

種サイトカイン濃度測定、がん組織の抗原免疫組織染色解析、がん組織のHLA classI発現解析、がん組織におけるT細胞免疫組織染色解析、新規バイオマーカーの探索

20.4. 独立画像評価医師

札幌医科大学附属病院

〒060-8556 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL：011-611-2111（内線：3501） FAX：011-621-8059（病院課）

放射線診断科 医師 畠中 正光

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（内線：72404） FAX：03-5449-5746

放射線科 医師 赤井 宏行

神奈川県立がんセンター

〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾2-3-2

TEL：045-520-2222 FAX：045-520-2202

放射線科 医師 吉田 哲雄

【主な業務内容】

STEP1におけるRECISTに基づく腫瘍縮小効果を治験責任医師、治験分担医師とは独立して評価を行う。

20.5. 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 医師 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を製造する。

20.6. モニター

株式会社アイロム

〒102-0071 東京都千代田区富士見2-14-37 富士見イースト

TEL：03-3264-3346 FAX：03-3264-3347

株式会社アイクロスジャパン

〒102-0071 東京都千代田区富士見2-14-37 富士見イースト

TEL：03-3237-3641 FAX：03-3237-3642

【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。

20.7. 監査

監査委託会社：株式会社メディクロス

〒143-0023 東京都大田区山王2-5-1 大森北口ビル5F

TEL：03-4500-4666 FAX：03-3775-3066

【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。

20.8. 治験調整医師

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）

第1外科 医師 水口 徹

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：2691） FAX：011-643-2310

責任者：病理学第一講座 医師 鳥越 俊彦

【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。

20.9. 登録事務局

〒102-0071 東京都千代田区富士見2-14-37 富士見イースト

株式会社アイクロスジャパン

TEL：03-3237-3641 FAX：03-3237-3642

【主な業務内容】

Web登録システム（動的割付、治験薬の割付の機能を含む）構築、適格性確認、動的割付、治験薬の割付に責任を持つ。

20.10. データ管理

〒102-0071 東京都千代田区富士見2-14-37 富士見イースト

株式会社アイクロスジャパン

TEL：03-3237-3641 FAX：03-3237-3642

【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、電子症例報告書 (EDC) 構築、EDCにより収集されたデータの固定、EDCシステムの運用保守管理等を行う。

20.11. 統計解析

〒102-0071 東京都千代田区富士見2-14-37 富士見イースト

株式会社アイクロスジャパン

TEL : 03-3237-3641 FAX : 03-3237-3642

【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。

21. 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) Diamond M.S., *et al.* Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *J. Exp. Med.* 208: 1989-2003, 2011.
- 12) Spadaro F, *et al.* IFN- α enhances cross-presentation in human dendritic cells by modulating antigen survival, endocytic routing, and processing. *Blood* 119: 1407-1417, 2013.
- 13) 「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
- 14) 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.
- 15) 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

- 16) 「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
- 17) 「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ランス」平成22年2月19日薬食審査発0219第4号
- 18) 「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
- 19) 三木啓全 : *Neurologia Medico-Chirurgica* 1982;22 (10):785-796
- 20) Oshimi K, et al. : *Blood* 1983;61 (4):790-798
- 21) 東レ株式会社 社内資料
- 22) 東レ株式会社 社内資料
- 23) 東レ(株)基礎研究所 マウスにおける HuIFN- β と MuIFN の体内動態の比較、124-137
- 24) 石原和之ほか : *癌の臨床* 1983;29 (6):603-607
- 25) 山本 明史、フェロン・DAV併用療法の基礎と臨床、*Skin Cancer*, 11(3):358-366, 1996
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Kameshima H. et al., Immunotherapeutic benefit of α -interferon (IFN α) in survivin2B-derived peptide vaccination for advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Sci.*, 104(1):124-129, 2013
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) Tanaka T. et al., Pharmacodynamics of three different routes of administration of natural type interferon- β in healthy volunteers. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 35(4) July 2004
- 33) 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.
- 34) Ohno S., et al. Wilms'tumor 1(WT1) peptide immunotherapy for gynecological malignancy. *Anticancer Res.* 29: 4779-84, 2009.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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)
- 38) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23), 7412-7420, December 1, 2009
- 39) Doi R. et. al., Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg. Today.*, 38(11), 1021-1028, 2008;
- 40) Sudo, K., et al. Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic

cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 67(2), 249-254, 2011.

