

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

**標準治療抵抗性神経膠芽腫に対するペプチドワクチンの
第三相臨床研究に関する研究**

平成 26 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 伊東 恭悟

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

・総括研究報告

標準治療抵抗性神経膠芽腫に対するペプチドワクチンの第三相臨床研究に関する研究

伊東 恭悟 1

・分担研究報告

1 . <u>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</u>	
寺崎 瑞彦 6
2 . <u>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</u>	
山田 亮 9
3 . <u>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</u>	
笹田 哲朗・松枝 智子 11
4 . <u>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</u>	
杉田 保雄 14
5 . <u>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</u>	
藤巻 高光 16
6 . <u>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</u>	
成田 善孝 18
7 . <u>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</u>	
西川 亮 21
8 . <u>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</u>	
井上 亨・安部 洋 24
9 . <u>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</u>	
上羽 哲也 26
10 . <u>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</u>	
栗栖 薫・杉山 一彦 28
11 . <u>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</u>	
青木 友和 31
12 . <u>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</u>	
出口 誠 34
13 . <u>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</u>	
竹島 秀雄 37
14 . <u>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</u>	
富永 悅二 39
15 . <u>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</u>	
小林 浩之 41

1 6 . <u>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</u>	· · · · · 4 4
田宮 隆	
1 7 . <u>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</u>	· · · · · 4 6
永根 基雄	
1 8 . <u>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</u>	· · · · · 4 9
廣瀬 雄一	
1 9 . <u>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</u>	· · · · · 5 2
伊達 黙	
2 0 . <u>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</u>	· · · · · 5 4
隈部 俊宏	
2 1 . <u>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</u>	· · · · · 5 7
荒川 芳輝	
2 2 . <u>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</u>	· · · · · 6 0
夏目 敦至	
2 3 . <u>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</u>	· · · · · 6 2
角間 辰之	
 . 研究成果の刊行に関する一覧表	· · · · · 6 4
 . 研究成果の刊行物・別刷	· · · · · 6 5

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（総合）

標準治療抵抗性神経膠芽腫に対するペプチドワクチンの第三相臨床研究に関する研究

研究代表者 伊東 恭悟 久留米大学教授

研究要旨

本研究では、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立を最終目的として、まず HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する臨床試験を第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。

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

なお、これらの SAE については、その都度、全施設の治験責任医師へ報告し、意見書を取得している。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
寺崎 瑞彦・久留米大学・准教授
山田 亮・久留米大学・教授
笹田 哲朗・久留米大学・准教授
松枝智子・久留米大学・講師
杉田保雄・久留米大学・教授
藤巻 高光・埼玉医科大学・教授
成田 善孝・独立行政法人国立がん研究センター・科長
西川 亮・埼玉医科大学国際医療センター・教授
井上 亨・福岡大学・教授
上羽 哲也・高知大学・教授
栗栖 薫・広島大学大学院・教授
杉山一彦・広島大学病院・教授
青木 友和・国立病院機構京都医療センター・医長
出口 誠・山口大学大学院・助教
竹島 秀雄・宮崎大学・教授
富永 悅二・東北大学・教授
小林 浩之・北海道大学病院・講師
田宮 隆・香川大学・教授
永根基雄・杏林大学・教授
廣瀬雄一・藤田保健衛生大学病院・教授
伊達 勲・岡山大学・教授
隈部俊宏・北里大学医学部・教授
荒川芳輝・京都大学・助教
夏目敦至・名古屋大学・准教授
角間 辰之・久留米大学・教授

A. 研究目的

(1) 本研究目的は、進行、再発、難治がんに対する新規の治療法確立である。具体的には、平成 23

年度から厚生労働科学研究費の助成をうけて実施してきた HLA-A24 陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン投与の有効性と安全性を検証する第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 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

研究実施体制(平成 26 年度の変更点)

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



本研究計画(当初計画からの変更点):

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

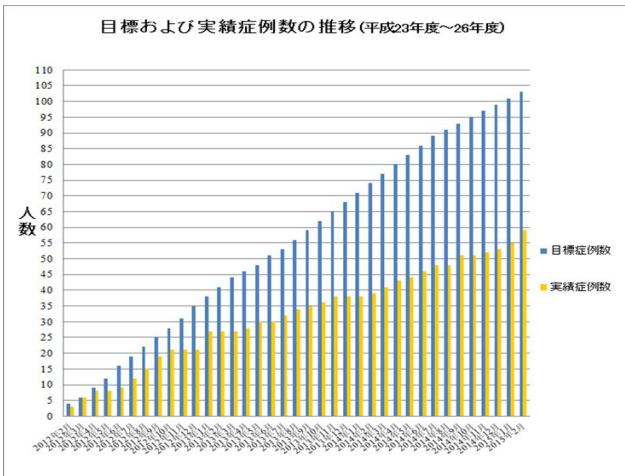
本研究は患者を対象とした介入試験であり、薬事法下の医師主導治験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守して実施される。治験実施計画書及び患者同意説明文書は医薬品医療機器総合機構による治験相談は実施済みであり、各実施医療機関の IRB により科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、治験届出後に治験が開始されている。さらに公的登録サイト(UMIN)に登録した。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明し、被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加に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

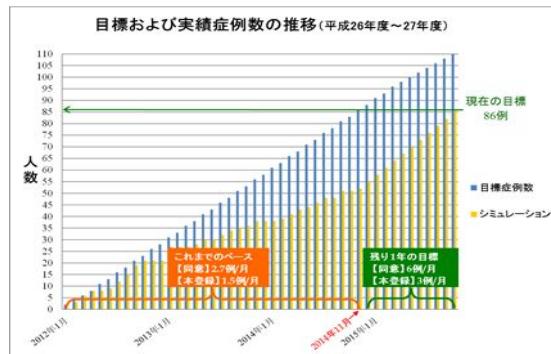
1. 平成 26 年度の実績

平成 25 年にギリアデルとアバスチンが相次いで悪性神経膠腫に対して医薬品承認された影響もあり、平成 27 年 3 月 2 日現在で、同意取得 104 例(26 年度 26 例)、本症例登録数 59(同 18 例)に、留まっている。

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



本登録例の推移、今後の目標



2. 同意取得例の内訳等

平成 27 年 3 月 2 日現在、同意取得は 104 例、そのうち、スクリーニング脱落例（45 例）を除く、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）であり、死亡イベントは 37 例が確認されている。

