

201114049A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

(H23-臨研推-一般-011)

ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL)

救援療法の医師主導治験

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石塚 賢治

平成24(2012)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

(H23-臨研推-一般-011)

ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL)

救援療法の医師主導治験

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石塚 賢治

平成24(2012)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 救援療法の医師主導治験	----	1
福岡大学医学部		石塚 賢治
(資料) 臨床試験要約 Ver. 5.0	-----	5

II. 分担研究報告

1. ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 救援療法の医師主導治験	----	10		
公益財団法人慈愛会		今村病院分院		宇都宮 與
2. 再発又は難治性成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対する多施設共同医師主導治験における効率 的かつ円滑な実施手法に関する研究	-----	12		
福岡大学医学部		野田 慶太		
3. ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 救援療法の医師主導治験	----	14		
福岡大学医学部		田村 和夫		

研究課題名：ボルテゾミブによる成人 T 細胞白血病/リンパ腫（ATL） 救援療法の医師主導治験

研究代表者：石塚 賢治

所属・職名：福岡大学医学部 講師

研究要旨

ボルテゾミブによる成人 T 細胞白血病/リンパ腫（ATL） 救援療法の医師主導治験を実施し、平成 24 年 3 月までに 7 例が登録された。

安全性、倫理性において特に指摘すべき問題なく進捗しており、平成 23 年 11 月に 5 例分の症例報告書を固定した時点で、効果安全性評価委員に進捗状況、有害事象一覧、治験実施計画書からの逸脱症例とその内容について書面で送付し評価を依頼し、治験継続可と判定された。

症例登録の遅れが最大の問題点であるが、治験実施施設の追加作業が一施設において終了した。今後の試験進捗の加速が要求される。

本研究により、ボルテゾミブの再発・難治性 ATL に対する有効性を調べるのみならず、医師主導治験を実施するうえでの問題点を解析し、そのフレームワークを作成できることが期待される。

A. 研究目的

初発成人 T 細胞白血病/リンパ腫（ATL）の標準治療は確立されてきたが有効例でも寛解期間は短い。ATL に対する救援療法は確立されておらず、新規薬物療法の開発による治療成績向上は急務である。

多発性骨髄腫に対し広く使用されているプロテアソーム阻害薬 ボルテゾミブの主作用は NF- κ B 活性化阻害と考えられている。本剤は多発性骨髄腫のほか、米国では再発・再燃マンツル細胞リンパ腫に対して承認され、現在欧米でびまん性大細胞型 B 細胞悪性リンパ腫や ATL 以外の末梢性 T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫での臨床試験が進行中である。

ATL 細胞では恒常的に活性化した NF- κ B 経路が腫瘍細胞の生存と増殖に重要な役割を果たしている。ボルテゾミブの NF- κ B 阻害作用に着目し、本剤の抗 ATL 細胞活性が検討され *in vitro* や動物実験での有効性が報告されている。また国内外においてボルテゾミブの ATL に対する使用例が報告され、臨床における有効性が示唆されている。

本研究は、ボルテゾミブの再発・難治性 ATL に対する有効性と安全性を知るための臨床第 II 相試験である。有効性が確認された場合には、製造販売承認事項一部変更承認（効能追加）を申請できるよう「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）

を遵守した医師主導治験として実施する。

本研究は ATL の治療成績の向上のみならず、製薬企業主導の開発治験に依存しないトランスレーショナル研究、あるいは既存薬の稀少疾患に対する適応拡大を目指すストラテジーとして、研究者主導型臨床試験の新たなモデルの構築・確立に大きく貢献すると期待される。平成 24 年 3 月からは、本研究の立案当初から参加していた 2 施設以外の施設が新たに参加しており、多施設で医師主導治験を実施する上での問題点とその解決策を明確にすることは、今後の研究者主導型臨床試験の体制整備に貢献する。

B. 研究方法

【患者選択基準】急性型、リンパ腫型、または予後不良因子を持つ慢性型 ATL と診断後、1 レジメン以上の化学療法を受け、再発あるいは再燃した 20 歳以上で、ECOG performance status 0~2 の患者

【治療計画】ボルテゾミブ 1.3mg/m²（体表面積）を週 2 回、2 週間（1, 4, 8, 11 日目）静脈内に投与した後、10 日間休薬（12~21 日目）する。これを 1 サイクルとし 8 サイクル繰り返す。〔設定根拠〕本剤が多発性骨髄腫に対し承認されている用法用量を踏襲する。

【評価項目】主要評価項目；抗腫瘍効果（総

合最良効果)、副次評価項目:安全性、抗腫瘍効果(部位別最良効果)、無増悪生存期間、血清LDH、血清可溶性インターロイキン2受容体(sIL-2R)、末梢血HTLV-1 provirus DNA量

