

2014/11030A

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

(革新的がん医療実用化研究事業)

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

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐藤 昇志 (札幌医科大学)

平成 27 年 (2015 年) 5 月

目 次

I. 総括研究報告書

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 ----- 1

佐藤 昇志 (札幌医科大学)

(資料) 第 II 相臨床試験 治験実施計画書

II. 分担研究報告書

鳥越 俊彦 (札幌医科大学) ----- 83

平田 公一 (札幌医科大学) ----- 88

水口 徹 (札幌医科大学) ----- 90

島 宏彰 (札幌医科大学) ----- 93

釣田 義一郎 (東京大学) ----- 95

安井 寛 (東京大学) ----- 97

和田 聡 (神奈川県立がんセンター) ----- 100

松本 美佐子 (北海道大学) ----- 102

杉田 修 (北海道大学) ----- 105

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 109

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 117

I. 総括研究報告書

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

佐藤 昇志 (札幌医科大学)

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者 佐藤 昇志 札幌医科大学 教授

研究要旨

本研究は、がん患者体内にがん幹細胞障害性T細胞を誘導し、難治性固形がんの縮小および無増悪生存期間の延長が期待できるがん治療ペプチドワクチンの製剤化を目的とする。本年度は、平成25年10月より開始した「進行膵臓がんを対象としたインターフェロン併用SVN-2Bペプチドワクチン第2相試験」を継続し、治験の早期終了と製薬企業への導出を目標とした。本試験はプラセボ群を含む無作為化二重盲検3群間比較試験であり、目標症例数は71例に設定した。平成26年10月より、神奈川県立がんセンターを第3の治験実施機関として追加し、被験者登録のスピードアップを図った。平成27年3月の時点で、56例の登録が終わり、そのうち49例に治験薬投与が行われた。平成27年度第3四半期までに残る22例の試験を完了し、治験を終了する予定である。分担研究としては、(1)免疫モニタリング解析、(2)がん組織の病理組織学解析、(3)OR7C1ペプチドの前臨床試験、(4)新規ワクチンアジュバントの開発研究を実施した。

研究分担者

鳥越 俊彦（札幌医科大学・准教授）
平田 公一（札幌医科大学・教授）
水口 徹（札幌医科大学・准教授）
島 宏彰（札幌医科大学・助教）
釣田 義一郎（東京大学医科学研究所・講師）
安井 寛（東京大学医科学研究所・特任講師）
和田 聡（神奈川県立がんセンター・分野長）
松本 美佐子（北海道大学・特任准教授）
杉田 修（北海道大学病院・教授）
田村 保明（北海道大学・特任教授）
廣橋 良彦（札幌医科大学・講師）
塚原 智英（札幌医科大学・講師）
金関 貴幸（札幌医科大学・助教）

ペプチド単独投与第1相試験を完了し、安全性と有効性を確認した。この結果を基にしてH25年10月より前期第2相試験を開始。対象疾患を進行膵臓がんに絞り、SVN-2B・インターフェロン併用投与の有効性を検証する目的で無作為化二重盲検3群間比較試験を実施している。本年度は、第2相試験をできるだけ早期に終了し、製薬企業へ導出することを目標とした。

分担研究としては、(1)治験調整事務、(2)GMP治験薬製造、(3)治験実施研究、(4)免疫モニタリングおよび病理組織検査、(5)OR7C1ペプチド前臨床研究、(6)T細胞ワクチンアジュバント開発研究、をそれぞれ分担して実施した。

A. 研究目的

本研究は、がん幹細胞を障害する活性の高いT細胞を効果的に誘導する2種類のペプチドワクチンの創出を目指し、医師主導型治験として第1相および前期第2相試験を遂行することを目的とする。

H25年に進行消化器がんを対象としたSVN-2B

B. 研究方法

本研究では次に挙げるI~Vの課題に対し分担研究組織で取り組む。

I. SVN-2Bペプチドワクチンの医師主導治験実施研究(佐藤・鳥越・平田・水口・島・釣田・安井・和田・杉田)

SVN-2Bペプチドワクチン第2相試験の概要

- (1) 治験課題名：有効な治療法のない進行膵臓がん患者におけるプラセボ、SVN-2B 単独投与を対照とした SVN-2B/STI-01 併用療法の無作為化二重盲検群間比較試験
- (2) 主要評価項目：無増悪生存期間
- (3) 副次評価項目：
 ①免疫学的効果：テトラマー，ELISPOT
 ②腫瘍縮小効果：RECISTによる
 ③安全性
- (4) 治験薬投与方法と期間
 SVN-2B ペプチド 1.0mg を乳化剤モンタナイドと混和して病巣近傍の皮下に2週間ごと投与。インターフェロンベータ (STI-01) は300万単位を毎週ペプチドと同部位の皮下に投与。9週目以後は2週間ごと投与。
- (5) 被験者群
 ①併用群：SVN-2B 乳化剤・インターフェロン併用
 ②単独群：SVN-2B 乳化剤単独
 ③プラセボ群：生理食塩水乳化剤のみ
 各群とも RECIST により、PD と判定されるまで投与 (STEP1)。その後同意を得て STEP2 に移行。STEP2 では irRC により irPD と判定されるまで全員に併用群と同じ治験薬を投与。
- (6) 試験方法
 多施設二重盲検無作為化群間比較試験
- (7) 対象患者と目標症例数
 HLA-A*2402を有する進行膵臓がん患者有効性評価可能例数として計71例
 ①併用群：28例
 ②単独群：28例
 ③プラセボ群：15例
- (8) 症例登録期間
 第1版：H25.10月よりH27.9月まで (24ヵ月)

