

表 12.5.1-5 バイタルサインの推移 (心拍数、回/分)

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	スクリーニング時	7	74.29	5.79	67.00	70.00	72.00	79.00	84.00
	1回目投与前	7	76.71	11.07	66.00	67.00	76.00	83.00	98.00
	2回目投与前	7	77.00	8.33	69.00	71.00	73.00	84.00	92.00
	3回目投与前	5	73.20	5.54	68.00	69.00	73.00	74.00	82.00
	4回目投与前	5	78.00	8.51	69.00	71.00	78.00	82.00	90.00
	最終観察時/中止時	5	79.00	14.71	63.00	65.00	82.00	88.00	97.00
1.0 mg 投与群	スクリーニング時	7	79.29	10.44	66.00	71.00	78.00	92.00	94.00
	1回目投与前	7	81.86	6.69	75.00	79.00	80.00	83.00	96.00
	2回目投与前	6	77.33	8.64	64.00	72.00	78.00	84.00	88.00
	3回目投与前	6	78.67	7.47	66.00	75.00	80.00	85.00	86.00
	4回目投与前	5	76.33	8.24	64.00	68.00	80.00	83.00	83.00
	最終観察時/中止時	5	74.40	7.64	67.00	68.00	72.00	82.00	83.00
3.0 mg 投与群	スクリーニング時	6	76.00	14.35	55.00	66.00	77.50	86.00	94.00
	1回目投与前	6	76.50	11.40	63.00	68.00	74.00	90.00	90.00
	2回目投与前	6	83.00	10.66	71.00	76.00	79.50	94.00	98.00
	3回目投与前	6	73.50	14.53	55.00	60.00	74.00	84.00	94.00
	4回目投与前	5	75.20	10.43	62.00	72.00	75.00	76.00	91.00
	最終観察時/中止時	5	67.40	9.10	59.00	62.00	64.00	70.00	82.00

表 12.5.1-6 バイタルサインの開始時からの変化量 (心拍数)

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	1回目投与前	7	2.43	7.11	-10.00	0.00	4.00	4.00	14.00
	2回目投与前	7	2.71	3.64	-1.00	-1.00	2.00	6.00	8.00
	3回目投与前	5	-3.00	7.18	-15.00	-3.00	-2.00	2.00	3.00
	4回目投与前	5	1.80	5.54	-3.00	-2.00	1.00	2.00	11.00
	最終観察時/中止時	5	2.80	11.80	-11.00	-9.00	9.00	12.00	13.00
	1.0 mg 投与群	1回目投与前	7	2.57	13.89	-13.00	-9.00	1.00	6.00
2回目投与前		6	-4.17	12.94	-18.00	-16.00	-5.00	2.00	17.00
3回目投与前		6	-2.83	9.54	-14.00	-12.00	-3.00	7.00	8.00
4回目投与前		5	-5.17	10.46	-16.00	-13.00	-8.50	5.00	10.00
最終観察時/中止時		5	-5.00	9.90	-12.00	-12.00	-7.00	-6.00	12.00
3.0 mg 投与群		1回目投与前	6	0.50	13.07	-26.00	4.00	5.00	7.00
	2回目投与前	6	7.00	13.81	-18.00	5.00	8.50	15.00	23.00
	3回目投与前	6	-2.50	11.27	-20.00	-12.00	0.50	8.00	8.00
	4回目投与前	5	1.20	11.90	-19.00	0.00	7.00	8.00	10.00
	最終観察時/中止時	5	-6.60	12.05	-24.00	-13.00	-2.00	-1.00	7.00

表 12.5.1-7 バイタルサインの推移 (体温、°C)

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	スクリーニング時	7	36.74	0.56	35.80	36.40	36.70	37.10	37.50
	1回目投与前	7	36.56	0.32	36.10	36.20	36.60	36.90	36.90
	2回目投与前	7	36.59	0.43	35.80	36.20	36.70	36.90	37.00
	3回目投与前	5	36.42	0.68	35.30	36.30	36.70	36.80	37.00
	4回目投与前	5	36.70	0.55	35.80	36.60	36.90	37.00	37.20
	最終観察時/中止時	5	36.72	0.04	36.70	36.70	36.70	36.70	36.80
1.0 mg 投与群	スクリーニング時	7	36.34	0.71	35.10	35.70	36.40	36.90	37.00
	1回目投与前	7	36.60	0.59	35.40	36.40	36.70	37.00	37.20
	2回目投与前	6	36.35	0.33	35.80	36.30	36.30	36.70	36.70
	3回目投与前	6	36.78	0.72	36.00	36.40	36.65	36.90	38.10
	4回目投与前	5	36.60	0.55	35.60	36.40	36.75	36.90	37.20
	最終観察時/中止時	5	36.62	0.53	35.80	36.40	36.80	37.00	37.10
3.0 mg 投与群	スクリーニング時	6	36.60	0.15	36.50	36.50	36.55	36.60	36.90
	1回目投与前	6	36.58	0.20	36.20	36.60	36.60	36.70	36.80
	2回目投与前	6	36.62	0.17	36.40	36.50	36.60	36.70	36.90
	3回目投与前	6	36.67	0.37	36.10	36.30	36.85	36.90	37.00
	4回目投与前	5	36.46	0.32	36.00	36.30	36.50	36.70	36.80
	最終観察時/中止時	5	36.48	0.18	36.30	36.30	36.50	36.60	36.70

表 12.5.1-8 バイタルサインの開始時からの変化量 (体温)

