

- ホルモン (TSH)、遊離トリヨードサイロニン (fT3)、遊離サイロキシシン (fT4)
- 10) 血液凝固系検査：登録前 14 日以内  
国際標準比 (INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
  - 11) ウイルス検査  
HIV 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体
  - 12) 真菌感染検査  
 $\beta$ -D グルカン、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原
  - 13) 呼吸機能関連検査：登録前 14 日以内  
KL-6、SP-D、SP-A
  - 14) 尿検査：登録前 14 日以内  
pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン
  - 15) 肺機能検査：スパイログラム (可能な限り)
  - 16) 胸部 CT (単純)
  - 17) 妊娠反応検査 (血清又は尿、妊娠可能な被験者のみ)：登録前 14 日以内
  - 18) 骨髄穿刺

### 10.3 PSL 単剤投与期 1 日 (Day P1)

登録後、7 日以内に試験治療における PSL 単剤投与期のプレドニゾロンの初回投与を開始すること。試験治療期間中は、入院する。

治験責任医師/分担医師は、PSL 単剤投与期 1 日 (Day P1) の試験治療開始前 (プレドニゾロン投与開始) までに以下の項目を実施する。なお、6) 髄液検査は TIT 施行時に実施し、細胞数、芽球数を確認し、CNS status (「5.2.2 中枢神経系再発」に記載) の判定を行う。

- 1) 血圧、脈拍数、体温、SpO<sub>2</sub>
- 2) 体重
- 3) 診察：  
PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等
- 4) 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、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
- 5) 血液生化学的検査：  
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)
- 6) 髄液検査：TIT 施行時に実施
- 7) 併用薬・併用療法
- 8) 有害事象

#### 10.4 PSL 単剤投与期 3 日 (Day P3)

治験責任医師/分担医師は、PSL 単剤投与期 3 日 (Day P3) に以下の項目を実施する。

##### 1) 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、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

##### 2) 併用薬・併用療法

##### 3) 有害事象

#### 10.5 多剤併用投与期 1 日 (Day1)：治験薬投与開始日

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 1 日 (Day1) の治験薬投与開始前までに以下の項目を実施する。ただし、4) 12 誘導心電図は、治験薬投与終了後 1 時間 (+20 分) に実施する。9) 薬物動態の採血ポイントは「11.1 薬物動態」を参照する。

##### 1) 血圧、脈拍数、体温、SpO<sub>2</sub>

##### 2) 体重

##### 3) 診察：

PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等

##### 4) 12 誘導心電図：治験薬投与終了後 1 時間 (+20 分)

##### 5) 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、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

##### 6) 血液生化学的検査：

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)

##### 7) 血液凝固系検査：

国際標準比 (INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

##### 8) 尿検査：

pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン

##### 9) 薬物動態

##### 10) 併用薬・併用療法

##### 11) 有害事象

##### 12) 治験薬投与状況

#### 10.6 多剤併用投与期 2 日 (Day2) 及び 3 日 (Day3)

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 2 日 (Day2) 及び多剤併用投与期 3 日 (Day3) に以下の項目を実施する。1) 薬物動態の採血ポイントは「11.1 薬物動態」を参照する。

- 1) 薬物動態
- 2) 併用薬・併用療法
- 3) 有害事象

#### 10.7 多剤併用投与期 4 日 (Day4)

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 4 日 (Day4) に以下の項目を実施する。8) 薬物動態の採血ポイントは「11.1 薬物動態」を参照する。

- 1) 血圧、脈拍数、体温、SpO<sub>2</sub>
- 2) 体重
- 3) 診察：  
PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等
- 4) 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、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
- 5) 血液生化学的検査：  
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)
- 6) 血液凝固系検査：  
国際標準比 (INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
- 7) 尿検査：  
pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン
- 8) 薬物動態
- 9) 併用薬・併用療法
- 10) 有害事象
- 11) 治験薬投与状況

