

実施を支援し、各種問い合わせについて回答・施設間の調整を行った。治験終了後は、症例検討会の準備および開催と意見調整、統計解析とその後の総括報告書作成の調整管理を行った。平成 18 年 4 月 19 日に症例検討会を実施、その後、統計解析、総括報告書作成を行った。6 歳以下の小児に対してクエン酸フェンタニルは有効であり、特に臨床上問題となる有害事象は認められず、また 2 歳以下と 3 歳以上の小児で、フェンタニル注射液の安全性に臨床上問題となる違いは認められなかった、と我々は結論した。この治験の総括報告書およびデータを申請資料の主要資料として、平成 18 年 9 月 28 日には三共株式会社により一部変更承認申請が行われた。さらに照会事項の回答書作成の調整管理に関与し、初回面談に出席、追加照会事項に対する対応についての意見調整にも積極的に関与している。平成 19 年 4 月には実地調査、書面調査を受ける予定であり、現在その準備中である。現状のままでは、医師主導治験の実施にはあまりに困難が大きすぎ、一般的には実施不可能であろう。規制当局を始めとする関係部門の改善への取り組みに期待したい。

6. 研究発表

1. 論文発表等

- 中村秀文：「小児のくすり」の開発と治験の現況-医師主導体制の重要性-。小児内科。2004;36;707-712.
- 中村秀文：医師主導の治験による小児への適応拡大。月刊薬事、47(7)：1149-1154、2005.
- 中村秀文、藤村正哲：特集 動き出した小児薬物治療の適正化 薬の知識、57(1)：1-13、2006.
- 中村秀文：医師主導治験の現状。新生児及び小児(6 歳以下)におけるクエン酸フェンタニルの投与量、有効性の確認と安全性の評価 - 非対照、非盲検試験 - 薬局別冊、2005；56(9)：2577-258.
- 中村秀文：医師主導治験と企業治験。臨床試験の ABC。日本医師会雑誌臨時増刊号 135：185-190、2006.

2. 学会発表等

- 中村秀文：医師主導型治験。独立行政法人国立病院機構治験研修会。国立病院機構本部、東京。2004 年 10 月 28 日.
- 中村秀文：医師主導治験取り組みの現状、クエン酸フェンタニル。財団法人日本公定書協会普及啓発事業「適応外使用からの脱却の道 その 3：本格的解決の開始に向けて」、アルカディア市ヶ谷私学会館、東京。2005 年 1 月 28 日.
- 中村秀文：医師主導の治験：現状と課題、医師主導の治験の調整・管理「クエン酸フェンタニルの治験」。第 5 回東大病院臨床試験セミナー「臨床試験の新しい展開」。東京大学医学部鉄門記念講堂、東京。2005 年 3 月 25 日.
- Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- Hidefumi Nakamura: The International Scene. The Japanese experience. Pediatric Clinical Pharmacology? Challenges & Opportunities. 2nd Canadian Therapeutics Congress. Vancouver, 2005.4.14.
- 中村秀文：こどもの治験と臨床試験-適応外使用の解決と小児医療の改善のために-。第 106 回熊本小児科学会 特別講演、熊本。2005 年 6 月 12 日.
- Hidefumi Nakamura: The Development of a Clinical Research Framework for Children's Medicines in Japan. 41st Drug Information Association Annual Meeting. Washington DC, 2005.6.29.
- 中村秀文：小児薬物療法の現状と将来展望。第 24 回城南地区薬剤師セミナー特別講演、東京。2005 年 7 月 9 日
- Hidefumi Nakamura: Current status of clinical research for children and families at NCCHD and Japan. 2006 Seiiku International Symposium. Advancing clinical research for children and families. Tokyo. Oct 21, 2006.
- 中村秀文：追加発言。小児科領域の現状と取り組み：ドラッグラグをなくすために。国際共同治験推進会議 in Beppu。大分 2006 年 1 月 13 日.
- 中村秀文：小児医薬品適応外使用の解決と医療レベル向上のために。第 20 回近畿小児科学会。和歌山 2006 年 3 月 18 日.

