

ボルテゾミブの医師主導治験の 概要説明

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科
小川 千登世

BZM-ALL-2説明会20150201

1. Bortezomibの医師主導治験の経緯
2. 全体の開発戦略
3. PMDA薬事戦略相談での意見
(事前面談、対面助言)
4. 第I相試験概要

1. Bortezomibの開発の経緯

...

●3

2009年 JPLSG 再発ALL委員会にて計画開始:

- TACL類似レジメン単アーム
- 2011年: J社と会議、薬剤提供依頼。コンセプトレビュー(2回目)ほぼ終了、資金獲得に医師会治験促進センターへ相談

2012年 IntReALL HRがCloを断念、BZMありなしRCTが計画される

- この参加を前提とすると、同じレジメンでの実施が必要
- 北大臨床研究中核病院事業としての実施をお願いする
- PMDA事前面談実施、多剤併用での有効性評価にはありなしのRCTが必須、との強い意見
- IntReALLのベースレジメンがUKALL-R3となるも計画書未固定かつ、開始時期未定(当然終了時期も未定)
- 出口が見えない状態での中核事業での実施は困難

ところでお金はどのくらい必要か?

- 1本17万円×4回=薬代のみで1クール68万円
- J社は基本的に薬剤供与は行わない予定。
- 20人に実施するとしても、薬剤費用のみで約1400万円
- 何らかの資金なしでの実施は困難
⇒ 厚労科研費獲得を目指す

●4

難治急性リンパ性白血病に対する ボルテゾミブ追加多剤併用療法の 国内導入(医師主導治験) 厚労科研申請骨子

...

<目的>

難治急性リンパ性白血病(ALL)に対し、欧米で標準治療に近いながらも適応のないボルテゾミブ(BZM)を従来の治療に追加した多剤併用療法の医師主導治験を実施し、日本人での薬物動態、安全性、有効性を検討し、欧米に先駆けての薬事承認を含めた一般化を目指す

●5

<背景および開発の必要性>

1. 小児のALLの予後は全体では長期生存が80%以上と良好であるが、早期再発、寛解導入不能などのALLは国内外問わず、長期生存20%未満の難治疾患である。長期生存には寛解状態での造血細胞移植が有効であり、再発後の治療の第一目標は第二寛解導入である。
2. 日本白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)の再発ALL委員会にて2009年より実施した小児再発ALLの前方視的観察研究JPLSG-R08-IIにおける早期第一再発ALL(S3およびS4群)での第二寛解導入率は59%(25/42:95%CI=43~74%)にとどまっている。
3. 2007年以降、米国で従来の標準的寛解導入治療にBZMを追加した多剤併用化学療法の第I/II相臨床試験が報告され^{1,2)}、完全寛解率は73%、特にB前駆細胞性ALLでは80%(20例中16例)と、BZMの有効性が示唆された。
4. 本邦では難治ALLに対してBZMを含む臨床試験は行われていないが、JPLSGにおいて実施した後方視的調査³⁾では、国内で既に24例にBZM追加多剤併用化学療法が適応外で行われている実態が明らかとなった。
5. 米国報告症例より濃厚な治療歴の難治ALLでの奏効率は63.6%であり、有効性は示唆されたが、感染症や2例に呼吸障害の合併も見られ、漫然と適応外使用が続く実態を避け、日本人における有効性、安全性の検討が必要である。
6. 2013年には『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』に小児血液・がん学会から要望も挙がり、国内導入が強く望まれている。

