

3. 目次	
1 標題のページ	2
2. 概要	4
3. 目次	11
4. 略号及び用語の定義一覧	17
5. 倫理	19
5.1 治験審査委員会 (IRB)	19
5.2 治験の倫理的実施	19
5.3 患者への情報及び同意	19
5.3.1 同意説明文書及び同意書の作成	19
5.3.2 説明文書に記載する項目	19
5.3.3 同意取得の時期と方法	20
5.3.4 被験者の意思に影響を与えるような重要な情報提供及び同意説明文書の改訂	21
5.3.5 同意取得に関する留意事項	21
6. 治験責任医師等及び治験実施体制	21
6.1 自ら治験を実施する者及び重要な治験参加者	21
6.1.1 自ら治験を実施する者	21
6.1.2 モニター	22
6.1.3 統計解析責任者	22
6.1.4 監査責任者	22
6.2 治験調整事務局	22
6.3 データ管理責任者	23
6.4 症例登録センター	23
6.5 効果安全性評価委員会	23
6.5.1 効果安全性評価委員	23
6.5.2 効果安全性評価委員会事務局	23
6.5.3 免疫・病理学的評価委員	23
6.6 治験薬製造責任者	24
6.7 治験実施医療機関及び治験責任医師	24
6.7.1 治験実施医療機関	24
6.7.2 治験責任医師	24
7. 緒言	25
8. 治験の目的	27
9. 治験の計画	27
9.1 治験の種類及びデザイン	27

9.1.1	治験の種類	27
9.1.2	治験のデザイン	27
9.1.3	検討した被験者母集団及び計画された症例数	28
9.1.3.1	対象	28
9.1.3.2	症例数	29
9.1.4	盲検化の水準と手法	29
9.1.5	対照の種類	29
9.1.6	治療への割付方法	29
9.1.7	治験期間の順序と長さ	29
9.1.8	設置した各事務局/委員会とその役割	29
9.1.8.1	治験調整事務局	29
9.1.8.2	登録事務局	29
9.1.8.3	効果安全性評価委員会	29
9.2	対照群の選択を含む治験デザインについての考察	29
9.3	治験対象母集団の選択	30
9.3.1	選択基準	30
9.3.2	除外基準	31
9.3.3	患者の治療又は評価の打ち切り	32
9.3.3.1	中止基準	32
9.3.3.2	中止手順	32
9.4	治療法	33
9.4.1	治療法	33
9.4.2	治験薬の同定	33
9.4.2.1	治験薬の名称	33
9.4.2.2	剤型及び含量	33
9.4.2.3	治験薬の保存	33
9.4.2.4	包装及び表示	33
9.4.2.5	識別不能性	34
9.4.2.6	治験薬の管理	34
9.4.3	治療群への患者の割付け方法	34
9.4.4	治験における用量の選択	34
9.4.5	各患者の用量の選択及び投与時期	35
9.4.6	盲検化	35
9.4.7	前治療及び併用療法	35
9.4.7.1	前治療薬剤・療法	35
9.4.7.2	併用薬剤・療法	36

9.4.7.2.1	併用禁止薬剤・療法	36
9.4.7.2.2	併用可能薬剤・療法	36
9.4.8	治療方法の遵守	36
9.4.8.1	治験薬の服薬指導	36
9.4.8.2	治験薬の服薬状況	36
9.5	有効性及び安全性の項目	37
9.5.1	有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート	37
9.5.1.1	観察、検査、調査項目及び時期	37
9.5.1.2	被験者特性の調査項目	38
9.5.1.3	有効性に関する調査項目	38
9.5.1.3.1	免疫学的評価	38
9.5.1.3.2	腫瘍縮小効果	39
9.5.1.4	安全性に関する調査項目	40
9.5.1.4.1	臨床検査	40
9.5.1.4.2	身体診察、心電図	40
9.5.1.4.3	胸腹部 CT 検査	41
9.5.1.4.4	腫瘍病変の評価・観察	41
9.5.1.5	有害事象の定義	41
9.5.1.5.1	自覚症状・他覚所見	41
9.5.1.5.2	臨床検査	42
9.5.1.5.3	有害事象の記載	42
9.5.1.5.4	有害事象の治験薬との因果関係	43
9.5.1.5.5	有害事象の重症度判定	43
9.5.1.5.6	有害事象の重篤性の判定	44
9.5.1.5.7	有害事象の治療のためにとられた処置	44
9.5.1.5.8	治験薬に対してとられた処置	44
9.5.1.5.9	有害事象の転帰	45
9.5.2	測定項目の適切性	45
9.5.3	有効性の評価項目	45
9.5.3.1	主要評価項目	45
9.5.3.2	副次的評価項目	45
9.5.3.2.1	免疫学的効果	45
9.5.3.2.2	腫瘍縮小効果	45
9.5.4	薬物濃度の測定	45
9.6	データの品質保証	45
9.6.1	治験の品質管理及び品質保証	45

