進行性固形がんを有する日本人患者を対象とした免疫チェックポイント阻害剤 ASP8374 の第 1 相非盲検試験

ISN/Protocol 8374-CL-0102

軽微な改訂 1［別添 1 参照］

Version 1.1/2019 年 3 月 20 日

（参考訳）

治験依頼者：
アステラス製薬株式会社（API）
〒103-8411
東京都中央区日本橋本町 2-5-1

2019 年 2 月 15 日作成（第 1.0 版）
2019 年 3 月 20 日作成（第 1.1 版）
日本語訳発行日：2019 年 3 月 20 日

本文書に含まれる情報は，治験の実施のために提供されるものです。本文書は，アステラス製薬株式会社の知的所有権にかかる機密情報を含んでおります。貴方は，本文書を受領又は閲覧することにより，（1）書面による承諾が別途あるとき，（2）適用法令による要請があるとき，（3）開示が被験者の治療及び安全に直接関連するとき，又は（4）当該情報の開示がこれを秘密に保持することに同意している治験医師のチームメンバーに対してなされるものであるときを除いて，当該情報の秘密を保持し，これを複写したり，第三者に開示したり，許可された目的外に使用しないことに合意するものとします。

目次

I. 署名 9
II. 治験依頼者の主担当者連絡先 10
III. 略語一覧及び重要な用語の定義....12
IV. 治験計画の要約 16
V. フローチャート及び評価スケジュール....24
1 緒言 29
1.1 一般背景....29
1.2 非臨床及び臨床データ 30
1.2.1 非臨床データ 30
1.2.1.1 薬理試験....30
1.2.1.2 薬物動態試験....31
1.2.1.3 毒性試験....31
1.2.2 臨床データ....32
1.3 治験薬の重要な安全性情報の要約....33
1.3.1 ASP8374 33
1.3.1.1 生じる可能性のある毒性 33
1.3.1.2 免疫関連有害事象 33
1.3.1.3 Infusion-related reaction 34
1.3.1.4 アレルギー反応及びアナフィラキシー 35
1.3.1.5 抗薬物抗体 35
1.3.1.6 可逆性後白質脳症症候群 35
1.4 リスク・ベネフィット評価 35
2 治験の目的・試験デザイン・評価項目....36
2.1 治験の目的....36
2.1.1 主要目的 36
2.1.2 副次的目的....36
2.1.3 探索的目的....36
2.2 試験デザインと用量設定根拠....37

2.2.1 試験デザイン 37
2.2.1.1 Cycle と DLT 評価期間の定義 37
2.2.1.2 忍容性評価手順（A 群のみ） 37
2.2.1.3 被験者の代替 39
2.2.1.4 用量制限毒性基準 39
2.2.1.5 同一被験者内での増量（B 群のみ） 39
2.2.2 用量設定根拠 40
2.3 評価項目 40
2.3.1 主要評価項目 40
2.3.2 副次評価項目 40
2.3.3 探索的評価項目 40
3 対象集団 41
3.1 対象集団の選択 41
3.2 選択基準 41
3.3 除外基準 43
4 治験薬 44
4.1 治験薬の定義 44
4.1.1 被験薬 44
4.2 包装及び表示 44
4.3 治験薬の取り扱い 45
4.4 盲検化 45
4.5 割り付け及び割り当て 45
5 治療及び評価 45
5.1 治験薬の投与及びその他の治療 45
5.1.1 用法・用量及び投与期間 45
5.1.2 治験薬の調製及び投与 46
5.1.3 治験薬の増量及び減量 47
5.1.4 投与中断及び投与中止 47
5.1.4.1 ASP8374 の投与中止を要する毒性 47

5.1.4.2 ASP8374 の投与中断を要する毒性 48
5.1.4.3 治験薬の再投与基準 49
5.1.5 前治療及び併用治療（薬剤及び療法） 49
5.1.5.1 前治療（薬剤及び療法） 49
5.1.5.2 併用治療（薬剤及び療法） 49
5.1.6 治療の遵守状況 50
5.1.7 投薬欠落 50
5.2 被験者背景及びベースライン 50
5.2.1 被験者背景 50
5.2.2 既往症・合併症 51
5.2.3 対象疾患の診断名，重症度及び罹患期間 51
5.3 有効性，薬力学，薬物動態及び免疫原性の評価 51
5.3.1 有効性の評価 51
5.3.1.1 各評価時点における抗腫瘍効果の評価 52
5.3.1.2 最良総合効果（BOR） 52
5.3.1.3 抗腫瘍効果 52
5.3.2 薬力学評価 52
5.3.2.1 バイオマーカー 52
5.3.2.2 血液／血清／血漿検体 53
5.3.2.3 腫瘍組織検体 53
5.3.3 薬物動態評価 53
5.3.4 免疫原性評価 53
5.4 安全性の評価 54
5.4.1 用量制限毒性（DLT） 54
5.4.2 バイタルサイン，身長及び体重 54
5.4.3 有害事象 54
5.4.3.1 肝臓に起因する可能性のある有害事象 54
5.4.4 臨床検査 54
5.4.5 身体所見 55
5.4.6 ECOG Performance Status 55
5.4.7 心電図 55

5.4.8 検査の順番 55
5.5 有害事象及び被験者の安全性を確保するための事項 56
5.5.1 有害事象の定義 56
5.5.1.1 臨床検査値異常等 56
5.5.1.2 薬物性肝障害の疑い 56
5.5.1.3 病態進行及び試験のエンドポイント 57
5.5.2 重篤な有害事象の定義 57
5.5.2.1 重篤とすべき有害事象 58
5.5.3 治験薬との因果関係の判定基準 58
5.5.4 有害事象の重症度定義のための基準 59
5.5.5 重篤な有害事象の報告 59
5.5.6 有害事象の追跡調査 60
5.5.7 想定される重篤有害事象のモニタリング 60
5.5.8 注目すべき有害事象（infusion-related reaction） 60
5.5.9 Special Situations 60
5.5.9.1 妊娠 61
5.5.9.2 投薬過誤，過量投与及び「適応外使用」 61
5.5.9.3 誤用／乱用 62
5.5.9.4 職業上の曝露 62
5.5.9.5 感染性病原体の伝播（の疑い） 62
5.5.9.6 薬物相互作用が疑われた場合 62
5.5.10 治験の実施に影響を及ぼす可能性のある新たな情報の提供 63
5.5.11 緊急安全措置又は治験実施計画書からの逸脱及び被験者の生命を脅かす危険回避のために講じられるその他の措置 63
5.5.12 緊急安全措置の報告 63
5.6 薬物濃度 64
5.7 その他の測定項目，検査項目及び測定方法 64
5.7.1 Banked PGx サンプル解析用の血液検体 64
5.8 総採血量 64
6 治験の中止 65

6.1 個々の被験者の治験薬投与中止 65
6.1.1 RECIST 1.1 に基づく病勢進行（iUPD）後の投与継続基準 66
6.1.2 追跡不能 66
6.2 個別の実施医療機関における中止 66
6.3 治験全体の中止 66
7 統計解析 67
7.1 被験者数 67
7.2 解析対象集団 67
7.2.1 Full Analysis Set（FAS） 67
7.2.2 安全性解析対象集団（SAF） 67
7.2.3 DLT 評価解析対象集団（DEAS） 67
7.2.4 薬物動態解析対象集団（PKAS） 67
7.2.5 薬力学的解析対象集団（PDAS） 68
7.3 被験者背景及びベースライン 68
7.3.1 被験者背景 68
7.3.2 前治療薬及び併用薬 68
7.3.3 既往症・合併症 68
7.4 有効性の解析 68
7.4.1 径和（SOD） 68
7.4.2 最良総合効果（BOR） 68
7.5 安全性の解析 69
7.5.1 用量制限毒性（DLT） 69
7.5.2 有害事象 69
7.5.3 臨床検査 69
7.5.4 バイタルサイン 69
7.5.5 心電図 69
7.5.6 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 70
7.5.7 薬物濃度-反応関係の解析 70
7.6 薬物動態の解析 70
7.6.1 血清中濃度 70

7.6.2 薬物動態パラメータの推定 70
7.6.3 薬物動態の統計解析 70
7.7 薬力学的解析 71
7.8 その他の解析 71
7.8.1 免疫原性 71
7.8.2 PGx のレトロスペクティブな解析 71
7.9 中間解析 71
7.10 欠測値・外れ値，解析上の時期及びその他の情報 71
8 手順項目 72
8.1 データの収集 72
8.2 スクリーニング不適格 72
8.3 治験実施計画書からの主要な逸脱 73
9 治験の完了 73
10 治験実施組織 74
10.1 Tolerability Evaluation Meeting（TEM） 74
10.2 その他の治験実施組織 74
10.3 被験者の登録 74
11 参考文献 74
12 付録 77
12.1 倫理，規制，及び治験の監視監督に関する考慮事項 77
12.1.1 本治験における倫理実践 77
12.1.2 治験審査委員会（IRB） 77
12.1.3 治験実施計画書の修正及び／又は改訂 77
12.1.4 財務情報の開示 77
12.1.5 被験者の同意 77
12.1.5.1 被験者への説明及び同意 77
12.1.5.2 被験者の同意に影響を与えるような新たな重要な情報の提供及び同意説明文書の改訂 78
12.1.6 原資料 78

12.1.7 記録の保持 79
12.1.8 被験者の秘密厳守とプライバシー保護 80
12.1.9 治験情報の使用及び公表に関する取り決め 80
12.1.10 被験者の補償 81
12.1.11 治験総括報告書に署名を行う治験責任医師 81
12.2 治験の品質管理手順 81
12.2.1 治験モニタリング 81
12.2.2 原データ・原資料の直接閲覧 82
12.2.3 データマネジメント 82
12.2.4 品質保証 82
12.3 避妊の要件 82
12.4 併用禁止薬一覧 84
12.5 肝臓の安全性モニタリング及び評価 84
12.6 想定される重篤有害事象 87
12.7 バンキング検体を用いた PGx 解析（オプション） 87
12.8 免疫関連有害事象のモニタリング 89
12.9 標準的な infusion-related reaction 及びアナフィラキシーのガイドライン 90
12.10 免疫関連有害事象の管理に関するガイドライン 91
12.11 ECOG Performance Status スケール 91
12.12 臨床検査 92
13 別添 1：軽微な改訂 1 94

I. 署名

1. 治験依頼責任者と治験責任医師の合意

本治験は GCP，ICH ガイドライン，遵守すべき法規制要件及び治験実施計画書を遵守して実施する。合意の証として署名あるいは記名・捺印した合意書を 2 通作成し，治験責任医師及び治験依頼責任者が各自 1 通を保有する。

II.　治験依頼者の主担当者連絡先

治験依頼者の連絡先

社名：アステラス製薬株式会社

所在地：〒103-8411　東京都中央区日本橋本町 2-5-1

電話番号：[redacted]

FAX：[redacted]

担当者：[redacted]，[redacted]

［夜間・休日の緊急連絡先］:

電話番号：[redacted]

重篤な有害事象に関する 連絡先（24 時間） ［5.5.5 重篤な有害事象の報告］を参照のこと	重篤な有害事象報告書の送付先（FAX 又は電子メール）： アステラス製薬株式会社 [redacted] 電子メール：[redacted] FAX：[redacted]
Global Medical Lead：	[redacted] Astellas Pharma Global Development, Inc. 1 Astellas Way Northbrook, Illinois 60062 USA 電話番号：[redacted] 携帯電話：[redacted] 電子メール：[redacted]

III. 略語一覧及び重要な用語の定義

略語一覧

略語	略語の説明
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
ADT	androgen deprivation therapy：アンドロゲン除去療法
AE	adverse event：有害事象
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase（GPT）：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase（GOT）：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve：濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	AUC from the time of dosing to the start of the next dosing interval at multiple dose conditions：反復投与条件における投与時から次の投与開始時までの間隔の AUC
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing extrapolated to time infinity：投与時から無限時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}(%extrap)	Percentage of AUC_{inf} due to extrapolation from the last measurable concentration to time infinity：測定可能な最終濃度から無限時間までの外挿による AUC_{inf} の割合
BCG	bacillus calmette-guerin：カルメット・ゲラン菌
BOR	best overall response：最良総合効果
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration：慢性腎臓病疫学共同研究
CBC	complete blood count：全血球検査
CHO	Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum concentration：最高血中濃度
CL	total clearance after intravenous dosing：静脈内投与後の全身クリアランス
CMV	Cytomegalovirus：サイトメガロウイルス
CNS	central nervous system：中枢神経系
CPI	check point inhibitor：チェックポイント阻害剤
CPK	creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CR	complete response：完全奏効
CRF	case report form：症例報告書
CRO	contract research organization：医薬品開発業務受託機関
CRS	cytokine release syndrome：サイトカイン放出症候群
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影法
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
CV	coefficient of variation：変動係数
DC	dendritic cell：樹状細胞
DESC	Dose Escalation and Safety Committee：用量漸増・安全性委員会
DIC	disseminated intravascular coagulation：播種性血管内凝固
DILI	drug-induced liver injury：薬物性肝障害
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis：実験的自己免疫性脳脊髄炎
ECG	electrocardiogram：心電図
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
ECOG	eastern cooperative oncology group

略語	略語の説明
EDC	electronic data capture：電子的データ収集
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過率
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FFPE	formalin-fixed, paraffin-embedded：ホルマリン固定パラフィン包埋
GCP	good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GMP	good manufacturing practices：医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準
HBsAg	hepatitis B surface antigen：B 型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HLH	hemophagocytoic lymphohistiocytosis：血球貪食性リンパ組織球症
IB	investigator’s brochure：治験薬概要書
ICF	informed consent form：同意書
ICH	international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
iCPD	“immune” confirmed progressive disease：iRECIST（“immune” Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）に基づく確定病勢進行
IEC	independent ethics committee：独立倫理委員会
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IFN-γ	interferon-gamma：インターフェロン-ガンマ
IL	interleukin：インターロイキン
INR	international normalized ratio：（プロトロンビン時間）国際標準比
irAE	immune-related adverse event：免疫関連有害事象
IRB	institutional review board：治験審査委員会
iRECIST	“immune” Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
IRR	infusion-related reaction
ISN	international study number：国際試験番号
ITIM	immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif
iUPD	“immune” unconfirmed progressive disease：iRECIST に基づく未確定病勢進行
K_D	equilibrium dissociation constant：平衡解離定数
LA-CRF	liver abnormality case report form：肝機能異常症例報告書
LFT	liver function tests：肝機能検査
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
mCRPC	metastatic castration resistant prostate cancer：転移性去勢抵抗性前立腺癌
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events：米国立癌研究所-有害事象共通用語規準
NK	natural killer：ナチュラルキラー
NOAEL	no observed adverse effect level：無毒性量
NSCLC	non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
PBMC	peripheral blood mononuclear cells：末梢血単核細胞
PD	progressive disease：病勢進行
PD-1	programmed death 1
PDAS	pharmacodynamic analysis set：薬力学的解析対象集団
PD-L1	programmed death-ligand 1
PGx	pharmacogenomics：ファーマコゲノミクス

略語	略語の説明
PKAS	pharmacokinetic analysis set：薬物動態解析対象集団
PR	partial response：部分奏効
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome：可逆性後白質脳症症候群
PSA	prostate-specific antigen：前立腺特異抗原
PT	preferred term：基本語
PVR	poliovirus receptor：ポリオウイルス受容体
PVRL2	poliovirus receptor-like 2
QTc	QT interval corrected：補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's Correction formula：Fridericia の式で補正した QT 間隔
RANK-L	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SAF	safety analysis set：安全性解析集団
SD	stable disease：安定
SFL	screen failure log：観察期脱落記録
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase：血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
sh RNA	short hairpin RNA：ショートヘアピン RNA
SOC	system organ class：器官別大分類
SOD	sum of diameters：径和
SOP	standard operating procedure：標準業務手順書
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse event：治療下で発現した有害事象
TEM	Tolerability Evaluation Meeting
TBL	total bilirubin：総ビリルビン
TIGIT	T cell immunoreceptor with Immunoglobulin and Immunoreceptor-Tyrosine-based Inhibitory Motif (ITIM) domain：免疫グロブリンと ITIM ドメインを有する T 細胞免疫受容体
TIL	tumor-infiltrating lymphocyte：腫瘍浸潤リンパ球
TKI	tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害剤
t_{max}	time of maximum concentration：最高血中濃度到達時間
TLS	tumor lysis syndrome：腫瘍崩壊症候群
TME	tumor microenvironment：腫瘍微小環境
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
Treg	regulatory T cell：制御性 T 細胞
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit of normal：基準値上限
V_z	volume of distribution after intravenous dosing during the terminal elimination phase：静脈内投与後の終末消失相における分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state after intravenous dosing：静脈内投与後の定常状態における分布容積
WOCBP	woman of childbearing potential：妊娠の可能性がある女性

重要な用語の定義

用語	用語の定義
ベースライン（Baseline）	比較観測の開始時点と判断される時点の測定値／所見。
エンドポイント（Endpoint）	試験の有効性評価又は安全性評価に関連する変数。
登録，組み入れ（Enroll）	被験者を臨床試験に登録又は組み入れる。注：登録された被験者には，当該臨床試験の実施計画書の規定が適用される。
介入（Intervention）	研究において興味がもたれているアウトカム（例：健康関連 QOL，有効性，安全性，薬剤経済学的指標）に影響を及ぼすと考えられる，臨床試験において研究される薬物，治療法又はプロセス。
評価期間（Investigational period）	治験実施計画の目的として最も興味がもたれている項目が観察される期間。通常，被験薬又は対照薬（ランダム化されない場合もある）の被験者への投与開始から，投与完了後の最終観察までの期間。
評価後観察期間（Post investigational period）	治験実施計画の最終評価後の観察期間。持続性有害事象や生存の追跡調査は，この期間に実施する。
スクリーニング（Screening）	治験に登録される前の被験者候補について積極的に検討するプロセス。
観察期脱落例（Screen failure）	治験への参加についての基準の 1 つ又は複数を満たさない被験者候補。
スクリーニング期間（Screening period）	評価期間に入る前の期間。通常，被験者が同意書に署名をした時点から被験薬又は対照薬（ランダム化されない場合もある）の投与直前までの期間。
治験期間（Study period）	治験開始時の訪問・手続き日から，実施医療機関での治験終了手続きまでの期間。
変数（Variable）	変化するあらゆる要素；質的又は量的な値が変化しうるあらゆる属性，現象，事象。

IV. 治験計画の要約

治験実施計画書の要約：作成日／版番号	2019 年 3 月 20 日／第 1.1 版
治験依頼者： アステラス製薬株式会社（API）	**治験実施計画書番号**： 8374-CL-0102
被験薬名： ASP8374	**開発のフェーズ**： 第 1 相
治験課題名： 進行性固形がんを有する日本人患者を対象とした免疫チェックポイント阻害剤 ASP8374 の第 1 相非盲検試験	
予定実施期間： 2019 年第 2 四半期～2022 年第 4 四半期	
目的： 主要目的： ● 切除不能な局所進行性又は転移性の固形がんを有する日本人患者における ASP8374 の忍容性及び安全性プロファイルを評価する。 ● ASP8374 の日本人患者における薬物動態を検討する。 副次的目的： ● ASP8374 の抗腫瘍効果を評価する。 探索的目的： ● ASP8374 の免疫原性を評価する。 ● ASP8374 の標的分子への結合を評価する。 ● ASP8374 の薬力学的活性を評価する。 ● ASP8374 の治療効果に相関するバイオマーカーを探索する。	
実施予定医療機関数及び所在地： 日本：1 施設	
対象： 前治療歴のある切除不能な局所進行性又は転移性の固形がんを有する日本人患者	
登録被験者数： 約 9 例	
試験デザインの概要： 本試験は，T リンパ球及びナチュラルキラー細胞に発現する TIGIT（免疫グロブリン［Ig］と immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif［ITIM］ドメインを有する T 細胞免疫受容体）を標的とする完全ヒト型モノクローナル IgG4 抗体である ASP8374 の反復投与，非盲検，第 1 相試験として実施する。本試験は 2 群（A 群：ASP8374 1400 mg，B 群：ASP8374 700 mg）から成り，被験者の A 群への組み入れが優先される。A 群において ASP8374 1400 mg の日本人における忍容性が確認された場合のみ，ASP8374 700 mg における日本人での薬物動態を確認するため B 群への組み入れを開始する。 試験期間 本試験はスクリーニング期（最大 28 日）と治療期の 2 期から構成され，治療期の最初に用量制限毒性（DLT）評価期間が設けられている。各被験者は DLT 評価期間の終了後，中止基準に該当するまで試験を継続できる。治験薬投与を中止した全ての被験者は投与終了時来院と安全性追跡調査来院を完了させる。 Cycle と DLT 評価期間の定義 1 Cycle は 21 日（3 週間）と定義される。ASP8374 の投与は各 Cycle の Day 1 に行う。DLT 評価期間は Cycle 1 とする。 治験依頼者，治験責任医師及び／又は治験分担医師，及び医学統計アドバイザーから構成される Tolerability Evaluation Meeting（TEM）が適切とみなす場合は，DLT 評価期間の日数を増やすことができる。	

忍容性評価手順（A 群のみ）

DLT 評価期間である Cycle 1 Day 1（ASP8374 の初回投与）から Cycle 1 Day 21 の期間で，A 群（ASP8374 1400 mg）の忍容性を評価する。原則として最初に 3 例を組み入れ，ASP8374 1400 mg を投与する。後述する DLT 基準に定義された ASP8374 と関連のある有害事象全てを最初の 3 週間に評価する。DLT 発現状況の定量的評価は，標的 DLT 発現率を 33%とした場合の Bayesian Optimal Interval Design［Liu et al, 2015］に基づき表 1 に示す基準により行う。

- DLT の発現が評価可能例 3 例中 0 例に認められた場合，ASP8374 1400 mg に忍容性ありと判断する。
- DLT の発現が評価可能例 3 例中 1 例に認められた場合，追加で評価可能例 3 例を組み入れ，当該用量での評価を継続する。
  - DLT の発現が評価可能例合計 6 例中 1 例以下で認められた場合，ASP8374 1400 mg に忍容性ありと判断する。
  - DLT の発現が評価可能例合計 6 例中 2 例に認められた場合，TEM にて DLT の内容等を総合的に評価し，ASP8374 1400 mg の忍容性を判断する。
  - DLT の発現が評価可能例合計 6 例中 3 例以上で認められた場合，ASP8374 1400 mg に忍容性ありと判断しない。
- DLT の発現が評価可能例 3 例中 2 例以上に認められた場合，ASP8374 1400 mg に忍容性ありと判断しない。

表 1　　DLT 評価対象となる被験者数ごとの推奨対応

	DLT 評価対象となる被験者数			
推奨対応	3	4**	5**	6
【Tolerable】 DLT 発現例数が右の値以下の場合, ASP8374 1400 mg は忍容性ありと判断できる。	0	1	1	1
【Stay】 DLT 発現例数が右の値の場合，最大被験者数まで組み入れを継続する。	1	-	-	2*
【Not tolerable】 DLT 発現例数が右の値以上の場合, ASP8374 1400 mg は忍容性ありと判断しない。	2	2	2	3

* DLT 評価対象となる被験者数が最大被験者数に達しているときに推奨対応が Stay となった場合には，TEM にて当該用量の忍容性を包括的に判断する。

** DLT 評価対象となる被験者数が 4 例又は 5 例となる場合としては，例えば最初の 3 例を組み入れる過程で 3 例を超える被験者から同意が取得された場合などの例外的なケースが想定される。このような場合には，4 例又は 5 例で最初の DLT 評価を行うこととする。

組み入れた被験者全例の DLT 評価期間が終了後，TEM を開催する。治験依頼者は得られたデータを包括的（DLT 評価不能例で発現した有害事象も含む）に評価し，現在の用量の忍容性を治験責任医師及び／又は治験分担医師，及び医学統計アドバイザーと TEM で協議する。協議結果を踏まえ，治験依頼者が ASP8374 1400 mg の忍容性を判断する。A 群において ASP8374 1400 mg の日本人における忍容性が確認された場合のみ，ASP8374 700 mg における日本人での薬物動態を確認するため B 群への組み入れを開始する。なお，B 群において DLT 発現が認められた場合には，TEM によってデータを包括的に評価する。詳細な手順については別途作成する手順書に示す。

DLT 基準

治験責任医師（又は治験依頼者）により，治験薬以外の要因と明確に関連付けることができないと判断された以下の有害事象（National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events［NCI-CTCAE］Version 4.03 で判定）を DLT とする。

- Grade 4 の好中球減少症又は Grade を問わない発熱性好中球減少症

- Grade 4 の血小板減少症又は Grade を問わない輸血を要する出血を伴う血小板減少症
- Grade 4 の貧血又は Grade を問わない輸血を要する貧血
- Grade 3 以上の非血液毒性
- Grade 2 以上の肺臓炎
- Grade 2 以上の脳症，髄膜炎又は Grade 2 以上の運動又は感覚ニューロパチー
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）> 5 × 基準値上限（ULN）（Grade 3 以上）（肝転移がない場合）
- AST 又は ALT > 8 × ULN（肝転移がある場合）
- AST 又は ALT > 3 × ULN かつ総ビリルビン > 2 × ULN（ジルベール症候群患者の場合は AST 又は ALT > 3 × ULN かつ直接ビリルビン > 1.5 × ULN）
- 総ビリルビン > 3 × ULN（Grade 3 以上）
- ギラン・バレー症候群又は筋無力症候群／重症筋無力症
- 投与中止を要する infusion-related reaction
- 上述の DLT 基準に規定されていない治験薬に関連のある毒性によって，2 回目の治験薬投与を規定来院日から 7 日以内に行えなかった場合。

別の被験者の DLT 発現により安全性評価中の用量で忍容性を示している被験者は，安全性評価中に自動的に投与から除外されることはなく，忍容性のある限り投与を継続することができる（ただし，TEM による安全性評価の結果，特に指示がある場合を除く）。

被験者の代替

Cycle 1 において，投与された量が処方量よりも少ない又は DLT 以外の理由（例 : 同意の撤回）で Cycle 1 の評価が完了していない被験者で DLT の発現が認められない被験者は DLT 評価不能であるため，別の被験者に代替する。

同一被験者内での増量（B 群のみ）

B 群の被験者は Cycle 1 で予定された投与を受け，Grade 2 以上の治験薬と関連のある有害事象が認められない場合，1400 mg の忍容性が確認されていれば，同一被験者内で増量することができる。

