

## 7.2.1. 被験者特性等の調査項目

### (1) 被験者特性の調査項目

前観察期間中に表7.2.1.に示す項目を調査し、症例報告書に記載する。

表7.2.1 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 classI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、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、アレルギーの有無およびアレルギー名、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：手術部位、手術日 放射線療法：照射部位、治療開始日、最終照射日 薬物療法：薬剤名・療法名、治療開始日、最終投与日

\*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する。

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。

### 7.2.2. 治験薬投与状況の調査

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。

### 7.2.3. 理学的検査および臨床検査等

#### (1) 理学的検査、心電図

表7.2.3-1.に示す項目を検査、測定し、症例報告書に記載する。

表7.2.3-1 理学的検査、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、検査日	・スクリーニング時（登録前30日以内）
【身体計測値】 身長 <sup>*2</sup> 、体重 <sup>*3</sup> 、検査日	・1回目(Day1)、2回目(Day1)、3回目(Day1)、4回目(Day1)：各投与日の投与前 <sup>*1</sup>
【ECOG PS】 ECOG PS、検査日	・最終観察時(Day15)/中止時
【12誘導心電図】 異常所見の有無、異常所見内容、検査日	・スクリーニング時（登録前30日以内） ・最終観察時(Day15)/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。

\*2：スクリーニング時のみ測定する（登録前30日以内）。

\*3：スクリーニング時（登録前30日以内）および最終観察時/中止時のみ測定する。

## (2) 臨床検査

表7.2.3-2.に示す項目を検査、測定し、症例報告書に記載する。

表7.2.3-2 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、検体採取日	・スクリーニング時（登録前 30 日以内） ・1回目(Day1)、2回目(Day1)、3回目(Day1)、4回目(Day1)：各投与日の投与前 <sup>*1</sup>
【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、検体採取日	・最終観察時(Day15)/中止時
【尿検査】尿糖、尿潜血、尿蛋白、尿ウロビリノーゲン、検体採取日	
【妊娠尿検査】妊娠検査結果 <sup>*2</sup> 、検査日	・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、検体採取日	・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する。

\*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。

### 7.2.4. 胸部CT検査

表7.2.4.に示す項目を検査、評価し、症例報告書に記載する。

表7.2.4. 胸部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、検査日	・スクリーニング時（登録前 30 日以内） ・最終観察時(Day15)/中止時

### 7.2.5. 腫瘍病変の評価・観察

腫瘍病変の計測および評価は、RECISTガイドライン (version1.1)<sup>26)</sup>に準拠して実施する。標的病変およ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）で行う。

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。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する。

表7.2.5. 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、評価方法、スライス厚、サイズ、検査日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時（登録前 30 日以内）<sup>*1</sup></li> <li>・最終観察時(Day15) /中止時</li> </ul>
【非標的病変】 非標的病変の有無、臓器、臓器内の非標的病変の数（単発、多発）、評価方法、検査日	
【新病変】 新病変の有無、臓器、病変の詳細部位、評価方法、検査日	
【腫瘍マーカー】 腫瘍マーカー、検査値、検体採取日、単位、正異判定	<ul style="list-style-type: none"> <li>・最終観察時(Day15) /中止時</li> </ul>
【腫瘍縮小効果】 標的病変の評価、非標的病変の評価、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。

#### 7.2.6. 有害事象の観察

「8.2.1.有害事象の定義」で定義する有害事象について、以下の項目を調査する。

- (1) 調査項目：有害事象名、重篤性、発現日、ピーク時重症度、治験薬の処置、当該事象に対する治療の有無および治療内容、治験薬との因果関係、治験薬との因果関係「関連なし」の理由、転帰、転帰日
- (2) 調査時期：治験薬投与開始後から最終観察時/中止時まで。

#### 7.2.7. 併用薬・併用療法

- (1) 調査項目：薬剤名・療法名、投与経路、治療開始日、治療終了日、併用理由
- (2) 調査時期：治験薬投与開始後から最終観察時/中止時まで。

#### 7.2.8. 免疫学的効果

- (1) 調査項目：SVN-2Bペプチド特異的CTL数（テトラマー解析）、SVN-2Bペプチド特異的CTL活性（ELISPOT解析）、検体採取日、採取時刻
- (2) 調査時期：
  - 1) スクリーニング時（登録前30日以内）
  - 2) 最終観察時/中止時

#### 7.2.9. トランスレーショナルリサーチのための保存検体

- (1) 調査予定項目：Survivin-2B蛋白、SVN-2Bペプチドに対する血清抗体価、末梢血における各種サイトカイン濃度などのバイオマーカー
- (2) 調査時期：

