

- (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) 治験薬投与前のSVN-2Bペプチド特異的CTL数が高いと免疫学的効果が期待できないと考えられたため設定した。
- (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>11)</sup> に準じ、安全性の確保及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。
- (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>11)</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。
- (9) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>11)</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及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。
- (10) GCP に準じ、文書同意を設定した。

### 9.3.2 除外基準

下記項目のいずれかに該当する被験者は本治験から除外した。

- (1) 抗生物質または抗ウイルス剤等の全身投与を要する感染症を合併している患者。
- (2) 登録前90日以内のHIV抗体検査、HBs抗原検査またはHCV抗体検査のいずれかで陽性の患者。
- (3) NYHA分類IIIまたはIVの心疾患（別紙2：16.4.2参照）、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など、本治験治療に支障を来す疾患を有する患者
- (4) コントロール不能な糖尿病または高血圧の患者。
- (5) 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14日間以上経過しており、増悪がないと判断された患者は許容する）。
- (6) 症状を伴う脳転移を有する患者。
- (7) 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。
- (8) 経過の評価ができない患者。
- (9) 過去にSVN-2Bの投与を受けた患者。
- (10) 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。
 

1) 手術療法、放射線療法	28日間
2) 化学療法(分子標的薬を含む)	21日間
3) ニトロソウレア、MMC	42日間
4) 内分泌療法、免疫療法（BRM療法を含む）	14日間
5) 輸血、造血因子製剤	14日間
6) 免疫抑制剤	28日間
7) 他の治験薬、未承認薬	28日間
- (11) ステロイド剤の投与（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。

- (12) 前治療で発現した副作用が、CTCAE ver.4.03に規定する重症度Grade 2以上で持続している患者。
- (13) 過去に重大な薬物アレルギーの既往がある患者。
- (14) 妊娠している、もしくは授乳中である患者。
- (15) 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。

**【設定根拠】**

- (1~11) 被験者の安全性の確保、安全性及び有効性の評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- (12) 安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- (13) 安全性の配慮により設定した。
- (14) 生殖毒性に関する毒性情報が不十分であること及び妊婦への投与経験がないことから、安全性への配慮により設定した。
- (15) 現段階では除外基準として想定できない理由により、治験責任医師または治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者を除くために設定した。

**9.3.3 患者の治療又は評価の打ち切り**

**9.3.3.1 中止基準**

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ものとした。

- (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) 明らかな病勢の進行が確認された場合。
- (4) 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。
- (5) 前回投与日から30日以内に投与ができなかった場合
- (6) 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。

**【設定根拠】**

- (1) 倫理的配慮から設定した。
- (2) 治験の参加に不適格な被験者は、早期に治験を中止すべきであることから設定した。
- (3)、(4) 安全性及び倫理的な配慮から設定した。
- (5) 何らかの理由により服薬の再開が不可能な場合を想定し設定した。
- (6) 上記基準に該当しないが、安全性、倫理性及び薬効評価の上で治験責任医師又は治験分担医師が継続困難と判断する場合を考慮して設定した。

**9.3.3.2 中止手順**

治験責任医師または治験分担医師は、治験薬投与開始後に中止基準に該当する被験者が判明した場合には、当該被験者にその旨を説明して治験を中止し、適切な処置を行うものとした。

治験責任医師または治験分担医師は、中止理由等の必要事項を症例報告書に記入し、最終観察時の必須項目として規定されている観察・検査及び評価を可能な範囲で行うものとした。

なお、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）により中止した場合、または治験中止後、新たな有害事象が発現した場合は、最善の処置・治療を行い、原則として症状が回復するまで観察を継続するものとした。

## 9.4 治療法

### 9.4.1 治療法

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に割付けられた以下の用量の治験薬を、計4回皮下投与した。

### 9.4.2 治験薬の同定

#### 9.4.2.1 治験薬の名称

治験記号：SVN-2B

一般名：サバイピン 2B

分子式：Ala-Tyr-Ala-Cys-Asn-Thr-Ser-Thr-Leu

分子量：943.1

#### 9.4.2.2 剤型及び含量

SVN-2B 注 1 mg：1 バイアル中に生理食塩液 1 mL あたり 1.0 mg の SVN-2B を含有する注射剤

SVN-2B 注 3 mg：1 バイアル中に生理食塩液 1 mL あたり 3.0 mg の SVN-2B を含有する注射剤

#### 9.4.2.3 治験薬の保存

SVN-2B 注 1 mg：-80℃以下で保存

SVN-2B 注 3 mg：-80℃以下で保存

#### 9.4.2.4 包装及び表示

治験薬はバイアル容器に封入し、最大80バイアルを1箱に包装した。  
バイアルまたは箱には、以下の内容を表示した。

- 1) 治験用である旨
- 2) 治験薬名
- 3) ロット番号
- 4) 含量
- 5) 貯法
- 6) 有効期限
- 7) 自ら治験を実施する者の名前
- 8) 自ら治験を実施する者の住所