#### 10.8 多剤併用投与期 5 日 (Day5)、6 日 (Day6)、7 日 (Day7)

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 5 日 (Day5)、多剤併用投与期 6 日 (Day6)、多剤併用投与期 7 日 (Day7) に以下の項目を実施する。1) 薬物動態の採血ポイントは「11.1 薬物動態」を参照する。

- 1) 薬物動態
- 2) 併用薬・併用療法
- 3) 有害事象

#### 10.9 多剤併用投与期 8 日 (Day8)

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 8 日 (Day8) に以下の項目を実施する。

- 1) 血圧、脈拍数、体温、SpO<sub>2</sub>
- 2) 体重
- 3) 診察：
  - PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等
- 4) 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、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
- 5) 血液生化学的検査：
  - 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）
- 6) 血液凝固系検査：
  - 国際標準比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）
- 7) 尿検査：
  - pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン
- 8) 併用薬・併用療法
- 9) 有害事象
- 10) 治験薬投与状況

#### 10.10 多剤併用投与期 11 日（Day11）

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 11 日（Day11）に以下の項目を実施する。ただし、4) 12 誘導心電図は、治験薬投与終了後 1 時間（+20 分）に実施する。なお、Day11 の治験薬の投与が一時休止、再開の予定がある場合は、Day11 の 4) 12 誘導心電図は実施しない。

- 1) 血圧、脈拍数、体温、SpO<sub>2</sub>
- 2) 体重
- 3) 診察：
  - PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等
- 4) 12 誘導心電図：治験薬投与終了後 1 時間（+20 分）に実施
- 5) 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、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
- 6) 血液生化学的検査：
  - 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）
- 7) 血液凝固系検査：

国際標準比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

8) 呼吸機能関連検査：

KL-6、SP-D、SP-A

9) 尿検査：

pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン

10) 併用薬・併用療法

11) 有害事象

12) 治験薬投与状況

#### 10.11 多剤併用投与期 15～21 日（Day15～21）

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 15 日～21 日（Day15～21）までの間は以下の項目を少なくとも 1 回実施する。なお、9) 骨髄穿刺は多剤併用投与期 15 日（±1 日）に実施する。また、Day15 の骨髄穿刺以降に WBC が  $1000/\text{mm}^3$  を超えた場合は、治験責任医師/分担医師は必要に応じて骨髄穿刺を実施し、寛解判定のための骨髄評価を実施する。ただし、既に寛解を確認済みの被験者においては実施不要とする。

1) 血圧、脈拍数、体温、SpO<sub>2</sub>

2) 体重

3) 診察：

PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等

4) 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、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

5) 血液生化学的検査：

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）

6) 血液凝固系検査：

国際標準比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

7) 呼吸機能関連検査：

KL-6、SP-D、SP-A

8) 尿検査：

pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン

9) 骨髄穿刺：多剤併用投与期 15 日（±1 日）に実施又は WBC が  $1000/\text{mm}^3$  を超えた場合のみ実施

10) 併用薬・併用療法

11) 有害事象

### 10.12 多剤併用投与期 24 日 (Day24)

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 24 日 (Day24) の試験治療 (DNR 投与前) までに以下の項目を実施し、「8.7.2 試験治療薬の変更、休止及び再開の基準」に従い、DNR を投与する。なお、Day22 又は Day23 に好中球数の検査を実施し、既に好中球数  $500/\text{mm}^3$  以上であることを確認済みの場合は実施不要である。

- 1) 好中球数

### 10.13 多剤併用投与期 22 日～28 日 (Day22～28)

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 22 日～28 日 (Day22～28) までの間は以下の項目を少なくとも 1 回実施する。なお、この間に WBC が  $1000/\text{mm}^3$  を超えた場合は、治験責任医師/分担医師は必要に応じて骨髄穿刺を実施し、寛解判定のための骨髄評価を実施する。ただし、既に寛解を確認済みの被験者においては実施不要とする。

