

2. 研究報告書（総括研究報告書（主任研究者））

治験推進研究事業 総括研究報告書（課題番号 CCT-C-1623）

## 平成16年度アルガトロバン医師主導型治験の研究（活動）報告書

所 属 京都第二赤十字病院 循環器科

研究者 井上 直人

研究期間 平成16年12月～平成17年3月

### 分担研究者

- (1) 京都第二赤十字病院 循環器科 藤田 博
- (2) 京都第二赤十字病院 循環器科 松尾 あきこ
- (3) 京都第二赤十字病院 循環器科 西堀 祥晴
- (4) 京都第二赤十字病院 循環器科 鈴木 健之

### 研究協力者

- (5) 京都第二赤十字病院 検査部 黒川 尚子
- (6) 京都第二赤十字病院 薬剤部（治験事務局員）川本 晃男
- (7) 京都第二赤十字病院 医事課（治験事務局員）下野 晶譽

平成16年度は当該治験の準備期間にあっており、実際の治験としては行なわれていない。  
したがって活動は以下のとおりである。

- ① 平成16年7月10日（土）：循環器科医員 鈴木 健之を第1回の班会議（治験準備委員会）に派遣した。
- ② 平成17年1月23日（日）開催の第1回治験調整委員会に、治験事務局員 川本 晃男（薬剤師）並びに循環器科部長 井上 直人（治験責任医師）の両名を派遣した。
- ③ 平成16年12月10日及び平成17年1月28日開催の当院治験審査委員会（IRB）において、プロトコルの内容等につき審議、検討され倫理的にも問題がなく治験実施の了承を得た。
- ④ 医師、検査部、薬剤部、医事課の合同会議を開催し、治験開始時の薬剤の準備、各種検査、コスト伝票等の手順について検討した。

