

1.	背景情報	1
1.1.	はじめに	1
1.2.	治験に関連する背景情報	3
1.3.	被験者に対する既知および可能性のある危険と利益の要約	4
1.4.	まとめ	5
1.5.	GCP 遵守に関する記述	5
2.	治験の目的	6
3.	治験のデザイン	6
3.1.	治験の種類およびデザイン	6
3.2.	各被験者の治験手順	7
3.3.	評価項目	9
3.4.	各被験者の治験期間	9
3.5.	治験実施予定期間	9
4.	対象	10
4.1.	選択基準	10
4.2.	除外基準	11
5.	同意の取得	12
5.1.	同意文書および説明文書の作成	12
5.2.	説明文書に記載する項目	12
5.3.	同意取得の時期と方法	13
5.4.	説明文書・同意文書の改訂	13
6.	治験薬	14
6.1.	治験薬	14
6.2.	包装および表示	14
6.3.	治験薬の保管・管理手順	15
6.4.	投与用薬液の調整	15
6.5.	併用禁止薬剤・療法	15
7.	被験者に対する投与	16
7.1.	治験薬の投与	16
7.2.	観察・検査スケジュール	17
8.	安全性評価	23
8.1.	調査項目	23
8.2.	有害事象	23
8.3.	副作用	25
8.4.	予測できない副作用	25
8.5.	有害事象の記録と報告	25
8.6.	有害事象発現時の被験者フォローアップ	26
9.	有効性評価	27

9.1.	調査項目	27
10.	個々の被験者の治験の中止基準および中止時の処置.....	2929
10.1.	中止基準	2929
11.	統計解析	30
11.1.	被験者の取扱い	30
11.2.	解析対象集団の定義	30
11.3.	個々のデータの取扱い.....	30
11.4.	解析方法	31
11.5.	目標症例数.....	31
12.	原データの特定および原資料等の直接閲覧	33
12.1.	原データの特定	33
12.2.	原資料等の直接閲覧	33
13.	治験の品質管理および品質保証.....	34
14.	倫理	35
15.	データの取扱いと記録の保存	35
16.	治験の費用負担と補償	38
17.	治験実施計画書の遵守、逸脱または改訂	38
18.	治験の終了・中止・中断.....	39
19.	治験実施体制.....	39
20.	参考資料および文献.....	43

別紙1 Performance Status Scale/Scores ECOG

別紙2 NYHA心機能分類

1. 背景情報

1.1. はじめに

各種消化器癌およ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およ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、サバイビンをはじめとする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う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)}、がん抗原サバイビ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。

サバイビン遺伝子は、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、サバイビ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、サバイビ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、サバイビン遺伝子産物を認識するTリンパ球の存在およびCTLの細胞障害活性を検討した。サバイビ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1.1参照）。

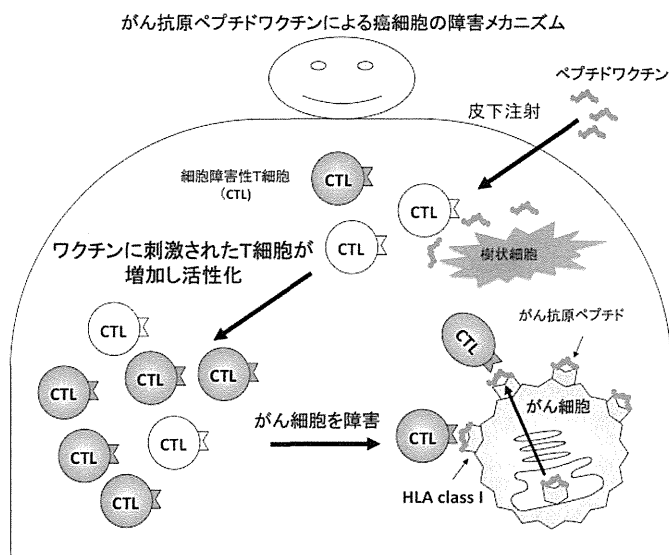


図1.1 癌ワクチンの作用メカニズム

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で生体内に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、用量および投与期間は、後述する根拠（「7.1.1用法・用量および投与期間」の設定根拠参照）に基づき設定した。これらのことから、本治験は科学のおよび倫理的観点から妥当と判断し、実施することとした。

