

## 悪性脳腫瘍に対する PDT 半導体レーザーによる光線力学療法

所 属 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

研究者 伊関 洋

研究期間 平成 20 年 4 月～平成 20 年 10 月

### 分担研究者

- (1) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 村垣善浩
- (2) 東京女子医科大学 脳神経外科 丸山隆志
- (3) 東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗

### 研究要旨

悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 及び PDT 半導体レーザーを用いた光線力学的療法の有効性及び安全性の治験申請・承認のためのプロトコル作成をするために、事前面談及び対面助言を医薬品医療機器総合機構(PMDA)と実施し、プロトコル作成に対する助言を得た後、再度事前面談を実施し、作成したプロトコル骨子の助言を得た。治験調整管理に関する研究計画書を提出した。IRB にかけるプロトコルを作成した。

#### 1.目的

悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 及び PDT 半導体レーザーを用いた光線力学的療法の有効性及び安全性の治験申請・承認のためのプロトコル作成を検討する。

#### 2.方法

治験実施計画書・治験機器概要書等を中心に資料を作製して、事前面談及び対面助言を医薬品医療機器総合機構(PMDA)と実施し、プロトコル作成に対する助言を得た後、再度事前面談(対面助言フォロー面談)を実施し、作成したプロトコル骨子について助言を得る。

#### 3.結果

平成 20 年 6 月 18 日(木)に PMDA 新薬審査第 1 部と治験相談の事前面談(対面助言フォロー面談)を実施し、プロトコル骨子が確定した。

#### 4.考察

検証的試験ではなく、探索的試験とすることとなった。結果として、症例数に関しては検証試験なので 25 症例で充分で、その実施可能性を検討するべきとなった。抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの記載のとおり、「第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験成績を得る前に承認申請することができる場合もあると考える。今後実施する臨床試験において、高い臨床的有用性を推測させる相当の理由に該当する成績が得られた、と相談者が判断した場合には、対面助言にて承認申請の適否等を議論すること」を勧められ、プロトコルに反映させた。

#### 5.結論

治験実施計画書、治験機器概要書等を中心に治験の実施に必要な資料の作成を進めるとともに総合機構による事前面談を実施し、治験調整管理に関する研究計画書を提出した。IRB にかけるプロトコルを作成した。

#### 6.研究発表

伊関洋, 医療機器開発における医療環境(解説特集:日本の ME 産業発展における真の問題点と解決策), 生体医工学, 46(3):301-303,2008

伊関洋, 村垣善浩, 丸山隆志, 中村亮一, 鈴木孝司, 秋元治朗. 「悪性脳腫瘍にたいする光線力学療法」の医師主導治験の経験. J JSCAS. 10(1):8-10,2008

#### 7.その他

特記事項なし。

## 悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 及び PNL6405CNS による光線力学的療法に関する臨床試験

所 属 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所  
研究者 伊関 洋  
研究期間 平成 20 年 11 月～平成 21 年 3 月

### 分担研究者

- (1) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 村垣善浩
- (2) 東京女子医科大学 脳神経外科 丸山隆志
- (3) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 生田聡子
- (4) 東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗

### 研究要旨

悪性脳腫瘍患者に対する Photodynamic therapy (以下 PDT)用光感受性物質 (ME2906) 及び PDT 半導体レーザー装置 (PNL6405CNS) を用いた光線力学的療法の有効性及び安全性を検討する医師主導治験実施のための、環境整備を行い、悪性脳腫瘍の予後改善をもたらす新規な治療法の確立と承認取得を目指す。医療機器の臨床研究に関する METIS 医療テクノロジー推進会議の答申に沿って、臨床研究の実施上、制度上の課題を明らかにする。

#### 1.目的

悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 及び PDT 半導体レーザーを用いた光線力学的療法の有効性及び安全性の評価を行うため、治験計画届のプロトコルをもとに医師主導治験を実施する。医療機器の臨床研究に関する METIS 医療テクノロジー推進会議の答申に沿って、医師主導治験の実施上、制度上の課題を明らかにする。

#### 2.方法

- (1) 厚生労働大臣への治験計画届書等の届出
- (2) 治験薬・PDT による副作用情報等の取扱いに関する調整(FAX サーバーシステム運用構築)
- (3) 治験実施計画書の作成等に関する調整

治験実施計画書等（治験実施計画書、症例報告書の見本、説明文書、同意書、治験薬概要書、治験機器概要書及びその他治験実施に必要な書類を含む）の作成等の調整

- (4) 治験薬の品質確保及び治験薬の管理に係る調整
- (5) 治験機器の品質確保及び治験機器の保守点検及び管理に係る調整
- (6) モニタリング、データマネジメント、統計解析、治験総括報告書作成、監査等の業務に係る調整（開発業務受託機関（CRO）等への業務委託に係る調整を含む）
- (7) 効果安全性評価委員会の設置等に係る調整
- (8) 業務実施にあたっての各種手順書(SOP)を作成
- (9) 臨床試験登録の実施

