

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床 研究事業

標準治療抵抗性神経膠芽腫に対するペプチドワクチンの
第 Ⅱ 相臨床研究に関する研究

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 伊東 恭悟

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I . 総括研究報告

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	8
--	---

伊東 恭悟

II . 分担研究報告

1 . 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	15
--	----

寺崎瑞彦

2 . 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	17
--	----

山田 亮

3 . 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	20
--	----

笹田哲朗

4 . 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	23
--	----

杉田保雄

5 . 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	25
--	----

藤巻 高光

6 . 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	27
--	----

成田 善孝

7 . 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	29
--	----

西川 亮

8 . 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	31
--	----

井上 亨

9 . 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	33
--	----

上羽 哲也

10 . 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	35
---	----

栗栖 薫、杉山一彦

11 . 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	37
---	----

青木 友和

12 . 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	39
---	----

出口 誠

13 . 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	41
---	----

竹島 秀雄

14 . 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	43
---	----

富永 悌二	
15. 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	45
小林 浩之	
16. 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	47
田宮 隆	
17. 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	49
永根基雄	
18. 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	51
廣瀬雄一	
19. 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	53
伊達 勲	
20. 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	55
隈部俊宏	
21. 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	57
角間 辰之	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	60
IV . 研究成果の刊行物・別刷	63

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。

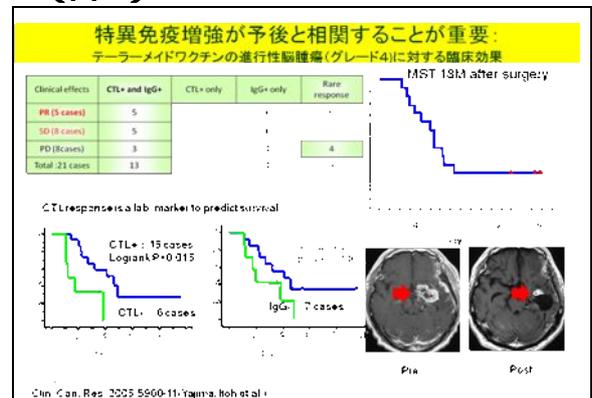
研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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)

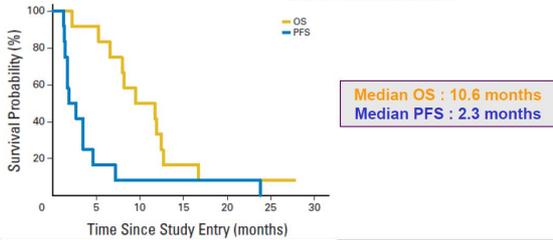


(図 2)

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 Fujimaki, Tomoko Aoki, Eiji Kikawa, Yusaku Sotomura, Kazuo Kurita, Toshihiro Shima, Akira Tamaki, and Kyoji Inoh
 See accompanying article doi: 10.1200/JCO.2016.36.7344



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、膠芽腫に対するテー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。

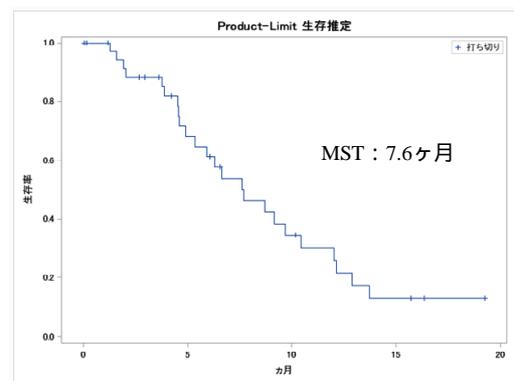
治験実施体制



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。



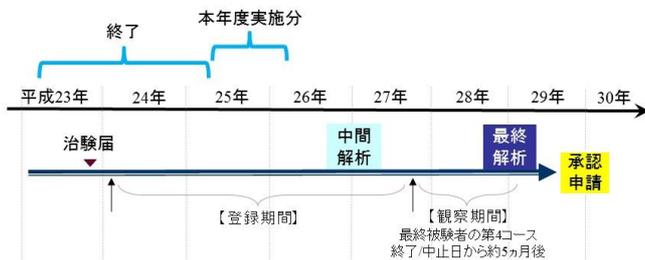
OBS	集団	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
1	生存例のみ	13	6.04	6.51	0.0	4.21	19.3
2	全例	37	6.77	4.78	0.0	5.91	19.3

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、アバスタチ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タチン 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、アバスタチン使用歴）について確認した。

B. アバスタチン failure 症例について

アバスタチンに関しては、主治医が患者さんの状態を良く検討した上で、次の治療はアバスタチ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現れたものと考える。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、脳室内液体の逆流を伴って、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。
1302 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、出現したものであり、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。
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た。しかしながら2013.12.27のIR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、尿沈査（白血球）は陰性であり、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。

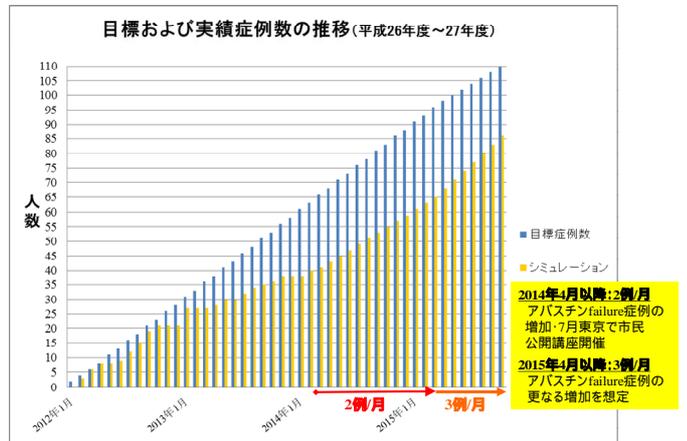
4. 研究成果の意義及び今後の発展性

- (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タ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。

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

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 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)

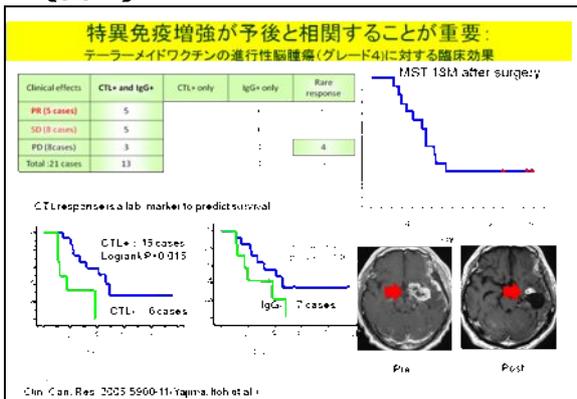
において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

