

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
「抗 HIV-1 核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの
成人 T 細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究」
委託業務成果報告書（総括）

抗 HIV-1 核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの
成人 T 細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究

業務主任者：高折 晃史（京都大学医学研究科）

研究要旨

本研究の目的は、難治性血液悪性疾患である成人 T 細胞白血病に対する新たな治療開発として、抗 HIV-1 逆転写酵素阻害剤アバカビルのドラッグリポジショニングによる ATL への適応拡大を目標とした医師主導治験の実施、並びにさらなる非臨床 POC の取得を行うことである。本年度は、引き続き、各種非臨床 POC の取得を行うのみならず、医師主導治験実施準備として、PMDA での事前面談、戦略相談を行うとともに、プロトコールの作製、EDC システムの導入を行った。

A．研究目的

成人 T 細胞白血病(ATL)は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)によって惹き起こされる、極めて予後不良の血液悪性疾患である。通常の化学療法による長期生存率は極めて低く、唯一根治を期待できる造血幹細胞移植術においても3年生存率は依然33%にとどまる。本邦には約108万人のHTLV-1感染者が存在するが、本疾患の発症率は年間約1200人と希少疾患であるため、新規治療法の開発は極めて困難である。

一方、欧米においては、インターフェロン(IFN)/逆転写酵素阻害剤ジドブジン(AZT)の有効性が報告されているが、その作用機序に関してはまったく未解明であった。申請者らは、AZT と同系の薬剤であるアバカビルが極めて強力な抗 ATL 細胞効果を有すること、さらにその作用機序として 1 本鎖 DNA 断裂修復酵素 TDP1 の発現異常を標的としていることを先行研究により明らかにし

た。

従って、本研究では、抗 HIV-1 逆転写酵素阻害剤アバカビルのドラッグ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、医師主導治験の実施、並びにさらなる非臨床 POC の取得を行う。

B．研究方法

研究計画は、アバカビルの ATL への適応拡大のための医師主導治験の実施準備、並びに実施を行うと同時に、さらなる非臨床 POC（薬効・薬理）を取得する。

医師主導治験の実施に関し、PMDA との薬事戦略相談対面助言の結果に基づき、プロトコールを修正、IRB 承認を経て、臨床研究を開始する。

また、アバカビルのさらなる非臨床 POC を得て、知財形成、特許申請を行う。

具体的には、すでにアバカビルは既承認薬として安全試験を終了しており、先行研究により、単剤での抗 ATL 細胞効果に関して非臨床 POC を取得済みであることから、なによりまず、**臨床での安全性並びに有効性を明らかにするための ATL 患者への適応拡大を目指した医師主導治験実施**を目指す。同時に、**他の抗癌剤との併用効果やあるいは TDP1 異常を伴う他の癌腫への抗腫瘍効果に関するさらなる非臨床 POC 取得**に努め、ATL に対する多剤併用療法や他の癌腫への適応拡大のための臨床研究展開のための準備を行う。

1 .ATL への適応拡大を目指した医師主導治験として、再発・難治性 ATL 患者に対する第 1/2 相臨床試験を準備、実施する(高折、菱澤、清水、池田、森田)。

血液・腫瘍内科においては、臨床研究総合センターの全面的支援のもと、ATL 患者を対象とした医師主導治験のプロトコール作製等の実施準備を行う(高折、菱澤)。本準備に関しては、PMDA との薬事戦略相談を受け、これを進める。

一方、臨床研究総合センターでは、PMDA との薬事戦略相談を基に治験計画立案を行いつつ、患者リクルーティングを効率よく行うべく、施設間の協力体制を構築する(清水、高谷、池田、森田)。

薬剤に関しては、現在グラクソスミスクライン社と提供に関して交渉中であり、内諾を得ている。

以上、本年度中にプロトコール作製、IRB 承認を経て、臨床研究開始を目標とする。

2 .非臨床 POC の取得のための薬効・薬理試験の実施(高折、小林、新堂):

アバカビルの抗 ATL 作用のさらなる非臨床 POC として、

1)同様の DNA 修復機構に作用する既存の抗癌剤との併用効果を in vitro において検討する。

2)ATL モデルマウスを用いた in vivo での併用効果を検討する。

3)TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングを行い、それら癌腫細胞株、ならびに患者検体への殺細胞効果を in vitro において検討する。

これらに関しては、新たな知財形成、特許申請を行う(高谷)。

(倫理面への配慮)

平成 27 年 4 月より施行の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(新指針)」に準拠した形で臨床研究の準備を進めている。

C . 研究結果

当初の研究計画に沿って、H26 年度に下記の進捗があった。

1 .ATL への適応拡大を目指した医師主導治験として、再発・難治性 ATL 患者に対する第 1/2 相臨床試験を準備、実施する(高折、菱澤、清水、池田、森田)。

臨床研究総合センターの全面的支援のもと、プロトコールの作製が順調に行われている(進捗率 80%)。またそれに基づき、年内に電子的臨床検査情報収集(Electronic Data Capture: EDC)システムの構築並びに契約を行った。

11 月 11 日に PMDA との薬事戦略相談事前面談を受けた(資料 1 .の相談概要参照)。今後、H27 年 1 月 6 日に薬事戦略相談対面発言を申込み、3 月中に実施予定である。

施設間の協力体制に関しては、ATL 患者症例数の多い九州地方の大学病院へ協力を要請し、現時点で、長崎大学(原研内科 宮

崎泰司教授)、佐賀大学(血液・呼吸器・腫瘍内科 木村晋也教授)から内諾を得、既にプロトコール作製等の段階から、研究に参加していただいている。今後は、分担研究者として本研究計画に加わっていただき、臨床研究の遂行を分担していただく。

薬剤の提供に関しても、グラクソスミスクライン社との契約締結が進んでおり、年度内に契約の予定である(進捗率80%)。

2. 非臨床 POC の取得のための薬効・薬理試験の実施(高折、小林、新堂):

1)同様の DNA 修復機構に作用する既存の抗癌剤との併用効果を *in vitro* において検討する。

TDP1 に協調的に働く PARP や Top1 に対する阻害薬との併用効果を示した。

2) ATL モデルマウスを用いた *in vivo* での併用効果を検討する。

現在、HTLV-1 感染モデル(キャリアモデル)を有する関西医大 藤澤順一教授との共同研究にて、キャリアモデルにおける本剤の効果を検討中である。今後は、分担研究者として本研究計画に加わっていただき、さらに解析を推進する。

3) TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングを行い、それら癌腫細胞株、ならびに患者検体への殺細胞効果を *in vitro* において検討する。

ATL 細胞における TDP1 発現低下が、転写調節異常であることを示し、その標的転写因子を絞り込んでいる。

肺癌に関して、川崎医大 瀧川奈義夫教授との共同研究にて、肺癌細胞株のスクリーニングを施行、複数の細胞株での発現低下を認めた。今後は、分担研究者として、本研究計画に加わっていただき、さらに解析を推進す

る。

D. 考察

医師主導治験の準備状況に関しては、上述のように、プロトコール作製、EDC システム構築が順調に進んだ。PMDA との事前面談、並びに戦略相談も終了した。今後は、これらに基づき最終的なプロトコールの修正、確定、IRB への申請を行う。実施施設に関しても、長崎大学、佐賀大学に参加をお願いし、連携の構築が進んでいる。以上のように、本研究課題採択が8月であった分の遅れはあったが、ほぼ計画通り進んでいる。

一方、非臨床 POC の取得に関しても、上述のように順調な進捗が見られ、アバカビルの ATL 細胞への効果とその分子機構に関しては論文投稿にて現在 *in revision* である。さらに、さらなる薬効・薬理試験に関しても一定の進展が見られている。

E. 結論

医師主導治験の実施準備、非臨床 POC 取得とともに一定の進捗が得られた。今後、医師主導治験の実施へ向けさらに進みたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kumagai S, Tashima M, Fujikawa J, Iwasaki M, Iwamoto Y, Sueki Y, Fukunaga A, Yanagita S, Nishikori M, Takaori-Kondo A, Arima N. Ratio of peripheral blood absolute lymphocyte count to absolute monocyte count at diagnosis is associated with progression-free survival in follicular lymphoma. *Int J Hematol.*99(6):737-42, 2014.
- 2) Hashimoto T, Fujimoto M, Nishikori M, Takeuchi K, Kimura M, Nakajima N, Miyagawa-Hayashino A, Takaori-Kondo A,

- Haga H. Plasmacytic ALK-positive large B-cell lymphoma: A potential mimic of extramedullary plasmacytoma. *Pathol Int.*64(6):292-4, 2014.
- 3) Matsui M, Shindo K, Izumi T, Io K, Shinohara M, Komano J, Kobayashi M, Kadowaki N, Harris RS, Takaori-Kondo A. Small molecules that inhibit Vif-induced degradation of APOBEC3G. *Virology* 511(1):122, 2014.
 - 4) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Nishikori M, Hishizawa M, Kondo T, Kitano T, Kawabata H, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. Risk factors for late-onset neutropenia after rituximab treatment of B-cell lymphoma. *Hematology*. in press (2014).
 - 5) Mikawa T, LLeonart ME, Takaori-Kondo A, Yokode M, Kondoh H. RING-mutant Mdm2-M459I Confers Anti-apoptotic Effect in Primary Cells. *J Cytol Histol.* 5(6) 2014.
 - 6) Sato K, Takeuchi JS, Misawa N, Izumi T, Kobayashi T, Kimura Y, Iwami S, Takaori-Kondo A, Hu WS, Aihara K, Ito M, An DS, Pathak VK, Koyanagi Y. APOBEC3D and APOBEC3F Potently Promote HIV-1 Diversification and Evolution in Humanized Mouse Model. *PLoS Pathog.* 10(10): e1004453, 2014.
 - 7) Kobayashi T, Kuroda J, Fuchida S, Kaneko H, Yagi H, Shibayama H, Tanaka H, Kosugi S, Uoshima N, Kobayashi M, Adachi Y, Ohta K, Ishii K, Uchiyama H, Matsuda M, Nakatani E, Tsudo M, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Nomura S, Matsumura I, Taniwaki M, Kanakura Y. Impact of early use of lenalidomide and low-dose dexamethasone on clinical outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.*101(1):37-45, 2015.
 - 8) Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Kadowaki N, Yamamoto T, Yano I, Matsubara K, Takaori-Kondo A. Monitoring mycophenolate mofetil is necessary for the effective prophylaxis of acute GVHD after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.*50(2):312-4, 2015.
 - 9) Mizugishi K, Inoue T, Hatayama H, Bielawski J, Pierce JS, Sato Y, Takaori-Kondo A, Konishi I, Yamashita K. Sphingolipid Pathway Regulates Innate Immune Responses at the Fetomaternal Interface during Pregnancy. *J Biol Chem.*290(4):2053-68, 2015.
 - 10) Mikawa T, ME LL, Takaori-Kondo A, Inagaki N, Yokode M, Kondoh H. Dysregulated glycolysis as an oncogenic event. *Cell Mol Life Sci.* in press (2015).
 - 11) Kawanishi M, Yano I, Yoshimura K, Yamamoto T, Hashi S, Masuda S, Kondo T, Takaori-Kondo A, Matsubara K. Sensitive and validated LC-MS/MS methods to evaluate mycophenolic acid pharmacokinetics and pharmacodynamics in hematopoietic stem cell transplant patients. *Biomed Chromatogr.* in press (2015).
 - 12) Kawabata H, Uchiyama T, Sakamoto S, Kanda J, Oishi S, Fujii N, Tomosugi N, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. A HAMP promoter bioassay system for identifying chemical compounds that modulate hepcidin expression. *Exp Hematol.* in press

- (2015).
- 13) Sumi E, Sugie T, Yoshimura K, Tada H, Ikeda T, Suzuki E, Tanaka Y, Teramukai S, Shimizu A, Toi M, Minato N. Effects of zoledronic acid and the association between its efficacy and $\gamma\delta$ T cells in postmenopausal women with breast cancer treated with preoperative hormonal therapy: a study protocol. *Journal of Translational Medicine* 12:310, 2014.
 - 14) Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara Toshiko, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Medicine* 12:219, 2014.
 - 15) Kakizume T, Morita S. A continual reassessment method with cohort size adaptation based on Bayesian posterior probabilities in phase I dose-finding studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48: 213-219, 2014.
 - 16) Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, Urano T. Detection of ethnic differences in toxicity in early phase clinical trials for oncology drugs. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48: 644-650, 2014.
 - 17) Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani S, Kawabata H, Yanagita Y, Hozumi Y, Shimizu C, Takao S, Sato N, Kosaka Y, Sagara Y, Iwata H, Ohno S, Kuroi K, Masuda N, Yamashiro H, Sugimoto M, Kondo M, Naito Y, Sasano H, Inamoto T, Morita S, Toi M. Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat* 145: 143-153, 2014.
 - 18) Morita S, Yamamoto H, Sugitani Y. Biomarker-based Bayesian randomized phase II clinical trial design to identify a sensitive patient subpopulation. *Stat Med* 33: 4008-4018, 2014.
2. 学会発表
- 1) Yoshinaga N, Matsui Y, Shindo K, Takiuchi Y, Tada K, Takeda S, Takaori-Kondo A. A screening for DNA repair enzymes related to HIV-1 life cycle (poster) . Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, NY, USA. May 19-24, 2014.
 - 2) Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Yoshinaga N, Maruyama W, Shirakawa K, Kobayashi M, Takaori-Kondo A. CBF β stabilizes HIV-1 Vif by inhibiting MDM2-mediated degradation (poster) . Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, NY, USA. May 19-24, 2014.
 - 3) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A. Anti-lactoferrin autoantibodies contribute to the pathogenesis of IgG4 related disease by inducing neutrophil extracellular trap formation. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2014, Paris, France. June 11-15, 2014.
 - 4) Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. Human DCs with high

