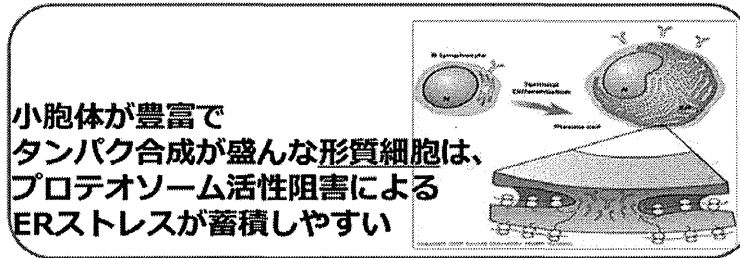


Bortezomib : Proteasome Inhibitor



↓

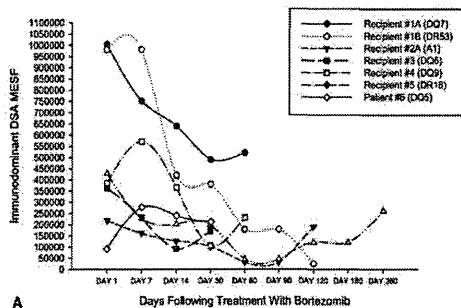
Bortezomibの感受性が高い：
多発性骨髄腫（形質細胞ががん化した造血器腫瘍）に対する
分子標的薬として承認

↓

形質細胞を標的とした自己抗体産生抑制にも有効

免疫抑制剤としてのBortezomib

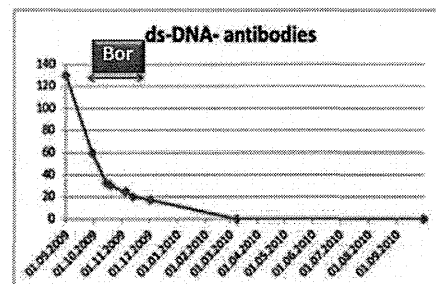
➤臓器移植における抗ドナー抗体減少



A

Everly MJ *et al* Transplantation 2008

➤SLE合併多発性骨髄腫の症例報告



Frohlich *et al* Ann Rheum Dis 2011

➤臓器移植：5つの臨床試験が進行中

腎移植：4試験
 心臓移植：1試験

➤GVHD予防：7つの臨床試験

➤SLEモデルマウスでの有効性

✓Neubert *et al* Nat Med 2008
 NZB/W F1およびMRL/lprマウスの
 Lupus腎炎改善、生存延長



✓Lang *et al* J Immunol 2010
 抗体価↓、形質細胞↓
 MZ B cellでのUPRストレス誘導

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

厚生労働省科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：24030209)
研究代表者：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

対象（難治性SLE）

- 現在プレドニン10mg以上を必要としている
- 一剤以上の免疫抑制剤を併用している
- 上記治療にも関わらず疾患活動性が残存している
(SLEDAIで8点以上)
- 更に、血清マーカーである抗dsDNA抗体高値、
及び補体（C3,C4,CH50）の低値が持続している

評価項目及び効果判定

➤ 主要評価項目

SLEの活動性判定に用いられる代表的血清マーカー
抗dsDNA抗体の低下
補体 (C3、C4、CH50)の上昇

➤ 副次的評価項目

SLEDAI, BILAGを用いたSLE全体の活動性評価法

SLE response rate

下記を満たす時、有効と判定する。

- 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 一項目あるいはBILAG B2項目の出現がない

投与プロトコール

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	21
ボルテゾミブ (皮下注) 1.3mg/m ²	○			○				○			○	

ボルテゾミブは1.3 mg/m²を週2回 day1, 4, 8, 11に投与し10日間休薬する。この21日を1サイクル (21日周期) までとして2サイクル実施する。