1.2. 治験に関連する背景情報

1.2.1. 非臨床試験成績の要約

1.2.1.1. 薬効薬理

- 1) SVN-2Bは、HLA-A*2402に結合親和性を示した²⁾。
- 2) ヒト末梢血単核球をSVN-2Bで *in vitro* 刺激することにより、SVN-2Bペプチド反応性のCD8陽性T細胞が誘導された⁷⁾。
- 3) SVN-2BをHLA-A2402/Kbトランスジェニックマウスに投与することにより、SVN-2B反応性HLA-A*2402拘束性の細胞傷害性T細胞が誘導された¹²⁾。

1.2.1.2. 安全性薬理

後述するイヌ4週間間歇投与毒性試験の中でコアバッテリー項目（心血管系および呼吸系）へ及ぼす影響を併せて評価した結果、特に影響は認められず、投与後の一般状態観察において、中枢神経系への影響と思われる変化もなかった¹³⁾。

1.2.1.3. 毒性

イヌを用いて4週間間歇反復投与毒性試験を実施した¹³⁾。本剤が悪性腫瘍の治療のために用いる化学合成ペプチドであることを考慮し、非臨床安全性評価のためのガイドライン等¹⁴⁾、¹⁵⁾、¹⁶⁾を参考にしつつ、また3Rs（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従って、本試験の中で、急性毒性、局所刺激性、生殖発生毒性および免疫毒性を併せて評価した。

すなわち、SVN-2Bを3および10 mg/animalの用量で雌雄ビーグル犬に1週に1回の頻度で4週間間歇皮下投与し、毒性変化の有無およびその概要を検討した。さらにアジュバント単独投与群を設定し、SVN-2Bと同様にアジュバント投与による影響を検討した。

その結果、SVN-2Bの3および10 mg/animal投与群、アジュバント単独投与群において、投与部位である皮下組織の膿瘍を伴う肉芽腫性炎が認められ、それに関連すると考えられる変化あるいは二次的変化が認められた。一方、アジュバントとして用いたモンタナイドは、オイルアジュバントであり、本試験においてもエマルジョン化させた粘性の高い投与液として用いている。このため、体内で散りにくく、そのまま投与部位に残り、硬結し、炎症を起こしたと考えられた。

したがって、本試験で認められた影響については、すべてアジュバント投与に起因した変化と考えられ、本試験条件下において、SVN-2Bの3および10 mg/animalのイヌに対する特異的な影響はないものと考えられた。

以上から、アジュバントに起因すると考えられる局所刺激性が認められたものの、SVN-2Bの10 mg/animalまでの用量では、急性毒性、生殖発生毒性および免疫毒性を含めその他には問

題となる毒性学的変化は認められず、SVN-2Bの無毒性量は10mg/animalと考えられる。

1.2.2. 臨床試験成績の要約

HLA-A2402 遺伝子陽性でサバイピンを発現している進行がん患者（大腸がん^{17),18)}、膵臓がん、乳がん¹⁹⁾、口腔がん²⁰⁾、膀胱がん²¹⁾）を対象として、平成14年度から平成19年度にかけて、SVN-2B単独投与およびMontanide ISA51（IFA）、インターフェロンアルファ併用プロトコルの自主臨床研究を行ってきた。

表1.2.2 SVN-2Bペプチドの自主臨床研究成績

がん種	プロトコル	評価症例数	腫瘍抑制症例数	評価症例数	CTL数増加症例数
大腸がん	SVN-2B単独	15	4 (27%)	15	4 (27%)
大腸がん	SVN-2B+IFA	5	1 (20%)	5	2 (40%)
	インターフェロン併用	8	4 (50%)	8	4 (50%)
膵臓がん	インターフェロン併用	6	4 (67%)	6	4 (67%)
乳がん	SVN-2B単独	9	2 (22%)	10	4 (40%)
	SVN-2B+IFA	4	0 (0%)	4	4 (100%)
口腔がん	SVN-2B単独	10	1 (10%)	8	6 (75%)
膀胱がん	SVN-2B+IFA	6	2 (33%)	5	2 (40%)

