

201119068A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

標準治療抵抗性神経膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ

相臨床研究に関する研究

平成23年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 伊東 恭悟

平成24(2012)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊東 恭悟

平成24(2012)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

伊東 恭悟

1

II. 分担研究報告

1. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

寺崎瑞彦

(資料) 資料名

6

2. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

山田亮

(資料) 資料名

8

3. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

笹田哲郎

(資料) 資料名

11

4. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

藤巻高光

(資料) 資料名

14

5. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

成田善孝

(資料) 資料名

16

6. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

松島 俊夫

(資料) 資料名

18

7. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

中原 由紀子

(資料) 資料名

20

8. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

井上 享

(資料) 資料名

22

9. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

上羽 哲也

(資料) 資料名

24

10. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究	26
--	----

栗栖 薫

(資料) 資料名

11. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究	28
--	----

青木 友和

(資料) 資料名

12. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究	30
--	----

出口 誠

(資料) 資料名

13. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究	32
--	----

竹島 秀雄

(資料) 資料名

14. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究	34
--	----

富永 悌二

(資料) 資料名

15. 標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究	36
--	----

角間 辰之

(資料) 資料名

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	38
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	41
-----------------	----

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書（平成23年度）

標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

研究代表者 伊東 恭悟 久留米大学教授

研究要旨

本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まずHLA-A24陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究と企業による治験において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。

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

寺崎 瑞彦・久留米大学・准教授
山田 亮・久留米大学・教授
笹田 哲朗・久留米大学・准教授
藤巻 高光・埼玉医科大学・教授
成田 善孝・独立行政法人国立がん研究センター・副科長
松島 俊夫・佐賀大学・教授
中原 由紀子・佐賀大学・助教
井上 享・福岡大学・教授
上羽 哲也・福岡大学・講師
栗栖 薫・広島大学大学院・教授
青木 友和・国立病院機構京都医療センター・医長
出口 誠・山口大学大学院・助教
竹島 秀雄・宮崎大学・教授
富永 悌二・東北大学・教授
角間 辰之・久留米大学・教授

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認をめざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与(以下 ITK-1 と記載)群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。

本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳化解剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任(分担)医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任(分担)医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤 12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド(第 2 選択ペプチド)については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤(第 1 選択ペプチド)を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

倫理面への配慮

臨床試験(治験)に先立ち、安全性を担保する為の安全性薬理試験並びに必要な不可欠なラットを用いた各種毒性試験を GLP 基準に基づき実施し、ヒ

トにおける臨床試験の実施に問題は無いと判断された。

本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始された。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意志による同意を文書にて取得する（インフォームドコンセント）。また、試験開始後も、GCP に基づくモニタリングおよび監査が実施される。

C. 研究成果

1-1) PMDA 対面助言：

当該研究であるペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究を開始するにあたり、平成 23 年 3 月 29 日に ITK-1 第Ⅱ相試験終了後相談を PMDA の第 5 部新薬審査部に対して実施した。

【相談事項 1：第Ⅲ相試験実施の妥当性について】

膠芽腫への ITK-1 第Ⅰ相臨床試験および継続投与試験の結果、次相臨床試験として投与用量は第Ⅰ相試験で至適用量が推定され、久留米大での臨床試験と矛盾がないこと並びに、有効性を示唆するデータを得ていることから第Ⅲ相臨床試験は医師主導型治験として実施することの是非について相談した。

【相談事項 2：第Ⅲ相試験の試験デザインの妥当性について】

膠芽腫患者に BSC(最適支持療法として抗がん剤の使用も可)を施行しながら、ITK-1 またはプラセボを投与して全生存期間を有効性の主要評価項目として行う検証比較試験の妥当性について相談した。

なお、治験相談に先立ち相談事項の整理の過程で、①医師主導治験実施における被験者に対する補償措置について、当該治験において治験薬による健康被害が生じた場合の補償は医療および医療体制の提供とするが問題ないか、またその際の保険診療に係る費用は被験者負担とすることを考えているが問題ないかについて相談した。また、②第Ⅰ相試験は大学発ベンチャーである株式会社グリーンペプチド主体の企業治験で実施し

