

	<p>6) 治験実施計画書からの重大な逸脱</p> <p>7) その他、治験責任医師/分担医師が治験の中止が必要と判断した場合</p>
併用禁止薬・療法	<p>1) 本治験登録後から、試験治療終了（多剤併用投与期の Day35）まで、以下の治療の併用を禁止する。</p> <p>① 抗悪性腫瘍薬</p> <p>② 全身麻酔を必要とする手術</p> <p>③ 放射線療法</p> <p>④ 試験治療薬剤（プレドニゾロン、ビンクリスチン硫酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、L-アスパラギナーゼ、シクロホスファミド水和物、3 剤髄注 [メトトレキサート、シタラビン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム]）の医薬品添付文書やインタビューフォームに記されている併用禁止薬</p> <p>⑤ G-CSF の予防的投与</p> <p>2) 本治験登録後から、後観察期終了まで又は原疾患増悪を確認するまで、以下の治療の併用を禁止する。</p> <p>① 他の治験薬</p> <p>② 試験治療以外の抗悪性腫瘍薬</p> <p>③ 治験中の医療機器</p> <p>3) 本治験登録後から、治験終了、治験中止又は寛解判定を確認するまで、以下の治療の併用を禁止する。</p> <p>① 他の ALL 治療</p>
併用注意薬	<p>本治験登録後から、試験治療終了（多剤併用投与期の Day35）まで、以下の治療の併用はなるべく行わない。やむを得ず併用する場合は、十分に有害事象に注意し使用する。</p> <p>1) 試験治療薬剤（プレドニゾロン、ビンクリスチン硫酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、L-アスパラギナーゼ、シクロホスファミド水和物、3 剤髄注 [メトトレキサート、シタラビン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム]）の医薬品添付文書やインタビューフォームに記されている併用注意薬・療法</p> <p>2) CYP3A4 を阻害する薬剤（アゾール系抗真菌薬等）</p> <p>3) CYP3A4 を誘導する薬剤（抗けいれん剤等）</p>
BZM-ALL-1 治験期間	<p>症例登録期間：2014 年 12 月～2015 年 3 月予定</p> <p>BZM-ALL-1 治験期間：2014 年 12 月～2015 年 6 月</p>
治験実施施設	<p>独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター</p> <p>学校法人 聖路加国際大学 聖路加国際病院</p>

## 略号一覧表

略号	省略していない表現又は定義	
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	絶対好中球数
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
Ara-C	cytarabine	シタラビン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT-III	antithrombin III	アンチトロンビン III
BCP	B cell precursor	B 前駆細胞
CALGB	Cancer and Leukemia Group B	成人がん・白血病グループ B 研究
CCLSG	Children's Cancer and Leukemia Study Group	小児癌白血病研究グループ
CNS	central nervous system	中枢神経系
COG	Children's Oncology Group	米國小児がん研究グループ
CPA	cyclophosphamide	シクロホスファミド
CR	complete remission	完全寛解
CRp	complete remission with incomplete platelet recovery	血小板回復を伴わない完全寛解
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DNR	daunorubicin	ダウノルビシン
DXR	doxorubicin	ドキソルビシン

略号	省略していない表現又は定義	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EDC	electronic data capture	電子的データ収集システム
EFS	event-free survival	イベントフリー生存率
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FRALLE-93	French Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group	フランス小児白血病研究グループ
ft3	free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
ft4	free thyroxine	遊離サイロキシン
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミントランスペプチダーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBc	hepatitis B core	B型肝炎コア
HBs	hepatitis B surface	B型肝炎表面
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HDC	hydrocortisone sodium succinate	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
INR	international normalized ratio	国際標準比
IT	intrathecal injection	髄注
JACLS	Japan Association of Childhood Leukemia Study	小児白血病研究会
JALSG	Japan Adult Leukemia Study Group	日本成人白血病治療共同研究グループ
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JPLSG	Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group	日本小児白血病リンパ腫研究グループ
LALA-94	Group for Lymphoblastic Acute Leukemia in Adults	フランス成人白血病研究グループ
L-ASP	L-asparaginase	L-アスパラギナーゼ

