

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

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

（研究立案、総括、治験責任医師）

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

担当責任者 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 陽性 ALCL の病態の中心である ALK 蛋白の活性を効率的に阻害する。アポトーシスを誘導することで、抗腫瘍効果を発揮すると考得られている。しかし ALK 陽性 ALCL に対する治療開発が行われていない。本研究では再発又は難治性 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。本研究により希少疾患である ALK 陽性 ALCL に対する分子標的療法を確立する。研究計画書、研究体制を整備し、PMDA との薬事戦略相談を実施した。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、ALK 陽性 ALCL の予後向上を目指す。

A. 研究目的

ALK性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)はALK蛋白の過剰発現が病態の中心であるT細胞性の非ホジキンリンパ腫である。若年期に好発する希少悪性リンパ腫であり、患者数は約90人/年と推計される。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、これら症例のアンメットメディカルニーズに応えるためには分子標的療法の開発が急務である。分子標的の一つにALK蛋白がある。ALK蛋白に対する阻害剤は現時点で数種類の開発が進んでいる。第治験実施計画書と説明同意文書を添付する。世代のクリゾチニブ、第2世代のアレクチニブはALK陽性の非小細胞肺癌に対して承認されているが、ALK陽性ALCLに対して

は本邦のみならず世界中で承認はない。アレクチニブ塩酸塩は本邦で独自に開発された第2世代のALK阻害剤である。本薬は第1世代のALK阻害剤（クリゾチニブ）に耐性を示すgatekeeper mutationの一部を克服できる薬剤である。再発又は難治性ALK陽性ALCLの次世代の分子標的療法の開発のため、医師主導治験を行うことが必要であると考えられる。本研究により世界に先駆けて、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。本薬の開発は小児、成人同時に行う。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相試験を実施するため治験実施計画書の作成、各種手順書の作成ともに治験実施体制の整備を行った。

(倫理面への配慮)

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

治験計画の概要を以下に示す。

治験実施計画書と説明同意文書の本報告書に添付する。

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；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。
- 平成26年度の本研究実施に向けた進捗状況を以下に示す。

- ・ 2014年9月8日：PMDA薬事戦略相談の事前面談
- ・ 2014年10月：中外製薬（株）がALCLに対する開発に対する協力、治験薬の提供を了承。秘密保持契約を締結。
- ・ 2014年11月：PMDAの薬事戦略相談の日程調整依頼書の提出
- ・ 2015年1月28日：PMDA薬事戦略相談（対面助言）を実施
- ・ 2015年1月：治験計画・手順確定、治験

薬提供、安全性情報提供について企業と契約

- 2015年2月18日：名古屋医療センター 治験審査委員会に申請
- 2015年3月4日：名古屋医療センター 治験審査委員会で審議
- 2015年3月12日：聖マリアンナ医科大学病院 治験審査委員会で審議
- 2015年3月：九州がんセンター 治験審査委員会に申請予定
- 2015年3月13日：治験届出提出

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た。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。

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。

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。速やかな症例収集のため、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。

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、保険承認を取得する。ALK陽性ALCLの分子標的療法の確立を行う。

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- κ 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. 7th 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、杉浦亙、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年12月3-5日
- 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

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

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
（規制対応、治験調整業務）

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

担当責任者 浅田 隆太 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 室長

研究要旨 医薬品医療機器総合機構（PMDA）における事前面談を 2 回、薬事戦略相談
対面助言を実施し、医師主導第 II 相試験における検討用法・用量、目標症例数、ALK
融合遺伝子陽性の診断方法等について、相談を行った。相談結果を踏まえて、医師主
導第 II 相試験の治験実施計画書を確定することができた。また、同意説明文書、治験
薬概要書、IRB に提出が必須とされている手順等を確定し、名古屋医療センター、聖
マリアンナ医科大学病院の IRB の承認が得られた。その後、治験届出を提出し、治験
開始が可能な状況となった。

A. 研究目的

医師主導治験の計画・実施する上で、適切に
デザインされた試験とするために、医薬品医療
機器総合機構（以下、PMDA）における対面
助言を実施することは重要である。本研究では、
より適切な試験デザインとするために、
PMDA の事前面談及び薬事戦略相談対面助言
を実施することを目的とする。

