

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（総合）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。

平成 23 年度に、久留米大学、埼玉医科大学、埼玉医科大学国際医療センター、国立がんセンター、福岡大学、広島大学、京都医療センター、山口大学、宮崎大学、東北大学の 10 施設で開始した。症例集積促進のため、平成 24 年度には北海道大学、香川大学、杏林大学、藤田保健衛生大学及び岡山大学の 5 施設、平成 25 年度は高知大学、北里大学、京都大学の 3 施設を追加し、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、各先生方から意見書を取得し、安全性に留意しながら実施中である。

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

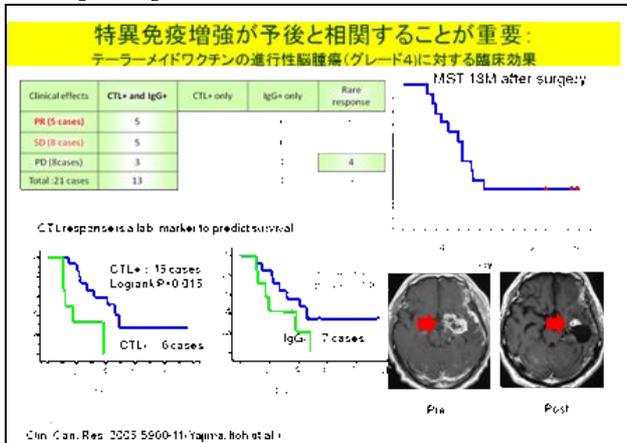
隈部 俊宏・北里大学・教授
角間 辰之・久留米大学・教授
松島 俊夫・佐賀大学・教授（平成 23 年度）
中原 由紀子・佐賀大学・助教（平成 23 年度）

A. 研究目的

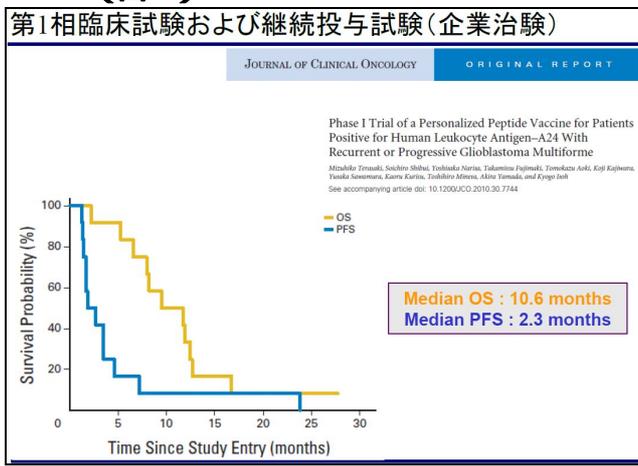
本研究の目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 Ⅲ 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究（**図 1**）と企業による治験（**図 2**）において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の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)



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。



C. 研究成果

(1) 医薬品医療機器総合機構(PMDA) 相談:

平成 23 年度 PMDA 対面助言: 当該研究であるペプチドワクチンの第 1 相臨床研究を開始するにあたり、平成 23 年 3 月 29 日に ITK-1 第 1 相試験終了後相談を PMDA の第 5 部新薬審査部に対して実施した。

【相談事項 1: 第 1 相試験実施の妥当性について】

膠芽腫への ITK-1 第 1 相臨床試験および継続投与試験の結果、次相臨床試験として投与用量は第 1 相試験で至適用量が推定され、久留米大での臨床試験と矛盾がないこと並びに、有効性を示唆するデータを得ていることから第 1 相臨床試験は医師主導型治験として実施することの是非について相談した。

【相談事項 2: 第 1 相試験の試験デザインの妥当性について】

膠芽腫患者に BSC(最適支持療法として抗がん剤の使用も可)を施行しながら、ITK-1 またはプラ

セボを投与して全生存期間を有効性の主要評価項目として行う検証比較試験の妥当性について相談した。

なお、治験相談に先立ち相談事項の整理の過程で、医師主導治験実施における被験者に対する補償措置について、当該治験において治験薬による健康被害が生じた場合の補償は医療および医療体制の提供とするが問題ないか、またその際の保険診療に係る費用は被験者負担とすることを考えているが問題ないかについて相談した。また、第 相試験は大学発ベンチャーである株式会社グリーンペプタイド主体の企業治験で実施したが、経済的な問題から医師主導治験で実施することの是非について相談した。

