

表 12.5.1-1 バイタルサインの推移 (収縮期血圧、mmHg)

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	スクリーニング時	7	136.14	13.01	123.00	123.00	137.00	148.00	154.00
	1回目	7	127.00	16.02	97.00	117.00	130.00	139.00	146.00
	2回目	7	137.43	18.37	112.00	117.00	140.00	150.00	163.00
	3回目	5	134.80	16.93	116.00	121.00	133.00	150.00	154.00
	4回目	5	137.60	14.29	121.00	125.00	140.00	148.00	154.00
	最終観察時/中止時	5	139.00	19.90	117.00	120.00	142.00	156.00	160.00
1.0 mg 投与群	スクリーニング時	7	125.29	19.63	104.00	117.00	120.00	131.00	166.00
	1回目	7	123.86	17.08	101.00	106.00	128.00	135.00	150.00
	2回目	6	128.50	15.91	110.00	119.00	123.50	142.00	153.00
	3回目	6	126.83	21.84	105.00	106.00	124.00	142.00	160.00
	4回目	5	124.67	19.56	105.00	106.00	122.00	139.00	154.00
	最終観察時/中止時	5	136.20	14.67	119.00	130.00	132.00	142.00	158.00
3.0 mg 投与群	スクリーニング時	6	125.17	14.03	106.00	113.00	127.00	137.00	141.00
	1回目	6	120.00	9.36	106.00	113.00	121.50	128.00	130.00
	2回目	6	114.33	11.17	99.00	107.00	113.50	124.00	129.00
	3回目	6	115.17	12.83	104.00	105.00	111.50	121.00	138.00
	4回目	5	120.60	5.86	113.00	117.00	121.00	124.00	128.00
	最終観察時/中止時	5	120.00	20.58	96.00	106.00	120.00	129.00	149.00

表 12.5.1-2 バイタルサインの開始時からの変化量 (収縮期血圧)

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	1回目	7	-9.14	12.94	-26.00	-20.00	-9.00	7.00	8.00
	2回目	7	1.29	7.91	-12.00	-6.00	3.00	9.00	9.00
	3回目	5	0.40	7.23	-7.00	-4.00	-3.00	6.00	10.00
	4回目	5	3.20	7.92	-3.00	0.00	0.00	2.00	17.00
	最終観察時/中止時	5	4.60	16.68	-7.00	-6.00	-3.00	6.00	33.00
1.0 mg 投与群	1回目	7	-1.43	18.80	-20.00	-16.00	-11.00	10.00	31.00
	2回目	6	4.17	29.80	-43.00	-11.00	4.00	33.00	38.00
	3回目	6	2.50	25.76	-24.00	-15.00	-7.00	28.00	40.00
	4回目	5	0.33	24.06	-27.00	-16.00	-7.00	25.00	34.00
	最終観察時/中止時	5	10.40	24.21	-24.00	1.00	9.00	28.00	38.00
3.0 mg 投与群	1回目	6	-5.17	8.80	-12.00	-11.00	-7.50	-5.00	12.00
	2回目	6	-10.83	18.61	-27.00	-26.00	-15.50	-4.00	23.00
	3回目	6	-10.00	12.44	-27.00	-24.00	-5.00	0.00	1.00
	4回目	5	-1.40	12.99	-16.00	-8.00	-5.00	4.00	18.00
	最終観察時/中止時	5	-2.00	22.76	-37.00	-7.00	-1.00	12.00	23.00

表 12.5.1-3 バイタルサインの推移（拡張期血圧、mmHg）

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	スクリーニング時	7	72.43	11.00	55.00	66.00	71.00	84.00	86.00
	1回目	7	68.00	13.40	46.00	58.00	73.00	78.00	84.00
	2回目	7	76.00	10.36	61.00	69.00	73.00	86.00	88.00
	3回目	5	75.20	9.04	62.00	72.00	75.00	82.00	85.00
	4回目	5	81.20	9.26	67.00	80.00	81.00	86.00	92.00
	最終観察時/中止時	5	76.60	10.45	63.00	71.00	76.00	83.00	90.00
1.0 mg 投与群	スクリーニング時	7	73.14	9.81	60.00	66.00	73.00	80.00	88.00
	1回目	7	76.57	12.67	55.00	66.00	80.00	86.00	92.00
	2回目	6	78.17	11.20	61.00	70.00	79.50	89.00	90.00
	3回目	6	76.17	9.13	63.00	67.00	79.50	83.00	85.00
	4回目	5	75.67	8.36	67.00	69.00	74.00	80.00	90.00
	最終観察時/中止時	5	76.60	6.19	68.00	73.00	79.00	79.00	84.00
3.0 mg 投与群	スクリーニング時	6	79.83	10.76	71.00	73.00	76.00	83.00	100.00
	1回目	6	74.00	12.21	58.00	67.00	73.50	78.00	94.00
	2回目	6	68.83	9.06	57.00	64.00	66.50	78.00	81.00
	3回目	6	68.83	2.71	65.00	66.00	70.00	70.00	72.00
	4回目	5	67.20	9.36	54.00	65.00	67.00	70.00	80.00
	最終観察時/中止時	5	68.80	4.21	64.00	65.00	70.00	71.00	74.00

