

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 宮澤 輝臣

研究期間 平成22年4月1日～平成23年3月31日

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 中村 美保・聖マリアンナ医科大学病院 呼吸器・感染症内科 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。当施設で治験実施計画書に基づいて行った臨床試験に対し、症例報告書を作成した。上記研究期間は、症例報告書に対する、治験事務局からの指摘・質問に回答した。また、効果安全性評価委員会・有効性判定委員会の判定を経て、全体の結果報告を治験調整医師から厚生労働省に報告を行った。

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。

2. 方法

非対照、非盲検、多施設共同臨床試験。被験者数 30例のうち当施設では8例に対して症例報告書を作成した。また、症例検討会に参加し、当施設での症例が治験実施計画書から逸脱がないことを確認した。

3. 結果

当施設施行症例 8例中、有効 5例、部分有効 1例、無効 1例、中止 1例であった。また、8例全てにおいて、治験薬との関連がありかつ重篤な有害事象は見られなかった。治験薬と関連がある、あるいは関連があり得ると考えられた有害事象は、いずれも非重篤であった(発熱/CRPの上昇)。

4. 考察

中止 1例に関して、中止理由は併用禁止薬 メチルプレドニゾロンの使用であった。使用経緯は同意取得後、転移性脊椎腫瘍摘出術を行った際、術中に神経損傷予防の目的でソル・メルコート 1000mgを静脈内投与したことによる。このことが治験薬投与後に明らかになり、治験中止となった。また、同例は有効性の評価が可能な解析対象集団から逸脱となった。治験薬の投与は行っているため、安全性解析対象集団には組み入れられた。

その他の7例については、治験実施計画書からの逸脱はなく、継続して治験を行うことができ、有効性の評価が可能な解析対象集団・安全性解析対象集団からの逸脱はなかった。

5. 結論

当施設で施行した本治験は治験実施計画書に則り安全に実施できた。また、遅滞や不備なく症例報告書を提出することができ、治験全体の有効性と安全性の評価に寄与できた。

6. 研究発表

上記研究期間 該当文書なし。

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22年度 総括研究報告書

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

研究者 伊関 洋

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

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) 治験の進行に係る調整
- (10) 効果安全性評価委員会の開催等に係る調整
- (11) 記録の保存等に係る調整

3. 結果

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3ヶ月延長申請を行い、承認を受け必要な手続きを行った。本年度は2011年3月24日までに12例の被験者がエントリーされた。

4. 考察

治験期間延長の件について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。
- これらに関連して、2010年6月5日に京都国際会議場で、2010年度産学官連携功労者表彰【科学技術政策担当大臣賞】を治験調整医師である村垣善浩 (他産代表2名) が受賞した (受賞案件: 脳腫瘍の完全摘出技術の開発)。またこれらの実績を踏まえ、2011年3月24日に平成22年度東京都医師会「グループ研究賞」を伊関洋、村垣善浩 他6名が受賞した (研究課題: 脳腫瘍完全摘出システムの開発)。また2011年9月に行われた治験拠点病院活性化事業平成22年度治験拠点医療機関評価会議の評価において医療器基地兼の実施、医師主導治験の実施、医師主導治験調事務局の施行は高い評価を得、治験拠点医療機関としての継続を認められた。

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、昨年に続き、今後検討すべき以下の事項が課題として残った。特に3) を次年度に対応したいと考えている。

- 1) 医療機器用EDC (Electrical Data Capturing) の導入について
- 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
提案の電子化の件について
改ざんの件について
メーカーからの安全性情報について
- 3) 治験データの電子取得: CRF用出力ソフト開発することで、イントラネットの治験検査データなどを電子的に取得し、現在治験医師が実施しているアナログ～デジタル～アナログ～デジタルによるデータ照合の無駄を省き、信頼精度を向上させることについて、次年度で開発実施。

