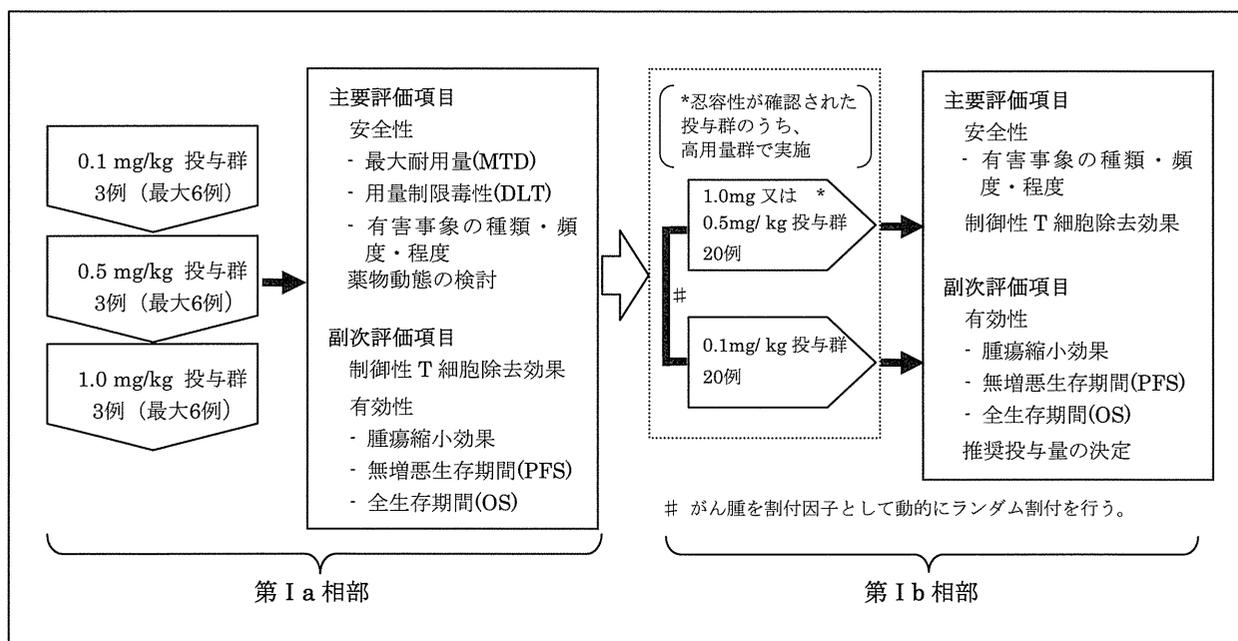


本治験により固形がん患者に対する Mogamulizumab 投与の安全性及び制御性 T 細胞効果が確認された場合、今後、Mogamulizumab とは異なる機序により免疫能の抑制を解除する薬剤を併用することも想定される。その場合、Mogamulizumab 単剤投与に比して自己免疫反応が起こる可能性がより高くなると考えられるため、制御性 T 細胞除去効果が確認できる広い用量幅においてデータを取得するために、低用量群を第 Ia 相部で設定されている最低用量である 0.1mg/kg に設定した。

以上より、第 Ib 相部では忍容性が確認された投与群のうち高用量の投与群及び 0.1mg/kg 群で第 Ib 相部を実施する設定とした。

なお、8 回投与後の制御性 T 細胞検査及び抗原特異的抗体免疫反応検査あるいは画像診断において、制御性 T 細胞除去効果及び抗原特異的抗体免疫反応又は RECIST において SD 以上が確認された被験者については、被験者に治験薬の維持投与の希望があり、且つ治験責任医師等が治験薬の維持投与が適当と判断した場合は、12 週以降 4 週毎に、投与中止基準に該当するまで治験薬の維持投与を可とする。

シエーマ



【第 I a 相部】 0.1mg/ kg からスタートし、忍容性が確認されれば 0.5mg/ kg 及び 1.0mg/ kg へ dose escalation。

【第 I b 相部】 忍容性が確認された投与群のうち高用量群及び 0.1mg/ kg の 2 群 (第 I a 相部で 0.5mg/ kg が MTD の場合、0.1mg/ kg 1 群) で実施。各群 20 例となるように登録。

7-2. 第 I a 相部における群間移行及び手順

以下の手順に従って、0.1mg/kg 投与群から開始し、0.5mg/kg 投与群及び 1.0mg/kg 投与群に移行する。投与群の移行は治験調整委員会において決定する。ただし、必要に応じて効果安全性評価委員会においても評価する。

1) 0.1mg/kg 投与群 3 例のうち 1 例も DLT が発現しなかった場合、0.5mg/kg 群に移行する。

- 0.1mg/kg 投与群 3 例のうち 1 例に DLT が発現した場合、さらに 3 例を 0.1mg/kg 投与群に登録する。0.1mg/kg 投与群のうち 3 例以上に DLT が発現した場合、MTD は 0.1 mg/kg となり、本治験は終了する。DLT の発現が 2 例以下の場合は 0.5mg/kg 投与群に移行する。
- 2) 0.5mg/kg 投与群 3 例のうち 1 例も DLT が発現しなかった場合、1.0mg/kg 群に移行する。
0.5mg/kg 投与群 3 例のうち 1 例に DLT が発現した場合、さらに 3 例を 0.5mg/kg 投与群に登録する。0.5mg/kg 投与群のうち 3 例以上に DLT が発現した場合、MTD は 0.5mg/kg となり、第 I a 相部は終了する。DLT の発現が 2 例以下の場合は 1.0mg/kg 群に移行する。
- 3) 1.0mg/kg 投与群 3 例のうち 1 例も DLT が発現しなかった場合、MTD は 1.0mg/kg を超える用量となり、第 I a 相部は終了する。
1.0mg/kg 投与群 3 例のうち 1 例に DLT が発現した場合、さらに 3 例を 1.0mg/kg 投与群に登録する。1.0mg/kg 投与群のうち 3 例以上に DLT が発現した場合、MTD は 1.0 mg/kg となり、第 I a 相部は終了する。DLT の発現が 2 例以下の場合は MTD は 1.0mg/kg を超える用量となり、第 I a 相部は終了する。

MTD が決定した場合、MTD に該当する投与群の治験薬投与は中止する。

次の群への移行のための安全性評価（DLT 観察期間）は第 5 週（治験薬投与前）までの情報・検査結果にて判断可能とするが、最終的な安全性評価対象期間は各症例、最終投与 24 週間後までの期間とする。

