

201221044A

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24年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 伊東 恭悟

平成25（2013）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	1
--------------------------------------	---

伊東 恭悟

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	6
---	---

寺崎瑞彦

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	8
---	---

山田亮

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	10
---	----

笹田哲郎

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	13
---	----

杉田保雄

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	15
---	----

藤巻高光

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	17
---	----

成田善孝

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	20
---	----

西川 亮

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	23
---	----

井上 亨・上羽 哲也

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	26
---	----

栗栖 薫・杉山一彦

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	29
--	----

青木 友和

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

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

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。

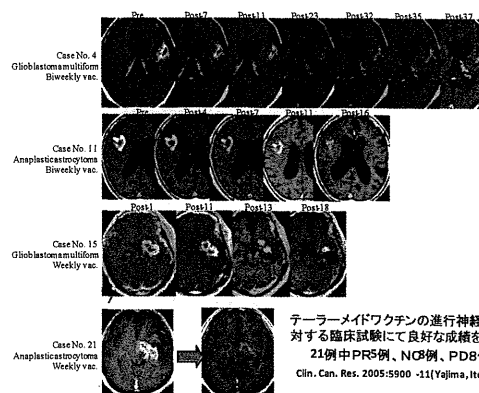
本年度上半期には、追加施設として、北海道大学病院及び香川大学医学部附属病院の IRB 承認を得て、治験開始に至っている。さらに、症例集積促進のため、新たな施設として杏林大学医学部付属病院、藤田保健衛生大学病院及び岡山大学病院で治験参加のご賛同を頂き、現在、2012 年 12 月～2013 年 1 月の IRB 審査承認済みである。2013 年 1 月 31 日時点の同意取得例は 45 例、そのうち、スクリーニング脱落例（18 例）を除く本登録例は 27 例であり、死亡イベントは 6 例で確認されている。また、重篤な有害事象（SAE）は 7 例 8 件で発現しているが、いずれも原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と因果関係は否定されている。なお、これらの SAE については、その都度、全施設の治験責任医師へ報告し、各先生方から意見書を取得している。

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
杉田 保雄・久留米大学・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
西川 亮・埼玉医科大学国際医療センター・教授
井上 亨・福岡大学・教授
上羽 哲也・福岡大学・准教授
栗栖 薫・広島大学大学院・教授
杉山 一彦・広島大学病院・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

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（図 1）と企業による治験（図 2）において良好な成績が得られ、その特色・獨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。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

(図1)



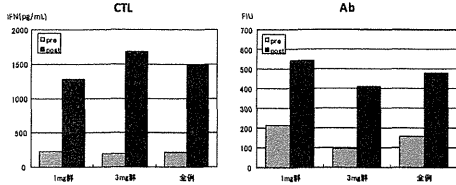
A. 研究目的

(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経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

(図2)

企業でのHLA-A24陽性進行膵非腫への治験(第1相・継続投与試験)成績

ペプチド投与量と免疫応答の関係・脳腫瘍



	PR	NC	PD
全群	2	5	5
1mg投与群	1	3	2
3mg投与群	1	2	3

1mg,3mg/ペプチド群ともPR例あり
JCO: 29-337-344, 2011

国立がんセンター他全国8施設での治験

B. 研究方法

本研究の体制は、膵非腫に対するテーラーメイドペプチドワクチン第 I 相臨床試験(治験)及び継続投与試験(治験)での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

目標症例数は110症例、その内訳はワクチン・BSC群73例、プラセボ・BSC群37例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。

本研究は患者を対象とした医師主導治験であり「薬事法」、「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)」を遵守し倫理面も配慮した上で実施される。治験の実施に際しては、医薬品医療機器総合機構へ治験届出後に実施する。

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. 平成24年度の実績

平成23年度は、プロトコールの固定、各施設(10施設)のIRB審査が順調に進み、目標であった本登録6例を達成した。

また、平成24年度上半期には、追加施設として、北海道大学病院及び香川大学医学部附属病院のIRB承認を得て、治験開始に至っている。

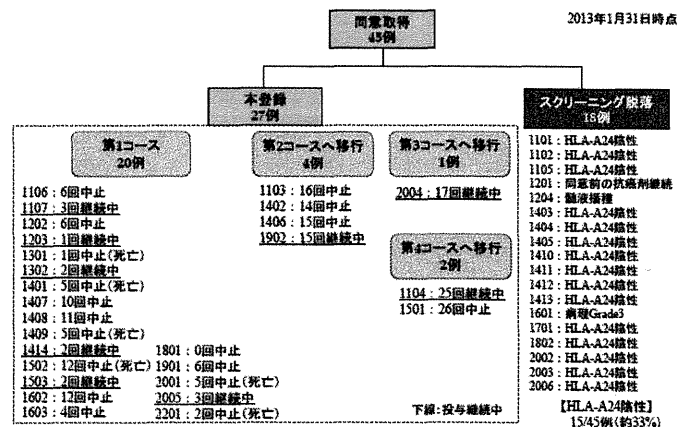
さらに、症例集積促進のため、新たな施設として杏林大学医学部付属病院、藤田保健衛生大学病院及び岡山大学病院で治験参加のご賛同を頂き、現在、2012年12月~2013年1月のIRB審査承認済みである。