41) 学内報告書 SVN-2B、SVN-2B+インターフェロンアルファ臨床研究 PFS 検討、2013

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)

水口 徹 (札幌医科大学)

島 宏彰 (札幌医科大学)

釣田 義一郎 (東京大学)

安井 寛 (東京大学)

和田 聡 (神奈川県立がんセンター)

松本 美佐子 (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

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）

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

平成 25 年度に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 相臨床試験において、治験調整事務局として被験者の募集と進捗管理を行うとともに、治験薬を GMP 準拠にて製造・管理し、円滑な多施設共同研究の実施と治験早期終了を目指して分担研究を実施した。また、腫瘍組織の免疫組織検査と被験者末梢血の免疫モニタリング検査を分担した。

A. 研究目的

我々が製剤化を目指しているがんペプチドワクチンは、さまざまながんに対する第 4 の標準治療法として患者の生命予後や QOL を改善し、難治がん治療の問題点を克服する手段を提供することが期待される。しかし、ペプチド単独投与では効果が限定的であるため、前年度には進行膵臓がんを対象とした Type I インターフェロン併用 SVN-2B ワクチン第 2 相試験を開始した。本年度はこの第 2 相試験を継続し、治験の早期終了を目指して分担研究を実施することを目的とする。

具体的には、多施設共同研究として実施される第 2 相試験を、GCP 準拠治験として円滑かつ厳格に遂行すべく、治験調整事務局として研究を分担する。また、二重盲検試験に用いられる GMP に準拠した治験薬の製造、各治験実施機関への配送、治験薬の低温管理を分担する。さらに、被験者選択基準である遺伝子検査、病理組織検査の実施、治験薬投与前後の免疫学的モニタリング検査の実施を分担する。

OR7C1 ワクチンについては、非臨床 POC の取得と安全性の確認を行うことを目的とする。

B. 研究方法

(1) SVN-2B ペプチドワクチン第 2 相試験治験調整事務局

北海道臨床開発機構および CRO 委託企業と

連携し、被験者の募集、電子登録システム EDC の運用、SAE 報告体制の構築、定期的治験進捗会議の開催、症例検討会議の開催、外部監査による信頼性保証の担保など、GCP に準拠した治験の遂行を調整する。

(2) GMP 治験薬製造と管理

3 群間比較二重盲検試験に使用する治験薬として、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。また、外部監査を受けて信頼性保証を担保する。

(3) 病理組織検査と免疫モニタリング

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凍結保存し、まとめて解凍後 ELISPOT アッセイおよびテトラマーアッセイにて、免疫モニタリング検査を実施する。

(4) OR7C1 ペプチドの非臨床試験

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。

(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、遺伝子組み換え実験審査委員会、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。具体的には、患者試料は連結可能な匿名化し、外部から隔離された研究室内に設置された-80℃冷凍庫に保存する。サンプルには、連結可能匿名化記号のみ記載し、試料の保管管理は研究員が行う。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、担当医師が治験実施責任者の監督のもと行う。臨床試験は、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

(1) 被験者の募集活動として以下を実施。

- ①新聞・テレビ・医療情報雑誌各社への情報提供、
- ②WEBサイト(治験情報ホームページ)の作成と公開、
- ③医療機関向けのパンフレット作成、
- ④市民公開講座での講演活動、
- ⑤がん専門基幹病院における院内セミナーの開催、
- ⑥すい臓がん患者団体 PANCAN への情報提供とWEBサイトへの掲載、
- ⑦がん関連学会における講演。

(2) 治験実施機関の追加。

治験早期終了を目指して、札幌医科大学病院、東京大学医科学研究所病院に次ぐ第3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。

(3) SVN-2B 第2相試験治験調整事務局として以下の研究を実施した。

- ① 電子登録システム MARVIN の運用
- ② 重篤有害事象 SAE の迅速な情報伝達と共有(EDCの活用による)
- ③ 症例検討会の開催

各治験実施機関の責任医師が一同に会し、症例検討会議を開催。SAE報告、無増悪生存期間の設定等について検討した。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

