

# 経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）時の筋層非 浸潤性膀胱癌（NMIBC）の患者を対象とした SPP-005 の光線力学診断の用法変更に関する

## 第 III 相試験

### 治験実施計画書

SBIファーマ株式会社

治験実施計画書番号 : SPP2C102  
作成日 : 2022 年 3 月 29 日  
版番号 : Ver.3.0

#### 【本書の取り扱いに関して】

本治験実施計画書は、本治験関係者（治験審査委員会の委員を含む）に限定して提供される機密情報として取扱う。治験依頼者の書面による同意なしに複製又は配布することはできない。

治験への参加を予定する被験者から同意を取得するために必要事項を開示する場合や、規制当局による調査の場合など、治験の実施に必要な場合を除き、本治験実施計画書に記載された情報を第三者に開示することを禁止する。



略語表

略語	内容	
5-ALA	5-Aminolevulinic acid	アミノレブリン酸
5-ALA HCl	5-Aminolevulinic acid hydrochloride	アミノレブリン酸塩酸塩
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine transaminase	アラニントランスアミナーゼ
AST (GOT)	Aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
BCG	Bacille de Calmette et Guérin	カルメット・ゲラン桿菌
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Cl	Chloride	クロール
CIS	Urothelial Carcinoma In Situ	尿路上皮内癌
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EDC	Electronic data capture	電子的データ収集
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
$\gamma$ -GTP	Gamma glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
K	Potassium	カリウム
LD <sub>50</sub>	Lethal dose, 50%	50%致死量
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
Na	Sodium	ナトリウム
NMIBC	Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer	筋層非浸潤性膀胱癌
PDD	Photodynamic diagnosis	光線力学診断
PPIX	Protoporphyrin IX	プロトポルフィリン IX
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
QOL	Quality of life	生活の質
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
TURBT	Transurethral Resection of the Bladder Tumor	経尿道的膀胱腫瘍切除術
UV	Ultraviolet light	紫外線

目次

1.	治験実施計画の概略.....	8
2.	治験実施体制 .....	14
3.	開発の経緯 .....	15
3.1.	緒言 .....	15
3.2.	非臨床試験及び臨床試験から得られた重要な所見の要約.....	16
3.3.	予想される副作用.....	19
4.	治験の目的 .....	22
5.	治験デザイン .....	23
6.	対象 .....	23
6.1.	対象被験者 .....	23
6.2.	選択基準 .....	23
6.3.	除外基準 .....	24
6.4.	中止基準 .....	25
7.	被験者への説明及び同意.....	25
7.1.	同意説明文書の作成.....	25
7.2.	治験内容等の説明及び同意取得.....	26
7.3.	新たな情報の入手、同意説明文書の改訂.....	27
7.4.	その他の事項.....	27
8.	治験薬及び治験使用機器.....	28
8.1.	治験薬の名称及びその他の説明.....	28
8.2.	治験薬の包装及び表示.....	28
8.3.	保存条件 .....	28
8.4.	治験薬の使用期限.....	28
8.5.	治験薬の管理手順.....	28
8.6.	治験使用機器.....	28
9.	治験方法 .....	28
9.1.	治験スケジュール.....	28
9.2.	投与方法及び投与量.....	28
9.3.	目標症例数 .....	29
9.4.	治験期間 .....	30
9.5.	治験実施期間.....	30
10.	併用禁止薬、併用注意薬及び療法.....	30
10.1.	併用禁止薬 .....	30
10.2.	併用注意薬及び療法.....	31
10.3.	併用可能薬及び療法.....	31

11.	治験への登録及び被験者の管理.....	31
11.1.	治験への登録.....	31
11.2.	無作為化・割付.....	31
11.3.	被験者の管理.....	31
11.4.	治験の遵守状況を確認する手順.....	32
12.	観察、検査及び評価.....	32
12.1.	観察及び検査項目.....	32
12.2.	生検組織検体の採取及び病理組織の評価.....	36
12.3.	血圧の経時的測定.....	39
12.4.	治験実施上の注意事項.....	40
13.	有効性の評価.....	40
13.1.	主要評価項目.....	40
13.2.	副次評価項目.....	40
14.	安全性の評価.....	41
14.1.	有害事象及び副作用.....	41
14.2.	有害事象発現後の追跡調査及び追跡期間.....	43
14.3.	重篤な有害事象の報告.....	43
14.4.	治験使用機器に関する不具合報告.....	44
15.	治験及び個々の被験者の治験中止手順.....	46
15.1.	治験全体の中止と治験の一部中止の手順.....	46
15.2.	個々の被験者の治験中止手順.....	46
15.3.	実施医療機関での中止又は中断.....	46
16.	治験実施計画の遵守及び改訂.....	47
16.1.	治験実施計画書の遵守及び逸脱.....	47
16.2.	治験実施計画書の改訂.....	47
17.	統計解析.....	48
17.1.	解析の対象となる被験者の選択.....	48
17.2.	統計解析方法.....	48
17.3.	有意水準及び区間推定.....	51
17.4.	欠損及び不適切なデータの取り扱い.....	51
17.5.	統計解析計画の追加及び変更.....	51
18.	症例報告書.....	51
19.	品質管理及び品質保証.....	51
19.1.	治験依頼者.....	51
19.2.	実施医療機関.....	51
20.	原資料.....	52

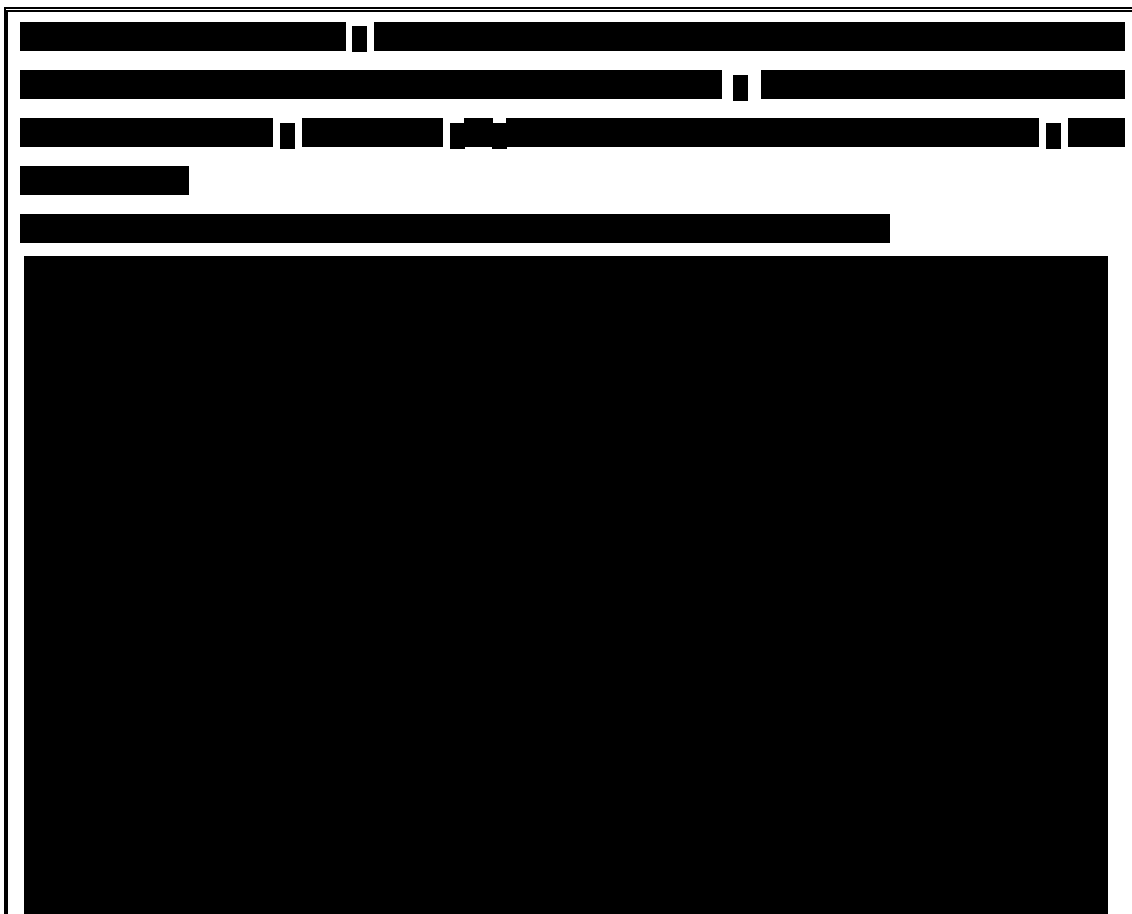
20.1.	原資料等の直接閲覧.....	52
20.2.	症例報告書に直接記入され、かつ原資料として取り扱う項目.....	52
21.	倫理.....	52
21.1.	GCP 等の遵守.....	52
21.2.	治験審査委員会（IRB）による審査.....	52
21.3.	被験者のプライバシーの保護.....	53
21.4.	健康被害補償.....	53
21.5.	金銭の支払い.....	53
22.	記録の保存.....	53
22.1.	治験審査委員会.....	53
22.2.	実施医療機関.....	54
22.3.	治験依頼者.....	54
23.	公表に関する取り決め.....	54
24.	参考文献.....	55

別紙 1 治験実施体制

別紙 2 治験実施医療機関及び治験責任医師








**【生検組織検体の病理判定】**


検体の組織切片を盲検化の上、中央判定機関に提出し病理判定を行う。

**【中央ビデオ判定委員会による判定】**

TURBT 施行時の生検組織検体の採取の一連の手順については、電子媒体により記録を行い、中央ビデオ判定委員会は生検組織検体の採取が適切に実施されたか等を判定する。

