

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 5.3.    | 同意取得の時期と方法 .....                        | 21 |
| 5.4.    | 説明文書・同意文書の改訂 .....                      | 21 |
| 6.      | 治験薬 .....                               | 22 |
| 6.1.    | 治験薬 .....                               | 22 |
| 6.1.1.  | 治験薬 (SVN-2B) .....                      | 22 |
| 6.1.2.  | 治験薬 (STI-01) .....                      | 22 |
| 6.1.3.  | 治験薬 (SVN-2B (プラセボ)、STI-01 (プラセボ)) ..... | 23 |
| 6.2.    | 包装および表示 .....                           | 23 |
| 6.2.1.  | 包装 .....                                | 23 |
| 6.2.2.  | 表示 .....                                | 23 |
| 6.3.    | 治験薬の保管・管理手順 .....                       | 24 |
| 6.4.    | 投与用薬液の調整 .....                          | 24 |
| 6.4.1.  | 投与用薬液の調製 (SVN-2B、SVN-2B (プラセボ)) .....   | 24 |
| 6.4.2.  | 投与用薬液の調製 (STI-01) .....                 | 24 |
| 6.4.3.  | 投与用薬液の調製 (STI-01 (プラセボ)) .....          | 24 |
| 6.5.    | 併用禁止薬剤・療法 .....                         | 24 |
| 7.      | 被験者に対する投与 .....                         | 25 |
| 7.1.    | 治験薬の投与 .....                            | 25 |
| 7.1.1.  | 用法・用量および投与期間 .....                      | 25 |
| 7.1.2.  | 投与開始・減量および増量基準 .....                    | 27 |
| 7.2.    | 盲検化/緊急キーコードの開封 .....                    | 28 |
| 7.3.    | 観察・検査スケジュール .....                       | 29 |
| 7.3.1.  | 観察・検査スケジュール (STEP1) .....               | 29 |
| 7.3.2.  | 観察・検査スケジュール (STEP2) .....               | 32 |
| 7.3.3.  | 被験者特性等の調査項目 .....                       | 33 |
| 7.3.4.  | 治験薬投与状況の調査 .....                        | 33 |
| 7.3.5.  | 理学的検査および臨床検査等 .....                     | 33 |
| 7.3.6.  | 胸腹部 CT 検査 .....                         | 34 |
| 7.3.7.  | 腫瘍病変の評価・観察 (RECIST) .....               | 35 |
| 7.3.8.  | 腫瘍病変の評価・観察 (irRC) .....                 | 36 |
| 7.3.9.  | 前観察期の腫瘍病変 MRI 評価 .....                  | 36 |
| 7.3.10. | 腫瘍マーカー .....                            | 37 |
| 7.3.11. | 有害事象の観察 .....                           | 37 |
| 7.3.12. | 併用薬・併用療法 .....                          | 37 |
| 7.3.13. | 免疫学的効果 .....                            | 37 |
| 7.3.14. | トランスレーショナルリサーチのための保存検体 .....            | 37 |
| 7.3.15. | 治験の終了 .....                             | 38 |
| 7.3.16. | 死亡報告 .....                              | 38 |

|         |                                  |    |
|---------|----------------------------------|----|
| 8.      | 安全性評価.....                       | 39 |
| 8.1.    | 調査項目.....                        | 39 |
| 8.2.    | 有害事象.....                        | 39 |
| 8.2.1.  | 有害事象の定義.....                     | 39 |
| 8.2.2.  | 有害事象の治験薬との因果関係.....              | 40 |
| 8.2.3.  | 有害事象の重症度判定.....                  | 40 |
| 8.2.4.  | 有害事象の重篤性の判定.....                 | 40 |
| 8.2.5.  | 有害事象の治療のためにとられた処置.....           | 41 |
| 8.2.6.  | 治験薬に対してとられた処置.....               | 41 |
| 8.2.7.  | 有害事象の転帰.....                     | 41 |
| 8.3.    | 副作用.....                         | 41 |
| 8.4.    | 予測できない副作用.....                   | 42 |
| 8.5.    | 有害事象の記録と報告.....                  | 42 |
| 8.5.1.  | 有害事象の記録.....                     | 42 |
| 8.5.2.  | 重篤な有害事象の報告.....                  | 42 |
| 8.6.    | 有害事象発現時の被験者フォローアップ.....          | 42 |
| 9.      | 有効性評価.....                       | 43 |
| 9.1.    | 主要評価項目.....                      | 43 |
| 9.2.    | 副次的評価項目.....                     | 43 |
| 9.2.1.  | 免疫学的評価.....                      | 43 |
| 9.2.2.  | RECISTに基づく腫瘍縮小効果.....            | 44 |
| 9.3.    | 探索的評価項目.....                     | 45 |
| 9.3.1.  | 腫瘍組織における抗原発現解析.....              | 45 |
| 9.3.2.  | T細胞芽球化検査.....                    | 45 |
| 9.3.3.  | irRCに基づく無増悪生存期間.....             | 45 |
| 9.3.4.  | irRCに基づく無増悪生存期間.....             | 45 |
| 9.3.5.  | irRCに基づく腫瘍縮小効果.....              | 46 |
| 10.     | 独立画像評価医師.....                    | 46 |
| 11.     | 個々の被験者の治験の中止基準および中止時の処置.....     | 47 |
| 11.1.   | 中止基準.....                        | 47 |
| 11.1.1. | 被験者に対する投与または評価の打ち切り (STEP1)..... | 47 |
| 11.1.2. | 被験者に対する投与または評価の打ち切り (STEP2)..... | 47 |
| 11.1.3. | 中止時の処置.....                      | 47 |
| 12.     | 統計解析.....                        | 48 |
| 12.1.   | 被験者の取扱い.....                     | 48 |
| 12.2.   | 解析対象集団の定義.....                   | 48 |
| 12.3.   | 個々のデータの取扱い.....                  | 49 |
| 12.4.   | 解析方法.....                        | 49 |

|       |                          |    |
|-------|--------------------------|----|
| 12.5. | 目標症例数.....               | 49 |
| 13.   | 原データの特定および原資料等の直接閲覧..... | 51 |
| 14.   | 治験の品質管理および品質保証.....      | 52 |
| 15.   | 倫理.....                  | 53 |
| 16.   | データの取扱いと記録の保存.....       | 53 |
| 17.   | 治験の費用負担と補償.....          | 55 |
| 18.   | 治験実施計画書の遵守、逸脱または改訂.....  | 56 |
| 19.   | 治験の終了・中止・中断.....         | 56 |
| 20.   | 治験実施体制.....              | 57 |
| 21.   | 参考資料および文献.....           | 60 |

別紙1 Performance Status Scale/Scores ECOG

別紙2 NYHA心機能分類

別紙3 モニタリング担当者一覧

別紙4 監査担当者一覧

## 1. 背景情報

### 1.1. はじめに

各種消化器がんおよび乳がんなどに対する診断技術は向上し、早期発見と内視鏡的および手術的根治治療が行われている。しかし、依然として進行がんや再発がん症例は少なくなく、さまざまな集学的治療が施行されているにも拘らず十分な治療成績を上げられていないのが現状である。また、膵臓がんでは未だ早期発見は困難で高度進行がんとして発見されることが多く、予後を有意に改善しうる治療法も限られているのが現状である。したがって新たな治療法の開発が待望されている。

