

201216005A

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

難治性SLEに対するボルテゾミブ療法の有効性・安全性検証試験

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 張替 秀郎

平成 25 (2013) 年 5 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

難治性SLEに対するボルテゾミブ療法の有効性・安全性検証試験

張替秀郎 ----- 1

### II. 分担研究報告

1. B細胞を標的とした全身性エリテマトーデスの治療の開発に関する研究

田中良哉、齋藤和義、岩田慈 ----- 51

2. SLEの病態解析とバイオマーカー探索に関する研究

川上 純、一瀬邦弘 ----- 56

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 59

IV. 研究成果の刊行物、別冊 ----- 63

## I. 総括研究報告

## 研究要旨

SLE は皮膚、関節、中枢神経、腎臓など多臓器障害を伴う代表的自己免疫疾患で、自己抗体産生等の免疫異常が病態を形成している。根本的治療はなく、発症ピークが 20-30 歳代であることから長期にわたるステロイド剤による治療を余儀なくされ、感染症・動脈硬化・骨粗鬆症等合併症により長期的予後は不良である。特に重症例、難治症例においてはステロイドのみでの病勢制御が困難でしばしば治療に難渋する。長期ステロイド投与の回避や制御不良例に対する治療としてステロイド以外の治療薬が必要であるが、SLE ではその選択肢が乏しく新規治療法の開発が強く望まれている。

ボルテゾミブは形質細胞腫瘍である多発性骨髄腫に対し高い有効性を有する薬剤であるが、従来の抗がん剤とは異なりプロテオソームを標的とした分子標的薬でありタンパク分解を修飾することにより細胞をアポトーシスへと誘導する。形質細胞はタンパク質合成が盛んであるため、この薬剤に対する感受性が高く、形質細胞腫瘍だけでなく形質細胞が産生する抗体が発症原因である自己免疫疾患に対しても高い効果を発揮することが期待される。

そこで今回、難治性SLEに対するボルテゾミブ療法の確立を目指した医師主導治験を計画した。本邦における同剤の適応は多発性骨髄腫のみで今後の適応拡大も造血器悪性腫瘍に重点が置かれておりSLEに対する製薬会社の開発優先順位は高くない。従って同剤を保険診療に用いるためには医師主導治験による以外ない。本研究は、多発性骨髄腫における実診療・臨床研究において同剤の豊富な使用経験を有し、診療科として多くのSLE症例を診療している東北大学と日本における膠原病診療拠点である産業医科大学、長崎大学が多施設共同治験体制を確立し「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」を遵守して行う。また、データセンターとして東北大学病院臨床試験推進センターが治験の中心的業務を担う。平成24年度は、プロトコル概要を作成し、PMDAとの治験相談、治験実施の合意を経て、プロトコル・患者説明同意文書および同意書・CRF (Case Report Form)・治験薬概要書作成を行い、平成25年度の医師主導治験の開始に向けた準備を整えた。さらに、SLEモデルマウスでの薬効試験について研究班でオリジナルのデータを持っている必要があることから、本年度から薬効試験を開始した。

### 研究分担者

石井智徳	東北大学大学院医学系研究科	血液・免疫病学分野	准教授
田中良哉	産業医科大学	第一内科	教授
川上純	長崎大学大学院医学系研究科	第一内科	教授
石澤賢一	東北大学病院	臨床試験推進センター	特任教授
山口拓洋	東北大学大学院医学系研究科	医学統計学分野	教授
井上彰	東北大学病院	臨床試験推進センター	特任准教授

