

# 臨床研究実施計画書

---

高齢者再発・難治性多発性骨髄腫に対する  
weekly bortezomib + dexamethasone 療法  
(JMSG-0902)

---

臨床第Ⅱ相試験

JMSG-0902; Phase II Study

研究代表者：

日本骨髄腫研究会 共同研究委員会

尾崎修治（徳島大学病院 輸血部）

畑 裕之（熊本大学医学部 血液内科）

作成年月日： 初版 2009年10月24日  
第2版 2010年1月12日  
第3版 2010年2月15日

2010年3月16日

臨床試験審査委員会 承認

## 目次

0. 試験の概要.....	1
0-1. シェーマ.....	1
0-2. 試験の観察検査スケジュール.....	2
1. 目的.....	3
1-1. 主要評価項目.....	3
1-2. 副次的評価項目.....	3
2. 背景.....	3
2-1. 疾患背景（多発性骨髄腫の概要）.....	3
2-2. 対象疾患の標準治療.....	3
2-3. 治療計画設定の根拠.....	5
2-4. 試験デザイン.....	5
3. 対象患者（適格性基準：選択・除外基準）.....	5
3-1. 選択基準.....	5
3-2. 除外基準.....	6
4. 治療計画.....	7
4-1. 治療レジメン：ボルテゾミブ，デキサメタゾン（BD）療法.....	7
4-2. 次コース開始基準.....	7
4-3. 休薬及び投与見送りの基準.....	8
4-4. 減量基準.....	8
4-5. プロトコル治療の中止/完了基準.....	8
4-6. 併用禁止薬剤及び療法.....	9
4-7. 主な併用可能薬剤及び療法.....	9
5. 登録の手順.....	10
5-1. 施設登録.....	10
5-2. 症例登録.....	10
5-3. 被験者匿名化.....	10
5-4. 症例登録センター連絡先および患者選択基準に関する問い合わせ先.....	11
6. 被験者に対する同意説明文書の作成と改訂.....	11
6-1. 同意説明文書及びその他の説明文書の作成.....	11
6-2. 同意説明文書及びその他の説明文書の改訂.....	11
6-3. スクリーニング名簿及び被験者登録名簿の作成.....	11

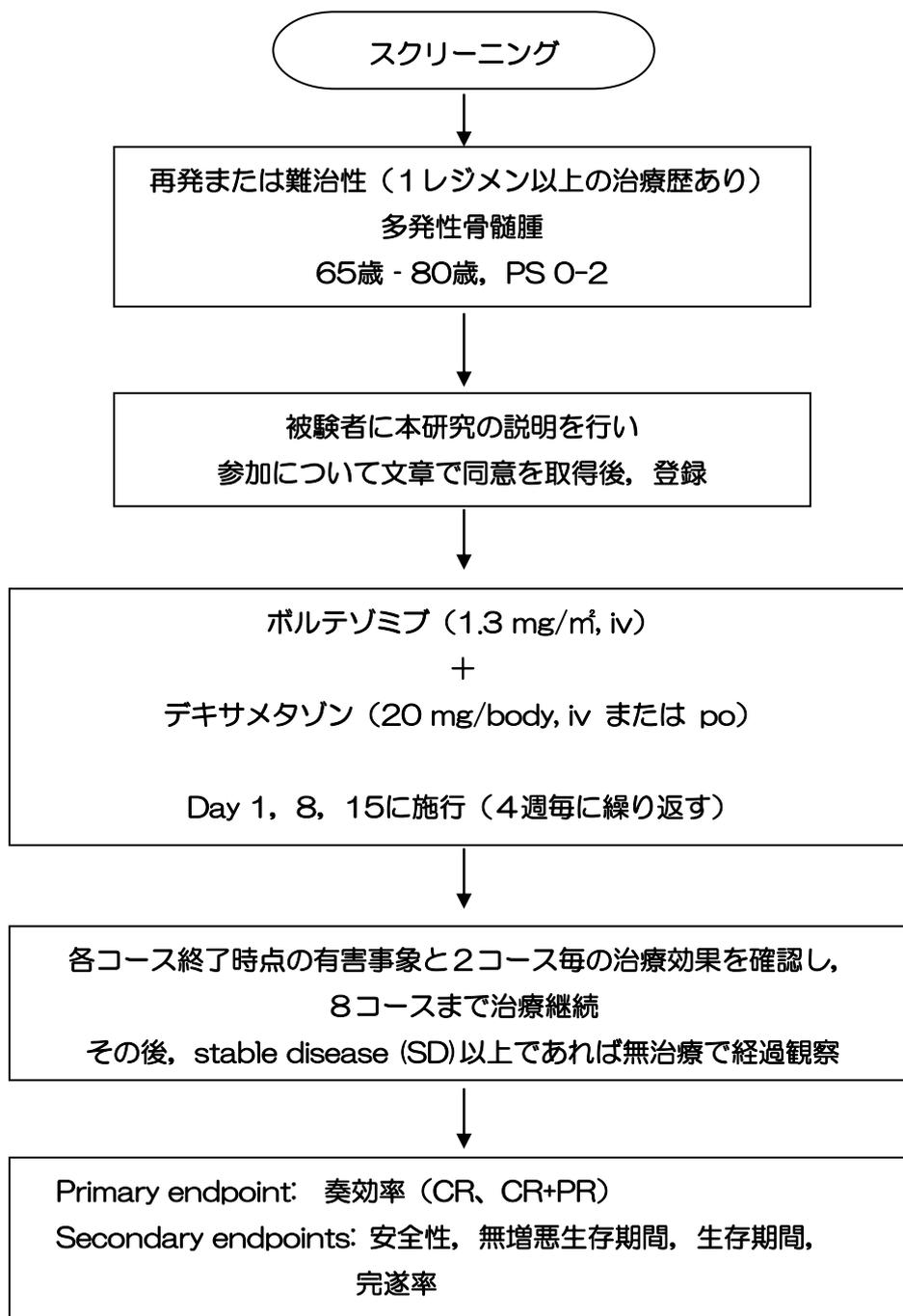
7. 調査, 観察・検査, 評価項目及び実施時期.....	12
7-1. 投与開始前の診断.....	12
7-1-1. 骨髄検査（染色体検査）と血液検査.....	12
7-2. スクリーニング時に実施する観察・検査項目.....	13
7-2-1. 同意取得.....	13
7-2-2. 調査項目.....	13
7-3. 安全性評価に関連する調査項目及び調査時期.....	14
7-3-1. 自他覚症状の観察（有害事象）.....	14
7-3-2. バイタルサイン.....	14
7-3-3. 臨床検査（血液学的検査, 血液生化学検査）.....	14
7-4. 有効性評価に関連する調査項目及び調査時期.....	15
7-4-1. 血清及び尿中 M 蛋白・血清免疫グロブリンの定量.....	15
7-4-2. 免疫電気泳動及び免疫固定法.....	15
7-4-3. 血清フリーライトチェーン（ $\kappa$ , $\lambda$ ）.....	16
7-4-4. 骨髄中の形質細胞の割合.....	16
7-4-5. 骨髄形質細胞のフローサイトメトリー解析.....	17
7-4-6. 軟部組織腫瘍（形質細胞腫）.....	17
7-4-7. 溶骨性病変.....	17
7-4-8. 追跡調査.....	18
8. 評価方法.....	18
8-1. 安全性の評価.....	18
8-2. 安全性の評価基準.....	19
8-3. 重篤な有害事象（SERIOUS ADVERSE EVENT：SAE）.....	20
8-4. 効果判定の方法と判定基準.....	22
8-5. 標的病変の評価.....	22
8-5-1. M 蛋白定量値の増減及び消失の評価.....	22
9. エンドポイントと統計学的考察.....	24
9-1. 解析対象集団の定義.....	24
9-2. エンドポイント.....	24
9-3. 評価項目における統計学的手法.....	25
9-4. 症例数及び登録期間.....	25
9-5. 症例数の設定根拠.....	25
9-6. 安全性に関する試験中止基準（STOPPING RULE）.....	25
9-7. 症例集積見込み.....	26

10. 予期される有害反応 .....	26
11. データ収集 .....	27
12. 有害事象の報告 .....	28
12-1. 報告義務のある有害事象 .....	28
12-1-1. 急送報告義務のある有害事象 .....	28
12-1-2. 通常報告義務のある有害事象 .....	28
12-2. 重篤な有害事象及び臨床研究中の妊娠に関する報告 .....	28
12-3. 施設試験責任者の報告義務と報告手順 .....	29
12-4. 研究代表者の責務 .....	29
12-5. 効果安全性評価委員会での検討 .....	29
12-6. 有害事象が発現した場合の判断と報告の具体的な手順 .....	29
12-7. 新たな情報の提供 .....	30
13. 研究の倫理的配慮の周知 .....	30
13-1. ヘルシンキ宣言及び実施計画書の遵守 .....	30
13-2. 倫理審査委員会 .....	30
13-3. 健康被害に関する補償 .....	30
13-4. プライバシーの保護と被験者識別 .....	30
14. 研究の倫理的実施 .....	31
14-1. 被験者の人権保護に関する事項 .....	31
14-2. 被験者に対する説明と同意 .....	31
14-2-1. 同意説明文書・同意書の作成 .....	31
14-2-2. 同意説明文書の内容 .....	31
14-2-3. 同意取得の時期と方法 .....	32
14-3. プロトコールの内容変更について .....	33
14-3-1. プロトコールの内容変更の区分 .....	33
14-3-2. プロトコール改正/改訂時の医療機関の承認 .....	33
14-4. 利益相反の管理 .....	33
15. モニタリングと監査 .....	34
15-1. 定期モニタリング .....	34
15-2. モニタリングの項目 .....	34
15-3. プロトコール逸脱・違反 .....	34
15-4. 施設訪問監査 .....	35
15-5. 記録等の保管 .....	35

16. 研究組織.....	35
16-1. 研究代表者.....	35
16-2. 研究事務局.....	36
16-3. プロトコール委員.....	36
16-4. 効果安全性委員会.....	36
16-5. 研究参加施設.....	36
16-6. 統計解析責任者.....	36
16-7. データセンター/統計解析実施施設.....	36
17. 研究成果の発表.....	36
18. 参考文献.....	38

## 0. 試験の概要

### 0-1. シェーマ



0-2. 試験の観察検査スケジュール

項目	スクリーニング	BD 治療中		追跡調査時	完了・中止時
	BD 療法開始前 14 日以内	Day 1	2,4,6,8 コース	BD 療法終了後 2 か月毎	BD 療法中止後 14 日以内
文書同意	●				
適格基準の確認	●				
登録	●				
自他覚症状の確認 (有害事象, Performance Status)	● <sup>※</sup>	●	●	●	●
バイタルサイン: 血圧, 脈拍数, 体温, 体重	●	●	●	●	●
血液学的検査	●	●	●	●	●
血液生化学的検査	●	●	●	●	●
心機能検査: 心電図, 心エコー	●				
呼吸機能検査: PaO <sub>2</sub> または SpO <sub>2</sub>	●	●	●	□	□
胸部 CT	●				
尿検査	●				●
予後因子 (Alb, β <sub>2</sub> ミクログロブリン, LDH)	●				
骨髄染色体検査 (Gバンド分染法, FISH 法)	●				
血清(尿) M 蛋白定量および血清免疫グロブリン定量	●		●	●	●
血清(尿) 蛋白免疫電気泳動	●		●	●	●
血清(尿) 蛋白分析(免疫固定法)			□		□
血液生化学的検査(フリーライトチェーン)			□		□
骨髄穿刺(形質細胞の割合)	●		□	□	□
骨髄形質細胞のフローサイトメトリー解析			□		□
病巣の観察(溶骨性病変): 全身 X 線撮影	●		□	□	□
病巣の観察(軟部組織腫瘍): CT 又は MRI	□		□	□	□
PD の確認, 後療法の調査, 生存の確認, 重篤な有害事象				●	