9.6.2	品質管理.....	46
9.6.3	品質保証.....	46
9.7	治験実施計画書で計画された統計手法及び症例数の決定.....	46
9.7.1	統計及び解析計画.....	46
9.7.1.1	被験者の取扱い.....	46
9.7.1.1.1	解析対象集団の定義.....	47
9.7.1.1.1.1	安全性解析対象集団.....	47
9.7.1.1.1.2	有効性解析対象集団.....	47
9.7.1.1.2	個々のデータの取扱い.....	47
9.7.1.1.3	解析方法.....	47
9.7.1.1.3.1	被験者特性.....	47
9.7.1.1.3.2	安全性.....	47
9.7.1.1.3.3	バイオマーカー.....	48
9.7.1.1.4	有効性.....	48
9.7.1.2	解析計画.....	48
9.7.2	症例数の決定.....	48
9.8	治験の実施又は計画された解析に関する変更.....	49
10.	治験対象患者.....	51
10.1	患者の内訳.....	51
10.2	治験実施計画書からの逸脱.....	54
11.	有効性の評価.....	55
11.1	解析したデータセット.....	55
11.2	人口統計学的及び他の基準値の特性.....	55
11.3	治療の遵守状況の測定.....	58
11.4	有効性に関する成績及び個人別患者データ一覧表.....	58
11.4.1	有効性の解析.....	58
11.4.1.1	評価項目.....	58
11.4.1.2	免疫学的効果.....	58
11.4.1.3	腫瘍縮小効果.....	60
11.4.1.4	腫瘍マーカー.....	62
11.4.2	統計・解析上の論点.....	63
11.4.2.1	共変量による調整.....	63
11.4.2.2	脱落又は欠側値の取扱い.....	63
11.4.2.3	中間解析及びデータモニタリング.....	63
11.4.2.4	多施設共同治験.....	63
11.4.2.5	多重比較・多重性.....	63

11.4.2.6	患者の「有効性評価の部分集団」の使用	63
11.4.3	個別反応データの作表	63
11.4.4	薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係	75
11.4.5	薬物-薬物及び薬物-疾患の相互作用	75
11.4.6	患者ごとの表示	75
11.4.7	有効性の結論	75
12.	安全性の評価	76
12.1	治験薬が投与された症例数、期間及び用量	76
12.2	有害事象	76
12.2.1	有害事象及び副作用の簡潔な要約	77
12.2.2	有害事象及び副作用の表示	77
12.2.2.1	有害事象及び副作用の有無	77
12.2.2.2	基本語別の有害事象及び副作用の表示	77
12.2.3	有害事象の分析	81
12.2.3.1	程度別の有害事象及び副作用	81
12.2.3.2	発現時期別の有害事象及び副作用	86
12.2.3.3	治験薬との因果関係別の有害事象及び副作用	90
12.2.3.4	重要な背景因子別の有害事象及び副作用	93
12.2.4	患者ごとの有害事象の一覧表	93
12.3	死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象	96
12.3.1	死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表	96
12.3.1.1	死亡	96
12.3.1.2	その他の重篤な有害事象	96
12.3.1.3	他の重要な有害事象	99
12.3.2	死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述	100
12.3.3	死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察	103
12.4	臨床検査値の評価	104
12.4.1	投与群別の臨床検査値	104
12.4.2	各臨床検査項目の評価	104
12.4.2.1	治験期間を通しての臨床検査値	105
12.4.2.1.1	血液学的検査値・血液化学的検査値の推移及び変化量	105
12.4.2.1.2	尿定性検査・尿ウロビリノーゲン検査値の推移及び変化量	166
12.4.2.2	個々の臨床的に重要な異常、個々の患者の変化	170
12.5	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	170

