

- 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ものとした。

9.5.1.8.6 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した。

- (1) あり（内容を具体的に記載すること）
- (2) なし

9.5.1.8.7 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つの分類から判定した。

- (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）。

9.5.1.8.8 有害事象の転帰

有害事象の転帰は以下の5段階で判定した。

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が、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が、後遺症がある。
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。

9.5.2 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）を副作用とした。

9.5.3 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した。

9.5.4 測定項目の適切性

安全性評価に使用される一般的な検査項目および非臨床試験の結果を考慮し、確認が必要であると判断された項目と被験薬物の安全性および有効性を評価できる測定時期を設定した。

9.5.5 安全性の評価に関する項目

本試験の主要評価項目は安全性であり、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12誘導心電図について検討した。これらの項目は臨床試験の一般的な安全性評価項目であり設定した。

9.5.6 有効性の評価に関する項目

有効性に関する評価項目（副次的評価項目）は、有効性の免疫学的効果および腫瘍縮小効果とした。

9.5.6.1 免疫学的評価

末梢血のHLA-A*2402/SVN-2Bペプチド特異的CTL数（テトラマー解析）およびSVN-2Bペプチド特異的CTL活性（ELISPOT解析）を測定した。これらは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。

リンパ球の回収と保存

40 mLの末梢血をヘパリン存在下採取し、リンフォプレップを用いてリンパ球分画を回収した。その際、血漿分画も回収し、凍結保存した。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°C または液体窒素に凍結保存した。

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ペプチドを添加した。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°C で培養した。培養期間中、およそ2日ごとに半量の培地を交換した。7~10日間培養後、テトラマー解析およびELISPOT解析を実施した。

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、 $5\sim 10\times 10^5/\text{mL}$ の濃度に調節した。蛍光標識テトラマー試薬（MBL社製）を加え、室温で30分間反応させた。次いで、蛍光標識抗CD8抗体を加えて室温で20分間反応させた。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の頻度を検出した。

ELISPOT解析では、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- γ 抗体をコートしたELISPOTプレート（Beckton Dickinson Bioscience社製）上に撒いた。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°C で24時間培養した後、プレートを洗浄し、抗IFN- γ 抗体で染色した。ELISPOT分析機を用いて、スポット数をカウントした。

9.5.6.2 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¹¹⁾。

治療開始前と 4 回目投与終了後に身体診察と画像診断による病巣の評価を行った。

(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10 mm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ヵ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ヵ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

9.5.7 薬物濃度の測定

本治験薬はバイオ医薬品であり、その代謝は各アミノ酸への分解であり、一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は必要ないとされていることから、本項目に関連する試験は実施しなかった。

9.6 データの品質保証

9.6.1 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った。

9.6.2 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ものとした。
- (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「10.2 治験実施計画書からの逸脱」に従うものとした。
- (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、保存するものとした。
- (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した。
- (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した。
- (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ものとした。
- (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した。

9.6.3 品質保証

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ものとした。

9.6.4 原資料等の直接閲覧

9.6.4.1 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とした。

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）

9.6.4.2 原資料の直接閲覧

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した。

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した。

9.6.5 データの取り扱いと記録の保存

9.6.5.1 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した。

(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った。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した。

(3) 黒または青のボールペンまたはインクで記載した。

(4) 選択形式の記載欄には、該当事項を選択した。

(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した。

(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）または斜線を記載した。

9.6.5.2 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」に従った。

(1) 原本をデータ管理を行う者に提出する前

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

いとす。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した。修正液は使用不可とした。重大な変更または修正については理由を記載した。

(2) 原本をデータ管理を行う者に提出した後

別途規定する変更または修正専用の用紙を使用した。

9.6.5.3 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・捺印または署名した。
- (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とした。
- (3) 治験責任医師は、被験者ごとの検査等の終了後、速やかにデータ管理を行う者に症例報告書を提出した。また、その写しを保存した。
- (4) 治験責任医師は、データ管理を行う者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とした。
- (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とした。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とした。