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	スクリーニング時	7	-0.19	0.48	-0.60	-0.60	-0.30	0.00	0.80
	1回目投与前	7	-0.16	0.33	-0.70	-0.40	-0.20	0.10	0.30
	2回目投与前	7	-0.26	0.26	-0.50	-0.50	-0.30	-0.10	0.10
	3回目投与前	5	0.02	0.29	-0.30	-0.20	0.00	0.20	0.40
	4回目投与前	5	0.04	0.62	-0.70	-0.40	0.10	0.30	0.90
	最終観察時/中止時	5	0.26	0.62	-0.30	-0.20	0.00	0.60	1.50
1.0 mg 投与群	スクリーニング時	7	-0.20	0.37	-0.60	-0.60	-0.20	0.10	0.30
	1回目投与前	7	0.23	0.59	-0.50	-0.10	0.15	0.50	1.20
	2回目投与前	6	0.05	0.42	-0.60	-0.20	0.10	0.40	0.50
	3回目投与前	6	0.14	0.46	-0.60	0.10	0.20	0.40	0.60
	4回目投与前	5	-0.02	0.24	-0.30	-0.30	0.05	0.10	0.30
	最終観察時/中止時	5	0.02	0.26	-0.30	-0.20	0.00	0.20	0.40
3.0 mg 投与群	スクリーニング時	6	0.07	0.45	-0.60	-0.40	0.30	0.40	0.40
	1回目投与前	6	-0.16	0.41	-0.60	-0.60	0.00	0.20	0.20
	2回目投与前	6	-0.14	0.15	-0.30	-0.20	-0.20	-0.10	0.10
	3回目投与前	6	-0.19	0.48	-0.60	-0.60	-0.30	0.00	0.80
	4回目投与前	5	-0.16	0.33	-0.70	-0.40	-0.20	0.10	0.30
	最終観察時/中止時	5	-0.26	0.26	-0.50	-0.50	-0.30	-0.10	0.10

表 12.5.1-9 バイタルサインの推移 (体重, kg)

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	スクリーニング時	7	49.50	10.74	33.80	44.50	46.70	54.10	68.50
	最終観察時/中止時	5	49.02	13.34	31.80	43.50	48.80	52.70	68.30
1.0 mg 投与群	スクリーニング時	7	53.90	10.54	41.30	45.10	52.30	66.40	69.70
	最終観察時/中止時	5	54.02	12.82	40.00	41.30	52.35	67.40	70.70
3.0 mg 投与群	スクリーニング時	6	54.17	9.15	44.30	48.00	53.25	55.50	70.70
	最終観察時/中止時	5	51.10	5.39	45.00	45.60	53.40	55.70	55.80

表 12.5.1-10 バイタルサインの開始時からの変化量 (体重)

投与群	時期	症例数	要約統計量						
			平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
0.3 mg 投与群	最終観察時/中止時	7	-2.04	1.61	-4.60	-2.00	-2.00	-1.40	-0.20
1.0 mg 投与群	最終観察時/中止時	5	-0.67	2.27	-5.10	-0.60	-0.15	1.00	1.00
3.0 mg 投与群	最終観察時/中止時	5	0.24	1.91	-3.00	0.30	0.70	1.30	1.90

12.6 安全性の結論

安全性の解析では、割付け完了例 21 例のうち未投与例 1 例を除外例とし、安全性評価に関する対象例は 20 例 (0.3 mg 投与群 7 例、1.0 mg 投与群 7 例、3.0 mg 投与群 6 例) となった。平均投与率は 0.3、1.0、3.0 mg 投与群においてそれぞれ 85.71%、89.29% および 95.83% であった。

(1) 有害事象および副作用の発現率

有害事象は、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%)、また全体としては 20 例中 18 例 (90.00%) に発現した。

副作用は、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%)、全体としては 20 例中 4 例 (20.00%) に発現した。

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が 0.3、1.0 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%) 認められたが、重篤な副作用の発現はなかった。なお、副作用が原因で治験を中止した例はなかった。

(2) 基本語別の有害事象および副作用

基本語 (PT) 別有害事象のうち、発現件数が多かったのは、肝胆道系障害の 5 例 5 件 (25.0%) であり、発現率は 0.3 および 1.0 mg 投与群ではそれぞれ 14.3%、3.0 mg 投与群では 33.3% であった。次に多く認められた有害事象は、体重減少および腹痛であり、それぞれ全体として 4 例 4 件 (20.0%) および 3 例 3 件 (15.0%) であった。体重減少の投与群別発現率は、0.3 mg 投与群で 28.6%、1.0 mg および

3.0 mg 投与群ではそれぞれ 14.3%および 16.7%であった。腹痛の投与群別発現率は 0.3 および 1.0 mg 投与群ではそれぞれ 14.3%、3.0 mg 投与群では 16.7%であった。

基本語 (PT) 別の副作用は、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であった。皮膚硬結は、全体として 2 例 2 件 (10.0%) に認められ、0.3 および 1.0 mg 投与群でそれぞれ 1 例 1 件 (14.3%) であった。発熱に関しては、全体として 1 例 1 件 (5.0%) であり、0.3 mg 投与群における 1 例 1 件 (14.3%) であった。また、注入部位の血管外漏出は、全体として 1 例 1 件 (5.0%) であり、発現は 3.0 mg 投与群における 1 例 1 件 (16.7%) であった。注入に伴う反応に関しては、全体として 2 例 2 件 (10.0%) に認められ、発現率は 0.3 mg 投与群で 1 例 1 件 (14.3%)、3.0 mg 投与群で 1 例 1 件 (16.7%) であった。