以上のごとく報告いたします。

## 平成16年度アルガトロバン医師主導型治験の研究(活動)報告書

所 属 京都第二赤十字病院 循環器科  
研究者 藤田 博  
研究期間 平成16年12月～平成17年3月

### 2. 研究報告書

平成16年度は当該治験の準備期間にあっており、実際の治験としては行なわれていないが、活動は以下のとおりである。

① 医師、検査部、薬剤部、医事課の合同会議を開催し、治験開始時の薬剤の準備、各種検査、コスト伝票等の手順について検討した。

### 3. 研究成果の刊行に関する一覧表(様式9)

該当なし

### 4. 研究成果の刊行物または別刷1部

該当なし

### 5. 対象経費実支出額内訳書(様式10)

該当なし

### 6. その他参考となる書類

該当なし

以上のごとく報告いたします。

## 平成16年度アルガトロバン医師主導型治験の研究(活動)報告書

所 属 京都第二赤十字病院 循環器科  
研究者 松尾 あきこ  
研究期間 平成16年12月～平成17年3月

### 2. 研究報告書

平成16年度は当該治験の準備期間にあっており、実際の治験としては行なわれていないが、活動は以下のとおりである。

- ① 医師、検査部、薬剤部、医事課の合同会議を開催し、治験開始時の薬剤の準備、各種検査、コスト伝票等の手順について検討した。

### 3. 研究成果の刊行に関する一覧表(様式9)

該当なし

### 4. 研究成果の刊行物または別刷1部

該当なし

### 5. 対象経費実支出額内訳書(様式10)

該当なし

### 6. その他参考となる書類

該当なし

以上のごとく報告いたします。

## 平成16年度アルガトロバン医師主導型治験の研究(活動)報告書

所 属 京都第二赤十字病院 循環器科  
研究者 西 堀 祥 晴  
研究期間 平成16年12月～平成17年3月

### 2. 研究報告書

平成16年度は当該治験の準備期間にあっており、実際の治験としては行なわれていないが、活動は以下のとおりである。

② 医師、検査部、薬剤部、医事課の合同会議を開催し、治験開始時の薬剤の準備、各種検査、コスト伝票等の手順について検討した。

### 3. 研究成果の刊行に関する一覧表(様式9)

該当なし

### 4. 研究成果の刊行物または別刷1部

該当なし

### 5. 対象経費実支出額内訳書(様式10)

該当なし

### 6. その他参考となる書類

該当なし

以上のごとく報告いたします。

## 平成16年度アルガトロバン医師主導型治験の研究（活動）報告書

所 属 京都第二赤十字病院 循環器科

研究者 鈴木 健之

研究期間 平成16年12月～平成17年3月

### 2. 研究報告書

平成16年度は当該治験の準備期間にあっており、実際の治験としては行なわれていない。

① 平成16年7月10日（土）第1回の班会議（治験準備委員会）に出席。

② 医師、検査部、薬剤部、医事課の合同会議を開催し、治験開始時の薬剤の準備、各種検査、コスト伝票等の手順について検討した。

### 3. 研究成果の刊行に関する一覧表（様式9）

該当なし

### 4. 研究成果の刊行物または別刷1部

該当なし

### 5. 対象経費実支出額内訳書（様式10）

該当なし

### 6. その他参考となる書類

該当なし

以上のごとく報告いたします。

## 医師主導型治験の実施に関する研究（アルガトロバン）

所属 久留米大学病院外科

研究者 青柳成明

研究期間 平成17年3月1日～平成17年3月31日

### 研究要旨：

ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia: HIT）を発症した患者の治療について、日本において薬事法で承認された治療薬は存在しないため、現時点において日本における HIT の治療はすべて off-label で行われている。また、治療ガイドラインも存在しない。平成14年にGCPが改正され、医師が主体となって行う臨床試験で治験届けを出せる枠組みが確保された。この枠組みの中で、欧米ですでに承認されヘパリン起因性血小板減少症の標準的治療薬の一つとなっている選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンについて医師主導型治験を実施することとした。この治験には国立循環器病センターをはじめ20施設参加予定である。当施設においては、IRB（治験審査委員会）の審議の後、平成17年2月7日に施設長の承認を受けた。3月22日に11施設合同で治験届けを提出した。現在、治験開始のために準備を進めている。

### 1. 研究目的

- (1)わが国での血栓塞栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: HITTS）患者の血栓塞栓症に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
- (2)わが国でのヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者における血栓塞栓症予防に対するアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
- (3)HIT 及び HITTS 患者におけるわが国と米国におけるアルガトロバンの有効性と安全性の類似性を検討する。

### 2. 研究方法

医師主導型の治験として、実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」並びに関連法規制を遵守する。これら関係法規に合わせ、院内の IRB（治験審査委員会）などの規程ならびに手順書の改定を行い、医師主導型治験を行う院内体制の整備を行った。

その上で、厚生労働科学研究費補助金（治験推進研究事業）：ヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床試験（計画に関する研究：主任研究者 国立循環器病センター 友池仁暢）によって作成された本治験に対する治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書等に則り、同意説明文書、有害事象の取り扱いに関する手順書、モニタリングに関する手順書、監査に関する計画書及び業務に関する手順書、治験分担医師となるべきものを記載した文書、治験薬の管理に関する事項を記載した文書、改正 GCP の規定により自ら治験を実施するもの及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書、治験の費用に関する事項を記載した文書、被験者の健康被害の補償について説明した文書、実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項 各号に掲げる記録（文書を含む）を閲覧に供する旨を記載した文書、実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（第46条に規定する場合を除く）には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書、その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書等、実施医療機関の長へ提出すべき文書を整え、IRB（治験審査委員会）の審議を経て、実施医療機関の長の承認を得た後、治験届けを提出する。

### 3. 研究結果

IRB（治験審査委員会）で審査の後、平成17年3月1日に、施設長（病院長）の承認を受けた。

平成17年3月22日に、11施設合同で治験届けを提出した。実施に向けて体制を整備しつつ、受理され次第、治験を開始する予定である。

### 4. 考察

HIT、HITTS が発症した場合、血小板減少患者の約半数で致死性の血栓塞栓症を併発するため、その対策は急務となっている。HIT と診断された場合、ヘパリン投与を直ちに中止することが必要であるが、基礎疾患のための抗凝固療法や血栓塞栓症予防・治療のため、代替となる抗凝固薬として、アルガトロバンは、(1)予測可能な用量-反応作用を持つ国産の抗凝固剤（選択的抗トロンビン剤）である、(2)抗凝固作用

の発現や回復が速やかである、(3)HIT 抗体と交叉反応がない、(4)薬物特異抗体の誘導がない、等の特長をもっている。米国では HIT 及び HITTS 患者を対象とした臨床試験が実施され、2000 年に米国 FDA により承認された。

わが国においては、HIT の発症頻度やその予後に関する研究報告が少ないが、HIT 情報センター (<http://homepage3.nifty.com/Kessen-projects/>) による診断・治療に関する情報提供が行われ、欧米と同程度の発症頻度がある可能性が示唆されている。本治験(多施設合同治験)を通して、国内での HIT、HITTS の治療薬としてのアルガトロバンの有効性及び安全性を検討することは、極めて意義深いと考えられる。

