

## 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 湯本晃久  
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。

## 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 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、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) 治験デザイン

多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験

#### 2) 用法・用量

##### ①開始用量

静脈ラインよりMCI-9038注10mgをそのまま又は適当量の輸液で希釈し、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。投与量は治験薬投与開始前の体重で計算する。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とする。なお、開始用量を0.2 $\mu$ g/kg/minとする場合には、その理由を症例報告書に記載する。

##### 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。

肝機能障害がある場合、もしくは出血のリスクのある場合には、さらに4時間後（投与開始後6時間）にも再度aPTTを測定し再度用量調節を行う。

投与量変更後は約2時間後にaPTTを測定し、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。肝機能障害がある場合、もしくは出血のリスクのある場合には、さらに4時間後（用量調節後6時間）にも再度aPTTを測定し再度用量調節を行う。

出血のリスクのある患者では、aPTTが基準値（投与前値）の1.5～2.0倍でコントロールすることが望ましい。

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

を測定する。

### ③ 治験薬投与の終了と経口抗凝固療法への切り替え

治療域に達した後は、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（ワルファリン）へ切り替えを行いつつ、治験薬の投与期間は最大14 日間とする。

ただし、経口摂取ができない等でワルファリンへの切り替えができず、抗凝固療法が必要な場合には、その理由を記載した上で、最大 42 日間を限度として 14 日間を超えた治験薬の投与を可能とする。

### 3) 治験実施期間

2005年4月1日～2006年6月30日（投与開始期間は2006年3月31日まで）

## 3.結果

### 1) 治験審査委員会での受審のための資料作成

治験審査委員会の審査を受けるための申請準備を H17 年 4 月より開始した。（別紙 1 参照）

- ① 同意説明文書の作成及び作成補助業務を行った。
- ② 新規申請用提出書類の作成業務（別紙 2 参照）を行った。
- ③ 治験審査委員会の採決資料作成業務を行った。
- ④ その他、医師主導治験に関する資料作成業務を行った。

### 2) 治験審査委員会の受審

H17 年 6 月 20 日の治験審査委員会にて各種文書について審査を受けた。

### 3) 院内各種業務手順書の改訂

医師主導型治験の実施に対応するための各種業務手順書を作成した。

### 4) 治験審査委員会への申請準備

治験審査委員会の審査を受けるための申請準備を H17 年 7 月上旬より開始した。（別紙 1 参照）

- ① 新規申請用提出書類の作成業務（別紙 2 参照）を行った。
- ② 治験審査委員会の採決資料作成業務を行った。

### 5) 治験審査委員会の審査結果

H17 年 7 月 19 日の治験審査委員会にて「保留」という結果を受けた。

### 6) 治験審査委員会の再審査結果

- ① H17 年 7 月 19 日の治験審査委員会にて指摘のあった事項について整備し、H17 年 8 月 29 日の治験審査委員会（迅速審査）にて「承認」となった。
- ② 治験審査委員会の採決資料の作成業務を行った。

### 7) 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、東京医療センターは、H17 年 9 月 15 日に提出している。

### 8) 安全性情報の適切な処理

治験調整委員会からの文献報告 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 件が報告され、治験審査委員会に提出し、適切に処理した。なお、当院で発生した安全性情報は 0 件であった。

### 9) 血管超音波検査講習会の受講

治験調整委員会による血管超音波検査の標準化のための「血管超音波検査講習会」に参加した。

## 4.考察

本年度は、医師主導型治験の実施に対応するための各種業務手順書の作成など、医師主導治験が円滑に実施できるための各種業務の基盤整備を行い検討したが、来年度は、本研究が終了するので、症例組入れを目指し、的確な治験を実施したいと考える。

そして、研究終了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などの見直しを図る。

## 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、東京医療センター治験審査委員会にて審査を受け、医師主導型治験の実施の承認を得た。H17年9月15日に治験届を提出した。

また、医師主導型治験の実施に対応するための各種業務手順書作成など治験実施を円滑に行うための基盤整備及び治験調整委員会からの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 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 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・安全性を検証するために、医師主導型の治験を行う事になった。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厳守するとともに、治験調整委員会の整備基盤、安全情報を参考に行う。

