

2014/1035B

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23年度～平成26年度  
総合研究報告書

研究代表者 野口 正典

平成27（2015）年 5月

## 目 次

I. 総合研究報告 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. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 9
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 15

## I. 総合研究報告

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）  
総合研究報告書

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。

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
颯川 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

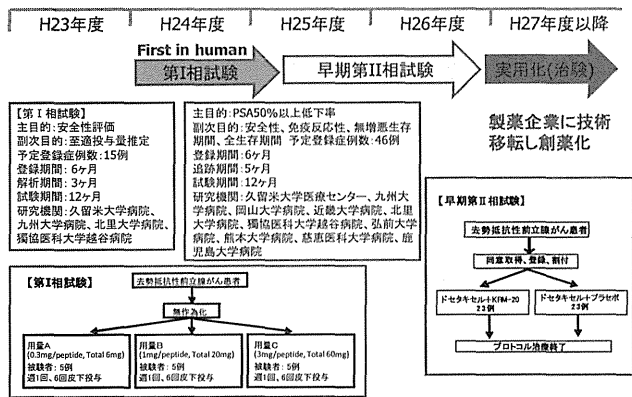
ドワクチンの実用化を目指す。

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 10 回投与、ならびに治療薬 6 回目投与日よりドセタキセルを併用し、ドセタキセル併用における KRM-20 の有効性および安全性の探索的検討を行う早期第Ⅱ相臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は血清 PSA 値の 50%以上低下率であり、集積期間は 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会わせて行う。

試験開始後は、GCPに基づくモニタリング及び監査が実施される。

C. 研究結果

1. 第 I 相臨床試験

1) PMDA 薬事戦略相談事前面談ならびに対面助言（医薬品戦略相談）

当該研究である KRM-20 第 I 相臨床試験を開始するにあたり、PMDA 新薬審査第五部（抗悪性腫瘍剤分野）と薬事戦略相談室に対し、平成 23 年 8 月 26 日（金）および平成 23 年 11 月 28 日（月）に薬事戦略相談事前面談、ならびに平成 24 年 1 月 30 日に KRM-20 の医薬品戦略相談を実施した。

(1) 事前面談

【相談事項：医薬品戦略対面助言の資料およびス

ケジュール等に関する事前面談】

医薬品戦略対面助言を受けるにあたり、対面助言相談内容、資料および 30 日調査、ならびに非臨床試験および製剤について相談した。

(2) 対面助言

【相談事項 1：CRPC に対する第 I 相臨床試験の妥当性について】

CRPC 患者を対象として、本剤の安全性の確認および有効性に係るデータの収集を目的とした本試験の実施にあたり、用量設定のために免疫学的最小免疫反応有効量を用いることの妥当性、および各ペプチドの用量で無作為に割り付けることの適切性、ならびに KRM-20 の非臨床試験（安全性、毒性試験）について相談した。その結果、PMDA より、第 I 相臨床試験実施案は、妥当であるが試験を開始するにあたり、GLP に準拠した本剤の非臨床試験として反復投与毒性試験が必要との助言を受けた。

2) 非臨床試験

PMDA からの助言を受け、平成 24 年 2 月より GLP 下でのラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験を開始し、8 月に最終報告となったが、KRM-20 に含有されるペプチドには臨床的に問題となる毒性学的所見は認められず、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いと評価された。次に、平成 24 年 8 月より 26 週間反復皮下投与毒性試験を開始し、平成 25 年 5 月に最終報告となったが、本試験においても臨床的に問題となる毒性学的所見は認められず、4 週間反復皮下投与毒性試験同様、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いとの評価であった。

3) スタートアップミーティング

第 I 相臨床試験開始に先立ち、研究分担者および関係者出席の下、当該試験概要の説明を目的として平成 24 年 2 月 17 日に福岡市内にてスタートアップミーティング（班会議）を開催した。