たが、経済的な問題から医師主導治験で実施することの是非について相談した。

1-2) 第 1 回 研究者全体会議：

上記の PMDA 相談結果をうけて平成 23 年 6 月 3 日（金）に福岡市で開催し、治験実施計画書について討議した。

1-3) PMDA フォローアップ相談：

中間解析、安全性情報、用語の定義（Best supportive Care と Best Recommended Treatment）、効果安全性評価委員の構成、モニタリング担当者について、PMDA フォローアップ相談を平成 23 年 8 月 9 日に実施した。

1-4) PMDA フォローアップ相談：

中間解析、安全性情報、試験デザインについて、PMDA フォローアップ相談を平成 23 年 9 月 1 日に実施した。

1-5) 第 2 回 研究者全体会議：

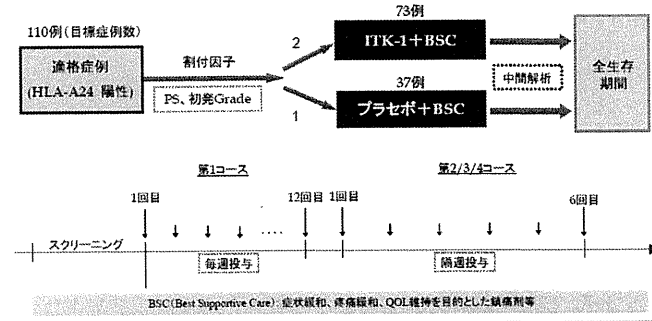
平成 23 年 9 月 10 日（金）に横浜市で開催し治験実施計画書骨子を決定した。

1-6) PMDA フォローアップ相談：

上記研究者全体会議の結果をうけて PMDA フォローアップ相談を平成 23 年 9 月 22 日に実施し、治験実施計画書骨子を完成させた（下図）。

プロトコル骨子

【開発段階】Phase3（日本：約10施設）
【対象患者】HLA-A24陽性のアモソロミド治療抵抗性膠芽腫患者
【デザイン】BSC(Best Supportive Care)治療下で、プラセボ群を対照とした二重盲検比較試験
【主要評価項目】全生存期間
【副次的評価項目】12ヶ月生存率、腫瘍縮小効果、総合的抗腫瘍効果、PFS、PFS6、免疫能の変化、安全性



1-7) 共同研究各施設での治験開始が順次可能になり、12月中に10施設すべてのIRBで承認された。

各施設のIRBスケジュール

2012.1.24現在

	2011年		2012年			
	10月	11月 治験薬(1回目)	12月 治験薬(2回目)	1月 治験薬(3回目)	2月	3月
久留米大学病院	★10/3	★10/17(承認)	→			
埼玉医科大学国際医療センター	★10/19	★11/2(承認)	→			
埼玉医科大学病院		★11/8	★11/22(承認)	→		
国立がん研究センター中央病院	★10/25		★11/30(承認)	→		
広島大学病院	★10/24	★11/7(承認)	→			
国立病院機構京都医療センター	★10/12	★10/26(承認)	→			
山口大学医学部附属病院	★10/12	★10/26(承認)	→			
福岡大学病院	★10/31	★11/16(承認)	→			
宮崎大学医学部附属病院	★10/31		★12/8(承認)	→		
東北大学病院			★11/30	★12/26(承認)	→	

★: IRB申請資料の締切り、★: IRB開催日、→: エントリー開始

1-8) 当該医師主導の臨床試験情報を UMIN と JAPIC に登録完了。

① UMIN000006970

<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

② JapicCTI - 111726

http://clinicaltrials.jp/user/cte_main.js

D

1-9) 全国の患者さんやご家族を対象に HP を活用して臨床試験情報を掲載

① 久留米大がんワクチン事務局の web site に掲載した

(<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/immune/F/> ; 添付資料 1)。

② 当該臨床試験情報の専用 HP を作成し平成 24 年 2 月 1 日より開始した

(<http://www.kurume-v-brain.com/detail.html> ; 添付資料 2)。

1-10) 患者登録進捗状況(平成 24 年 3 月 7 日現在)

● 候補患者さんへの説明 : 12例

内訳 (久留米大学2例、埼玉医科大学国際医療センター1例、埼玉医科大学1例、国立がん研究センター2例、福岡大学2例、東北大学1例、京都医療センター2例、広島大学1例)