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。

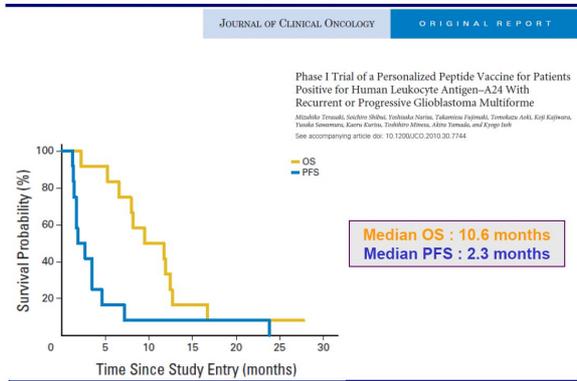
本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB により科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始されている。さらに公的登録サイト (UMIN) に登録した。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明し、被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への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

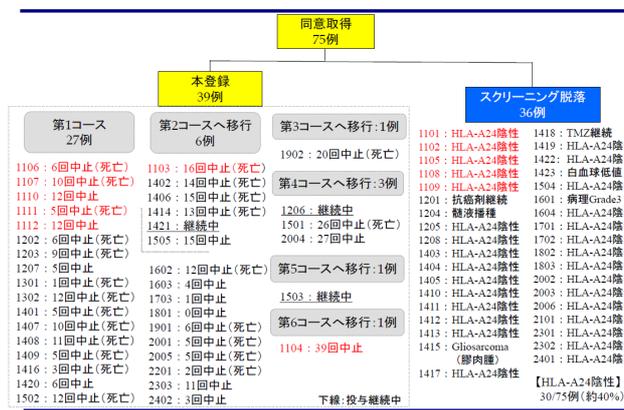
投与試験（治験）での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主な変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

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:

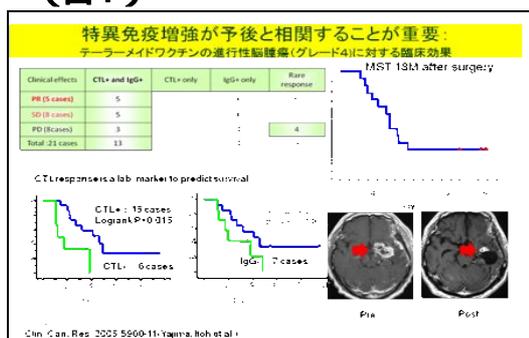
なし

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。

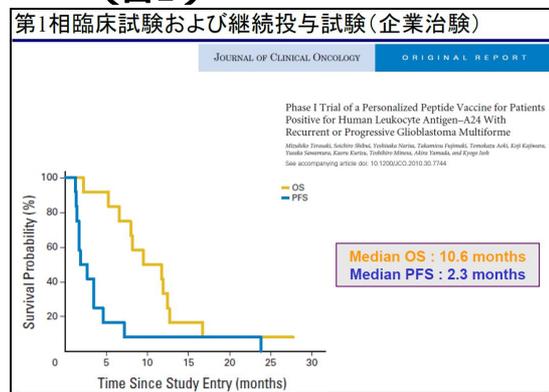
A. 研究目的

(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タ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

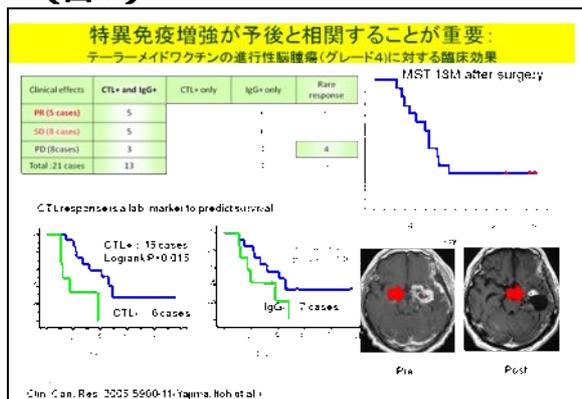
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 Ⅰ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 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

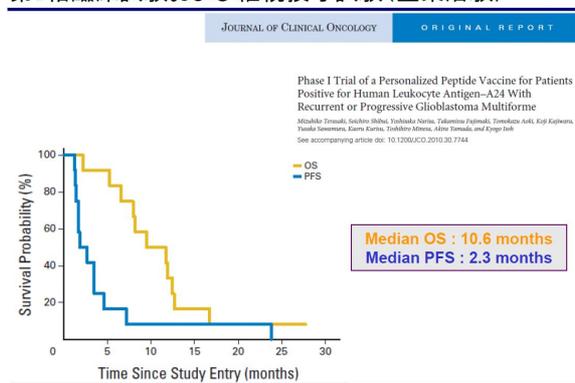
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 Ⅰ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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)

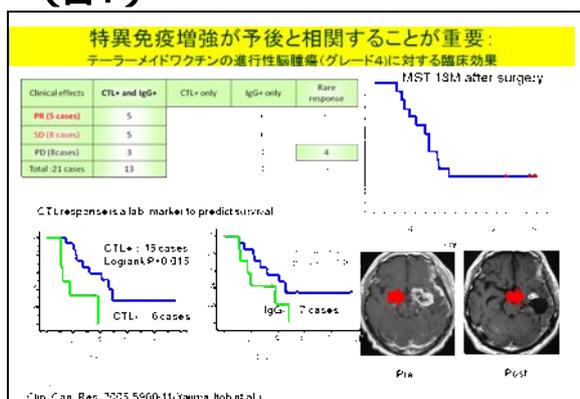
ん患者の福音となると思われる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

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。

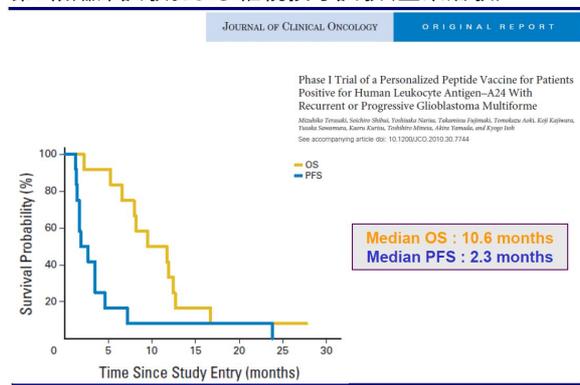
本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB により科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始されている。さらに公的登録サイト(UMIN)に登録した。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明し、被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加に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

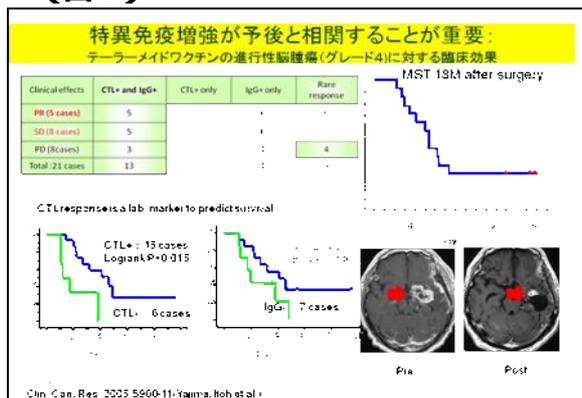
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

