

201438130A

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

再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対する  
アレクチニブ塩酸塩の開発に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 永井 宏和

平成 27 年 (2015) 3 月

本報告書は、厚生労働省の革新的がん医療実用化研究事業による委託業務として、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターが実施した平成26年度「再発又は難治性のALK陽性ALCLに対するアレクチニブ塩酸塩の開発に関する研究」の成果をとりまとめたものです。

## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
再発又は難治性のALK陽性ALCLに対するアレクチニブ塩酸塩の開発に関する研究	
永井 宏和	1
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 医師主導第 I / II 相治験の準備－プロジェクトの進捗管理	
倫理審査委員会への申請、承認	
治験届出の準備、提出	
医師主導第 I / II 相治験の第 I 相パートの実施	
永井 宏和	16
2. 医師主導第 I / II 相治験の準備－医薬品医療機器総合機構(PMDA)の薬事戦略相談の実施	
医師主導第 I / II 相治験の実施計画書、手順書などの準備	
治験届出の準備・提出	
浅田 隆太	22
3. 医師主導第 I / II 相治験の準備－データマネジメント、モニタリング実施体制の準備	
齊藤 明子	25
4. 医師主導第 I / II 相治験の準備－統計解析に関する準備	
嘉田 晃子	29
5. 医師主導第 I / II 相治験の準備－倫理審査委員会への申請、承認	
医師主導第 I / II 相治験の第 I 相パートの実施	
森 鉄也	31
6. 医師主導第 I / II 相治験の準備－倫理審査委員会への申請、承認	
医師主導第 I / II 相治験の第 I 相パートの実施	
深野 玲司	36
7. 医師主導第 I / II 相治験の準備－倫理審査委員会への申請、承認	
医師主導第 I / II 相治験の第 I 相パートの実施	
前田 尚子	41
III. 学会等発表実績	44
IV. 研究成果の刊行物・別刷	50

# I. 委託業務成果報告（総括）

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（総括）

再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対するアレクチニブ塩酸塩の開発

業務主任者 永井 宏和 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

臨床研究センター 部長

**研究要旨** ALK 阻害剤であるアレクチニブ塩酸塩は ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺がんの有効な治療薬剤として承認された。ALK 陽性 ALCL に対しての効果が期待されているが、当疾患に対する治療開発が行われていない。本研究では世界に先駆けて、再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対する本薬の製造販売承認事項一部変更承認を取得することを目的とし、医師主導臨床第 II 相試験を計画した。希少疾患である ALK 陽性 ALCL の有望な治療法を確立することができると考えられる。研究計画書、研究体制を整備し、PMDA との薬事戦略相談を踏まえ、治験届を提出した。本試験の結果を基に、海外グループに、国際共同試験の実施を提案し、海外における適応取得も目的とする。

業務担当責任者

国立病院機構名古屋医療センター・部長

永井 宏和

名古屋医療センター臨床研究センター・室長

浅田 隆太

名古屋医療センター臨床研究センター・室長

齋藤 明子

名古屋医療センター臨床研究センター・室長

嘉田 晃子

聖マリアンナ医科大学・准教授

森 鉄也

九州がんセンター・医員

深野 玲司

国立病院機構名古屋医療センター・医長

前田 尚子

#### A. 研究目的

ALK 性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)は若年期に発症年齢のピークを示す非ホジキンリンパ腫である。ALK 遺伝子の遺伝子転座をみとめ、ALK 蛋白の過剰発現が病態の中心とされる。若年期に好発するが、日本の患者数は約 90 人/年と推計される極めて稀な疾患である。一般的に化学療法に対する感受性は高いが、再発症・難治例は約 30%に認められる。再発・難治例に対しては未確立であり、造血細胞移植を含むさまざまな治療が選択されるものの、化学療法抵抗難治症例の予後は極めて不良である。近年、ALK 陽性の悪性腫瘍を対象に ALK 阻害剤の開発が行われている。これらの薬剤は ALK 陽性の非小細胞肺がんの画期的な分子標的薬としてすでに欧米、本邦にて臨床使用されている。本邦で第 2 世代の ALK 阻害剤であるアレセンサ塩酸塩が開発された。本薬は第一世代の ALK 阻害剤（クリゾチニブ）の耐性の一部を克服できる薬剤である。アレクチニブ塩酸塩をはじめ、ALK 阻害剤の ALK 陽性 ALCL に対する開発は