4) IRB 審査・承認および治験計画届出

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

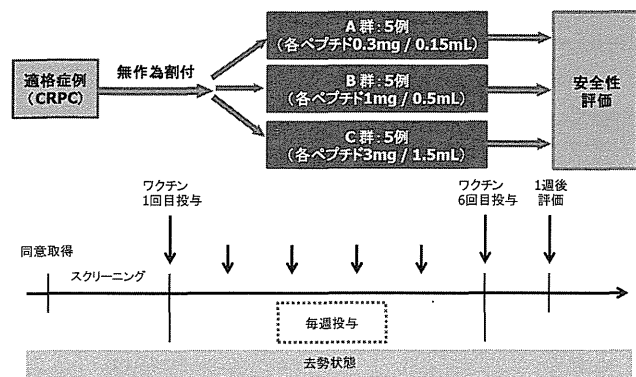
各 IRB 承認を受け、まずは平成 24 年 5 月 28 日に久留米大学病院より PMDA へ治験計画届出を行い、続いて 7 月 6 日に九州大学病院、北里大学病院、獨協医科大学越谷病院追加の治験計画変更届出を行った。

5) 試験経過および試験結果の要旨

治験計画届出後、30 日調査が終了した平成 24 年 6 月下旬より CRPC 患者 15 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治験薬 KRM-20 を用いた「KRM-20 第 I 相臨床試験」(医師主導治験)を開始し、平成 25 年 1 月 16 日に最終被験者の治験が終了した。

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



治験実施医療機関	同意取得	本登録	投与症例	試験終了(中止)
久留米大学病院	7	7	7	6 (1)
九州大学病院	3	3	3	2 (1)
北里大学病院	3	3	3	3 (0)
獨協医科大学越谷病院	4	4	4	4 (0)
計	17	17	17	15 (2)

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

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

## 6) 効果安全性評価委員会

平成 25 年 2 月 24 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た。本委員会では、当該試験の試験結果報告、症例検討会および安全性データ等を検討し、その結果、当該試験実施中に重大な違反や問題点はないとの評価であった。

## 7) 治験終了届出

第 I 相臨床試験の終了に伴い、平成 25 年 6 月 14 日に PMDA へ治験終了届出を行った。

## 2. 早期第 II 相臨床試験

### 1) PMDA 薬事戦略相談対面助言 (医薬品戦略相談)

当該試験開始に先立ち、平成 25 年 4 月 3 日に PMDA 薬事戦略相談対面助言を実施し、第 I 相臨床試験の概要および試験結果の要旨、ならびに早期第 II 相臨床試験の概要について説明し、(1) 試験デザイン (プラセボ対照比較試験の設定、ドセタキセル治療に先行して治験薬を 5 回投与すること、ドセタキセル併用後 3 週間間隔の治験薬投与とすること)、(2) 主要評価項目 (血清 PSA 値の 50% 以上低下率) の設定、(3) 当該試験の用量として第 I 相臨床試験で求められた免疫学的最小免疫反応有効量を用いることの妥当性 等についての相談を行い、PMDA より以下の助言を受けた。

(1) : 本試験をプラセボ対照として実施することは可能と考えるが、ドセタキセルとの併用投与を含めた本試験の設定理由に脆弱な部分もあり、ドセタキセルおよびデキサメタゾンと併用投与した経験がないことから、被験者の安全性管理が慎重になされることを前提として、提示する投与スケジュールをもって本試験を実施することは可能である。(2) : 探索的な位置付けで実施される本試験の主要評価項目を「血清 PSA 値の 50% 以上低下率」と設定することは可能である。(3) : 投与量の設定理由には脆弱な部分もあると考えるものの、安全性の観点からは本試験における KRM-20 の投与量を 1mg/peptide と設定することは可能である。

### 2) プロトコール検討会および班会議

研究分担者および関係者出席の下、平成 25 年 1 月 31 日に当該試験に係る試験デザイン等を検討するプロトコール検討会を開催し、試験開始後は平成 25 年 11 月 15 日、平成 26 年 5 月 13 日、9 月 9 日、平成 27 年 1 月 23 日に当該試験の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、症例数追加等を検討する班会議を開催した。

### 3) IRB 審査・承認および治験計画届出

各治験実施医療機関において IRB 審査を受け、平成 25 年 5 月 22 日久留米大学医療センターの IRB 承認を皮切りに、7 月 18 日北里大学病院、7 月 19

