

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 Ⅰ 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。

平成 26 年 3 月 10 日時点の久留米大学における同意取得例は 12 例、そのうち、スクリーニング脱落例 (5 例) を除く本登録例は 7 例であり、死亡イベントは 4 例で確認されている。また、重篤な有害事象 (SAE) は 1 例 2 件発現したが、いずれの事象も治験薬と因果関係は否定されている。

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 Ⅰ 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)

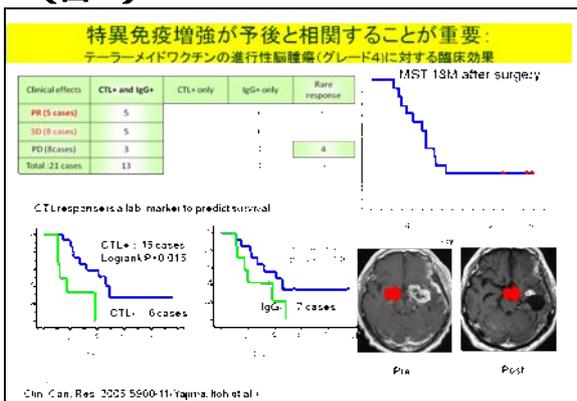
において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

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。

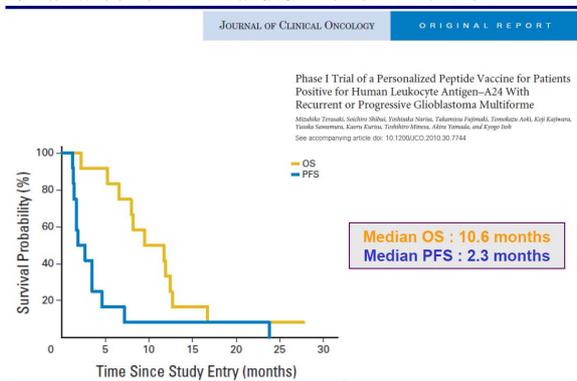
本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB により科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始されている。さらに公的登録サイト (UMIN) に登録した。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明し、被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への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

(図 1)



(図 2)

第Ⅰ相臨床試験および継続投与試験(企業治験)



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

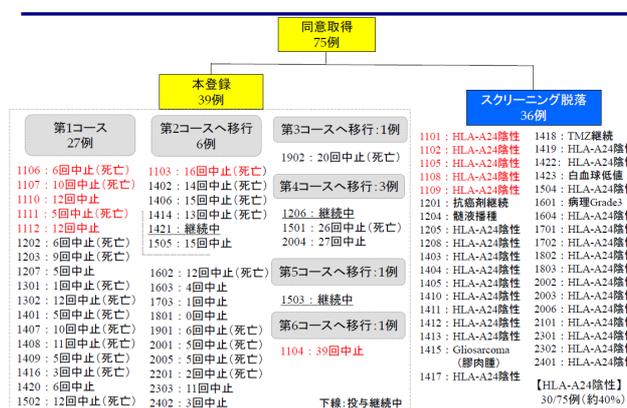
投与試験（治験）での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主な変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

C. 研究成果

臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

登録目標及び実績

久留米大学病院における目標症例数は16症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得は12例、そのうち本登録は7例である。



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1例2件報告され、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 現疾患	年齢 性別	事象名	重篤性	転帰	因果関係	医師コメント
1104 肺炎	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、転倒時受電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。
1104 肺炎	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。

D. 考察

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。

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。引き続き

きワクチン療法に適応となる候補症例に対しては、本治験の説明を行い、同意取得数を積み重ねていく。

F. 研究発表

論文発表

1. 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

なし

G. 特許:

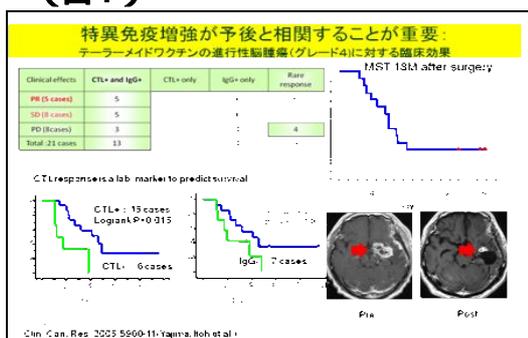
なし

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。当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。治験薬の供給は、「業務の実施手順」に従って(株)グリーンペプチドが契約に基づき、治験実施 18 施設へ行った。

