

が以下の基準を満たすこと

好中球数：	1,500/ μ L 以上
ヘモグロビン値：	8.0g/dL 以上
血小板数：	75,000/ μ L 以上
血清総ビリルビン値：	2.0 mg/dL 以下
AST(GOT)、ALT(GPT)値：	施設基準値上限 \times 2.5 以下（原疾患による肝浸潤 に起因すると判断される場合においては、施設基 準値上限 \times 5.0 以下）
血清クレアチニン：	1.5 mg/dL 以下
動脈血酸素飽和度：	93%以上（室温）
心電図：	治療を要する異常所見を認めない
左心駆出率（心エコー検査による）：	50%以上

- 6) 同意取得時から治験薬投与終了後 24 週まで、コンドーム等の避妊方法による避妊に同意していること（閉経後（最終月経から 1 年以上経過）又は外科的不妊手術を施行した女性及び外科的避妊術を施行した男性は除く））
- 7) 本人が文書により同意していること
- 8) Mogamulizumab の初回投与前から初回投与翌日まで投与入院が可能な患者
- 9) 効果判定の対象になる RECIST ver.1.1（New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1).）¹²⁾ における測定可能病変を有すること
- 10) 3 カ月間以上の生存が期待できること

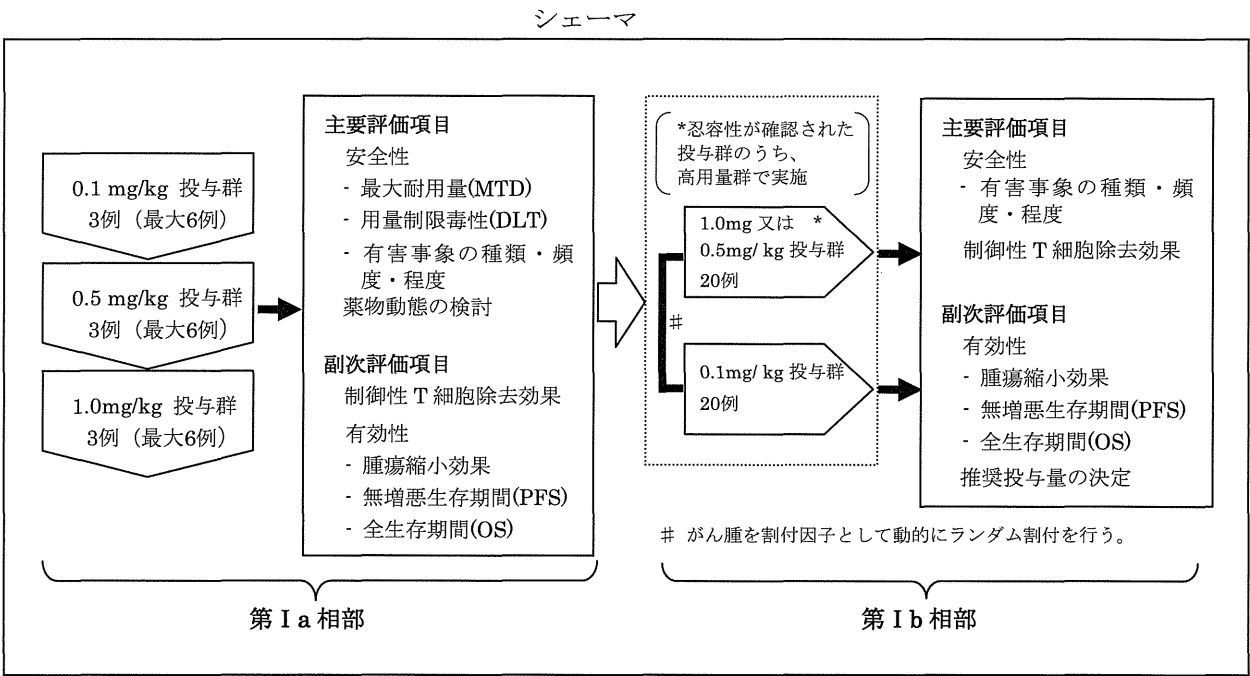
3-2. 被験者の除外基準

登録時に以下のいずれかの基準に該当する患者は除外する。

- 1) HIV 抗体陽性例
- 2) HCV 抗体陽性例
- 3) 自己免疫疾患例
- 4) HBs 抗原が陽性、もしくは HBV-DNA がリアルタイム PCR 法により「検出」*と報告された患者
* HBV-DNA 検査については HBc 抗体検査又は HBs 抗体検査結果が陽性の場合に実施する。
- 5) 抗体製剤の投与により重篤な過敏症の既往歴を有する患者
- 6) 重複がんを有する患者。ただし、重複がんとは、同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がんである。局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内がん）もしくは粘膜内がん相当の病変は重複がんに含まないこととする。
- 7) 抗がん剤、副腎皮質ステロイド剤の持続全身投与、免疫抑制剤及び免疫強化剤の投与、サイトカイン療法、放射線療法及び原疾患に対する手術の施行から治験薬投与開始予定日まで 4 週以上経過していない場合
- 8) 妊娠中、授乳中、あるいは妊娠の可能性のある患者
- 9) 活動性の感染症を合併している患者
- 10) 精神障害又は認知症患者

