

## 2) 登録症例の経過。

症例はアルガトロバンの使用により、血小板が増加し HIT から離脱、その後、軽快退院した。

## 3) 安全性

明らかにアルガトロバンに起因すると考えられる有害事象は認められなかった。

## 4) 症例の報告

アルガトロバン班会議において症例の報告を行い、班で検討がなされた。

## 4.考察

当科からは 1 例の登録であり、予定の 2 症例には至らなかった。これは、登録期間中に明らかに HIT を呈し、また登録に適する症例が他になかったためであるが、臨床的に明らかな HIT をきたす症例が少ないことを考えると、容認せざるを得ないものと思われる。登録された症例では、重篤な有害事象が 1 件発現したが、治験薬との因果関係は否定されたことから、アルガトロバンの使用により、明らかな有害事象を来すことなく、HIT から離脱し、軽快退院できており、その安全性、有用性が示唆された。また本症例では、術後の症例であったため、出血のリスクのある患者に対する開始用量として設定された  $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  から開始し、その後  $0.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の持続投与とすることにより、APTT のコントロールは安定して行われた。低容量での開始時の値の設定として  $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  が適切であることを示唆する所見と考えられた。

## 5.結論

1 症例を登録し、アルガトロバンの使用により HIT から離脱、軽快退院した。本プロトコールに従ったアルガトロバンの使用は安全に行え、有効であることが示唆された。

## 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 国立循環器病センター

研究者 友池 仁暢

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 19 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）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 21 名の「自ら治験を実施する者」が参加予定した。当施設においては、平成 17 年 7 月より治験を開始し、症例登録期間が終了した平成 18 年 9 月末日までに計 4 例を本治験に登録することができた。

### 1.目的

ヘパリン起因性血小板減少症は、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、抗ヘパリンー血小板第 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に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、その診断と治療法の提示は急務となっている。

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、今回の研究目的を、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。平成 16 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。

平成 17 年度は、さらに施設内の整備を行い、安全性情報の伝達のために FAX サーバーシステムを導入した。医師主導治験を実施するにおいて施設要件が十分に整ったことを確認したうえで、平成 17 年 7 月に治験薬を搬入し、治験への症例組み入れを開始することとした。

平成 18 年度は、症例登録期間が終了する平成 18 年 9 月末日までに可能な限り多数の症例の登録と、当施設で実施予定となっている薬物血中濃度測定を可能な限り完全に実施することとした。

## 3.結果

前項に記載する如く、平成 16 年度に施設整備を開始し、また治験審査委員会で審査の後、平成 17 年 1 月 31 日に、施設長（総長）の承認を受けた。平成 17 年 3 月 22 日に、11 施設合同で治験開始の届けを提出した。平成 17 年 7 月に治験薬を搬入し症例登録を開始した。平成 17 年 9 月に、第 1 例を組入れた後、登録期間終了までに計 4 例を治験に組み入れ、全例で薬物血中濃度測定を実施した。なお、うち 1 例に重篤な有害事象（頭蓋内出血）が発生したため、規制当局への報告を行った。治験薬廃棄等の手続きを経て、H19 年 2 月開催の IRB において当施設における治験終了報告を行った。また、H19 年 3 月 26 日には、規制当局に対して治験終了の届出を行った。

また、症例登録期間中及び終了後に、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、最終的に計 4 例に対して治験を実施し、かつ薬物血中濃度測定を実施することができた。うち 1 例では重篤な有害事象が発生したが、GCP に則り規制当局への報告を実施した。また、監査の受け入れ、治験薬の搬入及び廃棄、規制当局への治験開始、変更、及び終了の届出等も無事実施することができた。

## 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、医師主導治験に計 4 例を登録した。規制当局への重篤な有害事象報告や治験終了の届出等についても、問題なく施行できた。

## 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 榊原記念病院 心臓血管外科

研 究 者 下川 智樹

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 $\mu$ 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) 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。