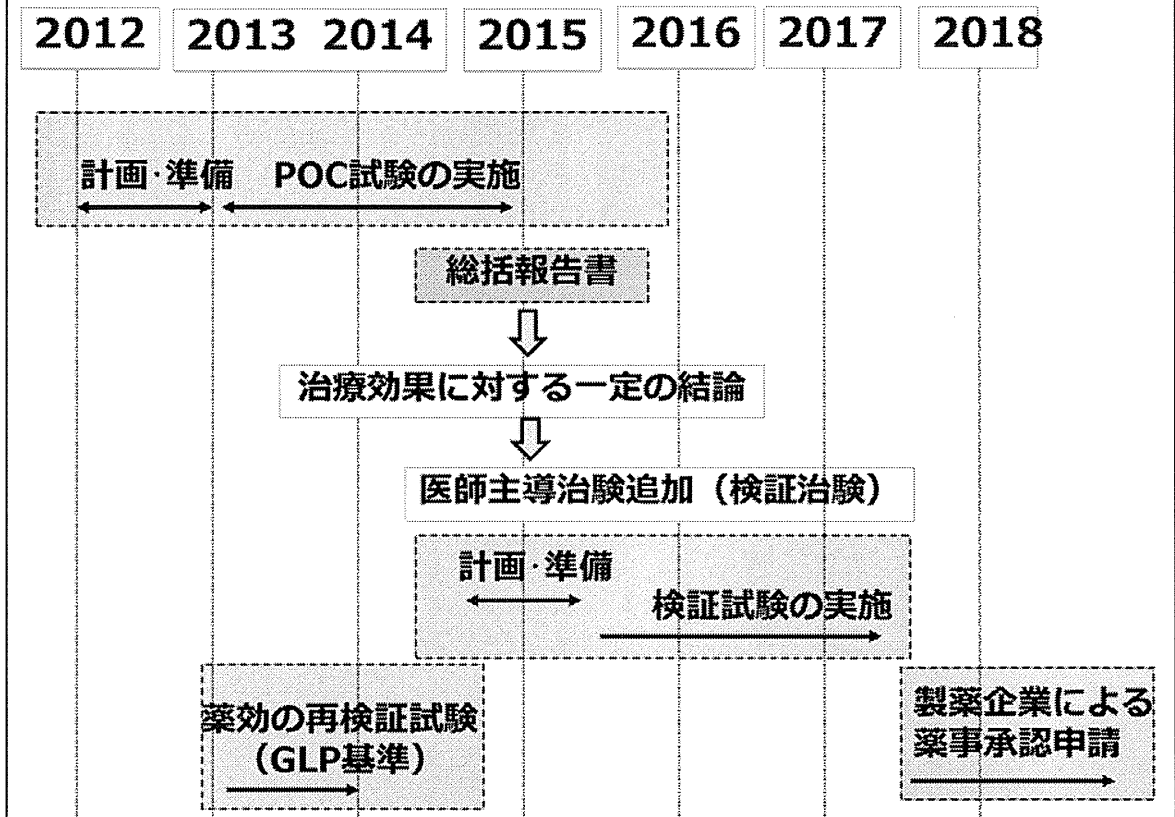
評価スケジュール

Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	21	
血清学的評価 抗dsDNA抗体/補体		○											○	○
臨床評価 SLEDAI, BILAG		○											○	○

Day	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	43	
血清学的評価 抗dsDNA抗体/補体													○	○
臨床評価 SLEDAI, BILAG													○	○

Day	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	65	
血清学的評価 抗dsDNA抗体/補体													○	○
臨床評価 SLEDAI, BILAG													○	○