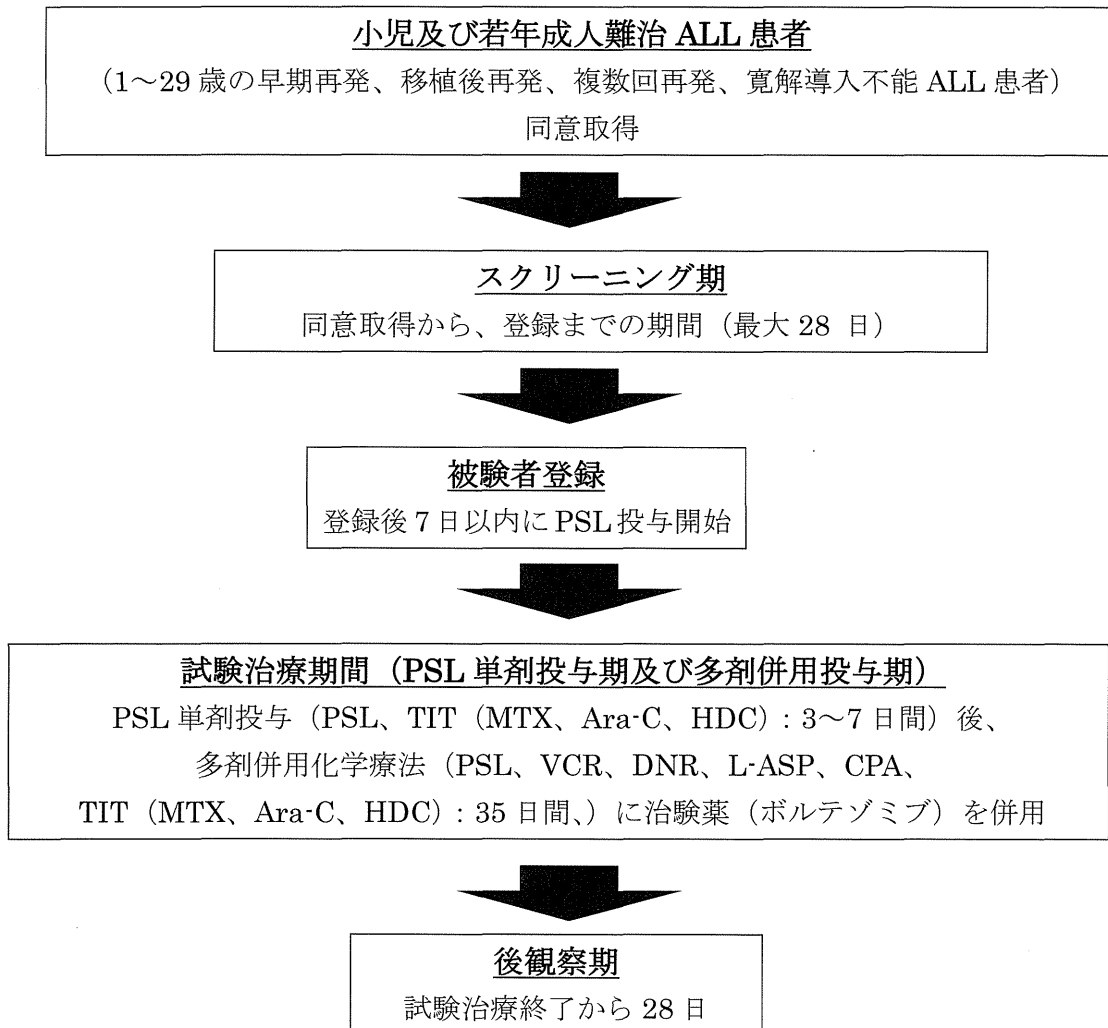
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
略号	省略していない表現又は定義	
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MTD	maximum tolerance dose	最大耐用量
MTX	methotrexate	メトトレキサート
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial remission	部分寛解
PS	performance status	全身状態
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PTT	partial thromboplastin time	部分トロンボプラスチン時間
RBC	red blood cell	赤血球
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SIADH	syndrome of inappropriate secretion antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン分泌異常症候群
SpO2	saturation of peripheral oxygen	動脈血酸素飽和度
TCCSG	Tokyo Children's Cancer Study Group	東京小児がん研究グループ
TCR	T cell receptor	T細胞受容体
TIT	triple intrathecal injections	3剤髄注
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
VCR	vincristine	ビンクリスチン
WBC	white blood cell	白血球
γ-GTP	gamma-glutamyltransferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ

## 薬物動態パラメータ 一覧表

略号及び用語	省略していない表現又は定義
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	全身クリアランス
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
t <sub>1/2</sub>	半減期
T <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間
V <sub>d</sub>	分布容積

## シエーマ

## 試験の実施手順



## 目 次

1. 背景 .....	15
2. 目的 .....	15
3. 背景と根拠 .....	16
3.1 対象疾患と現在の治療 .....	16
3.2 治験薬の位置づけ及び本治験を行う意義 .....	17
3.3 本治験の対象 .....	18
3.4 治験デザインと評価項目の設定根拠 .....	18
3.5 治験参加に伴って予想される不利益・危険 .....	20
4. 薬物情報 .....	20
4.1 ボルテゾミブ（治験薬） .....	20
4.2 多剤併用化学療法 .....	24
4.3 治験薬の交付・保管・管理 .....	24
5. 診断基準及び本治験で用いる基準 .....	25
5.1 ALL の診断 .....	25
5.2 再発の定義 .....	25
5.3 Performance Status .....	26
6. 適格基準 .....	26
6.1 選択基準 .....	27
6.2 除外基準 .....	27
7. 登録・割付 .....	28
7.1 被験者への説明と同意取得 .....	29
7.2 被験者の他科及び他院受診に際して .....	29
7.3 施設登録・症例登録の手順 .....	29
8. 治療計画 .....	29
8.1 試験治療の定義 .....	29
8.2 体表面積の確認 .....	29
8.3 試験治療計画 .....	30
8.4 試験治療実施時の注意事項 .....	34
8.5 併用薬剤等 .....	34
8.6 試験治療の定義、試験治療完了、治療完了の定義 .....	35
8.7 治験薬及び試験治療の変更、休止及び再開の基準 .....	36
8.8 治験薬・試験治療の中止基準 .....	37
8.9 被験者毎の治験の中止基準 .....	37
8.10 BZM-ALL-1 治験の中止基準 .....	38
8.11 試験治療完了の定義基準 .....	38
9. 有害事象の評価・報告 .....	38

