

4. 略号および用語の定義一覧

4.1. 略号

表 4.1-1 略語一覧

略語	略さない記載（英語）	略さない記載（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group Index	—
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ポリペプチド
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNS	central nervous system	中枢神経系
CRO	Clinical Research Associate	開発業務受託機関
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
dsDNA	double strand DNA	二本鎖 DNA
ECG	electrocardiogram	心電図
EF	ejection fraction	駆出率
ER	endoplasmic reticulum	小胞体
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c	グリコヘモグロビン
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
ISN/RPS	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society	—
KL6	-	シアル酸糖鎖抗原
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward	—
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令 RNA
NAG	N-acetyl- β -D-glucosaminidase	β -D-N アセチルグルコサミニダーゼ
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse	有害事象共通用語基準

略語	略さない記載（英語）	略さない記載（日本語）
	Events	
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	米国糖化ヘモグロビン標準化プログラム
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NZB/W-F1	New Zealand black x New Zealand white F1	—
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PGA	physician's global assessment	—
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred term	基本語
PTE	pretreatment event	—
QOL	quality of life	生活の質
RNP	ribonucleoprotein	—
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard Deviation	標準偏差
SELENA-SLEDAI	Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index	—
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SLICC/ACR Damage Index	—	臓器障害度評価
SOC	System organ class	器官別大分類
SSA	Sjogren syndrome A	—
SSB	Sjogren syndrome B	—
ssDNA	single-stranded DNA	一本鎖 DNA
5HT ₃	5-hydroxytryptamine 3	5-ヒドロキシトリプタミン 3

5. 倫理

5.1. 治験審査委員会（IRB）

本治験の実施に先立ち、治験審査委員会が本治験の倫理的、科学的小よび医学的妥当性を審査し、治験実施計画書および関連文書（同意文書およびその他の説明文書等）が、治験審査委員会により文書にて承認された後に治験を開始した。

なお、1施設では「修正の上で承認」との審議結果に基づく修正が承認された後に本治験を実施した。説明文書および同意文書の記載の修正、追記する旨の指摘であった。

また、治験審査委員会は少なくとも1年に1回以上の頻度で本治験が適切に実施されているか否かを継続的に審査した。

治験実施計画書を付録 16.1.1.に添付した。また、各実施医療機関名、治験審査委員会開催日および治験審査委員会委員出席者一覧を付録 16.1.3.に添付した。

5.2. 治験の倫理的実施

5.2.1. GCP 等の遵守

本治験は、「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。

5.2.2. 被験者の個人情報保護に関する事項

すべての治験関係者は、被験者に係わる情報を適切に取り扱い、常にその個人情報を保護した。

5.3. 患者への情報および同意

治験責任医師または治験分担医師は、同意文書およびその他の説明文書を用いて患者に十分説明し、内容をよく理解したことを確認した上で、患者の自由意思による同意を文書にて得た。患者に治験の目的を伝える際には、患者に理解しやすい明確な言葉を使用した。同意文書には患者本人の署名・同意日を記入し、患者への説明を行った時点で、治験責任医師または治験分担医師は同意文書に自らの署名と説明日を記入した。また、治験協力者が補足的な説明を行い、当該治験協力者も同意文書に署名し、日付を記入した。

治験責任医師または治験分担医師は、同意文書原本および写しを当該医療機関の規定に従って保存し、同意説明に用いた文書一式とともに当該同意文書の写しを被験者に渡した。

治験責任医師または治験分担医師は、患者から同意を得た日付を症例報告書に記入した。

患者は、同意文書に署名した時点で治験の正式な被験者として参加したものとみなされたが、治験への参加はいつでも自由意思により撤回することが可能であった。被験者の文書による同意取得以前には、症例報告書の作成、その他治験において被験者に係わるいかなる手順も開始しなかった。

本治験への参加の継続について、被験者の意思に影響を与える可能性のある新たな情報が得られた場合には、治験責任医師または治験分担医師は、当該情報を速やかに被験者に伝え、治験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認した。この場合、当該情報が被験者に伝えられたことを文書に記録した。

被験者が治験に参加している間に、同意文書およびその他の説明文書が改訂された場合は、治験責任医師は、当該同意文書およびその他の説明文書を治験参加中のすべての被験者の再同意取得並びにこれから治験に参加する新たな被験者の同意取得に使用する前に、治験審査委員会に提出し、承認を得た。

