

- に応じて抗菌薬治療を開始する。
- ② リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム※1を参考にして行う。
 - ③ 初期評価のために、白血球分画と血小板数を含む全血球計算、腎機能(BUN、クレアチニン)、電解質、肝機能(トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ)検査、抗菌薬開始前に2セット以上の静脈血培養検査、中心静脈カテーテルが留置されている場合はカテーテル内腔から1セットと末梢静脈から1セットの培養検査、感染が疑われる部位の培養検査、呼吸器症状・徴候がある場合は胸部X線写真検査を行う。
 - ④ 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有するβラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。ただし、状態が不安定または合併症を有する患者や薬剤耐性菌が強く疑われる場合には、初期レジメンの単剤に他の抗菌薬(アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマイシン)を追加してもよい。低リスク患者では、経口または静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行ったうえで適切な場合には外来治療も可とする。
 - ⑤ 抗菌薬開始 3-4 日後に再評価を行って抗菌薬の継続または変更について検討し、原則として、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。
 - ⑥ 高リスク患者で、4-7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。
 - ⑦ 好中球数 $100/\text{mm}^3$ 以下が7日を超えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。
 - ⑧ 発熱性好中球減少症の発症リスクが20%以上の患者、および、発症リスクが10-20%で、かつ、i) 65歳以上の高齢者、ii) 病期分類で進行期に該当する患者、iii) 抗菌薬を予防投与されていない患者、iv) 発熱性好中球減少症の既往のある患者のいずれかの患者では、G-CSF の予防投与が推奨される。発症リスクが10%未満の患者では、重篤な経過が予測される場合にのみ推奨される。
 - ⑨ 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症(FN)が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に120分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を72時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、パチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテルを抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬治療を行う。
 - ⑩ 手指衛生、医療従事者の感染標準予防策、患者病原体隔離予防策等を行って感染予防策を実施する。

※1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム (発熱性好中球減少症診療ガイドライン[日本臨床腫瘍学会]より一部改変し引用※2)

項目	スコア
臨床症状(下記の*印3項のうち1項を選択)	
*無症状	5
*軽度の症状	5
*中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中に発熱した患者	3
60歳未満	2

スコアの合計は最大26点。21点以上を低リスク、20点以下を高リスクとする

※2 本試験では20才以上の患者が対象であるため、JSMOガイドライン原著から「16才未満には適用しない」を削除した。

9) 帯状疱疹

ボルテゾミブによる帯状疱疹の予防を目的として、アシクロビル 200 mg/日の連日内服の予防的投与を推奨する。帯状疱疹を発症した場合は、速やかに治療量のアシクロビルまたはプロドラッグのバラシクロビルを投

与する。

10)肺炎

ニューモシス肺炎の予防のためにST合剤(バクタ)を4錠/分2・週2日、あるいは1錠/分1、毎日などの予防内服を推奨する。腎障害やアレルギーなどでバクタ投与が困難であれば、ペンタミジン(ベナンボックス)の吸入(300 mg/回・4週毎)を推奨する。

11)末梢神経障害

末梢神経障害の軽減目的に、プレガバリン(リリカ)、アミトリプテン、ビタミンB12、クロナゼパム、ガバペンチン、カルバマゼピン、カプサイシンクリーム等の使用を推奨する。

12)溶骨病変・骨粗鬆症を有する患者に対するビスホスホネート製剤投与

溶骨病変や骨粗鬆症を有する患者に対してはビスホスホネート製剤と、その投与中の低カルシウム血症予防目的での乳酸カルシウムなどの内服投与が推奨される。日本で保険適用されているビスホスホネート注射剤は、ゾレドロン酸(ゾメタ注4 mg/vial)である。通常4週に4 mg/bodyを1回15分以上かけて点滴静注する(30分以上かけて点滴するのが望ましい)。米国臨床腫瘍学会のガイドラインに準じて使用するが、本試験に登録後1年経過した時点で骨髄腫の病態が安定しており骨病変の進行が止まっている場合には後述する下顎骨壊死(osteonecrosis of the jaw: ONJ)のリスクを考慮して投与間隔の延長(例えば3か月毎)を行う。

ゾレドロン酸(ゾメタ注)は、クレアチニンクリアランス(CCr)の値に応じて減量(CCr 60 mL/min以上では4 mg/body、50-60 mL/minでは3.5 mg/body、40-50 mL/minでは3.3 mg/body、30-40 mL/minでは3.0 mg/body)するが、CCrが30 mL/min未満の患者における臨床研究は実施されておらず投与は推奨しない。また経過中に原因の明らかでない腎障害が出現した場合は投与を中止する。

また長期投与に伴い下顎骨壊死などの有害事象の頻度が増加することが知られており、骨髄腫の病状が安定していれば投与後2年を経過した時点で投与の継続が必要であるか否かよく検討する。

また、初めてゾメタ注を投与する患者においては、投与前に必ず歯科受診を行い、口腔内感染巣が存在する場合にはその治療を行った後に投与を開始する。またゾメタ投与中の患者では歯科衛生の保持に努め、なるべく侵襲的な歯科処置は慎む。

13)腫瘍崩壊症候群

治療開始時に腫瘍量が多く、腫瘍崩壊症候群が懸念される場合、アロプリノール投与、補液、利尿剤、および尿のアルカリ化を行う。さらに、治療開始前からクレアチニンや尿酸値上昇などを伴っている場合は、ラスブリカーゼの投与を推奨する。

