

5. 診断基準及び本治験で用いる基準

5.1 ALL の診断

以下の定義を満たす場合を ALL と診断する。

骨髄においてリンパ芽球が全有核細胞数の 25 % を超える場合を ALL とする。リンパ芽球は特殊染色でエステラーゼ陰性かつペルオキシダーゼ（又はズダンブラック）陰性である。陰性の基準は 3 % 未満とする。日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）免疫診断委員会の規定に従い、免疫マーカー所見によって M0、M5a、M7 を否定する。

5.2 再発の定義

ALL に対する初発時治療にて、一度完全寛解（定義は、「13.2.2 試験治療終了後の寛解の有無」を参照）と診断された症例において、骨髄再発を以下のように定義する。

本治験の登録時に中枢神経系再発の有無の確認は必要としない。

5.2.1 骨髄再発

以下の 1)-4) のいずれかの状態が生じた場合を骨髄再発と定義する。

- 1) 1 回の骨髄塗抹標本で 50 % 以上の白血病細胞を認める（末梢血所見は問わない）。
- 2) 1 回の骨髄塗抹標本で 5 % 以上かつ 50 % 未満の白血病細胞を認めた場合、1 週間以上の間隔をあけて複数回の骨髄穿刺を行い、2 回目以降の骨髄塗抹標本で白血病細胞の増加傾向を認め、かつ、白血病細胞の最高値が 25 % を超える。
- 3) 骨髄中に 25 % を超える白血病細胞を認め、同時に 2 % 以上の白血病細胞を末梢血中にも認める。
- 4) 骨髄中に 25 % を超える白血病細胞を認め、かつ、細胞遺伝学的検査で、当該白血病細胞が診断時と同じ特徴をもつ細胞である場合、あるいは、典型的な白血病細胞の特徴を示す場合。

5.2.2 中枢神経系再発

髄液細胞数が $5 / \mu\text{L}$ 以上で白血病細胞を認める場合（CNS-3a 又は-3b に該当）を中枢神経系再発と定義する。

【CNS status の分類】

CNS-1：髄液中白血球数（WBC）に関わらず、髄液中に白血病細胞なし

CNS-2：以下の場合を CNS-2 とする

CNS-2a：髄液中赤血球数（RBC） $< 10 / \mu\text{L}$ ；髄液中 WBC $< 5 / \mu\text{L}$ かつ白血病細胞あり

CNS-2b：髄液中 RBC $\geq 10 / \mu\text{L}$ ；髄液中 WBC $< 5 / \mu\text{L}$ かつ白血病細胞あり

CNS-2c：髄液中 RBC $\geq 10 / \mu\text{L}$ ；髄液中 WBC $\geq 5 / \mu\text{L}$ かつ白血病細胞あり
かつ Steinhertz/Bleyer 基準（※）を満たさない

CNS-3 : 以下の場合を CNS-3 とする

CNS-3a : 髄液中 RBC < 10 / μ L ; 髄液中 WBC \geq 5 / μ L かつ白血球細胞あり

CNS-3b : 髄液中 RBC \geq 10 / μ L ; 髄液中 WBC \geq 5 / μ L かつ白血球細胞あり
かつ Steinhertz/Bleyer 基準 (※) を満たす

CNS-3c : CNS 浸潤の症状・徴候があり (顔面神経麻痺等の脳神経症状がある場合等)、
かつ CT 又は MRI で中枢神経病変を認める。

(1) 白血球細胞の有無はサイトスピンを行って判定する。

(2) CNS-3 (CNS-3a、CNS-3b、CNS-3c) を CNS 浸潤陽性と定義する。

(3) traumatic tap の取り扱い

髄液中 RBC \geq 10 / μ L を traumatic tap と定義する (COG の基準)。

traumatic tap の場合で、髄液中 WBC \geq 5 / μ L かつ白血球細胞ありの場合に、
以下に示す Steinhertz/Bleyer 基準により CNS-2 又は CNS-3 に分類する。

(※) <Steinhertz/Bleyer 基準>

「髄液中 WBC / 髄液中 RBC > (末梢血 WBC / 末梢血 RBC) \times 2」

※) Steinhertz/Bleyer 基準を満たす場合は CNS-3b、これを満たさない場合には
CNS-2c と判定する (COG の基準)。

5.3 Performance Status

本治験では、Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) を用いる。

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座つての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業。
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 適格基準

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者を適格として登録する。治験責任医師/分担医師は、被験者が適格基準 (選択基準/除外基準) をすべて