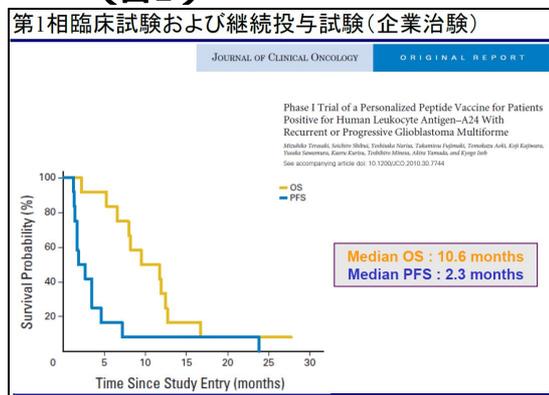
A. 研究目的

(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 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)



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 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。

C. 研究成果

臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
 当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。
 治験薬の供給は、「業務の実施手順」に従って(株)グリーンペプチドが契約に基づき、治験実施 18 施設へ行った。

D. 考察

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。

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。引き続き、治験薬の品質管理および供給管理を徹底する。

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. 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.

6. 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(名古屋市内)
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. 去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした20ペプチド混合ワクチンの第1相臨床試験第72回日本癌学会総会 横浜市 2013年10月4日 山田亮
4. Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer. The Congress of the Soci Internationale d'Urologie (SIU)2013年9月8-12日
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. Phase II randomized study of personalized peptide vaccine for patients with early stages of castration-resistant prostate cancer. 第17回日本がん免疫学会総会 宇部市 2013年7月3日 山田亮、植村天受、伊東恭悟 *18
7. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer. 11th CIMT Annual Meeting(CIMT) マインツ・ドイツ 2013年5月14-16日 Akira Yamada, Masanori Noguchi, Kyogo Itoh

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、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

研究要旨

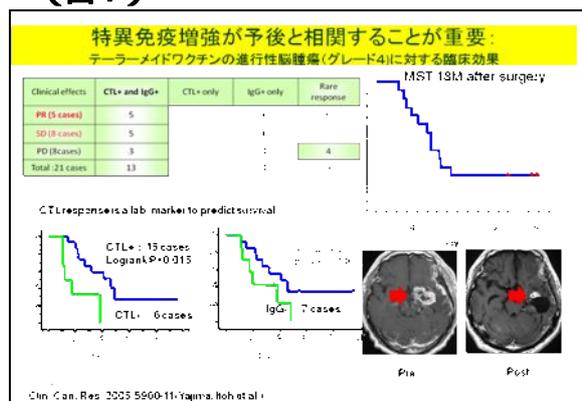
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 3 日時点の本登録例 39 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) 蛍光強度の測定を業務委託契約書に基づき(株)グリーンペプタイドが実施した。また、CTL 測定は ELISPOT 法で CTL 数を測定する予定である。この検査を実施するために、本登録例 39 例の末梢血より末梢血単核球 (PBMCs) を分離、保存している。

A. 研究目的

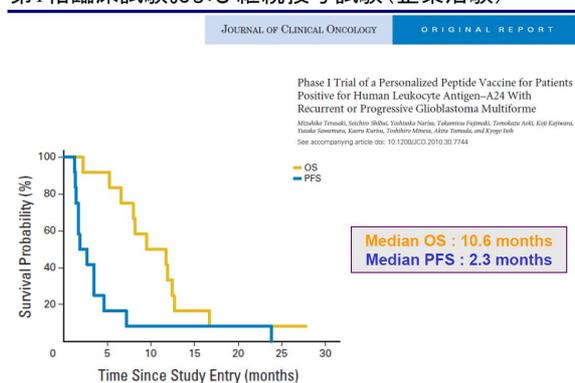
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(図 1)



(図 2)

第 I 相臨床試験および継続投与試験(企業治験)



において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。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 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。

C. 研究成果

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

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) 2014年3月10日時点の本登録例39例（第1コース27例、第2コース移行6例、第3コース移行1例、第4コース移行3例、第5コース移行1例、および第6コース移行1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39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、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

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。

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。

F. 研究発表

論文発表

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. 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.
9. 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

8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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, Sandiego, USA, 2013年5月4-8日

14. 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、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

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 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。

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 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテーラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究(図1)と企業による治験(図2)

