

201136010A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

(がん関係研究分野)

進行・再発膵癌に対する新規エピトープペプチドカクテル療法と
標準化学療法との併用効果を検討する多施設共同第 I/II 相臨床試験

Phase II study of Vaccination with Epitope peptides in combination with
gemcitabine for Unresectable Pancreatic Cancer

VENUS-PC study

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 岡 正朗

平成 24 (2012) 年 5 月

平成 24 年 5 月 28 日

国会図書館用及び科研費データベース総括報告書を
マスキングする理由書

1. 研究代表者名

山口大学大学院医学系研究科（消化器・腫瘍外科学）
教授 岡 正朗

2. 研究課題名

進行・再発膵癌に対する新規エピトープペプチドカクテル療法と
標準化学療法の併用効果を検討する多施設共同第 I/II 相臨床試験

3. 国会図書館用及び科研費データベース総括報告書を
マスキングする理由書

「進行・再発膵癌に対する新規エピトープペプチドカクテル療法と標準化学療法の併用効果を検討する多施設共同第 I/II 相臨床試験」における平成 23 年度総括研究報告書について、ペプチドの種類、治験薬提供者の名称、各ペプチドの開発状況、本試験における進捗状況（各施設の治験審査委員会の承認日等を含む）及び試験計画の詳細は、治験薬提供会社との秘密保持に関する契約に抵触する可能性があるため。

よって、国会図書館に提出する総括報告書及び科研費データベースへの掲載については、マスキングしたものをご利用下さいます様、宜しくお願ひ致します。

目次

I. 総括研究報告

進行・再発膵癌に対する新規エピトープペプチドカクテル療法と
標準化学療法との併用効果を検討する多施設共同第 I/II 相臨床試験

岡 正朗----- 1

II. 別添

1. 平成 23 年 10 月 28 日キックオフミーティングアジェンダ ----- 5
2. 平成 24 年 3 月 24 日にスタートアップミーティングアジェンダ ----- 6
3. 山口大学・PMDA との連絡事項：目次 ----- 7
4. 作成した手順書一覧----- 8
5. 治験実施医療機関の IRB 審議状況（2012/3/31 現在） ----- 9

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (がん関係研究分野))
総括研究報告書

進行・再発膵癌に対する新規エピトープペプチドカクテル療法と
標準化学療法の併用効果を検討する多施設共同第 I/II 相臨床試験

研究代表者 岡 正朗 山口大学大学院医学系研究科

消化器・腫瘍外科学 教授

研究要旨

膵癌の治癒のためには外科的切除が必須の治療法であるが、膵癌は早期発見が困難であり、約 60%の患者は診断時に外科的切除不能な状況である。Gemcitabine, S-1 などが標準療法として使用されているが、切除不能膵癌の 1 年生存率は 30%前後と依然として不良である。

本臨床試験の目的は、新たに同定したエピトープペプチドを用い、治癒切除不能な進行・再発の膵癌患者に対する日本発のペプチドワクチン療法を開発することである。進行膵癌の標準療法は世界的に Gemcitabine であるため、この標準療法に、
ペプチドワクチンを上乘せし、併用時の安全性と有効性を探索的に検討する。また、本臨床試験は、ICH-GCP に則った第 II 相の探索的臨床試験（治験）として実施する。

本臨床試験で用いるペプチドは日本で同定され開発研究が進んでおり、我々が実施する臨床試験を含めた臨床試験等を積極的に実施・推進することで日本発の薬剤開発が飛躍的に進展することが期待される。