**【選択基準】**

下記項目の全てに該当する被験者を本治験の対象とする。

- 1) TURBT の適応のある患者
- 2) 同意説明文書の内容を理解した上で、自由意思により文書同意が得られる患者
- 3) 20 歳以上 85 歳未満（同意書の署名時点）の患者
- 4) 登録時に判定された ECOG Performance Status（ECOG PS）が 0～1 の患者
- 5) 臨床検査値が以下の基準を満たす患者（投与前  日以内の検査）

腎機能：血清クレアチニン 基準値上限の 1.5 倍未満

肝機能：AST（GOT） 基準値上限の 1.5 倍未満

ALT (GPT)	基準値上限の 1.5 倍未満
血清ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍未満
血液： 血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
6)	来院日のスケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者
7)	初発・再発を問わず筋層非浸潤性膀胱癌の疑いがある患者で、再発の患者は膀胱癌治療が行われた最後の日から 90 日以上経過した患者
<b>【除外基準】</b>	
下記項目のいずれかに該当する被験者は、本治験から除外する。	
1)	以下のいずれかの既往又は合併をしている患者
-	心筋梗塞
-	鬱血性心不全
-	治療を要する狭心症
-	治療を要する不整脈
2)	重篤な合併症（間質性肺炎、肺線維症、コントロール不良な高血圧症、コントロール不良な糖尿病等）を有する患者
3)	重大な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者
4)	活動性の重複癌を有する患者
5)	スクリーニング検査において、収縮期血圧 100 mmHg 以下もしくは、拡張期血圧 60 mmHg 以下の患者
6)	過去の TURBT 施行時において低血圧・血圧低下の既往のある患者
7)	妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある女性患者
8)	避妊する意思のない患者*
9)	ポルフィリン類縁物質に対して過敏症又は既往のある患者
10)	スクリーニング開始前 90 日以内に治験薬（製造販売後臨床試験の試験薬を含む）の投与を受けた患者
11)	治験期間中に臨床研究等に参加予定の患者
12)	その他、治験責任（分担）医師が不相当と判断した患者
* 避妊の方法の例：コンドーム、子宮内避妊具、経口避妊薬（女性被験者が経口避妊薬を用いる場合は、バリア法との併用による避妊）	

**併用禁止薬及び療法：**

以下の薬剤の併用を禁止する。

併用禁止薬	併用禁止期間
・ 降圧剤	████████████████████ ████████████████████
・ BCG の膀胱内注入療法、膀胱内注入療法を除く 抗がん剤	████████████████████
・ 本剤以外の治験薬及び製造販売後臨床試験薬	████████████████████ ████████████████████

**併用注意薬及び療法**

以下に示す薬剤を併用する場合は安全性に考慮し、慎重に投与すること。

- 1) 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド系製剤、ニューキノロン系抗菌剤等（特に治験薬投与後 48 時間）
- 2) セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（特に治験薬投与後 48 時間）
- 3) バルビツール酸系全身麻酔剤：チオペンタール

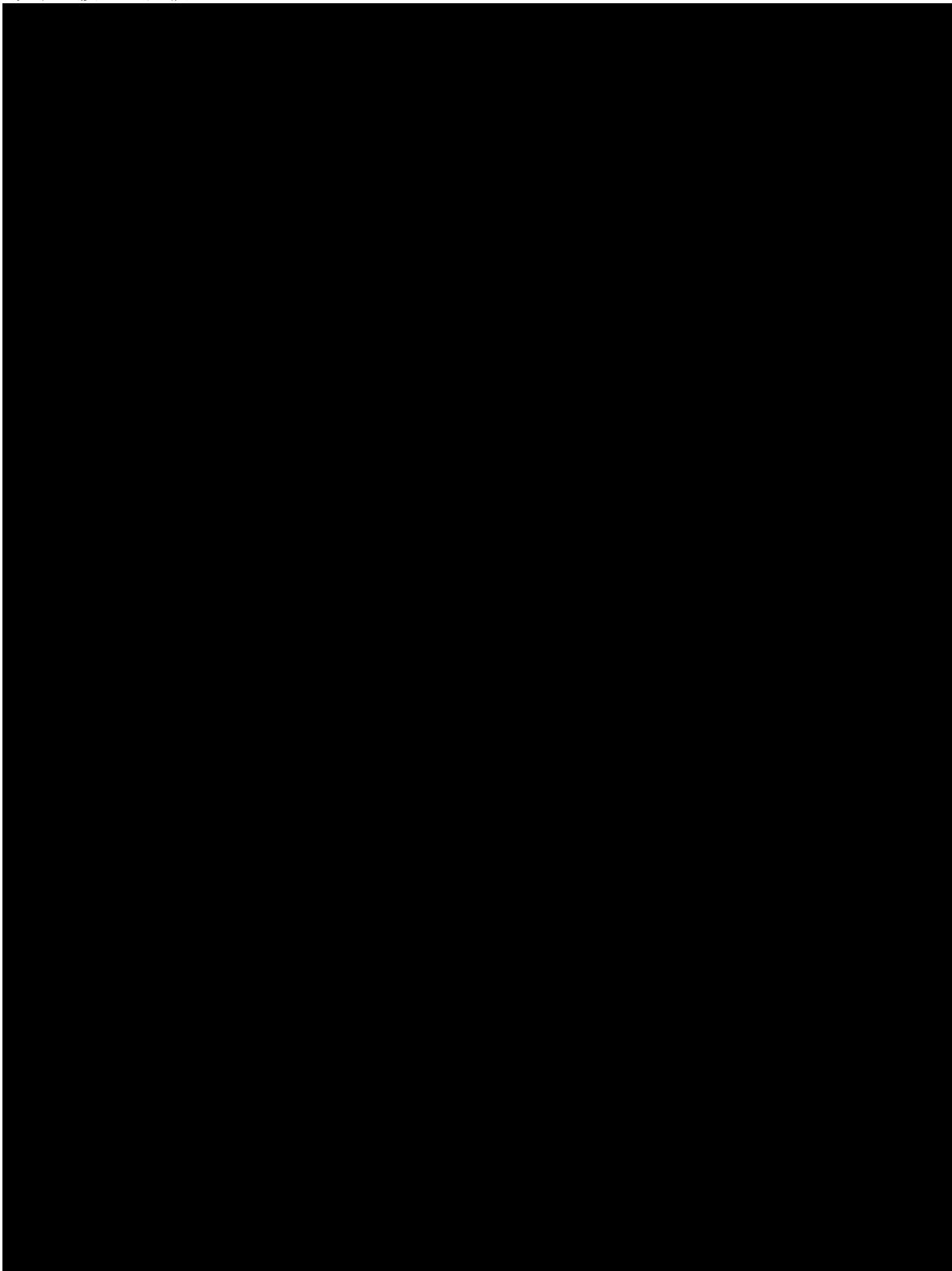
**中止基準：**

治験責任（分担）医師は、以下の基準に該当する場合、当該被験者の治験を中止する。投与後に治験を中止した場合は、中止時に規定されている検査及び診察を実施する（必要に応じて追跡調査を実施する）。

- 1) 重篤な有害事象が発現し、治験継続が困難と判断された場合
- 2) その他、有害事象や合併症の悪化等により治療方針変更となり、治験継続が困難と判断された場合
- 3) 選択・除外基準に抵触していることが治験薬投与後に判明し、治験継続が不相当と判断された場合
- 4) その他の重大な治験実施計画書からの違反が明らかとなった場合
- 5) 被験者から同意撤回の申し出があった場合
- 6) 被験者が来院しなくなった、被験者との連絡が取れなくなった場合
- 7) その他、治験責任（分担）医師が治験中止を必要と判断した場合

治験スケジュール

観察・検査・評価スケジュール



## 2. 治験実施体制

別紙 1「治験実施体制」、別紙 2「治験実施医療機関及び治験責任医師」参照。

### 3. 開発の経緯

#### 3.1. 緒言

膀胱癌は、無症候性肉眼的血尿等の自覚症状を主訴として受診することによって発見されることが多く、診断は内視鏡下生検で採取された組織の病理学診断にて行われる。診断時において 70～80%の症例は癌が粘膜及び粘膜下層までにしか及んでいない筋層非浸潤性膀胱癌であり<sup>2)</sup>、内視鏡下で腫瘍部分を摘出する手術である経尿道的膀胱腫瘍摘除術

(Transurethral Resection of the Bladder Tumor：以下、TURBT) の適応となる。しかし、筋層非浸潤性膀胱癌は術後 3 年以内に 50～80%が膀胱内に再発することが知られている<sup>3-6)</sup>。その再発の原因として、従来の白色光源下で診断を行う TURBT 施行では視認困難な微小な癌や平坦な癌などの病変の残存が大きく関与するとされている。さらに、膀胱癌は再発を繰り返すうちに、より高異型度、浸潤性の癌に進展し、生命予後が不良となるため、癌の根治を目指して膀胱全摘除術を行うことになる。以上のことから、初期治療時に腫瘍病変を完全に除去することは、術後の再発リスクを抑え、その治療負担を軽減、QOL を維持し生命予後を改善するという意味で非常に重要である。

