

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

培養ヒト角膜内皮細胞移植の有効性の検討

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

研究代表者：木下 茂（京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 教授）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究の実施後の3例の経過を報告する。

A. 研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認するための臨床研究を3例施行した。その主要評価項目、副次的評価項目の途中報告を行うことを目的とする。

B. 研究方法

細胞移植後24週に主要評価項目、副次的評価項目、安全性評価について検討する予定であり、以下の検討項目についてその途中経過を評価する。

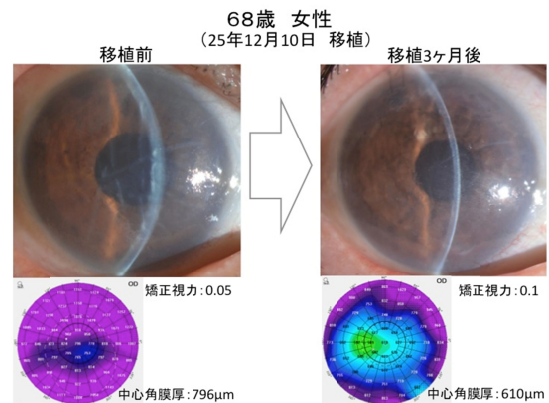
1. 主要評価項目：1) 角膜内皮密度が500cells/mm²以上であること。2) 角膜厚が650μm以下であること。
2. 副次的評価項目：移植前から2段階以上の視力改善をみとめること。

C. 研究結果

症例1)

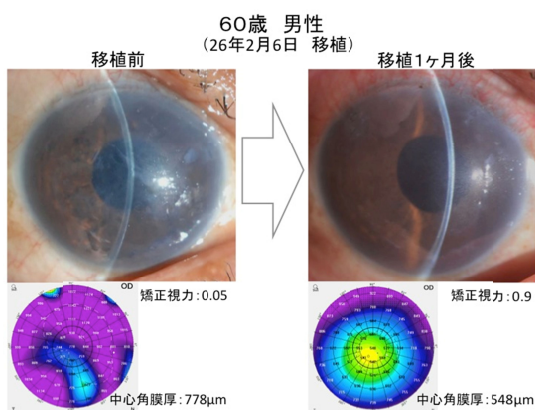
68歳女性、レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症。術前 矯正視力：0.05、角膜厚：796μm、内皮スペキュラ：測定不可能。

移植後3ヶ月 矯正視力：0.1、角膜厚：610μmであり、主要評価項目のうち1項目をみたしている。



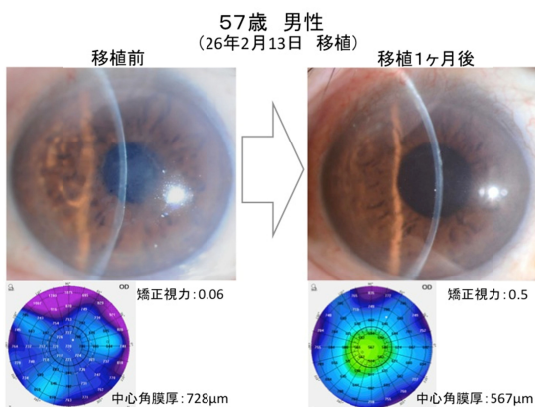
症例 2)

60 歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.05、角膜厚：778 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後 1 ヶ月 矯正視力：0.9、角膜厚：548 μm であり、主要評価項目、副次的評価項目の 1 項目ずつをみている。



症例 3)

58 歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.06、角膜厚：728 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後 1 ヶ月 矯正視力：0.5、角膜厚：567 μm であり主要評価項目、副次的評価項目の 1 項目ずつをみている。



D . 考察

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を行った 3 例の途中経過では 2 例において 2 段階以上の視力改善と全例主要評価項目をみたとす角膜厚の軽減が得られ、短期の有効性が認められた。

E . 結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の短期における有効性が認められた。今後同症例の長期経過、また予定する対象者の有効性についても同様に調査、報告を行う。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

- 1 . 論文発表：該当なし
- 2 . 学会発表：該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

- 1 . 特許取得：該当なし
- 2 . 実用新案登録：該当なし

I . 参考文献

該当なし

臨床研究を円滑に実施するための説明補助資料の作成

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：上野盛夫（京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 助教）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究を実施するために研究協力者（対象患者）の理解をすすめるために説明補助資料を作成した。