現在までの本登録例は27例であり、今年度末までに、全体の40%(44例)の本登録を目標としている。

2. 同意取得例の内訳等

2013年1月31日時点の同意取得例は45例、そのうち、スクリーニング脱落例(18例)を除く本登録例は27例(第1コース20例、第2コース移行4例、第3コース移行1例、第4コース移行2例)であり、死亡イベントは6例で確認されている。

同意取得症例の内訳



また、重篤な有害事象(SAE)は7例8件で発現しているが、いずれも原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と因果関係は否定されている。なお、これらのSAEについては、その都度、全施設の治験責任医師へ報告し、各先生方から意見書を取得している。

3. 症例集積促進策に係る実績報告

症例集積促進策として、ITK-1治験ホームページ・フリーダイアルの開設、院内ポスター、関連施設へのレター配布、西日本新聞への記事掲載などを実施している。

本年度の情報配信としては、2012年7月23日・

西日本新聞社（記事掲載）、毎日新聞、朝日新聞および西日本新聞への記事や広告の掲載（毎日新聞社（新聞記事）2012年11月11日（全国版朝刊）；毎日新聞社（新聞広告）2012年11月15日（全国版朝刊）；朝日新聞社（新聞広告）・大阪本社版朝刊（近畿・四国・中国）2012年11月23日・東京本社版朝刊（関東甲信越・東北）2012年11月24日・北海道支社版朝刊（北海道）2012年11月24日・名古屋本社版朝刊（中部）2012年11月27日・西部本社版朝刊（九州・山口）2012年11月27日；西日本新聞社（新聞記事）2012年7月23日（全九州版朝刊）（新聞広告）2012年11月14日（全九州版朝刊））。また、2008年にがんペプチドワクチンの小冊子を発行しているが、本治験に関する事項を盛り込み、改訂版を作成（2012年10月末）した。ただし、治験実施施設として医療機関名を掲載した際は、配布前に各施設 IRB の承認を取得した。

症例集積推進策に係る実績報告

実施時期	広報実施方法
2011年12月	久留米大学、福岡大学、院内ポスター掲示
2011年12月	久留米大学 脳神経外科 同門会レター配布
2012年3月	ITK-1治験ホームページ公開
2012年6月	関西地区(約100施設)にレター配布
2012年6月	埼玉周辺施設にレター配布
2012年6月	東大関連施設にレター配布
2012年7月	お問い合わせフリーダイヤル設置
2012年7月	西日本新聞に記事掲載
2012年8月	福岡大学 関連施設にレター配布
2012年8月	ITK-1治験ホームページ修正
2012年11月	毎日新聞に記事掲載(全国版)
2012年11月	毎日新聞に新聞広告(全国版)
2012年11月	西日本新聞に新聞広告
2012年11月	朝日新聞に新聞広告(全国版)
2013年2月	読売新聞に新聞広告(全国版)予定



本登録症例の被験者背景

症例番号	年齢	性別	PS	初発Grade
1103	69	女	2	4
1104	52	男	1	4
1106	64	男	0	3
1107	72	女	0	4
1202	20	女	3	3
1203	50	男	1	4
1301	42	男	1	4
1302	40	男	2	4
1401	51	男	2	4
1402	53	男	1	4
1406	59	男	1	4
1407	44	男	1	3
1408	47	男	1	4
1409	45	男	3	3
1414	47	男	2	4
1501	31	男	2	4
1502	65	女	2	4
1503	63	男	1	4
1602	52	男	1	4
1603	50	男	2	4
1801	64	男	1	4

症例番号	年齢	性別	PS	初発Grade
1901	58	女	1	4
1902	44	男	2	4
2001	36	女	3	3
2004	50	男	2	4
2006	58	女	1	4
2201	27	男	2	4

性別	人数
男性	20名
女性	7名

年齢	人数
≤40歳	5名
41-50歳	7名
51-60歳	9名
≥61歳	6名

Median: 50歳

PS	人数
0	2名
1	12名
2	10名
3	3名

初発Grade	人数
III	5名
IV	22名

本登録症例数:27名(2013年1月25日時点)

有害事象

2013年1月31日時点までに発現した重篤な有害事象(SAE)は7例8件であった(表1)いずれも原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と因果関係は否定されている。なお、これらのSAEについては、その都度、全施設の治験責任医師へ報告し、各先生方から意見書を取得している。また、有害事象が発生した施設では医療機関の長及びIRBの審議を受けている。

重篤な有害事象(表1)

表1 重篤な有害事象一覧(1/2)

