

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 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)  
(英語) Induction of the combined use of Bortezomib with multidrug therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科 科長 小川 千登世  
(英語) National Cancer Center Hospital, Department of Pediatric Oncology, Chief, Chitose Ogawa
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 第II相試験計画立案、多施設共同試験調整業務  
(英語) Planning of the phase II trial and coordination of a multicenter trial
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科 科長 小川 千登世  
(英語) National Cancer Center Hospital, Department of Pediatric Oncology, Chief, Chitose Ogawa.
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 第II相試験計画書立案補助と実施支援  
(英語) Support in planning and operation of the phase II clinical trial
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 血液・再生医療科 部長 後藤 裕明  
(英語) Kanagawa Children's medical center, Hematology/Reproduction medicine, Director, Goto Hiroaki.

分担研究 (日本語) 薬物動態解析  
開発課題名: (英語) Analysis of pharmacokinetics

研究開発分担者 (日本語) 東京女子医科大学病院 薬剤部 薬剤部長 木村 利美  
所属 役職 氏名: (英語) Tokyo Women's Medical University Hospital, the Department of Pharmacy, Director, Toshimi Kimura.

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

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。今年度の成果概要は以下のとおりである。

### ① 第 I 相試験

第 I 相試験は前年度に試験及びデータクリーニングを終了、治験終了届けを提出している。当年度は、4 月 20 日に症例検討会を実施し、各解析対象集団等につき検討を行った。また、薬物動態試験の測定結果につき、木村利美分担研究者 (東京女子医科大学) が解析を行った。これら検討結果を受け、総括報告書を作成、12 月 22 日に固定した。

結果の概要としては、小児及び若年成人難治性 ALL 患者を対象に、治験薬を多剤併用化学療法と併用した時の忍容性は良好であり、DLT の発生はなく、MTD および第 II 相での推奨用量を  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  と決定した。血漿中薬物濃度は Day 1、4 とともに投与開始後 5 分で最も高くなった後、二相性の低下を示した。探索的な有効性評価では、3 例全例が寛解となり、2 例では MRD が陰性化した。

### ② 第 II 相試験

5 月に CRO を中心に実施体制整備を行い、情報共有のための Web サイトを 7 月より稼働した。第 I 相試験結果より決定した第 II 相の推奨用量にて、治療レジメンの最適化を行い、第 II 相レジメンを決定した。6 月 3 日の薬事戦略相談にて医薬品医療機器総合機構の助言を得て、治験実施計画を修正し、7 月 8 日にプロトコル第 1.0 版を固定した。誤記修正等を行い、7 月 26 日プロトコル第 2.0 版に改訂した。9 月 1 日に治験薬提供者との治験薬無償提供に関する契約が締結でき、IRB 審議による指摘事項の修正等を行い、9 月 7 日にプロトコルを第 2.1 版に改訂した。9 月 7 日、国立がん研究センター中央病院の治験計画届出を行い、医師主導治験を開始した。他の実施施設については、JCCG 研究における登録実績等より 8 施設を選定し、症例単価方式による外注契約を締結し、11 月 1 日にキックオフミーティングを開催、12 月に参加全施設の IRB 承認を得た。12 月 27 日、第 II 相試験の 1 例目が登録となった。また、12 月より Web にて進捗状況共有のための定例会議を開始、2017 年 1 月 4 日にプロトコルを 2.2 版に改訂、全 9 施設の治験計画届出を 2017 年 1 月 20 日に行った。登録症例数が、今年度の目標症例数 7 例には至らなかったため、3 月に各施設の責任医師を招集し、専門的立場から現状の情報共有と今後の症例集積に向けての検討会を実施した。

### ③ 国際連携

小川が 2017 年 2 月 10-12 日 IntReALL and I-BFM Resistant Disease Committee Meeting に参加、国内で実施した第 I 相試験結果についての情報提供、また、第 II 相試験の開始について欧州の研究者

と議論を行うとともに、欧州小児白血病研究グループ（I-BFM）の国際共同試験の BZM の併用試験の進捗状況および安全性情報を収集した。

Bortezomib (BZM) is an effective drug for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL). Although many articles have reported the efficacy of this drug, it has not been approved for ALL in any country. In our study, we aimed to expand the application of BZM by adding this drug to a conventional multidrug therapy for ALL and to examine the pharmacokinetics, safety, and efficacy in a Japanese population. Our achievements in this fiscal year are summarized below.

#### Phase I trial

During the previous fiscal year, we completed enrolment of patients into the phase I trial and data cleaning, and we notified the completion of the trial to the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). During this term, we organized a case conference on April 20<sup>th</sup> and discussed each analysis set. The pharmacokinetic profile of the investigational product was analyzed by Kimura T, Tokyo Women's Medical University. The clinical study report was completed on December 22<sup>nd</sup>.

In summary, the combined use of the investigational product and combination chemotherapy was well tolerated and did not pose any major safety problems in pediatric and young adult patients with refractory ALL. MTD was determined to be 1.3 mg/m<sup>2</sup>. Plasma drug concentration peaked 5 min after the administration on both Day 1 and Day 4 and showed a biphasic decrease. In the exploratory assessment of efficacy, remission was observed in all three subjects and MRD became negative in two subjects.

#### Phase II trial

In May, along with CRO, we established infrastructure for the trial, and in July, we developed a website to share information. Based on the results of the phase I trial, we decided to recommend a phase II BZM dose of 1.3 mg/m<sup>2</sup> with the optimal phase II regimen. The trial plan was amended following recommendations by a PMDA official consultation on June 3<sup>rd</sup>. On July 8<sup>th</sup>, protocol version 1.0 was completed and was amended to version 2.0 because of a minor correction on July 26<sup>th</sup>. The contract for investigational drug provision was concluded with the supplier of the investigational product on September 1<sup>st</sup>. According to IRB, we updated our protocol to version 2.1 on September 7<sup>th</sup>, and propounded a “Notification of Trial Plan” in the National Cancer Center Hospital and started the trial on the same day. Another eight institutions were selected according to their performance in JCCG and signed contracts stating the unit price per case. The start-up meeting was held on November 1<sup>st</sup>, and IRB approval was obtained for all institutes. The first case of the trial was registered on December 27<sup>th</sup>. Furthermore, from December, monthly meetings were held to share the progress on the web. On January 4<sup>th</sup> 2017, the protocol was amended to version 2.2, and on January 20<sup>th</sup>, a “Notification of Trial Plan” was presented to PMDA in all nine institutes. Because the number of registrations had not reached seven, which was our target for this term, the principal investigators

in each institute met in March to discuss the current status and recruitment of cases.

### International collaboration

Ogawa C participated in the IntReALL and I-BFM Resistant Disease Committee Meeting from February 10<sup>th</sup> to 12<sup>th</sup> 2017 and provided information on our phase I trial and discussed the start of our phase II trial with European investigators. We also shared our annual progress on the European BZM trial and safety data of their trial.

## Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 小児再発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の安全性を検討する第 I 相試験，口頭，長谷川大輔，熊本忠史，齋藤明子，嘉田晃子，山下友加，前田尚子，菊田敦，原純一，真部淳，小川千登世，第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会，2016/12/15，国内.
2. 希少がんに対する抗がん剤実用化における課題と解決策（小児白血病での経験を踏まえて），口頭，小川千登世，平成 28 年度プロジェクト連携シンポジウム（実用化に向けての出口戦略を考える），2016/9/27，国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし