

201324143A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

重症多型滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

重症多型滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 26 (2014) 年 3 月

## 目 次

|                                   |          |
|-----------------------------------|----------|
| I. 総括研究報告                         |          |
| 重症多型滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発----- | 2        |
| 外園千恵                              |          |
| II. 分担研究報告                        |          |
| 1. 外園千恵-----                      | 5        |
| 2. 今井 浩二郎-----                    | 7        |
| 3. 角 栄里子-----                     | 9        |
| 4. 上田 真由美-----                    | 11       |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表               | ----- 13 |
| IV. 資料、研究成果の刊行物・別刷                |          |

## 班 員 構 成

| 研究者名  |       | 所属等                         | 職名      |
|-------|-------|-----------------------------|---------|
| 研究代表者 | 外園 千恵 | 京都府立医科大学大学院<br>視覚機能再生外科学    | 講師      |
| 研究分担者 | 今井浩二郎 | 京都府立医科大学大学院・<br>医療フロンティア展開学 | 講師      |
|       | 角 栄里子 | 京都大学医学部附属病院<br>臨床研究総合センター   | 助教      |
|       | 上田真由美 | 同志社大学<br>生命医科学部             | 准教授     |
| 研究協力者 | 松山 琴音 | (公財) 先端医療振興財団<br>臨床研究情報センター | TRI 専門職 |
|       | 村山 敏典 | 京大病院 臨床研究総合センター<br>早期臨床試験部  | 准教授     |
|       | 伊藤 達也 | 京大病院 臨床研究総合センター             | 助教      |
|       | 羽室 淳爾 | 京都府立医科大学                    | 特任教授    |

## I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

## 重症多型滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発

研究代表者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

**研究要旨** 重症多型滲出性紅斑は、突然の高熱および全身及び粘膜に発疹とびらんを生ずる急性の全身性皮膚粘膜疾患である。致死率が高く急性期には全身管理が主体となるが、救命しても高度の視力障害とドライアイが後遺症となり、社会復帰が極めて困難となる。本研究では、重症多型滲出性紅斑による眼障害を克服するため、新規医療器具すなわち輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験を実施する。本年度は治験を行う前段階として、平成 25 年 10 月に医薬品機構での薬事戦略相談事前面談を行い、平成 26 年 1 月に対面助言を受けた。また各種手順書を整えて、京都府立医科大学附属病院の治験審査委員会に本治験の実施について申請、平成 26 年 3 月に承認を得た。平成 26 年 4 月に治験届を提出する準備が完了し、重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験が 5 月以降に開始可能となった。

### A. 研究目的

重症多型滲出性紅斑は、突然の高熱および全身及び粘膜に発疹とびらんを生ずる急性の全身性皮膚粘膜疾患である。近年は Stevens-Johnson 症候群（SJS）、その重症型である中毒性表皮壊死融解症（TEN）に分類され、いずれも致死率が高く急性期には全身管理が主体となる。しかし救命しても高度の視力障害とドライアイをきたし、社会復帰が極めて困難となる。角膜移植の予後は不良であり、重症多型滲出性紅斑による視覚障害に有効な治療法は、国際的にも確立していない。

急性期に広範囲の角結膜上皮欠損をきたすと、角膜上皮幹細胞疲弊症を生ずる。その後次第に角膜表面を結膜が覆い、角膜混濁に加えて、眼表面全体に及ぶ不正乱視、癒着が高度視力障害とドライアイの要因となる。そこで申請者らは、独自にデザインした直径 13-14 ミリのハードコンタクトレンズ（輪部支持型 HCL）を開発し、角膜上皮幹細胞疲弊症を対象に臨床研究を行った。平成 22-24 年度に実施した臨床研究では、対象となった本疾患患者 42 例 53 眼において、視力改善と QOL 改善を認めた。