登録番号 現疾患	年齢 性別 国名	事象名	重篤性	転帰	因果関係	医師コメント
1301 膠芽腫	42歳 男性 JPN	失語・右麻痺の悪化	重篤:入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	本事象は、治験薬投与開始5日後に発現した事象であるが、スクリーニング時と比較してMRI所見で腫瘍病変が著明に増大しており、これにより失語・右麻痺の急激な悪化が認められたと考える。よって治験薬との因果関係は否定できると判断した。
1402 膠芽腫	53歳 男性 JPN	歩行障害	重篤:入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	造影病変自体の減弱は見られるものの、造影範囲は拡大し、また脳幹周囲の造影も明瞭となっており、播種性病変の存在が示唆される。これにより歩行障害が現れたものと考えられる。よって治験薬との因果関係は否定できると判断した。
1501 膠芽腫	32歳 男性 JPN	水頭症	重篤:入院又は入院期間の延長	軽快	関連なし	播種性病変自体のサイズについては、わずかに増大を認めるものの、50%未満でありSDで経過している。本事象は、視床に主座する腫瘍の囊液性変化に伴う、脳室内髄液の濃縮障害が示唆され、水頭症とそれに伴う臨床症状が出現したと考える。従って、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

JPN:日本人

表1 重篤な有害事象一覧(2/2)

登録番号 現疾患	年齢 性別 国名	事象名	重篤性	転帰	因果関係	医師コメント
1409 膠芽腫	46歳 男性 JPN	意識障害	重篤:入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	原病の悪化に伴う事象であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。
1202 膠芽腫	20歳 女性 JPN	嘔下障害	重篤:入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	今回の事象は、原病の増悪に伴い出現した事象であり、治験薬との因果関係はないと判断する。
1407 膠芽腫	44歳 男性 JPN	左片麻痺 意識障害	重篤:入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	原病の悪化に伴う事象であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。
1406 膠芽腫	59歳 男性 JPN	歩行障害	重篤:入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	原病の悪化に伴う事象であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。
1501 膠芽腫	32歳 男性 JPN	播種	重篤:入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	原病の悪化に伴う事象であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

JPN:日本人

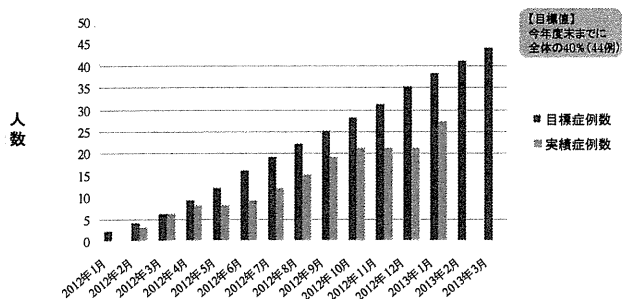
追加施設の IRB 審査

- 平成 24 年 5 月 :北海道大学病院
- 平成 24 年 7 月 :香川大学医学部附属病院
- 平成 24 年 12 月 :藤田保健衛生大学病院、岡山大学病院
- 平成 25 年 1 月 :杏林大学医学部付属病院

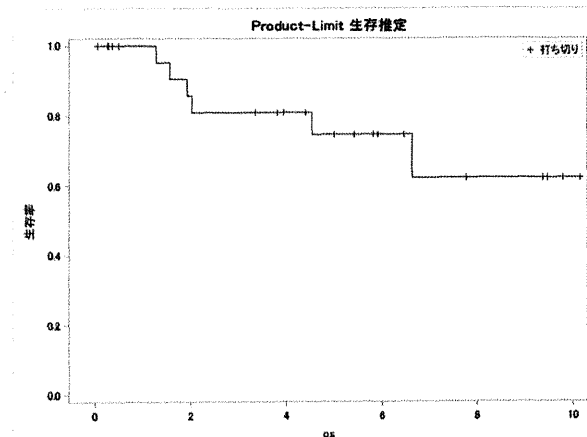
本登録例数の推移

- 本登録例数 : 27例
- 月間推移 : 4月2例、5月0例、6月1例、7月3例、8月3例、9月4例、10月2例、11月0例、12月0例、平成25年1月6例

目標および実績症例数の推移(2011年度~2012年度)



生存期間曲線（無効中止推定のための参考資料）



盲検性を保った状態（実薬とプラセボを併合）しての解析：死亡6例、生存例は2013年1月25日で一旦打ち切りとした。MSTは算出されなかった。⇒治験は当初計画に沿って進められていると判断

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発腫瘍に對しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6～7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70% (77例)の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月～平成29年3月の65カ月を予定する。

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. 研究発表

① 論文発表

- 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*. 2012 Jun 1;72(8):834-45.
- 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, Sasada T: Gene expression profiles in peripheral blood as a

biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3208-21.

- 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. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 3: 463-469, 2012.
- 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*, 2012 Apr;103(4):638-44.
- Yoshiyama K, Terazaki Y, 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.
- Sasada T, Noguchi M, Yamada A, Itoh K: Personalized peptide vaccination: a novel immunotherapeutic approach for advanced cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Sep 1;8(9), 1309-13.
- Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K: Next generation peptide vaccines for advanced cancer. *Cancer Sci*. 2013, Jan 104(1), 15-21..

