

機関・検査機関に送付する際は、その匿名性を確保するために登録番号のみを記載する。試料については、治験調整医師からの要請があるまで適切な条件で厳重に保存する。保存期間中、適切に保存できていることを定期的を確認し、廃棄するまで記録を残すこととする。廃棄する場合には、検査機関の規定に従い適切に廃棄し、廃棄の記録を残すこととする。

- (3) 調査予定項目：血液中のタンパク質濃度解析（IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF、Interferon- γ 等のサイトカイン濃度）、イムノグロブリン解析（抗ペプチド抗体、抗Survivin抗体等の自己抗体価）およびT細胞解析（表面抗原のフローサイトメーター解析、細胞傷害活性、mRNAシーケンス解析）である。解析時点で必要とされる項目が追加になった場合およびmRNA検査の具体的な解析内容が決定した段階で、別途研究実施計画書を作成し、妥当性の検討を行ったうえで解析を行う。
- (4) 残余検体保存に関する同意について：残余検体の保存および使用に関して、被験者に予め十分な説明を行った上で、文書による同意を取得する。残余検体の提供は、被験者の自由意思に基づくものであり、また本治験への参加は、残余検体の提供に左右されない。また、残余検体の保存および使用についての同意を撤回する場合は、別途、同意撤回書を取得する。残余検体の保存および使用について被験者より同意撤回の申し出を受けた際は原則として当該被験者に係る検体及び結果については、匿名性を確保した上で廃棄し、廃棄した旨を実施医療機関を通じて被験者に文書にて報告することとする。ただし、同意撤回の時点で既に検査結果が論文などで公表されていた場合は、廃棄できないものとする。なお、実施医療機関の治験審査委員会により承認されなかった場合は、残余検体の保存及び使用は行わない。
- (5) 被験者への情報開示：被験者から採取した試料を用いて実施される解析の方法および結果に関して、被験者が希望した場合は情報を開示する。なお、解析方法および結果に関する情報開示については、被験者からの文書での開示請求があった場合に限る。情報を開示する場合には、実施医療機関を介して被験者へ情報を開示する。

- (6) 資料の保存期間：

2019年3月31日まで

【設定根拠】

SVN-2Bペプチドワクチンの臨床的効果（腫瘍抑制効果、免疫学的効果）を予測できるサロゲートマーカーを将来的に探索するため残余検体を保存する。

7.3.15. 治験の終了

- (1) 調査項目：治験薬最終投与日、中止理由、最終観察終了日
- (2) 調査時期：最終観察時/中止時

7.3.16. 死亡報告

- (1) 調査項目：死亡日、死因
- (2) 調査時期：最終観察時/中止時

8. 安全性評価

8.1. 調査項目

- (1) 有害事象（治験実施中に発生した有害事象について、CTCAE ver.4.03で評価する）
- (2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
- (3) 医学的に重要な変化（身体所見、バイタルサイン）

8.2. 有害事象

8.2.1. 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）、症状または病気をいい、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、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する。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。ただし、病勢の進行に伴う徴候と症状は有害事象とする。

8.2.1.1. 有害事象の記載

- (1) 有害事象名は、原則として診断名・疾患名（病名）で症例報告書に記載する。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。
- (2) 臨床検査値（バイタルサインの結果を含む）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。
 - 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。

8.2.2. 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する。

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

8.2.3. 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) v4.03－JCOGのGrade分類に従い、Grade推移のうち最高Gradeを採用する。CTCAE v4.03－JCOGに記載のない項目は、CTCAE v4.03－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 付けする。

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。

8.2.4. 有害事象の重篤性の判定

有害事象の重篤性は、以下に分類される。

- (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。
- 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。

8.2.5. 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される。

- (1) あり（内容を具体的に記載すること）
- (2) なし

8.2.6. 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つの分類から判定される。

- (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）。

8.2.7. 有害事象の転帰

有害事象の転帰は以下の5段階で判定される。

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ものの、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ものの、後遺症が残っている。
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。

