

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 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 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、高知大学、北里大学、京都大学の IRB 承認を得て、治験参加者の目的達成を目指した。平成 26 年 3 月 10 日時点の同意取得例は 75 例、そのうち、スクリーニング脱落例（36 例）を除いた本登録例は 39 例であり、死亡イベントは 24 例で確認されている。また、重篤な有害事象（SAE）は 18 例 21 件で発現しているが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている。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。

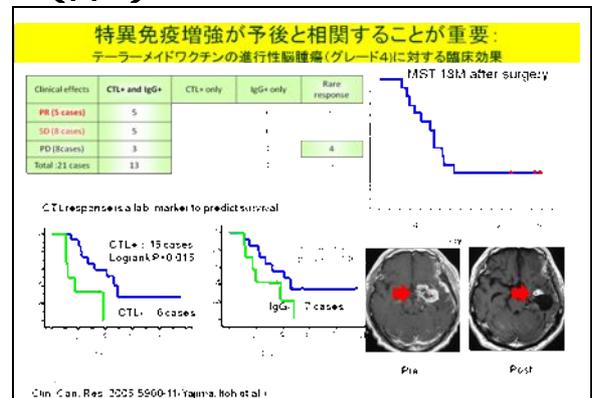
研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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・高知大学・教授
栗栖 薫・広島大学・教授
杉山 一彦・広島大学・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
小林 浩之・北海道大学・講師
田宮 隆・香川大学・教授
永根 基雄・杏林大学・教授
廣瀬 雄一・藤田保健衛生大学・教授
伊達 勲・岡山大学・教授
隈部 俊宏・北里大学・教授
角間 辰之・久留米大学・教授

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 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**）

(図 1)

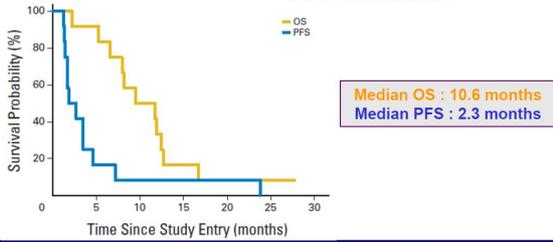


(図 2)

第1相臨床試験および継続投与試験(企業治験)

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Phase I Trial of a Personalized Peptide Vaccine for Patients Positive for Human Leukocyte Antigen-A24 With Recurrent or Progressive Glioblastoma Multiforme
 Mitsuhiko Terasaki, Sachiko Shiba, Yoshitaka Noma, Takamitsu Fujimori, Tomoko Aoki, Eiji Kikawa, Yusaku Saitama, Kazuo Kurita, Takahiro Shima, Akira Tamaki, and Kyoji Ishii
 See accompanying article doi: 10.1200/JCO.2010.20.7164



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際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。

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 により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ている。さらに公的登録サイト(UMIN)に登録した。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し、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している(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を実施している。

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1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。主な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、主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間の比較である。

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開始した。

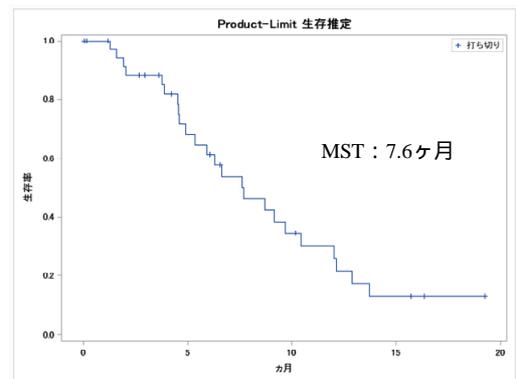
治験実施体制



C. 研究成果

1. 生存期間曲線

ブラインド(ワクチン群とプラセボ群を併合)での生存期間中央値(MST)について、平成26年1月20日を打ち切り日とした解析対象集団37例、死亡イベント24の解析では、7.6ヶ月であった。引き続き追跡調査を行っていく。



