

医師主導型治験の実施に関する研究

所 属 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター循環器科

研 究 者 白木照夫

研究機関 平成 16 年 7 月～平成 17 年 3 月

分担研究者

(1)独立行政法人国立病院機構岩国医療センター心臓血管外科 村上貴志

(2)独立行政法人国立病院機構岩国医療センター循環器科 小林 誠

(3)独立行政法人国立病院機構岩国医療センター循環器科 河野晋久

研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia : HIT）およびそれに血栓塞栓症を伴う病態（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome : HITTS）に対する治療薬として、2000 年に米国 FDA により承認されたアルガトロバンについて、本邦での有効性、安全性を検討する。

1. 目的

研究要旨の通り。更に、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についても検討する。

2. 方法

平成 17 年 4 月から、多施設共同臨床試験を進めるための会議、準備を行い、別紙のプロトコールが作成された。

3. 結果

上記研究期間中、当院で HIT 及び HITTS 患者の発生は検出されなかった。

4. 考察

ヘパリン投与患者において HIT 発生率は 0.5～5%、HITTS はその約半数との報告があり、発生頻度自体が低く、一過性に血小板減少を生じてヘパリンの使用終了とともに自然寛解し HIT の発生が見逃されているケースも幾らか存在するものと考えられる。しかし、HITTS の死亡率は 20%にのぼるとされており、その治療薬の有効性および安全性を検討する意義は大きい。

今回の臨床試験は、同じく多施設共同研究の「ヘパリン起因性血小板減少症の実体と対策に関する研究」と併行する形で開始予定である。

医師主導型治験の実施に関する研究

所 属 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター心臓血管外科

研究者 村上貴志

研究機関 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）およびそれに血栓塞栓症を伴う病態（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome : HITTS）に対する治療薬として、2000 年に米国 FDA により承認されたアルガトロバンについて、本邦での有効性、安全性を検討する。

1. 目的

研究要旨の通り。更に、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についても検討する。

2. 方法

平成 17 年 4 月から、多施設共同臨床試験を進めるための会議、準備を行い、別紙のプロトコールが作成された。

3. 結果

上記研究期間中、当院で HIT 及び HITTS 患者の発生は検出されなかった。

4. 考察

ヘパリン投与患者において HIT 発生率は 0.5～5%、HITTS はその約半数との報告があり、発生頻度自体が低く、一過性に血小板減少を生じてヘパリンの使用終了とともに自然寛解し HIT の発生が見逃されているケースも幾らか存在するものと考えられる。しかし、HITTS の死亡率は 20%にのぼるとされており、その治療薬の有効性および安全性を検討する意義は大きい。

今回の臨床試験は、同じく多施設共同研究の「ヘパリン起因性血小板減少症の実体と対策に関する研究」と併行する形で開始予定である。

医師主導型治験の実施に関する研究

所 属 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター循環器科

研究者 小林 誠

研究機関 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）およびそれに血栓塞栓症を伴う病態（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome：HITTS）に対する治療薬として、2000年に米国FDAにより承認されたアルガトロバンについて、本邦での有効性、安全性を検討する。

1. 目的

研究要旨の通り。更に、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についても検討する。

2. 方法

平成 17 年 4 月から、多施設共同臨床試験を進めるための会議、準備を行い、別紙のプロトコールが作成された。

3. 結果

上記研究期間中、当院で HIT 及び HITTS 患者の発生は検出されなかった。

4. 考察

ヘパリン投与患者において HIT 発生率は 0.5～5%、HITTS はその約半数との報告があり、発生頻度自体が低く、一過性に血小板減少を生じてヘパリンの使用終了とともに自然寛解し HIT の発生が見逃されているケースも幾らか存在するものと考えられる。しかし、HITTS の死亡率は 20%にのぼるとされており、その治療薬の有効性および安全性を検討する意義は大きい。