なお、DLT による投与延期を除き DLT 観察期間に 2 回以上の投与（投与後 1 週間の評価を含む）が出来なかった場合は、同じ投与群に症例を追加する。

7-3. 第 I b 相部への移行

第 I a 相部の DLT 観察期間終了後、忍容性が確認された用量のうちで高用量の投与群及び 0.1mg/kg 投与群で第 I b 相部を実施する。MTD が 0.5mg/kg 投与群の場合は、0.1 mg/kg 投与群のみで第 I b 相部を実施する。第 I b 相部への移行は、治験調整委員会において決定する。ただし、必要に応じて効果安全性評価委員会においても評価する。

7-4. 治験実施予定期間

2013 年 2 月～2015 年 6 月

7-5. 登録方法と割り付け

7-5-1. 被験者の登録の手順

各実施医療機関の治験責任医師等は治験審査委員会での承認が得られ、治験計画届を提出した後、候補症例への十分な説明の後、文書にて同意を取得し、適格性を判断するために必要な検査等を実施し、症例登録センターに症例登録を依頼する。症例登録センターは症例の適格性を判定し、適格と判定された被験者にのみ所定の登録番号を割り当て、治験責任医師等に FAX にて報告を行う。

KW-0761 症例登録センター

名称：株式会社ファイブリングス
TEL：06-6358-7110
FAX：06-6226-7122

受付時間：月曜日～金曜日 9：00～18：00
(土・日曜日、祝日及び年末年始の所定日を除く)

7-5-2. 割り付け

症例登録センターは、第 I a 相部は「7-2. 第 I a 相部における群間移行及び手順」に従い、所定の投与量を被験者に割り付ける。また症例登録センターは、第 I b 相部を 2 用量の投与群で実施する場合がん腫内で 2 群の症例数に大きな差が生じないように、がん腫を割付因子とする最小化法を用いて動的にランダム割付を行う。

7-6. 予定登録症例数

7-6-1. 第 I a 相部

0.1mg/kg 群 3 例 (最大 6 例)

0.5mg/kg 群 3 例 (最大 6 例)

1.0mg/kg 群 3 例 (最大 6 例)

計 9 例 (最大 18 例)

<設定根拠>

用量制限毒性 (dose limiting toxicity: DLT) が 2/6(33.3%)を超えない投与量であることを確認しながら ATL 患者に対する投与量である 1.0 mg/kg までの安全性を確認することを目的に、通常の Fibonacci の変法を参考に設定した。

7-6-2. 第 I b 相部

1 群で実施する場合は 20 例

2 群で実施する場合は各群 20 例、計 40 例

<設定根拠>

第 II 相試験以降の推奨用量を決定するために、制御性 T 細胞除去効果を検討できる症例数及び症例登録の実現可能性を踏まえて 1 群 20 例として設定した。

7-7. 投与方法

投与する際は、「7-7-1.投与基準」を満たしており、且つ「7-7-2.投与延期基準」及び「7-7-3.投与中止基準」に抵触していないことを確認する。

【第 I a 相部】0.1mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kg のいずれかの投与量を 1 週間に 1 回 2 時間かけて静脈内投与し、計 8 回投与する。

【第 I b 相部】第 I a 相部で 1.0mg/kg までの忍容性が確認された場合は 0.1mg/kg 又は 1.0mg/kg のいずれか、0.5mg/kg までの忍容性が確認された場合は 0.1mg/kg 又は 0.5mg/kg のいずれか、0.1mg/kg までの忍容性が確認された場合は 0.1mg/kg を 1 週間に 1 回 2 時間かけて静脈内投与し、計 8 回投与する。

【第 I a 相部・第 I b 相部共通】

1) 維持投与

9 回目以降の投与は、「7-8.維持投与の実施基準」を満たした場合に実施可能とし、4 週毎に治験薬を維持投与する。8 回投与までと同様に、投与する際は、「7-7-1.投与基準」を満たしており、且つ「7-7-2.投与延期基準」及び「7-7-3.投与中止基準」に抵触していないことを確認する。

2) 投与間隔

8 回投与までは投与間隔の短縮は行わない。ただし、投与を 1 日延期した場合のみスケジュール調整のため次回投与を 1 日短縮することは可能とする。9 回投与以降は、最大 2 週間までの投与延期を可とし、次回投与を最大 2 週間短縮することは可能とする。

3) 投与時の前処置

注入に伴う反応はほぼ全例に見られることが想定されるため、治験薬の投与 30 分前に、ジフェンヒドラミン 30-50mg 及びアセトアミノフェン 300-500mg を内服する。また、ヒドロコチゾン 100mg を静脈内に前投与する。2 回目の投与以降はジフェンヒドラミン 30-50mg 及びアセトアミノフェン 300-500mg の前投与を行う。投与量については年齢、症状により適宜増減する。

7-7-1. 投与基準

投与当日の投与前*1における血液領域の有害事象が Grade3 以下*2 且つ非血液領域の有害事象が Grade2 以下*3 であること。

*1 投与当日の投与前に臨床検査が実施できない場合は、投与前 3 日以内の臨床検査でも代用は可能（この期間内に複数回実施した場合は直近の臨床検査）とする。なお、症状及び所見は投与当日の投与前に必ず確認する。

*2 「発熱性好中球減少症」については発現していないこと。また、「リンパ球数減少」及び「CD4 リンパ球減少」は除く。

*3 臨床検査に関しては、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総ビリルビン、クレアチニン、カリウムに関するもののみとする。

7-7-2. 投与延期基準

治験薬投与予定日*1 に以下のいずれかの状況であった場合、治験薬の投与を延期する。延期期

間は規定の投与予定日より最大 2 週間とする。

- 1) Grade4 以上の血液領域の有害事象。ただし、「発熱性好中球減少症」は Grade3 以上。
- 2) Grade3 以上の非血液領域の有害事象が発現した場合（皮膚障害を除く）。ただし、臨床検査に関しては、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総ビリルビン、クレアチニン、カリウムに関するもののみとする。
- 3) 皮膚障害が進行中の場合
- 4) 被験者が投与延期を申し出た場合
- 5) その他、治験責任医師等が投与延期すべきと判断した場合

*1 規定の投与予定日 3 日以内を含む。

7-7-3. 投与中止基準

以下のいずれかの規定に該当する場合は、当該被験者の投与を中止する。

- 1) 投与延期基準により、規定の投与予定日より 2 週間を超えて投与延期となった場合
- 2) 24 週目以降において「RECIST の変法の評価において総合効果が PD」であった場合
- 3) Grade 3 以上の皮膚障害が発現した場合
- 4) 治験責任医師等により治験の継続が困難と判断される有害事象が発現した場合
- 5) 被験者が治験薬の投与中止を申し出た場合
- 6) 不適格例であることが判明した場合
- 7) その他、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合