※スクリーニング時は自他覚症状の確認のみとする。

●: 必須実施項目    □: 必要例のみ実施項目

## 1. 目的

1 レジメン以上の治療歴のある高齢者再発・難治性多発性骨髄腫に対し、ボルテソミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup> とデキサメタゾン 20 mg/body を day 1, 8, 15 に投与する治療を行い、その有効性と安全性について明らかにする。

### 1-1. 主要評価項目

#### 1) 最大奏効率の算定

本治療スケジュールに従って治療を行った際の CR 到達率及び CR+PR への到達率

### 1-2. 副次的評価項目

#### 1) 安全性評価

本治療遂行時での副作用の発現項目、その程度、頻度および BD 療法との因果関係の調査

#### 2) 完遂率

本治療スケジュールを副作用等の出現等の影響で一時中断、投与量、投与スケジュール等の変更なくして遂行できた症例の評価の実施

#### 3) 無増悪生存期間

病期の進展なくしての生存期間の調査

#### 4) 生存期間

病期の進展に係わらず生存しておる期間調査

## 2. 背景

### 2-1. 疾患背景（多発性骨髄腫の概要）

多発性骨髄腫は血中や尿中に単クローン性免疫グロブリンの存在を特徴とする形質細胞の腫瘍性疾患である。わが国の 10 万人あたりの推計罹病率は男性 2.2, 女性 1.7 で、欧米と比較すると罹病率は 1/2 以下である<sup>1)</sup>。65 歳以上の高齢者に多い疾患で、患者数は近年も増加傾向にある。臨床的には骨髄の形質細胞割合が 10%以上で、貧血や骨破壊性病変、腎障害、高カルシウム血症、易感染性などを合併した場合に症候性骨髄腫と診断され、治療の適応となる<sup>2)</sup>。アルブミン値とβ2 マイクログロブリン値に基づく国際病期分類では病期 I, II, III に分類されるが、それぞれの生存期間中央値は 62, 44, 29 か月である<sup>3)</sup>。また、13 番染色体欠失や del 17p, t(4;14), t(14;16)などの染色体異常を有する例は予後不良である<sup>4)</sup>。

治療に関しては、わが国では 65 歳未満の若年例では VAD 療法などによる寛解導入療法の後、自家末梢血幹細胞移植が行われ、治療成績の向上が認められている。一方、65 歳以上の高齢者では自家末梢血幹細胞移植のリスクが高いことから、MP 療法など抗がん剤による治療が行われている。しかしながら、初期治療が奏効しても大部分の患者が再発することから、再発例や難治例に対する有効な治療法の確立が求められている。

### 2-2. 対象疾患の標準治療

従来、再発・難治例に対しては VAD 療法など抗がん剤や高用量デキサメタゾン療法によるサルベージ治療が行われていたが、その治療成績は満足できるものではなかった<sup>5)</sup>。しかしながら、1999 年

に難治例に対するサリドマイド療法の有効性が発表されて以降<sup>6)</sup>、2003年にはボルテゾミブ療法の有効性<sup>7,8)</sup>、2007年にレナリドマイドとデキサメタゾン療法の有効性が相次いで発表され<sup>9,10)</sup>、再発・難治性骨髄腫に対する治療の進歩は著しい。最近ではKumarらがMayo Clinic単一施設における年代別の生存率を発表したが、それによると、2001年以降の症例において生存期間が有意に延長していることが確認された<sup>11)</sup>。これには1999年からのサリドマイド、2003年からのボルテゾミブ、そして2005年からのレナリドマイドなど新規治療薬の使用が大きく寄与したものと考察されている。このような現状のもと2009年版のNCCNガイドライン<sup>12)</sup>では、再発治療としてボルテゾミブ単剤療法{奏効率38%(その後の追跡調査により奏効率43%), TTP 6.2か月}<sup>13,14)</sup>、ボルテゾミブとリポソーマルドキソルピシンの併用療法(奏効率44%, TTP 9.3か月)<sup>15)</sup>およびレナリドマイドとデキサメタゾンの併用療法(奏効率61.0%および60.2%, TTP 11.1,および11.3か月)<sup>9,10)</sup>が推奨レベルの最も高いカテゴリー1に設定されており、欧米ではこれらの新規薬剤を使用した治療法が標準的治療法として確立されている。また、ボルテゾミブにデキサメタゾンを併用するとボルテゾミブ単剤よりも奏効率が18-33%上昇する一方で副作用の増加は認めなかったことより<sup>16)</sup>、併用療法はNCCNガイドラインのカテゴリー2Aに設定されている。

わが国においても再発・難治例に対しては抗がん剤によるサルベージ療法が行われていたが、最近ではサリドマイド治療やボルテゾミブ療法が行われるようになった。日本骨髄腫研究会は再発・難治例を対象に少量サリドマイド+少量デキサメタゾン療法の臨床試験を実施し、奏効率26%、PFS 6.2か月であったことを報告している<sup>17)</sup>。一方、ボルテゾミブについてはPhase I/II試験の結果、奏効率は30%であったことが報告されている<sup>18)</sup>。また、安全性については、34例中34例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められたが、主な副作用は、貧血(73.5%)、リンパ球数減少(64.7%)、白血球数減少、好中球数減少、食欲不振、便秘、発熱(52.9%)、下痢(50.0%)、悪心、血小板数減少(47.1%)、AST(GOT)増加、LDH増加(44.1%)、疲労(32.4%)であった<sup>18)</sup>。とくに神経障害としては感覚減退(38.2%)、末梢性感覚ニューロパシー(20.6%)、末梢性運動ニューロパシー(11.8%)、神経障害性疼痛(5.9%)、錯感覚(2.9%)、灼熱感(2.9%)があり、重症例も報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量または投与中止を考慮することが求められている。なお、国内市販後使用成績調査によると、年齢における有害事象の比較では65歳以上の高齢者においては65歳未満の例よりも心関連の有害事象が有意に多い傾向であった(7.3%対1.4%,  $p=0.0011$ )。したがって、特に高齢者において安全性の高い投与方法の確立が重要な課題となっている。

一方、デキサメタゾンは多発性骨髄腫に有効な薬剤であり、NCCNガイドラインにおいてカテゴリー2Aに設定されている<sup>12)</sup>。しかしながら、ショック、アナフィラキシー様反応、誘発感染症、感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、消化管穿孔、膵炎、精神変調、うつ状態、痙攣、骨粗鬆症、ミオパシー、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折、緑内障、後嚢白内障、血栓塞栓症などの有害事象が報告されている。レナリドマイドとデキサメタゾンの併用療法において高用量デキサメタゾンと低用量デキサメタゾンの比較試験が行われ、高用量デキサメタゾン群の方が奏効率は上回ったが(82%対71%,  $p=0.01$ )、深部静脈血栓症や感染症などgrade 3以上の有害事象の発現率が高値であり(50%対30%,  $p<0.001$ )、2年生存率で見ると低用量デキサメタゾン群の方が優れていた(75%対87%,  $p=0.009$ )<sup>19)</sup>。また、この傾向は65歳以上の高齢者において顕著であったため、

最近では高齢者においてデキサメタゾン低用量が推奨されている。

### 2-3. 治療計画設定の根拠

ボルテゾミブはわが国においても2006年に再発・難治例に対する治療薬として認可され、用法としては欧米での臨床試験と同じく、ボルテゾミブ(1.3 mg/m<sup>2</sup>, iv)を day 1, 4, 8, 11 に投与後10日間休薬し、8 サイクルまで繰り返すレジメンが承認されている。しかしながら、血小板減少や末梢神経障害などの副作用も多く、day 1, 4, 8, 11 の4回投与を繰り返し行えないことが多い。我々の経験でも2コースまでに副作用により day 11 の投与を中止した例が22例中8例に上っている(未発表データ)。また、副作用出現時にはそのGradeによりボルテゾミブの減量や中止が規定されているが、末梢神経障害などの副作用は治療終了後に出現することがあり、この規定では遅延性の副作用に対しては対応できないなどの問題がある。とくに末梢神経障害は長期に持続することが多く、その後の治療に支障をきたす例も少なくない。このような現状を踏まえて、いくつかの施設では最初から day 1, 4, 8 に限定して投与する試みがなされている(第33回日本骨髄腫研究会総会)。欧米では投与を週1回とし、ボルテゾミブ 1.6 mg/m<sup>2</sup>を day 1, 8, 15, 22 に投与後1週間休薬するレジメンも行われているが、奏効率や副作用の出現率は従来の投与方法と同等であったことが報告されている<sup>20)</sup>。また、ボルテゾミブ+MP療法(VMP)とボルテゾミブ+MPT療法(VMPT)の比較試験では、ボルテゾミブの day 1, 4, 8, 11 投与におけるGrade 3以上の末梢神経障害が14-18%であったのに対し、週1回投与(day 1, 8, 15, 22)に変更したところ神経障害の発生率が2%に減少したことが報告されている<sup>21)</sup>。従って、本邦においても、さらに安全性の高いボルテゾミブ療法を確立する必要がある。

そこで、高用量の抗がん剤治療が行えない65歳以上の高齢者を対象とし、ボルテゾミブの副作用を軽減しつつ、より長期的に治療継続を可能とする目的で、ボルテゾミブの投与間隔を1週ごと3回とし、1週間休薬するボルテゾミブ+デキサメタゾン療法を計画した。

### 2-4. 試験デザイン

ボルテゾミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup>とデキサメタゾン 20 mg/body を day 1, 8, 15 に投与後 day 28 まで休薬する。これを8コースまで繰り返し、奏効率と安全性を評価する。また、奏効例における無増悪生存期間について検討するために、治療完了後3年間の観察期間を設ける。

本試験では再発・難治性骨髄腫の標準治療と見なされているボルテゾミブ(day 1, 4, 8, 11)±デキサメタゾン療法における奏効率や有害事象と比較し、有効性と安全性について明らかにする。

なお、従来のボルテゾミブ+デキサメタゾン療法では、ボルテゾミブ(1.3 mg/m<sup>2</sup>, iv)が day 1, 4, 8, 11 に、デキサメタゾン(20 mg/body, iv または po) が day 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 に投与されることが多いが、投与回数が多く、煩雑であるなどの問題点があった。本治療法では両薬剤の投与回数を週1回としており、外来治療が可能などのメリットがある。

