

が全体で7例(35.00%)に認められ、その内訳は0.3 mg投与群における3例(42.86%)および1.0 mg投与群における2例(28.57%)および3.0 mg投与群における2例(33.33%)であった。評価不能例が全体で5例(25.00%)認められた。

表 11.4.1.2-2 用量別反応データ (有効性の総合効果)* (FAS)

	CR	PR	SD	PD	NE
全体	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (40.00%)	7 (35.00%)	5 (25.00%)
0.3 mg 投与群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (28.57%)	3 (42.86%)	2 (28.57%)
1.0 mg 投与群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (42.86%)	2 (28.57%)	2 (28.57%)
3.0 mg 投与群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (50.00%)	2 (33.33%)	1 (16.67%)

* : 各判定における被験者数 (%)

11.4.1.3 腫瘍マーカー

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した。可能な限り治験期間を通して同一の項目を測定した。結果を表 11.4.1.3-1 に示した。CEA について投与前に比し 1.5 倍未満の症例は 9 例 (0.3 mg 投与群 : 3 例、1.0 mg 投与群 : 2 例、3.0 mg 投与群 : 4 例)、0.5 倍未満の症例は 1 例 (0.3 mg 投与群) であり、CA19-9 について投与前に比し 1.5 倍未満の症例は 7 例 (0.3 mg 投与群 : 1 例、1.0 mg 投与群 : 3 例、3.0 mg 投与群 : 3 例)、0.5 倍未満の症例は 1 例 (3.0 mg 投与群) であった。

表 11.4.1.3-1 腫瘍マーカー測定結果一覧 (PPS)

登録番号	癌腫	CEA		CA19-9	
		投与前	最終観察時/ 中止時	投与前	最終観察時
SUC101A	膵癌	98.4	331.8	674.4	2015.0
SUC103B	胃癌	415.8	962.0	2333.0	9084.0
SUC104A	大腸癌	286.8	2028.0	1428.0	6436.0
SUC107B	膵癌	7.4	22.7	5002.0	25516.0
SUC108B	大腸癌	318.3	435.0	33.2	48.0
SUC111C	膵癌	9.5	16.8	870.6	1239.0
SUC112C	膵癌	7.1	6.7	32.4	137.7
SUC113C	膵癌	3.1	3.8	244.5	1184.0
SUC115C	膵癌	5.2	5.7	297.8	40.9
SUC116B	大腸癌	11.5	16.8	21.0	21.4
SUC117A	膵癌	19.3	9.6	5864.0	5544.0
SUC118A	膵癌	9.2	12.9	696.7	1468.0
SUC119A	膵癌	3.0	4.1	46.6	148.1
SUC120C	膵癌	1.6	2.1	43.0	47.0
SUC121B	大腸癌	7.8	19.4	184.5	241.1

11.4.2 統計・解析上の論点

11.4.2.1 共変量による調整

本治験は、各群の症例数が 5 例と少なく、安全性をサブグループにて解析することは困難と考えた。また、背景因子または併用療法のうち、安全性・有効性に

影響する変数を事前に特定することは困難であるため、共変量による調整は行わなかった。

11.4.2.2 脱落または欠測値の取扱い

本治験では主たる有効性解析対象集団は PPS であり、プロトコル治療が完遂できた症例のみを対象とし、その他の症例は除外として扱っている。したがって、プロトコル上は脱落を定義せず、脱落率等の検討は行わなかった。欠測値に関して、補完等を行っていない。

11.4.2.3 中間解析およびデータモニタリング

本治験は、少数例を対象に安全性および有効性、至適用量を探索することを目的としており、また長期に渡る試験ではないため中間解析およびデータモニタリングを実施する必要性がないことから、中間解析およびデータモニタリングは実施しなかった。

11.4.2.4 多施設共同治験

本治験は、単施設で実施されており、多施設共同治験には該当しない。

11.4.2.5 多重比較・多重性

SVN-2B ペプチド特異的 CTL 数の結果については、3 群のうち最も変化量の平均値が高い群を至適用量とするとプロトコル上定めているため、多重比較・多重性の検討は行わなかった。

11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

FAS に含まれる患者のうち、データに関して最終評価が行われていない 5 例の患者が、PPS では除外されている。除外データの有無による影響を評価するために、PPS および FAS を解析対象集団として以下の解析を行った。

