

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

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、TNM 分類、病期分類）、原疾患に対する治療歴、既往歴\*、合併症\*\*、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\*\*\*、HBc 抗体検査\*\*\*、HBs 抗体検査\*\*\*、HBV-DNA 検査（HBc 抗体検査又は HBs 抗体検査結果が陽性の場合に実施）\*\*\*、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

\*\*\*：症例登録前 4 週間以内に実施する。

## 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 (FOUR-COLOR FOXP3 検査、CD4/CD25/CCR4 検査及び MLA CD45 ゲーティング)**

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 週毎に実施する。また、治験薬の投与中止後も可能な限り 12 週毎に実施し、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. 生存期間調査及び後治療**

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「14-3. 治験の終了」に示す治験終了までの期間、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。

なお、後治療が行われた場合、その治療内容、実施期間、効果及び奏効期間を調査する。

#### **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。また、治験薬の投与中止後も可能な限り 12 週毎に実施する。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、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。なお、本検査の採血に際しては、9-4-1.抗原特異的抗体免疫反応検査 (NY-ESO-1 及び XAGE-1b) と併せて実施する。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、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染色に用いる。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する。染色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(治験薬の投与開始前まで)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。

### **9-5. 安全性に関する項目**

#### **9-5-1. PS (Performance Status)**

ベースライン、治験薬投与毎、第9週及び12週に観察する。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(血圧・脈拍数、体温、呼吸数)**

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。また、第9週、12週、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、治験薬投与毎、第9週及び12週に測定する。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、治験薬投与毎、第9週及び12週に検査する。また、投与中止時及び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) 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. 甲状腺機能検査**

ベースライン、第12週、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。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。

FT3、FT4、TSH

### 9-5-6. 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 週後（治験薬の最終投与日から 16 週後（Grade3 以上の非血液毒性は 28 週後））までに確認した転帰を記載する。なお、副作用（因果関係が否定できない有害事象）に関しては回復又は軽快と確認されるまで追跡調査を実施する。

- 1) 回復（治験薬初回投与前と同じ程度に戻った場合）
- 2) 軽快（最悪は脱したが、治験薬初回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 週後（治験薬の最終投与日から 16 週後（Grade3 以上の非血液毒性は 28 週後））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、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、実施医療機関の長に報告するとともに、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死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、治験調整委員会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委員会、治験審査委員会、に連絡する。他施設から連絡を受けた場合、自ら治験を実施する者は、必要に応じて治験審査委員会に対策の内容とその理由を連絡する。

## 10-4. 予想される副作用

### 1) 皮膚障害

CCR4 陽性の再発・再燃 ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（試験番号：0761-0501 試験）、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（試験番号：0761-002 試験）、CCR4 陽性の ATL 初発未治療患者を対象とした国内後期第 II 相臨床試験（試験番号：0761-003 試験）、CCR4 陽性の再発・再燃末梢性 T/NK 細胞リンパ腫患者を対象とした国内後期第 II 相臨床試験（試験番号：0761-004）及び CCR4 陽性の再発・難治性 PTCL 患者を対象とした欧州第 II 相臨床試験（試験番号：0761-007）において、重篤な副作用として「発疹」が 7 名、「乾癬」、「全身性皮疹」、「斑状皮疹」、「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「全身紅斑」、「剥脱性発疹」、「中毒性皮疹」が各 1 名に発現した。0761-002 試験実施中に、皮膚科専門医 2 名の出席による皮膚症状症例検討会を開催し助言を求めたところ、「スティーブンス・ジョンソン症候群」はサイトメガロウイルスにより引き起こされた可能性があるが、「スティーブンス・ジョンソン症候群」以外の皮膚症状の有害事象は Mogamulizumab の薬理作用が引き起こしているとの見解であった。これらの皮膚症状は、皮疹発現後に投与を継続してもそれほど重篤な症状とはならず、ステロイド内服でコントロールが可能あるいは自然回復するものもあるため、通常の薬疹ではないと考えられるとの結論を得た。ATL という予後不良な疾患に対して、Mogamulizumab 投与により奏効を認めている点は患者にとって大きなメリットであり、Mogamulizumab による皮膚症状の有害事象はその効果と比較較量すればそれほど有害なものとは思われないとの見解が得られた。しかしながら、Mogamulizumab 投与による皮膚症状発現時には十分な注意と適切な処置を行うとともに、皮

