

ンターの結果も同様であった。

#### 5. 結論

骨肉腫肺転移例に対する開胸術による肺転移切除は、骨肉腫肺転移患者の予後を改善することが示された。

#### 6. 研究発表

①Suzuki M, Iwata T, Ando S, Iida T, Nakajima T, Ishii et al;Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. J Cardiovasc Surg. 47:603-607 , 2006 .

#### 7. その他

なし

# 「再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対する第 II 相試験」に関する研究

所 属 新潟大学医歯学総合病院整形外科  
研究者 生越章  
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

分担研究者 なし

## 研究要旨

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対する第 II 相試験に関する臨床研究と、それに付随する基礎研究である。

## 1.目的

治療抵抗性肉腫症例に対してメシル酸イマチニブの安全性および有効性を検討するもの。

## 2.方法

Protocol No.1571BJP 0 4 による治験に参加し臨床的評価からその安全性、有効性を検討する。

悪性線維性組織球腫（MFH）、隆起性皮膚線維肉腫（DFSP）およびその他の肉腫についてイマチニブのターゲットである PDGFR の発現パターンおよび遺伝子異常を解析する

## 3.結果

平成 18 年 4 月から平成 19 年 3 月までに 3 例の症例の登録がなされた。（隆起性皮膚線維肉腫、悪性線維性組織球腫、線維肉腫）。いずれの症例においても PR あるいは CR はみられなかった。隆起性皮膚線維肉腫の一例では投与中の腫瘍の増大は見られなかった。本例は PDGFR と COL1A1 の融合遺伝子異常が腫瘍組織で確認された。

## 4.考察

隆起性皮膚線維肉腫の 1 例ではイマチニブ内服中において腫瘍の増大はみられなかった。既報のごとくこの腫瘍においてはイマチニブの抗腫瘍効果が期待される可能性が示唆された。

## 5.結論

隆起性皮膚線維肉腫においてはイマチニブは腫瘍増大の抑制効果が期待されうる。

## 6.研究発表

生越章 川島寛之 骨・軟部腫瘍診断における腫瘍組織と末梢血液の染色体解析・遺伝子解析の有用性 第 65 回日本癌学会 平成 18 年 9 月 28, 29, 30 日 横浜

## 7.その他

なし

# 「再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性 肉腫に対するイマチニブの第 II 相試験」の 実施に関する研究

所 属 日本大学医学部附属板橋病院小児科

研究者 麦島 秀雄

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

## 研究要旨

「再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第 II 相試験」の実施するために自施設における治験実施基盤の整備を行った。また、開発業務委託機関（CRO）と症例報告書の作成と記載、モニタリングの受け入れ、登録システムの構築、安全性情報の管理等について手順を確認した。自施設で適応症例をリクルートし、この研究を実施することであったが、適応年齢が小児科としての 12 歳から 15 歳までのため、本年度においても、該当症例は認めなかった。

## 1.目的

平成 17 年度から「再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第 II 相試験」の開始が出来るように適応症例をリクルートする。

## 2.方法

- (1) 治験調整医師が治験薬提供者と共に作成した治験実施計画書および治験薬概要書に沿った該当症例を探索する。
- (2) CRO との協議の上で以下のシステムについて手順を確認する。
  - ①症例報告書の作成と記入の方法
  - ②モニタリングへの対応
  - ③登録システム
  - ④安全性情報の伝達、管理

## 3.結果

平成 18 年 4 月から再度本治験に該当する症例を探索したがいなかった。

#### 4. 考察

本治験に該当する年齢が小児科として、12歳から15歳までのため該当症例は認めなかった。前年度と同様、症例をリクルートするために、近隣の施設へ協力を求めたが残念ながら努力が実らなかった。

#### 5. 結論

本治験は、当院で実行可能であり、治験調整医師、治験薬提供者、CROとの連携を密にして活動してきたが、平成18年度も、本治験の登録条件に合致した患者はいなかった。

#### 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無し。

## 再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に 対するイマチニブ第Ⅱ相試験に関する研究

所 属 愛知県がんセンター中央病院整形外科  
研 究 者 杉浦英志  
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

