

静注用フェノバルビタールの治験の実施に関する研究

所 属 昭和大学病院小児科

研究者 板橋 家頭夫

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールの治験が円滑に、かつ安全に実施されるためには、治験を担当する医師や看護師、薬剤師、検査技師の教育が欠かせない。そこで、治験に関わる医師やコメディカルを中心に、本治験に関する様々な問題点を整理し、その対策について検討した。また、治験担当医師に対しては、治験支援センターにより治験に関わる法的問題や新 GCP についてのセミナーが実施され、以前に比べて治験に関する理解度が深まった。

1.目的

医師主導型治験による新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールの治験が円滑に、かつ安全に実施されるためには、治験を担当する医師や看護師、薬剤師、検査技師の教育が欠かせない。そこで、治験に関わる医師やコメディカルを中心に、本治験に関する様々な問題点を整理し、その対策について検討した。あわせて、当病院治験支援センターによる治験担当医師に対する教育についても検討した。

2.方法

今回の治験に関わる担当医師およびコメディカルにより、それぞれが担当すべき分担とそれに関わる諸問題についてあらかじめ文献等などにより検討したうえで、一同に会し、治験プロトコルをもとに検討を行った。また、治験担当医師に対しては、当院治験支援センタースタッフによる新 GCP や治験に関わる法的問題などについてセミナーを行い、セミナー終了後はセルフチェックによる理解度を評価した。

3.結果

1) 今回の治験において特に問題となるのが、夜間帯や休日時における対応であった。その理由は、複数名の医師の確保、フェノバルビタール血中濃度測定、治験薬剤の管理が困難であることが挙げられた。医師の確保については、原則として当直医は一人であるため、入院中の予期できない突発的な新生児けいれんについては、治験の円滑な実施や患者に対する安全性を担保することは実質的に困難であり、従来の治療を優先せざるを得ないと考えられた。血中濃度測定については、現在の当院の検査体制では夜間の測定が困難であるため、当初はプロトコルを逸脱しない範囲で適切な血中濃度測定ができるよう対象をエントリーすることとした。治験薬剤については、同様に薬剤師が夜間 1 名であるため実質的に薬剤師から担当医師へ薬剤を手渡すことは困難であるため、NICU 内の金庫に保管することとし、定期的に薬剤師がそれをチェックする体制を取らざるを得ない。

2) 治験担当医師に対して当院治験支援センタースタッフによる新 GCP や治験に関わる法的問題などについてセミナーが行われ、セミナー終了後はセルフチェックによる理解度を評価した。明らかにセミナー開始前後で理解度が増したことが確認された。

4.考察

新生児けいれんの発症は必ずしも勤務者の多い昼間帯に出現するわけではなく、円滑で安全な治験を実施するためには、様々な体制の整備が必要であると思われる。しかしながら、現行の体制では種々の困難があり、治験に関わる各職種との密接な連携と相互理解が必要である。今回のように各職種の人々が一同に会して話し合うことにより、様々な問題を抽出し対策を講じることが可能であったと考えられる。また、治験担当医師に対する教育も常日頃から行うことの重要性が今回の検討

により確認されたように思われる。

5.結論

安全で円滑な治験を実施するためには、治験に関わる各職種が一堂に会してプロトコルを検討し、問題点を抽出・さらにその対策を立案することが重要である。しかしながら、今回の新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールの治験のように、大学病院であっても現行の体制だけでは様々な点で困難な面があることもあらためて確認された。これに対する支援のとくに必要な点は人的問題である。

6.研究発表

特になし。

7.その他

特になし。

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 東京大学医学部附属病院 小児科
研 究 者 五石 圭司
研究期間 平成17年4月～平成18年3月

研究要旨

「新生児けいれんに対するフェノバルビタール静注療法」の治験開始のために、自施設内の治験審査委員会(IRB)へ治験申請を行い、条件付で承認を得た。それらの条件整備を整えた上で治験を開始する予定である。

1.目的

自施設内の準備を行い、新生児けいれんに対するフェノバルビタール静注療法の第III相試験を開始する。

2.方法

1) 治験調整医師から提供された以下の書類を検討する。

- ① 治験実施計画書
- ② 治験薬概要書
- ③ 症例報告書
- ④ 治験薬の管理に関する手順書
- ⑤ 監査手順書
- ⑥ モニタリング手順書
- ⑦ 同意説明文書
- ⑧ 動画判定委員会の手順書
- ⑨ 動画取扱手順書

2) 治験調整医師、CROらと協議を行い、以下の関連資料を作成する。

- ① 症例ファイル
- ② 同意説明文書の作成
- ③ 同意の取り方に関する手順書

3) 「静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究」として自施設の治験審査委員会へ治験申請を行う。

