

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) と異なる箇所を下線を示す）。

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 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Ia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週間後までとする。ただし、Grade3以上の非血液毒性に関しては24週間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、以下の場合には、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 -トロノ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 -トロノ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」、「带状疱疹」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 |