(3) 臨床検査値

血液学的検査異常としては、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数減少、好酸球数増加およびリンパ球減少が、血液生化学的検査異常としては、BUN 増加、CK 上昇、K 減少、Cl 減少、ALP 上昇、AST 上昇、 γ -GTP 上昇および LDH 上昇、尿検査では、尿糖増加、尿潜血増加、尿蛋白増加がみられた。しかし、これらはいずれも、治験責任医師等により、「原疾患によるもの、または、原疾患の悪化によるものであり、治験薬との関連なし。有害事象とはしない。」と判断され、当該治験薬投与と関連ありと判断された臨床検査値異常はなかった。なお、CK の上昇は、「治験薬投与前より発現しており、労働者の労働環境によるものと考えられ、治験薬との関連なし。」と判断されていた。CL の増加は、「被験者固有の変動と考えられ、問題ない。」と判断されていた。

また、これらの臨床検査項目に対する投与量或いは投与回数の影響も認められなかった。

以上の結果から、SVN-2B の投与量および投与回数と因果関係のある臨床検査項目の異常はないものと判断された。

(4) 程度別の有害事象および副作用

基本語 (PT) 別有害事象は、0.3、1.0、3.0 mg 投与群においてそれぞれ 12、13 および 7 件認められたが、そのほとんどは治験薬投与との関連性が否定できる有害事象であった。すなわち、副作用は、0.3 mg 投与群では皮膚硬結が 1 件、発熱が 1 件、注入に伴う反応が 1 件認められ、いずれも Grade 1 であった。1.0 mg 投与群における副作用は、Grade 1 の皮膚硬結の 1 件のみであった。3.0 mg 投与群における副作用は、Grade 1 の注入に伴う反応が 1 件、Grade 2 の注入部位の血管外漏出であった。

(5) 発現時期別の有害事象および副作用

基本語 (PT) に基づいた有害事象の発現頻度を、投与群ごとの発現時期別 (Day 1~Day 13、Day 14~Day 27、Day 28~Day 41、Day 42 以降) にみた場合、偏りは認められなかった。投与群別では、0.3 mg 投与群では合計 15 件の有害事象が発現し、そのうち 3 件が副作用であり、Day 1~Day 13 における発熱および注入に伴う反応が各 1 件、Day 14~Day 27 における皮膚硬結 1 件であった。1.0 mg 投与群で

は合計 14 件の有害事象が発現し、副作用は、Day 42 以降における皮膚硬結 1 件であった。3.0 mg 投与群では合計 9 件の有害事象が発現し、そのうち 2 件が副作用であり、Day 14～Day 27 における注入に伴う反応が 1 件、Day 28～Day 41 における注入部位の血管外漏出 1 件であった。投与群別でみた場合も投与時期の違いによる偏りは認められなかった。

(6) 治験薬との因果関係別の有害事象および副作用

SVN-2B 投与との因果関係ありとされた基本語 (PT) に基づいた有害事象 (副作用) は、0.3 mg 投与群では 2 例 3 件あり 1 例は皮膚硬結、他の 1 例は発熱および注入に伴う反応であった。1.0 mg 投与群では 1 例 1 件に皮膚硬結がみられ、3.0 mg 投与群では、1 例 2 件に注入に伴う反応および注入部位の血管外漏出がみられた。副作用のほとんどは皮膚硬結および注入に伴う反応であり、投与部位に発現していた。因果関係なしと判断した理由の多くは、原疾患の悪化 (6 例) および偶発的 (6 例) であった。

(7) 重要な背景因子別の有害事象および副作用
重要な背景因子別の有害事象および副作用

今回の対象被験者では、有害事象および副作用の発現と癌腫、再発または転移の有無等の重要な背景因子との間に特に関連性は認められなかった。

(8) 体温・血圧・心拍数

身体診察 (体温、血圧、心拍数) については、いずれの項目も各測定時期において大きな変動は観察されず、投与回数あるいは投与量による影響はみられなかった。

(9) 比較的好くみられる有害事象

用量および投薬回数との間に相関性が認められた有害事象はなかったが、比較的好くみられる有害事象として、基本語 (PT) 別で肝胆道系障害 (5 例 5 件、25.00%) であり、次いで体重減少 (4 例 4 件、20.00%)、腹痛 (3 例 3 件、15.00%)、発熱 (3 例 4 件、15.00%) が認められた。

以上、有害事象および副作用発現率に関して、各投与群間で大きな相違はなく、発現した有害事象および副作用の内容も類似していた。発現頻度が高かった有害事象は肝胆道系障害、体重減少、腹痛および発熱であった。重篤な有害事象は 10 例 12 件 (0.3 mg 群 : 3 例 3 件、1.0 mg 群 : 4 例 5 件、3.0 mg 群 : 3 例 4 件) 認められたが、いずれも SVN-2B との因果関係は否定されていた。因果関係がありと判断された副作用は、4 例 6 件 (皮膚硬結、注入に伴う反応、注射部位の血管外漏出、発熱) であったが、いずれも軽度であったことから、がんワクチン製剤としていずれの群も十分な安全性を有していると考えられた。

