

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床 研究事業)
分担研究報告書

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

分担研究者 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

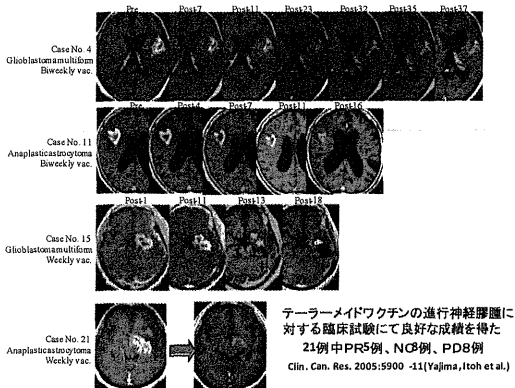
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

2013 年 1 月 31 日時点の国立がん研究センター中央病院における同意取得例は 14 例、そのうち、スクリーニング脱落例のいずれも HLA タイプが HLA-A24 陰性で、7 例であった。残りが本登録例で 7 例 (第 1 コース 5 例、第 2 コース移行 2 例) であり、死亡イベントは 2 例、重篤な有害事象 (SAE) は 4 例であったがいずれも原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と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、各治験責任医師方から意見書を取得している。

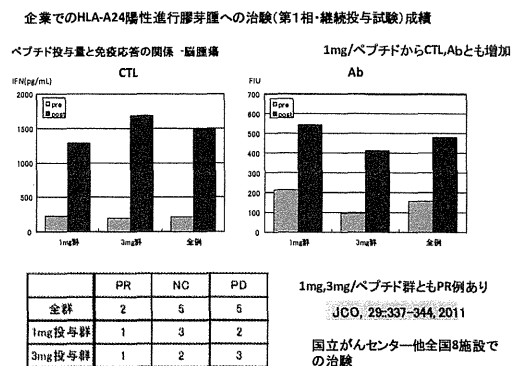
A. 研究目的

(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) 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)



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 例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。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実施する。

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。

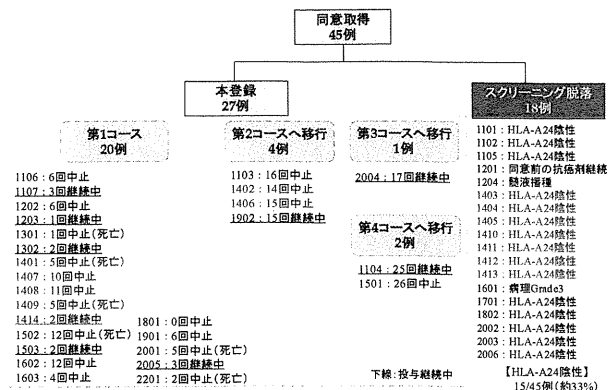
C. 研究成果

- 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。

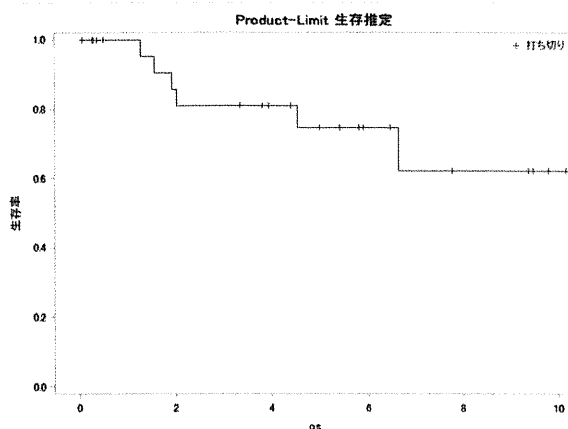
同意取得例の内訳等

2013年1月31日時点の国立がん研究センター中央病院における同意取得例は14例(症例番号1401~1414)、そのうち、スクリーニング脱落例のいずれも HLA タイプが HLA-A24 陰性で、7例(症例番号1403~1405, 1410~1413)であった。残りが本登録例で7例(第1コース5例:症例番号1401, 1407~1409, 1414, 第2コース移行2例:1402, 1406)であり、死亡イベントは2例(1401, 1409)、有害事象 (SAE) は4例(1409, 1407, 1406, 1402)であったがいずれも原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と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、各治験責任医師から意見書を取得している。

本登録症例の被験者背景(当院における症例を下図赤字で示した)。



生存期間曲線 (無効中止推定のための参考資料)



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6例、生存例は2013年1月25日で一旦打ち切りとした。MSTは算出されなかった。⇒治験は当初計画の沿って進められていると判断