【目標症例数と設定根拠】25例(第1段階15例、第2段階10例) [設定根拠]ボルテゾミブによる奏効率を25~30%と期待し、期待値を25%、閾値奏効率を5%と設定する。Southwest Oncology Group(SWOG)の2ステージデザインに基づくものとし、閾値5%、期待値25%、 $\alpha=0.055$ (片側)、 $1-\beta=0.9$ のもとで算出した。

【中間解析、最終解析の判断基準】登録例数が15例に達した時点で、症例登録を一時中断し、抗腫瘍効果および安全性に関する中間解析を行う。抗腫瘍効果に関する中間解析では、仮説 H_A :「真の奏効率が25%以上である」に対する検定を行う。この検定の有意水準は、SWOGデザインに従って $\alpha=0.02$ (片側)とする。15例中奏効例が1例も観察されなければ、仮説 H_A を棄却し本試験対象集団に対するボルテゾミブ療法は無効であると結論する。

第1ステージで H_A が棄却されない場合、第2ステージとして10例を集積し最終解析を実施する。最終解析では、仮説 H_0 :「真の奏効率が5%以下である」を検定する。この検定の有意水準は、SWOGデザインに従って $\alpha=0.055$ (片側)とする。25例中4例以上の奏効が観察されれば、仮説 H_0 を棄却して、ボルテゾミブの有効性を主張する。奏効数が25例中3例以下に留まれば、仮説 H_0 を受容して、ボルテゾミブは無効であると結論する。

(倫理面への配慮)

本研究は、実施医療機関の治験審査委員会の承認のもとに、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP及び適用される法律及び規制に従って実施する。

また、本研究の実施にあたっては慎重に倫理的な配慮を行い、当該施設の治験審査委員会の承認を得た説明・同意文書を用いて十分説明した上で、患者本人の同意を文書により得る。同意の取得年月日及び取得方法は診療録に記入する。なお、同意書の原本は診療録に貼付するなど適切に保管する。説明・同意文書にはGCP第51条第1項に規定される

項目が含まれるものとする。

本研究中に生じた全ての有害事象は、当該有害事象の治療その他被験者にとって最善と思われる必要な措置を行うとともに診療録等に記録する。治験責任医師等が重篤と判断した事象について、治験責任医師は重篤な有害事象報告書を作成し、因果関係に拘わらず、可能な限り速やかに医療機関の長に報告するとともに、治験調整委員会及び治験薬提供者に対しても報告を行う。さらに当該重篤な有害事象が薬事法施行規則第273条に規定される報告対象かどうかを判断し、該当する場合は医薬品医療機器総合機構に報告を行う。治験調整委員会は、効果安全性評価委員会に報告し、効果安全性評価委員会の治験実施継続の可否等の意見に従う。また医療機関の長は、治験審査委員会に諮問し、治験実施継続の可否等の意見に従う。

症例報告書等における被験者の記載は、患者識別コードを付与し、第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮し、被験者の個人情報の保護に努める。この治験の結果は製造販売承認申請のための資料として使用されるほか、学会発表や論文での報告などに使用するが、名前や個人を識別する情報は、報告に当たって一切使用されず、被験者のプライバシーに関する秘密はすべて厳守される。

C.研究結果

平成23年5月、9月、平成24年1月に治験調整委員会、班会議を実施し、有害事象に関する情報の共有、品質の高い臨床試験を遂行するための啓蒙とプロトコールの一部修正に関する議論を行った。

CROによるモニタリングは現在本研究に参加している3医療機関とも随時実施されているが、既に終了した第一回目監査でGCPに準拠した品質の治験を実施していることを確認している。

平成23年11月に5例分の症例報告書を固定した時点で、進捗状況、有害事象一覧、治験実施計画書からの逸脱症例とその内容について効果安全性評価委員に送付し評価を依頼し、治験継続を可とする判定を得た。Grade 3(CTC-AE ver.3.0)以上の治験薬との因果関係の否定できない有害事象は、リンパ球減少2例、血小板減少2例、CRP上昇1例、急性腎不全1例、イレウス1例であった。イレウス以外はいずれも非重篤と判断された。イレウスについては、本薬剤の既知の有害事象であるほか、原疾患による腹腔内リ

