

我々の施設において治験を実施できた症例はいなかった。新生児痙攣のリスクがある児の保護者に対する事前説明については、3例とも事前説明は比較的円滑に行われ、内諾を得ることが容易であった。もし、この3症例に痙攣を認めても、比較的スムーズに治験が開始されていた可能性が高いと思われる。

新生児痙攣を認めた3症例のうち、2症例は超低出生体重児で痙攣出現時の状態が極めて悪く、プロトコルに準拠した治験実施は、児の安全性の点から見ても、また、様々な治療を、緊急に行わなければならなかった状況では止むを得ないことであったと考えられる。残り1例(表2,症例3)については、体制上の問題で治験対象から除外した。これは当初から予想された事態で、休日・夜間ではフェノバルビタール血中濃度測定が困難であるという当院の診療体制に起因するものであった。つまり、入院時間帯や曜日によっては、フェノバルビタール血中濃度測定ができず、血中濃度を基にして静注用フェノバルビタールを追加投与するという安全性を担保したプロトコルを遵守することが困難であったことが最大の理由である。今後、今回の治験と類似するような、緊急性があり、昼夜を問わず治験担当以外の診療科の支援が必要な治験においては、いかにこれをサポートするかが重要な課題となると考えられる。

5. 結論

静注用フェノバルビタールの新生児痙攣に対する有効性および安全性に関する第III相臨床試験が開始された。我々の施設では、痙攣発症のリスクの高い3名の患者の保護者に治験の事前説明を行ったが、3名ともに新生児痙攣を認めず治験は実施されなかった。また、別の3名が新生児痙攣を認めたものの、そのうち2名は極めて重篤で治験の対象から除外、残り1名も診療体制上の理由により除外された。今後、今回の治験と類似するような、緊急性があり、昼夜を問わず治験担当以外の診療科の支援が必要な治験においては、いかにこれをサポートするかが重要な課題となると考えられる。

6. 研究発表

とくになし

7. その他

とくになし

治験の実施に関する研究 [フェノバルビタール]

所 属 東京大学医学部附属病院小児科
研 究 者 五石圭司
研究期間 平成18年4月～平成19年3月

分担研究者

- (1) 東京大学医学部附属病院小児科 土田晋也
- (2) 東京大学医学部附属病院小児科 石黒秋生
- (3) 東京大学医学部附属病院小児科 垣内五月

研究要旨

新生児けいれんに対する治験の実施の研究 [フェノバルビタール] の最終年度として、医師主導治験を準備し、症例の登録を開始した。結果的に6症例に対し事前説明を行い、4症例のご両親から承諾を得られたが、全4症例ともに新生児期間内にけいれんの発症は認められなかった。また、症例登録期間に新生児けいれんを発症した児は3症例あったが、いずれも治験実施計画書の除外基準に該当し、治験薬投与には至らなかった。結果的には新生児を対象とした治験、救急医療の現場での治験、稀な疾患での治験、1施設に集約され難い疾患での治験といった困難な状況での治験、特に医師主導治験の困難さを浮き彫りにさせる結果となった。

1.目的

フェノバルビタールは新生児けいれんに対する第一選択の抗けいれん薬として、国内外で広く使用されている薬剤である。しかし、国内で発売されているフェノバルビタールの注射剤には局所麻酔剤、溶解補助剤などの有機溶剤が添加されており、静脈内投与は不可とされている。また、これら有機溶剤の危険性についての報告もある。また、経口投与ができない小児に用いることのできる坐剤は、新生児・乳児では直腸粘膜からの吸収に個人差が大きいため、使用し難いものとなっている。このような状況下、ノーベルファーマ(株)により新たに、添加物を含まない静脈内注射用フェノバルビタールナトリウム製剤の開発が行われた背景をふまえ、「新生児けいれん」に対するフェノバルビタール静脈内注射の第Ⅲ相試験を医師主導治験として行うことを目的とする。

