

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 三重大学

研究者 西川政勝

研究期間 2011/05/31～2012/03/31

研究分担者

- (1) 三重大学医学部附属病院 輸血部 助教 松本 剛史
- (2) 三重大学医学系研究科 臨床創薬研究学 助教 田丸 智巳

研究要旨

慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性を検討するため、医師主導の第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を平成23年11月から開始した。治験開始前に、院内IRBによる承認を受けた。特に医師主導治験では企業治験とは異なり、製薬企業 (治験依頼者) とモニターによる院内各部門との調整に対する支援が原則として無いことから、治験実施前に臨床研究開発センター、臨床研究コーディネーター (CRC)、薬剤部、血液腫瘍内科 (輸血部を含む) との打合せを重ね、治験実施が円滑に進むよう十分な調整を行った。被験者候補のスクリーニングは、治験責任医師の指導のもと、外来診療担当医とCRCによる被験者のスクリーニングを Clista Searchで行った。目標とする症例数は2例であり、平成24年3月現在、1例の本登録をした。現在のところ、重篤な有害事象は観察されていない。

1. 目的

慢性ITPを対象に、医師主導のリツキシマブの第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を行い、効果と安全性の検討を行う。また、同医師主導治験の準備、実施を通じて、院内における医師主導治験の実施体制の環境整備を併せて行う。

2. 方法

- (ア) 他の自ら治験を実施する者との合同キックオフミーティングへの出席
- (イ) 院内の治験審査委員会 (IRB) への治験実施申請
- (ウ) 院内の治験実施体制の整備
 - ① 医師主導治験用標準業務手順書 (SOP) の確認
 - ② 治験責任・分担医師、血液腫瘍内科 (輸血部を含む)、臨床研究開発センター、CRC 薬剤部、病棟・外来看護師、病院事務 (費用・契約担当者) と、個々にキックオフミーティングを行う
 - ③ スクリーニングの実施
 - ④ 安全性情報管理システムのリハーサルの実施
- (エ) 治験実施
 - ① 平成23年10月7日治験届提出の連絡を受け、10月24日を治験開始予定とした。臨床研究開発センターの協力のもと、CRC 2名が本治験に協力

3. 結果

- (ア) 平成23年6月18日、慶應義塾大学において開催された他の自ら治験を実施する者との合同キックオフミーティングへ出席した。治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会、治験薬提供者 (全薬工業)、クインタイルズ社 (CRO業務) と意見交換を行った。
- (イ) 院内IRBへの治験実施申請：平成23年7月29日に治験実施申請書を提出。8月24日にIRBが開催され、8月24日に承認された。治験実施にあたり責任医師と、病院長間で治験実施計画合意書と医師主導治験実施に関する覚書を締結した。
- (ウ) 院内の治験実施体制の整備
 - ① 医師主導治験用SOPの確認：当院既存の医師主導治験用のSOPの内容確認と改訂作業を行った。
 - ② 治験実施にあたり、治験責任医師・分担医師、血液腫瘍内科スタッフ、臨床研究開発センターのCRC・事務、薬剤部、病棟・外来看護師、病院事務 (費用・契約担当者) と個々にキックオフミーティングを行い、治験薬の搬入と管理、治験実施に必要な業務が円滑に進むよう調整した。厚労科学研究 治験推進研究事業であり、本治験を安全かつ円滑に進めること、医師主導治験の実施体制を整備することを周知徹底した。
 - ③ スクリーニングの実施：また、被験者を早期に集めるため、臨床研究開発センターCRCにカルテスクリーニングを依頼した。
 - ④ 安全性情報管理システムのリハーサル：平成23年11月に、治験責任医師、分担医師、治験コーディネーター、治験管理室がリハーサルに参加し、同システムの運用法について学んだ。治験薬提供者からの海外副作用情報について、同システムを介して情報を受けた。
- (エ) 治験実施：
 - ① 施設への治験薬搬入が10月19日で、院内手続きの進捗状況を踏まえ、開始日を10月24日とした。
 - ② 平成23年12月2日に1名の本登録をした。現時点で、重篤な有害事象は観察されていない。

- ③ 三重大学病院血液腫瘍内科の症例につき適格基準と除外基準を満たす被験者候補をスクリーニングしており、みえ治験医療ネットを通じて関連病院に検索している。

4. 考察

本研究計画を通じて、院内における医師主導治験の実施体制が整備された。企業治験と異なり、院内IRB申請書類の作成、SOPの作成、薬剤部、看護部、外来化学療法部、病棟との調整を医師が行う必要があるが、今回の治験を通じて業務が円滑に進むようになった。また、医師、看護師、薬剤師などが医師主導治験に積極的に関わることで、企業治験を含めた治験について見識を深めることができた。

5. 結論

本研究計画を通じて、R-ITP医師主導治験を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験と臨床研究の受入れと実施体制の基盤整備をすることができた。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究「リツキシマブ」