12.5.1	体温・血圧・心拍数の推移及び変化量	170
12.6	安全性の結論	175
13.	考察	178
14.	結論	179
15.	参考資料および文献	180
16.	付録	182
16.1	治験に関する情報	182
16.1.1	治験実施計画書及びその改訂	182
16.1.1.1	治験実施計画書	182
16.1.1.1.1	治験実施計画書（1.00版）	182
16.1.1.1.2	治験実施計画書（1.01版）	
16.1.1.1.3	治験実施計画書（1.02版）	
16.1.1.1.4	治験実施計画書（2.00版）	
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	
16.1.1.2.2	改訂歴 1.01版→1.02版	
16.1.1.2.3	改訂歴 1.02版→2.00版	

4. 略号及び用語の定義一覧

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
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
CCR	C-C chemokine receptor	ケモカイン受容体
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
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
CTLp	Cytotoxic T Lymphocyte Precursor	特異的 CTL 前駆細胞
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastem Cooperative Oncology Group	(米国)東部腫瘍共同研究グループ
ELISPOT	Enzyme-Linked Immuno Spot	酵素結合免疫スポット
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	γ -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
G-CSF	Granulocyte-colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー刺激因子
HBs	Hepatitis B Surface.	B 型肝炎ウイルス表面
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
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原
hsp	Heat Shock Protein	熱ショック蛋白

略号	英名	和名
ICH	International Conference on Harmonization 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
IFA	Incomplete Freund's adjuvant	不完全フロイントアジュバント
IRB	Internal Review Board	治験審査委員会
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactase Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAGE	Melanom Associated Antigen	メラノーマ関連高原
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
MMC	Mitomycin C	マイトマイシン C
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
Na	Sodium	ナトリウム
NE	Not Evaluable	評価不能
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Progressive Disease	増悪
PPS	Per Protocol Set	パープロトコルセット
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
SD	Stable Disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SOP	Standard Operating Procedure	標準操作手順書
tub2	Moderately Differentiated Tubular Adenocarcinoma	中分化型管状腺癌
w/o	Water in Oil	油中水型

5. 倫理

5.1 治験審査委員会 (IRB)

本治験実施計画書及びその改訂については、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から治験審査委員会により審査された。また、少なくとも1年に1回以上の頻度で治験審査委員会は治験が適切に実施されているか否かを継続的に審査した。治験責任医師は、治験の現状の概要を実施医療機関の長に文書をもって提出した。実施医療機関の名称、IRBの開催日、審議結果、IRB委員長及び委員名の一覧表を付録16.1.3に示した。

5.2 治験の倫理的実施

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。

5.3 患者への情報及び同意

5.3.1 同意説明文書及び同意書の作成

- (1) 治験責任医師は、被験者から治験への参加の同意を得るために用いる同意文書及び説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂した。なお、同意文書及び説明文書は一体化した文書または一式の文書として取り扱った。
- (2) 作成または改訂された当該文書は、治験実施医療機関の長を経由して治験審査委員会にて承認を得た。

5.3.2 説明文書に記載する項目

説明文書に記載する下記項目は、GCP第51条及びその運用通知に従い作成した。

- (1) 治験が研究を伴うこと。
- (2) 治験の目的。
- (3) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準及び無作為割付けが行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む）。
- (4) 被験者の治験への参加予定期間。
- (5) 治験に参加する予定の被験者数。
- (6) 予測される臨床上の利益及び不利益。
- (7) 他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性。
- (8) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療。
- (9) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は、被験者の治験への参加を随時拒否または撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- (10) 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得