膚症状の状態によっては治験薬投与の延期を考慮し、細菌性感染症の発現にも注意することとする。また、「ポテリジオ®点滴静注 20mg」販売開始（2012年5月29日）から2013年2月28日までに、「中毒性表皮壊死融解症」3名3件、「スティーブンス・ジョンソン症候群」3名3件が報告された。内1名は敗血症を併発し死亡に至ったことから、「中毒性表皮壊死融解症」及び「スティーブンス・ジョンソン症候群」を含む重度の皮膚障害について2012年12月4日に添付文書の使用上の注意を改訂した。

#### 2) 注入に伴う反応/サイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群

0761-0501 試験及び0761-002 試験の結果、Mogamulizumab は他の抗体医薬と同様、投与時（特に1回目）に「発熱」、「悪寒」、「頻脈」等を主徴とする「注入に伴う反応」が高頻度に認められた〔全体の発現率86%（37/43名）、うちGrade 3以上は2%（1/43名）〕。また、0761-0501 試験では「サイトカイン放出症候群」が1名に認められた。原疾患の悪化により有害事象の追跡不要と判断された被験者以外、いずれの事象も自然経過又は薬剤等の適切な処置により回復が確認されたが、これらの症状を軽減させるため、Mogamulizumab 投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤による予防投与を行うほか、症状が発現した際には適切な処置（輸液療法、酸素吸入、ステロイド処方等）を行うこととする。

また、0761-002 試験において、「腫瘍崩壊症候群」が1名（Grade 3）に発現した。「ポテリジオ®点滴静注 20mg」の市販直後調査（2012年5月29日～2012年11月28日）では、「腫瘍崩壊症候群」による死亡例が1名報告された。以上より、急激な腫瘍細胞破壊によるTLS発症への十分な注意が必要である。

#### 3) 血液毒性（リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少）

0761-0501 試験及び0761-002 試験において高頻度に認められた有害事象として、「リンパ球数減少」〔全体の発現率95%（41/43名）、うちGrade 3以上は70%（30/43名）〕、「好中球数減少」〔全体の発現率56%（24/43名）、うちGrade 3以上は19%（8/43名）〕、「白血球数減少」〔全体の発現率65%（28/43名）、うちGrade 3以上は23%（10/43名）〕又は「血小板数減少」〔全体の発現率53%（23/43名）、うちGrade 3以上は12%（5/43名）〕等の血球数減少の発現が挙げられる。原疾患の悪化及び他院転院等により有害事象の追跡不要と判断された被験者以外、いずれの事象も自然経過、G-CSF 処方又は血小板輸血の適切な処置により回復が確認された。なお、0761-0501 試験では一部の被験者に血小板機能検査（β-トロンボグロブリン及び血小板第4因子）が実施されたが、Grade 2の血小板減少が認められた1名のβ-トロンボグロブリン及び血小板第4因子においても異常値は認められなかった。

以上より、血液毒性発現の際には必要に応じ適切な処置を行うこととする。

#### 4) B型肝炎ウイルス再活性化による肝炎及び劇症肝炎

Mogamulizumab 再投与を実施した1名において、「B型肝炎」の発現が認められた。当該患者は治験参加前からHBc抗体が陽性であったことが判明し、Mogamulizumab はB型肝炎ウイルスを再活性化させ、B型肝炎の発現に関与した可能性が否定できないと考えられた。

以上より、治験登録時の検査においてHBs抗原陽性若しくはHBV-DNAが検出された被験者は対象から除外し、HBc抗体又はHBs抗体が陽性と判定された被験者に対しては、治験期間中及び治験終了後の適切な時期にHBV-DNAの検査を実施するとともに、ウイルスの再活性化が確認された場合には、適切な処置（抗ウイルス薬処方）を行うこととした。

また、「ポテリジオ®点滴静注 20mg」販売開始（2012年5月29日）から2013年2月28日までに、B型肝炎ウイルス再活性化後に劇症肝炎を発現し、死亡に至った患者が1名報告された。

当該患者は慢性肝炎を合併するATL患者であり、化学療法後にHBs抗原陽性となり、HBV-DNA高値が認められた。エンテカビル併用にて本剤の投与を開始し、本剤3回目投与日の検査では肝酵素に顕著な異常は認められなかったが、本剤4回目投与のため来院した際に倦怠感と肝酵素の急激な上昇が認められた。