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
アルガトロバン

平成18年度 総合研究報告書

社団法人日本医師会

平成19（2007）年4月

医師主導型治験の調整管理に関する研究 [アルガトロバン]

所 属 国立循環器病センター臨床研究開発部

研 究 者 山本 晴子

研究期間 平成 16 年 4 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

- (1) 独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター心臓血管外科 明神 一宏
- (2) 岩手医科大学附属附属循環器医療センター循環器科 中村 元行
- (3) 独立行政法人国立病院機構函館病院 心臓血管外科 佐藤 一義
- (4) 東京大学医学部附属病院 循環器内科 平田 恭信
- (5) 東京大学医学部附属病院 心臓外科 小野 稔
- (6) 国立病院機構東京医療センター 循環器科 茅野 眞男
- (7) 慶応義塾大学病院 呼吸循環器内科 朝倉 靖
- (8) 財団法人日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院 心臓血管外科 下川 智樹
- (9) 東海大学医学部附属病院 内科学系 後藤 信哉
- (10) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 心臓血管外科 竹内 榮二
- (11) 名古屋大学医学部附属病院 心臓外科 上田 裕一
- (12) 名古屋第二赤十字病院 心臓血管外科 田嶋 一喜
- (13) 三重大学医学部附属病院医学部第一内科 山田 典一
- (14) 京都第二赤十字病院 循環器科 井上 直人
- (15) 京都大学医学部附属病院 循環器内科 木村 剛
- (16) 国立神戸大学医学部附属病院 循環動態医学講座呼吸循環器外科学 大北 裕
- (17) 神戸市立中央市民病院 胸部外科 岡田 行功
- (18) 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター 循環器内科 白木 照夫
- (19) 山口大学医学部附属病院 循環器内科 松崎 益徳
- (20) 久留米大学病院 外科 田山 英基
- (21) 国立循環器病センター 病院長 友池 仁暢
- (22) 国立循環器病センター 輸血管理室 宮田 茂樹
- (23) 国立循環器病センター 臨床研究センター臨床試験・開発室 嘉田 晃子

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。症例登録終了後は治験調整委員会において症例検討会を開催し、全ての症例について吟味した上で、総括報告書案の作成にあたった。

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、治験調整委員会を設置し、業務を定め、医師主導治験への症例登

録を開始し、症例登録終了後の効果安全性評価委員会への審査依頼、治験調整委員会による症例検討会の開催、データの統計解析および総括報告書の作成を実施する。

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 μ 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 μ 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 μ 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。平成 17 年 3 月および 9 月の 2 回にわたり全 20 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、初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。昨年度は、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た。最終年度は、治験症例登録の奨励と、登録期間終了後のデータマネジメント、統計解析、総括報告書作成を行い、また年度末に規制当局に対して治験終了の届出を行った。

3.結果

1) 治験実施期間と登録症例数

当初、治験実施期間を平成 17 年 4 月～平成 18 年 6 月としたが、その後の進捗状況に鑑み、平成 17 年 7 月～平成 18 年 9 月と改訂した。また、予定症例数は、発症頻度の低いと予想される疾患（希少疾病用医薬品として指定取得）であるため、実施可能性から症例数を設定した。実施予定施設 20 施設において 1 年間に 2,000 例程度の症例をスクリーニングすると、欧米での報告から HIT の発症率を 1～2%と仮定した場合、HIT/HITTS 発症例は 20～40 例と予想されたが、同意取得率や除外基準に抵触する患者等も考慮に入れる必要があるため、本治験の目標症例数は 10～30 例とした。最終的に、登録症例数は計 8 例であり、うち 4 例は薬物血中濃度測定を同時に実施できた。

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することとした。本治験において、補償の対象となる症例はなかった。

3) 一部業務の外部委託

監査業務をイーピーエス株式会社に、モニタリング、統計解析およびメディカルライティンクをクインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン株式会社に、データマネージメントをハイクリップス株式会社に、安全性情報に関する業務を社団法人北里研究所臨床薬理研究所にそれぞれ委託した。また、HIT 抗体の測定を株式会社エスアールエル・メディサーチに、アルガトロバンの血中濃度測定を株式会社三菱化学ビーシーエルに依頼した。

4) 治験薬の提供

治験薬は三菱ウェルファーマ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、三菱ウェルファーマ株式会社と協力体制等を整えた上で、各自ら治験を実施する者と治験薬提供者との間で契約を結び、治験薬及び薬剤関連情報の提供を受けた。

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た。その結果、全 20 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

平成 17 年 3 月 22 日に 11 施設 11 名、同年 9 月 15 日に残る 9 施設 10 名の治験責任医師がそれぞれ治験届（初回）を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出した。

7) 安全性情報の適切な処理及び重篤な有害事象の報告

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。治験期間中、登録症例の 1 例において未知で重篤な有害事象（頭蓋内出血）が 1 件発生した。GCP に従って規制当局へ報告するとともに、当該症例については治験が中止された。各施設へは FAX サーバーを使用して迅速に情報の伝達が行われた。なお、本有害事象はその後軽快を見たため、補償の対象とはならなかった。

