

5.結論

静注用フェノバルビタールは新生児けいれんに対しても有効であり安全に使用できると考えられた。

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
塩酸ペプリジル

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「塩酸ペプリジル」

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 19 年 3 月

分担研究者

- (1) 北里大学病院循環器内科 和泉 徹
- (2) 北里大学病院循環器内科 森口 昌彦
- (3) 北里大学病院循環器内科 今木 隆太
- (4) 北里大学病院循環器内科 弓削 大

研究要旨

塩酸ペプリジル臨床試験。持続性心房細動に対する同薬剤の用量反応性の検討および心房細動停止効果を検証するために、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を行った。

1.目的

塩酸ペプリジル 100mg および 200mg の、持続性心房細動に対する用量反応性(有効性および安全性)の検討およ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.方法

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験の形式で実施した。治験調整委員会として、慶應義塾大学医学部を中心とした 5 施設からなる組織が形成され、当院はその方向性の範囲で自ら治験を実施するものとして試験に参加した。

対象は、心電図で持続性心房細動を確認され、除外事項に該当しない 20 歳以上の症例で、原則 2 週間の観察期にはプラセボ薬内服下に観察を行い、治療期にはプラセボ群、塩酸ペプリジル 100mg 群、塩酸ペプリジル 200mg に無作為化され、12 週間の治療期間の経過観察を行った。

12 誘導心電図および電送心電計で結果を評価し、洞調律化までの時間および自覚症状(QOL)改善率も併せて評価した。

3.結果

有効性および安全性については、二重盲検試験であるため、治験調整委員会での解析結果報告を待つ必要がある。当院では、合計 7 例の試験を実施したが、内訳として 1 例は観察期で不適格となり中止、5 例は治験期間を終了した。1 例で、経過観察期間中に重篤な副作用が発生したことから医薬品医療機器総合機構に副作用報告を提出した。

4.考察

本治験の仮説に関する是非は、治験調整委員会の解析を待つ必要がある。

5.結論

多施設共同研究であるため、結果とその結論については、全体的な解析結果の発表を待つ必要がある。

6.研究発表

なし。

7.その他

本薬剤の有用性と安全性が確認された場合、本薬剤の適応拡大と適正使用の基準について、しかるべき手続きを行う。

治験の実施に関する研究[塩酸ベプリジル]

所 属 慶應義塾大学病院循環器内科
研究者 小川 聡
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 19 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、及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、平成 18 年 12 月 15 日までを目処に症例登録を実施し、被験者対応及び症例報告書の作成を行った。

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、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、及び当院の IRB の意見を参考にした。IRB 承認後、12 例を目標に症例登録を行い、症例報告書の作成を行った。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。治験実施計画書等は、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。

また、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18年1月23日に治験計画届、平成18年7月31日及び平成19年1月31日に治験計画変更届を提出した。

⑤ 症例の登録

当院の治験分担医師、治験協力者の協力を得て、11例の症例登録を行った。

⑥ 治験の実施

重篤な有害事象が1件発生したため、治験調整委員会、各医療機関の責任医師等への報告を行った。また、治験実施計画書からの重大な逸脱もなく治験を実施した。

⑦ 症例報告書の作成

各症例に対して、治験分担医師、治験協力者の協力の下、症例報告書を完成させた。

⑧ 監査の実施

登録した症例に関する症例報告書及び必須文書に関する監査を実施した。治験の実施に関わる大きな問題はなく、適切に治験を行っていることの確認がされた。

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、困難を極める。インフラ整備に関しても多大な時間と労力が費やされ、また治験の実施においては、症例報告書を作成する上で、非常に苦労した。今回のような問題を解決するためには、各医療機関においてインフラ整備に要する時間を増やすこと、企業治験ほどの人員はオーバークオリティと考えるが、治験依頼者としての立場となる、中央事務局やセントラルデータマネージャー等の人員をある程度増員するのも必要ではないかと考える。また、より円滑な医師主導治験を行うためには、治験全体を通して発生する業務を医療機関サイドも把握する必要と考える。