9.1	有害事象及び副作用の定義.....	38
9.2	有害事象の評価.....	40
9.3	予期される有害事象.....	40
9.4	重篤な有害事象の緊急報告と対応.....	43
9.5	妊娠・妊産婦及び出産の情報入手時の対応.....	43
10.	観察・検査・報告項目とスケジュール.....	44
10.1	治験期間.....	44
10.2	スクリーニング期（登録前 28 日以内）.....	44
10.3	PSL 単剤投与期 1 日（Day P1）.....	45
10.4	PSL 単剤投与期 3 日（Day P3）.....	46
10.5	多剤併用投与期 1 日（Day1）：治験薬投与開始日.....	46
10.6	多剤併用投与期 2 日（Day2）及び 3 日（Day3）.....	46
10.7	多剤併用投与期 4 日（Day4）.....	47
10.8	多剤併用投与期 5 日（Day5）、6 日（Day6）、7 日（Day7）.....	47
10.9	多剤併用投与期 8 日（Day8）.....	47
10.10	多剤併用投与期 11 日（Day11）.....	48
10.11	多剤併用投与期 15～21 日（Day15～21）.....	49
10.12	多剤併用投与期 24 日（Day24）.....	50
10.13	多剤併用投与期 22 日～28 日（Day22～28）.....	50
10.14	多剤併用投与期 29 日～34 日（Day29～34）.....	50
10.15	多剤併用投与期 35 日（Day35）.....	51
10.16	試験治療終了又は試験治療中止から 7 日後（±1）.....	52
10.17	試験治療終了又は試験治療中止から 28 日後（±7）.....	52
10.18	治験薬投与中止時.....	53
10.19	試験治療中止時.....	53
10.20	治験中止時.....	53
10.21	治験カレンダー.....	55
11.	特殊検査.....	57
11.1	薬物動態.....	57
11.2	骨髄検査.....	58
12.	目標症例数と治験期間.....	59
12.1	目標症例数.....	59
12.2	BZM-ALL-1 治験期間.....	59
13.	評価項目.....	60
13.1	主要評価項目.....	60
13.2	副次評価項目.....	62
14.	統計学的考察.....	63



---

14.1	解析対象集団.....	63
14.2	データの取扱い.....	64
14.3	解析方法.....	64
15.	症例報告書の記入と提出.....	65
15.1	症例報告書の作成.....	65
15.2	症例報告書の変更、修正.....	65
15.3	症例報告書の提出.....	65
16.	モニタリング.....	65
16.1	モニタリングの方法.....	65
16.2	原資料及びその他の記録の特定.....	65
17.	品質管理・保証.....	66
17.1	原資料の直接閲覧の保証.....	66
17.2	効果安全性評価委員会.....	67
18.	倫理的事項.....	67
18.1	遵守すべき諸規則.....	67
18.2	説明文書・同意文書の作成と改訂.....	67
18.3	説明と同意（インフォームド・コンセント）の手順.....	67
18.4	個人情報とプライバシーの保護.....	68
19.	治験の費用負担.....	68
19.1	資金源及び財政上の関係.....	68
19.2	治験に関する費用と被験者負担について.....	68
19.3	健康被害に対する補償について.....	69
20.	治験実施計画書の承認・改訂・逸脱・変更.....	69
20.1	治験実施計画書の承認及び改訂.....	69
20.2	治験実施計画書等からの逸脱又は変更.....	69
21.	治験の終了と早期中止・中断.....	70
21.1	治験の終了.....	70
21.2	治験の早期中止・中断.....	70
22.	治験に関する資料・試料の取扱い.....	70
22.1	資料の取扱い.....	70
22.2	試料の取扱い.....	71
23.	研究組織.....	72
23.1	治験実施医療機関.....	72
23.2	治験調整医師.....	72
23.3	治験責任医師（自ら治験を実施する者）.....	72
23.4	治験運営委員会.....	72
23.5	治験薬提供者.....	73

---

23.6	効果安全性評価委員会 .....	73
23.7	データセンター .....	73
23.8	統計解析 .....	73
23.9	モニタリング責任者 .....	74
23.10	監査 .....	74
23.11	薬物動態測定機関 .....	74
23.12	微小残存病変検査機関 .....	74
23.13	DNA 抽出機関 .....	75
23.14	治験調整事務局 .....	75
23.15	安全性情報管理事務局 .....	75
23.16	効果安全性評価委員会事務局 .....	75
24.	文献 .....	76

## 1. 背景

ボルテゾミブ（治験成分記号：JNJ-26866138、販売名：ベルケイド；以下、本薬）は、特異的かつ可逆的なプロテアソーム阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤である。

本邦において、ヤンセンファーマ株式会社は、2006年10月20日に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として製造販売承認を取得し、2011年9月16日には効能・効果を「多発性骨髄腫」とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得した。さらに、2012年12月21日には、既承認の静脈内投与に皮下投与を追加する新投与経路医薬品として、医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得している。

海外においては、米国で2003年に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、2006年に「再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫」、2008年に「未治療の多発性骨髄腫」、2012年に皮下投与が承認された。欧州では、2004年に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、2008年に「未治療の多発性骨髄腫」、2012年に皮下投与が承認された。