II. GMP 治験薬製造 (鳥越・金関・杉田)

SVN-2B ペプチド治験薬、ペプチドプラセボ薬、インターフェロン製剤 (STI-01)、インターフェロンプラセボ薬、の各薬剤を、GMP に準拠した施設・体制・手順書のもとに製造し、各治験実施機関に配送、低温管理を実施する。

III. ワクチン被験者の腫瘍病理組織検査と免疫モニタリング解析 (鳥越・田村・塚原)

被験者選択基準である HLA 遺伝子検査および腫瘍組織の免疫組織検査を実施する。また、治験薬投与前後の被験者末梢血リンパ球を用いて、ELISPOT アッセイおよびテトラマーアッセイにて、T 細胞免疫応答解析を実

施する。

IV. OR7C1 ペプチドワクチンの前臨床試験と非臨床 POC 取得 (鳥越・廣橋)

OR7C1-A24 ペプチドと A02/24 ペプチドの2種類のペプチドに関して、溶解性試験、CTL 誘導試験、安全性予備試験を実施する。

V. ペプチドワクチンの新規 RNA アジュバント開発 (瀬谷・松本)

新規開発した RNA 核酸アジュバントに関して、非臨床 POC を確立する。また、その有効性メカニズムを解析する。

(倫理面への配慮)

本研究には、医師主導型治験、患者由来の細胞組織の培養、遺伝子改変動物を用いた腫瘍移植実験が含まれているため、大学内部の治験審査委員会、自主臨床研究審査委員会、動物実験倫理審査委員会に諮り、患者へのインフォームドコンセントと患者由来試料の扱い方に関して手順書を作成し、医学部長または病院長の許可を得て実施する。なお、インフォームド・コンセントは本研究内容をよく理解した、担当医師あるいは研究者が試料提供機関の責任者の監督のもと行う。医師主導型治験は、GCP 基準に準じた臨床試験体制のもとで患者の人権及び安全性の確保に十分配慮し、臨床試験のデータの信頼性を確保しつつ研究を遂行する。

C. 研究結果

I. SVN-2B ペプチドワクチン医師主導治験実施研究

(1) 神奈川県立がんセンターの追加

治験早期終了を目指して、第3番目の治験実施機関として、H26.10月より、神奈川県立がんセンターが追加された。責任医師は、がんワクチンセンター和田聡医師。IRB の承認およびプレスリリースは H26.9月。

(2) 被験者スクリーニングと登録

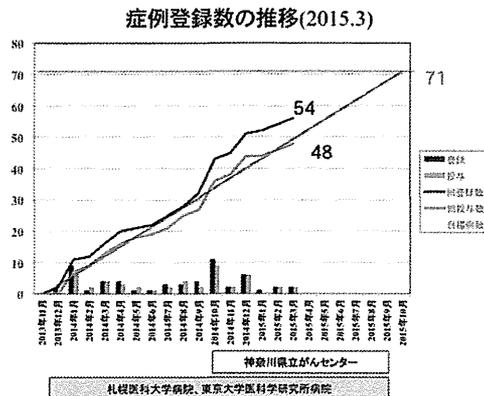
H25.10月-H26.12月における被験者スクリーニング数と登録数は以下の通り。

	札医大	東大医科研	神奈川	合計
1次	165人	266人	340人	771人
2次	27人	106人	43人	176人
登録	20人	16人	15人	51人
登録率				6.6%

治験に登録可能な進行膵臓がん患者の割合は、6.6%と極めて低い数字となっている。

(3) 被験者登録数の推移

H27.3月までの被験者登録数(54例)と治験薬投与症例数(48例)の推移は以下の通り。目標症例数は71例。



(4) SAE 発生状況

多くの症例において、経過中に原病悪化による SAE の発生が報告されているが、治験薬との因果関係のある SAE の発生はない。

(5) 定期治験進捗会議の開催

2 週間毎に、研究代表責任者、北海道臨床開発機構、治験調整事務局、CRC、モニタリング(アイロム)、治験薬管理部門(ソアピリカ)、札幌医大治験責任医師、監査部門(北武臨床)が集まり、治験進捗会議を開催した。

(6) 症例検討会議と合同進捗会議の開催

治験実施 3 機関の責任医師、分担医師、CRC、治験調整事務局、治験モニターの出席のもと、SAE、PFS 期間等の検討と情報交換を目的として、2-3 ヶ月毎に症例検討会議と合同進捗会議を開催。H26 年度は以下の 5 回開始した。

H26. 4. 23、H26. 7. 16、H26. 10. 22、H26. 12. 24、H27. 3. 4

(7) 製薬企業との連携会議

(株)東レの医薬事業部門担当者と、治験の進捗について連携会議を 3 回開催した。

H26.5.27、H26.11.14、H27.3.25

(8) 外部監査の実施

信頼性保証のため、GCP に関する外部監査を実施した。

(9) 統計解析計画書の策定

第 2 相試験結果分析のための統計解析に関して計画書を策定した。

II. GMP 治験薬製造

(1) GMP に準拠した施設・体制・手順書のもとに、SVN-2B ペプチド原薬の溶解、滅菌、濃度調整を行い、治験薬として製造した。この他に、ペプチドプラセボ薬、インターフェロン製剤(STI-01)、インターフェロンプラセボ薬、の各薬剤を製造し、各治験実施機関に搬送、低温管理を実施した。H26 年度には以下の 3 回の製造を実施した。