SPP-005 (以下、本剤) は、生物界に広く存在する生体内物質アミノレブリン酸 (5-ALA) の塩酸塩であり、5-ALA として細胞に取り込まれた後、正常細胞ではプロトポルフィリン IX (PPIX) を経て、最終的に Heme に変換される。一方、悪性腫瘍細胞では、正常細胞に比べて PPIX から Heme に変換するための酵素活性が低いため、細胞内に PPIX が多量に蓄積する。この PPIX は、青色光で励起されると赤色の蛍光を発する<sup>7)</sup>性質があるため、本剤を経口投与後、術野に青色光を照射することで赤色蛍光により腫瘍病変を特異的に可視化することができる。この性質を利用した腫瘍可視化技術である光線力学診断 (Photodynamic Diagnosis：PDD) は、悪性神経膠腫や筋層非浸潤性膀胱癌の腫瘍摘出時の術中診断に利用されている。

PDD は筋層非浸潤性膀胱癌の診療においても有用であり、膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版<sup>8)</sup>では、「PDD により白色光源では視認困難であった微小病変や平坦病変の検出が可能となり、PDD による追加腫瘍発見率は 10～30%であり、特に CIS 検出率については著明な改善を認める」と記載され、膀胱癌の診断と治療において強く推奨されている [推奨の強さ 1 (強い推奨)、エビデンスの確実性 A (効果の推定値に強く確信がある)]。本剤は、海外では medac 社 (独) が 2007 年 9 月に EMA により悪性神経膠腫手術時の体内診断薬として販売承認を取得しており、国内では 2013 年に「悪性神経膠腫の腫瘍摘出手術中における腫瘍組織の可視化」の効能・効果にて、2017 年には「経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化」での製造販売承認を取得し、同年 12 月には「アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g」販売が開始された。

現在の「用法及び用量」は「通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を、膀胱鏡挿入 3 時間前 (範囲：2～4 時間前) に、水に溶解して経口投与する。」となっている。しかしながら、この投与時間の制限のために、手術開始時間を正確にきめること

ができないオンコール手術（医師と患者が待機し、前手術の終了後に行われる手術）が多い TURBT では、本剤は、手術開始時間が限定できる患者のみに使用が限られ、適切な治療選択の機会損失が生じているという懸念がある。

一方で、2020 年に高知大学の Yamamoto らによる後ろ向き観察研究の結果、アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g を経口投与後、膀胱鏡挿入まで 4 時間以上経過した症例について ALA-PDD において 90%以上の感度が示されたこと<sup>9)</sup>、また、2021 年に奈良県立医科大学の Owari らによって、担癌ラットモデルを用いた実験により 5-ALA HCl 投与後 2～8 時間において、血漿中及び組織中における PPIX が高濃度であることが示され<sup>10)</sup>、5-ALA HCl 投与 8 時間までは ALA-PDD によってほとんどの非浸潤性病変が検出できたことが示されたことから、膀胱鏡挿入 7 時間前（範囲：6～8 時間前）までのアラグリオ®顆粒剤分包 1.5g の投与においても現在の用法である「膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）」と同等の結果が示される可能性が示唆された。

本試験は、経口投与する時間の範囲を拡大することを目的とし、最大で膀胱鏡挿入 4～8 時間前に経口投与しても、経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化が可能であることを確認するために実施する。

## 3.2. 非臨床試験及び臨床試験から得られた重要な所見の要約

### 3.2.1. 非臨床試験のデータの要約

（3.2 項では、塩の異なる 5-ALA が所々に記述されるため、「SPP-005」ではなく 5-ALA 又は 5-ALA 塩酸塩と表記する。）

#### 1) 薬理試験の要約

■ [Redacted text block]



[Redacted text block]

### 3.2.2. 臨床試験のデータの要約

#### 3.2.2.1. 第II/III相臨床試験（試験番号：ALA-BC-1）の要約

[Redacted text block]

### 3.2.2.2. 第 III 相臨床試験（試験番号：SPP2C101）の要約

[Redacted text block]

### 3.3. 予想される副作用

#### 3.3.1. 副作用の概要（国内）

国内の筋層非浸潤性膀胱癌を対象とした第 II/III 相試験（ALA-BC-1）において、安全性を評価した 62 例中（10 mg/kg 群と 20 mg/kg 群の合算）、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は 62 例中 26 例（41.9%）で、悪心 8 例（12.9%）、嘔吐 5 例（8.1%）、頸部痛 1 例（1.6%）、処置による嘔吐 1 例（1.6%）、頭痛 1 例（1.6%）、LDH 増加 9 例（14.5%）、AST 増加 6 例（9.7%）、アミラーゼ増加 6 例（9.7%）、ALT 増加 6 例（9.7%）、 $\gamma$ -GTP 増加 2 例（3.2%）、血中ビリルビン増加 2 例（3.2%）、好酸球数増加 1 例（1.6%）であった。

国内の筋層非浸潤性膀胱癌を対象とした第 II/III 相試験（ALA-BC-1）における副作用発現状況一覧

分類 \ 頻度	5%以上	2~5%未満	2%未満
精神・神経			頭痛
胃腸	悪心、嘔吐		
筋骨格・結合組織			頸部痛
傷害・中毒・処置合併症			処置による嘔吐
臨床検査	LDH 増加、AST 増加、アミラーゼ増加、ALT 増加	γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加	好酸球数増加

国内の膀胱癌の光線力学診断に関する第 III 相試験（SPP2C101）において、安全性を評価した 61 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は 61 例中 20 例（32.8%）で、重篤な副作用は 1 例（1.6%）であった（低血圧）。副作用の内容は、嘔吐 3 例（4.9%）、心室性不整脈、低血圧、腹痛、悪心、蕁麻疹が各 1 例（1.6%）、AST 増加 15 例（24.6%）、ALT 増加 11 例（18.0%）、血中ビリルビン増加 10 例（16.4%）、γ-GTP 増加 8 例（13.1%）、LDH 増加 3 例（4.9%）、ALP 増加 2 例（3.3%）であった。

国内の膀胱癌の光線力学診断に関する第 III 相試験（SPP2C101）における副作用発現状況一覧

分類 \ 頻度	5%以上	2~5%未満	2%未満
心臓障害			心室性不整脈
血管障害			低血圧
胃腸障害		嘔吐	腹痛、悪心
皮膚及び皮下組織障害			蕁麻疹
臨床検査	AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加	LDH 増加、ALP 増加	








国内の悪性神経膠腫を対象とした第 III 相試験において、安全性を評価した 45 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は 11 例（24.4%）で、悪心 3 例（6.7%）、嘔吐 2 例（4.4%）、発熱 2 例（4.4%）、肝機能異常 2 例（4.4%）、血中 LDH 増加 1 例（2.2%）、 $\gamma$ -GTP 増加 1 例（2.2%）、リンパ球数減少 1 例（2.2%）、血小板数減少 1 例（2.2%）、血尿 1 例（2.2%）であった（承認時）<sup>11)</sup>。

悪性神経膠腫におけるアミノレブリン酸光線力学診断用剤の臨床試験における副作用状況一覧

分類	頻度		
	5%以上	2~5%未満	頻度不明 <sup>注</sup>
一般・全身		発熱	悪寒
血液			貧血
精神・神経			脳浮腫、感覚鈍麻、片麻痺、失語症、痙攣、半盲
心・血管			低血圧、血栓塞栓症、深部静脈血栓症
呼吸器			呼吸不全
胃腸	悪心	嘔吐	下痢
肝・胆道		肝機能異常	
皮膚・皮下組織			光線過敏性反応、光線性皮膚症、紅斑
腎・尿路		血尿	
臨床検査		LDH 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、リンパ球数減少、血小板数減少	白血球数増加、血中ビリルビン増加、血中アミラーゼ増加

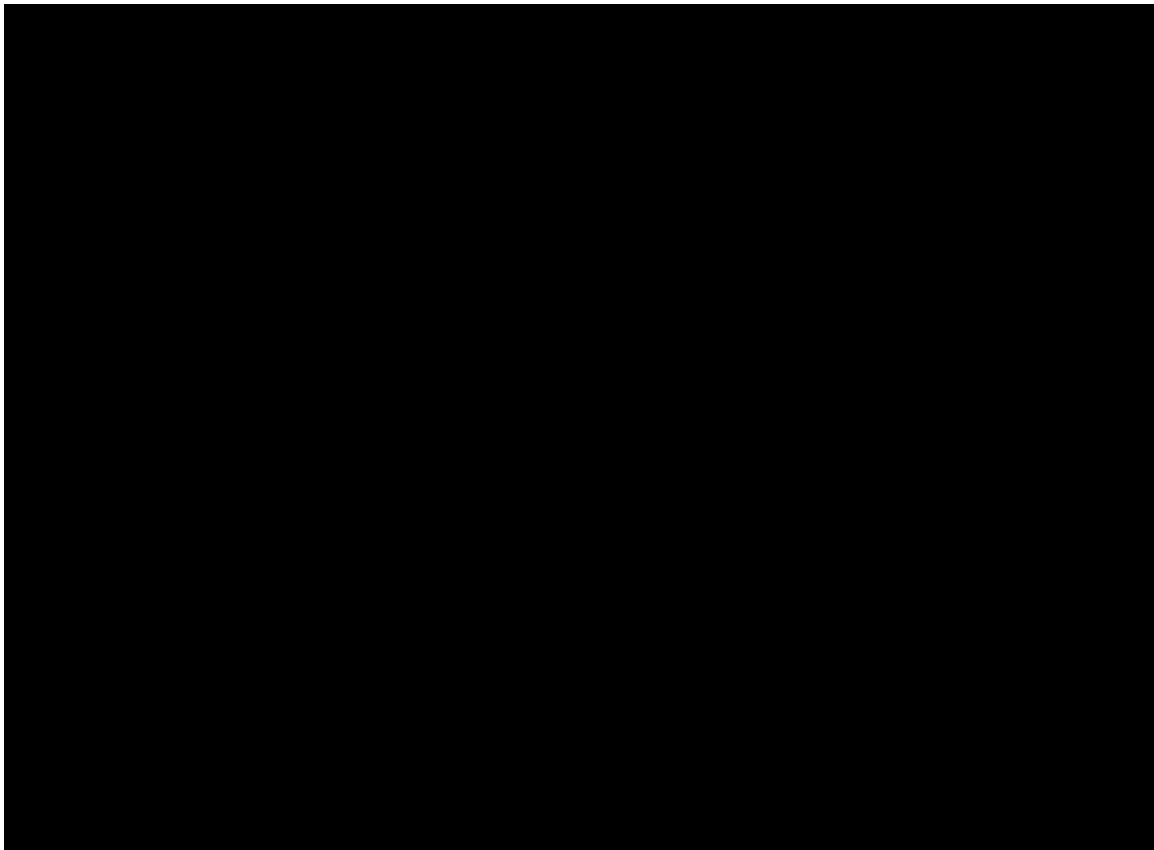
注：外国でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