9.6.5.4 記録の保存

9.6.5.4.1 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とした。

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とした。

- (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とした。

9.6.5.4.2 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とした。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とした。

- (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

9.6.5.4.3 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とした。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とした。

- (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とした。

9.7 治験実施計画書で計画された統計手法および症例数の決定

9.7.1 統計および解析計画

9.7.1.1 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ものとした。

- (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した症例。

(4) 不完全例

1) 中止例

「9.3.3.1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。

9.7.1.1.1 解析対象集団の定義

9.7.1.1.1.1 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した。ただし、GCP 不遵守例は安全性解析対象集団から除外するものとした。

9.7.1.1.1.2 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した。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した。ここで、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し、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すべての症例を含む母集団を FAS とした。

9.7.1.1.2 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した。

9.7.1.1.3 解析方法

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

9.7.1.1.3.1 被験者特性

解析対象集団は FAS とし、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した。

9.7.1.1.3.2 安全性

解析対象集団は FAS とし、必要に応じて安全性評価不能例も解析対象に加えるものとした。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した。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した。

臨床検査値、バイタルサインの経時的推移を、一覧、散布図、シフトテー

ブルなどを用いて記述した。

9.7.1.1.3.3 バイオマーカー

検査値の分布または要約統計量を推定した。

9.7.1.1.4 有効性

解析対象集団は PPS とし、腫瘍病変の計測および評価の結果を一覧にした。

9.7.1.2 解析計画

統計計画は治験実施計画書に基づいて統計解析責任者が作成した。

9.7.2 症例数の決定

目標症例数は、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。

【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Grade 3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9.7.2-1の通りである。

Grade 3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、Grade 3以上の副作用発症数が2例以上の場合には、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。

Grade 3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らない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Grade 3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9.7.2-1 副作用発症割合の点推定値および95%信頼区間

Grade 3 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%

Grade 3 以上の副作用発症数	発症割合	95%信頼区間	
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

ペプチドがんワクチンの場合、有効性、安全性ともに直線的な用量反応関係が得られないことと、今回設定した用量では、これまでの知見から、最高用量であっても十分な安全性が確保されていると考えられることから、総症例数に基づいて副作用発症率を推定した方が、精度の観点から優れていると考えた。

各群の症例数に関しては、通常の抗がん剤試験における許容可能な副作用出現率である33.3%の副作用を検出する確率が86.8%あり検出力80%で観測可能な副作用発症率が27.5%となる5例を選択した（下表参照）。

n	33.3%の発症率の副作用を観測する検出力	検出力80%で観測可能な副作用の発症率
3	70.4%	41.5%
4	80.2%	33.1%
5	86.8%	27.5%
6	91.2%	23.5%

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で共通と仮定すると、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。

9.8 治験の実施または計画された解析に関する変更

1) 治験実施計画書およびその変更

治験実施計画書の作成／改訂の履歴を表 9.8-1 に示した。

各治験実施計画書およびその改訂内容については付録 16.1.1 に示した。

表 9.8-1 治験実施計画書の作成／改訂の履歴

版数	作成／改訂日	主な改訂内容
第 1.0 版	2012 年 5 月 24 日	初版
第 1.01 版	2012 年 6 月 27 日	誤記修正および用語の統一、0.3 mg 群投与時の治験薬調整方法の追記、被験者背景の調査項目（T 細胞芽球化検査）の追加、原疾患に対する前治療（放射線療法、薬物療法）の調査内容の簡略化、合併症・有害事象の定義の明確化
第 1.02 版	2012 年 7 月 30 日	規制当局との対面助言による選択基準、除外基準、併用禁止薬剤・療法の変更および詳細追記。被験者背景、腫瘍評価などの調査項目の変更および追記
第 2.00 版	2012 年 12 月 17 日	誤記修正、治験実施期間の延長
第 2.01 版	2013 年 2 月 28 日	効果安全性評価委員の追記