- retinoic acid-producing capacity. the 13th International Symposium on Dendritic Cells, Tours, France. September 14-18, 2014.
- 5) Sugino N, Kawahara M, Suzuki T, Nagai Y, Shimazu Y, Fujii S, Yamamoto R, Hishizawa M, Takaori-Kondo A. The Pharmacological Inhibition of KDM1A Displays Preclinical Efficacy in AML and MDS By Inducing Myelomonocytic Differentiation. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 6) Nishikori M, Kishimoto W, Arima H, Shirakawa K, Kitawaki T, Takaori-Kondo A. Expression of Tim-1 and Its Pathogenetic Role in Primary CNS Lymphoma. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 7) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Totoki Y, Yasunaga J-i, Kotani S, Sato-Otsubo A, Sanada M, Shiraishi Y, Shimamura T, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Hishizawa M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Takaori-Kondo A, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S. Landscape of Genetic Alterations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 8) Chonabayashi K, Kawahara M, Okita K, Nishizawa M, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Yamanaka S, Yoshida Y. Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Recapitulate the Maturation Defect of Myelodysplastic Syndromes. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 9) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A. Presepsin (soluble CD14 subtype) Is Secreted from Human Monocytes after Phagocytosis – in Vitro Analyses and a Retrospective Cohort Study in Patients with Allogeneic Stem Cell Transplantation. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 10) Takaori-Kondo A. Functional Interaction between APOBEC3 and HIV-1 Vif (AIDS Panel Meeting). 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases Taipei, Taiwan. Jan 28-29, 2015.
 - 11) Yoshinaga N, Matsui Y, Shindo K, Takeda S, Takaori-Kondo A. A Screening for DNA Repair Enzymes That Affect HIV-1 Infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015, Seattle, USA. Feb 23-26, 2015.
- G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
特願 2013-37426：がんの予防または治療用医薬組成物（2013/2/27 出願）
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

「抗 HIV-1 核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの
成人 T 細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究」

委託業務成果報告書（業務項目）

非臨床 POC の取得に関わる研究開発

担当責任者：小林 正行、新堂 啓祐、高折 晃史（京都大学医学研究科）

研究要旨

本研究の目的は、アバカビルの抗癌剤としての作用のさらなる解析として、既存の抗癌剤との併用効果の検討、ATL モデルマウスを用いた *in vivo* での併用効果の検討、TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングへの殺細胞効果の検討を行った。その中で、既存の抗癌剤との併用効果、並びに肺癌での TDP1 発現低下を明らかにした。

A．研究目的

アバカビルの抗癌剤としての特性をさらに明らかにするために、さらなる非臨床 POC の取得を目指す。

B．研究方法

アバカビルの抗 ATL 作用のさらなる非臨床 POC として、

1) 同様の DNA 修復機構に作用する既存の抗癌剤との併用効果を *in vitro* において検討する。

2) ATL モデルマウスを用いた *in vivo* での併用効果を検討する。

3) TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングを行い、それら癌腫細胞株、ならびに患者検体への殺細胞効果を *in vitro* において検討する。

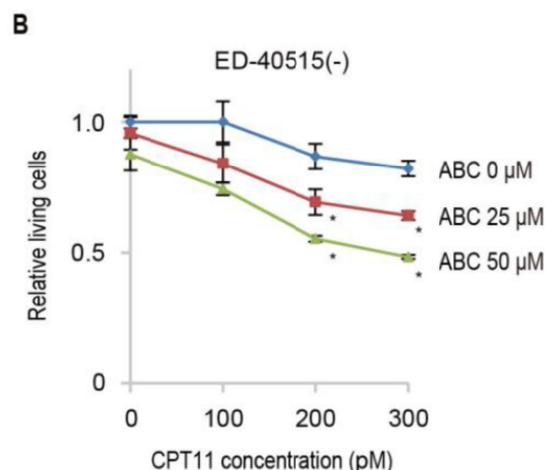
（倫理面への配慮）

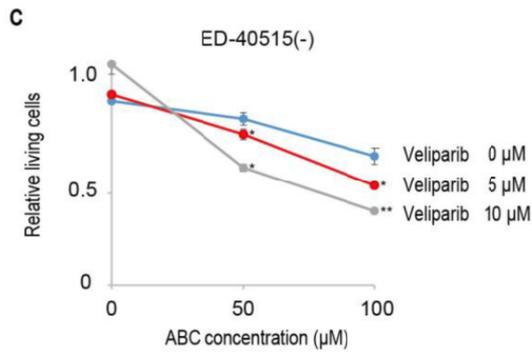
本研究計画は、京都大学医の倫理委員会の承認を得て行われている。患者検体（血液・骨髄）を採取する際に十分な説明を行い、同意が得られた検体を実験に供している。

C．研究結果

1) 同様の DNA 修復機構に作用する既存の抗癌剤との併用効果を *in vitro* において検討する。

TDP1 に協調的に働く PARP や Top1 に対する阻害薬との併用効果を示した（Top1 阻害薬 CPT11；下図 B、PARP 阻害薬 Veliparib；下図 C）。





2) ATL モデルマウスを用いた *in vivo* での併用効果を検討する。

現在、HTLV-1 感染モデル (キャリアモデル) を有する関西医大 藤澤順一教授との共同研究にて、キャリアモデルにおける本剤の効果を検討中である。

3) TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングを行い、それら癌腫細胞株、ならびに患者検体への殺細胞効果を *in vitro* において検討する。

ATL 細胞における TDP1 発現低下が、転写調節異常であることを示し、その標的転写因子を絞り込んでいる。

肺癌に関して、川崎医大 瀧川奈義夫教授との共同研究にて、肺癌細胞株のスクリーニングを施行、複数の細胞株での発現低下を認めた。

D . 考察

これまでの非臨床 POC データに関しては、論文投稿中にて現在 *in revision* である。さらなる非臨床 POC に関しても、上述の如く、他の抗癌剤との併用効果を明らかにし、進捗が認められた。

E . 結論

今後は、マウスキャリアモデルでの効果解析、他の癌腫における作用解析、TDP1 低下

の分子機構を明らかにしたい。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kumagai S, Tashima M, Fujikawa J, Iwasaki M, Iwamoto Y, Sueki Y, Fukunaga A, Yanagita S, Nishikori M, Takaori-Kondo A, Arima N. Ratio of peripheral blood absolute lymphocyte count to absolute monocyte count at diagnosis is associated with progression-free survival in follicular lymphoma. *Int J Hematol.* 99(6):737-42, 2014.
- 2) Hashimoto T, Fujimoto M, Nishikori M, Takeuchi K, Kimura M, Nakajima N, Miyagawa-Hayashino A, Takaori-Kondo A, Haga H. Plasmacytic ALK-positive large B-cell lymphoma: A potential mimic of extramedullary plasmacytoma. *Pathol Int.* 64(6):292-4, 2014.
- 3) Matsui M, Shindo K, Izumi T, Io K, Shinohara M, Komano J, Kobayashi M, Kadowaki N, Harris RS, Takaori-Kondo A. Small molecules that inhibit Vif-induced degradation of APOBEC3G. *Virology.* 11(1):122, 2014.
- 4) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Nishikori M, Hishizawa M, Kondo T, Kitano T, Kawabata H, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. Risk factors for late-onset neutropenia after rituximab treatment of B-cell lymphoma. *Hematology.* in press (2014).
- 5) Mikawa T, LLeonart ME, Takaori-Kondo A, Yokode M, Kondoh H. RING-mutant Mdm2-M459I Confers Anti-apoptotic Effect in Primary Cells. *J Cytol Histol.* 5(6) 2014.

- 6) Sato K, Takeuchi JS, Misawa N, Izumi T, Kobayashi T, Kimura Y, Iwami S, Takaori-Kondo A, Hu WS, Aihara K, Ito M, An DS, Pathak VK, Koyanagi Y. APOBEC3D and APOBEC3F Potently Promote HIV-1 Diversification and Evolution in Humanized Mouse Model. *PLoS Pathog.* 10(10): e1004453, 2014.
- 7) Kobayashi T, Kuroda J, Fuchida S, Kaneko H, Yagi H, Shibayama H, Tanaka H, Kosugi S, Uoshima N, Kobayashi M, Adachi Y, Ohta K, Ishii K, Uchiyama H, Matsuda M, Nakatani E, Tsudo M, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Nomura S, Matsumura I, Taniwaki M, Kanakura Y. Impact of early use of lenalidomide and low-dose dexamethasone on clinical outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 101(1):37-45, 2015.
- 8) Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Kadowaki N, Yamamoto T, Yano I, Matsubara K, Takaori-Kondo A. Monitoring mycophenolate mofetil is necessary for the effective prophylaxis of acute GVHD after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 50(2):312-4, 2015.
- 9) Mizugishi K, Inoue T, Hatayama H, Bielawski J, Pierce JS, Sato Y, Takaori-Kondo A, Konishi I, Yamashita K. Sphingolipid Pathway Regulates Innate Immune Responses at the Fetomaternal Interface during Pregnancy. *J Biol Chem.* 290(4):2053-68, 2015.
- 10) Mikawa T, ME LL, Takaori-Kondo A, Inagaki N, Yokode M, Kondoh H. Dysregulated glycolysis as an oncogenic event. *Cell Mol Life Sci.* in press (2015).
- 11) Kawanishi M, Yano I, Yoshimura K, Yamamoto T, Hashi S, Masuda S, Kondo T, Takaori-Kondo A, Matsubara K. Sensitive and validated LC-MS/MS methods to evaluate mycophenolic acid pharmacokinetics and pharmacodynamics in hematopoietic stem cell transplant patients. *Biomed Chromatogr.* in press (2015).
- 12) Kawabata H, Uchiyama T, Sakamoto S, Kanda J, Oishi S, Fujii N, Tomosugi N, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. A HAMP promoter bioassay system for identifying chemical compounds that modulate hepcidin expression. *Exp Hematol.* in press (2015).

2. 学会発表

- 1) Yoshinaga N, Matsui Y, Shindo K, Takiuchi Y, Tada K, Takeda S, Takaori-Kondo A. A screening for DNA repair enzymes related to HIV-1 life cycle (poster) . Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, NY, USA. May 19-24, 2014.
- 2) Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Yoshinaga N, Maruyama W, Shirakawa K, Kobayashi M, Takaori-Kondo A. CBF β stabilizes HIV-1 Vif by inhibiting MDM2-mediated degradation (poster) . Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, NY, USA. May 19-24, 2014.
- 3) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A. Anti-lactoferrin autoantibodies contribute to the pathogenesis of IgG4 related disease by inducing neutrophil extracellular trap formation. Annual European Congress of

- Rheumatology EULAR 2014, Paris, France. June 11-15, 2014.
- 4) Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. Human DCs with high retinoic acid-producing capacity. the 13th International Symposium on Dendritic Cells, Tours, France. September 14-18, 2014.
 - 5) Sugino N, Kawahara M, Suzuki T, Nagai Y, Shimazu Y, Fujii S, Yamamoto R, Hishizawa M, Takaori-Kondo A. The Pharmacological Inhibition of KDM1A Displays Preclinical Efficacy in AML and MDS By Inducing Myelomonocytic Differentiation. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 6) Nishikori M, Kishimoto W, Arima H, Shirakawa K, Kitawaki T, Takaori-Kondo A. Expression of Tim-1 and Its Pathogenetic Role in Primary CNS Lymphoma. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 7) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Totoki Y, Yasunaga J-i, Kotani S, Sato-Otsubo A, Sanada M, Shiraishi Y, Shimamura T, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Hishizawa M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Takaori-Kondo A, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S. Landscape of Genetic Alterations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 8) Chonabayashi K, Kawahara M, Okita K, Nishizawa M, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Yamanaka S, Yoshida Y. Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Recapitulate the Maturation Defect of Myelodysplastic Syndromes. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 9) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A. Presepsin (soluble CD14 subtype) Is Secreted from Human Monocytes after Phagocytosis – in Vitro Analyses and a Retrospective Cohort Study in Patients with Allogeneic Stem Cell Transplantation. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 10) Takaori-Kondo A. Functional Interaction between APOBEC3 and HIV-1 Vif (AIDS Panel Meeting). 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases Taipei, Taiwan. Jan 28-29, 2015.
 - 11) Yoshinaga N, Matsui Y, Shindo K, Takeda S, Takaori-Kondo A. A Screening for DNA Repair Enzymes That Affect HIV-1 Infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015, Seattle, USA. Feb 23-26, 2015.
- G . 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特願 2013-37426 : がんの予防または治療用医薬組成物 (2013/2/27 出願)
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
「抗 HIV-1 核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの
成人 T 細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究」
委託業務成果報告書（業務項目）

医師主導治験の実施に関わる研究開発

担当責任者：菱澤 方勝・高折 晃史（京都大学医学研究科）
清水 章・高谷 宗男・池田 隆文・森田 智視
（京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター）

研究要旨

本研究の目的は、抗 HIV-1 逆転写酵素阻害剤アバカビルのドラッグ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、医師主導治験の実施を行うことである。アバカビルの抗癌剤としての作用のさらなる解析として、既存の抗癌剤との併用効果の検討、ATL モデルマウスを用いた in vivo での併用効果の検討、TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングへの殺細胞効果の検討を行った。その中で、既存の抗癌剤との併用効果、並びに肺癌での TDP1 発現低下を明らかにした。

A．研究目的

抗 HIV-1 逆転写酵素阻害剤アバカビルのドラッグ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、医師主導治験の実施を行うこと。

B．研究方法

本年度の目標は、医師主導治験の実施に関し、PMDA との薬事戦略相談対面助言の結果に基づき、プロトコルを修正、IRB 承認を経て、臨床研究を開始することである。京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学 高折、菱澤は、臨床研究の企画を、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 清水、高谷、池田、森田はこれをそれぞれに役割に応じて臨床研究の企画・準備・実施をサポートする。併せて、多施設共同臨床研究の統括・管理も行う。

1 .ATL への適応拡大を目指した医師主導治験として、再発・難治性 ATL 患者に対する第 1/2 相臨床試験を準備、実施する（高折、菱澤、清水、池田、森田）

血液・腫瘍内科においては、臨床研究総合センターの全面的支援のもと、ATL 患者を対象とした医師主導治験のプロトコル作製等の実施準備を行う（高折、菱澤）。本準備に関しては、PMDA との薬事戦略相談を受け、これを進める。

一方、臨床研究総合センターでは、PMDA との薬事戦略相談を基に治験計画立案を行いつつ、患者リクルーティングを効率よく行うべく、施設間の協力体制を構築する（清水、高谷、池田、森田）。