8.3. 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）を副作用とする。

8.4. 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する。

8.5. 有害事象の記録と報告

8.5.1. 有害事象の記録

治験薬の初回投与開始から最終観察終了日までに発現したすべての有害事象について、その有害事象の内容、程度（重症度、重篤性）、発現日、回復日または転帰確認日、処置、転帰、治験薬との因果関係等、必要事項を症例報告書の有害事象欄に詳細に記入する。治験薬との因果関係が「関連なし」と判定した場合はその根拠を症例報告書に記入する。

8.5.2. 重篤な有害事象の報告

(1) 重篤な有害事象発現時の報告

治験責任医師または治験分担医師は、治験薬投与開始後、治験期間中および投与終了後14日目（Day15）まで（それ以前に後治療を開始する等の理由により治験を終了する場合は、最終観察終了日まで）に重篤な有害事象を認めた場合および治験期間終了日以降であっても治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を認めた場合は、直ちに医療機関の長に重篤な有害事象に関する報告書で報告する。

さらに、治験責任医師は、治験の継続等に関する治験審査委員会の意見に基づく医療機関の長の指示による治験計画の変更等に関する指示を受ける。

(2) 自ら治験を実施する者からの情報提供

自ら治験を実施する者は、すべての重篤で予測できない副作用等の情報を得た場合および被験者の安全性に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、または治験継続に関する治験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を得た場合、速やかに医療機関の長に連絡する。

8.6. 有害事象発現時の被験者フォローアップ

治験責任医師または治験分担医師は、治験薬投与開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、治験の継続が困難と判断した場合は、治験を中止しその後の経過を観察する。なお、最終観察終了時・中止時に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、回復または軽快するまで可能な限り観察を継続する。ただし、治験責任医師または治験分担医師が本治験の影響は消失しており、被験者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

9. 有効性評価

9.1. 主要評価項目

RECISTに基づく無増悪生存期間とは、治療開始日を起算日として、増悪判定日もしくは増悪の確認がなく死亡した場合は死亡日までの期間と定義する。腫瘍の増悪以外の理由で治療薬投与中止となり、その後後治療が開始された場合は、後治療開始日をもって打切りとし、治療開始日から打切り日までを無増悪生存期間とする。

「増悪」とは、RECISTに基づくPD（独立画像評価医師が評価し判定）とRECISTによらない原疾患の増悪（臨床診断による明らかな増悪診断）の両者を含み、いずれかの早い方の日付をもって増悪判定日とする。

9.2. 副次的評価項目

9.2.1. 免疫学的評価

9.2.1.1. HLA-A*2402/SVN-2Bテトラマー解析およびELISPOT解析

末梢血のHLA-A*2402/SVN-2Bテトラマー陽性CTL存在頻度および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する。

リンパ球の回収と保存

40mlの末梢血をヘパリン採血し、リンフォプレップを用いてリンパ球分画を回収する。その際、血漿分画も回収し、凍結保存する。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する。

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ペプチドを添加する。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 で培養する。培養期間中およそ2日ごとに半量の培地を交換する。7~10日間培養後、テトラマー解析およびELISPOT解析を実施する。

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、 $5\sim 10\times 10^5/\text{ml}$ の濃度に調節する。蛍光標識テトラマー試薬（MBL社製）を加え、室温で30分間反応させる。その後に蛍光標識抗CD8抗体を加えて室温で20分間反応させる。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の頻度を検出する。

ELISPOT解析は、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)上に撒く。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 抗体で染色する。ELISPOT分析機を用いて、スポット数をカウントする。

9.2.2. RECISTに基づく腫瘍縮小効果

STEP1では、RECISTガイドライン（version1.1）に準拠して以下の判定で腫瘍縮小効果を評価する³⁷⁾。

(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

ベースラインで非標的病変がありの場合、評価を行う。

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10mm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段階で評価する。

(4) 総合効果

標的病変（非標的病変の有無にかかわらず）を有する被験者の各時点での効果

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

9.3. 探索的評価項目

9.3.1. 腫瘍組織における抗原発現解析

9.3.1.1. HLA Class I 発現レベル

腫瘍組織におけるHLA class I発現レベルの低下・消失は抗原特異的CTLの腫瘍細胞傷害活性低下の原因となる。本ワクチンの効果予測指標としての有用性を評価するために解析する