2) 症例の取扱いおよびデータの取扱い

変更はなかった。

3) 解析計画書

主要評価項目に関連する解析方法についての変更は行っていない。解析計画書に関する変更点としては、第 1.1 版で、治験実施計画書で規定された解析方法を反映した点、第 1.2 版で、中間解析、サブグループ解析等を非実施とした点、第 2.0 版で症例一覧表に関する集計方法として、投与後期間ごとの解析を追加した点、参考文献を追加した点が挙げられる。作成／改訂の履歴を表 9.8-2 に示した。

表 9.8-2 解析計画書の作成／改訂の履歴

版数	実施日	備考
第 1.0 版	2012 年 6 月 28 日	初版
第 1.1 版	2013 年 2 月 17 日	内容の見直し
第 1.2 版	2013 年 6 月 10 日	内容の見直し
第 2.0 版	2013 年 9 月 26 日	データ解析を行うために解析計画書の版を固定した。
第 2.1 版	2014 年 1 月 19 日	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象の MedDRA コード変更を受け、解析結果を再出力するために、解析計画書の版を固定した。有害事象に関しては、結果を再出力しているため解析計画の内容に変更はない。 ・臨床検査値の要約統計量の算出において、白血球分画が割合(%) で示されていたが、臨床では血球数で取り扱うことが多いため、データの取り扱いを変更した。

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。同意取得後の前観察期に脱落した 17 例の内訳は、HLA 不適合：8 例、基準外の臨床検査値：5 例、PS が 2 以上：2 例、 $\text{Log}_{10}(1+\text{CTL}_{\text{pre}})$ が 1.6 以上：1 例、ドレナージが必要な腹水：1 例であった。登録およ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。