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発膠芽腫に対しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6~7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70%(77例)の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月~平成29年3月の65カ月を予定する。

E. 結論

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

該当なし

② 研究発表
該当なし

G 特許：
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 西川 亮 埼玉医科大学国際医療センター・教授

研究要旨

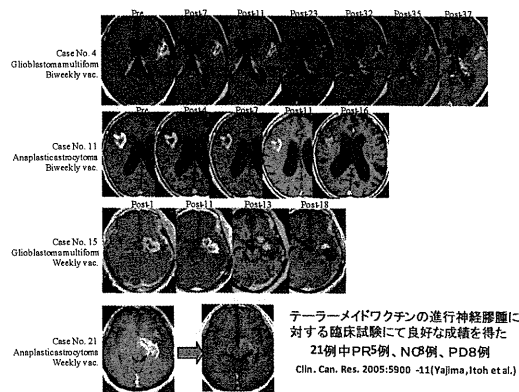
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテララーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

2013年1月31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は4例、そのうち、スクリーニング脱落例が2例であった。その理由は、「同意前の抗がん剤治療継続が望ましいと判断」および「髄液播種」のためであった。残りが本登録例2例で共に第1コースであり、そのうち1例は6回投与で改善が見込めないとの判断から中止した。重篤な有害事象（SAE）は1例であったが、原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と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。

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)

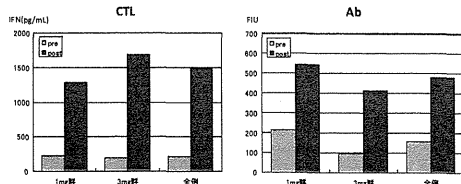


テララーメイドワクチンの進行神経膠腫に対する臨床試験にて良好な成績を得た
21例中PR5例、NC8例、PD8例
Clin. Can. Res. 2005:9900-11(Yajima, Itoh et al.)

(図2)

企業でのHLA-A24陽性進行膠芽腫への治験(第1相・継続投与試験)成績

ペプチド投与量と免疫応答の関係・脳腫瘍 1mg/ペプチドからCTL, Abとも増加



	PR	NC	PD
全群	2	5	5
1mg投与群	1	3	2
3mg投与群	1	2	3

1mg,3mg/ペプチド群ともPR例あり
JCO, 29:337-344, 2011

国立がんセンター他全国8施設での治験

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例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。

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実施する。

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

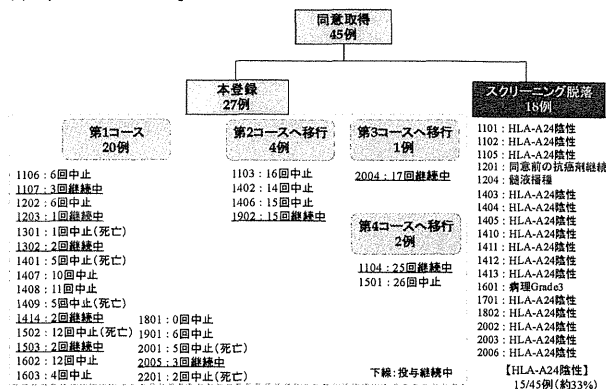
- ① 臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
- ② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

同意取得例の内訳等

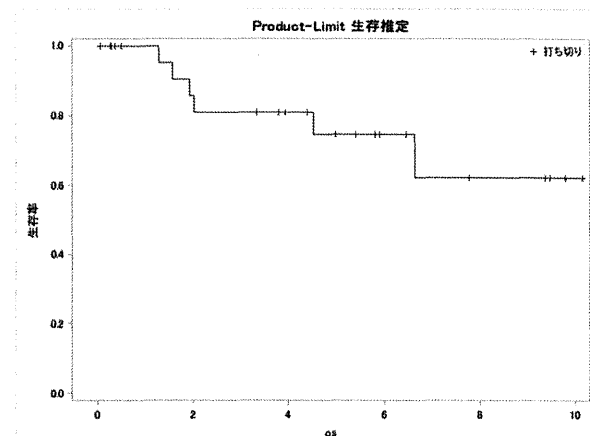
2013年1月31日時点の埼玉医科大学国際医療センターにおける同意取得例は4例(症例番号1201~1204)、そのうち、スクリーニング脱落例が2例(症例番号1201, 1204)であった。その理由は、1201が「同意前の抗がん剤治療継続が望ましいと判断」され、1204が「髄液播種」のためであった。残りが本登録例2例で共に第1