9.3.1.2. サバイビン蛋白発現レベル

腫瘍組織におけるサバイビン蛋白発現レベルの消失は抗原特異的CTLの腫瘍細胞傷害活性低下の原因となる。本ワクチンの効果予測指標としての有用性を評価するために解析する。

9.3.1.3. CD8陽性T細胞数

腫瘍組織におけるCD8陽性T細胞数は本ワクチンの効果予測指標となる可能性があるため、その有用性を評価するために解析する。

9.3.1.4. Foxp3陽性T細胞数

腫瘍組織におけるFoxp3陽性T細胞数は本ワクチンの効果予測指標となる可能性があるため、その有用性を評価するために解析する。

9.3.2. T細胞芽球化検査

9.3.2.1. PHAブラスト

PHA芽球化反応は抗原非特異的細胞性免疫機能の指標となるため、本ワクチンの効果予測指標としての有用性を評価するために解析する。

9.3.2.2. ConAブラスト

ConA芽球化反応は抗原非特異的細胞性免疫機能の指標となるため、本ワクチンの効果予測指標としての有用性を評価するために解析する。

9.3.3. irRCに基づく無増悪生存期間

9.3.4. irRCに基づく無増悪生存期間

STEP2では、irRCに準拠して以下の判定で無増悪生存期間を評価する³⁸⁾。

irRCに基づく無増悪生存期間とは、STEP1の治療開始日を起算日として、免疫学的な増悪判定日もしくは免疫学的な増悪の確認がなく死亡した場合は死亡日までの期間と定義する。免疫学的な増悪以外の理由で治験薬投与中止となり、その後に後治療が開始された場合は、後治療開始日をもって打切りとし、STEP1の治療開始日から打切り日までを無増悪生存期間とする。

「免疫学的な増悪」とは、irRCに基づくirPDとirRCによらない原疾患の増悪（臨床診断による明らかな増悪診断）の両者を含み、いずれかの早い方をもって免疫学的な増悪判定日とする。

9.3.5. irRCに基づく腫瘍縮小効果

STEP1からirRCに準拠して以下の判定で腫瘍縮小効果を評価する³⁸⁾。STEP2では、irRCに従って中止の判断を行う。STEP1で4週間以上離れた間隔で連続2回観察した結果、腫瘍細胞量の最少値と比較し25%以上増えた場合でも、STEP2に移行することができる。この場合、STEP1の最終評価から連続して腫瘍細胞量の最少値と比較し25%以上増えた場合にirPDとする。

(1) 腫瘍量の評価

腫瘍量（標的病変+新測定可能病変）を以下の4段階で評価する。判定	定義
消失	全ての病変が消えていた状態
50%以上の縮小	ベースラインと比較し腫瘍細胞量が50%以上減少した状態
50%未満の縮小 25%未満の増大	ベースラインと比較し、腫瘍細胞量の50%以上の減少が認められず、かつ、最少値と比較し25%以上増えていない状態
25%以上の増大	腫瘍細胞量の最少値と比較し25%以上増えた状態

(2) 非標的病変の評価

ベースラインで非標的病変がある場合、評価を行う。

判定	定義
なし	すべての非標的病変の完全な消失
安定	完全な消失、増悪または判定不能ではない1つ以上の非標的病変の減少または不変
明らかな増悪	既存の非標的病変の明らかな増悪。

(3) 新測定不能病変の評価

新測定不能病変の評価は、「なし」、「あり」の2段階で評価する。

(4) irRCの総合評価

測定可能病変	非測定可能病変		判定	定義
	非標的病変	新測定不能病変		
消失	なし	なし	irCR (complete response) 完全奏功	4週間以上離れた間隔で連続2回観察した結果、全ての病変が消えていた状態
消失	安定 明らかな増悪	問わない	irPR (partial response) 部分奏功	4週間以上離れた間隔で2回観察した結果、ベースラインと比較し腫瘍細胞量が50%以上減少した状態
50%以上の縮小	なし 安定 明らかな増悪	問わない		
50%未満の縮小 25%未満の増大	なし 安定 明らかな増悪	問わない	irSD (stable disease) 安定	irCR、irPR または irPD に該当しない状態
25%以上の増大	問わない	問わない	irPD (progressive disease) 進行	4週間以上離れた間隔で連続2回観察した結果、腫瘍細胞量の最少値と比較し25%以上増えた状態