治験予定



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

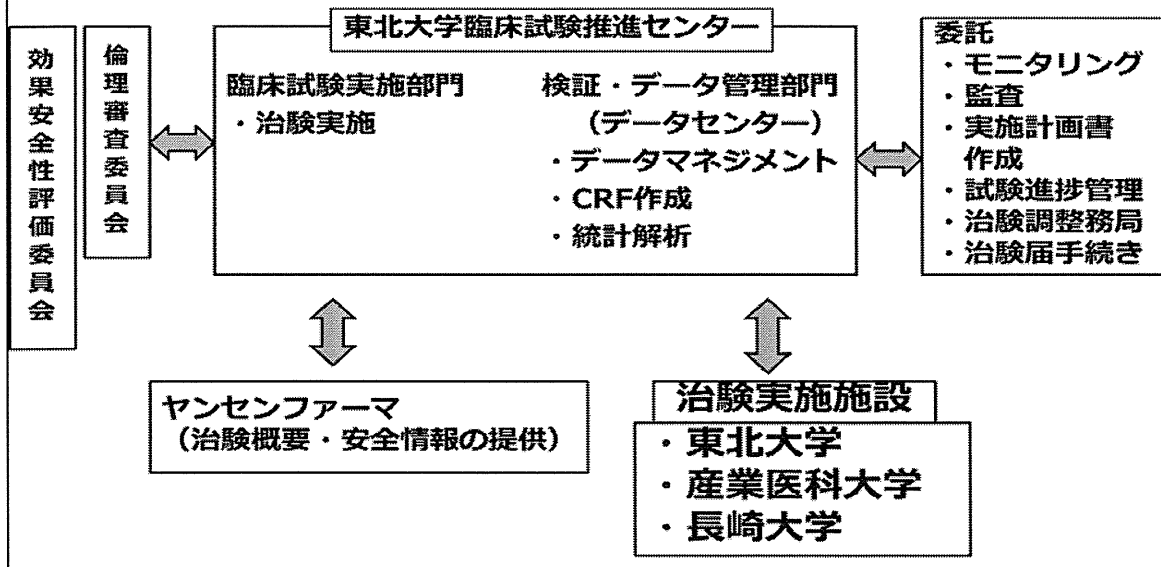


図1 コントロールとボルテゾミブ投与群の細胞数の比較

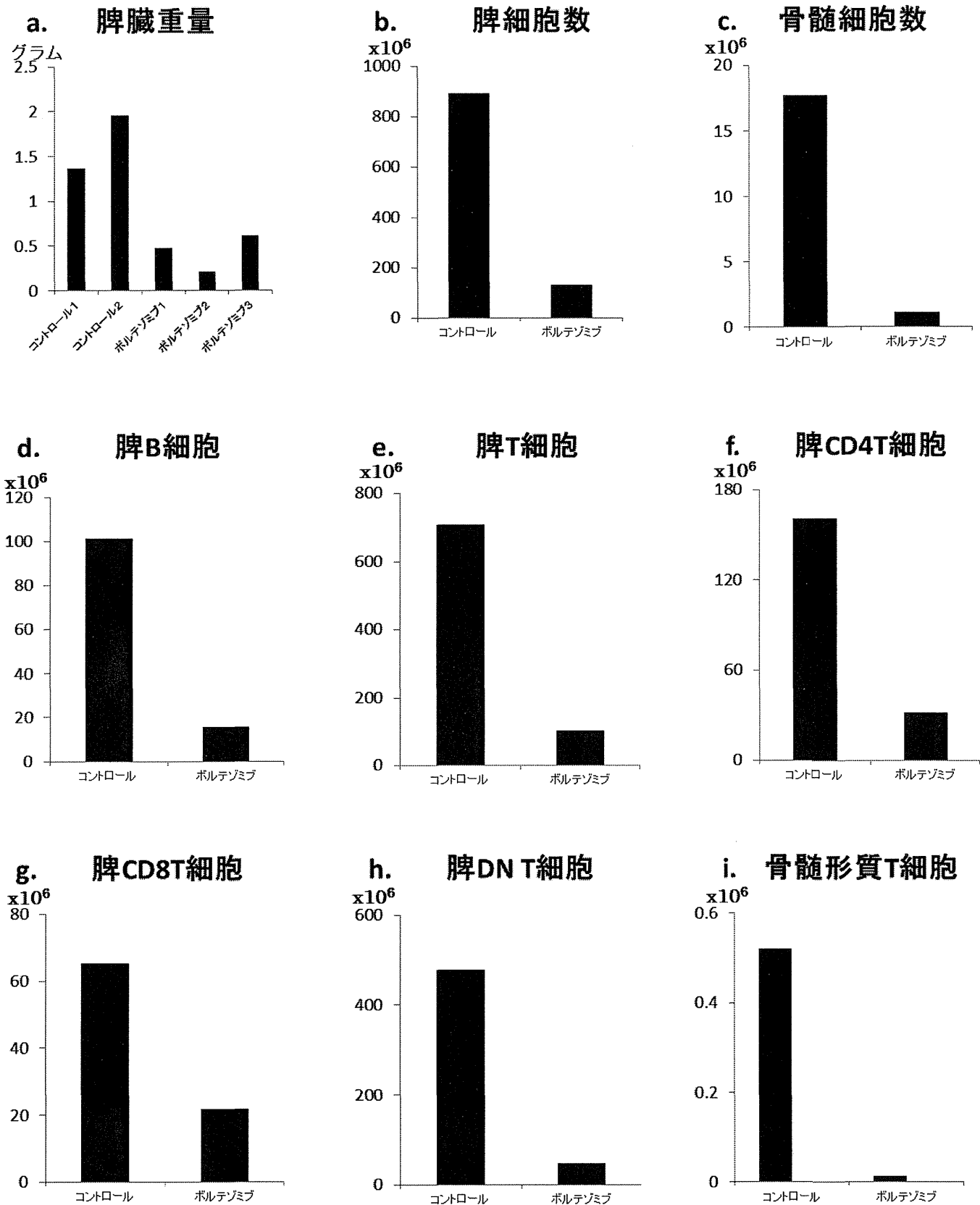


図2 コントロールとボルテゾミブ投与群の血清学的解析

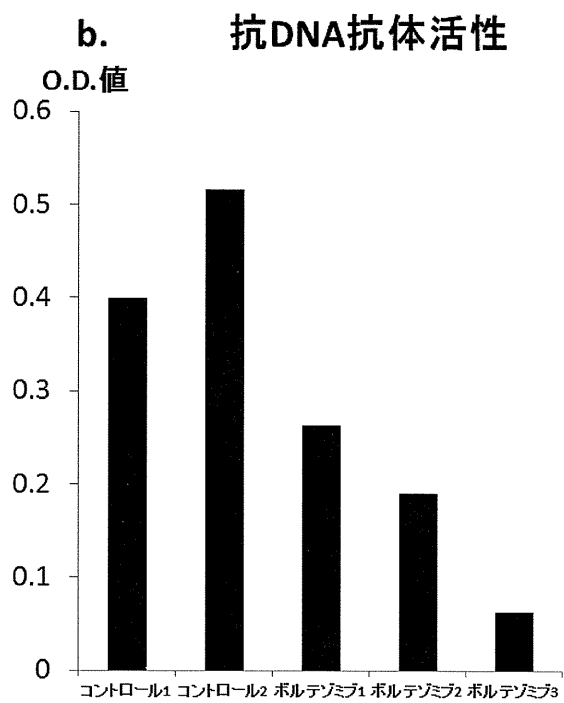
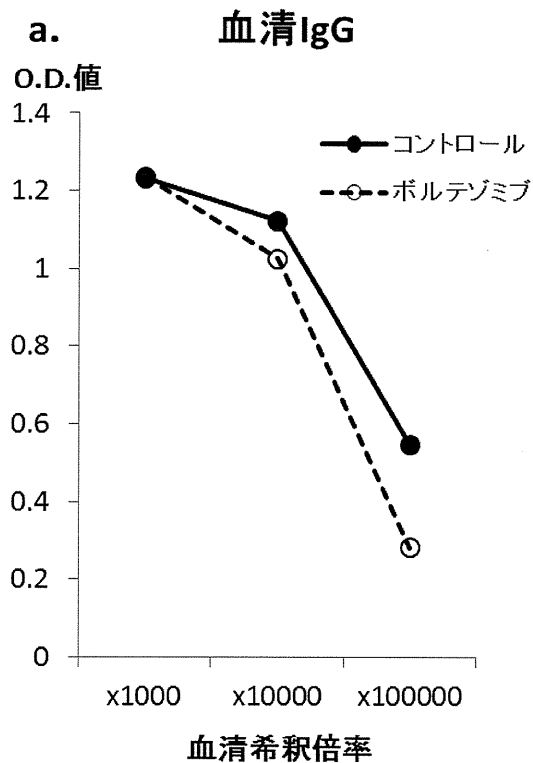
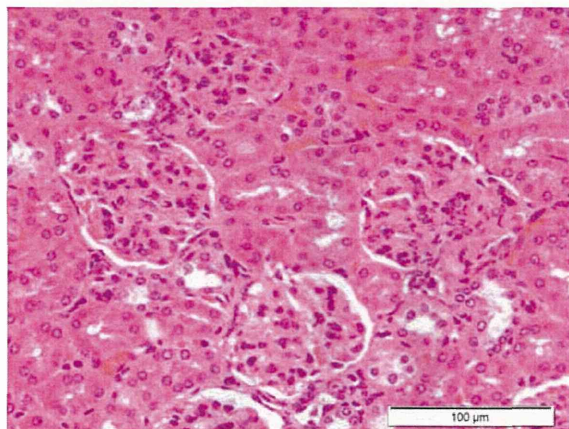
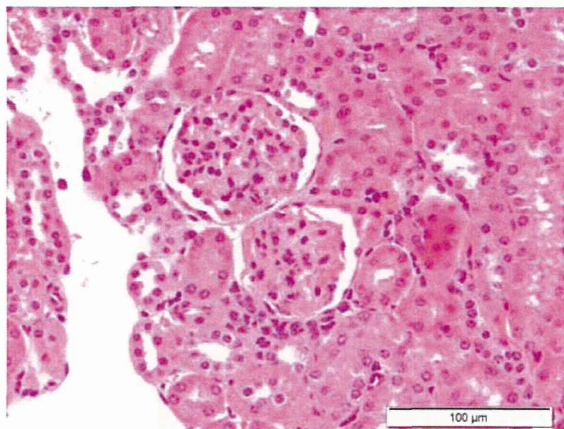