●6

＜開発における問題点＞

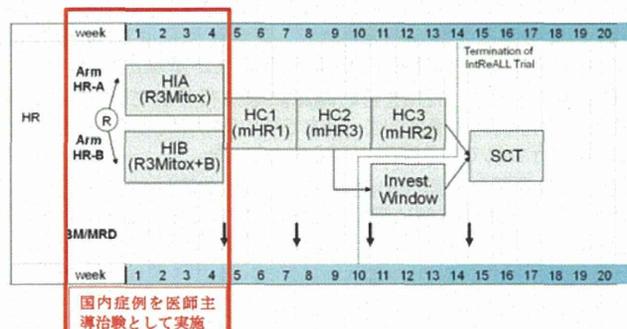
1. 単剤でのALLへの有効性は期待できず、既存の多剤併用療法へのBZM追加が必要となる。
2. 2012年から2013年に3回行ったPMDA薬事戦略相談事前面談では、多剤併用療法へのBZM追加の有効性検討には、BZMなしの対照をおくことが必要であるとのご意見をいただいている。
3. 開発対象となる国内症例数は年間35-40例であり、国内症例のみでの多剤併用療法へのBZM追加の有効性検証は不可能である。
4. 欧米ではBZMは保険償還される標準薬に近づきつつあり、標準薬となったのちの開発ではあらたなドラッグラグとなる。
5. 欧米では保険償還のみをめざし、承認申請を行わないことが明言されており、承認後の海外データ利用によるいわゆるブリッジングによる開発での適応取得の可能性もない。
6. 2010年より日本(JPLSG再発ALL委員会)も共同で計画作成を進めてきた、UKALL-R3を基本治療とし、寛解導入治療にてBZM追加有り無しのランダム化比較を行うICH-GCP準拠の国際共同第Ⅲ相試験(IntReALL HR 2010)の開始が2015年内に予定されており、この国際共同試験に参加することにより、海外と同時開発を行うことが重要であるが、一部国内では販売されていない薬剤(peg-asparaginase, 6-Thioguanine)があり、日本ではUKALL-R3と完全には同じ治療計画を実施することができない。

●7

＜計画していた開発戦略＞

UKALL-R3の国内未承認薬(peg-asparaginase, 6-Thioguanine)を国内市販薬に置き換えた修正UKALL-R3レジメンにBZMを追加した国内第Ⅰ相試験を実施し、安全性および薬物動態等を検討する。その後、ICH-GCPに準拠した国際共同第Ⅲ相試験(IntReALL HR 2010)に参加する。当該国際共同試験は、図1に示すように、寛解導入から強化療法、造血細胞移植までの全治療を行う国際共同試験であり、この試験の有効性および予後データを参考資料として提出する。国内症例については当該試験の寛解導入部分(赤枠内)を、GCP省令に従い医師主導試験として実施する。

図1. IntReALL2010 HR 試験



●8

<期待される成果>

1. 難治ALLを対象に海外で有効性が報告され、国内でも適応外使用報告のあるBZMの医師主導治験実施により、有望な薬剤の投与機会の提供を通じて短期的な患者ニーズを満たすと共に、中長期的には想定通りの有効性が確認され次第、薬事承認申請を行うことで、致命的疾患に対する有効な治療を保険制度の下で使用できるようになり、将来発生する患者のニーズも満たすことが可能になる。
2. 極めて稀少な疾患において、比較試験が必要な多剤併用で薬効を発揮する薬剤の開発には国際共同試験が必要となるが、従来、併用療法の一部の薬剤が国内未開発かつ同時開発困難であれば国際共同試験への参加を断念せざるを得なかった。本研究の、開発非対象未承認薬を代替薬に置換し、国内症例をランダム化、国内医師主導治験として実施、一定精度での有効性を確認、国際共同試験データを参考資料とすることで薬事承認申請を目指す手法により、速やかな薬事承認申請が可能となれば、極稀少疾患における開発の一モデルとなりうる。
3. 本薬は海外企業の開発医薬品で、欧米では保険償還のみを目標としており、海外本社の欧米での承認申請予定はない。しかし、治験薬提供者となる国内企業との間では、有効性を示す結果が得られた場合の日本での承認申請の意志は確認されており、本邦が海外に先駆けて、あるいは唯一の適応取得となる可能性があり、ドラッグラグなしの一般化が期待される。PMDA経験者からのサポートを得ての薬事承認申請を目的とした本研究は薬事行政上の意義も大きい。

● 9

2.全体の開発戦略

...