コースであり、そのうち1例(1202)は6回投与で改善が見込めないとの判断から中止した。もう一例(1203)は投与継続中である。重篤な有害事象(SAE)は1例(1202)であったが、原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と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。

本登録症例の被験者背景(当院における症例を下図赤字で示した。



生存期間曲線(無効中止推定のための参考資料)



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6例、生存例は2013年1月25日で一旦打ち切りとした。MSTは算出されなかった。⇒治験は当初計画の沿って進められていると判断

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発膠芽腫に対しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6~7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70%(77

例)の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月ー平成29年3月の65カ月を予定する。

E. 結論

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
該当なし

② 研究発表
該当なし

G. 特許：
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 井上 亨 福岡大学・教授
分担研究者 上羽 哲也 福岡大学・准教授

研究要旨

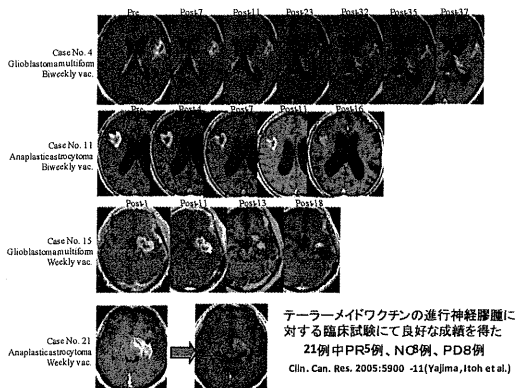
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

2013 年 1 月 31 日時点の福岡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が HLA-A24 陰性の 1 例であった。残りが本登録例 1 例であったが、投与開始前に脳梗塞発症、PS 悪化のため中止した。死亡イベントおよび重篤な有害事象 (SAE) はいずれもなかった。

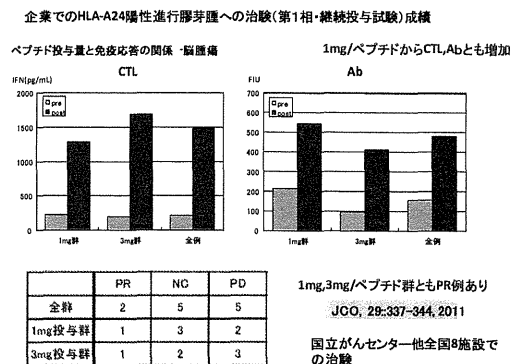
A. 研究目的

(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)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)



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例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。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実施する。

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。

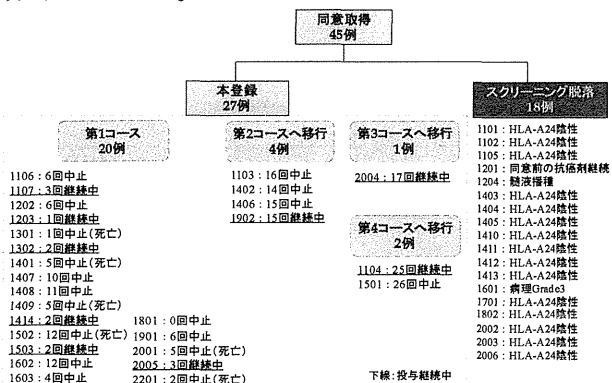
C. 研究成果

- 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。

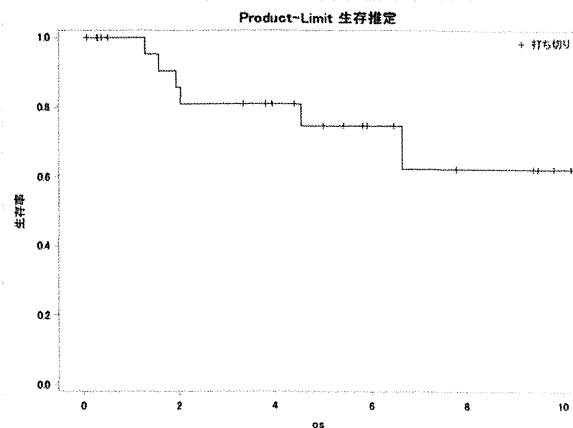
同意取得例の内訳等

2013年1月31日時点の福岡大学病院における同意取得例は2例(症例番号1801~1802)、そのうち、スクリーニング脱落例がHLA-A24陰性の1例(1802)であった。残りが本登録例1例であったが、投与開始前に脳梗塞発症、PS悪化のため中止した。死亡イベントおよび重篤な有害事象(SAE)はいずれもなかった。

