

- ①治験の説明を実施した被験者：2例
  - ②文書同意を取得した被験者：2例
  - ③症例登録後、投与を開始した被験者：2例
- 症例を登録した2例について、4回の治験薬投与を完了し、1例は後観察期間終了、1例は後観察中であるが、SAE等の発生なし。

#### 4. 考察

医師主導治験で、最も医療機関の負担となる業務は、IRBへの申請作業や安全性情報など試験にかかわる情報の共有であると考えます。これらを円滑に実施するために、企業治験で培ったノウハウを医師主導治験に生かすことができました。

#### 5. 結論

IRBへの申請作業や安全性情報などの試験にかかわる情報共有を円滑に実施するための体制は構築できました。今後は、個々の被験者の管理について体制を整備していく。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 東京慈恵会医科大学附属柏病院

研究者 西脇 嘉一

研究期間 平成24年4月～平成25年3月

### 研究分担者

- (1) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 輸血部 診療部長 増岡秀一
- (2) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 腫瘍・血液内科 診療医員 佐野公司
- (3) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 腫瘍・血液内科 診療医員 森川哲行

### 研究要旨

平成23年10月より開始した、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の検討を目的とした、医師主導の第III相オープンラベル試験 (R-ITP試験) を継続実施した。治験が円滑に実施できるよう治験管理室、治験コーディネーター、薬剤部、治験実施病棟 (腫瘍・血液内科病棟)、外来化学療法室と十分に調整を継続し、適切な連携のもと治験を実施した。平成23年度に本登録された1例については治験を継続した。被験者候補のスクリーニングとして、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、治験責任医師の指導のもと行い、3名の被験者候補者が得られた。このうち2名がスクリーニング期間登録に至り、1名が本登録となった。目標症例数を2例から3例に増やしたが、平成24年12月末の登録終了までに、計2例が本登録となった。本登録の2例は重篤な有害事象の発現なく、観察期間を終了した。

### 1. 目的

慢性ITP症例を対象とした、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、リツキシマブの効果と安全性の検討を行う。また、当院として初めての医師主導治験となる本治験の実施を通じて、当院における実施体制の問題点の抽出を行い、院内における医師主導治験の実施体制の整備も併せて行う。

### 2. 方法

#### A) 院内の治験実施体制の整備と各部署との連携強化

- ① 治験管理室、治験コーディネーター、薬剤部、治験実施病棟 (腫瘍・血液内科病棟) 外来化学療法室との定期的なブリーフィング
- ② 安全性情報システムへの迅速な対応のための連携強化
- ③ 被験者リクルートのための連携強化
- ④ 円滑な治験実施のための連携強化

#### B) 治験実施

- ① 被験者リクルート
- ② 患者登録
- ③ 患者モニタリング

#### C) 他の自ら治験を実施する者との合同会議への出席

### 3. 結果

#### A) 院内の治験実施体制の整備と各部署との連携強化

- ① 治験が円滑に継続実施できるよう、治験責任医師、治験コーディネーターが中心となって、治験管理室、治験コーディネーター、薬剤部、治験実施病棟 (腫瘍・血液内科病棟) 外来化学療法室との定期的なブリーフィングを実施し、各部署での問題点や疑問点の抽出を行い、連携の強化を図った。本登録1例目の経験を振り返り、円滑な治験実施、漏れのないモニタリングの実施について意見交換を行い、情報共有を図った。また必要な備品の調達を行った。
- ② 安全性情報システムへの迅速な対応のための連携強化：安全性情報システムへの迅速な対応ができるよう、治験責任医師、治験コーディネーターのスケジュールの共有化を図り、院内携帯、インターネット環境を活用し、治験責任医師と治験コーディネーターの連携を強化した。
- ③ 被験者リクルートのための連携強化：治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーターが定期的にブリーフィングを行い、多くの被験者がリクルートできるよう、医師、コーディネーターとの連携を強化した。
- ④ 円滑な治験実施のための連携強化：スクリーニング症例や本登録症例について、治験責任医師、治験分担医師、治験コーディネーターと情報共有を行い、円滑な治験実施のための連携強化を図った。