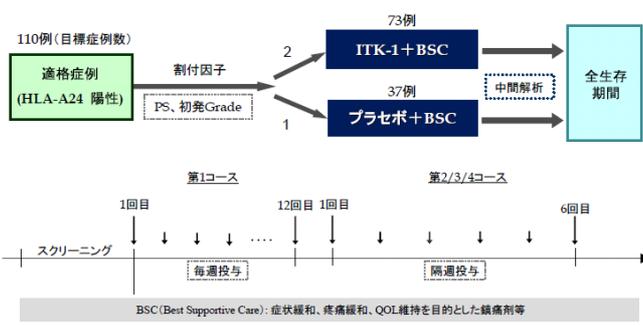
PMDA フォローアップ相談：

- 平成 23 年 8 月 9 日
 1. 中間解析の実施タイミングと基準の妥当性
 2. 安全性情報の報告フローの妥当性
 3. 用語の定義：BSC と BRT (Best supportive Care と Best Recommended Treatment)
 4. 効果安全性評価委員の構成、モニタリング担当者
- 平成 23 年 9 月 1 日
 1. 中間解析：平成 23 年 3 月 29 日の対面助言から、中間解析の基準を変更した経緯とその考察についての回答
 2. 安全性情報の報告フローの再確認
 3. 試験デザインの再確認
- 平成 23 年 9 月 22 日

試験デザインを再確認し、治験実施計画書骨子を完成させた（下図）

プロトコル骨子

【開発段階】Phase3 (日本：約10施設)
 【対象患者】HLA-A24陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者
 【デザイン】BSC (Best Supportive Care) 治療下で、プラセボ群を対照とした二重盲検比較試験
 【主要評価項目】全生存期間
 【副次的評価項目】12ヶ月生存率、腫瘍縮小効果、総合的抗腫瘍効果、PFS、PFS6、免疫能の変化、安全性



- 平成 23 年 11 月 2 日

本治験完遂後の治験薬の継続提供について
- 平成 24 年 11 月 12 日

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課に稀少疾病用医薬品等指定に関する相談
- 平成 24 年 6 月 13 日

HLA 事前検査および新薬（アバスチン）承認後について

(2) 全体会議：

第 1 回 研究者全体会議：

PMDA 相談結果をうけて平成 23 年 6 月 3 日に福岡で開催し、治験実施計画書の骨格（評価項目、選択基準/除外基準、中止基準、中間解析等）について討議した。

第 2 回 研究者全体会議：

平成 23 年 9 月 10 日に横浜で開催し、治験実施計画書骨子を決定した。

- 第 1 回班会議からのプロトコル変更点の確認
 - テモゾロミド前治療の規定について明確化
 - Secondary GBM の登録可について明確化し、割付因子に初発 Grade を追加
 - BRT (Best Recommended Treatment：最善治療) を新たに定義
 - 測定可能病変がある患者さんの組み入れ
 - 多発病変や脳室上衣下浸潤の患者さんの組み入れ
 - 中止基準に MRI 画像の判定基準を追加
 - 中止基準の PS を修正
 - 併用可能療法から放射線療法を削除
 - 治療期間を ITK-1 群想定 MST に合わせ、第 4 コース（約 12 カ月）まで設定
 - 除外基準に MRI 検査用造影剤に過敏症の既往があることを追記
 - 中間解析の判定基準を、ハザード比（ITK-1 群ハザード / プラセボ群ハザード）が 1.0 を超える場合と明記
- PMDA フォローアップ相談結果について情報共有
- 重篤な有害事象発生時の報告フローの確認