また、医師主導治験を実施するためには、治
験実施計画書、手順書等を準備した上で、各治
験実施医療機関の治験審査委員会（以下、IRB）
の承認を得た後、治験届出を提出する必要があ
る。本研究では、医師主導治験開始を目指して、
治験実施計画書、手順書等、治験届出の準備・
提出を行うことも目的とする。

B. 研究方法

PMDA の事前面談及び薬事戦略相談対面助

言を実施し、その結果を踏まえて、医師主導第
II 相試験の治験実施計画書等を作成する。

まずは初めに、事前面談を実施し、薬事戦略
相談対面助言の相談資料を作成する上での留
意点等を明確にする。その後、相談資料を作成
し、薬事戦略相談対面助言を実施する。

対面助言結果を踏まえて、治験実施計画書を
確定するとともに、同意説明文書、治験薬概要
書、IRB に提出が必須とされている手順等を
準備する。

IRB に申請を行うとともに、治験届出の準
備を行う。IRB の承認が得られた後、治験届
出を提出する。

（倫理面での配慮）

医師主導第 II 相試験を実施する際は、「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

2014年9月8日に事前面談を実施した。本事前面談においては、医師主導第I/II相試験の試験デザイン、臨床データパッケージに関する相談事項を基に、PMDAの審査チームと議論を行った。

当該議論の結果、医師主導治験を第II相試験として実施すること、治験の用法・用量を「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150mg1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。」とすることに変更して、薬事戦略相談対面助言の相談資料を作成した。

2014年12月3日に薬事戦略相談対面助言の申込みを行った。

2014年12月5日に、再度、事前面談を実施した。本事前面談においては、相談資料に盛り込むべき内容について、PMDAの審査チームから指示があった。

上記の事前面談の内容を踏まえて、2014年12月15日に相談資料をPMDAに提出した。その後、PMDAからの照会事項、事前意見に対して、回答を作成する等、対応を行った。

2015年1月28日に、薬事戦略相談対面助言を実施した。本相談においては、医師主導第II相試験における検討用法・用量、目標症例数、ALK融合遺伝子陽性の診断方法等について、相談を行い、PMDAから助言を得た。

PMDAの薬事戦略相談対面助言における助言を踏まえて、医師主導第II相試験の治験実施計画書等の整備を行った。

治験実施計画書を確定するとともに、同意説

明文書、治験薬概要書、IRBに提出が必須とされている手順等を確定した。

2015年2月に名古屋医療センター、聖マリアンナ医科大学病院のIRBに申請を行い、2015年3月にIRBの承認が得られた。

IRBで承認が得られたことから、2015年3月13日に治験届出を提出した。

D. 考察

PMDAの薬事戦略相談対面助言において、医師主導第II相試験のデザインについて、合意することができた。しかし、医師主導第II相試験を主要な評価資料とする際の問題点、ALK融合遺伝子に関する診断薬の開発の必要性等に関して、PMDAから指摘があったことから、今後、検討する必要がある、必要に応じて、適切な対応を行う予定である。

E. 結論

PMDAの事前面談を2回、薬事戦略相談対面助言を実施することにより、医師主導第II相試験の治験実施計画書を確定することができた。

また、同意説明文書、治験薬概要書、IRBに提出が必須とされている手順等を確定し、名古屋医療センター、聖マリアンナ医科大学病院のIRBにおいて、承認が得られた。

IRBで承認が得られた後、治験届出を提出し、治験開始が可能な状況となった。

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

現時点で該当情報はない。

2. 学会発表

現時点で該当情報はない。

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

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

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
(データ管理、モニタリング、安全性情報管理)

医師主導第 I/II 相試験の準備—データマネジメント、モニタリング実施体制の準備

担当責任者 齊藤 明子 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 室長

研究要旨 再発又は難治性の未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) を対象にアレクチニブ塩酸塩 (以下、本薬) の医師主導第 II 相試験を実施し、薬事承認の取得を目指すことを本研究の目的としている。本薬の開発においては、本邦でこれまで殆ど行われてこなかった、小児及び成人の両方を対象とした同時医薬品開発(承認)を目的とした医師主導試験を実施する点が非常に独創的である。平成 26 年度中に PMDA 薬事戦略相談を実施し、医師主導第 II 相試験開始までの開始支援業務を行った。2015 年 3 月中に施設試験審査委員会の承認取得、試験届提出、試験開始を予定している。

