

当医療機関の本治験当初受託契約症例数は5例であった。しかし、当医療機関での症例本登録が迅速に5例満了したため、さらに契約症例数を2例追加した。結局、合計7例の契約症例数に対して、11例の被験者に同意を得て仮登録11例で治験を行った。このうち、本登録に適合した症例は7例で、7例の本登録を満了した。7例の本登録症例のうち、平成22年2月1日現在5例が治験を完了し、1例は中止例となり、1例が治験継続中である。現時点で、特記すべき重篤な有害事象を認めていない。

4. 考察

本年度の治験進捗状況は、当初予定よりも順調であった。引き続き慎重な経過観察を行う。

5. 結論

当医療機関の受託契約症例数合計7症例の本登録を行い、治験実施計画書にしたがって、順調に治験を行った。当医療機関で行った治験症例に関して、現時点で特記すべき重篤な有害事象は認められていない。

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 独立行政法人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 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

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
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
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
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
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
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

本年度も昨年度に引き続き、悪性胸水患者に対する減菌調整タルクの有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行した。本施設では5名の被験者に対し本治験の説明を行い、本人から文書にて同意を得た。同意取得後、5名に仮登録を実施、1例の不適格があったため、4名の被験者が本登録され4名全て無事に治験薬投与を行い、年度内に被験者対応を終了した。次年度はCRFのデータ固定に向けたクリーニング作業及び治験終了後の監査実施の予定である。

1. 目的

昨年度に引き続き、NPC-05 [一般名：タルク] の胸膜癒着術による有効性及び安全性について、オープン試験により評価する。

2. 方法

当施設では5名の被験者に対し本治験の説明を行い、全員から文書による同意を得たが、不適格例が1例あった。そのため本年度は4名の被験者に対して治験実施計画書に定められたスケジュールに従い、入院または外来で有効性及び安全性の評価を行うとともに、治験薬の投与を行った。

なお、本治験の実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守した。

3. 結果

治験責任医師および3名の治験分担医師が検査・観察・評価などの業務を行い、また治験管理室所属のCRC2名と共に、説明補助や文書の整備などの業務にあたった。4名の被験者に対し、治験実施計画書に定められたスケジュールに従い、有効性及び安全性の評価、治験薬の投与を行った。

本年度は施設内で重篤な有害事象(がん性胸膜炎)が1件発生した。原疾患(肺がん)の急性増悪による事象であり、治験薬との因果関係はないため、当局への報告の必要性がないと判断し、IRBを通じて当院病院長への報告のみを行った。

また、緊急の危険回避の逸脱として、治験薬投与時の管理規定の逸脱が1件報告されたが、その他、重大な逸脱はなかった。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、1例の不適格例があったものの、4名の被験者に対し重大な逸脱が発生することなく本治験の検査・観察・評価を実施した。また、施設内で発生した重篤な有害事象に対し、適切な対応を行うことができた。

5. 結論

各関係者の協力により本治験の被験者対応を終了することができた。なお、現時点では本治験のデータ固定が至っていないため、有効性及び安全性について記載できる事項はない。

6. 研究発表

坂 英雄

がん性胸膜炎に対する減菌調整タルクの癒着療法—医師主導治験：J-TALC—
第49回日本呼吸器学会 日本呼吸器内視鏡学会との共同企画 東京 2009/6/14

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 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

駄賀 晴子、徳永 伸也、平良 高一、小林 真也、岡田 秀明、文田 壮一、
多田 弘人、山本 良二、高濱 誠、中嶋 隆、月岡 卓馬、少路 誠一、住谷 充弘、
西島 正剛、宮本 奈津子、田中 彩子

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の準備が全て整い、平成21年6月に初回患者の仮登録を行った。

その後も適格症例に対し、同意説明・取得を行い、本年度7例の仮登録を行ったが、本登録に至った症例は3例であった。当院の症例については、現在のところ重篤な有害事象もなく、モニタリングを実施しているところである。

その間に、他施設で発生した有害事象報告の評価を行い、実施計画書及び同意説明文書の改訂、当院分担医師の変更、モニタリング結果報告などを治験審査委員会（IRB）で審査し、承認を得ている。

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・安全性を評価する医師主導治験において、被験者の安全性を確保のうえ、実施計画書を遵守し、スムーズに症例登録から終了までを実施する。

2. 方法

症例カンファレンスなどでスタッフ間の情報交換により適格症例の確保に努め、自由意志による参加の下、安全性確保に留意するとともに、他施設からの有害事象報告に対しても迅速な対応を可能にしていく。

3. 結果

平成22年3月現在、7例の同意取得、7例仮登録に対して、本登録3例。3例全て術後30日の治験期間を終了。重篤な有害事象の発生はなかった。

仮登録時点での脱落4例は、3例が胸水排液により十分な肺の再膨張が認められなかった、1例が排液後の呼吸困難が緩和されずSP02が90%未満であったなどの選択・除外基準に抵触した。