- 1) 血圧、脈拍数、体温、 $\text{SpO}_2$
- 2) 体重
- 3) 診察：
  - PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等
- 4) 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、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
- 5) 血液生化学的検査：
  - 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)
- 6) 血液凝固系検査：
  - 国際標準比 (INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
- 7) 尿検査：
  - pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン
- 8) 骨髄穿刺：WBC が  $1000/\text{mm}^3$  を超えた場合のみ実施
- 9) 併用薬・併用療法
- 10) 有害事象

### 10.14 多剤併用投与期 29 日～34 日 (Day29～34)

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 29 日～34 日 (Day29～34) までの間は以下の項目を少なくとも 1 回実施する。なお、この間に WBC が  $1000/\text{mm}^3$  を超えた場合は、治験責任医師/分担医師は必要に応じて骨髄穿刺を実施し、寛解判定のための骨髄評価を実施する。ただし、既に寛解を確認済みの被験者においては実施不要とする。

- 1) 血圧、脈拍数、体温、 $\text{SpO}_2$

- 2) 体重
- 3) 診察 :  
PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等
- 4) 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、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
- 5) 血液生化学的検査 :  
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)
- 6) 血液凝固系検査 :  
国際標準比 (INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
- 7) 尿検査 :  
pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン
- 8) 骨髄穿刺 : WBC が  $1000/\text{mm}^3$  を超えた場合のみ実施
- 9) 併用薬・併用療法

#### 10.15 多剤併用投与期 35 日 (Day35)

治験責任医師/分担医師は、多剤併用投与期 35 日 (Day35) に以下の項目を実施する。なお、この間に WBC が  $1000/\text{mm}^3$  を超えた場合は、治験責任医師/分担医師は必要に応じて骨髄穿刺を実施し、寛解判定のための骨髄評価を実施する。ただし、既に寛解を確認済みの被験者においては実施不要とする。

- 1) 血圧、脈拍数、体温、SpO<sub>2</sub>
- 2) 体重
- 3) 診察 :  
PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等
- 4) 12 誘導心電図
- 5) 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、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
- 6) 血液生化学的検査 :  
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)
- 7) 血液凝固系検査 :  
国際標準比 (INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
- 8) 呼吸機能関連検査 :

KL-6、SP-D、SP-A

9) 尿検査：

pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン

10) 骨髓穿刺：WBC が  $1000/\text{mm}^3$  を超えた場合のみ実施

11) 併用薬・併用療法

#### 10.16 試験治療終了又は試験治療中止から 7 日後（±1）

治験責任医師/分担医師は、試験治療終了又は試験治療中止から 7 日後（±1 日）に骨髓穿刺を実施し、寛解の有無を判定する。骨髓内に芽球がなく、造血回復もない場合は、さらに試験治療終了又は試験治療中止から 14 日後（±1 日）に再検査を行う。2 回目の検査でも寛解判定が不能の場合はさらに試験治療終了又は試験治療中止から 21 日後（±1 日）に再度検査を行う。なお、本観察日以前に WBC が  $1000/\text{mm}^3$  超えた時点で骨髓評価を実施し既に寛解を確認済みの被験者においては実施不要とする。

1) 骨髓穿刺

#### 10.17 試験治療終了又は試験治療中止から 28 日後（±7）

治験責任医師/分担医師は、治験薬投与を受けた被験者には、試験治療終了又は試験治療中止から 28 日後（±7 日）に以下の項目を実施する。

1) 血圧、脈拍数、体温、SpO<sub>2</sub>

2) 体重

3) 診察：

PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等

4) 12 誘導心電図

5) 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、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

6) 血液生化学的検査：

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）

7) 血液凝固系検査：

国際標準比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

8) 呼吸機能関連検査：

KL-6、SP-D、SP-A

9) 尿検査：

pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン



### 10.18 治験薬投与中止時

治験責任医師/分担医師は、「8.8.1 治験薬投与の中止基準」に該当した場合は、速やかに以下の検査を実施する。

- 1) 12誘導心電図

### 10.19 試験治療中止時

治験責任医師/分担医師は、試験治療期間中に「8.8.2 試験治療の中止基準」に該当した場合には、以下の検査等を行い、試験治療を中止する。

- 1) 血圧、脈拍数、体温、SpO<sub>2</sub>

- 2) 体重

- 3) 診察：

PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等

- 4) 12誘導心電図

- 5) 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、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

