

#### 9.4.4. 治験における用量の選択

投与量および投与方法については、「9.1.1 検討した治療法(プロトコル治療)」および「9.4.1. 治療法」に記述した。

#### 9.4.5. 各患者の用量の選択および投与時期

投与量および投与時期については、「9.1.1. 検討した治療法(プロトコル治療)」および「9.4.1. 治療法」に記述した。

#### 9.4.6. 盲検化

##### 9.4.6.1. 割付表の保管

割付表は、割付責任者が作成し、保管した。

##### 9.4.6.2. 開鍵手続き

開鍵手続きは、本治験が終了し、すべてのデータが固定された段階で行い、開鍵手続きまでは、症例登録を行うデータセンター、実施医療機関の薬剤部で治験薬の調製を行う者、および薬剤部のモニタリングを担当する開発業務受託機関のモニターを除き、治験調整医師、治験責任医師および治験分担医師、被験者、実施医療機関の他の治験に係わる担当者、開発業務受託機関の担当者は盲検とした。

なお、被験者に医学的な緊急事態が発生、または被験者の妊娠が判明した等、被験者の割付内容を知る必要がある場合には、治験責任医師は、当該被験者の治験中止を決定した上で、当該被験者の盲検解除を治験調整医師に要請することとした。盲検解除の必要性を判断する際には、当該被験者の安全性に対する配慮が他のいかなる事項より優先され、盲検解除は明確な理由とともに記録することとした。

#### 9.4.7. 前治療および併用療法

##### 9.4.7.1. 併用禁止薬

治験薬投与期間中、以下の薬剤・治療および他の治験薬との併用は行わないものとした。

- 1) B細胞標的免疫抑制剤(リツキシマブ、ベリムマブ等)
- 2) ステロイドパルス療法
- 3) 血液浄化療法(血漿交換療法、免疫吸着療法等)または血液透析療法
- 4) 入院を要する外科的治療(手術等)
- 5) カリウム保持性利尿薬(スピロノラクトン、トリアムテレン)[高カリウム血症が発現することがある。]
- 6) 生ワクチン[類薬による免疫抑制下で、生ワクチンを接種すると発症するとの報告がある。]
- 7) 他の治験薬
- 8) 生物学的製剤

9) サリドマイド、抗マラリア薬

#### 9.4.7.2. 併用制限薬

以下の薬剤は、治験薬投与前からの投与薬に関しては併用可能であるが、治験薬投与期間中の用量の変更および新規の投与は行わないこととした。

- 1) アザチオプリン
- 2) タクロリムス
- 3) ミゾリビン
- 4) メトトレキサート
- 5) シクロホスファミド
- 6) ミコフェノール酸モフェチル
- 7) シクロスポリン
- 8) ステロイドホルモン剤

##### ステロイドホルモン剤併用療法に関する規定

本治験開始後の新たなステロイドホルモン剤（貼付剤、吸入剤等局所投与のものを除く）の追加および増量は、下記＜ステロイドホルモン剤の増量規定＞に定める場合を除き行わないこととするが、減量は可とした。また、嘔吐等の有害事象発現によりステロイドホルモン剤の経口摂取が困難な場合に限り、静注への用法変更を可とするが、当該有害事象消失時には速やかに用法変更前の用法・用量に切り替える。

ステロイドホルモン剤の増量は、以下の規定に合わせて行った。なお、ステロイドホルモン剤の増量にあたっては、増量前に自己抗体（抗 dsDNA）、補体（C3、C4、CH50）、免疫複合体（C1q）、IgG、および各種臨床的評価項目（SELENA-SLEDAI、BILAG、PGA）についての評価を行う。

##### ＜ステロイドホルモン剤の増量規定＞

- 1) SLE 疾患活動性に関連したステロイドホルモン剤の全身投与
  - a) 投与 1 日目から 61 日目まで  
ベースライン投与量より臨床的に必要であれば増量できるが、最大投与量はプレドニゾン換算で 1 mg/kg とし、14 日以内にベースライン投与量まで減量する。
  - b) 投与 62 日目以降  
増量は認めない。a)、b)を満足しない場合は Treatment failure とみなす。
- 2) SLE 疾患活動性以外の理由によるステロイドホルモン剤の全身投与  
以下の規定に従い SLE 以外の理由でのステロイドホルモン剤を高用量短期間投与可能とする。  
750 mg まで（プレドニゾン換算）を 1 日