7-8. 維持投与の実施基準

以下のすべての基準を満たす場合は、「7-7-3. 投与中止基準」に該当するまで当該被験者への治験薬の維持投与を許可する。

- 1) 8 回投与から 6 週間以内に維持投与を開始出来る場合
- 2) 治験薬投与後、制御性 T 細胞除去効果及び抗原特異的抗体免疫反応又は RECIST において SD 以上が確認された場合
- 3) 被験者が治験薬の維持投与を希望する場合
- 4) 治験責任医師等が治験薬の維持投与が適当と判断した場合

7-9. 前治療及び併用療法

治験開始前 4 週間以内に対象疾患に対して前治療（化学療法、放射線療法等）が行われていないことを確認する。除外基準に抵触しないことを確認する。

抗がん剤、免疫抑制剤（ステロイド剤を除く）、免疫強化剤、放射線療法、原疾患（転移した腫瘍を含む）に対する手術は治験薬投与期間中、併用禁止とする。副腎皮質ステロイド剤は、治験薬投与のための前処置、合併症及び有害事象の症状改善のための局所投与又は全身投与を許容する。

骨転移例に対するゾレドロン酸やパミドロネートの静脈内点滴、及びデノスマブの皮下注射については、本治験参加前から継続していた場合は、4 週に 1 回の投与であれば併用可とする。ただし、治験薬と同日の投与は避けることとする。

その他合併症及び有害事象に対する治療は可能とする。

未承認医薬品や代替療法（民間療法等）は禁止するが、食品に準じたサプリメントの使用は禁止しない。

8. 評価項目

8-1. 主要評価項目

8-1-1. 第 I a 相部

- 1) 安全性：最大耐用量（MTD）、用量制限毒性（DLT）、有害事象の種類・頻度・程度
- 2) 薬物動態の検討

8-1-2. 第 I b 相部

- 1) 安全性：有害事象の種類・頻度・程度
- 2) 制御性 T 細胞除去効果

8-2. 副次的評価項目

8-2-1. 第 I a 相部

- 1) 制御性 T 細胞除去効果
- 2) 有効性：腫瘍縮小効果、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）

8-2-2. 第 I b 相部

- 1) 有効性：腫瘍縮小効果、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)
- 2) 第 II 相試験以降の推奨投与量の決定

8-3. 評価項目の定義

8-3-1. 主要評価項目の定義

1) 第 I a 相部

(1) 安全性

最大耐用量(MTD)、用量制限毒性(DLT)を決定するとともに有害事象の種類・頻度・程度を観察する。有害事象の grading は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 日本語訳 JCOG 版¹³⁾を用いる。有害事象は CTCAE v4.0 に従い、判定を行う。

MTD は、第 5 週（治験薬投与前）までの期間における DLT 発現被験者数が 3 名以上に認められた投与量とする。MTD の一段階下の投与量を「忍容性が確認された投与量」とする。ただし、いずれの投与量でも MTD に達しなかった場合は 1.0mg/kg を忍容性が確認された投与量とする。

DLT の観察期間は、第 5 週（治験薬投与前）までとする。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、以下に挙げた事象を DLT とする。

Grade は、CTCAE v4.0 に従い判定する。

① 7日間以上継続する Grade4 以上の血液毒性*1

*1 「発熱性好中球減少症」は継続期間に関係なく Grade3 以上のもの、「好中球数減少」は Grade3 以下でも G-CSF による治療が実施されたもの。また、「リンパ球数減少」及び「CD4 リンパ球減少」は除外する。

② Grade3 以上の非血液毒性

「注入に伴う反応」と判断された症状（「発熱」、「頭痛」、「疼痛」、「そう痒」及び「アレルギー反応／過敏症」等）は Grade4 以上を DLT とする。また、臨床検査に関しては、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総ビリルビン、クレアチニン、カリウムに関するもののみとする。

③ その他

- i) ②の「注入に伴う反応」と判断された症状のうちいずれかに Grade3 が認められたことにより、予定された治験薬の投与が規定の投与予定日より 2 週間を超える原因となった毒性
- ii) 上記以外に、DLT の観察期間中に同一の事象により治験薬の投与が 2 回以上できなかった毒性

(2) 薬物動態

治験薬を反復投与時の血漿中 Mogamulizumab 濃度から薬物動態パラメータを算出する。

Mogamulizumab の反復投与時の血漿中動態を評価する。血漿中 Mogamulizumab 薬物動態パラメータとして、1、5、8 回目投与後の C_{max} 、1、5、7 回目投与後の C_{trough} 、1、8 回目投与後の $AUC_{0-7\text{ day}}$ 及び可能であれば $t_{1/2}$ 、CL、 V_{ss} 及び MRT を算出する。また、反復投与期間中の蓄積率を算出する。血漿中薬物動態パラメータの算出は薬物動態解析ソフト WinNonlin を用いる。

2) 第 I b 相部

(1) 安全性

有害事象の種類・頻度・程度を観察する。有害事象は CTCAE v4.0 に従い、判定を行う。

(2) 制御性 T 細胞除去効果

FCM 解析で CD4 陽性 T 細胞中の CD25 強陽性且つ Foxp3 陽性の細胞集団の比率を測定する。また、リンパ球中の CD4 陽性率を測定し、リンパ球中の比率に換算し、CD4 陽性 CD25 強陽性且つ Foxp3 陽性細胞数を算出する。

制御性 T 細胞除去効果は、CD4 陽性 CD25 強陽性且つ Foxp3 陽性細胞数についてベースラインと比較することにより判定する。

8-3-2. 副次的評価項目の定義

1) 第 I a 相部

(1) 制御性 T 細胞除去効果

「8-3-1. 主要評価項目の定義 2) 第 I b 相部」 参照。

(2) 腫瘍縮小効果

① RECIST の評価

腫瘍縮小効果は、RECIST ver.1.1 に従って効果判定する。

② RECIST の変法

RECIST の評価に加え、治験薬投与開始から腫瘍縮小効果を発揮するまでに時間差があることを想定し、標的病変、非標的病変及び新病変を以下のように定義した評価方法（以下、「RECIST の変法」という）でも行う（RECIST (ver.1.1) と異なる箇所 に下線を示す）。

