

201409060A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業
(早期探索的・国際水準臨床研究事業)

「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」

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀部 敬三

平成27(2015)年 5月

緒言

本報告書は、厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））「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 26 年度の研究成果をまとめたものです。本研究班は、名古屋医療センターの臨床研究中核病院整備事業の基盤を利用して、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ます。

今年度の最も大きな成果は、第一再発小児急性リンパ性白血病(ALL)の標準リスク（SR）群を対象とした ICH- GCP 準拠国際共同臨床試験を独自の EDC システム・モニタリング体制を整備して開始できたことです。試験開始にあたって、ICH- GCP 準拠国際試験の国内スポンサーとして研究全体の本部調整事務局のあるドイツ・ベルリンのシャリテ大学とさまざまな調整を行いました。中でも、独自の EDC システム” Ptosh” に多言語対応、CDISC 標準での eCRF メタデータのインポート機能の実装、CDISC 標準での eCRF 入力データの出力機能の実装を行って他の 18 か国が使用する Marvin とデータの品質の同一性を担保することで、日本のみが Ptosh を使用することが了解されました。また、国立病院機構発の医療機器開発として、舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の臨床試験を実施し、改良を加えて再試験を行うことで承認申請の目処が立ってきました。一方、RET 遺伝子変異陽性肺癌に対するスニチニブの開発や小児リンパ腫に対するリツキシマブの開発は、必ずしも順調ではありません。今後、さらに新たなシーズを汲み上げて、効率的で質の高い臨床試験・治験を実施して速やかな薬事承認を目指したいと考えています。

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整備事業（平成 27 年度から臨床研究品質確保体制整備事業）での取り組みをご理解いただき、忌憚のないご意見ならびにご指導ご鞭撻を賜れば幸いです。

平成 27 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26年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））

「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
	森 鉄也	聖マリアンナ医科大学小児科 准教授
	小川 千登世	国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 科長
	豊田 秀実	三重大学医学部附属病院小児科 助教
	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
	浅田 隆太	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター研究開発推進室 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
	武田 純三	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-----	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 -----	9
	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臨床試験-----	12
	角田 晃一	
3.	小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)に対する crizotinib の第 I/II 相医師主導治験-----	17
	森 鉄也	
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 準拠医師主導臨床試験-----	21
	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 -----	24
	小川 千登世、豊田 秀実	
	(資料) IntReALL SR2010 契約書	
	Content Trial Master File National	
6.	データ管理・モニタリング・安全性情報管理 -----	58
	齋藤 明子	
7.	IT システム・細胞治療 -----	62
	齋藤 俊樹	
8.	生物統計 -----	65
	嘉田 晃子	

9. 医薬品の開発支援および治験調整業務	67
浅田 隆太	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	69
IV. 主な刊行物	73

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
総括研究報告書

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

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：本研究は、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、独自開発の高品質で低コストのデータ管理・モニタリングシステムを用いた国際水準の臨床試験・治験を実施し、迅速な承認申請に繋げることを目的とする。今年度は6つのシーズについて臨床開発を進めた。第一再発小児急性リンパ性白血病(ALL)の標準リスク（SR）群を対象としたICH-GCP準拠国際共同臨床試験を独自のEDCシステム・モニタリング体制を整備して昨年11月に国内において開始した。本年3月までに27施設が登録可能となり、3例が登録された。医療機器開発として、舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の薬事承認を目指した臨床試験を行った。改良型1号機を用いて65名で使用された結果、さまざまな指摘や要望が出され、現在、改良2号機を作成中である。RET遺伝子変異陽性肺がん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困難であることが判明した。リツキシマブの開発は、国内試験の結果と国際治験結果をメタ解析する計画であり、新倫理指針に基づいて実施することになった。未分化大細胞リンパ腫に対するクリゾチニブ、再発・難治ALLに対するボルテゾミブの開発においては、薬事戦略相談事前面談を行い、試験実施計画の骨子を策定した。今後、再発小児ALLに対するICH-GCP準拠国際共同臨床試験および舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の開発を継続して遂行するとともに、さらに新たなシーズを汲み上げて効率的で質の高い試験の実施により速やかな薬事承認を目指す。