13. 考察と全般的結論

13.1 考察

13.1.1 安全性について

本試験では、SVN-2B ペプチドの1回投与量として0.3、1.0、3.0 mgの3群を設定し、最大1回投与量を3.0 mg/shotとしたが、これは前臨床試験のビーグル犬を用いた反復投与毒性試験により安全性が確認された10 mg/shotを下回る投与量である。米国FDAのガイドライン：Guidance for industry, Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccinesによると、がんワクチンの毒性は化学療法剤のような明確な用量相関性が認められないことから、安全性をDose escalation法によって判断することは困難であるとされている。従って本試験では、Dose escalation法ではなくParallel group法を採用することとした。

SVN-2Bに関連する基本語（PT）に基づいた副作用は4例6件あり、皮膚硬結、注入に伴う反応、注射部位の血管外漏出、および発熱であった。これらはいずれもGrade 1～2であり、注射部位局所と全身の軽度の非特異的反応であった。有害事象の頻度と重症度に関しては、予想されたとおり用量相関性は認められなかった。死亡例は3例認められたが、いずれもSVN-2Bとの因果関係はなく、原疾患の悪化、合併症の悪化によるものであった。基本語（PT）に基づいた重篤な有害事象は10例12件に認められたが、いずれもSVN-2Bとの因果関係がないものであった。臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見に関しては、SVN-2Bに関連する検査項目の異常はないと判断された。したがって、0.3、1.0、3.0 mg投与群のいずれも、少なくとも2ヵ月間の観察期間においてはSVN-2Bペプチドの安全性が示されたと考える。

13.1.2 免疫効果と至適用量について

SVN-2Bの免疫効果は、投与前後の被験者末梢血をSVN-2B/HLA-A*2402テトラマー法およびELISPOT法によって解析し評価した。テトラマー法はペプチド・HLA-A*2402複合体と特異的に結合するT細胞抗原受容体（TCR）を保有するCTLの頻度を評価する解析法であり、ELISPOT法はペプチドに反応して活性化し、インターフェロンガンマを産生するCTLの頻度を評価する解析法である。

0.3、1.0、3.0 mg投与群のいずれにおいても、投与前と比較して投与後の末梢血SVN-2Bテトラマー陽性CTL頻度は上昇していたが、特に1.0 mg投与群では他群と比較して有意に高い上昇率（対数比）を認めた。ELISPOT解析では、1.0 mg投与群と3.0 mg投与群においてSVN-2Bペプチド反応性CTLの増加が認められた。過去に実施した自主臨床研究において、100例以上の進行がん症例にSVN-2Bペプチド1.0 mg/shotを投与し、免疫学的効果と抗腫瘍効果との相関性を解析した結果、ELISPOT法よりもテトラマー解析結果において抗腫瘍効果との相関性が認められたことから、本試験の免疫学的効果の評価としてはテトラマー解析結果をより重視することとした。したがって、最も免疫学的効果の高い1回投与量としては、1.0 mgが至適投与量であると判断した。

高用量の3.0 mg投与群においてなぜCTL誘導効果が減少するのかに関しては、明確な解答は得られていない。しかし、過去の論文においてIFAエマルジョンとして

投与した高用量の抗原ペプチドは特異的 CTL の細胞死を誘導することが報告されており¹⁸⁾、本試験における結果も同様の現象を反映しているのかもしれない。

13.1.3 抗腫瘍効果について

本試験における腫瘍縮小効果は、RECIST ガイドライン (version1.1) に準拠して評価された。PPS における総合評価では、CR および PR は得られていないが、SD は 15 例中 8 例に見られており、病勢コントロール率は 53.3%であった。PPS における用量別評価では 0.3 mg 投与群よりも 1.0 mg 投与群と 3.0 mg 投与群において、SD の症例数が多く認められた。この結果は ELISPOT アッセイの結果と関連するが、免疫学的効果とは異なり腫瘍縮小効果は癌腫の違いによって反応が異なるため、腫瘍縮小効果によって至適投与量を判断することは合理的ではない。癌腫によって腫瘍縮小効果が異なる原因の 1 つは、腫瘍細胞における HLA class I 分子の発現レベルが癌腫によって異なることにある¹⁹⁾。抗原提示分子である HLA class I 分子の発現レベルの低下は、腫瘍細胞の免疫逃避の原因となることが知られており²⁰⁾、実際、PPS の 15 例中、腫瘍組織の HLA class I 発現レベル陰性の症例が 1 例あり(表 11.2-1)、本例は PD であった。腫瘍組織における HLA class I 発現レベルは、腫瘍縮小効果の予測マーカーとして有用と考えられた。

腫瘍縮小効果と腫瘍マーカーの変化の間には有意な関連を認めず、3 群間においても腫瘍マーカーの変化に関して有意な差は認められなかった。

被験者背景の違いによる腫瘍縮小効果の差についてみると、PPS の 15 症例のうち免疫治療歴をもつ 3 例は全例で免疫効果は極めて低く、腫瘍縮小効果は PD であった。過去の免疫治療歴が本ワクチンの免疫効果と腫瘍縮小効果に影響を及ぼしている可能性と、過去の免疫治療が無効であった症例は、同様に本治療薬の免疫効果に対しても不応性の体質をもっている可能性とが考えられる。いずれにしても、患者背景における免疫治療歴の有無は、臨床効果に影響を及ぼし得る重要な要因の 1 つと考えられた。

13.2 結論

本治療薬 SVN-2B は、がんワクチン製剤としていずれの群も標準治療歴のある進行消化器がんの治療において、安全性の高い薬剤であることが示された。最も免疫学的効果の高い投与量としては、1 回投与量 1.0mg が至適投与量であると判断された。また、病勢コントロール率は 53.3%と良好な抗腫瘍効果を示した。