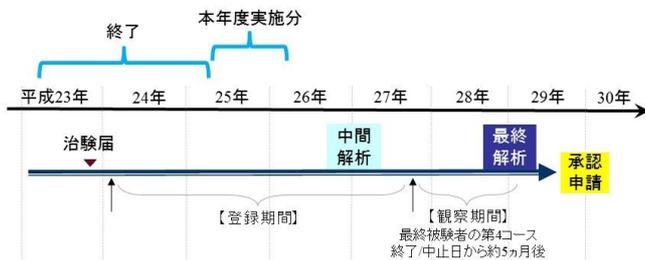
OBS	集団	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
1	生存例のみ	13	6.04	6.51	0.0	4.21	19.3
2	全例	37	6.77	4.78	0.0	5.91	19.3

打ち切り日: 2014年1月20日
 解析対象集団: 1801(投与前脱落例)を除いた集団

2. 今後の全体的なスケジュール

中間解析は死亡イベント35例で開催し、平成26年末~平成27年初めの実施を想定している。判定基準はハザード比とし、ITK-1とプラセボのハザード比が1.0より高値であった場合、無効中止を考慮する(効果安全性委員会における判

定) 最終解析は平成 28 年～平成 29 年の実施を予定している。



3. 登録目標及び実績

平成 26 年 3 月 10 日現在、同意取得は 75 例、そのうち本登録は 39 例である。

同意取得例の内訳



平成 25 年はギリアデルとアバスチンが相次いで悪性神経膠腫に対して医薬品承認された影響もあり当該治験は当初予定より約 12 カ月遅延している。



【広報活動】

臨床現場の脳神経外科医への認知度を上げるため以下の学会にて口演、治験展示ブース、ポスター/チラシ設置、ランチョンセミナー、サンライズセミナーなどを開催した。

平成 25 年 9 月 19-20 日：日本脳腫瘍の外科学会

平成 25 年 10 月 18 日：日本脳神経外科学会
平成 25 年 10 月 19 日：日本分子脳神経外科学会

平成 25 年 10 月 24-26 日：日本癌治療学会
平成 25 年 12 月 8 日：日本脳腫瘍学会

【実施施設追加】

北里大学病院(隈部俊宏)、高知大学医学部附属病院(上羽哲也)、京都大学医学部附属病院(荒川芳輝)の3施設を新たに追加した。

【班会議】2回開催

平成 25 年 5 月 25 日(第一ホテル両国)
第 5 回 班会議 6:30-8:30

< 審議事項 >

A. 症例登録促進策について

ITK-1 治験ホームページ開設、新聞への記事広告掲載(5月25日の読売新聞朝刊に広告記事を掲載、5月28日発売の週刊朝日に記事掲載)、7月に開設するがんワクチンセンターの取材記事を、福岡地方のローカル番組で7月上旬放映、新聞掲載、市民公開講座でがんワクチンの紹介等、メディアを通じた活動を実施してきたが満足できる成果が上がっていないことを報告。班会議による検討の結果、全国の臨床医に対する認知度を上げるため、学会による広報活動を実施していくことで合意した。

B. HLA-A24 検査について

HLA-A24 不適合が多く患者さんの落胆が大きい。患者さんから希望があった場合、同意前に HLA 検査することは、治験として如何か。治験手続き上、プロトコル違反にならないよう PMDA 相談を実施した上で、運用する。

C. 放射線追加照射された症例の組み入れ

前回の班会議でも審議議論された内容でもある。追加照射された場合の放射線壊死部位の問題や、偽性増悪の症例エントリー等、統計的にクリアなデータが出ないのではないかと懸念している。エントリー等含め、総合的な観点から検討する。

D. WT1-W10 治療症例の組み入れ

WT1 は ITK-1 と同じ免疫療法であることからエントリーは不可とする

E. アバスチン承認時の影響について

平成 24 年 9 月、アバスチンが再発膠芽腫の追加適応で承認申請され、近々承認が見込まれている(初発例に対しても承認される可能性あり)。そこで、アバスチンが承認された

際の影響について審議した結果、アバステンが承認された時点で、GBM再発時の第1選択薬となり、本治験においてはアバステンfailureの患者さんがエントリーされることになる。