本研究は平成17年2月に開始され、円滑に治験が行えるように準備を進め、自施設の治験審査委員会への治験申請を行い承認を得られている。本年度は実際の症例登録を行い、治験を行う。

2.方法

平成17年度に自施設におけるIRBへ本研究についての申請を行った後も、さらなる検討を重ね、治験実施計画書の改善を重ねた。その結果をIRBに再申請し、承認を得た上で、自施設におけるスタートアップミーティングを行い、治験実施のための症例登録を開始した。

それと同時に、分担研究者、臨床試験部、薬剤部、NICU病棟看護師、産婦人科病棟助産師その他、治験に携わる各部署のスタッフと連絡を取り合い、治験実施の際に必要な体制の維持、強化を重ねた。

症例登録開始後はNICUへ入院した児のうち、新生児けいれんの発症した児、あるいは事前説明同意の対象となると判断された児がNICUへ入院している場合はそれぞれ、「説明同意の取り方」の手順書の通り説明同意を得て症例登録し、治験薬投与開始後も治験実施計画書に則り治験を進めていく。

3.結果

(1) IRBへの申請状況

平成17年7月のIRBにおいて承認を得た後、主に同意取得の方法、書類の扱い等について、各施設のIRBから指摘された点をまとめて治験実施計画書、自施設における説明同意文書等の改善を行っ

た。そして同年9月、10月、12月、平成18年4月に治験実施計画書の改訂、治験薬概要書の改訂、モニタリング手順書の改訂、治験分担医師の変更、説明同意文書の改訂、治験薬の管理に関する手順書の改訂等を行い、それぞれ承認を得た。

(2) スタートアップミーティング

治験実施のための準備が整ったと判断し、平成18年5月12日、治験責任医師、治験分担医師2名、治験協力医師2名、NICU病棟看護師8名、臨床試験部治験コーディネータ8名、臨床試験部薬剤師1名、薬剤部血中濃度測定担当薬剤師1名、モニタリング担当者（東京CRO）3名計26名が集まってスタートアップミーティングを行った。

その際、自施設における治験の進め方についてさらに議論を進め、各部署のスタッフ間での立場の違いや負担を確認した上で、意見統一を図った。

(3) 治験登録

実施目標症例は3症例であった。治験登録期間として平成18年12月31日（後に平成19年2月28日まで変更した）までを設定していたが、その間に最終的に治験薬投与開始となった症例は0例であった。

上記期間中（平成19年2月28日まで）に自施設において新生児けいれんが認められた症例は計3例あった（表1）が、けいれんが認められた時点で治験実施計画書の除外基準の「3)抗けいれん薬又はバルビツール酸系製剤が既に投与されている患者」に該当していた症例が1例、「治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加が不適当と判断する患者」に該当した症例が2例あり、いずれも治験への参加は見送られた。

また、それ以外に事前説明を行い、同意が得られた症例が4例、同意が得られなかった症例が2例あったが、いずれも新生児期にけいれんは認められず、治験開始には至らなかった。

表1 対象期間中に新生児けいれんを発症した症例

在胎週数	出生体重	けいれん発症日令	転帰	症例の詳細 治験実施に至らなかった理由
24w3d	591g	日令2	軽快	重症仮死に伴う呼吸循環不全のため、日令0よりPB、ミダゾラム投与していた。日令1に頭蓋内出血を来した。
38w5d	2398g	日令21	軽快	出生前診断にて两大血管右室起始症と診断されていた児。出生直後、特異顔貌（眼間狭小、耳介低位、小顎症）多指趾症、関節拘縮を認め、染色体検査にて13トリソミーと診断された。出生直後より両親の児の受け入れが優先と考えた。
31w5d	873g	日令0	死亡	出生前に子宮内発育遅延、臍帯ヘルニア、心室中隔欠損症を認め、羊水検査にて18トリソミーと診断されていた児。両親の希望で侵襲的治療は極力避け、出生後は愛護的ケアのみに努める方針となった。出生後、臍帯ヘルニアの還納術のみ行い、その後は両親と同室で観察し、日令1に死亡した。