i) 標的病変

標的病変は、ベースラインにおいて最長径10mm以上（リンパ節については短径で15mm以上）の測定可能な病変とする。また、治験薬投与開始後に新たに認められた最長径10mm以上（リンパ節については短径で15mm以上）の測定可能病変及び非標的病変が増大し最長径10mm以上（リンパ節については短径で15mm以上）の測定可能病変となったものは標的病変に加えて評価する。標的病変数については制限を設けない。標的病変の評価は、最長径（リンパ節については短径）の和をベースラインと比較し、RECIST (ver.1.1) の標的病変の判定基準にて評価する。

ii) 非標的病変

非標的病変は、ベースラインにおいては、標的病変以外の病変とし、治験薬投与開始後においては、ベースラインで認められた非標的病変のうち、治験薬投与開始後に最長径10mm以上（リンパ節は短径で15mm以上）に増大し、標的病変として評価されるものを除く病変とする。非標的病変の評価はRECIST (ver.1.1) の非標的病変の判定基準にて評価する。

iii) 新病変

新病変は、治験薬投与開始後に認められた骨病変、軟膜病変、腹水、胸水/心膜液、皮膚リンパ管炎、肺リンパ管炎、画像検査で確認できない腹部腫瘤、嚢胞性病変、髄膜炎等の測定不能病変とする。最長径10mm未満（リンパ節は短径で15mm未満）の病変に関しては新病変として取り扱わない。また、治験薬投与開始後に新たに認められた最長径10mm以上（リンパ節については短径で15mm以上）の測定可能病変は、標的病変として評価することから新病変として取り扱わない。

また、12週目までにPDの判定基準を満たした場合でも、12週以降も治験を継続している場合は、RECISTの変法でPDと判定されない限りは、その時点ではPDとして取り扱わない。RECISTの変法のPD確認日は、12週を超えて最初にPDが確認された日とする。ただし、12週を超えた最初の評価がPDであった場合、その時点から評価時期を遡って初めにPDとなった日付をPD確認日とし、遡った評価時期にPDがない場合には12週を超えて最初にPDとなった日をPD確認日として解析する。

③ RECIST の評価、RECIST の変法共通

病状の急激な増悪等の理由により、必要な検査が出来なかった場合は、臨床上増悪が明らかと判断された日をもって PD 確認日とする。PD が確認される前に死亡した症例については、死亡理由の如何を問わず、治験実施計画書に定められた直近の来院日を PD 確認日とみなす。

なお、CR 又は PR と判定された症例については、画像中央判定を実施する。

<RECIST の変法について>

腫瘍縮小効果は、Cancer Vaccine Clinical Trial Working Group の提言に基づき、Immune-related response criteria (irRC) を参考にして作成した RECIST (ver.1.1) の変法を用いて評価する。これは、がんの免疫療法においては実際の臨床効果が発現するまで時間的ずれが生じるので、PD が認められてもこれを容認し、レトロスペクティブに評価する、という方法である。この考えに基づき、本治験では PD の判定基準を満たした場合でも治験を継続し、それ以降臨床効果が認められない場合は日付を遡って PD と判定する。また、腫瘍縮小判定については、治験薬投与開始後に新たな測定可能病変が認められても、腫瘍全体として縮小している場合は、治験薬の効果が示されていると考えられることから、RECIST (ver.1.1) の変法では、ベースライン及び治験薬投与開始後に新たに認められた最長径 10mm 以上（リンパ節については短径で 15mm 以上）の測定可能病変を標的病変として定義し、最長径（リンパ節については短径）の和で評価する。なお、治験薬投与開始後に新たに認められた最長径 10mm 以上（リンパ節については短径で 15mm 以上）の測定可能病変は、標的病変として評価することから新病変として取り扱わない。また、標的病変数については、RECIST (ver.1.1) では、1 臓器につき最大 2 ヶ所、合計 5 病変までとしているが、RECIST (ver.1.1) の変法では、治験薬投与開始後に新たに認められた最長径 10mm 以上の病変を標的病変と捉えベースラインに加え評価することとしているため、RECIST (ver.1.1) で規定された標的病変数を超えることが想定される。従って、標的病変数については制限を設けない。

(3) 無増悪生存期間

無増悪生存期間（PFS）は、治験薬投与開始日から治験期間中の PD 確認日までの期間とする。病状の急激な増悪等の理由により、必要な検査が出来なかった場合は、臨床上増悪が明らかと判断された最初の日をもって PD 確認日とする。PD が確認される前に死亡した症例については、死亡理由の如何を問わず、治験実施計画書に定められた直近の来院日を PD 確認日とみなす。

(4) 全生存期間

全生存期間（OS）は、治験薬投与開始日からあらゆる原因による死亡までの期間とする。死亡が確認されずに生存した症例では最終生存確認日、追跡不能となった症例では、最後に生存が確認された日をもって打ち切りとする。

2) 第 I b 相部

(1) 腫瘍縮小効果

「8-3-2. 副次的評価項目の定義 1) 第 I a 相部」参照。

(2) 無増悪生存期間

「8-3-2. 副次的評価項目の定義 1) 第 I a 相部」参照。

(3) 全生存期間

「8-3-2. 副次的評価項目の定義 1) 第 I a 相部」参照。

(4) 第 II 相試験以降の推奨用量の決定

第Ⅱ相試験以降の推奨用量は、第Ⅰb相部の安全性及び制御性 T 細胞除去効果等を総合的に検討して決定する。

8-3-3. その他の項目の定義

1) 第Ⅰa相部及び第Ⅰb相部共通

(1) 抗原特異的抗体免疫反応検査 (NY-ESO-1 及び XAGE-1b)

血清中の NY-ESO-1 あるいは XAGE 抗原に対する抗体価を、ELISA 法により組換え NY-ESO-1 タンパクあるいは合成 XAGE タンパクを用いて測定する。

IgG 価が健常人血清での ELISA 吸光度の平均値 + 3 S.D.を超えるものを陽性とし、陽性を示す最大希釈倍数が変動した場合に「上昇」または「低下」と定義する。

(2) 制御性 T 細胞の評価 (任意)

制御性 T 細胞のマーカーである CD3、CD4、CD25、CD45RA 等を用いて細胞表面染色する。加えて転写因子 Foxp3 等で細胞内染色し、FCM を用いて解析する。制御性 T 細胞のなかでも抑制機能が強く抗腫瘍免疫応答を抑制している分画を、死細胞等を慎重に除去したのち、正確に同定する。またこの分画は、CCR4 を強発現しているため、Mogamulizumab 投与によるこの分画の変化を検討する。

(3) 抗原特異的抗体免疫反応検査 (NY-ESO-1 及び XAGE-1b 以外の抗原) (任意)