急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukemia、以下、ALL）に関しては、2007年以降、再発又は難治性の小児 ALL を対象として、米国で従来の標準的寛解導入療法に本薬を追加した多剤併用化学療法の第 I / II 相臨床試験結果が報告され<sup>1)2)</sup>、完全寛解率は73%、特に B 前駆細胞性 ALL では80%（16/20例）であった。

このように、再発又は難治性 ALL に対して、本薬の標準的寛解導入療法併用時の有効性が示唆されていることから、小児及び若年成人の再発又は難治性 ALL に対して、本薬を含む多剤併用化学療法が新たな寛解導入療法として、本邦において、製造販売承認を取得することを目指している。

本邦において、ALL を対象として、多剤併用化学療法に本薬併用時の安全性等は検討されていないことから、本薬と多剤併用化学療法の併用時の安全性を検討する医師主導第 I 相試験を計画した。

## 2. 目的

小児及び若年成人の ALL の予後は全体では良好であるが、早期再発の ALL は国内外問わず、長期生存20%未満の難治性疾患である。本治験において、予後が不良である小児及び若年成人難治性 ALL 患者を対象に、多剤併用化学療法とボルテゾミブ（以下、治験薬）併用時の忍容性及び安全性を確認するとともに、併用投与時の治験薬の薬物動態を評価する。また、寛解導入療法終了後の寛解の有無、及び微小残存病変（以下、MRD）についても評価する。

主要評価項目：用量制限毒性（以下、DLT）の発現の有無

治験薬の薬物動態プロファイル

副次評価項目：寛解導入療法終了後の寛解の有無

寛解導入療法終了後の MRD

### 3. 背景と根拠

#### 3.1 対象疾患と現在の治療

##### 3.1.1 小児 ALL に関する背景

ALL は、小児期における悪性腫瘍の中で最も多いがん種であり、本邦における小児 ALL の新規罹患数は年間約 600 例であると推定されている<sup>3)</sup>。

小児 ALL は、過去数十年の間に治療成績が向上し、長期生存率は約 80%となっており<sup>4)</sup>、再発をきたす患者数は減少している。その結果、国内での小児再発・難治性 ALL 患者数は、年間 100 例程度であると推定されている<sup>3)</sup>。しかしながら、近年の治療成績の向上にもかかわらず、早期再発など、高リスク群に分類される小児再発 ALL は、国内外において予後不良であることが知られている<sup>3)5)</sup>。このような再発 ALL 高リスク群患者数はさらに少なく、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) 再発 ALL 委員会における前方視的観察研究結果では、第一再発全体の 35%であった。この他、第二再発以降の再発や初回治療での寛解導入不能、移植後再発などの難治例は年間 10~20 例程度と考えられる。

多くの小児 ALL 患者が寛解導入に成功するが、すべての患者において根本的な白血病的治療が得られているわけではない。寛解に入った小児 ALL 患者の 25~30%が 5 年以内に何らかの再発を来している。完全寛解を達成できない、又は維持できていない小児では、予後は依然として不良である。

再発後の全生存期間は、初回寛解期の持続期間及び再発部位によって大幅に異なる。

1997~2002 年の米国 Children's Oncology Group (以下、COG 試験) に組み入れられた ALL 患者のうち、骨髄再発、中枢神経系再発又は精巣再発を来した患者の 3 年生存率はそれぞれ、28%、60%及び 60%であった<sup>6)</sup>。

再発の時期についても、米国 COG 試験では、再発時期が早期であるほど予後が不良であることが示されている。再発後 6 年間の生存率は、治療開始後 18 ヶ月以内の早期再発例で 6±2%、18~36 ヶ月で 11±4%、36 ヶ月以降の後期再発例で 43±4%であった。また、T 細胞性 ALL (T-ALL) の再発例は、B 前駆細胞性 ALL (BCP ALL) よりも予後は悪かった<sup>7)8)</sup>。

##### 3.1.2 思春期及び若年成人 ALL に関する背景

思春期・若年成人における ALL は、小児 ALL に多くみられる ETV6-RUNX1 融合遺伝子を有する症例や染色体数の高二倍体などの予後良好因子を有する症例は少なくなり、予後不良因子である低二倍体、フィラデルフィア染色体陽性例、すなわち、BCRABL1 融合遺伝子を有する症例が多くなる<sup>9)10)</sup>。また、年齢とともに T 細胞型が増加する。

治療法に関して、思春期・若年成人 ALL を対象として、小児レジメンと成人レジメンの治療成績を比較検討した報告がいくつかある。米國小児がんグループ (COG) 及び成人がん・白血病グループ B 研究 (CALGB) において、1988 年から 2001 年の間に思春期・若年成人 ALL に対して実施したレジメン治療成績を後方視的に検討した結果<sup>11)</sup>、完全寛解率は、両者ともに 90%であったが、小児レジメンでは 7 年イベントフリー生存率 (以下、EFS) 63%、全

生存率(以下、OS)67%であったのに対し、成人レジメンでは7年EFSはわずか34%( $P<.001$ ;ハザード比2.2)、OSは46%( $P<.001$ ;ハザード比1.9)であった。

フランスの小児白血病研究グループ(FRALLE-93)及び成人白血病研究グループ(LALA-94)での15歳~19歳のALL患者における治療成績は、5年EFSが小児レジメンでは67%、成人レジメンでは41%であり、米国同様に小児レジメンの優越性が示された<sup>12)</sup>。

