

抗腫瘍免疫応答増強の可能性 がん分子標的治療 2014;12:84-88.

8. 島津 裕、西川博嘉: 制御性 T 細胞によるがん抗原特異的 T 細胞の抑制 癌と化学療法 2014;41:1057-1061
9. 長瀬博次、西塔拓郎、和田 尚、西川博嘉: 抑制性 T 細胞の同定と機能評価 Surgery Frontier 2014;21:70-75
10. 杉山大介、西川博嘉: 成人 T 細胞白血病に対する免疫療法 血液フロンティア 2014;63-69
11. 西川博嘉: 制御性 T 細胞とがん免疫療法 臨床血液 2014;55:475-481
12. 西川博嘉、坂口志文: ヒト制御性 T 細胞の解析 医学のあゆみ 2015.252.69-74
13. 西川博嘉: Visual View がん免疫療法のメカニズム Immuno-Oncology Frontier 2015.1.10-13
14. 和田 尚: 抗 PD-1 抗体の泌尿器科疾患、消化器疾患への応用。最新医学 70(3): 421-427 2015
15. 柴川伸吾、鶴殿平一郎: T 細胞の免疫疲弊と免疫チェックポイント分子、最新医学 70 巻 3 号: 62-68, 2014.
16. 和田 尚、中山睿一、免疫バイオマーカーと抗腫瘍効果、実験医学 増刊 腫瘍免疫学とがん免疫療法、羊土社、31(12): 204-208, 2013.
17. 和田 尚、中山睿一、「がん患者における免疫モニタリング—評価法と国際標準化」、週刊 医学のあゆみ がんの免疫制御—研究と臨床の最前線、医歯薬出版株式会社、244(9): 871-877, 2013.
18. 前田優香、西川博嘉: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫における免疫応答 臨床免疫・アレルギー科、59:367-376 2013
19. 杉山大介、西川博嘉: 免疫抑制の克服による抗腫瘍免疫応答増強の可能性 医学のあゆみ、244:800-807 2013
20. 西塔拓郎、西川博嘉: Tregs 制御による抗腫瘍免疫応答増強の可能性 医学のあゆみ、246: 913-920 2013
21. 西岡めぐみ、西川博嘉: 制御性 T 細胞による抗腫瘍免疫抑制 —そのコントロールに

よる効果的ながん免疫療法の可能性 実験医学 31, 1864-1872 2013

22. 和田 尚、中山睿一、「がん患者における免疫モニタリング—評価法と国際標準化」、週刊 医学のあゆみ がんの免疫制御—研究と臨床の最前線、医歯薬出版株式会社、244(9): 871-877, 2013.
23. 和田 尚、中山睿一、解説「腫瘍による制御性 T 細胞の浸潤誘導」、月刊 臨床免疫・アレルギー科、科学評論社、59(2): 253-258, 2013.
24. 西川博嘉、坂口志文; 制御性 T 細胞の臨床応用への展望 炎症と免疫 21: 66-72 2013
25. 西川博嘉、坂口志文; ヒトにおける制御性 T 細胞と関連疾患 感染・炎症・免疫 42 20-27 2012
26. 和田 尚、土岐祐一郎、中山睿一、特論「免疫増強・制御モニタリングとがんワクチン」、日本臨床 特集 固形がんの免疫・抗体療—基礎研究の進歩と臨床応用—、日本臨床社、70(12): 2183-2188, 2012.
27. 藤原義之、岸健太郎、本告正明、矢野雅彦、石川治、岡田かおる、益澤徹、森正樹、土岐祐一郎、吉田浩二、角田卓也、中村祐輔 "特集 消化器がんにおけるがんワクチン療法 胃がんに対するがんペプチドワクチン療法 G.I.Research 20(2) : 30120-37127 2012

2. 学会発表 (総括研究者のみ)