他施設からの有害事象報告（心不全、原病死など）に対しては、手順に従い適切に対応した。

4. 考察

本登録に至った3例については、順調に投与を終え胸膜の癒着もみられた。今後、臨床研究にて追跡調査を行うこととする。また、他施設の結果報告も集積し全体的に有効性・安全性の評価を行う。

5. 結論

当院の登録症例について、十分な安全性確保のうえ実施できた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [滅菌調整タルク]

所属 近畿大学医学部

研究者 中川 和彦

研究期間 2009/04/01~2010/03/31

研究分担者

近畿大学医学部 腫瘍内科

准教授	岡本 勇
講師	佐藤 太郎
講師	宮崎 昌樹
講師	鶴谷 純司
助教	米坂 仁雄
助教	上田 眞也
助教	武田 眞幸
助教	東 公一
助教	林 秀敏
助教	田中 薫
助教	牧村 ちひろ
大学院生	金田 裕靖
大学院生	岡本 渉
大学院生	竹澤 健
大学院生	岡本 邦男
大学院生	谷崎 潤子

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、平成21年2月23日に近畿大学医学部附属病院治験審査委員会（IRB）の承認を受けた。また、計画書の一部変更については平成21年3月16日のIRBにて承認を受けた。これを受けて、今年度より本治験が実施可能になり院内において目標症例5例のエントリーのうち過半数の3例を目標にエントリーできるよう進めていった。

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・安全性を評価する医師主導治験において、契約症例数5例の登録完遂を目指す。

2. 方法

治験実施計画書に従って適格症例をスクリーニングし、登録、滅菌調整タルクでの胸膜癒着を実施する。また、その過程での有害事象を報告する。

3. 結果

契約症例数である5症例の登録を完了し、治験計画書に基づいて治験治療を実施した。全症例が臨床研究へ移行し、今年度で3症例が終了した。

4. 考察

このうち1例に治験治療が終了して1ヶ月後に、シスプラチンと5FUの併用化学療法を実施中に、重症心不全のSAEが発生したが病態は完全に回復した。因果関係について慎重に評価された結果、最終的には5-FUの関連事象であることが判明し、本治験薬との関連性は否定された。

5. 結論

今年度より本治験が実施可能になり院内において5症例をエントリーし、満了した。全症例が臨床研究へ移行し、今年度で3症例が終了した。来年度は残り2症例のフォローを行う予定である。

6. 研究発表

当院独自のものは無い。

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 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

研究者 笹田 真滋

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

- | | | | |
|--------------|---------------------|---------|------|
| (1) 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) 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) 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) 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) 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) 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) 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 | 松浦由佳 |

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を実施した。治験開始のための準備後、治験計画届書の提出を行い、キックオフミーティングを開催。院内での手順を確認し、治験が実施された。

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。

2. 方法

治験実施計画書に定められたスケジュールに沿って治験を実施

- ①被験者のIC取得、スクリーニングにて基準確認、登録
- ②治験薬投与、有害事象等の観察
- ③症例報告書の作成、モニタリングへの対応
- ④モニタリング報告、安全性情報等に関する報告等のIRBでの審議

3. 結果

同意取得（仮登録）症例 9例、うち3例が本登録に至り3例に治験薬を投与した。

[投与例中]

有効性の評価…有効 2例、無効中止 1例。

安全性の評価…重篤な有害事象はみられず。

GCP遵守状況…1例にてバイタルサイン（呼吸数）の欠測が1回あり、逸脱報告書を作成・提出した。

その他のGCP及び治験実施計画書の不遵守はなかった。

4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。

5. 結論

悪性胸水に対する胸膜癒着術において滅菌調整タルクを投与し有効性・安全性を評価することができた。

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 [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 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

聖マリアンナ医科大学病院	呼吸器感染症内科	助教	中村美保
聖マリアンナ医科大学病院	呼吸器感染症内科	助教	石川文月
聖マリアンナ医科大学病院	呼吸器感染症内科	講師	井上健男

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滅菌調整タルク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。上記研究期間において、治験を開始するための準備（打合せ会議、治験計画届の提出、治験薬搬入等）と実際の臨床治験を行った。

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滅菌調整タルク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。

2. 方法

他の研究共同施設の担当者との打合せ、院内スタッフとの打合せを行い、その後昨年度当施設の治験審査委員会に申請し、承認された治験実施計画書に従い治験を実施する。

3. 結果

平成21年4月24日、他の共同施設の担当者との打ち合わせを行った。
平成21年5月、治験調整医師より厚生労働省に治験計画届が提出された。
平成21年6月23日、院内スタートアップミーティングを開催した。治験調整医師である名古屋医療センターの坂英雄先生より当院スタッフへ治験について説明があった。また同日、治験薬が搬入された。
平成21年7月から平成22年1月までに11例に治験の説明をし同意を取得した（仮登録）。そのうち8例において適応基準を満たし除外基準に該当せず、治験薬投与をおこなった（本登録）。

4. 考察

1) 治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により順調に症例登録が行え、予定していた5例より多くの本登録をすることができた。
2) 本登録に至った8症例すべてにおいて重大な有害事象を認めることなく安全に行えた。
3) 本登録に至った8症例のうち中止となった2例を除く6例については今後臨床研究において追跡調査を行うこととする。また、他施設の結果報告も集積し全体的に有効性・安全性の評価を行う。

