

### 治験実施計画書の改訂記録

版数	作成（改訂）年月日
第 1.0 版	[年] 年 [月] 月 [日] 日

#### 機密情報に関する注意

本治験実施計画書は、機密情報であり、本治験に参加する治験実施医療機関、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験審査委員会、効果安全性評価委員会、データセンター、治験薬提供者等の試験関係者に対して提供されるものです。本治験実施計画書は、被験者に対して本治験の内容を説明する場合を除き、主任研究者、副主任研究者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示または本試験の目的以外に利用することはできません。

## 目 次

0. 概要	24
0.1 シェーマ	24
0.2 目的	25
0.3 治験の相	25
0.4 治験デザイン	25
0.5 適格規準	25
0.6 目標症例数	26
0.7 期間	27
0.8 評価項目	27
1. 目的	28
2. 背景と根拠	28
2.1 対象疾患と現在の治療	28
2.2 対象集団、治験薬選択の根拠	29
2.3 エンドポイントの設定根拠	31
3. 薬物情報	32
3.1 治験薬提供者	32
3.2 治験薬コード	32
3.3 一般名	32
3.4 構造式又は示性式	32
3.5 分子式及び分子量	32
3.6 化学名（命名法）	32
3.7 製剤の組成	33
3.8 治験薬の管理	33
4. 診断基準と病期・病型分類	34
4.1 診断基準	34
4.2 病型分類	34
4.3 病期分類（Ann Arbor 分類）	35
4.4 再発と再燃の定義	36
4.5 Performance status (PS)	36
5. 適格基準	36
5.1 選択基準	36
5.2 除外基準	37
6. 登録	38
6.1 被験者への説明と同意取得	38
6.2 症例登録の手順	39

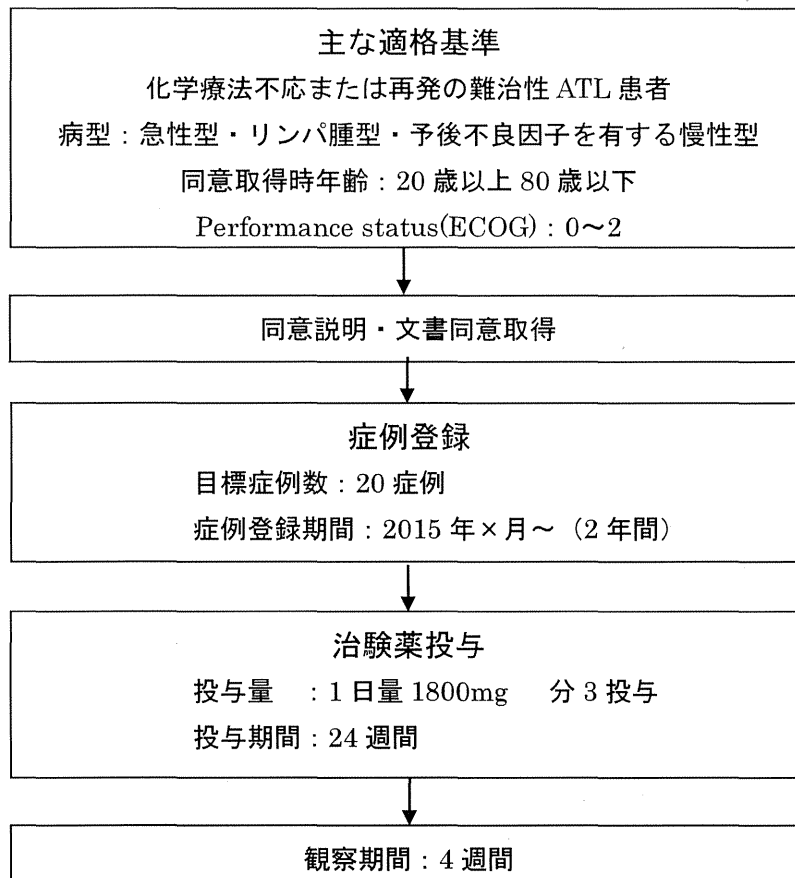
7.	治療計画	40
7.1	治験薬の用法・用量および投与期間	40
7.2	用量・スケジュール変更基準	40
7.3	治験薬投与の中止基準	41
7.4	併用薬剤	42
7.5	後治療	42
8.	有害事象の評価・報告	42
8.1	有害事象および副作用の定義	42
8.2	有害事象の評価と報告	44
8.3	予期される有害事象	44
8.4	有害事象の緊急報告と対応	46
9.	観察・検査・報告項目とスケジュール	47
9.1	治験期間	47
9.2	登録前の検査・観察・調査項目	47
9.3	治験薬投与前日または当日の検査・観察・調査項目	48
9.4	投与開始後 8 日目の検査・観察・調査項目	49
9.5	投与開始後 15 日目の検査・観察・調査項目	49
9.6	投与開始後 22 日目の検査・観察・調査項目	50
9.7	投与開始後 29 日目の検査・観察・調査項目	50
9.8	投与開始後 43 日目の検査・観察・調査項目	51
9.9	投与開始後 57 日目の検査・観察・調査項目	52
9.10	投与開始後 85 日目の検査・観察・調査項目	52
9.11	投与開始後 113 日後の検査・観察・調査項目	53
9.12	投与開始後 141 日後の検査・観察・調査項目	54
9.13	治療終了 28 日後の検査・観察・調査項目	55
9.14	治験薬投与中止時の検査・観察・調査項目	56
9.15	研究カレンダー	57
10.	目標症例数と治験期間	58
10.1	目標症例数	58
10.2	治験期間	58
11.	エンドポイントの定義	58
11.1	主要エンドポイント	58
11.2	副次エンドポイント	58
11.3	抗腫瘍効果判定の方法	59
12.	統計学的考察	67
12.1	目標症例数の設定根拠	67