海外

1. Ryuzo Ueda (講演) : CCR4: Novel targets for Adult T-cell leukemia (ATL) and cancer immunotherapy. 平成 26 年 9 月 10-11 日 Seminar at the Cancer Science Institute, Singapore
2. Ryuzo Ueda(講演): Clinical application of anti-CCR4 monoclonal antibody、Hematology/Oncology、H26 年 10 月 9 日、マウントサイナイ大学 Tisch 癌研究所(NY).
3. Nishio-Nagai M, Suzuki S, Hayashi T, Ohmura Y, Yamada Y, Yoshikawa K, Ueda R and Kazaoka Y.: Chemo-immunotherapy with CTL and

- 5-fluorouracil (5FU) for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Poster Abstracts, 22nd Annual International Cancer Immunotherapy Symposium. NY(The Grand Hyatt New York), October 5-8, 2014.
4. Tatsuro Jo, **Takashi Ishida**, Shigeki Takemoto, Hitoshi Suzushima, Kimiharu Uozumi, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yukiyo Moriuchi, Kazunori Imada, Toshihiro Miyamoto, Masao Tomonaga, **Ryuzo Ueda**. Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 2013 ASCO Annual Meeting , Oral Abstract Session, J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8506)
 5. **Ryuzo Ueda**, Michinori Ogura, **Takashi Ishida**, Kiyohiko Hatake, Masafumi Taniwaki, Kiyohiko Ando, Kensei Tobinai, Katsuya Fujimoto, Kazuhito Yamamoto, Toshihiro Miyamoto, Naokuni Uike, Mitsune Tanimoto, Kunihiro Tsukasaki, Kenichi Ishizawa, Junji Suzumiya, Hiroshi Inagaki, Kazuo Tamura, Shiro Akinaga, Masao Tomonaga. The Efficacy and Safety of Mogamulizumab (KW-0761) in Multicenter Phase II Study for Patients with Relapsed Peripheral or Cutaneous T-Cell Lymphoma (oral) (abs 041) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.
 6. Shigeki Takemoto, **Takashi Ishida**, Tatsuro Jo, Kimiharu Uozumi, Hitoshi Suzushima, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yukiyo Moriuchi, Kazunori Imada, Toshihiro Miyamoto, Kunihiro Tsukasaki, Masao Tomonaga, **Ryuzo Ueda**. Combination of Mogamulizumab (KW-0761) with VCAP-AMP-VECP (mLSG15) is Well Tolerated and Effective as an Initial Therapy for Aggressive Adult T-Cell Leukaemia-Lymphoma (ATL) (oral) (abs 154) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.
 7. **Ishida T**, Ogura M, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, **Ueda R**. Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, in Patients with Relapsed Peripheral and Cutaneous T-Cell Lymphoma (oral presentation), 54th ASH Annual Meeting and Exposition December 8-11, 2012, Atlanta, GA
 8. Suzuki S, Yoshikawa K, Takahashi Y, Kojima S, **Ueda R**: Development of CTL preparation kit for adoptive T cell immunotherapy. 20th Annual Cancer Research Institute International Symposium. Cancer Immunotherapy 2012. Oct. 1-3, 2012. New York. 国内
1. **Ueda R**: Clinical application of anti-CCR4 monoclonal antibody. The 30th Nagoya International Cancer Treatment Symposium. Nagoya(Aichi Cancer Center), February 14-15, 2015.
 2. **Ryuzo Ueda** (Speaker) :Clinical Application of anti-CCR4 Monoclonal antibody-Antibody Therapy (抗 CCR4 抗体薬の臨床応用-抗体療法) . The Forty-fifth International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund、Recent Advances in Cancer Immunotherapy (公益財団法人 高松宮妃癌研究基金第 45 回国際シンポジウム,がん免疫療法の近年の進歩) . H26 年 11 月 19 日、Tokyo(Palace Hotel Tokyo).
 3. 正木彩子、石田高司、前田康博、稲垣淳、鈴木進、伊藤旭、成田朋子、榊原健夫、滝野寿、李政樹、楠本茂、小松弘和、**上田龍三**、稲垣宏、宇都宮與、**飯田真介** :成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫における indoleamine 2,3-dioxygenase の臨床的意義. 第 54 回日本リンパ網内系学会総会 (ポスターセッション) 、6 月 21 日、山形、日本リンパ網内系学会会誌、54:109, 2014.
 4. 正木彩子、滝野寿、青山峰芳、夏洪晶、山田勢至、佐藤文彦、葛岩、李政樹、**石田高司**、**上田龍三**、宇都宮與、浅井清文、稲垣宏 : miR-145 down-regulation が成人 T 細胞白血病 / リンパ腫の予後に与える影響. 第 54 回日本リンパ網内系学会総会 (ポスターセッション) 、6 月 21 日、山形、日本リンパ網内系学会会誌、54:118, 2014.
 5. 丸山大、永井宏和、前田嘉信、塚崎邦弘、**上田龍三** : 再発・難治性の日本人末梢性 T 細