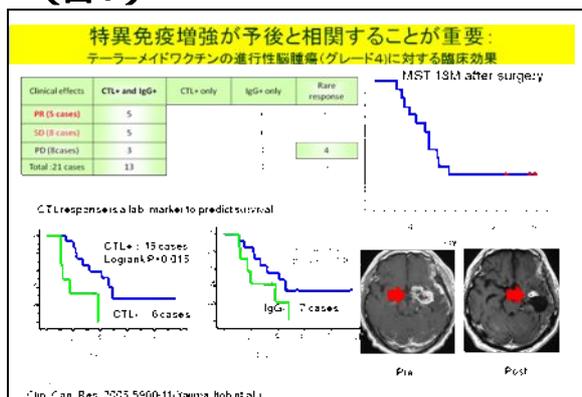
ん患者の福音となると思われる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

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。

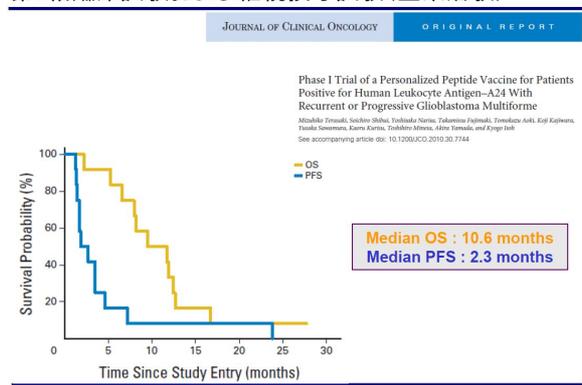
本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB により科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始されている。さらに公的登録サイト(UMIN)に登録した。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明し、被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加に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

(図1)



(図2)

第1相臨床試験および継続投与試験(企業治験)



B. 研究方法

本研究の体制は、膠芽腫に対するテーラーメイドペプチドワクチン第 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。

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

C. 研究成果

臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

G. 特許：
なし

中央病理判定

治験実施計画書に基づき、本登録患者 30 名分の病理標本が集積した時点で、中央病理判定を実施した。30 例中 28 例が Glioblastoma (WHO Grade Ⅳ)、2 例が High grade glioma であった。

実施医療機関名	症例番号	中央病理判定結果
久留米大学病院	1103	Glioblastoma (Ⅳ)
	1104	Glioblastoma (Ⅳ)
	1106	Glioblastoma (Ⅳ)
	1107	Glioblastoma (Ⅳ)
埼玉医科大学国際医療センター	1202	Glioblastoma (Ⅳ)
	1203	Glioblastoma (Ⅳ)
	1206	Glioblastoma (Ⅳ)
埼玉医科大学病院	1301	High grade glioma
	1302	Glioblastoma (Ⅳ)
国立がん研究センター中央病院	1401	Glioblastoma (Ⅳ)
	1402	Glioblastoma (Ⅳ)
	1406	Glioblastoma (Ⅳ)
	1407	Glioblastoma (Ⅳ)
	1408	Glioblastoma (Ⅳ)
	1409	Glioblastoma (Ⅳ)
	1414	Glioblastoma (Ⅳ)
広島大学病院	1416	High grade glioma
	1501	Glioblastoma (Ⅳ)
	1502	Glioblastoma (Ⅳ)
	1503	Glioblastoma (Ⅳ)
国立病院機構京都医療センター	1505	Glioblastoma (Ⅳ)
	1603	Glioblastoma (Ⅳ)
	1602	Glioblastoma (Ⅳ)
福岡大学病院	1801	Glioblastoma (Ⅳ)
宮崎大学医学部附属病院	1901	Glioblastoma (Ⅳ)
	1902	Glioblastoma (Ⅳ)
東北大学病院	2001	Glioblastoma (Ⅳ)
	2004	Glioblastoma (Ⅳ)
	2005	Glioblastoma (Ⅳ)
香川大学医学部附属病院	2201	Glioblastoma (Ⅳ)

D. 考察

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。

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。

F. 研究発表

論文発表
なし
学会発表
なし

研究分担者 藤巻 高光 埼玉医科大学教授

研究要旨

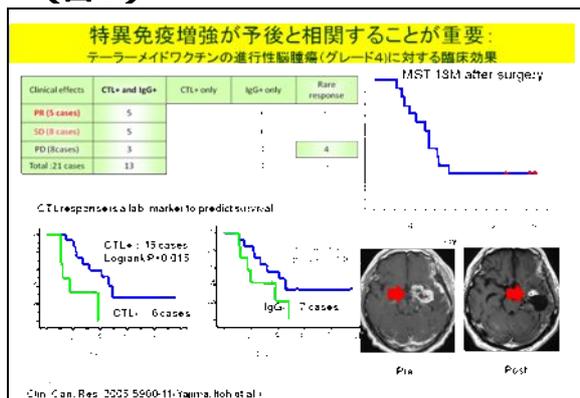
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の埼玉医科大学における同意取得例は 2 例、本登録例は 2 例であり、死亡イベントは 2 例で確認されている。また、重篤な有害事象(SAE)は 1 例 1 件で発現したが、治験薬と因果関係は否定されている。

