

201337009A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

(国際水準臨床研究分野)

「臨床研究中核病院を活用した国際標準の
臨床研究の推進と新規医薬品・医療機器
の開発に関する研究」

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀部 敬三

平成26(2014)年5月

緒言

本報告書は、厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と新規医薬品・医療機器の開発に関する研究」班の平成25年度の研究成果をまとめたものである。本研究班は、名古屋医療センターの臨床研究中核病院の基盤を利用して、国立病院機構で開発・汲み上げされた医薬品・医療機器や患者数が少なく企業が治験を実施しがたい難治・小児疾患に対する医薬品について、独自開発の高品質で低コストのデータ管理・保証システムを用いて国際水準の臨床試験を実施し、迅速な承認申請に繋げることで質の高い医療を国民に提供することを目的としている。

今年度は、5課題について治験・臨床試験の準備を行った。課題1は、RET遺伝子変異陽性肺癌に対するスニチニブの適応拡大を目指した医師主導治験であるが、スクリーニングシステムの確立に難航している。課題2は、舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の医療機器開発であるが、治験そのものは不要であり、承認申請に向けた機器の安全性の確認と実用に向けて改良のための臨床試験を行うことになった。課題3は、クルクミンを医薬品として開発するために医師主導治験を計画したが、健康食品である高吸収クルクミンの心不全に対する効果を検証する臨床試験を行うことになった。課題4は、リツキシマブの小児リンパ腫に対する効能効果追加のための国際共同医師主導治験を計画したが、グローバル企業の了解が得られず、わが国のみアカデミア主導の臨床試験を行うことになった。課題5は、再発小児急性リンパ性白血病の標準治療確立のためのICH-GCP準拠の国際共同ランダム化比較試験であるが、多国間の調整に時間を要したため試験開始が次年度に持ち越された。

このように、必ずしも臨床研究中核病院にふさわしいシーズ開発が順調に進んでいるとは言いがたい。次年度に向けて新たなシーズを探索し、効率的で質の高い臨床支援システムを確立して速やかな臨床試験の実施を目指したいと考えている。

皆様には、本報告書を通じて名古屋医療センターの臨床研究中核病院としての取り組みをご理解いただき、忌憚のないご意見やご指導を賜れば幸いです。

平成26年5月

研究代表者 堀部 敬三

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

平成25年度厚生労働科学研究費補助金(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)

「臨床研究中核病院を活用した国際標準の臨床研究の推進と新規医薬品・医療機器の開発に関する研究」
班名簿

(順不同、敬称略)

	氏名	所属・職名
研究代表者	堀部 敬三	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター センター長
研究分担者	坂 英雄	国立病院機構名古屋医療センターがん総合診療部 部長
	角田 晃一	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター人工臓器・機器開発研究部 部長
	長谷川 浩二	国立病院機構京都医療センター展開医療研究部 部長
	森 鉄也	国立成育医療研究センター生体防御系内科部腫瘍科 医長
	小川 千登世	国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 医長
	齋藤 明子	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室 室長
	齋藤 俊樹	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター再生医療研究部 部長
	嘉田 晃子	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター生物統計研究室 室長
	是恒 之宏	国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター センター長
	武田 和憲	国立病院機構仙台医療センター臨床研究部 部長
	井口 東郎	国立病院機構四国がんセンター臨床研究センター センター長
	岡田 靖	国立病院機構九州医療センター臨床研究センター センター長
	松本 純夫	国立病院機構東京医療センター 院長

目 次

I.	総括研究報告	
	臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と新規医薬品・医療機器の開発に関する研究-----	1
	堀部 敬三	
II.	分担研究報告	
1.	肺がんに対する医薬品の適応拡大を目指した医師主導治験 -----	8
	坂 英雄	
2.	舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の安全性に関する医師主導治験 -----	11
	角田 晃一	
3.	心血管疾患患者を対象とする合成高吸収クルクミンを用いた医師主導治験 ----	18
	長谷川 浩二	
4.	小児成熟 B 細胞リンパ腫に対する標準治療確立を目的とした ICH-GCP 準拠臨床試験 -----	23
	森 鉄也	
5.	小児再発急性リンパ性白血病の標準治療確立を目的とした ICH-GCP 準拠の医師主導 臨床試験 -----	25
	小川 千登世	
	(資料) 第一再発小児急性リンパ性白血病標準リスク群に対する第 III 相国際共同 臨床研究実施計画書	
6.	データ管理・モニタリング・安全性情報管理 -----	35
	齋藤 明子	
7.	IT システム・細胞治療 -----	39
	齋藤 俊樹	
8.	生物統計 -----	42
	嘉田 晃子	

III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	45
IV.	主な刊行物	-----	48

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
総括研究報告書

臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究

研究代表者 堀部敬三 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター センター長

研究要旨： 臨床研究中核病院として、日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患や小児疾患等の新規治療開発、最適な治療法を確立(エビデンス創出)するために5つのシーズについて臨床開発を進めるとともに、国際水準の質の高い臨床研究を実施及び推進するための体制整備を行った。ICH-GCP準拠の国際共同臨床試験については、試験実施の準備が整い、次年度早々に試験開始の予定である。舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の医療機器開発は、機器の安全性の確認と実用に向けて改良のための臨床試験の準備が整い、試験開始となった。RET遺伝子変異陽性肺癌に対するスニチニブの開発は、スクリーニングシステムの確立が課題となっている。心不全治療薬としての合成クルクミン開発を断念し、食品である高吸収クルクミンの心不全に対する効果を検証する臨床試験を行うこととした。リツキシマブの開発は、わが国のみアカデミア主導の臨床試験を行い結果の国際比較を行うことになった。現在、必ずしも臨床研究中核病院にふさわしいシーズ開発が順調に進んでいるとは言い難いことから、次年度に向けて新たなシーズを探索し、独自開発の効率的で質の高い臨床支援システムのもとに速やかな治験・臨床試験の実施を目指す予定である。

