

1177	Completed	Intervention:	Biological: MSSM/BIIR HDC Vax-001 (Host Dendritic Cells)
		<u>Immunological Consequences of Obstructive Sleep Apnea</u>	
		Condition:	Obstructive Sleep Apnea
1178	Withdrawn	Intervention:	Biological: Influenza vaccine
		<u>Intratumoral Dendritic Cell Vaccination Combined With Local Radiotherapy in Patients With Recurrent Lymphoma</u>	
		Condition:	Lymphoma
1179	Recruiting	Intervention:	Biological: Autologous dendritic cells generated using GM-CSF, interferon alpha and LPS
		<u>Efficacy Study of Pneumococcal Vaccination in Crohn's Disease</u>	
		Condition:	Crohn's Disease
1180	Completed	Intervention:	Drug: 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine
		<u>A Study of Patients Who Develop HIV Infection After Enrolling in HIV Vaccine Trials or HIV Vaccine Preparedness Trials</u>	
		Condition:	HIV Infections
1181	Completed	Intervention:	Other: Observation
		<u>Comparison Study of Dendritic Cell Vaccine With and Without Cyclophosphamide to Treat Stage IV Melanoma Patients</u>	
		Condition:	Malignant Melanoma Stage IV
1182	Active, not recruiting	Interventions:	Biological: DC Vaccine & Cyclophosphamide; Biological: DC Vaccine & Placebo
		<u>Dose-Escalation Study of Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer</u>	
		Condition:	Pancreatic Cancer
1183	Unknown †	Interventions:	Radiation: INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY; Biological: Gemcitabine
		<u>Antiangiogenic Peptide Vaccine Therapy in Treating Patient With Hepatocellular Carcinoma</u>	
		Condition:	Hepatocellular Carcinoma
1184	Active, not recruiting	Intervention:	Biological: antiangiogenic paptide vaccine
		<u>Evaluation of the Immunogenicity of Vaccination With Multiple Synthetic Melanoma Peptides With Granulocyte-macrophage Colony-</u>	
		Condition:	Melanoma
1185	Recruiting	Intervention:	Biological: 4-peptide and 12-peptide melanoma vaccines
		<u>Pilot Ipilimumab in Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy</u>	
		Condition:	Melanoma
1186	Completed	Interventions:	Drug: Ipilimumab; Radiation: Radiation Therapy
		<u>Trial for the Evaluation of the Effect of Systemic Low-dose Interleukin-2 (IL-2) on the Immunogenicity of a Vaccine Comprising Synthetic</u>	
		Condition:	Melanoma
1187	Recruiting	Interventions:	Drug: low-dose IL-2; Biological: melanoma vaccine
		<u>Safety and Immunogenicity Study of Multi-phosphopeptide Vaccine Plus PolyICLC in Participants With Melanoma</u>	
		Condition:	Melanoma

		Interventions:	Biological: pBCAR3-phosphopeptide; Biological: pIRS2-phosphopeptide; Biological: 2-MpP (pBCAR3-phosphopeptide + pIRS2-phosphopeptide)
1188	Withdrawn	Therapeutic Treatment With Human Papillomavirus Quadrivalent Vaccine for Recurrent Respiratory Papillomatosis	
		Condition:	Recurrent Respiratory Papillomatosis
		Intervention:	Biological: Human Papillomavirus Quadrivalent Vaccine
1189	Completed	Randomized Trial of Alternative Quadrivalent Human Papilloma Virus (HPV) Vaccination Schedules in a University Setting	
	Has	Condition:	Human Papillomavirus Infection
		Interventions:	Biological: Quadrivalent human papillomavirus vaccine on-time administration; Biological: Quadrivalent human
1190	Completed	Modified Process Hepatitis B Vaccine in Healthy Neonates	
		Conditions:	Hepatitis B; Hepatocellular Carcinoma
		Interventions:	Biological: Comparator: RECOMBIVAX HB™; Biological: Comparator: Modified process Hepatitis B Vaccine
1191	Completed	Trial of rPA-102 Vaccine in Healthy Adult Volunteers	
		Condition:	Anthrax
		Intervention:	Biological: rPA102
1192	Completed	Phase 1 Study of the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of AMA1-C1/ISA 720: Blood Stage Vaccine for Plasmodium Falciparum	
		Condition:	Malaria
		Intervention:	Drug: AMA1-C1/ISA 720
1193	Withdrawn	Human Papillomavirus Screening and Vaccine Readiness Program	
		Condition:	Human Papilloma Virus-Related Carcinoma
		Intervention:	Biological: Gardasil
1194	Not yet recruiting	3-year Immunogenicity Evaluation of Quadrivalent HPV Vaccine in China	
		Condition:	Anogenital Human Papilloma Virus Infection
		Intervention:	
1195	Terminated	Trial of G250 Peptide and IL-2 Following Surgical Resection of Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma	
		Condition:	Metastatic Renal Cell Carcinoma
		Interventions:	Drug: G250 peptide; Drug: IL-2
1196	Completed	Study of MAGE-3/Melan-A/gp 100/NA17 and rhIL-12 With/Out Low Dose IL-2 in Metastatic Melanoma	
		Condition:	Metastatic Melanoma
		Interventions:	Drug: MAGE-3/Melan-A/gp100/NA PBMC, rhIL-12 (drug); Drug: MAGE-3/Melan-A/gp100/NA17 Peptide-pulsed
1197	Completed	Dendritic Cells(DC)-Based Id Vaccination in Stage-I Myeloma	
		Conditions:	Multiple Myeloma; Plasmocytoma
		Intervention:	Biological: autologous idiotype-protein pulsed dendritic cells
1198	Active, not recruiting	Combined Modality Treatment for Patients With Stage IV Melanoma	
		Condition:	Stage IV Metastatic Melanoma
		Intervention:	Biological: Dendritic cell vaccination
1199	Active, not recruiting	Study of CAPI-6D in Patients With Locally Advanced or Surgically Resected Pancreatic Adenocarcinoma	
		Condition:	Pancreatic Adenocarcinoma
		Interventions:	Drug: Modified CEA (CAP1-6D) Peptide (drug); Drug: CEA Peptide
1200	Completed	A Study to Examine the Human Papillomavirus Types Exposure in Women From Southern Africa and Brasil	
		Conditions:	HIV; HIV Infections

1201	Enrolling by invitation	Intervention:	
		Condition:	Papilloma Virus, Human
		Intervention:	
1202	Unknown †	Intervention:	The Effect of Probiotics on the Clearance of the Human Papillomavirus and on Cytological Lesions Caused by the Virus
		Condition:	HPV-related Cytological Abnormalities on PAP Smear (LSIL)
		Intervention:	Dietary Supplement: probiotic drinkers
1203	Completed Has	Intervention:	A Study of the Effects of RoActemra/Actemra on Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate (VISARA)
		Condition:	Rheumatoid Arthritis
		Interventions:	Biological: tocilizumab; Drug: methotrexate; Biological: 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine;
1204	Completed	Intervention:	Safety and Immunogenicity of a Melan-A VLP Vaccine in Early Stage Melanoma Patients
		Condition:	Malignant Melanoma
		Intervention:	Biological: CYT004-MelQbG10
1205	Completed	Intervention:	Safety and Immunogenicity of a Melan-A VLP Vaccine in Advanced Stage Melanoma Patients
		Condition:	Melanoma
		Intervention:	Biological: CYT004-MelQbG10
1206	Unknown †	Intervention:	Generation of Dendritic Cell Precursors From Cord Blood Stem Cells
		Condition:	Normal Full-Term Deliveries
		Intervention:	Procedure: Normal full-term deliveries
1207	Not yet recruiting	Intervention:	Text Reminders to Immunize in a Managed Care Organization
		Condition:	Human Papilloma Virus
		Interventions:	Other: Text-based reminder for recommended HPV vaccine or well care visit; Other: Non-specific text-based reminder (general health tip)
1208	Completed	Intervention:	Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin in the Intravesical Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients
		Condition:	Bladder Cancer
		Interventions:	Drug: Mitomycin C (MMC); Biological: Bacillus Calmette-Guerin (BCG)
1209	Active, not recruiting Has	Intervention:	S0353, Gemcitabine in Treating Patients With Recurrent Bladder Cancer That Has Not Responded to Previous Bacillus Calmette-Guerin
		Condition:	Bladder Cancer
		Intervention:	Drug: gemcitabine hydrochloride
1210	Recruiting	Intervention:	A Study of ALT-801 in Patients With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Failure Non-Muscle Invasive Bladder Cancer
		Condition:	Non-muscle Invasive Bladder Cancer
		Interventions:	Biological: ALT-801; Drug: Gemcitabine
1211	Recruiting	Intervention:	Hyperthermia and Mitomycin C, Bacillus Calmette-Guerin, or Standard Therapy as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent
		Condition:	Bladder Cancer
		Interventions:	Biological: BCG solution; Biological: recombinant interferon alfa; Drug: epirubicin hydrochloride; Drug:
1212	Recruiting	Intervention:	Oral Lenalidomide and Intravesical BCG for Therapy of Bladder Cancer
		Condition:	Bladder Cancer