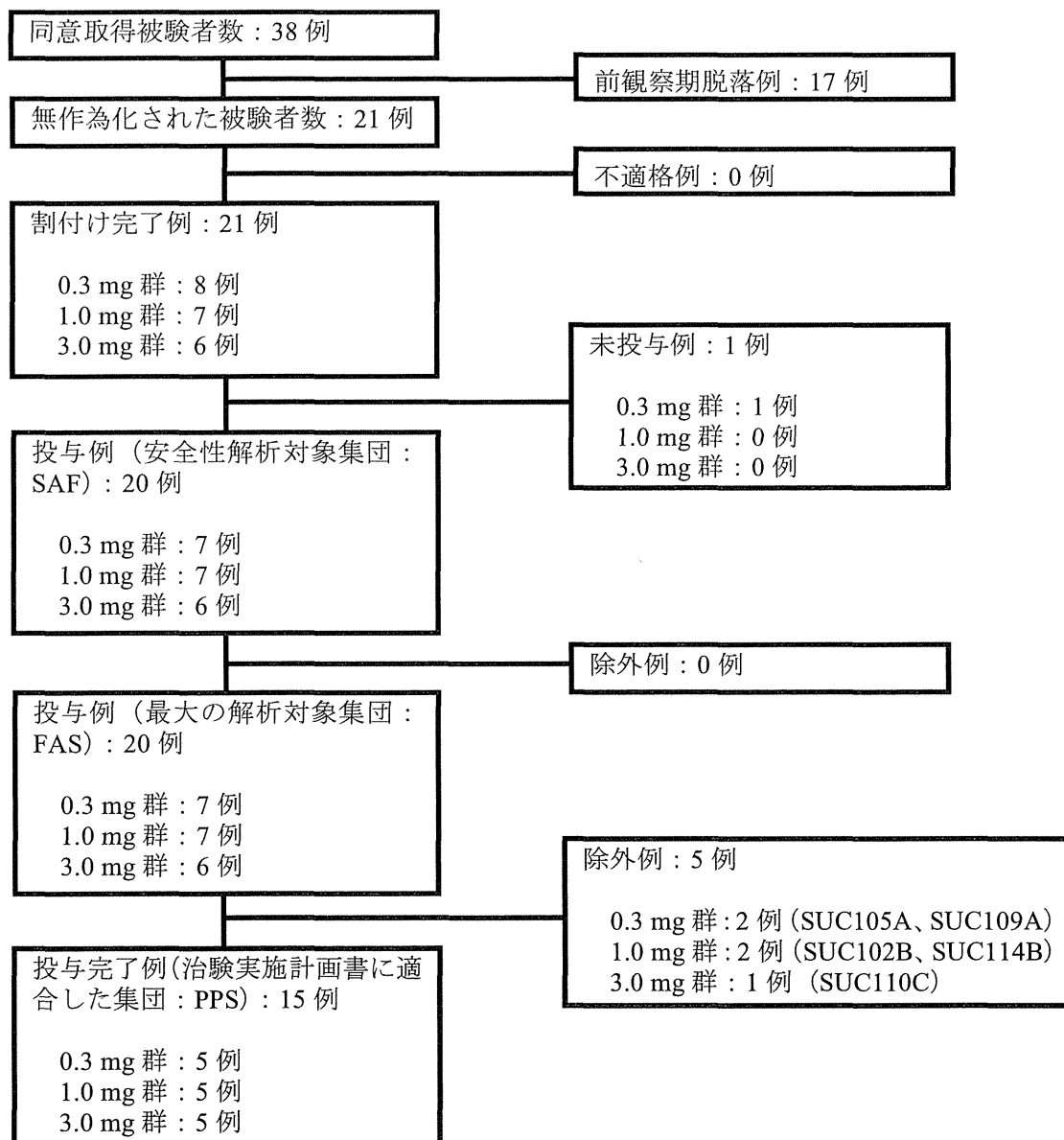


図 10.1-1 被験者（解析対象集団）の内訳

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 例および 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 例および 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、治験薬を 4 回投与したが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・副作用発現者数および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、代謝および栄養障害、代謝およ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、および有害事象・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%)
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

	0.3 mg 群	0.3 mg 群	1.0 mg 群	1.0 mg 群	3.0 mg 群
登録番号	SUC105A	SUC109A	SUC102B	SUC114B	SUC110C
性別	女	女	女	男	女
年齢 (歳)	72	80	81	51	66
臨床診断名	膵癌	大腸癌	膵癌	胆管癌	大腸癌
病理組織学的分類	腺癌	粘液腺癌	腺癌	腺癌	腺癌
初発時の病期分類	StageIVb TXNXM1	StageIIa N1M0	StageIVa T4NXM0	StageIVa T4N0M0	StageIV NXM1
スクリーニング時の 原発巣の有無	あり	なし	あり	なし	あり
再発または転移の有 無	あり	あり	なし	あり	あり
中止までの期間 (日)	29	18	13	43	63
中止理由	病勢の進行	死亡 (死因: 大動脈瘤破裂)	病勢の進行	病勢の進行	死亡 (死因: 代謝および栄養障害)

10.2 治験実施計画書からの逸脱

本治験において、被験者 4 例に治験実施計画書からの逸脱が認められた。

表 10.2-1 に治験実施計画書から逸脱した被験者、逸脱の種類および内容/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、選択基準からの逸脱 (AST 値正常上限値 2 倍以下のところ IU/mL 逸脱) 1 件、前観察期およ

び投与前検査値欠測（総コレステロール、トリグリセリド、 γ -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」、「 γ -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「 γ -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、症例およ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、4 回投与したが、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 および表 10.1-2）。

11.2 人口統計学および他の基準値の特性

表 11.2-1 に FAS および SAF における被験者の人口統計学的特性およびその他の特性をまとめた。

表 11.2-1 人口統計学的特性およ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 ブラスト)			
	358.29±172.39	427.00±204.44	365.33±232.22
T 細胞芽球化検査 (ConA ブラスト)			
	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%)
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%)

項目	投与量		
	0.3 mg (n=7)	1.0 mg (n=7)	3.0 mg (n=6)
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
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)
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 (%)					
	投与後中止	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	平均投薬率
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およ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 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) 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した。