④ 定期的治験進捗会議の開催

2週間毎に北海道臨床開発機構、CRO委託企業、SMO委託企業、GMP治験薬製造部門、監査委託企業の各担当者が集まり、進捗会議を開催した。

⑤ GCP外部監査の実施

(4) GMP準拠治験薬製造の実施

米国企業に委託製造したSVN-2Bペプチド原薬を生理食塩水に溶解し、滅菌および濃度調整して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、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

さらに、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

(5) 病理組織検査と免疫モニタリング検査

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。被験者スクリーニングの参考データとした。また、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。

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た。札幌医大症例については、検体をまとめて解凍し、ELISPOTアッセイおよびテトラマーアッセイにて、免疫モニタリング検査を実施した。

(6) OR7C1ペプチドの非臨床試験

OR7C1-A24ペプチドに関して、水溶液への溶解試験を実施。水溶性が低いため、各種溶媒への溶解試験を実施した。その結果、7%炭酸水素ナトリウム溶液には易溶解性であることが判明。この溶液中におけるペプチド安定性に関して、引き続き分析している。末梢血リンパ球を用いたCTL誘導試験において、非臨床POCを証明した。OR7C1-A02/24ペプチドに関しては、引き続きCTL誘導試験を実施中である。

D. 考察

(1) 被験者登録について

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名に達するが、治験登録まで至った症例数はわずか51名(6.6%)であった。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辞退、⑤ 新規化学療法剤承認のため、⑥ 新規化学療法剤治験の増加、などが挙げられる。

今後もこれら条件の改善は見込めず、登録率の低迷は避けられそうにない。

(2) SAE について

第1相試験と比較して、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 PS が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、因果関係のない 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ないことが危惧される。

(3) 治験終了後の患者フォローアップについて

STEP1にてPDと判定された被験者は、再同意取得によってSTEP2(実薬投与)に移行することができるが、STEP2においてもPDと判定された場合は治験中止となる。しかし、ベースラインをSTEP1終了時点とした場合、STEP2の判定はPDではなく、SDと判定される症例がある。このようなケースでは例外的に治験が継続される、もしくは治験終了後も治験薬の投与が継続して受けられるようなしくみが必要であると思われる。

(4) 治験終了時期について

H26.10より神奈川県立がんセンターが治験実施機関に加わり、被験者登録が加速したが、目標としたH26年度中の71症例登録完了はできなかった。現在のペースが維持される場合、H27年度第3四半期に登録完了の見込みである。H27年度内の治験終了を目指す。

E. 結論

H25.10より開始した進行膵臓がんを対象

とした Type I インターフェロン併用 SVN-2B ワクチン第2相試験の早期終了を目指して、治験を実施した。H26.10より神奈川県立がんセンターが第3の治験実施機関として加わり、被験者登録が加速したが、H26年度中の登録完了は達成できなかった。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、万難を排して治験を継続・遂行する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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. Torigoe T, Hirohashi Y, Hashimoto S, Sato N. Expression of spermatogonial genes is a unique characteristic of cancer stem cells. The 5th Symposium of A3 Foresight Program: Recent progression of cancer epigenetics. Feb. 28-Mar. 2, 2014. Jeju, Korea
 2. Torigoe T, Hiraoka N, Kikuchi T, Nakamura N, Masuda W, Harigaya K, Sato E, Sato N, Heike Y. Standardized immunostaining and evaluation of HLA class I expression in tumor tissues - An impact on peptide-based cancer immunotherapy. 12th CIMT Annual Meeting "Next Waves in Cancer Immunotherapy". May 6-8, 2014. Mainz, Germany
 3. Torigoe T, Hirohashi Y, Hashimoto S, Sato N. Epigenetic regulation of MHC class I-presented tumor antigens in human breast, colon, and lung cancer. The 3rd International Symposium on Genetic Regulation and Targeted Therapy of Cancer. June 12-15, 2014. 張家界, China
 4. Torigoe T. Constitutively active cellular stress response is a hallmark of cancer stem cell/cancer-initiating cell. The 33rd Sapporo International Cancer Symposium. June 27, 2014. Sapporo
 5. 鳥越俊彦. T細胞を介した抗腫瘍免疫応答とその制御 —免疫チェックポイント分子を中心に— 第12回日本臨床腫瘍学会ランチョンセミナー. 2014年7月18日. 福岡
 6. Torigoe T, Asanuma H. ETAS strengthened chemotherapeutic resistance of normal human lymphocytes. The 22nd International Congress on Nutrition and Integrative Medicine. July 26, 2014. Sapporo
 7. Torigoe T. Constitutive active stress-responsive signals and stress proteins are novel targets for cancer stem cell/cancer-initiating cell-targeted therapy. The 6th Asian Congress of Hyperthermic Oncology. Sept. 5, 2014. Fukui
 8. 鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志. Constitutively active cellular stress response is a hallmark of cancer stem cell/cancer initiating cell. 第87回日本生化学会大会シンポジウム. 2014年10月17日. 京都