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、治験期間を通して、11例の症例登録を行い、症例報告書の作成を行った。

6. 研究発表

発表はない。

7. その他

特になし。

治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]

所 属 国立国際医療センター

研究者 廣江 道昭

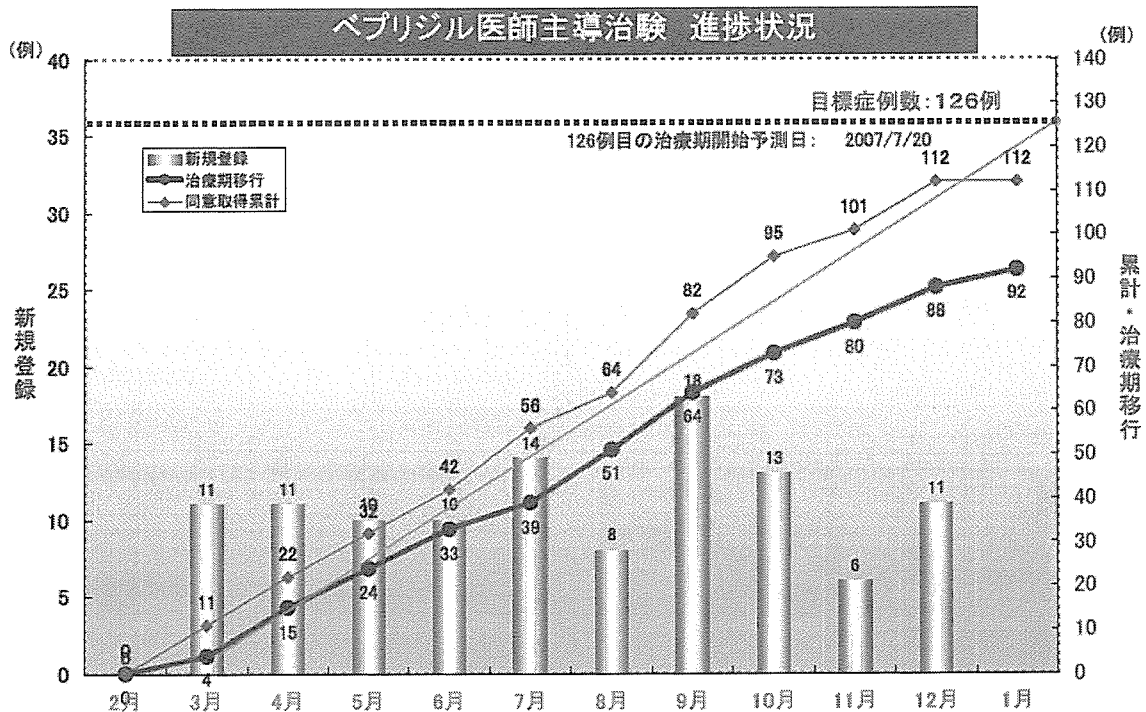
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 19 年 3 月

責任医師	腎臓循環器科	医長	岡崎 修
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	樫田 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

1.要旨 医師主導治験として日本心電学会後援、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 例を目標に実施されたが、実際 2007 年 3 月末で 112 例の登録があり、ペプリジルの持続性心房細動への適応拡大の申請のため、現在、全国で症例を集計中であるが、当センターからは 6 例登録を行ない中止脱落なく終了することができた。これらの進捗状況をはじめとして、治験期間中もネットワーク情報システムから海外からの間質性肺炎の安全性情報や副作用情報などが電子メールと専用サイトで報告・記録され閲覧でき、情報を受け取った際の FAX 返信システムで安全性情報協議を治験責任医師である慶応大学の小川聡教授と共有できた。従来の「遅く」、「費用が高く」、「質が悪く」、「実施率が低い」治験と違い、治験に意欲のある医師主導の治験では、費用を抑え、進捗状況をネットを使いスピードアップし、カルジオフォンを用いた質の高い治験を行うため、その受け入れ準備から実施における問題点を列挙し医師主導治験への取り組みにおける問題点と今後の課題を報告する。