表 12.5.1-4 バイタルサインの開始時からの変化量（拡張期血圧）

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	1回目	7	-4.43	12.78	-25.00	-8.00	-6.00	0.00	18.00
	2回目	7	3.57	7.79	-10.00	-1.00	4.00	10.00	14.00
	3回目	5	0.40	10.81	-9.00	-9.00	-1.00	4.00	17.00
	4回目	5	6.40	11.01	-4.00	2.00	3.00	6.00	25.00
	最終観察時/中止時	5	1.80	15.06	-21.00	0.00	4.00	5.00	21.00
1.0 mg 投与群	1回目	7	3.43	13.16	-25.00	4.00	6.00	13.00	14.00
	2回目	6	3.83	8.57	-10.00	1.00	3.50	10.00	15.00
	3回目	6	1.83	13.08	-13.00	-10.00	0.50	16.00	17.00
	4回目	5	1.33	10.65	-12.00	-11.00	4.50	8.00	14.00
	最終観察時/中止時	5	3.20	7.05	-4.00	-1.00	0.00	8.00	13.00
3.0 mg 投与群	1回目	6	-5.83	10.23	-25.00	-7.00	-3.50	0.00	4.00
	2回目	6	-11.00	9.44	-19.00	-19.00	-13.50	-6.00	5.00
	3回目	6	-11.00	11.49	-30.00	-18.00	-8.00	-1.00	-1.00
	4回目	5	-8.60	12.93	-29.00	-8.00	-7.00	-6.00	7.00
	最終観察時/中止時	5	-7.00	6.08	-14.00	-12.00	-6.00	-4.00	1.00

表 12.5.1-5 バイタルサインの推移（心拍数、回/分）

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	スクリーニング時	7	74.29	5.79	67.00	70.00	72.00	79.00	84.00
	1回目	7	76.71	11.07	66.00	67.00	76.00	83.00	98.00
	2回目	7	77.00	8.33	69.00	71.00	73.00	84.00	92.00
	3回目	5	73.20	5.54	68.00	69.00	73.00	74.00	82.00
	4回目	5	78.00	8.51	69.00	71.00	78.00	82.00	90.00
	最終観察時/中止時	5	79.00	14.71	63.00	65.00	82.00	88.00	97.00
1.0 mg 投与群	スクリーニング時	7	79.29	10.44	66.00	71.00	78.00	92.00	94.00
	1回目	7	81.86	6.69	75.00	79.00	80.00	83.00	96.00
	2回目	6	77.33	8.64	64.00	72.00	78.00	84.00	88.00
	3回目	6	78.67	7.47	66.00	75.00	80.00	85.00	86.00
	4回目	5	76.33	8.24	64.00	68.00	80.00	83.00	83.00
	最終観察時/中止時	5	74.40	7.64	67.00	68.00	72.00	82.00	83.00
3.0 mg 投与群	スクリーニング時	6	76.00	14.35	55.00	66.00	77.50	86.00	94.00
	1回目	6	76.50	11.40	63.00	68.00	74.00	90.00	90.00
	2回目	6	83.00	10.66	71.00	76.00	79.50	94.00	98.00
	3回目	6	73.50	14.53	55.00	60.00	74.00	84.00	94.00
	4回目	5	75.20	10.43	62.00	72.00	75.00	76.00	91.00
	最終観察時/中止時	5	67.40	9.10	59.00	62.00	64.00	70.00	82.00

