

#### 6.5.2 効果安全性評価委員会事務局

札幌医科大学

〒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

連絡先 : 病理学第一講座 准教授 鳥越 俊彦

#### 6.5.3 免疫・病理学的評価委員

札幌医科大学 病理学第一講座 教授 佐藤 昇志

札幌医科大学 病理学第一講座 准教授 鳥越 俊彦

〒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

##### 【主な業務内容】

抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 解析 (テトラマー、ELISPOT)、血清抗体価測定、末梢血各種サイトカイン濃度測定、腫瘍組織の抗原免疫組織染色解析、腫瘍組織の HLA class I 発現解析、腫瘍組織における T 細胞免疫組織染色解析、新規バイオマーカーの探索を実施した。

#### 6.6 治験薬製造責任者

札幌医科大学附属病院 第1外科 准教授 水口 徹

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL : 011-611-2111 FAX : 011-621-8059 (病院課)

##### 【主な業務内容】

原薬保管、治験薬製造に係る手順書に基づく治験薬の製造を行った。

#### 6.7 治験薬管理者

札幌医科大学附属病院 薬剤部 宮本 篤

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL : 011-611-2111 FAX : 011-621-8059 (病院課)

##### 【主な業務内容】

治験薬の管理に関する手順書に基づく治験薬の管理を行った。

#### 6.8 資料保管責任者

診療録、検査データ、同意文書等 : 診療科長

札幌医科大学附属病院 第1外科 教授 平田 公一

治験審査に関する文書 : 治験センター長

札幌医科大学附属病院 薬剤部 宮本 篤

治験薬に関する記録 : 治験薬管理者

札幌医科大学附属病院 薬剤部 宮本 篤

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL : 011-611-2111 FAX : 011-621-8059 (病院課)

##### 【主な業務内容】

資料の管理に関する手順書に基づく治験に関する資料の保管を行った。

## 6.9 実施医療機関および治験責任医師

### 6.9.1 実施医療機関

札幌医科大学附属病院

〒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

### 6.9.2 治験責任医師

札幌医科大学附属病院第1外科 准教授 水口 徹 (自ら治験を実施する者)

#### 【主な業務内容】

治験実施計画書、症例報告書の見本、同意文書・説明文書の作成および改訂、被験者の選定および同意の取得、治験の実施、被験者に対する医療および情報の提供、治験分担医師および治験協力者への指導および監督、資料および情報の提供、モニタリングおよび監査への協力、治験実施計画書からの逸脱または変更および有害事象の報告、症例報告書の作成、必須文書の保存を行った。

## 7. 緒言

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<sup>1)</sup>。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、サバイピンをはじめとする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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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用する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<sup>3)~5)</sup>、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<sup>2)</sup>。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<sup>2), 6), 7)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。

一般に8~11個の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内また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<sup>9)</sup>、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<sup>10)</sup>、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<sup>8)</sup> (図7.1参照)。

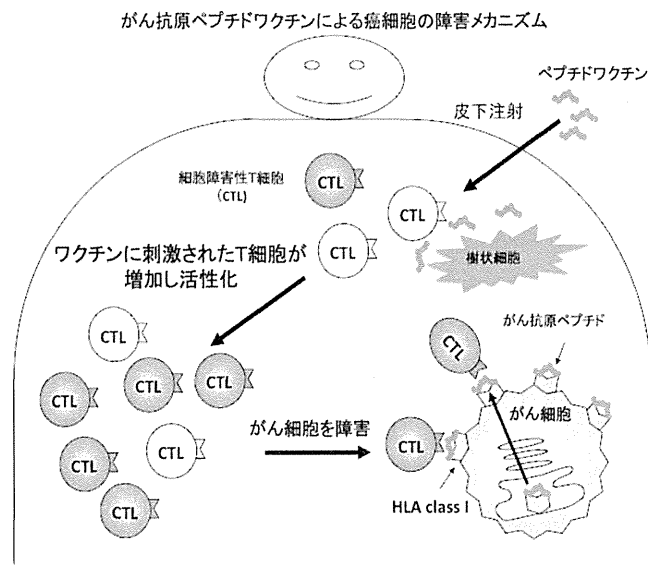


図7.1 がんワクチンの作用メカニズム

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により生体内に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」<sup>11)</sup>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（「9.4.4.治験における用量の選択」参照）に基づき設定した。これらのことから、本治験は科学的小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。

## 8. 治験の目的

本治験の目的は、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ことであり、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ことである。