行われているものの、上市に至っていない。本研究ではアレクチニブ塩酸塩の再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL を対象とした医師主導第 II 相試験を実施する。世界に先駆けて、本邦で、再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対するアレクチニブ塩酸塩の製造販売承認事項一部変更承認を取得することを目的とする。また、ALK 性未分化大細胞リンパ腫は小児と若年成人に多い疾患である。そのため本薬の開発は小児、成人同時に行わなければならない。本邦の医薬品開発では、小児及び成人を同時に開発が行われることはほとんどなかったが、アレクチニブ塩酸塩の開発においては、小児及び成人の両方を対象として医師主導治験を実施する。さらに、本試験の結果を基に、海外グループに、国際共同試験の実施を提案し、海外における適応取得も目的とする。

## B. 研究方法

国立病院機構名古屋医療センター、聖マリアンナ医科大学、国立病院機構九州がんセンターにて再発又は難治性 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象としたアレクチニブ塩酸塩の有効性と安全性を検討する医師主導臨床第 II 相試験を行う。

試験名：再発又は難治性 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした CH5424802（アレクチニブ塩酸塩開発コード名）の第 II 相試験

主目的：再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者における CH5424802 の有効性を検討。

副次目的：再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者における CH5424802 の安全性及び薬物動態を検討。

試験デザイン：非対照、非盲検、多施設試験対象：小児（6 歳以上）及び成人の再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者

主要評価項目：中央判定委員会の判定による奏

効率（Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma）；解析対象集団の被験者のうち、最良総合効果が CR 又は PR である被験者の割合

目標症例数：10 例

ただし、6 歳以上、15 歳未満の被験者を少なくとも 3 例含む。

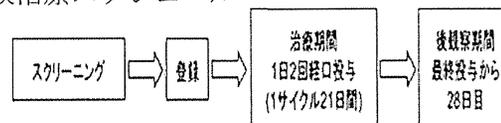
治験薬の用法・用量：

本薬 300mg を 1 日 2 回経口投与、21 日間反復投与を 1 サイクルとする。ただし、体重 35kg 未満の被験者には、本薬 150mg 1 日 2 回投与する。原則として、最大 16 サイクルまでとして、16 サイクル以降も投与継続が必要と治験責任医師/分担医師が判断した被験者は、継続投与を可とする。

本試験で行う探索的評価

- ・ ALK 蛋白発現解析  
病理中央検査機関において解析する。
- ・ ALK 遺伝子解析  
病理中央検査機関において診断病理組織を用い ALK 遺伝子変異を解析する。
- ・ 微小播種病変(MDD)  
中央検査機関において、骨髄または末梢血中の MDD を解析する。
- ・ 血中抗 ALK 抗体価  
中央検査機関において、抗 ALK 抗体価を測定する。

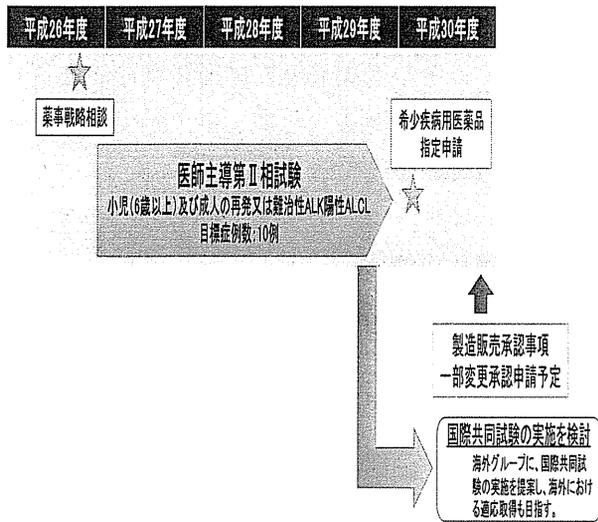
治験治療スケジュール



種差評価で奏効(CR又はPR)又はSDの被験者は、PD又は認容不能な毒性の発現等に該当しない限り、投与継続

種差効果の評価  
3, 7, 11, 16 サイクル及び中止時  
(17 サイクル以降投与継続の場合、  
24 週毎)

