

## 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 京都第二赤十字病院

研究者 井上 直人

研究期間 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

### 研究要旨

アルガトロバンの HIT に対する有効性・安全性を検証する医師主導治験を多施設共同治験として実施するにあたり、治験調整委員会を設置し、治験実施を円滑に行うための基盤整備及び安全性情報の管理を行った。

### 1.目的

本邦での血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し、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ため、多施設共同で医師主導治験を実施するにあたり、H16 年度に治験調整委員会を設置し、業務を定めた。本年度は業務を実施するとともに医師主導治験の円滑な実施のための基盤整備を行う。

### 2.方法

アルガトロバンの HIT に対する臨床試験は以下のように計画された。

対象：HIT または HITTS の診断基準に該当する、またはヘパリン起因性血小板減少に関する陽性検査所見を有する 20～80 歳の患者

治験デザイン：多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験

用法・用量：

- 1)開始用量；アルガトロバンとして 0.7 $\mu$ g/kg/min で開始し、持続注入。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 とする。
- 2)用量調節；投与開始約 2 時間後に aPTT を測定し用量調節を行う（ただし、10 $\mu$ g/kg/min を上限とする）。aPTT が基準値（投与前値）の 1.5～3.0 倍で、100 秒以下となるように用量を調節する。

評価項目：

- 1)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
- 2)副次的評価項目；血栓塞栓症による死亡、HIT または HITTS の虚血性合併症による四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生、死亡、四肢切断、新規血栓塞栓症それぞれの発生、血小板数の回復など。

H17 年 3 月に 20 施設中 11 施設が治験届を提出し、治験が開始された。

本治験は治験実施施設 20 施設、治験責任医師（＝「自ら治験を実施する者」）21 名と、医師主導治験としては非常に大規模な組織で実施している。そのため、昨年度に治験調整委員会を設置し、業務手順書の作成、治験調整委員会の開催を行い、治験調整委員会の業務を定めた。本年度は、業務手順書に定めた業務の円滑な実施の検証と、その他医師主導治験実施に必要な基盤整備を進めることとした。

### 3.結果

#### 1) 治験届の提出

H17 年 3 月 22 日に引き続き、同年 9 月 15 日に残る 9 施設 10 名の治験責任医師が治験届（初回）を提出した。なお、分担研究者（井上 直人）の施設は H17 年 3 月 22 日に提出している。

#### 2) 安全性情報の適切な処理

日本医師会治験促進センターと協力し、FAX サーバーを用いた安全性情報の伝達・収集システムを確立した。本年度に、治験依頼者からの文献報告 3 件、治験実施施設からの有害事象報告 2 件、治験実施施設からの文献報告 1 件が FAX サーバーを用いて治験調整委員会に送られ、適切に処理された。なお、分担研究者（井上直人）の施設で発生した安全性情報は 0 件であった。

#### 3) 血管超音波検査講習会の開催

血管超音波検査の標準化のために、血管超音波検査手順書を作成し、各施設の検査担当者を集めた講習会を 2 回開催した。この 2 回の開催で 20 施設中 19 施設の検査担当者が講習会を受講した。残る 1 施設については、血管超音波検査中央判定者が講師として出席する血管超音波セミナーに別途参加し、同等の講習の受講を確保した。なお、分担研究者（井上 直人）の施設からは 2 名が講習会に参加した。

#### 4) 医師主導治験のホームページ開設

参加施設 20 施設における情報の共有化を目指して、国立循環器病センターのホームページ上に、アルगतロバン医師主導治験のホームページを設置した。本治験に特有の情報については、関係者にコードとパスワードを配布し、外部への流出を防止する策を講じた上で、治験実施計画書、各種手順書に加え、施設からの問い合わせに対応する Q&A を掲載し、適宜アップデートすることとした。

### 4.考察

多施設共同で医師主導治験を適切に、かつ効率的に運営するためには、参加する「自ら治験を実施する者」全員が知識と情報を共有し、足並みをそろえて各種業務に当たることが必要である。そこで昨年度に治験調整委員会を設置し、「自ら治験を実施する者」全員および治験調整委員会事務局長を構成員とした。今年度は業務手順書に従い各種業務を円滑に実施できることを検証した。来年度は、症例組入れが終了するため、その後の業務処理及び各種対応等を円滑に進めるとともに、問題点に応じて業務手順書の見直しを図る。