● 10

<臨床データパッケージ(当初)>

国内第 I 相試験成績、及び寛解導入から強化療法、造血細胞移植までの全治療を行う国際共同第 III 相試験 (IntReALL HR 2010) の寛解導入部分の国内症例のみを医師主導治験として実施する国内第 II 相試験成績を評価資料とする予定である。また、国際共同試験 IntReALL 2010 HR (第 III 相試験) 成績に関しては、中間解析データを参考資料として、提出予定である。

国内	海外
第 I 相試験 【評価資料】 小児及び若年成人 (AYA 世代) の難治 ALL 修正 UKALL-R3 に本剤併用 (1 群)	第 I 相試験 (ADVL0317) 【参考資料】 再発又は難治性白血病 (1~21 歳) 本剤単独投与
第 II 相試験 【評価資料】 高リスク群初回再発 ALL (1 歳以上 18 才以下) 修正 UKALL-R3 に本剤併用の有無 (2 群)	第 I / II 相試験 (TACL T2005-003) 【参考資料】 再発 ALL (1~21 歳) 再寛解導入療法に本剤を併用
寛解導入期の修正 UKALL-R3 + BZM 群と修正 UKALL-R3 群の比較 を、国内医師主導治験として実施	国際共同第 III 相試験 (IntReALL HR 2010) 【参考資料】 高リスク群初回再発 ALL (1 歳以上 18 才以下) 寛解導入から強化療法、造血細胞移植までの全治療

●11

<全体の計画と年次計画>

- 2014年8月5日にPMDA薬事戦略相談を行う。助言内容を踏まえて、第I相治験計画を修正、9月中に固定、11月には治験実施施設でのIRB審査を完了、治験計画届出を行う。
- 2014年中に試験開始、症例登録終了(年度内)を目標とする。開始する予定用量で毒性が出て、症例追加となった場合でも、2015年度第一四半期には症例登録を完了する。
- I相終了後、直ちに粗解析実施、PMDA後期第II相試験開始前相談を経て、第II相試験計画固定。
- 2015年度の第一四半期に第II相試験参加全施設でIRB承認、治験届提出を目指す。
- 2016年度は第II相試験継続、2016年度中の登録完了を目指す。症例集積等により登録期間延長した場合にも2017年度前半の登録完了、第三四半期までにデータ固定、解析、総括報告書の作成とすることで研究期間内の治験薬提供者による承認申請を可能とする。

●12

＜第I相試験概要：科研応募時＞

(PMDA薬事戦略相談結果にて修正予定)

小児および若年成人 (AYA世代) の難治ALLを対象に、海外至適用量1用量での薬物動態の類似性と安全性確認を目的とする。

対象： 1から29歳の早期再発、移植後再発、複数回再発、寛解導入不能のALL10例

試験デザイン： 1用量のBZMによる多剤併用下での薬物動態試験+安全性評価試験

主要評価項目： 用量制限毒性の有無

副次的評価項目： BZMの薬物動態、有害事象プロファイル、寛解導入率、MRD

試験治療： (修正UKALL-R3+BZM: 図3)

薬物動態解析： non compartment modelもしくはpopulation PK

BZM投与初日に投与前、5分、15分、30分、4時間後、第4日投与前に72時間後のBZM血中濃度採血を行い、薬物動態パラメータ(Cmax、Tmax、AUC₀₋₂₄、T_{1/2}、AUC_{0-∞}、全身クリアランス、分布容積)を評価する。

予定登録数と研究期間： 薬物動態パラメータの推定を確実にを行うため8例+事後不適格等予備症例2例とする。研究期間は平成26年8月より27年8月(追跡、監査までを含む)

● 13

修正UK-R3 + BZM

図3. 投与スケジュール

治療薬	容量	用法	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4			
デキサメタゾン	20 mg/m ² /d	経口	■						
ビンクリスチン	1.5 mg/m ²	静注							
ミトキサントロン	10 mg/m ²	118時間静注							
L-アスパラギナーゼ	6000 U/m ²	筋注 / 静注							
メントレキセート	年齢別	髄注							
±ボルテゾミブ	1.3 mg/m ²	静注							
		Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7			