選択／除外基準：

選択基準：

1. 治験に関連する手順（併用禁止薬の投与中止を含む）を開始する前に，各実施医療機関の治験審査委員会（IRB）が承認した同意説明文書により文書同意が得られている患者
2. 同意文書への署名時に 20 歳以上である患者
3. 病理記録や本試験の生検により切除不能な局所進行性又は転移性固形がん（前治療レジメン数は問わない）であることが確認された患者で，かつ治験責任医師又は治験分担医師が，当該がん種に対し臨床的ベネフィットが期待される全ての標準治療（対象となる治療が禁忌である又は忍容性がない場合を除く）を受けている，と判断する患者
4. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0 又は 1 の患者
5. 前抗腫瘍療法（免疫療法を含む）の最終投与から治験薬投与開始までの間に 21 日以上経過している患者。上皮成長因子受容体（EGFR）又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者は，治験薬投与開始の 4 日より前まで EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）又は ALK 阻害剤による治療を受けることができる。
6. 治験薬投与開始の 2 週間以上前に放射線治療（定位放射線治療を含む）が完了している患者
7. 治験薬投与開始前 14 日以内に前治療による有害事象（脱毛症を除く）が Grade 1 又はベースラインまで回復していること。
8. 転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）（骨スキャン陽性及び／又はコンピュータ断層撮影法［CT］／磁気共鳴画像法［MRI］にて軟部組織に病変が確認されている）患者の場合，以下の全てを満たす患者：
   - スクリーニング時の血清テストステロン濃度が 50 ng/dL 以下の患者
   - 精巣摘除術を受けた患者又は治験薬投与期間中アンドロゲン除去療法（ADT）の継続を予定している患者
9. 治験薬投与開始前 7 日以内に以下の臨床検査値を満たすことによって治験薬投与開始前に十分な

臓器機能を有することが示された患者。最近輸血を受けた患者の場合は，最後に輸血を行ってから 4 週間以上経過してから臨床検査を実施すること。

検査項目	検査値
血液学的検査	
ANC	≥ 1500/μL
血小板	≥ 100,000/μL
ヘモグロビン	≥ 9 g/dL
腎機能検査	
クレアチニン	以下のいずれかに該当する。 a) ≤ 施設 ULN，又は b) クレアチニンが> ULN である場合， eGFR* ≥ 45 mL/min/1.73 m^2 * 慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）クレアチニン式（2009 年）を用いて算出する。オンライン計算機： https://www kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
肝機能検査	
総ビリルビン	以下のいずれかに該当する。 a) ≤ 1.5 × ULN，又は b) 直接ビリルビン ≤ ULN **かつ**総ビリルビン ＜ 3 × ULN（ジルベール症候群患者の場合）
AST（SGOT）及び ALT（SGPT）	≤ 2.5 × ULN

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，ANC：好中球絶対数，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，eGFR：推定糸球体濾過率，SGOT：血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，SGPT：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，ULN：基準値上限

10. 女性は妊娠しておらず（別途定めた文書［避妊の要件］を参照），以下のいずれかに該当する場合，被験者候補として適格である：
    a. 別途定めた文書［避妊の要件］の定義に従い，妊娠の可能性がある女性（woman of childbearing potential：WOCBP）でないこと。
    又は
    b. 別途定めた文書［避妊の要件］の定義に従い，治療期間全般及び治験薬の最終投与後少なくとも 6 カ月間にわたり避妊ガイダンスに従うことに合意した WOCBP。
11. 女性被験者の場合，スクリーニング期間，治療期間及び治験薬の最終投与後 6 カ月間に，授乳をしないことに同意していること。
12. 女性被験者の場合，スクリーニング期間，治療期間及び治験薬の最終投与後 6 カ月間に，卵子提供をしてはならない。
13. 妊娠の可能性がある女性パートナー（授乳中のパートナーを含む）のいる男性被験者は，別途定めた文書［避妊の要件］の定義に従い，治療期間及び治験薬の最終投与後少なくとも 6 カ月間にわたり避妊法をとることに同意していること。
14. 男性被験者は，スクリーニング期間，治療期間及び治験薬の最終投与後 6 カ月間にわたり精子提供をしてはならない。
15. 妊娠中のパートナーのいる男性被験者については，妊娠期間中で，治療期間及び治験薬の最終投与後 6 カ月間に該当する期間は性交渉をしないか，コンドームを使用することに同意していること。
16. 治験薬投与期間中，他の介入試験に参加しないことに同意した患者（ただし，現在他の介入試験の後観察期間中の患者は組み入れ可能とする）

除外基準：

1. スクリーニング時の体重が 45 kg 未満の患者
2. 治験薬投与開始前 21 日以内に治験薬の投与を受けたことのある患者（EGFR 活性化変異を有する患者又は ALK 変異陽性患者は，EGFR TKI 又は ALK 阻害剤の治験薬投与を本治験薬投与開始の 4

日より前まで継続可能とする）

3. 治験薬投与開始前14日以内に全身ステロイド療法又は他の免疫抑制剤による治療を受けた患者又はこれらの治療が必要な患者。ただし，補充療法としてヒドロコルチゾン又は他のステロイドを同等量（ヒドロコルチゾン最大 30 mg/日又はプレドニゾン最大 10 mg/日）投与されている患者は組み入れ可能とする。
4. 症状を伴う中枢神経系（CNS）への転移が認められる患者又は無症状だが安定しない CNS への転移が確認された患者（例：画像上の病勢進行）。なお，CNS 転移の治療歴がある場合は，以下の基準を満たすこと。(i）状態が臨床的に安定している，（ii）治験薬投与開始の 4 週間以上前から画像診断による CNS の病勢進行が認められない，（iii）2 週間以上前から全身性ステロイドの免疫抑制用量（ヒドロコルチゾン ＞30 mg/日又はプレドニゾン ＞10 mg/日又は同等量）を必要としていない。
5. 活動性自己免疫疾患を有する患者。なお，1 型糖尿病，適切な補充療法によって安定している内分泌障害又は全身療法を必要としない皮膚疾患（例：白斑，乾癬又は脱毛症）を有する患者は組み入れ可能とする。
6. 薬剤の作用機序と関連性がある（例：免疫に関連する）と治験責任医師又は治験分担医師が判断した Grade 3 以上の毒性により過去に免疫調整療法を中止したことがある患者
7. ASP8374 の既知の成分に重篤な過敏症反応を示したことのある患者又は他のモノクローナル抗体による治療で重度の過敏症反応を示したことのある患者
8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染歴を有する患者
9. B 型肝炎ウイルス（HBV）抗体陽性かつ B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性（急性 HBV 又は慢性 HBV を含む），又は C 型肝炎ウイルス（HCV）（HCV リボ核酸［RNA］量）が陽性の患者。HCV 抗体検査が陰性の場合，C 型肝炎 RNA 検査を行う必要はない。また HBsAg が陰性の場合，HBV 抗体検査を行う必要はない。
10. 治験薬投与開始前 28 日以内に感染症ワクチン（生ワクチン）の接種を受けた患者
11. 薬剤性肺臓炎（間質性肺疾患）の既往がある又は現在肺臓炎に罹患している患者
12. 治験薬投与開始前 14 日以内に全身治療を要する感染症に罹患した患者
13. 同種骨髄移植又は固形臓器移植を受けたことのある患者
14. 治験薬投与期間中，他の抗腫瘍療法が必要になると考えられる患者
15. 治験薬投与開始前 6 カ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症の既往のある患者又は現在コントロール不良の疾患（症候性うっ血性心疾患，臨床的に重要な心疾患，不安定狭心症，心不整脈又は治験要件の遵守を制限する精神疾患／社会的状況等を含むが，これに限定されない）を有している患者
16. 治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
17. 治験薬投与開始前 28 日以内に大手術を受け完全に回復していない患者

選択基準／除外基準の免除は，**認められない**。

被験薬：
ASP8374

用量：

薬剤	群	用量（mg）
ASP8374	A	1400
	B	700

B 群（ASP8374 700 mg）に組み入れられた被験者は，Cycle 1 で予定された投与を受け，Grade 2 以上の治験薬と関連のある有害事象が認められない場合，治験責任医師又は治験分担医師の判断により，1400 mg（当該用量で忍容性が確認されていれば）に増量することができる。

用法：
ASP8374 は，3 週を 1 Cycle として各 Cycle の Day 1 に静脈内投与する。

対照薬：
なし

併用薬の制限又は要件：

*治験薬：*本治験薬の投与期間中，他の治験薬の使用を禁止する。
*ステロイド剤及びその他の免疫抑制療法：*治験薬の投与に関連する有害事象の治療を除き，治験薬投与期間中，免疫抑制剤及び免疫抑制用量の全身性ステロイド（ヒドロコルチゾン ＞30 mg/日又はプレドニゾン ＞10 mg/日又は同等量）の使用を禁止する。ただし，副腎皮質ステロイド薬の外用，点眼，関節内注射，点鼻，吸入（全身吸収が少ないもの）の使用は可能とする。また，全身性副腎皮質ステロイドの補充療法（ヒドロコルチゾン最大 30 mg/日又はプレドニゾン最大 10 mg/日又は同等量）としての使用は許容される。副腎皮質ステロイドの予防的投与（例：造影剤アレルギー）や治験薬の投与と関連のない症状に対する短期間の治療（例：接触アレルゲンによる遅延型過敏性反応）での使用も可とする。
*ワクチン：*治験薬投与期間中及び投与終了後 14 日間は，生ワクチンの投与を禁止する。生ワクチンには以下のものが含まれるが，これに限定されない：麻疹，流行性耳下腺炎，風疹，水疱瘡，黄熱，カルメット・ゲラン菌（BCG）及び腸チフスワクチン。
*他の抗がん治療：*治験薬投与期間中，他の抗がん治療（例：化学療法，ホルモン療法，免疫療法，放射線治療，生物学的療法，標的療法）の使用を禁止する。ただし，精巣摘除術を受けていない mCRPC 患者は，治験期間中，アンドロゲン除去療法を継続する。また，内分泌又は抗 Her2 療法を受けている乳癌患者は，治験期間中，これらの療法を継続する。
骨転移の疼痛緩和目的の放射線療法（限定領域）は許容される。放射線治療中は治験薬の投与を中断する。骨転移に対するビスホスホネート製剤及び receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand（RANK-L）阻害剤の使用は，スクリーニング前に開始されている場合のみ許容される。疼痛緩和を目的とした孤立性又は症候性病変の外科的切除も許容される。
*その他：*一次予防を目的とした造血因子製剤（DLT 評価期間中のみ禁止）

治療期間：
Cycle 1 Day 1 から中止基準に該当するまで，ASP8374 を点滴静注する。
<u>中止基準</u>
被験者が以下の理由のいずれかに該当する場合には，治験薬投与を中止しなければならない。
- 以下に定義される病勢進行
  - iRECIST（“immune” Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）に基づく確定病勢進行（iCPD）
  - RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）1.1 に基づく病勢進行と判定され（すなわち，iRECIST に基づく未確定病勢進行［iUPD］），被験者の臨床状態が安定していないため，その後の効果確定のための画像評価を待つことが困難と判断された場合
  - 治験責任医師又は治験分担医師が臨床的病勢進行と判断した場合
- 治験薬の投与継続を困難とする合併症
- 許容できない有害事象
- 被験者が治験薬投与中止を要求した場合
- 臨床治療の必要な有害事象，臨床検査値異常，又は合併症のため，治験薬投与を継続しても被験者の最善の利益にはならないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合
- 被験者が追跡不能となった場合
- 被験者が妊娠した場合
- 治験責任医師又は治験分担医師，又は治験依頼者による評価に基づき，被験者が治験実施計画書を遵守していないと判断された場合
- 4 週以上の間隔で完全奏効（CR）が 2 回確認され，治験薬投与期間が少なくとも 24 週間経過した被験者は，最初の CR 判定から少なくとも 2 回の治験薬の投与を受けた後に治験責任医師又は治験分担医師の判断で治験を中止することができる。

投与量の調整：
治験薬と関連のある毒性が発現した場合，治験責任医師又は治験分担医師の判断により治験薬の投与を中断又は中止することができる。
<u>ASP8374 の投与中止を要する毒性</u>
ASP8374 に関連した以下の毒性が認められ，ASP8374 に起因するとする合理的な可能性がある場合には，ASP8374 の投与を完全に中止する。

- 治験薬投与の中断を要する血液毒性で，4 週間経過しても Grade 0 又は 1 まで回復しない場合
- AST 又は ALT > 5 × ULN（肝転移がない場合）
- AST 又は ALT > 8 × ULN（肝転移がある場合）
- 総ビリルビン ＞3 × ULN
- AST 又は ALT > 3 × ULN かつ総ビリルビン ＞2 × ULN（ジルベール症候群患者の場合は AST 又は ALT > 3 × ULN かつ直接ビリルビン ＞1.5 × ULN）
- Grade 3 以上の非血液性有害事象（ただし，Grade 3 の発疹で Grade 0 又は 1 まで回復した場合又は Grade 3 以上の内分泌障害で補充療法により Grade 0 又は 1 に維持されている場合は除く）
- Grade 2 以上の肺臓炎
- 治験薬の投与中断を要する持続的な Grade 2 以上の有害事象で, 補充療法としてのステロイド治療用量（プレドニゾン 10 mg/日以下又は同等量）にまで漸減させ，治験薬最終投与から 12 週間経過しても Grade 0 又は 1 まで回復しない場合。なお，治験薬の投与中断を要する，持続的な Grade 2 以上の臨床検査値関連有害事象を有する患者の場合は，無症状でコントロールができていれば，治験責任医師又は治験分担医師及び治験依頼者の同意を得て治験薬の投与を継続することができる。
- ギラン・バレー症候群又は筋無力症候群／重症筋無力症
- Grade 2 以上の脳症，髄膜炎又は Grade 2 以上の運動又は感覚ニューロパチー
- 副腎皮質ステロイドをプレドニゾン 10 mg/日以下又は同等量まで 12 週間以内に減量できない原因となる毒性

<u>ASP8374 の投与中断を要する毒性</u>

ASP8374 に関連した以下の毒性が認められ，ASP8374 に起因するとする合理的な可能性がある場合には，ASP8374 の投与を中断する。

- Grade 4 の好中球減少症又は Grade を問わない発熱性好中球減少症
- Grade 4 の血小板減少症又は Grade 3 の輸血を要する出血を伴う血小板減少症
- Grade 4 の貧血又は Grade 3 の輸血を要する貧血
- Grade 3 の発疹又は Grade 3 の内分泌障害
- 肝転移がない患者において以下のいずれかに該当する場合
  - 3.0 × ULN ≤ AST 又は ALT ≤ 5.0 × ULN，又は
  - 1.5 × ULN < 総ビリルビン ≤ 3 × ULN

  ただし，ジルベール症候群患者の場合は以下のいずれかに該当する場合
  - 3.0 × ULN ≤ AST 又は ALT ≤ 5.0 × ULN，又は
  - 直接ビリルビン ＞ULN
- 肝転移がある患者において以下のいずれかに該当する場合
  - 3.0 × ULN ≤ AST 又は ALT ≤ 8.0 × ULN，又は
  - 1.5 × ULN < 総ビリルビン ≤ 3 × ULN

  ただし，ジルベール症候群患者の場合は以下のいずれかに該当する場合
  - 5.0 × ULN ≤ AST 又は ALT ≤ 8.0 × ULN，又は
  - 直接ビリルビン ＞ULN
- Grade 2 の全ての免疫関連有害事象（下記の疾患を含むがこれらに限定されない）
  - Grade 2 の大腸炎又は Grade 2 の下痢
  - Grade 2 の下垂体炎
  - Grade 2 の副腎機能不全
  - Grade 2 の腎炎
  - Grade 2 の眼炎症性毒性
  - Grade 2 の膵炎
  - Grade 2 の新規発症の神経学的症状又は徴候（治験薬の完全な投与中止を要する Grade 2 の脳症又は Grade 2 の運動又は感覚ニューロパチーを除く）
  - Grade 2 の infusion-related reaction

また，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与を遅らせる必要があると判断する有害事象，臨

床検査値異常又は合併症の場合，治験薬の投与を中断する場合がある。

治験薬の再投与基準

治験薬の投与中断の原因となる毒性が回復するまで最大 12 週間投与を中断することができる。当該有害事象が Grade 0 又は 1 まで回復し，補充療法としてのステロイド治療用量（プレドニゾン 10 mg/日以下又は同等量）まで漸減され，治験薬の中止基準に抵触しない場合は，治験薬の投与を再開できる。

評価項目：

主要評価項目：

- 安全性及び忍容性：DLT，有害事象，免疫関連有害事象（irAE），重篤な有害事象（SAE），臨床検査結果（全血球検査［CBC］，血液生化学検査，尿検査，妊娠検査，甲状腺刺激ホルモン［TSH］及び遊離 T4），心電図（ECG），バイタルサイン，身体所見及び ECOG Performance Status
- ASP8374 の薬物動態パラメータ（AUC_{last}，AUC_{inf}［及び%extrap］，AUC_{tau}，C_{max}，C_{trough}，t_{max}，$t_{1/2}$，t_{last}，CL，V_z 及び V_{ss}［該当する場合］）

副次評価項目：

ASP8374 の抗腫瘍効果を下記により評価する：

- 少なくとも 1 つの測定可能病変を有する被験者の各腫瘍評価時点における標的病変の径和（SOD）
- RECIST 1.1 と iRECIST に基づく最良総合効果（BOR）

探索的評価項目：

- ASP8374 の免疫原性（抗薬物抗体［ADA］陽性率により評価）
- ASP8374 の標的分子への結合（ASP8374 投与患者の末梢血液細胞における受容体占有率により評価）
- ASP8374 の薬力学的活性
- ASP8374 の治療効果と相関するバイオマーカー

統計解析：

症例数設定根拠：

本試験の被験者数は，統計的検出力に基づいて算出されたものではなく，ASP8374 の忍容性評価に十分な安全性情報が得られると考えられる例数である。本試験の評価可能例数は最大 9 例とする。

有効性：

RECIST 1.1 及び iRECIST に基づく BOR を一覧表示する。また，少なくとも 1 つの測定可能病変を有する被験者について，ベースライン後評価来院時の SOD のベースラインからの変化率を spider plot で図示し，SOD の最大変化率を waterfall plot で示す。

薬物動態：

必要に応じて，ASP8374 の血清中濃度及び薬物動態パラメータを要約統計量で示す。薬物濃度の個別値（spaghetti plot）及び平均血清中濃度推移は線形及び片対数スケールで適宜表示する。ASP8374 の免疫原性と ASP8374 の薬物動態，有効性及び安全性プロファイルの相関について探索的に検討する。

薬力学：

必要に応じて，ASP8374 の薬力学パラメータを要約統計量で示す。薬力学的な測定結果と薬物動態，有効性及び安全性プロファイルの相関について探索的に分析する場合がある。

安全性：

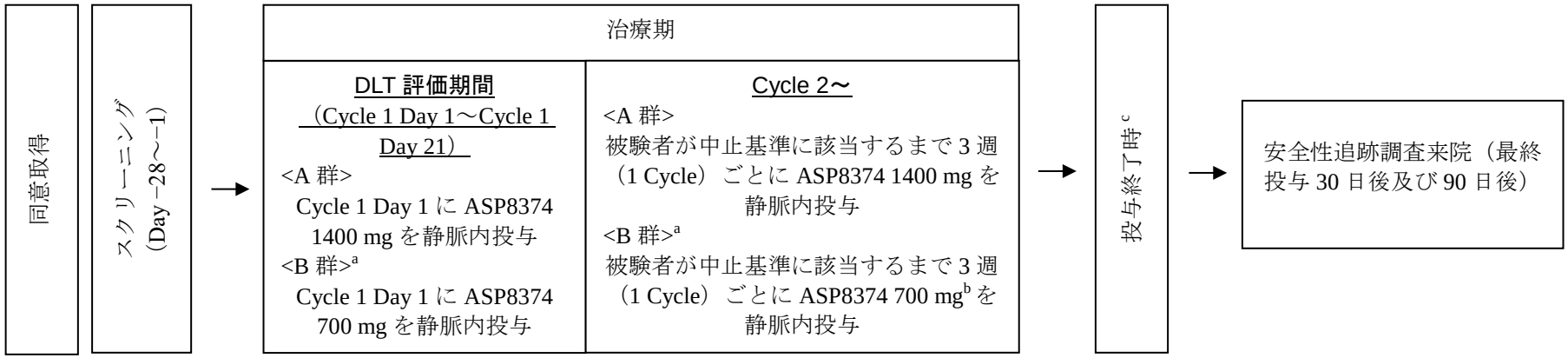
全ての DLT 発現率を要約する。有害事象及び重篤な有害事象の発現率を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約する。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて SOC 及び PT にコード化する。また，臨床検査パラメータ，バイタルサイン，薬剤曝露及びその他の安全性パラメータについても要約統計量を示す。

中間解析：

本試験では，正式な中間解析を実施しない。

V. フローチャート及び評価スケジュール

フローチャート



a. A 群において忍容性が確認された場合のみ，B 群への組み入れを開始する。
b. B 群（ASP8374 700 mg）に組み入れられた被験者は，Cycle 1 で予定された投与を受け，Grade 2 以上の治験薬と関連のある有害事象が認められない場合，治験責任医師又は治験分担医師の判断により，1400 mg（当該用量で忍容性が確認されていれば）に増量することができる。
c. 投与終了時来院は，最終投与，又は治験責任医師又は治験分担医師による当該被験者への投与中止の判断から 7 日以内に実施する。

表 2　評価スケジュール

期間 項目	スクリーニング	治療期												
		Cycle 1					Cycle 2			Cycle 3～		投与終了時	追跡調査	
Cycle Day	−28～−1	1	2	3	8	15	1	8[a]	15	1	15[a]		最終投与の 30 日後	最終投与の 90 日後
来院許容期間（日）[b]		0	0	0	±1	±1	+2	±2	±2	±2	±2	+7	±3	±7
一般的な治験手順														
同意取得	X													
選択基準／除外基準	X	X												
既往症・合併症／病歴／被験者背景	X													
身長	X													
体重	X	X					X			X		X		
バイタルサイン	X	X[c]			X	X	X[c]	X	X	X[c]	X	X	X	X
身体検査（聴診を含む）[d]	X	X				X	X			X		X		
ECOG Performance Status	X	X					X			X		X	X	
前治療／併用治療	毎回の来院時													
有害事象の評価[e]	毎回の来院時													X
採血														
B 型及び C 型肝炎検査[f]	X													
B 型肝炎ウイルス抗体（HBsAg 陽性の場合）[f]	X													
HCV RNA（HCV 陽性の場合）[f]	X													
血液学的検査[g]	X	X				X	X		X	X		X	X	
血液生化学検査[g]	X	X				X	X		X	X		X	X	
TSH 及び遊離 T4[g]	X								X		X[h]		X	
妊娠検査[i]	X	X					X			X		X		
テストステロン（mCRPC のみ）	X													
PSA（mCRPC のみ）[j]	X	C1D1（±1 週）から iCPD まで 9 週ごと												
全血ー免疫細胞サブセット（フローサイトメトリー）[k]		X			X	X	X			X		X		
サイトカイン／ケモカインパネル評価，腫瘍マーカー用血清[l]		X			X	X	X			X		X		
薬物動態用の血清		検体採取のスケジュールについては下の表 3 参照												
受容体占有率		検体採取のスケジュールについては下の表 3 参照												

期間 項目	スクリーニング	治療期												
		Cycle 1					Cycle 2			Cycle 3～		投与終了時	追跡調査	
Cycle Day	−28～−1	1	2	3	8	15	1	8[a]	15	1	15[a]		最終投与の 30 日後	最終投与の 90 日後
来院許容期間（日）[b]		0	0	0	±1	±1	+2	±2	±2	±2	±2	+7	±3	±7
抗薬物抗体（免疫原性）		検体採取のスケジュールについては下の表 3 参照												
任意の全血検体（ファーマコゲノミクス解析用のバンキング）		X												
採尿														
尿検査	X	X				X	X		X	X		X		
腫瘍組織収集														
任意の保存腫瘍検体[m]	X													
画像検査														
腫瘍画像検査[n]	X	C1D1（±1 週）から iCPD まで 9 週ごと												
心電図														
12 誘導心電図[o]	X	心電図のスケジュールについては下の表 3 参照												
治験薬投与														
ASP8374 点滴静注[p]		X					X			X				

C：Cycle；CBC：全血球検査；CT：コンピュータ断層撮影法；D：Day；DLT：用量制限毒性；ECG：心電図；ECOG：eastern cooperative oncology group；FFPE：ホルマリン固定パラフィン包埋；HBsAg：B 型肝炎表面抗原；HCV：C 型肝炎ウイルス；iCPD：iRECIST（“immune” Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）に基づく確定病勢進行；mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌；MRI：磁気共鳴画像法；PSA：前立腺特異抗原；RNA：リボ核酸；TSH：甲状腺刺激ホルモン

a. 規定の手順がバイタルサイン評価，有害事象の評価，併用薬の評価のみの来院については，被験者の臨床状態が安定していると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合，来院の代わりに被験者への電話連絡により，有害事象及び併用薬の使用状況を評価してもよい。そのような場合にはバイタルサインの評価は必要ない。

b. 各 Cycle の Day 1 の来院許容期間は，直前の Cycle の Day 1 を実際に実施した日から計算する。各 Cycle の Day 8 及び Day 15 の来院許容期間は，同 Cycle の Day 1 を実際に実施した日から計算する。投与終了時来院は，最終投与，又は治験責任医師又は治験分担医師による当該被験者への投与中止の判断から 7 日以内に実施する。

c. バイタルサインの測定は，ASP8374 投与 15 分以内，ASP8374 投与中 15 分ごと（許容時間−5～+10 分），ASP8374 投与終了時点（許容時間−5～+10 分），及び ASP8374 投与完了 30 分後（±10 分）に実施する。

d. 聴診の結果，臨床的に必要と判断された場合に胸部 X 線撮影，シアル化糖鎖抗原（KL-6）及び経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）測定を実施する。

e. 有害事象は，同意取得時点から治験薬最終投与 30 日後又は新たな抗がん治療開始のいずれか早い時点まで収集する。重篤な有害事象（因果関係を問わない）は，同意取得時点から治験薬最終投与 90 日後又は新たな抗がん治療開始のいずれか早い時点まで収集する。

