

18. 治験の終了・中止・中断

18.1. 治験の終了

すべての被験者において、本治験実施計画書で規定された観察・検査・調査が終了した後、治験責任医師は実施医療機関の長に治験が終了した旨および治験結果の概要を文書で報告する。

実施医療機関の長は、本治験の終了を速やかに治験審査委員会に文書で通知する。

18.2. 治験の中止・中断

以下のいずれかの条件に該当し、治験責任医師が治験継続を困難と判断した場合、治験責任医師はその時点で治験の一部または全体を中断する。その上で、治験の一部または全体を中止するか否かを決定し、その旨を文書に記録する。

- (1) 治験薬に関する新たな安全性情報または重篤な有害事象の情報が得られた場合
- (2) 治験責任医師または実施医療機関のいずれかが、重大な GCP 違反、治験実施計画書からの重大な逸脱を行った場合
- (3) その他、治験実施中に治験の中止・中断が必要と考えられる新たな情報が得られた場合

治験責任医師は、効果安全性評価委員会などとの協議により治験の一部または全体の中止を決定した場合、速やかにその旨を理由とともに、実施医療機関の長に文書で通知する。実施医療機関の長は、速やかにその旨を理由とともに、治験審査委員会に文書で通知する。

治験責任医師は、理由のいかんを問わず治験が中止または中断された場合、治験に参加中の被験者に速やかにその旨を通知し、適切な処置ならびに被験者の安全性を確認するための検査などを実施する。

19. 治験実施体制

19.1. 実施医療機関

札幌医科大学附属病院

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL : 011-611-2111 FAX : 011-621-8059

19.2. 治験責任医師（自ら治験を実施する者）

札幌医科大学附属病院

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL : 011-611-2111（内線：3281） FAX : 011-613-1678

第1外科 准教授 水口 徹

【主な業務内容】

治験実施計画書、症例報告書の見本、同意文書・説明文書の作成および改訂、被験者の選定および同意の取得、治験の実施、被験者に対する医療および情報の提供、治験分担医師および治験協力者への指導および監督、資料および情報の提供、モニタリングおよび監査への協力、治験実施計画

書からの逸脱または変更および有害事象の報告、症例報告書の作成、必須文書の保存を行う。

19.3. 免疫・病理学的評価委員

札幌医科大学

〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目

TEL : 011-611-2111 (内線 : 2690) FAX : 011-643-2310

病理学第一講座 教授 佐藤 昇志

病理学第一講座 准教授 鳥越 俊彦

【主な業務内容】

抗原特異的細胞傷害性T細胞 (CTL) 解析 (テトラマー、ELISPOT)、血清抗体価測定、末梢血各種サイトカイン濃度測定、腫瘍組織の抗原免疫組織染色解析、腫瘍組織のHLA classI発現解析、腫瘍組織におけるT細胞免疫組織染色解析、新規バイオマーカーの探索

19.4. 効果安全性評価委員会

東京大学医科学研究所附属病院

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

TEL : 03-3443-8111 FAX : 03-5449-5930

内科 病院長 今井 浩三

消化器外科 講師 釣田 義一郎

【主な業務内容】

安全性データの評価、用量制限毒性の評価、治験の継続・変更・中止または中断等の提言

19.5. 治験薬製造者

札幌医科大学附属病院

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL : 011-611-2111 FAX : 011-621-8059 (病院課)

責任者：第1外科 准教授 水口 徹

【主な業務内容】

治験薬の原薬保管、治験薬製造に係る手順書に基づく治験薬の製造する。

19.6. モニター

株式会社SOAピリカ 札幌市中央区北1条西2丁目

TEL : 011-232-2411 FAX : 011-232-2412

責任者：代表取締役社長 朝倉純代

【主な業務内容】

被験者の人権、安全および福祉が保護されていること、治験が最新の治験実施計画書およびGCP等を遵守して実施され、治験データが正確かつ完全で、原資料等の治験関連記録に照らして検証できることを確認する。

19.7. 監査

監査委託会社：北武臨床株式会社

〒 060-0061 札幌市中央区南1条西8丁目4-1 TG札幌ビル8階

TEL： 011-272-3533 FAX： 011-272-3537

責任者：今江 清人

【主な業務内容】

治験の品質保証の一環として、治験が治験実施計画書、治験の依頼および管理に係わる細則、GCP標準業務手順書（GCP-SOP）、薬事法第14条第3項および第80条の2に規定する基準ならびにGCPに従って実施されているか否かを、通常のモニタリングおよび治験の品質管理業務とは独立・分離して評価する。