満たしていることを確認する。

6.1 選択基準

- 1) 同意取得時の年齢が 1 歳以上 29 歳以下の患者。
- 2) 本治験参加について、被験者及び/又は代諾者から文書による同意が得られていること。
- 3) ALL と診断された患者。
- 4) 以下のいずれかに該当する患者。
 - ① 初回 ALL 診断日から 36 ヶ月以内の 1 回目の骨髄再発
 - ② 2 回目以降の骨髄再発
 - ③ 造血細胞移植後の骨髄再発
 - ④ 1 つ以上の治療にて寛解導入不能
- 5) 登録日に化学療法の最終投与から 7 日以上経過している患者。
- 6) ECOG の Performance Status 0~2 の患者。
- 7) 登録前 14 日以内の検査所見にて下記の基準を満たしており、十分な肝・腎・心等臓器機能が保たれていること。
 - ① AST, ALT...施設基準値*上限 5 倍以下
 - ② 血清ビリルビン値...2.0mg/dL 以下
 - ③ クレアチニン...年齢の基準値上限の 2 倍以下
 - ④ 12 誘導心電図...治療を要する異常を認めない、及び/又は伝導系の異常を有さない。
- 8) SpO₂ 96%以上、かつ、胸部 CT で肺野に異常所見を認めない。
- 9) PSL 単剤投与期及び多剤併用投与期を入院にて治療できる患者。
*18 歳未満は小児基準値、18 歳以上は施設基準値とする。

[設定根拠]

- 1) 対象年齢を明確にするために設定した。
- 2) 文書により同意が得られた被験者を対象とするために設定した。
- 3) 4) 本治験の対象となる患者が適切に組み入れるために設定した。
- 5) 治験薬の評価を適切に行うために設定した。
- 6) 7) 8) 9) 患者の安全性を確保するために設定した。

6.2 除外基準

- 1) 成熟 B 細胞性 ALL (L3) である患者。
- 2) ボルテゾミブの治療歴がある患者。
- 3) 下記の合併症又は既往を有する患者。
 - ① 薬剤の全身投与が必要な感染症を登録時に併発している患者。
 - ② 心疾患の既往がある患者：登録前 12 ヶ月以内に心筋梗塞又は狭心症の既往があ

る患者。

- ③ 酸素投与を必要とする、又は、呼吸障害がある患者。
 - ④ 間質性肺炎又は肺線維症の既往のある患者。
 - ⑤ スクリーニング検査時の肺機能検査及び KL-6、SP-D、SP-A が正常でない患者。
 - ⑥ スクリーニング検査時の β -D グルカン、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原が正常値でない患者。
 - ⑦ 深在性真菌感染症の既往がある患者。
 - ⑧ 中枢神経系障害又は末梢神経障害がある患者。
 - ⑨ その他、治験実施に重大な支障をきたすと判断される合併症（コントロール不能な糖尿病等）を有する患者。
- 4) ダウン症候群の患者。
 - 5) 活動性の重複がんを有する患者。（同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし、局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ（上皮内癌）又は粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんを含めない。）
 - 6) 精神疾患又は精神症状を合併しており、治験への参加が困難と判断される患者。
 - 7) 同意取得時より 30 日以内に他の臨床試験に参加した患者。ただし、ALL に対する臨床試験は除く。
 - 8) 妊娠中又は妊娠している可能性がある女性。授乳中である女性。試験中の避妊に同意しない男女。
 - 9) マンニトール又はホウ素、その他の試験治療薬の成分に過敏症の既往歴がある患者。
 - 10) その他、治験責任医師/分担医師が不相当と判断する患者。

[設定根拠]

- 1) 本治験の対象となる患者が適切に組み入れるために設定した。
- 2) 治験薬の評価を適切に行うために設定した。
- 3) 4) 5) 患者の安全性を確保するために設定した。
- 6) 7) 被験者の倫理性を確保及び治験薬の評価を適切に行うために設定した。
- 8) 非臨床では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを 0.05mg/kg (0.6mg/m²) 投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められたため。また、乳児に対する安全性は確立していないため、設定した。また、生殖毒性が明確でないために設定した。
- 9) 10) 患者の安全性を確保するために設定した。

7. 登録・割付

症例登録は以下の手順で行う。本治験では割付は行わない。

7.1 被験者への説明と同意取得

治験責任医師/分担医師は、被験者が治験に参加する前に、治験審査委員会と治験実施医療機関の長が承認した説明文書・同意文書を用いて、「18.3 説明と同意（インフォームド・コンセント）の手順」に従い、候補となった被験者及び/又は代諾者に十分に説明した上で、治験参加について自由意思による同意を文書で得る。

7.2 被験者の他科及び他院受診に際して

治験責任医師/分担医師は、同意を取得した被験者から、他科又は他院を受診しているかを確認する。受診している場合は、被験者及び/又は代諾者の同意を得た上で受診中の他科又は他院の担当医師に対し、被験者が本治験に参加する旨を通知しなければならない。

7.3 施設登録・症例登録の手順

電子的データ収集システム（EDC）を利用し実施する。

7.3.1 施設登録

データセンターは、治験調整事務局より、「治験審査結果通知書」の写しと治験計画届書の写しを入手した後、施設登録を行い、症例登録が可能になった旨を、治験調整事務局、治験責任医師に通知する。

7.3.2 症例登録

治験責任医師/分担医師は、被験者の適格基準を確認の上、症例登録システムに必要な事項を入力し症例登録を行う。治験調整事務局は、治験責任医師/分担医師にコホート及び投与量を連絡する。また、治験調整事務局は、症例登録があった場合、速やかに治験調整医師に報告する。

8. 治療計画

8.1 試験治療の定義

本治験の試験治療は、治験薬（ボルテゾミブ）とプレドニゾン（PSL）、ビンクリスチン（VCR）、ダウノルビシン（DNR）、L-アスパラギナーゼ（L-ASP）シクロホスファミド（CPA）及びメトトレキサート（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）の3剤の髄腔内投与（TIT）を行う多剤併用療法である。試験治療は、入院で実施する。