研究分担者	齋藤俊樹	国立病院機構名古屋医療センター
坂 英雄 国立病院機構名古屋医療センターがん総合診療部 部長		臨床研究センター再生医療研究部 部長
角田晃一 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター人工臓器・機器開発研究部 部長	嘉田晃子	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター生物統計研究室 室長
長谷川浩二 国立病院機構京都医療センター展開医療研究部 部長	是恒之宏	国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター センター長
森 鉄也 国立成育医療研究センター生体防御系内科部腫瘍科 医長	武田和憲	国立病院機構仙台医療センター臨床研究部 部長
小川千登世 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 医長	井口東郎	国立病院機構四国がんセンター臨床研究センター センター長
齋藤明子 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室 室長	岡田 靖	国立病院機構九州医療センター臨床研究センター センター長
	松本純夫	国立病院機構東京医療センター院長

A. 研究目的

本研究の目的は、国立病院機構で開発・汲み上げされた医薬品・医療機器や患者数が少なく企業が治験を実施しがたい難治・小児疾患に対する医薬品について、独自開発の高品質で低コストのデータ管理・保証システムを用いて国際水準の臨床試験を実施し、迅速な承認申請に繋げることで質の高い医療を国民に提供することである。

B. 研究方法

以下の5試験を実施する。並行して、これらの試験を効率的に国際水準で行える体制を整備する。

課題1：RET遺伝子変異陽性肺癌に対するsunitinibの第II相医師主導治験標準1次治療後のRET陽性の進行非小細胞肺癌患者に対し分子標的薬であるsunitinibの2次治療薬としての有効性と安全性を検証し適応拡大を目指す。

課題2：舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の安全性に関する医師主導治験新規開発医療機器（舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡）は、専用アタッチメントの改良により、幅広い年齢層を対象とした安全な口腔咽頭診療への臨床応用を実現化し得る。本医療機器を用いた医師主導治験を行って承認申請を目指す。

課題3：クルクミンを用いた心血管疾患予防法の確立に関する医師主導治験クルクミンによる高血圧性心疾患及び心筋梗塞後心不全発症・増悪抑制効果を動物モデルで見出した。GMP基準の合成高吸収クルクミンを用いて、非臨床試験を実施後、医師主導型治験を行い、心不全治療薬としての承認取得を目指す。

課題4：小児高リスク成熟B細胞性リンパ腫（B-NHL）に対するリツキシマブ追加多剤併用化学療法国際共同医師主導治験小児進行病期B-NHLに対するリツキシマブ追加LMB療法の標準LMB療法に対する有効性と安全性をラン

ダム化比較試験により検証する。EUの小児用医薬品規制に従い、本試験をEUを中心とした欧米日共同の医師主導治験として行う。

課題5：再発小児急性リンパ性白血病（ALL）の標準的治療法の確立に関する国際共同研究小児再発ALLは依然難治である。第一再発ALLに対する国際標準の治療法を確立するため、第一再発小児ALLの標準リスク（SR）群に対し、ALL REZ-BFM 2002を標準治療（A群）としたUK ALL-R3（B群）との非盲検ランダム化比較試験臨床試験をICH-GCPに従った国際共同研究として実施する。

試験実施のための体制整備

1. 臨床試験の品質管理体制の整備

中央・施設モニタリングに関する標準業務手順書を整備し、および国際標準化機構（International Organization for Standardization）による国際的な品質管理・情報セキュリティ管理に関する標準化された規格である、『ISO 9001（品質マネジメントシステム）』、『ISO 27001（情報セキュリティマネジメントシステム）』の認証を取得する。

2. 人材確保・育成

研究企画、薬事、データマネジメント、統計解析、安全性情報管理、プロジェクトマネジメントなど複数機能の協同構築のために生物統計家、プロジェクトマネージャー等の人材を確保し、CROと提携して教育研修活動を実施する。

3. 安全性情報管理

独自開発の電子的データ収集システム（Electronic data capturing, “Patient data organizing system, Ptosh”）の仕様追加を行い、Webシステムによる効率的かつ迅速な多施設間での運用を可能にする。

4. モニタリングハブシステムの構築

ICH-GCP準拠の臨床試験を実施する際のモニタリングコストを低減させるために、NHO

治験中核病院を中心に地域ブロックごと6拠点にモニタリングハブを整備する。

5. EDCの多言語対応、データ移行の調整

国際共同臨床試験 IntReALL2010を円滑に実施するために中央モニタリングを行うドイツからのアクセスの調整、欧州で使用予定のEDC-Marvinと日本で使用するPtoshの統一データ入力および出力形式の調整など実務的な準備を行う。

(倫理的配慮)