		Interventions:	Drug: bacilli calmette-guerin (BCG); Drug: lenalidomide
1213	Completed	Sequential Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and Electromotive Mitomycin-C Versus Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Alone for High Risk	
		Condition:	Bladder Cancer
		Interventions:	Biological: bacillus Calmette-Guerin; Drug: electromotive mitomycin
1214	Completed	Intravesical AD 32 (Valrubicin) in Patients With Carcinoma in Situ (CIS) of the Bladder Who Have Failed or Have Recurrence Following	
		Conditions:	Carcinoma in Situ; Bladder Cancer
		Intervention:	Other: PI discretion
1215	Withdrawn	Study of CP-675,206 in Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-Resistant Bladder Cancer	
		Condition:	Bladder Cancer
		Intervention:	Drug: BCG and CP-675,206
1216	Completed	Effects on the Immune System of Anti-HIV Drugs in Patients Recently Infected With HIV	
		Condition:	HIV Infections
		Interventions:	Biological: Tetanus Toxoid Vaccine; Drug: Indinavir sulfate; Drug: Lamivudine/Zidovudine; Drug: Ritonavir;
1217	Recruiting	Effect of Vaccination in Patients With Recurrent Respiratory Papillomatosis	
		Condition:	Squamous Papilloma of the Larynx
		Intervention:	Biological: Silgard
1218	Active, not recruiting	Post-Licensure Study of the Safety of GARDASIL™ in Males (V501-070 AM1)	
		Condition:	Human Papilloma Virus Infection
		Intervention:	
1219	Completed	Phase I Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of HIV-1 Immunogen in Children With HIV-1 Infection	
		Condition:	HIV Infection
		Intervention:	Biological: HIV-1 Immunogen
1220	Recruiting	Hyperthermia Treatment in Conjunction With Mitomycin C Versus BCG for Superficial Bladder Cancer	
		Conditions:	Superficial Transitional Cell Carcinoma Therapy; (NMIBC = Non Muscle Invasive Bladder Cancer)
		Interventions:	Device: Synergo; Drug: BCG
1221	Withdrawn	First Line Comparative Study of EN3348 (MCC) vs BCG in NMIBC	
		Condition:	Bladder Cancer
		Interventions:	Biological: Mycobacterial Cell-Wall DNA Complex; Biological: Bacillus Calmette-Guerin
1222	Completed	Combined Use of BCG and Interferon Alpha in Bladder Cancer	
		Condition:	Carcinoma of Urinary Bladder, Superficial
		Intervention:	Drug: Bacillus Calmette Guerin and interferon alpha
1223	Completed	Response to Influenza Virus Vaccination in Patients Immunocompromised Due to Chemotherapy	
		Conditions:	Mamma Carcinoma; Heart Failure
		Intervention:	Biological: influenza virus vaccine (influvac or vaxigrip)
1224	Completed	Dendritic Cell Vaccination in Melanoma Patients Scheduled for Regional Lymph Node Dissection	
		Condition:	Melanoma Stage III or IV
		Intervention:	Biological: Peptide-pulsed dendritic cells
1225	Completed	Phase 2 Study of Intralesional PV-10 for Metastatic Melanoma	
		Condition:	Melanoma
		Intervention:	Drug: PV-10 (10% rose bengal disodium)

1226	Active, not recruiting	Study of Mycobacterium w in Superficial Transitional Cell Carcinoma of Bladder	
		Condition:	Bladder Cancer
		Interventions:	Biological: Mycobacterium w; Biological: BCG (Bacillus Calmette-Guerin)
1227	Suspended	Safety and Efficacy of a Three-Dose Regimen of an Adenoviral HIV Vaccine (MRKAd5 HIV-1 Gag/Pol/Nef) in HIV Uninfected South African	
		Condition:	HIV Infections
		Interventions:	Biological: MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef; Other: Placebo
1228	Completed	Early Immune Responses to Vaccination – A Substudy to HVTN 205	
		Condition:	HIV Infections
		Interventions:	Biological: JS7 DNA vaccine; Biological: MVA/HIV62 vaccine
1229	Completed	Safety of and Immune Response to Two Different HIV Vaccines, Each Followed by a Adenoviral Vaccine Boost, in HIV Uninfected Adults	
		Condition:	HIV Infections
		Interventions:	Biological: VRC-HIVADV014-00-VP; Biological: VRC-HIVDNA009-00-VP; Biological: FFB; Biological: PBS
1230	Recruiting	Immune Response to an HIV DNA Plasmid Vaccine Prime Followed by Adenovirus Boost in HIV-uninfected Individuals	
		Condition:	HIV Infections
		Interventions:	Biological: VRC-HIVDNA-016-00-VP; Biological: VRCHIVADV014-00-VP
1231	Completed Has	A Study to Evaluate Safety and Immune Response of Novartis Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine In Adolescents	
		Conditions:	Meningococcal Meningitis; Human Papillomavirus Infection; Pertussis; Tetanus
		Interventions:	Biological: Novartis Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine; Biological: Tdap Vaccine
1232	Enrolling by invitation	Standard Versus High-Dose Trivalent Inactivated Flu Vaccine in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients	
		Condition:	Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia
		Interventions:	Drug: High-dose trivalent inactivated influenza vaccine; Drug: Standard dose trivalent inactivated influenza vaccine
1233	Completed Has	Acceptability of Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Female Sex Workers	
		Condition:	Human Papillomavirus Infection
		Intervention:	Biological: Gardasil
1234	Completed	Prevalence-based Health and Economic Model of the Bivalent Versus the Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine	
		Condition:	Human Papillomavirus Infection
		Intervention:	Other: Prevalence-based model
1235	Completed	Safety of and Immune Response to an HIV-1 Vaccine Boost (VRC-HIVADV014-00-VP) in HIV Uninfected Adults Who Participated in HVTN	
		Condition:	HIV Infections
		Intervention:	Biological: VRC-HIVADV014-00-VP
1236	Suspended	Expanded Characterization of Immune Response to Merck Adenovirus 5 Gag/Pol/Nef Vaccine Given to HIV Uninfected Adults	
		Condition:	HIV Infections
		Intervention:	Biological: MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef
1237	Completed	Safety Assessment of a Multi-peptide gene Vaccine in CML	
		Condition:	Leukemia, Myeloid, Chronic