#### 9.4.2.5 識別不能性

該当せず。

#### 9.4.2.6 治験薬の管理

治験薬は治験薬管理者が管理し、これらに係る手順については、治験責任医師が提供する「治験薬管理手順書」に従った。

#### 9.4.3 治療群への患者の割付け方法

21名の患者を無作為に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）に割付けた。

#### 9.4.4 治験における用量の選択

SVN-2Bの1回投与量は、登録後に割付けられた投与量（0.3、1.0、3.0 mg/body）に基づき決定した。

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）

#### 【設定根拠】

SVN-2Bペプチドを用いた自主臨床研究結果において、進行固形がん患者で10 mg/bodyの投与量まで忍容性が確認されている。本治験でも同一のペプチド及び同一のアジュバントであるモンタナイドを使用している。

なお、本剤を用いたマウスにおける4週間間歇皮下投与試験では、0.1 mg/site (1 mg/body)の投与量で、有害事象は認められなかった。イヌで実施した間歇投与毒性試験では、SVN-2B（3及び10 mg/animal）＋アジュバント投与群及びアジュバント単独投与群の投与局所に硬結が認められた。SVB-2B群の一部の動物ではそれに加えて水腫（2例）が発現し、そのうちの1例ではびらん・潰瘍・出血及び発熱等、投与局所の炎症を反映すると考えられる変化が認められた。しかし、その他にSVN-2Bに関連すると考えられる毒性学的変化は認められなかった。

これまでに実施されてきた自主臨床研究の結果、0.1 mg/body、1 mg/body、10 mg/bodyのいずれの投与量でも、エマルジョンに起因すると考えられる局所刺激性（発赤と硬結）が認められた。しかしながら、これらの所見は重篤なものではなく、2 mLを2カ所に分けて皮下投与する場合、投与箇所あたりの用量は1 mL/siteとなり、進行固形がん患者においては許容できると考えられた。

製剤の安定性試験の結果、10 mg投与群の濃度では、溶解後比較的短時間でゲル化が認められたことから、製剤としては不適と判断した。追加検討において、3 mg投与群では10 mg投与群で認められた問題が発生しないことが確認されたため、製剤の濃度として上限と考えられる3 mg投与群を設定した。この場合、最大投与液量を2 mL/man（SVN-2B製剤、アジュバント等量混合エマルジョンとして）に設定しているので、ヒトにおける最大投与量は3 mg/bodyとなる。

以上より、高用量を3.0 mg/body (3 mg投与群製剤を使用)、中用量を1.0 mg/body (1 mg投与群製剤を使用) とし、等比となるよう低用量を0.3 mg投与群 (1 mg投与群製剤を用時希釈して使用) に設定した。

SVN-2B の安全性を判断するため、各用量で投与部位あたりのエマルジョン量を 1 mL に統一し、投与部位数は 2 カ所とした。

#### 9.4.5 各患者の用量の選択及び投与時期

投与量については、「9.4.4 治験における用量の選択」に記載した。投与方法は以下に準じた。本剤1 mLと乳化用の添加剤であるモンタナイド1 mLを混合して乳化調整した投与用薬液2 mLを2カ所 (1カ所1 mL、計2 mL) に分けて原則14日ごとに皮下投与した。

投与部位は限定しなかったが、可能な限り評価病変の所属リンパ節近傍の皮下とした。ただし、発赤や硬結の副作用が懸念されたため、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ものとした。

#### 【設定根拠】

抗原提示細胞として機能するランゲルハンス細胞が表皮に多く分布しており、効率的に認識されるように表皮に近い部分に抗原を留まらせるため、がんワクチンは皮内投与または皮下投与される例が多い。実際、自主臨床研究において皮下投与で SVN-2B 特異的 CTL の誘導が認められているため、本治験の投与経路は皮下投与とした。投与間隔については、がんワクチン療法の至適投与間隔が不明確なため、①一般的にがんワクチン療法の効果発現が緩慢であること、②進行消化器がんの腫瘍量に応じた大量の CTL 誘導が必要なことを考慮し、早期の CTL 誘導が期待できる 2 週間隔での投与方法を検討することとした。

#### 9.4.6 盲検化

該当せず。

#### 9.4.7 前治療及び併用療法

##### 9.4.7.1 前治療薬剤・療法

以下に示す前治療薬剤・療法にウォッシュアウト期間を設けた。

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。

- |                          |      |
|--------------------------|------|
| 1) 手術療法、放射線療法            | 28日間 |
| 2) 化学療法 (分子標的薬を含む)       | 21日間 |
| 3) ニトロソウレア、MMC           | 42日間 |
| 4) 内分泌療法、免疫療法 (BRM療法を含む) | 14日間 |
| 5) 輸血、造血因子製剤             | 14日間 |
| 6) 免疫抑制剤                 | 28日間 |
| 7) 他の治験薬、未承認薬            | 28日間 |

ステロイド剤の投与 (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。

#### 9.4.7.2 併用薬剤・療法

併用薬剤名・併用療法名、投与経路、治療開始日、治療終了日、併用理由を記載するものとした。

##### 9.4.7.2.1 併用禁止薬剤・療法

以下の治療及び薬剤の併用は禁止した。

###### (1) 抗悪性腫瘍治療

- 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) 有害事象発現防止を目的とした予防的投与（発現が認められた有害事象に対する再発防止のための予防的投与は許容する）

