

201309010B

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～25年度 総合研究報告書

研究代表者 石塚 賢治

平成26(2014)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～25年度 総合研究報告書

研究代表者 石塚 賢治

平成26(2014)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

| | |
|--|---|
| ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 救済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. 8.10 | 8 |

| | |
|--------------------|----|
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 13 |
|--------------------|----|

| | |
|------------------|----|
| III. 研究成果の刊行物・別刷 | 23 |
|------------------|----|

I . 総合研究報告

総合研究報告書

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、これまでに計画された第一段階 15 例が終了した。安全性、倫理性において特に指摘すべき問題は生じていない。症例登録の遅れが最大の問題点であったが、今年度は治験実施施設をさらに一施設追加して計 5 施設となり、患者リクルートが加速され、5 例が新規登録された。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することができた。

| 研究分担者 氏名 | 所属研究機 関名 | 所属研究機 関における 職名 |
|-------------|--------------------|----------------------|
| 宇都宮 與 | 慈愛会今村病院 分院 | 院長 |
| 日高 道弘 | 国立病院機構熊 本医療センター | 血液内科部長 |
| 石田 高司 | 名古屋市立大学 | 准教授 |
| 勝屋 弘雄 | 福岡大学 | 助教 |
| 吉満 誠 | 鹿児島大学 | 准教授 |
| 野田 慶太 | 福岡大学 | 教授 |
| 田村 和夫 | 福岡大学 | 教授 |

績向上のためにはより有害事象の少ない新規薬物療法の開発が急務である。

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。

本研究ではボルテゾミブの再発・難治性 ATL に対する有効性を臨床第 II 相試験（医師主導治験）により検討した。本剤の有効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した。

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位置づけを確立することを目指した。

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。再燃・再発後の救援療法は確立されていない。近年では同種造血幹細胞がしばしば実施されるが、ATL の発症年齢は、2001 年に報告された第 9 次 ATL 全国実態調査当時では発症年齢平均値 61 歳であったが、2010 年に報告された厚生労働科学研究費「本邦における HTLV-1 感染および関連疾患の実態調査と総合対策（研究代表者：山口一成）」研究報告書によると中央値 67 歳であり、患者の高齢化が進んでいる。今後患者高齢化がさらに進むなかで、治療成

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。（試験開始時は年齢上限（74歳）を設け、同種造血幹細胞移植後の患者を外していたが、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、撤廃した。）

【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H₀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H₀：「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H₀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H₀を受容して、ボルテゾミブは無効であると結論する。

本研究のロードマップを図1に示す。

（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(PMDA)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

本研究は平成 22 年 2 月に PMDA での対面助言を行い、7 月に治験届を提出、同年 8 月から福岡大学病院と慈愛会今村病院分院の 2 施設で開始した。平成 23 年からは本補助金の交付が得られ、平成 24 年 3 月に国立病院機構熊本医療センター、平成 24 年 11 月に名古屋市立大学病院、平成 25 年 9 月に鹿児島大学病院を治験実施施設として追加し、最終的には合計 5 施設による多施設合同医師主導治験となった(図 2、3)。

治験実施体制を図 4 に示す。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、専任の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、業務の手順書を実情に即して改訂し、業務分担、フローを明確化した結果、モニタリング業務、記録の整備、申請手続き、監査対応の効率化に寄与した。更に安全性情報提供等一部手順を見直し、より効率化を図った。最終年度は CRO との定期会議の開催、モニター力の増強、モニターとアドバイザーの連携による医療機関フォローにより症例集積を加速した。治験参加医療機関を追加する際には、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で治験開始する際に、すでに適正に整備されていたことから、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、通常企業の治験と施設側の負担は大きく異ならなかった。

患者登録状況は図 5 に示す通りで、研究期間内に第一段階 15 例が終了した。今後、事前に計画されていた通り中間解析を行い、第二段階に進むかどうかを決定する。

平成 23 年 5 月、9 月、平成 24 年 1 月、12 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。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本研究に参加していた 5 医療機関とも随時実施されたが、第一回目監査を平成 23 年 2 月に福岡大学病院に対し、第二回目監査を平成 25 年 3 月に慈愛会今村病院分院に対し実施し、GCP に準拠した品質の治験を実施していることを確認した。

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た。

D. 考察

治験実施において、安全性や倫理上の問題は発生しなかった。

患者リクルートが計画より遅れた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、4 週以上の休業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。
- ⑤ 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。

