

2012/5020A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石塚 賢治

平成25(2013)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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石塚 賢治

平成25 (2013) 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. 7.00	-----	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. 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	-----	12
	国立病院機構熊本医療センター	日高 道弘
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
	名古屋市立大学大学院医学研究科	石田高司
4. 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	-----	16
	福岡大学医学部	野田 慶太
5. 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	-----	18
	福岡大学医学部	田村 和夫

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	20
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	21
-----------------	-------	----

I. 総括研究報告

総括研究報告書

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：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、これまでに 12 例で同意取得され、10 例に治療が行われた。

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いる。

症例登録の遅れが最大の問題点であるが、今年度は治験実施施設をさらに一施設追加しており、今後の加速が見込まれる。

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上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 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副作用は NF- κ B 活性化阻害である。本剤は多発性骨髄腫のほか、米国では再発・再燃マント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。

本試験ではボルテゾミブの再発・難治性 ATL に対する有効性を検討する臨床第 II 相試験（医師主導治験）を実施する。本剤の有用性が証明された場合には、本薬剤の製造販売承認事項一部変更承認申請（効能追加）ができるよう「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。

本試験は 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戦略として、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もとづくものとし、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。治験調整委員会及び治験薬提供者に対しては、当該医師主導治験用重篤な有害事象報告書を作成し、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するなど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、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。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ない。

C. 研究結果

平成24年12月に治験調整委員会、班会議を実施し、モニタリング結果の報告と検討、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、GCP教育を行った。同時に医師主導治験実施上の事務的手続き等について、実務担当者が説明し、医師主導治験の方法論について、情報を共有した。

開発業務受託機関（CRO）によるモニタリングは現在本研究に参加している4医療機関とも随時実施されているが、第二回目監査を慈愛会今村病院分院に対し2013年3月に実施し、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。

これまでに発生した重篤な有害事象は、血管迷走神経反応、意識消失、末梢神経障害、イレウスの4件である。血管迷走神経反応は治験薬との因果関係は否定できると判断したが、他の3件は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。有害事象に関しては、治験調整委員会・治験薬提供者・他施設の責任医師への当局規定に従った迅速な報告と、電子メールや定期班会議での周知・検討を行っている。

当初の研究計画では、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予定としていたが、遅れが生じており、平成25年3月末現在10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。

患者リクルートの遅れが最大の問題点であるが、昨年の報告書では以下の 4 点記載した。

- 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 경우가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、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。

これらについては、プロトコール改定(休薬期間の短縮や年齢上限の撤廃、同種移植後の再発患者の除外規定の撤廃)と参加施設追加を行ったが、十分な効果は見られていない。

平成 24 年 5 月に上市された新規治療薬抗 CCR4 抗体モガムリズマブの投与対象となる患者が本治験と同一であるため、本治験の対象患者に対する治療方針決定時の医師・患者の意思として保険診療で実施され有効性も明らかになっているモガムリズマブを先行することとなったことも影響したと考えられる。しかしながら、市販後の使用経験からモガムリズマブの有用性の限界も認識され、ATL の治療成績向上のためには今後とも新規薬剤の導入が必要なことはますます明らかとなっており、施設数拡大と合わせ今後の症例リクルートの加速を期待している。

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) 救援療法の医師主導治験において、これまでに 12 例が登録され、10 例に実施された。倫理上・安全上の問題点は生

じていないが、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構築す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 4 件発生し、因果関係については以下のように判断された。

- ① 血管迷走神経反応；治験薬との因果関係は否定できる。
- ② 意識消失；治験薬との因果関係を否定できない。
- ③ 末梢神経障害；治験薬との因果関係を否定できない。
- ④ イレウス；治験薬との因果関係を否定できない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ishitsuka K, Kunami N, Katsuya H, Nogami R, Ishikawa C, Yotsumoto F, Tanji H, Mori N, Takeshita M, Miyamoto S, Tamura K. Targeting Bcl-2 family proteins in adult T-cell leukemia/lymphoma: in vitro and in vivo effects of the novel Bcl-2 family inhibitor ABT-737. *Cancer Lett.* 2012 Apr 28;317(2):218-25.

2) Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K, Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Suzumiya J, Tamura K. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 May 10;30(14):1635-40.