(3) 長期的なステロイドの投与（頓用を除く全身投与）

(4) 免疫抑制剤の全身投与

(5) G-CSF 製剤

(6) 他の治験薬、未承認薬

##### 9.4.7.2.2 併用可能薬剤・療法

併存疾患の治療又は有害事象に対する処置は、「9.4.7.2.1 併用禁止薬剤・療法」に記載のものを除き併用を認めるが、治験薬投与期間を通じて同一用法・用量で併用することとした。ただし、併存疾患の軽快・増悪又は有害事象の出現による用法・用量の変更及び新たな薬剤（「9.4.7.2.1 併用禁止薬剤・療法」以外）の使用は可とした。薬剤については薬剤名、1日投与量、投与期間、投与経路、投与目的を、また、併用療法については療法名、実施期間、処置理由をカルテに記入することとした。

#### 9.4.8 治療方法の遵守

##### 9.4.8.1 治験薬の服薬指導

本試験では、治験薬の投与は治験責任医師又は治験分担医師が直接あるいはその指導の下で行なったため、服薬の指導は不要とした。

##### 9.4.8.2 治験薬の服薬状況

治験薬の服薬状況に関しては、投与日または投与予定日に投与日、1回あたりの投与量、投与延期の有無、投与延期の理由を調査し、症例報告書に記載するものとした。



可能とした。複数回実施した場合、初回投与前直近のデータを採用するものとした。  
h) 中止時には、規定されている観察・検査及び評価を可能な範囲で行うものとした。

### 9.5.1.2 被験者特性の調査項目

被験者特性の調査項目

前観察期間中に表9.5.1.2-1に示す項目を調査し、症例報告書に記載した。

表9.5.1.2-1 被験者特性の調査項目

同意取得	文書による同意取得日
被験者背景	登録日、症例番号、被験者識別コード、生年月日、性別（女性の場合は妊娠の有無）、合併症、既往歴、原疾患に伴う随伴症状、HLA型（HLA-A（DNAタイピング）） <sup>*1</sup> 、腫瘍組織におけるSurvivin蛋白発現レベル、腫瘍組織におけるHLA class I発現レベル、腫瘍組織におけるCD8陽性T細胞数、腫瘍組織におけるFoxp3陽性T細胞数、T細胞芽球化検査（PHAブラスト、ConAブラスト）、初発時診断日、臨床診断名、病理組織学的分類、初発時の病期分類、スクリーニング時の原発巣の有無、再発または転移の有無、再発／転移時診断日、アレルギーの有無及びアレルギー名、その他選択基準・除外基準に関する項目
原疾患に対する前治療	手術の有無、 放射線療法の有無 薬物療法の有無

\*1：過去にHLAタイピングを実施している場合は、その検査結果を代用可能とした。

なお、同意取得後に同意説明文書が改訂された場合、再同意取得日を調査し、症例報告書に記載するものとした。

### 9.5.1.3 有効性に関する調査項目

有効性に関する調査項目は、免疫学的評価及び腫瘍縮小効果とした。

#### 9.5.1.3.1 免疫学的評価

末梢血のHLA-A\*2402/SVN-2Bテトラマー陽性CTL存在頻度及びELISPOTアッセイ陽性率を測定し、免疫学的効果の指標として評価した。

#### リンパ球の回収と保存

40 mLの末梢血をヘパリン存在下採取し、リンフォプレップを用いてリンパ球分画を回収した。その際、血漿分画も回収し、凍結保存した。リンパ球は細胞数を測定し、1バイアル当たり $1 \sim 5 \times 10^6$ 個のリンパ球をcell bankerに浮遊させ、 $-80^{\circ}\text{C}$ または液体窒素に凍結保存した。

#### リンパ球・ペプチド混合培養法 (MLPC)

凍結保存リンパ球あるいは新鮮末梢血リンパ球をAIM-V無血清培地に浮遊させ、SVN-2Bペプチドを添加した。1時間後に50 U/mL IL-2、10%ヒトAB血清を添加したAIM-V培地を等量加え、 $37^{\circ}\text{C}$ で培養した。培養期間中、およそ2日ごとに半量の培地を交換した。7～10日間培養後、テトラマー解析及びELISPOT解析を実施した。

#### テトラマー解析とELISPOT解析

MLPCによって培養したリンパ球をAIM-V培地に浮遊させ、 $5 \sim 10 \times 10^5/\text{mL}$ の濃度に調節し



た。蛍光標識テトラマー試薬（MBL社製）を加え、室温で30分間反応させた。次いで、蛍光標識抗CD8抗体を加えて室温で20分間反応させた。常法に従って細胞を洗浄、固定した後、フローサイトメトリーを用いてCD8陽性HLA-A\*2402/SVN-2Bテトラマー陽性CTLの頻度を検出した。

ELISPOT 解析では、MLPC によって培養したリンパ球から CD8 陽性 T 細胞を分離し、AIM-V 培地に浮遊させ、抗 IFN- $\gamma$  抗体をコートした ELISPOT プレート(Beckton Dickinson Bioscience 社製)上に撒いた。あらかじめ SVN-2B ペプチドと共培養した C1R-A24 細胞または T2-A24 細胞を添加し、37°Cで 24 時間培養した後、プレートを洗浄し、抗 IFN- $\gamma$  抗体で染色した。ELISPOT 分析機を用いて、スポット数をカウントした。