## 5. 結論

HIT/HITTS を発症した患者の治療について、日本において薬事法で承認された治療薬は存在しないため、欧米ですでに承認されヘパリン起因性血小板減少症の標準的治療薬の一つとなっている選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンについて医師主導型治験を実施することとした。この治験には国立循環器病センターをはじめ 20 施設参加予定である。当施設においては、IRB (治験審査委員会) の審議の後、平成 17 年 3 月 1 日に施設長の承認を受けた。3 月 22 日に 11 施設合同で治験届けを提出した。現在、治験開始のために準備を進めている。

## 6. 研究発表

なし。

## 7. その他

当院以外の合同研究施設から発表された関連する論文

- 1) 宮田茂樹、今中秀光：ヘパリン起因性血小板減少症。 “図説 血栓・止血・血管学” 一瀬白帝編 中外医学社 2005 (印刷中)
- 2) 市川眞紀子、大上将之、宮田茂樹、岡本章、湊谷謙司、森下秀樹、今中秀光：腹部大動脈瘤術後にヘパリン起因性血小板減少症を合併し、アルガトロバン投与量の調節に難渋した 1 症例。 麻酔 (投稿中)

当院以外の合同研究施設による関連する学会発表

- 1) 稲森紀子、宮田茂樹、佐々木啓明、萩野均、岡本章、大上将之、森下秀樹、竹内宗之、橘一也、高内裕司、亀井政孝、今中秀光：大血管手術周術期にヘパリン起因性血小板減少症(HIT)を発症した一例。 第 49 回日本集中治療医学会近畿地方会、大津、2004
- 2) 市川眞紀子、宮田茂樹、稲森紀子、岡本章、亀井政孝、畔政和、今中秀光：腹部大動脈瘤術後にヘパリン起因性血小板減少症を合併し、アルガトロバン投与量の調節に難渋した 1 症例。 第 24 回臨床麻酔学会、大阪、2004
- 3) 宮田茂樹、今中秀光 (厚生労働省循環器病研究委託費 15 公-1 研究班)：ヘパリン起因性血小板減少症一血栓塞栓症を引き起こす隠れた疾患として。 第 32 回日本集中治療医学会学術集会 (パネルディスカッション)。 東京、2005

## 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]

所 属 慶應義塾大学病院循環器内科

研究者 小川 聡

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症(Heparin-induced thrombocytopenia: HIT)は、免疫学的機序による血小板減少を特徴とする症候群であり、血小板減少患者の約半数で致死性の血栓塞栓症を併発する(Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: HITTS)。アルガトロバンは、抗凝固薬として HIT および HITTS 患者への有効性が期待されており、今回医師主導型の治験対象薬としてその有効性および安全性を検討する。

### 1.目的

HIT に対するアルガトロバンの有効性および安全性を検討する。

### 2.方法

HIT または HITTS の症例を対象に治験薬：アルガトロバンを用い、多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験を行う。対象症例につき身体所見、血液検査、尿検査、動静脈ドップラー、肺血流シンチ、心電図などを施行し、経時的評価を行うと共に、全ての原因による死亡、四肢切断および新規血栓塞栓症の発生につき確認する。

### 3.結果

本年度は実施症例が 0 例であったため、来年度実施の準備としてデータベースの雛形の作成など環境整備を行った。

## 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]

所 属 神戸市立中央市民病院 心臓血管外科

研究者 岡田 行功

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin induced thrombocytopenia : HIT）は、免疫学的機序による血小板減少を起こす症候群であり、心臓血管外科手術ではその約 2%に HIT 抗体が陽性となり、その約半数に致死性の血栓症（Heparin induced thrombocytopenia with thrombosis: HITTS）を併発するといわれている。しかしながら本邦ではまだ薬事法上認められた治療薬が無く、その対策が急務となっている。アルガトロバンは平成 16 年 3 月に厚生労働省より希少疾病用医薬品の指定を受けた。本治験は平成 15 年度の厚生労働科学研究補助金により日本医師会治験促進センターで実施される治験推進事業として治験候補薬リストから選ばれた、いわゆる医師主導型の治験である。

### 1. 目的

本邦での血栓塞栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（HITTS）患者に対する血栓塞栓症に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性と安全性を検討し、本邦でのヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者に対する血栓塞栓症予防に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性と安全性を検討し、さらに HIT 及び HITTS 患者における本邦と米国におけるアルガトロバンの有効性と安全性の類似性を検討する。