### 5.結論

アルगतロバンの HIT に対する有効性・安全性を検証する医師主導治験を多施設共同治験として実施するにあたり、治験調整委員会を設置し、治験実施を円滑に行うための基盤整備及び安全性情報の管理を行うことができた。

## 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 久留米大学病院外科

研究者 田山栄基

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

### 研究要旨

アルガトロバンの HIT に対する有効性・安全性を検証する医師主導治験を多施設共同治験として実施するにあたり、治験調整委員会を設置し、治験実施を円滑に行うための基盤整備及び安全性情報の管理を行った。

### 1.目的

本邦での血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し、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ため、多施設共同で医師主導治験を実施するにあたり、H16 年度に治験調整委員会を設置し、業務を定めた。本年度は業務を実施するとともに医師主導治験の円滑な実施のための基盤整備を行う。

### 2.方法

アルガトロバンの HIT に対する臨床試験は以下のように計画された。対象：HIT または HITTS の診断基準に該当する、またはヘパリン起因性血小板減少に関する陽性検査所見を有する 20～80 歳の患者、治験デザイン：多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験、用法・用量：1) 開始用量；アルガトロバンとして 0.7 $\mu$ g/kg/min で開始し、持続注入。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 とする。2) 用量調節；投与開始約 2 時間後に aPTT を測定し用量調節を行う（ただし、10 $\mu$ g/kg/min を上限とする）。aPTT が基準値（投与前値）の 1.5～3.0 倍で、100 秒以下となるように用量を調節する。評価項目：1) 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、2) 副次的評価項目；血栓塞栓症による死亡、HIT または HITTS の虚血性合併症による四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生、死亡、四肢切断、新規血栓塞栓症それぞれの発生、血小板数の回復など。H17 年 3 月に 20 施設中 11 施設が治験届を提出し、治験が開始された。

本治験は治験実施施設 20 施設、治験責任医師（＝「自ら治験を実施する者」）21 名と、医師主導治験としては非常に大規模な組織で実施している。そのため、昨年度に治験調整委員会を設置し、業務手順書の作成、治験調整委員会の開催を行い、治験調整委員会の業務を定めた。本年度は、業務手順書に定めた業務の円滑な実施の検証と、その他医師主導治験実施に必要な基盤整備を進めることとした。

### 3.結果

#### 1) 治験届の提出

H17年3月22日に引き続き、同年9月15日に残る9施設10名の治験責任医師が治験届(初回)を提出した。なお、分担研究者(田山)の施設はH17年3月22日に提出している。

#### 2) 安全性情報の適切な処理

日本医師会治験促進センターと協力し、FAXサーバーを用いた安全性情報の伝達・収集システムを確立した。本年度に、治験依頼者からの文献報告3件、治験実施施設からの有害事象報告2件、治験実施施設からの文献報告1件がFAXサーバーを用いて治験調整委員会に送られ、適切に処理された。なお、分担研究者(田山)の施設で発生した安全性情報は0件であった。

#### 3) 血管超音波検査講習会の開催

血管超音波検査の標準化のために、血管超音波検査手順書を作成し、各施設の検査担当者を集めた講習会を2回開催した。この2回の開催で20施設中19施設の検査担当者が講習会を受講した。残る1施設については、血管超音波検査中央判定者が講師として出席する血管超音波セミナーに別途参加し、同等の講習の受講を確保した。なお、分担研究者(田山)の施設からは2名が講習会に参加した。

#### 4) 医師主導治験のホームページ開設

参加施設20施設における情報の共有化を目指して、国立循環器病センターのホームページ上に、アルガトロバン医師主導治験のホームページを設置した。本治験に特有の情報については、関係者にコードとパスワードを配布し、外部への流出を防止する策を講じた上で、治験実施計画書、各種手順書に加え、施設からの問い合わせに対応するQ&Aを掲載し、適宜アップデートすることとした。

