

## 10. 治験対象患者

### 10.1 患者の内訳

同意を取得した被験者（38例）の内訳を図 10.1-1 に示した。登録及び無作為化された被験者数は 21 例であったが、0.3mg 投与群の 1 例が初回投与基準に合致せず、投与前中止となり、投与例は 20 例であった。

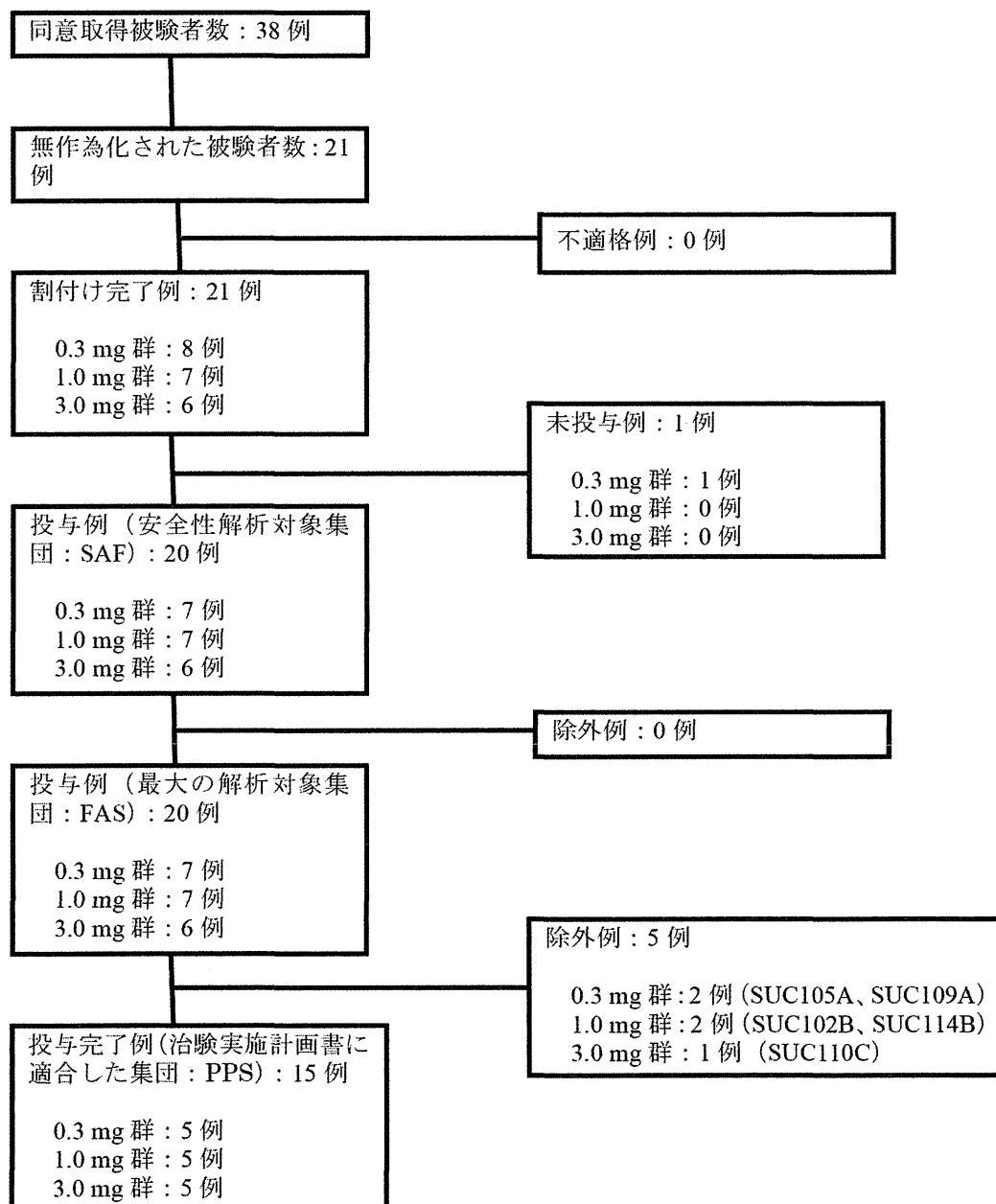


図 10.1-1 被験者（解析対象集団）の内訳

投与された20例は安全性解析対象集団 (SAF) となった。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 6 例であった。治験実施計画書に適合した集団 (PPS) は、最大の解析対象集団 (FAS) から 5 例が除外された。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。除外例の内訳は、治験薬が 4 回投与されなかった症例が 4 例、最終評価がなされなかった症例が 1 例である。表 10.1-1 に投与群毎の死亡者数、重篤な有害事象・副作用発現者数、及び有害事象・副作用における投与中止者数を、表 10.1-2 に治験中止例の個人別一覧を示した。治験中止例のうち、SUC109A、SUC102B、SUC110C はそれぞれ大動脈瘤破裂、代謝及び栄養障害、代謝及び栄養障害により死亡した。

