

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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一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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第一相治験・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に 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. 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
2. 当該分担での研究成果は現時点では以下の通りである。

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つた。

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

同意取得 104 例		
本登録 59 例		スクリーニング脱落 45 例
第1コース 45例	第2コースへ移行: 7例	1101 : HLA-A2陰性
1106 : 6回中止(死亡) 1107 : 10回中止(死亡)	1507 : 繼続中 1602 : 1回中止(死亡)	1102 : HLA-A24陰性
1110 : 12回中止(死亡)	1603 : 4回中止(死亡)	1108 : HLA-A24陰性
1111 : 5回中止(死亡)	1703 : 1回中止	1109 : HLA-A24陰性
1112 : 12回中止(死) 1113 : 6回中止	1801 : 投与前脱落 1901 : 6回中止(死亡)	1114 : HLA-A24陰性
1202 : 6回中止(死亡)	1905 : 15回中止	1115 : HLA-A24陰性
1203 : 6回中止(死) 2005 : 5回中止(死亡)	1421 : 17回中止	1201 : 抗癌剤抵抗
1207 : 5回中止(死)	1505 : 15回中止	1204 : 頭部腫瘍
1301 : 10回中止(死亡)	2102 : 5回中止(死亡)	1208 : HLA-A24陰性
1302 : 12回中止(死)	2103 : 3回中止(死亡)	1209 : HLA-A24陰性
1401 : 5回中止(死)	2201 : 2回中止(死亡)	1902 : 20回中止(死亡)
1407 : 10回中止(死)	2303 : 1回中止(死)	2304 : 18回投与
1408 : 11回中止(死)	2402 : 2回中止(死亡)	第3コースへ移行: 2例
1409 : 12回中止(死)	2403 : 6回中止(死亡)	1403 : HLA-A24陰性
1416 : 3回中止(死)	2404 : 6回中止(死亡)	1501 : 26回中止(死)
1420 : 6回中止(死)	2702 : 1回中止	2004 : 27回中止
2003 : 繼続中	2703 : 繼続中	第6コースへ移行: 1例
1424 : 2回中止(死)	2704 : 繼続中	1104 : 39回中止(死)
1425 : 中止	2801 : 投与前脱落(死)	第8コースへ移行: 1例
1426 : 2回中止	2802 : 1回中止(死)	1206 : 繼続中
1427 : 6回中止	2803 : 1回投与	第9コースへ移行: 1例
1502 : 3回中止	2805 : 繼続中	1503 : 繼続中
1506 : 3回中止		下線: 投与継続中

【HLA-A24陰性】
37/104例(約36%)

1504 : HLA-A24陰性

1601 : 病期Grade3

1604 : HLA-A24陰性

1605 : テスト下に陽性

1606 : HLA-A24陰性

1701 : HLA-A24陰性

1702 : HLA-A24陰性

1704 : HLA-A24陰性

1802 : HLA-A24陰性

1803 : HLA-A24陰性

1902 : HLA-A24陰性

2002 : HLA-A24陰性

2003 : HLA-A24陰性

2006 : HLA-A24陰性

2101 : HLA-A24陰性

2301 : HLA-A24陰性

2302 : HLA-A24陰性

2305 : HLA-A24陰性

2401 : HLA-A24陰性

2401 : HLA-A24陰性

2701 : HLA-A24陰性

2804 : HLA-A24陰性

1404 : HLA-A24陰性

1405 : HLA-A24陰性

1406 : HLA-A24陰性

1407 : HLA-A24陰性

1408 : HLA-A24陰性

1409 : HLA-A24陰性

1410 : HLA-A24陰性

1411 : HLA-A24陰性

1412 : HLA-A24陰性

1413 : HLA-A24陰性

1414 : HLA-A24陰性

1415 : HLA-A24陰性

1416 : HLA-A24陰性

1417 : TMZ耐性

1418 : WBC陰性

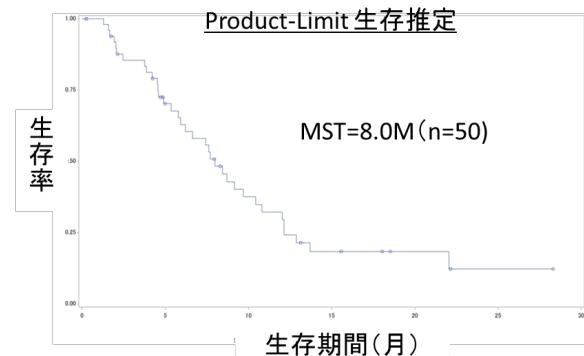
1422 : HLA-A24陰性

1423 : アンチ-優先

37/104例(約36%)

3. 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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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一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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一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

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に 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

4. 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
5. 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

付属病院、藤田保健衛生大学病院、北里大学病院、京都大学医学部付属病院)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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 久留米大学がんワクチンセンター 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一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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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) 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、第一相多施設共同臨床試験 (探索的臨床研究) 及び企業主導の第一相治験・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に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

6. 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
7. 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抗体値と陰性対照ペプチド群(バックグラウンド)に対する抗体値(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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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一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 Grade) 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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第一相治験・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に 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. 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
2. 当該分担での研究成果は現時点で以下の通りである。

治験実施計画書に基づき、本登録患者 21 症例分（久留米大学病院 5 例、埼玉医科大学国際医療センター 1 例、国立がん研究センター中央病院 4 例、広島大学病院 1 例、山口大学医学部附属病院 1 例、北海道大学病院 1 例、杏林大学医学部附属病院 2 例、藤田保健衛生大学病院 3 例、北里大学病院 3 例）の中央病理判定を行なった。その結果 21 例すべてが Glioblastoma (WHO Grade IV) であった。