免疫学的評価測定時の残余検体を用いて将来実施する。

#### 【設定根拠】

SVN-2Bペプチドワクチンの臨床的効果（腫瘍抑制効果、免疫学的効果）を予測できるサロゲートマーカー将来的に探索するため残余検体を保存する。

#### 7.2.10. 治験の終了

- (1) 調査項目：治験薬最終投与日、中止理由、治験期間終了日
- (2) 調査時期：最終観察時/中止時

#### 7.2.11. 死亡報告

- (1) 調査項目：死亡日、死因
- (2) 調査時期：最終観察時/中止時

## 8. 安全性評価

### 8.1. 調査項目

- (1) 有害事象（治験実施中に発生した有害事象について、CTCAE ver.4.03で評価する）
- (2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
- (3) 医学的に重要な変化（身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図）

### 8.2. 有害事象

#### 8.2.1. 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）、症状または病気をいい、本剤との因果関係の有無は問わない。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。

##### 8.2.1.1. 有害事象の記載

- (1) 有害事象名は、原則として診断名・疾患名（病名）で症例報告書に記載する。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。
- (2) 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判断する。
  - 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。

#### 8.2.2. 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する。

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

### 8.2.3. 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) v4.03－JCOGのGrade分類に従い、Grade推移のうち最高Gradeを採用する。CTCAE v4.03－JCOGに記載のない項目は、CTCAE v4.03－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 付けする。

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。

### 8.2.4. 有害事象の重篤性の判定

有害事象の重篤性は、以下に分類される。

- (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。

### 8.2.5. 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される。

- (1) あり (内容を具体的に記載すること)
- (2) なし

### 8.2.6. 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つの分類から判定される。

- (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）。

### 8.2.7. 有害事象の転帰

有害事象の転帰は以下の5段階で判定される。

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ものの、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ものの、後遺症が残っている。
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。

## 8.3. 副作用

発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」以外のもの）を副作用とする。

### 8.4. 予測できない副作用

最新の治験薬概要書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質または重症度が記載内容と一致しないものを予測できない副作用とする。

## 8.5. 有害事象の記録と報告

### 8.5.1. 有害事象の記録

治験薬の初回投与開始から最終観察終了日までに発現したすべての有害事象について、その有害事象の内容、程度（重症度、重篤性）、発現日、回復日または転帰確認日、処置、転

帰、治験薬との因果関係等、必要事項を症例報告書の有害事象欄に詳細に記入する。治験薬との因果関係が「関連なし」と判定した場合はその根拠を症例報告書に記入する。

なお、治験期間終了日の時点で未回復の事象については、被験者の治験期間終了日までの経過を症例報告書に記入する。以降、因果関係が否定できない有害事象の経過については、副作用調査用紙に記入する。

### 8.5.2. 重篤な有害事象の報告

#### (1) 重篤な有害事象発現時の報告

治験責任医師または治験分担医師は、治験薬投与開始後、治験期間中および投与終了後14日目（Day15）まで（それ以前に後治療を開始する等の理由により治験を終了する場合は、治験終了日まで）に重篤な有害事象を認めた場合および治験期間終了日以降であっても治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を認めた場合は、直ちに医療機関の長に重篤な有害事象に関する報告書で報告する。

さらに、治験責任医師は、治験の継続等に関する治験審査委員会の意見に基づく医療機関の長の指示による治験計画の変更等に関する指示を受ける。

#### (2) 自ら治験を実施する者からの情報提供

自ら治験を実施する者は、すべての重篤で予測できない副作用等の情報を得た場合および被験者の安全性に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、または治験継続に関する治験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を得た場合、速やかに医療機関の長に連絡する。

### 8.6. 有害事象発現時の被験者フォローアップ

治験責任医師または治験分担医師は、治験薬投与開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、治験の継続が困難と判断した場合は、治験を中止しその後の経過を観察する。なお、治験終了・中止時に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、回復または軽快するまで可能な限り観察を継続する。ただし、治験責任医師または治験分担医師が本治験の影響は消失しており、被験者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。



## 9. 有効性評価

### 9.1. 調査項目

#### 9.1.1. 免疫学的評価

##### 9.1.1.1. HLA-A\*2402/SVN-2Bテトラマー解析およびELISPOT解析

末梢血のHLA-A\*2402/SVN-2Bテトラマー陽性CTL存在頻度および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する。

#### リンパ球の回収と保存

40mlの末梢血をヘパリン採血し、リンフォプレップを用いてリンパ球分画を回収する。その際、血漿分画も回収し、凍結保存する。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する。