表 10.1-1 投与群毎の死亡者数、重篤な有害事象・副作用発現者数、及び有害事象・副作用における投与中止者数 (SAF)

	0.3 mg	1.0 mg	3.0 mg	全体
被験者数	7	7	6	20
有害事象発現例数	7 (100.0%)	6 (85.71%)	5 (83.33%)	18 (90.00%)
副作用発現例数	2 (28.57%)	1 (14.29%)	1 (16.67%)	4 (20.00%)
死亡数	1 (14.29%)	1 (14.29%)	1 (16.67%)	3 (15.00%)
重篤な有害事象発現例数	3 (42.86%)	4 (57.14%)	3 (50.00%)	10 (50.00%)
重篤な副作用発現例数	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
有害事象が原因で中止した被験者数	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
副作用が原因で中止した被験者数	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

表 10.1-2 治験中止例一覧

割付群	症例登録 番号	性 別	年齢 (歳)	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	中止まで の期間 (日)	中止理由
0.3 mg 群	SUC105A	女	72	膵癌	腺癌	StageIVb	TXNXM1	あり	あり	29	病勢の進行
0.3 mg 群	SUC109A	女	80	大腸癌	粘液腺癌	StageIIa	N1M0	なし	あり	18	死亡(死因:大動脈瘤破裂)
1.0 mg 群	SUC102B	女	81	膵癌	腺癌	StageIVa	T4NXM0	あり	なし	13	病勢の進行
1.0 mg 群	SUC114B	男	51	胆管癌	腺癌	StageIVa	T4N0M0	なし	あり	43	病勢の進行
3.0 mg 群	SUC110C	女	66	大腸癌	腺癌	StageIV	NXM1	あり	あり	63	死亡(死因:代謝及び栄養障害)

## 10.2 治験実施計画書からの逸脱

「治験実施計画書からの重要な逸脱」の定義は、以下のとおりとした。

- 1) GCP 不遵守例。
- 2) 選択基準違反又は除外基準違反の症例。
- 3) 併用禁止薬剤違反の症例。
- 4) 治験薬の著しい服薬不良の症例 (治療期又は中止例については中止するまでの期間に対する服薬率が 80%未満)。
- 5) その他、本剤の薬効評価に影響を及ぼす逸脱に該当した症例。

表 10.2-1 に治験実施計画書から逸脱した被験者、逸脱の種類及び内容/理由を示した。逸脱事項は、併用禁止薬の使用 (長期にわたるステロイドの投与) 1 件、初回投与開始基準からの逸脱 (AST 値正常上限値 2 倍以下のところ IU/mL 逸脱) 1 件、前観察期及び投与前検査値欠測 (総コレステロール、トリグリセリド、 $\gamma$ -GTP) 1 件、前観察期心電図欠測 1 件であった。

表 10.2-1 治験実施計画書からの逸脱一覧

逸脱の種類	登録番号	内容、理由
禁止されている併用療法を受けた患者	SUC110C	併用禁止薬剤(3): 長期的なステロイドの投与 (頓用を除く全身投与) 該当する下記の治療が行われた。 リンデロン 4 mg (0.4%) の 13 日間の投与 (静注)。 理由: リンデロンは短期処方予定だったが、症状改善せず 13 日の投与になってしまった。
組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた患者	SUC114B	選択基準(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 (AST、ALT $\leq$ 正常上限値の 1.5 倍) 初回投与時の検査結果において、AST 値が正常上限値の 2 倍より 3 IU/mL 上回る 81 IU/mL であった (施設基準 AST: 11~39)。 理由: 他の検査値は全て基準値を満たしていたため、総合的な評価から臨床的に問題はないと判断され、投与に至った。
臨床検査項目の一部が欠測した患者	SUC101A	前観察期および初回投与前検査時に「総コレステロール」、「トリグリセリド」、「 $\gamma$ -GTP」が欠測した。 理由: 指示漏れのため。 他院にて登録前 30 日以内に「 $\gamma$ -GTP」値の検査が行われた。値は正常であり安全性において問題はないと判断された。
	SUC116B	前観察期において、12 誘導心電図検査が未実施であった。 理由: 治験薬投与開始後に未実施であることが判明した。

