

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

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

ニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局による査察又は直接閲覧に応じるものとする。
また、症例報告書に直接記入され、且つ原資料と解すべきデータとその内容を以下に示す。

- 1) 登録症例としての適格性
- 2) 併用療法の併用理由
- 3) 一般臨床検査の正異判定及び、異常変動の有無
- 4) 有害事象（臨床検査値異常変動を含む）のグレード、治験薬との因果関係及び重篤／非重篤の判定
- 5) 抗腫瘍効果の評価
- 6) 個々の被験者の治験薬の投与中止の理由、投与中止後の処置及びその後の経過、治験中止の理由、治験中止後の処置及びその後の経過
- 7) コメント

17. 治験の品質管理及び品質保証

治験の品質管理及び品質保証は、別途定める「治験実施に係る標準業務手順書」に従い行う。

18. 倫理的配慮

18-1. 遵守すべき諸規則

本治験は、「ヘルシンキ宣言」ならびに、且つ本治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令（GCP）」（厚生省令第 28 号）に則り実施する。

18-2. 治験審査委員会

本治験は、実施に先立ち、各実施医療機関の治験審査委員会において、治験実施計画書、被験者の同意を得るのに使用される方法、治験薬概要書及びその他の必要な文書を審議し、本治験が倫理的及び科学的に妥当であるかどうか、その他、本治験が実施医療機関において行うのに適当であるかどうかを審査する。

継続審査

- 1) 治験責任医師は、治験審査委員会の継続審査を受けるために、治験の現状の概要を年に 1 回又は治験審査委員会の求めに応じてそれ以上の頻度で、実施医療機関の長に文書をもって提出する。
- 2) 実施医療機関の長は当該実施医療機関における治験の現況の報告、重篤で予測できない副作用等について自ら治験を実施する者から通知を受けた場合、重篤な有害事象について治験責任医師から通知を受けた場合、及び治験について継続して参加するかどうかについて被験者の意思に影響を与える情報を得た場合、当該治験の継続について治験審査委員会に意見を求めるものとする。

18-3. インフォームド・コンセント

治験責任医師等は、被験者に治験について十分に説明し、文書による同意を得る。被験者が熟読し保管できるように、治験の詳細を示した説明文書を被験者に渡す。被験者に情報を十分に考慮する時間を与え、疑問点を確認した後で、同意文書に署名及び日付を記入する。

18-4. 新たな情報の提供

自ら治験を実施する者は、被験者の安全性に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又は治験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報、あるいは重篤で予測できない副作用等の情報を入手した場合は、治験審査委員会に速やかに文書で報告する。自ら治験を実施する者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場合は、速やかに改訂する。

18-5. 被験者の機密保持・プライバシー確保

被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定はデータ・試料管理担当者によって、被験者識別コード等で行う等連結可能匿名化を行なう。原資料の直接閲覧・取り扱い等においては被験者のプライバシー保護に十分配慮する。被験者試料等も、同様に被験者識別コード等で連結可能匿名化を行うとともに、他施設への試料の移送等に際しては、この被験者識別コード等にて識別する。

19. 必須文書の保存

19-1. 自ら治験を実施する者

自ら治験を実施する者は別途定める「記録の保存に関する手順書」に従い、本治験に関する記録を以下の 1) 又は 2) のうち、いずれか遅い日までの期間適切に保存する。なお、当該記録の保存について、自ら治験を実施する者が所属する実施医療機関の長にその業務を依頼することができる。また、当該自ら治験を実施する者がその所属する実施医療機関に所属しなくなった場合については、その所属する実施医療機関の長が当該記録の保存業務を担うことができる。

また、これらの資料について治験調整委員会がこれよりも長期間の保存を必要と判断する場合には、保存期間及び保存方法について治験調整委員会とその対応について協議する。

自ら治験を実施する者は、保管の必要なくなった場合には、その旨を実施医療機関の長又は実施医療機関の長を経由して、治験審査委員会の設置者に通知しなければならない。

- 1) 当該被験薬に係る製造販売承認日（GCP 省令第 26 条の 10 第 2 項及び第 3 項の規定により開発の中止若しくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には開発中止が決定された若しくは申請書に添付されない旨の通知を受けた日から 3 年が経過した日）
- 2) 本治験の中止もしくは終了の後 3 年が経過した日

19-2. 実施医療機関

実施医療機関の長又は治験審査委員会の設置者が保存すべき必須文書は、実施医療機関の長が定めた記録保存責任者が適切に保管する。保存期間は以下の 1) 又は 2) のうちいずれか遅い日ま