### 分担研究者

- (1) 愛知県がんセンター中央病院整形外科 山田健志
- (2) 愛知県がんセンター中央病院整形外科 小澤英史

### 研究要旨

今年度、再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) 陽性の肉腫 (Gastrointestinal Stromal Tumor を除く) の症例を 2 例登録し、イマチニブの投与を行った。1 例目は線維肉腫の症例で、投与中 Grade2 の呼吸困難、脱水、Grade3 の悪心などの有害事象により投与量を 400mg/日に減量した。その後病状悪化による視力障害が出現し、ステロイドパルス療法を施行し治験を中止した。2 例目は骨肉腫の症例で 600mg/日投与にて効果が見られず、800mg/日投与を行ったが、更なる病変の増大をきたし、PD と判定、治験中止となった。いずれの症例も有効性を見出すことが出来なかった。

### 1. 目的

再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) 陽性の肉腫 (Gastrointestinal Stromal Tumor を除く) に対するイマチニブの有効性及び安全性を検討する。

### 2. 方法

病理組織学的に確定診断のついた転移性、または完全切除不能の局所進行性の肉腫患者で免疫組織化学染色により c-kit (CD117) あるいは PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) 陽性が確認された患者を対象にイマチニブ 600mg/日投与時の腫瘍縮小効果 (奏効率) を主要評価項目とする。また、副評価項目としてイマチニブ 800mg/日への増量例における腫瘍縮小効果 (奏効率) や有害事象の発生頻度および程度 (イマチニブ 600mg/日、および 800mg/日)、及び無増悪生存期間 (Progression-free survival) について検討する。

### 3. 結果

これまで、再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) 陽性の肉腫 (Gastrointestinal Stromal Tumor を除く) の症例登録を 3 例行い、今年度は 2 例登録した。1 例目は 66 歳女性、鼻副鼻腔発生の線維肉腫の症例で、c-kit 陰性であったが、PDGFR 陽性であった。昭和 55 年に下垂体腺腫に対する手術および術後放射線治療が行われ、その後鼻副鼻腔に線維肉腫を生じた。線維肉腫は抗癌剤に対し抵抗性であり、本症例においては手術が不可能であった。アドリマイシンによる化学療法が行われたがさらなる腫瘍の増大が見られたため本治験によるイマチニブの投与を開始したケースである。H18 年 4 月 26 日イマチニブ 600mg/day より投与開始した。内服開始 1 週間後より Grade2 の呼吸困難、脱水、Grade3 の悪心などの有害事象により投与量を 400mg/日に減量した。その後病状悪化による視力障害が出現し、ステロイドパルス療法を施行し治験を中止した。本症例では 600mg/日投与により有害事象をきたし、そのため 400mg/日に減量せざるを得なかった。400mg/日投与では病状の進行による視力障害を生じたことから 400mg/日投与で

は有効性は見られなかった。600mg/日投与での効果は投与期間が短期間であったため、評価困難であった。2例目は24歳男性、左脛骨発生の骨肉腫症例で、C-kit陰性であったが、PDGFR陽性であった。脛骨骨肉腫に対し、腫瘍広範切除術および補助化学療法を施行した後に肺転移をきたした。肺転移病変に対し肺切除術および全身化学療法を施行したが、更なる病変の出現、増大をきたしたため本治験によるイマチニブの投与を開始したケースである。H18年6月10日イマチニブ600mg/dayより投与開始した。投与1コース終了後の評価では病変部の増大を認めPDと判断した。2コース目より800mg/日に増量したが、更なる病変の増大をきたし、PDと判定、治験中止となった。本症例においては600mg/day投与、800mg/日投与ともにPDと判断され、薬剤の有効性は認められなかった。