9. 鳥越俊彦. がん免疫療法のバイオマーカー探索研究. 第4回北海道探索病理学研究シンポジウム. 2014年10月25日. 札幌
10. 鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志. がん幹細胞における細胞ストレス応答機構の特性. 第9回臨床ストレス応答学会シンポジウム. 2014年11月2日. 岡山
11. Torigoe T., Hirohashi Y, Kanaseki T, Vitaly K, Tsukahara T, Morita R, Sato N. Molecular basis of immunotherapy targeting cancer stem cells. International symposium on genetic regulation and targeted therapy of Cancer & 1st Guangdong Congress of Tumor Metastasis. Nov. 28-29, 2014. Guangzhou, China
12. 鳥越俊彦、廣橋良彦、金関貴幸、Kochin Vitaly、塚原智英、佐藤昇志. がん幹細胞を標的としたワクチン療法の基盤研究. 第27回日本バイオセラピー学会学術集会総会シンポジウム. 2014年12月4日. 大阪

G. 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

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）

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 平田 公一 札幌医科大学 教授

研究要旨

消化器固形癌全般を対象とした、がん幹細胞に発現するがん抗原サバイピンを標的とする SVN-2B ペプチドワクチン多施設共同二重盲検第 II 相臨床試験の登録を開始した。SVN-2B ペプチドワクチン+IFN- β 併用群、SVN-2B ペプチドワクチン単独群、プラセボ群にランダム化割り付けされるプラセボ試験である。現在、症例集積中であるが、有害事象、重篤な有害事象は目立つものはなく、安全性に関しては第 I 相臨床試験の結果と矛盾することのない結果を得られる可能性が高いと見込まれる。

A. 研究目的

SVN-2B ペプチドワクチンは、過去の非臨床試験より安全性が証明され、副作用が少ない新たな作用機序を持つ治療薬として開発が期待される。進行消化器固形がんを対象に、安全性および有効性を検討するため国内での第 I 相臨床試験が実施され、その安全性、有効性が示唆された。膵がんにおいても同様に良好な治療成績を示した。さらなる有効性を検証すべく多施設研究として進行・再発膵がんを対象とした第 II 相試験の登録を開始している。

B. 研究方法

第 II 相試験は多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。SVN-2B+IFN- β 併用群、SVN-2B 単独群、プラセボ群の 3 群にランダムに割り付けられ投与が開始される。第 I 相試験と同様に薬剤投与は 1~4 週間毎の皮下注射とし、SVN-2B ペプチドおよびモンタナイドと混合して投与する SVN-2B、さらに免疫賦活剤である IFN- β を用いる。腫瘍評価項目は無増悪生存期間とし、副次的評価項目は(1)テトラマー解析、ELISPOT 解析による免疫学的効果、(2)画像検査による腫瘍縮小効果、(3)有害事象、臨床検査値による安全性とした。なお、プラセボ群に割り付けられた症例に対する配

慮から、月 1~2 回の画像検査や諸検査から増悪 (PD) と判定された際は STEP2 として SVN-2B+IFN- β 併用群と同様の薬剤の投与による治療継続が可能である。

（倫理面への配慮）

本研究は大学内部の自主臨床研究審査委員会に諮り、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

第 II 相臨床試験において、二重盲検試験という背景より現在公開できるデータは一部に限られる。

2015 年 2 月 27 日の時点では、3 施設あわせて 45 例の登録となっている。

当院に限っては有害事象発見件数 14 例 45 件うち因果関係があるものは 3 件（注射反応部位：硬結）であった。重篤な有害事象発見件数は 13 例 24 件あり、いずれも因果関係は否定されている。現在のところ、安全性に関しては問題のないものと考えられる。

