

201438082A

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

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
第三相臨床研究に関する研究

平成26年度

委託業務成果報告書

研究代表者 伊東 恭悟

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究費委託事業による委託業務として、学校法人 久留米大学が実施した平成26年度「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三相臨床研究」の成果を取りまとめたものです。

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三相臨床研究に関する研究 伊東 恭悟	1
---	---

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三相臨床研究に関する研究 寺崎 瑞彦	6
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三相臨床研究に関する研究 山田 亮	9
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三相臨床研究に関する研究 笹田 哲朗・松枝 智子	11
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三相臨床研究に関する研究 杉田 保雄	14
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三相臨床研究に関する研究 藤巻 高光	16
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三相臨床研究に関する研究 成田 善孝	18
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三相臨床研究に関する研究 西川 亮	21
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三相臨床研究に関する研究 井上 亨・安部 洋	24
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三相臨床研究に関する研究 上羽 哲也	26
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三相臨床研究に関する研究 栗栖 薫・杉山 一彦	28
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三相臨床研究に関する研究 青木 友和	31
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三相臨床研究に関する研究 出口 誠	34
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三相臨床研究に関する研究 竹島 秀雄	37
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三相臨床研究に関する研究 富永 悌二	39
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三相臨床研究に関する研究 小林 浩之	41

1 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三相臨床研究に関する研究	
	田宮 隆	4 4
1 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三相臨床研究に関する研究	
	永根 基雄	4 6
1 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三相臨床研究に関する研究	
	廣瀬 雄一	4 9
1 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三相臨床研究に関する研究	
	伊達 勲	5 2
2 0.	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三相臨床研究に関する研究	
	隈部 俊宏	5 4
2 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三相臨床研究に関する研究	
	荒川 芳輝	5 7
2 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三相臨床研究に関する研究	
	夏目 敦至	6 0
2 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三相臨床研究に関する研究	
	角間 辰之	6 2
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	6 4
IV.	研究成果の刊行物・別刷	6 5

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三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。

本年度下半期には、追加施設として、名古屋大学と山形大学の IRB 承認を得て、治験参加者の目的達成を目指した。平成 27 年 3 月 2 日時点の同意取得例は 104 例、そのうち、スクリーニング脱落例（45 例）などを除く本登録例は 59 例であり、死亡イベントは 37 例で確認されている。また、平成 27 年 2 月 28 日時点までに発現した重篤な有害事象は 21 症例 29 件報告され、「肺塞栓」は因果関係が否定されなかったが、その他の事象に関しては、治験薬との因果関係は否定された。なお、これらの SAE については、その都度、全施設の治験責任医師へ報告し、意見書を取得している。

平成 27 年 3 月 10 日に効果安全性評価委員会で中間解析を行った結果、本治験を継続することが決定された。

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
松枝 智子・久留米大学・講師
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・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
安部 洋・福岡大学・講師
上羽 哲也・高知大学・教授
栗栖 薫・広島大学大学院・教授
杉山 一彦・広島大学病院・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・北海道大学病院・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・藤田保健衛生大学病院・教授
伊達 勲・岡山大学・教授
隈部 俊宏・北里大学医学部・教授
荒川 芳輝・京都大学・助教
夏目 敦至・名古屋大学・准教授
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、平成 23 年度から厚生労働科学研究費の助成をうけて実施してきた 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第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験を終了させ、医薬品としての薬事承認を取得し、がん治療の現場に新しい治療法を提供することである。

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。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。この場合には、製薬企業の積極参加が期待でき日本から世界へがん治療薬の提供が可能になる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、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。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫癌患者を対象とし、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。「基本デザイン」は第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験であり、「目標症例数」は 86 症例、内訳はワクチン・BSC 群 57 例、プラセボ・BSC 群 29 例とする。症例数の設定根拠としては登録期間 48 カ月、投与期間 12 カ月、投与後追跡期間 5 カ月、全試験期間は 65 カ月とし、 α エラーは 0.05、検出力は 0.76、対照群（プラセボ+BSC 群）とワクチン群（ワクチン+BSC 群）との例数比を 1 : 2 とした。推定値の仮定およびその根拠として、第 I 相多施設共同

臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第 I 相治験・継続投与試験結果及び標準治療抵抗性膠芽腫の全生存期間解析で得られた結果から対照群とワクチン群の試験登録後の全生存期間の中央値を各々6 カ月及び 10.6 カ月とすると必要症例数は各々29 例及び 57 例となる。

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り、副次評価項目は 12 カ月生存率、腫瘍縮小効果、総合的抗腫瘍効果 (PS や KPS の経時的変動からみた QOL 評価を含む)、無増悪生存期間、抗ペプチド抗体価および CTL の推移、安全性評価としては、副作用発現頻度および有害事象発現頻度である。統計手法として、全生存期間を Harrington-Fleming 検定を用いて群間比較する。また、参考として log-rank 検定を実施する。

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

研究実施体制(平成 26 年度の変更点)

症例登録を加速させるために、治験実施医療機関を、本年度はこれまでの 18 施設から、名古屋大学および山形大学の 2 施設を加え、20 施設に拡大した。



本研究計画(当初計画からの変更点):

主要評価項目(全生存期間)や研究期間に変更はないが、症例集積遅延のために最終的な症例数

は 86 例になることが見込まれる(目標症例数 110 例)。現在国内でアバスチン抵抗性症例が増加しつつあるために、平成 26 年度の目標は 2 例/月で年度末に 65 例、平成 27 年度は 3 例/月で 10 月の登録終了時までには 86 例とした。その結果、検出力は 80%以上から 75%前後に低下するが主目的は評価可能と考える。また、平成 25 年度がん臨床研究成果発表会でのアドバイスをうけた QOL については、副次目的の「総合的臨床効果」の中で評価する。

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。

C. 研究成果

1. 平成 26 年度の実績

平成 25 年に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、平成 27 年 3 月 2 日現在で、同意取得 104 例(26 年度 26 例)、本症例登録数 59(同 18 例)に、留まっている。

症例登録を更に加速させるために、平成 26 年 10 月に名古屋大学医学部附属病院および同年 12 月に山形大学医学部附属病院の 2 施設において本治験参加のための IRB 審査承認を取得し、本治験実施施設は計 20 施設に拡大した。

ヶ月と有意差が認められた。ギリアデル治療歴の有無での層別解析については、ギリアデルなしのMSTは7.6ヶ月、ギリアデルありのMSTは10.8ヶ月で有意差は認められなかった。再発回数が1回のグループと再発が2回以上のグループでの層別解析では、再発1回のグループでMSTは10.8ヶ月、再発2回以上のグループではMSTは5.8ヶ月であった。再発回数に関しては3カテゴリー（再発回数1回、2回、3回以上）でも層別解析を実施しており、再発回数が増えるごとにMSTが短くなっているという結果であった。

4. 班会議の開催

治験実施に関する共通理解の浸透と症例集積の促進を目的に、平成26年5月16日（第7回班会議：リーガロイヤルホテル大阪）と同年11月30日（第8回班会議：シェラトングランデ・トーキョーベイ・ホテル）の2回開催した。

第7回班会議では、①平成25年度末までの総括およびエントリー状況 ②中間解析の実施体制とスケジュール ③前立腺癌第Ⅲ相試験からの安全性情報に関する共通理解の浸透を図った。また、再発GBM調査表の集計結果や割付因子（アバスチン治療歴の有無）の追加の是非について、審議した。

第8回班会議では、①進捗状況、②中間解析までのスケジュール、③他の免疫療法後の本治験エントリーについて、④誤投与に対する注意喚起に関する報告および質疑応答を行ない、共通理解の浸透を図った。また、各施設のエントリー・脱落状況について、協議した。

5. 症例集積促進策に係わる活動

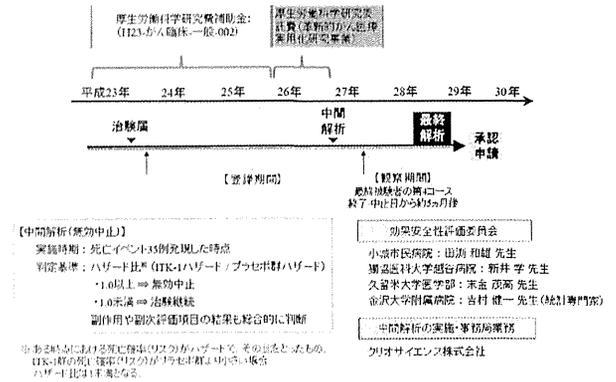
症例集積策として、ITK-1 治験ホームページ (<http://www.kurume-v-brain.com/>) やフリーダイヤル(0120-969-156)の開設・活用、院内ポスターや関連施設へのレター配布などを行なうとともに、脳腫瘍をテーマとした市民公開講座（平成26年7月26日：東京）をキャンサーネットジャパンと脳腫瘍ネットワークとの共催にて開催した。