脚注は次ページに続く

f. B 型肝炎ウイルス（HBV）検査では，B 型肝炎表面抗原，B 型肝炎コア抗原に対する免疫グロブリン M 抗体（抗 HBc IgM 抗体），B 型肝炎コア抗原に対する免疫グロブリン G 抗体（抗 HBc IgG 抗体；ポリメラーゼ連鎖反応法を用いて HBV DNA により確定）を評価する。HBsAg 陽性の場合，HBc 抗体検査を実施する。HCV 抗体検査を実施し，HCV 抗体陽性の場合，HCV RNA を検出する。

g. スクリーニング時の安全性臨床検査は，治験薬投与開始前 7 日以内に実施する。Cycle 1 の後は，各 Cycle の Day 1 の安全性臨床検査は，治験薬の投与前 72 時間以内に実施することができる。

h. TSH 及び遊離 T4 は，Cycle 2 の後，2 Cycle ごと（C4，C6，C8 等）及び 30 日後の安全性追跡調査来院時に測定する。

i. 尿又は血清妊娠検査は，妊娠の可能性がある女性を対象として実施する。投与来院時の検査は治験薬投与開始前に実施しなければならない。

j. PSA（mCRPC のみ）は，C1D1 前 14 日以内に収集し，試験中は約 9 週間ごとに収集する。

k. Cycle 1～Cycle 8 の投与日の投与前，C1D8 及び C1D15，及び投与終了時来院に検体を採取する。

l. C1D1（投与前，ASP8374 投与終了後［± 10 分］，ASP8374 投与終了 4 時間後［± 10 分］），C1D8 及び C1D15，C2D1～C8D1（投与前のみ），投与終了時来院に検体を採取する。

m. 保存腫瘍検体の提出は任意である。十分な生存腫瘍細胞を含むホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）腫瘍組織ブロックが最低 1 個（推奨），又は FFPE の未染色の一連の連続スライドが最低 10 枚必要である。スライドを 10 枚提供できない場合，治験依頼者に問い合わせてその後の指示を求めること。

n. 比較可能性を保証するため，試験期間中を通してスクリーニング時に用いたのと同じ方法（CT/MRI）を用いること。画像検査では，胸部，腹部，骨盤のほか，各被験者の疾患に適した解剖学的領域を対象とする。同意取得前に標準治療の一環として実施した画像検査は，C1D1 前 28 日以内に実施した場合にはスクリーニングの検査とすることができる。

o. 心電図の実施前，被験者に 10 分間，仰臥位で安静を保たせる。心電図を 3 回測定する場合，評価時点ごとに 2 分間隔で記録する。スクリーニング時には 1 回の心電図測定を実施する。

p. 原則として，DLT 評価期間の Cycle 1 Day 1（ASP8374 の初回投与）から Cycle 1 Day 21 まで被験者を入院させなければならない。DLT 評価期間中，体調などに基づき外来での追跡調査が可能と判断される被験者については，治験責任医師又は治験分担医師は，退院前に臨床的に必要と考えられる検査（全身状態の観察及び評価，血液検査など）を実施し，外来管理下での被験者の安全性を確保しなければならない。その後 3 回の投与（2 回目，3 回目，4 回目の点滴）については，治験薬を投与してから最低 2 時間は被験者を実施医療機関に留まらせる。

表 3　　薬物動態，免疫原性，心電図，受容体占有率の検体採取・測定スケジュール

試験の設定日		時間（各 Cycle の投与との関連）[e]	ASP8374 の薬物動態	ASP8374 の免疫原性	心電図（3 回測定）	ASP8374 の受容体占有率
Cycle1	Day 1	投与前（0 時間）[a]	X	X	X	X
		投与終了時 [b]	X		X	X
		投与 4 時間後 [c]	X		X	
	Day 2	投与 24 時間後 [d]	X			X
	Day 3	投与 48 時間後 [d]	X			
	Day 8	投与 168 時間後 [d]	X			X
	Day 15	投与 336 時間後 [d]	X	X		X
Cycle 2	Day 1	投与前（C1D1 の投与から 504 時間後）[a]	X	X	X	X
		投与終了時 [b]	X		X	
Cycle 3	Day 1	投与前（0 時間）[a]	X	X		
		投与終了時 [b]	X			
Cycle 4	Day 1	投与前（0 時間）[a]	X	X		X
		投与終了時 [b]	X		X	
Cycle 7	Day 1	投与前（0 時間）[a]	X	X		X
		投与終了時 [b]	X		X	
Cycle 10	Day 1	投与前（0 時間）[a]	X	X		X
Cycle 15	Day 1	投与前（0 時間）[a]	X	X		X
投与終了時			X		X（3 回測定ではない）	
90 日後の安全性追跡調査			X	X		

ECG：心電図；PK：薬物動態

a. 投与前の許容時間は投与前 60 分以内である。

b. 投与終了後 20 分以内。

c. 許容時間：±10 分

d. 許容時間：±60 分

e. 採血は心電図測定後に実施する。採血と心電図測定は 30 分以内に実施する。

1　緒言

1.1　一般背景

内因性の免疫応答は腫瘍増殖を抑制できないことが多いが，この原因は腫瘍微小環境（TME）で免疫応答が抑制されることにあると考えられる。腫瘍浸潤リンパ球（TIL）は「消耗状態」となるか，TME 内で様々なシグナルを供与されることにより抑制状態となり，その結果として，増殖能及びエフェクター機能が大幅に減弱する［Jiang et al, 2015］。T 細胞応答は様々な受容体とリガンドとの相互作用によりコントロールされており，TME により供与される阻害シグナルは，腫瘍に対する免疫応答を「呼び起こす」薬剤を開発する際の優れた標的である［Pardoll, 2012］。T 細胞の抑制性受容体（programmed death-1［PD-1］／programmed death-ligand 1［PD-L1］，cytotoxic T-lymphocyte-antigen 4［CTLA-4］など）の抗体による阻害は，がん患者で顕著な抗腫瘍活性を示している［Robert et al, 2015; Garon et al, 2015; Borghaei et al, 2015; Brahmer et al, 2010］。これらの薬剤の成功を受け, TME 内で T 細胞機能を制御している可能性があるその他の T 細胞受容体／リガンドペアの発見への関心が高まっている。現在承認されているチェックポイント阻害剤（CPI）により十分な治療効果が得られない患者では，このような分子を標的とする薬剤により治療効果が改善する可能性が期待される。

共刺激分子 CD226 と共抑制性受容体（immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif［ITIM］ドメイン［TIGIT］）は，十分に解明されている CD28-CTLA-4 経路に類似する共刺激／共抑制経路を形成している［Levin et al, 2011; Lozano et al; 2012］。CD226 と TIGIT は同じリガンド（ポリオウイルス受容体［PVR］及び poliovirus receptor-related 2［PVRL2］）に結合する［Stanietsky et al, 2013; Stengel et al, 2012; Stanietsky et al, 2009］。CD226 は T 細胞応答の正の調節因子であり，TIGIT は T 細胞応答を阻害する。重要な点として，いくつかのがんで PVR 及び PVRL2 の発現亢進が認められており［Oshima et al, 2013; Bevelacqua et al, 2012; Casado et al, 2009; Sloan et al, 2004］，腫瘍は免疫系からの攻撃を回避するためにこの経路を利用していると考えられる。

TIGIT が免疫応答の調節において抑制的な役割を果たすことは，いくつかのエビデンスにより裏付けられている。TIGIT は，末梢メモリー及び制御性 $CD4^+$ T 細胞，$CD8^+$ T 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞に発現する。また，ナイーブ T 細胞でも活性化後に発現が亢進される［Manieri et al, 2017］。TIGIT は樹状細胞（DC）に発現する PVR と相互作用し，T 細胞の増殖及びインターフェロンγ（IFN-γ）の産生を抑制する免疫寛容誘導性 DC を誘導する［Yu et al, 2009］。NK 細胞に発現する TIGIT に PVR 又は PVRL2 が結合すると，NK 細胞の細胞傷害活性が阻害される［Stanietsky et al, 2013; Stanietsky et al, 2009］。TIGIT ノックアウトマウスは，T 細胞の過剰増殖応答及び実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）感受性の増強を示す。抗 TIGIT モノクローナル抗体（mAbs）及びショートヘアピン RNA（sh RNA）により，TIGIT は T 細胞の活性化を直接阻害する T 細胞内因性作用を有することが示されている［Lozano et al, 2012; Joller et al, 2011］。最後に，TME 内では制御性 T 細胞（Treg）で TIGIT の発現が亢進し，Treg の TIGIT を阻害すると，これらの細胞の抑制作用は阻害される［Kurtulus et al, 2015; Joller et al, 2014］。

ASP8374 は，高親和性の完全ヒト型抗 TIGIT 免疫グロブリン（Ig）G4 抗体であり，ヒンジ領域は S228P 変異導入により構造の安定化が図られている。ASP8374 は遺伝子組換え単量体ヒト TIGIT に結合し，その平衡解離定数（K_D）は 240 pmol/L であった。ASP8374 は，TIGIT 発現 Jurkat 細胞のインターロイキン（IL）-2 産生を増強したこと，また，抗 CD3 抗体で刺激した末梢血単核細胞（PBMC）での IFN-γ 及び腫瘍壊死因子（TNF）産生を増強したことから，in vitro で強力な阻害活性を発揮することが示唆された。ASP8374 がヒト TIGIT に対して有する結合親和性と同等の親和性をマウス TIGIT に対して示す抗マウス TIGIT 抗体は，2 種類のマウス同系担がんモデルで，単独投与時又は PD-1 経路阻害薬との併用投与時に抗腫瘍活性を示した。したがって，非臨床データから，局所進行性又は転移性がんを有する患者の治療で ASP8374 が活性を示す可能性が示唆されている。

1.2 非臨床及び臨床データ

1.2.1 非臨床データ

1.2.1.1 薬理試験

ASP8374 は，遺伝子組換えヒト及びカニクイザル TIGIT に高い親和性を示す（K_D 値は，それぞれ 0.24 及び 6.2 nmol/L）。

刺激したヒト PBMC において, ASP8374 は PBMC から単離した $CD4^+$ T 細胞における TNF 及び IFN-γ を含むサイトカインの産生を誘導した。また，ヒト TIGIT 発現 Jurkat 細胞と抗 CD3 抗体発現 HT-1080 細胞の共培養評価では, ASP8374 は IL-2 の産生を誘導した。以上のデータから, ASP8374 はサイトカインの産生を誘導し，TIGIT の阻害機能を抑制して免疫応答を増強することが示唆された。

サイトメガロウイルス（CMV）特異的リコール T 細胞応答の評価では，ASP8374 は IL-2，IFN-γ 及び TNF 放出を増強した。ASP8374 と抗 PD-1 抗体を併用処理したとき，ASP8374 での単独処理時と比較して TNF 誘導が増強したことから，T 細胞活性化の阻害において TIGIT と PD-1 が果たす役割は重複していないことが示唆された。

ASP8374 はマウス TIGIT との強い親和性を示さなかったため，サロゲート抗体（SEC1，抗マウス TIGIT）を用いてマウスの同系担がんモデルで単独投与時及び PD-1 経路阻害薬との併用投与時の有効性を検討した。MC38 同系マウス結腸がんモデルにおいて，SEC1 は抗腫瘍効果を示し，抗 PD-L1 抗体との併用投与時の効果は抗 PD-L1 抗体単独投与時と同等であった。SEC1 の単独投与時の最小有効量（125 μg）における平均血清中 SEC1 濃度は 106 μg/mL であった。反対に，CT26 同系マウス結腸がんモデルにおいて SEC1 の単独投与は抗腫瘍効果を示さなかった。しかし, SEC1 と抗 PD-1 抗体の併用投与時には，抗 PD-1 抗体の単独投与時と比較して抗腫瘍効果が増強し，腫瘍消失マウスの例数が増加した。

カニクイザルへの 0.3，3.0 及び 30 mg/kg の ASP8374 の単回静脈内投与後，全血から単離した $CD4^+$ 及び $CD8^+$ T 細胞を用いて，受容体占有率を評価した。全ての投与量で，投与 24 時間後には

$CD4^+$及び $CD8^+$ T 細胞上の受容体がほぼ完全に占有されており，0.3 及び 3.0 mg/kg では，7～14 日後に非結合 TIGIT が回復した。高用量（30 mg/kg）の投与動物では，投与 6 週間後の時点で，3 例中 1 例で非結合 TIGIT が検出可能であった一方，残りの 2 例では受容体の占有率の低下はみられず，ほとんどの受容体が依然として占有されていたことが示唆された。

カニクイザルを用いた 5 週間毒性試験において，安全性薬理評価項目を検討した。ASP8374 を 200 mg/kg までの投与量で静脈内投与したとき，中枢神経系（CNS；全般的態度及び運動機能，姿勢反応，脳神経機能，脊髄神経機能），心血管機能（心電図［ECG］），呼吸機能のいずれにも明らかな影響は生じなかった。

結論として，ASP8374 は単独投与時にも PD-1 経路阻害薬との併用投与時にもがん治療において有望である可能性が，in vitro 及び in vivo の両方の非臨床薬理試験によって示された。試験に関する詳細及び追加情報は，最新版の治験薬概要書（IB）に掲載している。

1.2.1.2　薬物動態試験

カニクイザルに 0.3～200 mg/kg の範囲の投与量で単回投与及び反復投与して，ASP8374 の薬物動態及びトキシコキネティクスを検討した。ASP8374 は 50～200 mg/kg の投与量でほぼ線形の薬物動態学的挙動，0.3～30 mg/kg の投与量で非線形の挙動を示した。単回点滴投与後の $t_{1/2}$ の平均値は 61.6～69.9 時間の範囲であった。抗薬物抗体（ADA）は，単回投与後（0.3～30 mg/kg）22 日目に 9 例中 8 例，43 日目に全例で陽性が確認され，ASP8374 のクリアランスを増加させると考えられた。50 mg/kg の反復投与後，29 日目に 6 例中 2 例で ADA 陽性が確認された。トキシコキネティクスに顕著な性差は認められなかった。

ASP8374 の従来の排泄試験は実施しなかった。モノクローナル抗体の代謝経路は異化による小ペプチド及びアミノ酸への分解と予想され，ASP8374 はその分子サイズから，未変化体のまま尿中に排泄されないと予想されるため，モノクローナル抗体製剤の従来の排泄試験は必要ないと判断される［Keizer et al, 2010］。詳細については最新の治験薬概要書を参照すること。

1.2.1.3　毒性試験

毒性試験は，カニクイザルを用いた 5 週間反復静脈内投与毒性試験，ヒト及びカニクイザルの組織を用いた in vitro 組織交差反応性試験，ヒト PBMC を用いた in vitro サイトカイン放出及び増殖評価で構成された。

反復投与毒性試験では，5 週間にわたり ASP8374 を週 1 回静脈内投与したとき，1 回 200 mg/kg までの投与量で雌雄いずれのサルにおいても忍容性は良好であった。評価したパラメータに投与に関連した変化は認められず，時おり認められた所見はサルの過去データの範囲内であった。以上の結果から，無毒性量（NOAEL）は 1 回 200 mg/kg と判断された（C_{max} は 7365 µg/mL，AUC_{168h} は 786000 hr·µg/mL，雌雄併合値）。

ヒト及びカニクイザルの組織を用いた組織交差反応性試験では，ヒト及びカニクイザルのリンパ組織及び一部の非リンパ組織内の単核細胞の細胞膜及び細胞質に染色が認められ，TIGIT は T 細胞，NK 細胞といったタイプの単核細胞に発現することが報告されているため，この染色は被験物質が予想どおり反応することを示すものであった。

ヒト PBMC を用いた in vitro サイトカイン放出及び増殖試験において，溶液添加フォーマットでは，30 及び 300 μg/mL の ASP8374 で刺激したとき，IL-6，IL-8 及び TNFα 放出が若干増加した一方，ウェットコーティングフォーマットでは，6 及び 60 μg/ウェルで刺激したとき，TNFα 放出が増加した。ASP8374 で 3 日間 in vitro 刺激したとき，増殖は誘導されなかった［最新の治験薬概要書を参照］。

1.2.2 臨床データ

進行性固形がん患者を対象とした ASP8374 の単独投与及びペムブロリズマブとの併用投与の第 1b 相ヒト初回投与試験 1 試験が進行中である（8374-CL-0101 試験）。

2018 年 7 月 27 日の時点では，13 例の患者に ASP8374 が 1 回以上投与されており，用量別の患者数は，0.5 mg（1 例），2 mg（1 例），7 mg（1 例），20 mg（3 例），70 mg（4 例）及び 200 mg（3 例）であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象がみられた患者は 2 例（15.4%）であり，その内訳は，疲労（2 例［15.4%］），口内乾燥（1 例［7.7%］），関節痛（1 例［7.7%］）及び筋肉痛（1 例［7.7%］）であった。Grade 3 の有害事象は 4 例（30.8%）にみられた（腹痛，上腹部痛，悪心，嘔吐，うつ病，骨盤痛，気胸；各 1 例［1.7%］）。これらの有害事象はいずれも，治験薬との関連性が否定された。Grade 3 を超える有害事象がみられた患者はいなかった。重篤な有害事象（SAE）がみられた患者は 3 例（23.1%）であった（1 例は上腹部痛，悪心及び嘔吐，1 例は気胸，もう 1 例は腹痛，骨盤痛及び膣出血を発現）。データカットオフ時点では，用量制限毒性（DLT），免疫関連有害事象（irAE）及び致死的な有害事象は認められていない。データカットオフ後，ASP8374 の 20 mg 群 1 例に重篤な有害事象である痙攣発作（Grade 3，翌日に回復）及び可逆性後白質脳症症候群（PRES ; Grade 2，翌日に軽快）がみられた。これらの重篤な有害事象はいずれも，治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定された。この患者は治験薬の投与を中止した。

700 mg 単独投与コホート（用量漸増パート）の用量漸増・安全性委員会（DESC）の開催日である 2018 年 9 月 13 日の時点で，4 例が同コホートに組み入れられ，3 例が DLT 評価期間を完了して DLT 評価可能であり，1 例は同意撤回により DLT 評価期間を完了できなかったため DLT 評価不能であった。このうち，治験薬と関連のある有害事象又は DLT が発現した患者はいなかった。DESC は全会一致で ASP8374 1400 mg 単独投与への増量を決定した。

1400 mg 単独投与コホート（用量漸増パート）の DESC の開催日である 2018 年 11 月 28 日の時点で，4 例が同コホートに組み入れられ，全例が DLT 評価期間を完了し，DLT 評価可能である。治験薬と関連のある有害事象は 1 件（Grade 1 の疲労）認められ，DLT は認められなかった。ASP8374 1400 mg の単独投与は忍容性ありと DESC は判断した。

ASP8374 20 mg + ペムブロリズマブ 200 mg 併用投与コホート（用量漸増パート）の DESC の開催日である 2018 年 9 月 21 日の時点で，4 例が同コホートに組み入れられ，3 例が DLT 評価期間を完了して DLT 評価可能であった。もう 1 例は，Cycle 1 Day 5 に脊椎骨折の重篤な有害事象が発現し，Cycle 1 Day 1 の後に臨床検査も治験来院も実施されず評価不能であったため，DLT 評価可能とならなかった。治験薬と関連のある有害事象は認められず，DLT は認められなかった。ASP8374 20 mg + ペムブロリズマブ 200 mg の用量での併用投与は忍容性ありと DESC は判断し，全会一致で ASP8374 70 mg + ペムブロリズマブ 200 mg 併用投与への増量を決定した。

ASP8374 の予備的な薬物動態データとして，8374-CL-0101 試験の Cycle 1 Day 1 に ASP8374 を 0.5～200 mg の用量範囲で投与したときのデータが得られている。単回投与後の ASP8374 の C_{max} 及び AUC は，2～200 mg の範囲で用量にほぼ比例して上昇したが，0.5 mg と 2 mg の間で用量比より高い比率で上昇した。2～70 mg 単回投与後の ASP8374 の平均 $t_{1/2}$ は 6～10 日の範囲であった。投与後の免疫原性データは，0.5～70 mg コホートの患者 8 例から得られた（Cycle 4 Day 1 まで）。免疫原性陽性が確認された患者はいなかった。

1.3 治験薬の重要な安全性情報の要約

1.3.1 ASP8374

本治験実施計画書の作成時点で，ASP8374 の安全性プロファイル，推奨用量，禁忌，考えられる警告及び使用上の注意は確立されていない。ASP8374 は, 本剤のいずれかの成分又はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞由来蛋白質に対する重度の過敏症を有する患者には禁忌である。本試験の 1 例（ASP8374 20 mg 単独投与）に Grade 3 の痙攣発作及び Grade 2 の PRES が発現した。翌日，同被験者は退院して帰宅した。痙攣発作は回復しており，PRES はその後回復した。これらの事象は重篤と判断され，ASP8374 との因果関係は時間的関係により関連あるかもしれないと判定された。詳細については最新の治験薬概要書を参照すること。

1.3.1.1 生じる可能性のある毒性

ASP8374 の非臨床試験及び承認されている CPI の臨床データに基づき，ASP8374 には下記の潜在的リスクがあると考えられる。ASP8374 による TIGIT 阻害が，他の免疫受容体を標的とする薬剤で認められている毒性と類似の毒性をもたらすか否かは明らかでない。

1.3.1.2 免疫関連有害事象

ASP8374 の反復投与毒性試験では，免疫関連有害事象は認められていない。しかし，他の免疫 CPI（すなわち，CTLA-4 拮抗薬及び PD-1 経路阻害薬）で免疫関連有害事象が認められていることから，ASP8374 にも免疫関連有害事象の潜在的リスクがある。現在承認されている CPI により認められている免疫関連有害事象は，発疹，口腔粘膜炎，口内乾燥，大腸炎／下痢，肝炎，肺臓

炎，内分泌障害（下垂体炎，甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，副腎機能不全及び 1 型糖尿病）などである。これらの免疫関連有害事象ほど頻度は高くないが，CPI によるその他の免疫関連有害事象として，腎炎，膵炎，筋炎，関節炎，神経毒性（ギラン・バレー症候群，重症筋無力症，PRES，無菌性髄膜炎，腸神経障害，横断性脊髄炎及び自己免疫性脳炎），心毒性（心筋炎及び伝導異常），血液毒性（赤芽球癆，好中球減少症，血小板減少症，後天性血友病 A 及びクリオグロブリン血症），眼の炎症（上強膜炎，結膜炎，ぶどう膜炎又は眼窩炎症）などが認められている。免疫関連有害事象の最適な管理のためには，免疫関連有害事象を早期に発見し，免疫抑制療法（局所又は全身）を速やかに開始することが重要である。免疫関連有害事象の管理（免疫 CPI の中断後）には，副腎皮質ステロイドにより一時的な免疫抑制を行い（Grade 2 の事象から開始），副腎皮質ステロイドで症状が速やかに改善しなければ，場合により腫瘍壊死因子 α 拮抗薬，ミコフェノール酸モフェチルなどの薬剤を投与する［Postow et al, 2017］。

1.3.1.3 Infusion-related reaction

ASP8374 は完全ヒト型 IgG4 であり，免疫受容体作動薬でないものの，infusion-related reaction（IRR）もモノクローナル抗体の投与に伴って生じる可能性のある毒性である。サイトカイン放出の臨床的リスクを，非臨床データから十分に定義づけることはできないため，全てのモノクローナル抗体にはサイトカイン放出症候群（CRS）の潜在的リスクがあるとみなすべきである［Finco et al, 2014; Bugelski et al, 2009］。モノクローナル抗体に対する IRR は通常，点滴を開始してから 30 分～2 時間後に発現するが，24 時間後に至るまで症状の発現が遅れることもある。大部分の IRR は薬剤への初回又は2回目の曝露後に発現するが，最大30%がその後の投与時に発現する［LaCasce et al, 2017］。

モノクローナル抗体に対する IRR のほとんどは，「標準的」な infusion reaction である。標準的な infusion reaction の主な症状は，発熱及び／又は戦慄悪寒，潮紅及び／又はそう痒，心拍数及び血圧の変化，息切れ又は胸部不快感，背部痛又は腹痛，悪心，嘔吐及び／又は下痢，発疹（様々な種類）などである。発熱及び筋肉痛を伴う場合，当該反応は（下記のアレルギー反応でなく）標準的な infusion reaction であることが示唆される［LaCasce et al, 2017］。モノクローナル抗体により標準的な infusion reaction が引き起こされる正確な機序は明らかになっていないが，ほとんどの反応はサイトカイン放出に起因すると考えられる。

CRS の臨床症状は個人差が大きい。多くの特徴は感染に類似しており，顕著な特徴は発熱である。標準的な infusion reaction に関連する症状及び徴候に加え，CRS は神経性の症状及び徴候（頭痛，精神状態変化，錯乱，譫妄，喚語困難又は失語症，幻覚，振戦，測定障害，歩行異常又は痙攣発作など）をもたらす可能性もある。腎症状としては高窒素血症，肝症状としてはトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症などが考えられる。出血の有無にかかわらず，血液凝固パラメータへの影響（D-ダイマー上昇及び低フィブリノゲン血症）がみられる可能性もある。CRS は重症度の個人差も大きい。CRS の合併症のうち，生命を脅かす可能性があるものは，心機能障害，呼吸窮迫症候群，神経毒性，腎不全，肝不全，播種性血管内凝固（DIC）などである。CRS に伴

い, マクロファージ活性化症候群／血球貪食性リンパ組織球症（HLH）及び腫瘍崩壊症候群（TLS）の所見がみられる可能性もある［Lee et al, 2014］。IRR 及び CRS の発現状況について患者を綿密にモニタリングし適切に管理すること［LaCasce et al, 2017］。

1.3.1.4　アレルギー反応及びアナフィラキシー

大部分のモノクローナル抗体でアナフィラキシーが発現することはまれである。静注薬が誘発するアナフィラキシーによくみられる症状は，紅潮，そう痒，蕁麻疹，血管浮腫（通常，顔，眼瞼，口唇に生じる），反復性の咳，鼻閉，息切れ，胸部絞扼感，喘鳴，咽頭絞扼感，声質の変化（咽頭浮腫に起因する），浮動性めまい感，頻脈（頻度は低くなるが徐脈），トンネル視，胸痛，低血圧，死の切迫感，意識消失，悪心，嘔吐，腹部痙攣，下痢などである。

アナフィラキシーの徴候及び症状は，標準的な infusion reaction と重複するものの，蕁麻疹，反復性の咳，喘鳴，咽頭絞扼感，声質の変化などアナフィラキシーが強く疑われる特徴もある。発熱及び筋肉痛はアナフィラキシーの特徴ではない。

アナフィラキシーは肥満細胞及び／又は好塩基球の広範な活性化によって生じる。全てのアナフィラキシー反応がアナフィラキシーショックとして発現するわけではない。アナフィラキシーは再曝露により再発・悪化する可能性があるため，アナフィラキシーの特徴を示す反応が認められた場合は，重症化の可能性があると判断すべきである［LaCasce et al, 2017］。

1.3.1.5　抗薬物抗体

ASP8374 に対する ADA が発現する可能性がある。中和活性のある ADA（薬剤の薬理作用を阻害する ADA）がみられた場合の主な影響は有効性低下である一方，ADA は（全身性又は局所性）infusion reaction や急性過敏反応を引き起こす可能性もある［Shankar et al, 2007］。本試験では，血液検体中の ASP8374 に対する ADA を分析予定である。

1.3.1.6　可逆性後白質脳症症候群

First in human 試験期間中，ASP8374 投与患者 1 例に痙攣発作及び PRES の重篤な有害事象が発現し，いずれの重篤な有害事象も，治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定された。痙攣発作，頭痛悪化，錯乱，失明又はその他の視覚異常が現れた場合には直ちに主治医を受診するよう，患者に助言すること。PRES がみられた患者では，治験薬投与を中止すること。