所属 国立大学法人 大阪大学医学部附属病院

研究者 富山 佳昭

研究期間 平成23年5月～平成24年3月

研究分担者

- (1) 大阪大学・医学部・教授 金倉 謙
- (2) 同・助教 柏木 浩和
- (3) 同・准教授 織谷健司
- (4) 同・准教授 水木満佐央
- (5) 同・講師 柴山浩彦
- (6) 同・助教 西村純一
- (7) 同・助教 田所 誠司
- (8) 同・助教 前田 哲生
- (9) 同・助教 横田貴史
- (10) 同・特任助教 福島 健太郎

研究要旨

慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性を検討するため、医師主導の第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を平成23年11月から開始した。治験開始前に、院内IRBによる承認を受けた。治験実施前に臨床試験部治験管理部門、治験コーディネーター、未来医療センター、薬剤部、化学療法部と打合せを行い、治験実施が円滑に進むよう十分な調整を行った。被験者候補のスクリーニングは、治験責任医師の指導のもと、外来診療担当医と治験コーディネーターによるカルテスクリーニングを行った。目標とする症例数は2例であるが、平成24年3月現在、登録は行なえていない。

1. 目的

慢性ITP患者を対象に、医師主導のリツキシマブの第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を行い、効果と安全性の検討を行う。また、同医師主導治験の準備、実施を通じて、院内における医師主導治験の実施体制の環境整備を併せて行う。

2. 方法

(ア) 他の自ら治験を実施する者との合同キックオフミーティングへの出席

(イ) 院内の治験審査委員会 (IRB) への治験実施申請

(ウ) 院内の治験実施体制の整備

① 医師主導治験用標準業務手順書 (SOP) の確認

② 治験管理部門、治験コーディネーター、未来医療センターとの事前打ち合わせを行う

③ スタートアップミーティング時に、薬剤部、化学療法部、病棟と業務について確認を行う

④ 安全性情報管理システムのリハーサルの実施

(エ) 治験実施

① 平成23年10月7日治験届提出の連絡を受け、11月10日に治験薬が搬入された。臨床試験部治験コーディネーター5名がサポートする体制としている。

3. 結果

(ア) 平成23年6月18日、慶應義塾大学において開催された他の自ら治験を実施する者との合同キックオフミーティングへ出席した。治験調整医師、調整事務局、他施設、日本医師会、治験薬提供者 (全薬工業)、クインタイルズ社 (CRO業務) と意見交換を行った。

(イ) 院内IRBへの治験実施申請：平成23年8月9日に治験実施申請書を提出。8月26日に委員会が開催され、修正のうえで承認となった。指示事項について修正報告書を提出し、9月21日付けで病院長に報告した。治験実施にあたり責任医師と、病院長間で治験実施計画合意書と医師主導治験実施に関する合意書を締結した。

(ウ) 院内の治験実施体制の整備

① 医師主導治験用SOPの確認：今回は当院既存の医師主導治験用のSOPではなく、調整医師より提供された手順書を使用することとし、内容確認を未来医療センターと行った。

② 治験実施にあたり、治験管理部門、治験コーディネーター、薬剤部、化学療法部、病棟のスタッフと打合せを行い、治験薬の搬入と管理、治験実施に必要な業務が円滑に進むよう調整した。

③ スタートアップミーティングの実施：IRB承認後、血液・腫瘍内科スタッフを対象に、同治験のスタートアップミーティングを実施した。厚労科学研究 治験推進研究事業の1つとして実施されること、本治験を安全かつ円滑に進めるために医師主導治験の実施体制を説明し、周知徹底した。また、被験者を早期に集めるため、各分担医師と治験コーディネーターにカルテスクリーニングを依頼した。

④ 安全性情報管理システムのリハーサル：平成23年11月に、治験責任医師、分担医師、治験コーディネーター、治験事務局、未来医療センターがリハーサルに参加し、同システムの運用法について学んだ。治験薬提供者からの海外副作用情報について、同システムを介して情報を受けた。

(エ) 治験実施:

① リツキサンの適応となるITP患者の検討を開始。2名の候補者あり。1例は血小板数が3万を超えたため対象外となった。もう1名はトロンボポエチン受容体作動薬使用中のため対象外となった。

② 今年度においては、目標患者数2例の早期治験実施をめざし、積極的に関連病院も含め検索する予定。患者検索にあたり、より正確にITP患者を登録するため血漿トロンボポエチン濃度、網状血小板比率、抗GPIIb-IIIa抗体を測定し、その結果も指標として被験者を検索する。

③ 現時点では、1例の候補者あり。現在ステロイド20mg/日服用中であるため、ステロイドを減量し、10mg/日まで減量できた時点で本試験のスクリーニング開始予定。他の1例は、昨年9月発症のため、治験を施行するのは本年9月以降となる予定。

4. 考察

本研究計画を通じて、院内における医師主導治験の実施体制が整備された。企業治験と異なり、院内IRB申請書類の作成、SOPの作成、薬剤部、看護部、化学療法部、病棟との調整を医師が行う必要があるが、今回の治験を通じて業務が円滑に進むようになった。また、医師、看護師、薬剤師などが医師主導治験に積極的に関わることで、企業治験を含めた治験について見識を深めることができた。

5. 結論

本研究計画を通じて、R-ITP医師主導治験を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験の実施体制の基盤整備をすることができた。