5. 結論

治験を継続実施し、3月末日をもって症例登録を終了とする。来年度の予定として、登録症例のフォローアップの実施。治験検査データの電子取得用ソフト開発と、これによるデータ取得の実施を行う。

6. 研究発表

- ・第6回日本脳神経外科光線力学研究会：光線力学的治療の医師主導治験での安全情報の電子化について
伊関 洋（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所）
平成22年6月12日、福井
- ・第6回日本脳神経外科光線力学研究会：光線力学的治療の医師主導治験での有害事象時の被験者に対する補償措置について
生田聡子（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所）
平成22年6月12日、福井
- ・日本脳神経外科第69回学術総会：医師主導治験での有害事象報告義務対応と補償措置についての問題点
生田聡子（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所）
平成22年10月、福岡
- ・ACCAS2010：Neurosurgical Workflow in TWIns
伊関 洋（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所）
平成22年11月、釜山
- ・第19回日本コンピューター外科学会：医療機器開発と医師主導治験・臨床研究に関わる問題点
生田聡子（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所）
平成22年11月、福岡
- ・第5回OPEN MRI研究会：脳神経外科における術中MRIのpitfallとその対策
村垣善浩（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所）
平成22年12月、福岡
- ・第5回OPEN MRI研究会：医療機器の臨床研究上の留意点
生田聡子（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所）
平成22年12月、福岡
- ・第1回医療イノベーション会議
平成22年11月30日、総理大臣官邸 4階大会議室
- ・スーパー特区：「医工連携による先進医療機器の実用化プロジェクト」第三回シンポジウム：医師主導治験のプロジェクトについて
伊関 洋（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所）
平成23年2月28日、東大病院
- ・平成22年度医療ICTシンポジウム パネル討論：医工融合教育の取り込みと期待される人材像 TWInsでの経験 another EBM (Engineering Based Medicine)
伊関 洋（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所）
平成23年3月4日、横浜

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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

東京医科大学 脳神経外科・助教 中島 伸幸
東京医科大学 脳神経外科・助教 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(8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3例の初発神経膠芽腫、2例の初発悪性神経膠腫、1例の初発乏突起膠腫が、1例の再発悪性神経膠腫、さらに1例の初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。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

J. Akimoto et al:

Intraoperative photodynamic diagnosis and therapy for malignant glioma using second-generation photosensitizer Talaporfin sodium

The 3rd quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology, Yokohama, May 13/2009

11th Annual Meeting of Liaoning Province Neurosurgical Society, Special Lecture, Dailan,

China, Sep 19/2010

13th Cogress of Asia Pacific Association for Laser Medicine and Surgery, Symposium, Suwa, Oct 9/2010

秋元治朗 他:

悪性脳腫瘍のPDD/PDT最前線、招待講演、日本電気学会、

光・量子デバイス研究会、2009. 2. 14、理化学研究所

悪性脳腫瘍の光線力学的診断(PDD)治療(PDT)最前線、招待講演、

第11回先進レーザー応用技術セミナー、2009. 10. 30、慶應義塾大学

悪性脳腫瘍に対する光線力学的治療：日本初の医療機器医師主導治験、招待講演、
第18回神奈川脳腫瘍フォーラム、2009. 10. 30、横浜
悪性グリオーマに対する光線力学的治療：医師主導治験までの経緯、シンポジウム、
第30回日本レーザー医学会総会、2009. 12. 3、東京
悪性脳腫瘍に対する光線力学療法の実践、招待講演、
PST-net平成21年度招待講演会、2010. 2. 19、東京
悪性脳腫瘍に対する光線力学的治療：日本初の医療機器医師主導治験の経緯、
招待講演、第44回東北脳腫瘍研究会、2010. 4. 3、仙台
悪性脳腫瘍に対する光線力学的診断・治療、招待講演、
第4回集積光デバイスと応用技術研究会、2010. 5. 28、東北大学
悪性脳腫瘍に対する光線力学的診断・治療、シンポジウム、
第6回日本脳神経外科光線力学研究会、2010. 6. 12、福井
悪性脳腫瘍に対する光線力学的診断・治療、シンポジウム、
第31回日本レーザー医学会総会、2010. 11. 13、名古屋
悪性脳腫瘍の光線力学的診断・治療、招待講演、
第31回レーザー学会、2011. 1. 9、東京