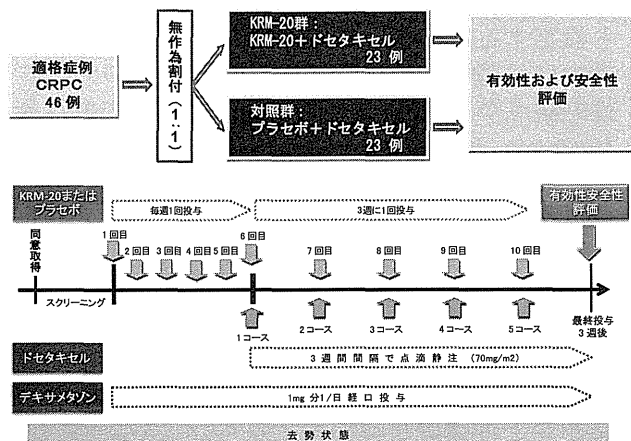
日獨協医科大学越谷病院、7月22日鹿児島大学病院、8月2日九州大学病院、8月20日岡山大学病院、9月10日近畿大学医学部附属病院、9月13日弘前大学医学部附属病院、10月29日熊本大学医学部附属病院、平成26年2月27日東京慈恵会医科大学附属病院においてそれぞれIRB承認を得た。

各医療機関のIRB承認後、まずは平成25年6月10日に久留米大学医療センターよりPMDAへ治験計画届出を行い、続いて8月8日に九州大学病院、北里大学病院、獨協医科大学越谷病院、鹿児島大学病院、9月17日に岡山大学病院、近畿大学医学部附属病院、弘前大学医学部附属病院、11月5日に熊本大学医学部附属病院、平成26年3月3日に東京慈恵会医科大学附属病院追加等の治験計画変更届出を行った。

#### 4) 試験経過および試験結果の要旨

平成25年7月よりCRPC患者46例を対象として、KRM-20（被験薬）またはプラセボ製剤（対照薬）とドセタキセルを併用投与し、その有効性と安全性の探索的検討を目的とした当該試験を開始した。

文書による同意を取得した被験者を背景因子（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（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）を毎週1回、6回投与し、治験薬6回目投与日よりドセタキセル（70mg/m<sup>2</sup>）を併用投与して、治験薬を計10回（7~10回目は3週に1回）およびドセタキセルを3週間間隔で5コース投与し、治験薬およびドセタキセル最終投与3週後の終了時検査を以て終了とした。また、治験薬1回目投与日から終了時検査までの間、デキサメタゾン1mgを1日1回経口投与とした。



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46症例としていたが、進捗状況の遅延、治験薬投与前中止等があったため、班会議において研究分担者および関係者と検討した

結果、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名（症例登録数51名）および治験薬投与数49名にて平成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。また、安全性については、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。

#### 5) 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。

#### 6) 治験終了報告及び治験終了届出

早期第II相臨床試験の終了に伴い、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。

## D. 考察

当初の研究計画では、医師主導治験として、平成 2 年 2 月より第 I 相試験で得られた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、PMDA からの非臨床試験実施の助言に伴う 4 週間および 26 週間反復皮下投与毒性試験の実施、医師主導治験実施に向けた各種標準業務手順書等の書類作成、各治験実施医療機関への治験薬交付手順の構築等、試験開始までの準備に時間を要した。その結果、第 I 相臨床試験の開始が平成 24 年 6 月となり、試験終了も平成 25 年 1 月と当初の予定より約 3 ヶ月の遅延を生じ、それに伴い早期第 II 相臨床試験の開始も平成 25 年 7 月と遅延した。早期第 II 相試験開始後、IRB 承認が得られた治験実施医療機関より順次試験を開始したが、実施医療機関 10 施設全ての IRB 承認が平成 26 年 3 月と大幅にずれ込み、また、開始後の進捗状況にも遅延が生じたため、早期第 II 相試験終了が平成 26 年 12 月となった。しかしながら、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、研究期間内に 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 2 つの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していく所存である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yoshida K, **Noguchi M**, Mine T, Komatsu N, Yutani S, Ueno T, Yanagimoto H, Kawano K, Itoh K, Yamada A. Characteristics of severe

adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: analysis of 500 cases. *Oncol Rep*, 25: 57-62, 2011.