および/または

100 mg/日まで（プレドニゾン換算）を 2～3 日

および/または

40 mg/日まで（プレドニゾン換算）を 4～7 日

上記使用期間以後に減量を開始しステロイドホルモン剤投与コースの初回投与から 30 日以内にベースライン投与量まで減量する。

3) ステロイドホルモン剤の局所投与に関しては可能とする。

ステロイドホルモン剤の減量は、治験責任医師または治験分担医師が判断する。

#### 9.4.7.3. 併用注意薬

以下の薬剤等は、なるべく併用を避け、止むを得ず併用する場合は十分注意して使用した。

- 1) アムホテリシン B、アミノ糖系抗生物質、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）等腎毒性のある薬剤 [腎毒性が増強する可能性がある。]
- 2) 不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等） [ワクチンの効果を減弱させることがある。]
- 3) ボルテゾミブの血中濃度を上昇させる可能性のある薬剤、飲食物
- 4) ボルテゾミブの血中濃度を低下させる可能性のある薬剤、飲食物

#### 9.4.7.4. 有害事象の予防および有害事象発現時の推奨される支持療法

1) 血小板減少症

NCI-CTCAE version 4.0 における Grade 3 の血小板減少症（血小板 < 50,000 / $\mu$ L）が観察された時点より、治験責任医師または治験分担医師の判断で濃厚血小板製剤の輸血を実施可能とした。ただし、臨床上必要であれば、上記の基準を満たさない場合も使用可能とした。

2) ヘモグロビン減少症

Grade 3 のヘモグロビン減少症（ヘモグロビン < 8.0 g/dL）が確認された時点より、治験責任医師または治験分担医師の判断で濃厚赤血球製剤の輸血を実施可能とした。ただし、臨床上必要であれば、上記の基準を満たさない場合も使用可能とした。

3) 感染症発現

感染症に対しては起因菌の検索を速やかに実施するとともに、十分量の抗生物質の投与を頻回に行い、抗生物質が無効の場合は抗真菌剤の投与を早期より開始することとした。また全身栄養状態を良好に保つため、適正な量のビタミン剤とともに高カロリー輸液を必要に応じ実施することとした。

#### 4) 悪心、嘔吐

悪心、嘔吐の予防のため、5HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬等の制吐剤を投与可能とした。

#### 5) 帯状疱疹

ボルテゾミブの投与に先立ち、被験者の状態に応じて、帯状疱疹の予防のためにアシクロビルまたはバラシクロビルを投与可能とした。また、治験薬投与開始から、治験薬投与終了までの期間は帯状疱疹の発生を注意深く観察し、帯状疱疹の発現時には速やかにバラシクロビル（500 mg）1日1錠内服を実施することとした。

#### 6) ニューモシスチス肺炎

ボルテゾミブの投与に先立ち、被験者の状態に応じて、ニューモシスチス肺炎の予防のためにスルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤（バクタ<sup>®</sup>等）を投与可能とした。

上記1)~6)以外の有害事象が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施可能とした。なお、対症療法を行った場合は、使用薬剤名、投与期間等を症例報告書に記入した。

#### 9.4.8. 治療方法の遵守

モニターは手順書に従いモニタリングを行い、治験期間を通じて、本治験がGCP、治験実施計画書および実施医療機関の手順書を遵守して実施されていることを確認した。

## 9.5. 有効性および安全性の項目

### 9.5.1. 有効性および安全性の評価項目およびフローチャート

#### 9.5.1.1. 検査・観察項目および時期

治験期間中の観察・検査・調査スケジュールを表 9.5-1 に、観察・検査・調査日の許容範囲を表 9.5-2 に示す。

スクリーニング時に設定した治験薬投与開始日を投与 1 日目とした（投与前日を投与-1 日目とし、スクリーニング実施日が投与-14~-7 日目の範囲に含まれるようにした）。なお、9.4.1.2.項に規定する投与スケジュールの延期が生じた場合、以後の検査・観察スケジュールは、延期した日数分後ろにずらして実施したが、最終の投与 24 週の検査・観察は、スクリーニング時に設定した投与 1 日目から 24 週目に実施した。



表 9.5-2 観察・検査・調査日の許容範囲

投与週(規定)	投与歴日(規定)	許容範囲
-2~-1週	投与14日前~7日前	投与14日前~7日前
0週	投与1日目	投与1日目(1サイクル目の1回目の投与日)
	投与4日目	投与4日目(1サイクル目の2回目の投与日)
	投与8日目	投与8日目(1サイクル目の3回目の投与日)
	投与11日目	投与11日目(1サイクル目の4回目の投与日)
2週	投与15日目	投与12日目~21日目
4週	投与29日目	投与29日目(2サイクル目の1回目の投与日)
	投与32日目	投与32日目(2サイクル目の2回目の投与日)
	投与36日目	投与36日目(2サイクル目の3回目の投与日)
	投与39日目	投与39日目(2サイクル目の4回目の投与日)
6週	投与43日目	投与40日目~49日目
8週	投与57日目	投与50日目~63日目
12週	投与85日目	投与78日目~91日目
16週	投与113日目	投与106日目~119日目
20週	投与141日目	投与134日目~147日目
24週	投与169日目	投与162日目~175日目
中止時	—	中止日を含め7日以内

