

2014/1035A

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）

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

平成26年度
総括・分担研究報告書

研究代表者 野口 正典

平成27（2015）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

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

1

II. 分担研究報告

1. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
末金 茂高 9
2. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
守屋 普久子 12
3. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
伊東 恭悟 14
4. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
山田 亮 18
5. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
笹田 哲朗 21
6. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
松枝 智子 25
7. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
内藤 誠二 28
8. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
大山 力 30
9. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
新井 学 33
10. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための
第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究
松本 和将 35

1 1. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究 植村 天受	38
1 2. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究 那須 保友	41
1 3. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究 江藤 正俊	43
1 4. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究 颯川 晋	45
1 5. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究 中川 昌之	47
1 6. 去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究に関する研究 角間 辰之	49
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
IV. 研究成果の刊行物・別刷	57

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 野口 正典 久留米大学 教授

研究要旨

本研究では、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象として、新規ペプチドワクチンの安全性、最小有効免疫反応量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨用量と標準治療であるドセタキセル併用における早期第 II 相臨床試験を実施することにより、併用療法の有効性、安全性を確認し、早期の proof of concept (POC) を得る。その後、製薬企業に技術移転し、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

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

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

野口 正典	・久留米大学・教授
末金 茂高	・久留米大学・准教授
守屋 普久子	・久留米大学・助教
伊東 恭悟	・久留米大学・教授
山田 亮	・久留米大学・教授
笹田 哲朗	・神奈川県立がんセンター・部長
松枝 智子	・久留米大学・助教
内藤 誠二	・九州大学・教授
大山 力	・弘前大学・教授
新井 学	・獨協医科大学越谷病院・准教授
松本 和将	・北里大学・講師
植村 天受	・近畿大学・教授
那須 保友	・岡山大学・教授
江藤 正俊	・熊本大学・教授
頼川 晋	・東京慈恵会医科大学・教授
中川 昌之	・鹿児島大学・教授
角間 辰之	・久留米大学・教授

A. 研究目的

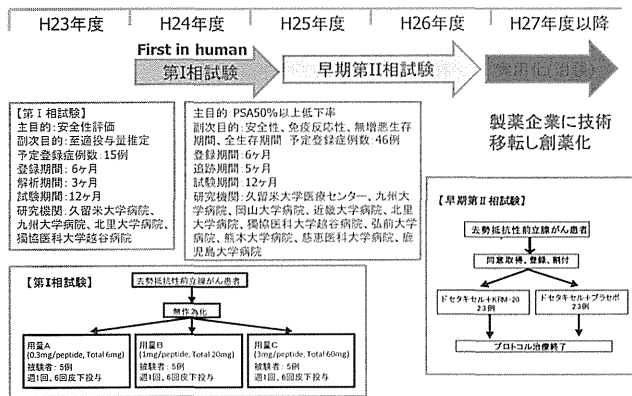
本研究の目的は、去勢抵抗性前立腺がん（以下、CRPC と記す）に対する新規ペプチドワクチンの開発および標準治療であるドセタキセルを用いた化学療法との併用療法の確立である。具体的には、医師主導治験による CRPC 患者を対象とした新規ペプチドワクチンの安全性および免疫学的最小免疫反応有効量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに至適投与量のペプチドワクチンとドセタキセルを用いた化学療法との併用における有効性および安全性の探索的検討を行う早期第 II 相臨床試験を実施し、早期の proof of concept (POC) を得た後に、製薬企業へ技術移転し、併用療法における新規がんペプチドワクチンの実用化を目指す。

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 と記す）の投与量を 3 群設定し、無作為割付により各群（各用量 5 症例）に割り付ける。割付結果に従い、KRM-20 を割付用量に調製し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性、特異的免疫能変化および免疫学的最小免疫反応有効量ならびに血清 PSA 値の変化について探索的検討を行う第 I 相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は安全性（全有害事象）であり、集積期間は 4 ヶ月、試験期間は 8 ヶ月である。

次に、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 I 相臨床試験により決定された至適投与量の 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 II 相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は血清 PSA 値の 50% 以上低下率であり、集積期間は 12 ヶ月、試験期間は 18 ヶ月である。

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Ⅰ相・第Ⅱ相(前半)臨床試験



〔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と記す）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と記す）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。

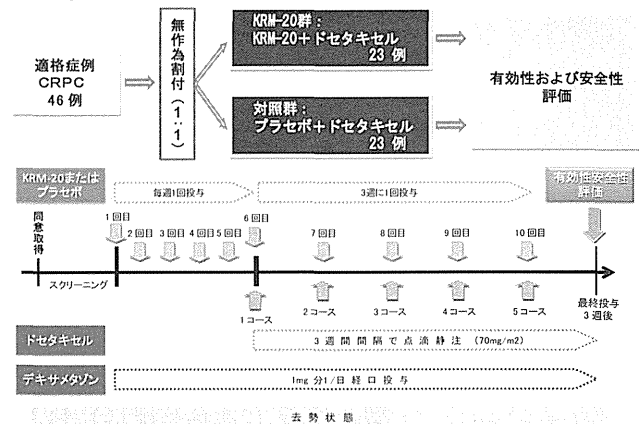
C. 研究結果

1. 早期第Ⅱ相臨床試験

1) 試験概要および結果

平成25年7月よりCRPC患者46例を対象として、文書による同意を取得した被験者を無作為割付によりKRM-20群とプラセボ群（対照群）の2群に割り付け、治験薬（KRM-20：1mg/0.5mL）またはプラセボ：0.5mL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回投与）、ならびに治験薬6回目投与日よりドセタキセル（70mg/m²）を3週間間隔で行うことを目的とした「KRM-20早

期第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験（去勢抵抗性前立腺がん患者を対象としたドセタキセル併用におけるKRM-20投与の有効性と安全性を検討する臨床試験）を開始し、平成25年度内に文書により同意取得した被験者38名（うち4名は試験開始前中止）のうち、31名に対し治験薬が投与された。