B型肝炎ウイルスは本剤投与前に実施された化学療法により既に活性化されていたと考えられるが、本剤がB型肝炎ウイルスの更なる活性化に関与した可能性は否定できないと考えられる。このため、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを随時行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこととする。

## 5) 感染症

国内外における「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象のうち、Mogamulizumabとの因果関係が否定されなかった事象として、「肺炎」及び「サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎」各2名、「口腔カンジダ症」、「感染」、「サイトメガロウイルス感染」、「サイトメガロウイルス性肺炎」、「ウイルス性脳炎」、「ヘルペス性食道炎」、「帯状疱疹」及び「B型肝炎」各1名が報告されている。

また、「ポテリジオ®点滴静注 20mg」の市販直後調査（2012年5月29日～2012年11月28日）では、「サイトメガロウイルス感染」による死亡例が1名報告された。

以上より、感染症への十分な注意が必要であり、更に、必要に応じ、感染予防（抗結核薬、ST合剤、抗真菌剤等）の適切な処置を行うこととする。

## 10-5. 副作用発現時の対処

### 10-5-1. 注入に伴う反応

注入に伴う反応が認められた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮し、速やかに症状に応じた適切な処置を行う。

### 10-5-2. 皮膚障害

本剤投与開始時より皮膚科医と連携の上、皮膚障害があらわれた場合は適切な処置を行う。

短期間で症状が急速に進行し重症化する恐れがあるため、皮膚障害発現早期から副腎皮質ステロイド剤を十分量使用する等、適切な処置を行う。副腎皮質ステロイド剤の投与については、Grade 2の段階から内服を考慮する。特に、粘膜障害を伴う場合や症状が進行中の場合は、投与初期から十分量（プレドニゾン換算で1mg/kg）を用いることが望ましく、場合によってステロイドパルス療法を実施する。

合併症が認められる場合は、合併症の対策をとりながら皮膚障害の対処を実施する。

皮膚障害が進行中の場合は、状態が落ち着くまで本剤の投与を延期する。

Grade 2以下で、中等量（プレドニゾン換算で0.5mg/kg）以下の副腎皮質ステロイド剤で皮膚障害をコントロールできている場合に限り、本剤の投与は延期せず継続を考慮する。

Grade 3以上の皮膚障害が発現した場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。

本剤による皮膚障害は、四肢等の見える部分だけでなく、背部や胸部、衣類に隠れて見えない部分にあらわれることがあるため、全身の皮膚の状態を観察する。また、中毒性表皮壊死融解症及びスティーブンス・ジョンソン症候群では一般的に粘膜症状を有し、また粘膜症状が先行する場合もあるため、眼、口腔内、肛門、外陰部等の皮膚粘膜移行部も確認する。

重度の皮膚障害が本剤投与中だけでなく投与終了後数週間以降もあらわれることが報告されているため、投与終了後も継続して患者の全身の皮膚の状態を定期的に観察する。

なお、Grade 毎に推奨する対処法を付録 1 に示す。

### 10-5-3. B 型肝炎ウイルスによる肝炎

異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与する等、適切な処置を行う。

### 10-5-4. 腫瘍崩壊症候群

異常が認められた場合は直ちに本剤の投与を中断し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する。

### 10-5-5. 血液毒性・肝機能障害

異常が認められた場合は、本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行う。

## 10-6. 妊娠が確認された場合の措置

被験者が妊娠した場合には、治験責任医師等は直ちに治験薬の投与を中止し、別途定める「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従い治験調整委員会に報告する。治験調整委員会は、速やかに治験薬提供者に報告する。治験薬が避妊薬の効果を妨げたと疑われる場合以外は、妊娠そのものを有害事象とはみなさない。ただし、全ての妊娠について（被験者が治験を中止した場合を含む）、妊娠の転帰（自然流産、人工中絶、正常分娩又は先天性異常を伴う分娩）を追跡調査し、記録を残す。先天性異常、先天性欠損、及び自然流産は、重篤な有害事象として報告しなければならない。合併症を伴わない人工中絶は、有害事象として扱わない。妊娠の転帰は全て治験調整委員会へ報告し、治験調整委員会は、治験薬提供者に提出する。

## 10-7. 過量投与を行った場合の措置

被験者に対して過量投与を行った場合、別途定める「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従い治験調整委員会に報告する。治験調整委員会は、速やかに治験薬提供者に報告する。