12.2	<u>解析対象集団</u> .....	67
12.3	<u>データの取扱い</u> .....	67
12.4	<u>統計項目・方法</u> .....	68
12.5	<u>中間解析</u> .....	69
13.	<u>データの取扱いと記録の保存症例報告書の記入と提出</u> .....	69
14.	<u>原試料等の直接閲覧</u> .....	69
15.	<u>品質管理・保証</u> .....	70
15.1	<u>原資料の直接閲覧の保証</u> .....	70
15.2	<u>中央判定委員会</u> .....	70
15.3	<u>効果安全性評価委員会</u> .....	70
16.	<u>倫理的事項</u> .....	70
16.1	<u>遵守すべき諸規則</u> .....	70
16.2	<u>説明文書・同意文書の作成と改訂</u> .....	71
16.3	<u>説明と同意（インフォームド・コンセント）</u> .....	71
16.4	<u>個人情報とプライバシーの保護</u> .....	71
17.	<u>治験の費用負担</u> .....	72
17.1	<u>資金源および財政上の関係</u> .....	72
17.2	<u>治験に関する費用と被験者負担について</u> .....	72
17.3	<u>健康被害に対する補償について</u> .....	72
18.	<u>治験実施計画書の逸脱・承認・変更・改訂</u> .....	72
18.1	<u>治験実施計画書および指針等からの逸脱</u> .....	72
18.2	<u>治験実施計画書の承認</u> .....	72
18.3	<u>治験実施計画書の改訂</u> .....	73
18.4	<u>治験実施計画書の逸脱または変更</u> .....	73
19.	<u>治験の終了と早期中止・中断</u> .....	73
19.1	<u>治験の終了</u> .....	73
19.2	<u>治験の早期中止・中断</u> .....	73
20.	<u>記録の保存</u> .....	74
20.1	<u>治験責任医師、治験調整医師、実施医療機関及び治験審査委員会</u> .....	74
20.2	<u>治験薬提供者</u> .....	74
21.	<u>研究成果の帰属と結果の公表</u> .....	74
21.1	<u>研究結果の帰属</u> .....	74
21.2	<u>結果の公表</u> .....	74
22.	<u>研究組織</u> .....	74
23.	<u>文献</u> .....	78
24.	<u>別紙</u> .....	79

略号一覧

略号	定義
Alb	Albumin (アルブミン)
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (Glutamic oxaloacetic transaminase)
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (Glutamic pyruvic transaminase)
ATL	Adult T cell Leukemia (成人 T 細胞白血病)
AZT	Azidothymidine (アジドチミジン (ジドブジン))
BUN	Blood urea nitrogen (血中尿素窒素)
CHOP	C : Cyclophosphamide (シクロフォスファミド) H : Hydroxydaunorubicin (ヒドロキシダウノルビシン) O : Oncovin (オンコビン) P : Prednisolone (プレドニゾロン)
Cmax	Maximum drug concentration (最高血漿又は血清中薬物濃度)
DLT	Dose-limiting toxicity (用量制限毒性)
HBc	Hepatitis B core (B 型肝炎ウイルスコア蛋白)
HBs	Hepatitis B surface (B 型肝炎ウイルス表面蛋白)
HBV-DNA	B 型肝炎ウイルス遺伝子 : DNA
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$ (インターフェロン $\alpha$ )
LDH	Lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
LSG15	Lymphoma Study Group の VCAP+AMP+VECP 療法 VCAP : Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide Hydrate, Doxorubicin Hydrochloride, Prednisolone AMP : Doxorubicin Hydrochloride, Ranimustine, Prednisolone VECP : Vindesine Sulfate, Etoposide, Carboplatin, Prednisolone
MST	Median survival time (生存期間中央値)
TDP1	Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (チロシル-DNA ホスホジエステラーゼ 1)
NRTI	Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitor (核酸系逆転写酵素阻害薬)