6. 研究発表

(ア) 第73回 日本血液学会学術集会 (平成23年10月)、宮川義隆、藤村欣吾、富山佳昭、倉田義之、岡本真一郎、桑名正隆、菊地佳子、阿部貴行、佐藤裕史、村田満、金倉譲、池田康夫. 特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ医師主導治験の研究計画

(イ) 第18回 日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム (平成23年10月) 富山佳昭. 血小板減少/機能異常症治療の最近の話題 (シンポジウム)

(ウ) 第49回東北止血・血栓研究会 (平成23年9月) 富山佳昭. 血小板異常症における最近の話題

(エ) 第4回若手臨床血液学セミナー (平成23年11月) 富山佳昭. 血小板減少症の病態及び鑑別診断

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所 属 関西医科大学付属枚方病院
研究者 野村 昌作
研究期間 2011/05/31～2012/03/31

研究分担者

関西医科大学 第一内科 伊藤 量基
関西医科大学 第一内科 藤田 真也

【研究要旨】

ステロイド剤などの標準的治療に反応しない難治性のITPに対し、リツキシマブを投与して血小板数の反応性と治療薬としての安全性について検討した。将来に妊娠出産を希望されている若中年女性を対象症例として選択した。血小板数に反応が認められ、特に重篤な副作用はみられなかった。

【目 的】

治療抵抗性の慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者を対象として、リツキシマブの有効性と安全性を検討する

【方 法】

リツキシマブ375 mg/m²体表面積を登録当日、7日後、14日後、21日後に点滴静注する。
治験薬を週に1回、1週間ごとに4回投与する。
下記の検査・観察・調査を規定日に行う。
バイタルサイン、出血症状の調査 (WHO bleeding scale)、血小板数測定、血液学的検査、血液生化学的検査、血中B・T細胞数、免疫学的検査、併用薬剤、併用療法、infusion reaction、有害事象

【結 果】

平成23年度は、1例の症例を組み入れた。
被験者のスクリーニングとしては、血小板数低下の持続を確認した。血小板数は前値の1.5倍以上に上昇し、出血症状も改善した。バイタルサイン・infusion reactionを含む有害事象は認められなかった。

【考 察】

リツキシマブは抗体を産生するBリンパ球表面に存在しているCD20分子に対するモノクローナル抗体である。リツキシマブの使用により、ITP患者では抗血小板抗体の産生が抑制されることが期待される。本症例においても一過性の反応性が認められており、これらの作用メカニズムの妥当性に合致している。今後の課題は、本治療を繰り返すことによって免疫学的トレランスが誘導しうるかどうかであり、今回の結果からはその可能性が推察される。

【結 論】

リツキシマブはステロイド抵抗性の難治性ITPの治療法として有効である可能性が高いと考えられる

【研究発表】

特に発表していない

【その他】

特記事項なし

治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 広島大学病院

研究者 勝谷慎也

研究期間 平成23年5月～平成24年3月

研究分担者

広島大学病院血液内科 杉原清香

研究要旨

慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性を検討するため、医師主導の第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を平成23年11月から開始した。治験開始前に、院内IRBによる承認を受けた。被験者候補のスクリーニングは、治験責任医師により選択された候補者につき、臨床研究部によりカルテスクリーニングを行った。目標とする症例数は3例であり、平成23年12月までに2例、平成24年2月に3例目の登録を行った。3例とも、平成24年3月にはリツキサン投与を終了している。

1. 目的

慢性ITPを対象に、医師主導のリツキシマブの第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を行い、効果と安全性の検討を行う。

2. 方法

- 1) 合同キックオフミーティングへの出席 (平成23年6月18日)
- 2) 広島大学病院受託臨床研究審査委員会に本試験を申請 (平成23年8月1日開催IRB)
- 3) 治験実施体制の整備 (血液内科外来、臨床研究部 (CRC・治験事務局)、血液内科入院棟、外来化学療法室、薬剤部)
- 4) 安全性情報管理システムのリハーサルの実施
- 5) 医師主導治験SOP整備とCRAを含めた院内キックオフミーティングの実施
- 6) 治験開始 (平成23年9月24日)

3. 結果

- 1) 平成23年6月18日、慶應義塾大学にて開催された合同キックオフミーティングに参加、EDCトレーニングの実施
- 2) 平成23年8月1日開催の広島大学病院受託臨床研究審査委員会に申請した本治験は、同日に承認された。
- 3) 治験開始に当たり、臨床研究部・血液内科外来・入院棟・外来化学療法室と事前打ち合わせを行い、治験業務が円滑に進行するよう院内キックオフミーティングを実施。
- 4) 治験責任医師による候補者のピックアップを行い、臨床研究部によりスクリーニングを実施。3名の適格者を選定した。平成23年11月30日、12月5日、平成24年2月1日にそれぞれの被験者より同意を得て、本登録を行った。3例目は初回投与時、軽度の皮疹・喉頭浮腫を生じ、副腎皮質ステロイドの追加投与を行い、投与を終了できた。2回目投与時ごく軽度の喉頭違和感を生じたが、やはりステロイドにて投与終了した。3回目以降は有害事象は生じなかった。