● 同意取得/仮登録 : 6例

内訳 (久留米大学2例、埼玉医科大学国際医療センター1例、埼玉医科大学1例、国立がん研究センター1例、東北大学1例)

● 本登録 : 3例

内訳 (埼玉医科大学1例、国立がん研究センター1例、東北大学1例)

● 治験薬投与開始 : 3例

内訳 (埼玉医科大学1例、国立がん研究センター1例、東北大学1例)

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例 (110例) の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目標

す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 相談において研究グループと PMDA の意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成 24 年 1 月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 結論

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 健康危機情報

現時点で重篤な有害事象が発生していない。

G. 研究発表

① 論文発表 (共同研究者の論文の追加必要)

1. Yoshiyama K, Terazaki Y, Satoko Matsueda S, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Mine T, Ioji T, Itoh K, Shirouzu K, Sasada T and Takamori S. Personalized peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer. Int J Oncol, 40: 1492-1500, 2012
2. Yoshitomi M, Yutani S, Matsueda S, Ioji T, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K, Sasada T, Kinoshita H. Personalized peptide vaccination for advanced biliary tract cancer: IL-6, nutritional status, and pre-existing antigen-specific immunity as possible biomarkers for patient prognosis. Exp Ther Med., in press, 2012
3. Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Yamada A, Mine T, Terazaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung cancer. Cancer Science, in press, 2012
4. 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. Experimental and Therapeutic Medicine 2, 109-117, 2011.
5. Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S,

- Yamada A, Toh U, 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* 10, 1266-79, 2011.
6. 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* 2011, 71:470-479.
 7. Yoshida K, Noguchi, Mine T, Komatsu N, Yutani, Ueno T, Hiroaki Y, Kawano K, Itoh K, and Yamada A. Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: Analysis of 500 cases. *Oncology Reports*. 25:57-62, 2011.
 8. 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 International*, 108:831-838, 2011
 9. 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,
 10. Komatsu N, Matsueda S, Tashiro K, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Doi A, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Kuhara S, Itoh K, and Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer* 2011, in press
 11. 伊東恭悟, 由谷茂: がんペプチドワクチンの課題と展望 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42(1), 17-23, 2011.
 12. 後藤重則, 伊東恭悟: 免疫を利用した新しい治療。シリーズ、がん治療最前線 第3回 ニュートン Vol.8, 98-103, 2011.
 13. 山田亮, 伊東恭悟: 特集 がんペプチドワクチンの実用化に向けて 「テーラーメイドがんペプチドワクチン」。細胞 43(3), 16-19, 2011.
 14. 伊東恭悟: がん免疫療法が主流になる時代へ向けて。日常診療に役立つ最新腫瘍免疫学 Vol.8 最終号、2011.
 15. 峯孝志、寺崎泰宏、伊東恭悟: がんワクチン療法の現状と展望。日本臨床 69(9), 1651-1656, 2011.
 16. 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(5), 432-438, 2011.
 17. Sasada T, Itoh K: Current status and future perspective of cancer vaccine development]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011 Apr;38(4):503-8.
 18. Sasada T, Suekane S. Variation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Human Cancers: Controversy on Clinical Significance. *Immunotherapy*, 3(10):1235-51, 2011.
- ② 学会発表
1. 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. Bethesda, MD, USA, Nov 1-6, 2011.
 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, April 2-6, 2011.
 3. 伊東恭悟: がんワクチンとがん統合医療 — 新しい潮流をさぐる— 第3回Clinical Oncology Symposium in Hirosaki さくらミーティング。ホテルニューキャッスル弘前(弘前市) 4/23/2011。
 4. 伊東恭悟: 「がんワクチン: 現状と課題」第32回癌免疫外科研究会ランチョンセミナー 5/20/2011.
 5. 伊東恭悟: テーラーメイドペプチドワクチン。シンポジウム 第49回日本癌治療学会学術集会 10/27-29, 2011. 名古屋。
 6. 山田亮 がんワクチン療法の現状と展望 第29回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会(招待講演) 2011年1月27日 崇城大学市民ホール(熊本県)
 7. 山田亮, 野口正典, 伊東恭悟: 前立腺癌に対するテーラーメイドがんペプチドワクチン臨床試験、第70回日本癌学会総会 名古屋 2011年10月3日—10月5日 (プログラム抄録集 216頁)