② 研究発表

- 笹田哲朗:標準治療抵抗性の進行膵癌に対するテーラーメイド型ペプチドワクチン療法。第67回日本消化器外科学会総会 7/18-20/2012. 富山。
- 山田亮, 由谷茂, 松枝智子, 小松誠和, 峯孝志, 笹田哲朗, 伊東恭悟:化学療法抵抗性進行膵がん患者に対するセカンドラインとしてのテーラーメイドペプチドワクチン療法。第71回日本癌学会学術総会 9/19-21, 2012. 札幌市
- 小松誠和, 松枝智子, 笹田哲朗, 米本孝二, 荒木啓充, 田代康介, 久原哲, 伊東恭悟:再燃前立腺がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン臨床試験参加患者末梢血単核球における遺伝子発現解析。第71回日本癌学会学術総会 9/19-21, 2012. 札幌市
- 松枝智子, 小松誠和, 楠本賢一, 古賀慎太郎, 七條茂樹, 峯孝志, 伊東恭悟, 笹田哲朗:ヒトにおける腫瘍関連抗原由来エピトープに対する抗体の検出。第71回日本癌学会学術総会 9/19-21, 2012. 札幌市
- 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。第71回日本癌学会学術総会 9/19-21, 2012. 札幌市
- 伊東恭悟:Personalized peptide vaccine: a new treatment modality for advanced cancer.

学会合同特別シンポジウム1-3. 第40回日本臨床免疫学会総会 9/27-29, 2012. 東京

7. Kyogo Itoh, Shigeru Yutani, and Tetsuro Sasada:
Personalized peptide vaccination as a new
therapeutic modality for chemotherapy-resistant
advanced pancreatic cancer patients. 国際膵癌シ
ンポジウム 10/4-6/2012. 京都

G. 特許：

名称：がんの検査用試薬及び検査方法；出願
番号 PCT/JP2012/065993；出願日：平成 24 年
6 月 22 日

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
分担研究報告書

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

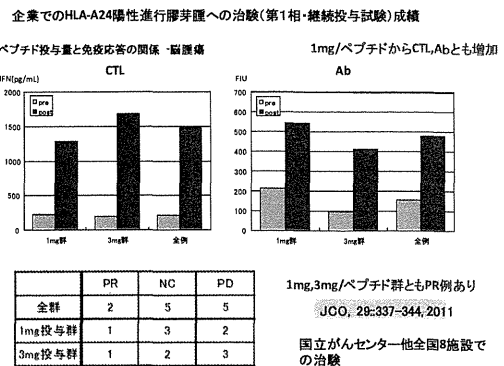
分担研究者 寺崎瑞彦 久留米大学准教授

研究協力者
青木孝親、服部剛介、中島慎治、江藤朋子

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。2013 年 1 月 31 日時点の久留米大学における同意取得例は 7 例、そのうち、スクリーニング脱落例のいずれも HLA タイプが HLA-A24 陰性で、3 例であった。残りが本登録例で 4 例（第 1 コース 3 回目投与終了 1 例、第 4 コース 2 回目投与終了 1 例、原疾患の悪化に伴う試験中止症例 2 例）であり、死亡イベントおよび重篤な有害事象（SAE）は当院ではなかった。

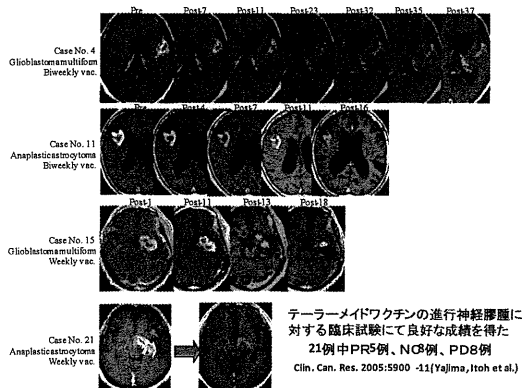
(図2)



A. 研究目的

(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経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(図1)と企業による治験(図2)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。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

(図1)



B. 研究方法

本研究の体制は、膠芽腫に対するテラーメイドペプチドワクチン第 I 相臨床試験(治験)及び継続投与試験(治験)での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

目標症例数は 110 症例、その内訳はワクチン・BSC 群 73例、プラセボ・BSC 群37例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。本研究は患者を対象とした医師主導治験であり「薬事法」、「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)」を遵守し倫理面も配慮した上で実施される。治験の実施に際しては、医薬品医療機器総合機構へ治験届出後に実施する。

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。

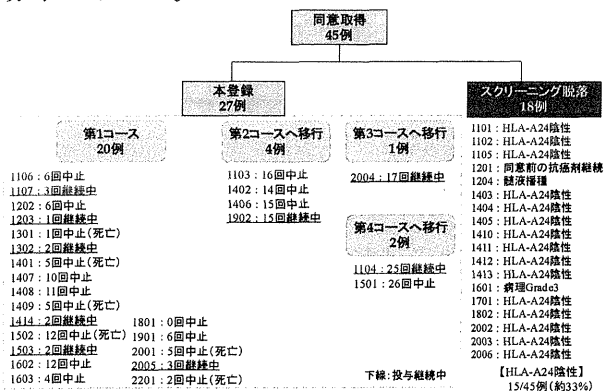
C. 研究成果

- 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
- ② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