8.2 体表面積の確認

治験責任医師/分担医師は、試験治療薬投与に先立ち、症例登録時に通知された体表面積を確認し、投与量を決定する。肥満や痩せがある場合にも標準体重等による補正は行わない。また、投与開始後に被験者の身長や体重に変動がみられても、体表面積の再計算による治

験薬の用量調整は行わない。体表面積は次式により算出する。

体表面積 (m²) = {身長 (cm) × 体重 (kg) / 3600} の平方根 (小数点以下第 3 位を四捨五入)

8.3 試験治療計画

以下の表に試験治療のスケジュールを示す。

		試験治療期間																				
		PSL 単剤投与期							多剤併用投与期													
Day		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
治験薬									○			○				○			○			
PSL	60 mg/m ²	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
VCR									○							○						
DNR											○	○										
L-ASP																○		○		○		
CPA										○												
TIT		○																				

		試験治療期間																				
		多剤併用投与期																				
Day		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
治験薬																						
PSL	60 mg/m ²	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○							
	30 mg/m ²															○	○					
	10 mg/m ²																	○	○			
	5 mg/m ²																			○	○	○
VCR		○							○													
DNR											○	○										
L-ASP		○		○		○			○		○		○									
CPA																						
TIT		○																				

治験薬は治験薬提供者から提供され、その他の試験治療薬は各実施医療機関にあるものを使用する。

8.3.1 PSL 単剤投与期

1) プレドニゾロン (PSL)

登録後、7日以内に PSL 単剤投与期の PSL の初回投与を開始する。

Day P1～P7 に 1 日量 60 mg/m² (最大 80 mg/日) を 3 回に分割投与 (経口投与又は静脈内投与 [経口投与不可な場合]) する。なお、Day P1～P3 の PSL 投与にて芽球の増加を認める場合は、Day P4 以降の PSL 単剤投与を中止し、多剤併用投与期に移行する。

白血球数が多く、腫瘍崩壊症候群の発症が懸念される場合は、Day P1～P3 の PSL 投与量の減量を許容する。Day P4 以降は規定された PSL 投与量とする。

① 用量計算と処方

「8.2 体表面積の確認」で算出された体表面積 (小数点以下第 2 位まで) に 60 を掛けて得られる値の小数点以下第 1 位を四捨五入した整数値を 1 日投与量とし、3 回に分けて投与する。ただし、1 日最大投与量は 80 mg までとし、計算値が 80 mg を超える場合の実際の投与量は 1 日 80 mg とする。細粒の場合は、これを三分包して処方し、経口投与する。錠剤を用いる場合は、1 回 2.5 mg 単位 (半錠) を最小単位として、計算値にもっとも近い値を採用する。経口投与が困難である場合は、同量の注射薬を静脈内投与する。

② 投与タイミング

経口投与タイミングは食前食後を問わない。投与間隔も規定しない。

③ 嘔吐時の再投与

経口投与後 5 分以内に嘔吐した場合には、同量の再投与を行うが、投与後 5 分以降の嘔吐、及び、再投与後の嘔吐では、再度の投与は行わない。嘔吐の有無 (有の場合は、投与後の時間) は、症例報告書に記載する。

2) TIT : 3 剤髄注

Day P1 に髄液を採取した後に、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) を以下の用量で髄腔内投与する。なお、以下に示す年齢は、投与時年齢を用いる。また、髄液検査の際には、「5.2.2 中枢神経系再発」にて CNS status を判定する。

MTX; 1 歳 8mg、2 歳 10mg、3 歳以上 12mg

Ara-C; 1 歳 15mg、2 歳 20mg、3 歳以上 25mg

HDC; 1 歳 15mg、2 歳 20mg、3 歳以上 25mg

調製方法 : MTX は、注射用蒸留水で溶解し、2.5 mg/mL とする。Ara-C は、必要量をシリンジにとる。HDC は各薬剤の添付文書通りに溶解する。調製した MTX、Ara-C、HDC を 1 本の注射器にまとめて髄腔内投与する。

8.3.2 多剤併用投与期

1) 治験薬（ボルテゾミブ）

治験薬 1.3mg/m²又は 1.0mg/m²を Day 1、4、8、11 に静脈内投与する。

① 用量計算と調製

「8.2 体表面積の確認」の計算式により算出された体表面積（小数点以下第 2 位まで）に 1.3 又は 1.0 を掛けて得られる値の小数点以下第 3 位を四捨五入した値を 1 回投与量とする。用量は登録時に治験調整事務局より通知される。治験責任医師は用量を確認して用いる。

治験薬 1 バイアル（3mg）を生理食塩水 3mL で溶解し、1mg/mL の溶液を調製する。

② 投与方法

治験薬は投与時刻を決めて投与し、正確な投与時刻を症例報告書に記載する。同一被験者の試験治療を通じ、治験薬の投与は、初回治験薬投与時刻±1 時間を実施する。

2) プレゾニドロン（PSL）

PSL は以下の用法・用量で経口投与又は静脈内投与（経口投与不可な場合）とする。なお、Day29 以降の漸減中の PSL については、投与の分割の有無や回数は規定しない。