図3 腎臓病理組織像

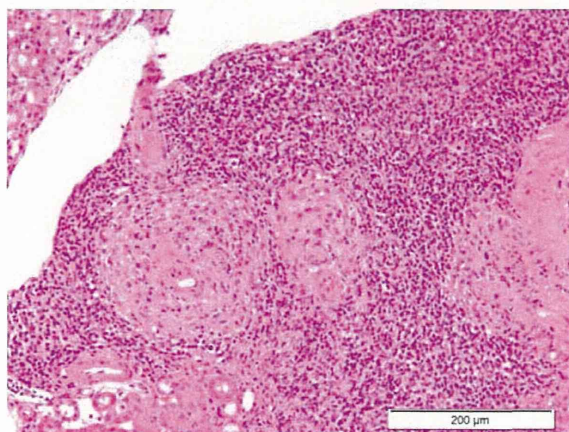
a. コントロールー糸球体病変



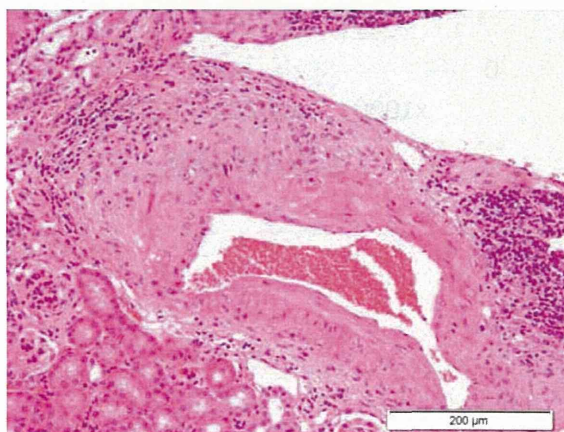
b. ボルテゾミブー糸球体病変



c. コントロールー血管炎



d. ボルテゾミブー血管炎



難治性全身性エリテマトーデスに対するボルテゾミブの
有効性・安全性検証試験

Summary of the study

Preparation of Draft Version (version 2): 15・11・2012

Background and Study Rationale (Summary of the Background)