#### B) 治験実施

- ① 被験者リクルート：治験責任医師、分担医師によるスクリーニングを継続実施し、3名の候補者が抽出された。スクリーニングの結果を受けて、予定登録症例数を2例から3例に変更した。
- ② 患者登録：2名の同意取得がなされ、スクリーニング検査が実施された。1名は1回目のスクリーニング期間登録中に血小板数が適格基準を超えたため本登録に至らなかったが、2回目のスクリーニングで本登録となった。スクリーニング検査が実施された残1名は計3回のスクリーニング期間登録を行ったが、血小板数が適格基準を超えたため、最終的に本登録に至らなかった。スクリーニング期間登録に至らなかった1名は併用薬 (シクロスポリン) の投与期間の基準を満たす前に急激な血小板減少を来したため、併用薬の増量を余儀なくされ、登録基準を満たさなかった。
- ③ 患者モニタリング：本登録された2例についてモニタリングを行った。2名とも問題となる有害事象は起こら

ず、6カ月の観察期間が終了した。2名とも円滑なモニタリングを実施することができた。

C) 他の自ら治験を実施する者との合同会議への出席

平成25年1月26日、本治験に関して東京で開催された、他の自ら治験を実施する者との合同会議へ出席し、本治験の登録状況、各施設の治験実施状況、治療効果、各症例の経過、今後の予定について、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。

4. 考察

当院は本治験が初めての医師主導治験であり、本研究計画により、院内における医師主導治験の実施体制が初めて確立し、整備された。また治験の実施により、関連部署との連携が強化された。目標症例数が3例に対して2例の本登録となった。本登録に至らなかった症例が2例あったが、これは併用薬の投与量調整をより慎重に行うことで、本登録に至った可能性があり、より慎重な対応が必要と考えられた。また目標達成には、更なる候補者のスクリーニングを積極的に行う必要があったと思われる。

5. 結論

本研究計画により、R-ITP医師主導治験を円滑に実施することができ、当院における医師主導治験の実施体制を確立し、整備することができた。

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 自治医科大学付属病院

研究者 翁 家国

研究期間 平成24年4月～平成25年3月

### 研究分担者

自治医科大学血液科 多々良礼音

### 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。院内IRBの承認は平成23年10月である。医師主導で行われる治験であることから治験管理センター、治験コーディネーターと事前に打ち合わせをおこない、更に薬剤部、外来化学療法室とも打ち合わせ、治験が円滑に進む様に事前調整をおこなった。治験責任医師の指導のもと候補患者をスクリーニングし平成24年3月に実際に一例の患者を治験にエントリーした。平成24年8月まで当院でフォローアップをおこない効果と有害事象の発生に関し観察をおこなった。

### 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）をおこない、効果と安全性の検討をおこなう。また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おこなう。

### 2. 方法

I. 第三回全体会議への参加

II. 院内の治験実施体制の整備

a 医師主導治験用標準事務手順書（SOP）の確認

b 治験管理センター、治験コーディネーターとの事前打ち合わせをおこなう

c 薬剤部、外来化学療法室との事前打ち合わせをおこなう

d 安全性情報管理システムの閲覧

III. 治験の実施

### 3. 結果

(1) 平成24年2月に実際に患者を本試験に登録。治験薬の実際の投与をおこない、平成24年8月までその効果と有害事象の有無につき経過を観察した。

(2) 平成25年1月23日におこなわれた第三回全体会議に出席し当院での治験に関する問題点の報告をおこなった

(3) 不定期に報告される副作用情報を安全情報管理システム内で閲覧し必要に応じて院内IRBに報告した

### 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おこなう必要がある。今回の治験を通じて業務が円滑に進む基盤が整った。また医師、看護師、薬剤部などが医師主導治験に積極的に関わる事で、企業治験を含めた治験について見識を深める事ができた。

### 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と同時に、医師主導治験と臨床研究の受け入れ実施体制の基盤整備をおこなうことができた。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究[リツキシマブ]

所属 三重大学医学部附属病院

研究者 西川 政勝

研究期間 平成24年4月～平成25年3月

### 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10月から開始した。目標症例数は2例。11月4日に1例目のスクリーニングを開始し、12月2日に本登録となった。平成24年5月11日 (後観察24週) にて治験を終了した。完遂することができたが、残念ながら効果はみられなかった。事前に実施体制を整備していたおかげで、治験を速やかに遂行することができた。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。

### 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) 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) との連携強化
- ③ スクリーニングの実施

#### (イ) 治験実施:

- ① 平成23年10月7日治験届提出の連絡を受け、平成23年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

#### (ウ) 他の自ら治験を実施する者との全体会議への出席

### 3. 結果

#### (ア) 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、治験実施に向けての連携強化を図った。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。