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業期間を 2 週間まで短縮した。

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5施設に拡大した。

参加施設を拡大するには以下のような問題があった。

(ア) 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た。

(イ) 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かった。

実際に治験参加を要請した数施設においては、医師主導治験の経験がない、あるいは当該施設のCRCの協力を得ることができず、CRC業務を外部委託するためには研究資金が不足したため、治験に参加できないという事態もあった。

しかし(ア)に対しては、手順書等本治験の実施に必要な文書は適正に整備され、各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らない。実際に施設側の過剰な事務処理負担は避けられ、短期間に当該施設での治験開始が可能であった。(イ)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

な工夫なされるべきと考える。

しかしながら、本試験期間中であっても、時期とともに医師主導治験に対する参加施設の理解は大きく進んでいることを感じた。

⑤については、平成24年5月末にモガムリズマブが上市され、本治験登録に優先して当該新規治療薬の投与が行われたためと考えられるので、臨床的にも倫理的にもやむを得なかった事象であると考えるが、平成24年度は3例の患者登録に留まった。その後、平成25年度は第一段階が終了し、患者登録をいったん中止するまでの8か月間で5例が登録された。うち4例が上市された当該新規治療薬の投与後に再増悪し、本治験に登録された症例であった。対象患者が競合する新規治療薬上市後の実臨床での対応の変化の現れであったと考える。

ATLのように急速に進行し、早期に治療抵抗性となることが多い疾患においては、治療ライン数を重ねるほど治療への反応は加速度的に悪くなる。従って、新薬の上市あるいは他の新規薬剤の開発治験の有無が、患者リクルートのみならず、薬剤の有効性評価にも影響を及ぼすことになる。さらに希少疾患で患者数が限られていることともあり、新規薬剤の開発を促進していくためには、開発治験をより行いやすい環境の構築とともに、患者や医療関係者が開発治験の重要性を認識するよう啓蒙することが重要である。これは難治性で予後不良な希少疾患の治療開発上、重要な点と考えられる。

E. 結論

本補助金によって実施した医師主導治験は、計画された第一段階を終え、中間解析まで到達した。

本研究の立案当初から参加していた2施設以外に3施設を追加し、多施設で医師主導治験を実施する上での問題点と方向性を明らかにし、希少難治性疾患の治療開発における問題点を明確にすることができた。今後の研究者主導型臨床試験の体制整備に貢献することが期待される。

本治験で構築したネットワークをさらに発展させ、今後も新たな研究者主導探索的臨床試験を継続的に実施していきたい。

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

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に報告した。

本治験では開始後現在までに、重篤な有害事象が7件発生し、治験薬との因果関係については以下のように判断された(ただし未固定データによる)。

- ① 血管迷走神経反応；関連なし
- ② 血管迷走神経反応；関連あり
- ③ 意識消失；関連あるかもしれない
- ④ 末梢神経障害；関連あり(2例)
- ⑤ イレウス；関連あるかもしれない
- ⑥ 低ナトリウム血症；関連あるかもしれない