大腸がん、膀胱がん患者を対象に本剤単独および本剤にIFAを併用投与した症例では、約20～30%程度の腫瘍抑制効果が確認された。IFAの有無による腫瘍抑制効果には有意な差は認められなかった。しかし、インターフェロン併用によって大腸がんに対する腫瘍抑制効果は50%まで上昇した。免疫効果はIFAの添加によって上昇する傾向が認められた。さらにインターフェロンの併用によって有意な免疫効果の上昇が認められた。

1.3. 被験者に対する既知および可能性のある危険と利益の要約

1.3.1. 有効性に関する情報

SVN-2BペプチドはHLA-A*2402結合親和性を持ち、複合体を形成して抗原として提示される。HLA-A*2402陽性のがん患者末梢血リンパ球をin vitroで刺激すると、SVN-2Bペプチド特異的CTLが誘導され、このCTLはサバイピン陽性の腫瘍細胞をHLA-A24拘束性に障害する。

本剤の抗腫瘍効果に関しては、SVN-2B単独または本剤とIFAとのエマルジョンを皮下投与した大腸がん、膀胱がん患者において、約20～30%程度の症例で腫瘍抑制効果が確認された。

1.3.2. 安全性に関する情報

1.3.2.1. 自主臨床研究の結果より予想される副作用

非GCP下の臨床研究（59症例）において、SVN-2Bペプチドの単独皮下投与例では、0.1 mg/body投与群から10mg/body投与群までいずれの投与群においてもGrade3以上の副作用は認められなかった。また、Grade2までの副作用の発現頻度においても用量依存性が認められなかった。不完全フロイントアジュバントであるMontanide ISA 51とのエマルジョンを皮下投与した0.1 mg/body投与群、1.0 mg/body投与群では、投与部位反応として局所硬結が認められた。その他、発熱、全身倦怠感の副作用が認められたが、すべてGrade1であった。臨床研究にお

ける重症度別投与量別副作用一覧を表1.3.2.1に示す。

表 1.3.2.1. 自主臨床研究における重症度別投与量別有害事象一覧

事象名	SVN-2B 0.1mg/mL群 (SVN-2B:1mL, 0.1mg)			SVN-2B 0.1mg/mL Montanide群 (SVN-2B:1mL, 0.1mg Montanide:1mL)			SVN-2B 1.0mg/mL群 (SVN-2B:1mL, 1.0mg)			SVN-2B 1.0mg/mL Montanide群 (SVN-2B:1mL, 1.0mg Montanide:1mL)			SVN-2B 10.0mg/mL群 (SVN-2B:1mL, 10.0mg)			合計
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	
投与例数	17	17	17	4	4	4	17	17	17	15	15	15	6	6	6	59
貧血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
全身倦怠感	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	3
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
局所硬結	0	0	0	3	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	13
副作用発現件数	1	1	0	3	0	0	0	0	0	13	0	0	1	0	0	19
副作用発現例数	1	1	0	3	0	0	0	0	0	12	0	0	1	0	0	17
副作用発現率	6%	6%	0%	75%	0%	0%	0%	0%	0%	80%	0%	0%	17%	0%	0%	31%

G1 : Grade1、G2 : Grade2、G3 : Grade3

1.3.2.2. 作用機序の類似した薬剤の臨床研究成績から予想される副作用

HLA-A*2402, HLA-A*0201またはHLA-A*0206へ結合する9個のアミノ酸からなるWT1ペプチドを用いた臨床研究が国内外で実施されている。これらの臨床研究では、本治験と同じアジュバントである不完全フロイントアジュバント (Montanaide ISA 51 VG) と合成ペプチドのエマルジョンが皮下および皮下投与された²²⁾⁻²⁵⁾。国内の臨床研究では、Grade 3または4の毒性は発現していないものの、投与部位に紅斑を伴った局所炎症反応が認められた^{22),23)}。また、骨髄異形成症候群 (MDS) に対してWT1ペプチドワクチンを投与した症例で、血小板減少およびGrade4の白血球減少が認められている²⁴⁾。