同意取得例の内訳

平成27年3月2日時点



また、平成 27 年 2 月 28 日時点までに発現した重篤な有害事象 (SEA) は 21 例 29 件報告され、「肺塞栓」は因果関係が否定されなかつたが、その他の事象に関しては、治験薬との因果関係は否定された。

言葉な有育事象

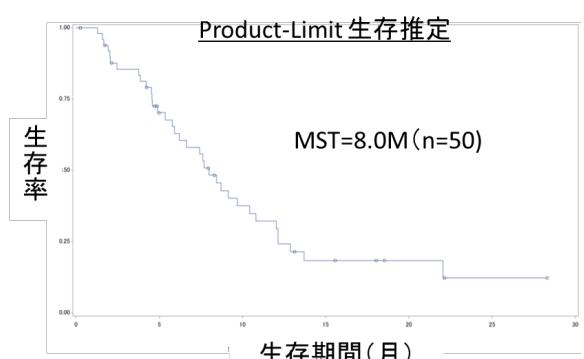
症例 番号 原疾患	年齢 性別	事象名	重篤性	転帰	因果関係	医師コメント
1301 膠芽腫	42歳 男性	失語・右 麻痺の悪化	重篤、入院又は入 院期間の延長	未回復	関連なし	本事象は、治験薬投与開始5日後に発現した事象であるが、スク リーニング時と比較してMRI所見で腫瘍変化が著しく増悪しており、これより失語・右麻痺の急な悪化が認められたと考える。 よって治験薬との因果関係は否定できないと判断した。
1402 膠芽腫	53歳 男性	歩行障害	重篤、入院又は入 院期間の延長	未回復	関連なし	造影検査自体の感覚は認められるものの、造影範囲は大きめで、ま た脳幹周囲の病変も認められており、播種性腫瘍の存在が存 在が示唆される。これにより歩行障害が現れものと考える。よって治験 薬との因果関係は否定できないと判断した。
1501 膠芽腫	32歳 男性	水頭症	重篤、入院又は入 院期間の延長	軽快	関連なし	標的検査自体のサイスについて、わずかに増大を認めるもの の、50.3%未満でありSDで経験している。本事象は、視床に主座 する腫瘍の脳脊髄膜に伴う、脳室と脳髄液の経路障害を示唆され る病変とされに伴う歩行障害が出現出したと考える。從つ、治験 薬との因果関係は否定できないと判断した。
1409 膠芽腫	46歳 男性	意識障害	重篤、入院又は入 院期間の延長	未回復	関連なし	原疾の悪化に伴う事象であり、治験薬との因果関係は否定できる と判断した。
1202 膠芽腫	20歳 女性	嘔吐・下痢	重篤、入院又は入 院期間の延長	未回復	関連なし	原疾の増悪に伴い出現した事象であり、治験薬との因果関係は ないと判断した。
1407 膠芽腫	46歳 女性	左片麻痺 意識障害	重篤、入院又は入 院期間の延長	未回復	関連なし	原疾の悪化に伴う事象であり、治験薬との因果関係は否定できる と判断した。

症例 登録 番号 現疾患	年齢 性別	事象名	重篤性	転帰	因果 関係	医師コメント
1406 膠芽腫	59歳 男性	歩行障害	重篤; 入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	病原の悪化に伴う事象であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。
1501 膠芽腫	32歳 女性	搔痒	重篤; 入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	本事象は病原の悪化に伴う事象であり、治験薬との因果関係は否定できと判断した。
1414 膠芽腫	47歳 男性	けいれん	重篤; 入院又は入院期間の延長	軽快	関連なし	病原及び、ストロマ腫瘍にによるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定できると判断した。
1902 膠芽腫	44歳 男性	脳浮腫	重篤; 入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	本事象は、脳浮腫によるものとされ、左耳麻痺を経て段階的に下での歩行可能まで改善して、本事象は軽快と判断し、最終と終了。
1203 膠芽腫	51歳 女性	右上下肢の悪化	重篤; 入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	本事象は、原発癌の悪化による併存症候群が増悪し、出現した以上の考え方で本事象は、治療目的との因果関係はないと判断する。
1503 膠芽腫	64歳 男性	大脚手ポリシー	重篤; 入院又は入院期間の延長	回復	関連なし	本事象は、脳浮腫によるものとされ、今日の入院と既往のその治療目的である、再発腫瘍との治療経緯に問題なし、本事象と試験薬との因果関係は否定できると判断した。
2004 膠芽腫	51歳 女性	歯肉腫性てんかん	重篤; 入院又は入院期間の延長	回復	関連なし	本事象は、歯肉腫性てんかんの発作であった、治療薬との因果関係はないと判断する。しかし、腫瘍のかなり大きめな変容もしていることから治療目的についても問題ない。
1100 膠芽腫	54歳 女性	筋肉痙攣压迫	重篤; 入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	本事象は、脳浮腫によるものとされ、転倒時に受傷に起因したので、本治験薬との因果関係はないと判断できる。
1416 膠芽腫	74歳 女性	歩行障害	重篤; 入院又は入院期間の延長	軽快	関連なし	病原によるものとされ、治療薬との因果関係はない。
2004 膠芽腫	52歳 女性	筋肉痙攣	重篤; 上記に準じて	回復	関連なし	ペプチドリゾームの分子構造によ用薬履歴から、今回の脳腫瘍の原因と本治療薬との因果関係はないと判断できる。