5. 結論

当該文書なし（翌年度以降に報告する）。

6. 研究発表

特になし

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

PDT半導体レーザ・タラポルフィンナトリウム
平成21年度 総括研究報告書

平成22（2010）年4月

社団法人日本医師会

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 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

- (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Photodynamic therapy (以下PDT)用光感受性物質 (ME2906) 及びPDT半導体レーザ装置 (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を実施し、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研究を実施する。

2. 方法

- (1) 厚生労働大臣への治験計画変更届書等の届出
- (2) 治験薬・PDTによる副作用情報等の取扱いに関する調整
全ての実施医療機関の治験責任医師への副作用情報の通知に関する業務
- (3) 治験機器による不具合情報等の取扱いに関する調整
全ての実施医療機関の治験責任医師への不具合情報の通知に関する業務
- (4) 治験実施計画書の変更等に関する調整
治験実施計画書等の改訂等の調整
治験中に生じた治験実施計画書等の解釈上の疑義の調整
- (5) 治験期間中に起こった事態への対応に関する調整
- (6) 問題症例の取扱い、症例データの取扱いに関する調整
- (7) 治験薬の品質確保及び治験薬の管理に係る調整
- (8) 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
- (9) モニタリング、監査等の業務に係る調整
- (10) 治験の進行に係る調整
- (11) 効果安全性評価委員会の設置、開催等に係る調整 (効果安全性評価委員会を開催)
- (12) 記録の保存等に係る調整

3. 結果

13例の被験者がエントリーされた。予定症例数 (25例) までのエントリーが、期間内に行われなかったため、治験期間を9ヶ月延長申請を行い、承認を受け、必要な手続きを行った。

4. 考察

治験期間延長の件について

本治験の対象疾患の中で、有効性評価の対象となる膠芽腫は、進行が速く準緊急の対応が迫られることが多い。決められた治験のスケジュールの中で、手術枠や入院ベッドの確保が困難である事が、治験開始後多かった。この対策として、まず定期手術枠に加え、準緊急手術枠を予め確保することで、今後症例登録の確保を目指す事とした。それ以外の要因として、肝機能障害で除外される症例が予想以上に多かったが、レザフィリンの有害事象の特性から、基準の緩和は行えないと判断した。そこで、登録症例を増やす方策として、以下の対応を実施した。

- ・関連病院の脳外科科長に、本治験の意義を伝え、症例紹介を依頼した。
- ・脳腫瘍関連サイトへの情報提供や広報活動 (マスコミを含む) を今以上に実施した。
- ・本院脳外科のホームページに、悪性脳腫瘍の手術成績を掲載しているが、治験に関する情報を追加する。

治験開始後の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) 医療機器用EDC (Electrical Data Capturing) の導入について

現状の臨床試験においては、医療機関から回収した症例報告書 (CRF: Case Report Form) のコピーを用いてCRA (Clinical Research Associate: モニター) による目視チェックを行い、DM (データマネージャ) へ送られる。DMではCRFのコピーを用いてデータの入力・目視チェックを実施し、入力されたデータを用いてコンピュータ内で論理チェックを実施する。チェックにより発生した疑義事項はクエリーリスト (疑義事項一覧) としてCRAにFeedbackされ、CRAは各疑義事項について治験担当医師に確認を行い、必要に応じてCRFの原本修正を依頼する。修正が終了したCRFは、前述と同様のサイクルでCRFの同様の確認作業を実施していく。このサイクルには、データが固定されるまでかなりの時間を要し、データ量の少ない医療機器では非効率である。現状は、紙ベースであり、非効率と同時に、転記時のヒューマンエラーを発生させる。EDC化することで、モニターによるCRFの回収作業回収後のコンピュータへの入力作業、の省力化により、治験業務の効率化 (開発期間の短縮、開発コストの削減) とモニタリングの質の均質化と向上、データ入力時の入力ミスチェック等に

より、治験の質の向上が期待される。医薬品用として開発されたEDC (Electrical Data Capturing) を見直し、一定の品質を維持した医療機器臨床試験の低コスト化と電子化を目的とした医療機器EDCを構築すれば、医療機器の臨床試験に特化した小規模試験にも対応でき、医療機器分野においても臨床試験のスピードアップを可能とする。また、EDCの運用の際に、問題として挙げられている「なりすまし」が無いことを系統的に保証し、CRCと医師の操作内容を明確化することにより、EDCのプロセス改善も行うことが期待される。ケースカード、安全性情報管理とともに、情報入力・閲覧の簡易化とスピードアップが期待される。

2) 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。治験開始後ほぼ1年の運用をしてきたが、同様の結論に達した。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。