8) 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。

9) 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 を掲載した。

10) 効果安全性評価委員会及び症例検討会の開催

平成 18 年 9 月末日に症例登録期間を終了した後、10 月 28 日に効果安全性評価委員会が、同年 12 月 9 日に治験調整委員会の委員をもって構成する症例検討会が開かれ、各症例の登録の妥当性、有効性および安全性評価項目に関する検討、計画からの逸脱等に関する検討などが実施された。この決定をもってデータを固定し、統計解析へと進むこととなった。

11) 総括報告書案の作成

治験薬提供者とも連携をとりつつ、治験によって得られたデータから総括報告書案を作成した。総括報告書最終案については、治験調整委員会において内容確認中である。

12) 治験終了届の提出

全施設における IRB 審議等の完了、治験終了報告の提出、モニタリングの終了、治験薬廃棄の完

了等を確認したのち、平成 19 年 3 月 26 日に規制当局に対し治験終了の届出を行った。

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。そこで初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。研究期間中に治験に必要な業務処理及び各種対応等を円滑に進め、総括報告書最終案の作成を実現することができた。

5.結論

アルガトロパンの 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することで、全施設で治験実施を円滑に行い、安全性情報の管理を適切に行い、症例検討会等を開催し、総括報告書を作成し、治験終了を届け出ることができた。

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 岩手医科大学附属循環器医療センター
循環器科

研 究 者 中村 元行 印

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 19 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、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。

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の中から選ばれた、いわゆる医師主導型の治験である。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。

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

治験デザインは、多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験とする。対象患者は、HIT または HITTS の患者(20 歳以上 80 歳以下)であり、使用治験薬剤は、コード名:MCI-9038、一般名:アルガトロバン(argatroban)で、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 μ 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。用量調節は、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。なお、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。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。

評価は、有効性、安全性、副作用を含めて、治験薬を評価し、患者背景、血液、尿データー、動脈及び静脈ドプラー、肺血流シンチ、臨床経過など多項目にわたり患者情報を収集する。

3.結果

未実施のため該当なし。

4.考察

未実施のため該当なし。

5.結論

未実施のため該当なし。

6.研究発表

該当なし。

7.その他

該当なし。

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 京都大学医学部附属病院循環器内科

研 究 者 木村 剛

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

抗トロンビン薬アルガトロバンの、ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia: HIT）における血栓塞栓症（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: HITTS）合併予防薬および HITTS の治療薬としての有効性と安全性を検討する医師主導型治験を分担して行い、その治験の実施を通して医師主導型治験の実施体制を整備することが本研究の目的である。そのために、平成 16 年度に治験事務局の設置と整備を行い、平成 17 年度には治験審査委員会の承認を得て症例登録期間に入った。平成 18 年度は通年症例登録期間であったが、適格症例は無かった。

1.目的

しばしば致死的血栓塞栓症を併発（HITTS）し予後不良となる HIT ではヘパリン投与を直ちに中止する必要がある。本治験は、ヘパリンに代え用いる抗凝固薬としての抗トロンビン薬アルガトロバンの HITTS 患者における有効性および安全性と HIT 患者における HITTS 予防の有効性および安全性を検討するとともに、新しい試みである医師主導型治験の実施体制を整備することを目的とする。

2.方法

平成 16 年度には、治験実施のための体制を整備するため京都大学医学部附属病院循環器内科に事務局を設置し、入院患者データベースを整備した。平成 17 年度は、治験審査委員会へ申請を行い本治験の実施承認を得た後、症例登録期間に入った。平成 18 年度は、通年本治験への症例登録期間にあたり、京都大学循環器内科入院患者データベースを用い適格の有無のスクリーニングを続けた。

3.結果

本治験の実施について、平成 17 年 7 月 15 日に京都大学医学部附属病院の治験審査委員会の承認を得て、症例登録期間に入ったが、平成 18 年度の治験終了まで当施設では適格症例は発生しなかった。医師主導型治験の実施体制は整備され、治験調整事務局から FAX サーバーにより送信される安全性情報の治験審査委員会への報告等の運営に関しては円滑に実施できた。

4.考察

HT および HITTS は、発生すれば重篤な病状に陥ることが多いが、稀な病態であり、治験期間中に当施設では適格症例は発生しなかった。FAX サーバーによる安全性情報などの分担施設と中央事務局間の連絡は問題なく実施でき、円滑な医師主導型治験実施のための体制は整備されたと考える。