関連が疑われた有害事象はいずれも既知

の有害事象であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙記載の通り

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

図1. 本研究のロードマップ

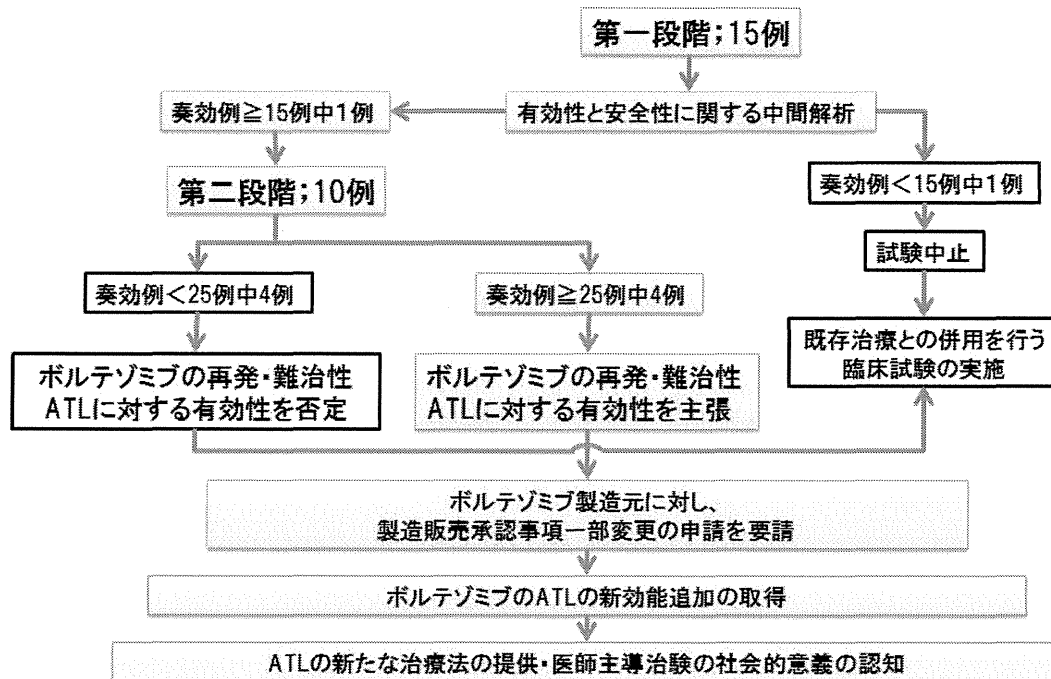


図2. 臨床試験の経緯

- 2008年6月 第1回打合せ
 - 高度医療評価制度下での実施を前提
- 2008年8月 第2回打合せ
- 2008年10月 高度医療評価制度事前相談; 第3項先進医療
 - 厚労省 研発課・有効性を示すデータが海外にもなく、第3項先進医療該当しないとの判断
- 2009年10月 医師主導治験事前相談
- 2010年2月 医師主導治験対面助言
- 2010年7月 福岡大学病院・今村病院分院倫理審査委員会承認
- 2010年7月 治験届提出
- 2010年8月 治験開始(UMIN000004061)
- 2011年3月 GCP外部監査(福岡大学病院)
- 2011年4月 厚労科研 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究推進研究に採択
- 2011年11月 効果安全性評価委員による評価(症例1~5)
- 2012年2月 国立病院機構熊本医療センター倫理審査委員会承認
- 2012年2月 国立病院機構熊本医療センター治験届提出
- 2012年11月 名古屋市立大学病院倫理審査委員会承認
- 2012年11月 治験参加4施設を併合し治験変更届提出
- 2013年3月 GCP外部監査(慈愛会今村病院分院)
- 2013年9月 鹿児島大学病院倫理審査委員会承認
- 2013年11月 第一段階登録終了