本登録症例の被験者背景(当院における症例を下図赤字で示した。



生存期間曲線 (無効中止推定のための参考資料)



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6例、生存例は2013年1月25日で一旦打ち切りとした。MSTは算出されなかった。⇒治験は当初計画の沿って進められていると判断

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発膠芽腫に対しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6~7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70%(77例)の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月~平成29年3月の65カ月を予定する。

E. 結論

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

1. A Case of choroid plexus papilloma with stromal sclerosis and indistinct papillary structures / Komatsu M, Komatsu F, Tsugu H, Yahiro T, Oshiro S, Fujita T, Yoshimura K, Inoue T / Brain Tumor Patho 29 : 37 - 42, 2012
2. Efficacy of indocyanine green videography and real-time evaluation by FLOW800 in the resection of a spinal cord hemangioblastoma in a child / Ueba T, Abe H, Matsumoto J, Higashi T, Inoue T / J Neurosurg Pediatrics 9(4) : 428 - 431, 2012.
3. Central nervous system marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type involving the brain and spinal cord parenchyma. Ueba T, Okawa M, Abe H, Inoue T, Takano K, Hayashi H, Nabeshima K, Oshima K. Neuropathology. 2012 in press

② 研究発表

該当なし

G 特許：
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
 分担研究報告書

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

分担研究者 栗栖 薫 広島大学大学院・教授
 分担研究者 杉山一彦 広島大学病院・教授

研究要旨

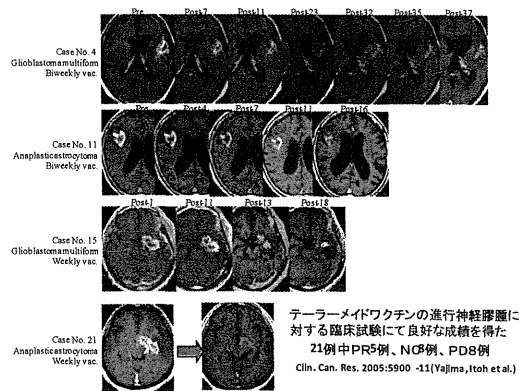
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

2013 年 1 月 31 日時点の広島大学病院における同意取得例は 3 例であった。3 例とも本登録例（第 1 コース 2 例、第 4 コース移行 1 例）であったが、1 例は第 1 コース 12 回投与終了時点で腫瘍病変、MRI で 2 回連続 150%以上の増大で中止した。死亡イベントおよび重篤な有害事象（SAE）1 例（2 件）としてはいずれも原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と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。

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)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。

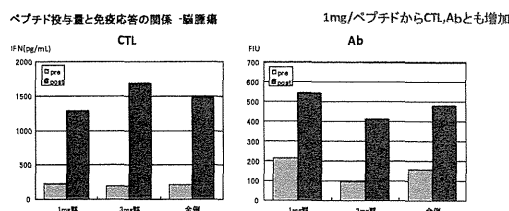
(図1)



テーラーメイドワクチンの進行神経膠腫に対する臨床試験にて良好な成績を得た 21例中PR5例、NC8例、PD8例
 Clin. Can. Res. 2005:5900-11(Vajima, Itoh et al.)

(図2)

企業でのHLA-A24陽性進行膠芽腫への治験(第1相・継続投与試験)成績



	PR	NC	PD
全群	2	5	5
1mg投与群	1	3	2
3mg投与群	1	2	3

1mg,3mg/ペプチド群ともPR例あり
 JCO, 29:337-344, 2011

国立がんセンター他全国8施設での治験

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 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例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。

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実施する。

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

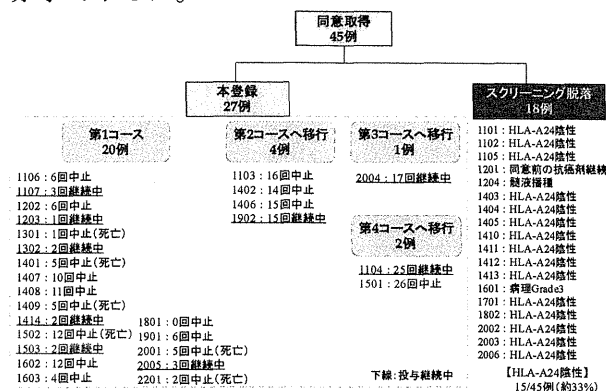
- ① 臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載
- ② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