## 3. 対象患者(適格性基準: 選択・除外基準)

### 3-1. 選択基準

本試験は下記の条件を満たす患者を対象とする。

- 1) 初回治療開始前に IMWG (International Myeloma Working Group) の診断基準を満たし、測定可能病変 (血清 M 蛋白  $\geq 1$  g/dl または尿中 M 蛋白  $\geq 200$  mg/日) を有する症候性多発性骨髄腫の患者。
- 2) 多発性骨髄腫に対する既治療 1 レジメンで SD もしくは PD。または、1 レジメン以上の既治療後の再発・進行例の患者。既治療としてデキサメタゾン治療を受けた症例は適格とするが、過去にボルテゾミブ治療を受けた症例は除外する。
- 3) 前治療の最終化学療法剤投与日から本治療開始時まで 4 週以上の休薬期間を有する患者。
- 4) 年齢 65 歳以上、80 歳以下の患者。
- 5) 一般状態が良好 (Performance Status; PS が 0~2) である患者。なお、溶骨性病変による PS3 は適格とする。
- 6) 主要臓器の機能が保たれており、以下の基準を満たす患者。
  - ① 好中球数 (ANC)  $1,000/\text{mm}^3$  以上
  - ② 血小板数  $7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$  以上 (ただし検査前 1 週間以内に輸血が行われていないこと)
  - ③ ヘモグロビン 8.0 g/dl 以上 (ただし検査前 1 週間以内に輸血が行われていないこと)
  - ④ AST 施設基準値上限の 2.5 倍以下
  - ⑤ ALT 施設基準値上限の 2.5 倍以下
  - ⑥ 総ビリルビン 施設基準値上限の 2.0 倍以下
  - ⑦ 血清 Cre 施設基準値上限の 2.5 倍以下
  - ⑧ 補正血清 Ca 値 12.5 mg/dl 以下
  - ⑨ 血清 Na 値 130 mEq/l 以上
  - ⑩ 十二誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を要する心室性不整脈のいずれも認めない
  - ⑪ 心エコーにて左室駆出率 50% 以上
  - ⑫ 動脈血液ガス分析で  $\text{PaO}_2$  が 60mmHg 以上、または経皮的酸素飽和度計で  $\text{SpO}_2$  が 93% 以上
- 7) 告知を受けている患者で、試験責任医師または試験分担医師から本試験の内容について所定の同意文書およびその他の説明文書を用いて十分に説明を受け、自由意思により本試験参加に文書で同意が得られている患者。

### 3-2. 除外基準

- 1) ボルテゾミブ、デキサメタゾン、マンニトールまたはホウ素に対して過敏症の既往歴がある患者。
- 2) 非分泌型の骨髄腫、形質細胞性白血病の患者。
- 3) Grade 2 以上の末梢神経障害を有する患者。
- 4) HIV 抗体陽性、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性の患者。なお、HBc 抗体や HBs 抗体陽性者は HBs 抗原陰性であれば適格とするが、肝炎の増悪に留意すること (必要に応じて消化器等の専門医と相談する)。HTLV-1 キャリアーは適格とする。
- 5) コントロール不良な肝機能障害、腎機能障害、心機能障害、肺機能障害、糖尿病、高血圧、感染症を有する患者。
- 6) 活動性で進行期の重複癌 (同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する

患者。ただし、局所治療により治癒と判断された子宮頸部、胃、大腸における Carcinoma in Situ 相当の病変は活動性の重複癌に含めない。

- 7) 統合失調症などの重症な精神障害のある患者。
- 8) 妊婦および試験期間中に妊娠する可能性がある、または授乳中の患者。
- 9) 臨床所見にて肺臓炎（間質性肺炎）、肺線維症を有する症例、あるいは症状の有無に関わらず胸部 CT（高分解能 CT）で両側性に間質の異常陰影（すりガラス状や線状陰影）を認める症例、KL-6 や SPA, SP-D が高値の症例（必要に応じて呼吸器等専門の医師と相談する）。
- 10) その他、担当医が対象として不適当と判断した患者。

#### 4. 治療計画

##### 4-1. 治療レジメン：ボルテゾミブ、デキサメタゾン（BD）療法

薬剤名	投与量	経路	1日目	8日目	15日目	16・・・28日目
Bortezomib ボルテゾミブ	1.3 mg/m <sup>2</sup>	iv	↓	↓	↓	休薬
DEX デキサメタゾン	20 mg	iv また は po	↓	↓	↓	休薬

- BD 療法は 28 日を 1 コースとして中止基準に抵触しない限り最大 8 コース実施する。

ボルテゾミブは生理食塩水で 1 mg/ml の濃度に溶解し、静注する。その後、投与ルート内を生理食塩水でフラッシュする。1 コース目の投与は必ず入院で、十分な観察のもとに行うこと。

デキサメタゾンは経静脈的投与、内服のいずれでも可とする。経静脈的投与の場合は生理食塩水 100 ml に溶解し 30 分～1 時間の点滴静注で行い、デキサメタゾンの投与量はデキサメタゾンリン酸エステル換算とする（デカドロン 3.3 mg 注射液を用いる場合は 5 アンプル）。

デキサメタゾン内服の場合はデカドロン 0.5mg 錠を一日量 40 錠を分 2（朝・昼食後）で投与する。

##### 4-2. 次コース開始基準

ボルテゾミブ+デキサメタゾン療法は、以下の基準を満たしていることを確認の上で開始する。基準を満たさない場合、ボルテゾミブ最終投与日より 3 週間（21 日間）まで延期するが、それまでに下記基準まで回復しない場合、治療不耐と考え治療を中止する。

###### 1) 血液毒性

Grade 4 の血液毒性は、ボルテゾミブ最終投与日から 3 週間以内に Grade 2 レベル以下まで回復すること。

###### 2) 非血液毒性

Grade 3 以上の非血液毒性は、ボルテゾミブ最終投与日から 3 週間以内に Grade 2 以下まで回復していること。

#### 4-3. 休薬及び投与見送りの基準

##### 1) 休薬基準

Grade3 以上の非血液毒性又は Grade4 の血液毒性が発現した場合、ボルテゾミブ投与量が 1.0 mg/m<sup>2</sup> 及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> の被験者はその時点で休薬する。0.7 mg/m<sup>2</sup> の場合は休薬せずに本プロトコール治療を中止する。休薬期間はボルテゾミブ最終投与日から起算して 3 週間とする。なお、休薬後の投与再開については 4-4 減量基準に従う。

##### 2) 有害事象による投与の見送り

担当医が有害事象の程度や経過、被験者の全身症状を勘案した結果、BD 療法の投与を見送るべきと判断した場合は 1 コース当たり 1 回まで投与見送りを行ってよい。2 回以上の投与見送りを要する場合はプロトコール治療を中止する。

#### 4-4. 減量基準

##### 1) 体重変動によるボルテゾミブ投与量の再計算

治療開始後±5kg 以上の体重変動を認めた場合は、体表面積を再度計算し、ボルテゾミブ投与量を再度決定する。

##### 2) 有害事象によるボルテゾミブの減量規定

**Grade 4 の血液毒性や Grade 3 以上の非血液毒性（末梢性ニューロパシー・神経障害性疼痛を除く）が発現した場合**

当該毒性が 3 週間以内に回復した場合、以下の減量規定に従い、投与を再開する。なお、3 週間以内に回復しない場合又は最低投与量(0.7 mg/m<sup>2</sup>)で出現した場合は、本プロトコール治療を中止する。

- ① 有害事象発現時の投与量 1.3 mg/m<sup>2</sup> の場合：1.0 mg/m<sup>2</sup> に減量して再開
- ② 有害事象発現時の投与量 1.0 mg/m<sup>2</sup> の場合：0.7 mg/m<sup>2</sup> に減量して再開
- ③ 有害事象発現時の投与量 0.7 mg/m<sup>2</sup> の場合：プロトコール治療中止

**末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛の場合**

- ④ 疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1（知覚異常，脱力又は反射消失）：用量変更なし
- ⑤ 疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2（日常生活に支障をきたさない程度の機能障害）：1.3 mg/m<sup>2</sup> の場合 1.0 mg/m<sup>2</sup> へ減量して再開，1.0 mg/m<sup>2</sup> の場合 0.7 mg/m<sup>2</sup> へ減量して再開
- ⑥ 疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3（日常生活に支障をきたす機能障害）：3 週間以内に症状が回復した場合は 0.7 mg/m<sup>2</sup> に減量して再開
- ⑦ Grade 4（障害をきたす感覚性ニューロパシー又は生命を脅かす／麻痺に至る運動性ニューロパシー）：プロトコール治療中止

#### 4-5. プロトコール治療の中止/完了基準

プロトコール治療を 4 コース以上実施し、最終投与後の有効性（奏効率）および安全性の評価が実施された症例を完了例とする。4 コース以内に CR や PR 判定がなされた場合も治療継

続を原則とするが、奏効のため 4 コース未満で治療が中止された場合は治療完了とし、安全性の評価を実施し、最大奏効率や追跡調査の評価対象に含める。なお、下記の場合にプロトコール治療は中止とし、中止後の治療は規定しない。また、完遂率の評価は 4 コース評価後中止、6 コース評価後中止、8 コース終了した症例をそれぞれ評価する。4 コース以上で完了した症例は、以降追跡調査に移行する。

- 1) 増悪(PD)となった場合。
- 2) Grade 4 の非血液毒性の有害事象が出現した場合。
- 3) 肺臓炎（間質性肺炎）又は肺線維症の所見<sup>\*</sup>が認められ、試験の継続が困難と判断された場合（呼吸器又は放射線等専門の医師と相談すること）  
※ 肺臓炎（間質性肺炎）又は肺線維症の所見を強く疑う場合の指標として、息切れや咳嗽の悪化、発熱、聴診での明らかな捻髪音及び呼吸数増加がある患者には、胸部 X 線検査又は高分解能 CT 検査を実施し、症状や徴候を含め、肺機能について注意深く観察した上で判断する。
- 4) 「4-2. 次コース開始基準」、「4-3. 休薬及び投与見送りの基準」、「4-4. 減量基準」のプロトコール治療中止に該当する場合。
- 5) 副作用等によりプロトコールに定められた BD 療法の投与を行うことが出来なかった場合。
- 6) 患者拒否により治療の継続が困難と判断された場合。
- 7) 有効性評価による効果不十分(SD)例において、試験責任医師又は試験分担医師が別治療（ボルテゾミブ標準的スケジュール投与など）への変更が望ましいと判断した場合。
- 8) 試験期間中に被験者本人の妊娠が判明した場合。
- 9) 重大な試験実施計画書からの逸脱・違反が判明又は生じた場合。
- 10) その他、試験責任（分担）医師が治療の継続が困難と判断した場合。

#### 4-6. 併用禁止薬剤及び療法

試験期間中は、以下に示す薬剤の併用及び療法の実施は禁止する。

- 1) 抗腫瘍効果の評価に影響を与えるような本試験薬及びデキサメタゾン以外の他の抗癌剤、癌免疫療法剤、放射線療法
- 2) 現在試験中の薬剤又は国内未発売薬剤

#### 4-7. 主な併用可能薬剤及び療法

本試験期間中は「4-6.併用禁止薬剤及び療法」で規定した薬剤・療法以外は併用可能とする。原疾患に付随する症状等を緩和する目的で使用する薬剤の投与、並びに全身状態の管理に必要な処置は適宜実施可能とする。以下に推奨される支持療法を示す。

- (1) 帯状疱疹の発症抑制のために、必要に応じて抗ウイルス薬の投与を検討する。
- (2) 感染症及びその予防として、抗菌薬、抗真菌薬、ST 合剤の投与を可能とする。
- (3) 骨関連症状として、がん疼痛治療剤（オピオイド製剤、解熱鎮痛剤等）、ビスホスホネート製剤（ゾメタ 4mg/body/day）の投与を可能とする。
- (4) G-CSF 製剤の使用上の注意<sup>\*</sup>に準じ使用可能とする。

※特に、がん化学療法剤の投与前 24 時間以内及び投与終了後 24 時間以内の G-CSF の投与は避け

るようにする。

- (5) 輸血及び血液製剤は「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について」（平成 19 年 7 月 26 日一部改正：薬食発第 0726002 号）に準じ使用し、赤血球濃厚液等はヘモグロビン値 7.0 g/dL を目安にして輸血を行う。血小板濃厚液は造血悪性腫瘍の寛解導入療法において血小板数が 10,000～20,000 /mm<sup>3</sup> 未満に低下してきた場合等、臨床的に必要と判断された場合は併用可能とする。輸血反応対策として、過去にアレルギー反応やアレルギー性輸血反応を起こしたことのある症例に対しては、輸血の直前か開始時に必要に応じて抗ヒスタミン薬、ステロイドの予防投与を行う。
- (6) その他、有害事象に対しては実臨床と同様に治療する（止瀉薬、緩下剤、催眠鎮静剤、抗不安薬など）。
- (7) 腫瘍崩壊症候群（TLS）対策として腫瘍量が多く、TLS が懸念される症例に対しては、アロプリノールや利尿薬の投与、尿のアルカリ化を行う。
- (8) 輸液（腎障害の予防）は適宜実施可能とする。