- 11) 全身性のステロイド剤投与による治療の継続が必要な患者
- 12) 造血幹細胞移植等の移植療法が実施された患者
- 13) 中枢神経腫瘍浸潤を有する患者又はそれを疑わせる臨床所見を有する患者
- 14) 症例登録 4 週間以内に他の治験薬を投与された患者
- 15) 症例登録 12 週間以内に腫瘍に対する免疫療法(腫瘍ワクチン等)が実施された患者
- 16) その他治験遂行に不適当と考えられる患者

4. 治験デザイン



【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。

【忍容性の判定基準】 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。MTD は、治験薬投与開始 28 日後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。

5. 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 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、祝祭日又は休院日によって投与を 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、ハイドロコチゾン 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。投与薬剤あるいは投与量については年齢、症状等により適宜、変更、増減する。

6. 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。腫瘍に対する免疫療法（腫瘍ワクチン等）に関しては症例登録前 12 週間以内に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。

なお、以下のワクチンについては併用に注意する。

1. 不活化ワクチン [ワクチンの効果を減弱させる恐れがある（ワクチン接種に対する応答が不明である）]。
2. 生ワクチン又は弱毒生ワクチン [接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う（ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない）]。

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。

7. 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 1a 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 回目規定 来院日か 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*6		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	○ 4 週毎	●	●*11
甲状腺機能検査*3*5*		●										●		●	●
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		●*11
腫瘍抗原発現検査 (NY-ESO-1、XAGE-1b)	●														
HIV、HCV、HBV 検査	●														
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)	●*11 (5)
制御性 T 細胞検査*3*5 (採血量 mL)	● (10)					● (10)				● (10)			● 4 週毎 (10)	● (10)	●*11 (10)
薬物動態検査*5*7 (採血量 mL)		● (2×4)	● (2)			● (2)	● (2)		● (2×4)	● (2)	● (2)	● (2)			
免疫増強効果検査*3*5*8 (任意) (採血量 mL)	●*9 (50×2)					● (30)		● (40)		● (30)		● (40)	● 4 週毎 (50)	● (50)	●*11 (50)
遺伝子解析*3*5 (任意) (採血量 mL)	● (15)														
有害事象*10		←													→

○：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.甲状腺機能検査(施設の規定量)、3.制御性 T 細胞検査(10mL)、4.薬物動態検査(第 I a 相部のみ、2mL)、5.抗原特異的抗体免疫反応検査(5mL)、6.遺伝子解析(15mL)、7.免疫増強効果検査(30~50mL)、8.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：治験薬最終投与後 12 週目にも検査を実施する。

*7：1 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。

*8：「8-3-3 その他の項目の定義」(2)、(4)～(6)に示した検査項目とする。

*9：複数日に分けて採血を行うことを可とする。

*10：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。

*11：8 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								●

8. 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) 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
- 4) 被験者が治験薬の投与中止を申し出た場合
- 5) 不適格例であることが判明した場合
- 6) その他、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合

9. 予定登録症例数

9-1. 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）

9-2. 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

10. 治験実施予定期間

2013 年 2 月～2015 年 6 月

略号一覧表

略号	英名	和名
5-FU	5-Fluorouracil	5-フルオロウラシル
ADCC	Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADP	Adenosine Diphosphate	アデノシンニリン酸
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATL	Adult T-cell Leukemia	成人T細胞白血病リンパ腫
AUC _{0-7d}	Area Under the Curve 0-7day	0-7日目までの血漿中薬物濃度、時間曲線下面積
CBDCA	cis-Diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)-Platinum(II), Carboplatin	カルボプラチン
CCR4	Chemokine (C-C motif) Receptor 4	CC ケモカイン受容体 4
CD	Cluster of Differentiation	白血球分化抗原
CDDP	cis-Diamminedichloro-platinum(II), Cisplatin	シスプラチン
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高血漿中薬物濃度
CPT-11	Camptothecin 11, Irinotecan Hydrochloride	イリノテカン
CR	Complete Response	完全奏功
C _{trough}	Trough Concentration	トラフ濃度
CT	Cancer-testis	がん精巣
CT	Computer 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
CTLA4	Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DCF	Data Clarification Form	データクラリフィケーションフォーム
DLT	Dose Limiting Toxicity	用量制限毒性
DTIC	Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide	ダカルバジン
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	(米国) 東部腫瘍共同研究グループ
ELISA	Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay	固相酵素免疫検定法
FCM	Flow Cytometry	フローサイトメトリー
FT3	Free Triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT4	Free Thyroxine	遊離サイロキシシン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー刺激因子
γ-GTP	Gamma-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