A. 研究目的

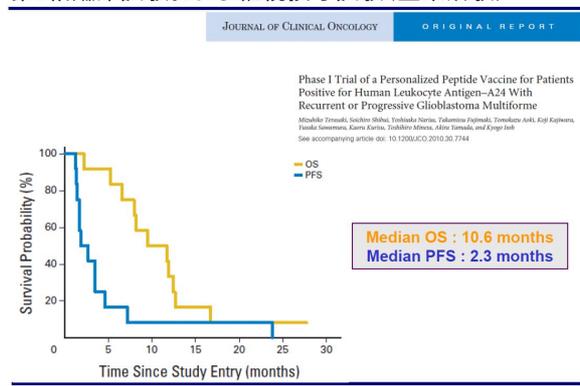
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究(図1)と企業による治験(図2)

(図1)



(図2)

第1相臨床試験および継続投与試験(企業治験)



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。

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

において良好な成績が得られ、その特色・独創性

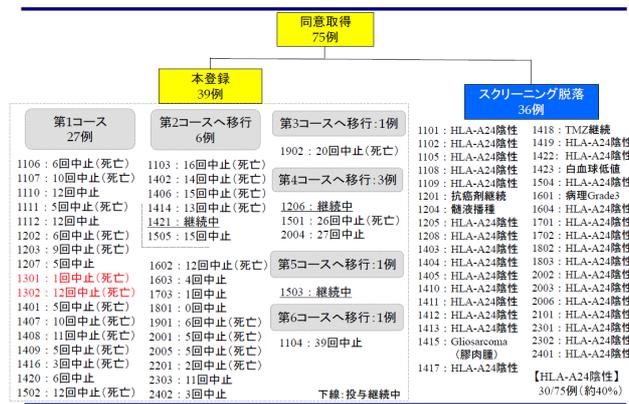
企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

C. 研究成果

臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

登録目標及び実績

埼玉医科大学病院における目標症例数は4症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得は2例、本登録は2例である。



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1例1件であり、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 脳芽腫	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所長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。

D. 考察

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。

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。引き続きワクチン療法に適応となる候補症例に対しては、本治験の説明を行い、同意取得数を積み重ねていく。

F. 研究発表

論文発表
なし
学会発表
なし

G. 特許:

なし

研究分担者 成田 善孝 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 副科長

研究要旨

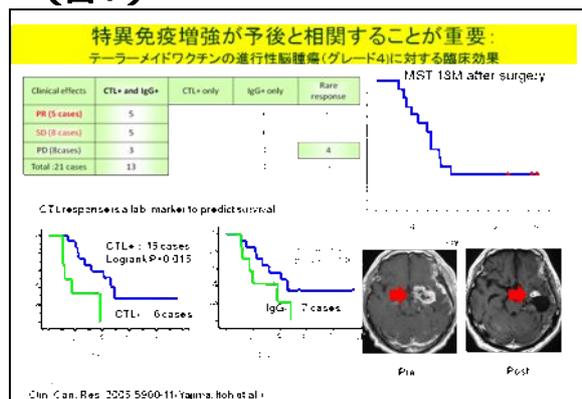
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の独立行政法人国立がん研究センター中央病院における同意取得例は 23 例、そのうち、スクリーニング脱落例 (13 例) を除く本登録例は 10 例であり、死亡イベントは 8 例で確認されている。また、重篤な有害事象 (SAE) は 7 例 7 件発現したが、いずれの事象も治験薬と因果関係は否定されている。