本治験の説明文書には、ファーマコゲノミクス用の検体保存およびファーマコゲノミクスの検討についての説明も含めた。ファーマコゲノミクスに関する同意は、いつでも撤回できる旨明記し、同意を撤回した場合は、検体は被験者が特定される限りは廃棄される旨説明した。ファーマコゲノミクスに関する同意文書は、本治験への参加への同意文書とは別文書とし、ファーマコゲノミクスに関する同意を拒否した場合でも、治験への参加は可能であり、またファーマコゲノミクスに関する同意を撤回しても、治験への参加の継続は可能である旨説明した。本治験への参加に同意し、かつファーマコゲノミクスに関して同意した被験者について、ファーマコゲノミクス検討用検体の採取を行った。

6. 治験責任医師等および治験管理組織

本治験は以下に示す組織で実施した。なお、治験管理組織の変更経緯の詳細については変更一覧に記載した（付録 16.1.1.）。治験調整医師の署名を付録 16.1.5.に添付した。

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）

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）を表 6.1-1 に示す。また、治験分担医師・治験協力者リストを付録 16.1.4.に添付した。

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）

No.	実施医療機関	診療科名	治験責任 医師名	職名	所在地
1	国立大学法人東北大学 東北大学病院	血液・免疫科	石井 智徳	准教授	〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
2	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	田中 良哉	教授	〒807-8556 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1
3	長崎大学病院	リウマチ・膠原病内科	川上 純	教授	〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1

6.2. 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
住所：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
電話：022-717-7000

6.3. 治験調整事務局

国立大学法人東北大学 東北大学病院 血液・免疫科
佐藤 通治
住所：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
電話：022-717-7000