A．研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究を実施するにあたり、京都府立医科大学医学倫理審査委員会規定の説明文書は文字数が多く、研究協力者が本臨床研究についての正確な理解が困難な可能性がある。そのため本学医学倫理審査委員会規定の説明文書に基づき、イラストや簡潔かつ平易な文章によるナレーションを有する説明補助資料を作成し、視機能障害を有する研究協力者およびその家族の臨床試験内容に対する理解を向上することを目的とする。

B．研究方法

1．説明同意補助スライドの作成：視機能障害を有する研究協力者のため、スライドの文字フォントを大きくし、また理解しやすいようにイラストを

多く使用しスライドを作成した。またより良い理解のため医療広報専門家によるスライドの校正を行った。

2．ナレーションの追加：簡潔かつ平易な原稿文章を用い、プロのナレーターによるリズムが安定し、抑揚の効いたナレーションを追加した。

3．研究協力者への説明：本臨床試験への適格症例の選択後、研究協力者とその家族に対し口頭および文章に加え説明補助資料を用いて説明を行った。

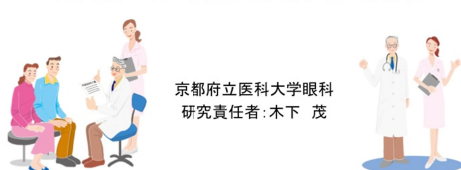
C．研究結果

1．説明同意補助資料の作成：説明同意文章から要素を抜粋し、スライドを作成した後、再生医療の実現化ハイウェイ課題Dグループ（倫理担当）の指導を受け修正を行った。医療広報専門家のスライド校正、ナレーターによるナレーションの追加を行い、所用時間が約10分と適切な長さである説明補

助資料が完成した。本学医学倫理委員会とヒト幹委員会へ変更申請を行った。

水疱性角膜症の臨床試験へのご参加をお考えの患者さまへ

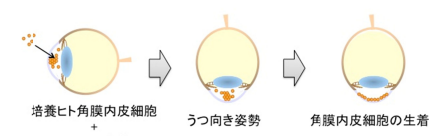
-水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植に関する臨床試験-



京都府立医科大学眼科
研究責任者: 木下 茂

細胞注入療法

- ① 悪くなった角膜内皮をはがし洗浄する
- ② 培養した角膜内皮細胞と「ROCK阻害剤」を注入
- ③ うつぶせて横になり安静に3時間過ごす



培養ヒト角膜内皮細胞 + ROCK阻害剤 → うつぶせ姿勢 → 角膜内皮細胞の生着

予想される合併症

従来の角膜移植と同等の合併症	細胞注入療法による合併症		
<ul style="list-style-type: none"> 炎症 お薬による <ul style="list-style-type: none"> 肝障害 腎障害 アレルギー 眼感染症 <ul style="list-style-type: none"> 結膜炎 角膜炎 眼内炎 	注入した細胞が生着しない ↓ 視力低下 ↑ 角膜移植	眼の中への細胞の蓄積 ↓ 眼圧上昇 ↑ 緑内障の治療	多くの細胞を注入 ↓ 拒絶反応 ↑ 消炎剤 免疫抑制剤
従来の角膜移植の合併症と同じ対応			

予想される患者様の利益(メリット)

	従来の角膜移植	細胞注入療法
手術の時間	約1時間	約5分
治療後の角膜の形	歪みが大きい	歪みが小さい
治療後の見え方	乱視やかすみが残る	乱視が少なく、自然な見え方になる

2. 研究協力者の理解：分かり易く理解が深まった、と意見を頂いた。

D. 考察

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究の同意説明における補助資料の作成により、研究協力者の研究内容への理解がすすんでいる。

E. 結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究の同意説明における補助資料の作成は研究協力者の理解促進に重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

培養ヒト角膜内皮細胞の生産と品質検定・臨床検体の解析

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：羽室淳爾（京都府立医科大学 特任教授）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究を実施するために、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されているプロトコールに従って移植用細胞の調整を実施した。また移植手術前後に採取した患者血清の解析を実施した。