6. 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例発生の平成26年12月12日をcut off dateとし、中間解析の準備期間を経て平成27年3月10日に効果安全性評価委員会を開催した。ITK-1とプラセボのハザード比が1.0より低値であったため、治験実施計画書に従い、治験の継続を決定した。

治験の継続が決定した場合、平成27年10月に登録終了し、平成27年度末で試験終了とし、平成28年度に最終解析を実施、平成29年度中に医薬品承認申請を行う計画である。

全体的なスケジュールと中間解析の判定基準



D. 考察

平成25年はギリアデルとアバスチンが相次いで悪性神経腫瘍に対して医薬品承認された影響もあり当該治験は当初予定より遅延しているものの、安全性に問題がなく、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8.0ヶ月と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、最終的な症例数は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、また本年度に新たに2施設追加し、症例登録を加速させる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi R, Toh U, Iwakuma N, Takenaka M, Otsuka H, Furukawa M, Fujii T, Seki N, Kawahara A, Kage M, Matsueda S, Akagi Y, Yamada A, Itoh K, Sasada T. Feasibility study of personalized peptide vaccination for metastatic recurrent triple-negative breast cancer patients. Breast Cancer Research.2014;16:R70
2. Kawano K, Tsuda N, Sasada T, Watanabe N, Ushijima K, Yamashita T, Yokomine M, Itoh K, Yamada A, Kamura Y. Feasibility study of personalized peptide vaccination for recurrent ovarian cancer patients. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2014, Vol. 36(3); 224-236
3. Kibe S, Yutani S, Motoyama S, Nomura T, Tanaka N, Kawahara A, Yamaguchi T, Matsueda S, Komatsu N, Miura M, Hinai Y, Hattori S, Yamada A, Kage M, Itoh K, Akagi Y, Sasada T. Phase II Study of Personalized Peptide Vaccination