- ・ Day 1～28 に 1 日量 60 mg/m²（最大 80 mg/日）を原則 3 回に分割投与。
- ・ Day 29、30 に 1 日量 30 mg/m²（最大 45 mg/日）を投与。
- ・ Day 31、32 に 1 日量 10 mg/m²（最大 15 mg/日）を投与。
- ・ Day 33、34、35 に 1 日量 5 mg/m²（最大 7.5 mg/日）を投与。

① 用量計算と処方

「8.2 体表面積の確認」で算出された体表面積（小数点以下第 2 位まで）に上記体表面積当たりの 1 日量を掛けて得られる値の小数点以下第 1 位を四捨五入した整数値を 1 日投与量とし、3 回に分けて投与する。ただし、1 日最大投与量は 80 mg までとし、計算値が 80 mg を超える場合の実際の投与量は 1 日 80 mg とする。細粒の場合は、これを三分包して処方し、経口投与する。錠剤を用いる場合は、1 回 2.5 mg 単位（半錠）を最小単位として、計算値にもっとも近い値を採用する。経口投与が困難である場合は、同量の注射薬を静脈内投与する。

② 投与タイミング

経口投与タイミングは食前食後を問わない。投与間隔も規定しない。

③ 嘔吐時の再投与

経口投与後 5 分以内に嘔吐した場合には、同量の再投与を行うが、投与後 5 分を超えてからの嘔吐及び再投与後の嘔吐の場合には、再度の投与は行わない。嘔吐の有無（有の場合は、投与後の時間）は、症例報告書に記載する。

3) ビンクリスチン硫酸塩 (VCR)

Day 1、8、15、22 に 1.5 mg/m^2 (最大 1 回量 2 mg) 1 回静脈内投与する。

① 用量計算と調製

「8.2 体表面積の確認」の計算式により算出された体表面積(小数点以下第 2 位まで)に 1.5 を掛けて得られる値の小数点以下第 3 位を四捨五入した値を 1 回投与量とする。ただし、1 回最大投与量は 2 mg までとし、計算値が 2 mg を超える場合は実際の投与量は 2 mg とする。調製は添付文書に従って行う。

② 投与方法

確保された静脈ラインの側管から緩徐に静脈内投与を行う。

4) ダウノルビシン塩酸塩 (DNR)

Day 3、4、24、25 に 25 mg/m^2 を 1 時間±15 分かけて静脈内投与する。

① 用量計算と調製

「8.2 体表面積の確認」の計算式により算出された体表面積(小数点以下第 2 位まで)に 25 を掛けて得られる値の小数点以下第 2 位を四捨五入した値を 1 日投与量とする。調製は添付文書に従って行う。

② 投与方法

①で調製した溶液を 5%ブドウ糖液又は生理食塩水のボトルに混和し、1 時間±15 分かけて静脈内投与する。

5) L-アスパラギナーゼ (L-ASP)

Day 8、10、12、15、17、19、22、24、26 に 6000 単位/ m^2 を筋肉内注射する。

① 用量計算と調製

8.1 の計算式により算出された体表面積(小数点以下第 2 位まで)に 6000 を掛けて得られる値の 1000 単位未満を四捨五入した値を 1 回投与量とする。L-アスパラギナーゼ 1 バイアル=5000 KU を 1mL の 5%ブドウ糖で溶解し、用量を調製する。

② 投与方法

筋肉内注射を行う。筋肉内注射が困難である場合には、1 時間±15 分での静脈内投与を許容する。

過敏症を発生することがよく知られているため、投与後は十分な観察を行う。

6) シクロホスファミド水和物 (CPA)

Day 2 に 1000 mg/m^2 を 2 時間±15 分かけて静脈内投与する。

① 用量計算と調製

「8.2 体表面積の確認」の計算式により算出された体表面積(小数点以下第 2 位

まで)に1000を掛けて得られる値の100未満を四捨五入した値を1回投与量とする。調製は添付文書に従って行う。

② 投与方法

確保された静脈ラインの側管から①で調製した溶液を5%ブドウ糖液又は生理食塩水のボトルに混和し、2時間±15分で静脈内投与する。

十分な尿量を確保し、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のための処置を行う。

7) TIT : 3 剤髄注

Day 15 にメトトレキサート (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) を以下の用量で髄腔内投与する。なお、以下に示す年齢は、投与時年齢を用いる。

MTX; 1歳 8mg、2歳 10mg、3歳以上 12mg

Ara-C; 1歳 15mg、2歳 20mg、3歳以上 25mg

HDC; 1歳 15mg、2歳 20mg、3歳以上 25mg

調製方法 : MTX は、注射用蒸留水で溶解し、2.5 mg/mL とする。Ara-C は、必要量をシリンジにとる。HDC は各薬剤の添付文書通りに溶解する。調製した MTX、Ara-C、HDC を1本の注射器にまとめて髄腔内投与する。

8.4 試験治療実施時の注意事項

- 1) 治験薬、L-ASP 及び TIT 以外の試験治療薬はそれぞれの薬剤の添付文書に記載の調製方法及び取扱いに準じ、各実施医療機関の手順に従って投与することとする。
- 2) 投与タイミング : 同日に他の併用薬剤がある時の投与タイミングは、各実施医療機関の方法に従うこととし、各薬剤の投与順序、投与時間間隔については規定しない。