19.8. 治験調整事務局

札幌医科大学

〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目

TEL：011-611-2111（内線：2690） FAX：011-643-2310

責任者：病理学第一講座 准教授 鳥越 俊彦

【主な業務内容】

治験調整医師、自ら治験を実施する者が行う各種業務を調整し、支援する。
効果安全性評価委員会の事務局業務を行う。

19.9. 登録事務局責任者

〒 060-0815 北海道札幌市北区北15条西6丁目

北海道大学 探索医療教育研究センター 特任助教 西本 尚樹
（北海道臨床開発機構）

TEL： 011-706-7478 FAX： 011-706-6050

【主な業務内容】

治験の進捗管理のために、登録票の受付、登録票の内容確認、適格性確認に責任を持ち、症例報告書により収集されたデータの固定を行う。

19.10. データ管理責任者

〒 060-0815 北海道札幌市北区北15条西6丁目

北海道大学 探索医療教育研究センター 特任助教 西本 尚樹
（北海道臨床開発機構）

TEL： 011-706-7478 FAX： 011-706-6050

【主な業務内容】

治験の品質管理のために、治験データの包括的な質の確保に努める責任を持ち、症例報告書により収集されたデータの固定を行う。

19.11. 統計解析責任者

〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学 探索医療教育研究センター（北海道臨床開発機構）

北海道大学大学院医学研究科 先端医学講座 臨床統計学分野 准教授 伊藤 陽一

TEL： 011-706-7478 FAX： 011-706-6050

【主な業務内容】

治験の統計学的事項に関して責任を持ち、治験実施計画書に基づき統計解析計画書を作成し、統計解析を実施するとともにその確認を行う。

20. 参考資料および文献

- 1) Van der Bruggen P, *et al.*, A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 254(5038):1643-1647. 1991.
- 2) Hirohashi Y., *et al.* An HLA-A24-restricted Cytotoxic T Lymphocyte Epitope of a Tumor-associated Protein, Survivin. *Clin Cancer Res*, 8: 1731-1739., 2002.
- 3) Hirohashi Y., *et al.* Immune response against tumor antigens expressed on human cancer stem-like cells/tumor-initiating cells. *Immunotherapy*, 2:201-211, 2010.
- 4) Sato N., *et al.* Molecular pathologic approaches to human tumor immunology. *Pathol. Int.*, 59:205-217, 2009.
- 5) Hirohashi Y., *et al.* The functioning antigens; beyond just as the immunologic targets. *Cancer Sci.*, 100:798-806, 2009
- 6) Kobayashi J., *et al.* Comparative study on the immunogenicity between an HLA-A24-restricted cytotoxic T-cell epitope derived from survivin and that from its splice variant surviving-2B in oral cancer patients. *J. Transl. Med.* 7:1-11, 2009.
- 7) Idenoue S., *et al.* A potent immunogenic general cancer vaccine that targets survivin, an inhibitor of apoptosis proteins. *Clin. Cancer Res.*, 11:1474-82, 2005.
- 8) Tsuruma T., *et al.* Peptide-based vaccination for colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 5:799-807, 2005.
- 9) Oka Y., *et al.* Cancer antigen WT1-targeting treatment for the malignancies- Development of WT1 peptide vaccine-. *Jpn J Clin Immunol.*;31(5):375-382.2008
- 10) Oka Y., *et al.* WT1 peptide vaccine for the treatment of cancer. *Curr Opin Immunol.* 20(2):211-220.2008.
- 11) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」薬食審査発第 1101001 号、平成 17 年 11 月 1 日
- 12) Kurotaki, T., *et al.*: Efficient cross-presentation by Heat shock protein 90 peptide complex-loaded dendritic cells via an endosomal pathway. *J. Immunol.*, 179: 1803-13, 2007.
- 13) がん幹細胞標的ワクチンのビーグル犬を用いる 4 週間間歇皮下投与毒性試験(最終報告書案) 株式会社化合物安全性研究所
- 14) 「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」平成22 年6 月4 日薬食審査発第0604第1号
- 15) 「医薬品の臨床試験および製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイドダンス」平成22 年2 月19 日薬食審査発0219 第4 号
- 16) 「安全性薬理試験ガイドラインについて」平成13 年6 月21 日医薬審発第902 号
- 17) Tsuruma T., *et al.* Phase I clinical study of anti-apoptosis protein, survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent colorectal cancer. *J Transl Med* 2:19-29, 2004.
- 18) Kameshima H., *et al.* Immunogenic enhancement and clinical effect by type-I interferon of anti-apoptotic protein, survivin-derived peptide vaccine, in advanced colorectal cancer patients. *Cancer Sci.*, 102:1181-1187, 2011.
- 19) Tsuruma T., *et al.* Clinical and immunological evaluation of anti-apoptosis protein, surviving-derived peptide vaccine in phase I clinical study for patients with advanced or recurrent breast cancer. *J. Transl. Med.*, 6:24-35, 2008.
- 20) Miyazaki A., *et al.* Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer. *Cancer Sci.*, 102:324-329, 2011.
- 21) Honma I., *et al.* Phase I clinical study of anti-apoptosis protein survivin-derived peptide vaccination for patients with advanced or recurrent urothelial cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 58:1801-1807, 2009.

