

試験治療実施時の注意事項 -3

- 薬剤の変更、休止及び再開
個々の薬剤毎の規定になる。

各薬剤の基準に従ってください。
薬剤の投与延期、休止及び再開により、
試験治療期間が延長されることはありません。

●75

試験薬との因果関係の区分

【関連有】

1. 有害事象発現と試験薬投与に合理的な時間的相関があり、被験者の状態や試験薬以外の要因(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、試験薬との関連性を否定できない場合
2. 有害事象発現と試験薬投与に合理的な時間的相関があり、試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】

有害事象発現と試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試験薬以外の要因(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、試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

- 試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、試験責任医師/分担医師が行う。

●76

有害事象の転帰

【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

【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

【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)

【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

【死亡】

被験者が死亡した(因果関係は問わない)

【不明】

情報がなく、転帰が不明

●77

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、軽作業や座っ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。

●78

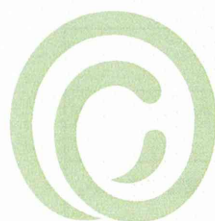
治験実施計画番号: BZM-ALL-1

小児及び若年成人の難治急性リンパ性白血病患者に
対するボルテゾミブ併用多剤化学療法の安全性及び薬
物動態を検討する第I相試験(医師主導治験)

治験実施に向けて

症例登録の手順(休日・夜間対応含む)
DLTの判定及びコホートの移行手順

2014.12.16 キックオフミーティング



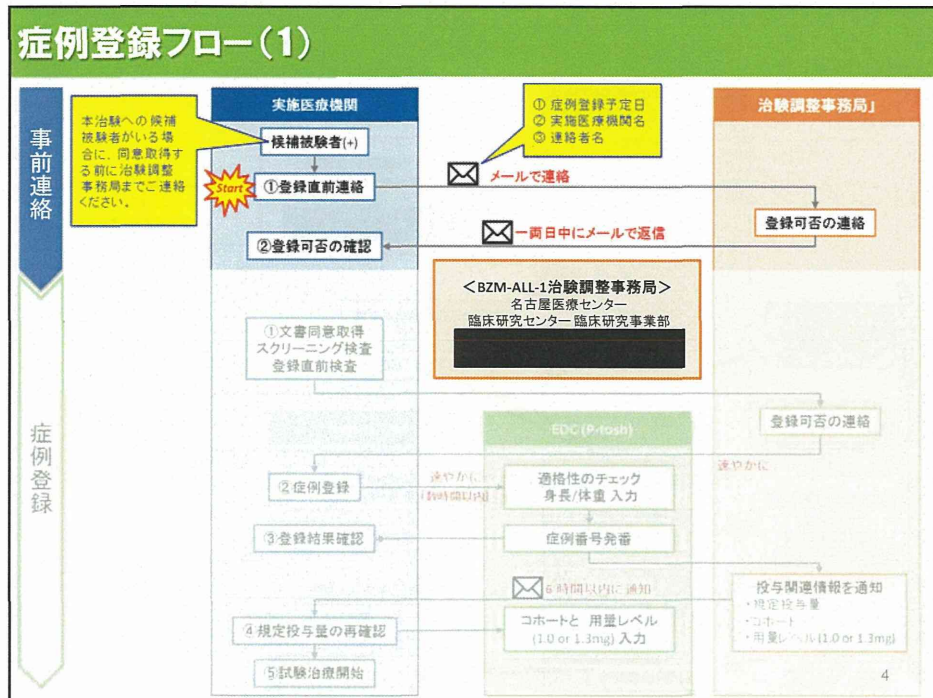
症例登録の手順

登録のポイント

- 治験の進捗状況によっては、**一時的に症例登録ができない期間**があります。
- 候補被験者への**同意取得前に、治験の進捗状況(登録の可否)について確認(事前連絡)**してください。
- また、実際に登録する直前にも、**治験の進捗状況(登録の可否)を確認**をお願いします。
- 登録は、EDC(Ptosh)で実施します。
- 登録結果は治験調整事務局からメールで通知されます。

3

症例登録フロー(1)