小児及び成人の同時開発を行うことで、医薬品開発の新たな開発戦略の一つとなり、小児又は成人いずれかの開発が置きりにされる状況の打破につながる可能性がある。また、世界に先駆けて、本邦で開発を開始することにより、ドラッグラグなしで、本邦の臨床現場に本薬を提供することができる。

A. 研究目的

再発又は難治性の ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) 陽性 ALCL に対する本薬の医師主導第 II 相試験を実施し、世界に先駆けて、本邦において、再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に関する製造販売承認事項一部変更承認を取得することを目指す。当分担研究者はこの医師主導試験の中央データセンターとしてのデータマネジメント業務、施設モニタリング、安全性情報管理を担当し、質の高いエビデンス創出に寄与することを目的とする。また医師主導試験を実施する上での質管理業務を実施する上での基盤整備も本研究目的である。

B. 研究方法

1. 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 臨床研究事業部 臨床研究運営室によるデータマネジメント業務及び安全性情報管理業務を、同モニタリング支援室にてモニタリング業務を担当する。

【データ管理】データマネジメントによる質確保として以下の内容について個々に検討する。

- (1) 試験計画概要・目的を把握し、当分担研究者の担当する業務・役割を明確化する。
- (2) 試験実施可能性を検討するための事前相談、薬事戦略相談などに参加する。
- (3) 試験実施計画書および関連文書の作成支援を行う。

(4) 電子的データ収集システム(EDC)を用いた症例報告書作成、データベース構築とロジカルチェックの作成、バリデーションなどを行う。

【安全性情報管理】安全性情報管理として、以下の内容について個々に検討する。

(1) 迅速、効率的な安全性情報収集、集約、周知のシステムについて検討し、安全性情報管理業務手順書として構築する。

【施設モニタリング】施設モニタリングによる質確保を目的として、以下の内容を個々に検討する。

(1) NHO モニタリングハブシステムの構築、モニター選定、教育を行う。

(2) モニタリング手順、計画を作成する。

C. 研究結果

1. データ管理

本治験実施に先立ち、治験実施可能性を検討するための事前相談(2014年9月8日)、薬事戦略相談(2015年1月28日)などが実施され、参加した。またこれら各種相談への参加に際し、治験薬提供企業との役割分担を含めた調整の為の会議などへも参加し、計画概要についての把握と、必要なデータマネジメント計画作成、登録票や症例報告書の作成、データベース構築などの支援業務を担当し、2015年3月の治験審査委員会に申請した。同月中に承認が得られる見込みであり、治験届出の後で、登録開始となる予定である。また、治験に関する説明会が計画されているところであるが、ここでデータ管理に関する説明と、ER/ES 指針を含めた EDC 利用に関する説明・教育などを行う為の資料作成を行った。

また、データマネジメント業務に関する方針や手順を示し、データマネジメント業務を担当する者がデータの品質を保つとともに、それらの業務が適正かつ円滑に実施できることを目的として、データマネジメント計画書を

作成した。

2. 安全性情報管理

開発の進みにくい小児・希少・難治性疾患領域においては、効率的な臨床研究業務遂行が治療開発の成否を握る。特に医師主導治験や ICH-GCP 準拠の臨床試験では低コストで高い品質を維持する必要がある。抗癌剤を用いる領域では特に重篤な有害事象(Serious Adverse Event, SAE)が発生しやすく、その対応には膨大なコストがかかっている。当研究室では、電子的データ収集システムを拡張した SAE 報告管理システムを搭載することにより、効率的運用に寄与することをこれまでに確認してきた。本治験においても、効率的に迅速で正確な情報を収集する為、本システムを搭載するシステムを構築した。