#### 2) 登録症例の経過。

症例はアルガトロバンの使用により、血小板が増加し HIT から離脱、その後、軽快退院した。

#### 3) 安全性

明らかにアルガトロバンに起因すると考えられる有害事象は認められなかった。

#### 4) 症例の報告

アルガトロバン班会議において症例の報告を行い、検討がなされた。

### 4.考察

当科からは 1 例の登録であり、予定の 2 症例には至らなかった。これは、登録期間中に明らかに HIT を呈し、また登録に適する症例が他になかったためであるが、臨床的に明らかな HIT をきたす症例が少ないことを考えると、容認せざるを得ないものと思われる。アルガトロバンの使用により、明らかな有害事象を来さずことなく、HIT から離脱し、軽快退院できており、その安全性、有用性が示唆された。

### 5.結論

1 症例を登録し、アルガトロバンの使用により HIT から離脱、軽快退院した。本プロトコールに従った

アルガトロバンの使用は安全に行え、有効であることが示唆された。

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 東海大学医学部内科学系  
研究者 後藤信哉  
研究期間 平成 16 年 7 月～平成 19 年 3 月

## 研究要旨

抗血栓薬であるヘパリンによる免疫原性の合併症としてヘパリン惹起血小板減少/血栓症が知られる。抗血栓薬の使用時に、血栓リスクが増加する本症はしばしば重篤な合併症を惹起する。米国では本症に対して選択的抗トロンビン薬アルガトロバンが認可されている。ヘパリン惹起血小板減少/血栓症に対するアルガトロバンの有効性と安全性を日本人において検証するために医師主導治験を計画し、治験責任医師として治験に参加した。

## 1.目的

日常臨床にて抗血栓薬として多用されている未分画ヘパリンの使用時には、免疫原性合併症としてのヘパリン惹起血小板減少/血栓症が稀に発症する。本疾患は、ヘパリン/血小板第 IV 因子複合体に対する抗体が血小板の活性化を惹起することが本態であると理解されている。もともと血栓性疾患の発症を予防する目的で投与したヘパリンが、血栓症を惹起してしまう本病態は、しばしば重篤な結果に至る。ヘパリンを代替する抗血栓薬が必須と理解されているが、発症すれば重篤であっても、発症率の低い疾患であるヘパリン惹起血小板減少/血栓症の企業主導での臨床開発は困難な状態にある。経済的利益の追求を目指すこと無く、患者の幸福を追求する医師の主導による臨床研究が期待され、合法的な医師主導治験を計画し実施した。

## 2.方法

ヘパリン惹起血小板減少/血栓症は免疫原性の疾患であるため、低分子ヘパリンなどヘパリンの成分を含有する薬物による治療は期待できない。活性化された血小板表面におけるトロンビンの産生を主病態とする本症に対しては、選択的抗トロンビン薬の有効性が期待できる。実際、米国では選択的抗トロンビン薬であるアルガトロバンによるヘパリン惹起血小板減少/血栓症の予後を改善できることが示され FDA によりヘパリン惹起血小板減少/血栓症治療薬として認可されている。そこで、ヘパリン惹起血小板減少/血栓症の症例を見いだしたら、アルガトロバンによる治療を行う治験デザインを採用した。ヘパリン惹起血小板減少/血栓症の予後が不良であることから対象群の

設定は倫理的に問題があるとし採用しなかった。また、日本人は米国人に比較して、出血リスクが高いとされているためアルガトロバンの開始用量を 0.7 mg/kg/時間と米国よりも低い投与量を設定した。

治験届けを提出し、また院内でキックオフミーティングをヘパリン惹起血小板減少/血栓症に対する理解の浸透させ、また、医師主導治験を補佐する院内体制を整備した。当院内でヘパリン惹起血小板減少/血栓症が発症すれば、いつでも治験に参加させることを可能な体制を整えた。また、頻度高く報告される安全性情報を迅速に治験責任医師に届けるシステムを確立した。

結果として、本年度内には治験の対象となる症例の発症を認めなかった。

## 3.結果

ヘパリン惹起血小板減少/血栓症に対する知識を院内で広めることに成功した。結果として、治験に登録すべき症例の発症を認めなかったが、本症が発症した時には迅速に対応できる体制を確立することができた。

