

ONYX液体塞栓システム
総合研究報告書

硬膜動静脈瘻に対するOnyx液体塞栓システムを用いた塞栓術の安全性と有効性に関する研究

所属 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 平成24年8月1日～平成26年3月31日

研究分担者

国立循環器病研究センター 先端医療振興財団 国立循環器病研究センター	先端医療・治験推進部 臨床研究情報センター 先端医療・治験推進部	山本 晴子 永井 洋士 濱崎 俊光
--	--	-------------------------

○研究要旨

従来の血管内治療手技では根治的治療が困難な硬膜動静脈瘻に対するONYX液体塞栓システムを用いた血管内治療の安全性と有効性を評価する医師主導治験を検討することとし、当局の対面助言を経て研究計画を作成した。

1. 目的

硬膜動静脈瘻は、脳硬膜に血液を供給する硬膜動脈と静脈洞や皮質静脈の間に異常短絡が形成される疾患である。治療はその短絡を閉塞することが目標である。本研究では、ONYX液体塞栓システムを用いた経動脈塞栓術による根治的治療の安全性と有効性を明らかにするために、医師主導治験の実施に向け治験実施計画書を作成するを目的とした。

2. 方法

- ・硬膜動静脈瘻の治療に関する内外の報告と、本治験の対象となる病態の治療の現状を調査した。
- ・Onyxを用いた硬膜動静脈瘻、動静脈奇形の報告を調査した。
- ・上記の調査をもとに、治験実施計画書案、概要案を作成し、薬事戦略相談、対面助言を行い、治験実施計画書を作成し、説明同意文書の作成と、治験実施体制の整備を行った。

3. 結果

- 1) 硬膜動静脈瘻の治療に関する報告
「我が国における頭蓋内および脊髄硬膜動静脈瘻の疫学調査（桑山直也ら）」より、本疾患の発生率、発生部位、治療内容、転帰などの情報を収集し、本治験の対象を検討した。
- 2) Onyxを用いた硬膜動静脈瘻に対する経動脈塞栓術の報告を調査し、高い成功率を期待できることが予想された。
- 3) 薬事戦略相談、対面助言を経て、治験デザインを多施設共同非盲検非対照単一群試験とすること、適応を根治的経静脈的塞栓術が困難なものとし、主要評価項目、症例数を決定し、治験実施計画書を完成した。
- 4) 治験実施体制の整備準備
治験実施計画書の作成に伴い、治験調整医師の選定および調整事務局の整備を行い、協力して治験参加施設の候補施設をリストアップする準備を開始した。硬膜動静脈瘻の脳血管内治療の実績、Onyxを用いた経動脈塞栓術の実績を有する医師および施設の選定が重要であり、調査の上、施設を決定した。

4. 考察

医師主導治験という臨床試験の枠組みで、本試験を実施することに関して、研究計画書の作成と治験実施体制の整備を経験した。治験調整医師、調整事務局、その他施設内外の関係者の協力により、治験の計画を行った。2回目の医師主導治験の主任研究者となり積極的に関係者と協力するとともに、薬事戦略相談、対面助言を活用し、治験計画の作成をスムーズに行うことができた。Onyx液体塞栓システムの硬膜動静脈瘻への適応拡大を目的に、治験が完遂できるよう、適切な計画を行い治験を実施する。

5. 結論

当局の対面助言を受け、治験実施計画書を作成し治験実施を実現可能な研究計画を作成することができた。

6. 研究発表

特になし。

7. その他

特になし。

メルファラン
総合研究報告書

網膜芽細胞腫に対するメルファランの選択的眼動脈注入療法の第II相臨床試験

所属 国立がん研究センター中央病院

研究者 鈴木 茂伸

研究期間 平成24年12月3日～平成26年3月31日

研究分担者

国立がん研究センター中央病院・河本 博
国立がん研究センター中央病院・三宅 基隆
神戸大学医学部付属病院・吉村 健一

研究要旨

メルファランの選択的眼動脈注入療法の第II相試験を行う上で、眼内病変の評価基準を確立することが必要であり、眼底写真、超音波断層検査、MRIを併用して病変を評価する評価基準を策定した。新規発症網膜芽細胞腫症例に対して、この評価基準に基づき腫瘍評価を行った。検査の再現性、検出力の問題から、眼内病変の評価法として造影MRIを採用し、超音波断層検査および眼底写真を補助検査として用いることが妥当と判断した。治験実施に関する検査、治療を行うための診療体制を確認し、実施可能性を確認した。

1. 目的

新規発症網膜芽細胞腫患者に対するメルファランの選択的眼動脈注入療法の安全性と有効性を評価するための第II相試験に向けて、腫瘍評価基準の策定、診療体制の確立、ならびに治験実施計画書等の作成を行うこと。

