

アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床試験に関する研究

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、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。HIT で血栓・塞栓症を発症した患者群は、Heparin-induced thrombocytopenia 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

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(その時点の全国で 7 例目の症例登録)。以下登録症例の経過について記載。

症例は 73 歳男性。突然胸苦出現し、CT 施行で急性大動脈解離と診断され当院へ救急搬送された。解離は上行大動脈から両側総腸骨動脈にまで至り偽腔開存。来院時右大腿動脈触知不能で右下肢全体蒼白で疼痛・痺れを訴えており右下肢全体の虚血を合併していた。緊急手術は選択的脳分離体外循環下上行置換+F-F バイパス術を施行。術後虚血下肢再灌流による MNMS 発症し持続血液透析を開始。術後 3 日目に脳梗塞・下肢 F-F バイパス閉塞を発症。脳梗塞治療およびグラフト内血栓摘除術を施行し対応した。術後 6 日目に血小板数は 1.1 万まで著明に低下。HIT を疑いへパリン中止、アルガトロバン投与開始。術後 12 日目での抗ヘパリン-PF4 複合体抗体価は強陽性であった。以降血栓塞栓症の増悪認めず、血小板数も徐々に増加。ワーファリン内服による抗凝固治療の後、リハビリテーション治療目的に転院となった。

4.考察

本邦における HIT の報告例数は、心臓血管外科領域においても近年増加しており、疾患に対する認識が広くなりつつあると考えられる。一方でこれまでの HIT 症例報告の中には、診断にいたり治療に当たるも、下肢切断を余儀なくされたり、HIT に起因する腎、腸管虚血から臓器不全で死亡したことが疑われる症例など、依然として診断・治療に苦慮しているのが現状と考えられる。アルガトロバンに関しては米国では抗トロンビン薬として承認され、その有効性が報告されており、本症例においてもその有効性を認め救命に至ったと考えられる。

5.結論

- (1) HIT の発症は致命的となる恐れがあることを常に念頭におき、早期診断、重篤な血栓症を予防する為の適切な治療方法を確立することが今後の課題であり重要である。
- (2) 本邦における HIT 頻度、アルガトロバンの有効性に関しては、今後本症例を含め他施設での症例を集計・検討を行う予定となっている。

6.研究発表

学会発表

國重英之、明神一宏、石橋義光、石井浩二、川崎正和、岡潤一：DeBakey I型急性大動脈解離術後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を合併し治療に難渋した1症例
第81回日本胸部外科学会北海道地方会 2006.9.2 札幌

論文・著書

國重英之、明神一宏、石橋義光、石井浩二、川崎正和、岡潤一：DeBakey I型急性大動脈解離術後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を合併し治療に難渋した1症例
日本心臓血管外科学会雑誌 36(4) (in press)

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 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訂した。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、先に (平成 17 年 3 月 22 日) 治験届けを提出した 11 施設に続いて、平成 17 年 9 月 15 日に 9 施設合同で治験届けを提出し、参加 20 施設全ての治験届けが完了した。その後、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。治験開始後は、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が、当施設では対象となる症例が発生しなかったため、治験登録を行うことなく、平成 18 年 9 月 30 日に試験終了となった。

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。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須となるが、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既に実施され、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(IRB)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、治験開始となり、症例の組み入れを行うとともに、安全性情報の処理等を適切に行う。

3. 結果

平成16年7月の時点において、院内における医師主導型治験の治験標準業務手順書の整備が遅れていたため、治験届けを提出する事はできなかった。しかし、平成17年4月1日、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整備し、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、9施設合同で治験届けを提出し受理された。それとともに、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。治験開始後は、症例の組み入れに取り組むとともに、安全性情報の適切な処理を行った。なお、対象となる症例が発生しなかったため、治験登録を行うことなく、平成18年9月30日に治験終了となった。