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

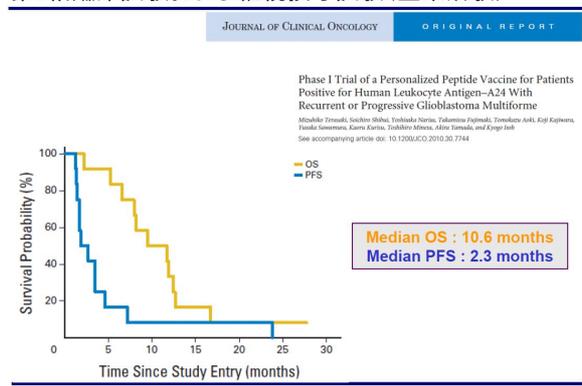
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究(図1)と企業による治験(図2)

(図1)



(図2)

第I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 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

において良好な成績が得られ、その特色・独創性

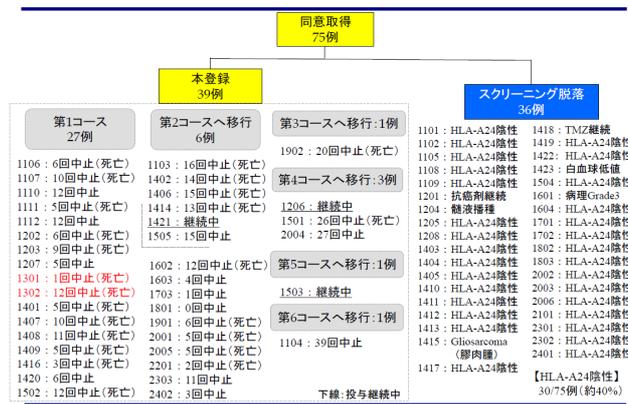
企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

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とおりである。

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 腭芽腫	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

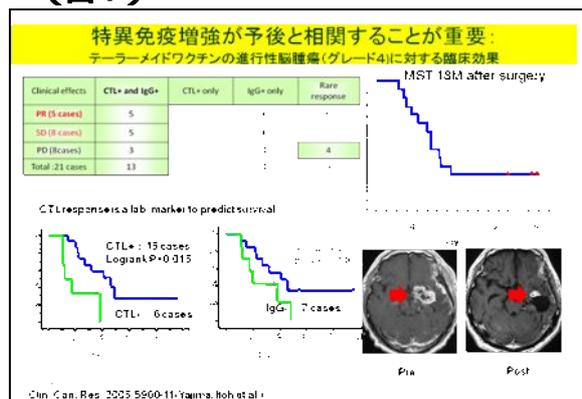
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

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

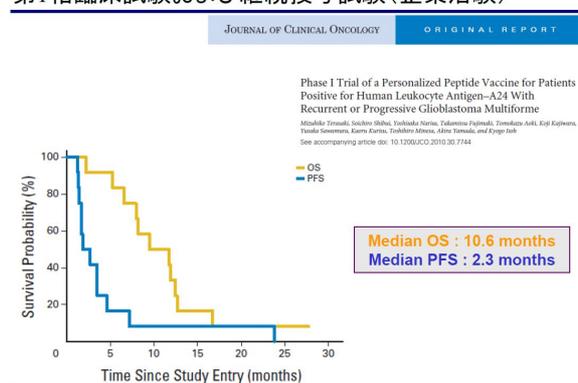
(1) 本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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

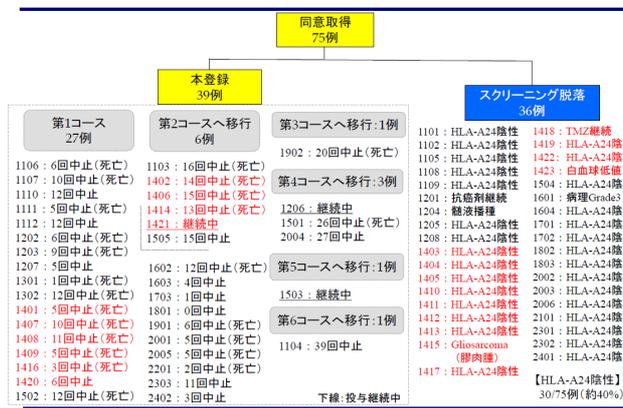
ペプチドワクチン第Ⅰ相臨床試験（治験）及び継続投与試験（治験）での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主な変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

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

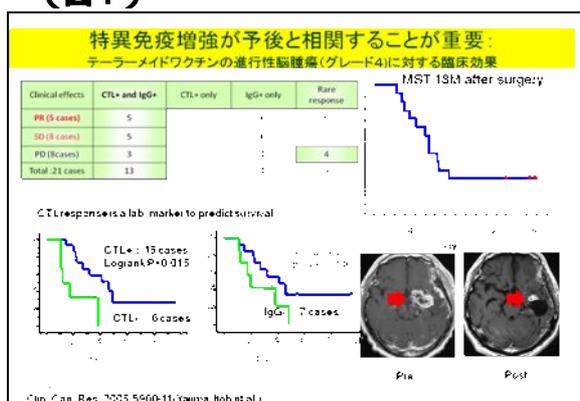
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

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

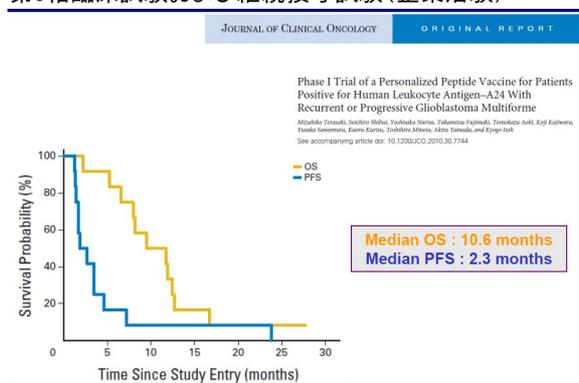
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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

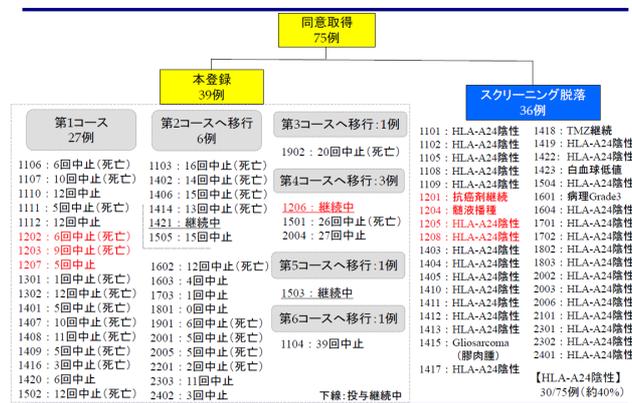
ペプチドワクチン第 I 相臨床試験(治験)及び継続投与試験(治験)での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主な変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

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 肺芽腫	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 肺芽腫	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、リンゾ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 肺芽腫	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、リンゾ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