表2 事前同意の対象となったが、けいれんを発症しなかった症例

在胎週数	出生体重	事前同意	事前同意の対象疾患
37w2d	1734g	あり	片側脳室拡大、PDHC 欠損症の疑い。月齢2にけいれん発症
41w0d	3063g	あり	脳皮質結節、結節性硬化症
39w2d	2733g	あり	片側性水頭症、Monro 孔狭窄の疑い
40w6d	2427g	あり	重症新生児仮死
40w4d	2667g	取得できず	片側性水頭症、胎児頭蓋内出血の疑い。月齢6にけいれん発症。
40w0d	3500g	取得できず	脊髄髄膜瘤、水頭症、キアリ奇形

4. 考察

自施設において経験した新生児けいれん症例、事前同意取得症例について解析を行ったが、今回の治験薬投与症例を増やすことは、自施設の特性と今回の治験実施計画書による限り非常に困難であったといわざるを得ない。いくつか改善できた可能性のある要因を挙げると、

1) 症例登録期間の短さ

3年間の研究ということであったが、研究開始は平成17年2月であり、実質は2年間程度しか研究期間が得られなかった。自施設のIRBで承認が得られた後、治験実施計画書、特に説明同意取得の方法や文書内容が大幅に変更となり、なかなか症例登録を開始できず、結果的に症例登録期間が9か月余りしか無かった。もう少し時間的な余裕を持って治験に当たる必要があったのではないかと思われる。

2) 新生児医療現場における今回の治験の特殊性

今回の治験は、

- 1) 救急医療の現場での治験であったこと
- 2) 「新生児けいれん」症例自体が多くはない疾患であること
- 3) 疾患の重症度は必ずしも高くはなく、一つの施設に集約されにくい疾患であること
- 4) 診断されてから治療開始までの時間的余裕が短く、診断後に両親に説明する時間的余裕が乏しいこと
- 5) キーパーソンとなる母親の体調によっては、治験の説明の前に母親が児のベッドサイドまで赴くことが困難な場合があること
- 6) 出生直後のため、まだ親子関係が十分に成立していない可能性があること
- 7) 父親だけに話をする場合、その場で判断ができない場合が多いこと

など、困難な点、特殊な点が多い治験であった。そして、これらの特殊性を十分に治験実施計画書に織り込むことができなかった。それが結果的に、自施設のIRBで承認を得た後に説明同意文書や説明同意取得の方法などを大幅に変更せざるを得なかったり、事前説明同意が得られた症例では新生児けいれんが発症せず、逆に新生児けいれんを発症した症例は治験登録ができない、といった解離が生じる要因となってしまったと考えられる。

5. 結論

自施設においては結果的に、治験薬投与症例はないままに治験を終了せざるを得なかった。ただ、新生児対象の治験、救急医療の現場での治験、症例数の少ない疾患での治験、1施設に集約され難い疾患での治験、といったさまざまな困難な状況下での治験の問題点を明らかにすることができた。今回の反省を元に、今後新生児医療現場における治験を実施する上での糧とすることが今後求められることであろう。

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 独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター 新生児科
研究者 吉尾 博之
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	岡山医療センター	新生児科	影山 操
(2) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	駒沢 徹
(3) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	竹内章人
(4) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	中村 信
(5) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	丸山秀彦
(6) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	塚原紘平
(7) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	森田啓督
(8) 独立行政法人国立病院機構	岡山医療センター	新生児科	上田優子

研究要旨

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おいて治験を実施する。

1.目的

この治験は、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の検討をおこない、併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討することを目的とする。