本研究のロードマップ



本研究のマイルストーン

ゴール： 薬事承認取得	達成時期： 平成32年1月頃
マイルストーン1： 症例登録終了	達成時期： 平成29年2月頃
マイルストーン2： 後観察期間終了	達成時期： 平成30年2月頃
マイルストーン3： 治験の1次解析の開始	達成時期： 平成30年3月頃
マイルストーン4： 薬事承認申請	達成時期： 平成31年3月頃

(倫理面での配慮)

医師主導第Ⅱ相試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)を遵守して、実施する。「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。また、本試験では、小児も対象とすることから、小児においては自発的同意を本人及び代諾者より文書で得る。

C. 研究結果

平成26年9月8日にPMDAの薬事戦略相談の事前面談を実施し、試験デザイン等について相談を行った。当該相談内容を踏まえて、最初の計画では、医師主導治験を第I/II相として、実施予定であったが、第II相試験として実施することに変更した。

平成27年1月28日にPMDAの薬事戦略相談を実施した。本相談後、治験実施計画書・患者同意説明文書を2月18日に固定した。平成27年3月4日の国立病院機構名古屋医療センターIRBにて審査を受け承認された。3月13日に治験届を提出した。3月下旬から患者登録を開始する予定である。

また、当研究の利益相反に関しては国立病院機構名古屋医療センター利益相反委員会にて2015年2月4日に審査され、承認された。以下の治験実施体制を整備した。

・治験実施機関：

国立病院機構名古屋医療センター、聖マリアンナ医科大学、国立病院機構九州がんセンター

・治験調整医師：

国立病院機構名古屋医療センター永井宏和

・治験責任医師

国立病院機構名古屋医療センター 永井宏和

聖マリアンナ医科大学病院 森鉄也

国立病院機構九州がんセンター 深野玲司

・治験運営委員会

国立病院機構名古屋医療センター 永井宏和

聖マリアンナ医科大学病院 森鉄也

国立病院機構九州がんセンター 深野玲司

・効果安全性評価委員会

愛知県がんセンター中央病院 木下朝博

島根大学病院 鈴宮淳司

札幌医科大学第一内科 石田禎夫

・治験薬提供者

中外製薬株式会社

・中央効果判定委員会 (画像効果判定)

東京医科歯科大学医学部附属病院 立石宇貴秀  
公益財団法人がん研究会有明病院 寺内隆司

・病理中央判定機関

公益財団法人がん研究会有明病院 竹内賢吾

・統計解析

国立病院機構名古屋医療センター 嘉田晃子

・データセンター

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究事業部 齋藤明子

・モニタリング

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究事業部 齋藤明子

・監査（外部機関委託）

・薬物動態測定機関（外部機関委託）

・MDD 測定中央機関（外部機関委託）

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター

・治験調整事務局

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター

#### D. 考察

再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者を対象としたアレセンサ塩酸塩の有効性と安全性を検討する医師主導治験（第 II 相）を開始した。ALK 陽性 ALCL は希少疾患であり、全国からの患者登録を強力に推進する必要があると考えられる。小児および成人の血液腫瘍研究グループとの協力を有機的に行うことが重要である。

これまで、本邦の医薬品開発において、小児及び成人を同時に開発が行われることはほとんどなかった。しかしながら、本薬の投与対象である ALK 陽性 ALCL 患者は、20 歳未満に多く、発症年齢中央値は 10 歳代後半であるが、成人においても発症が認められる。小児及び成人の両方を対象として医師主導治験を実施し、成人と小児の同時承認を目指すことが本試験の重要な部分であると考えられる。本研究は患者数が非常に限られている疾患に対する薬剤開発の新

