

201509015B

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～平成26年度 総合研究報告書

研究代表者 張替 秀郎

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

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
探索試験

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、中山田真吾、久保智史 ----- 142

2. SLEにおける治療抵抗性におけるP糖蛋白質発現リンパ球の関与および早期
診断のためのSilent lupus nephritis検出に関する研究
齋藤和義 ----- 149

3. ループス腎炎のポドサイトにおけるCD86分子を介した蛋白尿発現メカニズ
ムに関する研究
川上純、一瀬邦弘 ----- 154

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 160

IV. 研究成果の刊行物、別冊 ----- 166

I. 総合研究報告

治験実施計画書番号：JBC01

治験実施期間：2013年9月27日～2014年11月17日

報告書作成年月日：2015年4月23日

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 探索試験

(第 II 相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)

治験総括報告書

治験調整医師

国立大学法人東北大学 東北大学病院 血液・免疫科
教授 張替 秀郎

1. 標題ページ

治験の標題	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・安全性探索試験 (第Ⅱ相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)
被験薬	一般名：ボルテゾミブ (bortezomib) 治験薬コード名：JNJ-26866138 剤 型：注射用ボルテゾミブ (ベルケイト®注射用) 3 mg (1バイアル中にボルテゾミブ 3 mg を含有する凍結乾燥注射剤)
対象疾患	ステロイドホルモン剤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、ステロイドホルモン剤の減量が困難となっている中等度の活動性をもった難治性全身性エリテマトーデス
治験期間	全治験期間：176～183 日間 (25～26 週) 前観察期：投与 14 日前～1 日前 (スクリーニング：投与 14 日前～7 日前) 治療期：投与 1 日目～39 日目 後観察期：投与 40 日目～169 日目
治験デザイン	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
比較	プラセボ (日局生理食塩液) 対照
投与量・投与方法	治験薬 (被験薬またはプラセボ) を投与 1、4、8、11 日目 (1 サイクル目) および投与 29、32、36、39 日目 (2 サイクル目) に皮下注射にて投与。被験薬は 1 バイアル (ボルテゾミブ 3 mg 含有) を 1.2 mL の日局生理食塩液に溶解したボルテゾミブ 1.3 mg/m ² 、プラセボはこれに相当する量の日局生理食塩液を皮下投与した。
自ら治験を実施する者 (治験責任医師)	国立大学法人東北大学 東北大学病院 血液・免疫科 准教授 石井 智徳 産業医科大学病院 膠原病リウマチ内科、内分泌代謝糖尿病内科 教授 田中良哉 長崎大学病院 リウマチ・膠原病内科 教授 川上 純
治験実施計画書番号	JBC01
開発のフェーズ	第Ⅱ相
治験開始日	2013 年 9 月 27 日 (最初の症例の同意取得日)
治験終了日	2014 年 11 月 17 日 (最終症例の最終観察終了日)
治験調整医師の氏名/連絡先	氏名： 国立大学法人東北大学 東北大学病院 血液・免疫科 教授 張替 秀郎 連絡先： 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1 TEL：022-717-7000
GCP 遵守の陳述	本治験の実施に際しては「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、治験実施計画書、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」に関する ICH 三極統一ガイドライン、およびその他の関連する規制要件を遵守して実施した。 [責任者名] 国立大学法人東北大学 東北大学病院 血液・免疫科 教授 張替 秀郎
報告書作成日	2015 年 4 月 23 日

2. 概要

自ら治験を実施する者（治験調整医師）：国立大学法人東北大学 東北大学病院	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名：未定		
有効成分名： ボルテゾミブ		
治験の標題： 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・安全性探索試験 （第Ⅱ相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）		
治験責任医師：石井 智徳、田中 良哉、川上 純 計3名		
治験実施施設： 国立大学法人東北大学 東北大学病院、産業医科大学病院、長崎大学病院 計3施設		
公表文献（本治験結果の報告文献）：なし		
治験期間： （最初の症例の同意取得日）2013年9月27日 （最終症例の最終観察終了日）2014年11月17日		開発のフェーズ： 第Ⅱ相
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療法で疾患活動性を完全に制御できず、ステロイドホルモン剤の減量が困難な全身性エリテマトーデスにおける活動性所見（抗 dsDNA 抗体、補体 [C3、C4、CH50]、SELENA-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。		
治験方法： 本治験は、ステロイドホルモン剤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、ステロイドホルモン剤の減量が困難となっている中等度の活動性をもった難治性全身性エリテマトーデス（SLE）を対象疾患とした多施設共同、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。 同意取得した被験者を仮登録後、スクリーニングを実施し、適格と判断された被験者を登録した。登録された被験者は、A群（ボルテゾミブ群）またはB群（プラセボ群）に1：1の割合で最小化法にて割り付けられた。割り付けられた被験者に、治験薬（ボルテゾミブまたはプラセボ）を投与1、4、8、11日目（1サイクル目）および投与29、32、36、39日目（2サイクル目）に皮下注射にて投与し、投与169日目（投与24週）まで観察を行った。 原則、1サイクル目の投与1日目～6日目を目途に入院管理とし、被験者の状態に応じて、外出、外泊、入院期間の延長も考慮した。		
被験者数（計画時および解析時）： 目標被験者数：14例（各群7例） 登録例数：14例（ボルテゾミブ群：8例、プラセボ群：6例） 安全性解析対象集団：14例（ボルテゾミブ群：8例、プラセボ群：6例） FAS解析集団：14例（ボルテゾミブ群：8例、プラセボ群：6例） PPS解析集団：7例（ボルテゾミブ群：1例、プラセボ群：6例）		
診断および組入れ基準： ステロイドホルモン剤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、ステロイドホルモン剤の減量が困難となっている中等度の活動性をもった難治性 SLE 患者。 選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者を組み入れた。 選択基準 1) 20歳以上65歳未満の患者（同意取得時） 2) SLE発症後同意取得までのいずれかの時点で、米国リウマチ学会（ACR）によるSLE診断基準（治験実施計画書付録A）の11項目（頬部紅斑、円板状紅斑、光線過敏症、口腔内潰		