当該年度は、各治験実施医療機関において当該試験を継続実施し、被験者17名より文書による同意（うち2名は試験開始前中止）を取得し、18名（うち3名は平成25年度に同意取得）に対し治験薬の投与がなされ、当該年度内に被験者6名に「肺炎」（2件）、「癌性疼痛の悪化」、「発熱性好中球減少症」、「間質性肺炎」、「右尺骨開放骨折」の重篤な有害事象（以下、SAEと記す）が発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている。

当該試験開始当初は集積期間6ヶ月および治験期間12ヶ月、目標症例数を46症例としていたが、進捗遅延、治験薬投与前中止等があり、班会議において研究分担者およびその他関係者と検討した結果、治験期間の延長および症例数の追加を行うこととなり、最終的には集積期間12ヶ月および治験期間18ヶ月、同意取得数55症例（症例登録数51症例）および治験薬投与数49症例にて平成26年12月22日に最終被験者の治験が終了となった。

治験実施医療機関	同意取得	登録	投与症例	試験終了(中止)
久留米大学医療センター	9	9	8	7 (2)
九州大学病院	6	6	6	4 (2)
北里大学病院	5	5	5	3 (2)
獨協医科大学越谷病院	7	7	6	6 (1)
岡山大学病院	3	3	3	3 (0)
鹿児島大学病院	5	3	3	1 (4)
近畿大学医学部附属病院	3	3	3	2 (1)
熊本大学医学部附属病院	2	2	2	1 (1)
東京慈恵会医科大学附属病院	7	7	7	6 (1)
弘前大学医学部附属病院	8	6	6	3 (5)
計	55	51	49	36 (19)

当該試験終了後、効果安全性評価委員会開催を経て、平成27年3月18日に治験薬（KRM-20またはプラセボ）の割付結果のキーオープン（開錠）を実施した。その後のデータ解析の結果、有効性に

については主要評価項目である「血清 PSA 値の 50% 以上低下率」において、KRM-20 群 56.5% (13/23 例)、プラセボ群 53.8% (14/26 例) と有意差は認められなかったが、今後、無増悪生存期間および特異的免疫能変化、ならびに全生存期間（継続調査）等の副次評価項目においても評価・検討を行う予定である。安全性については、当該試験期間中、被験者 12 名に「急性腎盂腎炎」、「糖尿病の悪化」、「発熱性好中球減少症」、「間質性肺炎」、「下痢」、「食欲不振」、「脳梗塞」、「肺炎」、「癌性疼痛の悪化」、「右尺骨開放骨折」の SAE が発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、49 名中 26 名（KRM-20 群：16 名、プラセボ群：10 名）に「注射部位反応」の発現を認めたが、CTCAE ver4.0 において Grade 1-2 と軽微なものであった。また、その他にも「動悸」、「体重増加」、「皮膚乾燥」等も認められたが、いずれの事象も CTCAE Grade 1-2 と軽微なものであり、安全性に問題は認められなかった。

2) 班会議

平成 26 年 5 月 13 日、9 月 9 日ならびに平成 27 年 1 月 23 日に研究分担者およびその他関係者出席の下、当該試験概要の説明および進捗状況報告、ならびに治験期間の延長、症例数追加等の事項を検討する班会議を開催した。

3) 効果安全性評価委員会

平成 27 年 3 月 8 日に効果安全性評価委員および KRM-20 治験調整事務局担当者出席の下、効果安全性評価委員会を開催し、当該試験における症例取り扱い基準案および治験実施計画書からの逸脱症例の取り扱いの検討、ならびに解析対象集団（ITT、PPS、安全性解析対象集団）の確定等を行った。

4) 治験終了報告および治験終了届出

平成 26 年 12 月の治験終了に伴い、順次各治験実施医療機関 IRB へ治験終了報告を行い、平成 27 年 5 月に PMDA へ治験終了届出を行う予定である。

2. 研究成果発表会

平成 27 年 2 月 17 日に国際研究交流会館 国際会議場（国立がん研究センター内）において、本研究事業の研究成果発表会が開催され、当該研究課題である第 I 相・早期第 II 相臨床試験の概要及び試験結果等に関する発表を行った。

D. 考察

当初の研究計画では、平成 24 年 3 月より医師主導治験による第 I 相臨床試験（試験期間 8 ヶ月）を開始して、10 月までに終了し、平成 24 年度後半（平成 25 年 2 月）より第 I 相試験での至適投

与量を用いた早期第 II 相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第 I 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第 II 相臨床試験の開始が平成 25 年 7 月、試験終了が平成 26 年 12 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れが生じたものの、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完遂することができた。新規がんペプチドワクチンである KRM-20 の安全性については、第 I 相臨床試験および早期第 II 相臨床試験において問題は認められなかったが、有効性については、早期第 II 相臨床試験の主要評価項目である血清 PSA 値の 50% 以上低下率において、残念ながら有意差は認められなかった。そのため、今後は無増悪生存期間および特異的免疫能変化、ならびに全生存期間（継続調査）等の副次評価項目についても評価を行い、KRM-20 の有効性について更に検討する予定である。

E. 結論

医師主導治験開始までの準備に時間を要し、当初の予定より全体的な遅れは生じたものの、当該研究課題である「去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第 I 相・第 II 相（前半）臨床試験」に係る医師主導治験（第 I 相臨床試験および早期第 II 相臨床試験）を研究期間内に完遂することができ、当該研究事業の達成度について 100% 達成できたと評価している。今後は、当該研究事業により得られた結果をもって製薬企業へ技術移転し、国内初のがんペプチドワクチンの実用化に向け、より一層研究に邁進する所存である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Kakuma T, Itoh K. Phase I trial of a cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer: dose-related immune boosting and suppression. *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Apr;64(4):493-505.
- 2) Yutani S, Ueshima K, Abe K, Ishiguro A, Eguchi J, Matsueda S, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K, Sasada T, Kudo M, Noguchi M. Phase II study of personalized