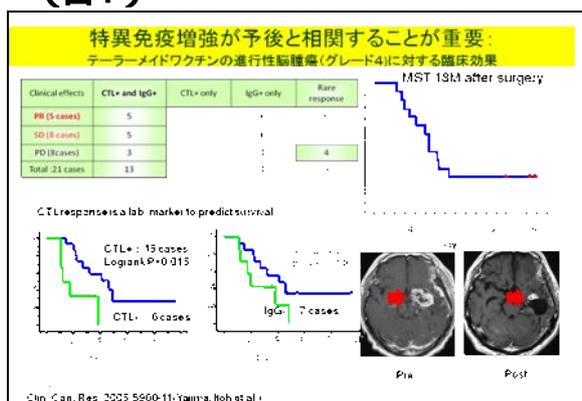
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

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

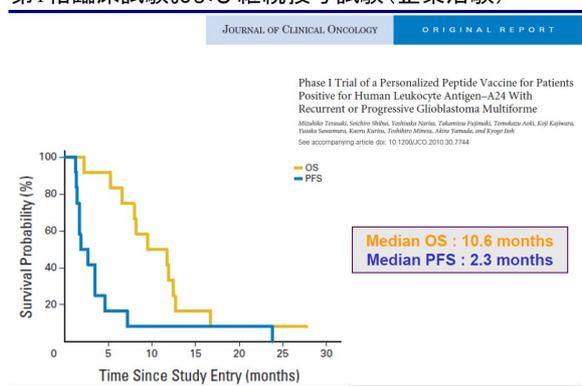
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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

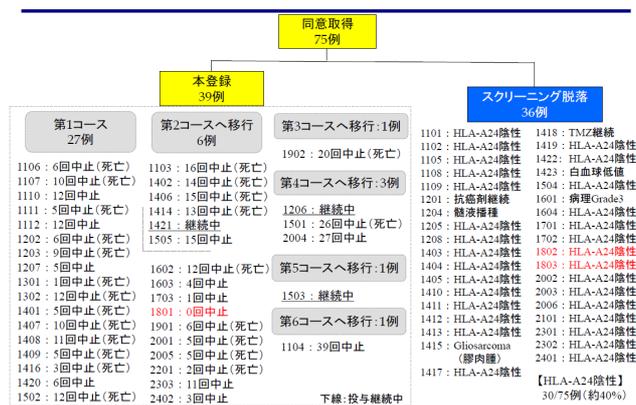
主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

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

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

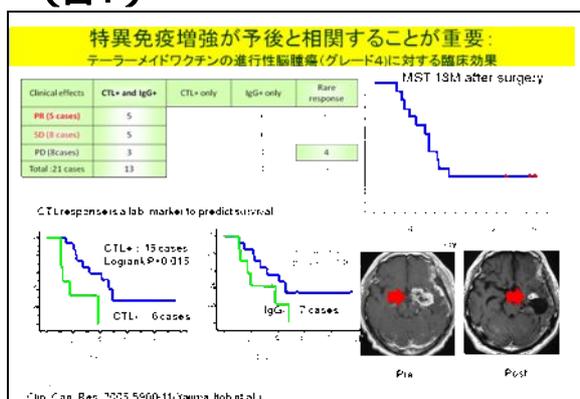
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

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

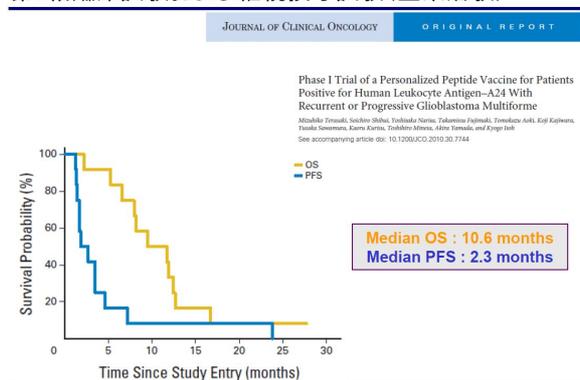
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテーラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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

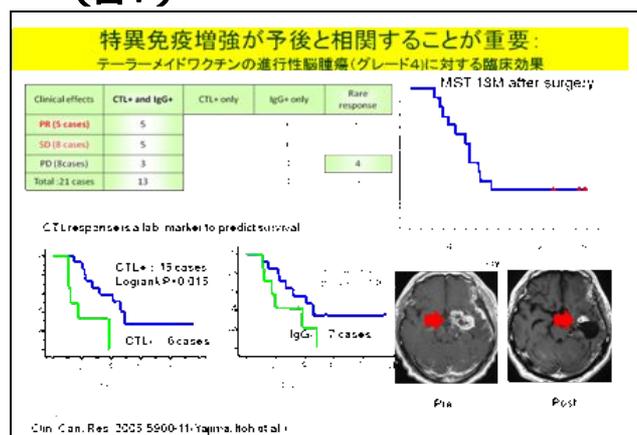
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

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

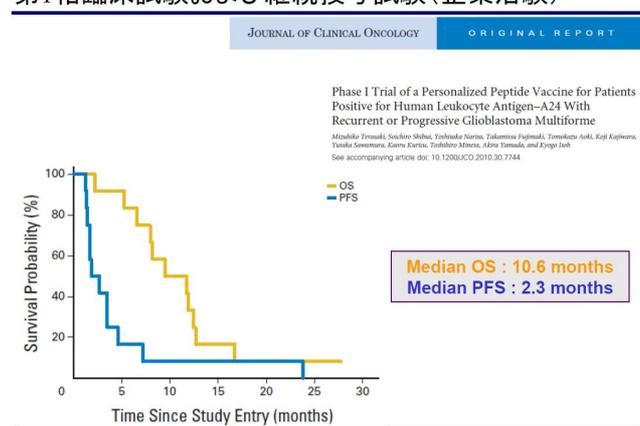
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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機能性変化に伴う、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

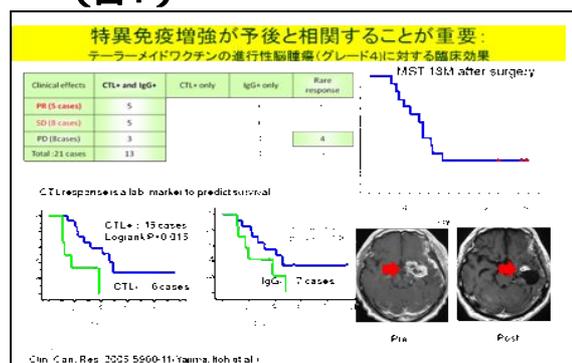
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

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

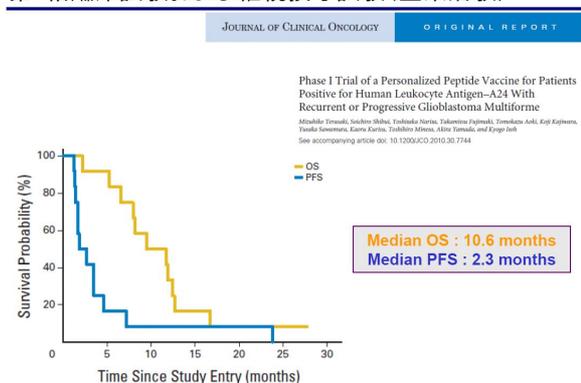
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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。