1.4　リスク・ベネフィット評価

ASP8374 は，T リンパ球及び NK 細胞の TIGIT を標的とする完全ヒト型モノクローナル抗体である。ASP8374 の非臨床データでは，局所進行性又は転移性がんを有する患者の治療における効果が示されている。

試験対象集団は，進行性／転移性固形がんを有し，当該がん種に対して臨床的ベネフィットが確立されている全ての治療法を受けたか，拒否したか，禁忌を有する被験者に限定する。適格基準を厳守し，本試験への参加に適した被験者を治験責任医師又は治験分担医師が確実に選択することが肝要である。

免疫関連有害事象及び IRR の潜在的リスクを軽減するには，早期に発見・管理できるように，［付録 12.8 免疫関連有害事象のモニタリング］及び［付録 12.9 標準的な infusion-related reaction 及びアナフィラキシーのガイドライン］のガイドラインに従って被験者の症状，徴候，臨床検査結果を注意深くモニタリングする。上記の毒性が発生した場合には，各施設の標準治療及び公表されているガイドライン［付録 12.10 免疫関連有害事象の管理に関するガイドラインを参照］，治験責任医師又は治験分担医師の必要に応じた判断，また，治験薬投与中断又は中止に関する治験実施計画書の指示に基づいて管理すること。

他の免疫チェックポイントを標的とするモノクローナル抗体（CTLA-4 拮抗薬及び PD1 経路阻害薬）は免疫系を刺激して抗腫瘍活性を発揮させる。免疫 CPI は，腫瘍自体ではなく免疫応答の負の調節因子を標的とするため，がんの種類に特異的ではない。これまでに，CPI は様々ながん種で抗腫瘍活性を示している。

本試験の対象集団は，進行性／転移性固形がんを有し，当該がん種に対して臨床的ベネフィットが確立されている全ての治療法を受けたか，拒否したか，禁忌を有する被験者であり，全体として，ASP8374 の本臨床試験への参加に伴うリスクはこの試験対象集団にとって許容できるものと考えられる。

2 治験の目的・試験デザイン・評価項目

2.1 治験の目的

2.1.1 主要目的

本試験の主要目的を以下に示す。

- 切除不能な局所進行性又は転移性の固形がんを有する日本人患者における ASP8374 の忍容性及び安全性プロファイルを評価する。
- ASP8374 の日本人患者における薬物動態を検討する。

2.1.2 副次的目的

本試験の副次的目的は，ASP8374 の抗腫瘍効果を評価することである。

2.1.3 探索的目的

本試験の探索的目的を以下に示す。

- ASP8374 の免疫原性を評価する。
- ASP8374 の標的分子への結合を評価する。
- ASP8374 の薬力学的活性を評価する。
- ASP8374 の治療効果に相関するバイオマーカーを探索する。

2.2 試験デザインと用量設定根拠

2.2.1 試験デザイン

本試験は，T リンパ球及び NK 細胞に発現する TIGIT（免疫グロブリン［Ig］と ITIM ドメインを有する T 細胞免疫受容体）を標的とする完全ヒト型モノクローナル IgG4 抗体である ASP8374 の反復投与，非盲検，第 1 相試験として実施する。本試験は 2 群（A 群 : ASP8374 1400 mg，B 群 : ASP8374 700 mg）から成り，被験者の A 群への組み入れが優先される。A 群において ASP8374 1400 mg の日本人における忍容性が確認された場合のみ，ASP8374 700 mg における日本人での薬物動態を確認するため B 群への組み入れを開始する。

本試験はスクリーニング期（最大 28 日）と治療期の 2 期から構成され，治療期の最初に DLT 評価期間が設けられている。各被験者は DLT 評価期間の終了後，中止基準に該当するまで試験を継続できる。治験薬投与を中止した全ての被験者は投与終了時来院と安全性追跡調査来院を完了させる。

2.2.1.1 Cycle と DLT 評価期間の定義

1 Cycle は 21 日（3 週間）と定義される。ASP8374 の投与は各 Cycle の Day 1 に行う。DLT 評価期間は Cycle 1 とする。

治験依頼者，治験責任医師及び／又は治験分担医師，及び医学統計アドバイザーから構成される Tolerability Evaluation Meeting（TEM）が適切とみなす場合は，DLT 評価期間の日数を増やすことができる。

2.2.1.2 忍容性評価手順（A 群のみ）

DLT 評価期間である Cycle 1 Day 1（ASP8374 の初回投与）から Cycle 1 Day 21 の期間で，A 群（ASP8374 1400 mg）の忍容性を評価する。原則として最初に 3 例を組み入れ，ASP8374 1400 mg を投与する。後述する DLT 基準に定義された ASP8374 と関連のある有害事象全てを最初の 3 週間に評価する。DLT 発現状況の定量的評価は, 標的 DLT 発現率を 33%とした場合の Bayesian Optimal Interval Design［Liu et al, 2015］に基づき表 1 に示す基準により行う。

- DLT の発現が評価可能例 3 例中 0 例に認められた場合，ASP8374 1400 mg に忍容性ありと判断する。

- DLT の発現が評価可能例 3 例中 1 例に認められた場合，追加で評価可能例 3 例を組み入れ，当該用量での評価を継続する。
  - DLT の発現が評価可能例合計 6 例中 1 例以下で認められた場合，ASP8374 1400 mg に忍容性ありと判断する。
  - DLT の発現が評価可能例合計 6 例中 2 例に認められた場合，TEM にて DLT の内容等を総合的に評価し，ASP8374 1400 mg の忍容性を判断する。
  - DLT の発現が評価可能例合計 6 例中 3 例以上で認められた場合，ASP8374 1400 mg に忍容性ありと判断しない。
- DLT の発現が評価可能例 3 例中 2 例以上に認められた場合，ASP8374 1400 mg に忍容性ありと判断しない。

表 1　　DLT 評価対象となる被験者数ごとの推奨対応

	DLT 評価対象となる被験者数			
推奨対応	3	4**	5**	6
【Tolerable】 DLT 発現例数が右の値以下の場合，ASP8374 1400 mg は忍容性ありと判断できる。	0	1	1	1
【Stay】 DLT 発現例数が右の値の場合，最大被験者数まで組み入れを継続する。	1	-	-	2*
【Not tolerable】 DLT 発現例数が右の値以上の場合，ASP8374 1400 mg は忍容性ありと判断しない。	2	2	2	3

* DLT 評価対象となる被験者数が最大被験者数に達しているときに推奨対応が Stay となった場合には，TEM にて当該用量の忍容性を包括的に判断する。

** DLT 評価対象となる被験者数が 4 例又は 5 例となる場合としては，例えば最初の 3 例を組み入れる過程で 3 例を超える被験者から同意が取得された場合などの例外的なケースが想定される。このような場合には，4 例又は 5 例で最初の DLT 評価を行うこととする。

組み入れた被験者全例の DLT 評価期間が終了後，TEM を開催する。治験依頼者は得られたデータを包括的（DLT 評価不能例で発現した有害事象も含む）に評価し，現在の用量の忍容性を治験責任医師及び／又は治験分担医師，及び医学統計アドバイザーと TEM で協議する。協議結果を踏まえ，治験依頼者が ASP8374 1400 mg の忍容性を判断する。A 群において ASP8374 1400 mg の日本人における忍容性が確認された場合のみ，ASP8374 700 mg における日本人での薬物動態を確認するため B 群への組み入れを開始する。なお, B 群において DLT 発現が認められた場合には, TEM によってデータを包括的に評価する。詳細な手順については別途作成する手順書に示す。

2.2.1.3　被験者の代替

Cycle 1 において，投与された量が処方量よりも少ない又は DLT 以外の理由（例：同意の撤回）で Cycle 1 の評価が完了していない被験者で DLT の発現が認められない被験者は DLT 評価不能であるため，別の被験者に代替する。

2.2.1.4　用量制限毒性基準

治験責任医師（又は治験依頼者）により，治験薬以外の要因と明確に関連付けることができないと判断された以下の有害事象（National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events［NCI-CTCAE］Version 4.03 で判定）を DLT とする。

- Grade 4 の好中球減少症又は Grade を問わない発熱性好中球減少症
- Grade 4 の血小板減少症又は Grade を問わない輸血を要する出血を伴う血小板減少症
- Grade 4 の貧血又は Grade を問わない輸血を要する貧血
- Grade 3 以上の非血液毒性
- Grade 2 以上の肺臓炎
- Grade 2 以上の脳症，髄膜炎又は Grade 2 以上の運動又は感覚ニューロパチー
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）> 5 × 基準値上限（ULN）（Grade 3 以上）（肝転移がない場合）
- AST 又は ALT > 8 × ULN（肝転移がある場合）
- AST 又は ALT > 3 × ULN かつ総ビリルビン > 2 × ULN（ジルベール症候群患者の場合は AST 又は ALT > 3 × ULN かつ直接ビリルビン > 1.5 × ULN）
- 総ビリルビン > 3 × ULN（Grade 3 以上）
- ギラン・バレー症候群又は筋無力症候群／重症筋無力症
- 投与中止を要する IRR
- 上述の DLT 基準に規定されていない治験薬に関連のある毒性によって，2 回目の治験薬投与を規定来院日から 7 日以内に行えなかった場合。

別の被験者の DLT 発現により安全性評価中の用量で忍容性を示している被験者は，安全性評価中に自動的に投与から除外されることはなく，忍容性のある限り投与を継続することができる（ただし，TEM による安全性評価の結果，特に指示がある場合を除く）。

2.2.1.5　同一被験者内での増量（B 群のみ）

B 群の被験者は Cycle 1 で予定された投与を受け，Grade 2 以上の治験薬と関連のある有害事象が認められない場合，1400 mg の忍容性が確認されていれば，同一被験者内で増量することができる。

2.2.2 用量設定根拠

ASP8374 は，3 週を 1 Cycle として各 Cycle の Day 1 に 700 又は 1400 mg の用量で静脈内投与する。単独投与で 0.5，2，7，20，70，200，700 及び 1400 mg の用量段階で漸増して評価した第 1 相試験［8374-CL-0101 試験］において，この用量及び用法の安全性プロファイルは許容できるものであることが示されている。同試験では最大耐量（MTD）に到達していない。各用量漸増・安全性委員会の結果（8374-CL-0101 試験の単独投与漸増コホート［最初の 1400 mg のコホートまで］に 3 週ごとの Day 1 に最大 1400 mg を投与した結果）に基づくと，DLT は認められておらず，1400 mg の単独投与は忍容性があった。カニクイザルの反復投与毒性試験での NOAEL は 200 mg/kg（評価した最高用量）であり，NOAEL における平均 C_{max} は 7365 µg/mL であった。この濃度は，1400 mg で予想される C_{max}（384 µg/mL）より 10 倍以上高い。

マウス MC_{38} 同系担がんモデルでは，サロゲート抗体 SEC1（抗マウス TIGIT）の単独投与は 106 µg/mL で抗腫瘍活性を示した［1.2.1.1 薬理試験］。薬物動態モデルに基づくと，SEC1 で認められた最小有効曝露量が得られる ASP8374 の臨床用量は 700 mg 以上と予想される。

以上の結果に基づき，A 群には 3 週ごとの Day 1 に ASP8374 を 1400 mg 投与し，B 群には Cycle 1 の Day 1 に 700 mg 投与することとした。

2.3 評価項目

2.3.1 主要評価項目

- 安全性及び忍容性：DLT，有害事象，免疫関連有害事象，重篤な有害事象，臨床検査結果（全血球検査［CBC］，血液生化学検査，尿検査，妊娠検査，甲状腺刺激ホルモン［TSH］及び遊離 T4），心電図，バイタルサイン，身体所見及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status
- ASP8374 の薬物動態パラメータ（AUC_{last}，AUC_{inf}［及び%extrap］，AUC_{tau}，C_{max}，C_{trough}，t_{max}，$t_{1/2}$，t_{last}，CL，V_z 及び V_{ss}［該当する場合］）

2.3.2 副次評価項目

ASP8374 の抗腫瘍効果を下記により評価する：

- 少なくとも 1 つの測定可能病変を有する被験者の各腫瘍評価時点における標的病変の径和（SOD）
- RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）1.1 と iRECIST（“immune” Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）に基づく最良総合効果（BOR）

2.3.3 探索的評価項目

- ASP8374 の免疫原性（ADA 陽性率により評価）

- ASP8374 の標的分子への結合（ASP8374 投与患者の末梢血液細胞における受容体占有率により評価）
- ASP8374 の薬力学的活性
- ASP8374 の治療効果と相関するバイオマーカー

3 対象集団

3.1 対象集団の選択

切除不能な局所進行性又は転移性固形がんを有し，治験責任医師又は治験分担医師が，当該がん種に対し臨床的ベネフィットが期待される全ての標準治療（対象となる治療が禁忌である又は忍容性がない場合を除く）を受けている，と判断する日本人患者を対象とする。被験者候補は再スクリーニングを受けることが許容される。

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染歴が判明している被験者については，免疫系が変化すると，免疫細胞集団に対する治験薬の効果の特性に影響が生じる可能性があるため，本試験から除外する。治験依頼者は，本試験で今後得られるデータに基づいてこの除外基準の削除を検討する予定である。

3.2 選択基準

以下の基準を全て満たす場合，本治験の対象とする。

1. 治験に関連する手順（併用禁止薬の投与中止を含む）を開始する前に，各実施医療機関の治験審査委員会（IRB）が承認した同意説明文書により文書同意が得られている患者
2. 同意文書への署名時に 20 歳以上である患者
3. 病理記録や本試験の生検により切除不能な局所進行性又は転移性固形がん（前治療レジメン数は問わない）であることが確認された患者で，かつ治験責任医師又は治験分担医師が，当該がん種に対し臨床的ベネフィットが期待される全ての標準治療（対象となる治療が禁忌である又は忍容性がない場合を除く）を受けている，と判断する患者
4. ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者
5. 前抗腫瘍療法（免疫療法を含む）の最終投与から治験薬投与開始までの間に 21 日以上経過している患者。上皮成長因子受容体（EGFR）又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者は，治験薬投与開始の 4 日より前まで EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）又は ALK 阻害剤による治療を受けることができる。
6. 治験薬投与開始の 2 週間以上前に放射線治療（定位放射線治療を含む）が完了している患者
7. 治験薬投与開始前 14 日以内に前治療による有害事象（脱毛症を除く）が Grade 1 又はベースラインまで回復していること。

8. 転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）（骨スキャン陽性及び／又はコンピュータ断層撮影法［CT］／磁気共鳴画像法［MRI］にて軟部組織に病変が確認されている）患者の場合，以下の全てを満たす患者：
   - スクリーニング時の血清テストステロン濃度が 50 ng/dL 以下の患者
   - 精巣摘除術を受けた患者又は治験薬投与期間中アンドロゲン除去療法（ADT）の継続を予定している患者
9. 治験薬投与開始前 7 日以内に以下の臨床検査値を満たすことによって治験薬投与開始前に十分な臓器機能を有することが示された患者。最近輸血を受けた患者の場合は，最後に輸血を行ってから 4 週間以上経過してから臨床検査を実施すること。

検査項目	検査値
血液学的検査	
ANC	≥ 1500/μL
血小板	≥ 100,000/μL
ヘモグロビン	≥ 9 g/dL
腎機能検査	
クレアチニン	以下のいずれかに該当する。 a) ≤ 施設 ULN，又は b) クレアチニンが> ULN である場合， eGFR* ≥ 45 mL/min/1.73 m^2 * 慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）クレアチニン式（2009 年）を用いて算出する。オンライン計算機： https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
肝機能検査	
総ビリルビン	以下のいずれかに該当する。 a) ≤ 1.5 × ULN，又は b) 直接ビリルビン ≤ULN **かつ**総ビリルビン ＜3 × ULN（ジルベール症候群患者の場合）
AST（SGOT）及び ALT（SGPT）	≤ 2.5 × ULN

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，ANC：好中球絶対数，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，eGFR：推定糸球体濾過率，SGOT：血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，SGPT：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，ULN：基準値上限

10. 女性は妊娠しておらず（［付録 12.3 避妊の要件］を参照），以下のいずれかに該当する場合，被験者候補として適格である：
    a. ［付録 12.3 避妊の要件］の定義に従い，妊娠の可能性がある女性（woman of childbearing potential：WOCBP）でないこと。
    又は
    b. ［付録 12.3 避妊の要件］の定義に従い，治療期間全般及び治験薬の最終投与後少なくとも 6 カ月間にわたり避妊ガイダンスに従うことに合意した WOCBP。
11. 女性被験者の場合，スクリーニング期間，治療期間及び治験薬の最終投与後 6 カ月間に，授乳をしないことに同意していること。

12. 女性被験者の場合，スクリーニング期間，治療期間及び治験薬の最終投与後 6 カ月間に，卵子提供をしてはならない。
13. 妊娠の可能性がある女性パートナー（授乳中のパートナーを含む）のいる男性被験者は，［付録 12.3 避妊の要件］の定義に従い，治療期間及び治験薬の最終投与後少なくとも 6 カ月間にわたり避妊法をとることに同意していること。
14. 男性被験者は，スクリーニング期間，治療期間及び治験薬の最終投与後 6 カ月間にわたり精子提供をしてはならない。
15. 妊娠中のパートナーのいる男性被験者については，妊娠期間中で，治療期間及び治験薬の最終投与後 6 カ月間に該当する期間は性交渉をしないか，コンドームを使用することに同意していること。
16. 治験薬投与期間中，他の介入試験に参加しないことに同意した患者（ただし，現在他の介入試験の後観察期間中の患者は組み入れ可能とする）

選択基準の免除は，**認められない**。

3.3 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する被験者は，治験参加から除外する。

1. スクリーニング時の体重が 45 kg 未満の患者
2. 治験薬投与開始前 21 日以内に治験薬の投与を受けたことのある患者（EGFR 活性化変異を有する患者又は ALK 変異陽性患者は，EGFR TKI 又は ALK 阻害剤の治験薬投与を本治験薬投与開始の 4 日より前まで継続可能とする）
3. 治験薬投与開始前 14 日以内に全身ステロイド療法又は他の免疫抑制剤による治療を受けた患者又はこれらの治療が必要な患者。ただし，補充療法としてヒドロコルチゾン又は他のステロイドを同等量（ヒドロコルチゾン最大 30 mg/日又はプレドニゾン最大 10 mg/日）投与されている患者は組み入れ可能とする。
4. 症状を伴う CNS への転移が認められる患者又は無症状だが安定しない CNS への転移が確認された患者（例：画像上の病勢進行）。なお，CNS 転移の治療歴がある場合は，以下の基準を満たすこと。(i) 状態が臨床的に安定している，(ii) 治験薬投与開始の 4 週間以上前から画像診断による CNS の病勢進行が認められない，(iii) 2 週間以上前から全身性ステロイドの免疫抑制用量（ヒドロコルチゾン ＞30 mg/日又はプレドニゾン ＞10 mg/日又は同等量）を必要としていない。
5. 活動性自己免疫疾患を有する患者。なお，1 型糖尿病，適切な補充療法によって安定している内分泌障害又は全身療法を必要としない皮膚疾患（例：白斑，乾癬又は脱毛症）を有する患者は組み入れ可能とする。
6. 薬剤の作用機序と関連性がある（例：免疫に関連する）と治験責任医師又は治験分担医師が判断した Grade 3 以上の毒性により過去に免疫調整療法を中止したことがある患者

7. ASP8374 の既知の成分に重篤な過敏症反応を示したことのある患者又は他のモノクローナル抗体による治療で重度の過敏症反応を示したことのある患者
8. HIV の感染歴を有する患者
9. B 型肝炎ウイルス（HBV）抗体陽性かつ B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性（急性 HBV 又は慢性 HBV を含む），又は C 型肝炎ウイルス（HCV）（HCV リボ核酸［RNA］量）が陽性の患者。HCV 抗体検査が陰性の場合，C 型肝炎 RNA 検査を行う必要はない。また HBsAg が陰性の場合，HBV 抗体検査を行う必要はない。
10. 治験薬投与開始前 28 日以内に感染症ワクチン（生ワクチン）の接種を受けた患者
11. 薬剤性肺臓炎（間質性肺疾患）の既往がある又は現在肺臓炎に罹患している患者
12. 治験薬投与開始前 14 日以内に全身治療を要する感染症に罹患した患者
13. 同種骨髄移植又は固形臓器移植を受けたことのある患者
14. 治験薬投与期間中，他の抗腫瘍療法が必要になると考えられる患者
15. 治験薬投与開始前 6 カ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症の既往のある患者又は現在コントロール不良の疾患（症候性うっ血性心疾患，臨床的に重要な心疾患，不安定狭心症，心不整脈又は治験要件の遵守を制限する精神疾患／社会的状況等を含むが，これに限定されない）を有している患者
16. 治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
17. 治験薬投与開始前 28 日以内に大手術を受け完全に回復していない患者

除外基準の免除は，**認められない**。

4 治験薬

4.1 治験薬の定義

4.1.1 被験薬

治験薬 ASP8374 は，透明の滅菌済み単回使用 10 mL バイアルで供給する。1 バイアル中，濃溶液 20 mg/mL（200 mg/10 mL）を含有する。ASP8374 は無色～わずかに褐色の澄明な溶液である。治験薬の受領及び表示の詳細については別途作成する手順書に定める。

4.2 包装及び表示

この治験で使用する全ての治験薬は，アステラス製薬株式会社又は指名された者の標準業務手順書（SOP），医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）ガイドライン，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）ガイドライン及び適用される各国の法令及び規制を遵守し，アステラス製薬株式会社又は指名された者の品質保証責任者の責任の下に製造，包装，表示される。

規制ガイドライン，GMP 及び各国の法令及び規制に準拠し，内容物が治験薬であることを明記したラベルを各箱及び各バイアルに表示する。

4.3 治験薬の取り扱い

ASP8374 は，立ち入りが制限された安全な場所に 2°C～8°C で冷蔵保存する。未使用のバイアルは調製するまで元の箱に入れ, 遮光して保管しなければならない。ASP8374 を冷凍しないこと。保存期間及び治験薬の取り扱いについては，治験薬の取り扱い手順書を参照のこと。

実施医療機関の長又は治験薬管理者は，以下の管理を行う。

- 治験依頼者が作成した治験薬の取り扱い手順書に従って治験薬を適切に保管，管理する。
- 治験薬の受領，実施医療機関における在庫，被験者ごとの使用状況及び未使用治験薬の治験依頼者への返却又はそれに代わる処分に関して，記録を作成し，保存する。これらの記録には，日付，数量，製造番号又は製造記号，使用期限（必要な場合），並びに被験者識別コードが含まれる。
- 治験実施計画書に規定された量の治験薬が被験者に投与され，また治験依頼者から提供された全ての治験薬の数量が正しく管理されたことを示す記録を作成し，保存する。

4.4 盲検化

本試験は非盲検試験であるため，本項は該当しない。

4.5 割り付け及び割り当て

該当せず。

5 治療及び評価

5.1 治験薬の投与及びその他の治療

5.1.1 用法・用量及び投与期間

<u>A 群</u>

ASP8374 1400 mg を，3 週を 1 Cycle として各 Cycle の Day 1 に静脈内投与する。

<u>B 群</u>

ASP8374 700 mg を，3 週を 1 Cycle として各 Cycle の Day 1 に静脈内投与する。

B 群（ASP8374 700 mg）に組み入れられた被験者は，Cycle 1 で予定された投与を受け，Grade 2 以上の治験薬と関連のある有害事象が認められない場合，治験責任医師又は治験分担医師の判断により，1400 mg（当該用量で忍容性が確認されていれば）に増量することができる。

5.1.2 治験薬の調製及び投与

治験薬の投与は，適切な監督下にある医療機関において，教育訓練を受けた有資格の医療従事者が実施する。IRR が発現した場合に必要となる医療機器・資材（エピネフリン，抗ヒスタミン剤，点滴，噴霧式気管支拡張剤，酸素，挿管及び気管切開用の機器，除細動器）を，治験薬を投与する場所ですぐに利用できるように用意しておかなければならない。

下の表 4 に示すとおり，全ての用量について，校正済みの輸液ポンプを使用して点滴静注する。治験薬は食前・食後を問わず投与してよい。治験薬の調製及び生理食塩水による希釈に関する具体的な指示については，治験薬の取り扱い手順書を参照のこと。

表 4　ASP8374 の調製及び投与

ASP8374 の用量	総投与量	器具	フィルターの必要性（0.20 μm～0.22 μm）	投与経路
700 mg	250 mL	250 mL IV バッグ	あり	60 分間かけて点滴静注（許容時間−5～+20 分）
1400 mg				

IV：静脈内投与

投与終了時，点滴セットの残量の 2 倍以上の量の生理食塩水を用いてフラッシュし，投与の許容時間内に全量を投与し終えるようにする。

治験薬投与の開始時間及び終了時間を記録する。また，生理食塩水のフラッシュが完了した時間も記録する。

適合性評価に基づき，シリンジ，希釈液の輸液バッグ，輸液チューブ，インラインフィルター又はアドオンフィルターの許容される材料について表 5 に示す。

表 5　適合する材料

項目	適合する材料
シリンジ	ポリエチレン（PE）又はポリプロピレン（PP）
0.9% NaCl 希釈 IV バッグ（250 mL バッグ）	ポリエチレン（PE）又はポリ塩化ビニル（PVC）
輸液チューブ	ポリエチレン（PE）に裏打ちされたポリ塩化ビニル（PVC），ポリ塩化ビニル（PVC），又はポリエチレン（PE）
インラインフィルター又はアドオンフィルター（孔径 0.20 μm～0.22 μm）	ポリエーテルスルホン（PES）

IV：静脈内投与

<u>被験者への治験薬投与後の観察</u>

原則として，DLT 評価期間の Cycle 1 Day 1（ASP8374 の初回投与）から Cycle 1 Day 21 まで被験者を入院させなければならない。DLT 評価期間中，体調などに基づき外来での追跡調査が可能と判断される被験者については，治験責任医師又は治験分担医師は，退院前に臨床的に必要と考えられる検査（全身状態の観察及び評価，血液検査など）を実施し，外来管理下での被験者の安

全性を確保しなければならない。その後 3 回の投与（2 回目，3 回目，4 回目の点滴）については，治験薬を投与してから最低 2 時間は被験者を実施医療機関に留まらせる。この時間内に有害事象が発現した場合は，実施医療機関のスタッフに知らせるように被験者に指導すること。

5.1.3 治験薬の増量及び減量

B 群（ASP8374 700 mg）に組み入れられた被験者は，Cycle 1 で予定された投与を受け，Grade 2 以上の治験薬と関連のある有害事象が認められない場合，治験責任医師又は治験分担医師の判断により，1400 mg（当該用量で忍容性が確認されていれば）に増量することができる。