研究分担者	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
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長		
角田晃一 国立病院機構東京医療センター感覚器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	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
森 鉄也 聖マリアンナ医科大学小児科 准教授	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
小川千登世 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 科長	浅田隆太	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター研究開発推進室
豊田秀実 三重大学医学部小児科 助教		

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
 武田純三 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、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た国際水準の臨床試験・治験の実施し、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

6 試験を実施し、並行して、効率的な国際水準の試験実施体制を整備する。今年度の実施支援対象試験の変更を行った。クルクミン試験は、健康食品としての開発になったため除外した。代わって、小児ALK陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)に対するcrizotinibの医師主導治験(課題3)、再発小児急性リンパ性白血病(ALL)に対するbortezomibの医師主導治験(課題6)を追加した。

課題1：RET遺伝子変異陽性肺がんに対する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がん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臨床試験

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臨床試験を行って承認申請を目指す。

課題3：小児ALK陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)に対するcrizotinibの第I/II相医師主導治験

再発・難治の小児ALK陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)患者に対する米国臨床試験(ADVL0912)の推奨用量によるクリゾチニブの安全性と有効性を評価するための医師主導治験を遂行し、ALK陽性ALCLに対する保険承認取得を目指す。

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の国際共同医師主導臨床試験

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(Paediatrics Regulation)に従った国際共同の医師主導治験と並行する形で、ICH-GCP準拠医師主導臨床試験を進める。

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

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)群を対象とし、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準拠国際共同臨床試験として実施する。

課題6：再発小児ALLに対するbortezomibの第I相医師主導治験

高リスク再発小児ALL患者においてボルテゾミブを含む併用化学療法の安全性と薬物動

態を評価する医師主導治験を行い、薬事承認を目指す。その後、国際共同ランダム化比較試験により有効性を明らかにする。

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の作成管理を行う。昨年度認証取得した ISO 9001(品質マネジメントシステム)と ISO 27001(情報セキュリティマネジメントシステム)を維持管理する。

2. 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。

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”)による効率的かつ迅速な安全性情報管理を実施する。

4. ICH-GCP 準拠の国際共同臨床試験実施のための IT 基盤整備

国際共同臨床試験 IntReALL2010 において使用される独自 EDC を円滑に運用するため機能追加等調整を図る。

5. 希少疾患における試験デザインの最適化

希少疾患の臨床試験・治験における最適な試験デザイン(試験群の構成、無作為化、盲検化)、評価項目、解析方法、症例数等を試験計画時に策定する。

6. 医薬品の開発支援および治験調整業務

各シーズの開発推進、医師主導治験・臨床研究の円滑な実施のために、PMDA の薬事戦略相談を実施すること、医師主導治験・臨床研究の調整事務局業務を行う。

(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. 施設倫理審査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。

C. 研究結果

課題 3 および課題 6 については、平成 26 年度厚生労働科学研究委託費(革新的がん医療実用化研究事業)に採択されたため、採択決定後に本研究の対象外とした。

課題1: RET遺伝子変異陽性肺がんに対する 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が、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、現在なお、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臨床試験

改良 1 号機を用いて 65 名、のべ最大 325 名で臨床試験が行われ、施行者全員から患者の痛みが伴わず、反射も惹起されないことが報告され、インシデント、アクシデントともに報告が無く、これまでの方法に比べて安全性が高いと判断された。また、本機器が評価された点として、1) 助手の医師、看護師、言語聴覚士との情報共有において教育のみならず処置の補助等チーム医療として有用である、2) 供覧・記録が可能になることで医師、患者その家族の共通の情報として有用である、3) これまでの方法と比べ患者が口にくわえることで咽頭反射が起きない為、落ち着いて観察され患者の負担が従来の方法に比べ軽減された、4) 記録供覧によるインフォームド Consent 時に有用である、5) 口を閉じて観察可能であるため、開口障害の患者でも使用可能である、が挙げられた。一方、問題点として、1) 記録、供覧の 2 点の操作が加わったことで時間がかかる、2) 舌圧子先端部分が 5 mm では短く長さや角度の追加が望まれる、3) コードレスが望まれる、4) 先端部分のくもり止めが必要である、5) 持ち運びしやすい形、重量が望まれる、などの指摘や要望が出された。