#### 4. 考察

CMLで有効性が認められているイマチニブの投与量は400~800mg/日とされているが、骨軟部腫瘍では600mg/日以上以上の投与量を要するとされている。症例1においては600mg/日投与により有害事象をきたしたため、同量での継続が出来なかった。有害事象の出現が400mg/日への減量に繋がり、薬剤の有効性を見出すことが出来なかった。本症例においては600mg/日投与或いは800mg/日投与が継続できれば薬剤の効果を見出せたかもしれないが、有害事象のために600mg/日投与での継続が出来なかった。また、症例2では600mg/day投与、800mg/日投与ともにPDと判断され、薬剤の有効性は認められなかった。イマチニブの効果の判断には継続的な投与が必要であり、有害事象に対する対応が重要な課題であると考えられた。

#### 5. 結論

再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫は現時点で有効な治療が存在しない疾患である。今回イマチニブの投与により2例ともに薬剤の有効性は見出せなかった。

#### 6. 研究発表

1. Sugiura H, Takahashi M, Nakanishi K, Nishida Y, Kamei Y. Pasteurized Intercalary Autogenous Bone Graft Combined with Vascularized Fibula.

Clin Orthop Relat Res. 2006 Oct 19;

2. Yamada K, Wasa J, Sugiura H, Horio Y. A case of multiple pyomyositis after chemotherapy for lung cancer]

Gan To Kagaku Ryoho. 2006 Jun;33(6):837-40. Japanese.

3. Yamada K, Sugiura H, Takahashi M. Single center experience of treatment of Ewing's family of tumors in Japan. J Orthop Sci. 2006 Jan;11(1):34-41.

4. 杉浦英志、山田健志、西田佳弘、高橋 満、米川正洋：加温骨による骨軟部腫瘍切除後再建。中部整災誌 49:675-676, 2006

5. 山田健志、杉浦英志：越智隆弘、吉川秀樹編、骨軟部腫瘍および関連疾患、3章軟部腫瘍各論、P NET. 421-424、最新整形外科学大系、中山書店、東京、2007

6. 杉浦英志、和佐潤志：越智隆弘、吉川秀樹編、骨軟部腫瘍および関連疾患、3章軟部腫瘍各論、胞巣状軟部肉腫。425-427 最新整形外科学大系、中山書店、東京、2007

7. 杉浦英志：越智隆弘、吉川秀樹編、骨軟部腫瘍および関連疾患、3章軟部腫瘍各論、類上皮肉腫。428-430、最新整形外科学大系、中山書店、東京、2007

#### 7. その他

厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
クエン酸フェンタニル

平成18年度 総括研究報告書

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 [クエン酸フェンタニル]

所属 国立成育医療センター治験管理室  
研究者 中村 秀文  
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

### 研究要旨

平成 16 年度より実施した、本邦における先行する医師主導治験のひとつとして、またこれまで治験がほとんど行われていない小児麻酔における治験として、新生児（低出生体重児を含む）から 6 歳以下の小児患者を対象として、クエン酸フェンタニルを全身麻酔時の鎮痛薬として使用した際の、至適投与量・有効性・作用時間の確認と、安全性の評価、また可能な限り薬物動態を検討した。更に安全性については、年齢によって、特に 2 歳以下（3 歳未満）の児で 3 歳以上の小児に比べて大きな問題がないかの検討を行った。我々の作業は、この治験における調整管理であり、平成 17 年 12 月 31 日にエントリー終了し（登録症例数 103 症例）、平成 18 年 4 月 19 日に症例検討会を実施、その後、統計解析、総括報告書作成を経したが、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。照会事項の回答書作成の調整管理にも関与し、平成 18 年 12 月 21 日には医薬品医療機器総合機構における初回面談に出席した。さらに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 月の第 4 週には調整医師に対する、書面調査および実地調査にも対応予定である。

### 1. 目的

平成 17 年 12 月 31 日にエントリー終了したクエン酸フェンタニルの医師主導治験において、その後の調整管理を行った。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、また三共株式会社の承認申請、その後の照会事項の回答書作成、初回面談対応などについての自ら治験を実施する（した）者達の意見調整も行った。