		Interventions:	Biological: Bcr-abl multi-peptide vaccine; Genetic: Cytokine gene adjuvant
1238	Completed	Idiotypic Vaccine Following High-Dose Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients With Lymphoma Who Had	
		Condition:	Lymphoma
		Intervention:	Biological: Id-KLH
1239	Completed	Safety of and Immune Response to an HIV-1 DNA Vaccine (VRC HIVDNA009-00-VP) in HIV Uninfected Adults	
		Condition:	HIV Infections
		Intervention:	Biological: VRC-HIVDNA009-00-VP
1240	Withdrawn	Effectiveness of Early or Delayed Addition of Hydroxyurea to a Three-Drug Anti-HIV Drug Combination Including Didanosine, in Advanced	
		Condition:	HIV Infections
		Interventions:	Biological: Tetanus Toxoid Vaccine; Drug: Hydroxyurea; Drug: Didanosine
1241	Recruiting	Adolescent Vaccination Kiosk Project	
		Condition:	Adolescent Vaccination Status
		Intervention:	Behavioral: Vaccine Information Kiosk
1242	Enrolling by invitation	The Duration of Humoral Immunity and the Memory Cell Function After Vaccination With 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in CLL	
		Condition:	Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
		Intervention:	Biological: Pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV)
1243	Completed	Safety and Immunogenicity of a Melan-A VLP Vaccine in Advanced Stage Melanoma Patients	
		Condition:	Malignant Melanoma
		Intervention:	Biological: CYT004-MelQbG10
1244	Completed	Effect of Rituximab on Immunological Recall Response to Specific Antigens in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma	
		Condition:	Non-Hodgkin's Lymphoma
		Intervention:	Drug: rituximab
1245	Active, not recruiting	Lopinavir and Ritonavir in Improving Immune Response to Vaccines in Patients With Complete Remission Following A Bone Marrow	
		Conditions:	Hodgkin Lymphoma; Stage I Adult Hodgkin Lymphoma; Stage II Adult Hodgkin Lymphoma; Stage III Adult Hodgkin Lymphoma; Stage IV Adult Hodgkin Lymphoma
		Interventions:	Drug: lopinavir; Drug: ritonavir; Genetic: polymerase chain reaction; Other: flow cytometry; Other: enzyme-linked immunosorbent assay; Other: laboratory biomarker analysis
1246	Active, not recruiting	Busulfan, Melphalan, and Thiotepa in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin's or Non-	
		Condition:	Lymphoma
		Interventions:	Biological: filgrastim; Drug: busulfan; Drug: melphalan; Drug: thiotepa; Procedure: bone marrow ablation with stem cell support; Procedure: peripheral blood stem cell transplantation
1247	Recruiting	Bacillus Calmette-Guérin Followed by Sunitinib for the Treatment of High Risk Non-muscle Invasive Lower Urinary Tract Urothelial	
		Condition:	Urinary Tract Urothelial Carcinoma
		Intervention:	Drug: Sunitinib
1248	Unknown †	Human Papilloma Virus (HPV) Vaccination Among Rural African American Primary Caregivers and Daughters	

		Condition:	Human Papillomavirus
		Intervention:	Other: There is no intervention in this study.
1249	Completed	Examining Adolescent Assessment, Feedback, Incentive, and Exchange (AFIX) in North Carolina	
		Conditions:	Adolescent Health Services; Immunization
		Intervention:	Other: Assessment , Feedback, Incentives, and eXchange Program
1250	Recruiting	Human Papillomavirus (HPV) Infection in Young Men Who Have Sex With Men	
		Condition:	Human Papillomavirus
		Intervention:	
1251	Terminated	Immunization of Disease-Free Melanoma Patients With Different HLA-A2 Peptides	
		Condition:	Melanoma
		Interventions:	Biological: Immunological peptides and immunological adjuvants; Biological: HLA-A2 peptides; Biological:
1252	Recruiting	Response to Influenza Vaccination in Lymphoma Patients Treated With Rituximab	
		Condition:	Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)
		Intervention:	Biological: influenza vaccination with influenza vaccine
1253	Recruiting	Idiotypic Vaccination for Follicular Lymphoma Patients	
		Conditions:	Follicular Lymphoma; First Relapse/Progression
		Intervention:	Biological: Follicular lymphoma, patient-specific, soluble protein idotype vaccine
1254	Recruiting	The Impact of the Human Papilloma Virus in Pediatric Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplant Patients	
		Conditions:	Chronic Kidney Disease; Dialysis
		Intervention:	Drug: Human Papillomavirus Vaccine
1255	Completed	V501 Immunogenicity Study in Females Age 9 to 17 Years (V501-028)(COMPLETED)	
	Has	Condition:	HPV Infections
		Interventions:	Biological: Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (V501); Biological:
1256	Unknown †	Clinical Trial to Assess the Immunogenicity and Safety of the Vero Cell-derived JE Vaccine in Korea	
		Condition:	Japanese Encephalitis
		Intervention:	Biological: JE vaccine
1257	Unknown †	Assessing Antibody Responsiveness to Hepatitis B Vaccine in Aged Lymphoma Patients Undergoing Treatment With Rituximab	
		Condition:	Lymphoma
		Intervention:	Biological: rituximab
1258	Recruiting	Donor-Derived Humoral Immunity, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, TAR	
		Conditions:	Acute Lymphoblastic Leukemia; Acute Myelogenous Leukemia; Chronic Myelogenous Leukemia; Myelodysplastic Syndrome; Hodgkin Lymphoma; Non-Hodgkin Lymphoma
		Intervention:	Biological: Tetanus
1259	Completed	Rituximab Post Autografting for Relapsed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	
		Condition:	Non-Hodgkin's Lymphoma
		Intervention:	Drug: rituximab
1260	Recruiting	A Study of Vaccination With Poly-ICLC and Dendritic Cells in HLA-A2 Negative Patients With Pancreatic Adenocarcinoma	
		Conditions:	Pancreatic Adenocarcinoma Non-resectable; HLA A2 Negative; Poly ICLC; Dendritic Cells
		Interventions:	Biological: Poly-ICLC; Biological: dendritic cell

1261	Not yet recruiting	Post-marketing Surveillance of GSK Biologicals' Cervarix™ When Administered to Healthy Females in Sri Lanka
		Condition: Human Papillomavirus Infection Interventions: Other: Cervarix data collection; Other: Data Collection
1262	Recruiting	CIK Treatment for HCC Patient Underwent Radical Resection
		Condition: Carcinoma, Hepatocellular Intervention: Biological: Cytokine-Induced Killer Cells
1263	Completed	Study of the Immunoresponse in Patients Treated With a Tyrosine Kinase Inhibitor
		Conditions: Renal Cell Carcinoma; GIST Intervention: Biological: influenza vaccine
1264	Recruiting	A Pilot Study of Alemtuzumab (Campath[R]) in Patients With Myelodysplastic Syndrome
		Condition: Myelodysplastic Syndromes Intervention: Drug: Alemtuzumab (Campath)
1265	Recruiting	Maternal Antiviral Prophylaxis to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus in Thailand
		Conditions: Hepatitis B Chronic Infection; Pregnancy Interventions: Drug: tenofovir disoproxil fumarate; Drug: placebo
1266	Completed	A Study of V503 Given Concomitantly With Menactra™ and Adacel™ in 11 to 15 Year Olds (V503-005)(COMPLETED)
		Condition: Human Papillomavirus Infection Interventions: Biological: V503; Biological: Comparator: Menactra™ (Concomitant); Biological: Comparator: Adacel™ (concomitant); Biological: Comparator: Menactra™ (Non-Concomitant); Biological: Comparator: Adacel™ (Non-
1267	Active, not recruiting	Higher Infused Lymphocyte Counts Improve Antibody Response to Immunization After Autologous Stem Cell Transplantation
		Condition: Lymphoma Intervention:
1268	Unknown †	Trial Comparing Three Strategies of Vaccination Against the Virus of Hepatitis B in HIV Infected Patients
		Condition: HIV Infections Intervention: Biological: GenHevac B Pasteur
1269	Active, not recruiting	Trial Comparing Two Strategies of Vaccination Against Hepatitis B in HIV-infected Patients Non Responding to Primary Immunization (B-
		Conditions: Hepatitis B; HIV Infection Intervention: Biological: GenHevac-B
1270	Completed Has	Safety, Tolerability and Immunogenicity of HPV (Human Papilloma Virus) Vaccine in Healthy Females 9 to 15 Years of Age in India.
		Condition: Papillomavirus Infections Intervention: Biological: Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine
1271	Completed Has	An Immunogenicity and Safety Study of Gardasil® in Chinese Subjects (V501-030)(COMPLETED)
		Condition: Papillomavirus Infections Interventions: Biological: Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV, Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®);
1272	Completed	Immune Response to Mycobacterium Tuberculosis Infection
		Condition: Latent Tuberculosis Intervention:
1273	Completed	An Open-Label, Dose-Escalation Study of IMC-20D7S In Patients With Malignant Melanoma
		Condition: Malignant Melanoma