### 9.5.1.3.2 腫瘍縮小効果

RECISTガイドライン (version 1.1) に準拠して以下の判定で腫瘍縮小効果を評価した<sup>11)</sup>。

#### (1) 標的病変の評価

判定	定義
完全奏効 (Complete Response : CR)	すべての標的病変の消失。 標的病変として選択したすべてのリンパ節病変は、短径で 10 mm未満に縮小しなくてはならない。
部分奏効 (Partial Response : PR)	ベースライン径和に比して、標的病変の径和が30%以上減少。
進行 (Progressive Disease : PD)	経過中の最小の径和（ベースライン径和が経過中の最小値である場合これを最小の径和とする）に比して、標的病変の径和が20%以上増加、かつ径和が絶対値でも5 mm 以上増加。
安定 (Stable Disease : SD)	経過中の最小の径和に比して、PRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない。
評価不能 (Not Evaluable : NE)	ある時点で1カ所でも標的病変が評価されていない場合。

#### (2) 非標的病変の評価

判定	定義
完全奏効 (Complete Response : CR)	すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下。すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ（短径が10 mm未満）とならなければならない。
非CR/ 非PD (Non-CR/Non-PD)	1つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える。
進行 (Progressive Disease : PD)	既存の非標的病変の明らかな増悪。
評価不能 (Not Evaluable : NE)	ある時点で少なくとも1カ所でも非標的病変が評価されていない場合。

#### (3) 新病変の評価

新病変の評価は、「なし」、「あり」の2段階で評価した。

#### (4) 総合効果

判定	標的病変	非標的病変	新病変
CR	CR	CR	なし
PR	CR	Non-CR/non-PD	なし
PR	CR	評価なし	なし
PR	PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし

SD	SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし
NE	評価の欠損あり	Non-PD	なし
PD	PD	問わない	あり or なし
PD	問わない	PD	あり or なし
PD	問わない	問わない	あり

#### 9.5.1.4 安全性に関する調査項目

##### 9.5.1.4.1 臨床検査

表 9.5.1.4.1-1 に示す項目を検査、測定し結果を症例報告書に記載した（なお、治験責任医師又は治験分担医師が安全性確認を必要と判断した際は、来院予定日にかかわらず、必要に応じて下記項目の測定を実施することとした）。検体の回収及び測定は集中測定機関にて実施し、その結果を当該医療機関及び治験依頼者に文書で報告した。臨床検査値の異常判定に際し、集中測定機関の基準値を逸脱した項目について「異常」とした。

表 9.5.1.4.1-1 臨床検査

調査項目	調査時期
【血液学的検査】赤血球数、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数	・スクリーニング時（登録前 30 日以内） ・1 回目 (Day 1)、2 回目 (Day 1)、3 回目 (Day 1)、4 回目 (Day 1)：各投与日の投与前 <sup>*1</sup> ・最終観察時 (Day15) /中止時
【血液生化学検査】BUN、尿酸、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、CK、Na、K、Cl、Ca（実測値）、ALP、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、LDH	
【尿検査】尿糖、尿潜血、尿蛋白、尿ウロビリノーゲン	
【妊娠尿検査】妊娠検査結果 <sup>*2</sup>	・スクリーニング時（登録前 30 日以内）
【免疫・血清学検査】HIV 抗体検査、HBs 抗原検査、HCV 抗体検査の結果	・スクリーニング時（登録前 90 日以内）

\*1：登録に用いた測定値が初回投与前3日以内に該当する場合は省略可能とする。複数回実施している場合は、投与前直近のデータを採用した。

\*2：閉経前または過去365日以内に月経のあった女性の被験者を対象とする。なお、子宮または卵巣摘出に起因して閉経したと判断された被験者は除く。ただし、過去365日以内に月経がない場合でも、化学閉経等の理由により妊娠の可能性が否定できない場合には、妊娠検査を実施することとした。

##### 9.5.1.4.2 身体診察、心電図

表 9.5.1.4.2-1に示す項目を検査、測定し、症例報告書に記載した。

表 9.5.1.4.2-1 身体診察、心電図の調査

調査項目	調査時期
【バイタルサイン】血圧（収縮期血圧/拡張期血圧）、体温、脈拍数	・スクリーニング時（登録前 30 日以内） ・1 回目 (Day 1)、2 回目 (Day 1)、3 回目 (Day 1)、4 回目 (Day 1)：各投与日の投与前 <sup>*1</sup> ・最終観察時(Day 15) /中止時
【身体計測値】身長 <sup>*2</sup> 、体重 <sup>*3</sup>	
【ECOG PS】ECOG PS	
【12誘導心電図】異常所見の有無、異常所見内容	・スクリーニング時（登録前 30 日以内） ・最終観察時(Day 15) /中止時