- 2) **Noguchi M**, Uemura H, Naito S, Akaza H, Yamada A, Itoh K. A phase I study of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in HLA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 71:470-9, 2011.
- 3) **Noguchi M**, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S, Yamada A, Toh Uhi, Kawano K, Azuma K, Uemura H, Okuno K, Matsumoto K, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, Todo S, Sasada T, Itoh K. Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther*, 12:1266-79, 2011
- 4) Matsushita H, Kakimi K, Tomita Y, Tatsugami K, Naito S, Suekane S, **Noguchi M**, Moriya F, Matsuoka K, Itoh K, Kobayashi H, Eto M, Takahashi W, Kawano Y, Wada Y. Exploring immune therapy for renal cancer. *Int J Urol*, 18:412-21, 2011.
- 5) Matsumoto K, **Noguchi M**, Satoh T, Tabata K, Fujita T, Iwamura M, Yamada A, Komatsu N, Baba S, Itoh K. A phase I study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin. *BJU Int* 108:831-838, 2011.
- 6) Yamada A, **Noguchi M**, Komatsu N, Suekane S, Yutani S, Moriya F, Mine T, Momozono K, Kawano K, Itoh K. Phase I clinical study of a personalized peptide vaccination available for six different human leukocyte antigen (HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A31 and -A33)-positive patients with advanced cancer. *Exp Ther Med*, 2:109-117, 2011.
- 7) **Noguchi M**, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase II study of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer patients who failed in docetaxel-based chemotherapy. *Prostate* 71:470-479, 2011.
- 8) 守屋普久子, **野口正典**, 末金茂高, 伊東恭悟 : ペプチドワクチンを用いた免疫療法  
3) 前立腺がんワクチン. *腫瘍内科* 8: 432-438,



- 2011.
- 9) Sasada T, Noguchi M, Yamada A, Itoh K. Personalized peptide vaccination: A novel immunotherapeutic approach for advanced cancer. *Hum Vaccin Immunother*, 8: 1309-1313, 2012.
- 10) Komatsu N, Matsueda S, Tashiro K, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Kuhara S, Itoh K, Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer* 15: 3208-3221, 2012.
- 11) Yoshiyama K, Terazaki Y, Matsueda S, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Mine T, Ioji T, Itoh K, Shirouzu K, Sasada T, Takamori S. Personalized peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 40: 1492-1500, 2012.
- 12) 松本和将、佐藤威文、田畑健一、藤田哲夫、岩村正嗣、馬場志郎、野口正典、山田 亮、小松誠和、伊東恭悟。MVAC 耐性再発・進行尿路上皮癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法の経験。西日泌尿 74: 176-183, 2012.
- 13) 伊東恭悟、守屋普久子、末金茂高、松岡 啓、野口正典：がんペプチドワクチン、第 1 世代の実用化 と第 2 世代への展望。西日泌尿 74, 107-117, 2012.
- 14) 末金茂高、守屋普久子、松岡 啓、野口正典、伊東恭悟。標準治療抵抗性尿路上皮がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン療法開発の現状と展望。西日泌尿 74: 184-189. 2012.
- 15) 守屋普久子、末金茂高、松岡 啓、野口正典、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の現状と今後。西日泌尿 74: 203-210, 2012.
- 16) 末金茂高、守屋普久子、松岡 啓、野口正典、伊東恭悟。進行性腎細胞がんに対する個別化癌ペプチドワクチン療法。西日泌尿 74: 272-278, 2012.
- 17) 野口正典：治療の実際、がんワクチンによるテーラーメイド治療。臨床と研究 89: 252-256, 2012.
- 18) 伊東恭悟、高橋龍二、吉富宗宏、寺崎瑞彦、野口正典：テーラーメイドペプチドワクチン療法。日本臨床 70: 2118-2123, 2012.
- 19) Noguchi M, Sasada T, Itoh K. Personalized peptide vaccination: a new approach for advanced cancer as therapeutic cancer vaccine. *Cancer Immunol Immunother* 62: 919-929, 2013
- 20) Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K. Next-generation peptide vaccines for advanced cancer. *Cancer Sci* 104: 15-21, 2013.
- 21) Takahashi R, Yoshitomi M, Yutani S, Shirahama T, Noguchi M, Itoh K, Sasada T. Current status of immunotherapy for the treatment of biliary tract cancer. *Human Vaccines Immunother* 9:1069-1072, 2013.
- 22) 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* 30:1094-1100, 2013.
- 23) Ueda K, Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Todoroki K, Ueda K, Sanada S, Suekane S, Noguchi M, Matsuoka K, Yano H. Aldehyde dehydrogenase 1 identifies cells with cancer stem cell-like properties in a human renal cell carcinoma cell line. *Plos One* 2013 Oct 8;8(10):e75463. doi: 10.1371/journal.pone.0075463.
- 24) Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Ohnishi R, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, 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. doi: 10.1186/1471-2407-13-613.
- 25) 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.
- 26) 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)
- 27) Sasada T, Yamada A, Noguchi M, Itoh K. Personalized peptide vaccine for treatment of advanced cancer. *Current Medical Chemistry* 21: 2332-2345, 2014.