		Interventions:	Biological: IMC-20D7S (Cohort 1A); Biological: IMC-20D7S (Cohort 2A); Biological: IMC-20D7S (Cohort 3A); Biological: IMC-20D7S (Cohort 4A); Biological: IMC-20D7S (Cohort 1B); Biological: IMC-20D7S (Cohort 2B); Biological: Biological/Vaccine: IMC-20D7S (Cohort 3B)
1274	Active, not recruiting	A Study of Gardasil (V501) in Preadolescents and Adolescents (V501-018)	
	Has	Condition:	Healthy Papillomavirus Infections
		Interventions:	Biological: V501; Biological: Comparator: Placebo
1275	Completed	A Study of V503 Vaccine Given Concomitantly With REPEVAX™ in 11 to 15 Year Olds (V503-007 AM1)	
		Condition:	Papillomavirus Infections
		Interventions:	Biological: V503 Vaccine; Biological: REPEVAX™ (Concomitant); Biological: REPEVAX™ (Non-concomitant)
1276	Not yet recruiting	Promoting Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Through African American Beauty Salons	
		Condition:	Human Papilloma Virus
		Intervention:	Behavioral: Health Education Session
1277	Completed	Effectiveness of a Vaccination Program in the Community Ob/Gyn Setting	
		Conditions:	Influenza Vaccine; Papillomavirus Infection; Pertussis
		Intervention:	Other: Vaccination Program
1278	Recruiting	GP2013 in the Treatment of Patients With Previously Untreated, Advanced Stage Follicular Lymphoma	
		Condition:	Follicular Lymphoma
		Interventions:	Biological: GP2013; Biological: rituximab
1279	Unknown †	Human Papillomavirus Infection and Knowledge and Attitudes About HPV Vaccines Among Men Who Have Sex With Men (MSM)	
		Conditions:	HPV Infection; HIV Infection; Syphilis
		Intervention:	
1280	Unknown †	Vax Facts Human Papillomavirus (HPV): Study of a Computer-based Tailoring System and Mothers' Intentions to Vaccinate Their Daughters	
		Conditions:	Human Papillomavirus; Prevention
		Intervention:	Behavioral: Computer-based tailoring system
1281	Completed	Parental Permission and Adolescent Assent and Decision-Making in Clinical Research	
		Condition:	Adolescents
		Intervention:	
1282	Completed	Evaluation of the Effects of Local Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) in Adjuvant Administration on Dendritic	
		Condition:	Melanoma
		Interventions:	Drug: GM-CSF-in-adjuvant; Drug: Montanide ISA-51; Biological: GM-CSF and Montanide ISA-51; Drug: Saline
1283	Terminated	GARDASIL™ Post Marketing Surveillance in the Philippines (V501-077)	
		Condition:	Papillomavirus Infections
		Intervention:	
1284	Completed	Study of Human Papillomavirus Related Genital Pathology Among HIV Positive Women	
		Condition:	HIV Infections
		Intervention:	Procedure: surgical management of high grade lesions
1285	Enrolling by invitation	Gardasil Vaccination as Therapy in Low Grade Cervical Abnormalities	
		Condition:	Papillomavirus Infections
		Intervention:	Biological: human papillomavirus vaccine L1, type 6,11,16,18
1286	Withdrawn	HLA-B35 Alleles and AIDS	

		Conditions:	HIV-1; AIDS
		Intervention:	
1287	Unknown †	Multiepitope Peptide Vaccination in Melanoma	
		Condition:	Metastatic Melanoma
		Intervention:	Biological: Tyrosinase, MAGE-3, GnTV
1288	Terminated	Safety Study of CADI-05 in Patients With Advanced Stage Melanoma	
		Condition:	Stage III or Stage IV Melanoma
		Intervention:	Biological: CADI-05
1289	Completed	Effectiveness Study of Gardasil on Condyloma	
		Conditions:	Condyloma; Genital Warts
		Intervention:	
1290	Recruiting	Low Grade Lymphoma	
		Condition:	Indolent Lymphoproliferative Disorders
		Intervention:	Biological: Vaccin GenHevac B Pasteur
1291	Completed	Human Papillomavirus (HPV) Registration Study (Gardasil)(V501-023)(COMPLETED)	
	Has	Condition:	Papillomavirus Infections
		Interventions:	Biological: Gardasil™; Biological: Placebo
1292	Terminated	Efficacy and Immunomodulation Study of Simultaneous Human Papillomavirus/ Hepatitis B (HPV/ HBV) Vaccination	
		Condition:	Human Papillomavirus Infection
		Interventions:	Biological: Cervarix; Biological: Engerix-B
1293	Unknown †	Resistance to HIV Infection	
		Condition:	HIV Infections
		Intervention:	

1. はじめに

アドニスと抗体である抗 CD3 抗体や IL-2 により患者のリンパ球をインビトロで増幅して患者に投与する活性化リンパ球療法薬品やある種の高分子糖鎖などの非特異的な免疫活性化薬品を投与することにより、患者のがんに対する免疫反応を亢進させてがん治療を行なう試みは古くから行われていた。しかしこれらの非特異的な腫瘍免疫の活性化療法に用いられる医薬品は多くの場合期待されたような効果は認められず、多くの臨床開発が失敗に終わっている。一方で、ゲノム解析やがん抗原タンパク質等の網羅的な解析により、がん細胞が発現しているがん抗原の理解が急速に進んでいる。これらの解析の成果は、多くのモノクローナル抗体医薬品の開発へともつながっている。一方で、これらのがん特異抗原に対する患者の免疫反応を亢進させることによりがんを治療しようとする試みが行われるようになってきている。このがん特異的な獲得免疫の誘導や増幅を行うがんワクチン治療の開発は、がん抗原ペプチドやがん抗原タンパク質、抗原ペプチドと免疫活性可能の高いタンパク質との融合製品などを始めとして、がん抗原処理した抗原提示細胞としての樹状細胞やがん抗原を導入した患者がん細胞などの細胞治療薬、がん抗原遺伝子を導入したウイルスベクターなどの遺伝子治療薬など、多岐にわたる製品が開発されつつある。また、がんに対する免疫を活性化させるためにアジュバントとの併用や免疫賦活化作用のある顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）などのサイトカインとの併用も試みられている。

このようにがんワクチンの開発では目的とするがん抗原が特定されているケースとがん細胞を用いたケースのように抗原が特定されていないケースがある。ターゲットとする抗原が特定されている場合には、有効性の代替指標として、臨床試験で惹起される免疫反応の評価の評価法がいくつか試みられている。一方、ターゲットとする腫瘍抗原が特定されていないケースでは、がんワクチンによる免疫反応の誘導や増幅を推定するための代替評価が模索されている。

従来のがん化学療法は細胞増殖を抑制したり、免疫抑制作用を持つものが多く、がんワクチンの作用と相反する臨床効果を持つものも多い。このためのがんワクチンの開発で従来のがん療法と同時に治療されることは考えにくい。また、がん化学療法の治療後では免疫抑制が惹起されることもあり、有効ながん免疫療法を実施するためのタイミングも問題となる。

本ガイドラインはがんワクチンの臨床試験の開始に当たっての留意点や承認申請で提出すべきと考えられるデータについて考察したものである。がんの予防に用いるワクチンや感染症を対象としたワクチンも対象としない。また、がんを直接攻撃して治療効果を発揮するとされる T 細胞や NK 細胞を利用した適応免疫製剤についても対象外としている。

本ガイドラインでは、主としてがん細胞に特異的に発現しているがん抗原に対する特異的な免疫反応の誘導や増幅を目指したものであり、主としてがん抗原特異ペプチドやペプチドとキャリアータンパク質との融合タンパク質、がん抗原タンパク質等を対象としたがんワクチンの臨床開発における評価事項について言及している。その他の細胞医薬品や遺伝子治療用医薬品などのがんワクチンについては対象としないが、臨床評価等に当たっては適用できる部分もあると考えられるので、適時参照されることが望ましい。

2. がんワクチンの作用メカニズム

多くのがんワクチンで想定されている作用メカニズムとしては、患者の体内や場合によってはインビトロでがん抗原を抗原提示細胞に暴露させることによって引き起こされる生体免疫反応の誘導に依存している。すなわち、抗原提示細胞の中でプロセッシングを受けたがん抗原が抗原提示細胞の細胞膜表面で抗原提示され、その提示されたがん抗原に対して特異的な T 細胞応答を誘導するか、あるいは既に患者が持っている抗原特異的な T 細胞応答性をペプチド等の刺激により増幅させるというものである。この T 細胞応答では、がん抗原特異的に細胞傷害活性をもつ細胞傷害性 T 細胞の誘導やがん抗原特異的な免疫

反応を促進させる作用をもつヘルパーT細胞などが含まれる。特にがん細胞の殺傷効果は、細胞障害性T細胞が担うために抗原特異的な細胞障害性T細胞の増幅がその薬効の発揮に重要とされる。