られた場合には速やかに被験者に伝えられること。

- (11) 治験への参加を中止させる場合の条件または理由。
- (12) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び国内外の規制当局が原資料（医療記録）を閲覧でき、得られた結果は国内外の規制当局に提出される可能性のあること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が記名捺印または署名することによって閲覧を認めたことになること。
- (13) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- (14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容。
- (15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容。
- (16) 治験責任医師または治験分担医師の氏名、職名及び連絡先。
- (17) 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべきまたは連絡を取るべき医療機関の相談窓口。
- (18) 被験者が守るべき事項。
- (19) 治験審査委員会の名称、設置者及び所在地、ホームページアドレス（手順書等をホームページで公表している場合）、または治験事務局などで手順等の閲覧が可能であること（ホームページで手順を公表していない場合）及び手順等を確認したい場合は申し出て欲しいこと。

5.3.3 同意取得の時期と方法

- (1) 治験責任医師または治験分担医師は被験者に対し、被験者が治験に参加する前に治験審査委員会の承認を得た説明文書を使用して十分説明した後、同意文書を用いて自由意思による治験参加の同意を本人から得た。
- (2) 説明にあたっては、治験責任医師または治験分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、さらに、当該治験責任医師、治験分担医師または補足説明者としての治験協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えるものとした。
- (3) 同意文書には、説明を行った治験責任医師または治験分担医師及び被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入した。なお、治験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該治験協力者も記名捺印または署名し、日付を記入した。
- (4) 治験責任医師または治験分担医師は、同意を得た年月日を症例報告書に記入するとともに、この記名捺印または署名と日付が記入された同意文書の写し及び説明文書を被験者が治験に参加する前に被験者に渡した。

治験責任医師または治験分担医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意の下に、主治医に被験者の治験への参加について治験薬の投与開始前に知らせた。
- (5) 各被験者において治験参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得

られた場合には、治験責任医師または治験分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、治験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、これを診療録に記載した。

5.3.4 被験者の意思に影響を与えるような重要な情報提供及び同意説明文書の改訂

- (1) 被験者の同意に影響し得る新たな重要な情報が得られた場合には、治験責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、あらかじめ治験審査委員会の承認を得るものとした。
- (2) (1)に従い説明文書が改訂された場合、治験責任医師または治験分担医師は、既に治験に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、治験に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書を使用して改めて説明し、治験への参加の継続について同意文書を用いて被験者から自由意思による同意を得るものとした。
- (3) 治験責任医師または治験分担医師は、同意を得た年月日を症例報告書に記入するとともに、新たに記名捺印または署名と日付を記入した同意文書の写し及び説明文書を被験者に渡すものとした。付録 16.1.4 に同意説明文書及び同意書の見本を付した。

5.3.5 同意取得に関する留意事項

治験責任医師、治験分担医師並びに補足説明者としての治験協力者は、治験への参加又は治験への参加の継続に関し、被験者に強制したり不当な影響を及ぼしてはならないこととした。

同意説明文書・同意書等並びに説明に際して口頭で提供される情報には、被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、当該医療機関又は治験依頼者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれてはならないこととした。

6. 治験責任医師等及び治験実施体制

6.1 自ら治験を実施する者及び重要な治験参加者

治験責任医師、治験分担医師及び他の重要な治験参加者の一覧表を付録 16.1.5 に付した。

6.1.1 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

【主な業務内容】

自ら治験を実施する者は、治験に関する全般的な運営及び管理の責任を負う。特に、治験実施計画書の作成・改訂、実施医療機関及び治験責任医師の調査・選定、治験の進捗及び資金の管理、治験の質の確保、治験実施計画書の治験責任医師との合意並びに総括報告書の作成を行った。

6.1.2 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、安全及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及び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した。

6.1.3 統計解析責任者

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）

〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目

TEL : 011-706-7478 FAX : 011-706-6050

責任者：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

【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った。

6.1.4 監査責任者

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、治験の依頼及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項及び第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及び治験の品質管理業務とは独立・分離して評価した。

6.2 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】

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。

6.3 データ管理責任者

特任助教 西本 尚樹

〒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（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った。

6.4 症例登録センター

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）

〒060-0815 北海道札幌市北区北15条西6丁目

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った。

6.5 効果安全性評価委員会

6.5.1 効果安全性評価委員

東京大学医科学研究所

附属病院 内科 病院長 今井 浩三

附属病院 消化器外科 講師 釣田 義一郎

先端医療研究センター先端医療開発推進分野 教授 長村 文孝

【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を行なった。

6.5.2 効果安全性評価委員会事務局

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

連絡先：病理学第一講座 准教授 鳥越 俊彦

6.5.3 免疫・病理学的評価委員

札幌医科大学

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

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

【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 class I 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を実施した。