(1) 免疫学的効果

表 11.4.1.1-2 および表 11.4.1.1-3 に示したように、PPS ではスクリーニング時の値が群間で大きく異なっているものの、FAS のスクリーニング時の値は 1.0 mg 群の値が高値となり、スクリーニング時のバラツキが改善された。PPS ではスクリーニング時 1.0 mg 群の値が、0.3 mg 群および 1.0 mg 群よりも低いに対し、FAS および PPS における ELISPOT アッセイ陽性率の変化量は 0.3 mg 投与群では負であったが、1.0 mg および 3.0 mg では正の変化が認められ、用量に比例して上昇する傾向が示された。

(2) 腫瘍縮小効果

表 11.4.1.2-1 (PPS) および表 11.4.1.2-2 (FAS) に示したように、有効性の総合効果においては、FAS・PPS の両方の解析対象集団において CR および PR は認められず、同数の SD および PD のみが認められた。FAS にのみ含まれる症例は NE (評価不能) であった。

11.4.3 個別反応データの作表

表 11.4.3-1 に被験者個々の症例一覧を示した。

表 11.4.3-1 被験者個々の症例一覧

登録番号								
SUC101A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVa T3N2M0	標的病変の評価	SD
	年齢	68 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2012/08/30	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2007/03/06	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	163.0 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	あり
	体重	53.4 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	1	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	2
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	9	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	19
SUC102B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVa T4NXM0	標的病変の評価	
	年齢	81 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2012/09/13	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	
	性別	女性	初発診断日	2012/06/21	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	151.3 cm	再発/転移の有無	なし			新病変の有無	
	体重	49.2 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)	
	ECOG PS	1	中止理由	病勢の進行	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	4	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	36
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	

登録番号

SUC103B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	胃癌	初発時の病期分類	StageIIIa T3N1M0	標的病変の評価	SD
	年齢	69 歳	病理組織学的分類	粘液性癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2012/09/20	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	あり
	性別	男性	初発診断日	2010/11/05	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	Non-CR/non-PD
	身長	159.8 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	53.3 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	3	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	8
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	10	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	34
SUC104A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	大腸癌	初発時の病期分類	StageIV N2M1	標的病変の評価	PD
	年齢	78 歳	病理組織学的分類	tub2	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2012/09/20	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2009/05/13	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	175.8 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	あり
	体重	68.5 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	4	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	5
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	7

登録番号

SUC105A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVb TXNXM1	標的病変の評価
	年齢	72 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時) なし
	文書による同意取得日	2012/09/27	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)
	性別	女性	初発診断日	2011/06	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価
	身長	151.8 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無
	体重	44.5 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)
	ECOG PS	1	中止理由	病勢の進行	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	7	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時) 1
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)
SUC106A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	肝癌	初発時の病期分類	StageIII T3N0M0	標的病変の評価
	年齢	75 歳	病理組織学的分類	肝細胞癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時) なし
	文書による同意取得日	2012/10/25	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)
	性別	男性	初発診断日	2008/03	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価
	身長	166.1 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無
	体重	73.1 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)
	ECOG PS	0	中止理由	その他(初回投与基準に合致せず)	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時) 4
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)

登録番号								
SUC107B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVa T4N0M0	標的病変の評価	SD
	年齢	61 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2012/10/25	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	あり
	性別	男性	初発診断日	2012/04/16	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	Non-CR/Non-PD
	身長	155.3 cm	再発/転移の有無	なし			新病変の有無	なし
	体重	45.1 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	23
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	21	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	22
SUC108B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	大腸癌	初発時の病期分類	StageIV NXM1	標的病変の評価	SD
	年齢	59 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2012/11/08	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2007/05/15	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	163.5 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	あり
	体重	52.3 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	0	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	12
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	29	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	28

登録番号

SUC109A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	大腸癌	初発時の病期分類	StageIIIa N1M0	標的病変の評価
	年齢	80 歳	病理組織学的分類	粘液腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時) なし
	文書による同意取得日	2012/11/15	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)
	性別	女性	初発診断日	2012/01/20	薬物療法の有無	なし	非標的病変の評価
	身長	147.8 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無
	体重	46.7 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)
	ECOG PS	0	中止理由	その他(死亡)	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	3	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時) 8
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)
SUC110C	投与群	3.0 mg群	臨床診断名	大腸癌	初発時の病期分類	StageIV NXM1	標的病変の評価
	年齢	66 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時) あり
	文書による同意取得日	2012/12/06	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)
	性別	女性	初発診断日	2012/05/16	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価
	身長	153.2 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無
	体重	70.7 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)
	ECOG PS	1	中止理由	その他(死亡)	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時) 2
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)