この試験結果を踏まえ、現在、改良 2 号機を作成中である。

課題 3：小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) に対する crizotinib の第 I/II 相医師

主導治験

医薬品医療機器総合機構(PMDA)の薬事戦略相談事前面談を 5 月 19 日、1 月 26 日に行い、試験実施計画の骨子を策定した。

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臨床試験

本臨床試験 (JPLSG B-NHL-14) は、米国、フランスなどによる国際共同研究である Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験の parallel study に位置づけられ、両臨床試験の成果のメタ解析が行われる計画である。本臨床試験の概要は、2014 年 8 月に日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) プロトコールレビュー委員会に承認された。引き続き、試験実施計画書、説明同意文書などを作成し、2015 年 3 月に日本小児血液・がん学会臨床研究倫理審査委員会に提出した。同委員会による承認の後、2015 年夏頃に試験登録開始を予定している。当初、国際共同研究に参加しリツキシマブの適応拡大を目指す方針であったが、製薬企業からの協力を得ることができず国際共同研究への参加を断念するに至り、最終的に新倫理指針に準拠した医師主導臨床試験として行うことを決定した。

課題 5：再発 ALL の標準的治療法の確立に関する国際共同研究 (IntReALL SR 2010)

国際共同試験参加にあたり、以下の残りの準備を行った。強化療法における Epratuzumab 追加の有無のランダム化比較試験 (RCT2) への参加の可否について検討した結果、国内治験薬提供者となりうる会社がなく参加を断念した。また、IntReALL2010 のオリジナル英語版研究実施計画書について、臨床試験参加施設の理解を助けるため参考和訳版を作成し、レジメン中の未承認薬の代替薬と投与量を記

載した。また、研究実施計画書補遺を作成し、本邦での中央診断方法等について記載した。

以上、研究実施計画書と国内での対応条件の調整を完了した後、国際共同試験開始に必要な準備として、契約書3件（Sponsor及びNational Co-Sponsor＜名古屋医療センター＞の2者での締結、National PI, National Co-Sponsor と中央検査施設との3者での締結、National PI, National Co-Sponsor と各参加施設との3者での締結）、そして、国際共同研究用臨床試験保険への加入、ICH-GCPで定義されたEssential Documentの管理として、Trial Master Filesの管理（名古屋医療センター）、Investigator Site Filesの管理（各参加施設）を行った。

その後、平成26年10月23日にSponsorがNational Co-SponsorとNational PIに対し initiation visitを行い、平成26年11月から日本での臨床試験が開始された。平成27年3月現在、本試験参加29施設中27施設でIRB承認、開始前モニタリングを終え、登録可能となった。現在、3例の症例登録があり、登録症例に対するモニタリングを行った。

課題6：再発小児ALLに対するbortezomibの第I相医師主導治験

PMDAの薬事戦略相談事前面談を5月19日に行い、試験実施計画の骨子を策定した。

＜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の作成管理を行った。今年度 ISO9001の継続認証、及び ISO27001の2013年版への規格改訂に伴う移行継続認証を取得した。

2. モニタリングハブシステムの構築

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し、ICH-GCP 準拠の国際共同臨床試験(IntReALL

SR 2010)、医師主導治験への実運用を開始した。

3. 安全性情報管理

臨床試験内で生じた重篤有害事象報告についての、回収・吟味・周知を行うためのITシステム構築を実運用へ適用し、迅速で正確な情報を多施設で共有した効率化を確認した。

4. ICH-GCP 準拠の国際共同臨床試験実施のためのIT基盤整備

国際共同臨床試験 IntReALL2010 において日本にローカルデータセンターを設置し、独自 EDC(Ptosh)を円滑に運用するために 1. 多言語対応、2. CDISC 標準での eCRF メタデータのインポート機能実装、3. CDISC 標準での eCRF 入力データの出力機能の実装を行った。