2.方法

今年度は、昨年度より継続して当該研究（治験）を実施計画書に従い実施する。

3.結果

新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタールの臨床応用のため、第Ⅲ相臨床試験を行った。平成 18 年 6 月 30 日、対象児は日齢 2、3,530g の男児でけいれんを主訴に入院となった。入院後同日 12 時 45 分、1 分 30 秒の微細発作及び強直性発作を発現したため、説明文書にて本研究について家族（父親）に説明し文書にて同意を取得し治験開始となった。同日 15 時に同様の発作が 1 分発現したため治験薬の初回投与を実施、その後もプロトコールに従い維持投与を 6 日間（7/1～7/6）実施した。

プロトコールに指定された投与期間および経過観察中において有効性については著効であると評価できる。また、有害事象の発現については呼吸抑制、徐脈、無呼吸発作、顔面部の湿疹を認めしたが、それらの重症度は「軽度」、重篤度は「非重篤」であり、処置なしにて回復している。治験薬との関連性はないと考える。

その結果、今回の治験薬は新生児けいれんに対し安全で有効であると考えられた。

4.考察

今回の結果は当院では 1 例のみであったが、経験的にフェノバルビタール自体の新生児けいれんに対する有効性の評価とも考え合わせれば、今回の結果は納得のいくものであり、期待された速効性も十分満足のいくものであった。また治験薬との明らかな因果関係を示す副作用、有害事象も認められなかったことより、新生児に対しても安全に使用できると思われるが、フェノバルビタールの血中濃度については定期的に検査する必要があると思われる。

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 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成19（2007）年4月

「持続性心房細動に対する塩酸ペプリジルの用量反応性の検討 及び心房細動停止効果の検証」に関する研究

所 属 慶應義塾大学医学部
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

平成 16 年度、17 年度と検討を重ねてきた治験実施体制の整備を完了し、症例の登録が開始となった。平成 18 年度は、当初予定より 3 ヶ月間の症例登録期間を延長することとなったが、平成 19 年 3 月 31 日までに、全ての症例（同意取得：112 例 うち解析対象例：91 例）の治験薬投与が完了した。

治験の指揮管理に関しては、以下の①～⑤について注力し、対応を行った。

- ① 症例登録の推進
- ② 総括報告書作成のための工夫
- ③ 重篤有害事象発現への対応
- ④ 実施医療機関に対する監査への対応
- ⑤ 治験計画変更届の提出

1.目的

本治験を適切・円滑に実施するための組織構築・指揮管理

2.方法

①症例登録の推進

本治験は 126 例の登録を予定していたが、平成 18 年 9 月 26 日に中間検討会（日本心臓病学会）を行い、これ以上治験期間を延長しても症例登録が見込めないという判断の下、平成 18 年 12 月 15 日までの登録とし、最終的に、同意取得 112 例を集積した（解析対象例：91 例、治療期中止脱落：10 例）。また、症例登録の促進策として、日本医師会治験促進センターとコラボレーションを行い、各治験実施医療機関に対して、症例実施の依頼を行った。

②総括報告書作成のための工夫

各ファクションの代表を集め、一つのチーム（特別チーム会と銘打った）として総括報告書作成のための具体的な対応を検討した。

特別チーム会では、解析計画書（出力計画書も含む）の検討を行い、チーム内での総意を得た。これに引き続き、科学的に症例検討がなされるように、予め手順を策定し、問題症例の抽出基準について事前に取り決めを行った。

③重篤有害事象発現への対応

本治験では、重篤な有害事象が計 3 件発生した。うち 1 件は、本治験薬との因果関係は否定できない事象である。薬事法、GCP 及び手順書に従い、当該実施医療機関より重篤な有害事象の報告を受け、医薬品医療機器総合機構へ報告し、各医療機関への報告、それに伴う各医療機関の適切な対応の依頼を行った。

④実施医療機関に対する監査への対応

監査担当のシミック株式会社と協議の上、監査対象医療機関を4施設決定した。4施設に対して監査を実施した。実施医療機関の研究機関が今年度をもって終了することから、CRFの回収の促進、必須文書の整理を徹底した。