## 11. 有効性の評価

### 11.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団は、治験実施計画書では PPS としたがデータの頑健性を高めるために FAS についても検討した。症例の取扱いについては、治験実施計画書に従って検討した。全症例の症例報告書の固定後、2013 年 7 月 12 日に行われた症例検討会において取扱いの内容について確認し、症例及びデータの取扱いを固定した。また、解析対象集団に関する事項は全て「10.1 患者の内訳」に記載した。

登録され無作為化された被験者のうち、被験薬物の投与が 1 度も行われなかった 1 例を除き、全被験者が FAS に組み込まれた。FAS に組み込まれた被験者のうち、治験薬が当初の計画どおり 4 回投与されず 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 例あった（表 10.1-1 及び表 10.1-2）。

### 11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

表 11.2-1 に FAS 及び SAF における被験者の人口統計学的特性及びその他の特性をまとめた。各投与群間に著しい不均衡は認められなかった。

表 11.2-1 人口統計学的特性及びその他の特性に関する調査項目 (SAF)

項目	投与量		
	0.3 mg (n=7)	1.0 mg (n=7)	3.0 mg (n=6)
性別			
女性	5 (71.43%)	2 (28.57%)	3 (50.00%)
男性	2 (28.57%)	5 (71.43%)	3 (50.00%)
年齢 (歳)			
40～50 未満	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (16.67%)
50～60 未満	1 (14.29%)	2 (28.57%)	1 (16.67%)
60～70 未満	3 (42.86%)	3 (42.86%)	4 (66.67%)
70 以上	3 (42.86%)	2 (28.57%)	0 (0.00%)
平均±標準偏差	69.6±9.2	67.3±12.2	59.0±10.5
中央値 (最小値-最大値)	69.5 (53.7-80.9)	63.0 (51.0-84.7)	64.4 (41.2-66.7)
がん組織における Survivin 蛋白発現レベル			
-	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
+	2 (28.57%)	1 (14.29%)	3 (50.00%)
++	5 (62.50%)	6 (85.71%)	3 (50.00%)
がん組織における HLA classI 発現レベル			
-	1 (14.29%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
+	2 (28.57%)	2 (28.57%)	0 (0.00%)
++	4 (57.14%)	5 (71.43%)	6 (100.00%)
がん組織における CD8 陽性 T 細胞数			
	24.60±30.21	10.20±7.82	24.50±35.12
がん組織における Foxp3 陽性 T 細胞数			
	5.80±4.44	19.00±15.95	3.25±5.19
T 細胞芽球化検査 (PHA プラスト)			
	358.29±172.39	427.00±204.44	365.33±232.22
T 細胞芽球化検査 (ConA プラスト)			
	302.86±132.91	263.57±93.18	291.00±73.00
スクリーニング時の原発巣の有無			
なし	4 (57.14%)	5 (71.43%)	2 (33.33%)
あり	3 (42.86%)	2 (28.57%)	4 (66.67%)
再発または転移の有無			
なし	0 (0.00%)	2 (28.57%)	1 (16.67%)
あり	7 (100.00%)	5 (71.43%)	5 (83.33%)
アレルギーの有無			
なし	7 (100.00%)	6 (85.71%)	4 (66.67%)
あり	0 (0.00%)	1 (14.29%)	2 (33.33%)
手術の有無			
なし	3 (42.86%)	2 (28.57%)	3 (50.00%)
あり	4 (57.14%)	5 (71.43%)	3 (50.00%)
放射線療法の有無			
なし	5 (71.43%)	5 (71.43%)	3 (50.00%)
あり	2 (28.57%)	2 (28.57%)	3 (50.00%)
薬物療法の有無			
なし	1 (14.29%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)
あり	6 (85.71%)	6 (85.71%)	6 (100.00%)