#### 9.5.1.1.1. 観察・検査・調査項目に関連する基準の定義

各種評価指標は、以下の基準をもとに判定した。

ACRによるSLE診断基準：治験実施計画書 付録A

SELENA-SLEDAI (PGA、スコア、およびSLE Flare Index)：治験実施計画書 付録B

BILAG：治験実施計画書 付録F

SLICC/ACR Damage Index：治験実施計画書 付録G

NCI-CTCAE：治験実施計画書 付録C

#### 9.5.1.1.2. 観察・検査・調査項目

以下の観察・検査・調査項目について、表 9.5-1 のスケジュールに従って実施した。

- 1) 同意取得年月日
- 2) 患者背景：年齢 [生年月日]、性別
- 3) 身体所見：身長、体重、体表面積
- 4) SLEの診断状況：ACRによるSLE診断基準(治験実施計画書 付録A)、SLE診断確定からの期間、ループス腎炎罹病期間、腎生検/所見 (ISN/RPS 2003年分類、過去に実施している場合)
- 5) 既往歴：発症時期、治癒時期
- 6) 合併症：発症時期
- 7) 入院・外来の情報
- 8) 前治療薬の使用状況：投与期間、使用理由(原疾患の治療、既往歴・合併症の治療、その他)
- 9) 併用薬の使用状況：投与量、投与期間、併用理由(原疾患の治療、合併症の治療、有害事象の治療、その他)

- 10) 治験薬投与状況：延期・スキップの有無、投与中止の有無、投与スケジュール変更の有無、投与日、減量の有無、投与量
- 11) 有効性観察項目
  - a) 免疫学的検査：抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗 DNA 抗体、補体 (C3、C4、CH50)、免疫複合体 (C1q)、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗リン脂質抗体、ループスアンチコアグラント、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、リンパ球サブセット (CD3、CD14、CD16、CD19、CD56) \*、IgG  
\*リンパ球サブセットは、実施医療機関ごとに測定可能な項目が異なるため、任意の測定項目とした。
  - b) 疾患活動性評価：SELENA-SLEDAI スコア (治験実施計画書 付録 B)、SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (治験実施計画書 付録 B)、PGA (治験実施計画書 付録 B)、BILAG (治験実施計画書 付録 F)
  - c) 臓器障害度評価：SLICC/ACR Damage Index (治験実施計画書 付録 G)
  - d) ステロイドホルモン剤投与量 (プレドニゾロン換算 [mg/日] の総投与量)
- 12) PTE および有害事象：PTE または有害事象名、9.5.1.4.2.項に規定する評価項目
- 13) 感染症：肝炎ウイルス (HBs 抗原 [定性]、HBc 抗体、HBs 抗体 [定性]、HCV。なお、HBc 抗体、HBs 抗体陽性患者は HBV DNA 定量 [PCR 法] にて HBV の有無を確認した)、HIV、β-D グルカン、CMV 白血球抗原
- 14) 臨床検査
  - a) 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分画
  - b) 血液生化学検査：AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、総ビリルビン、血清クレアチニン、BUN、尿酸、総蛋白、アルブミン、β2-マイクログロブリン、アミラーゼ、空腹時血糖もしくは食後血糖、HbA1c、グリコアルブミン、総コレステロール、中性脂肪、血清電解質 (Na、K、Cl、Mg、Ca)、CRP、BNP、KL6
  - c) 尿検査：24 時間クレアチニンクリアランス、蛋白定性、尿蛋白定量、尿クレアチニン定量、活動性沈査、糖定性、ウロビリノーゲン定性、NAG、β2-マイクログロブリン  
※活動性沈査は治験スケジュール表に従い尿検査実施時に採取を行ったが、症例報告書への記録は、疾患活動性評価 (BILAG) 実施時に行った。
- 15) バイタルサイン：血圧、脈拍数、体温
- 16) 妊娠検査 (尿)
- 17) 生理の情報：生理周期、月経があった日
- 18) 心機能検査：ECG、心エコー (EF [%])
- 19) 肺機能検査：胸部 X 線
- 20) mRNA の発現



以下の検査について、該当する随伴症状または心電図異常所見を認めた場合、可能な限り実施した。

- 1) 胸部X線（呼吸器系の症状または心電図異常所見を認めた場合）
- 2) 心エコー（心症状または心電図異常所見を認めた場合）
- 3) 脳CT、脳MRI（中枢神経症状を認めた場合）
- 4) 便潜血（消化器症状が発現した場合）