- 28) 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.
- 29) 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 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *Oncology Letters* (2014, in press)
- 30) **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.
- 31) **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.
- 32) **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.
- 33) **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.
- 34) **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
- 35) 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.
- 36) **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.
2. 学会発表
- 1) **Noguchi M**, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of personalized peptide vaccination (PPV) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). 2011AUA Annual Meeting, May 15-20, 2011, Washington DC
- 2) Matsueda S, Sasada T, Komatsu N, Ioji T, Shichijo S, **Noguchi M**, Tashiro K, Kuhara S, Itoh K. Gene expression profiling in cancer vaccine: A new tool for cancer vaccine development. The AACR 102nd Annual Meeting, 2011, Orlando, Florida
- 3) Sasada T, Matsueda S, Shichijo S, Ioji T, Komatsu N, **Noguchi M**, Yamada A, Itoh K. Identification of Predictive Biomarkers in Cancer Patients Receiving Personalized Peptide Vaccination. 26th Annual Meeting of Society for Immunotherapy of Cancer, 2011, Bethesda, MD, USA
- 4) **野口正典**, 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の臨床研究デザイン. シンポジウム：第 32 回癌免疫外科研究会、和歌山、2011.
- 5) 末金茂高, 守屋普久子, 松岡 啓, 笹田哲朗, 山田 亮, 伊東恭悟, **野口正典**. 標準治療抵抗性尿路上皮がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン療法. ワークショップ：第 63 回日本泌尿器科学会西日本総会、久留米、2011.
- 6) 守屋普久子, **野口正典**, 末金茂高, 松岡 啓, 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の現状と今後. ワークショップ：第 63 回日本泌尿器科学会西日本総会、久留米、2011.
- 7) **野口正典**, 守屋普久子, 末金茂高, 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の予後規定バイオマーカー中間解析. シンポジウム：第 49 回日本癌治療学会総会、名古屋、2011.
- 8) **Noguchi M**, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Delayed PSA responses in personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer: Phase II study. 2012 AUA Annual Meeting, May20, 2012, Atlanta, USA
- 9) Suekane S, **Noguchi M**, Moriya F, Sasada T, Matsueda S, Itoh K, Matsuoka K. Phase II study of personalized peptide vaccination for standard therapy-resistant urothelial carcinoma patients. 27th Annual EAU Congress, 2012, Paris France
- 10) **野口正典**, 末金茂高, 守屋普久子, 笹田哲朗, 山田 亮, 伊東恭悟. 前立腺がんに対する新規ペプチドによる第 I 相、早期第 II 相臨床試験. シンポジウム：第 10 回日本臨床腫瘍学会学術総会、大阪、2012.
- 11) **野口正典**. 去勢抵抗性前立腺がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン療法の無作為比較試験. 特別企画：第 25 回日本バイオセラピー学会学術総会、倉敷、2012.
- 12) **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. 教育講演：第 100 回日本泌尿器科学会総会、横浜、2012.
- 13) 笹田哲朗, **野口正典**, 山田 亮, 小松誠和, 松枝智子, 伊東恭悟. テーラーメイドがんペプチドワクチン：進行がんに対する新規免疫療法. シンポジウム：第 71 回日本癌学会学術総会、札幌、2012.
- 14) 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, Sandiego, USA
- 15) **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. The Congress of the Soci Internationale d' Urologie (SIU), 2013, Vancouver, Canada
- 16) **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. シンポジウム：第 11 回日本臨床腫瘍学会学術総会、仙台、2013.
- 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. シンポジウム：第 78 回日本泌尿器科学会東部総会、新潟、2013.
- 18) **野口正典**：がんワクチン療法：去勢抵抗性前立腺がんにおけるがんワクチン療法開発 第 16 回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム 「がん治療における免疫療法の位置づけ」、東京、2014
- 19) **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
- 20) **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
- 21) **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
- 22) **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.
- 23) 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
- 24) **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
- 25) 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

