

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關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⁾。

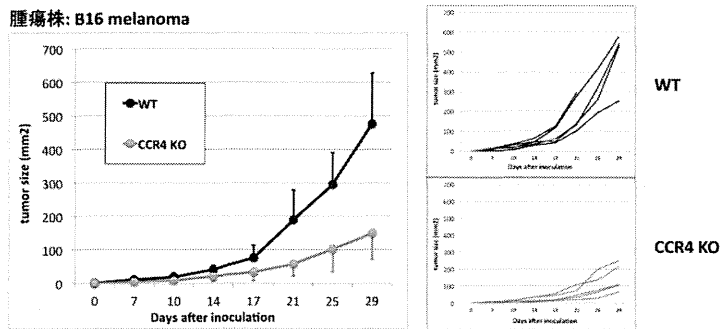


図 悪性黒色腫瘍はCCR4ノックアウトマウスで腫瘍増殖が阻害される
悪性黒色腫瘍(B16 melanoma)を野生型マウスとCCR4ノックアウトマウスに接種し、腫瘍増殖を検討した

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 (<5.0mg/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 Mogamulizumab 8 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。

[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、治験協力者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たとき（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 バ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、注射用蒸留水を含む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 バイアルに 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。

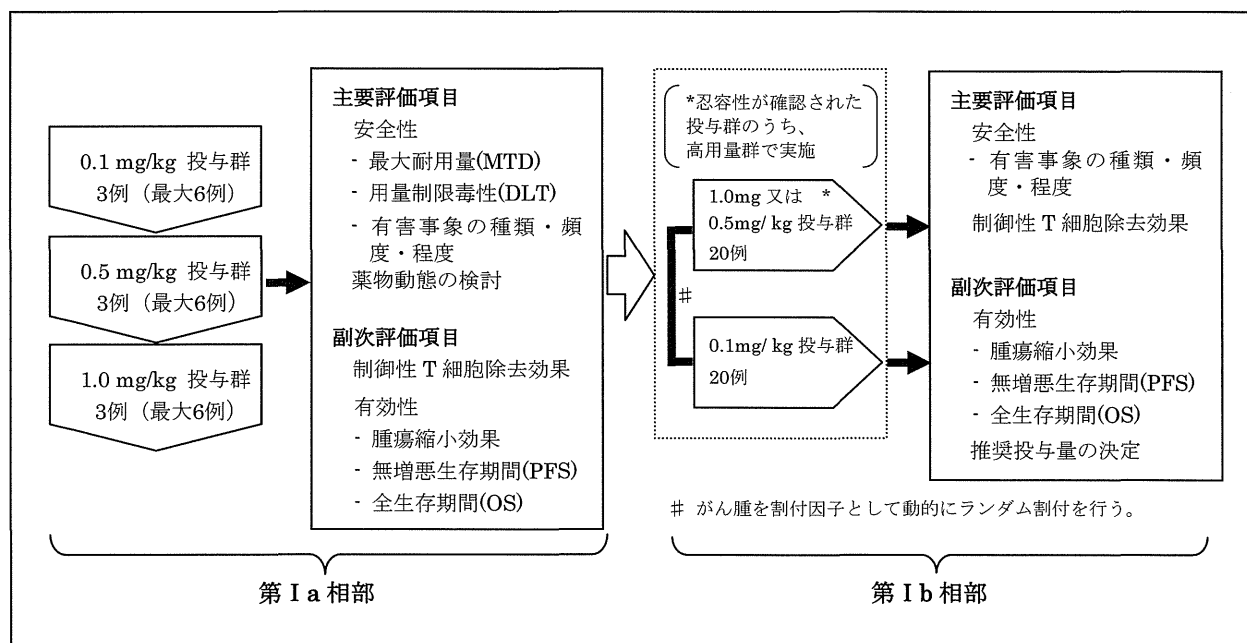
<用量設定根拠>

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Ia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Ib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Ia相部で0.5mg/kgがMTDの場合、0.1mg/kg1群)で実施。各群20例となるように登録。

7-2. 第Ia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～2016 年 3 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。