登録番号

SUC111C	投与群	3.0 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVb T4NXM1	標的病変の評価	PD
	年齢	64 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2012/12/13	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	あり
	性別	女性	初発診断日	2010/06/02	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	Non-CR/Non-PD
	身長	159.5 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	48.0 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	10
SUC112C	投与群	3.0 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVb T4N3M0	標的病変の評価	SD
	年齢	66 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2012/12/06	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2012/08	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	158.3 cm	再発/転移の有無	なし			新病変の有無	なし
	体重	55.0 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD
	ECOG PS	0	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	3
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	9	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	22

登録番号								
SUC113C	投与群	3.0 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVa T4N0M0	標的病変の評価	PD
	年齢	50 歳	病理組織学的分類	tub2	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2012/12/20	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2012/02/03	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	169.0 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	51.5 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	7	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	7
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	16	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	28
SUC114B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	胆管癌	初発時の病期分類	StageIVa T4N0M0	標的病変の評価	
	年齢	51 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2013/01/10	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	
	性別	男性	初発診断日	2009/11/13	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	180.3 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	
	体重	66.4 kg	中止の有無	あり			腫瘍縮小効果 (総合効果)	
	ECOG PS	1	中止理由	病勢の進行	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	11	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	6

登録番号

SUC115C	投与群	3.0 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVb TXNXM1	標的病変の評価	SD
	年齢	64 歳	病理組織学的分類	浸潤性腺管癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2013/01/10	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	あり
	性別	男性	初発診断日	2011/11/04	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	Non-CR/Non-PD
	身長	170.2 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	55.5 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	1	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	48
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	1 3	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	32
SUC116B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	大腸癌	初発時の病期分類	StageIV N1M1	標的病変の評価	PD
	年齢	62 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2013/01/24	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	あり	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	男性	初発診断日	2004	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	166.5 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	69.7 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	1 5	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	2

登録番号

SUC117A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVa T4N0M0	標的病変の評価	SD
	年齢	63 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2012/11/15	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	あり
	性別	女性	初発診断日	2012/03	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	Non-CR/Non-PD
	身長	143.6 cm	再発/転移の有無	あり	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時) 0 SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時) 35	新病変の有無	なし	
	体重	33.8 kg	中止の有無	なし		腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD	
	ECOG PS	1	中止理由			SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	45	
						SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	28	
SUC118A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIII T3N1M0	標的病変の評価	SD
	年齢	53 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	あり
	文書による同意取得日	2013/02/21	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	あり
	性別	女性	初発診断日	2008/07	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	PD
	身長	162.9 cm	再発/転移の有無	あり	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時) 0 SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時) 7	新病変の有無	なし	
	体重	54.1 kg	中止の有無	なし		腫瘍縮小効果 (総合効果)	PD	
	ECOG PS	1	中止理由			SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0	
						SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	6	

登録番号

SUC119A	投与群	0.3 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVb TXNXM1	標的病変の評価	SD
	年齢	69 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	なし	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2013/02/21	原発巣の有無	あり	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	女性	初発診断日	2012/12/12	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	155.1 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	45.5 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	4	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	33
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	9	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	2
SUC120C	投与群	3.0 mg群	臨床診断名	膵癌	初発時の病期分類	StageIVb T4N1M1	標的病変の評価	SD
	年齢	41 歳	病理組織学的分類	神経内分泌癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2013/02/28	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	女性	初発診断日	2012/05/31	薬物療法の有無	あり	非標的病変の評価	
	身長	159.0 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	44.3 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD
	ECOG PS	0	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	5	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	8
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	17	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	166