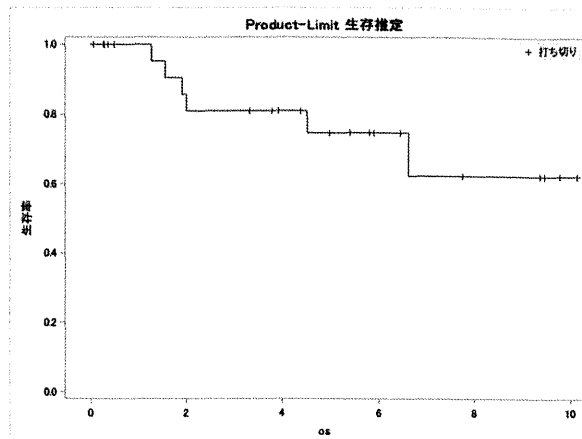
同意取得例の内訳等

2013年1月31日時点の久留米大学における同意取得例は7例、そのうち、スクリーニング脱落例のいずれもHLAタイプがHLA-A24陰性で、3例であった。残りが本登録例で4例（第1コース3回目投与終了1例、第4コース2回目投与終了1例、原疾患の悪化に伴う試験中止症例2例）であり、死亡イベントおよび重篤な有害事象（SAE）は当院ではなかった

本登録症例の被験者背景(当院における症例を下図赤字で示した。



生存期間曲線（無効中止推定のための参考資料）



盲検性を保った状態（実薬とプラセボを併合）しての解析：死亡6例、生存例は2013年1月25日で一旦打ち切りとした。MSTは算出されなかった。⇒治験は当初計画に沿って進められていると判断

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発腫瘍に對しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6～7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70% (77例)の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月－平成29年3月の65カ月を予定する。

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. 研究発表

- ① 論文発表 該当なし
- ② 研究発表 該当なし

G. 特許： 該当なし

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床 研究事業)
分担研究報告書

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

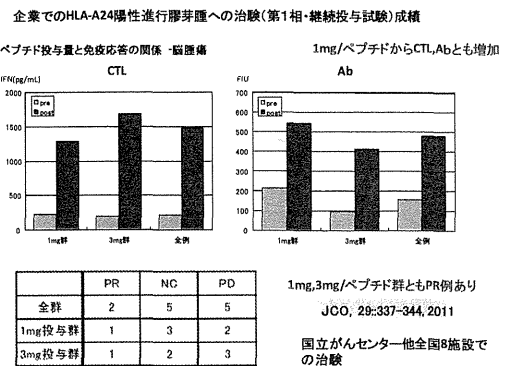
分担研究者 山田 亮 久留米大学教授

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。

治験薬の供給は、「業務の実施手順」に従って(株)グリーンペプチドが契約に基づき、治験実施共同 10 施設へ行った。

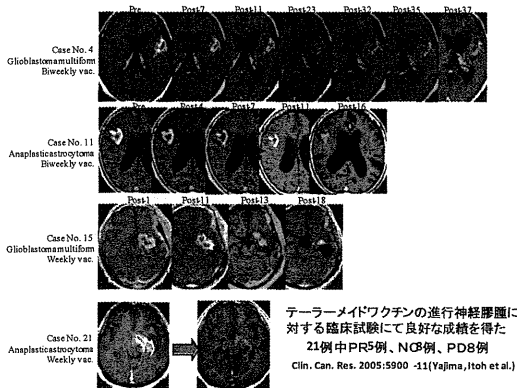
(図2)



A. 研究目的

(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経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(図1)と企業による治験(図2)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。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

(図1)



B. 研究方法

本研究の体制は、膠芽腫に対するテラーメイドペプチドワクチン第 I 相臨床試験(治験)及び継続投与試験(治験)での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

目標症例数は110症例、その内訳はワクチン・BSC群73例、プラセボ・BSC群37例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。本研究は患者を対象とした医師主導治験であり「薬事法」、「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)」を遵守し倫理面も配慮した上で実施される。治験の実施に際しては、医薬品医療機器総合機構へ治験届出後に実施する。

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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

治験薬の供給は、「業務の実施手順」に従って（株）グリーンペプタイドが契約に基づき、治験実施共同10施設へ行った。

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発腫瘍に對しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6～7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70%（77例）の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月～平成29年3月の65カ月を予定する。

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. 研究発表

① 論文発表

8. ○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. 2012 Jun 1;72(8):834-45.

9. ○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, Sasada T: Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. Cancer. 2012 Jun 15;118(12):3208-21.
10. ○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. Experimental and Therapeutic Medicine, 3: 463-469, 2012.
11. ○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, 2012 Apr;103(4):638-44.
12. ○Yoshiyama K, Terazaki Y, 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.
13. ○Sasada T, Noguchi M, Yamada A, Itoh K: Personalized peptide vaccination: a novel immunotherapeutic approach for advanced cancer. Hum Vaccin Immunother. 2012 Sep 1;8(9), 1309-13..
14. ○Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K: Next generation peptide vaccines for advanced cancer. Cancer Sci. 2013, Jan 104(1), 15-21..

