

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）びまん型腱滑膜巨細胞腫(色素性絨毛結節性滑膜炎)及び根治切除不能な限局型腱滑膜巨細胞腫(腱鞘巨細胞腫)患者に対するザルトプロフェンのプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（多施設共同医師主導治験）

（英語）(Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors (Investigator-initiated multicenter clinical trial))

研究開発実施期間：令和2年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）土屋 弘行
（英語）Hiroyuki Tsuchiya

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人 金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授
（英語）Kanazawa University・Graduate school of medical sciences・Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

背景：腱滑膜巨細胞腫（Tenosynovial giant cell tumor, 以下TGCT）は、関節内あるいは近傍に発症する良性軟部腫瘍で、手指などの小関節に発生する限局型（localized type）と膝などの大関節内・外に広範に浸潤するびまん型（diffuse type）に分類される。関節内に滑膜の絨毛像や結節様の増殖をきたし、関節血症をしばしば認め、また骨内にも浸潤するため二次変形性関節症を生じる。病理所見では、滑膜細胞様の単核細胞と多核巨細胞、泡沫細胞、ヘモジデリン貪食細胞、炎症性細胞などが混在する。限局型は主に手指や足趾などの小関節に発生しその発生頻度は50000人に1人程度とされている。びまん型は、40歳以下の膝、股、足、肘や肩などの大関節に発生し、やや女性に多く、その発生頻度は年間100万人に対して2人程度（de Saint Aubain Somerhausen Nら, WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013. p. 102-3）とされ希少疾患である。手術による切除が唯一の治療であるが再発率が16～47%と高く（Ma Xら, Int Orthop. 2013;37:1165-70、Sharma Vら, Clin Orthop Relat Res. 2009;467:2852-8）、侵襲性の大きい手術でADLを著しく低下させるに関わらず再発率が高く治療に難渋する腫瘍である。近年、colony-stimulating factor 1 (CSF1) 遺伝子の6型コラーゲン $\alpha 3$ (COL6A3) への染色体相互転座に伴う融合遺伝子によるCSF1の

高発現が本疾患のドライバー遺伝子変異とされ (West RB ら, Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:690-5.)、CSF1 受容体抗体を用いた臨床試験が実施され (Tap WD ら, Lancet. 2019 Aug 10;394(10197):478-487.)、2019 年に米国で承認が得られている。しかし、本邦には導入されておらず、現在のところ手術以外の有効な治療法は確立していない。

研究開発代表者らは、非ステロイド性抗炎症薬の一つであるザルトプロフェン製剤 (ソレトン錠 80®、日本ケミファ株式会社) がびまん型腱滑膜巨細胞腫の培養細胞に対してアポトーシスと脂肪分化に関わるペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体ガンマ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ , PPAR γ) が誘導され、細胞増殖抑制と細胞死、脂肪分化を引き起こすことを確認した。そこで、ザルトプロフェンのドラッグリポジショニングを目指して、びまん型腱滑膜巨細胞腫(色素性絨毛結節性滑膜炎)及び根治切除不能な限局型腱滑膜巨細胞腫(腱鞘巨細胞腫)患者に対するザルトプロフェンの効果と安全性を評価するためにプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験(第II相試験)を実施した。