### 研究協力者

向井陽美	ヤンセンファーマ
------	----------

## A. 研究目的

膠原病の代表的疾患である全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE) は, 統計的には20~40歳代の女性に発症のピークがあり(発症頻度男女比1:9), 若年女性が主体となる疾患で、患者数は5万6千前後である。SLEでは、頬部紅斑、円盤状皮疹、日光過敏などの皮膚病変、口腔潰瘍などの粘膜病変、関節炎などに加え、溶血性貧血、免疫性血小板減少症などの血液異常、更に漿膜炎、腎臓、中枢神経、肺、心、腸、膀胱、末梢神経、膵臓、眼など多彩な内臓病変が出現し、中には生命を脅かす重篤な状態を起こす症例も存在する。臨床的に最も問題となる症状は、腎症状(ループス腎炎)であり、次いで中枢神経症状(CNS ループス)、漿膜炎、肺症状の順とされているが、発熱などの全身症状、関節症状、皮膚症状等であっても難治で治療が困難な症例も存在する。原因は不明であり、根本的治療もなく、炎症の病態に合わせてステロイドホルモンを中心とした免疫抑制療法がおこなわれるが、治癒することは期待できず、病状により違いはあるが、一生涯継続的な診察、治療を必要とされる。SLEは、その発症のピークが20~40歳代であることから、多くの患者は長期にわたるステロイド剤による治療を余儀なくされ長期的なQOLは不良である。特に、重症例、難治性症例においては標準的治療薬であるステロイド剤のみでは病勢をコントロールすることが難しく、またステロイド剤が有効であっても一定量以下に減量する事が出来ず治療に難渋することが珍しくない。確かに、現加療でもSLEは発症直後の急性期は多くの症例で大量ステロイドを中心とした加療で制御する事が可能であり5年生存率は90%を超える。しかしながら、生命予後も10年生存率では60-70%と大幅に低下し一般集団に比べ3倍の死亡リスクを負う。予後を悪化させる主な因子は、疾患活動性を速やかに制御できないこと、あるいは何度も起こる再発によって引き起こされる永続的臓器障害の出現、ステロイドなど非選択性免疫抑制剤長期使用による感染症、血管合併症の出現である。更に、生命予後のみならず重要臓器に起こった臓器障害はその後のQOLを大幅に低下させ、個人の問題のみでなく社会的コストの増大も招いている。SLEの長期的予後を改善させるためには、速やかな疾患制御を達成でき、更にステロイドの必要量を大きく減らす事を可能とする強力な選択的免疫抑制剤の存在が必要である。このような目的で、シクロフォスファミド(CPA)パルス療法、経口アザチオプリン(AZA)、ミゾリピン、タクロリムス療法が積極的に広く行われているが全ての症例で目的を達する事ができていない。その理由として従来の治療では、病的な自己抗体価を一時的に低下させるものの、抗DNA抗体を産生する形質細胞そのものを除去することは出来ていないことが挙げられている。抗DNA抗体を産生する形質細胞には、短寿命型と長寿命型があり、長寿命形質細胞は短寿命形質細胞とは対照的に、何年にも渡って生存し、骨髄や一部は炎症した関節における高用量のステロイド

治療またはシクロフォスファミド治療によっても抵抗性を示し除去することが難しいことが知られている。

ボルテゾミブは可逆的かつ特異的なプロテアソーム阻害薬であり、多発性骨髄腫に対する有効性が確立している。ボルテゾミブは細胞における複数のシグナル伝達経路に影響を与え、細胞の増殖及び生存経路の阻害、アポトーシスの誘導並びに細胞接着、運動及び血管新生に不可欠な遺伝子発現の抑制などの様々な細胞調節機構を介して抗腫瘍効果を示すと考えられている。特にモノクローナルな蛋白質を産生する異常形質細胞（骨髄腫細胞）に対しては抗アポトーシス転写因子 NF- $\kappa$ B を阻害、並びに、成長因子及び生存因子を抑制する細胞周期調節を解除することで、アポトーシスを誘導し抗腫瘍効果を発揮することが主要な作用と考えられている。また同時に細胞内では蛋白合成の過程で生産される変性蛋白質はプロテアソームで分解・除去されることにより恒常性が保たれているが、この変性蛋白質が過剰に蓄積すると小胞体（ER）に過度のストレスが加わり「小胞体ストレス応答（unfolded protein response）」（UPR）が誘導されるが、応答を超えるストレスは細胞にアポトーシスを引き起こすことが知られている。ボルテゾミブはプロテアソーム活性を阻害することにより変性蛋白質の過剰蓄積を引き起こし、結果として ER ストレス過剰な状況を作り出しアポトーシス誘導することも報告されている。特に単一の抗体を過剰に産生する骨髄腫細胞は、他の細胞に比べて数多くの蛋白質を 5,000~10,000 抗体分子/秒で合成すると言われ、もともと変性蛋白質が蓄積しやすい状態であり、プロテアソーム阻害による ER ストレスからアポトーシスを誘導しやすいものと考えられている。加えて Cenci らはプロテアソーム活性が形質細胞末端分化の間に低下することを報告していることから、これまでの B 細胞を標的とした新規治療薬群とは全く別の機序とターゲットによる加療として抗 dsDNA 抗体をはじめとした病原性自己抗体産生細胞を制御することができる可能性が高い。こうした理論的背景に加え、実際にボルテゾミブの投与により、SLE およびループス腎炎モデルマウスにおいて UPR 活性化により dsDNA 抗体を産生する形質細胞が消失し、ループス腎変の発症が抑制され、生存期間が延長することが報告されている。また、腎移植拒絶症例において、ボルテゾミブは抗胸腺グロブリン、Rituximab に比べ、拒絶反応の原因である抗 HLA 抗体を産生する形質細胞を有意に高くアポトーシスへと導くことが確認されている。