3.結果

平成17年6月28日、院内でのピアレビューを経て、平成17年7月28日に開催されたIRBへ治験申請を行い、「条件付で承認する」との決定を得た。その後、

9月：治験実施計画書、治験薬概要書、モニタリング手順書などの改訂

10月：治験分担医師の変更、同意説明文書の改訂

12月：治験実施計画書、同意説明文書、治験薬の管理に関する手順書などの改訂をそれぞれIRBに変更申請を行い、承認を得た。

4.考察

7月に開催されたIRBでの決定で指示された「条件」とは、同意説明文書の取得方法、特に緊急時の口頭同意についてであり、口頭同意を得た場合は速やかに文書で同意を得る、事後にその経過を治験審査委員会に報告する、という内容であった。治験の性格上、緊急状況下における治療薬投与の可能性が高いため、実施に当たっての説明同意の取得方法については、細心の注意が必要であると考えられる。

5.結論

新生児けいれんに対するフェノバルビタール静注療法について、自施設の治験審査委員会に置いて、治験の承認を得た。

6.研究発表

なし。

7.その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項はない。

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 独立行政法人国立病院機構
岡山医療センター 小児科 (新生児科)
研究者 吉尾 博之
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	岡山医療センター	臨床研究部	山内芳忠
(2) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科 (新生児科)	横井順子
(3) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科 (新生児科)	影山 操
(4) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科 (新生児科)	藤井志朋
(5) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科 (新生児科)	小倉和郎
(6) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	小児科 (新生児科)	竹内章人

研究要旨

静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究において治験実施の計画をする。

1.目的

この治験は、静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性と安全性を検討をおこない、併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討することを目的としている。

2.方法

今年度は、治験実施体制を整えて治験届け及び治験実施に必要な書類や機器整備を行い、各実施医療機関の IRB での承認を得た後、治験届けを提出し治験を実施する。

3.結果

【実施体制の整備・構築】

<院内における医師主導治験に対するの SOP、規定の作成について>

医師主導型治験の実施に関する研究 [クエン酸フェンタニル] の実施の際に、当院臨床研究部受託研究管理室 (以下、当院管理室) の協力を得て、医師主導治験に対する院内 SOP、規定等の作成及び改訂を行い、平成 16 年 7,9 月の IRB にて承認を得られているため、その手順に基づき申請手続きをおこなった。

<安全性情報等の収集システム>

日本医師会治験促進センターにてシステムの構築がなされた。

<ホームページの開設>

各種書類のダウンロードや Q&A の提示など、治験に関連する情報を共有するために構築された。

<打ち合わせ>

2005 年 4 月 15 日 (金)

治験準備会：日本医師会医師会会館 503 会議室

1. プロトコール案について
2. 自ら治験を実施するものについて

3. 手順書整備進捗状況について
4. 補償等について
5. 質疑応答

2005年9月27日(火)

スタートアップミーティング：日本医師会医師会会館 507・508 会議室

1. 治験進行状況について
2. 各 IRB で問題になった点についてのまとめ
3. 症例への対応について説明
4. けいれんの判定について
5. 安全性情報
6. その他
7. 質疑応答

2005年12月5日(月)

治験責任医師打合せ：第50回未熟児・新生児学会 名古屋国際会議場第4会場前にて

1. 治験の準備状況について
2. 施設で治験開始前に確認すること
3. 質問・問い合わせについて
4. 治験責任医師の責務について
5. 症例報告書の作成について
6. 本治験責任医師・分担医師の注意点について

【治験実施に必要な文書等を作成】

＜当該研究の研究実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書、当該研究における手順書等の治験届けに必要な文書等の作成について＞

当院管理室、香川大学治験事務局や各実施機関の治験担当医師、事務局等の尽力にて改訂を繰り返しながら作成を行った。

【IRBでの承認】

平成16年6月22日のIRBにて審議

6月の時点で作成された必須文書（当該研究の研究実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書等）について審議

☆審議結果：保留「今回の審議で指摘された部分について整理し、次回の委員会にて報告を行い再審議する」となった。

主な指摘及び質問事項については下記参照

- ① 同意説明時の手順について
- ② 有効性の評価方法について
- ③ 動画撮影の手順について
- ④ 補償の手順について

平成16年7月のIRBにて審議

6月での指摘事項についての再審査となった。指摘事項について再審議し承認された。

【治験届けの提出・受理】

治験調整医師・中村秀文（国立成育医療センター）らにより当局に治験届けが提出され平成17年11月8日受理され、正式に治験開始となった。

【治験の実施】

＜治験麻薬の搬入＞

平成17年12月27日、治験薬搬入

<症例ファイル、治験実施に必要な資材の搬入>

平成17年12月より治験実施に必要な資材等が搬入され治験実施の院内体制が整う。

<治験の実施>

対象となる患児（代諾者）の同意説明及び同意取得には至らなかった。

4.考察

今回の研究の実施にあたって

- 1)「実施体制の整備・構築」：当院管理室の協力を得ることにより、企業治験のみならず医師主導における治験に対しても実施体制が構築されたことは、当院においても今後の臨床研究の発展の一助となることができた。

- 2)「治験の実施」：今年度の症例の組入れはできなかったが、次年度において症例の組み入れ、モニタリングが進むにつれ、逐次各症例に対して逸脱等の有無、問題点の抽出を行い当該研究の倫理性、信頼性及び科学性の担保を行う必要があると考える。