10. 独立画像評価医師

独立画像評価医師は、治験期間中 STEP1 において RECIST に基づく腫瘍縮小効果を客観的に評価する。

独立画像評価医師は治験責任医師等から独立した盲検性を担保した第三者の放射線診断専門医から構成される。

11. 個々の被験者の治験の中止基準および中止時の処置

11.1. 中止基準

11.1.1. 被験者に対する投与または評価の打ち切り（STEP1）

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。

- (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と判定確認された場合。
- (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かった場合とする）。
- (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。

11.1.2. 被験者に対する投与または評価の打ち切り（STEP2）

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。

- (1) 被験者が中止を希望した場合。
- (2) irRCに基づくirPDと判定された場合。
- (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。
- (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。
- (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。

11.1.3. 中止時の処置

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。

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する。また、最終観察時に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。

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、治験薬との因果関係が否定できない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。

12. 統計解析

12.1. 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。

(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する症例。

(4) 不完全例

1) 中止例

「10.1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。

12.2. 解析対象集団の定義

主たる解析対象はSTEP1で得られたデータとする。探索的にSTEP2で得られたデータを解析する。

12.2.1. 有効性解析対象集団

最大の解析対象集団 [Full analysis set (FAS)] を主たる解析対象とする。また、治験実施計画書に適合した対象集団 [Per protocol set (PPS)] 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する。

12.2.2. 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する。ただし、GCP不遵守例は安全性解析対象集団から除外する。

12.2.2.1. 最大の解析対象集団 [FAS]

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全ての症例を最大の解析対象集団 (FAS) とする。

12.2.2.2. 治験実施計画書に適合した対象集団 [PPS]

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する。

12.3. 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する。

12.4. 解析方法

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

12.4.1. 被験者特性

解析対象集団FASとする。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する。

12.4.2. 安全性

解析対象集団はFASとする。必要に応じて安全性評価不能例も解析対象とする。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する。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する。

臨床検査値、バイタルサインの経時的推移を、一覧、推移図、シフトテーブルなどを用いて記述する。

12.4.3. バイオマーカー

検査値の分布または要約統計量を推定する。

12.4.4. 有効性

解析対象集団はFASとする。腫瘍病変の計測および評価の結果を一覧にする。

12.5. 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）

【設定根拠】

先行研究よりSVN-2B単独群の無増悪生存期間の中央値は2ヵ月、SVN-2BとSTI-01の併用投与群の無増悪生存期間の中央値を5ヵ月⁴⁾であった。プラセボ群の無増悪生存期間の中央値はデータとして存在しないため、SVN-2Bよりも短期間と推定しているが本試験では2ヵ月と仮定した。本治験においては、SVN-2BとSTI-01の併用投与群の有効性を確認するために、まず、SVN-2BとSTI-01の併用投与群とプラセボ群の比較を行い、SVN-2BとSTI-01の併用投与群が有意に無増悪生存期間を延長させたときのみ、SVN-2BとSTI-01の併用投与群とSVN-2B単独群、SVN-2B単独群とプラセボ群の比較を行うこととする。これは、SVN-2BとSTI-01の併用投与群による無増悪生存期間の延長がSTI-01の上乗せ効果によるものかSVN-2B単独によるものかを検討するためである。具体的には、SVN-2BとSTI-01の併用投与群とプラセボ群の比較の比較は有意水準5%のログランク検定で行い、SVN-2B単独群とプラセボ群、SVN-2BとSTI-01の併用投与群とSVN-2B単独群の比較は検定の多重性を考慮して、有意水準2.5%のログランク検定で行うこととする。

実施可能な症例数として、プラセボ群を13例、単独群を26例、併用群を26例とした場合、SVN-2BとSTI-01の併用投与群の無増悪生存期間の中央値を5ヵ月、プラセボ群の無増悪生存期間の中央値を2ヵ月、登録期間を24ヵ月、追跡期間を7ヵ月として、有意水準5%で、Lakatosの正規近似により検出力を計算すると、検出力