略号一覧表

略号	英名	和名
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
GVHD	Graft-Versus-Host Disease	移植片対宿主病
HBc	Hepatitis B Core	B型肝炎コア
HBs	Hepatitis B Surface	B型肝炎表面
HBV-DNA	Hepatitis B Virus Deoxyribonucleotide	B型肝炎ウイルス-遺伝子 (DNA)
hCG	Human Chorionic Gonadotrophin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
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
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球型抗原
IFN- γ	Interferon-gamma	インターフェロン- γ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAGE-A4	Melanoma-Associated Antigen 4	メラノーマ関連抗原 4
MDSC	Myeloid-derived Suppressor Cell	ミエロイド由来免疫抑制細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Mycosis Fungoides	菌状息肉症
miRNA	micro-RNA	マイクロ RNA
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
MTD	Maximum-tolerated Dose	最大耐用量
OS	Overall Survival	全生存期間
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応法
PD	Progressive Disease	病勢の進行
PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	活動指標
PTCL	Peripheral T-cell Lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTX	Paclitaxel	パクリタキセル
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
SD	Standard Deviation	標準偏差
SD	Stable Disease	安定した病状

略号一覧表

略号	英名	和名
$t_{1/2}$	Half Life	血中消失半減期
TARC	Thymus and Activation-regulated Chemokine	胸腺及び活性化制御ケモカイン
TLS	Tumor Lysis Syndrome	腫瘍融解症候群
$TNF-\alpha$	Tumor Necrosis Factor-alpha	腫瘍壊死因子- α
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	甲状腺刺激ホルモン
V_{ss}	Volume of Distribution at Steady State	定常状態での分布容積

目次

1. 治験の目的	i
2. 評価項目	i
2-1. 主要評価項目	i
2-1-1. 第 I a 相部	i
2-1-2. 第 I b 相部	i
2-2. 副次的評価項目	i
2-2-1. 第 I a 相部	i
2-2-2. 第 I b 相部	i
3. 対象	i
3-1. 被験者の選択基準	i
3-2. 被験者の除外基準	ii
4. 治験デザイン	iii
5. 投与方法	iii
6. 前治療及び併用療法	iv
7. 治験スケジュール	v
8. 投与中止基準	vii
9. 予定登録症例数	vii
9-1. 第 I a 相部	vii
9-2. 第 I b 相部	vii
10. 治験実施予定期間	vii
1. 開発の背景	1
1-1. 進行又は再発、食道がん、胃がん、肺がん、悪性黒色腫、卵巣がんとその治療	1
1-2. 腫瘍免疫	1
1-2-1. 免疫の抗腫瘍効果	1
1-2-2. 腫瘍免疫の臨床応用	2
1-3. Mogamulizumab について	3
1-3-1. 非臨床試験データの概要	3
1-3-2. 臨床試験データの概要	5
1-4. 副作用	6
1-5. まとめ	7
2. 治験の実施体制と役割	7
3. 治験の目的	7
4. 対象	7
4-1. 被験者の選択基準	7
4-2. 被験者の除外基準	8
5. 被験者の同意取得	9
5-1. 同意文書及びその他の説明文書	9
5-2. 同意取得の時期、方法及びその内容	9

5-2-1. 治験開始時の同意取得	9
5-2-2. 第 I a 相部の 5 回目以降の治験薬投与に関する同意取得	11
5-3. 同意に関する留意事項	11
5-4. 同意文書及びその他の説明文書の改訂	12
6. 治験薬	12
6-1. 名称	12
6-2. 剤型及び成分	12
6-3. 分子式及び分子量	13
6-4. 貯法	13
6-5. 有効期間	13
6-6. 治験薬の調製	13
6-7. 治験薬の包装及び表示	13
6-8. 治験薬の提供	13
6-9. 治験薬の管理と未使用治験薬の返却	13
7. 治験方法	14
7-1. 治験デザイン	14
7-2. 第 I a 相部における群間移行及び手順	15
7-3. 第 I b 相部への移行	16
7-4. 治験実施予定期間	16
7-5. 登録方法と割り付け	16
7-5-1. 被験者の登録の手順	16
7-5-2. 割り付け	17
7-6. 予定登録症例数	17
7-6-1. 第 I a 相部	17
7-6-2. 第 I b 相部	17
7-7. 投与方法	17
7-7-1. 投与基準	18
7-7-2. 投与延期基準	18
7-7-3. 投与中止基準	19
7-8. 維持投与の実施基準	19
7-9. 前治療及び併用療法	19
7-10. 後治療	20
8. 評価項目	20
8-1. 主要評価項目	20
8-1-1. 第 I a 相部	20
8-1-2. 第 I b 相部	20
8-2. 副次的評価項目	20
8-2-1. 第 I a 相部	20
8-2-2. 第 I b 相部	20