#### (イ) 治験実施:

- ① 施設への治験薬搬入が平成23年10月19日で、院内手続きの進捗状況を踏まえ、開始日を平成23年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。同日、リツキシマブ1回目投与し、特記すべき有害事象なく投与終了した。以後、12月9日、12月16日、12月22日にリツキシマブを投与した。血小板数は、開始時 (12月2日) は1.3万/ $\mu$ lであったが、12月9日に4.2万/ $\mu$ lと上昇を認めた。しかし12月16日には1.0万/ $\mu$ lと開始時まで低下し、その後は上昇することなく0.3-1.2万/ $\mu$ lを推移した。平成24年5月11日 (後観察24週) にて治験を終了した。終了時の血小板数は1.0万/ $\mu$ lであった。治験期間中、重篤な有害事象は観察されなかった。
- 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た。2例が該当したが、治験参加に同意は得られなかった。みえ治験医療ネットを通じて関連病院に検索を依頼したが、被験者候補は見つけられなかった。

#### (ウ) 他の自ら治験を実施する者との全体会議への出席

平成25年1月26日、カンファレンススクエア エムプラスにおいて開催された他の自ら治験を実施する者との全体会議へ出席した。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)、クイントイルズ社 (CRO業務) と意見交換を行った。

### 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。本医師主導治験に1例を登録し、完遂することができたが、残念ながら効果はみられなかった。事前に実施体制を整備していたおかげで、治験は速やかに遂行することができた。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、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と同時に、R-IITP医師主導治験を円滑に進めることができた。

#### 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 大阪大学医学部附属病院

研究者 富山 佳昭

研究期間 平成24年4月～平成25年3月

### 研究分担者

- (1) 大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科・講師 柏木 浩和
- (2) 同・助教 田所 誠司
- (3) 同・助教 前田 哲生
- (4) 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。2012年秋に2症例の登録を実施し、治療期間を終了している。現在は外来にて後観察期間中である。

### 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。  
目標症例数の早期達成を目指す。

### 2. 方法

- (ア) 関連病院を含めた被験者候補の検索
- (イ) 治験実施
- (ウ) 安全性情報に対する速やかな対応
- (エ) 他の自ら治験を実施する者との全体会議への出席

### 3. 結果

(ア) 関連病院を含めた被験者候補の検索  
より正確なITP患者の登録の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した。

#### (イ) 治験実施

- ① スクリーニングを行い、症例から同意を取得した。
- ② 2症例を本登録し、治験薬投与を完了した。
- ③ 現在2症例とも後観察期間中である。

#### (ウ) 安全性情報に対する速やかな対応

安全性情報管理システムから発信される安全性情報を素早く確認し、協議記録の送信やIRBへの審議依頼等適切な対応を速やかに行なっている。

#### (エ) 他の自ら治験を実施する者との全体会議への出席

2013年1月26日に行われた「R-ITP医師主導治験 第3回全体会議」に参加し、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。

### 4. 考察

治験責任医師及び分担者、協力者の努力により、目標症例数を達成することができた。早期の組み入れが治験全体の進捗にも貢献できていると考える。

被験者の研究参加期間中もそれぞれの部署で問題なく適切な対応ができている。

また、研究期間中に発生する安全性情報への対応も問題なく円滑に進んでいる。

院内における医師主導治験の実施体制も落ち着き、それぞれの役割が独立して業務を行えるようになってきている。

### 5. 結論

1参加施設として、R-ITP医師主導治験の早期研究期間終了に貢献できた。また、院内での医師主導治験の実施体制の基盤整備をするとともに、各部署での協力体制が確立し、支援の質を向上できている。

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3回信州血液疾患フォーラム（平成23年3月）富山佳昭. 血小板異常症の病態と治療
- (エ) 第7回東海DIC up to Date（平成23年5月）富山佳昭. 血小板減少症の診断と治療
- (オ) 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
- (カ) 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 平成24年4月～平成25年3月

### 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

トロンボポエチン受容体刺激薬でコントロール不良であった難治性の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。症例は61歳の女性であり、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。

### 1. 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

### 2. 方法

リツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>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

### 3. 結果

平成24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2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。

### 4. 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、リツキシマブ投与によって引き起こされた血小板数増加効果が長期間持続するかどうかの検討が必要である。

### 5. 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

### 6. 研究発表

特に発表していない

### 7. 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 血液内科

研究者 勝谷慎也

研究期間 平成24年4月～平成25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

国内では難治性ITPに対して有効性を認めた症例報告があるが、まとまった臨床成績は報告されておらず、難治例の救命を目的に適応外使用されているのが実態である。難治性ITPに対するリツキシマブの効果と安全性は既に海外で確立されており、今回難治性の慢性型ITPに対する臨床開発を行うことにした。