D. 考察

第 I 相臨床試験より SVN-2B ペプチドによるがんワクチン療法の安全性は問題なく、有効性の点からも本治療法が妥当であるこ

とが示唆されている。また、過去の自主臨床研究からインターフェロン併用によるレジメンがより高い奏効率を示しており、インターフェロン併用によるさらなる効果が期待される。探索的に実臨床での有効性が得られるかを検証するため、第 II 相試験では、主要評価項目として無増悪生存率を、副次評価項目として免疫学的効果、安全性を設定し、現在症例集積を進めている。現在のところ、因果関係がある有害事象に関して注射反応による硬結の他には明らかなものは見られていない。

E. 結論

現在症例集積のため、結論づけることはできない。しかし、現時点では因果関係のある重篤な有害事象が少なく臨床試験継続においては、不利益はもたらさないものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Feb 5.
2. 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 MY, 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 2015, 2:1
3. 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. 2015;13: 36.
4. 里見 露乃, 島 宏彰, 九富 五郎, 水口 徹, 平田 公一. What's New in SURGERY FRONTIER(第 83 回) Metabolomics の最新情報 肥満の分子メカニズム オーバービュー. Surgery Frontier(1340-5594)21 巻 4 号、Page 385-388(2014.12)

5. 平田 公一, 里見 露乃, 島 宏彰, 九富 五郎, 水口 徹. 【生体防御における免疫反応の新知見】 特集によせて. Surgery Frontier (1340-5594)21 巻 3 号 Page245-250(2014.09)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

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 水口 徹 札幌医科大学 准教授

研究要旨

進行消化器がん患者を対象として SVN-2B 単独投与時の安全性を検討し、副次的に有効性として免疫学的評価、腫瘍縮小効果を検討した。投与完了例は (PPS) 各群 5 例ずつの 15 例であった。PPS における 15 例の投薬率は 100%であった。PPS における SVN-2B ペプチド特異的テトラマー陽性 CTL 頻度変化量は 1.0 mg 投与群で統計学的に有意な上昇が認められた ($P=0.0046$)。重篤な副作用の発現はいずれの投与群においても認められなかった。なお、有害事象あるいは副作用が原因で治験を中止した例はなかった。SVN-2B ペプチドの安全性は証明され、有効性に関しても従来の治療法と類似した治療効果を得た。

A. 研究目的

進行消化器がん患者を対象として SVN-2B 単独投与時の安全性を検討し、副次的に有効性として免疫学的評価、腫瘍縮小効果を検討した。

B. 研究方法

組織学的に消化器癌と確定診断された患者で組入れ基準に合致し、除外基準に抵触しない患者を対象とした。適格性確認の翌日から患者を 3 群に分け、SVN-2B をそれぞれ 0.3、1.0、3.0 mg/body/2 週の用量で 4 回皮下投与した。

主要評価項目は安全性の確認とし、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図を治療開始前、治療開始後に観察あるいは測定した。副次評価項目は、SVN-2B ペプチド特異的 CTL 数 (テトラマー解析) 及び SVN-2B ペプチド特異的 CTL 活性 (ELISPOT 解析) に基づいた免疫学的効果及び治療開始前と 4 回目終了後の身体診察と画像診断による病巣の評価に基づいた腫瘍縮小効果とした。

(倫理面への配慮)

本治験は、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80

条の 2 に規定された基準ならびに GCP 省令及び改正省令ならびに運用通知、標準業務手順書ならびに本治験実施計画書を遵守して実施した。実施に際しては、ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し、被験者の人権、福祉及び安全を最大限確保した。

C. 研究結果

医師主導型 Phase I 臨床治験を終了し、Phase II 臨床試験を遂行中である。以下に Phase I 臨床治験の結果を載せる。

割付完了例の内訳は、0.3 mg 投与群 7 例、1.0 mg 投与群 7 例及び 3.0 mg 投与群 7 例であった。除外例は、0.3 mg 投与群 2 例、1.0 mg 投与群 2 例及び 3.0 mg 投与群 1 例であった。投与完了例は (治験実施計画書に適合した集団 : PPS) 各群 5 例ずつの 15 例であった。