でとする。

- 1) 当該被験薬に係る製造販売承認日（GCP 省令第 26 条の 10 第 2 項及び第 3 項の規定により開発の中止若しくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には開発中止が決定された若しくは申請書に添付されない旨の通知を受けた日から 3 年が経過した日）
- 2) 本治験の中止もしくは終了後 3 年が経過した日

19-3. 治験責任医師

治験責任医師は、治験に係る文書を実施医療機関の長の指示に従って保存する。

20. 金銭の支払い及び保険

20-1. 金銭の支払い

被験者の本治験に係る負担軽減費については、症例登録後の治験のための来院について、各実施医療機関の取り決めに従い、被験者へ支払うか否かを各実施医療機関で決定する。

20-2. 補償

本治験において何らかの健康被害を認めた場合には、速やかに適切な診断と処置を医療健康保険の範囲内で行う。しかし、本治験に起因した健康被害に対する補償金は支払われない。

21. 資金源及び起こりうる利害の衝突

Mogamulizumab（抗 CCR4 抗体）は、協和発酵キリン株式会社により無償提供される。その他の費用は公的研究費により支払われる。

22. 試験成果の帰属と結果の公表

22-1. 結果の公表

試験終了後、その成果をまとめ、しかるべき国内外の学会及び英文誌に発表する。

22-2. 総括報告書の作成

最終症例の投与開始から 1 年までのデータが固定された時点及び治験終了後に、自ら治験を実施する者は別途定める「総括報告書の作成に関する手順書」に従い、総括報告書を作成する。

22-3. データの提供

試験終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業等の希望により、個人情報を除いた本試験データを有償又は無償で提供することがある。

22-4. データの二次利用

本試験で得られたデータを二次利用することが有益であると治験調整委員会が判断した場合は、

個人情報の保護に細心の注意を払い、データの二次利用をできる。

23. 参考文献

- 1) がん研究振興財団. がんの統計 2005 年版
- 2) The Japan Society for Esophageal Disease. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998、1999) and long-term results of esophagectomy in Japan (1988-1997) 3rd Edition
- 3) Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3:991-8.
- 4) Wada H, Sato E, Uenaka A, et al. Analysis of peripheral and local anti-tumor immune response in esophageal cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination. *Int J Cancer.* 2008;123:2362-9.
- 5) Hodi S, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 711-723.
- 6) Yuan J, Adamow M, Ginsberg BA, et al. Integrated NY-ESO-1 antibody and CD8+ T-cell responses correlate with clinical benefit in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:16723-8.
- 7) Onizuka S, Tawara I, Shimizu J, et al. Tumor rejection by in vivo administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody. *Cancer Res.* 1999;59:3128-33.
- 8) Miyara M, Sakaguchi S. Human. FoxP3(+)/CD4(+) regulatory T cells: their knowns and unknowns. *Immunol Cell Biol.* 2011 ;8:346-51.
- 9) Ishida T, Ueda R. Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol.* 2011;94:443-52.
- 10) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1591-1598.
- 11) Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 837-842.
- 12) E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer.* 2009;45:228-247.
- 13) Japan Clinical Oncology Group. 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 – 2011 年 12 月 17 日.

付録 1. 皮膚障害が認められた場合に推奨する対処法

(協和発酵キリン株式会社提供、「ポテリジオの皮膚障害対策 臨床医が推奨する対処法」より)

薬効分類		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
副腎皮質ステロイド剤 (外用)	very strong (かなり強力)	【体幹四肢】・0.05%ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、 ・0.1%モメタゾンフランカルボン酸エステル等 1日2回塗布 副腎皮質ステロイド剤の内服を開始後は適宜中止可能			
	strong (強力)	【顔面】※1・0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル、 ・0.025%ベクロメタゾンプロピオン酸エステル等 1日2回塗布 副腎皮質ステロイド剤の内服を開始後は適宜中止可能			
副腎皮質ステロイド剤 (内服)※2		—	プレドニゾン 0~60mg/日※3 (0~1mg/kg)	プレドニゾン 60mg/日以上 (1mg/kg以上)	
		皮膚症状を観察しながら適宜漸減			
抗ヒスタミン剤		オロパタジン塩酸塩10mg/日内服等 d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 8mg/日内服等			
副腎皮質ステロイド剤 (静注) 【ステロイドパルス療法】※4		—	メチルプレドニゾン1,000mg/body、3日間 〔・体格や全身状態を考慮して、500mg/日で投与することもある ・症状が回復しない場合はもう1クール追加することもある〕		
その他の治療法		—	—	—	・血漿交換療法 ・ヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法

Grade は有害事象共通用語基準 (CTCAE) v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準ずる