14)高血糖

インスリン投与や経口血糖降下剤などによる積極的な血糖値コントロールを推奨する。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- 1) 骨痛の緩和を目的とした麻薬性鎮痛薬やアセトアミノフェン製剤の投与を併用してもよい。一般に潜在的な腎障害を有する骨髄腫患者においてはMSコンチンなどのモルヒネ製剤は嘔気が強くなるためそれ以外の製剤(オキシコドンやフェンタニルパッチなど)を使用する。アセトアミノフェン製剤以外の解熱鎮痛薬(NSAID)の使用は腎障害を認める患者では禁忌である。
- 2) ボルテゾミブまたは併用薬による発疹や発熱などのアレルギー症状、あるいは輸血アレルギーなどに対しては、抗ヒスタミン剤ならびにプレドニゾン換算で20 mg/day以下のステロイドの併用投与を許容する(MPB療法中のday 8以降のボルテゾミブ投与当日および翌日などを想定)。
- 3) 骨髄腫に伴う高カルシウム血症に対して、下記の支持療法を行ってもよい。
 - ① ビスホスホネート製剤(ゾレドロン酸、パミドロネート、インカドロネート注など)
 - ② カルシトニン製剤
- 4) 腎障害を有する骨髄腫に伴う溶骨病変に対する以下の支持療法は許容する。
 デノスマブ製剤(ランマーク®注120 mgを4週毎に皮下注射):ただし、クレアチニンクリアランス<30 mL/minでゾレドロン酸が使用できない場合に限る。ランマーク®注投与時は、重篤な有害事象として低カルシウム血症の合併が懸念されるため、高カルシウム血症を合併していない限り、カルシウム製剤と活性化ビタミンD製剤の予防内服を行う。またゾレドロン酸投与時と同様の下顎骨壊死に対する予防対

応を実施する。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- ・ プロトコル治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤
- ・ 骨痛の緩和、病的骨折予防や脊髄圧迫症状の緩和のための緊急避難を目的とした以外の、プロトコルで許容されていない放射線療法

プロトコル治療完了後も以下の治療は行わない。

- ・ 明らかな増悪または再発と判断されない状態での次治療(ただし、「6.5.後治療」で規定するボルテゾミブ単独あるいはプレドニゾン併用による維持療法は除く)。

6.5. 後治療

- ・ プロトコル治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・ プロトコル治療完了後の維持療法は推奨しない。しかしながら、ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を維持療法として 2 週毎に単独投与(あるいはプレドニゾン併用)する方法を許容する。維持療法を実施するかどうかは施設における方針に従って決定することとし、群間で方針が異ならないようにすること。ただしプロトコル治療ではないため、減量や中止の方法、投与間隔および投与期間は問わず、2 週間毎以外の投与も許容する。
- ・ ボルテゾミブ単独(あるいはプレドニゾン併用)以外の薬剤による維持療法は許容しない。
- ・ 本試験では、本プロトコル治療完了/中止後に行う骨髄腫に対する治療(化学療法または放射線療法)のことを「次治療」と呼ぶ。ただし、プロトコル治療完了後、増悪前に行う維持療法は次治療に含めない。
- ・ 次治療の開始規準は規定しないが、以下のIMWGのコンセンサスレポートに従って、1)または2)のいずれか早い方の時点で次治療を開始することが推奨される。
 - 1) Clinical relapse(臨床的再発):「3.1.多発性骨髄腫および関連疾患の診断規準」の Symptomatic Myeloma 症候性骨髄腫 に定義される臓器障害の発現
 - 2) Significant paraprotein relapse(顕著な M 蛋白再発):以下のいずれかに該当した場合
 - ① 血清 M 蛋白が 2 か月以内に絶対値で 0.5 g/dL 以上かつ 2 倍以上に増加
 - ② 2 回の連続した M 蛋白測定で血清で 1 g/dL 以上
 - ③ 2 回の連続した尿中 M 蛋白で 0.5 g/24 時間以上の増加
 - ④ 2 回の連続した FLC(free light chain:血清遊離軽鎖)測定で腫瘍由来 FLC の 20 mg/dL あるいは 25%以上の増加
- ・ プロトコル治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。
- ・ プロトコル治療中止後の治療は規定しないが、増悪や再発前に次治療が開始された場合には CRF で情報収集を行うこととする。
- ・ また、プロトコル治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコル治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコル治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコル治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコル治療継続」が頻発する場合は、プロトコル治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループミーリングリストを利用してプロトコル治療中止規準の見直しについて検討する。

7. 予期される有害反応

7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.1.1. Bortezomib: ボルテゾミブ

商品名: ベルケイド® (ヤンセン ファーマ株式会社)

剤形・用量: 注 3 mg/バイアル

7.1.2. Melphalan: メルファラン

商品名: アルケラン® (グラクソ・スミスクライン株式会社)

剤形・用量: 2 mg/錠

7.1.3. Prednisolone: プレドニゾロン

商品名: プレドニン®錠 (塩野義製薬株式会社)

剤形・用量: 5 mg/錠

商品名: プレドニゾロン®錠「トーフ」 (東和薬品株式会社)

剤形・用量: 5 mg/錠

商品名: プレドニゾロン®錠「タケダ」 (武田薬品工業株式会社)

剤形・用量: 5 mg/錠

7.2. 化学療法により予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

MPB 療法と MP 療法の第 III 相試験である VISTA 試験 (original MPB 療法)、PETHEMA-MPB 療法、GIMEMA-MPB 療法における有害反応は表のとおりである。

表 7.2.1. VISTA 試験 (original MPB 療法) で 15%以上の患者に出現した主な有害反応

有害反応	N=340		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
血液毒性			
血小板減少	178 (52%)	68 (20%)	58 (17%)
好中球減少	165 (49%)	102 (30%)	34 (10%)
貧血	147 (43%)	53 (16%)	9 (3%)
白血球減少	113 (33%)	67 (20%)	10 (3%)
リンパ球減少	83 (24%)	49 (14%)	18 (5%)
非血液毒性			
嘔気	164 (48%)	14 (4%)	0
下痢	157 (46%)	23 (7%)	2 (1%)
便秘	125 (37%)	2 (1%)	0
嘔吐	112 (33%)	14 (4%)	0
肺炎	56 (16%)	16 (5%)	6 (2%)
帯状疱疹	45 (13%)	11 (3%)	0
末梢神経障害	151 (44%)	43 (13%)	1 (<1%)
神経痛	121 (36%)	28 (8%)	2 (1%)
眩暈	56 (16%)	7 (2%)	0
発熱	99 (29%)	8 (2%)	2 (1%)
倦怠感	98 (29%)	23 (7%)	2 (1%)
食思不振	77 (23%)	9 (3%)	1 (<1%)
無力症	73 (21%)	20 (6%)	1 (<1%)
咳	71 (21%)	0	0
不眠症	69 (20%)	1 (<1%)	0
末梢浮腫	68 (20%)	2 (1%)	0
皮疹	66 (19%)	2 (1%)	0
背部痛	58 (17%)	9 (3%)	1 (<1%)