## 11. 統計解析

### 11-1. 解析対象集団

#### 1) 安全性解析対象集団

第 I a 相部及び第 I b 相部それぞれについて、以下の条件を全て満たす被験者の集団とする。

(1) 適切にインフォームド・コンセントが得られていない等の重大な GCP 不遵守例に該当しな

い被験者

(2) 治験薬の投与を1回でも受けた被験者

2) 有効性解析対象集団 (Full Analysis Set)

第 I a 相部及び第 I b 相部それぞれについて、以下の条件を全て満たす被験者の集団とする。

(1) 適切にインフォームド・コンセントが得られていない等の重大な GCP 不遵守例に該当しない被験者

(2) 治験薬の投与を1回でも受けた被験者

(3) 治験薬投与後に評価データを有する被験者

3) 薬物動態解析対象集団

安全性解析対象集団のうち、第 I a 相部の被験者とする。

### 11-2. 被験者の取扱い基準

1) 不適格例

選択基準に違反する症例、除外基準に抵触する症例を不適格例とする。

2) GCP 不遵守例

適切にインフォームド・コンセントが得られていない等の GCP 不遵守例に該当する被験者を GCP 不遵守例とする。

3) 中止・脱落例

同意撤回や有害事象発現及びその他治験責任医師等の判断で治験を中止した被験者を中止例とする。また、治験と直接関係のない理由により、来院しなくなった被験者等を脱落例とする。なお、治験薬を8回以上投与した被験者については、中止・脱落例として取り扱わない。

4) 処置違反・評価データ不完備例

用法・用量違反、併用薬違反等を処置違反例、評価データ不完備の被験者等を評価データ不完備例とする。

5) その他の問題症例

1)～4) 以外の予測されなかった問題症例については治験調整委員会が必要に応じて自ら治験を実施する者及び統計解析専門家と検討し、統計解析上の取扱いを決定する。なお、この取扱いの結果に及ぼす影響については総括報告書で報告する。

### 11-3. データの取扱い基準

治験実施計画書に規定した観察、検査日と実際の観察、検査日との間にズレがある場合、各項目は以下の基準内に測定された場合のみ採用とする。なお、日数は規定の予定来院日を0日とする。

1) PS

評価時期	ベースライン	投与日	9 週	12 週	維持投与時	投与中止時 治験中止時
採用幅	投与開始 28 日以内*	投与日投与前	8 回投与後 4～10 日	8 回投与後 25～31 日	投与日投与前	中止決定日 +14 日以内

\*：登録日と同一曜日は可

## 2) 体重

評価時期	ベースライン	投与日	9週	12週	維持投与時	投与中止時 治験中止時
採用幅	1週投与日-3日 ～ 1週投与日投与前	投与日-3日 ～ 投与日投与前	8回投与後 4～10日	8回投与後 25～31日	投与日-3日～ 投与日投与前	中止決定日 +14日以内

## 3) バイタル

評価時期	ベース ライン	投与日 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、1時間 **	9週	12週	投与中止時 治験中止時
採用幅	投与開始 28日以内*	投与前	±10分以内	+10分 以内	±10分以内	8回投与後 4～10日	8回投与後 25～31日	中止決定日 +14日以内

\*：登録日と同一曜日とは可

\*\*：維持投与時を含む

## 4) 一般血液検査（採血日）

評価時期	ベースライン	投与日	9週	12週	維持投与時	投与中止時 治験中止時	最終投与後 12週
採用幅	1週投与日 -3日～ 1週投与日 投与前	投与日-3日 ～ 投与日投与前	8回投与後 4～10日	8回投与後 25～31日	投与日-3日 ～ 投与日投与前	中止決定日 +14日以内	規定来院日 +14日以内

## 5) 甲状腺機能検査（採血日）

評価時期	ベースライン	12週	投与中止時 治験中止時
採用幅	1週投与日-3日 ～ 1週投与日投与前	8回投与後 25～31日	中止決定日 +14日以内

## 6) 腫瘍マーカー（採血日）

評価時期	ベースライン	12週	13週～ (12週又は9回目規定来院日 より12週毎に実施)	投与中止時 治験中止時
採用幅	投与開始 3日以内	規定来院日 ±3日以内	規定来院日 ±14日以内	中止決定日 ±14日以内

