

標準治療抵抗性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

研究分担者：成田善孝 独立行政法人国立がん研究センター・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と企業による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。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の確立である。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めざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第III相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳化剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤

12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第1選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第2選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

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 においても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た。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。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。

C. 研究成果

① 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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

候補患者さんへの説明：2名

＊＊膠芽腫で治療中の患者についてMRI上の再発をみとめ、ワクチン治療についての話をしたうえで組織診断を行ったが、診断は膠芽腫の再発とはいえず、治験登録ができなかった。

同意が得られ仮登録に至った患者さん：1名

本登録に至った患者さん：1名

治験薬投与に至った患者さん：1名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一

見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談において研究グループとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

① 論文発表

無し

② 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

無し

標準治療抵抗性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

研究分担者：松島俊夫 佐賀大学・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と企業による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。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の確立である。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めざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤

12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

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 においても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た。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。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。

C. 研究成果

① 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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

候補患者さんへの説明：0名

同意が得られ仮登録に至った患者さん：0名

本登録に至った患者さん：0名

治験薬投与に至った患者さん：0名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談において研究グル

ープとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

① 論文発表

無し

③ 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

無し

標準治療抵抗性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

研究分担者：中原由紀子 佐賀大学・助教

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と企業による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。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の確立である。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めざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤

12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

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 においても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た。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。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。

C. 研究成果

① 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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

候補患者さんへの説明：0名

同意が得られ仮登録に至った患者さん：0名

本登録に至った患者さん：0名

治験薬投与に至った患者さん：0名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談において研究グル

ープとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

① 論文発表

無し

③ 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

無し

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

研究分担者 井上 享 福岡大学教授

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と企業による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。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の確立である。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めざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤

12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

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 においても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た。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。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。

C. 研究成果

① 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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

福岡大学倫理委員会承認後、平成24年1月より登録開始

候補患者さんへの説明：2名

同意が得られ仮登録に至った患者さん：0名

本登録に至った患者さん：0名

治験薬投与に至った患者さん：0名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構(PMDA)相談において研究グル

ープとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

① 論文発表

無し

③ 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

無し

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

研究分担者 上羽哲也 福岡大学・講師

研究協力者：岩朝 光利 講師
大川 将和 助教
原科 純一 助教

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 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と企業による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。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法確立である。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めざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第III相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設

共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤 12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

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 においても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た。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）

に登録して行う。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。

C. 研究成果

① 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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

福岡大学倫理委員会承認後、平成24年1月より登録開始となっています。

候補患者さんへの説明：2名

同意が得られ仮登録に至った患者さん：0名

本登録に至った患者さん：0名

治験薬投与に至った患者さん：0名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指

す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構(PMDA)相談において研究グループとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

① 論文発表

無し

③ 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

無し

標準治療抵抗性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

研究分担者：栗栖 薫 広島大学大学院・教授

研究協力者：杉山一彦 准教授
山崎文之 助教

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と企業による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。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の確立である。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めざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳化剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設

共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤 12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

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 においても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

始された。さらに公的登録サイト (UMIN、JAPIC) に登録して行う。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 Consent)。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。

C. 研究成果

① 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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

候補患者さんへの説明：6名

同意が得られ仮登録に至った患者さん：0名

本登録に至った患者さん：0名

治験薬投与に至った患者さん：0名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例 (110例) の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指

す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 相談において研究グループとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

① 論文発表

無し

② 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

無し

標準治療抵抗性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

研究分担者：青木友和 国立病院機構京都医療センター・医長

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 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と企業による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。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法確立である。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めざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第 III 相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤

12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

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 においても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た。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。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。

C. 研究成果

① 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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

候補患者さんへの説明：2名

同意が得られ仮登録に至った患者さん：0名

本登録に至った患者さん：0名

治験薬投与に至った患者さん：0名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談において研究グループとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了

時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

①. 論文発表

無し

②. 学会発表

1. 平成23年7月29日、グリオーマの治療：特別講演 第2回滋賀脳腫瘍研究会
2. 平成23年9月3日、再発膠芽腫に対する個人化ペプチドワクチンの第1相試験の報告：第62回日本脳神経外科学会近畿地方会

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

無し

標準治療抵抗性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

研究分担者：出口 誠 山口大学大学院・助教
研究協力者： 貞廣浩和：山口大学脳神経外科 医員

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と企業による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。