平成25年12月8日(宮崎シーガイア)
第6回 班会議 10:30-11:30

< 審議事項 >

A. プロトコル改訂内容の確認

平成25年7月に第4版に改訂した内容(標準治療の許容範囲、ギリアデル使用歴、アバステン使用歴)について確認した。

B. アバステンfailure症例について

アバステンに関しては、主治医が患者さんの状態を良く検討した上で、次の治療はアバステンまたはワクチンが適当かケースバイケースで判断することとなった。

C. エントリー推進策

- ・ 稀少癌を演題とした市民公開講座を、平成26年7月に東京で開催する。
- ・ 生活保護受給者の本治験への組み入れについて、PMDAおよび厚生労働省に相談する。
- ・ 各施設における膠芽腫の初期治療と再発時のエントリー数を平成26年1~3月に調査集計して、今後の見込みをたてる。

【重篤な有害事象】

平成26年3月10日時点までに発現した重篤な有害事象は21件報告されたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

症例番号 原疾患	年齢 性別	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	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	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ないものの、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。
1501 膠芽腫	32歳 男性	水頭症	重篤、入院又は入院期間の延長	軽快	関連なし	腫瘍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、治療に支障する腫瘍の悪化に伴うものであり、脳室内液体の逆流は認められず、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。
1409 膠芽腫	46歳 男性	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	嚥下障害	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	46歳 男性	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	50歳 男性	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	腫瘍	重篤、入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	本事象は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。
1414 膠芽腫	47歳 男性	けいれん	重篤、入院又は入院期間の延長	軽快	関連なし	原病及び、ステロイド投与によるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定できると判断する。けいれんはコントロールされ、左片麻痺も改善し見守り下での歩行可能まで改善しており、本事象軽快と判断し、最終結果とする。
1902 膠芽腫	44歳 男性	脳浮腫	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(腫瘍の増大)に伴う事象であり、治験薬との因果関係はないと判断する。MRIにて再発病変増大、FDG-PCR神経学的検査においても悪化傾向を認め治療中止となっている。治療中止後28日後のMRIでも腫瘍の増大を認め、意識レベルの低下を来している。以上の事から、本事象はこれ以上の回復は見込めず、本報告をもって最終結果とする。
1203 膠芽腫	51歳 男性	右上肢麻痺の悪化	重篤、入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	本事象は、原疾患の悪化に伴い増悪した事象であり、出現したもので考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断する。
1503 膠芽腫	64歳 男性	大腸穿孔	重篤、入院又は入院期間の延長	回復	関連なし	本事象は、試験開始前からの合併症であり、今回の入院はその治療が目的である。再発膠芽腫の治療経過に問題なく、本事象と試験薬との因果関係は否定できる。
2004 膠芽腫	51歳 男性	症状性てんかん	重篤、入院又は入院期間の延長	回復	関連なし	原病による症状性てんかんの発作であるため、治験薬との因果関係はないと判断する。また、腫瘍の大きさが著変なく安定していることから治療継続についても問題ない。
1104 膠芽腫	54歳 男性	第3腰椎圧迫骨折	重篤、入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	今回の第3腰椎圧迫骨折は、軽微時受傷に起因したものであり、本治験薬との因果関係はないと判断される。

1416 膠芽腫	74歳 女性	嚥下障害 歩行障害	重篤、入院又は入院期間の延長	軽快	関連なし	原病による症状であり、治験薬との因果関係はない。
1104 膠芽腫	54歳 男性	腎盂腎炎	重篤、入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	今回の腎盂腎炎は膀胱留置カテーテルに伴う膀胱炎に起因したものであり本治験薬との因果関係はないと判断できる。
1420 膠芽腫	65歳 男性	意識障害	重篤、入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	腫瘍増大、FDIによるもので、ワクチンとの因果関係は認められない。
2303 膠芽腫	53歳 女性	脳浮腫	重篤、入院又は入院期間の延長	軽快	関連なし	腫瘍の増大、脳浮腫の増大は原疾患の悪化によるものであり、ITK-1ワクチンとの因果関係は認められない。開頭腫瘍摘出術施行し、脳浮腫は軽減した。
1207 膠芽腫	68歳 女性	失見当識の悪化	重篤、入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	本事象は、原疾患の悪化に伴い発現したものであるため、「治験薬との因果関係はない」と判断する。PSの低下が見られたが、一時的な可能性も考えられたため、本事象発生時には治療中止とせず、グリセリンリン酸を投与し経過観察としていた。しかしながら2013.12.27のfMRI検査で腫瘍の増大が認められ、その後PS改善がなかったため、治療中止とする。また、治験薬との因果関係は認められない。
2402 膠芽腫	69歳 男性	腎盂腎炎	重篤、入院又は入院期間の延長	回復	関連なし	治療開始前より、尿管結石が指摘されているため、治療との関係は無いと判断する。なお、白血球は高値が続いているが、CRP、尿沈渣(白血球)は陰性しており、腎盂腎炎としては回復と判断する。なお、治験薬投与に伴い、原疾患の悪化も認められており、3.11より原疾患への治療法の切り替えが予定されている。