副腎皮質ステロイド剤の全身投与が長期化する場合は、日和見感染のリスクが高まることに十分に注意する

※1：顔面への副腎皮質ステロイド剤 (外用) の長期間の使用は避ける

※2：副腎ステロイド剤の内服は、漫然とした長期投与は避け、皮膚障害の状況に応じて減量を検討すること

※3：粘膜障害を伴う場合や症状が進行中の場合は1mg/kgを投与

※4：Grade 2 では、中毒性表皮壊死融解症/Stevens-Johnson 症候群 (TEN/SJS) が疑われるような粘膜障害を伴う場合に実施。ステロイドパルス療法終了後は副腎皮質ステロイド剤の内服を継続する

ちげん 治験参加についての同意説明文書

進行又は再発固形がん患者に対するモガムリズマブの 第 Ia/Ib 相多施設共同医師主導治験

この治験は、人権と安全性に最大限の^{はいりよ}配慮をして実施されます。その内容は当施設に設置されている^{ちげんしんさいいんかい}治験審査委員会において、患者人権が保護され、科学的・倫理的に妥当であることが確認されております。

この説明文をよくお読みいただき、担当医師からの説明を十分にお聞きになってから治験に参加されるかどうかご検討ください。参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。

治験実施計画書番号：KW0761-IIT-01
版 数：第 1.0 版
作 成 年 月 日：2012 年 12 月 19 日作成

◆ 目次

1. はじめに.....	1
2. 治験とは.....	2
3. あなたの病気について.....	3
4. 治験の目的と方法について.....	4
5. 治験のスケジュール.....	7
6. 遺伝子検査について.....	13
7. 予想される効果・副作用.....	14
8. 他の治療法について.....	16
9. 治験への参加の自由と参加の取りやめについて.....	16
10. あなたの費用負担について.....	17
11. 健康被害の補償について.....	17
12. 個人情報の保護について.....	18
13. 個人情報の第三者への提供の制限について.....	18
14. 途中で中止する場合.....	19
15. あなたに守っていただきたいこと.....	19
16. 治験審査委員会について.....	20
17. この治験の問い合わせ先（治験相談窓口および担当医師の連絡先）.....	20

◆ 同意書

◆ 遺伝子検査の試料の利用に関する同意撤回書

1. はじめに

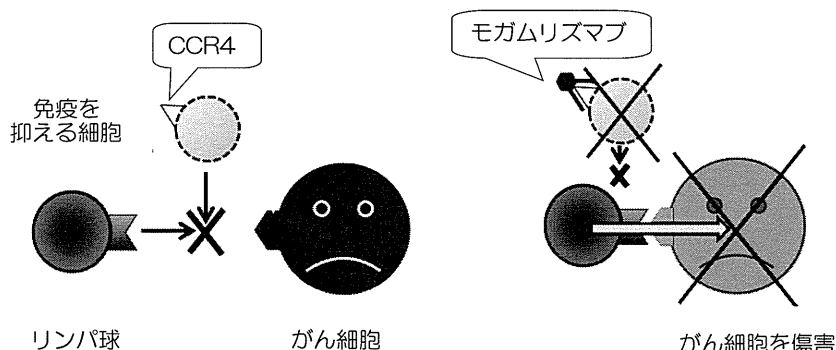
あなたに、この治験^{ちげん}について説明します。この治験は、“がん”にかかっておられるあなた自身の免疫を利用したがんに対する新しい治療法の安全性や有効性を確認する試験です。

この治験では、モガムリズマブという薬を点滴します。この薬は既に血液がんに対する治療薬として国から承認されていますが、今回はあなたがかかっておられるような固形がんにも効果があるかを調べます。

もともと、ヒトの体にはがん細胞を取り除く働きがあり、それを免疫^{めんえき}といいます。がんに対しては、ある程度は免疫が働くことが分かっています。しかしその働きは十分ではなく、その原因の一つとして、がんに対する免疫の働きを抑える細胞が体にあるためだといわれています。モガムリズマブを点滴すると血液がんの患者さんでは、このような免疫を抑える細胞が除去されることが分かっています。

固形がんの患者さんにモガムリズマブを点滴して、免疫を抑える細胞を除去することができれば、抑えられているがんに対する免疫の働きをもとに戻し、あなたの体内で免疫ががん細胞を攻撃しやすくなり、あなたのがんの治療に結びつくことが期待できると考えられます。今回の治験は、固形がんの患者さんにモガムリズマブを点滴した時の安全性と、免疫を抑える細胞が除去できるかをみるために計画されました。