8. 山田 亮、由谷 茂、伊東恭悟：C型肝炎肝硬変からの発がん予防および肝がん術後再発予防ワクチンの開発、第15回日本がん免疫学会総会 大阪 2011年6月30日—7月1日（プログラム抄録集 74頁）
9. 寺崎瑞彦、江藤朋子、中島慎治、森岡基浩、伊東恭悟：再発悪性膠芽腫に対する個別化テラーメイドペプチドワクチン開発の試み、第29回日本脳腫瘍学会 2011.11（下呂温泉）
10. 青木友和：平成23年7月29日、グリオーマの治療：特別講演 第2回滋賀脳腫瘍研究会
11. 青木友和：平成23年9月3日、再発膠芽腫に対する個人化ペプチドワクチンの第1相試験の報告：第62回日本脳神経外科学会近畿地方会
- 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：癌患者に対する免疫療法の治療効果の予測方法、ならびに該方法に用いる遺伝子セットおよびキット；発明者名：伊東恭悟、野口正典、山田 亮、七條茂樹、小松誠和、久原 哲；出願番号：PCT/JP2011/058094；出願日：平成23年3月30日
 - ② 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. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

II. 分担研究報告

標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第III相臨床研究に関する研究

研究分担者：寺崎瑞彦・久留米大学・准教授

研究要旨

本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテーラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究と企業による治験において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認をめざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫癌患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与(以下 ITK-1 と記載)群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第III相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳化製剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任(分担)医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任(分担)医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。こ

れらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤 12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド(第 2 選択ペプチド)については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤(第 1 選択ペプチド)を優先して選択する。

第1選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第2選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

倫理面への配慮

臨床試験(治験)に先立ち、安全性を担保する為の安全性薬理試験並びに必要なラットを用いた各種毒性試験を GLP 基準に基づき実施し、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いと判断された。

本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始された。さらに公的登録サイト(UMIN, JAPIC)に登録して行う。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想され

る不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意志による同意を文書にて取得する（インフォームドコンセント）。また、試験開始後も、GCP に基づくモニタリングおよび監査が実施される。

C. 研究成果

① 臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

候補患者さんへの説明：2名

同意が得られ仮登録に至った患者さん：2名

本登録に至った患者さん：0名

治験薬投与に至った患者さん：0名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談において研究グループとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

① 論文発表

Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Kawahara A, Naito Y, Suekane S, Komatsu N, Ioji T, Yamada A, Mine T, Terasaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung cancer. *Cancer Sci.* Feb 9, 2012

② 学会発表

寺崎瑞彦、江藤朋子、中島慎治、森岡基浩、伊東恭悟：再発悪性膠芽腫に対する個別化テラーメイドペプチドワクチン開発の試み。第29回日本脳腫瘍学会 2011.11(下呂温泉)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

無し

標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

研究分担者：山田亮 久留米大学先端癌治療センター教授

研究要旨

本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテーラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究と企業による治験において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の実用化である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認をめざす。

体価が高かった順位に従って、2～4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2～4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳化製剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤 12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗

倫理面への配慮

臨床試験（治験）に先立ち、安全性を担保する為の安全性薬理試験並びに必要な不可欠なラットを用いた各種毒性試験を GLP 基準に基づき実施し、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いと判断された。

本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始された。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意志による同意を文書にて取得する（インフォームドコンセント）。また、試験開始後も、GCP に基づくモニタリングおよび監査が実施される。

C. 研究成果

① 臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載

当該分担者による研究成果は以下の如くである。

治験薬の供給は㈱グリーンペプチドが行う契約を結び、そのための「業務の実手順」を協議して策定した。また、治験実施共同9施設への製剤供給システムを構築し、滞りなく治験が実施できるようにした。

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例(110例)の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構(PMDA)相談において研究グループとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