実施医療機関名	症例番号	判定結果
久留米大学病院	1110	Glioblastoma (IV)
	1111	Glioblastoma (IV)
	1112	Glioblastoma (IV)
	1113	Glioblastoma (IV)
	1114	Glioblastoma (IV)
埼玉医科大学 国際医療センター	1207	Glioblastoma (IV)
国立がん研究センター 中央病院	1420	Glioblastoma (IV)
	1421	Glioblastoma (IV)
	1424	Glioblastoma (IV)
	1425	Glioblastoma (IV)
広島大学病院	1506	Glioblastoma (IV)
山口大学医学部 附属病院	1703	Glioblastoma (IV)
	2102	Glioblastoma (IV)
杏林大学医学部 附属病院	2303	Glioblastoma (IV)
	2304	Glioblastoma (IV)
藤田保健衛生大学病院	2402	Glioblastoma (IV)
	2402	Glioblastoma (IV)
	2403	Glioblastoma (IV)
北里大学病院	2702	Glioblastoma (IV)
	2802	Glioblastoma (IV)
	2803	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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 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一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。

埼玉医科大学国際医療センターでは、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一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

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に 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

3. 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
4. 当該分担での研究成果は現時点で以下の通りである。

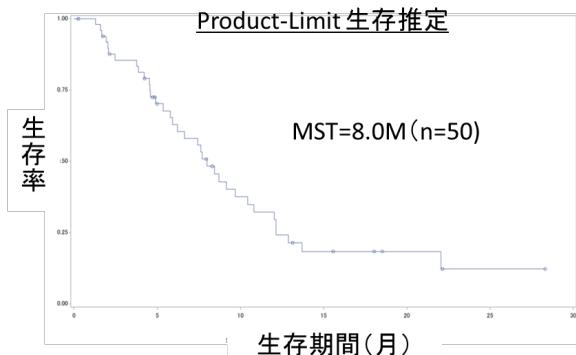
埼玉医科大学では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 2 例で、いずれも治験に登録された。2 例とも第 1 コース途中もしくは終了時で、原疾患の悪化などで試験中止となっている。

5. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 成田 善孝 独立行政法人国立がん研究センター 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一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 年度の独立行政法人国立がん研究センターにおける同意取得例は 5 例であったが、スクリーニング脱落例（アバスチン投与を優先）が 1 例あり、本登録例症例は 4 例となった。その 4 例ともに第 1 コース途中で原疾患の悪化など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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第一相治験・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 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

6. 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
 7. 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 3 月 2 日時点の平成 26 年度の独立行政法人国立がん研究センターにおける同意取得例は 5 例であったが、スクリーニング脱落例（アバスチン投与を優先）が 1 例あり、本登録例症例は 4 例となった。その 4 例ともに第 1 コース途中で原疾患の悪化などに伴う試験中止となった。前年度からの投与継続例が 1 例（症例番号 1421）あり、その症例では第 2 コース 17 回投与されたが、腫瘍増大ということで試験中止となった。当院において、本年度内での死亡イベント 1 件および重篤な有害事象（SAE）2 症例 4 件（症例番号 1424：肺塞栓、1426：痙攣発作 2 回、意識消失発作）であった。

肺塞栓は因果関係が否定されなかつたが、痙攣発作および意識消失発作に関しては、治験薬との因果関係は否定された。

尚、当センターでの本研究開始からこれまでの同意取得例は 28 例で、その内、スクリーニング脱落例が 14 例（10 例が HLA-A24 隆性、1 例が TMZ の継続投与希望、1 例がアバスチンの優先投与希望、1 例が WBC 低値、1 例が Gliosarcome）で、残り 14 例が本治験に登録された。その内、10 例が第 1 コースで、4 例が第 2 コースで原疾患の悪化などで試験中止となった。

本同意取得例の被験者背景（本年度のセンターにおける症例を赤字）を下図に示した。

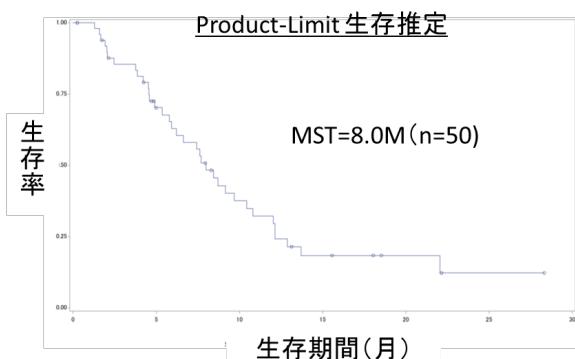
同意取得例の内訳

平成27年3月2日時点



8. 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療は当初予定より遅延しているものの、安全性に問題はなく、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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 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一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 年度の埼玉医科大学国際医療センターにおける同意取得例は 1 例で、スクリーニング脱落例（HLA-A24 陰性）であった。前年度からの投与継続例が 1 例（症例番号 1206）あり、その症例では第 8 コース目に入り、現在、投与継続中である。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第一相治験・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に 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

9. 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

10. 当該分担での研究成果は現時点では以下の通りである。

同意取得例の内訳等

平成 27 年 3 月 2 日時点の平成 26 年度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 1 例で、スクリーニング脱落例 (HLA-A24 隆性) であった。前年度からの投与継続例が 1 例(症例番号 1206)あり、その症例では第 8 コース目に入り、現在、投与継続中である。

尚、当センターでの本研究開始からこれまでの同意取得例は 9 例で、その内、スクリーニング脱落例が 5 例(3 例が HLA-A24 隆性、1 例が抗がん剤の継続投与希望、1 例が髄液播種)で、残り 4 例が本治験に登録された。その内、3 例が第 1 コースで、原疾患の悪化などで試験中止となり、残り 1 例は第 8 コース投与継続中である。

当院において、本年度内での死亡イベントおよび重篤な有害事象 (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。