8-3. 評価項目の定義	20
8-3-1. 主要評価項目の定義	20
8-3-2. 副次的評価項目の定義	21
8-3-3. その他の項目の定義	24
9. 観察項目・方法	25
9-1. 治験スケジュール	25
9-2. 患者背景	27
9-3. 治験薬の投与及び併用治療の状況	27
9-4. 有効性に関する項目	27
9-4-1. 抗原特異的抗体免疫反応検査（NY-ESO-1 及び XAGE-1b）	27
9-4-2. 制御性 T 細胞検査（FOUR-COLOR FOXP3 検査、CD4/CD25/CCR4 検査及び MLA CD45 ゲーティング）	28
9-4-3. CT 又は MRI	28
9-4-4. 生存期間調査及び後治療	28
9-4-5. 腫瘍マーカー（任意）	28
9-4-6. 制御性 T 細胞の評価（任意）	28
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）	29
9-4-8. 抗原特異的細胞免疫反応検査（任意）	29
9-4-9. サイトカイン産生能評価（任意）	29
9-4-10. 免疫担当細胞・制御細胞解析（任意）	29
9-4-11. 免疫組織染色（任意）	29
9-4-12. 遺伝子解析（任意）	30
9-5. 安全性に関する項目	30
9-5-1. PS（Performance Status）	30
9-5-2. バイタルサイン(血圧・脈拍数、体温、呼吸数)	30
9-5-3. 体重	30
9-5-4. 一般血液検査	30
9-5-5. 甲状腺機能検査	30
9-5-6. 尿検査	31
9-6. 薬物動態（第 I a 相部）	31
10. 安全性に関する取扱い	31
10-1. 定義	31
10-1-1. 臨床検査値の異常及び異常変動の定義	31
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	31
10-1-3. 重篤な有害事象の定義	32
10-1-4. 症状及び所見に関する有害事象	32
10-2. 調査項目	32
10-2-1. 有害事象名	32

10-2-2. 発病（発現）日及び最悪化日	32
10-2-3. 重症度	32
10-2-4. 重篤度	32
10-2-5. 処置	33
10-2-6. 転帰	33
10-2-7. 転帰日	33
10-2-8. 治験薬との因果関係	33
10-3. 有害事象の報告と対応	34
10-3-1. 重篤な有害事象報告手順	34
10-3-2. 効果安全性評価委員会による評価・勧告	35
10-3-3. 対策の決定	35
10-4. 予想される副作用	35
10-5. 副作用発現時の対処	37
10-5-1. 注入に伴う反応	37
10-5-2. 皮膚障害	37
10-5-3. B型肝炎ウイルスによる肝炎	38
10-5-4. 腫瘍崩壊症候群	38
10-5-5. 血液毒性・肝機能障害	38
10-6. 妊娠が確認された場合の措置	38
10-7. 過量投与を行った場合の措置	38
11. 統計解析	38
11-1. 解析対象集団	38
11-2. 被験者の取扱い基準	39
11-3. データの取扱い基準	39
11-4. 解析項目・方法	41
12. ゲノム・遺伝子解析の実施	42
12-1. 目的	42
12-2. 試料の取り扱い	42
12-3. 解析方法	43
12-4. 試料提供に関する同意について	43
12-5. 被験者への情報の開示	43
13. 治験実施計画書の遵守及び逸脱、変更ならびに改訂	43
14. 治験の中止と終了	44
14-1. 個々の被験者に対する中止規定又は中止基準	44
14-1-1. 個々の被験者に対する治験薬の投与中止基準	44
14-1-2. 個々の被験者に対する治験の中止基準	44
14-1-3. 実施医療機関での中止又は中断	44
14-2. 治験の一部及び全体の中断、又は中止規定	44
14-3. 治験の終了	45

15. 症例報告書等の記入と提出	45
15-1. 提出資料	45
15-2. 様式と提出期限	45
15-3. 記入方法	46
15-4. 症例報告書の作成及び送付	46
15-5. 症例報告書の変更又は修正	46
15-6. Data Clarification Form(DCF)の発行・提出等	46
15-7. 症例報告書と診療録等の原資料に矛盾がある場合	46
15-8. 症例報告書及びデータの取扱い	46
16. 原資料の閲覧に関する事項	46
17. 治験の品質管理及び品質保証	47
18. 倫理的配慮	47
18-1. 遵守すべき諸規則	47
18-2. 治験審査委員会	47
18-3. インフォームド・コンセント	48
18-4. 新たな情報の提供	48
18-5. 被験者の機密保持・プライバシー確保	48
19. 必須文書の保存	48
19-1. 自ら治験を実施する者	48
19-2. 実施医療機関	48
19-3. 治験責任医師	49
20. 金銭の支払い及び保険	49
20-1. 金銭の支払い	49
20-2. 補償	49
21. 資金源及び起こりうる利害の衝突	49
22. 試験成果の帰属と結果の公表	49
22-1. 結果の公表	49
22-2. 総括報告書の作成	49
22-3. データの提供	49
22-4. データの二次利用	49
23. 参考文献	51

1. 開発の背景

1-1. 進行又は再発、食道がん、胃がん、肺がん、悪性黒色腫、卵巣がんとその治療

食道がんは、診断時には進行していることが多く、予後不良ながんである。日本における悪性腫瘍による死亡の 3.5%を占め、罹患率は 10 万人比約 10 人である^{1) 2)}。食道周囲には主要臓器が接していて、直接浸潤を起こしやすく、さらに血行性・リンパ行性転移も多い。手術が唯一の根治療法ではあるが、手術可能症例でも 5 年生存率は 36%と低く、IV 期では 10%である。近年、CDDP、5-FU、Docetaxel 等の化学療法や放射線療法等により、治療成績が改善したが、依然 3 年生存率は 30%前後である。

胃がんは、消化器がんの中で最も死亡者数が多く、国際比較でも非常に患者数が多い。死亡者数・罹患率ともに、近年、減少傾向にはあるが、依然として男性・女性を問わず 2~3 位を占め、毎年 10 万人以上が胃がんを発症し、5 万人近くが死亡している¹⁾。手術が唯一の根治療法ではあるが、手術可能症例であっても 5 年生存率は約 60%であり、IV 期では 20%前後である。近年、CPT-11、CDDP、TS-1 等の多剤併用療法で奏効率は改善しているが、依然予後不良である。

