

eCRFについて

1) Screening登録に紐付いているeCRF

- BZM-ALL-1同意取得登録（送信済み）
- BZM-ALL-1不適格報告

2) BZM-ALL-1症例登録に紐付いているeCRF

- BZM-ALL-1症例登録（送信済み）
- 治療前報告（1、2）
- 試験治療薬投与報告（1、2）
- 検査結果報告（1～12）
- 骨髄検査報告（番号なし、9シート）
- 中止/完了報告
- 併用薬報告
- 併用療法報告
- 有害事象報告（重篤/非重篤）

eCRFについて：不適格判明時

1) Screening登録に紐付いているeCRF

- BZM-ALL-1同意取得登録（送信済み）
- BZM-ALL-1不適格報告

2) BZM-ALL-1症例登録に紐付いているeCRF

- BZM-ALL-1症例登録（送信済み）
- 治療前報告（1、2）
- 試験治療薬投与報告（1、2）
- 検査結果報告（1～12）
- 骨髄検査報告（9シート）
- 中止/完了報告
- 併用薬報告
- 併用療法報告
- 有害事象報告（重篤/非重篤）

eCRFについて：提出必須

- 1) Screening登録に紐付いているeCRF
 - BZM-ALL-1同意取得登録（送信済み）
 - BZM-ALL-1不適格報告
- 2) BZM-ALL-1症例登録に紐付いているeCRF
 - BZM-ALL-1症例登録（送信済み）
 - 治療前報告（1、2）
 - 試験治療薬投与報告（1、2）
 - 検査結果報告（1～12）
 - 骨髄検査報告（9シート）
 - 中止/完了報告
 - 併用薬報告
 - 併用療法報告
 - 有害事象報告（重篤/非重篤）

eCRFについて：実施分提出必須

- 1) Screening登録に紐付いているeCRF
 - BZM-ALL-1同意取得登録（送信済み）
 - BZM-ALL-1不適格報告
- 2) BZM-ALL-1症例登録に紐付いているeCRF
 - BZM-ALL-1症例登録（送信済み）
 - 治療前報告（1、2）
 - 試験治療薬投与報告（1、2）
 - 検査結果報告（1～12）
 - 骨髄検査報告（9シート）
 - 中止/完了報告
 - 併用薬報告
 - 併用療法報告
 - 有害事象報告（重篤/非重篤）

eCRFについて：使用・発生時提出

- 1) Screening登録に紐付いているeCRF
 - ・BZM-ALL-1同意取得登録（送信済み）
 - ・BZM-ALL-1不適格報告
- 2) BZM-ALL-1症例登録に紐付いているeCRF
 - ・BZM-ALL-1症例登録（送信済み）
 - ・治療前報告（1、2）
 - ・試験治療薬投与報告（1、2）
 - ・検査結果報告（1～12）
 - ・骨髄検査報告（9シート）
 - ・中止/完了報告
 - ・併用薬報告
 - ・併用療法報告
 - ・有害事象報告（重篤/非重篤）

eCRF：BZM-ALL-1不適格報告方法①

- 症例登録・疾患登録
Screening
- 研究登録・CRF入力
BZM-ALL-1
- 有害事象報告書一覧
- シート入力状況
Screening
BZM-ALL-1
- 進捗
BZM-ALL-1
- 症例登録状況
BZM-ALL-1
- その他
症例一覧 アカウント設定

Ptoshトップ画面に表示される以下①または②をクリックして下さい。

- ①シート入力状況の「Screening」
- ②その他の「症例一覧」

eCRF : BZM-ALL-1不適格報告方法②

Screening シート入力状況

Screening登録番号	BZM-ALL-1同意取得登録	BZM-ALL-1不適格報告
12	済	未
11	済	未
10	済	未
9	済	未
8	済	未
7	済	済

左記の画面に遷移します。
どちらの場合も該当する
Screening登録番号をク
リックして下さい。

- ①シート入力状況の
「Screening」クリックの
場合：上部画面
- ②その他の「症例一覧」ク
リックの場合：下部画面

テスト用施設 症例一覧

登録番号検索 団体: Screening ▼ 研究: ▼ 登録番号:

病名検索
※病名の一部を入力して下カーソルキーを押す、表示された選択候補から病名を選んでください。

イニシャル 生年月日 登録番号

計測年月日 以前を表示 最終確認日 以前を表示 生死 指定なし 生存のみ 死亡のみ

現担施設 団体

転送情報更新 Screeningダウンロード クリア 検索

団体	登録番号	登録番号	イニシャル	カガ	性別	生年月日	計測名	研究登録番号	現担施設	計測年月日	死亡	死亡日	最終確認日	
Screening	12				女性	2010/01/01	BZM-ALL-1 11	BZM ALL			<input type="checkbox"/>			症例情報編集
Screening	11				女性	2012/01/11	BZM-ALL-1 10	BZM ALL			<input type="checkbox"/>			症例情報編集
Screening	10				男性	2001/12/03	BZM-ALL-1 9	BZM ALL			<input type="checkbox"/>			症例情報編集

eCRF : BZM-ALL-1不適格報告方法③

Screening 12

シート名	Fax	出力	開数用	登録日
BZM-ALL-1不適格報告				2014-12-10 16:28:46

・どちらの画面からも
Screening登録例の「シート
一覧」画面に遷移します。

・「BZM-ALL-1不適格報
告」をクリックして下さい。

・「BZM-ALL-1不適格報
告」入力画面に遷移しますの
で、選択除外基準のすべての
項目について入力後、シート
の右下に表示されている
「データセンターに送信」を
クリックして下さい。

BZM-ALL-1不適格報告

女性 Screening No.12 Screening 生年月日 2010/01/01 現在 4歳1ヵ月11日 現担施設 BZM ALL

以下ご回答下さい

※本施設での同意取得が完了しているか
同意取得が完了していない場合は同意取得までの期間が90日を超過した
 はい いいえ

選択基準

1)同意取得済みの患者が1年以上経過している患者
 はい いいえ

2)同意取得済みの患者が1年以上経過している患者が1年以上経過している
 はい いいえ

3)ALLと診断された患者である
 はい いいえ

4)以下いずれかに該当する患者である
1) 同意取得済みの患者が1年以上経過している患者
2) 同意取得済みの患者が1年以上経過している患者
3) 同意取得済みの患者が1年以上経過している患者
 はい いいえ

5) 同意取得済みの患者が1年以上経過している患者である
 はい いいえ

6) BZM-ALL-1不適格報告 1ヶ月以内である
 はい いいえ

7) 同意取得済みの患者が1年以上経過している患者である
 はい いいえ

8) 同意取得済みの患者が1年以上経過している患者である
 はい いいえ

9) 同意取得済みの患者が1年以上経過している患者である
 はい いいえ

除外基準

1) 同意取得済みの患者が1年以上経過している患者である
 はい いいえ

2) 同意取得済みの患者が1年以上経過している患者である
 はい いいえ

シートの右下に表示

はい いいえ

eCRF : BZM-ALL-1 不適格報告方法④

Screening登録例のシート一覧画面に戻り、シートの状態が「済」に変わります。
【表示の説明(全シート共通)】
未：シート未入力の状態
済：送信(提出)済みの状態
一時：未入力、または入力途中で一時保存をしている状態

Screening 12

状態	シート名	Fax	出力	開覧用	登録日
済	BZM-ALL-1同意取得登録	印刷	CSV		2014-12-10 16:38:46 +0900
済	BZM-ALL-1不適格報告	印刷	CSV	開覧用	2014-12-12 13:48:16 +0900

eCRF : 有害事象報告(重篤/非重篤)について

SAE報告、およびDLT報告についてはPtoshで行いません。
eCRF「有害事象報告(重篤/非重篤)」については、最終結果をご入力のうえご提出下さい。

eCRF : 治療前報告1 (BZM規定投与量算定) について

Screening 12 BZM-ALL-1 11

署名する	状態	シート名	Fax
済	BZM-ALL-1症例登録		印刷
未	治療前報告1 (BZM規定投与量算定)		印刷
未	治療前報告2		印刷
未	検査結果報告1:PSL単剤投与期(Day P1/P3)		印刷
未	検査結果報告2:多剤併用投与期(Day 1)		印刷

治験調整事務局から連絡のあった「コホート番号」「投与用量(mg/m²)」を選択し「データセンターに送信」をクリックして下さい。

「BZM治験薬：規定投与量(mg/回)」に規定投与量が自動計算、自動表示されますので、治験調整事務局から連絡のあった規定投与量と同じであることをご確認願います。
必ず治療開始前に行ってください。

症例登録時に治験調整事務局から連絡のあった「コホート番号」と「投与用量(mg/m²)」をご入力のうえ、データセンターへ送信し、BZM治験薬の規定投与量をご確認下さい。