### 2. 方法

院内の研究実施体制の強化を行った。

### 3. 結果

今年度は研究実施準備段階のため、SOP 整備中である。

### 4. 考察

本研究事業は本邦では行われる医師主導型治験の初の治験の一つであり、平成 16 年度は実施にあたり手順書等の作成に着手したが、今後も更なる体制整備が必要だと考えられる。

### 5. 結論

研究実施体制整備の為に、今後も SOP 整備等の準備を進めていく予定。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

なし

## 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]

所 属 国立大学法人神戸大学医学部附属病院 心臓血管外科

研究者 大北 裕

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia: HIT）は、免疫学的機序による血小板減少を特徴とする症候群である。HIT の発症頻度は、対象となる疾患群、ヘパリンの投与方法、投与量によって異なるが、HIT 抗体の陽転率はヘパリン投与患者の 50%（心臓外科）、15%（整形外科）及び 3%（内科）、血小板減少はヘパリン投与患者の 2%（心臓外科）、5%（整形外科）及び 0.5%（内科）との報告がなされている。更に、血小板減少患者の約半数で致死性の血栓塞栓症を併発する（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: HITTS）ことから、対策が急務となっている。

HIT と診断された場合、ヘパリン投与を直ちに中止することが必要であるが、基礎疾患のための抗凝固療法や血栓塞栓症予防・治療のため、代替となる抗凝固薬が求められている。

アルガトロバンは、(1)予測可能な用量-反応作用を持つ国産の抗凝固剤（選択的抗トロンビン剤）である、(2)抗凝固作用の発現や回復が速やかである、(3)HIT 抗体と交叉反応がない、(4)薬物特異抗体の誘導がない、等の特長をもっている。米国では HIT 及び HITTS 患者を対象とした臨床試験が実施され、2000 年に米国 FDA により承認された。

わが国においては、HIT の発症頻度やその予後に関する研究報告が少ないが、HIT 情報センターによる診断・治療に関する情報提供が行われ、欧米と同程度の発症頻度がある可能性が示唆されている。平成 15 年には、「ヘパリン起因性血小板減少症の実態と対策に関する研究」班が発足した。一方、三菱ウェルファーマ株式会社及び第一製薬株式会社は、アルガトロバンを希少疾病用医薬品として指定申請を行い、平成 16 年 3 月に厚生労働省から希少疾病用医薬品としての指定を受けた。

このような背景の下、アルガトロバンの HIT 及び HITTS 治療薬としての適応取得を目的とした、いわゆる医師主導型の治験として実施するものである。

### 1.目的

- (1) 本邦での血栓塞栓症を併発した HITTS 患者の血栓塞栓症に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
- (2) 本邦での HIT 患者における血栓塞栓症予防に対するアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
- (3) HIT 及び HITTS 患者における本邦と米国におけるアルガトロバンの有効性と安全性の類似性を検討する。

### 2.方法

業務手順書、治験薬概要書、治験実施計画書、同意説明文書等の作成を行った後、当院 IRB に本研究の実施に関する申請を行う。承認が得られれば、同一の治験実施計画書にて実施する他の医療機関の責任医師とともに治験計画の届出を行い、本研究を実施する。なお、治験実施計画書の概略は以下の通りである。

- (1) 対象：HIT 又は HITTS 患者
- (2) 治験デザイン：多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験
- (3) 用法・用量：静脈よりアルガトロバンとして 0.7 $\mu$ g/kg/min で開始し、持続注入する。ただし、肝機能障害患者や出血のリスクのある患者に対しては、開始用量を 0.2 $\mu$ g/kg/min とし、投与開始約 2 時間後及び 6 時間後に aPTT を測定し用量調節を行う。治療域（aPTT が基準値の 1.5～3.0 倍、かつ 100 秒以下）に達した後は、少なくとも 1 日 1 回は aPTT を測定し、HIT/HITTS 症状の改善を見ながら、必要に応じて経口抗凝固療法へ切り替えを行う。治験薬の投与期間は最大 14 日間とする。
- (4) 有効性の主要評価項目：すべての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生

### 3.結果

平成 16 年 11 月 17 日に当院において開催された治験審査委員会に当該治験の実施に関する申請を行ったが、審議結果は「保留」であった。その後、平成 17 年 1 月 19 日に再度申請を行った結果、幾つかの指示事項を受けたものの、当該治験の実施に関して承認された。これを受け、他の 10 施設の治験責任医師と共に、平成 17 年 3 月 22 日に治験計画の届出を行った。