本研究では、輪部型 HCL の薬事承認を目

指し、医師主導型治験を実施する。

## B. 研究方法

本補助金の採択決定後ただちに主任及び分担研究者、研究協力者、治験機器提供者、CROを招集し、10月より月1-2回の定例会議を開始した。分担研究者である角栄里子をスタディマネージャー、今井浩二郎を学内治験システムの整備担当、上田真由美を患者対応として、以下を進めた。

1. 治験機器提供者との概要書を作成
2. 研究計画書を作成
3. 同意説明文書の作成
4. 症例報告書の作成
5. 院内の治験実施体制の整備
  - 1) 医師主導治験 SOP 作成
  - 2) 院内の治験システムの構築
  - 3) IRB 申請と承認
6. PMDA 戦略相談、対面助言の実施
7. 患者リクルート
8. 治験届
9. CRO への業務委託

## C. 研究結果

概要書および治験実施計画書を作成し、平成25年10月24日に薬事戦略相談事前面

談（4回目）を実施した。この相談において、治験に向けての助言および対面助言申し込みの承認を得た。そこで平成25年11月29日医薬品機構に対面助言の申し込みを行った。概要書および治験実施計画書をさらに改定し、資料を搬入し、2回にわたる照会事項にこたえ、平成26年1月23日に対面助言を実施した。二施設治験とすること、症例数および各症例の観察期間を決定できた。

京都府立医科大学では研究者が主任で行う医師主導治験は、本治験が初めてであった。このため、すべての手順書を作成し、これらの手順書に対するシステム監査を実施し、重大な指摘事項がないことを確認した。

治験実施にむけて説明同意文書を作成し、治験実施計画書、手順書とともに、京都府立医科大学の治験審査委員会に提出した。平成26年3月6日に開催された治験審査委員会でヒアリングを受け、治験の実施を了承された。院内IRB申請においては、治験センターの全面協力を得て、平成25年11月に開設した医療フロンティア展開学講座で実務を進めた。

並行して、治験分担施設である京都大学において、治験審査委員会への仮申請を行った。また、症例報告書（クリニカルレポートフォーム）を作成、候補患者のリスト作成を行った。

以上により、平成25年3月末時点で治験届の準備を完了した。

#### D. 考察

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験を開始するため、予定したスケジュール通りに、すべてを進めることができました。平成26年4月に治験届を提出予定であり、次年度に治験を実施できる。

#### E. 結論

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験が5月以降に開始可能である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（平成25年度）

##### 論文発表

巻末研究成果一覧表参照

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 特許取得

なし

##### 実用新案登録

なし

##### その他

なし

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

重症多型滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発

分担研究者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

**研究要旨** 重症多型滲出性紅斑による眼障害を克服するため、新規医療器具すなわち輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験を実施する。本年度は治験を行う前段階として、平成 25 年 10 月に医薬品機構での薬事戦略相談事前面談を行い、平成 26 年 1 月に対面助言を受けた。また各手順書を整えて、京都府立医科大学附属病院の治験審査委員会に本治験の実施について申請、平成 26 年 3 月に承認を得た。平成 26 年 4 月に治験届を提出する準備が完了し、重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験が 5 月以降に開始可能となった。

**A. 研究目的**

Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は、高度の視力障害とドライアイが生涯続く後遺症となる。輪部支持 HCL の国内での薬事承認をめざし、医師主導治験を実施する。

**B. 研究方法**

治験機器の概要書および研究計画書を作成、症例報告書の作成を行う。

医薬品機構の薬事戦略相談、対面助言を受けて、治験届の準備を完了する。

京都府立医大附属病院の治験審査委員会への申請を行い、承認を得る。

**C. 研究結果**

概要書および治験実施計画書を作成し、

平成 25 年 10 月 24 日に薬事戦略相談事前面談 (4 回目) を実施した。平成 25 年 11 月 29 日医薬品機構に対面助言を申し込み、概要書および治験実施計画書をさらに改定した。2 回にわたる照会事項にこたえ、平成 26 年 1 月 23 日に対面助言を実施した。症例数、実施施設および各症例の観察期間を決定した。