①. 論文発表

1. Yoshiyama K, Terazaki Y, Satoko Matsueda S, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Mine T, Ioji T, Itoh K, Shirouzu K, Sasada T and Takamori S. Personalized peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer. *Int J Oncol*, 40: 1492-1500, 2012
2. Yoshitomi M, Yutani S, Matsueda S, Ioji T, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K, Sasada T and Kinoshita H. Personalized peptide vaccination for advanced biliary tract cancer: IL-6, nutritional status, and pre-existing antigen-specific immunity as possible biomarkers for patient prognosis. *Exp Ther Med*, 3, 463-469, 2012
3. Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Yamada A, Mine T, Terasaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung cancer. *Cancer Science*, in press, 2012
4. 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. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2, 109-117, 2011.
5. Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani Y, Shichijo S, Yamada A, Toh U, 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*, 10:1266-79, 2011.
6. 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* 2011, 71:470-479.
7. Yoshida K, Noguchi, Mine T, Komatsu N, Yutani, Ueno T, Hiroaki Y, Kawano K, Itoh K, and Yamada A. Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: Analysis of 500 cases. *Oncology Reports*. 25;57-62, 2011.
8. 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 International*, 108:831-838, 2011
9. Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Arai G, Yoshihara K, Ioji T, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase II study of personalized peptide vaccination in patients with castration-resistant prostate cancer evaluating progression status with or without prior docetaxel-based chemotherapy. *Prostate*, 2011, in press.
10. Komatsu K, Matsueda S, Tashiro K, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Doi A,

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*, 2011, in press

11. 山田亮、伊東恭悟：特集 がんペプチドワクチンの実用化に向けて 「テーラーメイドがんペプチドワクチン」。細胞 43(3), 16-19, 2011.

② 学会発表

1. 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. Bethesda, MD, USA, Nov 1-6, 2011.
2. 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. 第15回日本がん免疫学会総会 大阪 2011年6月30日—7月1日(プログラム抄録集 74頁)
3. Sasada T, Matsueda S, Shichijo S, Komatsu N, Noguchi M, Yamada A, Itoh K. Predictive Biomarker in Cancer Patients Receiving Personalized Peptide Vaccination. 第70回日本癌学会総会 名古屋 2011年10月3日—10

月5日(プログラム抄録集 216頁)

4. 山田亮 がんワクチン療法の現状と展望 第29回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会(招待講演) 2011年1月27日 崇城大学市民ホール(熊本県)
 5. 山田 亮、野口正典、伊東恭悟：前立腺癌に対するテーラーメイドがんペプチドワクチン臨床試験、第70回日本癌学会総会 名古屋 2011年10月3日—10月5日(プログラム抄録集 216頁)
 6. 山田 亮、由谷 茂、伊東恭悟：C型肝炎肝硬変からの発がん予防および肝がん術後再発予防ワクチンの開発、第15回日本がん免疫学会総会 大阪 2011年6月30日—7月1日(プログラム抄録集 74頁)
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
特許取得
- ① 名称：癌患者に対する免疫療法の治療効果の予測方法、ならびに該方法に用いる遺伝子セットおよびキット；発明者名：伊東恭悟、野口正典、山田 亮、七條茂樹、小松誠和、久原 哲；出願番号：PCT/JP2011/058094；出願日：平成23年3月30日
 - ② 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

標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

研究分担者：笹田哲朗 久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座准教授

研究協力者：

小松誠和（久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座講師）

松枝智子（久留米大学先端癌治療研究センター助教）

杉田保雄（久留米大学医学部病理学講座教授）

研究要旨

本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテーラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究と企業による治験において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認をめざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳化製剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従

って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤 12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

倫理面への配慮

臨床試験（治験）に先立ち、安全性を担保する為の安全性薬理試験並びに必要なラットを用いた各種毒性試験を GLP 基準に基づき実施し、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いと判断された。

本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB においても科学的及び倫理的な面

からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始された。さらに公的登録サイト (UMIN、JAPIC) に登録して行う。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意志による同意を文書にて取得する (インフォームド Consent)。また、試験開始後も、GCP に基づくモニタリングおよび監査が実施される。

C. 研究成果

- ① 臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
- ② 付随研究分野での研究成果は以下の如くである。

本研究においては付随研究として、ITK-1投与後に免疫反応が惹起されたかどうかを検討するために、各ペプチドに対する血漿中抗ペプチド抗体 (IgG) 蛍光強度測定ならびに末梢血単核球 (PBMCs) のELISPOT法によるCTL反応を測定する予定である。以下の1)、2)の方法を用いる予定であり、準備研究として、以前に採取、保存した血液サンプルを用いて測定法の安定性、再現性などを確認、検討した。