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・タラポルフィリンナトリウム]

所 属 東京女子医科大学病院

研究者 丸山 隆志

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

東京女子医科大学脳神経外科 村垣善浩
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 (19例を組み入れ済み、平成22年度は8例組み入れ)
- (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、これまで計19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。中央病理診断にてGBMは10例 (さらに1例が施設判定でGBMであるが現在中央病理判定結果待ち) であったが、現在のところ12カ月以内に死亡した例はなく良好な成績を収めている。また経験症例のうち、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

神経膠芽腫に対する標準治療は手術、放射線化学療法であるが、予後への貢献として手術による可及的摘出の持つインパクトは大きい。術中光線力学療法は、手術にて摘出不可能な領域に対して、手術に準じるダメージを与えることを目的としている。手術による治療成績への寄与度は、全生存期間によってのみ判断されるために、結果の解析には複数年を要することになる。簡易的には無増悪再発が用いられることになり、加えて術後の合併症も治療開始や遅延に大きな影響をもつ。これまでの臨床試験による結果では、少なくとも本療法を実施することで、術後の有害事象などの増加は見られず、安全に実施できていることが確認された。今後、無増悪再発期間、全生存期間による解析の結果が待たれる。

5. 結論

2011年3月31日で治験登録が完了する。今後は治療終了後の追跡調査を行っていく。

6. 研究発表

第6回日本脳神経外科光線力学研究会：Talaporfineと5-ALAにおけるphotodynamic diagnoses (PDD) の相違
丸山隆志 (東京女子医科大学 脳神経外科)
2011年6月 福井

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22年度 総括研究報告書

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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

名古屋大学医学部附属病院 脳神経外科 准教授 宮地 茂

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治験を開始した。前年度には、計16例に17回の仮登録を行い、適格基準を満たした11例に本登録およびステント留置を行った。今年度は、9例に仮登録、本登録、ステント留置を行い、予定の20例の本登録を完了した。重篤な有害事象は2例に2件発生した。いずれも治験機器との関連が否定できない事象であったが、機器に関連した出血性合併症(02-001、01-004)が2件生じたため、平成22年5月24日に安全性評価委員会からの勧告に基づき新たな症例の登録を見合わせた。資料の収集と分析を行い、同6月16日に安全性評価委員会を開催し、安全性確保の方策の立案することおよび報告対象にならないものを含めて安全性評価委員会に報告することを条件に登録再開が承認された。登録の一時中断および再開に関する一連の経緯を当局に報告した。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、昨年度同様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」の当局報告を月1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。本治験実施に当たって関係者の情報共有と管理、報告・同意などの治験業務遂行に、ArcWizShareを活用して構築した日本医師会治験促進センターのWEBシステムが大きな成果を挙げた。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確認された。

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。

今年度は、9例に仮登録、本登録、ステント留置を行い、予定20例の本登録を完了した。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

今年度は、9例に仮登録、本登録、ステント留置を行い、予定の20例の本登録を完了した。重篤な有害事象は2例に2件発生した。いずれも治験機器との関連が否定できない事象であったが、機器に関連した出血性合併症(02-001、01-004)が2件生じたため、平成22年5月24日に安全性評価委員会からの勧告に基づき新たな症例の登録を見合わせた。資料の収集と分析を行い、同6月16日に安全性評価委員会を開催し、安全性確保の方策の立案することおよび報告対象にならないものを含めて安全性評価委員会に報告することを条件に登録再開が承認された。登録の一時中断および再開に関する一連の経緯を当局に報告した。登録再開後に登録された5例は、1例に一過性のステント留置部閉塞があったが血管形成術により回復し、すべて順調に経過している。