A 群（ASP8374 1400 mg）に組み入れられた被験者に対する増量は許容されない。

いずれの被験者にも減量は許容されない。

5.1.4 投与中断及び投与中止

治験薬と関連のある毒性が発現した場合，治験責任医師又は治験分担医師の判断により治験薬の投与を中断又は中止することができる。

5.1.4.1 ASP8374 の投与中止を要する毒性

ASP8374 に関連した以下の毒性が認められ，ASP8374 に起因するとする合理的な可能性がある場合には，ASP8374 の投与を完全に中止する。

- 治験薬投与の中断を要する血液毒性で，4 週間経過しても Grade 0 又は 1 まで回復しない場合
- AST 又は ALT > 5 × ULN（肝転移がない場合）
- AST 又は ALT > 8 × ULN（肝転移がある場合）
- 総ビリルビン > 3 × ULN
- AST 又は ALT > 3 × ULN かつ総ビリルビン > 2 × ULN（ジルベール症候群患者の場合は AST 又は ALT > 3 × ULN かつ直接ビリルビン > 1.5 × ULN）
- Grade 3 以上の非血液性有害事象（ただし，Grade 3 の発疹で Grade 0 又は 1 まで回復した場合又はGrade 3以上の内分泌障害で補充療法により Grade 0 又は 1 に維持されている場合は除く）
- Grade 2 以上の肺臓炎
- 治験薬の投与中断を要する持続的な Grade 2 以上の有害事象で，補充療法としてのステロイド治療用量（プレドニゾン 10 mg/日以下又は同等量）にまで漸減させ，治験薬最終投与から 12 週間経過しても Grade 0 又は 1 まで回復しない場合。なお，治験薬の投与中断を要する，持続的な Grade 2 以上の臨床検査値関連有害事象を有する患者の場合は, 無症状でコントロールができていれば，治験責任医師又は治験分担医師及び治験依頼者の同意を得て治験薬の投与を継続することができる。
- ギラン・バレー症候群又は筋無力症候群／重症筋無力症

- Grade 2 以上の脳症，髄膜炎又は Grade 2 以上の運動又は感覚ニューロパチー
- 副腎皮質ステロイドをプレドニゾン 10 mg/日以下又は同等量まで 12 週間以内に減量できない原因となる毒性

5.1.4.2　ASP8374 の投与中断を要する毒性

ASP8374 に関連した以下の毒性が認められ，ASP8374 に起因するとする合理的な可能性がある場合には，ASP8374 の投与を中断する。

- Grade 4 の好中球減少症又は Grade を問わない発熱性好中球減少症
- Grade 4 の血小板減少症又は Grade 3 の輸血を要する出血を伴う血小板減少症
- Grade 4 の貧血又は Grade 3 の輸血を要する貧血
- Grade 3 の発疹又は Grade 3 の内分泌障害
- 肝転移がない患者において以下のいずれかに該当する場合
  - 3.0 × ULN ≤ AST 又は ALT ≤ 5.0 × ULN，又は
  - 1.5 × ULN < 総ビリルビン ≤ 3 × ULN

  ただし，ジルベール症候群患者の場合は以下のいずれかに該当する場合
  - 3.0 × ULN ≤ AST 又は ALT ≤ 5.0 × ULN，又は
  - 直接ビリルビン > ULN
- 肝転移がある患者において以下のいずれかに該当する場合
  - 3.0 × ULN ≤ AST 又は ALT ≤ 8.0 × ULN，又は
  - 1.5 × ULN < 総ビリルビン ≤ 3 × ULN

  ただし，ジルベール症候群患者の場合は以下のいずれかに該当する場合
  - 5.0 × ULN ≤ AST 又は ALT ≤ 8.0 × ULN，又は
  - 直接ビリルビン > ULN
- Grade 2 の全ての免疫関連有害事象（下記の疾患を含むがこれらに限定されない）
  - Grade 2 の大腸炎又は Grade 2 の下痢
  - Grade 2 の下垂体炎
  - Grade 2 の副腎機能不全
  - Grade 2 の腎炎
  - Grade 2 の眼炎症性毒性
  - Grade 2 の膵炎
  - Grade 2 の新規発症の神経学的症状又は徴候（治験薬の完全な投与中止を要する Grade 2 の脳症又は Grade 2 の運動又は感覚ニューロパチーを除く）
  - Grade 2 の IRR

また，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与を遅らせる必要があると判断する有害事象，臨床検査値異常又は合併症の場合，治験薬の投与を中断する場合がある。

5.1.4.3　治験薬の再投与基準

治験薬の投与中断の原因となる毒性が回復するまで最大 12 週間投与を中断することができる。当該有害事象が Grade 0 又は 1 まで回復し，補充療法としてのステロイド治療用量（プレドニゾン 10 mg/日以下又は同等量）まで漸減され，治験薬の中止基準に抵触しない場合は，治験薬の投与を再開できる。

5.1.5　前治療及び併用治療（薬剤及び療法）

5.1.5.1　前治療（薬剤及び療法）

前治療は，治験薬の投与開始前に使用していた薬剤及び療法と定義する。

前治療の調査対象期間及び電子症例報告書（eCRF）入力項目を以下に示す。

前治療	調査対象期間	eCRF 入力項目
原発がんに関連する抗腫瘍剤	原発がんの診断日から治験薬投与開始前まで	薬剤名，投与経路，使用期間，1 回あたりの用量，投与頻度，早期中止の理由，最良総合効果
原発がんに関連する放射線治療		放射線治療の種類，照射領域，使用期間
原発がんに関連する処置		処置名及び使用日
上記以外の全ての薬剤	治験薬投与開始の 28 日前から治験薬投与開始前まで	薬剤名，投与経路，使用期間，使用理由
上記以外の全ての療法		療法名，使用期間，使用理由

5.1.5.2　併用治療（薬剤及び療法）

併用治療は，治験薬投与開始後に使用した薬剤及び療法と定義する。

併用治療の調査対象期間及び eCRF 入力項目を以下に示す。

併用治療	調査対象期間	eCRF 入力項目
原発がんに対する新たな抗がん治療	治験薬投与開始から安全性追跡調査終了（最終投与 90 日後）又は新たな抗がん治療開始のいずれか早い時点まで	治療名，開始日，使用理由
上記以外の全ての薬剤	治験薬投与開始から安全性追跡調査終了（最終投与 30 日後）又は新たな抗がん治療開始のいずれか早い時点まで	薬剤名，投与経路，使用期間，使用理由
上記以外の全ての療法		療法名，使用期間，使用理由

治験薬：本治験薬の投与期間中，他の治験薬の使用を禁止する。

ステロイド剤及びその他の免疫抑制療法：治験薬の投与に関連する有害事象の治療を除き，治験薬投与期間中，免疫抑制剤及び免疫抑制用量の全身性ステロイド（ヒドロコルチゾン ＞30 mg/日又はプレドニゾン ＞10 mg/日又は同等量）の使用を禁止する。ただし，副腎皮質ステロイド薬の外用，点眼，関節内注射，点鼻，吸入（全身吸収が少ないもの）の使用は可能とする。また，

全身性副腎皮質ステロイドの補充療法（ヒドロコルチゾン最大 30 mg/日又はプレドニゾン最大 10 mg/日又は同等量）としての使用は許容される。副腎皮質ステロイドの予防的投与（例：造影剤アレルギー）や治験薬の投与と関連のない症状に対する短期間の治療（例：接触アレルゲンによる遅延型過敏性反応）での使用も可とする。

ワクチン：治験薬投与期間中及び投与終了後 14 日間は，生ワクチンの投与を禁止する。生ワクチンには以下のものが含まれるが，これに限定されない：麻疹，流行性耳下腺炎，風疹，水疱瘡，黄熱，カルメット・ゲラン菌（BCG）及び腸チフスワクチン。

他の抗がん治療：治験薬投与期間中，他の抗がん治療（例：化学療法，ホルモン療法，免疫療法，放射線治療，生物学的療法，標的療法）の使用を禁止する。ただし，精巣摘除術を受けていない mCRPC 患者は，治験期間中，アンドロゲン除去療法を継続する。また，内分泌又は抗 Her2 療法を受けている乳癌患者は，治験期間中，これらの療法を継続する。骨転移の疼痛緩和目的の放射線療法（限定領域）は許容される。放射線治療中は治験薬の投与を中断する。骨転移に対するビスホスホネート製剤及び receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand（RANK-L）阻害剤の使用は，スクリーニング前に開始されている場合のみ許容される。疼痛緩和を目的とした孤立性又は症候性病変の外科的切除も許容される。

その他：一次予防を目的とした造血因子製剤（DLT 評価期間中のみ禁止）

5.1.6 治療の遵守状況

各被験者に投与する ASP8374 の用法・用量は，各 Cycle で適切なフォームに記録する。投与の遅延，減量又は未投与に対する理由も記録する。各 Cycle における ASP8374 の管理状況に加え，この情報は治療の遵守状況を評価するために使用される。

治療の遵守状況を注意深くモニタリングし，逸脱があれば治験依頼者に報告する。

5.1.7 投薬欠落

規定来院時に治験薬を投与できなかった場合，できる限り速やかに投与する。延期が 7 日間を超える場合は次の来院の手順を実施し，その後の来院を 3 週間ごとに実施する（元の規定来院の投与は投薬欠落とみなす）。投与を延期しても，腫瘍評価は治験実施計画書に従い継続する（C1D1 から 9 週間ごと）。投与延期が 12 週間を超える場合は投与を中止し，投与終了時来院を実施する。

5.2 被験者背景及びベースライン

5.2.1 被験者背景

スクリーニング期間中に以下の被験者背景情報を収集し，eCRF に入力する。

- 同意取得日
- 生年月日

- 性別
- 人種
- 対象疾患に関する情報（[5.2.3 対象疾患の診断名，重症度及び罹患期間］参照）
- 既往症・合併症（[5.2.2 既往症・合併症］参照）
- 前治療歴（[5.1.5 前治療及び併用治療（薬剤及び療法)］参照）
- ECOG Performance Status（[12.11 ECOG Performance Status スケール］参照）
- 妊娠検査（妊娠の可能性がある女性）

5.2.2 既往症・合併症

同意取得日までに回復した疾患は既往症として扱う。がん（原発がん以外）について，診断名，発症日及び回復日を収集して eCRF に入力する。

同意取得日の時点で回復していない疾患は合併症として扱う。全ての合併症に関する情報を収集し，各診断名及び発症日を eCRF に入力する。

5.2.3 対象疾患の診断名，重症度及び罹患期間

スクリーニング時に対象疾患の完全な既往歴を収集し，eCRF に入力する。これには以下の事項が含まれる。

- 原発がんの診断確定（初回診断日，組織所見）
- スクリーニング時点のステージ
- がんに特化した情報
- がんに特化した治療歴

5.3 有効性，薬力学，薬物動態及び免疫原性の評価

5.3.1 有効性の評価

本試験における治療効果及び病勢進行の評価は，RECIST 1.1［Eisenhauer et all, 2009］及び iRECIST［Seymour et all, 2017］の基準を用い，治験責任医師又は治験分担医師が判定する。

腫瘍評価は，スクリーニング時及び Cycle 1 Day 1（C1D1）から iRECIST に基づく確定病勢進行（iCPD）まで 9 週間（±1 週）ごとに実施する。腫瘍評価においては，標的病変，非標的病変の腫瘍測定，新規病変に関する評価を行う。各評価時点について総合評価を行う。

本試験では CT 又は MRI を推奨する。比較可能性を保証するため，試験期間中を通してスクリーニング時に用いたのと同じ方法（CT/MRI）を用いること。極力，毎回同じ者が同じ方法を用いて評価すること。画像検査では，胸部，腹部，骨盤のほか，各被験者の疾患に適した解剖学的領域を対象とする。

画像検査は，投与中断や投与延期にかかわらず，C1D1 から 9 週間ごとに実施する。同意取得前に標準治療の一環として実施した画像検査は，C1D1 前 28 日以内に実施した場合にはスクリーニングの検査とすることができる。

CR 又は PR を確定する画像検査は, CR 又は PR が最初に認められた画像検査日から 4 週間以上経過してから実施する。PD を確定する画像検査は，PD が最初に認められた画像検査日から 4 週間以上経過してから実施するが，8 週間を超えてはならない。

病勢進行部位（標的病変，非標的病変，新たな標的病変，新たな非標的病変を含む）を eCRF に記録する。

5.3.1.1　各評価時点における抗腫瘍効果の評価

iRECIST に従い，各評価時点における標的病変の効果，非標的病変の効果，新たな標的病変の効果，新たな非標的病変の効果及び総合効果の評価結果を eCRF に記録する。

5.3.1.2　最良総合効果（BOR）

RECIST 1.1 及び iRECIST に従い，各被験者の投与終了時点における本治験下での BOR を評価する。

5.3.1.3　抗腫瘍効果

腫瘍サイズは，RECIST 1.1 に基づき，全ての標的病変の径和と定義される。ベースライン時に標的病変を確認している被験者について，腫瘍サイズのベースラインからの変化率を算出する。腫瘍サイズの最良変化率はベースラインからの最大縮小率であり，腫瘍サイズの縮小が認められない場合，ベースラインからの最小増加率である。

5.3.2　薬力学評価

5.3.2.1　バイオマーカー

［5.3.2.2 血液／血清／血漿検体］及び［5.3.2.3 腫瘍組織検体］に示す腫瘍組織及び血液／血清／血漿検体は，ASP8374 投与に伴う（用量，安全性，忍容性，有効性に着目した）臨床成績又は動的変化に関連する可能性のあるゲノムバイオマーカー及び／又はその他のバイオマーカーを特定するため，研究目的で使用する可能性がある。新たな知見が得られるに従い，治験薬の有効性又は安全性と相関する探索的バイオマーカーの特定は進展し続けるため，被験者の免疫系又は臨床成績に対する治験薬の効果に関連する追加解析を実施する可能性がある。バイオマーカーに関する検討は極めて探索的であり，臨床的意義が不明であることからその結果を被験者には開示しない。得られたデータの探索的な性質に基づいた場合，予測が正確性や信頼性に欠けることもあ

る。特定のバイオマーカー評価の実施後に残った腫瘍組織及び血液／血清検体（例：一定分量の腫瘍細胞の RNA 又はデオキシリボ核酸［DNA］）は，再検査，上記に定義する追加解析又は治験薬に伴う効果若しくは動的変化の予測に関連する診断検査の開発及びバリデーションに使用する可能性がある。腫瘍組織及び血液／血清／血漿検体（例：一定分量の腫瘍細胞の RNA 又は DNA）は，データベース閉鎖後最長 15 年間が経過するまで治験依頼者の施設又は契約先検査施設で保管することになっており，保管期限が終了した時点でサンプルは破棄される。試験期間中に被験者が同意を撤回した場合は，原則として，腫瘍組織及び血液／血清／血漿検体は破棄されるが，解析結果をすでに入手している場合にはその結果を使用する。

中央検査会社に提出する臨床検査サンプルの採取，取り扱い，及び発送の手順は，臨床検査マニュアルに記載される。

5.3.2.2　血液／血清／血漿検体

評価スケジュールに従って血液，血清及び血漿検体を採取する。血清及び血漿検体を用いて，免疫関連のケモカイン，サイトカイン，腫瘍マーカー，血中 DNA，可溶性因子（これらに限定されない）などのバイオマーカーの分析を行う可能性がある。血液検体を用いて，リンパ球サブセット及び PBMC 上の標的受容体占有率（これらに限定されない）などのバイオマーカーの分析を行う可能性がある。

5.3.2.3　腫瘍組織検体

保存腫瘍検体を提供することが推奨されるが，必須ではない。十分な生存腫瘍細胞を含むホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）腫瘍組織ブロックが最低 1 個（推奨），又は FFPE の未染色の一連の連続スライドが最低 10 枚必要である。

5.3.3　薬物動態評価

ASP8374 の血清中濃度を Cycle 1 では広範に評価し，その後の Cycle では少数回評価する。薬物動態評価用の検体採取の詳細は評価スケジュールに示す。

5.3.4　免疫原性評価

ASP8374 の免疫原性解析用の血液検体を評価スケジュールに従って全被験者から採取する。被験者における ADA 産生について検体を評価する。ASP8374 の免疫原性評価を実施した後に残った検体は，［5.3.2.1 バイオマーカー］に述べるとおり，探索的バイオマーカーの追加解析に用いる可能性がある。検体の処理，保存，発送に関する指示については，臨床検査マニュアルに記載される。

5.4 安全性の評価

5.4.1 用量制限毒性（DLT）

［2.2.1.4 用量制限毒性基準］を参照のこと。

5.4.2 バイタルサイン，身長及び体重

評価スケジュールに定める評価時点で，収縮期・拡張期血圧（mmHg），橈骨動脈拍動（回／分），体温を含むバイタルサインを測定し，記録する。バイタルサインの測定は，被験者の試験参加期間中を通して一貫した方法（座位又は仰臥位）で実施する。

身長及び体重は，評価スケジュールに定める評価時点で，実施医療機関の標準的な方法及び機器を使用して測定し，記録する。バイタルサインにベースライン（投与前値）からの臨床的に重要な変化が認められた場合は，eCRF の有害事象のページにその変化を有害事象として記録する。「臨床的に重要」とは，医学的に意味があると治験責任医師又は治験分担医師が判断し，治療の変更に至る可能性のあるバイタルサインの変動と定義する。

5.4.3 有害事象

有害事象の収集及びデータの取り扱いに関する情報については，［5.5 有害事象及び被験者の安全性を確保するための事項］を参照のこと。

5.4.3.1 肝臓に起因する可能性のある有害事象

試験に登録され治験薬の投与を受けた被験者で，有害事象に伴い肝機能検査値（LFT）（例：AST，ALT，ビリルビン）の上昇が認められた場合や，有害事象が肝機能障害に起因すると疑われる場合は，肝臓の異常，モニタリング及び評価に関する詳細について［付録 12.5 肝臓の安全性モニタリング及び評価］を参照のこと。

LFT 異常を伴う肝臓に起因する有害事象が発現した被験者に対しては注意深くモニタリングを行う。

5.4.4 臨床検査

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，尿又は血清妊娠検査，TSH 及び遊離 T4，テストステロン及び前立腺特異抗原（PSA）（mCRPC のみ）の一般臨床検査用検体を採取し，各実施医療機関の検査室で分析する。臨床検査は，評価スケジュールに示す来院時に実施し，記録する。実施医療機関の検査室は，治験実施計画書に規定する検査の実施の認定を受けていなければならず，認定証及び検査室の基準範囲を治験依頼者に提出しなければならない。評価する分析対象物の一

覧は，［付録 12.12 臨床検査］を参照のこと。臨床検査結果で基準範囲外となった場合の臨床的重要性は，治験責任医師又は治験分担医師が判断し，記録する。

5.4.5 身体所見

標準的な詳細な身体検査を実施して，全身の外観，皮膚，眼，耳，鼻，喉，首，心血管系，胸部及び肺，腹部，筋骨格系，神経学的状態，精神状態，リンパ系を評価する。泌尿生殖器系及び直腸の検査は，臨床上必要な場合のみ実施する。身体検査は，評価スケジュールに示す来院時に実施し，記録する。身体検査で臨床的に重要な所見が新たに認められた場合や悪化した場合は，実施医療機関の有資格者が評価し，［5.5.1 有害事象の定義］の基準に該当する場合は有害事象として記録する。

5.4.6 ECOG Performance Status

ECOG スケール［Oken, 1982］を用いて Performance Status を評価する。ECOG Performance Status は，評価スケジュールに示す来院時に実施し，記録する。

5.4.7 心電図

評価スケジュールに示す来院時に心電図を測定する。12 誘導心電図は，3 回記録するか（評価時点ごとに心電図を 3 回，2 分以上間隔を空ける），1 回記録する。記録した心電図は全て電子的に送信して中央判定を行う。

心電図（3 回又は 1 回測定）の 1 回目の測定の前に，被験者に完全仰臥位（又は，仰臥位に耐えられない場合は半横臥位）で 10 分間安静を保たせ，覚醒している状態で測定を行う。

5.4.8 検査の順番

同時に複数の検査が必要とされ，規定の時点の直近に薬物動態／代謝プロファイリング用の採血を実施する場合，以下の検査の順番を適用する。

1. 心電図
2. バイタルサイン（血圧及び心拍数）
3. 種類を問わず，採血は最後に行う。

注：この順番は必須ではなく，薬物動態評価時点に合わせて変更する必要がある場合は変更してよい。

5.5 有害事象及び被験者の安全性を確保するための事項

5.5.1 有害事象の定義

有害事象は，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であり，必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が認められる必要はない。すなわち，有害事象は，治験薬の使用の際に起こる，あらゆる好ましくない，意図しない徴候（臨床検査値異常を含む），症状，又は障害（新規発症，又は悪化）のことであり，治験薬に関連があるか否かは問わない。

治験の手順に関連して生じたと考えられ，それにより治験実施上の変更を要するようなあらゆる事象を同定するため，アステラス製薬ではたとえ被験者が投薬を受けていなくても有害事象情報を収集することとした。有害事象の収集は，同意説明文書への署名がなされてから開始され，治験薬の最終投与 30 日後又は新たな抗がん治療開始のいずれか早い時点まで，あるいは被験者がスクリーニング不適格と判断されるまで実施される。

有害事象及び／又は重篤な有害事象を検出する際にバイアスがかからないよう細心の注意を払う。被験者を誘導しない自由回答形式の口頭質問は，有害事象の発現について尋ねる際に推奨される方法である。

5.5.1.1 臨床検査値異常等

治験責任医師，あるいは治験分担医師による医学的・科学的な判断により，臨床的に問題があり，基礎疾患とは関連がないと判断された臨床検査値（例：血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査）あるいは他の安全性評価（例：心電図，X 線スキャン，バイタルサイン，身体検査）の異常は，ベースラインからの悪化を含め，（重篤な）有害事象として全て報告されなければならない。

基礎疾患と関連がある臨床上問題のある臨床検査値あるいは他の安全性評価の異常は，治験責任医師あるいは治験分担医師により被験者の病態から予測されるものより重度のものと判断されない限り，（重篤な）有害事象として報告する必要はない。

繰り返される臨床検査値あるいは他の安全性評価の異常は，上記の定義に入らない場合は有害事象とみなされない。また，エラーと判断された検査値異常は有害事象として報告する必要はない。

5.5.1.2 薬物性肝障害の疑い

薬物性肝障害（DILI）に関する詳細な説明については［付録 12.5 肝臓の安全性モニタリング及び評価］を参照すること。［付録 12.5 肝臓の安全性モニタリング及び評価］に概説している基準を満たす総ビリルビンの異常上昇と同時の AST や ALT の異常値は他に肝障害の原因が無い場合，DILI の可能性（potential Hy’s Law）があると判断される。これは常に重要な医学的事象とみなされ，［5.5.5 重篤な有害事象の報告］に従って報告される。

5.5.1.3　病態進行及び試験のエンドポイント

本治験実施計画書において，下記の事象は（重篤な）有害事象としては取り扱わない。

- 病態進行：設定された試験エンドポイントを含め，基礎疾患の予想される進行パターンと明らかに一致する事象は有害事象として記録されない。これらのデータは［5.3.1 有効性の評価］で概説したとおり，有効性評価のデータとして収集される。事象が予測される病態進行によるものなのか, 治験薬と事象の因果関係を示唆する証拠があるかについて不明確な場合は（重篤な）有害事象として報告されなければならない。
- 事前に予定されていた待機的な診断，治療又は試験期間中に悪化していない既存の病態による手術のための入院あるいは処置。これらの処置は，症例報告書記載の手引きに従って収集される。

5.5.2　重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは，治験責任医師等又は治験依頼者によって以下の状態に至ると判断された有害事象を示す。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（治験責任医師等又は治験依頼者によって「生命を脅かす」と判断され，被験者が緊急の死の危険にさらされていたもの。その事象がもっと重症なものであったなら死に至ったかもしれないという仮定的な意味ではない。）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの又は通常の生活機能の相当な失調
- 先天異常を来すもの
- 入院（試験毎に定められた予定されていたものを除く），又は入院期間の延長（有害事象が原因でない入院期間の延長が必要となるものを除く）。有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす
- その他の医学的に重要な事象（下記で規定したもの）

即座に生命を脅かしたり死亡や入院には至らなくとも，被験者を危機にさらしたり，上の定義に列挙したその他の転帰のいずれかを防止するために介入を必要とするような重大な医学的事象など，その他の状況において緊急報告が適切かどうかを判断するには，医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要がある。通常，それらを重篤とみなす。このような事象の例として，救急処置室等又は自宅で集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣，入院には至らないものの血液障害又は痙攣を来たした場合，薬物依存症が挙げられる。

5.5.2.1　重篤とすべき有害事象

治験依頼者は「重篤とすべき事象」のリストを作成しておく。報告された有害事象が，この「重篤とすべき事象」の分類に従って治験依頼者から重篤な有害事象と判断された場合，当該事象に関する追加情報（例：治験責任医師による重篤度，因果関係の確認）が必要となる。

5.5.3　治験薬との因果関係の判定基準

治験責任医師，あるいは治験分担医師は治験薬と各（重篤な）有害事象の発現ごとの関連性を評価することが義務付けられている。治験責任医師，あるいは治験分担医師は医学的判断及び安全性参照情報（RSI）により因果関係を判定する。因果関係評価は，規制当局への報告要件を決定する際に使用される基準のひとつである。

治験責任医師あるいは治験分担医師は各（重篤な）有害事象の因果関係評価について説明をすることが求められるため，（重篤な）有害事象をレビューして因果関係評価を記載しなければならない。

関連するデータのレビュー後，治験薬と各（重篤な）有害事象との因果関係は，「**その事象は治験薬によって引き起こされたとする合理的な可能性があると思われますか？**」という問いに対し，治験責任医師あるいは治験分担医師が「**はい**」「**いいえ**」で答えるということで評価される。

因果関係評価において，治験薬が（重篤な）有害事象の原因である「合理的な可能性」がある（「因果関係が否定できない」ではなく）ことを示唆する証拠や論拠があるか，あるいは因果関係を合理的に否定する証拠があるかを判断する際，下記の要因が考慮される。

- 治験薬の曝露と（重篤な）有害事象の出現・消失との妥当な経時的関係。被験者は実際に治験薬を服薬したか？（重篤な）有害事象は治験薬の投与との妥当な経時的関係において発現したか？
- 妥当性，すなわち，その事象は治験薬によって引き起こされ得るか。生物学的機序及び／又は薬理学的機序，半減期，文献エビデンス，薬剤の分類，前臨床と臨床試験のデータ等を考慮する。
- 服薬中止／減量／再投与
  - その（重篤な）有害事象は被疑薬の服薬を中止あるいは減量することにより消失あるいは改善したか否か。休薬の経験を評価する際その事象への治療の影響についても考慮する。
  - その（重篤な）有害事象は被疑薬の休薬後再投与した際に再び発現したか否か。
- 臨床検査結果あるいは他の検査結果；特定の臨床検査は，（例えば投与前，投与期間中及び投与後の値に基づいて）その（重篤な）有害事象と治験薬の因果関係評価を支持するか。
- 治験薬の曝露と関係のない他の有効な理由；他の併用薬，既往歴，合併症又は基礎疾患，既往及び家族歴，季節，場所等のリスク因子，及びその理由の信頼性など。