京都府立医科大学の治験審査委員会に、本治験の計画書、手順書及び関連文書を提出した。平成 26 年 3 月 6 日に開催された治験審査委員会でヒアリングを受け、治験の実施を了承された。

症例報告書 (クリニカルレポートフォーム) を作成、候補患者のリストを作成した。

**D. 考察**

治験を開始する前段階として、予定したスケジュール通りに、すべてを進めることができた。

#### E. 結論

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験が5月以降に開始可能である

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（平成25年度）

##### 論文発表

なし

##### 学会発表

##### 国内学会

外園千恵、上田真由美、宮崎冴子、稲富勉、木下茂. Stevens-Johnson 症候群後遺症患者

の発症背景と初期診断. 第67回日本臨床眼科学会、横浜、2013.11.01.

##### 海外学会

1. Sotozono C. Limbal-supported Contact Lens for Sever Ocular Surface Diseases. WOC2014, APAO2014, Tokyo, Japan, 2014.04.03.
2. Sotozono C., Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Kano Y, Shiohara T, Shirakata Y, Hashimoto K. Etiologic Features Of Stevens-Johnson Syndrome And Toxic Epidermal Necrolysis With Ocular Involvement. 8th International Cutaneous ADR Congress, Tao-Yuan, Taiwan, 2013.11.16-17.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

重症多形滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発

分担研究者 今井 浩二郎 京都府立医科大学 医療フロンティア展開学

**研究要旨：**重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの有効性と安全性を確認する、医師主導治験を実施するための準備を実施した。具体的には、説明同意文書の作成、治験における手順書の作成への協力、治験審査委員会への対応を行った。

**A. 研究目的**

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの有効性と安全性を確認する、医師主導治験を GCP に適合して実施するため、治験審査委員会への審議依頼など、準備を遅滞なく行うことを目的とする。

**B. 研究方法**

1、説明同意文書の作成：治験実施計画書・院内の規則に沿って、同意説明文書を作成する。

2、手順書の作成協力：GCP の要求事項を鑑み、治験の準備に必要な手順書一式の作成に協力する。

3、治験審査委員会への対応：治験実施計画書や治験に必要な手順書など

を提出し、本治験計画を治験審査委員会の審議にかける。

**C. 研究結果**

1、説明同意文書の作成：治験実施計画書の内容に基づき、説明同意文書を作成した。説明同意文書についても、薬事戦略相談における照会事項にこたえ、治験届を提出することにつき規制当局と合意を得た。

2、手順書の作成協力：分担研究者である角が作成した手順書を確認し、これらの手順書に対する第1回システム監査を受けた。主な指摘事項に対応して、治験審査委員会に手順書を提出した。

3、治験審査委員会への対応：このたびは、当院で主体的に実施する初めて

の医師主導治験であるため、手順書を含め平成 26 年 3 月 6 日に開催された治験審査委員会でヒアリングを受け、了承された。

#### D. 考察

繰り返すが、当院で初めての医師主導治験であるため、治験審査委員会にて必要となる文書についても、事務局と何回も打ち合わせをおこなった。責任・分担研究者のみならず、先端医療振興財団や CRO からの助力も得たため、初回ではあるが順調に治験開始に向け準備を進めることができた。

#### E. 結論

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験を開始するた

めに、治験届けを提出して 1 ヶ月経過すれば、本医師主導治験を開始することができる。

#### 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：なし

##### 2. 実用新案登録：なし

#### I. 参考文献

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

重症多形滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発

分担研究者 角 栄里子 京大病院 臨床研究総合センター

**研究要旨：**重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの有効性と安全性を確認する、医師主導治験を実施するための準備を行った。具体的には、治験実施計画書、説明同意文書の作成支援、治験における手順書の作成、被験者リクルートの準備を行った。

#### A. 研究目的

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの有効性と安全性を確認する、医師主導治験を実施するため、文書(治験実施計画書、説明同意文書等)の作成、および治験の準備と実施に必要な手順書を作成し、GCPに適合して治験を実施するための準備を遅滞なく行うことを目的とする。