その運用結果を受けて、以下のような仕組みを構築することを提案したい。有害事象部分の電子化については、小規模臨床試験で容易に実施できるように問題となる点を改良し、時系列でログが残る形式を採用した。ファイルが時系列で残り、追記していく形式を採用し、確定した最後の文書をダウンロードして、承認印を押してPDFファイルとしてアップロードすることで完了することにすれば、結果として、医師の負担軽減をはかりながら、医療機器の小規模臨床試験に対応することで、医薬品に比べて電子化が遅れている医療機器の臨床試験に特化し、CRCとの有機的連携を可能にするシステムを構築することが可能と考えられた。

提案の電子化の件について

GCP第26条の6 2. 自ら治験を実施する者は、被験薬について法第80条の2第6項に規定する事項を知ったときは、直ちにその旨を実施医療機関の長（一の実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。）に通知しなければならない。と書いてあり、電子上でやり取りすることに特に問題は無いと考える。GCP48条3項についても、治験中に発生したSAE情報を直ちに実施医療機関の長（共同治験の場合は他の実施医療機関の責任医師）に報告するとともに治験薬提供者に通知しなければならないとなっており、26条の6 2項と同様、電子化する妨げにはならないと考える。

改ざんの件について

仕組みとしてUPした書類は修正履歴が残るので、改ざんした場合、誰が何時行ったかが明白に残る。また、別ファイル名でstackしていく運用を考えているので履歴は見やすい仕様となっている。よって、文書ファイルについては、WordでもExcelでも可能である。また紙で入手の情報はpdfで取り扱うこととなる。

メーカーからの安全性情報について

医師主導治験のため医療機関への定期報告は対象外となる。しかし、自ら治験を実施するものは治験薬の安全性を継続的に評価する責任を有し、治験実施や被験者の同意に影響を与えるような情報等は医療機関の長に通知する義務があり、継続的に情報収集しなければならない。この情報の伝達のために本システムの利用は有用と考える。具体的には、治験薬提供者からの情報入手、入手した情報の他医療機関への伝達に利用可能と考える。

5. 結論

治験を実施中。治験期間延長に伴うIRBについては、東京医大（3月8日）および女子医大（3月12日）に審査を受け、承認された。IRB承認後、4月中に治験変更届の提出予定。また、女子医大では治験分担医師の追加を予定、4月のIRBで審査予定。来年度の予定として、予定症例数（25例）までのエントリーを行う。

6. 研究発表

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。

日本レーザ医学雑誌 Vol. 30. (1):64-67, 2009

生田聡子、村垣善浩、丸山隆志、鈴木孝司、田中雅彦、秋元治朗、伊関 洋：日本初の医師主導ME機器治験 第18回脳神経外科手術と機器学会CNTTプログラム・抄録集 秋田 2009. 04. 24-25

伊関 洋、村垣善浩、丸山隆志、田中雅彦、鈴木孝司、生田聡子、秋元治朗：2シフト 医療機器の審査と安全、臨床研究の立場から 第48回日本生体医工学会大会 東京 2009. 04. 23

伊関 洋：指定講演 医工融合による医療機器開発と医師主導治験の経験 CMSI RETREAT 2009静岡 2009. 09. 19-20

伊関 洋、村垣善浩、丸山隆志、秋元治朗、生田聡子：PDT：日本初の医師主導治験 第27回国際医療機器セミナーテキスト：137-178 東京 2010. 02. 22

伊関 洋、村垣善浩、丸山隆志、田中雅彦、生田聡子、鈴木孝司、吉光喜太郎、秋元治朗：医療機器医師主導治験の現状と課題“もう一つのEBM(Engineering Based Medicine)”。平成21年度治験等説明会説明会資料：133-173 東京 2010. 03. 08

伊関 洋：医療機器開発における医師主導治験実施の現状と課題—もう一つのEBM(Engineering Based Medicine)— スーパー特区 第二回シンポジウム：本プロジェクトへの期待と展望 医工連携による先進医療開発実用化プロジェクト 東京 2010. 03. 11

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 東京医科大学病院

研究者 秋元 治朗

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

東京医科大学病院 中島 伸幸

東京医科大学病院 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及び半導体レーザーを用いた光線力学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ールをもとに臨床試験を実施する。

2、方法

- (1)被験者の組み入れ(3例を組み入れ済)
- (2)治験実施計画スケジュールに基づく各種業務
 - ・治験の説明と被験者との文書による同意
 - ・被験者登録
 - ・治験薬処方・治験機器の使用
 - ・治験実施計画に基づく検査・診察(安全性・有効性の確認)
 - ・その他、治験実施計画書に規定される各種業務
- (3)有害事象等の安全性情報を入手した場合の報告
 - ・病院長経由しての治験審査委員会への報告
 - ・FAXサーバシステムを利用した治験調整医師及び他施設治験責任医師への報告
- (4)治験実施計画書等の改訂について、病院長経由での治験審査委員会への変更申請
- (5)症例報告書の作成
- (6)直接閲覧の受け入れ
- (7)治験関連書類の保管

3、結果

平成21年3月21日の治験開始後、これまで2例の初発神経膠芽腫が、1例の再発悪性神経膠腫が疑われる症例に対して本治験の実施を行った。術前予想診断と術後の確定診断および病理中央判定において乖離が見られた症例がこれまでに病理中央診断に提出した3例中1例あった。経験症例のうち、周術期において本治験薬および治験実施に因果関係のある重篤な有害事象の発生は認められなかった。

