

研究課題名：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
 課題番号：H23-がん臨床-一般-002

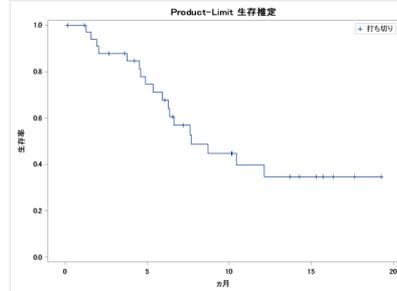
研究代表者：久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座 教授 伊東恭悟

1. 本年度の研究成果

① 生存期間曲線 (ご参考)

盲検性を保った状態で解析している。死亡イベントは現在、18例発生、MSTは7.7ヵ月であるが、打ち切り例が多く出ている為、今後のイベント発現の状況次第でMSTは変動するものと考えている。

盲検性を保った状態(実薬とプラセボを併合)しての解析：
 死亡イベント18例、MSTは7.7ヶ月。生存例は2013年11月22日で一旦打ち切りとして算出した。



OBS	項目	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
1	生存例のみ	18	9.29	6.21	0.2	8.67	19.3
2	全例	36	7.47	5.15	0.2	6.34	19.3

解析対象集団：
 1801(投与前脱落例)、1112(本登録が解析と同日を除く症例集団)

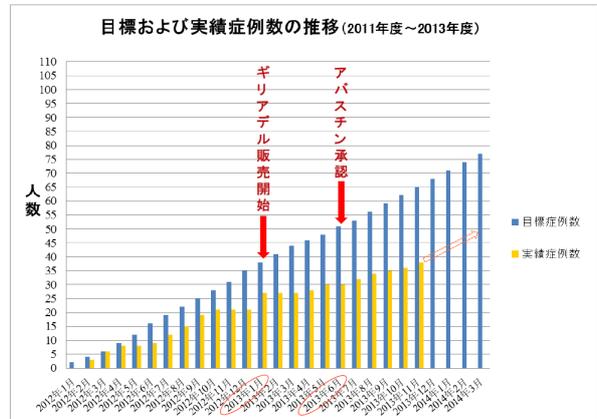
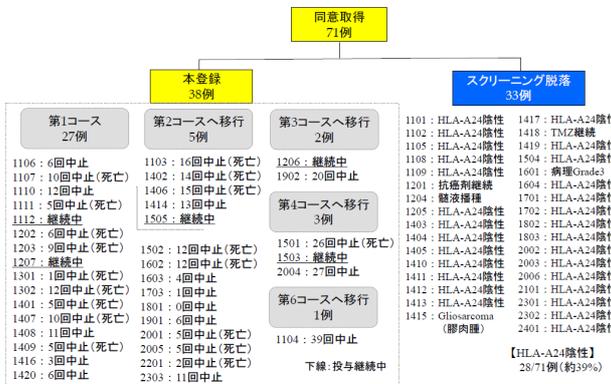
② 今後の全体的なスケジュール

中間解析は2015年1~3月中に実施出来るのではないかと想定している。死亡イベント35例で実施する。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4年後の2017年実施を予定している。

③ 登録目標及び実績

2013年11月22日現在、同意取得は71例、そのうち本登録は38例である。

2013年はギリアデルとアバスチンが相次いで進行膠芽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9ヵ月遅延しているが、全体の研究計画に大きな変更はない。



【広報活動】

- 2013年9月19-20日：日本脳腫瘍の外科学会にて、口演、治験展示ブース
- 2013年10月18日：日本脳神経外科学会にて、口演
- 2013年10月19日：日本分子脳神経外科学会にて、ランチョンセミナー
- 2013年10月24-26日：日本癌治療学会にて、ポスター、チラシ設置
- 2013年12月8日：日本脳腫瘍学会にて、サンライズセミナー

【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)

【班会議】 2回開催

■ 2013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。

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、プロトコール違反にならないよう PMDA 相談を実施し、班員に最終案を報告する。