## 4.考察

本邦における臨床研究が欧米に比較して不活発であることは従来から指摘されていた。しかし、近年の医療環境の変化、医師の意識の変化により、本邦においても大規模臨床研究を施行する体制は整備されつつある。実際、われ

われは複数の国際共同臨床研究に参加し、研究成果を JAMA などの欧米一流雑誌に発表した経験を持つ(論文発表<sup>1,2)</sup>。

本研究は、循環器領域における医師主導治験としては国内初めての経験であるため医師、パラメディカル、病院においても混乱が多かったが、繰り返す説明により実施体制は整った。必ずしも経済的利益に結びつかない領域でも必要な薬物が有効性と安全性を担保された上で患者に供給できる1つの可能性としての医師主導治験の意義を示した。

一方、製薬企業に比較すれば貧弱な組織しか持たない病院に所属する医師が限られたリソースの基で治験を行うことの困難性も明らかになった。安全性情報の集積、臨床情報の集積と管理も多忙な医師が自ら行うことは不可能であり、医師と責任を共有できる国家資格を持ったスタッフが必要と考えられた。

## 5. 結論

ヘパリン惹起血小板減少／血栓症に対してアルガトロバンによる治療を行うことの有効性と安全性を検証する医師主導治験に参加し、医師主導治験に必要な経験を蓄積した。

## 6. 研究発表

### 【論文発表】

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *Jama*. Mar 21 2007;297(11):1197-1206.
2. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Jama*. Jan 11 2006;295(2):180-189.

## 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 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 16 年 7 月～平成 19 年 3 月

### 分担研究者

- |                      |       |
|----------------------|-------|
| (1) 東京大学医学部附属病院循環器内科 | 山下 尋史 |
| (2) 東京大学医学部附属病院循環器内科 | 森田 敏宏 |
| (3) 東京大学医学部附属病院循環器内科 | 安東 治郎 |
| (4) 東京大学医学部附属病院循環器内科 | 渡辺 昌文 |
| (5) 東京大学医学部附属病院集中治療部 | 今井 靖  |

### 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が、治験適応症例に遭遇できなかった。

#### 1.目的

医師主導治験として東京大学医学部附属病院における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、肺動脈血栓塞栓症あるいは虚血性心疾患における冠動脈インターベンション(平成 18 年度実績 586 例)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 5 例の HIT 症例を経験したが、その内 4 例は意識障害、MRSA 感染症を併発しており、医師の判断で治験には不相当と判断した。1 例は一過性であったためエントリーできなかった。

#### 4.考察

今年度、当科では多数の長時間ヘパリン投与例を経験したにもかかわらず、HIT の定義を満足する症例は 5 例にすぎなかった。いずれも重篤な合併症を有していたために治験薬の投与は断念した。

#### 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、治験に適切な症例に遭遇しなかった。

#### 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 16 年 7 月～平成 19 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いく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。研究最終年に至るまで適応症例を経験することなく、症例登録は行われなかった。

### 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、抗ヘパリンー血小板第 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理し、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。研究最終年に至るまでHIT / HITTS対象患者が現れなかったために、症例登録は行われなかった。

### 4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、院内臨床試験部、およびその他施設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、各種文書を整理し治験届けを提出し、平成17年9月より治験を開始した。症例組み入れに努力したものの、研究最終年に至るまでHIT / HITTS対象患者を得ることはできなかった。

### 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、各種文書を整理し、平成17年5月に治験届けを提出し治験を開始した。HIT / HITTS対象患者を得ることができず、症例登録なしに研究を終了した。

### 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16年7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、該当する可能性の高い症例があったが、早期の薬物治療により、血栓塞栓症を免れた。また、待機的な適応症例と考えられたが、これ以上の治療を要しなかったためアルガトロバンの適応とはならなかった。

#### 【症例】

53歳男性で、平成18年7月急性下壁梗塞を発症し当院に入院した。

緊急冠動脈造影で、右冠動脈近位部に慢性完全閉塞が認められ、左回旋枝近位部も完全閉塞しており、後者が責任病変と考えられた。カテーテルによる血栓吸引にて再開通が得られたが、血行動態は不安定でIABPを使用した。