#### 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ペプチドを添加する。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、 $37^\circ\text{C}$ で培養する。培養期間中およそ2日ごとに半量の培地を交換する。7~10日間培養後、テトラマー解析およびELISPOT解析を実施する。

#### 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、 $5 \sim 10 \times 10^5/\text{ml}$ の濃度に調節する。蛍光標識テトラマー試薬 (MBL社製) を加え、室温で30分間反応させる。その後に蛍光標識抗CD8抗体を加えて室温で20分間反応させる。常法に従って細胞を洗浄、固定した後に、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の頻度を検出する。

ELISPOT解析は、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)上に撒く。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、 $37^\circ\text{C}$ で24時間培養した後、プレートを洗浄し、抗IFN- $\gamma$ 抗体で染色する。ELISPOT分析機を用いて、スポット数をカウントする。

#### 9.1.2. 腫瘍縮小効果

RECISTガイドライン (version1.1) に準拠して以下の判定で腫瘍縮小効果を評価する<sup>26)</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10mm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段階で評価する。

(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

## 10. 個々の被験者の治験の中止基準および中止時の処置

### 10.1. 中止基準

#### 10.1.1. 被験者に対する投与または評価の打ち切り

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。

- (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相当と認めた場合。

#### 10.1.2. 中止時の処置

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。

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する。また、最終観察時の必須項目として規定されている観察・検査および評価を可能な範囲で行う。

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。

## 11. 統計解析

### 11.1. 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。

#### (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する症例。

#### (4) 不完全例

##### 1) 中止例

「10.1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。

### 11.2. 解析対象集団の定義

#### 11.2.1. 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する。ただし、GCP不遵守例は安全性解析対象集団から除外する。

#### 11.2.2. 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する。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する。

##### 11.2.2.1. 治験実施計画書に適合した対象集団 [PPS]

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する。

##### 11.2.2.2. 最大の解析対象集団 [FAS]

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全ての症例を最大の解析対象集団 (FAS) とする。

### 11.3. 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する。

#### 11.4. 解析方法

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

##### 11.4.1. 被験者特性

解析対象集団FASとする。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する。

##### 11.4.2. 安全性

解析対象集団はFASとする。必要に応じて安全性評価不能例も解析対象とする。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する。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する。

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

##### 11.4.3. バイオマーカー

検査値の分布または要約統計量を推定する。

##### 11.4.4. 有効性

解析対象集団はPPSとする。腫瘍病変の計測および評価の結果を一覧にする。

#### 11.5. 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）

##### 【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Grade3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、副作用発症例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11.5の通りである。

Grade3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、Grade3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。

また、Grade3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る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Grade3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11.5 副作用発症割合の点推定値および95%信頼区間

Grade3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例および $\text{Log}_{10}(1 + \text{CTL}_{\text{pre}})$ 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。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。

## 12. 原データの特定および原資料等の直接閲覧

### 12.1. 原データの特定

本治験における原資料とは、以下のものをいう。

- (1) 被験者の同意および情報提供に関する記録
- (2) 診療録、看護記録、臨床経過記録表、検査データ類（CT、MRI、X線、エコー等の画像類）、被験者登録用紙など、症例報告書作成の元となった記録
- (3) 本治験で規定された治療に関する記録（治験薬管理表等）
- (4) 治験薬の投与に関する記録

なお、以下のデータについては症例報告書に直接記録するとともに、症例報告書を原データとして取り扱うことができる。

- (1) 治験責任医師および治験分担医師のコメント
- (2) 投与状況：用量変更理由、投与延期理由
- (3) 病変の観察：標的病変（臓器、病変の詳細部位、サイズ）、非標的病変（臓器、病変の有無、同一臓器内での単発・多発の別）、新病変（臓器）、腫瘍縮小効果判定
- (4) 12誘導心電図：異常所見およびその内容
- (5) CT検査：異常所見およびその内容
- (6) 併用療法：投与経路、併用理由
- (7) 有害事象：重篤性・重症度判定、治験薬との因果関係、転帰、転帰日
- (8) 治験の終了：中止理由、死亡報告（治験薬との因果関係）

### 12.2. 原資料等の直接閲覧

治験責任医師および実施医療機関は、自ら治験を実施する者が指名したモニターによるモニタリング、自ら治験を実施する者が指名した監査担当者による監査、治験審査委員会および規制当局等による調査時には、原資料等のすべての治験関連記録をモニター、監査担当者、治験審査委員会委員、GCP調査官に供し、これに協力するものとする。