- peptide vaccination with both a hepatitis C virus (HCV)-derived peptide and peptides from tumor-associated antigens for the treatment of HCV-positive advanced hepatocellular carcinoma patients. *Journal of Immunology Research* (2015, in press)
- 3) Sasada T, Yamada A, Noguchi M, Itoh K. Personalized peptide vaccine for treatment of advanced cancer. *Current Medical Chemistry* 21(21): 2332-2345, 2014.
 - 4) Mohamed ER, Noguchi M, Hamed AR, Eldahshoury MZ, Hammady AR, Salem EE, Itoh K. Reduced expression of erythropoietin-producing hepatocyte B6 receptor tyrosine kinase in prostate cancer. *Oncology Letters*. 2015 Apr;9(4):1672-1676.
 - 5) Onishi R, Noguchi M, Kaida H, Moriya F, Chikui K, Kurata S, Kawahara A, Kage M, Ishibashi M, Matsuoka K. Assessment of cell proliferation in renal cell carcinoma using dual-phase ¹⁸F-FDG PET/CT. *Oncology Letters* (2014, in press)
 - 6) Takahashi R, Toh U, Iwakuma N, Takenaka M, Otsuka H, Furukawa M, Fujii T, Seki N, Kawahara A, Kage M, Matsueda S, Akagi Y, Yamada A, Itoh K, Sasada T. Feasibility study of personalized peptide vaccination for metastatic recurrent triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 16:R70 doi:10.1186/bcr3685, 2014.
 - 7) Kawano K, Tsuda N, Matsueda S, Sasada T, Watanabe N, Ushijima K, Yamashita T, Yokomine M, Itoh K, Yamada A, Kamura T. Feasibility study of personalized peptide vaccination for recurrent ovarian cancer patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 36(3) 224-236, 2014.
 - 8) Kibe S, Yutani S, Motoyama S, Nomura T, Tanaka N, Kawahara A, Yamaguchi T, Matsueda S, Komatsu N, Miura M, Hinai Y, Hattori S, Yamada A, Kage M, Itoh K, Akagi Y, Sasada T. Phase II Study of Personalized Peptide Vaccination for Previously Treated Advanced Colorectal Cancer. *Cancer Immunology Research* 2(12), 1154-62, 2014.
 - 9) Yamada T, Terasaki Y, Sakamoto S, Yoshiyama K, Matsueda S, Komatsu N, Waki K, Yamada A, Kawahara A, Kage M, Sugawara S, Yamashita Y, Sasada T, Takamori S, Itoh K. Feasibility study of personalized peptide vaccination for advanced non-small cell lung cancer patients who failed two or more treatment regimens. *Int. J. Oncol*. 46(1):55-62, 2015.
 - 10) Sasada T, Kibe S, Akagi Y, Itoh K. Personalized Peptide Vaccination for Advanced Colorectal Cancer. *OncoImmunology*. 2015, in press.
 - 11) Song YH, Shiota M, Yokomizo A, Uchiumi T, Kiyoshima K, Kuroiwa K, Oda Y, Naito S: Twist1 and Y-box-binding protein-1 are potential prognostic factors in bladder cancer. *Urol Oncol* 32 (1): 1-7, 2014.
 - 12) Koie T, Ohyama C, Yamamoto H, Imai A, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Yoneyama T, Tobisawa Y, Aoki M, Takai Y : Both radical prostatectomy following treatment with neoadjuvant LHRH agonist and estramustine and radiotherapy following treatment with neoadjuvant hormonal therapy achieved favorable oncological outcome in high-risk prostate cancer: a propensity-score matching analysis. *World J Surg Oncol*. 2014 Apr 30;12:134.
 - 13) Yoneyama T, Ohyama C, Hatakeyama S, Narita S, Habuchi T, Koie T, Mori K, Hidari KI, Yamaguchi M, Suzuki T, Tobisawa Y : Measurement of aberrant glycosylation of prostate specific antigen can improve specificity in early detection of prostate cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jun 13;448(4):390-6.
 - 14) Ishibashi Y, Tobisawa Y, Hatakeyama S, Ohashi T, Tanaka M, Narita S, Koie T, Habuchi T, Nishimura S, Ohyama C, Yoneyama T : Serum tri-and tetra-antennary N-glycan is a potential predictive biomarker for castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2014 Nov;74(15):1521-9.
 - 15) Kanda S, Tsuchiya N, Narita S, Inoue T, Huang M, Chiba S, Akihama S, Saito M, Numakura K, Tsuruta H, Satoh S, Saito S, Ohyama C, Arai Y, Ogawa O, Habuchi T : Effects of functional genetic polymorphisms in the CYP19A1 gene on prostate cancer risk and survival. *Int J Cancer*. 2015 Jan 1;136(1):74-82.
 - 16) Koie T, Mitsuzuka K, Yoneyama T, Narita S, Kawamura S, Kaiho Y, Tsuchiya N, Tochigi T, Habuchi T, Arai Y, Ohyama C, Yoneyama T,