たな一つのモデルとなることが期待される。

#### E. 結論

再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者を対象としたアレセンサ塩酸塩の医師主導治験を遂行し、保険承認を得ることにより、希少疾患である当該患者の予後の改善を行う。

#### F. 健康危険情報

現時点で該当情報はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nagai H. Recent advances in Hodgkin lymphoma: interim PET and molecular targeted therapy. Jpn J Clin Oncol. 2014 Dec 8. [Epub ahead of print]

2. Morishima S, Nakamura S, Yamamoto K, Miyauchi H, Kagami Y, Kinoshita T, Onoda H, Yatabe Y, Ito M, Miyamura K, Nagai H, Moritani S, Sugiura I, Tsushita K, Mihara H, Ohbayashi K, Iba S, Emi N, Okamoto M, Iwata S, Kimura H, Kuzushima K, Morishima Y. Increased T-cell responses to Epstein-Barr virus with high viral load in patients with Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2014. [Epub ahead of print]

3. Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katano H, Okada S. Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. Eur J Cancer.;50(10):1836-46, 2014

(総説等)

1. 永井宏和. ホジキンリンパ腫 「レベルアップのためのリンパ腫セミナー」 日本リンパ網内系学会教育委員会編 南江堂 pp116-122, 2014
2. 永井宏和. Burkitt リンパ腫 「レベルアップのためのリンパ腫セミナー」 日本リンパ網内系学会教育委員会編 南江堂 pp164-169, 2014
3. 永井宏和. ホジキンリンパ腫の治療 臨床血液 55(10): 1941-1951, 2014
4. 永井宏和. 限局期ホジキンリンパ腫の治療方針 「EBM 血液疾患の治療 2015-2016」 中外医学社 pp319-323, 2014
5. 永井宏和. ホジキンリンパ腫 (血液疾患の分子標的療法) 日本臨床 72(6): 1099-1103, 2014
6. 永井宏和. ABVD 療法 (抗がん剤の副作用と支持療法) 日本臨床 73(suppl. 2): 642-645, 2015

2. 学会発表  
(国際学会)

1. Hasegawa Y, Kojima Y, Sugiyama K, Nakamura H, Yamamoto H, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Risk factor of central nervous system for patients with diffuse large B-cell lymphoma in post-rituximab era. XXXV World Congress International Society of Hematology. Beijing, China, 4-7 September, 2014.
2. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Combination of the HDAC inhibitor vorinostat with Syk inhibitor induced synergistic cytotoxicity via

down-regulation of NF- $\kappa$ B pathway in mantle cell lymphoma. XXXV World Congress International Society of Hematology. Beijing, China, 4-7 September, 2014.

3. Hagiwara K, Iida H, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Combination of the Histone Deacetylase Inhibitor Vorinostat with a B-Cell Receptor Signaling Inhibitor Markedly Decreases Cyclin D1 Expression in a Mantle Cell Lymphoma Cell Line. ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA, December 6-9, 2014.
4. Maruyama D, Ueno T, Tokunaga T, Nagai H, Usami T, Ueda R, Tobinai K. Phase I/II Study of Pralatrexate in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (R/R PTCL): Phase I Results. 7<sup>th</sup> T cell lymphoma Forum, San Francisco, USA, January 29-31, 2015.

(国内学会)

1. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Bendamustine and Btk inhibitor show the synergistic cytotoxicity in mantle cell lymphoma cell lines. 第73回日本癌学会学術総会、横浜、2014年9月25-27日
2. Nakamura A, Kojima Y, Miyazawa K, Matsumoto S, Kitagawa C, Iida H, Naoe T, Nagai H. Cost benefit of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日