A 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法確立である。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めざす。

B 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2～4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割当て患者がプラセボ投与を知ること、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的

が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤 12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2～4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

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 においても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た。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。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。

C. 研究成果

- ① 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
- ② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。
候補患者さんへの説明：0名
同意が得られ仮登録に至った患者さん：0名
本登録に至った患者さん：0名
治験薬投与に至った患者さん：0名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬

品医療機器総合機構（PMDA）相談において研究グループとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

- ① 論文発表
無し
- ③ 学会発表
無し

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

無し

標準治療抵抗性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

研究分担者：竹島 秀雄・宮崎大学・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と企業による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。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の確立である。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めざす。

12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2～4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2～4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳化製剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤

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 においても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た。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。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。

C. 研究成果

① 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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

候補患者さんへの説明：0名

同意が得られ仮登録に至った患者さん：0名

本登録に至った患者さん：0名

治験薬投与に至った患者さん：0名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構(PMDA)相談において研究グループとPMDAの意見調整に多くの時間を要したこと

があげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

① 論文発表

無し

② 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

無し

標準治療抵抗性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

研究分担者 富永悌二 東北大学教授

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と企業による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。

A. 研究目的

研究目的は膠芽腫に対して新規抗がん剤としてのがんペプチドワクチン療法の確立である。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めざす。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫患者を対象とし、BSC 下にプラセボ群を対照として、ペプチドワクチン投与（以下 ITK-1 と記載）群の臨床効果を検証する多施設共同無作為割付第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験を実施する。本試験の主要評価項目は全生存期間である。

本被験薬は被験者の末梢血を用いた ITK-1 抗ペプチド抗体価検査に従い、12 剤から 2~4 剤を選択して投与する治療法であるため、薬剤部に対する盲検性の確保は困難であるが、治験薬調製後の乳化剤は外観上からは判別不能であるため、治験責任（分担）医師への盲検性の確保は可能となる。また、被験者にも割付を開示しないため、プラセボ効果などのバイアスを排除できること、また、プラセボ投与割り当て患者がプラセボ投与を知る事で、落胆し、治験より早期脱落する事を回避することができる。更に本試験の主要評価項目は全生存期間であり、治験責任（分担）医師によるバイアスが入り込む余地は考えにくいことから、より信頼性の高い成績が得られると考えられる。従って、ITK-1 群とプラセボ群の 2 群からなる多施設共同無作為割付二重盲検比較試験を設定した。これらのことより、上記の設定にて当該治験の目的が達成され得る。ペプチド製剤の選択方法として、まず被験者の末梢血検体を用いて、ペプチド製剤

12 種類への「抗体検査」を実施し、抗ペプチド抗体価が高かった順位に従って、2~4 種類以上のペプチド製剤またはプラセボの投与数を決定する。ただし、GP-108、GP-109、GP-110 のペプチド（第 2 選択ペプチド）については膠芽腫患者では発現頻度が低いので、他の 9 種のペプチド製剤（第 1 選択ペプチド）を優先して選択する。

第 1 選択ペプチド	GP-101, GP-104, GP-105, GP-106, GP-107, GP-111, GP-112, GP-113, GP-114
第 2 選択ペプチド	GP-108, GP-109, GP-110

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 においても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た。さらに公的登録サイト（UMIN、JAPIC）に登録して行う。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。

C. 研究成果

① 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

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

候補患者さんへの説明：1名

同意が得られ仮登録に至った患者さん：1名

本登録に至った患者さん：1名

治験薬投与に至った患者さん：1名

D. 考察

申請時研究計画では初年度前半に医師主導治験を開始して後半には登録予定症例（110例）の5%を目標とし、2年及び3年目には各々40%と90%を目指す計画である。しかし、臨床試験計画書の固定が予定より数カ月、遅延した。遅延の主な原因は、①10治験実施施設間での臨床試験デザインを巡り統一見解をえるために長期間を要したこと及び②医薬品医療機器総合機構（PMDA）相談において研究グル

ープとPMDAの意見調整に多くの時間を要したことがあげられる。この数カ月の遅延については、平成24年1月からの症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

E. 自己評価

申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると自己評価している。治験開始数カ月の遅延は、今後症例登録を加速させて研究期間終了時までには解消すべく努力する。

F. 研究発表

① 論文発表

無し

② 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

無し