- 22) Izumoto S., et al. Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.*108: 963-71, 2008.
- 23) Ohno S., et al. Wilms'tumor 1(WT1) peptide immunotherapy for gynecological malignancy. *Anticancer Res.* 29: 4779-84, 2009.
- 24) Oka Y., et al. Wilms tumor gene peptide-based immunotherapy for patients with overt leukemia from myelodysplastic syndrome (MDS) or MDS with myelofibrosis. *Int J Hematol.* 78: 56-61, 2003.
- 25) Keilholz U., et al. A clinical and immunologic phase 2 trial of Wilms tumor gene product 1 (WT1) peptide vaccination in patients with AML and MDS. *Blood.* 113: 6541-8, 2009.
- 26) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECISTガイドライン)

Performance Status Scale/Scores ECOG

グレード	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

作成年月日：2012年5月24日

NYHA 心機能分類

うっ血性心不全：

NYHA 心機能分類 (New York Heart Association Criteria)

Class	定 義
I	身体活動に制限がない：通常の身体活動では過度の過労、動悸、あるいは息切れを生じない。
II	身体活動に軽度の制限を受ける：安静時は無症状であるが、通常の身体活動が疲労、動悸、息切れ、または狭心痛の原因となる。
III	身体活動に高度の制限を受ける：安静時には無症状であるが、通常以下の身体活動で症状を引き起こす。
IV	いかなる身体活動も苦痛を伴う：安静時においてもうっ血性心不全症状を伴う。いかなる身体活動によっても症状が増悪する。

Source: Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston, Little, Brown and Co,1964:114.

作成年月日：2012年5月24日

16.1.1.2 治験実施計画書改訂歴

16.1.1.2.1 改訂歴 1.00 版→1.01 版

改訂履歴

■ 治験実施計画書

□ 症例報告書の見本

治験責任医師 (自ら治験を実施する者)	札幌医科大学附属病院 第1外科 准教授 水口 徹		
治験課題名	有効な治療法のない進行消化器がん患者に対する SVN-2B 単独投与の第 I 相臨床試験 (治験実施計画書番号：SVN2B-01)		
改訂前	第 1.00 版 作成日：2012 年 5 月 24 日	改訂後	第 1.01 版 作成日：2012 年 6 月 27 日


改訂箇所	改訂前	改訂後	改訂理由
全体	「癌」、一部の「腫瘍」	「がん」	用語の統一
ii ページ 治験薬、投与量・投与方法 16 ページ 7.1.1.2 投与方法	本剤 1 mL と乳化用の添加剤であるモンタナイド 1 mL を混合して乳化調整した投与用薬液 2 mL を 2 ヶ所(1 ヶ所 1 mL、計 2 mL)に分けて原則 14 日ごとに皮下投与する。	本剤 1 mL と乳化用の添加剤であるモンタナイド 1 mL を混合して乳化調整した投与用薬液 2 mL を 2 ヶ所(1 ヶ所 1 mL、計 2 mL)に分けて原則 14 日ごとに皮下投与する。 <u>ただし、0.3 mg 群の場合には、SVN-2B 注 1 mg 製剤 0.3 mL と生理食塩水 0.7 mL の割合に調整して使用する。</u> (下線部追記)	0.3 mg 群投与時の記載を追加