6.6 治験薬製造責任者

札幌医科大学附属病院 第1外科 准教授 水口 徹

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)

【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を行なった。

6.7 治験実施医療機関及び治験責任医師

6.7.1 治験実施医療機関

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 (内線 : 3281) FAX : 011-613-1678

6.7.2 治験責任医師

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

【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・説明文書の作成及び改訂、被験者の選定及び同意の取得、治験の実施、被験者に対する医療及び情報の提供、治験分担医師及び治験協力者への指導及び監督、資料及び情報の提供、モニタリング及び監査への協力、治験実施計画書からの逸脱または変更及び有害事象の報告、症例報告書の作成、必須文書の保存を行った。

7. 緒言

各種消化器癌及び乳癌などの内分泌臓器癌に対する診断技術は向上し、早期発見と内視鏡的及び手術的根治治療が行われている。しかし、依然として進行癌や再発癌症例は少なくなく、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、膵臓癌では未だ早期発見は困難で高度進行癌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が認識する腫瘍抗原遺伝子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拘束性の腫瘍抗原ペプチドを証明した¹⁾。これに端を発し、抗原特異的CTLを誘導可能なHLA Class I拘束性の腫瘍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、サバイピンをはじめとする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²⁾。一方、同じ臓器、組織型の腫瘍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、癌治療・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³⁾。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用する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^{3)~5)}、がん抗原サバイピ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。

サバイピン遺伝子は、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、サバイピン遺伝子は消化器がんや乳がんなど様々な癌腫において高頻度に発現しており、サバイピン遺伝子産物が腫瘍抗原となった場合、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²⁾。そこで我々は、癌患者（大腸癌、乳癌、食道癌、胃癌など）の末梢血を用いて、サバイピン遺伝子産物を認識するTリンパ球の存在及びCTLの細胞障害活性を検討した。サバイピ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陽性の癌患者末梢血を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^{2), 6), 7)}。また、これらのCTLはサバイビンを発現している腫瘍細胞に対し細胞障害活性を発揮した。さらにHLA-A24/SVN-2Bテトラマーを作成し、癌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⁷⁾。こうして、サバイビン蛋白が腫瘍細胞内で分解され、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⁸⁾。

一般に8~11個のアミノ酸からなる腫瘍抗原ペプチドをアジュバントとともに皮下又は皮下に投与することで、アジュバントにより活性化した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⁹⁾、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¹⁰⁾、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、腫瘍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⁸⁾（図7.1参照）。

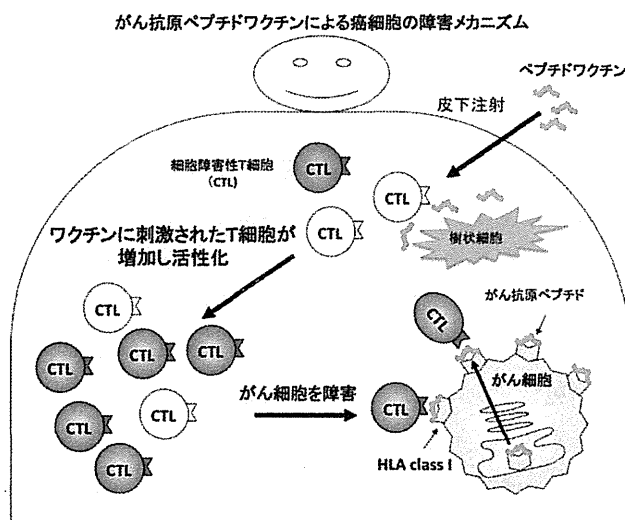


図7.1 癌ワクチンの作用メカニズム

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により生体内に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腫瘍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。

今回、SVN-2B の安全性、有効性の検討を目的として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」¹¹⁾ に従い、標準的治療が無効または標準的治療が確立していない進行消化器がんの患者とし、用法、用量及び投与期間は、後述する根拠（「7.1.1 用法・用量及び投与期間」の設定根拠参照）に基づき設定した。これらのことから、本治験は科学的及び倫理的観点から妥当と判断し、実施することとした。