5. 希少疾患における試験デザインの最適化
課題3、課題4、課題6において最適な試験デザイン（試験群の構成、無作為化、盲検化）、評価項目、解析方法、症例数等を計画時に策定した。

6. 医薬品の開発支援および治験調整業務

課題3のPMDAの薬事戦略相談の事前面談を支援した。課題5について、Sponsorとの契約、各施設の契約、保険の手続き、必須文書の管理・配布等、臨床研究の開始の支援を行い、臨床研究調整事務局の体制整備と実務を行った。課題6について、PMDAの薬事戦略相談を実施し、第I相試験のデザインを決定し、治験を開始に繋げることができた。

D. 考察

今年度新たに2試験課（課題3と課題6）を追加し支援を開始したが、いずれも平成26年度厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）に採択されたため、年度途中から本研究の対象外となった。もっとも進捗がみられたのは、課題2と課題5である。

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り、改良型1号機の安全性と

実用性の確認のための臨床試験を行った。65名で使用された結果、さまざまな指摘や要望が出され、現在、改良2号機を作成中である。次年度に再度臨床試験を行って最終機種を確定する予定である。

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、国内の準備を整えて2014年11月に国内での登録が開始となった。3例が登録されており、独自のデータ管理・モニタリングシステムによるICH-GCP準拠国際共同試験の運営が順調に進んでいる。今後一層の症例集積が望まれる。

課題1は、スクリーニングシステムの確立に目途が立たないため支援中止予定である。課題4は、国際共同研究への参加を断念するに至り、最終的に新倫理指針に準拠した医師主導臨床試験として行うことが決定された。小児リンパ腫に対するリツキシマブの有用性について欧米で行われている国際共同医師主導試験結果とメタ解析が計画されている。しかし、国内試験は新倫理指針に準拠した医師主導臨床試験として行うことが決定されたため、本研究による実施支援を終了することとした。今後、新たなシーズを汲み上げて、希少・難治・小児疾患に対する医薬品の効率的で質の高い試験実施運営により速やかな承認申請を目指す予定である。

E. 結論

再発小児ALLの標準治療確立のためのICH-GCP準拠国際共同臨床試験が独自のデータ管理・モニタリング体制を整備して開始された。今後、さらに新たなシーズを汲み上げて効率的で質の高い試験の実施と速やかな承認申請を目指す。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, Saito A, Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jul;61(7):1215-21.
2. Mori T, Fukano R, Saito A, Takimoto T, Sekimizu M, Nakazawa A, Tsurusawa M, Kobayashi R, Horibe K; Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Analysis of Japanese registration from the randomized international trial for childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL99-R1). *Rinsho Ketsueki*. 2014 May;55(5):526-33.
3. 齋藤俊樹、齋藤明子、近藤修平、永井かおり、西岡絵美子、堀部敬三 臨床研究中核病院における臨床試験データの電子化への取り組み レギュラトリーサイエンス学会誌 61-71 Vol.5 No.1 61-71 2015.1

2. 学会発表

- 1) 角田晃一 舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡（臨床研究中核病院研究医師主導試験（プロジェクト名：N2TPP2013）第115回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、福岡市、2014.5.14-17
- 2) 角田晃一 口腔咽頭鏡の開発と「舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡」（プロジェクト名：NTOP2013）について 第59回 日本