② 研究発表

1. 山田亮、由谷茂、松枝智子、小松誠和、峯孝志、笹田哲朗、伊東恭悟：化学療法抵抗性進行膵がん患者に対するセカンドラインとしてのテラーメイドペプチドワクチン療法。第71回日本癌学会学術総会 9/19-21, 2012. 札幌市
2. 笹田哲朗、野口正典、山田亮、小松誠和、松枝智子、伊東恭悟：テ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。第71回日本癌学会学術総会 9/19-21, 2012. 札幌市

G. 特許：

名称：がんの検査用試薬及び検査方法；
出願番号 PCT/JP2012/065993；出願日：平成24年6月22日

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 笹田 哲郎 久留米大学准教授

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)

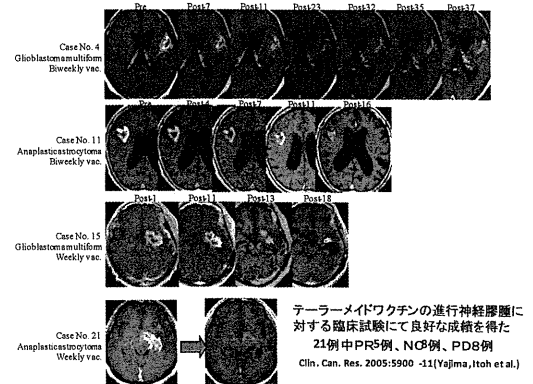
研究要旨

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。2013 年 1 月 31 日時点の本登録例 27 例（第 1 コース 20 例、第 2 コース移行 4 例、第 3 コース移行 1 例、第 4 コース移行 2 例）において、登録時、各コース終了時あるいは中止時に各ペプチドに対する血漿中抗ペプチド抗体（IgG）蛍光強度の測定を実施した。また、ELISPOT 法による CTL 反応測定を実施するために、本登録例の末梢血より末梢血単核球（PBMCs）を分離し、保存した。

A. 研究目的

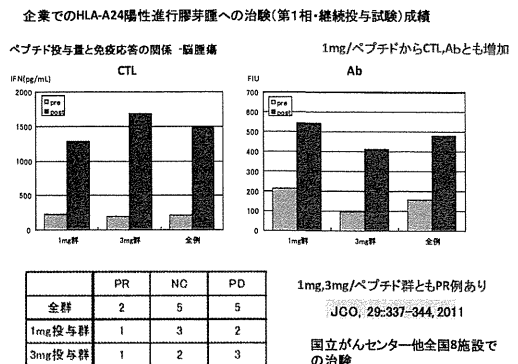
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究(図1)と企業による治験(図2)において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

(図1)



テラーメイドワクチンの進行神経膠腫に対する臨床試験にて良好な成績を得た 21例中PR5例、NC3例、PD8例
Clin. Can. Res. 2005:5900 -11(Yajima, Itoh et al.)

(図2)



B. 研究方法

本研究の体制は、膠芽腫に対するテラーメイドペプチドワクチン第 I 相臨床試験(治験)及び継続投与試

験(治験)での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

目標症例数は110症例、その内訳はワクチン・BSC群73例、プラセボ・BSC群37例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。

本研究は患者を対象とした医師主導治験であり「薬事法」、「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)」を遵守し倫理面も配慮した上で実施される。治験の実施に際しては、医薬品医療機器総合機構へ治験届出後に実施する。

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 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が、当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

1) 2013年1月31日時点の本登録例27例(第1コース20例、第2コース移行4例、第3コース移行1例、第4コース移行2例)において、登録時、各コース終了時あるいは中止時に各ペプチドに対する血漿中抗ペプチド抗体(IgG)蛍光強度の測定を実施した。なお、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し、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した。

2) CTL測定は末梢血単核球(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予定である。この検査を実施するために、本登録例27例の末梢血より末梢血単核球(PBMCs)を分離、保存した。なお、このアッセイでは細胞培養を要することから、日間誤差が問題となる可能性が高いために、症例登録がさらに進んだ時点でアッセイを開始する予定である。

D. 考察

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。

現在、本登録例27例において各ペプチドに対する血漿中抗ペプチド抗体(IgG)蛍光強度の測定を実施したが、本試験はプラセボ対照二重盲検比較試験であるために、ITK-1投与により免疫反応が惹起されたかどうかに関しては現時点では判定不能である。

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. 研究発表

① 論文発表

- 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. 2012 Jun 1;72(8):834-45.
- 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, Sasada T: Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. Cancer. 2012 Jun 15;118(12):3208-21.
- 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. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 3: 463-469, 2012.
18. ○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*, 2012 Apr;103(4):638-44.
19. ○Yoshiyama K, Terazaki Y, 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.
20. ○Sasada T, Noguchi M, Yamada A, Itoh K: Personalized peptide vaccination: a novel immunotherapeutic approach for advanced cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Sep 1;8(9), 1309-13..
21. ○Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K: Next generation peptide vaccines for advanced cancer. *Cancer Sci*. 2013, Jan 104(1), 15-21..
3. 山田亮、由谷茂、松枝智子、小松誠和、峯孝志、笹田哲朗、伊東恭悟:化学療法抵抗性進行膵がん患者に対するセカンドラインとしてのテーラーメイドペプチドワクチン療法。第71回日本癌学会学術総会 9/19-21, 2012. 札幌市
4. 小松誠和、松枝智子、笹田哲朗、米本孝二、荒木啓充、田代康介、久原哲、伊東恭悟:再燃前立腺がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン臨床試験参加患者末梢血単核球における遺伝子発現解析。第71回日本癌学会学術総会 9/19-21, 2012. 札幌市
5. 松枝智子、小松誠和、楠本賢一、古賀慎太郎、七條茂樹、峯孝志、伊東恭悟、笹田哲朗:ヒトにおける腫瘍関連抗原由来エピトープに対する抗体の検出。第71回日本癌学会学術総会 9/19-21, 2012. 札幌市
6. 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。第71回日本癌学会学術総会 9/19-21, 2012. 札幌市
8. Kyogo Itoh, Shigeru Yutani, and Tetsuro Sasada: Personalized peptide vaccination as a new therapeutic modality for chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients.国際膵癌シンポジウム 10/4-6/2012. 京都