8. 治験の目的

本治験の目的は、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することであり、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。

9. 治験の計画

9.1 治験の種類及びデザイン

9.1.1 治験の種類

本治験は単施設、非盲検、中央登録方式、無作為化、用量比較試験である。

9.1.2 治験のデザイン

本治験は、標準的治療が無効、または標準的治療が確立していない進行消化器がんの患者を対象とした試験である。本治験の手順の概略を図9.1.2-1に示す。本治験では、治験薬投与日をDay 1とした。また、投与後1日目とはDay 2に相当する。

本治験の対象は標準的治療が確立されていない消化器がんの患者であるため、中止基準（「10.1.中止基準」参照）に該当するまで投与を継続するものとした。

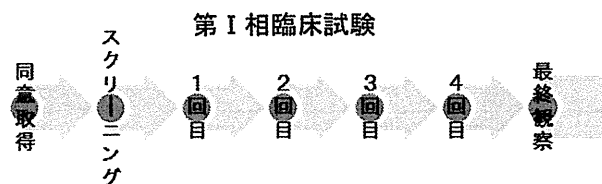


図9.1.2-1 本治験のスケジュール

本治験では、3つの投与群を設定し、SVN-2B単独投与時の安全性及び有効性を検討した。

0.3 mg 群：SVN-2B 0.3 mg/body/2 週（4 回投与）

1.0 mg 群：SVN-2B 1.0 mg /body/2 週（4 回投与）

3.0 mg 群：SVN-2B 3.0 mg /body/2 週（4 回投与）

非GCP下の臨床研究において本剤を単独投与した症例は、大腸がん22例¹²⁾、¹³⁾、乳がん17例¹⁴⁾、口腔がん11例¹⁵⁾、膀胱がん9例¹⁶⁾の計59例に投与実績があり、本治験の用量設定範囲において、重篤な有害事象は確認されていない。また、本剤は用量増加に伴い副作用が増加するとは限らない可能性があった。したがって、本治験では、GCP下において、本剤単独投与の安全性を確認することを目的とし、用量間での比較可能性を最大限確保するため、用量に関する無作為化割付を行うこととした。

SVN-2B の投与を 4 回完了せず、免疫学的評価不能例が認められた場合等は、新たな被験者を追加するものとした。治験責任医師は被験者の追加等を行う際、必要に応じて効果安全性評価委員会の意見を求めるものとした。

9.1.3 検討した被験者母集団及び計画された症例数

9.1.3.1 対象

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し、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、文害による同意を取得した（詳細は「5.同意の取得」参照）。次いで、治験責任医師または治験分担医師は、選択基準及び除外基準に基づき、被験者の適格性を判定し、適格と判断した被験者について、症例登録票に必要事項を記入の上、登録事務局にファクシミリにて連絡した。

登録事務局は、治験責任医師または治験分担医師から送付された症例登録票の内容から、本治験の選択基準及び除外基準と照合して適格性を確認した。登録事務局は、症例登録票の記載内容に疑問がある場合、治験責任医師または治験分担医師に連絡し、内容を確認するものとした。登録事務局は、被験者が適格であることが確認できた場合は、登録し、登録番号を付番し、投与群を割付け、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により連絡した。被験者の治験への登録手順の概略を図9.1.3.1-1に示した。

