

固形がんに対する抗CCR4抗体療法第Ia/Ib相医師主導治験

分担研究課題:免疫担当細胞の癌組織内浸潤様式の臓器別特性

研究分担者 佐藤 永一 東京医科大学 医学総合研究所 准教授

研究要旨

諸臓器の固形癌で、原発巣に浸潤する免疫担当細胞の浸潤を評価した。臓器ごとに浸潤する免疫担当細胞の構成には著しい相違があり、また同種の癌でも先行する化学療法によって局所の免疫反応に変化が生じることが明らかにされた。卵巣癌を用いた解析によって、抗腫瘍免疫は抗原特異的な免疫反応によって担われており、癌細胞によるHLA class Iや抗原の発現、樹状細胞の局所への浸潤が必要となることを明らかにした。

免疫治療の治療適応決定には標的とする臓器、組織型に固有の免疫学的な環境を評価する基準が必要であり、標的とする癌腫ごとの細分化された基準を今後確定する必要がある。

A. 研究目的

種々の固形癌で、細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)浸潤の多寡が、患者の生命予後や化学療法等の効果に影響を与えることが報告されている。

CTLによる免疫反応は抗原特異的であり、全身免疫の成立によって発揮されるものと考えられるが、諸臓器の癌ではそれぞれ固有の組織構造が作られており、局所での免疫学的な環境が異なっているものと想定される。

本分担研究では、代表的な臓器の癌組織で免疫担当細胞の浸潤様式の差異を検討した。

また卵巣癌を用いて、癌精巣抗原やHLA class Iの発現、未熟樹状細胞の浸潤数によって症例を層別化し、免疫学的な環境の差がCTL浸潤と予後の相関に影響を与えるか否かを検討した。

B. 研究方法

1) 臓器別の免疫担当細胞浸潤様式の解析

東京医科大学病院にて切除され、ホルマリン固定・パラフィン包埋標本として保存されている肺腺癌(粘液非産生性)20例、肺扁平上皮癌20例、悪性黒色腫16例、食道扁平上皮癌19例(うち術前化学療法施行例が10例)を用いて、免疫組織化学を行い、CD8陽性リンパ球(CTL)、

CCR4陽性リンパ球、PD1陽性リンパ球の高倍率3視野あたりの浸潤数を計測した。また癌細胞でのPDL-1の発現率も同時に評価した。

2) 卵巣癌の層別化解析

188例の卵巣癌組織を用いて腫瘍精巣抗原NY-ESO-1、HLA class Iのがん細胞での発現、CD8陽性CTLの浸潤、CD1a陽性未熟樹状細胞の浸潤を免疫組織化学によって評価した。

C. 研究結果

癌組織内の免疫担当細胞の分布について、下記1)~5)が明らかになった。

1) CD8陽性CTLの浸潤数は、悪性黒色腫では他臓器の癌と比較して著しく少なかった。

2) CCR4陽性細胞の浸潤数は、間質では肺扁平上皮癌で他臓器の癌腫よりも多かった。

3) 術前化学療法を施行した食道癌では、非施行群に比較して、CCR4陽性細胞の浸潤数が明らかに少なかった。

4) PD-1陽性細胞の浸潤数は、悪性黒色腫では他の癌腫に比較して著しく低かった。

5) 腫瘍細胞によるPD-L1の発現は悪性黒色腫で明らかに発現率が低かった。

卵巣癌の層別化解析で下記6)~8)が見出された。

6) 漿液性腺癌では、CD8陽性CTLの浸潤が多いほど予後が良いが、他の組織型ではCTL浸潤の多寡と予後は相関しない。

7) 癌細胞によるHLA class IやNY-ESO-1 の発現率が高いとCTL の浸潤が多いほど予後が良いが、HLA class IやNY-ESO-1の発現率が低い群ではCTL 浸潤数は予後と相関しない。

8) 未熟樹状細胞の浸潤数が多い群では、CTL浸潤が多いほど予後が良いが、未熟樹状細胞の浸潤に乏しい群では、CTL 浸潤数と予後は相関しない。

#### D. 考察

癌腫ごとに特有の免疫学的な環境が形成されていることが明らかにされた。食道扁平上皮癌で見出されたように、術前の化学療法によって、原発巣に浸潤する免疫担当細胞の構成が異なることも見出された。

興味深いことに抗PD-1 治療が奏功するとされる悪性黒色腫では、局所に浸潤するPD-1陽性リンパ球は他臓器の癌腫よりも少なく、また腫瘍細胞によるPD-L1 の発現も低かった。抗PD-1治療の奏功群と非奏功群の比較や、所属リンパ節の環境を考慮した解析を今後進めることが必要である。

卵巣癌の層別化解析の結果からは、抗腫瘍性の免疫反応は、樹状細胞やHLA class I, 腫瘍抗原を介した、抗原特異的な免疫反応であることが追認された。免疫治療の適応に直結する、重要な基礎情報といえる。

