

[申請時] 重大な副作用として、Infusion reaction (86.0%)、重度の皮膚障害、感染症 (4.7%)、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎 (頻度不明)、肝炎 (2.3%)、腫瘍崩壊症候群 (2.3%)、重度の血液毒性、肝機能障害が報告されている。

1-5. まとめ

がん患者では、制御性 T 細胞が抗腫瘍免疫反応を抑制していることが知られている。制御性 T 細胞のうち、特に活性化制御性 T 細胞は膜表面に CCR4 を発現することから、この医師主導治験では、Mogamulizumab 投与により活性化制御性 T 細胞分画を除去し臨床効果をもたらすことを期待して計画した。

2. 治験の実施体制と役割

別冊 1「治験実施体制」参照。

3. 治験の目的

進行再発がん患者に対して Mogamulizumab (抗 CCR4 抗体) を週 1 回反復投与した際の安全性及び薬物動態を検討すること (第 I a 相部)、及び週 1 回反復投与した際の安全性及び制御性 T 細胞除去効果を検討すること (第 I b 相部) を目的とする。

4. 対象

進行又は再発固形がん患者

4-1. 被験者の選択基準

進行又は再発固形がん患者で、登録時に以下の基準を全て満たす患者を適格とする。

- 1) 腫瘍細胞の CCR4 発現が陰性 (診断は本邦で商品化されている方法を用いること) であり、且つ病理組織診断で肺がん、胃がん、食道がん、悪性黒色腫、卵巣がん等の悪性腫瘍の診断が確定している患者
- 2) 標準治療法に不応・不耐性の患者、適切な治療法がない患者、又は標準治療を拒否した患者
- 3) performance status (ECOG 基準) が 0、1、2 であること
- 4) 治験参加同意取得日の年齢が 20 歳以上であること
- 5) 主要臓器 (骨髄、心、肺、肝、腎等) に高度な障害がなく臨床検査値 (登録前 2 週間以内) 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×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

<設定根拠>

- 1) 制御性 T 細胞除去効果による臨床効果を確認するため、及び病理学的に対象の腫瘍を有していることを確認するため設定した。
- 2) 本治験薬を投与することに医療的、倫理的な問題がない患者を選択するため設定した。
- 3) 治験参加に支障がない一般状態の患者を選択するために設定した。
- 4) 患者本人より同意取得可能な年齢として設定した。
- 5) 安全性が確保できる患者を選択するため設定した。
- 6) 治験薬の胎児に対する安全性は確立されていないため設定した。
- 7) 適切に同意取得された患者を選択するために設定した。
- 8) 注入に伴う反応等が発生した際の被験者の安全性確保のため設定した。
- 9) 治験薬の有効性を評価できる患者を選択するため設定した。
- 10) 治験薬の反復投与の安全性及び有効性を評価するために、少なくとも 3 カ月間以上の生存が期待できる患者を選択するため設定した。

4-2. 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
- 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相当と考えられる患者

<設定根拠>

- 1)、2)、4) 安全性及び血液等の検体を取り扱う者の安全性を考慮して設定した。
- 3) 本治験薬の投与により、自己免疫疾患が増悪する可能性があることより設定した。
- 5)、8)、9) 安全性を確保できない可能性があるため設定した。
- 6) 安全性及び生命予後に影響する可能性があるため設定した。
- 7) 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。
- 10) 適切な同意取得が困難である症例を除外するため設定した。
- 11) 本治験薬の評価に影響を与える可能性があるため設定した。
- 12) 本治験薬の投与により、移植片対宿主病 (GVHD) が生じる可能性があることより設定した。
- 13) 安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- 14) 安全性の確保及び本治験薬の評価に影響を与える可能性があるため設定した。
- 15) 安全性の確保及び本治験薬の評価に影響を与える可能性があるため設定した。

5. 被験者の同意取得

5-1. 同意文書及びその他の説明文書

自ら治験を実施する者は、被験者から治験への参加の同意を得るために同意文書及びその他の説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂するものとする。作成又は改訂された当該文書は、あらかじめ治験審査委員会の承認に基づく実施医療機関の長の決定が得られていなければならない。

5-2. 同意取得の時期、方法及びその内容

5-2-1. 治験開始時の同意取得

治験責任医師あるいは治験分担医師（以下、「治験責任医師等」という）は、症例登録に先立って対象となる被験者本人に以下に示す内容について記載された説明文書（あらかじめ各実施医療機関の治験審査委員会で承認を得たもの）を手渡し、十分に説明し、被験者が内容をよく理解

したことを確認した上で、本試験への参加について、被験者本人の自由意思による同意を文書にて得る。なお、同意書には説明を行った治験責任医師等及び被験者本人が記名・捺印又は署名し、各自日付を記入する。