3) 石塚賢治 【悪性リンパ腫の薬物療法最前線】非ホジキンリンパ腫に対する組織型別薬物療法の実際 T/NK 細胞性リンパ腫に

対する薬物療法 超高悪性度 T 細胞性リンパ腫に対する薬物療法 成人 T 細胞白血病/リンパ腫. 臨床腫瘍プラクティス 8 巻 3 号, 266-272 (2012. 08)

4) 石塚賢治 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α ・ジドブジン併用療法. 血液内科 65 巻 2 号 Page277-282 (2012. 08)

5) 勝屋 弘雄, 石塚 賢治, 山中 竹春, 田村 和夫 【造血器腫瘍の予後指標と診療での活用】 本邦から出された急性・リンパ腫型 ATL の新たな予後指標 ATL-PI. 血液内科 65 巻 5 号 Page675-679 (2012. 11)

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 10 月 10 日

版番号 Ver. 07. 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、治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="padding-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="padding-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 5) ALT；$\leq 2.5\text{X}$ 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 6) 総ビリルビン；$\leq 1.5\text{X}$ 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 $\leq 3.0\text{X}$ 施設基準値上限) である患者 7) 血清クレアチニン；$\leq 1.5\text{X}$ 施設基準値上限である患者 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>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 同意取得前4週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者</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 ClassIII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	臓器重大	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
<p>*：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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>										
【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									

	<p>⑥ CT 検査：頸部 CT、胸部 CT、腹部 CT、骨盤部 CT</p> <p>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)</p> <p>⑧ 末梢血リンパ球表面マーカー検査 (CD3、4、8、25)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>⑪ 理学検査：体重、身長、血圧、脈拍、呼吸数、体温</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>⑮ 凝固系検査：PT、APTT、FDP</p> <p>⑯ 免疫学的検査：IgG、IgA、IgM</p> <p>⑰ 尿検査：pH、比重、糖、蛋白、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン</p> <p>⑱ 12 誘導心電図検査</p> <p>⑲ 酸素飽和濃度 (パルスオキシメーター)</p> <p>⑳ 動脈血ガス分析：pH、PaO₂、PaCO₂</p> <p>㉑ 神経学的検査：自覚症状、FACT/GOG-Ntx version4.0、他覚所見</p> <p>㉒ 末梢血 HTLV-1 provirus DNA</p> <p>【試験治療期間中】</p> <p>① 登録前の②～㉒について観察・検査スケジュール(31 ページ)に基づき実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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) ● 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 日ただし、後治療が開始される場合は後治療開始時まで)</p>
目標症例数	25 例 (中間評価 15 例)
試験実施期間	平成 22 年 8 月～平成 26 年 3 月 症例登録期間 (予定)：平成 22 年 8 月～平成 25 年 12 月

実施施設名	福岡大学病院	
	住所：福岡市城南区七隈7丁目45-1	治験責任医師 石塚 賢治
	公益財団法人慈愛会今村病院分院	
	住所：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：熊本市中央区二の丸1-5	治験責任医師 日高 道弘
名古屋市立大学病院		
	住所：名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1	治験責任医師 石田 高司

II. 分担研究報告

分担研究報告書

分担研究課題名：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 興 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 5 名に対してボルテゾミブ治療 (1.3 mg/m²を day1, 4, 8, 11) を行った。ボルテゾミブ治療を実施した 5 名の有害事象について検討を加えた。男性 4 名、女性 1 名、年齢中央値 62 歳、臨床病型は、急性型 1 名、リンパ腫型 3 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 5 名全員にみられ、Grade 3 以上の血液毒性が 4 名、非血液毒性が 3 名にみられた。末梢神経障害は 1 名のみで多くはなかった。血液毒性は、血小板減少が主体で、非血液毒性も末梢神経障害を除いて速やかに改善した。再発・再燃 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、予後不良の末梢性 T 細胞腫瘍である。原因ウイルスとして human T-cell leukemia virus (HTLV-1) が発見され、発症メカニズムについては多くの知見が得られたが、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、予後も極めて不良である。その原因として初回から寛解が得られない例も多いが、寛解が得られても早期に再発・再燃する例が多い。現時点では、aggressive type ATL に対する治療法は十分ではない。

我々は aggressive type ATL の再発・再燃例の救援療法としてボルテゾミブを用いた医師主導治験を行った。今回はボルテゾミブ治療例の有害事象について症例を追加して検討を行った。

B. 研究方法

対象は 2010 年 9 月から 2012 年 12 月までに当院でボルテゾミブ治療を行った再発・再燃 ATL 患者 5 名である。ボルテゾミブの投与は、多発性骨髄腫に対して保険で認められている投与方法と同様に 1.3 mg/m²を day1, 4, 8, 11 に行った。ボルテゾミブ投与を行った ATL 患者 5 名についての投与コース数と有害事象について検討を加えた。

また、医師主導治験に対する効率的な運営や問題点についても考察を加えた。

(倫理面への配慮)

