

アルガトロバンは 0.7 µg/kg/min (肝機能障害又は出血のリスクのある患者は 0.2 µg/kg/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。

6.研究発表

論文

- 1) Kawano H, Toyoda K, Kuwashiro T, Takada T., Yamamoto H, Miyata S, Okamoto A, Nakajima H, Minematsu K. Thrombus formation during cerebrovascular catheterization in heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology*, 2006; 67: 361-362.
- 2) 宮田茂樹、嘉田晃子：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT). 特集 抗凝固療法の新しい展開 血栓と循環. 2006, 14: 225-231.
- 3) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症(Heparin-induced thrombocytopenia: HIT). 特集 循環器疾患の早期疾患の最前線 友池仁暢 編 新興医学出版社 2006; 26:825-830
- 4) 宮田茂樹：抗トロンピン薬/抗Xa薬. 血栓症ナビゲーター 池田康夫 監修 メディカルレビュー社 2006; 228-229.
- 5) 宮田茂樹、山本晴子：ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療 日本医事新報 4288(2006年7月1日); 90-92.
- 6) 宮田茂樹、豊田一則：HIT (ヘパリン起因性血小板減少症) *International Review of Thrombosis*, メディカルレビュー社 2006; 1:222-225.
- 7) 今中秀光、宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の診断と対処法. *LiSA* 2006 13: 724-729.

学会発表

- 1) Yamamoto H, Miyata S. Treatment strategy on heparin-induced thrombocytopenia in Japan using argatroban. *Congrès du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose*. St Etienne, France, 2006.
- 2) 宮田茂樹：循環器疾患患者におけるヘパリン起因性血小板減少症－血栓塞栓症を引き起こす隠れた疾患として－ 第98回日本シネアンジオ研究会. 東京、2006.
- 3) 宮田茂樹：心臓血管外科周術期ならびに集中治療室領域でのヘパリン起因性血小板減少症 第5回血栓を血球から見る研究会, 東京, 2006.
- 4) 宮田茂樹：循環器疾患患者におけるヘパリン起因性血小板減少症－血栓塞栓症を引き起こす隠れた疾患として－. 第6回 Akita Coronary Conference, 秋田、2006.
- 5) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症と血小板輸血. 第54回日本輸血学会総会、大阪、2006.
- 6) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症の治療戦略 第47回新潟血栓止血研究会、新潟、2006.
- 7) 宮田茂樹：循環器疾患に対する抗凝固療法、抗血小板療法に関するトピックス 第101回日本循環器学会近畿地方会、神戸、2006.
- 8) 宮田茂樹：心臓大血管外科周術期におけるヘパリン起因性血小板減少症の診断とその意義. 第9回栓子検出と治療学会(エンボラス学会)、京都、2006.
- 9) 宮田茂樹：心臓血管外科におけるヘパリン起因性血小板減少症. 第13回九州血栓シンポジウム、福岡、2006.
- 10) 宮田茂樹：血小板輸血が禁忌とされるヘパリン起因性血小板減少症とは？平成18年度中国地区移植部門研修会. 岡山、2006.
- 11) 山本晴子、河野浩之、宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症と脳梗塞. 第4回日本神経疾患医療福祉事業者学会、横浜、2006.

7.その他

日本医師会治験促進センター科学技術部ならびに治験薬提供者である三菱ウェルファーマ株式会社のご協力に深謝いたします。

医師主導型治験の調整・管理に関する研究

所 属 国立循環器病センター研究所病因部臨床病理研究室

研究者 嘉田 晃子

研究期間 平成 18 年 4 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型治験において、アルガトロバンの有効性及び安全性を適切に評価するために、症例の登録および追跡が終了した後に、データの取り扱いの決定、統計解析計画書の固定、解析結果の総括報告書への反映の各過程において、統計的な検討、評価を行った。

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、適切な方法で評価する必要がある。そのために、データの取り扱いの決定、統計解析計画書の固定、解析結果の総括報告書への反映の各過程において、統計的な検討、評価を行う。

2.方法

症例の登録および追跡が終了した後、データの取り扱いを決定し、統計解析計画書を固定する。その際、海外で実施されたアルガトロバンの臨床試験の実施計画、試験の結果などを参照に検討する。解析結果は、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に従い総括報告書へ反映し、本邦におけるアルガトロバンの使用状況、HIT に関する文献などを参照に評価、考察する。