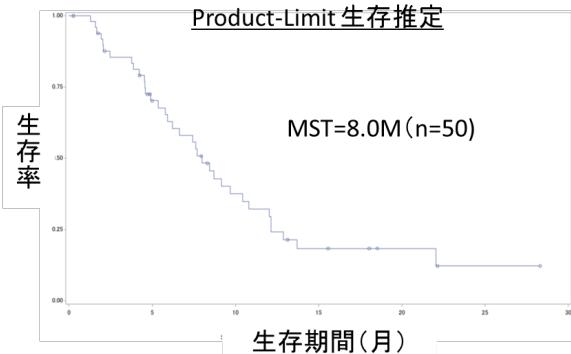
同意取得例の内訳

平成27年3月2日時点



11. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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
該当せず

H. 知的財産権の出願・登録状況：
・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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 井上 亨 福岡大学 教授
安部 洋 福岡大学 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一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。

福岡大学病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同

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に 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

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. 当該分担での研究成果は現時点で以下の通りである。

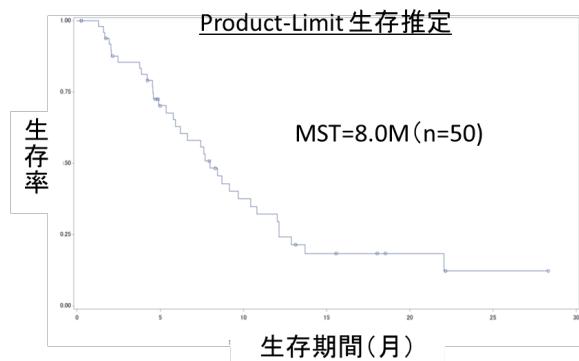
福岡大学病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 3 例で、その内、スクリーニング脱落例 (HLA-A24 陰性) が 2 例あり、本登録例症例は 1 例であった。その 1 例は投与開始前に脳梗塞を発症し、PS 悪化のために試験中止となっている。

14. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 上羽 哲也 高知大学 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一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。

高知大学医学部附属病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一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

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に 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。

B. 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

15. 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
16. 当該分担での研究成果は現時点で以下の通りである。

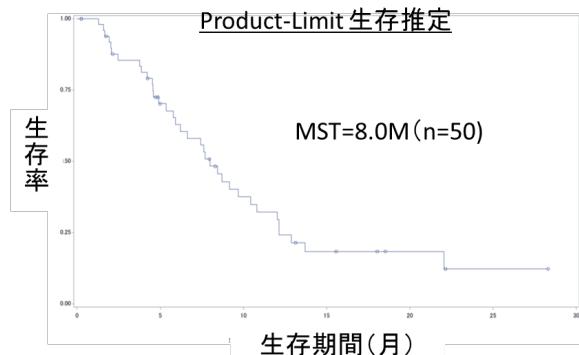
高知大学医学部附属病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 1 例もなかった。

D. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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 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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 栗栖 薫 広島大学大学院 教授
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一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 年度の広島大学における同意取得例は 1 例で、本治験に登録された。その 1 例は第 1 コースで、現在投与継続中である。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同

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

登録終了時までに 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

18. 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

19. 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 3 月 2 日時点の平成 26 年度の広島大学における同意取得例は 1 例で、本治験に登録された。その 1 例は第 1 コースで、現在投与継続中である。前年度からの継続投与が行なわれている症例(症例番号 1503)では、第 9 コース目の投与が終了した。また、別の症例(症例番号 1506)では、第 1 コース 3 回投与において、腫瘍増大や播種多発が見つかり、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 7 例で、その内、スクリーニング脱落例が 1 例(HLA-A24 隆性)で、残り 6 例が本治験に登録された。その内、2 例が第 1 コース内で、1 例が第 2 コース内で、1 例が第 4 コース内で、原疾患の悪化などで試験中止となっている。残り 2 例は第 1 コースおよび第 9 コースに入り、現在も投与が継続

されている。

当院において、本年度内での死亡イベントおよび重篤な有害事象(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



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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 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一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 年度の国立病院機構京都医療センターにおける同意取得例は 2 例であったが、HLA-A24 陰性および腫瘍がテント下まで及んだため 2 例ともスクリーニング脱落例となった。

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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同

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

登録終了時までに 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

21. 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
22. 当該分担での研究成果は現時点では以下の通りである。

同意取得例の内訳等

平成 27 年 3 月 2 日時点の平成 26 年度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 2 例であったが、HLA-A24 陰性および腫瘍がテント下まで及んだため 2 例ともスクリーニング脱落例となった。また、前年度からの継続投与例もなかった。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 5 例で、その内、スクリーニング脱落例が 3 例(HLA-A24 陰性、病理検査で Grade 3、腫瘍がテント下まで及んだ)で、残り 2 例が本治験に登録され、2 例とも第 1 コース内で、原疾患の悪化などで試験中止となっている。