### 3.3.2. 市販後の副作用（国内）<sup>12)</sup>



#### 市販後の副作用発現状況



#### 3.3.3. 重大な副作用

国内の臨床試験及び市販後の副作用報告より、本剤の使用により以下の重篤な副作用の発現が認められており、定期的な検査を行うなど、十分に観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う必要がある。

- 1)  $\gamma$ -GTP、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の増加等を伴う肝機能障害
- 2) 低血圧・血圧低下
- 3) 光線過敏症

#### 4. 治験の目的

TURBT 施行時の SPP-005 単回投与後における NMIBC の光線力学診断の腫瘍病変の青色光源下における感度（腫瘍陽性と診断された生検組織検体のうち、赤色蛍光で検査陽性とさ

れた生検組織検体の割合) について、膀胱鏡挿入 4~8 時間前の感度の両側 95%信頼区間の下限値が 70%を超えることを確認する。

## 5. 治験デザイン

本試験は、初発・再発を問わず NMIBC の疑いがあり、TURBT を実施する者を対象とし、腫瘍病変の青色光源下における感度（腫瘍陽性と診断された生検組織検体のうち、青色光源下で検査陽性とされた生検組織検体の割合）について、膀胱鏡挿入 4~8 時間前の感度の両側 95%信頼区間の下限値が 70%を超えることを確認する多施設共同、無作為化、第 III 相オープン試験である。

スケジュール概略：



## 6. 対象

### 6.1. 対象被験者

初発・再発を問わず筋層非浸潤性膀胱癌の疑いがある被験者

### 6.2. 選択基準

下記項目の全てに該当する被験者を本治験の対象とする。

- 1) TURBT の適応のある患者
- 2) 同意説明文書の内容を理解した上で、自由意思により文書同意が得られる患者
- 3) 20 歳以上 85 歳未満（同意書の署名時点）の患者
- 4) 登録時に判定された ECOG Performance Status (ECOG PS) が 0~1 の患者
- 5) 臨床検査値が以下の基準を満たす患者（投与前 ■ 日以内の検査）
  - 腎機能：血清クレアチニン 基準値上限の 1.5 倍未満
  - 肝機能：AST (GOT) 基準値上限の 1.5 倍未満
  - : ALT (GPT) 基準値上限の 1.5 倍未満
  - : 血清ビリルビン 基準値上限の 1.5 倍未満
  - 血液：血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 以上
- 6) 来院日のスケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者
- 7) 初発・再発を問わず筋層非浸潤性膀胱癌の疑いがある患者で、再発の患者は膀胱癌治療が行われた最後の日から 90 日以上経過した患者

#### 【設定根拠】

- 1) 本開発の適応とする対象として設定した。
- 2) ヘルシンキ宣言（1964年）及びその改訂版、GCPを遵守するために設定した。
- 3)、4)、5) 被験者の安全性を考慮して設定した。
- 6) 有効性及び安全性の評価を正確に判定できるように設定した。
- 7) 炎症部位では偽陽性を生じる可能性があることを考慮して設定した。

### 6.3. 除外基準

下記項目のいずれかに該当する被験者は、本治験から除外する。

- 1) 以下のいずれかの既往又は合併をしている患者
  - 心筋梗塞
  - 鬱血性心不全
  - 治療を要する狭心症
  - 治療を要する不整脈
- 2) 重篤な合併症（間質性肺炎、肺線維症、コントロール不良な高血圧症、コントロール不良な糖尿病等）を有する患者
- 3) 重大な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者
- 4) 活動性の重複癌を有する患者
- 5) スクリーニング検査において、収縮期血圧 100 mmHg 以下もしくは、拡張期血圧 60 mmHg 以下の患者
- 6) 過去の TURBT 施行時において低血圧・血圧低下の既往のある患者
- 7) 妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある女性患者
- 8) 避妊する意思のない患者\*
- 9) ポルフィリン類縁物質に対して過敏症又は既往のある患者
- 10) スクリーニング開始前 90 日以内に治験薬（製造販売後臨床試験の試験薬を含む）の投与を受けた患者
- 11) 治験期間中に臨床研究等に参加予定の患者
- 12) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者

\* 避妊の方法の例：コンドーム、子宮内避妊具、経口避妊薬（女性被験者が経口避妊薬を用いる場合は、バリア法との併用による避妊）

#### 【設定根拠】

- 1)、2)、3)、4) 本治験の安全性評価を適切に実施するため設定した。
- 5)、6) 「アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g」の添付文書において重要な副作用として設定されているため、被験者の安全性確保の観点から設定した。
- 7)、8) 本剤を妊婦に対して投与した成績はなく、光曝露による胎児毒性の可能性が示唆されているため設定した。
- 9) 本剤は経口投与後に体内でプロトポルフィリン等の蛍光物質に代謝されるため設定した。なお、添付文書ではこれらの患者に対して使用禁忌とされている。
- 10) 被験者の安全性を考慮し、十分な休薬期間として、他試験との参加の間隔を 90 日以上として設定した。
- 11) 本治験の有効性評価を適切に実施するため設定した。
- 12) 上記 1) ～11) 以外の不適当な条件が伴う場合を考慮し設定した。

#### 6.4. 中止基準

治験責任（分担）医師は、以下の基準に該当する場合、当該被験者の治験を中止する。投与後に治験を中止した場合は、中止時に規定されている検査及び診察を実施する。必要に応じて追跡調査を実施する。

- 1) 重篤な有害事象が発現し、治験継続が困難と判断された場合
- 2) その他、有害事象や合併症の悪化等により治療方針が変更となり、治験継続が困難と判断された場合
- 3) 選択・除外基準に抵触していることが治験薬投与後に判明し、治験継続が不適当と判断された場合
- 4) その他の重大な治験実施計画書からの違反が明らかとなった場合
- 5) 被験者から同意撤回の申し出があった場合
- 6) 被験者が来院しなくなった、被験者との連絡が取れなくなった場合
- 7) その他、治験責任（分担）医師が治験中止を必要と判断した場合

#### 7. 被験者への説明及び同意

本治験の実施に先立ち、治験責任（分担）医師は被験者に対し、治験内容等の説明及び同意の取得を行う。

##### 7.1. 同意説明文書の作成

本治験の実施に先立ち、治験責任医師は、以下 1) から 21) の内容が記述された同意説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂するものとする。作成又は改訂された当該文書は、治験依頼者に提出しなければならない。

- 1) 当該治験が試験を目的とするものである旨

- 2) 治験の目的
- 3) 治験責任医師の氏名及び連絡先
- 4) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準）
- 5) 予測される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益（当該利益が見込まれない場合はその旨）及び予測される被験者に対する不利益
- 6) 他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- 7) 治験に参加する期間
- 8) 治験の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 9) 治験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨
- 10) 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者及び治験審査委員会等が原資料を閲覧できる旨、また同意文書に被験者が記名押印又は署名することによって閲覧を認めたことになる旨
- 11) 被験者に係る秘密が保全される旨
- 12) 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先
- 13) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- 14) 健康被害の補償に関する事項
- 15) 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項
- 16) 治験に参加する予定の被験者数
- 17) 治験への参加継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えること
- 18) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 19) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- 20) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取決め等）
- 21) 被験者が守るべき事項

## 7.2. 治験内容等の説明及び同意取得

### 7.2.1. 治験内容等の説明

治験責任（分担）医師は、被験者の候補となる者（以下、被験者候補）が治験に参加する前に、治験内容等を説明する。被験者候補から治験への参加の同意を得るために用いる同意説明文書及びその他の説明文書はあらかじめ治験審査委員会の承認に基づく実施医療機関の長の決定の通知が得られていなければならない。

### 7.2.2. 同意説明文書の交付

同意を得る前には、被験者候補が質問する機会と治験に参加するか否かを判断するのに

十分な時間を取り、被験者候補本人の自由意思による同意を文書により取得する。同意文書には、被験者候補の記名・押印又は署名、同意年月日、説明を行った治験責任（分担）医師の記名・押印又は署名、説明した年月日、被験者から治験参加の意思を確認した年月日を記載する。なお、治験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該治験協力者も記名・押印又は署名し日付を記載する。

### 7.2.3. 同意書の入手と保管

治験責任（分担）医師は、治験に必要な検査・観察の実施前に、被験者候補の記名・押印又は署名及び同意日の記入された同意書を入手し、その写しを被験者に手渡す。同意書原本は実施医療機関で適切に保管する。