2.目的 平成 14 年の薬事法改正により、平成 15 年 7 月 30 日から、医師主導治験の実施が可能となった。現在、当センターでは、平成 17 年 11 月に受託審査委員会 (IRB) で審査・承認された医師主導治験を実施し、ペプリジルの持続性心房細動への適応拡大を目的とした。

2007/2/23時点



3.方法 Late phase IIおよび phaseIIIの用量3群(0mg・100mg・200mg)でのRCTでの比較を行った。
 全国の14施設の進捗状況は、図のようにグラフ化され登録症例数として把握できた。全国の研究者意識を活性化し、日々の臨床でリクルートする目標となり達成感も得られた。準備段階のスケジュール管理は、治験管理室から、スタートアップミーティングまでの日程調整と書類作成に追われた。

今後の予定と目標

	2004												2005												2006												2007												
	3Q			4Q			1Q			2Q			3Q			4Q			1Q			2Q			3Q			4Q			1Q			2Q															
	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9													
治験開始準備	実施計画書作成	10/20~12/9																																															
	研究課題採択	12/15~1/7(下旬)																																															
	外部委託機関公募	2/14~3/11(統計解析、メディカルライティング、監査、モニター)																																															
	実施施設公募	2/15~3/16																																															
	中央事務所の登録													慶應義塾大学内科学に設置																																			
	統一SOP作成													1月中旬に各試験機関へ配布																																			
	施設SOP等の整備													SOP作成、IRB書類承認まで																																			
	治験薬製造													4/1~3/30(製造、包装、封付、パッケージ、ラベル、製剤試験の依頼)																																			
	治験薬納付													10/21(治験薬納付)																																			
	対面助言	4/16(優先対面助言申請)												5月下旬~9月中旬(優先対面助言)1/2																																			
治験実施	治験薬提出													受検医療機関でのIRB審議																																			
	治験薬搬入													金曜日で、IRB承認が得られてから治験薬を取りよめる																																			
	症例観察開始													治験薬提出から2週間後に搬入																																			
	CRF回収(SDV含む)																									症例登録は3/30まで(エントリー一階層)												CRF登録は2/28まで											
	監査																																																
申請まで	終了報告書																																					終了報告書											
	治験終了届け																																					治験終了届											
	症例検討会																																					データ整理会~症例検討会											
	データ固定~開封会																																					データ固定~開封会											
	総括報告書作成																																					総括報告書作成											
	申請資料作成																																					申請の資料まとめ											
申請																																					申請												

	日	月	火	水	木	金	土	
	3/18	2/20	2/21	2/22	2/23	2/24	2/25	
治験管理	治験薬管理							
	物品準備							
	負担軽減費							
	治験薬搬入							
	同意説明文書							
	症例ファイル							
	分担医師の役割							
	スタートアップミーティング							
	治験薬管理	2/26	2/27	2/28	3/1	3/2	3/3	3/4
	物品準備							
負担軽減費								
治験薬搬入								
同意説明文書								
症例ファイル								
分担医師の役割								
スタートアップミーティング								
書籍雑誌購 切取発送済 切取戻立申 案件成申	治験薬管理	3/5	3/6	3/7	3/8	3/9	3/10	3/11
	物品準備							
	負担軽減費							
	治験薬搬入							
	同意説明文書							
	症例ファイル							
	分担医師の役割							
	スタートアップミーティング							
	治験薬管理	3/12	3/13	3/14	3/15	3/16	3/17	3/18
	物品準備							
負担軽減費								
治験薬搬入								
同意説明文書								
症例ファイル								
分担医師の役割								
スタートアップミーティング								
治験薬管理	治験薬管理	3/19	3/20	3/21	3/22	3/23	3/24	3/25
	物品準備							
	負担軽減費							
	治験薬搬入							
	同意説明文書							
	症例ファイル							
	分担医師の役割							
	スタートアップミーティング							
	治験薬管理	3/26	3/27	3/28	3/29	3/30	3/31	4/1
	物品準備							
負担軽減費								
治験薬搬入								
同意説明文書								
症例ファイル								
分担医師の役割								
スタートアップミーティング								
治験薬管理	4/2	4/3	4/4	4/5	4/6	4/7	4/8	
物品準備								
負担軽減費								
治験薬搬入								
同意説明文書								
症例ファイル								
分担医師の役割								
スタートアップミーティング								
症例登録開始								