8.5 併用薬剤等

8.5.1 併用薬・療法

併用薬・療法とは、治験薬に加えて投与されるすべての薬剤のことである。ただし、維持輸液やヘパロックは併用薬とはしない。

併用薬・療法の確認期間は試験治療期間 (PSL 単剤投与期及び多剤併用投与期) とする。

8.5.2 併用禁止薬・療法

- 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。
 - ① 抗悪性腫瘍薬
 - ② 全身麻酔を必要とする手術
 - ③ 放射線療法

- 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
 - ⑤ G-CSF の予防的投与
- 2) 本試験登録後から、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。
- ① 他の試験薬
 - ② 試験治療以外の抗悪性腫瘍薬
 - ③ 試験中の医療機器
- 3) 本試験登録後から、試験終了、試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。
- ① 他の ALL 治療

8.5.3 併用可能薬・療法

腫瘍崩壊症候群予防、感染予防、制吐剤投与等、ALL 治療の支持療法は併用可とする。好中球減少時、感染症合併時に限り、G-CSF の投与は可とする。

8.5.4 併用注意薬・療法

本試験登録後から、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。

- 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
- 2) CYP3A4 を阻害する薬剤（アゾール系抗真菌薬等）
- 3) CYP3A4 を誘導する薬剤（抗けいれん剤等）

【設定根拠】

- 1) 患者の安全性を確保するため。
- 2) CYP3A4 に対する阻害作用により試験薬の代謝が阻害され、副作用が出やすくなる可能性があるため。
- 3) CYP3A4 に対する誘導作用により試験薬の代謝が促進され、効果が減弱される可能性があるため。

8.6 試験治療の定義、試験治療完了、治療完了の定義

PSL 単剤投与及び試験薬投与を含む多剤併用投与を試験治療と定義する。

試験治療において規定されたすべての薬剤投与が終了した時点を試験治療完了とし、その最終薬剤投与日を試験治療完了日とする。

なお、試験治療終了後に実施する後観察期の観察が終了した時点を試験完了とする。

8.7 試験薬及び試験治療の変更、休止及び再開の基準

試験薬及び試験治療薬の変更、休止及び再開は、それぞれ以下の通りに定める。

8.7.1 試験薬（ボルテゾミブ）の変更、休止及び再開の基準

Day1、Day4 の試験薬の変更は認めない。ただし、Day8、Day11 においては、有害事象等の理由により、一時休止が必要と判断された場合は、1 日以内 (Day9、12 まで) であれば、投与延期ができる。なお、Day8、Day11 の試験薬の投与を Day9、Day12 に試験薬の投与を延期した場合は、投与再開日にも Day8 及び Day11 に規定された検査を実施する。

8.7.2 試験治療薬の変更、休止及び再開の基準

1) プレドニゾロン (PSL)

Day P1～P3 の PSL 投与にて芽球の増加を認める場合は、Day P4 以降の PSL 単剤投与を中止し、多剤併用投与期に移行する。また、白血球数が多く、腫瘍崩壊症候群の発症が懸念される場合は、Day P1～P3 に限り、PSL 投与量の減量を許容する。Day P4 以降は規定された PSL 投与量にする。

上記以外の PSL の変更は認めない。

2) ビンクリスチン硫酸塩 (VCR)

Day1、Day8 の VCR の変更は認めない。ただし、Day15、Day22 においては、有害事象等の理由により、一時休止が必要と判断された場合は、1 日以内 (Day16、23 まで) であれば、投与延期ができる。

3) ダウノルビシン塩酸塩 (DNR)

Day24 の時点で好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満である場合は、好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以上となるまで、DNR 投与を延期する。Day 29 までに好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以上とならない場合は、Day24、25 分の DNR 投与は中止とする。また、Day24、25 時点で感染症等の有害事象の理由により、DNR の投与が開始できない場合は、一時休止することができる。有害事象の改善により、5 日以内 (Day29、30 まで) に投与再開が可能と判断した場合は DNR 投与を再開する。5 日以内に投与再開できない場合は、Day24、25 分の DNR は投与中止とする。

なお、Day24、25 以外の DNR の変更は認めない。

4) L-アスパラギナーゼ (L-ASP)

L-アスパラギナーゼによる Grade3 以上の過敏症等の免疫系障害 (有害事象) が発生した場合は、L-アスパラギナーゼの投与を中止する。なお、L-アスパラギナーゼ中止後の再投与は行わない。

- 5) シクロホスファミド (CPA)
CPA の変更は認めない。
- 6) TIT (3 剤髄注 : MTX、Ara-C、HDC)
Day P1 における TIT の変更は認めない。Day15 の TIT においては、有害事象等の理由により、一時休止が必要と判断された場合は、1 日以内 (Day16 まで) であれば、投与延期ができる。

8.8 治験薬・試験治療の中止基準

8.8.1 治験薬投与の中止基準

以下のいずれかに該当した場合、治験責任医師/分担医師は速やかにその旨を被験者に通知し、直ちに治験薬投与を中止する。また、治験薬投与の中止を判断したら、速やかに「10.18 治験薬投与中止時」に規定している検査等を行う。