## 7) 尿検査

評価時期	ベースライン	2週	12週	維持投与時 (12週毎に実施)	投与中止時 治験中止時
採用幅	投与開始 3日以内	投与日-3日～ 投与日投与前	8回投与後 25～31日	投与日-3日～ 投与日投与前	中止決定日 +14日以内

## 8) CT又はMRI

評価時期	ベースライン	12週～	治験中止時
採用幅	投与開始 28日以内	規定来院日 ±14日以内	中止決定日±14日以内

9) 抗原特異的抗体免疫反応検査（採血日）

評価時期	ベースライン	5回目投与日	9週	13週～ (12週又は9回目規定来院日より4週毎に実施)	投与中止時 治験中止時
採用幅	投与開始 3日以内	投与日-3日～ 投与日投与前	8回投与後 4～10日	規定来院日 -13日～+14日	中止決定日 ±14日以内

10) 制御性 T 細胞検査（採血日）

評価時期	ベースライン	5回目投与日	9週	13週～ (12週又は9回目規定来院日より4週毎に実施)	投与中止時 治験中止時
採用幅	投与開始 3日以内	投与日-3日～ 投与日投与前	8回投与後 4～10日	規定来院日 -13日～+14日	中止決定日 ±14日以内

11) 薬物動態（採血日時）

評価時期	投与日 投与前	投与終了時	投与終了後 24～72時間	投与終了後 7日	投与終了後 14～28日
採用幅	-1時間以内	+10分以内	±1時間以内	±5時間以内	規定来院日 ±1日以内

12) 免疫増強効果検査（採血日）

評価時期	ベースライン	5、7回目投与日	9週	12週	13週～ (12週又は9回目規定来院日より4週毎に実施)	投与中止時 治験中止時
採用幅	投与開始 14日以内	投与日-3日～ 投与日投与前	8回投与後 4～10日	8回投与後 25～31日	規定来院日 -13日～+14日	中止決定日 ±14日以内

13) 遺伝子解析（採血日）

評価時期	ベースライン
採用幅	投与開始 14日以内

11-4. 解析項目・方法

詳細な解析方法については別途作成する「統計解析計画書」及び「薬物動態解析計画書」に記載し、以下に解析の概要を示す。

1) 安全性

(1) DLT 発現例数

第 I a 相部の投与群毎の DLT 発現例数と発現割合を示す。

(2) 有害事象及び副作用の発現状況

第 I a 相部及び第 I b 相部において発現した有害事象を一覧表にまとめる。全ての有害事象及び副作用は MedDRA の基本語と器官別大分類別に集計した各投与群毎の発現例数と発現割合を示す。

(3) 遺伝子解析

必要に応じて探索的に検討する。

## 2) 有効性

- (1) 制御性 T 細胞除去効果  
投与群毎に要約統計量を算出する。
- (2) 抗原特異的抗体免疫反応  
投与群毎に探索的に検討する。
- (3) 抗腫瘍効果  
投与群毎に奏効症例数と奏効例の割合（奏効率）を示す。
- (4) 無増悪生存期間（PFS）  
無増悪生存期間は、Kaplan-Meier 法を用いて計算する。
- (5) 全生存期間（OS）  
全生存期間は、Kaplan-Meier 法を用いて計算する。
- (6) 免疫増強効果  
必要に応じて探索的に検討する。
- (7) 遺伝子解析  
必要に応じて探索的に検討する。

また、制御性 T 細胞除去効果と抗腫瘍効果、抗原特異的抗体免疫反応等の関連について探索的に検討する。

## 3) 薬物動態

### (1) 血漿中 Mogamulizumab 濃度

Mogamulizumab の血漿中濃度は一覧とし、投与量毎の記述的統計量を示す。  
Mogamulizumab の血漿中濃度推移は、実数及び対数スケールによって、採血時間に対する被験者個々のデータ及び平均値（+標準偏差）をグラフ化する。

### (2) Mogamulizumab 薬物動態パラメータ

「8-3-1 主要評価項目の定義 1) 第 I a 相部 (2) 薬物動態」に示した各被験者の薬物動態パラメータを算出し、投与量毎の記述的統計量を算出する。

## 12. ゲノム・遺伝子解析の実施

### 12-1. 目的

適切な同意に基づき被験者から採取した試料を用いて、治験薬の有効性、安全性等を探索的且つ基礎的に検討することを目的とし、「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 (8) 遺伝子解析（任意）」に示すゲノム・遺伝子解析を実施する。