症例登録前の事前連絡

Step1 本治験への候補被験者がいる場合には、同意取得する前に治験調整事務局までご連絡ください。

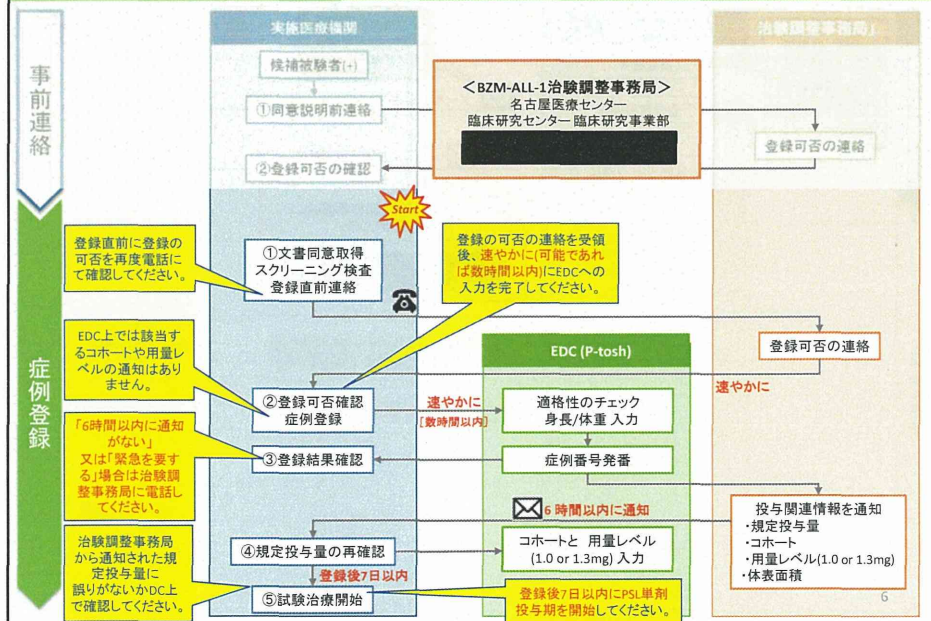
- 連絡方法：メール (bzm.office@nnh.go.jp)
- 連絡する情報：
 - ① 症例登録予定日
 - ② 実施医療機関名
 - ③ 連絡された治験責任/分担医師名/CRC

Step2 治験調整事務局より一両日中に、「その時点での症例登録の可否」をメールで返信します。

- 留意事項**
- ① 事前連絡は候補被験者数を把握することを目的としています。
 - ② 事前連絡をしたからといって、必ずしも登録できるとは限りません。最終的な登録確定はEDCで症例登録した時点となります。

5

症例登録フロー(2)

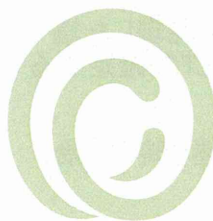


6

症例登録前の事前連絡

- Step1** 文書同意取得後、スクリーニング検査を実施したら、**登録直前に、治験調整事務局に電話で連絡してください。**
- Step2** 治験調整事務局より「その時点での症例登録の可否」が通知されるので、**登録可能であることを確認後に、EDC(Ptosh)より症例登録を速やかに実施してください。**
- 留意事項**
- EDCでは登録の制御ができないため、必ず登録直前に登録の可否を確認してください。
 - 登録の可否を確認したら、速やかに(可能であれば数時間以内)に登録作業(EDC入力)を完了してください。
- Step3** 症例登録後、EDC(Ptosh)より発番される症例番号を確認してください。
- Step4** 症例登録後、治験調整事務局より「**規定投与量**」「**コホート**」「**用量レベル(1.0mg/1.3mg)**」「**体表面積**」がメールにて通知されるので確認してください。なお、6時間以内に治験調整事務局から連絡がない場合、あるいは緊急を要する場合は治験調整事務局に電話してください。
- Step5** EDC(Ptosh)に用量レベルを入力し、「**規定投与量**」を再確認してください。
- Step6** 登録後7日以内にPSL単剤投与期を開始してください。