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

- ① 名称：特異免疫機能診断キット；発明者名：伊東恭悟、笹田哲郎、松枝智子、小松誠和、**野口正典**、山田 亮、七條茂樹；(米国仮出願) 出願番号：61/500816；出願日：平成 23 年 6 月 24 日
- ② 名称：がんの検査用試薬及び検査方法；発明者名：伊東恭悟、笹田哲郎、松枝智子、小松誠和、**野口正典**、山田 亮、七條茂樹；出願番号：PCT/JP2012/065993；出願日：平成 24 年 6 月 22 日
- ③ 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**、笹田哲郎、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

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Yoshida K, Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Yutani S, Ueno T, Yanagimoto H, Kawano K, Itoh K, Yamada A.	Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: analysis of 500 cases.	Oncol Rep	25	57-62	2011
Noguchi M, Uemura H, Naito S, Akaza H, Yamada A, Itoh K.	A phase I study of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in HLA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer.	Prostate	71	470-9	2011
Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S, Yamada A, Toh Uhi, Kawano K, Azuma K, Uemura H, Okuno K, Matsumoto K, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, Todo S, Sasada T, Itoh K.	Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination.	Cancer Biol Ther	12	1266-79	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsushita H, Kakimi K, Tomita Y, Tatsugami K, Naito S, Suekane S, Noguchi M, Moriya F, Matsuoka K, Itoh K, Kobayashi H, Eto M, Takahashi W, Kawano Y, Wada Y.	Exploring immune therapy for renal cancer.	Int J Urol	18	412-21	2011
Matsumoto K, Noguchi M, Satoh T, Tabata K, Fujita T, Iwamura M, Yamada A, Komatsu N, Baba S, Itoh K.	A phase I study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin.	BJU Int	108	831-838	2011
Yamada A, Noguchi M, Komatsu N, Suekane S, Yutani S, Moriya F, Mine T, Momozono K, Kawano K, Itoh K.	Phase I clinical study of a personalized peptide vaccination available for six different human leukocyte antigen (HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A31 and -A33)-positive patients with advanced cancer.	Exp Ther Med	2	109-117	2011
Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Arai G, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K.	Phase II study of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer patients who failed in docetaxel-based chemotherapy.	Prostate	71	470-479	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasada T, Noguchi M, Yamada A, Itoh K.	Personalized peptide vaccination: A novel immunotherapeutic approach for advanced cancer.	Hum Vaccin Immunother	8	1309-1313	2012
Komatsu N, Matsueda S, Tashiro K, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Kuhara S, Itoh K, Sasada T.	Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination.	Cancer	15	3208-3221	2012
Yoshiyama K, Terazaki Y, Matsueda S, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Mine T, Ioji T, Itoh K, Shirouzu K, Sasada T, Takamori S.	Personalized peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer.	Int J Oncol	40	1492-1500	2012
Noguchi M, Sasada T, Itoh K.	Personalized peptide vaccination: a new approach for advanced cancer as therapeutic cancer vaccine.	Cancer Immunol Immunother	62	919-929	2013
Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K.	Next-generation peptide vaccines for advanced cancer.	Cancer Sci	104	15-21	2013
Takahashi R, Yoshitomi M, Yutani S, Shirahama T, Noguchi M, Itoh K, Sasada T.	Current status of immunotherapy for the treatment of biliary tract cancer.	Human Vaccines Immunother	9	1069-1072	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
Sasada T, Yamada A, Noguchi M, Itoh K.	Personalized peptide vaccine for treatment of advanced cancer.	Curr Med Chem	Epub ahead of print		2013
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	30	1094-1100	2013
Ueda K, Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Todoroki K, Ueda K, Sanada S, Suekane S, Noguchi M, Matsuoka K, Yano H.	Aldehyde ehydrogenase 1 identifies cells with cancer stem cell-like properties in a human renal cell carcinoma cell line.	Plos One	8(10)	e75463	2013
Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Ohnishi R, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, 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
Sasada T, Yamada A, Noguchi M, Itoh K.	Personalized peptide vaccine for treatment of advanced cancer.	Curr Med Chem	21(21)	2332-2345	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
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
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