<p>17 ページ 7.1.1.3 投与期間 設定根拠</p>	<p>自主臨床研究の結果より、4 回の投与で免疫学的評価が可能であるため。また、本治療の対象は、標準的治療が無効または標準的治療法が確立していない進行消化器がん患者であるため、中止基準に該当しない限り治療薬の投与を継続できることとした。 <u>(下線部削除)</u></p>	<p>自主臨床研究の結果より、4 回の投与で免疫学的評価が可能であるため。</p>	<p>5 回以上投与可能という誤解を避けるため、削除した。</p>
<p>19 ページ 7.2.1 被験者特性等の調査項目 表 7.2.1 被験者背景</p>	<p>...腫瘍組織における Foxp3 陽性 T 細胞数、初発時診断日、...</p>	<p>...がん組織における Foxp3 陽性 T 細胞数、<u>T 細胞芽球化検査 (PHA プラスト、ConA プラスト)</u>、初発時診断日、... <u>(下線部追記)</u></p>	<p>被験者背景として必要と判断し検査を追加した。</p>
<p>19 ページ 7.2.1 被験者特性等の調査項目 表 7.2.1 原疾患に対する前治療</p>	<p>手術：<u>手術部位、手術日</u> 放射線療法：<u>照射部位、治療開始日、最終照射日</u> 薬物療法：<u>薬剤名・療法名、治療開始日、最終投与日</u></p>	<p>手術の有無 放射線療法の有無 薬物療法の有無 <u>(下線部変更)</u></p>	<p>調査すべき情報を再考した結果、詳細情報は不要と判断し、簡略化した。</p>
<p>18 ページ 表 7.2 20 ページ 7.2.4 表 7.2.4</p>	<p>胸部 CT 検査</p>	<p>胸腹部 CT 検査 <u>(下線部追記)</u></p>	<p>誤記修正</p>
<p>21 ページ 表 7.2.5 非標的病変</p>	<p>【非標的病変】非標的病変の有無、臓器、臓器内の非標的病変の数 (<u>単発、多発</u>)、評価方法、検査日 <u>(下線部削除)</u></p>	<p>【非標的病変】非標的病変の有無、臓器、臓器内の非標的病変の数、評価方法、検査日</p>	<p>誤記修正</p>
<p>21 ページ 表 7.2.5 新病変</p>	<p>【新病変】新病変の有無、臓器、病変の詳細部位、評価方法、検査日</p>	<p>【新病変】*2 新病変の有無、臓器、病変の詳細部位、評価方法、検査日 <u>*2：最終観察時 (Day15) /中止時のみ評価する。</u> <u>(下線部追記)</u></p>	<p>誤記修正</p>
<p>23 ページ 8.2.1 有害事象の定義</p>	<p>...本剤との因果関係の有無は問わない。 また、病勢の進行による対象疾患の悪化または新病変の出現は有害事象としない。</p>	<p>...本剤との因果関係の有無は問わない。 治療薬投与前により発現している症状や疾病 (<u>スクリーニング時に認められた事象を含む</u>) は合併症とし、有害事象としない。</p>	<p>合併症、有害事象の定義を明確にした。</p>

		<p>ただし、治験薬投与後に合併症が悪化した場合、有害事象として取扱い、悪化が確認された日を有害事象の発現日とする。また、病勢の進行による対象疾患の悪化または新病変の出現は有害事象としない。ただし、病勢の進行に伴う徴候と症状は有害事象とする。</p> <p>(下線部追記)</p>																
<p>32 ページ 11.5 目標症例数 設定根拠</p>		<p>ペプチド癌ワクチンの場合、有効性、安全性ともに直線的な用量反応関係が得られないことと、今回設定した用量では、これまでの知見から、最高用量であっても十分な安全性が確保されていると考えられることから、総症例数に基づいて副作用発生率を推定した方が、精度の観点から優れていると考えます。</p> <p>各群の症例数に関しては、通常の抗がん剤試験における許容可能な副作用出現率である33.3%の副作用を検出する確率が86.8%あり検出力80%で観測可能な副作用発現率が27.5%となる5例を選択することとした（下表参照）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>n</th> <th>33.3%の発現率の副作用を観測する検出力</th> <th>検出力80%で観測可能な副作用の発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3</td> <td>70.4%</td> <td>41.5%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>80.2%</td> <td>33.1%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>86.8%</td> <td>27.5%</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>91.2%</td> <td>23.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>(下線部追記)</p>	n	33.3%の発現率の副作用を観測する検出力	検出力80%で観測可能な副作用の発現率	3	70.4%	41.5%	4	80.2%	33.1%	5	86.8%	27.5%	6	91.2%	23.5%	記載整備
n	33.3%の発現率の副作用を観測する検出力	検出力80%で観測可能な副作用の発現率																
3	70.4%	41.5%																
4	80.2%	33.1%																
5	86.8%	27.5%																
6	91.2%	23.5%																
<p>41 ページ 19.8 治験調整事務局</p>	<p>【主な業務内容】 治験調整医師、自ら治験を実施する者が行う各種業務を調整し、支援する。 (下線部削除)</p>	<p>【主な業務内容】 自ら治験を実施する者が行う各種業務を調整し、支援する。</p>	誤記修正															
41 ページ	【主な業務内容】	【主な業務内容】	記載整備															

19.9 登録事務局責任者	治験の進捗管理のために、登録票の受付、登録票の内容確認、適格性確認に責任を持ち、症例報告書により収集されたデータの固定を行う。	治験の進捗管理のために、登録票の受付、登録票の内容確認、適格性確認および治験薬の割付に責任を持ち、症例報告書により収集されたデータの固定を行う。 (下線部追記)	
42 ページ 19.9 統計解析責任者	【主な業務内容】 治験の統計学的事項に関して責任を持ち、治験実施計画書に基づき統計解析計画書を作成し、統計解析を実施するとともにその確認を行う。 (下線部削除)	【主な業務内容】 治験の統計学的事項に関して責任を持ち、治験実施計画書に基づきランダム化仕様書の作成および統計解析計画書を作成し、統計解析を実施するとともにその確認を行う。 (下線部追記)	記載整備