コホート番号 1 2 3 選択解除

BZM治験薬:投与用量(mg/m²) 13 10 選択解除

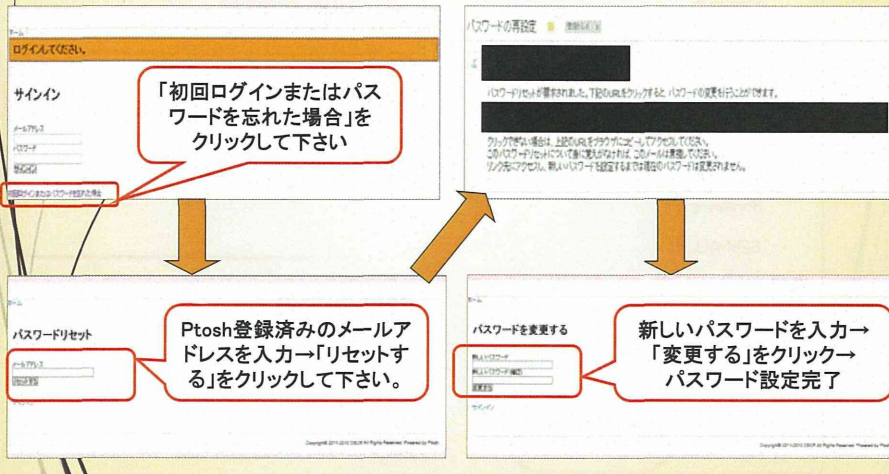
BZM治験薬:規定投与量(mg/回) 094mg

送信前のシートを開いたときに表示されている数値は規定投与量とは関係のない数値です。ご注意ください。

データセンターに送信

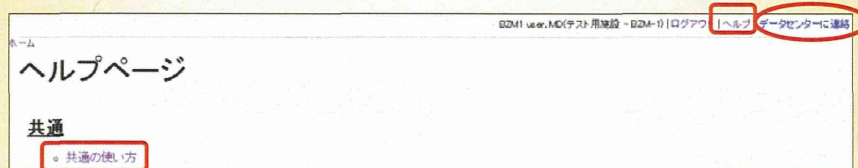
Ptosh基本操作

1：初回ログイン・パスワードリセット



Ptosh基本操作

2：ヘルプ機能/DCへの連絡



- ヘルプ：操作マニュアルを掲載しています。別ウィンドウでヘルプページが表示されます。
- データセンターに連絡：メーラーが立ち上がります。問合せ事項を入力し送信してください。
- 60分間画面が遷移しないとタイムアウトします。

Ptosh基本操作

3: ユーザー情報の変更

- 症例登録・疾患登録
Screening
- 研究登録・CRF入力
EZM-ALL-1
- 有害事象報告書一覧
- シート入力状況
Screening
EZM-ALL-1
- 進捗
EZM-ALL-1
- 症例登録状況
EZM-ALL-1
- その他
 - 症例一覧
 - アカウント設定



ユーザ情報変更

メールアドレス

パスワード(パスワードを変更しない場合はそのままにしてください)

パスワード(確認用)

現在のパスワード(変更を加える場合はパスワードが必要です)

更新

勤務先変更

症例引継ぎ

勤務先を変更する

戻る

Ptosh基本操作

4: クエリの発行

症例登録

DMからの開合

データ修正依頼・DCへの返信・データ修正理由

開合せに対する返信を入力

返信



症例登録

データ修正依頼・DCへの返信・データ修正理由

返信内容

Ptosh基本操作

5：その他

- 担当医の変更
- お問合せ中一覧
- 督促一覧
- 重複チェック機能

その他、Ptoshマニュアルをご参照ください。

Ptosh操作・入力方法についてご不明な点がございましたら下記までご連絡下さい。

データセンター



厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

① 第 I 相試験 b. 第 I 相試験実施

担当責任者 熊本忠史 聖路加国際病院 血液腫瘍科 医幹

研究要旨

本医師主導治験は、小児および若年成人難治性急性リンパ性白血病に患者における治験薬ボルテゾミブの多剤併用化学療法と併用時の忍容性及び安全性を確認し、併用投与時の本薬の薬物動態を評価する第 I 相臨床試験である。平成 26 年度（平成 27 年 3 月 11 日現在）、当院小児科に 3 例の被験者が他院より紹介された。2 例は適格基準に合致しなかったため登録に至らず、1 例は登録されたが、試験治療第 1 日の髄液検査で中枢神経浸潤陽性が判明し、治験中止となった。

