

4.1.2. 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する。

- (1) 登録前90日以内のHIV抗体検査で陽性の患者。
- (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)。
- (3) コントロール不能な糖尿病または高血圧の患者。
- (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)。
- (5) 症状を伴う脳転移を有する患者。
- (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。
- (7) 自己免疫疾患またはその疑いがある患者。
- (8) CRP 値が 15.0 以上の重度な炎症疾患が疑われる患者。
- (9) 間質性肺炎の既往歴のある患者。
- (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。
- (11) 過去に癌に対する免疫細胞療法を受けた患者。
- (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。

| | |
|--------------------------|------|
| 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 |
- (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。
- (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。
- (15) 過去に重大な薬物アレルギーの既往がある患者。
- (16) ウシ由来物質に対し、過敏症の既往歴のある患者。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

【設定根拠】

- (1~12) 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。
- (13~17) 安全性の配慮により設定した。
- (18) 被験者の同意取得能力に対する倫理的配慮により設定した。
- (19) 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。

(20) 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。

4.2. 対象 (STEP2)

4.2.1. 移行基準

- (1) STEP1において32週以内の投与中にRECISTガイドラインに基づきPDと判定された被験者。
- (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。
- (3) ECOG Performance Statusが0～2の被験者。
- (4) 以下の基準を満たすことが確認できた被験者。
 - 1) 好中球数 1,000 / μ L以上
 - 2) 血小板数 50×10^3 / μ L以上
 - 3) 非血液毒性 Grade2以下

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。

- (5) 症状を伴う脳転移のない被験者。
- (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。

5. 同意の取得

5.1. 同意文書および説明文書の作成

- (1) 治験責任医師は、被験者から治験への参加の同意を得るために用いる同意文書および説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。なお、同意文書および説明文書は一体化した文書または一式の文書として取り扱う。
- (2) 作成または改訂された当該文書は、治験実施医療機関の長を経由して治験審査委員会にて承認を得るものとする。

5.2. 説明文書に記載する項目

説明文書に記載する項目は、GCP第51条およびその運用通知に従い作成する。

- (1) 治験が研究を伴うこと
- (2) 治験の目的
- (3) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準および無作為割付けが行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む）
- (4) 被験者の治験への参加予定期間
- (5) 治験に参加する予定の被験者数
- (6) 予測される臨床上の利益および不利益
- (7) 他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性
- (8) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療
- (9) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は、被験者の治験への参加を随時拒否または撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- (10) 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること。
- (11) 治験への参加を中止させる場合の条件または理由
- (12) モニター、監査担当者、治験審査委員会および国内外の規制当局が原資料（医療記録）を閲覧でき、得られた結果は国内外の規制当局に提出される可能性のあること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が記名捺印または署名することによって閲覧を認めたことになること。
- (13) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- (14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- (15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- (16) 治験責任医師または治験分担医師の氏名、職名および連絡先
- (17) 被験者が治験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべきまたは連絡を取るべき医療機関の相談窓口
- (18) 被験者が守るべき事項
- (19) 治験審査委員会の名称、設置者および所在地、ホームページアドレス（手順書等をホームページで公表している場合）、または治験事務局などで手順等の閲覧が可能であること

と（ホームページで手順を公表していない場合）および手順等を確認したい場合は申し出て欲しいこと。

5.3. 同意取得の時期と方法

- (1) 治験責任医師または治験分担医師は被験者に対し、被験者が治験に参加する前に治験審査委員会の承認を得た説明文書を使用して十分説明した後、同意文書を用いて自由意思による治験参加の同意を本人から得る。
- (2) 説明にあたっては、治験責任医師または治験分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらに、その際当該治験責任医師、治験分担医師または補足説明者としての治験協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- (3) 同意文書には、説明を行った治験責任医師または治験分担医師および被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。なお、治験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該治験協力者も記名捺印または署名し、日付を記入する。
- (4) 治験責任医師または治験分担医師は、同意を得た年月日を症例報告書に記入するとともに、この記名捺印または署名と日付が記入された同意文書の写しおよび説明文書を被験者が治験に参加する前に被験者に渡す。

治験責任医師または治験分担医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意の下に、主治医に被験者の治験への参加について治験薬の投与開始前に知らせなければならない。

- (5) スクリーニング時の画像撮像時から初回投与開始までに30日以上経過した場合、スクリーニング時のデータがベースラインとして不適切と判断された際には再検査を行う必要があるため、改めて被験者に説明文書を使用して十分説明した後、自由意思による同意を本人から得る。
- (6) 各被験者において治験参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、治験責任医師または治験分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、治験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、これを診療録に記載する。