A. 研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究を実施するにあたり、移植用細胞の生産と規格試験を実施する。さらに実施および移植手術前後に採取した患者血清)の解析を実施する。

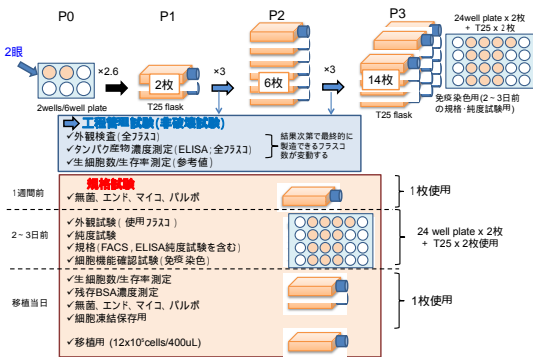
2. 移植手術前後に採取した患者血清を用いて血液生化学的検査およびサイトカインプロファイルの測定を実施した。血液生化学的検査は京都府立医科大学附属病院臨床検査室のプロトコールに従って実施した。サイトカインプロファイルは Bio-Plex 200 (バイオラッド社) を用いて測定した。

B. 研究方法

1. 臨床研究に使用する培養ヒト角膜内皮細胞を「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って、京都府立医科大学細胞プロセッシングセンターにて生産し、品質管理室にて規格試験を実施した。原則的な手順を下図に示す。

C. 研究結果

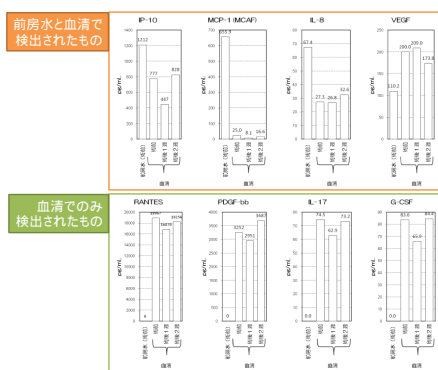
1. 臨床研究に使用する培養ヒト角膜内皮細胞を「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って生産した。細胞の出荷にあたっては、出荷可否判定項目(下表)に適合することを確認し、出荷指図書に従って出荷した。



試験項目名	試験試料	試験方法	規格値/適否判定基準
外観試験	培養終了時のプレート	位相差顕微鏡による観察	形質転換細胞を認めない。異物の混入、細胞の欠損、変色等の異常が認められないこと
純度試験	培養上清	ELISA法によるCollagen Iの測定	15 ng/ml以下
細胞数および細胞生存率	最終製品の細胞懸濁液	細胞計測器による観察と測定	細胞数は 1×10^6 個/400 μ L 細胞生存率は70%以上
BSA残存試験*	最終製品の洗浄液	ELISA法によるBSA量の測定	125 ng/ml以下
細胞機能確認試験	培養終了予定日の前日の細胞	免疫抗体染色 (Nar/Kc-ATPase) 免疫抗体染色 (ZO-1)	陽性 陽性
無菌試験*		日本薬局方無菌試験法に準拠	増殖せず
マイコプラズマ試験*		PCR法	陰性
エンドトキシン試験*	培養終了予定日の7日前の細胞懸濁液	日本薬局方エンドトキシン試験法(比色法)	1.67 EU/ml未満
Parvovirus B19*		PCR法	陰性

2. 細胞移植時に採取した前房水および術前術後の血清に含有されるサイトカインプロファイルを明らかにした。ファーストインマン試験では、前房中と血清の両者に含まれるサイトカインとしてIP-10、MCP-1、IL-8、VEGFを検出した。血清にのみ含まれるサイトカインとしてRANTES、PDGF-bb、IL-17、G-CSFを認めた。

臨床検体でのサイトカイン動態



ファーストインマン試験の血液生化学的検査結果を下図に示す。

血液生化学的検査

血液学的検査	11/11	1/6	血液生化学的検査	11/11	1/6
赤血球 (x10 ⁹ /L)	4.35	4.08	血糖 (mg/dL)	88	89
白血球 (x10 ⁹ /L)	6.0	6.2	総コレステロール (mg/dL)	233	271
ヘモグロビン量 (g/dL)	14.4	13.5	中性脂肪 (mg/dL)	154	78
ヘマトクリット値 (%)	42.6	39.1	総蛋白 (g/dL)	7.5	7.4
血小板数 (x10 ⁹ /L)	240	208	アルブミン (g/dL)	4.2	4.3
白血球分類 (%)			クレアチニン (mg/dL)	0.73	0.66
好中球	52.9	45.0	総ビリルビン (mg/dL)	0.65	0.74
リンパ球	36.7	41.1	GOT (IU/L)	26	25
好塩基球	1.0	0.6	GPT (IU/L)	20	20
好酸球	3.2	3.5	γ-GTP (IU/L)	21	23
単球	6.2	9.8	LDH (IU/L)	172	234
			ADP (IU/L)	212	177
			CRP (mg/dL)	0.06	0.07
血液凝固系検査	11/11	1/6			
赤血球沈降速度 (3時間) (mm)	30	8			
赤血球沈降速度 (2時間) (mm)	25	22			