4. 考察

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、平成17年4月に医師主導型治験の治験標準業務手順書を整備し、臨床治験管理の長の確認、5月には実施医療機関の長の承認を得られるよう、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、実施に向けてさらに体制を整備し、平成18年1月12日に院内でスタートアップミーティングを開催し、治験を開始する事ができた。治験開始後は、対象となる症例が発生しなかったため、治験登録を行うことができず、平成18年9月30日に治験終了となった。

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、平成18年1月12日に院内で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。治験開始後は、医師主導型治験を行う院内体制をさらに整えたが、本治験の対象となる症例が発生しなかったため、治験登録を行うことはなかった。しかし、安全性情報の適切な処理を行う事ができた。

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 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 16 年 7 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

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。初年度は治験調整委員会が設置され、当分担研究者（田嶋一喜）の施設においては過去の HIT 症例の発生を後ろ向きに調査し、今回の推定治験症例登録数を算定した。平成 17 年度に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い、平成 17 年度から平成 18 年度には症例の治験組み入れの体制が整えられた。

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。

2. 方法

1) 当分担研究者（田嶋一喜）の施設の診療録より当院における HIT の発症症例数を後ろ向きに調査した。

2) 多施設共同で医師主導治験を実施するための基盤整備を行った。

3) 治験の実施：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。

3. 結果

1) 症例数の推定：過去の当分担研究者（田嶋一喜）の施設の心臓血管外科と循環器内科で平均年2例の HIT 疑いの症例が発生していた。

2) 治験届の提出

平成 17 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、当分担研究者（田嶋一喜）の施設は院内治験審査委員会の承認を得て平成 17 年 7 月 22 日に提出した。

3) 治験調整委員会の設置と基盤整備

平成 16 年度に治験調整委員会を設置し、業務手順書の作成、治験調整委員会の業務を定めた。平成 17 年度は、業務手順書に定めた業務の円滑な実施を検証し、その他医師主導治験実施に必要な基盤整備を進めた。

4) 安全性情報の適切な処理

平成 17 年度に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。平成 17 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、平成 18 年度は治験依頼者からの文献報告 16 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（田嶋一喜）の施設で発生した安全性情報は 0 件であった。

4) 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平成 17 年度に 2 回開催した。分担研究者（田嶋一喜）の施設からは 1 名が講習会に参加した。

5) HIT または HITTS の発生

平成 17 年度と経政 18 年度に分担研究者（田嶋一喜）の施設で心臓手術後の HIT を疑わせる症例は 4 例発生したが HITTS を発症しておらず、いずれも術後 5 日目には血小板数は回復しており治験適応基準に該当しなかった。

4. 考察

治験は治験調整委員会の調整の元で業務手順書に従い各種業務処理がなされた。分担研究者（田嶋一喜）の施設では心臓手術後に HIT が疑わしい症例も複数あったが、ヘパリンの使用時間が短く、血小板の低下が術後 5 日目には基準値以上に回復しており対象とならなかった。血栓症を発症しなければ見過ごされる軽症の HIT が存在するのではないかと思われた。

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当施設が多施設共同治験の一員として実施した。分担研究者（田嶋一喜）の施設では治験対象となる症例の発生はなかったが、治験業務実施の基盤整備がなされ、安全性情報の管理体制が整った。

6. 研究発表

なし。

医師主導型治験に関する研究「アルガトロバン」

所 属 三重大学医学部附属病院血液内科

研究者 西川政勝

研究期間 平成 16 年 7 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

血栓塞栓症を併発したヘパリン起因性血小板減少症（HIT/HITTS）患者の血栓塞栓症に対する抗トロンビン薬アルガトロバンの有効性及び安全性を検証する医師主導治験を全国 20 医療機関の多施設共同で実施した。

当附属病院では H16 年度に医師主導型治験実施に向けた SOP 作成、治験実施体制を整備し、H17 年度には医師主導型治験に対する IRB 委員の機能強化のために治験関連図書配布を行った。本治験を H17 年 12 月 12 日 1 症例実施することができ、また全国 20 参加医療機関では 8 症例に本治験が実施された。H18 年 12 月 9 日症例検討会が実施され、効果安全評価委員会の審議結果を踏まえ治験総括報告書を作成した後、治験薬提供者により平成 19 年に製造販売承認申請がなされる予定である。