H26. 5. 14、H26. 11. 5、H27. 3. 11

(2) 信頼性保証のため GMP 治験薬製造に関する外部監査を以下の 3 回に分けて受けた。

H26. 9. 16-17、H26. 2. 3-4、H26. 3. 31

III. 腫瘍病理組織検査と免疫モニタリング解析

(1) 被験者選択基準である HLA 遺伝子検査(簡易検査)を PCR 法にて実施した。

(2) 腫瘍組織の Survivin および HLA class I 免疫組織検査を実施し、SOP に従って報告した。

(3) 治験薬投与前後の被験者末梢血リンパ球を SOP にしたがって凍結保存し、ELISPOT アッセイおよびテトラマーアッセイにて、免疫モニタリング解析を実施した。

IV. OR7C1 ペプチドワクチンの前臨床試験と非臨床 POC 取得

(1) OR7C1-A24 ペプチドの溶解試験を実施。

(2) OR7C1-A24 ペプチドの安定性試験を実施。

(3) 末梢血リンパ球を用いた CTL 誘導試験を実施。非臨床 POC を取得。

(4) OR7C1-A02/24 ペプチドの CTL 誘導試験を実施。

V. ペプチドワクチンの新規 RNA アジュバント開発

新規 TLR3 リガンド RNA アジュバンド ARNAX の大量化学合成技術を開発し、合成 ARNAX を用いて非臨床 POC を取得した。すなわち、動物モデルへの投与により、抗原特異的 CTL の誘導と移植腫瘍の退縮を証明した。さらに、poly I:C と比較して、毒性や炎症作用が低減されていることが確認された。

D. 考察

神奈川県立がんセンターの追加によって被験者登録数が加速し、当初の計画より若干遅れるものの、H27 年度第 3 四半期には治験が終了できる見込みである。

H25.10 第2相試験開始から H26.12 までの間、治験実施3機関で行われた被験者の1次スクリーニング数は771名に達したにもかかわらず、治験登録まで至った症例数はわずか51名(6.6%)であった。こうした極めて低い登録率の原因は、

- ① HLA-A24 陰性による脱落(約50%)、
- ② 抗がん剤治療を受けていない、または拒否したため、
- ③ PSが2以上と全身状態不良のため、
- ④ プラセボ群設定のため治験を辞退、
- ⑤ 新規化学療法剤の承認、
- ⑥ 新規化学療法剤治験の増加、
などが挙げられる。

治験登録された進行膵臓がん症例に関して、第1相試験と比較すると、第2相試験では Stage 4b 症例が大部分を占め、登録時点における被験者 PS が第1相試験よりも低い傾向が顕著である。登録時点で PS が良好であったとしても、治験薬投与開始後早期に全身状態が悪化し、SAEのために治験を中止せざるを得ない症例の頻度が高い。

これまでの研究から、がんワクチンの効果が発現するのは少なくとも3回投与以後であることから、6週間以内の脱落は、治験薬の効果を正確に反映していないことが危惧される。今後、効果判定時期と基準の見直しが必要になると思われる。また、化学療法の前に試験できることが望まれる。

北海道大学分担研究グループ松本らは、新規RNAアジュバントの開発に成功した。今後、ヒト細胞を用いた *in vitro* 薬効試験および前臨床安全性試験を経て、治験に移行することを目指す。製薬企業との連携も必要である。

E. 結論

H27年度内のできるだけ早期に治験を終了し、H28年度に製薬企業へ導出できるよう、治験を継続・遂行する。

F. 健康危険情報

治験薬との因果関係のあるSAEの報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 佐藤昇志：癌免疫-癌医療での現在と、そして将来的考察-、第45回日本小児感染症学会特別講演、小児感染症免疫、26:263-266, 2014.

2. Kochin V, Kanaseki T, Morooka D, Takaya A, Hirohashi Y, Kokai Y, Torigoe T, Sato N. Natural peptidome presented by HLA-A24 of cancer and cancer stem cells. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 37: 348b, 2014.
3. Mariya T, Hirohashi Y, Torigoe T, Asano T, Kuroda T, Yasuda K, Mizuuchi M, Sonoda T, Saito T, Sato N. Prognostic impact of human leukocyte antigen class I expression and association of platinum resistance with immunologic profiles in epithelial ovarian cancer. *Cancer Immunol Res* 2: 1220-1229, 2014.
4. Morita R, Hirohashi Y, Nakatsugawa M, Kanaseki T, Torigoe T, Sato N. Production of multiple CTL epitopes from multiple tumor-associated antigens. *Methods Mol Biol* 1139: 345-355, 2014.
5. Morita R, Nishizawa S, Torigoe T, Takahashi A, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Sokolovskaya A, Kochin V, Kondo T, Hashino S, Asaka M, Hara I, Hirohashi Y, Sato N. Heat shock protein DNAJB8 is a novel target for immunotherapy of colon cancer-initiating cells. *Cancer Sci* 105: 389-395, 2014.
6. Tanaka T, Torigoe T, Hirohashi Y, Sato E, Honma I, Kitamura H, Masumori N, Tsukamoto T, Sato N. Hypoxia-inducible factor (HIF)-independent expression mechanism and novel function of HIF prolyl hydroxylase-3 in renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 140: 503-513, 2014.
7. Torigoe T, Hirohashi Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kochin V, Sato N. The path to innovative drug development of cancer vaccine: from discovery of tumor antigens to clinical trials. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 37: 90-95, 2014.
8. Tsukahara T, Emori M, Murata K, Hirano T, Muroi N, Kyono M, Toji S, Watanabe K, Torigoe T, Kochin V, Asanuma H, Matsumiya H, Yamashita K, Himi T, Ichimiya S, Wada T, Yamashita T, Hasegawa T, Sato N. Specific targeting of a naturally presented osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor peptide, using an artificial monoclonal antibody. *J Biol Chem* 289: 22035-22047, 2014.
9. Yasuda K, Torigoe T, Mariya T, Asano T, Kuroda T, Matsuzaki J, Ikeda K, Yamauchi M, Emori M, Asanuma H, Hasegawa T, Saito T, Hirohashi Y, Sato N. Fibroblasts induce expression of FGF4 in ovarian cancer stem-like cells/cancer-initiating cells and upregulate their tumor initiation capacity. *Lab Invest* 94: 1355-1369, 2014.