### 2. 方法

治験調整事務局は国立成育医療センター病院に設置し、調整医師として総合診療部の土田尚医師及びに中村が調整管理業務を統括し、治験管理室の齊藤秀和、鈴木健夫が事務実務を行った。平成 16 年度に引き続き、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」（薬食審査発 0722014 号：平成 16 年 7 月 22 日に訂正後の通知発出）、新 GCP 省令等に則り、調整業務を行った。今年度も引き続き、委託先及び日本医師会治験促進センターと連携し、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。症例検討会の各種資料、総括報告書は現時点では公開できないが、日本医師会治験促進センターに提出するとともに、三共株式会社に承認申請のための資料として提供した。また三共株式会社の承認申請、その後の照会事項の回答書作成、初回面談対応などについても、治験のデータの適切な提供・解釈、医学的なアドバイス等について、自ら治験を実施するものの意見等を調整した。

### 3. 結果

平成 18 年 4 月 19 日に症例検討会を実施したが、そのために、検討資料として、合併症・既往歴・薬剤一覧表（全例）、治験薬投与・効果判定一覧表（全例）、有効性評価一覧（全例）、安全性評価（全例）の配付資料を委託先と共同で作成した。検討会においては、まず 1. これまでの経緯および試験の概要について説明し、そのあと 2. 症例選択に関する検討課題、3. 試験実施上の検討課題、4. 治験薬投与に関する検討課題、5. 有効性評価上の検討課題、6. 安全性評価上の検討課題、7. 抜管困難症例の検討課題について、特に留意して検討を行った。

その後、統計解析を経て、総括報告書作成を行った。この段階では特に承認申請を念頭に、三共株式会



社の担当者とも綿密な情報交換・意見交換を行った。総括報告書そのものについては現在申請資料の一部として医薬品医療機器総合機構において審査中であり、また論文としての公表もされていないことから、公開は差し控えたい。概略であるが、有効性評価については、PPS84 症例における有効率は 91.7% (84 例中 77 例) であり、すべての年齢群で高い有効率が認められた。103 例中 30 例において 1 患者 1 点での血漿中薬物濃度測定が行われたが、特にこれまで成人および海外で報告された血虫濃度から外れた値は認められなかった。安全性については、麻酔中および麻酔後の評価であったために 103 例中 53 例 (51. 5%) で有害事象が認められた。因果関係を否定できない有害事象の発現率は 19. 4% で、N 群 (受胎後収集 45 週未満) で 7 例中 2 例 (28. 6%)、I 群 (受胎後週数 45 週以上 2 歳以下) で 48 例中 5 例 (10. 4%)、C 群 (3 歳以上 6 歳以下) で 48 例中 13 例 (27. 1%) であった。重度と判定された有害事象として酸素飽和度低下が 2 例、発熱および肺炎が各 1 例が見られたが、転機はいずれも回復・軽快であった。徐脈、呼吸抑制および酸素飽和度低下は N 群で認められた事象であり、抜管が術後困難な低出生体重児であった。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、と我々は判断している。審査が終了した後に、正式に論文化して詳細を公表したいと考えている。

総括報告書作成の後、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にも、自ら治験を実施する者とともに参加し、その意見調整や確認を行った。平成 18 年 12 月 21 日には医薬品医療機器総合機構における初回面談に出席した。さらに追加照会事項に対する対応についての意見調整も積極的に実施している。平成 19 年 4 月の第 4 週には調整医師に対する、書面調査および実地調査にも対応予定であり、現在調査対応の準備を鋭意行っているところである。