4. 考察

臨床研究部の全面的な協力が得られ、院内での治験業務は円滑に進行した。リツキシマブ投与に関しては、過去に悪性リンパ腫に対しての投与経験が豊富にあり、入院棟・外来化学療法室ともに特に大きな問題なく進行できた。インフュージョンリアクションに対する対応についても過去の経験から適切な対応が可能であった。3例目において軽微なインフュージョンリアクションが生じたが、投与を中止することなく、全量投与が可能であった。

5. 結論

本研究計画により、難治性ITPに対するリツキシマブの投与を施行した。安全性については重篤な有害事象なく投与終了できており、報告されている以上の問題はないのではないかと考える。有効性の評価については来年度の課題である。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

なし

5-アミノレブリン酸
総括研究報告書

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学診断に関する多施設共同試験

所属 高知大学医学部附属病院

研究者 執印太郎

研究期間 2011/04/01～2011/10/31

研究分担者

- | | |
|-----------------------------------|-------|
| (1) 奈良県立医科大学医学部泌尿器科 | 平尾佳彦 |
| (2) 浜松医科大学医学部泌尿器科 | 大園誠一郎 |
| (3) 山口大学医学部泌尿器科学 | 松山豪泰 |
| (4) 埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター泌尿器腫瘍科 | 上野宗久 |
| (5) 高知大学医学部泌尿器科 | 井上啓史 |

研究要旨

治験計画の作成に関する全体スケジュール及び業務分担の設定、治験実施計画書作成に関する検討、治験薬概要書案の作成、対面助言に関する準備（相談申込、相談資料作成・提出）、医師主導治験に関するSOP案の作成等を実施した。対面助言を実施し、その結果を踏まえ治験実施計画書を完成させた。

1. 目的

治験計画の作成に関する全体スケジュール設定、治験実施計画書の検討・作成、治験薬概要書案の作成、治験相談に関する準備、医師主導治験に関するSOP案の作成を行い、また、対面助言を実施し治験実施計画書を完成させ、そのうえで治験実施段階に到達することを目的とした。

2. 方法

研究代表者、研究分担者及び治験薬提供者らと全体のスケジュール及び業務分担を設定し、必要に応じて検討会、打合せを行いながら研究を進める。また、作成立案した治験実施計画書について対面助言を受け、治験実施計画書を完成させる。

3. 結果

(1) 全体のスケジュールの設定

全体のスケジュール及び業務分担を研究代表者及び治験薬提供者で検討した。主な目標として医薬品医療機器総合機構（PMDA）での対面助言を平成23年4月と設定し、これに向けたスケジュールを設定した。対面助言は、平成23年4月に実施されることとなったが、東日本大震災の発生に伴い延期され平成23年5月23日に対面助言が実施された。

(2) 治験実施計画書等に関する検討

治験実施計画書骨子に関する研究分担者等との検討会を開催した。論点毎に対応案の検討を行い、治験の目的、デザイン、対象患者、目標症例数、選択基準、除外基準、用法・用量、併用禁止薬・療法、観察期間及び観察項目、主要評価項目、副次評価項目、生検検体の採取方法、病理標本の盲検化、実施体制について検討した。検討した結果に基づき治験実施計画書を作成した。また、治験薬概要書を作成した。

作成した治験計画について対面助言を実施した。対面助言の結果を受け、実施計画の一部を見直して治験実施計画書を完成した。

(3) 医師主導治験に関するSOP案の作成

医師主導治験に関するSOP案を作成した。

4. 考察

治験の計画に関する研究成果として、治験実施計画書を作成することができた。対面助言により、当初計画した内容から変更する点も生じたが、将来の医薬品の承認申請を考慮すると必要な変更であったと考える。治験実施段階への移行に向けて、治験推進研究事業の次ステップとなる「治験の調整・管理に関する研究」へ応募する予定である。

5. 結論

治験実施計画書を作成することができ、治験実施段階への移行に向けた準備が整った。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学診断に関する多施設共同試験

所 属 高知大学医学部附属病院

研究者 執印太郎

研究期間 2011/08/01～2012/03/31

研究分担者

(1) 高知大学医学部附属病院泌尿器科 井上啓史

研究要旨

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験の実施に向け、治験実施計画書等の治験実施に必要な文書の作成、治験事務局の設置等の治験実施体制の構築及び実施医療機関との調整等を行った。その後、治験計画届を提出し、治験を開始するに至った。

1. 目的

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較するとともに、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行うための第II/III相臨床試験を医師主導治験として実施するにあたり、治験実施計画書、治験薬概要書等の治験実施に必要な文書の作成、治験事務局の設置、モニタリング等の業務の開発業務受託機関（CRO）の選定を含む治験実施体制の構築、実施医療機関との調整等を行い、治験開始に向けた準備を進めることを目的とする。