D. 考察

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究に使用する移植用細胞を「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って生産・出荷した。これは本臨床研究の礎となったとともに、安定で安全な移植用細胞

の生産を実証した。

さらに臨床研究の患者検体を用いてサイトカインプロファイル測定および血液生化学的検査を実施した。これらの結果により本臨床試験の安全性を確認できたのみならず、再生医療実現化ハイウェイプロジェクトで実施している基礎研究と連携し、今後の臨床研究の変更管理に繋がる。

E. 結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究に使用する移植用細胞を「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って生産・出荷した。また臨床研究の患者検体を用いてサイトカインプロファイル測定および血液生化学的検査を実施した。これらの結果により本臨床試験の安全性を確認できた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし

培養ヒト角膜内皮細胞移植の安全性の検討

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：外園千恵（京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 講師）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究の実施後の3例の安全性を評価し報告する。

A．研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認するための臨床研究を3例施行し、その安全性評価の途中経過を報告することを目的とする。

B．研究方法

有害事象の発現頻度と重症度を評価することにより安全性評価を行い、細胞注入療法術後に事前に想定される有害事象を以下の2群に分け、症例毎に途中経過における有害事象の有無について検討する。

従来の角膜移植と同次元の事象：

- 前眼部炎症
- 全身薬投与による肝・腎機能障害、
- 薬剤アレルギー
- 局所投与薬による薬剤アレルギー
- 眼感染症

細胞注入療法に起因する事象

- 眼圧上昇
- 拒絶反応

C．研究結果

症例1)68歳女性、レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症。術前 矯正視力：0.05、角膜厚：796 μ m、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後3ヶ月 矯正視力：0.1、角膜厚：610 μ m。

症例2)60歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.05、角膜厚：778 μ m、内皮スペキュラ：測定不可能。

症例3)58歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.06、角膜厚：728 μ m、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後1ヶ月 矯正視力：0.5、角膜厚：567 μ m。

<安全性評価>

従来の角膜移植と同次元の事象の発生；前眼部炎症、全身・局所投与薬に

よる副作用、眼感染症：全例なし
細胞注入療法に起因する事象の発生；眼圧上昇、拒絶反応：全例なし

事前想定有害事象の検証

従来の角膜移植と同次元の事象の発生		細胞注入療法に起因する事象の発生	
前眼部炎症	なし	眼圧上昇	
全身投与薬による ・ 肝機能障害 ・ 腎機能障害 ・ 薬剤アレルギー	なし	↑ 隅角・線維柱帯への細胞成分の蓄積	なし
局所投与薬による ・ 薬剤アレルギー	なし	拒絶反応	
眼感染症 ・ 結膜炎 ・ 角膜炎 ・ 角膜炎	なし	↑ 前房内における大量の細胞の存在	なし

22

D．考察

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を行った3例の途中経過において全例で事前に想定される有害事象は認められず、短期においては安全な治療であると考えられる。

E．結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を行った3例についてはプロトコールに従い安全性を確認し、全例基準をみたしていた。また今後予定する対象者も同様に調査・報告を行う。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

- 1．論文発表：該当なし
- 2．学会発表：該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

- 1．特許取得：該当なし
- 2．実用新案登録：該当なし

I．参考文献

該当なし

研究協力者（対象患者）の選定

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：小泉範子（同志社大学生命医科学部 教授）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究の対象者を適格基準に基づいて選定する。

A．研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認するための臨床研究を3例施行した。その対象者の適格基準について詳細に検討することを目的とする。

B．研究方法

臨床試験の対象者において以下の適格基準をみたしており、除外基準から外れていることを確認する。

1．選択基準：水疱性角膜症と診断されており、以下の3基準を満たすこと。1)最良矯正視力が0.5未満。2)角膜内皮スペキュラで角膜内皮細胞が観察できないか、もしくは内皮細胞密度が1平方ミリあたり500未満。3)角膜実質浮腫が存在し、角膜厚が700 μm 以上。同意取得時の年齢が、20歳以上90歳未満の患者 文書同意を得た患者