## 9. 治験の計画

### 9.1 治験の種類およびデザイン

#### 9.1.1 治験の種類

本治験は単施設、非盲検、中央登録方式、無作為化、用量比較試験である。

## 9.1.2 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9.1.2-1に示す。本治験では、治験薬投与日をDay 1とした。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確立されてい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ものとした。

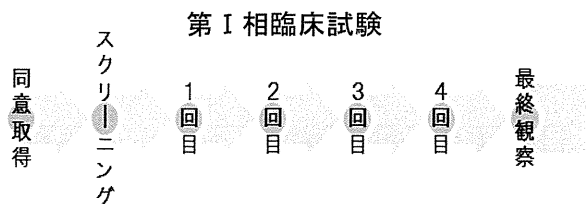


図9.1.2-1 本治験のスケジュール

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）

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<sup>12)</sup>、<sup>13)</sup>、乳がん17例<sup>14)</sup>、口腔がん11例<sup>15)</sup>、膀胱がん9例<sup>16)</sup>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あった。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した。

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は、新たな被験者を追加するものとした。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ものとした。

## 9.1.3 検討した被験者母集団および計画された症例数

### 9.1.3.1 治験対象

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し、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、文書による同意を取得した（詳細は「5.3 患者への情報および同意」参照）。次いで、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し、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した。

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した。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、内容を確認するものとした。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、登録計画書に従って登録番号を付番し、投与群を割付けた。

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た。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治験責任医師または治験分担医師に連絡した。被験者の治験への登録手順の概略を図9.1.3.1-1に示した。

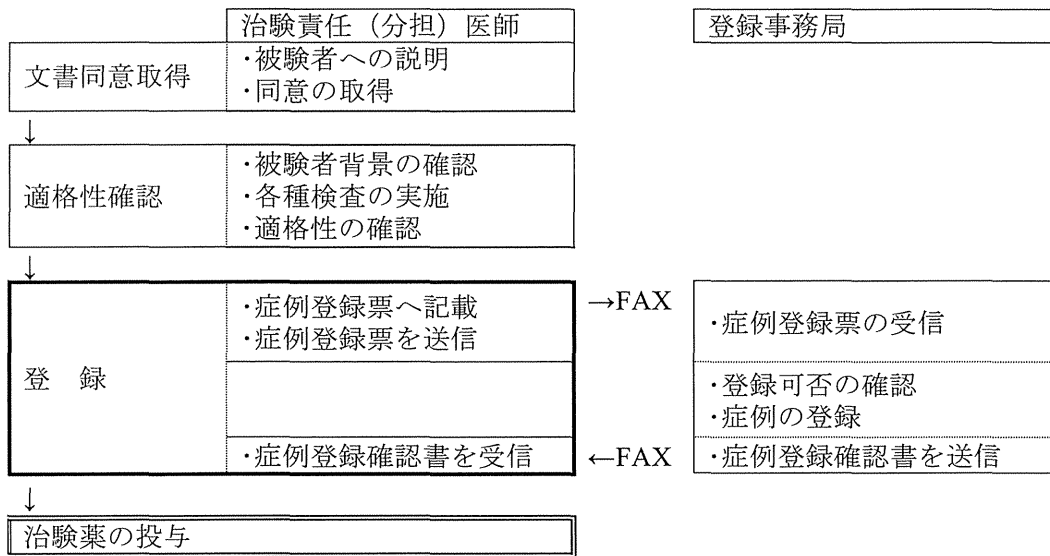


図9.1.3.1-1 治験薬投与までの流れ

### 9.1.3.2 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）とした。

### 9.1.4 盲検化の水準と手法

本試験は非盲検試験であり、盲検化の適用はなかった。

### 9.1.5 対照の種類

本試験は非盲検、無作為化、用量比較試験であり、対照は設定しなかった。

### 9.1.6 治療への割付方法

被験者は、0.3 mg 群、1.0 mg 群、3.0 mg 群の各投与群に無作為に割付けた。

### 9.1.7 投与期間

SVN-2Bを4回投与した。

#### 【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。

## 9.1.8 設置した各事務局/委員会とその役割

### 9.1.8.1 治験調整事務局

自ら治験を実施する者が行う各種業務を調整し、支援するとともに、効果安全性評価委員会の事務局業務も行った。

### 9.1.8.2 登録事務局

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した。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、標準治療を行うものとした。