【疫学，病態，診断と臨床症状】

膠原病(collagen disease)は，1942年に病理学者のPaul Klempererによって提唱された疾患概念であり，全身の多臓器を障害する原因不明の全身炎症性疾患の総称である。膠原病の多くは，多因子疾患であり，なんらかの遺伝子因子を有する個体に感染，ホルモン，紫外線，ストレスなどの環境因子が作用し，トレランスの破綻(自己抗体や自己障害性T細胞の産生)が起こり，Ⅱ型，Ⅲ型，Ⅳ型アレルギー機序により臓器障害がもたらされる¹⁾。膠原病は，未だ原因が解明されておらず難病で根治療法がない慢性疾患であるが，膠原病の代表的疾患として，関節リウマチや全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)などがある。SLEは，国内では特定疾患治療研究事業の対象疾患(特定疾患)に指定されており，公費補助対象疾患とされほとんどの症例が登録されているが，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)²⁾，若年女性が主体となる疾患である。国内におけるSLEの患者数は，平成20～21年度の医療受給者交付件数でみると5万6千件前後、1000件/年の増加で推移している³⁾。SLEにみられる病状としては，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，関節炎などの主にQOLに関わる症状以外に，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。このようにSLEは，ほとんど治療を要さない軽症例から死に至る重症例まで個体差が著しい多彩な症状を呈する疾患群であり，症例によってその自然経過もさまざまである。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⁴⁾が，例えば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。

その病態生理はSLEの病因の本質である形質細胞により産生された自己抗体が免疫複合体を形成し，組織に沈着して補体系の活性化などを介して炎症性変化並びに組織障害が惹起され発症すると考えられている。この免疫複合体を構成する自己抗体のなかで抗dsDNA抗体が代表的自己抗体であり，疾患標識マーカーとしてSLEに特異的に発現すると同時に，病原性を持ち，その血清中での存在が疾患活動性を反映している。また免疫病理学的にも皮膚，腎臓など各種臓器の基底膜への免疫複合体の沈着が特徴的であり，沈着部位にかかわらず，免疫蛍光染色において補体，IgG，IgA，およびIgMは様々な比率で陽性である。SLEの診断はアメリカリウマチ協会(ARA)によるSLE分類基準⁵⁾を参考に行われる。すなわち頬部紅斑，円盤状皮疹，日光過敏，口腔潰瘍，関節炎，漿膜炎，腎障害，中枢神経障害，血液異常(溶血性貧血，白血球減少，リンパ球減少，血小板減少)，免疫異常，抗核抗体陽性の11項目のうち4項目以上を満たすことで診断される。この分類基準の項目にもある抗dsDNA抗体の高値と，補体値の低下等の免疫学的所見は，診断の参考になると共に前述のように活動性判定にも頻用される。補体は本来，免疫複合体を体内より除去する生理的役割を担っており，免疫亢進により大量の免疫複合体が生じた場合には，補体は活性化されて炎症反応の主体となる一方で過剰消費され，低補体血症が生

じる。従来から血清補体価 (CH50) や補体成分 C3 や C4 や、抗 dsDNA 抗体の変化は SLE の活動性の病態を反映しているとされており、これらのパラメータは SLE に合併する各種病態をモニターするうえで重要とされている^{6, 7)}。こうしたパラメータが異常を示す症例ではループス腎炎、中枢神経ループスをはじめとした臓器障害の発現率が高く、その発症は患者の QOL を大きく損ない、時には致命的ともなり得、予後を規定する。SLE においては各種免疫抑制剤を使用しても免疫異常の制御が十分に行えず、あるいは、行えたとしても長期の一定量以上のステロイドホルモン剤の使用が必要とされ、その副作用にて日常生活における QOL、ひいては生命予後の悪化をきたす症例が一定数存在する。こうした、ステロイド減量困難な難治性 SLE に対する治療は現在の SLE 治療において最も重要かつ解決すべき臨床的課題である。

【治療現状と問題点】

SLE は根本的治療がなく、また、その発症のピークが 20～歳代であることから、多くの患者は非常に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。類縁疾患である関節リウマチは生物学的製剤の開発により、その生命予後、QOL が目覚ましく改善してきているものの、SLE に対する治療法は旧来のままであり、新たな治療法の開発が急務である。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^{8, 9, 10)}。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、シクロホスファミド (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。

前述のように SLE は多彩な自己抗体の産生とそれら抗体の臓器沈着にともなう障害が病態の主体を担う。したがって SLE の特異的加療として、自己抗体産生を長期に渡り、かつ、効果的に阻止するために B 細胞から形質細胞に至る抗体産生細胞の制御が有用であることが期待され、抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) や B 細胞共刺激因子である BlyS に対する抗体等の生物学的製剤が臨床研究されている。しかしながらこれら新規治療薬による臨床試験の結果も満足できる結果ではなく、リツキシマブは開発中止となり抗 BlyS 抗体もプラセボに対して有意な臨床効果を認めるものの効果は強いとは言えず SLE 疾患制御は十分とはいえず免疫抑制剤としての目的を達成できていない。これらは SLE 活動期における自己抗体産生細胞は上記生物学的製剤の標的細胞より分化が進んだ位置にあるものであり、更に抗体産生に特化した細胞を標的とした治