音声言語医学会総会・学術講演会、福岡市、2014. 10. 9-10

- 3) 角田晃一 「舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡」の開発について 第 66 回 日本気管食道科学会総会・学術講演会、高知市、2014. 11. 13-14
- 4) 永井かおり、齋藤俊樹、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子 CDISC SDTM データを指標とした収集データ最適化の検討 日本臨床試験学会 第 6 回学術集会総会 2015. 2. 20 (東京)
- 5) 西岡絵美子、永井かおり、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻三子、岡野美江、鶴澤正仁、堀部敬三、足立壮一、石井榮一、角南勝介、真部淳、多和昭雄、多賀崇、高橋浩之、齋藤明子 小児血液疾患領域の臨床試験における逸脱とアウトカム 日本臨床試験学会 第 6 回学術集会総会 2015. 2. 20 (東京)
- 6) 生越良枝、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子 小児血液

がん領域の臨床試験におけるデータ収集 日本臨床試験学会 第 6 回学術集会総会 2015. 2. 20 (東京)

- 7) 齋藤俊樹、近藤修平、堀部敬三 「SS-MIX と CDISC SDTM を利用した電子カルテと EDC システムの連携用 API の開発」2014 年 11 月 6 日 第 34 回医療情報学連合大会(第 15 回日本医療情報学会学術大会) (千葉)
- 8) 永井かおり、齋藤俊樹、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、生越良枝、染谷こころ、長谷川裕子、鳥居薫、米島麻美子、岡野美江、堀部敬三、齋藤明子 「CDISC SDTM データを指標とした収集データ最適化の検討」2015 年 2 月 20 日 日本臨床試験学会第 6 回学術集会総会 (東京)

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（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
分担研究報告書

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
（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

初年度に，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

Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Ibata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, Soejima Y, Tomizawa Y, Isa S, Takada M, Saka H. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second - or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer:

Docetaxel and erlotinib lung cancer trial (DELTA).
J Clin Oncol.2014;32(18):1902-8.

Kawano Y, Okamoto I, Fukuda H, Ohe Y,
Nakamura S, Nakagawa K, Hotta K, Kiura K,
Takiguchi Y, Saka H, Okamoto H, Takayama K,
Semba H, Kobayashi K, Kenmotsu H, Tsuboi M,
Yamamoto N, Nukiwa T, Nakanishi Y. Current
status and future perspectives of cooperative study
groups for lung cancer in japan. Respiratory
Investigation. 2014;52(6):339-47.

北川智余恵, 中畑征史, 坂 英雄. 3.神経毒性.
オンコロジークリニカルガイド肺癌化学療法(南山
堂).2014:380-4.

2. 学会発表

Hasegawa Y, Ando M, Maemondo M, Yamamoto S,
Isa S, Saka H, Kubo A, Kawaguchi T, Takada M,
Kurata T, Ou S. A meta-analysis of smoking status
on clinical outcomes of non-small cell lung cancer
patients harboring activationg epidermal growth
factor receptor (EGFR) mutations receiving first-line
EGFR tyrosine kinase inhibitor. ASCO2014,
Chicago,USA,2014.

Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, Harada H,
Nokihara H, Saka H, Nishio M, Nakagawa K,
Takayama K, Ishimoto O, Takeda K, Yoshioka H,
Tachihara M, Sakai H, Goto K, Yamamoto N.
Prophylactic cranial irradiation has a detrimental
effect on the overall survival of patients with
extensive disease small cell lung: results of a
japanses randomized phase III traial. ASCO2014,
Chicago,USA,2014.

坂 英雄. 非小細胞肺がんの分子標的治療. 第12
回日本臨床腫瘍学会学術集会,福岡,2014.

小暮啓人, 坂 英雄, 村上 靖, 堀 和美, 中畑征
史, 坪井理恵, 岡 さおり, 龍華美咲, 北川智余恵,
沖 昌英. 脳転移のある進行非小細胞肺がんにお
ける生存期間と予後因子の検討. 第12回日本臨床
腫瘍学会学術集会,福岡,2014.

村上 靖, 坂 英雄, 沖 昌英, 北川智余恵, 小暮
啓人, 龍華美咲, 中畑征史, 岡 さおり, 堀 和美,
伊勢裕子. 非小細胞肺がんに対するゲフィチニブ
の臨床効果に及ぼす制酸剤併用の影響に関する検
討. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会,福
岡,2014.