② 研究発表

8. 笹田哲朗:標準治療抵抗性の進行膵癌に対するテーラーメイド型ペプチドワクチン療法。第67回日本消化器外科学会総会 7/18-20/2012. 富山.

G. 特許:

名称:がんの検査用試薬及び検査方法;出願番号 PCT/JP2012/065993;出願日:平成24年6月22日

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 杉田保雄 久留米大学教授

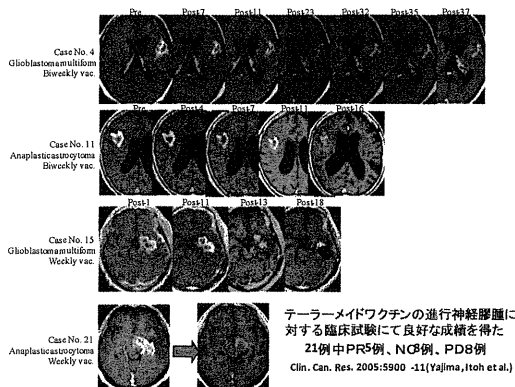
研究要旨

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。なお、一般病理医によりスクリーニングされた問題症例に対しては中央病理判定を行い、膠芽腫の診断上の精度管理を行なった。

A. 研究目的

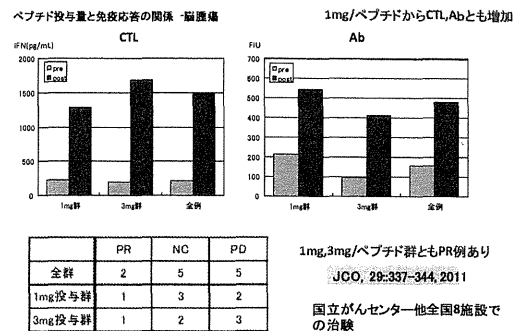
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究(図1)と企業による治験(図2)において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

(図1)



(図2)

企業でのHLA-A24陽性進行膠芽腫への治験(第1相・継続投与試験)成績



B. 研究方法

本研究の体制は、膠芽腫に対するテラーメイドペプチドワクチン第 I 相臨床試験(治験)及び継続投与試験(治験)での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

目標症例数は110症例、その内訳はワクチン・BSC群73例、プラセボ・BSC群37例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。本研究は患者を対象とした医師主導治験であり「薬事法」、「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)」を遵守し倫理面も配慮した上で実施される。治験の実施に際しては、医薬品医療機器総合機構へ治験届出後に実施する。

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

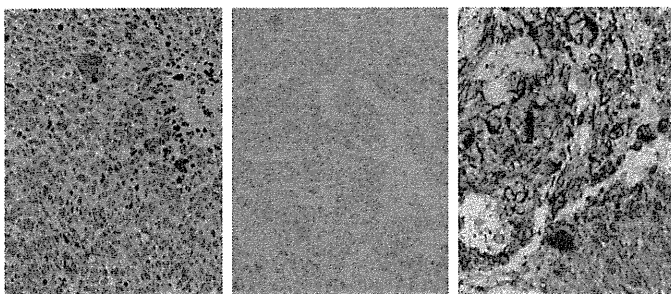
事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始された。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意志によ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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

神経膠腫は他の悪性腫瘍に比較して多様性に富むために、一般の病理医にとって診断困難な症例が少なくない。したがって臨床試験の際に当該症例が膠芽腫に相当するか否かは試験全体の信頼性に関わる重要な問題である。それで一般病理医によりスクリーニングされた問題症例に対して中央病理判定を行い、症例の精度管理を行なった。次に中央病理判定時に診断が難しかった代表的な症例 ”giant cell glioblastoma” 例を示す。



左側の病理組織写真では多核の奇怪な巨細胞を含む腫瘍細胞の増殖像が示されている。また壊死像、微小血管の増生も著明である。中央のIDH-1の免疫染色所見では陰性を示しており、本例ではIDH-1遺伝子の変異がみられないことを示している。また右側のGFAPの免疫染色所見では陽性を示しており、本例が神経膠腫の範疇に入ることを示唆している。本例は肉腫、転移性脳腫瘍との鑑別が必要であったが、最終的に神経膠芽腫の一亜型 ”giant cell glioblastoma” と診断された。

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発膠芽腫に対しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6～7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70% (77例) の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月～平成29年3月の65カ月を予定する。