図3. 本臨床試験の実施体制

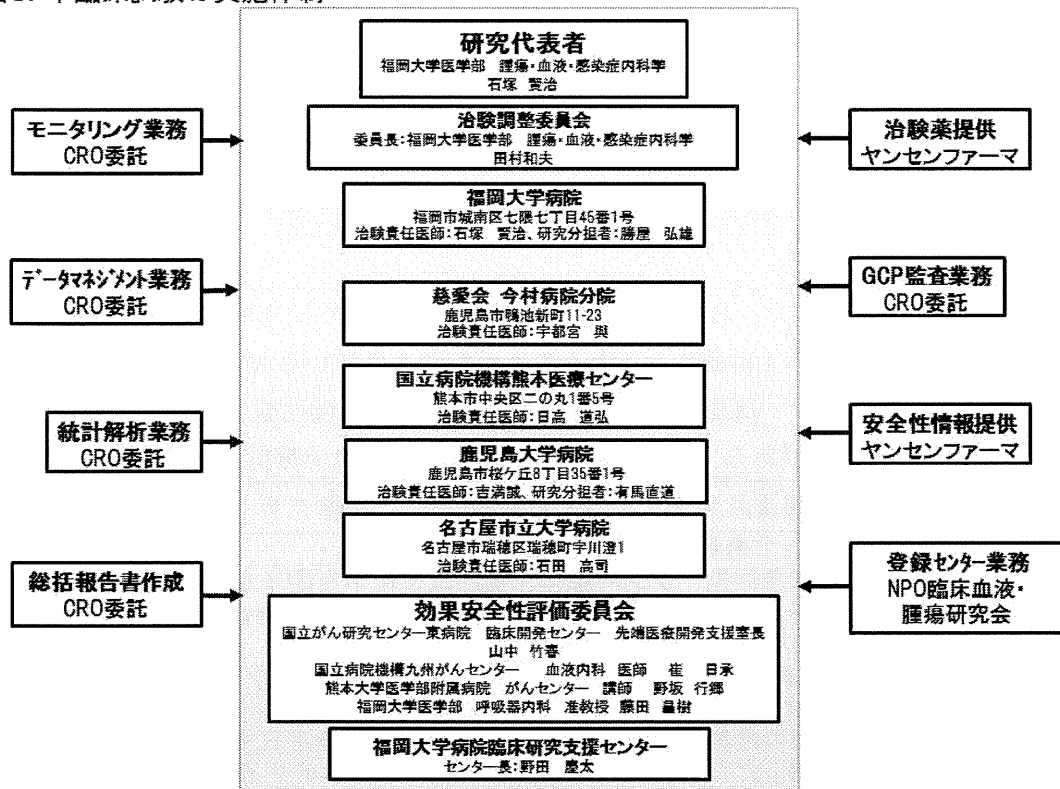
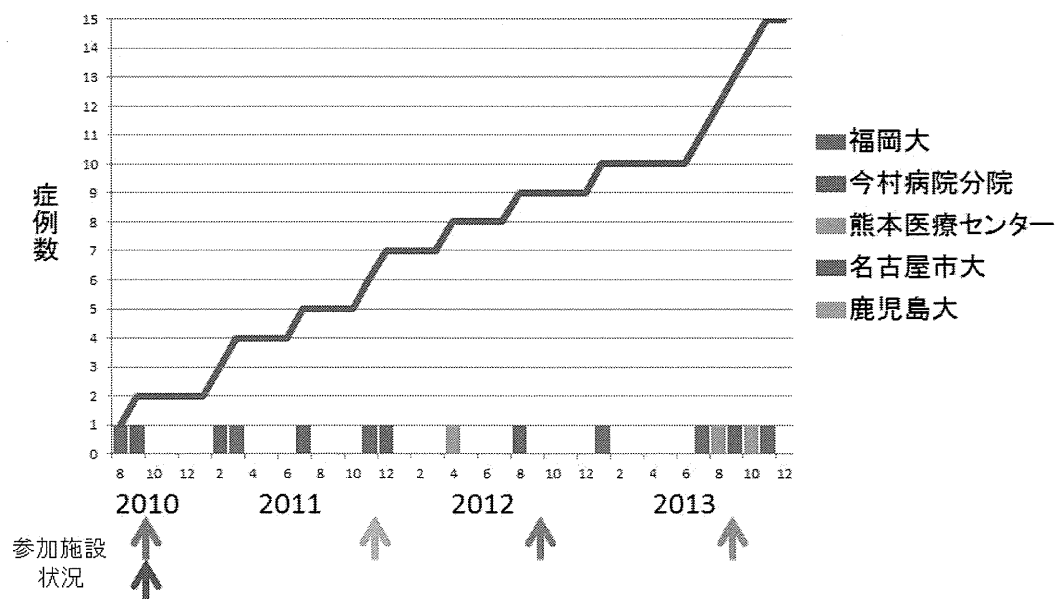


図4. 本臨床試験の進捗状況



臨床試験要約

作成年月日：平成 25 年 10 月 8 日

版番号：Ver.08.10

| | |
|--------|--|
| 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: 20px;">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: 20px;">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 9) 心電図；治療を要する異常所見を認めない患者 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 |

| | <p>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1.3mg/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。</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 | <p>【抗腫瘍効果判定基準】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">総合効果</th> <th colspan="9">評価項目</th> </tr> <tr> <th colspan="2">標的病変</th> <th colspan="2">非標的病変</th> <th rowspan="2">骨髄浸潤</th> <th rowspan="2">末梢血病変</th> <th rowspan="2">皮膚病変</th> <th rowspan="2">臓器腫大</th> <th rowspan="2">新病変</th> </tr> <tr> <th>節性</th> <th>節外性</th> <th>節性</th> <th>節外性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>正常</td> <td>消失</td> <td>正常</td> <td>消失</td> <td>陰性</td> <td>正常</td> <td>正常</td> <td>正常</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>CRu*</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>未確認</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td colspan="2">SPDの50%以上の縮小</td> <td>正常 or 非増大</td> <td>消失 or 非増大</td> <td>問わない</td> <td>正常 or 減少</td> <td>正常 or 減少</td> <td>正常 or 非増大</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td colspan="9">CR、PR、PDのいずれにも判定されない</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PD</td> <td colspan="9">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</td> </tr> <tr> <td colspan="2">SPDの50%以上の増大または節外性病変の再出現</td> <td>増大 or 再腫大</td> <td>増大 or 再出現</td> <td>陽性化</td> <td>増加</td> <td>増加</td> <td>増大</td> <td>あり</td> </tr> </tbody> </table> | 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 |
| 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> <p>【評価時期】</p> <p>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。</p> |
| <p>観察・検査項目及び時期</p> | <p>【登録前】 19 ページ参照</p> <ol style="list-style-type: none"> 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、β2 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） |