同意取得例の内訳等

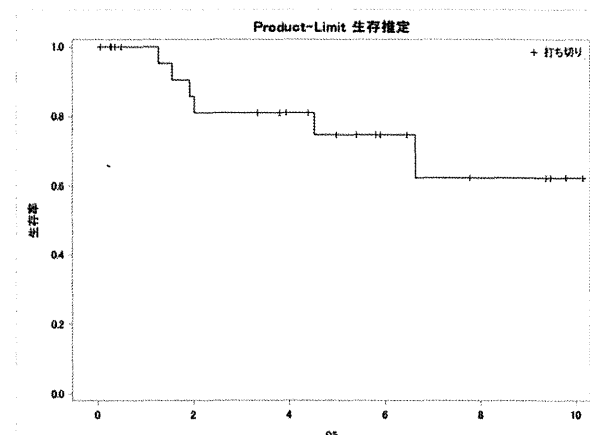
2013年1月31日時点の広島大学病院における同意取得例は3例(症例番号1501~1503)であった。3例とも本登録例(第1コース2例:症例番号1502、1503、第4コース移行1例:症例番号1501)であったが、1502は第1コース12回投与終了時点で腫瘍病変、MRIで2回連続150%以上の増大で中止した。症例番号1501は第4コースを開始した後、投与回数26回で原病変の悪化のため中止した。重篤な有害事象(SAE)に関し、症例番号1501は、標的病変自体のサイズについて

では、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肉性変化に伴う、脳室内髄液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られ、治験薬との因果関係は否定できると判断された。症例番号1502の死亡イベントおよび症例番号1501重篤な有害事象(SAE)としてはいずれも原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬と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。

本登録症例の被験者背景(当院における症例を下図赤字で示した。



生存期間曲線(無効中止推定のための参考資料)



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6例、生存例は2013年1月25日で一旦打ち切りとした。MSTは算出されなかった。⇒治験は当初計画の沿って進められていると判断

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発膠芽腫に対しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6~7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があること

が予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70%(77例)の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月ー平成29年3月の65カ月を予定する。

E. 結論

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

は解消すべく努力する。

F. 研究発表

- ① 論文発表
該当なし
- ② 研究発表
該当なし

G. 特許：

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 青木 友和 国立病院機構京都医療センター・医長

研究要旨

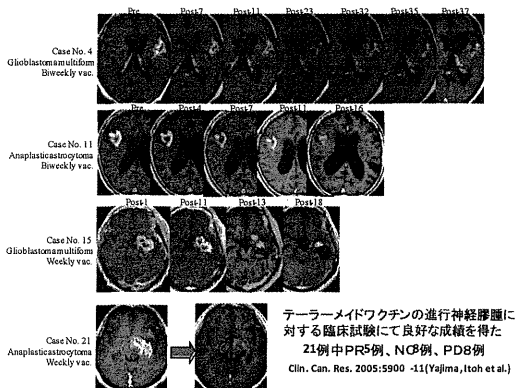
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

2013 年 1 月 31 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 3 例（症例番号 1601～1603）であった。症例 1601 は病理検査で Grade3 であったため脱落例となり、残りの 2 例が本登録となった。症例番号 1602 は第 1 コース 4 回投与時点で現疾患悪化のため中止した。症例番号 1601 は第 1 コースを終了し、中止した。死亡イベントおよび重篤な有害事象（SAE）はいずれもなかった。

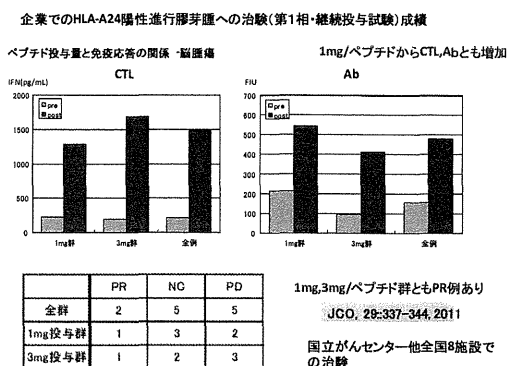
A. 研究目的

(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)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)



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例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。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実施する。