#### 4. 考察

本邦で初めての小児科領域の医師主導治験の実施には想像を絶する、膨大な作業が必要であった。小児麻酔で、しかも併用薬が比較的自由に選択でき、静脈麻酔と吸入麻酔の両方の使用も可能としたために、その評価 (を行うための症例検討会の準備) には膨大なデータの見直しが必要となった。結局は一例ごとの麻酔表に近い経過表を症例報告書から再度作り直し、その経過表を 1 例ごとに見ながら、逸脱、有効性や安全性の評価を行う必要があった。医師主導治験開始時には、終了後にどの程度の作業が発生するかよく理解できないままに見切り発進した面があったため、我々の経験については、後続の医師主導治験調整業務担当者にも随時情報提供を行い、より円滑な業務遂行に活用していただくよう心がけた。

多くの困難があったが、製薬企業関係者の中には「できるはずがない」という見方もあった医師主導治験を、大きな問題も今のところなく、承認申請までこぎ着けることが出来た。これは参加 6 施設の参加医師及びに事務局、日本医師会治験促進センター関係者及びに調整事務局メンバーの絶大な労力、そして治験薬概要書作成・治験薬提供・副作用情報提供に協力いただき、またプロトコル作成当時から各方面で将来の承認申請を念頭にアドバイスをいただいた、三共株式会社の存在があっただけであったことである。4 月に控えている書面調査、実地調査についても大きな問題が出ないことを願っている。

治験の調整・管理、プロジェクトマネジメントに膨大な労力が必要であることはまだ一般的にあまり認知されていない。今後とも啓発が必要であろう。また、本邦における小児医師主導治験の先頭を走る立場として、現状ではモニタリングの報告書への対応などにも限界があること、症例検討会の準備には専門家が関与せねば厳しいこと、総括報告書作成についても委託先に作業を丸投げしてもうまくいかず、細かい打ち合わせが必要であること等も経験している。

これらの様々な問題点については、治験促進センター等を介して他の「自ら治験を実施する者」に伝達し早めに対応を検討していただくと同時に、少しでも医師主導治験をやりやすくする方策の検討等への働きかけを引き続き行っていきたい。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る。規制当局を始めとする関係部門による、インフラ整備、その他の改善への取り組みが急務であろう。

#### 5. 結論

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

### 学会発表等

#### 1. 論文発表等

- 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：小児医薬品開発に関する最近の動向と非臨床試験。第17回関西生殖発生毒性フォーラム。大阪 2006年4月15日。
- 中村秀文：指定発言。分野別シンポジウム1「小児科における薬剤の適応外使用と治験推進のためのアクションプラン」。金沢 2006年4月21日。
- 中村秀文：新生児薬物療法の未来-より良い医薬品を子どもたちに-。新生児医療連絡会総会特別講演。金沢 2006年4月22日
- Hidefumi Nakamura: Why do we need paediatric studies? Why not extrapolate from adult data? S4:Better Medicines for children. The 15<sup>th</sup> World Congress of Pharmacology. July 3, 2006.
- Hidefumi Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 25, 2006.
- 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：小児医療レベル向上のための臨床試験拠点病院の必要性-新小児医療センターへ期待すること-。清瀬小児病院レクチャー。2006年12月25日
- 中村秀文：小児臨床試験推進に向けたインフラ整備の展望。第26回臨床研究・生物統計研究会。東京 2006年12月16日。
- 中村秀文：我が国の医薬品開発の現状と治験・臨床試験-より良い小児医療の確率のために-。久留米大学医学部小児科グラウンドラウンド 2006年1月9日
- 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 総括・分担研究報告書

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 18 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、平成 16 年度に治験調整委員会を設置し、業務を定めた。平成 17 年度は業務を実施するとともに医師主導治験への症例登録を開始した。本年度は、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 $\mu$ 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。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。本年度は、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、また年度末には規制当局に対して治験終了の届出を行うこととした。

## 3.結果

### 1) 治験実施期間と登録症例数

治験における症例登録期間を平成 17 年 7 月～平成 18 年 9 月と改訂し、症例登録の推進をはかることとした。期間中の登録症例数は計 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) 重篤な有害事象の報告

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。

### 3) 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。

#### 4) 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。

#### 5) 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。最終年度である今年度は症例登録終了後の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が実施できた。

### 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

#### 1. 論文発表

- 1) 山本晴子：医師主導治験・臨床研究への対応. 月刊薬事 48(12)：1861-1866、2006.
- 2) 山本晴子：医師主導治験の考え方. 呼吸と循環 55(3)：261-268、2007.