● 14

第II相試験概要

(PMDA薬事戦略相談結果にて修正予定)

本試験は寛解導入から強化療法、造血細胞移植までの全治療を行う国際共同試験 IntReALL 2010 HR (第III相試験)の寛解導入部分の国内症例のみを医師主導試験として実施する。国際共同試験内でのランダム化により上記第I相試験と同一の試験治療(修正UKALL-R3+BZM)群と、BZMのみを抜いた対照(修正UKALL-R3)群に割付け、国内症例のみでの直接比較は行わない試験として実施する。

対象: 1歳以上18才以下で以下の高リスク群第一再発ALL(T-ALL骨髄再発、早期および極早期BCP-ALL骨髄単独再発、BCP-ALLの極早期髓外、/骨髄複合再発)

試験デザイン: 非盲検ランダム化による同時対照をおいた有効性確認試験(第II相)

主要評価項目: 第5週におけるBZM投与群の寛解導入率

副次的評価項目: 4カ月の無イベント生存、4カ月全生存、試験治療開始5週間目のMRD、有害事象プロファイル

治療計画: 書面でランダム割付に同意を得られた患者は対照群もしくは試験治療群に割り付けられ、試験治療群は第I相試験と同一の治療、対照群は第I相試験治療からBZMを除いた治療を行う。

観察期間: 試験治療開始日から4ヶ月。

予定登録数と研究期間: 予定登録数は各群22例、計44例、主要評価項目に対してBZM群の寛解導入率80%を予測する。

試験期間は2年から2年半以内の登録、追跡4カ月の2年4~10か月を予定する。

●15

3. PMDA薬事戦略相談での意見 (事前面談、対面助言)

...

●16

多剤併用化学療法(mUKALL-R3) について

- 日本の医師主導治験で用いる多剤併用化学療法(mUKALL-R3)は、日本においても標準的な治療法(汎用されているレジメン)であるのか懸念があることから、mUKALL-R3にボルテゾミブを上乗せする開発が日本人小児に必要であるのか疑問が残る。
- mUKALL-R3が日本で標準的な治療法でない場合、mUKALL-R3にボルテゾミブを上乗せした第Ⅰ相試験において、安全性に関する問題が生じた場合、ボルテゾミブが原因であるのか、mUKALL-R3が原因であるのか判断できない可能性がある。
- UKALL-R3に関して、国際共同試験が実施されており、今後、世界的に、当該レジメンが汎用される方向であること等を説明したところ、通常、医薬品の開発においては、臨床試験開始時に汎用されているレジメンに基づき、開発を進めるのが一般的であるとのコメントがあった。(実施中の国際共同試験が失敗した場合のリスクを考慮して)
- mUKALL-R3が日本で汎用されているレジメンでない場合、現在、汎用されているレジメンと比較することを検討する必要がある。

●17

国際共同試験(IntReALL HR2010) について

- 国内と多剤併用化学療法のレジメンが異なることから、当該差異を考慮した上で、国際共同試験に参画するかどうかを決定すべきである。
- 日本の第Ⅱ相試験結果は、国際共同試験結果との併合解析という位置づけになると考えられることも踏まえ、国際共同試験に参画する必要性を検討すべきである。
- 国際共同試験について、検証的な試験として適切であるのか、ボルテゾミブの有効性及び安全性の評価に使用できるのか、疑問である。

●18

ボルテゾミブ開発の方向性について

- 国際共同試験を利用するよりも、国内で適切な第Ⅱ相試験を実施したほうがよいのではないか。その点を踏まえて、薬事戦略相談では、日本独自で実施する第Ⅱ相試験のデザイン(主要評価項目、症例数設定、評価期間、試験の位置づけ等)について相談すべきではないか。
- ボルテゾミブを含むmUKALL-R3併用療法を新規多剤併用療法として、開発を進めることは可能であるが、その場合、効能・効果がレジメン縛りになる可能性があることに留意すべきである。また、日本で汎用されているレジメンとの比較が必要となる可能性がある。
- 症例数が少ないことが問題であれば、対象に成人を含む開発にすべきではないか。施設数を増やすことはできないか。