経過中より血小板が減少し（ヘパリン使用前22.6万→最低3.8万）、第6病日の確認造影では左回旋枝は再開塞していた。

HIT抗体を測定したところ陽性であったためヘパリンを中止し、ワーファリンに置換したところ、IABP使用下でも血小板数は正常化した。

左心室のOazing ruptureを疑わせる心嚢液貯留や心室頻拍等の合併症も生じたが、薬物治療にて軽快した。左回旋枝に対する再血行再建も考慮されたが、左室は瘤状にremodelingしており、viabilityは乏しいと考えられたため施行せず、同部をfocusとした心室頻拍に対し、ICD植え込みを考慮しつつ薬物治療により経過観察となった。

本症例は、HIT抗体陽性で冠動脈の閉塞と血小板減少を生じたが、早期の抗体検査とヘパリンの中断によりさらなる致命的な血栓塞栓症を免れたため、治験の適応とはならなかった。しかし、待機的に血行再建を考慮した際にはアルガトロバンによる抗凝固療法を必要とする症例と考えられた。

#### 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 独立行政法人国立病院機構 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、代替となる新たな抗凝固薬が求められている。

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り、アルガトロバンのHIT患者を対象とした効能追加等を目的とした治験である。

### 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)対象患者

HIT またはHITTS の患者

#### (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

##### 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  $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  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  $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  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、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  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。

### (4) 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

### 【治験開始前】

#### (1) 治験審査委員会での資料作成及び初回申請準備

- ① 同意説明文書を作成した。
- ② 新規申請用提出書類を作成した。
- ③ 治験審査委員会の採決資料を作成した。
- ④ その他、医師主導治験に関する資料を作成した。

#### (2) 治験審査委員会の受審

治験審査委員会にて医師主導治験について説明し、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改訂した。

#### (4) 治験審査委員会への追加資料の申請準備

追加資料を作成し、治験審査委員会への申請提出書類を作成した。

#### (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」という結果であった。

#### (6) 治験審査委員会の再審査結果

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。

#### (7) 治験届の提出

H17 年3 月22 日に引き続き、同年9 月15 日に当院を含む9 施設10 名の治験責任医師が治験届 (初回) を提出した。

### 【治験実施中】

#### (8) 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。

#### (9) 治験薬の受領と保管

治験薬を受領し、治験終了まで適切に保管・管理した。

#### (10) 治験開始準備とスタートアップ

治験実施に向けて院内の準備 (被験者資材の作成、症例ファイルの作成、検査キットの準備等) を行った。また治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、検査科等治験関連部署でスタートアップを行い、治験スケジュール、選択基準、除外基準の確認、被験者のリクルート、検体の取扱い、検査実施の手順等業務内容の確認を行った。

#### (11) 治験実施中の治験関連資料の変更手続き書類の作成及び審査

治験実施計画書、治験薬概要書等の改訂に伴う申請資料を随時作成し、適切な時期の治験審査委員会に資料を提出した。すべての申請に対して、審査結果は治験実施継続について問題なく、継続の承認を得た。

#### (12) 治験実施中の安全性情報の適切な処理

本治験薬に関連する国内(他施設)及び海外で発生した重篤な有害事象報告及び文献報告を収集し、治験実施の可否及び規制当局への報告の可否について検討した。また受理した安全性情報を医療機関

の長への報告し、治験審査委員会に資料を提出した。すべての申請に対して、審査結果は治験実施継続について問題なく、継続の承認を得た。

また、治験を安全に実施するために、これらの情報を治験分担医師等スタッフへ周知した。

#### (13)治験促進に向けて実施体制の強化

症例エントリーのため、治験分担医師を新たに追加した。また、他科及び関連部署に対しても本治験について説明を行い、症例エントリーの確保に努めた。

#### (14)モニタリング実施による治験の信頼性確保

開発受託機関（CRO）のモニタリングを定期的実施し、GCP 省令の遵守、各種標準業務手順書の遵守、治験の実施状況、必須文書の管理、治験審査委員会の成立要件・審査内容、治験薬の管理等、治験が適切に行なわれているかどうか確認した。モニタリングの結果で問題となることはなかった。今回は、モニタリングを適切に行うことで治験の信頼性を確保に努めた。