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。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。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、各種様式、業務を定め、H17 年度は治験を実施するとともに H18 年度は当附属病院での医師主導治験の円滑な実施のための基盤整備や人材育成を行う。

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 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。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、H16 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。当附属病院においても医師主導型治験の標準業務手順書の作成、H17 年度は、当附属病院での業務手順書に定めた業務の円滑な実施の検証と治験審査委員会の機能強化、CRC などの人材育成、H18 年度は当附属病院での医師主導治験実施に必要な基盤整備を継続して進めた。

3. 結果

1) 治験届の提出

H17 年 3 月 22 日に当附属病院治験責任医師（循環器内科：山田典一）が治験届（初回）を提出し

た。

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（山田典一）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 H17 年度に 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、当附属病院からは 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。

5) 附属病院における医師主導型治験の実施体制整備

H16 年度に当附属病院の医師主導型治験の SOP 作成と実施体制の整備、H17 年度に治験審査委員会の機能強化のための治験関連書籍の充実と配布、CRC などの人材育成、平成 18 年度は医師主導型治験の実施体制の整備と人材育成を継続して行った。

6) 治験への症例登録およびその結果

当附属病院で経験した HIT 症例を本治験 3 例目として H17 年 12 月 12 日登録、治験を施行した。症例は急性肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症例であり、診断時 46 万/ μ l あった血小板数が、未分画ヘパリンによる治療開始後 10 日目で 1.8 万/ μ l まで低下した。当附属病院へ転院後、他に血小板低下の明らかな原因を認めず、除外項目に当てはまらないことを確認の後、患者から同意書を取得して、治験へ登録を行なった。アルガトロバンを 0.7 μ l/kg/min より開始し、APTT を測定しつつ漸増した。最終的に 2.1 μ l/kg/min の持続静注とした。その後、新たな血栓症発症もなく、血小板数は順調に増加し、アルガトロバン投与開始より 3 日目には血小板数が 10 万を超え、ワーファリン 5mg/日併用投与を開始した。しかし、アルガトロバンからワーファリンへの切り替えプロトコールに従うと PT-INR 値の変動が大きく、ワーファリン単独投与まで 7 日間を要することとなった。またその過程で一時的にはあるものの PT-INR 値が 4.55 まで達し出血の危険性が危惧された。約 1 ヶ月後の造影 CT 上ではほぼ肺動脈内血栓は溶解した。最終的には出血性合併症を生じることなく良好な経過で治療可能であった。アルガトロバン開始前、開始 3 日目、投与終了後 24 時間以内、投与終了後 30 日目の HIT 抗体はいずれも陽性であった。

全参加施設における治験終了時の登録症例数は 8 例であり、H18 年 12 月 9 日国立循環器病センターにて症例検討会を開催した。

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 H16 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局長を構成員とした。H17 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。H18 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った。

当附属病院から登録した HIT 症例では、治療域を維持するために比較的高用量を必要としたため、

アルガトロバンのからワーファリンへの切り替えに長期間を要し、また、PT-INR がやや高値となる時期を経験した。最終的には出血といった合併症は発生しなかったが、アルガトロバンの併用量を漸減するなど工夫が必要と感じられた。

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。本研究事業を通じて、当附属病院において医師主導型治験の標準業務手順書、治験実施体制整備、医師主導型治験についての治験審査委員会の機能強化や CRC などの人材育成等を行い本治験実施の支援体制を構築した意義は非常に大きいと考えられる。

また、当附属病院から登録した HIT 症例において、アルガトロバン治療は有効かつ安全に施行可能であった。

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 山口大学医学部附属病院
研究者 松崎 益徳
研究期間 平成 16 年 7 月～平成 19 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面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 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。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（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ている。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

習会を開催した。この開催で各施設の検査担当者が講習会を受講した。あるいはそれに参加できない場合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が設置された。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、適宜アップデートされた