薬剤に関しては、現在グラクソスミスクライン社と提供に関して交渉中であり、内諾を得ている。

以上、本年度中にプロトコル作製、IRB

承認を経て、臨床研究開始を目標とする。

(倫理面への配慮)

平成 27 年 4 月より施行の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(新指針)」に準拠した形で臨床研究の準備を進めている。

C . 研究結果

1 .ATL への適応拡大を目指した医師主導治験として、再発・難治性 ATL 患者に対する第 1/2 相臨床試験を準備、実施する(高折、夔澤、清水、池田、森田)。

臨床研究総合センターの全面的支援のもと、プロトコルの作製が順調に行われている(進捗率 80%)。またそれに基づき、年内に電子的臨床検査情報収集(Electronic Data Capture: EDC)システムの構築並びに契約を行った。

11 月 11 日に PMDA との薬事戦略相談事前面談を受けた(資料 1 .の相談概要参照)。今後、H27 年 1 月 6 日に薬事戦略相談対面助言を申込み、3 月中に実施予定である。

施設間の協力体制に関しては、ATL 患者症例数の多い九州地方の大学病院へ協力を要請し、現時点で、長崎大学(原研内科 宮崎泰司教授)、佐賀大学(血液・呼吸器・腫瘍内科 木村晋也教授)から内諾を得、既にプロトコル作製等の段階から、研究に参加していただいている。今後は、分担研究者として本研究計画に加わっていただき、臨床研究の遂行を分担していただく。

薬剤の提供に関しても、グラクソスミスクライン社との契約締結が進んでおり、年度内に契約の予定である(進捗率 80%)。

D . 考察

医師主導治験の準備に関して、EDC システ

ムの構築を終了、PMDA 薬事戦略相談事前面談(11 月 11 日)並びに対面助言(3 月 23 日)を受け、実施施設(長崎大学、佐賀大学)並びに支援企業(グラクソスミスクライン社)との連携体制の構築も終了し、一定の進捗が認められた。

E . 結論

医師主導治験実施にむけた準備が進んだ。今後は、3 月 23 日の PMDA 薬事戦略相談対面助言の結果を受け、プロトコルの確定、IRB 審査を経て、早期に治験を開始したい。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sumi E, Sugie T, Yoshimura K, Tada H, Ikeda T, Suzuki E, Tanaka Y, Teramukai S, Shimizu A, Toi M, Minato N. Effects of zoledronic acid and the association between its efficacy and $\gamma\delta$ T cells in postmenopausal women with breast cancer treated with preoperative hormonal therapy: a study protocol. *Journal of Translational Medicine* 12:310, 2014.
- 2) Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara Toshiko, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Medicine* 12:219, 2014.
- 3) Kakizume T, Morita S. A continual reassessment method with cohort size adaptation based on Bayesian posterior

- probabilities in phase I dose-finding studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48: 213-219, 2014.
- 4) Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, Urano T. Detection of ethnic differences in toxicity in early phase clinical trials for oncology drugs. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48: 644-650, 2014.
- 5) Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani S, Kawabata H, Yanagita Y, Hozumi Y, Shimizu C, Takao S, Sato N, Kosaka Y, Sagara Y, Iwata H, Ohno S, Kuroi K, Masuda N, Yamashiro H, Sugimoto M, Kondo M, Naito Y, Sasano H, Inamoto T, Morita S, Toi M. Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat* 145: 143-153, 2014.
- 6) Morita S, Yamamoto H, Sugitani Y. Biomarker-based Bayesian randomized phase II clinical trial design to identify a sensitive patient subpopulation. *Stat Med* 33: 4008-4018, 2014.
2. 学会発表
特になし。
- G . 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特願 2013-37426 : がんの予防または治療用医薬組成物 (2013/2/27 出願)
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

資料 1 . PMDA 事前面談概要

2014 年 11 月 11 日 15:30-16:30

参加者（敬称略）

京都大学 血液・腫瘍内科：高折晃史、北野俊行、菱澤方勝

京都大学 臨床研究総合センター(iACT)：清水 章、楠 康代、池田隆文

グラクソスミスクライン社(GSK)：中野 毅、沖本 綾

PMDA：大家有佳子、井口豊崇、河野陽一、寺島武志

PMDA よりの質問とそれに対する回答、どのように研究計画に反映させたか

【Q1】治験薬、安全性情報は GSK が提供するという理解で良いか？

【A】その理解で良い。

【研究計画】GSK と薬剤提供に関する契約を進めている、本年度中に契約予定。

【Q2】アバカビルの試験を行う理由は？

【A】アバカビルの薬効として、腫瘍細胞の DNA 修復機構の異常を標的とするメカニズム等の説明を高折が行った。メカニズムからトポイソメラーゼ阻害剤との併用効果も期待できる由を説明。

【Q3】ATL 患者への投与経験があるか？

【A】投与経験はない。

【Q4】Orphan 申請を行うか？

【A】臨床データがないので、現時点で申請可能かどうか GSK に持ち帰り検討する。

【Q5】症例数の設定根拠は？特に期待奏功 30%の根拠を明確にすること。

【A】プロトコール委員会で再検討した。

【研究計画】設定根拠は、添付書類 3 . 臨床試験実施計画書に詳述。

再発・難治性 ATL 患者での化学療法の有効率は非常に低く、最近認可された抗 CCR 抗体の第 I 相試験においても奏効率は約 30%であった。本剤の奏効率は、現時点で予測が不可能であるため、奏効率が 30%あれば臨床的に十分な意義があると考えられる。

そこで、本剤の奏効率を 30%と期待し、化学療法奏効後の再発又は再燃患者に対して有効な治療法がないことから、閾値奏効率 5%を上回ることによって有効性を検証できると考えた。エラー（片側）5.0%、検出力 90%のもとで必要症例数は 18 例と計算される。若干の解析除外例の発生を考慮して集積目標症例数を 20 例に設定した。

【Q6】用量の設定根拠は？

- 増量する根拠等も必要。
- 用量設定根拠となる PK データの論文があれば、そこに有害事象等のデータも記載されているのか。もしないとすると、補完するデータも必要。
- 1200mg から 1800mg に増量する根拠が明確でない。古くはこのようなデザインがあったが、通常は高い用量から減量する。

【A】PK データを基に、プロトコール委員会において用量設定を再検討した。**添付書類 3 . 臨床試験実施計画書**に詳述。臨床治験の際の有害事象の詳細なデータに関しては、GSK から提供済み。

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より、日本人における 300mg 単回投与時の血漿中濃度は、 $C_{max}=3.9\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{\infty}=8.3\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 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。反復投与時の血漿中濃度は、外国人データのみであるが、300mg 1 日 2 回投与時、 $C_{max}=3.00\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-12}=6.02\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、300mg 単回投与と C_{max} 、 AUC ともに同等であった。さらに、外国人においては 1800 mg/日(600mg tid)まで増量しても、 C_{max} 並びに AUC に大きな変化はない。これは、本薬剤の半減期が約 1 時間程度と短いことを考慮に入れると、bid, tid 投与は、qd 投与と同等の C_{max} 、 AUC で、かつ、24 時間の総暴露量は、それぞれ 2 倍、3 倍となると考えられる。

一方、申請者らの動物実験での有効投与量は、50mg/kg において投与時の腫瘍の増殖抑制、75mg/kg において、投与終了後も効果の持続を認めた。マウスにおける血漿中濃度は、55mg/kg 投与時、 $C_{max}=2.9(\text{Male})$ 、 $3.2(\text{Female})\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24}=6.8(\text{M})$ 、 $7.0(\text{F})\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 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、日本人における血漿中濃度はややそれを上回る可能性がある。

また、HIV 感染患者の第 I 相試験（外国人データ）では、1800 mg/日まで、DLT は認められていない。

上記の人とマウスの体内動態のデータから、ヒトでは 450mg qd 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。そこで本試験においては、本剤の半減期より投与方法を tid にすることにより、より有効性を期待できると考え、また、HIV 感染患者の第 I 相試験で DLT を認めない 600mg tid(1800mg/日)を用量に設定した。

【Q7】動物モデルに関して：ATL 細胞を移植したのか？

【A】ED-40515(-)を移植した。

PMDA よりのコメントとそれに対する回答

1. 質問事項 2 としている臨床データパッケージを質問事項 1 とする事。
 - (1) 用法・用量の設定根拠を述べる。
 - (2) PK データにおいて国内外差を考慮し、用量・用法の妥当性を述べる。引用文献は添付とする。

【A】上述の如く、用量を再検討した、**添付書類 3 . 臨床試験実施計画書**に詳述。

2. 質問事項 2 として試験デザインについて記載する事。
 - (1) 2-1 として奏功を主要評価項目とする設定根拠を述べる。

【A】設定根拠は、**添付書類 3 . 臨床試験実施計画書**に詳述。

本治験は、再発・再燃した aggressive ATL の患者を対象としている。本邦における aggressive ATL を対象とした化学療法の反応性の評価としては、JCOG 治療効果判定規準が広く用いられている。そのため、本治験においても本規準を用いた評価を行うこととし、primary endpoint は奏効割合とした。

- (2) 2-2 として症例数の算定根拠（期待値、閾値のそれぞれの根拠）を述べる。

【A】設定根拠は、**添付書類 3 . 臨床試験実施計画書**に詳述。上記に記載。

3. 対面助言の資料としては相談内容の概要、プロトコール、治験薬概要書、既存治療法の問題点と治験薬の予想されるメリット、主要な文献でよい。説明文書・同意文書は不要。
 - (1) 概要書はインタビューフォームより詳細な情報があることが望ましいので、GSK に作成を検討してほしい。

【A】GSK 内で検討する。その後難しいとの回答有、インタビューフォームに新たな薬剤情報を補完したものを作製中である。

4. 非対照試験の妥当性は相談事項とする必要なし。
 - (1) 非対照の根拠として、余命が短いとか奏功が期待できないというのは理由として適当ではないが、対面助言の相談事項としては必要な項目とは考えないので相談項目から外して良い。

[臨床試験のコードまたは略名]

**再発・難治性成人 T 細胞白血病に対する 1592U89 の
有効性および安全性に関する多施設共同治験**

治験実施計画書（案）

主任研究者： 血液・腫瘍内科 高折 晃史
副主任研究者： 血液・腫瘍内科 菱澤 方勝

2015 年 3 月 11 日

0.34 版

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	25
0.1 シェーマ	25
0.2 目的	26
0.3 治験の相	26
0.4 治験デザイン	26
0.5 適格規準	26
0.6 目標症例数	27
0.7 期間	28
0.8 評価項目	28
1. 目的	29
2. 背景と根拠	29
2.1 対象疾患と現在の治療	29
2.2 対象集団、治験薬選択の根拠	30
2.3 エンドポイントの設定根拠	32
3. 薬物情報	33
3.1 治験薬提供者	33
3.2 治験薬コード	33
3.3 一般名	33
3.4 構造式又は示性式	33
3.5 分子式及び分子量	33
3.6 化学名（命名法）	33
3.7 製剤の組成	34
3.8 治験薬の管理	34
4. 診断基準と病期・病型分類	35
4.1 診断基準	35
4.2 病型分類	35
4.3 病期分類（Ann Arbor 分類）	36
4.4 再発と再燃の定義	37
4.5 Performance status（PS）	37
5. 適格基準	37
5.1 選択基準	37
5.2 除外基準	38
6. 登録	39
6.1 被験者への説明と同意取得	39
6.2 症例登録の手順	40

7.	<u>治療計画</u>	41
7.1	<u>治験薬の用法・用量および投与期間</u>	41
7.2	<u>用量・スケジュール変更基準</u>	41
7.3	<u>治験薬投与の中止基準</u>	42
7.4	<u>併用薬剤</u>	43
7.5	<u>後治療</u>	43
8.	<u>有害事象の評価・報告</u>	44
8.1	<u>有害事象および副作用の定義</u>	44
8.2	<u>有害事象の評価と報告</u>	45
8.3	<u>予期される有害事象</u>	46
8.4	<u>有害事象の緊急報告と対応</u>	47
9.	<u>観察・検査・報告項目とスケジュール</u>	48
9.1	<u>治験期間</u>	48
9.2	<u>登録前の検査・観察・調査項目</u>	49
9.3	<u>治験薬投与前日または当日の検査・観察・調査項目</u>	49
9.4	<u>投与開始後 8 日目の検査・観察・調査項目</u>	50
9.5	<u>投与開始後 15 日目の検査・観察・調査項目</u>	50
9.6	<u>投与開始後 22 日目の検査・観察・調査項目</u>	51
9.7	<u>投与開始後 29 日目の検査・観察・調査項目</u>	51
9.8	<u>投与開始後 43 日目の検査・観察・調査項目</u>	52
9.9	<u>投与開始後 57 日目の検査・観察・調査項目</u>	53
9.10	<u>投与開始後 85 日目の検査・観察・調査項目</u>	53
9.11	<u>投与開始後 113 日後の検査・観察・調査項目</u>	54
9.12	<u>投与開始後 141 日後の検査・観察・調査項目</u>	55
9.13	<u>治療終了 28 日後の検査・観察・調査項目</u>	56
9.14	<u>治験薬投与中止時の検査・観察・調査項目</u>	57
9.15	<u>研究カレンダー</u>	58
10.	<u>目標症例数と治験期間</u>	59
10.1	<u>目標症例数</u>	59
10.2	<u>治験期間</u>	59
11.	<u>エンドポイントの定義</u>	59
11.1	<u>主要エンドポイント</u>	59
11.2	<u>副次エンドポイント</u>	59
11.3	<u>抗腫瘍効果判定の方法</u>	60
12.	<u>統計学的考察</u>	68
12.1	<u>目標症例数の設定根拠</u>	68