- for Previously Treated Advanced Colorectal Cancer. *Cancer Immunology Research* 2014;2(12):1154-62.
4. Yamada T, Terasaki Y, Sakamoto S, Yoshiyama K, Matsueda S, Komatsu N, Waki K, Yamada A, Kawahara A, Kage M, Sugawara S, Yamashita Y, Sasada T, Takamori S, Itoh K. Feasibility study of personalized peptide vaccination for advanced non-small cell lung cancer patients who failed two or more treatment regimens. *Int.J.Onocology*. 2015,46:55-62
 5. Yutani S, Ueshima K, Abe K, Ishiguro A, Eguchi J, Matsueda S, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K, Sasada T, Kudo M, Noguchi M. Phase II Study of Personalized Peptide Vaccination with Both a Hepatitis C Virus-Derived Peptide and Peptides from Tumor-Associated Antigens for the Treatment of HCV-Positive Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients. *Journal of Immunology Research* Article ID 473909, 2015, in press
 6. Sasada T, Yamada A, Noguchi M, Itoh K. Personalized peptide vaccine for Treatment of Advanced Cancer. *Current Medicinal Chemistry*. 21: 2332-2345, 2014.
2. 学会発表
 1. Sasada T, Yutani S, Kibe S, Matsueda S, Komatsu K, Yamada A, Akagi Y, Itoh K. Phase II Clinical Trial of Personalized Peptide Vaccination for Previously Treated Advanced Colorectal Cancer. 12th CIMT (The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting. Mainz, German May 6-8, 2014.
 2. Noguchi M., Moriya F., Suekane S., Matsueda S., Komatsu N., Sasada T., Yamada A., Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination in patients with advanced bladder cancer progressing after chemotherapy 12th CIMT (The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting. Mainz, German May 6-8, 2014.
 3. Yutani S., Shirahama T., Komatsu N., Matsueda S., Sasada T., Yamada A., Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination with cyclophosphamide pretreatment in refractory advanced biliary tract cancer patients. 12th CIMT (The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting. Mainz, German May 6-8, 2014.
 4. Sasada T, Yutani S, Matsueda S, Shirahama T, Yamada A, Itoh K. Randomized phase II study of personalized peptide vaccination with cyclophosphamide pretreatment in refractory advanced biliary tract cancer patients. 2014 ASCO Annual Meeting. Chicago, IL, USA May 30-Jun 3, 2014
 5. Toh U, Iwakuma N, Mishima M, Takenaka M, Takahashi R, Furukawa M, Fujii T, Ogo E, Nakagawa S, Tanaka M, Sasada T, Itoh K, Akagi Y. Safety and immunologic efficacy of personalized multiple HLA class I-restricted peptide vaccines for breast cancer patients in the adjuvant setting. 2014 ASCO Annual Meeting. Chicago, IL, USA May 30-Jun 3, 2014
 6. 伊東恭悟 テーラーメイドペプチドワクチンと血管新生阻害剤の相互作用 第32回日本脳腫瘍学会学術集会 サンライズセミナー 浦安(千葉) 2014年12月1日
 7. 高橋龍司、唐宇飛、白水雄、松枝智子、伊東恭悟、笹田哲朗 転移再発乳癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法 第II相試験 第114回日本外科学会定期学術集会 京都 2014年4月3-5日
 8. 唐宇飛、関直子、竹中美貴、高橋龍司、岩熊伸高、三島麻衣、藤井輝彦、笹田哲朗、伊東恭悟、白水雄 乳癌の免疫腫瘍抗原を治療ターゲットとしたトランスレーションリサーチ—基礎実験から臨床研究へ— 22回日本乳癌学会学術集会 大阪 2014年7月10-12日
 9. 坂本信二郎、山田哲平、寺崎泰宏、吉山康一、松枝智子、小松誠和、和氣加容子、山田亮、河原明彦、鹿毛政義、菅原俊一、木下裕一、笹田哲朗、高森信三、伊東恭悟 既二次治療進行非小細胞癌に対するテーラーメイドペプチドワクチン療法の臨床第II相試験 第18回日本がん免疫学会総会 松山 2014年7月31日
 10. 坂本信二郎、山田哲平、寺崎泰宏、吉山康一、松枝智子、小松誠和、和氣加容子、山田亮、菅原俊一、笹田哲朗、高森信三、伊東恭悟 既二次治療進行非小細胞癌に対するテーラーメイドペプチドワクチン療法の臨床第II相試験 第73回日本癌学会学術総会 横浜 2014年9月25日
 11. 伊東恭悟、野口正典、山田亮、七條茂樹、笹田哲朗、松枝智子、小松誠和 ペプチドワクチンの最近の進歩 第73回日本癌学会学術総会 横浜 2014年9月25日
 12. 山田亮 テーラーメイドがんペプチドワクチン療法 第27回日本バイオセラピー学会学術集会 市民公開講座「第4の標準治療を目指すがん免疫療法の現状と展望」 大阪 2014年12月5日
 13. 山田亮 がんワクチン 厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 シンポジウム がん免疫療法—戦略的開発とレギュレーションの調和— 東京 2015年2月6日
- H. 知的財産権の出願・登録状況：
なし

I I . 分担研究報告

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三相臨床研究に関する研究

研究分担者 寺崎 瑞彦 久留米大学准教授

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。

平成 27 年 3 月 2 日時点の平成 26 年度の久留米大学における同意取得例は 2 例、その内、スクリーニング脱落例（HLA-A24 陰性）が 1 例あり、本登録例症例は 1 例であった。その 1 例は第 2 コース 12 回投与ができたが、原疾患の悪化に伴う試験中止となった。

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、平成 23 年度から厚生労働科学研究費の助成をうけて実施してきた 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第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験を終了させ、医薬品としての薬事承認を取得し、がん治療の現場に新しい治療法を提供することである。

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。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。この場合には、製薬企業の積極参加が期待でき日本から世界へがん治療薬の提供が可能になる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、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。