治験責任医師確認欄

水 口 徹  2012年6月27日
(署名もしくは記名捺印、確認日)

16.1.1.2.2 改訂歴 1.01 版→1.02 版

改訂履歴

■ 治験実施計画書

□ 症例報告書の見本

治験責任医師 (自ら治験を実施する者)	札幌医科大学附属病院 第1外科 准教授 水口 徹		
治験課題名	有効な治療法のない進行消化器がん患者に対する SVN-2B 単独投与の第 I 相臨床試験 (治験実施計画書番号：SVN2B-01)		
改訂前	第 1.01 版 作成日：2012 年 6 月 27 日	改訂後	第 1.02 版 作成日：2012 年 7 月 30 日

改訂箇所	改訂前	改訂後	改訂理由
i ページ 選択基準 10 ページ 4.1.選択基準	(3) 以下のいずれかの <u>基準</u> に該当する患者。 1) 根治手術が不可能である（遠隔転移例、再発例）患者。 2) ...	(3) 以下 1)かつ 2)、または 1)かつ 3)のいずれかに該当する患者。 1) 根治手術が不可能である（遠隔転移例、再発例等）患者。 2) ... (下線部変更)	PMDA からの照会事項に伴い、再考の結果、修正
ii ページ 除外基準 11 ページ 4.2.除外基準	(14) 妊娠している、もしくは授乳中である患者。	(14) 妊娠している、もしくは授乳中である患者。 <u>治験期間中に被験者本人およびパートナーの妊娠を希望する患者。効果の高い避妊法を行えない患者。</u> (下線部追記)	PMDA からの照会事項に伴い、再考の結果、修正

改訂箇所	改訂前	改訂後	改訂理由
iii ページ 投与開始基準	(2) <u>次回投与開始基準</u> 回りの投与開始に際しては、以下の基準をすべて満たすことを確認する。	(2) <u>2回目以降の投与開始基準</u> <u>2回目以降の投与開始に際しては、投与前</u> に以下の基準をすべて満たすことを確認する。 (下線部変更)	より適切な表現への変更
iii ページ 併用禁止薬剤・療法 15 ページ 6.5.併用禁止薬剤・療法	(2) 有害事象発現防止を目的とした予防的投与（発現が認められた有害事象に対する再発防止のための予防的投与は許容する）	(2) 有害事象発現防止を目的とした予防的投与（ <u>輸血、血液製剤</u> など。発現が認められた有害事象に対する再発防止のための予防的投与は許容する） (下線部追記)	PMDA からの照会事項に伴い、再考の結果、修正
7 ページ 3.2.2.同意取得	治験の説明を十分に行い、 <u>文書</u> による同意を取得する。	治験の説明を十分に行い、 <u>文書</u> による同意を取得する。 (下線部変更)	誤記修正
7 ページ 3.2.4.登録 9～12 行目	...登録し、登録番号を付番し、投与群を割付けする。 <u>登録事務局は、以下の様式の登録番号を症例登録票に記入し、当該医師に FAX する。</u> 登録事務局は、症例登録票を保存するとともに、	...登録し、 <u>登録計画書</u> に従って登録番号を付番し、投与群を割付けする。 登録事務局は、症例登録票を保存するとともに、 (下線部変更)	記載整備
8 ページ 3.2.5.治験薬投与開始前の中止	登録に関する詳細な手順は、別途作成する本治験に係る登録事務局の <u>手順書</u> に則ることとする。	登録に関する詳細な手順は、別途作成する本治験に係る登録事務局の <u>登録計画書</u> に則ることとする。 (下線部変更)	記載整備
8 ページ 3.2.6. 治験薬投与後の中止	安全性かつ免疫学的評価不能例と判断された場合、治験調整事務局は、「安全性かつ免疫学的評価不能例報告書」を用いて登録事務局にファクシミリにて連絡を行う。登録事務局は、安全性かつ免疫学的評価可能例数として 15 例の登録を行う。	<u>治験責任医師</u> が安全性かつ免疫学的評価不能例と判断した場合、治験調整事務局は、「安全性かつ免疫学的評価不能例報告書」を用いて登録事務局にファクシミリにて連絡を行う。登録事務局は、安全性かつ免疫学的評価可能例数として 15 例の登録を行う。	記載整備