5) 治験参入患者数

平成 19 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 H17 年度に治験調整委員会を設置され、「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、本年度は業務手順書に従いより各種業務を円滑に実施できることを検証した。しかしながら、もとより頻度の低い病態であるため、結果的に当施設からの参入患者数が 0 に終わったことは、今後の課題を残したと言わざるをえない。まれな症例に関してエントリーを効率化するための方策を立てる新たなプロジェクトが必要かもしれない。

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
フェノバルビタール

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

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

地方独立行政法人 大阪府立病院機構
所 属 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科
研究者 北島 博之
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「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」に治験実施施設として、研究計画書に基づき、院内での実施体制および支援体制の整備の後、治験を実施した。対象となる患者は治験実施期間内に 4 例発生し、2 例が登録され治験薬投与、1 例が同意取得したがけいれん発症せず治験薬投与なし、1 例は同意得られずの症例であった。治験薬が投与された症例は、全例著効であり、特に重篤な有害事象は認められなかった。併用薬の投与等で治験実施計画書よりの若干の逸脱はあったものの安全に実施することができた。

1. 目的

新生児けいれんに対してフェノバルビタールを静脈内投与し、けいれんを治療することは、欧米など世界中で標準的治療となっている。日本では、フェノバルビタールの筋肉内・皮下注射用製剤および坐剤は市販され安全に用いられているが、静脈内注射用製剤は販売されていない。筋肉内・皮下注射用のフェノバルビタール注射剤を、同意を得たうえで静脈注射として使用している現状もある。このたび適切なフェノバルビタール静脈内注射用製剤の開発、製造販売の許認可申請の意思を表明した製薬会社の協力が得られ、日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「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」に参加し、静注用フェノバルビタールの有効性、安全性について検討することを目的とする。

2. 方法

日本医師会治験促進センターの治験実施医療機関の要件を満たしていることを確認する。また、「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」の研究計画書を治験調整事務局、責任医師・分担医師のミーティングおよび参加施設間との電子メールなどを通しての協議をおこない確定させる。また治験薬の受領に関し、院内外の手続きを確認し、受領をおこなう。院内でのフェノバルビタール血中濃度測定を含む臨床検査項目についても測定法、測定機器などにつき、関連部署との連携をさらにはかりつつ確認する。試験実施に向けての院内関連部署、担当部署（新生児科）での最終調整をおこない、「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」の研究計画書に基づき試験を実施する。

3. 結果

1) 試験実施に関して（臨床業務）

新生児集中治療室に、それぞれの対象患者に対して、事前説明、同意取得から実施まで試験がより円滑に実施できるよう計画書、説明文書、同意書（大阪府立母子保健総合医療センター版を作成）などをファイルした病棟用ファイルが予定症例数分作成し、準備されていることを確認した。

研究計画書に規定されているフェノバルビタールの血中濃度測定方法について薬局にて講習をうけ、担当医が柔軟に対応できるように体制を整えた。その講習を踏まえて、血中濃度測定マニュアル作成のため薬局血中濃度測定部門の写真を取込み、わかりやすく大阪府立母子保健総合医療センターでのフェノバルビタール血中濃度マニュアルを作成し完成させた。

また治験薬投与量など頻回にわたって症例ファイルに検討を加え、より使いやすく作成した。

同意取得から試験薬の投与、観察項目などを実施計画書に基づき、新生児科内でのスタートアップミーティングを持った。また看護師向けにも概要を提示し、協力体制を確認した。

平成 17 年 7 月、治験実施の承認が当センター治験審査委員会によりなされたが、全体としての症例組み込みが遅延していたことに対し、本治験の進捗状況確認のため医師会からの訪問をうけ、遅延は、治験特有の問題なのか、あるいは医師主導治験に共通する問題を含んでいるのかなどを確認するために、治験責任医師のみならず分担医師も交え意見提供、意見交換を行った。