- Tobisawa Y: Neoadjuvant luteinizing-hormone-releasing hormone agonist plus low-dose estramustine phosphate improves prostate-specific antigen-free survival in high-risk prostate cancer patients: a propensity score-matched analysis. *Int J Clin Oncol*. 2015 Feb 15.
- 17) Minami S, Nagashio R, Ueda J, Matsumoto K, Goshima N, Hattori M, Hachimura K, Iwamura M, Sato Y. Detection of tumor-associated antigens in culture supernatants using autoantibodies in sera from patients with bladder cancer. *Biomed Res*. 35(1): 25-35, 2014.
- 18) Matsumoto K, Ikeda M, Sato Y, Kuruma H, Kamata Y, Nishimori T, Tomonaga T, Nomura F, Egawa S, Iwamura M. Loss of periplakin expression is associated with pathological stage and cancer-specific survival in patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Biomed Res*. 35(3): 201-206, 2014.
- 19) Minami T, Minami T, Shimizu N, Yamamoto Y, De Velasco M, Nozawa M, Yoshimura K, Harashima N, Harada M, Uemura H. Identification of erythropoietin receptor-derived peptides having the potential to induce cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from HLA-A24(+) patients with renal cell carcinoma. *Int. Immunopharmacol*. 20:59-65, 2014
- 20) Watanabe M, Nasu Y, Kumon H. Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene therapy: development of an autologous cancer vaccination therapy. *Oncology Letters*. 7(3):595-601, 2014.
- 21) Ma C, Liu C, Huang P, Kaku H, Chen J, Guo K, Ueki H, Sakai A, Nasu Y, Kumon H, Shimizu K, Watanabe M. Significant association between the Axin2 rs2240308 single nucleotide polymorphism and the incidence of prostate cancer. *Oncology Letters*. 8(2):789-794, 2014.
- 22) Goto Y, Kojima S, Nishikawa R, Enokida H, Chiyomaru T, Kinoshita T, Nakagawa M, Naya Y, Ichikawa T, Seki N. The microRNA-23b/27b/24-1 cluster is a disease progression marker and tumor suppressor in prostate cancer. *Oncotarget*. 2014 Sep 15;5(17):7748-59.
- 23) Nishikawa R, Goto Y, Kojima S, Enokida H, Chiyomaru T, Kinoshita T, Sakamoto S, Fuse M, Nakagawa M, Naya Y, Ichikawa T, Seki N. Tumor-suppressive microRNA-29s inhibit cancer cell migration and invasion via targeting LAMC1 in prostate cancer. *Int J Oncol*. 2014 Jul;45 (1):401-10.
- 24) Nishikawa R, Goto Y, Sakamoto S, Chiyomaru T, Enokida H, Kojima S, Kinoshita T, Yamamoto N, Nakagawa M, Naya Y, Ichikawa T, Seki N. Tumor-suppressive microRNA-218 inhibits cancer cell migration and invasion via targeting of LASP1 in prostate cancer. *Cancer Sci*. 2014 Jul;105(7):802-11.
- 25) 野口正典. 新しい治療展開: 去勢抵抗性前立腺癌における免疫療法. *Pharma Medica* 3:55-58, 2014.
- 26) 野口正典. 十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテーラーメイドのがんワクチン療法. *先進医療 NAVIGATOR II* 32-34, 2014.
- 27) 野口正典. 去勢抵抗性前立腺がんにおけるがんワクチン療法開発. *腫瘍内科* 13:691-695, 2014.
- 28) 野口正典. 前立腺がんに対するがんワクチン療法. *Prostate Journal* 1:215-218, 2014.
- 29) 野口正典. 去勢抵抗性前立腺がんにおけるペプチドワクチン療法. *泌尿器外科* 27:597-600, 2014
- 30) 古賀紀子, 野口正典. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法. *日本臨床* 72:2147-2151, 2014.
- 31) 野口正典. ペプチド抗原を用いたがん免疫療法の今後の戦略. *腫瘍内科* 14: 475-479, 2014.
- 32) 矢津田旬二, 江藤正俊: 去勢抵抗性前立腺癌に対する免疫療法の現況と展望. (特集 去勢抵抗性前立腺癌: 基礎と臨床の最新研究動向). *日本臨床* 第72巻・第12号.
2. 学会発表
- 1) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsueda S, Komatsu N, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination in patients with advanced bladder cancer progressing after chemotherapy. 12Th CIMT (The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting May 6-8, 2014, Mainz, Germany
- 2) Sasada T, Yutani S, Kibe S, Matsueda S, Komatsu K, Yamada A, Akagi Y, Itoh K. Phase II Clinical Trial of Personalized Peptide Vaccination for Previously Treated Advanced Colorectal Cancer. 12th CIMT Annual Meeting, May 6-8, 2014, Mainz, Germany