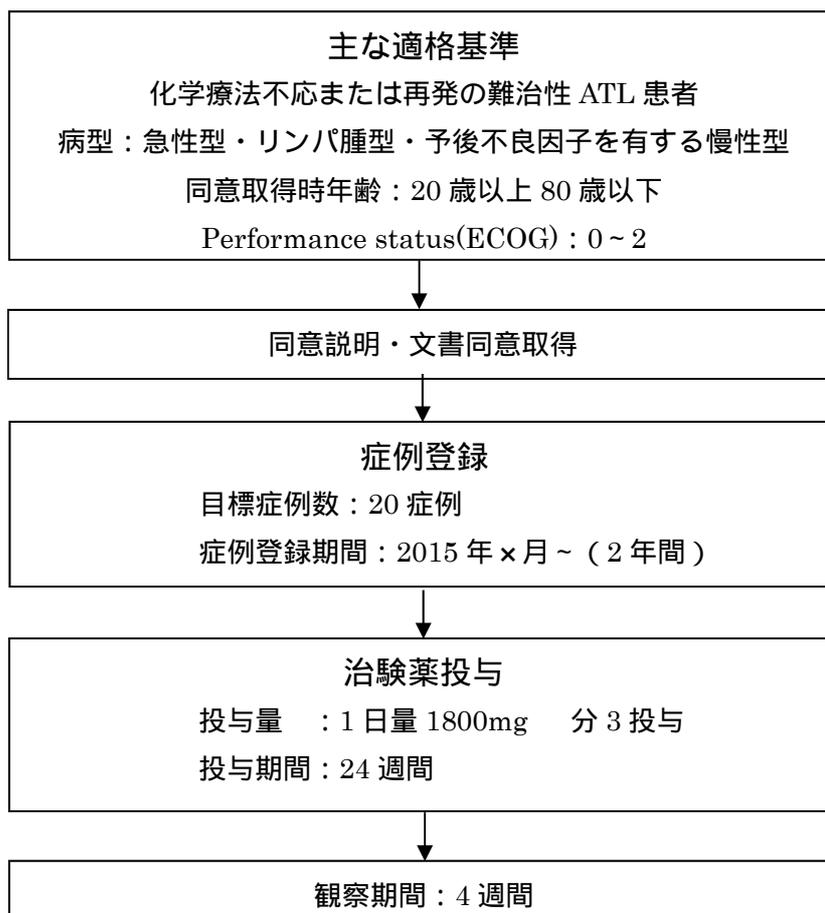
12.2	解析対象集団	68
12.3	データの取扱い	69
12.4	統計項目・方法	69
12.5	中間解析	70
13.	データの取り扱いと記録の保存症例報告書の記入と提出	70
14.	原試料等の直接閲覧	71
15.	品質管理・保証	71
15.1	原資料の直接閲覧の保証	71
15.2	中央判定委員会	71
15.3	効果安全性評価委員会	71
16.	倫理的事項	72
16.1	遵守すべき諸規則	72
16.2	説明文書・同意文書の作成と改訂	72
16.3	説明と同意（インフォームド・コンセント）	72
16.4	個人情報とプライバシーの保護	72
17.	治験の費用負担	73
17.1	資金源および財政上の関係	73
17.2	治験に関する費用と被験者負担について	73
17.3	健康被害に対する補償について	73
18.	治験実施計画書の逸脱・承認・変更・改訂	73
18.1	治験実施計画書および指針等からの逸脱	73
18.2	治験実施計画書の承認	74
18.3	治験実施計画書の改訂	74
18.4	治験実施計画書の逸脱または変更	74
19.	治験の終了と早期中止・中断	74
19.1	治験の終了	74
19.2	治験の早期中止・中断	74
20.	記録の保存	75
20.1	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	75
20.2	治験薬提供者	75
21.	研究成果の帰属と結果の公表	75
21.1	研究結果の帰属	75
21.2	結果の公表	75
22.	研究組織	76
23.	文献	79
24.	別紙	80

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- α	Interferon- (インターフェロン)
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 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

好中球 ; 1000/ μ l 以上（ATL 細胞の臓器浸潤による場合は規定しない）

血小板 ; 5.0x10⁴/ μ l 以上（ATL 細胞の臓器浸潤による場合は規定しない）

AST , ALT ; 施設正常上限値の 3.0 倍以下

総ビリルビン ; 施設正常上限値の 1.5 倍以下

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）

左心駆出率 ; 50%以上

PaO₂ 60mmHg 以上あるいは SpO₂ 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 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
- 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 Class 及び
 - ・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
- 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 ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1: human T-cell leukemia virus type 1) 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²。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て行われる。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^{3,4}。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⁵、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 γ /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⁶⁻⁸、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⁹。

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(IFN γ)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

が多い。

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。

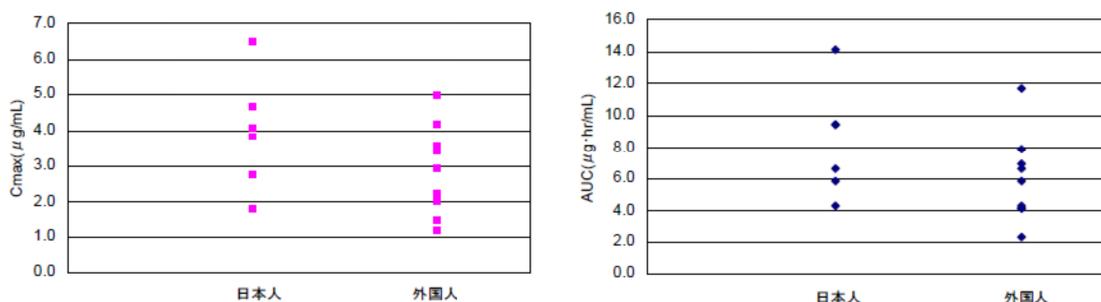
◇ 治験薬の用量設定根拠

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、 $C_{max}=3.9\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{\infty}=8.3\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、外国人における 300mg 単回投与時の $C_{max}=2.87\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{\infty}=6.00\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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考えられる。

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_{τ} 、 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、 $C_{max}=2.9(\text{Male}), 3.2(\text{Female})\mu\text{g}/\text{mL}$, $\text{AUC}_{0-24}=6.8(\text{M}), 7.0(\text{F})\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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、マウスで持続的な効果の期待される 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

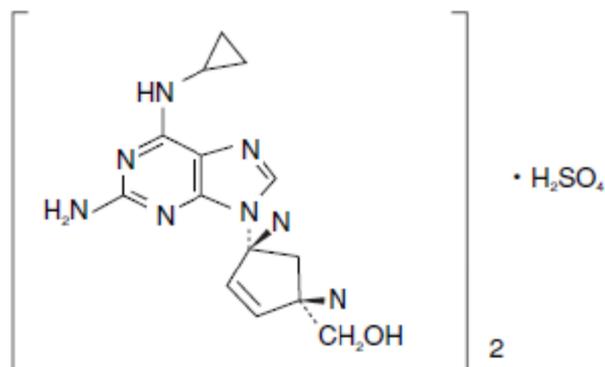
治験薬コード：1592U89

➤ 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： $(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$

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- 抗体*2		陽性			
リンパ球数 (/μl) *3		< 4000	4000 (a)	< 4000	
異常リンパ球 (%) *4		5%	+ *8	1 %	+ *8
花細胞		*5	*5	no	+
LDH		1.5N	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

*¹ 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。

血清 LDH 値が施設基準値上限を超えている

血清 BUN 値が施設基準値上限を超えている

血清アルブミン値が施設基準値下限未満である

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

*³ 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

*⁴ 形態学的に明らかな ATL 細胞

*⁵ ATL に特徴的な flower cell が認められても良い。

*⁶ 補正 Ca 値は以下の式で求める。

血清アルブミン値 4.0(g/dL)の場合：

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

血清アルブミン値 < 4.0(g/dL)の場合：

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

*⁷：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。

*⁸：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
期	単独リンパ節領域の病変 ()。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 (E)
期	横隔膜の同側にある 2 つ以上のリンパ節領域の病変 ()。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 (E)。
期	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変 ()。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 (E) または脾臓病変を伴ったり (S)、あるいはその両者 (E、S) を伴ってもよい。
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 期とする。病期 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みたし、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^{13,14}
- 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^{11,14}
- 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

好中球 ; 1000/ μ l 以上 (ATL 細胞の臓器浸潤による場合は規定しない)

血小板 ; 5.0x10⁴/ μ l 以上 (ATL 細胞の臓器浸潤による場合は規定しない)

AST , ALT ; 施設正常上限値の 3.0 倍以下

総ビリルビン ; 施設正常上限値の 1.5 倍以下

クレアチンクリアランス ; \geq 30ml/min 以上 (Cockcroft & Gault の式を用いて算出する)

左心駆出率 ; 50% 以上

PaO₂ 60mmHg 以上あるいは SpO₂ 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 Class Ⅱ及びⅢ
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適当と判断した患者

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。

◇ 被験者の他科および他院受診に際して

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から、他科または他院を受診しているかを確認する。受診している場合は、被験者の同意を得た上で受診中の他科または他院の担当医師に対し、被験者が本治験に参加する旨を通知する。

◇ スクリーニング

治験責任医師、または治験分担医師は、被験者より同意を得た後、「9.2 登録前の観察・検査・調査」に従い、被験者背景、適格性を調査、確認する。なお、同意取得前に実施された検査の結果は、被験者の同意を得た上で、採用することができるものとする。

➤ **症例登録の手順**

本治験での症例登録は、Web 登録システムを用いた登録とする。

◇ 施設登録と ID・パスワードの事前入手

データセンターは、医療機関情報を確認、施設登録と Web 登録の開始手続きを行い、症例登録が可能となった旨、治験責任医師に通知し、Web 登録のための ID とパスワードを発行する。

治験責任医師等は、ID とパスワードを入手してから、症例登録を開始する。

◇ 症例登録

26) 治験責任医師・治験分担医師は、候補となる被験者からインフォームド・コンセントを文書にて取得し、適格性を確認する。

27) 治験責任医師等は、インターネット経由で本試験の Web 登録システムにアクセスし、症例登録に必要な情報を入力する。(土日祝日を問わず、24 時間登録可能)。

28) Web 登録システムで適格と判定された場合、登録結果として登録番号が表示される。治験責任医師・治験分担医師は、登録結果を確認し、本試験で規定する試験治療を開始する。登録結果は治験責任医師等にメールでも通知される。

29) Web 登録システムで不適格と判定された場合、治験責任医師・治験分担医師は、当該被験者に本試験への登録が不可である旨を説明する。

30) 2)～3)の作業を試験協力者が支援する場合は、治験責任医師・治験分担医師があらかじめ「症例登録票」を記載して適格性を確認した上で、試験協力者は記載された「症例登録票」に従って 2)～3)の処理を行い、治験責任医師・治験分担医師が登録結果を確認する。記載された「症例登録票」は、登録後、適切に保管する。

なお、治験責任医師・治験分担医師は、被験者の登録が完了されるまで本試験の試験治療を開始してはならない。

Web 登録先：

URL および ID は、登録可能施設それぞれに送付

24 時間登録可能（土・日・祝祭日も可）

Web 登録の操作等に関する問い合わせ先：

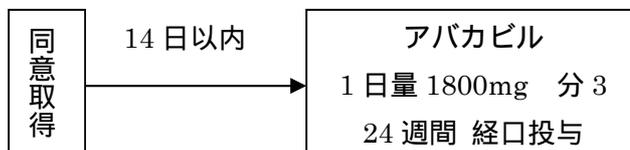
京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

TEL：075-751-3397（問い合わせ用）

e-mail：ds_dm@ml.kuhp.kyoto-u.ac.jp（問い合わせ用）

・ 治療計画

➤ 治験薬の用法・用量および投与期間



- 31) 治験薬投与は、症例登録日を day1 とし、登録後 14 日以内に開始する。
- 32) 本治験は、入院による治療を原則とするが、患者の全身状態が良好な場合には、外来での治療も可能とする。
- 33) 何らかの理由で、治療開始が症例登録後 15 日以降になった場合には、その理由を報告する。

◇ 用法・用量

アバカビルとして 1 日量 1800mg を 1 日 3 回に分けて経口投与する。

◇ 投与期間

投与期間は、24 週間とする。

➤ 用量・スケジュール変更基準

◇ 変更基準に関する用語の定義

- 1) 休止：投与を中止するが、条件を満たせば再開する可能性のある、一時的な休薬
- 2) 中止：治療の一部または全部の終了

◇ 休止/再開基準及び減量基準

以下の基準に従い適宜、適宜、投与休止/再開、減量を行う。

34) 休止基準/再開基準

以下の有害事象が発現した場合、治験薬の投与を休止し、再開基準をすべて満たすことを確認の上、投与を再開する。ただし、過敏症が発現した場合には、治験薬は投与中止とし投与再開は行わない。

- 休止期間は最長 28 日間（投与休止日を 0 日）とし、28 日間を超えても投与再開できない場合には、治療を中止する。
- 投与再開時には、用量レベルに従って減量するが、減量後の再増量は行わない。
- 過敏症が疑われる有害事象が発現した場合には、治験薬の投与を休止する。
呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮して投与を休止する。回復後、本剤による過敏症が否定できると判断した場合には投与を再開しても良いが、過敏症が否定できない場合は決して再投与せず、投与を中止する。

表 X 休止基準/再開基準

有害事象		休止基準	再開基準
過敏症		投与中止	投与中止
PS		3 以上	2 以下
臨床検査	AST (GOT) 上昇	> 100IU / L	100IU / L
	ALT (GPT) 上昇	> 100IU / L	100IU / L

35) 用量レベル

用量レベル	用量	用法
レベル 0	1 日量 1800mg	1 日 3 回経口投与
レベル-1	1 日量 900mg	1 日 3 回経口投与

➤ 治験薬投与の中止基準

以下のいずれかに該当した場合には、治験薬の投与を中止する。

- 36) アバカビルによる過敏症が発現した（又は否定できない）場合
- 37) 休止基準に規定された有害事象の発現により、治療休止期間が 28 日（治験薬投与休止日を 0 日とする。）を超えても投与を再開できない場合。
- 38) その他の有害事象により、医師がプロトコル治療の継続が困難と判断した場合

- 39) 原病の増悪による場合
- 40) 被験者が死亡した場合
- 41) 被験者から治験薬の投与中止の申し出があった場合
- 42) 被験者が同意を撤回した場合
- 43) 被験者が転院したため、プロトコル治療の継続が出来ない場合
- 44) 登録後、不適格症例であることが判明した場合
- 45) 重大なプロトコル違反が判明した場合
- 46) その他の理由で、治験責任医師または治験分担医師がプロトコル治療の継続が困難と判断した場合