5.4. 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 被験者の同意に影響し得る新たな重要な情報が得られた場合には、治験責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、あらかじめ治験審査委員会の承認を得る。
- (2) (1)に従い説明文書が改訂された場合、治験責任医師または治験分担医師は、既に治験に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、治験に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書を使用して改めて説明し、治験への参加の継続について同意文書を用いて被験者から自由意思による同意を得る。
- (3) 治験責任医師または治験分担医師は、同意を得た年月日を症例報告書に記入するとともに、新たに記名捺印または署名と日付を記入した同意文書の写しおよび説明文書を被験

者に渡す。

(4)

6. 治験薬

6.1. 治験薬

6.1.1. 治験薬 (SVN-2B)

(1) 名称：SVN-2B

(2) 含有量・剤型：

SVN-2B注1mg：1バイアル中に生理食塩水1mLあたり1.0mgのSVN-2Bを含有する注射剤

(3) 貯法：

SVN-2B注1mg：-70℃以下で保存

(4) 安定性：

SVN-2B注1mg：治験薬概要書に記載

6.1.2. 治験薬 (STI-01)

(1) 名称：STI-01

(2) 一般名：インターフェロン ベータ

(3) 構造式

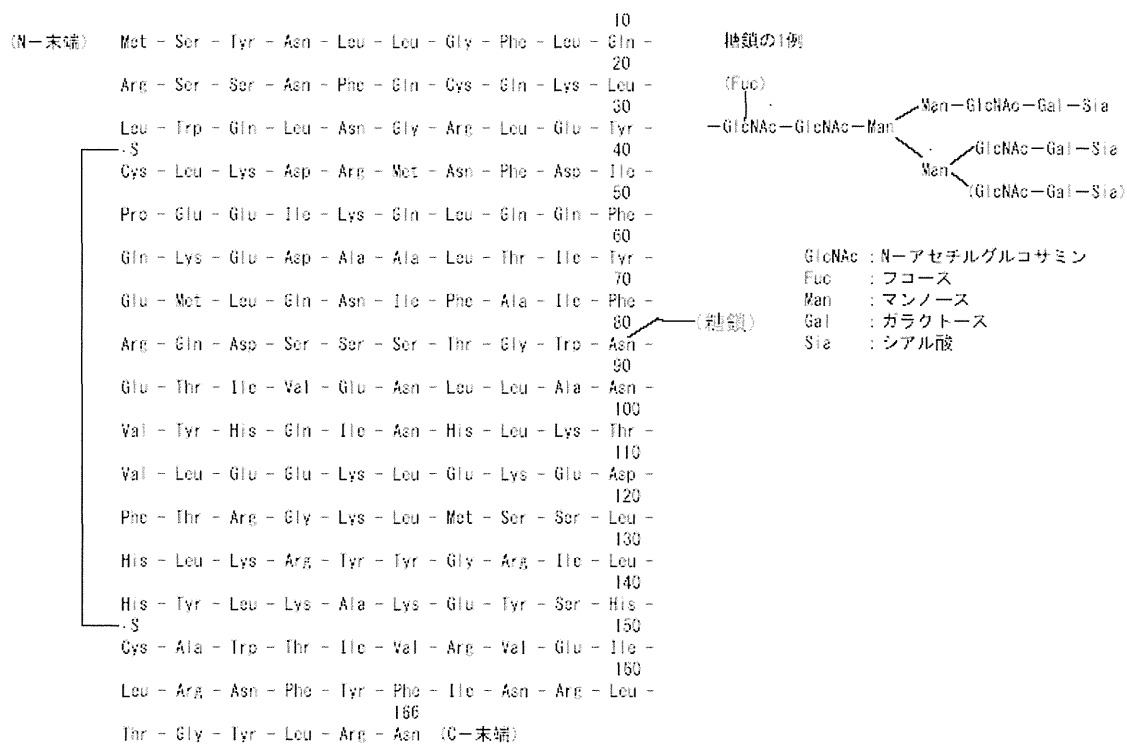
糖鎖を結合したアミノ酸 166 個からなるポリペプチド

分子式：C₉₀₈H₁₄₀₆N₂₄₆O₂₅₂S₇ (ポリペプチド部分のみ)

分子量：20024.83 (ポリペプチド部分のみ)

SDS-PAGE 法による実測値約 22000 (糖鎖を含む)