症例 番号	年齢 性別	事象名	重篤性	転帰	因果 関係	医師コメント
1106 脛骨腫脹	54歳 男性	脛骨腫脹	重篤、入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	今回の脛骨腫脹は脛骨腫脹カーテールを伴う膝関節に起因したものの、主たる治療成績との因果関係はない判断でき。
1420 脛骨腫脹	55歳 男性	意識障害	重篤、入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	脛骨痛増大、PDIによるものか、ワクチンとの因果関係は認められない
2303 脛骨腫脹	53歳 女性	脳浮腫	重篤、入院又は入院期間の延長	軽快	関連なし	腫瘍の増大、転移腫瘍の増大は腫瘍の悪化によるものであり、ITK-PD(ワクチン)との因果関係は認められない。開胸腫瘍摘出術終了後、脳浮腫は軽減した。
1207 脛骨腫脹	68歳 女性	失見当識の 悪化	重篤、入院又は入院期間の延長	未回復	関連なし	本事例は、癌腫瘍の増大に伴い表現したものではあるため、治療成績との因果関係はないと判断する。PDIの低下を見たがって、治療の可能性を考えられたため、本事例治療時に治癒中止とした。しかし、PDIの低下は、治療開始後も見られた。したがって、2012年7月のMRI検査で腫瘍の増大が認められ、その後もPDI改善しないため、結局治療は中止することとした。
2402 脛骨腫脹	69歳 女性	脛骨腫脹	重篤、入院又は入院期間の延長	回復	関連なし	治療開始前より、尿路結石を指摘されていたため、治療薬との関係はないと判断する。なお、白血球は高価が続いているが、CRP、尿潜血は陰性。白血球は、陰性ではない。腫瘍高価と炎症では因果関係はないが、治療薬との因果関係は否定できないと判断しておあり。31月前より治療への治療法の切り替わりが予想されている。
1424 脛骨腫脹	40歳 男性	肺炎	重篤、上記に準じて 重篤	未回復	否定で きない	現時点では治療成績例と見ておらず、十分な知識を得得できない状況であることを、また薬剤漏れにて発生していることから完全には因果関係を否定することは難しく。
2702 脛骨腫脹	61歳 男性	進行大腸癌	重篤、上記に準じて 重篤	回復	関連なし	使用済み性は治療成績と前の2013年5月からあったため、因果関係はないと考え。
1426 脛骨腫脹	57歳 男性	癌発作	重篤、入院又は入院期間の延長	回復	関連なし	原発疾患によるものと考えられ、治癒薬との因果関係は否定できる。
1426 脛骨腫脹	57歳 男性	癌発作	重篤、入院又は入院期間の延長	回復	関連なし	原発疾患によるものと考えられ、治癒薬との因果関係は否定できる。
1426 脛骨腫脹	57歳 男性	癌発作消失発作	重篤、入院又は入院期間の延長	回復	関連なし	原発疾患によるものと考えられ、治癒薬との因果関係は否定できる。

3. 生存期間曲線（参考）

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。



また、層別解析として前治療でのアバスチン使用歴の有無にて解析を行い、アバスチンなしのMSTは8.7ヶ月、アバスチンありのMSTは4.2ヶ月と有意差が認められた。ギリアデル治療歴の

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

4. 班会議の開催

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

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

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

5. 症例集積促進策に係わる活動

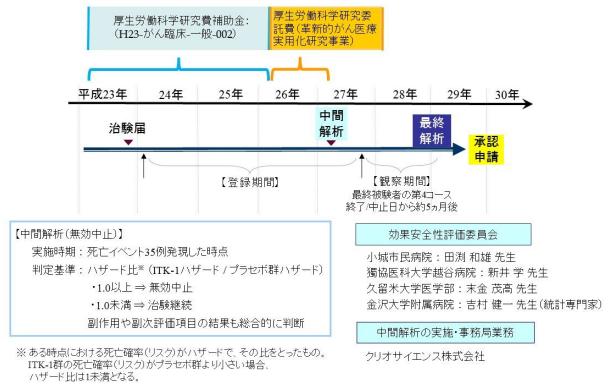
症例集積策として、ITK-1 治験ホームページ (<http://www.kurume-v-brain.com/>) やフリーダイヤル (0120-969-156) の開設・活用、院内ポスター や関連施設へのレター配布などを行なうとともに、脳腫瘍をテーマとした市民公開講座(平成 26 年 7 月 26 日:東京)をキャンサーネットジャパンと脳腫瘍ネットワークとの共催にて開催した。

6. 今後の全体的なスケジュール

中間解析は死亡イベント 35 例発生の平成 26 年 12 月 12 日を cut off date とし、中間解析の準備期間を経て平成 27 年 3 月 10 日に実施する。判定基準はハザード比とし、ITK-1 とプラセボのハザード比が 1.0 より高値であった場合、無効中止を考慮する(効果安全性委員会における判定)。

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

全体的なスケジュールと中間解析の判定基準



D. 考察

平成 25 年はギリアデルとアバスチンが相次いで悪性神経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

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Elnisr Rashed Mohamed, Masanori Noguchi, Ahmed Roshdi Hamed, Mohamed zaki, Ahmed Rashed, Esam elden Salem, Kyogo Itoh
Low expression of EphB6 receptor tyrosine kinase in prostate cancer erythropoietin-producing hepatocyte B6 receptor tyrosine kinase in prostate cancer. *Oncology Letters* 2014, in press
2. Azuma K, Komatsu N, Hattori S, Matsueda S, Kawahara A, Sasada T, Itoh K, Hoshino T.
Humoral immune responses to EGFR-derived peptides predict progression-free and overall survival of non-small cell lung cancer patients receiving gefitinib. *PLoS One*, 9(1):e86667, 2014
3. Soejima M, Sagata N, Komatsu N, Sasada T, Kawaguchi A, Itoh K, Koda Y.
Genetic factors associated with serum haptoglobin level in a Japanese population. *Clin Chim Acta*. 2014 Mar 12.
4. Ryuji Takahashi, Uhi Toh, Nobutaka Iwakuma, Miki Takenaka, Hiroko Otsuka, Mina Furukawa,