### 4.考察

平成 16 年度は治験を開始するための準備段階であり、自ら治験を実施しようとする者が作成すべき業務手順書、治験葉概要書、治験実施計画書、同意説明文書等の作成に多くの時間と労力を要した。医師主導型治験が実施できるようになったとは言え、改正 GCP に対する理解が不足している部分も少なからずあったため、先述の文書類に関して整備不十分な部分も残されている可能性も考えられる。従って、平成 17 年度においては、当該治験を実施しながら並行して先述の文書類の整備も継続して行っていく必要があると考える。

### 5.結論

現時点では、当該治験が開始されていないため、記載できる事項はなし。

### 6.研究発表

現時点ではなし。

### 7.その他

特になし。

## 医師主導型治験の実施に関する研究【アルガトロバン】

所 属 国立循環器病センター

研究者 友池 仁暢

研究期間 平成 16 年 7 月 9 日～平成 17 年 3 月 31 日

分担研究者 なし

### 研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症を発症した患者の治療について、日本において薬事法で承認された治療薬は存在しないため、現時点において日本における HIT の治療はすべて off-label で行われている。また、治療ガイドラインも存在しない。平成 14 年に GCP が改正され、医師が主体となって行う臨床試験で治験届けを出せる枠組みが確保された。この枠組みの中で、欧米ですでに承認されヘパリン起因性血小板減少症の標準的治療薬の一つとなっている選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンについて医師主導型治験を実施することとした。この治験には 20 施設参加予定である。当施設においては、IRB（治験審査委員会）の審議の後、平成 17 年 1 月 31 日に施設長の承認を受け、3 月 22 日に 11 施設合同で治験届けを提出した。現在、治験開始のために準備を進めている。

### 1. 目的

ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia: HIT）は、免疫学的機序による血小板減少を特徴とする症候群である。ヘパリン起因性血小板減少症の発症頻度は、対象となる疾患群、ヘパリンの投与方法、投与量によって異なるが、抗ヘパリン-血小板第 4 因子複合体抗体（HIT 抗体）の陽転率はヘパリン投与患者の 50%（心臓外科）、15%（整形外科）及び 3%（内科）、血小板減少はヘパリン投与患者の 2%（心臓外科）、5%（整形外科）及び 0.5%（内科）との報告がなされている。更に、血小板減少患者の約半数で致死性の血栓塞栓症を併発する（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: HITTS）ことから、対策が急務となっている。

HIT と診断された場合、ヘパリン投与を直ちに中止することが必要であるが、基礎疾患のための抗凝固療法や血栓塞栓症予防・治療のため、代替となる抗凝固薬が求められている。

アルガトロバンは、(1) 予測可能な用量-反応作用を持つ国産の抗凝固剤（選択的抗トロンビン剤）である、(2) 抗凝固作用の発現や回復が速やかである、(3) HIT 抗体と交叉反応がない、(4) 薬物特異抗体の誘導がない、等の特長をもっている。米国では HIT 及び HITTS 患者を対象とした臨床試験が実施され、2000 年に米国 FDA により承認された。そこで、今回の研究目的として、以下のように定めた。

- (1) わが国での血栓塞栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（HITTS）患者の血栓塞栓症に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
- (2) わが国でのヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者における血栓塞栓症予防に対するアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
- (3) HIT 及び HITTS 患者におけるわが国と米国におけるアルガトロバンの有効性と安全性の類似性を検討する。

### 2. 方法

医師主導型の治験として、実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」並びに関連法規制を遵守する。これら関係法規に合わせて厚生労働科学研究費補助金（治験推進研究事業）：ヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床試験（計画に関する研究：主任研究者 国立循環器病センター 友池仁暢）によって作成された、院内の治験審査委員会などの規程ならびに手順書の改定を行い、医師主導型治験を行う院内体制の整備を行った。

その上で、本治験に対する治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書等に則り、同意説明文書、有

害事象の取り扱いに関する手順書、モニタリングに関する手順書、監査に関する計画書及び業務に関する手順書、治験分担医師となるべきものを記載した文書、治験薬の管理に関する事項を記載した文書、改正GCPの規定により自ら治験を実施するもの及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書、治験の費用に関する事項を記載した文書、被験者の健康被害の補償について説明した文書、実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録（文書を含む）を閲覧に供する旨を記載した文書、実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（第46条に規定する場合を除く）には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書、その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書等、実施医療機関の長へ提出すべき文書を整え、治験審査委員会の審議を経て、実施医療機関の長の承認を得た後、治験届けを提出する。