自ら治験を実施する者（治験調整医師）：国立大学法人東北大学 東北大学病院	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号：	（審査当局使用欄）
商品名：未定	ページ：	
有効成分名： ボルテゾミブ		
<p> 瘍、関節炎、漿膜炎、腎障害、神経障害、血液学的異常〔溶血性貧血、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症〕、免疫学的異常、抗核抗体陽性）のうち少なくとも4項目を満たす患者 </p> <p> 3) 1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剤を6ヵ月以上継続して使用している患者 </p> <p> 4) 1剤以上の免疫抑制剤*の使用歴がある、あるいは現在も1剤以上の免疫抑制剤を併用している患者 *免疫抑制剤とは、アザチオプリン、タクロリムス、ミゾリピン、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、シクロスポリンを指す。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ヵ月の治療を行った既往のある患者を指す。 </p> <p> 5) スクリーニング時のSELENA-SLEDAIスコア（治験実施計画書 付録B）にて6点以上31点以下である患者 </p> <p> 6) 治験薬投与開始前28日以内の検査で免疫学的活動性を有する（抗dsDNA IgG抗体〔以下、抗dsDNA抗体〕13IU/mL以上）患者 </p> <p> 7) 本治験への参加について、本人より文書にて同意が得られた患者 </p>		
<u>除外基準</u>		
<p> 1) 過去にボルテゾミブが投与された患者 </p> <p> 2) 治験薬投与開始前2週（14日）以内にステロイドホルモン剤の新規投与または増量を行った患者 </p> <p> 3) 治験薬投与開始前4週（28日）以内にステロイドパルス療法または血液浄化療法（血漿交換療法、免疫吸着療法等）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） </p> <p> 4) 治験薬投与開始前4週（28日）以内にステロイドホルモン剤以外の免疫抑制剤の新規投与または増量を行った患者 </p> <p> 5) スクリーニング時にNCI-CTCAE version 4.0（治験実施計画書 付録C）におけるGrade 1以上の末梢性神経障害を有する患者 </p> <p> 6) 重篤な活動性の中枢症状（Japan Coma Scale〔治験実施計画書 付録D〕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。 </p> <p> 7) 重篤な腎障害（ネフローゼ、24時間クレアチンクリアランス30mL/min以下*）を有する患者 *24時間クレアチンクリアランスは、スクリーニング時から投与1日前のいずれかの日に測定する。 </p> <p> 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 </p> <p> 9) 肝機能障害（ASTまたはALTが測定機関の基準範囲上限の2.5倍以上）を有する患者 </p> <p> 10) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴がある患者 </p> <p> 11) 胸部X線、胸部CT検査にて活動性の間質性肺炎の病変または疑いのある患者 </p> <p> 12) スクリーニング時に高カリウム血症（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 </p> <p> 13) 虚血性心疾患、加療を要する不整脈、ニューヨーク心臓協会によるNYHA分類（治験実施計画書 付録E）でIII度以上の心不全の合併またはその既往を有する患者 </p> <p> 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 </p>		