第 3 回 研究者全体会議：

平成 24 年 4 月 28 日に福岡で開催し、進捗確認および以下の審議事項について協議した。
 治験実施計画書の標準治療の定義（エントリー許容範囲）
 MRI 測定日の許容範囲
 治験終了後の継続投与

第 4 回 研究者全体会議：

平成 24 年 10 月 27 日に横浜で開催し、進捗確認および今後の治験推進について協議した。

第 5 回 研究者全体会議：

平成 25 年 5 月 25 日に東京で開催し、進捗確認

および以下の審議事項について協議した。
 症例登録推進策
 HLA-A24 検査
 放射線追加照射された症例の組み入れ
 WT1-W10 治療症例の組み入れ
 アバスチン承認時の影響

第6回 研究者全体会議

平成 26 年 12 月 8 日に宮崎で開催し、進捗確認
 および以下の審議事項について協議した。
 プロトコル改訂内容
 アバスチン failure 症例
 エントリー推進策

(3) 臨床試験情報の登録

臨床試験情報を UMIN と JAPIC に登録
 UMIN000006970
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
 JapicCTI - 111726
<http://database.japic.or.jp/is/top/index.jsp>

(4) 症例集積促進策

全国の患者さんやご家族を対象にホームページを活用して臨床試験情報を掲載
 久留米大がんワクチン事務局の web site
<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/cvc/index.html>

本治験専用のホームページを立ち上げ平成 24 年 2 月 1 日より公開
<http://www.kurume-v-brain.com/>

その他、症例集積促進策として、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、新聞記事掲載、新聞広告などを実施した。

また、平成 20 年にがんペプチドワクチンの小冊子を発行しているが、本治験に関する内容を盛り込み、改訂版を作成（平成 24 年 10 月末）した。

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-I 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-I 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



【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

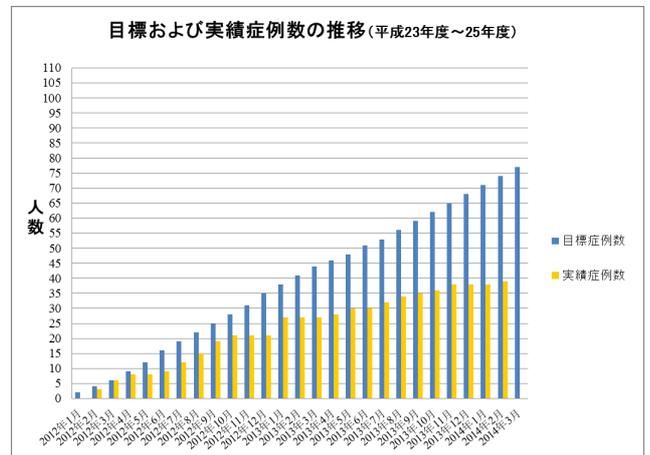
ー/チラシ設置、ランチョンセミナー、サンライズセミナーなどを開催した。

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】

平成 23 年度に 10 施設で開始した後、平成 24 年度に北海道大学、香川大学、杏林大学、藤田保健衛生大学及び岡山大学の 5 施設、平成 25 年度に高知大学、北里大学、京都大学の 3 施設を追加した。

(5) 本登録例数の推移（平成 26 年 3 月 10 日現在）



同意取得例の内訳



(6) 各施設の IRB 承認日、同意取得数、本登録数

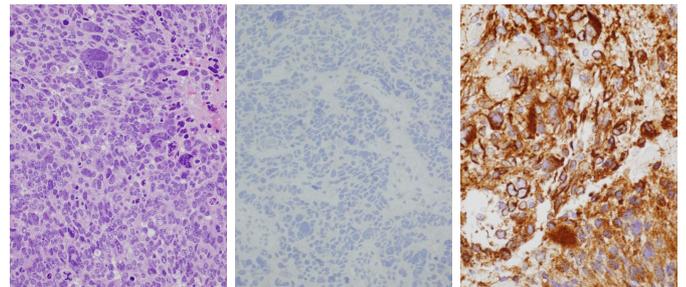
治験実施医療機関	IRB 承認日	同意数	本登録
国立がん研究センター中央病	H23.12.6	23	10