## 5. 登録の手順

### 5-1. 施設登録

本試験に参加する施設は各施設の倫理審査委員会の承認をとり、倫理審査委員会承認書のコピーを研究事務局へ FAX にて提出する。研究事務局は施設登録書を FAX にて返送する。

### 5-2. 症例登録

本試験の候補患者に対してスクリーニング検査を実施し、適格基準を満たしていることを確認した後に症例登録を行う。各施設の試験分担医師及び試験責任医師は、症例登録を希望する場合、登録適格性確認票に必要事項を記入の上、症例登録センターに FAX にて送信する。症例登録センターは適格性を確認後に症例登録確認書を施設に返送する。

### 5-3. 被験者匿名化

各試験実施施設より送信された登録適格性確認票を確認後に問題がなかった場合は、症例登録センターにて「症例登録番号」を決定し、登録施設に FAX 及び電子メールにて通知する。「症例登録番号」・「被験者匿名化番号」・「生年月日」および各施設における「患者 ID 番号」の対応表は、各施設で作成し保管する。症例登録センターから各施設への照会は、全て「症例登録番号」を用いて行う。

#### 5-4. 症例登録センター連絡先および患者選択基準に関する問い合わせ先

##### 被験者登録先（症例登録センター）：

特定非営利活動法人 先端医療研究支援機構

事務局長 大塚 博之

宮崎 伸也、丹 允武、川中 久美子、村次 愛香

〒183-0056 東京都府中市寿町 2-10-3 宝栄府中ビル 4 階

TEL: 042-352-7676 FAX: 042-352-7677

E-mail: jmsg-0902jimukyoku@npo-acro.jp

受付時間: 月～金 9:30～18:00 (土日祝日、12/30～1/3 は除く)

##### 患者選択基準に関する問い合わせ先

##### 研究内容、被験者選択基準に関する問い合わせ先と緊急時連絡先：

徳島大学病院 輸血部・血液内科 尾崎修治

〒770-8503 徳島市蔵本町 2-50

TEL: 088-633-7120 FAX: 088-633-7121

熊本大学医学部 血液内科 畑 裕之

〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1

TEL: 096-373-7071 FAX: 096-363-5265

## 6. 被験者に対する同意説明文書の作成と改訂

### 6-1. 同意説明文書及びその他の説明文書の作成

被験者から本試験への参加の同意を得るために用いる同意説明文書、及びその他の説明文書は、試験責任医師が作成し、倫理審査委員会において承認を受けたものを使用する。

### 6-2. 同意説明文書及びその他の説明文書の改訂

試験責任医師は、被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報を入手した場合など同意説明文書及びその他の説明文書を改訂する必要があると認めるときには、速やかに同意説明文書及びその他の説明文書の改訂を行い、医療機関の長に報告し、倫理審査委員会の承認を得る。

### 6-3. スクリーニング名簿及び被験者登録名簿の作成

日常診療から得られた被験者情報及び背景に基づいて本試験の対象として適格であると予想し、本試験への参加を打診した被験者候補者のスクリーニング名簿を試験責任医師、試験分担医師又は試験協力者が作成する。

試験責任医師、試験分担医師又は試験協力者は本試験に登録することに決定した被験者に関する被

験者登録名簿を作成する。

## 7. 調査、観察・検査、評価項目及び実施時期

試験期間中の検査スケジュールに従って、調査、観察・検査及び評価を行う。

### 7-1. 投与開始前の診断

#### 7-1-1. 骨髄検査（染色体検査）と血液検査

治療効果と予後に影響するリスク因子の解析をするため、本試験の投与開始までに以下の項目を検査する。

下記 1)~4)までは、各施設において実施する。

- 1) 血清  $\beta$ 2-microglobulin
- 2) 血清アルブミン値
- 3) 血清 LDH
- 4) G バンド分染法検査

下記 5)の検査は、中央検査方式で実施する（詳細は別添を参照）。

- 5) FISH 法による染色体検査\*
- ① 13q 欠失 (D13S319)
- ② 17p 欠失 (p53)
- ③ t(11;14) IgH/bcl1
- ④ t(4;14) IgH /FGFR3
- ⑤ t(14;16) IgH/MAF

※形質細胞分離後の CD138 陽性細胞数によっては全項目実施できない場合があるため、その際は上記①~⑤の優先順位に従って可能な項目数を実施する。

FISH 検査用の骨髄液は、あらかじめファルコバイオシステムズより送付される専用の骨髄液保存用容器に 1ml 以上（可能な限り多い方がよい）移し、検体提出まで冷蔵で保存する（凍結してはいけない）。

採取した FISH 検査用の骨髄検体は、原則として採取日内に専用依頼書と共に提出する。

検体回収の依頼：原則として骨髄液採取予定日の 2 日前までのできるだけ早い時点で、専用の FAX 用紙にて下記へ連絡し、検体回収日時を調整する（土日祝・年末年始を除く）。

検査費用は事務局負担となるので、必ずファルコバイオ社で実施する。

株式会社ファルコバイオシステムズ総合研究所  
遺伝子営業課 藤森 浩・宮崎 信・下田泰裕  
〒613-0036 京都府久世郡久御山町田井西荒見 17-1  
TEL: 0774-46-2639 FAX: 0774-46-2655  
E-mail: contact@falco-genetics.com

調査時期	
スクリーニング検査時	Day -14～BD 療法投与開始前
完了時	完了後 14 日以内

## 7-2. スクリーニング時に実施する観察・検査項目

### 7-2-1. 同意取得

遅くとも本試験のために実施するあらゆる医療行為を行うまでに文書による同意を取得する。

### 7-2-2. 調査項目

スクリーニング時の調査項目を下表に示す。試験責任医師又は試験分担医師は、同意の得られた被験者に対して、本試験開始予定日 14 日以内のデータをもとに調査・検査を行う。なお、同意取得前の適格性に関するデータが存在する場合は本試験開始予定日 28 日以内のデータをスクリーニングに使用できることとする。

#### スクリーニング時の調査項目

評価項目	調査項目
被験者背景	同意文書の有無, 同意年月日, 生年月日 (西暦), 性別, 身長, 閉経状況及び避妊術の有無 (女性のみ), 初発時期, 臨床病期 (ISS, Durie & Salmon 骨髄腫病期分類), 既往歴 (肺障害の既往の有無を含む), 染色体検査 (G バンド分染法検査, FISH 法)
臨床症状	自覚症状・他覚所見の有無
一般状態	全身状態 (Performance Status)
バイタルサイン等	血圧 (収縮期 / 拡張期), 脈拍数, 体温, 体重
心肺機能検査 <sup>1)</sup>	安静時 12 誘導心電図, 胸部 X 線, 心エコー, 動脈血酸素分圧 (PaO <sub>2</sub> ) または酸素飽和度 (SpO <sub>2</sub> ), 胸部 CT <sup>3)</sup>
血液学的検査	ヘモグロビン, 赤血球数, 白血球数, 白血球分画 (好中球%, リンパ球%, 形質細胞%), 血小板数
血液生化学検査	アルブミン, 総ビリルビン, ALP, LDH, AST, ALT, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, P, Ca, 血糖, 補正血清カルシウム, β <sub>2</sub> -ミクログロブリン, CRP, KL-6, SP-A, SP-D
妊娠検査 <sup>2)</sup>	β-hCG (血清又は尿)
血清及び尿蛋白分析	血清及び尿中 M 蛋白定量 <sup>4)</sup> , 血清免疫グロブリン定量 (IgG, IgA, IgM), 免疫電気泳動 (M 蛋白の同定)
骨髄穿刺	骨髄中の形質細胞の割合, 染色体分析, FISH
病巣の観察 <sup>5)</sup>	CT 又は MRI (軟部組織腫瘍), 全身 X 線 (溶骨性病変)

1) 心肺機能検査はスクリーニング時、試験期間中のみ必須とするが、追跡調査時、完了・中止時の呼吸機能検査の実施は任意とする。

- 2) 閉経後及び外科的避妊を受けた患者を除く女性のみ実施する。
- 3) 軟部組織腫瘍の評価で、胸部 CT（高分解能 CT）撮影を実施する場合は、新たに撮影する必要はない。
- 4) 血清総蛋白定量及び尿蛋白定量を行い、蛋白分画により M 蛋白量を算出する。尿中 M 蛋白量を求める際は、24 時間蓄尿による。
- 5) CT 又は MRI は軟部組織腫瘍が疑われる必要例のみに実施する。

### 7-3. 安全性評価に関連する調査項目及び調査時期

#### 7-3-1. 自覚症状の観察（有害事象）

医師の診察により、被験者の臨床症状（自覚症状・他覚所見）の観察をスクリーニング検査時及び試験薬開始日（投与前）に行い有害事象の判定を行う。但し、スクリーニング検査時は被験者の臨床症状（自覚症状・他覚所見）の観察のみ行い有害事象の判定は行わない。

調査時期	
スクリーニング検査時	Day -14～BD 療法投与開始前
本試験期間中	随時
追跡調査時	2 か月毎

#### 7-3-2. バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温、体重）収縮期及び拡張期血圧、脈拍数及び体温を以下の調査時期に実施する。なお、血圧及び脈拍数は安静時に座位にて測定し、体温は腋窩にて測定する。また、体重は担当医の判断により測定する（投与量の再計算を要する体重の増減が疑われた場合、有害事象が疑われた場合等）。

調査時期	
スクリーニング検査時	Day -14～BD 療法投与開始前
BD 療法実施時	各 BD 療法投与開始前
追跡調査時	2 か月毎
中止時	中止後 14 日以内

#### 7-3-3. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）

臨床検査を以下の調査時期に実施する。なお、検査時期を医師の判断で追加出来る。

##### 1) 血液学的検査：

ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、白血球分画（好中球%、リンパ球%）、血小板数

##### 2) 血液生化学検査：

Na, K, Cl, P, Ca, クレアチニン, BUN, 尿酸, 血糖, 総ビリルビン, AST, ALT, ALP, LDH, アルブミン, CRP

3) 呼吸機能検査：PaO<sub>2</sub> または SpO<sub>2</sub> ※追跡・完了・中止時は必要例のみ実施

4) 一般状態（Performance Status）

調査時期	
スクリーニング検査時	Day -14～BD 療法投与開始前
BD 療法実施時	各 BD 療法投与開始前
追跡調査時	2 か月毎
中止時	中止後 14 日以内

#### 7-4. 有効性評価に関連する調査項目及び調査時期

##### 7-4-1. 血清及び尿中 M 蛋白・血清免疫グロブリンの定量

1)～3)の血清及び尿中 M 蛋白, 血清免疫グロブリンの定量を以下の調査時期に各施設で実施する。  
なお, Bence Jones 型多発性骨髄腫の場合は血清 M 蛋白定量を省略する。

##### 1) 血清 M 蛋白定量※

血清 M 蛋白は, 血清総蛋白定量値に M 蛋白分画の割合 (%) を乗じて算出する。

##### 2) 尿中 M 蛋白定量※

尿中 M 蛋白は, 各施設で測定した尿蛋白定量値に尿蛋白電気泳動による M 蛋白分画の割合 (%) と 24 時間蓄尿量を乗じて 24 時間尿中 M 蛋白排泄量 (g / day) を求める。