重篤な有害事象が発現したが，治験責任医師あるいは治験分担医師が治験依頼者への初回の報告に記載する最小限の情報しか有していない，という状況があり得る。しかし，医学的な資格要件を満たした治験責任医師あるいは治験分担医師が常に重篤な有害事象のデータを最初に治験依頼者へ伝送する前に事象ごとの因果関係の評価を行うことが非常に重要である。情報に基づいた医学的判定を行うための事象に関する情報が限られている，又は不十分な場合，そして因果関係を確立させる徴候又は証拠がない場合，因果関係の評価は「いいえ」と判断する。その場合，治験責任医師あるいは治験分担医師は追加情報をできるだけ早く入手し，因果関係を再評価することが求められる。医学的な資格要件を満たした治験責任医師あるいは治験分担医師は，重篤な有害事象に関する新しい情報を踏まえて，自らが下した因果関係の評価を訂正することができる。その場合，重篤な有害事象追跡調査報告書を送付し，新たな情報及び更新された因果関係評価を用いて eCRF を更新すること。

5.5.4　有害事象の重症度定義のための基準

有害事象は，異常な臨床検査値を含めて，NCI-CTCAE ガイドライン（Version 4.03）を用いて Grade が判定される。この NCI-CTCAE（Version 4.03）に規定されていない項目は，以下に示す基準に従って評価し，eCRF に入力する。

Grade	評価基準
1：軽度	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
2：中等度	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
3：重度	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。治療のための入院又は入院期間の延長を要する。
4：生命を脅かす	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
5：死亡	有害事象に起因する死亡。

5.5.5　重篤な有害事象の報告

有害事象の収集及び重篤な有害事象の迅速報告は，同意説明文書の取得後に開始され，治験薬の最終投薬から 90 日後又は新たな抗がん治療開始のいずれか早い時点まで，あるいは被験者がスクリーニング不適格症例と判断されるまで継続される。

重篤な有害事象が発生した場合，治験責任医師又は治験分担医師は，実施医療機関の長に報告するとともに，治験依頼者宛てに，速やかに（知り得てから 24 時間以内に）FAX 又は電子メールで連絡しなければならない。

治験責任医師は，規制当局が要求する全ての情報を含む「重篤な有害事象報告書」を作成し，治験依頼者宛てに，速やかに（知り得てから 24 時間以内に）FAX 又は電子メールで連絡するとともに，その病院長にも連絡する必要がある。

連絡先の詳細については，［II　治験依頼者の主担当者連絡先］を参照のこと。重篤な有害事象報告書を下記あてに FAX 又は電子メールで送付する：

アステラス製薬株式会社 [redacted]
FAX 番号：[redacted]
電子メール：[redacted]

5.5.6 有害事象の追跡調査

治験中に生じた全ての有害事象は，消失あるいは臨床的に問題でなくなるまで，若しくは慢性化したと明らかに治験責任医師／治験分担医師によって判断されるまで，追跡調査を行う。

治験実施計画書に定める有害事象情報収集期間（［5.5.1 有害事象の定義］参照）後に有害事象が重篤な有害事象に進行した場合，あるいは，追跡期間中に治験責任医師あるいは治験分担医師が治験薬若しくは治験の参加に関連している合理的な可能性があると判断した死亡を含む（重篤な）有害事象を知った場合は速やかに治験依頼者にその旨を知らせなければならない。

5.5.7 想定される重篤有害事象のモニタリング

該当せず。

5.5.8 注目すべき有害事象（infusion-related reaction）

IRR は注目すべき有害事象とみなす。［1.3.1.3 Infusion-related reaction］に述べるとおり，IRR が認められないか注意深く被験者を評価する。IRR と診断された場合，症状の列挙ではなく診断名を用いて，有害事象として報告する。有害事象の eCRF で IRR の有害事象に関する追加情報を収集する。

「重篤」と分類される IRR は，［5.5.5 重篤な有害事象の報告］に述べるとおり，「重篤な有害事象報告書」を用いて収集し，24 時間以内に報告する必要がある。

5.5.9 Special Situations

不適切な投与等，治験薬に関連した Special Situations（例：誤った用量の被験薬，対照薬又は基礎治療薬）については，［8.3 治験実施計画書からの主要な逸脱］に従って逸脱として eCRF に記録されるか又は以下の要領で特別な報告様式で収集される。これらの Special Situations は有害事象としては取り扱わないが，各項目で限定した方法にてアステラス製薬への連絡が必要となる。

Special Situations が有害事象に関連している，若しくは有害事象をもたらす結果となった場合は，その有害事象は Special Situations とは別に評価され，eCRF に有害事象として入力される。その有害事象が重篤な有害事象の定義に該当する場合は，その重篤な有害事象は［5.5.5 重篤な有害事象の報告］に従って報告されなければならない。また，関連する Special Situations の詳細については重篤な有害事象報告書の臨床記述に記載されなければならない。

Special Situations とは：

- 妊娠
- 投薬過誤，過量投与及び「適応外使用」
- 誤用／乱用
- 職業上の曝露
- 感染性病原体の伝播（の疑い）
- 薬物相互作用が疑われた場合

5.5.9.1　妊娠

治験薬投与期間中又は治験薬投与中止から 6 カ月以内に，女性被験者が妊娠した場合，治験責任医師及び治験分担医師は治験依頼者に［5.5.5 重篤な有害事象の報告］のタイムラインに従って，妊娠報告書及び eCRF を使用して報告する。

治験責任医師若しくは治験分担医師は，治験薬投与期間中又は治験薬投与中止から 6 カ月以内に妊娠した男性被験者の女性パートナーの妊娠情報を収集するよう努め，その情報を治験依頼者に［5.5.5 重篤な有害事象の報告］のタイムラインに従って，妊娠報告書を使用して報告する。

この情報には，出産予定日，最終月経の開始日，推定受胎日，妊娠の転帰及び新生児情報等が含まれる。

妊娠自体は有害事象あるいは重篤な有害事象とはならないが，妊娠合併症又は中絶（選択的中絶を含む）は全て女性被験者の有害事象として eCRF で，あるいは重篤な有害事象として［5.5.5 重篤な有害事象の報告］に従って報告されなければならない。男性被験者の女性パートナーに発現した（重篤な）有害事象は妊娠報告書を用いて報告されなければならない。

重篤な有害事象として分類される妊娠の転帰に関する追加情報を以下に述べる。

- 「自然流産」には流産，中絶及び稽留流産が含まれる。
- 生後 1 カ月以内の新生児死亡は，治験薬との関連性にかかわらず，重篤な有害事象として報告される。
- 新生児が生後 1 カ月を超えて死亡した場合，治験責任医師等が死亡と子宮内における治験薬の曝露との関連性を否定できないと判断した場合に報告の義務がある。
- 先天性異常（流産した胎児の異常を含む）。

胚又は胎児の先天的欠陥は，自然流産前に先天異常が確認できる場合を除き，肉眼による外観検査で評価される。新生児に発現した（重篤な）有害事象は，妊娠報告書にて報告されなければならない。通常，追跡調査は出産予定日後 6～8 週間以内で行われる。

5.5.9.2　投薬過誤，過量投与及び「適応外使用」

投薬過誤，過量投与若しくは「適応外使用」（すなわち治験実施計画書の規定をはずれた使用）が疑われる場合は［8.3 治験実施計画書からの主要な逸脱］を参照すること。関連する（重篤な）有害事象は全て eCRF にて報告されなければならない。その有害事象が重篤な有害事象の定義に

当てはまる場合，［5.5.5 重篤な有害事象の報告］に従い，その重篤な有害事象についても投薬過誤，過量投与及び／又は「適応外使用」の詳細と共に報告されなければならない。

ASP8374 の過量投与が疑われる場合，被験者に対し，適切な処置及びモニタリングを行う。

5.5.9.3 誤用／乱用

治験薬の誤用あるいは乱用が疑われた場合，治験責任医師あるいは治験分担医師は Special Situation ワークシートを治験依頼者へ FAX 若しくは e メールにて速やか（知り得てから 24 時間以内）に送付しなければならない。関連する（重篤な）有害事象は全て eCRF にて報告されなければならない。その有害事象が重篤な有害事象の定義に当てはまる場合は［5.5.5 重篤な有害事象の報告］に従い，その重篤な有害事象についても治験薬の誤用あるいは乱用の詳細と共に報告されなければならない。

5.5.9.4 職業上の曝露

職業上の曝露（例：実施医療機関スタッフが患者に投与するために治験薬を調製している際の偶発的な曝露）が起こった際は, 治験責任医師あるいは治験分担医師は Special Situation ワークシートを治験依頼者へ FAX 若しくは e メールにて速やか（知り得てから 24 時間以内）に送付しなければならない。Special Situation に関連する，あるいは Special Situation の結果生じた（重篤な）有害事象は Special Situations ワークシートにて全て報告されなければならない。

5.5.9.5 感染性病原体の伝播（の疑い）

治験薬と関連した感染性病原体の伝播が疑われた場合，治験責任医師あるいは治験分担医師は Special Situation ワークシートを治験依頼者へ FAX 若しくは e メールにて速やかに（知り得てから 24 時間以内）送付しなければならない。関連する（重篤な）有害事象は全て eCRF にて報告されなければならない。その有害事象が重篤な有害事象の定義に当てはまる場合，［5.5.5 重篤な有害事象の報告］に従いその重篤な有害事象についても感染性病原体の伝播の疑いの詳細と共に報告されなければならない。

5.5.9.6 薬物相互作用が疑われた場合

治験薬に関連した薬物相互作用が疑われた場合，治験責任医師及び治験分担医師は Special Situation ワークシートを治験依頼者へ FAX 若しくは e メールにて速やか（知り得てから 24 時間以内）に送付しなければならない。関連する（重篤な）有害事象は全て eCRF にて報告されなければならない。その有害事象が重篤な有害事象の定義に当てはまる場合，［5.5.5 重篤な有害事象の報告］に従い，その重篤な有害事象についてもその薬物相互作用が疑われる事象の詳細と併せて報告されなければならない。

5.5.10 治験の実施に影響を及ぼす可能性のある新たな情報の提供

1. 治験依頼者は，医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第 80 条の 2 第 6 項及び医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第 273 条に規定された重篤で予測できない副作用等の情報を入手した場合，治験に関与する全ての治験責任医師，実施医療機関の長及び規制当局に報告する。報告を受けた実施医療機関の長は，IRB に意見を聴いたうえで，治験継続の適否について決定する。治験責任医師は，［付録 12.1.5.2 被験者の同意に影響を与えるような新たな重要な情報の提供及び同意説明文書の改訂］に従って被験者に新たな情報の提供を行う。
2. 上記 1.のほか，実施医療機関の長は，治験薬概要書，同意説明文書及び治験実施計画書の改訂，治験薬の品質，有効性，安全性に関する情報，治験を適正に行うために重要な情報等，その他 IRB 審議対象資料の改訂が行われたことを治験依頼者又は治験責任医師から報告された場合，改訂された資料を IRB に提出する。

5.5.11 緊急安全措置又は治験実施計画書からの逸脱及び被験者の生命を脅かす危険回避のために講じられるその他の措置

治験責任医師は，被験者の緊急の危険を回避する場合を除き，治験依頼者との事前の文書による合意及び IRB 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ってはならない。ただし，被験者の緊急の危険を回避するため，治験実施計画書に従わなかった場合には，治験責任医師は次のように対応する。

1. 逸脱又は変更の内容及びその理由を全て記録し，直ちに，その旨及びその理由を記載した文書を治験依頼者及び実施医療機関の長に提出する。また，その写しを保存する。
2. 治験実施計画書の改訂が必要と考えられる場合には，可能な限り早急に治験依頼者と協議し，改訂合意案について IRB の承認を得るとともに，実施医療機関の長の了承及び治験依頼者との文書による合意を得る。

5.5.12 緊急安全措置の報告

緊急安全措置（USM）の実行が見込まれる場合，治験責任医師は（知り得てから 24 時間以内に）アステラス製薬の治験担当医師又はアステラス製薬のチームメンバーに連絡しなければならない。見込まれる USM の詳細をすべて当該被験者の診療録に記録すること。治験依頼者は，評価の裏付けに使用するため，当該事象に関連する追加情報を要求することができる。

USM をとるべき状況であることが確認されたら，治験依頼者は適切な措置を講じ，患者の安全と福祉を確保する。これに該当する措置として，治験手順や治験治療の変更，試験登録の停止，試験全体の打切りなどが含まれるが，これらに限定されるわけではない。治験依頼者又は治験依

頼者から指名された者が，現行の現地規則に従って要求される期限内に CA（Competent Authority）及び cEC（concerned Ethics Committee）に通知し，必要に応じて治験責任医師に情報提供する。必要な場合には，治験責任医師が地域規則の定める期限内に IRB/IEC に通知しなければならない。

5.6 薬物濃度

評価スケジュールに示すとおり，ASP8374 の血清中濃度を評価する。

静脈又は薬剤の静脈内投与に使用しないポートから採血する。採血，血液の処理，保存，発送に関する指示については，臨床検査マニュアルに示す。検体は，治験依頼者が指定する分析機関に発送し，分析機関で分析する。薬物動態評価を実施した後に残った検体は，［5.3.4 免疫原性評価］に述べる免疫原性解析や，［5.3.2.1 バイオマーカー］に述べる探索的バイオマーカーの追加解析に使用する可能性がある。

5.7 その他の測定項目，検査項目及び測定方法

5.7.1 Banked PGx サンプル解析用の血液検体

臨床反応，薬物動態及び毒性／安全性の問題に関連する遺伝子を解析又は決定するため，今後ファーマコゲノミクス（PGx）研究を実施することができる。ランダム化の後（評価スケジュール参照），見込まれるレトロスペクティブな PGx 解析用に全血サンプル 4 mL を採取する。サンプルは，治験依頼者が指定するバンキング医薬品開発業務受託機関（CRO）宛てに発送する。

サンプル採取，ラベル表示及び発送の詳しい手順については，臨床検査マニュアルに別途記載される。

バンキング手順の詳細については，［付録 12.7 バンキング検体を用いた PGx 解析（オプション）］を参照のこと。

5.8 総採血量

総採血量は，疾患経過，投与期間及び各実施医療機関の検査室の要件によって被験者ごとに異なる。試験期間中，規定外の検査又は臨床検査値の追跡調査が必要となった場合や有害事象が発現した場合は，モニタリングのため追加の採血を実施する場合がある。

使用目的ごとにおおよその採血量を以下に示す。

- 肝炎ウイルス：1 検体あたり 8 mL
- 血液学的検査：1 検体あたり 2 mL
- 血液生化学検査：1 検体あたり 7 mL
- 甲状腺機能検査：1 検体あたり 2 mL
- 血清妊娠検査：1 検体あたり 0.5 mL
- テストステロン（mCRPC のみ）：1 検体あたり 2 mL

- PSA（mCRPC のみ）：1 検体あたり 2 mL
- 全血－免疫細胞サブセット（フローサイトメトリー）と受容体占有率：1 検体あたり合計 4 mL
- サイトカイン／ケモカインパネル評価，腫瘍マーカー用血清：1 検体あたり 5 mL
- 薬物動態用の血清：1 検体あたり 2 mL
- ADA 測定：1 検体あたり 2 mL
- PGx 解析用全血検体（任意）：1 検体あたり 4 mL

6 治験の中止

6.1 個々の被験者の治験薬投与中止

投与中止とは，組み入れられた被験者が，治験実施計画書で規定した治験中の全ての処置が完了する前に，治験への参加を中止することを意味する。治験薬投与中止の理由を被験者の診療録に記録しなければならない。

被験者が以下の理由のいずれかに該当する場合には，治験薬投与を中止しなければならない。

- 以下に定義される病勢進行
  - iRECIST に基づく確定病勢進行（iCPD）
  - RECIST 1.1 に基づく病勢進行と判定され（すなわち，iRECIST に基づく未確定病勢進行［iUPD］），被験者の臨床状態が安定していないため，その後の効果確定のための画像評価を待つことが困難と判断された場合
  - 治験責任医師又は治験分担医師が臨床的病勢進行と判断した場合
- 治験薬の投与継続を困難とする合併症
- 許容できない有害事象
- 被験者が治験薬投与中止を要求した場合
- 臨床治療の必要な有害事象，臨床検査値異常，又は合併症のため，治験薬投与を継続しても被験者の最善の利益にはならないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合
- 被験者が追跡不能となった場合
- 被験者が妊娠した場合
- 治験責任医師又は治験分担医師，又は治験依頼者による評価に基づき，被験者が治験実施計画書を遵守していないと判断された場合
- 4 週以上の間隔で完全奏効（CR）が 2 回確認され，治験薬投与期間が少なくとも 24 週間経過した被験者は，最初の CR 判定から少なくとも 2 回の治験薬の投与を受けた後に治験責任医師又は治験分担医師の判断で治験を中止することができる。

治験薬投与を中止した被験者全員が本治験にとどまることになっており，評価スケジュールに概説したとおり，治験実施計画書に規定されたフォローアップ手順に従って追跡調査を継続しなければならない。ただし，唯一の例外として，被験者本人又は過去に被験者が承認した情報提供者とのその後の接触について，被験者が明確に同意を撤回した場合はこの限りでない。

6.1.1 RECIST 1.1 に基づく病勢進行（iUPD）後の投与継続基準

iRECIST ガイドライン［Seymour L et al, 2017］に基づき，RECIST 1.1 の定義に基づく最初の病勢進行（iUPD）が認められた後も，臨床状態が安定している被験者に限り，投与継続が許容される。その場合，次回の画像検査まで治験薬の投与を継続してよい。次回の画像検査は 4 週間以上経過してから実施するが，8 週間を超えてはならない。

被験者の臨床状態が安定していると判断されるのは，以下の所見が認められないと治験責任医師又は治験分担医師が判断する場合である。

- Performance Status の悪化が認められない。
- 病勢進行に関連すると考えられる，疼痛，呼吸困難など疾患関連の症状について臨床上問題となる増加が認められない（追加の緩和治療の必要がない）。
- 鎮痛薬増量，放射線治療，その他の緩和ケアなど，疾患関連の症状の管理を強化する必要がない。

治験薬投与を継続するか否かを決定する前に，画像所見及び iUPD が認められても投与継続を推奨することに関して, 被験者と話し合う。iUPD が認められ, 臨床状態が安定していない場合, eCRF に臨床状態が安定していないと記録する。

6.1.2 追跡不能

本試験期間中に追跡不能となった被験者と連絡を取るよう最大限努力し，治験関連の評価を完了し，未処理データを記録し，治験薬を回収するよう努める。

6.2 個別の実施医療機関における中止

治験責任医師は，治験の途中で当該実施医療機関での治験を中止しようとする場合，直ちに治験依頼者及び実施医療機関の長に連絡する。

6.3 治験全体の中止

治験依頼者は，妥当な理由を事前に文書にて提出すれば，治験実施計画書で規定した治験中の全ての項目が完了する前に，当該治験全体，又は実施医療機関単位で当該治験を終了させることができる。ただし，安全性への配慮から治験を中止する場合は，事前通知は必要ない。すなわち，治験依頼者が安全上の理由により当該治験を終了させる場合，治験依頼者は直ちに治験責任医師等に連絡し，その後，治験の中止・中断又は治験薬の治験中止の通知文書を提出する。

7　統計解析

統計解析計画書（SAP）を作成し，作成する表，一覧及び図を規定するとともに解析の詳細について記載する。SAP は遅くともデータベースのハードロック前に完成させる。SAP にて計画された解析の変更は，治験総括報告書（CSR）にまとめられる。

一般的に，連続変数については記述統計（被験者数，平均値，標準偏差，最小値，中央値及び最大値）を用いて，また，カテゴリ変数については頻度及び割合を用いて全てのデータを要約する。

7.1　被験者数

本試験の評価可能例数は最大 9 例とする。

設定根拠

本試験の被験者数は，統計的検出力に基づいて算出されたものではなく，ASP8374 の忍容性評価に十分な安全性情報が得られると考えられる例数である。

7.2　解析対象集団

7.2.1　Full Analysis Set（FAS）

FAS は試験に組み入れられ，治験薬の投与を少なくとも 1 回受け，かつベースライン後の測定値を少なくとも 1 つ有する全被験者で構成される。これを有効性解析のための主要な解析対象集団とする。

7.2.2　安全性解析対象集団（SAF）

SAF は治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者で構成される。

安全性データの統計的要約の際に SAF が用いられる。

7.2.3　DLT 評価解析対象集団（DEAS）

DEAS は，SAF から以下の基準のいずれかに該当する被験者を除外した全被験者と定義する。

- Cycle 1 において，投与された量が処方量よりも少ない又は DLT 以外の理由（例：同意の撤回）で Cycle 1 の評価が完了していない被験者で DLT の発現が認められない被験者

DEAS は DLT データの解析に用いる。

7.2.4　薬物動態解析対象集団（PKAS）

PKAS は，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者でかつ薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されている症例を対象例とするが，薬物動態担当者の判断により，PKAS から除外

することができる。PKAS から除外する被験者又は時点の正式な定義は，「症例検討資料」中に記載し，「症例検討」にて決定される。

PKAS は薬物動態データの全ての要約及び解析に用いる。

7.2.5 薬力学的解析対象集団（PDAS）

PDAS は，治験薬投与例で，かつ薬力学評価項目が治験薬投与後に 1 時点以上で採取されている症例を対象とする。PDAS は薬力学的データの全解析に用いる。

7.3 被験者背景及びベースライン

被験者背景及びベースラインの特性については，治験薬の投与を受けた全被験者を対象として，用量ごと及び全体で要約する。

7.3.1 被験者背景

治験薬投与を完了した被験者及び中止した被験者の例数及び割合並びに投与中止理由を治験薬の投与を受けた全被験者及び SAF の被験者について示す。

7.3.2 前治療薬及び併用薬

全ての前治療薬及び併用薬を一覧に示す。

7.3.3 既往症・合併症

各被験者の既往症・合併症を一覧に示す。

7.4 有効性の解析

有効性解析は，FAS で実施する。腫瘍関連の解析は，RECIST 1.1 及び iRECIST に基づいて用量ごとに要約する。

7.4.1 径和（SOD）

少なくとも 1 つの測定可能病変を有する被験者について，ベースライン後評価来院時の SOD のベースラインからの変化率を spider plot で図示し，SOD の最大変化率を waterfall plot で示す。

7.4.2 最良総合効果（BOR）

RECIST 1.1 及び iRECIST に基づく BOR を一覧表示する。

7.5 安全性の解析

安全性解析は SAF で実施する。

7.5.1 用量制限毒性（DLT）

DLT が発現した被験者の例数及び割合を DEAS を用いて算出する。

7.5.2 有害事象

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化する。

治療下で発現した有害事象（TEAE）は治験薬の投与開始以降から最終投与 30 日後までの間に発現した有害事象と定義される。

TEAE，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象及び治験薬に関連した有害事象の例数及び割合を，器官別大分類（SOC），基本語（PT）及び用量ごとに算出する。また，重症度別に有害事象の例数及び割合を算出する。全有害事象を一覧にする。

治験薬と関連のある TEAE とは，治験責任医師又は治験分担医師が関連ありと判断した TEAE である。

7.5.3 臨床検査

SAF の解析対象被験者の臨床検査値（計量値）の実測値，ベースラインからの変化量については，投与量，時期ごとに要約統計量を算出する。

投与期間中，基準範囲と比較して，ベースラインから各時点間で認められた臨床検査値のシフトテーブルを示す。臨床検査結果は一覧表で示す。

7.5.4 バイタルサイン

SAF の解析対象被験者のバイタルサインの実測値，ベースラインからの変化量については，投与量，時期ごとに要約統計量を算出する。バイタルサインに関するデータは一覧表で示す。

7.5.5 心電図

12 誘導心電図の結果は，用量及び評価時点ごとに要約する。心電図全体（正常及び異常）のベースラインからの変動を示す解析のシフトテーブルを示す。

Fridericia の補正式で補正した QT（QTcF）間隔については，以下の範囲の基準に基づき臨床的に重要な値を投与来院ごとに頻度表を用いて要約する。

- 正常： ≤ 450 ms

- 境界域：　　> 450 ms
- 延長：　　> 480 ms
- 臨床的に重要：　　> 500 ms

補正 QT（QTc）間隔については，以下に示す基準を用いて臨床的に重要なベースラインからの変化が認められた被験者の頻度別の要約も行う：QTcF 間隔のベースラインからの延長が< 0, ≥ 0, > 30，> 60 ms。これらの要約は投与来院ごとに示す。

7.5.6　Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

各評価時点における ECOG Performance Status のカテゴリごとに要約統計量（被験者数及び割合）を示す。ベースラインから治験来院終了までの変化も要約する。スコアの変化量が負の値の場合，改善を示す。スコアの変化量が正の値の場合，Performance Status の低下を示す。

7.5.7　薬物濃度-反応関係の解析

混合効果モデルを用いて ASP8374 の血清中濃度と QTcF 間隔の関係を探索的に検討する。

7.6　薬物動態の解析

記述統計量として，必要に応じて，被験者数（n），平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値，変動係数（CV），幾何平均値，幾何 CV を示す。

7.6.1　血清中濃度

規定の評価時点ごとに記述統計量を用いて ASP8374 の血清中濃度を一覧にし，要約する。用量及び Cycle ごとに ASP8374 のデータを要約する。必要に応じ，平均血清中濃度-時間プロファイル，重ね合わせ（spaghetti）プロット，個々の被験者の血清中濃度-時間プロファイルなどの標準的な図を線形スケール及び片対数スケールで作成する。

7.6.2　薬物動態パラメータの推定

薬物動態パラメータの計算は，ソフトウェア Phoenix™ WinNonlin® version 6.4 以降を用いて行う。薬物動態パラメータの推定にはノンコンパートメントモデル解析を用いる。薬物動態パラメータの計算の詳細については SAP に記載する。ASP8374 の薬物動態パラメータの記述統計量を示す。

7.6.3　薬物動態の統計解析

本試験において薬物動態パラメータの統計評価は行わない。薬物動態パラメータの民族差については別の報告書にて探索的に検討する。

7.7 薬力学的解析

必要に応じて，ASP8374 の薬力学パラメータを要約統計量（例：被験者数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値，CV，幾何平均値，幾何 CV）で示す。薬力学的な測定結果と薬物動態，有効性及び安全性プロファイルの相関について探索的に分析する場合がある。

7.8 その他の解析

7.8.1 免疫原性

ASP8374 の免疫原性は，SAF で ADA 陽性の被験者の頻度を用いて要約する。ASP8374 の免疫原性と ASP8374 の薬物動態，有効性及び安全性プロファイルの相関について探索的に検討する。