本研究で行う臨床試験は、

1. ヘルシンキ宣言、および臨床研究に関する倫理指針に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。医師主導治験については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP省令、平成9年厚生省令第28号)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成20年厚生労働省令第24号)、「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス」(薬食審査発1228第7号、平成24年12月28日)及び「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の一部改正等について」(薬食審査発0404第4号、平成25年4月4日)を遵守して行う。
2. 臨床研究中央倫理審査委員会および施設倫理委員会の承認を得て実施する。
3. 患者及び患者家族に対して治療開始時に統一した治療研究の説明文書を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について説明を行う。小児においては、年齢に応じた説明を行ってアセントを得る。
4. 個人情報保護を厳重に行い、臨床試験の効果と安全性について第三者の監視のもとに実施する。

5. 検体の保存と研究利用について、保存期間を明示し、文書による同意を得た上で匿名化番号を付して厳重な個人情報管理のもとに行う。

6. 動物実験を行う場合は、「動物の愛護及び管理に関する法律(動愛法)(平成17年6月15日改正)」に基づき、動物実験に関する3Rの原則(科学上の利用の目的を達する事が出来る範囲において、動物に与える苦痛を最小限にし(refinement)、動物使用数を削減し(reduction)、動物を用いない代替法がある場合はそれを利用すること(replacement))を尊重して行う。

7. ファーマコゲノミクス検査については、「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」(日本臨床検査医学会、日本人類遺伝学会、日本臨床検査標準協議会 2012年7月2日改定)に則り行う。

8. 遺伝子研究を行う場合は、指針を遵守し、開示請求、苦情、遺伝カウンセリング等へ対応できる体制を整備して行う。

C. 研究結果

課題1: RET 遺伝子変異陽性肺癌に対するsunitinibの第II相医師主導治験

企業との交渉で、sunitinibの無償供与、安全性情報の提供、医師主導治験の結果を受けて薬事申請を行う合意を得た。しかしながら、RET融合遺伝子変異スクリーニングの方法が確立しておらず、現在、FISH法によるスクリーニングを検討中である。

課題2: 舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の安全性に関する医師主導治験

HOYAサービス(株)と共同で開発した舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の医療機器承認申請に必要な臨床試験を実施する。この機器はクラスIIのエアウェイスコープ(AWS)部分とクラスIのブレード部分からなるが、薬事戦略

相談において治験の必要性がないことが判明し、本研究では、性能の高い改良型最終機器を開発するための臨床試験を計画実施することとした。を開発、生理実験、及び医師主導治験を統括する。今年度は、改造型AWSの先端着脱部を改良した1号機を完成させ、これを用いた臨床試験を計画した。1号機 AWSでは、重量を375gから190gに軽量・小型化し、アナログ出力からデジタル出力に変更してパソコンでの録画機能を備えた。合わせて口腔咽頭観察用ブレードを開発した。

臨床試験では、耳鼻咽喉科通院外来患者を対象に、1号機を用いて患者の口腔咽頭を観察し、異物除去等の処置を行い、観察、処置、記録、供覧において、安全性、簡便性有害事象、および市場価値を評価する計画である。

課題 3：クルクミンを用いた心血管疾患予防法の確立に関する医師主導治験

研究分担者の長谷川らは、これまで動物実験でクルクミンの心不全抑制効果を発見したのち、吸収効率の良い経口コロイダルディスパーション型クルクミン(高吸収クルクミン)を開発して、極めて低用量で梗塞後心不全の心機能を改善することを示してきた。現在、高吸収クルクミンは、セラバリュース社が健康食品として販売されており、これを用いて臨床試験が行われ、高吸収クルクミンカプセル内服を6か月間行うことにより心エコーの検査データ E/E' 値が有意に改善することが見出した。

本研究では、当初、合成高吸収クルクミンを作成して医薬品として開発することが計画されていたが、現段階で市場性が不確定であるため医薬品としての開発を断念し、食品としての高吸収クルクミンを用いて大規模臨床試験を行い、心不全予防効果を検証することとした。しかしながら、主要評価項目である心エコーの検査データ E/E' 値において測定

値のばらつきが大きいことから、心エコー検査を2回施行し、「僧房弁 E/E' の変動が20%以内であること。」という条件を加えることにより、データの信頼性を高めることとした。今回、これを主要評価項目として、高吸収クルクミン 180mg 摂取の有用性を検証するために、高血圧による心肥大及び中等度左室拡張障害を有する外来患者を対象に二重盲検プラセボ対象ランダム化比較試験を計画した。

課題 4：小児高リスク成熟 B 細胞性リンパ腫 (B-NHL) に対するリツキシマブ追加多剤併用化学療法の国際共同医師主導治験

本試験は、ロッシュ (株) の支援により、リツキシマブの小児 B-NHL の適応取得のための国際共同医師主導臨床試験 (Inter-B-NHL2010) であり、欧米日共同で行う予定であった。しかし、欧州小児非ホジキンリンパ腫研究グループ (EICNHL) と米国小児がん研究グループ (COG) において先行して試験が開始される中 (EudraCT N° : 2010-019224-31、登録開始 2011 年 12 月、予定登録期間 5 年、予定登録数 600 例)、2013 年 7 月になり、ロッシュから日本への支援中止が通告された結果、日本の国際共同試験への直接参加ができなくなった。これを受けて、EICNHL、COG と協議の結果、Inter-B-NHL2010 と同一の臨床試験を日本で実施し、試験結果を合同解析することで標準治療の確立をめざすことになり、2013 年 9 月に国内企業の協力を得て Inter-B-NHL ritux 2010 の国内実施が決定された。試験デザインは、リツキシマブ追加 LMB 療法と標準 LMB 療法のランダム化比較試験 (予定登録数 69 例) である。本試験を ICH-GCP 準拠で行い、この結果と Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験結果の類似性を確認するとともに、両試験結果のメタ解析により、試験治療の安全性と有効性を評価する。また、副次的に医療経済的評