### 12-2. 試料の取り扱い

ゲノム・遺伝子解析に用いる試料については、「9-1. 治験スケジュール」に従って採取する血液とする。

被験者から採取した試料を検査機関（別冊 1「治験実施体制」参照）に送付する際は、その匿名性を確保するために、被験者の特定は全て被験者識別コードのみで行う。

試料については、所定の検査機関にて、治験調整委員会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、実施医療機関へ試料を廃棄した旨を文書で報告する。

なお、ゲノム・遺伝子解析を実施する検査機関が試料を保存している検査機関と異なる場合は、試料の送付について手順を定め、その手順に従って行うこととする。試料の保管に関しては、治験調整委員会からの要請があるまで適切な条件で厳重に保存し、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、ゲノム・遺伝子解析を実施する検査機関の規定に従い適切に廃棄し、実施医療機関へ文書で報告する。

### 12-3. 解析方法

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。

### 12-4. 試料提供に関する同意について

ゲノム・遺伝子解析に用いる試料の使用に関して、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。その際の留意事項について「5-3. 同意に関する留意事項」に示す。治験の参加に関して同意撤回の申し出があった場合においても、その時点までに採取された試料については、原則としてゲノム・遺伝子解析に利用できるものとし、ゲノム・遺伝子解析を目的とした試料の使用について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。ゲノム・遺伝子解析を目的とした試料の使用について被験者より文書での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試料及び結果については、匿名性を確保した上で廃棄し、その旨を実施医療機関を介して当該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等で公表されていた場合等は、廃棄できないものとする。

### 12-5. 被験者への情報の開示

被験者から採取した試料を用いて実施されるゲノム・遺伝子解析の方法及び結果（以下、治験情報という）に関して、被験者が希望した場合は治験情報を開示する。なお、治験情報の開示については、被験者より文書にて開示請求があった場合に限り、実施医療機関を介して被験者へ治験情報を開示する。

## 13. 治験実施計画書の遵守及び逸脱、変更ならびに改訂

治験責任医師等は、治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行わない。

治験責任医師等は、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない事情のために、治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。その

際には、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由ならびに治験実施計画書の改訂が適切である場合にはその案を可能な限り早急に実施医療機関の長、治験審査委員会に提出してその承認を得る。

自ら治験を実施する者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、治験実施計画書を改訂しなければならない。

## 14. 治験の中止と終了

### 14-1. 個々の被験者に対する中止規定又は中止基準

#### 14-1-1. 個々の被験者に対する治験薬の投与中止基準

「7-7-3. 投与中止基準」に該当した場合は直ちに治験薬の投与を中止し、治験責任医師等は適切な処置を実施し、中止時の臨床症状を観察し、一般臨床検査を行う。さらに、中止日、中止理由、中止後の処置及び経過等を症例報告書に記入する。来院予定日に来院せず、治験薬の投与が出来なくなった場合には、治験責任医師等はその理由とその後の経過について、電話又は封書等で追跡調査を行い、患者の状況を確認し、その内容を症例報告書に記入する。

#### 14-1-2. 個々の被験者に対する治験の中止基準

以下の基準に該当した場合は治験薬の投与を中止するだけでなく、治験に係る評価も中止する。

- 1) 同意を撤回した場合
- 2) 被験者が死亡した場合
- 3) 来院予定日に来院せず、治験の継続ができなくなった場合
- 4) その他、治験の継続が適当でないとして治験責任医師等が判断した場合

#### 14-1-3. 実施医療機関での中止又は中断

自ら治験を実施する者は、実施医療機関が GCP 省令及び治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由による場合を除く）には、治験調整委員会にその旨を事前に通知した上で、当該実施医療機関における治験を中止する。自ら治験を実施する者は、治験を中断し、又は中止する場合には、速やかにその旨及びその理由を実施医療機関の長及び治験調整委員会事務局を通じて治験調整委員会に文書で詳細に報告する。治験調整委員会は、治験調整委員会事務局を通じて、他の実施医療機関の自ら治験を実施する者に速やかにその旨及びその理由を通知する。また、不遵守のため治験を中止した場合には、自ら治験を実施する者は規制当局に速やかに報告する。