- Teruhiko Fujii, Naoko Seki, Akihiko Kawahara, Masayoshi Kage, Satoko Matsueda, Yoshito Akagi, Akira Yamada, Kyogo Itoh, and Tetsuro Sasada Feasibility study of personalized peptide vaccination for metastatic recurrent triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research*. 2014;16:R70
5. Kawano K, Tsuda N, Sasada T, Watanabe N, Ushijima K, Yamashita T, Yokomine M, Itoh K, Yamada A, Kamura Y. Feasibility study of personalized peptide vaccination for recurrent ovarian cancer patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2014, Vol. 36(3); 224-236
6. Waki K, Yoshiyama K, Terasaki Y, Sakamoto S, Matsueda S, Komatsu N, Sugawara S, Takamori S, Itoh K, Yamada A. PD-1 expression on peripheral blood T-cell subsets correlates with prognosis in non-small cell lung cancer. *Cancer Science* 2014 Aug 13. Doi;10-11111
7. Kibe S, Yutani S, Motoyama S, Nomura T. et al., Phase II Study of Personalized Peptide Vaccination for Previously Treated Advanced Colorectal Cancer. *Cancer Immunology Research* 2014;2(12):1154-62.
8. Yamada T, Terasaki Y, Sakamoto S, Yoshiyama K, Matsueda S, Komatsu N, Waki K, Yamada A, Kawahara A, Kage M, Sugawara S, Yamashita Y, Sasada T, Takamori S, Itoh K, Feasibility study of personalized peptide vaccination for advanced non-small cell lung cancer patients who failed two or more treatment regimens. *Int.J.Onocology*. 2015,46:55-62
9. Shigeru Yutani, Kazuomi Ueshima, Kazumichi Abe, Atsushi Ishiguro, Junichi Eguchi, Satoko Matsueda, Nobukazu Komatsu, Shigeki Shichijo, Akira Yamada, Kyogo Itoh, Tetsuro Sasada, Masatoshi Kudo, and Masanori Noguchi Phase II Study of Personalized Peptide Vaccination with Both a Hepatitis C Virus-Derived Peptide and Peptides from Tumor-Associated Antigens for the Treatment of HCV-Positive Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients. *Journal of Immunology Research Article ID* 473909, 2015, in press
10. Masanori Noguchi, Gaku Arai, Kazumasa Matsumoto, Seiji Naito, Fukuko Moriya, Shigetaka Suekane, Nobukazu Komatsu, Satoko Matsueda, Tetsuro Sasada, Akira Yamada, Tatsuyuki Kakuma, Kyogo Itoh. Phase I trial of a cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer: dose-related immune boosting and suppression *Cancer Immunology and Immunotherapy*, 2015 in press.
11. Sasada T, Yamada A, Noguchi M, Itoh K. Personalized peptide vaccine for Treatment of Advanced Cancer. *Current Medicinal Chemistry*. 21: 2332-2345, 2014.
12. Tetsuro Sasada, Shiro Kibe, Yoshito Akagi, Kyogo Itoh . Personalized Peptide Vaccination for Advanced Colorectal Cancer. *Oncoimmunology* 2015. In press
- 2 . 学会発表
1. 山田亮 「がんペプチドワクチンの開発の現状と展望」第 9 回定位放射線治療講演会 2013 年 8 月 30 日 会場/名古屋マリオットアソシアホテル (名古屋市)
 2. 野口正典、末金茂高、守屋普久子、笹田哲朗、山田亮、伊東恭悟. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法. シンポジウム : 第 78 回日本泌尿器科学会東部総会、新潟、2013 年 10 月 17-19 日
 3. Satoko Matsueda. Humoral immune responses to CTL epitope peptides from tumor-associated antigens are widely detectable in humans: A new biomarker for overall survival of patients with malignant disease. The International Symposium on Immunotherapy ロンドン 2013 年 10 月 11-12 日
 4. CTL エピトープワクチン療法 第 72 回日本癌学会総会 横浜市 2013 年 10 月 5 日 伊東恭悟
 5. ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン投与により免疫原性を示す HPV16 型 L1 由来ペプチドエピトープの同定 第 72 回日本癌学会総会 横浜市 2013 年 10 月 3 日 松枝智子
 6. 去勢抵抗性前立腺がん患者を対象とした 20 ペプチド混合ワクチンの第 1 相臨床試験 第 72 回日本癌学会総会 横浜市 2013 年 10 月 4 日 山田亮
 7. ペプチドワクチン投与非小細胞肺がん患者 末梢血 T 細胞における PD-1 の発現 第 72 回日本癌学会総会 横浜市 2013 年 10 月 5 日 和氣加容子
 8. EGFR T790M-derived T Cell Epitopes as a Target for Immunotherapy against EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer 第 72 回日本癌学会学術総会 横浜市 2013 年 10 月 3-5 日 Teppei Yamada, Koichi Azuma, Shunichi Sugawara, Satoko Matsueda, Yuichi Yamashita, Kyogo Itoh, Tetsuro Sasada
 9. Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant

- prostate cancer. The Congress of the Soci Internationale d'Urologie (SIU) 2013年9月8-12日
10. 野口正典、末金茂高、守屋普久子、笹田哲朗、山田 亮、伊東恭悟. 去勢抵抗性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法. シンポジウム: 第11回日本臨床腫瘍学会学術総会、仙台、2013年8月29-31日
 11. 膀胱癌に対する十全大補湯のテーラーメイドペプチドワクチン療法への免疫増強効果の検討 第68回日本消化器外科学会総会 宮崎市 2013年7月17-19日 山田哲平、 笹田哲朗、伊東恭悟
 12. Phase II randomized study of personalized peptide vaccine for patients with early stages of castration-resistant prostate cancer. 第17回日本がん免疫学会総会 宇部市 2013年7月3日 山田亮、植村天受、伊東恭悟 *18
 13. 再燃前立腺がんを対象としたテーラーメイドペプチドワクチン療法における一塩基多型(SNPs)解析による予後予測マーカーの探索 第17回日本がん免疫学会総会 宇部市 2013年7月4日 小松誠和、Xiaoliang Pang、荒木啓充、高木真理、宮田有英、松枝智子、 笹田哲朗、田代康介、久原哲、伊東恭悟
 14. EGFR T790M Mutation as a Novel Target for Immunotherapy against EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. 第17回日本がん免疫学会総会 宇部市 2013年7月5日 Teppei YAMADA, Koichi AZUMA, Shunichi SUGAWARA, Satoko MATSUEDA, Yuichi YAMASHITA, Kyogo ITOH, Tetsuro SASADA
 15. Phase I trial of a novel cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer. 11th CIIMT Annual Meeting(CIMT) マインツ・ドイツ 2013年5月 14-16日 Akira Yamada, Masanori Noguchi, Kyogo Itoh
 16. Suekane S, Noguchi M, Moriya F, Sasada T, Matsuoka K Itoh K. Phase II study of personalized peptide vaccination for cisplatin-based chemotherapy resistant advanced urothelial carcinoma patients. 2013 AUA Annual Meeting, San Diego, USA, 2013年5月4-8日
 17. 標準治療抵抗性大腸癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法の検討 第117回日本外科学会定期学術集会 福岡市 2013年4月11日-13日 山田哲平、 笹田哲朗、伊東恭悟
- H. 知的財産権の出願・登録状況 :
- ・ 癌患者に対する免疫療法の治療効果および/または免疫療法後の予測方法、ならびに該方法に用いる遺伝子セットおよびキット、特願 2009-230279
 - ・ 腫瘍抗原ペプチド、特願 2013-075975
 - ・ ペプチドカクテルワクチン、61/821348