- 6) 血液生化学的検査：

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）

- 7) 血液凝固系検査：

国際標準比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

- 8) 呼吸機能関連検査：

KL-6、SP-D、SP-A

- 9) 尿検査：

pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン

- 10) 有害事象

- 11) 併用薬・併用療法

### 10.20 治験中止時

治験責任医師/分担医師は、試験治療期間中又は後観察期に治験を中止する場合は、以下の項目を可能な限り実施する。

- 1) 血圧、脈拍数、体温、SpO<sub>2</sub>

- 2) 体重

- 3) 診察：

PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等

- 4) 12誘導心電図

- 
- 5) 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、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
- 6) 血液生化学的検査：  
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）
- 7) 血液凝固系検査：  
国際標準比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）
- 8) 呼吸機能関連検査：  
KL-6、SP-D、SP-A
- 9) 尿検査：  
pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン



- 1) 登録前 14 日以内に実施する。
- 2) 妊娠可能な女性のみ実施する。
- 3) 登録後 7 日以内に試験治療の PSL 単剤投与期を開始する。
- 4) PSL 単剤投与開始日 (Day P1) の試験治療開始前 (プレドニゾン投与開始) までに実施する。
- 5) DayP1 の TIT 施行時に実施する。
- 6) 治験薬投与開始前までに実施する。
- 7) Day8 に規定された治療薬を Day9 に投与する場合は実施する。
- 8) Day1 と Day11 の治験薬投与終了後 1 時間 (+20 分) に実施する。
- 9) 治験薬投与を Day12 に延期する場合は、不要とする。
- 10) Day11 に規定された治験薬を Day12 に投与する場合は実施する。
- 11) Day15 (±1 日) に実施する。
- 12) 試験治療 (DNR 投与前) までに実施する。
- 13) WBC が  $1000/\text{mm}^3$  を超えた場合は、治験責任医師/分担医師は必要に応じて骨髄穿刺を実施し、寛解判定のための骨髄評価を実施する。ただし、既に寛解を確認済みの被験者においては実施不要とする。
- 14) 試験治療終了または試験治療中止から 7 日後 (±1 日) に実施する。骨髄内に芽球がなく、造血回復もない場合は、さらに 14 日後 (±1 日) に再検査を行う。2 回目の検査でも寛解判定が不能の場合はさらに 21 日後 (±1 日) に再度検査を行う。
- 15) 治験薬投与の中止を判断したら速やかに実施する。

## 11. 特殊検査

### 11.1 薬物動態

#### 1) 採血及び検体の処理方法

- ① 規定された採血ポイントにおいて、3 mL の血液を採取する。なお、採取ルートは留置ルートからの逆流血で構わないが、治験薬投与ルートとは別のルートとする。
- ② 採取した血液は採血管へ注入後、ゆっくり 5～6 回、転倒混和したのち、ただちに氷冷する。以後の手順において、サンプルは凍結まで常に氷冷あるいは冷却遠心機内での冷却状態を保つ。
- ③ 冷却遠心機を用いて、4℃、1,000g（およそ 3,000rpm）にて 10 分間遠心、血漿を分離する。遠心後は直ちに再び氷冷する。
- ④ 分離された血漿 1mL を滅菌ポリエチレン・ピペットを用いて、保存用チューブへ移す。また、残りの血漿はバックアップ用検体として 2 本目の保存用チューブへ移す。

直ちに-70℃以下の冷凍庫にて 2 本の保存用チューブの血漿を凍結保存する。血液採取から血漿凍結までの時間は、2 時間以内とする。

必要量（血漿）	検査用：1mL    バックアップ用：残りの血漿
必要採血量（全血）	3mL
採血用スピッツ	EDTA 3K の採血管（分離剤を含まない）
保存用チューブ	NUNC Cryotube catalog#：368632    1.8mL
検体保存条件	-70℃以下
ラベルの記載事項	被験者識別コード、検体番号