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なくしては、実際に行なえないのが現実である。構築した治験環境の改善、支援するスタッフやマニュアルの修正を行いつつ、本研究の遂行が必要である。本経験値の蓄積により、医師主導治験の在り方、実施手段に対する改良が可能となるであろう。

5、結論

治験のプロトコール、治験環境整備を修正しつつ、症例登録および経時観察を継続している。

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

研究者 丸山隆志

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

- (1) 東京女子医科大学 先端工学外科/脳神経外科 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ールをもとに臨床試験を実施する。

2. 方法

- (1) 被験者の組み入れ (10例を組み入れ済)
- (2) 治験実施計画スケジュールに基づく各種業務
 - ・ 治験の説明と被験者との文書による同意
 - ・ 被験者登録
 - ・ 治験薬処方・治験機器の使用
 - ・ 治験実施計画に基づく検査・診察 (安全性・有効性の確認)
 - ・ その他、治験実施計画書に規定される各種業務
- (3) 有害事象等の安全性情報を入手した場合の報告
 - ・ 病院長経由しての治験審査委員会への報告
 - ・ FAXサーバシステムを利用した治験調整医師及び他施設治験責任医師への報告
- (4) 治験実施計画書等の改訂について、病院長経由での治験審査委員会への変更申請
- (5) 症例報告書の作成
- (6) 直接閲覧の受け入れ
- (7) 治験関連書類の保管

3. 結果

平成21年3月21日の治験開始後、これまで10例の初発神経膠芽腫が疑われる症例に対して本治験の実施を行った。術前予測診断と術後の確定診断および病理中央判定にて乖離がみられた症例がこれまでに病理中央診断に提出した8例中3例あった。経験症例のうち、周術期において本治験薬および治験実施に因果関係のある重篤な有害事象の発生は認められなかった。

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。構築した治験環境の改善、支援するスタッフやマニュアルの修正を行いつつ、本研究の遂行が必要である。本経験値の蓄積により、医師主導治験の在り方、実施手段に対する改良が可能となるであろう。

5. 結論

治験のプロトコール、治験環境整備を修正しつつ、症例登録および経時観察を継続している。

6. 研究発表

なし

7. その他

特記事項なし。

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステント
平成21年度 総括研究報告書

平成22（2010）年4月

社団法人日本医師会

頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステントの安全性と有効性に関する研究

所 属 地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院

研究者 坂井 信幸

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

- (1) 財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター 永井 洋士
- (2) 国立循環器病センター 臨床研究開発部 山本 晴子
- (3) 大阪大学大学院医学研究科内科系臨床医学情報統合医学講座 医学統計学 濱崎 俊充

研究要旨

薬物療法に治療抵抗性を示し、治験機器(WS-01)が到達可能な狭窄度50%以上の頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者を対象とした脳動脈ステントシステムの安全性と性能を評価することを目的とし、薬事法、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(改正GCP省令)」ならびに関連法規制に即した院内体制ならびに必須文書の整備を行った上で、頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステントの医師主導治験(プロトコルNo. WS-01RT)を多施設共同単一群試験として実施した。

本試験は、平成21年6月25日に医薬品医療機器総合機構に治験計画届けを提出し、同7月26日に2施設の治験関係者および院内外の治験関係者が参加したキックオフミーティングを開催した後に治験を開始した。本年度には、計16例に17回の仮登録を行い、適格基準を満たした11例に本登録を行いステント留置を行い経過観察を行った。重篤な有害事象は4例に7件発生した。1件は治験機器との関連が否定できない事象(02-002:脳動脈解離)であったが、死亡の恐れのない既知の事象で当局への報告は行っていない。その他の事象は治験機器との関連性はなかった。発生したそれぞれの重篤な有害事象に対し、適切に対応していることを確認した。また、本治験機器に関連して発生した外国における「治験機器不具合・感染症報告」の当局報告を7回行った。

治験責任医師、分担医師、治験協力者、日本医師会治験促進センター、治験機器提供者、その他の関係者の協力により、重大な逸脱が発生することはなかった。今回整備された医療機器の医師主導治験の基盤は、本試験の今後の実施および今後行う医師主導治験を実施する上で大いに役立つことが期待される。

1. 目的

薬物療法に治療抵抗性を示し、本治験機器が到達可能な狭窄度50%以上の頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者を対象とした脳動脈ステントシステムの安全性と性能を評価する。

2. 方法

本試験は、多施設共同医師主導治験であり、まず参加施設での治験審査委員会の承認を取得した上で、平成21年6月25日に医薬品医療機器総合機構に治験計画届けを提出し、同7月26日に2施設の治験関係者および調整事務局、日本医師会治験促進センター、治験機器提供者、その他院内外の治験関係者が参加したキックオフミーティングを開催した後に治験を開始した。

本年度は、計16例に17回の仮登録を行い、適格基準を満たした11例に本登録を行いステント留置を行った。本治験の実施にあたっては、薬事法、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(改正GCP省令)」ならびに関連法規制を遵守した。