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、犠牲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。エントリー等を含め、総合的な観点から検討。審議の結果、久留米大学からいくつか案を出して後日メールで、班員の皆様に再度ご意見を伺うことになった。

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するつもりはない。特に審議の必要性はない。審議の結果、WT1 治療症例はエントリー不可とする。

E. アバスチン承認時の影響について

2012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ご意見を頂きたい。審議の結果、アバス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チンフェイラーの患者さんがエントリーされることになる。

■ 2013年12月8日（フェニックス・シーガイアリゾート）第6回 班会議 10:30-11:30

<審議事項>

A. プロトコール改訂内容の確認（第3版⇒第4版）

B. アバスチン failure 症例について

C. 中間解析について

D. エントリー推進策

2. 前年度までの研究成果

平成 24 年度および症例エントリー状況

- ・ 平成 24 年度は 5 月（福岡）と 10 月（横浜）で 2 回の班会議を実施。
- ・ 追加施設として、北海道大学病院、香川大学医学部附属病院、藤田保健衛生大学病院、岡山大学病院、杏林大学医学部附属病院において IRB 承認後、治験を開始している。

3. 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。
- (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。

4. 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する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意志による同意を文書にて取得する (インフォームドコンセント)。また、試験開始後も、GCP に基づくモニタリングおよび監査が実施される。

5. 発表論文

- ・ 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.
- ・ 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.
- ・ 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	④所属研究機関における職名
伊東恭悟	全体の統括	久留米大学・免疫・免疫治療学・腫瘍免疫学	教授
寺崎瑞彦	臨床試験(治験責任者)	久留米大学・脳神経外科・神経系の腫瘍・臨床腫瘍学	准教授
山田 亮	製剤	久留米大学・先端癌治療センター・生物免疫学	教授
笹田哲朗	付随研究	久留米大学・免疫・免疫治療学・臨床腫瘍学	准教授
杉田保雄	付随研究	久留米大学医学部病理学講座・病理学(脳腫瘍の病理学)	教授
藤巻高光	臨床試験	埼玉医科大学(埼玉医科大学病院・国際医療センター)・脳神経外科学	教授
成田善孝	臨床試験	国立がん研究センター(中央病院脳脊髄腫瘍科企画戦略室)・脳神経外科学	副科長
西川 亮	臨床試験	埼玉医科大学国際医療センター・脳腫瘍学・脳腫瘍	教授
井上 亨	臨床試験	福岡大学・脳神経外科・脳腫瘍	教授
上羽哲也	臨床試験	高知大学・脳神経外科・脳神経外科学	教授
栗栖 薫	臨床試験	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・脳神経外科学	教授
杉山一彦	臨床試験	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・脳神経外科学	教授
青木 友和	臨床試験	京都医療センター、統括診療部脳神経外科・脳腫瘍	医長
出口 誠	臨床試験	山口大学大学院医学系研究科脳神経外科学、脳腫瘍	助教
竹島秀雄	臨床試験	宮崎大学・脳神経外科・脳腫瘍	教授
富永悌二	臨床試験	東北大学・脳神経外科東北大学病院・脳神経外科学・脳神経外科学	教授
小林 浩之	臨床試験	北海道大学病院・脳神経外科・脳腫瘍	助教
田宮 隆	臨床試験	香川大学医学部・脳神経外科・脳神経外科学	教授
永根基雄	臨床試験	杏林大学医学部 脳神経外科・悪性脳腫瘍	教授
廣瀬雄一	臨床試験	藤田保健衛生大学病院・脳神経外科・脳腫瘍	教授
伊達 勲	臨床試験	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・脳神経外科	教授
隈部俊宏	臨床試験	北里大学医学部・脳神経外科・神経外科学分野	教授
角間辰之	バイオ統計学	久留米大学・バイオ統計センター・バイオ統計学	教授