〈アミノ酸配列と糖鎖式〉



(4) 含有量・剤型：

1バイアル中にIFN- β を 3×10^6 IU含有する白色の塊または粉末の注射用凍結乾燥製剤

(5) 貯 法：

凍結を避け10°C以下に保存

(6) 安 定 性：

治験薬概要書に記載

6.1.3. 治験薬（SVN-2B（プラセボ）、STI-01（プラセボ））

(1) 名 称：生理食塩液

(2) 一般名：塩化ナトリウム

(3) 含有量・剤型：

1 アンプル（20 mL）中に塩化ナトリウム0.18 gを含有する注射剤

(4) 貯 法：

室温で保存

(5) 安 定 性：

製造日より3年

6.2. 包装および表示

6.2.1. 包装

(1) SVN-2B

治験薬はバイアル容器に封入され、最大80バイアルを1箱に包装する。

(2) SVN-2B（プラセボ）

治験薬はプラスチックアンプル容器に封入され、50アンプルを1箱に包装する。

(3) STI-01

治験薬はバイアル容器に封入され、5バイアルを1箱に包装する。

(4) STI-01（プラセボ）

治験薬はプラスチックアンプル容器に封入され、50アンプルを1箱に包装する。

6.2.2. 表示

バイアルまたは箱には、以下の内容を表示する。

- 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) 治験調整医師の名前
- 8) 治験調整医師の住所

6.3. 治験薬の保管・管理手順

治験薬は治験薬管理者が管理する。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」に従う。

6.4. 投与用薬液の調整

6.4.1. 投与用薬液の調製 (SVN-2B、SVN-2B (プラセボ))

SVN-2Bペプチド注射液あるいはSVN-2Bペプチド注射液 (プラセボ) 1 mLと乳化用の添加剤であるモンタナイド0.8 mLを混合し、専用注射器の中で激しく混ぜて乳化し、投与用薬液とする。投与用薬液は調製後速やかに使用する。

6.4.2. 投与用薬液の調製 (STI-01)

1バイアルのSTI-01を添付の溶解液 (注射用生理食塩液) 1mLに溶解し、速やかに使用する。

6.4.3. 投与用薬液の調製 (STI-01 (プラセボ))

1アンプルのSTI-01 (プラセボ) から1mLを使用する。

6.5. 併用禁止薬剤・療法

(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) 長期的なステロイドの投与 (頓用を除く全身投与)

(3) 免疫抑制剤の全身投与

(4) 小柴胡湯

(5) ワルファリン

(6) テオフィリン

(7) 他の治験薬、未承認薬

【設定根拠】

- (1)~(3) 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。
- (4)~(6) 被験者の安全性の確保のため設定した。
- (7) 安全性、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。

7. 被験者に対する投与

7.1. 治験薬の投与

7.1.1. 用法・用量および投与期間

7.1.1.1. 用法・用量

登録後、以下のいずれかの群に無作為に割り付けられる。

| | |
|--|-------------------|
| Arm1 : SVN-2B+モンタナイド+STI-01 | SVN-2B/STI-01 併用群 |
| Arm2 : SVN-2B+モンタナイド+STI-01 (プラセボ) | SVN-2B 単独群 |
| Arm3 : SVN-2B (プラセボ) +モンタナイド+STI-01 (プラセボ) | プラセボ群 |

- 1) SVN-2B : SVN-2B 注 1.0 mg/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。
- 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。
- 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。
- 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。

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。

【設定根拠】

有効な治療法のない進行消化器がん患者に対する SVN-2B 単独投与の第 I 相試験を実施した結果、SVN-2B 投与量 0.3mg 群、1.0mg 群、3.0mg 群において安全性上、Grade 3 以上の重篤な副作用は認められず、Grade 3 以上の有害事象が 10 例 12 件で認められたものの、投与群間で有意差は認められなかった。Grade 3 以上の副作用は 1 例も認められなかったことから、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。また、投与後に免疫の活性力を示す SVN-2B ペプチド特異的 CTL 数 (テトラマー解析) の上昇がいずれの群でも認められたが、1.0mg 群が最も高く、至適用量と推定された。

投与皮下局所への刺激性や疼痛を軽減するため、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 0.9mL に統一し、投与部位数を 2 ヶ所とした。

樹状細胞やランゲルハンス細胞のような抗原提示細胞 (APC) が抗原を捕捉し、CTL に認識されるためには、APC の活性化が重要であることが知られており^{11), 12)}、IFN- α および IFN- β (Type I インターフェロン) は、細胞表面に発現している受容体 IFNAR1/2 を介して APC を活性化する作用を持つ。従って、抗原ペプチドとともに Type I インターフェロンを投与することによって、高い抗原ペプチド特異的 CTL 誘導効果が期待できる。