表 12.5.1-6 バイタルサインの開始時からの変化量（心拍数）

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	1回目	7	2.43	7.11	-10.00	0.00	4.00	4.00	14.00
	2回目	7	2.71	3.64	-1.00	-1.00	2.00	6.00	8.00
	3回目	5	-3.00	7.18	-15.00	-3.00	-2.00	2.00	3.00
	4回目	5	1.80	5.54	-3.00	-2.00	1.00	2.00	11.00
		最終観察時/中止時	5	2.80	11.80	-11.00	-9.00	9.00	12.00
1.0 mg 投与群	1回目	7	2.57	13.89	-13.00	-9.00	1.00	6.00	30.00
	2回目	6	-4.17	12.94	-18.00	-16.00	-5.00	2.00	17.00
	3回目	6	-2.83	9.54	-14.00	-12.00	-3.00	7.00	8.00
	4回目	5	-5.17	10.46	-16.00	-13.00	-8.50	5.00	10.00
		最終観察時/中止時	5	-5.00	9.90	-12.00	-12.00	-7.00	-6.00
3.0 mg 投与群	1回目	6	0.50	13.07	-26.00	4.00	5.00	7.00	8.00
	2回目	6	7.00	13.81	-18.00	5.00	8.50	15.00	23.00
	3回目	6	-2.50	11.27	-20.00	-12.00	0.50	8.00	8.00
	4回目	5	1.20	11.90	-19.00	0.00	7.00	8.00	10.00
		最終観察時/中止時	5	-6.60	12.05	-24.00	-13.00	-2.00	-1.00

表 12.5.1-7 バイタルサインの推移 (体温、°C)

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	スクリーニング時	7	36.74	0.56	35.80	36.40	36.70	37.10	37.50
	1回目	7	36.56	0.32	36.10	36.20	36.60	36.90	36.90
	2回目	7	36.59	0.43	35.80	36.20	36.70	36.90	37.00
	3回目	5	36.42	0.68	35.30	36.30	36.70	36.80	37.00
	4回目	5	36.70	0.55	35.80	36.60	36.90	37.00	37.20
	最終観察時/中止時	5	36.72	0.04	36.70	36.70	36.70	36.70	36.80
1.0 mg 投与群	スクリーニング時	7	36.34	0.71	35.10	35.70	36.40	36.90	37.00
	1回目	7	36.60	0.59	35.40	36.40	36.70	37.00	37.20
	2回目	6	36.35	0.33	35.80	36.30	36.30	36.70	36.70
	3回目	6	36.78	0.72	36.00	36.40	36.65	36.90	38.10
	4回目	5	36.60	0.55	35.60	36.40	36.75	36.90	37.20
	最終観察時/中止時	5	36.62	0.53	35.80	36.40	36.80	37.00	37.10
3.0 mg 投与群	スクリーニング時	6	36.60	0.15	36.50	36.50	36.55	36.60	36.90
	1回目	6	36.58	0.20	36.20	36.60	36.60	36.70	36.80
	2回目	6	36.62	0.17	36.40	36.50	36.60	36.70	36.90
	3回目	6	36.67	0.37	36.10	36.30	36.85	36.90	37.00
	4回目	5	36.46	0.32	36.00	36.30	36.50	36.70	36.80
	最終観察時/中止時	5	36.48	0.18	36.30	36.30	36.50	36.60	36.70

表 12.5.1-8 バイタルサインの開始時からの変化量 (体温)

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	1回目	7	-0.19	0.48	-0.60	-0.60	-0.30	0.00	0.80
	2回目	7	-0.16	0.33	-0.70	-0.40	-0.20	0.10	0.30
	3回目	5	-0.26	0.26	-0.50	-0.50	-0.30	-0.10	0.10
	4回目	5	0.02	0.29	-0.30	-0.20	0.00	0.20	0.40
		最終観察時/中止時	5	0.04	0.62	-0.70	-0.40	0.10	0.30
1.0 mg 投与群	1回目	7	0.26	0.62	-0.30	-0.20	0.00	0.60	1.50
	2回目	6	-0.20	0.37	-0.60	-0.60	-0.20	0.10	0.30
	3回目	6	0.23	0.59	-0.50	-0.10	0.15	0.50	1.20
	4回目	5	0.05	0.42	-0.60	-0.20	0.10	0.40	0.50
		最終観察時/中止時	5	0.14	0.46	-0.60	0.10	0.20	0.40
3.0 mg 投与群	1回目	6	-0.02	0.24	-0.30	-0.30	0.05	0.10	0.30
	2回目	6	0.02	0.26	-0.30	-0.20	0.00	0.20	0.40
	3回目	6	0.07	0.45	-0.60	-0.40	0.30	0.40	0.40
	4回目	5	-0.16	0.41	-0.60	-0.60	0.00	0.20	0.20
		最終観察時/中止時	5	-0.14	0.15	-0.30	-0.20	-0.20	-0.10

表 12.5.1-9 バイタルサインの推移 (体重、kg)