### 1.目的

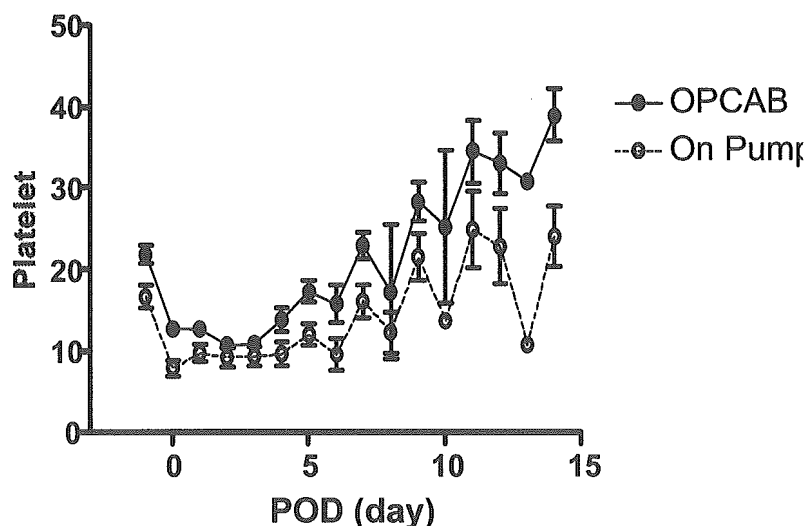
医師主導型の治験を行うことにより、わが国でのアルガトロバンの安全性、効果を検証しつつ、HIT,HITTS 患者におけるわが国と米国におけるアルガトロバンの有効性、安全性の類似性を検討する。

当院において、2004 年に心臓血管外科術後に HIT 抗体陽性で血栓塞栓症を発症したと考えられる 1 例を経験し、早期に HIT を疑わせる症例の早期発見に努めるとともに、血栓塞栓症などを発症した場合にはアルガトロバンを使用する事とした。

### 2.方法

まず、心臓大血管手術後について、体外循環を使用群(○)と非使用群(●)の 2 群に分けて術前から術後 2 週間の血小板数 ( $10^4/\mu l$ ) の変化を検討した(図 1)。

図 1



使用群で術後の血小板数が低値となったが、術前値も低いため術前を 100%として検討すると 2 群間に有意差がなく、術後には術前値の約 50%程度まで低下し術後第 3 病日まで横這いであった。術後第 4 病日より増加傾向となり第 7 病日に術前値に戻り、術後第 14 病日頃には術前の 150%程度となっており、その後、徐々に術前値へと回復していくと考えられた。

以上の結果を踏まえ、2005 年は心臓大血管手術後の血小板数の推移などから以下の点などに気を付け HIT を疑わせる症例の早期発見に努めた。

1) 術後の血小板数が術前値の 50%または  $10 \times 10^4 / \mu\text{l}$  を大きく下回る。

2) 術後第 2 病日以後も血小板数が明らかに低下し続ける。

3) 術後第 4 病日以後も血小板数の通常と考えられる回復が認められない。

また、以上の HIT が疑われた場合にはヘパリンを含む点滴の中止、血小板数が低下しても出血等がない限り血小板輸血をしないなどの配慮を行った。

また、今回の治験において術前に同意の得られた心臓大血管手術 49 例(含；腹部大血管)について、術前、術後第 7 および 14 病日に HIT 抗体の測定を行い、体外循環の使用、ヘパリンの投与量の違いなどを考え以下の 3 群に分類した。

A 群；体外循環下の開心術および胸部大血管手術(ヘパリン投与；300U/kg)；23 例

B 群；心拍動下冠動脈バイパス術(ヘパリン投与；200U/kg)；19 例

C 群；腹部大動脈人工血管置換術(ヘパリン投与；100U/kg)；7 例

### 3.結果

2005 年に手術を施行した OPCAB で 2 例(28 例中)、体外循環下開心術で 3 例(21 例中)に HIT の可能性を疑い早期の対処を行った。しかし、2005 年には OPCAB および開心術後に HIT による血栓塞栓症などを発症したと考えられた症例はなかった。