- ・ 概要
- シェーマ



➤ **目的**

再発もしくは治療抵抗性の急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型の成人 T 細胞白血病(ATL)に対するサルベージ療法として、核酸系逆転写酵素剤アバカビル(ABC)の有効性と安全性を検討する。

➤ **治験の相**

第Ⅱ相

➤ **治験デザイン**

多施設共同非対照非盲検試験

➤ **適格規準**

◇ **選択基準**

- 1) 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患者
- 2) 抗 HTLV-1 抗体が陽性である患者
- 3) ATL の病型分類にて、急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型いずれかの患者
- 4) 少なくとも 1 つの評価可能病変（末梢血、皮膚病変を含む）を有する患者
- 5) 1 レジメン以上の標準的な化学療法をおこない、完全寛解もしくは部分寛解に至らない治療抵抗性、不確定完全寛解もしくは完全寛解後の再発、もしくは部分寛解に到達した後に再燃した患者
- 6) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の患者
- 7) Performance status(ECOG) : 0~2 である患者
- 8) ATL の治療の最終施行日から治験薬初回投与予定日まで 4 週間（28 日）以上経過している患者
- 9) 以下の臓器機能を有する患者。（登録前 4 週間以内の最新の検査）が保持されている患者
  - ① 好中球 ; 1000/ $\mu$ l 以上（ATL 細胞の臓器浸潤による場合は規定しない）
  - ② 血小板 ; 5.0x10<sup>4</sup>/ $\mu$ l 以上（ATL 細胞の臓器浸潤による場合は規定しない）
  - ③ AST, ALT ; 施設正常上限値の 3.0 倍以下
  - ④ 総ビリルビン ; 施設正常上限値の 1.5 倍以下
  - ⑤ クレアチニンクリアランス ;  $\geq$ 30ml/min 以上（Cockcroft & Gault の式を用いて算出する）
  - ⑥ 左心駆出率 ; 50%以上
  - ⑦ PaO<sub>2</sub> 60mmHg 以上あるいは SpO<sub>2</sub> 90%以上.

- 10) 3 カ月以上の生存期間が期待できる患者
- 11) 本治験の内容について所定の同意文書及びその他の説明文書を用いて十分に説明を受け、本人の自由意思により本治験参加に文書で同意する患者

◇ 除外規準

- 1) ATL に対してアバカビルによる治療を受けたことがある患者
- 2) 妊婦あるいは授乳婦。妊娠している可能性がある女性、又は妊娠する可能性がある女性で治療薬投与期間中及び治療終了後 3 カ月間、適切な避妊法を使用できない又は使用する意思がない患者
- 3) 活動性の同時性重複癌あるいは無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する患者（皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌、局所治療により治癒と判断される上皮内癌 Carcinoma in situ、粘膜内癌相当の病変は含まない）。
- 4) 精神病または精神症状を合併しており、本治験への参加が困難と判断される患者
- 5) 自家もしくは同種造血細胞移植を受けた患者
- 6) 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
- 7) HBs 抗原陽性又は HBs 抗体もしくは HBc 抗体が陽性で HBV-DNA が検出された患者
- 8) 抗 HIV 抗体が陽性の患者
- 9) 抗生剤や抗真菌剤でコントロールできない活動性の感染症を有する患者
- 10) 重篤な薬剤過敏症を有する患者。もしくは治験薬に対して過敏症の既往を有する患者
- 11) 他の治験・臨床試験に参加している、もしくは同意取得前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けている患者
- 12) 治験開始前 4 週間以内に放射線療法を受けている患者
- 13) 以下のいずれかの合併症を有する。
  - ・慢性うっ血性心不全：New York Heart Association (NYHA)による ClassIII及びIV
  - ・不安定狭心症、重篤な心室性不整脈、ステント留置、同意取得前 6 カ月以内の心筋梗塞の既往
  - ・コントロール不良の高血圧
  - ・コントロール不良の糖尿病
- 14) その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験を安全に実施するのに不相当と判断した患者

➤ 目標症例数

20 症例



➤ **期間**

症例登録期間：2015年×月×日～2016年×月×日（2年間）

治験実施期間：2015年×月×日～2017年×月×日

➤ **評価項目**

主要評価項目：奏効割合

副次評価項目：全生存期間、治療成功期間、疾患制御割合、

有害事象の発現頻度と程度、病型別の奏効割合

## ・ 目的

再発もしくは治療抵抗性の急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型の成人 T 細胞白血病(ATL)に対するサルベージ療法として、核酸系逆転写酵素剤アバカビル(ABC)の有効性と安全性を検討する。