6.4. 治験薬販売元

ヤンセン ファーマ株式会社
住所：東京都千代田区西神田 3-5-2
電話：03-4411-7700

6.5. 効果安全性評価委員会

秋田大学 腎臓膠原病内科
准教授 小松田 敦

住所：秋田県秋田市広面字蓮沼 44-2
電話：018-833-1166

山形大学 腎臓膠原病内科

教授 今田 恒夫

住所：山形県山形市飯田西 2-2-2
電話：023-633-1122

福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科学講座

教授 渡辺 浩志

住所：福島県福島市光が丘 1 番地
電話：024-547-1216

6.6. データマネジメント

東北大学病院臨床試験データセンター

データマネジメント担当者 鈴木 貴世、佐々木 優香

住所：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
電話：022-717-7137

6.7. 統計解析

東北大学病院臨床試験データセンター

統計解析責任者 山口 拓洋

住所：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
電話：022-717-7137

6.8. 治験薬割付

東北大学病院臨床試験データセンター

割付責任者 山口 拓洋

住所：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
電話：022-717-7137

6.9. 開発業務受託機関（CRO）等業務支援機関

6.9.1. 開発業務受託機関

株式会社E P S アソシエイト

株式会社E P S アソシエイト内プロジェクト責任者 埋橋 哲郎

〒162-0822 東京都新宿区下宮比町 2-23 つるやビル 3F

電話：03-3868-5268、FAX：03-3868-5270

6.9.1.1. モニタリング

株式会社EPSアソシエイト

モニタリング責任者 福本 亮子

モニタリング担当者 林 崇博、長江 大地

〒162-0822 東京都新宿区下宮比町 2-23 つるやビル 3F

電話：03-3868-5268、FAX：03-3868-5270

6.9.1.2. 監査

株式会社EPSアソシエイト

監査責任者 谷崎 和也

監査担当者 杉原 聡、堀田 敦子、飯尾 まみえ

〒162-0822 東京都新宿区下宮比町 2-23 つるやビル 3F

電話：03-3868-5192、FAX：03-3868-7201

6.9.2. 検査業務受託機関

株式会社エスアールエル・メディサーチ

〒163-1310 東京都新宿区西新宿 6-5-1 新宿アイランドタワー10F

電話：03-5324-2602

6.9.2.1. 臨床検査測定機関

株式会社エスアールエル

〒163-0409 東京都新宿区西新宿二丁目 1 番 1 号 新宿三井ビルディング

電話：03-6279-0900

7. 緒言

7.1. 疫学、病態、診断と臨床症状

膠原病 (collagen disease) は、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が、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、ストレス等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) が起こり臓器障害がもたらされる¹⁾。膠原病の代表的疾患である全身性エリテマトーデス (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)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 56,000 件前後で、1,000 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、日光過敏等の皮膚病変、口腔潰瘍等の粘膜病変、関節炎等に加え、溶血性貧血、免疫性血小板減少症等の血液異常、さらに漿膜炎、腎臓、中枢神経、肺、心、腸、膀胱、末梢神経、膵臓、眼等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⁴⁾が、例え発熱等の全身症状、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剤を中心とした免疫抑制療法が行われるが、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 の診断は米国リウマチ学会 (ACR) による SLE 分類基準⁵⁾を参考に行われるが、その病態生理は、抗 dsDNA 抗体を代表とする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等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。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上で重要とされている^{6),7)}。

7.2. 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 20~30 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ホルモン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ホルモン剤のみでは病勢をコントロールすることが難しく、またステロイドホルモン剤が有効であっても一定量以下に減量することができ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ことが可能であり 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),11)}。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、ステロイドホルモン剤等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。さらに、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、さらにステロイドホルモン剤の必要量を大きく減らすこと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パルス療法、経口アザチオプリン、ミゾリビン、タクロリムス療法が積極的に広く行われているがすべての症例で目的を達する事ができていない。

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

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できていない。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ホ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^{12),13)}。

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。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、細胞の増殖および生存経路の阻害、アポトーシスの誘導並びに細胞接着、運動および血管新生に不可欠な遺伝子発現の抑制等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、成長因子およ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」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/秒で合成するといわれ、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¹⁴⁾。加えて Cenci ら¹⁵⁾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・除去という観点で 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、Neubert ら¹⁶⁾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) に対し、ボルテゾミブを投与した結果、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を発現するマウスも認められなくなることを報告した。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。一方、実際の SLE 患者に対するボルテゾミブ使用の臨床研究はまだない。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こった抗 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^{17),18),19),20),21)}。また一例報告ではあるが骨髄腫に合併した SLE に対する症例報告がありボルテゾミブの SLE に対する有効性が示されている²²⁾。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が示されていることから、同様の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のに十分であると考えられる。

前段で述べたように SLE においては、ステロイドホルモン剤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ホルモン剤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、こうした難治性 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本治験を計画した。

8. 治験の目的

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 (SLE) 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。

9. 治験の計画

9.1. 治験の全般的デザインおよび計画

9.1.1. 検討した治療法（プロトコル治療）

本治験は、ステロイドホルモン剤の減量が困難な難治性全身性エリテマトーデス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にて実施した。

治験の概略を図 9.1-1 に示した。

治験薬投与 14 日前～7 日前に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。登録された被験者について、ボルテゾミブを投与する A 群とプラセボを投与する B 群に 1 対 1 の割合で無作為割付した。割付時に被験者を抗 dsDNA 抗体価（13 IU/mL 以上 40 IU/mL 未満と 40 IU/mL 以上）と実施医療機関を割付要因として、A 群または B 群に 1 : 1 の割合で最小化法にて割り付けた。2 つの投与群に対し、盲検化した治験薬を、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。繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与する等同一注射部位を避けた。