※血清又は尿中 M 蛋白定量で M 蛋白が検出されなかった場合は、中央検査方式の免疫電気泳動及び免疫固定法の実施となるため、検体は十分量を採取することが好ましい。

##### 3) 血清免疫グロブリン定量

血清 M 蛋白定量に合わせ, 血清免疫グロブリン定量を各施設で実施する。

調査時期	
スクリーニング検査時	Day -14～BD 療法投与開始前
BD 療法実施時	2, 4, 6, 8 コースの休薬期間中
追跡調査時	2 か月毎
中止時	中止後 14 日以内

##### 7-4-2. 免疫電気泳動及び免疫固定法

スクリーニング検査時, 各サイクルの血清又は尿中 M 蛋白定量で M 蛋白が検出されなかった場合 (CR を判定する際) のみ, 引き続き免疫電気泳動及び免疫固定法による血清及び尿中 M 蛋白測定を中央検査方式で実施する (詳細は別添を参照)。

検査費用は事務局の負担となるので必ずエスアールエルの専用伝票を使用し検査を依頼する。

検査会社	株式会社エスアールエル 検査実施場所 八王子ラボラトリー 〒192-8535 東京都八王子市小宮町 51 研究会受託担当 営業サポートグループ多施設共同研究担当：天勝 延寿 TEL: 042-526-7118 FAX: 042-526-7172 総合プロモーショングループ多施設共同研究担当：岩城 孝次／牧野 育也 TEL: 042-526-7127 FAX: 042-526-7126 〒190-8567 東京都立川市曙町 2-41-19
------	--

調査時期	
CR 判定時期	M 蛋白の消失を確認後に実施

#### 7-4-3. 血清フリーライトチェーン (κ, λ)

sCR (stringent CR)の判定時に測定する。

試験責任医師又は試験分担医師は、同意の得られた被験者に対して、血清フリーライトチェーン (κ, λ) の検査を行う。本項目は、本研究会が指定し提供する株式会社 医学生物学研究所の試薬キットを使用して、株式会社エスアールエルが検査を実施する。

注：血清フリーライトチェーン (κ, λ) 測定試薬は現在株式会社医学生物学研究所により、体外診断用医薬品の承認申請を実施しているところである。従って、現在血清フリーライトチェーン(κ, λ)測定試薬は、わが国においてその診断的有用性は確立されたものではない。(詳細は別添を参照)。検査費用は事務局の負担となるので必ずエスアールエルの専用伝票を使用し検査を依頼する。

指定試薬キット；血清フリーライトチェーン (κ, λ) 株式会社医学生物学研究所 丹下比呂志 〒460-0002 名古屋市中区丸の内三丁目 5 番 10 号 住友商事丸の内ビル 5 階 TEL: 052-971-2083 FAX: 052-971-2337 検査実施場所 株式会社エスアールエル 八王子ラボラトリー 〒192-8535 東京都八王子市小宮町 51
--

調査時期	
sCR 判定時	免疫固定法にて陰性を確認後に実施

#### 7-4-4. 骨髄中の形質細胞の割合

骨髄穿刺は、以下の調査時期に実施する。骨髄穿刺の検体からギムザ染色標本を作成する。標本が得られた後、速やかに鏡検により骨髄細胞中の形質細胞の割合（％）を求め評価を行う。

調査時期	
CR 判定時	M 蛋白の消失を確認後に実施

#### 7-4-5. 骨髄形質細胞のフローサイトメトリー解析

骨髄形質細胞のフローサイトメトリー解析は sCR の判定の際に実施する。CD38 マルチ解析法による細胞内 κ, λ 染色を行い、単クローン性骨髄腫細胞の有無の評価を行う。（詳細は別添を参照）。検査費用は事務局の負担となるので必ずエスアールエルの専用伝票を使用し検査を依頼する。

検査会社	株式会社エスアールエル
	検査実施場所
	八王子ラボラトリー
	〒192-8535 東京都八王子市小宮町 51
	研究会受託担当 営業サポートグループ多施設共同研究担当：天勝 延寿
	TEL: 042-526-7118 FAX: 042-526-7172
	総合プロモーショングループ多施設共同研究担当：岩城 孝次／牧野 育也
	TEL: 042-526-7127 FAX: 042-526-7126

調査時期	
sCR 判定時	免疫固定法にて陰性を確認後に実施

#### 7-4-6. 軟部組織腫瘍（形質細胞腫）

軟部組織腫瘍（形質細胞腫）の観察は、CT（原則として単純 CT）又は MRI にて以下の調査時期に行う。被験者に新たな病変の出現が疑われる場合には、随時検査を実施してよい。スライス幅は 1.0cm 以下とし、試験期間を通じ、同一の撮影方法を用いること。

調査時期（必要例のみ）	
スクリーニング検査時	必要時
BD 療法実施時	必要時
追跡調査時	必要時

#### 7-4-7. 溶骨性病変

溶骨性病変の観察は可能な限り全身の骨 X 線撮影及び標的病変として選択した部位の骨 X 線撮影にて以下の調査時期に行う。スクリーニング時に異常を認められた場合、あるいは臨床的に新たな症状又は

悪化傾向を認めた場合には、必要に応じて実施すること。椎体部又は骨盤等の骨 X 線で確認が困難な部位については CT もしくは MRI を随時追加してよい。

〔撮影部位〕

- 頭部 : 前・後方向及び左・右方向；中心 X 線は鼻根部をめぐらしてフィルム面に垂直に入射する
- 頸椎 : 前・後方向及び左・右方向；中心 X 線は第 4 頸椎を目指す（2 方向）
- 胸椎 : 前・後方向及び左・右方向；中心 X 線は第 6 胸椎を目指す（2 方向）
- 腰椎 : 前・後方向及び左・右方向；中心 X 線は第 3 腰椎を目指す（2 方向）
- 肋骨 : 前・後方向；骨に条件をあわせる
- 両側上腕部 : 前・後方向；中心 X 線は上腕骨骨幹部中央を目指す
- 両側前腕部 : 前・後方向；中心 X 線は前腕中心を目指す
- 骨盤及び股関節 : 前・後方向；中心 X 線は両側の上前腸骨棘と恥骨結合が作る三角形の中心を目指す
- 両側大腿骨 : 前・後方向及び左・右方向；中心 X 線は大腿骨骨幹部中央を目指す
- 両側下肢 : 前・後方向及び左・右方向；中心 X 線は脛骨骨幹部中央を目指す

調査時期	
スクリーニング検査時	Day -14～BD 療法投与開始前
本試験期間中	必要時
追跡調査時	必要時

7-4-8. 追跡調査

有効性及び安全性について 3 年間の追跡調査を実施する。なお、3 年間の追跡調査は、転院等の理由で調査不能となった場合、もしくは有害事象による中止により被験者への負担が大きい場合等を除き、可能な限り実施すること。安全性については、プロトコル治療終了後の各施設における後治療時の調査は不要。

- ・ 有効性：PD の確認，後治療の確認，生存の確認
- ・ 安全性：重篤な有害事象

調査時期	
プロトコル治療完了時から 3 年間：有効性	試験終了時から 2 か月毎
プロトコル治療完了時から 3 年間：安全性	重篤な有害事象発現時

8. 評価方法

8-1. 安全性の評価

本プロトコル治療開始後から試験終了時又は中止時まで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(臨床検査値の異常変動\*を含む)を有害事象として取り扱い,安全性の評価を行う。  
 なお,複数の症状・徴候等が1つの診断名(疾患)として説明できる場合には,原則として該当する  
 診断名を有害事象名とする。

※ CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/ JSCO 版に準じ,投与後に Grade (又は検査値)が悪化した  
 検査項目において,臨床的に考慮し「好ましくない」又は「意図しない」と判断されたものを  
 有害事象として取り扱う。

## 8-2. 安全性の評価基準

有害事象が発現した場合は,以下の表に従って評価し,症例報告書に記入する。

表. 有害事象の調査項目

有害事象名	複数の症状・徴候等が1つの診断名(疾患)として説明できる場合には診断名を記入	
発現日	新たに症状が発現,又は同意取得前から認められている症状については悪化を確認した日	
重症度*1	1. Grade 1 2. Grade 2 3. Grade 3 4. Grade 4 5. Grade 5	軽度の有害事象 中等度の有害事象 高度の有害事象 生命を脅かす又は活動不能にいたる有害事象 有害事象による死亡(因果関係あり)
重篤度	0. 非重篤 1. 重篤	「重篤な有害事象」参照
転帰	1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 回復したが後遺症あり 5. 死亡 6. 不明	転帰日を記入 「回復」の場合は回復時期(日)を,「2. 軽快, 3. 未回復, 4. 回復したが後遺症あり」の場合はその時期又は確認時期(日)を,「5. 死亡」の場合は死亡日を記入。 また,転帰が回復又は死亡以外の場合の追跡不要とした理由を記入。
デキサメタゾン, ボルテゾミブとの因果関係*2	0. 関連なし 1. 多分なし	有害事象が試験薬等の使用に関連していない場合 有害事象が発現した可能性について,他の理由がより高い場合(例:併用薬,合併症)あるいは時間的な関係から因果関係がありそうもないことが示唆される場合

	2. 可能性小	有害事象が試験薬等の使用により発現した可能性がある場合。すなわち他の理由（例：併用薬，合併症）が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当である等から，因果関係を除外することが出来ない場合
	3. 可能性大	有害事象が試験薬等の使用により発現した可能性がある場合。すなわち他の理由（例：併用薬，合併症）による可能性がほとんどない有害事象，あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象（例：試験薬の投与中止により確認）
	4. ほぼ確実	他の理由（例：併用薬，合併症）により合理的な説明が成り立たない有害事象，あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象（例：試験薬等の再投与により確認）
コメント	試験薬等との因果関係の判定根拠等について記入する。 （「0. 関連なし」，「1. 多分なし」及び「重篤な事象」が認められた場合については必須）	

※1 有害事象の重症度の評価は，CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/ JSCO 版に準じる。ある有害事象が複数の Grade 定義に該当する場合，総合的に判断して最も近い Grade に分類する。なお，何らかの治療的介入を「要する」かどうかで Grade が定義されている有害事象は，実際に何が行われたかではなくて，何がなされるべきかの医学的判断に基づいて grading を行うこと。

※2 有害事象に対して，デキサメタゾン，ボルテソミブのそれぞれについて因果関係の判定を行う。

### 8-3. 重篤な有害事象（Serious Adverse Event：SAE）

「重篤な有害事象」とは，有害事象のうち，死亡に至るもの，生命を脅かすもの，治療のための入院若しくは入院・加療期間の延長が必要なもの，永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの，先天異常を来たすもの，又はその他の重大な医学的事象を言う。