### III. 研究成果の刊行物・別刷

# Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: Analysis of 500 cases

KAZUMI YOSHIDA<sup>1</sup>, MASANORI NOGUCHI<sup>2,6</sup>, TAKASHI MINE<sup>5</sup>, NOBUKAZU KOMATSU<sup>1</sup>, SHIGERU YUTANI<sup>1</sup>, TAKATO UENO<sup>3</sup>, HIROAKI YANAGIMOTO<sup>8</sup>, KOUICHIROU KAWANO<sup>4</sup>, KYOGO ITOH<sup>1,7</sup> and AKIRA YAMADA<sup>7</sup>

Departments of <sup>1</sup>Immunology and Immunotherapy, <sup>2</sup>Urology, <sup>3</sup>Internal Medicine and <sup>4</sup>Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine; <sup>5</sup>Multidisciplinary Cancer Center, Kurume University Hospital; Divisions of <sup>6</sup>Clinical Research and <sup>7</sup>Cancer Vaccine Development, Kurume University Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume; <sup>8</sup>Department of Surgery, Kansai Medical University, Osaka, Japan

Received July 21, 2010; Accepted September 16, 2010

DOI: 10.3892/or\_00001041

**Abstract.** The purpose of this study was to investigate severe adverse events (SAEs) after therapeutic peptide vaccination for advanced cancer patients. We investigated SAEs following personalized peptide vaccinations in 500 advanced cancer patients, including 174 prostate, 74 colon, 51 pancreatic and 43 gastric cancer patients. The number of vaccination cycles varied widely, from 3 to 112. The severity of adverse events was scored according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3, and events with a grade of >3 were defined as SAEs and were evaluated by the Institutional Safety Evaluation Committee. A total of 215 SAEs in 102 patients were recorded during the vaccine trials. The main causes for these events were cancer progression (152 SAEs in 78 patients), combined cancer treatments other than vaccination (35 in 21 patients), diseases other than cancer (20 in 19 patients), peptide vaccines (6 in 6 patients) and suicide (1 in 1 patient). The 6 vaccine-related SAEs, all grade 3, consisted of skin reactions at each injection site, cellulitis around the injection site, edemas of the head and neck regions, colitis, rectal bleeding and bladder-vaginal fistulae. Both cellular and humoral responses to the vaccinated peptides were highly boosted in all 6 of these patients, indicating the involvement of augmented immune responses in these SAEs. The clinical responses in these 6 patients consisted of 2 partial responses and 4 stable diseases. The majority of SAEs after peptide vaccination for advanced cancer patients were caused by cancer progression. The appearance of vaccine-related SAEs, except inflammatory

injection site reactions, was unexpected, and fortunately the incidence was very low. Our results suggest that physicians should be on guard for these rare SAEs associated with augmented immune responses.

## Introduction

The field of therapeutic cancer vaccines for advanced cancer patients is currently in an active state of clinical investigations. Many clinical trials of therapeutic cancer vaccines have demonstrated their tolerability, based on the absence or rarity of severe adverse events (SAEs) caused by the vaccination (1-10). To our knowledge, however, there has been no detailed study of SAEs after therapeutic peptide vaccines. Indeed, certain randomized trials of tumor cell-based or idiosyncratic vaccines have shown a detrimental effect on the vaccine arm, suggesting that cancer vaccines are not always safe (11-13).

In order to better understand the safety of cancer vaccines, we analyzed the records of a total of 500 advanced cancer patients who received personalized peptide vaccinations between October 2000 and October 2009. SAEs other than injection site reactions were rare, but were also documented.

## Materials and methods

**Patients.** Between October 2000 and October 2008, 500 patients positive for HLA-A24, -A2, or -A3 supertypes with various types of advanced cancer took part in phase I, I/II and II studies for personalized peptide vaccinations after providing their written informed consent. The advanced cancers originated from the prostate (n=174 patients), colon and rectum (n=74), pancreas (n=51), stomach (n=43), brain (n=34), uterus (n=28), lung (n=22), kidney (n=13), skin (n=12), breast (n=11), bladder and urinary tracts (n=10), or other locations (n=29). The patient characteristics and HLA types for vaccination, are shown in Table I. These studies were undertaken at 10 different institutions (Kurume University Hospital, Kinki University Hospital, Okayama University Hospital, Nara Medical University Hospital, Hokkaido University Hospital, Niigata University Hospital, Kitasato

---

*Correspondence to:* Professor Akira Yamada, Cancer Vaccine Development Division, Kurume University Research Center for Innovative Cancer Therapy, 67 Asahi-machi, Kurume 830-0011, Japan  
E-mail: akiymd@med.kurume-u.ac.jp

*Key words:* severe adverse events, peptide vaccine, advanced cancer

Table I. Severe adverse events observed in the clinical trials of the personalized peptide vaccination.