- 3) Yutani S, Shirahama T, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination with cyclophosphamide pretreatment in refractory advanced biliary tract cancer patients. 12th CIMT Annual Meeting, May 6-8, 2014, Mainz, Germany
- 4) Noguchi M, Matsumoto K, Uemura H, Arai G, Eto M, Naito S, Ohyama C, Nasu Y, Tanaka M, Moriya F, Suekane S, Matsueda S, Komatsu N, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination in patients with advanced bladder cancer progressing after chemotherapy. 2014 ASCO Annual Meeting, May 30-Jun 3, Chicago, USA
- 5) Sasada T, Yutani S, Matsueda S, Shirahama T, Yamada A, Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination with cyclophosphamide pretreatment in refractory advanced biliary tract cancer patients. 2014 ASCO Annual Meeting, May 30-Jun 3, Chicago, USA
- 6) Toh U, Iwakuma N, Mishima M, Takenaka M, Takahashi R, Furukawa M, Fujii T, Ogo E, Nakagawa S, Tanaka M, Sasada T, Itoh K, Akagi Y. Safety and immunologic efficacy of personalized multiple HLA class I-restricted peptide vaccines for breast cancer patients in the adjuvant setting. 2014 ASCO Annual Meeting, May 30-Jun 3, Chicago, USA
- 7) Noguchi M, Mohamed ER, Itoh K. Low expression of erythropoietin-producing hepatocyte B6 receptor tyrosine kinase in prostate cancer. 34th SIU, Oct 12-15, 2014, Glasgow, Scotland
- 8) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer :dose-related immune boosting and suppression. 2014 WCC, Dec 3-6, 2014, Melbourne, Australia.
- 9) Suekane S, Noguchi M, Ueda K, Igawa T, Sasada T, Itoh K. Feasibility study of personalized peptide vaccination for platinum-based chemotherapy resistant metastatic upper tract urothelial patients. 30th Annual European Association of Urology Congress, Mar 20-24, 2015, Madrid, Spain
- 10) Mochizuki K, Matsumoto K, Minami S, Tabata K, Fujita T, Irie A, Yoshida K, Sato Y, Iwamura M. Detection of tumor-associated antigens in culture supernatants using autoantibodies in sera from patients with bladder cancer. 30th Annual European Association of Urology Congress, Mar 20-24, 2015, Madrid, Spain
- 11) Hirata T, Park SC, Muldong M, Strasner A, Nasu Y, Kumon H, Kulidjian A, Kane C, Masuda K, Jamieson C. Microstructural analysis for novel xenograft model of bone metastatic prostate cancer. 34th SIU World Meeting, Oct 12-15, Glasgow, UK
- 12) Nishikawa R, Goto Y, Kinoshita T, Sakamoto S, Chiyomaru T, Enokida H, Kojima S, Nakagawa M, Naya Y, Ichikawa T, Seki N. Tumor suppressive microRNA-218 inhibits cancer cell migration and invasion via targeting LASP1 in prostate cancer. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2014 (AACR), Apr 08, 2014, San Diego, USA
- 13) Goto Y, Nishikawa R, Kojima S, Sakamoto S, Kawamura K, Imamoto T, Chiyomaru T, Enokida H, Kinoshita T, Naya Y, Nakagawa M, Ichikawa T, Seki N. Tumor suppressive microRNA-224 inhibits cancer cell migration and invasion via targeting TPD52 in prostate cancer. The 2014 American Urological Association Annual Meeting (AUA), May 18, 2014, Orlando, USA
- 14) 野口正典, 松本和将, 植村天受, 新井 学, 江藤正俊, 内藤誠二, 大山 力, 那須保友, 田中正利, 伊東恭悟: シスプラチン含有化学療法抵抗性膀胱がんに対するがんワクチン療法の第II相無作為比較試験. 第52回日本癌治療学会 2014.8.28-30, 横浜
- 15) 高橋龍司、唐 宇飛、白水雄、松枝智子、伊東恭悟、笹田哲朗: 転移再発乳癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法 第II相試験. 第114回日本外科学会定期学術集会 2014.4.3-5, 京都
- 16) 唐 宇飛、関 直子、竹中美貴、高橋龍司、岩熊伸高、三島麻衣、藤井輝彦、笹田哲朗、伊東恭悟、白水雄: 乳癌の免疫腫瘍抗原を治療ターゲットとしたトランスレーションリサーチ基礎実験から臨床研究へー. 第22回日本乳癌学会学術集会 2014.7.10-12, 大阪
- 17) 坂本信二郎、山田哲平、寺崎泰宏、吉山康一、松枝智子、小松誠和、和氣加容子、山田 亮、河原明彦、鹿毛政義、菅原俊一、木下裕一、笹田哲朗、高森信三、伊東恭悟: 既二次治療進行非小細胞癌に対するテーラーメイドペプチドワクチン療法の臨床第II相試験. 第18回日本がん免疫学会総会 2014.7.31, 松山
- 18) 伊東恭悟、野口正典、山田 亮、七條茂樹、

- 笹田哲朗、松枝智子、小松誠和：ペプチドワクチンの最近の進歩。第73回日本癌学会学術総会 2014. 9. 25, 横浜
- 19) 坂本信二郎、山田哲平、寺崎泰宏、吉山康一、第73回日本癌学会学術総会 2014. 9. 25, 横浜
- 20) 伊東恭悟：テーラーメイドペプチドワクチンと血管新生阻害剤の相互作用。第32回日本脳腫瘍学会学術集会サンライズセミナー 2014. 12. 1, 浦安
- 21) 吉村一宏、植村天受、南 高文、野澤昌弘、藤元博行、顛川 晋、山田 亮、伊東恭悟：化学療法施行前去勢抵抗性前立腺癌に対するペプチドワクチン・デキサメサゾン併用療法第2相前向き無作為化臨床試験。第102回日本泌尿器科学会総会 2014. 4. 24-27, 神戸
- 22) 吉村一宏、南 高文、野澤昌弘、植村天受：腎癌に対するワクチン療法。第102回日本泌尿器科学会総会 2014. 4. 24-27, 神戸
- 23) 有吉勇一、定平卓也、渡部昌実、那須保友、榮川伸吾、山崎千尋、一柳朋子、鶴殿平一郎、公文裕巳：小胞体ストレスにより癌細胞アポトーシスを誘導するREIC/Dkk-3遺伝子治療が抗腫瘍免疫に及ぼす影響の検討。第9回臨床ストレス応答学会 2014. 11. 01-02, 岡山
- 24) 木村高弘、南 高文、野澤昌弘、吉村一宏、松枝智子、小松誠和、和氣加容子、山田 亮、菅原俊一、笹田哲朗、高森信三、伊東恭悟：既二次治療進行非小細胞癌に対するテーラーメイドペプチドワクチン療法の臨床第Ⅱ相試験。山田 亮、伊東恭悟、藤元博行、顛川 晋、植村天受：前立腺癌に対する免疫治療：去勢抵抗性前立腺癌に対するペプチドワクチン・デキサメサゾン併用療法－第Ⅱ相前向きランダム化臨床研究。第30回前立腺シンポジウム 2014. 12. 14, 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
- ① 名称：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 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

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 末金 茂高 久留米大学 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Ⅰ相臨床試験、ならびに推奨用量と標準治療であるドセタキセル併用における早期第Ⅱ相臨床試験を実施することにより、併用療法の有効性、安全性を確認し、早期のproof of concept (POC) を得る。その後、製薬企業に技術移転し、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