ンパ節腫大との関連もあると判断した。
その後も安全上の問題は生じていない。

当初の研究計画では、平成 23 年度上期末までに 6 例程度を登録し、その後施設数を拡大し、平成 24 年度中に第 1 ステージの 15 例を終了させ、抗腫瘍効果および安全性に関する中間解析を実施する。第 2 ステージに進出した場合、平成 25 年度中に 10 例の症例追加を行い、3 年間で被験者の登録を終える予定としていた。施設数拡大作業は国立病院機構熊本医療センターにおいて終了し、平成 24 年 3 月 1 日から症例登録可能となっている。症例登録は、計画より若干の遅れが生じており、平成 24 年 3 月末現在 7 例に留まっている。

患者リクルートの促進のために、治験実施中の近隣の血液内科診療拠点病院のほか、皮膚病変を伴う ATL 症例は皮膚科でも診療されていることから皮膚科診療拠点病院を積極的に訪問し、担当医師と面談して治験の概要を説明し、患者紹介を依頼する活動を行っている。

D. 考察

治験実施において、安全性や倫理上の問題点はなく、今後とも継続は可能である。

患者リクルートが非常に遅れている。この原因として以下のことが考えられた。

- ① 対象とする再発・難治 ATL は疾患の特性上、急速に増悪し全身状態が悪化する場合が多く、治験参加への同意取得等に十分な時間が取れず、登録に至らない。
- ② 前治療を施行しながら増悪がみられる状況においては、プロトコルに定められた 4 週以上の休薬期間をとることができない。
- ③ 近年、ATL 治療において広く導入されている同種造血幹細胞移植を受けている患者が多い。
- ④ 臨床試験参加施設が少ない。

以上の問題を解決するために、①②に対しては本治験の対象となる再発、難治例の ATL に対する緩和的な治療としてしばしば行われる VP-16 や MST-16 などの連日経口投与のように、前治療で化学療法剤の投与間隔が 1 週間以下の治療レジメンで治療を行っている場合には、安全性と有効性評価への影響がないことを確認した上で休薬期間を 2 週間まで短縮することを可とした。③に対しては、除外基準から同種造血幹細胞移植後の患者を外し、移植後でも登録可能とするとも

に、選択基準の年齢上限（75 歳未満）を撤廃した。これらの基準の緩和を行っても、他の選択基準、除外基準を満たすことを確認することによって、安全性は確保できるものと考えた。④に対しては、臨床試験参加施設を当初の 2 施設から数施設追加することを計画し、候補の医療機関に打診した。しかしながら、今年度は国立病院機構熊本医療センターの 1 施設しか追加できなかった。この理由として

- ① 医師主導治験の経験がない医療機関では、業務内容が想定できず、莫大な業務量となることを医師、施設ともに危惧している。
- ② 企業治験では受託研究費が医療機関の収入源の一つとなっているにもかかわらず、医師主導治験である本試験においては、そのような支払いがないため、医療機関にとって魅力がなく、病院側の理解や協力が得られにくい。

ことが挙げられる。①に対しては、手順書等本治験の実施に必要な文書は、福大病院と慈愛会今村病院分院の IRB 申請時にすでに適正に整備されていることから、それを施設のポリシーとフォーマットに合致させるだけで済むように簡略化されており、通常の企業治験と、施設側の負担は大きく異なる。実際に平成 24 年 3 月に国立病院機構熊本医療センターを追加した際も、施設側の過剰な事務処理負担は避けられ、短期間に当該施設の IRB 承認が得られた。②については、治験として実施するためには GCP に準拠した品質保証が必要で、そのためには研究者主導型臨床試験と異なり、参加施設の臨床研究コーディネーター（CRC）をはじめとする臨床試験を支援する部門の協力なしには施行しえない。企業治験での受託研究費は医療機関の収入源の一つとなっている背景もあって、臨床試験を支援する部門に対し代価のない協力は得られにくい。しかし、一方で企業治験と同等の受託研究費を医療機関に支払って、企業治験に近い総費用がかかってしまうのでは、医師主導治験を行う意義自体がない。医学的な価値と魅力のある臨床試験として評価されることが前提であるが、医師のみならず、医療機関の管理者や事務部門に対しても医師主導治験の意義を啓蒙し、理解してもらうこと、また医師主導治験を促進するためには医師主導治験実施した実績によって

医療機関に対して何らかのインセンティブとなるような工夫がなされるべきと考える。

E. 結論

ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL) 救済療法の医師主導治験において、これまでに7例が登録され、安全に実施された。

患者リクルートと症例登録の促進が、最大の課題である。

ボルテゾミブの再発・難治性ATLに対する有効性を調べ、臨床試験の結果を公表するのみならず、医師主導治験を実施するうえでの問題点を解析し、そのフレームワークを作成できることが期待される。