A. 研究目的

日本の小児及び若年成人難治急性リンパ性白血病患者におけるボルテゾミブ（以下、治験薬）の多剤併用化学療法と併用時の忍容性及び安全性を確認し、併用投与時の本薬の薬物動態を評価する。

B. 研究方法

治験責任医師/分担医師は、本治験参加に同意された被験者に対し、スクリーニング検査を実施する。適格基準に合致する被験者からは再度同意を得た後に本治験に登録する。試験治療期間は、3-7 日間の PSL 単剤投与期と、それに続く 35 日間の多剤併用投与期からなり、治験薬は後者で使用される。主要観察項目の一つである薬物動態検査は day1, 4 の治験薬投与に対して行われる。また、試験治療開始から後観察期間（試験治療中止後 35 日間）まで、用量制限毒性の発現の有無を観察する。

（倫理面への配慮）

治験責任医師/分担医師は、被験者が治験に参加する前に、被験者およびその代諾者に対し

て説明文書を用いて十分説明し、治験への参加について自由意志による同意を被験者および代諾者から文書として得る。個人情報とプライバシーの保護については、被験者識別コードまたは登録番号を用いた連結可能匿名化のもとで情報管理を行う。

C. 研究結果

平成 26 年度（平成 27 年 3 月 11 日現在）、3 例の被験者が他院より紹介された。第 1 例は Performance status が 3 で、胸部 CT 上肺浸潤を認めたことから、適格基準に合致せず登録に至らなかった。第 2 例は適格基準に合致し登録されたが、試験治療 DayP1 の髄液検査で中枢神経浸潤陽性であったため、治験中止となった。第 3 例は SpO2 が 96 未満、かつ、アミラーゼの上昇があり本治験への参加は不相当と判断されたため、登録中止となった。

治験責任医師/分担医師は、国内、国外を問わず積極的に学会等に参加し、治験薬に関する基礎研究、臨床研究経験者と交流し、議論した。その結果、治験薬の薬理学的特徴、有害事象の

予防、対処法など、論文などの文書からは得られない貴重な知識を得ることができた。

D. 考察

本治験薬の重大な合併症である、易感染性、肺障害、神経障害に十分配慮された適格基準、試験治療中止基準であることが示唆された。

E. 結論

さらなる被験者の集積が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

① 第 I 相試験 b. 第 I 相試験実施

担当責任者 前田尚子 国立病院機構名古屋医療センター 小児科 医長

研究要旨

本医師主導治験は、小児および若年成人難治急性リンパ性白血病の患者における治験薬ボルテゾミブの多剤併用化学療法と併用時の忍容性及び安全性を確認し、併用投与時の本薬の薬物動態を評価する第 I 相臨床試験である。現在のところ登録症例はないが、今後、近隣の医療機関の協力得て症例集積を図る。

A. 研究目的

日本の小児及び若年成人難治急性リンパ性白血病患者におけるボルテゾミブ（以下、治験薬）の多剤併用化学療法と併用時の忍容性及び安全性を確認し、併用投与時の本薬の薬物動態を評価する。

B. 研究方法

治験責任医師/分担医師は、本治験参加に同意された被験者に対し、スクリーニング検査を実施する。適格基準に合致する被験者からは再度同意を得た後に本治験に登録する。試験治療期間は、3-7 日間の PSL 単剤投与期と、それに続く 35 日間の多剤併用投与期からなり、治験薬は後者で使用される。

レジメン

主要観察項目の一つである薬物動態検査は day1, 4 の治験薬投与に対して行われる。また、試験治療開始から後観察期間（試験治療中止後 35 日間）まで、用量制限毒性の発現の有無を観察する。

（倫理面への配慮）

治験責任医師/分担医師は、被験者が治験に参加する前に、被験者およびその代諾者に対して説明文書を用いて十分説明し、治験への参加について自由意思による同意を被験者および代諾者から文書として得る。個人情報とプライバシーの保護については、被験者識別コードまたは登録番号を用いた連結可能匿名化のもとで情報管理を行う。

C. 研究結果

平成 26 年 12 月 3 日に当院治験審査委員会の審査を受けた。治験実施計画書については特に異議はなかったが、同意説明文書に関して細かい字句の修正のほか以下の訂正を行い 12 月 11 日付けで承認が得られた。