自ら治験を実施する者（治験調整医師）：国立大学法人東北大学 東北大学病院	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）								
商品名：未定										
有効成分名： ボルテゾミブ										
15) 薬剤抵抗性の高血圧を合併する患者 16) 悪性腫瘍の合併またはその既往を有する患者（ただし、5年以上再発を認めない患者は除く） 17) スクリーニング時に HBs 抗原陽性、HIV 陽性、HCV 陽性（擬陽性は除く）の患者 18) スクリーニング時に HBc 抗体、HBs 抗体陽性患者のうち、HBV DNA 定量（PCR 法）にて HBV ウイルス陽性である患者 19) 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 20) 重篤な感染症を有する患者 21) 治験薬投与開始前 30 日以内に感染症治療のために入院した患者 22) 治験薬投与開始前 30 日以内に抗生物質（抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬および抗寄生虫薬）の静脈内または筋肉内投与を受けた患者 23) ボルテゾミブ、マンニトールまたはホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者 24) 妊婦あるいは授乳中の女性および治験期間中に妊娠を希望する女性 25) 過去 3 ヶ月以内に治験または製造販売後臨床試験に参加（治験薬が投与された）した経験のある患者 26) スクリーニング時に、次のいずれかの血球異常を示す患者。白血球数 2000/ μ L 以下、好中球数 1000/ μ L 以下、血小板数 30000/ μ L 以下、ヘモグロビン 8 g/dL 以下 27) その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験に組み入れることを不相当と判断した患者										
治験薬、用量および投与方法、ロット番号： 被験薬およびロット番号：										
<table border="1"> <tr> <td>被験薬名（治験薬コード名）</td> <td>JNJ-26866138</td> </tr> <tr> <td>一般名</td> <td>ボルテゾミブ（bortezomib）（JAN）</td> </tr> <tr> <td>製剤</td> <td>注射用ボルテゾミブ（バルケイド[®]注射用）3 mg（1バイアル中にボルテゾミブ 3 mg を含有する凍結乾燥注射剤）</td> </tr> <tr> <td>貯法</td> <td>遮光・室温保存（包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること）</td> </tr> </table>			被験薬名（治験薬コード名）	JNJ-26866138	一般名	ボルテゾミブ（bortezomib）（JAN）	製剤	注射用ボルテゾミブ（バルケイド [®] 注射用）3 mg（1バイアル中にボルテゾミブ 3 mg を含有する凍結乾燥注射剤）	貯法	遮光・室温保存（包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること）
被験薬名（治験薬コード名）	JNJ-26866138									
一般名	ボルテゾミブ（bortezomib）（JAN）									
製剤	注射用ボルテゾミブ（バルケイド [®] 注射用）3 mg（1バイアル中にボルテゾミブ 3 mg を含有する凍結乾燥注射剤）									
貯法	遮光・室温保存（包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること）									
用量および投与方法： 投与 1、4、8、11 日目（1 サイクル目）および投与 29、32、36、39 日目（2 サイクル目）に皮下注射にて投与した。 1 回あたりの用量は、1 バイアル（ボルテゾミブ 3 mg を含有）を 1.2 mL の日局生理食塩液に溶解したボルテゾミブ 1.3 mg/m ² を皮下投与した。										
治験期間： 全治験期間：176～183 日間（25～26 週） 前観察期：投与 14 日前～1 日前（スクリーニング：投与 14 日前～7 日前） 治療期：投与 1 日目～39 日目 後観察期：投与 40 日目～169 日目										
対照治療、用量および投与方法、ロット番号： 対照薬およびロット番号：										
<table border="1"> <tr> <td>対照薬名</td> <td>プラセボ</td> </tr> <tr> <td>製剤</td> <td>日局生理食塩液</td> </tr> </table>			対照薬名	プラセボ	製剤	日局生理食塩液				
対照薬名	プラセボ									
製剤	日局生理食塩液									

自ら治験を実施する者（治験調整医師）：国立大学法人東北大学 東北大学病院	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名：未定		
有効成分名： ボルテゾミブ		
貯法	遮光・室温保存（包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること）	
<p>用量および投与方法：</p> <p>投与 1、4、8、11 日目（1 サイクル目）および投与 29、32、36、39 日目（2 サイクル目）に皮下注射にて投与した。</p> <p>1 回あたりの用量は、被験薬に相当する量の日局生理食塩液を皮下投与した。</p>		
<p>評価基準：</p> <p>【有効性評価項目】</p> <p>主要評価項目：</p> <p>投与 24 週における以下のバイオマーカーの改善</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗 dsDNA 抗体価（単位：IU/mL）の治験薬投与前後の変化量および変化率 <p>副次評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 投与 24 週における以下のバイオマーカーのいずれかの改善 <ul style="list-style-type: none"> ・補体（C3）（単位：mg/dL）の治験薬投与前後の変化量および変化率 ・補体（C4）（単位：mg/dL）の治験薬投与前後の変化量および変化率 ・補体（CH50）（単位：U/mL）の治験薬投与前後の変化量および変化率 2) 投与 8 週、16 週および 24 週における以下のバイオマーカーの改善 <ul style="list-style-type: none"> ・抗 dsDNA 抗体価（単位：IU/mL）の治験薬投与前後の変化量および変化率 ・補体（C3）（単位：mg/dL）の治験薬投与前後の変化量および変化率 ・補体（C4）（単位：mg/dL）の治験薬投与前後の変化量および変化率 ・補体（CH50）（単位：U/mL）の治験薬投与前後の変化量および変化率 3) 以下のバイオマーカーの治験薬投与前からの変化量および変化率の推移 <ul style="list-style-type: none"> ・抗 dsDNA 抗体価（単位：IU/mL） ・補体（C3）（単位：mg/dL） ・補体（C4）（単位：mg/dL） ・補体（CH50）（単位：U/mL） 4) 投与 12 週、24 週における治療反応率（SLE Responder Index） 5) 投与 12 週、24 週における以下の項目 <ul style="list-style-type: none"> ・疾患活動性 ・再燃 ・ステロイドホルモン剤投与量（プレドニゾン換算：mg/日）の減量効果 6) 以下の免疫学的検査項目の治験薬投与前からの推移 <ul style="list-style-type: none"> ・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、抗 ssDNA 抗体、抗 DNA 抗体、免疫複合体（C1q）、リンパ球サブセット（CD3、CD14、CD16、CD19、CD56）*、IgG <p>*リンパ球サブセットは、実施医療機関ごとに測定可能な項目が異なるため、任意の測定項</p> 		