## 9.5.1.2. 評価項目

### 9.5.1.2.1. 有効性評価項目

#### 9.5.1.2.1.1. 主要評価項目

投与 24 週における以下のバイオマーカーの改善

- ・ 抗 dsDNA 抗体価（単位：IU/mL）の治験薬投与前後の変化量および変化率

#### 9.5.1.2.1.2. 副次評価項目

1) 投与 24 週における以下のバイオマーカーのいずれかの改善

- ・ 補体（C3）（単位：mg/dL）の治験薬投与前後の変化量および変化率
- ・ 補体（C4）（単位：mg/dL）の治験薬投与前後の変化量および変化率
- ・ 補体（CH50）（単位：U/mL）の治験薬投与前後の変化量および変化率

2) 投与 8 週、16 週および 24 週における以下のバイオマーカーの改善

- ・ 抗 dsDNA 抗体価（単位：IU/mL）の治験薬投与前後の変化量および変化率
- ・ 補体（C3）（単位：mg/dL）の治験薬投与前後の変化量および変化率
- ・ 補体（C4）（単位：mg/dL）の治験薬投与前後の変化量および変化率
- ・ 補体（CH50）（単位：U/mL）の治験薬投与前後の変化量および変化率

3) 以下のバイオマーカーの治験薬投与前からの変化量および変化率の推移

- ・ 抗 dsDNA 抗体価（単位：IU/mL）
- ・ 補体（C3）（単位：mg/dL）
- ・ 補体（C4）（単位：mg/dL）
- ・ 補体（CH50）（単位：U/mL）

4) 投与 12 週、24 週における治療反応率（SLE Responder Index [9.5.1.3.項参照]）

5) 投与 12 週、24 週における以下の項目

- ・ 疾患活動性
- ・ 再燃
- ・ ステロイドホルモン剤投与量（プレドニゾン換算：mg/日）の減量効果

6) 以下の免疫学的検査項目の治験薬投与前からの推移

- ・ 抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗リン脂質抗体、ループスアンチコアグラント、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗 DNA 抗体、免疫複合体（C1q）、リンパ球サブセット（CD3、CD14、CD16、CD19、CD56）\*、IgG

\*リンパ球サブセットは、実施医療機関ごとに測定可能な項目が異なるため、任意の測定項目とした。

#### 9.5.1.2.2. 安全性評価項目

- 1) 有害事象
- 2) 臨床検査値
- 3) バイタルサイン

#### 9.5.1.2.3. その他の評価項目

- ・ mRNA の発現

ファーマコゲノミクスの検討として、治験薬投与前後の mRNA 発現状況の変化について、将来、薬物応答性を予測できるマーカーとなり得るかを探索的に検討するため、投与前、投与 4、8、16、24 週に検体を採取し、各実施医療機関にて保存した。なお、本検討用の検体の採取は、ファーマコゲノミクス用検体保存およびファーマコゲノミクスの検討について文書による同意を取得した被験者のみ行った。

本治験におけるファーマコゲノミクスの検討は、薬物応答性の評価に限定して行い、検討する内容が決まった時点で、新たにファーマコゲノミクス検討実施計画書を作成し、各実施医療機関の倫理委員会においてその妥当性を検討した上で、解析を行った。

#### 9.5.1.3. 有効性の評価基準

- 1) 治療反応率 (SLE Responder Index)

定義：以下のすべてを満たす場合、治療反応性があったと定義した。

- (1) SELENA-SLEDAI 4 点以上の改善
- (2) 医師による PGA で悪化なし (ベースラインからの増加 0.3 未満)
- (3) BILAG A 1 項目あるいは BILAG B 2 項目の出現がない

- 2) 疾患活動性評価

- ・ SELENA-SLEDAI スコアの変化
- ・ SLICC/ACR damage index による臓器障害度の変化
- ・ 治療反応性の持続時間
- ・ BILAG A または B の臓器障害スコアの変化

- 3) 再燃

- ・ SELENA-SLEDAI SLE Flare Index による評価での軽度／中等度または高度悪化の出現率

- 4) ステロイドホルモン剤投与量 (プレドニゾン換算) の減量効果

- ・ ステロイドホルモン剤投与量 (プレドニゾン換算) の変化率
- ・ 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合と平均達成期間

- ・ ベースラインより 25%以上の減量可能被験者割合

#### 9.5.1.4. 安全性の評価基準

##### 9.5.1.4.1. Pretreatment Event、有害事象および副作用の定義

###### 1) Pretreatment Event

Pretreatment Event (PTE) とは、同意取得後、治験薬の投与開始までに患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも治験の手順との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。