73.1%となる。

無増悪生存期間の延長がSTI-01の上乗せ効果によるものと仮定して、SVN-2BとSTI-01の併用投与群の無増悪生存期間の中央値を5ヵ月、SVN-2B単独群の無増悪生存期間の中央値を2ヵ月、登録期間を24ヵ月、追跡期間を7ヵ月として、有意水準2.5%で、Lakatosの正規近似により検出力を計算すると、検出力80.0%となる。

無増悪生存期間の延長がSVN-2B単独によるものと仮定して、SVN-2B単独群の無増悪生存期間の中央値を5ヵ月、プラセボ群の無増悪生存期間の中央値を2ヵ月、登録期間を24ヵ月、追跡期間を7ヵ月として、Lakatosの正規近似により検出力を計算すると、検出力63.1%となる。

若干の脱落例を考慮して、プラセボ群を15例、単独群を28例、併用群を28例とする。

13. 原データの特定および原資料等の直接閲覧

13.1. 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。

- (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、MRI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）

13.2. 原資料等の直接閲覧

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する。

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する。

14. 治験の品質管理および品質保証

14.1. 本治験における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う。

14.1.1. 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。
- (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「18.2 治験実施計画書からの逸脱」に従う。
- (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。
- (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する。
- (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する。
- (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。
- (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する。

14.1.2. 品質保証

- (1) 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。

15. 倫理

15.1. 治験の倫理的実施

本治験は、薬事法第14条第3項および第80条の2に規定された基準ならびにGCP省令および改正省令ならびに運用通知、標準業務手順書ならびに本治験実施計画書を遵守して実施する。実施に際しては、ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し、被験者の人権、福祉および安全を最大限確保する。

15.2. 治験審査委員会

本治験実施計画書およびその改訂については、倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から治験審査委員会により審査される。また、少なくとも1年に1回以上の頻度で治験審査委員会は治験が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。このため、治験責任医師は、治験の現状の概要を実施医療機関の長に文書をもって提出する。

15.3. 被験者の人権保護

- (1) 治験責任医師および治験分担医師は、被験者の選定にあたって、人権保護の観点ならびに選択基準および除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、治験責任医師等との依存関係、他の治験への参加の有無を考慮の上、治験の参加を求めることの適否を慎重に検討する。
- (2) 治験責任医師が有害事象およびその他の治験関連データを報告する場合は、治験責任医師が各被験者に割り付けた被験者識別コード等を用い、被験者の機密保護に配慮する。
- (3) 治験責任医師、治験審査委員会および規制当局は、原資料の直接閲覧にあたり、被験者の秘密を保全する。また、治験の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

16. データの取扱いと記録の保存

16.1. 症例報告書の作成

- (1) 本治験の症例報告書はElectronic Data Capture (EDC) システムを利用した電子症例報告書を用いる。
- (2) 登録されたすべての被験者の電子症例報告書を作成する。
- (3) 治験責任医師、治験分担医師、または治験協力者は「Web登録・EDCシステム入力マニュアル」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う。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、治験協力者が入力することも可とする。

16.2. 症例報告書の変更、修正

症例報告書の変更または修正は「Web登録・EDCシステム入力マニュアル」に従う。

変更または修正の記録は、EDCシステム内に監査証跡として保存される。監査証跡として

記録される内容は、変更実施者、変更日時、変更理由である。

16.3. 症例報告書の提出

- (1) 治験責任医師は本治験実施計画書に従って正確に作成された症例報告書を確認し、電子署名をする。
- (2) 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ぬ。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。

16.4. 記録の保存

16.4.1. 治験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。

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。

- (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。

16.4.2. 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。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。

- (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

16.4.3. 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。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。

- (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。

17. 治験の費用負担と補償

17.1. 治験治療に関する費用

本治験の治療に要する以下の費用は、札幌医科大学が負担する。

- (1) 本治験で使用される治験薬
- (2) HLA タイピング、Survivin 蛋白発現レベル、HLA classI 発現レベル、CD8 陽性 T 細胞数、Foxp3 陽性 T 細胞数、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）