対象症例について；

平成 17 年 9 月 18 日に第 1 例目の症例が登録された。

在胎 40 週 2 日、出生体重 3650 g の院外出生男児。Apgar score 9/10 (1 分/5 分)。母体合併症、母体薬剤投与、産科合併症は特になし。対象児のけいれんの発症は日齢 3、同日新生児搬送となり同意取得をへて治験薬投与となった。治験薬は著効であり、追加投与の必要性は認めなかった。けいれん発作型は強直性発作→間代性・強直性で、けいれんの原因は不明(推定 胎児ジストレス)である。その後けいれんを発症することなくフェノバルエレキシル内服にて退院となった。

第 2 例目は平成 17 年 10 月 8 日に登録された。

在胎 39 週 2 日、出生体重 2880 g の院外出生男児。Apgar score 8/9 (1 分/5 分)。母体合併症、産科合併症なく、母体にはリトドリン、ダクチルが投与されていた。対象児のけいれん発症は日齢 2、同日新生児搬送となり同意取得を経て治験薬投与となった。治験薬は著効であり、追加投与の必要性は認めなかった。けいれん発作型は間代性で、けいれんの原因は不明であった。その後けいれんを発症することなくフェノバルエレキシル内服にて退院となった。

第 3 例目は正期産の院外出生児でけいれんを主訴に新生児搬送され入院となった症例であった。同意取得が得られたもののけいれんを発症せず、治験薬の投与は行なわれなかった。後日同意撤回があった。

第 4 例目は正期産の院内出生児であったが治験参加の同意が得られなかった。

計画書からの逸脱について；2 例の登録症例においていくつかの治験実施計画書からの逸脱がみとめられた。

- ・ 治験薬投与時間(静脈内投与速度)が実施計画書に規定されていた時間よりも早く投与し、逸脱となった。
- ・ 血中濃度測定あるいは血液検査の時間が遅れたため、逸脱となった。
- ・ 脳波測定のためにトリクロリールを投与したが、併用禁止薬と判断され逸脱となった。
- ・ 検査項目において、血清総カルシウム濃度をイオン化カルシウム測定のみで代用したため、測定しておらず逸脱となった。

2) 試験実施に関して(事務局業務)

主に院内治験審査委員会への対応であった。治験調整事務局からの報告を受けての試験計画書と同意説明文書概略版の作成、および分担医師の追加・削除、履歴書の作成、職名変更についての申請、モニタリング実施の報告を行った。本治験は平成 17 年 7 月に承認されているが、その後の試験計画書の変更等につき随時書類作成し、申請を行った。その他、東京シーアールオー株式会社により複数回行なわれたモニタリングに立ち会い、応対し、モニタリング報告書を治験審査委員会報告の資料として整理した。

また、調整事務局からのアンケートに対し、新生児けいれんの患者数、十分な準備が出来ていたとして治験に組み入れられたであるはずの患者数、及び治療効果について院内の調査をおこなった。

3) 治験薬に関して

当センターへの治験薬の運搬、搬入に関して治験調整事務局との電子メールによる相互連絡、及び治験薬提供者との話し合いをもった。治験薬運搬については、治験薬運搬手順書を含み、日本通運との契約を締結した。その後、治験薬運搬手順書、治験薬管理手順書を当センター薬局長に手渡し、治験薬提供者に治験薬提供依頼書を送付し、当センター薬局に治験薬の搬入を完了させた。同時に薬局長より治験薬受領書を送付した。治験薬の有効期限切れに伴う入れ替えにあたっては治験薬提供者に治験薬提供

依頼書を送付し、当センター薬局に治験薬の搬入を完了させた。

また、治験薬管理表を作成し、管理用ファイルを作成した。実際の投与現場である病棟における治験薬管理表も作成し、治験薬の出納に当たっては適切に管理することができた。

4. 考察

本研究の実実施計画書の完成にむけ、事前説明のための説明文書概略版などでの調整が必要であった。研究計画書確定までには細かな部分の調整には時間がかかった感があるが、実施計画書に基づき実際に治験が実施できた。治験薬は著効であると判断でき、重篤な有害事象も生じず、安全に行うことができた。しかし、試験計画段階から多くの時間をかけて議論されていた、発症のそれほど多くない疾患において、緊急時の同意取得や緊急である状況における治験の実施という点からは、いくつかの問題点も確認することができた。