3. 結果

本治験の実施にあたって、薬事法、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(改正GCP省令)」ならびに関連法規制を合わせて院内の治験審査委員会などの規定ならびに各種手順書を定め、医師主導治験を行う参加施設内の体制整備を行った。本治験は医療機器に関する医師主導治験であり、これまで整備してきた医薬品の医師主導治験の規程や手順書を参考に新たに規程、手順書などを整備した。治験責任医師及び治験協力医師が、診察・説明・治療などの業務を行い、本治験に関与するCRCは医師と共に説明補助や文書の整備などの業務にあたった。また治験分担医師は、調整事務局業務や治験実施などの業務にあたった。画像評価委員は、適格性判定に用いた画像を独立して評価し、安全性評価委員3名は有害事象報告をもとに安全性を評価した。

平成21年8月18日に1例目の仮登録、9月14日に1例目の本登録が行われた。1例は仮登録後に不整脈が出現したため不適格と判定したが、循環器科での精査の後に再度同意を取得した。また、5名の被験者は計測により適格基準を満たさず不適格と判定した。その結果、本年度には、計16例に17回の仮登録を行い、適格基準を満たした11例の被験者に対して治験実施計画書に定められたとおりステント留置を行い、有効性および安全性の評価を行った。重篤な有害事象は4例に7件発生した。1件は治験機器との関連が否定できない事象(02-002:脳動脈解離)であったが、FAXサーバーシステムを利用した他の治験責任医師、治験調整医師、安全性評価委員との協議により、死亡の恐れのない既知の事象と判定し当局への報告は行っていない。その他の事象は治験機器との関連性はなかった。発生したそれぞれの重篤な有害事象に対し、適切に対応していることを確認し、IRBを通じて治験実施施設の院長へ報告した。また、当局に対して本治験機器に関連して発生した外国における「治験機器不具合・感染症報告」を7回行った。

本治験の登録および経過観察は現在も続行中である。対応が終了した被験者のCRF回収及びDCF対応によるモニタリング及び治験終了後の監査を順次行う予定である。また、被験者の登録を今年度中に完了し、次年度はCRFデータの固定、実施医療機関での治験終了報告書の提出を確認する。医薬品医療機器総合機構への終了届は2011年末頃の見込みである。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医療機器の医師主導治験を行うための施設内の整備を行い治験を開始した。重篤な有害事象が5例に発生したが、重大な逸脱が発生することなく、適切な対応を行うことができた。

本治験の登録および経過観察は続行中であり、頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステントの安全性と有効性を確認するまでにはまだ時間を要する。今回の研究事業で整備された医師主導治験の基盤は、本試験の今後の実施および今後行う医師主導治験を実施する上で大いに役立つことが期待される。

治験の実施に関する研究 (頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステント)

所 属 地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院

研究者 坂井 信幸

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

坂井 信幸 (神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科、部長)
足立 秀光 (神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科)
上野 泰 (神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科)
國枝 武治 (神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科)
今村 博敏 (神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科)
小柳 正臣 (神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科)
坂井 千秋 (神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科)
山上 宏 (神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科)
藤堂 謙一 (神戸市立医療センター中央市民病院、神経内科)
山本 司郎 (神戸市立医療センター中央市民病院、神経内科)

研究要旨

薬物療法に治療抵抗性を示し、治験機器(WS-01)が到達可能な狭窄度50%以上の頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者を対象とした脳動脈ステントシステムの安全性と性能を評価することを目的とした医師主導治験を実施した。当施設では、6名の被験者に対し7回本治験の説明を行い、本人から文書による同意を取得し仮登録を行った。1例は仮登録後に不適格と判定し精査の後に再度同意を取得した。2例は本登録時に不適格と判定され、4例の被験者が本登録されステント留置を行った。次年度中に全例の登録、経過観察の実施、一部の症例のデータ固定を行う予定である。

1. 目的

薬物療法に治療抵抗性を示し、本治験機器が到達可能な狭窄度50%以上の頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者を対象とした脳動脈ステントシステムの安全性と性能を評価するため、WS-01医師主導治験を実施した。

2. 方法

当施設では、6名の被験者に対し本治験の説明を7回行い、本人から文書による同意を取得し仮登録を行った。1例は仮登録後に不整脈が出現したため不適格と判定したが、循環器科での精査の後に再度同意を取得した。6名の被験者に対して治験実施計画書に定められたとおり、脳血管撮影を実施した。2名の被験者は計測により適格基準を満たさず不適格と判定した。残りの4名の被験者に対して治験実施計画書に定められたとおりステント留置を行い、有効性および安全性の評価を行った。

なお、本治験の実施に当たっては、薬事法、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(改正GCP省令)」ならびに関連法規制を遵守した。

3. 結果

治験責任医師および3名の治験分担医師が、検査・観察・治療・評価などの業務を行い、また治験管理室所属のCRC2名と共に、説明補助や文書の整備などの業務を実施した。本登録を行った4名の被験者に対して、治験実施計画書に定められたとおりステント留置を行い、有効性および安全性の評価を行った。