### 3. 結果

治験審査委員会で審査の後、平成17年1月31日に、施設長（総長）の承認を受けた。

平成17年3月22日に、11施設合同で治験届けを提出した。実施に向けて体制を整備しつつ、受理され次第、治験を開始する予定である。

### 4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行う院内体制の整備を行い、各種文書を整え、治験届けを提出することができた。来年度は、さらに院内体制を整備しつつ、治験を開始し症例組み入れを行う予定である。

### 5. 結論

治験責任医師、分担医師、治験協力者その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行う院内体制の整備を行い、各種文書を整え、治験届けを提出することができた。

### 6. 研究発表

なし

### 7. その他

参考資料： 治験に関する指示決定通知書(写し)

## 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]

所 属 榊原記念病院 外科  
研究者 下川 智樹  
研究期間 平成 16 年 7 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia: HIT）は、免疫学的機序による血小板減少を特徴とする症候群である。ヘパリン起因性血小板減少症の発症頻度は、対象となる疾患群、ヘパリンの投与方法、投与量によって異なるが、HIT 抗体の陽転率はヘパリン投与患者の 50%（心臓外科）、15%（整形外科）及び 3%（内科）、血小板減少はヘパリン投与患者の 2%（心臓外科）、5%（整形外科）及び 0.5%（内科）との報告がなされている。更に、血小板減少患者の約半数で致死性の血栓塞栓症を併発する（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: HITTS）ことから、対策が急務となっている。

HIT と診断された場合、ヘパリン投与を直ちに中止することが必要であるが、基礎疾患のための抗凝固療法や血栓塞栓症予防・治療のため、代替となる抗凝固薬が求められている。

アルガトロバンは、(1)予測可能な用量-反応作用を持つ国産の抗凝固剤（選択的抗トロンビン剤）である、(2)抗凝固作用の発現や回復が速やかである、(3)HIT 抗体と交叉反応がない、(4)薬物特異抗体の誘導がない、等の特長をもっている。米国では HIT 及び HITTS 患者を対象とした臨床試験が実施され、2000 年に米国 FDA により承認された。

わが国においては、HIT の発症頻度やその予後に関する研究報告が少ないが、HIT 情報センター (<http://homepage3.nifty.com/Kessen-projects/>) による診断・治療に関する情報提供が行われ、欧米と同程度の発症頻度がある可能性が示唆されている。平成 15 年には、「ヘパリン起因性血小板減少症の実態と対策に関する研究」班が発足した。一方、三菱ウェルファーマ株式会社及び第一製薬株式会社は、アルガトロバンを希少疾病用医薬品として指定申請を行い、平成 16 年 3 月に厚生労働省から希少疾病用医薬品としての指定を受けた。

現在、本邦では承認された HIT および HITTS 治療薬はなく、今回アルガトロバンの治療薬としての医師主導型治験を実施する。

### 1.目的

1. 血栓塞栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（HITTS）患者の血栓塞栓症に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
2. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者における血栓塞栓症予防に対するアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
3. HIT 及び HITTS 患者における本邦と米国におけるアルガトロバンの有効性と安全性の類似性を検討する。

### 2.方法

業務手順書、治験薬概要書、治験実施計画書、同意説明文書などの作成後、当院治験審査委員会に申請を提出する。

### 3.結果

平成 17 年 3 月末時点で、業務手順書、治験薬概要書、同意説明文書などの資料を作成中である。治験実施計画書は共同研究する施設で統一したものが作成されている。平成 17 年 7 月の治験審査委員会に申請中である。

#### 4.考察

本年度は治験を開始するための準備を行った。医師主導型治験は実施できるようになったが、未だ不整備な点も多く、今後の課題と考える。

#### 5.結論

平成 17 年 7 月の治験審査委員会での承認を予定している。

#### 6.研究発表

なし。

#### 7.その他

なし。

## 医師主導型治験の実施に関する〔アルガトロバン〕研究

所 属 東海大学医学部内科学系

研究者 後藤信哉

研究期間 平成16年7月～平成17年3月

### 分担研究者

- (1) 東海大学医学部附属病院循環器内科 熊谷麻子
- (2) 東海大学医学部附属病院循環器内科 岡本奈美
- (3) 東海大学医学部附属大磯病院循環器内科 市川典子