###### 2) 有害事象

有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも当該医薬品（治験薬を含む）の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の臨床的に問題のある異常を含む）、症状または病気のことであり、当該医薬品（治験薬を含む）との因果関係の有無は問わない。

治験薬の適応となる疾患の徴候や症状については、その性質が著しく変化したとき、あるいは治験責任医師または治験分担医師が被験者の既往歴や観察期間から取得した臨床経過と比較してその頻度や重症度が臨床的に著明に増加したと判断した場合にのみ、有害事象として記録した。また、治験開始前より存在した他の慢性的または継続的な疾患についても同様に取り扱った。

###### 3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象 (SAE) とは、医薬品（治験薬を含む）が投与された（投与量に係わらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものとした。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのあるもの
- (3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 障害
- (5) 障害のおそれ
- (6) 上記(1)～(5)のような結果に至らぬように処置を必要とする重大な事象
- (7) 後世代における先天性の疾患または異常

なお、PTE が上記重篤の基準に該当する場合には、SAE と同様の手順で報告した (9.5.1.4.3 項)。

また、9.1.1 項で規定している入院期間について、明らかな有害事象の発現がみられて入院期間を延長した場合は当該有害事象を SAE とするが、医療上の管理の必要性から入院期間を延長した場合は SAE とはしなかった。

#### 4) 副作用

医薬品（治験薬を含む）が投与された患者または被験者に生じた有害事象のうち、当該医薬品（治験薬を含む）との因果関係が否定できないもの（表 9.5-4 の「関連あり」および「不明」）を副作用と定義した。

### 9.5.1.4.2. Pretreatment Event、有害事象の評価および判定基準

#### 1) Pretreatment Event および有害事象の程度

Pretreatment Event または有害事象（有害事象等）の程度については、次のように分類・定義した（表 9.5-3）。

さらに、各有害事象等について、NCI-CTCAE version 4.0 に基づき Grade を判定した。

表 9.5-3 Pretreatment Event および有害事象の程度

軽度	一過性で容易に耐えられるもの
中等度	通常の活動に支障をきたす程度のもの
高度	通常の活動を不可能にする程度のもの

#### 2) 有害事象の因果関係

有害事象の治験薬との因果関係については、次のように分類・定義した（表 9.5-4）。

表 9.5-4 有害事象の因果関係

関連あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある。または、原疾患、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、当該被験薬、対照薬による可能性も考えられる有害事象
関連なし	当該被験薬、対照薬との時間的に明白な相関関係がない。または、原疾患、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象
不明	「関連あり」「関連なし」のいずれにも分類できない有害事象

#### 3) 治験手順との因果関係

有害事象等について、治験責任医師または治験分担医師が、治験の手順に起因すると判断した場合には、因果関係を「有」とし、治験の手順に起因しないと判断した場合には「無」とした。

#### 4) 発現日

有害事象等の発現日は、以下の基準で判断した（表 9.5-5）。

表 9.5-5 有害事象等の発現日

有害事象等	発現日
徴候、症状、疾患（診断名）の場合	被験者または治験責任医師または治験分担医師が最初に有害事象の徴候、症状に気づいた日を記載する。
無症候性の疾患の場合	診断のために検査が実施され、診断が確定した日を記載する。検査所見から陳旧性の所見がみられる場合や、発生時期がおおよそ推定できる場合でも、診断が確定した日を記載する。
現病歴または PTE の悪化の場合	被験者または治験責任医師または治験分担医師が最初に疾患、症状の悪化に気づいた日を記載する。
同意取得後の最初の検査で正常であったものが、その後の検査で異常となった場合（PTE の場合） 治験薬投与開始後の検査で異常となった場合（有害事象の場合）	臨床的に問題があると判断される検査値異常が認められた検査日を記載する。
同意取得後の最初の検査で異常がみられ、その後の検査で悪化した場合（PTE の場合） 治験薬投与開始時点の検査で異常がみられ、その後の検査で悪化した場合（有害事象の場合）	検査値の推移から医学的判断で明らかでない上昇、低下、増加、減少が認められた検査日を記載する。

5) 消失日

有害事象等が、回復した日（回復したが後遺症ありを含む）とし、当該有害事象等で死亡した場合には、死亡日とすることとした。治験終了時に回復が確認できない場合には、継続中と判断した。

6) 頻度

見かけ上、消失と発現を繰り返す有害事象等（例：便秘、下痢、嘔吐等）について、治験責任医師または治験分担医師が最初の発現から最終の消失までを一連の一つの事象と判断する場合は「間欠的」とした。それ以外の場合は「継続的」とした。