なお、実施医療機関は、治験責任医師と協議の上、直接閲覧の方法、実施時期、原資料の特定および閲覧項目等を決定する。

## 13. 治験の品質管理および品質保証

### 13.1. 治験の品質管理および品質保証

実施医療機関および治験責任医師は、データの品質管理およ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およ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う。

### 13.2. 本治験における品質管理および品質保証

実施医療機関および治験責任医師は、データの品質管理およ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およ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う。

#### 13.2.1. 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。
- (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。
- (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。
- (4) 治験責任医師は症例報告書等のデータが正確および完全であることを確認する。
- (5) モニターは被験者の人権、安全およ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および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する。
- (6) 治験責任医師およ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。
- (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する。

#### 13.2.2. 品質保証

- (1) 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および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省令および治験実施計画書に従って実施されたことを保証する。



## 14. 倫理

### 14.1. 治験の倫理的実施

本治験は、薬事法第14条第3項および第80条の2に規定された基準ならびにGCP省令およ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する。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、福祉および安全を最大限確保する。

### 14.2. 治験審査委員会

本治験実施計画書およびその改訂については、倫理的、科学的およ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る。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する。このため、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する。

### 14.3. 被験者の人権保護

- (1) 治験責任医師および治験分担医師は、被験者の選定にあたって、人権保護の観点ならびに選択基準および除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、治験責任医師等との依存関係、他の治験への参加の有無を考慮の上、治験の参加を求めることの適否を慎重に検討する。
- (2) 治験責任医師が有害事象およびその他の治験関連データを報告する場合は、治験責任医師が各被験者に割り付けた被験者識別コード等を用い、被験者の機密保護に配慮する。
- (3) 治験責任医師、治験審査委員会および規制当局は、原資料の直接閲覧にあたり、被験者の秘密を保全する。また、治験の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

## 15. データの取扱いと記録の保存

### 15.1. 症例報告書の作成

- (1) 治験薬が投与されたすべての被験者の症例報告書を作成する。
- (2) 治験責任医師、治験分担医師、または治験協力者は下記の「症例報告書の変更または修正に関する手引き」に従って、症例報告書の作成および入力内容の変更または修正を行う。なお、診療録からの転記等、医学的判断を伴わない内容については、治験協力者が記載することも可とする。
- (3) 黒または青のボールペンまたはインクで記載する。
- (4) 選択形式の記載欄には、該当事項を選択する。
- (5) 記載形式の記載欄には、該当事項または該当データを記載する。
- (6) 記載必須欄が空欄の場合には記載洩れと区別するため、その理由（未実施、該当せず等）または斜線を記載する。

## 15.2. 症例報告書の変更、修正

症例報告書の変更または修正は「症例報告書の変更または修正の手引書」に従う。

### (1) 原本を登録事務局に提出する前

変更または修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。すなわち、症例報告書の内容を直接変更または修正する場合は二重線等にて変更または修正前の記載内容が分かるように変更または修正し、変更または修正箇所に捺印または署名および変更または修正日を記載する。修正液は使用しない。重大な変更または修正については理由を記載する。

### (2) 原本を登録事務局に提出した後

別途規定する変更または修正専用の用紙を使用する。

## 15.3. 症例報告書の提出

- (1) 治験責任医師、治験分担医師または治験協力者は本治験実施計画書に従って症例報告書に正確に記載し、これに記名・捺印または署名する。
- (2) 治験責任医師は治験分担医師が症例報告書を作成した場合は、その内容について確認した上でこれに記名・捺印または署名する。
- (3) 治験責任医師は被験者ごとの検査等の終了後、速やかに登録事務局に症例報告書を提出する。また、その写しを保存する。
- (4) 治験責任医師は登録事務局に提出する症例報告書が、正確、完全で読みやすく提出時期が適切であることおよび被験者の識別に被験者識別コードを用いていることを保証する。
- (5) 症例報告書の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。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て保存する。

## 15.4. 記録の保存

### 15.4.1. 治験責任医師が保存する記録類

治験責任医師は、本治験において得られた治験に関する記録（文書およびデータを含む）およびGCP省令で規定された保存すべき必須文書を次の(1)または(2)のうち遅い日までの期間保存する。

これらの記録は、安全な場所で保存し、監査または査察等、必要な場合に容易かつ迅速に取り出すことができるように保管する。

- (1) 治験薬に係る製造販売承認を受ける日（治験により収集した臨床試験の試験成績に関する資料を承認申請書に添付しないことを実施医療機関の長に通知した場合には、通知した日から3年が経過した日）
- (2) 治験の中止または終了後3年が経過した日