2. 方法

(1) 治験実施に必要な文書の作成

① 治験実施計画書等の作成

治験実施計画書、治験薬概要書等の治験実施に必要な文書を作成する。

② 手順書の作成

治験薬の管理に関する手順書等の治験実施に必要な文書を作成する。

(2) 治験実施体制の構築

① 治験事務局の設置

治験調整医師の下に治験事務局を設置する。

② CROの選定及び契約

モニタリング等の業務を委託するCROを選定し、契約を締結する。

(3) キックオフミーティングの開催

実施医療機関等の治験関係者によるキックオフミーティングを開催する。

(4) IRB審議支援

実施医療機関でのIRB審議に関して支援する。

(5) 治験計画届の作成

すべての実施医療機関でのIRB審議が終了した後に、治験計画届を作成し、提出する。

(6) 治験薬の搬入

実施医療機関に治験薬を搬入するにあたり日程を調整し、治験薬提供者に搬入を依頼する。

(7) 治験の開始

被験者を組み入れ、治験を開始する。

3. 結果

(1) 治験実施に必要な文書の作成

① 治験実施計画書等の作成

実施医療機関の自ら治験を実施する者及び治験薬提供者と協議したうえで、治験実施計画書、治験薬概要書等の治験実施に必要な文書を作成した。

② 手順書の作成

治験薬の管理に関する手順書等の治験実施に必要な文書を作成した。作成した手順書は本治験で共通のものとし、実施医療機関で共有した。

(2) 治験実施体制の構築

① 治験事務局の設置

多施設共同医師主導治験を実施するにあたり、実施医療機関、治験薬提供者、CROとの連絡及び調整のほか、治験に関する情報管理を行うため治験調整医師2名を含む治験事務局を設置した。

② CROの選定及び契約

モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析及び総括報告書の作成に関して、業務を委託するCROを選定し、契約を締結した。

(3) キックオフミーティングの開催

実施医療機関等の治験関係者によるキックオフミーティングを2回開催した。この会議を通じ、本治験に関する統一認識を持ち、治験実施計画書の確定に向けた協議を行うことができた。また、有害事象発生時の情報伝達手順を確認した。

(4) IRB審議支援

実施医療機関でのIRB審議に関して支援した。実施医療機関からの質疑に回答したほか、審議に必要な文書の作成を支援した。

(5) 治験計画届の作成

すべての実施医療機関でのIRB審議が終了した後に、治験計画届を作成し、2011年12月21日に提出した。

(6) 治験薬の搬入

実施医療機関に治験薬を搬入するにあたり日程を調整し、治験薬提供者に搬入を依頼した。2012年1月中～下旬に全実施医療機関に治験薬が搬入された。

(7) 治験の開始

2012年2月に最初の被験者が埼玉医科大学にて登録された。その後、現時点で13例が登録された。

4. 考察

実施医療機関の医師、CRC、治験事務局員を始め、薬剤調製担当者、病理判定担当者、また、治験薬提供者、CROの協力により、予定通りのスケジュールで治験を開始するに至った。

本治験の成功のために今後も本治験に携わる者すべてが協力し、準備段階同様に実施段階も順調な実施を目指したい。

5. 結論

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を開始することができた。今年度は、予定被験者数60例に対して13例登録された。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [5-アミノレブリン酸]

所属 高知大学医学部附属病院

研究者 執印太郎

研究期間 2011/09/01～2012/03/31

研究分担者

(1) 高知大学医学部附属病院 泌尿器科 井上啓史

研究要旨

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験の準備を行い、IRB承認を経て、治験計画届を提出した。また、被験者の組み入れを開始した。

1. 目的

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較するとともに、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行うための第II/III相臨床試験を医師主導治験として実施するにあたり、院内の手順及び体制を整備し、適確に実施することを目的とする。

2. 方法

治験準備段階のために、臨床試験センターと共に院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本試験用のIRB資料の作成を行う。また、薬剤部及び病理学教室等とともに治験開始に向けた手順を構築する。

3. 結果

臨床試験センターとの協議の結果、CRC4名が専任担当者となった。また、院内関係部門と治験実施の際の手順を構築した。

医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用のIRB資料を作成し、平成23年12月14日のIRB審議にて承認された。

その後、平成23年12月21日に治験計画届書を提出し、1月下旬に治験薬を受領した。

被験者は、平成24年2月より順次組み入れを開始し、今年度は3例を登録した。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認及び治験計画届提出を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で準備ができた。

予定される治験実施期間内での被験者の組み入れに向けて、引き続き取り組んでいく。

5. 結論

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を開始することができた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[5-アミノレブリン酸]

所 属 埼玉医科大学国際医療センター

研究者 上野 宗久

研究期間 2011/09/01～2012/03/31

研究分担者

埼玉医科大学国際医療センター 泌尿器腫瘍科 小山 政史

研究要旨

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験の準備を行い、IRB承認を経て、治験計画届を提出した。また、被験者の組み入れを開始した。

1. 目的

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較するとともに、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行うための第II/III相臨床試験を医師主導治験として実施するにあたり、院内の手順及び体制を整備し、適確に実施することを目的とする。

2. 方法

治験準備段階のために、臨床試験支援センターとともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の整備、本治験用のIRB資料の作成を行う。また、薬剤部及び病理診断科等とともに治験開始に向けた手順を構築する。

3. 結果

臨床試験支援センターとの協議の結果、CRC 1名が専任担当者となった。また、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。

医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用のIRB資料を作成し、平成23年11月2日のIRB審議にて承認された。

その後、平成23年12月21日に治験計画届書を提出し、1月下旬に治験薬を受領した。

被験者は、平成24年2月より順次組み入れを開始し、今年度は8例を登録した。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認及び治験計画届提出を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で準備ができた。