HIT の採血を行った 49 例のうち A 群の 3 例が術後に急性心不全などのため死亡した。このほか、A 群の 8 例と B 群の 2 例については解析の結果が出ていない。これまでに得られた結果を見ると、A 群の 1 例で術前より HIT 抗体陽性であったが無事に手術が終了し、現在、術後の抗体価は結果待ちである。このほか、術前は陰性であったが術後に HIT 抗体陽性となったのは A 群 5 例 ( $5/15=33.3\%$ )、B 群 13 例 ( $13/17=76.5\%$ )、C 群 3 例 ( $3/7=42.9\%$ )であった。上記の臨床上から HIT を疑った症例のうち 4 例で採血を行い、2 例で実際に HIT 抗体陽性であった。また、HIT 抗体陽性となった症例 21 例中 12 例にヘパリン使用下で術後の冠動脈造影検査を施行したが(平均、術後第 15 病日)特に異常は認められなかった。このほかのデータに関しては現在検討中である。以上の結果から、2005 年度には HIT による血栓塞栓症を発症したと考えられる症例を認めず、アルガトロバンを実際に使用する機会はなかった。

## 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 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 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

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 9 月に治験届を提出し、治験が開始された。

### 3.結果

平成 17 年 9 月 15 日に治験届けを提出し、治験が開始された。

### 4.考察

本邦で行われる医師主導型治験の初の治験の一つであり、平成 17 年度は治験届けを提出し、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

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

分担研究者

なし

### 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、ヘパリン投与による合併し脳梗塞、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。

Heparin-induced thrombocytopenia HITで血栓・塞栓症を発症した患者群は、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は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、本研究について平成16年7月から、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している。

### 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

HITまたはHITTS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 HIT疑い症例がICUにて登録(平成18年3月23日)され、アルガトロバンの使用を開始した。(全国で7例目の症例登録)
- ② 平成18年3月31日現在、継続治療中である。HIT抗体は陽性であった。

### 4. 結論

平成18年度の継続申請を行い、平成18年4月1日付日医治促セ発第18029号の採択結果通知書を受理し、治験継続中である。

## 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 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 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、欧米では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 施設が参加している。当施設においては、平成 17 年 4 月 1 日に院内の治験標準業務手順書に医師主導型治験の標準業務手順を追加記載し、治験標準業務手順書を改定した。治験審査委員会（IRB）の審議の後、平成 17 年 6 月 20 日に施設長の承認を受け、9 月 15 日に 9 施設合同で治験届けを提出した。これで、3 月 22 日に治験届けを提出した 11 施設と合わせ、参加 20 施設全ての施設の治験届けが提出された事になる。その後、治験開始のために調整を図り平成 18 年 1 月 12 日にスタートアップミーティングを開催した。現在、院内体制をさらに整備しつつ、症例の組み入れを随時行える状態である。

### 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。治験届けが受理された後、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、治験の実施に進む。

### 3. 結果

治験審査委員会（IRB）で審査の後、平成 17 年 6 月 20 日に施設長（病院長）の承認を受けた。平成 17 年 9 月 15 日に、昨年度に治験届けを提出した 11 施設を除く残り 9 施設合同で治験届けを提出し受理された。また、実施に向けて体制を整備し、平成 18 年 1 月 12 日にスタートアップミーティングを開催し、治験開始となった。

### 4. 考察

治験責任医師、治験協力者（内訳は、医師：心臓外科 7 名、循環器内科 7 名、輸血部 2 名、救急・集中治療部 8 名、血管外科 4 名、治験コーディネーター 5 名、計 33 名）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が整備を行い、各種文書を整え、治験届けを提出し受理された。また、実施に向けて体制を整備し、平成 18 年 1 月 12 日に院内で治験開始の為のミーティングを開催し、治験を開始する事ができた。来年度は、さらに院内体制を整備しつつ、随時症例の組み入れを行う予定である。

### 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い、各種文書を整え治験届けを提出し受理された。また、治験実施に向けて体制を整備し、平成 18 年 1 月 12 日に院内で治験開始の為のミーティングを開催し、治験を開始する体制を整えることができた。

### 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）  
治験審査結果報告書（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 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する。

### 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。

### 3.結果

#### 1) 安全性情報の処理

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・収集システムにより、本年度は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 件が適切に処理された。なお、当施設で発生した安全性情報は 0 件であった。