1.4. まとめ

非臨床試験の結果から、安全性に問題はないと判断した。

臨床試験の結果から、インターフェロンを併用した場合、膵臓がんと大腸がんでは最も腫瘍抑制効果が高く、進行膵臓がんの治療法の選択は現状で限定されていることから、本剤は新たな作用機序を有し全身性の副作用が少ない治療薬として開発が期待される。SVN-2Bペプチドワクチンの先行する臨床研究を参考に、本剤の国内外での臨床開発の可能性を総合的に判断して最初の適応癌種として大腸がんおよび膵臓がんを含む消化器がんを選択し、安全性および有効性を検討するため国内での第I相臨床試験を計画した。

1.5. GCP遵守に関する記述

本治験は、本治験実施計画書、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以下、GCP省令という）、ヘルシンキ宣言ならびに薬事法第14条第3項および第80条の2に規定する基準を遵守して実施する。

2. 治験の目的

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。

3. 治験のデザイン

3.1. 治験の種類およびデザイン

3.1.1. 治験の種類

本治験は単施設で非盲検にて実施する中央登録方式による無作為化用量比較試験である。

3.1.2. 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3.1.2に示す。本治験では、治験薬投与日をDay 1とする。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ことができる。

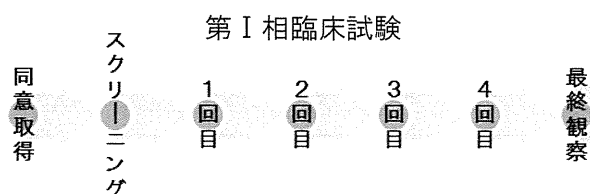


図3.1.2 本治験のスケジュール

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および有効性を検討する。

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

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

3.0mg 群：SVN-2B 3.0mg / 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^{17), 18)}、乳がん17例¹⁹⁾、口腔がん11例²⁰⁾、膀胱がん9例²¹⁾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る。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する。

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。

3.1.3. 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に関する評価を行う。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される。安全性データの評価は、別途定める手順書に沿って実施される。本委員会は、本治験薬の安全性に顕著な問題が認められる場合には、自ら治験を実施する者に治験の中止を提言する。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。

3.2. 各被験者の治験手順

3.2.1. 被験者の選定

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する。

3.2.2. 同意取得

治験責任医師または治験分担医師は、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する（詳細は「5.同意の取得」参照）。

3.2.3. 適格性判定

治験責任医師または治験分担医師は、選択基準および除外基準に基づき、被験者の適格性を判定する（詳細は「4.対象」参照）。

3.2.4. 登録

被験者の治験への登録手順の概略を図3.2.1-1に示す。詳細については症例登録に関する標準業務手順書及び登録計画書に定める。治験責任医師または治験分担医師は、文書による被験者からの同意を取得した後、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する。

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、本治験の選択基準および除外基準と照合して適格性を確認する。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。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、投与群を割付けする。登録事務局は、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 する。