2. 方法

眼底写真、超音波断層検査、CT、MRIなどの眼底評価検査法について、過去の症例の検査結果を検討し、患者に対する侵襲、実施体制などを含めて議論し、病変評価のための臨床試験に向けた検査法の基準を策定する。この策定した評価基準に基づき、新規症例の腫瘍評価を行い、評価基準の妥当性を評価する。治験を実現するための必要症例数を設定し、その実現に向けて外来・病棟の診療体制を検討するとともに問題点を洗い出し、実行可能性を確認する。

治験運営事務局補助業務は株式会社CTDに、データマネジメント業務はNPO法人小児がん治験開発サポート治験開発支援センターに委託し、上記評価法を用いた治験実施計画書、CRF等を作成する。

3. 結果

眼内病変の評価基準、検査体制の確立

眼内病変の評価法として、眼底写真、超音波断層検査、CT、MRIが行われる。網膜剥離や出血など腫瘍以外の眼内随伴症状は眼底写真以外での検出が困難であり、眼底写真の情報は必須と判断された。眼底写真撮影には、小児眼科領域で世界の標準機であるRetCam IIIを導入し、検査できる体制が整った。

CTは網膜芽細胞腫患児において被曝による二次がん発症の危険性が高く、他検査で代用できる場合には行わないことが推奨されているため、評価基準からははずし、MRIで評価することが妥当と判断した。MRIは30分程度の検査時間を要し、深い経静脈鎮静を要するため、検査実現のために小児用の検査枠を設けること、撮影回数は治療前後の2回にとどめることが確認された。MRIは過去の症例を検討し、検査時間の短縮も含めて最適な撮像条件を確定した。

超音波検査は侵襲が少なく、覚醒状態で可能であるが、撮像の再現性に劣る可能性がある。眼球の最大断面を通る垂直2方向の断層画像で腫瘍評価を行うこととした。

上記の腫瘍評価基準（MRI、超音波断層検査、眼底写真の併用）を用いて、新規症例に対し腫瘍評価を試みた。MRI、超音波断層検査とも、2mm以下の腫瘍は検出困難であり、眼底写真による評価が必要であった。腫瘍径4mm以上の腫瘍では、MRI、超音波断層検査による測定値の差は10%程度で収まり、再現性は確保できることが確認された。

網膜剥離を伴う場合は腫瘍辺縁の評価が困難であること、石灰化の著明な腫瘍は超音波断層検査による評価が困難であること、眼球内播種（硝子体播種、網膜下播種）についてはMRI・超音波断層検査とも検出できないことが判明した。再現性はMRIが最も高いものの、超音波断層検査、眼底写真の併用が妥当であり、特に眼球内播種は、副次評価項目である眼球温存率に大きく影響するため、眼底写真の併用が必要と判断された。

診療体制の確立

治験で必要とする眼動脈治療回数は、対象30例、各3回で90手技になる。2012年12月から2013年2月までの3か月間、原則として週3件ずつ治療を行い、診療体制の評価、実現性を検討した。上記12週で32件（週2.7件）の治療を行うことができ、実地臨床として問題を生じることなく遂行できたため、本治験は単一施設でも実現可能と推定された。一方で、同期間に上気道炎などで治療延期を要した症例が3例（9%）あり、全身状態の回復まで2週間を要したことから、治験における治療間隔は3-4週ごとであるが2週間の延期は許容するプロトコル設定が必要と考えた。

治験実施計画書などの作成

上記結果を踏まえ、治験実施計画書の作成にあたり、大枠を確定した。期間内に完成に至ることはできなかったが、今後詳細を詰め、早期完成を目指す。

4. 考察

眼内病変は球面の内面に沿って広がることから、球状を呈することがなく、病変評価にRECIST基準を適応することが困難である。眼内病変は横径（最大径）の縮小は少なく、腫瘍厚が縮小するが、この場合RECIST基準ではSD (stable disease) の評価しか得られない。そのため、評価基準としては2次元、3次元情報を導入する必要がある。また、眼内病変は、2cm程度の眼球内の病変を測定する必要があり、網膜剥離のある場合は腫瘍が眼球内で移動することも多く、客観的評価が困難である。本研究の結果、造影MRIが最も客観性が高く、評価基準の基本とし、網膜剥離や眼内播種など随伴症状の評価のために超音波断層検査及び眼底写真を補助検査として記録することが最善と判断した。

国内発症の過半数を当院で診療しているため、単施設での治験を計画しているが、現在の診療体制において、眼動脈注入、各種画像検査とも実現可能であることが確認された。

治験実施計画書の作成など、実務処理能力が過重となったため、期間内に完成に至ることができなかった。今後、人員の拡充を図り、早期に計画書を完成し、治験実施につなげたい。

5. 結論

眼内病変の評価基準として、造影MRI検査を採用し、超音波断層検査、RetCam IIIによる眼底写真を補助検査として用いることが妥当と判断した。現在の診療体制において、眼動脈注入、対照群としての全身化学療法、各種画像検査の実現可能性が確認された。治験実施計画書の完成を早期に実現する必要がある。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