価と QOL 評価を行う。現在、試験実施計画書の日本語への翻訳を完了し、当該研究グループ(JPLSG)のプロトコール審査委員会にて審査中である。

課題 5: 再発小児急性リンパ性白血病(ALL)の標準的治療法の確立に関する国際共同研究 IntReALL2010 の試験開始に向けて以下の準備を行った。

- 1) 計画書原版(英文)が固定された後、本文を和訳、プロトコールコンセプトを作成し、当該研究グループ(日本小児白血病リンパ腫研究グループ, JPLSG)のプロトコール審査委員会に提出、審査を終了した。
- 2) 国内未承認薬の代替薬変更の調整 Peg-asparaginase, 6-TG について欧州事務局および、同様にこれらの薬剤が使用不可能である参加国と協議し、それぞれ E-coli-asparaginase, 6-MP への変更を可能とし、用量の検討を行い、代替薬調整を終了した。
- 3) 参加施設の ICH-GCP 準拠体制整備
ICH-GCP 準拠試験の実施体制の有無について施設アンケートを作成した。内容は、Study doctor (臨床試験に参加する担当医師) の GCP トレーニング受講と受講証取得、CRA(Clinical Research Assistant)の有無、上記スタッフおよび検査部と薬剤部の代表の英語履歴書の提出、データベース(Ptosh)の入力トレーニングへの参加、Intiation visit の実施、Investigator Site File への必要情報の記載及びファイリングの徹底、24 時間以内の SAE 報告等である。
- 4) 臨床研究保険の加入
抗がん薬使用に対する国内保険がないため欧州の保険会社を選定し、

欧州に準じた臨床研究補償および賠償保険に加入することとした。

5) 試験実施契約

IntReALL2010 全体のスポンサーと国内スポンサーとの試験実施契約につき、契約書の内容確認、送付を行った。国内参加施設は、施設選定後に国内スポンサーと契約を締結する。

6) データ移行

欧州で使用予定の EDC-Marvin(CDISC 標準)と、国内で使用予定の EDC-Ptosh 間でのデータ移行につき、データ移行時期、データベースの互換性、追加装備必要な事項等に関する調整を行った。また、あわせて、SAE 報告手順についても調整を行った。2014 年 7 月をめぐりに Ptosh 内データベース完成予定である。

<試験実施のための体制整備>

1. 臨床試験の品質管理体制の整備

中央・施設モニタリングに関する標準業務手順書を作成した。平成 26 年 2 月に、当データセンター(臨床研究運営室)が『ISO 9001(品質マネジメントシステム)』、『ISO 27001(情報セキュリティマネジメントシステム)』の同時認証を取得した。

2. 人材確保・育成

生物統計家、プロジェクトマネジャー、データマネージャー、モニターを確保しつつ、CRO と提携して教育研修活動を実施した。

3. 安全性情報管理

重篤な有害事象報告に関する情報収集・内容吟味・周知の一連の流れが円滑に進むように独自開発の電子的データ収集システム(Ptosh)の仕様追加を行い、Web システムによる効率的かつ迅速な多施設間での運用を可能にした。

4. モニタリングハブシステムの構築

ICH-GCP 準拠の臨床試験を実施する際のモ

ニタリングコストを低減させるために、NHO 治験中核病院を中心に地域ブロックごと 6 拠点にモニタリングハブ(仙台医療センター、東京医療センター、名古屋医療センター、大阪医療センター、四国がんセンター、九州医療センター)を整備した。当該施設の上級者 CRC1~2 名ずつをモニターとして育成した。

5. EDC の多言語対応、データ移行の調整

国際共同臨床試験 IntReALL2010 を実施するために中央モニタリングを行うドイツからのアクセス時には中央モニタリングに必要な画面表示について全て英語に自動的に切り替わる仕組みを実装し、検証した。また、欧州で使用予定の EDC-Marvin 上での eCRF と同一のデータ取得をするため、Marvin 上での eCRF のメタデータ (DB 構造) を Ptosh に読み込む機能を実装した。年一回の DSMC (Data and Safety Monitoring Committee) レポートならびに最終解析時に Marvin と同一形式でデータ出力できる機能、および、統一データ出力フォーマット機能を実装した。今後、実際に同一のデモデータを Marvin、Ptosh 両方に入力し、同一の出力結果が得られるかどうかを検証する。

D. 考察

今年度は、5 課題について治験・臨床試験の準備を行った。課題1は、RET 遺伝子変異陽性肺がんに対するスニチニブの適応拡大を目指した医師主導治験であるが、スクリーニングシステムの確立に難航している。課題2は、舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の医療機器開発であるが、治験そのものは不要であり、承認申請に向けた機器の安全性の確認と実用に向けて改良のための臨床試験を行うことになった。課題3は、クルクミンを医薬品として開発するために医師主導治験を計画したが、健康食品である高吸収クルクミンの心不全に対する効果を検証する臨床試験を行うことになった。

課題4は、リツキシマブの小児リンパ腫に対する効能効果追加のための国際共同医師主導治験を計画したが、グローバル企業の了解が得られず、わが国のみアカデミア主導の臨床試験を行うことになった。課題5は、再発小児急性リンパ性白血病の標準治療確立のための ICH-GCP 準拠の国際共同ランダム化比較試験であり、さまざまな調整を要したものの国内の準備を整えることができた。しかし、多国籍間の調整に時間を要したため試験開始が次年度に持ち越されることとなった。