また、治験協力が補足的な説明を行った場合には、当該治験協力者も記名・捺印又は署名し、日付を記入する。なお、実施医療機関に特別の取り決めがある場合を除いて3連複写式の同意書一枚を被験者へ手渡し、一枚を実施医療機関の治験事務局等、実施医療機関の定める部署へ提出し、残りの一枚を診療録と共に保存する。

- 1) 治験が研究を伴うものであること
- 2) 治験の目的
- 3) 治験責任医師等の氏名、職名及び連絡先
- 4) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準）
- 5) 予期される治験薬による被験者の心身の健康に対する臨床上の利益及び危険性又は不便
- 6) 他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- 7) 被験者の治験への参加予定期間
- 8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又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受けるべき利益を失うことがないこと。
- 9) モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が原資料を閲覧できること。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・捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- 10) 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
- 11) 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡を取るべき実施医療機関の相談窓口
- 12) 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治療
- 13) 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。
- 14) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 15) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 16) 被験者が守るべき事項
- 17) 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項
- 18) 治験審査委員会の手順書等が確認することができること及び治験審査委員会の手順書等を確認したい場合には申し出てほしいこと。また、治験審査委員会の手順書等をホームページで公表している場合は当該ホームページのアドレスを、公表していない場合は一般の閲覧に供していること。
- 19) 遺伝子検査に係る事項
- 20) 当該治験に係る必要な事項

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

治験責任医師等は 5 回目の治験薬投与に先立ち、以下の内容について記載された説明文書を手渡し、十分に説明した上で、本治験への参加の継続について被験者本人の自由意思による追加的な同意を文書にて得ることとする。その他、同意取得の方法については「5-2-1. 治験開始時の同意取得」に準じる。

- 1) 最大耐用量を決定するための投与期間が終了又は終了予定であること。
- 2) 治験の目的
- 3) 治験責任医師等の氏名、職名及び連絡先
- 4) 被験者の治験への参加予定期間
- 5) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又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。
- 6) 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡を取るべき実施医療機関の相談窓口
- 7) 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。
- 8) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由

5-3. 同意に関する留意事項

- 1) 治験責任医師等は、同意を得る前に、被験者となるべき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る。その際、当該治験責任医師等又は補足説明者としての治験協力者は、全ての質問に対して被験者となるべき者が満足するように答える。
- 2) 治験責任医師等及び治験協力者は、治験への参加又は治験への参加の継続に関し、被験者となるべき者に強制したり又は不当な影響を及ぼしてはならない。
- 3) 原則として、同意書には被験者自ら記名・捺印又は署名するが、被験者が同意文書及びその他の説明文書を読むことができないが、口頭又は他の伝達方法ではその内容を理解することができる場合には、説明に際して公正な立会人を要する。被験者に対して、同意文書及びその他の説明文書が渡され、その内容が口頭又は他の伝達方法により説明され、被験者が治験への参加に口頭で同意し、さらに被験者が同意書に記名・捺印又は署名し、自ら日付を記入した後に、立会人も同意書に記名・捺印又は署名し、自ら日付を記入する。
- 4) 説明に際して、被験者となるべき者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、実施医療機関、自ら治験を実施する者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれてはならない。また、被験者となるべき者（被験者となるべき者が説明文書を読むことができないが、口頭又は他の伝達方法ではその内容を理解することができる場合における公正な立会人を含む。）が理解可能で、可能な限り非専門的な言葉を用いる。
- 5) 本治験では、本治験薬の評価に係るゲノム・遺伝子解析を行うことを計画しており、提供を受けた試料のゲノム・遺伝子解析を目的とした使用に関して被験者となるべき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。試料のゲノム・遺伝子解析への使用に関

しては、本内容について文書による同意を取得した被験者に限って実施することができる。治験責任医師又は治験分担医師は、試料の提供が、被験者となるべき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試料の提供に左右されるものではないことを、被験者となるべき者に説明しなければならない。また、ゲノム・遺伝子解析を目的とした試料の使用についての同意取得後に同意を撤回する場合は、別途文書による同意撤回書の提出を必要とする。なお、試料の使用について、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、ゲノム・遺伝子解析を目的とした試料の使用は行わない。

5-4. 同意文書及びその他の説明文書の改訂

- 1) 治験への継続参加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、治験責任医師等は当該情報を速やかに被験者に伝え、被験者の治験への参加の継続についての意思を確認する。また、被験者に情報を伝えた日、伝えた情報の内容及びその確認結果を診療録等の原医療記録に記録する。
- 2) 治験責任医師は、同意文書及びその他の説明文書を改訂する必要があると認めるとき（被験者の同意に関連しうる新たな重要な情報が得られた場合）は、速やかに当該情報に基づき同意文書及びその他の説明文書を改訂し、あらかじめ治験審査委員会の承認を得る。また、治験責任医師等はすでに治験に参加している被験者に対しても速やかに、改訂された同意文書及びその他の説明文書を用いて説明し、治験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。ただし、改訂時点で既に治験薬の投与や観察が終了した被験者についての同意は不要とする。また、治験に参加している被験者個人における一般臨床検査値の変動等の治験経過に関する情報についてはこの限りではない。