A. 研究目的

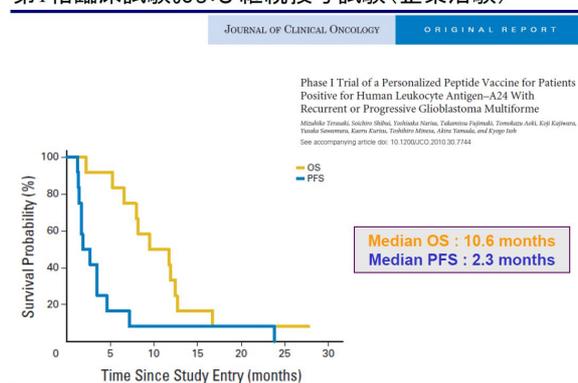
(1) 本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(図 1)



(図 2)

第 1 相臨床試験および継続投与試験 (企業治験)



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。

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

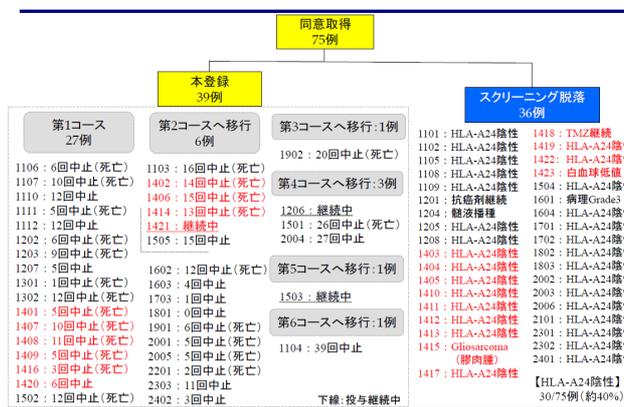
ペプチドワクチン第Ⅰ相臨床試験（治験）及び継続投与試験（治験）での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主な変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

C. 研究成果

臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

登録目標及び実績

独立行政法人国立がん研究センター中央病院における目標症例数は15症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得は23例、本登録は10例である。



【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7例7件であり、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
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弱れたものと考え、よ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。
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	59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。
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、ステロイド減量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、最終報告とする。
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。
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、PDによるもので、ワクチンとの因果関係は認められない。

D. 考察

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。

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。引き続きワクチン療法に適応となる候補症例に対しては、本治験の説明を行い、同意取得数を積み重ねていく。

F. 研究発表

論文発表
なし
学会発表
なし

G. 特許:

なし

研究要旨

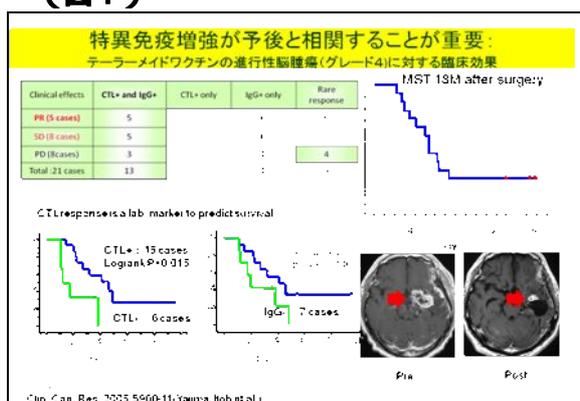
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の埼玉医科大学国際医療センターにおける同意取得例 8 例、そのうち、スクリーニング脱落例 (4 例) を除く本登録例は 4 例である。その他 2 例で治験参加希望があったが、事前 HLA タイピング検査で不適合となり、治験同意前に適応なしと判定された。死亡イベントは 2 例で確認されている。また、重篤な有害事象 (SAE) は 3 例 3 件発現したが、いずれの事象も治験薬と因果関係は否定されている。

A. 研究目的

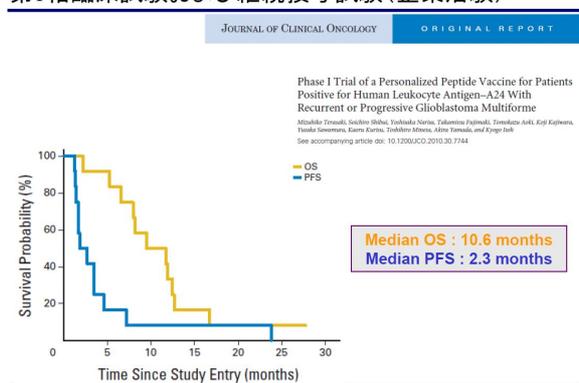
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(図 1)



(図 2)

第 I 相臨床試験および継続投与試験 (企業治験)



において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。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 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。