登録番号								
SUC121B	投与群	1.0 mg群	臨床診断名	大腸癌	初発時の病期分類	StageIV NXM1	標的病変の評価	SD
	年齢	84 歳	病理組織学的分類	腺癌	手術療法の有無	あり	非標的病変の有無(スクリーニング時)	なし
	文書による同意取得日	2013/03/21	原発巣の有無	なし	放射線療法の有無	なし	非標的病変の有無(最終観察時/中止時)	なし
	性別	女性	初発診断日	2013/02	薬物療法の有無	なし	非標的病変の評価	
	身長	151.6 cm	再発/転移の有無	あり			新病変の有無	なし
	体重	41.3 kg	中止の有無	なし			腫瘍縮小効果 (総合効果)	SD
	ECOG PS	1	中止理由		SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	10	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (スクリーニング時)	0
					SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	38	SVN-2Bペプチド特異的CTL数 (最終観察時/中止時)	14

11.4.4 薬剤の用量、薬物濃度およびそれらと反応との関係

薬剤の用量と反応の関係については、11.4.1.1 免疫学的効果および 11.4.1.2 腫瘍縮小効果に記述した。免疫学的効果のうち、テトラマー量および変化量に関しては、表 11.4.1.1-1 に示したようにテトラマー変化量が 1.0 mg 投与群で最も高い平均値を示すことを確認した。また、ELISPOT アッセイ陽性率の変化量は、投与量の増加に伴って上昇する傾向が認められた（表 11.4.1.1-2、表 11.4.1.1-3）。腫瘍縮小効果については投与量との関連性は認められなかった。

本治験薬はペプチドワクチンのため、薬物濃度と反応との関係は検討しなかった。

11.4.5 薬物-薬物および薬物-疾患の相互作用

本治験では検討しなかった。

11.4.6 患者ごとの表示

本治験では検討しなかった。

11.4.7 有効性の結論

本治験では、副次的に免疫学的評価、腫瘍縮小効果を有効性として検討した。免疫学的評価は、いずれの群でもペプチド特異的 CTL 数の増加が認められ、1.0 mg 群がテトラマー解析において最も高い平均値を示したことから、SVN-2B の至適用量は 1.0 mg/body と推定された。腫瘍縮小効果については、15 例中 8 例（53.3%）で腫瘍の増大を抑制する効果が確認された。

12. 安全性の評価

安全性の主要な解析対象集団は SAF とした。

割合を算出する場合の分母は、特に断りがない限り各解析対象例数より欠測例数を除いた例数とした。

12.1 治験薬が投与された症例数、期間および用量

FAS における治験薬投与を受けた被験者数は、表 11.3-1 に示したように、0.3、1.0、3.0 mg 投与群においてそれぞれ 7 例、7 例、6 例であり、投与回数 4 回までの平均投薬率はそれぞれ 85.71%、89.29%および 95.83%であった。

12.2 有害事象

有害事象の検討においては、症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J (ver.16.0) を用いて器官別大分類 (SOC)、および該当する基本語 (PT) に読み替えた。また、有害事象の読み替え表（表 12.2-1）を作成した。有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」に分類されたものを副作用として取り扱った。

表 12.2-1 MedDRA 事象名読み替え一覧

番号	報告後	SOC	PT
1	カテーテル関連感染	感染症および寄生虫症	カテーテル関連感染
2	悪心	胃腸障害	悪心
3	下痢	胃腸障害	下痢
4	肝胆道系障害	肝胆道系障害	肝胆道系障害
5	肝胆道系障害 (閉塞性黄疸)	肝胆道系障害	肝胆道系障害
6	肝胆道系障害 (十二指腸狭窄、胆管炎)	肝胆道系障害	肝胆道系障害
7	気管粘膜炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管粘膜炎
8	胸水	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水
9	胸壁痛	筋骨格系および結合組織障害	胸壁痛
10	高血圧	血管障害	高血圧
11	腫瘍疼痛	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	腫瘍疼痛
12	消化不良	胃腸障害	消化不良
13	上気道炎	感染症および寄生虫症	上気道感染
14	体重減少	臨床検査	体重減少
15	代謝および栄養障害	代謝および栄養障害	代謝および栄養障害
16	大動脈瘤破裂	血管障害	大動脈瘤破裂
17	脱水	代謝および栄養障害	脱水
18	注入に伴う反応	一般・全身障害および投与部位の状態	注入に伴う反応
19	注入部位の血管外漏出	一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位の血管外漏出
20	熱傷	障害、中毒および処置合併症	熱傷
21	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
22	皮膚硬結	皮膚および皮下組織障害	皮膚硬結
23	腹水	胃腸障害	腹水
24	腹痛	胃腸障害	腹痛