村上 靖, 伊勢裕子, 堀 和美, 岡さおり, 中畑征史,
坪井理恵, 小暮啓人, 北川智余恵, 沖 昌英, 坂
英雄. ALK遺伝子再構成を有しクリゾチニブによる
治療が奏功した肺多形がんの一例. 第55回日本肺
癌学会学術集会,京都,2014.

中井真由美, 小島勇貴, 中村あゆみ, 宮澤憲治, 杉
山圭司, 坪井理恵, 小暮啓人, 北川智余恵, 坂 英
雄. カペシタビンによる爪障害の出現リスクの検討.
第12回日本臨床腫瘍学会学術集会,福岡,2014.

久保昭仁, 洪 泰浩, 川口知哉, 芹澤昌邦, 伊佐俊
一, 坂 英雄, 安藤昌彦, 村松晃秀. 非小細胞肺癌
における次世代シーケンサーを用いたEGFRおよび
KRAS変異検出の妥協性の検討. 第73回日本癌学
会学術総会,横浜,2014.

山崎宏司, 洪 泰浩, 川口知哉, 伊藤則正, 竹尾貞
徳, 伊佐俊一, 田宮朗裕, 久保昭仁, 坂 英雄, 安
藤昌彦, 村松晃秀. 喫煙者, 非喫煙者の肺癌病因
に関する分子疫学的研究. 第55回日本肺癌学会学
術集会,京都,2014.

木村智樹, 谷口博之, 進藤 丈, 近藤征史, 坂 英
雄, 小島英嗣, 鈴木隆二郎, 小笠原智彦, 高木康
之, 齋藤 博. EGFR遺伝子変異陽性の進行非扁平

上皮非小細胞肺癌に対するCBDCA+PEM併用第II
相試験(CJLSG0907). 第55回日本肺癌学会学術
集会,京都,2014.

洪 泰浩, 川口知哉, 伊藤則正, 安達大史, 田川
努, 懸川誠一, 芹澤昌邦, 伊佐俊一, 田宮朗裕, 久
保昭仁, 坂 英雄, 安藤昌彦, 村松晃秀. 非小細胞
肺癌における次世代シーケンサーを用いたEGFRお
よびKRAS変異検出の妥当性の検討. 第55回日本
肺癌学会学術集会,京都,2014.

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(医療技術実用化総合研究事業(早期探索的・国際水準臨床研究事業))
分担研究報告書

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
(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臨床試験)

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主任研究者は口腔咽頭鏡の開発を HOYA 社の協力の下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る。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) その重さと形状 2) 着脱式アタッチメントの改良を最初の 2 年間に於いて行う。その後 3 年間で新機種の開発、検証を耳鼻咽喉科、小児科、一般内科、口腔外科、救急医療など各科で施行し、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・記録装置を用いて使用医師の評価に基づく試験医療機器の口腔咽頭鏡としての安全性と有用性を確認する。

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。
- 患者の満足度の把握、家族の満足度の把握、供覧者（医師、医師以外の医療職）の満足度の把握。

2. 背景と根拠

昨今議論される「医療崩壊」要因として、

小児医療現場の人員不足が大きい。医学生や研修医は、小児医療特有の負担を敬遠する。

それは 1. 患者の説得や処置に時間がかかる（時間的負担）2. 時として力づくで行なう必要がある（肉体的負担）3. 小児を納得させる話術、小さくて静止できない患部の観察・処置に技術を要する（技術的負担）4. 保護者の無理解による困難な要求や感情的な非難を受けやすい（精神的負担）などである。また診療報酬につながりにくく病院経営を逼迫する経済的負担も見逃せない。研究分担代表者は多数の小児の診療を行なってきた。