本臨床試験により標準療法＋ワクチン療法併用時の安全性と有効性を検討し、膵癌治療の新たな治療戦略へと繋げる。

平成 23 年度中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事戦略相談（事前相談・対面助言）を実施、各種手順書の作成、治験実施計画書の作成を行った。またインターネットを利用した症例報告書作成システム（EDC）を導入、モニタリング、安全性情報管理等の業務委託契約を各開発業務受託機関（CRO）との間で行い、治験実施体制の整備を行った。また、当院での治験審査委員会（IRB）で承認の後、各施設の治験審査委員会において審査を行っている状況である。全ての施設の治験審査委員会承認後となる平成 24 年 5 月に、厚生労働省への治験届を提出予定である。平成 24 年度は、症例登録を開始し、治験実施・被験者フォローアップ・症例報告書作成・モニタリング・データマネジメント等を行う。引き続き平成 25 年度には被験者フォローアップを継続し、治療、経過報告ならびに解析を行い、本臨床試験を総括する。

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

[Redacted text block containing names and affiliations]

A. 研究目的

(1) 本臨床試験の目的は日本発のペプチドワクチン療法を医師主導治験として行い、第 III 相試験を推進する探索的研究として結果を出すことにある。癌免疫療法は世界中で注目され開発競争が激化している。本臨床試験で用いるエピトープペプチドは有効性を示す多くの知見が得られており、早急な開発研究が待たれ、質の担保された臨床試験を実施し、結果を出していくことが、日本発の革新的な医薬品の創出につながる。

(2) ワクチン療法の臨床研究に関して我々は既に膵癌と大腸癌に対する第 I 相試験を行っており、これらの安全性情報から本臨床試験を計画した。膵癌：[Redacted], 第 I 相試験を施行し、重篤な有害事象はなく、抗腫瘍効果は 9 例中 4 例で腫瘍制御効果 (SD)、9 例中 8 例にペプチド特異的 CTL 反応を認めた。免疫反応から 3mg を推奨投与量とした。これらの結果を踏まえ、本臨床試験の計画を行った。大腸癌：5 種類のペプチド (KOC1, TOMM34, RNF43, VEGFR1, VEGFR2) を用い、他治療無効進行大腸癌患者に対して第 I 相試験を施行し、3mg を推奨投与量とした。合計 18 例で重篤な毒性を認めず、完全寛解 (CR) 1 例 (4 年以上生存中)、腫瘍制御効果 (SD) を 6 例に認めた。ペプチド特異的 CTL 反応があった症例では有意に予後が良好で、平均生存期間は 15.2 か月と良好であった。以上を 2011 年 ASCO 総会で口演した ([Redacted])。

(3) 本臨床試験では、膵癌に対する標準治療とペプチドワクチン併用療法について、安全性と上乗せ効果を検討するため ICH-GCP に準拠し医師主導第 II 相臨床試験 (治験) を行う。平成 23 年度に治験実施体制を確立し、平成 24 年度に症例登録・治験の実施、平成 25 年度は引き続き治験の実施、臨床結果をまとめ、試験結果を解析・報告する。

(4) 欧米において前立腺癌、肺癌でワクチン療法の薬事承認が得られ (Cheever MA, et al. Clin Cancer Res. 2011 Apr6), 既に癌ワクチン療法の開発は国際競争下にある。本臨床試験で用いるペプ

チドワクチンは日本発のものであり、国内に特許がある独創的な研究であることから、海外に輸出できるワクチン療法の開発とともに、創薬に結びつくと考える。

B. 研究方法

(1) 研究計画および方法

[Redacted text block]

[Redacted text block]

C. 研究結果

平成 23 年度には治験体制の構築を行い、PMDA への事前相談、対面助言に臨み指導を受けた。指導に則って平成 24 年 5 月に治験届を提出予定である。平成 24 年度は症例登録を開始し、被験者の治療と経過報告を ICH-GCP 水準のもとで実施する。平成 25 年度には治療、経過報告ならびに解析を行い、本臨床試験を総括する。大きな変更点は特になく、順調に計画が進捗している。具体的には、本臨床試験参加施設の治験担当医師・CRC・CRO を集め平成 23 年 10 月 28 日に名古屋でキックオフミーティングを開催し全 12 施設計 26 名が参加した。平成 24 年 3 月 24 日にスタートアップミーティングを開催し全 12 施設 56 名が参加した。また、この間に平成 23 年 11 月 11 日に PMDA の薬事戦略相談(事前相談)を受け、今後のスケジュールについての指導を受けた。そこでの意見も集約し治験実施計画書を作成、12 月 26 日に PMDA に薬事戦略相談(対面助言)資料の提出を行った。平成 24 年 2 月 6 日に薬事戦略相談(対面助言)を受け、指導内容に従