### 7.3. 新たな情報の入手、同意説明文書の改訂

治験依頼者は、以下の新たな情報を入手した場合は、当該治験に関与する全ての治験責任医師及び実施医療機関の長に、速やかに若しくは直ちに文書で報告する。

- 1) 被験者の安全性に悪影響を及ぼし得る情報
- 2) 治験の実施に影響を与え又は治験実施に関する治験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報
- 3) 重篤で予測できない副作用等の情報

治験責任医師は、治験参加の継続について被験者の意思に影響を及ぼすと考えられる新たな情報が得られた場合は、当該情報に基づき同意説明文書を改訂し、治験審査委員会の承認を得る。

また、治験責任（分担）医師は、当該情報を速やかに被験者に伝え、治験への参加又は継続するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、改訂した同意説明文書を用いて被験者に説明し、文書による同意を取得する。

### 7.4. その他の事項

治験責任（分担）医師は、被験者候補の同意を取得するにあたり、以下の事項を遵守する。

- 1) 治験への参加又は参加継続に関し、被験者候補に強制したり、不当な影響を及ぼしたりしてはならない。
- 2) 同意説明文書及び口頭で提供される情報には、被験者候補に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は治験責任（分担）医師、治験協力者、実施医療機関の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれていてはならない。
- 3) 同意説明文書及び口頭で提供される情報には、被験者候補が理解可能で、可能なかぎり非専門的な言葉を用いる。
- 4) 理由を問わず、口頭による同意取得のみでは治験を開始しない。

- 5) 文書同意を取得した全ての被験者に被験者識別コードを付与し、被験者スクリーニング名簿に記載する。
- 6) 同意撤回の際は、可能な限り文書（同意撤回書）にて撤回日、記名・押印又は署名、理由を記載する。

## 8. 治験薬及び治験使用機器

### 8.1. 治験薬の名称及びその他の説明

治験薬コード名 : SPP-005  
剤形 : 顆粒剤  
含量 : 1包中にアミノレブリン酸塩酸塩を 1.5g 含有する。

### 8.2. 治験薬の包装及び表示

「治験薬の管理に関する手順書」に記載する。

### 8.3. 保存条件

遮光・室温（1-30℃）

### 8.4. 治験薬の使用期限

「治験薬の管理に関する手順書」に記載する。

### 8.5. 治験薬の管理手順

「治験薬の管理に関する手順書」に記載する。

### 8.6. 治験使用機器

「12.2.6 内視鏡用ビデオカメラシステム、外部電源式内視鏡光源装置の仕様」に規定する光源装置と内視鏡システム（ビデオカメラ）を本試験の治験使用機器と定義する。

## 9. 治験方法

### 9.1. 治験スケジュール

「1.治験実施計画の概略」中の治験スケジュールに従って各検査・観察を実施する。  
なお、原則として治験期間を通じて同一被験者については可能な限り同一の治験責任（分担）医師が検査・観察並びに評価を行う。

### 9.2. 投与方法及び投与量

#### 9.2.1. 用法・用量

TURBT 施行前に、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を、



[REDACTED]

#### 9.4. 治験期間

本治験の治験期間は、同意取得時から [REDACTED] までとする。

#### 9.5. 治験実施期間

治験実施予定期間：2021年11月～2022年9月

症例登録予定期間：2022年1月～2022年8月

### 10. 併用禁止薬、併用注意薬及び療法

#### 10.1. 併用禁止薬

以下の薬剤の併用を禁止する。

- 1) 降圧剤 [REDACTED]
- 2) BCG の膀胱内注入療法、膀胱内注入療法を除く抗がん剤 [REDACTED]
- 3) 本剤以外の治験薬及び製造販売後臨床試験薬 [REDACTED]

#### 【設定根拠】

- 1)、2) 本剤の安全性評価に影響を及ぼす可能性があることから、併用禁止と設定した。
- 3) 本治験の除外基準に抵触するため設定した。



## 11.4. 治験の遵守状況を確認する手順

### 11.4.1. 治験責任（分担）医師及び治験協力者

治験期間中は以下の被験者遵守事項を確認する。

- ・ 治験実施計画書のスケジュールに沿った来院と検査等が行われていること
- ・ 併用禁止薬が使用されていないこと（他院処方を含む）

### 11.4.2. 治験薬管理者

治験薬管理者は、処方箋（又は原資料等）及び治験薬管理表に基づき、実施医療機関内における治験薬の処方並びに払出しが適切に行われていることを確認する。

### 11.4.3. 治験依頼者及びモニタリング担当者

治験依頼者及びモニタリング担当者は、実施医療機関において、承認された治験実施計画書に従い、治験が適切に行われていることを確認する。

## 12. 観察、検査及び評価

### 12.1. 観察及び検査項目

各検査は、毎回可能な限り同時間帯に実施する。ECOG PS に関しては、以下に準じて判定する。

#### Performance Status Scale/Scores ECOG

スコア	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全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。

### 12.1.1. 治験薬投与前の観察及び検査項目 ( [REDACTED] )

治験責任 (分担) 医師等は以下の項目を調査し、その内容を EDC に入力する。

- 1) 被験者本人からの文書同意の取得日 (被験者の文書同意は、スクリーニング検査実施 [REDACTED] 日以内かつ治験に必要な検査・観察の実施前に取得する。なお、同意取得後スクリーニング検査実施までに [REDACTED] 日以上経過した場合は、被験者本人から再同意を取得しなければならない。)
- 2) 被験者背景、選択基準、除外基準による適格性
  - ・ 被験者識別コード、性別、生年月日
  - ・ 筋層非浸潤性膀胱癌の診断 (初発例/再発例)
  - ・ 選択基準による適格性
  - ・ 除外基準による適格性
  - ・ 既往歴の有無 (有の場合：疾患名)  
同意取得日から1年前までの疾患 (確定診断名) について入力する。なお、原則として感冒等の一過性の疾患及び歯科、皮膚疾患の入力は不要であるが、除外基準の判断に関連する既往症は、過去全てのものを入力する。
  - ・ 合併症の有無 (有の場合：疾患名)
  - ・ 投与開始前 [REDACTED] 日以内の併用薬の有無 (有の場合：薬剤名、投与経路、投与量、用法、開始日、終了日、使用目的)
  - ・ 投与開始前 [REDACTED] 日以内の併用療法の有無 (有の場合：療法名、開始日、終了日、使用目的)
- 3) ECOG PS
- 4) 身長・体重
- 5) バイタルサイン (体温、脈拍、血圧)
- 6) 12 誘導心電図
- 7) 臨床検査/尿検査  
以下の検査を実施する (集中測定機関で測定。妊娠検査のみ実施医療機関で測定)。
  - ・ 血液学的検査 [REDACTED]  
[REDACTED]
  - ・ 血液生化学的検査 [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
  - ・ 尿定性検査 [REDACTED]
  - ・ 妊娠検査 (妊娠可能な女性の場合)
- 8) 身体所見 (診察)



[Redacted text block]

[Redacted text line]

治験責任（分担）医師等は、以下の項目を調査し、その内容を EDC に入力する。

[Redacted text block]

#### 12.1.2.4. 治験中止時の観察及び検査項目

治験責任（分担）医師等は、治験薬投与後に治験を中止した場合、以下の項目を調査し、その内容を EDC に入力する。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 12.2. 生検組織検体の採取及び病理組織の評価

TURBT 施行時における管理、生体組織検体の採取及び病理組織の評価について、以下に示す。

### 12.2.1. 腫瘍陽性の定義

#### 1) 陽性所見の定義

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

#### 12.2.2. 生検組織検体の採取

[Redacted text block]

### 12.2.3. 採取された生検組織検体

治験責任（分担）医師は、  
各実施医療機関の病理判定機関等に提出する。各実施医療機関の病理判定機関等は、各実施医療機関で判定に要する組織切片スライドと、中央判定機関に提出する組織切片スライドを作製する必要がある。


標本の作成については、「生検組織検体の採取及び病理組織の評価に関する手順書」参照。

### 12.2.4. 生検組織検体の病理判定及び保管

各実施医療機関は、検体の組織切片スライドを盲検化の上、中央病理判定機関に提出する。病理判定は中央判定機関にて行う。

詳細は「生検組織検体の採取及び病理組織の評価に関する手順書」参照。

### 12.2.5. 中央ビデオ判定委員会による判定

TURBT 施行時の生検組織検体の採取の一連の手順については、電子媒体により記録を行い、中央ビデオ判定委員会は生検組織検体の採取が適切に実施されたか等を判定する。

### 12.2.6. 内視鏡用ビデオカメラシステム、外部電源式内視鏡光源装置等の仕様

通常の TURBT 施行時に使用する医療機器等以外の主な医療機器の仕様は以下の通りである。

- 1) 赤色蛍光励起 ( $\lambda=600-750\text{ nm}$ ) を観察可能な内視鏡用ビデオカメラシステム※

- 2) 白色光と励起光 ( $\lambda=405$  nm 付近の青色光) を切り替え可能な外部電源式内視鏡用光源装置\*

\* 内視鏡用ビデオカメラシステム及び外部電源式内視鏡用光源装置を本試験では治験使用機器と定義する。

この仕様を満たす内視鏡用ビデオカメラとして、例えば以下のものが挙げられる。

[Redacted text block]

この仕様を満たす外部電源式内視鏡用光源装置として、例えば以下のものが挙げられる。

[Redacted text block]

なお、治験責任（分担）医師は、検査の精度を維持するために、定期的に機器の機能・性能が一定水準であることを確認する。

### 12.3. 血圧の経時的測定

治験薬投与 30 分前から治験薬投与 24 時間後までにおいて、下記の通り経時的に血圧測定を行う。詳細は「血圧測定に関する手順書」参照。

#### ○血圧の測定ポイント

[Redacted text block]