同様の報告は、イタリア<sup>13)</sup>、英国<sup>14)</sup>、スウェーデン<sup>15)</sup>でも確認された。

しかしながら、フィンランドの治療成績は小児・成人レジメンでも有意差は無かった<sup>16)</sup>。

小児レジメンと成人レジメンとの差異についてはStockらが言及している<sup>11)</sup>。小児レジメンによる治療を受けた患者は非骨髄抑制薬、すなわち糖質コルチコイド(デキサメタゾンとプレドニゾン)、ビンクリスチン及びL-アスパラギナーゼの使用量が多く、また、CNS予防療法を早期から頻回に受けていることが特徴である。例えば、寛解導入療法中のプレドニゾン量は、成人レジメンでは $1,260\text{mg}/\text{m}^2$ であるのに対して、小児レジメンでは少なくとも $1,680\text{mg}/\text{m}^2$ の投与を受けている。同様に、L-アスパラギナーゼは成人レジメンでは $36,000\text{U}/\text{m}^2$ に対して、小児レジメンでは44%多い $54,000\text{U}/\text{m}^2$ である。一方、骨髄抑制を来す抗腫瘍薬は成人レジメンがむしろ多く、例えばアントラサイクリン薬であるダウノルビシンは、成人レジメンでは $135\sim 240\text{mg}/\text{m}^2$ であるのに対して、小児レジメンでは一律 $100\text{mg}/\text{m}^2$ であり、さらに成人レジメンはシクロホスファミドも使用している。

以上の点を踏まえ、現在の思春期・若年成人におけるALLの標準治療としては、小児ALL型治療レジメンを基本とすることが強く推奨されている。また、思春期・若年成人におけるALLの治療成績が向上することにより、成人では一般的に考慮されている第一寛解での造血細胞移植術について慎重に適応を判断する必要がある。

### 3.1.3 再発又は難治性ALLに対する寛解導入療法

小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン<sup>4)</sup>において、小児ALLの再発後の予後は、再発時期と再発部位、白血病細胞の免疫学的分類に予測され、層別化した治療が行われており、中間リスク(IR)群及び標準リスク(SR)群に対して、推奨される治療法が記載されている。しかしながら、高リスク(HR)群に対する治療法は記載されておらず、標準的な寛解導入療法は定まっていない。

## 3.2 治験薬の位置づけ及び本治験を行う意義

海外第I/II相試験において、再発又は難治性の小児ALLを対象とした標準的寛解導入療法として、治験薬を追加した多剤併用化学療法の有効性が示唆されていること<sup>17)</sup>から、治験薬は、他の抗悪性腫瘍剤と併用され、再発又は難治性のALLに対する寛解導入療法となることが期待される。

併用化学療法を受けた後に再発した患者は、一般的に使用されている多くの抗腫瘍剤に耐性を有し、また合併症や累積した臓器毒性のため、2回目、3回目の完全寛解(CR)への誘導が困難である。再発・難治性の小児ALL患者を長期的に生存可能にする現実的

な選択肢は、造血幹細胞移植しかなく、その実施のためには白血病の病勢がコントロールされている必要がある。以上のことより、再発患者を CR に導入可能な新たな治療法は臨床的な意義を有すると考えられ、治験薬を含む多剤併用化学療法が新たな治療法となることが期待できることから、本治験を行う意義はあるといえる。

なお、本治験実施計画書における治験薬とはボルテゾミブを指す。

### 3.3 本治験の対象

本治験の対象は、初回 ALL 診断日から 36 ヶ月以内の第一再発、二回目以降の再発、造血細胞移植後の再発、一つ以上の治療にて寛解導入不能のいずれかに該当する患者とする。

また、小児と若年成人における再発又は難治性 ALL に対する治療法等は同様であること、小児と若年成人の同時開発を行うことは重要であることから、1 歳～29 歳の患者を対象とすることとする。

### 3.4 治験デザインと評価項目の設定根拠

#### 3.4.1 治験デザイン

本治験は、多施設共同、非盲検、非対照試験として実施する。

また、以下のシェーマに従い、実施する。

コホート 1 では、治験薬  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 例で実施する。コホート 1 において、DLT の発現が 3 例中 0 例であった場合、最大耐用量 (MTD) は治験薬  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  と判断し、コホート 2 は実施しない。DLT の発現が 3 例中 1 例であった場合、コホート 2 では、さらに治験薬  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 例で実施する。DLT の発現が 3 例中 2 例以上であった場合、コホート 2 では、用量を漸減し、治験薬  $1.0\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 例で実施する。