このように、必ずしも臨床研究中核病院にふさわしいシーズ開発が順調に進んでいるとは言い難い。次年度に向けて新たなシーズを探索し、効率的で質の高い臨床支援システムを確立して速やかな臨床試験の実施を目指す予定である。

E. 結論

5 課題について治験・臨床試験の準備を行った。ICH-GCP 準拠の国際共同臨床試験の準備が整った。次年度に向けて一層の新たなシーズ探索が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 近藤修平、齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三 「スキーマレスデータベース採用による 1 サーバー複数試験の連続稼働」
2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会 第 5 回学術集会 (東京)
- 2) 永井かおり、齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、堀部敬三 「CDISC SDTM 形式へあ

- らかじめマッピングした eCRF によるデータ収集」 2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会（東京）
- 3) 佐藤則子、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、生越由枝、染谷こころ、丹羽奈巳、中村真知、長谷川裕子、鳥居薫、齋藤俊樹、近藤修平、齋藤明子、堀部敬三 「EDC への重篤な有害事象 (SAE) の検討・施設周知機能実装による SAE 報告管理コストの削減」 2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会（東京）
- 4) 中村和美、傍島秀晃、伊藤定信、平野隆司、目黒文江、福田祐介、稲吉美由紀、近藤直樹、石山薫、小松原一雄、佐藤栄梨、麻生嶋和子、齋藤俊樹、齋藤明子、堀部敬三 「ICH-GCP 準拠臨床研究に必要な施設訪問モニタリング支援体制の構築」 2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会（東京）
- 5) 齋藤明子、傍島秀晃、中村和美、伊藤定信、平野隆司、齋藤俊樹、堀部敬三 「サンプリング SDV (Source document verification)」 2014 年 3 月 14 日 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会（東京）
- 6) 齋藤明子、西岡絵美子、永井かおり、齋藤俊樹、近藤修平、堀部敬三 「EDC への重篤な有害事象 (SAE) の検討・施設周知機能実装による SAE 報告管理コストの削減」 2013 年 11 月 22 日 第 33 回医療情報学連合大会（第 14 回日本医療情報学会学術大会）（神戸）
- 7) 齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、堀部敬三 「DISC SDTM 形式へ予めマッピングした eCRF によるデータ収集」 2013 年 11 月 22 日 第 33 回医療情報学連合大会（第 14 回日本医療情報学会学術大会）（神戸）
- 8) 齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、堀部敬三 「スキーマレスデータベース採用による 1 サーバー複数試験の連続稼働」 2013 年 11 月 22 日 第 33 回医療情報学連合大会（第 14 回日本医療情報学会学術大会）（神戸）
- 9) 堀部敬三 国立病院機構における臨床研究中核病院整備事業の取り組み 第 67 回国立病院総合医学会 2013. 11. 8 金沢
- 10) 齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、堀部敬三 「オンライン電子的収集システムによる疾患登録データと臨床研究データの統合」 2013 年 11 月 8 日 第 67 回国立病院総合医学会（金沢）
- 11) 齋藤明子、傍島秀晃、竹内一美、中村和美、伊藤定信、平野隆司、齋藤俊樹、堀部敬三 「ICH-GCP 準拠臨床研究に必要な施設訪問モニタリング支援体制の構築」 2013 年 11 月 8 日 第 67 回国立病院総合医学会（金沢）
- 12) 中村和美、伊藤定信、平野隆司、齋藤明子、坂英雄、堀部敬三 「臨床研究ライセンス制度の導入による研究品質のレベルアップ」 2013 年 11 月 8 日 第 67 回国立病院総合医学会（金沢）
- 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
なし
3. その他
なし

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究
(肺がんに対する医薬品の適応拡大を目指した医師主導治験)

研究分担者 坂 英雄 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター がん総合診療部長

研究要旨：国立病院機構ネットワークにおいて非喫煙肺がん患者を対象に RET 遺伝子変異スクリーニングを行うためのレジストリを構築し，EGFR，ALK 遺伝子変異陰性の肺がん患者から，RET 遺伝子変異陽性例をスクリーニングする。その上で，標準 1 次治療後の 2 次治療として，sunitinib の有効性と安全性を検討することで，sunitinib の肺がんに対する適応拡大をめざす。

A. 研究目的

EGFR，ALK 遺伝子変異陰性の肺がん患者から，RET 遺伝子変異陽性例をスクリーニングし，標準 1 次治療後の 2 次治療として，sunitinib の有効性と安全性を検討することで，sunitinib の肺がんに対する適応拡大をめざす。

B. 研究方法

必要な症例数を集積するために国立病院機構ネットワークにおいて非喫煙肺がん患者を対象に RET 遺伝子変異スクリーニングを行うためのレジストリを構築する。

その上で，RET 遺伝子変異陽性肺がんに対する sunitinib の有効性と安全性を検証する第 2 相試験（医師主導治験）を企画する。

C. 研究結果

初年度は，企業との交渉で，sunitinib の無償供与，安全性情報の提供，医師主導治験の結果を受けて薬事申請を行う合意を得た。また，スクリーニングに必要な，FISH 法の確立に向けて検討を行っている。

D. 考察

薬剤提供の見通しは立ったが，global な許諾には，Inspire と呼ばれるプロセスが必要で，その提出を行う必要がある。

また，RET 融合遺伝子変異スクリーニングの方法は確立しておらず，FISH 法でのスクリーニングの検討を進める必要がある。

E. 結論

薬剤供給の目途が立った。

患者スクリーニングの方法に関してさらに検討を要する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kogure Y, Ando M, Saka H, Chiba Y, Yamamoto N, Asami K, Hirashima T, Seto T, Nagase S, Otsuka K, Yanagihara K, Takeda K, Okamoto I, Aoki T, Takayama K, Yamasaki M, Kudoh S, Katakami N, Miyazaki M, Nakagawa K. Histology and Smoking Status Predict

Survival of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. *J Thorac Oncol*, 2013;8(6):753-8.