がんワクチン療法は、がん細胞に特異的もしくは正常細胞に比べて過剰に発現する遺伝子や蛋白質（がん抗原）、その断片であるペプチドを投与することで、生体内にがん細胞を特異的に攻撃する細胞傷害性T細胞（cytotoxic T Lymphocyte : CTL）を誘導して治療に利用する手法であり、新たながん治療法としてその有用性が期待されている。1991年にベルギーのT. BoonらはCTLが認識するがん抗原遺伝子melanoma associated antigen（MAGE）を同定し、CTLが認識するヒト白血球抗原（human leukocyte antigen : HLA） class I 拘束性のがん抗原ペプチドを証明した<sup>1)</sup>。これに端を発し、抗原特異的CTLを誘導可能なHLA class I 拘束性のがん抗原ペプチドが数多く同定され、治療を目的としたがんペプチドワクチンの臨床試験が多数実施されている。

我々は過去20年以上にわたってヒトがん抗原の同定とそれに対する免疫応答の分子機構を解明し、サバイビンをはじめとする10種類以上のヒトがん抗原とそれに対するT細胞応答を証明してきた<sup>2)</sup>。一方、同じ臓器、組織型のがんでもがん細胞における遺伝子発現には高い多様性がみられ、がん治療・予防の困難さの原因となっている。この多様性を説明する概念としてがん幹細胞仮説が提唱されている。がん幹細胞は、正常幹細胞と同様に自己複製能と多分化能を持っており、長寿命・高い造腫瘍能力・高い遊走能・抗がん剤耐性などの特性を持っていることから、がん再発と転移の根幹をなす細胞であると推察されている<sup>3)</sup>。したがって、がん幹細胞を標的とする免疫療法は、有効な治療法になると期待される。我々は過去30年間にわたるがん免疫研究のなかでがん幹細胞抗原を追求し、1990年代にCD44やhsp70様分子を明らかにしてきた。近年我々は、新世代高速セルソーターを使うことによってヒトがん細胞株からがん幹細胞を分離することに成功し<sup>3)~5)</sup>、がん抗原サバイビンが消化器がんをはじめとする各種のがん幹細胞に発現していることを確認した。

サバイビン遺伝子は、胎生期の組織において強い発現をみるが、精巣、胸腺、胎盤以外では発現しないことが知られる。一方、サバイビン遺伝子は消化器がんや乳がんなど様々ながん腫において高頻度に発現しており、サバイビン遺伝子産物ががん抗原となった場合、正常組織に対する副作用が低く、がん細胞に特異的な免疫療法が樹立できる可能性が考えられた<sup>2)</sup>。そこで我々は、がん患者（大腸がん、乳がん、食道がん、胃がんなど）の末梢血を用いて、サバイビン遺伝子産物を認識するTリンパ球の存在およびCTLの細胞傷害活性を検討した。サバイビンのアミノ酸配列より、日本人に最も多いHLA-A24と結合親和性の高いSVN-2B（Ala-Tyr-Ala-Cys-Asn-Thr-Ser-Thr-Leu ; AYACNTSTL）ペプチドを合成し、HLA-A24陽性のが

ん患者末梢血をin vitroで刺激した結果、22例中17例（78%）においてHLA-A24/SVN-2B特異的CTLが誘導された<sup>2), 6), 7)</sup>。また、これらのCTLはサバイビンを発現しているがん細胞に対し細胞傷害活性を発揮した。さらにHLA-A24/SVN-2Bテトラマーを作成し、がん患者末梢血におけるHLA-A24/SVN-2B特異的CTLの数を検討した結果、高頻度に特異的CTLを検出することができた<sup>7)</sup>。こうして、サバイビン蛋白ががん細胞内で分解され、ヒト白血球抗原HLA class I分子とともに細胞表面に提示されてSVN-2B特異的なCTLにより認識されることが証明された<sup>8)</sup>。

一般に8～11アミノ酸からなるがん抗原ペプチドを皮内又は皮下に投与することで、樹状細胞やランゲルハンス細胞表面のHLA class I分子にペプチドが直接結合し<sup>9)</sup>、もしくはペプチドが樹状細胞などの抗原提示細胞に貪食されHLA class I分子と複合体を形成して細胞表面に提示されることで<sup>10)</sup>、所属リンパ節においてこれら複合体がCTLに認識されるものと考えられている。ペプチド/HLA複合体を認識し種々のシグナルにより活性化したT細胞は、抗原ペプチド特異的CTLとして生体内を巡回し、がん局所において細胞表面に同一のペプチド/HLA複合体をもつがん細胞を認識・攻撃し、抗腫瘍作用を発揮することが期待される<sup>8)</sup>（図1.1参照）。

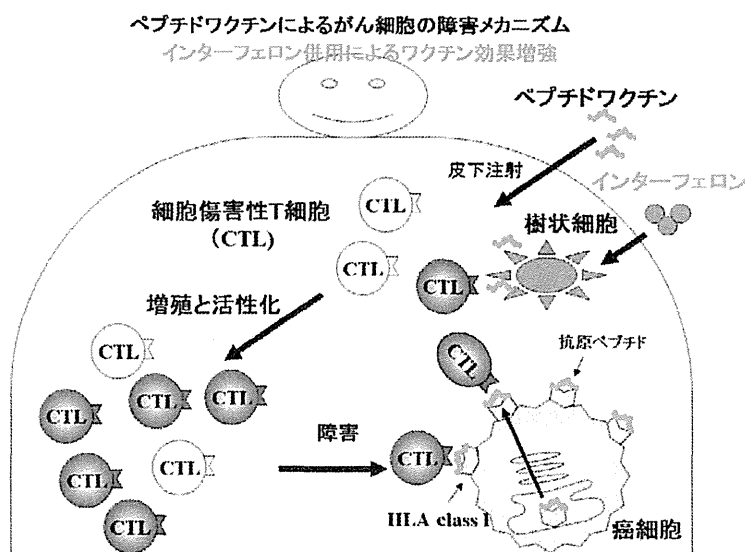


図1.1 がんワクチンの作用メカニズム

SVN-2B（以下、本剤）はアジュバントとともに皮下投与することで生体内にSVN-2B特異的CTLを誘導し、CTLの抗腫瘍作用により種々のがんで治療効果をもたらすことが期待されるがん抗原由来の新規ペプチドである。

ペプチドを用いた多くのワクチン臨床研究においては不完全フロイントアジュバントであるMontanide ISA 51VG（以下、モンタナイド）を用いて油中水型（water-in-oil: W/O）エマルジョンを調製してがん患者に投与が行われている。本剤においてもモンタナイドとともにW/Oエマルジョン化し、患者皮下に投与する。

一方、樹状細胞やランゲルハンス細胞のような抗原提示細胞（APC）が抗原を捕捉し、CTLに認識されるためには、APCの活性化が重要であることが知られており<sup>11) 12)</sup>、IFN- $\alpha$ および

びIFN- $\beta$  (Type Iインターフェロン) は、細胞表面に発現している受容体IFNAR1/2を介してAPCを活性化する作用を持つ。従って、抗原ペプチドとともにIFN- $\beta$ を投与することによって、高い抗原ペプチド特異的CTL誘導効果が期待できる。

今回、SVN-2B単独投与およびSTI-01 (IFN- $\beta$ ) 併用投与の有効性と安全性を検討する目的で本治験の計画を策定した。本治験の対象は、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>13)</sup>に従い、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) が無効もしくは不耐となった進行膵臓がんの患者とし、用法、用量および投与期間は、後述する根拠 (「7.1.1用法・用量および投与期間」の設定根拠参照) に基づき設定した。これらのことから、本治験は科学のおよび倫理的観点から妥当と判断し、実施することとした。