院				
久留米大学病院	H23.10.19	12	7	
埼玉医科大学 国際医療センタ ー	H23.11.2	8	4	
広島大学病院	H23.11.7	5	4	
東北大学病院	H23.12.26	6	3	
埼玉医科大学病 院	H23.11.22	2	2	
京都医療センタ ー	H23.10.26	4	2	
宮崎大学医学部 附属病院	H23.12.9	2	2	
山口大学医学部 附属病院	H23.10.28	3	1	
福岡大学病院	H23.11.16	3	1	
香川大学医学部 付附属病院	H24.7.31	1	1	
杏林大学医学部 付附属病院	H25.1.9	3	1	
藤田保健衛生大 学病院	H24.12.21	2	1	
北海道大学病院	H24.5.15	1	0	
岡山大学病院	H24.12.18	0	0	
高知大学医学部 附属病院	H25.6.7	0	0	
北里大学病院	H25.5.16	0	0	
京都大学医学部 附属病院	H25.9.18	0	0	
合計		75	39	

1406 膠芽腫	59歳 男性	歩行障害	重症、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、治療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	採種	重症、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、治療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	重症、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、治療薬との因果関係は否定できると判断する。
1902 膠芽腫	44歳 男性	脳浮腫	重症、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、治療薬との因果関係は否定できると判断する。MRIにて再発病変増大、PS-FPS・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2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報とする。
1203 膠芽腫	51歳 男性	右上下肢麻痺の悪化	重症、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随伴症状が増悪し、出現したものと考えられるため、治療薬との因果関係は否定できると判断する。
1503 膠芽腫	64歳 男性	大腸穿孔	重症、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、今回の入院はその再発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。
2004 膠芽腫	51歳 男性	症状性てんかん	重症、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、治療薬との因果関係は否定できると判断する。また、腫瘍の大きさが著しく安定していることから治療継続については問題ない。
1104 膠芽腫	54歳 女性	第3腰椎圧迫骨折	重症、入院又は入 院期間の延長	未回復	関連なし	今日の第3腰椎圧迫骨折は、転倒受傷後に起因したものであり、本治療薬との因果関係は否定できると判断する。
1416 膠芽腫	74歳 女性	嚥下障害 歩行障害	重症、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、治療薬との因果関係はない。
1104 膠芽腫	54歳 男性	腎盂腎炎	重症、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療薬との因果関係は否定できると判断する。
1420 膠芽腫	65歳 男性	意識障害	重症、入院又は入 院期間の延長	未回復	関連なし	腫瘍増大、PDI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	重症、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、TTS-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、脳浮腫は軽快した。
1207 膠芽腫	68歳 女性	失見当識の悪化	重症、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出現したものであるため、「治療薬との因果関係は否定できると判断する。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・ブリンデロを投与し経過観察とした。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改善がなかったため、治療は中止することとした。
2402 膠芽腫	69歳 男性	腎盂腎炎	重症、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、治療薬との因果関係は否定できると判断する。なお、白血球は数値が低いものの、CRP、尿沈渣(白血球)は陰性化しており、腎盂腎炎としては回復と判断する。なお、治療効果不十分により、原疾患の進展も認められており、より原疾患への治療法の切り替えが予定されている。

(8)中央病理判定による膠芽腫の診断上の精度管理

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" 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。

(7)重篤な有害事象

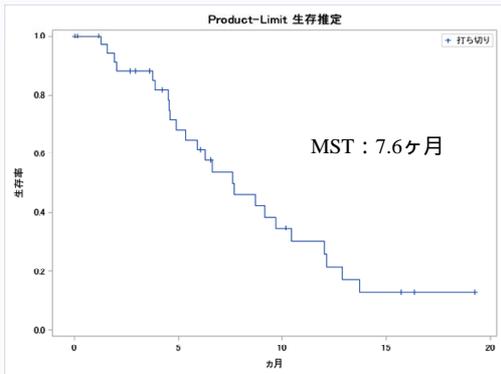
平成26年3月10日時点までに重篤な有害事象(SAE)は21件発現したが、いずれの事象も治療薬との因果関係は否定されている。なお、これらのSAEについては、その都度、全施設の治験責任医師へ報告し、意見書を取得している。また、重篤な有害事象が発生した施設では医療機関の長及びIRBの審議を受けている。