#### 4. 考察

多施設共同で医師主導治験を適切に、かつ効率的に運営するためには、参加する「自ら治験を実施する者」全員が知識と情報を共有し、足並みをそろえて各種業務に当たることが必要である。そこで昨年度に治験調整委員会を設置し、「自ら治験を実施する者」全員および治験調整委員会事務局長を構成員とした。今年度は業務手順書に従い各種業務を円滑に実施できることを検証した。来年度は、症例組入れが終了するため、その後の業務処理及び各種対応等を円滑に進めるとともに、問題点に応じて業務手順書の見直しを図る。

#### 5. 結論

アルガトロバンのHITに対する有効性・安全性を検証する医師主導治験を多施設共同治験として実施するにあたり、治験調整委員会を設置し、治験実施を円滑に行うための基盤整備及び安全性情報の管理を行うことができた。

#### 6. 研究発表

なし。

#### 7. その他

## 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 17 年 4 月～平成 18 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17年4月～平成18年3月

### 研究要旨

心臓外科治療におけるヘパリンの効用は広く認められている。しかしながら、ヘパリン起因性血小板減少症の発生、さらには血栓症への進展は致命的になることが報告されている。そこで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臨床効果を検討する。

### 1.目的

開心術症例の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臨床効果を検討する。

### 2.方法

連続する開心術症例を対象に末梢血での血小板の推移、血栓症発現の有無を観察する。

平成18年3月1日から31日までに施行された開心術症例22例を対象とした。

### 3.結果

対象患者の平均年齢は66±11歳（51-82歳）、男性13例、女性9例の22例であった。弁膜症手術15例、虚血性心疾患に対するバイパス術7例であった。術後経過は全例で順調であり、術後平均5日目で末梢血での血小板数10万を割る症例、血栓症を発生した症例はみられなかった。

### 4.考察

HITの発生は開心術症例の数パーセントとされているが、いったん発症すると有効な治療法がないといわれている。今までの本研究の中間発表では、予想していた頻度よりもHITの発生が多いことが強調されている。日常臨床でヘパリンの使用頻度が増していることも要因の一つであろう。今回の連続症例ではHITの発生はみられなかったが今後も注意深く検討を進めてゆきたい。

### 5.結論

ヘパリン起因性血小板減少症の発生はみられなかったが、発症頻度は稀ではないとの認識で今後の臨床研究を継続してゆく必要があると考えられた。

### 6.研究発表

### 7.その他

## 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 17 年 4 月～平成 18 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

本治験は、他の 20 施設における自ら治験を実施する者とともに実施する他施設共同研究であり、以下に示す治験実施計画書の概略に従い、現在、実施中である。

- (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

本院においては、11月7日に第1例目の被験者家族（代諾者）より同意を取得し、翌8日より治験薬の投与を開始した。しかしながら、同日、重篤な有害事象である「呼吸困難」が発現し、当該事象に対して同月16日に横隔膜縫縮術を施行した。このため治験薬投与を一旦中断したものの、その後も投与を継続していたが、ワルファリンへの切り替えが完了したため、23日に治験薬の投与を終了した。

当該症例において、治験薬投与開始前に測定すべき項目であるaPTT値について、圧ラインからの採血であったため、正確な測定値とならず、欠測となってしまった。また、床上安静のため、規定されている投与開始前3日以内の体重を測定することができなかった。これらを含めた計4項目が治験実施計画書からの逸脱となっている。

なお、本院における目標症例数は2症例であるが、現在のところ、実施症例は上記症例のみである。

### 4.考察

上記症例では治験薬投与開始日に重篤な有害事象が発現したが、当該事象は、肺動脈血栓除去及び肺動脈血栓内膜除去術施行後に起こった右横隔神経麻痺に伴う喀痰排出困難から呼吸困難となったものであり、明らかな出血は認めなかった。治験薬投与を中止することなく、呼吸状態を含む全身状態の改善が認められたため、当該事象と治験薬との因果関係は否定できると考えた。

現在、本院において治験薬投与を行った症例は上記症例のみであり、他の実施医療機関においても症例登録が進んでおらず、平成18年3月末日の時点における20施設全体での登録症例数は6症例である。そのため、現時点において本治験薬の有用性について言及することは困難と考える。しかしながら、本院においてもさらなる症例登録を進め、全体での目標症例数を達成することにより、当初の目的を果たすことができると考える。