#### B. 研究方法

**1、治験実施計画書、説明同意文書の作成：**治験実施計画書における適格基準、試験治療方法等の記載の整備を行った。目標症例数、プライマリエンドポイントに関する統計学的考察を行った。説明同意文書のフォーマットを提供し、説明同意文書案を作成した。  
**2、手順書の作成：**GCPの要求事項を

鑑み、関係者間による調整を行い治験の準備に必要な手順書一式を作成した。

**3、被験者リクルート：**当該治験は多施設共同臨床試験に変更されたため、京大病院においても治験の実施が必要になった。このため、京大病院眼科での被験者リクルートに利用可能な、角膜疾患の遺伝子解析のための準備を行った。

#### C. 研究結果

**1、治験実施計画書、説明同意文書の作成および薬事戦略相談の照会事項への対応：**治験実施計画書、説明同意文書が完成し、薬事戦略相談における照会事項にこたえ、治験届を提出することにつき規制当局と合意を得た。  
**2、手順書の作成：**作成した手順書は15件になり、これらの手順書に対する

システム監査を実施し、重大な指摘事項がないことを確認した。手順書については4月以降に治験審査委員会で審査を受ける予定である。

**3、被験者リクルート：**京大病院でも治験を実施するため、治験審査委員会に仮申請を行い、被験者候補を検討しており、治験開始後にスムーズに登録が行えるよう準備を進めている。

#### D. 考察

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験を開始するための準備は順調にすすんでいる。

#### E. 結論

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験が5月以降に開始可能である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sumi E, Teramukai S, Yamamoto K, Satoh M, Yamanaka K, Yokode M. The correlation between the number of eligible patients in routine clinical practice and the low recruitment level in clinical trials: a retrospective study using electronic medical records. *Trials*. 11;14:426. 2013
2. Sumi E, Yamazaki T, Tanaka S,

Yamamoto K, Nakayama T, Bessho K, Yokode M. The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: a hospital-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 23(4):398-405. 2014

3. 角 栄里子・笠井宏委「3. 臨床研究拠点等整備事業と新薬創出」新薬展望 2014(Vol.50 S-1) p31(253)～35(257) (医薬ジャーナル社)

##### 2. 学会発表

1. 角 栄里子、笠井宏委、伊藤達也、土井麻理子、湯浅浩司、高谷宗男、清水章. 大学病院の研究者主導臨床試験の支援に関する調査. 第5回日本臨床試験研究会学術集会 2014.3.14-15. 東京
2. 角 栄里子. 「臨床研究・治験におけるICT活用の現状と今後」指定演題. 平成25年度大学病院情報マネジメント部門連絡会議 2014.2.12-14. 徳島

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

#### I. 参考文献

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

重症多型滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発

分担研究者 上田真由美 同志社大学生命医科学部

**研究要旨** 重症多型滲出性紅斑とは、Stevens-Johnson 症候群（SJS）、その重症型である中毒性表皮壊死融解症（TEN）に分類され、突然の高熱および全身及び粘膜に発疹とびらんを生ずる急性の全身性皮膚粘膜疾患である。いずれも致死率が高く急性期には全身管理が主体となる。しかし救命しても高度の視力障害とドライアイをきたし、社会復帰が極めて困難となる。本研究では、重症多型滲出性紅斑（以下、SJS）による視力障害を改善するための輪部支持 HCL の薬事承認を目指し、医師主導型治験を実施する。本年度は、研究代表者ととも、治験実施計画書をもとに、治験のプロトコール作成ならびにクリニカルレポートフォーム作成をおこなった。また、研究代表者と一緒に作成した約 200 名の患者の臨床データベースをもとに、治験の条件である最良矯正視力が 0.01 以上 0.7 未満であり、かつ、本輪部支持 HCL を装用することにより視力が向上すると思われる患者を選別した。

**A. 研究目的**

本研究では、上記重症多型滲出性紅斑（以下、SJS）による視力障害を改善するための輪部支持 HCL の薬事承認を目指し、医師主導型治験を実施することを目的とする。本年度は、研究代表者ととも、医薬品機構より治験の承認を得るための準備を行い、また、患者の臨床情報の整理ならびに解析を行い、本治験に適した患者を抽出した。