10. Iwayama Y, Tsuruma T, Mizuguchi T, Furuhashi T, Toyota N, Matsumura M, Torigoe T, Sato N, Hirata K. Prognostic value of HLA class I expression in patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 13: 36, 2015.
11. Kasamatsu J, Takahashi S, Azuma M, Matsumoto M, Morii-Sakai A, Imamura M, Teshima T, Takahashi A, Hirohashi Y, Torigoe T, Sato N, Seya T. PolyI:C and mouse survivin artificially embedding human 2B peptide induce a CD4+ T cell response to autologous survivin in HLA-A*2402 transgenic mice. *Immunobiology* 220: 74-82, 2015.
12. Kukita K, Tamura Y, Tanaka T, Kajiwara T, Kutomi G, Saito K, Okuya K, Takaya A, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, Torigoe T, Furuhashi T, Hirata K, Sato N. Cancer-Associated Oxidase ERO1-alpha Regulates the Expression of MHC Class I Molecule via Oxidative Folding. *J Immunol*, 2015. In press
13. Mizuguchi T, Torigoe T, Satomi F, Shima H, Kutomi G, Ota S, Ishii M, Hayashi H, Asakura S, Hirohashi Y, Meguro M, Kimura Y, Nishidate T, Okita K, Ishino M, Miyamoto A, Hatakenaka M, Sato N, Hirata K. Trials of vaccines for pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there any hope of an improved prognosis? *Surg Today*, 2015.
14. Nishida S, Hirohashi Y, Torigoe T, Nojima M, Inoue R, Kitamura H, Tanaka T, Asanuma H, Sato N, Masumori N. Expression of hepatocyte growth factor in prostate cancer may indicate a biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 35: 413-418, 2015.
15. Satomi F, Shima H, Mizuguchi T, Torigoe T, Kutomi G, Kimura Y, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Takahashi A, Asanuma H, Ito YM, Hayashi H, Sugita O, Sato N, Hirata K. Phase I Clinical Study of Survivin-Derived Peptide Vaccine for Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers. *Int J Cancer Clin Res* 2: 1-6, 2015.
16. Tanaka T, Kajiwara T, Torigoe T, Okamoto Y, Sato N, Tamura Y. Cancer-associated oxidoreductase ERO1-alpha drives the production of tumor-promoting myeloid-derived suppressor cells via oxidative protein folding. *J Immunol* 194: 2004-2010, 2015.
17. Tanaka T, Okuya K, Kutomi G, Takaya A, Kajiwara T, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, Torigoe T, Hirata K, Okamoto Y, Sato N, Tamura Y. Heat shock protein 90 targets a chaperoned peptide to the static early endosome for efficient cross-presentation by human dendritic cells. *Cancer Sci* 106: 18-24, 2015.
2. 学会発表
1. Noriyuki Sato: Immunological regulation of human cancer stem cell /cancer-initiating cells(CSC/CIC)、The 4th International Symposium on Carcinogenic Spiral Infection, Immunity, and Cancer. Sapporo. February 10, 2014.
 2. 佐藤昇志: 北海道におけるトランスレーションリサーチ、第 51 回日本臨床分子医学会学術集会スポンサードシンポジウム、東京、4 月 11 日、2014 年。
 3. 佐藤昇志: 肝・胆・膵悪性腫瘍の新規治療法の開発 Innovative treatment for hepato-biliary pancreatic cancer、第 26 回日本肝胆膵外科学会学術集会教育セミナー、和歌山、6 月 12 日、2014 年。
 4. 佐藤昇志: ヒトがんの免疫による治療・予防の現状と将来、第 18 回国際個別化医療学会学術集会特別講演、札幌、6 月 14 日、2014 年。
 5. 佐藤昇志: がん特異的ワクチンの具現化とサイトカイン、第 79 回インターフェロン・サイトカイン学会教育講演、札幌、6 月 19 日、2014 年。
 6. Noriyuki Sato: Immunological Modulation of Human Cancer Stem Cell, Cancer Meeting in Tokushima 2014 International Symposium, Tokushima, Aug 16, 2014.
 7. 佐藤昇志: がんの免疫治療・予防 ～がん幹細胞の免疫制御を介して～、第 27 回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会特別講演、札幌、9 月 11 日、2014 年。
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許出願
 - (1) 発明名称: 腫瘍抗原ペプチド
出願番号: PCT 出願 JP2014-68595
出願日: 平成 26 年 7 月 11 日
発明者: 増田圭基、井口晴久、後藤正志、鳥越俊彦、廣橋良彦、守田玲菜
 - (2) 発明名称: 腫瘍抗原ペプチド
出願番号: 特願 2014-194391
出願日: 平成 26 年 9 月 24 日
発明者: 浅野拓也、鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志、渡邊一絵、厚山恵里、田路真悟
 - (3) 発明名称: 腫瘍抗原ペプチド
出願番号: PCT 出願 JP2014/76625
出願日: 平成 26 年 10 月 3 日