●19

PMDA意見を踏まえての方針

- 国内で使われているレジメンを基本とする
⇒ JPLSG-Ph-04の寛解導入類似レジメン
- 少数の第Ⅰ相試験を実施し、安全性を評価し、投与量を決定する
- BZMなしの対照群を設定し、あり群とのRCTを実施する

●20

計画した開発戦略

1. 初発ALLの寛解導入時に用いられる多剤併用の寛解導入療法に、BZMを追加した国内第I相試験を実施し、安全性および薬物動態等を検討する。
2. 多剤併用寛解導入療法にBZMを追加した寛解導入療法と、もとの寛解導入療法と比較するランダム化比較試験を医師主導治験として行い、BZMの有効性を検討する。

● 21

BZM開発の臨床データパッケージ案

国内	海外
<p>第 I 相試験【評価資料】 対象: 小児及び若年成人の難治ALL (1~29歳) 目標症例数: 3例(最大12例) 多剤併用寛解導入療法に本薬 1.3 mg/m²(又は本薬 1.0 mg/m²)を追加投与(1群)</p>	<p>第 I 相試験(ADVL0317)【参考資料】 対象: 再発又は難治性白血病(1~21歳) 登録例数: 15例(ALL: 9例) 本薬1.3、1.7 mg/m²単独投与(day 1, 4, 8, 11静注後、10日休薬を1サイクルとして、条件に該当するまで投与継続)</p>
<p>第 II 相試験【評価資料】 対象: 小児及び若年成人の第一再発ALL 高リスク群(1~29歳) 目標症例数: 30例(本薬群20例、対照群10例) 多剤併用寛解導入療法に本薬併用の有無(2群)</p>	<p>第 I / II 相試験(TACL T2005-003)【参考資料】 対象: 再発ALL(1~21歳) 登録例数: 第 I 相部分10例、第 II 相部分22例 再寛解導入療法に本剤を併用(1サイクル投与) 第 I 相部分: 本剤 1.0 or 1.3 mg/m² 第 II 相部分: 本剤 1.3 mg/m²</p>

● 22

4. 第 I 相試験概要

・・・
小児及び若年成人の難治急性リンパ性白血病患者に対する
ボルテゾミブ併用多剤化学療法的安全性及び薬物動態を
検討する第 I 相試験
(医師主導治験)

●23

目的： 日本の小児及び若年成人難治急性リンパ性白血病(以下、ALL)患者におけるボルテゾミブ(以下、本薬)の多剤併用化学療法と併用時の忍容性及び安全性を確認し、併用投与時の本薬の薬物動態を評価する。

治験デザイン： 多施設共同、単群、非盲検、非対照

予定症例数： 3-12例

治験期間： 平成26年12月～平成27年6月

治験実施施設： 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
聖路加国際病院

●24

評価項目

主要評価項目

1) 用量制限毒性(以下、DLT)の発現の有無

試験治療開始後から試験治療終了までに発生した有害事象のうち、本薬との因果関係が否定できないCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver4.0日本語訳JCOG版におけるGrade 3及び4の毒性事象をDLTと定義する。ただし、「12.1.1 DLT発現の有無」の表に示す除外項目を除く。

2) 本薬の薬物動態プロファイル; non compartment analysis又は population pharmacokinetic analysisによる薬物動態パラメータの評価

副次評価項目

1) 有害事象プロファイル

2) 寛解導入療法終了後の寛解の有無、及び微小残存病変(MRD)

● 25

第II相試験素案

- ベースレジメンのみの対照群とベースレジメン+BZM群のランダム化比較
- 主要評価項目: 寛解導入率
- 副次評価項目: 4か月EFS、4か月OS、day15, 29, 寛解導入終了時のMRD有害事象
- 推定必要症例数: 33-38例
- 予定施設数: 10-15施設前後