対象症例の組み入れについて：平成 17 年 7 月に治験実施の承認を受けてから約 2 ヶ月後、第 1 例目が登録された。実際に対象となる症例の発症がなく、当初は治験全体としての症例組み入れの遅延があり医師会からの治験進捗状況の確認の訪問も受けたが、当施設に限っては、偶然によるところのものが大きいと思われる。実際に新生児けいれんを起こして入院してきた 4 症例についてはすべて同意取得のための説明がなされた。

同意取得について：当センターで登録した 2 症例は、同意取得から治験薬投与までの時間的なずれはそれほどなく、説明と同意にあたっては、説明文書正式版を用いて（1 例目は同時に概略版用いたが）同意取得することができた。しかし新生児けいれんという緊急の状況下での同意取得にあたり、説明の際に、2 種類の説明文書（概略版、正式版）が存在していたため、若干の混乱があった。特に正式版の内容が多く、緊急時の説明にはそぐわないと考える。そのために概略版を用いて説明を行ったが、特に理解が困難な様子はなく、その後の正式版の理解がより容易であったと考えられた。今後は緊急的な状況での治験計画の際にはより簡便で確実な同意取得の方法に改善の余地があると思われる。

概略版で承諾とサインを得た後に治験は開始し、対象児の状況が落ち着いて、治療も一段落したところで、正式版をより詳細な説明書という形でお渡しする方が、承諾書へのサインの重複も避けられてより良い方法ではないのかという現場の医師からの意見も聞かれた。

治験実施計画書からの逸脱について：緊急的に対処しなければならない疾患の治療の治験であること、また、新生児集中治療室において担当する医師は、その他多くの患者をカバーする必要のある多忙な状況であることなどから、いくつか治験計画書からの逸脱が生じた。トリクロリールの投与以外の逸脱については、血液検査の時間、治験薬投与時間などにいくぶん酌量の余地があるのではないかとと思われる。トリクロリール投与に関しては、当初の計画書には併用禁止薬として規定されていなかったのであるが、規定されていた薬物と同効であるということで、逸脱となった。計画段階での熟考が必要であったのではないかとと思われる。

その他、特記すべきこととしては、当センターでは、夜間や休日において血中濃度測定を治験責任医師および分担医師で対処する必要があったわけであるが、独自に作成した母子センター版血中濃度測定マニュアルはその際、非常に効果的に利用できた。

当施設では、超低出生体重児の入院数も多く、そのケア、処置に忙殺される集中治療室で、この治験にどれだけ専任の人材、時間を確保できるかが成功の大きなポイントではないかと考えていたが、2 例の対象児の入院時点で、一人あるいは二人のそのために動ける医師を動員することができたため、ひとまず大きな問題なく終了することができた。

治験審査委員会申請・報告の準備など事務的な手続きに関しては、当センターですすでに行なわれていた医師主導治験である「新生児および小児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」の経験（大阪府立母子保健総合医療センター臨床試験支援室の支援を含む）を有効に活用することができた。

しかし臨床現場に則した該当施設でのより細かな支援体制や先行治験の経験ももちろんではあるが、治験促進センターを含めた行政的な立場からの各施設での治験支援体制を人的な面からもさらに強力に支援していく必要があるのではないかと考える。

5. 結論

日本医師会治験促進センターにより医師主導治験の課題として採択された「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」に治験実施施設として参加し、研究計画書に基づき、院内での試験実施体制および試験支援体制の整備をおこない、院内治験事務部門（大阪府立母子保健総合医療センター臨床試験支援室を含む）の協力を得て、2症例を登録し実施し治験を完了することができた。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[フェノバルビタール]