➤ **併用薬剤**

◇ 併用禁止薬、併用禁止療法

治療期間中は、以下の併用は行わない。

- 47) 他の抗悪性腫瘍剤
- 48) インターフェロン製剤
- 49) ジドブジン
- 50) 放射線療法

◇ 併用注意薬、併用注意療法

本治験では、併用注意薬・併用注意療法の設定はない。

◇ 併用可能薬および推奨される支持療法

- 51) 高カルシウム血症に対する治療
ビスホスホネート製剤の投与、大量の補液、利尿剤、カルシトニン製剤の投与
- 52) 日和見感染症に対する予防
真菌感染症：フルコナゾールなど
ニューモシスチス肺炎：ST 合剤など
ヘルペス、ウイルス感染症：アシクロビル
- 53) 輸血療法

➤ **後治療**

後治療は、主治医の判断に委ねる。

・ 有害事象の評価・報告

➤ 有害事象および副作用の定義

◇ 有害事象および副作用

本治験における有害事象 (AE : Adverse Event) とは、本治験に登録され、治験薬が投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常変動を含む) 症状または疾病とし、治験薬との因果関係の有無は問わない。

ただし、以下に該当する場合には、有害事象として取り扱わない。

- ・ 本治験参加前から継続している徴候あるいは症状であって、悪化していないもの
- ・ 本治験参加前から予定されていた手術あるいは入院

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない場合を副作用として取り扱うこととする。因果関係が不明である場合も、副作用に含む。

◇ 有害事象の重篤度及び重篤な有害事象

有害事象の重篤度は、以下のいずれかとする

1. 非重篤
2. 重篤

重篤な有害事象 (SAE : Serious Adverse Event) とは、「8.1.1 有害事象および副作用」で規定した有害事象のうち、以下に該当するものをいう。

- a. 死亡
- b. 死亡につながるおそれのあるもの
- c. 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 障害
- e. 障害につながるおそれのあるもの
- f. その他、a~e に準じて重篤であるもの
- g. 後世代における先天性の疾患または異常

◇ 有害事象の重症度

有害事象および副作用の評価は、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver4.0 (Published : May 28, 2009 (v4.03 : Jun 14, 2010)) 日本語訳 JCOG 版 ([CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記 : MedDRA/J v17.1) 対応 - 2014 年 9 月 20 日])(CTCAE v4.0) を用いて、有害事象の項目を挙げ、grade 判定する。

本治験では、CTCAE v4.0 で 1 段階以上 grade が悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判断する。治験薬投与開始前より発現していた有害事象につい

ても、grade が 1 段階以上悪化した場合に有害事象として症例報告書にて報告する。

◇ 因果関係の判定

治験薬との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する。

1. 因果関係が否定できる：治験薬投与との合理的な因果関係がない
2. 因果関係が否定できない：治験薬投与との合理的な因果関係がある
3. 不明：情報不足により因果関係を判断できない

治験薬との因果関係の判定に際しては、被験者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、時間的関係を勘案して判断する。因果関係の判定は、治験責任医師または治験分担医師が行う。

◇ 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。

1. 消失：有害事象が CTCAE v4.0 で grade0 または治験薬開始前の grade へ戻った
2. 軽快：有害事象が CTCAE v4.0 で grade1 へ戻った（grade2 以上の AE に適用）
3. 未回復：有害事象が消失せず、有害事象発現時と同じ grade である（不変）
4. 回復したが後遺症あり：有害事象は消失または軽快したが、被験者に後遺症がある
5. 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
6. 不明：情報がなく、転帰が不明

なお、消失と軽快を「回復」とする。

➤ 有害事象の評価と報告

最終治験薬投与から 28 日以内に発生した有害事象は、因果関係の有無に関わりなくすべて観察対象とする。しかし、最終治験薬投与から 29 日以降に発生した有害事象については、治験薬との因果関係が否定できないものについてのみ、観察対象とする。

治験責任医師または治験分担医師は、有害事象の発現を認めた場合、被験者に対して適切な処置を行い、症例報告書に記入するとともに、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、治験期間終了まで観察し、可能な限り grade0 となるまでその後も追跡観察する。副作用については、治験期間以降に出現したのも可能な限り観察する。ただし、原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状が慢性化している場合や、転院その他の理由により継続的な観察が困難な場合は、この限りでない。

➤ 予期される有害事象

本治験において予期される有害事象は以下の通りである。

(「アバカビル」の添付文書も参照のこと)

◇ 治験薬に予期される有害事象

HIV 患者を対象とした使用成績調査において、安全性判定対象症例 643 例中、副作用が報告されたのは 306 例 (47.6%) であり、その主な副作用は高脂血症・血中トリグリセリド増加等の体脂肪の再分布/蓄積 141 例 (21.9%)、悪心 39 例 (6.1%)、発疹 37 例 (5.8%) であった (再審査終了時)。

54) 重大な副作用

過敏症：

・海外の臨床試験において、本剤投与患者の約 5% に過敏症の発現を認めており、まれに致死的となることが報告されている。

・過敏症は、通常、本剤による治療開始 6 週以内 (中央値 11 日) に発現するが、その後も継続して観察を十分に行うこと。

・過敏症の特徴は多臓器及び全身に症状を認めることである。過敏症を発現するほとんどの患者に発熱又は皮疹が認められる。過敏症の徴候又は症状は以下のとおりである。

皮膚： 皮疹* (通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹)、多形紅斑

消化器： 嘔気*、嘔吐*、下痢*、腹痛*、口腔潰瘍

呼吸器： 呼吸困難*、咳*、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全

精神神経系： 頭痛*、感覚異常

血液： リンパ球減少

肝臓： 肝機能検査値異常* (AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇)、肝不全

筋骨格： 筋痛*、筋変性 (横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、CK (CPK) 上昇

泌尿器： クレアチニン上昇、腎不全

眼： 結膜炎

その他： 発熱*、嗜眠*、倦怠感*、疲労感*、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、
粘膜障害、アナフィラキシー

* 過敏症発現患者のうち 10% 以上にみられた症状

・過敏症に関連する症状は、本剤の投与継続により悪化し、生命を脅かす可能性がある。通常、本剤の投与中止により回復する。

・本剤による過敏症発現後の再投与により、症状の再発が数時間以内に認められる。これは初回よりさらに重篤であり、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。したがって、過敏症が発現した場合は、本剤の投与を中止し、決して再投与し

ないこと。

・本剤による過敏症の発現及びその重篤度を予測する危険因子は特定されていない。

腭炎(1.09%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

乳酸アシドーシス(0.16%)及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(0.16%)

55) その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
皮膚		発疹	
消化器		悪心	嘔吐、下痢、食欲不振
精神神経系			頭痛
その他	体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)		疲労感、嗜眠、発熱、高乳酸塩血症

➤ 有害事象の緊急報告と対応

◇ 病院長等への報告(第1報)

56) 治験責任医師または治験分担医師は、重篤な有害事象が発生した場合、適切な処置を行う。治験分担医師は、治験薬との因果関係を問わず、速やかに治験責任医師に報告する。被験者が遠方から受診しており、すぐに治験実施医療機関を受診できない場合は、事前に決めたかかりつけ医を受診するよう、被験者に伝える。その際、治験責任医師はそのかかりつけ医に直ちに連絡をとり、適切な処置を依頼するとともに、安全性情報を評価するのに必要な情報収集を行う。

57) 治験責任医師は、重篤な有害事象について速やかに治験実施医療機関の長に報告するとともに、治験調整医師に報告する。

58) 治験調整医師は、重篤な有害事象の情報入手後、速やかに治験薬提供者に通知する。また、必要に応じて効果安全性評価委員会に報告する。

59) 重篤な有害事象に関する報告書式および手順は「安全性情報に関するマニュアル」に従う。

緊急時の連絡先：

治験調整医師：北野 俊行

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL：075-751-3152 FAX：075-751-3153

< 休日・夜間連絡先 >

京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 日直・当直医師

TEL：075-366-7550（ 病棟：平日夜間・休日対応）

◇ 機構への報告が必要な有害事象と報告

- 60) 治験調整医師は、「安全性情報に関するマニュアル」に従って、速やかに予測可能性および治験薬との因果関係について検討し、7日報告（薬事法施行規則第273条第1項第1号による）または15日報告（薬事法施行規則第273条第1項第2号による）に該当するかどうかを判断する。
- 61) 治験調整医師は、報告が必要と判断した場合、「安全性情報に関するマニュアル」に従って独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）への報告を行う。

◇ 病院長等への報告（第2報以降）

- 62) 治験責任医師は、第1報報告（「8.4.1 病院長等への報告（第1報）」）の後に新たな情報を入手した場合には、文書で治験実施医療機関の長と治験調整医師に速やかに報告する。
- 63) 治験調整医師は、治験薬提供者にも通知する。報告書式および手順は、「安全性情報に関するマニュアル」に従う。

・ 観察・検査・報告項目とスケジュール

0.1 治験期間

各被験者の「治験期間」は、それぞれの登録日から本治験における最終追跡調査日までとする。治験期間のうち、初回治験薬投与日から最終の治験薬投与日あるいは中止判定日までを「治療期間」とする。投与開始後の観察・検査日は、治験薬初回投与日を1日目として起算する。後治療の有無にかかわらず、治療期間終了後から本治験における最終追跡調査日までを「観察期間」とする。

なお、本治験における最終追跡調査日は、本治験に登録されたすべての症例において治験薬投与が終了した日から28日以上経過した日とする。

0.2 登録前の検査・観察・調査項目

以下の項目について、登録前 28 日以内に検査、観察、調査を行う。

同意取得前に実施されている場合、その結果を採用する。

- 64) 被験者背景：生年月日、既往歴、合併症、アレルギー
- 65) 対象疾患情報：初回診断日、病型分類、Ann Arbor 分類
前治療情報：放射線療法、化学療法、モガムリズマブ、インターフェロン、ジドブジン、直近の治療における効果
- 66) 身体所見：身長、体重、ECOG PS
- 67) 臨床検査
 - 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 68) ウイルス感染症検査：抗 HTLV-1 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、抗 HIV 抗体、HBV-DNA
HBV-DNA：HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定
- 69) 腫瘍関連検査：可溶性 IL-2 レセプター
- 70) 画像検査：造影 CT
頸部、胸部、腹部および骨盤 CT（頸部は 5 mm スライスが望ましい）
- 71) 内視鏡
内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。
- 72) 視診
- 73) カラー写真（皮膚に腫瘍病変を認めた場合）
視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する
- 74) 骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検
- 75) 自覚症状
- 76) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）

0.3 治験薬投与前日または当日の検査・観察・調査項目

治験薬投与前日または当日の治験薬投与前までに実施する。

臨床検査については、治験薬投与前 14 日以内のデータは使用可能とする。

治験薬投与を延期する場合には、延期後の投与前日または当日（治験薬投与前）に実施する。

- 77) 身体所見：ECOG PS

- 78) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 79) 自覚症状
- 80) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 81) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.4 投与開始後 8 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 8 日目（許容範囲：5～11 日目）に実施する。

- 82) 身体所見： ECOG PS
- 83) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 84) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 85) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 86) 治験薬投与状況：投与開始日、1 日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
- 87) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.5 投与開始後 15 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 15 日目（許容範囲：12～18 日目）に実施する。

- 88) 身体所見： ECOG PS
- 89) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチ

ニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ

- 90) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 91) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 92) 治験薬投与状況：投与開始日、1日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
- 93) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.6 投与開始後 22 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 22 日目（許容範囲：19～25 日目）に実施する。

- 94) 身体所見： ECOG PS
- 95) 臨床検査
 - 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 96) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 97) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 98) 治験薬投与状況：投与開始日、1日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
- 99) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.7 投与開始後 29 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 29 日目（許容範囲：26～32 日目）に実施する。

- 100) 身体所見： ECOG PS
- 101) 臨床検査
 - 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチ

- ニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 102) ウイルス感染症検査：HBV-DNA ()
HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定
- 103) 腫瘍関連検査：可溶性 IL-2 レセプター
- 104) 画像検査：造影CT
頸部、胸部、腹部および骨盤CT (頸部は 5 mmスライスが望ましい)
- 105) 内視鏡
内視鏡下に浸潤が疑われる病変 (潰瘍性病変、隆起性病変など) を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。
- 106) 視診
- 107) カラー写真 (皮膚に腫瘍病変を認めた場合)
視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する
- 108) 骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検
ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。
- 109) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade (発現時) Grade (ピーク時) 重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 110) 投与状況：投与開始日、1 日投与量、入院・外来の別、減量の有無 (有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由) 休止の有無 (有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由) 投与終了日
- 111) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間 (開始日、終了日、継続中)
- 112) 転帰：最終生存確認日、死亡日 (死亡の場合は、死因) 追跡不能 (追跡不能は理由)

0.8 投与開始後 43 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 43 日目 (許容範囲：40 ~ 46 日目) に実施する。

- 113) 身体所見：ECOG PS
- 114) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球 (割合)
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コ

レステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ

- 115) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 116) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 117) 治験薬投与状況：投与開始日、1日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
- 118) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.9 投与開始後 57 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 57 日目（許容範囲：54～60 日目）に実施する。

- 119) 身体所見： ECOG PS
- 120) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 121) ウイルス感染症検査： HBV-DNA（ ）
- HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定
- 122) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 123) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 124) 治験薬投与状況：投与開始日、1日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
- 125) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.10 投与開始後 85 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 85 日目（許容範囲：82～88 日目）に実施する。

- 126) 身体所見： ECOG PS
- 127) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ

- 球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
- 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 128) ウイルス感染症検査：HBV-DNA（ ）
HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定
- 129) 腫瘍関連検査：可溶性 IL-2 レセプター
- 130) 画像検査：造影CT
頸部、胸部、腹部および骨盤CT（頸部は5mmスライスが望ましい）
- 131) 内視鏡
内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。
- 132) 視診
- 133) カラー写真（皮膚に腫瘍病変を認めた場合）
視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する
- 134) 骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検
ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果がCR またはCRu となる可能性が生じた場合のみ行う。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。
- 135) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 136) 投与状況：投与開始日、1日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
- 137) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 138) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.11 投与開始後113日後の検査・観察・調査項目