5.結論

医師主導型治験実施体制を整備し、アルガトロバンの、HIT における HITTS 合併予防薬および HITTS の治療薬としての有効性と安全性を検討する治験を行なったが、適格症例は発生しなかった。

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 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 7 月～平成 19 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、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。

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の中から選ばれた、いわゆる医師主導型の治験である。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。

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

治験デザインは、多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験とする。対象患者は、HIT または HITTS の患者（20 歳以上 80 歳以下）であり、使用治験薬剤は、コード名：MCI-9038、一般名：アルガトロバン（argatroban）で、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 μ 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。用量調節は、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。なお、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。治療域に達した後は、HIT/HITS 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。

評価は、有効性、安全性、副作用を含めて、治験薬を評価し、患者背景、血液、尿データー、動脈及び静脈ドプラー、肺血流シンチ、臨床経過など多項目にわたり患者情報を収集する。

3. 結果

未実施のため該当なし。

4. 考察

未実施のため該当なし。

5. 結論

未実施のため該当なし。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

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 久留米大学病院外科

研 究 者 青柳成明

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

- (1) 久留米大学病院外科 田山栄基（治験責任医師）
- (2) 久留米大学病院外科 明石英俊
- (3) 久留米大学病院外科 廣松伸一
- (4) 久留米大学病院外科 福永周司
- (5) 久留米大学病院外科 田中厚寿
- (6) 久留米大学病院外科 石原健次
- (7) 久留米大学病院外科 尾田 毅
- (8) 久留米大学病院外科 千原新吾
- (9) 久留米大学病院外科 小須賀智一
- (10) 久留米大学病院外科 赤須晃治
- (11) 久留米大学病院外科 飛永 覚

研究要旨

本邦では薬事法上認められたヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-induced thrombocytopenia:HIT）、及びその致死性血栓症（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome:HITS）に対する治療薬はなく、その対策が急務となっている。アルガトロバンの HIT/HITS 治療薬としての有効性・安全性を本邦で検証するため、医師主導型多施設共同治験を行った。当施設では、研究期間内に HIT/HITS の発生がなかったため、治験登録および治験薬投与を実施することはなかった。

1.目的

本邦での血栓症を併発した HITS 患者の血栓症に対する治療薬、また HIT 患者における血栓症予防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。さらに HIT 及び HITS 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 HITS 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 μ 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 μ 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 μ 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。

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大規模な組織で実施した。

3. 結果

当施設（久留米大学病院）においては、HIT もしくは HITTS に対する治験対象症例はなく、症例登録は行われなかった。平成 18 年 12 月 9 日、国立循環器病センターにて本治験の症例検討会が行われ、本治験に登録された 8 症例の HIT/HITTS に対してアルガトロバン治療の治験データを評価した。また、平成 17 年度 4 件、平成 18 年度 51 件、合計 55 件（平成 19 年 3 月 19 日時点）の安全性情報が当院へ報告された。全ての安全性情報は院内 IRB に審査され承認された。モニタリング報告においても、院内 IRB で全て審査を受け承認された。

4. 考察

現在、国内で医療関連薬品、治療機器等の治験を行う事が多大なる時間、経費、労力を要することにより、多くの臨床治験が海外で行われ、“治験の国内空洞化”が問題となっている。この事は国内の製薬、医療機器業界の足かせとなるばかりでなく、多くの患者が新薬や新開発医療技術の恩恵を授かれるチャンスを失うことにも繋がる。一方で HIT, HITTS の発生は、これまでに推察されていたものより高頻度である事が近年の研究により判明しつつある。この疾患に対する治療薬として、アルガトロバンの有効性、安全性を早急に確認する必要があった。しかし、発生頻度が不明確で多大なるコストと時間が見込まれる治験を、製薬会社主導で行う事は極めて困難だった。この問題を解決する一つの手段として、多施設共同医師主導型治験が行われた。

製薬会社主導では困難であつたろう治験を医師主導に行う事で、臨床治験の質、コスト、スピードいずれの面からも、一定以上の成果を持って完遂する事が出来た評価している。医師主導治験を多施設共同で適切に運営するためには、適切かつ綿密な計画の作成と、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須である。

今回の治験において、治験調整委員会は、多施設間における情報を有効に共有し、各施設で行われるべき各種業務を潤滑に実施することに大きく貢献した。しかし、将来、治験を主導する医師（通常一般の臨床医であろう）が治験運営に必ずしも長けているとは限らないであろう。治験方法論構築や情報伝達、統計、データマネジメント等を統括的に指導する専門の研究機関が必要と思われた。