4.結果 6 症例の比較

No	薬剤	心房細動持続期間	洞調律回復	有害事象
1.	「JBEP-07-01」の症例登録を2006年05月01日に完了	1w～1年未満	なし	なし
2.	「JBEP-07-02」の症例登録を2006年04月24日に完了	1w～1年未満	なし	なし
3.	「JBEP-07-03」の症例登録を2006年07月10日に完了	1w～1年未満	あり	なし
4.	「JBEP-07-04」の症例登録を2006年09月11日に完了	1w～1年未満	あり	なし
5.	「JBEP-07-05」の症例登録を2006年10月16日に完了	1w～1年未満	あり	なし
6.	「JBEP-07-06」の症例登録を2006年11月22日に完了	1w～1年未満	なし	なし
7.	説明を行ったが同意は得られなかった。			

精度管理としても数回のSDVによるチェック後、手順書や報告書の書式が電子媒体上で記載できる点は便利であったが、当センターでの本医師主導治験の実施において問題となったのは、

1) 実施医療機関としての業務のみならず、通常は治験依頼者が担当する業務もすべて自施設で行うことから、従来の企業主導の治験と比較して治験開始前の関連資料作成等を含めた準備に多大な労力と時間を要した点。

2) 14施設による多施設共同治験であるが、医師主導治験は各施設の判断によりそれぞれ実施することが基本であることから、他施設との横の繋がりが少なく、有害事象発症時の対応について緊急情報が共有化がWebサイトの接続とFaxでの返事のため意思疎通が難しかった。

3) さらに、土・日曜および祭日にもカルジオフォン電送心電図を確認する仕事など、膨大な業務量にも関わらず、治験協力者に対するインセンティブが低いことは、治験参加への意欲低下につながり問題になった。治験管理室スタッフと綿密な連携をとれる環境にあっても、IRB承認後、1例目の実施までに約4ヶ月を要した。実施医療機関の負担軽減は、最重要課題であるため、今後同様の治験を行う際には、改善が要求される。

5.考察およびまとめ 本医師主導治験については、日本医師会治験促進センターの支援を受けたペプリジル中央事務局の設置とHPの開設および研修会の開催等の施策がなされ効果的であったが、治験全体の運営に関しイニシアチブを図るための機関・人材としては十分でなく、更なる支援体制の確立が望まれた。

そして、治験責任医師をはじめとした治験協力者に対しては、経済的かつ学問的に、業務量に見合ったより高い評価がなされるべきである。他施設で発現した因果関係の否定できない重篤な有害事象は既知の事象であり、既に説明文書には反映されていたが、被験者の治験継続に影響を及ぼす重要な情報であり、現在治験薬が投与されている被験者に対して、今回の情報を既存の説明文書に基づき治験継続の意思を確認し、継続の意思がある場合には、既存の同意文書にて再同意を得るものとする。今後、医師主導治験を円滑に進めるためには、各実施医療機関を支援する体制の整備が重要であり、日本医師会治験促進センターなどによる継続的な協力支援体制の確立と、各実施医療機関への実施環境整備を含む早期からの支援開始の検討が必要であり、有害事象発生時の対応マニュアルの充実が必要であると考えられる。