投与群	時期	症 例 数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	スクリーニング時	7	49.50	10.74	33.80	44.50	46.70	54.10	68.50
	最終観察時/中止時	5	49.02	13.34	31.80	43.50	48.80	52.70	68.30
1.0 mg 投与群	スクリーニング時	7	53.90	10.54	41.30	45.10	52.30	66.40	69.70
	最終観察時/中止時	5	54.02	12.82	40.00	41.30	52.35	67.40	70.70
3.0 mg 投与群	スクリーニング時	6	54.17	9.15	44.30	48.00	53.25	55.50	70.70
	最終観察時/中止時	5	51.10	5.39	45.00	45.60	53.40	55.70	55.80

表 12.5.1-10 バイタルサインの開始時からの変化量 (体重)

投与 群	時期	症 例 数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	最終観察時/中止 時	7	-2.04	1.61	-4.60	-2.00	-2.00	-1.40	-0.20
1.0 mg 投与群	最終観察時/中止 時	5	-0.67	2.27	-5.10	-0.60	-0.15	1.00	1.00
3.0 mg 投与群	最終観察時/中止 時	5	0.24	1.91	-3.00	0.30	0.70	1.30	1.90

12.6 安全性の結論

安全性の解析では、割付け完了例 21 例のうち未投与例 1 例を除外例とし、安全性評価に関する対象例は 20 例 (0.3 mg 投与群 7 例、1.0 mg 投与群 7 例、3.0 mg 投与群 6 例) となった。平均投与率は 0.3、1.0、3.0 mg 投与群においてそれぞれ 85.71%、89.29%及び 95.83%であった。

(1) 有害事象及び副作用の発現率

0.3 mg 投与群では 7 例中 7 例 (100%)、1.0 mg 投与群では 7 例中 6 例 (85.71%)、3.0 mg 投与群では 6 例中 5 例 (83.33%)、また全体としては 20 例中 18 例 (90.00%) に有害事象が発現した。副作用は、0.3 mg 投与群では 7 例中 2 例 (28.57%)、1.0 mg 投与群では 7 例中 1 例 (14.29%)、3.0 mg 投与群では 6 例中 1 例 (16.67%)、全体としては 20 例中 4 例 (20.00%) に副作用が発現した。死亡例が各投与群でそれぞれ 1 例認められた。重篤な有害事象発現が認められ、0.3、1.0 及び 3.0 mg 投与群でそれぞれ 3 例 (42.86%)、4 例 (57.14%)、3 例 (50.00%) であったが、重篤な副作用の発現はなかった。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。

(2) 基本語別の有害事象及び副作用

基本語(PT)別有害事象のうち、発現件数が多かったのは、肝胆道系障害の 5 件 5 例 (25.0%) であり、発現率は 0.3 及び 1.0 mg 投与群ではそれぞれ 14.3%、3.0 mg 投与群では 33.3%であった。次に多く認められた有害事象は、体重減少及び腹痛であり、それぞれ全体として 4 件 4 例 (20.0%) 及び 3 件 3 例 (15.0%) であった。体重減少の投与群別発現率は、0.3 mg

投与群で 28.6%、1.0 mg 及び 3.0 mg 投与群ではそれぞれ 14.3%及び 16.7%であった。腹痛の投与群別発現率は 0.3 及び 1.0 mg 投与群ではそれぞれ 14.3%、3.0 mg 投与群では 16.7%であった。

基本語 (PT) 別の副作用は、皮膚硬結、発熱、注入部位の血管外漏出、及び注入に伴う反応であった。皮膚硬結は、全体として 2 件 2 例 (10.0%) に認められ、0.3 及び 1.0 mg 投与群でそれぞれ 1 件 1 例 (14.3%) であった。発熱に関しては、全体として 1 件 1 例 (5.0%) であり、0.3 mg 投与群における 1 件 1 例 (14.3%) であった。また、注入部位の血管外漏出は、全体として 1 件 1 例 (5.0%) であり、発現は 3.0 mg 投与群における 1 件 1 例 (16.7%) であった。注入に伴う反応に関しては、全体として 2 件 2 例 (10.0%) に認められ、発現率は 0.3 mg 投与群で 1 件 1 例 (14.3%)、3.0 mg 投与群で 1 件 1 例 (16.7%) であった。