5.結論

次年度も引き続き、研究の実施の過程において問題点の抽出及び解決を行い、被験者の倫理性、安全性に留意し治験を実施していくこととする。

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
塩酸ペプリジル

平成17年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成18（2006）年4月

「持続性心房細動に対する塩酸ペプリジルの用量反応性の検討 及び心房細動停止効果の検証」に関する研究

所 属 慶應義塾大学医学部

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

持続性心房細動に対する塩酸ペプリジルの用量反応性の検討及び心房細動停止効果の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べく、実施計画書を含む各種文書の作成・改訂、実施体制の整備等を行い、治験審査委員会の審議・承認を経て、治験届を提出後、症例登録を開始した。

1.目的

持続性心房細動に対する塩酸ペプリジルの有効性及び安全性を検討するため、治験実施計画書及び GCP 関連文書を作成し、医師主導治験の実施に必要な体制を構築し、実施施設の治験審査委員会において承認を取得し、治験届を提出後、症例登録を開始した。

2.方法

塩酸ペプリジルの持続性心房細動に対する臨床試験を以下のように計画した。対象：心電図により心房細動が 7 日以上持続していることが確認できた 20 歳以上の患者、治験デザイン:多施設共同・プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験。用法・用量：1) 観察期；観察期用プラセボを原則 2 週間服用、2) 治療期；プラセボ、100mg あるいは 200mg のいずれかを原則 1 2 週間服用する。評価項目：1) 主要評価項目；治療期間中に心電図所見にて同調律化を認めた被験者の割合、2) 副次評価項目；同調律化までの時間、自覚症状改善率（QOL 質問表：AFQLQ, SF-36 v 2）。

本計画に沿って厚生労働省科学研究費補助金（治験推進研究事業）：「持続性心房細動に対する塩酸ペプリジルの用量反応性の検討及び心房細動停止効果の検証」に関する研究（主任研究者 慶應義塾大学医学部 小川聡）によって作成された治験実施計画書の改訂、説明同意文書、症例報告書の作成、補償への対応、一部業務の外部委託等を行い、実施医療機関の治験審査委員会等の承認を得た後、独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出することとした。

3.結果

1) 治験実施期間と予定症例数

治験実施期間を平成 18 年 1 月～平成 19 年 3 月とした。予定症例数は本治験におけるプラセボ群、塩酸ペプリジル 200mg/日の洞調律化の割合をそれぞれ 10%、40%と仮定し、有意水準 $\alpha=5\%$ （両側）、検出力を 80%とすると、1 群あたりの被験者数は 38 例となる。実施可能性及び自覚症状が強く途中で脱落（脱落率：10%）することを考慮し、目標被験者数を 126 例と設定した。

2) 補償への対応

医師主導治験に関連して被験者に生じた健康被害に対する補償措置として、自ら治験を実施する者が社団法人日本医師会治験促進センター長を保険契約者とし、治験責任（分担）医師及び実施医療機関ならびに社団法人日本医師会を被保険者とする治験保険に加入した。

3) 一部業務の外部委託

監査、統計解析およびメディカルライティング業務をシミック株式会社に、モニタリング業務をイーピーエス株式会社にそれぞれ委託した。

4) 治験薬の提供

治験薬は日本オルガノン株式会社より無償で提供されることとなった。治験薬の提供に伴い、治験薬概要書作成に必要な情報等、各種薬剤関連情報が円滑に提供されるよう、日本オルガノン

株式会社と協力体制等について取り決めた。

5) 治験審査委員会の承認

以上のように文書作成および実施体制の整備を実施した後、治験実施予定機関において治験審査委員会の審議を受け全ての14施設において治験審査委員会の承認を得た。

6) 治験届の提出

全14施設の「自ら治験を実施する者」の治験届を、平成18年1月23日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出した。その後、総合機構からの照会事項に対する対応の過程で、治験実施計画書ならびに同意説明文書の改訂を前提に平成18年2月6日に治験開始が承認された。

7) 治験審査委員会の再承認

改訂された治験実施計画書ならびに同意説明文書を治験実施予定機関において治験審査委員会の再審議が必要になり、全ての施設において治験審査委員会の承認を得た。

8) 治験開始

現在、2施設で計5例の症例が登録された。

4.考察

治験実施予定機関の各治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、臨床薬理アドバイザー、統計解析アドバイザー、外部開発業務受託機関、日本医師会治験促進センター、治験薬提供者等が協力し、互いの専門性を生かすことにより、治験実施計画書等の文書の改訂および作成、治験実施体制の整備等を行い、治験審査委員会の審議・承認を経て治験届を提出することができた。

治験届提出後、治験実施計画書等の変更が必要となり、各治験実施予定機関での治験審査委員会の再審議が必要となったが、順次承認され現在症例登録が開始されている。

今後は構築した協力体制をさらに継続し、医師主導治験を適切に、かつ効率的に運営することが必要である。また、同時に構築した多施設共同試験の運営・管理システムならびに安全性情報の効率的な管理システムを用いて医師主導治験を管理する必要がある。