肺がんは、その罹患率、死亡率は、ともに男性のほうが女性より高く、男性は女性の 3 倍から 4 倍にのぼり、悪性腫瘍による死亡数では肺がんは男性・女性ともに第 1 位である¹⁾。罹患数と死亡数に大きな差はなく、これは、肺がん罹患患者の生存率が低いことと関連している。肺がんは、小細胞がんと非小細胞がんの 2 つの型に大きく分類され、特に約 15~20%を占める小細胞がんは増殖が速く、脳・リンパ節・肝臓・副腎・骨等に転移しやすい悪性度の高いがんである。治療法としては、外科的切除以外では放射線療法やプラチナ製剤と併用した多剤投与が行われている。近年、タキサン系、ゲムシタビン、イリノテカン等の有効性が評価されているが、その予後は、非小細胞肺がんでの病期Ⅲ期であっても 5 年生存率は 20%以下と不良である。

悪性黒色腫は、その死亡率は戦後減少傾向が続き、現在では 10 万人当たり約 1 人と欧米に比較してまれである¹⁾。しかし悪性度は非常に高い悪性腫瘍であり、切除不能進行例の場合、5 年生存率は約 10%と低い。化学療法としては、これまで様々な多剤併用化学療法が試みられてきた。近年では DTIC が進行期悪性黒色腫患者に対して最も頻用されている薬剤であるが、その奏効率は約 20%、完全奏効率は 5-10%、長期完全奏効率は 2%以下であり、満足できるものではない。

卵巣がんは、人口 10 万人あたり 11.4 人の罹患率であり、全女性器がんの約 32%を占めている¹⁾。50 歳以降で増加を示し高齢者ほど罹患率が高い。大半の症例では、積極的な腫瘍減量手術が行われるが、手術のみでは治癒は望めず、術後に化学療法が実施される。初回薬物療法としては CBDCA と PTX の併用である TC 療法が標準療法として用いられているが、5 年生存率は 49.7%にすぎない。IV 期の 5 年生存率は 12%である。

これらのがん腫をはじめとする種々の高度進行・再発がん症例に対して、手術療法、化学療法、放射線療法に代わる、特異性、有効性、安全性に優れた新しい治療法の開発が求められている。

1-2. 腫瘍免疫

1-2-1. 免疫の抗腫瘍効果

免疫は、腫瘍の発生段階から、確立した腫瘍の排除にまで関与している。腫瘍の発生には、免疫学的監視機構が関与している。このことは、RAG 遺伝子欠失免疫不全マウスでは、ほとんどの

マウス個体に腫瘍形成が見られることから明らかとなった。また、近交系マウス間において同系腫瘍を移植した場合、生着腫瘍を切除したマウスでは再移植した同一腫瘍は拒絶される。一方で、別の腫瘍は生着・増殖することから、確立した腫瘍についても免疫の特異的な抗腫瘍効果が証明されている。同時に、腫瘍抗原及び腫瘍拒絶の効果細胞である細胞傷害性 T 細胞 (CTL: cytotoxic T lymphocyte) の存在も明らかとなっている³⁾。

1-2-2. 腫瘍免疫の臨床応用

腫瘍特異的に反応する CTL を患者体内で効率よく誘導あるいは増殖させることが、臨床的に抗腫瘍効果をもたらすと考えられている。抗腫瘍 CTL の効率的な誘導・増殖には、現在、大きく分けて 3 つの方法が用いられている。

第一に、がんワクチンのように腫瘍抗原特異的に働く CTL を体内で誘導、あるいは CTL 自体を輸注する養子免疫療法である。われわれは 2004 年より NY-ESO-1 タンパク、NY-ESO-1 長鎖ペプチド、NY-ESO-1 長鎖複合ペプチドさらには MAGE-A4 タンパクを用いたがんワクチン臨床試験を実施してきた。ワクチン投与後の患者体内では、抗原特異的に液性免疫及び細胞性免疫の誘導・増強が明らかとなっている⁴⁾。しかし、臨床効果は限定的であった。

第二に、CTL の働きを抑制する分子を制御する方法である。近年アメリカで Ipilimumab を用いた腫瘍免疫増強効果が有望視されている。Ipilimumab は T 細胞の働きを抑制する CTLA4 分子に対する抗体であり、そのアンタゴニスト効果により抗腫瘍免疫、特に腫瘍特異的反応性 CTL がより有効に働くとされている。Ipilimumab 投与の臨床試験では参加 140 症例中、34%の悪性黒色腫患者に何らかの臨床効果をもたらしたことが報告された⁵⁾。がん精巣抗原の一つで、強い免疫原性を持つ NY-ESO-1 は、この Ipilimumab 投与による臨床効果の際の抗腫瘍免疫に関与する非常に重要な因子として同時に報告されており、NY-ESO-1 抗体を持つ患者での臨床効果が有意に高かったと報告されている⁶⁾。