\*1: 複数回実施している場合は、投与前直近のデータを採用するものとした。

\*2: スクリーニング時のみ測定した（登録前30日以内）。

#### 9.5.1.4.3 胸腹部 CT 検査

表 9.5.1.4.3-1に示す項目を検査、評価し、症例報告書に記載した。

表 9.5.1.4.3-1 胸腹部CT検査

調査項目	調査時期
胸水、心嚢水、腹水の有無、所見内容	・スクリーニング時(登録前30日以内) ・最終観察時 (Day 15) /中止時

#### 9.5.1.4.4 腫瘍病変の評価・観察

腫瘍病変の計測及び評価は、RECISTガイドライン (version 1.1)<sup>11)</sup>に準拠して実施した。標的病変及び非標的病変の観察は、特別な理由がない限り、スクリーニング時に実施した評価方法と同一の検査法（CTまたはMRI）かつ同一の条件（スライス厚、造影剤の使用等）で行った。

腫瘍マーカーは、治験責任医師または治験分担医師により測定が適切と判断された項目を測定するものとした。可能な限り治験期間中を通してできる限り同一の項目を測定した。

表9.5.1.4.4-1 腫瘍評価

調査項目	調査時期
【標的病変】 標的病変の有無、臓器、病変の詳細部位、サイズ	・スクリーニング時（登録前30日以内） <sup>*1</sup> ・最終観察時(Day 15) /中止時
【非標的病変】 非標的病変の有無、臓器、臓器内の非標的病変数	
【新病変】 <sup>*2</sup> 新病変の有無、臓器、病変の詳細部位	
【腫瘍マーカー】 腫瘍マーカー正異判定	・最終観察時(Day 15) /中止時
【腫瘍縮小効果】 標的病変、非標的、総合効果	

\*1: 複数回実施している場合は、初回投与前直近のデータを採用するものとした。

\*2: 最終観察時(Day 15)/中止時のみ評価した。

#### 9.5.1.5 有害事象の定義

有害事象とは、本剤が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない、または意図しない徴候（臨床検査値異常を含む）、症状または病気を指し、本剤との因果関係の有無は問わない。

治験薬投与前により発現している症状や疾病(スクリーニング時に認められた事象を含む)は合併症とし、有害事象としない。ただし、治験薬投与後に合併症が悪化した場合は、有害事象として取扱い、悪化が確認された日を有害事象の発現日とした。また、病勢の進行による対象疾患の悪化または新病変の出現は有害事象としないが、病勢の進行に伴う徴候と症状は有害事象とした。

##### 9.5.1.5.1 自覚症状・他覚所見

適格性確認時（処方時）にはみられず、治験薬投与開始後に現れた症状所見、又は、処方時前にみられた症状所見が悪化した場合を有害事象の発現と定義した。治験責任医師又

は治験分担医師は必要に応じ適切な処置を行うとともに、その内容(疾患名もしくは症状)、発現日、処置内容、その後の転帰及びその確認日を調査し、症例報告書に記載することとした。

重篤性(重篤である、重篤でない)、重症度(Grade 1~Grade 5)並びに治験薬との因果関係(関連なし、関連あり)はそれぞれ「9.5.1.5.6 有害事象の重篤性の判定」、「9.5.1.5.5 有害事象の重症度判定」並びに「9.5.1.5.4 有害事象の治験薬との因果関係」に基づき判定し、必要に応じてコメントとともに症例報告書に記載した。

#### 9.5.1.5.2 臨床検査

- (1) 臨床検査値(バイタルサイン、体重および12誘導心電図の結果を含む)異常が認められた場合には、以下の項目を参考として当該異常を有害事象とするか否か判断した。
  - 1) 臨床検査値異常が原因で、治験薬の投与量または投与方法が変更(減量、延期、中止等)された場合。
  - 2) 臨床検査値異常を改善するため、薬物の使用、処置または外科的介入が行われた場合。
  - 3) 臨床症状との関連が認められた場合。
  - 4) 重篤な有害事象との関連が認められた場合。
  - 5) 上記1)~4)以外で、治験責任医師または治験分担医師が有害事象とすべきと判断した場合。

同意取得時に未実施の項目が以降の検査時(又は中止時)において異常である場合は、被験者の生理的変動範囲及び臨床的な意義等を考慮して異常変動の有無を判定することとした。

異常変動「有」と判定した場合は、その内容、発現日(検査日)、処置の有無、その後の転帰及びその確認日(検査日)を調査し、重篤性(重篤、重篤でない)、重症度(Grade 1~Grade 5)、並びに治験薬との因果関係(関連なし、関連あり)はそれぞれ「9.5.1.5.6 有害事象の重篤性の判定」、「9.5.1.5.5 有害事象の重症度判定」並びに「9.5.1.5.4 有害事象の治験薬との因果関係」に基づき判定し、必要に応じてコメントとともに症例報告書に記載した。

さらに、異常変動「有」と判定した有害事象に対して処置が施された場合は、処置を必要とした「疾患」についても有害事象として取扱うこととした。

#### 9.5.1.5.3 有害事象の記載

- (1) 有害事象名は、CTCAE ver.4.03で評価し、原則として診断名・疾患名(病名)で症例報告書に記載した。診断名・疾患名が特定できない場合や治験責任医師または治験分担医師より診断名・疾患名としないことが妥当と判断された場合には、臨床症状または徴候を有害事象名とするものとした。
- (2) 臨床検査値(バイタルサイン、体重及び12誘導心電図の結果を含む)異常が認められた場合には、以下の項目を参考として当該異常を有害事象とするか判断するものとし