所 属 香川大学医学部小児科
研究者 伊藤 進
研究期間 平成 17 年 2 月～平成 19 年 3 月

分担研究者
該当なし。

研究要旨

治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書、症例報告書、種々の業務手順書等の作成を行った後、平成 17 年 6 月 22 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い、承認された。同一の治験実施計画書にて当該治験を実施する他の 7 施設の治験責任医師と共に、平成 17 年 9 月 13 日に治験実施計画の届出を行い、本研究を開始した。

治験実施計画届提出後、医薬品医療機器総合機構からの照会により、同意取得方法を変更し、平成 17 年 11 月に治験実施施設の香川大学医学部附属病院 IRB で同意取得方法の変更に関する承認を得て、平成 18 年 3 月 24 日に本他施設共同治験の最初の被験者登録を当院で開始した。治験薬管理、治験薬投与開始前の被験者の選定から始まり、後観察期終了まで治験実施計画書に基づいた治験実施と管理が行われた。特に投与開始時のエントリー基準の確認、同意説明と代諾者の署名確認、治験薬投与開始前後の検査やバイタル所見確認、治験薬の調製、動画（DVD）撮影準備、けいれんの確認・判定などの緊急時に相当する業務を本治験における最初の被験者として当院で実施した。さらに治験実施に伴う治験実施計画書の改訂、安全性情報による治験薬概要書の改訂、治験薬の交換・回収、症例報告書作成を行った。

治験実施期間中に当院では被験者 2 例に治験薬を投与し、ハイリスク患者 2 例に事前説明を実施した。本邦における医師主導治験のひとつとしての治験実施における幾多の課題を浮き彫りにして平成 19 年 2 月 28 日に全 8 施設における被験者登録を終了した（治験登録被験者数 10 症例）。

1. 目的

新生児（低出生体重児を含む）を対象として静注用フェノバルビタールを投与し、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する。併せて治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。また、当院において、新生児（低出生体重児を含む）を対象とし、準緊急の状況で医師主導治験を実施できる体制を整備する。

2. 方法

治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書、症例報告書、種々の業務手順書等の作成を行った後、当院 IRB 本研究の実施に関する申請を行った。承認が得られた後、同一の治験実施計画書にて実施する他の医療機関の責任医師とともに治験計画の届出を行い、本研究を開始した。なお、治験実施計画の概略は以下の通りである。

- (1) 対象：新生児けいれんの患者
- (2) 治験デザイン：非対照、非盲検、多施設共同臨床試験
- (3) 用法・用量：初回投与：フェノバルビタールとして 20mg/kg を 5-10 分かけて静注する。
追加投与（I）：新生児けいれんが消失しない場合、医師（新生児けいれんと診断した医師と同じ 2 名以上の観察者）の判断により初回投与後 30 分にフェノバルビタールとして 20mg/kg を 5-10 分かけて追加静注する。
- (4) 有効性の主要評価項目：第 I 期の初回投与後 30 分±5 分時点でけいれんの有無を評価、けいれんが消失しなかったものは、さらに追加投与（I）後 30 分±5 分間時点のけいれんの有無を評価する。

3. 結果

平成16年度および17年度前半は治験を行う準備及び環境整備期間として自ら治験を実施する者が作成すべき治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書、症例報告書、種々の業務手順書等の作成を行った後、治験実施計画の実施実現性の検討、多施設間の検査法、検査試料、検査場所、検査機器、フェノバルビタール血中濃度測定法についてアンケートを行った。同一の治験実施計画書にて当該治験を実施する他の7施設の治験責任医師と共に、平成17年9月13日に治験計画の届出を行い、本研究を開始した。治験実施計画届提出後、医薬品医療機器総合機構からの照会により、同意取得方法を変更し、平成17年11月に治験実施施設の香川大学医学部附属病院 IRB で同意取得方法の変更に関する承認を得て、平成18年3月24日に最初の被験者登録を開始した。

また、当院での新生児における治験実施環境の整備を行った。平成17年6月22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い、承認された。治験実施計画上の安全性確認のための観察、検査項目、有効性の判定のための、けいれん記録環境整備を行った。