主要エンドポイント：奏効割合

副次エンドポイント：全生存期間、治療成功期間、疾患制御割合、

有害事象の発現頻度と程度、病型別の奏効割合

## ・ 背景と根拠

### ➤ 対象疾患と現在の治療

#### ◇ 対象疾患について

成人 T 細胞白血病 (ATL) は、1977 年に京都大学の内山、高月らによって最初に報告された疾患概念である。1. 1 ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1:human T cell leukemia virus type I)によって惹き起こされ、その感染経路は、主に母親から子供への母乳を介した母子感染である。HTLV-1 の感染は、ウイルスの遺伝子がヒトの細胞の中の染色体の中に組み込まれることによって起こり、一度組み込まれた遺伝子は、抜け落ちることなくその細胞の中に受け継がれる。

HTLV-1 キャリアは推定で 108 万人、年間発症数は約 1200 人である。ATL 発症は、40 歳を越えるまではほとんどないが、40 歳を過ぎると年間キャリア 1,000 人に 1 人の割合で発症する。HTLV-1 キャリアが生涯で ATL を発症する確率は、約 5%である<sup>2</sup>。主として九州・沖縄地方に多いとされていたが、人口の移動の影響もあり、人口が多い首都圏や関西圏でキャリアの増加が報告されている。また、人口の高齢化によって、ATL の発症数も増加している。特徴的な症状として、リンパ節腫脹、肝臓・脾臓の腫れ、皮膚病変、中枢神経浸潤などがある。強い免疫不全を示すため感染症にかかりやすく、高頻度で日和見感染症を伴う。また、ATL 細胞は、化学療法にしばしば抵抗性を示し、再発率も非常に高いことも知られている。

#### ◇ 現在の治療

ATL には、急性型、リンパ腫型、慢性型 (予後不良因子：高 BUN、高 LDH、低 Alb の有無)、くすぶり型があり、その診断は臨床像、血液像、抗 HTLV-1 抗体検査などを組み合わせで行われる。くすぶり型と予後不良因子がない慢性型は indolent ATL と呼ばれ、悪性度が低いいため急性転化するまでは経過観察となる。一方、急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型は aggressive ATL と呼ばれ、悪性度が高いため化学療法の適応となる。多剤併用化学療法 (CHOP 療法と LSG15 療法等) が中心に実施されており、中でも優れた

治療が、従来の LSG15 を改良した mLSG15 (modified LSG15: VCAP/AMP/VECP 療法) である。日本臨床腫瘍グループ(JCOG: Japan Clinical Oncology Group)が実施した臨床試験 (JCOG9801) において、mLSG15 が完全寛解率: 40%、3 年生存率 24%が得られたが、骨髄抑制などの毒性も強く、未だ十分な治療法とは言えない<sup>3,4</sup>。唯一根治を期待できる治療法として、造血幹細胞移植術が存在するが<sup>5</sup>、造血幹細胞移植も行われているが、患者年齢やドナーソース等の観点から全ての患者はその恩恵を享受できるわけではない。

また、近年、新規の治療として、抗 CCR4 抗体が再発・難治症例に承認されたが、有効率は約 30%にとどまり、また、治療費の観点等からも、新規治療法の開発が急務である。一方、欧米においては、インターフェロン $\alpha$ /逆転写酵素阻害剤ジドブジン(AZT)の有効性が報告されており<sup>6,8</sup>、本邦においても医師主導治験が開始されているが、その作用機序に関しては不明な点が多い。申請者らは、AZT と同系の薬剤である ABC が極めて強力な抗 ATL 細胞効果を有することを *in vitro*、及び *in vivo* において証明し、さらにその作用機序を解明した。これらのデータより、ABC の ATL 患者における安全性・有効性を評価することは、極めて妥当であると考えられる。

## ➤ 対象集団、治験薬選択の根拠

### ◇ 対象集団の選択根拠

成人 T 細胞白血病 (ATL: Adult T cell Leukemia) には、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型があるが、中でも急性型とリンパ腫型および予後不良因子を有する慢性型の ATL は、悪性度が高く極めて予後不良である。それぞれの生存期間中央値 (MST) は、急性型が 6 ヶ月、リンパ腫型が 10 ヶ月、予後不良因子を有する慢性型は 15 ヶ月であり、急速な予後を辿ることが多い<sup>9</sup>。

最も有効と考えられる同種造血幹細胞移植が適応となる患者は限られており、移植に成功したとしても再発する例も少なくない。現状、再発・難治性の ATL 患者に対する有効な治療の選択肢はない。そこで、本治験では、他に有効な治療法のない再発・難治性の ATL 患者を対象集団として選択する。