2．除外基準：次ページの表に示す13項目のうち1項目も満たしていないこと。

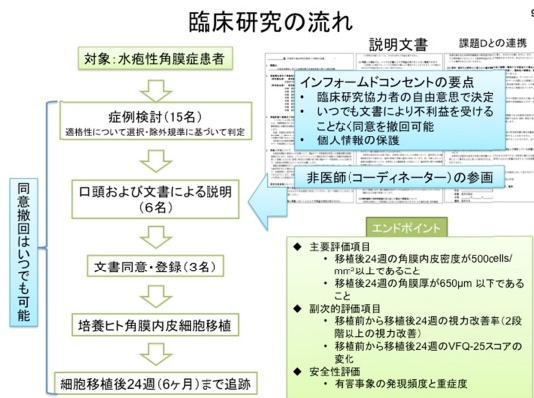
C．研究結果

症例1)選択基準；年齢：68歳、疾患：レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症、術前 矯正視力：0.05、内皮スペキュラ：測定不可能、角膜厚：796 μm 、同意取得は本人から得た。除外基準；1つも当てはまらない。

症例2)選択基準；年齢：60歳、疾患：フックス角膜内皮ジストロフィ続発水疱性角膜症、術前 矯正視力：0.05、内皮スペキュラ：測定不可能、角膜厚：778 μm 、同意取得は本人から得た。除外基準；1つも当てはまらない。

症例3)選択基準；58歳、疾患：フックス角膜内皮ジストロフィ続発水疱性角膜症、術前 矯正視力：0.06、内皮スペキュラ：測定不可能、角膜厚：728 μm 、同意取得は本人から得た。除

外基準；1つも当てはまらない。
 以上より3症例とも適格基準をみた
 しており、除外基準の1項目にあては
 まることはなかった。



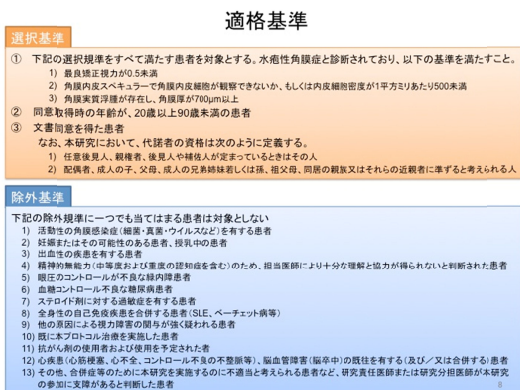
討に大きな影響を与える要素を排除
 することが可能であった。

E. 結論

水疱性角膜炎に対する培養ヒト角膜
 内皮細胞注入療法の適格基準を症例
 毎に確認、検討をおこなった。今後の
 対象者についても同様に適格基準の
 に基づいて選定を行う。

F. 健康危険情報

該当なし



G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

D. 考察

水疱性角膜炎に対する培養ヒト角膜
 内皮細胞注入療法を行った3例の対
 象者においては全て適格基準をみた
 しており、術後の安全性、有効性の検

I. 参考文献

該当なし

培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の最適化の検討

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：奥村直毅（同志社大学生命医科学部 助教）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究の実際の手順と改善点について報告する。

A．研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認するための臨床研究を実施するにあたり、周術期の手順と改善点について報告する。

B．研究方法

1．タイムスケジュールの作成：培養ヒト角膜内皮細胞の調整時間と手術室への運搬時間を決定後、対象者の手術準備の開始、手術場への搬送時間を決定した。

2．新規ベッドの開発：手術直後3時間の手術場での腹臥位の維持が容易であり、その後病棟まで搬送出来る様に、頭部が開放している可動式のベッドを開発した。

3．ファーストインマンにおける手術場での培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の方法を作成し、その結果をフィードバックする。