## 1.2. 治験に関連する背景情報

### 1.2.1. 非臨床試験成績の要約 (SVN-2B)

#### 1.2.1.1. 薬効薬理

- 1) SVN-2Bは、HLA-A\*2402に結合親和性を示した<sup>2)</sup>。
- 2) ヒト末梢血単核球をSVN-2Bで *in vitro* 刺激することにより、SVN-2Bペプチド反応性のCD8陽性T細胞が誘導された<sup>7)</sup>。
- 3) SVN-2BをHLA-A2402/Kbトランスジェニックマウスに投与することにより、SVN-2B反応性HLA-A\*2402拘束性の細胞傷害性T細胞が誘導された<sup>14)</sup>。

#### 1.2.1.2. 安全性薬理

後述するイヌ4週間間歇投与毒性試験の中でコアバッテリー項目 (心血管系および呼吸系) へ及ぼす影響を併せて評価した結果、特に影響は認められず、投与後の一般状態観察において、中枢神経系への影響と思われる変化もなかった<sup>15)</sup>。

#### 1.2.1.3. 毒性

イヌを用いて4週間間歇反復投与毒性試験を実施した<sup>13)</sup>。本剤が悪性腫瘍の治療のために用いる化学合成ペプチドであることを考慮し、非臨床安全性評価のためのガイドライン等<sup>16), 17), 18)</sup>を参考にしつつ、また3Rs (使用動物数の削減/苦痛の軽減/代替法の利用) の原則に従って、本試験の中で、急性毒性、局所刺激性、生殖発生毒性および免疫毒性を併せて評価した。

すなわち、SVN-2Bを3および10 mg/animalの用量で雌雄ビーグル犬に1週に1回の頻度で4週間間歇皮下投与し、毒性変化の有無およびその概要を検討した。さらにアジュバント単独投与群を設定し、SVN-2Bと同様にアジュバント投与による影響を検討した。

その結果、SVN-2Bの3および10 mg/animal投与群、アジュバント単独投与群において、投与部位である皮下組織の膿瘍を伴う肉芽腫性炎が認められ、それに関連すると考えられる変化あるいは二次的変化が認められた。一方、アジュバントとして用いたモンタナイドは、オイルアジュバントであり、本試験においてもエマルジョン化させた粘性の高い投与液として用いている。このため、体内で散りにくく、そのまま投与部位に残り、硬結し、炎症を起こしたと考えられた。

したがって、本試験で認められた影響については、すべてアジュバント投与に起因した変

化と考えられ、本試験条件下において、SVN-2Bの3および10 mg/animalのイヌに対する特異的な影響はないものと考えられた。

以上から、アジュバントに起因すると考えられる局所刺激性が認められたものの、SVN-2Bの10 mg/animalまでの用量では、急性毒性、生殖発生毒性および免疫毒性を含めその他には問題となる毒性学的変化は認められず、SVN-2Bの無毒性量は10mg/animalと考えられる。

## 1.2.2. 非臨床試験成績の要約 (STI-01)

### 1.2.2.1. 薬効薬理

本剤の抗腫瘍作用の発現機序については、腫瘍細胞表面に結合し、その増殖を抑制する直接作用と、宿主を介して腫瘍免疫系を活性化することにより、腫瘍の増殖を抑制する間接作用とが考えられている。

直接作用として、ヒト悪性神経膠星状細胞腫由来細胞株 (GI-MK) のDNAヒストグラムの変化を*in vitro*で検討したところ、本剤添加群ではG<sub>1</sub>-S期の延長が認められ、細胞分裂開始阻止作用を有することが示唆された<sup>19)</sup>。ヌードマウスにヒト多形性膠芽腫のGBM-1株を移植した後27日目からHuIFN-βを6 × 10<sup>5</sup> IU/匹、連日23回、腫瘍内 (it)、皮下 (sc) および腹腔内 (ip) に投与した結果、いずれの投与方法によってもHuIFN-βはGBM-1株の増殖を有意に抑制した。また、IFNの種特異性を考慮し、同系腫瘍としてマウス白血病細胞 (L-1210) を移植したマウスに、MuIFN 10<sup>6</sup> IU/kgを隔日腹腔内投与したところ、生食投与群に比較して約2倍の延命効果を認めた。

間接作用として、*in vitro*においてヒト骨髄性白血病由来K562細胞に対する健常人末梢血リンパ球のNK活性について検討したところ、50 IU/mLの濃度以上で有意なNK活性の増強効果が認められた。リンパ球をHuIFN-βによって前処理した場合は0.5 IU/mLの濃度でも増強作用がみられた。

悪性腫瘍患者のCTL (Cytotoxic T cell Lymphocyte) 活性を患者腫瘍細胞を標的細胞として*in vitro*で測定したところ、本剤添加により著明な増強が認められた<sup>20)</sup>。

### 1.2.2.2. 安全性薬理

各種実験動物を用いて、中枢神経系、呼吸器系、自律神経系、平滑筋、骨格筋、局所麻酔作用及び腎機能に及ぼす影響を検討した。

この結果、ウサギに対し20万IU/kg以上の投与で軽度の体温上昇が認められた以外には特に取り上げるべき作用は認められなかった。

### 1.2.2.3. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

| LD <sub>50</sub> |   | (100 万 IU/kg) |      |      |      |      |
|------------------|---|---------------|------|------|------|------|
|                  |   | 静脈内           | 皮下   | 筋肉内  | 腹腔内  | 経口   |
| ラット              | 雄 | >17           | >17  | >17  | —    | >17  |
|                  | 雌 | >17           | >17  | >17  | —    | >17  |
| マウス              | 雄 | >170          | >170 | >170 | >170 | >170 |
|                  | 雌 | >170          | >170 | >170 | >170 | >170 |

HuIFN-β製剤、HuIFN-β製剤の分解物を生理食塩液に溶解し、ラットおよびマウスを用い

て静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内または経口投与し、7日間観察したのち剖検を行った。ラットは推定臨床用量の300倍である $17 \times 10^6$  IU/kg、マウスでは3000倍である $170 \times 10^6$  IU/kgを投与したが、死亡例は認められず、LD<sub>50</sub>はラットでは雌雄とも $17 \times 10^6$  IU/kg以上、マウスでは雌雄とも $170 \times 10^6$  IU/kg以上であった。

#### (2) 反復投与毒性試験 5週間連続投与（ラット）

ラットに $17 \sim 170$ 万IU/kg/日を5週間連日静脈内投与又は皮下投与した場合、一般状態、血液生化学的所見及び病理組織学的所見に特記すべき異常は認められなかった<sup>21)</sup>。

#### (3) 慢性毒性試験（ラット）

ラットに $0.17 \sim 1.7 \times 10^6$  IU/kgを6ヵ月間腹腔内投与した場合、一般状態、血液、尿、臓器などに何ら異常な所見は認められず、最大無作用量は $170$ 万IU/kg以上と推定された。

#### (4) 局所刺激性試験

ウサギに $300$ 万IU/回を外側広筋内、背部皮下及び後耳介静脈内への1回投与ならびに外側筋肉への1日1回5日連続投与した時HuIFN- $\beta$ 製剤の局所刺激性は、生理食塩液対照群と同程度であり、極めて弱いことが示された。一方皮下への1日1回5日間連続投与ではHuIFN- $\beta$ 製剤投与群において皮下織における細胞浸潤が生理食塩液群よりわずかに強く認められ、更にこの群のみに真皮表層部における組織球の軽度の増加がみられた。これらの変化は投与薬物の刺激性により生じたものと思われ、皮下に5回連続投与した場合、HuIFN- $\beta$ 製剤は生理食塩液よりも局所刺激性はわずかに強いように思われた<sup>22)</sup>。