実施医療機関の長は、自ら治験を実施する者から、治験を中断し、若しくは中止する旨を報告してきた場合は、治験審査委員会に対し速やかに文書で通知し、詳細に説明する。

### 14-2. 治験の一部及び全体の中断、又は中止規定

#### 1) 治験の一部中止

自ら治験を実施する者は被験者の安全性に影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又は治験

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は、治験調整委員会と協議のうえ、治験の一部の中断、又は中止を検討する。

自ら治験を実施する者は治験の一部の中断、又は中止を決定した場合は、速やかにその旨及びその理由を実施医療機関の長、及び治験調整委員会事務局を通じて治験調整委員会に文書で詳細に報告する。また、規制当局に対してその旨及びその理由を通知するものとする。

## 2) 治験全体の中止

自ら治験を実施する者は被験者の安全性に影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又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は、治験調整委員会と協議のうえ、治験全体の中断、又は中止を検討する。

### 14-3. 治験の終了

最終症例の投与開始から1年後もしくは治験薬の最終投与24週後のいずれか遅い時点をもって治験終了とする。

治験責任医師等は治験終了後、実施医療機関の長に治験が終了した旨を文書で通知し、治験結果の概要を文書で報告する。

## 15. 症例報告書等の記入と提出

### 15-1. 提出資料

治験責任医師は、以下の資料をデータセンターに提出する。なお、登録割付された全症例を対象とする。

- 1) 臨床検査の基準値一覧
- 2) 署名印影一覧表

症例報告書の作成、変更、修正を行う治験責任医師、治験分担医師及び必要に応じ治験協力者の署名と印影を示した文書。

- 3) 症例報告書
- 4) DCF (Data Clarification Form)
- 5) 原資料との矛盾を説明した記録

症例報告書中のデータが原資料と何らかの矛盾がある場合、治験責任医師がその理由を説明した文書。

- 6) 緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱記録（写し）

被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合、その旨及びその理由を記載した文書。

### 15-2. 様式と提出期限

症例報告書（CRF）は、治験責任医師等が適切な時期に記載し、速やかにデータセンターに提出する。

### 15-3. 記入方法

記載はペンにより行い、訂正時は、訂正日を記し、訂正者が署名、又は捺印する。重大な変更の場合はその理由を記載する。

### 15-4. 症例報告書の作成及び送付

治験責任医師等は、症例報告書に必要な内容を記入する。原本は、治験調整委員会が保管する。治験責任医師は、原本のコピーを作成し保管する。

### 15-5. 症例報告書の変更又は修正

症例報告書の変更又は修正は、別途定める「症例報告書の作成、変更又は修正に関する手順書」に従い、下記の通り行う。

- 1) 変更又は修正の際には、当初の記載がわかるように修正液等は使用せず、該当部分を二重線で消し、該当部分のすぐ近くに正しい事項を記入し、変更又は修正を行った日付を併記の上、捺印又は署名する。
- 2) 重大な変更又は修正については、その理由を併記する。
- 3) 捺印する際には、署名印影一覧表と同一のものを用いる。

### 15-6. Data Clarification Form(DCF)の発行・提出等

データセンターが症例報告書に関する疑義事項について治験責任医師に問い合わせを行う場合には、DCF を治験責任医師に発行する。治験責任医師は、DCF が発行された場合、速やかに DCF の回答を作成し、確認日、記名捺印又は署名した上で、データセンターに提出する。また、症例報告書の変更又は修正が必要な場合には、その項目毎に変更又は修正後のデータが明確になるように DCF に記載する。なお、治験分担医師が回答を作成した場合には、治験責任医師は記入内容を点検し、問題がないことを確認した上で、確認日を記入し、記名捺印又は署名し、データセンターに提出する。また、治験責任医師は提出した DCF の写しを保存する。

### 15-7. 症例報告書と診療録等の原資料に矛盾がある場合

治験責任医師は症例報告書の記載内容の中で、診療録等の原資料との何らかの矛盾がある場合には、その理由を説明する記録として「原資料との矛盾を説明した記録」を作成する。治験責任医師は作成した「原資料との矛盾を説明した記録」をデータセンターに提出し、その写しを保存する。

### 15-8. 症例報告書及びデータの取扱い

実施医療機関は、症例報告書又は検査報告書、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写等がないように行う。

## 16. 原資料の閲覧に関する事項

自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長は、保管義務のある記録等の調査・確認のためモ