#### 3.結果

治験実施計画書の作成等に関する調整を行い、1月と2月の東京女子医科大学病院並びに東京医科大学病院の治験審査委員会にて、治験実施計画書等の資料を審査の上、治験実施について承認を得た。

上記施設の承認を経て、平成 21 年 2 月 18 日に厚生労働大臣への治験計画届書等を届出。治験計画届書提出後に、PMDA より同意説明文書の内容等について照会があり、特に被験者に対する補償の取り扱いについて厚生労働省・医薬品医療機器総合機構（PMDA）との間での質疑応答を行い必要な対応を行った。

同年 3 月 21 日より、治験計画届書提出から 30 日が経過したことから治験を開始した。

#### 4. 考察

治験実施計画書等の作成から治験計画届等の提出を経て治験開始に至る過程にて発生した問題に対して、治験調整医師として対応してきた事項のうち、特に今後検討すべき事項は以下のとおりであった。

##### 1) 治験計画届等の届出について

今回計画した治験は医薬品と医療機器の複合型治験であり、これまで前例がないことから治験計画届等作成においては試行錯誤して完成させた。医薬品については、社団法人日本医師会治験促進センター（以下、治験促進センター）に支援いただいたものの、医療機器については、ほとんどが治験調整医師（事務局を含む）と医療機器提供者間において作成することとなり、医療機器提供者にかなりの部分依存した業務内容となった。また、治験計画届という行為自体が医療機関の職員には経験のない作業であることから、今後医療機器の医師主導治験を活性化させるのであれば、医薬品同様に医療機器についても、治験促進センターの支援が必要であると考えられる。

##### 2) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの照会事項について

治験計画届を提出後に、PMDAの医療機器担当者より同意説明文書の内容を中心に照会を受けた。照会事項内容自体が医療機器に特化したものではなかったことから、30日調査の趣旨から言って疑問が残った。また、同意説明文書については、実施施設の治験審査委員会（IRB）において審議、承認された文書であり、その文書の内容についてPMDAから修正依頼を受けた後、再度実施施設のIRBの審議が必要となった。今回はその修正事項に関してIRBの承認を得たものの、その修正事項に対してIRBにおいて疑義（例として、修正の必要なし等）が生じた場合、PMDAの修正事項とIRBの審査結果の不一致に対する処理についても疑問が残った。

##### 3) FAX・Scan サーバシステムを利用した安全性情報の取り扱いについて

本治験は安全性の取り扱いについては、治験促進センターが提供するFAX・Scanサーバシステムを利用することとしている。そのため、本治験の関係者に対して同システムの説明並びにデモ・テストなどを実施したが、関係者からは手書きする作業が意外に多いことから、本システムの利便性についてそのメリットがないとの指摘を受けた。ただし、本治験では実施施設は2施設であり、10施設以上の治験においては別の見解となると思われる。

##### 4) 治験実施計画書等の作成に関する調整について

治験責任医師からの委嘱により、治験実施計画書等の治験実施に必要な資料の作成を治験調整医師が行ったが、作成においては以下の問題点が浮き彫りとなった。

- ・ 治験実施計画書や症例報告書の作成においては、臨床医だけでなく統計解析専門知識を持った人材、製薬企業等において治験実施計画書などの作成経験のある人材等が不可欠であるが、すべての医療機関にそのような人材がいるわけではない。

- ・ 各種手順書の作成においては、GCPに精通していることはもちろん、企業治験においてモニタリング経験等を有している人材が必要である。治験促進センターからは医薬品の手順書の雛形が公開されているものの、本治験においては、医療機器GCPも適用されるため、ほぼ全面的な改訂が必要となったことから、治験促進センターからの医療機器用の手順書の雛形も提供されることが望まれる。また、GCPが医薬品と医療機器で改訂時期が異なるため、内容についても相違があることも今回の手順書作成を困難にした原因であるため、省令の施行においては、医薬品と医療機器のそれぞれのGCPに内容の相違が発生しないような対応を規制当局に求める。

##### 5) 各業者との契約について

委託業者との契約において、すべて年度契約を実施している。確かに委託費用が厚労科研費にて拠出されるためであることは理解できるものの、実際には初回契約した業者が治験終了まで業務を受託することが多いと考えられる。よって、治験の場合においては治験毎の治験期間に応じた契約形態にすることが、今後このような業務の簡素化にもつながると考える。

##### 6) 有害事象時の被験者に対する補償措置について

治験計画届書に対する照会で被験者に対する補償の取り扱いについて厚生労働省・PMDAとの間の質疑応答を行った結果、以下のような疑問が生じた。補償のうち、保険対象範囲については保険商品の作り方(保険会社の考え)によるが、一般論として医薬品を説明すると抗がん剤、免疫抑制剤などの重篤副作用が避けがたいものは補償特約の対象外とされる。用いる薬剤だけでなく対象疾患でも特に重篤な疾患では補償特約の対象外となるものがある。今回の治験対象疾患からすれば、保