## 的中率の比較

その他評価に影響を与える可能性のある背景因子について、必要に応じ検討を行い、詳細は統計解析計画書に記載する。

## 14. 安全性の評価

### 14.1. 有害事象及び副作用

有害事象とは、本剤投与から後観察期間終了時又は治験中止時までには生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない医療上の徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患とし、本剤との因果関係の有無は問わない。このうち、治験薬との関連性が「関連あり」の有害事象を副作用とし、以下の基準を参考として判定する。「関連なし」の場合は、判定した根拠を EDC のコメント欄に入力する。

関連なし	臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、本剤投与後、これと関連づけられる時間経過がなく、明らかに発現時の疾病、他の医薬品又は環境因子等に起因していると考えられ、因果関係が否定できるもの
関連あり	因果関係が「関連なし」以外のもの

#### 【治験使用機器】

治験使用機器についても本剤と同様に有害事象及び不具合情報の収集を行う。

#### 【有害事象の重症度判定】

有害事象の重症度判定は、「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAEv5.0-JCOG）2017年11月27日版」を参考として判定する。Grade は有害事象の重症度に応じて、1～5 の 5 段階に分類される。観察された有害事象が CTCAE に記載された複数の Grade の定義に該当する場合は、総合的に判断して Grade 1～5 の定義内容に最も近いものにグレーディングする。なお、CTCAE に記載のない有害事象の Grade は以下の基準を参考に分類する。

Grade 1	軽症；症状がない、又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日

	常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

\*Grade 説明文中のセミコロン（;）は「又は」を意味する。

#### 【EDC への入力】

治験責任（分担）医師は、本剤投与後、観察期間終了時まで認められた有害事象を EDC に入力する。

#### 【追跡調査】

有害事象が発生した場合は、有害事象の消失あるいは発現前の状態に回復するまで必要な追跡調査を実施し、以下の項目について記録する。

- ・ 有害事象名
- ・ 発現日
- ・ 重症度（Grade 1、Grade 2、Grade 3、Grade 4、Grade 5）
- ・ 治験継続の有無（継続、中止）
- ・ 重篤度（非重篤、重篤（重篤度分類））
- ・ 治療の有無（なし、あり。ありの場合：治療内容又は薬剤名を記載）
- ・ 転帰（回復、軽快、未回復、後遺症あり、死亡、不明）
- ・ 転帰日
- ・ 治験薬との関連性
- ・ 消失又は発現前の状態に回復するまでの追跡調査が実施できなかった場合、詳細な理由をコメント欄に記載する。

#### 【臨床検査／尿検査】

以下に示す項目について、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXに検査を実施する。臨床検査の基準値は集中測定機関の基準値を準用し、基準値から逸脱したものを異常値とする。治験責任（分担）医師は、治験薬投与日（治験薬投与前）を基準とし、各検査時の臨床検査値の推移より当該測定値が臨床的に異常変動かどうかを判定し、EDC に入力する。治験責任（分担）医師は、異常変動と判定した場合、それを有害事象として追跡調査し、EDC に入力する。

血液学的検査	[REDACTED]
血液生化学的検査	[REDACTED]
尿定性検査	[REDACTED]

なお、規定された日に何らかの理由で検査を実施できない場合は、規定日前後で検査を実施し、その日付及び値を EDC に入力する。

#### 14.2. 有害事象発現後の追跡調査及び追跡期間

治験責任（分担）医師により、治験薬との関連性が「関連あり」と判断された有害事象が、消失又は発現前の状態に復さない場合は、観察期間終了後 1 ヶ月までを目処に追跡調査を実施する。それ以降の追跡調査継続要否の判断は、治験責任（分担）医師が決定する。本剤との関連性が「関連あり」の有害事象が消失していない場合において追跡調査が必要ないと判断した場合は、その詳細な理由等を EDC に入力する。

#### 14.3. 重篤な有害事象の報告

##### 14.3.1. 重篤な有害事象の定義

本剤投与後に認められた有害事象のうち、以下に該当する有害事象を重篤な有害事象とする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある症例
- 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される症例
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある症例
- 6) 1) から 5) までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

##### 14.3.2. 実施医療機関の長及び治験依頼者への報告

治験責任医師は、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、全ての重篤な有害事象を実施医療機関の長及び治験依頼者に報告する。

治験責任医師は、重篤な有害事象が発現した場合、当該被験者に対し適切な処置を行い、直ちに（原則として情報入手後 24 時間以内）重篤な有害事象報告書（統一書式 書式 12）

を用いて治験依頼者（開発業務受託機関）に FAX 又は E メールで連絡する。この場合、治験責任医師は、報告する重篤な有害事象の重篤と判断した理由（重篤度分類）、因果関係、予測性等の評価を行う。

また、治験責任医師は当該事象の詳細を記載した重篤な有害事象報告書（統一書式 書式 12）を作成し、治験依頼者（開発業務受託機関）に FAX 又は E メールで連絡するとともに実施医療機関の長及び治験依頼者（開発業務受託機関）に原本を提出する。治験責任医師は、当該事象に関して追加の重要な情報を得た場合、速やかに追加の有害事象報告書を作成し、治験依頼者（開発業務受託機関）に FAX 又は E メールで連絡するとともに実施医療機関の長及び治験依頼者（開発業務受託機関）に原本を提出する。

なお、「14.4.2. 不具合の報告」で記載している治験依頼者への報告が必要な事例については、重篤な有害事象報告書（統一書式 書式 12）の代わりに重篤な有害事象及び不具合に関する報告書（統一書式 書式 14）を用いる。

## 14.4. 治験使用機器に関する不具合報告

### 14.4.1. 不具合の定義

本試験において不具合とは、治験使用機器についての破損、作動不良等広く品質、安全性、性能等に関する治験使用機器の具合がよくないことをいい、同意取得以降、本治験実施計画書に規定された TURBT 施行に関連する事象と定義する。

### 14.4.2. 不具合の報告

治験責任（分担）医師は、治験使用機器に不具合や安全性上の問題が認められた場合、不具合による有害事象の発生の有無により、以下の対応を行う。

有害事象の有無*	不具合発生時の対応
有害事象あり	発生した有害事象を EDC に記録する。 重篤な有害事象が発生した場合は、ただちに治験依頼者に報告する。
有害事象なし	治験使用機器の不具合により重篤な有害事象が発生するおそれがないか検討する。 おそれあり：重篤な有害事象の発生のおそれがある場合は、ただちに治験依頼者に報告する。 おそれなし：追加の対応は必要ない。

\* 治験使用機器に関する有害事象は、治験使用機器との因果関係の有無に関わらず、当該治験機器の使用時に被験者、使用者その他の者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又は障害ならびにその徴候（臨床検査値の異常を含む）とする。ただし、被験者以外の者に生じたものについては、治験使用機器の使用による影響と疑われるものに限る。

発生した不具合に関し対応が必要となった場合は下記を EDC に記録する。

- ・ 治験使用機器に関する情報（機器名や手技も含む）
- ・ 不具合名
- ・ 不具合の発生日
- ・ 不具合発生箇所
- ・ 不具合が発生したと考えられる原因
- ・ 不具合の状況
- ・ 治験使用機器の処置
- ・ 有害事象発現者の区分（被験者、使用者等）
- ・ 重篤な有害事象につながるおそれがある不具合か
- ・ 治験使用機器の不具合が重篤な有害事象を引き起こすおそれがあると判断した理由

発生した有害事象に関し、以下のように原因についての分類及び評価を行い、EDC に記録する。

- ・ 治験薬の投与に関連する事象
- ・ 治験使用機器に関連する事象
- ・ 治験使用機器使用中の手技に関連する事象

#### 14.4.3. 妊娠

治験期間中、全ての妊娠可能な女性に対して、妊娠が疑われる場合（例. 月経がない又は遅れている）は、ただちに治験責任（分担）医師に連絡するよう指導すること。治験薬の投与前に、被験者自身、又は治験責任（分担）医師が、被験者の妊娠を疑った場合、妊娠検査の結果が判明するまで、治験薬を投与してはならない。妊娠が確認された場合、治験薬の投与を行ってはならない。妊娠が確認された場合、被験者の治験を中止する。

可能な場合、全ての妊娠の転帰（自然流産、人工中絶、子宮外妊娠、正常出産又は先天異常）の追跡調査を実施し、記録する。

治験責任（分担）医師は、治験期間中に女性被験者の妊娠の発生を知り得てから 24 時間以内に、重篤な有害事象と同様の手順で治験依頼者に報告する。治験依頼者は、妊娠結果を追跡する。妊娠は報告の必要のある異常又は合併症が存在する場合のみ、EDC の有害事象欄に記録される。

治験実施計画書で規定する治験中止時の検査及び追跡調査については、妊娠に対して禁忌とされる検査（例えば X 線撮影）を除き実施しなければならない。また、必要であれば、妊娠に対する他の追跡調査方法も考慮すること。更に、治験責任（分担）医師は、妊娠調査書に周産期及び新生児期の転帰を含む（出生前及び出産後の状態を含む）妊娠の経過に関する追跡調査情報を治験依頼者に報告しなければならない。新生児は、生後 28 日まで追跡調査する。