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	重症、入院又は入 院期間の延長	未回復	関連なし	本事象は、治療薬投与開始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。よって治療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	重症、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顕れたものと考えられる。よって治療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	重症、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、視床に主産する腫瘍の浸潤性変化に伴う、脳室内液体の逆流障害が示唆され、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、治療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	重症、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、治療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	重症、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、治療薬との因果関係は否定できると判断する。
1407 膠芽腫	46歳 男性	左片麻痺 意識障害	重症、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、治療薬との因果関係は否定できると判断した。

(9) 生存期間曲線

(無効中止推定のための参考資料)

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カ月であった。引き続き追跡調査を行っていく。

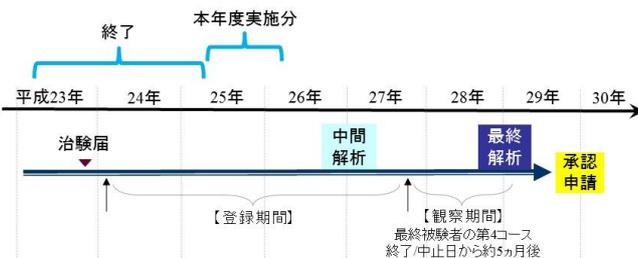


OBS	集団	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
1	生存例のみ	13	6.84	6.51	0.0	4.21	19.3
2	全例	37	6.77	4.78	0.0	5.91	19.3

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

(10) 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。



(11) 研究成果の意義及び今後の発展性

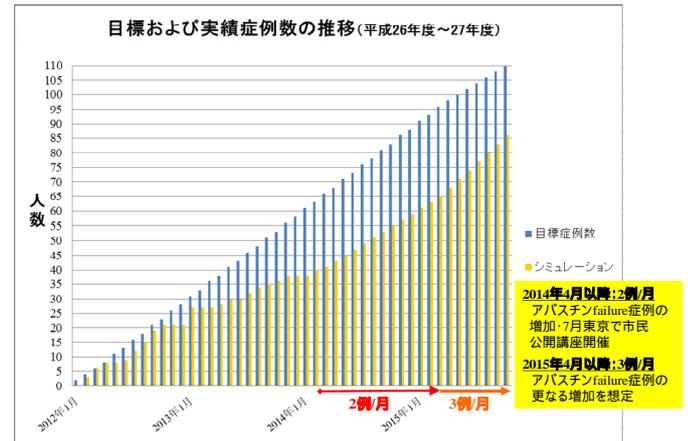
がんペプチドワクチンが実用化された暁には所謂標準治療抵抗性の多くのがん患者への福音となると思われる。また共通がん関連抗原由来ペプチドを用いているので、膠芽腫以外のがん患者に対しても、適応症拡大の可能性が高い。其の場合には、製薬企業の積極参加が期待でき日本から世界へがん治療薬の提供が可能になる。

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チンが相次いで悪性神経腫瘍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、エンタリ一期間の平成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. Yamada A, Noguchi M, Komatsu N, Suekane S, Yutani S, Moriya F, Mine T, Momozono K, Kawano K, Itoh K: Phase I clinical study of a personalized peptide vaccination available for six different human leukocyte antigen (HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A31 and -A33)-positive patients with advanced cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2, 109-117, 2011.
2. Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S,