対象と方法：本疾患を専門的に診療しているわが国を代表する 11 医療機関 (金沢大学、旭川医科大学、国立がんセンター中央病院、福井大学、名古屋市立大学、名古屋大学、三重大学、京都府立医科大学、大阪市立大学、岡山大学、九州大学) での医師主導治験 (UMIN000025901, JMA-IIA00284) として、対象は膝関節および足関節に発生したびまん型腱滑膜巨細胞腫(色素性絨毛結節性滑膜炎)及び根治切除不能な限局型腱滑膜巨細胞腫(腱鞘巨細胞腫)患者である。治療群とプラセボ群それぞれ 20 例の予定で、治験薬(ザルトプロフェン錠又はプラセボ錠)を 1 回当たり 2 錠を 1 日 3 回、毎食後に経口投与 (48 週間) する。主要評価項目は、治験薬投与開始 48 週時の無増悪率(増悪イベントの定義は、手術介入を要する重大なイベント、とする)。次に示す手術介入を要する重大なイベントのいずれか 1 つ以上に該当する場合、増悪と評価する。なお、(1)、(2)は 4 週ごとに評価し 2 回続けば増悪の判断とし、(3)、(4)、(5)は 12 週ごとに画像評価し 1 回でも認められれば増悪の判断とする。1. 関節周囲径がベースラインに対して 2cm 以上の増大、2. 関節可動域(自動運動)がベースラインに対して 20%以上低下、3. CT 又は MRI でベースラインと比べて、骨・軟骨侵食の 5mm 以上の拡大、又は新規の 5mm 以上の骨・軟骨侵食の出現、4. 立位でのレントゲン撮影で、関節裂隙の消失、5. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) による 20%以上の標的病変の増大、6. その他、特段の理由により、手術が実施された場合である。副次評価項目は、以下に示すものである。1. 病勢コントロール率(24 週及び 48 週) : CR、PR、及び SD の症例の割合、2. FDG-PET による最大 Standardized Uptake Value (SUV) 変化率、3. 患肢機能評価(ベースライン、24 週、48 週) : 日本整形外科学会患肢機能スコア、MSTS スコア、3. 臨床的有益性(痛み、可動性、機能の改善により治験責任医師または治験分担医師が判断)が認められた症例の割合、4. 有害事象及び臨床検査値異常の種類、発現率、重症度(グレードは CTCAE v4.0 を用いる)。

結果：2017 年 3 月に治験届を提出しエントリーを開始し、2017 年 7 月から 2019 年 6 月までに 41 名の患者が登録され目標の症例数の登録が完遂した。平均年齢は 45.8 歳 (範囲：21~69 歳)、男性 17 名、女性 24 名であった。腫瘍の発生部位は、26 名が膝関節、15 名が足関節であった。21 人が Z 群に、20 人が P 群に無作為に割り付けられた。Z 群に割り付けられた患者のうち、1 名は誤ってプラセボを投与された。Z 群の 2 名は 24 週目に本人の希望で投与を中止した。

有効性については、主要評価項目のうち 1.関節周囲径の増大が 3 例で認められた [Z 群：2 例 (ともに 48 週目)、P 群：1 例 (12 週目)]。2. 関節可動域(自動運動)がベースラインに対して 20%以上低下した症例は認めなかった。3. 骨・軟骨侵食の 5mm 以上の拡大、又は新規の 5mm 以上の骨・軟骨侵食の出現をみとめた症例はなかった。4. 関節裂隙の消失した症例はみとめなかった。5.RECIST により標的病変の 20%以上の増大と判定されたものは、各施設の医師が判断した標的病変の増大は、Z 群では 24 週と 48 週で 2 名、P 群では 36 週で 1 名に認められた。一方、中央画像評価委員による判定では、Z 群では 24 週目に 1 例、P 群では 24 週目に 1 例で認められた。各施設の医師による標的病変の縮小率の平均値は Z 群：-8.03%、P 群：-2.53% (p=0.271) であった。中央画像評価委員による判定では、Z 群：-0.53、P 群：3.38 (p=0.292) であった。各施設の医師の判定による手