前段で述べたように SLE は、腎臓、皮膚、中枢神経、血管などを含む、複数の臓器の障害をもたらす自己免疫疾患の代表疾患であり、難治例は再発を繰り返し、長期にわたりステロイドの大量投与を余儀なくされる。にもかかわらず、関節リウマチと異なり、SLE に対する新規薬剤の開発は滞っており、いまなお、ステロイドを中心とした従来の免疫抑制剤しか治療選択がない。従って、本疾患に対する新規治療法を確立することは臨床的に重要な喫緊の課題である。

この課題を解決するために、難治性 SLE に対するボルテゾミブ療法の開発を目指し、医師主導治験を実施することが本研究の目的である。本年度は、医師主導治験実施に向けたプロトコール作成および試験実施体制を確立し、平成 25 年度からの治験実施を目指す。さらに、SLE モデルマウスでの薬効試験について研究班で再検証することを並行して行う。



## B. 研究方法

本研究は平成25年度以降に「難治性SLEに対するボルテゾミブ療法」の医師主導治験を行うことを目指している。この医師主導治験は東北大学臨床研究推進センターを中心に行う予定である（右図）。当センターでは現在専任のプロトコール作成、治験実施に携わるスタッフが勤務しており、専任CRCも配置している。平成24年度は、平成25年度に医師主導治験が速やかに開始できるよう、以下のことを行った。

- 1) プロトコール・患者説明同意文書および同意書・CRF (Case Report Form) 作成・治験薬概要書作成
- 2) PMDA対面助言（治験相談）を受ける。
- 3) SLEモデルマウスに対するボルテゾミブ薬効の再検証。

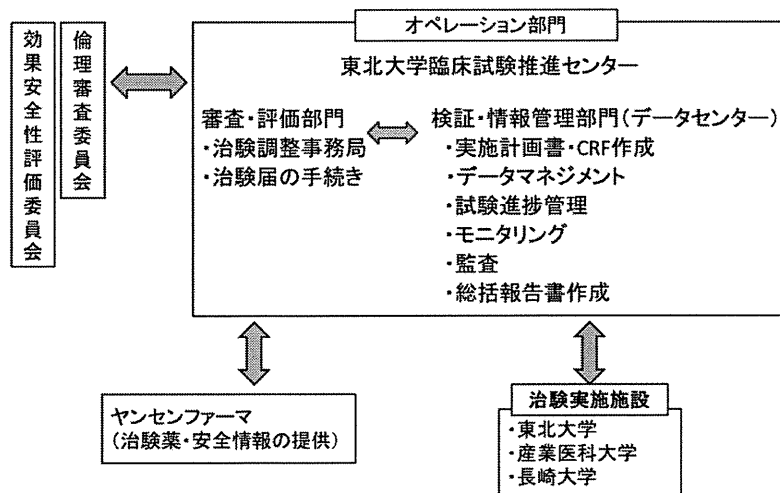
平成25年度以降

### 1) 治験実施

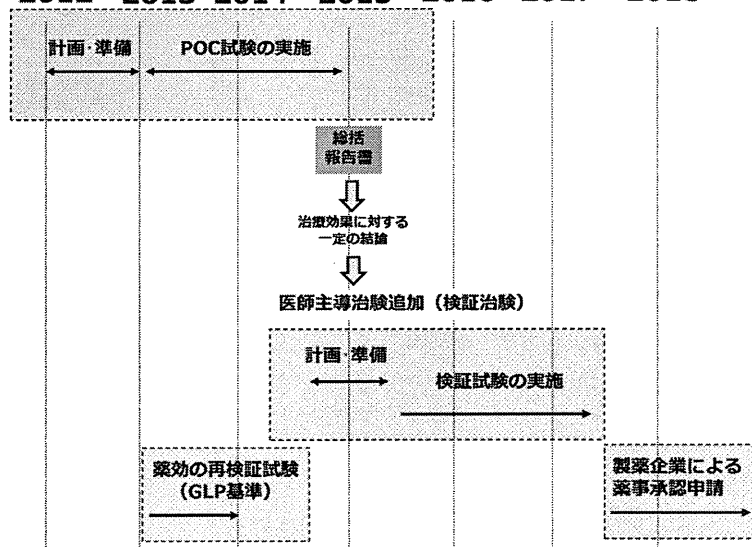
以下の概要に従い治験を実施する。薬事承認までのロードマップは右の通りである。この中で本研究は左記ロードマップにおける最初のPOC試験の実施のための研究である。

具体的には本年度より25年度-26年度の2年間で14例のSLE患者を対象にPOC試験を行うこととした。本治験に関しての計画として、まずPMDAの対面助言を平成

### 難治性SLEに対するボルテゾミブ療法の安全性・有効性検証試験実施体制



2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018



24年度（平成25年3月21日）に受け、治験の概要（治験デザイン、選択基準、除外基準、治験薬投与方法、評価項目とその時期など）に関して機構との合意をみた。

現在、東北大学病院、長崎大学病院、産業医科大学病院の3施設において多施設共同治験の体制を構築し、3施設におけるIRB承認を目指して治験プロトコール・患者説明同意文書および同意書・CRF (Case Report Form)作成・治験薬概要書作成中である。主幹施設である東北大学でのIRB承認は7月を予定しており、治験届提出は8月、治験開始は9月となる予定である。

本治験の概要は以下に示す通りである。

#### 試験デザイン：

多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

#### 選択基準：

難治性SLEとしての症例選択は以下の条件を満たす患者とする。

- 1)20 歳以上65 歳未満の患者（同意取得時）
- 2)アメリカリウマチ協会（ACR）クライテリア11項目中4項目を満たすもの
- 3)一日あたりプレドニゾロン換算10mg以上のステロイドホルモン製剤を6カ月以上継続して使用している。
- 4)一剤以上の免疫抑制剤\*の使用歴がある、あるいは現在も一剤以上の免疫抑制剤を併用している。
- 5)SLENA SLEDAIスコアにて6点以上31点以下である
- 6)投与開始前28日以内の検査で免疫学的活動性を有する。  
（抗dsDNA IgG抗体 13IU/ml以上）

#### 投与スケジュール：

多発性骨髄腫で承認されている投与量(1.3mg/m<sup>2</sup>)、投与方法(d1, 4, 8, 11の4回投与、2週間の休薬で1コース)を基本とする。

良性疾患であるSLEを対象とすること、多発性骨髄腫に対する治療においてボルテゾミブの治療効果が1カ月で発現することから、治療サイクルは2コースと限定し治療効果を評価する。

#### 主要評価項目：

投与開始より24週後におけるdsDNA抗体価の低下。

#### 副次評価項目：

投与開始より12週後、24週後における以下の項目とする。

1. 抗dsDNA抗体の低下、補体の上昇
2. 治療反応率 SLEDAI response index (SRI) \*
3. BILAG AまたはBの臓器障害スコアの改善度
4. SLICC/ACR damage indexによる臓器障害度の変化
5. プレドニン投与量の変化率

\*SRIに関しては以下の全てを満たす症例を治療反応があった症例として定義した。

1. SLENA SLEDAI 4点以上の改善
2. 医師によるPGAで悪化なし
3. BILAG A 1項目あるいはBILAG B2項目の出現がない

このPOC試験によって、臨床症状を中心とした評価に関して前向きな情報が得られた場合、薬事承認を目指して、さらに次なる検証試験を行う予定である。

#### (倫理面への配慮)

本研究はH25年度以降に医師主導治験を行うことを目指しており、これは厚生労働省の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」に準拠して行う予定である。

具体的には以下のように行う。

- 1) 東北大学および治験参加施設の治験審査委員会（IRB）の承認を得る。
- 2) 被験者については連結可能匿名化を行う。
- 3) 被験者に対しては説明文書を用いて試験の意義、目的、方法等の内容を説明し、文書による同意を得てインフォームドコンセントを行う。

なお、以下の点を明記し人権擁護に配慮する。

- ・参加は自由意志に基づくこと、
- ・同意の撤回は可能であること、
- ・同意を撤回しても何ら不利益を受けないこと、
- ・試料等の取り扱いについて、
- ・結果の公表について