表 11.4.1.1-1 に各投与群のスクリーニング時およ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 11.4.1.1-1 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 11.4.1.1-1 SVN-2B ペプチド特異的テトラマー陽性 CTL 頻度および変化量
 (PPS)

	0.3 mg 群	1.0 mg 群	3.0 mg 群
	5 例	5 例	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 および 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)。

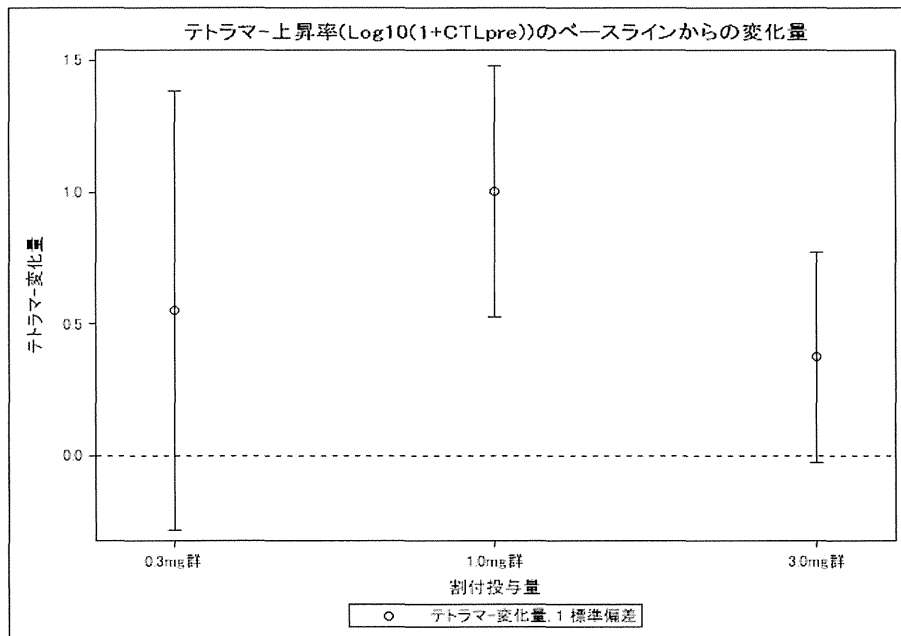


図 11.4.1.1-1 テトラマー上昇率 $[\text{Log}_{10}(1+\text{CTLpre})]$ のベースラインからの変化量 (PPS)

PPS および FAS における ELISPOT アッセイ陽性率の変化量をそれぞれ表
 11.4.1.1-2 および表 11.4.1.1-3 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 11.4.1.1-2 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 (15)	28.00±39.68 (15)	15.07±42.62 (15)
0.3 mg 投与群	17.00±20.60 (5)	12.40±10.78 (5)	-4.60±19.19 (5)
1.0 mg 投与群	8.60±9.58 (5)	20.00±12.49 (5)	11.40±10.99 (5)
3.0 mg 投与群	13.20±19.72 (5)	51.60±64.49 (5)	38.40±68.46 (5)

*平均±標準偏差 カッコ内：評価例数

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 11.4.1.1-3 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 (20)	26.63±38.73 (16)	14.50±41.24 (16)
0.3 mg 投与群	13.43±18.01 (7)	12.40±10.78 (5)	-4.60±19.19 (5)
1.0 mg 投与群	11.29±13.79 (7)	17.67±12.55 (6)	10.50±10.07 (6)
3.0 mg 投与群	11.33±18.22 (6)	51.60±64.49 (5)	38.40±68.46 (5)

*平均±標準偏差 カッコ内：評価例数

11.4.1.2 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¹¹⁾。

(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ヵ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ヵ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 および 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 11.4.1.2-1 および表 11.4.1.2-2 に示した。

PPS では CR および 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%）および 1.0 mg 投与群および 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%）および 1.0 mg 投与群および 3.0 mg 投与群における各 2 例（40.00%）であった。

表 11.4.1.2-1 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 および 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%）および 3.0 mg 投与群における 3 例（50.00%）であった。進行性の PD