1. 表 1 において「多剤併用期間」の「従来の化学療法」、「治験薬「ボルテゾミブ」投与」を「ボルテゾミブ+従来の化学療法」に修正

Day	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	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
治験薬							○				○										
PSL 60mg/m ²	○	○	○	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
VCR							○							○							
DNR								○	○												
L-ASP														○		○				○	
CPA								○													
TIT	○																				

Day	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 60mg/m ²																						
PSL 30mg/m ²																						
PSL 5mg/m ²																						
VCR	○							○														
DNR									○	○												
L-ASP	○		○		○			○		○												
CPA																						
TIT	○																					

した。

2. 治験薬ボルテゾミブに比較的特異的にみられる副作用を小題にして記載し直した。

3. 「末梢神経障害、急性肺障害、B型肝炎や水痘ウイルスの再活性化による带状疱疹」に番号をつけ、箇条書きにした。

4. 医師主導第I相（ADVL0317試験）の有害事象を表にまとめて記載した。

5. 有害事象におけるALT、AST等検査値の説明を脚注に記載した。

12月25日より症例登録開始となり、関係部署の調整および実施準備を行った。平成26年度（平成27年3月18日現在）、当院小児科に1例の被験者が他院より紹介されたが、L-asparaginaseによる膵炎の既往を認めため組み入れに不相当と判断し登録に至らなかった。

D. 考察

現在のところ登録症例はないが、今後、近隣の医療機関の協力得て症例集積を図る。

E. 結論

平成26年12月に症例登録が開始された。未だ症例登録はなく、早期の症例集積が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

① 第 I 相試験 c. 多剤併用療法における本薬の薬物動態評価

担当責任者 木村利美 東京女子医科大学病院 薬剤部 部長

研究要旨

ボルテゾミブの薬物動態は 2 相性を示し、分布相の半減期は 10 分未満であり、1 時間以内に最高血中濃度 (Cmax) の 10 分の 1 程度に血中濃度が低下するが、長い半減期 [40 ~193 時間 (1mg/m²)、76~108 時間 (1.3mg/m²)] を有する。AUC の評価においては 1 時間以内のサンプルが必要であるが、消失の評価には 24 時間以上単位での採血が必要と考えられる。繰返し投与は CL が低下し、半減期の延長、AUC の増大を来すが毒性の増加には繋がらなかったことが報告されている。分布容積 (Vd) と Cmax に影響しない。これらの CL の低下は大きく、Day1 から Day11 にかけて 1/4~1/5 に低下が認められる。2 サイクル目には多少 CL の回復が認められるが、1 コース Day1 の 1/3 以下となっている。また、皮下投与の検討では Cmax が 1/10 以上低下しており、Tmax は平均 0.5 (Range ; 0.08-1.00) 時間付近に認められる。CYP2C19 及び CYP1A2 も関与するが、主に CYP3A4 により代謝され、肝機能低下時にはビリルビン値が施設基準の 1.5~3 倍以上で AUC が増大している。

薬物動態試験の採血は、AUC と排泄を十分に評価するために、初回投与における投与開始直前に加え、分布相、消失相においてそれぞれ 3 ポイントが必要である。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を評価する。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 時間の設定とした。

A. 研究目的

ボルテゾミブは多発性骨髄腫 (Multiple myeloma) に適応症を有するプロテアソーム阻害剤である。小児及び若年成人の ALL の予後は全体では良好であるが、早期再発の ALL は国内外問わず、長期生存 20%未満の難治性疾患である。予後が不良である小児及び若年成人難治性 ALL 患者を対象に、多剤併用化学療法とボルテゾミブ併用時の忍容性及び安全性を確認する試験を実施する。評価項目において、ボルテゾミブの薬物動態 (Pharmacokinetics ; PK) 試験を実施するため、ボルテ

ゾミブの薬物動態の特性を確認し、小児における適切な PK 試験の実施方法を検討する。

B. 研究方法

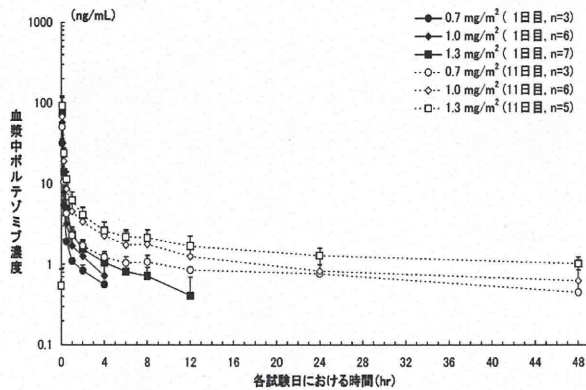
- ・ボルテゾミブ投与時の薬物動態に関するデータを調査し、ボルテゾミブの薬物動態特性を検討する。
- ・ボルテゾミブ薬物動態解析の至適採血プロトコルを検討する。