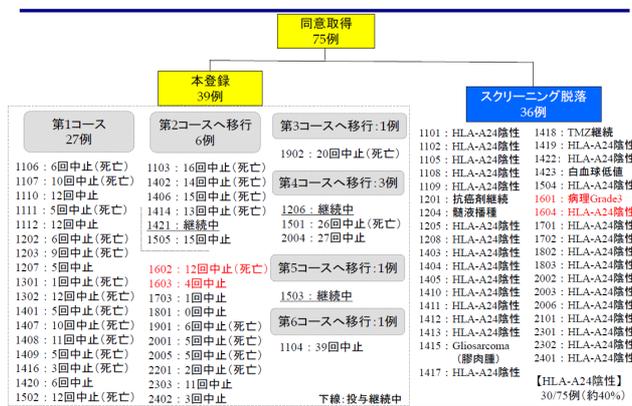
C. 研究成果

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

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 日時点の山口大学医学部附属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)

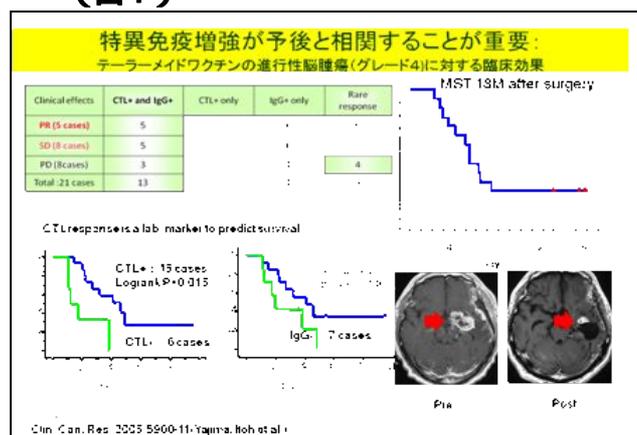
において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

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。

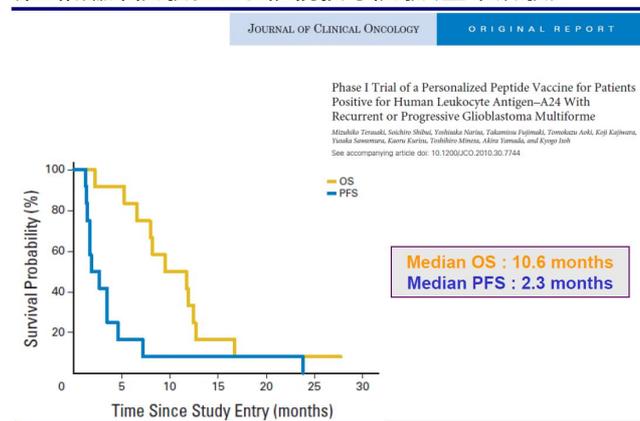
本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB により科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始されている。さらに公的登録サイト (UMIN) に登録した。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明し、被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への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

(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

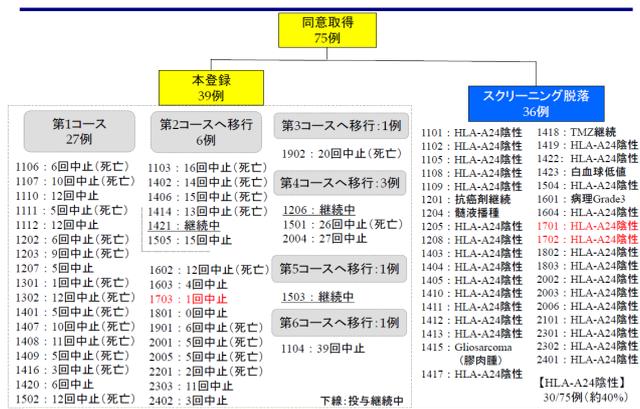
験になることである。

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

山口大学医学部附属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

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 日時点の宮崎大学医学部附属病院における同意取得例は 2 例、本登録例も 2 例であり、死亡イベントは 2 例で確認されている。重篤な有害事象 (SAE) は 1 例 1 件発現したが、治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)

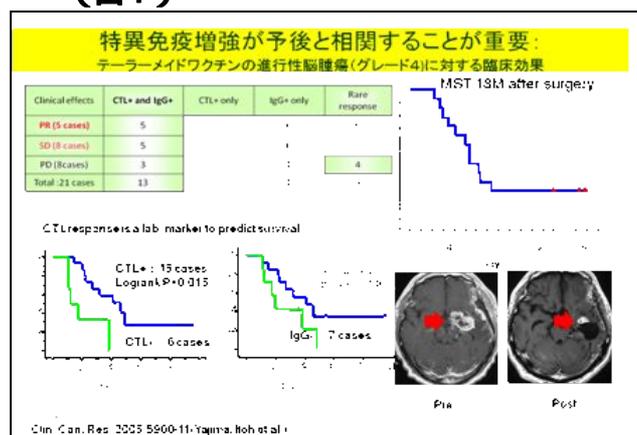
において良好な成績が得られ、その特色・独創性は世界から注目されている。当該研究によりがんペプチドワクチンが実用化された暁には多くのがん患者の福音となると思われる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、所謂ドラッグラグの課題を残し、厚生労働行政の観点からも、本邦発の副作用の少ない新規抗がん剤の開発は意義が大きい。

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。

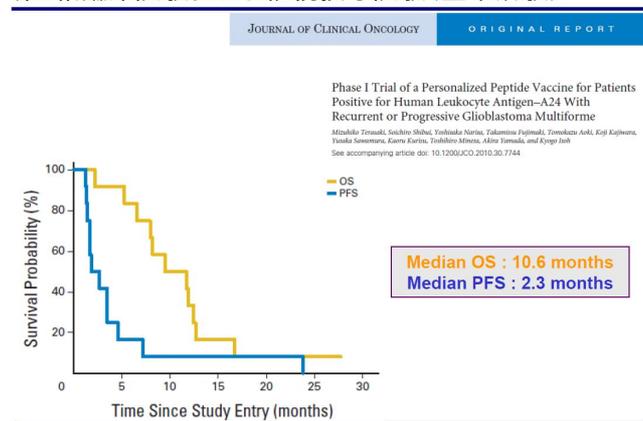
本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB により科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始されている。さらに公的登録サイト (UMIN) に登録した。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明し、被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への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

(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

宮崎大学医学部附属病院における目標症例数は3例であり、平成26年3月10日現在の同意取得数は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 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
1902 脳芽腫	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(腫瘍の増悪)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。Ps・KPs・神経学的検査においても悪化傾向を認め治験中止となっている。治験中止後23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告とする。