#### E. 結論

固形癌では臓器別、組織型別に固有の免疫環境が形成されている。CTL による細胞傷害性反応が抗腫瘍免疫反応の中心にあることは確かであるが、免疫治療を前提として、固形癌の免疫環境を組織学的な手法を用いて的確に評価するには、付随・修飾する免疫担当細胞の浸潤や、臓器固有の環境を考慮した細分化された基準が必要となる。

#### G. 研究発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### III. 別添文書

進行又は再発固形がん患者に対する Mogamulizumab の  
第 Ia/Ib 相多施設共同医師主導治験

治験実施計画書

治験実施計画書番号：KW0761-IIT-01  
版 数：第 6.0 版  
作 成 年 月 日：2015 年 2 月 23 日作成

### **秘密の保全に関する記述**

本治験実施計画書は、治験実施医療機関の長、治験分担医師、治験協力者、治験薬管理者及び治験審査委員会等の本治験の関係者にのみ提供されるものです。本治験実施計画書の記載内容については、第三者に漏洩することなく秘密情報としてお取り扱い頂きますようお願い致します。

## 治験実施計画書の要約

### 1. 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。

### 2. 評価項目

#### 2-1. 主要評価項目

##### 2-1-1. 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

##### 2-1-2. 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

#### 2-2. 副次的評価項目

##### 2-2-1. 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）

##### 2-2-2. 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

### 3. 対象

進行又は再発固形がん患者

#### 3-1. 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/ $\mu$ L 以上
ヘモグロビン値：	8.0g/dL 以上
血小板数：	75,000/ $\mu$ 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).）<sup>12)</sup>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

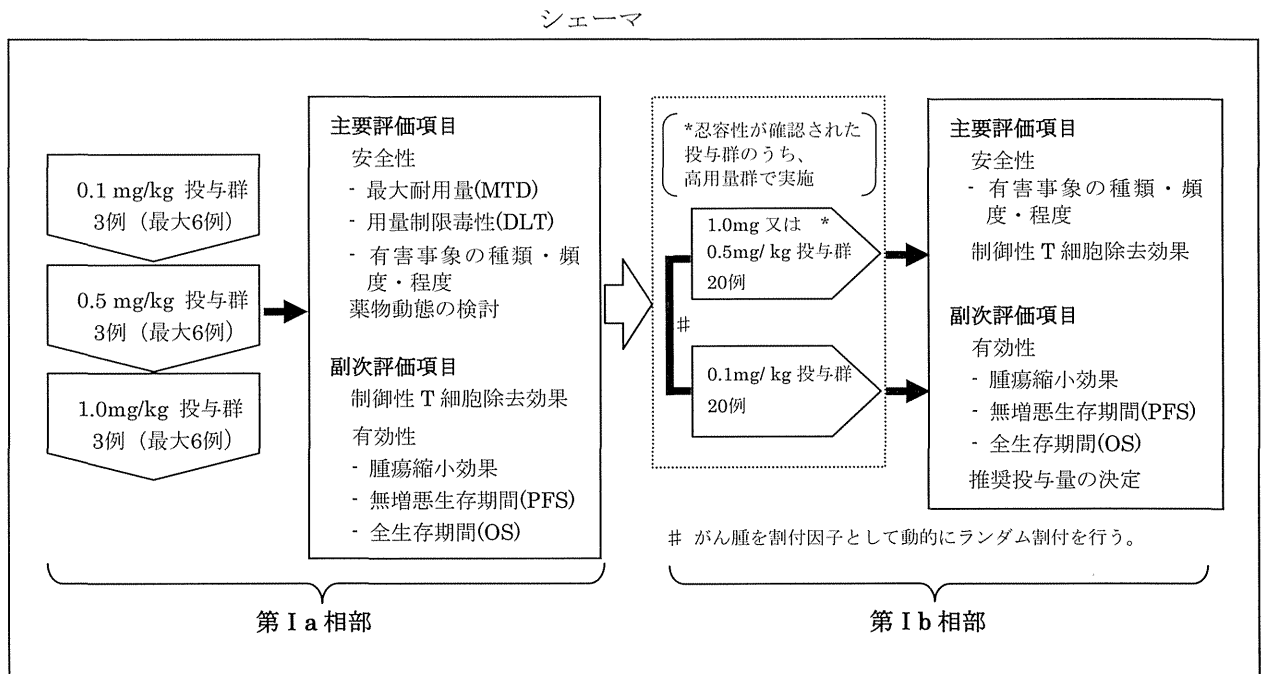
### 3-2. 被験者の除外基準

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/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、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 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 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～2016 年 3 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 <sub>0-7d</sub>	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-cyclobutanedicarbonylato)-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 <sub>max</sub>	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 <sub>trough</sub>	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- $\gamma$	Interferon-gamma	インターフェロン- $\gamma$
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学
LDH	Lactase 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- $\alpha$
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