有効性解析対象集団は、PPS に加えて FAS についても検討した。PPS において除外した症例が 4 例、死亡により最終評価が行われなかった症例が 1 例であった。

PPS における 15 例はすべて、4 回の投与が完了しており、投薬率は 100%であった。FAS における平均投与率は 85%以上であった。

PPS における SVN-2B ペプチド特異的テト

ラマー陽性 CTL 頻度変化量は 1.0 mg 投与群で統計学的に有意な上昇が認められた (P=0.0046)。

RECIST ガイドライン (version1.1) に準拠した腫瘍縮小効果は、PPS では CR 及び PR は認められず、SD が全体で 8 例 (53.33%) であった。

副作用の発現例数及び発現率は、0.3 mg 投与群では 7 例中 2 例 (28.57%) に、1.0 mg 投与群では 7 例中 1 例 (14.29%) に、3.0 mg 投与群では 6 例中 1 例 (16.67%) に、また全体としては 20 例中 4 例 (20.00%) であった。重篤な副作用の発現はいずれの投与群においても認められなかった。なお、有害事象あるいは副作用が原因で治験を中止した例はなかった。

D. 考察

SVN-2B ペプチドの安全性は証明された。一方で、有効性に関しても科学的な根拠を得ることが出来た。SVN-2B ペプチド特異的テトラマー陽性 CTL 頻度変化量は、各々に反応したものの、1mg 投与群で最も反応性が良かった。これは、多すぎても CTL の誘導が不応になることを示しており、生体内での SVN-2B ペプチドの指摘投与量は、1mgであることを示している。

次に、膵癌患者は PPS の 15 例中 10 例であったが、無増悪生存中央値は 3.7 か月であった。これは、先行した S-1 化学療法との 4.1 か月と比較しても遜色のないものであり、腫瘍の縮小効果は高くないものの、進行制御効果は高いことが示唆される。

E. 結論

SVN-2B ペプチドの安全性は証明され、有効性に関しても従来の治療法と類似した治療効果を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishii M, Mizuguchi T, Harada K, Ota S, Meguro M, Ueki T, Nishidate T, Okita K, Hirata K. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. *World J Hepatol* 2014; 27;6(10):745-51.
- 2) Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Hui TT, Hirata K. Preoperative liver function assessments to estimate the

prognosis and safety of liver resections. *Surg Today*. 2014 Jan;44(1):1-10.

- 3) Keira Y, Takasawa A, Murata M, Nojima M, Takasawa K, Ogino J, Higashiura Y, Sasaki A, Kimura Y, Mizuguchi T, Tanaka S, Hirata K, Sawada N, Hasegawa T. An immunohistochemical marker panel including claudin-18, maspin, and p53 improves diagnostic accuracy of bile duct neoplasms in surgical and presurgical biopsy specimens. *Virchows Arch*. 2014 Dec 14. [Epub ahead of print]
 - 4) 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? *Surgery Today* 2015 Feb 5. [Epub ahead of print]
 - 5) 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 Y, Hayashi H, Sugita O, Sato N and Hirata K. Phase I Clinical Study of Survivin-Derived Peptide Vaccine for Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers. *Int J Cancer Clin Res* 2015, 2:1.
 - 6) 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*. 2015;13: 36.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 水口 徹、島 宏影、鳥越俊彦、九富五郎、下館広慎、島田圭規、林 宏至、稲毛富士郎、杉田修、朝倉純代、佐藤昇志、平田公一. Survivin 2B ペプチドを用いた進行再発消化器癌に対する SUCCESS 試験の途中経過. (シンポジウム) 第38回日本外科学系連合学会学術集会; 2013年6月6-7日: 東
 - 2) Shima H, Mizuguchi T, Satomi F, Kutomi

G, Nobuoka T, Kimura Y, Furuhashi T, Torigoe T, Sato N, Hirata K. The latest finding from a phase I study of SUCCESS; SVN-2B vaccination for metastatic gastrointestinal cancer patients. The Scientific Meeting of the Japan-Hungary-Poland Surgical Society Triangle Symposium 2014, Poster presentation, 2014 October 17-19: Tokyo, Japan.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