#### 2) 血管超音波検査講習会への参加

治験調整委員会により、血管超音波検査手順書が作成され、当施設の検査担当者（1 名）が講習会講習会を受講した。

#### 3) HIT または HITTS 症例の有無

本年度において当施設での HIT または HITTS の症例の発生は無かった。

#### 4.考察

今年度は業務手順書に従い、症例が発生した場合の業務処理及び各種対応事項が確認された。

#### 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当施設が多施設共同治験の一員として実施するにあたり、当施設における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。

## 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 17 年 4 月～平成 18 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)を改訂し医師主導型治験の実施を可能にした。さらに、治験審査委員会(IRB)の機能強化を計るため、IRB ハンドブックを IRB 委員に配布するとともに IRB 委員用の講習会の資料収集を行った。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(自らが実施する治験)(治験実施計画書番号 ARG-HIT-CVD)の実施を支援するため、みえ治験支援システム MiCTSS をモバイル環境でも利用可能にするとともにみえ治験医療ネットワークでの被験者のリクルートを実施した。

### 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の構築、治験に関する情報収集を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 審査の機能強化をはかること、臨床試験の実施体制(臨床研究開発センター)を確立することを目的とする。また、医師主導型治験の実施を支援するため、みえ治験医療ネットワークとの協力・連携体制を確立する。

### 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 の機能強化を図るための IRB 委員のレベルアップを行う。
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)の実施を支援するため、みえ治験医療ネットワークを通じて被験者のリクルートを行う。
3. みえ治験支援システム(MiCTSS: Mie Clinical Trials Support System)を用いて医師主導型治験の院内 CRC 業務を支援し、質の高い治験を実施する。
4. 医師主導型治験を含めた臨床試験実施体制を確立するため、治験管理センターを拡充し生物統計/データセンター部門を併せ持つ臨床研究開発センターを構築する。

### 3.結果

1. 平成 16 年度～17 年度に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 を作成し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。医師主導型治験で求められている IRB の機能強化を図るためには、IRB 委員のレベルアップが必要であると考え、「IRB ハンドブック」、「Institutional Review Board」、「医師のための治験ハンドブック」などの治験関連図書充実を計るとともに(参考資料)、IRB 委員のため研究倫理講習会開催についての調査を Web を用いて行った。「IRB ハンドブック」については院内 IRB 委員に配布し自己学習を奨励した。
2. アルガトロバンの HIT に対する臨床試験は、症例数も少なくオーファンドラッグの治験であるため、医療機関の連携・協力による被験者のリクルート(治験に関する病診連携)体制の確立が必須である。三重県では、三重大学医学部附属病院、23 基幹病院群、三重県医師会(74 中小医療機関)が連携・協力して治験を行う「みえ治験医療ネットワーク」構築し、その事務局として NPO みえ治験医療ネット(理事長 坂倉康夫)を

平成 15 年 11 月に設立している。アルガトロバンの HIT に対する臨床試験の実施を支援するため、本ネットワークの有効活用を行った結果、平成 17 年 11 月に基幹病院 1 施設より被験者の紹介を受け、本治験が実施された(参考資料)。

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 上で被験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が稼働している。MiCTSS は、従来のセキュリティの脆弱なパソコンレベルの被験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っている(参考資料)。MiCTSS はノート PC 対応で開発したが、被験者情報の秘守性を高めるためモバイル端末(PDA)での MiCTSS 使用が可能であるかどうかを検討した。外来での無線ランの機能強化を図り、ウィルコム W-Zero3 を用いることで MiCTSS が利用できることを明らかにした。アルガトロバンの医師主導型治験 1 症例のプロトコル管理、被験者来院日管理を、MiCTSS を用いて行った。

4. 医師主導型治験を含めた臨床試験実施体制を確立するため、三重大学医学部附属病院では治験管理センターを拡充し生物統計部門/データセンター部門を併せ持つ臨床研究開発センターを平成 18 年 1 月 1 日に設立した(参考資料)。本研究費により、臨床試験のプロトコル作成、データセンター機能を構築するための調査を行うとともに、生物統計部門設立のための SPSS などのソフトウェアの充実を計った。現在、生物統計家の人選、CRC の増員等を検討中である。