#### 2) 採血ポイント

検体番号、採血ポイント、採血の許容範囲は次のとおりである。なお、採血の許容範囲を超えた場合でも、採血ポイントに近い時間で採血を実施し、採血時間を正確に記録する。

検体番号	治験薬投与	採血ポイント	採血の許容範囲
No.1	Day1	初回治験薬投与前（0 時間）	-30 分
No.2	Day1	初回治験薬投与開始後 5 分	±1 分
No.3	Day1	初回治験薬投与開始後 15 分	±1 分
No.4	Day1	初回治験薬投与開始後 30 分	±1 分
No.5	Day2	初回治験薬投与開始後 24 時間	±10 分
No.6	Day3	初回治験薬投与開始後 48 時間	±10 分
No.7	Day4	初回治験薬投与開始後 72 時間 (Day4 治験薬投与開始前)	±10 分

No.8	Day4	Day4 治験薬投与開始後 5 分	±1 分
No.9	Day4	Day4 治験薬投与開始後 15 分	±1 分
No.10	Day4	Day4 治験薬投与開始後 30 分	±1 分
No.11	Day5	Day4 治験薬投与開始後 24 時間	±10 分
No.12	Day6	Day4 治験薬投与開始後 48 時間	±10 分
No.13	Day7	Day4 治験薬投与開始後 72 時間	±10 分

#### 【採血ポイント設定の根拠】

海外の M34103-058 Study では、本薬投与前 (0 分)、本薬投与後 5、15、30 分、1、2、4、6、8、12、24、48 時間の採血を行っている。投与前に加え、分布相、消失相において 3 ポイントが必要であり、組織分布は 1 時間以内に終了しているため、5、15、30 分で分布相のプロファイル进行评估する。消失は半減期の報告が 40~193 時間 ( $1\text{mg}/\text{m}^2$ )、76~108 時間 ( $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ ) と長い。確実な消失相での採血とするため 24 時間後と最終採血可能時間である 72 時間との間に 1 ポイントの採血を加え、24、48、72 時間とした。

また、本薬繰返し投与により CL が低下するため、Day4 に初回と同様のプロファイルで薬物動態を確認する。

#### 3) 検体提出方法

採取した検体は別途定める手順に従い、提出する。

#### 4) 検査方法

薬物動態測定機関にてボルテゾミブの血中濃度を測定する。

### 11.2 骨髓検査

#### 1) 骨髓採取及び検体の処理等

- ① 規定された骨髓採取ポイントにおいて、骨髓穿刺を行い、スメア用サンプルを採取する。多剤併用投与期 15 日以外のポイントでは、続いて抗凝固剤としてヘパリン Na を使用して骨髓血を 3~5mL 採取し、滅菌容器に入れ、室温で保存、これを MRD 用検体とする。
- ② MRD 用検体は採取後、速やかに DNA 抽出機関に提出する。

必要量 (骨髓血)	3~5mL
採取用チューブ	空の滅菌スピッツ (品番は指定しない)
検体保存条件	室温保存
ラベルの記載事項	被験者識別コード、採取日

#### 2) 採取ポイント

骨髄の採取ポイントは以下の通りである。このうち①、③、④を MRD 用検体として提出する

- ① スクリーニング期
- ② 多剤併用投与期 15 日
- ③ 試験治療終了又は試験治療中止から 7 日後
- ④ 「Day15 の骨髄穿刺」以降から「試験治療終了又は試験治療中止から 7 日後」の間に治験責任医師/分担医師が必要と判断された場合