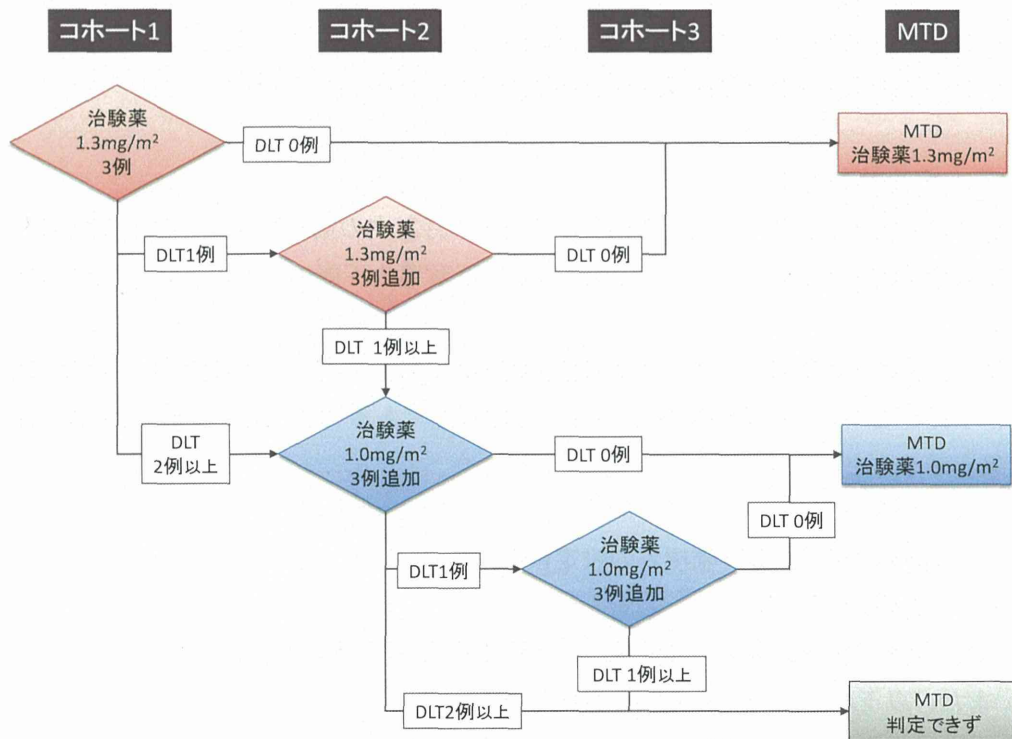
コホート 2 において、治験薬  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 例で検討した結果、DLT の発現が 3 例中 0 例 (コホート 1 と合わせて 6 例中 1 例以下) であった場合、MTD は治験薬  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  と判断し、コホート 3 は実施しない。DLT の発現が 3 例中 1 例以上 (コホート 1 と合わせて 6 例中 2 例以上) であった場合、用量を漸減し、治験薬  $1.0\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 例で実施する。

コホート 2 において、治験薬  $1.0\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 例で検討した結果、DLT の発現が 3 例中 0 例であった場合、MTD は治験薬  $1.0\text{mg}/\text{m}^2$  と判断し、コホート 3 は実施しない。DLT の発現が 3 例中 1 例であった場合、コホート 3 において、さらに治験薬  $1.0\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 例で実施する。その結果、DLT の発現が 3 例中 0 例 (コホート 2 と合わせて 6 例中 1 例以下) であった場合、MTD は治験薬  $1.0\text{mg}/\text{m}^2$  と判断する。

また、治験薬  $1.0\text{mg}/\text{m}^2$  にて、コホート 2 における DLT の発現が 3 例中 2 例以上、又はコホート 2 及びコホート 3 における DLT の発現が 6 例中 2 例以上であった場合、MTD は判定できないものとし、BZM-ALL-1 治験を終了とする。

なお、DLT は、「3.4.2 DLT 発現の有無の評価対象例」を満たす症例で評価する。従

って、各コホートの実施例数は、本治験の実施状況により変動する。



### 3.4.2 DLT 発現の有無の評価対象例

DLT 発現の有無の評価対象例は、以下のいずれかを満たす症例とする。なお、DLT の定義は「13.1.1 DLT の定義」を参照する。

- ① 治験薬が 4 回投与された症例
- ② 治験薬が 1 回以上投与され、かつ、DLT 発現が認められた症例

以下の症例については、DLT 発現の有無の評価対象から除外する。

- ① 治験薬が 4 回未満投与され、かつ、DLT 発現が認められない症例

### 3.4.3 評価項目の設定根拠

本治験の目的の一つは、小児及び若年成人難治性 ALL 患者を対象に、多剤併用化学療法と治験薬併用時の忍容性及び安全性を確認することであることから、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>17)</sup>を参考に、主要評価項目の一つを DLT 発現の有無と設定した。

また、本治験のもう一つの目的は、多剤併用化学療法との併用時における治験薬の薬物動態を評価することである。これまでに、本邦で小児及び若年成人の ALL 患者において、多剤併用化学療法に併用した時の治験薬の薬物動態は検討されていないことから、もう一つの主要評価項目として、治験薬の薬物動態プロファイルを設定した。

さらに、本治験の目的は、上記の通りであるものの、探索的に有効性を検討するために、副次評価項目として、寛解導入療法終了後の寛解の有無、寛解導入療法終了後の MRD を設定した。

前者の副次評価項目は、本治験における対象疾患において、寛解導入療法終了後に寛解に導入することは、その後の治療を行う上で重要であり、治験薬を含めた多剤併用化学療法の有効性を評価する上で、重要な指標となること等から、設定した。

後者の副次評価項目については、寛解状態となった場合、通常の骨髓標本の顕微鏡的検査では測定し得ないMRDを測定することにより、寛解の質を定量化することが可能であり、有効性評価に重要であること等から、設定した。