第三の方法として近年有望視されているのは、CTL の働きを抑制する免疫細胞のコントロールである。この種類の細胞は制御性 T 細胞(regulatory T cell; Treg)と云われ、CD4 陽性 CD25 陽性の細胞群で転写因子 Foxp3 を特異的に発現している。制御性 T 細胞は、元来、自己に対する免疫応答を制御し、免疫寛容の維持に重要な役割を果たしているが、抗腫瘍免疫をも抑制しており、CD4 陽性 CD25 陽性細胞を除去することにより、マウス移植腫瘍が退縮することが明らかにされた⁷⁾。さらに、最近、CCR4 ノックアウトマウスでは、制御性 T 細胞の抑制のため腫瘍増殖が抑制されることが明らかになった(下図参照)。Foxp3 を発現するヒト制御性 T 細胞の中でも、CTL の抑制に働く分画は活性化制御性 T 細胞であり、CCR4 を強く発現していることが明らかとなっている^{7)・8)}。上に述べたがんワクチン療法を受けた症例の体内では、抗原特異的免疫反応の誘導・増強は見られるものの、制御性 T 細胞の存在が臨床効果を抑制している可能性がある⁹⁾。

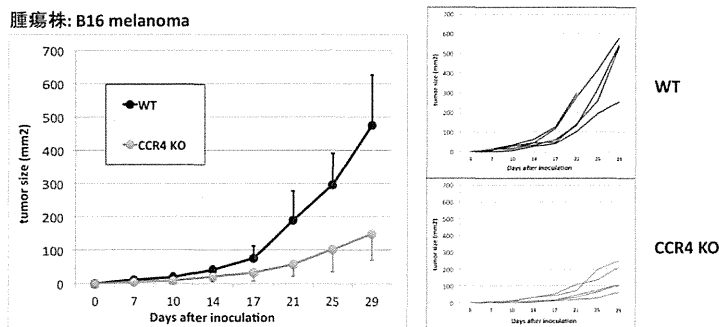


図 悪性黒色腫瘍はCCR4ノックアウトマウスで腫瘍増殖が阻害される
悪性黒色腫瘍(B16 melanoma)を野生型マウスとCCR4ノックアウトマウスに接種し、腫瘍増殖を検討した

1-3. Mogamulizumab について

協和発酵キリン株式会社が開発したヒト化抗 CCR4 モノクローナル抗体 KW-0761 は脱フコシル化技術により ADCC 活性を飛躍的に高めた抗体である⁹⁾。CCR4 を発現する成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する治療薬剤として、平成 24 年 3 月に厚生労働省より製造承認を受けた^{10) 11)}。

CCR4 はATL 患者の約90%で発現がみられると報告されている⁹⁾。本剤は世界初のCCR4 を標的とした抗体医薬品である。

本剤は、ADCC 活性を高めるポテリジェント技術を用いた世界初のポテリジェント抗体であり、ADCC 活性により抗腫瘍効果を示す。

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く、CCR4 陽性の再発・再燃ATL 患者(急性型、リンパ腫型又は予後不良因子※を有する慢性型)に対して、本剤を単剤投与した際の奏効率は50.0% [13/26 例、完全寛解(CR) 30.8%、部分寛解(PR) 19.2%]であった¹¹⁾。[国内第Ⅱ相試験(ATL/単剤投与)]

※血漿尿素窒素(BUN)高値、乳酸脱水素酵素(LDH)高値又はアルブミン低値のいずれかを有する。

1-3-1. 非臨床試験データの概要

1-3-1-1. 薬理試験

Mogamulizumab の効力を裏付ける試験として実施した *in vitro* 試験の結果、Mogamulizumab の作用メカニズムは、ADCC 活性であることが示された。Mogamulizumab は、T 細胞由来の腫瘍細胞株のみならず ATL 患者由来の腫瘍細胞に対しても ADCC 活性を示したことから、ATL 患者への有効性が示唆された。カニクイザルに Mogamulizumab を静脈内投与した *in vivo* 試験では、0.01 mg/kg 以上を投与した群に末梢血リンパ球中の CD4 陽性/CCR4 陽性細胞数の明らかな減少が示された。更に、マウス皮下に CCR4 陽性ヒト T 細胞リンパ腫細胞を移植したモデルで 20 mg/kg の投与量で腫瘍増殖の抑制が認められ、*in vivo* での抗腫瘍作用が示された。以上の結果より、CCR4 陽性の ATL に対する Mogamulizumab の薬効が期待された。

副次的薬理評価では、CCR4 の発現が報告されている血小板に対する影響を評価した。Mogamulizumab は血小板へ結合せず、TARC、ADP 及びコラーゲンで誘発される血小板凝集作用に影響を及ぼさなかった。更に、Mogamulizumab を添加したヒト全血においても血小板数の

減少は認められなかった。以上の試験結果より、Mogamulizumab がヒト血小板への直接的な作用を示さないものと考えられた。Mogamulizumab によるリンパ球からの IFN- γ 分泌作用は 6 例中 5 例で認められなかった。IFN- γ の分泌が認められた 1 例も、その分泌作用は陽性対照抗体よりも弱かった。一方、TNF- α の分泌は 6 例全例で認められなかった。したがって、Mogamulizumab の TNF- α 及び IFN- γ 分泌作用は 陽性対照抗体よりも低く、ヒトへの投与でも特に問題はないと考えられた。