今回の臨床試験は、同じく多施設共同研究の「ヘパリン起因性血小板減少症の実体と対策に関する研究」と併行する形で開始予定である。

医師主導型治験の実施に関する研究

所 属 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター循環器科

研究者 河野晋久

研究機関 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）およびそれに血栓塞栓症を伴う病態（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome : HITTS）に対する治療薬として、2000 年に米国 FDA により承認されたアルガトロバンについて、本邦での有効性、安全性を検討する。

1. 目的

研究要旨の通り。更に、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についても検討する。

2. 方法

平成 17 年 4 月から、多施設共同臨床試験を進めるための会議、準備を行い、別紙のプロトコールが作成された。

3. 結果

上記研究期間中、当院で HIT 及び HITTS 患者の発生は検出されなかった。

4. 考察

ヘパリン投与患者において HIT 発生率は 0.5～5%、HITTS はその約半数との報告があり、発生頻度自体が低く、一過性に血小板減少を生じてヘパリンの使用終了とともに自然寛解し HIT の発生が見逃されているケースも幾らか存在するものと考えられる。しかし、HITTS の死亡率は 20%にのぼるとされており、その治療薬の有効性および安全性を検討する意義は大きい。

今回の臨床試験は、同じく多施設共同研究の「ヘパリン起因性血小板減少症の実体と対策に関する研究」と併行する形で開始予定である。

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 国立病院機構 東京医療センター 循環器科

研究者 坂本 宗久

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、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、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により承認された薬剤で、(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。

本臨床試験は、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の中から選ばれた、いわゆる医師主導型の治験である。

1.目的

(1)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

- 1)学会等で「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)」に関する症例報告・研究報告を調査、検討する。
- 2)大規模治験ネットワーク (循環器領域)「アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症を対象とした臨床試験」に関する意見交換会への参加
- 3)国立病院機構東京医療センターにおいて医師主導型治験を実施するための「治験業務手順書等」の策定を行う。
- 4)「同意・説明文書」の作成・検討を行う。

3.結果

1)学会等において「ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)」に関する症例報告・研究報告を調査し、検討を行った。

2)大規模治験ネットワーク (循環器領域)「アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症を対象とした臨床試験」に関する意見交換会に参加し、治験実施計画の検討、その他の詳細事項について説明を受け意見交換を行った。

3)治験の実施の準備として「医師主導型治験実施のための治験業務手順書等」の作成を行った。

①「医師主導型治験実施のための治験業務手順書等」を作成し、平成16年度第7回 (平成16年12月20日開催) に提出し、審議の結果、再審議 (一部修正) となった。

②第8回 (平成17年1月24日開催) の治験審査委員会において一部修正後、再提出し「医師主導型治験実施のための治験業務手順書等 (別添資料2)」が承認された。

4)平成17年度第1回治験審査委員会の審議の準備等に必要な資料として、国立病院機構東京医療センターの「同意・説明文書（ひな型）」に則した「同意・説明文書」作成・検討を行った。

4.結論

国立病院機構東京医療センターにおいて医師主導型治験を実施するための準備として「医師主導型治験実施のための治験業務手順書等」の策定を行った。

平成16年度第7回（平成16年12月20日開催）に初回の「医師主導型治験実施のための治験業務手順書等」を提出したが、審議の結果、再審議（一部修正）となった。

第8回治験審査委員会（平成17年1月24日開催）において「医師主導型治験実施のための治験業務手順書等」を一部修正の上、再提出し承認された。

これにより国立病院機構東京医療センターにおいて医師主導型治験を実施するための「医師主導型治験実施のための治験業務手順書等」の策定が完了した。

この他、平成17年度第1回治験審査委員会の「アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症を対象とした臨床試験」初回審議資料として、国立病院機構東京医療センターの「同意・説明文書（ひな型）」に則した「同意・説明文書（別添資料2）」作成・検討を行った。

以上

医師主導型治験実施に関する研究

[アルガトロバン]

所 属 国立病院機構名古屋医療センター

研究者 竹内 榮二

研究期間 平成 16 年 7 月から平成 17 年 3 月

研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT と略す）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 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・治療のために代替となる抗凝固薬が求められている。アルガトロバンは国産の抗凝固薬として米国 FDA では HIT や HITTS 患者に有効であると認定されている。