5.結論

持続性心房細動に対する塩酸ベプリジルの用量反応性の検討及び心房細動停止効果の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際し、治験実施計画書を含む各種文書の作成・改訂、実施体制の整備等を行い、治験審査委員会の審議・承認を経て、治験届を提出し、改訂治験実施計画書の治験審査委員会での再審議・承認を経て、症例登録が開始された。

6.研究発表

本年度発表はない。

7.その他

参考資料： 治験実施計画書
治験薬概要書
同意説明文書
症例報告書
治験届

持続性心房細動に対する用量反応性の検討及び心房細動停止効果の検証ープラセボを対照とした二重盲検比較試験ーに関する研究

所 属 北里大学病院循環器内科
研 究 者 庭野慎一
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

塩酸ペプリジルの持続性心房細動に対する停止効果を客観的に評価するため、多施設共同医師主導型治験として、プラセボを対象とした二重盲検比較試験を企画した。今年度は、評価の方法ならびに関連する症例管理の体制を整備し、一部の症例のエントリーを開始した。

1.目的

これまでの臨床的経験から、塩酸ペプリジルは持続性心房細動の抑制に有用と考えられているが、この有用性ならびに安全性を客観的に裏付けるデータはこれまで検証されていなかった。今回の研究では多施設共同医師主導型治験として同薬剤の効果を科学的に検証し、臨床的な適応症例として心房細動を追加する基礎データとしたいと考えている。

2.方法

多施設共同治験として、プラセボおよび用量の異なる二重盲検用薬剤を用い、本学では 12 例の評価を予定している。臨床的介入なしでは停止しない心房細動（持続性心房細動）を対象とし、同薬剤で洞調律復帰が得られるか否かを、電送型心電図を利用して客観的に評価する。

3.結果

本年度は、上記の試験を行うための体制を整備することに大部分の時間が費やされた。中央事務局のプロトコールの認可を待つ間（平成 18 年 1 月 23 日治験届受理）、平成 17 年 10 月当院 IRB 審査、倫理性、安全性ならびに評価に関連する人的および物的な体制を整備した。

結果的には、3 月中に 2 例エントリーし、現在治験薬の服用に向け、経過観察を開始している。薬剤の効果等の結果については次年度の検討を要する。

4.考察

これまでの当科における実験的・臨床的データからは同薬剤は心房細動抑制に有用と考えられる。現在、これと対比すべき具体的な結果は得られていないが、本学におけるデータを含め、他施設におけるデータを蓄積することでその有用性について検討が可能になると考えられる。

5.結論

次年度においてデータを検討する。

6.研究発表

次年度においてデータを検討する。

7.その他

なし。

治験の実施に関する研究 [塩酸ベプリジル]

所 属 慶應義塾大学医学部

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

我が国における心房細動治療には多くの抗不整脈薬が用いられているが、効果は必ずしも十分ではない。心房細動の治療に対する薬物療法については、1) 抗不整脈薬による除細動と洞調律維持（リズムコントロール）、2) ジギタリス、 β 遮断薬並びにカルシウム拮抗薬による徐拍化（レートコントロール）に大別される。一般に、発作持続時間が長くなるほど除細動効果は低く、また除細動に成功した場合でも再発率が高く、洞調律の維持は難しいため、除細動が期待できない場合はレートコントロールによる自覚症状の軽減と塞栓症の予防が治療ターゲットとなる。

塩酸ベプリジルは、I 群抗不整脈薬が無効な治療抵抗性の心房細動に対しても有用であるとされていることから、難治性の心房細動の治療戦略を考える上で特に重要な抗不整脈薬として位置付けられている。

研究者は、ベプリジルの心房細動の適応拡大を目的として、治療抵抗性である持続性心房細動を対象に、塩酸ベプリジルの心房細動停止効果を検証することとした。

本治験の実施に際して、GCP で必要とされている実施体制の構築（院内のインフラ整備：各種必須文書の作成・整備、適切な治験スタッフの確保など）に加え、平成 17 年 9 月 13 日に医薬品医療機器総合機構との対面助言、および当院の治験審査委員会の審議・承認を経て、治験実施計画書類の最終化を行った。

平成 18 年 1 月 23 日に 14 施設合同で治験届を提出し、症例登録開始の準備を進めている。

1. 研究目的

治験を円滑にかつ適切に実施するためのインフラ整備を行い、塩酸ベプリジル 100mg 及び 200mg の持続性心房細動に対する用量反応性（有効性及び安全性）の検討及び心房細動停止効果の検証を、プラセボを対照とした二重盲検比較試験にて行う。

2. 研究方法

症例登録開始に先立ち、当院の治験事務局、慶應義塾大学ベプリジル中央事務局、日本医師会治験促進センターの支援の下、GCP で医師主導治験を実施するために必要な事項を検討し、インフラ整備を行った。また、治験実施計画書類を最終化するに際しては、医薬品医療機器総合機構との対面助言結果、および当院の IRB の意見を参考にした。