がんワクチンは、抗原提示細胞を介して免疫系より誘導される腫瘍特異抗原に対する応答性を誘導するものである。これらの抗原提示細胞はヒト白血球抗原(HLA)拘束性にT細胞へ抗原決定基を提示し、提示を受けた細胞傷害性T細胞は同じ抗原決定基を発現している腫瘍細胞を攻撃することができるようになる。ヘルパーT細胞はがん抗原特異的な抗体産生能を持つB細胞応答を補助することもでき、B細胞が産生した抗体により腫瘍細胞死を引き起こすメカニズムも機能していると想定される。抗原提示及びそのプロセッシング、リンパ球の活性化、腫瘍細胞死といった宿主免疫系による活性化とがん細胞への攻撃にいたるのは、生体内でかなりの時間を要する過程であると考えられている。したがって、がんワクチンの開発には従来のバイオ医薬品開発やがん治療に用いられている細胞毒性のある化学合成医薬品とは異なり、遅発性の臨床効果を評価できる様な治験デザインを設計する必要があると考えられる。

3. ペプチドやタンパク質からなるがんワクチンの品質

化学合成ペプチドの品質特性解析では、低分子化学合成医薬品としての評価を行うことが有用な場合が多いと考えられる。目的物質の評価では、FT-IRや質量分析による解析が利用可能である。また、不純物に関してはペプチド合成に用いられる保護基や保護基の脱離剤、化学合成時における不十分な合成体や分解物などの解析が求められる。規格設定では、日本薬局方に収載されているペプチド医薬品の各条を参考できるであろう。しかし分岐鎖を持つ複雑なペプチド製品では従来の解析手法では十分な構造解析ができない場合があることに留意すべきである。

一方、タンパク質や融合タンパク質では、ICH Q6Bにしたがった組換えバイオテクノロジー応用医薬品としての品質特性解析が求められる。

一方生物活性の評価に関しては、製品の特性としてインビボでの免疫誘導が有効性に関連すると考えられるが、インビトロで免疫誘導能を生物活性として評価するのは必ずしも標準的な手法が確立されているわけではない。

4. 非臨床試験での考慮事項

前臨床試験でがんワクチン製品の免疫応答の時間経過での変化を評価することは、がんワクチンの想定されるインビボでの活性や安全性プロファイルを洞察することにつながり、ヒトにおけるワクチン投与における投与量の選択や投与のタイミングの選択の助けとなるであろう。

一般に、これらのがんワクチン製品で予測される作用機作と免疫応答の種特異性の差異から動物で得られた安全性投与量がヒトでの安全性のある投与開始量としてあらかじめ設定されたように変換係数のようなものは無い。開発者は、必要な科学的データと共に、提案している臨床開始投与量、投与量の増量法、投与スケジュールの決定に用いた法則の外挿性の妥当性を示す必要がある。

タンパク質がんワクチンの毒性評価については、ICH S6R「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」を参照することが望ましい。化学合成ペプチドでは、低分子化学薬品のICHガイドダンスが参考になる場合が多いと考えられるが、ペプチドは体内で速やかに分解されることや核内への移行が想定されにくいことなどを考慮して合理的な評価を行うべきであろう。

5. 臨床試験デザインにあたっての考慮事項

がんワクチンの初期臨床試験において、最適投与量、投与スケジュール、生物学的及び臨床的効果、安全性プロファイルを明らかにすることが目的となる。一方臨床開発後期では、対象とする患者集団での有効性と安全性を確認できる試験の実施が必要となる。

5.1. 臨床試験での被験者(患者)の選択

従来のがん化学療法剤の初期臨床開発では最初に進行性の転移がんや異なるがん種をもつ患者への適用し、最大耐性量(MTD)と最適投与スケジュールの設定と共に、がんの縮小(あるいは対象とするがん

の反応性)を通じての臨床効果を含めた評価が行われている。従って、従来の細胞毒性のある化学療法剤を用いた治験での最高耐性量の評価と探索的な治療における最初の8週間で認められるがんの縮小を通じた臨床効果は、短期間で観察で評価される。その後の臨床開発では、1種類の転移性の一つのがん種を対象として、大規模かつランダム化された患者を対象として、コントロール群をおいた有効性と安全性の試験が実施される。いったん有効性と安全性が転移性がん等で示されたならば、同じ製剤について病状が殆ど認められないか、術後の患者を対象とした開発を進めることになる。

以上のような従来のがん化学療法製剤と異なり、がんワクチンの臨床開発で、抗腫瘍免疫反応による活性や有効性を示すためには一般的に数ヶ月の時間を要すると考えられている。また、再発性、あるいは転移/再発がんの患者は、細胞毒性や免疫抑制性のある化学療法や放射線治療など複数の治療を受けていることが多い。これらの抗がん治療は患者の免疫応答性に対して有害な作用を示す可能性があり、目的とするがんワクチンに対する反応性を抑制し、適切な評価を行うことが困難になりかねない。

がんワクチンのこのような治療効果に時間を要するという作用メカニズム、および免疫抑制のある前治療を行った患者では十分な評価が困難であることから、対象とする患者の選択では、手術等ががん病巣を切除し、一定期間の間は再発が想定されない患者を対象とすることが想定される。このような患者を選択することにより、がんワクチンによって誘導される免疫反応を検出できるだけの十分な期間の試験が可能となる。しかし、有効性の実証では、疾患の再発までの期間を評価するために継続的な検証が必要となる。

がんワクチンは有効性の評価には長期間にわたる臨床試験が必要となること、また再発や転移性のがん患者に適用することが困難な場合が多いと想定される。特に投与直後には腫瘍の増大が認められることもあるとされている点を考慮する必要がある。

がんワクチンの臨床開発に当たっては、再発/転移性がん患者と対象とする場合の懸念点と術後の再発防止を目的とする患者を対象とすることの比較検討する必要がある。

一方、がんワクチンの適用において大きな課題とされるのが、担がん患者でのがんによる免疫抑制効果とされている。このためのがんワクチンの臨床試験ではがんによる免疫抑制を解除するための併用薬が用いられていることが多い。このような免疫抑制解除を目指した薬とがんワクチンとを併用した臨床試験では再発/転移請願患者を対象とする場合もありえるが、併用薬によってどの程度有効に免疫抑制解除が達成されているかをモニタリングすることが重要と考えられる。

5.2. 初期臨床開発での患者集団の選択と腫瘍の不均一性

細胞毒性のあるがん化学療法剤の初期臨床開発では、通常進行度が異なるステージの患者を対象として、かつ様々な腫瘍タイプの患者集団を対象として臨床試験が実施される。初期臨床試験の主要な目的は最大耐用量の決定と被検薬の安全性プロファイルを明らかにすることである。従っては異なるがん種ごとに異なる臨床効果が得られる可能性があり、そのような差異については受け入れ可能とされ、被検薬の毒性が受容可能であることが示されれば、次の臨床治験に移行することができる。

共通に目的とするがん抗原と持つ様々ながん種の患者集団を対象とした初期臨床試験を実施することも可能と考えられるが、がん種によってはがんワクチン投与後に増悪したと判断せざるを得ないデータが得られることも想定される。がんワクチンの臨床開発初期では、様々なタイプのがん種を持つ患者を登録することやどのようなステージの患者を登録するかについて、がんワクチンの免疫応答性を考慮して判断することが望ましい。さらに、がんにおける臨床ステージの違いやがんワクチンの臨床試験以前における治療の内容はがんワクチンの効果や安全性の判断に大きく影響を与える可能性があることを留意すべきである。がんワクチンの開発初期での患者集団の選択や様々な患者集団を対象として試験を実施する場合にはがんワクチンの特性や併用する医薬品の特性を考慮する必要がある。

がんワクチンの開発では、特定のがん組織抗原を発現している患者を対象とする場合がある。また後述するように、臨床試験での免疫応答性のモニタリングにおいて特定の主要組織適応抗原（MHC）を利用した解析が行われる場合には、MHCをもつ患者を対象とする場合もある。

5.3. がんワクチンと目的抗原を検出するための試験法

がんワクチンの臨床開発にあたっては、患者の選択や治療経過でのモニタリングのために目的とするがん抗原の発現やその定量的な変化を測定可能な試験法の開発することが強く望まれる。特にがんワクチンの免疫反応性の評価に使用可能な試験を開発する場合には、定量性の高く、治療経過に変化を測定可能な試験法を開発することが必要とされる。