改訂箇所	改訂前	改訂後	改訂理由
	<p>詳細な手順は、別途作成する本治験に係る登録事務局の<u>手順書</u>に則ることとする。</p>	<p>詳細な手順は、別途作成する本治験に係る登録事務局の<u>登録計画書</u>に則ることとする。</p> <p>(下線部変更)</p>	
<p>17 ページ 7.1.2.2. 2 回目以降の投与開始基準</p>	<p>7.1.2.2. 次回投与開始基準 次回の投与開始に際しては、以下の基準をすべて満たすことを確認する</p> <p>(中略)</p> <p>ただし、Grade 2 以上の非血液毒性のうち治験責任医師および治験分担医師が...</p>	<p>7.1.2.2. 2 回目以降の投与開始基準 2 回目以降の投与開始に際しては、投与前に以下の基準をすべて満たすことを確認する。</p> <p>(中略)</p> <p>ただし、Grade 2 以上の非血液毒性のうち治験責任医師および治験分担医師が...</p> <p>(下線部変更)</p>	<p>より適切な表現への変更 誤記修正</p>
<p>19 ページ 表 7.2.1 被験者特性の調査項目</p>	<p>【被験者背景】 登録日、症例番号、被験者識別コード、生年月日、性別（女性の場合は妊娠の有無）、合併症、既往歴、原疾患に伴う随伴症状、HLA 型 (HLA-A (DNA タイピング)) *1、がん組織における Survivin 蛋白発現レベル、...</p>	<p>【被験者背景】 登録番号、生年月日、性別（女性の場合は妊娠の有無）、合併症、既往歴、原疾患に伴う随伴症状、HLA 遺伝子型 (HLA-A (DNA タイピング)) *1、がん組織における Survivin 蛋白発現レベル、...</p> <p>(下線部変更)</p>	<p>調査項目の見直しによる削除、誤記修正</p>
<p>19 ページ 7.2.2. 治験薬投与状況の調査</p>	<p>投与日または投与予定日に投与日、1 回あたりの投与量、投与延期の有無、投与延期の理由を調査し、症例報告書に記載する。</p> <p>(下線部削除)</p>	<p>投与日、1 回あたりの投与量、投与延期の有無、投与延期の理由を症例報告書に記載する。</p>	<p>記載整備</p>
<p>21 ページ 表 7.2.5 腫瘍評価</p>	<p>【標的病変】 標的病変の有無、臓器、病変の詳細部位、評価方法、スライス厚、サイズ、検査日</p>	<p>【標的病変】 標的病変の有無、臓器、病変の詳細部位、評価方法、スライス厚、サイズ、合計値、検査日</p> <p>(下線部追記)</p>	<p>調査項目の見直し</p>

治験責任医師確認欄

水 口 徹 〇 2012 年 7 月 30 日

16.1.1.2.3 改訂歴 1.02 版→2.00 版

改訂履歴

- 治験実施計画書
- 症例報告書の見本

治験責任医師 (自ら治験を実施する者)		札幌医科大学附属病院 第1外科 准教授 水口 徹	
治験課題名		有効な治療のない進行消化器がん患者に対する SVN-2B 単独投与の第 I 相臨床試験 (治験実施計画書番号：SVN2B-01)	
改訂前	第 1.02 版 作成日：2012 年 7 月 30 日	改訂後	第 2.00 版 作成日：2012 年 12 月 17 日

改訂箇所	改訂前	改訂後	改訂理由
iv 治験実施期間	2012 年 8 月～2013 年 3 月	2012 年 8 月～2013 年 9 月 (下線部変更)	予定被験者数に満たないことが予測されるため
p 9 3. 治験のデザイン 3.5 治験実施予定期間	2012 年 8 月～2013 年 3 月	2012 年 8 月～2013 年 9 月 (下線部変更)	予定被験者数に満たないことが予測されるため
P36 15.データの取扱いと記録の保存 15.2 症例報告書の変更、修正	(1)原本を登録事務局に提出する前	(1)原本をデータ管理を行う者に提出する前 (下線部変更)	誤記訂正のため
P36 15.データの取扱いと記録の保存	(2)原本を登録事務局に提出した後	(2)原本をデータ管理を行う者に提出した後	誤記訂正のため

15.2 症例報告書の変更、 修正		(下線部変更)	
P36 15.データの取扱いと記録の保存 15.3.症例報告書の提出	(3)...、速やかに登録事務局に症例報告書を提出する。また、その写しを保存する。	(3)...、速やかにデータ管理を行う者に症例報告書を提出する。また、その写しを保存する。 (下線部変更)	誤記訂正のため
P36 15.データの取扱いと記録の保存 15.3.症例報告書の提出	(4)治験責任医師は登録事務局に提出する症例報告書が、...	(4)治験責任医師はデータ管理を行う者に提出する症例報告書が、... (下線部変更)	誤記訂正のため
P41 19.治験実施体制 19.9.登録事務局責任者 【主な業務内容】	治験の進捗管理のために、登録票の受付、登録票の内容確認、適格性確認および治験薬の割付に責任を持ち、 <u>症例報告書により収集されたデータの固定を行う。</u>	治験の進捗管理のために、登録票の受付、登録票の内容確認、適格性確認および治験薬の割付に責任を持つ。 (下線部変更)	誤記訂正のため