7



DLTの判定及びコホートの移行手順

DLT報告の手順と報告時期

DLT報告の手順

1. 治験分担医師は、DLT判定に関わる情報を入手したら、速やかに治験責任医師に報告してください。
2. 治験責任医師は、DLT判定に関わる情報を入手したら、**原則として24時間以内に**、治験調整事務局に電話又はメールで連絡するとともに、DLT報告書を作成し、メールにて送付してください。

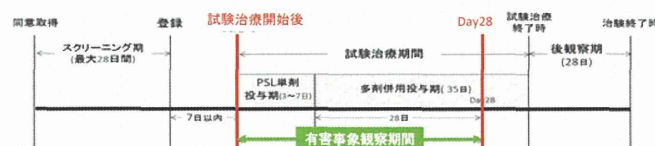
報告時期

1. DLTが発現した時
2. 「DLTを除外する項目一覧」に該当するDLTが発現した時(第1報)
 - 2-1. DLTが確定した時(第2報)
 - 2-2. DLTが確定する前に治験が中止された時(第2報)
3. DLTは発現せず、Day28まで治験が継続された時
4. DLTは発現せず、Day28前に治験を中止した時

9

DLT報告に際しての留意事項

- DLTに該当する有害事象が**複数発現した場合は、発現する毎に報告してください。**
- DLTの観察期間は**有害事象の観察期間と同じ**です。
- 「DLTを除外する項目一覧」に該当するDLTが発現した場合は、除外条件として規定された時期又はDLTが確定するまで観察を継続してください。
- DLTの判定は**慎重に行ってください**。判断に迷う時は、治験調整医師にご相談ください。



10

DLT報告書(1)

印刷日：2014年12月12日
印刷機：DLTに設定する標準

DLT (用益制限毒性) に関する報告書
(第1報 第2報 第3報)

【選択】 全例記載
 全例記載 一部記載 その他

【研究内容】
全例記載
全例記載

【研究対象】
年 月 日

【研究機関】
研究機関名

性別	性別 <input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性
年齢	年齢 <input type="checkbox"/> 10代 <input type="checkbox"/> 20代 <input type="checkbox"/> 30代 <input type="checkbox"/> 40代 <input type="checkbox"/> 50代 <input type="checkbox"/> 60代
職業	職業 <input type="checkbox"/> 学生 <input type="checkbox"/> 社会人 <input type="checkbox"/> その他
研究内容	研究内容 <input type="checkbox"/> 〃 <input type="checkbox"/> 〃 <input type="checkbox"/> 〃

【DLT発現】
DLT発現 あり なし

【DLT発現した場合の記載】
DLT発現 あり なし

【DLT発現した場合の記載】
DLT発現 あり なし

【DLT発現した場合の記載】
DLT発現 あり なし

印刷日：2014年12月12日
印刷機：DLTに設定する標準

【1】 DLT発現あり(確定例)の場合、以下記載してください。

研究内容	
研究機関名	
研究対象	
研究機関	
研究機関	

【2】 DLT発現あり(未確定例)の場合、以下記載してください。(第1報・第2報ともに記載)

研究内容	
研究機関名	
研究対象	
研究機関	
研究機関	

【3】 DLT発現あり(未確定例) 第2報の場合、以下記載してください。

研究内容	
研究機関名	
研究対象	
研究機関	
研究機関	

DLT報告書(2)