5.4. 免疫応答性のモニタリング

がんワクチンの作用メカニズムとしては、投与されたがん抗原刺激により患者のがん細胞に対する免疫反応を誘導ないしは増幅することにより抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。臨床試験では、免疫反応性のモニタリングが主要な探索目標であり、初期臨床試験において重要な評価項目となる。特に薬理学的効果や投与する抗原に対する免疫反応性を示すことががんワクチンの有効性の裏づけデータとなると考えられる。免疫反応性のモニタリングで、抗原特異的なT細胞の応答性やターゲットとするがん抗原に対する液性免疫、さらには非特異的で多くのヒトが広く持っていると考えられる抗原に対する応答性がモニタリングされることもある。液性免疫に対する応答性のみでは、がんワクチンで想定されている免疫作用メカニズムから有効性の代替指標とすることは困難であろう。

抗がん効果に直接関連すると考えられる免疫応答性を評価するためのアッセイ法の開発が必要とされる。開発したアッセイ法のバリデーションでは、試験実施施設が異なっても免疫応答のバラツキを十分コントロールできることを示す必要がある。アッセイ条件、感度と特異性のコントロール、インビトロでのT細胞の増幅工程、陽性と陰性コントロールの設定、得られた結果の陽性と陰性を区別するためにカットオフ値の設定、試験結果を解析するための統計分析手法などについては、臨床試験を開始する前に明確にしておく必要がある。

5.5. がんワクチンの投与方法や投与スケジュール

臨床開発初期では、投与量及び投与スケジュールの最適化、併用薬を含めた被検薬が目的とする免疫反応を誘導あるいは増幅することができるかを明らかにすると共に、免疫寛容や免疫寛容からの離脱の評価、有効性を示唆する免疫応答データを得ることが目的となる。

投与方法としては、主として皮下投与が行われているが皮内投与や腫瘍内投与、場合によってはリンパ節投与なども試みられている。どのような投与方法が最適であるのかについては投与量やアジュバントとの併用を行うかなど様々な要因によって左右されると考えられるが、開発初期では期待する免疫応答性との相関を指標として探索する必要がある。がんワクチンの有効性を評価するための臨床試験では、免疫応答性の程度や応答性の時間経緯と臨床的有効性の指標との相関性について評価を行うことが必要である。

5.6. アジュバントや免疫反応を促進薬の併用

がんワクチンの抗原性を増強するための抗原性補強剤として製剤化の過程でアジュバントが用いられる場合がある。アジュバントとしてはフロイントアジュバントのような油性アジュバントから水酸化アルミニウムのような抗原を沈降させるものなどの古典的なものから、油性アジュバントから精製された製品まで多様なものが用いられている。さらに、トールライクリセプター（TLR）を活性化する核酸なども用いられている。がんワクチンとアジュバントのコンビネーションで臨床投与を行う前に、アジュバント単独での毒性や臨床試験に用いられるアジュバントとがんワクチンを抱合させた時の毒性を適切に評価するために前臨床試験を実施しておく必要がある。これらの前臨床試験のデザインは臨床試験のレ

ジメンや投与法に沿って実施される必要がある。がんワクチンの初期臨床試験で用いる前に、免疫反応を昂進したり抗原性の発揮を促進することの証拠やアジュバントの投与量を選択するために必要なデータを得ておく必要がある。

従来のアジュバントとは異なる免疫賦活活性を持つ製剤や添加剤ががんワクチンの抗原性を増強するために用いようとする場合には、非臨床試験を通じて期待される免疫賦活能を示すデータや安全性データを示さなければならない。

5.7. 複数の抗原ワクチン

がん細胞は宿主からの攻撃を逃れるために自身のがん特異抗原を隠すことが知られており、これを回避するために複数のがん抗原をカクテルのように投与するがんワクチンの開発も行われている。カクテルがんワクチンの開発では、カクテルのそれぞれの抗原ごとに免疫応答性が異なる可能性があり、また患者ごとに各抗原に対する応答性が異なる可能性があるが、がんワクチンの各々のコンポーネントは個別に有効性や安全性を評価する必要はないと考えられるが、特定の抗原に対する応答性が大きく異なる場合にはカクテル化の妥当性を検証する必要がある。いずれにしても、それぞれケースバイケースで判断することになるであろう。

5.8. がんワクチン投与の臨床試験開始直後のがんの進行や再発についての対応

通常のがん化学療法では、治療開始後のがんの増大などの患者の病状が進行した場合には有効性が認められないと判断される。一方、がんワクチンの治療ではその免疫誘導メカニズムから抗腫瘍免疫が発揮されるようになるまで一定の期間が必要とされる。従ってがんワクチンの臨床試験では従来のがん化学療法とは異なる試験の継続判断が必要となるであろう。臨床試験において、腫瘍の進行が認められた場合にどの程度の進行であれば試験の継続を可とするのかはあらかじめ基準の設定が必要であろう。一方、中枢神経系への転移や骨転移など被験者に生命を脅かすような病態の進行が認められた場合にはがんワクチンの継続を中止すべきである。

このような状況に対応する一つのアプローチの仕方としては、治療中のがんワクチンの投与を継続するときに臨床上の症状の進行の程度やどの部位でがんが進行したかを明確にするような治験プロトコルを用いるという方法がありえる。がんワクチン開発者が病態の進行が兆候が見られたとしても治験を継続する例外事項プロトコルに提供するような臨床状態としては次のようなものがあげられる：

- 治験の継続が他の治験プロトコルの適格性基準に適合していること
- 用量制限毒性 (DLT) が認められないこと. 全ての毒性所見がベースラインレベルであることに加え治験デザイン適格性基準に適合していること
- 治験の実施にともなう病状の悪化が認められないこと
- 目的とする効能に関して代替となる治療法がないこと (骨肉腫患者の肺転移における切除術)
- がんの進行により重篤な状態に陥ることを防ぐために緊急の治療が遅れが生じないこと (CNS への転移)
- がんワクチンの効果が発揮されるまでに遅延が生じることの治験の開発初期における臨床での証拠

5.9. がんワクチン治療に付随して実施されるがん治療

最新のがん免疫療法の成果として患者の免疫機構による抗腫瘍効果には複数の免疫担当細胞やシグナル伝達が関与することが明らかになってきている。すなわち、抗原提示細胞の増幅、エフェクターT細胞(細胞傷害性T細胞)の活性化、Treg細胞の除去などが含まれているとされ、このために免疫担当細胞の活性化に必要とされるサイトカインの同時投与やTreg細胞を除去するための抗体医薬品の投与やTreg細胞の分化を抑制する薬剤などの投与が行われることが多い。さらに、これ以外の免疫機構も関与する

とされている。但しこれらに限定されるわけではない。がんワクチンの目的とする治療効果は他の細胞傷害性 T 細胞を増幅したり、免疫制御を引き起こすような化学療法を同時に行うと目的とするがんワクチンの効果効果が亢進したり、逆に減弱することも想定される。従って、がんワクチンの臨床試験で同時に実施されるがん併用療法に関してその想定される抗腫瘍効果の相互作用を十分に考慮して、投与スケジュールは投与量などをデザインする必要がある。

がんワクチンが適用対象とするがん種によっては、すでに標準的な化学療法等が確立している場合がある。その化学療法によりがんワクチンの効果が影響を受けることが十分予測できる場合には、標準治療との治療スケジュールをどのように済み分けるのかを十分検討する必要がある。特にがん化学療法に引き続いてがんワクチンの臨床試験を実施する場合には、化学療法による免疫抑制効果がどの程度持続するのかを考慮する必要がある。一方がんワクチンの臨床試験に引き続いてがん化学療法を実施する場合には、がんワクチンの効果を減弱しないようなタイミングで標準治療を開始することが望ましい。

6. がんワクチンの臨床評価

6.1. 免疫応答性評価

がんワクチンのがんに対して期待されている免疫応答は複数のステップが介在した反応であると考えられている。ペプチドやタンパク質などががん抗原やがん抗原の一部を樹状細胞などの抗原提示細胞が細胞内でプロセッシングを行い、HLA クラス 1 依存的に抗原提示を行う。その抗原提示に対応する特異的な TCR をもつ細胞傷害性 T 細胞が活性化される。活性化した特異的な TCR を持つ CTL ががん細胞を攻撃するというものである。同時に、や HLA クラス 2 依存的にヘルパー T 細胞が活性化され、CTL の活性化や液性免疫の活性化も行くとされる。このような複数の免疫担当細胞の活性化を評価することが重要であり、可能な限り複数のアッセイ法を用いた評価を行うべきである。ただし、以下に示す免疫応答性の評価は単なる例示であってこれらの全ての実施を求めるものでも無く、また他の適切な評価方法があればそちらを用いても良い。