12.2.1 有害事象および副作用の簡潔な要約

有害事象の発現例数は、全体で 20 例中 18 例、発現率は 90.00%であった。副作用の発現例数は、全体で 20 例中 4 例 (20.00%) であった。また、死亡例が 3 例認められた。重篤な有害事象発現例数は、全体で 20 例中 10 例 (50.00%) であったが、重篤な副作用の発現は認められなかった。

12.2.2 有害事象および副作用

12.2.2.1 有害事象および副作用

有害事象および副作用の有無について、その概要を表表 12.2.2.1-1 に示した。有害事象の発現例数および発現率は、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%) であった。全体としては、20 例中 18 例、発現率は 90.00%であった。なお、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の各臨床検査項目において、いずれも有害事象の発現は認められなかった。

副作用の発現例数および発現率は、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%)、また全体としては 20 例中 4 例 (20.00%) であった。

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例数は、0.3 mg、1.0 mg および 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いずれの投与群においても認められず、副作用が原因で治験を中止した例はなかった。

表 12.2.2.1-1 有害事象および副作用発現の有無 (SAF、FAS)

投与群 被験者数	0.3 mg 投与群	1.0 mg 投与群	3.0 mg 投与群	全体
	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%)

12.2.2.2 基本語別の有害事象および副作用

器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) 別の有害事象発現件数、発現例数、およびそれらの発現例数の解析対象例数に対する割合を投与群別にそれぞれ表 12.2.2.2-1 および表 12.2.2.2-2 に示した。なお、1 人の被験者において同一の事象 (器官別大分類の集計では器官別大分類が同一の事象、基本語の集計では器官別大分類および基本語が同一の事象) が複数件発現した場合には、発現件数を 1 件として集計した。

器官別大分類 (SOC) 別有害事象は、全体として 33 件 18 例 (0.3 mg 投与群 : 13 件 7 例、1.0 mg 投与群 : 12 件 6 例、3.0 mg 投与群 : 8 件 5 例) で認められた。

器官別大分類 (SOC) における有害事象のうち、発現件数が最も多かったのは胃腸障害の 7 件 (35.00%) であり、発現率は 0.3 および 1.0 mg 投与群ではそれぞれ 28.57%、3.0 mg 投与群では 50.00% であった。胃腸障害以外で全体として 20% 以上の被験者に認められた有害事象は、肝胆道系障害、一般・全身障害および投与部位の状態および臨床検査であり、それぞれ 5 件 (25.00%)、4 件 (20.00%) および 4 件 (20.00%) であった。投与群別の肝胆道系障害の発現率は、0.3 mg 投与群で 1 件 (14.29%)、1.0 mg 投与群で 2 件 (28.57%)、3.0 mg 投与群では 2 件 (33.33%) であった。投与群別の一般・全身障害および投与部位の状態における有害事象の発現率は、0.3 mg 投与群で 2 件 (28.57%)、1.0 mg 投与群で 1 件 (14.29%)、3.0 mg 投与群では 1 件 (16.67%) であった。また、投与群別の臨床検査の有害事象発現率は 0.3 mg 投与群で 2 件 (28.57%)、1.0 mg 投与群で 1 件 (14.29%)、3.0 mg 投与群では 1 件 (16.67%) であった。

表 12.2.2.2-1 器官別大分類 (SOC) による有害事象 (SAF)

投与群 有害事象名(SOC)	0.3 mg 投与群		1.0 mg 投与群		3.0 mg 投与群		全体	
	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)
胃腸障害	2	28.57	2	28.57	3	50.00	7	35.00
肝胆道系障害	1	14.29	2	28.57	2	33.33	5	25.00
一般・全身障害および投与部位の 状態	2	28.57	1	14.29	1	16.67	4	20.00
臨床検査	2	28.57	1	14.29	1	16.67	4	20.00
感染症および寄生虫症	1	14.29	1	14.29	0	0.00	2	10.00
血管障害	1	14.29	1	14.29	0	0.00	2	10.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	14.29	1	14.29	0	0.00	2	10.00
代謝および栄養障害	0	0.00	1	14.29	1	16.67	2	10.00
皮膚および皮下組織障害	1	14.29	1	14.29	0	0.00	2	10.00
筋骨格系および結合組織障害	0	0.00	1	14.29	0	0.00	1	5.00
障害、中毒および処置合併症	1	14.29	0	0.00	0	0.00	1	5.00
良性、悪性および詳細不明の新生 物(嚢胞およびポリープを含む)	1	14.29	0	0.00	0	0.00	1	5.00
合計発現件数	13		12		8		33	
有害事象発現例数	7		6		5		18	
解析対象例数	7		7		6		20	
有害事象発現率(%)	100		85		83.3		90	