アルガトロバンは日本では未だ HIT や HITTS に保険適用が認められていない。医師主導型の治験を行うことにより、わが国でのこの薬剤の安全性・効果を試験することとなった。実施にあたり薬事法、【医薬品の臨床実験の実施に関する省令】ならびに関連法規制を遵守する。

1.目的

アルガトロバンは日本で HIT や HITTS に保険適用が認められていない。医師主導型の治験を行うことにより、わが国でのこの薬剤の安全性・効果を試験する。また HIT および 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

多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験である。HIT および HITTS を発症した場合、ヘパリンを直ちに中止しすべてのヘパリンを中止し、静脈ラインからアルガトロバン（MCI-9038 注）として 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で投与開始し、持続注入する。容量調節は aPTT を測定して行う。末梢血、生化学検査、HIT 抗体検査、aPTT、臨床的虚血所見等を測定する。

以上

医師主導型治験の実施に関する研究

所 属 独立行政法人国立病院機構函館病院心臓血管外科

研究者 佐藤一義

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

本治験は多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験で、平成 16 年度は各施設との合同会議を開催し、治験デザインの検討を加え、治験審査委員会へ提出する治験実施計画書、説明同意文書、履歴書、各種手順書等の文書を作成した。さらには当院での院内実施体制の強化を行った。

3.結果

平成 16 年 3 月に独立行政法人国立病院機構函館病院における治験審査委員会の審査及び承認を得て、治験届けを提出する段階になる。

4.考察

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治験実施計画書、説明同意文書、履歴書、各種手順書を作成したが、法制度上の問題点等が当初数多く存在したが、各機関の協力を得て治験届け提出の段階にまでたどり着けた。

5.結論

HIT 及び HITTS に対する薬事法上認められた治療薬は本邦ではいまだ存在しないが、治験が実施できる段階まで達成した。平成 17 年度からは治験を実施し、アルガトロバンの HIT 及び HITTS に対する有効性及び安全性について検討を加えていく予定である、

6.研究発表

なし

7.その他

今後この治験の推進によりヘパリン起因性血小板減少症に対する薬事法上認められた治療薬の出現すれば、心臓血管外科手術患者や経皮的冠動脈形成術を受ける患者の、さらには循環器疾患患者の予後改善に大きく貢献するものと考えられる。

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 国立病院機構北海道がんセンター
研究者 明神 一宏
研究機関 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、血小板減少症を特徴とする免疫学的機序による症候群である。頻度は少ないながら、ヘパリン投与に合併し脳梗塞、動静脈塞栓症、心筋梗塞等、致死性の血栓・塞栓症に至る可能性がある重篤な疾患として、臨床的に大きな問題となりつつある。

近年、ヘパリン起因性血小板減少症の病態として、投与されたヘパリンと活性化された血小板から放出される血小板第 4 因子の複合体に対して抗体が産出され、この抗体が血小板並びに血管内皮の活性化を引き起こし、過剰のトロンビンを産出することで、凝固反応、血小板の活性化を促進し、新たな血栓・塞栓症を引き起こす病態であることが判明した。HIT で血栓・塞栓症を発症した患者群は、Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome : HITTS と分類される。

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。しかしながら HIT による血小板減少を示す患者では、血栓・塞栓症の合併が高率に認められることが指摘されており、更に基礎疾患のための抗凝固療法の継続も必要であることから、ヘパリンに代わ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）であること②抗凝固作用の発現や回復が速やかであること③HIT 抗体交叉耐性がないこと④薬物特異抗体の誘導がないことなどの特徴をもっており、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 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の研究が少なく現在アルガトロバンの適応として承認されていない。そこで、本研究では、いわゆる医師主導型の臨床研究（治験）としてアルガトロバンの HIT に対する安全性と有効性について研究する。

1. 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（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HITS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