有害反応	N=340		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
呼吸困難	50(15%)	11(3%)	2(1%)
低カリウム結症	44(13%)	19(6%)	3(1%)
関節痛	36(11%)	4(1%)	0
深部静脈血栓	4(1%)	3(1%)	0

表 7.2. 2. PETHEMA-MPB 療法および GIMEMA-MPB 療法で認められた Grade 3-4 の有害反応

有害反応	PETHEMA-MPB	GIMEMA-MPB
	N=130	N=253
血液毒性		
血小板減少	68(20%)	50(20%)
好中球減少	102(30%)	71(28%)
貧血	53(16%)	25(10%)
非血液毒性		
心筋梗塞	0	5(2%)
不整脈	0	2(<1%)
心不全	0	4(2%)
その他の心イベント	0	3(<1%)
消化器毒性	9(7%)	21(8%)
下痢	-	7(3%)
便秘	-	5(2%)
嘔気・嘔吐	-	3(<1%)
感染症	9(7%)	23(9%)
肺炎	16(5%)	6(2%)
発熱性好中球減少	11(3%)	5(2%)
ウィルス感染	-	1(<1%)
敗血症	-	5(2%)
末梢神経障害	9(7%)	13(5%)
神経痛	28(8%)	7(3%)
神経痛を伴う感覚性神経障害	-	11(4%)
失神	7(2%)	4(2%)
うつ症状	-	2(1%)
倦怠感	-	5(2%)
発熱	-	3(<1%)
皮疹	-	5(2%)
Sweet 症候群	-	1(<1%)
出血	-	1(<1%)
深部静脈血栓	1(1%)	5(2%)

また、国内で実施された original MPB 療法の第 I/II 相試験では、血液毒性として好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血を高頻度に認め、非血液毒性として下痢、嘔気、便秘、皮疹、CRP 値上昇、LDH 値上昇、体重減少、食思不振、低ナトリウム血症、末梢神経障害、肝障害を高頻度に認めた(論文化されていないため詳細な grade や頻度は不明)。また、第 II 相部分での肺障害を 10%(9/87 人)に認めたが、いずれも臨床的に管理可能であり肺障害による死亡例は認められなかった。

以下に、ボルテゾミブ市販後調査(主に再発・治療抵抗例が対象)において高頻度に認められた有害事象を示す。

表 7.2.3. ボルテゾミブ市販後調査において高頻度に発現した有害事象

高頻度に発現した有害事象	発現数	割合(%)
血小板減少	263	39.5
発熱	157	23.6
白血球減少	119	17.9
下痢	72	10.8
好中球減少	71	10.7
感覚鈍麻	67	10.1
LDH 増加	65	9.8
便秘	64	9.6
貧血	62	9.3
悪心	56	8.4
末梢性神経障害	54	8.1
帯状疱疹	53	8.0
CRP 上昇	53	8.0

表 7.2.4. ボルテゾミブ市販後調査において高頻度に発現した重篤な有害事象

高頻度に発現した重篤な有害事象	発現数	割合(%)
血小板減少	26	3.9
間質性肺疾患	13	2.0
末梢性神経障害	12	1.8
帯状疱疹	7	1.1
肺炎	7	1.1
貧血	7	1.1
発熱	7	1.1
細菌性肺炎	6	0.9
腫瘍崩壊症候群	5	0.8
下痢	5	0.8
好中球減少	5	0.8
白血球減少	5	0.8

再発・治療抵抗性骨髄腫に対するボルテゾミブの皮下注射と静脈注射との比較試験における有害反応の一覧を以下に示す。末梢神経障害は皮下注射群で少ないが、神経痛や消化器毒性の頻度は同等である。一方、注射部位反応は皮下注射群で多く、Grade 3 も3%に認めている。

表 7.2.5. ボルテゾミブの投与経路による毒性の比較

有害反応	皮下注射(147人)		静脈注射(74人)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
貧血	53(36%)	18(12%)	26(35%)	6(8%)
血小板減少	52(35%)	19(13%)	27(36%)	14(19%)
末梢神経障害	51(35%)	7(5%)	36(49%)	11(15%)
好中球減少	42(29%)	26(18%)	20(27%)	13(18%)
下痢	35(24%)	3(2%)	27(36%)	4(5%)
神経痛	35(24%)	5(3%)	17(23%)	7(9%)
白血球減少	29(20%)	9(6%)	16(22%)	5(7%)
発熱	28(19%)	0	12(16%)	0
嘔気	27(18%)	0	14(19%)	0
無力症	23(16%)	3(2%)	14(19%)	4(5%)
体重減少	22(15%)	0	2(3%)	1(1%)

有害反応	皮下注射(147人)		静脈注射(74人)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	21(14%)	1(1%)	11(15%)	1(1%)
倦怠感	17(12%)	3(2%)	15(20%)	3(4%)
嘔吐	17(12%)	3(2%)	12(16%)	1(1%)
肺炎	12(8%)	8(5%)	7(9%)	6(8%)
注射部位反応	35(24%)	4(3%)	13(18%)	0
精神障害	22(15%)	1(1%)	12(16%)	1(1%)
血管障害	28(19%)	3(2%)	13(18%)	2(3%)