7.8.2 PGx のレトロスペクティブな解析

レトロスペクティブな PGx 研究の解析内容は，現時点では決まっていない。将来的に探索的研究を実施して，遺伝子解析の結果と本臨床試験の結果（臨床情報：薬剤の効果，毒性，生存率，薬物動態など）の間に関連性があるか否かを評価する可能性がある。治験依頼者は，詳細な研究内容が決まった段階で研究を開始する。その場合，治験依頼者は研究計画を作成し，研究の実施に先立ち，治験依頼者の倫理委員会が倫理的・科学的な観点から研究実施の妥当性に関して研究計画を審査し，承認する必要がある。このレトロスペクティブな研究の結果は別の報告書として提供し，CSR には記載しない。

7.9 中間解析

中間解析は計画されていない。

7.10 欠測値・外れ値，解析上の時期及びその他の情報

欠測値，外れ値及び解析上の時期の最終的な取り扱いについては，必要に応じ TEM 及び医学統計アドバイザーの見解と助言を参考にして，データベースロック前に決定する。解析の評価時点の取り扱いの基準は，表 2 に定める来院許容期間を考慮して決定する。解析から除外する被験者又はデータについては，一覧には示すが，要約統計量などの表からは除外する。一般的な原則として，欠測値のデータ補完は行わない。有害事象の発現日及び消失日，並びに併用薬の開始日及び終了日は例外とする。有害事象が治療により発現したか否かの判断に加え，日にちを補完して併用薬及び有害事象を投与群に付する。有害事象及び併用薬一覧には実際の部分日付を提示し，補完された日付は記載しない。時期ごとの解析に用いる時期の詳細な定義については，SAP を参照のこと。

8　手順項目

8.1　データの収集

治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者は Electronic Data Capture (EDC) system を用いてデータの入力を行う。データ収集を効率化するため，治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者は，被験者の来院後 5 日以内（Cycle 1 の来院のデータは，2 日以内に EDC に入力することが望ましい）に eCRF にデータを記録する（臨床検査が必要な場合は臨床検査値も含む）。

治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者は，eCRF 及びクエリーのデータの全てが正確，完全で，それらが原資料と照合可能であることを保証しなければならない。また，原資料は実施医療機関で適切に保管されなければならない。

モニターは，変更された eCRF のデータを原資料と照合し，それらに不整合がないことを確認する。

臨床検査は，各実施医療機関及び中央検査会社にて実施する。各実施医療機関の検査室で実施する臨床検査は，血液学的検査，血液生化学検査，尿ディップスティック検査，尿又は血清妊娠検査，TSH 及び遊離 T4，B 型肝炎及び C 型肝炎，テストステロン及び PSA（mCRPC のみ）などである。治験責任医師又は治験分担医師の判断で実施された腫瘍マーカーを含む各実施医療機関の検査結果は，実施医療機関が eCRF に記録する。

中央検査会社で実施する臨床検査は，免疫細胞集団（フローサイトメトリー），受容体占有率，サイトカイン／ケモカインパネル評価，腫瘍マーカー，薬物動態，ADA（免疫原性），腫瘍組織分析，PGx などである。中央検査会社の臨床検査結果は，事前に定められた時期に，治験依頼者又は治験依頼者から指名された者に電子的に送信する。中央検査会社は，完全なデータのコピーを治験依頼者又は治験依頼者から指名された者に提供する。

心電図の判読は，心電図中央評価者[redacted].にて行う。心電図中央評価のデータは，事前に定められた時期に，治験依頼者又は治験依頼者から指名された者に電子的に送信する。心電図中央評価機関は，完全なデータのコピーを治験依頼者又は治験依頼者から指名された者に提供する。

8.2　スクリーニング不適格

スクリーニング不適格症例の場合，被験者背景データ，不適格理由，同意取得，選択・除外基準及び有害事象について eCRF に収集する。

スクリーニング不適格症例については，最低限の被験者背景データ（性別，生年月日又は年齢，人種及びインフォームドコンセントのデータ），有害事象及びスクリーニング不適格理由を観察期脱落記録（SFL）に適宜収集する。この情報は，治験データベースに入力することになっている。

8.3 治験実施計画書からの主要な逸脱

治験実施計画書からの主要な逸脱とは，治験実施計画書の記載からの予期できない逸脱であり，計画的に系統立て実行される治験実施計画書の変更ではない。治験責任医師及び治験分担医師は治験実施計画書に規定された手順と評価方法にて，試験を遂行する責任を負い，かつ被験者の権利，安全並びに福祉を確保しなければならない。治験責任医師及び治験分担医師は被験者の緊急の危険を回避する必要がない限り，治験実施計画書から外れたどのような逸脱や変更も行ってはならない。

治験実施計画書の適用免除には，治験責任医師及び治験分担医師からの治験実施計画書からの逸脱の要請を見越した文書化された承認が必要であり，治験実施計画書の適用免除は固く制限される。

治験実施計画書からの主要な逸脱の基準は次のとおりである

PD1 - 組み入れ基準に合致していないにもかかわらず，治験に組み入れられた

PD2 - 治験期間中に中止基準に該当したにもかかわらず，中止されなかった

PD3 - 誤った治療又は投薬を受けた

PD4 - 除外されている併用治療を受けた

被験者に主要な逸脱が発生した場合は治験責任医師又はその被指名者は，治験依頼者に必ず通知しなければならない。治験依頼者は，適宜，治験責任医師とともに更に調査を行い，逸脱及びそれが被験者の安全性及び／又は有効性及び／又は薬物動態パラメータに及ぼす影響について検討し，被験者が治験を継続するかどうか判断する。

主要な逸脱が被験者の安全性に影響を与えると判断された場合，治験責任医師は速やかに治験依頼者へ報告しなければならない。

治験責任医師は IRB／独立倫理委員会（IEC）及び適用されるべき規制当局の基準に該当する逸脱が適切に文書化され，共有されていることを確認する。IRB/IEC 及び適用されるべき規制当局に関わる全ての文書及びコミュニケーション記録は治験依頼者に提出し，また，治験マスターファイル（TMF）に保存する。

9 治験の完了

試験完了日は，本治験の最終被験者に対する最終来院日あるいは評価スケジュールに計画されている手順を行う日と定義する。

10　治験実施組織

10.1　Tolerability Evaluation Meeting（TEM）

TEM は，治験責任医師及び／又は治験分担医師，医学統計アドバイザー及び治験依頼者で構成される。TEM は，標準業務手順書に従い，治験依頼者から提出された安全性及び忍容性の問題などについて，被験者の立場を尊重しながら評価する責任を有する。

10.2　その他の治験実施組織

別紙参照。

10.3　被験者の登録

該当せず。

治験責任医師又は治験分担医師は，スクリーニング期間中に被験者が本試験の選択・除外基準を満たすことを確認する。

11　参考文献

Bevelacqua V, Bevelacqua Y, Candido S, Skarmoutsou E, Amoroso A, Guarneri C, et al. Nectin like-5 overexpression correlates with the malignant phenotype in cutaneous melanoma. Oncotarget. 2012;3(8):882-92.

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.

Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol. 2010;28(19):3167-75.

Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2009;5:499-521.

Casado JG, Pawelec G, Morgado S, Sanchez-Correa B, Delgado E, Gayoso I, et al. Expression of adhesion molecules and ligands for activating and costimulatory receptors involved in cell-mediated cytotoxicity in a large panel of human melanoma cell lines. Cancer Immunol Immunother. 2009;58(9):1517-26.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-247.

Finco D, Grimaldi C, Fort M, Walker M, Kiessling A, Wolf B, Salcedo T, Faggioni R, Schneider A, Ibraghimov A, Scesney S, Serna D, Prell R, Stebbings R, Narayanan PK. Cytokine release assays: current practices and future directions. Cytokine. 2014;66:143-55.

Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-28.

Jiang Y, Li Y, Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. Cell Death Dis.2015;6:e1792.

Joller N, Hafler JP, Brynedal B, Kassam N, Spoerl S, Levin SD, et al. Cutting edge: TIGIT has T cell-intrinsic inhibitory functions. J Immunol. 2011;186(3):1338-42.

Joller N, Lozano E, Burkett PR, Patel B, Xiao S, Zhu C, et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses. Immunity. 2014;40(4):569-81.

Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507.

Kurtulus S, Sakuishi K, Ngiow SF, Joller N, Tan DJ, Teng MW, et al. TIGIT predominantly regulates the immune response via regulatory T cells. J Clin Invest. 2015;125(11):4053-62.

LaCasce AS CM, Burstein H, Meyerhardt JA. Infusion reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy. UpToDate. 2017.

Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124(2):188-95.

Levin SD, Taft DW, Brandt CS, Bucher C, Howard ED, Chadwick EM, et al. Vstm3 is a member of the CD28 family and an important modulator of T-cell function. Eur J Immunol. 2011;41(4):902-15.

Liu S, Yuan Y. Bayesian optimal interval designs for phase I clinical trials. J R Stat Soc Ser C (Appl Stat). 2015;64:507-23.

Lozano E, Dominguez-Villar M, Kuchroo V, Hafler DA. The TIGIT/CD226 axis regulates human T cell function. J Immunol. 2012;188(8):3869-75.

Manieri NA, Chiang EY, Grogan JL. TIGIT: A key inhibitor of the cancer immunity cycle. Trends in Immunol. 2017;38:20-8.

Oken, MM, Creech, RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.AM J of Clin Oncol 1982; 5:649-655.

Oshima T, Sato S, Kato J, Ito Y, Watanabe T, Tsuji I, et al. Nectin-2 is a potential target for antibody therapy of breast and ovarian cancers. Mol Cancer. 2013;12:60.

Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.

Postow M, Wolchok J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor therapy. UpToDate Version 32.0. 2017.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015;372(26):2521-32.

Seymour l, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017;18:e143-52.

Shankar G, Pendley C, Stein KE. A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs. Nature Biotechnology 2007;25:555-561.

Sloan KE, Eustace BK, Stewart JK, Zehetmeier C, Torella C, Simeone M, et al. CD155/PVR plays a key role in cell motility during tumor cell invasion and migration. BMC Cancer. 2004;4:73.

Stanietsky N, Simic H, Arapovic J, Toporik A, Levy O, Novik A, et al. The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009;106(42):17858-63.

Stanietsky N, Rovis TL, Glasner A, Seidel E, Tsukerman P, Yamin R, et al. Mouse TIGIT inhibits NK-cell cytotoxicity upon interaction with PVR. Eur J Immunol. 2013;43(8):2138-50.

Stengel KF, Harden-Bowles K, Yu X, Rouge L, Yin J, Comps-Agrar L, et al. Structure of TIGIT immunoreceptor bound to poliovirus receptor reveals a cell-cell adhesion and signaling mechanism that requires cis-trans receptor clustering. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(14):5399-404.

Yu X, Harden K, Gonzalez LC, Francesco M, Chiang E, Irving B, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. Nat Immunol. 2009;10(1):48-57.

12　付録

12.1　倫理，規制，及び治験の監視監督に関する考慮事項

12.1.1　本治験における倫理実践

本治験は，治験実施計画書，医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン，適用される法規並びに臨床試験の実施に関するガイドライン，及びヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施される。

12.1.2　治験審査委員会（IRB）

本治験への同意に先立ち，治験実施計画書，治験薬概要書及び患者からの同意取得に使用する全ての資料を各実施医療機関で IRB が審査して承認し，被験者の人権，安全性及び福祉の保護を確実にする。承認後に実施医療機関との契約を締結する。

12.1.3　治験実施計画書の修正及び／又は改訂

治験実施計画書の承認後に発生した治験の変更事項は，治験実施計画書の修正及び／又は改訂として文書化しなければならない。修正内容に応じて，IRB/IEC，所轄官庁の承認又は通知が必要になる。治験依頼者，治験責任医師，規制当局及び IRB/IEC（該当する場合）の承認が得られた場合にのみ変更事項が効力を発する。次いで実施医療機関の長の承認を得る。

12.1.4　財務情報の開示

治験責任医師及び治験分担医師は，要請に応じて十分かつ正確な財務情報を治験依頼者に提供し，治験依頼者がしかるべき規制当局に対して完全で正確な財務証明書を提出又は陳述書を開示できるようにする。治験責任医師は，治験期間中及び治験完了後 1 年間にわたり金銭的利害関係に関する情報を提供する責務を負う。

12.1.5　被験者の同意

12.1.5.1 被験者への説明及び同意

治験責任医師等は，被験者又は保護者若しくは法定代理人に対して治験の内容を説明するとともに，本治験に関する全ての質問に回答する。被験者に対して治験に関連するスクリーニング手順を開始するに先立ち，被験者又は保護者若しくは法定代理人，説明による同意取得の手順を行った者，及び地域の規制要件に準拠した他の署名者は，同意説明文書の内容をよく読み，署名又は記名捺印し，日付を記入する。署名又は記名捺印された同意説明文書の写しを被験者に交付し，

原本は被験者の原資料として保管する。治験責任医師は，被験者が原本に日付を記載したことを確認し，同意の取得が治験に関連するスクリーニング手順の実施前に行われたこと，及び署名入りの同意文書の写しを被験者が受領したことを確認して登録なされなければならない。

治験責任医師は，署名された同意文書を保管し，治験モニター，規制当局の監査担当者，及びその他妥当と認められる者の要求に応じて閲覧に供する（確認の目的のみ）。

12.1.5.2 被験者の同意に影響を与えるような新たな重要な情報の提供及び同意説明文書の改訂

1. 治験責任医師等は，被験者の同意に関連する可能性のある，又は治験に継続して参加する被験者の意思に影響を与える可能性のある新たな情報（重篤な医薬品副作用報告等）を入手した場合には，当該情報を直ちに口頭で被験者へ伝え，情報提供した旨を診療録等に記録し，被験者から治験に継続して参加するか否かの意思を確認し，文書に記録する。
2. 情報を入手した場合，治験責任医師は同意説明文書を必ず改訂し，IRB/IEC に提出して承認を得る。更新を行うごとに，治験責任医師又はその代理人は，更新した同意説明文書に対する被験者の同意を，被験者が治験に参加している期間を通じて，文書により取得する。治験責任医師又はその指名する者は，関連する情報を口頭で伝達した場合であっても，更新した同意説明文書で被験者から再び同意を得る必要がある。被験者及び文書による同意を取得した治験責任医師又はその代理人は，同意説明文書に署名又は記名捺印し，日付を記入する。署名又は記名捺印された同意説明文書の写しを被験者に交付し，原本は被験者の診療録に保管する。同意の再取得がどのように行われたかを文書化して被験者の記録に残す。

12.1.6 原資料

実施医療機関で原データを必ず閲覧可能な状態にしておき，被験者の存在を文書化し，収集された治験データが完全であることを立証できなければならない。原データには，治験関連文書の原本並びに被験者の治療歴及び病歴を含めなければならない。

治験責任医師は，紙媒体の手書きデータや電子入力データの別を問わず，原データの帰属・責任，判読しやすさ，同時性，原本として正確かつ完全であることを保証する責務を負う。規制された臨床試験業務の一環として原データを作成（初回入力），修正，維持，取得，検索又はコンピュータシステム（及び／又は他種の電子装置）経由で電子転送する場合，当該システムは電子記録及び／又は電子署名の利用を統括する当該の法律と規則を全て遵守しなければならない。これに該当するシステムとして，電子診療録／健康記録，治験実施計画書に規定された評価，有害事象追跡及び／又は治験薬管理記録などが挙げられるが，これらに限定されるわけではない。

電子フォーマットの代わりに使用される電子システムから得た紙媒体の記録は，保証付き複写でなければならない。保証付き複写は必ず完全複写とし，原本と全く同じ属性と情報を備えてい

なければならない。認定コピーは，認定を与えた人物の署名と日付を記入しなければならない。保証付き複写は，完全かつ時系列に沿った一連の治験記録でなければならない（覚書，付録書類，及び監査証跡情報）（該当する場合）。全ての記録を印刷して被験者ファイルに保管し，アーカイブとして利用可能な状態にしておかなければならない。

12.1.7 記録の保持

実施医療機関に保存すべき記録は，必須文書として GCP で示されている一覧のとおりである。これらの記録は，治験依頼者から保存期間終了の通知があるまで，実施医療機関の長又は長が指名した記録保存責任者によって保存されなければならない。また，これらの文書は直接閲覧の対象であり，治験依頼者及び規制当局の要請に応じて提示できるようにしておかなければならない。

実施医療機関の長は，実施医療機関に保存すべき必須文書を，当該実施医療機関の規定に従った適切な方法で保存する。保存期間は以下の 1.又は 2.の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（開発が中止された場合には，開発中止の決定が通知されてから 3 年を経過した日）
2. 本治験の中止若しくは終了後 3 年を経過した日

実施医療機関で保存しなければならない主な記録を以下に示す。

1. 原資料（症例報告書［CRF］の元となる臨床データ，文書，及び記録）。病院記録，診療録，検査記録，メモ，投与記録，正確な複写であることが検証済みの複写物又は転写物，マイクロフィッシュ，ネガフィルム，マイクロフィルム又は磁気媒体，エックス線写真，被験者ファイル及び薬剤部，検査室，医療技術部に保存されている治験関連記録等に加え，中央での測定を含む検査伝票，治験依頼者の規定したワークシート，治験コーディネーター記録，他科・他院で確認された記録等のうち本治験に関わる文書。
2. 契約書，同意文書及び説明文書，治験関係者によって作成されたその他の文書又はその写し。治験依頼書（継続／変更の依頼を含む），審査依頼書，治験受託通知書，治験契約書，治験の中止・終了の通知書，同意説明文書（改訂版を含む），署名・日付を記入した同意書（改訂版を含む），治験責任医師の履歴書，治験分担医師の一覧表，署名・印影一覧表（コピー），及び CRF（コピー）等。
3. 治験実施計画書，治験実施の適切性に関して実施医療機関の長が IRB から受領した文書（厚生省令 28 号，第 32 条第 1 項），実施期間が 1 年を超える治験を実施することの適切性，又は副作用情報が入手された治験を継続して実施することの適切性に関して IRB から受領した文書，及びその他の入手した文書。合意が得られた治験実施計画書（改訂版を含む），治験薬概要書（改訂版を含む），治験責任医師用の業務手順書，治験依頼者から提供された資料及び情報（例：有害事象報告），治験責任医師からの報告事項（治験実施計画書の改訂，有害事象報告等），IRB の業務手順書，IRB の委員名簿，IRB による審査用の資料（継続審査を含む），IRB の審査記録（継続審査を含む），IRB の審査結果報告書（継続審査を含む）等。

4. 治験薬の管理及び治験に関わるその他の業務の記録。治験薬管理手順書，治験薬在庫管理記録，治験薬受領・回収の伝票類，及び併用薬の処方記録。

TEM に関する資料（議事録，標準業務手順書等）は治験依頼者が保存する。

12.1.8 被験者の秘密厳守とプライバシー保護

治験を通じて入手された個々の被験者の医療情報は秘密事項として扱い，被験者から別途書面による同意又は承認を取得しない限り，第三者への開示を禁止する。追加の医療情報は，被験者から了解を得た場合にのみ治験責任医師又は被験者の福祉に対して責任を負う他の適切な医療関係者に提供することができる。

治験依頼者は，治験に関する業務の履行中に知り得た被験者の秘密を正当な理由なく開示してはならない。

また，治験モニター及び監査担当者を含めて本治験に関与する者は，原資料等の直接閲覧やその他の情報源から被験者のプライバシーに関わる事項を知り得る可能性があるが，その内容を第三者に漏洩してはならない。

治験依頼者は，被験者のプライバシーが保護されていることを確認する。治験依頼者によって回収された被験者データを特定できるのは，被験者の識別番号のみである。しかし，治験依頼者は治験責任医師／治験分担医師に対して，治験依頼者あるいはその委託された者，IRB/IEC メンバー，及び必要とされる際には規制当局の代表者が治験に関連する医療記録を閲覧及び／又は複写できるよう要求する。

治験依頼者は，適用される全てのプライバシー法及び規則に従って個人データを厳守し処理することに同意する。これに該当する法律や規則には，日本の個人情報保護法や米国のプライバシー法などが含まれるが，これらに限定されるわけではない。仮に業務が（該当するデータ保護法の定義に従って）欧州経済地域（EEA）内での個人データの収集又は処理に関わる場合，治験依頼者は欧州連合[EU]データ保護指令 [Data Protection Directive]の定義に従ってこれらのデータの管理担当者として業務を遂行しなくてはならない。また，治験責任医師等及び／又は第三者は，必ず個人データに関する治験依頼者の指示に従って行動しなければならない。治験依頼者が EEA に拠点を置かない場合，治験依頼者は第三者をローカルデータ保護担当者に任命するか，あるいは EU データ保護指令を遵守するためにデータ保護目的で EU に設置された副管理担当者を確保する。

12.1.9 治験情報の使用及び公表に関する取り決め

治験薬，特許出願，製造工程，未発表の科学的データ，治験薬概要書及びその他の関連情報は機密情報であり，治験依頼者に帰属する。本治験の承認又は実施に関与する人物に対してのみ詳細情報が開示される。治験責任医師等は，当該情報を治験の目的でのみ使用することができる。治験責任医師等は，治験依頼者が臨床試験期間中に取得した情報を医薬品開発と関連づけて使用し，要請に応じて他の治験責任医師や規制当局にこの情報が開示される可能性があることを理解

している。本治験から得られた情報を使用できるようにするため，治験責任医師等は治験依頼者に対して治験期間中に取得した全データを提供する義務があることを理解している。

治験結果の公表については，治験契約書に記載されている。

治験責任医師と治験依頼者との間で合意を得た後，原稿を提出して公表することができる。

12.1.10 被験者の補償

本治験により被験者の健康被害が生じた場合，治験依頼者はその重症度及び期間に応じて適切な補償を被験者に行う。ただし，健康被害が実施医療機関の故意又は重大な過失により引き起こされていた場合，治験依頼者は，合意された治験契約に基づき，その取り扱いについて実施医療機関と協議する。治験に関連した健康被害の補償は，以下の手順で実施する：

1. 本治験に参加した結果として被験者が健康被害を被った場合，実施医療機関は治療及びその他の必要な措置を講ずるとともに，治験依頼者へ連絡する。
2. 治験に関連した上記の健康被害に関し，被験者から実施医療機関に対し補償の請求があった場合，又はなされるおそれがある場合，実施医療機関は直ちに治験依頼者へ連絡し，両者協力して補償問題の解決に当たる。
3. 治験依頼者は，治験契約書の定めに従って補償金又は賠償金を支払い，その解決に要した費用を負担する。
4. 治験依頼者は，保険の手配を行うとともに，上記の補償又は賠償を確実に行えるよう必要な措置を講ずる。

12.1.11 治験総括報告書に署名を行う治験責任医師

医学専門家及び（又は）治験調整医師又は治験責任医師の代表者は，治験の最終的な結果について，その実施と結果についての記述が正確であることを確認する義務がある。署名者は，医学専門家及び（又は）治験調整医師又は治験責任医師の代表者とする。

12.2　治験の品質管理手順

12.2.1　治験モニタリング

治験依頼者又は CRO は，被験者の人権，安全及び福祉の保護，治験が最新の治験実施計画書及び GCP を遵守して適正に実施されていること，及び治験責任医師又は治験分担医師から報告された治験データ等が正確かつ完全で，原資料等の治験関連記録に照らして検証できることを保証するため，治験をモニタリングする責務を負う。治験依頼者は，適正なモニタリングを実施するため，本治験に治験モニターを配属させる責務を負う。治験モニターは，あらかじめ作成されたモニタリング手順書に従い，治験をモニタリングする。

12.2.2 原データ・原資料の直接閲覧

治験責任医師及び実施医療機関は，治験依頼者又は CRO によるモニタリング及び監査，並びに IRB/IEC 及び当該の規制当局による調査を受け入れなければならない。このような場合には，治験依頼者のモニター，監査担当者，IRB/IEC あるいは規制当局の求めに応じて，原資料等の全ての治験関連記録を提示しなければならない。なお，原資料が直接閲覧される場合は，地域／各国の法規制等を遵守し，被験者の身元に関する秘密が十分に保護されなければならない。

12.2.3 データマネジメント

データマネジメント標準業務手順書に基づき，治験依頼者の[redacted]あるいはそれによって委託されたものがデータマネジメントを調整する。本治験に特有の手順及び定義は，[redacted]によって文書化される。CRF の検索・訂正方法は，症例報告書記入要領に引用する。医学用語及び薬剤のコーディングには MedDRA 及び WHODDE（World Health Organization Drug Dictionary Enhanced）をそれぞれ使用する。

12.2.4 品質保証

治験依頼者は，治験実施計画書，GCP 及び適用される規制要件を遵守して，治験が実施され，データが得られ，文書として記録され，報告されることを保証するために，文書として記載された標準業務手順書を作成し，品質保証及び品質管理システムを構築・維持する。該当する場合は，CRO の質保証及び品質管理システムと文書として記載された標準業務手順書が適用される。

治験依頼者又は治験依頼者から委託された者は，一部あるいは全ての実施医療機関及び施設の調査又は監査を実施することがある。実施医療機関での監査では，規制対応文書，CRF 及び原資料等を確認するために，監査担当者による直接閲覧を実施する。

12.3 避妊の要件

評価スケジュールに規定されているとおり，完全禁欲を選択した WOCBP の被験者には，妊娠検査を継続的に実施しなければならない。

WOCBP の定義と避妊法の定義

初経から閉経までの女性は，永久不妊手術を受けない限り生殖能力がある（WOCBP）とみなされる。

以下の項目に該当する女性は，WOCBP とみなさない。

- 初経前
- 以下のいずれかに該当する閉経前の女性：
  - 子宮摘出の裏付けがある。
  - 両側卵管切除の裏付けがある。

  - 両側卵巣摘出の裏付けがある。
- 閉経後

上記項目の裏付けは，実施医療機関担当者が女性被験者の診療録レビュー，診察又は病歴問診を行うことによって取得することができる。

閉経後の状態とは，別の医学的原因を伴わずに最後の月経出血から少なくとも 12 カ月が経過していることと定義される。

- 最後の月経出血が認められた時期を明確に判断できない場合，FSH 測定を反復実施し，測定値が少なくとも 40 IU/L（又は実施医療機関の方針に従ってこれよりも高い基準数値）を超えていることを確認する必要がある。

女性被験者がホルモン補充療法（HRT）を受けており，閉経状態が不確かな場合，本人が治験期間中も HRT の継続を希望するのであれば，エストロゲン以外のホルモン剤による有効性の高い避妊法の 1 つを使用しなければならない。そうでなければ，HRT を中止して FSH 測定の反復実施により閉経後の状態を確認してから治験に登録しなければならない。

妊娠の可能性がある女性被験者に対する避妊の手引き

治験参加に同意した時点から治験薬の最終投与後 6 カ月と定義される全身曝露終了時までの間，以下にリスト記載する有効性の高い避妊法の 1 つを使用しなければならない[a]。

きわめて有効な避妊法（一貫して正しく使用した場合，失敗する確率は年間 1%未満）[b]