7) 治験薬に関する処置

治験薬に関する処置については、次のように分類・定義した（表 9.5-6）。

表 9.5-6 治験薬に関する処置

投与中止	当該有害事象に対する処置として治験薬の投与が中止された場合を「投与中止」とする。
投与量変更	当該有害事象発現後、治験薬を投与延期、減量した際は「投与量変更」とする。
投与量変更せず	当該有害事象発現後も治験薬の投与量を変更しなかった場合を「投与量変更せず」とする。 当該有害事象以外の有害事象により治験薬の投与が中止・減量・増量された場合は「投与量変更せず」とする。
不明	被験者と連絡がとれず、発現日以降で経過が把握できない場合等
該当せず	当該有害事象の発現を認めた時点で、治験薬の投与が既に終了または中止されていた場合等

8) 転帰

有害事象等の転帰については、次のように分類した（表 9.5-7）。

表 9.5-7 転帰

区分	判断基準
回復	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 症状、所見の消失あるいは回復</li> <li>・ 検査値の正常化あるいは投与前の検査値への回復（有害事象の場合）もしくは同意取得後最初の検査値（PTE の場合）への回復</li> </ul>
軽快	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 程度が1段階以上軽減</li> <li>・ 症状、所見がほぼ消失</li> <li>・ 検査値の改善が認められたが、正常化あるいは投与前の検査値（有害事象の場合）もしくは同意取得後最初の検査値（PTE の場合）に回復していない。</li> <li>・ 死亡例で、当該有害事象が直接の死因でない場合で、当該有害事象が軽快のまま死亡（この場合は死亡日の記載は不要）</li> </ul>
未回復	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 症状、所見や検査値に変化がない</li> <li>・ 観察できた期間の最後の日の症状、所見や検査値が発現時の程度より悪化</li> <li>・ 不可逆性の先天異常</li> <li>・ 死亡例で、当該有害事象が直接の死因でない場合で、当該有害事象が未回復のまま死亡（この場合は死亡日の記載は不要）</li> </ul>
回復したが後遺症あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 日常生活に支障をきたす程度の機能不全が起きた</li> </ul>
死亡	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡と当該有害事象のとの間に直接の関連性が認められた 「直接の関連性が認められた」とは、当該有害事象が死亡の直接の原因になった、または当該有害事象が明らかに死亡に寄与したことを指す</li> <li>・ 同一被験者でみられた直接の死因ではないと判定（判断、推定）される有害事象の転帰については、死亡としない</li> <li>・ 転帰が死亡の場合には、死亡日を記載する</li> </ul>
不明	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発現日以降の経過が、転院、転居等により治験実施計画書に記載される追跡が不可能になった</li> </ul>

### 9.5.1.4.3. 有害事象等の報告と発現時の対応

#### 1) 有害事象等の収集期間

PTE の収集は、同意取得後から開始し、治験薬の投与（投与 1 日目）まで継続して行った。なお、治験薬投与までに中止が決定された場合には、その時点までとした。

有害事象の収集は、被験者への治験薬投与開始時点（投与 1 日目）から開始し、投与 24 週（投与 169 日目）まで継続して行った。

#### 2) 有害事象等の報告

治験責任医師または治験分担医師は、被験者来院の際、自覚症状の発現の有無を確認した。「前回の来院以降どうでしたか」等の質問を行い、来院時以外に発現した有害事象を被験者から聴取した。

PTE が重篤の基準に該当する場合には、治験責任医師または治験分担医師は、症状が消失するまで、臨床的に問題がある検査値の異常が同意取得後の最初の検査値に回復するまで、そうでない場合（永続的・不可逆的な PTE）には、観察された変化について十分な説明がつくまで、すべての被験者を追跡調査した。PTE が重篤の基準に合致しない場合には、治験手順との関連性に係わらず、治験実施計画書上の追跡調査は必要としなかった。

有害事象については、治験責任医師または治験分担医師は、治験薬との関連性に係わらず、症状が消失するまで、臨床的に問題がある検査値の異常が治験薬投与前値に回復するまで、そうでない場合（永続的・不可逆的な有害事象）には、観察された変化について十分な説明がつくまで、すべての被験者を追跡調査した。すべての有害事象を症例報告書に記録した。有害事象の名称、発現日時、消失日時、頻度、程度、治験薬との因果関係（関連なし、関連あり、不明）、治験薬に関する処置、転帰、治験手順との因果関係（さらに因果関係が有の場合には原因と考えられる手順）および重篤性について、記録した。また、治験薬との因果関係が「関連なし」と判定された有害事象については、因果関係を否定した理由、または転帰が不明の場合には、その理由を症例報告書のコメント欄に記録した。