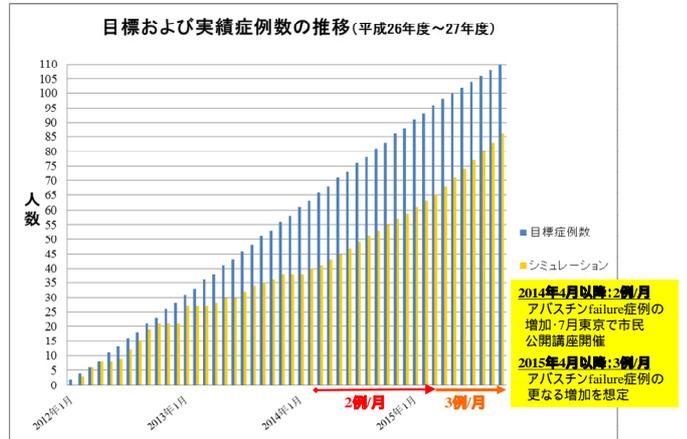
4. 研究成果の意義及び今後の発展性

- (1) がんペプチドワクチンが実用化された場合には所謂標準治療抵抗性の多くのがん患者への福音となると思われる。また共通がん関連抗原由来ペプチドを用いているので、膠芽腫以外のがん患者に対しても、適応症拡大の可能性が高い。其の場合には、製薬企業の積極参加が期待でき日本から世界へがん治療薬の提供が可能になる。
- (2) 日本発の抗がん剤開発は稀であり、大多数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ており、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。

D. 考察

平成25年はギリアデルとアバステンが相次いで悪性神経膠腫に対して医薬品承認された影響もあり当該治験は当初予定より約12カ月遅延しているものの、治験薬関連の重篤な有害事象はなく、ブラインド(ワクチン群とプラセボ群の併合)での生存期間中央値も想定どおりの結果がみられていることから、症例集積遅延以外は順調に進捗しているものと考えている。

目標症例数は110例で計画しているが、エントリー期間の平成27年10月末までの症例数は86例になることが見込まれる。その結果をうけて検出力は80%から75%前後に低下するものの主目的は評価可能と考える。



E. 結論

申請時研究計画に沿って、症例集積遅延以外は概ね順調に経過していると自己評価している。今後はアバスチンfailure症例が増えてくることが見込まれること、また来年度は新たに2施設追加し、症例登録を加速させる。

F. 研究発表

論文発表

1. Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Ohnishi R, Matsueda S, Sasada T, Yamada A and Itoh K. A phase II trial of personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients: Prolongation of prostate-specific antigen doubling time. 査読有 BMC Cancer, 2013, in press.
2. Takahashi R, Yoshitomi M, Yutani S, Shirahama T, Noguchi M, Yamada A, Itoh K, Sasada T. Current status of immunotherapy for the treatment of biliary tract cancer. 査読有 Hum Vaccin Immunother. Feb 1;9(5), 2013, in press.
3. Matsueda S, Komatsu N, Kusumoto K, Koga S, Yamada A, Kuromatsu R, Yamada S, Seki R, Yutani S, Shichijo S, Mine T, Fukuda T, Okamura T, Okuda S, Sata M, Honda J, Kaji M, Itoh K, Sasada T. Humoral immune responses to CTL epitope peptides from tumor-associated antigens are widely detectable in humans: a new biomarker for overall survival of patients with malignant diseases. 査読有 Dev Comp Immunol. Sep;41(1):68-76, 2013.
4. Yutani S, Komatsu N, Yoshitomi M, Matsueda S, Yonemoto K, Mine T, Noguchi M, Ishihara Y, Yamada A, Itoh K, Sasada T. A phase II study of a personalized peptide vaccination for chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients. 査読有 Oncol Rep. Jun 20, 2013, in press.
5. Takahashi R, Ishibashi Y, Hiraoka K, Matsueda S, Kawano K, Kawahara A, Kage M, Ohshima K, Yamanaka R, Shichijo S, Shirouzu K, Itoh K, Sasada T. Phase II study of personalized peptide vaccination for refractory bone and soft tissue sarcoma patients. 査読有 Cancer Sci. 2013 Jul 6, in press.
6. Yutani S, Komatsu N, Matsueda S, Yoshitomi M, Shirahama T, Yamada A, Itoh K, Sasada T. Juzentaihoto failed to augment antigen-specific immunity but prevented