## 15. 治験及び個々の被験者の治験中止手順

### 15.1. 治験全体の中止と治験の一部中止の手順

- 1) 治験依頼者は、本剤が被験者に対し不利益を与えることが危惧される情報を得た場合若しくは治験の実施に影響を与え治験継続に関して治験審査委員会の承認が変更される可能性のある情報を得た場合は、協議のうえ、治験の一部又は全体の中止を検討する。
- 2) 治験依頼者は、治験の一部又は全体の中止を決定した場合は、治験に関与する全ての治験責任医師、実施医療機関の長及び規制当局に中止の旨とその理由の詳細を速やかに文書にて報告する。
- 3) 治験責任医師は、治験が中止された場合は、被験者に速やかにその旨を通知し適切な医療の提供及びその他必要な措置を講じる。

### 15.2. 個々の被験者の治験中止手順

治験責任（分担）医師は、同意取得後、観察期間中に「6.4 中止基準」に該当する事象が発生した場合は、以下の手順に従うとともに治験依頼者又は開発業務受託機関へ速やかに連絡する。

- 1) 治験責任（分担）医師は、投与開始前であれば、中止日（中止を判断した日）と中止理由、必要に応じて中止に対するコメントを EDC に入力する。
- 2) 治験責任（分担）医師は、投与開始後であれば、可能な限り中止時の観察と検査を実施する。有害事象の発現により治験を中止した場合は追跡調査を行う。また、中止日（中止を判断した日）と中止理由、必要に応じて中止に対するコメントを EDC に入力する。
- 3) 治験責任（分担）医師が安全性上の理由から、観察期間中、又は追跡調査時の観察及び検査を実施することが望ましくないと判断した場合は、EDC にその理由を入力する。

### 15.3. 実施医療機関での中止又は中断

- 1) 治験責任医師が、治験を中止又は中断した場合には、実施医療機関の長に速やかに文書で通知し、詳細に説明する。
- 2) 実施医療機関の長は、治験責任医師が治験を中止又は中断し、報告してきた場合は、治験依頼者及び治験審査委員会に対し速やかに文書で通知し、詳細に説明する。

## 16. 治験実施計画の遵守及び改訂

### 16.1. 治験実施計画書の遵守及び逸脱

- 1) 治験責任（分担）医師は、治験依頼者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱、変更を行ってはならない。ただし、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない場合（緊急逸脱）は、この限りではない。
- 2) 緊急逸脱の場合、治験責任医師は、「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書」を治験依頼者、実施医療機関の長及び治験審査委員会に、直ちに提出し、治験審査委員会の承認、実施医療機関の長の了承及び治験依頼者の合意を文書にて得なければならない。
- 3) 治験責任（分担）医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を行った場合は、治験依頼者に速やかに連絡するとともに全てこれを記録する。

### 16.2. 治験実施計画書の改訂

- 1) 治験依頼者及び治験責任医師は、次の事例に該当するとき、治験実施計画書の改訂を検討し、必要な場合には治験実施計画書の改訂をしなければならない。
  - ・ 本剤の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他治験を適正に行うために重要な情報を知ったとき。
  - ・ 医療上やむを得ない事情のために、治験実施計画書の変更を行うとき。
  - ・ 実施医療機関の治験審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の修正指示があったとき。
- 2) 治験依頼者は、治験実施計画書を改訂した場合、治験責任医師に治験実施計画書、最新の治験薬概要書及びその他必要な資料・情報を提供する。
- 3) 治験責任医師は、改訂された治験実施計画書に基づいて当該治験を実施することの倫理的、科学的妥当性について十分検討する。
- 4) 治験依頼者は、治験責任医師と協議した後、治験実施計画書の内容並びに当該治験実施計画書改訂版を遵守することについて治験責任医師と合意する。治験依頼者と治験責任医師は、この合意を証するため、治験実施計画書又はそれに代わる文書にそれぞれ記名・押印又は署名し、各自日付を記入する（治験の実施に影響を与えない範囲の軽微な変更を除く）。治験審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の指示により修正する場合も同様とする。
- 5) 治験依頼者及び治験責任医師は、改訂された治験実施計画書について、治験審査委員会の承認を得る。

## 17. 統計解析

統計解析は、「臨床試験のための統計的原則について」（平成 10 年 11 月 30 日 医薬審第 1047 号）に準じて行う。本項に記載された解析項目の具体的な内容、本項記載項目以外の必要な解析項目については、別途統計解析計画書を作成し、これに規定するものとする。なお、評価変数の分布が解析に影響する場合（例、対数正規分布項目）等、それらの項目を対数変換等に変数変換して解析する必要がある場合は、事前に解析計画書にその旨を規定する。

### 17.1. 解析の対象となる被験者の選択

#### 17.1.1. 有効性解析対象例

本剤が投与された症例から以下の症例を除いて最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）とする。

- ・ 重大な GCP 逸脱症例
- ・ 本剤投与後の有効性に関する情報が全く得られなかった症例

また、FAS から以下の症例を除いた解析対象集団を PPS（Per Protocol Set : PPS）とする。

- ・ 選択基準からの逸脱症例
- ・ 除外基準に抵触する症例
- ・ TURBT 施行前に本剤を適切に投与できなかった症例

本解析は FAS を主たる解析対象集団とし、必要に応じて PPS による解析も感度分析のために実施する。

#### 17.1.2. 安全性解析対象例

本剤が投与された全ての症例を安全性解析対象集団（Safety analysis set : SAS）とする。

### 17.2. 統計解析方法

#### 17.2.1. 患者背景

被験者の背景因子に関して、カテゴリ項目に関しては頻度分布（例数、%）、連続量に関しては要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出する。

#### 17.2.2. 有効性の評価

##### 17.2.2.1. 主要評価項目の解析

主要評価項目は、本剤を膀胱鏡挿入 4～8 時間前に投与する用法における TURBT 施行時に採取された腫瘍陽性（病理陽性）の生検組織検体のうち、青色光源下で検査陽性とされた生検組織検体の割合（感度）である。この感度とその 95%信頼区間を推定する。信頼区間の算出には、Clopper-Pearson 法を用いる。以降では、この評価指標を青色光源下での感度と表

記する。

また、感度は以下に定義する。

- 青色光源下での感度 =  $\frac{\text{病理陽性かつ青色光源下検査陽性の生検組織検体数}}{\text{病理陽性の生検組織検体数}}$

#### 17.2.2.2. 副次評価項目の解析

- 2) 生体組織検体の感度（白色光源下）、青色光源下と白色光源下の特異度、陽性的中率、陰性的中率、偽陽性率及び偽陰性率並びにそれらの両側 95%信頼区間。各割合は、以下に定義する。

- 白色光源下での感度 =  $\frac{\text{病理陽性かつ白色光源下検査陽性の生検組織検体数}}{\text{病理陽性の生検組織検体数}}$
- 青色光源下での特異度 =  $\frac{\text{病理陰性かつ青色光源下検査陰性の生検組織検体数}}{\text{病理陰性の生検組織検体数}}$
- 青色光源下での陽性的中率 =  $\frac{\text{病理陽性かつ青色光源下検査陽性の生検組織検体数}}{\text{青色光源下検査陽性の生検組織検体数}}$
- 青色光源下での陰性的中率 =  $\frac{\text{病理陰性かつ青色光源下検査陰性の生検組織検体数}}{\text{青色光源下検査陰性の生検組織検体数}}$
- 青色光源下での偽陽性率 =  $\frac{\text{病理陰性かつ青色光源下検査陽性の生検組織検体数}}{\text{病理陰性の生検組織検体数}}$
- 青色光源下での偽陰性率 =  $\frac{\text{病理陽性かつ青色光源下検査陰性の生検組織検体数}}{\text{病理陽性の生検組織検体数}}$
- 白色光源下での特異度、陽性的中率、陰性的中率、偽陽性率及び偽陰性率は、上式の青色光源を白色光源に置き換えて算出する。

- 3) McNemar 検定による青色光源下と白色光源下の生体組織検体の感度、特異度、偽陽性率、偽陰性率及び特定の検査方法（青色光源下又は白色光源下）でのみ検出された腫瘍陽性検体の割合の比較。具体的に、感度の場合は病理陽性の生検組織検体を対象として、青色光源下の陽性、陰性の 2 カテゴリー、白色光源下の陽性、陰性の 2 カテゴリーによる 2×2 分割表を作成し、McNemar 検定により青色光源下でのみ検出された腫瘍陽性検体の割合と白色光源下のみ検出された腫瘍陽性検体の割合を比較する。特異度及び偽陽性率の場合は、病理陰性の生検組織検体を対象として、同様の解析を行う。

- 青色光源下でのみ検出された腫瘍陽性検体の割合

$$= \frac{\text{病理陽性かつ青色光源下検査陽性かつ白色光源下検査陰性の生検組織検体数}}{\text{病理陽性の生検組織検体数}}$$

- 白色光源下（特定の検査方法）でのみ検出された腫瘍陽性検体の割合

$$= \frac{\text{病理陽性かつ白色光源下検査陽性かつ青色光源下検査陰性の生検組織検体数}}{\text{病理陽性の生検組織検体数}}$$

- 4) カイ二乗検定による青色光源下と白色光源下の生体組織検体の陽性的中率及び陰性的中率の比較
- 陽性的中率の比較：青色光源下検査陽性の生体組織検体のうち病理陽性の検体の割合と白色光源下検査陽性の生体組織検体のうち病理陽性の検体の割合をカイ二乗検定で比較する。
  - 陰性的中率の比較：青色光源下検査陰性の生体組織検体のうち病理陰性の検体の割合と白色光源下検査陰性の生体組織検体のうち病理陰性の検体の割合をカイ二乗検定で比較する。

### 17.2.3. 安全性の評価

#### 1) 有害事象及び副作用

EDCに入力された有害事象名は、「MedDRA/J」を基にした慣用語に読み替え、これを基に集計する。

有害事象及び副作用について、発現件数、発現例数、発現割合とその95%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には、Clopper-Pearson法を用いる。また、重症度別、重篤度別にも同様の解析を行う。