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多施設共同治験として実施した。治験調整委員会が適切なリーダーシップを発揮する事で多施設間の円滑な情報交換を可能とし、安全性、倫理性、信頼性において質の高い医師主導治験が治験を実施した。当該施設では対象症例の発生はなかったが、医師主導治験の基盤整備が確立された。

6. 研究発表

なし。

7.その他

なし。

治験の実施に関する研究[アルガトロバン]

属 慶應義塾大学病院循環器内科

研究者 小川 聡

契約期間 平成 16 年 7 月～平成 19 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。更に血小板減少症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:HITS)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、等の特長を持っている。米国では HIT 及び HITS 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は少ないが、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。本試験は、平成 15 年度の厚生労働科学研究費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研究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。

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。

平成 17 年 9 月 15 日に 10 施設合同で治験届を提出し、平成 17 年 3 月 22 日届分の 11 施設と合わせ、計 21 施設で本試験を実施した。

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(HITS)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. 研究方法

症例登録開始に先立ち、当院の治験事務局、日本医師会治験促進センターの支援の下、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、当院の IRB の意見を参考にした。IRB 承認後、2 例を目標に症例登録を実施した。なお、治験を適切に行うために、IRB を適宜開催した。

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及び改訂

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、慶應義塾大学病院版を作成した。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。治験調整委員会より入手した統一版の治験実施計画書類を基に、当院の資料の改訂を行い、治験審査委員会にて、審議・承認となった。

④ 治験届関連の提出

平成 17 年 9 月 15 日に治験計画届、平成 18 年 3 月 28 日、平成 18 年 6 月 27 日及び平成 18 年 9 月 28 日に治験計画変更を提出した。試験期間は平成 18 年 12 月末までであったが、責任医師の異動により、平成 18 年 9 月 28 日に治験終了届を提出した。

⑤ 症例の登録

当院の治験分担医師、治験協力者と協力し、該当症例を探したが登録には至らなかった。

4. 考察

製薬企業が実施する治験と同じ質で、医師主導治験を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、インフラの整備に関しても多くの時間を要した。また、本治験に関しては、選択基準・除外基準が厳しく症例登録には至らなかった。今後は、今回構築したインフラを活用することにより、より円滑に医師主導治験を、当院で実施出来るものとする。

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、標準業務手順書の作成、治験実施計画書類の作成、治験届の提出を完了させた。また、今回は、該当症例がなく症例登録には至らなかった。

6. 研究発表

発表はない。

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	神戸市立医療センター 中央市民病院 心臓血管外科
研 究 者	岡田 行功 印
研究期間	平成 16 年 7 月～平成 19 年 3 月

I 研究要旨

ヘパリン起因性血小板減少症(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〕・3 %〔内科〕で、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〕との報告である。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(HITTS)ことから、早急な対策が必要である。

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、代替となる抗凝固薬が求められている。

わが国においての HIT の発症頻度とその予後に関する研究報告は少なく、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。

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。

アルガトロバンの特徴

- 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
- ③HIT 抗体と交叉反応がない
- ④薬物特異抗体の誘導がない

米国では HIT 及び HITTS 患者を対象としたアルガトロバンの臨床試験が実施され、2000 年に米国 FDA により承認された。

1. 研究の目的

- 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.研究の方法

治験デザイン	多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験
対象患者	HIT または HITTS の患者(20 歳以上 80 歳以下)
使用治験薬剤	コード名:MCI-9038 一般名:アルガトロバン(argatroban)
用法	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 μ g/kg/min で開始し、持続注入
投与量	治験薬投与開始前の体重で計算する
用量	用量調節は、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。なお、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
	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。

評価……有効性、安全性、副作用を含めて、治験薬を評価
 患者背景 血液 尿データー 動脈及び静脈ドブラー 肺血流シンチ
 臨床経過など多項目にわたり患者情報を収集する。

3.研究の結果

未実施のため該当なし。

4.研究の考察

本年度未実施のため該当なし。

5.結論

本年度未実施のため該当なし。

6.研究発表

該当なし。

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 19 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。

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

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 μ 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 μ 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 μ 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 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。

平成 17 年 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。なお、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。

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 6 項目が治験実施計画書からの逸脱となった。

1) 症例の登録、データの採取

当科では 1 例の HIT 症例を認め、登録、データの採取を行った。