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. 研究発表

① 論文発表
該当なし

② 研究発表
該当なし

G. 特許：
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床 研究事業)
分担研究報告書

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

分担研究者 藤巻 高光 埼玉医科大学・教授

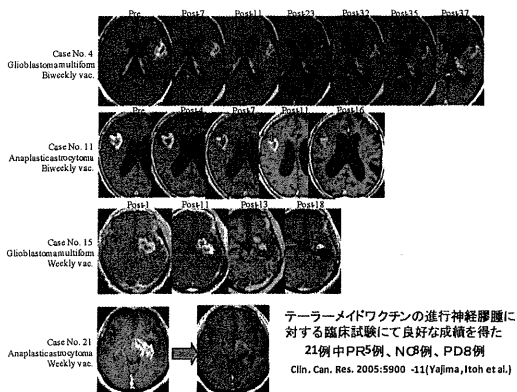
研究要旨

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。2013 年 1 月 31 日時点の埼玉医科大学における同意取得例は第 1 コース 2 例であり、死亡イベントおよび重篤な有害事象 (SAE) は 1 例であったが原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と因果関係は否定されている。なお、これらの SAE については、その都度、全施設の治験責任医師へ報告し、各先生方から意見書を取得している。

A. 研究目的

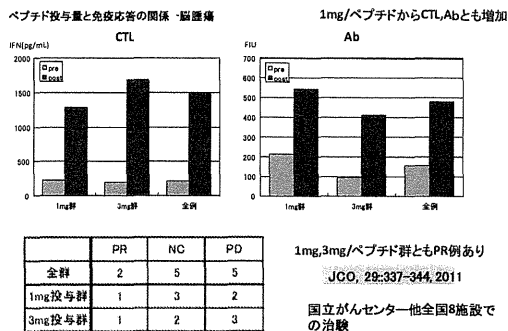
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究(図1)と企業による治験(図2)において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

(図1)



(図2)

企業でのHLA-A24陽性進行膠芽腫への治験(第1相・継続投与試験)成績



B. 研究方法

本研究の体制は、膠芽腫に対するテラーメイドペプチドワクチン第 I 相臨床試験 (治験) 及び継続投与試験 (治験) での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

目標症例数は 110 症例、その内訳はワクチン・BSC 群 73 例、プラセボ・BSC 群 37 例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。本研究は患者を対象とした医師主導治験であり「薬事法」、「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)」を遵守し倫理面も配慮した上で実施される。治験の実施に際しては、医薬品医療機器総合機構へ治験届出後に実施する。

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。

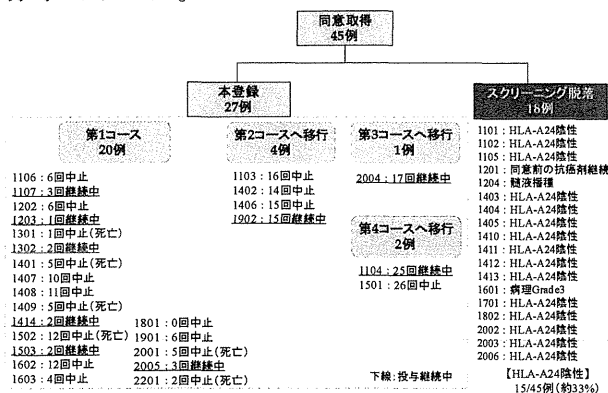
C. 研究成果

- 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
- ② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

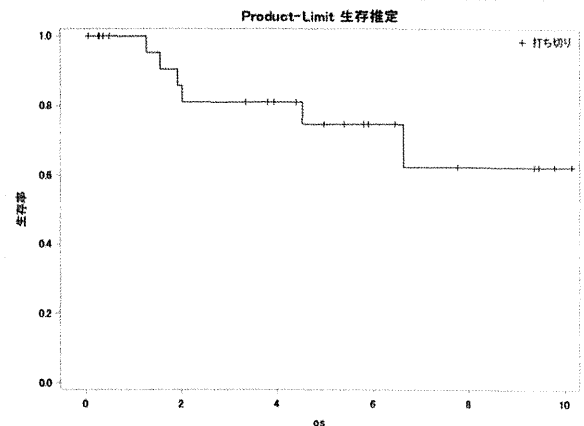
同意取得例の内訳等

2013年1月31日時点の埼玉医科大学における同意取得例は2例（症例番号1301, 1302）、第1コース2例であり、死亡イベントおよび重篤な有害事象（SAE）1例（症例番号1301）であったが原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と因果関係は否定されている。なお、これらのSAEについては、その都度、全施設の治験責任医師へ報告し、各先生方から意見書を取得している。

本登録症例の被験者背景(当院における症例を下図赤字で示した。



生存期間曲線（無効中止推定のための参考資料）



盲検性を保った状態（実薬とプラセボを併合）しての解析：死亡6例、生存例は2013年1月25日で一旦打ち切りとした。MSTは算出されなかった。⇒治験は当初計画の沿って進められていると判断

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発腫瘍に対してギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6～7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70% (77例) の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月～平成29年3月の65カ月を予定する。

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. 研究発表

- ① 論文発表
該当なし

- ② 研究発表
該当なし

G. 特許：

該当なし