3. 施設モニタリング

国立病院機構 治験中核病院を中心とした 6 施設より、1-4 名(中央値 2 名)ずつ上級者 CRC に GCP パスポート取得又はそれに相当する知識、経験を有するモニター候補者 15 名を選出し、モニター育成としての初期研修、継続研修を行っている。継続研修には、毎月の TV 定例会議も取り入れている。このモニタリングハブシステムを活用した本治験のモニタリング実施体制と、モニタリング方針や手順について示し、モニタリング業務を担当する者が治験データの品質を保つと共に、それらの業務が適正かつ円滑に実施できることを目的として、モニタリングに関する手順書を作成した。

以上の業務を通じて、質の高い治験遂行に寄与する体制を構築してきた。

D. 考察

希少な小児リンパ性疾患領域の診療の質向上を目指した病態研究や治療開発研究は、将来

ある小児の福祉向上に必要不可欠であるが、市場が小さく、治療に伴う毒性が強いため、営利企業が扱いづらい領域であり、保険適用の範囲で広く社会で利用可能にするためには、医師主導治験に頼らざるを得ない現状がある。当分担研究者は、データ管理、安全性情報管理、モニタリングなど治験の“質”管理を担当する。当研究が他のがん領域の治験と決定的に異なる点は、“希少疾患領域”としての“小児”を扱っている点である。成長過程にある患者集団を対象とすることで逸脱の監視も、また妊よう性も含めた短期～長期にわたる毒性評価は極めて複雑化する。早期の固形がんなど、局所治療が主体となる治療開発と異なり、全身性疾患としての長期的な治療が必要になるこの領域で臨床試験を妥当なコストで行うためには、その研究デザインにおける大きな工夫が必要である。調査が必要以上に複雑化・煩雑化すると最終的にはコストが膨大化して、試験遂行が阻まれる状況に陥る。参加施設側の臨床研究支援体制も未だ発展途上である。従って、登録、診断、症例経過報告などの手順は、なるべく簡便で、標準化されていることが望ましい。実務経験を重ね、データの質を落とすことなく、業務の簡略化・標準化を図るため、今後も引き続き地道な努力が必要であると考えている。

E. 結論

臨床研究運営室としてのデータ管理及び安全性情報管理と、モニタリング支援室としての施設モニタリングを通して、再発又は難治性の ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) 陽性 ALCL に対する本薬の医師主導第 II 相試験の質確保を行っている。一方、臨床疫学研究室としては、開発途上である医師主導治験支援体制整備を目標として、効率化・標準化を図るためのデータ管理、安全性情報管理、施設モニタリングなどに関する研究活動、分析な

どを並行して行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべき事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsurusawa M, Goshō M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, Koh K, Takimoto T, Saito A, Fujimoto J, Nakazawa A, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct 30. doi: 10.1002/pbc.25305. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. CDISC SDTMデータを指標とした収集データ最適化の検討 永井かおり、齋藤俊樹、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子 日本臨床試験学会 第6回学術集会総会 2015. 2. 20 (東京)
2. 小児血液疾患領域の臨床試験における逸脱とアウトカム 西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻三子、岡野美江、鶴澤正仁、堀部敬三、足立壮一、石井榮一、角南勝介、真部淳、多和昭雄、多賀崇、高橋

浩之、齋藤明子 日本臨床試験学会 第
6回学術集会総会 2015. 2. 20 (東京) <ポ
スター賞受賞>

3. 小児血液がん領域の臨床試験における
データ収集 生越良枝、永井かおり、
西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、染
谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島
麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明
子 日本臨床試験学会 第6回学術集会総
会 2015. 2. 20 (東京)

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

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

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
（生物統計）

医師主導第 I / II 相治験の準備－統計解析に関する準備

担当責任者 嘉田 晃子 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 室長

研究要旨 再発又は難治性 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫患者におけるアレクチニブ塩酸塩の有効性を検討するために、統計的視点から適切な研究計画を検討した。デザインは第 II 相、非対照、非盲検、多施設共同試験、主要評価項目は中央判定委員会の判定による奏効率、症例数は 10 例として、治験実施計画書を確定した。

A. 研究目的

再発又は難治性 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫（以下、ALCL）患者におけるアレクチニブ塩酸塩の有効性を検討するために、統計的視点から適切な研究計画を策定する。