### 【治験終了後】

#### (15)治験の終了後の対応

本治験での症例エントリーは0例であった。治験薬を適切に廃棄し、記録を保管した。また治験審査委員会へ治験終了報告書を提出した。

#### (16)総括報告書、治験終了届の提出

治験調整事務局より医薬品医療機器総合機構へ総括報告書、治験終了届を提出した。

#### (17)治験に関わる必須文書の保管、管理

治験開始から治験終了までの必須文書に関しては、モニタリングを実施し、適切に保管・管理されていることが確認された。またこれらの文書に関してはGCP省令に従い、今後も適切に保管・管理する。

## 4.考察

平成16年度は初めての医師主導治験ということで、従来の企業治験とは異なることが多く、GCP省令の理解から院内の体制整備、治験デザインについての検討等、治験の事前準備に多くの時間を費やした。

平成17年度は治験届を医薬品医療機器総合機構に提出するために、当院の治験審査委員会で承認を得なければならなかった。そのため、各種手順書並びに治験実施計画書を始めとする審査資料を作成し、治験審査委員会へ提出した。しかし、治験審査資料や標準業務手順書、治験届の流れが企業治験と医師主導治験と違うため煩雑化しており、審査の結果「保留」という扱いになった。取扱いの条件としては、治験の実施について他施設の進捗状況及び必須文書（審査資料）の状況を調査し、調査内容を基に当該治験の実施可否について再審査を受けることとなった。治験全体の流れ、実施医療機関における流れ、医師主導治験に必要な文書の作成状況と院内審議状況、他施設の進捗状況等の資料を作成し、迅速審査にて治験実施の承認を得た。

治験届の提出後は治験エントリーの開始準備として、治験薬の納品・保管、症例ファイルや被験者資料を作成し、治験関連部署との体制を整備し、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者等でスタートアップを行い、治験実施が可能となった。

平成18年度は症例エントリーのために治験分担医師を追加し、また他科の医師へ当該治験の協力を仰ぎ、情報を入手することで、症例を確保することに努めた。

通年、海外及び国内の安全性情報を入手した際は、治験に実施継続についての可否及び、実施計画書、同意説明文書の変更の必要性を判断し、治験審査委員会に申請する手続きを行い、安全性に留意し実施した。また治験関連資料の変更や改訂、追加等があった場合は申請資料を作成し、治験審査委員会へ提出した。これらの資料が適切に治験審査委員会で審査され、必須文書が保管されているかどうかモニタリングを定期的に行うことで、治験の信頼性を確保することに努めた。

本治験の対象疾患は、国内各施設におけるアルガトロバンの使用状況の実態が少なく、稀少疾病であるため、当院では症例エントリーに至らなかったのが残念であるが、GCP省令を遵守し治験開始から終了まで適切に実施したと考える。

また医師主導治験という従来の企業治験とは異なる体制での治験であり、実施医療機関としての戸惑いが生じる場面もあったが、逆に企業治験ではなく自分たちが中心となる治験であるという認識をもつことで、今後の医師主導治験の実施に向けても意義があったと考える。

5.結論

他施設共同試験結果に基づき、治験調整医師及び治験薬提供者より製造承認販売申請がなされた。

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 独立行政法人国立病院機構 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～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