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)

「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

8.1.1. 登録前 60 日以内(登録日を含む)に行う検査 (自施設・他施設を問わない)

- 1) 骨髄穿刺もしくは骨髄生検(登録に必要なクローナルな形質細胞の増加を確認するための検査)
まず腸骨より骨髄穿刺を行い、骨髄穿刺により骨髄液が採取不可能もしくは不十分な場合に腸骨より骨髄生検を行う。骨髄腫患者は骨が脆弱であるため、胸骨からの骨髄穿刺は行ってはならない。

8.1.2. 登録前 28 日以内(登録日を含む)に行う検査

- 1) 病歴および理学所見
既往症、PS(ECOG)、身長、体重、血圧
- 2) 全身骨単純 X 線写真
頭部正面・側面、頸椎正面・側面、胸椎正面・側面、腰椎正面・側面、胸郭(全肋骨)正面、骨盤正面、左・右上腕正面、左・右前腕正面、両側大腿正面、両側下腿正面
- 3) 頸・胸・腹・骨盤部の単純 CT または単純 MRI 水平断面
髄外形質細胞腫あるいは椎体内腫瘍の評価は 1 cm 以下のスライス(頸部に関しては 5 mm 以下が望ましいが、施設の事情により 1 cm 以下のスライスも許容する)による CT または MRI 水平断面を用いて行う。CT を優先するが、CT での評価が困難な部位では MRI にて評価する。
治療前と効果判定時とは同じ撮影条件で評価する。CT では、単純 CT を用いて評価する。また MRI でも単純 MRIを用いて評価する。骨髄腫には潜在的な腎障害が存在する可能性があり造影剤の使用は許容しない。
- 4) 胸部 X 線写真(正面・側面 2 方向)
- 5) 血清免疫電気泳動検査
- 6) 血清フリーライトチェーン検査(免疫グロブリン遊離 L 鎖 κ/λ 比)
- 7) 尿検査
定性(糖・蛋白・潜血)、尿免疫電気泳動検査、24 時間の総尿蛋白量と尿蛋白分画(蛋白電気泳動)
- 8) 心エコー: Ejection Fraction(EF)、心嚢液の有無、心アミロイドーシスの有無
- 9) ウイルス感染症
 - ① HBs 抗原
 - ② HBc 抗体
 - ③ HBs 抗体
 - ④ HCV 抗体
 - ⑤ HIV 抗体(患者から同意を得た後、測定。同意が得られない場合は未検でもよい。)

8.1.3. 登録前 14 日以内(登録日を含む)に行う検査

- 1) 末梢血血算・血液像: ヘモグロビン、白血球数・好中球数(ANC)、リンパ球数、血小板数
- 2) 凝固系: FDP
- 3) 血液生化学検査: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、AMY、ナトリウム、カリウム、クロール、補正カルシウム[#]、BUN、クレアチニン、尿酸、FBS、血清アンモニア、 $\beta 2$ ミクログロブリン、血清蛋白分画(蛋白電気泳動)
#血清アルブミン値が 4g/dL 未満の場合:カルシウムの補正式は以下を用いる。
補正カルシウム値(mg/dL) = 実測血清カルシウム値(mg/dL) - 0.8[血清アルブミン値(g/dL) - 4]
- 4) 血清・免疫学的検査: CRP、IgG・IgA・IgM・IgD (IgD の測定は M 蛋白が IgD の場合のみ)
- 5) 安静時 12 誘導心電図
- 6) 動脈血液ガス分析: pH、PaO₂、PaCO₂

8.2. 登録後プロトコール治療開始前に行う検査

骨髄穿刺もしくは骨髄生検

- 1) 骨髄形質細胞割合(%) (治療前報告として、この結果を CRF へ記載する)
- 2) G-バンド法による染色体解析
- 3) 染色体転座関連遺伝子発現検査(多発性骨髄腫遺伝子解析)*

* 多発性骨髄腫遺伝子解析検査の SRL 株式会社への提出手順は「15.1.1. 多発性骨髄腫遺伝子解析検査」を参照。本検査の結果、いずれかの転座関連遺伝子の高発現を認めた場合には、既に G-バンド法による染色体解析に提出したカルノア残余検体を用いて後日以下に示す FISH 法での染色体転座の有無について確認する。なお、本検査の提出にあたっては JCOG 登録番号が必要であるため、登録後かつプロトコール治療開始前に検体採取を行う。

- CCND1 陽性→t(11;14)(q13;q32)または 11q13 polysomy の有無
- FGFR3 陽性→t(4;14)(p16;q32)の有無
- c-Maf 陽性→t(14;16)(q32;q23)の有無
- FGFR3 と c-Maf とともに陽性→t(4;14)(p16;q32)の有無

8.3. 治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

8.3.1. 各コース開始前と、各コース中に最低 1 回以上は実施する安全性評価項目

必要に応じて適宜検査回数を増やすなど安全性の確保に努めること(特に第 1 コース)。

- 1) 末梢血算: ヘモグロビン、白血球数・白血球分画、血小板数
- 2) 血液生化学検査: アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、補正カルシウム、尿酸、FBS
- 3) 血清: CRP
- 4) 尿検査: 糖・蛋白・潜血(定性)
- 5) PS(ECOG)
- 6) 体重
- 7) 自覚所見(CTCAE v4.0 日本語訳で記載)
 - 全身障害および投与部位の状態: 発熱、疲労、倦怠感、浮腫(顔面、四肢、体幹)、注射部位反応、疼痛
 - 心臓障害: 伝導障害、完全房室ブロック、上室性頻脈、心室性不整脈
 - 臨床検査: 心電図 QT 補正間隔延長
 - 血管障害: 高血圧
 - 皮膚および皮下組織障害: そう痒症、蕁麻疹、(末梢神経感染)帯状疱疹、その他(皮疹)
 - 胃腸障害: 便秘、下痢、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、胃痛、イレウス、胃潰瘍、十二指腸潰瘍
 - 代謝および栄養障害: 食欲不振、脱水、腫瘍崩壊症候群
 - 神経系障害: 神経痛、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 - 感染症および寄生虫症: 腹部感染、肛門直腸感染、胆道感染、尿路感染、気管支感染、歯肉感染、肺感染、粘膜感染、上気道感染、敗血症、副鼻腔炎、創傷感染
 - 呼吸器、胸郭および縦隔障害: 咳嗽、呼吸困難、低酸素症、肺臓炎、肺水腫、肺線維症、成人呼吸窮迫症候群、気管支痙攣、喘鳴、胸水
 - 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
 - 精神障害: 精神病、譫妄