B. 研究方法

統計的視点から評価項目、解析方法、症例数など適切な研究計画を策定する。PMDA 相談を実施し、研究計画に反映する。

（倫理面への配慮）

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2013 年修正）」、「医薬品医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年厚生省令第 28 号）、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（平成 20 年 2 月 29 日厚生労働省令第 24 号）、及び関連する最新の法令・通知を遵守して実施される。

C. 研究結果

治験実施計画書の概要は、下記のとおり確

定した。

試験デザイン：第 II 相、非対照、非盲検、多施設共同試験

対象：再発又は難治性 ALK 陽性の ALCL 患者

目的：＜主目的＞再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者（6 歳以上）におけるアレクチニブ塩酸塩の有効性を検討する。

＜副次目的＞再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者（6 歳以上）におけるアレクチニブ塩酸塩の安全性及び薬物動態を検討する。

用法・用量：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。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。

後観察期間：治験薬最終投与後 28 日間

評価項目：＜主要評価項目＞中央判定委員会の判定による奏効率

＜副次評価項目＞①薬物動態、②初期安全性

評価項目、③完全寛解率、④奏効期間、⑤PFS、EFS、OS、⑥有害事象及び副作用

<探索的評価項目>①ALK 蛋白発現解析、②MDD、③血中抗 ALK 抗体価、④ALK 遺伝子解析

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。

<設定根拠>再発又は難治性 ALCL に対する標準治療は未確立である。再発又は難治性 ALCL の長期生存率は 40~60%と報告されていること、また、成人においては、再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした PROPEL 試験で、ALCL 患者における

Pralatrexate の客観的奏効率は 35% (6/17 例) であったことを参照に、閾値奏効率を 50%と設定する。小児の再発・難治性 ALCL 患者を対象としたクリゾチニブの海外で行われた試験において、奏効率は 89% (9 例中 8 例)であった。また、小児の再発・難治性 ALCL 患者を対象としたブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) の奏効率は日本で 100% (5 例中 5 例)、海外で 86% (58 例中 50 例)であった。他の前向き研究においても 80%以上の奏効率が示されていることもあわせて考慮し、本薬においても類薬と同程度の奏効率が得られることを期待し、期待奏効率を 85%とした。 α 値を 0.05 (片側) とし、症例数が 10 例の場合に検出力は 79%となることから、目標症例数を 10 例とした。

D. 考察

希少疾患における臨床研究においては、統

計的な検出力が不足する中で個々の患者のリスクを最小限にしていかに治療法開発、エビデンス構築をしていくかが課題である。世界的にも Small clinical trial の問題として検討されている。米国では 2001 年に Institute of Medicine of the national academies (IMO) から Small clinical trials: Issues and challenges、欧州では 2005 年に EMA から Guideline of clinical trials in small populations が公表され、取り組みが進められている。今回は、PMDA 相談の結果もふまえ、第 II 相、非対照、非盲検、多施設共同試験として設定した。

E. 結論

統計的視点から研究計画を検討し、デザインは第 II 相、非対照、非盲検、多施設共同試験、主要評価項目は中央判定委員会の判定による奏効率、症例数は 10 例として、治験実施計画書を確定した。

F. 健康危険情報

なし

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

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

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

（治験責任医師）

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

担当責任者 森 鉄也 聖マリアンナ医科大学小児科

准教授

研究要旨 研究要旨 本研究の目的は、再発又は難治性 ALK（anaplastic lymphoma kinase）陽性未分化大細胞型リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma, ALCL）に対するアレクチニブ塩酸塩の開発である。本研究の成果により、至適治療が確立されていない ALK 陽性 ALCL 患者に対し、より有効で安全な治療選択肢の提供が期待される。独立行政法人医薬品医療機器総合機構による薬事戦略相談等を踏まえて試験実施計画（プロトコール）を策定した。聖マリアンナ医科大学病院において医師主導治験を行うための関係部門との協力関係を構築し、説明同意文書の作成など必要書類を準備し、手続きを進めた。2015年3月12日に聖マリアンナ医科大学病院治験審査委員会により治験計画の承認を得た。試験の準備は概ね当初の計画通りに進行した。試験登録開始後のリクルートを促進するために、関連学会、関連研究会などに情報提供を行い、協力を依頼した。将来の国際共同臨床試験の提案を目標として、海外の小児リンパ腫臨床研究グループによる再発または難治性 ALK 陽性 ALCL に対する治療開発に関する情報収集を行うとともに、本研究を含む日本における取り組みを紹介した。