安全性薬理は単回及び反復投与した毒性試験の中で評価した。一般状態観察のほか、電気生理学的検査、神経行動学的検査、心電図、心拍数、血圧、体温、血液生化学的検査及び病理組織学的検査を実施した。いずれの測定項目にも異常は認められず、Mogamulizumab は循環器系、呼吸器系、腎臓系及び中枢神経系への影響はないものと考えられた。

1-3-1-2. 毒性試験

毒性はヒトと同様の組織で抗原発現が認められたカニクイザルを使って評価した。急性毒性としては、単回 100 mg/kg までの投与量で死亡例や一般状態の変化は認められず、概略の致死量は 100 mg/kg 以上と考えられた。また、週 1 回 13 週までの反復投与では被験物質の影響は認められず、無毒性量は今回検討した最高投与量の 40 mg/kg/週であった。無毒性量での AUC_{0-7d} は臨床試験において 1 mg/kg で 8 回投与したときの AUC_{0-7d} の値の 33 倍以上であった。胚・胎児発生に関する試験では、妊娠カニクイザルへの 40 mg/kg/週の投与により、母動物の一般毒性及び生殖に関する影響は認められなかった。更に、胎児への Mogamulizumab の移行が認められたものの、胚・胎児発生への影響は認められなかった。また、各毒性試験内での投与部位の評価において、局所刺激性を示す所見は認められなかった。

カニクイザルに単回及び反復投与した試験で、抗 Mogamulizumab 抗体の産生が認められた。抗 Mogamulizumab 抗体の産生が認められた個体でも、毒性試験では特記すべき所見はなく、抗 Mogamulizumab 抗体が安全性上の問題となることはないと考えられた。

毒性試験で認められた CCR4 陽性 T 細胞の減少は、Mogamulizumab の薬理作用に基づくものである。単回投与で 12 ヶ月の観察期間とした試験では、回復傾向は認められたものの、観察期間を通じて低値を示した。4 週間の反復投与試験でも、約 3 ヶ月の休薬期間で回復傾向が認められたものの、最終検査時点でも低値を示した。しかし、いずれの試験においても毒性兆候は認められず、CCR4 陽性 T 細胞の減少が持続したことで、毒性を発現する懸念はないものと考えられた。

1-3-1-3. 薬物動態及び薬物代謝

薬物動態は静脈内投与による血漿中濃度推移で評価した。単回及び反復投与試験の結果から、0.5 mg/kg 以上の投与量での線形性が確認された。また、血漿中濃度推移に雌雄差はなく、Mogamulizumab の体内動態に雌雄差はないものと考えられた。反復投与による薬物動態パラメータの変化はなく、反復投与によって定常状態になることも示された。

[¹²⁵I]KW-0761 を用いたカニクイザルの分布試験の結果より、血漿と血液を除く組織への分布量は最大で投与量の 4.86%であり、Mogamulizumab の組織分布は低いものと考えられた。妊娠カニクイザルへの反復投与の結果、血漿中濃度は非妊娠カニクイザルと同程度であり、妊娠によ

る薬物動態の変化はないと考えられた。また、胎児で Mogamulizumab の曝露が確認され、Mogamulizumab は胎盤を通過し胎児へ移行することが示された。

以上より、非臨床試験の結果から安全性に懸念のある事項は認められなかった。

1-3-2. 臨床試験データの概要

1-3-2-1. CCR4 陽性の再発・再燃 ATL 患者及び末梢血 T 細胞リンパ腫(PTCL)患者を対象とした国内第 I 相臨床試験

本邦において、第 I 相試験は、多施設共同非盲検用量設定試験として実施した。

対象は CCR4 陽性の化学療法奏効後に再発又は再燃した ATL 患者又は MF 等を含む PTCL 患者とし、Mogamulizumab 0.01、0.1、0.5 又は 1.0 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与した際の安全性及び薬物動態を検討した。また、副次的に有効性も検討した。低い投与量から 3 名ずつ（最大 6 名）に静脈内投与し、安全性を確認した後、段階的に高い投与量へ移行した。3 名に用量制限毒性 (DLT) が認められた投与量を最大耐用量 (MTD)、MTD の 1 段階下の投与量を推奨用量 (MTD に達しなかった場合は 1.0 mg/kg) とし、推奨用量に新たに 3 名を追加した。なお、第 I 相臨床試験で奏効が得られた後、再発又は再燃した被験者には Mogamulizumab の再投与を可とした。

0.01mg/kg から 1.0mg/kg まで順次増量していく中（計 13 名）で DLT は認められず、MTD に達しなかったため、推奨用量は 1.0mg/kg となり、さらに 3 名が追加された（合計 16 名）。推奨用量(1.0mg/kg)に追加された 3 名中 1 名に、DLT に該当する有害事象（好中球減少 Grade4、発熱性好中球減少 Grade3 並びに皮疹 Grade3）が認められたが、投与量 1.0mg/kg における DLT の発現は 6 名中 1 名であったことから、1.0mg/kg まで忍容可能と判断された。