また、実験動物については、動物実験等の実施に関する基本指針にのっとり実験を進める。

## C. 結果

### 平成24年度

平成24年度においては平成25年度に治験を始めるにあたっての準備を中心に以下を行った。

#### 1. プロトコール作成と治験準備

本治験の骨子を取りまとめ(添付資料1)、4月10日に第一回の治験概要を作成し、薬事戦略事前相談を受けた。その結果、治験の妥当性については承認が得られたと判断し、治験概要書を送付の上、10月11日に第二回の薬事戦略事前相談を受けた。これらの事前相談の内容をもとに、12月3日に対面助言を申込み、PMDAからの照会事項に対応したのち、2月15日に対面助言を受けた。

PMDAに本研究班より相談した事項に関する機構側の意見の主要部分は次の通りであった。

##### 1. 難治性SLEに対するボルテゾミブ療法の治験を行うことに関する妥当性に関して

SLEという良性疾患に対してボルテゾミブという抗悪性腫瘍剤として承認されている薬剤を使用することに関して主に以下の点を踏まえ妥当であるという結論となった。

- 1) 選択基準：適格基準についてもPMDAとの協議により「前述の方法」から若干の変更になった。基本的な考え方としては、ステロイドホルモン長期投与者で減量困難でかつ免疫学的活動性が残っている患者であり、更に既存免疫抑制剤に抵抗性であることを必要条件とした。これらを踏まえプレドニン換算10mg以上を6か月以上使用、更に一剤以上の免疫抑制剤の使用歴がある、あるいは現在も一剤以上の免疫抑制剤を併用しているSLENA SLEDAIスコアで6点以上31点以下の症例を選択する選択基準となった。
- 2) 各種臓器毒性：神経毒性、心毒性、血液毒性に関して問題にされたが、投与方法として副作用が軽減されている皮下注射で、しかも2サイクルと短縮された投与方法であること、また投与時の用量調整などの規定を細部にわたって規定することなどよりリスクが低いと判断された。
- 3) 2次性発がん：in vitro遺伝毒性試験にて染色体異常の報告があるが、実際に骨髓腫患者に投与された成績、また2サイクルという短縮サイクルより2次性発がんのリスクは低いと判断された。

- 4) 卵巣、精巣毒性：ラットにおいてMTDに近い量での投与を行うと卵巣障害がおこることが毒性実験より示されていたが、単回用量依存性であり、投与後所見が回復してくることが確認されていること。またカニクイザルでは卵巣毒性が見られなかったことなどを踏まえ、本治験の投与量、サイクル数よりは、リスクが低いと判断された。

上記のように本研究に登録される患者はステロイドホルモン減量が困難な難治性例であり、長期的な予後で検討すれば上記リスクを上回る治療法としてPOC試験を行うことは妥当であるとされたが、各種リスクに関しては同意説明文章などによる十分な説明の必要性を示された。

## 2. POC試験プロトコルとコントロールの妥当性について

### 1) 試験デザインについて

当初シングルアーム試験を予定していたが、特に臨床症状の評価においてプラセボ効果が想定されるため、大きな研究計画の変更点として、PMDAから前述の「方法」で予定していた単アームのPOCではなく、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施することを指示され、本研究班もそれに同意した。

### 2) 主要評価項目と観察期間

主要評価項目の評価は抗dsDNA抗体を使用した血清所見でよいとされ、各種臨床所見は副次評価項目で検討することで合意したが、観察期間に関しては当初予定していた投与終了後12週ではなく、24週で行うことを勧められた。研究班でこれらの指摘事項について検討した結果、PMDAの勧告通り、評価時期を投与終了後24週とすることにした。

以上を踏まえ3月22日にフォローアップ面談を受け最終的にプロトコルの概要が確定した。この変更により当初計画を大きく修正する必要が生じた。すなわち、ランダム化することにより治験薬非投与群の症例に対し、治験薬を投与するようなデザインを作らなければならないこと、また評価時期が12週から24週に伸びることにより、エントリー期間が短くせざるをえないことである。これらの問題に対して、24週で治験が終了したのちプラセボ群は実薬投与、実薬投与群はプラセボ投与を行うデザインを考案し、このステージは臨床研究として治験とは切り離して実施することでPMDAと合意した。ただし、このデザインで実施する場合、各施設の治験薬管理部門では治験薬とプラセボをunblindせざるを得ず複雑なプロトコルとなること、また治験期