術介入を要する重大なイベントによる 48 週時点の無増悪生存率は Z 群 84.0%、P 群 90.0% ($p=0.619$) であった。中央画像評価委員による判定では、無増悪生存率は Z 群 84.0%、P 群 90.0% ($p=0.609$) であった。副次的評価項目については、1.各施設医師による無増悪生存率は、24 週間および 48 週間で Z 群 95%、94.1%、P 群 100%であった。一方、中央画像評価委員による判定では、24 週および 48 週において、Z 群でそれぞれ 95%および 100%、P 群で 94.7%および 83.3%であった。Z 群と P 群の間に有意差はなかった。各施設医師による 48 週時点の RECIST に基づく総合的な無増悪生存率は Z 群 89.6%、P 群 94.7% ($p=0.536$)、中央画像委員による評価は Z 群 95.2%、P 群 78.9% ($p=0.166$) であった。2.PET の評価は 21 名 (Z 群)、18 名 (P 群) で実施されたがプロトコルの逸脱により 2 名が解析から除外された。ベースライン時の SUV_{max} の平均値は Z 群 8.88 (2.4-18.5)、P 群 10.46 (2.4-25.1)、24 週時 Z 群 8.72 (3.1-17.8)、P 群 9.94 (2.4-15.9)、48 週時は Z 群 8.42 (3.7-20.5)、P 群 11.07 (2.5-19.2) であった。SUV_{max} の平均変化率は 24 週で Z 群 1.92 (-61.19 - 61.82)、P 群 0.08 (-45.45 - 33.3%) ($p=0.818$)、48 週で Z 群 6.35% (-72.39 - 86.4%)、P 群 5.36% (-43.18 - 50.0%) ($p=0.94$) であった。3.膝関節の JOA スコアの平均値は、ベースライン時で Z 群 ($n=13$) 85.38%、P 群 ($n=13$) 83.38%であった。Z 群の膝の JOA スコアの平均は 24 週で 91.15%、48 週で 93.75%であった。ベースラインと 48 週目の間に有意差があった ($p=0.043$)。P 群における膝の JOA スコアの平均値は 24 週で 85.75%、48 週で 85.0%であった。ベースラインと 48 週目の間に有意差はなかった ($p=0.633$)。足関節の JOA スコアの平均値は、ベースライン時で Z 群 ($n=8$) 83.63%、P 群 ($n=7$) 83.00%であった。Z 群の足関節の JOA スコアの平均は 24 週で 85.88%、48 週で 91.67%であった。ベースラインと 48 週目の間に有意差はなかった ($p=0.188$)。P 群における足関節の JOA スコアの平均値は 24 週で 88.43%、48 週で 88.71%であった。ベースラインと 48 週目の間に有意差はなかった ($p=0.397$)。ベースライン時の平均 MSTs スコアは Z 群 ($n=21$) 83.81%、P 群 ($n=20$) 82.17%であった。Z 群の平均 MSTs スコアは 24 週で 88.57%、48 週で 92.96%であった。ベースラインと 48 週目の間に有意差があった ($p=0.020$)。P 群における MSTs スコアの平均は 24 週で 86.84%、48 週で 86.49%であった。ベースラインと 48 週目の間に有意差はなかった ($p=0.208$)。4. 試験薬投与 24 週および 48 週において、ベースライン時と比較して疼痛、可動性、機能のいずれか 1 つでも臨床的有用性が向上した被験者の割合は、ザルトプロフェン群で 21 例中 9 例 (42.9%)、プラセボ群で 20 例中 8 例 (40.0%) で有意差は認められなかった ($p =1.00$)。5.有害事象の発現率は、ザルトプロフェン群 63.6% (14/22)、プラセボ群 73.7% (14/19)、有害反応の発現率は、それぞれ 22.7% (5/22)、15.8% (3/19) であった。ザルトプロフェン群、プラセボ群のいずれにおいても 2 例以上に発現した有害事象は、齧歯 [ザルトプロフェン群 9.1% (2/22 例)、プラセボ群 5.3% (1/19 例)、以下同じ]、口内炎 [9.1% (2/22 例)、0% (0/19 例)]、ウイルス性上気道感染 [13.6% (3/22 例)、15.8% (3/19 例)]、筋肉痛 [9.1% (2/22 例)、0% (0/19 例)] の順となった。有害事象の発現率に群間差は認められず、死亡に至る有害事象、重篤な有害事象、試験薬の中止・中断に至る有害事象は認められなかった。また、グレード 5 およびグレード 4 の有害事象も認められなかった。グレード 3 の有害事象は、ザルトプロフェン投与群における高血圧のみであり、試験薬との因果関係は否定されなかった。転帰は軽快であった。