- ① DLT を発現した場合
- ② Grade3 以上の神経系障害
- ③ Grade4 以上の呼吸器、胸郭、及び縦隔障害
- ④ 治験薬に対する Grade3 以上の免疫系障害
- ⑤ その他、治験責任医師/分担医師が治験薬の投与継続困難と判断した場合

8.8.2 試験治療の中止基準

以下のいずれかに該当した場合、治験責任医師/分担医師は速やかにその旨を被験者に通知し、直ちに試験治療を中止する。また、試験治療の中止を判断したら、速やかに「10.19 試験治療中止時」に規定している検査等を行う。

- ① 試験治療中に Grade4 に相当する重篤な有害事象が発生した場合。ただし、Grade4 に該当する重篤な有害事象とは **nearest match** の原則に従って判断した上で「生命を脅かす、あるいは緊急処置を要する」、に該当する場合とし、単なる検査値異常はこれに含めない。
- ② L-アスパラギナーゼによる grade 3 以上の膵炎
- ③ その他、治験責任医師/分担医師が試験治療中止が必要と判断した場合

8.9 被験者毎の治験の中止基準

治験期間中に以下のいずれかの事象が発生した場合には、治験責任医師/分担医師は可能であれば、「10.20 治験中止時」に規定している検査等を行い、治験を中止する。

- ① PSL 単剤投与期の Day P1 に実施した髄液検査所見にて、中枢神経系再発が認められた場合。なお、中枢神経系再発の定義は、「5.2.2 中枢神経系再発」に示す。
- ② 登録後に選択基準を満たしていなかった、もしくは除外基準に抵触していたことが判明した場合
- ③ 被験者及び/又は代諾者から同意撤回あるいは中止の申し出があった場合

- ④ 治験期間中に被験者が死亡した場合
- ⑤ 女性被験者の妊娠が疑われた場合
- ⑥ 治験実施計画書からの重大な逸脱
- 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

8.10 BZM-ALL-1 治験の中止基準

治験期間中に以下のいずれかの事象が発生した場合には、治験調整医師は被験者の登録を一時中止し、効果安全性評価委員会の判断をあおぐ。効果安全性評価委員会により、治験の中止が必要と判断された場合、治験全体を中止する。継続可能と判断されれば、被験者の登録を再開する。

- 1) 原疾患（ALL）の増悪以外の理由による 2 例以上の死亡
- 2) 2 例以上の試験治療中止
- 3) その他、治験責任医師又は治験調整医師が治験継続に問題があると判断した場合

8.11 試験治療完了の定義基準

Day35 まで試験治療を継続した場合。

（過敏症による L-アスパラギナーゼの中止、好中球未回復及び感染症による Day24,25 予定分の DNR 投与中止を含む。）

9. 有害事象の評価・報告

9.1 有害事象及び副作用の定義

9.1.1 有害事象及び副作用

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）、症状又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。

試験治療開始前より発現している症状や疾病及びスクリーニング時に認められた事象は合併症とし、有害事象としない。ただし、試験治療期間に合併症の Grade が、治験薬投与後に 1 段階以上悪化した時（一度軽快・消失して Grade が少なくなっていた場合は最小の時を規準にする）は有害事象が発生したものと扱い、悪化が確認された日をその有害事象の発現日とする。ただし、臨床検査値、バイタルサインについては、治験責任医師/分担医師が臨床的に有意でない（生理的変動である）と判定した場合は、有害事象と評価しない。また、ALL の増悪は有害事象とはしない。

「重篤な有害事象」の定義に合致する場合には、「重篤な有害事象」として報告するとともに、症例報告書に必要事項を記載する。

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない場合を副作用として取り扱う。因果関係が不明である場合も、副作用に含む。

本治験では、有害事象及び副作用の評価は、CTCAE (Common Terminology Criteria for

Adverse Events) ver4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0) を用いて、有害事象の項目を挙げ、Grade 判定する。

9.1.2 有害事象の観察期間

有害事象の観察期間は、試験治療開始から Day28 までとする。ただし、Day28 より前に試験治療を中止した場合には、試験治療中止時までとする。治験責任医師/分担医師は、観察期間終了後に、治験薬に関連している可能性があると思われる重篤な有害事象の情報入手した場合には、最長、後観察期の観察が終了する時点まで観察期間を延長する。

9.1.3 有害事象の追跡調査

「9.1.2 有害事象の観察期間」に発現した有害事象は、被験者の治験期間終了まで追跡調査を実施する。なお、治験責任医師/分担医師は、追跡調査期間の延長が必要と判断した場合は、追跡調査期間を延長することができる。ただし、原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状が慢性化している場合や、転院その他の理由により継続的な観察が困難な場合は、この限りでない。

9.1.4 有害事象の重篤度

有害事象の重篤度は、以下のいずれかとする

1. 非重篤
2. 重篤

9.1.5 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象 (SAE : Serious Adverse Event) とは、「9.1.1 有害事象及び副作用」で規定した有害事象のうち、以下に該当するものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1. ～5. に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病又は異常