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および投与群を症例登録確認書によって連絡する。

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。

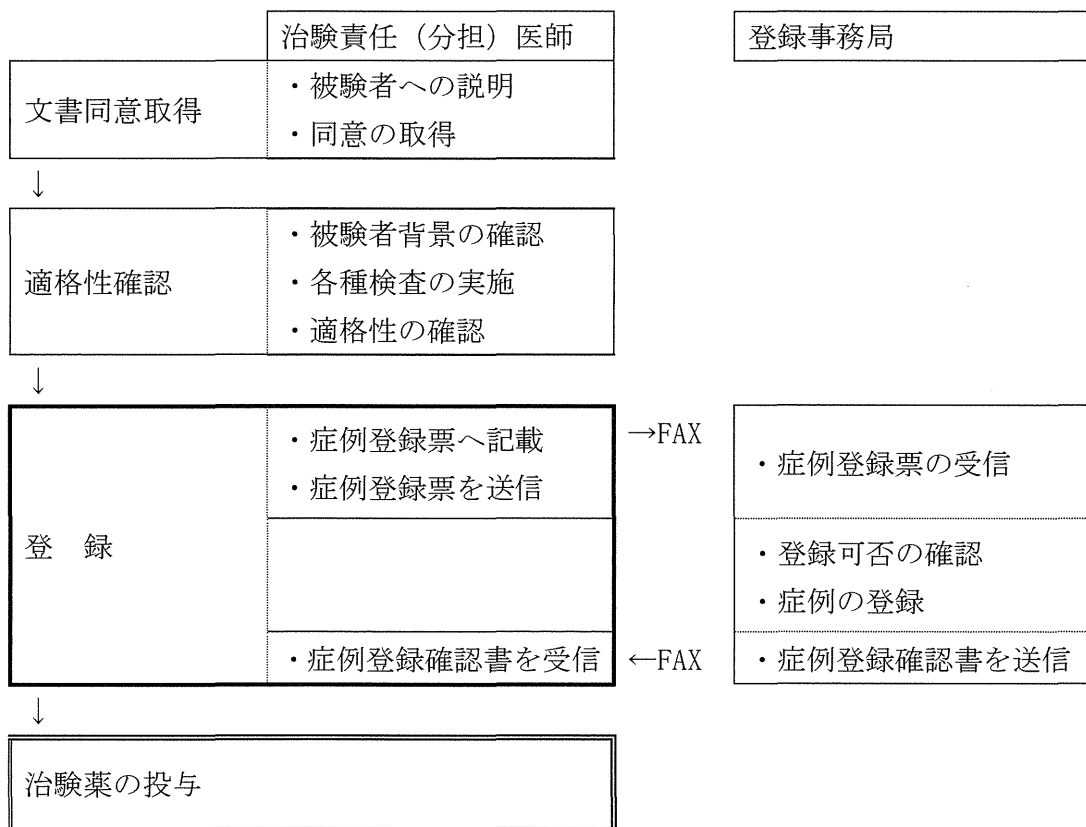


図3.2.1-1 治験薬投与までの流れ

3.2.5. 治験薬投与開始前の中止

登録から治験薬投与開始前までに治験を中止した場合、治験責任医師または治験分担医師（治験責任医師または治験分担医師の指示のもと治験協力者でも可）は、「投与前中止報告書」を用いて登録事務局にファクシミリにて中止の連絡を行う。登録事務局は、中止の手続きを実施した後、自ら治験を実施する者へ連絡する。

登録に関する詳細な手順は、別途作成する本治験に係る登録事務局の手順書に則ることとする。

3.2.6. 治験薬投与後の中止

治験薬投与後に治験を中止した場合、治験責任医師または治験分担医師（治験責任医師または治験分担医師の指示のもと治験協力者でも可）は、治験調整事務局に治験を中止した旨を報告する。治験調整事務局は、必要に応じて効果安全性評価委員会に意見を求める。安全性かつ免疫学的評価不能例と判断された場合、治験調整事務局は、「安全性かつ免疫学的評価不能例報告書」を用いて登録事務局にファクシミリにて連絡を行う。登録事務局は、安全性かつ免疫学的評価可能例数として15例の登録を行う。

詳細な手順は、別途作成する本治験に係る登録事務局の手順書に則ることとする。

3.3. 評価項目

3.3.1. 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

【設定根拠】

- 1)、2) 臨床試験の一般的な安全性評価項目として設定した。

3.3.2. 副次的評価項目

3.3.2.1. 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）

【設定根拠】

- 1)、2) 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。

3.3.2.2. 腫瘍縮小効果

治療開始前と4回目投与終了後の身体診察と画像診断による病巣の評価

3.4. 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。

3.5. 治験実施予定期間

2012年8月～2013年3月

4. 対象

4.1. 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。
- (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」に準じ、安全性の確保およ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」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」11)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およ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。

4.2. 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する。

- (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Grade2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、安全性およ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およ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。

5. 同意の取得

5.1. 同意文書および説明文書の作成

- (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および説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。なお、同意文書およ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う。
- (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るものとする。

5.2. 説明文書に記載する項目

説明文書に記載する項目は、GCP第51条およびその運用通知に従い作成する。

- (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、被験者の選択基準およ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および不利益
- (7) 他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性
- (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および治療
- (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、治験審査委員会およ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、職名および連絡先
- (17) 被験者が治験およ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、設置者および所在地、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）および手順等を確認したい場合は申し出て欲しいこと。

5.3. 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る。
- (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なければならない。さらに、その際当該治験責任医師、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なければならない。
- (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および被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。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、日付を記入する。
- (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および説明文書を被験者が治験に参加する前に被験者に渡す。