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。

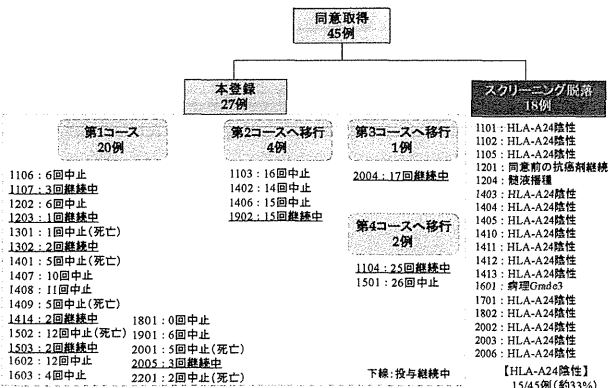
C. 研究成果

- 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。

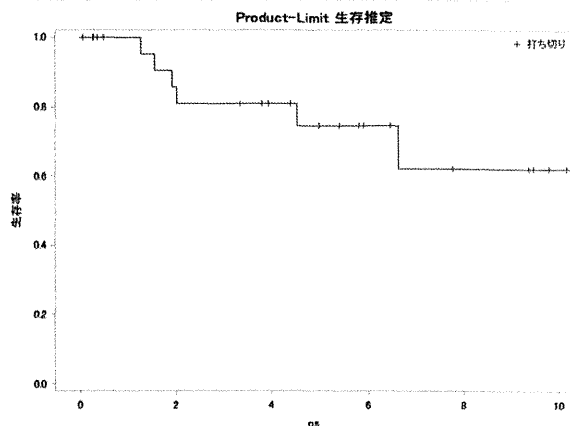
同意取得例の内訳等

2013年1月31日時点の京都医療センターにおける同意取得例は3例(症例番号1601~1603)であった。症例1601は病理検査でGrade3であったため脱落例となり、残りの2例が本登録となった。症例番号1603は第1コース4回投与時点で現疾患悪化のため中止した。症例番号1602は第一コースを終了し、中止した。死亡イベントおよび重篤な有害事象(SAE)はいずれもなかった。

本登録症例の被験者背景(当院における症例を下図赤字で示した。



生存期間曲線(無効中止推定のための参考資料)



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6例、生存例は2013年1月25日で一旦打ち切りとした。MSTは算出されなかった。⇒治験は当初計画の沿って進められていると判断

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発膠芽腫に対しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6~7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70%(77例)の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月~平成29年3月の65カ月を予定する。

E. 結論

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 該当なし
- ②研究発表 該当なし

G. 特許:

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 出口 誠 山口大学大学院・助教
研究協力者 貞廣浩和 山口大学大学院・医員

研究要旨

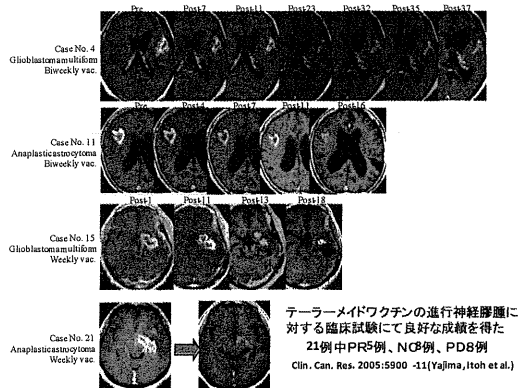
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まずHLA-A24陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第III相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

2013年1月31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1例(1701)であった。しかしながら当該症例1701はHLA-A24陰性であったため脱落例となったため、本登録には至らなかった。

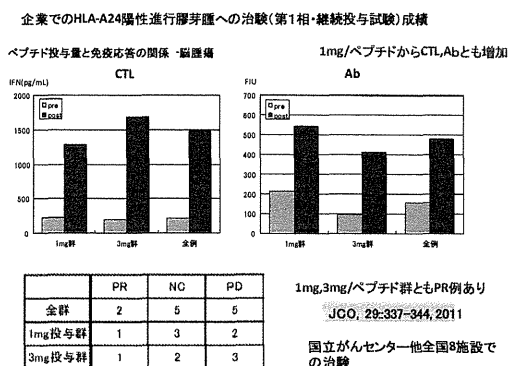
A. 研究目的

(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)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)



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例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。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実施する。