Kawaguchi T, Ando M, Ito N, Isa S, Tamiya A, Shimizu S, Saka H, Kubo A, Koh Y, Matsumura A. Rationale and design of the Japan molecular epidemiology for lung cancer study. *Lung Cancer*, 2013;14(5):596-600.

Okamoto I, Aoe K, Kato T, Hosomi Y, Yokoyama A, Imamura F, Kiura K, Hirashima T, Nishio M, Nogami N, Okamoto H, Saka H, Yamamoto N, Yoshizuka N, Sekiguchi R, Kiyosawa K, Nakagawa K, Tamura T. Pemetrexed and carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in chemo-naïve patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Invest New Drugs*, 2013;31(5):1395-6.

北川智余恵, 坂 英雄. Pharmacogenomics と pharmacogenetics 2. Irinotecan の副作用. 抗がん薬の臨床薬理, 2013:102-9.
小暮啓人, 坂 英雄. 肺がんの薬物療法一最近の進歩 MEK 阻害剤の展望. 腫瘍内科, 2013;11(1):80-4.

2. 学会発表

Saka H. Diagnosis of lung cancer. The 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology. Yokohama, Japan, 2013.

Kogure Y, Murakami Y, Hori K, Oka S, Nakahata M, Ryuge M, Kitagawa C, Oki M, Saka H. Post-progression survival after EGFR-TKI for advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation. 15th World Conference on Lung Cancer. Sydney, Australia, 2013.

Kogure Y, Yamada Y, Saka H, Kitagawa C, Iwasa S, Yamamoto N, Aoki T, Kakizume T, Robson M, Quadt C, Mitsuma A, Shibata T, Ando Y. A phase I study of BYL719, an α -isoform selective PI3K inhibitor, in Japanese patients with advanced solid malignancies. 25th EORTC-NCI-AACR, Boston,

USA, 2013.

Kogure K, Kimura T, Saka H, Ogasawara T, Kojima E, Kondo M, Taniguchi H, Saito H. A combination of pemetrexed and carboplatin as first-line treatment for advanced non-squamous non-small cell lung cancer without epidermal growth factor receptor mutation: A multicenter, phase II trial (CJLSG0906) ESMO 2013, Amsterdam, Netherlands, 2013.

Iwasaku M, Nishiyama A, Watanabe N, Kunimasa K, Tsubouchi K, Oka S, Yoshioka H, Kitagawa C, Saka H. Phase II study of weekly amrubicin in patients with refractory or relapsed non-small cell lung cancer. 15th World Conference on Lung Cancer. Sydney, Australia, 2013.

小暮啓人, 伊勢裕子, 村上 靖, 堀 和美, 岡さおり, 中畑征史, 龍華美咲, 北川智余恵, 沖 昌英, 坂 英雄. EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI 投与後の post-progression survival (PPS) の解析. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013.

松村晃秀, 坂 英雄, 安藤昌彦, 久保昭仁, 洪 泰浩, 清水重喜, 伊藤則正, 田宮朗裕, 伊佐俊一, 川口知哉. 喫煙者, 非喫煙者の肺癌の肺癌病因に関する分子疫学的研究 (JME 試験). 第 67 回国立病院総合医学会, 金沢, 2013.

雪田洋介, 木村智樹, 斎藤 博, 進藤 丈, 坂 英雄, 小島英嗣, 小笠原智彦, 長谷川好規, 近藤征史, 鈴木隆二郎, 池田拓也, 今泉和良, 野村史郎, 谷川吉政, 谷口博之. EGFR 遺伝子変異陰性進行非小細胞肺癌非扁平上皮癌に対するペメトレキセド+カルボプラチン併用第 II 相試験. 第 54 回日本肺癌学会総会, 東京, 2013.

中川英之, 安藤昌彦, 浅見和弘, 岡野義夫, 福田正明, 井端英憲, 上月稔幸, 遠藤健夫, 田村厚久, 上村光弘, 坂本和裕, 吉見通洋, 副島佳文, 富澤由雄, 伊佐俊一, 高田 實, 坂 英雄, 久保昭仁, 川口知哉. 既治療進行非小細胞肺癌に対するエルロチニブとドセタキセルの無作為比較 III 相試験 (DELTA) 第

54 回日本肺癌学会総会, 東京, 2013.

田中 薫, 平井文彦, 山中竹春, 田口健一,
武田晃司, 駄賀晴子, 清水淳市, 小暮啓人,
木村達郎, 岩本康男, 小野 哲, 佐々木秀文,
福岡順也, 西山憲一, 瀬戸貴司, 一瀬幸人,
中川和彦, 中西洋一進行胸腺癌に対する
Carnoplatin+Paclitaxel 併用療法の臨床第
2 相試験 (WJOG4207L) . 第 54 回日本肺癌学
会総会, 東京, 2013.