### 3) MRD 用検体提出方法

採取した検体は別途定める手順に従い、DNA 抽出機関に提出する。

### 4) MRD 検査方法

- (1) DNA 抽出機関において DNA を抽出し、微小残存病変検査機関に提出する。
- (2) 微小残存病変検査機関は、採取ポイント①のスクリーニング期の検体を用いて免疫グロブリン(Ig)/T 細胞受容体(TCR)遺伝子再構成スクリーニングを行い、MRD 検索用のプライマーを設計する。
- (3) 微小残存病変検査機関は、採取ポイントのうち、③と④の検体を用いて、Ig/TCR 遺伝子再構成のリアルタイム定量的 PCR 法を用いて、微小残存病変を測定する。

\*プライマー設計ができなかった場合は、微小残存病変検査機関はデータセンターならびに当該施設の治験責任医師に以後の検体提出が不要であることを連絡する。

## 12. 目標症例数と治験期間

### 12.1 目標症例数

本治験の予定症例数は、全登録例のうち CNS 浸潤陰性例として、最小 3 例、最大 12 例とする。

本治験においては、忍容性及び安全性を検討することから、「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、各コホートを 3 例又は 6 例とした。

### 12.2 BZM-ALL-1 治験期間

症例登録期間：2014 年 12 月～2015 年 3 月予定

BZM-ALL-1 治験期間：2014 年 12 月～2015 年 6 月

## 13. 評価項目

### 13.1 主要評価項目

#### 13.1.1 DLT の定義

試験治療開始後から多剤併用投与期 28 日 (Day28) までに発生した有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 及び 4 の有害事象を DLT と定義する。ただし、ALL に起因する症状と検査値異常、および、以下の表に示す除外項目を除く。また、治験責任医師/分担医師が異常変動と考えない臨床検査値及びバイタルサインの異常は除外する。

#### DLT を除外する項目一覧

CTCAE v4.0 SOC	CTCAE v4.0 Term	Grade	例外である条件
血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固、発熱性好中球減少症、溶血	3	Day42 までに Grade 1 以下に改善する
	貧血 *3	3	Day42 までに Grade 2 以下に改善する
	骨髄細胞減少	3	Day56 までに Grade 2 以下に改善する
胃腸障害	齦歯	3	発症日から 7 日以内に必要な歯科治療がなされた
	歯肉痛、悪心、口腔粘膜炎症、嘔吐、歯痛	3	Day42 までに Grade 1 以下に改善する
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、発熱	3	Day42 までに Grade 1 以下に改善する
免疫系障害	アレルギー反応、アナフィラキシー	3,4	L-アスパラギナーゼに起因するもの
感染症および寄生虫症	カテーテル関連感染、口唇感染、粘膜感染、爪囲炎、咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染	3	発症日から 7 日以内に抗菌薬、抗真菌薬の効果が得られ、試験治療継続可能である
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、フィブリノゲン減少、INR 増加、プロトロンビン時間延長、アンチトロンビン III 減少	3, 4	臨床検査値異常のみで、関連する他の臨床症状を伴わない
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加*1、アスパラギン酸アミノトラン	3, 4	Day42 までに Grade 2 以下に改善する



	スフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加*1、コレステロール増加、GGT増加		
	リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少*3、白血球減少	3, 4	Day56 までに Grade 2 以下に改善する
代謝および栄養障害	食欲不振、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症	3	Day42 までに Grade 2 以下に改善する

\*1: AST、ALT等他の肝機能異常を伴わない場合はDLTとしない。ALPについて、年齢による生理的変動が疑われる場合には、最終的なDLT判定は治験調整医師が行う。

\*2: 「発症日から7日以内」とは、発症日と同一曜日に改善すれば7日以内と見なす。

\*3: 輸血を実施した場合、輸血日翌日を1日目として3日目までの値が全てGrade 3以下であれば、DLTとしない。

### 【DLTの設定根拠】

本試験治療は治験薬以外に8剤を併用する多剤併用療法である。治験薬を除いても「9.3.2 他の治療薬から予想される有害事象」に示すような毒性が一定頻度で発現することがよく知られている。このため、治験薬以外の治療薬から予想される有害事象については、臨床上治療継続を阻害しないものを除外した。