F. 健康危険情報

治験薬製造及び提供者であるヤンセンファーマから、国内外で報告された重篤あるいは未知の有害事象が毎月2回治験調整委員会に報告されている。治験調整委員会でデータを整理の上、毎月1回各医療機関の治験責任医師に報告し、本治験継続に問題がないことを確認の後に、各施設のIRBに報告している。

本治験では開始後現在までに、重篤な有害事象が2件発生した。1例は後治療開始後に後治療によって発生した有害事象であり、治験薬との関連はないと判断した。なお、特に再発・難治の悪性腫瘍に対する化学療法剤による治療においては、重篤な有害事象の発生はまれではない。そのため、後治療開始後に後治療により生じたことが明らかで、治験薬との関連が否定できる有害事象を本治験の有害事象とすることは不要と考え、この事例を経験したのちに、プロトコール改正を行い、有害事象の観察期間を後治療開始時までとした。もう1例はイレウスで、原因として治験薬との関連(既知の副作用)と原疾患による腹腔内リンパ節腫大が疑われたが、9日後に軽快した。

これらの2例の有害事象については、有害事象報告書を作成し、実施医療機関の長、他の実施医療機関の治験責任医師、治験薬提供者であるヤンセンファーマに情報を送付した。薬事法施行規則第273条に基づく当局報告は、上述の判断により不要と判断した。

Grade 3 (CTC-AE ver.3.0) 以上の治験薬との因果関係の否定できない有害事象は、リンパ球減少2例、血小板減少2例、CRP上昇1例、急性腎不全1例、イレウス1例で

あった。イレウス以外はいずれも非重篤と判断された。

5例分のCRFが固定された時点で、効果安全性委員に対し本治験の継続に関する判定を依頼し、継続可と判断された。

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に直接関連した論文発表はない。

2. 学会発表

本研究に直接関連した学会発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

臨床試験要約

平成 24 年 1 月 23 日

版番号 Ver. 05. 00

試験課題名	再発又は難治性成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)患者を対象としたボルテゾミブの第 II 相試験
試験区分	臨床第 II 相試験
試験の目的	再発又は難治性成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 患者に対するボルテゾミブの有効性と安全性を評価する。
対象	抗 HTLV-1 抗体が陽性で、血液細胞学的または病理組織学的に末梢性リンパ系腫瘍と診断され、表面形質から T 細胞由来であることが証明されている ATL の患者で、ATL の病型分類で急性型、リンパ腫型、または予後不良因子を持つ慢性型と診断され、1 レジメン以上の化学療法歴がある、再発（再燃を含む）あるいは治療抵抗性の患者
試験デザイン	事前登録方式による多施設非ランダム化非盲検試験（2 段階デザイン）
選択基準	<p>以下の条件を全て満たす患者を対象とする。</p> <p>① ATL の病型分類で急性型、リンパ腫型、または予後不良因子を持つ慢性型と診断された後、1 レジメン以上の化学療法歴があり、再発（再燃を含む）あるいは治療抵抗性のいずれかの患者</p> <p>② 同意取得時、20 歳以上の患者</p> <p>③ Performance status (PS、ECOG) が 0 ～ 2 の患者</p> <p>④ ATL に対する治療の最終施行日から、試験薬初回投与予定日までの間隔が 4 週間以上あいている患者。ただし、レチノイドの内服、外用レチノイド、局所放射線照射、光化学療法の場合はこれらの治療を中止した上で直ちに登録可能。また、副腎皮質ホルモン剤の内服は、薬剤、用量の変更を行わなければ併用可能、皮膚病変に対する副腎皮質ステロイド外用剤は日本皮膚学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版のステロイド外用剤ランク表（付録 2）に記載されている同一ランクの薬剤に限り併用可能とする。前治療で化学療法剤の投与間隔が 1 週間以下の治療レジメンで治療を行っている場合には、安全性と有効性評価への影響がないことを確認した上で間隔を 2 週間まで短縮することを可とする。</p> <p>⑤ 測定可能病変、効果判定の対象となる末梢血または皮膚病変のいずれかの病変を有する患者（なお、末梢血または皮膚病変を効果判定の対象とする場合は、登録日前 14 日以内に以下の条件を満たしていること）</p> <p style="margin-left: 2em;">末梢血：異常リンパ球を含むリンパ球実数 $\geq 4000/\mu\text{L}$</p> <p style="margin-left: 2em;">皮膚病変：明らかに増悪していること</p> <p>⑥ 主たる臓器機能が保たれている患者（なお、使用される検査値は、輸血・血液製剤・G-CSF 製剤等の造血因子製剤、酸素吸入等の影響を受けていない登録日前 14 日以内の検査値）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 好中球数； $\geq 1000/\mu\text{L}$（検査前 7 日以内に G-CSF を使用していない） 2) 血小板数； $\geq 7.5 \times 10^4/\mu\text{L}$（検査前 7 日以内に輸血を行っていない） 3) ヘモグロビン； $\geq 8.0\text{g/dL}$（検査前 7 日以内に輸血を行っていない） 4) AST； $\leq 2.5\text{X}$ 施設基準値上限（原疾患の肝浸潤に起因すると判断される場合は $\leq 5.0\text{X}$ 施設基準値上限）である患者