ATL は予後不良な疾患であり、同種造血幹細胞移植の適応とならない患者や再発・再燃患者は、治療や予後に対する不安

も強い。従って、十分な説明を行い、本治療の同意を得た。また、患者および患者家族に対して心理面に対しても十分サポートをしながらボルテゾミブ治療を行った。

C. 研究結果

男性 4 名、女性 1 名、年齢の中央値 62 歳 (54~70 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 3 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 5 名全員にみられた。血液毒性は、Grade 4 が 2 名 (血小板減少 2 名、リンパ球減少 1 名)、Grade 3 が 2 名 (血小板減少 2 名、白血球減少 1 名) が認められた。非血液毒性は、Grade 3 が 3 名 (急性腎不全、イレウス、肺炎、末梢神経障害、CRP 上昇、高 LDH 血症がそれぞれ 1 名)、Grade 2 が 3 名 (食欲不振 2 名、消化器症状 2 名発熱、倦怠感がそれぞれ 1 名、血液生化学異常 2 名など) がみられた。

医師主導治験の実施の問題点

2 年 3 ヶ月間の治験期間において 5 名の症例登録しかできなかった。その他 1 名は登録を計画して準備を進めたが、中枢神経浸潤が判明して不適格となった。医師主導による治験であるための症例登録数の低下というよりは ATL の病勢の変化に伴い、中枢神経浸潤や急激に ATL 病変が増悪し、治療計画中に不適格となる例も多く存在することが判明した。

D. 考察

5名の再発・再燃 ATL 患者に対してボルテゾミブ単独治療を行った。Grade 2 以上の有害事象は5名全員に認められた。血液毒性は高頻度で、Grade 2 以上の血小板減少は5名全員にみられ、そのうち Grade 3 以上は4名に認められた。一方、白血球減少や貧血は軽度であった。血液毒性については他の化学療法に比し特に強い訳ではなく、血液毒性は許容範囲であると考えられた。Grade 3 の非血液毒性は3名にみられたが、ボルテゾミブによると考えられる有害事象と ATL の病勢によるものと考えられるものが混在していた。多発性骨髄腫のボルテゾミブ治療で高頻度に認められる末梢神経障害は1名のみであったが、今後、投与回数の増加に伴って末梢神経障害の頻度が増加する可能性も考えられる。

ATL の再発・再燃は、化学療法のみでなく造血幹細胞移植後にも高頻度に認められる。また、高齢の ATL 患者の割合が増加してきているため治療プロトコルの適格基準で年齢の上限を撤廃することと、造血幹細胞移植後の再発に対しても適格とするプロトコル変更を行った。しかしながら、症例登録数の増加には今のところ結び付いていない。高齢の患者での再発では一般状態 (PS) 不良の患者が多く、また、移植後の再発では急激に悪化する例や GVHD などと合併していることもあり登録数の増加に結び付いていなかった。

本臨床試験は医師主導の治験であり、医師主導治験では、企業主体の治験と異なり検査費用が企業負担ではなく、患者の保険診療となり、患者の負担が発生する。しかしながら、患者負担が発生するために治験参加を拒否された患者はみられなかった。また、治験業務での臨床試験コーディネーター (CRC) 確保の困難な場合も想定されるが、当施設では積極的に CRC が介入を行っている。にもかかわらず、症例登録が十分とはいえない結果に対しては、真に対象患者が少ないのか、患者の病勢の変化で適切な時期を逃しているのか、検討する必要があると思われる。

いずれにしても、急激に病勢が変化する可能性を有する ATL という疾患を十分考慮して外来通院の時から早期再発や再発・再燃の徴候に十分気をつけて適格症例の

クルートに努める必要がある。

E. 結論

再発・再燃 ATL 患者のボルテゾミブ治療による血液毒性は許容範囲であったが、治験遂行のためのさらなる努力が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K, Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Suzumiya J, Tamura K. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. J Clin Oncol. 2012 May 10;30(14):1635-40.

2) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. Blood. 2012 Aug 23;120(8):1734-41.