### 7. その他

治験総括報告書最終案

## 医師主導型治験の治験調整委員会に関する研究

所 属 国立循環器病センター病院長

研 究 者 友池 仁暢 他 21 名（以下に記載）

研究期間 平成 18 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 臨床研究開発部 山本 晴子

### 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うとともに、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するにあたり、H16 年度に治験調整委員会を設置し、業務を定めた。H17 年度は業務を実施するとともに医師主導治験への症例登録を開始した。本年度は、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 $\mu$ 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。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、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。本年度は、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、また年度末には規制当局に対して治験終了の届出を行うこととした。

## 3.結果

### 1) 安全性情報の適切な処理

昨年度、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が、本年度はこのシステムの稼働を継続した。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 件発生したが、GCP に従って規制当局へ報告するとともに、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。

### 2) 効果安全性評価委員会及び症例検討会の開催

H18 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。これらの会での審議を経てデータが固定された。



### 3) 総括報告書の作成

前項のようなプロセスを経てデータ固定、統計解析が実施され、総括報告書案が作成された。最終案については、現在治験調整委員会内で内容の確認を行っている。

### 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。最終年度である今年度は症例登録終了後の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が実施できた。

### 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とともに、総括報告書最終案の作成にいたることができた。

### 6. 研究発表

なし。

### 7. その他

なし。

## 医師主導治験の治験実施計画書作成ならびに実施に関する研究

所 属 国立循環器病センター輸血管理室

研究者 宮田 茂樹

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

### 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ならびに血栓塞栓症発症を特徴とする症候群である。ヘパリン投与を受けた患者に、ヘパリン-血小板第 4 因子複合体に対する抗体 (HIT 抗体) が誘導され、この抗体が、血小板ならびに血管内皮の活性化を引き起こすとともに、凝固因子を活性化させ、最終的にトロンビンが過剰産生されることにより、血小板減少ならびに血栓塞栓症を引き起こすとされる。ヘパリンという抗凝固薬が原因となり血小板減少を来すが、出血が主症状となることは稀で、動静脈血栓症を引き起こすという矛盾する病態 (HIT パラドックス) を呈し、適切な治療を行わなければ HIT 発症患者の約 30～50%が血栓塞栓症を伴い、死亡率は 10～20%にのぼるとされる重篤なヘパリンによる有害事象である。本邦では、本疾患に対する認識が未だ低く、見逃され過小に評価されている可能性がある。実際、HIT に対して、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では、HIT の治療はすべて off-label で行わざるを得ない。また、確立され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した。20 施設参加の多施設共同・非盲検・非対照・臨床試験として、プロトコールを作成し、実施体制を確立した上で、平成 17 年 3 月 22 日に 20 施設中 11 施設で治験届けを提出し、治験を開始した。さらに、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、同様に治験を開始した。平成 18 年 9 月末までの登録期間中に、最終的に 8 症例が登録、治験薬の投与が行われた。症例報告書の回収、データ解析を実施し、総括報告書の作成を行った。最終的に、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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) で投与を開始し、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られた。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。

### 1.目的

HIT は、免疫学的機序による血小板減少ならびに血栓塞栓症発症を特徴とする症候群である。ヘパリン投与を受けた患者に、ヘパリン-血小板第 4 因子複合体に対する抗体 (HIT 抗体) が誘導され、この抗体が、血小板ならびに血管内皮の活性化を引き起こすとともに、凝固因子を活性化させ、最終的にトロンビンが過剰産生されることで、血小板減少ならびに血栓塞栓症を引き起こすとされる。ヘパリンという抗凝固薬が原因となり血小板減少を来すが、出血が主症状となることは稀で、動静脈血栓症を引き起こすという矛盾する病態 (HIT パラドックス) を呈し、適切な治療を行わなければ、HIT 発症患者の約 30～50%が血栓塞栓症を伴い、死亡率は 10～20%にのぼるとされる重篤なヘパリンによる有害事象である。本邦においても欧米と同程度の発症頻度である可能性が指摘されているが、本邦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 で行わざるを得ない。この現状を早急に改善する必要があるため、医師主導型治験として、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の治験を実施し、その有効性、安全性を検討することとした。