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 島 宏彰 札幌医科大学 助教

研究要旨

消化器固形癌全般を対象とした、がん幹細胞に発現するがん抗原サバイピンを標的とする SVN-2B ペプチドワクチン多施設共同二重盲検第 II 相臨床試験の登録を開始した。SVN-2B ペプチドワクチン+IFN- β 併用群、SVN-2B ペプチドワクチン単独群、プラセボ群にランダム化割り付けされるプラセボ試験である。現在、症例集積中であるが、有害事象、重篤な有害事象は目立つものはなく、安全性に関しては第 I 相臨床試験の結果と矛盾することのない結果を得られる可能性が高いと見込まれる。

A. 研究目的

過去の非臨床試験より安全性が証明された SVN-2B ペプチドワクチンは、副作用が少ない新たな作用機序を持つ治療薬として開発が期待される。進行消化器固形がんを対象に、安全性および有効性を検討するため国内での第 I 相臨床試験を実施し、その安全性、有効性が示唆された。最も多く登録されたがん腫である膵臓がんにおいて良好な治療成績を示した。有効性を検証すべく多施設研究として進行・再発膵臓がんを対象とした第 II 相試験の登録を開始している。

B. 研究方法

第 II 相試験は多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。SVN-2B+IFN- β 併用群、SVN-2B 単独群、プラセボ群の 3 群にランダムに割り付けられ投与が開始される。第 I 相試験と同様に薬剤投与は 1~4 週間毎の皮下注射とし、SVN-2B ペプチドおよびモンタナイドと混合して投与する SVN-2B、さらに免疫賦活剤である IFN- β を用いる。腫瘍評価項目は無増悪生存期間とし、副次的評価項目は(1)テトラマー解析、ELISPOT 解析による免疫学的効果、(2)画像検査による腫瘍縮小効果、(3)有害事象、臨床検査値による安全性とした。プラセボ試験であり、プラセボ群に割り付けられた

症例に対する配慮から、月 1~2 回の画像検査や諸検査から増悪 (PD) と判定された際は STEP2 として SVN-2B+IFN- β 併用群と同様の薬剤の投与による治療継続が可能である。

(倫理面への配慮)

本研究は大学内部の自主臨床研究審査委員会に諮り、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

第 II 相臨床試験において、二重盲検試験という背景より現在公開できるデータは一部に限られる。

2015 年 2 月 27 日の時点では、3 施設あわせて 45 例の登録となっている。

当院に限っては有害事象発見件数 14 例 45 件うち因果関係があるものは 3 件（注射反応部位：硬結）であった。重篤な有害事象発見件数は 13 例 24 件あり、いずれも因果関係は否定されている。現在のところ、安全性に関しては問題のないものと考えられる。

D. 考察

第 I 相臨床試験より SVN-2B ペプチドによるがんワクチン療法の安全性は問題なく、有効性の点からも本治療法が妥当であるこ

とが示唆されている。また、過去の自主臨床研究からインターフェロン併用によるレジメンがより高い奏効率を示しており、インターフェロン併用によるさらなる効果が期待される。探索的に実臨床での有効性が得られるかを検証するため、第 II 相試験では、主要評価項目として無増悪生存率を、副次評価項目として免疫学的効果、安全性を設定し、現在症例集積を進めている。現在のところ、因果関係がある有害事象に関して注射反応による硬結の他には明らかなものは見られていない。

E. 結論

現在症例集積のため、結論づけることはできない。しかし、現時点では因果関係のある重篤な有害事象が少なく臨床試験継続においては、不利益はもたらさないものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Feb 5.
2. 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 MY, 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 2015, 2:1
3. 里見 蒔乃, 島 宏彰, 九富 五郎, 水口 徹, 平田 公一. What's New in SURGERY FRONTIER(第 83 回) Metabolomics の最新情報 肥満の分子メカニズム オーバービュー. Surgery Frontier(1340-5594)21 巻 4 号、Page 385-388(2014. 12)
4. 平田 公一, 里見 蒔乃, 島 宏彰, 九富 五郎, 水口 徹. 【生体防御における免疫反応の新知見】 特集によせて. Surgery Frontier (1340-5594)21 巻 3 号 Page245-250(2014. 09)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