療が必要であることを示している。

【ボルテゾミブによるSLE治療根拠】

従来の治療では積極的な治療計画を行っても、これらの病的な自己抗体価を低下させるものの、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。従って、一時的に臨床所見改善や抗体価の低下を認めることは出来るが、再発と治療を繰り返すうちに徐々に悪化の経過をたどる症例、またこれを防ぐためにステロイド剤の減量が困難となる症例が存在する。この原因は病的な抗DNA抗体を産生する形質細胞にあることは明白であるが、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^{11,12)}。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が予想される。

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、再発・難治性多発性骨髄腫を適応として米国では2003年6月に承認、本邦でも2006年12月に承認・発売されている。臨床試験および市販後投与された患者数を合わせると、現在までにおおよそ100,000例を超えている。ボルテゾミブはプロテアソームのキモトリプシン様部位に強固に ($K_i = 0.6 \text{ nM}$) かつ可逆的に結合することで、本酵素の機能を特異的かつ選択的に阻害することで薬理作用を発現する。そのメカニズム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- κ 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¹³⁾。加えてCenci¹⁴⁾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。

これらの理論的背景からボルテゾミブが形質細胞の抑制・除去と言う観点でSLEを合併するループス腎炎に対して有効であることが容易に推察され、Neubert¹⁵⁾らは、dsDNAに対する病的な免疫グロブリンIgG型自己抗体によってSLE様症状を発症し、免疫複合体腎炎を引き起こすループス腎炎モデルマウス (NZB/W-F1) を作成し (おおよそ生後 35~50 週間で死亡する)、ボルテゾミブの治療効果の検討を行った。ボルテゾミブを、生後 18 または 24 週間目の抗体価が高くなる前に、週 2 回、静脈内に投与した結果、抗dsDNA-自己抗体は全く形成されず、またループス腎炎の症状であるタンパク尿発現するマウスも認められなかった。さらにこれらのマウスは生後 60 週間以上でも組織学的にループス腎炎は確認されず、対照群に対しボルテゾミブ治療群では有意に生存期間を延長したことを報告している。またさらに、抗dsDNA抗体またはタンパク尿が出現してからボルテゾミブ投与を開始した場合においても、自己抗体価は急速に低下し、抗dsDNA特異的形質細胞は、数週間後に認められなくなり、ほぼ全マウスのタンパク尿は減少し正常化したことを報告している。このようにプロテアソーム阻害剤は、短寿命に加えて長寿命形質細胞も除去できる可能性が高いと考えられ、SLEにおけるステロイド大量投与後の併用免疫抑制療法として、特に長期成績を改善させる効果が期待できる。マウスのみでなく、ヒトにおけるボルテゾミブの自己免疫機序に対する制御の可能性を示す報告として、腎移植拒絶症例においてボルテゾミブが抗胸腺グロブリン、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。

一方、SLEに対するボルテゾミブ使用報告はまだない。しかしながら疾患は異なるものの、形質細胞による抗DNA抗体の過剰生産を原因メカニズムとする点で一致する腎移植後に起った抗DNA抗体型拒絶反応に対するボルテゾミブ投与報告がある¹⁶⁾。この報告によると、ボルテゾミブを投与することで抗DNA抗体が消失もしくは減少し腎機能が回復することを示されている。これらの事実は、先に述べたNeubertのモデルマウスの事実と矛盾のないものであり、ボルテゾミブの作用により形質細胞の抑制・除去による抗DNA抗体の消失という作用がヒトにおいても得られることを示されていることから、同様なメカニズムを病因とした疾患群において探索的な早期臨床試験を検討するに十分と考えられる。

SLEにおいては、ステロイドに加え免疫抑制剤を使用しているにも関わらず再燃を繰り返し重要臓器に障害が進行してしまう難治例が存在する。こうした難治例は長期にわたりステロイドの大量投与を余儀なくされ結果として予後を悪化させている。そこで、今回、難治性SLEに対する新規免疫抑制療法としてのボルテゾミブ療法の有効性、安全性の確認のためにこの治験を計画した。

尚、同様な試験としては、海外 (米国) においてWHOクラスII/IV/Vのループス腎炎を対象としたボルテゾミブの小規模探索試験 (14 例) が 2010 年 7 月より開始されている。

(NCT01169857)¹⁷⁾。また、SLEを合併するループス腎炎治療における国内臨床試験情報としては「全身性エリテマトーデスの軽度~中等度再燃におけるタクロリムスの有効性・安全性に

関する研究（UMIN000004182）¹⁸⁾が現在進行中であり，ループス腎炎の合併に限定しないSLEに対する治療効果を検討する試験としてはB細胞抑制による抗DNA抗体の抑制を抗Blys抗体により検討する数件の臨床試験が企業治験として実施されている。