### ◇ 治験薬の選択根拠

核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) は、抗ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) 薬として開発され、現在抗 HIV 治療の核をなす薬剤として使用されている。しかし、そのプロトタイプであるジドブジン (AZT) に関しては、ウイルスの逆転写のみならず、正常細胞の DNA 複製阻害を惹き起こすことが知られている。一方、HIV-1 と同様のヒトレトロウイルスである HTLV-1 に対して、各種の NRTI に抗ウイルス効果があることが知られている。欧米で ATL に対してインターフェロン $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) とジドブジンの併用療法が行なわれ、その有効性が報告されている。しかし、*in vitro* においてジドブジンは ATL 細胞に対して抗がん効果がないことが報告されており、ATL 細胞におけるジドブジンの作用機序は不明な点多

い。

一方、NRTI の一種であるアバカビル (ABC) は、1998 年にグラクソ・スミスクライン社が開発した抗 HIV 薬であり、我が国では 1999 年に薬事承認され、世界で広く使用されている。本剤が抗 HTLV-1 効果を有することも報告されていたが、これまでアバカビルの抗がん効果については知られていなかった。

我々は、さまざまな ATL 細胞株、HTLV-1 感染細胞株、非 HTLV-1 感染細胞株における各種 NRTI による細胞障害活性を検討し、アバカビルが HTLV-1 感染細胞にのみ特異的に強力な細胞障害作用を持つことを見出した。アバカビル以外の NRTI では、AZT のみが一部の HTLV-1 感染細胞株に細胞障害作用を認めたが、他の阻害薬には認められなかった。このアバカビルの細胞障害作用の詳細を解析したところ、DNA2 重鎖断裂がアバカビルの濃度依存的に HTLV-1 感染細胞のみに誘導され、その修復が遅延していることを確認した。そのメカニズムの詳細を解析し、ATL 細胞株では、DNA 修復遺伝子 TDP1 に異常があることを見出した。また ATL 患者検体においても TDP1 も mRNA 発現および蛋白発現が低下していることを確認した。

更に、非 HTLV-1 感染細胞株においては、TDP1 をノックダウンすることにより、アバカビルに対する感受性が付与されること、ATL 細胞株に TDP1 遺伝子を導入することでアバカビルに不応となることを見出し、TDP1 の異常が ATL 細胞に対するアバカビルの細胞障害作用のメカニズムであると考えられる。

本治験では、抗 HIV-1 逆転写酵素阻害剤アバカビルのドラックリポジショニングによる希少難治性疾患 ATL への適応拡大を目標として医師主導治験を実施する。

#### ◇ 治験薬の用量設定根拠

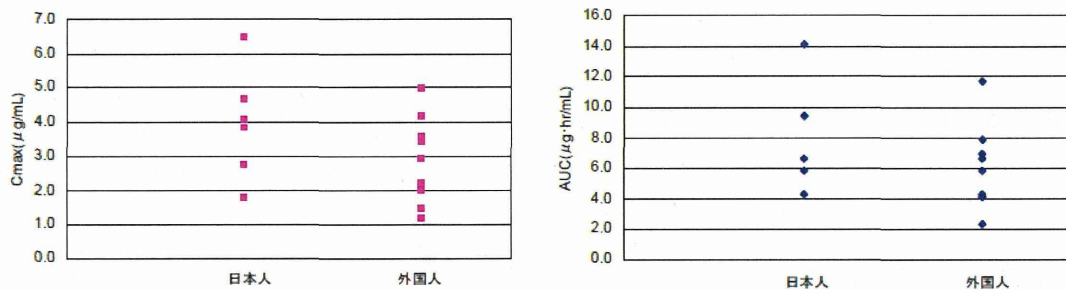
グラクソスミスクライン社の有する社内資料、及びインタビューフォーム等並びにザイアジェンの審査報告書によると、日本人における 300mg 単回投与時の血漿中濃度の平均値は、 $C_{max}=3.9\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{\infty}=8.3\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、外国人における 300mg 単回投与時の  $C_{max}=2.87\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{\infty}=6.00\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  をやや上回っているものの、日本人において  $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$  共に高値を示す被験者が 1 名認められ、他の被験者においては各々外国人と類似していた (下図)。また、海外試験及び国内試験の安全性プロファイルが類似しており、海外試験における有害事象発現率には用量相関性が認められなかった。従って、薬物動態の差異は被験者間のバラツキの範囲内と考えられ、臨床上の意義は小さいものとする。

単回投与時の血漿中濃度は、100mg、300mg、600mg、900mg、1200mg において用量反応性があり、また十分な忍容性が認められた 10。

反復投与時の血漿中濃度は、外国人データのみであるが、200mg tid、400mg tid、300mg bid、600mg tid において、投与開始後 4 週間の  $AUC_{tau}$ 、 $C_{max}$ 、はどの用量においても、投与開始後 12 週間の値と変わらず、一日 3 回投与であっても蓄積性は認められない 11。