9.1.6 因果関係の区分

治験薬との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する。

治験薬との因果関係の区分

関連有：

- ① 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、被験者の状態や治験薬

以外の要因（原疾患、合併症、併用薬等）によると判断することが妥当ではなく、
治験薬との関連性を否定できない場合

- ② 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、治験薬又は類似化合物
で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合

関連無：

有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関がない場合、又は有害事象発現が患
者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬等）によると判断することが
妥当であり、治験薬との関連性を否定できるか関連性がありそうにない場合

治験薬との因果関係の判定に際しては、被験者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、
時間的関係を勘案して判断する。因果関係の判定は、治験責任医師/分担医師が行う。

9.1.7 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。

1. 回復：有害事象が消失し、被験者が発現前の状態に回復した
2. 軽快：有害事象がほぼ消失し、被験者が有害事象発現前に近い状態に戻った
3. 未回復：有害事象が消失せず、被験者が有害事象発現時と同様の状態にある（不変）
4. 回復したが後遺症あり：有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある
5. 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
6. 不明：情報がなく、転帰が不明

9.2 有害事象の評価

「9.1.2 有害事象の観察期間」で定めた期間に発生した有害事象は、治験薬との因果関
係の有無に関わりなくすべて観察対象とする。

9.3 予期される有害事象

治験薬の予期される有害事象は以下のとおりである。

（「ベルケイド注射用 3mg」の添付文書も参照のこと。）

9.3.1 治験薬から予測される有害事象

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)
¹⁸⁾において、本薬 1.3mg/m² 単独投与により、以下の有害事象が認められた。1 例に Grade1
の戦慄/悪寒、痒症及び低カルシウム血症、Grade2 の疲労、低カルシウム血症、骨痛及び
低アルブミン血症、Grade3 の悪心、嘔吐、菌血症及び肺炎が発現した。他の 1 例におい
て、Grade2 及び Grade3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニン・ア
ミノトランスフェラーゼの上昇、Grade2 の体重減少及び疲労、Grade3 の悪心、嘔吐及び
食欲不振、血小板減少を伴う消化管出血が発現した。

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) の第 I 相部分¹⁹⁾において、多剤併用化学療法に本薬 1.0 又は 1.3mg/m²を 10 例に併用投与した時の Grade3 以上の有害事象は、以下の表の通りであった。

有害事象	Grade3	Grade4	Grade5
ヘモグロビン	6	1	
好中球減少		7	
リンパ球減少		1	
白血球減少	1	8	
血小板減少		8	
発熱性好中球減少	4		
移植部位感染	1		
好中球減少を伴う感染	3		1
発熱	1		
高血糖	3		
低アルブミン血症	1		
低カルシウム血症		1	
低カリウム血症	2	1	
低ナトリウム血症	5		
低リン血症	1	1	
錯乱及び筋炎	1		
意識消失	1		
脳虚血	1		
筋肉痛	1		
失神	1		
ALT	3		
AST	1		
リバーゼ	1		
PT、PTT	3		
QT 間隔延長	1		
腹痛	1		
盲腸炎	1		

海外第 I / II 相医師主導試験 (TACL T2005-003 試験)²⁰⁾の第 II 相部分において、多剤併用化学療法に本薬 1.3mg/m²を 22 例に併用投与した時の Grade3 以上の有害事象は、以下の表の通りであった。

区分		Grade3	Grade4	Grade5
Hematologic		14	21	
Cardiac	Hypertension/hypotension	3	1	
Coagulation	Hypofibrinogenemia, coagulopathy, thrombosis, lower gastrointestinal hemorrhage	5		
Gastrointestinal	Anorexia, dehydration, diarrhea	4		
Pyrexia		1		
Infection		4	5	3
Metabolic	ALT, AST, γ -GTP, bilirubin	6	3	
	Amylase, lipase	1	1	
	Hypercalcemia, hypocalcemia	7		
	Hypophosphatemia	3		
	Hyperglycemia, hypoglycemia	6	1	
	Hyperkalemia, hypokalemia	4	4	
	Hypernatremia		1	
	Hyponatremia	8		
	Hypoalbuminemia	5		
Neurologic	Cerebral ischemia, encephalopathy	1		1
	Peripheral neuropathy: motor and sensory	2		
Pain	Abdominal, extremity, external ear	3		
Respiratory	Cough, hiccups, hypoxia, pleural effusion, pneumonitis	3	2	

9.3.2 他の治療薬から予想される有害事象

- 1) 造血障害：高度の白血球及び好中球減少、輸血を必要とする貧血及び血小板減少はほとんどの症例で見られる。
- 2) 感染症：50%以上の症例に何らかの感染（敗血症、深部膿瘍、肺炎等を含む）を合併する。
- 3) 心血管系：利尿剤が必要であった心不全が報告されている。
- 4) 呼吸器系：低酸素血症の報告がある。