HITまたはHITSの患者を対象に、アルガトロバンを治験薬として薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規にしたがって非盲検、非対称の臨床試験を実施する。

3. 結果

- ① 医師主導治験における自ら治験を実施する者に係る治験業務手順、治験審査委員会手順を作成した。
- ② 治験実施計画書等を当院の治験審査委員会にて審議、承認された。
- ③ 治験届を医薬品総合機構へ提出、受理された。

4. 結論

次年度の治験の実施に向けての体制整備を行った。

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 名古屋大学医学部附属病院 心臓外科

研究者 上田 裕一

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ヘパリン起因性血小板減少症の治療はすべて 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、医師が主体となつ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。この治験には国内 20 施設参加予定である。当施設においては現在、院内の治験業務手順書の草案が完成し、最終確認の段階である。

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。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、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によって作成された、院内の治験業務標準手順書の改訂、医師主導型治験を行う院内体制を整備中である。

同時に、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

院内における医師主導型治験の治験業務標準手順書の整備が遅れた為、全ての文書を整えて、治験審査委員会の審議を受け、実施医療機関の長の承認を得、治験届けを提出する事はできなかった。しかし平成17年2月院内における治験業務標準手順書の草案が完成し、現在、最終確認段階までに至った。

4. 考察

治験責任医師、治験協力者その他施設内外の関係者の協力により、医師主導型治験を行う院内体制の整備を行い、各種文書が整いつつある。平成17年4月に臨床治験管理の長の確認、5月には実施医療機関の長の承認を得られるよう各種文書を整え、その後治験審査委員会、実施医療機関の長の承認を得、治験届けを提出する予定である。

5. 結論

治験責任医師、治験協力者その他施設内外の関係者の協力により、医師主導型治験を行う院内体制の整備を行っており、各種文書が整いつつある。

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研究 [アルガトロバン]

所 属 名古屋第二赤十字病院心臓血管外科

研究者 田嶋一喜

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 17 年 3 月

研究要旨

1.目的

ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia : HIT）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。

2.方法

今年度は診療録より当院における HIT の発症症例数を後ろ向きに調査した。

3.結果

今年度中に HIT および HIT 疑いの症例が各 1 例ずつ発生していた。過去も循環器科において年間約 1 例程度の疑い症例は発生していたが確定診断には至っていない。

4.考察

当院においては年間 2 から 3 例の HIT 症例の発生が見込まれる。症例発生の際に備えて、研究者とコーディネーターにより院内の薬剤部、集中治療部、病棟、外来の各部門の連携を図るとともに、対応可能なように院内治験審査委員会の承認を得た。但し細部について再度審査中である。

5.結論

17 年度に調査を実施する。

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研究「アルガトロバン」

所 属 三重大学医学部附属病院

研究者 西川政勝

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 17 年 3 月

分担研究者 なし

研究要旨

三重大学医学部附属病院で医師主導型治験を実施するにあたり、医薬品等の受託研究に関する取扱規程(SOP)を改訂し企業主導型治験に加えて医薬品の医師主導型治験の実施の基盤整備を行った。アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症(HIT)に対する臨床試験(自らが実施する臨床試験)(治験実施計画書番号 ARG-HIT-CVD)の治験審査委員会(IRB)で審議を行い同治験案件の実施の承認を得、附属病院での同治験の実施を可能にした。

1.目的

先端技術の臨床応用の推進、効果的な医療技術の確立、国際共同治験の推進には、医師主導型治験は必須であり、そのため平成 15 年の改正 GCP に基づく治験実施体制を構築しなければならない。本研究は、三重大学医学部附属病院でアルガトロバンの HIT に対する臨床試験(自らが実施する治験)(治験実施計画書番号 ARG-HIT-CVD)の実施を可能にするため、院内の医薬品等の受託研究に関する SOP を改訂するとともに院内 IRB にて同治験案件の実施の承認を得、治験の計画を届け出ることを目的とする。また、医師主導型治験の実施体制構築の参考にするため韓国の大学附属病院を訪問調査、意見交換を行う。