deterioration of patients' conditions in advanced pancreatic cancer under personalized peptide vaccine. 査読有 Evid Based Complement Alternat Med. 2013, in press.

7. Pang X, Tashiro K, Eguchi R, Komatsu N, Sasada T, Itoh K, Kuhara S. Haptoglobin is a prognostic biomarker for cancer vaccine in peripheral blood of patients with advanced castration-resistant prostate cancer. 査読有 Biosci Biotechnol Biochem, 77(4):766-70, 2013.
8. Terasaki M, Murotani K, Narita Y, Nishikawa R, Sasada T, Yamada A, Itoh K, Morioka M. Controversies in clinical trials of cancer vaccines for glioblastoma, 査読有 J Vaccines Vaccine. 4:171, 2013.

学会発表

1. 山田亮 「がんペプチドワクチンの開発の現状と展望」第9回定位放射線治療講演会 2013年8月30日 会場/名古屋マリオットアソシアホテル(名古屋市)
2. 野口正典、末金茂高、守屋普久子、笹田哲朗、山田 亮、伊東恭悟. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法. シンポジウム:第78回日本泌尿器科学会東部総会、新潟、2013年10月17-19日
3. CTL エピトープワクチン療法 第72回日本癌学会総会 横浜市 2013年10月5日 伊東恭悟
4. EGFR T790M-derived T Cell Epitopes as a Target for Immunotherapy against EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer 第72回日本癌学会学術総会 横浜市 2013年10月3-5日 Teppei Yamada, Koichi Azuma, Shunichi Sugawara, Satoko Matsueda, Yuichi Yamashita, Kyogo Itoh, Tetsuro Sasada
5. 野口正典、末金茂高、守屋普久子、笹田哲朗、山田 亮、伊東恭悟. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法. シンポジウム:第11回日本臨床腫瘍学会学術総会、仙台、2013年8月29-31日
6. 膵臓癌に対する十全大補湯のテーラーメイドペプチドワクチン療法への免疫増強効果の検討 第68回日本消化器外科学会総会 宮崎市 2013年7月17-19日 山田哲平、笹田哲朗、伊東恭悟
7. EGFR T790M Mutation as a Novel Target for Immunotherapy against EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. 第17回日本がん免疫学会総会

宇部市 2013年7月5日 Teppei YAMADA, Koichi AZUMA, Shunichi SUGAWARA, Satoko MATSUEDA, Yuichi YAMASHITA, Kyogo ITOH, Tetsuro SASADA

8. Suekane S, Noguchi M, Moriya F, Sasada T, Matsuoka K Itoh K. Phase II study of personalized peptide vaccination for cisplatin-based chemotherapy resistant advanced urothelial carcinoma patients. 2013 AUA Annual Meeting, San Diego, USA, 2013年5月4-8日
9. 標準治療抵抗性大腸癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法の検討 第117回日本外科学会定期学術集会 福岡市 2013年4月11日-13日 山田哲平、笹田哲朗、伊東恭悟

G. 特許：

1. 伊東 恭悟、野口 正典、山田 亮、七條 茂樹、小松誠和； 癌患者に対する免疫療法の治療効果および/または免疫療法後の予測方法、ならびに該方法に用いる遺伝子セットおよびキット、特願 2009-230279；2009/10/2
2. 伊東 恭悟、松枝 智子、七條 茂樹；腫瘍抗原ペプチド；特願 2013-075975；2013/4/1
3. 伊東 恭悟、野口 正典、笹田 哲朗、由谷 茂、山田 亮、小松 誠和、松枝 智子、七條 茂樹；ペプチドカクテルワクチン、61/821348；2013/5/9