#### (5) 生殖毒性試験（ラット、ウサギ）

##### 1) 妊娠前・妊娠初期

ラット静脈内に $17 \sim 170$ 万IU/kg/日を投与した場合、雌雄ラットの生殖能力、催奇形性は認められなかった。

##### 2) 器官形成期

ラット及びウサギの胎児器官形成期に $17 \sim 170$ 万IU/kg/日を静脈内投与したが、胎児に対する催奇形性は認められなかった。しかし、ウサギの高用量群（ $170$ 万IU/kg/日）で流産又は早産母獣の増加傾向がみられ、また摂餌量及び飲水量の低下に伴う体重増加抑制が認められた。

##### 3) 周産期・授乳期

ラットに $17 \sim 170$ 万IU/kg/日を静脈内投与した場合、母体及び新生児に対する影響は認められなかった。

#### (6) その他の特殊毒性

##### 1) シミュレーション試験（反復投与毒性試験）

IFNには種特異性があるため、マウスにMuIFN  $17 \sim 170$ 万IU/kgを5週間連日腹腔内に投与した。雄の高用量群（ $170$ 万IU/kg/日）に赤脾髄赤芽球様細胞増生及び網状赤血球比率の増加がみられた。

##### 2) 抗原性試験

モルモットに $100$ 万IU/回を4週間ごとにアジュバントとともに4回腹腔内投与した時、ウシ血清成分に対するIgE抗体産生が認められた。



しかしウシ血清成分に対し高いIgE抗体価をもつ血清を作製し、受身感作したモルモットに3,000万IU/kgを静脈内投与した場合、皮膚アナフィラキシー反応は認められなかった。

### 3) 変異原性試験

*S.typhimurium*及び*E.coli*を用いた復帰変異試験ならびにヒト末梢血リンパ球を用いた染色体試験で変異原性は認められなかった。

#### 1.2.2.4. 薬物動態

##### (1) マウス皮下投与

HuIFN  $6 \times 10^6$  U/kg またはMuIFN  $9 \times 10^6$  U/kgをマウスに皮下投与し、投与後15分に組織内濃度を測定した。HuIFNでは、脾臓および血漿にのみ検出されたが、他の組織中においては全く検出されなかった。MuIFNでは、腎>肝>脾>精巣>胸腺>副腎>血漿>骨格筋>心>肺>膵>脳>眼球の順に高かった<sup>23)</sup>。

#### 1.2.3. 臨床試験成績の要約

##### 1.2.3.1. 臨床薬理試験

(1)皮膚悪性黒色腫患者に  $3 \times 10^6$  IU を腫瘍部位に局所投与した時の所属リンパ節を詳細に調べた結果、高い IFN- $\beta$  力価を検出したリンパ節において明らかな NK 活性の上昇を認め、かつ微量ながら内因性 IFN- $\gamma$  力価も検出し、リンパ球サブセットの検索により CD4/8 比の著明な増加を認めた。

(2)皮膚悪性黒色腫患者に本剤を局注した後、病理組織学的検討を行ったところ、腫瘍巣の構築は破壊され腫瘍細胞にリンパ球の付着が認められた。これらのことからリンパ球による細胞傷害の活性化が示唆された<sup>24)</sup>。

##### 1.2.3.2. 薬物動態

###### (1)皮膚局所投与

皮膚悪性黒色腫患者に対して1病巣直径1cmあたり  $1 \times 10^6$  IUを局所投与した時の病巣組織内濃度は、24時間後においても比較的高い濃度が保たれることが認められた<sup>26)</sup>。

###### (2) 組織への移行性

皮膚悪性黒色腫患者に  $3 \times 10^6$ 、 $6 \times 10^6$ 、 $12 \times 10^6$  IUを腫瘍部位に局所投与した場合、腫瘍部位では  $3 \times 10^6$  IU局所投与2時間後に  $15,000$  IU/g検出され、用量依存的に上昇した。所属リンパ節では  $6 \times 10^6$  および  $12 \times 10^6$  IUの局所投与4時間後に、 $310 \sim 4,012$  IU/gを示した。しかし、血清中ではほとんど検出されなかった。対照として  $6 \times 10^6$  IU点滴静注した場合には、腫瘍内および所属リンパ節でHuIFN- $\beta$ は検出されなかった<sup>25)</sup>。

##### 1.2.3.3. 自主臨床研究

HLA-A2402 遺伝子陽性でサバイピンを発現している進行がん患者（大腸がん<sup>26)</sup>、<sup>27)</sup>、膵臓がん<sup>28)</sup>、乳がん<sup>29)</sup>、口腔がん<sup>30)</sup>、膀胱がん<sup>31)</sup>）を対象として、平成14年度から平成19年度にかけて、SVN-2B単独投与および、IFN- $\alpha$ 併用プロトコルの自主臨床研究を行ない、SVN-2Bの免疫効果を高めるためにはIFNを併用することの有用性を確認してきた。

表 1.2.3.3. SVN-2Bペプチドの自主臨床研究成績

| がん腫  | プロトコル                       | 評価<br>症例数 | 腫瘍抑制<br>症例数 <sup>*1</sup> | 評価<br>症例数 | CTL 数増加<br>症例数 <sup>*2</sup> |
|------|-----------------------------|-----------|---------------------------|-----------|------------------------------|
| 膵臓がん | SVN-2B+IFA+IFN- $\alpha$ 併用 | 6         | 4 (67%)                   | 6         | 3 (50%)                      |
| 大腸がん | SVN-2B+IFA                  | 5         | 1(20%)                    | 5         | 0 (0%)                       |
|      | SVN-2B+IFA+IFN- $\alpha$ 併用 | 8         | 4 (50%)                   | 8         | 2 (25%)                      |

\*1：腫瘍抑制症例数：RECISTに基づく評価でSD以上の症例数

\*2：CTL数増加症例数：テトラマー対数差分が1.00を超えた症例数

大腸がんを対象に本剤単独および本剤を IFA エマルジョンとして投与した症例では、約 20% 程度の症例で腫瘍抑制効果が確認されたが、IFN- $\alpha$  併用により 50%まで上昇した。膵臓がんに対して IFN- $\alpha$  併用投与した症例では、腫瘍抑制効果は 67%であった。また、IFN- $\alpha$  併用により SVN-2B ペプチド特異的 CTL 数の上昇が認められた。

#### 1.2.3.4. 第 I 相臨床試験 (GCP)

前相の第 I 相臨床試験では、HLA-A2402 遺伝子陽性でサバイビンを発現している進行消化器がん患者 (大腸がん、膵臓がん、胃がん) を対象として、平成 24 年度から平成 25 年度にかけて、SVN-2B 単独 (0.3mg 群、1.0mg 群、3.0mg 群) の皮下投与を行なった。

SVN-2B を投与した 20 例において 18 例 38 件 (0.3mg 群：7 例 15 件、1.0mg 群：6 例 14 件、3.0mg 群：5 例 9 件) の有害事象が認められた。このうち SVN-2B と因果関係がありと判断された副作用は 4 例 6 件 (0.3mg 群：2 例 3 件、1.0mg 群：1 例 1 件、3.0mg 群：1 例 2 件) 認められた。内訳は、SVN-2B の投与に伴う皮膚硬結 (Grade1)、注入に伴う反応 (Grade1)、注射部位の血管外漏出 (Grade2) の他、発熱 (Grade1) であり、いずれも軽度であった。