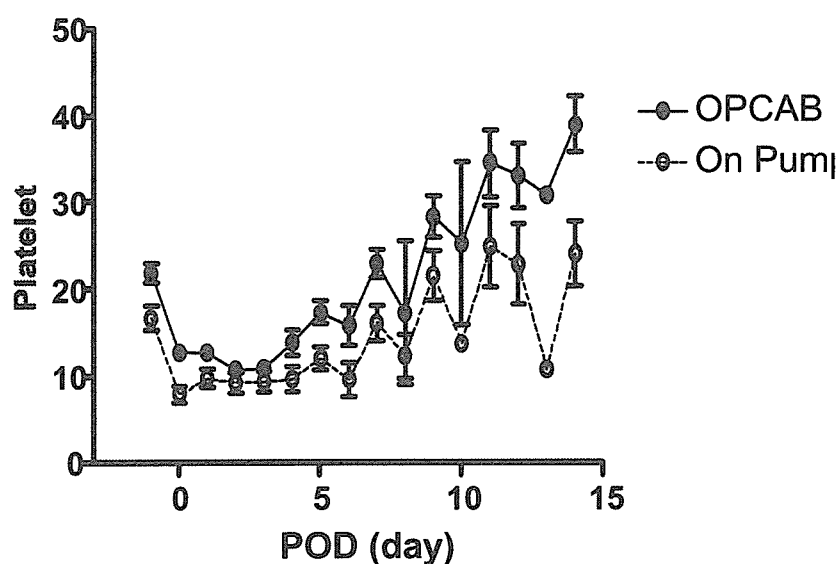
医師主導型の治験を行うことにより、わが国でのアルガトロバンの安全性、効果を検証しつつ、HIT, HITTS 患者におけるわが国と米国におけるアルガトロバンの有効性、安全性の類似性を検討する。

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

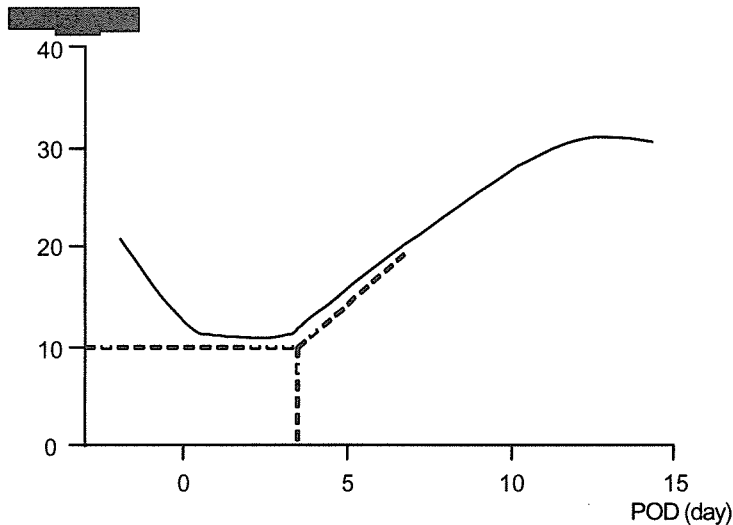
まず、2004 年を振り返り心臓大血管手術後の血小板数 ( $10^4/\mu l$ ) の変化について体外循環使用群 (○) と非使用群 (●) の 2 群に分けて検討した (図 1)。

図 1



体外循環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 群間に有意差はなかった。

図 2



以上の結果をまとめると、術後の血小板数は術前値の約 50%程度まで低下し術後第 3 病日まで横這いで、第 4 病日より増加傾向となり第 7 病日に術前値に戻る。術後第 14 病日頃には術前の 150%程度となって、その後は徐々に術前値へと回復していくと考えられた。

この結果から 2005 年以降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全ての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投与をしないなどとした。

### 3. 結果

平成 17 年度は術前術後に HIT 抗体を測定するとともに、5 例で術後に HIT の可能性を疑い早期の対処を行ったが、HIT による血栓塞栓症などを発症した症例はなかった。平成 18 年度は術後におけるヘパリンの微量持続投与もなるべく早期に中止するなどの方針を進めたためか、術後に HIT を強く疑い対処を必要とした症例は認めなかった。

術後に判明した HIT 抗体の測定結果から、1 例で術前 HIT 抗体陽性であったが無事に手術が終了した。また、採血結果が判明した 54%の症例で術後に HIT 抗体陽性となったが、上記の臨床から HIT を疑った症例のうち半数で実際に 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。結果的には、HIT の可能性を疑った症例も存在したが、これによるものと考えられる血栓塞栓症を発症した症例を認めず、アルガトロパンを実際に使用する機会は無かった。