投与開始後113日目（許容範囲：130～116日目）に実施する。

- 139) 身体所見：ECOG PS
- 140) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）

- 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 141) ウイルス感染症検査：HBV-DNA ()
HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定
- 142) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade (発現時) Grade (ピーク時)、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 143) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間 (開始日、終了日、継続中)
- 144) 治験薬投与状況：投与開始日、1 日投与量、入院・外来の別、減量の有無 (有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由) 休止の有無 (有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由) 投与終了日
- 145) 転帰：最終生存確認日、死亡日 (死亡の場合は、死因) 追跡不能 (追跡不能は理由)

0.12 投与開始後 141 日後の検査・観察・調査項目

投与開始後 141 日目 (許容範囲：138 ~ 144 日目) に実施する。

- 146) 身体所見：ECOG PS
- 147) 臨床検査
 - 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球 (割合)
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 148) ウイルス感染症検査：HBV-DNA ()
HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定
- 149) 腫瘍関連検査：可溶性 IL-2 レセプター
- 150) 画像検査：造影 CT
頸部、胸部、腹部および骨盤 CT (頸部は 5 mm スライスが望ましい)
- 151) 内視鏡
内視鏡下に浸潤が疑われる病変 (潰瘍性病変、隆起性病変など) を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。
- 152) 視診
- 153) カラー写真 (皮膚に腫瘍病変を認めた場合)
視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する

- 154) 骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検
 ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。
- 155) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 156) 投与状況：投与開始日、1日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
- 157) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 158) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.13 治療終了 28 日後の検査・観察・調査項目

治験薬投与終了（許容範囲：治験薬終了後 28 日以降～7 日以内）に実施する。

- 159) 身体所見： ECOG PS
- 160) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 161) ウイルス感染症検査： HBV-DNA（ ）
 HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定
- 162) 腫瘍関連検査：可溶性 IL-2 レセプター
- 163) 画像検査：造影 CT
- 164) 頸部、胸部、腹部および骨盤 CT（頸部は 5 mm スライスが望ましい）
- 165) 内視鏡
 内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。
- 166) 視診
- 167) カラー写真（皮膚に腫瘍病変を認めた場合）
 視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する
- 168) 骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検

ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。

- 169) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
最終治験薬投与から 28 日以内に発生した有害事象は、因果関係の有無に関わりなくすべて観察対象とする。しかし、最終治験薬投与から 29 日以降に発生した有害事象については、治験薬との因果関係が否定できないものについてのみ、観察対象とする。（「8.2 有害事象の評価と報告」参照）
- 170) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 171) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.14 治験薬投与中止時の検査・観察・調査項目

治験薬投与中止時（許容範囲：治験薬中止時～中止後 2 週）に実施する。なお、治験薬投与中止判定後であっても、当該コースの終了時に予定されていた CT 検査については、「9.5 各コース終了時の検査・観察・調査項目」に従って、予定されていた時期までに実施する。

- 172) 身体所見： ECOG PS
- 173) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 174) ウイルス感染症検査： HBV-DNA（ ）
HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定
- 175) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 176) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 177) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

➤ 研究カレンダー

	登録前	治療開始前	治療期間									治療終了 28日後	中止時
			8	15	22	29	43	57	85	113	141		
Day			8	15	22	29	43	57	85	113	141	197	
許容期間	-28	-1	5 ~11	12 ~18	19 ~25	26 ~32	40 ~46	54 ~60	82 ~88	110~ 116	138~ 144	194 ~200	
被験者背景 ¹													
対象疾患情報													
身長・体重													
PS													
血液学的検査		5											
血液 生化学検査		5											
ウイルス感染症検査 ²													
腫瘍関連検査													
造影CT ³													
内視鏡 ⁴													
視診													
カラー写真 ⁵													
骨髄検査 ⁷													
有害事象													
併用療法													
投与状況													
後治療													
転帰													

：必須 ：必要時

1：放射線療法、化学療法、モガムリズマブ、インターフェロン、ジドブジン、直近の治療における効果

2：抗 HTLV-1 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、抗 HIV 抗体

また、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が1つ以上陽性であれば HBV-DNA を測定

3：頸部、胸部、腹部および骨盤CT

4：内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。

5：皮膚に腫瘍病変を認めた場合

6：投与開始日 14 日以内の検査データであれば検査不要

7：ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。

・ 目標症例数と治験期間

➤ 目標症例数

本治験の目標症例数は 20 例とする。

➤ 治験期間

症例登録期間：2015 年[●●] 月～2017 年[●●] 月予定（2 年間）

治験実施期間：2015 年[●●] 月～2018 年[●●] 月

・ エンドポイントの定義

➤ 主要エンドポイント

◇ 奏効割合

「最良総合効果」が CR、CRu、PR のいずれかである患者を奏効と判定し、その割合を奏効割合（Response Rate：RR）とする。

➤ 副次エンドポイント

◇ 全生存期間（overall survival）

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。

◇ 治療成功期間（TTF：Time-to-treatment-failure）

登録日を起算日とし、増悪と判断された日、あらゆる原因による死亡日、プロトコル治療中止日までの期間のうち、いずれか最も早いものまでの期間とする。

◇ 疾患制御割合

「最良総合効果」が CR、CRu、PR、SD のいずれかである患者の割合を疾患制御割合（Disease Control Rate：DCR）とする。

◇ 有害事象の発現頻度と程度

有害事象の程度について、CTCAEv4.0 日本語訳 JCOG 版に従って評価し、治療期間中の最悪の Grade の頻度を求める。

◇ 病型別の奏効割合

「最良総合効果」が CR、CRu、PR のいずれかである患者の割合を病型別（急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型）に算出する。

➤ **抗腫瘍効果判定の方法**

本治験においては、主要エンドポイントである奏効を求めるために、下記の手順に従って抗腫瘍効果を評価する。

ATL に対する抗腫瘍効果判定基準として、「International consensus meeting」で提唱された基準が近年の臨床試験において広く採用されているが、病変ごとの効果判定の詳細については記載がされておらず、そのまま採用することは困難である。そのため、「International consensus meeting」基準を基本とし評価病変の選択としては、「International consensus meeting」を採用し、評価病変の効果判定の詳細定義は、悪性リンパ腫の標準的な抗腫瘍効果判定基準である「造血器腫瘍取扱い規約の判断基準」を採用した。^{9, 13, 16}。

178) 腫大リンパ節の定義

・ベースラインの CT 断面像にて、最大径（以下、長径）が 1.5 cm を超える（> 1.5 cm）リンパ節を「腫大リンパ節」とする。

・複数の腫大リンパ節が融合して存在する場合には、特に治療前評価において、できるだけ一塊として長径を測定する。腫大リンパ節が治療開始後に複数のリンパ節に分離した場合、二方向積和の算出においては、分離したリンパ節それぞれの二方向積和を足し合わせる。

179) 測定可能病変の定義

以下の 1) 2) 3) のすべてを満たす病変を測定可能病変とする。

・腫大リンパ節（節性病変）もしくは画像診断上リンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性腫瘍（節外性病変）である。

・CT 断面像にて、直交する二方向で明確に測定可能である。

・CT 断面像にて、長径が 1.5 cm を超える（> 1.5 cm）。

◇ 治療前（ベースライン）評価

治療開始前に、以下の検査を実施し全ての病変を評価し、効果判定の対象となる病変又は効果判定の対象にならない病変に分ける。

- ・画像検査：造影 CT
- ・血液学的検査：白血球数、リンパ球数（実数）
- ・視診
- ・カラー写真（皮膚病変を認めた場合、必要に応じて生検）
- ・骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検

180) 画像評価

1 cm以下のスライスの頸部、胸部、腹部および骨盤 CT(頸部は 5 mmスライスが望ましい)にて評価する。

造影 CT とし、Re-staging の際には、治療前と同じ方法を用いて評価する。

ただし、以下に該当する場合には、単純 CT の評価も可とする。

- 造影剤によるアレルギーの既往などの理由により造影剤が投与できない場合
- 非造影でも病変部を評価可能と判断できる場合

181) 標的病変の選択とベースライン記録

- 測定可能病変のうち、節性病変か節外性病変かを問わず、CT 断面上、長径が大きい順に最大 6 個まで選択し、「標的病変」とする。測定可能病変が 6 個を超える場合には、6 個を選択し、6 個以下の場合には、全ての測定可能病変を選択する。
- 選択した標的病変すべてについて、それぞれ CT 画像上の長径 (cm) と短径 (cm) を測定し、両者の積(二方向積 cm^2)を求める。全ての標的病変の二方向積の和 (cm^2) を算出し、「二方向積和」とする。

182) 非標的病変の選択とベースライン記録

- 測定可能でない病変、および標的病変に選ばれなかった病変を「非標的病変」とする。
- 非標的病変は、節性の非標的病変（節性非標的病変）と節外性の非標的病変（節外性非標的病変）に分ける。
- 長径が 1.5 cm以下のリンパ節は病変とはしない。
- 「節性非標的病変」は、リンパ節領域ごとに腫大リンパ節（長径 > 1.5 cm）が「あり」/「なし」のみ評価し、記録する。
- 「節外性非標的病変」は節外臓器部位ごとに「あり」/「なし」のみ評価し、記録する。

183) 骨髄浸潤の評価（骨髄穿刺又は骨髄生検）

骨髄浸潤の有無は、以下のいずれかに分類する。

- 陽性 : 明らかな異型細胞浸潤、構築異常などの所見有り
 不確定 : 異型細胞浸潤や構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加
 陰性 : リンパ球数集簇がないか、あってもごく少数

184) 末梢血病変の評価

治療開始前の末梢血中の異常細胞の割合(%)と異常細胞数(白血球数 x 異常細胞の割合) / μL で評価する。

リンパ球数が $4000/\mu\text{L}$ 未満かつ異常細胞の割合が 5% 未満の場合は「正常」とする。

185) 皮膚病変の評価

- 皮膚に腫瘍病変を認めた場合には効果判定の対象とし、カラー写真を撮影する。
- 視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する。
- 各病変の部位、個数、最大径を記録する。
- 広範囲にわたる紅班や紅皮症の場合は、熱傷範囲の評価法に準じて、全身皮膚のうち何%に病変が存在するか記載する。

186) 消化管病変の評価

内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。

187) 肝、腎腫大、脾腫の有無の評価（CT）

CT 検査で明らかな腫大がある場合、他に明らかな原因がない場合は結節性病変を認めなくても病変とする。

◇ 病変ごとの効果判定

規定された各時点において、病変ごとの効果判定を行う。

188) 標的病変の二方向積和（Sum of the Products of the Greatest Diameters; SPD）の縮小率と増大率

選択した全ての標的病変について、それぞれ CT 画像上の長径と短径（cm）を測定し、両者の積（二方向積 cm^2 ）を求める。

すべての標的病変の二方向積和（ cm^2 ）SPD を求める。

SPD の縮小率および増大率は、以下の式より算出する。

$$\text{治療前の SPD} - \text{評価時の SPD}$$

$$\text{SPD の縮小率} = \frac{\text{治療前の SPD} - \text{評価時の SPD}}{\text{治療前の SPD}} \times 100\%$$

(縮小している場合)

$$\text{SPD の増大率} = \frac{\text{評価時の SPD} - \text{最小の SPD}}{\text{最小の SPD}} \times 100\%$$

(増大している場合)

189) 節性標的および節性非標的病変の判定

すべての節性標的および節性非標的病変の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

) 節性標的病変

SPD の計算の他に、以下に該当するかどうかを評価する。

正常：CT 画像上、いずれのリンパ節領域にも「腫大リンパ節（長径 > 1.5 cm）」がない。

再腫大：CT 画像上、一度正常化した節性標的病変の長径が再度 1.5 cm を超える。

) 節性非標的病変

- ・正常：CT 画像上、いずれのリンパ節領域にも「腫大リンパ節（長径 > 1.5 cm）」がない。
- ・非増大：CT 画像上、一つ以上の腫大リンパ節があり、かつそれ以前CT画像評価に比して、明らかに増大した腫大リンパ節がない。「明らかな増大」は長径で 50% 以上の増大を目安とするが、CT 画像上の計測は必須とはしない。
- ・増大：それ以前の CT 画像評価に比して、明らかに増大した腫大リンパ節がある。「明らかな増大」は長径で 50% 以上の増大を目安とするが、CT 画像上の計測は必須とはしない。
- ・評価不能：評価ができないリンパ節領域がある。

190) 節外性標的病変および節外性非標的病変の判定

) 節外性標的病変

- ・消失：CT 画像上、節性非標的病変が全て消失、またはベースライン評価時から節外性非標的病変が存在しない。内視鏡下に認められた病変が消失し、生検にてリンパ腫細胞の浸潤が認められない。
- ・再出現：CT 画像上、一度消失した節外性標的病変の再出現

) 節外性非標的病変

- ・消失：CT 画像上、節外性非標的病変が全て消失、またはベースライン評価時から節外性非標的病変が存在しない。内視鏡下に認められた病変が消失し、生検にてリンパ腫細胞の浸潤が認められない。
- ・非増大：CT 画像上、一つ以上の節外性非標的病変があり、かつ明らかに増大した節外性非標的病変がない。「明らかな増大」は長径で 50% 以上の増大を目安とする

が、CT 画像上の計測は必須とはしない。内視鏡下に認められた病変が肉眼上明らかに悪化していない。生検にてリンパ腫細胞浸潤の有無は問わない。

- ・増大：CT 画像上、明らかに増大した節外性非標的病変がある。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが、CT 画像上の計測は必須とはしない。内視鏡下に認められた病変が肉眼上明らかに悪化している。
- ・評価不能：評価ができない節外性非標的病変がある。
- ・ベースラインで消化器病変が存在した例では、内視鏡検査は他の評価項目により総合評価が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。

4) 骨髄浸潤の判定

治療開始後の骨髄穿刺もしくは骨髄生検による骨髄浸潤の有無の評価は、ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。判定の区分はベースライン評価と同じ、「陽性」「不確定」「陰性」を用いる。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。