B. 研究方法

本研究では、テモゾロミド治療抵抗性の HLA-A24 陽性の膠芽腫癌患者を対象とし、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。「基本デザイン」は第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験であり、「目標症例数」は 86 症例、内訳はワクチン・BSC 群 57 例、プラセボ・BSC 群 29 例とする。症例数の設定根拠としては登録期間 48 カ月、投与期間 12 カ月、投与後追跡期間 5 カ月、全試験期間は 65 カ月とし、 α エラーは 0.05、検出力は 0.76、対照群（プラセボ+BSC 群）とワクチン群（ワクチン+BSC 群）との例数比を 1 : 2 とした。推定値の

仮定およびその根拠として、第 I 相多施設共同臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第 I 相治験・継続投与試験結果及び標準治療抵抗性膠芽腫の全生存期間解析で得られた結果から対照群とワクチン群の試験登録後の全生存期間の中央値を各々 6 カ月及び 10.6 カ月とすると必要症例数は各々 29 例及び 57 例となる。

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り、副次評価項目は 12 カ月生存率、腫瘍縮小効果、総合的抗腫瘍効果（PS や KPS の経時的変動からみた QOL 評価を含む）、無増悪生存期間、抗ペプチド抗体価および CTL の推移、安全性評価としては、副作用発現頻度および有害事象発現頻度である。統計手法として、全生存期間を Harrington-Fleming 検定を用いて群間比較する。また、参考として log-rank 検定を実施する。

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

本研究計画(当初計画からの変更点):

主要評価項目(全生存期間)や研究期間に変更はないが、症例集積遅延のために最終的な症例数は 86 例になることが見込まれる(目標症例数 110

例)。現在国内でアバスタチン抵抗性症例が増加しつつあるために、平成26年度の目標は2例/月で年度末に65例、平成27年度は3例/月で10月の登録終了時まで86例とした。その結果、検出力は80%以上から75%前後に低下するが主目的は評価可能と考える。また、平成25年度がん臨床研究成果発表会でのアドバイスをうけたQOLについては、副次目的の「総合的臨床効果」の中で評価する。

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。

C. 研究成果

7. 臨床試験全体の研究成果については研究報告書(総括)に記載

8. 当該分担での研究成果は現時点で以下の通りである。

同意取得例の内訳等

平成27年2月28日時点の平成26年度の久留米大学における同意取得例は2例、その内、スクリーニング脱落例(HLA-A24陰性)が1例あり、本登録例症例は1例であった。その1例は第2コース12回投与ができたが、原疾患の悪化に伴う試験中止となった。前年度からの継続投与が行なわれている症例(症例番号1113)では、第1コース6回投与終了後、原疾患の悪化に伴う試験中止となった。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は15例で、その内、スクリーニング脱落例が6例(すべてHLA-A24陰性)で、残り9例が本治験に登録

された。その内、6例が第1コース内で、2例が第2コース内で、1例が第6コース内で、原疾患の悪化などで試験中止となっている。

当院において、本年度内での死亡イベントが1例発生したが、それ以外に重篤な有害事象(SAE)はなかった。

本同意取得例の被験者背景(本年度の当院における症例を赤字)を下図に示した。

同意取得例の内訳

平成27年3月2日時点



9. 生存期間曲線(参考)

死亡イベントが35例に達したので、参考資料として、盲検性を保った状態で生存期間曲線を解析した。その結果、全症例でのMSTは8.0ヶ月であった。尚、生存例は平成26年11月21日で一旦打ち切りとして算出した。



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腫瘍に対して医薬品承認された影響もあり当該治験は当初予定より遅延しているものの、安全性に問題がなく、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8.0ヶ月と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、最終的な症例数は86例になることが見込まれる。その結果を受けて検出力は80%から75%前後に低下するも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、また本年度に新たに2施設追加し、症例登録を加速させる。

・該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：

・該当なし

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・該当なし

2. 学会発表

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三相臨床研究に関する研究

研究分担者 山田 亮 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。

治験薬の供給は、「業務の実施手順」に従って、(株)グリーンペプタイドが契約に基づき、治験実施共同9施設へ行なった。

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、平成 23 年度から厚生労働科学研究費の助成をうけて実施してきた 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第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験を終了させ、医薬品としての薬事承認を取得し、がん治療の現場に新しい治療法を提供することである。

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。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。この場合には、製薬企業の積極参加が期待でき日本から世界へがん治療薬の提供が可能になる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、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。