- 胞リンパ腫 (PTCL) 患者を対象とした pralatrexate の第 I/II 相臨床試験. 第 54 回日本リンパ網内系学会総会 (ポスターセッション)、6 月 21 日、山形、日本リンパ網内系学会会誌、54:120, 2014.
6. 上田龍三: がん免疫療法の現状と将来の展望. 第 18 回日本がん分子標的治療学会 (シンポジウム; 基調講演)、6 月 27 日、仙台、第 18 回学術集会プログラム・抄録集、18:68, 2014. 第 54 回日本リンパ網内系学会総会 (ポスターセッション)、6 月 21 日、山形、日本リンパ網内系学会会誌、54:118, 2014.
 7. 長瀬博次、和田 尚、西川博嘉、鈴木 進、平家勇司、小嶋隆嗣、垣見和宏、船越 建、飯田真介、石田高司、佐藤永一、鶴殿平一郎、岡三喜男、中山睿一、土岐祐一郎、上田龍三: 制御性 T 細胞解析方法の標準化に向けた多施設共同研究. 第 18 回日本がん免疫学会総会、7 月 31 日、松山、日本がん免疫学会総会抄録集、18:97, 2014.
 8. 上田龍三: ATL 治療抗体薬 Mogamulizumab の開発研究. 第 52 回日本癌治療学会学術集会 (シンポジウム; 講演)、8 月 29 日、横浜、JSCO 49(3):537, 2014.
 9. 石田高司、上田龍三: Tregs 除去薬モガムリズマブ. 第 52 回日本癌治療学会学術集会 (シンポジウム)、8 月 29 日、横浜、JSCO 49(3): 626, 2014
 10. 石田高司、鈴木 進、上田龍三: CCR4 を標的抗原とする、新規がん免疫療法. 第 73 回日本癌学会学術総会、9 月 26 日、横浜、第 73 回日本癌学会学術総会抄録集、73, 2014.
 11. 西尾麻矢子、鈴木 進、大村元伸、山田陽一、上田龍三、吉川和宏、風岡宜暁: 口頸部扁平上皮癌 (HNSCC) における 5-フルオロウラシル (5-FU) 併用免疫療法. 第 73 回日本癌学会学術総会、9 月 27 日、横浜、第 73 回日本癌学会学術総会抄録集、73: , 2014.
 12. 上田龍三: 固形がんに対する免疫療法の今後の展望、第 19 回九州がん懇話会、特別講演、H26 年 4 月 19 日、福岡 (中外製薬福岡支店)
 13. 上田龍三: 白血病に対する新規抗体薬 (Mogamulizumab) 開発研究の歩み、第 9 回健康医療開発機構総会・理事会、H26 年 6 月 2 日、東京(学士会館)
 14. 上田龍三: 新しいがん免疫療法の試み、シンポジウム (講演) がん免疫療法イノベーション研究会発足シンポジウム〜がん免疫療法時代〜、H26 年 6 月 4 日、名古屋 (名古屋キャッスルプラザ) 事業開発部 松本英里子
 15. 上田龍三: CAR-T 細胞による養子免疫療法と今後の展開、第 15 回東海難治性血液腫瘍研究会、座長(特別講演 I: 赤塚美樹)、H26 年 6 月 6 日、(ウェスチン名古屋キャッスルホテル)
 16. 上田龍三 (特別講演): 日本初抗がん薬の開発研究の経緯とその展開—アカデミアがリードする創薬と標準治療の確立そして革新—モガムリズマブを例として—. NCCN ガイドライン日本語版 造血器腫瘍領域公開記念シンポジウム (TRI) (第 76 回日本血液学会学術集会)、H26 年 11 月 2 日、大阪(大阪国際会議場).
 17. 上田龍三 (講演): CCR4: Nover1 target for cancer immunotherapy. Perspectives in anticancer Drug Discovery and Development. DSK Symposium 2014. H26 年 11 月 11 日、京都(京都大学)..
 18. 上田龍三 (シボ° 講演): 我が国初の抗がん抗体薬の開発経験. 新世代のがん分子標的治療戦略シンポジウム、京都府立シンポジウム、平成 26 年 12 月 6 日、京都 (京都府立大学)
 19. 上田龍三 (座長): 変貌するがん免疫療法の理解と臨床効果の時代に向けて. 第 10 回トランスレーショナルリサーチワークショップ、日本がん分子標的治療学会、平成 27 年 1 月 20 日、東京 (都市センターホテル)
 20. 上田龍三 (シボ° 講演): Clinical Application of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody. 第 30 回名古屋国際癌治療シンポジウム、平成 27 年 2 月 15 日、名古屋 (愛知県がんセンター)、主催; ブリストル・マイヤーズ.
 21. 上田龍三 (講演): 固形がんの免疫療法における抗 CCR4 抗体の役割. 第 12 回日本免