た。

- 1) 臨床検査値異常が原因で、治験薬の投与量または投与方法が変更（減量、延期、中止等）された場合
  - 2) 臨床検査値異常を改善するため、薬物の使用、処置または外科的介入が行われた場合
  - 3) 臨床症状との関連が認められた場合
  - 4) 重篤な有害事象との関連が認められた場合
  - 5) 上記1)～4)以外で、治験責任医師または治験分担医師が有害事象とすべきと判断した場合
- (3) 複数の臨床症状や徴候（臨床検査値異常を含む）が、ある有害事象（疾患）に随伴して現れた場合、原則としてそれらを一つの有害事象としてまとめて記載するものとした。

#### 9.5.1.5.4 有害事象の治験薬との因果関係

有害事象の治験薬との因果関係の判定は2段階とし、判定基準は以下を参考とした。

判定	定義
関連なし	当該事象が明らかに治験薬以外の原因（疾患、環境等）によって引き起こされたと考えられる場合、あるいは治験薬と当該事象との間に時間的関連性が妥当でない場合。
関連あり	治験薬投与後、当該事象が発現するまでの時間的関連性がみられ、治験薬投与後、時間の経過と共に当該事象が減弱するが、その後の再投与とともに、当該事象が再発または悪化する。

#### 9.5.1.5.5 有害事象の重症度判定

有害事象の重症度は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4.03 – JCOGのGrade分類に従い、Grade推移のうち最高Gradeを採用した。CTCAE ver.4.03 – JCOGに記載のない項目は、CTCAE ver.4.03 – JCOGの該当するカテゴリーの最後に記載されている「その他（具体的に記載）」に分類し、Grade付けした。

重症度	定義
Grade 1	軽症、症状がないまたは軽度の症状がある、臨床所見または検査所見のみ、治療を要さない。
Grade 2	中等症、最小限/局所的/非侵襲的治療を要する、年齢相応の身の回り以外の日常生活動作*1の制限。
Grade 3	重症または医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすものではない、入院または入院期間の延長を要する、活動不能/動作不能、身の回りの日常生活動作*2の制限。
Grade 4	生命を脅かす、緊急処置を要する。
Grade 5	有害事象による死亡。

- \*1 身の回り以外の日常生活動作とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等をさす。
- \*2 身の回りの日常生活動作とは入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりでない状態をさす。

#### 9.5.1.5.6 有害事象の重篤性の判定

有害事象の重篤性は、以下のように分類した。

- (1) 重篤である
- (2) 重篤でない

以下のものを重篤な有害事象とする。

- 1) 死に至るもの（死亡）
- 2) 生命を脅かすもの（死亡につながるおそれ）
- 3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要になるもの。ただし、予定入院、被験者の希望入院、検査のための入院は除く。
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常をきたすもの
- 6) 上記のような結果に至らなくとも、被験者を極度の危険にさらしたり、上記のような結果に至らないように処置を必要とするような重大な事象、もしくはこれらにつながるおそれがある事象で、治験責任医師が重篤と認めたもの。

ただし、原疾患による死亡は、治験責任医師または治験分担医師が治験薬投与との因果関係を否定できない場合を除き、重篤な有害事象として報告しないものとした。

#### 9.5.1.5.7 有害事象の治療のためにとられた処置

有害事象を治療するために被験者に対して取られた処置は以下の分類から判定した。

- (1) あり（内容を具体的に記載すること）
- (2) なし

#### 9.5.1.5.8 治験薬に対してとられた処置

有害事象が発現した場合に、治験薬に対して取られた処置は以下の3つの分類から判定した。

- (1) なし

投与を変更しなかった場合（患者が死亡した場合、または有害事象が起こる前に投与が終了した場合を含む）。

- (2) 休薬

治験薬の投与をいったん中止し、その後投与を再開した場合。

- (3) 投与中止

治験薬投与を中止した場合（治験期間中に再開することはなかった）。

#### 9.5.1.5.9 有害事象の転帰

有害事象の転帰は以下の5段階で判定した。

転帰	判定基準
回復	有害事象が消失、またはもとの状態まで戻っている。
軽快	有害事象は完全に回復していないが、ほぼ消失またはほぼもとの状態に戻っている。
回復したが後遺症あり	有害事象はもとの状態まで回復したが、後遺症がある。
未回復	有害事象は継続中である。
死亡	有害事象の結果、死亡した。

#### 9.5.2 測定項目の適切性

安全性評価に使用される一般的な検査項目及び非臨床試験の結果を考慮し、確認が必要であると判断された項目と被験薬物の安全性及び有効性を評価できる測定時期を設定した。

#### 9.5.3 有効性の評価項目

##### 9.5.3.1 主要評価項目

本試験の主要評価項目は安全性であり、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12誘導心電図について検討した。これらの項目は臨床試験の一般的な安全性評価項目であり設定した。

##### 9.5.3.2 副次的評価項目

副次的評価項目は、免疫学的効果及び腫瘍縮小効果とした。

##### 9.5.3.2.1 免疫学的効果

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）を測定した。これらは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。