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

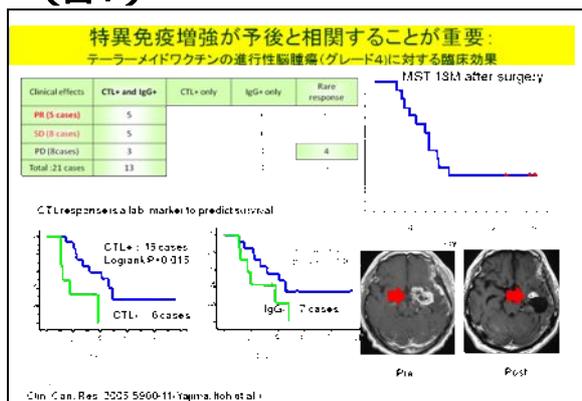
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の東北大学病院における同意取得例は 6 例、そのうち、スクリーニング脱落例 (3 例) を除く本登録例は 3 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 2 件で発現しているが、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

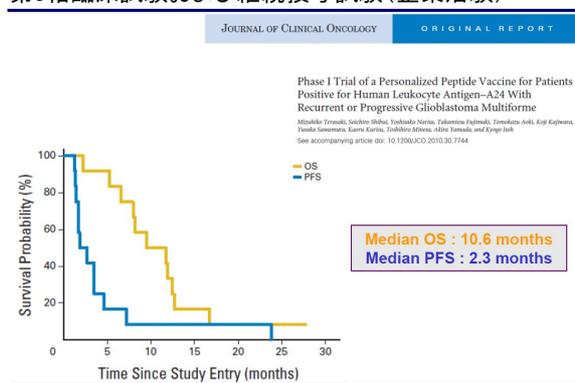
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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

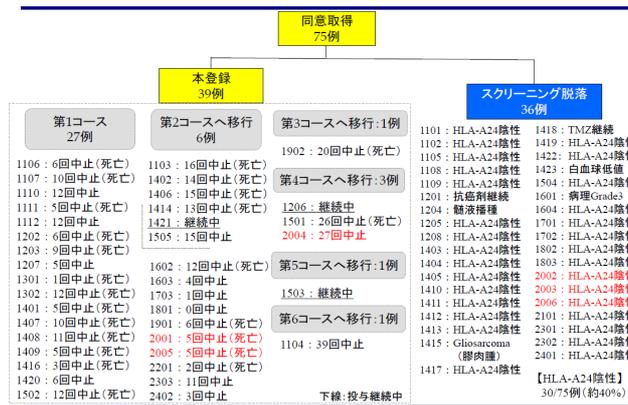
主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

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

東北大学病院における目標症例数は5症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得数は6例、本登録は3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
2004 肺芽腫	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できる。また、腫瘍の大きさが著変なく安定していることから治験継続についても問題ない。
2004 肺芽腫	51歳 男性	膀胱癌	重篤、医学的に重大	回復	関連なし	ペプチドワクチンの分子構造および作用機序から、今回の膀胱癌の原病となつたとは考え難く、年齢または機能的な発現の可能性が高く、治験薬との因果関係はないと判断する。

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

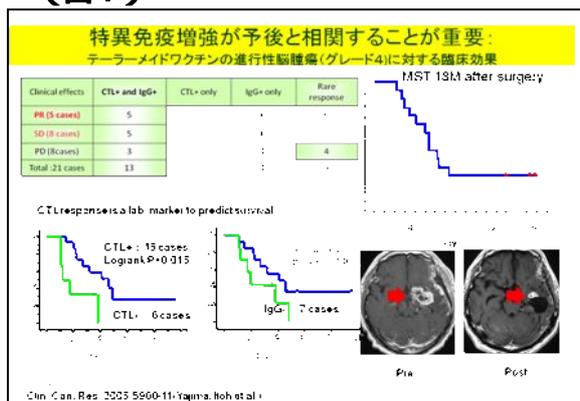
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の北海道大学における同意取得例は 1 例、スクリーニング脱落例となり本登録例は 0 例であった。その他 1 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。

A. 研究目的

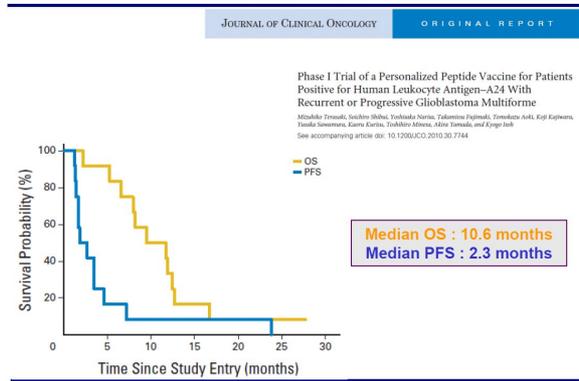
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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

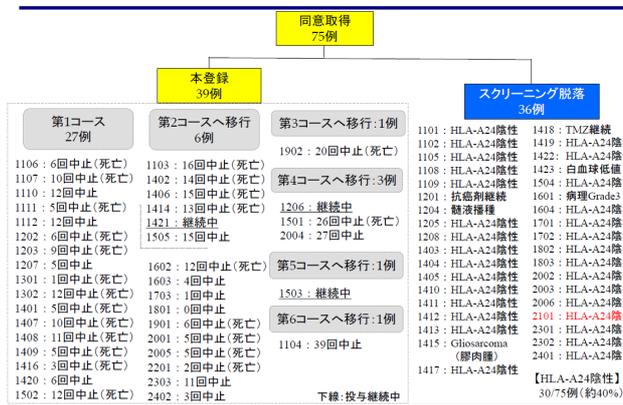
イールドの踏襲継続を基本とする。主な変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

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

北海道大学病院における目標症例数は3症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得数は1例、本登録は0例である。その他1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(全2例中2例で不適合)。



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

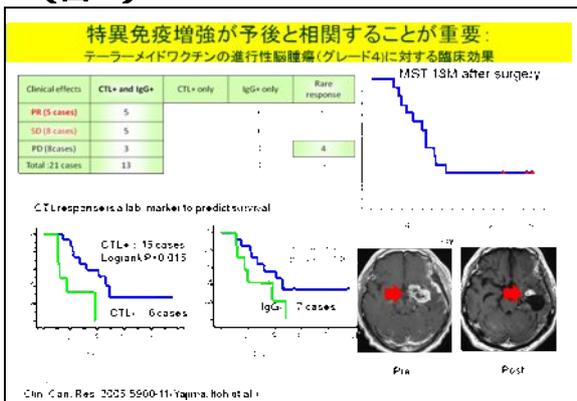
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の香川大学医学部附属病院における同意取得例は 1 例、本登録例も 1 例であり、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

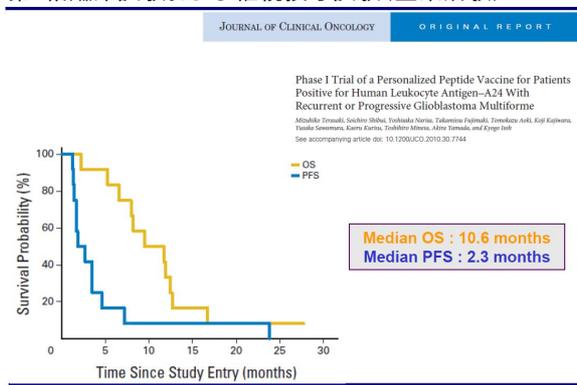
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(図 1)