- 目的がん抗原によって増幅してくる T 細胞サブセット (CD8 陽性や CD4 陽性細胞) の定量
- 腫瘍組織適応抗原 (MHC) の MHC-I や MHC-II とがん抗原ペプチド複合体をストレプトアビジン等を用いて重合体化した後、蛍光標識してプローブとすることにより、これらの重合体と特異的に結合する細胞傷害性 T 細胞 (CTL ; CD8 陽性 T 細胞) やヘルパー T 細胞 (CD4 陽性) 細胞数を測定する (テトラマーアッセイ)。
- T 細胞を含む検体にがん抗原刺激を与えてインビトロで培養し、インターフェロン・などのサイトカイン放出を抗サイトカイン抗体でトラップして酵素抗体反応により抗原特異的にサイトカインを放出する T 細胞を検出する (ELISPOT アッセイ)
ELISPOT と同様にインビトロで T 細胞を培養し、抗原刺激によるサイトカイン産生と同時に Monensin や Brefeldin-A などの細胞内タンパク質輸送を阻害する薬剤を用いてサイトカインの細胞外への放出を阻害することにより細胞内に蓄積させる。細胞内にサイトカインを蓄積した蛍光標識抗体で標識し、フローサイトメトリーを用いて解析することにより抗原刺激によりサイトカインを産生する細胞を検出する (フローサイトメトリーアッセイ)。CD8 や CD4 の発現を同時に解析することも可能である。

細胞応答性を解析する以上のアッセイ法は、がんワクチンによって引き起こされる免疫応答の解析で実施しなければならない試験というわけではなく、単なる例示である。特にがんワクチンの免疫応答性の評価系については開発が急速に進歩しており、より最適な手法を用いることも出来るし、また対象としている抗原によっても利用可能な試験法が異なると考えられる。

しかし、がんワクチンによって引き起こされる免疫応答は可能な限り複数の方法を用いて解析することが望ましい。特に CTL やヘルパー T 細胞の応答性をくべる可能であるかも重要と考えられる。

特に生きている細胞の反応性を解析することから、検体の採取から輸送により影響や凍結して保存する場合の凍結操作の影響について評価しておく必要がある。特にがんワクチンの投与を受けた患者の経時的な変化を測定するために異なる日に測定されたT細胞の応答性を標準化できることを示しておく必要がある。

また、免疫応答のバラツキを評価するために、免疫応答を引き起こしやすい既知抗原や液性免疫に対する応答性を平行して解析することも有用である。このような目的とするがん抗原以外の既知抗原に対する患者の免疫応答性を解析することは患者の免疫状態（免疫抑制状態）のモニタリングや抗体等の併用薬を用いた免疫抑制からの解除を目指した治療の有用性を評価するにも有用であると考えられる。

特定のTCRをもつT細胞に反応するHLAクラス1やHLA-クラス2に抗原提示されるペプチドを結合させたテトラマープローブを用いる解析により、がん抗原に反応する患者のHLAタイピングやHLA拘束性のがんワクチンの活性評価が可能になるかもしれない。がんワクチンの免疫応答性の評価ではどのようなHLAタイプの患者に有用な治療であるのかを明らかにすることが重要と考えら得る。

6.2. 免疫応答を評価するための検体

テトラマーアッセイやELISPOTアッセイなどは、通常、患者の末梢血よりリンパ球を含む検体を分離して、試験に供する。腫瘍組織からリンパ球を採取してこれらのT細胞応答性を解析することにより、期待される腫瘍組織内での免疫応答をモニタリングすることにつながるかもしれない。場合によっては腫瘍近辺のリンパ節等も免疫応答のモニタリングの対象となりえる。

末梢血を用いてがん抗原特異的あるいは特定の標準抗原に対する液性免疫の経時的な変化をモニタリングすることが患者の免疫状態の応答性を評価するのに有用であるかもしれない。

6.3. がんによる免疫抑制

宿主免疫反応から逃れるためにがん細胞はさまざまな因子を介した免疫抑制作用を発揮するとされている。がん化学療法は宿主免疫応答性を抑制することが多いと考えられる。がん患者の免疫抑制状態からの解除を目的とした併用薬が使用されているが、患者の免疫抑制状態をモニタリングすることもがんワクチンの開発では有用と考えられる。

制御性T細胞（Treg）が免疫抑制に関与するとされており、末梢血や腫瘍内のTreg細胞数をモニタリングすることが有用である可能性がある。ただしTreg細胞にはいくつかの種類があることが知られており、がんによる免疫抑制に関与するTreg細胞について明確になってはいないと考えられる。従って、モニタリングするTreg細胞サブセットについては、抗腫瘍効果や他の免疫応答性の結果を考慮する必要がある。

Treg細胞以外にもがん免疫抑制に関与するTh17サブセットやPD-1/PD-L1応答などが提唱されている。これらの因子が、がんによる免疫抑制にどの程度寄与しているのかについては不明な点が多いが、治療レジメンのなかで想定したがん免疫抑制機構の解除が起きているかを定量的にモニタリング可能な解析手法を通じて明らかにすることが臨床的有効性との相関を含めて必要とされる。このためにT細胞の免疫応答性のみならず、標準抗原等への免疫応答性を解析することや、あるいは遅延型過敏反応の変化をモニタリングすることも考慮するべきと考えられる。

がんワクチンで目的とするがん抗原が特定されていない場合にはインフルエンザや破傷風菌などに対する遅延型過敏反応を測定することにより、患者の免疫応答能の強さを評価することも有用であろう。

試験結果に影響を与えるような免疫応答性のばらつきを評価すること。既知抗原（keyhole limpet hemocyanin, 液性免疫としての破傷風抗原、細胞性免疫の応答性としての phytohemagglutinin）に対する応答性と患者集団の不均一性を評価するためのHLAタイピング、さらにどのようなHLAを介したあるいはHLA拘束性のがんワクチンの活性評価。

7. がんワクチンの早期臨床試験

がんワクチンの早期臨床試験での主要な目的は、1) 製品の局所刺激性などの安全性を評価すること、2) 製品の最適投与量及び投与スケジュールを決定すること、3) がんワクチンとしての開発を継続するに足る科学データを提供すると共に期待される生物活性が認められることを確認することである。

7.1. 治験開始投与量と投与スケジュール

がんワクチンの臨床試験での投与開始量及び投与スケジュールに加えて、投与量の増量スキームに関しては、前臨床試験で得られたデータや既に同様の製剤でヒトでの臨床試験が行われていた場合にはその臨床経験に基づいてデザインする必要がある。

インビトロ及びインビボでの前臨床試験によるがんワクチンの有効性の根拠となる試験(POC)データが得られており、そのデータに基づいて臨床試験デザインの妥当性を示されることが望ましい。前臨床試験では、がんワクチンの毒性を明確にするための適切にデザインされた毒性試験の結果とあわせて臨床試験における投与開始量やその後の投与スケジュールが示される必要がある。前臨床試験の毒性評価試験に用いられた投与量は、前臨床での POC 試験でがんワクチンの生物学的効果を示すために用いられた投与量と同等及びそれを超える安全域を担保する量である必要がある。前臨床試験の目的は、可能な限り無毒性用量 (NOAEL) としての投与量のレベルを確認することであり、そのことによって関連する生物学的あるいは生理学的パラメーター (体重、抗原の発現、臨床病態、病理学など) を考慮して臨床試験での開始投与量を示すことが必要である。

がんワクチンに関連すると想定される毒性は正常組織に発現している目的抗原の存在や正常組織にがんワクチンペプチドと類似のペプチド配列を持つタンパク質が存在する場合に、それぞれの関連するタンパク質を介して毒性が発揮される可能性がある。従って、ヒト正常組織に目的とする抗原が存在するかを網羅的に解析することが安全性の予測に有用である。ペプチドワクチンでは、ターゲット分子のペプチド配列のホモロジー検索ががんワクチンに関連する毒性の予測に有用と考えられる。

臨床研究等で既に開発しようとしているがんワクチンがヒトへの投与経験がある場合には、既に主要なヒトでの安全性や活性データが得られている主張できる場合もある。しかし、医薬品開発での臨床試験の安全性や有効性評価の参考に出来るかどうかは、実施され臨床研究のデザインや投与量、投与スケジュールなどがどのように設定されたかにもよる。