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。

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。

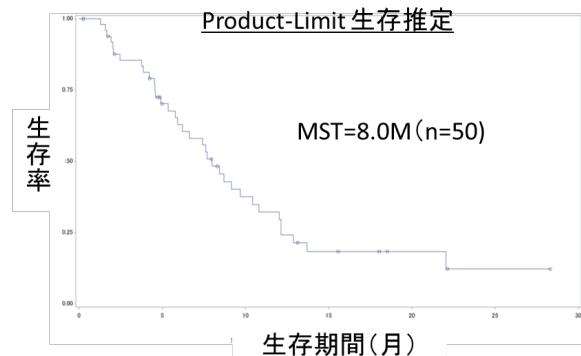
同意取得例の内訳

平成 27 年 3 月 2 日時点

同意取得 104 例		
本登録 59 例	第 2 コースへ移行: 7 例	スクリーニング脱落 45 例
第 1 コース 45 例		
1106 : 6 回中止(死亡) 1107 : 10 回中止(死亡) 1110 : 12 回中止(死亡) 1111 : 5 回中止(死亡) 1112 : 12 回中止(死) 1113 : 6 回中止	1507 : 繙続中 1602 : 15 回中止(死亡) 1603 : 4 回中止(死亡) 1703 : 1 回中止 1801 : 投与前脱落 1901 : 6 回中止(死亡) 2001 : 9 回中止(死亡) 2005 : 5 回中止(死亡) 2102 : 5 回中止(死亡) 2103 : 3 回中止(死亡) 2301 : 12 回中止(死亡) 2303 : 11 回中止(死亡) 2402 : 2 回中止(死亡) 2403 : 6 回中止(死亡) 2408 : 11 回中止(死亡) 2409 : 10 回中止(死亡) 2416 : 3 回中止(死亡) 2702 : 1 回中止 2803 : 繙続中 1424 : 2 回中止(死亡) 1425 : 中止 2801 : 投与前脱落(死) 2802 : 5 回中止(死亡) 2803 : 1 回投与 1502 : 6 回中止(死亡) 1506 : 3 回中止	1103 : 16 回中止(死亡) 1114 : 16 回中止 1402 : 14 回中止(死亡) 1408 : 14 回中止(死亡) 1414 : 12 回中止(死亡) 1421 : 17 回中止 1505 : 15 回中止 1902 : 20 回中止(死亡) 2304 : 18 回投与 1104 : 39 回中止(死亡) 1206 : 繙続中 1207 : 26 回中止 1208 : 26 回中止 1209 : 26 回中止 1301 : 19 回中止(死亡) 1302 : 12 回中止(死亡) 1303 : 11 回中止(死亡) 1401 : 5 回中止(死亡) 1407 : 10 回中止(死亡) 1408 : 11 回中止(死亡) 1409 : 10 回中止(死亡) 1416 : 3 回中止(死亡) 1420 : 6 回中止(死亡) 1421 : 2 回中止 1423 : 6 回中止(死亡) 1424 : 2 回中止(死亡) 1425 : 中止 1426 : 6 回中止 1427 : 6 回中止(死亡) 1502 : 6 回中止(死亡) 1506 : 3 回中止
下線: 投与継続中		
1101 : HLA-A24 陰性 1102 : HLA-A24 陰性 1103 : HLA-A24 陰性 1108 : HLA-A24 陰性 1109 : HLA-A24 陰性 1115 : HLA-A24 陰性 1201 : 抗癌剤抵抗 1204 : 頭部腫瘍 1208 : HLA-A24 陰性 1303 : HLA-A24 陰性 1208 : HLA-A24 陰性 1209 : HLA-A24 陰性 2002 : HLA-A24 陰性 2003 : HLA-A24 陰性 1404 : HLA-A24 陰性 1408 : HLA-A24 陰性 1410 : HLA-A24 陰性 1411 : HLA-A24 陰性 1412 : HLA-A24 陰性 1413 : HLA-A24 陰性 1415 : HLA-A24 陰性 1417 : HLA-A24 陰性 1419 : HLA-A24 陰性 1422 : HLA-A24 陰性 1423 : WBC 陰性 1428 : アンデル優先		
1504 : HLA-A24 陰性 1601 : 病期 Grade3 1604 : HLA-A24 陰性 1605 : テムド下 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 1804 : HLA-A24 陰性 2001 : HLA-A24 陰性 2006 : HLA-A24 陰性 2301 : HLA-A24 陰性 2302 : HLA-A24 陰性 2305 : HLA-A24 陰性 2401 : HLA-A24 陰性 2701 : HLA-A24 陰性 2804 : HLA-A24 陰性 【HLA-A24 陰性】 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)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 1 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 2 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抗体価と陰性対照ペプチド群(バックグラウンド)に対する抗体価(蛍光強度単位(FIU)で表記)の差を算出し、血漿100倍希釈時の蛍光強度単位を表記した。

2) CTL測定は末梢血単核球(PBMCs)を投与ペプチドの存在下に一定期間培養し、その後ペプチド(投与ペプチドおよび陰性対照ペプチド)をパルスした標的細胞との混合培養後にELISPOT法でCTL数を測定し、末梢血単核球10万個当たりのスポット数として表記する予定である。この検査を実施するために、本登録例27例の末梢血より末梢血単核球(PBMCs)を分離、保存した。なお、このアッセイでは細胞培養を要することから、日間誤差が問題となる可能性が高いために、症例登録がさらに進んだ時点でアッセイを開始する予定である。

D. 考察

本研究においては付随研究として、ITK-1投与後に免疫反応が惹起されたかどうかを検討するために、各ペプチドに対する血漿中抗ペプチド抗体(IgG)蛍光強度測定ならびに末梢血単核球(PBMCs)のELISPOT法によるCTL反応を測定する予定である。

現在、本登録例27例において各ペプチドに対する血漿中抗ペプチド抗体(IgG)蛍光強度の測定を実施したが、本試験はプラセボ対照二重盲検比較試験であるために、ITK-1投与により免疫反応が惹起されたかどうかに関しては現時点では判定不能である。