(図 2)

第1相臨床試験および継続投与試験(企業治験)



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

において良好な成績が得られ、その特色・独創性

験になることである。

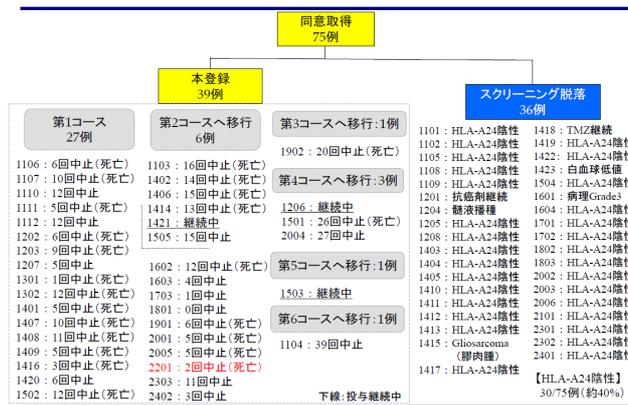
C. 研究成果

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

香川大学医学部附属病院における目標症例数は3症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得数は1例、本登録は1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、プラインド(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

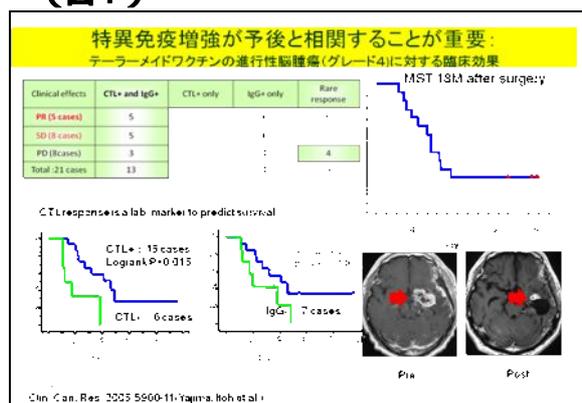
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の杏林大学医学部附属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。現時点で死亡イベントはなく、重篤な有害事象 (SAE) は 1 例 1 件発現したが、治験薬との因果関係は否定されている。

A. 研究目的

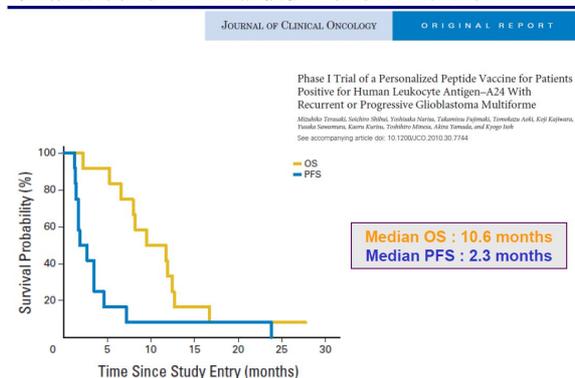
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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

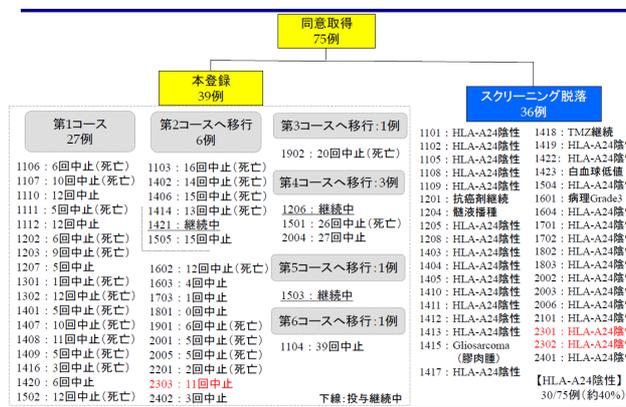
本研究の体制は、膠芽腫に対するテラーメイドペプチドワクチン第I相臨床試験(治験)及び継続投与試験(治験)での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主な変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

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

杏林大学医学部付属病院における目標症例数は3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。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(全5例中4例で不適合)。



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件報告され、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
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、脳浮腫の増大は悪病の悪化によるものであり、TK-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。

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

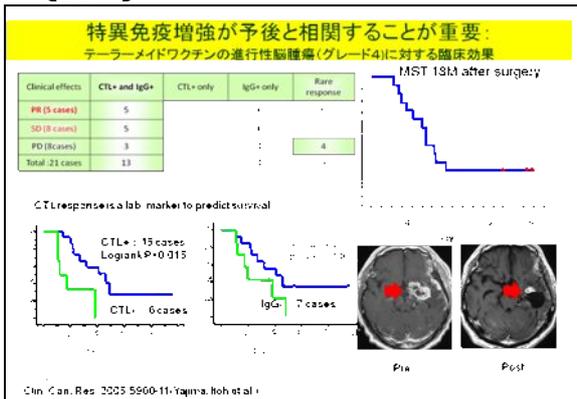
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 Ⅰ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の藤田保健衛生大学病院における同意取得例は 2 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 1 例であり、死亡イベントは確認されていない。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

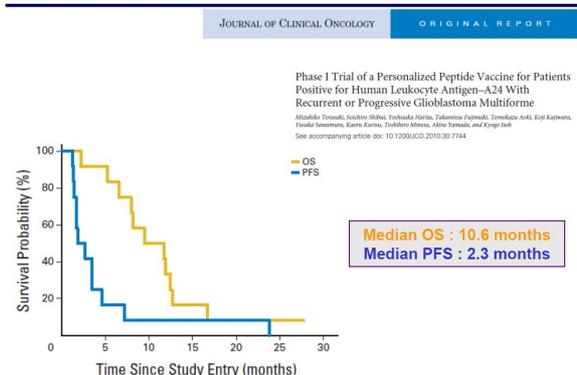
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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。

学会発表
なし

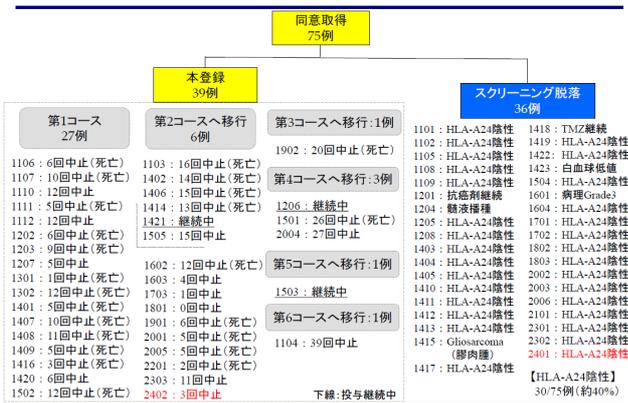
C. 研究成果

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

登録目標及び実績

藤田保健衛生大学病院における目標症例数は 3 症例であり、平成 26 年 3 月 10 日現在の同意取得数は 2 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 1 例 1 件報告され、治験薬との因果関係は否定された。