間を短くせざるを得ないことから、症例数は予定より少なく各アーム7-8症例、計14-16例となった。

この骨子をもとに作成された現時点での治験プロトコールサマリーが添付資料2である。

## 2. SLE モデルマウスに対するボルテゾミブ薬効の再検証：

SLE モデルマウスでの薬効試験についてはすでに論文化されているが、薬事戦略相談においても研究班でオリジナルのデータを持っているほうがよいという指摘があり、計画通施することにした。方法、結果は以下の通りである。

**方法；** 5 か月齢の MRL/lpr マウスに PBS (コントロール, n=3)、ボルテゾミブ (750ug/kg, n=3) を週 2 回皮下注射を行おこなった。5 週間後 (計 10 回投与後) マウスを頸椎脱臼にて安楽死し、血清を採取後、脾臓、骨髄、腎臓を摘出し、細胞数のカウント、フローサイトメトリー、病理標本の作製を行った。フローサイトメトリーは以下の染色を行い FacsContoII でデータ採取、FlowJo にて解析を行った。

T cell	B cell
FITC-CD8	FITC-CD43
PE-CD44	PE-CD38
PerCP-Cy5.5-B220	PerCP-Cy5.5-CD19
PE-Cy7-CD25	PE-Cy7-CD24
APC-Cy7-CD3	APC-Cy7- I g M
APC-CD62L	APC-CD138
Horizon 450-CD69	Horizon 450-IgD
Horizon 500-CD4	Hoirizon 500-B220

結果；薬剤投与後 2 週間で PBS 投与群は 1 匹死亡した。

ボルテゾミブ投与群において脾臓重量は小さくなっており (図 1 a)、脾臓細胞数 (図 1 b)、骨髄細胞数(図 1c)も低下していた。B細胞 (図 1d)、T細胞(図 1e)、CD4T細胞(図 1f)、CD8T細胞数(図 1g)すべてが低下傾向にあったが、MRL/lpr マウスにおける異常細胞集団である double negative (DN) T細胞(CT4-CD8-B220+T細胞) (図 1h)、骨髄内の形質細胞 (CD138<sup>+</sup>細胞) (図 1i) の方がより顕著に低下する傾向にあった。

血清を ELISA により解析したところ、血中 IgG (図 2a) , 抗 DNA 抗体活性 (図 2b) とともにボルテゾミブ投与群において低下していた。

腎病理組織では PBS 群、ボルテゾミブ群ともに糸球体病変が認められた (図 3a, 3b)。腎細動脈炎も両群で認められたものの、ボルテゾミブ投与群において細

胞浸潤の程度は軽い傾向にあった (図 3c, 3d)。

**考察と結論**；ボルテゾミブ投与は、ループスモデルマウスにおいてすでに報告されている形質細胞に加えて DN T 細胞に対して強い細胞毒性活性を持つち、疾患に関与する T 細胞に対しても選択的に ER ストレスを介した細胞死を誘導できる可能性が示唆された。腎糸球体病理像については明らかな差は認められなかったが、5 か月齢の MRL/lpr マウスは既に不可逆的な腎病変が進行しており、薬剤投与により血清学的所見を改善させても糸球体腎炎を組織レベルの改善まで起こすことはできないと考えられた。今後は腎傷害の出現早期の 3 - 4 か月齢より開始する予定である。

#### D. 考察

SLE は皮膚、関節、中枢神経、腎臓など多臓器障害を伴う代表的自己免疫疾患で、自己抗体産生等の免疫異常が病態を形成している。根本的治療はなく、長期にわたるステロイド剤による治療を余儀なくされ、感染症・動脈硬化・骨粗鬆症等合併症により長期的予後は不良である。特に重症例、難治症例においてはステロイドのみでの病勢制御が困難でしばしば治療に難渋する。発症ピークが平均余命が長い 20 - 30 歳代であることを考えると、良性疾患とはいえまさに難病と言わざるを得ない。本疾患患者における長期ステロイド投与の回避や制御不良例に対する治療としてステロイド以外の治療薬が必要であるが、SLE ではその選択肢が乏しく新規治療法の開発が強く望まれている。この臨床的課題を解決するために、難治性 SLE に対するボルテゾミブの有効性・安全性検証試験を計画した。本研究は H24 年度にプロトコール作成および試験実施体制の準備をし、H25 年度に難治性 SLE に対するボルテゾミブ療法の医師主導治験を行うことを目指している。この治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に基づいて行なわれることから、治験の結果得られるデータは医薬品の承認申請に耐えうる質の高いものであることが期待できる。