14. 本文中には含めないが引用する表、図およびグラフ

該当する資料はなかった。

なお、人口統計学的データは、表 11.2-1 に示した。

有効性データは、11.4.1 表 11.4.1.1-1～表 11.4.1.1-3、表 11.4.1.2-1～表 11.4.1.2-2 および表 11.4.1.3-1 に示した。

有害事象および副作用の表示は、表 12.2.2.1-1、表 12.2.2.2-1～表 12.2.2.2-4 に示した。患者ごとの有害事象の一覧表は、表 12.2.4-1 に示した。

死亡、その他の重篤な有害事象一覧は、表 12.3.1-1～表 12.3.1-2 に示した。

患者ごとの他の重要な有害事象一覧は、表 12.3.1.3-1 に示した。

患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表は、表 12.4.1-2 に示した。

15. 参考資料および文献

- 1) Van der Bruggen P., *et al.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*, 254(5038):1643-1647, 1991.
- 2) Hirohashi Y., *et al.* An HLA-A24-restricted Cytotoxic T Lymphocyte Epitope of a Tumor-associated Protein, Survivin. *Clin. Cancer Res.*, 8: 1731-1739, 2002.
- 3) Hirohashi Y., *et al.* Immune response against tumor antigens expressed on human cancer stem Like cells/tumor-initiating cells. *Immunotherapy*, 2:201-211, 2010.
- 4) Sato N., *et al.* Molecular pathologic approaches to human tumor immunology. *Pathol. Int.*, 59:205-217, 2009.
- 5) Hirohashi Y., *et al.* The functioning antigens; beyond just as the immunologic targets. *Cancer Sci.*, 100:798-806, 2009.
- 6) Kobayashi J., *et al.* Comparative study on the immunogenicity between an HLA-A24-restricted cytotoxic T-cell epitope derived from survivin and that from its splice variant surviving-2B in oral cancer patients. *J. Transl. Med.*, 7:1-11, 2009.
- 7) Idenoue S., *et al.* A potent immunogenic general cancer vaccine that targets survivin, an inhibitor of apoptosis proteins. *Clin. Cancer Res.*, 11:1474-82, 2005.
- 8) Tsuruma T., *et al.* Peptide-based vaccination for colorectal cancer. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 5:799-807, 2005.
- 9) Oka Y., *et al.* Cancer antigen WT1-targeting treatment for the malignancies. - Development of WT1 peptide vaccine-. *Jpn. J. Clin. Immunol.*;31(5):375-382, 2008.
- 10) Oka Y., *et al.* WT1 peptide vaccine for the treatment of cancer. *Curr. Opin. Immunol.*, 20(2):211-220, 2008.
- 11) 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」薬食審査発第 1101001 号,平成 17 年 11 月 1 日
- 12) Tsuruma T., *et al.* Phase I clinical study of anti-apoptosis protein, survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent colorectal cancer. *J. Transl. Med.*, 2:19-29, 2004.
- 13) Kameshima H., *et al.* Immunogenic enhancement and clinical effect by type-I interferon of anti-apoptotic protein, survivin-derived peptide vaccine, in advanced colorectal cancer patients. *Cancer Sci.*, 102:1181-1187, 2011.
- 14) Tsuruma T., *et al.* Clinical and immunological evaluation of anti-apoptosis protein, surviving-derived peptide vaccine in phase I clinical study for patients with advanced or recurrent breast cancer. *J. Transl. Med.*, 6:24-35, 2008.
- 15) Miyazaki A., *et al.* Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer. *Cancer Sci.*, 102:324-329, 2011.
- 16) Honma I., *et al.* Phase I clinical study of anti-apoptosis protein survivin-derived peptide

vaccination for patients with advanced or recurrent urothelial cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 58:1801-1807, 2009.

- 17) 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会最終報告（各提販）「抗微生物薬安全性評価基準」*日化療誌*, 58: 484-493, 2010.
- 18) Hailemichael Y., *et al.* Persistent antigen at vaccination sites induces tumor-specific CD8⁺ T cell sequestration, dysfunction and deletion. *Nat. Med.*, 19:465-472, 2013.
- 19) Torigoe T., *et al.* Establishment of a monoclonal anti-pan HLA class I antibody suitable for immunostaining of formalin-fixed tissue: unusually high frequency of down-regulation in breast cancer tissues. *Pathol Int.*, 62:303-308, 2012.
- 20) Sato N., *et al.* Molecular pathological approaches to human tumor immunology. *Pathol. Int.*, 59:205-217, 2009.

(資料) 第 II 相臨床試験 治験実施計画書

治験実施計画書

SVN-2B 第Ⅱ相臨床試験 有効な治療法のない進行膵臓がん患者におけるプラセボ、 SVN-2B 単独投与を対照とした SVN-2B/STI-01 併用療法の 無作為化二重盲検群間比較試験

治験実施計画書番号：SVN2B-02

自ら治験を実施する者：札幌医科大学附属病院 第1外科 水口 徹
東京大学医科学研究所附属病院 外科 釣田 義一郎
神奈川県立がんセンター 免疫療法科 和田 聡

治験責任医師承認欄

水 口

徹



2014年12月24日

(署名もしくは記名捺印、承認日)

2014年12月24日 作成 (第1.06版)

機密情報に関する注意

本治験実施計画書は機密情報であり、本治験に参加する治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験薬管理者、治験実施医療機関、治験審査委員会、治験調整事務局および外部委託機関（SMO、CRO等）に対して提供されるものである。本治験実施計画書は、被験者に対し本治験の内容を説明する場合を除き、第三者に開示することおよび本治験の目的以外に利用してはならない。