(3) 臨床検査値

白血球数及び白血球分画に関しては、原疾患、随伴性疾患或いは他の疾患による異常値が一部の被験者で認められたが、リンパ球以外正常値或いは正常値付近に認められた。リンパ球は、ほとんどの被験者において正常値よりも低い値であった。これらの臨床検査項目に対する投与量或いは投与回数の影響は認められず、異常値と治験薬投与との関連はないものと考えられる。赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値に関しては、多くの被験者がスクリーニング時から基準値を下回っていたが投与回数とともに上昇する傾向を示した。これは原疾患の悪化に伴う脱水状態を反映しているものと考えられた。しかし、投与量による差は認められなかった。血小板数及び総蛋白は、多くの被験者が基準値内の値を示した。アルブミンは、ほぼ半数の被験者が基準値の下限値を下回り、投与回数とともに減少する傾向を示した。これは原疾患の悪化に伴う栄養状態の悪化を反映しているものと考えられた。しかし、これらの検査項目に対する治験薬投与の影響は認められなかった。総ビリルビン、CK、AST、ALT、LDH、ALP に関しては、原疾患、随伴性疾患或いは他の疾患による異常値が一部の被験者で認められたが、ほとんどの被験者が正常値の範囲内或いは正常値上限の 2 倍以内の値を示し、投与回数あるいは投与量との関連性は認められなかった。γGTP は、スクリーニング時からほとんどの被験者が正常値よりも高い値を示したが、投与量或いは投与回数による影響は認められなかった。クレアチニン、尿酸、BUN、トリグリセリド、総コレステロールに関しては、すべての時点において正常値の範囲内或いは正常値付近に認められ、投与回数及び投与量の影響はないものと考えられる。血液中電解質成分である Na、Cl、K、Ca は、ほとんどの被験者において各時点で正常値の範囲内にあり、その変化量も少なく、投与回数及び投与量による影響は認められなかった。

以上の結果から、SVN-2B の投与量および投与回数と因果関係のある臨床検査項目の異常はないものと判断された。

(4) 程度別の有害事象及び副作用

基本語 (PT) 別有害事象は、0.3、1.0、3.0 mg 投与群においてそれぞれ 12、13 及び 7 件認められたが、そのほとんどは治験薬投与との関連性が否定できる有害事象であった。す

なわち、副作用は、0.3 mg 投与群では皮膚硬結が 1 件、発熱が 1 件、注入に伴う反応が 1 件認められ、いずれも Grade 1 であった。1.0 mg 投与群における副作用は、Grade 1 の皮膚硬結の 1 件のみであった。3.0 mg 投与群における副作用は、Grade 1 の注入に伴う反応が 1 件、Grade 2 の注入部位の血管外漏出であった。

(5) 発現時期別の有害事象及び副作用

基本語 (PT) に基づいた有害事象の発現頻度を、投与群ごとの発現時期別 (Day 1~Day 13、Day 14~Day 27、Day 28~Day 41、Day 42 以降) にみた場合、偏りは認められなかった。投与群別では、0.3 mg 投与群では合計 15 件の有害事象が発現し、そのうち 3 件が副作用であり、Day 1~Day 13 における発熱及び注入に伴う反応が各 1 件、Day 14~Day 27 における皮膚硬結 1 件であった。1.0 mg 投与群では合計 14 件の有害事象が発現し、副作用は、Day 42 以降における皮膚硬結 1 件であった。3.0 mg 投与群では合計 9 件の有害事象が発現し、そのうち 2 件が副作用であり、Day 14~Day 27 における注入に伴う反応が 1 件、Day 28~Day 41 における注入部位の血管外漏出 1 件であった。投与群別でみた場合も投与時期の違いによる偏りは認められなかった。

(6) 治験薬との因果関係別の有害事象及び副作用

SVN-2B 投与との因果関係ありとされた基本語 (PT) に基づいた有害事象 (副作用) は、0.3 mg 投与群では 3 件 2 例あり 1 例は皮膚硬結、他の 1 例は発熱及び注入に伴う反応であった。1.0 mg 投与群では 1 件 1 例に因果関係ありとされた有害事象は皮膚硬結であり、3.0 mg 投与群では、2 件 1 例に因果関係ありとされた有害事象が認められ、注入に伴う反応及び注入部位の血管外漏出であった。副作用のほとんどは皮膚硬結及び注入に伴う反応であり、投与部位に発現していた。因果関係なしと判断した理由の多くは、原疾患の悪化 (6 例) 及び偶発的 (6 例) であった。

(7) 重要な背景因子別の有害事象及び副作用

今回の対象被験者では、有害事象及び副作用の発現と癌腫、再発または転移の有無等の重要な背景因子との間に特に関連性は認められなかった。

(8) 体温・血圧・心拍数

身体診察 (体温、血圧、心拍数) については、いずれの項目も各測定時期において大きな変動は観察されず、投与回数あるいは投与量による影響はみられなかった。

(9) 比較的良好にみられる有害事象

比較的良好にみられる有害事象 (有害事象発現率が%を超えた事象) は、基本語 (PT) 別で肝胆道系障害であり、5 件 5 例 (25.0%) に認められた。

以上、有害事象及び副作用発現率に関して、各投与群間で大きな相違はなく、発現した有害事象及び副作用の内容も類似していた。発現頻度が高かった有害事象は肝胆道系障害、体重減少、腹痛及び発熱であった。重篤な有害事象は 12 件 10 例 (0.3 mg 群 : 3 件 3 例、1.0 mg 群 : 5 件 4 例、3.0 mg 群 : 4 件 3 例) 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。因果関係がありと判断された副作用は、6件4例（皮膚硬結、注入に伴う反応、注射部位の血管外漏出、発熱）であったが、いずれも軽度であったことから、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。