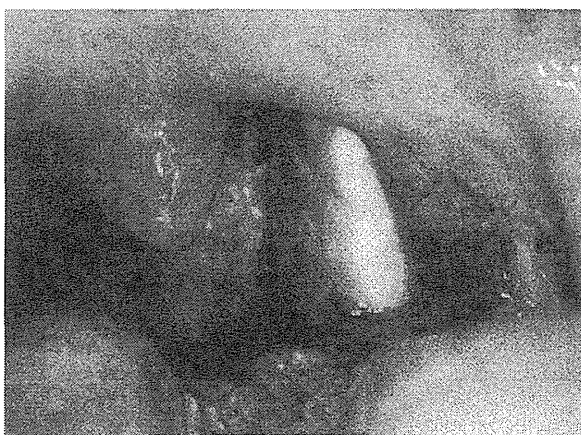
小児の咽頭・口腔の診察は、特別な困難を伴う。患者が自発的に開口して初めて可能となる点体幹、四肢、耳内、鼻腔と比し診察の負担が大きい。器具にて強制的に開ける場合、咬筋は強くかなりの力を要する。咽頭反射にて嘔吐する場合もある。歯牙損傷の危険もある。開口を強行すると恐怖感を増大させ保護者の不信を招く。徹底した咽頭観察は躊躇しがちとなり、臨床現場で十分な診療が行われているとはいいがたい。社会問題となった

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。

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、インフォームドコンセント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。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。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¹。(Lancet. 1997 Aug ;350(9074):340.) 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を重ねた結果この内頸動脈の走行異常は、1) 加齢による頸部の姿勢変化により頭蓋底と胸郭の距離が短縮する。一方で、2) 加齢等による動脈硬化により内頸動脈は延長する。最終的に、3) 最終的に頸動脈は抵抗の少ない、咽頭後壁の粘膜を剥離し変位蛇行する。また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。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。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 倍であることを明らかにした。

耳鼻咽喉科においても口腔咽頭観察は重要で、専用の内視鏡開発は臨床のみならず教育においても重要である。耳鼻咽喉科臨床を行っていて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り、代表的な症例は共同研究者が報告している。簡単にいえば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。(Lancet. 2004, Nov 20; 9448:1884) 本症例の場合 3 年前に口腔咽頭の観察を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展できていたはずである。



文献 10 Lancet2004 より

このように小児医療のみならず健康長寿を目指す我が国において、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。

しかしながら、口腔咽頭専用の本機器先行研究¹⁾を除き観察記録機器が無いのが現状であり、本研究を計画した。

B. 研究方法

観察研究

1) 目的

➤ 主要目的

2004 年に気管内挿管用に開発された Hoya-Pentax 社の AirwayScope® (AWS) を口腔咽頭観察、処置に応用すべく、その先端着脱部の形状の検討と、専用内視鏡の開発を行い、国内初世界水準の新しい医療機器を開発し、医療機器としての承認を得る。さらに使用にあたってのエビデンスに基づいた有効な活用、保険適応を目指す

➤ 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。
- ◇ 患者の満足度の把握、家族の満足度の把握、供覧者（医師、医師以外の医療職）の満足度の把握

*特に本年度は症例を登録し、安全性に問題がないかの検証を行う。特に医療スタッフと患者家族とのチーム医療における安全性と有用性の確認、検証。

実際の機器と観察の様子。



2) 主な適格基準

➤ 選択基準

- ◇ 耳鼻咽喉科通院外来患者で、口腔、口蓋、咽頭の観察・処置を必要とするもの。
- ◇ 上記のうち承諾の得られたもの

➤ 除外基準

- ◇ コミュニケーションがとれず代筆が不可能で、質問用紙に記入できないもの。
- ◇ 承諾の得られなかったもの。

3) 目標登録症例数(一次評価)

➤ 150 症例

4) 試験期間

- 患者登録期間：中央倫理審査委員会承認後から1年8ヶ月間（予定期間：2014年7月～2016年3月まで）
- 観察（追跡）期間：1年間8ヶ月（予定期間：2014年7月～2016年3月まで）

5) 試験デザイン

➤ 観察研究

C. 研究結果

本年度の研究内、結果進捗状況を以下に示す。

1. 昨年度行った、一号機器の使用講習。

：各施設に担当者が回り使用に際して機器の使用法、治験データ採取の方法の統一を