表. 重篤な有害事象

<p>① 死亡 [死亡]</p>	<p>有害事象によることが疑われる死亡例であり、例えば顆粒球減少、骨髓抑制等から感染症を発症し、死亡した事例も当然、有害事象報告対象の死亡症例に該当する。なお、医師等が有害事象による死亡と判断していない場合であっても、当該企業が有害事象による死亡と判断した症例は有害事象による死亡症例として扱うこと。</p>
<p>② 死亡につながるおそれのある症例 [死亡のおそれ]</p>	<p>ICHの規定の「生命を脅かすもの」に該当し、その有害事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていた場合である。その有害事象がもっと重症であったら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。</p>
<p>③ 治療のために病院又は診療所へ入院又は入院期間の延長が必要とされる症例 [入院又は入院期間の延長]</p>	<p>有害事象治療のために入院又は入院期間の延長になった場合であり、有害事象治療のために入院したが特に処置を行っていない場合（安静治療）も該当する。例えば、アナフィラキシーショック、偽膜性大腸炎で入院した場合等が該当する。</p>
<p>④ 障害 [障害]</p>	<p>日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現を示すものであり、ICHの規定(E2A ガイドライン 平成7年3月20日付薬審査課長通知引用)の「永続的又は顕著な障害若しくは機能不全に陥る症例」に該当する。</p>
<p>⑤ 障害につながるおそれのある症例 [障害のおそれ]</p>	<p>その有害事象が起こった際に患者が日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現の危険にさらされていた場合をいう。ICHの規定の「その他の医学的に重要な状態」に該当する。その有害事象がもっと重症のものであったら障害が残っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。</p>
<p>⑥ ①から⑤に準じて重症である症例 [①～⑤に準じて重篤]</p>	<p>ICHの規定の「その他の医学的に重要な状態」すなわち即座に生命を脅かしたり、死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、「死に至るもの」、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「生命を脅かすもの」、「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの」というような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合がこれに該当する。例えば、救急室等で短時間の集中治療を必要とする気管支痙攣等がこれに該当する。</p>
<p>⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常 [後世代における先天性の疾病又は異常]</p>	<p>妊娠前又は妊娠中の医薬品（試験薬）による曝露により出生児に異常をきたしたと疑われる場合が該当する。例えば、サリドマイドによる出生児の器官形成不全、ジエチルスチルベストロールによる出生女児の腫瘍等が挙げられる。</p>

#### 8-4. 効果判定の方法と判定基準

腫瘍効果は治療開始前の所見と2コース毎終了時(又は中止時)の所見によりIMWG(International Myeloma Working Group)のresponse criteriaに基づき判定する<sup>22)</sup>。

2, 4, 6, 8コースの休薬期間中(Day16~28)に治療開始前に認められた標的病変について臨床検査や画像検査を行い, 得られた臨床検査成績, CT又はMRI画像上の2方向積和により判定する。骨髄や免疫固定法, 血清遊離軽鎖などの検査は, CRやsCRの評価が必要な例に限り行う。なお, 溶骨性病変の評価は臨床的に新たな症状又は悪化傾向が認められ溶骨性病変の観察(骨X線撮影)を実施した場合にその所見に基づいて行う。各2コース終了時の評価に先立ち, PDが認められた場合, 本治療における腫瘍効果はPDとする。

#### 8-5. 標的病変の評価

##### 8-5-1. M蛋白定量値の増減及び消失の評価

標的病変の血清M蛋白もしくは尿中M蛋白の減少割合及び増加割合を下記の計算式を用いて計算する。

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

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

なお, 定量値が検出できなかった場合は免疫固定法により消失を確認しCRを判定する。

##### 1) 骨髄中の形質細胞の割合(%)の増減の評価

標的病変となる場合のみ形質細胞の減少割合及び増加割合を下記の計算式を用いて計算する。

$$\text{減少割合 (\%)} = \text{治療前の形質細胞の割合 (\%)} - \text{評価時の形質細胞の割合 (\%)}$$

$$\text{増加割合 (\%)} = \text{評価時の形質細胞の割合 (\%)} - \text{最低の形質細胞の割合 (\%)}$$

##### 2) 軟部組織腫瘍(形質細胞腫)の2方向積和の縮小率及び増大率の算出法

標的病変の2方向積和の縮小率及び増大率は以下の計算式により算出する。

$$\text{縮小率 (\%)} = \frac{\text{治療前の2方向積和} - \text{評価時の2方向積和}}{\text{治療前の2方向積和}} \times 100$$

$$\text{増大率 (\%)} = \frac{\text{評価時の2方向積和} - \text{最も縮小を認めた時点の2方向積和}}{\text{最も縮小を認めた時点の2方向積和}} \times 100$$

##### 3) 溶骨性病変の評価法

臨床的に新たな症状又は悪化傾向が認められ, 溶骨性病変の観察(骨X線撮影)を実施した場合に, 溶骨性病変の病変数(1~2, 3~5, 6~10, >10)及び標的病変の長径の変化から, 病変数の変化(明らかに増加・不変・明らかに減少)及び径の変化(明らかに増大・不変・明らかに縮小)

を判定する。

4) 新病変出現の評価法

治療開始前に存在しなかった軟部組織腫瘍又は溶骨性病変が出現した場合、「新病変出現」とする。ただし、観察期間中の圧迫骨折の有無は問わない。

抗腫瘍効果判定基準 (International Uniform Response Criteria, 2006)

CR <sup>※1</sup> (完全奏効)	CR	以下の基準をすべて満たす例。 ・血清 M 蛋白, 尿中 M 蛋白のいずれもが免疫固定法により消失 ・骨髓穿刺で骨髓細胞中の形質細胞の割合が 5 %以下 ・軟部組織腫瘍の消失
	sCR (stringent CR)	上記 CR の基準を満たし, さらに以下の基準をすべて満たす例。 ・FLC (遊離軽鎖; フリーライトチェーン) 比が正常 ・免疫組織検査又はフローサイトメトリーにて骨髓中にクローン性細胞が検出されない <sup>※2</sup>
PR <sup>※1</sup> (部分奏効)	PR <sup>※3</sup>	以下の基準をすべて満たす例。 ・血清 M 蛋白濃度の減少割合が 50 %以上 ・24 時間尿中 M 蛋白排泄量の減少割合が 90 %以上, 又は 24 時間尿中 M 蛋白排泄量が 0.2g/day 未満に減少 ・血清 M 蛋白及び尿中 M 蛋白が測定不可能な場合, FLC の減少割合が 50%以上 ・血清 M 蛋白, 尿中 M 蛋白及び FLC が測定不可能な場合, 初診時の骨髓中の形質細胞が 30%以上であれば, その減少割合が 50 %以上 ・治療開始前に軟部組織腫瘍がある場合: 軟部組織腫瘍の 2 方向積和が 50 %以上縮小 (MRI 又は CT)
	VGPR <sup>※3</sup> (very good PR)	以下の基準をすべて満たす例。 ・血清 M 蛋白, 尿中 M 蛋白のいずれもが蛋白電気泳動検査で消失しているが, 免疫固定法で検出 ・血清 M 蛋白濃度の減少割合が 90 %以上, 且つ 24 時間尿中 M 蛋白排泄量が 0.1 g/day 未満
SD <sup>※1</sup> (安定)		CR, VGPR, PR, 又は PD に合致しない例。

<p>PD (病勢進行)</p>	<p>以下の基準に1つ以上合致する例。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清 M 蛋白の増加割合が 25 %以上, and / or 絶対値としての増加が 0.5 g/dL 以上</li> <li>・24 時間尿中 M 蛋白の増加割合が 25%以上, and / or 絶対値としての増加が 0.2 g/day 以上</li> <li>・血清 M 蛋白及び尿中 M 蛋白が測定不可能な場合：FLC の増加割合が 25%以上, 且つ絶対値としての増加が 10 mg/dL 以上</li> <li>・骨髄穿刺で骨髄細胞中の形質細胞の増加割合が 25 %以上, 且つ絶対値としての増加が 10 %以上</li> <li>・溶骨性病変や軟部組織腫瘍に明らかな径の増大が認められた場合</li> <li>・新たな溶骨性病変や軟部組織腫瘍の出現（圧迫骨折の有無は問わない）</li> <li>・多発性骨髄腫に起因する高カルシウム血症の出現（補正血清カルシウム値 &gt; 11.5 mg/dL, もしくは 2.65 mmol/L）</li> </ul>
----------------------	--

- ※1 骨 X 線検査が実施されている場合は、骨病変の進行又は新たな出現が認められないことが必要であるが、SD 以上の判定基準を満たす上で骨 X 線は必須ではない。
- ※2 繰り返し骨髄穿刺を実施して確認することは不要。クローン性細胞の有無は  $\kappa/\lambda$  比に基づいており、免疫組織検査 and/or フローサイトメトリーによる  $\kappa/\lambda$  比を分析するのに少なくとも 100 個の形質細胞が必要。 $\kappa/\lambda$  比が異常を呈する場合は、 $\kappa/\lambda$  比が  $>4:1$ 、又は  $<1:2$  を示す。
- ※3 VGPR, PR の血清及び尿中 M 蛋白に関する規定については、免疫グロブリンの正常値（施設基準値）を便宜上の消失として扱うこととする。

## 9. エンドポイントと統計学的考察

### 9-1. 解析対象集団の定義

本試験における解析対象集団は、登録された対象（全登録例）のうち、登録後に不適格であったことが判明したものを除く「全適格例」を有効性の解析対象として、安全性の評価対象には「全登録例」のうち治療の一部以上が行われた「全治療例」を対象とする。

### 9-2. エンドポイント

本試験におけるエンドポイントの検討は以下の通りとする。

#### 1) 主要評価項目

##### ① 最大奏効率の算定

本治療スケジュールに従って治療を行った際の CR 到達率及び CR+PR への到達率

#### 2) 副次的評価項目

##### ① 安全性評価

本治療遂行時での副作用の発現項目、その程度、頻度および BD 療法との因果関係の調査

##### ② 完遂率

本治療スケジュールを副作用等の出現等の影響で一時中断、投与量、投与スケジュール等の変更なくして遂行できた症例の評価の実施

③ 無増悪生存期間

病期の進展なくしての生存期間の調査

④ 生存期間

病期の進展に係わらず生存しておる期間調査

### 9-3. 評価項目における統計学的手法

- ・最大奏効率の観察期間は治療 8 コースまでとし、奏効による中止例や有害事象による中止例は中止までの期間を最大奏効率とする。全適格例を分母とし、各症例において上記観察期間における奏効率を判定した際に、CR もしくは PR であったものを分子とし、割合を求める。
- ・無増悪生存期間及び生存期間に関しては Kaplan-Meier 法にて表示する。いずれも登録時を起算日とし、最終観察日、および死亡日、増悪判定日まで 3 年間の調査を実施する。
- ・主たる解析では、主評価項目である最大奏効率に関して、観察された割合が「真の奏効率が無効と判断する閾値奏効率（30%）以下である」という帰無仮説の検定を二項分布を用いて行う。区間推定には正確な二項分布の信頼区間を用いる。帰無仮説が棄却されれば、本試験は有効と判断する。

### 9-4. 症例数及び登録期間

目標症例数：	50 例
登録期間：	3 年間（2010 年 5 月～2013 年 4 月）
観察期間：	3 年間（2010 年 5 月～2016 年 4 月）

### 9-5. 症例数の設定根拠

本試験は再発・難治性多発性骨髄腫を対象に Weekly ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用療法を実施することにより、標準的なボルテゾミブ±デキサメタゾン療法と同等の奏効率になることを目標としている。過去のボルテゾミブ±デキサメタゾン療法の奏効率は 30-50%であることから<sup>8,13,14,18)</sup>、期待奏効率を 50%、閾値奏効率を 30%として、奏効率 30%以下の治療を  $\alpha=0.05$ 、50%以上の治療を  $\beta=0.10$  の過誤の確率で棄却する条件下で二項累積分布関数に基づいて必要症例数を計算すると 44 例になる。ここで本登録後の脱落率を 10-12%と見積り、目標登録症例を 50 例とする。

### 9-6. 安全性に関する試験中止基準（Stopping rule）

安全性に関しては以下の基準をもって本研究の中断、中止を考慮する。  
本研究は用量設定試験を実施していないこと、高齢者患者を対象とすることから被験者の安全性確保を考慮して安全性に関する試験中止規定を設定する。プロトコル期間中（試験薬投与終了後 35 日以内）に本試験薬と因果関係が否定できない grade 3 以上の非血液毒性及び grade 4 以上の血液毒性が発現した場合は逐一研究事務局へ報告するものとする。累積評価可能症例中における当該有害事象発症患者数の二項分布に基づく信頼区間の下限が 20%以上となった場合には患者登録を一旦中止