3. 研究結果

① 当院における医師主導治験標準業務手順書の作成

当院の治験事務局の協力を得て、医師主導治験が実施可能となるように、院内の SOP（治験及び製造販売後臨床試験取扱規程）の整備を行い、治験審査委員会の承認を得た。

② GCP 第 15 条の 2 で定められた業務手順書の作成

治験調整委員会より入手した統一版の標準業務手順書について、当院で治験を実施する際の問題点抽出を行ったが、特に問題がないことが確認されたため、統一版の標準業務手順書でそのまま運用することとした。

③ 治験実施計画書類の作成

治験調整委員会より入手した統一版の治験実施計画書類について、当院で治験を実施する際の問題点抽出を行ったところ、同意説明文書については改訂が必要であったため、心臓血管研究所バージョンを作成した。その他の資料については特に問題がないことが確認できたため、統

一版を用いて治験を実施することとした。治験実施計画書類は、平成17年9月13日の対面助言および当院の治験審査委員会の審議・承認を経て最終化した。なお、平成18年1月23日の治験届提出時に、医薬品医療機器総合機構より「治験実施計画書および同意説明文書の改訂」の指導を受けたことを踏まえ、IRBで承認を受けた最新書類（治験実施計画書、症例報告書、同意説明文書）を用いて、症例登録を開始するという対応を行った。

④ 治験届の提出

平成18年1月23日に治験届を14施設連名で提出した。

⑤ 治験薬の入手

平成18年2月10日、治験薬提供者である日本オルガノン株式会社より、治験薬の交付を受けた。

4. 考察

GCP第15条の2には、自ら治験を実施する者が作成すべき「各種業務についての手順書」について言及されているが、具体的な手順についての記載や作成方法については全く解説がなされていない。また、製薬企業が実施する治験と同じ体制を知識・経験に乏しい医療機関のスタッフだけで作りあげることが、困難を極めることである。

この問題を解決するためにペプリジル医師主導治験では、自ら治験を実施する者が治験調整委員会に委嘱した業務については、治験調整委員会が作成した統一版の標準業務手順書を院内用にアレンジするという手法が取り入れられている。しかしながら、統一版の内容を確認するだけでも、GCP用語に不慣れな我々にとっては大きな作業量となっており、症例登録開始の準備が完了するに至るまでに膨大な時間を費やすこととなった。

5. 結論

当院における医師主導治験標準業務手順書の作成、GCPで定められた標準業務手順書の作成、治験実施計画書類の作成、治験届の提出、治験薬の入手を完成させ、5例の症例登録を行った。

6. 研究発表

本年度発表はない。

7. その他

特になし。

治験の実施に関する研究 [塩酸ベプリジル]

所 属 国立国際医療センター

研究者 廣江 道昭

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

高齢化社会にあって、心房細動に対する予防・管理・治療は、脳血栓塞栓症や心不全の罹患率を抑える意味で重要である。塩酸ベプリジルは、心筋細胞の Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} チャンネル遮断作用、 $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$ 交換機構の抑制するマルチチャンネルブロッカーで、海外での適応は、狭心症のみで、心房細動を含む適応外での使用実績がほとんどない。本邦では心室性不整脈及び狭心症治療薬の効能・効果で承認をうけ、現時点で心房細動への適応はない。しかしながら、数多くの文献でベプリジルの心房細動に対する予防効果、停止効果が報告されている。不整脈薬物治療に関するガイドラインには、心房細動の薬理的除細動の作用を示す重要な薬剤として位置付けており、実際の臨床現場では治療抵抗性の心房細動に対して循環器専門医を中心に適応外にて使用される頻度が高くなっている。そこで、持続性心房細動を対象とした臨床試験の計画・立案を行い、日本心電学会後援、日本医師会治験促進センター実施の厚生労働科学研究費による治験推進研究事業として、治験管理室が整備された全国 14 箇所で 126 例を目標に医師主導の治験に参加・実施することとなった。施設認定を受けた当センターでも積極的にこの治験に賛同し適応拡大を目指し精度の高いデータを提供できるように協力していくこととなった。

1. 目的

持続性心房細動に対する塩酸ベプリジルの効果判定を有効性と安全性の面から用量反応性を検討し、心房細動停止効果の検証をプラセボを対照とした二重盲検比較試験にて行うことを目的とする。

2. 方法

対象患者（選択基準）は、1) 年齢20歳以上（性別、入院・外来不問）、2) 観察期に実施した心電図（標準12誘導心電図、ホルター心電図、携帯型電話伝送心電図のいずれか）により、心房細動が7日以上持続していることが確認できた患者。かつ、ワーファリンのコントロールが十分に行われた段階で、治療期に移行することとした。除外基準は、7. その他の項目に記した。多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験で行い、観察期は、原則として2週間、最短6日間、最長8週間とする。治療期は、原則として12週間（洞調律化が認められた日～最長14週）安全性を確認しながら、極力12週まで続けることを試みる。