● 26

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

③ 国際連携：海外情報収集および連携

担当責任者 小川千登世 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 科長

研究要旨

難治 ALL に対し、欧米未承認薬ボルテゾミブ（BZM）を追加した多剤併用療法の医師主導治験を実施し、欧米に先駆けて薬事承認を含めた一般化を目指す。本治験は当初予定していた国際共同試験としての実施ではなく、国内のみでの多施設共同研究に計画変更となったが、安全に実施していく上で必要な BZM の承認情報、有効性・安全性情報は海外とも連携し収集する。また、参考資料として国際共同試験としての試験実施計画、申請資料としての有効性データの提供等についても I-BFM と継続的に協議する。

A. 研究目的

難治 ALL に対し、欧米未承認薬ボルテゾミブ（BZM）を追加した多剤併用療法の医師主導治験を実施し、欧米に先駆けて薬事承認を含めた一般化を目指し、海外での BZM の承認情報、有効性・安全性情報を収集する。また、国際共同試験としての試験実施計画、申請資料としての有効性データの提供等につき I-BFM と継続的に協議する。

B. 研究方法

海外での BZM の承認情報、有効性・安全性情報を収集する。また、国際共同試験としての試験実施計画、申請資料としての有効性データの提供等につき I-BFM と継続的に協議する。

C. 研究結果

平成 27 年 2 月 5 日、CDDF- ITCC- ENCCA-SIOPE 第 3 回国際小児腫瘍会議に参加することにより、海外での新薬の薬事承認に向けた試験の計画方法の最新情報を得た。また、翌

6 日から 8 日に国際共同試験として、本試験を共同して実施予定であった欧州小児白血病臨床研究グループの resistant disease committee の会議 Annual interim meeting I-BFM-RD に出席し、BZM の併用試験の計画や実施の状況、安全性情報を収集した。また、本研究による BZM の治験が国際共同試験としての実施でなくなったことをふまえ、本試験の概要につき説明を行った。今後の参考資料としての有効性データの提供等につき I-BFM と協議を行った。

D. 考察

小児および若年成人の難治 ALL に対し、欧米未承認薬である BZM を追加した多剤併用療法の医師主導治験を実施し、欧米に先駆けて薬事承認を含めた一般化を目指している。年度当初の計画を PMDA での薬事戦略相談結果により修正したため、当初予定していた国際共同試験としての実施ではなく、国内のみでの多施設共同研究に計画変更となったが、これにより、海外試験の終了を待たずに承認申

請が可能となるため、海外に先行した薬事承認の可能性もあると考える。小児・若年成人を中心とした ALL に対する BZM の有効性・安全性情報は今後も継続的に収集していく。

E. 結論

小児および若年成人の難治 ALL に対する BZM の欧米に先駆けての薬事承認を含めた一般化を目指し、海外での実施中の試験有効性・安全性情報に注意しつつ、研究を進めていった。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

(資料)

「Annual interim meeting I-BFM resistant disease group」

会議説明資料

Protocol No. : BZM-ALL-1

A phase I study for the safety and pharmacokinetics of
Bortezomib in combination chemotherapy
in pediatric and young adult patients
with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia

Investigator-initiated registration trial

Chitose Ogawa, M.D.
Department of Pediatric Oncology
National Cancer Center Hospital, JAPAN

Background

- We had thought to participate in IntReALL HR and to get the insurance approval of bortezomib(BZM) in Japan by using the trial results.
- We consulted our plan to PMDA(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: Japanese EMA/FDA), because agreement with PMDA is required before beginning of registration trial for approval.
- We showed IntReALL and explained to use the induction rate in Japan as application material. However, they required us to use some familiar regimen in Japan as a backbone regimen for registration trial. We treat relapsed ALL patients by ALL-REZ-BFM now, but, it may be too toxic to add BZM to F1 because of 1g/36h-MTX.
- We had to choose our previous induction regimen for relapsed ALL.

