

CPA(シクロホスファミド水和物)(1)

多剤併用投与期

投与方法

- Day 2に1000 mg/m²を静脈内投与する。
- 確保された静脈ラインの側管から調製した溶液を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。

用量計算

体表面積は登録時の体重と身長より算出します

- 体表面積に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。

調整方法

- 調製は添付文書に従って行う。

注意事項

- 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。

変更、休止及び再開の基準

- CPAの変更は認めない。

●35

TIT:3剤髄注(1)

多剤併用投与期

投与方法

- Day 15に、MTX、Ara-C、HDCを髄腔内投与する。

投与量

年齢は、投与時年齢を用いる。

	1歳	2歳	3歳以上
MTX	8mg	10mg	12mg
Ara-C	15mg	20mg	25mg
HDC	15mg	20mg	25mg

調整方法

- 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。

変更、休止及び再開の基準

- 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。

●36

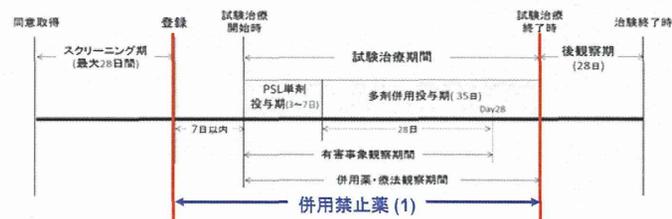
■ 併用薬

● 37

併用禁止薬(1)

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(PSL、VCR、DNR、L-ASP、CPA、MTX、Ara-C、HDC)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



● 38

併用禁止薬(2)

薬剤によって併用禁止薬の適応期間が異なります

2. 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。
 - ① 他の治験薬
 - ② 試験治療以外の抗悪性腫瘍薬
 - ③ 治験中の医療機器
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。
 - ① 他のALL治療



● 39

併用薬・併用療法

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。

併用注意薬・療法

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。

- 1) 試験治療薬剤(PSL、VCR、DNR、L-ASP、CPA、MTX、Ara-C、HDC)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)

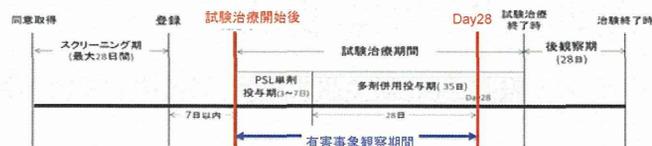
● 40

■ DLT評価

●41

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。



DLTからの除外される有害事象

- DLTを除外する項目 (→次のスライドに提示)
- ALLに起因する症状と検査値異常
- 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

DLTの判定は慎重に！
判断に迷う時は、治験調整医師にご相談ください。

●42

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
	貧血 ^{*3}	3	Day42までにGrade 2以下に改善
	骨髓細胞減少	3	Day56までにGrade 2以下に改善
胃腸障害	真菌	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、嘔吐、歯痛	3	Day42までにGrade 1以下に改善
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	3	Day42までにGrade 1以下に改善
免疫系障害	アレルギー反応、アナフィラキシー	3,4	レ-アスバ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、抗真菌薬の効果を得られ、試験治療継続可能である
臨床検査	APTT延長、Fib減少、INR増加、PT延長、ATIII 減少	3,4	臨床検査値異常のみ
	ALT増加、ALP増加 ^{*1} 、AST増加、血中ビリルビン増加 ^{*1} 、コレステロール増加、GGT増加	3,4	Day42までにGrade 2以下に改善
	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
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

*1 AST、ALT等の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。

● 43

DLT評価対象症例

- 治験薬が4回投与された症例
- 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

DLT評価から除外する症例

- 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

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。
- 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。

● DLTの報告方法は別途説明があります。

● 44

■ 中止基準

● 45

治験薬投与の中止基準

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

● 46

試験治療の中止基準

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以上の肺炎
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

治験薬の投与を中止したからと言って必ずしも試験治療を中止する必要はありません。

●47

被験者毎の治験の中止基準

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**
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

●48

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おおぐ。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

●49

■ 有害事象

●50

有害事象(1)