### 研究要旨

抗凝固薬である未分画ヘパリンの使用中に、ヘパリン／血小板第IV因子複合体に対して産生せられた抗体により血小板が活性化され、ヘパリン惹起血小板減少／血栓症（HITT）という時に致死的な合併症を惹起することがある。病態において主要な役割を果たすトロンビンの作用を阻害することによりHITTを制圧できる選択的抗トロンピン薬アルガトロバンの、本邦のHIT症例に対する有効性と安全性を医師主導治験により検証し、本薬の認可を最終目的として臨床研究を行うために必要な準備を行った。

### 1.目的

抗凝固薬である未分画ヘパリンの使用中に、ヘパリン／血小板第IV因子複合体に対して産生せられた抗体により血小板が活性化され、ヘパリン惹起血小板減少／血栓症（HITT）という時に致死的な合併症を惹起することがある。

### 2.方法

急性冠症候群に対して未分画ヘパリンの投与を受けた症例を選択し、これらの症例の中から観察期間中にヘパリン惹起血小板減少／血栓症を発症した症例を対象として治験を行う。治験における倫理性を確保するために、東海大学医学部治験審査委員会から本プロトコルの倫理性に問題がないことに関する承認を受ける。現在、引き続き治験審査委員会から継続審議を受けている。承認後、対象症例から書面による十分なインフォームドコンセントを受けたのちに治験の実施に進む。

### 3.結果

本治験のプロトコルを東海大学医学部治験審査委員会に提出し、12月の審査会では投与量に関する異議のため判定保留となった。その後、各月の審査委員会において安全かつ科学的な治験の実施を実施するための委員の提言がなされ、プロトコルの承認、当院における実施に関する継続審査中である。

### 4.考察

本研究は従来型の製薬会社主導の治験と異なり、極めてハードルの高い現在のGCPを、主任研究者の責任においてクリアーすることを求められる医師主導治験である。本治験に参加する意義を院内各部署に周知徹底させること、病院全体として医師主導治験を受け入れ、研究代表者をサポートする体制が完成しないと実施は困難である。本年度の研究の大半は研究者を支える事務局体制の作成を目標とせざるを得なかった。本邦における新たな薬剤承認システムを確立するために、院内体制を万全として行きたい。

## 5.結論

抗凝固薬であるヘパリンの作用により血栓性合併症であるヘパリン惹起血小板減少／血栓症を発症してしまった場合、本邦人に対して有効性、安全性が確立され規制当局に認可された対応薬はない。個々の意思が自らの経験と知識に基づいて手探りで治療を行っている現状は放置すべきではない。症例数が少なく、開発投資を回収できないとの経済的理由により企業が製薬会社主導の治験を施行しない場合、医師主導治験が規制当局における認可に唯一の手段となる場合もある。社会的にも認知され得る、きちんとした治験支援体制を院内外に確立することが今後の課題である。

## 6.研究発表

1. Ichikawa N, Sakai H, and Goto S. Dose-Dependent Enhancing Effects of Unfractionated Heparin on Shear-Induced von Willebrand Factor-Mediated Platelet Aggregation. Circulation Journal Supple (Abstract), 2005

## 7.その他

特記すべきことなし。

## 医師主導型治験の実施に関する研究 [アルガトロバン]

所 属 東京大学医学部附属病院循環器内科

研究者 平田 恭信

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 17 年 3 月

### 研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症に対するアルガトロバンの効果を医師主導治験として本薬の有用性を検討する体制を整えた。

### 1.目的

ヘパリン起因性血小板減少症に対するアルガトロバンの効果を検討する。またこの検討を東京大学医学部附属病院における医師主導治験として導入する。

### 2.方法

東京大学医学部附属病院循環器内科では不安定狭心症、心不全を伴う長期臥床患者あるいは虚血性心疾患におけるカテーテルインターベンション時に長期にわたってヘパリンを使用する機会が多い。これまでの検討ではおよそ 100 例に 1 例の割合で血小板減少が生じた。今後、同様の症例にアルガトロバンを使用する方法を当院治験管理センターに届け、承認を得る。

### 3.結果

当院治験管理センターによるピアレビューを受けるための申請書を準備した。遅くとも平成 17 年 5 月には承認を得る見通しが立った。

### 4.考察

本治験施行上の問題点として症例数の予測が難しいことがある。またヘパリン投与中に血小板減少が生じて、直ちに両者に因果関係を求めるわけにはいかない。これらを考慮して周到的準備と迅速な実施体制を構築したい。