3. Uchida T, Ogura M, Uike N, Ishizawa K, Tobinai K, Nagahama F, Sonehara Y, Nagai H. Phase I study of darnaparsin in Japanese patients with relapsed or refractory PTCL. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
4. Hasegawa Y, Kojima Y, Sugiyama K, Nakamura H, Yamamoto H, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Clinical benefit of CNS prophylaxis for patients with diffuse large B-cell lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
5. Koizumi Y, Ota Y, Ogawa Y, Yajima K, Uehira T, Yotsumoto M, Tamura J, Hagiwara S, Ajisawa A, Nagai H, Katano H, Okada S. Clinical & pathological aspects of plasmablastic lymphoma in AIDS – Analysis of 24 cases in Japan. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
6. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Mechanism of enhanced cytotoxicity of vorinostat combined with Syk inhibitor in mantle cell lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
7. Yamamoto H, Tokunaga T, Hasegawa Y, Sugiyama K, Nakamura h, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Up-front autologous stem cell transplantation for DLBCL of our institute in rituximab era. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
8. Nozawa K, Tokunaga T, Hasegawa Y, Sugiyama K, Nakamura h, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. A case of autoimmune hemolytic anemia developed severe aspergillus related pericarditis. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
9. Nakamura H, Hasegawa Y, Sugiyama K, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Outcome of allogenic transplantation for Hodgkin lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
10. 永井宏和. ホジキンリンパ腫の治療（教育講演）、第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
11. 湯浅恵理、伊藤千紗、中川光、棚橋真規夫、駒野淳、杉浦互、永井宏和、飯田浩充、宮田泰彦. フローサイトメトリー検査における5 color 解析法の導入による影響、第68回国立病院総合医学会、横浜、2014年11月14-15日
12. 喜多桂、中村裕幸、長谷川祐太、杉山圭司、山本秀行、小島勇貴、徳永隆之、宮田泰彦、國富あかね、飯田浩充、直江知樹、沖昌英、永井宏和. 気道ステントを用いて気道確保し化学療法を施行した縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫2例、第68回国立病院総合医学会、横浜、2014年11月14-15日
13. 小島勇貴、岩崎奈美、矢永由里子、田沼順子、小泉祐介、上平朝子、四本美保子、味澤篤、萩原將太郎、岡田誠治、永井宏和. HIV感染悪性腫瘍患者の終末期医

療についての国内アンケート調査. 第 28  
回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、  
2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

再発又は難治性 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象と  
した CH5424802 の第 II 相試験（医師主導治験）

## 治験実施計画書

治験実施計画書番号：ALC-ALCL

### 治験調整医師

独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 永井 宏和

### 自ら治験を実施する者

独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 永井 宏和

聖マリアンナ医科大学病院 森 鉄也

独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンター 深野 玲司

第 1 版 2015 年 2 月 18 日 作成

版数	作成（改訂）年月日
1	2015年2月18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、倫理審査委員会、効果安全性評価委員会、中央判定委員会、データセンター、モニター、監査責任者・担当者、治験薬提供者、検査実施機関、開発業務受託機関等の治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、治験責任医師の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示又は本治験の目的以外に利用することはできません。

## 治験概要

治験課題名	再発又は難治性 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした CH5424802 の第 II 相試験（医師主導治験）
対象	再発又は難治性 ALK 陽性の ALCL 患者
治験段階	第 II 相
治験の目的	<p>&lt;主目的&gt;</p> <p>再発又は難治性 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫（以下、ALCL）患者（6 歳以上）における CH5424802 の有効性を検討する。</p> <p>&lt;副次目的&gt;</p> <p>再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者（6 歳以上）における CH5424802 の安全性及び薬物動態を検討する。</p>
試験デザイン	非対照、非盲検、多施設共同試験
後観察期間	治験薬最終投与後 28 日間
治験薬	<p>治験成分記号：CH5424802</p> <p>1 カプセル中、アレクチニブ塩酸塩（以下、本薬）を 150mg 含有するカプセル剤</p>
用法・用量	<p>本薬 1 回 300mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与、21 日間反復投与を 1 サイクルとする。ただし、体重 35kg 未満の被験者には、本薬 1 回 150mg 1 日 2 回、朝・夕食後に投与とする。</p> <p>原則として、最大 16 サイクルまでとして、17 サイクル以降も投与継続が必要と治験責任医師/分担医師が判断した被験者は、継続投与を可とする。</p>
目標症例数	<p>10 例</p> <p>ただし、6 歳以上、15 歳未満の被験者を少なくとも 3 例含む。</p>