	<p>5) ALT; $\leq 2.5X$ 施設基準値上限 (原疾患の肝浸潤に起因すると判断される場合は $\leq 5.0X$ 施設基準値上限) である患者</p> <p>6) 総ビリルビン; $\leq 1.5X$ 施設基準値上限 (原疾患の肝浸潤に起因すると判断される場合は $\leq 3.0X$ 施設基準値上限) である患者</p> <p>7) 血清クレアチニン; $\leq 1.5X$ 施設基準値上限である患者</p> <p>8) 動脈血 O_2 分圧 (PaO_2); $\geq 65\text{mmHg}$、およびパルスオキシメーターによる血中酸素飽和度 (SpO_2) $\geq 93\%$ である患者</p> <p>9) 心電図; 治療を要する異常所見を認めない患者</p> <p>10) 心臓超音波検査または心プールシンチグラフィによる左室駆出率; $\geq 55\%$ である患者</p> <p>⑦ 本治験への参加につき、本人から自由意思による文書同意が得られた患者</p>
除外基準	<p>以下の条件のいずれかに該当する患者は除外する。</p> <p>① ボルテゾミブによる治療を受けたことがある患者</p> <p>② ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>③ 4週間以内に他の治験に参加した患者</p> <p>④ 臨床所見で間質性肺炎、肺線維症を有する患者、あるいは症状の有無に関わらず治療開始前2週間以内に撮影された胸部CTで両側性に間質性異常陰影を認める患者</p> <p>⑤ New York Heart Association (NYHA)による心機能分類で Class III及びIVの心疾患を有する患者。または同意取得前6カ月以内に心筋梗塞の既往がある患者またはコントロール不良の狭心症、重篤な心室性不整脈、急性虚血、活動性の伝導障害等を有する患者</p> <p>⑥ 活動性の感染症を合併している患者</p> <p>⑦ 中枢神経浸潤またはそれを疑わせる臨床所見がある患者</p> <p>⑧ Grade2以上の末梢神経障害 (感覚性、運動性)、もしくはGrade1以上の疼痛-神経痛/末梢神経を合併している患者</p> <p>⑨ 重篤な合併症 (心不全、腎不全、肝不全、コントロール不良の高血圧、コントロール不良の糖尿病) を合併している患者</p> <p>⑩ 重症の精神障害のほか、認知症、うつ病、抑うつ状態の患者</p> <p>⑪ 活動性の重複がんを合併している患者</p> <p>⑫ HBs 抗原陽性、あるいはHBc 抗体陽性でHBV-DNA 陽性の患者</p> <p>⑬ HCV 抗体陽性、HIV 抗体陽性の患者</p> <p>⑭ 妊娠、授乳および妊娠している可能性のある患者、または挙児希望のある患者</p> <p>⑮ その他、急速な腫瘍増悪が見られる患者、治験開始時点で大きな腫瘍による症状のために緊急避難的な放射線療法を要する患者あるいは治験開始後にそれを要する可能性がある患者など、治験責任医師等が不適と考える患者</p>
用法・用量	<p>1日1回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を週2回、2週間 (1、4、8、11日目) 静脈内に投与した後、10日間休薬 (12~21日目) する。これを1サイクルとし8サイクル繰り返す。</p>
評価項目	<p>主要評価項目 (プライマリーエンドポイント)</p> <p>抗腫瘍効果 (総合最良効果)</p> <p>副次評価項目 (セカンダリーエンドポイント)</p> <p>安全性、抗腫瘍効果 (部位別最良効果)、無増悪生存期間、血清LDH、血清可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R)、末梢血HTLV-1 provirus DNA</p>

抗腫瘍効果判定
基準及び評価時
期

【抗腫瘍効果判定基準】

総合 効果	評価項目								
	標的病変		非標的病変		骨髄浸潤	末梢血 病変	皮膚病変	臓器腫大	新病変
	節性	節外性	節性	節外性					
CR	正常	消失	正常	消失	陰性	正常	正常	正常	なし
CRu*					未確認				
PR	SPDの50%以上の縮小		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない	正常 or 減少	正常 or 減少	正常 or 非増大	なし
SD	CR、PR、PDのいずれにも判定されない								
PD	以下のいずれか1項目でも満たした場合にPDと判定する								
	SPDの50%以上の増大 または 節外性標的病変の再出現	増大 or 再腫大	増大 or 再出現		陽性化	増加	増加	増大	あり