6. 治験薬

本治験に用いられるすべての治験薬は、治験薬 GMP（「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）について」平成 20 年 7 月 9 日付け薬食発第 0709002 号）を遵守して製造・取扱い・保管及び管理されている。

6-1. 名称

識別番号：KW-0761

一般名：モガムリズマブ（遺伝子組換え）

6-2. 剤型及び成分

本剤は、1 パイアルにモガムリズマブを 20mg、クエン酸水和物、グリシン、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム、塩酸、注射用蒸留水を含有する静脈注射用製剤である。pH は塩酸又は水酸化ナトリウムにより 5.0～6.0 に調整されている。モガムリズマブの濃度は 4.0mg/mL であり、1 パイアルに 5mL 分注されている。

6-3. 分子式及び分子量

分子式：C₆₅₂₀H₁₀₀₇₂N₁₇₃₆O₂₀₂₀S₄₂

分子量：約 146,443

化学構造式： アミノ酸 219 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質

6-4. 貯法

2～8℃、遮光保存

6-5. 有効期間

製造日から 3 年間

6-6. 治験薬の調製

- 1) バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。
- 2) 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液 200mL 又は 250mL に添加する。
- 3) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 4) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 5) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
- 6) 他の薬剤との混注はしないこと。

6-7. 治験薬の包装及び表示

1) 薬剤の包装形態

1 箱に 4 バイアルを入れて 1 単位とする。箱は治験薬提供者が封印する。

2) 表示

ラベル表示及び包装については、別途定める「治験薬の管理に関する手順書」に記載する。

6-8. 治験薬の提供

治験薬は 1 箱を単位として各実施医療機関へ提供される。

自ら治験を実施する者は、厚生労働大臣に治験計画の届出が受理されるまで、治験薬の提供を受けてはならない。

6-9. 治験薬の管理と未使用治験薬の返却

1) 治験薬の保管・管理

治験薬は治験薬提供者により治験計画届書提出後の所定の時期に各実施医療機関の自ら治験を実施する者に提供される。自ら治験を実施する者は所属する実施医療機関の治験薬管理者に治験内容を説明し、別途定める「治験薬の管理に関する手順書」を提出した上で、治験薬の保管・管理を依頼する。治験薬管理者は治験期間中、治験薬の使用の有無に関わらず、治験薬、使用済みバイアル及び外箱を適切に保管・管理するとともに、治験薬の使用状況を把握するために、治験薬管理表を作成する。自ら治験を実施する者は治験薬の管理記録、残薬及び症例報告書の記載内容の整合性について確認し、不整合が判明した場合には、直ちにその原因調査を

行い必要な訂正を行う。

2) 未使用治験薬等の返却

治験終了後、治験薬管理者は未使用治験薬、空箱及び使用済みバイアルを自ら治験を実施する者に返却する。返却時には被験者氏名（イニシャル）、カルテ ID 等の被験者のプライバシーに係る事項が判読できないようにする。なお、未使用治験薬、空箱あるいは使用済みバイアルを紛失又は廃棄した場合は、その内容及び理由について記録を作成する。自ら治験を実施する者は、治験薬管理者より返却された全ての未使用治験薬、空箱及び使用済みバイアルを治験調整委員会事務局に提出する。治験調整委員会事務局は全ての自ら治験を実施する者から提出された未使用治験薬、空箱及び使用済みバイアルを適切に廃棄する。

7. 治験方法

7-1. 治験デザイン

【第 I a 相部】Mogamulizumab 0.1 mg/kg 群 3 例（最大 6 例）、その後 0.1 mg/kg 群の忍容性が確認された場合は 0.5mg/kg 群を 3 例（最大 6 例）、0.5mg/kg 群の忍容性が確認された場合は 1.0mg/kg 群 3 例（最大 6 例）について所定の用量の治験薬を週に 1 回 8 週連続で静脈内投与する。

<用量設定根拠>

現在 Mogamulizumab の適応となっている ATL では、種々の程度の免疫能の低下が起こっているが、固形がん患者では、通常免疫能は保たれている。このため、固形がん患者では、Mogamulizumab 投与により制御性 T 細胞を除去した場合誘導される免疫反応は ATL より強くなり、腫瘍に対する免疫反応と同時に自己免疫反応も起こることが予想される。

さらに、ATL 患者への Mogamulizumab 投与では、Mogamulizumab は血液中の CCR4 発現腫瘍との反応に主に消費されると考えられるが、固形がん患者では Mogamulizumab は主に少数の制御性 T 細胞除去に費やされると考えられ、ATL 患者への投与時に比して血中濃度が高くなる可能性がある。