<p>評価項目</p>	<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <p>中央判定委員会の判定による奏効率（Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma）</p> <p>解析対象集団の被験者のうち、最良総合効果が CR 又は PR である被験者の割合</p> <p>&lt;副次評価項目&gt;</p> <p><input type="checkbox"/>薬物動態</p> <p>15 歳未満の被験者</p> <p>初回投与日：初回投与前、初回投与 1、4、6、10 時間後</p> <p>初回投与翌日：初回投与 24 時間後</p> <p>初回投与後 8 日目、15 日目：トラフ値を測定</p> <p>初回投与後 21 日目：投与前、投与 1、4、6、10 時間後</p> <p>3,7 サイクル 21 日目：トラフ値を測定</p> <p>15 歳以上の被験者</p> <p>初回投与日：初回投与前、初回投与 0.5、1、2、4、6、8、10 時間後</p> <p>初回投与翌日：初回投与 24 時間後</p> <p>初回投与後 8 日目、15 日目：トラフ値を測定</p> <p>初回投与後 21 日目：投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、10 時間後</p> <p>3,7 サイクル 21 日目：トラフ値を測定</p> <p><input type="checkbox"/>初期安全性評価項目：6 歳以上、15 歳未満の被験者のみで評価</p> <p>治験薬初回投与から、2 サイクルの初回投与当日の投与前までに発現した本薬との関連性が否定できない有害事象のうち、治験実施計画書に規定する項目</p> <p><input type="checkbox"/>完全寛解率</p> <p>解析対象集団の被験者のうち、最良総合効果が CR である被験者の割合</p> <p><input type="checkbox"/>奏効期間</p> <p>最初に CR 又は PR と判定された日から、最初に PD と判定された日又は何らかの原因による死亡日のうち早い方までの期間。PD に至らないまま解析の時点まで試験参加を継続した被験者、試験治療及び幹細胞移植以外の抗腫瘍治療を受け</p>
-------------	--

	<p>た被験者、並びに CR 又は PR と判定される前に試験から除外された被験者における奏効期間のデータについては、測定対象の病変について病勢進行が否定された最後の画像評価日を打切り日とする。</p> <p>□PFS、EFS、OS</p> <p>試験終了日までに得られているデータに基づき評価</p> <p>□有害事象及び副作用</p> <p>&lt;探索的評価項目&gt;</p> <p>□ALK 蛋白発現解析：病理中央検査機関において診断病理組織を用い ALK 蛋白の有無をヒストファイン ALKiAEP®キット等を用い解析する。</p> <p>□MDD：中央検査機関において、骨髄または末梢血中の MDD を RT-PCR 法にて検出する。</p> <p>□血中抗 ALK 抗体価：中央検査機関において、抗 ALK 抗体価を免疫組織化学染色法にて測定する。</p> <p>□ALK 遺伝子解析：病理中央検査機関において診断病理組織を用い ALK 遺伝子変異を Vysis® ALK Break Apart FISH プローブキット等を用い解析する。</p>
<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 同意取得時の年齢が 6 歳以上であり、カプセルの服用が可能であると治療責任医師／分担医師が判断した患者。</li> <li>2. ALK 陽性の ALCL であることが組織学的に確定診断されている。 注) 初回診断時又は再発時に採取された組織のいずれかで免疫組織化学染色法により判定。</li> <li>3. 中央診断のための組織が提供できる。</li> <li>4. 標準的化学療法中に PD 若しくは治療後 CR/PR が得られなかった、又は標準化学療法後に再発若しくは再増悪した。</li> <li>5. 実施医療機関の評価に基づき、Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma に規定される測定可能病変を有する。</li> <li>6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)が 0～2 である。</li> </ol>