重篤な有害事象は 10 例 12 件 (0.3mg 群：3 例 3 件、1.0mg 群：4 例 5 件、3.0mg 群：3 例 4 件) 認められたが、いずれも SVN-2B との因果関係は否定されていたことから、がんワクチン製剤としていずれの群も十分な安全性を有していると考えられた。

有効性として SVN-2B 特異的 CTL 数 (テトラマー解析) (Tetramer staining)、腫瘍縮小効果 (CT image evaluation)、腫瘍マーカーを評価した。CTL 数については、テトラマー上昇率 (投与前後の「CTL 数+1」の対数の差) を算出し、評価を行った。

各投与群の平均値±標準偏差は 0.3mg 群：0.552±0.834、1.0mg 群：1.00±0.475、3.0mg 群：0.374±0.400 であり、帰無仮説を 0 とした一変量片側 t 検定の結果、1.0mg 群が有意に高値を示した (表 1.2.3.4-1)。

表 1.2.3.4-1. 免疫学的効果 (テトラマー解析)

|                               | 0.3mg 群   | 1.0mg 群   | 3.0mg 群   |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                               | 5 例       | 5 例       | 5 例       |
| スクリーニング時 (平均±SD)              | 0.34±0.35 | 0.33±0.48 | 0.55±0.52 |
| 最終評価時 (平均±SD)                 | 0.89±0.56 | 1.33±0.22 | 0.93±0.53 |
| テトラマー差分 <sup>*1</sup> (平均±SD) | 0.55±0.83 | 1.00±0.48 | 0.37±0.40 |
| p 値 <sup>*2</sup>             | 0.1064    | 0.0046    | 0.0522    |

\*1  $\text{Log}_{10}(1+\text{CTL}_{\text{post}}) - \text{Log}_{10}(1+\text{CTL}_{\text{pre}})$

\*2 帰無仮説を 0 とした一変量片側 t 検定

治療開始前と 4 回目終了後の画像診断による病巣の評価を RECIST ガイドライン (version1.1) に準拠して行った結果、0.3mg 群では SD : 2 例、PD3 例、1.0mg 群では SD : 3 例、PD2 例、3.0mg 群では SD : 3 例、PD2 例であった (表 1.2.3.4-2)。

表 1.2.3.4-2. 腫瘍縮小効果 (PPS)

| RECIST | 0.3mg 群     | 1.0mg 群     | 3.0mg 群     | 合計          |
|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| SD     | 2 例 (40.0%) | 3 例 (60.0%) | 3 例 (60.0%) | 8 例 (53.3%) |
| PD     | 3 例 (60.0%) | 2 例 (40.0%) | 2 例 (40.0%) | 7 例 (46.7%) |
| 計      | 5 例         | 5 例         | 5 例         | 15 例        |

治療開始前と 4 回目終了後の CTL 数、腫瘍縮小効果、腫瘍マーカーの結果を表 1.2.3.4-3. に示した。CTL 数の増加が多いほど SD が増える傾向が推察された。

Grade3 以上の副作用は 0.3mg 群、1.0mg 群、3.0mg 群ともに 0 例であったこと、SVN-2B 特異的 CTL 数 (テトラマー解析) の結果、1.0mg 群が有意に高値を示したことから SVN-2B の至適用量は 1.0mg/body と推定された。

表 1.2.3.4-3. SVN-2B ペプチドの第 1 相臨床試験成績

| 登録番号   | 年齢 | 性別 | 癌種 | 手術 | 免疫治療履歴 | 割付    | 画像評価 | CEA 推移 | CA19-9 推移 | Tetramer staining *1 |                     | テトラマー一上昇率*2 | テトラマー対数差分*3 | テトラマー一上昇数*4 |
|--------|----|----|----|----|--------|-------|------|--------|-----------|----------------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|
|        |    |    |    |    |        |       |      |        |           | CTL <sub>pre</sub>   | CTL <sub>post</sub> |             |             |             |
| SUC117 | 63 | 女  | 膵臓 | なし | なし     | 0.3mg | SD   | -10    | -320      | 0                    | 35                  | 3500        | 1.56        | 35          |
| SUC108 | 59 | 男  | 大腸 | あり | なし     | 1.0mg | PD   | 117    | 15        | 0                    | 29                  | 2900        | 1.48        | 29          |
| SUC121 | 84 | 女  | 大腸 | あり | なし     | 1.0mg | SD   | 12     | 57        | 10                   | 38                  | 255         | 0.55        | 28          |
| SUC107 | 61 | 男  | 膵臓 | なし | なし     | 1.0mg | SD   | 15     | 20514     | 0                    | 21                  | 2100        | 1.34        | 21          |
| SUC116 | 62 | 男  | 大腸 | あり | なし     | 1.0mg | PD   | 5      | 0         | 0                    | 15                  | 1500        | 1.20        | 15          |
| SUC120 | 41 | 女  | 膵臓 | あり | なし     | 3.0mg | SD   | 1      | 4         | 5                    | 17                  | 200         | 0.48        | 12          |
| SUC112 | 66 | 男  | 膵臓 | なし | なし     | 3.0mg | SD   | 0      | 105       | 0                    | 9                   | 900         | 1.00        | 9           |
| SUC113 | 50 | 男  | 膵臓 | あり | なし     | 3.0mg | PD   | 1      | 940       | 7                    | 16                  | 113         | 0.33        | 9           |
| SUC101 | 68 | 男  | 膵臓 | あり | なし     | 0.3mg | PD   | 233    | 1341      | 1                    | 9                   | 400         | 0.70        | 8           |
| SUC103 | 69 | 男  | 胃  | あり | なし     | 1.0mg | SD   | 546    | 6751      | 3                    | 10                  | 175         | 0.44        | 7           |
| SUC118 | 53 | 女  | 膵臓 | あり | あり     | 0.3mg | PD   | 4      | 771       | 0                    | 7                   | 700         | 0.90        | 7           |
| SUC119 | 69 | 女  | 膵臓 | なし | なし     | 0.3mg | SD   | 1      | 102       | 4                    | 9                   | 100         | 0.30        | 5           |
| SUC115 | 64 | 男  | 膵臓 | あり | なし     | 3.0mg | SD   | 1      | -257      | 11                   | 13                  | 17          | 0.07        | 2           |
| SUC111 | 64 | 女  | 膵臓 | なし | あり     | 3.0mg | PD   | 7      | 368       | 0                    | 0                   | 0           | 0.00        | 0           |
| SUC104 | 78 | 男  | 大腸 | あり | あり     | 0.3mg | PD   | 1741   | 5008      | 4                    | 0                   | -80         | -0.70       | -4          |

\*1 : 10,000個のCD8陽性CTLに対するSVN-2B/HLA-A\*2402テトラマー陽性CTL数

\*2 : テトラマー上昇率 :  $(CTL_{post} - CTL_{pre}) / (CTL_{pre} + 1)$

\*3 : テトラマー対数差分 :  $\text{Log}_{10}(1 + CTL_{post}) - \text{Log}_{10}(1 + CTL_{pre})$

\*4 : テトラマー上昇数 :  $CTL_{post} - CTL_{pre}$

#### 1.2.3.5. IFN-β 第 I 相臨床試験 (GCP)

健常人を対象とした IFN-β 単回投与無作為化オープン試験を行った。IFN-β 3、6、9MIU を皮下投与 (sc)、筋肉内投与 (im)、静脈内投与 (iv) 別に各 9 名ずつに投与した。安全性に関しては、皮下投与した 18 例全例で何らかの副作用が認められた。注射部位反応を除き、