*：各項目において4週間以上CRとして効果の持続が確認されない場合と骨髄浸潤の消失が確認されていない場合はCRuとする。

上記の項目のいずれかでも評価不能であれば総合効果は「評価不能 not evaluable (NE)」とする。

補足1：問診、理学所見、血液検査などに基づいて臨床的に判断された原病の悪化を「増悪 (progression)」と呼び、効果判定規準に基づいて判定する効果としての「PD」とは区別する。病状の悪化による治療変更の意思決定は、増悪の判断に基づいて行う。もしPDが増悪と同義と判断されるならば、当然後治療を考慮する。

補足2：「再発」は、CR後の増悪を指す。再発の判定には上記の表は用いない。

補足3：骨髄の評価は、治療前評価で「陽性」であった例で、総合効果がCRとなる可能性が生じた場合のみ行う。

【評価時期】

抗腫瘍効果判定は3サイクル開始前、5サイクル開始前、7サイクル開始前及び最終観察日（又は中止時）に実施する。

観察・検査項目
及び時期

【登録前】

- ① 被験者背景：同意年月日、生年月日（年齢）、性別、病歴（初発時期、臨床時期、前治療歴、手術歴、既往症、合併症及び治療内容）、妊娠の有無及び

閉経状況

- ② 臨床症状および一般状態：自覚症状・他覚所見・Performance status (PS)
- ③ ウイルス検査：HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗体
- ④ 心臓超音波（または心プールシンチグラフィ）検査
- ⑤ 胸部 X 線検査
- ⑥ CT 検査：頸部 CT、胸部 CT、腹部 CT、骨盤部 CT
- ⑦ 骨髄検査：異常リンパ球%、リンパ球表面マーカー検査（CD3、4、8、25）
- ⑧ 末梢血リンパ球表面マーカー検査（CD3、4、8、25）
- ⑨ 病変観察検査：皮膚カラー写真、消化管内視鏡検査（消化器症状が見られる場合）
- ⑩ 細胞・病理診断及び表面形質診断（ATL の診断を再確認するために可能な限り）
- ⑪ 理学検査：体重、身長、血圧、脈拍、呼吸数、体温
- ⑫ 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画（好中球%、リンパ球%、単球%、好酸球%、好塩基球%、異常リンパ球%）、血小板数
- ⑬ 血液生化学検査（1）：TP、Alb、T-Bil、 γ -GTP、AST、ALT、LDH、ALP、Na、K、Cl、Ca、補正 Ca、BUN、クレアチニン、尿酸、血糖、CRP
- ⑭ 血液生化学検査（2）：アミラーゼ、 $\beta 2$ ミクログロブリン、可溶性 IL-2 レセプター
- ⑮ 凝固系検査：PT、APTT、FDP
- ⑯ 免疫学的検査：IgG、IgA、IgM
- ⑰ 尿検査：pH、比重、糖、蛋白、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン
- ⑱ 12 誘導心電図検査
- ⑲ 酸素飽和濃度（パルスオキシメーター）
- ⑳ 動脈血ガス分析：pH、PaO₂、PaCO₂
- 21 神経学的検査：自覚症状、FACT/GOG-Ntx version4.0、他覚所見
- 22 末梢血 HTLV-1 provirus DNA

【試験治療期間中】

- ① 登録前の②～22 についてプロトコールの観察・検査スケジュールに基づき実施
 - 病変観察検査：登録時に異常を認めた場合、あるいは臨床的に新たな症状

	<p>又は悪化傾向を認めた場合、下記項目を必要に応じ実施する 皮膚カラー写真、消化管内視鏡検査（可能な限り生検を行う）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 骨髄検査：登録時に骨髄浸潤を認めた場合、あるいは臨床的に骨髄浸潤を疑う場合に実施する <p>② 有害事象（治験薬投与開始～治験薬投与終了後 38 日もしくは後治療開始時まで）</p>
目標症例数	25 例（中間評価 15 例）
実施施設名	<p>福岡大学病院 住所：福岡県福岡市城南区七隈七丁目 45-1 治験責任医師 石塚 賢治 慈愛会今村病院分院 住所：鹿児島県鹿児島市鴨池新町 11-23 治験責任医師 宇都宮 與 国立病院機構熊本医療センター 住所：熊本県熊本市二の丸 1-5 治験責任医師 日高 道弘</p>