抗原特異的な免疫反応の増強効果を評価するため、血清を用いた ELISA を行う。腫瘍抗原 MAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、CT7/MAGEC1、CT10/MAGEC2、CT45、CT46/HORMAD1、SOX2、SSX2、p53 等の抗原タンパクに対する反応を測定する。

(4) 抗原特異的細胞免疫反応検査 (任意)

抗原特異的な免疫反応の増強効果を評価するため、末梢血を用いた抗原特異的 CD4・CD8T 細胞反応を計測する。対象とするがん腫に 20-50%発現している NY-ESO-1、XAGE-1b に対する反応を観察するため、CD4・CD8T細胞と、NY-ESO-1あるいはXAGE-1b タンパクを付加した抗原提示細胞を共培養し、IFN- γ 産生細胞を IFN- γ 分泌アッセイにて検出する。

(5) サイトカイン産生能評価 (任意)

Mogamulizumab 投与による制御性 T 細胞の変化によって、エフェクター細胞側が抗原刺激により受ける影響について、IL-2、TNF- α 、IFN- γ 等のエフェクターサイトカイン多重産生能を細胞内染色により評価する。抗原刺激後、トランスポーター阻害剤を用いて、細胞内にサイトカインを捕縛し、Live/Dead staining kit、抗ヒト CD3、CD4、CD8、CD45 抗体で細胞表面を染色したのち固定し、ヒト IFN- γ 抗体、ヒト TNF- α 抗体、ヒト IL-2 抗体で細胞内染色する。また、必要に応じて、抗原特異的 T 細胞のクローンを樹立し、HLA 拘束性、エピトープ解析を行う。さらにテトラマーを用い抗原特異的 T 細胞のモニタリングを行う。

(6) 免疫担当細胞・制御細胞解析 (任意)

制御性 T 細胞、MDSC 等の免疫制御細胞、ヘルパー T 細胞分画 (Th1、Th2、Th17) 及び、単球や樹状細胞等の割合を FCM により経時的に解析する。免疫抑制細胞の解析において、制御性 T 細胞は抗ヒト CD4、CD8、CD25、CD45RA 抗体で染色し、MDSC は抗ヒト

CD3、CD11b、CD14、CD15、CD33、CD45 抗体、HLA-DR 抗体で細胞表面を染色する。

また、免疫増強因子である ICOS、OX-40、GITR、4-1BB、及び免疫抑制因子である PD-1、BTLA、TIM-3、2B4 等の発現を各々の抗体を用いて FCM により経時的に解析する。

(7) 免疫組織染色 (任意)

免疫関連細胞の生体内分布等を検索するため、過去の手術摘出組織等を使用し、免疫関連分子を免疫染色法にて解析する。

(8) 遺伝子解析 (任意)

Mogamulizumab の臨床効果や毒性 (自己免疫性有害事象: 皮疹、間質性肺炎等) の発症を予測しうるゲノムバイオマーカーを探索的に検討するため、治療開始前の末梢血単核球由来の DNA を用いた遺伝子多型解析とコピー数多型解析を用いた Genome-wide association study(GWAS)、及び血清中 miRNA の網羅的発現解析を行う。

9. 観察項目・方法

9-1. 治験スケジュール

次のスケジュール表 1 に従い、所定の観察・検査を実施する。なお、初回投与前から投与翌日まで入院する。

治験責任医師等は第 Ia 相部の被験者については 5 回目の投与に先立ち、治験の継続について再度同意を得ることとする。

8 回投与後に制御性 T 細胞除去効果及び抗原特異的抗体免疫反応又は RECIST において SD 以上が確認された被験者については、被験者に治験薬の維持投与の希望があり、且つ治験責任医師等が治験薬の維持投与が適当と判断した場合は、治験薬の維持投与を可能とする。

初回の治験薬投与日を 1 週と定義する。

表 1. 治験スケジュール

	ベースライン	1週 d1 入院 ↔	2週 d8	3週 d15	4週 d22	5週 d29	6週 d36	7週 d43	8週 d50	9週 d57	10週 d64	12週 d78	13週以降 (12週又は 9回目投与 日から n週毎)	投与 中止時	治験 中止時
同意取得	●														
Mogamulizumab*1 (投与回数)		● (1)	● (2)	● (3)	● (4)	● (5)	● (6)	● (7)	● (8)			○ (9)	○ 4週毎		
再同意取得					●										
問診*2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○ 4週毎	●	●
PS*3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○ 4週毎	●	●
体重*3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○ 4週毎	●	●
Vital check*4 (血圧・脈拍数 体温 呼吸数)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○ 4週毎	●	●
一般血液検査*3*5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○ 4週毎	●	●*10
腫瘍マーカー*3*5 (任意)	●											●	● 12週毎		
尿検査*3	●		●									●	○ 12週毎	●	●
CT 又は MRI	●											●	● 12週毎		●*10
腫瘍抗原発現検査 (NY-ESO-1、XAGE-1b)	●														
CCR4 発現検査	●														
抗原特異的 抗体免疫反応検査*3*5 (採血量 mL)	● (5)					● (5)				● (5)			● 4週毎 (5)	● (5)	●*10 (5)
制御性 T 細胞検査*3*5 (採血量 mL)	● (10)					● (10)				● (10)			● 4週毎 (10)	● (10)	●*10 (10)
薬物動態検査*5*6 (採血量 mL)		● (2×4)	● (2)			● (2)	● (2)		● (2×4)	● (2)	● (2)	● (2)			
免疫増強効果検査*3*5*7 (任意) (採血量 mL)		●*8 (50×2)				● (30)		● (40)		● (30)		● (40)	● 4週毎 (50)	● (50)	●*10 (50)
遺伝子解析*3*5 (任意) (採血量 mL)	● (10)	● (5)													
有害事象*9		←													→

○：8回投与後に維持投与が行われた際に追加で実施する項目

*1：9回目以降の治験薬の投与は、制御性 T 細胞除去効果及び抗原特異的抗体免疫反応又は RECIST において SD 以上が確認され、被験者に治験薬の維持投与の希望があり、且つ治験責任医師等が治験薬の維持投与が適当と判断した場合に限る。