2.方法

1. 医師主導型治験の実施体制を構築するため、院内の医薬品等の受託研究に関する SOP の改訂を行うとともに院内 IRB の機能強化を図る。
2. アルガトロバンの HIT に対する臨床試験(自らが実施する治験)を慎重に調査・審査する。
3. 個人情報保護法を踏まえたみえ治験支援システム(MiCTSS: Mie Clinical Trials Support System)に対応した医師主導型治験の院内 CRC 業務を確立、治験管理センター機能を強化する。
4. 医師主導型治験の実施体制構築の参考にするため韓国延世大学附属病院およびソウル国立大学附属病院の治験管理センターを訪問し治験体制を調査する。

3.結果

1. 医師主導型治験に対応した医薬品等の受託研究に関する SOP、様式類を平成 16 年 7 月下旬頃より新たに作成し、平成 16 年 11 月 17 日および 12 月 16 日の IRB にて審議、承認を得た後に、平成 17 年 1 月 5 日三重大学医学部附属病院科長会で承認を得た。治験審査機能を強化するため平成 16 年 9 月 IRB 審査員 3 名の増員を行った。特定療養費など医師主導型治験の実施に向けた協議、検討を附属病院管理課、医事課と行いその実施体制づくりを行った。
2. アルガトロバンの HIT に対する臨床試験の治験実施計画書(ver.0.81)を平成 16 年 7 月 14 日の IRB で審議を開始、同年 9 月 15 日の IRB にて同治験の実施要項(ver.0.81)の審査、同年 11 月 17 日の IRB にて同治験の治験薬概要書(ver.0.81)、同意・説明文書、治験保険、日本医師会と三重大学附属病院の治験契約について審議し承認が得られた。平成 17 年 2 月 16 日の IRB にて同治験の治験実施計画書、症例報告書、同意・説明文書、最新の治験薬概要書等(ver.1.0)の審議を行い承認を得、同日に自ら治験を実施する者に附属病院長よりアルガトロバンの HIT に対する臨床試験に関する指示・決

定通知書、治験分担医師および治験協力者の指名通知書が出された。

3. 三重大学医学部附属病院は、みえ治験医療ネットワークの中心的な拠点病院である。同治験ネットワークでは、データベースサーバーとアプリケーションサーバーを用いた Web 上で被検者の治験プロトコル管理を集中的に行う CRC 業務支援ソリューション(MiCTSS)を作成しており平成 17 年度より本システムの稼働が開始される。MiCTSS は、従来のセキュリティの脆弱なパソコンレベルの被検者治験管理に比べると厳重なセキュリティ対策が施されたシステムであり、また本システムを用いることにより治験の効率化と質の確保が可能となる。アルガトロバンの医師主導型治験のプロトコル管理、被検者来院日管理を、携帯端末 PDA を用いることによりペーパーレス化を計り臨床現場での治験のセキュリティの向上を図った。

4. 平成 17 年 3 月 2 日～3 月 5 日韓国延世大学附属病院、ソウル国立大学附属病院、サムソンメディカルセンターの治験管理センターを視察、医師主導型治験、国際共同治験について意見交換を行う。日本の治験制度と異なる点は、韓国では韓国 FDA により許可された病院でしか治験ができないこと、治験（臨床試験）届けから認可までの期間が短いこと、国際共同治験がきわめて実施しやすいこと等である。

4. 考察

医薬品の医師主導型治験は、① 既承認薬の効能追加、② オーファンドラッグの治験、③ ゲノム創薬のような遺伝子治療、再生医療に用いるものの実用化、④臨床研究データも申請資料として将来的に使用可能にするなど、安全性、倫理性を担保した上で、開発途上の薬物を比較的早い段階で提供する機会を増加させるのが主な目的である。医師主導型治験には、国際的調和に配慮した客観性、再現性のある薬効評価の体制作りが重要と考えられる。EU では、医師主導型治験が全治験届けの約 25%を占めており医薬品あるいは医療機器が速やかに臨床に場に提供される体制ができあがっている。アルガトロバンの HIT に対する臨床試験を手始めに医師主導型治験体制を院内で構築することは、標準的な治療法確立のための臨床試験ばかりでなく創薬活動活性化に向けた臨床研究の推進につながることを期待される。人種的にも似かよっている東(南)アジア諸国と連携した国際共同治験体制の構築は重要と考えられる。