- 1) 本試験の対象疾患の特性と治療に鑑み、血液学的毒性(貧血、骨髄細胞減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少)については一定のレベルで継続的にみられるものとして許容した。また、これに関連する事象である感染症については、臨床上治療継続を阻害しないものを除外した。
- 2) アレルギー反応及びアナフィラキシーは、L-アスパラギナーゼの代表的な副作用であり、DLTから除外することとした。
- 3) 齲歯等口腔関連の事象(歯肉痛、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐、歯痛)や小児における客観的評価が困難な事象(疲労、発熱、食欲不振)については、対象年齢に鑑みて、通常みられる程度を超えない限りはDLTとして扱わないこととした。
- 4) 血液凝固系障害(APTT延長、フィブリノゲン減少、INR増加、プロトロンビン時間延長、アンチトロンビンⅢ減少)については、L-アスパラギナーゼ製剤の効能・効果を発揮するために発生が不可避な事象であるため、関連する他の臨床症状を伴わない臨床検査値異常に限り、DLTとして扱わないこととした。
- 5) その他の臨床検査値異常(ALT増加、ALP増加、AST増加、血中ビリルビン増加、コレステロール増加、GGT増加、高トリグリセリド血症及び低アルブミン血症)については、本試験のプロトコル治療が併用療法であり、治験薬単独の毒性として評価することが困難なため、臨床上治療継続を阻害しないレベルであればDLTとしないこととした。

### 13.1.2 DLT の判定

DLT の有無／判定不能の判断は、一義的には各実施医療機関の治験責任医師によって行われるが、最終判定は治験調整医師が行う。なお、DLT の判定に際し、疑義が生じた場合には、効果安全性評価委員会に意見を求めることができる。

### 13.1.3 DLT 報告の方法

DLT 報告の方法については、別途「DLT 判定に関する手順書」に定める。

### 13.1.4 治験薬の薬物動態プロファイル

単回投与におけるボルテゾミブの薬物動態パラメータ〔最高血中濃度（C<sub>max</sub>）、及びその到達時間（T<sub>max</sub>）、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）、全身クリアランス（CL）等〕を non compartment analysis により算出する。また、小児集団における薬物動態パラメータの年齢に伴う変化を考慮し、症例報告書の情報に基づいた探索的な母集団薬物動態（population pharmacokinetic）も実施し、共変量を加味した平均母集団パラメータ〔AUC<sub>0-∞</sub>、CL、分布容積（V<sub>d</sub>）、半減期（T<sub>1/2</sub>）等〕を算出する。

## 13.2 副次評価項目

### 13.2.1 有害事象プロファイル

「9.1.2 有害事象の観察期間」で定められた期間に発現した有害事象を集計する。

### 13.2.2 試験治療終了後の寛解の有無

試験治療終了後、寛解の有無は、下記の基準によって、判定する。CR、CRp であった場合、寛解の有と判定する。

判定時期は、試験治療終了又は試験治療中止から 7 日後（±1 日）に骨髄穿刺を実施し、判定する。骨髄内に芽球がなく、造血回復もない場合は、さらに試験治療終了又は試験治療中止から 14 日後（±1 日）に再検査を行う。2 回目の検査でも寛解判定が不能の場合はさらに試験治療終了又は試験治療中止から 21 日後（±1 日）に再度検査を行う。なお、「Day15 の骨髄穿刺」以降から「試験治療終了又は試験治療中止から 7 日後」の間に WBC が 1000/mm<sup>3</sup> 超えた場合は、治験責任医師/分担医師は必要に応じて骨髄評価を実施する。

#### 完全寛解（CR）

- ・ 末梢循環血中に白血病細胞が認められない、かつ髄外浸潤が認められない。
- ・ 骨髄中の白血病細胞が 5%未満。
- ・ 輸血後 3 日以降で末梢血の血小板数  $\geq 75,000/\text{mm}^3$ 、かつ好中球数  $\geq 500/\text{mm}^3$  に回復している。