いずれも静脈内投与で報告されている副作用であった。注射部位反応はいずれも軽度であった<sup>32)</sup>。

表 1.2.3.5. 5%以上の頻度で認められた副作用

| 副作用    | 皮下投与量 |       | 筋肉内投与量 |       |       | 静脈投与量 |       |       | 合計 (%)    |           |
|--------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
|        | 3 MIU | 6 MIU | 3 MIU  | 6 MIU | 9 MIU | 3 MIU | 6 MIU | 9 MIU |           |           |
| 悪寒     |       | 1     |        |       | 4     |       |       | 4     | 9 (12.5)  |           |
| 発熱     |       | 2     |        | 4     | 6     | 3     | 4     | 7     | 26 (36.1) |           |
| 熱感     |       | 4     |        | 2     |       |       |       | 1     | 7 (9.7)   |           |
| 倦怠感    |       | 5     |        | 1     | 1     |       |       |       | 7 (9.7)   |           |
| 頭痛     | 2     | 4     |        | 5     | 6     | 5     | 5     | 3     | 30 (41.7) |           |
| 関節痛    |       | 2     |        |       | 1     | 1     |       |       | 4 (5.6)   |           |
| 注射部位反応 | 9     | 9     |        |       | 2     |       |       |       | 20 (27.8) |           |
| 白血球減少症 | 3     | 3     |        |       | 2     | 1     | 6     | 4     | 19 (26.4) |           |
| 単球増加症  |       | 5     |        |       |       |       | 6     | 3     | 4         | 18 (25.0) |
| 顆粒球減少症 |       | 1     |        |       | 2     | 1     | 2     |       | 6 (8.3)   |           |
| CRP 増加 |       | 2     |        | 1     | 4     |       | 6     | 8     | 21 (29.2) |           |

n=72 (各群 9 例)

### 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

#### 1.3.1. 有効性に関する情報

SVN-2BペプチドはHLA-A\*2402結合親和性を持ち、複合体を形成して抗原として提示される。HLA-A\*2402陽性のがん患者末梢血リンパ球をin vitroで刺激すると、SVN-2Bペプチド特異的CTLが誘導され、このCTLはサバイビン陽性のがん細胞をHLA-A24拘束性に傷害する。さらに抗原ペプチドとともにAPCを活性化作用を持つType Iインターフェロン (IFN-β) を投与することによって、高い抗原ペプチド特異的CTL誘導効果が期待できる。

本剤の抗腫瘍効果に関しては、非GCP下の臨床研究でSVN-2BとIFAとのエマルジョンの皮下投与で認められた抗原ペプチド特異的CTL誘導効果、腫瘍抑制効果に比し、IFNを併用することでより高い抗原ペプチド特異的CTL誘導効果および腫瘍抑制効果が確認された。

HLA-A2402遺伝子陽性でサバイビンを発現している進行消化器がん患者（大腸がん、膵臓がん、胃がん）を対象として、SVN-2B単独（0.3mg群、1.0mg群、3.0mg群）の第I相臨床試験が行われた。その結果、SVN-2B特異的CTL数（テトラマー解析）は、1.0mg群が有意に高値を示した。

#### 1.3.2. 安全性に関する情報

##### 1.3.2.1. 第I相臨床試験の結果より予想される副作用

SVN-2Bを投与した20例において18例38件（0.3mg群：7例15件、1.0mg群：6例14件、3.0mg群：5例9件）の有害事象が認められた。このうちSVN-2Bと因果関係があると判断された副作用は4例6件（0.3mg群：2例3件、1.0mg群：1例1件、3.0mg群：1例2件）認められた。内訳は、SVN-2Bの投与に伴う皮膚硬結（Grade1）、注入に伴う反応（Grade1）、注射部位の血管外漏出（Grade2）の他、発熱（Grade1）であり、いずれも軽度であった。

重篤な有害事象は10例12件（0.3mg群：3例3件、1.0mg群：4例5件、3.0mg群：3例4件）認められたが、いずれもSVN-2Bとの因果関係は否定されていた。

### 1.3.2.2. 自主臨床研究の結果より予想される副作用

非GCP下の臨床研究において、IFN- $\alpha$ （300万単位週2回皮下投与）を併用した大腸がんおよび膵臓がんにおける副作用一覧を表1.3.2.2.に示す。局所硬結の他、IFN- $\alpha$ の投与が原因と考えられる発熱などの副作用がみられたが、いずれも軽度であった。副作用による試験の中止例はなかった。

SVN-2BとIFN- $\beta$ （300万単位週1回皮下投与）を併用した8症例では、3症例で一過性の発熱、局所硬結などが認められたのみであった。

表1.3.2.2. SVN-2Bペプチドの自主臨床研究成績（安全性）

| 事象名     | 大腸がん<br>SVN-2B (1.0mg) +IFN $\alpha$ 併用 | 膵臓がん<br>SVN-2B (1.0mg) +IFN $\alpha$ 併用 | 大腸がん、膵臓がん<br>SVN-2B (1.0mg) +IFN $\beta$ 併用 |
|---------|---|---|---|
| 投与例数    | 8                                       | 6                                       | 大腸がん 2例<br>膵臓がん 6例                          |
| 局所硬結    | 8                                       | 6                                       | 2   |
| 発熱      | 4                                       | 4                                       | 1   |
| 好中球減少   | 1                                       | 0                                       | 0   |
| 血小板減少   | 0                                       | 1                                       | 0   |
| 浮腫      | 1                                       | 0                                       | 0   |
| 副作用発現件数 | 14                                      | 11                                      | 3   |
| 副作用発現例数 | 8                                       | 6                                       | 3   |
| 副作用発現率  | 100%                                    | 100%                                    | 37.5%                                       |

### 1.3.2.3. 作用機序の類似した薬剤の臨床研究成績から予想される副作用

HLA-A\*2402, HLA-A\*0201またはHLA-A\*0206へ結合する9個のアミノ酸からなるWT1ペプチドを用いた臨床研究が国内外で実施されている。これらの臨床研究では、本治験と同じアジュバントである不完全フロイントアジュバント（Montanaide ISA 51 VG）と合成ペプチドのエマルジョンが皮内および皮下投与された<sup>33)-36)</sup>。国内の臨床研究では、Grade 3または4の毒性は発現していないものの、投与部位に紅斑を伴った局所炎症反応が認められた<sup>33), 34)</sup>。また、骨髄異形成症候群（MDS）に対してWT1ペプチドワクチンを投与した症例で、血小板減少およびGrade4の白血球減少が認められている<sup>35)</sup>。

## 1.4. まとめ

非臨床試験の結果から、安全性に問題はないと判断した。

臨床試験の結果から、SVN-2BにIFNを併用した場合、膵臓がんと大腸がんでも最も腫瘍抑制効果が高く、進行膵臓がんの治療法の選択は現状で限定されていることから、SVN-2Bは新たな作用機序を有し全身性の副作用が少ない治療薬として開発が期待される。SVN-2B単独投与の第I相臨床試験の結果、1回あたりの投与量として1.0mgが至適用量と推定された。今回、SVN-2BにIFN- $\beta$ を併用した際の有効性および安全性を検討するため、進行膵臓がん患者を対象として国内での第II相臨床試験を計画した。

### 1.5. GCP遵守に関する記述

本治験は、本治験実施計画書、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以下、GCP省令という）、ヘルシンキ宣言ならびに薬事法第14条第3項および第80条の2に規定する基準を遵守して実施する。

## 2. 治験の目的

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単独投与群あるいはSVN-2B/STI-01併用投与群のいずれかに無作為化割付し、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検討する。探索的にirRCに基づく無増悪生存期間を検討する。