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

同意取得 104例	
本登録 59例	スクリーニング脱落 45例
第1コース 45例	HLA-A24陰性 1504 : HLA-A24陰性
1106 : 6回中止(死亡)	1102 : HLA-A24陰性
1107 : 16回中止(死亡)	1105 : HLA-A24陰性
1110 : 12回中止(死亡)	1108 : HLA-A24陰性
1111 : 5回中止(死亡)	1109 : HLA-A24陰性
1112 : 4回中止(死亡)	1110 : HLA-A24陰性
1113 : 1回中止(死)	1111 : HLA-A24陰性
1202 : 6回中止(死)	1112 : HLA-A24陰性
1203 : 10回中止(死)	1113 : HLA-A24陰性
1207 : 1回中止(死)	1114 : HLA-A24陰性
1301 : 1回中止(死)	1115 : HLA-A24陰性
1302 : 1回中止(死)	1116 : HLA-A24陰性
1401 : 1回中止(死)	1117 : HLA-A24陰性
1407 : 10回中止(死)	1118 : HLA-A24陰性
1409 : 1回中止(死)	1119 : HLA-A24陰性
1416 : 1回中止(死)	1120 : HLA-A24陰性
1420 : 1回中止(死)	1121 : HLA-A24陰性
1424 : 2回中止(死)	1122 : HLA-A24陰性
1425 : 中止	1123 : HLA-A24陰性
1426 : 中止	1124 : HLA-A24陰性
1427 : 3回中止(死)	1125 : HLA-A24陰性
1502 : 1回中止(死)	1126 : HLA-A24陰性
1506 : 3回中止	1127 : HLA-A24陰性
	1128 : HLA-A24陰性
	1129 : HLA-A24陰性
	1130 : HLA-A24陰性
	1131 : HLA-A24陰性
	1132 : HLA-A24陰性
	1133 : HLA-A24陰性
	1134 : HLA-A24陰性
	1135 : HLA-A24陰性
	1136 : HLA-A24陰性
	1137 : HLA-A24陰性
	1138 : HLA-A24陰性
	1139 : HLA-A24陰性
	1140 : HLA-A24陰性
	1141 : HLA-A24陰性
	1142 : HLA-A24陰性
	1143 : HLA-A24陰性
	1144 : HLA-A24陰性
	1145 : HLA-A24陰性
	1146 : HLA-A24陰性
	1147 : HLA-A24陰性
	1148 : TMZ耐性
	1149 : HLA-A24陰性
	1150 : HLA-A24陰性
	1151 : HLA-A24陰性
	1152 : HLA-A24陰性
	1153 : HLA-A24陰性
	1154 : HLA-A24陰性
	1155 : HLA-A24陰性
	1156 : HLA-A24陰性
	1157 : HLA-A24陰性
	1158 : HLA-A24陰性
	1159 : HLA-A24陰性
	1160 : HLA-A24陰性
	1161 : HLA-A24陰性
	1162 : HLA-A24陰性
	1163 : HLA-A24陰性
	1164 : HLA-A24陰性
	1165 : HLA-A24陰性
	1166 : HLA-A24陰性
	1167 : HLA-A24陰性
	1168 : HLA-A24陰性
	1169 : HLA-A24陰性
	1170 : HLA-A24陰性
	1171 : HLA-A24陰性
	1172 : HLA-A24陰性
	1173 : HLA-A24陰性
	1174 : HLA-A24陰性
	1175 : HLA-A24陰性
	1176 : HLA-A24陰性
	1177 : HLA-A24陰性
	1178 : HLA-A24陰性
	1179 : HLA-A24陰性
	1180 : HLA-A24陰性
	1181 : HLA-A24陰性
	1182 : HLA-A24陰性
	1183 : HLA-A24陰性
	1184 : HLA-A24陰性
	1185 : HLA-A24陰性
	1186 : HLA-A24陰性
	1187 : HLA-A24陰性
	1188 : HLA-A24陰性
	1189 : HLA-A24陰性
	1190 : HLA-A24陰性
	1191 : HLA-A24陰性
	1192 : HLA-A24陰性
	1193 : HLA-A24陰性
	1194 : HLA-A24陰性
	1195 : HLA-A24陰性
	1196 : HLA-A24陰性
	1197 : HLA-A24陰性
	1198 : HLA-A24陰性
	1199 : HLA-A24陰性
	1200 : HLA-A24陰性
	1201 : 抗癌剤耐性
	1202 : 薬液漏れ
	1203 : HLA-A24陰性
	1204 : HLA-A24陰性
	1205 : HLA-A24陰性
	1206 : HLA-A24陰性
	1207 : HLA-A24陰性
	1208 : HLA-A24陰性
	1209 : HLA-A24陰性
	1210 : HLA-A24陰性
	1211 : HLA-A24陰性
	1212 : HLA-A24陰性
	1213 : HLA-A24陰性
	1214 : HLA-A24陰性
	1215 : HLA-A24陰性
	1216 : HLA-A24陰性
	1217 : HLA-A24陰性
	1218 : HLA-A24陰性
	1219 : HLA-A24陰性
	1220 : HLA-A24陰性
	1221 : HLA-A24陰性
	1222 : HLA-A24陰性
	1223 : HLA-A24陰性
	1224 : HLA-A24陰性
	1225 : HLA-A24陰性
	1226 : HLA-A24陰性
	1227 : HLA-A24陰性
	1228 : HLA-A24陰性
	1229 : HLA-A24陰性
	1230 : HLA-A24陰性
	1231 : HLA-A24陰性
	1232 : HLA-A24陰性
	1233 : HLA-A24陰性
	1234 : HLA-A24陰性
	1235 : HLA-A24陰性
	1236 : HLA-A24陰性
	1237 : HLA-A24陰性
	1238 : HLA-A24陰性
	1239 : HLA-A24陰性
	1240 : HLA-A24陰性
	1241 : HLA-A24陰性
	1242 : HLA-A24陰性
	1243 : HLA-A24陰性
	1244 : HLA-A24陰性
	1245 : HLA-A24陰性
	1246 : HLA-A24陰性
	1247 : HLA-A24陰性
	1248 : HLA-A24陰性
	1249 : HLA-A24陰性
	1250 : HLA-A24陰性
	1251 : HLA-A24陰性
	1252 : HLA-A24陰性
	1253 : HLA-A24陰性
	1254 : HLA-A24陰性
	1255 : HLA-A24陰性
	1256 : HLA-A24陰性
	1257 : HLA-A24陰性
	1258 : HLA-A24陰性
	1259 : HLA-A24陰性
	1260 : HLA-A24陰性
	1261 : HLA-A24陰性
	1262 : HLA-A24陰性
	1263 : HLA-A24陰性
	1264 : HLA-A24陰性
	1265 : HLA-A24陰性
	1266 : HLA-A24陰性
	1267 : HLA-A24陰性
	1268 : HLA-A24陰性
	1269 : HLA-A24陰性
	1270 : HLA-A24陰性
	1271 : HLA-A24陰性
	1272 : HLA-A24陰性
	1273 : HLA-A24陰性
	1274 : HLA-A24陰性
	1275 : HLA-A24陰性
	1276 : HLA-A24陰性
	1277 : HLA-A24陰性
	1278 : HLA-A24陰性
	1279 : HLA-A24陰性
	1280 : HLA-A24陰性