自ら治験を実施する者（治験調整医師）：国立大学法人東北大学 東北大学病院	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号：	（審査当局使用欄）
商品名：未定	ページ：	
有効成分名： ボルテゾミブ		
目とした。		
【安全性評価項目】		
1) 有害事象 2) 臨床検査値 3) バイタルサイン		
【その他の評価項目】		
・ mRNA の発現 ファーマコゲノミクスの検討として、治験薬投与前後の mRNA 発現状況の変化について、将来、薬物応答性を予測できるマーカーとなり得るかを探索的に検討するため、投与前、投与4、8、16、24 週に検体を採取し、各実施医療機関にて保存した。なお、本検討用の検体の採取は、ファーマコゲノミクス用検体保存およびファーマコゲノミクスの検討について文書による同意を取得した被験者のみ行った。		
<u>統計手法：</u>		
<u>解析対象集団：</u>		
治験の選択基準および除外基準を満たし、ランダム化後にプロトコル治療が開始され、データが存在するすべての被験者を最大の解析対象集団（FAS）とした。また、FAS のうち以下の 1)～3)をすべて満たす解析対象集団を治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）とした。		
1) 治験実施計画書で規定した最低限のプロトコル治療規定を完了していること。 2) 主要評価項目が測定されていること。 3) 重大な治験実施計画書違反がないこと。		
本治験はボルテゾミブの有効性・安全性を探索的に検討する治験であることから、主要評価項目および副次評価項目ともに FAS を解析対象集団として実施した。プロトコル治療を一度でも受けたすべての被験者を安全性の解析対象集団とした。		
特に断りのない限り、統計学的推測における有意水準は両側 5%とした。		
<u>被験者背景の解析：</u>		
被験者の背景因子に関して、離散データについてはカテゴリー毎に頻度分布（被験者数、割合）、連続データについては要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を求めた。		
<u>有効性の主要評価項目の解析：</u>		
主要評価項目である抗 dsDNA 抗体価の治験薬投与前後の変化量および変化率について、各群における平均値およびその差を推定するとともに、t 検定を用いて群間比較を行った。		
<u>有効性の副次評価項目の解析：</u>		
種々のバイオマーカーの治験薬投与前後の変化量および変化率、疾患活動性評価等の連続データについては、主要評価項目と同様の解析を行った。治療反応率や疾患の再燃等の離散データについては、各群における割合およびその差を推定するとともに、カイ 2 乗検定を用いて群間比較を行った。		
<u>安全性の評価項目の解析：</u>		

自ら治験を実施する者（治験調整医師）：国立大学法人東北大学 東北大学病院	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号：	（審査当局使用欄）
商品名：未定	ページ：	
有効成分名： ボルテゾミブ		
<p>各群における有害事象の発生割合や重症度の分布を推定し、群間比較を行った。臨床検査値、バイタルサインは、投与開始前および投与（中）後または中止時の経時的な要約統計量を示し、群間比較を行った。</p>		
<p>要約—結論：</p>		
<p>1) 有効性の結果</p>		
<p>(1) 主要評価項目</p>		
<p>主要評価項目とした投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の改善を投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化量および変化率として評価した。その結果、変化量、変化率はともにボルテゾミブ群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった。</p>		
<p>(2) 副次評価項目</p>		
<p>副次評価項目とした以下の項目についても、抗 RNP 抗体の投与 24 週でボルテゾミブ群とプラセボ群の間に有意差が認められた以外、いずれの評価項目にもボルテゾミブ群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。</p>		
<p>a) 投与 8 週および 16 週における抗 dsDNA 抗体価の改善</p>		
<p>b) 投与 8 週、16 週および 24 週における補体 C3、C4、CH50 のいずれかの改善</p>		
<p>c) 投与 12 週、24 週における治療反応率</p>		
<p>d) 投与 12 週、24 週における疾患活動性</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ・SELENA-SLEDAI スコア 		
<ul style="list-style-type: none"> ・SELENA-SLEDAI PGA（医師による全般的評価） 		
<ul style="list-style-type: none"> ・BILAG による評価（全身症状、粘膜皮膚症状、神経系症状、筋骨格系、心血管系および呼吸器系、消化器系、眼症状、腎症状、血液障害） 		
<p>e) 投与 12 週、24 週における再燃（SELENA-SLEDAI SLE Flare Index による軽度／中等度または高度悪化の出現率）</p>		
<p>f) ステロイドホルモン剤の投与量</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ・投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量の変化率 		
<ul style="list-style-type: none"> ・投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量がベースラインより 25%以上減量可能であった被験者の割合 		
<p>g) 以下の各種免疫学的検査項目の治験薬投与前からの推移</p>		
<p>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、抗 ssDNA 抗体、抗 DNA 抗体、免疫複合体（C1q）、リンパ球サブセット（CD3、CD16、CD19、CD56）、IgG</p>		
<p>本治験では、有効性の評価を投与 8、16、24 週または投与 12、24 週に行っており、それぞれの項目についてその推移をみると、抗 dsDNA 抗体価ではボルテゾミブ群のプラセボ群に対する変化量、変化率はいずれも投与 8 週、16 週までは増加しているが、24 週では低下した。一方、補体 C3 および補体 C4 では抗 dsDNA 抗体価の低下とは逆に、活動性の低下を示す上昇傾向を示した。治療反応率（SLE Responder Index）は、有意差はないもののボルテゾミブ群で高かった。再燃（SELENA-SLEDAI SLE Flare Index）では、24 週においてプラセボ群で軽度または中等度の再燃例が 2 例（50%）認められたが、ボルテゾミブ群には再燃例はなかった（0/4 例）。</p>		
<p>また、主要評価項目（投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与前からの変化量および変化率）について補足的に行った LOCF 解析では、ボルテゾミブ群で-11.34%と低下し、プラセボ群では 23.88%上昇し、両群間の変化率の差は-35.21%であった。</p>		