##### 9.5.3.2.2 腫瘍縮小効果

治療開始前と4回目投与終了後に身体診察と画像診断による病巣の評価を行った。

#### 9.5.4 薬物濃度の測定

実施しなかった。

#### 9.6 データの品質保証

##### 9.6.1 治験の品質管理及び品質保証

実施医療機関及び治験責任医師は、データの品質管理及び品質保証を治験の実施に係わるそれぞれの標準業務手順書及び相互に合意した文書並びに、治験責任医師が規定したGCP監査標準業務手順書に従って行った。監査担当者は、データの入力、チェック及び訂正、並びにデータベースの固定が、「治験の品質管理に関する標準業務手順書」に従って行われていることを確認した。

## 9.6.2 品質管理

- (1) 治験責任医師または治験分担医師は症例報告書を本治験実施計画書に従って作成するものとした。
- (2) 本治験実施計画書から逸脱した行為があった場合には、治験責任医師または治験分担医師は「16.2 治験実施計画書からの逸脱」に従うものとした。
- (3) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何らかの矛盾がある場合には、治験責任医師はその理由を説明する記録を作成し、保存するものとした。
- (4) 治験責任医師は症例報告書等のデータが正確及び完全であることを確認した。
- (5) モニターは被験者の人権、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省令を遵守して実施されていること、治験責任医師または治験分担医師から報告された治験データ等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ため、別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施した。
- (6) 治験責任医師及び実施医療機関の長は診療録等原資料の閲覧を含め、それに必要な情報をモニターへ提供するものとした。
- (7) データマネジメント責任者は手順書に従ってデータマネジメント計画を立案の上、データ取扱いの各段階で品質管理を行いその品質を確保した。

## 9.6.3 品質保証

治験責任医師は治験実施部門から独立した立場の者（監査担当者）を指名し、治験審査委員会の審査を経た監査計画書及び GCP 監査標準業務手順書に従って監査担当者に監査を行わせ、本治験が GCP 省令及び治験実施計画書に従って実施されたことを保証するものとした。

## 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

### 9.7.1 統計及び解析計画

#### 9.7.1.1 被験者の取扱い

被験者の取扱い基準を以下に示す。データベース固定までに、必要に応じて統計解析責任者と協議の上、以下の基準に従い自ら治験を実施する者が被験者の取扱いを決定するものとした。

##### (1) GCP不遵守例

同意取得または治験手続き上の重大な違反症例。

##### (2) 未投与例

被験者登録後に何らかの理由により、治験薬が投与されなかった症例。

##### (3) 不適格例

選択基準に合致しない症例、または除外基準に抵触した症例。



#### (4) 不完全例

##### 1) 中止例

「9.3.3.1中止基準」に示す理由により治験が打ち切られた症例

##### 2) 治験薬投与開始後の治験実施計画書からの逸脱例

以下の理由などにより、有効性評価項目の各評価を行う上で、治験実施計画書の規定から逸脱している症例。

- ・検査/観察時期のずれや欠測値を生じた。
- ・治験薬の投与規定に違反した。

#### 9.7.1.1.1 解析対象集団の定義

##### 9.7.1.1.1.1 安全性解析対象集団

治験へ登録された症例のうち、治験薬が1回でも投与されなかった症例、治験薬投与開始後の有害事象の調査・観察を全く行うことができなかった症例を除外した症例を安全性解析対象集団とした。ただし、GCP不遵守例は安全性解析対象集団から除外するものとした。

##### 9.7.1.1.1.2 有効性解析対象集団

治験実施計画書に適合した対象集団 [Per protocol set (PPS)] を主たる解析対象とした。また、最大の解析対象集団 [Full analysis set (FAS)] についても副次的に解析を行い、結論の頑健性について検討した。ここで、治験へ登録された症例のうち、治験実施計画書に定めた項目に違反していない症例を治験実施計画書に適合した対象集団とし、治験へ登録された症例のうち、SVN-2Bが1回も投与されなかった症例、治験薬投与開始後のデータがない症例を除外したすべての症例を含む母集団をFASとした。

##### 9.7.1.1.2 個々のデータの取扱い

症例報告書から得られるデータの取扱い（欠測値を補完する場合、データが存在する場合でも欠測値として扱う場合、導出変数等）は必要に応じて統計解析責任者と協議の上、自ら治験を実施する者が決定した。

##### 9.7.1.1.3 解析方法

データベース固定前までに最終化した統計解析計画書に従って、統計解析責任者が解析した。解析方針は以下のとおりとした。

##### 9.7.1.1.3.1 被験者特性

解析対象集団はFASとし、各投与群の被験者特性を一覧で示し、必要に応じて要約統計量または分布を要約した。

##### 9.7.1.1.3.2 安全性

解析対象集団はFASとし、必要に応じて安全性評価不能例も解析対象に加えるものとした。有害事象の要約として、MedDRAを用いて読み替えた有害事象を、SOCとPTで定義された事象別に発現頻度を集計した。また、因果関係が否定できないものを副作用として別途集計した。

臨床検査値、バイタルサインの経時的推移を、一覧、散布図、シフトテーブルなどを用いて記述した。

#### 9.7.1.1.3.3 バイオマーカー

検査値の分布または要約統計量を推定した。

#### 9.7.1.1.4 有効性

解析対象集団は PPS とし、腫瘍病変の計測及び評価の結果を一覧にした。

#### 9.7.1.2 解析計画

統計計画は治験実施計画書に基づいて統計解析責任者が作成した。

#### 9.7.2 症例数の決定

目標症例数は、安全性かつ免疫学的評価可能例数として計 15 例（1 群 5 例、計 3 群）とした。

##### 【設定根拠】

本治験の目的は、本剤単独の安全性を確認することであり、用量群ごとに5例、総症例数15例とすれば、以下に示すようなGrade 3以上の副作用発症割合の推定精度を有し、安全性を確認する第I相試験としては、十分な症例数と考えられる。