発明者：高谷あかり、金関貴幸、
Kochin Vitaly、鳥越俊彦、廣橋良彦、
佐藤昇志

- (4) 発明名称：腫瘍抗原ペプチド
出願番号：特願 2014-249169
出願日：平成 26 年 12 月 9 日
発明者：宮本昇、金関貴幸、Kochin
Vitaly、鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志

(資料) 第 II 相臨床試験 治験実施計画書

治験実施計画書

SVN-2B 第Ⅱ相臨床試験
有効な治療法のない進行膵臓がん患者におけるプラセボ、
SVN-2B 単独投与を対照とした SVN-2B/STI-01 併用療法の
無作為化二重盲検群間比較試験

治験実施計画書番号：SVN2B-02

自ら治験を実施する者：札幌医科大学附属病院 第1外科 水口 徹
東京大学医科学研究所附属病院 外科 釣田 義一郎
神奈川県立がんセンター 免疫療法科 和田 聡

治験責任医師承認欄

水 口

徹



2014年12月24日

(署名もしくは記名捺印、承認日)

2014年12月24日 作成 (第1.06版)

機密情報に関する注意

本治験実施計画書は機密情報であり、本治験に参加する治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験薬管理者、治験実施医療機関、治験審査委員会、治験調整事務局および外部委託機関（SMO、CRO等）に対して提供されるものである。本治験実施計画書は、被験者に対し本治験の内容を説明する場合を除き、第三者に開示することおよび本治験の目的以外に利用してはならない。

治験の概要

項目	内容
治験薬名	SVN-2B、STI-01
治験課題名	SVN-2B 第Ⅱ相臨床試験 有効な治療法のない進行膵臓がん患者におけるプラセボ、SVN-2B 単独投与を対照とした SVN-2B/STI-01 併用療法の有効性・安全性の無作為化二重盲検群間比較試験
治験概要・目的	本治験は、有効な治療法のない進行膵臓がん患者を対象としてプラセボ投与群、SVN-2B 投与群あるいは SVN-2B/STI-01 併用投与群のいずれかに無作為化割り付け、無増悪生存期間を比較する。副次的に免疫学的評価、RECIST ガイドラインに基づく腫瘍縮小効果、安全性プロファイルを比較する。
主要評価項目	無増悪生存期間
副次的評価項目	1) 免疫学的効果 ① SVN-2Bペプチド特異的CTL数（テトラマー解析） ② SVN-2Bペプチド特異的CTL活性（ELISPOT解析） 2) RECISTガイドラインに基づく腫瘍縮小効果 3) 安全性 ① 有害事象 ② 臨床検査値
探索的評価項目	1) 腫瘍組織における抗原発現解析 ① HLA Class I 発現レベル ② サバイビン蛋白発現レベル ③ CD8陽性T細胞数 ④ Foxp3陽性T細胞数 2) T細胞芽球化検査 ① PHAプラスト ② ConAプラスト 3) irRCに基づく無増悪生存期間
選択基準	(1) 病理学的に膵臓原発腺がん、膵臓腺管がんと確定診断された患者（膵臓原発腺がん、膵臓腺管がんの転移と診断された患者を含む）。 (2) がん細胞にサバイビン蛋白質の発現が確認できる患者。 (3) 以下の基準をすべて満たす患者。 1) 根治手術が不可能である（遠隔転移例、再発例、局所進行例等）患者。 2) ゲムシタビンまたはテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、TS-1という）に対し不応例、不耐容例の患者。 3) ゲムシタビンまたはTS-1のいずれかしか投与していない場合、投与していない薬剤の投与不適応患者または投与を拒否した患者。 (4) 前観察期のCTまたはMRIでRECISTに基づく測定可能評価病変がある患者。 (5) HLA遺伝子型がHLA-A*2402である患者。 (6) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Statusが0または1の患者。 (7) 登録前30日以内に重篤な臓器不全がないことが確認された患者（好中球 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン値 $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ 、血小板数 $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、血清クレアチニン値 \leq 正常上限値の1.5倍、血清総ビリルビン値 \leq 正常上限値の3倍、AST、ALT \leq 正常上限値の3倍）。