なお、被験者の安全確保のため、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。

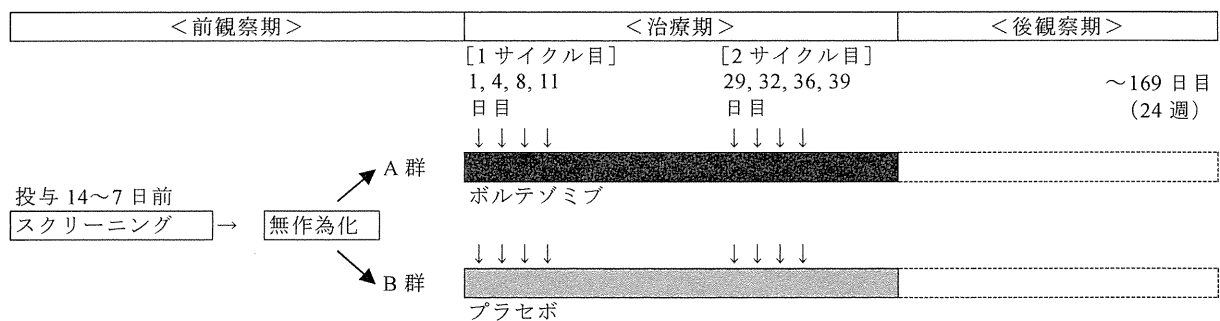


図 9.1-1 治験の概略

9.1.2. 検討した患者母集団および計画された症例数

1) 検討した患者母集団

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

2) 目標被験者数

計 14 例（各群 7 例）

9.1.3. 盲検化の水準と手法

二重盲検法

9.1.4. 対照の種類および試験の構成

プラセボ対照、並行群間試験

9.1.5. 治療への割付

治験責任医師は、同意を取得した被験者について、症例仮登録実施後、スクリーニングを実施し、本治験参加の適格性を満たす被験者について症例本登録を行った。登録された被験者について、A 群（ボルテゾミブ群）または B 群（プラセボ群）に 1 : 1 の割合で無作為割付した。割付は抗 dsDNA 抗体価（13 IU/mL 以上 40 IU/mL 未満と、40 IU/mL 以上）と実施医療機関を割付因子とし、A 群または B 群に 1 : 1 の割合で最小化法にて割り付けた。

9.1.6. 治験期間の順序と長さ

治験の概略を図 9.1-1 に示した。

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

9.1.7. 設置した各種委員会

効果安全性評価委員会を設置した。

本治験期間中、効果安全性評価委員会は 1 回開催された。被験者の 1 例（被験者識別コード 001-11）に未知の重篤な有害事象（血栓性微小血管障害）が発現したため、効果安全性評価委員会が開催された。検討の結果、「本疾患ではステロイド抵抗性または減量困難な病態が存在することを考えると本治験は重要であり、継続評価が妥当である。本事象は、高血圧やシクロスポリンによる血管内皮障害によるものである可能性もあるが、治験薬との因果関係は否定できないため、慎重なモニタリングを要すると考える。」とし、治験の継続が勧告された。

9.1.8. 中間解析

本治験では、中間解析は実施しなかった。

9.2. 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

【プロトコル治療の設定根拠】

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ことで 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おり、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。

9.3. 治験対象母集団の選択

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 患者を対象とした。

9.3.1. 選択基準

以下の条件 1)~7)をすべて満たす患者とした。

- 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
- 3) 1 日あたりプレドニゾン換算 10 mg 以上のステロイドホルモン剤を 6 ヶ月以上継続して使用している患者
- 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 ヶ月の治療を行った既往のある患者を指す。
- 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
- 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] 13 IU/mL 以上）患者
- 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

9.3.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は除外した。なお、下線部に該当する基準の確認については、スクリーニング時より前の投与開始前 4 週（28 日）以内に実施された検査結果も勘案して臨床的に判断した。

- 1) 過去にボルテゾミブが投与された患者
- 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
- 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）
- 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
- 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
- 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。
- 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 30 mL/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。
- 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（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
- 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 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
- 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
- 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
- 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ハ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

9.3.3. 患者の治療または評価の打ち切り

9.3.3.1. 各被験者の治験の中止

以下の項目のいずれかに該当する場合、治療期中の場合は速やかに治験薬の投与を中止するとともに、当該被験者における治験を中止した。なお、治験責任医師は、治験を中止した場合、重篤な有害事象の報告手順と同様の手順で、治験調整医師および他の治験責任医師に報告した。また、治験を中止した被験者について、表 9.5-1 に規定する観察・検査・調査を実施した。