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

A. 研究目的

本研究の目的は、去勢抵抗性前立腺がん（以下、CRPC と記す）に対する新規がんペプチドワクチン療法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、医師主導治験によるCRPC患者を対象とした新規がんペプチドワクチンの安全性および免疫学的最小免疫反応有効量を推定する第Ⅰ相臨床試験、ならびに至適投与量のペプチドワクチンとドセタキセルを用いた化学療法との併用における有効性および安全性の探索的検討を行う早期第Ⅱ相臨床試験を実施し、早期のproof of concept (POC) を得た後に、製薬企業へ技術移転し、併用療法における新規がん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と記す）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を割付用量に調整し、毎週1回、合計6回の皮下投与を行い、その安全性、特異的免疫能変化および免疫学的最小免疫反応有効量ならびに血清PSA値の変化について探索的検討を行う第Ⅰ相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は安全性（全有害事象）であり、集積期間は4ヶ月、試験期間は8ヶ月である。

次に、CRPC患者46症例を対象として、背景因子（年齢及び血清PSA値）による動的割付により、無作為に1:1の割合でKRM-20群またはプラセボ群に割り付ける。割付結果に従い、第Ⅰ相臨床試験により決定された至適投与量の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Ⅱ相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は血清PSA値の50%以上低下率であり、集積期間は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Ⅱ相臨床試験
同意取得症例 : 2名 (計 9名)
登録症例 : 2名 (計 9名)
治験薬投与症例 : 2名 (計 8名)
治験終了症例 : 3名 (計 7名)
治験中止症例 : 0名 (計 2名)
投与前脱落症例 : 0名
治験終了報告 (IRB) : 平成 26 年 12 月 24 日
治験終了届出 (PMDA) : 平成 27 年 5 月 (予定)

D. 考察

当初の研究計画では、平成 24 年 3 月より医師主導による第Ⅰ相臨床試験（試験期間 8 ヶ月）を開始して、10 月までに終了し、平成 24 年度後半（平成 25 年 2 月）より第Ⅰ相試験での至適投与量を用いた早期第Ⅱ相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第Ⅰ相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第Ⅱ相臨床試験の開始が平成 25 年 7 月、試験終了が平成 26 年 12 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れが生じたものの、2 つの医師主導治験において目標症例数の登録および治験薬投与を行い、当該試験を完遂することができた。

E. 結論

医師主導治験開始までの準備に時間を要し、当初の予定より全体的な遅れは生じたものの、当該研究課題である「去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験」に係る医師主導治験（第Ⅰ相臨床試験および早期第Ⅱ相臨床試験）を研究期間内に完遂することができ、当該研究事業の達成度について100%達成できたと評価している。今後も早期第Ⅱ相臨床試験における調査研究評価項目を引き続

き調査し、国内初のがんペプチドワクチンの実用化に向けて尽力する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Kakuma T, Itoh K. Phase I trial of a cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer: dose-related immune boosting and suppression. *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Apr;64(4):493-505.
- 2) Nishihara K, Nakiri M, Chikui K, Suekane S, Matsuoka K, Hattori C, Ogo E, Abe T, Matsumoto Y, Ishitake T. Relationship between sexual function and prostate-specific antigen bounce after iodine-125 permanent implant brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Urol.* 2014 Jul;21(7):658-63.

2. 学会発表

- 1) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsueda S, Komatsu N, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination in patients with advanced bladder cancer progressing after chemotherapy. 12Th CIMT Annual Meeting May 6-8, 2014, Mainz, Germany
- 2) Noguchi M, Matsumoto K, Uemura H, Arai G, Eto M, Naito S, Ohyama C, Nasu Y, Tanaka M, Moriya F, Suekane S, Matsueda S, Komatsu N, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination in patients with advanced bladder cancer progressing after chemotherapy. 2014 ASCO Annual Meeting, May 30-Jun 3, Chicago, USA
- 3) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer :dose-related immune boosting and suppression. 2014 WCC, Dec 3-6, 2014, Melbourne, Australia.
- 4) Suekane S, Noguchi M, Ueda K, Igawa T, Sasada T, Itoh K. Feasibility study of personalized peptide vaccination for platinum-based chemotherapy resistant metastatic upper tract urothelial patients. 30th Annual

European Association of Urology Congress,
Mar 20-24, 2015, Madrid, Spain

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 I 相・第 II 相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 守屋 普久子 久留米大学 助教

研究要旨

本研究では、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象として、新規ペプチドワクチンの安全性、最小有効免疫反応量を推定する第 I 相臨床試験、ならびに推奨用量と標準治療であるドセタキセル併用における早期第 II 相臨床試験を実施することにより、併用療法の有効性、安全性を確認し、早期の proof of concept (POC) を得る。その後、製薬企業に技術移転し、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

従来のペプチドワクチンは、HLA 型別に異なるワクチンを必要とする上、久留米大学で開発中の患者毎に異なるペプチドを選択投与するテラーメイド型においては、治療薬としての汎用性に欠けるといふ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 と記す）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 I 相臨床試験、ならびに至適投与量のペプチドワクチンとドセタキセルを用いた化学療法との併用における有効性および安全性の探索的検討を行う早期第 II 相臨床試験を実施し、早期の proof of concept (POC) を得た後に、製薬企業へ技術移転し、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 と記す）の投与量を 3 群設定し、無作為割付により各群（各用量 5 症例）に割り付ける。割付結果に従い、KRM-20 を割付用量に調製し、毎週 1 回、合計 6 回の皮下投与を行い、その安全性、特異的免疫能変化および免疫学的最小免疫反応有効量ならびに血清 PSA 値の変化について探索的検討を行う第 I 相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は安全性（全有害事象）であり、集積期間は 4 ヶ月、試験期間は 8 ヶ月である。