ArcWizShareを活用して構築した日本医師会治験促進センターのWEBシステム(FAXサーバーシステム)は、治験責任医師、治験調整医師、安全性評価委員など本治験関係者の情報共有と管理、報告・同意などの治験業務遂行に大きな成果を挙げた。本システムを利用し、発生したそれぞれの有害事象に対し、適切に対応してすることができ、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」を前年度同様毎月1回行った。

また、治験調整医師、解析アドバイザー、その他関係者の協力を得て、解析計画書の検討・作成を行った。本治験は予定した20例の被験者の登録が完了し、経過観察は平成23年4月に完了する見込みである。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い、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平成23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実施した。前年と合わせて2例に出血性合併症が発生したため、安全性

評価委員会からの勧告に基づき新たな症例の登録を一時見合わせ、資料の収集と分析後に再度安全性評価委員会を開催し、安全性確保の方策の立案することおよび報告対象にならないものを含めて安全性評価委員会に報告することを条件に登録再開が承認された。その後は、重大な合併症及び逸脱が発生することなく、予定症例の登録が完了し、適切な対応を行うことができた。

本治験は経過観察を続行中であるが予定症例数の本登録が完了し、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次年度中に確認する目処が立った。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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

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、医長)
上野 泰	(神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科、医長)
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、医師)
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、副医長)
蔵本 要二	(神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科、副医長)
篠田 成英	(神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科、医師)
松田 佳子	(神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科、医師)
山上 宏	(神戸市立医療センター中央市民病院、脳神経外科、医長)
藤堂 謙一	(神戸市立医療センター中央市民病院、神経内科、副医長)
山本 司郎	(神戸市立医療センター中央市民病院、神経内科、副医長)

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。全例に、本登録およびステント留置を行うことができた。

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行い、本人から文書による同意を取得し仮登録を行った後、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、全例適格基準を満たして本登録、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22年度には重篤な有害事象が2件発生した。いずれも治験機器との関連が否定できない事象であったが、機器に関連した出血性合併症(01-004)が生じ、他の施設であるが昨年の出血性合併症(02-001)と合わせて2例に生じたため、平成22年5月24日に安全性評価委員会からの勧告に基づき新たな症例の登録を見合わせた。資料の収集と分析を行い、同6月16日に安全性評価委員会を開催し、安全性確保の方策の立案することおよび報告対象にならないものを含めて安全性評価委員会に報告することを条件に登録再開が承認された。登録の一時中断および再開に関する一連の経緯を当局に報告した。登録再開後に登録された5例は、1例に一過性のステント留置部閉塞があったが血管形成術により回復し、すべて順調に経過している。昨年度同様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」の当局報告を月1回行った。

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、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実施した。前年と合わせて2例に出血性合併症が発生したため、安全性評価委員会からの勧告に基づき新たな症例の登録を一時見合わせ、資料の収集と分析後に再度安全性評価委員会を開催し、安全性確保の方策の立案することおよび報告対象にならないものを含めて安全性評価委員会に報告することを条件に登録再開が承認された。その後は、重大な合併症及び逸脱が発生することなく、予定症例の登録が完了し、適切な対応を行うことができた。

本治験は経過観察を続行中であるが予定症例数の本登録が完了し、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次年度中に確認する目処が立った。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。

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は完了し、経過観察を続行中である。次年度にはすべての症例の経過観察を完了し、データ固定、統計解析を行い、治験を終

了する見込みである。

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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

名古屋大学医学部附属病院
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有りと判断された14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、10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。6ヶ月後のフォローアップを行ったが、2例で有意再狭窄を認め、症候性でなく、ステント留置後脳梗塞などの虚血性脳血管障害は生じていない。直後の所見より6ヶ月後により狭窄が改善した例が1例あった。

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リコイルがあるが、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おらず、極めて有用と考えられる。