#### 1. 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。

#### 2. 方法

本治験は治療抵抗性ITPに伴う血小板減少症を有する日本人患者を対象に、リツキシマブの有効性と安全性を検討することを目的とした国内第III相・多施設共同・オープンラベル試験である。本治験はスクリーニング期間 (4週間)、治療期間 (4週間) 及び後観察期間 (20週間) から構成される。計画被験者数としてスクリーニング開始12ヶ月以上前にITPと診断され、さらに、スクリーニング期間の血小板数が $30,000/\mu\text{L}$ 以下の治療抵抗性患者24名に、リツキシマブ1回あたり $375\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面積を週に1回、1週間間隔で4週間連続投与する。治験薬投与開始24週後に測定した血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上に達した患者の割合を指標として、リツキシマブの有効性を検討する。

#### 3. 結果

実施目標3 症例のところ2 症例を追加し5 症例を実施した。治験実施率100%、達成率140%に至った。治験に参加した5 症例の治療成果は外来診療で後観察期間中が2症例、3例は後観察期間を終了した。

#### 4. 考察

2症例が後観察期間中のため考察できない。

#### 5. 結論

2症例が後観察期間中のため結論できない。

#### 6. 研究発表

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 平成24年4月～平成25年3月

研究分担者

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を実施し、目標症例数を登録し観察を終了した。症例検討会を経てデータ固定し、解析を実施した。

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第II/III相試験を医師主導治験として実施し、臨床推奨用量及び安全性の検討を行う。

2. 方法

平成24年11月末までに目標症例数60例を登録するとともに、速やかに統計解析を実施する。

3. 結果

平成24年4月以降、高知大学医学部附属病院を含む5医療機関にて被験者登録を順調に進め、予定登録被験者数を超える62症例を登録し、平成24年11月30日に登録期間を終了した。

治験終了に伴い、各実施医療機関での治験終了手続きと並行し、症例検討会を開催し、データ採否を決定した。データ固定を経て、統計解析を実施した。

4. 考察

予定していたスケジュールどおりに治験を実施し、目標症例数の登録を達成して、治験を終了することができた。これは、多施設共同治験として、各実施医療機関を含めて本治験に一致団結して取り組んだ成果によるものと考えられる。

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実施し、治験の実施を終了した。

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 平成24年4月～平成25年3月

研究分担者

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を実施し、14例を登録し観察を終了した。また、院内での治験終了手続きを完了した。

### 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第II/III相試験を医師主導治験として実施し、臨床推奨用量及び安全性の検討を行う。

### 2. 方法

平成24年11月末までに目標症例数12例を登録するとともに、本年度中に治験を終了するために、臨床試験センター治験担当部門と連携して、被験者の観察、症例報告書への入力を行う。

### 3. 結果

平成24年4月～11月までに14例のスクリーニングを行い、14例を登録した。また、臨床試験センター治験担当部門と連携して、登録症例の症例報告書への入力を完了した。

治験終了に伴い平成25年3月に治験薬提供者へ治験薬を返却し、3月に院内の治験終了手続きを行った。

### 4. 考察

予定していたスケジュールに基づき、14例を登録し、治験を終了することができた。

### 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実施し、14例の登録を完了し、症例報告書の入力を完了することができた。

### 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 平成24年4月1日～平成25年3月31日(2年計画の2年目)

### 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を実施し、7例を登録し観察を終了した。また、院内での治験修了手続きを完了した。

#### 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第II/III相臨床試験を医師主導治験として実施し、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行う。

#### 2. 方法

平成24年11月までに目標症例数15例を登録するとともに、本年度中に治験を終了するために、臨床試験支援センターと連携して、被験者の観察、症例報告書への入力を行う。

#### 3. 結果

平成24年4月～7月までに7例を登録した。また、臨床試験支援センターと連携して、登録症例の症例報告書への入力を完了した。

治験修了に伴い、平成25年1月30日に治験修了報告書を提出した。

#### 4. 考察

予定していたスケジュールよりも若干早かったが、本年度の7例の登録をもって治験を終了することができた。

#### 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実施し、7例の登録を完了し、症例報告書の入力を完了することができた。

#### 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

研究者 大園誠一郎

研究期間 平成24年4月1日～平成25年3月31日

### 研究分担者

古瀬 洋	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
高山達也	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
大塚篤史	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
永田仁夫	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
杉山貴之	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
甲斐文丈	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科
鈴木孝尚	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科