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。「基本デザイン」は第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験であり、「目標症例数」は 86 症例、内訳はワクチン・BSC 群 57 例、プラセボ・BSC 群 29 例とする。症例数の設定根拠としては登録期間 48 カ月、投与期間 12 カ月、投与後追跡期間 5 カ月、全試験期間は 65 カ月とし、 α エラーは 0.05、検出力は 0.76、対照群（プラセボ+BSC 群）とワクチン群（ワクチン+BSC 群）との例数比を 1:2 とした。推定値の仮定およびその根拠として、第Ⅰ相多施設共同

臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第Ⅰ相治験・継続投与試験結果及び標準治療抵抗性膠芽腫の全生存期間解析で得られた結果から対照群とワクチン群の試験登録後の全生存期間の中央値を各々6 カ月及び 10.6 カ月とすると必要症例数は各々29 例及び 57 例となる。

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り、副次評価項目は 12 カ月生存率、腫瘍縮小効果、総合的抗腫瘍効果 (PS や KPS の経時的変動からみた QOL 評価を含む)、無増悪生存期間、抗ペプチド抗体価および CTL の推移、安全性評価としては、副作用発現頻度および有害事象発現頻度である。統計手法として、全生存期間を Harrington-Fleming 検定を用いて群間比較する。また、参考として log-rank 検定を実施する。

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

本研究計画(当初計画からの変更点):

主要評価項目(全生存期間)や研究期間に変更はないが、症例集積遅延のために最終的な症例数は 86 例になることが見込まれる(目標症例数 110 例)。現在国内でアバスタチン抵抗性症例が増加しつつあるために、平成 26 年度の目標は 2 例/月で年度末に 65 例、平成 27 年度は 3 例/月で 10 月の

登録終了時までには 86 例とした。その結果、検出力は 80%以上から 75%前後に低下するが主目的は評価可能と考える。また、平成 25 年度がん臨床研究成果発表会でのアドバイスをうけたQOLについては、副次目的の「総合的臨床効果」の中で評価する。

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。

C. 研究成果

10. 臨床試験全体の研究成果については研究報告書 (総括) に記載

11. 当該分担での研究成果は現時点で以下の通りである。

治験薬の供給は、「業務の実施手順」に従って、(株)グリーンペプタイドが契約に基づき、治験実施共同 9 施設 (久留米大学病院、埼玉医科大学国際医療センター、国立がん研究センター中央病院、

広島大学病院、北海道大学病院、杏林大学医学部附属病院、藤田保健衛生大学病院、北里大学病院、京都大学医学部附属病院) へ行なった。

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腫瘍に対して医薬品承認された影響もあり当該治験は当初予定より遅延しているものの、安全性に問題がなく、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8.0ヶ月と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、最終的な症例数は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、また本年度に新たに2施設追加し、症例登録を加速させる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
・該当なし

2. 学会発表
・該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況:

・該当なし

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三相臨床研究に関する研究

研究分担者 笹田 哲郎 久留米大学 准教授
松枝 智子 久留米大学 講師

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。

平成 27 年 3 月 2 日時点の本登録例は 59 例（第 1 コース 45 例、第 2 コース移行 7 例、第 3 コース移行 2 例、第 4 コース移行 2 例、第 6 コース移行 1 例、第 8 コース移行 1 例、第 9 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。また、ELISPOT 法による CTL 反応測定を実施するために、本登録例の末梢血より末梢血単核球 (PBMCs) を分離し、保存した。

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、平成 23 年度から厚生労働科学研究費の助成をうけて実施してきた 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第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験を終了させ、医薬品としての薬事承認を取得し、がん治療の現場に新しい治療法を提供することである。

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。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。この場合には、製薬企業の積極参加が期待でき日本から世界へがん治療薬の提供が可能になる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、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。

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。「基本デザイン」は第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験であり、「目標症例数」は 86 症例、内訳はワクチン・BSC 群 57 例、プラセボ・BSC 群 29 例とする。症例数の設

定根拠としては登録期間 48 カ月、投与期間 12 カ月、投与後追跡期間 5 カ月、全試験期間は 65 カ月とし、 α エラーは 0.05、検出力は 0.76、対照群 (プラセボ+BSC 群) とワクチン群(ワクチン+BSC 群)との例数比を 1:2 とした。推定値の仮定およびその根拠として、第Ⅰ相多施設共同臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第Ⅰ相治験・継続投与試験結果及び標準治療抵抗性膠芽腫の全生存期間解析で得られた結果から対照群とワクチン群の試験登録後の全生存期間の中央値を各々 6 カ月及び 10.6 カ月とすると必要症例数は各々 29 例及び 57 例となる。