自ら治験を実施する者(治験調整医師): 国立大学法人東北大学 東北大学病院	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号:	(審査当局使用欄)
商品名: 未定	ページ:	
有効成分名: ボルテゾミブ		
<p>有効性副次評価項目に関する追加解析で、ボルテゾミブ群で12週のSELENA-SLEDAIスコアが0週と比べ有意に低下し、疾患活動性の低下が認められた。</p>		
<p>また、SLICC/ACR damage indexによる臓器障害度は両群間に有意差はみられなかったが、ボルテゾミブ群では投与24週で0週と比較して低下した。</p>		
<p>以上、ステロイドホルモン剤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、ステロイドホルモン剤の減量が困難となっている中等度の活動性をもった難治性SLEに対し、ボルテゾミブの投与期間をサイクル間に3週間の休薬を含む1サイクル4回(4日に1回)投与を2サイクル投与し、投与終了後、投与開始から169日目(24週)まで観察した。対照にプラセボを投与して各種検査項目を比較した結果、ボルテゾミブにはプラセボに対し有意な効果が認められなかったが、評価項目ごとに見ると、LOCF解析による抗dsDNA抗体価の低下、補体C3およびC4の上昇、治療反応率がプラセボ群より高い等、いくつかの項目で効果がみられた。</p>		
<p>2) 安全性の結果</p>		
<p>安全性解析対象集団はボルテゾミブ群8例、プラセボ群6例、計14例であった。</p>		
<p>有害事象発現率は両群ともに100.0%(ボルテゾミブ群8/8例、プラセボ群6/6例)であったが、発現件数はボルテゾミブ群97件、プラセボ群15件で、ボルテゾミブ群が多かった。死亡例はなく、重篤な有害事象発現例数はボルテゾミブ群に5例6件発現した。発熱が3件、肝機能異常、血小板数減少、血栓性微小血管症が各1件で血小板数減少、血栓性微小血管症は同一被験者であった。治験薬の投与中止がボルテゾミブ群に3例、減量が同群に6例みられた。治験薬投与中止の理由は、同意撤回1例、有害事象のため治験継続不可能が2例であった。後観察期中止例は、ボルテゾミブ群1例、プラセボ群2例であった。プラセボ群の2例は、治験薬の効果が期待できず無効と判断された1例、および外科的治療または併用禁止薬剤等による治療が必要と判断された1例であった。</p>		
<p>PT別で多くみられた有害事象(50%以上)はボルテゾミブ群では発熱、注射部位反応、悪心、頭痛、食欲減退、血小板数減少、白血球数減少であった。プラセボ群には50%以上の発現頻度の有害事象はなかった。</p>		
<p>ボルテゾミブ群の有害事象のほとんどは治験薬との因果関係ありであった。</p>		
<p>程度が高度の事象は血小板数減少の1例(被験者識別コードJBC01-001-11)のみであった。</p>		
<p>CTCAEによる重症度別では、Grade4またはGrade3がボルテゾミブ群のみに発現した。Grade4は血小板数減少、血栓性微小血管症、Grade3は血小板数減少、白血球数減少、胃腸障害、発熱、肝機能異常、好中球減少症、汎血球減少症、リンパ球数減少、好中球数減少であった。</p>		
<p>サイクル別の有害事象は、1サイクル目がボルテゾミブ群で68件、プラセボ群で8件、</p>		
<p>2サイクル目がそれぞれ19件、2件であった。後観察期にはボルテゾミブ群で10件、プラセボ群で5件みられた。</p>		
<p>有害事象のほとんどは1サイクル目に発現し、群別ではボルテゾミブ群が多かった。</p>		
<p>転帰は未回復がボルテゾミブ群に5件、プラセボ群に4件みられた他はすべて回復または軽快した。</p>		
<p>臨床検査値およびバイタルサインではいくつかの項目に増加または減少する傾向がみられたものの被験者数が少なく、標準偏差も大きく、明らかな変動とは考えられない。</p>		
<p>以上より、本治験において、ボルテゾミブ群で有害事象の発現頻度、重症度ともにプラセボ群より多く、かつ重度であった。</p>		