### 3.5 治験参加に伴って予想される不利益・危険

治験薬の投与により、「9.3 予期される有害事象」に挙げられる有害事象の発生が起こる可能性がある。また、本治験においては、治験薬が多剤併用化学療法に併用されることから、治験薬又は併用薬において、未知の有害事象の発現、既知である有害事象の重篤度が増す可能性がある。

しかしながら、本治験は、第 I 相試験として、安全性に十分に配慮して、試験治療期間は入院で実施すること等から、本治験参加に伴うリスクは最小化されると考えられる。

## 4. 薬物情報

本治験においては、ボルテゾミブを多剤併用化学療法に併用した際の安全性、薬物動態及び有効性を検討する。治験薬であるボルテゾミブに関する情報を「4.1 ボルテゾミブ（治験薬）」、多剤併用化学療法で用いる薬剤に関する情報を「4.2 多剤併用化学療法」に示す。また、ボルテゾミブに関する詳細は、治験薬概要書及びインタビューフォーム、多剤併用化学療法で用いる薬剤に関する詳細は、各薬剤のインタビューフォームも参照する。

### 4.1 ボルテゾミブ（治験薬）

ボルテゾミブは、特異的かつ可逆的なプロテアソーム阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤である。プロテアソームは、細胞内に存在する酵素複合体で、多くの細胞周期制御因子、シグナル伝達因子、転写因子、癌及び癌抑制遺伝子産物の分解を担うことにより細胞の増殖、分化及びアポトーシスを制御している。ボルテゾミブは、プロテアソームを選択的に阻害することで細胞内の複数のシグナル伝達経路に影響を与えることにより抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。

本邦において、「多発性骨髄腫」に係る効能・効果で製造販売承認を取得しており、製造販売されている。当該効能・効果の承認申請時に、安全性薬理試験、毒性試験、非臨床薬物動態試験に関する資料が提出されており、既に評価されている。

ALL に関しては、海外において第 I / II 相試験が実施されており、安全性及び有効性が検討されている。



なお、治験薬の詳細及び取扱いに関しては、治験薬概要書及び「治験薬の管理に関する手順書」を別途参照する。

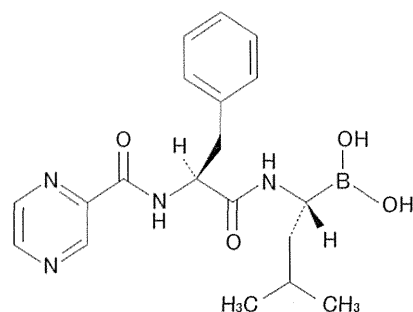
#### 4.1.1 治験薬の有効成分及び製剤に関する情報

##### 1) 名称、治験成分記号

治験薬名:ボルテゾミブ (JAN)、Bortezomib (JAN)、bortezomib (INN)

治験成分記号:JNJ-26866138

##### 2) 構造



##### 3) 分子式、分子量

分子式: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 384.24

##### 4) 治験薬の剤形

凍結乾燥注射剤

##### 5) 治験薬の組成

有効成分の含量: 1 バイアル中にボルテゾミブ 3mg を含有する。

添加物: 1 バイアル中に添加物として D-マンニトール 30mg を含有する。

##### 6) 治験薬の調製法

1 バイアルを日本薬局方生理食塩液 3.0mL で溶解して使用すること。

なお、治験薬の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用する等慎重に行うこと。治験薬が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹼でよく洗うこと。

##### 7) 保存方法、使用期限

保存方法: 遮光・室温保存。(包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。)

使用期限:

長期保存試験 (25°C/60%RH、30°C/65%RH) において、ガラスバイアル、ゴム栓、遮光

(紙箱)保存下で、24ヶ月までの安定性が確認されている。

加速試験(40°C/75%RH)において、ガラスバイアル、ゴム栓、遮光(紙箱)保存下で、6ヶ月までの安定性が確認されている。

#### 8) 包装形態、表示事項

治験薬のバイアルには、「治験薬の管理に関する手順書」に記載したラベルを貼付する。

#### 4.1.2 薬物動態情報

##### 1) 反復投与時の薬物動態

$t_{1/2}$ : 40~193 時間(1mg/m<sup>2</sup>)

$t_{1/2}$ : 76~108 時間(1.3mg/m<sup>2</sup>)

初回投与時 CL: 102L/hr(1mg/m<sup>2</sup>)

初回投与時 CL: 112L/hr(1.3mg/m<sup>2</sup>)

繰返し投与において、CL の低下、半減期の延長、AUC の増大が認められたが、毒性の増加には繋がらなかった。

Vd, Cmax には影響しない。

Day1 から Day11 にかけて CL は 1/4~1/5 に低下が認められる。2 コース目には多少 CL の回復が認められるが、1 コース Day1 の 1/3 以下となっている。

皮下投与の検討において、Cmax は 1/10 以上低下しており、Tmax は平均 0.5(Range; 0.08-1.00)時間付近に認められる。

##### 2) 代謝酵素及び薬物-薬物相互作用

ボルテゾミブは主に CYP3A4 により代謝され、CYP2C19 及び CYP1A2 も関与する。

CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 に対するボルテゾミブの阻害作用は弱いが、CYP2C19 に対しては中程度の阻害作用が認められている。