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り、副次評価項目は 12 カ月生存率、腫瘍縮小効果、総合的抗腫瘍効果 (PS や KPS の経時的変動からみた QOL 評価を含む)、無増悪生存期間、抗ペプチド抗体価および CTL の推移、安全性評価としては、副作用発現頻度および有害事象発現頻度である。統計手法として、全生存期間を Harrington-Fleming 検定を用いて群間比較する。また、参考として log-rank 検定を実施する。

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

本研究計画(当初計画からの変更点):

主要評価項目(全生存期間)や研究期間に変更はないが、症例集積遅延のために最終的な症例数は86例になることが見込まれる(目標症例数110例)。現在国内でアバスチン抵抗性症例が増加しつつあるために、平成26年度の目標は2例/月で年度末に65例、平成27年度は3例/月で10月の登録終了時まで86例とした。その結果、検出力は80%以上から75%前後に低下するが主目的は評価可能と考える。また、平成25年度がん臨床研究成果発表会でのアドバイスをうけたQOLについては、副次目的の「総合的臨床効果」の中で評価する。

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。

C. 研究成果

12. 臨床試験全体の研究成果については研究報告書(総括)に記載

13. 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) 平成27年3月2日時点の本登録例は59例(第1コース45例、第2コース移行7例、第3コース移行2例、第4コース移行2例、第6コース移行1例、第8コース移行1例、第9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27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に、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

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。

現在、本登録例27例において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が、本試験はプラセボ対照二重盲検比較試験であるために、ITK-1投与により免疫反応が惹起されたかどうかに関しては現時点では判定不能である。

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、また本年度に新たに2施設追加し、症例登録を加速させる。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

・該当なし

2. 学会発表

・該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：

・該当なし

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三相臨床研究に関する研究

研究分担者 杉田 保雄 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。

治験実施計画書に基づき、本登録患者 21 名分の中央病理判定を行なった。その結果 21 例すべてが Glioblastoma (WHO GradeⅣ)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、平成 23 年度から厚生労働科学研究費の助成をうけて実施してきた 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第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験を終了させ、医薬品としての薬事承認を取得し、がん治療の現場に新しい治療法を提供することである。

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。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。この場合には、製薬企業の積極参加が期待でき日本から世界へがん治療薬の提供が可能になる。日本では抗がん剤は欧米からの輸入医薬に頼っており、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。

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。「基本デザイン」は第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験であり、「目標症例数」は 86 症例、内訳はワクチン・BSC 群 57 例、プラセボ・BSC 群 29 例とする。症例数の設定根拠としては登録期間 48 カ月、投与期間 12 カ月、投与後追跡期間 5 カ月、全試験期間は 65 カ月とし、 α エラーは 0.05、検出力は 0.76、対照群(プラセボ+BSC 群)とワクチン群(ワクチン+BSC 群)との例数比を 1:2 とした。推定値の

仮定およびその根拠として、第Ⅰ相多施設共同臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第Ⅰ相治験・継続投与試験結果及び標準治療抵抗性膠芽腫の全生存期間解析で得られた結果から対照群とワクチン群の試験登録後の全生存期間の中央値を各々 6 カ月及び 10.6 カ月とすると必要症例数は各々 29 例及び 57 例となる。

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り、副次評価項目は 12 カ月生存率、腫瘍縮小効果、総合的抗腫瘍効果(PS や KPS の経時的変動からみた QOL 評価を含む)、無増悪生存期間、抗ペプチド抗体価および CTL の推移、安全性評価としては、副作用発現頻度および有害事象発現頻度である。統計手法として、全生存期間を Harrington-Fleming 検定を用いて群間比較する。また、参考として log-rank 検定を実施する。

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

本研究計画(当初計画からの変更点):

主要評価項目(全生存期間)や研究期間に変更はないが、症例集積遅延のために最終的な症例数は 86 例になることが見込まれる(目標症例数 110 例)。現在国内でアバスチン抵抗性症例が増加し