7.2. 追加免疫と免疫維持

開発者は、長期に亘る免疫原性を維持し、また臨床効果をより明確に示すために追加免疫により免疫状態を維持するための投与法を開発することを目指すであろう。その様な治療法を評価するための前臨床試験の実施が推奨され、さらに治療法の安全性及び効果を支持するための追加の臨床試験をデザインする必要がある。

がんワクチンの臨床開発では、持続的な免疫活性化を目指して、数年にわたる長期にわたる追加免疫が行われることもありえる。このような場合に前臨床での安全性試験には動物の寿命による限界もありえる。

7.3. 最適投与量の設定

従来のがん治療薬の開発における投与量の増量スケジュールは、いわゆる 3 + 3 用量試験が用いられている。3 + 3 用量試験では、3 人の患者が同じ投与量のコホートに組み入れられる。これらの患者でいずれも用量制限毒性が認められなかった場合に次の高用量投与量のコホートへの登録が開始される。特定の投与量のコホートで用量制限毒性が一人の患者に認められた場合には同一の投与量のコホートにさらに 3 人の患者が登録されることになる。特定の投与量のコホートで 6 人の患者の中の一人を超える患

者で用量制限毒性が認められた場合にはその投与量は最大耐用毒性に到達したとされ、さらなる投与量の増量は許されないこととなる。

多くのがんワクチンも 3+3 用量試験が用いられているが、非常に僅かな例外と除いてがんワクチンで最大耐性毒性が同定されたことは無いと考えられる。このような治験では、投与可能な最大投与量は毒性というより製品の製造上の限界や物理的な観点(解剖学的な)からの制限を受けることになり、従来の 3 + 3 用量試験が必ずしも妥当な方法とはいえないことが多い。合理的な理由があれば、他の試験デザインを考慮することも可能であり、その方が妥当性がある場合が多い。

ある種のがんワクチンの比較的受容可能な安全性プロファイルを得るためには、用量をさらに上げた増量や継続的な再評価を行うなど、3 + 3 用量試験に代わる別の投与量の増量法を考慮すべきである。新たに容量設定を行うような試験デザインを実施する場合には、プロトコールに増量の最終ポイント(データによって支持される)を決めるための受け入れ可能な基準を設定しておく必要がある。どのような投与量の増量方法を採用するにしても、試験プロトコールには用量制限毒性を明確にしておく必要がある。治療停止基準や被験者の安全性を確保する観点から試験の中止のためのルールを決めておく必要がある。用量制限毒性が示されないと想定される場合や達成できなかった場合には、免疫応答性などの他の結果から投与量を最適化しておくことが続いている試験での投与量を決定するために有用である。

がんワクチンを他の治療薬や医療機器とあわせて試験する場合、あるいは侵襲的な手法で投与する場合、さらには特別な安全性上の懸念があるような手術部位からの投与を行う場合などでは、がんワクチンそのものよりも併用薬や機器との安全性プロファイルの方が重要な要素になるかもしれない。

8. 開発初期における単群試験とランダム化第 2 相試験

早期臨床試験においてがんワクチンの生物活性を理解するための試験デザインでは、その後の大規模なランダム化された有効性評価のための臨床試験へ移行していくために十分にデータを提供できるように設計する必要がある。

早期臨床試験では、シングルアームの臨床試験とランダム化されたダブルアームの試験が想定されるがそれぞれの利点と短所を考慮する必要がある。すなわちシングルアームがんワクチンの経時的な治療効果に対してその効果を過大評価してしまう危険性がある。特にシングルアームでの試験でのエンドポイントの設定は、ヒストリカルなデータと比較することになるが、患者集団の選定においてバイアスが生じる可能性があり、さらにヒストリカルな比較対照が時間経過とともに変化していくことが想定され、試験を行う時点での最も優れた対照群とはなりえない可能性もある。

シングルアームの試験では細胞傷害性のあるがん化学療法剤によって得られているがんの縮小などを比較することが良く行われる。しかし、がんワクチンのように臨床試験開始直後では腫瘍縮小を期待できないような製品の場合に従来の標準治療薬を対照として、がん縮小を比較することは困難な場合が多い。従ってがんワクチンの作用メカニズムから、がんワクチンをシングルアーム試験として実施することは次の有効性評価のための臨床開発へとつなげていくための意味のある臨床データが得られない可能性もある。

初期臨床試験では比較的少数の患者集団を対象として試験が行われることが多く、患者集団サイズの制限より、ランダム化したダブルアームの試験は、治療薬としての治療効果を十分に示すほどの統計的なパワーを持つことが難しい可能性が高い。しかしながら、有効性を評価するための大規模な臨床試験を行うための適切な治験集団サイズの決定や治療効果の推定などを行うために、ランダム化された初期臨床試験が有用なデータを提供してくれる可能性があり、また免疫寛容を含む想定されるネガティブな

効果の想定される場合には、得られたデータを免疫寛容の有無を議論するために用いることも可能である。

9. 後期臨床試験での考慮事項

がんワクチンの早期臨床試験では、安全性、最適投与量と投与スケジュール、目的とする生物活性の証拠を提示することが目標となる。特に早期臨床試験で得られた安全性データから、以降の臨床試験に移行していくために製品が十分な安全性プロファイルを持つことを確認することが重要である。早期臨床試験で安全性に関する主要評価項目の達成がなされている場合には、以降の臨床試験の中で、適切な患者のモニタリングの実施などが求められる。例えば、がんワクチンにおいて、がんによる免疫抑制を回避するための併用薬やアジュバントが用いられる場合には、自己免疫疾患の発症に注意を払う必要がある。自己免疫反応は患者の重篤な衰弱をもたらす可能性があり、試験期間中及び長期ホローアップとしてモニタリングを行うことが求められる。それに引き続いて大規模な臨床試験で、有効性と安全性を検証することを目的としている。がんワクチンの評価に当たっての臨床上のエンドポイントの選択が非常に重要となる。

9.1. エンドポイント

有効性と安全性を評価する大規模臨床試験のデザインでは臨床的に意義のあるエンドポイントの選択が最も重要となる。臨床上的有用性の判断は、がん種及び病態ごとに異なっている。生存率の向上、病状の改善といったがん治療薬の承認に必要とされる臨床上的有効性のエンドポイントとなりえるが、十分な評価が定まっている代替エンドポイントに対する効果がある場合には、そちらを用いることも可能であろう。固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) を用いることも可能かもしれない。一方で腫瘍量を評価項目とした場合にはがんワクチンの免疫活性化機構から適切な評価項目ではない可能性もある。

主要エンドポイントを全生存期間とするような場合は、がんワクチンの臨床試験に継続して実施される他の治療とが適切なプロトコルでない場合臨床結果の解釈を困難にする可能性がある。

9.2. コントロール群

臨床試験の実施中に生じるバイアスを避けるために、また治験結果の解釈を困難にするようなバイアスを生じさせないようにするためにも、がんワクチンの臨床試験では適切な対照群を設定する必要がある。すなわちランダム化された被験者を対象として、比較薬ないしはプラセボと比較することが必要である。プラセボを含む試験は慎重に考慮し計画を立てなければならない。既に安全性及び有効性が実証された利用可能な治療を実施せずにプラセボ群を設定した試験をデザインすることは倫理的に許されない。

被験者、治験者、評価者を盲検化することは試験結果にバイアスが生じる可能性を出来る限り排除するために有用である。しかし、がんワクチンや同時に投与するアジュバントの使用は被験者に特有の局所反応を引き起こすためにがんワクチンが投与されたことが容易に認識されてしまうことがある。盲検化を可能な限り担保するために、治験薬の投与、投与後の被験者の処置、あるいはエンドポイントの評価では異なる者による処置を行うなどしなければならない。

得られた結果の解析で、新たな層別化解析を行うことはデータの解釈においてバイアスを生じさせる危険性が高いことから、後付で層別解析を行うべきではない。

9.3. ワクチンの遅発性効果

がんワクチンの免疫効果の作用メカニズムから、がんワクチンによって免疫効果を発揮するまでに投与後、相当の時間を要すると想定される。従って、がんワクチンを投与された被験者の腫瘍が、投与に応答して進行を見せることがあると考えられる。このような可能性については、有効性と安全性の大規