6. 参考文献：

- 1) 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
- 2) 川崎敏克、近藤直樹、和田裕美、児島里美、吉田メイ子、久保田篤司、鈴木義彦、吉野信次、岡崎 修、廣江道昭、上村直実 「国立国際医療センターにおける医師主導治験の取り組みについてー塩酸ペプリジル臨床試験の実施経験からー」日本臨床薬理学会 2006.12.1

治験の実施に関する研究[塩酸ベプリジル]

所 属 財団法人心臓血管研究所附属病院

研究者 山下 武志

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 19 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、及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、平成 18 年 12 月 15 日までを目処に症例登録を実施し、被験者対応及び症例報告書の作成を行った。

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、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、及び当院の IRB の意見を参考にした。IRB 承認後、12 例を目標に症例登録を行い、症例報告書の作成を行った。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、心臓血管研究所付属病院版を作成した。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。治験実施計画書等は、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。

また、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18年1月23日に治験計画届、平成18年7月31日及び平成19年1月31日に治験計画変更届を提出した。

⑤ 症例の登録

当院の治験分担医師、治験協力者の協力を得て、13例の症例登録を行った。

⑥ 治験の実施

選択基準に適合していないという治験実施計画書からの逸脱が認められた。

⑦ 症例報告書の作成

治験分担医師、治験協力者の協力の下、症例報告書を完成させた。

⑧ 監査の実施

登録した症例に関する症例報告書及び必須文書に関する監査を実施した。治験の実施に関わる大きな問題はなく、適切に治験を行っていることの確認がされた。

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、困難を極める。インフラ整備に関しても多大な時間と労力が費やされ、また治験の実施においては、症例報告書を作成する上で、非常に苦勞した。今回のような問題を解決するためには、各医療機関においてインフラ整備に要する時間を増やすこと、企業治験ほどの人員はオーバークオリティと考えるが、治験依頼者としての立場となる、中央事務局やセントラルデータマネージャー等の人員をある程度増員するのも必要ではないかと考える。また、より円滑な医師主導治験を行うためには、治験全体を通して発生する業務を医療機関サイドも把握する必要と考える。

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、治験期間を通して、13例の症例登録を行い、症例報告書の作成を行った。

6. 研究発表

発表はない。

7. その他

特になし。

「塩酸ペプリジル臨床試験 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 19 年 3 月

研究要旨

塩酸ペプリジル 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、全国共同研究 14 医療機関の共同治験として実施し、治験実施計画等の固定（院内治験審査委員会審査）及び治験届出を行った。
- (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、医師主導治験実施環境を整備した。
- (3) 治験治験調整医師統括の下、治験の推進ならびに症例への投与、観察を実施した。

3.結果

(1)治験推進

[主な推進内容]

対応日	内容
2005 年 4 月 25 日	全体会議
2005 年 9 月 13 日	独立行政法人医薬品医療機器総合機構対面助言
2005 年 9 月 26 日	実施計画書固定(Ver.00.03.00)
2005 年 11 月 22 日	第 1 回 CRC 研修会
2005 年 12 月 13 日	第 2 回 CRC 研修会
2005 年 12 月 26 日	自施設治験審査委員会にて実施承認
2005 年 12 月 29 日	実施計画書改訂 (Ver.01.00)
2006 年 1 月 17 日	キックオフミーティング（全体会議）
2006 年 1 月 23 日	治験届出
2006 年 2 月 6 日	実施計画書改訂 (Ver.01.01)
2006 年 2 月 20 日	第 3 回 CRC 研修会
2006 年 3 月 1 日	全国第 1 症例エントリー
2006 年 3 月 20 日	自施設第 1 症例エントリー
2006 年 6 月 16 日	第 4 回 CRC 研修会