### 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を実施し、12例を登録し観察を終了した。また、院内での治験終了手続きを完了した。

#### 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第II/III相試験を医師主導治験として実施し、臨床推奨用量及び安全性の検討を行う。

#### 2. 方法

平成24年11月末までに目標症例数12例を登録するとともに、本年度中に治験を終了するために、臨床試験支援部門と連携して、被験者の観察、症例報告書への入力を行う。

#### 3. 結果

平成24年4～11月までに12例のスクリーニングを行い、12例を登録した。また、臨床試験支援部門と連携して、登録症例の症例報告書への入力を完了した。

治験終了に伴い、治験薬は全て使用、9月に院内の治験終了手続きを行った。

#### 4. 考察

予定していたスケジュールに基づき、12例を登録し、治験を終了することができた。

#### 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実施し、12例の登録を完了し、症例報告書の入力を完了することができた。

#### 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 藤本清秀

研究期間 H24年4月～H25年3月

### 研究分担者

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を実施し、12例を登録し観察を終了した。また、院内での治験終了手続きを完了した。

#### 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第II/III相試験を医師主導治験として実施し、臨床推奨用量及び安全性の検討を行う。

#### 2. 方法

平成24年11月末までに目標症例数12例を登録するとともに、本年度中に治験を終了するために、臨床試験支援部門である治験センターと連携して、被験者の観察、症例報告書への入力を行う。

#### 3. 結果

平成24年4～11月までに12例のスクリーニングを行い、11例を登録した。また、臨床試験支援部門と連携して、登録症例の症例報告書への入力を完了した。

治験終了に伴い平成25年2月に治験薬提供者へ治験薬を返却し、3月に院内の治験終了手続きを行った。

#### 4. 考察

予定していたスケジュールに基づき、最終的に12例を登録し、治験を終了することができた。

#### 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実施し、12例の登録を完了し、症例報告書の入力を完了することができた。

#### 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 平成24年4月～平成25年3月

### 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を実施し、9例を登録し観察を終了した。また、院内での治験終了手続きを完了した。

#### 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第II/III相試験を医師主導治験として実施し、臨床推奨用量及び安全性の検討を行う。

#### 2. 方法

平成24年11月末までに目標症例数9例を登録するとともに、本年度中に治験を終了するために、臨床試験支援センターと連携して、被験者の観察、症例報告書への入力を行う。

#### 3. 結果

平成24年4～11月までに9例のスクリーニングを行い、9例を登録した。また、臨床試験支援センターと連携して、登録症例の症例報告書への入力を完了した。

治験終了に伴い平成25年2月に治験薬提供者へ治験薬を返却し、3月に院内の治験終了手続きを行った。

#### 4. 考察

予定していたスケジュールに基づき、9例を登録し、治験を終了することができた。

#### 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実施し、9例の登録を完了し、症例報告書の入力を完了することができた。

#### 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

アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症に対するポリエチレン・グリコール包埋ウシ由来ADA (ADAGEN) 療法の安全性及び有効性の検討

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 平成24年4月～平成25年3月

#### 研究分担者

国立成育医療研究センター 奥山 虎之  
国立成育医療研究センター 藤本 純一郎  
国立成育医療研究センター 土田 尚

**研究要旨** アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症は核酸代謝酵素のADAが先天的に欠損することで体内に核酸代謝産物が蓄積し、胸腺細胞など未熟T細胞が障害を受けることで先天性の重篤な免疫不全症 (重症複合免疫不全症) を発症する疾患である。治療法はHLAが一致した造血幹細胞移植であるが、ドナーの関係から移植医療が必ずしも最良の治療となるとは限らない。一方、ウシ由来のADAをポリエチレン・グリコールに包埋したPEG-ADA (ADAGEN) が欧米を中心に酵素補充量法として使用されているが、我が国においてははまだ未承認薬であり、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ある。本研究ではADAの医薬品承認を目指し、医師主導型治験の導入のために、1) ADAGENの販売元であるSigma Tau社に赴き、米国のADAGEN治験に関する情報の入手、2) 企業治験等の考慮し、未承認薬検討会議への申請、ならびに3) 成育医療研究センター病院でのADA欠損症患者を含め、全国のADA欠損症患者の実態を把握した。