A. 研究目的

本研究の目的は、再発又は難治性 ALK（anaplastic lymphoma kinase）陽性未分化大細胞型リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma, ALCL）に対するアレクチニブ塩酸塩の開発である。ALK 陽性 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り、国内における年間新規発症数は 100 例程度の稀な疾患である。再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対する治療は未確立であり、造血細胞移植を含むさまざまな治療が選択されているものの、特に従来 of 化学療法に抵抗性の難治例の予後は不良である。近年、ALK 陽

性の悪性腫瘍を対象とした ALK の受容体チロシンキナーゼに対する阻害剤の開発が進められている。中外製薬株式会社が国内で開発したアレセンサ（一般名：アレクチニブ塩酸塩）は ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する治療薬として 2014 年 9 月に薬価収載、製造販売が開始された。ALK 陽性 ALCL に対する ALK 阻害剤の開発は途上であり、欧米においても未承認である。米国で行われた小児を対象とした ALK 阻害剤クリゾチニブの第 I 相臨床試験（ADV0912）において、9 例の再発・増悪 ALCL 中、8 例に奏功を認めたことが報告された（Lancet Oncol

14: 472-80, 2013.)。アレクチニブ塩酸塩はクリゾチニブに対する一部の耐性の克服が期待される第2世代 ALK 阻害剤であり、ALK 陽性 ALCL に対しクリゾチニブと同等、あるいは同剤を上回る効果が期待される。本研究において、世界で初めての再発または難治性 ALK 陽性 ALCL に対するアレクチニブ塩酸塩の適応承認の取得を目指し、さらに、本研究の成果により、国際共同臨床試験の提案を目指す。また、本研究は、これまでに本邦でほとんど行われていない小児、および成人を同時に対象とした抗がん剤の開発であり、アレクチニブ塩酸塩の安全性、有効性が確認されれば、より多くの患者に対する速やかな治療選択肢の提供が期待される。

B. 研究方法

1. プロトコール作成など試験開始準備

独立行政法人医薬品医療機器総合機構による薬事戦略相談における指摘事項等を踏まえてプロトコールを作成する。併行して医師主導治験開始に必要な資料、手続き等の準備を進める。

アレセンサの製造販売企業である中外製薬株式会社に試験薬剤提供などの試験実施に対する協力を依頼する。

2. 治験審査

完成したプロトコールを含む試験関連資料を治験実施機関である聖マリアンナ医科大学病院治験審査委員会に諮り承認を得る。

3. 治験実施体制の整備

治験実施機関である聖マリアンナ医科大学病院において、関係部門に情報提供を行い、治験実施における協力体制を構築する。

試験登録開始後のリクルートを促進するために、関連学会、関連研究会などに情

報提供、協力を依頼する。

4. その他

海外の小児リンパ腫臨床研究グループによる再発または難治性 ALK 陽性 ALCL に対する治療開発に関する情報収集を行うとともに、本研究の情報提供を行い、将来の国際共同臨床試験の提案を目指す。(倫理面での配慮)

1. ヘルシンキ宣言、および臨床研究に関する倫理指針に則り、患者の利益を最優先に考えて行う。医師主導治験については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP省令、平成9年厚生省令第28号)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成20年厚生労働省令第24号)、「医薬品臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス」(薬食審査発12/28第7号、平成24年12月28日)、および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスの一部改正等について」(薬食審査発0404第4号、平成25年4月4日)を遵守して行う。
2. 臨床研究中央倫理審査委員会、および施設倫理委員会の承認を得て実施する。
3. 患者、および患者家族に対し、治療開始前に、統一した治療研究の説明文書を用いて、文書による同意を得る。同説明文では、検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について説明を行う。小児においては、年齢に応じた説明を行い、アセントを得る。
4. 個人情報保護を厳重に行い、臨床試験の効果と安全性について第三者の監視のもとで行う。
5. 検体の保存と研究利用について、保存期間を明示し、文書による同意を得た上で匿名化番号を付して厳重な個人情報管