	<p>(8) 同意取得時の年齢が20歳以上85歳以下の患者。</p> <p>(9) 本治験内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている患者。</p>												
除外基準	<p>(1) 登録前90日以内のHIV抗体検査で陽性の患者。</p> <p>(2) 本治験治療に支障を来す疾患を有する患者（NYHA分類ⅢまたはⅣの心疾患（別紙2参照）、登録180日以内の心筋梗塞の既往、治療を要する不整脈、活動性の狭心症、または重度の閉塞性肺疾患を有する患者などを目安とする）。</p> <p>(3) コントロール不能な糖尿病または高血圧の患者。</p> <p>(4) ドレナージが必要な胸水、心嚢水または腹水を有する患者（登録時点においてドレーン抜去後、増悪がないと判断された患者は許容する）。</p> <p>(5) 症状を伴う脳転移を有する患者。</p> <p>(6) 同意取得時に重複がんを有する患者または疑いのある患者。</p> <p>(7) 自己免疫疾患またはその疑いがある患者。</p> <p>(8) CRP値が15.0以上の重度な炎症疾患が疑われる患者。</p> <p>(9) 間質性肺炎の既往歴のある患者。</p> <p>(10) 生命予後に影響を及ぼすような他の疾患に罹患している患者。</p> <p>(11) 過去に癌に対する免疫細胞療法を受けた患者。</p> <p>(12) 登録時に以下のいずれかの前治療または処置を行い、治療または処置の終了時から以下の期間が経過していない患者。</p> <table border="0"> <tr> <td>1) 手術療法、放射線療法</td> <td>21日間</td> </tr> <tr> <td>2) 化学療法（分子標的薬を含む）</td> <td>14日間</td> </tr> <tr> <td>3) 内分泌療法、免疫療法（BRM療法を含む）</td> <td>14日間</td> </tr> <tr> <td>4) 輸血、造血因子製剤</td> <td>14日間</td> </tr> <tr> <td>5) 免疫抑制剤</td> <td>28日間</td> </tr> <tr> <td>6) 他の治験薬、未承認薬</td> <td>28日間</td> </tr> </table> <p>(13) 登録時に小柴胡湯、ワルファリン、テオフィリンを投与中の患者。</p> <p>(14) 登録時にステロイド剤の全身投与（経口、静注）を必要としている患者。 ただし、治療に伴う急性アレルギー症状の処置用に投与した場合を除く。</p> <p>(15) 過去に重大な薬物アレルギーの既往がある患者。</p> <p>(16) ウシ由来物質に対し、過敏症の既往歴のある患者。</p> <p>(17) ワクチン等生物学的製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者。</p> <p>(18) 重度の精神病または精神症状を合併しており治験への参加が困難と判断される患者。</p> <p>(19) 妊娠している、もしくは授乳中である患者。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。</p> <p>(20) その他、治験責任医師または治験分担医師が不適切と判定した患者。</p>	1) 手術療法、放射線療法	21日間	2) 化学療法（分子標的薬を含む）	14日間	3) 内分泌療法、免疫療法（BRM療法を含む）	14日間	4) 輸血、造血因子製剤	14日間	5) 免疫抑制剤	28日間	6) 他の治験薬、未承認薬	28日間
1) 手術療法、放射線療法	21日間												
2) 化学療法（分子標的薬を含む）	14日間												
3) 内分泌療法、免疫療法（BRM療法を含む）	14日間												
4) 輸血、造血因子製剤	14日間												
5) 免疫抑制剤	28日間												
6) 他の治験薬、未承認薬	28日間												
治験薬、投与量・投与方法	<p>(1) 治験薬</p> <p>SVN-2B注1.0 mg：1バイアル中に生理食塩水1mLあたり1.0 mgのSVN-2Bを含有する注射剤</p> <p>STI-01：1バイアル中にIFN-β 3×10⁶IUを含有</p> <p>(2) 投与量および投与方法</p> <p>1) SVN-2B：SVN-2B注 1.0mg、1.0mL と乳化用の添加剤モンタナイド 0.8mL を混合して乳化調整した投与用薬液 1.8mL を2ヵ所（1ヵ所 0.9 mL）に分けて原則14日ごとに皮下投与する。32週目の投与以降は原則28日ごと</p>												

	<p>に皮下投与する。</p> <p>2) STI-01 : STI-01 3×10^6 IU を 1.0mL の生理食塩水に溶解し、2 ヲ所に分けて SVN-2B と同部位に皮下投与する。最初の 8 週間は原則 7 日ごとに投与し、8 週目の投与以降は原則 14 日ごと、32 週目の投与以降は原則 28 日ごとに SVN-2B または SVN-2B (プラセボ) と同じ日に投与する。</p> <p>3) SVN-2B (プラセボ) : 生理食塩水 1.0mL と乳化用の添加剤モンタナイド 0.8mL を混合して乳化調整した投与用薬液 1.8mL を 2 ヲ所 (1 ヲ所 0.9 mL) に分けて原則 14 日ごとに皮下投与する。32 週目の投与以降は原則 28 日ごとに皮下投与する。</p> <p>4) STI-01 (プラセボ) : 生理食塩水 1.0mL を 2 ヲ所に分けて SVN-2B と同部位に皮下投与する。最初の 8 週間は原則 7 日ごとに投与し、8 週目の投与以降は原則 14 日ごと、32 週目の投与以降は原則 28 日ごとに SVN-2B または SVN-2B (プラセボ) と同じ日に投与する。</p> <p>なお、有害事象等の理由により治験薬の投与を延期または中断した場合、SVN-2B と STI-01 の併用投与から再開する。</p> <p>投与部位は限定しないが、可能な限り評価病変の所属リンパ節近傍の皮下とする。ただし、発赤や硬結の副作用が懸念されるため、前回までの投与部位反応が残存している部位を避け、患者の日常生活の妨げにならない部位を選択する。</p> <p>(3) 投与期間</p> <p>STEP1 : RECISTに従いPDと判定されるまで投与する。ただしSTEP2で全例がirRCに基づく評価でirPDとなるかSTEP2の最終評価被験者の評価が終了した際、次回投与予定のSTEP1の投与を行わず、来院予定日に最終評価を行い、治験を終了する。</p> <p>STEP2 : irRCに従いirPDと判定されるまで投与する。もしくは最大7ヵ月 (30 週) 間投与する。</p>
投与開始基準	<p>(1) 初回投与開始基準</p> <p>「選択基準」をすべて満たし、「除外基準」のいずれにも抵触しないことを確認する。</p> <p>(2) 2回目以降の投与開始基準</p> <p>2回目以降の投与開始に際しては、SVN-2B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>前回投与日から30日以内に投与できなかった場合は本剤の投与を中止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 好中球数 1,000 /μL以上 2) 血小板数 50×10^3 /μL以上 3) 非血液毒性 Grade2以下 <p>ただし、Grade3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医学的見地から投与継続可能と判断した事象については次投与を開始できるものとする。</p> <p>(3) 投与量の減量基準</p> <p>同一被験者内では、治験薬の投与量を減量しない。</p> <p>(4) 投与量の増量基準</p> <p>同一被験者内では、治験薬の投与量を増量しない。</p>