*2：治験薬投与開始前～終了まで継続的に観察する。

*3：治験薬投与期間中は治験薬投与前に実施する。

*4：治験薬投与前、投与開始30分、1時間、1.5時間、投与終了時、投与終了後30分後、1時間後に実施する。

*5：貧血の兆候が認められた場合等で規定量の採血が困難な場合は、被験者の安全性を考慮し、1.一般血液検査(施設の規定量)、2.制御性 T 細胞検査(10mL)、3.薬物動態検査(第 I a 相部のみ、2mL)、4.抗原特異的抗体免疫反応検査(5mL)、5.遺伝子解析(10mL 又は 5mL)、6.免疫増強効果検査(30~50mL)、7.腫瘍マーカー(施設の規定量)の優先順位で可能な範囲の採血を行う。

*6：1回あたりの採血量は2mLとする。実施時期については表2を参照のこと。

*7：「8-3-3 その他の項目の定義」(2)～(6)に示した検査項目とする。

*8：複数日に分けて採血を行うことを可とする。

*9：有害事象は治験薬の最終投与から12週後まで観察する。ただし、Grade3以上の非血液毒性に関しては24週後までを有害事象の観察期間とする。

*10：8回投与後に維持投与が行われず、12週の検査実施後に治験中止した場合、治験中止時には一般血液検査、CT 又は MRI、抗原特異的抗体免疫反応検査、制御性 T 細胞検査及び免疫増強効果検査のみ実施する。

表 2. 薬物動態検査の採血スケジュール（第 Ia 相部のみ実施）

投与回数 採血時期	初回投与	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	7 回目	8 回目
投与前	●	●				●		●
投与終了時/ 投与中止時	●				●			●
24 時間後 (1 日後)	●							●
72 時間後 (3 日後)	●							●
168 時間後 (7 日後)								●
14 日後								●
28 日後								●

9-2. 患者背景及びベースライン測定値

以下の項目について確認し、症例報告書に記載する。

同意取得日、生年月日、性別、身長、原疾患（原疾患名、病型又は組織型、診断年月日、診断方法、pTNM 分類、病期分類）、原疾患に対する治療歴、既往歴*、合併症**、一般血液検査（白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、総ビリルビン値、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン）、腫瘍抗原(NY-ESO-1、XAGE-1b)発現の有無、HIV 検査、HCV 検査、HBs 抗原検査又は HBV-DNA 検査、CCR4 発現検査（IHC）、動脈血酸素飽和度、心電図、左心駆出率、妊娠検査（hCG 検査：閉経前女性に限る）

*：治験薬投与開始 1 年前から症例登録までに治癒した臨床的に問題となる疾患、及び治験開始 1 年以上前の既往でも患者背景として重要と判断された疾患

**：症例登録の時点で治癒していない疾患

9-3. 治験薬の投与及び併用治療の状況

1) 治験薬の投与状況

治験薬の投与日時を症例報告書に記載する。なお、投与を中止した場合はその理由を症例報告書に記載する。

2) 併用治療の状況

1 週から治験薬投与終了時又は投与中止時（最終投与 4 週後）まで被験者に投与された全ての併用薬及び併用療法について、1 日投与量、投与経路、開始日及び終了日、投与目的を症例報告書に記載する。

9-4. 有効性に関する項目

9-4-1. 抗原特異的抗体免疫反応検査（NY-ESO-1 及び XAGE-1b）

ベースライン、5、9 週、12 週以降は可能な限り 4 週毎、維持投与時は 9 回目投与日より 4 週毎に、また、治験中止時に採血を行い、外部検査機関で測定する。ただし、治験薬投与日について

ては、治験薬の投与前に採血を実施する。治験薬の投与を中止した場合は投与中止時に採血を行い、中止後も可能な限り 4 週毎に採血を実施する。測定結果は外部検査機関よりデータセンターに直接提出される。

9-4-2. 制御性 T 細胞検査

末梢血を用いて、免疫学的モニタリングにより活性化制御性 T 細胞数の減少を評価する。このため、ベースライン、5、9 週、12 週以降は可能な限り 4 週毎、維持投与時は 9 回目投与日より 4 週毎に、また、治験中止時に採血を行い、外部検査機関で測定する。ただし、治験薬投与日については、治験薬の投与前に採血を実施する。治験薬の投与を中止した場合は投与中止時に採血を行い、中止後も可能な限り 4 週毎に採血を実施する。測定結果は外部検査機関よりデータセンターに直接提出される。

9-4-3. CT 又は MRI

ベースライン及び 12 週目に測定する。その後は 12 週毎に、また、治験中止時に測定する。

撮影部位は、標的病変を含む箇所とする。CT はヘリカル CT 機を使用し、スライス厚は 5mm で撮影する。CT 又は MRI 検査は可能な限り実施医療機関毎に同一機種、各被験者の撮像条件は毎回同一条件で行うこととする。

また、RECIST の変法で CR 又は PR と判定された症例については、第三者機関である画像中央判定委員会により客観的且つ統一的に判定される。

治験責任医師等は、CR 又は PR と判定した症例の画像データを別途定める「画像中央判定に係る手順書」に従い適切な時期に画像中央判定委員会に提出する。なお、治験責任医師等と画像中央判定委員会の判定が異なる場合は、画像中央判定委員会の判定を最終評価とする。

9-4-4. 生存期間調査

維持投与を実施しなかった症例、及び維持投与を実施したが中止した症例についても最終症例の投与開始から 1 年間について、生存期間を調査する。死亡した場合、死亡日及びその理由を症例報告書に記載する。

9-4-5. 腫瘍マーカー（任意）

ベースライン及び 12 週目に測定する。その後は 12 週毎に測定する。測定結果を症例報告書に記載する。

ただし、腫瘍マーカーの測定の実施及び測定する場合の腫瘍マーカーの項目は任意とする。

9-4-6. 制御性 T 細胞の評価（任意）

末梢血及び腫瘍組織中の単核球を分離し、免疫学的モニタリングにより活性化制御性 T 細胞数の減少を評価する。このため、ベースライン、5、9 週、12 週以降は可能な限り 4 週毎、維持投与時は 9 回目投与日より 4 週毎に、また、治験中止時に採血を行い、外部検査機関で測定する。ただし、治験薬投与日については、治験薬の投与前に採血を実施する。治験薬の投与を中止した場合は投与中止時に採血を行い、中止後も可能な限り 4 週毎に採血を実施する。腫瘍組織につい

ては通常診療の一環としての内視鏡検査時等組織生検時に、1-2 個の組織片を追加採取する。測定結果は外部検査機関よりデータセンターに直接提出される。

9-4-7. 抗原特異的抗体免疫反応検査（NY-ESO-1 及び XAGE-1b 以外の抗原）（任意）

ベースライン、7、12 週、12 週以降は可能な限り 4 週毎、維持投与時は 9 回目投与日より 4 週毎に、また、治験中止時に採血を行い、外部検査機関で測定する。ただし、治験薬投与日については、治験薬の投与前に採血を実施する。治験薬の投与を中止した場合は投与中止時に採血を行い、中止後も可能な限り 4 週毎に採血を実施する。測定結果は外部検査機関よりデータセンターに直接提出される。