主要評価項目：有効性(1)と安全性(2)～(3)を下記の項目で評価していく。

(1) 治療期間中に心電図所見にて洞調律化を認めた被験者の割合。(2) 自覚症状・他覚所見の発現、または悪化、基礎疾患・合併症の悪化の割合。(3) 臨床検査値異常変動の発現内容ならびに発現例数、発現の割合。

副次的評価項目：有効性(1)～(2)と安全性(3)にて評価する。

(1) 洞調律化までの時間。(2) 自覚症状改善率(QOL質問表(心房細動関連QOL質問表とSF36を参考))。(3) 心電図パラメーターの変化(R-R、P-R、QRS、QT(QTc)間隔、JT)

【治験実施体制】

治験責任医師 腎臓循環器科医長 岡崎 修

治験分担医師 (1) 第一専門外来部 部長 廣江 道昭
(2) 腎臓循環器科 医長 榎田 光夫
(3) 腎臓循環器科 技官 田中 由利子
(4) 腎臓循環器科 技官 渡邊 剛毅
(5) 腎臓循環器科 技官 副島 洋行

3. 結果

平成 18 年 4 月 10 日現在、2 例の登録を行い、電話伝送心電計(カルジオフォン)を用いた心電図を慶

応大学の心電図管理センター経由で当センター10S病棟のFAXシステムに伝送され心電図の波形やQT時間などを測定し、心房細動停止効果判定や有害事象の発生などを観察項目として治験を行っている。

4. 考察

新しい評価項目として心電図のパラメーターの変化をカルジオフォンにて伝送電話心電図を用いることで、心房細動が、どの時点で洞調律化するかの変化を在宅のまま評価可能なことは、今後のモニタリングシステムの形も変化していくと思われる。更に、薬剤の用量設定試験の後期 phase II と phase III を併せて評価できることも治験の時間短縮に効果があると思われる。また、有害事象が発生した際の、連絡システムも双方向性の時代を迎えることとなろう。

5. 結論

塩酸ペプリコールが持続性心房細動への適応拡大につながる医師主導の治験に参加している。結論は未だ出ていないが、登録・実施しての感想は、二重盲検試験でGCP上、安全性の補償が義務づけられているとは言っても、被検者から信頼される治験にする医師の主体性とそれを支える治験コーディネーターのダブルチェックが精度の高い結果と安全性を導くと考えられる。

6. 研究発表

準備段階のため未実施

参考文献：近藤直樹、岡崎 修、上村直実

「医師主導型治験実施に向けた取り組み---国立国際医療センターの場合」
月刊薬事 vol. 46, p71-p76, 2004

7. その他

除外基準は、

- 1) 持続時間1年以上の心房細動。
- 2) 心筋梗塞発症1ヶ月以内又は心臓手術後に臨床症状が安定していない患者。
- 3) 以下の基礎疾患、合併症によると考えられる心房細動を有する患者。洞不全症候群、巨大左房（左房径：目安として50mm以上）、高度の刺激伝導障害（完全房室ブロックなど）を伴う心房細動、甲状腺機能亢進症（同意取得前3ヶ月前からコントロールされている場合を除く）、僧帽弁狭窄症（PTMCが施行されている場合を除く）。
- 4) 左室駆出率（LVEF）が40%未満、又はNYHA心機能分類Ⅲ、Ⅳの心不全患者。
- 5) 徐脈性心房細動（観察期に実施した心電図測定：50拍/分未満）の患者。
- 6) 著明なQT延長（観察期に測定した心電図測定：QTc \geq 460msec）を認める患者。
- 7) 多形性心室頻拍あるいは抗不整脈薬による失神の既往がある患者。
- 8) 重度な低血圧と判断される患者。
- 9) 抗凝固療法が禁忌（脳出血、手術直後、胃潰瘍、認知症など）と判断される患者。
- 10) 経食道心エコーで左房内に血栓が確認された患者（観察期に実施した場合）。
- 11) 悪性腫瘍の治療が必要な患者。
- 12) 高度な肝機能障害、又は腎機能障害と判断される患者。
- 13) 低カリウム血症でコントロール（4.0mEq/L以上）が困難と判断される患者。
- 14) これまでに塩酸ペプリジルによる治療を受けたことがある患者。
- 15) 併用禁止薬による治療が必要な患者、治験中に必要になると考えられる患者。
- 16) 同意取得前3ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けていた患者。
- 17) 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性、治験中に妊娠を希望する患者。
- 18) その他、治験責任医師等が本治験の対象として不適当と判断した患者。

「持続性心房細動に対する塩酸ベプリジルの用量反応性の検討 及び心房細動停止効果の検証」に関する研究

所 属 財団法人心臓血管研究所

研究者 山下 武志

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

我が国における心房細動治療には多くの抗不整脈薬が用いられているが、効果は必ずしも十分ではない。心房細動の治療に対する薬物療法については、1) 抗不整脈薬による除細動と洞調律維持（リズムコントロール）、2) ジギタリス、 β 遮断薬並びにカルシウム拮抗薬による徐拍化（レートコントロール）に大別される。一般に、発作持続時間が長くなるほど除細動効果は低く、また除細動に成功した場合でも再発率が高く、洞調律の維持は難しいため、除細動が期待できない場合はレートコントロールによる自覚症状の軽減と塞栓症の予防が治療ターゲットとなる。