研究課題名：ボルテゾミブによる成人 T 細胞白血病/リンパ腫（ATL）救援療法の医師主導治験

研究分担者：宇都宮 與 所属・職名：公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨

再発・再燃 ATL 患者 4 名に対してボルテゾミブ（1.3 mg/m²を day1, 4, 8, 11）による治療を行った。治療を実施した 4 名の有害事象について検討を加えた。男性 3 名、女性 1 名、年齢中央値 65.5 歳、臨床病型は、急性型 1 名、リンパ腫型 2 名、予後不良因子を有する慢性型 1 名であった。Grade 2 以上の有害事象は 4 名全員にみられ、Grade 3 以上の血液毒性が 3 名、非血液毒性が 2 名にみられた。血液毒性は、血小板減少が主体で、非血液毒性も速やかに改善した。再発 ATL 患者のボルテゾミブ治療による有害事象は許容範囲であった。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)は human T cell leukemia virus type I (HTLV-1)が原因で発症する末梢性 T 細胞腫瘍である。急性型やリンパ腫型などの aggressive type では化学療法での完全寛解率は低く、また、早期に再発・再燃する例が多い。特に、再発・再燃例での有効な治療法は確立されていない。

我々は aggressive type ATL の再発・再燃例の予後を改善する目的で、救援療法としてベルケイド治療を医師主導治験として実施した。今回はベルケイド治療例の有害事象について検討した。

B. 研究方法

対象は2010年9月から2012年1月までに当院で再発ATL患者4名に対してボルテゾミブ治療を行った。ボルテゾミブの投与は、1.3 mg/m²をday1, 4, 8, 11に行った。この4名についての有害事象について検討を加えた。

（倫理面への配慮）

再発した ATL 患者は、今後の治療や予後に対して大きな不安を抱いている場合が多いので、患者の心理的な面には十分配慮して、説明と文書による同意を行った。

C. 研究結果

男性 3 名、女性 1 名、年齢の中央値 65.5 歳（56～70 歳に分布）であった。ATL の臨床病型は、急性型 1 名、リンパ腫型 2 名、予後不良因子を有する慢性型 1 名であった。全例 1 クール以上のボルテゾミブ投与を行っ

た。Grade 2 以上の有害事象は 4 名全員にみられた。血液毒性は、Grade 4 血小板減少 1 名、Grade 3 血小板減少 2 名、Grade 2 血小板減少 1 名、Grade 4 リンパ球減少 1 名、Grade 2 貧血 1 名がみられた。非血液毒性は、Grade 3 急性腎不全と CRP 上昇が 1 名、イレウス 1 名、Grade 2 食欲不振 2 名、消化器症状 2 名、倦怠感 1 名、血液生化学異常 2 名がみられた。神経症状の有害事象はほとんどみられなかった。

D. 考察

4 名の再発 ATL 患者に対してボルテゾミブ治療を行った。Grade 2 以上の血小板減少は 4 名全員にみられ、血液毒性としては白血球や赤血球に比し、血小板減少が主体であった。Grade 3 の非血液毒性が 2 名にみられたが、比較的すみやかに改善した。多発性骨髄腫のボルテゾミブ治療で最も問題となる末梢神経障害はほとんどみられなかったが、その理由としては、今回の再発 ATL 患者の本薬剤による治療期間が短かった可能性が考えられる。

ATL の再発例はよく経験するが、期間中にボルテゾミブ治療に登録した患者は 4 名と少なかった。この理由としては、若年者では同種造血幹細胞移植後の再発が多く、また、高齢者では、化学療法継続中の再発や急速な病気の進行のためボルテゾミブ治療の対象とならなかった例が多かった。

今後は aggressive type ATL の再発に対しては早期に再発を診断し、ボルテゾミブ治療の

対象者には治療を行っていく必要がある。

E.結論

再発ATL患者のボルテゾミブ治療による有害事象は許容範囲(tolerable)であった。

F.健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G.研究発表

1.論文発表

本研究に直接関連した論文発表はない。

2.学会発表

本研究に直接関連した学会発表はない。

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

研究課題名：再発又は難治性成人 T 細胞白血病／リンパ腫に対する多施設共同
医師主導治験における効率的かつ円滑な実施手法に関する研究

研究分担者：野田 慶太

所属・職名：福岡大学医学部 教授

研究要旨：再発又は難治性成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）患者を対象に、ボルデゾミブの適応拡大を目的とした多施設共同治験を実施中である。本研究では、CRC による治験支援業務のほか安全性情報の共有化、進捗管理、薬事申請業務等を効率的かつ円滑に実施するため、アドバイザーを配置し、情報の一元化を行うとともに手順書を作成し業務のフローを明確化した。その結果、本年度、症例加速の方策として医療機関を追加したが短期間で手続きを完了し、治験を開始することが出来た。