#### 2) 臨床検査／尿検査

測定時期別に、測定値の要約統計量を算出する。また、投与後の時期別にベースラインからの変化量の要約統計量を算出する。

### 17.2.4. 部分集団の解析

主要評価項目、副次評価項目及び安全性に影響を与える可能性のある背景因子について、必要に応じ検討を行う。

詳細は統計解析計画書に記載する。

### 17.3. 有意水準及び区間推定

検定の有意水準は両側 5%とする。また、区間推定の信頼係数は 0.95 とする。

### 17.4. 欠損及び不適切なデータの取り扱い

欠損データ及び評価・観察時期の許容範囲等の不適切なデータの取り扱いに関しては、統計解析計画書に記載する。

### 17.5. 統計解析計画の追加及び変更

必要に応じ解析項目及び解析方法の追加を行う。なお、治験実施計画書に記載の解析計画に変更が生じた場合は、統計解析計画書にその旨を記載する。

## 18. 症例報告書

本治験においては、症例報告書の作成に EDC システムを利用する。EDC システムへのデータ入力は、治験責任（分担）医師等が行う。データ入力方法については、別途定めるマニュアルに従う。なお、EDC システムへのデータ入力を行うことができる者は、事前に作成した「治験分担医師及び治験協力者リスト」に登録されていなければならない。また、臨床検査値等の数値の転記、被験者背景及び併用薬の処方状況等、原資料に記載されているデータの転記に限り、治験協力者による入力を可能とする。治験責任医師は EDC システムに入力された内容を点検し、入力内容（監査証跡及びクエリ対応内容も含む）の全てが正確かつ完全であることを確認した上、電子署名を行う。EDC システムに入力されたデータのうち、原資料と何らかの矛盾がある場合には、治験責任医師はその理由を説明する記録を作成して適切に保存するとともに、治験依頼者にその写しを速やかに提出する。

## 19. 品質管理及び品質保証

### 19.1. 治験依頼者

治験の実施、データの作成、記録及び報告が GCP 省令等並びに本治験実施計画書を遵守して行われていることを確認するため、治験依頼者又は開発業務受託機関は標準業務手順書に従い品質管理を行う。また、治験依頼者は標準業務手順書に従い、監査を実施し、本治験の品質が確保されていることを保証する。

### 19.2. 実施医療機関

治験の品質管理及び品質保証は、実施医療機関の長の定める「治験実施に係る業務に関する手順書」に従い行う。

## 20. 原資料

原資料とは、観察記録結果及び治験実施行為の記録の原本と定義する。原資料は、収集されたデータが完全であり信頼できることを確かめるため、実施医療機関で閲覧可能な状態でなければならない。

原資料には、診療録、電子データ、スクリーニング記録、自動測定装置から得られた測定記録などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

本治験に関連する全ての原資料は、GCP で定められている要件に従って保存する。

### 20.1. 原資料等の直接閲覧

実施医療機関の長及び治験責任医師は、原資料等の保管義務のある記録の調査・確認のため、治験依頼者の担当者（モニタリング及び監査担当者）、規制当局、治験審査委員会による査察又は直接閲覧に応じるものとする。

### 20.2. 症例報告書に直接記入され、かつ原資料として取り扱う項目

診療録等に記載されていない場合、EDC システムに直接入力され、かつ原資料として取り扱う資料を以下に示す。

- 1) 臨床検査値の異常変動の判定並びに関連する詳細記述
- 2) 有害事象の重症度判定及び治験薬との因果関係並びに関連する詳細記述
- 3) 中止（脱落）症例のフォローアップに関する詳細記述
- 4) その他、治験に関連するコメント

## 21. 倫理

### 21.1. GCP 等の遵守

本治験は、ヘルシンキ宣言（1964 年）及びその改訂版に基づく倫理的原則、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号）等の関連法規、本治験実施計画書を遵守して実施する。

### 21.2. 治験審査委員会（IRB）による審査

治験依頼者は、治験の実施に先立ち、実施医療機関が規定する治験審査委員会の承認を得る。また、被験者の安全性や治験の実施に影響を与える可能性のある情報を得た場合には、他の治験責任医師及び実施医療機関の長に速やかに報告し、治験審査委員会より治験継続の承認を得る。

### 21.3. 被験者のプライバシーの保護

被験者の個人情報保護について、以下の事項を遵守する。

- 1) EDC の入力、同意書の取り扱いについては、被験者の個人情報保護に配慮する。
- 2) 被験者の匿名化は、被験者識別コードにより連結可能匿名化を行う。
- 3) 治験審査委員会、モニタリング担当者、監査担当者及び規制当局は、原資料を直接閲覧する際に被験者の個人情報を保全する。
- 4) 治験結果を公表する場合並びに治験依頼者が承認申請する場合も同様に個人情報保護に配慮する。

### 21.4. 健康被害補償

本治験の実施に起因して被験者に健康被害が発生し、補償の責任が生じた場合は、以下に挙げる場合を除き、治験依頼者がその一切の責任を負う。

- ・ 健康被害が発生した事実が否定された場合
- ・ 治験との因果関係が否定された場合
- ・ 機会原因に起因する健康被害の場合
- ・ 被験者側に故意又は過失があった場合
- ・ 治験実施計画書から著しく逸脱したための事故及び医療過誤による場合
- ・ 第三者（当事者関係にない者）の違法行為又は不履行による場合

治験依頼者は本治験の実施に先立ち、健康被害の補償方策として治験薬等に係る保険等に加入する。

### 21.5. 金銭の支払い

治験依頼者は本治験の実施に際し要する費用を事前に取り交わす契約書に基づき、実施医療機関の請求に応じて支払う。負担軽減費の支払時期及び支払方法等は、各実施医療機関で定められたものに従う。

## 22. 記録の保存

### 22.1. 治験審査委員会

治験審査委員会の設置者は、治験審査委員会において保存すべき治験に係る文書又は記録を以下の 1) 又は 2) のいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験依頼者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について治験依頼者と協議する。

- 1) 本治験に基づく製造販売承認日（開発を中止した場合は、開発中止が決定された日から 3 年が経過した日）
- 2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

## 22.2. 実施医療機関

実施医療機関の長は、実施医療機関において保存すべき治験に係る文書又は記録を以下の 1) 又は 2) のいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験依頼者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について治験依頼者と協議する。記録の保存に関しては保管責任者を定めて保存する。実施医療機関の長又は記録の保存責任者は、これらの記録がこの保存義務中に紛失又は廃棄されることがないように、また求めに応じて提示できるような措置を講じる。

- 1) 本治験に基づく製造販売承認日（開発を中止した場合は、開発中止が決定された日から 3 年が経過した日）
- 2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

## 22.3. 治験依頼者

治験依頼者は保存すべき治験に係る文書又は記録を次の 1) 又は 2) のいずれか遅い日までの期間保存する。記録の保存に関しては保管責任者を定めて保存する。また、保存の期限が終了した際、実施医療機関の長又は治験審査委員会の設置者にその旨を通知する。

- 1) 本治験に基づく製造販売承認日から 5 年が経過した日又は再審査が終了した日（開発を中止した場合は、開発中止が決定された日から 3 年が経過した日）
- 2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

## 23. 公表に関する取り決め

本治験に関して治験依頼者又は開発業務受託機関から提供された資料、並びに治験に関して得られた情報は、治験依頼者がその所有権を有しており、実施医療機関及び治験責任（分担）医師など治験関係者等は、本治験実施上必要な場合を除き、治験依頼者の事前の承諾なしに第三者に開示してはならない。また、本治験により得られた情報を実施医療機関が学会等外部に公表する場合には、事前に治験依頼者の合意のもと行う。なお、治験依頼者は本治験により得られた情報を本治験薬の医薬品製造販売承認申請等の目的で自由に使用することができる。公表に際しては、被験者のプライバシーには十分配慮する。

## 24. 参考文献

- 1) 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第2版（2021年8月）.
- 2) Chopin DK, et al. Superficial bladder tumors. *Eur Urol* 2002; 42: 533-541.
- 3) Althausen AF, et al. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976; 116:575-580.
- 4) Lutzeyer W. et al. Prognostic parameters in superficial bladder cancer. *J Urol* 1982; 127:250-252.
- 5) Heney NM, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083-1086.
- 6) Lee R, et al. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin. North Am* 2000; 27: 1-13.
- 7) Iinuma S, et al. A mechanistic study of cellular photodestruction with 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin. *Br J Cancer* 1994; 70: 21-28.
- 8) 膀胱癌診療ガイドライン 2019年版
- 9) Yamamoto S, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K. Real-world experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic diagnosis of bladder cancer: Diagnostic accuracy and safety. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 32:101999.
- 10) Owari T, Iwamoto T, Anai S, Miyake M, Nakai Y, Hori S, et al. The sustaining of fluorescence in photodynamic diagnosis after the administration of 5-aminolevulinic acid in carcinogen-induced bladder cancer orthotopic rat model and urothelial cancer cell lines. *Photodiag. Photodyn Ther.* 2021; 34:102309.
- 11) アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g 添付文書、第7版、SBI ファーマ、2022年1月改訂.
- 12) SBI ファーマ社内資料, 2nd Global Periodic Benefit Risk Evaluation Report for Alaglio® Divided Granules (5-aminolevulinic acid hydrochloride), 2021.
- 13) SBI ファーマ株式会社、治験総括報告書「SPP-005 (5-ALA) による膀胱癌の光線力学診断に関する第III相試験（試験番号：SPP2C101）」2016.