自ら治験を実施する者（治験調整医師）：国立大学法人東北大学 東北大学病院	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号：	（審査当局使用欄）
商品名：未定	ページ：	
有効成分名： ボルテゾミブ		
結論：		
<p>本治験は、ステロイドホルモン剤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、ステロイドホルモン剤の減量が困難となっている中等度の活動性をもった難治性全身エリテマトーデス患者を対象とし、ボルテゾミブの有効性および安全性を、プラセボを対照として検討した。</p>		
<p>本治験参加に文書同意した 19 例の被験者のうち、組み入れ基準に該当しない等の理由により前観察期に脱落した 5 例を除く 14 例をボルテゾミブ群に 8 例、プラセボ群に 6 例無作為に割り付けた。割り付けられた全例を有効性解析対象集団および安全性解析対象集団に採用した。ボルテゾミブの投与量は、1.3 mg/m²（体表面積）を投与 1、4、8、11 日目（1 サイクル目）に皮下注射にて投与し、休薬後、投与 29、32、36、39 日目（2 サイクル目）に同様に投与した。その後、後観察期を設けて、投与 169 日目（投与 24 週）まで観察した。</p>		
<p>その結果、有効性は、主要評価項目および副次評価項目のいずれにおいても両群間に有意差は認められず、ボルテゾミブ群の効果は確認されなかった。</p>		
<p>有効性副次評価項目に関する追加解析で、ボルテゾミブ群で 12 週の SELENA-SLEDAI スコアが 0 週と比べ有意に低下し、疾患活動性の低下が認められた。</p>		
<p>また、SLICC/ACR damage index による臓器障害度は両群間に有意差はみられなかったが、ボルテゾミブ群では投与 24 週で 0 週と比較して低下した。</p>		
<p>安全性に関しては、プラセボ群に比しボルテゾミブ群で有害事象の発現件数が多く、重篤な有害事象発現例数も多かった。ほとんどの有害事象はボルテゾミブ製剤（ベルケイド[®]注射用 3 mg）でみられる事象であったが、血栓性微小血管症は発現した時点ではボルテゾミブの有害事象としては未知であった。血栓性微小血管症の主な臨床症状は血小板減少症、溶血性貧血、腎機能障害であるとされており、これらの症状はボルテゾミブに発現する事象であることから、血栓性微小血管症の発現は予測可能と思われる。</p>		
<p>なお、ヤンセンファーマ株式会社が 2015 年 3 月 10 日、医師・薬剤師宛に報告した「ベルケイド[®]注射用 3 mg 副作用発現状況一覧」には血栓性微小血管症（2 件、すべて重篤）が記載されている。</p>		
<p>本治験では、有効性の評価を 8、16、24 週または 12、24 週に行っており、それぞれの項目についてその推移をみると、抗 dsDNA 抗体価ではボルテゾミブ群のプラセボ群に対する変化量、変化率はいずれも投与 8 週、16 週までは増加しているが、ボルテゾミブの投与終了からの後観察期間の長かった 24 週では低下した。一方、補体 C3 および補体 C4 では抗 dsDNA 抗体価の低下とは逆に、活動性の低下を示す上昇傾向を示した。治療反応率は、ボルテゾミブ群の有効例がプラセボ群を上回り、また、ボルテゾミブ群では投与 12 週に SELENA-SLEDAI スコアが低下し、疾患活動性の低下しており、抗 DNA 抗体といった血清学的効果だけでなく、臨床症状を改善させる可能性も示している。再燃（SELENA-SLEDAI SLE Flare Index）では、24 週においてプラセボ群で軽度または中等度の再燃例が 2 例（50%）認められたが、ボルテゾミブ群には再燃例はなかった（0/4 例）。</p>		
<p>また、主要評価項目（投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与前からの変化量および変化率）について補足的に行った LOCF 解析では、24 週の両群間の変化率の差は-35.21%と大きく、ボルテゾミブ群の効果を考えさせるデータである。</p>		
<p>このことは中止せざるを得なかった症例で効果がでていない可能性があり、主要評価項目（抗 dsDNA 抗体価）の解析では効果不十分例のみを解析している可能性がある。</p>		
<p>また、2 サイクル目の有害事象発現件数が 1 サイクル目より著しく減少していることから 2</p>		

自ら治験を実施する者（治験調整医師）：国立大学法人東北大学 東北大学病院	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号：	(審査当局使用欄)
商品名：未定	ページ：	
有効成分名： ボルテゾミブ		
<p>サイクル目以降の投与が可能であると推察できるが、これは1サイクル目で中止に至った症例が除かれた影響も考えられる。</p> <p>中止例でみると、治療中の有害事象の発現のため投与期間中に中止した症例がボルテゾミブ群で多い一方で、後観察期間においては中止例がプラセボ群で6例中2例と多く、疾患コントロール不十分による治療強化を目的で中止になっているのに対し、ボルテゾミブ群では疾患コントロール不十分での中止例はいなかった。</p> <p>以上、ステロイドホルモン剤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、ステロイドホルモン剤の減量が困難となっている中等度の活動性をもった難治性 SLE に対し、ボルテゾミブの投与期間をサイクル間に3週間の休薬を含む1サイクル4回（4日に1回）投与を2サイクル投与し、投与終了後、投与開始から169日目（24週）まで観察した。対照にプラセボを投与して各種検査項目を比較した結果、ボルテゾミブにはプラセボに対し有意な効果が認められなかったが、評価項目ごとにみると、LOCF解析による抗dsDNA抗体価の低下、補体C3およびC4の上昇、治療反応率がプラセボ群より高い等、いくつかの項目で効果がみられた。</p> <p>有害事象の発現に関しては、ボルテゾミブ製剤（ベルケイド[®]注射用3mg）で報告されている事象に含まれるものであった。</p> <p>報告書作成日：2015年4月23日</p>		