3.結果

1) 統計解析方法の検討

生物統計専門家、開発業務委託機関、治験薬提供者等と協力し、統計解析方法の詳細を検討し、固定した。本研究では対象者数が少ないため、アルガトロバンの HIT に対する有効性・安全性について情報を適切に提供できるように、また海外データとの比較も考慮し、記述統計、グラフ表示、一覧表を中心に結果を示すこととした。本研究では、米国に比して低い用量を設定していることから、治験薬血中濃度のデータからわが国における治験薬投与量の妥当性を分析することが重要である。したがって、治験薬投与量、治験薬血中濃度、aPTT の関係を明らかにするために、経時的推移図、散布図、aPTT の治療域達成および抗凝固の達成時点の検討などにより、多角的に評価することとした。

2) 症例の取り扱いについて

2006 年 12 月 9 日に症例検討会が開催された。ここでは、個々の被験者の取り扱い及び項目ごとの採

否について、全登録例を対象として、治験実施計画書に基づき、医学的見地から臨床的な妥当性及び GCP 上の妥当性を再確認し協議の上決定された。

具体的には、①HIT 診断、②症例の概略、③有害事象（出血）、④有害事象（出血以外）、⑤臨床検査値、⑥組み入れ基準を満たしていないにも関わらず組み入れられた症例、⑦中止基準に該当したが、中止されなかった症例、⑧治療方法や用量が不適切であった症例（治験薬投与量と aPTT など）、⑨禁止されている併用療法を受けた症例、⑩観察・測定時期のずれ、欠測、⑪各評価集団への採否の各項目が検討された。評価集団について、登録例 8 例の全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団に採用された。

3)総括報告書

解析結果は、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に従い記載された。米国試験（ARG911 試験）については、人口統計学的及び他の基準値の特性の要約、平均投与量及び投与期間、有効性の解析結果、全ての原因による死亡、四肢切断及び新規血栓塞栓症のうち最も早い事象をイベントとした生存曲線、血小板数の回復、抗凝固療法の達成、健常人でのアルガトロバン投与量、及び出血の発現割合が本試験の結果と並べて記載された。また、米国添付文書より、定常状態下血中濃度と aPTT 及び ACT の関係も併記された。本治験および ARG911 試験では、症例数が異なることから、両試験の結果を比較することは困難であるが、本治験の結果は ARG911 試験の結果と大きな齟齬はなかったと考えられた。

4.考察

アルガトロバンの HIT に対する有効性・安全性を適切に評価するために、研究の計画段階から終了までの各過程で統計的な部分を中心に検討してきた。本研究においては、データマネジメント、統計解析、メディカルライティング業務を開発業務委託機関に依頼した。各業務内容を明確にし、各機能が有機的に働くように研究を実施することが、研究を効率よく進めるために重要である。特に医師主導型の臨床研究を実施するうえで、これらの体制整備が必要である。

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型治験において、アルガトロバンの有効性及び安全性を適切に評価するために、症例の登録および追跡が終了した後に、データの取り扱いの決定、統計解析計画書の固定、解析結果の総括報告書への反映の各過程において、統計的な検討、評価を行った。

6.研究発表

論文

- 1) 宮田茂樹、嘉田晃子：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT). 特集 抗凝固療法の新しい展開・血栓と循環. 14: 225-231, 2006.

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

究 者 中村 元行

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 (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、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

本年度未実施のため該当なし。

4.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。

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 京都大学医学部病院循環器内科

研 究 者 木村 剛

研究期間 平成 18 年 4 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実施するため、医師主導型治験の実施体制を整備し症例をスクリーニングしたが、適格症例は無かった。

1.目的

致死的な血栓塞栓症を併発（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。本治験では、ヘパリンに代わって用いる抗凝固薬としての選択的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、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。平成 18 年度の目的は、本治験への適格症例の登録と治験の実施であった。

2.方法

平成 18 年度は、年度を通じて本治験への症例登録期間にあたり、京都大学循環器内科の入院患者を対象に適格症例の有無のスクリーニングを続けた。

3.結果

平成 18 年度中は症例登録期間であったが、当施設内では適格症例が発生しなかった。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は円滑に実施できた。

4.考察

年度中に適格症例は発生しなかったが、円滑な治験実施のための体制は整備された。

5.結論

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（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実施したが、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。

平成 18 年度アルガトロバン医師主導型治験の研究 (活動) 報告書

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 18 年 4 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