9-4-8. 抗原特異的細胞免疫反応検査（任意）

ベースライン、7、12 週、12 週以降は可能な限り 4 週毎、維持投与時は 9 回目投与日より 4 週毎に、また、治験中止時に採血を行い、外部検査機関で測定する。ただし、治験薬投与日については、治験薬の投与前に採血を実施する。治験薬の投与を中止した場合は投与中止時に採血を行い、中止後も可能な限り 4 週毎に採血を実施する。測定結果は外部検査機関よりデータセンターに直接提出される。

9-4-9. サイトカイン産生能評価（任意）

ベースライン、7、12 週、12 週以降は可能な限り 4 週毎、維持投与時は 9 回目投与日より 4 週毎に、また、治験中止時に採血を行い、外部検査機関で測定する。ただし、治験薬投与日については、治験薬の投与前に採血を実施する。治験薬の投与を中止した場合は投与中止時に採血を行い、中止後も可能な限り 4 週毎に採血を実施する。測定結果は外部検査機関よりデータセンターに直接提出される。

9-4-10. 免疫担当細胞・制御細胞解析（任意）

ベースライン、7、12 週、12 週以降は可能な限り 4 週毎、維持投与時は 9 回目投与日より 4 週毎に、また、治験中止時に採血を行い、外部検査機関で測定する。ただし、治験薬投与日については、治験薬の投与前に採血を実施する。治験薬の投与を中止した場合は投与中止時に採血を行い、中止後も可能な限り 4 週毎に採血を実施する。測定結果は外部検査機関よりデータセンターに直接提出される。

9-4-11. 免疫組織染色（任意）

過去の手術摘出組織等を使用するため、新たな検体の採取は行わない。測定結果は外部検査機関よりデータセンターに直接提出される。

9-4-12. 遺伝子解析（任意）

ベースライン及び第 1 週に採血を行い、外部検査機関で測定する。なお、第 1 週については治験薬の投与前に採血を実施する。測定結果は外部検査機関よりデータセンターに直接提出される。

9-5. 安全性に関する項目

9-5-1. PS (Performance Status)

ベースライン及び治験薬投与毎に観察する。また、投与中止時及び治験薬投与期間中の治験中止時に観察する。ただし、治験薬投与日については、治験薬の投与前に観察を実施する。なお、スコアは Performance Status Scale/Scores ECOG の定義に従うものとする。

9-5-2. バイタルサイン

ベースライン及び治験薬投与毎に、投与前、投与 30 分後、1 時間後、1.5 時間後、投与終了時、投与終了 30 分後、1 時間後に観察する。投与中止時及び治験薬投与期間中の治験中止時に観察する。観察結果を症例報告書に記載する。

9-5-3. 体重

ベースライン及び治験薬投与毎に測定する。また、投与中止時及び治験薬投与期間中の治験中止時に測定する。ただし、治験薬投与日については、治験薬の投与前に測定を実施する。測定結果を症例報告書に記載する。

9-5-4. 一般血液検査

ベースライン及び治験薬投与毎及び第 9 週に検査する。また、投与中止時及び治験薬投与期間中の治験中止時に検査する。また、最終投与後 12 週目に検査を実施する。ただし、治験薬投与日については、治験薬の投与前に実施する。検査項目は以下のものとする。

1) 血液学的検査

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数

2) 血液生化学的検査

AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン

9-5-5. 尿検査

ベースライン、2、12 週に実施する。維持投与時には 9 回目投与日より 12 週毎に検査を実施する。ただし、治験薬投与日については、治験薬の投与前に実施する。また、投与中止時及び治験薬投与期間中の治験中止時に検査する。検査結果を症例報告書に記載する。検査項目は以下のものとする。

1) 尿定性

蛋白、糖、ウロビリノゲン、潜血

9-6. 薬物動態 (第 I a 相部)

初回投与前、投与終了時、投与終了後 24 時間、72 時間、168 時間 (7 日間後、2 回目投与前)、5 回目投与終了時、投与終了後 168 時間 (7 日間後、6 回目投与前)、8 回目投与前、投与終了時、投与終了後 24 時間、72 時間、168 時間 (7 日間後)、14 日間後、28 日間後に採血を行い、外部検査機関で測定する。測定結果は外部検査機関よりデータセンターに直接提出される。

10. 安全性に関する取扱い

10-1. 定義

10-1-1. 臨床検査値の異常及び異常変動の定義

血液検査及び尿検査は、各項目の測定値毎に正常・異常の判定を行った上、ベースラインと比較し、異常変動の有無を判定する。正常範囲が設定されていない場合は、治験責任医師等が設定する。

治験責任医師等は、初回投与前の臨床検査値と投与後に実施された臨床検査値から、異常変動の有無を判断する。異常変動ありと判断した場合は、臨床検査値の有害事象として扱い、症例報告書に記入する。

臨床検査値と同様に、体重、バイタル等 についても異常変動の有無を判断し、異常変動ありと判断した場合は有害事象として扱い、症例報告書に記入する。

10-1-2. 有害事象及び副作用（因果関係が否定できない有害事象）の定義

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとをいう。すなわち、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。また、副作用（因果関係が否定できない有害事象）とは、治験薬との因果関係が「関係なし」と判定された事象以外のすべての有害事象とする。

病気（診断名）に随伴する徴候、症状及び臨床検査値の異常変動は、診断名を有害事象として扱う。ただし、その病気において非典型的な徴候、症状や極端に重い徴候、症状が発現した場合は診断名と同様に個々の徴候、症状もあわせて有害事象として扱う。

有害事象の観察期間は、治験薬初回投与日から最終投与 12 週後までとする。ただし、Grade3 以上の非血液毒性に関しては 24 週後までを有害事象の観察期間とする。

10-1-3. 重篤な有害事象の定義

「重篤な有害事象」とは次の場合をいう。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある事象
- 3) 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある事象
- 6) 1)～5)に掲げる事象に準じて重篤である事象
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

なお、以下の場合には、重篤な有害事象と扱わない。

- ・ 治験薬投与のために“入院又は入院期間の延長”が生じた場合

10-1-4. 症状及び所見に関する有害事象

治験薬初回投与後に新たに発現した症状及び所見、又は治験薬初回投与前に認められていた症状及び所見の中で、治験責任医師等が治験薬初回投与後に悪化したと判断したものを症状及び所見の有害事象とし、症例報告書に記入する。