<Study Synopsis >

課題名	難治性全身性エリスマトーデス（SLE）に対するボルテゾミブの薬力検討試験
試験フェーズ	第Ⅱ相
試験目的	従来の免疫抑制療法とステロイドホルモン剤との併用剤での加療で疾患活動性を完全に制御できずステロイドホルモン減量困難なSLEにおける活動性所見（抗dsDNA抗体、補体[C3、C4、CH50]、SLEDAI、BILAG）についてボルテゾミブ投与前後での変動を検討する。
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
対象	ステロイドホルモンに加え免疫抑制剤を使用しても、なお十分な疾患活動性の制御ができず、ステロイド減量困難となっている中等度の活動性をもった難治性 SLE。
選択基準	<p>以下の条件(1)～(5)をすべて満たす患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 20歳以上65歳未満の患者（同意取得時） 2) アメリカリウマチ学会（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。 <p>（抗dsDNA IgG抗体 13IU/ml以上）</p> <p>*免疫抑制剤とは、アザチオプリン、タクロリムス、ミゾリビン、メトトレキサート、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリンをさす。</p> <p>また、免疫抑制剤の使用歴とは通常使用量の上記免疫抑制剤にて最低3カ月の治療をおこなった既往のある症例をさす。</p>

除外基準	<p>以下に該当する患者は除外する。なお、下記(8)～(11)の下線部に該当する基準の確認については、投与開始前4週（28日）以内に実施された臨床検査結果より判断する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過去にボルテゾミブが投与された患者 2) 被験薬投与開始前2週（14日）以内にステロイド剤の新規投与又は増量を行った患者 3) 被験薬投与開始前4週（28日）以内にステロイドパルス療法又は血液浄化療法（血漿交換療法、免疫吸着療法など）を実施した患者（他疾患に対して行われたステロイドパルス療法実施患者も除外） 4) 被験薬投与開始前4週（28日）以内にステロイド以外の免疫抑制剤の新規投与又は増量を行った患者 5) Grade 1以上の末梢神経障害を有する患者 6) 重篤な活動性の中核症状（Japan coma scaleでGrade II以上）を有する患者。SLEに関連しない精神症状のある患者も除外する。 7) 重篤な腎障害（ネフローゼ、24時間クレアチニンクリアランス30ml/min以下）を有する患者 8) 膵炎、またはコントロール不良な糖尿病を合併する患者 9) 肝機能障害（s-GOT又はs-GPTが測定機関の基準範囲上限の2.5倍以上）を有する患者 10) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴がある患者 11) 胸部X-P、胸部CT検査にて活動性の間質性肺炎の病変又は疑いのある患者。 12) 高カリウム血症（血清カリウムが測定機関の基準範囲上限を超える）を有する患者 13) 虚血性心疾患、加療を要する不整脈、NYHAⅢ度以上の心不全の合併及びその既往を有する患者 14) 重篤な心機能障害、あるいは心電図／心臓超音波検査で要治療所見を有する患者。 15) 薬剤抵抗性の高血圧を合併する患者 16) 悪性腫瘍の合併及びその既往を有する患者（ただし、5年以上再発を認めない症例は除く） 17) HBs抗原陽性、HIV陽性、HCV陽性（擬陽性は除く）の患者 18) 活動性結核、深在性真菌症、進行性多巣性白質脳症（PML）を有する患者 19) 重篤な感染症を有する患者 20) 投与開始30日以内に感染症治療のために入院した患者。 21) 投与開始30日以内に抗生物質（抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬及び抗寄生虫
------	---

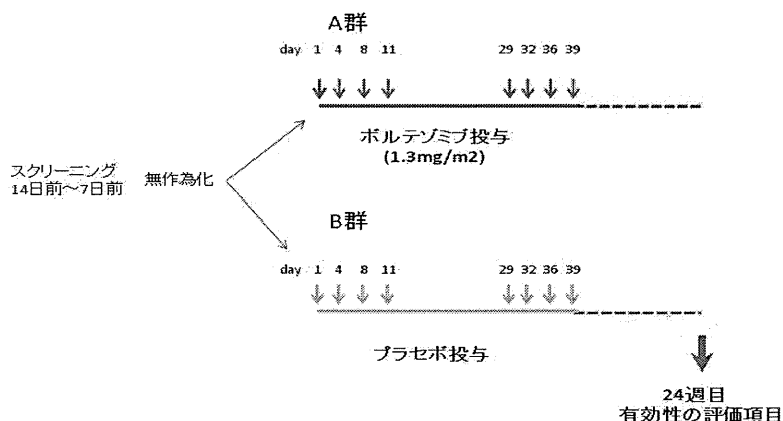
	<p>薬) の静脈内または筋肉内投与を受けた患者。</p> <p>22) ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>23) 妊婦あるいは授乳中の女性及び試験期間中に妊娠を希望する女性</p> <p>24) 過去3ヵ月以内に治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者</p> <p>22)その他、治験責任/分担医師（以下、治験責任医師等とする）が本治験に組み入れることを不相当と判断した患者</p> <p>23) HBc抗体、HBs抗体陽性患者に関しては、HBV DNAをPCR法にて定量しHBVウイルス陽性患者は除外する。</p> <p>24)次のいずれかの血球異常を示す患者。白血球数2000/μl以下、好中球数1000/μl以下、血小板数30000/μl以下、ヘモグロビン8g/dl以下</p>
--	---