険商品に補償特約がつかないのは予想の範囲であり、仮にこれを保険の補償対象とするのであれば、莫大な保険料が必要となるため保険にはなじまない（その都度自己負担したほうが安くなる。）。次に、健康被害時の副作用治療の医療費を保険診療下で本人に3割負担させるかどうかについては定まった方法はない。企業主導治験においては治験依頼者が負担するのが通常であるが、医師主導治験においては、医薬品治験でも、副作用治療の医療費自己負担分を被験者本人の負担とすることが行われている。治験促進センターの治験推進研究事業での医師主導治験では研究費で医療費自己負担分を負担することは認められておらず、被験者本人に自己負担分の負担を求める機関もあり、医療機関の判断にて医療機関がそれを負担するというルールを定めている機関もある。この件に関してはGCPで具体的な対応について規程されているものではなく、あくまでも医療機関の個別の判断で対応されている。レザフィリンが市販後の医薬品の副作用被害救済制度においても救済の対象除外医薬品であることも踏まえてこの問題に対応したが、そうでない場合、どのように対応すべきか、治験実施医療機関での対応を検討しておくべきである。今後の対策としては、医師主導治験の推進のためにも、治験促進センターの治験保険等で、3割負担がカバーできるような仕組みを明確にしていくことが望まれる。

以上、検討すべき事項として列記したが、今後の医師主導治験をより活性化させるためには、治験責任医師（治験調整医師や医療機関職員を含む）をより支援する体制、例えば、必要な人材派遣等の支援、さらなるノウハウの支援、資料作成アイテムの提供、各種規制の見直し等、まだまだ改善すべき事項が多いことが今年度の本研究事業を実施したことで明らかとなった。

#### 5. 結論

治験実施のための環境整備(各種 SOP、各種調整業務等)を行い、厚生労働大臣へ初回の治験計画届書(厚生労働省・PMDAからの照会事項対応を含む)を提出した。

#### 6. 研究発表

伊関 洋、村垣善浩、中村亮一、鈴木孝司、丸山隆志、生田聡子：「東京女子医科大学早稲田大学連携施設(TWIns)での産官学医工連携と経験中の医療機器の医師主導治験」医工連携シンポジウム5「わが国における医工連携のあり方と問題点」。第29回日本レーザー医学会総会プログラム・抄録日本レーザー医学会誌。Vol.29(3):p.277,2008.11.16.八王子

伊関洋、村垣善浩、丸山 隆志、鈴木孝司、生田聡子、秋元 治朗：医療機器開発と医療機器の医師主導治験。日本レーザー医学会誌。Vol.30(1):64-67, 2009

#### 7. その他

特記事項なし。

## 治験の実施に関する研究 [PDT 半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム]

所 属 東京医科大学 脳神経外科  
研究者 秋元 治朗  
研究期間 平成 20 年 12 月～平成 21 年 3 月

### 研究分担者

- (1) 東京医科大学 脳神経外科 中島 伸幸
- (2) 東京医科大学 脳神経外科 橋本 亮

### 研究要旨

悪性脳腫瘍患者に対する Photodynamic therapy (以下 PDT)用光感受性物質 (ME2906) 及び PDT 半導体レーザー装置 (PNL6405CNS) を用いた光線力学的療法の有効性及び安全性を検討する医師主導治験実施のための、環境整備を行い、悪性脳腫瘍の予後改善をもたらす新規な治療法の確立と承認取得を目指す。

#### 1.目的

悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 及び PDT 半導体レーザーを用いた光線力学的療法の有効性及び安全性の治験申請・承認のためのプロトコルをもとに臨床試験を実施する。

#### 2.方法

- ①治験調整医師との業務分担の合意 (業務委嘱・受諾書の締結)
- ②東京医科大学病院治験審査委員会への治験実施申請
  - ・治験分担医師及び治験協力者の指名
  - ・治験実施計画書等の審議に必要な資料を病院長への提出
- ③治験実施に関する病院長との合意
- ④治験実施体制の整備
  - ・各種検査 (PET、MRI、病理等) 実施部門及びその他関連部署との打ち合わせ
  - ・治験協力者及び関連スタッフへの治験計画の説明・教育 (スタートアップミーティング等)
  - ・治験薬・治験機器の受領
- ⑤被験者への同意説明実施 (0 名)
- ⑥治験関連書類の保管

#### 3.結果

治験実施計画書の作成等を行い、1月と2月の東京医科大学病院の治験審査委員会にて、治験実施計画書等の資料を審査の上、治験実施について承認を得た。

治験審査委員会の承認を経て、平成 21 年 3 月 21 日より、治験計画届書提出から 30 日が経過したことから治験を開始した。

#### 4.考察

3月21日から現在まで3例の神経膠腫例を経験したが、いずれも画像上の造影効果を認めず、悪性脳腫瘍との診断に至らないため、治験対象例とはならなかった。

#### 5.結論

治験実施計画書の作成等を行い、1月と2月の東京医科大学病院治験審査委員会にて、治験実施計画書等の資料を審査の上、治験実施について承認を得た。平成 21 年 3 月 21 日より、治験計画届書提出から 30 日が経過したことから治験を開始した。