3. 目次

1. 標題ページ	1
2. 概要	2
3. 目次	11
4. 略号および用語の定義一覧	17
4.1. 略号	17
5. 倫理	19
5.1. 治験審査委員会（IRB）	19
5.2. 治験の倫理的実施	19
5.2.1. GCP 等の遵守	19
5.2.2. 被験者の個人情報保護に関する事項	19
5.3. 患者への情報および同意	19
6. 治験責任医師等および治験管理組織	21
6.1. 実施医療機関および自ら治験を実施する者（治験責任医師）	21
6.2. 治験調整医師	21
6.3. 治験調整事務局	21
6.4. 治験薬販売元	21
6.5. 効果安全性評価委員会	21
6.6. データマネジメント	22
6.7. 統計解析	22
6.8. 治験薬割付	22
6.9. 開発業務受託機関（CRO）等業務支援機関	22
6.9.1. 開発業務受託機関	22
6.9.2. 検査業務受託機関	23
7. 緒言	24
7.1. 疫学、病態、診断と臨床症状	24
7.2. 治療現状と問題点	24
7.3. ボルテゾミブによる全身性エリテマトーデス治療根拠	25
8. 治験の目的	26
9. 治験の計画	27
9.1. 治験の全般的デザインおよび計画	27
9.1.1. 検討した治療法（プロトコル治療）	27
9.1.2. 検討した患者母集団および計画された症例数	27
9.1.3. 盲検化の水準と手法	28
9.1.4. 対照の種類および試験の構成	28
9.1.5. 治療への割付	28

9.1.6.	治験期間の順序と長さ	28
9.1.7.	設置した各種委員会	28
9.1.8.	中間解析	28
9.2.	対照群の選択を含む治験デザインについての考察	28
9.3.	治験対象母集団の選択	29
9.3.1.	選択基準	29
9.3.2.	除外基準	30
9.3.3.	患者の治療または評価の打ち切り	31
9.4.	治療法	32
9.4.1.	治療法	32
9.4.2.	治験薬の同定	35
9.4.3.	治療群への患者の割付方法	36
9.4.4.	治験における用量の選択	37
9.4.5.	各患者の用量の選択および投与時期	37
9.4.6.	盲検化	37
9.4.7.	前治療および併用療法	37
9.4.8.	治療方法の遵守	40
9.5.	有効性および安全性の項目	41
9.5.1.	有効性および安全性の評価項目およびフローチャート	41
9.5.2.	検体の取扱いと特殊検査	53
9.6.	データの品質保証	54
9.6.1.	品質管理	54
9.6.2.	品質保証	54
9.7.	治験実施計画書で計画された統計手法および症例数の決定	55
9.7.1.	統計および解析計画	55
9.7.2.	症例数の決定	56
9.8.	治験の実施または計画された解析に関する変更	56
9.8.1.	治験実施計画	56
9.8.2.	統計解析計画	57
10.	治験対象患者	58
10.1.	被験者の内訳	58
10.2.	治験実施計画書からの逸脱	61
11.	有効性の評価	61
11.1.	解析したデータセット	61
11.2.	人口統計学および他の基準値の特性	62
11.3.	治療の遵守状況	70
11.3.1.	投与期間および投与量	70

11.3.2.	服薬率	71
11.4.	有効性に関する成績および個別患者データ一覧表	72
11.4.1.	有効性の解析	72
11.4.2.	統計・解析上の論点	91
11.4.3.	個別反応データの作表	92
11.4.4.	薬剤の用量、薬物濃度およびそれらと反応との関係	92
11.4.5.	薬物－薬物および薬物－疾患の相互作用	92
11.4.6.	患者ごとの表示	92
11.4.7.	有効性の結論	93
12.	安全性の評価	95
12.1.	治験薬が投与された症例数、期間および用量	95
12.2.	有害事象	95
12.2.1.	有害事象の簡潔な要約	96
12.2.2.	有害事象の表示	97
12.2.3.	有害事象の分析	100
12.2.4.	患者ごとの有害事象の一覧表	108
12.3.	死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象	108
12.3.1.	死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象の一覧表	108
12.3.2.	死亡、その他の重篤な有害事象および他のいくつかの重要な有害事象の叙述	110
12.3.3.	死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象の分析および考察	110
12.4.	臨床検査値の評価	111
12.4.1.	患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表	111
12.4.2.	各臨床検査項目の評価	111
12.5.	バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目	134
12.6.	安全性の結論	137
13.	考察と全般的結論	138
14.	引用文献の一覧表	140

図目次

図 9.1-1	治験の概略	27
図 10.1-1	被験者の内訳	59
図 11.1-1	解析対象集団	61
図 11.4-1	SLICC/ACR damage index による臓器障害度の推移図	91
図 12.4-1	赤血球数 ($10^6/\mu\text{L}$) の推移	113