A. 研究目的

予後不良の再発又は難治性成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）に対する新たな医薬品の開発を行うための医師主導治験を効率的かつ円滑に実施できる方法を確立する。

B. 研究方法

多施設共同医師主導治験の実施に関して効率的かつ円滑な実施が出来るよう体制整備および業務手順書の作成を行った。

（倫理面への配慮）

治験の進め方については、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」および個人情報の保護に関する法律を遵守して行う。

C. 研究結果

多施設共同治験を調整するための治験調整委員会を設立し、独自にアドバイザーを配置した。情報の一元化（集約化）を行うことにより、安全性情報のタイムリーな共有化が行えた。また、業務の手順書を作成し、業務分担、フローを明確化した結果、進捗管理、記録の整備、申請業務の効率化に結びついた。その結果、新規施設追加に伴う申請・IRB 審査・治験届手続きを 2 ヶ月で完

了し早期治験の開始が出来た。

D. 考察

稀少疾病に対する新たな医薬品の開発は、今後、アンメットニーズとして益々高まってくると考えられる。しかしながら、営利企業では開発コストを回収出来ない等の理由から二の足を踏んでいる現状がある。新たな医薬品の開発を行うための医師主導治験は必然的な研究となっていくであろう。本研究では、効率的かつ円滑に研究が実施出来る体制として、アドバイザー制を採用することにより、通常の施設では対応に難渋する業務に対する助言、業務分担、フローの明確化により多施設間の業務連携が円滑に行われており、確実に進捗結果を残している。今後、施設追加審査がスムーズに行えたことから、症例進捗の加速が期待される。

E. 結論

予後不良の再発又は難治性成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）に対する新たな医薬品の開発を行うための医師主導治験における効率的かつ円滑な実施を行うため、アドバイザーを配置し、安全性情報を含む情報の一元化を行い、多施設間の情報共有化が図られた。

また、業務の手順書の作成、業務分担、フローの明確化により、施設追加手続きを最短で完了し治験実施推進に寄与した。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に直接関連した論文発表はない。

2. 学会発表

本研究に直接関連した論文発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究課題名：ボルテゾミブによる成人 T 細胞白血病/リンパ腫（ATL）救援療法の医師主導治験

研究分担者：田村和夫

所属・職名：福岡大学医学部 教授

研究要旨

ATL 再発例に対するボルテゾミブの安全性と奏効率を検討する体制を整え、7 症例が登録され、治療が実施された。治験体制の整備に時間と多大な労力が必要であり、医師主導治験を促進するためには、これらの体系的な整備が必要である。

A.研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)再発例は従来の化学療法では難治性で、予後がきわめて悪い。そのため新規の作用機序を持つボルテゾミブの ATL に対する効果と安全性をみるために第2相試験を行うことを目的とする。

B.研究方法

医師主導型治験として治験責任医師による治験実施計画書の作成、治験調整委員会を設置し標準手順書の作成ならびに治験にかかわる調整を行い、福岡大学病院臨床研究支援センターの支援を得て、福岡大学病院ならびに今村病院分院で治験を開始した。筆者は、治験調整委員会の代表として機能している。

治験対象者は再発あるいは治療抵抗性のATL患者で、ボルテゾミブ単剤での投与がおこなわれている。

（倫理面への配慮）

患者に治験の内容を説明し、理解・同意の上で治験を実施する。治験は薬事法および「医薬品の臨床試験の実施基準に関する省令」ならびに関連通知を遵守して実施される。また、得られた情報は、患者が特定できない形で利用し、公表するので個人情報保護される。

C.研究結果

今村分院ならびに福岡大学病院より合計7症例の登録があり、ボルテゾミブによる治療が大きな違反なく実施されてい

る。

D.考察

治験体制の整備に時間と多大な労力が必要であった。データモニタリングと定期監査は外部委託で専門機関が実施しているため、医療者の負担は少ないが多大な費用がかかっている。安価で質の高い医師主導型治験を実施するためには、データモニタリングや定期監査を包含した組織をがんセンター等を中心に作り、治験の実施は医療機関のネットワークを形成して行うことが必要である。これらの体制が不十分な日本の現状では、医療者に負担がかかりすぎて発展しないであろう。

E.結論

再発・難治 ATL に対するボルテゾミブの第2相試験は、順調に実施されている。症例の集積が遅いため、治験実施機関を増やして登録数を増やしていきたい。

F.健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G.研究発表

1.論文発表

本研究に直接関連した論文発表はない。

2.学会発表

本研究に直接関連した学会発表はない。

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