疫治療学研究会学術集会ランチョンセミナー、平成 27 年 2 月 28 日、東京（東京ガーデンパレス）、主催：協和発酵キリン

22. 鈴木 進、石田高司、森 芙美子、伊藤 旭、楠本 茂、小松弘和、吉川和宏、中山睿一、飯田真介、新実彰男、上田龍三、ホジキンリンパ腫における NY-ESO-1 に対する液性および細胞性免疫応答（ポスター）、横浜（第 72 回日本癌学会学術総会）、2013 年 10 月 5 日
23. **Ueda R:** Chemokine receptor 4(CCR4) is a promising new target for tumor immunotherapy. The Sino-Japan Symposium on Translational Research for Cancer Therapy. Nov.27, 2012. Kobe
24. **Ueda R:** Chemokine receptor 4 (CCR4) is a promising target for development of new tumor immunotherapy. Inter. Academy for Advanced Oncology (IAAO), Aug. 3, 2012. Tokyo
25. Totani H, Kusumoto S, **Ishida T**, Suzuki T, Narita T, Masaki A, Mori F, Ito A, Ri M, Komatsu H, **Ueda R**, Tanaka Y, **Iida S**: Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Oct. 19-21, 2012
26. Masaki A, **Ishida T**, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, **Ueda R**, Inagaki H, **Iida S**: Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOG mouse model. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Oct. 19-21, 2012, Kyoto
27. Mori F, **Ishida T**, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imado K, Takaori A, **Ueda R**, Inagaki H, **Iida S**: Potent antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human ATL mouse model. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Oct. 19-20, 2012, Kyoto
28. **Ishida T**, **Ueda R**: Anti-CCR4 Monoclonal antibody, Mogamulizumab, targeting regulatory T cells. Lloyd J. Old Memorial Symposium in Cancer Immunology. -Challenge for the next generation of Dr. Old's view- Sept. 21-22, 2012.