考察：本試験は 希少疾患である TGCT 患者における zaltoprofen の有効性を解析した初めての試験であった。Zaltoprofen 群の TGCT 患者は、48 週目において、プラセボ群に比べ、新たに設定した基準（手術介入を要する重大なイベント）に基づく無増悪生存率が高くなることはなかった。また、プラセボ群は 48 週間という限られた期間においては、病勢が安定する傾向があった。新たな知見としては、Zaltoprofen は、患肢の身体機能、特に膝関節の機能を改善した。これは本疾患に対して、腫瘍の縮小のみを狙うのではなく患肢機能を改善して ADL を維持するという新しいアプローチになり得ると考えられた。Zaltoprofen はまた、安全性に関して臨床的に問題となるような懸念事項はないと考えた。しかし試験結果について治験薬提供者と承認申請等について協議したが、プライマリーエンドポイントが達成されなかったため、治験薬提供者がオーファン指定申請、申請データパッケージ相談、申請前相談を実施する意思がないことを確認した。特許については、治験薬提供者が

今後の開発の意志がないため、申請中のものも含め無償での譲渡の提案があり、日本で取得した特許について権利を移動する手続きを進めている。この成果について英文誌に投稿中であり、今後、ガイドラインへの収載を目指していく予定である。

英文：

Objective: A tenosynovial giant cell tumor (TGCT) is a locally aggressive benign neoplasm arising from intra- or extra-articular tissue, and categorized localized (L-TGCT) or diffuse-type (D-TGCT). D-TGCT most commonly develops in the knee or ankle. We revealed that zaltoprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug possessing the ability to activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), can inhibit the proliferation of TGCT stromal cells via PPAR γ . PPAR γ is a ligand-activated transcription factor that belongs to the nuclear hormone receptor superfamily. Therefore, we conducted a randomized trial to evaluate whether zaltoprofen was effective for patients with TGCT.

Methods: This study was a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of zaltoprofen for patients with L-TGCT or D-TGCT. For the treatment group, zaltoprofen 480 mg/day was administered for 48 weeks. The primary outcome was the progression-free rate (PFR) at week 48 after treatment administration. Disease progression was defined as follows requiring surgical interventions: 1) repetitive joint swelling due to hemorrhage; 2) limited range of joint motion; 3) invasion of adjacent cartilage or bone; 4) severe joint space narrowing; or 5) increase in tumor size (target lesion). This study was registered at the University Hospital Medical Information Network (UMIN) Clinical Trials Registry (UMIN000025901).

Results: We allocated forty-one patients to zaltoprofen (n = 21; Z) or placebo (n = 20; P) groups. The mean age was 44 years (range, 26 to 66) in the group Z and 47 years (range, 24 to 69) in the group P. TGCTs located at a knee in 26 patients and at an ankle in 15 patients. The primary outcome of PFR for the group Z was not higher than that for the group P at week 48 (84.0% vs. 90.0%; p = 0.619). The objective tumor response was graded as partial response (PR) in 1 patient, stable disease (SD) in 19, and progressive disease (PD) in 1 for the group Z, and SD in 17 and PD in 3 for the group P. The mean musculoskeletal tumor society scoring system for group Z was significantly improved from baseline to week 48 (83.8% vs. 93.0%, p = 0.02), whereas that for the group P was not significantly improved (82.2% vs. 86.8%; p = 0.167). During the study period, one severe adverse event was observed (grade 3 hypertension) in the group Z.

Conclusions: To our knowledge, this was the first study to evaluate the efficacy of zaltoprofen in patients with TGCT. The TGCT patients in zaltoprofen group did not have higher PER compared with those in the placebo group at week 48. Zaltoprofen appeared to improve the limb-function. Both groups presented with a stable disease course for 48 weeks, therefore, the long-term clinical course of TGCT should be clarified. Further analysis with long-term administration of zaltoprofen is considered for the future study.