	1281 : HLA-A24陰性
	1282 : HLA-A24陰性
	1283 : HLA-A24陰性
	1284 : HLA-A24陰性
	1285 : HLA-A24陰性
	1286 : HLA-A24陰性
	1287 : HLA-A24陰性
	1288 : HLA-A24陰性
	1289 : HLA-A24陰性
	1290 : HLA-A24陰性
	1291 : HLA-A24陰性
	1292 : HLA-A24陰性
	1293 : HLA-A24陰性
	1294 : HLA-A24陰性
	1295 : HLA-A24陰性
	1296 : HLA-A24陰性
	1297 : HLA-A24陰性
	1298 : HLA-A24陰性
	1299 : HLA-A24陰性
	1300 : HLA-A24陰性
	1301 : HLA-A24陰性
	1302 : HLA-A24陰性
	1303 : HLA-A24陰性
	1304 : HLA-A24陰性
	1305 : HLA-A24陰性
	1306 : HLA-A24陰性
	1307 : HLA-A24陰性
	1308 : HLA-A24陰性
	1309 : HLA-A24陰性
	1310 : HLA-A24陰性
	1311 : HLA-A24陰性
	1312 : HLA-A24陰性
	1313 : HLA-A24陰性
	1314 : HLA-A24陰性
	1315 : HLA-A24陰性
	1316 : HLA-A24陰性
	1317 : HLA-A24陰性
	1318 : HLA-A24陰性
	1319 : HLA-A24陰性
	1320 : HLA-A24陰性
	1321 : HLA-A24陰性
	1322 : HLA-A24陰性
	1323 : HLA-A24陰性
	1324 : HLA-A24陰性
	1325 : HLA-A24陰性
	1326 : HLA-A24陰性
	1327 : HLA-A24陰性
	1328 : HLA-A24陰性
	1329 : HLA-A24陰性
	1330 : HLA-A24陰性
	1331 : HLA-A24陰性
	1332 : HLA-A24陰性
	1333 : HLA-A24陰性
	1334 : HLA-A24陰性
	1335 : HLA-A24陰性
	1336 : HLA-A24陰性
	1337 : HLA-A24陰性
	1338 : HLA-A24陰性
	1339 : HLA-A24陰性
	1340 : HLA-A24陰性
	1341 : HLA-A24陰性
	1342 : HLA-A24陰性
	1343 : HLA-A24陰性
	1344 : HLA-A24陰性
	1345 : HLA-A24陰性
	1346 : HLA-A24陰性
	1347 : HLA-A24陰性
	1348 : HLA-A24陰性
	1349 : HLA-A24陰性
	1350 : HLA-A24陰性
	1351 : HLA-A24陰性
	1352 : HLA-A24陰性
	1353 : HLA-A24陰性
	1354 : HLA-A24陰性
	1355 : HLA-A24陰性
	1356 : HLA-A24陰性
	1357 : HLA-A24陰性
	1358 : HLA-A24陰性
	1359 : HLA-A24陰性
	1360 : HLA-A24陰性
	1361 : HLA-A24陰性
	1362 : HLA-A24陰性
	1363 : HLA-A24陰性
	1364 : HLA-A24陰性
	1365 : HLA-A24陰性
	1366 : HLA-A24陰性
	1367 : HLA-A24陰性
	1368 : HLA-A24陰性
	1369 : HLA-A24陰性
	1370 : HLA-A24陰性
	1371 : HLA-A24陰性
	1372 : HLA-A24陰性
	1373 : HLA-A24陰性
	1374 : HLA-A24陰性
	1375 : HLA-A24陰性
	1376 : HLA-A24陰性
	1377 : HLA-A24陰性
	1378 : HLA-A24陰性
	1379 : HLA-A24陰性
	1380 : HLA-A24陰性
	1381 : HLA-A24陰性
	1382 : HLA-A24陰性
	1383 : HLA-A24陰性
	1384 : HLA-A24陰性
	1385 : HLA-A24陰性
	1386 : HLA-A24陰性
	1387 : HLA-A24陰性
	1388 : HLA-A24陰性
	1389 : HLA-A24陰性
	1390 : HLA-A24陰性
	1391 : HLA-A24陰性
	1392 : HLA-A24陰性
	1393 : HLA-A24陰性
	1394 : HLA-A24陰性
	1395 : HLA-A24陰性
	1396 : HLA-A24陰性
	1397 : HLA-A24陰性
	1398 : HLA-A24陰性
	1399 : HLA-A24陰性
	1400 : HLA-A24陰性
	1401 : HLA-A24陰性
	1402 : HLA-A24陰性
	1403 : HLA-A24陰性
	1404 : HLA-A24陰性
	1405 : HLA-A24陰性
	1406 : HLA-A24陰性
	1407 : HLA-A24陰性
	1408 : HLA-A24陰性
	1409 : HLA-A24陰性
	1410 : HLA-A24陰性
	1411 : HLA-A24陰性
	1412 : HLA-A24陰性
	1413 : HLA-A24陰性
	1414 : HLA-A24陰性
	1415 : HLA-A24陰性
	1416 : HLA-A24陰性
	1417 : HLA-A24陰性
	1418 : HLA-A24陰性
	1419 : HLA-A24陰性
	1420 : HLA-A24陰性
	1421 : HLA-A24陰性
	1422 : HLA-A24陰性
	1423 : HLA-A24陰性
	1424 : HLA-A24陰性
	1425 : HLA-A24陰性
	1426 : HLA-A24陰性
	1427 : HLA-A24陰性
	1428 : HLA-A24陰性
	1429 : HLA-A24陰性
	1430 : HLA-A24陰性
	1431 : HLA-A24陰性
	1432 : HLA-A24陰性
	1433 : HLA-A24陰性
	1434 : HLA-A24陰性
	1435 : HLA-A24陰性
	1436 : HLA-A24陰性
	1437 : HLA-A24陰性
	1438 : HLA-A24陰性
	1439 : HLA-A24陰性
	1440 : HLA-A24陰性
	1441 : HLA-A24陰性
	1442 : HLA-A24陰性
	1443 : HLA-A24陰性
	1444 : HLA-A24陰性
	1445 : HLA-A24陰性
	1446 : HLA-A24陰性
	1447 : HLA-A24陰性
	1448 : HLA-A24陰性
	1449 : HLA-A24陰性
	1450 : HLA-A24陰性
	1451 : HLA-A24陰性
	1452 : HLA-A24陰性
	1453 : HLA-A24陰性
	1454 : HLA-A24陰性
	1455 : HLA-A24陰性
	1456 : HLA-A24陰性
	1457 : HLA-A24陰性
	1458 : HLA-A24陰性
	1459 : HLA-A24陰性
	1460 : HLA-A24陰性
	1461 : HLA-A24陰性
	1462 : HLA-A24陰性
	1463 : HLA-A24陰性
	1464 : HLA-A24陰性
	1465 : HLA-A24陰性
	1466 : HLA-A24陰性
	1467 : HLA-A24陰性
	1468 : HLA-A24陰性
	1469 : HLA-A24陰性
	1470 : HLA-A24陰性
	1471 : HLA-A24陰性
	1472 : HLA-A24陰性
	1473 : HLA-A24陰性
	1474 : HLA-A24陰性
	1475 : HLA-A24陰性
	1476 : HLA-A24陰性
	1477 : HLA-A24陰性
	1478 : HLA-A24陰性
	1479 : HLA-A24陰性