- 配合剤（エストロゲン及びプロゲストゲン含有）ホルモン避妊法による排卵抑制
  - 経口
- その他プロゲストゲンを含むホルモン避妊法
  - 子宮内ホルモン放出システム（IUS）
- その他の避妊法
  - 子宮内避妊用具（IUD）
  - 両側卵管結紮
- 精管切除した男性パートナー

  その男性が WOCBP の唯一の性パートナーであり，精子が存在しないことが確認されているのであれば，男性パートナーの精管切除がきわめて有効な避妊法となる。
- 性的禁欲

  性的禁欲は，治験薬に関連するリスク期間全体において異性間性交渉を行わないことと定義される場合に限り，きわめて有効な避妊法とみなされる。治験期間の長さ，及び被験者の望ましい通常どおりの生活習慣という観点から，性的禁欲の信頼度を評価する必要がある。完全禁欲を実行することにしたのであれば，他の避妊法を使用する必要はない。

[a] 現地の法律及び規則が別の避妊法及び／又は追加の避妊法を使用するよう義務付けている場合がある。

[b] 一般的な避妊法の使用が失敗する確率は，一貫して正しく使用した場合の失敗率とは異なることがある。臨床試験に参加している被験者の避妊法使用に関する現地規則に準拠して使用すべきである。

妊娠の可能性がある女性パートナーのいる男性被験者に対する避妊の手引き

妊娠の可能性がある女性パートナーのいる男性被験者は，治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与後 6 カ月と定義される全身曝露が終了するまでの間，以下の事項に同意するのであれば，治験参加資格が与えられる [a]。

- 治験薬の臨床試験に参加していること，治験責任医師の説明どおり避妊指示に従わなければいけないことをパートナー全員に伝える。
- 男性被験者は，治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与後 6 カ月と定義される全身曝露が終了するまでコンドームを使用することが義務付けられる。
- 精子が存在しないことが確認されている精管切除術，又は両側精巣摘除を受けていない男性被験者の女性パートナーは，治験薬の最終投与後 6 カ月と定義される全身曝露終了時まで有効な避妊法を使用するよう考慮すべきである。

[a] 現地の法律及び規則が別の避妊法及び／又は追加の避妊法を使用するよう義務付けている場合がある。

12.4 併用禁止薬一覧

［5.1.5.2 併用治療（薬剤及び療法）］を参照のこと。

12.5 肝臓の安全性モニタリング及び評価

治験に登録され治験薬の投与を受けた被験者において，血清アミノトランスフェラーゼ（ALT，AST）値が ULN の 3 倍（肝転移のある被験者では ULN の 5 倍）又は総ビリルビン値が ULN の 2 倍を超えた場合，肝酵素（ALT，AST，ALP，及び総ビリルビン［TBL］を必ず含む）の再検査を実施しなければならない。再検査は検査結果の通知から 72 時間の間に実施すべきである。治験にあたり中央検査会社を利用する場合，中央検査会社が中等度及び高度な肝機能異常値のアラートを発行し，治験責任医師及び治験チームに報告する。また，治験責任医師又は治験分担医師は，被験者に問診を行い，肝胆道系の機能障害の徴候となる症状がないか確認しなければならない。

肝機能異常の定義

確認された異常は，次のように ULN を用いて中等度又は高度に区分する。

	ALT 又は AST		総ビリルビン
中等度	> 3 × ULN（肝転移のない患者）， > 5 × ULN（肝転移のある患者）	又は	> 2 × ULN
高度	> 3 × ULN	かつ	> 2 × ULN

また，以下のいずれかに該当する場合は，高度な肝機能異常と判定する：

- ALT 又は AST > 8 × ULN
- （肝転移がない状況で）2 週間を超える ALT 又は AST > 5 × ULN
- ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ INR（国際標準比）が> 1.5（INR 測定が適用可能／評価対象の場合）
- 疲労，悪心，嘔吐，右上腹部痛／圧痛，発熱，発疹，好酸球増加症（> 5%）の少なくとも 1 つを伴う ALT 又は AST > 3 × ULN

治験責任医師等は，上記以外の肝機能異常の結果であっても，中等度又は高度の異常とみなし，更なるモニタリング及び追跡調査を実施する。

<u>追跡調査の手順</u>

治験責任医師又は治験分担医師は，適切な専門家のコンサルテーション，関連する既往症の詳細，身体検査及び臨床検査結果により中等度及び高度な肝機能異常値の原因を特定すべきである。治験実施医療機関の担当者は，肝機能異常症例報告書（LA-CRF）に記入する。肝機能検査異常が確認された被験者を対象に，以下記載のとおり追跡調査を行う。

中等度の肝機能異常が確認された場合は，週 2～3 回の再検査を行う。異常値が安定するか，あるいは治験薬投与を中止して被験者に症状がない場合は，週 1 回かそれ以下の頻度で再検査を行う。

上に定義した高度な肝機能異常が他の原因疾患がない状況で起こった場合，重要な好ましくない医療上のできごととみなされ，重篤な有害事象として報告する。治験依頼者は，治験薬に起因する可能性のある高度な肝機能異常が観察された全ての被験者の連絡を受け，情報を得るようにしなければならない。

肝機能検査の異常所見を更に詳しく評価するため，治験責任医師等には次のことが求められる。

- 過去の症状や，既往症・合併症の更に詳細な情報を入手する。症状及び新たに発症した疾患は，(e)CRF の有害事象のページに「有害事象」として記録する。二次的な肝機能異常に繋がりかねない低血圧性の事象や代償不全の心臓病といった疾病及び状態に注意する。非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は，肥満を伴う高リポ蛋白血症，及び（又は）糖尿病の患者にみられ，アミノトランスフェラーゼ値の変動を引き起こす場合がある。治験責任医師等は，治験参加前から存在する，肝機能評価に関わる可能性のある疾病を確実に診療録に記録する。
- 併用薬（一般用医薬品，補助薬，代替薬を含む）の使用，アルコール摂取，薬物乱用，特別食摂取に関する履歴を入手する。投与量を含めた薬剤名を(e)CRF の併用薬のページに記録し，アルコール，その他の物質の使用及び食事に関する情報を LA-CRF 若しくは適切な文書に記載する。
- 環境化学物質への曝露歴を入手する。
- 被験者の既往症・合併症によっては，以下のような他の検査が適切な場合もある：
    - 急性ウイルス性肝炎（A，B，C，D，E 又は他の感染因子）

  - 胆道疾患を評価するための超音波又はその他の画像診断
  - INR，直接ビリルビン等の他の臨床検査
- 消化器内科のコンサルテーションを考慮する。
- 追加検査の結果及び考えられる病因を LA-CRF 又は適切な文書に記載する。

治験薬投与の中止

ウイルス性肝炎，既存又は急性の肝疾患，肝転移の存在，若しくは肝損傷の原因となりうる他の薬剤への曝露のような肝機能検査値上昇の説明可能な理由が見当たらない場合，被験者の治験薬投与を中止する。治験責任医師等が，治験薬投与を継続しても被験者の最善の利益にならないと判断することがある。以下の場合には，治験薬投与の中止を考慮する：

- ALT 又は AST > 8 × ULN
- （肝転移がない被験者において）2 週間を超える ALT 又は AST > 5 × ULN
- ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN 又は INR > 1.5（INR 測定が適用可能／評価対象の場合）
- ALT 又は AST > 5 × ULN（肝転移患者では TBL > 2 × ULN）
- 疲労，悪心，嘔吐，右上腹部痛／圧痛，発熱，発疹，好酸球増加症（> 5%）の少なくとも一つを伴う ALT 又は AST > 3 × ULN

また，中等度又は高度な肝機能異常値を示す被験者の綿密なモニタリングが行えない場合には，治験薬の投与を中止すべきである。

* Hy’s Law の定義：

1. 概して，薬剤が，ULN の 3 倍以上のトランスアミナーゼ上昇を認める患者の割合が対照群と比較して高いことによって示される，肝細胞障害型の肝障害を起こし得るというエビデンス（ULN の 2 倍程度の上昇は，治療群，非治療群の患者に関わらずしばしば認められるため，区別することができない）。
2. ULN の 3 倍以上のトランスアミナーゼ上昇を認め，肝内又は肝外のビリルビン閉塞（アルカリホスファターゼ上昇）若しくはジルベール症候群を示す所見が見られない患者の中で，ビリルビンの上昇（2 倍以上）の症例。[Temple, 2006]

FDA Guidance for Industry, “Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation” 2009：

1. 概して，（肝毒性がない）対照薬投与群若しくはプラセボ群と比較して，ULN の 3 倍以上の ALT 若しくは AST 上昇が高い割合で認められることによって，その薬剤が肝細胞障害を引き起こすと示される。
2. 上記のような AT 上昇，しばしば ULN の 3 倍をはるかに超える AT 上昇を認める被験者の中で，もともと胆汁うっ滞の所見（血清 ALP の上昇）のない 1 人以上の被験者に，ULN の 2 倍を超える血清 TBL 上昇も認められている。

3. AT 及び TBL の同時期の上昇を説明できる他の理由がない。例としてウイルス性肝炎 A，B あるいは C 型，既存の又は急性の肝臓疾患，あるいは認められた肝障害を起こし得る別の薬剤など。

<u>参考文献</u>

Temple R. Hy's law: Predicting Serious Hepatotoxicity. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006 April;15(Suppl 4):241-3.

Guidance for Industry titled "Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation" issued by FDA on July 2009.

12.6 想定される重篤有害事象

該当せず。

12.7 バンキング検体を用いた PGx 解析（オプション）

緒言

PGx 研究の目的は，遺伝的変異により自然に発生する被験者の遺伝子及び（又は）遺伝子発現の差が，被験者にとっての最適な治療選択肢にどのような影響を及ぼすことがあるかという情報を提供することである。遺伝子型解析法，遺伝子塩基配列決定，統計遺伝学，全ゲノム関連解析等の技術による PGx の研究を通して，遺伝子プロファイルと薬物動態，有効性又は毒性との関連性についての理解が深まる可能性がある。多くの疾患が 1 つ以上の遺伝的変異に影響を受けている可能性があるため，PGx 研究は，被験者が薬剤に反応又は反応しない機序の成立に関与している遺伝子を特定できる可能性がある。

目的

将来実施される可能性のある PGx 研究は採取した血液検体を使用し，探索的である。本研究の目的は，臨床反応，薬物動態，及び（又は）毒性／安全性の問題に関連する遺伝子を解析又は決定することである。

遺伝的変異を分析することにより，有効性及び（又は）毒性に関して治療に対する個々の被験者の反応を予測できる可能性がある。

被験者の参加

本試験への参加に同意した被験者は本 PGx サブスタディに参加することができる。被験者は，将来 PGx 解析に使用する可能性のある血液検体を提供する前に同意文書を提出しなければならない。

検体の採取及び保管

本サブスタディへの参加に同意した被験者は，アステラス製薬株式会社の指示に従って全血約 4 mL 1 本を提供する。各検体は，一意の被験者番号で識別する。検体はアステラス製薬株式会社の指示に従って，指定バンキング CRO に送付する。

PGx 解析

可能性のある PGx 解析の詳細は，まだ確立することができない。遺伝的変異が薬物動態，有効性及び（又は）安全性に影響を及ぼしている可能性があるということがエビデンスから示唆される場合，アステラス製薬株式会社は PGx 解析を開始することができる。

PGx 検体／データの廃棄

採取した PGx 検体は全て，試験データベースのハードロック後最長 15 年間保存する。解析の必要がない場合は，予定保存期間後は全血検体を廃棄する。当該被験者は，いつでも同意を撤回する権利がある。被験者から同意撤回届けを受領したら，PGx 検体は廃棄する。同意撤回前に採取した検体で実施した PGx 解析の結果は，各国規制による別段の規定がない限り，無期限にアステラス製薬株式会社が保持する。

被験者への情報開示

探索的 PGx 解析は，該当する場合は，本治験終了後に実施することもできる。PGx 解析結果は，治験責任医師又は治験分担医師や被験者には提供しない。また，治験責任医師や被験者は後日，結果の提供を要求することはできない。PGx 解析から得られた情報は，アステラス製薬株式会社に所有権がある。

12.8　免疫関連有害事象のモニタリング

免疫関連有害事象の可能性	速やかに診断，管理するため被験者の症状を注意深くモニタリングする。
肺臓炎	咳嗽の新規発現，咳嗽の悪化，息切れ，胸痛
大腸炎	排便習慣の変化，腹痛，血便，粘液便，悪心
肝炎	皮膚又は白目の黄変，右側腹部の疼痛，暗色尿（紅茶のような色），悪心又は嘔吐，普段よりも出血又は挫傷が生じやすい，食欲不振，傾眠
内分泌障害	持続性又は異常な頭痛，視覚変化，心拍数増加，発汗増加，強い疲労感や脱力感，筋肉痛，体重変化（増加又は減少），頭部ふらふら感又は浮動性めまい感，普段よりも強く感じる空腹感又は喉の渇き，脱毛，性欲減退や興奮性の亢進などの気分変化，健忘，寒気，便秘，声が低くなる，普段よりも排尿回数が増加する，悪心又は嘔吐，腹痛
運動／感覚ニューロパチー，脳炎，筋無力症候群／重症筋無力症，ギラン・バレー症候群	しびれ感又はピリピリ感，脱力，錯乱，頭痛，健忘，気分又は行動の変化，発熱，光に対する過敏性亢進，頸部硬直
眼の炎症	視覚変化（霧視，複視，その他の視覚変化），眼痛，眼の赤み，眼瞼腫脹
膵炎	悪心又は嘔吐，腹痛
感染症	発熱，その他の感染症の徴候
筋骨格系の炎症	関節症状，筋力低下又は筋肉痛の新規発現若しくは悪化

注：上記の事象は，ASP8374 の非臨床試験では認められていないが，他の免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験で認められている。

12.9　標準的な infusion-related reaction 及びアナフィラキシーのガイドライン

NCI-CTCAE Grade Infusion reaction	管理ガイドライン
Grade 1 の標準的な infusion reaction	● 投与を継続し，被験者を注意深くモニタリングする。
Grade 2 の標準的な infusion reaction	● 休薬する。 ● 反応の種類に応じて医学的管理（例：抗ヒスタミン剤，解熱剤，副腎皮質ステロイド，エピネフリン，気管支拡張剤，酸素）を実施する。 ● 残りの投与の投与速度を低下させる。 次回投与： ● 投与時間を 60 分から 120 分に延ばす。 ● 抗ヒスタミン剤及び解熱剤の前投薬を行う。 ● Infusion reaction の症状及び徴候について，被験者を注意深くモニタリングする。
Grade 3～4 の標準的な infusion reaction，又はアナフィラキシーの特徴を示す反応	● 直ちに投与を中断する。 ● 反応の種類に応じて直ちに適切な医学的管理を実施する（例：エピネフリンの筋肉内注射及び抗ヒスタミン剤の静脈内投与を直ちに実施する）。 ● 被験者の容態が安定した後，サイトカイン／ケモカインパネル評価用の採血を行う（規定外の採血を行い中央検査会社に発送する）。 ● 反応がアナフィラキシーを示唆する場合，血清中総トリプターゼ値（一般に，症状発現から 3 時間以内にピークに達する）評価用の採血を行う。各施設にてすぐに測定ができない場合，血清を凍結する。

Infusion reaction が認められた被験者は，アナフィラキシー（蕁麻疹，反復性の咳，喘鳴及び咽喉の圧迫感／声の変化）を強く示唆する症状及び徴候について，特に評価されるべきである。皮膚の注意深い検査はしばしば，首，胴，腹部及び腋窩において最初に発現する蕁麻疹を検出することがあるため，推奨される。

全てのアナフィラキシー反応がアナフィラキシーショックとして発現するわけではない。アナフィラキシーは再曝露により再発及び悪化する可能性があるため，アナフィラキシーの特徴を示す反応が認められた場合は，重症化の可能性があると判断すべきである。

参考文献：

LaCasce AS, Castells MC, Burstein H, Meyerhardt JA. Infusion reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy. UpToDate 2017

12.10 免疫関連有害事象の管理に関するガイドライン

NCI-CTCAE Grade 免疫関連有害事象	管理ガイドライン
Grade 1	● ASP8374 の投与を継続し，被験者を注意深くモニタリングする。
Grade 2	● 毒性が Grade 1 以下に改善するまで ASP8374 の投与を中断する。 ● 副腎皮質ステロイド（初回用量はプレドニゾン 0.5～1 mg/kg/日又は同等量）を投与してもよい。 ● 4～6 週間かけて副腎皮質ステロイドを漸減する。
Grade 3	● 毒性が Grade 1 以下に改善するまで ASP8374 の投与を中断する。 ● 高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 1～2 mg/kg/日又はメチルプレドニゾロン静注 1～2 mg/kg/日）を投与する。 ● 高用量の副腎皮質ステロイドを 48～72 時間投与しても症状が改善しない場合，インフリキシマブを投与してもよい。 ● 4～6 週間かけて副腎皮質ステロイドを漸減する。
Grade 4	● 直ちに ASP8374 の投与を完全に中止する*。 ● 毒性が Grade 1 以下に改善するまで，高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 1～2 mg/kg/日又はメチルプレドニゾロン静注 1～2 mg/kg/日）を投与する。 ● 4～6 週間かけて副腎皮質ステロイドを漸減する。

*ホルモン補充療法によりコントロールできている内分泌疾患を有する被験者に対しては，治験責任医師又は治験分担医師の指示に従って ASP8374 の投与を再開してもよい。

Source: Brahmer JR, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2018;36(17):1714-68

12.11 ECOG Performance Status スケール

Grade

0　全く問題なく活動できる。
　　発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

1　肉体的に激しい活動は制限されるが，歩行可能で，軽作業や座っての作業は行うことができる。
　　例：軽い家事，事務作業

2　歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできない。
　　日中の 50%以上はベッド外で過ごす。

3　限られた自分の身の回りのことしかできない。
　　日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。

4　全く動けない。
　　自分の身の回りのことは全くできない。
　　完全にベッドか椅子で過ごす。

12.12 臨床検査

検査項目	分析対象パラメータ
肝炎ウイルス	C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体 HCV RNA（HCV 抗体検査陽性の被験者が対象） B 型肝炎ウイルス（HBV）表面抗原 B 型肝炎コア抗原に対する免疫グロブリン M 抗体（抗 HBc IgM 抗体） B 型肝炎コア抗原に対する免疫グロブリン G 抗体（抗 HBc IgG 抗体）
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 血小板数 白血球分画 好中球絶対数 リンパ球絶対数
血液生化学検査	アルブミン アルカリホスファターゼ アラニンアミノトランスフェラーゼ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 重炭酸塩 血中尿素窒素 クレアチンホスホキナーゼ（CPK） クレアチニン カルシウム クロール グルコース 乳酸脱水素酵素 マグネシウム リン カリウム ナトリウム 総ビリルビン（得られる場合は直接及び間接を含む） 総蛋白
甲状腺機能検査	甲状腺刺激ホルモン 遊離 T4
尿検査（標準的な尿ディップスティック）	色 外観 比重 pH ビリルビン 潜血 糖 ケトン体 白血球エステラーゼ 亜硝酸塩 蛋白 ウロビリノーゲン
妊娠検査－尿／血清	ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）

検査項目	分析対象パラメータ
テストステロン（mCRPC のみ）	テストステロン
血清腫瘍マーカー	PSA（mCRPC のみ）
フローサイトメトリー（免疫細胞サブセット）	CD3，GITR/CD357，HLA-DR，CD127，CD16，CD274/PDL-1，IgG1，Ki67，FoxP3，CD20，CD8，CD56，CD25，CD4，CD14，CD15 等
サイトカイン／ケモカイン	エオタキシン, エオタキシン-3, GM-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12/IL-23p40, IL-12p70，IL-13，IL-15，IL-16，IL-17A，IL-1α，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-5，IL-6，IL-7，IL-8，IL-8（HA），IP-10 等
腫瘍マーカー	sCD155，sCD226，AFP，CA-125，CA 15-3，CA 19-9，CEA 等

13　別添 1：軽微な改訂 1

I. 改訂の目的

軽微な変更点
1.　身体所見の明確化
変更内容：
身体検査には聴診が含まれ，聴診の結果，臨床的に必要と判断された場合に胸部 X 線撮影，シアル化糖鎖抗原（KL-6）及び経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）測定を実施することを明確化する文言を追加する。
根拠：
聴診の実施及び臨床的に必要と判断された場合の更なる評価の実施を治験責任医師又は治験分担医師に指導するため。
2.　用量制限毒性基準の更新
変更内容：
用量制限毒性基準を更新し，治験薬に関連のある毒性によって ASP8374 の投与を一定期間中断した被験者を DLT が発現した被験者として扱うことを明確化する。
根拠：
治験実施計画書を明確化し，治験手順の完全な理解を確実にするため。
3.　データの収集の更新
変更内容：
治験責任医師又は治験分担医師の判断で実施された腫瘍マーカーは，実施医療機関が eCRF に記録することを明確化する文言を追加する。
根拠：
各実施医療機関において腫瘍マーカーの検査を実施した場合に, その検査結果を CRF に収集するため。
4.　避妊の要件の更新
変更内容：
きわめて有効な避妊法の例を日本における承認及び認証に基づいて更新する。
根拠：
日本で承認又は認証されている避妊法を明確化するため。
5.　管理上の軽微な変更
変更内容：
誤字，フォーマット，ナンバリング，治験実施計画書全体の統一性の整備等，管理上の軽微な変更を含む。
根拠：
治験実施計画書を明確化し，治験手順の完全な理解を確実にするため。

II. 改訂内容の要約

V フローチャート及び評価スケジュール

表2 評価スケジュール

変更前：

期間 項目	スクリーニング	治療期												
		Cycle 1					Cycle 2			Cycles 3～		投与終了時	追跡調査	
Cycle Day	−28～−1	1	2	3	8	15	1	8[a]	15	1	15[a]		最終投与の 30 日後	最終投与の 90 日後
来院許容期間（日）[b]		0	0	0	±1	±1	+2	±2	±2	±2	±2	+7	±3	±7
一般的な治験手順														
身体所見	X	X				X	X			X		X		

変更後：

期間 項目	スクリーニング	治療期												
		Cycle 1					Cycle 2			Cycles 3～		投与終了時	追跡調査	
Cycle Day	−28～−1	1	2	3	8	15	1	8[a]	15	1	15[a]		最終投与の 30 日後	最終投与の 90 日後
来院許容期間（日）[b]		0	0	0	±1	±1	+2	±2	±2	±2	±2	+7	±3	±7
一般的な治験手順														
身体検査（聴診を含む）[d]	X	X				X	X			X		X		

d. 聴診の結果，臨床的に必要と判断された場合に胸部 X 線撮影，シアル化糖鎖抗原（KL-6）及び経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）測定を実施する。

IV 治験計画の要約，DLT 基準及び 2 治験の目的・試験デザイン・評価項目 *2.2.1.4 用量制限毒性基準*
追加：
● **上述の DLT 基準に規定されていない治験薬に関連のある毒性によって，2 回目の治験薬投与を規定来院日から 7 日以内に行えなかった場合。**

8. 手順項目 *8.1 データの収集*
改訂前：
臨床検査は，各実施医療機関及び中央検査会社にて実施する。各実施医療機関の検査室で実施する臨床検査は，血液学的検査，血液生化学検査，尿ディップスティック検査，尿又は血清妊娠検査，TSH 及び遊離 T4，B 型肝炎及び C 型肝炎，テストステロン及び PSA（mCRPC のみ）などである。各実施医療機関の検査結果は，実施医療機関が eCRF に記録する。
改訂後：
臨床検査は，各実施医療機関及び中央検査会社にて実施する。各実施医療機関の検査室で実施する臨床検査は，血液学的検査，血液生化学検査，尿ディップスティック検査，尿又は血清妊娠検査，TSH 及び遊離 T4，B 型肝炎及び C 型肝炎，テストステロン及び PSA（mCRPC のみ）などである。**治験責任医師又は治験分担医師の判断で実施された腫瘍マーカーを含む**各実施医療機関の検査結果は，実施医療機関が eCRF に記録する。

12. 付録 *12.3 避妊の要件*
改訂前：
きわめて有効な避妊法（一貫して正しく使用した場合，失敗する確率は年間 1%未満）[b] ● 配合剤（エストロゲン及びプロゲストゲン含有）ホルモン避妊法による排卵抑制 　○ 経口 　○ 膣内 　○ 経皮 ● プロゲストゲン単剤ホルモン避妊法による排卵抑制 　○ 経口 　○ 注射 　○ インプラント ● エストロゲン・プロゲストゲン配合剤，膣リング，注射剤，インプラント及び子宮内ホルモン放出システム（IUS）を含むホルモン避妊法 　○ 子宮内避妊リング（IUD） 　○ 両側卵管結紮 ● 精管切除した男性パートナー（その男性が WOCBP の唯一の性パートナーであり，精子が存在しないことが確認されているのであれば，男性パートナーの精管切除がきわめて有効な避妊法となる。） ● 性的禁欲（性的禁欲は，治験薬に関連するリスク期間全体において異性間性交渉を行わないことと定義される場合に限り，きわめて有効な避妊法とみなされる。治験期間の長さ，及び被験者の望ましい通常どおりの生活習慣という観点から，性的禁欲の信頼度を評価する必要がある。完全禁欲を実行することにしたのであれば，他の避妊法を使用する必要はない。

改訂後：
きわめて有効な避妊法（一貫して正しく使用した場合，失敗する確率は年間 1%未満）[b] ● 配合剤（エストロゲン及びプロゲストゲン含有）ホルモン避妊法による排卵抑制 ○ 経口 ~~○ 膣内~~ ~~○ 経皮~~ ~~● プロゲストゲン単剤ホルモン避妊法による排卵抑制~~ ~~○ 経口~~ ~~○ 注射~~ ~~○ インプラント~~ ● **その他**~~エストロゲン・~~プロゲストゲン~~配合剤~~を含むホルモン避妊法，~~膣リング，注射剤，インプラント及び~~ ○ 子宮内ホルモン放出システム（IUS） ● **その他の避妊法** ○ 子宮内避妊用具（IUD） ○ 両側卵管結紮 ● 精管切除した男性パートナー ~~（~~その男性が WOCBP の唯一の性パートナーであり，精子が存在しないことが確認されているのであれば，男性パートナーの精管切除がきわめて有効な避妊法となる。~~）~~ ● 性的禁欲 ~~（~~性的禁欲は，治験薬に関連するリスク期間全体において異性間性交渉を行わないことと定義される場合に限り，きわめて有効な避妊法とみなされる。治験期間の長さ，及び被験者の望ましい通常どおりの生活習慣という観点から，性的禁欲の信頼度を評価する必要がある。完全禁欲を実行することにしたのであれば，他の避妊法を使用する必要はない。~~）~~

III. 軽微な改訂の根拠

軽微な改訂の指示の根拠
本治験実施計画書の改訂は全て治験の運営に関するものであり，治験の安全性又は科学的価値に影響を及ぼすものではない。