治験責任医師確認欄

水 口 徹 ㊞ 2012年12月17日

(署名もしくは記名捺印、確認日)

II. 分担研究報告書

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

鳥越 俊彦（札幌医科大学）

平田 公一（札幌医科大学）

釣田 義一郎（東京大学）

安井 寛（東京大学）

瀬谷 司（北海道大学）

杉田 修（北海道大学）

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(がん関係研究分野)

分担研究報告書

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

研究分担者 鳥越 俊彦 札幌医科大学 准教授

研究要旨

- (1) SVN-2B 第1相臨床試験における患者末梢血を用いた免疫モニタリングと腫瘍組織における Survivin, HLA class I 分子, CD8 陽性 T 細胞数, FoxP3 陽性 T 細胞数の解析と評価を実施した。
- (2) SVN-2B 第1相臨床試験における腫瘍抑制効果と相関性の高い新規サロゲートマーカーおよび効果予測マーカーの探索を実施した。また、患者治療背景と免疫効果との関係について分析した。
- (3) がん幹細胞特異抗原 OR7C1 の CTL エピトープペプチドを探索し、HLA-A*0201 および HLA-A*2402 のいずれにも提示される新規ペプチドを同定した。また、大腸がんにおける OR7C1 発現が高い患者は予後不良であることを見出した。
- (4) SVN-2B 第2相試験を開始し、免疫モニタリングと病理組織学的解析を実施している。

A. 研究目的

SVN-2B ワクチン第1相試験においては、ペプチド投与量の異なる3群にランダム割付し、テトラマー陽性 CTL の増加効果が最も大きく、かつ安全性の高い投与量を、至適投与量として決定する。本研究ではペプチドワクチン投与前と投与後の末梢血リンパ球を用いてテトラマー解析および ELISPOT 解析を実施し、ワクチンの免疫学的効果を検証する。また、腫瘍組織における HLA class I 抗原の発現、標的抗原分子の発現レベル、CD8 陽性 T 細胞数、FoxP3 陽性 T 細胞数を解析・評価し、ワクチンの腫瘍抑制効果を予測する指標としての有用性を検討する。さらに、第1相試験の結果をもとにして第2相試験を計画し、免疫学的解析を実施することを目的とする。

B. 研究方法

(1) SVN-2B 臨床試験免疫モニタリング

SVN-2B 第1相臨床試験において、ワクチン投与前と4回目投与から2週間後の末梢血を採取し、リンパ球を分離して-80℃に凍結保存。解析直前に凍結検体を解凍し、SVN-2B ペプチドおよび IL-2 存在下で1週間培養後、テトラマー解析と ELISPOT 解析を実施した。

(2) 腫瘍組織における Survivin, HLA class I 発現解析

臨床試験に登録された患者のワクチン投与前のがん組織を用いて、各抗原の発現レベルを免疫組織染色法によって解析した。

(3) 腫瘍組織における CD8 陽性 T 細胞数、FoxP3 陽性 T 細胞数の解析

臨床試験に登録された患者のワクチン投与前のがん組織に浸潤している CD8 陽性細胞障害性 T 細胞数と FoxP3 陽性制御性 T 細胞数を免疫組織染色法によって評価した。

(4) 腫瘍組織におけるがん幹細胞特異抗原発現解析

大腸がん組織における OR7C1 抗原の発現レベルを免疫染色によって評価し、患者予後との相関性について解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は大学の IRB 委員会に諮り、患者へのインフォームドコンセントのもとに実施された。

C. 研究結果

(1) SVN-2B 臨床試験免疫モニタリング

SVN-2B 第1相試験において、0.3mg 投与群、1.0mg 投与群、3.0mg 投与群の各群に5例ずつの患者がランダムに割り付けられ、ワクチン投与前と投与後のテトラマー陽性