- ・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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 出口 誠 山口大学大学院 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一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 年度の山口大学医学部附属病院における同意取得例は 1 例であったが、HLA-A24 陰性であったためスクリーニング脱落例となつた。

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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同

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

登録終了時までに 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

24. 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
25. 当該分担での研究成果は現時点では以下の通りである。

同意取得例の内訳等

平成 27 年 3 月 2 日時点の平成 26 年度の山口大学医学部附属病院における同意取得例は 1 例であったが、HLA-A24 陰性であったためスクリーニング脱落例となった。また、前年度からの継続投与例もなかった。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 4 例で、その内、スクリーニング脱落例が 3 例(3 例とも HLA-A24 陰性)で、残り 1 例が本治験に登録され、第 1 コース 1 回投与後、本人希望のため試験中止となっている。

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。

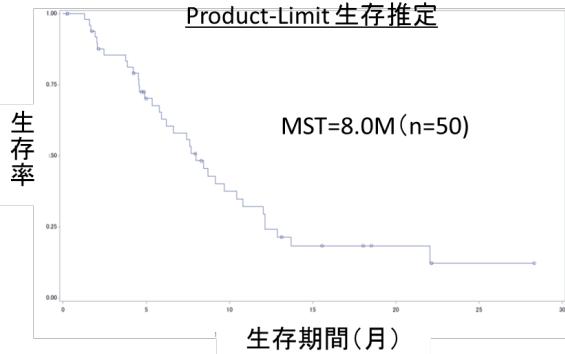
同意取得例の内訳

平成 27 年 3 月 2 日時点



26. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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 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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 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一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。

宮崎大学医学部附属病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一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

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に 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

27. 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
28. 当該分担での研究成果は現時点では以下の通りである。

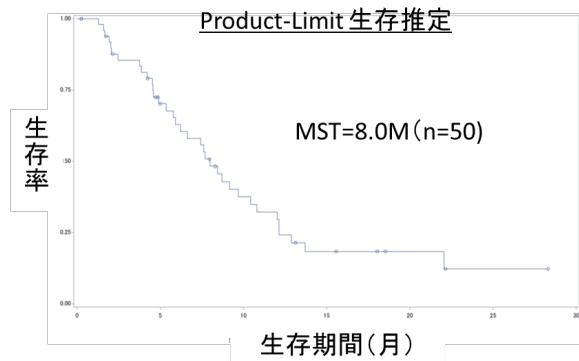
宮崎大学医学部附属病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 2 例で、2 例ともに本登録例症例となった。その内 1 例は投与第 1 コース 6 回投与で、もう 1 例は投与第 3 コース 20 回投与で、癌疾患の悪化のために試験中止となっている。

29. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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 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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 富永 悅二 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一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。

東北大学病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一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

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に 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

30. 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
31. 当該分担での研究成果は現時点で以下の通りである。

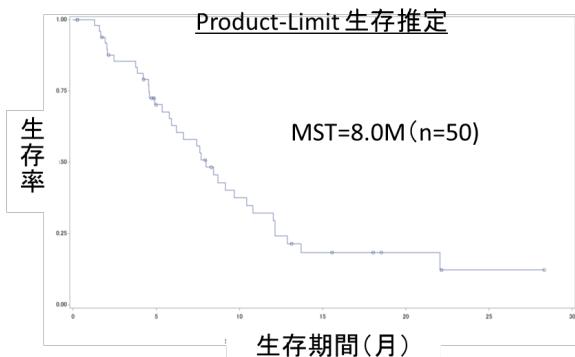
東北大学病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 6 例で、その内、スクリーニング脱落例 (HLA-A24 陰性) が 3 例あり、本登録例症例は 3 例であった。登録症例の内 2 例は投与第 1 コース 5 回投与で、癌疾患の悪化のために試験中止となっている。残りの 1 例は投与第 4 コース 27 回まで投与でき、最終投与から 6 ヶ月後以降の生存確認票にて生存を確認できている。

32. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 小林 浩之 北海道大学病院 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一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 年度の北海道大学病院における同意取得例は 2 例で、いずれも、本治験に登録された。その 2 例は第 1 コース 5 回投与または 3 回投与できたが、原疾患の悪化あるいは PS 低下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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同

臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第二相治験・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

登録終了時までに 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

33. 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
34. 当該分担での研究成果は現時点では以下の通りである。