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22年度 総括研究報告書

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

所属 千葉大学医学部附属病院
研究者 桑原 聡
研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

神経内科 金井 数明
神経内科 三澤 園子
臨床試験部 花岡 英紀
看護部 金澤 薫
病態制御治療学 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開始した。組入れ3例、重篤な有害事象は発生しておらず、重大な逸脱もない。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常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。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢とする治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

【治験概要】Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割付け、オープン試験期は全例にFPF300を投与する。参加医療機関12施設、目標症例数24例、治験期間2010年9月1日～2015年8月31日。

3. 結果

(1) 治験開始前

平成22年4月22日に大規模治験ネットワークを対象に本治験の実施医療機関を募集し、選定された医療機関を対象に平成22年5月21日にキックオフミーティングを実施した。平成22年7月～8月には各医療機関のIRBにおいて本治験実施について承認され、平成22年8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験計画届を提出した。医薬品医療機器総合機構より、後治療を治験期間に含めないこと、ランダム化比較試験機における亜急性増悪以外の有害事象発生時、医師が投与可能と判断する限り長期オープン試験期に移行が可能であること、薬物動態試験を実施することについて指摘があったため、計画書等を改訂することとし、9月1日より治験を開始した。

(2) 治験開始後

1) 症例集積

今年度は同意取得5例(北海道大学病院1例、千葉大学医学部附属病院3例、名古屋大学医学部附属病院1例)、登録3例(千葉大学医学部附属病院2例、名古屋大学医学部附属病院1例)があった。現時点では重篤な有害事象は発生していない。また、治験責任医師・分担医師・協力者、その他施設内外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。

2) 計画書改訂

以下、2回の改訂を行った。

①治験実施計画書2.0版(2010年9月3日): 医薬品医療機器総合機構指摘に対応、監査指摘に対応

②治験実施計画書2.1版(2010年11月5日): M蛋白定性機関の変更、血中濃度測定項目追加、データの取扱い項目追加

③治験実施計画書補遺1.0版(2010年11月5日): 血中濃度測定(千葉大学のみ)

3) 監査

平成22年8月にシステム監査、平成23年2月に治験調整医師業務に関する監査、平成23年3月には組入れ1例目に関する監査(名古屋大学医学部附属病院)を受け、いずれにおいても重大な問題はなかった。

4) 治験変更届

治験計画変更届を平成23年2月14日に提出した。変更点はCRO社名変更、検査実施機関追加(血中濃度及びM蛋白測定)、治験責任医師の職名変更、治験分担医師の追加及び削除。)

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、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。重篤な有害事象は発生しておらず、重大な逸脱もない。本症候群は稀少疾病であり、症例確保に向け参加全施設の協力体制の下、学術誌やインターネットを介した症例募集の継続が必要と考える。

5. 結論

本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始し、24例中3例の登録があった。今後も医師主導治験を継続し試験の完遂を目指す。

6. 研究発表

- 1) Iose S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Fujimaki Y, Noto Y, Nakaseko C, Kuwabara S. POEMS syndrome with Guillan-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 (in press)
- 2) 桑原 聡. 難治性末梢神経障害の治療の進歩と展望：免疫性ニューロパチーとCrow-Fukase症候群を中心に. 臨床神経学 2010 ; 50 : 219-224.
- 3) 桑原 聡. 特集：Crow-Fukased症候群. BRAIN and NERVE:神経研究の進歩 2010;62395-400.
- 4) 桑原 聡. サリドマイドと神経疾患治療. Clinical Neuroscience 2010 ; 28 : 818-819.
- 5) 三澤園子. 神経疾患の新規治療 Crow-Fukase症候群に対するthalidomide療法と移植療法 稀少疾病における治療エビデンスの確立をめざして. 神経治療学2010;27:344
- 6) 三澤園子. Crow-Fukase (POEMS) 症候群の新しい治療戦略. 神経内科 2011 (in press)