- Yamada A, Toh U, Kawano K, Azuma K, Uemura H, Okuno K, Matsumoto K, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, Todo S, Sasada T, Itoh K: Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. *Cancer Biol Ther* 10, 1266-79, 2011.
3. Noguchi M, Uemura H, Naito S, Akaza H, Yamada A, Itoh K. A phase I study of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in HLA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2011, 71:470-479.
 4. Yoshida K, Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Yutani S, Ueno T, Hiroaki Y, Kawano K, Itoh K, and Yamada A. Characteristics of severe adverse events after peptide vaccination for advanced cancer patients: Analysis of 500 cases. *Oncology Reports*. 25;57-62, 2011.
 5. Matsumoto K, Noguchi M, Satoh T, Tabata K, Fujita T, Iwamura M, Yamada A, Komatsu N, Baba S, Itoh K. A phase I study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin. *BJU International*, 108:831-838, 2011
 6. 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* 71:470-479, 2011,
 7. Komatsu N, Matsueda S, Tashiro K, Itoji T, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Doi A, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Kuhara S, Itoh K, and Sasada T. Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer* 2011, in press
 8. 伊東恭悟, 由谷茂: がんペプチドワクチンの課題と展望 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42(1), 17-23, 2011.
 9. 後藤重則, 伊東恭悟: 免疫を利用した新しい治療。シリーズ、がん治療最前線 第3回 ニュートン Vol.8, 98-103, 2011.
 10. 山田亮, 伊東恭悟: 特集 がんペプチドワクチンの実用化に向けて 「テーラーメイドがんペプチドワクチン」。細胞 43(3), 16-19, 2011.
 11. 伊東恭悟: がん免疫療法が主流になる時代へ向けて。日常診療に役立つ最新腫瘍免疫学 Vol.8 最終号、2011.
 12. 峯孝志, 寺崎泰宏, 伊東恭悟: がんワクチン療法の現状と展望。日本臨床 69(9), 1651-1656, 2011.
 13. 守屋普久子, 野口正典, 末金茂高, 伊東恭悟: ペプチドワクチンを用いた免疫療法 3) 前立腺がんワクチン。腫瘍内科 8(5), 432-438, 2011.
 14. Sasada T, Itoh K: Current status and future perspective of cancer vaccine development]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011 Apr;38(4):503-8.
 15. Sasada T, Suekane S. Variation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Human Cancers: Controversy on Clinical Significance. *Immunotherapy*, 3(10):1235-51, 2011.
 16. Yoshiyama K, Terazaki Y, Satoko Matsueda S, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Mine T, Itoji 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
 17. Yoshitomi M, Yutani S, Matsueda S, Itoji 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. *Exp Ther Med.*, in press, 2012
 18. Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Yamada A, Mine T, Terasaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung cancer. *Cancer Science*, in press, 2012
 19. 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.
 20. Komatsu N, Matsueda S, Tashiro K, Itoji 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.
21. Yoshitomi M, Yutani S, Matsueda S, Itoji T, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoji 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.
 22. Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Kawahara A, Naito Y, Suekane S, Komatsu N, Itoji T, Yamada A, Mine T, Terazaki M, Itoji 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.
 23. Yoshiyama K, Terazaki Y, Matsueda S, Shichijo S, Noguchi M, Yamada A, Mine T, Itoji T, Itoji 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.
 24. Sasada T, Noguchi M, Yamada A, Itoji K: Personalized peptide vaccination: a novel immunotherapeutic approach for advanced cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Sep 1;8(9), 1309-13.
 25. Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoji K: Next generation peptide vaccines for advanced cancer. *Cancer Sci*. 2013, Jan 104(1), 15-21..
 26. Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Ohnishi R, Matsueda S, Sasada T, Yamada A and Itoji 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.
 27. Takahashi R, Yoshitomi M, Yutani S, Shirahama T, Noguchi M, Yamada A, Itoji 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.
 28. 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, Itoji 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.
 29. Yutani S, Komatsu N, Yoshitomi M, Matsueda S, Yonemoto K, Mine T, Noguchi M, Ishihara Y, Yamada A, Itoji 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.
 30. Takahashi R, Ishibashi Y, Hiraoka K, Matsueda S, Kawano K, Kawahara A, Kage M, Ohshima K, Yamanaka R, Shichijo S, Shirouzu K, Itoji 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.
 31. Yutani S, Komatsu N, Matsueda S, Yoshitomi M, Shirahama T, Yamada A, Itoji 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.
 32. Pang X, Tashiro K, Eguchi R, Komatsu N, Sasada T, Itoji 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.
 33. Terasaki M, Murotani K, Narita Y, Nishikawa R, Sasada T, Yamada A, Itoji 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. Ryuji Takahashi, Uhi Toh, Nobutaka Iwakuma, Hiroko Otsuka, Kazuo Shirouzu, Satoko Matsueda, Shigeki Shichijo, Tetsuro Sasada, Kyogo Itoji; Immunological evaluation of personalized peptide vaccination for metastatic breast cancer patients with triple negative types. the 2012 ASCO Annual Meeting (June 1-5, 2012), Abstract #95004
2. Uhi Toh, Nobutaka Iwakuma, Ryuji Takahashi, Hiroko Otsuka, Satoko Matsueda, Shigeki