C. 研究結果・考察

・ボルテゾミブ投与時の薬物動態に関するデータ調査

静脈単回投与の報告では、薬物の分布は Multi phase distribution を示し、分布相の半減期は 10 分未満であり、1 時間以内に最高血中濃度 (Cmax) の 10 分の 1 程度に血中濃度が低下している。Days1, 4, 8, 11 in 21 日サイクルの投与では、長い半減期 [40~193 時間 (1mg/m²)、76~108 時間 (1.3mg/m²)] が報告され、繰返し投与は Day1 から Day11 にかけて 1/4~1/5 に低下が認められる。

以下は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、ボルテゾミブ単剤を 0.7, 1.0, 1.3mg/m² で、1 日 1 回、週 2 回、2 週間 (Days1, 4, 8, 11) 静脈内投与した際の血中ボルテゾミブ濃度推移と薬物動態パラメータである (IF より)。



薬物動態パラメータ	試験日	0.7mg/m ² (n=3)	1.0mg/m ² (n=6)	1.3mg/m ² (n=5~7)*
C ₀ (ng/mL)	1日	73.75 ± 7.89	144.92 ± 179.31	185.84 ± 57.65
	11日	130.68 ± 71.97	147.19 ± 72.33	187.03 ± 54.31
AUC (ng·hr/mL)	1日	14.04 ± 0.70	28.58 ± 24.86	46.50 ± 19.89
	11日	112.01 ± 47.74	108.39 ± 52.32	186.60 ± 49.79
t _{1/2} (hr)	1日	3.31 ± 0.88	6.81 ± 8.81	16.11 ± 20.75
	11日	64.59 ± 30.29	32.46 ± 12.91	57.39 ± 24.92
CL (L/hr)	1日	83.35 ± 10.52	105.41 ± 75.66	51.97 ± 18.99
	11日	11.77 ± 4.67	19.63 ± 14.50	12.10 ± 3.73
V _d (L)	1日	406.92 ± 154.03	520.08 ± 349.87	894.41 ± 682.35
	11日	978.51 ± 263.13	731.69 ± 242.35	957.81 ± 350.40

注)1日目:n=7,11日目:n=5 平均値±SD 血漿中ボルテゾミブ濃度測定法:LC/MS/MS法

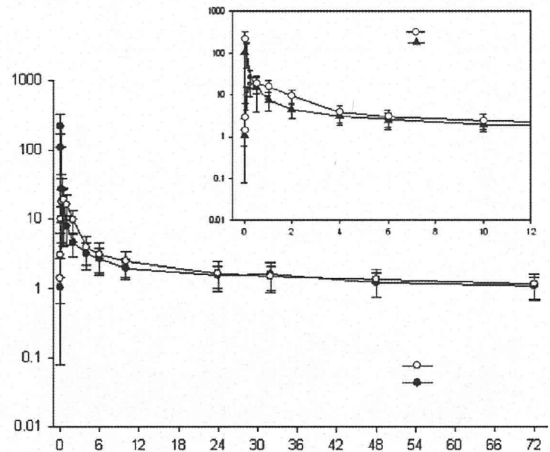
ボルテゾミブは主に CYP3A4 により代謝され、CYP2C19 及び CYP1A2 も関与し、ボルテゾミブの代謝に及ぼす各 CYP 分子種に特異的なモノクローナル抗体の影響は以下のように報告されている。

- 代謝 CYP の最大阻害率 -

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
18.00%	5.40%	23.00%	6.60%	79.00%

CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 に対するボルテゾミブの阻害作用は弱い、CYP2C19 に対しては中程度の阻害作用が認められている。

前治療歴のある多発性骨髄腫患者(外国人)に、本剤 1.3mg/m²を皮下投与した検討において Cmax は 1/10 以上低下しており、Tmax は平均 0.5 (Range ; 0.08-1.00) 時間付近に認められる (IF より)。



腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの CL (8 日目) は以下の様である。

	腎機能(CLcr;mL/min/1.73m ²)				
	≥60	40~59	20~39	<20	透析群
n	12	9	9	3	8
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7	24.7
SD	10	18.5	13.5	13.4	10.1

肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で標準化した AUC(8 日目)は以下の様である。

肝機能の程度 (ビリルビン値)	施設基準値 以下	施設基準値の >1.0 ~ 1.5 倍	施設基準値の >1.5 ~ 3 倍	施設基準値の >3 倍
幾何平均値	52.2	51.9	85	83.2
CV(%)	25.7	90.7	26.6	57.1

・ボルテゾミブ薬物動態解析の至適採血プロトコールを検討

上記の薬物動態特性から、AUC の評価においては1時間以内のサンプルが必要であるが、消失の評価には24時間以上単位での採血が必要と考えられる。

単回投与におけるボルテゾミブの薬物動態パラメータ [Cmax およびその Tmax、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-∞})、半減期 (T_{1/2})、全身クリアランス (CL)、分布容積等 (Vd) を non compartment 解析により算出し、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・薬力学的解析 (PPK-PD ; population pharmacokinetic - pharmacodynamics analysis) を実施するには以下の採血ポイントが必要である。

検体番号	投与日	採血ポイント	採血許容範囲
No. 1	Day1	初回投与前(0時間)	-30分
No. 2	Day1	投与開始後5分	±1分
No. 3	Day1	投与開始後15分	±1分
No. 4	Day1	投与開始後30分	±1分
No. 5	Day2	投与開始後24時間	±10分
No. 6	Day3	投与開始後48時間	±10分
No. 7	Day4	初回投与開始後72時間 (Day4投与開始前)	±10分
No. 8	Day4	投与開始後5分	±1分
No. 9	Day4	投与開始後15分	±1分
No. 10	Day4	投与開始後30分	±1分
No. 11	Day5	投与開始後4時間	±10分
No. 12	Day6	投与開始後4時間	±10分
No. 13	Day7	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の評価する。消失は半減期の報告が40~193時間(1mg/m²)、76~108時間(1.3mg/m²)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。

D. 結論

海外の薬物動態試験を基に日本人における薬物動態試験の適正化を図れ、ノンコンパートメントモデルおよびPPK-PD解析に基づいたボルテゾミブの薬物動態を検討することができると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

- ① 第 I 相試験 d. 安全性・有効性評価およびデータ管理、モニタリング・有害事象、プロファイル・寛解導入率、MRD 評価および症例検討会の実施

担当責任者 小川千登世 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 科長

研究要旨

難治 ALL に対する欧米未承認薬ボルテゾミブ（BZM）を追加した多剤併用療法の医師主導治験の第 I 相試験の実施に向け、安全性・有効性評価およびデータ管理、モニタリング・有害事象、プロファイル・寛解導入率、MRD 評価および症例検討会に必要な体制整備をおこなうとともに各種手順書の作成および EDC システム構築等をおこなった。

現在までのところ 1 例の登録があったものの、事後不適格のため中止となり、第 I 相試験は継続中である。有効性安全性情報に注意しつつ、研究を進めていく。

A. 研究目的

小児および若年成人の難治急性リンパ性白血病（ALL）に対し、欧米未承認薬ボルテゾミブ（BZM）を追加した多剤併用療法の医師主導治験の第 I 相試験の実施に向け、安全性・有効性評価およびデータ管理、モニタリング・有害事象、プロファイル・寛解導入率、MRD 評価および症例検討会に必要な体制整備をおこなうとともに各種手順書の作成および EDC システム構築等をおこなう。

試験開始後は、必要な情報を収集しながら、第 I 相試験を円滑に実施完了できるよう目指す。

B. 研究方法

安全性情報管理、効果安全性評価、データセンター、モニタリング、統計解析、総括報告書案作成を名古屋医療センター臨床研究センター（ARO）、監査を DOT インターナショナルに外注する。MRD 検査、DNA 抽出を名古屋医療センター、PK 測定を Frontage にて行う。

C. 研究結果

安全性情報管理、効果安全性評価、データセンター、モニタリング、統計解析、総括報告書案作成を名古屋医療センター臨床研究センター（ARO）、監査を DOT インターナショナルに外注した。