### 5.結論

現時点では、当該治験を実施中であり、得られた結果を解析できる段階ではないため、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 17 年 4 月 1 日～平成 18 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、施設長の承認を受け、平成 17 年 3 月に治験届けを提出した。その後、平成 17 年 7 月に治験薬が搬入され、同年 9 月に第 1 例を、同年 12 月には第 2 例を本治験に登録した。

### 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。H16 年度には、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。また、本治験に関する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

出した。

H17年度は、さらに施設内の整備を行い、治験薬搬入、適切な症例を登録し、治験を実施することとした。

### 3. 結果

平成17年7月に治験薬搬入を実施した。

平成17年9月に、第1例を組入れ、治験を実施したが、特に大きな問題は発生せずに治験薬の投薬を終了した。同年12月には第2例を組入れ、同様に治験を実施した。

また、治験薬搬入後に、監査担当CROによる施設監査を受け入れた。

### 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、治験薬搬入を実施し、計2例に対して治験を実施することができた。来年度は、さらに院内体制を整備しつつ、症例の組入れをさらに促進する。

### 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、治験薬を搬入、計2例に対して治験を実施した。

### 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 榊原記念病院

研 究 者 下川 智樹

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

### 研究要旨

アルガトロバンの HIT に対する有効性・安全性を検証する医師主導治験を多施設共同治験として実施するにあたり、治験調整委員会を設置し、治験実施を円滑に行うための基盤整備及び安全性情報の管理を行った。

### 1.目的

本邦での血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し、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ため、多施設共同で医師主導治験を実施するにあたり、H16 年度に治験調整委員会を設置し、業務を定めた。本年度は業務を実施するとともに医師主導治験の円滑な実施のための基盤整備を行う。

### 2.方法

アルガトロバンの HIT に対する臨床試験は以下のように計画された。対象：HIT または HITTS の診断基準に該当する、またはヘパリン起因性血小板減少に関する陽性検査所見を有する 20～80 歳の患者、治験デザイン：多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験、用法・用量：1)開始用量；アルガトロバンとして 0.7 $\mu$ g/kg/min で開始し、持続注入。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 とする。2)用量調節；投与開始約 2 時間後に aPTT を測定し用量調節を行う（ただし、10 $\mu$ g/kg/min を上限とする）。aPTT が基準値（投与前値）の 1.5～3.0 倍で、100 秒以下となるように用量を調節する。評価項目：1)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、2)副次的評価項目；血栓塞栓症による死亡、HIT または HITTS の虚血性合併症による四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生、死亡、四肢切断、新規血栓塞栓症それぞれの発生、血小板数の回復など。H17 年 3 月に 20 施設中 11 施設が治験届を提出し、治験が開始された。

本治験は治験実施施設 20 施設、治験責任医師（＝「自ら治験を実施する者」）21 名と、医師主導治験としては非常に大規模な組織で実施している。そのため、昨年度に治験調整委員会を設置し、業務手順書の作成、治験調整委員会の開催を行い、治験調整委員会の業務を定めた。本年度は、業務手順書に定めた業務の円滑な実施の検証と、その他医師主導治験実施に必要な基盤整備を進めることとした。

### 3.結果

#### 1) 治験届の提出

H17年3月22日に引き続き、同年9月15日に残る9施設10名の治験責任医師が治験届（初回）を提出した。なお、分担研究者（下川智樹）の施設はH17年9月15日に提出している。

## 2) 安全性情報の適切な処理

日本医師会治験促進センターと協力し、FAXサーバーを用いた安全性情報の伝達・収集システムを確立した。本年度に、治験依頼者からの文献報告6件、治験実施施設からの有害事象報告2件、治験実施施設からの文献報告1件がFAXサーバーを用いて治験調整委員会に送られ、適切に処理された。なお、分担研究者（下川智樹）の施設で発生した安全性情報は0件であった。

## 3) 血管超音波検査講習会の開催

血管超音波検査の標準化のために、血管超音波検査手順書を作成し、各施設の検査担当者を集めた講習会を2回開催した。この2回の開催で20施設中19施設の検査担当者が講習会を受講した。残る1施設については、血管超音波検査中央判定者が講師として出席する血管超音波セミナーに別途参加し、同等の講習の受講を確保した。なお、分担研究者（下川智樹）の施設からは1名が講習会に参加した。