有害事象とは？

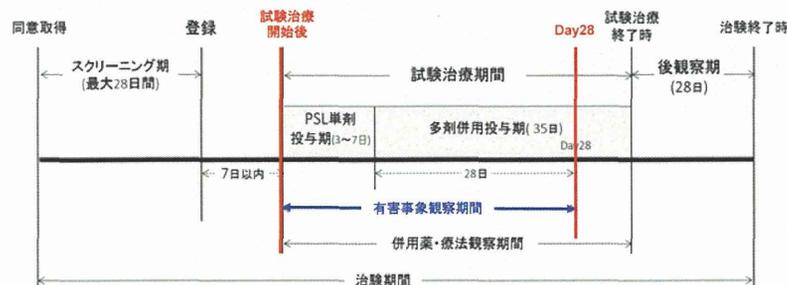
- 有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の臨床的に問題のある異常を含む）、症状又は病気のことであり、**治験薬との因果関係の有無は問わない。**
- 試験治療開始前より発現している症状や疾病及びスクリーニング時に認められた事象は**合併症とし、有害事象としない。**
- 合併症のGradeが、治験薬投与後に1段階以上悪化した時は有害事象として扱う。
- **臨床検査値、バイタルサインは、治験責任医師/分担医師が臨床的に有意でないと判定した場合は、有害事象としない。**
- **ALLの増悪は有害事象としない。**

●51

有害事象(2)

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。**
- 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。
- 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を入手した場合には、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。



●52

重篤な有害事象(SAE)

- 観察対象となる有害事象のうち、下記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。
- **治験薬との因果関係の有無は問わない。**

重篤な有害事象の定義

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

6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。**

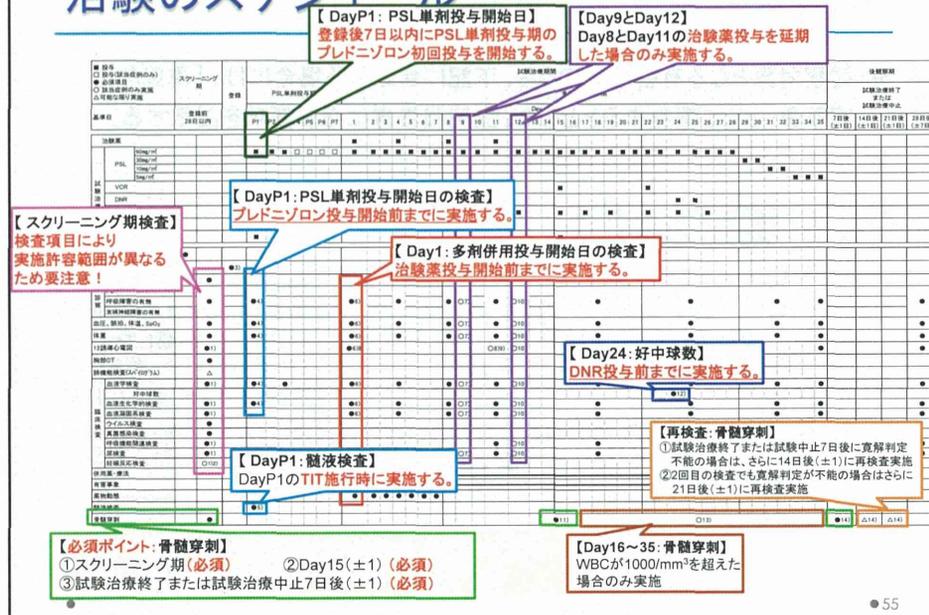
SAEが発生したら速やかに報告する必要があります。具体的な手順は別途説明します。

●53

■ 観察項目と特殊検査

●54

治験のスケジュール



● 55

観察項目(1)

- (1) 被験者背景(年齢、性別、既往歴、合併症、前治療歴を含む)
- (2) 身長、体重
- (3) 血圧、脈拍数、体温、 SpO_2
- (4) 診察: PS、呼吸障害の有無、末梢神経障害の有無等
- (5) 12誘導心電図
- (6) 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
- (7) 血液生化学的検査: Na、K、CL、Alb、Ca、P、Glu、BUN、UA、Cre、T-Bil、AST、ALT、ALP、LDH、HbA1c、TC、TG、TSH、ft3、ft4
- (8) 血液凝固系検査: INR、APTT
- (9) ウイルス検査: HIV 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体
- (10) 真菌感染検査: β -Dグルカン、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原
- (11) 呼吸機能関連検査: KL-6、SP-D、SP-A
- (12) 尿検査: pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン

● 56

観察項目(2)

- (13) 肺機能検査: スパイログラム(可能な限り)
- (14) 胸部CT(単純)
- (15) 妊娠反応検査(血清又は尿、妊娠可能な被験者のみ)
- (16) 髄液検査
- (17) 骨髄穿刺
- (18) 治験薬投与状況
- (19) 併用薬・併用療法
- (20) 有害事象