治験の概要

項目	内容
治験薬名	SVN-2B、STI-01
治験課題名	SVN-2B 第II相臨床試験 有効な治療法のない進行膵臓がん患者におけるプラセボ、SVN-2B 単独投与を対照とした SVN-2B/STI-01 併用療法の無作為化二重盲検群間比較試験
治験概要・目的	本治験は、有効な治療法のない進行膵臓がん患者を対象としてプラセボ投与群、SVN-2B 投与群あるいは SVN-2B/STI-01 併用投与群のいずれかに無作為化割付し、無増悪生存期間を比較する。副次的に免疫学的評価、RECIST ガイドラインに基づく腫瘍縮小効果、安全性プロファイルを比較する。
主要評価項目	無増悪生存期間
副次的評価項目	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） 2) RECISTガイドラインに基づく腫瘍縮小効果 3) 安全性 ① 有害事象 ② 臨床検査値
探索的評価項目	1) 腫瘍組織における抗原発現解析 ① HLA Class I 発現レベル ② サバイビン蛋白発現レベル ③ CD8陽性T細胞数 ④ Foxp3陽性T細胞数 2) T細胞芽球化検査 ① PHAブラスト ② ConAブラスト 3) irRCに基づく無増悪生存期間
選択基準	(1) 病理学的に膵臓原発腺がん、膵臓腺管がんと確定診断された患者（膵臓原発腺がん、膵臓腺管がんの転移と診断された患者を含む）。 (2) がん細胞にサバイビン蛋白の発現が確認できる患者。 (3) 以下の基準をすべて満たす患者。 1) 根治手術が不可能である（遠隔転移例、再発例、局所進行例等）患者。 2) ゲムシタビンまたはテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、TS-1という）に対し不応例、不耐容例の患者。 3) ゲムシタビンまたはTS-1のいずれかしか投与していない場合、投与していない薬剤の投与不適応患者または投与を拒否した患者。 (4) 前観察期のCTまたはMRIでRECISTに基づく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) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Statusが0または1の患者。 (7) 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 正常上限値の3倍、AST、ALT \leq 正常上限値の3倍）。

	<p>(8) 同意取得時の年齢が20歳以上85歳以下の患者。</p> <p>(9) 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。</p>												
除外基準	<p>(1) 登録前90日以内のHIV抗体検査で陽性の患者。</p> <p>(2) 本治験治療に支障を来す疾患を有する患者（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患者などを目安とする）。</p> <p>(3) コントロール不能な糖尿病または高血圧の患者。</p> <p>(4) 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、増悪がないと判断された患者は許容する）。</p> <p>(5) 症状を伴う脳転移を有する患者。</p> <p>(6) 同意取得時に重複がんを有する患者または疑いのある患者。</p> <p>(7) 自己免疫疾患またはその疑いがある患者。</p> <p>(8) CRP値が15.0以上の重度な炎症疾患が疑われる患者。</p> <p>(9) 間質性肺炎の既往歴のある患者。</p> <p>(10) 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。</p> <p>(11) 過去に癌に対する免疫細胞療法を受けた患者。</p> <p>(12) 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。</p> <table border="0"> <tr> <td>1) 手術療法、放射線療法</td> <td>21日間</td> </tr> <tr> <td>2) 化学療法（分子標的薬を含む）</td> <td>14日間</td> </tr> <tr> <td>3) 内分泌療法、免疫療法（BRM療法を含む）</td> <td>14日間</td> </tr> <tr> <td>4) 輸血、造血因子製剤</td> <td>14日間</td> </tr> <tr> <td>5) 免疫抑制剤</td> <td>28日間</td> </tr> <tr> <td>6) 他の治験薬、未承認薬</td> <td>28日間</td> </tr> </table> <p>(13) 登録時に小柴胡湯、ワルファリン、テオフィリンを投与中の患者。</p> <p>(14) 登録時にステロイド剤の全身投与（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。</p> <p>(15) 過去に重大な薬物アレルギーの既往がある患者。</p> <p>(16) ウシ由来物質に対し、過敏症の既往歴のある患者。</p> <p>(17) ワクチン等生物学的製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者。</p> <p>(18) 重度の精神病または精神症状を合併しており治験への参加が困難と判断される患者。</p> <p>(19) 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。</p> <p>(20) 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。</p>	1) 手術療法、放射線療法	21日間	2) 化学療法（分子標的薬を含む）	14日間	3) 内分泌療法、免疫療法（BRM療法を含む）	14日間	4) 輸血、造血因子製剤	14日間	5) 免疫抑制剤	28日間	6) 他の治験薬、未承認薬	28日間
1) 手術療法、放射線療法	21日間												
2) 化学療法（分子標的薬を含む）	14日間												
3) 内分泌療法、免疫療法（BRM療法を含む）	14日間												
4) 輸血、造血因子製剤	14日間												
5) 免疫抑制剤	28日間												
6) 他の治験薬、未承認薬	28日間												
治験薬、投与量・投与方法	<p>(1) 治験薬</p> <p>SVN-2B注1.0 mg：1バイアル中に生理食塩水1mLあたり1.0 mgのSVN-2Bを含有する注射剤</p> <p>STI-01：1バイアル中にIFN-β 3×10⁶IUを含有</p> <p>(2) 投与量および投与方法</p> <p>1) SVN-2B：SVN-2B注 1.0mg、1.0mL と乳化用の添加剤モンタナイド 0.8mL を混合して乳化調整した投与用薬液 1.8mL を 2カ所（1カ所 0.9 mL）に分けて原則 14日ごとに皮下投与する。32週目の投与以降は原則 28日ごと</p>												