#### 6.研究発表

なし

#### 7.その他

特記事項なし。

## 治験の実施に関する研究 [PDT 半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム]

所 属 東京女子医科大学 脳神経外科  
研 究 者 丸山隆志  
研究期間 平成 20 年 12 月～平成 21 年 3 月

### 分担研究者

- (1) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 村垣善浩
- (2) 東京女子医科大学 脳神経外科 田中 雅彦

### 研究要旨

悪性脳腫瘍患者に対する Photodynamic therapy (以下 PDT)用光感受性物質 (ME2906) 及び PDT 半導体レーザー装置 (PNL6405CNS) を用いた光線力学的療法の有効性及び安全性を検討する医師主導治験実施のための、環境整備を行い、悪性脳腫瘍の予後改善をもたらす新規な治療法の確立と承認取得を目指す。

#### 1.目的

悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 及び PDT 半導体レーザーを用いた光線力学的療法の有効性及び安全性の治験申請・承認のためのプロトコルをもとに臨床試験を実施する。

#### 2.方法

- ①治験調整医師との業務分担の合意（業務委嘱・受諾書の締結）
- ②東京女子医科大学病院治験審査委員会への治験実施申請
  - ・治験分担医師及び治験協力者の指名
  - ・治験実施計画書等の審議に必要な資料を病院長への提出
- ③治験実施に関する病院長との合意
- ④治験実施体制の整備
  - ・各種検査（PET、MRI、病理等）実施部門及びその他関連部署との打ち合わせ
  - ・治験協力者及び関連スタッフへの治験計画の説明・教育（スタートアップミーティング等）
  - ・治験薬・治験機器の受領
- ⑤被験者への同意説明実施（1名）
- ⑥治験関連書類の保管

#### 3.結果

治験実施計画書の作成等を行い、1月と2月の東京女子医科大学病院の治験審査委員会にて、治験実施計画書等の資料を審査の上、治験実施について承認を得た。

治験審査委員会の承認を経て、平成 21 年 3 月 21 日より、治験計画届書提出から 30 日が経過したことから治験を開始した。治験開始後、対象症例として 30 歳女性、神経膠腫再発症例に対し 3 月 25 日を手術、治験治療実施予定日として登録準備を行った。患者本人からの治験参加の同意はとれたものの、開始前評価にて白血球数が規定に満たないために、治験実施にはいたらなかった。

#### 4.考察

従来は、企業の担当者が主体となって実施していた学内各組織との調整作業を臨床業務に忙しい医師が、CRC や調整事務局スタッフの支援無くしては、実際に行えないのが現実である。治験開始前の環境整備に、支援するスタッフやマニュアルの充実が切望される。

#### 5.結論

治験実施計画書の作成等を行い、1月と2月の東京女子医科大学病院治験審査委員会にて、治験実施計画書等の資料を審査の上、治験実施について承認を得た。平成 21 年 3 月 21 日より、治験計画届書提出から 30 日が経過したことから治験を開始した。

6.研究発表

なし

7.その他

特記事項なし。



厚生労働科学研究（医療技術実用化  
総合研究事業：治験推進研究）研究事業  
滅菌調整タルク

平成20年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月

減菌減菌タルクの癌性胸膜炎に対する胸腔内注入療法における有効性・安全性に関する研究—第2相臨床試験

所属 国立病院機構名古屋医療センター

研究者 坂 英雄

研究期間 平成20年4月～平成20年11月

#### 研究分担者

- (1) 聖マリアンナ医科大学病院 呼吸器科・感染症内科 教授 宮澤 輝臣
- (2) 大阪市立総合医療センター 臨床腫瘍科 部長 武田 晃司
- (3) 近畿大学附属病院 腫瘍内科 教授 中川 和彦

#### 研究要旨

本年度も昨年度に引き続き、癌性胸膜炎に対する胸腔内注入療法における調整減菌タルクの有効性・安全性を評価することを目的とした医師主導治験が実施可能となるよう調整した。医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談(対面助言)の準備として、添付資料(治験実施計画書、治験薬概要書、同意説明文書)、その他必要な資料(相談事項、海外の添付文書、該当する論文)に関して治験薬提供者と協議して作成した。平成20年8月1日に行われた対面助言後は、機構からの指摘、意見、助言を基に治験薬提供者ほか関係者と協議して、回答案を作成し、対応した。

#### 1. 目的

癌性胸膜炎に対する胸腔内注入療法における調整減菌タルクの有効性及び安全性について評価する医師主導治験の対面助言への対応及び治験薬提供者との調整。

#### 2. 方法

対面助言に必要な添付資料の作成及び相談事項を明確化し、指摘事項に関して速やかに回答をする。

#### 3. 結果

治験デザイン等の概略、治験実施に必要な資料(治験実施計画書、症例報告書、治験薬概要書、同意説明文書)の最終案が確定、計画の研究が終了し調整・管理の研究へ引き続き行うことになった。

#### 4. 考察

対面助言の依頼から実施日まで時間がかかったが、助言後の照会事項に関して関係者の協力により予定していた治験デザインでの実施が可能となった。あらかじめ関係者間での情報を共有し対応する必要があると思われた。