石黒 崇, 岡本 勇, 吉岡弘鎮, 坂 英雄,
工藤新三, 澤 祥幸, 樋田豊明, 山本雅史,
中川和彦, 中西洋一. 未治療進行非小細胞肺
癌に対する CBDCA+S-1 と CBDCA+PTX の第 III

相試験 (WJTOG3605) :LETS study の組織型に
よるサブセット解析. 第 11 回日本臨床腫瘍
学会学術集会, 仙台, 2013.

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

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究
(舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の安全性に関する医師主導治験)

研究分担者 角田晃一 国立病院機構東京医療センター 人工臓器・機器開発研究部長

研究要旨 耳鼻咽喉科の医師である研究分担者は口腔咽頭鏡の開発をすすめ、そのプロトタイプを作成した。本機器はもともと共同開発において気管内挿管用が優先されたため、AIRWAYSCOPE (AWS) を改造した段階であった。この改造した AWS をもとに、専用アタッチメントで幼児から高齢者までの安全な口腔咽頭の供覧記録処置への応用を、特に 1) その本体の大きさ、重さと形状 2) 着脱式アタッチメントの 2 点を検討し、それらの点を改良した口腔咽頭鏡としての新機種を完成させた。この一年間はこの専用機器一号機の臨床治験の為の実際の患者での治験に向け検証を終え、プロトコルの作成と研究班の構築など、研究整備の基盤の構築がなされた。今後 1 年間で検証を行いその改良点を反映させた最終機器を開発し、その後の 3 年間で耳鼻咽喉科、小児科、一般内科、口腔外科、救急医療など各科で検証し、その使用に当たっての指針を示す。将来的な保険診療の点数化を目指す。

A. 研究目的

1. 目的

- ▶ 主要目的：耳鼻咽喉科外来、耳鼻咽喉科回診において口腔咽頭観察、処置に応用すべく、その先端着脱部の形状の検討と、新たに専用に開発した内視鏡、および供覧・記録装置を用いてその有効性を検証する。
- ▶ 副次目的：耳鼻咽喉科以外の小児科、内科、外科、歯科口腔外科、健康診断など他科における有効性の検証と適応の可能性。
- ▶ 看護師、言語聴覚士など医師、歯科医師以外の他職種での適応の可能性。

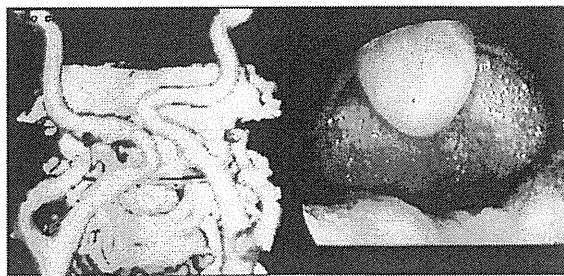
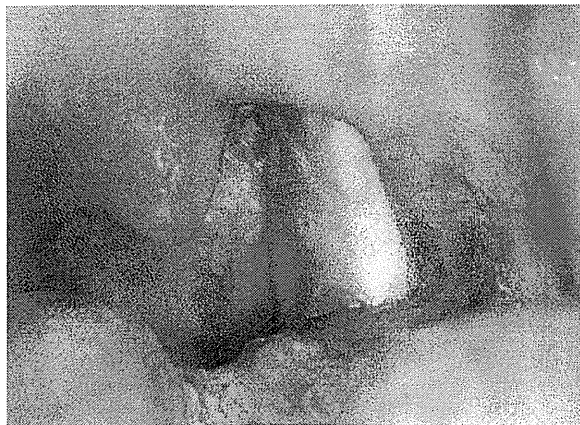
2. 背景と根拠

世界中で類を見ない長寿社会である我が国において、「健康長寿」が国の指針である。¹ しかしながら実際の耳鼻咽喉科臨床を行って

いる中で、口腔咽頭の観察は 100 年前からの電灯、ペンライトや額帯鏡などの光源と、舌圧子による視野の獲得と何ら進歩はない。これらの方法では近年要求される記録や供覧における客観的証拠を残すことが極めて難しい。

問題点

近年増えてきている病態に認知症患者にみられる入れ歯異物の問題がある。代表的な症例は数年前に入れ歯を紛失、担当医が口腔内を探しても不明で、施設内外出先など全て見つからず新規に入れ歯を作成した。その後 3 年たち、新しく作成した入れ歯を飲み込んでしまい、耳鼻咽喉科緊急手術で喉頭から取り出した際、左の扁桃窩にはまり込んだ 3 年前に紛失した異物が見つかった報告がある。² 本症例の場合 3 年前に口腔咽頭の観察を客観性のある内視鏡で行っていればその段階で受け持ち医師、入れ歯を新たに作成した歯科医師の段階で発見できていたはずである。



入れ歯による異物 Lancet2004
内頸動脈変位走行異常 Ann Intern Med 2003

長寿特有の加齢病態として、口腔咽頭観察を慎重に行うことで初めて確認できる病態に、加齢による姿勢変化に伴う内頸動脈の走行異常がある³。この変化は近年になり長寿に伴い高齢者に内頸動脈の後天的な変位走行異常の報告が多くなされるようになった。試みに内頸動脈の走行異常英文, human で pubmed で検索すると、130 の報告がなされ、とくに近年増えている。1970 年代に 7 件で報告が、1980 年代に 17 件、1990 年代に 33 件、2000 年以降 73 件と多くの報告がなされている。その口腔咽頭内の走行異常に関して、主任研究者とその研究班が臨床的意義の検討⁴⁻⁹を重ね、この変位は当初は可逆的であり、座位、立位においてのみ認められるが、仰臥位においては頸部が伸展されるため、元の位置に戻り見た目は消失する^{8,9}。このため外来診察で認める変位は MRA、CT、MRI などの仰臥位の検査では消失する。⁸つまり脈をとりなが