予定される治験実施期間内での被験者の組み入れに向けて、引き続き取り組んでいく。

5. 結論

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を開始することができた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [5-アミノレブリン酸]

所属 浜松医科大学附属病院泌尿器科

研究者 大園 誠一郎

研究期間 2011/9/1～2012/3/31

研究分担者

- | | | |
|------|----------------|-------|
| (1) | 浜松医科大学附属病院泌尿器科 | 麦谷 荘一 |
| (2) | 浜松医科大学附属病院泌尿器科 | 古瀬 洋 |
| (3) | 浜松医科大学附属病院泌尿器科 | 高山 達也 |
| (4) | 浜松医科大学附属病院泌尿器科 | 大塚 篤史 |
| (5) | 浜松医科大学附属病院泌尿器科 | 永田 仁夫 |
| (6) | 浜松医科大学附属病院泌尿器科 | 杉山 貴之 |
| (7) | 浜松医科大学附属病院泌尿器科 | 甲斐 文丈 |
| (8) | 浜松医科大学附属病院泌尿器科 | 鈴木 孝尚 |
| (9) | 浜松医科大学附属病院泌尿器科 | 加藤 大貴 |
| (10) | 浜松医科大学附属病院泌尿器科 | 田村 啓多 |

研究要旨

5-ALA 経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験の準備を行い、IRB 承認を経て、治験計画届を提出した。また、被験者の組み入れを開始した。

1.目的

5-ALA 経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較するとともに、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行うための第 II/III 相臨床試験を医師主導治験として実施するにあたり、院内の手順及び体制を整備し、適確に実施することを目的とする。

2.方法

治験準備段階のために、臨床試験支援部門とともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本治験用の IRB 資料の作成を行う。また、治験薬管理部門及び病理部門等とともに治験開始に向けた手順を構築する。

3.結果

臨床試験部門との協議の結果、乙部恵美子が専任担当者となった。また、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。

医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用の IRB 資料を作成し、平成 23 年 11 月 10 日の IRB 審議にて承認された。

その後、平成 23 年 12 月 21 日に治験計画届書を提出し、1 月下旬に治験薬を受領した。被験者は、今年度は準備期間とし、平成 24 年 4 月より順次組み入れを開始していく。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期に IRB 承認及び治験計画届提出を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で準備ができた。

予定される治験実施期間内での被験者の組み入れに向けて、引き続き取り組んでいく。

5. 結論

5-ALA 経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を開始することができた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[5-アミノレブリン酸]

所 属 奈良県立医科大学

研究者 平尾佳彦

研究期間 2011/09/01～2012/03/31

研究分担者

奈良県立医科大学 泌尿器科学・准教授 藤本清秀
奈良県立医科大学 泌尿器科学・助教 穴井 智
奈良県立医科大学 分子病理学(泌尿器科)・講師 千原良友

研究要旨

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験の準備を行い、IRB承認を経て、治験計画届を提出した。また、被験者の組み入れを平成24年2月から開始した。

1. 目的

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性(診断能)を白色光源のみによる方法と比較するとともに、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行うための第II/III相臨床試験を医師主導治験として実施するにあたり、院内の手順及び体制を整備し、適確に実施することを目的とする。

2. 方法

治験準備段階のために、臨床試験支援部門とともに院内の人員及び体制を確保し、医師主導治験用の院内標準業務手順書の作成、本治験用のIRB資料の作成を行う。また、治験薬管理部門及び病理部門等とともに治験開始に向けた手順を構築する。

3. 結果

臨床試験部門との協議の結果、CRC2名が専任担当者となった。また、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。

医師主導治験用の院内標準業務手順書及び本治験用のIRB資料を作成し、平成23年11月22日のIRB審議にて承認された。

その後、平成23年12月21日に治験計画届書を提出し、1月20日に治験薬を受領した。

被験者は、平成24年2月より順次組み入れを開始し、今年度は2例を登録した。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認及び治験計画届提出を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で準備ができた。

予定される治験実施期間内での被験者の組み入れに向けて、引き続き取り組んでいく。

5. 結論

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を開始することができた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[5-アミノレブリン酸]

所 属 山口大学医学部附属病院 泌尿器科

研究者 松山 豪泰

研究期間 2011/09/01～2012/03/31

研究分担者

山口大学医学部附属病院 泌尿器科 原 貴彦

研究要旨

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験の準備を行い、IRB承認を経て、治験計画届を提出した。また、被験者の組み入れを開始した。

1. 目的

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較するとともに、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行うための第II/III相臨床試験を医師主導治験として実施するにあたり、院内の手順及び体制を整備し、適確に実施することを目的とする。

2. 方法

治験準備段階のために、臨床試験支援センターとともに院内の人員及び体制を確保し、本治験用のIRB資料の作成を行う。また、薬剤部及び病理部等とともに治験開始に向けた手順を構築する。