E. 結論

申請時研究計画に沿って、症例集積遅延以外は概ね順調に経過していると自己評価している。今後はアバスチンfailure症例が増えてくることが見込まれること、また本年度に新たに2施設追加し、症例登録を加速させる。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表
・該当なし
2. 学会発表
・該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況:

- ・該当なし

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)
北海道大学病院	2303	Glioblastoma (IV)
	2304	Glioblastoma (IV)
杏林大学医学部 附属病院	2402	Glioblastoma (IV)
	2402	Glioblastoma (IV)
	2403	Glioblastoma (IV)
藤田保健衛生大学病院	2702	Glioblastoma (IV)
	2802	Glioblastoma (IV)
北里大学病院	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。

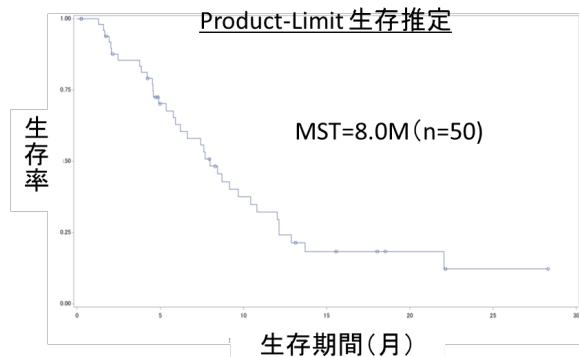
埼玉医科大学では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

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

- 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
- 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 陰性、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。

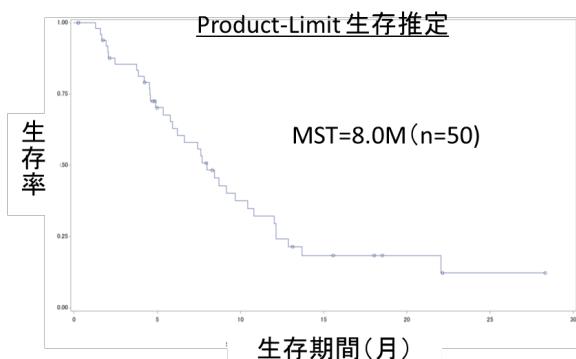
同意取得例の内訳

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 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 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。

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 陰性、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



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。

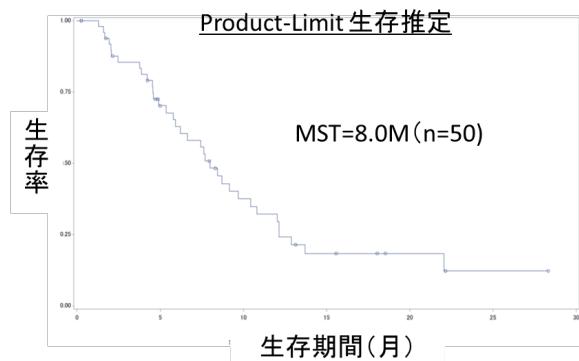
福岡大学病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点での平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

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。

C. 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。

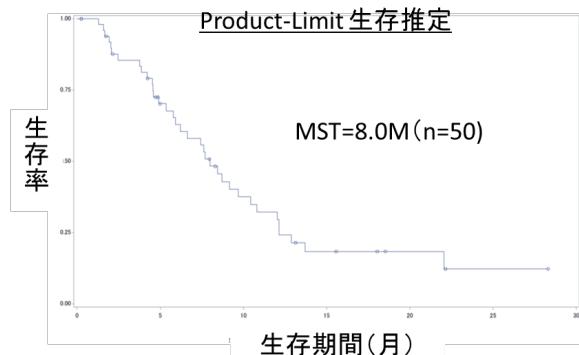
高知大学医学部附属病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

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。

17. 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 陰性) 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

- 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
- 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。

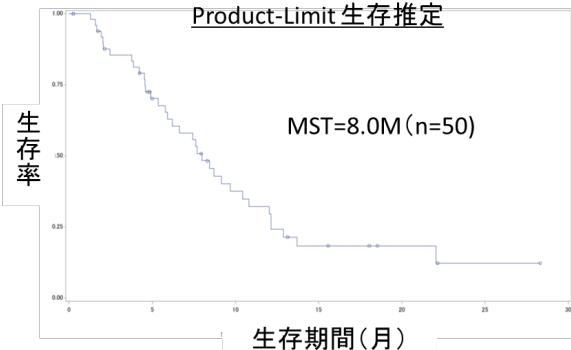
同意取得例の内訳

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 : 12回中止(死亡)	1110 : HLA-A24陰性
1113 : 16回中止(死亡)	1111 : HLA-A24陰性
1202 : 6回中止(死亡)	1112 : HLA-A24陰性
1203 : 9回中止(死亡)	1113 : HLA-A24陰性
1207 : 16回中止(死亡)	1114 : HLA-A24陰性
1301 : 1回中止(死亡)	1115 : HLA-A24陰性
1302 : 12回中止(死亡)	1116 : HLA-A24陰性
1401 : 1回中止(死亡)	1117 : HLA-A24陰性
1407 : 10回中止(死亡)	1118 : HLA-A24陰性
1409 : 5回中止(死亡)	1119 : HLA-A24陰性
1416 : 1回中止(死亡)	1120 : HLA-A24陰性
1420 : 6回中止(死亡)	1121 : HLA-A24陰性
1424 : 2回中止(死亡)	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(死亡)	1125 : HLA-A24陰性
1502 : 12回中止(死亡)	1126 : HLA-A24陰性
1506 : 3回中止	1127 : HLA-A24陰性
	1503 : 錄込中
	下線:投与継続中
	HLA-A24陰性 37/104例(約36%)

23. 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 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

- 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
- 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



- ・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。

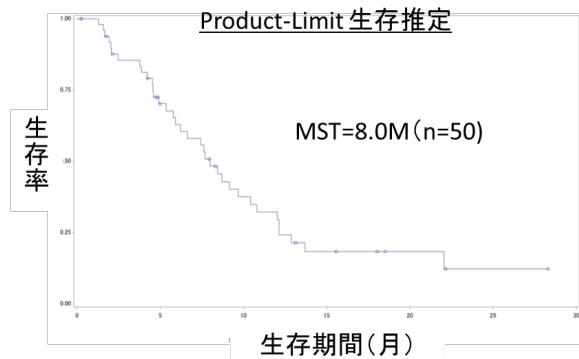
宮崎大学医学部附属病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