5. 結論

平成 15 年に GCP が改正され医薬品の医師主導型治験の実施が可能となり、本研究により附属病院での医師主導型治験実施体制の基盤整備を行うとともに、アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症(HIT)に対する臨床試験（自らが実施する臨床試験）の実施体制を構築した。多施設国際共同治験の実施は現在まで日本では非常に少ない。医師主導型治験の実施体制の構築とその弾力的な運用は、近い将来国際共同治験の実施に役立つものと考えられる。

6. 研究発表

なし。

7. その他

資料添付。

医師主導型治験 [アルガトロバン] の実施に関する研究

所 属 国立大学法人山口大学医学部附属病院第二内科

研究者 松崎 益徳

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

該当なし

研究要旨

1.目的

治験推進研究事業実施要領に基づき、社団法人日本医師会治験センターが行う治験推進研究事業の治験の計画に関する研究。

2.方法

治験促進センターが公開する治験候補薬リストに掲載されている医薬品に対して、「医師主導型治験 [アルガトロバン] の実施に関する研究」のスムーズな執行を目指すため、各種研究会へ出席し、知識の向上を図ると共に院内においても各関連委員会等において審議・検討を重ねた。

3.結果

医師主導型治験 [アルガトロバン] に対する研究的知識の向上と、院内においては、様式等を含めた規則の整備が整い、実施に必要な資料整理を含めた事務用品の充実も図られた。

4.考察

研究者の知識が豊富となり、規則・様式等も制定されると同時に事務部門も整備され、「医師主導型治験 [アルガトロバン] の実施に関する研究」に対して、本院も一翼を担うことが可能となった。

5.結論

「医師主導型治験 [アルガトロバン] の実施に関する研究」の治験の調整・管理に関する研究により、実施体制が整った。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
塩酸イリノテカン

平成15年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成17（2005）年4月

難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの

第 I-II 相試験

所 属 国立がんセンター中央病院小児科

研究者 牧本 敦

研究期間 平成 16 年 8 月～平成 17 年 3 月

分担研究者

北里大学付属病院薬剤部 木村 利美

研究要旨

「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第 I-II 相試験」について、(1) 治験実施計画の策定と実施計画書の作成、(2) 症例報告書の作成、(3) 治験薬概要書の作成、(4) 症例登録、モニタリング、データマネジメント、統計解析、安全性情報の取扱い、監査、等の手順書の作成、(5) 医師主導治験に係る施設倫理委員会提出必須文書の作成、について検討した。また、これらの文書を受けて、各施設内での医師主導治験基盤の整備を行い、平成 17 年度早期の治験開始のための準備をほぼ終了した。

1. 目的

「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第 I-II 相試験」の治験開始に当たって必要な準備作業を行い、その後に治験を実施、3 年間で完了し、小児悪性固形腫瘍に対しする塩酸イリノテカンの適応拡大に必要な臨床試験データを得る事。

2. 方法

(1) 治験実施計画の策定と実施計画書の作成

治験実施計画については、平成 14 年から厚生労働科学研究費補助金の枠組みの中で、治験薬提供者と共に協議を重ねており、平成 16 年 3 月 5 日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現：医薬品・医療機器総合機構）との対面面談を行った。その結果を踏まえて、また、参加予定施設の意見も取り入れてさらに検討と改訂を重ねる。