| | |
|--------|---|
| | <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 9 月 症例登録期間（予定）：平成 22 年 8 月～平成 26 年 6 月 |
| 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</p> <p>公益財団法人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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>鹿児島大学病院 住所：鹿児島市桜ヶ丘八丁目 35-1 治験責任医師 吉満 誠</p> |

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|-------|---------------|-----------|------------------|-------|-----|------|--------|
| 宇都宮 與 | 成人T細胞白血病-リンパ腫 | 木崎昌弘 | カラーテキスト 血液病学 第2版 | 中外医薬社 | 東京 | 2013 | p540-6 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|------------|--------|------------|------|
| Nakano D, <u>Ishitsuka K</u> , Kamiyama M, Matsuda M, Tsuchihashi R, Okawa M, Okabe H, Tamura K, Kinjo J. | Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (III). | J Nat Med. | 67(4) | 894-903 | 2013 |
| Nakano D, <u>Ishitsuka K</u> , Katsuya H, Kunami N, Nogami R, Yoshimura Y, Matsuda M, Kamikawa M, Tsuchihashi R, Okawa M, Ikeda T, Nohara T, Tamura K, Kinjo J. | Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (II): Apoptosis of antiproliferative principle (24,25-dihydrowithanolide D) against ATL cell lines and structure-activity relationships with withanolides isolated from solanaceous plants. | J Nat Med. | 67(2) | 415-20. | 2013 |
| 石塚 賢治 | ATLプロGRESS2013 | 臨床血液 | 54巻10号 | 1817-1827 | 2013 |
| 石塚 賢治 | 【悪性リンパ腫-診断と治療の進歩】 成人T細胞白血病/リンパ腫 診療の現状と課題、 | 日本医師会雑誌 | 142巻5号 | 1059-1062, | 2013 |

| | | | | | |
|--|--|--------------|--------|-----------|------|
| 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. | 317 | 218-225 | 2012 |
| Katsuya H, Yamamata 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, Matsuo H, Jo T, Suzumiya J, Tamura K. | Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. | J Clin Oncol | 30(14) | 1635-1640 | 2012 |
| 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践 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 |
| 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 | 277-282 | 2012 |
| 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 | 675-679 | 2012 |

| | | | | | |
|---|---|-------------|--------|---------|------|
| Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Minti- zokami M, Ueda R, <u>Utsunomiya A</u> | Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. | Hepatol Res | 44(3) | 354-7 | 2014 |
| Tsukasaka K, Imazumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, <u>Utsunomiya A</u> , Amano M, Watanabe T, Nakamura S, Iwatsuki K, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M | Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. | J Dermatol. | 41(1) | 26-8 | 2014 |
| Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, <u>Utsunomiya A</u> , Nii mi A, Iida S, Ueda R | HTLV-1 bZIP factor-specific CD4 T cell responses in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. | J Immunol. | 192(3) | 940-7 | 2014 |
| Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, <u>Utsunomiya A</u> , Etoko T, Koh H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kanna gi M | Identification of an HLA-DRB1*0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT. | J Immunol. | 190(8) | 4382-92 | 2013 |

| | | | | | |
|--|---|-------------|---------|----------|------|
| Asanuma S, Yamagishi M, Kawaguchi M, Nishimura K, Sato-Otsubo A, Moto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchihimaru K, Ogasawara S, Watanabe T | Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth. | Cancer Sci. | 104(8) | 1097-106 | 2013 |
| Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kaminagi M | Interferon- α (IFN- α) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells. | Retrovirol. | 10 | 52 | 2013 |
| Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Nakamura Y, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K | Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. | Blood. | 121(21) | 4340-7 | 2013 |
| Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y | Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy | Brain. | 136 | 2876-87 | 2013 |