モガムリズマブが、下図に示すように免疫を抑える細胞の表面にある CCR4 というタンパク質に結合すると、免疫を抑える細胞が除去されやすくなります。これにより免疫にかかわるリンパ球という細胞が、がん細胞を攻撃しやすくなります。

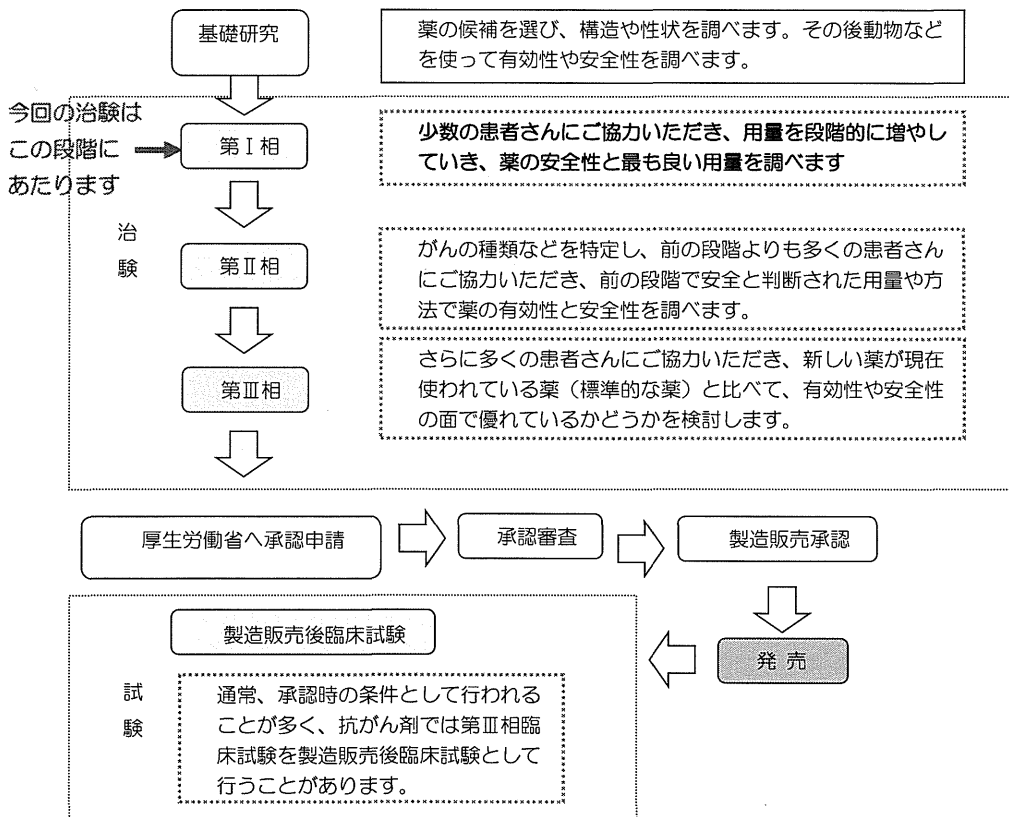


なお、この治験で使用するモガムリズマブは、名古屋市立大学（当時）の上田博士らと協和発酵キリン社が共同で開発し、血液がん患者さんに対する治療薬として2012年4月に国の承認を受けました。血液がんの患者さんに対しての副作用や有効性は検討されてきています。しかし、今回はあなたのような固形がん患者さんに対して、初めて使用する治験になります。

2. 治験とは

これまで多くの病気の原因が解明され、たくさんの薬が開発され、一般に使用されるようになりました。どの薬も広く患者さんに使っていただけるようにするためには、動物などを使って有効性や安全性を調べた後に、実際に患者さんに使っていただいて有効性と安全性を検討する必要があります。さらに現在行われている標準の治療薬や治療法と比較して、生存率への寄与などの長期的な有益性についても検討します。このように患者さんを対象にして薬を評価することを“治験”と言います。治験には主に、薬の安全性をみる試験（第Ⅰ相試験）、臨床効果（がんであれば腫瘍がどの程度縮小するか）をみる試験（第Ⅱ相試験）、さらに長期生存をみる試験（標準治療との比較）（第Ⅲ相試験）があり、次ページの図のように、それぞれ段階を踏みながら実施されます。

治験には、製薬企業が主体となって行っている治験と、医師自らが計画を立てて実施する治験（医師主導治験）があり、今回あなたに参加をお願いする治験は“医師主導治験”です。また、治験は研究を伴う試験であるため、国が定めたルール（医薬品の臨床試験の実施に関する省令：GCP）に従って計画が立てられています。