### 2.方法

アルガトロバンの HIT に対する治験実施計画書を、米国で実施された ARG-911 試験に則り、本邦の

HITに関する論文データ、実施可能性や、医療状況を勘案し、若干の訂正を加え実情に合わせる形で、以下のように確定した。

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 $\mu$ 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整する。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。

この開始用量設定の根拠として、本邦では、アルガトロバンの急性期脳血栓症に対する承認用法・用量は、最初の 2 日間は 60mg を 24 時間持続点滴（体重 60kg 換算で 0.7 $\mu$ g/kg/min）、その後の 5 日間は 10mg を朝夕の 2 回、1 回 3 時間の点滴静注をすることとされていることに配慮した。また、HIT 情報センターによる「HIT 診療の手引き」において、HIT に対するアルガトロバンの投与用量試案として、開始時 0.7 $\mu$ g/kg/min が推奨されていることから、本邦での過去の症例をもとに経験的に求められた開始用量を考慮に入れ、本治験における開始用量を 0.7 $\mu$ g/kg/min と設定した。重篤な肝機能障害患者において、アルガトロバンのクリアランス値が健常人の約 1/4 となることが知られており、肝機能障害患者においては、開始用量を 0.2 $\mu$ g/kg/min と設定した。また、心臓血管外科手術後患者においては、肝機能検査値が正常でも、肝血流の低下などにより、アルガトロバンのクリアランスが低下する可能性があることが報告されている。加えて、国立循環器病センターでの血管外科手術後の HITTS 患者に対するアルガトロバンの使用経験として、0.08 $\mu$ g/kg/min の投与量において aPTT を 1.5～3.0 倍にコントロール可能であった症例も認められたことから、心臓血管外科手術後の患者のように、出血リスクのある患者に対しては低用量から開始することが望ましいと判断した。このため、出血リスクのある患者においても、開始用量を 0.2 $\mu$ g/kg/min と設定した。なお、出血リスクのある患者においては、安全性を考慮し、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こととした。

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 症状ならびに血小板数の改善を見ながら、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 日間とした。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 日間で限度として 14 日間を超えた治験薬の投与を可能とした。ワルファリンへの切り替えに際しては、アルガトロバンの PT-INR への影響が知られているため、米国の報告ならびにわが国における PT-INR のコントロール基準をもとに参考となる手順書を別途作成した。

### 3.結果

#### 1) 実施各施設の治験審査委員会（IRB）における承認

上記治験実施計画書は、国立循環器病センターをはじめ、治験参加 20 施設の治験審査委員会（IRB）の審議を経て、各施設の施設長からの承認を受けた。

#### 2) 治験届けの提出

平成 17 年 3 月 22 日に 20 施設中 11 施設で治験届けを提出し、治験を開始した。さらに、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け（初回）を提出し、同様に治験を開始した。

#### 3) 治験の実施

平成 18 年 9 月末までの登録期間中に、最終的に 8 症例が登録、治験薬が投与された。HIT の治療効果の指標は、新規血栓塞栓症の発症を評価することが望ましいとされていることから、本治験では、「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」を主要評価項目として設定し、血栓塞栓症については臨床的虚血所見及び画像診断から確認を行った。