### 9.1.8.3 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の評価、用量制限毒性の評価、治験の継続・変更・中止または中断等の提言を行うために設置した。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し、安全性データの評価は、別途定める手順書に沿って実施した。本委員会は、本治験薬の安全性に顕著な問題が認められた場合には、自ら治験を実施する者に治験の中止を提言するものとした。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ものとした。

## 9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

本治験は有効な治療法のない進行消化器がん患者における SVN-2B 単独投与時の安全性を検討し、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ことを目的としているため、対象を進行消化器がん患者に設定した。下記選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者を選択した。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、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、文書による同意を取得した。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した。ただし、他治療が施行された場合、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ものとした。

## 9.3 治験対象母集団の選択

### 9.3.1 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1) かつ2)、または1) かつ3) のいずれかに該当する患者
  - 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  
 $\text{CTL}_{\text{pre}}$ ：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

#### 【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」<sup>11)</sup>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」<sup>11)</sup>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」<sup>11)</sup>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」<sup>11)</sup>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」<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。

#### 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、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。治験期間中に被験者本人およびパートナーの妊娠を希望する患者。効果の高い避妊法を行えない患者。
- (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。

### 9.3.3 患者の治療または評価の打ち切り

#### 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) 安全性およ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、倫理性および薬効評価の上で治験責任医師また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・検査およ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

治験責任医師または治験分担医師は、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：サバイビン 2B

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

分子量：943.1

#### 9.4.2.2 剤型および含量

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 包装および表示

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）および 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10 mg/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および投与方法・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。0.3mg群の場合には、SVN-2B注1mg製剤0.3mLと生理食塩水0.7mLの割合に調整して使用した。患者にはSVN-2Bをそれぞれ0.3、1.0、3.0 mg/body/2週の用量で4回皮下投与した。

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 投与開始・減量および増量基準

##### 9.4.7.1 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こととした。

##### 9.4.7.2 2回目以降の投与開始基準

2回目以降の投与開始に際しては、投与前に以下の基準をすべて満たすことを確認することとした。

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こととした。

- (1) 好中球数 1,000 / $\mu$ L以上
- (2) 血小板数  $75 \times 10^3$  / $\mu$ 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とした。

##### 9.4.7.3 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とした。

#### 9.4.8 前治療および併用療法

##### 9.4.8.1 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 |

また、ステロイド剤の投与 (経口、静注) を必要としている患者を除外した。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。

##### 9.4.8.2 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。

#### 9.4.8.2.1 併用禁止薬剤・療法

以下の治療およ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（輸血、血液製剤など。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

#### 9.4.8.2.2 併用可能薬剤・療法

併存疾患の治療または有害事象に対する処置は、「9.4.8.2.1 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・増悪または有害事象の出現による用法・用量の変更および新たな薬剤（「9.4.8.2.1 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。

### 9.4.9 治療方法の遵守

#### 9.4.9.1 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または治験分担医師が直接あるいはその指導の下で行ったため、服薬の指導は不要とした。

#### 9.4.9.2 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。

### 9.5 有効性および安全性の項目

#### 9.5.1 有効性および安全性の評価項目およびフローチャート

##### 9.5.1.1 観察、検査、調査項目および時期

試験は以下の手順で行った。観察、検査、調査項目および時期を表 9.5.1.1-1 に示した。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 9.5.1.1-1 に示した許容範囲内に規定の観察・検査を実施した。また、以下の記載では投与開始日を「Day 1」とし、これを基点とした日数で表記した。



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      | 登録番号、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 遺伝子型（HLA-A（DNA タイピング））*1、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 プラスト、ConA プラスト）、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。

### 9.5.1.3 臨床検査

表 9.5.1.3-1 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、治験責任医師また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）。検体の測定は実施医療機関にて実施した。

表 9.5.1.3-1 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）<br>・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*1<br>・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*2  | ・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 臨床検査基準値

各臨床検査項目は表 9.5.1.4-1 に示す施設内臨床検査基準値に基づいて評価した。但し、白血球分画については、後述する（12.4.2.3）臨床的に重要な異常の評価基



準（Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver.4.03-JCOGのGrade分類基準）に合わせ、比率（%）とともに、個数/ $\mu\text{L}$ でも表示した。また、好中球およびリンパ球については下限値をそれぞれ、1,500/ $\mu\text{L}$  および 800/ $\mu\text{L}$ 、好酸球については上限値を 500/ $\mu\text{L}$  とした。