対応日	内容
2006年9月25日	中間報告会（全体会議） 症例集積未達成のためエントリー期限を2006年9月30日から12月15日に変更し、治療期投与終了期限を2007年3月31日とすることとした。
2006年10月10日	治験薬概要書改訂（Ver. 02. 00. 00）
2006年10月13日	同意説明文書改訂（ベプリコール錠添付文書改訂による間質性肺炎情報の反映。Ver. 02. 00. 12）
2006年12月19日	全医療機関登録完了
2007年3月31日	全共同研究医療機関 治療期終了
2006年4,5月	症例検討会

(2) 症例登録・投与・観察結果

共同研究14医療機関において平成18年12月19日をもって登録が完了し集積目標126例(評価例数114)に対し同意取得例112例、治療期移行例92例(平成18年2月23日現在)集積した。本治験にて報告された重篤な有害事象は以下の6件(3例)であった。

被験者①：「ぼーっとなる感じ(既知)」、「手のしびれ(既知)」、「めまい(既知)」、「食欲不振(既知)」：因果関係/全て関連なし

被験者②：「不安障害(合併症)の治療入院(未知)」：因果関係/関連なし

被験者③：「心室性頻拍(既知)」：因果関係/関連あるかもしれない

その他安全性措置報告としてベプリコール錠添付文書改訂(間質性肺炎追加)があり、同意説明文書へ反映した。

有効性については、二重盲検試験で未開鍵の段階であるため、結果は不明であるが、2006年9月の中間報告会時点で集積された時点(同意取得80例、治療期移行60例)で、洞調律化が確認できたのは18例であった。

現在、開封、集積データの解析に向けて固定作業を行っている。

自施設においては、9例登録を行い、観察期脱落3例、中止3例、終了3例であった。

重篤な有害事象は認められず、軽微なものとして「QT延長」、「BNP上昇」、「全身倦怠感」、「手指浮腫」、「左膝裏痛」、「立ちくらみ」、「非持続性心室性頻拍(心室外収縮4連発1回)」、「網膜剥離」の8件(5例)が認められた。自施設における観察期脱落の要因は観察期に洞調律復帰2例、同意撤回1例であり、中止3例の内訳はQTの著明延長1例、非持続性心室頻拍1例(QT延長を伴う)、網膜剥離1例であった。

治験を終了した3例は残念ながら1度も洞調律に復帰することはなく治験薬の効果は認められなかった。QT延長の副作用もなかった。

4. 考察

本治験は「自ら治験を実施する者」が実施する多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。

開封前であるため、塩酸ベプリジルの持続性心房細動に対する有効性、安全性に対する考察は現時点では不可能であるが、網膜剥離手術による中止例を除く中止2例中1例は治験薬服薬1日後に心電図上QTcの著明な延長(QTc>500msec)を認めた。また網膜剥離で中止になった1例も中止時QTc520msecに延長していた。QTcの著明な延長は塩酸ベプリジル(実薬)による副作用と考えられる。塩酸ベプリジルはQT延長からtorsades pointes、心室細動による死亡例が報告されており、本試験薬内服後は頻回の心電図計測による副作用出現の評価が重要と考えられた。また、本治験では有害事象の早期発見のために治験中患者に電送型心電計(カルジオホン 日本光電製)を持たせ1日1回定期的に心電図を電送してもらい心電図はFAXにて研究者の手元に送付されるプロトコルになっていたが、自施設で経験したQT延長症例では、カルジオホンで記録された心電図ではQT延長は捉えられておらずカルジオホンによるQT延長の副作用検出には限

界があると考えられた。

症例集積面では、登録可能期間が延長となったが、医師計画から治験症例登録開始までの期間が計画当初の見込みより長期に渡ったため、調査時点で報告した症例状況が変化したこと、規定内の研究期間での終了のためスケジュール配分が変化したことが大きな要因と考えられた。

今回主要評価項目を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とし、伝送心電図計（カルジオホン）を使用した。機器が発売直後であり故障等不安定な状況が認められると共に、QT 延長などの安全性確認を行う場合の信頼性も考慮すると、治験での本機器の使用には再検討を要すると考えられた。