印刷日：2014年12月12日
印刷機：DLTに設定する標準

【研究機関】
研究機関名

研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名

【研究機関】
研究機関名

研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名

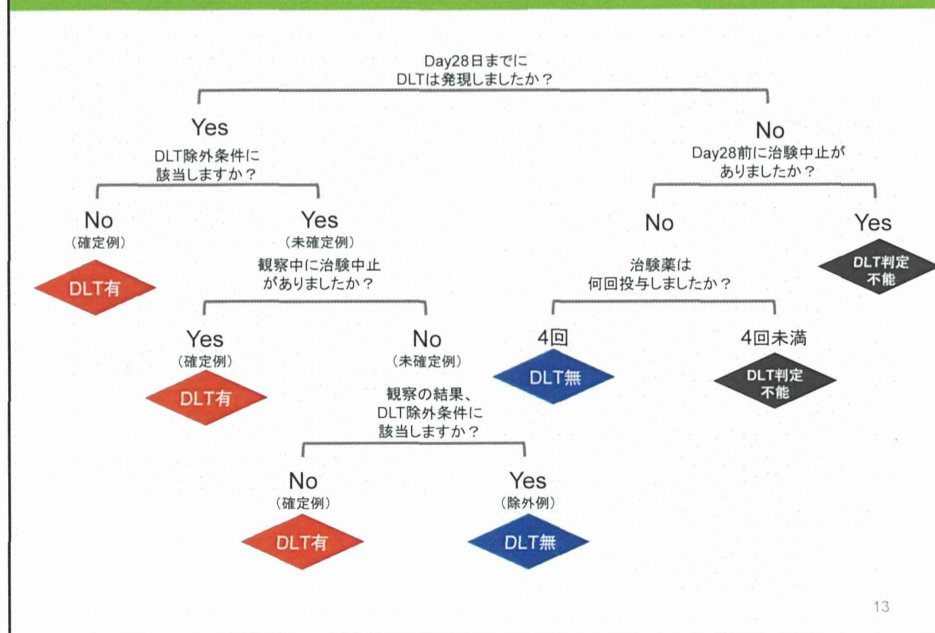
印刷日：2014年12月12日
印刷機：DLTに設定する標準

【研究機関】
研究機関名

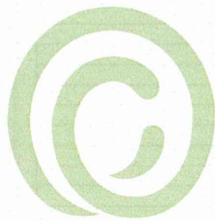
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名
研究機関名	研究機関名	研究機関名	研究機関名

DLT発現あり(確定例)
DLT発現あり(未確定例) (第1報・第2報)

DLT判定に関するフローチャート(参考)



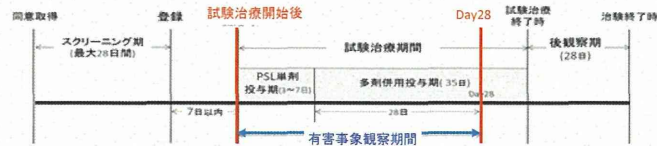
13



Buck Up

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。

15

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	嚙歯	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、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	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、輸血日発症日を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。

16

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。

17

治験実施計画番号: BZM-ALL-1

小児及び若年成人の難治急性リンパ性白血病患者に
対するボルテゾミブ併用多剤化学療法的安全性及び薬
物動態を検討する第I相試験(医師主導治験)