Mogamulizumab は、他の抗体医薬等と同様に、発熱、悪寒等のサイトカイン放出症候群／急性輸注反応の発現や、リンパ球、好中球、白血球等の血球減少が高頻度に認められたが、いずれも自然経過あるいは薬剤等の適切な処置により回復が認められた。血小板減少は半数程度の被験者に認められたものの全て Grade2 以下の減少（Grade1：7 名、Grade2：1 名）でいずれも回復が認められ、Grade2 の血小板減少が認められた 1 名の血小板機能検査に異常値は認められなかった。本治験で発現した重篤な有害事象は、帯状疱疹、低酸素血症及び皮疹であった。

Mogamulizumab 4 回目投与時の最高血漿中薬物濃度(C_{max})及び 0-7 日目までの血漿中薬物濃度、時間曲線下面積 ($AUC_{0-7 \text{ days}}$) は、0.01~1.0mg/kg の投与量範囲で投与量の増加に比例して増加していることが示された。また、血漿中抗 Mogamulizumab 抗体濃度ではすべての被験者において定量下限未満 ($<5.0\text{mg/mL}$) であった。

奏効率は 31.3%(CR2 名+PR3 名／16 名)であった。ATL に対しては 30.8% (CR2 名+PR2 名／13 名) の奏効率であった。

また、Mogamulizumab の再投与が実施された 1 例は、2 回投与した後に投与基準を満たさず (AST 上昇 Grade3) 中止となった。再投与で発現した重篤な有害事象は B 型肝炎であった。なお、有効性は投与中止により評価不能であった。

1-3-2-2. CCR4 陽性の再発・再燃 ATL 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験

本治験は、多施設共同非盲検試験として実施した。

Mogamulizumab 投与直近の化学療法で奏効後に再発・再燃した CCR4 陽性 ATL 患者を対象として、Mogamulizumab 1.0mg/kg を1週間間隔で8回静脈内投与した。本治験には28名が登録され、そのうち27名に治験薬が投与された。26名を有効性の解析対象、27名を安全性及び薬物動態の解析対象とした。

主要評価項目である総合最良効果の奏効率は50.0% (13/26名)、95%信頼区間は29.9~70.1%であった。95%信頼区間の下限値(29.9%)は閾値奏効率5%を上回り、Mogamulizumabの有効性が確認された。なお、Kaplan-Meier法により推定したPFSの50%点は158日であり、最小値12日~最大値401日(打切り)であった。また、全生存期間(OS)の50%点は死亡日調査時点で生存割合が50%以上であったため算出不能であったが、最小値101日~最大値401日(打切り)であった。

本治験では死亡は認められず、重篤な又は重症度の高い有害事象の発現は認められたものの、いずれも適切な処置によりコントロール可能であった。本治験において発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象は、「スティーブンス・ジョンソン症候群」及び「発疹」であった。また、発現した主な有害事象は、第I相臨床試験と同様、「発熱」、「悪寒」等を主訴とする「注入に伴う反応」及び「リンパ球数減少」、「白血球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」等の血球数減少並びに「発疹」であった。

コンパートメントオープンモデルで解析した Mogamulizumab8 回投与後の C_{max} 及び C_{trough} 推定値は実測値の平均値とおおむね等しく、反復投与により Mogamulizumab の薬物動態はほとんど変化しないと考えられた。

血漿中抗 Mogamulizumab 抗体濃度は全ての被験者において定量下限未満 (<5.0mg/mL) であった。

なお、本治験では Mogamulizumab の8回投与で最良総合効果が PR 以上と判定された後、再発又は再燃した被験者のうち、被験者本人が希望し、且つ医師が有用と判断した場合、再投与を可能とした。Mogamulizumab 再投与は1名の被験者に実施され、当該被験者の再投与時の最良総合効果は PR であった。再投与時に初めて発現した有害事象はなく、主な事象はこれまでの試験で確認された事象と同様に「注入に伴う反応」及び血球数減少（「リンパ球数減少」、「白血球数減少」）であった。また、再投与時の血漿中抗 Mogamulizumab 抗体濃度はすべての採血時点において定量下限未満 (<5.0mg/mL) であった。

1-4. 副作用

国内臨床試験の安全性評価対象43例における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は100% (43/43 例)であった。主な副作用(10.0%以上)は、リンパ球減少41例(95.3%)、Infusion reaction 37例(86.0%)、発熱34例(79.1%)、白血球減少29例(67.4%)、好中球減少24例(55.8%)、悪寒24例(55.8%)、血小板減少23例(53.5%)、発疹18例(41.9%)、ALT (GPT) 上昇17例(39.5%)、AST (GOT) 上昇16例(37.2%)、LDH 上昇13例(30.2%)、頻脈12例(27.9%)、ALP 上昇11例(25.6%)、低酸素血症9例(20.9%)、ヘモグロビン減少9例(20.9%)、悪心8例(18.6%)、血圧上昇8例(18.6%)、低アルブミン血症7例(16.3%)、そう痒症6例(14.0%)、体重増加6例(14.0%)、血中アルブミン減少5例(11.6%)、 γ -GTP 上昇5例(11.6%)、頭痛5例(11.6%)、高血圧5例(11.6%)等であった。