研究協力者

- (1) 京都第二赤十字病院 検査部 黒川 尚子
- (2) 京都第二赤十字病院 検査部 井上 政昭
- (3) 京都第二赤十字病院 検査部 西 謙二
- (4) 京都第二赤十字病院 薬剤部 (治験事務局員) 川本 晃男
- (5) 京都第二赤十字病院 医事課 (治験事務局員) 下野 晶譽
- (6) ㈱EP シト 治験コーディネーター 坂田 容子
- (7) ㈱EP シト 治験コーディネーター 中 正美
- (8) ㈱EP シト 治験コーディネーター 小井田 久美
- (9) ㈱EP シト 治験コーディネーター 奥野 峰苗
- (10) ㈱EP シト 治験コーディネーター 今西 佳美

平成 18 年度は当該治験の実施期間であるが、対象患者がなく実際の治験としては行なわれていない。
したがって活動は以下のとおりである。

- ① 平成 18 年 12 月 9 日 (土) : 循環器科副部長 藤田 博、治験事務局員 川本 晃男 (薬剤師) 並びに治験コーディネーター 坂田 容子の 3 名を症例検討会 (於 : 国立循環器病センター) に派遣した。

平成 18 年度アルガトロバン医師主導型治験の研究 (活動) 報告書

所 属 京都第二赤十字病院 循環器科

研究者 藤 田 博

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

1. 研究報告書

平成 18 年度は当該治験の実施期間であるが、対象患者がなく実際の治験としては行なわれていない。したがって活動は以下のとおりである。

- ① 平成 18 年 12 月 9 日 (土) : 治験事務局員 川本 晃男 (薬剤師)、治験コーディネーター 坂田 容子、循環器科副部長 藤田 博の 3 名による症例検討会 (於: 国立循環器病センター) への出席。

2. 研究成果の刊行に関する一覧表 (様式 9)

該当なし

3. 研究成果の刊行物または別刷 1 部

該当なし

4. 対象経費実支出額内訳書 (様式 10)

該当なし

5. その他参考となる書類

該当なし

平成 18 年度アルガトロバン医師主導型治験の研究 (活動) 報告書

所 属 京都第二赤十字病院 循環器科

研究者 松尾 あきこ

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

1. 研究報告書

平成 18 年度は当該治験の実施期間であるが、対象患者がなく実際の治験としては行なわれていない。

2. 研究成果の刊行に関する一覧表 (様式 9)

該当なし

3. 研究成果の刊行物または別刷 1 部

該当なし

4. 対象経費実支出額内訳書 (様式 10)

該当なし

5. その他参考となる書類

該当なし

平成 18 年度アルガトロバン医師主導型治験の研究 (活動) 報告書

所 属 京都第二赤十字病院 循環器科

研究者 西 堀 祥 晴

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

1. 研究報告書

平成 18 年度は当該治験の実施期間であるが、対象患者がなく実際の治験としては行なわれていない。

2. 研究成果の刊行に関する一覧表 (様式 9)

該当なし

3. 研究成果の刊行物または別刷 1 部

該当なし

4. 対象経費実支出額内訳書 (様式 10)

該当なし

5. その他参考となる書類

該当なし

平成 18 年度アルガトロバン医師主導型治験の研究 (活動) 報告書

所 属 京都第二赤十字病院 循環器科

研究者 鈴木 健之

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

1. 研究報告書

平成 18 年度は当該治験の実施期間であるが、対象患者がなく実際の治験としては行なわれていない。

2. 研究成果の刊行に関する一覧表 (様式 9)

該当なし

3. 研究成果の刊行物または別刷 1 部

該当なし

4. 対象経費実支出額内訳書 (様式 10)

該当なし

5. その他参考となる書類

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 18 年 4 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 寛

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、しばしば致死性の血栓塞栓症を（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome:HITTS）併発する。しかしながら、本邦ではまだ薬事法上認められた治療薬はなく、その対策が急務となっている。日本で開発された選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンは米国においてはすでに HIT/HITTS の治療薬として認められており、国内では平成 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。アルガトロバンの HIT/HITTS 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/HITTS 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 HITTS 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 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

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。

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、本年度（平成 19 年 3 月 19 日時点）51 件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、いわゆる“治験の空洞化”が問題となっている。この事実は、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。HIT、HITTS の本邦における発生頻度は必ずしも正確には把握されていないが、過去に推察されていたものより高頻度に存在す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である。この問題を解決する一つ的手段として、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っ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と評価している。ただし、医師主導治験を多施設共同で適切、かつ効率的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]

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 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（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: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、等の特長を持っている。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(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. 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際には、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は、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

本年度発表はない。

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 
研究期間 平成 18 年 4 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。

わが国における 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(選択的抗トロンピン剤)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

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 動脈及び静脈ドプラ― 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

本年度ヘパリン使用心大血管手術 211 例のなかで HIT 該当症例はなかった。
 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。