⑥ 治験変更届の提出

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。

3.結果

①症例登録の推進

最終的に同意取得112例を集積した（解析対象例：91例、治療期中止脱落：10例 登録された症例の一覧は別添を参照）。

②総括報告書作成のための工夫

平成18年特別チーム会の発足から平成19年3月13日までに計10回の特別チーム会を開催し、以下の事項について決定を行った。

- ・ 統計解析計画書の検討（出力計画書を含む）
- ・ 症例検討会の実施方法についての検討（具体的な手順方法については別添を参照）。

③重篤有害事象発現への対応

本治験において発生した重篤な有害事象3件のうち、1件は本治験薬との因果関係は否定できない事象であったことから医薬品医療機器総合機構に副作用報告書を提出した。本件については、各医療機関へ報告するとともに今後の実施について適切な対応の依頼を行った。

④実施医療機関に対する監査への対応

CRFの回収及び必須文書の整理を徹底させ、2007年2月～3月にかけて、慶應義塾大学病院、日本医科大学付属病院、心臓血管研究所付属病院、福岡大学病院の4施設で監査を実施した。軽微な指摘はあったが、治験の実施に関わる指摘はなく、適切に治験が行われていることを確認した。

⑤治験変更届の提出

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。

4.考察

平成18年度は、平成18年3月1日の第1症例の登録に引き続き、治験実施についての指揮管理を中心に対応を行った。

【医師主導治験の指揮管理システムを構築するにあたって】

製薬企業が入り込んでいる効率的なプロジェクト管理システムを参考に「指揮管理を司る中枢機関（治験調整事務局）を中核とするシステム化された組織」を構築することを推奨する。なお、品質管理の責任は中央が担うというコンセプトで治験を進める場合には、GCPの解釈や実際のオペレーティングにおける問題解決に精通した者を置く、あるいはそのような者に即アクセスできるようにしておくということが不可欠となる（日本医師会治験促進センター、治験薬提供者、その他の専門家を有効活用することが、治験成否の鍵となる）。特に施設数が多くなると思われる治験では、CROに業務をお願いするよりも前に、指揮管理システム構築の基本コンセプトを決定しておくことが重要である。GCP第26条の4では、「自ら治験を実施する者は治験実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整や、治験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整等を委嘱することができる」とされている。このことは、品質を一定に保つために努力すること、

すなわち調整するための工夫を限定するものではない。企業治験で主流となっている「最後に症例検討会等で解釈を統一する」という方法は、品質管理の責任を企業が負う形とし、医学的な見地からの調整を医師にお願いするという方法である。これに対し医師主導治験においては、委嘱を受けた業務については、治験を円滑にかつ適正に実施するための指揮管理を積極的に行う立場にあると解釈するのが適当であろう。

【全体の指揮管理システムの策定】

治験調整医師が各医療機関の自ら治験を実施する者から委嘱を受けることができる業務（全施設共通で実施するモニタリング、統計解析、メディカルライティング、監査等）については全てセントラルユニットとして集約し、各施設に最低限なければならないものをローカルユニットとして指揮管理システム構築を行った。企業治験の指揮管理システムの中核である開発本部の一般的な役割を参考に、セントラルユニットの中核を司る「治験調整事務局」を設置した。治験調整事務局には、治験調整委員会の実務機関としての機能（治験実施計画の解釈の問い合わせ窓口、進行管理等）に加え、全体の進捗状況の情報発信機能を持たせた。医師主導治験を多施設共同治験で実施する際にはクオリティーコントロールの責任を中央に集約することが効率化の観点から有用である（この場合、品質管理に精通しているリソースが不可欠となる）。