なお、記録の一部については、治験責任医師は対象となる文書を特定し、当該実施医療機関に保存を行わせることができる。

### 15.4.2. 実施医療機関において保存する記録類

実施医療機関の長が定めた保管責任者は、治験責任医師からの依頼書、終了報告書等の書

類、治験薬概要書、治験実施計画書、治験分担医師・治験協力者リスト、治験審査委員会の審議に関する記録および資料、覚書、スクリーニング名簿、同意に関する記録、診療録、臨床経過記録表、検査データ類（CT、MRI、X線、エコー等の画像類、12誘導心電図、臨床検査結果）、症例報告書の写し、治験薬納品書、返却治験薬受領書、治験薬管理表等のGCP省令において実施医療機関が保存すべき資料とされたものおよびその他必要な資料などGCP省令に規定する実施医療機関において保存すべき必須文書を次の(1)または(2)のうち遅い日までの期間保存する。ただし、治験責任医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、実施医療機関は保存期間および保存方法について治験責任医師と協議する。

- (1) 治験薬に係る製造販売承認日（開発の中止もしくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には開発中止が決定された、もしくは申請書に添付されない旨の通知を受けた日から3年が経過した日）
- (2) 治験の中止または終了後3年が経過した日

#### 15.4.3. 治験審査委員会において保存する記録類

治験審査委員会の設置者は、標準業務手順書、委員名簿（各委員の資格を含む）、委員の職業および所属のリスト、提出された文書、会議の議事録要旨および書簡等の記録を次の(1)または(2)のうち遅い日までの期間保存する。ただし、治験責任医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、治験審査委員会の設置者は保存期間および保存方法について治験責任医師と協議する。

- (1) 治験薬に係る製造販売承認日（開発の中止もしくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には開発中止が決定された、もしくは申請書に添付されない旨の通知を受けた日から3年が経過した日）
- (2) 治験の中止または終了後3年が経過した日

また、治験責任医師または治験調整医師は、治験により収集した臨床試験の試験成績に関する資料を承認申請書に添付しないことを決定した場合、治験薬の製造販売承認が得られた場合、あるいは承認に至らず開発中止を決定した場合には、その旨とその理由を実施医療機関の長および審査を行った治験審査委員会の設置者に文書により通知する。

## 16. 治験の費用負担と補償

### 16.1. 治験治療に関する費用

本治験の治療に要する費用は、札幌医科大学が負担する。

- (1) 本治験で使用される治験薬
- (2) 治験薬投与期間中のすべての検査・画像診断等に係わる費用は保険外併用療養費
- (3) 被験者負担軽減費については、治験審査委員会にて審議の後、札幌医科大学病院長の許可を得た上、被験者に支払う。

### 16.2. 資金源および利益相反

本治験は、厚生労働省科学研究費補助金の助成を受け、実施される。

本治験において起こり得る利益相反について、治験責任医師および治験分担医師は医療機関に対して自己申告を行い、医療機関の規定に従い対応する。

### 16.3. 健康被害に関する補償

本治験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合、当該実施医療機関の治験責任医師は、治療体制を整えるとともに、被験者に最善の治療を提供するものとし、金銭による補償は行わない。

## 17. 治験実施計画書の遵守、逸脱または改訂

### 17.1. 治験実施計画書の改訂

- (1) 治験責任医師は被験薬の品質、有効性および安全性に関する事項、そのほか治験を適正に行うために重要な情報を知った時は、必要に応じ当該治験実施計画書を改訂する。
- (2) 治験責任医師は治験実施計画書および症例報告書の見本を改訂する時は、改訂した治験実施計画書および症例報告書の見本を実施医療機関の長および実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に提出する。治験審査委員会および実施医療機関の長の指示により治験実施計画書が改訂される場合も同様とする。

### 17.2. 治験実施計画書からの逸脱

- (1) 治験責任医師または治験分担医師は、本治験実施計画書を遵守して治験を実施する。
- (2) 治験責任医師または治験分担医師は本治験実施計画書からの逸脱が生じた場合には、それに該当するすべての事項およびその理由を記載した記録を作成する。
- (3) 治験責任医師は、逸脱した行為のうち被験者の緊急の危険を回避するためなど、医療上やむを得ない理由により、本治験実施計画書に従わなかった場合には、実施医療機関の長にその旨および理由を記載した文書をただちに提出する。なお、提出された内容については、実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に提出してその承認を得るとともに、実施医療機関の長の了承を得る。