同一の事象が複数件発現した場合には、発現件数を1件として集計した。

基本語 (PT) 別有害事象は、全体として37件18例 (0.3 mg 投与群 : 14件、1.0 mg 投与群 : 14件、3.0 mg 投与群 : 9件) で認められた。基本語 (PT) 別有害事象のうち、発現件数が多かったのは、肝胆道系障害であり、発現率は全体として5件 (25.00%)、0.3、1.0、3.0 mg 投与群ではそれぞれ1件 (14.29%)、2件 (28.57%) および2件 (33.33%) であった。次いで発現率が高かったのは体重減少であり、発現率は全体として4件 (20.00%)、0.3、1.0 および3.0 mg 投与群ではそれぞれ2件 (28.57%)、1件 (14.29%) および1件 (16.67%) であった。腹痛および発熱は、全体としてそれぞれ3件 (15.00%) および4件 (15.00%) であった。その他全体として10%以上の発現率を示した有害事象は皮膚硬結、注入に伴う反応、代謝および栄養障害ならびに下痢であった。

表 12.2.2.2-2 基本語 (PT) 別の有害事象 (SAF)

投与群	0.3 mg 投与群		1.0 mg 投与群		3.0 mg 投与群		全体	
	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)
腹痛	1	14.29	1	14.29	1	16.67	3	15.00
腹水	0	0.0	0	0.0	1	16.67	1	5.00
皮膚硬結	1	14.29	1	14.29	0	0.0	2	10.00
発熱	2	28.57	1	14.29	0	0.0	3	15.00
熱傷	1	14.29	0	0.0	0	0.0	1	5.00
注入部位の血管外漏出	0	0.0	0	0.0	1	16.67	1	5.00
注入に伴う反応	1	14.29	0	0.0	1	16.67	2	10.00
脱水	0	0.0	1	14.29	0	0.0	1	5.00
大動脈瘤破裂	1	14.29	0	0.0	0	0.0	1	5.00
代謝および栄養障害	0	0.0	1	14.29	1	16.67	2	10.00
体重減少	2	28.57	1	14.29	1	16.67	4	20.00
上気道感染	1	14.29	0	0.0	0	0.0	1	5.00
消化不良	0	0.0	1	14.29	0	0.0	1	5.00
腫瘍疼痛	1	14.29	0	0.0	0	0.0	1	5.00
高血圧	0	0.0	1	14.29	0	0.0	1	5.00
胸壁痛	0	0.0	1	14.29	0	0.0	1	5.00
胸水	0	0.0	1	14.29	0	0.0	1	5.00
気管粘膜炎	1	14.29	0	0.0	0	0.0	1	5.00
肝胆道系障害	1	14.29	2	28.57	2	33.33	5	25.00
下痢	0	0.0	1	14.29	1	16.67	2	10.00
悪心	1	14.29	0	0.0	0	0.0	1	5.00
カテーテル関連感染	0	0.0	1	14.29	0	0.0	1	5.00
合計発現件数	14		14		9		37	
有害事象発現例数	7		6		5		18	
解析対象例数	7		7		6		20	
有害事象発現率(%)	100		85		83.3		90	

同一の事象が複数件発現した場合には、発現件数を1件として集計した。

器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) 別の副作用発現件数、発現例数、およびこれらの発現例数の解析対象例数に対する割合を投与群別にそれぞれ表 12.2.2.2-3 および表 12.2.2.2-4 に示した。なお、1人の被験者において同一の事象 (器官別大分類の集計では器官別大分類が同一の事象、基本語の集計では器官別大分類および基本語が同一の事象) が複数件発現した場合には、発現件数を1件として集計した。

器官別大分類 (SOC) による副作用では、一般・全身障害および投与部位の状態ならびに皮膚および皮下組織障害に分類される副作用のみが認められた。一般・全身障害および投与部位の状態における副作用は、全体として2件 (10.00%) であり、発現率は0.3 mg 投与群で1件 (14.29%) および3.0 mg 投与群で1件 (16.67%) であった。また、皮膚および皮下組織障害は、全体として2件 (10.00%) であり、投与群別では0.3 mg および1.0 mg 投与群でそれぞれ1件 (14.29%) および1件 (14.29%) であった。