- Shichijo, Tetsuro Sasada, Kyogo Itoh, Kazuo Shirouzu; Phase II study of personalized peptide vaccine for refractory breast cancer patients. the 2012 ASCO Annual Meeting (June 1-5, 2012), Abstract #95401
3. 伊東恭悟: がんワクチンとがん統合医療 - 新しい潮流をさぐる - 第3回Clinical Oncology Symposium in Hirosaki さくらミーティング。ホテルニューキャッスル弘前(弘前市) 4/23/2011。
 4. 伊東恭悟: 「がんワクチン: 現状と課題」第32回癌免疫外科研究会フロンティア-2 5/20/2011.
 5. 伊東恭悟: テーラーメイドペプチドワクチン。シンポジウム 第49回日本癌治療学会学術集会 10/27-29, 2011. 名古屋。
 6. 山田亮 がんワクチン療法の現状と展望 第29回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会(招待講演) 2011年1月27日 崇城大学市民ホール(熊本県)
 7. 山田 亮, 野口正典, 伊東恭悟: 前立腺癌に対するテーラーメイドがんペプチドワクチン臨床試験、がん学会
 8. 山田 亮, 由谷 茂, 伊東恭悟: C型肝炎肝硬変からの発がん予防および肝がん術後再発予防ワクチンの開発、がん免疫学会
 9. 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。
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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 Marriott アソシアホテル(名古屋)
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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

25. 再燃前立腺がんを対象としたテーラーメイドペプチドワクチン療法における一塩基多型 (SNPs) 解析による予後予測マーカーの探索 第 17 回日本がん免疫学会総会 宇部市 2013 年 7 月 4 日 小松誠和、Xiaoliang Pang、荒木啓充、高木真理、宮田有英、松枝智子、笹田哲朗、田代康介、久原哲、伊東恭悟
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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. 名称: 癌患者に対する免疫療法の治療効果の予測方法、ならびに該方法に用いる遺伝子セットおよびキット; 発明者名: 伊東恭悟、野口正典、山田 亮、七條茂樹、小松誠和、久原 哲; 出願番号: PCT/JP2011/058094; 出願日: 平成 23 年 3 月 30 日
2. 名称: がんの検査用試薬及び検査方法ト; 発明者名: 伊東 恭悟、七條 茂樹、山田 亮、笹田 哲朗、松枝 智子、小松 誠和、野口正典; 出願番号 PCT/JP2012/065993; 出願日: 平成 24 年 6 月 22 日
3. 名称: 特異免疫機能診断キット; 発明者名: 伊東恭悟、笹田哲郎、松枝智子、小松誠和、野口正典、山田 亮、七條茂樹; (米国仮出願) 出願番号: 61/500816; 出願日: 平成 23 年 6 月 24 日
4. 名称: 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; 発明者名: 伊東 恭悟、野口 正典、山田 亮、七條 茂樹、小松 誠和; 出願番号 特願 2009-230279; 出願日: 2009/10/2
5. 名称: 腫瘍抗原ペプチド; 発明者名: 伊東 恭悟、松枝 智子、七條 茂樹; 出願番号: 特願 2013-075975; 出願日: 2013/4/1
6. 名称: ペプチドカクテルワクチン; 発明者名: 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; 出願番号: 61/821348; 出願日: 2013/5/9