平成21年度には重篤な有害事象が2件発生した。2件とも治験機器留置血管領域とは異なる部位の脳梗塞で治験機器との関連性はないため、当局への報告の必要性はないと判断し、IRBを通じて当施設院長へ報告した。この内の1件では、ステント留置部の閉塞が判明したが、有害事象の発生との関連性はなく、当局への報告の必要性はないと判断し、IRBを通じて当施設院長へ報告した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、調整事務局、治験機器提供者、その他院内外の治験関係者の協力により、4名の被験者に対して重大な逸脱が発生することなく治験を実施した。また施設内で発生した重篤な有害事象に対して、適切な対応を行うことができた。

5. 結論

関係者の協力により、本治験の被験者への治験実施および対応ができた。本治験の被験者登録および経過観察を続行中である。

治験の実施に関する研究【頭蓋内動脈狭窄性病変治療用ステント】

所 属 名古屋大学医学部附属病院

研究者 宮地 茂

研究期間 平成21年4月～平成22年3月

研究分担者

泉 孝嗣

1. 研究要旨

頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作または脳卒中患者における脳動脈ステントシステム (WS-01) の安全性および性能を評価する。

2. 目的

薬物療法に治療抵抗性を示し、本治験機器が到達可能な狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作または脳卒中患者を対象とした脳動脈ステントシステムの安全性と性能を評価する。

3. 結果

当該病変を有する患者で適応ありと判断された10例より同意を得た。血管撮影上、適応外と判断された3例 (仮登録のみ) と本登録後留置前の合併症のために留置を行えなかった1例を除く、6例で治験機器を留置した。全例有効な拡張が得られている。治験機器との因果関係が否定出来ない合併症として、術後の一過性意識消失1例と軽度脳幹梗塞1例を経験した。合併症による神経症状は回復に向かっている。

4. 考察

当該治験機器は血管内拡張性に優れ、またアクセス性にも優れている。硬い病変に対してややりコイルがあるが、全般として安全かつ有用性が高い。症状については、バルーン拡張に伴う血管解離による症状は出たが、その他遅発性の症状は出ていない。

5. 結論

本治験機器は症候性頭蓋内動脈狭窄性病変に対する血管内治療として極めて有用である。

6. 研究発表

現在登録継続中であり、発表は行っていない。

7. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

サリドマイド

平成21年度 総括研究報告書

平成22（2010）年4月

社団法人日本医師会

Crow-Fukase 症候群に対するサリドマイドの有効性を検討するためのプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の計画に関する研究

所 属 千葉大学医学部附属病院神経内科・教授
研究者 桑原聡
研究期間 平成 21 年 8 月～平成 22 年 3 月

研究分担者

- (1) 千葉大学医学部附属病院神経内科・助教 金井 数明
- (2) 千葉大学医学部附属病院神経内科・助教 三澤 園子
- (3) 千葉大学医学部附属病院臨床試験部・講師 花岡 英紀
- (4) 千葉大学医学部附属病院看護部・副看護部長 金澤 薫
- (5) 千葉大学大学院医学研究院病態制御治療学・教授 中谷 晴昭

研究要旨

Crow-Fukase 症候群は多発性骨髄腫の類縁疾患であり、形質細胞腫に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。今回、Crow-Fukase 症候群に対し、副腎皮質ステロイド製剤（デキサメタゾン）をベース治療として導入し、サリドマイド群及びプラセボ群の多施設共同のランダム化並行群間二重盲検比較試験によりサリドマイドの有効性及び安全性を評価する研究、並びにサリドマイドを長期投与した場合の安全性及び有効性を評価する研究を医師主導治験として実施することを計画することとした。それに伴い、治験開始に必須の資料として、治験実施計画書（案）、治験薬概要書、説明同意文書（案）、症例報告書（案）、統計解析計画書（案）、標準業務手順書（案）を作成した。なお、業務支援機関の選定、効果安全性評価委員会の設置を行った。

1.目的

Crow-Fukase 症候群は多発性骨髄腫の類縁疾患であり、形質細胞腫に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。主要症状である polyneuropathy、organomegaly、endocrinopathy、monoclonal gammopathy、skin change の頭文字より POEMS 症候群とも呼ばれる。その多彩な臨床症状の病態機序にはまだ不明な点も多いが、形質細胞の増殖とそれに伴う vascular endothelial growth factor (VEGF) の過剰分泌が中心的な役割を担っていることが推定されており、特に血清 VEGF 値は病勢ともよく相関する。

本症の患者数は非常に少なく、2003 年に行われた全国調査では本邦における有病者数は約 340 人と推定され、壮年期-老年期の発症が多い。また、これまで日本からの報告が多数を占めることから、欧米と比較し本邦における頻度が高いことが推定されている。また本症の予後は比較的不良であることが知られており、胸水、呼吸筋麻痺による呼吸不全や腎不全などをはじめとする多臓器不全により、無治療の際の生存期間中央値は約 2-3 年と推定されている。