###### ①CYP3A4 を阻害するケトコナゾールの併用

ケトコナゾール(400mg/日を4日間反復経口投与)と併用した時、ボルテゾミブの AUC は 35%増加する。

###### ②CYP3A4 を誘導するリファンピシンの併用

リファンピシン(600mg/日を7日間反復経口投与)と併用した時、ボルテゾミブの AUC は 45%低下する。

###### ③オメプラゾールの併用 (CYP2C19 競合阻害)

ほとんど影響しない。

###### ④デキサメサゾンの併用 (CYP3A4 誘導)

ほとんど影響しない。

## 4.1.3 臨床試験：本邦で実施された臨床試験

本邦において、ALLを対象とした本薬の臨床試験の結果は報告されていない。

## 4.1.4 臨床試験：海外で実施された臨床試験

海外においては、再発又は難治性の白血病患者を対象とした海外医師主導第 I 相試験 (ADVL0317 試験)<sup>18)</sup>、再発 ALL 患者を対象とした海外第 I / II 相医師主導試験 (TACL T2005-003 試験)<sup>19), 20)</sup>が、本薬単剤、もしくは他の抗腫瘍薬との併用により、実施されている。下記に試験の概略及び結果を示す。

試験	ADVL0317 試験	TACL T2005-003 試験
相	第 I 相	第 I/II 相
対象	1~21 歳の再発又は難治性の白血病患者	1~21 歳の再発急性リンパ性白血病患者
目的	用量設定、安全性、PK 及び PD の検討	安全性及び有効性の検討
登録例数	15 例 (ALL : 9 例)	第 I 相部分 : 10 例、第 II 相部分 : 22 例
用法用量	<p><u>本薬の投与量</u> 1.3、1.7 mg/m<sup>2</sup></p> <p><u>投与方法</u> 本薬を週 2 回 (Day1, 4, 8, 11) 静脈内投与した後、10 日間休薬する。この 21 日を 1 サイクルとし、以下の条件に該当するまで投与を継続した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progressive Disease</li> <li>血小板数が 20000/μL 未満</li> <li>ヘモグロビンが 8 g/dL 未満</li> <li>Grade 2 以上の副作用</li> </ul>	<p><u>本薬の投与量</u> 第 I 相部分 : 1.0、1.3 mg/m<sup>2</sup> 第 II 相部分 : 1.3 mg/m<sup>2</sup></p> <p><u>投与方法</u> 以下のレジメンを 1 サイクル投与した。 本薬 : Day 1, 4, 8, 11 VCR (1.5 mg/m<sup>2</sup>) : Day 1, 8, 15, 22 DXR (60 mg/m<sup>2</sup>) : Day 1 DEX (10 mg/m<sup>2</sup>) : Day 1-14 Peg-asparaginase (2500 U/m<sup>2</sup>) : Day 2, 8, 15, 22 Ara-C 髄腔内投与 : Day 1 MTX 髄腔内投与* : Day 15 3 剤髄腔内投与** : Day 8, 15, 22 * : 中枢神経系への浸潤なし ** : 中枢神経系への浸潤あり</p>
結果	本薬単剤投与時の MTD は 1.3 mg/m <sup>2</sup> であると推定	第 I 相部分 : 再寛解導入療法に本薬を併用した際の推奨用量は 1.3 mg/m <sup>2</sup> 第 II 相部分 : 完全寛解率は 64% (14/22 例)

## 4.2 多剤併用化学療法

治験薬を上乗せする多剤併用化学療法として、以下の薬剤を選択した。各薬剤の用法・用量に関しては、「8.3 試験治療計画」を参照。

プレドニゾン (PSL)  
ビンクリスチン硫酸塩 (VCR)  
ダウノルビシン塩酸塩 (DNR)  
L-アスパラギナーゼ (L-ASP)  
シクロホスファミド水和物 (CPA)

3 剤髄注 (TIT) :

- ・ メトトレキサート (MTX)
- ・ シタラビン (Ara-C)
- ・ ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (HDC)

当該多剤併用化学療法を選択した理由は、以下の通りである。

小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン<sup>4)</sup>において、小児の再発 ALL の HR 群に対する治療法は記載されておらず、診断から 36 ヶ月未満の第一再発 ALL に対する標準的な寛解導入療法は定まっていない。

実際、「第一再発小児急性リンパ性白血病に対するリスク別臨床研究 JPLSG ALL-R08-I: 前方視観察研究」の中間解析結果から、国内における再発 ALL の HR 群 (S3 及び S4) に対する再寛解導入療法の使用状況は様々であり、ALL-REZ BFM 型、TCCSG、CCLSG、JACLS、JALSG 等の各治療グループの初発時の治療の寛解導入を適宜修正したレジメンが使用されていた。これらのレジメンは、副腎皮質ホルモン、ビンクリスチン、アントラサイクリン系薬剤の 3 剤に L-アスパラギナーゼ、シクロホスファミド等を加えた全身療法に、髄注 (IT) を組み合わせたタイプであった。

## 4.3 治験薬の交付・保管・管理

治験責任医師は、治験調整医師から受領した治験薬を「治験薬の管理に関する手順書」に従って、治験薬管理者へ交付する。

治験薬管理者は、「治験薬の管理に関する手順書」に従って、治験薬を適切に保管・管理するとともに、治験薬管理表を作成する。また治験終了後は、未使用の治験薬を廃棄する。