(2) 症例報告書の作成

原案は、上記と同様に厚生労働科学研究費補助金の枠組みの中で治験調整医師が作成

した。これを、データマネジメント委託機関であるクインタイルズ・トランスナショナルジャパン株式会社と協議の上で作成する。

(3) 治験薬概要書の作成

治験調整医師と治験薬提供者との協議により、治験薬提供者からの情報提供を受けて治験薬概要書案を作成する。

(4) 症例登録、モニタリング、データマネジメント、統計解析、安全性情報の取扱い、監査、等の手順書の作成

治験調整医師が所属する施設において、先行する医師主導治験の手順を参考にしながら、関連する開発業務委託機関と協議を行って手順書案を作成し、それをたたき台に参加各施設と協議を行う。

(5) 医師主導治験に係る施設倫理委員会提出必須文書の作成

治験調整医師が所属する施設において、先行する医師主導治験を参考にしながら、施設倫理委員会提出必須文書リストを作成する。ついで、そのリストに従い、先行する医師主導治験の文書を参考にしつつ、各文書案を治験調整医師が作成し、各施設の治験責任医師と治験コーディネータ宛に配布する。これらの文書案を、各施設の責任医師、治験運営事務局でレビューし、施設の実状に合った形へ変更作業を行う。

3. 結果

(1) 治験実施計画の策定と実施計画書の作成

資料 1. に、治験実施計画案の概要を示す。

(2) 症例報告書の作成

資料 2. に、症例報告書案を示す。治験調整医師が所属する施設の治験コーディネータの意見を取り入れて、特に情報量の多い有害事象と併用薬の記載をリンクし、記入しやすいデザインを意識して作成した。このため形式としては Book 型を採用した。

(3) 治験薬概要書の作成

治験薬提供者との協議によって、まず、薬剤添付文書等の情報から治験薬概要書案を作成した。ついで、国内外の臨床試験や市販後副作用報告等のデータをアップデートしている最中である。治験が開始される直前に、最新情報をアップデートして最終版とする。なお、治験開始後も随時改訂を行う。

(4) 症例登録、モニタリング、データマネジメント、統計解析、安全性情報の取扱い、

監査、等の手順書の作成

それぞれの業務を委託している、北里研究所、ナイフィックス株式会社、クインタイズ・トランスソカル・ジャパン株式会社、スタットコム株式会社、シミック株式会社と共に各種手順書案を作成し、平成17年3月1日のキックオフミーティングにて討議を行った。今後、各施設の意見を集約し、手順書の最終版を確定する予定である。

(5) 医師主導治験に係る施設倫理委員会提出必須文書の作成

資料3. に、治験調整医師が所属する施設における提出文書一覧を示す。この表に挙げられた各文書案を治験調整医師が作成し、平成17年3月1日のキックオフミーティングで各施設の治験責任医師と治験コーディネータ宛に配布した。現在、各施設でレビューし、施設の実状に合った形へ変更作業を行っている。また、施設レビューの結果は、随時、治験調整医師にもフィードバックされる予定である。これらの作業終了後の平成17年5ないし6月に、各施設の治験審査委員会へ文書を提出し、全ての施設で承認が得られた後に、当局への治験届を提出、治験を開始する予定である。

4. 考察

当該医師主導治験「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第I-II相試験」は、従来、平成14年度厚生労働科学研究費補助金の枠組みの中で、平成16年度の開始を目指して進めてきたが、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について（薬食審査発第0722014号）」が平成16年7月22日に公布されたばかりであり、施設の体制整備が間に合わず、本年度の研究としては治験実施計画書等の必須文書の準備と各参加施設での体制整備にとどまった。しかしながら、日本医師会治験促進センター、開発業務委託機関、治験責任医師、施設の治験運営事務局および治験コーディネータの間の連絡体制は徐々に改善され、治験実施に向けて意欲的な活動が高まってきている。現在の進捗状況から、平成17年度早期の治験開始は十分に実行可能であると考えられる。

5. 結論

「難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第I-II相試験」の治験準備を進め、平成17年度早期の治験開始のための準備をほぼ終了した。

6. 研究発表

小児がん領域における医師主導治験実現のための活動について、牧本 敦、他、第107回日本小児科学会学術集会 平成16年4月9-11日 於岡山

7. その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項は無し。