治験推進面では中央事務局等で Web を利用した症例報告書管理、必須文書履歴管理、情報共有等の工夫がなされ医師主導の業務効率化の布石となりうると考えられる。

5.結論

自施設において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、医師主導治験を開始した。

共同研究 14 医療機関で登録症例 112 例、治療期移行症例 92 例を集積し、2007 年 3 月 31 日をもって全例治療期を終了した。今後は、治験責任医師としては本院における本治験実施に対し、監査、データ固定、終了処理の対応を行い、自ら治験を実施する者として総括報告書作成、承認申請対応につき多施設共同治験の一施設として関与し、2007 年 12 月承認申請を目標に推進予定である。

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。

塩酸ベプリジルに関する研究

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 19 年 3 月

研究要旨

塩酸ベプリジルは心房細動に対する除細動効果や洞調律維持に効果が期待されているが明らかでない。プラセボを対照とした二重盲検比較試験を施行し除細動効果を検討した。

1. 目的

塩酸ベプリジルはCa,NA,K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明らかでない。プラセボを対照とした群と比較し塩酸ベプリジルの方が除細動効果が高いかどうか検討した。

2. 方法

塩酸ベプリジル 100mg 及び 200mg の持続性心房細動 126 症例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をプラセボを対照とした二重盲検比較試験で施行した。

3. 結果

全体の結果はまだであるが当院で施行した 6 例中 2 例で洞調律に復帰した。本研究では二重盲検比較試験でありどの症例が 200mg 内服しているかわからず、QT 延長には注意が必要であった。

4. 考察

当院のデータでは塩酸ベプリジルの持続性心房細動に対する除細動は 63%で可能であった。他施設でのデータでも約 50%から 60%であった。今回の研究では二重盲検比較試験であり 2 例洞調律に復帰した症例がプラセボか塩酸ベプリジル群かは解らないが洞調律復帰できたのが塩酸ベプリジル群と考えれば、プラセボの 2 例を除外した 4 例中 2 例、50%で洞調律に復帰したことになる。通常の抗不整脈剤のクラス I 群と比較し同等以上の有用性を認めたことになる。

5. 結論

塩酸ベプリジルは持続性心房細動の除細動に有用である。

6. 研究発表

全体のデータを解析中でありまだしていない。

治験の実施に関する研究〔塩酸ペプリジル〕

所 属 （独）国立病院機構大阪医療センター
研 究 者 是恒之宏
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

(1) (独)国立病院機構大阪医療センター循環器科 安村良男

研究要旨

塩酸ペ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。初年度は主として IRB 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。最終年度は、患者のリクルート、研究説明と同意およびプロトコールに基づく治験の実施を遂行した。

1.目的

塩酸ペ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ペ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

当院からは 4 例の持続性心房細動を登録し、すべて割り付けに移行できた。研究途中に生じた他院での死亡事例においては、継続中の患者に説明をおこない、研究参加継続の同意を得た。平成 19 年 3 月まで試験遂行しており、キーオープンされていないため、現時点では不明

4.考察

研究全体として目標となる症例数が登録され、研究は予定通り施行できた。医師主導型治験に初めて参加し、貴重な経験をしたが、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研究費の使用用途が年度終わりまで確定しにくいことなど、プロトコー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

塩酸ペプリジルに関する医師主導型治験に参加し、最終的には患者 4 名のリクルート、研究説明と同意、症例登録およびプロトコールに基づく治験の実施を遂行した。

今後、適応拡大に向けた申請が速やかになされるように希望する。

6.研究発表

該当なし。

7.その他

なし。

治験の実施に関する研究[塩酸ペプリジル]