### 3. 治験のデザイン

#### 3.1. 治験の種類およびデザイン

##### 3.1.1. 治験の種類

本治験は多施設で二重盲検下にて実施する中央登録方式による無作為化群間比較試験である。被験者をプラセボ群、SVN-2B群、SVN-2B/STI-01群に1:2:2の割合で無作為に割付ける。無作為化割付はInteractive Web Response System (IWRS) を介して、層別因子(施設、ECOG PS 0か1、膵切除歴(部分切除を含む)の有無)により動的割付法を用いて実施する。なお、動的割付法は別途ランダム化仕様書に定める。

##### 3.1.2. 治験のデザイン

本治験は、ゲムシタピンまたはTS-1が無効もしくは不耐となった進行膵臓がんの患者を対象として、SVN-2B/STI-01併用群、SVN-2B単独群、プラセボ群の有効性および安全性をと比較して評価する試験である。本治験の手順の概略を図3.1.2に示す。本治験は、STEP1とSTEP2の二段階の構成になっている。STEP1は、RECISTガイドライン<sup>37)</sup>に基づきPDと判定されるまで投与を継続する。STEP1においてRECISTガイドラインに基づきPDと判定された場合、STEP1を終了する。STEP1において32週以内にPDと判定された場合、さらなる投与継続を希望する被験者には同意取得後にSTEP2に移行し、irRC (Immune-related Response Criteria)<sup>38)</sup>に基づくPDと判定されるまで、もしくは最大7ヵ月(30週目)まで投与を継続する。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、STEP1で投与を継続している被験者は、次回投与予定の投与を行わず、来院予定日に最終評価を行い、治験を終了する。

本治験では、治験薬投与日をDay 1(0週目)とする。また、投与後1日目はDay 2に相当する。

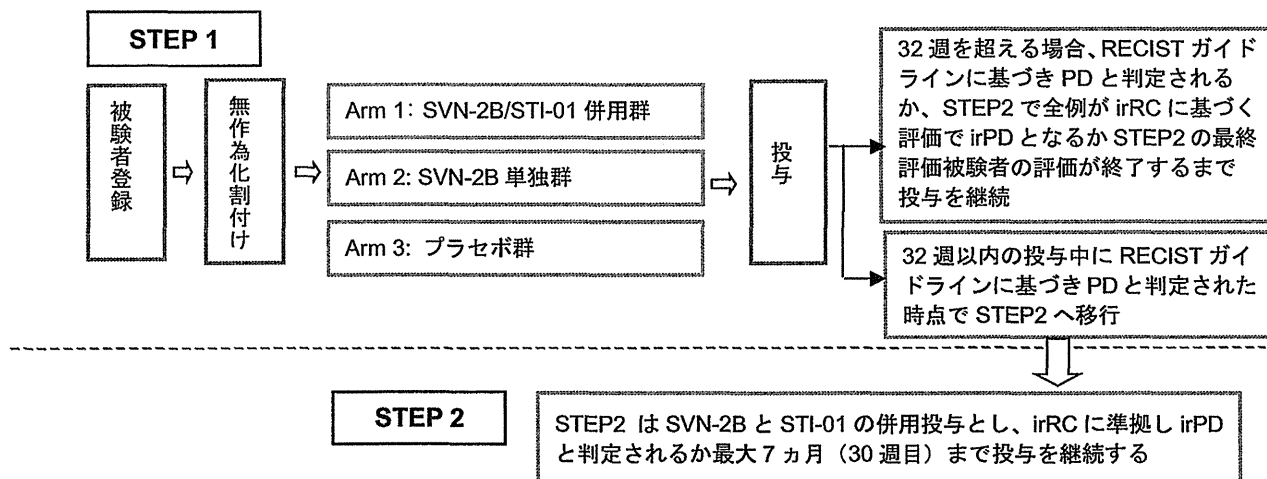


図3.1.2 本治験のスケジュール

本治験では、3つの投与群を設定し、STEP1におけるプラセボ投与群、SVN-2B単独投与群、SVN-2B/STI-01併用投与群の安全性および有効性を比較検討する。探索的にirRCに基づく無増悪生存期間を検討する。

## STEP1

SVN-2B/STI-01 群 : SVN-2B+モンタナイド+ STI-01

SVN-2B 群 : SVN-2B+モンタナイド+ STI-01 (プラセボ)

プラセボ群 : SVN-2B (プラセボ) +モンタナイド+STI-01 (プラセボ)

## STEP2

SVN-2B/STI-01 群 : SVN-2B+モンタナイド+ STI-01

### 【設定根拠】

本試験は、ゲムシタビンまたはTS-1が無効もしくは不耐となった進行膵臓がんの患者を対象としてSVN-2B/STI-01併用投与の有効性と安全性を検証する目的で計画した。対照群としてSTI-01の上乗せ効果を確認するため、SVN-2B単独投与群を設定した。また膵癌診療ガイドライン2009年版において、ゲムシタビンまたはTS-1不応・不耐進行膵臓がんに対する標準的な治療法は確立されていないため、対照群としてプラセボ投与群を設けることに倫理的な支障はないというPMDA事前面談における当局の推奨に従った。判定に客観性を持たせるため二重盲検試験とする。

他の治療と比較して手術により有意に生存率が改善したという本邦のランダム化多施設試験の結果<sup>39)</sup>に基づき、膵切除歴の有無およびECOG PSはPFSに影響を及ぼす主たる因子であると考えられたため、層別因子による動的割付法を設定した。

PDと判定された被験者には盲検性を担保したままSVN-2B/STI-01の併用投与を受ける機会を設けることとした (STEP2)。プラセボ群およびSVN-2B単独投与群がPDと判定された場合、他に有効と考えられる治療法が存在しないため、本試験の経過においてSVN-2BとSTI-01の併用投与の安全性が疑われる状況にないのであれば、本試験の一部として引き続き厳重な監視のもとに同試験薬が投与されることは、倫理的にも許容されたと考え、救済措置としてSTEP2を設けることは妥当と判断した。また、癌ワクチンのような免疫系の活性化に基づく悪性腫瘍に対する治療では、これまでの化学療法と比較して反応パターンが異なり、一度増殖した後の縮小、新病変が出現した後の縮小、長期間不変状態であった後の縮小など、腫瘍抑制効果が遅れて発現することが知られている。従って、従来のRECIST基準では免疫学的腫瘍抑制効果を正確に判断する事が難しい。この問題を解決する新基準としてirRC (Immune-related Response Criteria) が米国において提唱され、がん免疫治療の治験に採用されている。irRCにおいては、4週間以上の間隔をおいた2回の画像検査において最低25%以上の腫瘍量の増加が認められた場合にはじめてirPD (Immune-related Progressive Disease) と判断されるため、従来のRECIST基準では有効性が認められず排除されていた症例の観察も可能であることが報告されている。本試験ではSTEP1においてRECISTによってPDと判定された被験者においても、STEP2において継続投与することで有効性が得られる可能性があると考えられ、STEP2の評価項目として探索的にirRCの検討を行う。



## 3.2. 各被験者の治験手順

### 3.2.1. 被験者の選定

治験責任医師、治験分担医師は被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、他の治験への参加の有無等を考慮し、被験者を治験の対象とすることの適否を慎重に検討する。

### 3.2.2. 同意取得

治験責任医師または治験分担医師は、本治験の対象として適切と判断した被験者に対し、本治験の説明を十分に行い、文書による同意を取得する（詳細は「5.同意の取得」参照）。