3. あなたの病気について

現在、あなたは肺がん、胃がん、食道がん、^{あくせいでくしよくしゅ}悪性黒色腫、卵巣がんなどのいずれかの進行または再発がんで、

- 標準的な治療法（手術、化学療法、放射線療法など）が効きにくい
- 標準的な治療法を終了した
- 標準的な治療法を行わないことを決定した

状態です。

なお、標準的な治療法とは、がんの効果があることが確認されている治療法で、手術（がんを切除する方法）、化学療法（抗がん剤による治療）および放射線療法（放射線を^{しょうしつ}照射する治療）の3つの治療法があります。

4. 治験の目的と方法について

今あなたに説明しているこの治験は第 I 相試験で、薬の安全性、免疫を抑える細胞の除去効果、血液中の薬の濃度およびがんを縮小させる効果をみることを目的とした試験です。

この治験には、がん患者さんのうちで、標準的な治療法が効きにくい方、再発や転移をきたして標準的な治療を行った後の方、または何らかの理由で標準的な治療を行わない方が参加することができます。さらに参加するための基準として、以下にお示した条件に完全に当てはまるかどうかをみてから参加可能となります。

《 参加できる人、参加できない人 》

この治験に参加できるのは以下のすべての条件を満たす患者さんです。

- ① 腫瘍細胞の CCR4 発現が陰性であり、病理組織診断で肺がん、胃がん、食道がん、悪性黒色腫、卵巣がんなどの悪性腫瘍の診断が確定している方。
＝ がん細胞に CCR4 というタンパクが出ていないタイプの肺がん、胃がん、食道がん、悪性黒色腫、卵巣がんなどと診断された方。
- ② 標準的な治療法が効きにくい、標準的な治療法がない、または標準的な治療法を拒否した方。
- ③ performance status (全身一般状態) のグレードが ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 基準で 0、1、2 の方。
＝ グレード 0：無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発症前と同様に振舞える。
グレード 1：軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが歩行、軽労働、座っての作業はできる。例えば軽い家事、事務など。
グレード 2：歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50% 以上は起居している。
- ④ 年齢 20 歳以上の方。
- ⑤ 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、検査値が以下の基準を満たす方。

好中球数	1,500/μL 以上
ヘモグロビン値	8.0g/dL 以上
血小板数	75,000/μL 以上
血清総ビリルビン値	2.0mg/dL 以下
AST、ALT 値	基準上限値の 2.5 倍以内

(肝浸潤(がんが肝臓にも広がっている状態)がある患者さんでは 5 倍以内)

血清クレアチニン	1.5mg/dL 以下
動脈血酸素飽和度	93%以上（室温）
心電図	治療が必要な異常が見られない
左心駆出率	50%以上

- ⑥ 同意取得時から治験薬の最終点滴終了後 24 週までコンドームなどの避妊方法による避妊に同意している方。
- ⑦ 本人が文書で同意できる方。
- ⑧ モガムリズマブの初回点滴時に点滴日から翌日まで入院可能な方。
- ⑨ 効果判定の対象になる測定可能な病変を有する方。
＝ CT などの画像検査でがんがあることがはっきりしている方。

この治験に参加できないのは以下のいずれかの条件に該当する患者さんです。

- ① HIV 抗体陽性の方。
＝ HIV（エイズウイルス）に感染した方。
- ② HCV 抗体陽性の方。
＝ C 型肝炎ウイルスに感染した方。
- ③ 自己免疫疾患を有する方。
＝ 自己すなわち自分の体の抗原と免疫反応を起こしてしまう病気の方、全身性の関節リウマチや、全身性エリテマトーデス（SLE）の方や、臓器性のバセドウ病などの方。
- 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」と報告された方。
＝ B 型肝炎ウイルスに感染した方。
- ⑤ 抗体製剤の点滴により重篤な過敏症の既往歴を有する方。
＝ モガムリズマブと同じタイプの薬などで重いアレルギー反応を起こしたことのある方。
- ⑥ 重複がんの方。
＝ 二種類以上のがんがある方。
- ⑦ 抗がん剤、副腎皮質ステロイド剤の全身投与、免疫抑制剤、免疫強化剤の投与、放射線療法および原疾患に対する手術の施行から治験薬点滴開始予定日まで 4 週以上経過していない方。
＝ モガムリズマブの点滴開始予定日から 4 週間以内に免疫に作用する薬を使ったり、がんに対する手術を行った方。
- ⑧ 妊娠中、授乳中あるいは妊娠している可能性がある方。
- ⑨ 活動性の感染症を合併している方。
＝ 重い感染症を起こしている方。
- ⑩ 精神障害や認知症をお持ちの方。