塩酸ベプリジルは、I 群抗不整脈薬が無効な治療抵抗性の心房細動に対しても有用であるとされていることから、難治性の心房細動の治療戦略を考える上で特に重要な抗不整脈薬として位置付けられている。

研究者は、ベプリジルの心房細動の適応拡大を目的として、治療抵抗性である持続性心房細動を対象に、塩酸ベプリジルの心房細動停止効果を検証することとした。

本治験の実施に際して、GCP で必要とされている実施体制の構築（院内のインフラ整備：各種必須文書の作成・整備、適切な治験スタッフの確保など）に加え、平成 17 年 9 月 13 日に医薬品医療機器総合機構との対面助言、および当院の治験審査委員会の審議・承認を経て、治験実施計画書類の最終化を行った。

平成 18 年 1 月 23 日に 14 施設合同で治験届を提出し、症例登録開始の準備を進めている。

1. 研究目的

治験を円滑にかつ適切に実施するためのインフラ整備を行い、塩酸ベプリジル 100mg 及び 200mg の持続性心房細動に対する用量反応性（有効性及び安全性）の検討及び心房細動停止効果の検証を、プラセボを対照とした二重盲検比較試験にて行う。

2. 研究方法

症例登録開始に先立ち、当院の治験事務局、慶應義塾大学ベプリジル中央事務局、日本医師会治験促進センターの支援の下、GCP で医師主導治験を実施するために必要な事項を検討し、インフラ整備を行った。また、治験実施計画書類を最終化するに際しては、医薬品医療機器総合機構との対面助言結果、および当院の IRB の意見を参考にした。

3. 研究結果

① 当院における医師主導治験標準業務手順書の作成

当院の治験事務局の協力を得て、医師主導治験が実施可能となるように、院内の SOP（治験及び製造販売後臨床試験取扱規程）の整備を行い、治験審査委員会の承認を得た。

② GCP 第 15 条の 2 で定められた業務手順書の作成

治験調整委員会より入手した統一版の標準業務手順書について、当院で治験を実施する際の問題点抽出を行ったが、特に問題がないことが確認されたため、統一版の標準業務手順書でそのまま運用することとした。

③ 治験実施計画書類の作成

治験調整委員会より入手した統一版の治験実施計画書類について、当院で治験を実施する際の

問題点抽出を行ったところ、同意説明文書については改訂が必要であったため、心臓血管研究所バージョンを作成した。その他の資料については特に問題がないことが確認できたため、統一版を用いて治験を実施することとした。治験実施計画書類は、平成17年9月13日の対面助言および当院の治験審査委員会の審議・承認を経て最終化した。なお、平成18年1月23日の治験届提出時に、医薬品医療機器総合機構より「治験実施計画書および同意説明文書の改訂」の指導を受けたことを踏まえ、IRBで承認を受けた最新書類（治験実施計画書、症例報告書、同意説明文書）を用いて、症例登録を開始するという対応を行った。

④ 治験届の提出

平成18年1月23日に治験届を14施設連名で提出した。

⑤ 治験薬の入手

平成18年2月14日、治験薬提供者である日本オルガノン株式会社より、治験薬の交付を受けた。

4. 考察

GCP第15条の2には、自ら治験を実施する者が作成すべき「各種業務についての手順書」について言及されているが、具体的な手順についての記載や作成方法については全く解説がなされていない。また、製薬企業が実施する治験と同じ体制を知識・経験に乏しい医療機関のスタッフだけで作りあげることが、困難を極めることである。

この問題を解決するためにペプリジル医師主導治験では、自ら治験を実施する者が治験調整委員会に委嘱した業務については、治験調整委員会が作成した統一版の標準業務手順書を院内用アレンジするという手法が取り入れられている。しかしながら、統一版の内容を確認するだけでも、GCP用語に不慣れな我々にとっては大きな作業量となっており、症例登録開始の準備が完了するに至るまでに膨大な時間を費やすこととなった。

5. 結論

当院における医師主導治験標準業務手順書の作成、GCPで定められた標準業務手順書の作成、治験実施計画書類の作成、治験届の提出、治験薬の入手を完了させ、治験実施の準備を完了した。

6. 研究発表

本年度発表はない。

7. その他

特になし。

「塩酸ベプリジル臨床試験 持続性心房細動に対する用量反応性の検討 及び心房細動停止効果の検証」に関する研究

所 属 滋賀医科大学附属病院循環器内科

研究者 伊藤 誠

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

塩酸ベプリジル 100mg 及び 200mg の持続性心房細動に対する用量反応性（有効性及び安全性）の検討、及び心房細動停止効果の検証を、プラセボを対照とした二重盲検比較試験にて行う。