STEP2 への移行基準	<p>(1) STEP1において32週間以内の投与中にRECISTガイドラインに基づきPDと判定された被験者。</p> <p>(2) STEP2への移行を希望し、本人の文書による同意が得られた被験者。</p> <p>(3) ECOG Performance Statusが0～2の被験者。</p> <p>(4) 以下の基準を満たすことが確認できた被験者。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 好中球数 1,000 /μL以上 2) 血小板数 50×10^3 /μL以上 3) 非血液毒性 Grade2以下 <p>ただし、Grade3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医学的見地から移行可能と判断した事象についてはSTEP2に移行できるものとする。</p> <p>(5) 症状を伴う脳転移のない被験者。</p> <p>(6) CRP値が15.0未満の重度な炎症疾患が疑われない被験者。</p>
併用禁止薬剤・療法	<ol style="list-style-type: none"> (1) 抗悪性腫瘍治療 <ol style="list-style-type: none"> 1) 化学療法（分子標的薬を含む） 2) 放射線療法 3) 内分泌療法 4) 免疫療法（BRM療法を含む） 5) 温熱療法 6) 手術療法 7) その他 (2) 長期的なステロイドの投与（頓用を除く全身投与） (3) 免疫抑制剤の全身投与 (4) 小柴胡湯 (5) ワルファリン (6) テオフィリン (7) 他の治験薬、未承認薬
各被験者の治験期間	<p>各被験者の治験期間は、同意取得日から最終観察終了日までとする。最終観察終了日は原則として、最終観察時/中止時検査の終了時とする。ただし、他治療が施行される場合、転院等の理由により安全性の観察・調査が困難になった場合および被験者が中止を希望した場合は、その該当日の当日を最終観察終了日とする。</p>
中止基準	<p>STEP1</p> <p>被験者が以下のいずれかに該当する場合、治験責任医師または治験分担医師は当該被験者に対するその後の投与を中止する</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 被験者が中止を希望した場合。 (2) 対象から除外すべき事項が登録後に判明した場合。 (3) RECISTに基づくPDと判定された場合。 (4) 原疾患の増悪（臨床診断による明らかな増悪診断）と判定確認された場合 (5) 治験の継続が困難であると判断される有害事象の発現が認められた場合。 (6) SVN-2BあるいはSVN-2B（プラセボ）が投与基準日から30日以内に投与ができなかった場合（36週目以降は投与基準日から44日以内に投与できな

	<p>った場合とする)。</p> <p>(7) その他、治験責任医師または治験分担医師が投与の継続を不適当と認めた場合。</p> <p>STEP2</p> <p>(1) 被験者が中止を希望した場合。</p> <p>(2) irRCに基づくirPDと判定された場合。</p> <p>(3) 治験の継続が困難であると判断される有害事象の発現が認められた場合。</p> <p>(4) SVN-2Bが投与基準日から30日以内に投与ができなかった場合</p> <p>(5) その他、治験責任医師または治験分担医師が投与の継続を不適当と認めた場合。</p>
試験方法	多施設共同無作為化二重盲検比較試験
目標症例数	71例 (プラセボ投与群: 15例、SVN-2B投与群: 28例、SVN-2B/STI-01併用投与群: 28例)
治験実施期間	2013年10月～2016年12月 (登録期間: 24ヵ月)
実施医療機関	<p>〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目</p> <p>TEL: 011-611-2111 (内線: 3281) FAX: 011-613-1678</p> <p>札幌医科大学附属病院 第1外科</p> <p>〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1</p> <p>TEL03-3443-8111 FAX: 03-5449-5463</p> <p>東京大学医科学研究所附属病院</p> <p>〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾2-3-2</p> <p>TEL: 045-520-2222 FAX: 045-520-2202</p> <p>神奈川県立がんセンター</p>
治験責任医師 (自ら治験を実施する者)	<p>札幌医科大学附属病院 第1外科 医師 水口 徹</p> <p>東京大学医科学研究所附属病院 外科 医師 釣田 義一郎</p> <p>神奈川県立がんセンター 免疫療法科 医師 和田 聡</p>
治験薬製造者	<p>〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目</p> <p>TEL: 011-611-2111 (内線: 3281) FAX: 011-613-1678</p> <p>札幌医科大学附属病院 第1外科 医師 水口 徹</p>
治験調整医師	<p>〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目</p> <p>TEL: 011-611-2111 (内線: 3281) FAX: 011-613-1678</p> <p>札幌医科大学附属病院 第1外科 医師 水口 徹</p>
治験調整事務局	<p>〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目</p> <p>TEL: 011-611-2111 (内線: 2691) FAX: 011-643-2310</p> <p>事務局長: 札幌医科大学 病理学第一講座 医師 鳥越 俊彦</p>
登録事務局/ データセンター	<p>〒102-0071 東京都千代田区富士見2-14-37 富士見イースト</p> <p>TEL: 03-3237-3641 FAX: 03-3237-3642</p> <p>株式会社アイクロスジャパン</p>