#### 血小板回復を伴わない完全寛解（CRp）

- ・ 血小板数の回復 ( $\geq 75,000/\text{mm}^3$ ) を除き、すべての CR 基準を満たす。

#### 部分寛解 (PR)

- ・ 末梢循環血中に白血病細胞が認められない。
- ・ 骨髄中白血病細胞が 5%以上かつ 25%以下であり、かつ正常な血球前駆体が観察される。又は骨髄中の白血病細胞が 5%未満であるが、CR もしくは CRp の判定基準を満たさない。

#### 13.2.3 寛解導入療法終了後の微小残存病変

試験治療終了後、Ig/TCR 遺伝子再構成のリアルタイム定量的 PCR 法を用いて、MRD を測定する。

判定時期は、試験治療終了又は試験治療中止から 7 日後 ( $\pm 1$  日) に骨髄穿刺を実施し、判定する。

スクリーニング時の骨髄血 (3~5mL) から、DNA 抽出機関において、DNA を抽出し、微小残存病変検査機関にて、PCR を用いて T 細胞受容体遺伝子 (TCR) 及び免疫グロブリン (Ig) 遺伝子の再構成スクリーニングを行う。検出された再構成の塩基配列を解析して、症例特異的プライマーを作成し、これを用いて、試験治療終了又は試験治療中止から 7 日後 ( $\pm 1$  日) (又は試験治療終了又は試験治療中止から 14 日後 [ $\pm 1$  日]、21 日後 [ $\pm 1$  日]) に寛解判定のための骨髄穿刺により採取した骨髄血 (3~5mL) の MRD を定量的 PCR 法により定量する。寛解判定のための骨髄穿刺を複数回実施した場合は、全ての実施サンプルを提出する。

## 14. 統計学的考察

### 14.1 解析対象集団

#### 14.1.1 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)

本試験に登録され、治験薬を一回でも投与された症例を最大の解析対象集団 (FAS) とする。ただし、登録後に GCP 違反があると判明した症例、登録後に不適格であると判明した症例、登録後の試験治療開始 DayP1 に髄液検査にて CNS 陽性例であり中止となった症例については除外する。

#### 14.1.2 治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set : PPS)

FAS から評価に影響のある重大な治験実施計画書違反があった症例を除いたものを「治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)」とする。

#### 14.1.3 安全性解析対象集団

本試験に登録され、治験薬が一回でも投与された症例を安全性解析対象集団とする。

#### 14.1.4 薬物動態データの解析対象集団

治験薬が投与され、評価可能な血中濃度データを有する症例を薬物動態データの解析対象集団とする。

### 14.2 データの取扱い

#### 14.2.1 症例の取扱い

登録症例について解析対象集団に関係する問題が発生した場合は、治験調整医師、自ら治験を実施する者、統計解析責任者が協議の上、解析前までに取扱いを決定することとし、その記録を作成する。ただし、エンドポイントの評価に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

#### 14.2.2 データの取扱い

データ集計・解析時、データの取扱いは治験調整医師、自ら治験を実施する者、統計解析責任者が協議の上、解析前までに取扱いを決定することとし、その記録を作成する。ただし、エンドポイントの評価に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

### 14.3 解析方法

統計解析の項目及び内容に関する詳細は統計解析計画書に記載し、統計解析計画書に基づく解析結果を統計解析報告書に記載する。

#### 14.3.1 主たる解析

最大の解析対象集団において、投与量別にDLT発現割合、及び95%信頼区間を算出する。

薬物動態データの解析対象集団において、モデルによらない解析により薬物動態パラメータを算出し、要約統計量を投与量別に算出する。採血時間ごとの血中濃度について投与量別に要約統計量、及び推移図で示す。

#### 14.3.2 副次的解析

投与量別に寛解導入療法終了後の寛解割合と95%信頼区間を算出する。投与量別にMRDの要約統計量を算出する。

探索的な母集団薬物動態・薬力学的解析（population pharmacokinetic - pharmacodynamics analysis）を実施する。

#### 14.3.3 安全性の解析

安全性解析対象集団において、投与量別に有害事象の発現頻度の集計を行う。