ら座位または立位で口腔咽頭観察を行う必要性が明らかになった。この頸動脈の走行異常は長寿社会の新しい脳梗塞の危険因子であり¹その存在による脳梗塞の発症は、実に ODD 比で 23.4 倍であることが明らかになった。⁷⁻⁹しかしながらその病変の発見はあくまで医師の経験にもとづいた習慣によるもので、医師による発見の個人差が大きい。¹⁰

これら長寿特有の病態において重要なその変化の発見に最も重要である口腔咽頭観察は、これまでペンライトや額帯鏡などの光源と、舌圧子による視野の獲得による術者の経験にもとづいた観察が主体であり、その観察法も客観性に乏しい。その理由は耳鼻咽喉科領域における喉頭や鼻腔のように専用の内視鏡が無い場合、これらの部位で第三者が検証可能な供覧や記録ができないからと考えられる。

翻って、社会問題となった 1999 年の「割り箸死亡事故」では、4 歳児が割り箸を口にくわえて転び咽頭を損傷、耳鼻咽喉科医により軽微な外傷と判断され帰宅したところ間もなく死亡し、脳に刺さった割り箸を見逃したとして医師は起訴された。この不幸な事件は、小児の咽頭観察が困難であることと無関係とはいえない。小児の上咽頭から頸動脈付近まで歯ブラシが刺さった場合、慎重な咽頭観察は、異物を発見に重要な課題である。¹⁰小児の咽頭・口腔の診察は、患者が自発的に開口して初めて可能となるため体幹、四肢、耳内、鼻腔と比し診察の負担が大きい。器具にて強制的に開ける場合、咬筋は強くかなりの力を要する。咽頭反射にて嘔吐する場合もある。歯牙損傷の危険もある。¹¹

問題点への対策

老人、小児に限らず咽頭・口腔は、特別に診療が困難である。児童における学校検診、すべての年齢層における口腔咽頭観察など、診療や医学教育においても今後供覧・記録は必須になる社会情勢である。¹²そこで、これらの問題点に対し本研究班は、供覧気管内挿管機器であるペンタックス社のAWSを用いて、専用の舌圧子一体型のアタッチメントを開発し、AWSを簡易口腔咽頭内視鏡として、10名の医師による50名のボランティアに対してその観察処置における(A.観察、B.処置、C.記録、D.供覧、E.安全性、F.簡便性、G.今後も使用したいか、H.検査の不快感、I.検査の不安感、J.記録供覧説明)の有効性を検討した(未公表)。その結果、使用医師10名全員がこれまでのペンライト、額帯鏡などの光源と、舌圧子に比べ、観察、処置、記録、供覧、安全性、簡便性、において有効であることが確認できた。一方で今後も使用したいか?との質問に対しては、10名全員がAWSではなく専用口腔咽頭鏡としての改善の必要性を主張した。患者や家族に対する聞き取りでは50名全員がG.今後も使用したいか、H.検査の不快感、I.検査の不安感、J.記録供覧説明の全ての項目で有意な有効性を示し、それにもとずき症例報告での有用性を提示した。¹³

背景のまとめ

今、すべての医療現場で、1)患者の協力が得られやすい、2)第三者にも供覧可能、3)医師において処置と記録が可能な口腔咽頭の観察記録供覧法が望まれている。先行研究^{12,13}を除き観察記録機器が無いのが現状であ

り、A.観察、B.処置、C.記録、D.供覧、E.安全性、F.簡便性、G.今後も使用したいか、H.検査の不快感、I.検査の不安感、J.記録供覧説明など先行研究で検討した項目と、指摘された問題点を改良した専用機器(改良型1号機)を開発し客観的に分析し、健康長寿時代の客観的観察法に向けての、口腔咽頭鏡開発として本研究を計画した。

ここまでの文献

1. Abe S. Japan's strategy for global health diplomacy: why it matters. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):915-6
2. Tsunoda A, Kanazawa H, Ishige T, Kishimoto S. A missing denture. *Lancet*. 2004 Nov 20-26;364(9448):1884.
3. Tsunoda K, Takanosawa M, Matsuda K. Aberrant internal carotid artery in the mouth. *Lancet*. 1997;350:340.
4. Tsunoda K, Sakai Y, Kikkawa YS, Aikawa J, Murakami R. Bent (Head-Down) posture and aberrant internal carotid artery in the mouth. -A new risk factor for stroke? *Ann Internal Med*. 2003;139:E82-3
5. Tsunoda K, Aikawa J, Murakami R, Saigusa S, Shinogami M, Kondou K, Ishimoto S, Bitou S. Bent (Head-Down) Posture and Aberrant Common Carotid Arteries of the Neck: Another New Risk Factor for Stroke? *Laryngoscope*. 2005;115:2074-5.
6. Masuda K, Ozawa H, et al., and, Tsunoda K. Critical spontaneous rupture of a common carotid artery pseudo-aneurysm. *Lancet*. 2005 Dec