一方、申請者らの動物実験での有効投与量は、50mg/kg において部分的な腫瘍の増殖抑

制、75mg/kg において、有意な腫瘍の増殖抑制と生存期間の延長を認めた。マウスにおける血漿中濃度は、55mg/kg 投与時、 $C_{max}=2.9(\text{Male}), 3.2(\text{Female})\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $AUC_{0-24}=6.8(\text{M}), 7.0(\text{F})\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、外国人成人における 300mg 単回投与と同等であり、マウスにおける 75mg/kg は、ヒトにおいて 410mg qd と想定される。



日本人及び外国人における  
アパカビル 300mg 単回経口投与後の薬物動態パラメータ

以上のヒトとマウスの体内動態のデータから、ヒトでは 410mg 以上投与することで、マウスで持続的効果の期待される 75mg/kg に相当する血中濃度に達すると考えられる。本剤の半減期が短いこと並びに忍容性が高いことを考慮すると、本治験においては、投与方法を tid にすることにより、より有効性が期待できると考え、また、HIV 感染患者の第 I 相試験で DLT を認めない 600mg tid(1800mg/日)を臨床用量とした。

### ➤ エンドポイントの設定根拠

奏効率は血液がんを対象とした早期臨床試験、特に新薬のスクリーニングを目的とする第 II 相試験における抗腫瘍効果として、代替エンドポイントとして確立したエンドポイントである。したがって本治験の主要エンドポイントとして奏効率が妥当であると考えた。

なお、評価者によるばらつきを最小限にするため、第三者の専門家による中央判定の結果を採用することとした。

secondary endpoints は、全生存期間、治療成功期間、疾患制御割合、有害事象の発現頻度と程度、病型別の奏効割合とする。

・ **薬物情報**

本治験薬は、治験薬提供者が治験薬 GMP に従って製造し、提供する。本治験薬は、本治験以外の目的に使用してはならない。

➤ **治験薬提供者**

グラクソ・スミスクライン社

➤ **治験薬コード**

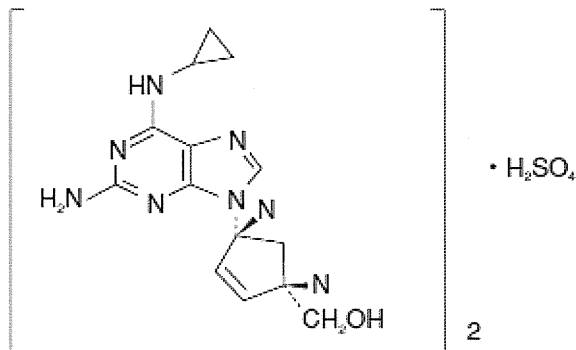
治験薬コード：1592U89

➤ **一般名**

(和名) アバカビル硫酸塩 (JAN)

(洋名) Abacavir Sulfate (BAN, USAN, INN)

➤ **構造式又は示性式**



➤ **分子式及び分子量**

分子式：(C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O) 2·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：670.74

➤ **化学名 (命名法)**

和名：(－) {-(1S,4R)-4-[2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)プリン-9-イル]シクロペンタ-2-エニル}メタノール 1/2 硫酸塩

英名：(－) · {(1S,4R)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)purin-9-yl]cyclopenta-2-enyl} methanol hemisulfate

➤ **製剤の組成**

◇ **有効成分の含量**

1 錠中にアバカビル硫酸塩 351mg (アバカビルとして 300mg) を含有

◇ **添加物**

添加物として結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、ポリソルベート 80 を含有する。

◇ **包装および表示**

個装： 100 錠 (10 錠×10) PTP

外箱：

ラベル：

(個装用)

(外箱用)

➤ **治験薬の管理**

◇ **治験薬の交付**

本治験で使用される治験薬は、治験計画の届出後、治験薬提供者（グラクソ・スミスクライン社）より提供を受け、各実施医療機関に交付される。

各実施医療機関への治験薬の納品・交付等については、「治験薬の取り扱いに関する手順書」に従い、適切に実施する。

◇ **治験薬の保管・管理**

本治験薬は室温保存とする。

治験薬管理者は、治験調整医師が提供する「治験薬の取り扱いに関する手順書」に従い本治験薬を適切に管理・保管するとともに、治験薬の使用状況を把握するため、治験薬管理表を作成する。

未使用治験薬（処方されなかった治験薬、処方後に未使用のまま返却された治験薬）、使用済治験薬（残った錠剤、PTP、外箱）の保管・管理については、別途「治験薬の取り扱いに関する手順書」に規定する。