項目	投与量		
	0.3 mg (n=7)	1.0 mg (n=7)	3.0 mg (n=6)
血圧 (収縮期血圧)	136.14±13.01	125.29±19.63	125.17±14.03
血圧 (拡張期血圧)	72.43±11.00	73.14±9.81	79.83±10.76
体温	36.74±0.56	36.34±0.71	36.60±0.15
脈拍数	74.29±5.79	79.29±10.44	76.00±14.35
身長	157.14±10.95	161.19±10.21	161.53±6.65
体重	49.50±10.74	53.90±10.54	54.17±9.15
ECOG PS			
0	1 (14.29%)	1 (14.29%)	2 (33.33%)
1	6 (85.71%)	6 (85.71%)	4 (66.67%)
2	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
3	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
4	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
12 誘導心電図 (異常所見の有無)			
なし	8 (100.00%)	7 (100.00%)	6 (100.00%)
あり	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
臨床検査値			
赤血球数	3.51±0.52	3.59±0.37	3.47±0.44
白血球数	5.59±1.46	5.07±1.54	5.15±2.03
白血球分画 (好中球)	67.93±3.43	65.89±12.76	62.98±5.71
白血球分画 (リンパ球)	22.36± 2.78	25.54±11.33	26.00±7.67
白血球分画 (好酸球)	2.93±1.91	2.13±1.46	2.20±1.38
白血球分画 (好塩基球)	0.43±0.15	0.31±0.22	0.67±0.63
白血球分画 (単球)	6.36±2.11	6.13±2.13	8.15±4.32
ヘモグロビン	11.20±2.16	11.00±1.19	11.25±0.97
ヘマトクリット	33.37±5.68	33.49±3.10	34.17±2.85
血小板数	193.3±55.04	212.3±82.99	263.2±136.5
BUN	14.43±6.11	13.00±4.43	11.33±2.73
尿酸	4.40±0.96	4.27±2.13	3.63±1.67
総蛋白	7.21±0.56	7.04±0.57	7.08±0.52
アルブミン	3.91±0.44	3.84±0.42	3.70±0.33
総ビリルビン	0.46±0.16	0.53±0.19	0.52±0.34
総コレステロール	174.3±43.96	159.7±38.33	168.2±28.49
トリグリセリド	110.2±66.08	72.57±24.24	124.0±23.99
クレアチニン	0.69±0.23	0.63±0.14	0.53±0.14
CK	70.14±59.94	65.43±35.99	96.17±111.7
Na	138.3±3.35	137.3±3.59	138.5±1.76
K	4.24±0.53	4.17±0.33	4.00±0.25
Cl	103.6±4.04	100.9±3.98	104.2±2.56
Ca (実測値)	8.96±0.23	9.20±0.47	8.97±0.16
ALP	415.3±201.5	346.4±117.8	318.2±200.5
AST	25.57±8.72	28.43±12.16	32.83±20.47
ALT	19.43±5.68	28.71±22.57	29.83±20.17
γ-GTP	66.67±52.72	59.14±27.69	72.17±92.88
LDH	217.0±30.76	214.1±44.70	194.7±27.83

項目		投与量		
		0.3 mg (n=7)	1.0 mg (n=7)	3.0 mg (n=6)
尿糖	-	6 (85.71%)	5 (71.43%)	6 (100.00%)
	±	0 (0.00%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)
	1+	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	2+	1 (14.29%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	3+	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	4+	0 (0.00%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)
尿潜血	-	4 (57.14%)	5 (71.43%)	6 (100.00%)
	±	1 (14.29%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	1+	1 (14.29%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	2+	1 (14.29%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)
	3+	0 (0.00%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)
尿蛋白	-	4 (57.14%)	5 (71.43%)	4 (66.67%)
	±	3 (42.86%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)
	1+	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (33.33%)
	2+	0 (0.00%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)
	3+	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
尿ウロビリノーゲン		0.10±0.00	0.94±2.23	0.10±0.00
SVN-2B ペプチド特異的 CTL 数 (テトラマー解析)		2.71±2.56	2.43±3.74	3.83±4.62
SVN-2B ペプチド特異的 CTL 活性 (ELISPOT 解析)		13.43±18.01	11.29±13.79	11.33±18.22

### 11.3 治療の遵守状況の測定

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。

また、FAS についても有効性の評価を行なったため、FAS における被験者の治験薬投与状況を表 11.3-1 に示した。全ての投与群において平均投薬率は 85%以上であった。

表 11.3-1 治験薬投与状況 (FAS)

投与群	投与患者数 (%)					平均投薬率
	投与後中止	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	
0.3 mg	2 (28.57%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (71.43%)	5 (71.43%)	85.71%±24.40%
1.0 mg	2 (28.57%)	7 (100.0%)	6 (85.71%)	6 (85.71%)	6 (85.71%)	89.29%±28.35%
3.0 mg	1 (16.67%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.33%)	95.83%±10.21%