安全性情報については治験薬提供者より得られた海外安全性情報を協議し、各実施医療機関へ施設長及び IRB への報告を依頼した。効果安全性評価については委員選出、委員会設置のみで報告書作成時点では協議事項なし。データセンターでは EDC システムの構築、整備を行い、試験開始可能となった。モニタリング部門では治験開始前状況につきモニタリングを行った。統計解析では解析計画書の準備の検討を行っている。監査担当者は治験開始前書類につき監査を行った。

MRD 検査、DNA 抽出を名古屋医療センター、PK 測定を Frontage にて行うこととし、検体輸送体制の整備や測定体制準備を行った。PK 測定企業から得られた測定結果提出フォーマ

ットをデータセンターに提供した。

D. 考察

小児および若年成人の難治 ALL に対し、欧米未承認薬である BZM を追加した多剤併用療法の医師主導治験を実施し、欧米に先駆けて薬事承認を含めた一般化を目指している。年度当初の計画を薬事戦略相談結果により修正したため、国際共同試験での実施ではなく、国内での多施設共同研究となったが、第 I 相試験は既に開始しており、各部門の業務は進行中であり、来年度も継続予定である。

E. 結論

難治 ALL に対する欧米未承認薬ボルテゾミブ (BZM) を追加した多剤併用療法の医師主導治験の第 I 相試験の実施に向け、安全性・有効性評価およびデータ管理、モニタリング・有害事象、プロファイル・寛解導入率、MRD 評価および症例検討会に必要な体制整備をおこなうとともに各種手順書の作成および EDC システム構築等をおこなった。

有効性・安全性情報に注意しつつ、第 I 相試験を継続中である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

② 第Ⅱ相試験：第Ⅱ相試験実施に関わる国内実施体制整備および第Ⅱ相試験計画の検討

担当責任者 小川千登世 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 科長

研究要旨

難治 ALL に対し、欧米未承認薬ボルテゾミブ（BZM）を追加した多剤併用療法の医師主導治験を実施し、欧米に先駆けて薬事承認を含めた一般化を目指し、第Ⅰ相試験終了後、円滑に第Ⅱ相試験を実施できるよう国内実施体制整備および第Ⅱ相試験計画の検討等の準備を開始した。

A. 研究目的

小児および若年成人の難治急性リンパ性白血病（ALL）に対し、欧米未承認薬ボルテゾミブ（BZM）を追加した多剤併用療法の医師主導治験を実施し、欧米に先駆けて薬事承認を含めた一般化を目指し、第Ⅰ相試験終了後、円滑に第Ⅱ相試験を実施できるよう国内実施体制整備および第Ⅱ相試験計画の検討等の準備を開始する。

B. 研究方法

PMDA 薬事戦略相談をふまえ、第Ⅱ相試験の概略を検討し、第Ⅱ相試験の実施体制を整備するとともに、参加希望施設に対し、概要の説明を行う。

C. 研究結果

PMDA 薬事戦略相談をふまえ、第Ⅱ相試験の概略を検討した。国内症例のみでの多施設共同医師主導治験（ランダム化第Ⅱ相試験）の実施、エンドポイントの設定、目標症例数設定を行い、第2回 JPLSG 全体会議・合同班会議にて小児白血病の臨床試験参加各施設の出席者に対し、説明および質疑応答を行った。

また、調整事務局、安全性情報管理、効果

安全性評価、データセンター、モニタリング、統計解析、監査等の第Ⅱ相試験の実施体制を検討した。

以上の検討結果をもとに、第Ⅱ相試験参加を検討中の施設に対し、平成27年2月1日に医師主導治験としての第Ⅱ相試験の概要の説明会を行った。

D. 考察

小児および若年成人の難治 ALL に対し、欧米未承認薬である BZM を追加した多剤併用療法の医師主導治験を実施し、欧米に先駆けて薬事承認を含めた一般化を目指している。年度当初の計画を薬事戦略相談結果により修正したため、国際共同試験での実施ではなく、国内での多施設共同研究となった。計画の修正はあったものの、第Ⅰ相試験は既に開始しており、この粗解析結果を得た後、来年度に再度、第Ⅱ相試験前の薬事戦略相談を実施予定である。相談結果をふまえて第Ⅱ相試験レジメンを固定、次年度内には第Ⅱ相試験を開始する。

E. 結論

小児および若年成人の難治 ALL に対する

BZM の欧米に先駆けての薬事承認を含めた一般化を目指し、多剤併用療法に BZM を追加した医師主導治験を計画し、第 I 相試験を開始し、第 II 相試験の準備も開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

(資料)

「BZM-ALL-2 治験実施に伴う説明会」配布資料