なお、治験を中止した被験者が、保存しているファーマコゲノミクス検討用検体の廃棄を希望した場合には、9.5.2.2.項に従うこととした。

- 1) 同意取得後、被験者から本試験参加に対する同意撤回の申し出があった場合
- 2) 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る場合
- 3) 有害事象が出現し、治験の継続が不可能と判断される場合。なお、血球数、AST、ALT、血清クレアチニン、空腹時血糖または食後血糖あるいは HbA1c、尿中 NAG について、以下の基準に該当し、治験責任医師または治験分担医師が治験薬の投与継続不可能と判断した場合には投与を中止した。
 - ・ 血清クレアチニン：投与開始時と比べて 0.3 mg/dL 以上の上昇が持続する場合
 - ・ 血糖値および HbA1c：空腹時血糖が 110 mg/dL または食後血糖が 200 mg/dL 以上あるいは HbA1c が 6.3% 以上（NGSP）の値が持続する場合
 - ・ 尿中 NAG：投与開始時と比べて 2 倍以上の上昇が持続する場合
 - ・ AST、ALT のいずれかが実施医療機関基準値の 5 倍を超えた場合
 - ・ Grade 3 以上の好中球減少症、血小板数 < 30,000 / μ L が 2 週間以上持続した場合
 - ・ 血小板数が 10,000 / μ L 以下の場合
 - ・ その他、9.4.1.2.項で規定している投与中止の基準に該当する場合
- 4) 治験薬の効果が期待できず無効と判断され、SLE の活動性が制御できず原病悪化による臓器障害の新たな出現、悪化のため治験の継続が不可能と判断される場合
- 5) 被験者の病態が著しく悪化し生命の危険が生じた場合

- 6) 被験者の妊娠が判明した場合
- 7) 治験開始後、対象から除外すべき条件が判明した場合
- 8) 効果安全性評価委員会が中止を提言し、治験調整医師および治験責任医師全員が当該被験者の治験薬投与中止の妥当性を認めた場合
- 9) 治験審査委員会が当該被験者の治験薬投与継続を不適と判断した場合
- 10) その他、治験責任医師または治験分担医師が治験薬の投与継続を不相当と判断した場合

9.4. 治療法

9.4.1. 治療法

盲検化した治験薬（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。繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与する等同一注射部位を避けた。

なお、被験者の安全確保のため、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。

9.4.1.1. 1 回あたりの治験薬の用量

A 群は 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/m²、B 群はこれに相当する量の日局生理食塩液を皮下投与した。

体表面積の計算式：体表面積（m²）＝体重（kg）^{0.425}×身長（cm）^{0.725}×0.007184

（※小数点以下第 3 位を四捨五入し、小数点以下第 2 位まで算出）

9.4.1.2. 用量・スケジュール変更基準

- 1) 投与の延期（有害事象または Pretreatment Event [PTE] 発現時以外）
各投与日は、規定の投与日の 2 日後まで延期可能とした。
- 2) 有害事象または PTE（ボルテゾミブに関連する神経障害性疼痛および末梢性感覚ニューロパシー以外）発現時の用量調節
 - (1) 各サイクルの投与前
各サイクルの投与前（1 サイクル目：投与 1 日目、2 サイクル目：投与 29 日目）に、有害事象または PTE（9.5.1.4.1 項にて定義；以下、有害事象等）の評価を行い関連する有害事象等（既存の有害事象等の悪化または発現）が認められた場合には、以下のとおり管理した。ただし、ボルテゾミブに関連する神経障害性疼痛および末梢性感覚ニューロパシー発現時は、本項 3) の規定に従った。
 - a) 発熱を伴う Grade 3（NCI-CTCAE version 4.0、以下同様）以上の好中球減少症、5 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 < 30,000 /μL、または治験責任医

師または治験分担医師によりボルテゾミブに関連があると判定された Grade 3 以上の好中球減少症および血小板減少症以外の毒性の発現がみられた場合は、投与を延期した。

- ・ 好中球減少症および血小板減少症以外の毒性については、Grade 2 以下に回復するまで最長 2 週間、ボルテゾミブの投与を延期した。
 - ・ 好中球減少症および血小板減少症については、ANC \geq 750 / μ L、血小板数 \geq 30,000 / μ L に回復するまで最長 2 週間、ボルテゾミブの投与を延期した。
- b) ボルテゾミブの投与を延期しても上記毒性の回復が認められない場合は、治験薬の投与を中止した。
- c) 上記毒性の回復が認められた場合は、以下のとおり、約 25%減量してボルテゾミブの投与を再開した：
- ・ 延期前に 1.3 mg/m² の投与を受けていた場合は 1.0 mg/m² に減量した。
 - ・ 前回の減量後に 1.0 mg/m² の投与を受けていた場合は 0.7 mg/m² に減量した。
 - ・ 前回の減量後に 0.7 mg/m² の投与を受けていた場合はボルテゾミブの投与を中止した。0.7 mg/m² 未満への減量は認めなかった。