して後述する効果安全性評価委員会に諮問して、本研究継続の可否を検討する。

治療患者数：

5	6	7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29	30	31
32	33	34	35	36	37	38	39	40
41	42	43	44	45	46	47	48	49
50								

Grade 4 有害事象発症患者数：

4	4	5	5	5	6	6	6	7
7	7	8	8	8	8	9	9	9
10	10	10	10	11	11	11	12	12
12	12	13	13	13	13	14	14	14
14	15	15	15	15	16	16	16	17
17								

#### 9-7. 症例集積見込み

本試験参加予定施設（日本骨髄腫研究会 再発・難治例治療ワーキンググループメンバー施設）の年間適格患者数を調査したところ、施設あたり平均 3 症例以上の登録が見込まれる。参加施設数が 15 施設程度であれば 3 年間で登録予定例数に達する見込みである。

#### 10. 予期される有害反応

BD 療法の主な有害事象で報告されているものは以下の通りである。なお、詳細は最新の添付文書を参照すること。

血液/リンパ系異常；血小板減少，好中球減少，貧血，リンパ球減少  
消化器系異常；悪心，嘔吐，下痢，便秘  
神経系異常；末梢神経障害，神経痛

ボルテゾミブの主な副作用

血液/リンパ系異常；貧血，血小板減少，白血球減少  
消化器系異常；食欲不振，悪心，嘔吐，下痢，便秘  
肝胆道系異常；肝機能異常  
神経系異常；末梢神経障害，感覚鈍麻，神経痛  
呼吸器系；急性肺障害，間質性肺疾患  
その他；腫瘍崩壊症候群，発熱，倦怠感，発疹，電解質異常など

## <重要>

### 1) 急性肺障害・間質性肺疾患：

わが国での「ベルケイド特定使用成績調査の中間集計」の結果から、ボルテゾミブによる急性肺障害・間質性肺疾患の発現率は約4%である。第三者評価委員会での検討の結果、ボルテゾミブ特有の肺障害が指摘されている。

重篤例も報告されているが、副腎皮質ホルモン剤の早期投与により回復しており、発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合には、SpO<sub>2</sub>測定、胸部 X-P、胸部 CT 撮影を速やかに行う。

注意事項、検査項目、対応法については「ベルケイド適性使用ガイド」・「ベルケイドマネージメントブック 第1回ベルケイドと肺障害」を参照のこと。

### 2) 腫瘍崩壊症候群：

「ベルケイド特定使用成績調査の中間集計」の結果から、腫瘍崩壊症候群の発現率は約5%である。報告された症例は、全症例がサイクル1で発現しており、約70%の症例が投与開始7日以内に発現していた。腫瘍崩壊症候群の危険性が高い症例に対しては、輸液、アロプリノール投与など適切な予防措置を実施する。

### 3) 末梢神経障害：

「ベルケイド特定使用成績調査の中間集計」の結果から末梢神経障害の発現率は25.5%である。ボルテゾミブ投与前から末梢神経障害を合併していた症例(33.4%)では合併していない症例(21.8%)に比べ発現頻度が高くなっており、ボルテゾミブ投与開始前の末梢神経障害の評価が重要である。

末梢神経障害についてはボルテゾミブの減量および休薬が基本であり、投与量変更基準を参考に、適宜対応すること。また、対処法については「ベルケイド適正使用ガイド」p35を参照のこと。

### 4) 消化管障害：

「ベルケイド特定使用成績調査の中間集計」の結果から消化管障害の発現率は38.1%である。下痢、便秘、悪心、嘔吐が多い。下痢・悪心・嘔吐に対しては、適宜対症療法を行う。麻痺性イレウスの発現頻度は1.52%であり、死亡例を含む重篤例の報告がある。麻痺性イレウスの前兆となりうる便秘が出現した場合には、早期に緩下剤投与などの処置を行う。腹痛、腹部膨満など、イレウスを疑う症状が出現した場合には、腹部 X-P を撮影し、適切な処置を講じる。

## 11. データ収集

治療終了/中止後、可能な限り速やかに定められた CRF に記入の上、郵送で送付する。

データ収集 (CRF 送付先)

特定非営利活動法人 先端医療研究支援機構

〒183-0056 東京都府中市寿町 2-10-3 宝栄府中ビル 4 階

TEL: 042-352-7676 FAX: 042-352-7677

データセンター

株式会社 鴻

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 4-5-1 幸伸ビル 4F

TEL: 03-3299-8878 FAX:03-3299-0700

## 12. 有害事象の報告

### 12-1. 報告義務のある有害事象

#### 12-1-1. 急送報告義務のある有害事象

- 1) プロトコル治療中もしくは最終治療日から 30 日以内に発生した死亡症例
- 2) プロトコルによる最終治療日より 31 日以降に死亡した症例で、プロトコル治療との因果関係が否定できないもの
- 3) Grade 4 の非血液毒性

#### 12-1-2. 通常報告義務のある有害事象

- 1) 本試験薬と因果関係が否定できない grade 3 以上の非血液毒性及び grade 4 以上の血液毒性
- 2) その他、重大な医学的事象

### 12-2. 重篤な有害事象及び臨床研究中の妊娠に関する報告

担当医は本試験実施期間中に発現したすべての重篤な有害事象・感染症を、その事象の発現を知った時点から 24 時間以内に、以下に示す情報を試験責任医師へ報告する。

- ・ 被験者識別コード
- ・ 生年月日（西暦）
- ・ 性別
- ・ 試験薬投与開始日
- ・ 有害事象の内容
- ・ 試験責任医師又は試験分担医師による試験薬との因果関係の判定
- ・ 試験責任医師又は試験分担医師の氏名・所属

重篤な有害事象・感染症に関する情報は「重篤な有害事象に関する報告書」（各施設の様式に準ずる）を用いて試験責任医師に報告することとし、その書式には担当医師が署名又は記名捺印する。重篤な有害事象・感染症の第一報は、FAX 又は電話で行う（FAX により報告することが望ましい）。なお、試験実施医療機関に報告書の様式がある場合はその報告書を用いることを可とする。また、試験責任医師から更に必要な情報の提供を求められたとき、担当医はこれに応じなければならない。

担当医師は、妊娠を知った時点から 24 時間以内に「臨床研究中の妊娠に関する報告書」（各施設の様式に準ずる）を用いて以下に示す情報を試験責任医師に報告することとし、その書式には担当医が署名又は記名捺印する。妊娠情報の第一報は、FAX 又は電話で行う（FAX により報告するこ

とが望ましい)。また、試験責任医師から更に必要な情報の提供を求められたとき、担当医はこれに応じなければならない。

- ・ 被験者識別コード
- ・ 生年月日（西暦）
- ・ 性別
- ・ 妊娠診断日
- ・ 試験薬投与開始日
- ・ 妊娠（パートナーの妊娠を含む）の経過
- ・ 試験責任医師又は試験分担医師の氏名・所属

#### 12-3. 施設試験責任者の報告義務と報告手順

試験責任医師は、報告義務のある有害事象が起きた場合、下記手順に従い、事務局へ急送／通常報告を行う。

##### 1) 急送報告

<一次報告>

急送報告義務を有する有害事象が起きた場合、3日以内に研究代表者へ報告する。

<二次報告>

更に、所定の有害事象報告書と、より詳しい情報を記した報告書を作成し、15日以内に事務局へ提出する。

##### 2) 通常報告

通常報告義務を有する有害事象が起きた場合、所定の有害事象報告書に記入の上、15日以内に研究代表者へ提出する。

#### 12-4. 研究代表者の責務

研究代表者は、報告された有害事象の緊急性、重要性等を検討する。報告された有害事象が、死亡もしくはそれに準ずる重篤な有害事象であると判断した場合、速やかに効果安全性評価委員会に連絡する。委員会の審査報告をもとに、必要に応じて研究の中止、プロトコールの修正など、必要な対策を速やかに周知徹底する。

#### 12-5. 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、報告された有害事象について検討する。死亡またはそれに準ずる重篤な有害事象は、7日以内に報告内容を審査・検討し、必要な対応を研究代表者に通知する。

#### 12-6. 有害事象が発現した場合の判断と報告の具体的な手順

- 1) 試験責任医師または試験分担医師は、被験者に有害事象を認めた場合、その有害事象が〔重

篤な有害事象〕であるか否かを判断する。

- 2) 当該有害事象が重篤である場合、急送・詳細報告の対象となる。
- 3) 当該有害事象が重篤でない場合、試験責任医師または試験分担医師は CTCAE v4.0 にて評価を行う。
- 4) 当該有害事象が重篤でなく、かつ CTCAE v4.0 の Grade 2 以上である場合、試験責任医師または試験分担医師は試験薬との因果関係の有無を検討する。
- 5) 4)で関連ありと判断される場合は未知または既知の判断を行う。
- 6) 5)で未知である場合は、厚生労働省の推奨する3段階の評価(軽微・中等度・重篤)の判断を行い、中等度以上の場合は緊急・詳細報告の対象となる。
- 7) 上記以外で生じた有害事象は、全て CRF 報告(CRF の有害事象欄に記載)の対象とする。

#### 12-7. 新たな情報の提供

本試験に用いる全ての薬剤の安全性等に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は研究事務局を介して、必要に応じて全ての参加医療機関の試験責任医師に文書にて報告する。必要な場合には、試験責任医師から試験実施医療機関の長にも文書にて報告する。

### 13. 研究の倫理的配慮の周知

#### 13-1. ヘルシンキ宣言及び実施計画書の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神、GCP、臨床研究に関する倫理指針ならびに当該実施計画書を遵守して実施する。

#### 13-2. 倫理審査委員会

本試験を実施するにあたり各実施医療機関にて開催される倫理審査委員会において、本試験の妥当性を検討する。本実施計画書は各実施医療機関の試験責任医師より医療機関の長を通じて、倫理審査委員会へ提出され承認を得なければならない。

#### 13-3. 健康被害に関する補償

本試験は、現在までの医学的知見と被験者の疾患の状態を鑑み、被験者にとって有用な治療法であると判断されて実施される。ボルテゾミブと他の抗腫瘍薬の併用は禁忌ではないが、保険診療上は単独使用が推奨されている。現時点ではこの治療法は確立されていないことから、本試験に関連した死亡者を含む健康被害はやむをえず発生することが予測される。通常、健康被害に対する治療費等の補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われるが、抗がん剤、免疫抑制剤などの薬剤は、適応内・適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本試験に起因した健康被害に対する補償金は支払われない。健康被害が生じた場合、被験者の健康保険を利用して、保険診療範囲で担当医が速やかに適切な処置を施すこととする。

#### 13-4. プライバシーの保護と被験者識別

登録被験者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、被験者匿名化番号・生年月日・カ

カルテ番号を用いて行われる。よって、これらの情報については登録・データセンターが知るところとなる。

カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、逆にカルテ番号を用いない場合、被験者の同定が完全に臨床研究機関側の個人情報管理に依存することになり、追跡が長期に渡り、かつ二次がん等の附随研究による調査も有り得る多施設共同臨床試験においては、施設の事情により被験者の同定が不可能となる危険も無視できない。

以上より、本臨床研究では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、本臨床研究のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