#### 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 オーフアンドラッグの治験、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。医師主導型治験は、治験の科学性、倫理性、信頼性の観点から製薬企業主導治験と異なり医療機関内 IRB 審査が非常に重要であり、IRB の機能強化が必須であると考えられるが、IRB のあり方についての指針は明示されていないのが現状である。今回の研究により IRB の機能強化についての試行を行ったが今後も継続して行う必要があると考えられる。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(臨床研究開発センター)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事が期待される。治験は、質×コスト×スピードであり、医師主導型治験でも早期の症例組み入れが必要である。地域圏で医療機関の治験ネットワークを形成し、協力・連携することが被験者のリクルートを行う上で有効な方法であることが明らかとなった。

#### 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)の実施支援体制を構築し、1 症例の本治験を実施した。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。



## 医師主導型治験の実施に関する研究【アルガトロバン】

所 属 山口大学医学部附属病院  
研究者 松崎 益徳  
研究期間 平成17年4月～平成18年3月

### 分担研究者

- (1) 山口大学医学部 藤井崇史
- (2) 山口大学医学部附属病院 廣 高史
- (3) 山口大学医学部附属病院 古谷 彰

### 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の一画施設として実施した。

### 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した。

### 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。

### 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（松崎益徳）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 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（松崎益徳）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（松崎益徳）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。

### 5) 治験参入患者数

平成18年3月31日現在で本施設での参入患者数は0名である。

## 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。また、もとより頻度の低い病態であるため、今後も綿密な観察により参入患者数を目標数に満たすための包括的なエントリーシステムを構築する必要がある。

## 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

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17年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成18（2006）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 相臨床試験

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 17 年 4 月～平成 18 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 相臨床試験」について、(1) 治験実施計画書、症例報告書、各種標準業務手順書の作成と確定、(2) 治験開始前キックオフミーティングの開催、(3) 平成 17 年 11 月に医薬品医療機器総合機構へ治験開始届を提出、(4) 治験薬提供にかかる契約締結と治験薬中央管理を行って、平成 17 年 12 月に治験薬を搬入して治験を開始した。また、治験開始後には登録および安全性情報の管理・調整を行い、治験開始後に生じた治験遂行上の問題点を記した Newsletter を発行して各治験責任医師に配布し情報共有に努めた。この結果、平成 18 年 1 月 20 日の第一症例登録から順調に症例登録が進み、平成 18 年 3 月 31 日現在、第 I 相臨床試験部分に 6 症例が登録され治験が進行中である。

## 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 相臨床試験」の治験開始に向けて必要な準備を行い、治験を円滑に実施するための調整・管理を行いながら治験を 3 年間で完了し、難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの適応拡大に必要な臨床データを得ること。

## 2. 方法

- (1) 治験実施計画書、症例報告書、各種標準業務手順書の作成と改訂
- (2) 治験開始前キックオフミーティングの開催
- (3) 医薬品医療機器総合機構へ治験開始届を提出
- (4) 治験薬提供にかかる契約締結と治験薬中央管理
- (5) 登録および安全性情報の管理・調整および問題点の情報共有

## 3. 結果

平成 17 年 3 月 1 日のキックオフミーティングおよび 4 月 19 日の検討会を受けて第 1 版とされた治験実施計画書は、5 月 18 日に国立がんセンターの受託研究審査委員会予備調査会へ提出し、軽微な変更を加えた上で 7 月 27 日に第 1.1 版として受託研究審査委員会 (IRB) へ申請、8 月 8 日に指示決定通知書と承認書を受け取った。同時期に他の施設も IRB の承認を受けた。その後複数箇所の問題点が発覚したため 9 月 27 日に治験開始前全体ミーティングを開催し、9 月 12 日に治験実施計画書第 1.2 版を完成、この IRB 承認の後 11 月 14 日に医薬品・医療機器総合機構へ治験開始届を提出した。特に問題点等の指摘はなかったため治験薬提供者と契約の締結を行い、12 月 8 日に国立がんセンター中央病院への治験薬搬入を行った。ここから中央管理手順書に従って各医療機関へ治験薬が搬送された。平成 18 年 1 月 20 日の第一症例登録が行われ、その後も順調に候補症例が発生した。第 I 相臨床試験部分では 3 例ずつ登録を中断するため、症例登録の優先順位決定のための調整が必要であった。また治験実施計画書や標準業務手順書には規定されない問題点等も漸次発見されるため、情報共有のための Newsletter を発行し各医療機関へ配布した。これらの結果順調に症例登録が進み、平成 18 年 3 月 31 日現在、第 I 相臨床試験部分に 6 症例が登録され治験が進行中である。