上記有害事象等による減量後、ボルテゾミブの再増量は認めなかった。

(2) 各サイクル中

各サイクル中のボルテゾミブ投与日（各サイクルの 1 日目を除く、すなわち 1 サイクル目：投与 4、8、11 日目、2 サイクル目：投与 32、36、39 日目）の血液学的検査の結果は以下の基準を満たしていなければならないこととした。：

- ・ 血小板数 \geq 30,000 / μ L
- ・ ANC \geq 750 / μ L

上記基準を満たしていない場合は、ボルテゾミブの投与を最長 2 日間延期した。2 日間を超える延期を要する場合はその投与をスキップし、当該サイクル内でスキップした分の投与は行わなかった。ボルテゾミブについては、Grade を問わずリンパ球減少症によるサイクルの延期や治験薬の投与中止の必要はなかった。

3) ボルテゾミブに関連する神経障害性疼痛または末梢性感覚ニューロパシー発現時の用量調節

ボルテゾミブに関連する神経障害性疼痛または末梢性感覚ニューロパシーを発現した患者は、表 9.4-1 に従い管理した。神経障害性疼痛または末梢性感覚ニューロパシーによる減量後の再増量および投与スケジュールを元に戻すことは不可とした。

表 9.4-1 に従い、例えば、Grade 2 の末梢性感覚ニューロパシー（知覚変化または知覚異常による機能障害はあるが、日常生活には支障がない）と Grade 1 の神経障害性疼痛（機能障害のない軽度の疼痛）がみられた患者では、ボルテゾミブの用量を 1 段階減量した。

なお、投与延期については、最長 2 週間延期しても毒性が Grade 1 以下に回復しなかった場合、投与中止とした。

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

		末梢性感覚ニューロパシー					
		0	1	2	3	4	
		正常	症状がない；深部 腱反射消失または 知覚異常（疼きを含 む）があるが機 能障害はない	知覚変化または知 覚異常（疼きを含 む）による機能障 害はあるが、日常 生活に支障がない	日常生活に支障が ある知覚変化また は知覚異常	活動不能/ 動作不能	
神 経 障 害 性 疼 痛	0	なし	措置なし	措置なし	1段階減量	投与延期； 2段階減量； 投与スケジュール 変更	ボルテゾミブ 投与中止
	1	機能障害のない軽 度の疼痛	措置なし	措置なし	1段階減量	投与延期； 2段階減量； 投与スケジュール 変更	ボルテゾミブ 投与中止
	2	中等度の疼痛；疼痛 または鎮痛薬使用 による機能障害は あるが、日常生活に 支障がない	1段階減量	2段階減量	投与延期； 2段階減量	投与延期； 2段階減量； 投与スケジュール 変更	ボルテゾミブ 投与中止
	3	高度の疼痛；疼痛ま たは鎮痛薬使用に より日常生活に支 障がある	投与延期； 2段階減量； 投与スケジュール 変更	投与延期； 2段階減量； 投与スケジュール 変更	投与延期； 2段階減量； 投与スケジュール 変更	ボルテゾミブ 投与中止	ボルテゾミブ 投与中止
	4	活動不能/動作不能	ボルテゾミブ 投与中止	ボルテゾミブ 投与中止	ボルテゾミブ 投与中止	ボルテゾミブ 投与中止	ボルテゾミブ 投与中止

投与延期=毒性が Grade 1 以下に回復するまでボルテゾミブの投与を最長 2 週間延期。

投与スケジュール変更=ボルテゾミブの週 2 回投与（1、4、8、11 日目投与）から週 1 回投与（1、8 日目投与）に投与スケジュールを変更した。

1 段階減量、2 段階減量=ボルテゾミブ 1.3 mg/m² の投与を受けている患者については、「1 段階減量」はボルテゾミブ 1 mg/m² への減量を意味し、「2 段階減量」はボルテゾミブ 0.7 mg/m² への減量（表に示されている場合は投与スケジュールも変更）を意味する。ボルテゾミブ 1 mg/m² の投与を受けている患者については、「1 段階減量」はボルテゾミブ 0.7 mg/m² への減量を意味し、「2 段階減量」はボルテゾミブ 0.7 mg/m² への減量に加えて必ず投与スケジュールの変更を行わなければならないことを意味する。ボルテゾミブ 0.7 mg/m² の投与を受けている患者については、「1 段階減量」および「2 段階減量」ともに投与スケジュールの変更を行わなければならないことを意味する。