#### ◇ 治験薬の回収

治験薬管理に関するモニタリング終了後、治験調整医師は、実施医療機関ごとに、使用済治験薬および未使用治験薬を治験薬管理者から回収するとともに、治験薬返却書および治験薬管理表の写しを入手し、治験薬回収書を提出する。治験調整医師は、回収した治験薬を治験薬提供者に返却し、必要な文書を取り交わす。詳細な手順は「治験薬の取り扱いに関する手順書」に定める。

### ・ 診断基準と病期・病型分類

#### ➤ 診断基準

末梢性 T 細胞腫瘍であり、抗 HTLV-1 抗体が陽性であること。必ずしも HTLV-1 がモノクローナルに組み込まれていることが証明できていなくても良いが、サザンブロット法により明らかに HTLV-1 のクローナリティーがない場合には除外する。

#### ➤ 病型分類

ATL の病型分類は、日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 を使用する。病型は、下記 4 病型に分類される。

ATL の分類基準

	くすぶり型	慢性型*1	リンパ腫型*1	急性型*1
抗 HTLV- I 抗体*2	陽性			
リンパ球数 (/ $\mu$ l) *3	< 4000	$\geq$ 4000 (a)	< 4000	
異常リンパ球 (%) *4	$\geq$ 5%	+ *8	$\leq$ 1 %	+ *8
花細胞	*5	*5	no	+
LDH	$\leq$ 1.5N	$\leq$ 2N		
補正 Ca 値*6 (mEq/l)	< 11.0	< 11.0		
組織で確認された リンパ節腫脹	no		+	
腫瘍病変	皮膚病変	*7		
	肺病変	*7		
	リンパ節	no		yes
	肝腫大	no		
	脾腫大	no		



	中枢神経	no	no		
	骨	no	no		
	腹水	no	no		
	胸水	no	no		
	消化管	no	no		

空欄は他の病型で規定された条件以外の制約はないことを示す。

N：正常値上限

\*<sup>1</sup> 予後不良因子を有する慢性型とは以下のいずれか 1 つ以上を満たすものとする。

- ①血清 LDH 値が施設基準値上限を超えている
- ②血清 BUN 値が施設基準値上限を超えている
- ③血清アルブミン値が施設基準値下限未満である

\*<sup>2</sup> PA 法あるいは ELISA 法や Western blot 法のいずれかで陽性である。

\*<sup>3</sup> 正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和

\*<sup>4</sup> 形態学的に明らかな ATL 細胞

\*<sup>5</sup> ATL に特徴的な flower cell が認められても良い。

\*<sup>6</sup> 補正 Ca 値は以下の式で求める。

血清アルブミン値  $\geq 4.0$ (g/dL) の場合：

$$\text{補正カルシウム値(mg/dL)} = \text{総カルシウム値(mg/dL)} - 0.8[\text{アルブミン(g/dL)} - 4]$$

血清アルブミン値  $< 4.0$ (g/dL) の場合：

$$\text{補正カルシウム値(mg/dL)} = \text{総カルシウム値(mg/dL)} - 0.8[\text{アルブミン(g/dL)} - 4]$$

\*<sup>7</sup>：末梢血中の異常リンパ球が 5% 未満でくすぶり型と診断されるには、皮膚あるいは肺に組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

\*<sup>8</sup>：末梢血の異常リンパ球が 5% 未満で慢性型または急性型と診断されるには、組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

## ➤ 病期分類（Ann Arbor 分類）

病期	定義
I 期	単独リンパ節領域の病変（I）。またはリンパ節病変を各単独リンパ外臓器または部位の限局性病変（IE）
II 期	横隔膜の同側にある 2 つ以上のリンパ節領域の病変（II）。または、リンパ節病変と関連しているリンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変はあってもなくてもよい（II E）。
III 期	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変（III）。それはさらに隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり（III E）、または脾臓病変を伴ったり（III S）、あるいはその両者（III E、S）を伴ってもよい。
IV 期	1 つ以上のリンパ外臓器のびまん性または播種性病変で、関連するリンパ節

	病変の有無を問わない。または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが、離れた部位の病変を合わせ持つ場合。後出の「解剖学的病期診断基準」に該当する肝臓または骨髄のいかなる病変、あるいは肺の小結節性病変もIV期とする。病期IVの病変の場所は、部位情報で記載されている表記法に従ってその部位をさらに特定することによって確認される。
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

➤ **再発と再燃の定義**

再発：完全寛解もしくは不確定完全奏効が得られたあとに、病変が出現すること。

再燃：いったん治療が奏効し、部分寛解が得られていたあとに再び増悪すること。

➤ **Performance status (PS)**

Eastern Cooperative Oncology Group - Performance status (ECOG-PS) を用いて判定する。

スコア	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業。
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