#### 5. 結論

治験実施可能となった。

#### 6. 研究発表

北川智余恵, 市原智史, 足立 崇, 梶川 茂久, 森 互希, 小暮 啓人, 沖 昌英, 坂 英雄  
癌性胸膜炎に対するタルク注入による癒着療法の第2相試験  
第48回日本肺癌学会総会 名古屋 2007/11/8

#### 坂 英雄

医師主導治験：調整減菌タルク  
第62回国立病院総合医学会 東京 2008/11/22

#### 7. その他

なし。

調整減菌タルクの悪性胸水に対する 胸膜癒着術の有効性・安全性に関する研究—第2相臨床試験—

所 属 国立病院機構名古屋医療センター

研究者 坂 英雄

研究期間 平成20年12月～平成21年3月

研究分担者

- |                  |           |          |       |
|------------------|-----------|----------|-------|
| (1) 独立行政法人国立病院機構 | 名古屋医療センター | 呼吸器科     | 沖 昌英  |
| (2) 独立行政法人国立病院機構 | 名古屋医療センター | 呼吸器科     | 北川智余恵 |
| (3) 独立行政法人国立病院機構 | 名古屋医療センター | 呼吸器科     | 小暮 啓人 |
| (4) 独立行政法人国立病院機構 | 名古屋医療センター | 臨床研究センター | 齋藤 明子 |

研究要旨

悪性胸水に対する胸膜癒着術における減菌調整タルクの有効性・安全性を評価することを目的とした医師主導治験が実施可能となるよう調整・管理した。実施医療機関の選定およびCROに委託する業務（モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析、治験総括報告書案作成）または登録センター業務の業者等を選定、業務内容の確認等開始前の対応を行った。選定された実施医療機関（6施設）およびCRO関係者を対象に平成21年1月17日、スタートアップミーティングを開催、治験計画届までのスケジュールに沿って、実施医療機関へのIRB承認に必要な資料（治験実施計画書、治験薬概要書、同意説明文書、症例報告書および各種手順書）を作成、参加者へ提供し、IRBからの指摘事項等の対応も適宜、行った。

1. 目的

悪性胸水に対する胸膜癒着術における減菌調整タルクの有効性および安全性について評価する医師主導治験での実施体制の構築。

2. 方法

選定された医療機関（6施設）間での情報共有のためメーリングリスト作成により、情報伝達を行い必要な情報を配信する、また日本医師会治験促進センターでのホームを利用してタルク専用の掲示板を開設し、IRB審査資料及び各種SOPに関して管理・保管する。

3. 結果

予定期間内（2009年2月～3月）で各実施医療機関のIRB承認となった。

4. 考察

メール配信時に情報の重要度に応じて件名を明確に記載する。また該当書類の改訂時には変更一覧表を添付することが必要と思われた。

5. 結論

すべての実施医療機関で治験実施が可能となった。

6. 研究発表

北川智余恵, 市原智史, 足立 崇, 梶川 茂久, 森 亙希, 小暮 啓人, 沖 昌英, 坂 英雄  
癌性胸膜炎に対するタルク注入による癒着療法第2相試験  
第48回日本肺癌学会総会 名古屋 2007/11/8

坂 英雄

医師主導治験：調整減菌タルク  
第62回国立病院総合医学会 東京 2008/11/22

7. その他

なし。

## 治験の実施に関する研究[滅菌調整タルク]

所属 兵庫県立がんセンター  
研究代表者 根来俊一  
研究期間 平成21年1月～平成21年3月

### 研究分担者

兵庫県立がんセンター呼吸器内科 里内美弥子  
兵庫県立がんセンター呼吸器内科 吉村将  
兵庫県立がんセンター呼吸器内科 浦田佳子  
兵庫県立がんセンター呼吸器内科 島田天美子  
兵庫県立がんセンター呼吸器内科 服部剛弘  
兵庫県立がんセンター腫瘍内科 松本光史  
兵庫県立がんセンター呼吸器外科 吉村雅裕  
兵庫県立がんセンター呼吸器外科 岩永幸一郎  
兵庫県立がんセンター呼吸器外科 内野和哉  
兵庫県立がんセンター呼吸器外科 田内俊輔  
兵庫県立がんセンター呼吸器外科 北村嘉隆  
兵庫県立がんセンター呼吸器外科 田根慎也

治験推進研究事業 総括研究報告書 (課題番号CCT-C-2041)

### 治験の実施に関する研究[滅菌調整タルク]

所属 兵庫県立がんセンター呼吸器内科  
研究者 根来俊一  
研究期間 平成21年1月～平成21年3月

### 研究分担者

兵庫県立がんセンター呼吸器内科 里内美弥子、吉村将、浦田佳子、島田天美子、服部剛弘  
同腫瘍内科 松本光史  
同呼吸器外科 吉村雅裕、岩永幸一郎、内野和哉、田内俊輔、北村嘉隆、田根慎也