Disease	n	Median age years	Observed case no.	SAE			
				Event no.			
				Total	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Prostate cancer	174	67.9	55	95	73	11	11
Colorectal cancer	74	58.5	5	6	1	1	4
Pancreatic cancer	51	64.8	20	81	65	3	13
Gastric cancer	43	58.7	1	1	0	0	1
Malignant brain tumor	34	49.6	2	2	1	1	0
Cervical cancer	28	49.9	3	5	5	0	0
Non-small cell lung cancer	23	60.5	2	2	1	0	1
Renal cell cancer	13	57.8	2	2	2	0	0
Melanoma	12	57.3	1	1	0	0	1
Breast cancer	11	54.3	3	4	3	0	1
Bladder cancer	8	66.6	5	6	1	3	2
Others	29	63.6	3	10	6	2	2
Total	500	61.8	102	215	158	21	36

University Hospital, Kansai Medical University Hirakata Hospital, Yamaguchi University Hospital, and Kyoundo Hospital in Japan), and were approved by the ethics review committee of each institution. The number of administered vaccinations varied widely, from 3 to 112 per patient, with the most prolonged vaccination periods being for the prostate cancer patients. Most of the safety, immune, as well as clinical responses in these studies have been previously reported (5-10,14-25). Studies are currently underway to obtain vaccination results for the treatment of pancreatic and breast cancer, as well as for the HLA-A3 supertype-positive patients. Results obtained after October 2008 have not been included in this study (unpublished data). The detailed patient characteristics of the 500 patients, including their immunological responses and clinical evaluations, are also currently being studied for the purpose of identifying biomarkers to predict clinical benefits (Noguchi *et al*, unpublished data).

**Treatment regimens.** Personalized peptide vaccination is based on a pre-vaccination measurement of the peptide-specific CTL precursors and anti-peptide IgG in the circulation of cancer patients, reactive to vaccine candidates, followed by the administration of only reactive peptides (up to 4 peptides) with Freund's incomplete adjuvant (ISA51; Seppic, Paris) as reported previously (5-10). A total of 78 candidate peptides (32 peptides for HLA-A24, 37 for -A2 and 8 for -A3 supertype-positive patients) were used in the personalized peptide vaccination (5-10). All of these peptides can induce the HLA-A24, A2- and -A3 supertype-restricted and tumor-specific CTL activity in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of cancer patients.

Physical examinations and baseline blood tests were repeated at 2-week intervals, and patients were questioned about adverse events, including their severity and frequency.

The severity of adverse events was scored according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3 (2003). The SAEs were evaluated by the Institutional Safety Evaluation Committee (ISEC). Imaging studies to determine the extent of disease were performed at intervals of 3 months and repeated after 3 to 6 months to identify patients with responses. Patients were assigned a response category according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, the revised version of the WHO criteria published in the WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, June 1999 (Final).

## Results

**SAEs.** A total of 215 SAEs in 102 patients and their grades were recorded during the vaccination (Table I). There were 158 grade 3, 21 grade 4, and 36 grade 5 SAEs. The main causes for these events were cancer progression (152 SAEs in 78 patients), combined cancer treatments other than vaccination (35 SAEs in 21 patients), diseases other than cancer (20 SAEs in 19 patients), peptide vaccines (6 SAEs in 6 patients), and suicide (1 in 1 patient). The frequencies of SAEs were high in the bladder, pancreas and prostate cancer patients, whereas they were low in the gastric and colon cancer patients, and also in patients with malignant brain tumors.

The 6 vaccine-related SAEs, all grade 3, consisted of skin reactions at each injection site, cellulitis around the injection site, edemas of the head and neck regions, colitis, rectal bleeding and bladder-vaginal fistulae (Table II). Each of these cases is briefly described in the next section.

**Case reports of the vaccine-related SAEs.** Grade 2 inflammatory skin reactions at the injection sites (thigh regions)