・ **適格基準**

以下の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適格として登録する。

➤ **選択基準**

- 1) 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患者<sup>13,14</sup>
- 2) 抗 HTLV-1 抗体が陽性である患者
- 3) ATL の病型分類にて、急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型いずれかの患者<sup>11,14</sup>
- 4) 少なくとも1つの評価可能病変（末梢血、皮膚病変を含む）を有する患者

- 5) 1 レジメン以上の標準的な化学療法をおこない、完全寛解もしくは部分寛解に至らない治療抵抗性、不確定完全寛解もしくは完全寛解後の再発、もしくは部分寛解に到達した後に再燃した患者
- 6) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の患者
- 7) Performance status(ECOG) : 0~2 である患者
- 8) ATL の治療の最終施行日から治験薬初回投与予定日まで 4 週間 (28 日) 以上経過している患者
- 9) 以下の臓器機能を有する患者。(登録前 4 週間以内の最新の検査) が保持されている患者
  - ① 好中球 ; 1000/ $\mu$ l 以上 (ATL 細胞の臓器浸潤による場合は規定しない)
  - ② 血小板 ; 5.0x10<sup>4</sup>/ $\mu$ l 以上 (ATL 細胞の臓器浸潤による場合は規定しない)
  - ③ AST, ALT ; 施設正常上限値の 3.0 倍以下
  - ④ 総ビリルビン ; 施設正常上限値の 1.5 倍以下
  - ⑤ クレアチニンクリアランス ;  $\geq$ 30ml/min 以上 (Cockcroft & Gault の式を用いて算出する)
  - ⑥ 左心駆出率 ; 50%以上
  - ⑦ PaO<sub>2</sub> 60mmHg 以上あるいは SpO<sub>2</sub> 90%以上.
- 10) 3 カ月以上の生存期間が期待できる患者
- 11) 本治験の内容について所定の同意文書及びその他の説明文書を用いて十分に説明を受け、本人の自由意思により本治験参加に文書で同意する患者

➤ **除外基準**

- 12) ATL に対してアバカビルによる治療を受けたことがある患者
- 13) 妊婦あるいは授乳婦。妊娠している可能性がある女性、又は妊娠する可能性がある女性で治療薬投与期間中及び治療終了後 3 ヶ月間、適切な避妊法を使用できない又は使用する意思がない患者
- 14) 活動性の同時性重複癌あるいは無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する患者 (皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌、局所治療により治癒と判断される上皮内癌 Carcinoma in situ、粘膜内癌相当の病変は含まない)。
- 15) 精神病または精神症状を合併しており、本治験への参加が困難と判断される患者
- 16) 自家もしくは同種造血細胞移植を受けた患者
- 17) 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
- 18) HBs 抗原陽性又は HBs 抗体もしくは HBc 抗体が陽性で HBV-DNA が検出された患者
- 19) 抗 HIV 抗体が陽性の患者
- 20) 抗生剤や抗真菌剤でコントロールできない活動性の感染症を有する患者
- 21) 重篤な薬剤過敏症を有する患者。もしくは治験薬に対して過敏症の既往を有する患者

- 22) 他の治験・臨床試験に参加している、もしくは同意取得前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けている患者
- 23) 治験開始前 4 週間以内に放射線療法を受けている患者
- 24) 以下のいずれかの合併症を有する。
  - 慢性うっ血性心不全：New York Heart Association (NYHA)による ClassIII及びIV
  - 不安定狭心症、重篤な心室性不整脈、ステント留置、同意取得前 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往
  - コントロール不良の高血圧
  - コントロール不良の糖尿病
- 25) その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験を安全に実施するのに不相当と判断した患者

#### 設定根拠

- 1) 有効性評価に影響すると考えられるため設定した。
- 2) 安全性配慮のために設定した。
- 3) 有効性評価に影響すると考えられるため設定した。
- 4) 安全性配慮と有効性評価に影響すると考えられるため設定した。
- 5),6) 有効性評価に影響すると考えられるため設定した。
- 7) 安全性配慮のために設定した。
- 8) 有効性評価に影響すると考えられるため設定した。
- 9),10) 安全性配慮のために設定した。
- 11) 有効性評価に影響すると考えられるため設定した。
- 12) 前治療の影響を除くために設定した。
- 13),14) 安全性配慮のために設定した。

## ・ 登録

### ➤ 被験者への説明と同意取得

#### ◇ 被験者への説明と同意取得

治験責任医師または治験分担医師は、症例登録に先立ち、治験審査委員会と医療機関の長が承認した説明文書・同意文書を用いて、候補となった被験者に十分に説明した上で、治験参加について自由意思による同意を文書で得る。（「16.3 説明と同意（インフォームド・コンセント）」参照）

また、同意を取得した後、「被験者リストおよび被験者スクリーニング名簿」に必要事項を記入する。