<p>被験薬</p>	<p>成分名：ボルテゾミブ 製品名：ベルケイド[®]注射用 3mg 区分：抗悪性腫瘍剤（プロテアソーム阻害剤）</p>																										
<p>治験デザイン 用法 用量</p>	<p>治験方法</p> <p>本治験は、ステロイドホルモンに加え免疫抑制剤を使用しても、なお十分な疾患活動性の制御ができず、ステロイド減量困難となっている中等度の活動性をもった難治性 SLE に対する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である。</p> <p>本治験は治験に登録した 20 例をボルテゾミブ投与後、プラセボ投与に移行する A 群、又はプラセボ投与後、ボルテゾミブ投与に移行する B 群に 1 対 1 の割合で無作為割付けする（各投与群 10 例）。割付け時に被験者を抗 dsDNA 抗体価（13～35IU/ml と 36～ IU/ml）にて層別する。</p> <p>二つの投与群で盲検化した治療薬を、週 2 回， 1， 4， 8， 11 日に投与するサイクルを 1 サイクルとして皮下注射にて投与を行う。</p> <p>各群における投与法</p> <p>A 群：最初にボルテゾミブ投与を、上記サイクルを用い 1 カ月間隔で 2 サイクル繰り返し、初回投与より 24 週間観察する。</p> <p>B 群：最初にプラセボ投与を、上記サイクルを用い 1 カ月間隔で 2 サイクル繰り返し、初回投与より 24 週間観察する。</p> <p>一回当たりの用量</p> <p>プラセボ：プラセボ皮下注射</p> <p>ボルテゾミブ：ボルテゾミブ 1.3mg/m² 皮下注射</p> <p><治療サイクル></p> <table border="1" data-bbox="263 1543 1111 1745"> <thead> <tr> <th>Day</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボルテゾミブ (1.3mg/m²) または プラセボ</td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	28	ボルテゾミブ (1.3mg/m ²) または プラセボ	●			●				●			●	
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	28															
ボルテゾミブ (1.3mg/m ²) または プラセボ	●			●				●			●																

【用法・用量の設定根拠】

用法・用量は形質細胞腫瘍を消失させることを目的にした骨髄腫における治療法と同等の用量を使用する事でSLEにおける自己抗体産生形質細胞の消失効果を得ることができると考えた。また、用法として2サイクルとした理由は、末梢神経障害をはじめとした副作用の重篤化が認められる用法が3サイクル以上であることが、これまでのボルテゾミブ皮下投与の臨床研究から認められている。基本的に良性疾患であるSLEに対する投与としては2サイクルまでとすることが適当であると考えられた。

投与スケジュール



投薬
期間

39日（6週）

評価
項目

<主要評価項目>

投与開始後、24週における下記バイオマーカーの改善

- ・ 抗dsDNA 抗体価（単位：IU/mL）の投与前後の変化量及び変化率

<副次的評価項目>

投与開始後、12週、24週における下記バイオマーカーのいずれかの改善

- ・ 補体（C3）（単位：mg/dL）投与前後の変化量及び変化率
- ・ 補体（C4）（単位：mg/dL）投与前後の変化量及び変化率

- ・ 補体（CH50）（単位：U/ml）投与前後の変化量及び変化率

投与開始後、8週、12週、24週における下記バイオマーカーの改善

- ・ 抗dsDNA 抗体価（単位：IU/mL）の投与前後の変化量及び変化率
- ・ 補体（C3）（単位：mg/dL）投与前後の変化量及び変化率
- ・ 補体（C4）（単位：mg/dL）投与前後の変化量及び変化率
- ・ 補体（CH50）（単位：U/ml）投与前後の変化量及び変化率

投与開始より12週後、24週後における治療反応率（SLE responder index）

投与開始より12週後、24週後における以下の項目

疾患活動性、再燃、プレドニン投与量の減量効果

投与開始後、24週における以下の免疫学的検査項目

抗RNP抗体、抗Sm抗体、抗リン脂質抗体、ループスアンチコアグラント、抗SSA抗体、抗SSB抗体

有害事象

<その他の評価項目>

臨床検査値、バイタルサイン、ボルテゾミブ血中濃度

<p>評価方法 (副次評価項目について)</p>	<p><有効性の評価基準></p> <p><u>治療反応率</u> 治療反応の定義 (SLE responder index) : 以下のすべてを満たす場合、治療反応性があったと定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ①SELENA-SLEDAI 4点以上の改善 ②医師によるPGAで悪化なし (ベースラインからの増加0.3未満) ③BILAG A 一項目あるいはBILAG B二項目の出現がない <p><u>その他の疾患活動性評価</u> SELENA-SLEDAI スコアの変化 SLICC/ACR damage index による臓器障害度の変化 治療反応性の持続時間 BILAG A または B の臓器障害スコアの改善度</p> <p><u>再燃</u> SELENA-SLEDAI SLE Flare Index による評価での軽度/中等度または高度悪化の出現率</p> <p><u>プレドニン投与量の減量効果</u> プレドニン投与量の変化率 7.5mg 以下に減量できた症例の割合と平均達成期間 ベースラインより 25%以上の減量可能症例割合</p> <p>【有効性評価項目・方法の設定根拠】 SLEは病態が多彩で複雑であり、一つの臓器を目標とした指標では全体的な活動性の判定ができない。そこで、最近多くのSLE治験で採用されている全体的SLEを評価する上記評価指標を採用した。</p>
------------------------------	---