これまで札幌医科大学附属病院で実施された臨床研究では、2 週間に 1 回の SVN-2B 1.0mg 皮下投与と平行して IFN- α を 1 日 $1.5 \sim 3 \times 10^6$ IU を 8 週間目までは 1 週間に 2 回皮下投与、9 週目以後は 2 週間に 1 回皮下投与し、SVN-2B 単独投与に比べ SVN-2B/IFN- α 併用投与で腫瘍縮小効果および免疫学的効果が有意に高まること

確認された²⁸⁾。

本試験で用いるSTI-01はIFN- β （商品名：フェロン）であるがIFN- α と効果および安全性はほぼ同等と考え、臨床研究で用いた用法用量を参考に設定した。

フェロンは皮膚悪性黒色腫の患者に対しては、1日投与量 $1\sim 3\times 10^6$ IUを腫瘍局所および腫瘍周囲皮下に投与することとなっており、薬理薬効試験においても 3×10^6 IU皮下投与によって所属リンパ節におけるNK活性の有意な上昇が確認されている²⁵⁾。このデータに基づき、現在進行消化器がん患者を対象としてSVN-2B 1.0mg（2週間毎）およびIFN- β $1.5\sim 3\times 10^6$ IU皮下投与（1週間毎）を併用投与する臨床研究を実施中であるが、SVN-2B 1.0mg単独投与群におけるペプチド特異的CTL数の上昇数平均値が20であるのに対して、IFN- β 併用投与例では上昇数45と、2倍以上のCTL誘導増強効果が観察された。また、副作用としてGrade1および2の局所硬結、発熱、白血球減少、血小板減少及び浮腫が認められたが、当該事象はいずれも非重篤であり、本剤とIFN- β との併用投与は忍容可能と判断した。

以上、IFN- α 併用臨床研究の結果と合わせて、用法用量を設定した。

7.1.1.2. 投与方法（STEP1）

以下の用法・用量によりSVN-2BとSTI-01を投与する（表7.3.1-2 投与期間、最終観察時/中止時スケジュール参照）。

STEP1においては盲検性を担保するため、調剤者は評価者と明確に分ける。

STI-01またはSTI-01（プラセボ）とSVN-2BまたはSVN-2B（プラセボ）を同日に投与する場合、STI-01またはSTI-01（プラセボ）を投与した後、同部位にSVN-2BまたはSVN-2B（プラセボ）を投与する。

投与8週までのSVN-2B/STI-01の投与とSTI-01の投与を行うことを1クールと定義する。

【STI-01】

1バイアルのSTI-01を添付の溶解液（注射用生理食塩液）1mLに溶解し、 3×10^6 IUを2カ所（1カ所0.5 mL、計1 mL）に分けて皮下投与する。

【STI-01（プラセボ）】

STI-01（プラセボ）1mLを2カ所（1カ所0.5 mL、計1 mL）に分けて皮下投与する。

【SVN-2B】

SVN-2B 1 mLと乳化用の添加剤であるモンタナイド0.8mLを混合して乳化調整した投与用薬液1.8 mLを2カ所（1カ所0.9 mL）に分けて皮下投与する。

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。

【SVN-2B（プラセボ）】

SVN-2B（プラセボ）1mLと乳化用の添加剤であるモンタナイド0.8mLを混合して乳化調整した投与用薬液1.8 mLを2カ所（1カ所0.9 mL）に分けて皮下投与する。

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。

【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た報告が多い。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、①一般的にペプチドワクチンの免疫効果発現が緩慢であること、②進行臓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。投与7ヵ月目以降は免疫療法の維持療法として4週間隔で投与することとした。

7.1.1.3. 投与方法 (STEP2)

STEP1の0週目から同じスケジュールで投与を行う。

遅くともSTEP1最終投与日から30日以内にSTEP2の1回目の投与を開始する。

7.1.1.4. 投与期間

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の最終評価被験者が最終評価を終了した際、次回投与予定だった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。

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。

【設定根拠】

主要評価項目である無増悪生存期間を評価するのに7ヵ月で十分と判断したため、各STEPの投与期間は7ヵ月と設定した。ただし、STEP1において32週目以降もSD以上の腫瘍抑制効果が認められている場合、STEP2の評価が終了するまで投与継続できることとした。