5) 末梢血病変の判定

CR：リンパ球数が 4000/ μ L 未満かつ異常細胞の割合が 5%未満
PR：50%以上の減少
SD：CR、PR、PD 以外
PD:異常細胞の出現または 50%以上の増加

6) 皮膚病変の判定

CR：病変の消失
PR：病変の 50%以上の減少
SD：病変の 25%未満の増加、または 50%未満の減少
PD：病変の 25%以上の増加

7) 肝腫大、脾腫、腎腫大

節外性非標的病変の評価に準じて評価する。

8) 新病変出現の判定

ベースライン認められなかった部位に新たに病変が出現した場合、「新病変出現あり」とする。

◇ 総合効果の判定規準

総合効果（overall response）は、re-staging 毎に、以下の組み合わせから判定する。

節性標的病変の判定

節外性標的病変の判定

標的病変の SPD(二方向積和)の判定

節性非標的病変の判定

節外性非標的病変の判定

肝腫大、脾腫、腎腫大の判定

皮膚病変の判定

末梢血病変の判定

骨髄浸潤の判定

新病変の判定

総合効果	標的病変		非標的病変		肝腫大 脾腫 腎腫大	皮膚病変	末梢血病変	骨髄浸潤	新病変
	節性	節外性	節性	節外性					
CR	正常	消失	正常	消失	消失	CR	CR	陰性	なし
CRu	正常	消失	正常	消失	消失	CR	CR	不確定	なし
	75%以上縮小		正常	消失	消失	CR	CR	陰性 又は 不確定	なし
PR	75%以上縮小		正常	消失	消失	CR	CR	陽性	なし
	50%以上縮小		正常 又は 非増大	消失 又は 非増大	消失 又は 非増悪	PR	PR	問わ ない (未検 可)	なし
SD	50%未満縮小 かつ 50%未満増大		正常 又は 非増大	消失 又は 非増大	消失 又は 非増悪	SD	SD	問わ ない (未検 可)	なし
PD	50%以上増大	50%以上増大	増大	増大	増悪	PD	PD	陰性化 後の 陽性	あり
RD		再腫大	再腫	再出現	再出現		異常細胞		

			大				の出現		
--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--

- ・いったん総合効果が CR 又は CRu と判定された後に PD と判定された場合は、「RD」と呼ぶ。ただし、上記評価項目の何れかでも評価不能であれば、総合効果は「評価不能 (NE)」とする。
- ・ Re-staging に際しては、標的病変、非標的病変、皮膚病変、肝腫大・脾腫・腎腫大、骨髓浸潤、新病変の有無につき評価し、総合効果を CR, CRu, PR, SD, PD, RD のいずれかに判定する。

上表のロジックを総合効果毎に表現すると以下のようになる。

完全奏効 (CR : Complete Response)

以下のすべてを満たす。

- 1) 節性標的病変がすべて正常。
- 2) 節外性標的病変がすべて消失。
- 3) 節性非標的病変がすべて正常。
- 4) 脾や肝、その他いずれかの臓器においても結節性病変が画像上すべて消失。
- 5) 節外性非標的病変がすべて消失。
- 6) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない。(いずれも消失)
- 7) 皮膚病変の消失
- 8) 末梢血病変において、リンパ球数が 4000/ μ L 未満かつ異常細胞の割合が 5% 未満
- 9) ベースライン評価で骨髓浸潤が陽性または不確定であった場合、骨髓浸潤が陰性。ベースライン評価で骨髓浸潤が陰性であった場合は骨髓検査は必須ではないため「陰性」扱いとする。
- 10) 新病変の出現がない

不確定完全奏効 (CRu : Complete Response/unconfirmed)

ベースライン評価で骨髓浸潤が陽性または不確定であり、かつ以下の全てを満たす。

- 1) 節性標的病変がすべて正常。
- 2) 節外性標的病変がすべて消失。
- 3) 節性非標的病変がすべて正常。
- 4) 節外性非標的病変がすべて。
- 5) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない。(いずれも消失)
- 6) 皮膚病変の消失
- 7) 末梢血病変において、リンパ球数が 4000/ μ L 未満かつ異常細胞の割合が 5% 未満
- 8) 骨髓浸潤が不確定 (indeterminate)
- 9) 新病変の出現がない

または

- 1) 標的病変の SPD がベースラインに比して 75%以上減少（縮小）。
- 2) 節性非標的病変がすべて正常。
- 3) 節外性非標的病変がすべて消失。
- 4) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない（いずれもが消失）。
- 5) 皮膚病変の消失
- 6) 末梢血病変において、リンパ球数が 4000/ μ L 未満かつ異常細胞の割合が 5%未満
- 7) 骨髄浸潤が陰性または不確定。
- 8) 新病変の出現がない。

部分奏効（PR：Partial Response）

上記 CRu 規準の 6）以外のすべてを満たし、かつベースライン評価で骨髄浸潤が陽性または不確定であった場合は、re-staging 時の骨髄浸潤が陽性。

または、以下のすべてを満たす。

- 1) 標的病変の SPD がベースラインに比して 50%以上減少（縮小）。
- 2) 節性非標的病変がすべて正常または非増大（増大がない）。
- 3) 節外性非標的病変がすべて消失または非増大（増大がない）。
- 4) 肝腫大、脾腫、腎腫大のいずれもが消失もしくは非増悪（増悪がない）。
- 5) 皮膚病変の消失
- 6) 末梢血病変において、リンパ球数が 4000/ μ L 未満かつ異常細胞の割合が 5%未満
- 7) 骨髄浸潤は問わない。未検でも可。
- 8) 新病変の出現がない。

安定（SD：Stable Disease）

PR 未満の効果があるが、PD ではない。

進行（PD：Progressive Disease）/再発（RD：Relapsed Disease）

CR, CRu のいずれかと判定されていない症例で以下のいずれかを満たす場合は、進行（PD）、CR もしくは CRu の判定が得られた後に、以下のいずれかを満たす場合は再発（RD）とする。

- 1) 標的病変の SPD が最小の SPD から 50%以上増大。
- 2) 節性非標的病変が明らかに増大（目安は長径の 50%以上の増大）または再腫大。
- 3) 節外性非標的病変が明らかに増大（目安は長径の 50%以上の増大）または再出現（末梢血病変、皮膚病変を含む）。
- 4) CR もしくは CRu では一度消失した節外性標的病変の再出現
- 5) 肝腫大、脾腫、腎腫大の明らかな増悪または再出現。

- 6) 皮膚病変の 25%以上の増加
- 7) 末梢血病変の異常細胞の出現または 50%以上の増加
- 8) 陰性化していた骨髄浸潤の陽性化
- 9) 新病変の出現

◇ 最良総合効果 (best overallresponse) の判定

最良総合効果とは、治験薬の投与開始から投与終了/中止までに得られた総合効果のうち最良の効果のことである。CR > CRu > PR > SD > PD > RD > NE の順に「良好」とする。

なお、本治験において、一定期間経過後の再評価による確定 (confirmation) は不要とする。

・ 統計学的考察

➤ 目標症例数の設定根拠

本治験の主たる目的は、本治験に対象集団に対して効果が期待できる有望な治療であるか否かを判断することにある。

再発難治 ATL 患者での化学療法の有効性は非常に低く、他の治療選択肢もない。第 相ポテリジオ試験の期待値は 30%であるが、本試験ではポテリジオ不応患者を対象としていることから、それを超える奏効率は期待しがたく、30%を超える奏効が得られれば、その臨床的意義は極めて高いと考える。

そこで、本剤の奏効率を 30%と期待し、化学療法奏効後の再発又は再燃患者に対して有効な治療法がない救済療法であることから、回復は期待できず、奏効が 5%を上回ることが無いことから、閾値奏効率 5%を上回ることによって有効性を検証できると考えた。エラー (片側) 5.0%、検出力 90%のもとで必要症例数は 18 例と計算される。若干の解析除外例の発生を考慮して集積目標症例数を 20 例に設定した。

➤ 解析対象集団

◇ 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)

本治験に登録され、治験薬の一回でも投与された症例を「最大の解析対象集団 (FAS)」とする。ただし、登録後に重大な治験実施計画書違反があると判明した症例については除外する。

◇ 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set : SAS)

本治験に登録され、治験薬が一回でも投与された症例とする。

➤ データの取扱い

◇ 症例の取扱い

登録症例について解析対象集団に関係する問題が発生した場合は、主任研究者、治験調整医師、治験責任医師、統計解析責任者が協議の上、取り扱いを決定することとし、その項目、内容、決定した日付などを記録する。ただし、エンドポイントの評価（結論）に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

◇ データの取扱い

データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いにおいては、疑義が生じた場合は、主任研究者、治験調整医師、治験責任医師、統計解析責任者が協議の上、取り扱いを決定することとし、その記録を作成する。ただし、データの除外によってエンドポイントの評価に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

➤ 統計項目・方法

治験における統計解析計画は以下のとおりとする。なお、解析方法の技術的な詳細や統計解析を実施するための詳細な手順については、別途作成する統計解析計画書に記述する。なお、統計解析計画を変更した場合は、その経緯を治験総括報告書に記述する。

◇ 解析対象集団の構成

登録症例数、解析対象集団（FAS および安全性解析対象集団）の症例数を算出する。各解析対象集団から除外された症例については、理由別に集計を行う。

◇ 被験者背景およびベースライン測定値

被験者背景およびベースライン測定値について、頻度および割合、または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。

◇ 治療情報

治療情報については、投与回数、延期期間を適切な要約統計量を用いて記述する。

◇ 主要エンドポイントの解析

FAS を対象とし、奏効率およびその両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間と等価）を二項分布に基づく正確な方法により算出する。二項分布に基づく正確な検定を用いて、奏効率 5%を上回るかどうかを、片側有意水準 5%により判断する。

◇ 副次エンドポイントの解析

191) 全生存期間

FAS を対象として、全生存期間を評価する。全生存期間中央値、年次全生存率等の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。Brookmeyer and Crowley の方法を用いて全生存期間中央値の両側 95%信頼区間、Greenwood の公式を用いて年次全生存率の両側 95%信頼区間をそれぞれ求める。

192) 治療成功期間

FAS を対象として、治療成功期間を評価する。治療成功期間中央値、年次治療成功率等の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。Brookmeyer and Crowley の方法を用いて治療成功期間中央値の両側 95%信頼区間、Greenwood の公式を用いて年次治療成功率の両側 95%信頼区間をそれぞれ求める。

193) 疾患制御割合

FAS を対象として、疾患制御率およびその両側 90%信頼区間を二項分布に基づく正確な方法により算出する。

194) 有害事象の発現頻度と程度

SAS を対象とし、有害事象について発生頻度および発生割合を事象別、重症度別、重篤度別、因果関係別に算出する。区間推定を行う場合には、二項分布に基づく正確な方法を用いて両側 95%信頼区間を求める。

195) 病型別の奏効割合

FAS を対象とし、奏効率およびその両側 90%信頼区間を二項分布に基づく正確な方法により病型別（急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型）に算出する。

➤ 中間解析

有効性評価を目的とする中間解析は実施しない。

・ データの取り扱いと記録の保存症例報告書の記入と提出

本治験では、電子データシステムを使用する。

治験実施医療機関は、電子データシステムに入力したデータのもととなるデータを原資料として別途保管する。原資料として紙面で被験者から提供されるデータは、各医療機関が確認し、治験ファイルに記録する。

治験責任医師、治験分担医師または治験協力者は、計画書に求められているデータを電子データシステムの eCRF に入力する。また、「症例報告書の記入修正の手引き」に従って、症例報告書の作成および入力内容の変更または修正を行う。治験責任医師は入力されたデータが完全かつ正確であることを保証する。

データベース固定後、医師はデータのコピーを受領し、実施医療機関にて保管する。

・ 原試料等の直接閲覧

治験責任医師および治験実施医療機関は、本治験に関連するモニタリング、監査ならびに治験審査委員会および規制当局による調査の際に、原資料等すべての治験関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

・ 品質管理・保証

自ら治験を実施する者は、本治験が治験実施計画書、薬機法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）等適用される規制要件を遵守して行われるよう、「22.治験実施体制」で記した体制の下、業務手順書に基づく品質管理および品質保証のシステムを履行する。

➤ 原資料の直接閲覧の保証

治験実施医療機関の長および治験責任医師は、モニタリング、監査ならびに規制当局および治験審査委員会による調査の際に、原資料等すべての治験関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

➤ 中央判定委員会

治験調整医師は、本治験のエンドポイントである奏効割合および疾患制御割合の評価において、評価者によるばらつきを最小化する目的で、第三者である専門家による中央判定を実施するための中央判定委員会を設置する。中央判定委員会は、下記の事項について中央判定を行い、判定結果を治験調整医師に提出する。

- ・ 抗腫瘍効果判定基準による評価時期、評価方法の妥当性確認
- ・ 抗腫瘍効果（各評価時点における総合効果、最良総合効果）の判定
- ・ その他、治験調整医師が中央判定委員会による評価が必要と判断した事項

➤ 効果安全性評価委員会

治験調整医師は、本治験が安全かつ適切に実施されているかを監視する目的で、効果安全性評価委員会を設置する。効果安全性評価委員会は、下記の事項について必要に応じて審議の上、治験調整医師および治験実施医療機関の治験責任医師等に対して勧告を行う。

- ・ 治験実施計画書の重大な変更
- ・ 重篤な有害事象の発現
- ・ モニタリング等で重大な問題が認められた
- ・ その他、治験調整医師が効果安全性評価委員会による審議が必要と判断した

・ 倫理的事項

➤ 遵守すべき諸規則

本治験は、宣言に基づく倫理的原則、医薬品医療機器等法、GCP、その他 GCP 関連法規および本治験実施計画書を遵守して実施する。

➤ 説明文書・同意文書の作成と改訂

説明文書・同意文書は、治験責任医師が作成する。また、作成した説明文書・同意文書は、治験実施計画書とともに治験開始前に治験審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも GCP 省令に定められた事項を記載しなければならない。また、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

治験開始後に治験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得て、説明文書・同意文書の変更が必要と判断した場合には、それを改訂し、治験審査委員会の承認を得る。ただし、変更内容が治験実施や被験者の治験参加の決定に影響を与えない軽微な事項（組織や連絡先の変更等）の場合、治験審査委員会への申請および承認は必須としない。