治験薬搬入および管理について

治験調整事務局
国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究事業部

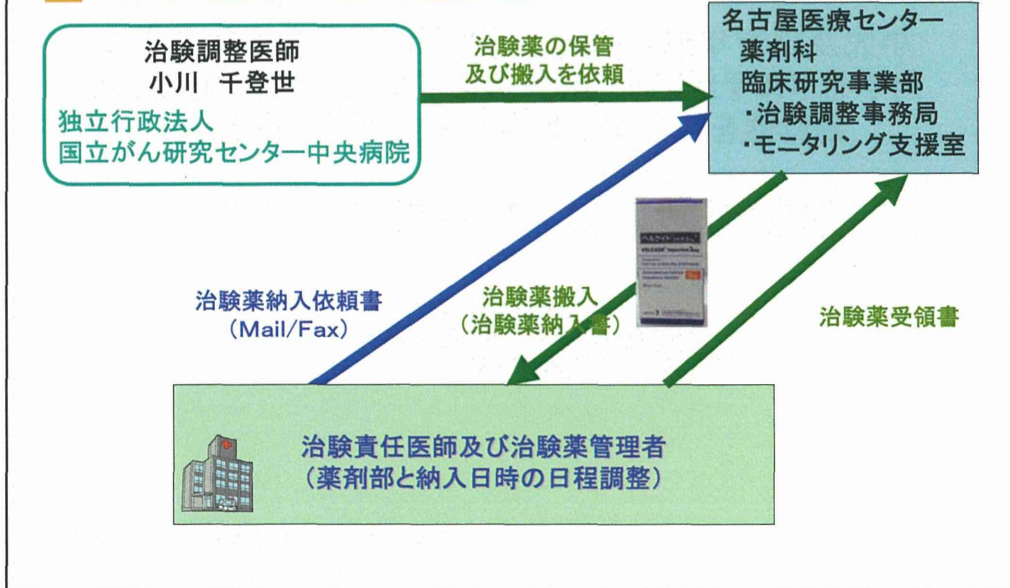
2014.12.16 キックオフミーティング

治験薬搬入及び管理・廃棄

- 治験薬成分記号: JNJ-26866138
- 治験薬名 (JAN): Bortezomib
- 剤型・組成: 凍結乾燥注射剤
有効成分の含有: 1バイアル中にボルテゾミブ3mg
添加物: 1バイアル中にD-マンニトール30mg
- 保存方法: 遮光・室温保存



■ 治験薬搬入(名古屋医療センター⇒実施医療機関)

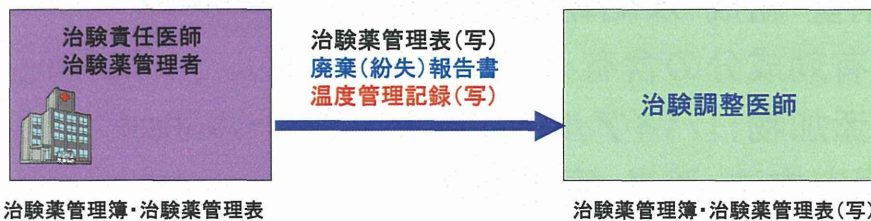


■ 治験薬管理・廃棄(実施医療機関)

使用済治験薬(外箱、空バイアル(残薬がある場合は残薬入りのまま)は、その都度、病院の手順に従って廃棄処理を行う。

終了時にモニタリングにて未使用治験薬及び出庫後返却された**治験薬の整合性をモニターが確認後**、治験責任医師の了解のうえ、治験薬管理者は病院の手順に従って廃棄する(廃棄報告書作成)。

なお、未使用治験薬等を紛失した場合、その数量・理由などを治験薬管理表に記載、**紛失報告書**を作成する。



■ BZM-ALL-1 実施医療機関

- ①学校法人 聖路加国際大学 聖路加国際病院
- ②独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター



なんでも
ご相談
下さい

名古屋医療センター
治験調整事務局



治験実施計画番号: BZM-ALL-1

小児及び若年成人の難治急性リンパ性白血病患者 に対するボルテゾミブ併用多剤化学療法の安全性及び薬物動態を検討する第 I 相試験 (医師主導治験)

MRDの発送手順について

治験調整事務局
国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究事業部

2014.12.16 キックオフミーティング

微小残存病変 (MRD) 用検体提出手順

1. BMLより専用依頼書と専用容器の配布
2. 検体回収については、BML営業所へ回収依頼の連絡をする。(検体回収の手配のため、可能な限り前日までにご連絡をお願いいたします。)
3. 検体採取
骨髓血 3mlを専用容器O-97に採取し、回収までは冷蔵保存する。
4. 専用依頼書の記入
右図の①～③について記入する。

提出先
担当者: [REDACTED]
(株)ビー・エム・エル (BML) [REDACTED]

検査施設
名古屋医療センター 臨床研究センター



検体採取日 (確認)

治験実施計画番号: BZM-ALL-1

小児及び若年成人の難治急性リンパ性白血病患者に対するボルテゾミブ併用多剤化学療法の安全性及び薬物動態を検討する第 I 相試験

届出番号: BZM-ALL

① Screening No. [REDACTED]