7.1.2. 投与開始・減量および増量基準

7.1.2.1. 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。

7.1.2.2. 2回目以降の投与開始基準

2回目以降の投与に際しては、SVN-2B投与前に治験責任医師または治験分担医師がバイタルサイン、PS、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、有害事象の有無、程度を確認し、医学的見地から投与可能と判断した場合、投与できるものとする。

SVN-2B/STI-01併用時の2回目以降の投与開始基準は以下の通りである。

- (1) 好中球数 1,000 / μ L以上
- (2) 血小板数 50×10^3 / μ L以上
- (3) 非血液毒性 Grade2以下

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投与を開始できるものとする。

投与時点毎のその後の投与スケジュールは以下の通りである。

(1) 8週目以内

上記の基準を満たさなかった場合は、SVN-2Bの投与許容範囲内（投与基準日から7日以内）で改めて投与開始基準を確認し、条件を満たした場合にはSVN-2B/STI-01の投与を行い、クールの中のSTI-01投与をスキップする。

条件を満たさなかった場合は、そのクールの投与をスキップする。投与基準日から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。

(2) 8週目以降～36週

上記の基準を満たさなかった場合は、SVN-2Bの投与許容範囲内（投与基準日から7日以内）で改めて投与開始基準を確認し、条件を満たした場合にはSVN-2B/STI-01の投与を行う。

条件を満たさなかった場合は、その回の投与をスキップする。投与基準日から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。

(3) 36週目以降

上記の基準を満たさなかった場合は、SVN-2Bの投与許容範囲内（投与基準日から14日以内）で改めて投与開始基準を確認し、条件を満たした場合にはSVN-2B/STI-01の投与を行う。

条件を満たさなかった場合は、その回の投与をスキップする。投与基準日から44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。

7.1.2.3. 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。

7.1.2.4. 投与量の増量基準

同一被験者内では、治験薬の投与量を増量しない。

7.2. 盲検化/緊急キーコードの開封

治験薬投与群への割付の盲検性は、自ら治験を実施する者、被験者、治験責任医師、治験分担医師および治験実施医療機関のスタッフに対して保持されている。各治験責任医師は、非盲検下に置かれる薬剤師等を指名する。治験薬搬入やその他の非盲検下の治験記録を監視する者として、非盲検下におかれる非盲検モニターを指名する。

個々の被験者において治験薬の特定が被験者の健康被害を最小限にとどめるため極めて重要と判断するような医学的緊急事態あるいは妊娠が認められた場合には、当該被験者について緊急キーコードの開封を要請することができる。

7.3. 観察・検査スケジュール

7.3.1. 観察・検査スケジュール (STEP1)

試験は以下の手順で行う。各時点での観察・検査の調査項目およびスケジュールを表7.3.1-1～表7.3.1-3に示す。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7.3.1-1～表7.3.1-3に示した許容範囲内に規定の観察・検査を実施する。また、以下の記載では投与開始日を“Day1”とし、これを基点とした日数で表記した。

| | | | | | |
|------|-------|-------|--------|---|---------------|
| 同意取得 | 適格性確認 | 被験者登録 | 無作為化割付 | Arm 1:SVN-2B/STI-01 群 Arm 2: SVN-2B 群 Arm 3:プラセボ群 | 最終観察時検査/中止時検査 |
| 前観察期 | | | | 投与期間 (STEP1) | 最終観察時/中止時 |
| | | | | Arm 1: SVN-2B/STI-01 群 | |
| | | | | 投与期間 (STEP2) | |

表7.3.1-1 前観察期検査スケジュール

| 内容 | 前観察期 | | |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------|---|
| 検査の許容範囲 | 登録前 30 日以内 ^{f)} | | |
| 同意取得 ^{a)} | ● | | |
| 被験者特性 | ● | | |
| 身長、体重、バイタルサイン、PS | | ● ^{g)} | |
| HLA タイピング ^{b)} | | ● | |
| がん組織免疫組織学検査 ^{b), c)} | | ● | |
| 妊娠尿検査 ^{d)} | | ● | |
| HIV 抗体 ^{e)} | | ● | |
| 12誘導心電図 | | ● ^{g)} | |
| 血液学的検査 | | ● ^{g)} | |
| 血液生化学的検査 | | ● ^{g)} | |
| 尿検査 | | ● ^{g)} | |
| 画像評価 | | ● ^{g)} | |
| 腫瘍マーカー | | ● ^{g)} | |
| 免疫学的評価 (CTL 数、CTL 活性) | | ● | |
| 登録 | | | ● |