	<p>に皮下投与する。</p> <p>2) STI-01：STI-01 3×10^6 IU を 1.0mL の生理食塩水に溶解し、2 ヶ所に分けて SVN-2B と同部位に皮下投与する。最初の 8 週間は原則 7 日ごとに投与し、8 週目の投与以降は原則 14 日ごと、32 週目の投与以降は原則 28 日ごとに SVN-2B または SVN-2B（プラセボ）と同じ日に投与する。</p> <p>3) SVN-2B（プラセボ）：生理食塩水 1.0mL と乳化用の添加剤モンタナイド 0.8mL を混合して乳化調整した投与用薬液 1.8mL を 2 ヶ所（1 ヶ所 0.9 mL）に分けて原則 14 日ごとに皮下投与する。32 週目の投与以降は原則 28 日ごとに皮下投与する。</p> <p>4) STI-01（プラセボ）：生理食塩水 1.0mL を 2 ヶ所に分けて SVN-2B と同部位に皮下投与する。最初の 8 週間は原則 7 日ごとに投与し、8 週目の投与以降は原則 14 日ごと、32 週目の投与以降は原則 28 日ごとに SVN-2B または SVN-2B（プラセボ）と同じ日に投与する。</p> <p>なお、有害事象等の理由により治験薬の投与を延期または中断した場合、SVN-2B と STI-01 の併用投与から再開する。</p> <p>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。</p> <p>(3) 投与期間</p> <p>STEP1：RECISTに従いPDと判定されるまで投与する。ただしSTEP2で全例がirRCに基づく評価でirPDとなるかSTEP2の最終評価被験者の評価が終了した際、次回投与予定のSTEP1の投与を行わず、来院予定日に最終評価を行い、治験を終了する。</p> <p>STEP2：irRCに従いirPDと判定されるまで投与する。もしくは最大7ヵ月（30週）間投与する。</p>
投与開始基準	<p>(1) 初回投与開始基準</p> <p>「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。</p> <p>(2) 2回目以降の投与開始基準</p> <p>2回目以降の投与開始に際しては、SVN-2B投与前に以下の基準をすべて満たすことを確認する。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 好中球数 1,000 /μL以上 2) 血小板数 50×10^3 /μL以上 3) 非血液毒性 Grade2以下 <p>ただし、Grade3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。</p> <p>(3) 投与量の減量基準</p> <p>同一被験者内では、治験薬の投与量を減量しない。</p> <p>(4) 投与量の増量基準</p> <p>同一被験者内では、治験薬の投与量を増量しない。</p>

STEP2 への移行基準	<p>(1) STEP1において32週間以内の投与中にRECISTガイドラインに基づきPDと判定された被験者。</p> <p>(2) STEP2への移行を希望し、本人の文書による同意が得られた被験者。</p> <p>(3) ECOG Performance Statusが0～2の被験者。</p> <p>(4) 以下の基準を満たすことが確認できた被験者。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 好中球数 1,000 /μL以上 2) 血小板数 $50 \times 10^3 / \mu$L以上 3) 非血液毒性 Grade2以下 <p>ただし、Grade3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移行可能と判断した事象についてはSTEP2に移行できるものとする。</p> <p>(5) 症状を伴う脳転移のない被験者。</p> <p>(6) CRP値が15.0未満の重度な炎症疾患が疑われない被験者。</p>
併用禁止薬剤・療法	<p>(1) 抗悪性腫瘍治療</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>(2) 長期的なステロイドの投与（頓用を除く全身投与）</p> <p>(3) 免疫抑制剤の全身投与</p> <p>(4) 小柴胡湯</p> <p>(5) ワルファリン</p> <p>(6) テオフィリン</p> <p>(7) 他の治験薬、未承認薬</p>
各被験者の治験期間	<p>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。最終観察終了日は原則として、最終観察時/中止時検査の終了時とする。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。</p>
中止基準	<p>STEP1</p> <p>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</p> <ol style="list-style-type: none"> (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) RECISTに基づくPDと判定された場合。 (4) 原疾患の増悪（臨床診断による明らかな増悪診断）と判定確認された場合 (5) 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。 (6) SVN-2BあるいはSVN-2B（プラセボ）が投与基準日から30日以内に投与ができなかった場合（36週目以降は投与基準日から44日以内に投与できな