② 検体採取日 年 月 日

③ 0208 (骨髄液) DNA抽出

★検体採取ポイントの明確化として口にチェックマークを入れてください。

◆◆ お問い合わせは、BML事務局まで Tel. 03-3350-0219 までお願いいたします。◆◆

小児及び若年成人の難治急性リンパ性白血病患者に対する
ボルテゾミブ併用多剤化学療法的安全性及び薬物動態を検討する

薬物動態検体採取および提出方法について

株式会社エスアールエル・メディサーチ
西日本営業部

採血ポイント

【薬物動態検体採取ポイント】

1症例13ポイント採取

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

正確な採血時刻はEDCに入力をお願い致します。

採血・検体処理条件

【採血・検体処理条件】

紫キャップ
EDTA-3K入り

冷却遠心

- ① 3 mLの血液を採取する。
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にして下さい。
- ② 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って下さい。
- 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、血漿を分離して下さい。
遠心後は直ちに再び氷冷して下さい。
- ④ 分離された血漿1mLを滅菌ポリエチレン・ピペットを使用し
提出容器へ移して下さい。
残血漿はバックアップ用として2本目の提出容器へ移して下さい。

血漿1ml

血漿残量

保管は-70℃以下の冷凍庫にて実施してください。
血液採取から血漿凍結までの時間は、2時間以内に実施して下さい。

3

依頼書記入見本

【依頼書記入見本(例)】

SRL 株式会社 エスアールエル・メディサーチ 07707001 02・あ
『BZM-ALL-1』依頼書記入見本

赤枠内を必ずご記入ください。

① 依頼書コード
被験者識別コードをご記入ください。

② 性別
「男」/「女」どちらかに○をご記入ください。

③ 採取日
検体を採取された月日をご記入ください。

**必須
記入事項**

① 識別コード
② 性別
③ 採取日

必ず記入下さい

201 ● ● ● ●

SRL Meusearch

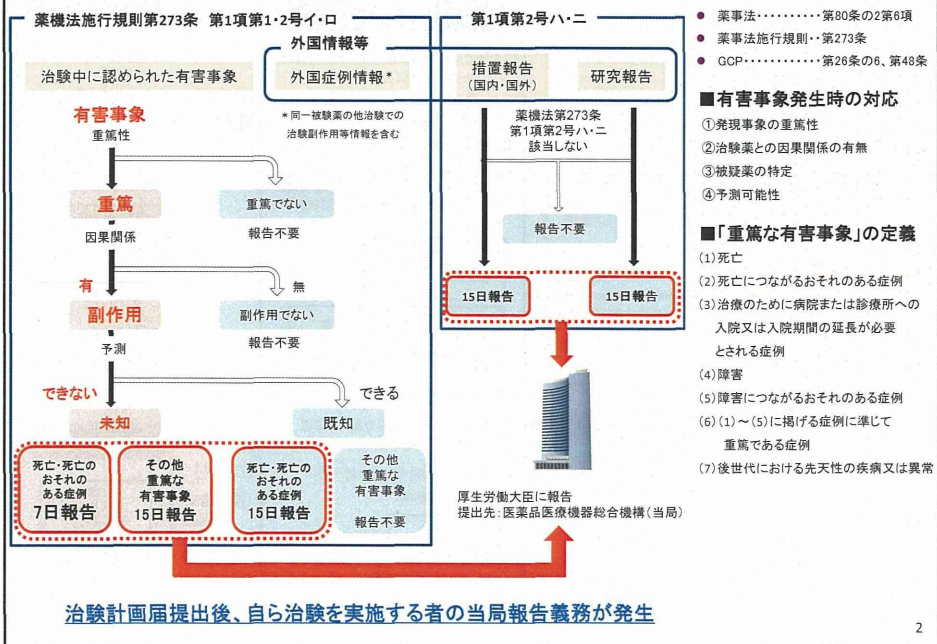
4

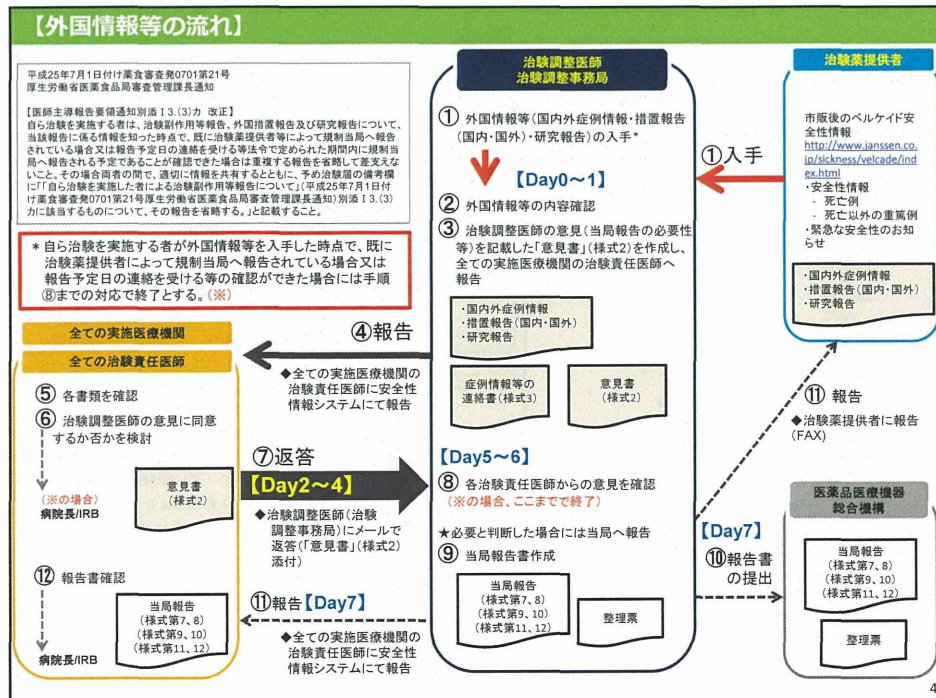
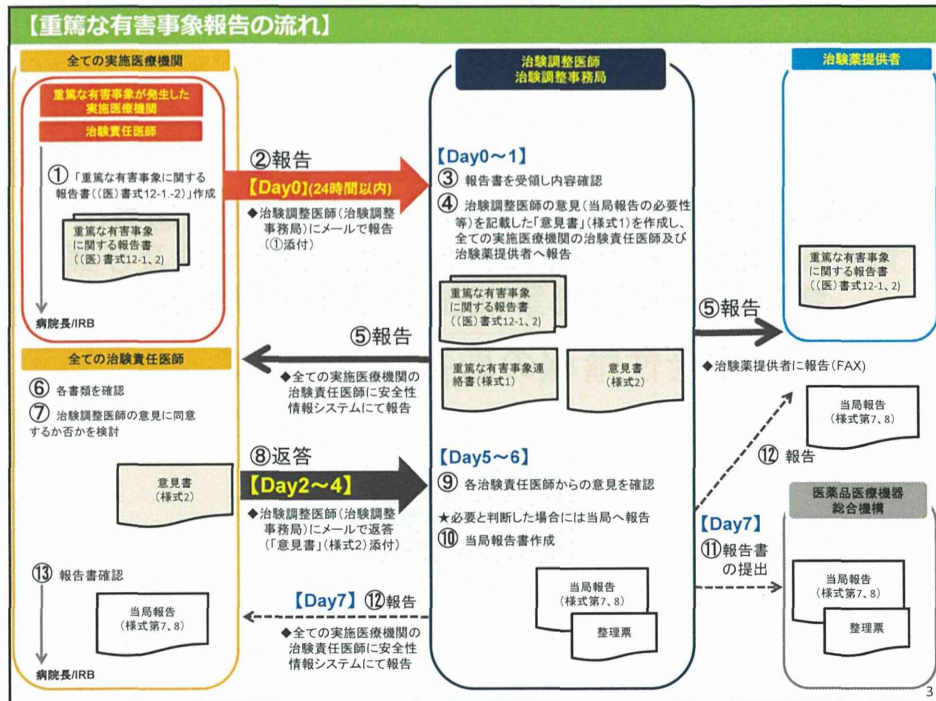
小児及び若年成人の難治急性リンパ性白血病患者に 対するボルテゾミブ併用多剤化学療法の実験性及び薬 物動態を検討する第I相試験(医師主導治験)