### 3.2.3. 適格性判定

治験責任医師または治験分担医師は、選択基準および除外基準に基づき、被験者の適格性を判定する（詳細は「4.対象」参照）。

### 3.2.4. 登録

被験者の治験への登録手順の概略を図3.2.4に示す。詳細についてはWeb登録・EDCシステム入力マニュアルに定める。治験責任医師または治験分担医師は、文書による被験者からの同意を取得した後、適格と判断した被験者について、EDCシステムの専用ページに必要事項を入力の上、登録を行う。

症例登録で本試験に適格と判断された被験者はEDCシステム内の専用ページに盲検者には登録番号のみ、非盲検者には登録番号および投与群が表示される。

なお、被験者の治験参加が不可と表示された場合、治験責任医師または治験分担医師は、当該被験者にその旨を説明し、標準治療を行う。

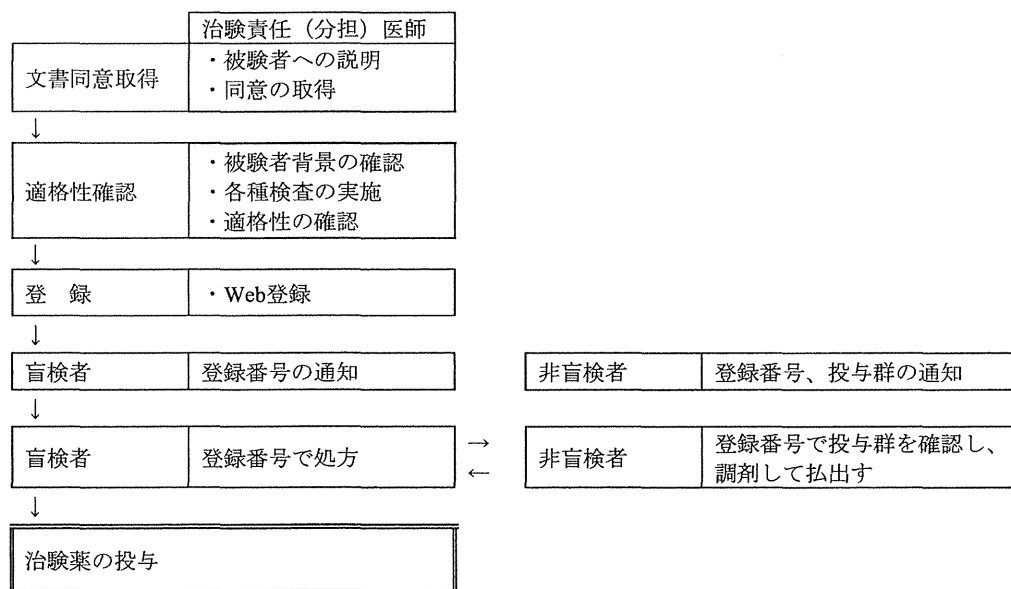


図3.2.4 治験薬投与までの流れ

### 3.2.5. 治験薬投与開始前の中止

登録から治験薬投与開始前までに治験を中止した場合、治験責任医師または治験分担医師（治験責任医師または治験分担医師の指示のもと治験協力者でも可）は、EDCシステム内の

専用ページに中止の登録を行う。

### 3.2.6. 治験薬投与後の中止

治験薬投与後に治験を中止した場合、治験責任医師または治験分担医師（治験責任医師または治験分担医師の指示のもと治験協力者でも可）は、EDCシステム内の専用ページに中止した旨を登録する。

なお、詳細な手順はWeb登録・EDCシステム入力マニュアルに従う。

## 3.3. 評価項目

### 3.3.1. 主要評価項目

無増悪生存期間

#### 【設定根拠】

日本で実施されたGEM不応膵がんに対するTS-1の有効性を調査した第2相試験の結果<sup>40)</sup>で、TS-1治療開始後のPFS中央値は、4.1ヵ月で、95%CIでは1.3～6.9ヵ月となっている。この試験において手術不能進行膵がんは観察期間6.9ヵ月までにイベントは95%に認められる確率となる。この第2相試験は本試験と同様、GEM不応が適格基準のひとつとなっており、登録時にはすでに1種類以上の化学療法が実施されている。これらのことから、観察期間として7ヵ月で十分と判断した。

### 3.3.2. 副次的評価項目

#### 3.3.2.1. 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）

#### 【設定根拠】

1)、2) SVN-2Bの作用機序を確認し、有効性との関連を検討するために設定した。

#### 3.3.2.2. RECISTガイドラインに基づく腫瘍縮小効果

RECISTガイドライン（version1.1）に準拠して標的病変の評価、非標的病変の評価、新病変の評価、総合効果を評価する<sup>37)</sup>。

#### 【設定根拠】

SVN-2Bによる無増悪生存期間との関連を検討するために設定した。

#### 3.3.2.3. 安全性プロファイル

- 1) 有害事象
- 2) 臨床検査値

#### 【設定根拠】

1)、2) 臨床試験の一般的な安全性評価項目として設定した。

### 3.3.3. 探索的評価項目

#### 3.3.3.1. 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

【設定根拠】

腫瘍組織におけるHLA class I発現レベルの低下、サバイビン蛋白発現の消失、CD8陽性T細胞数の低下、Foxp3陽性T細胞数の増加は、いずれも抗原ペプチド特異的CTLの腫瘍殺傷能力低下に関わる因子と考えられるため、ワクチンの効果予測因子としての有用性を探索するため設定した。

### 3.3.3.2. T細胞芽球化検査

- 1) PHAブラスト
- 2) ConAブラスト

【設定根拠】

上記指標は患者の抗原非特異的細胞性免疫力を表す指標であり、芽球化反応の低下は抗原ペプチド特異的CTLの誘導効果とCTL活性の低下に関わる因子と推測されるため、ワクチンの効果予測因子としての有用性を探索するために設定した。

### 3.3.3.3. irRCに基づく無増悪生存期間

irRCに準拠して無増悪生存期間を評価する<sup>38)</sup>。

【設定根拠】

本試験ではSTEP1においてRECISTによってPDと判定された被験者においても、STEP2において継続投与することで有効性が得られる可能性があると考えられ、STEP2の評価項目として探索的にirRCの検討を行う。また、今後実施する臨床試験においてirRCを用いることが適切か探索的に評価するため設定した。

## 3.4. 各被験者の治験期間

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。

## 3.5. 治験実施予定期間

2013年10月～2016年12月

(登録期間：24ヵ月)

## 4. 対象

### 4.1. 対象 (STEP1)

#### 4.1.1. 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（別紙1参照）。
- (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）。
- (8) 同意取得時の年齢が20歳以上85歳以下の患者。
- (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。

#### 【設定根拠】

- (1) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>13)</sup>に準じ、膵臓がんであることを客観的に証明するために設定した。
- (2) T細胞の標的抗原蛋白であるため、有効性が期待できると考えられるため設定した。
- (3) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>13)</sup>に準じ、通常の治療が可能または標準的治療法がある悪性腫瘍患者の登録を避けるために設定した。
- (4) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>13)</sup>に準じ、膵臓がんであることを客観的に証明するため、かつ有効性評価を客観的に行うために設定した。
- (5) SVN-2Bが結合するHLA型であり、有効性が期待できると考えられるため設定した。
- (6) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>13)</sup>に準じ、安全性の確保および主要臓器機能が維持されていることを確認するために設定した。
- (7) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>13)</sup>に準じ、安全性を適切に評価し得る臓器機能が維持されていることを確認するために設定した。
- (8) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>13)</sup>に準じ、被験者本人による治験参加の適切な同意取得が可能で、かつ適切な安全性評価および有効性評価が可能な臓器機能を有する年齢を考慮して設定した。
- (9) GCPに準じ、文書同意を設定した。