13. 考察

(1) 安全性について

本試験では、SVN-2B ペプチドの1回投与量として0.3、1.0、3.0 mgの3群を設定し、最大1回投与量を3.0 mg/shotとしたが、これは前臨床試験のビーグル犬を用いた反復投与毒性試験により安全性が確認された10 mg/shotを下回る投与量である。米国FDAのガイドライン：Guidance for industry, Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccinesによると、がんワクチンの毒性は化学療法剤のような明確な用量相関性が認められないことから、安全性をDose escalation法によって判断することは困難であるとされている。従って本試験では、Dose escalation法ではなくParallel group法を採用することとした。

SVN-2Bに関連する副作用は4例6件あり、皮膚硬結、注入に伴う反応、注射部位の血管外漏出、および発熱であった。これらはいずれもGrade 1~2であり、注射部位局所と全身の軽度の非特異的反応であった。有害事象の頻度と重症度に関しては、予想されたとおり用量相関性は認められなかった。重篤な有害事象は10例12件に認められたが、いずれも因果関係のないものであった。臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見に関しては、SVN-2Bに関連する検査項目の異常はないと判断された。したがって、0.3、1.0、3.0 mg投与群のいずれも、少なくとも2ヵ月間の観察期間においてはSVN-2Bペプチドの安全性が示されたと考える。

(2) 免疫効果と至適投与量について

SVN-2Bの免疫効果は、投与前後の被験者末梢血をSVN-2B/HLA-A*2402テトラマー法およびELISPOT法によって解析し評価した。テトラマー法はペプチド・HLA-A*2402複合体と特異的に結合するT細胞抗原受容体（TCR）を保有するCTLの頻度を評価する解析法であり、ELISPOT法はペプチドに反応して活性化し、インターフェロンガンマを産生するCTLの頻度を評価する解析法である。

0.3、1.0、3.0 mg投与群のいずれにおいても、投与前と比較して投与後の末梢血SVN-2Bテトラマー陽性CTL頻度は上昇していたが、特に1.0 mg投与群では他群と比較して有意に高い上昇率（対数比）を認めた。ELISPOT解析では、1.0 mg投与群と3.0 mg投与群においてSVN-2Bペプチド反応性CTLの増加が認められた。過去に実施した自主臨床研究において、100例以上の進行がん症例にSVN-2Bペプチド1.0 mg/shotを投与し、免疫学的効果と抗腫瘍効果との相関性を解析した結果、ELISPOT法よりもテトラマー解析結果において抗腫瘍効果との相関性が認められたことから、本試験の免疫学的効果の評価としてはテトラマー解析結果をより重視することとした。したがって、最も免疫学的効果の高い1回投与量

としては、1.0 mg が至適投与量であると判断した。

高用量の 3.0 mg 投与群においてなぜ CTL 誘導効果が減少するのかに関しては、明確な解答は得られていない。しかし、過去の論文において IFA エマルジョンとして投与した高用量の抗原ペプチドは特異的 CTL の細胞死を誘導することが報告されており¹⁷⁾、本試験における結果も同様の現象を反映しているのかもしれない。

(3) 抗腫瘍効果について

本試験における腫瘍縮小効果は、RECIST ガイドラインに準拠して評価された。PPS における総合評価では、CR および PR は得られていないが、SD は 15 例中 8 例に見られており、病勢コントロール率は 53.3%であった。PPS における用量別評価では 0.3 mg 投与群よりも 1.0 mg 投与群と 3.0 mg 投与群において、SD の症例数が多く認められた。この結果は ELISPOT アッセイの結果と相関するが、免疫学的効果とは異なり腫瘍縮小効果は癌腫の違いによって反応が異なるため、腫瘍縮小効果によって至適投与量を判断することは合理的ではない。癌腫によって腫瘍縮小効果が異なる原因の 1 つは、腫瘍細胞における HLA class I 分子の発現レベルが癌腫によって異なることにある¹⁸⁾。抗原提示分子である HLA class I 分子の発現レベルの低下は、腫瘍細胞の免疫逃避の原因となることが知られており¹⁹⁾、実際、PPS の 15 例中、腫瘍組織の HLA class I 発現レベル陰性の症例が 1 例あり(表 11.2-1)、本例は PD であった。腫瘍組織における HLA class I 発現レベルは、腫瘍縮小効果の予測マーカーとして有用と考えられた。