って治験実施計画書の一部修正, 手順書等を作成した。現在は, これら治験審査委員会資料を各施設の治験審査委員会に申請・審議中である。山口大学においては, [REDACTED] の治験審査委員会で承認され, 各施設での治験審査委員会承認後となる, 平成 24 年 5 月には厚生労働省への治験計画届を提出予定である。また, 今回の治験実施に伴い発生する様々な業務については, その一部を CRO に委託した。具体的には, EDC の導入, モニタリング・データマネジメント業務, 統計解析業務, 監査・QC 業務等を委託し ICH-GCP を遵守可能な品質管理体制を構築した。[REDACTED]
[REDACTED]

D. 考察

本臨床試験を開始するための組織構築・準備期間として平成 23 年度は当初の計画通り順調に進捗していると考ええる。

E. 結果

本臨床試験の性格上, 試験自身の結果は症例登録終了, 結果解析後である。

平成 23 年度は当初の計画通り, 臨床試験開始に向けた組織構築・準備等順調に進捗した。

F. 健康危険情報

臨床試験開始前のため特記すべきことなし。

(別添 1)

厚労科研膀胱癌ペプチド療法治験
多施設共同第Ⅱ相臨床試験キックオフミーティング

と き:平成 23 年 10 月 28 日 18 時 30 分

ところ:名古屋国際会議場 436 会議室

1. 開会の挨拶
2. 本プロジェクトの概要
3. 臨床試験の概要
4. 医師主導治験について
5. 今後の流れ各施設へのお願い
6. 閉会の挨拶

(別添 2)

厚労科研 膵癌ペプチド療法 医師主導治験 多施設共同第Ⅱ相臨床試験
スタートアップミーティング

日：2012年3月24日(土)

時：11:00～17:00

場所：CIVI北梅田研修センター(会議室名：507)

10:30～ 受付

10:55～ 本日の流れと資料の説明 (5分)

11:00～

1. 開会のあいさつと本治験の概要 (10分)

2. 本治験の進捗状況【関係者の紹介(CRO)】 (20分)

3. 本治験の実施手順について(実施計画書の説明、レジメン説明) (50分)
SRL 検体の取り扱い、ワクチン調製等

4. 本治験手続きについての連絡事項 (40分)

13:00～14:00

昼休憩(お弁当を準備させていただきます)

(昼休憩中、個別に相談等がありましたら承ります)

14:00～ (90分)

