receptor.	Prostate	73(12)	1336-1344	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hatakeyama S , Shibata TK , Tobisawa Y , Ohyama C , Sugihara K , Fukuda MN.	Tumor targeting by a carbohydrate ligand-mimicking peptide.	Methods Mol Biol	1022	369-386	2013
Tsuchiya N , Matsui S , Narita S , Kamba T , Mitsuzuka K , Hatakeyama S , Horikawa Y , Inoue T , Saito S , Ohyama C , Arai Y , Ogawa O , Habuchi T.	Distinct cancer-specific survival in metastatic prostate cancer patients classified by a panel of single nucleotide polymorphisms of cancer-associated genes.	Genes Cancer	4(1-2)	54-60	2013
Tsuchiya N , Narita S , Inoue T , Saito M , Numakura K , Huang M , Hatakeyama S , Satoh S , Saito S , Ohyama C , Arai Y , Ogawa O , Habuchi T.	Insulin-like growth factor-1 genotypes and haplotypes influence the survival of prostate cancer patients with bone metastasis at initial diagnosis.	BMC Cancer	13	150	2013
Ueno S , Mizokami A , Fukagai T , Fujimoto N , Oh-Oka H , Kondo Y , Arai G , Ide H , Horie S , Ueki O , Kawaguchi K , Shimamura M , Orito M , Ishida T , Ikeda D , Namiki M .	Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis: the ZABUTON-PC (zoledronic acid/androgen blockade trial on prostate cancer) study.	Anticancer Res	33(9)	3837-44	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuyama H, Shimabukuro T, Hara I, Kohjimoto Y, Suzuki K, Koike H, Uemura H, Hayashi T, Ueno M, Kodaira K, Tomita Y, Sakurai T, Shimizu N.	Combination of hemoglobin, alkaline phosphatase, and age predicts optimal docetaxel regimen for patients with castration-resistant prostate cancer.	Int J Oncol	Epub ahead of print		2013
Watanabe M, Nasu Y, Kumon H.	Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene therapy: development of an autologous cancer vaccination therapy .	Oncol Lett	7(3)	595-601	2014
Yatsuda J, Irie A, Harada K, Michibata Y, Tsukamoto H, Senju S, Tomita Y, Yuno A, Hirayama M, Abu Sayem M, Takeda N, Shibuya I, Sogo S, Fujiki F, Sugiyama H, Eto M, Nishimura Y.	Establishment of HLA-DR4 transgenic mice for the identification of CD4+ T cell epitopes of tumor-associated antigens.	PLoS One	8(12)	e84908	2013
Kamata Y, Kuhara A, Iwamoto T, Hayashi K, Koido S, Kimura T, Egawa S, Homma S.	Identification of HLA Class I-binding Peptides Derived from Unique Cancer-associated Proteins by Mass Spectrometric Analysis.	Anticancer Res	33(5)	1853-9	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kojima S, Enokida H, Yoshino H, Itesako T, Chiyomaru T, Kinoshita T, Fuse M, Nishikawa R, Goto Y, Naya Y, Nakagawa M, Seki N.	The tumor-suppressive microRNA-143/145 cluster inhibits cell migration and invasion by targeting GOLM1 in prostate cancer.	J Hum Genet	59(2)	78-87	2014
Kawaguchi A, Yajima N, Tsuchiya N, Homma J, Sano M, Natsumeda M, Takahashi H, Fujii Y, Kakuma T, Yamanaka R.	Gene expression signature-based prognostic risk score in patients with glioblastoma.	Cancer Sci	104	1205-1210	2013

・研究成果の刊行物・別冊