a) 登録前の同意取得日から初回投与日まで30日を超える場合には、被験者から投与開始前に治験参加の意思を再確認する。

b) 過去に実施している場合は、その結果を代用可能とする。

c) 治験実施医療機関にがん組織がない場合、他施設から提供を受ける。

d) 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。なお、再同意時には口頭で妊娠していないことを確認した場合、再検査は不要とする。

e) 登録前90日以内に実施された検査結果を使用可能とする。

f) 規定の期間内に検査を実施している場合、同意取得前でも検査値を使用可能とする。

g) 画像評価日から初回投与日まで30日を超える場合には、再検査を実施する（身長は再測定不要とする）。

7.3.2. 観察・検査スケジュール（STEP2）

STEP1でPDと判定された場合、次投与予定日がSTEP2の0週目となる。

STEP2の0週目においては、STEP1の0週目と同じ観察・検査を実施する。その後、表7.3.1-2と同じスケジュールで観察・検査を行う。

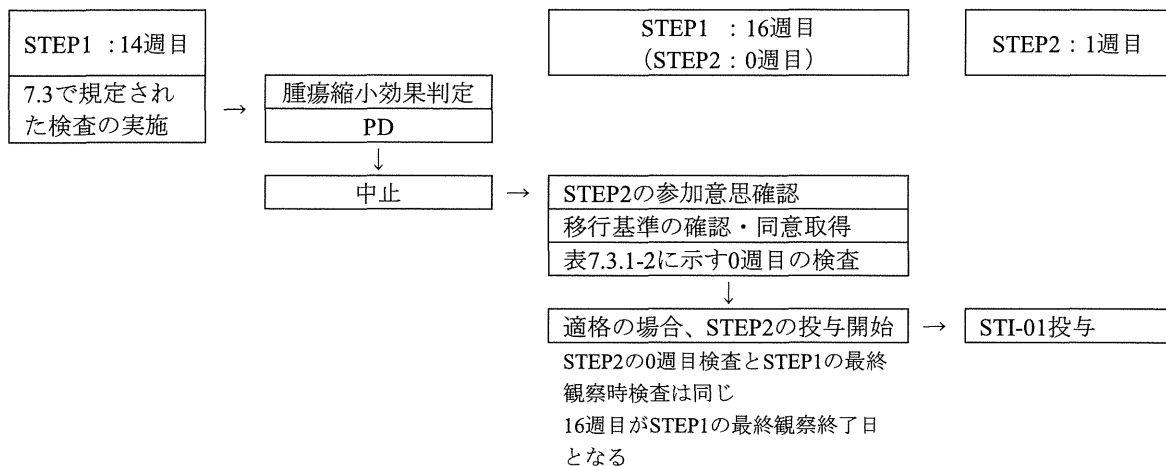


図7.3.2.移行時の概念図（例）

7.3.3. 被験者特性等の調査項目

(1) 被験者特性の調査項目

前観察期間中に表7.3.3.に示す項目を調査し、症例報告書に記載する。

表7.3.3 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、がん組織における Survivin 蛋白発現レベル*2、がん組織における HLA classI 発現レベル、がん組織における CD8 陽性 T 細胞数、がん組織における 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、登録時の病期分類、スクリーニング時の原発巣の有無、再発、転移または局所進行の有無、再発／転移／局所進行時診断日、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、内容（部位、術式、手術日、結果） 放射線療法の有無 薬物療法の有無、内容（薬剤名、開始日、終了日） |

*1：過去にHLAタイピングを実施している場合は、その検査結果を代用可能とする。

*2：投与前に検体が確保されていること。

なお、同意取得後に同意説明文書が改訂された場合、再同意取得日を調査し、症例報告書に記載する。画像評価日から初回投与日まで30日を超える場合には、表7.3.1-1「前観察期検査スケジュール」にて規定された再検査を実施する。

7.3.4. 治験薬投与状況の調査

来院日、投与日、投与延期の有無、投与延期の判断日および理由を症例報告書に記載する。

7.3.5. 理学的検査および臨床検査等

(1) 理学的検査、心電図

表7.3.5-1.に示す項目を検査、測定し、症例報告書に記載する。

表7.3.5-1 理学的検査、心電図の調査

| 調査項目 | 調査時期 |
|--------------------------------------|--|
| 【バイタルサイン】 血圧（収縮期血圧/拡張期血圧）、体温、脈拍数、検査日 | <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時（登録前 30 日以内） ・各 SVN-2B 投与日の投与前*1 ・最終観察時/中止時*3 |
| 【身体計測値】 身長*2、体重*2、検査日 | |
| 【ECOG PS】 ECOG PS、検査日 | |
| 【12 誘導心電図*2】 異常所見の有無、異常所見内容、検査日 | <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時（登録前 30 日以内） |