上記以外のすべての検査・画像診断等に係わる費用は保険外併用療養費とする。

なお、本治験では被験者負担軽減費の支払いは行わない。

17.2. 資金源および利益相反

本治験は、厚生労働省科学研究費補助金の助成を受け、実施される。

本治験において起こり得る利益相反について、治験責任医師および治験分担医師は医療機関に対して自己申告を行い、医療機関の規定に従い対応する。

本治験費用の一部は、東レ株式会社の奨学寄付金より支弁するが、利益相反はない。

17.3. 健康被害に関する補償

本治験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合、当該実施医療機関の治験責任医師は、治療体制を整えるとともに、被験者に最善の治療を提供するものとし、金銭による補償は行わない。

18. 治験実施計画書の遵守、逸脱または改訂

18.1. 治験実施計画書の改訂

- (1) 治験責任医師は被験薬の品質、有効性および安全性に関する事項、そのほか治験を適正に行うために重要な情報を知った時は、必要に応じ当該治験実施計画書を改訂する。
- (2) 治験責任医師は治験実施計画書および症例報告書の見本を改訂する時は、改訂した治験実施計画書および症例報告書の見本を実施医療機関の長および実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に提出する。治験審査委員会および実施医療機関の長の指示により治験実施計画書が改訂される場合も同様とする。

18.2. 治験実施計画書からの逸脱

- (1) 治験責任医師または治験分担医師は、本治験実施計画書を遵守して治験を実施する。
- (2) 治験責任医師または治験分担医師は本治験実施計画書からの逸脱が生じた場合には、それに該当するすべての事項およびその理由を記載した記録を作成する。
- (3) 治験責任医師は、逸脱した行為のうち被験者の緊急の危険を回避するためなど、医療上やむを得ない理由により、本治験実施計画書に従わなかった場合には、実施医療機関の長にその旨および理由を記載した文書をただちに提出する。なお、提出された内容については、実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に提出してその承認を得るとともに、実施医療機関の長の下承を得る。

19. 治験の終了・中止・中断

19.1. 治験の終了

すべての被験者において、本治験実施計画書で規定された観察・検査・調査が終了した後、治験責任医師は実施医療機関の長に治験が終了した旨および治験結果の概要を文書で報告する。

実施医療機関の長は、本治験の終了を速やかに治験審査委員会に文書で通知する。

19.2. 治験の中止・中断

以下のいずれかの条件に該当し、治験責任医師が治験継続を困難と判断した場合、治験責任医師はその時点で治験の一部または全体を中断する。その上で、治験の一部または全体を中止するか否かを決定し、その旨を文書に記録する。

- (1) 治験薬に関する新たな安全性情報または重篤な有害事象の情報が得られた場合
 - (2) 治験責任医師または実施医療機関のいずれかが、重大な GCP 違反、治験実施計画書からの重大な逸脱を行った場合
 - (3) その他、治験実施中に治験の中止・中断が必要と考えられる新たな情報が得られた場合
- 治験責任医師は、効果安全性評価委員会などとの協議により治験の一部または全体の中止を決定した場合、速やかにその旨を理由とともに、実施医療機関の長に文書で通知する。実施医療機関の長は、速やかにその旨を理由とともに、治験審査委員会に文書で通知する。

治験責任医師は、理由のいかんを問わず治験が中止または中断された場合、治験に参加中の被験者に速やかにその旨を通知し、適切な処置ならびに被験者の安全性を確認するための検査などを実施する。

20. 治験実施体制

20.1. 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 FAX : 011-621-8059

東京大学医科学研究所附属病院

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

TEL : 03-3443-8111 FAX : 03-5449-5463

神奈川県立がんセンター

〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾2-3-2

TEL : 045-520-2222 FAX : 045-520-2202

20.2. 治験責任医師（自ら治験を実施する者）

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

第1外科 医師 水口 徹

東京大学医科学研究所附属病院

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

TEL : 03-3443-8111（内線：72420） FAX : 03-5449-5463

外科 医師 釣田 義一郎

神奈川県立がんセンター

〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾2-3-2

TEL : 045-520-2222 FAX : 045-520-2202

免疫療法科 医師 和田 聡

【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う。

20.3. 免疫・病理学的評価委員

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：2691） FAX : 011-643-2310

病理学第一講座 医師 佐藤 昇志

病理学第一講座 医師 廣橋 良彦

【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