## 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 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 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

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症に関する陽性所見を有する 20~80 歳の患者。治験デザイン：多施設共同・非盲検・非対称・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 を測定し容量調節を行う(但し 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、四肢切断及び新規の血栓塞栓症の発生、2）副次的評価項目；血栓塞栓症による死亡、HIT あるいは 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 月に治験届けを提出し、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、当院でも治験が開始された。心臓血管外科、循環器科を中心に院内全診療科に啓蒙活動を行ったが、対象期間中に HIT ないしは HITTS の疑いの患者の発生は無かった。

### 4.考察

当院においてはHITの発生は無かった。しかし多施設での集計では今回の治験では主要評価項目とした「全

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」では、HIT 群1/7 例 (14.3%) において新規血栓塞栓症 (四肢動脈血栓症) が認められた。本事象は、治験薬投与開始2 日後に観察されたが、治験薬の投与を継続した結果、処置を行うことなく、治験薬投与開始10 日後に軽快した。また、臨床的虚血所見においては、治験薬投与後に悪化した被験者は認められなかった。更に、副次的評価項目として、「血小板数の回復」及び「抗凝固療法の達成」等の評価を行った。アルガトロバン投与期間中の両評価項目の結果は、血小板数の回復がHIT 群4/5 例 (80.0%)、HITTS 群1/1 例 (100.0%) で、抗凝固療法の達成がHIT 群6/7 例 (85.7%)、HITTS 群1/1 例 (100.0%) に認められた。個々の症例の推移表を検討すると、aPTT 1.5~3.0 倍のコントロールにより、血小板数が回復し、有効性が認められた。以上より、HIT/HITTS 患者における新規血栓塞栓症の発症の予防及び治療効果の観点から、アルガトロバンのHIT 治療薬としての有効性が示唆された。有害事象は治験薬が投与された全例 (HIT 群7 例、HITTS 群1 例) に発現し、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現は、HIT 群5 例、HITTS 群1 例であった。重症度が高度と判定された有害事象は、HIT 群での呼吸困難及び頭蓋内出血の各1 例であり、このうち頭蓋内出血は副作用とされた。本治験での死亡例はなく、その他の重篤な有害事象の発現は3 例4 件 (頭蓋内出血、嚥下性肺炎、急性心不全、呼吸困難)、有害事象による投与中止は1 例1 件 (頭蓋内出血) であった。安全性評価項目としては、大出血及び小出血の発現の検討を行った。本治験においてはHIT群1/7 例 (14.3%) において、大出血 (頭蓋内出血) が認められた。当該症例は治験薬投与前から血小板数が $3,000/\mu\text{L}$  と低値であり、点状出血、皮下出血、粘膜出血等が全身に認められており、その後も血小板数は同程度で推移したことから、既存の出血傾向が要因となった可能性が高いが、治験薬の関与も否定できないと判断された。このことから、当該症例のように高度の血小板数低下を伴うなどの出血のリスクが高い患者へ本剤を投与する場合には慎重に行うことが必要であると考えられた。また、小出血については、HIT 群2/7 例 (28.6%) に認められたが、全て処置することなく軽快あるいは回復した。以上より、HIT/HITTS 患者に対するアルガトロバンの安全性及び忍容性が示唆されたものとするが、様々な基礎疾患を有するHIT/HITTS 患者に対しては、患者ごとに出血リスクを勘案してアルガトロバンを投与することが必要であると考えられた。

## 5.結論

アルガトロバンは $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (肝機能障害又は出血のリスクのある患者は $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) から投与を開始し、aPTT を指標に用量調節を行うことで、HIT 患者の治療薬としてリスクを上回るベネフィットが期待でき、HIT 患者の予後改善に貢献できると考えた。アルガトロバンの本効能が承認されることにより、適応外使用の状況が改善されるとともに、HIT の啓発が進み、HIT 患者への適切な治療が行われることが望まれる。

## 6.研究発表

なし。