所 属 富山大学医学部第二内科
研究者 藤木 明
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

(1) 富山大学医学部第二内科 水牧 功一

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。

塩酸ペプリジルは、 \square 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、ペ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、塩酸ペ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、及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、平成 18 年 12 月 15 日までを目処に症例登録を実施し、被験者対応及び症例報告書の作成を行った。

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、塩酸ペプリジル 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、慶應義塾大学ペ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、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、及び当院の IRB の意見を参考にした。IRB 承認後、6 例を目標に症例登録を行い、症例報告書の作成を行った。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、富山大学附属病院版を作成した。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。治験実施計画書等は、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。

また、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 18 年 1 月 23 日に治験計画届、平成 18 年 7 月 31 日及び平成 19 年 1 月 31 日に治験計画変更届を提出した。

⑤ 症例の登録

当院の治験分担医師、治験協力者の協力を得て、10 例（うち治療期移行例 3 例）の症例登録を行った。

⑥ 治験の実施

治験実施計画書からの重大な逸脱もなく治験を実施した。

⑦ 症例報告書の作成

各症例に対して、治験分担医師、治験協力者の協力の下、症例報告書を完成させた。

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は、困難を極める。インフラ整備に関しても多大な時間と労力が費やされ、また治験の実施においては、症例報告書を作成する上で、非常に苦勞した。今回のような問題を解決するためには、各医療機関においてインフラ整備に要する時間を増やすこと、企業治験ほどの人員はオーバークオリティと考えるが、治験依頼者としての立場となる、中央事務局やセントラルデータマネージャー等の人員をある程度増員するのも必要ではないかと考える。また、より円滑な医師主導治験を行うためには、治験全体を通して発生する業務を医療機関サイドも把握する必要と考える。

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、治験期間を通して、10 例（うち治療期移行例 3 例）の症例登録を行い、症例報告書の作成を行った。

6. 研究発表

発表はない。

7. その他

特になし。

治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]

所 属 新潟大学医歯学総合病院 第一内科
研究者 相澤 義房
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

- (1) 新潟大学医歯学総合病院 第一内科 古嶋 博司
- (2) 新潟大学医学部保健学科 池主 雅臣
- (3) 新潟大学医歯学総合病院 第一内科 田辺 靖貴
- (4) 新潟大学医歯学総合病院 第一内科 山下 文男
- (5) 新潟大学医歯学総合病院 第一内科 小村 悟

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（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目的とした医師主導治験を遂行するため、院内体制の整備をするとともに、同意が得られた被験者の症例登録や治験薬投与など、治験に関わる業務を行った。

1.目的

塩酸ペプリジル 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.方法

本治験の実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守する。これらの関係法規に合わせて院内の治験審査委員会などの規定ならびに各種手順書の改訂を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行った。

また、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、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、治験審査委員会の承認を得た。本治験は多施設共同治験であり、全実施医療機関での治験審査委員会の承認を確認した上で、医薬品医療機器総合機構に対して治験届を提出し、治験が開始された。

3.結果

治験責任医師およびの治験分担医師が診察・説明など治験に関わる諸業務を行った。また、当院の CRC4 名と共に、説明補助や文書の整備など治験に関する業務にあたった。

計 9 名の持続性心房細動の患者に対して治験の説明を行い、うち 5 名から同意を得ることができた。治験実施計画書に定められた選択基準に合致し、除外基準に抵触しない 4 名を登録し治験薬の割付を行った。治験参加の 4 名中、持続性心房細動の停止が認められた患者は 1 名であった。

施設内での、重篤な有害事象の発生は無かった。

4.考察

- 1) 実施体制について：分担医師、治験協力者、その他施設内関係者の協力を得ることにより、治験を円滑に行なう事ができた。

2) 症例のエントリーについて：実施症例数の完遂に向け、自院の対象患者だけでなく近隣の病院等への患者の紹介をお願いするなど、エントリーに際して努力が必要であると感じた。

5.結論

心房細動に対する効能追加の承認が望まれる。

6.研究発表

なし

7.その他

なし