### 11.4 有効性に関する成績及び個人別患者データ一覧表

#### 11.4.1 有効性の解析

##### 11.4.1.1 評価項目

本治験における有効性の調査項目は、免疫学的効果及び腫瘍縮小効果である。

##### 11.4.1.2 免疫学的効果

PPS に含まれる被験者 (各投与群 5 名) を対象とし、末梢血の SVN-2B ペプチド特異的テ



トラマー陽性 CTL 頻度 (以下、テトラマー量) 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。

表 11.4.1.2-1 に各投与群のスクリーニング時及び最終評価時におけるテトラマー量並びに変化量を示した。また、図 11.4.1.2-1 にテトラマー上昇率 [ $\text{Log}_{10}(1+\text{CTLpre})$ ] のベースラインからの変化量を示した。

表 11.4.1.2-1 SVN-2B ペプチド特異的テトラマー陽性 CTL 頻度及び変化量 (PPS)

	0.3 mg 群 5 例	1.0 mg 群 5 例	3.0 mg 群 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*1 (平均±SD)	0.55±0.83	1.00±0.48	0.37±0.40
P 値*2	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

PPS における 0.3、1.0 及び 3.0 mg 投与群のスクリーニング時からの SVN-2B ペプチド特異的テトラマー陽性 CTL 頻度変化量はそれぞれ 0.55±0.83、1.00±0.48、0.37±0.40 といずれの投与群も投与前と比較し上昇し、1.0 mg 群が最も高い平均値を示した。1.0 mg 投与群では統計学的有意差が認められた (P=0.0046)。

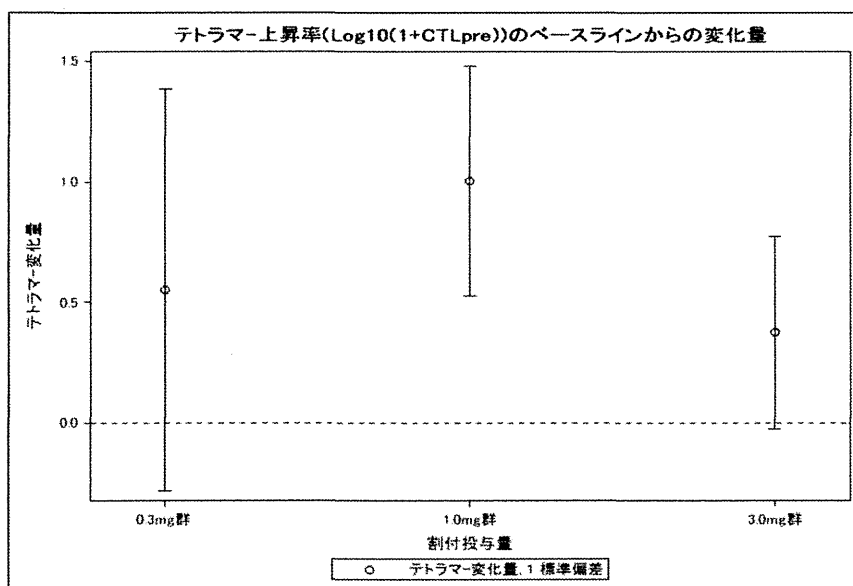


図 11.4.1.2-1 テトラマー上昇率[ $\text{Log}_{10}(1+\text{CTLpre})$ ]のベースラインからの変化量 (PPS)

PPS 及び FAS における ELISPOT アッセイ陽性率の変化量をそれぞれ表 11.4.1.2-2 及び表 11.4.1.2-3 に示した。

PPS における ELISPOT アッセイ陽性率の変化量は、全体で 15.07±42.62、0.3 mg 投与群で -4.60±19.19、1.0 mg 投与群で 11.40±10.99、3.0 mg 投与群で 38.40±68.46 であり、1.0 mg 投与群および 3.0 mg 投与群において正の変化を示し、SVN-2B 投与による免疫学的効果が示唆された。

表 11.4.1.2-2 ELISPOT アッセイ陽性率の変化量\* (PPS)

	スクリーニング時	最終観察時/中止時	変化量
全体	12.93±16.47	28.00±39.68	15.07±42.62
0.3 mg	17.00±20.60	12.40±10.78	-4.60±19.19
1.0 mg	8.60±9.58	20.00±12.49	11.40±10.99
3.0 mg	13.20±19.72	51.60±64.49	38.40±68.46