3. 結果

臨床試験支援センターとの協議の結果、治験関連業務を担当する者を1名おき、また、院内関係部門と治験の実施の際の手順を構築した。

本治験用のIRB資料を作成し、平成23年10月26日のIRB審議にて承認された。

その後、平成23年12月21日に治験計画届書を提出し、1月下旬に治験薬を受領した。

被験者は、平成24年2月より順次組み入れを開始し、今年度は1例を登録した。

4. 考察

院内各部門の協力を得ることができ、新たな医師主導治験の実施に向けての準備を円滑に整えることができた。また、予定していた時期にIRB承認及び治験計画届提出を行い、多施設共同治験として統率のとれた形で準備ができた。

予定される治験実施期間内での被験者の組み入れに向けて、引き続き取り組んでいく。

5. 結論

5-ALA経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断に関する医師主導治験を開始することができた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

ポリエチレン・グルコール包埋ウシ由来
アデノシン・デアミナーゼ
総括研究報告書

所 属 独立行政法人国立成育医療研究センター
研究者 小野寺 雅史
研究期間 2011/04/27～2012/03/31

研究分担者

- | | |
|--------------------------|--------|
| (1) 国立成育医療研究センター病院 臨床検査部 | 奥山 虎之 |
| (2) 国立成育医療研究センター臨床研究センター | 藤本 純一郎 |
| (3) 国立成育医療研究センター病院 総合診療部 | 土田 尚 |

研究要旨 重症複合免疫不全症であるアデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症の唯一の治療法はHLAが一致した造血幹細胞移植であるが、ウシ由来ADAをポリエチレン・グリコールに包埋したPEG-ADA (ADAGEN) が開発され、移植の適応とならないADA欠損症患者に対し酵素補充療法として広く使用されている。ただ、我が国ではADAGENは未承認薬であり、同時にその価格は極めて高額であるため、本研究ではADAGENの医師主導型治験実施に向け、1) ADAGENの販売元であるSigma Tau社に赴き、ADAGENの現状に関する情報を入手し、また、2) 共同で医師主導型治験を進めてくれる複数の製薬企業との話し合いを持ち、さらには 3) 我が国のADA欠損症患者の状況を把握した。

1. 目的 アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症は先天的に核酸代謝酵素のADAが欠損する疾患で、生下時よりT細胞を主体とする免疫不全を呈し、乳児期より致死的な感染症に罹患する。根治療法はHLAが一致した造血幹細胞移植であるが、ドナーの関係から全ての患者が造血幹細胞移植の適応とはならない。一方、欠乏したADAを補充する酵素補充の観点から1986年にウシ由来ADAをポリエチレン・グリコールで包埋した酵素製剤ADAGENが開発され、現在まで150名を超えるADA欠損症患者がADAGENによる酵素補充療法を受けている。ただ、我が国ではいまだADAGENは未承認薬であり、同時に生物製剤であることからその価格は極めて高額で、患者がADAGENを個人で入手し、それを使用するのは不可能に近い。本研究では、患者数は極端にすくないもののADA欠損症患者にとって必須薬ともいえるADAGENの安全性と有効性を評価する医師主導型治験を実施し、国内での使用を可能にする医薬品の承認申請を目指す。

2. 方法 我が国におけるADAGENの医薬品承認申請に向けた医師主導型治験実施のために以下の3点についての検討を行った。

- 1) ADAGENの現状把握 ADAGENの販売元であるSigma Tau社 (Gaithersburg, MD) を訪れ、ADAGENに関する情報を入手した。
- 2) 薬価申請を行う製薬企業 医師主導型治験を始め、今後、ADAGENを共同で開発してくる製薬企業を模索した。
- 3) ADA欠損症患者の現状把握 現在、我が国のADA欠損症患者数およびその病状等を調査した。

3. 結果 今年度は以下のような結果を得た。

- 1) ADAGENの現状把握 平成23年12月、販売元であるSigma Tau社を訪問し、同社のFornasini博士とKeilani博士にお会いし、以下のような情報を入手した。
 - ・ 現在使用しているADAGENはウシ由来の生物製剤であるが、安全性の観点からウシ由来ADAを遺伝子工学的に製造するrecombinant ADA (rADAGEN) が製造され、その医薬品開発を目指している。
 - ・ rADAGENの治験が米国で計画され、その登録患者数が6名で、平成24年度中に開始予定である。
 - ・ そのプロトコル (評価方法) は、現在ある生物製剤のADAGENを4週間 (以上) 使用し、その後、rADAGENに変更し、4週間使用した後の核酸代謝産物 (dAXP) の変化を解析する。
 - ・ rADAGENがFDAにて承認されれば、ウシ由来のADAGENは製造されない。なお、その在庫がある限りADAGENは提供されるが、その期限は2年程度と思われる。
 - ・ 米国におけるrADAGENの治験に日本の患者も参加することは可能であるが、その場合は1～2週間程度の米国滞在が求められる。
- 2) 薬価申請を行う製薬企業 医師主導型治験を始め、今後、ADAGENを共同で開発してくる複数の製薬企業と話し合いを持った。ただ、現時点ではそのような製薬企業は見つかっていない。今後も継続して共同でADAGENを開発してくれる企業を模索していく。
- 3) ADA欠損症の状況把握 現在、把握した限りADA欠損症患者は3名おり、その状況は以下の通りである。
 - ・ 国立成育医療研究センター病院では、造血幹細胞遺伝子治療を受けたADA欠損症患者を診療している。患者は遺伝子治療後、複数年間、免疫能は安定したが、一昨年前より肺炎等を罹患し、また、下痢や腹痛等の消化器症状を呈したため、平成22年8月よりADAGENの投与を開始した。その後、消化器症状は改善し、体重も増加した。現在、週一回のADAGEN投与により重篤な感染症も罹患せず、通学の可能であり、通常の生活を送っている。
 - ・ 北海道大学では、造血幹細胞遺伝子治療を受けたADA欠損症患者を診療している。当患者は1995年に末梢血T細胞を用いた遺伝子治療も受けており、上記患者よりADA活性は高く、現時点でADAGENによる酵素補充は行っていない。ただ、時折、副鼻腔炎などの感染症や尋常性疣贅を発症しており、ADAGENの投与が望まれる。
 - ・ 富山大学では、造血幹細胞移植を受けたADA欠損症患者を診療している。当患者はHLAが一致したsiblingからの骨髄移植を受け、免疫能が十分に回復し、ADAGENによる酵素補充は行っていない。