有害事象の追跡期間は、有害事象が回復するまで、あるいは治験責任医師または治験分担医師がこれ以上の追跡は不要と判断するまでの期間とした。

#### 3) 重篤な有害事象の収集および報告

治験責任医師および治験分担医師は、治験薬投与開始後、SAE やその他の緊急事態が発生した場合には、被験者本人またはその家族等から治験責任医師または治験分担医師に直ちに連絡するように説明した。

有害事象の収集期間に SAE が発現した場合には、治験薬との因果関係に係わらず、治験責任医師および治験分担医師は速やかに治験薬の投与を中止する等適切な処置を講じ、被験者の安全を確保するとともに、別途作成した「安全性情報の取り扱いに関する手順書」に従って報告した。



#### 4) 予測される有害事象

ボルテゾミブ投与後に予想される副作用は、治験薬概要書に記載されている。また、主として国内の多発性骨髄腫患者で発現した副作用は、ベルケイド<sup>®</sup>添付文書を参照とした。

### 9.5.2. 検体の取扱いと特殊検査

#### 9.5.2.1. 免疫学的検査

血液検査の免疫学的検査のうち、抗 dsDNA 抗体、補体（C3、C4、CH50）については、中央測定機関にて実施した。中央測定に供する検体の取扱いについては、別途作成した「免疫学的検査の検体取扱手順書」に従った。

#### 9.5.2.2. ファーマコゲノミクス（mRNA）

ファーマコゲノミクスの探索的な検討のため、ファーマコゲノミクス用検体保存およびファーマコゲノミクスの検討について文書による同意を取得した被験者から、血液 2.5 mL を Paxgene<sup>™</sup>に採取し、採血管を静かに 8~10 回転倒混和した後、室温で最低 2 時間放置し、ワイヤーラックに立てて -20°C で保存した。なお、検体の保管は、実施当初は各実施医療機関にて行い、治験終了前に東北大学病院へ送付し、同病院にて最終保管を行った。

なお、保存に際しては、検体のラベルには被験者識別コードを記入し、匿名性が維持されるよう留意した。

保存期限は、本治験において最初にファーマコゲノミクス検討のための検体を採取した日から 10 年間とした。

検体の保存期間中に、被験者が検体の廃棄を希望した場合は、実施医療機関は速やかに当該被験者の検体を廃棄することとした。ただし、治験終了後、被験者を特定できる資料（診療録等）が廃棄されており、被験者と検体の連結が不可能な場合には廃棄しないこととした。

なお、連結が可能な場合でも、既にファーマコゲノミクスの検討が実施されている場合には、残余検体は廃棄するが、匿名化したファーマコゲノミクスの検討結果は、治験責任医師またはファーマコゲノミクス検討の研究責任者が保持することとした。

治験責任医師は、被験者の個人に関する情報の保護に必要な管理体制を整備し、検体の採取、保存、廃棄に関してその取扱い基準をあらかじめ定め、必要な手順書を整備した。

## 9.6. データの品質保証

### 9.6.1. 品質管理

自ら治験を実施する者がモニターを指名した。なお、開発業務受託機関に委託する場合には、当該機関のモニターがモニタリングを行い、実施医療機関において治験が治験実施計画書およびGCPを遵守して適切に行われていることを確認した。また、原資料（原データ）等の治験関連記録を直接閲覧し、症例報告書その他の報告書の記載内容が正確であることを確認した。モニター、データマネジメント担当者および統計解析担当者が、データ取扱いの各段階をそれぞれ点検・確認した。

#### 9.6.1.1. 原資料の閲覧

実施医療機関の長および治験責任医師は、自ら治験を実施する者がモニタリング業務を委託した開発業務受託機関等によるモニタリング、監査および治験審査委員会または規制当局による調査の際に、原資料等すべての記録を閲覧できることを保証した。直接閲覧の方法、実施時期についてはモニタリング手順書に別途定めた。

#### 9.6.1.2. 原資料の特定

データの根拠となる原資料は、診療録、ワークシート（本治験用に作成され診療録に添付された書類）、看護記録、検査データ、フィルム、検査伝票、治験薬管理表、処方記録、電子フィルム化された診療記録、被験者署名済同意文書、死亡診断書、診療情報提供書等とした。

症例報告書が原資料となるデータは、別途特定した。

### 9.6.2. 品質保証

自ら治験を実施する者が監査担当者を指名した。なお、開発業務受託機関に委託する場合には、当該機関の監査担当者が、治験が治験実施計画書、標準業務手順書、GCPおよび規制要件を遵守して実施され、被験者の権利が守られ、治験に適切な被験者が登録されているか、データが適切に記録、解析され、正確に報告されているか否かを確認するため、治験に係わる業務および文書を体系的に検証した。監査の方法、実施時期については監査手順書に別途定めた。