## 4) 医師主導治験のホームページ開設

参加施設20施設における情報の共有化を目指して、国立循環器病センターのホームページ上に、アルガトロバン医師主導治験のホームページを設置した。本治験に特有の情報については、関係者にコードとパスワードを配布し、外部への流出を防止する策を講じた上で、治験実施計画書、各種手順書に加え、施設からの問い合わせに対応するQ&Aを掲載し、適宜アップデートすることとした。

## 4. 考察

多施設共同で医師主導治験を適切に、かつ効率的に運営するためには、参加する「自ら治験を実施する者」全員が知識と情報を共有し、足並みをそろえて各種業務に当たることが必要である。そこで昨年度に治験調整委員会を設置し、「自ら治験を実施する者」全員および治験調整委員会事務局長を構成員とした。今年度は業務手順書に従い各種業務を円滑に実施できることを検証した。来年度は、症例組入れが終了するため、その後の業務処理及び各種対応等を円滑に進めるとともに、問題点に応じて業務手順書の見直しを図る。

## 5. 結論

アルガトロバンのHITに対する有効性・安全性を検証する医師主導治験を多施設共同治験として実施するにあたり、治験調整委員会を設置し、治験実施を円滑に行うための基盤整備及び安全性情報の管理を行うことができた。

## 6. 研究発表

なし。

## 7. その他

参考資料： ・血管超音波検査手順書

## 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 東海大学医学部内科学系  
研 究 者 後藤信哉  
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

### 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ビ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 17 年 4 月～平成 18 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

東京大学医学部附属病院における医師主導治験として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。

### 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投与し、効果を検討する。

### 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平成 17 年 5 月 27 日に承認を得た。また国立循環器病センターに分担医師を派遣し、静脈血栓症の超音波診断法に関する講義を受け、特に HITS に対する診断体制を強化した。その後、計 3 例の HIT 症例を経験したが、1 例は意識障害を有する重篤例、2 例目は MRSA 感染症を併発しており、3 例目は一過性であったためエントリーできなかった。

### 4.考察

本試験の対象は希有な病態であり、発症数の予測が困難だが、試験分担医師は国立循環器病センターで本症に関する講習も受講しており、症例に遭遇すればエントリーが見込めると考えられる。

### 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が、まだ治験に適切な症例に遭遇していない。

### 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 17 年 4 月 1 日～平成 18 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。この治験は多施設共同で行われ、20 施設が参加している。当施設においては、平成 17 年 5 月の IRB (治験審査委員会) で承認され (2005006-11DX)、平成 17 年 9 月 15 日に治験届けを提出した。

### 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、平成17年5月に治験審査委員会の承認が得られた。平成17年9月15日に治験届けを提出し、治験を開始した。

アルガトロバンのHITに対する臨床試験は以下のように計画された。

- ・ 対象：HITまたはHITTSの診断基準に該当する、またはヘパリン起因性血小板減少に関する陽性検査所見を有する20～80歳の患者
- ・ 治験デザイン：多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験
- ・ 用法・用量：1)開始用量；アルガトロバンとして0.7 $\mu$ g/kg/minで開始し、持続注入。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とする。2)用量調節；投与開始約2時間後にaPTTを測定し用量調節を行う（ただし、10 $\mu$ g/kg/minを上限とする）。aPTTが基準値（投与前値）の1.5～3.0倍で、100秒以下となるように用量を調節する。
- ・ 評価項目：1)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、2)副次的評価項目；血栓塞栓症による死亡、HITまたはHITTSの虚血性合併症による四肢切断及び新規血栓塞栓症の発生、死亡、四肢切断、新規血栓塞栓症それぞれの発生、血小板数の回復など。

### 3. 結果

平成17年5月の治験審査委員会で承認され、平成17年9月15日に治験届けを提出し、治験を開始した。平成18年3月31日現在でHIT / HITTS対象患者がいいため、症例登録は行っていない。

### 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し、治験を開始したが、本年度は対象患者を得ることはできなかった。来年度は、さらに院内体制を整備しつつ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し治験を開始した。

### 6. 研究発表

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 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  
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 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 河野晋久
- (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 湯元晃久

### 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【アルガトロバン】

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

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 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 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

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 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も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。