症例報告書の回収、解析をおこなった結果、8 症例中 1 症例にて新規血栓塞栓症を認めたのみであった。その新規血栓塞栓症も治験薬開始後 2 日目に下肢エコーにて血栓が判明した不顕性の深部静脈血栓症であり、本事象は、アルガトロバンの投与を継続した結果、その他の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、アルガトロバン投与後に悪化した被験者は認めなかった。このことから、HIT/HITTS 患者における新規血栓塞栓症の発症予防及び治療の観点から、アルガトロバンの HIT 治療薬としての有効性を認めた。一方、安全性は、大出血、小出血を評価した。その結果、大出血を 1 例、小出血を 2 例に認めた。小出血については、全て処置を必要とせず、軽快あるいは回復し、アルガトロバンの忍容性が認められたと考えた。大出血（頭蓋内出血）は、ヘパリン投与開始 24 日後に突然血小板数が 21.3 万/ $\mu\text{L}$  から 3,000/ $\mu\text{L}$  まで低下し、血小板輸血を 40 単位行ったが、血小板数に変化がなく、DIC 等の他に明らかな血小板減少の原因も認められず、当該施設で測定された HIT 抗体が陽性であったことから、HIT と診断して本治験に登録した症例で発生した。当該症例は、アルガトロバン投与前より、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、アルガトロバンの関与も否定できないと判断した。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患者に対しては、出血のリスクと血栓塞栓症発症のリスクを十分に比較考慮し、アルガトロバンの投与を検討する必要があると考えた。

#### 4) 医師主導治験の Web Site 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 Web Site 上に、アルガトロバン医師主導治験の Web Site 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、適宜アップデートした。

#### 4.考察

HIT を発症した場合は、直ちに全てのヘパリン製剤の投与を中止することが HIT 患者の治療の大前提とされている。しかしながら、HIT 患者において、ヘパリンの投与を中止するのみでは、30 日以内の血栓症の発症リスクが 50% を超え、死亡率は 20% にのぼると報告されている。そのため、HIT 患者の治療としては、ヘパリン製剤の投与の中止とともに代替の抗凝固薬の投与が必要となる。

本治験においては、主要評価項目として、アルガトロバン投与終了後 30 日以内の「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」と設定し、副次的に血小板数の回復等の評価を行った。その結果、アルガトロバン投与終了後 30 日以内の死亡及び四肢切断は認めず、新規血栓塞栓症の発症は 1/8 例に認めた。また、該当症例において治験期間中の血小板数の回復は 5/6 例に、抗凝固療法の達成が 7/8 例に認められた。臨床的虚血所見においては、アルガトロバン投与後に悪化した被験者は認めなかった。このことから、HIT/HITTS 患者における新規血栓塞栓症の発症予防及び治療の観点から、アルガトロバンの HIT 治療薬としての有効性が認められた。

一方、安全性に関して、大出血、小出血を評価した。その結果、大出血を 1 例、小出血を 2 例に認めた。小出血については、全て処置を必要とせず、軽快あるいは回復し、アルガトロバンの忍容性が認められたと考えた。しかしながら、アルガトロバン投与前の血小板数が 3,000/ $\mu\text{L}$  と極端に少ない被験者において、大出血を認めたことから、当該被験者のように高度の血小板数低下を伴う患者に対しては、出血のリスクと血栓塞栓症発症のリスクを十分に比較考慮し、アルガトロバンの投与を検討する必要があると考えた。

以上から、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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）で投与を開始し、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。

#### 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、治験実施計画書を、米国で実施された ARG-911 試験に則り、本邦の HIT に関する論文データ、実施可能性や、医療状況を勘案し、若干の訂正を加え実情に合わせる形で、作成、確定した。この治験実施計画書は、国立循環器病センターをはじめ、治験参加 20 施設の治験審査委員会（IRB）の審議を経て、各施設の施設長の承認を受けた。その後、平成 17 年 3 月 22 日に 20 施設中 11 施設で治験届を提出し、治験を開始した。さらに、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、同様に治験を開始した。平成 18 年 9 月末までの登録期間中に、最終的に 8 症例が登録、治療薬が投与された。症例報告書の回収、解析を実施し、総括報告書の作成をおこなった。最終的に、