表9.5.1.4-1 施設内臨床検査基準値

| 分類      | 項目            | 単位                          | 基準値男性                | 基準値女性                |
|---------|---------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| 血液学的検査  | 白血球           | $\times 10^3 / \mu\text{L}$ | 3.9~9.8              | 3.5~9.0              |
|         | 赤血球           | $\times 10^6 / \mu\text{L}$ | 4.30~5.70            | 3.80~5.00            |
|         | 白血球分画         |                             |                      |                      |
|         | 好中球           | % ( $/\mu\text{L}$ )        | 37~79<br>(1500~7742) | 37~79<br>(1500~7110) |
|         | リンパ球          | % ( $/\mu\text{L}$ )        | 14~53<br>(800~5194)  | 14~53<br>(800~4770)  |
|         | 単球            | % ( $/\mu\text{L}$ )        | 2~7<br>(78~686)      | 2~7<br>(70~630)      |
|         | 好酸球           | % ( $/\mu\text{L}$ )        | 0~7<br>(0~500)       | 0~7<br>(0~500)       |
|         | 好塩基球          | % ( $/\mu\text{L}$ )        | 0~1<br>(0~98)        | 0~1<br>(0~90)        |
|         | ヘモグロビン        | g/dL                        | 13.4~17.6            | 11.1~15.1            |
|         | ヘマトクリット       | %                           | 39.6~52.0            | 33.5~45.0            |
|         | 血小板           | $\times 10^3 / \mu\text{L}$ | 127~356              | 132~368              |
| 血液生化学検査 | BUN           | mg/dL                       | 6~20                 |                      |
|         | 尿酸            | mg/dL                       | 2.5~7.0              |                      |
|         | 総蛋白           | g/dL                        | 6.5~8.0              |                      |
|         | アルブミン         | g/dL                        | 3.7~5.2              |                      |
|         | 総ビリルビン        | mg/dL                       | 0.2~1.2              |                      |
|         | 総コレステロール      | mg/dL                       | 120~219              |                      |
|         | トリグリセリド       | mg/dL                       | 40~149               |                      |
| 血液生化学検査 | クレアチニン        | mg/dL                       | 0.6~1.0              | 0.5~0.9              |
|         | C K           | IU/L                        | 71~220               | 45~160               |
|         | Na            | mEq/L                       | 135~150              |                      |
|         | K             | mEq/L                       | 3.5~5.3              |                      |
|         | CL            | mEq/L                       | 95~108               |                      |
|         | Ca            | mg/dL                       | 8.4~10.4             |                      |
|         | ALP           | IU/L                        | 110~370              |                      |
|         | AST           | IU/L                        | 11~39                |                      |
|         | ALT           | IU/L                        | 5~40                 |                      |
|         | $\gamma$ -GTP | IU/L                        | 9~70                 | 6~35                 |
|         | LDH           | IU/L                        | 119~229              |                      |
| 尿検査     | 尿糖            |                             | (-)                  |                      |
|         | 尿潜血           |                             | (-)                  |                      |
|         | 尿蛋白           |                             | (-)                  |                      |
|         | 尿ウロビリノーゲン     | mg/dL                       | 0.1~1.0              |                      |
| 腫瘍マーカー  | CEA           | ng/mL                       | 0~5.9                |                      |
|         | CA19-9        | ng/mL                       | 5.9~37.0             |                      |
|         | PIVKA         | mAU/mL                      | 0~40                 |                      |

### 9.5.1.5 身体診察、心電図

表 9.5.1.5-1に示す項目を検査、測定し、症例報告書に記載した。

表 9.5.1.5-1 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）<br>・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><br>・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）<br>・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）。

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

### 9.5.1.6 胸腹部 CT 検査

表 9.5.1.6-1に示す項目を検査、評価し、症例報告書に記載した。

表 9.5.1.6-1 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）<br>・最終観察時（Day 15）/中止時 |

### 9.5.1.7 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（version 1.1）<sup>11)</sup> に準拠して実施した。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9.5.1.7-1 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、評価方法、スライス厚、サイズ、合計値 | ・スクリーニング時（登録前 30 日以内） <sup>*1</sup><br>・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、検査値、正異判定                     |   |
| 【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               | ・最終観察時（Day 15）/中止時  |

\*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。

## 9.5.1.8 治験の安全性を確保するための事項

### 9.5.1.8.1 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。

### 9.5.1.8.2 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。

なお、同意取得時に未実施の項目が以降の検査時（または中止時）において異常である場合は、被験者の生理的変動範囲およ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。

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。

### 9.5.1.8.3 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。 |

### 9.5.1.8.4 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。

### 9.5.1.8.5 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。