次に、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 I 相臨床試験により決定された至適投与量の 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 II 相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は血清 PSA 値の 50% 以上低下率であり、集積期間は 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Ⅱ相臨床試験

同意取得症例 : 2名 (計9名)
登録症例 : 2名 (計9名)
治験薬投与症例 : 2名 (計8名)
治験終了症例 : 3名 (計7名)
治験中止症例 : 0名 (計2名)
投与前脱落症例 : 0名
治験終了報告 (IRB) : 平成26年12月24日
治験終了届出 (PMDA) : 平成27年5月 (予定)

D. 考察

当初の研究計画では、平成24年3月より医師主導による第Ⅰ相臨床試験（試験期間8ヶ月）を開始して、10月までに終了し、平成24年度後半（平成25年2月）より第Ⅰ相試験での至適投与量を用いた早期第Ⅱ相臨床試験（試験期間12ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第Ⅰ相臨床試験の開始が平成24年6月、試験終了が平成25年1月と遅延し、それに伴い早期第Ⅱ相臨床試験の開始が平成25年7月、試験終了が平成26年12月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れが生じたものの、2つの医師主導治験において目標症例数の登録および治験薬投与を行い、当該試験を完遂することができた。

E. 結論

医師主導治験開始までの準備に時間を要し、当初の予定より全体的な遅れは生じたものの、当該研究課題である「去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験」に係る医師主導治験（第Ⅰ相臨床試験および早期第Ⅱ相臨床試験）を研究期間内に完遂することができ、当該研究事業の達成度について100%達成できたと評価している。今後も早期第Ⅱ相臨床試験における調査研究評価項目を引き続き調査し、国内初のがんペプチドワクチンの実用化に向けて尽力する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, **Moriya F**, Suekane S, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Kakuma T, Itoh K. Phase I trial of a cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer: dose-related immune boosting and suppression. *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Apr;64(4):493-505.
- 2) Onishi R, Noguchi M, Kaida H, **Moriya F**, Chikui K, Kurata S, Kawahara A, Kage M, Ishibashi M, Matsuoka K. Assessment of cell proliferation in renal cell carcinoma using dual-phase ¹⁸F-FDG PET/CT. *Oncology Letters* (2014, in press)

2. 学会発表

- 1) Noguchi M, **Moriya F**, Suekane S, Matsueda S, Komatsu N, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination in patients with advanced bladder cancer progressing after chemotherapy. 12th CIMT Annual Meeting May 6-8, 2014, Mainz, Germany
- 2) Noguchi M, Matsumoto K, Uemura H, Arai G, Eto M, Naito S, Ohyama C, Nasu Y, Tanaka M, **Moriya F**, Suekane S, Matsueda S, Komatsu N, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination in patients with advanced bladder cancer progressing after chemotherapy. 2014 ASCO Annual Meeting, May 30-Jun 3, Chicago, USA
- 3) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, **Moriya F**, Suekane S, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer: dose-related immune boosting and suppression. 2014 WCC, Dec 3-6, 2014, Melbourne, Australia.

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Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験に関する研究

研究分担者 伊東 恭悟 久留米大学 教授

研究要旨

本研究では、去勢抵抗性前立腺がん患者を対象として、新規ペプチドワクチンの安全性、最小有効免疫反応量を推定する第Ⅰ相臨床試験、ならびに推奨用量と標準治療であるドセタキセル併用における早期第Ⅱ相臨床試験を実施することにより、併用療法の有効性、安全性を確認し、早期のproof of concept (POC) を得る。その後、製薬企業に技術移転し、併用療法における新規ペプチドワクチンの実用化を目指す。

従来のペプチドワクチンは、HLA型別に異なるワクチンを必要とする上、久留米大学で開発中の患者毎に異なるペプチドを選択投与するテラーメイド型においては、治療薬としての汎用性に欠けるという短所を有していたが、当該ペプチドワクチンはその短所の克服のみならず、ペプチドワクチンの長所（がんのCTLエпит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 と記す）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Ⅰ相臨床試験、ならびに至適投与量のペプチドワクチンとドセタキセルを用いた化学療法との併用における有効性および安全性の探索的検討を行う早期第Ⅱ相臨床試験を実施し、早期のproof of concept (POC) を得た後に、製薬企業へ技術移転し、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と記す）の投与量を3群設定し、無作為割付により各群（各用量5症例）に割り付ける。割付結果に従い、KRM-20を割付用量に調製し、毎週1回、合計6回の皮下投与を行い、その安全性、特異的免疫能変化および免疫学的最小免疫反応有効量ならびに血清PSA値の変化について探索的検討を行う第Ⅰ相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は安全性（全有害事象）であり、集積期間は4ヶ月、試験期間は8ヶ月である。

次に、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Ⅰ相臨床試験により決定された至適投与量の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Ⅱ相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は血清PSA値の50%以上低下率であり、集積期間は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。

早期第Ⅱ相臨床試験の副次評価項目である特異的免疫能変化については、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、及び末梢血単核球の ELISPOT 法による CTL 活性を測定した。KRM-20 またはプラセボ製剤 1 回目投与日、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）検査日に各被験者より採取した血液検体を用いて測定した。なお、各々の測定は、以下の 1）、2）の方法を用いて実施した。

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Ⅰ相臨床試験（試験期間 8 ヶ月）を開始して、10 月までに終了し、平成 24 年度後半（平成 25 年 2 月）より第Ⅰ相試験での至適投与量を用いた早期第Ⅱ相臨床試験（試験期間 12 ヶ月）を実施する予定であった。しかしながら、非臨床試験の実施等により第Ⅰ相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月、試験終了が平成 25 年 1 月と遅延し、それに伴い早期第Ⅱ相臨床試験の開始が平成 25 年 7 月、試験終了が平成 26 年 12 月となった。そのため、当初の計画より全体的に遅れが生じたものの、2 つの医師主導治験における免疫研究を完遂することができた。