Backbone regimen for BZM

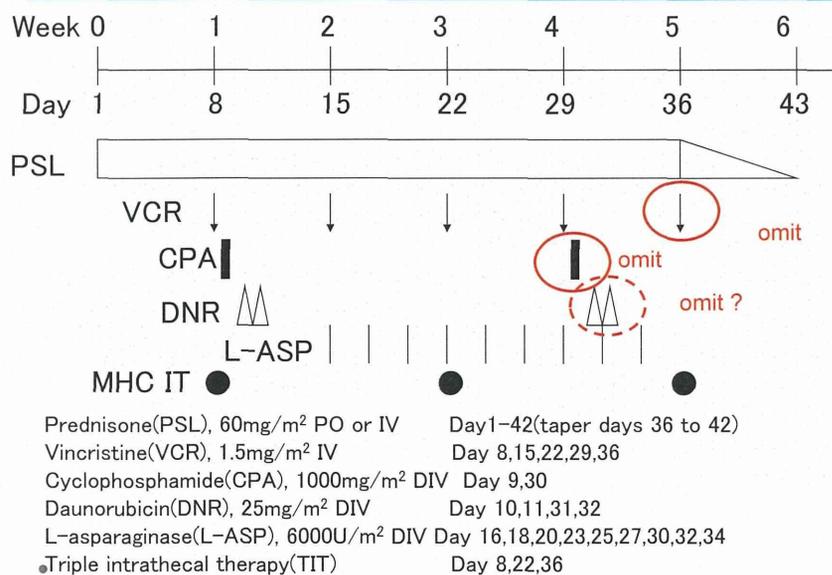
The induction regimen consists of five agents (PSL, VCR, L-asp, CPA, DNR).

We had used this as the induction for

- Frontline ALL in Tokyo CCSG L99-15
- Relapsed ALL in Tokyo CCSG R01-02
- Frontline ALL in JPLSG Ph-04

•3

Backbone regimen for BZM



■ Outline of the BZM-ALL-1

• 5

Objectives of phase I registration trial

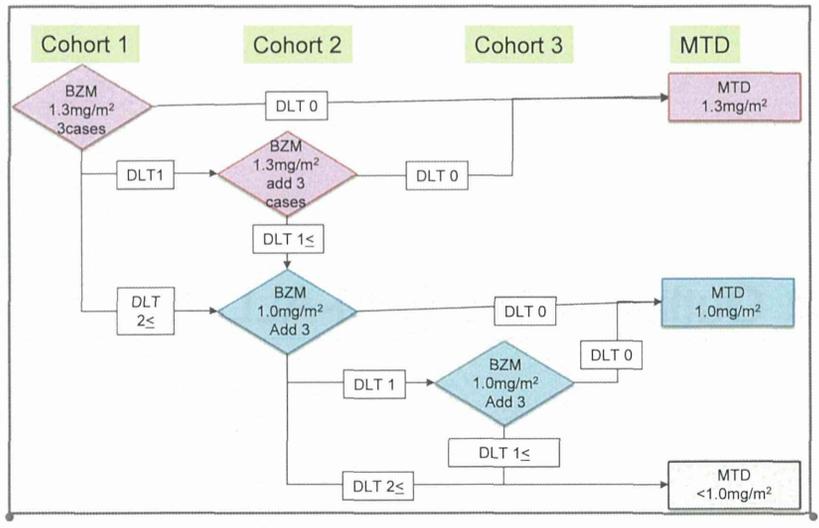
- To evaluate the tolerability and safety of Bortezomib with combination chemotherapy in pediatric and young adult patients with relapse/refractory ALL, and to evaluate the pharmacokinetics of Bortezomib administered concurrently.
- To evaluate complete remission and minimal residual disease (MRD) after induction therapy.

After completion of Phase I, we move to phase II for the patients with the first early relapsed ALL.

• 6

Study design

Single arm, Non-randomized, Open, Uncontrolled, 3+3 design



Target sample size

3 – 12 cases

Trial period

From Dec / 2014 to Jun / 2015

Institution

- St. Luke's International Hospital
- National Hospital Organization Nagoya Medical Center

Financial support

Health and Labour Sciences Research Grant,
supported by Ministry of Health, Labour and Welfare