5. 電子CRFシステム(EDC)について
安全性情報について
その他

15:30～

6. 個別相談：本治験実施について (90分)
EDCシステムの使用方法等詳細について
安全性情報について

山口大学・PMDA との連絡事項：目次

NO.	日付	差出施設	連絡方法	件名
①	2011/10/21	山口大学	メール	薬事戦略相談事前相談関係連絡
②	2011/10/21	PMDA	メール	薬事戦略相談事前相談関係連絡
③	2011/10/28	PMDA	メール	薬事戦略相談事前相談関係連絡
④	2011/11/1	山口大学	メール	薬事戦略相談事前相談資料 (治験計画案の骨子、非臨床試験のまとめ表、 質問事項の送付)
⑤	2011/11/1	山口大学	FAX	薬事戦略相談事前相談関係 FAX (薬事戦略相談事前相談申込書)
⑥	2011/11/4	PMDA	メール	薬事戦略相談事前相談関係連絡 (PMDA からの問い合わせ)
⑦	2011/11/4	PMDA	メール	薬事戦略相談事前相談関係連絡 (PMDA からの問い合わせに対する回答)
⑧	2011/11/9	山口大学	メール	薬事戦略相談事前相談関係メール (治験計画案の骨子差替え)
	2011/11/11	—	—	薬事戦略相談事前相談 実施
⑨	2011/11/18	山口大学	メール	薬事戦略相談 関係 メール (治験実施計画書の送付)
⑩	2011/11/18	山口大学	FAX	薬事戦略相談事前相談関係 FAX (薬事戦略相談事前相談質問申込書) FAX
⑪	2011/11/21	PMDA	メール	薬事戦略相談事前相談関係： 申込み番号記載について
⑫	2011/12/1	山口大学	FAX	薬事戦略相談対面助言日程調整依頼 FAX 送信 (全 6 枚)
⑬	2011/12/8	PMDA	FAX	薬事戦略相談対面助言のご案内 FAX (全 4 枚)
⑭	2011/12/22	山口大学	送付	薬事戦略相談対面助言申し込み資料一式
⑮	2011/12/27	PMDA	FAX	薬事戦略相談対面助言 担当者決定の連絡 FAX (全 2 枚)
⑯	2012/1/6	山口大学	FAX	薬事戦略相談対面助言申し込み関係 お振込受付明細表 FAX (全 2 枚)
⑰	2012/1/12	PMDA	FAX	薬事戦略相談対面助言 (戦 P12) 照会事項 FAX (全 3 枚)
⑱	2012/1/19	山口大学	FAX	薬事戦略相談対面助言 (戦 P12) 照会事項 (全 3 枚) に対する回答
⑲	2012/1/30	PMDA	メール	薬事戦略相談対面助言 (戦 P12) 機構意見の送付
⑳	2012/2/3	山口大学	メール	薬事戦略相談対面助言 (戦 P12) 機構意見に対する相談者の意見、スライド
	2012/2/6	—	—	薬事戦略相談対面助言 (戦 P12) 実施
㉑	2012/2/7	PMDA	郵送	薬事戦略相談対面助言 (戦 P12) 対面助言音声記録 (郵送 CD-R)
㉒	2012/2/14	PMDA	メール	薬事戦略相談対面助言 (戦 P12) 対面助言相談記録案
㉓	2012/2/20	山口大学	メール	薬事戦略相談対面助言 (戦 P12) 対面助言相談記録案に対する回答
㉔	2012/2/23	PMDA	郵送	薬事戦略相談対面助言 (戦 P12) 対面助言相談記録 (確定版)

作成した手順書一覧

NO	手順書名	作成日
1	治験調整医師の業務に関する手順書	2012年2月10日
2	治験調整医師への委嘱に関する手順書	2012年2月10日
3	治験実施計画書の作成に関する手順書	2012年2月10日
4	治験薬概要書の作成に関する手順書	2012年2月10日
5	説明文書及び同意書作成に関する手順書	2012年2月10日
6	記録の保存に関する手順書	2012年2月10日
7	安全性情報の取扱いに関する手順書	2012年2月20日
8	モニタリングの実施に関する手順書	2012年2月10日
9	監査の実施に関する手順書	2012年2月10日
10	治験薬の管理に関する手順書	2012年2月10日
11	総括報告書作成に関する手順書	2012年2月10日
12	被験者の健康被害補償に関する手順書	2012年2月10日

治験実施医療機関の IRB 審議状況 (2012/3/31 現在)

施設名	審議 IRB 開催日	審議結果
████████████████████	████████████████	承認
████████████████████	████████████████	承認
████████████████████	████████████████	—
████████████████████	████████████████	—
████████████████████	████████████████	承認
████████████████	████████████████	承認
████████████████	████████████████	承認
████████████████	████████████████	承認
████████████████	████████████████	承認
████████████████	████████████████	承認
████████████████	████████████████	承認
████████████████	████████████████	—
████████████████████	████████████████	承認