総症例数15例の場合、副作用発症数ごとの副作用発症割合の点推定値と95%信頼区間（スコア法）は表9.7.2-1の通りである。

Grade 3以上の副作用発症数が1例であれば、95%信頼上限が30%を下回ることになり、抗がん剤としては、十分な安全性を有していると考えられる。また、Grade 3以上の副作用発症数が2例以上の場合、上記の信頼区間に基づいて、効果安全性委員会で検討することができる。

Grade 3以上の副作用発症数が2例以上の場合には、各用量群で発症割合が異ならないという帰無仮説の下で、各用量群の発症割合に関するFisherの直接確率検定のP値を算出し、用量とGrade 3以上の副作用発症との関連性に関する情報を得ることができる。

表9.7.2-1 副作用発症割合の点推定値及び95%信頼区間

Grade 3 以上の副作用発症数	発症割合	95%信頼区間	
0	0.0%	0.0%	20.4%
1	6.7%	1.2%	29.8%
2	13.3%	3.7%	37.9%
3	20.0%	7.1%	45.2%
4	26.7%	10.9%	52.0%
5	33.3%	15.2%	58.3%
6	40.0%	19.8%	64.3%
7	46.7%	24.8%	69.9%
8	53.3%	30.1%	75.2%
9	60.0%	35.8%	80.2%
10	66.7%	41.7%	84.8%
11	73.3%	48.1%	89.1%
12	80.0%	54.8%	93.0%
13	86.7%	62.1%	96.3%

14	93.3%	70.2%	98.8%
15	100.0%	79.6%	100.0%

総症例数は15例、95%信頼区間はスコア法によって推定

先行する非GCP下の臨床研究（膵臓がん6例、大腸がん28例、乳がん17例、口腔がん13例、膀胱がん16例）の計80例のうち、PR例の2例及び $\text{Log}_{10}(1+\text{CTL}_{\text{pre}})$  が1.6を超える27例を除いた51例におけるテトラマー上昇率（常用対数比）は、SDとなった群で平均0.832、標準偏差0.562、PDとなった群で平均0.568、標準偏差0.690であった。ここで、選択されない用量群の平均が0.568、選択される用量群のみ平均が1.568、1.518、1.468、1.418、標準偏差は0.690で共通と仮定すると、対象者数を各群5名とした場合、最もテトラマー上昇率が高い群が選択される確率は、以下のようになる。

選択される群の真の平均値	選択確率
1.568	0.8290
1.518	0.7802
1.468	0.7318
1.418	0.6838

真のテトラマー上昇率に関して、選択される群が選択されない群よりも0.9以上大きければ、選択確率は0.7を越え、1以上であれば選択確率は0.8を上回るため、群間で十分に大きな差があれば、正しく群が選択されると考えられる。

## 9.8 治験の実施又は計画された解析に関する変更

### 1) 治験実施計画書及びその変更

治験実施計画書の作成／改訂の履歴を表9.8-1に示した。表9.8-1 解析計画書の作成／改訂の履歴

版数	作成／改訂日	主な改訂内容
第1.0版	2012年5月24日	初版
第1.01版	2012年6月27日	誤記修正および用語の統一、0.3 mg 群投与時の治験薬調整方法の追記、被験者背景の調査項目（T細胞芽球化検査）の追加、原疾患に対する前治療（放射線療法、薬物療法）の調査内容の簡略化、合併症・有害事象の定義の明確化
第1.02版	2012年7月30日	規制当局との対面助言による選択基準、除外基準、併用禁止薬剤・療法の変更および詳細追記。被験者背景、腫瘍評価などの調査項目の変更・追記
第2.00版	2012年12月17日	誤記修正、治験実施期間の延長
第2.01版	2013年2月28日	効果安全性評価委員の追記

各治験実施計画書及びその改訂内容については付録 16.1.1 に示した。

2) 症例の取扱い及びデータの取扱い

変更はなかった。

3) 解析計画書

主要評価項目に関連する解析方法についての変更は行っていない。解析計画書に関する変更点としては、第 1.1 版で、治験実施計画書で規定された解析方法を反映した点、第 1.2 版で、中間解析、サブグループ解析等を非実施とした点、第 2.0 版で症例一覧表に関する集計方法として、投与後期間ごとの解析を追加した点、参考文献を追加した点が挙げられる。作成／改訂の履歴を表 9.8-2 に示した。表 9.8-2 解析計画書の作成／改訂の履歴

版数	実施日	備考
第 1.0 版	2012 年 6 月 28 日	初版
第 1.1 版	2013 年 2 月 17 日	内容の見直し
第 1.2 版	2013 年 6 月 10 日	内容の見直し
第 2.0 版	2013 年 9 月 26 日	データ解析を行うために解析計画書の版を固定した
第 2.1 版		