同意取得例の内訳等

平成 27 年 3 月 2 日時点の平成 26 年度の北海道大学病院における同意取得例は 2 例で、いずれも、本治験に登録された。その 2 例は第 1 コース 5 回投与または 3 回投与できたが、原疾患の悪化あるいは PS 低下に伴う試験中止となった。また、前年度からの継続投与例はなかった。

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。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 3 例で、その内、スクリーニング脱落例が 1 例(HLA-A24 隆性)で、残り 2 例が本治験に登録され、第 1 コース途中で試験中止となっている。

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。

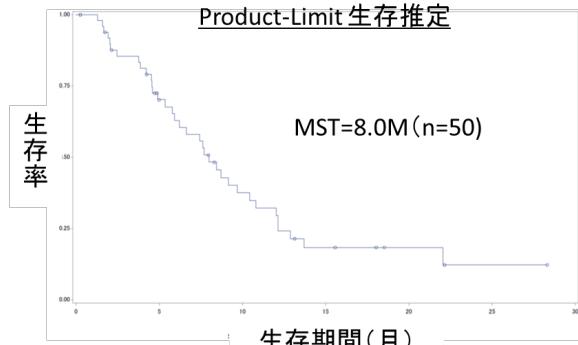
同意取得例の内訳

平成 27 年 3 月 2 日時点



35. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 田宮 隆 香川大学 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一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。

香川大学医学部附属病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一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

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に 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

36. 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
37. 当該分担での研究成果は現時点で以下の通りである。

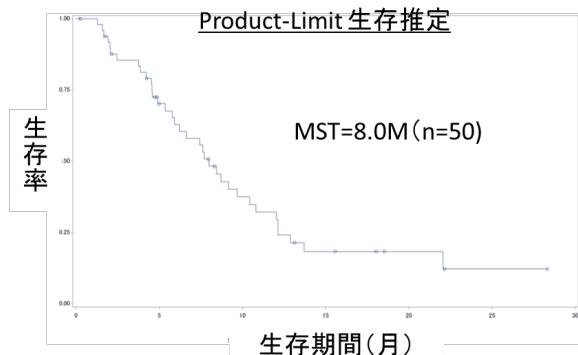
香川大学医学部附属病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 1 例で、その 1 例は本登録例症例となった。その症例は投与第 1 コース 2 回投与で、原疾患の悪化のために試験中止となっている。

38. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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 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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 永根基雄 杏林大学 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一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 年度の杏林大学医学部付属病院における同意取得例は 2 例で、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 3 コース 18 回投与ができたが、2 回連続の MRI 増大による試験中止となった。

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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第一相治験・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に 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

39. 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

40. 当該分担での研究成果は現時点では以下の通りである。

同意取得例の内訳等

平成 27 年 3 月 2 日時点の平成 26 年度の杏林大学医学部付属病院における同意取得例は 2 例で、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 3 コース 18 回投与ができたが、2 回連続の MRI 増大による試験中止となった。

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。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 5 例で、その内、スクリーニング脱落例が 3 例 (3 例ともに HLA-A24 陰性) で、残り 2 例が本治験に登録され、第 1 コースおよび第 3 コース途中で、原疾患の悪化などで試験中止となっている。

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



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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 廣瀬 雄一 藤田保健衛生大学病院 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一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 年度の藤田保健衛生大学病院における同意取得例は 2 例であった。いずれも、本治験に登録され、2 例とも第 1 コース 6 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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同

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

登録終了時までに 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

42. 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

43. 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 3 月 2 日時点の平成 26 年度の藤田保健衛生大学病院における同意取得例は 2 例であった。いずれも、本治験に登録され、2 例とも第 1 コース 6 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。前年度に原疾患の悪化により、投与が中止していた症例(症例番号 2402)のその後の経過観察を行なっていたが、死亡イベントとなつた。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 4 例で、その内、スクリーニング脱落例が 1 例(HLA-A24 隆性)で、残り 3 例が本治験に登録された。その内、2 例が第 1 コース内で、原疾患の悪化などで試験中止となつたが、残り 1 例は現在も投与が継続されている。

当院において、本年度内で、原疾患の悪化によ

る死亡イベントが 2 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。

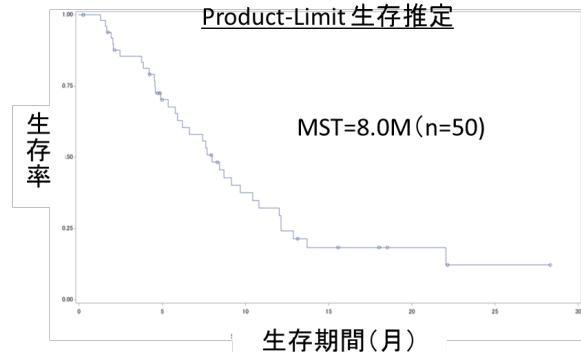
同意取得例の内訳

平成27年3月2日時点



44. 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遅延しているものの、安全性に問題なく、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

[HLA-A24 隆性]

37/104 例(約 56%)

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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 伊達 真 岡山大学 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一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。

岡山大学病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一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

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に 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。

B. 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

45. 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
46. 当該分担での研究成果は現時点で以下の通りである。

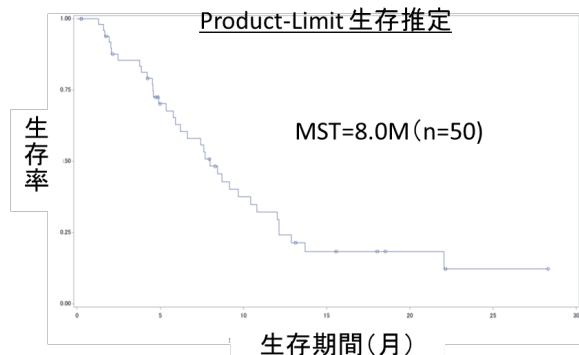
岡山大学病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