*1：複数回実施している場合は、投与前直近のデータを採用する。

*2：スクリーニング時のみ測定する（登録前30日以内）。

*3：中止時は可能な限り実施。

(2) 臨床検査

表7.3.5-2.に示す項目を検査、測定し、症例報告書に記載する。

表7.3.5-2 臨床検査

| 調査項目 | 調査時期 |
|--|--|
| 【血液学的検査】赤血球数、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球）、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、検体採取日 | ・スクリーニング時（登録前 30 日以内） ・各 SVN-2B 投与日の投与前 ^{*1} |
| 【血液生化学検査】総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、LDH、アミラーゼ、コリンエステラーゼ、BUN、クレアチニン、CK、Na、K、Cl、Ca（実測値）、CRP、検体採取日 | ・投与 1 週目(Day8) の投与前 ・最終観察時/中止時 ^{*3} |
| 【尿検査】尿糖、尿潜血、尿蛋白、尿ウロビリノーゲン、検体採取日 | |
| 【妊娠尿検査】妊娠検査結果 ^{*2} 、検体採取日 | ・スクリーニング時（登録前 30 日以内） |
| 【免疫・血清学検査】HIV 抗体検査、検体採取日 | ・スクリーニング時（登録前 90 日以内） |

*1：登録に用いた測定値が初回投与前3日以内に該当する場合は省略可能とする。複数回実施している場合は、投与前直近のデータを採用する。2回目以降の投与については投与3日以内の測定値を用いることができる。

*2：閉経前または過去365日以内に月経のあった女性の被験者を対象とする。なお、子宮または卵巣摘出に起因して閉経したと判断された被験者は除く。ただし、過去365日以内に月経がない場合でも、化学閉経等の理由により妊娠の可能性が否定できない場合には、妊娠検査を実施すること。

*3：中止時は可能な限り実施。

7.3.6. 胸腹部画像検査

表7.3.6.に示す項目をCTまたはMRI検査にて評価し、症例報告書に記載する。

表7.3.6. 胸腹部画像検査

| 調査項目 | 調査時期 |
|-----------------------|--|
| 胸水、心嚢水、腹水の有無、コメント、検査日 | ・スクリーニング時（登録前 30 日以内） ・投与 8 週目(Day57)、14 週目(Day99)、20 週目(Day141)、26 週目(Day183)、32 週目(Day225) ・32 週目以降は原則 56 日毎 ・最終観察時/中止時 ^{*1} |

*1：中止時は可能な限り実施。

7.3.7. 腫瘍病変の評価・観察 (RECIST)

腫瘍病変の計測および評価は、RECISTガイドライン (version1.1) ²⁶⁾に準拠して実施する。標的病変および非標的病変の観察は、特別な理由がない限り、スクリーニング時に実施した評価方法と同一の検査法 (CTまたはMRI) かつ同一の条件 (スライス厚、造影剤の使用等) で行う。

表7.3.7. 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、検査日 | ・スクリーニング時 (登録前 30 日以内) ^{*1} |
| 【非標的病変】 非標的病変の有無、臓器、臓器内の非標的病変の数、評価方法、検査日 | ・投与 8 週目 (Day57)、14 週目 (Day99)、20 週目 (Day141)、26 週目 (Day183) 、32 週目 (Day225) |
| 【新病変】 ^{*2} 新病変の有無、臓器、病変の詳細部位、評価方法、検査日 | ・32 週目以降は原則 56 日毎 ・最終観察時/中止時 ^{*3} |
| 【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 | ・投与 8 週目 (Day57)、14 週目 (Day99)、20 週目 (Day141)、26 週目 (Day183) 、32 週目 (Day225) ・32 週目以降は原則 56 日毎 ・最終観察時/中止時 ^{*3} |

*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。

*2：スクリーニング時は不要。

*3：中止時は可能な限り実施。

7.3.8. 腫瘍病変の評価・観察 (irRC)

腫瘍病変の計測および評価は、irRCのガイドラインに準拠して実施する。標的病変、非標的病変、新測定可能病変および新測定不能病変の観察は、特別な理由がない限り、スクリーニング時に実施した評価方法と同一の検査法 (CTまたはMRI) かつ同一の条件 (スライス厚、造影剤の使用等) で行う。