図 12.4-2	ヘモグロビン量 (g/dL) の推移	113
図 12.4-3	ヘマトクリット値 (%) の推移	114
図 12.4-4	血小板数 ($10^3/\mu\text{L}$) の推移	114
図 12.4-5	白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の推移	115
図 12.4-6	リンパ球 (%) の推移	115
図 12.4-7	単球 (%) の推移	116
図 12.4-8	好中球 (%) の推移	116
図 12.4-9	好塩基球 (%) の推移	117
図 12.4-10	好酸球 (%) の推移	117
図 12.4-11	アルブミン (g/dL) の推移	118
図 12.4-12	ALP (IU/L) の推移	118
図 12.4-13	ALT (IU/L) の推移	119
図 12.4-14	アミラーゼ (IU/L) の推移	119
図 12.4-15	AST (IU/L) の推移	120
図 12.4-16	血中 $\beta 2$ -マイクログロブリン (mg/L) の推移	120
図 12.4-17	血清クレアチニン (mg/dL) の推移	121
図 12.4-18	総ビリルビン (mg/dL) の推移	121
図 12.4-19	BNP (pg/mL) の推移	122
図 12.4-20	総蛋白 (g/dL) の推移	122
図 12.4-21	BUN (mg/dL) の推移	123
図 12.4-22	Ca (mg/dL) の推移	123
図 12.4-23	総コレステロール (mg/dL) の推移	124
図 12.4-24	CL (mEq/L) の推移	124
図 12.4-25	CRP (mg/dL) の推移	125
図 12.4-26	グリコアルブミン (%) の推移	125
図 12.4-27	γ -GTP (IU/L) の推移	126
図 12.4-28	血糖値 (mg/dL) の推移	126
図 12.4-29	血糖値 (mg/dL) (空腹時) の推移	127
図 12.4-30	HbA1C (%) の推移	127
図 12.4-31	K (mEq/L) の推移	128
図 12.4-32	KL6 (U/mL) の推移	128
図 12.4-33	LDH (IU/L) の推移	129
図 12.4-34	Mg (mg/dL) の推移	129
図 12.4-35	Na (mEq/L) の推移	130
図 12.4-36	中性脂肪 (mg/dL) の推移	130
図 12.4-37	尿酸 (mg/dL) の推移	131
図 12.4-38	NAG (IU/L) の推移	131

図 12.4-39 尿中 β 2-マイクログロブリン ($\mu\text{g/L}$) の推移.....	132
図 12.4-40 尿中クレアチニン (mg/dL) の推移.....	132
図 12.4-41 尿蛋白 (mg/dL) の推移.....	133
図 12.4-42 24 時間クレアチニンクリアランス (mL/min) の推移	133
図 12.5-1 拡張期血圧 (mmHg) の推移.....	135
図 12.5-2 収縮期血圧 (mmHg) の推移.....	135
図 12.5-3 脈拍数 (回/分) の推移.....	136
図 12.5-4 体温 ($^{\circ}\text{C}$) の推移.....	136

表目次

表 4.1-1 略語一覧	17
表 6.1-1 実施医療機関および自ら治験を実施する者 (治験責任医師)	21
表 9.4-1 神経障害性疼痛または末梢性感覚ニューロパシー発現患者の管理	34
表 9.5-1 観察・検査・調査スケジュール	42
表 9.5-2 観察・検査・調査日の許容範囲	43
表 9.5-3 Pretreatment Event および有害事象の程度	49
表 9.5-4 有害事象の因果関係	49
表 9.5-5 有害事象等の発現日	50
表 9.5-6 治験薬に関する処置	51
表 9.5-7 転帰	51
表 9.8-1 治験実施計画書の主な改訂内容	56
表 10.1-1 前観察期の脱落例および脱落理由	60
表 10.1-2 中止理由の内訳	60
表 11.2-1 人口統計学のおよび他の基準値の特性 (1)	64
表 11.2-2 人口統計学のおよび他の基準値の特性 (2) (要約統計量)	67
表 11.3-1 治験薬の投与期間 (日)	70
表 11.3-2 ボルテゾミブ投与量 (mg/m^2)	70
表 11.3-3 服薬率	71
表 11.4-1 投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化量 (主要評価項目)	73
表 11.4-2 投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化率 (主要評価項目)	73
表 11.4-3 投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化量 (LOCF) ...	73
表 11.4-4 投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化率 (LOCF) ...	73
表 11.4-5 投与 8 週、16 週および 24 週の抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化量 74	
表 11.4-6 投与 8 週、16 週および 24 週の抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化率 74	

表 11.4-7 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 C3 の投与開始前からの変化量.....	76
表 11.4-8 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 C3 の投与開始前からの変化率.....	76
表 11.4-9 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 C4 の投与開始前からの変化量.....	77
表 11.4-10 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 C4 の投与開始前からの変化率.....	77
表 11.4-11 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 CH50 の投与開始前からの変化量	78
表 11.4-12 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 CH50 の投与開始前からの変化率	78
表 11.4-13 投与 12 週、24 週における治療反応率	79
表 11.4-14 投与 12 週、24 週における SELENA-SLEDAI SLE Flare Index.....	83
表 11.4-15 投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量（プレドニゾロン換 算）の変化率.....	84
表 11.4-16 投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量がベースラインより 25%以上減量可能であった被験者の割合	84
表 11.4-17 治療反応率の持続時間	85
表 11.4-18 投与 0 週と 12 週・24 週における SELENA-SLEDAI Score の比較（ボルテゾ ミブ群）	86
表 11.4-19 投与 0 週と 12 週・24 週における SELENA-SLEDAI Score の比較（プラセボ 群）	86
表 11.4-20 2004 BILAG Index の投与 0 週と 12 週の比較（ボルテゾミブ群）	87
表 11.4-21 2004 BILAG Index 0 週と 24 週の比較（ボルテゾミブ群）	88
表 11.4-22 2004 BILAG Index 0 週と 12 週の比較（プラセボ群）	89
表 11.4-23 2004 BILAG Index 0 週と 24 週の比較（プラセボ群）	90
表 12.2-1 有害事象読替一覧.....	95
表 12.2-2 有害事象の要約.....	97
表 12.2-3 有害事象	98
表 12.2-4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧	101
表 12.2-5 重症度（CTCAE Grade）別有害事象	106
表 12.3-1 重篤な有害事象.....	109