9.4.2. 治験薬の同定

9.4.2.1. 治験薬

1) 治験薬

本治験では、被験薬としてボルテゾミブを日局生理食塩液に溶解した注射液、対照薬としてプラセボである日局生理食塩液を用いた。

治験薬の調製については、9.4.2.4.項に記載した。

2) 治験薬コード名

JNJ-26866138

3) 被験薬

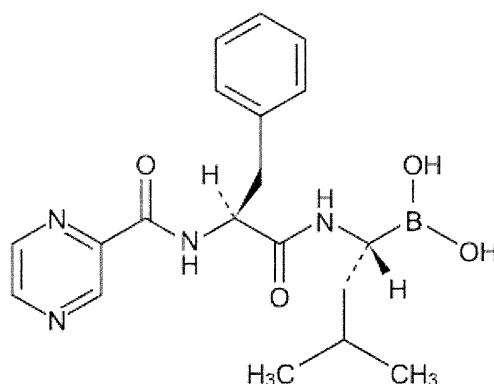
一般名：ボルテゾミブ (bortezomib) (JAN)

化学名：{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido) propanamido] butyl} boronic acid

分子式：C₁₉H₂₅BN₄O₄

分子量：384.24

化学構造式：



4) 包装、剤型および含量

被験薬に用いる製剤：注射用ボルテゾミブ（ベルケイド®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）

包装：1箱1バイアル

色・性状：白色～微黄白色の塊または粉末

pH：4.0～7.0（1バイアルを日局生理食塩液 1.2 mL に溶解したとき）

5) 保存条件

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）

9.4.2.2. 被験薬の提供

被験薬として用いる注射用ボルテゾミブは、ヤンセンファーマ株式会社の市販薬を治験調整医師が市場から購入し、各実施医療機関に提供した。

9.4.2.3. 治験薬の管理

各実施医療機関において、当該実施医療機関の長が指名した治験薬管理者は、治験調整医師が別途作成した「治験薬の管理に関する手順書」および当該実施医療機関の標準業務手順書に従い、治験薬の保管・管理、処分および治験薬に係わる記録の作成・保存を行った。

9.4.2.4. 治験薬の調製

被 験 薬：注射用ボルテゾミブ 1 バイアルを日局生理食塩液 1.2 mL に溶解した注射液
プラセボ：日局生理食塩液

非盲検の治験薬調製担当者（非盲検の薬剤師またはあらかじめ指名された者）が治験薬の注射液またはプラセボの調製を行った。

調製後、非盲検の治験薬調製担当者は、二重盲検下にある治験責任医師および治験分担医師並びに被験者に、実薬かプラセボか分からない状態で薬剤を提供した。なお、薬剤提供時には、治験薬の管理に求められる情報も付与し、詳細な調製および払い出し手順については「治験薬の管理に関する手順書」に従った。

9.4.3. 治療群への患者の割付方法

9.4.3.1. 症例登録と割付

治験責任医師または治験分担医師は、同意を取得した被験者に対し、スクリーニングを含むすべての治験に関する手順を実施する前に被験者識別コードを付与し、治験責任医師は当該実施医療機関において同意を取得した被験者について、症例仮登録を行った。登録情報に不備がない限り、インターネットを介し仮登録後、即時に自動的に症例登録番号が発行され、その後、仮登録した被験者について、スクリーニング名簿を作成し、管理した。

仮登録後、スクリーニングを実施し、本治験参加の適格性を満たす被験者について、別に定める登録手順に従い、Web 上より症例本登録を行った。また、適格性が確認された被験者については、抗 dsDNA 抗体価（13 IU/mL 以上 40 IU/mL 未満と、40 IU/mL 以上）と実施医療機関を割付要因とし、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た。

なお、症例登録時には、個人を特定するためのカルテ ID 番号や被験者略名（イニシャル）の入力は行わず、「性別、生年月日、被験者識別番号等」の最小限の被験者情報で登録を行った。以後の情報のやりとりは、発行された症例登録番号で実施し、被験者の個人情報第三者に漏れることのないようプライバシーの保護に努めた。