

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：

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）

2. 研究開発代表者：

小川 千登世 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院 小児腫瘍科 科長

3. 研究開発の成果

当研究班においては、難治急性リンパ性白血病（ALL）に対し、有効性が論文報告されながらも欧米でも適応のないボルテゾミブについて、従来の治療に追加した多剤併用療法で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している。

当年度は、昨年度より実施中の第Ⅰ相試験を継続し、目標症例数の確保を目指した。治験調整事務局は、引き続き名古屋医療センター臨床研究センター（ARO）に設置し、AROの機能を活用、治験参加者の受け入れ体制を維持した。毎月1回の進捗報告および安全性情報や症例登録に関する周知事項の確認、問題点の検討を議題とした治験調整医師、調整事務局および治験実施施設の定例会議を設け、安全性に配慮した試験実施に努めた。

患者登録は順次、同意は得られたものの、2例はスクリーニング段階で不適格となった。登録に至った症例のうち、2例は治験薬投与開始前に事後不適格と規定している中枢神経再発が判明し、開始前に中止、1例は同意撤回があり脱落、症例数の確保は難航した。6月より計画変更を検討し、変更承認申請書を提出した。変更点は、平成28年3月末までの治験実施期間の延長と、施設追加である。追加施設は、小児のALLの他の試験でも症例集積実績があり、すでに小児がんを対象とした医師主導治験が実施可能な体制が整っている2施設とした。追加施設とは治験実施のみの外注契約を締結し、実施施設への提供用として治験薬を追加で確保、体制を強化した。リクルート地域も拡大し、平成27年9月4日、9月28日、12月14日に計3例の試験治療を開始した。いずれの症例も42日間の試験治療および用量制限毒性（DLT）評価を終了し、全例でDLTを認めず、2月中に必要な症例数となる3例の効果安全性評価委員会での評価を完了できた。

3月はデータ固定のための症例検討会開催に向けて、施設モニタリングの継続、各施設での治験終了報告を提出、監査を実施した。

また、治験薬薬物濃度測定のための検体搬送準備、薬物動態解析準備として、当年度はStudy M34103-058に基づきボルテゾミブの母集団薬物動態解析のシミュレーションを行った。今後の解析における母集団薬物動態の初期パラメータの参考値は得られたが、最適な解析には、時間依存的なクリアランス変動を考慮したモデルの構築が必要と考えられた。

第Ⅰ相試験の最終解析及び総括報告書の完成を目指し、手続きおよび準備を順次すすめている。

同時に、平成28年1月より、第Ⅱ相試験の実施体制を検討し、第Ⅱ相試験の計画案の検討も開始した。PMDAに薬事戦略相談の事前面談を申し込み、3月には事前面談を実施、PMDAからの助言に従い、計画書案の修正を行っている。

平行して薬事承認申請時の参考資料となる可能性のある欧州小児白血病臨床研究グループ（I-BFM）の国際共同試験のボルテゾミブの併用試験の進捗状況および安全性情報を収集した。