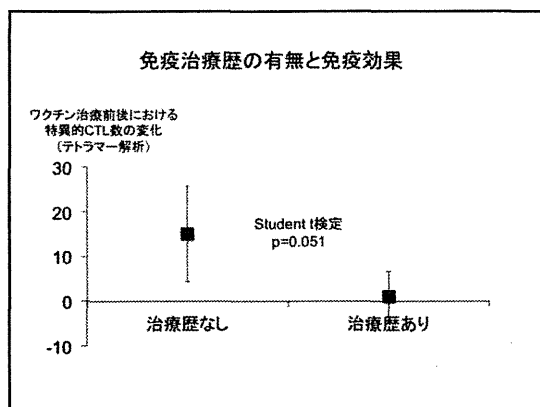
T細胞および ELISPOT 陽性 T 細胞の頻度を比較した (表 1)。ワクチン後にテトラマー上昇数 10 以上を示した 6 症例のうち、4 例において腫瘍抑制効果が認められ、0.3mg 投与群 2 例、1.0mg 投与群 3 例、3.0mg 投与群 3 例であった。テトラマー陽性 T 細胞上昇値の平均値が最も高かったのは 1.0mg 投与群であった。また、テトラマー陽性 T 細胞の上昇値が低かった 3 症例 (#118, #111, #104) の患者治療背景を分析したところ、いずれも過去に免疫細胞療法を受けていたことが判明した (図 1)。

表 1: PPS 対象患者の免疫解析結果
(H25. 9. 20)

登録番号	癌種	割付	画像評価 RECIST	免疫評価 テトラマー ELISPOT (Post)-(Pre)	
117	膵がん	0.3mg	SD	35	-17
107	膵がん	1.0mg	SD	21	-1
120	膵がん	3.0mg	SD	12	158
121	大腸がん	1.0mg	SD	28	14
112	膵がん	3.0mg	SD	9	19
103	胃がん	1.0mg	SD	7	26
119	膵がん	0.3mg	SD	5	-31
115	膵がん	3.0mg	SD	2	-16
108	大腸がん	1.0mg	PD	29	16
116	大腸がん	1.0mg	PD	15	2
113	膵がん	3.0mg	PD	9	21
101	膵がん	0.3mg	PD	8	17
118	膵がん	0.3mg	PD	7	6
111	膵がん	3.0mg	PD	0	10
104	大腸がん	0.3mg	PD	-4	2

テトラマー解析値は、CD8 陽性 T 細胞 10000 個あたりの SVN-2B テトラマー陽性 CD8 陽性 T 細胞数の変化値を表す。

図 1 免疫治療歴とテトラマー陽性 T 細胞変化値



(2) 腫瘍組織における Survivin, HLA class

I 抗原発現解析

ワクチン投与前のがん組織における Survivin 発現レベルと HLA class I 発現レベルを解析した結果、Survivin 陰性の症例は 1 例もなく、HLA class I 抗原は 1 例で陰性で、本症例では腫瘍抑制効果は認められなかった (PD)。

(3) 腫瘍組織における CD8 陽性 T 細胞数, FoxP3 陽性 T 細胞数の解析

ワクチン投与前のがん組織に浸潤している CD8 陽性細胞数と FoxP3 陽性 T 細胞数を免疫組織染色法によって評価した (表 2)。その結果、画像評価における腫瘍抑制効果との相関性は認められなかった。

表 2: PPS 対象患者の病理組織解析結果
(H25. 9. 20)

登録番号	癌種	割付	画像評価 RECIST	腫瘍組織 評価 CD8 FoxP3	
121	大腸がん	1.0mg	SD	5	21
103	胃がん	1.0mg	SD	11	9
117	膵がん	0.3mg	SD	25	7
119	膵がん	0.3mg	SD	4	1
107	膵がん	1.0mg	SD	23	44
120	膵がん	3.0mg	SD	11	1
112	膵がん	3.0mg	SD	4	1
115	膵がん	3.0mg	SD	nd	nd
108	大腸がん	1.0mg	PD	9	19
116	大腸がん	1.0mg	PD	3	2
104	大腸がん	0.3mg	PD	2	12
113	膵がん	3.0mg	PD	77	11
101	膵がん	0.3mg	PD	76	2
118	膵がん	0.3mg	PD	16	7
111	膵がん	3.0mg	PD	6	0

腫瘍組織評価は、ワクチン投与前の腫瘍組織における強拡大 (400 倍) 1 視野中の CD8 陽性 T 細胞数または FoxP3 陽性細胞数の平均値を表す。(nd は評価不能)

(4) 大腸がん組織におけるがん幹細胞特異抗原発現と予後との相関性解析

ホルマリン固定大腸がん組織におけるがん幹細胞特異抗原 OR7C1 の発現を免疫染色によって検出・評価し、発現が高い患者は予後不良であることが判明した。

(5) OR7C1 抗原の CTL エピトープ探索

がん幹細胞特異抗原 OR7C1 の新規 CTL エピトープペプチドを探索し、HLA-A*0201 および HLA-A*2402 のいずれにも提示されるデュアル特異性ペプチドを同定することに成功した。