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：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：日高 道弘 所属・職名：国立病院機構熊本医療センター

研究要旨

成人 T 細胞白血病/リンパ腫は難治性の T リンパ腫であり、既存の治療では早期に治療抵抗性となり致命的な経過をたどる。プロテオソームインヒビターであるボルテゾミブは、既存の治療に抵抗性となった ATL に対しても有効な可能性がある。今回、医師主導臨床試験として治療抵抗性となった、57 歳男性の急性型 ATL に対しボルテゾミブを投与安全性・効果を検討した。初回投与量は 1.3mg/m² で開始したが 1 クール目の休薬期間に grade 3 の便秘があり、1.0mg/m² に減量投与とした。3 コース目の治療直後に失神発作あり。併用薬（ナフトピジル）によると考えられたが、ボルテゾミブを更に減量し 0.7mg/m² 投与とした。治療抵抗性急性型 ATL 患者に対してボルテゾミブはおおむね安全に投与できた。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病/リンパ腫は難治性の T リンパ腫である。既存の治療では一時的に治療が奏功しても早期に治療抵抗性となり致命的な経過をたどる。プロテオソームインヒビターであるボルテゾミブは、NF κ B を介する ATL 細胞の核内シグナルを阻害することが想定され、既存の治療に抵抗性となった ATL に対しても有効な可能性がある。今回、治療抵抗性となった ATL 患者に医師主導型臨床試験としてボルテゾミブを使用し、安全性、効果を検討した。

B. 研究方法

標準治療とされる mLGS15 治療に抵抗性となった急性型 ATL 患者で、プロトコル選択基準を満たし除外基準が当てはまらない患者に同意を得てボルテゾミブを投与した。一日一回 1.3mg/m² を週 2 回、2 週間(1, 4, 8, 11 日目)静脈内に投与し、10 日間休薬する。これを 1 サイクルとし最高 8 サイクルまで投与する計画とした

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を順守し、説明文書を用い十分説明したのち患者本人の同意を文書で得た。症例報告書などでは個人が特定できないように十分配慮し被験者のプライバシーに何する秘密は厳守される。

C. 研究結果

ボルテゾミブの初回投与量は 1.3mg/m² で行ったが 1 クールの休薬期間に grade 3 の便秘があり、プロトコルに従い 1 段階減量しその後の投与量は 1.0mg/m² 投与とした。3 コース目の治療直後に失神発作があった。併用していたナフトピジル（フリバス）による起立性低血圧と考えられ同剤を中止した。4 クール目はプロトコルにしたがい更に減量し 0.7mg/m² 投与とした。

D. 考察

抵抗性となった急性型 ATL 患者に対しボルテゾミブを投与した。有害事象としては既知の副作用である便秘を合併した。また失神に関しては併用薬によるナフトピジル（フリバス）によるものと考えられたが、プロトコルに従って投与量を減量した。

E. 結論

抵抗性急性型 ATL 患者に対してボルテゾミブはおおむね安全に投与できた。

今回の治療は医師主導型治験に参加する形で行われた。院内の治験センタースタッフの全面的協力が得られたため通常の企業治験と同様にスムーズに施行できたが、実際は、人件費などは赤字であり、資金の面でのサポートが望まれた。

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

1) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. Blood. 2012 Aug 23;120(8):1734-41.

2. 学会発表

なし

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

分担研究課題名：

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 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍免疫内科学 石田高司

研究要旨

プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブの再発・難治性ATLに対する有効性を検討する目的で、臨床第Ⅱ相試験（医師主導治験）を実施している。名古屋市立大学病院では2012年11月7日に医薬品臨床試験審査委員会で審議され承認され、2012年11月19日にスタートアップミーティングを終えた。12月に本治験の適格基準を満たす患者がいらっしゃったが、保険上の問題で登録できなかった。引き続き適格症例があれば積極的な本治験への登録を目指す。

A. 研究目的

プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブの再発・難治性ATLに対する有効性を検討する。臨床第Ⅱ相試験（医師主導治験）として実施し本薬剤の製造販売承認事項一部変更承認（効能追加）を目指す。

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

（倫理面への配慮）

本研究は、名古屋市立大学病院医薬品臨床試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、名古屋市立大学病院医薬品臨床試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名古屋市立大学病院長に報告する。治験調整委員会及び治験薬提供者に対しては、当該医師主導治験用重篤な有害事象報告書を作成し、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。

症例報告書等における被験者の記載は、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、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。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ない。

C. 研究結果

本医師主導治験は2012年11月7日に名古屋市立大学病院医薬品臨床試験審査委員会で審議され承認された。そして2012年11月19日にスタートアップミーティングを終えた。12月に本治験の適格基準を満たす患者がいらっしやっただが、保険上の問題で登録できなかった。

D. 考察/E. 結論

名古屋市立大学病院は比較的多くのATL患者を診療しているが、スタートアップミーティング後約4か月経過したが、いまだ登録症例がないその理由として再発再燃ATLに対し、新規薬剤ポテリジオが保険承認されていることが大きく影響している。今後は関連施設に本治験の情報を提供し、患者登録の促進をはかる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N,

Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. Blood. 2012 Aug 23;120(8):1734-41.

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

該当なし