表 12.2.2.2-3 器官別大分類 (SOC) による副作用 (SAF)

投与群 有害事象名(SOC)	0.3 mg 投与群		1.0 mg 投与群		3.0 mg 投与群		全体	
	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)
胃腸障害	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
一般・全身障害および投与部位の 状態	1	14.29	0	0.00	1	16.67	2	10.00
感染症および寄生虫症	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
肝胆道系障害	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
血管障害	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
障害、中毒および処置合併症	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
代謝および栄養障害	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
皮膚および皮下組織障害	1	14.29	1	14.29	0	0.00	2	10.00
良性、悪性および詳細不明の新生 物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
臨床検査	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
合計発現件数	2		1		1		4	
副作用発現例数	2		1		1		4	
解析対象例数	7		7		6		20	
副作用発現率(%)	28.6		14.3		16.7		20.0	

同一の事象が複数件発現した場合には、発現件数を1件として集計した。

基本語 (PT) 別の副作用としては、皮膚硬結、発熱、注入部位の血管外漏出、および注入に伴う反応が認められた。皮膚硬結は、全体として2件 (10.00%) に認められ、発現率は0.3 mg および1.0 mg 投与群でそれぞれ1件 (14.29%) であった。発熱に関しては、全体として1件 (5.00%) であり、発現は0.3 mg 投与群における1件 (14.29%) で認められた。また、注入部位の血管外漏出は、全体として1件 (5.00%) であり、発現は3.0 mg 投与群における1件 (16.67%) であった。注入に伴う反応に関しては、全体として2件 (10.00%) に認められ、発現率は0.3 mg 投与群で1件 (14.29%)、3.0 mg 投与群で1件 (16.67%) であった。

表 12.2.2.2-4 基本語 (PT) 別の副作用 (SAF)

投与群	0.3 mg 投与群		1.0 mg 投与群		3.0 mg 投与群		全体	
	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)	発現 件数	割合 (%)
腹痛	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
腹水	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
皮膚硬結	1	14.29	1	14.29	0	0.00	2	10.00
発熱	1	14.29	0	0.00	0	0.00	1	5.00
熱傷	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
注入部位の血管外漏出	0	0.00	0	0.00	1	16.67	1	5.00
注入に伴う反応	1	14.29	0	0.00	1	16.67	2	10.00
脱水	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
大動脈瘤破裂	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
代謝および栄養障害	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
体重減少	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
上気道感染	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
消化不良	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
腫瘍疼痛	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
高血圧	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胸壁痛	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胸水	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
気管粘膜炎	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
肝胆道系障害	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
下痢	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
悪心	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
カテーテル関連感染	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
合計発現件数	3		1		2		6	
副作用発現例数	2		1		1		4	
解析対象例数	7		7		6		20	
副作用発現率(%)	28.6		14.3		16.7		20.0	

同一の事象が複数件発現した場合には、発現件数を1件として集計した。

12.2.3 有害事象の分析

12.2.3.1 程度別の有害事象および副作用

器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) による程度別 (Grade 1~Grade 5) の有害事象発現件数を投与群別にそれぞれ表 12.2.3.1-1 および表 12.2.3.1-2 に示した。

器官別大分類 (SOC) における有害事象は、0.3、1.0、3.0 mg 投与群においてそれぞれ 13、12 および 8 件認められたが、多くは Grade 1 および 2 とその程度は軽度であり、また治験薬投与との関連性が否定できる有害事象がほとんどであった。一方、治験薬の副作用 (治験薬投与との関連性ありとされたもの) は、全体で 4 件 (20.00%) 認められ、0.3 mg 投与群では皮膚および皮下組織障害に 1 件 (14.29%)、一般・全身障害および投与部位の状態に 1 件 (14.29%) 認められたがいずれも Grade 1 であった。1.0 mg 投与群における副作用は、皮膚および皮下組織障害に 1 件 (14.29%) 認められたのみであり、その程度は Grade 1 であった。3.0 mg 投与群における副作用は、一般・全身障害および投与部位の状態の 1 件 (16.67%) であり、その程度は Grade 2 であった。