腫瘍縮小効果と腫瘍マーカーの変化の間には有意な関連を認めず、3 群間においても腫瘍マーカーの変化に関して有意な差は認められなかった。

被験者背景の違いによる腫瘍縮小効果の差についてみると、PPS の 15 症例のうち免疫治療歴をもつ 3 例は全例で免疫効果は極めて低く、腫瘍縮小効果は PD であった。過去の免疫治療歴が本ワクチンの免疫効果と腫瘍縮小効果に影響を及ぼしている可能性と、過去の免疫治療が無効であった症例は、同様に本治療薬の免疫効果に対しても不応性の体質をもっている可能性とが考えられる。いずれにしても、患者背景における免疫治療歴の有無は、臨床効果に影響を及ぼし得る重要な要因の 1 つと考えられた。

14. 結論

本治療薬は標準治療歴のある進行消化器がんの治療において安全性の高い薬剤であることが示された。最も免疫学的効果の高い投与量としては、1 回投与量 1.0 mg が至適投与量であると判断された。また、病勢コントロール率は 53.3%と良好な抗腫瘍効果を示した。

15. 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) 「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
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Hailemichael Y, *et al.* Persistent antigen at vaccination sites induces tumor-specific CD8⁺ T cell sequestration, dysfunction and deletion. *Nat Med.* 19:465-72, 2013.
- 18) Torigoe T, *et al.* Establishment of a monoclonal anti-pan HLA class I antibody suitable for immunostaining of formalin-fixed tissue: unusually high frequency of down-regulation in breast cancer tissues. *Pathol Int.* 62:303-8, 2012.

- 19) Sato N, *et al.* Molecular pathological approaches to human tumor immunology. *Pathol Int.* 59:205-17, 2009.

16. 付録

16.1 治験に関する情報

16.1.1 治験実施計画書及びその改訂

16.1.1.1 治験実施計画書

16.1.1.1.1 治験実施計画書（1.00版）

治験実施計画書

有効な治療法のない進行消化器がん患者に対する SVN-2B 単独投与の第 I 相臨床試験

治験実施計画書番号：SVN2B-01

自ら治験を実施する者：札幌医科大学附属病院 第 1 外科 水口 徹

治験責任医師承認欄

水 口 徹 ④ 2012 年 5 月 24 日

(署名もしくは記名捺印、承認日)

2012 年 5 月 24 日 作成 (第 1.00 版)

機密情報に関する注意

本治験実施計画書は機密情報であり、本治験に参加する治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験薬管理者、治験実施医療機関、治験審査委員会、治験調整事務局および外部委託機関（SMO、CRO 等）に対して提供されるものである。本治験実施計画書は、被験者に対し本治験の内容を説明する場合を除き、第三者に開示することおよび本治験の目的以外に利用してはならない。

治験の概要

項目	内容
治験薬名	SVN-2B
治験課題名	有効な治療法のない進行消化器がん患者に対する SVN-2B 単独投与の第 I 相臨床試験
治験概要・目的	本治験は、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。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。
主要評価項目	安全性 ① 有害事象 ② 臨床検査値、バイタルサイン、体重、12誘導心電図
副次評価項目	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） 2) 腫瘍縮小効果 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
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。 (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。

除外基準	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) NYHA分類ⅢまたはⅣの心疾患、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</p> <p>(4) コントロール不能な糖尿病または高血圧の患者。</p> <p>(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）。</p> <p>(6) 症状を伴う脳転移を有する患者。</p> <p>(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。</p> <p>(8) 経過の評価ができない患者。</p> <p>(9) 過去にSVN-2Bの投与を受けた患者。</p> <p>(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。</p> <table data-bbox="408 1025 1125 1346"> <tr> <td>1) 手術療法、放射線療法</td> <td>28日間</td> </tr> <tr> <td>2) 化学療法(分子標的薬を含む)</td> <td>21日間</td> </tr> <tr> <td>3) ニトロソウレア、MMC</td> <td>42日間</td> </tr> <tr> <td>4) 内分泌療法、免疫療法（BRM療法を含む）</td> <td>14日間</td> </tr> <tr> <td>5) 輸血、造血因子製剤</td> <td>14日間</td> </tr> <tr> <td>6) 免疫抑制剤</td> <td>28日間</td> </tr> <tr> <td>7) 他の治験薬、未承認薬</td> <td>28日間</td> </tr> </table> <p>(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。</p> <p>(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Grade2以上で持続している患者。</p> <p>(13) 過去に重大な薬物アレルギーの既往がある患者。</p> <p>(14) 妊娠している、もしくは授乳中である患者。</p> <p>(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。</p>	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
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														
治験薬、投与量・投与方法	<p>(1) 治験薬</p> <p>SVN-2B注1mg：1バイアル中に生理食塩水1mLあたり1.0mgのSVN-2Bを含有する注射剤</p> <p>SVN-2B注3mg：1バイアル中に生理食塩水1mLあたり3.0mgのSVN-2Bを含有する注射剤</p>														