8.3.2. ボルテゾミブ投与当日(投与前)に評価する安全性評価項目

- 1) 経皮的酸素飽和度(SpO₂)測定

8.3.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) 呼吸困難が見られた場合
 - 動脈血液ガス分析
 - 胸部 X-P
 - 胸部単純 CT 検査
- 2) 不整脈が見られた場合

- ・ 心電図
- ・ 心エコー
- 3) 腹痛が見られた場合
 - ・ 腹部 X-P
 - ・ 上部消化管内視鏡検査

8.3.4. 有効性評価項目

プロトコール治療中は以下の記載に従って検査を行い、「11.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法で評価する。

1)コース毎:

- ・A 群(modified PETHEMA-MPB 療法)の場合:各コース開始日を day 1 として、
 - 第 1 コース(1 コース 42 日):day 33-43(day 43=次コース開始日。治療開始までに評価する)
 - 第 2 コース以降(1 コース 35 日):day 23-36(day36=次コース開始日。治療開始までに評価する)
 - ・B 群(JCOG-MPB 療法)の場合:各コース開始日を day 1 として、
 - 全コース(1 コース 28 日):day 16-29(day 29=次コース開始日。治療開始までに評価する)
 - ① ベースラインで血清 M 蛋白が測定可能病変であった場合:血清 M 蛋白定量(血清総蛋白値および血清蛋白分画から算出;ただし IgA 型と IgD 型では IgA、IgD 絶対値)
 - ② ベースラインで尿中 M 蛋白が測定可能病変であった場合:尿中 M 蛋白定量(24 時間尿量、尿蛋白量(濃度)および尿蛋白分画から算出)
- ※ベースラインで血清および尿中のいずれにも M 蛋白が認められた場合は①と②を両方行う。
- ③ 血清補正カルシウム値(血清アルブミン値が 4 g/dL 未満の時は以下の補正式を用いる)
 補正カルシウム値(mg/dL) = 実測血清カルシウム値(mg/dL) - 0.8[血清アルブミン値(g/dL) - 4]

2)3 コース後、6 コース後、9 コース後(治療前に髄外形質細胞腫を認めた場合のみ必要):

- ・A 群(modified PETHEMA-MPB 療法)の場合(1 コース 35 日):各コース開始日を day 1 として、day 23-36(day36=次コース開始日。治療開始までに評価する)
- ・B 群(JCOG-MPB 療法)の場合(1 コース 28 日):各コース開始日を day 1 として、day 16-29(day 29=次コース開始日。治療開始までに評価する)
- ① 治療前に髄外形質細胞腫を認めた部位の単純 CT または単純 MRI

3)完全奏効(CR)確定のための評価:

- ① 血清および尿の蛋白分画(蛋白電気泳動)で M ピーク消失、もしくは血清および尿の免疫電気泳動法で M 蛋白が感度以下となった場合、免疫固定法*による血清と尿中の M 蛋白の有無を確認する(治療開始前に血清または尿中に M 蛋白が認められなかった場合でも、CR 確定のためには血清および尿の M 蛋白消失の確認が必要である)
- *免疫固定法による血清と尿中の M 蛋白の有無: 自施設で実施できない施設における提出手順は「15.1.2. 免疫固定法検査」の記載を参照のこと。
- ② 骨髄穿刺または骨髄生検による形質細胞割合。CR 確定のためには骨髄中の形質細胞割合が 5%未満であることが必要である。
- ※骨髄穿刺または骨髄生検は、免疫固定法による血清および尿中の M 蛋白陰性化を確認した後に行う。その理由は、血清および尿中の蛋白電気泳動または免疫電気泳動で M 蛋白が検出されなくなってからも、免疫固定法での M 蛋白陰性化まで数か月かかる場合があるためである。この場合、免疫固定法で M 蛋白陰性化が確認されるまでは CR の判定ができないため、その時点で骨髄検査を行う必要がない。従って、頻回の骨髄検査による患者負担を出来るだけ避けるためである。
- ※CRを確認した後は、上記の 1)および 2)のフォローアップを行い、以降の免疫固定法や定期的な骨髄検査によるフォローアップは不要とする。

4)厳密な完全奏効(sCR)確定のための評価:

- ① 免疫固定法で血清と尿中の M 蛋白消失を認めた場合には血清遊離軽鎖測定による κ/λ 比
- ② 骨髄穿刺または骨髄生検による形質細胞割合(%)と腫瘍性形質細胞(clonal plasma cell)の有無:腫瘍性形質細胞の有無はフローサイトメトリーによる細胞質内 κ/λ 比、または免疫染色による形質細胞内 κ/λ 比を基に判定する(出来るだけ CR 判定時の骨髄検査で同時に採取すること)。

※ sCR を確認した後は、上記の 1) および 2) のフォローアップを行い、以降の血清遊離軽鎖測定や骨髄検査によるフォローアップは不要とする。

5) 増悪が疑われる場合の評価:

増悪の可能性がある場合にはコース毎の評価項目に加えて適宜下記の検査を行う。

- ① 髄外形質細胞腫の増大もしくは出現が疑われる場合: CT または MRI
- ② 骨痛の出現や増強など骨病変の増悪が疑われる場合: CT または MRI または全身骨単純 X 線写真
- ③ 完全奏効からの再発が疑われる、あるいは M 蛋白値が低下しているにも関わらず臨床的(血小板減少など)に増悪が疑われる場合: 骨髄穿刺または骨髄生検による形質細胞割合(%)
- ④ ベースラインで尿中 M 蛋白に測定可能病変を認めなかった場合で、血清 M 蛋白が減少しているにもかかわらず、臨床的(血小板減少や腎障害など)に増悪が疑われる場合(light chain [Bence-Jones] escape) が疑われる場合: 24 時間の総尿蛋白量と尿蛋白分画(蛋白電気泳動)

8.4. 治療終了後の検査と評価項目

8.4.1. 治療終了後の安全性評価

プロトコル治療終了後の安全性評価として、以下の記載にしたがった検査を本試験登録後 3 年間、6 か月毎(前後 14 日間を許容する)に行う。

- 1) 末梢血算: ヘモグロビン、白血球数・白血球分画、血小板数
- 2) 血液生化学検査: アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、補正カルシウム、尿酸、FBS
- 3) 血清: CRP
- 4) 尿検査: 糖・蛋白・潜血(定性)
- 5) PS(ECOG)
- 6) 体重
- 7) 自覚所見(CTCAE v4.0 日本語訳で記載)
 - ・ 神経系障害: 神経痛、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー

8.4.2. 治療終了後の有効性評価

プロトコル治療終了後の有効性評価として、以下の記載にしたがった検査を本試験登録後 3 年間行う。ベースライン評価と同じ検査方法で評価する。

1) 8 週毎(前後 14 日間を許容する)に行う有効性評価

① M 蛋白測定

- i) ベースラインで血清 M 蛋白が測定可能病変だった場合: 血清 M 蛋白定量(血清総蛋白値および血清蛋白分画から算出; ただし IgA 型と IgD 型では IgA、IgD 絶対値)
- ii) ベースラインで尿中 M 蛋白が測定可能病変だった場合: 尿中 M 蛋白定量(24 時間尿量、尿蛋白量(濃度)および尿蛋白分画から算出)

※ ベースラインで血清および尿中のいずれにも M 蛋白が認められた場合は i) と ii) を両方行う。

② 血清補正カルシウム値(血清アルブミン値が 4 g/dL 未満の時は以下の補正式を用いる)

補正カルシウム値(mg/dL) = 実測血清カルシウム値(mg/dL) - 0.8[血清アルブミン値(g/dL) - 4]

2) 6 か月毎(前後 1 か月を許容する)に行う有効性評価

- ・ 治療前に髄外形質細胞腫を認めた場合のみ、治療前に髄外形質細胞腫を認めた部位の単純 CT または単純 MRI

3) 増悪が疑われる場合に行う有効性評価

- ・ 髄外形質細胞腫の増大もしくは出現が疑われる場合: CT または MRI
- ・ 骨痛の出現や増強など骨病変の増悪が疑われる場合: CT または MRI または全身骨単純 X 線写真
- ・ 完全奏効からの再発が疑われる、あるいは M 蛋白値が低下しているにも関わらず臨床的(血小板減少など)に増悪が疑われる場合: 骨髄穿刺または骨髄生検による形質細胞割合(%)
- ・ ベースラインで尿中 M 蛋白に測定可能病変を認めなかった場合で、血清 M 蛋白が減少しているに

もかかわらず、臨床的(血小板減少や腎障害など)に増悪が疑われる場合(light chain [Bence-Jones] escape)が疑われる場合: 24時間の総尿蛋白量と尿蛋白分画(蛋白電気泳動)

8.5. スタディカレンダー

		治療前	プロトコール治療中			プロトコール治療終了後 (登録後3年間)	
			安全性 (各コース開始前)	安全性 (各コースで1回以上は実施)	有効性 (1コース毎と治療終了時に実施)	安全性 (6か月毎)	有効性 (8週毎)
病歴・理学所見	既往症、身長、血圧	●					
一般診察所見	PS、体重、発熱、その他	●	●	●		●	
	自覚所見		●	●		●	
検体検査							
末梢血	血算、白血球分画	●	●	●		●	
凝固系	FDP	●					
生化学など	Alb、T-Bil、AST(GOT)、ALT(GPT)、Na、K、補正Ca、Cr、尿酸、LDH、FBS、CRP、ALP	●	●	●		●	
	AMY、Cl、BUN	●					
	血清アンモニア、β2ミクログロブリン	●					
	TP、血清蛋白分画	●			●*1		●*1
						*1 ベースラインで血清M蛋白が測定可能病変だった場合	
	IgG、IgA、IgM、IgD など	●			▲		▲
	血清免疫電気泳動	●			△		
血清M蛋白免疫固定法				○ (CR判定時)			
血清遊離軽鎖比率(κ/λ)	●			○ (sCR判定時)			
感染症							
	HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体	●					
	HCV抗体、HIV抗体(同意得た場合)	●					
尿	定性(尿糖、尿蛋白、尿潜血)	●	●	●		●	
	沈渣	●					
	尿免疫電気泳動	●			△		
24時間蓄尿	蓄尿総蛋白量、蓄尿蛋白分画	●			●*2		●*2
						*2 ベースラインで尿中M蛋白が測定可能病変だった場合	
	尿M蛋白免疫固定法				○ (CR判定時)		
動脈血ガス	pH、PaO ₂ 、PaCO ₂	●					