なお、新たな知見とは、新たな有害事象の情報または当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報等を指す。

➤ 説明と同意（インフォームド・コンセント）

治験責任医師または治験分担医師は、被験者が治験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し理解を得た上で、治験参加について自由意思による同意を被験者本人より文書で得る。同意を得る際には、被験者に治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える。

説明した治験責任医師または治験分担医師ならびに被験者は、同意文書に記名・捺印または署名し、各自日付を記入する。同意文書は実施医療機関で保存し、説明文書および同意文書の写しは被験者に渡す。

説明文書に重大な改訂があった場合、治験責任医師または治験分担医師は治験期間中の被験者に対して再度説明し、治験参加の継続について自由意思による同意を本人から得る。

➤ 個人情報とプライバシーの保護

治験に関わる関係者は、個人情報の保護について、適用される法令、条例等を遵守する。また、被験者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本治験を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。職を退いた後も同様とする。

治験責任医師、治験分担医師および治験協力者は、症例登録票および症例報告書等を提出する際には、被験者識別コードまたは登録番号を用い、当該実施医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。

データセンターは被験者識別コードまたは登録番号を用いてデータ管理を行う。また、治験責任医師等が治験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分配慮する。

・ 治験の費用負担

➤ 資金源および財政上の関係

本治験は、日本医療研究開発機構研究費を用いて実施される。主任研究者、治験調整医師と、本治験の治験薬の販売企業であるグラクソ・スミスクライン株式会社からの資金提供はない。主任研究者、副主任研究者および治験調整医師とグラクソ・スミスクライン株式会社との間において、治験の実施および成果に関して利益相反が生じる可能性に関して、京都大学および大学院医学研究科の利益相反マネジメントポリシーに基づき、適切にこれを管理する。また、治験責任医師に関しては、各実施医療機関の利益相反マネジメントポリシーに基づき、適切にこれを管理する。

➤ 治験に関する費用と被験者負担について

本治験に関する費用のうち、治験薬はグラクソ・スミスクライン株式会社からが無償提供される。これ以外の画像検査等の費用については通常診療時と同様に被験者の健康保険を適用する。また、被験者に対する負担軽減費は、本治験においては実施医療機関ごとに支給の有無を決定する。治験協力費を支給する場合は、治験責任医師および実施医療機関が事前に協議し、治験審査委員会の承認を得ることとする。

➤ 健康被害に対する補償について

治験責任医師、治験分担医師、実施医療機関は、本治験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時、被験者がただちに適切な診断、治療および必要な措置を受けることができるように対応する。

本治験では、健康被害に対する治療に係る医療費は、被験者の健康保険を適用する。

・ 治験実施計画書の逸脱・承認・変更・改訂

➤ 治験実施計画書および指針等からの逸脱

治験責任医師および治験分担医師は、緊急回避等のやむを得ない理由がある場合、治験調整医師および治験審査委員会の事前の承認を得る前に、治験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、治験責任医師および治験分担医師は、重大な逸脱または変更の内容および理由、また治験実施計画書等の改訂が必要であればその旨を速やかに、治験調整医師および治験審査委員会に提出する。

➤ **治験実施計画書の承認**

治験責任医師は、治験開始前に治験実施計画書を治験実施医療機関の長へ提出し、治験の実施に関して治験審査委員会および治験実施医療機関の長の承認を得る。

➤ **治験実施計画書の改訂**

196) 治験責任医師は、治験実施計画書を改訂する際には、治験調整医師と協議した上で改訂を実施する。

197) 治験調整医師および治験責任医師は、改訂内容が安全性あるいは有効性評価に影響を及ぼす可能性がある場合には、統計解析責任者と協議した上で、改訂を決定する。重大な変更の場合は、被験者保護の観点から症例登録の一時中止を検討し、事前に効果安全性評価委員会の審議を受ける。

198) 治験責任医師は、改訂した治験実施計画書を治験実施医療機関の長に提出し、治験審査委員会および治験実施医療機関の長の承認を得なければならない。

199) 治験責任医師は、改訂の承認を得た後、改訂内容を治験分担医師、治験協力者等、治験実施医療機関内の治験関係者に速やかに伝達する。

➤ **治験実施計画書の逸脱または変更**

治験責任医師または治験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合は、これをすべて記録し、その旨およびその理由を記載した文書を直ちに治験実施医療機関の長に提出しなければならない。また、治験責任医師または治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を、理由のいかんに関わらず、すべて記録しなければならない。

・ **治験の終了と早期中止・中断**

➤ **治験の終了**

200) 治験責任医師は、全症例の治験期間の終了、全ての症例報告書の提出およびデータ固定後に、治験実施医療機関の長に対して本治験終了を文書で報告する。

201) 実施医療機関の長は、治験の終了の旨を治験審査委員会に対して速やかに文書で通知する。

➤ **治験の早期中止・中断**

202) 治験調整医師は、以下のいずれかに該当する場合、治験全体あるいは一部の実施医療機関における本治験実施計画書に基づく治験実施継続の可否を検討し、主任研究者および各実施医療機関の治験責任医師と協議・調整の上、治験全体の中止または中断を決定する。治験全体の中止を決定した場合は、その旨およびその理由を規制当局に文書により報告する。また、治験薬提供者にもその旨通知する。

治験薬の品質、有効性および安全性に関する情報、その他治験を適正に実施するために重要な情報を入手した場合

効果安全性評価委員会により治験全体の中止または中断の勧告を受けた場合

治験審査委員会から中止または中断を指示された場合

その他、本治験の継続に影響を与えうる状況が発生した場合

203) 治験責任医師は、治験の中止または中断を決定した場合、速やかにその旨およびその理由を実施医療機関の長に文書で通知する。なお、治験責任医師または治験分担医師は、被験者に対しその旨を速やかに説明するとともに、適切な措置を講じる。

204) 実施医療機関の長は、速やかにその旨を治験審査委員会に文書により通知する。

・ 記録の保存

➤ 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

保存すべき資料の保存期間は、以下の 1) または 2) のうちどちらか遅い日までとする。

ただし、治験責任医師あるいは治験調整医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間および保存方法について協議する。記録の保存に際しては、記録ごとに保存責任者を定める。なお、治験責任医師および治験調整医師は、保存の必要がなくなった場合は、その旨を実施医療機関に文書で報告する。

205) 当該治験薬にかかわる製造販売承認日（開発中止もしくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた日から 3 年が経過した日）

206) 治験の中止または終了後 3 年が経過した日

➤ 治験薬提供者

207) 保管すべき治験に係る文書または記録および資料とその保管期間は、治験調整医師と治験薬提供者との間で各々協議、決定する。

・ 研究成果の帰属と結果の公表

➤ 研究結果の帰属

本治験で得られた成果は、京都大学医学部附属病院に帰属する。

➤ 結果の公表

本治験で得られた成果を学会等で発表あるいは学術雑誌等への投稿を行う場合は、資料、抄録、論文原稿等の公表内容を、主任研究者、副主任研究者、治験責任医師、治験調整医師、治験薬提供者との間で事前に協議する。全ての関係者の了解を得ることなく、その方法および内容の如何を問わず公表することはできない。また、全ての関係者が合意した後であっても、投稿誌の審査等、何らかの理由により公表内容を変更する場合は、全ての関係者にその旨を連絡し、その了解を得る。

・ 研究組織

208) 主任研究者

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 高折 晃史
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
電話：075-751-3150 Fax: 075-751-3201

業務：本治験を含むプロジェクトを総括する。

209) 副主任研究者

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 助教 菱澤 方勝
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
電話：075-751-3152 Fax: 075-751-3153

業務：本治験を含むプロジェクトが適切に実施されるよう主任研究者を補佐する

210) 治験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） 別添 1

211) 治験調整医師

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 助教 北野 俊行
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
TEL：075-751-3152 FAX：075-751-3153

【主な業務】

治験責任医師から委嘱を受け、以下の業務を行う。

- 厚生労働大臣への治験計画届書等の届出
- 治験薬による副作用情報等の取扱いに関する調整
- 全実施医療機関の治験責任医師への副作用情報の通知に関する業務
- 厚生労働大臣への副作用等報告に関する業務
- 治験実施計画書等の作成等に関する調整
- 治験実施計画書等（治験実施計画書、症例報告書の見本、説明文書および同意文書、治験薬概要書およびその他治験に必要な書類を含む）の作成等の調整
- 治験中に生じた治験実施計画書等の解釈上の疑義の調整
- 治験期間中に起こった事態への対応に関する調整
- 症例データの取扱いに関する調整
- 治験薬の品質確保および治験薬の管理に係る調整

- 治験機器の品質確保および治験機器の保守点検および管理に係る調整
- モニタリング、データマネジメント、統計解析、治験総括報告書作成、監査等の業務に係る調整（開発業務受託機関（CRO）等への業務委託に係る調整を含む）
- 治験の進行に係る調整
- 効果安全性評価委員会の設置、開催等に係る調整
- 中央判定委員会の設置、開催等に係る調整
- 記録の保存等に係る調整
- 治験の中止に係る調整
- 当該治験薬および当該治験薬製造販売承認申請後の当局対応に係る調整
- その他必要な治験業務に係る調整

212) 治験薬提供者

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSK ビル

TEL : XXX - XXX - XXX Fax : XXX - XXX - XXX

【業務】

治験責任医師に対し、治験薬を提供する。また、治験薬における安全性情報を提供する。

213) 効果安全性評価委員会（調整中）

[所属]	[職名]	[名前]
[所属]	[職名]	[名前]
[所属]	[職名]	[名前]

【業務】

治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを評価し、治験調整医師に治験の継続、変更又は中止を提言する。業務の詳細は、別途作成する手順書に定める。

214) 中央判定委員会（調整中）

[所属]	[役割]	[名前]
[所属]	[役割]	[名前]
[所属]	[役割]	[名前]

【業務】

治療奏効および疾患制御の評価において、評価時期、評価方法の妥当性確認、腫瘍縮小効果（各評価時期における総合効果、最良総合効果）の判定を第三者的に行い、判定結

果を治験調整医師に提出する。

215) データセンター

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
TEL : 075-751-3397 FAX : 075-751-3399

【業務】

本治験における症例登録、データ管理を行う。

216) 統計解析責任者およびデータマネジメント責任者

統計解析責任者

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

川口 淳

データマネジメント責任者

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

上山 華栄

【業務】

本治験における症例登録、データ管理、統計解析および総括報告書作成を行う。

22.10. モニタリング責任者および担当者

モニタリング責任者

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

渡邊 美恵子

モニタリング担当者

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

町田 優子

榎本 佳代子

徳澤 咲絵

【業務】

本治験におけるモニタリング業務に対して責任をもつ。

22.11. 監査責任者および担当者

シミック株式会社

〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目 4 番 16 号

TEL : 03-3273-3513 (信頼性保証推進部直通)

【業務】

本治験により収集された資料の信頼性を確保するため、治験が GCP および治験実施計画書に従って行われたかどうかについて調査する監査業務に責任を持つ。

・ **文献**

- 217) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977;50(3):481-492.
- 218) 齋藤滋, 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「HTLV-I の母子感染予防に関する研究」(2011)
- 219) Yamada, Y., et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *British Journal of Haematology* 113, 375-382 (2001).
- 220) Tsukasaki, K., et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, 5458-5464 (2007).
- 221) Hishizawa, M., et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 116, 1369-1376 (2010).
- 222) Bazarbachi, A., et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, 4177-4183 (2010).
- 223) Gill, P.S., et al. Treatment of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma with a Combination of Interferon Alfa and Zidovudine. *New England Journal of Medicine*

- 332, 1744-1748 (1995).
- 224) Hermine, O., et al. Treatment of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma with Zidovudine and Interferon Alfa. *New England Journal of Medicine* 332, 1749-1751 (1995).
- 225) 日本血液学会, 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版
- 226) Kumar PN, Sweet DE, McDowell JA, et al. Safety and pharmacokinetics of abacavir (1592U89) following oral administration of escalating single doses in human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(3):603-608.
- 227) James A. McDowell, Yu Lou, William S. Symonds, and Daniel S. Stein Multiple-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abacavir Alone and in Combination with Zidovudine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000: 44(8):2061-2067
- 228) Shimoyama, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *British Journal of Haematology* 79, 428-437 (1991).
- 229) Tsukasaki, K., et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, 453-459 (2009).
- 230) Oshima, K., Jaffe, E.S. & Kikuchi, M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. in WHO classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues (eds. Swerdolow, S.H., Campo, E. & Harris, N.L.) 281-284 (IARC Press, Lyon, France, 2008).
- 231) Takatsuki, K. (ed.) *Adult T-Cell Leukemia*, (Oxford University Press, New York, NY, 1994).
- 232) 日本血液学会 日本リンパ網内系学会/編, 造血器腫瘍取扱い規約 2010 年 3 月【第 1 版】

・ **別紙**

- ・ 別紙 1 : 治験実施体制一覧

別紙 1：治験実施体制一覧

1. 治験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）

京都大学医学部附属病院

治験責任医師（自ら治験を実施する者） 血液・腫瘍内科 助教 菱澤 方勝

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

TEL：075-751-3152 FAX：075-751-3153

佐賀大学医学部附属病院

治験責任医師（自ら治験を実施する者）

〒849-8501 佐賀市鍋島五丁目 1 番 1 号

TEL：0952 - XX- XXXX FAX：0952 - XX- XXXX

長崎大学病院

治験責任医師（自ら治験を実施する者）

〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号

TEL：095- XXX- XXXX FAX：095- XXX- XXXX

【主な業務内容】

- 実施医療機関における本治験に係わる業務を統括するとともに、チームの責任者として治験分担医師、治験協力者等を管理・指導し、以下の業務を行う。
- 治験実施計画書の合意及びその遵守
- 説明文書および同意文書の作成および改訂
- 治験審査委員会への文書提出
- 被験者の選定および同意の取得
- 被験者に対する適切な医療
- 治験実施計画書からの逸脱の記録およびその提出
- 症例報告書の作成及び報告
- 治験中止時の報告
- モニタリングおよび監査への協力
- 有害事象の報告
- 治験に係る文書または記録の保管