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 恰二 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

相試験・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。

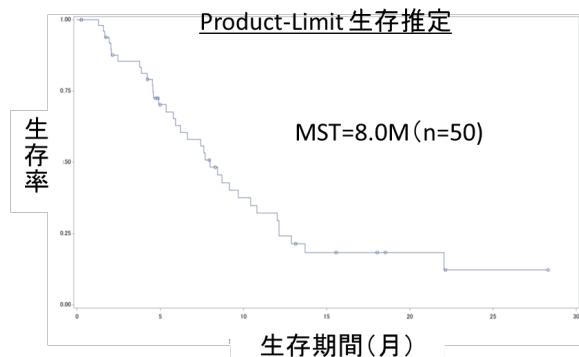
東北大学病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点では平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

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

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 陰性) 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。

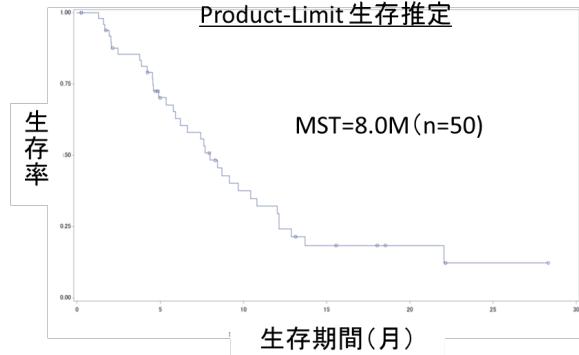
同意取得例の内訳

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

[HLA-A24 陰性] 37/104 例 (約 36%)

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は以下の通りである。

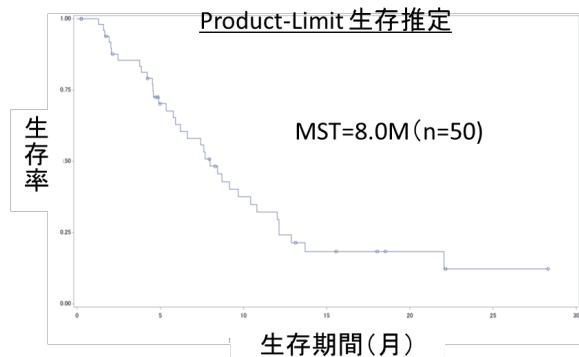
香川大学医学部附属病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点で平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

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。

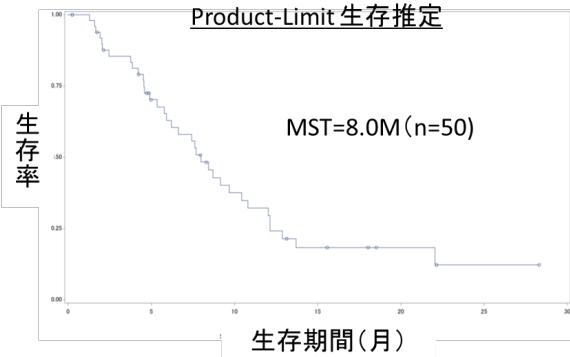
同意取得例の内訳

平成 27 年 3 月 2 日時点



41. 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 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 陰性) 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



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

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。

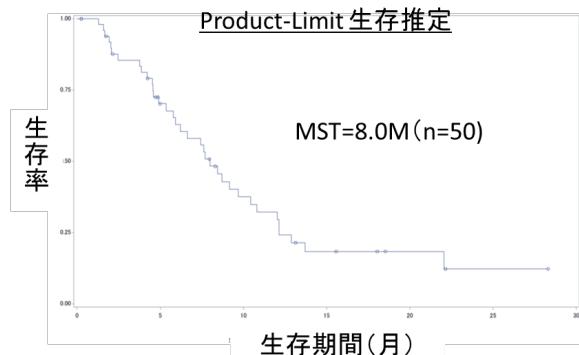
岡山大学病院では、患者のリクルートに努めたが、平成 27 年 3 月 2 日時点では平成 26 年度の当センターにおける同意取得例はなかった。また、前年度からの継続投与症例および継続観察症例もなかった。

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。

47. 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 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。

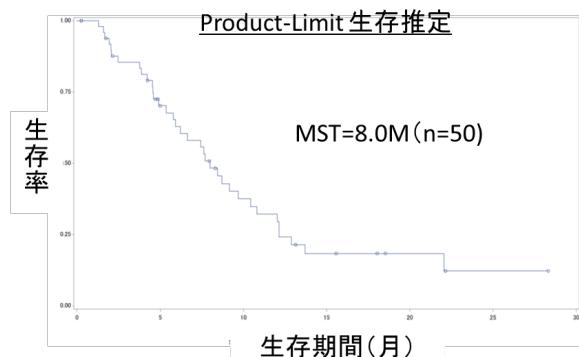
同意取得例の内訳

平成27年3月2日時点



50. 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 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



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 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。

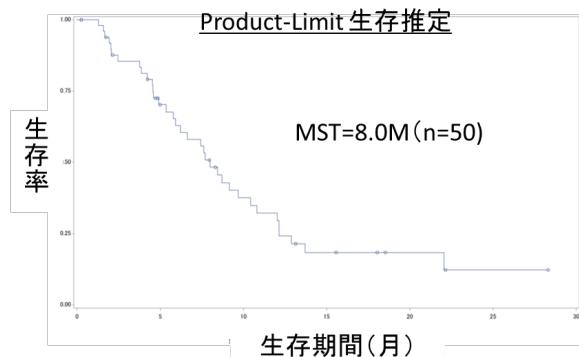
C. 研究成果

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 ヶ月、投与期間 12 ヶ月、投与後追跡期間 5 ヶ月、全試験期間は 65 ヶ月とし、 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 ヶ月及び 10.6 ヶ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 ヶ月生存率、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。

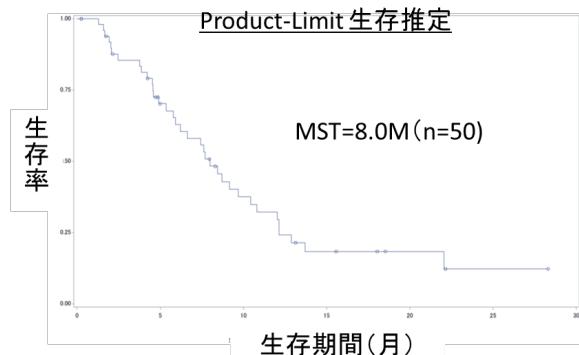
C. 研究成果

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

様式第19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「 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 」