4. 考察 重症複合免疫不全症であるADA欠損症の唯一の治療法はHLAが一致した造血幹細胞移植であるが、適切なドナーが見つかる確率はおよそ30%であり、また、ADA欠損症が免疫系のみならず肝臓や神経など他の臓器にも障害も起こすため、造血幹細胞移植のみで全身状態の完全な改善が望めない症例もある。一方、最近では欧米を中心にレトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療が広く行われているが、遺伝子治療自体が最先進医療の範疇に含まれるため、通常の医療機関で容易に行うことはできない。一方、ADAGENは移植ドナーが見つからない患者や移植前に全身状態改善が必要な患者などADAが欠損している全ての患者に使用可能であり、また、その使用法は筋肉内投与で、比較的容易に重篤な副作用のなく使用できる。さらに、その迅速な治療効果も期待できる。このADAGENは米国では1990年にFDAで承認され、欧州では一般的にcompassionate useで用いられているが、我が国ではいまだ未承認薬であり、その価格も高額であることから使用することが困難である。このように、ADAGENはADA欠損症に対する必須薬であるが、ADA欠損症自体が稀少疾患であることもあり、我が国でその開発に積極的に取り組むくれる製薬企業は少なく、医師主導型治験として医薬品開発の第一歩を進めるしかない。今後も、上記に示した取り組みを継続的に行い、早々の薬価収載に結びつけたいと考えている。

5. 結論 今年度は以下の様な活動を行った。

- 1) rADAGENが製造され、その治験が開始すること。その承認により現ADAGENの製造が終了すること
- 2) 医師主導型治験を共同して行ってくれる企業を模索していること
- 3) 現在、国内に3名のADA欠損症患者がおり、1名がADAGENを使用しており、1名のその使用を希望していること。

6. 研究発表

- 1) Namba T, Mochizuki H, Suzuki R, Onodera M, Yamaguchi M, Namiki H, Shioda S, Seki T: Time-lapse imaging reveals symmetric division of GFAP-expressing progenitors for expansion of postnatal dentate granule neurons. PLoS ONE 6: e25303, 2011.
- 2) Kawahara M, Chen J, Sogo T, Teng J, Otsu M, Onodera M, Nakauchi H, Ueda H, Nagamune T: Growth promotion of genetically modified hematopoietic progenitors using antibody/ c-Mpl chimera. Cytokine 55: 402-408, 2011.
- 3) Maeyama Y, Otsu M, Kubo S, Yamano T, Iimura Y, Onodera M, Kondo S, Sakiyama Y, Ariga T: Intracellular estrogen receptor-binding fragment associated antigen 9 exerts in vivo tumor promoting effects via its coiled-coil region. Int J Oncology 39: 41-49, 2011.
- 4) Fujisawa Y, Nabekura T, Kawachi Y, Otsuka F, Onodera M: Enforced ROR(γ)t expression in haematopoietic stem cells increases regulatory T cell number, which reduces immunoreactivity and attenuates hypersensitivity in vivo. Asian Pac J Allergy Immunol 29: 86-93, 2011.
- 5) Kunishima S, Kashiwagi H, Otsu M, Takayama N, Eto K, Onodera M, Miyajima Y, Takamatsu Y, Suzumiya J, Matsubara K, Tomiyama Y, S Hidehiko: Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing a constitutive activation of the α IIb β 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. Blood 117: 5479-5484, 2011.
- 6) Sugiyama H, Onuki K, Ishige K, Baba N, Ueda T, Matsuda S, Takeuchi K, Onodera M, Nakanuma Y, Yamato M, Yamamoto M, Hyodo I, Shoda J: Potent In Vitro and In Vivo Antitumor Activity of Sorafenib Against Human Intrahepatic Cholangiocarcinoma Cells. J Gastroenterol 46: 779-789, 2011.
- 7) Kawai T, Kusakabe H, Seki A, Kobayashi S, Onodera M: Osteomyelitis due to triethoprim/sulfamethoxazole-resistant *Edwardsiella tarda* infection in a patient with X-linked chronic granulomatous disease. Infection 39: 171-173, 2011.

7. その他 特になし

ヒト自家移植組織（自家培養表皮）
総括研究報告書