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。

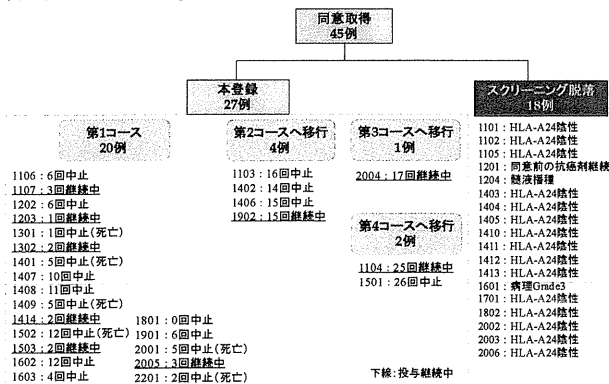
C. 研究成果

- 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。

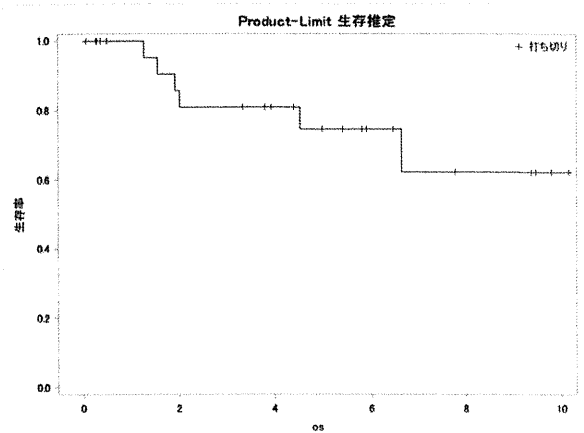
同意取得例の内訳等

2013年1月31日時点の山口大学医学部付属病院における同意取得例は1例(1701)であった。しかしながら当該症例1701はHLA-A24陰性であったため脱落例となったため、本登録には至らなかった。

本登録症例の被験者背景(当院における症例を下図赤字で示した。



生存期間曲線 (無効中止推定のための参考資料)



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6例、生存例は2013年1月25日で一旦打ち切りとした。MSTは算出されなかった。⇒治験は当初計画の沿って進められていると判断

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発膠芽腫に対しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6~7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70%(77例)の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月~平成29年3月の65カ月を予定する。

E. 結論

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 該当なし
- ② 研究発表 該当なし

G. 特許: 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 竹島 秀雄 宮崎大学・教授
 研究協力者 上原 久夫 宮崎大学・准教授
 研究協力者 横上 聖貴 宮崎大学・講師
 研究協力者 川添 琢磨 宮崎大学・助教
 研究協力者 山下 真治 宮崎大学・助教
 研究協力者 山崎 浩司 宮崎大学・助教

研究要旨

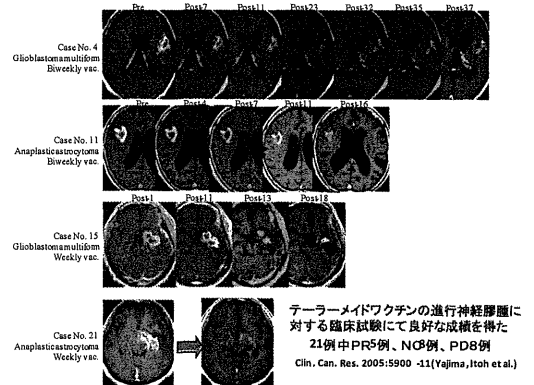
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

2013 年 1 月 31 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 例であった。そのうち、1 症例は原疾患の悪化のため投与回数 6 回で中止になったが、もう 1 症例は第 2 コース目を開始し現在も継続中である。

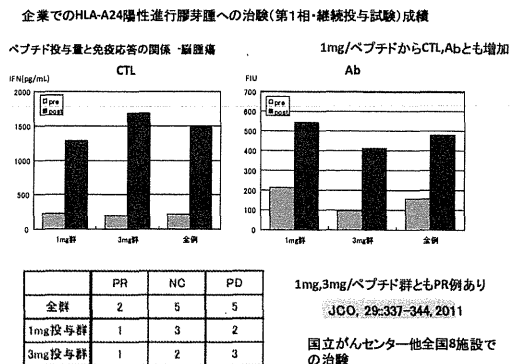
A. 研究目的

(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)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。

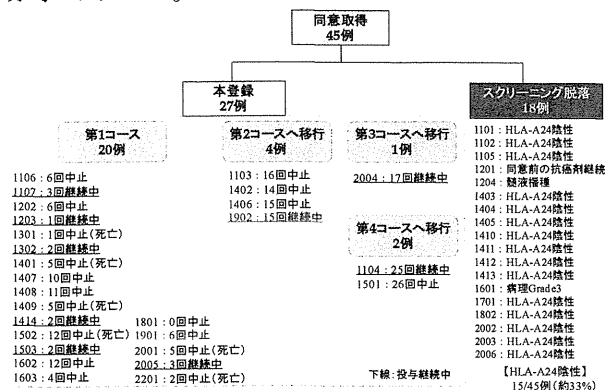
(図 1)



(図 2)