略号一覧

略号	英名	和名
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニントランスアミナーゼ
APC	Antigen Presenting Cell	抗原提示細胞
AST	Aspartate Amino Transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BRM	Biological Response Modifier	生物反応修飾物質
Ca	Calcium	カルシウム
CD8	Cluster of Differentiation 8	分化抗原 8
CEA	Carcinoembryonic Antigen	癌胎児性抗原
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	Chlorine	クロール
CR	Complete Response	完全奏効
CRP	C-reactive Protein	C 反応性蛋白
CT	Computed Tomography	コンピューター断層造影撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CTL	Cytotoxic T Lymphocyte	細胞傷害性 T 細胞
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	(米国)東部腫瘍共同研究グループ
E. coli	Escherichia coli	大腸菌
EDC	Electronic Data Capture	電子的臨床検査情報収集
ELISPOT	Enzyme-Linked Immuno Spot	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FITC	Fluorescein Isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
Foxp3	Regulatory T Cell, Treg	制御性 T 細胞
γ -GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ グルタミルトランスペプチダーゼ
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GEM	Gemcitabine	ゲムシタビン
G-CSF	Granulocyte-colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー刺激因子
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス

略号	英名	和名
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原
HSP	Heat Shock Protein	熱ショック蛋白
HuIFN	Human Interferon	ヒトインターフェロン
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米EU医薬品規制整合化国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
IFNAR	Interferon-alpha/beta Receptor	インターフェロンアルファ/ベータ受容体
IFN- β	Interferon Beta	インターフェロン ベータ
im	Intramuscular Administration	筋肉内投与
irPD	Immune-related Progressive Disease	irRC 評価基準による増悪
irRC	Immune-related Response Criteria	免疫学的評価基準
IU	International Unit	国際単位
iv	Intravenous Administration	静脈内投与
IWRS	Interactive Web Response System	ウェブ自動応答システム
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
IFA	Incomplete Freund's adjuvant	不完全フロイントアジュバント
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactase Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死用量
MAGE	Melanoma-associated Antigen	がん抗原遺伝子
MDS	Myelodysplastic Syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLPC	Mixed Lymphocyte Peptide Culture	混合リンパ球ペプチド培養
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
Mu-IFN	Mouse Interferon	マウスインターフェロン
Na	Sodium	ナトリウム
NK	Natural killer (cells)	ナチュラルキラー (細胞)
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会

略号	英名	和名
PD	Progressive Disease	増悪
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PHA	Phytohemagglutinin	フィトヘマグルチニン
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	一般状態
PT	Preferred Term	基本語
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
sc	Subcutaneous Administration	皮下投与
SD	Stable Disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
W/O	Water-in-Oil	油中水型

1.	背景情報	1
1.1.	はじめに.....	1
1.2.	治験に関連する背景情報	3
1.2.1.	非臨床試験成績の要約 (SVN-2B)	3
1.2.2.	非臨床試験成績の要約 (STI-01)	4
1.2.3.	臨床試験成績の要約.....	6
1.3.	被験者に対する既知および可能性のある危険と利益の要約	9
1.3.1.	有効性に関する情報.....	9
1.3.2.	安全性に関する情報.....	9
1.4.	まとめ	10
1.5.	GCP 遵守に関する記述	11
2.	治験の目的.....	11
3.	治験のデザイン	12
3.1.	治験の種類およびデザイン.....	12
3.1.1.	治験の種類	12
3.1.2.	治験のデザイン	12
3.2.	各被験者の治験手順	14
3.2.1.	被験者の選定.....	14
3.2.2.	同意取得	14
3.2.3.	適格性判定	14
3.2.4.	登録	14
3.2.5.	治験薬投与開始前の中止.....	14
3.2.6.	治験薬投与後の中止	15
3.3.	評価項目	15
3.3.1.	主要評価項目	15
3.3.2.	副次的評価項目	15
3.3.3.	探索的評価項目	15
3.4.	各被験者の治験期間	16
3.5.	治験実施予定期間	16
4.	対象.....	17
4.1.	対象 (STEP1)	17
4.1.1.	選択基準	17
4.1.2.	除外基準	18
4.2.	対象 (STEP2)	19
4.2.1.	移行基準	19
5.	同意の取得.....	20
5.1.	同意文書および説明文書の作成	20
5.2.	説明文書に記載する項目	20