本研究の独創性は、ボルテゾミブの作用メカニズムを考慮し、造血器悪性腫瘍から難治性希少疾患である SLE へ対象疾患を転じ、臨床応用を目指す点にある。本邦におけるボルテゾミブの適応・開発は現在、多発性骨髄腫やマントル細胞リンパ腫のような造血器悪性腫瘍に対象が限られているが、ボルテゾミブの投与により、SLE およびループス腎炎モデルマウスにおいて UPR 活性化により dsDNA 抗体を産生する形質細胞が消失し、ループス腎炎の発症が抑制され、生存期間が延長することが報告されている。また、腎移植拒絶症例において、ボルテゾミブは抗胸腺グロブリン、Rituximab に比べ、拒絶反応の原因である抗 HLA 抗体を産生する形質細胞を有意に高くアポトーシスへと導くことが確認されている。ボルテゾミブのプロテアソーム阻害によるユビキチン化タンパクの蓄積は、小胞体ス

トレスを誘導し (UPR: unfold protein response)、アポトーシスを惹起するが、免疫グロブリンをはじめとするタンパク質合成の盛んな形質細胞は UPR を起こしやすく、このため他の細胞よりプロテアソーム阻害剤の感受性が高い。このようなボルテゾミブの作用機序から、多発性骨髄腫だけでなく、自己免疫疾患をはじめとする抗体関連型良性疾患に対しても、ボルテゾミブが有効であることは科学的にも根拠がある。腫瘍性疾患に対する薬剤を良性疾患である SLE に対し用いる倫理的妥当性・安全性については、すでにアルキル化剤であるシクロフォスファミドが LN に対し承認されていること、ボルテゾミブがいわゆる従来の抗がん剤ではなく分子標的薬であること、また多発性骨髄腫に対する治療プロトコールより少ない投与コース数を設定することにより担保されると考えている。

本計画は血液疾患に使われているボルテゾミブを自己免疫疾患に投与する計画である。東北大学血液免疫科は、実臨床で数多くの多発性骨髄腫の診療を行っており、薬剤の特性について熟知しているだけでなく、ボルテゾミブを用いた移植非適応多発性骨髄腫患者を対象とした多施設共同、ランダム化第 II 相比較試験

(UMIN No.3472) を行っており、同剤を用いた臨床研究の実績を有している。同時に、自己免疫疾患の診療では東北地方で最も多い治療実績がある。この血液・免疫両方の疾患の治療実績を有する東北大学血液免疫科が中心となり、日本における自己免疫疾患診療科として屈指の 2 施設である産業医科大学と長崎大学が行う本研究の成果は新たな SLE 治療のエビデンスとなるものと思われる。治験計画の修正が必要であったこと、その確定に時間がかかったことから治験開始が予定より遅れる見込みとなったが、この実施体制であれば計画の期間内達成が可能であると考えている。

本邦における医師主導治験はまだまだ少ないこと、実施されたとしても少なからず医師主導治験は単独施設で実施されることを考えると、東北大学病院、長崎大学病院、産業医科大学病院の 3 施設において多施設共同医師主導治験の体制を構築しようとする試みは医療機関の連携実績として大きな成果を生む可能性がある。



## E. 結論

本邦におけるボルテゾミブの適応・開発は現在、多発性骨髄腫やマントル細胞リンパ腫のような造血器悪性腫瘍に対象が限られているが、臓器移植後の拒絶予防効果が認められており、本治験で対象とするような難治性 SLE においてもその有効性が期待される場所である。しかしながら、これらの疾患は希少疾患であるため製薬会社における開発優先順位は高くないと推察される。本研究で難治性 SLE に対する新たな治療選択が提示できるようになれば、臨床的に大きな貢献となりものと考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 学会発表

小林浩子、石井智徳、浦田幸朋、高橋裕一、平林泰彦、無量井泰、竹森弘光、浅野智之、齊藤理恵、岩館治代、渡辺浩志、張替秀郎、大平弘正、佐々木毅.  
東北地方における免疫抑制療法後の B 型肝炎ウイルス再活性化前向き調査研究.

第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012 年.

### 2. 論文発表

An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of \*09:01 allele on disease phenotypes.

Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Ishii T, Yamamoto K.  
Rheumatology 2013.

An Innovative Method to Identify Autoantigens Expressed on the Endothelial Cell Surface: Serological Identification System for Autoantigens Using a Retroviral Vector and Flow Cytometry (SARF).