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なければならない。
- (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する。

5.4. 説明文書・同意文書の改訂

- (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。
- (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。
- (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および説明文書を被験者に渡す。

6. 治験薬

6.1. 治験薬

(1) 名称：SVN-2B

(2) 含有量・剤型：

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

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

(3) 貯法：

SVN-2B注1mg：-80℃で保存

SVN-2B注3mg：-80℃で保存

(4) 安定性：

SVN-2B注1mg：治験薬概要書に記載

SVN-2B注3mg：治験薬概要書に記載

6.2. 包装および表示

(1) 包装形態

(2) 治験薬はバイアル容器に封入され、最大80バイアルを1箱に包装する。

バイアルまたは箱には、以下の内容を表示する。

- 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

SVN-2B 第 I 相臨床試験 治験用
治験薬コード：SVN-2B
ロット番号：▲●●●●
含量：■mg/mL
貯蔵方法：-80℃以下
札幌医科大学 第 1 外科 水口徹
札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

図6.2-1 バイアル貼付用ラベル (例)

SVN-2B 第 I 相臨床試験 治験用
治験薬コード：SVN-2B
ロット番号：▲●●●●
含量：■mg/mL
貯蔵方法：-80℃以下
使用期限：XXXX/XX/XX
札幌医科大学附属病院 第 1 外科
准教授 水口 徹
住所：札幌市中央区南 1 条西 16 丁目
TEL：011-611-2111

図6.2-2 箱貼付用ラベル (例)

6.3. 治験薬の保管・管理手順

治験薬は治験薬管理者が管理する。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」に従う。

6.4. 投与用薬液の調整

SVN-2Bペプチド注射液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、専用注射器の中で激しく混ぜて乳化し、投与用薬液とする。投与用薬液は調製後速やかに使用する。

6.5. 併用禁止薬剤・療法

(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

7. 被験者に対する投与

7.1. 治験薬の投与

7.1.1. 用法・用量および投与期間

7.1.1.1. 用量

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。

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

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

3.0mg 群：SVN-2B 3.0mg / 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から、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およ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および10mg/animal）＋アジュバント投与群およ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・出血および発熱等、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結果、0.1 mg/body、1 mg/body、10mg/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、10mg/mL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。追加検討の結果、3mg/mLでは10mg/mLで認められた問題が発生しないことを確認したため、製剤の濃度として上限と考えられる3mg/mLを設定した。この場合、最大投与液量を2mL/man（SVN-2B製剤、アジュバント等量混合のエマルジョンとして）に設定しているため、ヒトにおける最大投与量は3mg/manとなる。

以上より、高用量を3.0mg/body（3mg/mL製剤を使用）、中用量を1.0mg/body（1mg/mL製剤を使用）とし、等比となるよう低用量を0.3mg/mL（1mg/mL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、投与部位数を2カ所とした。

7.1.1.2. 投与方法

本剤1 mLと乳化用の添加剤であるモンタナイド1mL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日ごとに皮下投与する。

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。

【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た報告が多い。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。

7.1.1.3. 投与期間

SVN-2Bを4回投与する。

【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。

7.1.2. 投与開始・減量および増量基準

7.1.2.1. 初回投与開始基準

「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。

7.1.2.2. 次回投与開始基準

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った場合は本剤の投与を中止する。

- (1) 好中球数 1,000 / μ L以上
- (2) 血小板数 75×10^3 / μ L以上
- (3) 非血液毒性 Grade1以下 (皮膚毒性の場合はGrade2以下)

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。

7.1.2.3. 投与量の減量基準

同一被験者内では、治験薬の投与量を減量しない。

7.1.2.4. 投与量の増量基準

同一被験者内では、治験薬の投与量を増量しない。

7.2. 観察・検査スケジュール

試験は以下の手順で行う。各時点での観察・検査の調査項目およびスケジュールを表7.2.に示す。なお、スケジュール通りに規定の観察・検査が実施できない場合には表7.2に示した許容範囲内に規定の観察・検査を実施する。また、以下の記載では投与開始日を“Day1”とし、これを基点とした日数で表記した。