ただし、PS の変動及び新病変の出現は有害事象として扱わない。

原疾患の悪化及びそれに起因する併発症は上記の「10-1-3. 重篤な有害事象の定義」に該当する場合は「10-3-1. 重篤な有害事象報告手順」に従い、報告対象とする。死亡の場合はその原因が原疾患の悪化によるものなのか、その他の理由、例えば治験薬によるものなのかを判定する。

10-2. 調査項目

10-2-1. 有害事象名

症状及び所見に関する有害事象の場合は症状又は診断名を、臨床検査値に関する有害事象の場合は検査項目名又は変動の詳細を症例報告書に記入する。

10-2-2. 発病（発現）日及び最悪化日

発現時及び最悪化時の日付、Grade を記入する。（最悪化日は最悪 Grade を最初に確認した日付）。急性輸注反応又はサイトカイン放出症候群の発現時及び最悪化時に対しては時刻についても記入する。

10-2-3. 重症度

CTCAE v4.0 に準じて Grade を判定し、症例報告書に記載する。

10-2-4. 重篤度

下記のコードから選択する。

- 1) 重篤
- 2) 非重篤

10-2-5. 処置

1) 治験薬の処置

下記のコードから選択する。

- (1) 変更せず
- (2) 延期
- (3) 中止
- (4) 該当せず

2) その他の処置（処置方法を記入する）

治験薬以外の処置を下記のコードから選択する。

- (1) なし

- (2) 併用薬減量
- (3) 併用薬増量
- (4) 他剤処方
- (5) その他

10-2-6. 転帰

有害事象の最終観察期間から4週間（治験薬の最終投与日から16週間（Grade3以上の非血液毒性は28週間））までに確認した転帰を記載する。

- 1) 回復（治験薬初投与前と同じ程度に戻った場合）
- 2) 軽快（最悪は脱したが、治験薬初投与前と同じ程度に戻っていない場合）
- 3) 未回復（最悪の程度が継続した場合）
- 4) 後遺症あり（当該有害事象は回復したが、それに関連した別の症状が残った場合）
- 5) 死亡（有害事象により死亡した場合）
- 6) 不明（不明な場合）

10-2-7. 転帰日

有害事象の最終観察期間から4週間（治験薬の最終投与日から16週間（Grade3以上の非血液毒性は28週間））までに確認した転帰日及びGradeも記入する。急性輸注反応又はサイトカイン放出症候群に対しては時刻についても記入する。

10-2-8. 治験薬との因果関係

治験薬投与との関連性を判定する場合は、以下の基準に従う。

治験責任医師等が関連性を「関連なし」と判断した場合は、その理由を症例報告書に記載する。

<治験薬との関連性判定基準>

1) 関連なし

入手した情報の範囲内で、合理的な可能性（治験薬投与と有害事象発現との時間的経過、薬理作用等）がなく、原病の悪化等他に原因があると判断でき、当該治験薬に起因するものでないと判断できた場合。

2) 関連あるかもしれない

慎重な医学的評価の結果、当該事象と治験薬投与との関係に確実性を有するか又は強く疑うほどではないが、因果関係の存在を全く除外することが出来ない場合。

3) おそらく関連あり

慎重な医学的評価の結果、当該事象と治験薬投与との関係に高い確実性がある場合。

4) 関連あり

当該事象の発生が治験薬投与の結果であることに疑いの余地がない場合。

10-3. 有害事象の報告と対応

報告義務のある有害事象は、「10-1-2. 有害事象及び副作用（因果関係が否定できない有害事象）」

の定義」に規定された有害事象の観察期間中に発現したもののうち、「10-1-3. 重篤な有害事象の定義」に定義された「重篤な有害事象」とする。当該有害事象発生時には、「10-3-1. 重篤な有害事象報告手順」に従い報告する。

また、重篤な有害事象ではないが、第 I a 相部においては、因果関係の有無に関わらず DLT の基準に合致する有害事象（8-3-1.主要評価項目の定義）が発生した場合は、治験責任医師等は適切な処置を行い、「用量増加に関わる有害事象に関する報告書」を作成し、速やかに治験調整委員会に提出する。

10-3-1. 重篤な有害事象報告手順

1) 速報（発生を知った時点から 24 時間以内）

報告義務のある有害事象が発生した場合、治験責任医師等は治験薬との因果関係の有無に関わらず、治験責任医師等は適切な処置を行い、実施医療機関の長に報告するとともに、直ち（発生を知った時点から 24 時間以内）に「（医）書式 12-1 重篤な有害事象に関する報告書」にその時点までに把握できている情報を記載して治験調整委員会に報告する。

2) 詳細報（発生を知った時点から 3 日以内）

治験責任医師等は、重篤な有害事象の発生を知った時点から 3 日以内に「（医）書式 12-1、2 重篤な有害事象に関する報告書」を作成し、治験調整委員会に報告する。その際、治験薬と有害事象との関連性を十分考察する。ただし、該当する有害事象が未知の治験薬との因果関係が否定できない致命的及び生命を脅かす重篤な有害事象であった場合は、詳細な報告書を直ちに（遅くとも翌日）に治験調整委員会に提出するものとする。なお、治験調整委員会は直ちに他の実施医療機関の治験責任医師及び治験薬提供者に通知する。

3) 対応

自ら治験を実施する者は、治験調整委員会の調整の下、対応を検討し必要な措置を講ずる。

なお、治験薬の投与又は治験を中止した場合は、臨床試験事務局に速やかに報告しなければならない。

また、治験調整委員会は効果安全性評価委員会に審議を依頼し、治験継続の可否等について決定する。

10-3-2. 効果安全性評価委員会による評価・勧告

評価を依頼された効果安全性評価委員会は、「重篤な有害事象に関する報告書」の内容を検討し、必要な場合には、治験調整委員会と協議の上、詳細調査の指示を行う。

効果安全性評価委員会は、提出されたすべての情報に基づき評価を行い、治験調整委員会に対して対策の必要性及びその内容に関する勧告を行う。考えられる対策としては、治験の中止、登録の中断・中断継続・再開、治験実施計画書変更、同意説明文書の変更、治験薬のロット検査、全実施医療機関への有害事象情報の提供、治験審査委員会による審査等がある。

10-3-3. 対策の決定

自ら治験を実施する者は、効果安全性評価委員会からの勧告を踏まえて、対策の必要性及びその内容について決定を行う。自ら治験を実施する者は、必要に応じて決定事項を効果安全性評価