E. 結論

医師主導治験開始までの準備に時間を要し、当初の予定より全体的な遅れは生じたものの、当該研究課題である「去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第Ⅰ相・第Ⅱ相（前半）臨床試験」に係る医師主導治験（第Ⅰ相臨床試験および早期第Ⅱ相臨床試験）に関する免疫研究を研究期間内に完遂することができ、当該研究事業の達成度について 100% 達成できたと評価している。今後も免疫研究を継続し、国内初のがんペプチドワクチンの実用化に向けて尽力する所存である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Kakuma T, Ito K. Phase I trial of a cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer: dose-related immune boosting and suppression. *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Apr;64(4):493-505.
- 2) Yutani S, Ueshima K, Abe K, Ishiguro A, Eguchi J, Matsueda S, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Ito K, Sasada T, Kudo M, Noguchi M. Phase II study of personalized peptide vaccination with both a hepatitis C virus (HCV)-derived peptide and peptides from tumor-associated antigens for the treatment of HCV-positive advanced hepatocellular carcinoma patients. *Journal of Immunology Research* (2015, in press)
- 3) Sasada T, Yamada A, Noguchi M, Ito K. Personalized peptide vaccine for treatment of advanced cancer. *Current Medical*

Chemistry 21(21): 2332-2345, 2014.

- 4) Mohamed ER, Noguchi M, Hamed AR, Eldahshoury MZ, Hammady AR, Salem EE, Ito K. Reduced expression of erythropoietin-producing hepatocyte B6 receptor tyrosine kinase in prostate cancer. *Oncology Letters*. 2015 Apr;9(4):1672-1676.
 - 5) Takahashi R, Toh U, Iwakuma N, Takenaka M, Otsuka H, Furukawa M, Fujii T, Seki N, Kawahara A, Kage M, Matsueda S, Akagi Y, Yamada A, Ito K, Sasada T. Feasibility study of personalized peptide vaccination for metastatic recurrent triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 16:R70 doi:10.1186/bcr3685, 2014.
 - 6) Kawano K, Tsuda N, Matsueda S, Sasada T, Watanabe N, Ushijima K, Yamashita T, Yokomine M, Ito K, Yamada A, Kamura T. Feasibility study of personalized peptide vaccination for recurrent ovarian cancer patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 36(3) 224-236, 2014.
 - 7) Kibe S, Yutani S, Motoyama S, Nomura T, Tanaka N, Kawahara A, Yamaguchi T, Matsueda S, Komatsu N, Miura M, Hinai Y, Hattori S, Yamada A, Kage M, Ito K, Akagi Y, Sasada T. Phase II Study of Personalized Peptide Vaccination for Previously Treated Advanced Colorectal Cancer. *Cancer Immunology Research* 2(12), 1154-62, 2014.
 - 8) Yamada T, Terasaki Y, Sakamoto S, Yoshiyama K, Matsueda S, Komatsu N, Waki K, Yamada A, Kawahara A, Kage M, Sugawara S, Yamashita Y, Sasada T, Takamori S, Ito K. Feasibility study of personalized peptide vaccination for advanced non-small cell lung cancer patients who failed two or more treatment regimens. *Int. J. Oncol*. 46(1):55-62, 2015.
 - 9) Sasada T, Kibe S, Akagi Y, Ito K. Personalized Peptide Vaccination for Advanced Colorectal Cancer. *OncoImmunology*. 2015, in press.
2. 学会発表
- 1) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsueda S, Komatsu N, Sasada T, Yamada A, Ito K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination in patients with advanced bladder cancer progressing after chemotherapy. 12th CIMT (The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting, May 6-8, 2014, Mainz, Germany
 - 2) Sasada T, Yutani S, Kibe S, Matsueda S, Komatsu K, Yamada A, Akagi Y, Ito K. Phase II Clinical Trial of Personalized Peptide Vaccination for Previously Treated Advanced Colorectal Cancer. 12th CIMT (The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting, May 6-8, 2014, Mainz, Germany
 - 3) Yutani S, Shirahama T, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Ito K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination with cyclophosphamide pretreatment in refractory advanced biliary tract cancer patients. 12th CIMT (The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting, May 6-8, 2014, Mainz, Germany
 - 4) Noguchi M, Matsumoto K, Uemura H, Arai G, Eto M, Naito S, Ohyama C, Nasu Y, Tanaka M, Moriya F, Suekane S, Matsueda S, Komatsu N, Sasada T, Yamada A, Ito K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination in patients with advanced bladder cancer progressing after chemotherapy. 2014 ASCO Annual Meeting, May 30-Jun 3, Chicago, USA
 - 5) Sasada T, Yutani S, Matsueda S, Shirahama T, Yamada A, Ito K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination with cyclophosphamide pretreatment in refractory advanced biliary tract cancer patients. 2014 ASCO Annual Meeting, May 30-Jun 3, Chicago, USA
 - 6) Toh U, Iwakuma N, Mishima M, Takenaka M, Takahashi R, Furukawa M, Fujii T, Ogo E, Nakagawa S, Tanaka M, Sasada T, Ito K, Akagi Y. Safety and immunologic efficacy of personalized multiple HLA class I-restricted peptide vaccines for breast cancer patients in the adjuvant setting. 2014 ASCO Annual Meeting, May 30-Jun 3, Chicago, USA
 - 7) Noguchi M, Mohamed ER, Ito K. Low expression of erythropoietin-producing hepatocyte B6 receptor tyrosine kinase in prostate cancer. 34th SIU, Oct 12-15, 2014, Glasgow, Scotland
 - 8) Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Ito K. Phase I trial of a cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer :dose-related immune boosting and suppression. 2014 WCC, Dec 3-6, 2014, Melbourne, Australia.
 - 9) Suekane S, Noguchi M, Ueda K, Igawa T, Sasada T, Ito K. Feasibility study of personalized