1.目的

上記研究を医師主導により実施し、得られた結果を評価資料とし、またこれまでに実施された国内治験データや臨床研究での用法・用量、有効性、安全性評価などを参考資料とし、適応拡大のための申請を行うことを目的とする。

2.方法

- (1) 治験調整医師統括の元、治験実施計画等の固定（院内治験審査委員会審査＝IRB）及び治験届出を行う。
- (2) 開発業務受託機関及び院内関連部門（治験管理センター等）と協議の上、治験実施環境を整備する。
- (3) 治験届出受理され、治験を開始した。

3.結果

- (1)治験調整医師統括主催で平成 17 年 4 月全体会議を開催し、7 月に実施計画書 ver2 を固定し関連資料と共に 12 月院内 IRB にて承認され、全実施医療機関においても IRB 承認を確認した。その後翌年 1 月に治験調整医師主催で全体会議が再度開催され、実施計画書
- (2)治験薬提供に関する契約、開発業務受託機関との業務委託契約更新・秘密保持契約の締結を行った。また各種手順書を作成した。平成 18 年 3 月より患者登録を開始した。

4.考察

本治験は「自ら治験を実施する者」が実施する他施設共同試験であり、実施医療機関、開発業務受託機関等複数の機関の関与のため、実施計画や手順等、情報の共有に留意する必要がある。今後も他施設との症例の取り扱いを考慮し、また調整に留意し、科学性・倫理性及び品質を保持した治験の推進が必要と考えられる。

5.結論

自施設においては、医師主導治験実施のための基盤を整備し、複数機関との調整の末、他の実施医療機関とともに、治験を開始することができた。

6.研究発表

本年度はなし。

7.その他

知的財産権の出願・登録に関わる事項はなし。

B e p r i d i l に関する研究

所 属 昭和大学病院第三内科

研 究 者 小林洋一

研究期間 平成17年4月～平成18年3月

研究要旨

心房細動に対するベプリジルとACE阻害薬（ACEI）あるいはアンギオテンシン受容体阻害薬（ARB）併用の有用性を検討し、併用することで単独投与よりも洞調律維持効果が有意に延長した。

1.目的

ベプリジルはCa、K、Naチャンネルを遮断するマルチチャンネルブロッカーで心房細動に対する効果が期待されるが、その効果は未だ明らかにされていない。一方、ACEIあるいはARBは心不全例の一次予防効果が報告されている。われわれは、ベプリジルの心房細動予防効果と、ACEIあるいはARBとの併用により効果が増強するかを検討した。

2.方法

多剤無効持続性心房細動53症例に対し、ベプリジル100-200mg/日を単独投与とACEIあるいはARB併用の電氣的除細動後の洞調律維持効果を検討した。

3.結果

2年後の洞調律維持は、単独群では40%で、併用群は78%で、有意差を認めた。

4.考察

持続性心房細動の除細動後の洞調律維持効果はベプリジル単独でも2年後40%で、通常のクラスI群と比較し、同等以上の有用性を認めた。ACEIあるいはARBを併用することで、維持効果は増強し、その併用の有用性を認めた。

5.結論

B e p r i d i l は持続性心房細動除細動後の洞調律維持に有用である。

6.研究発表

2005年度日本心臓ペースング電気生理学会シンポジウムにて発表

治験の実施に関する研究[塩酸ベプリジル]

所 属 (独)国立病院機構大阪医療センター臨床研究部
研 究 者 是恒之宏
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

塩酸ベプリジルの持続性心房細動に対する効果を検証し、適応拡大を取得するための医師主導型治験に参加した。本年度は、主として I R B への申請、承認とコーディネータ研修、カルジオホン使用の確認をおこなった。

1.目的

塩酸ベプリジルが心房細動に対する抗不整脈作用を有することを全国規模の医師主導型治験により科学的に実証する。

2.方法

持続性心房細動患者において、無作為割付にて塩酸ベプリジルあるいはプラセボを投与し、その抗不整脈効果を自覚症状のみならず、カルジオホンを用いて科学的に比較検討する。カルジオホンによる心電図電話伝送は 1 日 1 回定時および症状出現時におこなう。

3.結果

エントリーはごく少数例を除いて来年度からであり、結果は発表されていない。

4.考察

通常の治験とは異なり、依頼者側の仕事もしなければならないこと、通常の受託研究とは違い研究費の使用が制限されていること、年度末までに使用が限定されていること、患者負担軽減費を研究費から支払うため症例の来院が年度を越える場合には研究費の使用用途が年度終わりまで確定しにくいことが予想されることなど、プロトコル遂行以外の労力がかなり負担である。今後の改善が望まれる。

5.結論

塩酸ベプリジルに関する医師主導型治験に参加し、本年度は主として症例エントリーのための準備をおこなった。プロトコル説明会、コーディネータ研修、カルジオホンや fax サーバーの使い方などにも参加し、当院における I R B 審査申請により治験参加許可を得た。来年度は症例登録を開始する予定である。

6.研究発表

該当なし。

7.その他

なし。