4．細胞注入量について動物モデルと比較し検討する。

C．研究結果

1．タイムスケジュールの作成：綿密に各部署毎のタイムスケジュールと担当者を決定することで、滞り無く予定時間通りに臨床研究をすすめることができた。

2．新規ベッドの開発により容易に腹臥位の状態をとることが可能であり、その状態での病棟への搬送も可能であった。

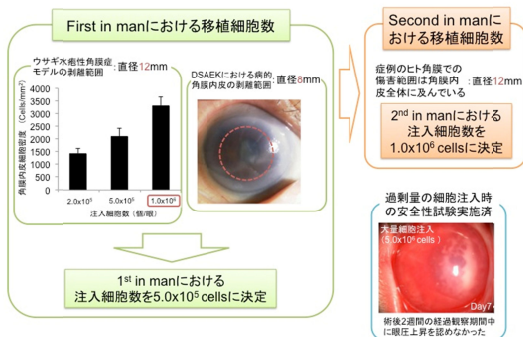
3．点眼麻酔後、より強い麻酔効果と眼球運動を抑制するために2%キシロカインを用い球後麻酔を施行した。一部角膜を切開し、その部位より前房水を50 μ l以上採取後、角膜輪部に2.0mmの切開創を作成。シリコンニードルを用い直径8mm径の角膜内皮剥離を作成、前房内を洗浄し、培養角膜内皮細胞 5.0×10^5 個を注入し手術を終了した。術直後より腹臥位の体勢

をとった。術後経過では動物モデルより角膜浮腫の改善速度がゆるやかであったため、培養角膜内皮細胞注入量について再度検討した。

4 .サルでは健常な角膜内皮を径 8mm 剥離し、培養角膜内皮細胞 5.0×10^5 個を注入することで角膜内皮機能が保たれた。本臨床試験の対象者の角膜内皮剥離範囲も同様の径であるが、病的角膜内皮は角膜内皮全面（径 12mm）に及んでいることより、その剥離部位以外も培養角膜内皮細胞で覆うためには約倍量の細胞量が必要であると判断し、セカンドインマンでは培養角膜内皮細胞注入量を 1.0×10^6 個とし、同様の手技を行ったところ、1 例目と比較し、より早期の角膜内皮機能改善が認められた。

また過多の細胞注入による合併症については 5.0×10^6 個の培養角膜内皮細胞注入にて合併症みられなかったことを動物モデルで確認していた。

移植細胞数の増量 (5×10^5 細胞 \rightarrow 1×10^6 細胞) の算出¹⁸



D. 考察

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の当日の予定を綿密にたて、専用ベッド器具の開発により手術場から病棟までタイムスケジュール通りの周術期の管理が容易であった。ファーストインマンでの手技に問題は無く、臨床経過によるフィードバックを行う事でセカンドインマンでは安全性を担保しつつ早期の改善が得られた。

E. 結論

今後も水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究のより良い事前の準備とフィードバックを積み重ねていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし

再生医療にかかる臨床試験の実施における

データ品質担保のためのモニタリングについての検討

分担研究者：川上 浩司 京都大学大学院医学研究科教授

研究要旨：再生医療の臨床試験にかかる医師主導治験および高度医療評価試験のモニタリング手法と、外部委託の有無による違いを探索的に検討した。施設訪問を必須としない試験では、予期できない問題に対し対応が後手となる可能性が示唆された。モニタリングにおいては外部委託すること等について考慮する必要がある。

A．研究目的

再生医療にかかる臨床試験におけるモニタリングにおいては、医師主導治験や高度医療評価制度下で実施する臨床試験について一部外部委託することが考えられる。本研究では、京都大学病院での経験をもとに、医師主導治験および高度医療評価制度下の臨床試験（以下、高度医療試験）におけるモニタリング手法と、外部委託の有無による違いについて探索的に検討した。

B．研究方法

京都大学医学部附属病院（旧探索医療センター）で2009年4月～2012年3月開始した医師主導治験3試験と高度医療試験3試験において、手順書や報告書等のデータを用いた後向き調査

を行い、手順書からモニタリング項目、担当者、責任者、プロセス等を、報告書から実施業務の項目、方法、発生した問題点やコメント等を抽出した。

（倫理面への配慮）

本研究のためのデータ利用に際し、被験者情報および試験識別情報は削除した。

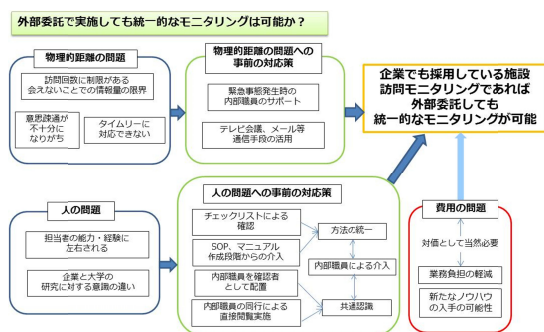
C．研究結果

3 治験は施設訪問モニタリングを必須とした。2 治験は正規と派遣職員の2人体制であり、1 治験は外部委託（実質2人）を主としたが、学内からも業務確認目的で正規職員1人が加わった。高度医療試験の3試験は中央モニタリングを基本とし、問題発生時のみ施設訪問モニタリングを計画した。中央モニタリングはデータマネージャーが実施し、施設訪問モニターは正規職員1