## 1 4. 研究の倫理的実施

### 1 4-1. 被験者の人権保護に関する事項

- 1) 本研究を実施する場合は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP 省令及び当該研究実施計画書を遵守する。
- 2) 試験責任医師等は、被験者の選定に当たって、人権保護の観点から、及び当該研究実施計画書に定められた選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、試験責任医師等との依存関係、他の研究への参加の有無などを考慮の上、研究に参加を求めることの適否について慎重に検討する。
- 3) 試験責任医師等は、被験者が研究に参加する前に、被験者に対して研究内容その他の研究に関する事項を記載した同意説明文書を用いて十分に説明し、研究への参加について自由意思による同意を文書により得る。
- 4) 試験責任医師等が有害事象及び他の研究関連データを報告する場合は、被験者の識別に各被験者に割付けた被験者匿名化番号を用い被験者の機密保護に配慮する。
- 5) 研究事務局、監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局の原資料の直接閲覧に当たり被験者の秘密は保全される。また、研究の結果が公表される場合であっても被験者の秘密は保全される。

### 1 4-2. 被験者に対する説明と同意

#### 1 4-2-1. 同意説明文書・同意書の作成

試験責任医師は、被験者本人から研究への参加の同意を得るために用いる同意説明文書・同意書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成又は改訂された当該文書は、あらかじめ倫理審査委員会の承認を得るものとする。当該文書の作成又は改訂にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び GCP 省令を遵守するものとする。

#### 1 4-2-2. 同意説明文書の内容

同意説明文書には、以下の事項が含まれる。

- 1) 本研究が研究目的を伴うこと
- 2) 研究の目的
- 3) 研究の方法

- 4) 被験者の研究への参加予定期間
- 5) 研究に参加する予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- 7) 当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- 8) 研究に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- 9) 研究への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は研究への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、研究に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
- 10) 研究への参加の継続について、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに被験者に伝えられること
- 11) 研究への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 12) 研究事務局、監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局が原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書に被験者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること
- 13) 研究の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- 14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 16) 試験責任医師等の氏名、職名及び連絡先
- 17) 被験者が研究及び被験者の権利に関して更に情報の入手を希望する場合又は研究に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡を取るべき研究実施医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項

#### 14-2-3. 同意取得の時期と方法

試験責任医師等は、被験者が研究に参加する前に、倫理審査委員会の承認を得た研究内容その他の研究に関する事項を記載した同意説明文書を用いて被験者に対して十分に説明した後、研究への参加について自由意思による同意を被験者から文書により得る。

- 1) 試験責任医師等は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。その際、当該試験責任医師等又は補足説明者としての試験協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- 2) 同意書には、説明を行った試験責任医師等並びに被験者が説明文書の内容を十分に理解した上で、試験に参加することに同意する旨を記載した同意文書に記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。なお、試験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該試験協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入する。なお、試験責任医師等は被験者から同意を得た年月日を同意取得日として症例報告書に記載する。
- 3) 試験責任医師等は、被験者が研究に参加する前に、試験責任医師等及び被験者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入した同意書の写しを被験者に交付する。
- 4) 試験責任医師等は、研究に継続して参加するかどうかについて被験者の意思に影響を与える

ものと認める情報を入手した場合には、直ちに当該情報を被験者に提供し、これを文書により記録するとともに、被験者が研究に継続して参加するかどうかについて被験者の意思を確認しなければならない。この場合にあつては、当該情報が被験者に伝えられたことを日付と共に文書に記載する。

- 5) 試験責任医師等は、被験者に他の主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の研究への参加について知らせなければならない。

#### 14-3. プロトコールの内容変更について

##### 14-3-1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だつて「プロトコール改訂申請」を効果安全性委員会に提出し承認を得なければならない。ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。また、プロトコール内容の変更該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

##### 1) 改正（Amendment）

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコールの部分的変更。効果安全性委員会および各医療機関の承認を要する。プロトコールのカバーページに効果安全性委員会の承認日および発効日を記載する。

##### 2) 改訂（Revision）

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコールの変更。効果安全性委員長の承認を要する。医療機関の承認については各医療機関の取り決めに従う。プロトコールのカバーページに効果安全性委員長の承認日および発効日を記載する。

##### 3) メモランダム/覚え書き（Memorandum）

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。配布前もしくは配布後速やかに効果安全性委員会への報告を要する。プロトコールのカバーページへの記載は不要である。

##### 14-3-2. プロトコール改正/改訂時の医療機関の承認

試験中に効果安全性委員会の承認を得て本プロトコールまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコールおよび説明文書は各医療機関で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各医療機関の承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

#### 14-4. 利益相反の管理

本研究は、厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest: COI）の管理に関する指針（平

成 20 年 3 月 31 日科発第 0331001 号厚生科学課長決定)に基づいて、被験者が不当な不利益を被らないことをまず第一に考え、インフォームド・コンセント等に十分留意した上で、研究者・企業間の利益相反について、透明性の確保を基本として、科学的な客観性を保証するような適正な管理の下で実施されるものとする。なお、本研究の支援は日本骨髄腫研究会の承認のもと、特定非営利活動法人 先端医療研究支援機構の資金拠出により行われているが、本研究関係者と日本骨髄腫研究会及び特定非営利活動法人 先端医療研究支援機構の間に利益相反関係はない。

## 15. モニタリングと監査

### 15-1. 定期モニタリング

本研究が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、研究代表者の判断により年 1 回程度の定期モニタリングが行われる。モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中央モニタリング(central monitoring または in-house monitoring)である。施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設モニタリング(on site monitoring)は、研究代表者が必要と判断した場合を除いて原則として行わない。疑義事項が生じた場合、データセンターはメールまたは文書にて研究分担医師または研究責任医師に問い合わせを行い確認する。研究分担医師または研究責任医師は、速やかに回答を作成しデータセンターに郵送する。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究代表者、効果安全委員会に提出され検討される。

### 15-2. モニタリングの項目

以下の①～⑨の項目についてモニタリングを実施する。

- ① 登録数集積達成状況：累積/期間別、全施設/施設別
- ② 適格性：不適格例/不適格の可能性のある被験者：施設別
- ③ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由：施設別
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ 重篤な有害事象：施設別
- ⑥ 有害反応/有害事象
- ⑦ プロトコル逸脱：施設別
- ⑧ 全生存期間：全登録例
- ⑨ その他、研究の進捗や安全性に関する問題点

### 15-3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。モニタリングに際しては、原則として予め研究代表者が取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局及び研究グループの検討を経て以下いずれかに分類される。

- 1) 違反 violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 研究のエンドポイントの評価に影響を及ぼす affecting endpoint evaluation
- ② 担当医/施設に原因がある caused by investigator
- ③ 故意または系統的 intentional or systematic
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい dangerous or extreme
- ⑤ 臨床的に不適切である clinically inappropriate

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

## 2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しないものを「逸脱」とする。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

## 3) 許容範囲 acceptable deviation

研究代表者/研究事務局で、事前または事後に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱をいう。事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

## 15-4. 施設訪問監査

研究事務局が必要と判断した場合には、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う場合がある。監査担当者が本研究参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、被験者の同意文書の確認、症例記録記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を行う。なお、各施設の監査結果は当該施設の研究責任医師、研究代表者にのみ報告され、これ以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

なお、説明文書の「プライバシーの保護」の項に以下を記載すること。

「この研究が適正かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られ、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、他の医療機関や研究機関の研究者(医師など)が、あなたのカルテや検査記録を直接見に来る調査を行うことがあります。この場合もあなたの個人的情報は厳重に守られ外部に漏れることはありません。」

## 15-5. 記録等の保管

被験者の同意に関する記録、症例記録作成のための基礎データ(検査データ等)、倫理審査委員会の記録、試験薬の交付記録等、医療機関において作成された記録文書については、各施長が定めた保管責任者が適切に保管する。

研究実施計画書、総括報告書等については研究代表者が、適切に保管する。保管期間は、研究の中止若しくは終了の後3年を経験した日まで適切に保存しなければならない。

## 16. 研究組織

### 16-1. 研究代表者

日本骨髓腫研究会 共同研究委員会

尾崎修治(徳島大学病院 輸血部)

畑 裕之(熊本大学医学部 血液内科)

#### 16-2. 研究事務局

特定非営利活動法人 先端医療研究支援機構

事務局長 大塚 博之

宮崎 伸也、丹 允武、川中 久美子、村次 愛香

〒183-0056 東京都府中市寿町 2-10-3 宝栄府中ビル 4 階

TEL: 042-352-7676 FAX:042-352-7677

#### 16-3. プロトコール委員

安倍正博（徳島大学大学院 生体情報内科学）

斉藤貴之（群馬大学医学部 血液内科）

花村一朗（愛知医科大学 血液内科）

矢野寛樹（愛知厚生連海南病院 血液内科）

#### 16-4. 効果安全性委員会

効果安全性委員長：高木敏之（君津中央病院 血液腫瘍内科）

効果安全性委員： 森真由美（東京都保健医療公社多摩北部医療センター顧問，  
東京医科大学老年病科客員教授）

#### 16-5. 研究参加施設

試験実施施設は日本骨髄腫研究会会員の施設から募集する。

#### 16-6. 統計解析責任者

株式会社 鴻

データマネジメント室 室長 黒岩 良樹

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 4-5-1 幸伸ビル 4F

TEL: 03-3299-8878 FAX:03-3299-0700

#### 16-7. データセンター/統計解析実施施設

株式会社 鴻

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 4-5-1 幸伸ビル 4F

TEL: 03-3299-8878 FAX:03-3299-0700

### 17. 研究成果の発表

研究成果の学会・論文発表に際しては、発表時点での研究組織で決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な研究組織のポリシーが定まっていない場合は、以下の原則に従う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。プロトコールで規定された最終解析以外は、効果安全性委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、共同研究者は研究のエンドポ

イントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は研究事務局または研究代表者の了承を経て行うことができる。原則として、研究成果の主たる公表論文の筆頭(first author)は適格例を最も多く登録した施設の試験責任者または試験担当医師とし、研究代表者は corresponding author として含める。以下は論文の投稿規程による制限に従って、登録数の多い順に施設毎に選び共著者とする。last author は研究組織責任者とする。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にて合意が得られない場合、研究事務局は研究代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、登録の多い施設の共同研究者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者及び研究事務局の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備及び発表内容について発表者及び研究代表者が責任を持つ。研究代表者以外の発表者が、研究事務局及び研究代表者の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

## 18. 参考文献

1. 日本骨髄腫研究会（編集）：多発性骨髄腫の診療指針（第2版）．東京，文光堂，2008
2. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121:749-57, 2003
3. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-20, 2005
4. Rajkumar SV, Kyle RA: Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 80:1371-82, 2005
5. Barlogie B, Smith L, Alexanian R: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 310:1353-6, 1984
6. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341:1565-71, 1999
7. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 348:2609-17, 2003
8. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al: A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 127:165-72, 2004
9. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 357:2123-32, 2007
10. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 357:2133-42, 2007
11. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al: Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111:2516-20, 2008
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma. v2, 2009
13. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 352:2487-98, 2005
14. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al: Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 110:3557-60, 2007
15. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 25:3892-901, 2007
16. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al: Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 91:929-34, 2006
17. Murakami H, Handa H, Abe M, et al: Low-dose thalidomide plus low-dose dexamethasone therapy in patients with refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 79:234-9, 2007
18. Ogawa Y, Tobinai K, Ogura M, et al: Phase I and II pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci* 99:140-4, 2008

19. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al: Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed myeloma (E4A03), a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group: Analysis of response, survival, and outcome (Abstract #8504). *J Clin Oncol* 26:455s, 2008
20. Hainsworth JD, Spigel DR, Barton J, et al: Weekly treatment with bortezomib for patients with recurrent or refractory multiple myeloma: a phase 2 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 113:765-71, 2008
21. Palumbo AP, Bringhen S, Rossi D, et al: A phase III study of VMPT versus VMP in newly diagnosed elderly myeloma patients (Abstract #8515). *J Clin Oncol* 27:437s, 2009
22. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20:1467-73, 2006