本登録症例の被験者背景(当院における症例を下図赤字で示した。



B. 研究方法

本研究の体制は、膠芽腫に対するテラーメイドペプチドワクチン第1相臨床試験(治験)及び継続投与試験(治験)での研究施設・研究試料・研究フィールドの踏襲継続を基本とする。主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例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。

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実施する。

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

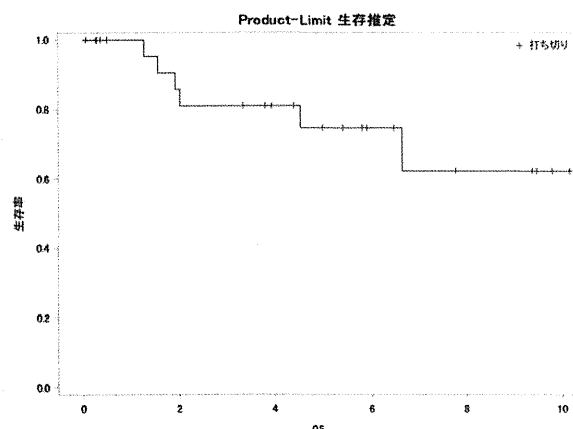
① 臨床試験全体の研究成果については総合研究報告書に記載

② 当該分担での研究成果は現時点で以下の如くである。

同意取得例の内訳等

2013年1月31日時点の宮崎大学医学部付属病院における同意取得例は2例(1901,1902)であった。そのうち、症例1901は原疾患の悪化のため投与回数6回で中止になったが、症例1902は第2コース目を開始し現在も継続中である。

生存期間曲線(無効中止推定のための参考資料)



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6例、生存例は2013年1月25日で一旦打ち切りとした。MSTは算出されなかった。→治験は当初計画の沿って進められていると判断

D. 考察

本事業は順調に進捗しているが、再発膠芽腫に対しギリアデルが2013年1月から使用開始されたこと、更に、アバスチンが2013年6~7月頃に承認取得の可能性があり、今後の症例登録に多少影響があることが予想される。しかし、施設追加や既存施設の更なる治験推進を図ることで、目標である平成25年度内の予定症例は当初と変わりなく、110例の70%(77例)の登録を目指す。

登録期間は平成23年11月より平成27年10月、1症例当たりの投与期間は12カ月、追跡期間は最終投与後5カ月、全体の臨床試験期間は平成23年11月~平成29年3月の65カ月を予定する。

E. 結論

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
該当なし

② 研究発表
該当なし

G 特許：
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 富永 悌二 東北大学・教授

研究要旨

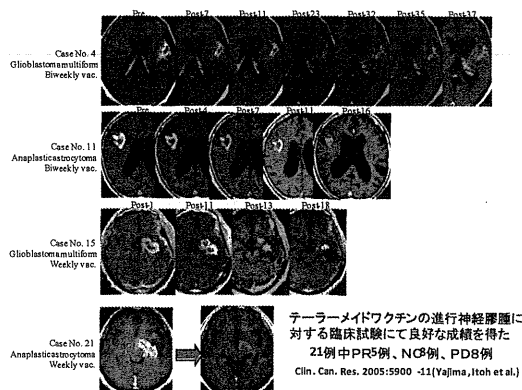
本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験として実施して医薬品承認を目指す。その後適応拡大を目指す。

2013 年 1 月 31 日時点の東北大学病院における同意取得例は 6 例（2001～2006）であった。そのうち、3 例は HLA-A24 陰性で脱落したため本登録は 3 例であった。症例 2001 は原疾患の悪化のため投与回数 5 回で中止になったが、症例 2005 は第 1 コース目を、症例 2004 は第 3 コースを開始し現在も継続中である。死亡イベント 1 例は、原疾患の悪化によるものであった。重篤な有害事象（SAE）はなかった。

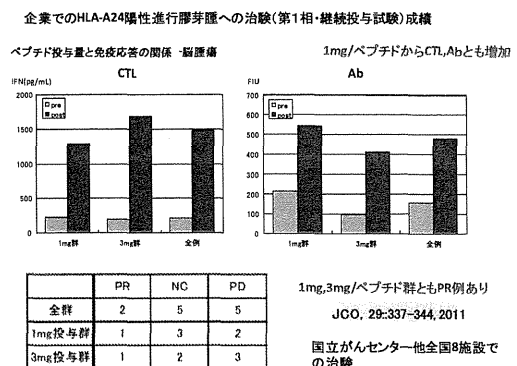
A. 研究目的

(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)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)



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 例である。主要評価項目はワクチン群とプラセボ群の全生存期間である。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