### 研究要旨

悪性胸水に対する胸膜癒着剤として、欧米で標準的に使用されている、滅菌調整タルクの有効性と安全性を、多施設共同第2相試験として、自ら治験で検証する。

#### 1. 目的

滅菌調整タルクの悪性胸水に対する胸膜癒着術の有効性と安全性を自ら治験で検証する。

#### 2. 方法

以下1)～8)に該当する患者を対象とする。

- 1) 組織診又は細胞診により確定診断された悪性胸膜炎を有する患者
- 2) 悪性胸水による呼吸困難等の症状を有し、そのコントロールが治療上優先される患者
- 3) 胸腔ドレナージチューブによる胸水排液で十分な肺の再膨張が認められる患者
- 4) 胸水の排液により呼吸困難等の症状の緩和が得られる患者
- 5) 胸膜癒着術後30日間以上の生存が期待される患者
- 6) 悪性胸水排液後、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1) performance status 0～2である患者
- 7) 20歳以上75歳以下である患者
- 8) 治験参加について被験者本人から文書にて同意が得られている患者

胸水の排液ならびに滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術は以下のように行う。

1. 治験薬を投与する前に、16F-24Fのダブルルーメン胸腔ドレナージチューブを胸腔に留置する。目安として1日1,000mL以下の速度で排液し、排液量が1,000mLを超える場合は2日以上かけて排液する。胸水は可能な限り排液し、排液後、胸部X線写真で肺が再膨張し、呼吸困難等の症状の緩和が得られることを確認する。

#### 2. 治験薬懸濁液の調製方法

治験薬バイアル(1バイアルに滅菌調整タルクとして4g含有)に、シリンジを用い生理食塩液50mLを注入し、治験薬懸濁液を調整する。なお、治験薬懸濁液の調製は、胸水排液後に肺が再膨張し、呼吸困難等の症状が緩和することを確認した後に行う。

#### 3. 前処置

治験薬懸濁液の注入前に、疼痛(胸痛)を抑えるために、1%塩酸リドカイン10mLを薬液注入用チューブ

から胸膜腔内に注入する。

#### 4. 用法・用量

治験薬4gを生理食塩液50mLに懸濁させた治験薬懸濁液をシリンジに採り、薬液注入用チューブから胸膜腔内に緩徐に注入する。

その後、治験薬懸濁液を胸膜腔内に十分に行きわたらせるために、生理食塩液50mLを同様に追加注入し、ドレナージチューブをクランプする。

なお、治験薬懸濁液の注入は、被験者本登録後3日以内に行うものとする。

#### 5. 胸膜癒着術及び術後胸水の排液

治験薬懸濁液を胸膜腔内に行きわたらせるように、可能な姿勢の範囲で15分毎に体位を変換する。治験薬懸濁液注入2時間後、クランプを開放し治験薬懸濁液を排液する。排液は低圧持続吸引器を用いて陰圧（目安：-10cm H<sub>2</sub>O）で持続吸引し、1日の排液量が150mL以下になった時点で抜管する。術後7日間経過時点で排液量が150mL以下にならない場合は、無効例として治験を中止する。

有効性の評価は以下の通りである。

主要評価項目は、胸膜癒着術30日後の胸水再貯留の有無とする。

副次評価項目は、胸膜癒着術30日後の呼吸困難の程度、および胸膜癒着術30日後の疼痛(胸痛)の程度とする。

安全性の評価は、有害事象及び副作用(治験薬投与開始から30日後まで)とする。

予定被験者数は、30例(治験薬投与症例として)。

#### 3. 結果

本年度は、治験実施計画書その他の検討を、多施設で行いプロトコールの確定作業、施設IRB承認作業などを行った。

#### 4. 考察

本年度の作業は、ほぼ予定通り進捗していると考ええる。

#### 5. 結論

治験実施計画書その他の検討を、本治験参加の多施設で行った。若干の修正が行われ、プロトコールが確定し、平成21年度早期実施の目処が立った。

#### 6. 研究発表

本治験に関連する研究発表は、本年度は該当なし。

#### 7. その他

## 治験の実施に関する研究「減菌調整タルク」

所 属 国立病院機構名古屋医療センター

研究者 坂 英雄

研究期間 平成20年12月～平成21年3月

### 研究分担者

(1) 独立行政法人国立病院機構	名古屋医療センター	呼吸器科	沖 昌英
(2) 独立行政法人国立病院機構	名古屋医療センター	呼吸器科	北川智余恵
(3) 独立行政法人国立病院機構	名古屋医療センター	呼吸器科	小暮 啓人
(4) 独立行政法人国立病院機構	名古屋医療センター	呼吸器科	森 互希
(5) 独立行政法人国立病院機構	名古屋医療センター	呼吸器科	梶川 茂久
(6) 独立行政法人国立病院機構	名古屋医療センター	呼吸器科	足立 崇

### 研究要旨

悪性胸水に対する胸膜癒着術における減菌調整タルクの有効性・安全性を評価することを目的とした医師主導治験が実施可能となるよう、治験審査委員会 (IRB) へ提出する資料の作成準備およびIRBからの指摘事項に関して対応した。なお、平成21年1月17日開催のスタートアップミーティングに参加、IRB提出資料・各種標準業務手順書および今後のスケジュールを確認した。