- 5) 凝固系：ほとんどの症例で L-アスパラギナーゼの副作用である凝固系の異常、特に fibrinogen、AT-III の低下が報告されている。
- 6) 皮膚：脱毛は必発。
- 7) 消化器系：悪心、嘔吐は必発。下痢、口内炎、また、ビンクリスチンによる Grade3 以上の便秘、麻痺性イレウスが認められることがある。
- 8) 肝障害：AST/ALT が正常値の 5 倍以上の Grade3 以上の肝障害が約 40%に、また Grade 3 以上のビリルビン上昇が 25%、Grade4 も約 5%に報告されている。
- 9) 神経系：痙攣、脳梗塞、運動性知覚性神経障害が報告されている。ビンクリスチンによると思われる末梢神経障害が 2.4%報告されている。
- 10) 内分泌・代謝系：L-アスパラギナーゼ及びプレドニゾロンによる膵炎、アミラーゼ上昇、高血糖、糖尿病、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症の合併がよく知られている。
SIADH の発症も時に報告される。
- 11) アレルギー反応：L-アスパラギナーゼに対する過敏症が一定頻度で見られる。
- 12) 腫瘍崩壊症候群 (TLS)：複数例報告されている。
- 13) 腎障害：複数例報告されている。
- 14) その他：各薬剤の添付文書内に記載されている有害事象

9.4 重篤な有害事象の緊急報告と対応

治験責任医師/分担医師は、有害事象を認めた場合、被験者のリスクを最低限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行う。同時に「9.1.5 重篤な有害事象の定義」に該当すると判断した場合には速やかに実施医療機関の長に口頭又は文書（「重篤な有害事象報告」）を用いて報告する。ただし、口頭での報告の場合には速やかに報告書を作成し、実施医療機関の長、治験調整医師並びに治験薬提供者に報告する。また、薬事法施行規則第 273 条に基づき、厚生労働大臣への報告の必要性を判断する。

治験責任医師/分担医師は、治験の継続等について治験審査委員会の意見に基づき、実施医療機関の長の指示を受ける。また、発現した有害事象については、可能な限り追跡調査を行い、必要な場合には、追加報告書を初回報告と同様に治験調整医師並びに治験薬提供者に報告する。

治験調整医師は、他の実施医療機関の治験責任医師に伝達する。また、効果安全性評価委員会に対し、重篤な有害事象の報告を行うとともに、本治験の継続、変更又は中止について諮問できる。

9.5 妊娠・妊産婦及び出産の情報入手時の対応

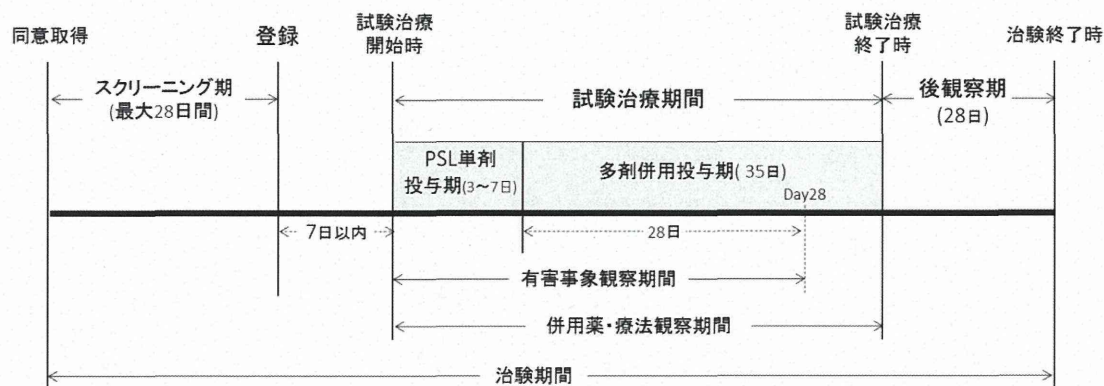
治験薬投与期間中に被験者の妊娠が判明した場合、治験責任医師/分担医師は治験を速やかに中止し、任意の妊娠報告書を用いて、重篤な有害事象の報告手順に従って報告する。

10. 観察・検査・報告項目とスケジュール

10.1 治験期間

各被験者の「治験期間」は、同意取得から後観察期終了までの期間とする。

このうち、試験治療開始から試験治療終了までを「試験治療期間 (PSL 単剤投与期及び多剤併用投与期)」とし、試験治療終了から 28 日までを「後観察期」とする。



10.2 スクリーニング期 (登録前 28 日以内)

治験責任医師/分担医師は、スクリーニング期に以下の検査・観察・調査を実施する。ただし、7) 8) 9) 10) 13) 14) 17) は、登録前 14 日以内実施する。

被験者登録前までに「6 適格基準」に規定された適格基準をすべて満たすことを確認の上、「7 登録・割付」に従い被験者を本治験に登録する。

- 1) 同意取得
- 2) 選択/除外基準による適格性の判定
- 3) 被験者背景 (年齢、性別、既往歴、合併症、前治療歴を含む)
- 4) 身長、体重
- 5) 血圧、脈拍数、体温、SpO₂
- 6) 診察 :
 - PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等
- 7) 12 誘導心電図 : 登録前 14 日以内
- 8) 血液学的検査 : 登録前 14 日以内
 - 赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球分画 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、網状赤血球数
- 9) 血液生化学的検査 : 登録前 14 日以内
 - ナトリウム、カリウム、クロール、アルブミン、カルシウム、リン、血糖、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) HbA1c、総コレステロール、トリグリセリド、甲状腺刺激