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 釣田 義一郎 東京大学医科学研究所附属病院 講師

研究要旨

本研究は、アカデミア発の新規ペプチドワクチン療法の臨床開発を目的とし、札幌医科大学病理学第一講座で開発された survivin 2B ペプチド (SVN-2B) の進行膵臓がんを対象とした第Ⅱ相臨床試験を医師主導治験として行った。平成 26 年度、当院においては、治験実施体制内の緊密な連携と、本研究事業にて整備を進めた院内実施体制および支援体制のもと、概ね順調に進行している。

A. 研究目的

本研究は、アカデミア発の新規ペプチドワクチン療法の臨床開発を目的とする。札幌医科大学病理学第一講座で開発された survivin 2B ペプチド (SVN-2B) の進行膵臓がんを対象とした第Ⅱ相臨床試験を医師主導治験として行う。

B. 研究方法

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/インターフェロンβ 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第Ⅱ相臨床試験を多施設共同の医師主導治験として行う。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。治験調整事務局は札幌医科大学および北海道臨床開発機構とした。当初は当院及び札幌医科大学附属病院の 2 施設で開始したが、本年度より神奈川県立がんセンターが新たに実施施設に加わった。

また、前治療（ゲムシタビンや S-1、FOLFIRINOX といった化学療法）の影響と思われる慢性的な骨髄抑制や腸管運動障害に対するペプチド投与の安全性を検討するために、血中の抗癌剤濃度等を測定する。

（倫理面への配慮）当院および札幌医科大

学附属病院の治験審査委員会の規定に従い、実施計画書や患者説明文書等を作成する。

C. 研究結果

1. 臨床試験の実施

進行膵臓がんに対する第Ⅱ相試験（医師主導治験）において、当院における治験責任医師を担当した。

平成 25 年度に引き続き医師主導治験を施行した。連携機関から当院への被験者紹介は順調に機能し、当院における被験者登録は概ね順調に進んだ。本年度内に当院では 16 例の症例に対して治験を実施した。治験の質を担保するモニタリング、監査は概ね問題なく実施され、その報告結果は、当院の治験審査委員会にて承認を得た。札幌医科大学附属病院における被験者登録も当院同様概ね順調に進んだ。一方、治療に関連する重篤な有害事象は両施設で 1 例も認められなかった。

2. 血中抗癌剤濃度測定

HPLC を準備し、血中抗癌剤濃度を測定した。

D. 考察

第Ⅱ相試験は、当院、札幌医科大学附属病院、神奈川県立がんセンターとも、参加

者の登録が順調に進んでいる。一方、治療による重篤な有害事象は出現しておらず、安全に行われている。

血中抗癌剤濃度測定は、この臨床試験の安全性の確認のみならず、今後施行されるであろうペプチド療法と化学療法の併用も視野に入れて行っている。

E. 結論

本臨床試験は、医師主導治験として実施され、治験実施体制内の緊密な連携と、本研究事業にて整備を進めた院内実施体制および支援体制のもと、概ね順調に進行している。

F. 研究発表

1 論文発表

- 1) Yasui H, Tsurita G, Imai K. DNA synthesis inhibitors for the treatment of gastrointestinal cancer. Expert Opin Pharmacother. 2014 Nov;15(16):2361-72.
- 2) Yamaguchi K, Komura M, Yamaguchi R, Imoto S, Shimizu E, Kasuya S, Shibuya T, Hatakeyama S, Takahashi N, Ikenoue T, Hata K, Tsurita G, Shinozaki M, Suzuki Y, Sugano S, Miyano S, Furukawa Y. Detection of APC mosaicism by next-generation sequencing in an FAP patient. J Hum Genet. doi: 10.1038/jhg.2015.14. [Epub ahead of print], 2015
- 3) 釣田義一郎、谷澤健太郎、篠崎大、安井 寛、今井浩三、石井浩、尾阪将人、島宏彰、水口徹、林宏至、鳥越俊彦、佐藤昇志. 膵癌に対するサバイビン免疫療法の研究. 膵・胆道癌 FRONTIER. 4(2): 96 -101, 2014

2.学会発表

- 1) 釣田義一郎、谷澤健太郎、吉岡佑一郎、館川裕一、立野陽子、井上英美、篠崎大 治癒切除不能大腸癌に対する積極的集学的治療の有効性についての検討 第 114 回 日本外科学会定期学術集会 京都 2014 年 4 月 3 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし