

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 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。

1) 早期第Ⅱ相臨床試験

同意取得症例	: 1名	(計 3名)
登録症例	: 1名	(計 3名)
治験薬投与症例	: 1名	(計 3名)
治験終了症例	: 0名	(計 2名)
治験中止症例	: 1名	(計 1名)
投与前脱落症例	: 0名	
治験終了報告 (IRB)	: 平成 27 年 4 月 20 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相臨床試験の開始および終了時期が遅延したため、本学における早期第Ⅱ相臨床試験の開始が平成 25 年 9 月、試験終了が平成 26 年 9 月となり、当初の計画より全体的に遅れが生じたものの、当該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」に係る当該医師主導治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。

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
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 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 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。

1) 早期第Ⅱ相臨床試験

同意取得症例 : 1名 (計 3名)
登録症例 : 1名 (計 3名)
治験薬投与症例 : 1名 (計 3名)
治験終了症例 : 1名 (計 3名)
治験中止症例 : 0名 (計 0名)
投与前脱落症例 : 0名
治験終了報告 (IRB) : 平成 27 年 4 月 21 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相臨床試験の開始および終了時期が遅延したため、本学における早期第Ⅱ相臨床試験の開始が平成 25 年 9 月、試験終了が平成 26 年 12 月となり、当初の計画より全体的に遅れが生じたものの、当該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」に係る当該医師主導治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) 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.
- 2) 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.

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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、鵜殿平一郎、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

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
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 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エピートープのみ）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連されたHLA-A2、A24、A3スーパータイプ、A26拘束性の20種類のがんペプチドから構成される20種混合ペプチドワクチン（以下、KRM-20と記す）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：1名（計2名）

登録症例：1名（計2名）

治験薬投与症例：1名（計2名）

治験終了症例：0名（計1名）

治験中止症例：1名（計1名）

投与前脱落症例：0名

治験終了報告（IRB）：平成27年4月27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相臨床試験の開始および終了時期が遅延したため、本学における早期第Ⅱ相臨床試験の開始が平成25年11月、試験終了が平成26年11月となり、当初の計画より全体的に遅れが生じたものの、当該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」に係る当該医師主導治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) 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, 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

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
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 顔川 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 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 : 5名 (計7名)
登録症例 : 5名 (計7名)
治験薬投与症例 : 6名 (計7名)
治験終了症例 : 6名 (計6名)
治験中止症例 : 1名 (計1名)
投与前脱落症例 : 0名
治験終了報告 (IRB) : 平成27年4月28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相臨床試験の開始および終了時期が遅延したことにより、本学における早期第Ⅱ相臨床試験の開始が平成26年3月、試験終了が平成26年11月となり、当初の計画より全体的に遅れが生じたものの、当該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」に係る当該医師主導治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) 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.

2. 学会発表

- 1) 吉村一宏、植村天受、南 高文、野澤昌弘、藤元博行、颯川 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
- 2) 木村高弘、南 高文、野澤昌弘、吉村一宏、山田 亮、伊東恭悟、藤元博行、颯川 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

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
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 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5名)
登録症例 : 0名 (計3名)
治験薬投与症例 : 0名 (計3名)
治験終了症例 : 0名 (計1名)
治験中止症例 : 2名 (計4名)
投与前脱落症例 : 0名
治験終了報告 (IRB) : 平成27年4月
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相臨床試験の開始および終了時期が遅延したため、本学における早期第Ⅱ相臨床試験の開始が平成25年8月、試験終了が平成26年7月となり、当初の計画より全体的に遅れが生じたものの、当該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」に係る当該医師主導治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) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

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
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 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 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Ⅱ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Ⅱ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）

- ① 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。
- ② 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）

- ① 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。
- ② 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

- ① 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。
- ② 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

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統計解析を概ね実施することができた。

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）に関する統計解析を研究期間内に概ね実施することができ、当該研究事業に関する研究目的を達成できたと評価している。今後も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, 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. 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

Ⅲ. 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, 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	64(4)	493-505	2015
Sasada T, Yamada A, Noguchi M, Itoh K.	Personalized peptide vaccine for treatment of advanced cancer.	Current Medical Chemistry	21(21)	2332-2345	2014
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(4):R70 doi:10.1186/bcr3685		2014
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.	Immunopharmacology and Immunotoxicology	36(3)	224-236	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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 c ell lung cancer patients who failed two or more treatment regimens.	Int J Oncol	46(1)	55-62	2015
Sasada T, Kibe S, Akagi Y, Itoh K.	Personalized Peptide Vaccination for treatment of Advanced Colorectal Cancer.	OncoImmunolo gy	in press		2015
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-resist ant prostate cancer.	Prostate	74(15)	1521-9	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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	32	55-58	2014
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

IV. 研究成果の刊行物・別冊