ベースライン (治療前) の評価には、標的病変 (1つの臓器につき5つの病変、最大で10の内臓病変) の二方向積和①を使用する。

その後の病変測定では、新測定可能病変 (1つの臓器につき最大5つの新規病変、最大で10の新規内臓病変) の二方向積和②を計算し、その結果と標的病変の二方向積和 (①) との総計を腫瘍量とする。

(※ 測定可能病変 : 5 × 5 mm 以上の病変)

| |
|------------------------------------|
| 腫瘍量 = 標的病変の二方向積和① + 新測定可能病変の二方向積和② |
|------------------------------------|

表7.3.8. 腫瘍評価

| 調査項目 | 調査時期 |
|--|--|
| 【標的病変】臓器、臓器病変の詳細部位、サイズ (長径・短径)、二方向積、二方向積和、評価方法、スライス厚、検査日 | ・スクリーニング時 (登録前 30 日以内) * ¹ ・投与 8 週目 (Day57)、14 週目 (Day99)、20 週目 (Day141)、26 週目 (Day183)、32 週目 (Day225) |
| 【非標的病変】非標的病変の有無、臓器、臓器病変の詳細部位、非標的病変数 | ・32 週目以降は原則 56 日毎 ・最終観察時/中止時* ² |
| 【腫瘍量】腫瘍量 | |
| 【新測定可能病変】新測定可能病変の有無、臓器、臓器病変の詳細部位、サイズ (長径・短径)、二方向積、二方向積和 | ・投与 8 週目 (Day57)* ³ 、14 週目 (Day99)、20 週目 (Day141)、26 週目 (Day183)、32 週目 (Day225) |
| 【新測定不能病変】新測定不能病変の有無、臓器、臓器病変の詳細部位、新測定不能病変数 | ・32 週目以降は原則 56 日毎 ・最終観察時/中止時* ² |
| 【ir 腫瘍縮小効果】腫瘍量の評価、非標的病変の評価、新測定不能病変の評価、irRC 総合評価 | |

*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。

*2 : 中止時は可能な限り実施。

*3 : ir腫瘍縮小効果のうちirRC総合評価は不要。

7.3.9. 前観察期の腫瘍病変MRI評価

前観察期においては、可能な限りMRIを撮像し、腫瘍病変の計測を札幌医科大学附属病院にて行い、SVN-2Bの効果予測指標の評価を行う。院外に画像を送付する際は被験者のプライバシーに関する事項をマスキングする。詳細は別途作成するMRI評価手順書に規定する。

7.3.10. 腫瘍マーカー

表7.3.10.に示す腫瘍マーカーを検査、評価し、症例報告書に記載する。

表7.3.10. 腫瘍評価

| 調査項目 | 調査時期 |
|--|---|
| 【腫瘍マーカー】 CA19-9、CEA、SPan-1、DUPAN-2、 検体採取日 | ・スクリーニング時（登録前 30 日以内） ^{*1} ・投与 8 週目(Day57)、14 週目 (Day99)、20 週目(Day141)、26 週目(Day183) 、32 週目(Day225) ・32 週目以降は原則 56 日毎 ・最終観察時/中止時 ^{*2} |

*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。

*2：中止時は可能な限り実施。

7.3.11. 有害事象の観察

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

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

7.3.12. 併用薬・併用療法

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

7.3.13. 免疫学的効果

- (1) 調査項目：SVN-2Bペプチド特異的CTL数（テトラマー解析）、SVN-2Bペプチド特異的CTL活性（ELISPOT解析）、検体採取日
- (2) 調査時期：
 - 1) スクリーニング時（投与前～登録前30日以内）
 - 2) 投与 8 週目(Day57)、14 週目(Day99)^{*1}、20 週目(Day141) 、26 週目(Day183)^{*1}、32 週目(Day225) 、32 週目以降は原則 112 日ごと実施。可能な限り、56 日ごと実施。
 - 3) 最終観察時/中止時^{*1}

*1：14週目(Day99)、26週目(Day183)、中止時は可能な限り実施。

7.3.14. トランスレーショナルリサーチのための保存検体

- (1) 目的：治験終了後に、バイオマーカーの探索、治験薬の安全性及び有効性等を探索的かつ基礎的に評価・検討することを目的とし、各採血ポイントの免疫学検査（テトラマー解析およびELISPOT解析）測定後の残りの検体を継続的に保存する。
- (2) 試料の取扱い：本検査のために新たに血液採取は行わず、免疫学検査（テトラマー解析およびELISPOT解析）測定後の残りの検体を保存する。被験者から採取した試料を保存