	<p>った場合とする)。</p> <p>(7) 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。</p> <p>STEP2</p> <p>(1) 被験者が中止を希望した場合。</p> <p>(2) irRCに基づくirPDと判定された場合。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) SVN-2Bが投与基準日から30日以内に投与ができなかった場合</p> <p>(5) 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。</p>
試験方法	多施設共同無作為化二重盲検比較試験
目標症例数	71例 (プラセボ投与群：15例、SVN-2B投与群：28例、SVN-2B/STI-01併用投与群：28例)
治験実施期間	2013年10月～2016年12月 (登録期間：24ヵ月)
実施医療機関	<p>〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目</p> <p>TEL：011-611-2111 (内線：3281) FAX：011-613-1678</p> <p>札幌医科大学附属病院 第1外科</p> <p>〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1</p> <p>TEL03-3443-8111 FAX：03-5449-5463</p> <p>東京大学医科学研究所附属病院</p> <p>〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾2-3-2</p> <p>TEL：045-520-2222 FAX：045-520-2202</p> <p>神奈川県立がんセンター</p>
治験責任医師 (自ら治験を実施する者)	<p>札幌医科大学附属病院 第1外科 医師 水口 徹</p> <p>東京大学医科学研究所附属病院 外科 医師 釣田 義一郎</p> <p>神奈川県立がんセンター 免疫療法科 医師 和田 聡</p>
治験薬製造者	<p>〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目</p> <p>TEL：011-611-2111 (内線：3281) FAX：011-613-1678</p> <p>札幌医科大学附属病院 第1外科 医師 水口 徹</p>
治験調整医師	<p>〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目</p> <p>TEL：011-611-2111 (内線：3281) FAX：011-613-1678</p> <p>札幌医科大学附属病院 第1外科 医師 水口 徹</p>
治験調整事務局	<p>〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目</p> <p>TEL：011-611-2111 (内線：2691) FAX：011-643-2310</p> <p>事務局長：札幌医科大学 病理学第一講座 医師 鳥越 俊彦</p>
登録事務局/ データセンター	<p>〒102-0071 東京都千代田区富士見2-14-37 富士見イースト</p> <p>TEL：03-3237-3641 FAX：03-3237-3642</p> <p>株式会社アイクロスジャパン</p>

略号一覧

略号	英名	和名
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニントランスアミナーゼ
APC	Antigen Presenting Cell	抗原提示細胞
AST	Aspartate Amino Transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BRM	Biological Response Modifier	生物反応修飾物質
Ca	Calcium	カルシウム
CD8	Cluster of Differentiation 8	分化抗原 8
CEA	Carcinoembryonic Antigen	癌胎児性抗原
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	Chlorine	クロール
CR	Complete Response	完全奏効
CRP	C-reactive Protein	C 反応性蛋白
CT	Computed Tomography	コンピューター断層造影撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CTL	Cytotoxic T Lymphocyte	細胞傷害性 T 細胞
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	(米国)東部腫瘍共同研究グループ
E. coli	Escherichia coli	大腸菌
EDC	Electronic Data Capture	電子的臨床検査情報収集
ELISPOT	Enzyme-Linked Immuno Spot	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FITC	Fluorescein Isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
Foxp3	Regulatory T Cell, Treg	制御性 T 細胞
γ -GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ グルタミルトランスペプチダーゼ
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GEM	Gemcitabine	ゲムシタビン
G-CSF	Granulocyte-colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー刺激因子
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス

略号	英名	和名
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原
HSP	Heat Shock Protein	熱ショック蛋白
HuIFN	Human Interferon	ヒトインターフェロン
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米EU医薬品規制整合化国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
IFNAR	Interferon-alpha/beta Receptor	インターフェロンアルファ/ベータ受容体
IFN- β	Interferon Beta	インターフェロン ベータ
im	Intramuscular Administration	筋肉内投与
irPD	Immune-related Proressive Disease	irRC 評価基準による増悪
irRC	Immune-related Response Criteria	免疫学的評価基準
IU	International Unit	国際単位
iv	Intravenous Administration	静脈内投与
IWRS	Interactive Web Response System	ウェブ自動応答システム
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
IFA	Incomplete Freund's adjuvant	不完全フロイントアジュバント
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactase Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死用量
MAGE	Melanoma-associated Antigen	がん抗原遺伝子
MDS	Myelodysplastic Syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLPC	Mixed Lymphocyte Peptide Culture	混合リンパ球ペプチド培養
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
Mu-IFN	Mouse Interferon	マウスインターフェロン
Na	Sodium	ナトリウム
NK	Natural killer (cells)	ナチュラルキラー (細胞)
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会

略号	英名	和名
PD	Progressive Disease	増悪
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PHA	Phytohemagglutinin	フィトヘマグルチニン
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器 総合機構
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	一般状態
PT	Preferred Term	基本語
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
sc	Subcutaneous Administration	皮下投与
SD	Stable Disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
W/O	Water-in-Oil	油中水型

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
1.2.1. 非臨床試験成績の要約 (SVN-2B)	3
1.2.2. 非臨床試験成績の要約 (STI-01)	4
1.2.3. 臨床試験成績の要約.....	6
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	9
1.3.1. 有効性に関する情報.....	9
1.3.2. 安全性に関する情報.....	9
1.4. まとめ	10
1.5. GCP 遵守に関する記述	11
2. 治験の目的.....	11
3. 治験のデザイン	12
3.1. 治験の種類およびデザイン.....	12
3.1.1. 治験の種類	12
3.1.2. 治験のデザイン	12
3.2. 各被験者の治験手順	14
3.2.1. 被験者の選定.....	14
3.2.2. 同意取得.....	14
3.2.3. 適格性判定	14
3.2.4. 登録	14
3.2.5. 治験薬投与開始前の中止.....	14
3.2.6. 治験薬投与後の中止	15
3.3. 評価項目	15
3.3.1. 主要評価項目	15
3.3.2. 副次的評価項目	15
3.3.3. 探索的評価項目	15
3.4. 各被験者の治験期間	16
3.5. 治験実施予定期間.....	16
4. 対象.....	17
4.1. 対象 (STEP1)	17
4.1.1. 選択基準.....	17
4.1.2. 除外基準.....	18
4.2. 対象 (STEP2)	19
4.2.1. 移行基準.....	19
5. 同意の取得.....	20
5.1. 同意文書および説明文書の作成	20
5.2. 説明文書に記載する項目	20