● 57

薬物濃度測定

同じ時計を使って
採血時間の記録を行ってください

採血ポイント

治験薬投与	検体番号	採血ポイント	採血の許容範囲
Day1	No.1	初回治験薬投与前(0時間)	-30分
	No.2	初回治験薬投与開始後5分	±1分
	No.3	初回治験薬投与開始後15分	±1分
	No.4	初回治験薬投与開始後30分	±1分
Day2	No.5	初回治験薬投与開始後24時間	±10分
Day3	No.6	初回治験薬投与開始後48時間	±10分
Day4	No.7	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治験薬投与開始後5分	±1分
	No.9	Day4治験薬投与開始後15分	±1分
	No.10	Day4治験薬投与開始後30分	±1分
Day5	No.11	Day4治験薬投与開始後24時間	±10分
Day6	No.12	Day4治験薬投与開始後48時間	±10分
Day7	No.13	Day4治験薬投与開始後72時間	±10分

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。

58

薬物濃度測定

採血手順と検体処理方法

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。
3. 冷却遠心機を用いて、**4°C、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、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。
5. 直ちに-70°C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。

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°C以下
ラベルの記載事項	被験者識別コード、検体番号

● 59

髄液検査

髄液検査

PSL単剤投与期1日(Day P1)のTIT施行時に実施し、細胞数、芽球数を確認。
CNS status分類による中枢神経系再発の判定を行う。

(CNS statusについては「診断基準」のスライド参照)



**中枢神経系再発が認められた場合には、
「被験者毎の治験の中止基準」に該当し治験中止となる。**

実施ポイント

PSL単剤投与期1日(Day P1)のTIT施行時に実施

● 60

骨髓検査

骨髓採取及び検体の処理等

1. 骨髓穿刺を行い、スミア用サンプルを採取する。[採取ポイント:①~④]
2. 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。[採取ポイント: ①③④]
3. 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	検体保存条件	室温保存
採取用チューブ	空の滅菌スピッツ(指定なし)	ラベルの記載事項	被験者識別コード、採取日

採取ポイント

- ① スクリーニング期 ⇒①、③、④をMRD用検体として提出
- ② 多剤併用投与期15日(Day15)
- ③ 試験治療終了又は試験治療中止から7日後
- ④ 「Day15の骨髓穿刺」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

● 61

■ 診断基準及び本治験で用いる基準

● 62

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。

● 63

寛解判定(1)

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。

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。

● 64

寛解判定(2)

判定時期

- 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。
- 「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 $1000/\text{mm}^3$ を超えた場合は、必要に応じて骨髄評価を実施する。

再検査

- 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。

● 65

寛解導入療法終了後の微小残存病変(MRD)

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(検体採取時期)

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。

判定方法

- 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(±1日)(又は試験治療終了又は試験治療中止から14日後[±1日]、21日後[±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。

● 66

骨髄再発

ALLに対する初発時治療にて、一度完全寛解と診断された症例において、以下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。

●67

中枢神経系再発

髄液細胞数が5 / μ 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。

※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。

●68

中枢神経系再発(1)

CNS statusの分類

CNS-1: 髄液中白血球数(WBC)に関わらず、髄液中に白血球細胞なし

CNS-2: 以下の場合をCNS-2とする

CNS-2a: 髄液中赤血球数(RBC) < 10 / μ L; 髄液中WBC < 5 / μ L
かつ白血球細胞あり

CNS-2b: 髄液中RBC \geq 10 / μ L; 髄液中WBC < 5 / μ Lかつ白血球細胞あり

CNS-2c: 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。

●69

中枢神経系再発(2)

CNS statusの分類(続き)

(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)。

●70

■ BUCK UP

●71

シエーマ(試験の実施手順)

小児及び若年成人難治ALL患者 同意取得
1～29歳の早期再発、移植後再発、複数回再発、寛解導入不能ALL患)

スクリーニング期

同意取得から、登録までの期間(最大28日)

被験者登録

登録後7日以内にPSL投与開始

試験治療期間(PSL単剤投与期及び多剤併用投与期)
PSL単剤投与(3～7日間)後、多剤併用化学療法(35日間、)
に試験薬(ボルテゾミブ)を併用

後観察期

試験治療終了から28日

●72

試験治療実施時の注意事項 -1

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。

●73

試験治療実施時の注意事項 -2

- 治験薬

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時間に実施する。**

超えると逸脱になります。

●74