\*平均±標準偏差

FAS における変化量は、全体で 14.50±41.24、0.3 mg 投与群で -4.60±19.19、1.0 mg 投与群で 10.50±10.07、3.0 mg 投与群で 38.40±68.46 であり、PPS と同様に 1.0 mg 投与群および 3.0 mg 投与群において正の変化が認められ、SVN-2B 投与による免疫学的効果が示唆された。

表 11.4.1.2-3 ELISPOT アッセイ陽性率の変化量\* (FAS)

	スクリーニング時	最終観察時/中止時	変化量
全体	12.05±15.84	26.63±38.73	14.50±41.24
0.3 mg 投与群	13.43±18.01	12.40±10.78	-4.60±19.19
1.0 mg 投与群	11.29±13.79	17.67±12.55	10.50±10.07
3.0 mg 投与群	11.33±18.22	51.60±64.49	38.40±68.46

\*平均±標準偏差

### 11.4.1.3 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10mm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

PPS 及び FAS における用量別反応データ (有効性の総合効果) をそれぞれ表 11.4.1.3-1 及び表 11.4.1.3-2 に示した。

PPS では CR 及び PR は認められず、SD が全体で 8 例 (53.33%) あり、その内訳は 0.3 mg 投与群における 2 例 (40.00%) 及び 1.0 mg 投与群及び 3.0 mg 投与群における各 3 例 (60.00%) であった。進行性の PD が全体で 7 例 (46.67%) に認められ、その内訳は 0.3 mg 投与群における 3 例 (60.00%) 及び 1.0 mg 投与群及び 3.0 mg 投与群における各 2 例 (40.00%) であった。

表 11.4.1.3-1 用量別反応データ (有効性の総合効果)\* (PPS)

	CR	PR	SD	PD	NE
全体	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (53.33%)	7 (46.67%)	0 (0.00%)
0.3 mg 投与群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (40.00%)	3 (60.00%)	0 (0.00%)
1.0 mg 投与群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (60.00%)	2 (40.00%)	0 (0.00%)
3.0 mg 投与群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (60.00%)	2 (40.00%)	0 (0.00%)

\*: 各判定における被験者数 (%)

FASにおいてもCR及びPRは認められず、SDが全体で8例(40.0%)あり、その内訳は0.3 mg 投与群における2例(28.57%)、1.0 mg 投与群における3例(42.86%)及び3.0 mg 投与群における3例(50.00%)であった。進行性のPDが全体で7例(35.00%)に認められ、その内訳は0.3 mg 投与群における3例(42.86%)及び1.0 mg 投与群における2例(28.57%)及び3.0 mg 投与群における2例(33.33%)であった。評価不能例が全体で5例(25.00%)認められた。

表 11.4.1.3-2 用量別反応データ (有効性の総合効果)\* (FAS)

	CR	PR	SD	PD	NE
全体	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (40.00%)	7 (35.00%)	5 (25.00%)
0.3 mg 投与群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (28.57%)	3 (42.86%)	2 (28.57%)
1.0 mg 投与群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (42.86%)	2 (28.57%)	2 (28.57%)
3.0 mg 投与群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (50.00%)	2 (33.33%)	1 (16.67%)

\*: 各判定における被験者数 (%)

#### 11.4.1.4 腫瘍マーカー

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した。可能な限り治験期間を通して同一の項目を測定した。結果を表 11.4.1.4-1 に示した。CEA について投与前に比し 1.5 倍未満の症例は 9 例 (0.3 mg 投与群 : 3 例、1.0 mg 投与群 : 2 例、3.0 mg 投与群 : 4 例)、0.5 倍未満の症例は 1 例 (0.3 mg 投与群) であり、CA19-9 について投与前に比し 1.5 倍未満の症例は 7 例 (0.3 mg 投与群 : 1 例、1.0 mg 投与群 : 3 例、3.0 mg 投与群 : 3 例)、0.5 倍未満の症例は 1 例 (3.0 mg 投与群) であった。

表 11.4.1.4-1 腫瘍マーカー測定結果一覧 (PPS)