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター
研究者 菊地 誠志
研究期間 平成22年5月～平成23年3月

研究分担者

新野 正明：北海道医療センター
土井 静樹：北海道医療センター
藤木 直人：北海道医療センター
南 尚哉：北海道医療センター
田代 淳：北海道医療センター

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の初年度である。平成22年7月9日に治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常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。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢とする治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

- 1) 【治験概要】 Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 平成22年7月9日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

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、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

6. 研究発表

7. その他

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所属 北海道大学病院

研究者 矢部 一郎

研究期間 平成22年5月～平成23年3月

研究分担者

(1) 北海道大学病院 神経内科 佐々木 秀直

研究要旨

Crow-Fukase症候群患者に対するサリドマイド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するため、院内体制ならびに必須文書の整備を行った。平成22年7月20日に治験審査委員会の承認を得て、治験届を平成22年8月16日に提出した。

1. 目的

Crow-Fukase症候群患者を対象にPPF300[一般名：サリドマイド]投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により評価する。また本剤の安全性について併せて評価する。

2. 方法

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する。これらの関係法規に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の改訂を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行った。

また、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整理し、治験審査委員会の審議を経て、平成22年7月20日に治験審査委員会の承認を得た。本治験は多施設共同治験であり、全実施医療機関での治験審査委員会の承認を確認した上で、医薬品医療機器総合機構に対して治験届を平成22年8月16日に提出し、9月1日に治験が開始された。

並行して治験薬の搬入など治験を実施する体制を整備した。候補患者の精査にあわせて、平成23年2月18日に治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者を集め、院内のキックオフミーティングを開催した。同日2月18日から患者に対する説明同意を開始した。

3. 結果

治験責任医師および4名の治験分担医師が診察、説明など治験に関わる諸業務を行った。また、本治験専属のCRC1名が、治験センター所属のCRCと共に、説明補助や文書の整備など治験に関する業務にあたった。

計1名のCrow-Fukase症候群患者に対して治験の説明を行い、平成23年2月19日に同意を得たので、平成23年3月2日より治験薬投与を開始した。

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、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、平成23年3月2日より治験薬投与を開始した。

5. 結論

各関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、平成23年3月2日より治験薬投与を開始した。現時点では評価を完遂し、データ固定を行った被験者はないため、サリドマイドの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

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所属 東北大学病院

研究者 中島一郎

研究期間 平成22年5月～平成23年3月

研究分担者

東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座・教授 藤原一男
東北大学病院神経内科・助教 堅山真規

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の初年度である。平成22年8月2日に治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常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。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

- 1) 【治験概要】Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 平成22年8月2日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

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、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

6. 研究発表

なし

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 桑原 聡

研究期間 2010/05/18～2011/03/31

研究分担者

神経内科・助教 金井数明
神経内科・助教 三澤園子
臨床試験部・部長(講師) 花岡英紀
神経内科・医員 澁谷和幹
神経内科・医員 磯瀬沙希里
神経内科・医員 那須彩子
神経内科・医員 関口縁

研究要旨

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験の初年度である。平成22年7月21日に治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書標準業務手順書が当院IRBにて承認された。8月16日に、医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、治験を開始した。稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。(or 本年度の当施設における登録は2例で、引き続き、被験者を募集している。)

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常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。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢とする治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を開始する。

2. 方法

- 1) 【治験概要】Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 治験実施計画書、治験薬概要書、説明同意文書、症例報告書、標準業務手順書の一式を当院IRBに申請した。
- 3) 治験の実施体制を整備した。

3. 結果

- 1) 平成22年7月21日に、治験関連書類が当院IRBに承認され、8月16日に医薬品医療機器総合機構に治験届を提出、治験を開始した。
- 2) 稀少疾病のため、現時点では適格患者がなく、被験者を募集中である。3例の患者に、インフォームドコンセントを行い、2例を登録した。
- 3) 施行に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

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、医師主導治験を遅滞なく開始することができた。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として開始した。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

なし