次頁へ続く

続き

	治療前	プロトコール治療中			プロトコール治療終了後 (登録後3年間)	
		安全性 (各コース開始前)	安全性 (各コースで1回以上は実施)	有効性 (1コース毎と治療終了時に実施)	安全性 (6か月毎)	有効性 (8週毎)
画像検査						
全身骨 Xp	●					
単純 CT または 単純 MRI	●			● (3コース毎: ベースラインで 髄外病変を認め た場合のみ)		● (6か月毎:ベースライン で髄外病変を認め た場合のみ)
胸部 Xp	●					
その他の局在診断						
骨髄穿 刺・生 検	形質細胞割合	●		○ (CR 判定時)		
	染色体検査	●				
	染色体転座関連遺伝子発現 検査	●				
	フローサイトメトリーまたは免 疫染色によるκ/λ比			○ (sCR 判定時)		
生理検査						
12誘導心電図	●					
心エコー LVEF	●					
SpO ₂	●	●	●			
CRF 提出						
登録適格性確認票	□					
治療前報告用紙			□			
治療経過記録用紙					□	
治療終了報告用紙					□	
腫瘍縮小効果報告用紙				□		
追跡調査用紙※						□(2回/年)

●:規定された時期と頻度で実施する。

▲:ベースラインで血清M蛋白が測定可能病変だった場合で、M蛋白がγ分画に存在せず、免疫グロブリン絶対値でM蛋白量を判定する場合に実施する(IgA型やIgD型の場合など)。

△:TPおよび蛋白分画でM蛋白の消失が確認できない場合に実施する(IgA型やIgD型の場合など)。

○:必要時に実施する。

□:規定された時期に提出

※:追跡調査用紙は本試験の登録終了後3年まで送付されるので、個々の患者の登録後3年以降も締め切り日に従って提出する。

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)

9.1.1. CRFの種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|----------------|--|
| 1) 登録適格性確認票(白) | — 電話登録の場合のみ、登録後2日以内にデータセンターへ送付する。
(郵送、FAX、手渡しのいずれか) |
| 2) 治療前報告(青) | — 登録後2週間以内 |
| 2)-1 背景因子 | |
| 2)-2 腫瘍評価 | |
| 2)-3 検査 | |
| 2)-4 遺伝子解析検査 | |
| 3) 経過記録 | — 2コース完了ごと/中止後2週間以内 |
| 3)-1 治療(黄) | |
| 3)-2 検査(黄) | |
| 3)-3 有害事象(黄) | |
| 4) 治療終了報告(赤) | — プロトコール治療中止/終了後2週間以内 |
| 5) 腫瘍縮小効果報告(緑) | — 2コースごとの効果判定後2週間以内 |
| 6) 追跡調査(白) | — 追跡調査用紙に記載された期限内 |

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじめプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして入手することができる。
- ・「2)治療前報告～5) 腫瘍縮小効果報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされたCRFが郵送される。登録後1週間経過しても届かない場合、あるいはCRFを紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「6)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.1.2. CRFの送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべてのCRFは郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的にFAX送信も可とする。また、FAX登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、FAX送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.3. CRFの修正

試験開始後に、CRFに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつCRFの修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上でCRFの修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さないCRFの修正はJCOGとしてはプロトコール改訂としない。CRFの修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

報告書式は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>) に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、予期されない重篤な有害事象の医療機関の長から厚生労働大臣等への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

10.1. 報告義務のある有害事象

骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

10.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

① プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象とする。

(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

※登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

② 予期されない Grade 4 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade 4 の有害事象。

プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

①～④のうちプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

① 最終プロトコール治療日から 31 日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

② 予期される Grade 4 の非血液毒性*

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている Grade 4 の非血液毒性。

予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

③ 予期されない Grade 3 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 相当の有害事象。

④ その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害(MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1 次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。

2 次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を研究事務局へ電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。送付に際しては患者氏名やカルテ番号等の個人識別情報が含まれないよう留意する(以下同様)。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

10.2.3. 医療機関の長に対する報告

急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

10.2.4. その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

医薬品・医療機器安全性情報の報告:

薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(電子メール・FAX・郵送・手渡しのいずれか)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 15 日以内に効果・安全性評価委員会事務局宛に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「JCOG 有害事象報告書」および「JCOG 有害事象詳細報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを記載した意見書を添える。また、10.1.1 ①の 30 日以内の死亡、10.1.2. ①の 31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、および、10.1.2.②予期される Grade 4 の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書(電子メール可)にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書(電子メール可)にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に明記する。

10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

10.5. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

本試験の治療効果の判定は、International Myeloma Working Group (IMWG) の Uniform response criteria[49] に準じた以下の規準(本試験用に改変)に従う。

11.1.1. 効果判定の方法

- 1) 効果判定の基準(ベースライン)とする治療前評価は、原則として登録前の評価・検査項目を用いるが、登録後治療開始前に行った場合には治療前の検査結果を基準(ベースライン)に用いる。
- 2) 効果判定は、「11.1.2. 各評価項目の評価時期と評価方法」に示す「1) 血清 M 蛋白」、「2)尿中 M 蛋白」、「3) 血清 Ca 値」、「4) 髄外形質細胞腫」、「5) 骨病変」、「6) 骨髄中の形質細胞割合」の6つの評価項目と、「新病変」により行う。新病変は 4)、5)に用いた画像および臨床的な必要性から実施した検査や診察にて評価する。
- 3) 治療前評価では、11.1.2.の 1)~6)の 6 項目すべてについて評価を行う。
- 4) 治療前評価で、1)血清 M 蛋白と、2)尿中 M 蛋白の両者とも測定可能 M 蛋白病変である場合には、両者ともコースごとに評価する。もし、測定可能 M 蛋白病変が血清 M 蛋白のみか、あるいは尿中 M 蛋白のみである場合には、測定できる一方の M 蛋白のみをコースごとに検査し、「各項目の評価」を判定する。
- 5) 治療開始後の効果判定については、11.1.2.の評価項目について毎コース、すべての評価項目を検査するのではなく、コースに応じて実施すべき評価項目が規定されていることに留意して検査を行う。また、そのコースで定められた項目についてのみ評価を行い、臨床的に増悪が疑われる場合などの必要性がある場合を除いて、定められた以外の項目についての評価を行わなくてよい。
- 6) 効果判定で、VGPR (Very good partial response)、CR、sCR の可能性がある場合には、規定された追加項目や追加検査を実施して効果を確定させる。
- 7) 髄外形質細胞腫については、治療前評価で病変が存在しなかった場合には、その後の CT などの画像を用いた評価は行わない。ただし、臨床的に増悪が疑われた場合には必要に応じて実施する。
- 8) コースごとに定められた実施項目と臨床的な必要性から実施された項目や検査の「各項目の効果」から、「表 11.1.4. 効果判定表」に従って、そのコースの総合効果を判定する。その際、評価に含まれない項目や、該当する「各項目の効果」が存在しない場合は、それらを考慮せず総合効果を判定する。
- 9) 効果判定は、増悪または 9 コース終了までのうち、早い方の時点まで行う。