Sapporo

29. **Ueda R**, **Ishida T**, Mogamulizumab is a promising new candidate of incorporated modulators for the cancer vaccine. The 71st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sep. 19-21, 2012, Sapporo
30. **上田龍三**: バイオテクノロジーが招く、近未来の医学. 第 21 回日本 Cell Death 学会講演 H24 年 7 月 28 日-29 日 名古屋(名古屋大学医学部)
31. **上田龍三**: 日本発 CCR4 抗体開発の歩みーベンチワークからベットサイドまでー. 第 16 回日本がん免疫学会総会、平成 24 年 7 月 26 日-28 日 札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

XAGE-1b 特異的免疫反応を誘導するペプチドおよびその利用（特許第 5709108 号）

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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/ 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 \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).）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

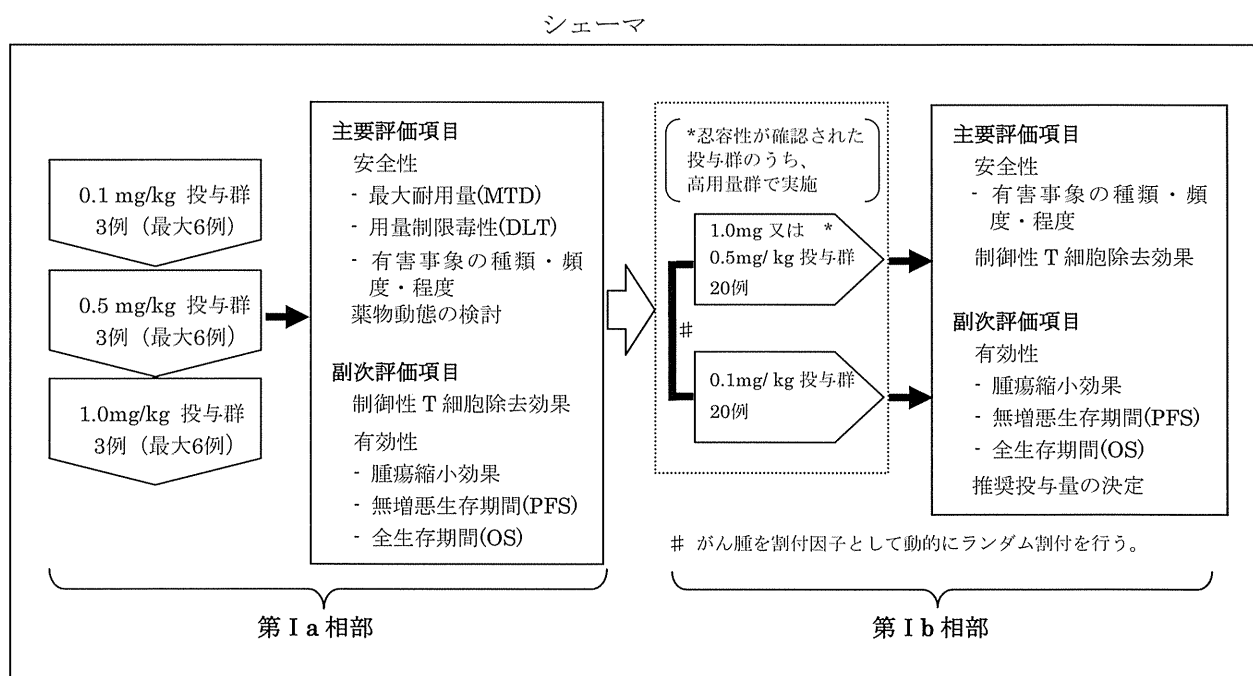
3-2. 被験者の除外基準

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相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 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 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	●														
Mogamalizumab*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。

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 _{0-7d}	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 _{max}	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 _{trough}	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- γ	Interferon-gamma	インターフェロン- γ
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- α
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