#### 1. 目的

悪性胸水に対する胸膜癒着術における減菌調整タルクの有効性および安全性について評価する医師主導治験での治験実施を可能とするため、予定期間内でのIRBでの承認を得る。

#### 2. 方法

IRBに必要な書類を作成し提出する。

#### 3. 結果

平成21年2月4日開催のIRBにて承認、治験実施が可能となった。次年度、治験計画届提出後、開始予定である。

#### 4. 考察

書類作成において誤記や文言の統一化、また各種書類間での不整合がみられ書類を確定するまでに時間を有した。今後は複数人による点検を行い、作成時のミスを少なくしたい。

#### 5. 結論

治験実施が可能となった。

#### 6. 研究発表

北川智余恵, 市原智史, 足立 崇, 梶川 茂久, 森 互希, 小暮 啓人, 沖 昌英, 坂 英雄  
悪性胸膜炎に対するタルク注入による癒着療法第2相試験  
第48回日本肺癌学会総会 名古屋 2007/11/8

#### 坂 英雄

医師主導治験：調整減菌タルク  
第62回国立病院総合医学会 東京 2008/11/22。

#### 7. その他

なし。

## 治験の実施に関する研究「滅菌調整タルク」

所 属 大阪市立総合医療センター

研究者 武田 晃司

研究期間 平成20年12月～平成21年3月

研究分担者

研究要旨

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性・安全性を評価することを目的とした医師主導治験が実施可能となるよう、治験審査委員会（IRB）へ提出する資料の作成準備およびIRBからの指摘事項に関して対応した。なお、平成21年1月17日開催のスタートアップミーティングに参加し、IRB提出資料・各種標準業務手順書および今後のスケジュールを確認した。

### 1. 目的

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性および安全性について評価する医師主導治験での治験実施を可能とするため、予定期間内でのIRBでの承認を得る。

### 2. 方法

IRBに必要な書類を作成し提出する。

### 3. 結果

平成21年2月20日開催のIRBにて承認、治験実施が可能となった。治験実施計画届提出後、開始の予定である。

### 4. 考察

書類作成において誤記や文言の統一化、また各種書類間での不整合がみられ書類を確定するまでに時間を有した。今後は複数人による点検を行い、作成時のミスを少なくしたい。

### 5. 結論

治験実施が可能となった。

### 6. 研究発表

なし。

### 7. その他

なし。

## 治験の実施に関する研究〔滅菌調整タルク〕

所 属 近畿大学医学部附属病院腫瘍内科  
研究者 中川 和彦  
研究期間 平成 20 年 12 月～平成 21 年 3 月

### 研究分担者

- |                  |      |       |
|------------------|------|-------|
| (1) 近畿大学医学部附属病院  | 腫瘍内科 | 岡本 勇  |
| (2) 近畿大学医学部附属病院  | 腫瘍内科 | 佐藤 太郎 |
| (3) 近畿大学医学部附属病院  | 腫瘍内科 | 宮崎 昌樹 |
| (4) 近畿大学医学部附属病院  | 腫瘍内科 | 鶴谷 純司 |
| (5) 近畿大学医学部附属病院  | 腫瘍内科 | 米坂 仁雄 |
| (6) 近畿大学医学部附属病院  | 腫瘍内科 | 清水 俊雄 |
| (7) 近畿大学医学部附属病院  | 腫瘍内科 | 武田 真幸 |
| (8) 近畿大学医学部附属病院  | 腫瘍内科 | 文田 壮一 |
| (9) 近畿大学医学部附属病院  | 腫瘍内科 | 市川 泰子 |
| (10) 近畿大学医学部附属病院 | 腫瘍内科 | 寺嶋 応顕 |
| (11) 近畿大学医学部附属病院 | 腫瘍内科 | 金田 裕靖 |
| (12) 近畿大学医学部附属病院 | 腫瘍内科 | 岡本 渉  |
| (13) 近畿大学医学部附属病院 | 腫瘍内科 | 田中 薫  |
| (14) 近畿大学医学部附属病院 | 腫瘍内科 | 吉田 健史 |
| (15) 近畿大学医学部附属病院 | 腫瘍内科 | 岩朝 勤  |
| (16) 近畿大学医学部附属病院 | 腫瘍内科 | 竹澤 健  |

### 研究要旨

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性・安全性を評価することにあたって、参加各施設共通の資料の他に当院における実施手順書・同意説明文同意書等を作成し、近畿大学医学部附属病院治験審査委員会（IRB）へ審査申請を行った。その際の指摘事項に対応し、平成 21 年 2 月 23 日に承認を受けて同 27 日に病院長決定通知を受領した。また、計画書の一部変更については、3 月 16 日の IRB にて承認を受けた。なお、平成 21 年 1 月 17 日開催のスタートアップミーティングに参加し（当院は治験担当医師 1 名・CRC1 名・事務局担当者 1 名参加）、IRB 資料・手順書およびスケジュールの確認を行った。院内においては、3 月 11 日に実施にあたっての検討会を行った。