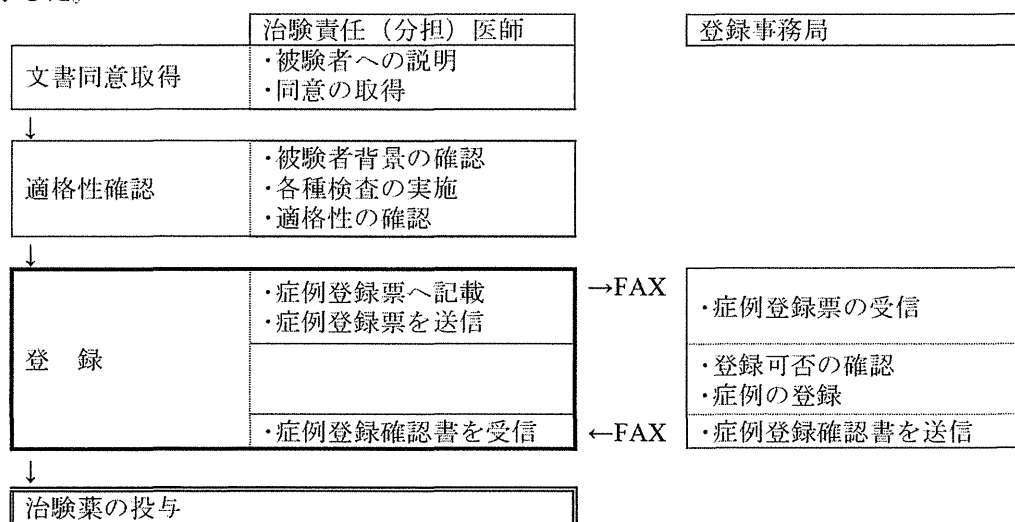


図9.1.3.1-1 治験薬投与までの流れ

9.1.3.2 症例数

9.1.4 盲検化の水準と手法

本試験は非盲検試験であり、盲検化の適用はなかった。

9.1.5 対照の種類

本試験は非盲検、無作為化、用量比較試験であり、対照は設定しなかった。

9.1.6 治療への割付方法

被験者は、0.3 mg 群、1.0 mg 群、3.0 mg 群の各投与群に無作為に割付けた。

9.1.7 治験期間の順序と長さ

SVN-2Bを4回投与した。

【設定根拠】

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、本治験の対象は、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験薬の投与を継続できることとした。

9.1.8 設置した各事務局/委員会とその役割

9.1.8.1 治験調整事務局

自ら治験を実施する者が行う各種業務を調整し、支援するとともに、効果安全性評価委員会の事務局業務も行った。

9.1.8.2 登録事務局

登録事務局は、症例登録票を保存するとともに、治験責任医師または治験分担医師に登録の可否を連絡し、被験者を登録した場合は登録番号及び投与群を症例登録確認書によって連絡した。なお、登録事務局が被験者の治験参加を不可と判断した場合、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、標準治療を行うものとした。

9.1.8.3 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は、治験実施中に得られる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を行うために設置した。本委員会は、自ら治験を実施する者から独立した癌専門医で構成し、安全性データの評価は、別途定める手順書に沿って実施した。本委員会は、本治験薬の安全性に顕著な問題が認められた場合には、自ら治験を実施する者に治験の中止を提言するものとした。治験の中止、治験実施計画書の改訂あるいは症例の組み入れの中断、新たな被験者の追加等については、本委員会の提言に基づき、自ら治験を実施する者が決定するものとした。

9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

本治験は有効な治療法のない進行消化器がん患者における 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することを目的としているため、対象を進行消化器がん患者に設定した。下記選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者を選択した。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、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した。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した。ただし、他治療が施行された場合、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及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ものとした。

9.3 治験対象母集団の選択

9.3.1 選択基準

- (1) 組織学的に消化器癌と確定診断された患者。
- (2) 腫瘍細胞にサバイビン蛋白質の発現が確認された患者。
- (3) 以下のいずれかの基準に該当する患者。
 - 1) 根治手術が不可能である（遠隔転移例、再発例）患者。
 - 2) 標準化学療法が確立されていない場合の初回投与例の患者。
 - 3) 標準化学療法不応例、不耐容例の患者。
- (4) 前観察期のCTまたはMRIで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) $\text{Log}_{10}(1 + \text{CTL}_{\text{pre}})$ が1.6以下の患者
CTL_{pre} : 前観察期におけるSVN-2Bペプチド特異的CTL数（テトラマー解析における10,000個のCD8陽性T細胞に対するSVN-2Bテトラマー陽性CTL数）
- (7) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Statusが0または1の患者（別紙1：16.4.1参照）。
- (8) 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、AST、ALT \leq 正常上限値の2倍）。
- (9) 同意取得時の年齢が20～85歳の患者。
- (10) 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」¹¹⁾ に準じ、消化器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」¹¹⁾ 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」¹¹⁾ に準じ、消化器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。