C. 研究成果

臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

登録目標及び実績

埼玉医科大学国際医療センターにおける目標症例数は 8 例であり、平成 26 年 3 月 10 日現在の同意取得数は 8 例、本登録数は 4 例である。その他 2 例で治験参加希望があったが、事前 HLA タイピング検査で不適合となり、治験同意前に適応なしと判定された。



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 3 例 3 件報告され、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
1202 膵芽腫	20歳 女性	嚔下障害	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。
1203 膵芽腫	51歳 男性	右上下肢麻痺の悪化	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発現したものであり、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験中止とせず、グリセプ、リンデロンを投与し経過観察としていた。しかしながら2013.12.27のMRI検査で腫瘍の増大が認められ、その後もPS改善がないため、治験治療は中止とすることとした。
1207 膵芽腫	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験中止とせず、グリセプ、リンデロンを投与し経過観察としていた。しかしながら2013.12.27のMRI検査で腫瘍の増大が認められ、その後もPS改善がないため、治験治療は中止とすることとした。

D. 考察

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。

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。引き続きワクチン療法に適応となる候補症例に対しては、本治験の説明を行い、同意取得数を積み重ねていく。

F. 研究発表

論文発表
なし
学会発表
なし

G. 特許:

なし

研究要旨

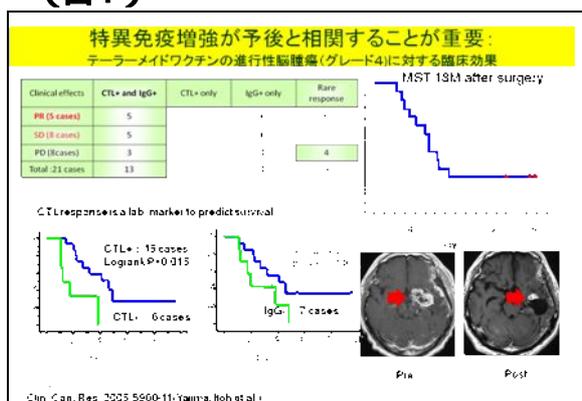
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の福岡大学病院における同意取得例は 3 例、そのうち、スクリーニング脱落例 (2 例) を除く本登録例は 1 例であり、現時点で死亡イベントおよび重篤な有害事象 (SAE) は発生していない。

A. 研究目的

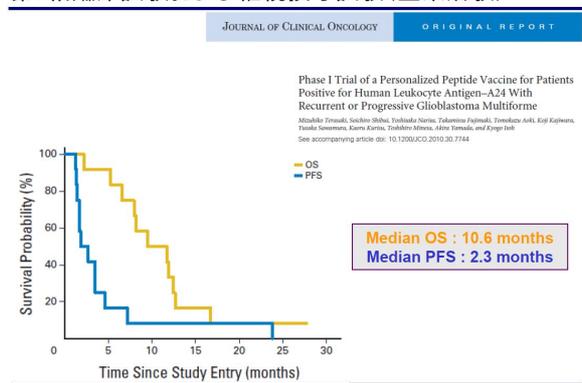
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(図 1)



(図 2)

第 I 相臨床試験および継続投与試験 (企業治験)



において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。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 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

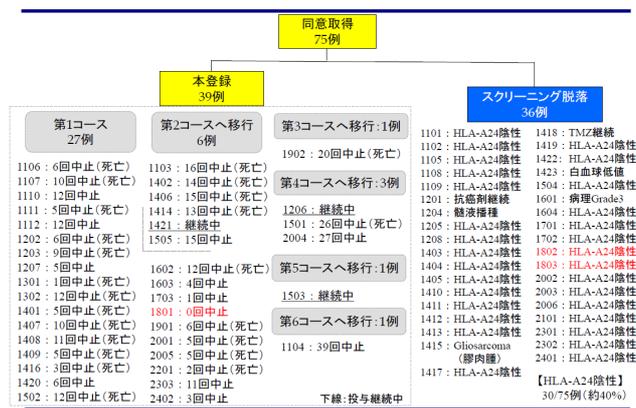
主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

C. 研究成果

臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

登録目標及び実績

福岡大学病院における目標症例数は2症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得は3例、本登録は1例である。



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

有害事象はなかった。

D. 考察

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。

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。引き続きワクチン療法に適応となる候補症例に対しては、本治験の説明を行い、同意取得数を積み重ねていく。