また、ATL を対象として実施された第 I 相試験では Mogamulizumab 投与量 0.01mg/kg 群において制御性 T 細胞除去効果が確認されており、その 10 倍量である 0.1mg/kg 群で本対象においても制御性 T 細胞除去効果が得られると考えられる。

これらの理由により、固形がん患者では制御性 T 細胞除去効果による自己免疫疾患の発現リスクが高くなる可能性があり、固形がん患者に対しては、ATL 患者に使用されている投与量である 1.0mg/kg の 1/10 量の 0.1mg/kg を初回投与量として設定し、忍容性を確認しながら dose escalation を行う設定とした。

【第 I b 相部】第 I a 相部において忍容性が確認された投与量（MTD の一段階下の投与量又は MTD に達していない場合は 1.0mg/kg）のなかで高用量の 1 用量及び 0.1mg/kg にて各群 20 例となるように投与する。投与は、週に 1 回 8 週連続で静脈内投与する。ただし、第 I a 相部において、忍容性が確認された投与量が 0.1mg/kg のみであった場合は、第 I b 相部では、0.1mg/kg の

1 用量を用いて 20 例となるように投与する。

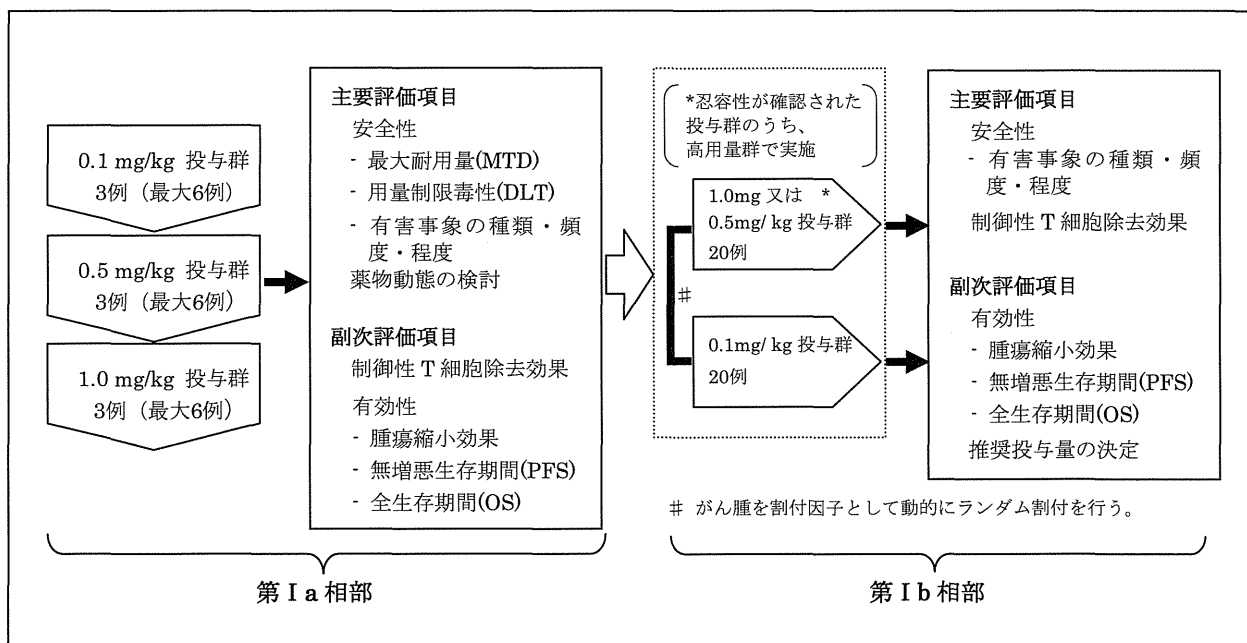
<用量設定根拠>

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 ~ 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）は治験薬投与開始 28 日後までの情報・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（治験薬投与開始 28 日後まで）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。

なお、症例登録後 2 週間以内に治験薬の投与を開始しなければならない。

【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、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。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。

7-10. 後治療

投与中止後の治療は制限を設けない。

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、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。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、治験薬投与開始 28 日後までとする。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 回以上でしなかつた毒性

(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_{0-7day} 及び可能であれば $t_{1/2}$ 、CL、Vss 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) と異なる箇所には下線を示す）。

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 I b 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 I a 相部及び第 I b 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、または通常診療の一環としての内視鏡検査時等組織生検検体を用いる。なお内視鏡検査等にあたり、可能な場合は通常の診断に必要な生検に加えて、腫瘍部から 1-2 箇所を追加的に採取することが望ましい。

採取された検体はいずれも各施設での病理診断に用いられる。診断後に保管されているブロックから未染色標本を作製し、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。