尚、本研究開始からこれまでの同意取得例は 1 例もなかった。

D. 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。



E. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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 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。

F. 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。

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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 隅部 俊宏 北里大学医学部 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一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 年度の北里大学における同意取得例は 4 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 3 例であった。1 例は第 1 コース 1 回投与を行なったが、進行大腸がんが見つかり、試験中止となつたが、残りの 2 例は第 1 コース投与継続中および投与開始前の状態である。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同臨床試験（探索的臨床研究）及び企業主導の第一相治験・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に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

48. 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

49. 当該分担での研究成果は現時点では以下の通りである。

同意取得例の内訳等

平成27年3月2日時点の平成26年度の北里大学における同意取得例は4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3例であった。1例は第1コース1回投与を行なったが、進行大腸がんが見つかり、試験中止となつたが、残りの2例は第1コース投与継続中および投与開始前の状態である。

当院において、本年度内での死亡イベントはな

かったが、重篤な有害事象(SAE)として、進行大腸癌が見つかったが、潜血便陽性の反応が治験薬投与前から認められていたため、治験薬との因果関係は否定された。

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



ね順調に経過していると自己評価している。今後はアバストン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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 荒川 芳輝 京都大学 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一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 年度の京都大学における同意取得例は 5 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 4 例であった。但し、その 1 例は選択基準の放射線照射量を満たしていないため、投与開始前に試験中止となった。2 例は第 1 コース投与を行なったが、原疾患の悪化のため試験中止となり、1 例は現在、第 1 コースを投与継続中である。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同臨床試験（探索的臨床研究）及び企業主導の第一相治験・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に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

51. 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

52. 当該分担での研究成果は現時点では以下の通りである。

同意取得例の内訳等

平成27年3月2日時点の平成26年度の京都大学における同意取得例は5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4例であった。但し、その1例は選択基準の放射線照射量を満たしていないため、投与開始前に試験中止となった。2例は第1コース投与を行なったが、原疾患の悪化のため試験中止となつた。尚、現在、1例は第1コースとして投与継続

中である。

当院において、本年度内での死亡イベントは2例認められたが、それ以外の重篤な有害事象(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

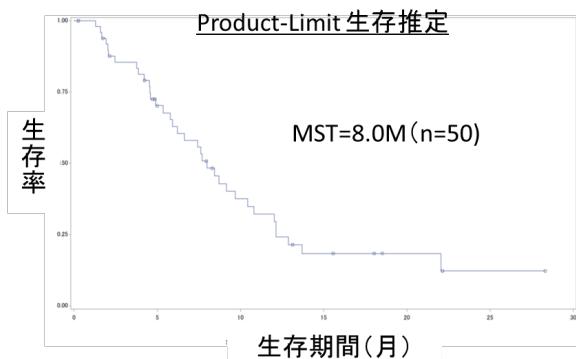


[HLA-A24陰性]

37/104例(約36%)

53. 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26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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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。今後はアバストン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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 夏目敦至 名古屋大学 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一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。

名古屋大学医学部附属病院では、平成 26 年 10 月に IRB の承認を取得し、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当院における同意取得例はなかった。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同

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

登録終了時までに 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。

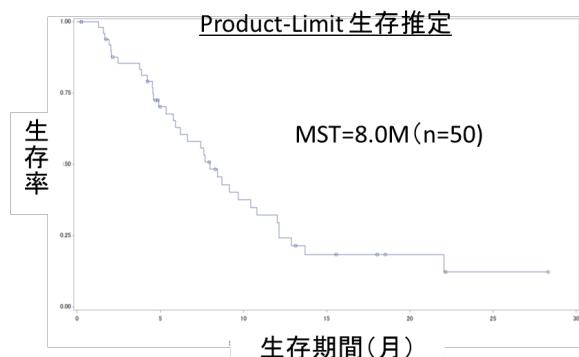
C. 研究成果

54. 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
55. 当該分担での研究成果は現時点では以下の通りである。

名古屋大学医学部附属病院では、平成 26 年 10 月に IRB の承認を取得し、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当院における同意取得例はなかった。

56. 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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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 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

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）
委託業務成果報告（業務項目）

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 角間 辰之 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一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 11 月 21 日で一旦打ち切りとし、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。また、平成 26 年 12 月 12 日に死亡イベントが 35 例に達し、平成 27 年 3 月 10 日に中間解析の効果安全性評価委員会を実施する。

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、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一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一相二重盲検比較臨床試験を実施する。「基本デザイン」は第一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、第一相多施設共同臨床試験(探索的臨床研究)及び企業主導の第一相治験・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に 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。

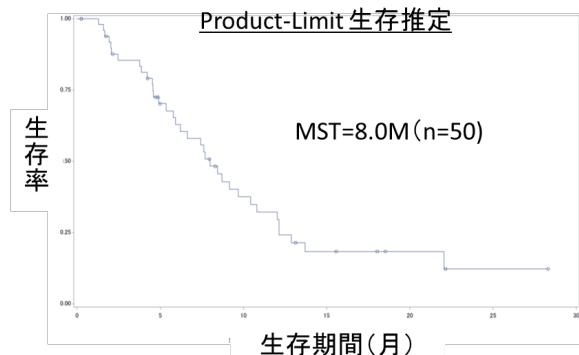
C. 研究成果

57. 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
58. 当該分担での研究成果は現時点で以下の通りである。

死亡イベントが 35 例に達したので、平成 26 年 11 月 21 日で一旦打ち切りとし、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。

また、中間解析を行なうために、平成 26 年 12 月 12 日に死亡イベントが 35 例に達し、それまでに集積した 52 症例について、平成 27 年 1 月 30 日に症例検討会において解析対象集団の検討を行なった。その結果、治験薬投与前に中止しており、治験薬の投与がおこなわれていない 2 症例については、安全性および有効性解析集団から除外する

こととし、50 例を解析集団とすることにした。



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遅延しているものの、安全性に問題はなく、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 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