理のもとに行う。

6. 遺伝子解析を行う場合は、指針を遵守し、開示請求、苦情、遺伝カウンセリング等に対応できる体制を整備して行う。

C. 研究結果

1. プロトコール作成など試験開始準備

2015年9月8日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構による薬事戦略相談事前面談、2015年1月28日の薬事戦略相談を経て、プロトコールを作成した。概要を以下に示す。

【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 の有効性の検討

【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の検討

【試験デザイン】非対照・非盲検・多施設試験

【対象】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、ALK 遺伝子解析、微小播種病変 (MDD)、血中抗 ALK 抗体価

治験薬は中外製薬株式会社から治験責任医師に対し提供される。

2. 治験審査

2015年3月12日に開催された聖マリアンナ医科大学病院治験審査委員会において本研究の承認を得た。また、利益相反に関して、聖マリアンナ医科大学 COI 委員会において2月27日に承認を得た。

3. 治験実施体制の整備

治験実施機関である聖マリアンナ医科大学病院において、関係部門に情報提供、治験実施に関わる議論を行い、治験審査に必要な説明同意文書などの書類の作成を行った。

本治験実施に関わる主な担当者は以下。

治験管理室：山崎 颯、増原 直子、小池 典子、秋月種康

血液内科：磯部 泰司

小児科：木下 明俊、大山 亮、森 鉄也

本試験登録開始後に対象症例のリクルートが進むことを目的として日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group, JPLSG) に対し情報提供を行った。第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (2014 年 11 月 28-30 日、岡山) において再発 ALCL に関する情報

収集を行った。

4. その他

56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (2014年12月6-9日、San Francisco、米国)、European Intergroup for Childhood non-Hodgkin Lymphoma, EICNHL meeting(2015年1月29-30日、Leuven、ベルギー)において、欧州における小児ALCLに対する治療開発に関する情報収集を行うとともに、本件を含む日本における取り組みを紹介した。

D. 考察

プロトコール作成を含む試験準備は概ね当初の計画通りに進行し、試験登録開始直前に到達した。

試験準備期間中に、再発ALK陽性ALCLの小児患者の治療に関する複数の相談を受けた。再発又は難治性ALK陽性ALCLは稀少な疾患であるものの、治療整備は十分でなく、新規治療開発に対する需要が存在することを再認識した。

欧米においては、ALK阻害剤としてクリゾチニブの小児ALK陽性ALCLに対する治療開発が実行、あるいは計画されている。米国において先行したADV0912試験の成果の活用がクリゾチニブを選択する理由と考えられた。本研究により、国内で開発されたアレクチニブ塩酸塩の安全性、有効性が確認されれば、国際臨床試験による両薬剤の比較試験などの可能性も考えられる。

E. 結論

「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」の準備は概

ね当初の計画通りに進行した。速やかに医師主導治験を開始し、同剤の安全性、有効性を確認することにより、再発又は難治性ALK陽性ALCLに対する適応承認、同疾患患者の予後の改善、あるいは生存の質(QOL)の改善が期待される。

F. 健康危険情報

現時点で当該情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsurusawa M, Goshō M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, Koh K, Takimoto T, Saito A, Fujimoto J, Nakazawa A, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct 30. doi: 10.1002/pbc.25305. [Epub ahead of print]
2. Fukano R, Mori T, Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F, Suzumiya J, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Hara J, Park YD, Inoue M, Koga Y, Inagaki J, Sakamaki H, Adachi S, Kawa K, Kato K, Suzuki R. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and

adolescents in Japan. Br J Haematol.
2014 Oct 14. doi: 10.1111/bjh.13167.
[Epub ahead of print]

3. 森 鉄也. 【小児血液疾患-よくわかる最新知見-】造血器悪性疾患 非ホジキンリンパ腫. 小児科55巻11号 1757-1762, 2014.

2. 学会発表

1. Tetsuya Mori : Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma in Japan.
第56回日本小児血液・がん学会学術集会日米合同シンポジウム, 2014年11月28日, 岡山

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 なし
3. その他 なし