## 9.7. 治験実施計画書で計画された統計手法および症例数の決定

解析におけるデータの取り扱いおよび解析方法の詳細については、データ固定前までに統計解析計画書を作成した。特に断りのない限り、統計学的推測における有意水準は両側 5% とした。

統計解析計画書を付録 16.1.9. に添付した。

### 9.7.1. 統計および解析計画

#### 9.7.1.1. 解析対象集団

治験の選択基準および除外基準を満たし、ランダム化後にプロトコル治療が開始され、データが存在するすべての被験者を最大の解析対象集団（FAS）とした。また、FAS のうち以下の 1)~3) をすべて満たす解析対象集団を治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）とした。

- 1) 治験実施計画書で規定した最低限のプロトコル治療規定を完了していること。
- 2) 主要評価項目が測定されていること。
- 3) 重大な治験実施計画書違反がないこと。

本治験はボルテゾミブの有効性・安全性を探索的に検討する治験であることから、主要評価項目および副次評価項目とも変化に鋭敏な PPS を主たる解析対象集団とし、FAS による解析も感度分析のために実施した。プロトコル治療を一度でも受けたすべての被験者を安全性の解析対象集団とした。

#### 9.7.1.2. 解析項目・解析方法

##### 1) 被験者背景の解析

被験者の背景因子に関して、離散データについてはカテゴリー毎に頻度分布（被験者数、割合）、連続データについては要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を求めた。

##### 2) 有効性の主要評価項目の解析

主要評価項目である抗 dsDNA 抗体価の治験薬投与前後の変化量および変化率について、各群における平均値およびその差を推定するとともに、t 検定を用いて群間比較を行った。

##### 3) 有効性の副次評価項目の解析

種々のバイオマーカーの治験薬投与前後の変化量および変化率、疾患活動性評価等の連続データについては、主要評価項目と同様の解析を行った。治療反応率や疾患の再燃等の離散データについては、各群における割合およびその差を推定するとともに、カイ 2 乗検定を用いて群間比較を行った。

#### 4) 安全性の評価項目

各群における有害事象の発生割合や重症度の分布を推定し、群間比較を行った。臨床検査値、バイタルサインは、投与開始前および投与（中）後または中止時の経時的な要約統計量を示し、群間比較を行った。

### 9.7.2. 症例数の決定

目標登録症例数：各群 7 例（計 14 例）

#### 【設定根拠】

ボルテゾミブの有効性・安全性をプラセボとの比較において評価する被験者数として、集積可能性等を考慮し各群 7 例を設定した。なお、この症例数は、統計学的根拠に基づくものではない。

## 9.8. 治験の実施または計画された解析に関する変更

### 9.8.1. 治験実施計画

治験実施計画書の改訂を行う場合には、あらかじめ治験審査委員会の意見をもとに実施医療機関の長が承諾した。

#### 【治験実施計画書の改訂内容】

2013 年 5 月 31 日に初版（第 1.0 版）を作成し、治験届に添付した。以降、7 回の改訂を行った。

主な改訂内容を表 9.8-1 に示す。なお、改訂した治験実施計画書は、あらかじめ治験審査委員会の意見をもとに実施医療機関の長が承諾後に使用した。

表 9.8-1 治験実施計画書の主な改訂内容

Ver.	作成日	主な変更内容
1.0	2013年6月5日	・付録 F BILAG の記載を全面修正
1.1	2013年6月5日	・負担軽減費について追記
1.2	2013年9月19日	・付録 B SELINA-SLEDAI について誤記修正 （「Pk < 60.000」を「PLT < 60.000」に変更）
1.3	2013年10月3日	・表紙（治験調整医師、各治験責任医師の所属、氏名）の記載削除
1.4	2013年10月24日	・除外基準25)に「（治験薬が投与された）」場合を追加 ・治験方法の被験者の状態に応じての対応に「外出、外泊」を追加 ・治験薬に関する処置の分類・定義に「投与量変更」を追加 ・観察・検査・調査項目、治験スケジュールの臨床検査に「尿蛋白定量、尿クレアチニン定量、活動性沈査」を追加
1.5	2014年2月13日	・各被験者における治験の中止の条件変更 （「HbA1c 5.9%以上（JDS）」を「HbA1c 6.3%以上（NGSP）」に変更） ・「表2 治験スケジュール」に脚注（*2）を追加
1.6	2014年4月17日	・ファーマコゲノミクス（mRNA）用検体の最終保管施設を東北大学病院に変更