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

研究要旨

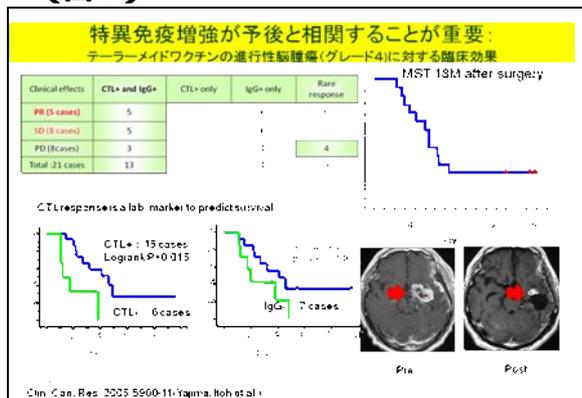
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の岡山大学における同意取得例は 0 例であった。

A. 研究目的

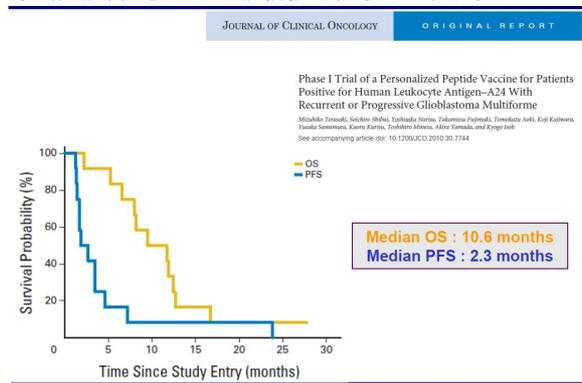
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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

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

岡山大学病院における目標症例数は3症例であり、平成26年3月10日現在の同意取得数は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

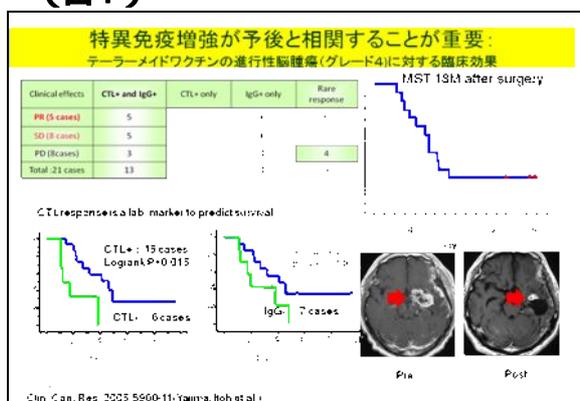
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

平成 26 年 3 月 10 日時点の北里大学病院における同意取得例は 0 例であった

A. 研究目的

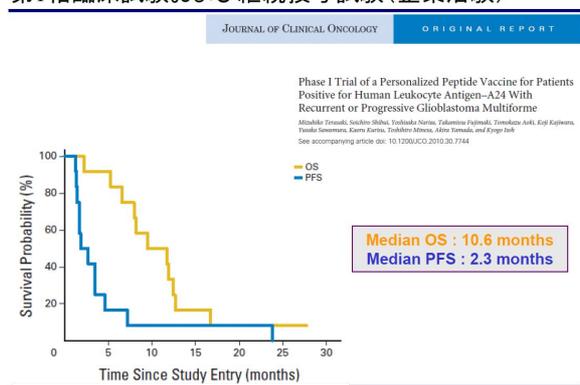
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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不可欠なラットを用いた各種毒性試験を G L P 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 (G C P)」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 I R B 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 (U M I N) 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 Consent)。また、試験開始後も、G C P 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

北里大学病院における目標症例数は3症例であ
り、平成26年3月10日現在の同意取得数は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

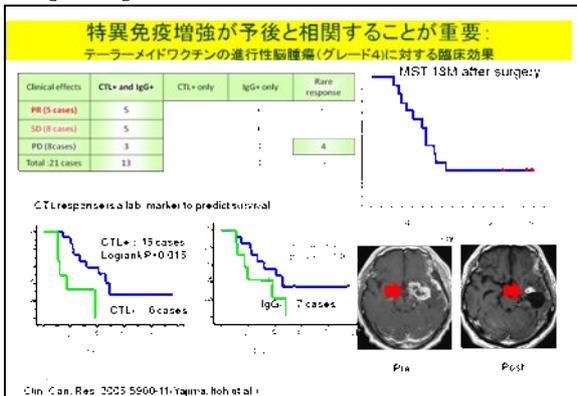
研究要旨本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

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。

A. 研究目的

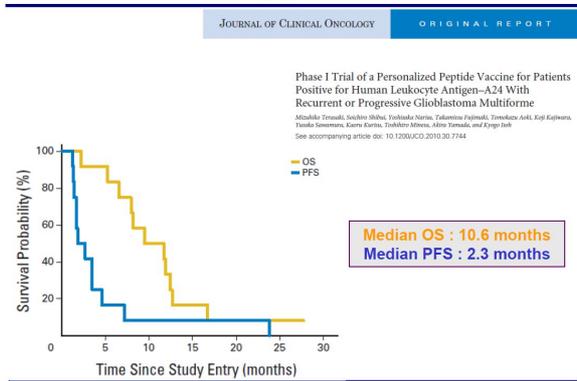
(1)本研究目的は進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。我々が開発したテラーメイドがんペプチドワクチン研究は、各種がん、とりわけ膠芽腫への探索的臨床研究 (図 1) と企業による治験 (図 2)

(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

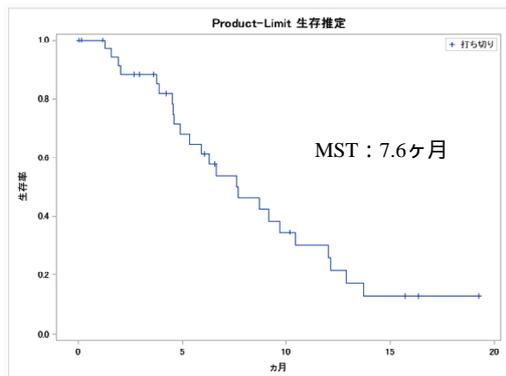
本研究の体制は、膠芽腫に対するテラーメイドペプチドワクチン第 I 相臨床試験 (治験) 及び継続投与試験 (治験) での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主な変更点は企業主体の治験から久留米大学医師等による医師主導治験になることである。

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。

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 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

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、追跡調査を行い、中間解析に向け準備を進める。

F. 研究発表

論文発表
なし
学会発表
なし

G. 特許：

なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K	Next generation peptide vaccines for advanced cancer	Cancer Sci.	104(1)	15-21	2013
Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Ohnishi R, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K.	A phase II trial of personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients: Prolongation of prostate-specific antigen doubling time.	BMC Cancer			2013
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.	Hum Vaccin Immunother.	9(5)		2013
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.	Dev Comp Immunol	41(1)	68-76	2013
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.	Oncol Rep.			2013

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.	Cancer Sci			2013
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.	Evid Based Complement Alternat Med.			2013
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	J Vaccines Vaccines	4	171	2013