被験者番号	癌腫	CEA		CA19-9	
		投与前	最終観察時/中	投与前	最終観察時
SUC101A	膵癌	98.4	331.8	674.4	2015.0
SUC103B	胃癌	415.8	962.0	2333.0	9084.0
SUC104A	大腸癌	286.8	2028.0	1428.0	6436.0
SUC107B	膵癌	7.4	22.7	5002.0	25516.0
SUC108B	大腸癌	318.3	435.0	33.2	48.0
SUC111C	膵癌	9.5	16.8	870.6	1239.0
SUC112C	膵癌	7.1	6.7	32.4	137.7
SUC113C	膵癌	3.1	3.8	244.5	1184.0
SUC115C	膵癌	5.2	5.7	297.8	40.9
SUC116B	大腸癌	11.5	16.8	21.0	21.4
SUC117A	膵癌	19.3	9.6	5864.0	5544.0
SUC118A	膵癌	9.2	12.9	696.7	1468.0
SUC119A	膵癌	3.0	4.1	46.6	148.1
SUC120C	膵癌	1.6	2.1	43.0	47.0
SUC121B	大腸癌	7.8	19.4	184.5	241.1

## 11.4.2 統計・解析上の論点

### 11.4.2.1 共変量による調整

本治験は、各群の症例数が 5 例と少なく、安全性をサブグループにて解析することは困難と考えた。また、背景因子または併用療法のうち、安全性・有効性に影響する変数を事前に特定することは困難であるため、共変量による調整は行わなかった。

### 11.4.2.2 脱落又は欠測値の取扱い

本治験では主たる有効性解析対象集団は PPS であり、プロトコル治療が完遂できた症例のみを対象とし、その他の症例は除外として扱っている。したがって、プロトコル上は脱落を定義せず、脱落率等の検討は行わなかった。欠測値に関して、補完等は行っていない。

### 11.4.2.3 中間解析及びデータモニタリング

本治験は、少数例を対象に安全性及び有効性、至適用量を探索することを目的としており、また長期に渡る試験ではないため中間解析及びデータモニタリングを実施する必要性がないことから、中間解析及びデータモニタリングは実施しなかった。

### 11.4.2.4 多施設共同治験

本治験は、単施設で実施されており、多施設共同治験には該当しない。

### 11.4.2.5 多重比較・多重性

SVN-2B ペプチド特異的 CTL 数の結果については、3 群のうち最も変化量の平均値が高い群を至適用量とするとプロトコル上定めているため、多重比較・多重性の検討は行わなかった。

### 11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

FAS に含まれる患者のうち、データに関して最終評価が行われていない 5 例の患者が、PPS では除外されている。除外データの有無による影響を評価するために、PPS 及び FAS を解析対象集団として以下の解析を行った。

#### (1) 腫瘍縮小効果

表 11.4.1.3-1 (PPS) 及び表 11.4.1.3-2 (FAS) に示したように、有効性の総合効果においては、FAS・PPS の両方の解析対象集団において CR 及び PR は認められず、同数の SD 及び PD のみが認められた。FAS にのみ含まれる症例は NE (評価不能) であった。

#### (2) 免疫学的効果

表 11.4.1.2-2 および表 11.4.1.2-3 に示したように、PPS ではスクリーニング時の値が大きく異なっているものの、FAS のスクリーニング時の値は 1.0 mg 群の値が高値となり、スクリーニング時のバラツキが改善された。PPS ではスクリーニング時 1.0 mg 群の値が、0.3 mg 群及び 1.0 mg 群よりも低い対し、FAS 及び PPS における ELISPOT アッセイ陽性率の変化量は 0.3 mg 投与群では負であったが、1.0 mg 及び 3.0 mg では正の変化が認められ、用量に比例して上昇する傾向が示された。

## 11.4.3 個別反応データの作表

表 11.4.3-1 に被験者個々の症例一覧表を示した。

表 11.4.3-1 被験者個々の症例一覧表

割付け番号								
SUC101A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	膝癌	初発時の病期分類	StageIVa T3N2M0	標的病変の評価	SD
	年齢	68 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2012/08/30	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2007/03/06	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	163.0 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	あり
	体重	53.4 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	1	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	2
					SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)	9	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)	19
SUC102B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	膝癌	初発時の病期分類	StageIVa T4NXM0	標的病変の評価	
	年齢	81 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2012/09/13	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	
	性別	女性	初発診断日	2012/06/21	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	151.3 cm	再発/転移の有無	なし			新病変の有無	
	体重	49.2 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)	
	ECOG PS	1	中止理由	病勢の進行	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	4	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	36
					SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)		SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)	