- 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、ワクチン候補ペプチドに対する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10FIU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 (10⁵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。

さらに、病理組織標本を用いて遺伝子 MGMT のメチル化を検討するための準備研究として、以前に採取、保存した膠芽腫の病理組織標本を用いて免疫組織染色による MGMT メチル化測定法の検討を実施した。

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例 (110例) の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 相談において研究グループとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

①. 論文発表

- 1 Yoshiyama K, Terazaki Y, Satoko Matsueda S, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Mine T, Ioji T, Itoh K, Shirouzu K, Sasada T and Takamori S. Personalized peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer. *Int J Oncol*, 40: 1492-1500, 2012
- 2 Yoshitomi M, Yutani S, Matsueda S, Ioji T, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K, Sasada T and Kinoshita H. Personalized peptide vaccination for advanced biliary tract cancer: IL-6, nutritional status, and pre-existing antigen-specific immunity as possible biomarkers for patient prognosis. *Exp Ther Med*, 2011, in press.
- 3 Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Kawahara A, Naito Y, Suekane S, Komatsu N, Ioji T, Yamada A, Mine T, Terazaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T. Immunological Evaluation of Personalized Peptide Vaccination in Refractory Small Cell Lung Cancer. *Cancer Sci*, 2011, in press.
- 4 Sasada T, Suekane S. Variation of

- Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Human Cancers: Controversy on Clinical Significance. *Immunotherapy*, 3(10):1235-51, 2011.
- 5 Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani Y, Shichijo S, Yamada A, Toh U, 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*, 10:1266-79, 2011.
 - 6 Komatsu K, Matsueda S, Tashiro K, Ioji T, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Doi A, 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*, 2011, in press
 - 7 Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Arai G, Yoshihara K, Ioji T, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase II study of personalized peptide vaccination in patients with castration-resistant prostate cancer evaluating progression status with or without prior docetaxel-based chemotherapy. *Prostate*, 2011, in press.
 - 8 笹田哲朗、伊東恭悟. がんワクチン臨床開発の現状と今後の展望 癌と化学療法 38巻4号, 503- 508, 2011.
 - 9 笹田哲朗. がん免疫療法—最近のトピックと今後の展望— 久留米医学会雑誌 74巻8・9号, 221- 228, 2011.
- ② 学会発表
1. 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. Bethesda, MD, USA, Nov 1-6, 2011.
 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, April 2-6, 2011.
 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. 第15回日本がん免疫学会総会 大阪 2011年6月30日—7月1日 (プログラム抄録集 74頁)
 4. Sasada T, Matsueda S, Shichijo S, Komatsu N, Noguchi M, Yamada A, Itoh K. Predictive Biomarker in Cancer Patients Receiving Personalized Peptide Vaccination. 第70回日本癌学会総会 名古屋 2011年10月3日—10月5日 (プログラム抄録集 216頁)
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
 名称：特異免疫機能診断キット；発明者名：伊東恭悟、笹田哲朗、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

標準治療抵抗性膠芽腫に対するペプチドワクチンの第Ⅲ相臨床研究に関する研究

研究分担者：藤巻高光 埼玉医科大学・教授

研究協力者：小林正人、宮内浩

研究要旨

本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究と企業による治験において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認をめざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2～4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳化剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的

が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤 12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2～4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

倫理面への配慮

臨床試験（治験）に先立ち、安全性を担保する為の安全性薬理試験並びに必要なラットを用いた各種毒性試験を GLP 基準に基づき実施し、ヒトにおける臨床試験の実施に問題は無いと判断された。

本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始された。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認し

た上で、本試験への参加について本人の自由意志による同意を文書にて取得する（インフォームドコンセント）。また、試験開始後も、GCP に基づくモニタリングおよび監査が実施される。

C. 研究成果

① 臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

候補患者さんへの説明：1名

同意が得られ仮登録に至った患者さん：1名

本登録に至った患者さん：1名

治験薬投与に至った患者さん：1名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一

見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談において研究グループとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

① 論文発表

無し

② 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

無し