安全性情報の取扱いについて

2014.12.16 キックオフミーティング

【治験中の安全性情報の取扱いについて】





【安全性情報の伝達】安全性情報システム

安全性情報の伝達方法

【メール】医療機関→治験調整医師、【安全性情報システム】治験調整医師→医療機関

送付先: ●●●安全性情報システム
 宛先: ユーザー登録者(治験関係者)
 C C:
 件名: 【 ●●●SAE 】ファイルが届いています

①「治験調整事務局」より 左記のようなメールを送信します。

ユーザー登録者(治験関係者) 様
 【 ●●●SAE 】ファイルが届いています

② 治験責任医師はリンクにアクセスし、各書類を確認して下さい。

送付者: ●●●安全性情報システム
 送信日: 2013/07/12 17:39
 期限: 2013/07/15 23:59
 ファイルにアクセスするために以下のリンクをクリックしてください。

③ 治験責任医師は、ファイルをダウンロードし、「意見書」に同意の可否等必要事項を記載して下さい。

もしうまくリンクできない場合は、途中で切れないようにコピーして、ブラウザのアドレス欄に入力してください。

④ 必要事項を記載した「意見書」をメールに添付し、「治験調整事務局」へ送信して下さい。

メッセージ

重篤な有害事象(SAE)が発生いたしましたのでご報告いたします。

* 添付ファイルの内容はメール下部に記載されます。

1. 各書類内容をご確認ください。
2. 当該事象に対する治験調整医師の意見に同意するか否かを「意見書(案)」に記載してください。
3. 「意見書(案)」に必要事項を記載の上、メールに添付し「治験調整事務局: アドレス@XXXXXXXX」宛にXX月XX日までにご返信ください。

* ファイルへのアクセス期間は3日間です

* PWを設定し、アクセス制限をします。「XXXXX」

- ファイル名: (医)書式12-1_重篤な有害事象に関する報告書(1).doc
- ファイル名: (医)書式12-2_重篤な有害事象に関する報告書(1).doc
- ファイル名: 様式1_重篤な有害事象連絡書_130711.doc
- ファイル名: 様式2_意見書_130711.doc

- 【ファイルをダウンロードするには】
1. 画面下部に表示される表の左側のチェックボックスをクリックしてチェックします。
 2. 「Detail」のダウンロードボタンをクリックします。
 3. ファイルをディスクに保存する、を選択し、保存する場所を選択してダウン

【安全性情報の伝達】安全性情報システム

ログイン

* リンクにアクセスしますと、左記のログイン画面が表示されます。

パスワード入力

おすすめのパスワードを入力してログインボタンを押してください。
 (パスワードはおすすめの方にご確認ください。)

パスワード ログイン

① ②

- ① パスワード(XXXXX)を入力します。
- ② ログインします。
- ③ 全ての書類に☑を付けます。
- ④ ダウンロードします。
- ⑤ 「意見書」は必ずダウンロードし、必要事項を記載の上、メールに添付し「治験調整事務局」へ送信ください。

送信されたファイル

注意) アクセス期間3日を過ぎると、ファイルをダウンロードできなくなってしまうのでお気を付け下さい。

送付者: ●●●安全性情報システム
 送信日: 2013/07/12 17:39
 期限: 2013/07/15 23:59
 件名: 【 ●●●SAE 】ファイルが届いています
 コメント: 重篤な有害事象(SAE)が発生いたしましたのでご報告いたします。

1. 各書類内容をご確認ください。
2. 当該事象に対する治験調整医師の意見に同意するか否かを「意見書(案)」に記載してください。
3. 「意見書(案)」に必要事項を記載の上、メールに添付し「治験調整事務局: アドレス@XXXXXXXXXX」宛にXX月XX日までにご返信ください。

☑ チェックしたファイル

③

⑤

ファイル名	タイプ	更新日	容量
<input checked="" type="checkbox"/> (医)書式12-1_重篤な有害事...	document	13/07/12	54KB
<input checked="" type="checkbox"/> (医)書式12-2_重篤な有害事...	document	13/07/12	128KB
<input checked="" type="checkbox"/> 様式1_重篤な有害事象連絡...	document	13/07/12	48KB
<input checked="" type="checkbox"/> 様式2_意見書_130711.doc	document	13/07/12	42KB