### 5.結論

医師主導治験としてのアルガトロバンの有用性を検討する体制を整えた。

### 6.研究発表

未。

### 7.その他

特記すべき事なし。

## 医師主導型治験の実施に関する研究【アルガトロバン】

所 属 東京大学医学部附属病院心臓外科

研究者 高本 眞一

研究期間 平成 16 年 7 月 9 日～平成 17 年 3 月 31 日

分担研究者 なし

### 研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症を発症した患者の治療について、日本において薬事法で承認された治療薬は存在しないため、現時点において日本における HIT の治療はすべて off-label で行われている。また、治療ガイドラインも存在しない。平成 14 年に GCP が改正され、医師が主体となって行う臨床試験で治験届けを出せる枠組みが確保された。この枠組みの中で、欧米ですでに承認されヘパリン起因性血小板減少症の標準的治療薬の一つとなっている選択的抗トロンピン剤であるアルガトロバンについて医師主導型治験を実施することとした。この治験は多施設共同で行われ、20 施設参加予定である。当施設においては、平成 17 年 5 月の IRB（治験審査委員会）承認に向けた書類作成を進めている。

### 1. 目的

ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia: HIT）は、免疫学的機序による血小板減少を特徴とする症候群である。ヘパリン起因性血小板減少症の発症頻度は、対象となる疾患群、ヘパリンの投与方法、投与量によって異なるが、抗ヘパリン-血小板第 4 因子複合体抗体（HIT 抗体）の陽転率はヘパリン投与患者の 50%（心臓外科）、15%（整形外科）及び 3%（内科）、血小板減少はヘパリン投与患者の 2%（心臓外科）、5%（整形外科）及び 0.5%（内科）との報告がなされている。更に、血小板減少患者の約半数で致死性の血栓塞栓症を併発する（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: HITTS）ことから、対策が急務となっている。

HIT と診断された場合、ヘパリン投与を直ちに中止することが必要であるが、基礎疾患のための抗凝固療法や血栓塞栓症予防・治療のため、代替となる抗凝固薬が求められている。

アルガトロバンは、(1)予測可能な用量-反応作用を持つ国産の抗凝固剤（選択的抗トロンピン剤）である、(2)抗凝固作用の発現や回復が速やかである、(3)HIT 抗体と交叉反応がない、(4)薬物特異抗体の誘導がない、等の特長をもっている。米国では HIT 及び HITTS 患者を対象とした臨床試験が実施され、2000 年に米国 FDA により承認された。そこで、今回の研究目的として、以下のように定めた。

- (1)わが国での血栓塞栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（HITTS）患者の血栓塞栓症に対する治療薬としてのアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
- (2)わが国でのヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者における血栓塞栓症予防に対するアルガトロバンの有効性及び安全性を検討する。
- (3)HIT 及び HITTS 患者におけるわが国と米国におけるアルガトロバンの有効性と安全性の類似性を検討する。

### 2. 方法

医師主導型の治験として、実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」並びに関連法規制を遵守する。これら関係法規に合わせて院内の治験審査委員会などの規程ならびに手順書の改定を行い、医師主導型治験を行う院内体制の整備を行った。

その上で、本治験に対する治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書等に則り、同意説明文書、有害事象の取り扱いに関する手順書、モニタリングに関する手順書、監査に関する計画書及び業務に関する手順書、治験分担医師となるべきものを記載した文書、治験薬の管理に関する事項を記載した文書、改正 GCP の規定により自ら治験を実施するもの及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した

文書、治験の費用に関する事項を記載した文書、被験者の健康被害の補償について説明した文書、実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項 各号に掲げる記録（文書を含む）を閲覧に供する旨を記載した文書、実施医療機関がこの省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（第46条に規定する場合を除く）には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書、その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書等、実施医療機関の長へ提出すべき文書を整え、治験審査委員会の審議を経て、実施医療機関の長の承認を得た後、治験届けを提出する。

### 3. 結果

平成17年5月の治験審査委員会での審査に向けた、院内体制の整備および申請各種文書の作成をほぼ終了した。

### 4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行う院内体制の整備を行い、各種文書を整え、治験届けを提出する準備を進めている。来年度は、さらに院内体制を整備しつつ、IRBの認可を経た後に治験を開始し症例組み入れを行う予定である。

### 5. 結論

治験責任医師、分担医師、治験協力者その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行う院内体制の整備を行い、各種文書を整え、平成17年5月に治験届けを提出する予定である。

### 6. 研究発表

なし