11.1.2. 各評価項目の評価時期と評価方法

以下の 1)~6)を「評価項目」とする。各々の評価の時期に、規定された方法で評価を行う。

1)血清 M 蛋白

① 評価時期

血清 M 蛋白は治療前および 1 コースごとに評価を行う。プロトコール治療中は以下の時期に評価する。

・A 群(modified PETHEMA-MPB 療法)の場合:各コース開始日を day 1 として、

第 1 コース(1 コース 42 日):day 33-43(day 43=次コース開始日。治療開始までに評価する)

第 2 コース以降(1 コース 35 日):day 23-36(day36=次コース開始日。治療開始までに評価する)

・B 群(JCOG-MPB 療法)の場合:各コース開始日を day 1 として、

全コース(1 コース 28 日): day 16-29(day 29=次コース開始日。治療開始までに評価する)

② 評価方法

血清総蛋白定量値(g/dL)に血清蛋白電気泳動(セルロースアセテート膜電気泳動)による M 蛋白分画の割合(%)を乗じて血清 M 蛋白濃度(g/dL)を求める。ただし血清 M 蛋白が β グロブリン分画に存在する場合(IgA 型と一部の IgG 型)では、血清免疫グロブリン定量値(mg/dL 換算)をそのまま血清 M 蛋白濃度とする。また M ピークとして定量が困難な IgD 型に関しても血清 IgD 絶対値(mg/dL 換算)をそのまま血清 M 蛋白濃度とする。

③ 血清 M 蛋白の減少割合および増加割合

血清 M 蛋白の定量を 1 コース毎に行い、減少割合または増加割合を下記の計算式を用いて算出する。

治療前の定量値=最低の定量値 の場合は、増加割合を求める。

治療前の定量値≠最低の定量値 の場合は、
 評価時の定量値<最低の定量値ならば、減少割合を求める
 評価時の定量値>最低の定量値ならば、増加割合を求める

$$\text{減少割合 (\%)} = \frac{\text{治療前の定量値} - \text{評価時の定量値}}{\text{治療前の定量値}} \times 100\%$$

$$\text{増加割合 (\%)} = \frac{\text{評価時の定量値} - \text{最低の定量値}}{\text{最低の定量値}} \times 100\%$$

④ 血清 M 蛋白消失の確認

CR 判定における血清 M 蛋白消失の確認には免疫固定法を用いる。血清蛋白電気泳動法にて M ピークが消失、もしくは血清免疫電気泳動法で M 蛋白が感度未満となり、他の評価項目の結果もあわせて総合効果 CR となる可能性がある場合には、血清と尿の両者の免疫固定法を追加して消失を確認する。免疫固定法が未実施の場合、「消失」の判定はできない。CR の判定のためには血清と尿の両者とも免疫固定法にて「消失」であることを確認する必要がある、どちらか一方でも、「消失」でない場合は CR とは判定できない。例えば、登録前に血清 M 蛋白のみが測定可能であり尿中 M 蛋白が測定可能でなかった患者においても CR の確認のためには再度尿中 M 蛋白量の評価を行う(light chain escape 現象を除外するため)。

⑤ Stringent CR(厳密な CR:sCR)の確認

免疫固定法で血清 M 蛋白消失を確認し、他の評価項目の評価もあわせて、そのコースの総合評価が CR と確定した場合には、さらに sCR の可能性があるために血清遊離軽鎖比率(κ/λ)の測定(「11.1.4.1」参照)を行う。

2)尿中 M 蛋白

① 評価時期

尿中 M 蛋白は治療前および 1 コースごとに評価を行う。プロトコール治療中は以下の時期に評価する。

- ・A 群(modified PETHEMA-MPB 療法)の場合:各コース開始日を day 1 として、
 第 1 コース(1 コース 42 日): day 33-43(day 43=次コース開始日。治療開始までに評価する)
 第 2 コース以降(1 コース 35 日): day 23-36(day36=次コース開始日。治療開始までに評価する)
- ・B 群(JCOG-MPB 療法)の場合:各コース開始日を day 1 として、
 全コース(1 コース 28 日): day 16-29(day 29=次コース開始日。治療開始までに評価する)

② 評価方法

尿蛋白定量値(g/dL)に、尿蛋白電気泳動による M 蛋白分画の割合(%)と 24 時間尿量(dL)を乗じて 24 時間尿中 M 蛋白排泄量(g/24h)を求める。

③ 尿中 M 蛋白の減少割合および増加割合

尿中 M 蛋白の定量を 1 コース毎に行い、減少割合または増加割合を下記の計算式を用いて算出する。

治療前の定量値=最低の定量値 の場合は、増加割合を求める。

治療前の定量値≠最低の定量値 の場合は、
 評価時の定量値<最低の定量値ならば、減少割合を求める。
 評価時の定量値>最低の定量値ならば、増加割合を求める。

$$\text{減少割合 (\%)} = \frac{\text{治療前の定量値} - \text{評価時の定量値}}{\text{治療前の定量値}} \times 100\%$$