人であった。

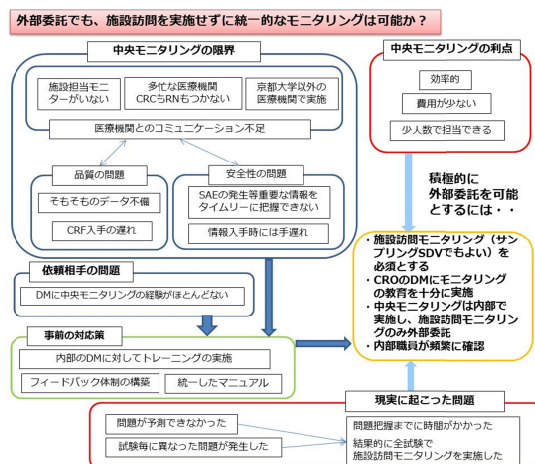
手順書で規定したモニタリング事項、CRF (Case Report Form : 症例報告書) 提出までのプロセス等を比較した結果、中央モニタリングは計画段階で業務量が少なかった。

高度医療試験では、中央モニタリング手順書は3試験共通で、半年に1回の頻度で定期報告されていたが、3試験中2試験で安全性の問題が認められ、各2回の施設訪問モニタリングを実施された。「SAE (Serious Adverse Event : 重篤な有害事象) 関連の情報について、原資料への記載不十分」等の比較的重要な問題が指摘され、すべてが事後的な指摘となっており、中央モニタリングでは発見が極めて困難な事項であった。施設訪問モニタリングでは、外部委託の有無に関わらず、報告書の内容や報告された問題に大きな違いはなかった。



物理的距離の問題、人の問題はあるものの、いずれも内部職員の介入という事前対策を行うことで、企業でも採用している施設訪問モニタリングで

あれば外部委託しても統一的なモニタリングは可能であると考えられる。



しかし、施設訪問を実施しない場合、中央モニタリングの限界や、予測不能な問題や試験毎に異なる問題を把握する困難さが加わることで、現実に中央モニタリングの利点以上の問題点が発生したと考える。この解決策として、サンプリングでもよいので最初から施設訪問モニタリングを併用すること、委託先DM (Data Manager : データマネージャー) へ中央モニタリング教育を事前に十分に行うこと、中央モニタリングは内部で実施して施設訪問モニタリングのみを外部委託すること等が考えられる。

D. 考察

施設訪問モニタリングを実施する試験では、モニタリングを外部委託しても、モニタリング報告書の数等に多少の違いはあるものの、内容に大きな違いは見られなかった。

・手順書の作成、モニタリング方法やその内容について内部職員が確認を行えば、事前対策により外部委託でも統一的な施設訪問モニタリングは可能であると考えられる。

・中央モニタリングは施設訪問モニタリングと比べ、計画段階で予測される業務量が少なく効率的という利点があるが、問題点をタイムリーに把握しにくいという欠点がある。実際の試験でも、統一マニュアルがあったにもかかわらず、予測できない問題や試験毎で異なった問題が発生し、結果的に全試験で施設訪問モニタリングを要した。特に中央モニタリングを外部委託した試験では、問題の把握までに時間がかかった。このため、対応が遅れる可能性が高くなると考えられる。

E. 結論

施設訪問を伴うモニタリングであれば、外部委託であっても共通の計画と内部確認により、統一的なモニタリン

グが実施できる。施設訪問を必須としない試験では、特に中央モニタリングを外部委託した場合、予期できない問題に対し対応が後手となる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：上山華栄、多田春江、榎本佳代子、池田隆文、杉江知治、戸井正和、川上浩司.

先進医療制度下の臨床試験へのサンプリング施設訪問モニタリングの導入.

日本臨床試験研究会第4回学術集会総会（ポスター）北海道 2013.2.7

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

H. 参考文献

該当なし