#### 1. 目的

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性及び安全性について評価する医師主導治験での治験実施を可能とするため、予定期間内での IRB での承認を得る。

#### 2. 方法

IRB に必要な書類を作成し提出する。

#### 3. 結果

平成 21 年 2 月 23 日に IRB 承認を受けて、同 27 日に病院長決定通知を受領した。

#### 4. 考察

初めての医師主導治験への対応であり、通常の治験手続きより書類作成・確認に時間を要した。



5.結論

治験実施が可能となった。

6.研究発表

当院独自のものはない。

7.その他

なし。

## 治験の実施に関する研究〔滅菌調整タルク〕

所 属 大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター  
研究者 笹田 真滋  
研究期間 平成 20 年 12 月～平成 21 年 3 月

### 研究分担者

(1) 地方独立行政法人大阪府立病院機構	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	肺腫瘍内科	平島智徳
(2) 地方独立行政法人大阪府立病院機構	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	医局	松井 薫
(3) 地方独立行政法人大阪府立病院機構	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	外来化学療法科	小林政司
(4) 地方独立行政法人大阪府立病院機構	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	肺腫瘍内科	岡本紀雄
(5) 地方独立行政法人大阪府立病院機構	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	肺腫瘍内科	鈴木秀和
(6) 地方独立行政法人大阪府立病院機構	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	肺腫瘍内科	田宮基裕
(7) 地方独立行政法人大阪府立病院機構	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	臨床研究部	松本智成
(8) 地方独立行政法人大阪府立病院機構	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	臨床研究部	今西香織
(9) 地方独立行政法人大阪府立病院機構	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	治験管理室	竹中文恵

### 研究要旨

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性・安全性を評価することを目的とした医師主導治験が実施可能となるよう、治験審査委員会（IRB）へ提出する資料の作成準備および IRB からの指摘事項に関して対応した。なお、平成 21 年 1 月 17 日開催のスタートアップミーティングに参加、IRB 提出資料・各種標準業務手順書および今後のスケジュールを確認した。

#### 1.目的

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性及び安全性について評価する医師主導治験での治験実施を可能とするため、予定期間内での IRB での承認を得る。

#### 2.方法

IRB に必要な書類を作成し提出する。

#### 3.結果

平成 21 年 3 月 18 日開催の IRB にて承認、治験実施が可能となった。次年度、治験計画届提出後、開始予定である。

#### 4.考察

書類作成において誤記や文言の統一化、また各種書類間での不整合がみられ書類を確定するまでに時間を有した。今後は複数人による点検を行い、作成時のミスを少なくしたい。

#### 5.結論

治験実施が可能となった。

## 治験の実施に関する研究[滅菌調整タルク]

所 属 聖マリアンナ医科大学病院

研究者 石田 敦子

研究期間 平成21年1月～平成21年3月

### 研究分担者

- |                  |          |       |
|------------------|----------|-------|
| (1) 聖マリアンナ医科大学病院 | 呼吸器感染症内科 | 井上 健男 |
| (2) 聖マリアンナ医科大学病院 | 呼吸器感染症内科 | 石川 文月 |
| (3) 聖マリアンナ医科大学病院 | 呼吸器感染症内科 | 中村 美保 |

### 研究要旨

本研究は、欧米で悪性胸水の標準治療剤として使用されているSTERITALCを本邦に導入すべく、同薬剤の悪性胸水に対する胸膜癒着術の有効性と安全性を検証する。上記研究期間は、実際の臨床治験を開始するための準備(書類作成、打合せ会議、治験委員会申請)を行った。

#### 1. 目的

本研究は、欧米で悪性胸水の標準治療剤として使用されているSTERITALCを本邦に導入すべく、同薬剤の悪性胸水に対する胸膜癒着術の有効性と安全性を検証することを目的とする。翌年度から当施設において上記研究を法律に基づいて実施する。

#### 2. 方法

他の研究共同施設の担当者と打合せを行い、その後、厚生労働省の省令に基づいて当施設の治験審査委員会申請書類を作成し、申請を行った。

#### 3. 結果

平成21年3月、上記研究に対する当施設の治験審査委員会の承認を得た。これにより、翌年度治験計画届を提出し、実際の臨床治験を開始することが可能となった。

4. 考察 該当文書なし(実際の臨床治験開始後、翌年度以降に報告する)。

5. 結論 該当文書なし(実際の臨床治験開始後、翌年度以降に報告する)。

#### 6. 研究発表

第7回 日本臨床腫瘍学会 学術集会にて当院で行った悪性胸水に対する滅菌調整タルクによる胸膜癒着術に関する発表を行った。翌年度からの上記臨床治験に際し、当院での滅菌調整タルク使用成績を報告した。緩和療法として欧米ではすでに一般的な癒着剤として用いられている滅菌調整タルクを、本邦でも広く認知・普及させることに貢献する目的もあった。

厚生労働科学研究（医療技術実用化  
総合研究事業：治験推進研究）研究事業  
頭蓋内動脈拡張ステント

平成20年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月