	<p>7. 同意取得時、3ヶ月以上の生存が期待できる。</p> <p>8. スクリーニング検査時の臨床検査値が以下の基準をすべて満たしている。なお、好中球数及び血小板数の検査前1週間に遺伝子組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤又は輸血を実施しておらず主要臓器機能が保たれている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数：1,500/<math>\mu</math>L 以上</li> <li>・血小板数：75,000/<math>\mu</math>L 以上</li> <li>・血清ビリルビン値：施設基準値上限（ULN）の1.5倍以下</li> <li>・血清クレアチニン値：ULNの1.5倍以下</li> <li>・アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：ULNの2.5倍以下</li> </ul> <p>9. 本治験への参加について、被験者本人又は代諾者（同意取得時の年齢が20歳未満の場合）からの同意が文書で得られている。</p>
除外基準	<p>1. 最新の診断が原発性皮膚ALCLである（他臓器へ浸潤し、全身性ALCLと同様の病態に進展した患者は適格とする）。</p> <p>2. 本薬の初回投与前2週間以内に活動性のウイルス、細菌又は真菌感染症が認められた。</p> <p>3. コントロール不良な糖尿病（スクリーニング検査においてヘモグロビンA1c [HbA1c] 7.0%以上）を有する。</p> <p>4. 3年以上治癒状態にないその他の悪性腫瘍の既往及び合併を有する。ただし、以下を除く。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 非黒色腫皮膚癌</li> <li>b. 根治的治療が行われた限局性前立腺癌</li> <li>c. 子宮頸部上皮内癌</li> </ul> <p>5. 中枢神経（CNS）病変を有する。</p> <p>6. 進行性多巣性白質脳症（PML）を示唆する徴候や症状を有する。</p> <p>7. 重度の過敏症又はアレルギーの既往がある。</p>

	<p>8. スクリーニング検査時のヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、B型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）、B型肝炎ウイルス表面抗原抗体（HBs 抗体）、B型肝炎ウイルスコア抗原抗体（HBc 抗体）又はC型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陽性である。</p> <p>9. 肝硬変を有する。</p> <p>10. 本薬の初回投与前 12 週間以内に自家造血幹細胞移植（ASCT）が施行された。</p> <p>11. 同種造血幹細胞移植が施行された。</p> <p>12. 本薬の初回投与前 4 週間以内に悪性腫瘍に対する治療（放射線療法、化学療法及びホルモン療法を含む）を受けた。</p> <p>13. 本薬の初回投与前 7 日以内にリンパ腫に対する治療目的で副腎皮質ステロイド剤が投与されている患者。ただし、発熱などの合併症に対するヒドロコルチゾン 2.5 mg/kg（最大 100 mg）の投与は、本薬初回投与前 48 時間前まで可とする。</p> <p>14. 本薬の初回投与前 4 週間以内に他の治験薬が投与された、又は治験機器が使用された。</p> <p>15. 過去に、ALK を特異的に標的とする治療を受けたことがある。</p> <p>16. 治験薬の組成に含まれる添加剤（乳糖水和物、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム等）に対して過敏症を有することが判明している。</p> <p>17. 妊娠中、授乳中、妊娠の可能性がある、又は同意取得から治験薬の最終投与前 6 ヶ月後までの避妊に同意しない。</p> <p>18. 文書による同意又は試験手順を遵守する能力を損なうような障害を有する。</p> <p>19. その他、治験責任医師/分担医師が本治験への参加は不相当と判断している。</p>
中間評価	<p>6 歳以上、15 歳未満の被験者において、初期安全性評価項目が発現した段階、又は 3 例の 1 サイクル投与前が終了した段階で、必要に応じて、効果安全性評価委員</p>

	会を開催する。
解析時期	全症例の 16 サイクル完了日または 16 サイクル未満の投与終了日から 28 日目のうち、最も遅い日をカットオフ日とし、それまでのデータを用いて 1 次解析を行い、試験成績をまとめる。継続投与例がある場合、継続投与の観察終了までのデータを用いて最終解析を行う。
実施医療機関	独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 聖マリアンナ医科大学病院 独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンター
治験期間	登録期間：2015 年 3 月 1 日～2017 年 2 月 29 日 治験期間：2015 年 3 月 1 日～2017 年 12 月 31 日

## Ⅱ. 委託業務成果報告（業務項目）