Shirai T, Fujii H, Ono M, Watanabe R, Ishii T, Harigae H  
Clinical and Developmental Immunology 2013:453058.

Prevalence and time course of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus

erythematosus under immunosuppressive therapy.

Watanabe R, Ishii T, Nakamura K, Shirai T, Tajima Y, Fujii H, Harigae H  
Modern Rheumatology 2012.

A novel autoantibody against fibronectin leucine-rich transmembrane protein 2 expressed on the endothelial cell surface identified by retroviral vector system in systemic lupus erythematosus.

Shirai T, Fujii H, Ono M, Nakamura K, Watanabe R, Tajima Y, Takasawa N, Ishii T, Harigae H  
Arthritis research & therapy 14(4):R157 2012.

A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.

Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Yamamoto K  
PLoS Genetics 8(1):e1002455 2012.

小林浩子、石井智徳、大平弘正.

B型肝炎再活性化の現状と今後の展開 免疫抑制療法後のB型肝炎ウイルス再活性化 東北地方における前向き調査研究. 肝臓. 53: A103. 2012.

石井智徳、藤原一男

今日の神経疾患治療指針 第2版

中枢神経ループス

石井智徳、張替秀郎

microRNA研究のトピックス 全身性エリテマトーデスとmicroRNA

炎症と免疫 21:14-19 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

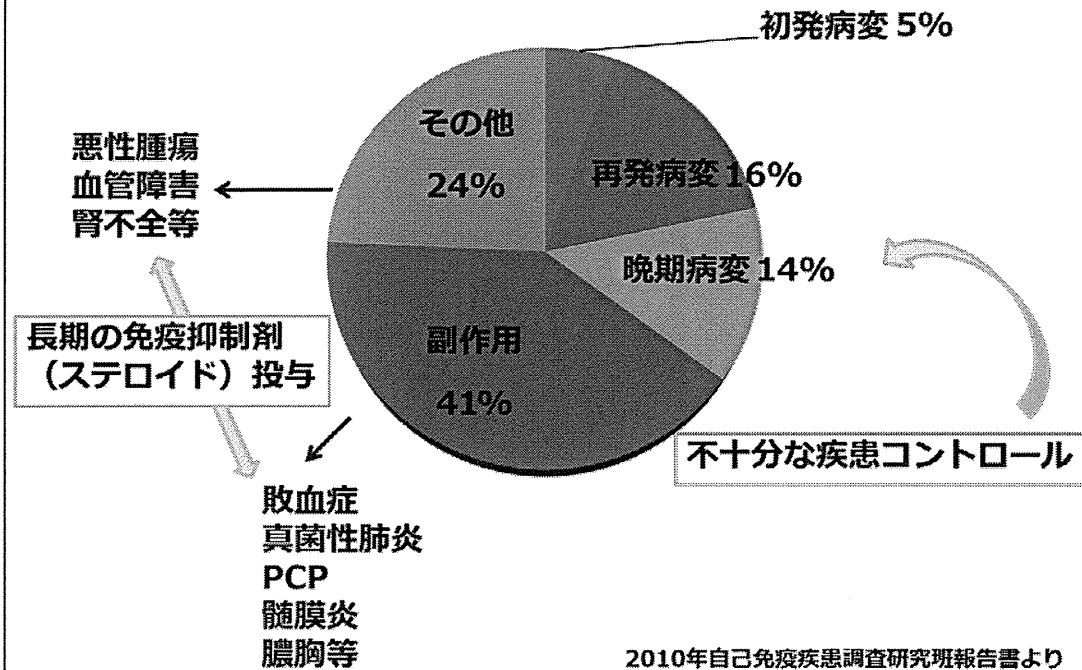
# 難治性SLEに対する ボルテゾミブ療法の 有効性・安全性検証試験

東北大学大学院医学系研究科  
血液免疫病学分野  
張替秀郎

## SLEとは

患者数	5万人
男女比	1:14
症状	関節症状、皮膚症状 全身の複数臓器に及ぶ炎症 (腎臓は50%で侵される)
病態	抗DNA抗体をはじめとした多彩な 自己抗体の出現 自己抗体の複数臓器への沈着に伴う炎症
原因	病因は不明で原因治療はできない

## SLEの死因



## SLEの生命予後を改善させるために

- 疾患活動性の速やかな制御
- 再発の抑制
- ステロイド剤使用の最小限化  
(感染症・血管障害の予防)
- 治療時の感染症対策

新規薬剤の開発が必須