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、我が国でははまだADAGENは未承認薬で、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あり、患者個人がADAGENを入手し、それを臨床の場で使用するのとは不可能に近い。本研究では、患者数は極端に少ないものの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し、医薬品の承認を目指す医師主導型治験を計画する。

2. 方法 我が国のADAGEN医薬品承認申請に向けた医師主導型治験実施のため、主に以下の3点を実施した。  
1) ADAGENの現状把握 ADAGENの販売元である米国Sigma Tau社 (Gaithersburg, MD) を訪れ、ADAGENに関する情報を入手した。  
2) 国内製薬企業との連携 医師主導型治験を始め、今後、ADAGENを共同で開発する製薬企業を調査した。また、企業治験も念頭に入れ、未承認薬検討会議にADAGENを申請した。  
3) ADA欠損症患者の現状把握 当センター病院においてADA欠損症患者に対しADAGENを継続してADAGENを投与し、同時に我が国のADA欠損症患者数およびその実態を調査した。

3. 結果 今年度は以下の結果を得た。  
1) ADAGENの現状把握 平成24年6月17日に販売元であるSigma Tau社を訪問し、また、平成24年12月18日にSigma Tau社のKeilani博士が来日された際にお会いし、ADAGENに関して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。  
・米国において平成24年度中のrADAGENの治験を検討していたが、製造工程の問題から若干の遅れがあり、開始は平成25年度になりそうである。  
・登録患者数が6名で、プロトコルは、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。  
・日本の患者がrADAGENを使用するためには、日本との国際共同治験、日本の患者の米国での治験参加 (ただ、その場合、1～2週間程度、米国に滞在)、あるいはrADAGENを現在のADAGEN同様、私的に購入するなどがあ

る。  
2) 国内製薬企業との連携 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。ただ、早期のADAGENの開発も念頭にいれ、企業治験も考慮し、第2回目の未承認薬検討会議にADAGENを申請し、その承認を平成24年3月に得た。この結果を基に、現在も国内でADAGENを共に開発してくれる企業を模索している。

3) ADA欠損症の状況把握 調べた限り、この5年間で3名のADA欠損症が生まれ、造血幹細胞移植による生存あるいは感染症により死亡している。また、2004年に北海道大学医学部で造血幹細胞遺伝子治療を受けた2名も生存している。うち1名は当センター病院においてADAGENの定期投与 (週1回の筋肉内投与) を受けている。

4. 考察 近年、小児の難治性疾患に対する新しい治療法が開発され、欧米を中心に有効な治療成績を上げている。ただ、小児の難治性疾患ではその患者数が極端に少ないことも特徴で、新規治療薬の安全性・有効性を評価するための治験等が行いづらく、小児においては新規治療薬を未承認薬や適応外薬として使用せざるを得

ない状況にある。ただ、ここで示したようにADAGENはADA欠損症に対する安全で、極めて有効な薬剤であることから、このADAGENを全国の医療施設に対し安定して供給できる体制は必須かと思われる。本研究の第一の目的は未承認薬ADAGENの医薬品としての承認を目指すものであるが、この取り組みはいまだ承認には至っていない小児稀少難病に対する有効な薬剤の承認に向けたモデルケースとして位置付けられることを希望している。そして、これら小児稀少難病に対して開発された多くの薬剤は、その病初期からの使用で効能を最大限に発揮することから、今後は、これら小児稀少難病に対する早期診断法の確立は並行して行う必要がある。なお、これに対しては当センターが行っている新生児マススクリーニングへの導入も検討しており、この結果を基に小児稀少難病に対する早期診断・治療への道筋を拓いていけるものと実感している。

5. 結論 今年度は以下の様な活動を行った。

- 1) ADAGENの販売元である米国Sigma Tau社を訪問し、ADAGENに関する最新情報を入手した。
- 2) 企業治験を念頭に置き、厚生労働省が行った第2回目の未承認薬検討会議に申請し、その承認を受け、現在、国内製薬企業と話し合いを進めている。
- 3) 当センター病院においてADA欠損症患者に対して週1回のアダジェン投与し、その経過を観察している。また、全国のADA欠損症患者の実態を把握した。

6. 研究発表

- 1) Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, Fujisaka S, Iskandar K, Sekioka R, Hayashi Y, Tobe K, Kasuga M, Noda T, Yoshimura A, Onodera M, Itoh H: Loss of PDK1-Foxo1 signaling in myeloid cells predisposes to adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Diabetes* 61: 1935-1948, 2012.

7. その他 特になし