F. 研究発表

論文発表
なし
学会発表
なし

G. 特許:

なし

研究要旨

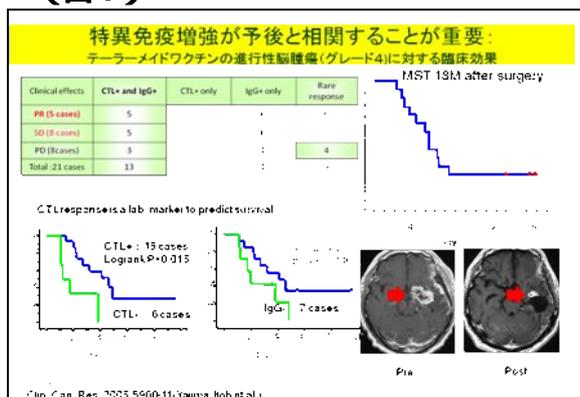
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の高知大学医学部附属病院における同意取得例は 0 例であった。

A. 研究目的

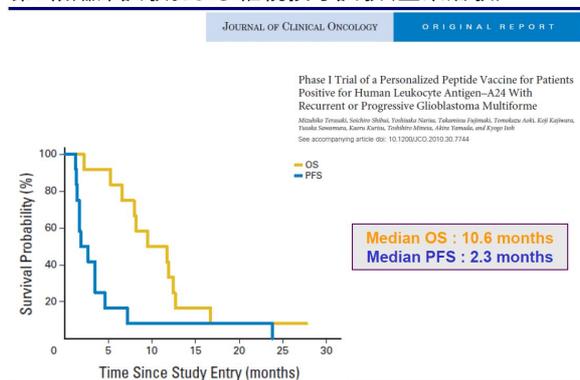
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(図 1)



(図 2)

第 I 相臨床試験および継続投与試験 (企業治験)



において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。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 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。

C. 研究成果

臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

登録目標及び実績

高知大学医学部附属病院における目標症例数は2症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得は0例である。

D. 考察

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。

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。引き続きワクチン療法に適応となる候補症例に対しては、本治験の説明を行い、同意取得数を積み重ねていく。

F. 研究発表

論文発表
なし
学会発表
なし

G. 特許：

なし

研究分担者 栗栖 薫 広島大学大学院教授
研究分担者 杉山一彦 広島大学病院教授

研究要旨

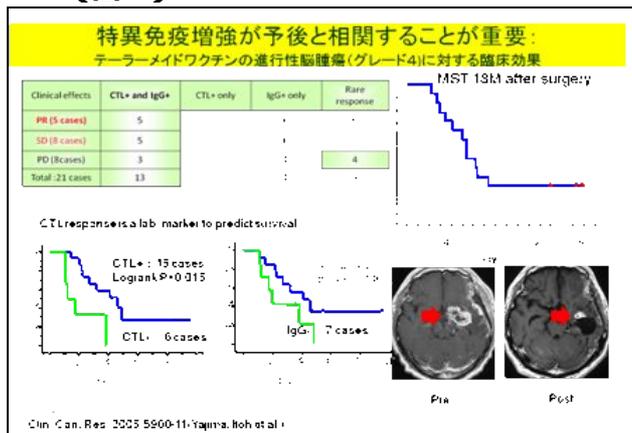
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の広島大学病院における同意取得例は 5 例、そのうち、スクリーニング脱落例 (1 例) を除く本登録例は 4 例であり、現時点で死亡イベントは 2 例で確認されている。また、重篤な有害事象 (SAE) は 2 例 3 件発現したが、いずれの事象も試験薬との因果関係は否定されている。

A. 研究目的

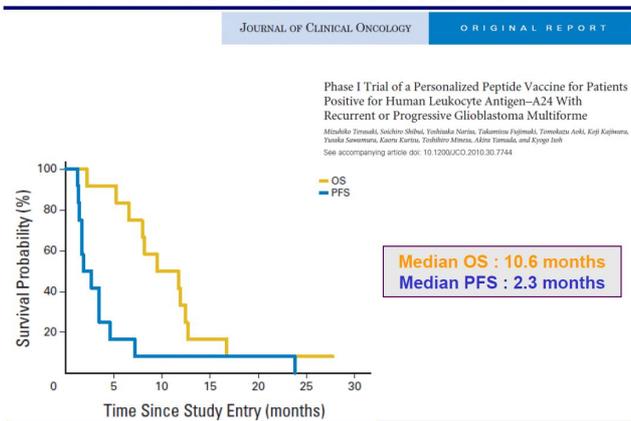
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(図 1)



(図 2)

第 I 相臨床試験および継続投与試験 (企業治験)