**B. 研究方法**

1. 治験のプロトコール作成ならびにクリニカルレポートフォーム作成

治験実施計画書をもとに、治験のプロトコール作成ならびにクリニカルレポートフォーム作成を研究代表者とともに行う。

2. 治験に適する患者の選別

研究代表者と一緒に作成した約 200 名の患者の臨床データベースをもとに、治験の条件である最良矯正視力が 0.01 以上 0.7 未満であり、かつ、本輪部支持 HCL を装用することにより視力が向上すると思われる患者を選別した。

**C. 研究結果**

## 1. 治験プロトコールおよびクリニカルレポートフォーム作成

治験のプロトコール作成ならびにクリニカルレポートフォーム作成に際しては、前もって、GCP についての講習を受けて GCP について十分に理解した上で作成した。また、本研究開始より月一回の全体会議に出席し、治験実施計画書の作成、治験機器概要書の作成、PMDA 対面助言資料の作成、臨床治験手順書作成、PMDA へ提出する治験届作成にかかわったことにより、治験全体像を理解した上で、プロトコール作成ならびにクリニカルレポートフォーム作成を行えた。

## 2. 治験に適する患者の選別

輪部支持 HCL で視力向上が期待される患者の眼所見は、角膜に結膜が侵入していても、薄い結膜組織の侵入である必要がある。厚い結膜組織の侵入した眼表面については、輪部支持 HCL での視力向上は困難であり、培養粘膜上皮移植術等のほかの治療の適応となる。また、眼球と眼瞼が癒着する瞼球癒着が高度な症例についても、輪部支持 HCL を眼表面に装着することに困難であり、適応でない。上記を注意点として、データベース上の眼表面の写真をもとに、輪部支持 HCL により視力向上が見込める患者を選別した

ところ、治験候補者として 44 名の患者を選別することができた。

## D. 考察

平成 25 年度に作成した治験実施計画書ならびに治験のプロトコールをもとに、平成 26 年度に実際に治験を行っていく。治験候補者に上がった 44 名の中には、片眼が失明している患者もあり、患者の必要度ならびに希望を重視してさらに候補者を絞り込む必要がある。

## E. 結論

平成 26 年度に行う治験準備は、およそ完了したと考えられる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## I. 参考文献

特になし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍・総説

| 著者氏名           | 論文タイトル名                 | 書籍全体の<br>編集者名          | 書籍名  | 出版社名         | 出版地 | 出版年  | ページ                     |
|----------------|-------------------------|------------------------|------|--------------|-----|------|-------------------------|
| 角 栄里子・<br>笠井宏委 | 3. 臨床研究拠点等整<br>備事業と新薬創出 | 政田 幹夫<br>佐藤 博<br>佐々木 均 | 新薬展望 | 医薬ジャー<br>ナル社 | 東京  | 2014 | 31(253)<br>～<br>35(257) |

雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                               | 巻号    | ページ         | 出版年  |
|---|--|------------------------------------|-------|-------------|------|
| Sumi E, Teramukai S,<br>Yamamoto K, Satoh M,<br>Yamanaka K, Yokode M.           | The correlation between the<br>number of eligible patients in<br>routine clinical practice and<br>the low recruitment level in<br>clinical trials: a retrospective<br>study using electronic<br>medical records. | Trials.                            | 11;14 | 426         | 2013 |
| Sumi E, Yamazaki T, Tanaka<br>S, Yamamoto K, Nakayama<br>T, Bessho K, Yokode M. | The increase in prescriptions<br>of bisphosphonates and the<br>incidence proportion of<br>osteonecrosis of the jaw after<br>risk communication activities<br>in Japan: a hospital-based<br>cohort study.         | Pharmaco<br>epidemiol<br>Drug Saf. | 23(4) | 398-4<br>05 | 2014 |

#### IV. 資料・研究成果の刊行物・別刷