平成17年度後半および18年度には、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」等の通知・新GCP省令等に則り、治験を実施した。予定症例数を3例としていたが、当初の研究期間終了（平成18年12月31日）までに実施した症例数は1例であった。全体での症例登録も進まず、研究期間を平成19年3月31日（組入れ期限：平成19年2月28日）まで延長し、最終的に実施した症例数は2例であった。有効性について、投与後の新生児けいれん消失を指標として、全て著効と判断した。安全性について、重篤な有害事象は認められなかった。実施した2例について、無呼吸、発疹の計2件認められたが、いずれも重症度は軽度であり、処置等により回復が認められた。

治験業務委託先や日本医師会治験促進センター、治験薬提供者と連携し、治験実施の継続終了についてIRBへ報告を行った。治験実施計画書の改訂、治験薬概要書の改訂、治験薬の交換・回収、監査、モニタリング、データマネジメント及び副作用報告を実施した。また、治験責任医師会議、全体会議に参加した。

治験責任医師として河田興が治験実施業務を統括した。治験薬管理者芳地一、治験薬管理担当者向井栄治、及び治験分担医師として7名が参加した。

4. 考察

治験を実施するまでに、自ら治験を実施しようとする者が作成すべき治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書、症例報告書、種々の業務手順書等の作成に多くの時間と労力を要した。治験実施可能となつてからは、被験者2例に治験を実施、ハイリスク患者2例に事前説明を行った。

治験実施に伴う治験実施計画書の改訂、安全性情報による治験薬概要書の改訂、治験薬の交換・回収、症例報告書作成を行った。

5. 結論

種々の問題は生じながらも治験期間の延長により被験者数を確保し、治験実施が可能となった。本治験を通じて、当施設における新生児領域における治験基盤整備がなされた。当施設での第1症例の経験・情報を広く他施設に連絡することで他施設の円滑な被験者対応が可能となった。さらに、資金では充足することの出来ない人材の養成などの問題が浮き彫りになった。

6. 研究発表

学会発表等

- 河田興、伊藤進、大久保賢介：新生児・未熟児における医師主導型治験「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」実施にあたって。第109回日本小児科学会学術集会、石川県、2006.4.21
- 大久保賢介、河田興、伊藤進、板橋家頭夫、近藤裕一、山崎俊夫、中村秀文、藤村正哲：「小児科学会各分科会での off-label drug 承認への戦略 ～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況」日本未熟児新生児学会での off-label drug 承認への取り組み。第33回日本小児臨床薬理学会、東京都、2006.11.30
- 河田興、伊藤進、大久保賢介：「医師主導型治験の現状」新生児領域における取り組み。第33回日本小児臨床薬理学会、東京都、2006.11.30
- 河田興、久保井徹、大久保賢介、小谷野耕佑、中村信嗣、日下隆、磯部健一、伊藤進：小児の高機能患

者シュミレータによる新生児蘇生の解説・実習。香川県総合周産期母子医療研修会、香川県。2006.11.18
論文発表等

- ・ 河田興、大久保賢介、伊藤進：特集 適応外使用のエビデンス 小児科領域における適応外使用解決への取り組み ―その現状と展望、EBM ジャーナル、7, 3, 86-91, 2006
- ・ 河田興：シンポジウムⅡ：医師主導型治験―スタート後の問題点― 調整と問題点「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」実施にあたって、日本小児臨床薬理学会雑誌、19, 1, 46-48, 2007. 3
- ・ 大久保賢介、河田興、岡田仁、安田真之、吉野修司、日下隆、磯部健一、伊藤進：新生児適応外使用医薬品のカテゴリー分類について、日本小児臨床薬理学会雑誌、19, 1, 130, 2007. 3
- ・ 伊藤進、河田興：医薬品と特殊領域における開発フェーズ 小児の治験、日本医師会雑誌 臨床試験のABC、135, 87-92, 2006. 11

7. その他

特になし。