において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。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 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

ワ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。

C. 研究成果

臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

登録目標及び実績

広島大学病院における目標症例数は5例であり、平成26年3月10日現在の同意取得数は5例、本登録は4例である。



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2例3件であり、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
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	標的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腫脹性変化に伴う、脳室内腫瘍の灌流障害が示唆され、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。
1501 膠芽腫	32歳 男性	播種	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。
1503 膠芽腫	64歳 男性	大腸ポリープ	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。再発性腫瘍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。

D. 考察

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。

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。引き続きワクチン療法に適応となる候補症例に対しては、本治験の説明を行い、同意取得数を積み重ねていく。

F. 研究発表

論文発表
なし
学会発表
なし

G. 特許:

なし

研究要旨

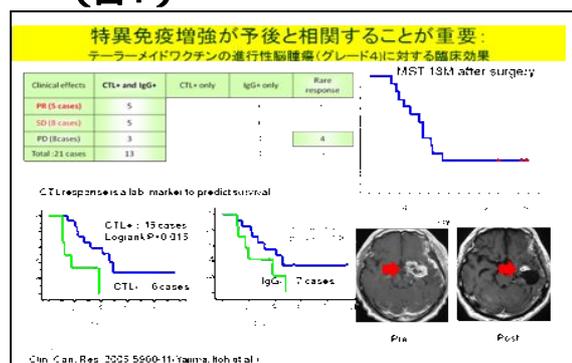
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の国立病院機構京都医療センターにおける同意取得例は 4 例、そのうち、スクリーニング脱落例 (2 例) を除く本登録例は 2 例である。その他、2 例において事前 HLA タイピング検査を実施し、1 例が不適応であることが確認され、治験参加不適格であると判定した。もう 1 例は、治験の同意確認の前にけいれん発作のため緊急入院となり、エントリーに至らなかった。現時点で死亡イベントは 1 例で確認されている。重篤な有害事象 (SAE) の発生はなかった。

A. 研究目的

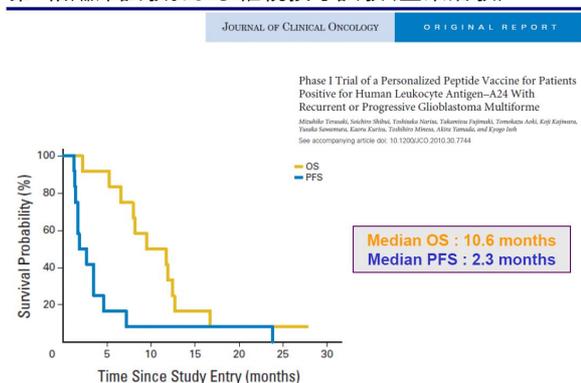
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(図 1)



(図 2)

第1相臨床試験および継続投与試験 (企業治験)



において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。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 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。

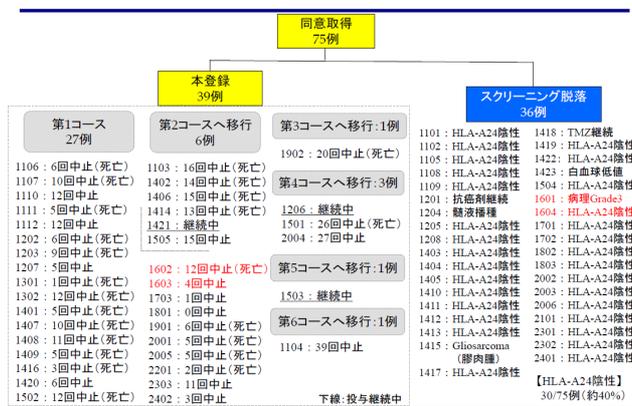
C. 研究成果

臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
 当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

登録目標及び実績

国立病院機構京都医療センターにおける目標症例数は 10 例であり、平成 26 年 3 月 10 日現在の同意取得数は 4 例、本登録は 2 例である。

その他、2 例において事前 HLA タイピング検査を実施し、1 例が不適応であることが確認され、治験参加不適格であると判定した。もう 1 例は、治験の同意確認の前にけいれん発作のため緊急入院となり、エントリーに至らなかった。



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無かった。

D. 考察

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。

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。引き続きワクチン療法に適応となる候補症例に対しては、本治験の説明を行い、同意取得数を積み重ねていく。

F. 研究発表

論文発表
なし
学会発表
なし

G. 特許:

なし