割付け番号								
SUC103B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	胃癌	初発時の病期分類	StageIIa T3N1M0	標的病変の評価	SD
	年齢	69 歳	病理組織学的分類	粘液性癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2012/09/20	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	あり
	性別	男性	初発診断日	2010/11/05	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	Non-CR/non-PD
	身長	159.8 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	53.3 kg	中止の有無	なし	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	3	腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	10	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	8
							SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	34
SUC104A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	大腸癌	初発時の病期分類	StageIV N2M1	標的病変の評価	PD
	年齢	78 歳	病理組織学的分類	tub2	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2012/09/20	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2009/05/13	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	175.8 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	あり
	体重	68.5 kg	中止の有無	なし	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	4	腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	5
							SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	7

割付け番号							
SUC105A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVb TXNXM1	標的病変の評価
	年齢	72 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時) なし
	文書による同意取得日	2012/09/27	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)
	性別	女性	初発診断日	2011/06	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価
	身長	151.8 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無
	体重	44.5 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)
	ECOG PS	1	中止理由	病勢の進行	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時) SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)	7	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時) SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時) 1
SUC106A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	肝癌	初発時の病期分類	StageIII T3N0M0	標的病変の評価
	年齢	75 歳	病理組織学的分類	肝細胞癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時) なし
	文書による同意取得日	2012/10/25	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)
	性別	男性	初発診断日	2008/03	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価
	身長	166.1 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無
	体重	73.1 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)
	ECOG PS	0	中止理由	その他(初回投与基準に合致せず)	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時) SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)	0	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時) SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時) 4



割付け番号								
SUC107B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVa T4N0M0	標的病変の評価	SD
	年齢	61 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2012/10/25	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	あり
	性別	男性	初発診断日	2012/04/16	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	Non-CR/Non-PD
	身長	155.3 cm	再発/転移の有無	なし			新病変の有無	なし
	体重	45.1 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	23
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	21	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	22
SUC108B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	大腸癌	初発時の病期分類	StageIV NXM1	標的病変の評価	SD
	年齢	59 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2012/11/08	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2007/05/15	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	163.5 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	あり
	体重	52.3 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	0	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	12
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	29	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	28

割付け番号							
SUC109A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	大腸癌	初発時の病期分類	StageIIa N1M0	標的病変の評価
	年齢	80 歳	病理組織学的分類	粘液腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時) なし
	文書による同意取得日	2012/11/15	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)
	性別	女性	初発診断日	2012/01/20	薬物療法の有無	なし	非標的病変の評価
	身長	147.8 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無
	体重	46.7 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)
	ECOG PS	0	中止理由	その他 (死亡)	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	3	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時) 8
					SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)		SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)
SUC110C	投与群	3.0 mg群	臨床診断名	大腸癌	初発時の病期分類	StageIV NXM1	標的病変の評価
	年齢	66 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時) あり
	文書による同意取得日	2012/12/06	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)
	性別	女性	初発診断日	2012/05/16	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価
	身長	153.2 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無
	体重	70.7 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)
	ECOG PS	1	中止理由	その他 (死亡)	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時) 2
					SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)		SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)

割付け番号								
SUC111C	投与群	3.0 mg群	臨床診断名	腭癌	初発時の病期分類	StageIVb T4NXM1	標的病変の評価	PD
	年齢	64 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2012/12/13	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	あり
	性別	女性	初発診断日	2010/06/02	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	Non-CR/Non-PD
	身長	159.5 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	48.0 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	0
					SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)	0	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)	10
SUC112C	投与群	3.0 mg群	臨床診断名	腭癌	初発時の病期分類	StageIVb T4N3M0	標的病変の評価	SD
	年齢	66 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2012/12/06	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2012/08	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	なし
	身長	158.3 cm	再発/転移の有無	なし			新病変の有無	なし
	体重	55.0 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD
	ECOG PS	0	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	3
					SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)	9	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (最終観察時/中止時)	22

割付け番号								
SUC113C	投与群	3.0 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVa T4N0M0	標的病変の評価	PD
	年齢	50 歳	病理組織学的分類	tub2	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2012/12/20	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2012/02/03	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	169.0 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	51.5 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	7	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	7
					SVN-2Bペプチド特異的CTL 数 (最終観察時/中止時)	16	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	28
SUC114B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	胆管癌	初発時の病期分類	StageIVa T4N0M0	標的病変の評価	
	年齢	51 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2013/01/10	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	
	性別	男性	初発診断日	2009/11/13	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	180.3 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	
	体重	66.4 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)	
	ECOG PS	1	中止理由	病勢の進行	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的 CTL数 (スクリーニング時)	0
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	11	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	6