	<p>(2) 投与量および投与方法</p> <p>1) 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、3.0mg/body) に基づき決定される。</p> <p> 0.3mg 群：SVN-2B 0.3mg/ body/ 2 週 (4 回投与)</p> <p> 1.0mg 群：SVN-2B 1.0mg / body/ 2 週 (4 回投与)</p> <p> 3.0mg 群：SVN-2B 3.0mg / body/ 2 週 (4 回投与)</p> <p>2) 本剤 1 mL と乳化用の添加剤 (Montanide ISA 51 VG) 1mL を混合して乳化調整した投与用薬液 2 mL を 2 ヲ所 (1 ヲ所 1 mL、計 2 mL) に分けて原則 14 日ごとに皮下投与する。</p> <p> 投与部位は限定しないが、可能な限り評価病変の所属リンパ節近傍の皮下とする。ただし、発赤や硬結の副作用が懸念されるため、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</p> <p>(3) 投与期間</p> <p> 中止基準に該当するまで投与を継続することができる。</p>
投与開始基準	<p>(1) 初回投与開始基準</p> <p> 「選択基準」をすべて満たし、「除外基準」のいずれにも抵触しないことを確認する。</p> <p>(2) 次回投与開始基準</p> <p> 次回の投与開始に際しては、以下の基準をすべて満たすことを確認する。前回投与日から30日以内に投与できなかつた場合は本剤の投与を中止する。</p> <p> 1) 好中球数 1,000 /μL以上</p> <p> 2) 血小板数 75$\times 10^3$/μL以上</p> <p> 3) 非血液毒性 Grade1以下 (皮膚毒性の場合はGrade2以下)</p> <p> ただし、Grade2以上の非血液毒性のうち治験責任医師および治験分担医師が医学的見地から投与継続可能と判断した事象については次投与を開始できるものとする。</p> <p>(3) 投与量の減量基準</p> <p> 同一被験者内では、治験薬の投与量を減量しない。</p> <p>(4) 投与量の増量基準</p> <p> 同一被験者内では、治験薬の投与量を増量しない。</p>
併用禁止薬剤・療法	<p>(1) 抗悪性腫瘍治療</p> <p> 1) 化学療法 (分子標的薬を含む)</p> <p> 2) 放射線療法</p> <p> 3) 内分泌療法</p> <p> 4) 免疫療法 (BRM療法を含む)</p> <p> 5) 温熱療法</p>

	<p>6) 手術療法</p> <p>7) その他</p> <p>(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）</p> <p>(3) 長期的なステロイドの投与（頓用を除く全身投与）</p> <p>(4) 免疫抑制剤の全身投与</p> <p>(5) G-CSF 製剤</p> <p>(6) 他の治験薬、未承認薬</p>
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。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。
中止基準	<p>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</p> <p>(1) 被験者が中止を希望した場合</p> <p>(2) 対象から除外すべき事項が登録後に判明した場合</p> <p>(3) 明らかな病勢の進行が確認された場合</p> <p>(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</p> <p>(5) 前回投与日から30日以内に投与ができなかった場合</p> <p>(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相当と認めた場合。</p>
被験者の追加	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、新たな被験者を追加することがある。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。
試験方法	単施設非盲検無作為化比較試験
目標症例数	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）
治験実施期間	2012年8月～2013年3月
実施医療機関	〒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 札幌医科大学附属病院 第1外科
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
治験薬製造者	〒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 札幌医科大学附属病院 第1外科 准教授 水口 徹

治験調整事務局	〒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 札幌医科大学 病理学第一講座 准教授 鳥越 俊彦
効果安全性評価委員会	〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 TEL : 03-3443-8111 FAX : 03-5449-5930 東京大学医科学研究所附属病院 内科 病院長 今井 浩三
登録事務局	〒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 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)

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
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	—
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ぺプチダーゼ
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
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
ICH	International Conference on Harmonisation 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

略号	英名	和名
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactase Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Progressive Disease	増悪
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