本症は稀少疾患であり、ランダム化並行群間比較試験はなく、標準的な治療法は確立されていない。後述のように、ステロイド療法、あるいは多発性骨髄腫の治療に準じ、メルファラン・プレドニゾロン療法、末梢血幹細胞移植 (auto-PBSCT) を伴う大量化学療法などの治療が施設ごと、症例ごとに選択されているのが現状である。ステロイド療法は VEGF の産生抑制効果などにより短期的には有効であるが、本症の病態の中心は形質細胞の腫瘍性増殖であり、長期的な効果は期待できない。メルファラン・プレドニゾロン療法は年齢や合併症を問わず、多くの本症患者に適応があり、中-長期的に有効であるが、再発やアルキル化薬使用による二次的発がん等の問題点が最近になり指摘されるようになった。一方で、2000 年頃より行

われるようになった移植療法は高い治療効果の得られる新規治療として注目されている。しかし、安全性の観点から対象は65歳以下の患者になり、さらに本症で頻度の高い重篤な腎障害や呼吸不全などを合併する患者、高用量の化学療法を希望しない患者では適応にならない。そのため、移植療法の適応にならない本症患者に対する、メルファラン・プレドニゾロン療法に代わる治療法の検討は急務である。

最近になり、多発性骨髄腫の領域ではサリドマイドの有効性が注目されている。サリドマイド療法により、M蛋白の25%以上の減少が30 - 60%の症例に認められ、その有効性はすでに確立されたといえる。サリドマイドには抗腫瘍効果に加え、抗 VEGF 作用があることも知られ、Crow-Fukase 症候群に対する治療法としても期待される。

Crow-Fukase 症候群においても、2004 年よりサリドマイドの有効性に関する症例報告がなされるようになった。それを受け、千葉大学医学部附属病院神経内科では、2006 年より移植療法の適応のない Crow-Fukase 症候群に対するサリドマイド療法の有効性に関する自主臨床試験を行い、サリドマイド療法が、移植療法の適応のない Crow-Fukase 症候群患者に対し、メルファラン・プレドニゾロン療法に代わる新規治療となる可能性が示された。しかし、本試験は単施設におけるオープン試験であるため、サリドマイドの厳密な有効性を示したとはいえない。

今回、Crow-Fukase 症候群に対し、副腎皮質ステロイド製剤（デキサメタゾン）をベース治療として導入し、サリドマイド群及びプラセボ群の多施設共同のランダム化並行群間二重盲検比較試験によりサリドマイドの有効性及び安全性を評価する研究、並びにサリドマイドを長期投与した場合の安全性及び有効性を評価する研究を医師主導治験として実施することを計画することとした。

2.方法

(1)Crow-Fukase 症候群に関する自然史研究

治験計画に先立ち、Crow-Fukase 症候群に関する自然史研究を実施する。

(2)治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書の作成に関する研究

治験薬提供者である藤本製薬（株）及び開発業務受託機関である東京 CRO（株）の協力を得、治験実施計画書、治験薬概要書及び症例報告書を作成する。なお、（独）医薬品医療機器総合機構で行う対面助言を利用し、治験計画へ反映させる。

(3)医師主導治験実施体制の調整に関する研究

実施医療機関の候補を選定するとともに、治験調整の実施体制、効果安全性評価委員会の設置、モニタリング・症例登録・データマネジメント・統計解析・治験薬割付・監査等を実施する業務支援機関の選定及び整備を行う。また、本治験における標準業務手順書（案）を作成する。

(4)説明同意文書の作成に関する研究

治験薬提供者である藤本製薬（株）協力を得、説明同意文書の作成を作成する。

3.結果

(1)Crow-Fukase 症候群に関する自然史研究

平成 20 年 3 月に「POEMS 症候群の自然史ならびに予後への影響因子に関する観察研究」として倫理審査委員会の承認を得、当院で診療経験のある 35 例について VEGF 値等の解析を実施した。

(2)治験実施計画書（案）、治験薬概要書（案）、症例報告書（案）の作成に関する研究

各種資料作成にあたり、千葉大、藤本製薬、東京 CRO、日本医師会とで定期的に打ち合わせを実施した。

1)治験実施計画書（案）（資料 1）

治験薬提供者である藤本製薬（株）から情報提供の上、治験実施計画書（案）を作成した。なお、スタトコム（株）によるプロトコールレビューを実施した。また、（独）医薬品医療機器総合機構で行う対面助言を利用し（平成 20 年 12 月 11 日）、機構意見を治験計画へ反映させた。

2)治験薬概要書（案）（資料 2）

治験薬提供者である藤本製薬（株）から情報提供の上、治験薬概要書を作成した。

3)症例報告書（案）（資料 3）

1)で作成した治験実施計画書（案）をもとに、開発業務受託機関である東京 CRO（株）へ委託し症例報告書（案）を作成した。

4)統計解析計画書（案）（資料 4）

1)で作成した治験実施計画書（案）をもとに、（有）濱野統計解析事務所及び東京 CRO（株）へ委託し、統計解析計画書（案）を作成した。

(3)医師主導治験実施体制の調整に関する研究（資料 5）

1)実施医療機関の選定