機関名 学校法人 久留米大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果(発表題目、 口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外 の別
Phase Clinical Trial of Personalized Peptide Vaccination for Previously Treated Advanced Colorectal Cancer.	Sasada T Yutani S Kibe S Matsueda S Komatsu K Yamada A Akagi Y Itoh K	12th CIMT(The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting Mainz, Germany	May 6-8, 2014.	国外
Randomized phase II study of personalized peptide vaccination in patients with advanced bladder cancer progressing after chemotherapy	Noguchi M Moriya F Suekane S Matsueda S Komatsu N Sasada T Yamada A Itoh K	12th CIMT (The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting. Mainz, Germany	May 6-8, 2014.	国外
Randomized phase II study of personalized peptide vaccination with cyclophosphamide pretreatment in refractory advanced biliary tract cancer patients	Yutani S Shirahama T Komatsu N Matsueda S Sasada T Yamada A Itoh K	12th CIMT (The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting. Mainz, Germany	May 6-8, 2014.	国外
Randomized phase II study of personalized peptide vaccination with cyclophosphamide pretreatment in refractory advanced biliary tract cancer patients.	Sasada T Yutani S Matsueda S Shirahama T Yamada A Itoh K	2014 ASCO Annual Meeting. Chicago, IL, USA	Jun 1, 2014.	国外
Safety and immunologic efficacy of personalized multiple HLA class I-restricted peptide vaccines for breast cancer patients in the adjuvant setting.	Toh U Iwakuma N Mishima M Takenaka M Takahashi R Furukawa M Fujii T Ogo E Nakagawa S Tanaka M	2014 ASCO Annual Meeting Chicago	May 30-Jun 3, 2014.	国外

	Sasada T Itoh K Akagi Y			
テーラーメイドペプチドワクチンと血管新生阻害剤の相互作用	伊東恭悟	第32回日本脳腫瘍学会学術集会 サンライズセミナー 浦安(千葉)	2014年12月1日	国内
転移再発乳癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法 第 相試験	高橋龍司 唐宇飛 白水和雄 松枝智子 伊東恭悟 笹田哲朗	第114回日本外科学会定期学術集会 京都	2014年4月3-5日	国内
乳癌の免疫腫瘍抗原を治療ターゲットとしたトランスレーションリサーチ - 基礎実験から臨床研究へ -	唐宇飛 関直子 竹中美貴 高橋龍司 岩熊伸高 三島麻衣 藤井輝彦 笹田哲朗 伊東恭悟 白水和雄	第22回日本乳癌学会学術集会 大阪	2014年7月10日-12日	国内
既二次治療進行非小細胞癌に対するテーラーメイドペプチドワクチン療法の臨床 第 相試験	坂本信二郎 山田哲平 寺崎泰宏 吉山康一 松枝智子 小松誠和 和氣加容子 山田亮 河原明彦 鹿毛政義 菅原俊一 木下裕一 笹田哲朗 高森信三 伊東恭悟	第18回日本がん免疫学会総会 松山	2014年7月31日	国内
既二次治療進行非小細胞癌に対するテーラーメイドペプチドワクチン療法の臨床 第 相試験	坂本信二郎 山田哲平 寺崎泰宏 吉山康一 松枝智子 小松誠和 和氣加容子 山田亮 菅原俊一 笹田哲朗 高森信三 伊東恭悟	第73回日本癌学会学術総会 横浜	2014年9月25日	国内

ペプチドワクチンの最近の進歩	伊東恭悟 野口正典 山田亮 七條茂樹 笹田哲朗 松枝智子 小松誠和	第73回日本癌学会学術総会 横浜	2014年9月25日	国内
テーラーメイドがんペプチドワクチン療法	山田亮	第27回日本バイオセラピィ学会学術集会 市民公開講座「第4の標準治療を目指すがん免疫療法の現状と展望」 大阪	2014年12月5日	国内
がんワクチン	山田亮	厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 シンポジウム がん免疫療法 戦略的開発とレギュレーションの調和 東京	2015年2月6日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Feasibility study of personalized peptide vaccination for metastatic recurrent triple-negative breast cancer patients.	Takahashi R Toh U Iwakuma N Takenaka M Otsuka H Furukawa M Fujii T Seki N Kawahara A Kage M Matsueda S Akag Y Yamada A Itoh K Sasada T	Breast Cancer Res. 16:R70 doi:10.1186/bcr3685	2014	国外
Feasibility study of personalized peptide vaccination for recurrent ovarian cancer patients.	Kawano K Tsuda N Sasada T Watanabe N Ushijima K Yamashita T Yokomine M Itoh K Yamada A	Immunopharmacol Immunotoxicol. 36(3) 224-236	2014	国外

	Kamura Y			
Phase I Study of Personalized Peptide Vaccination for Previously Treated Advanced Colorectal Cancer.	Kibe S Yutani S Motoyama S Nomura T Tanaka N Kawahara A Yamaguchi T Matsueda S Komatsu N Miura M Hinai Y Hattori S Yamada A Kage M Itoh K Akagi Y Sasada T	Cancer Immunology Research 2(12), 1154-62.	2014	国外
Feasibility study of personalized peptide vaccination for advanced non-small cell lung cancer patients who failed two or more treatment regimens.	Yamada T Terasaki Y Sakamoto S Yoshiyama K Matsueda S Komatsu N Waki K Yamada A Kawahara A Kage M Sugawara S Yamashita Y Sasada T Takamori S Itoh K	Int.J.Oncology , 46:55-62	2015	国外
Phase I Study of Personalized Peptide Vaccination with Both a Hepatitis C Virus-Derived Peptide and Peptides from Tumor-Associated Antigens for the Treatment of HCV-Positive Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients.	Yutani S Ueshima K Abe K Ishiguro A Eguchi J Matsueda S Komatsu N Shichijo S Yamada A Itoh K Sasada T Kudo M Noguchi M	Journal Immunol Res., in press	2015	国外
Personalized peptide vaccine for Treatment of Advanced Cancer.	Sasada T Yamada A Noguchi M Itoh K	Current Medicinal Chemistry. 21: 2332-2345,	2014	国外

(注1)発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2)本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。