情報共有システムの策定について、「全ての自ら治験を実施する者による治験実施計画書の解釈の統一化」を実現するためには、システム構築の前段階として、全ての治験実施医療機関（ローカルサイト）とインタラクティブに意見交換を行う環境整備が急務であると考え、中央事務局専用メールアドレスおよび専用連絡先を設置するなどの対応を行った。これに加え、日本医師会治験促進センターのデータ管理部門の支援の下、治験関係者専用のホームページを立ち上げ、治験実施のための様々な工夫を行った。このホームページは、治験関係者専用のWEB共有サーバーとして機能するものであり、全施設の症例登録状況を参照する、あるいは治験実施計画書の解釈についてのQ&Aが掲載されているだけでなく、症例の登録や治験の実施に必要な資料をダウンロードできるような機能が組み込まれており、施設間での情報共有をシームレスにかつリアルタイムに行うことが可能である。これにより、モニターを進行管理ツールの主体とする企業治験と同様の機能を保持することが可能となり、限られたヒューマンリソースを有効活用できるものと思われる。

【総括報告書作成の工夫について】

必要なファンクション及びヒューマンリソースの大部分をCROに委ねることが多い医師主導治験では、組織構築の際に特に踏まえておきたい大原則がある。それは、一般論として各ファンクションが担当するタスク内でのタイムロスはあまり心配にならないが、データマネジメントから解析部門へデータセットの受け渡しをする際や、解析結果をメディカルライティング部門が総括報告書に反映させるプロセス等、主役となるファンクションが切り替わる際の情報共有不足が致命的になるということである。同じ組織として実施した場合でも、ファンクションが細分化されれば同じような現象は起きるので、主役となるファンクションが切り替わるプロセスがクリティカルパスとなることを留意しながら治験組織を構築することが重要である。したがって、本プロセスがクリティカルパスとなることを留意しながら治験組織を構築し、治験開始のタイミングから各ファンクションの代表を集めて1つのチームとして意思統一をしておくという努力が不可欠である。今回、本治験では各ファンクションの代表を定期的集め、「特別チーム会」と銘打ち、総括報告書作成までの方法やスケジュールについての検討を行い、より早期に承認申請まで到達できるよう工夫を行った。これにより、ヒューマンリソースでは企業よりも圧倒的に不利ではあるが、科学的かつ客観的に総括報告書の作成や症例検討が行えると考える。

5. 結論

同意取得112例（解析対象例：92例、治療期中止脱落：20例）の症例を集積し、特別チーム会の設置により総括報告書作成へ向けての基盤を作り上げた。また、指揮管理システムとして、各医療

機関及び CRO に対しては、適切に治験を実施するよう促した。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。

治験の実施に関する研究「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 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

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で観察を行い、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て判断する必要がある。

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 18 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。

昨年度までに構築した実施体制を基盤に、平成 18 年 12 月 15 日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

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

12 症例を目標に症例登録を行い、症例報告書を作成した。また、治験を適切に行うために、治験審査委員会を適宜開催した。

3. 研究結果

① 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、今年度新たに 6 例の症例登録を行った。

② 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等を基に、当院の資料を作成した。なお、治験審査委員会において、審議され、承認となった。

③ 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。

④ 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、11 例の症例報告書を完成させた。

⑤ 治験計画変更届の提出

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。

⑥ 監査の実施

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

症例登録や被験者対応といった部分については、企業治験との大きな違いは感じられなかった。しかし、症例報告書の作成については大きな違いを感じた。本治験では、医師主導治験で求められるスリムな体制での治験を実施するという目標から、各医療機関のCRCをローカルデータマネージャーとし、症例報告書作成前にセントラルのデータマネージャーによる事前確認を行うものであった。これらにより、症例報告書作成後の修正は大幅に減らすことが可能になったが、確認に時間がかかること、またPDFツールを使用するに手間取ってしまったことにより、作業量が多いように感じた。しかしながら、これらの業務は、品質管理という企業治験では治験依頼者が実施する業務の一部であるため、医師主導治験では避けられない内容でもあると思われる。

本治験では、治験依頼者からの立場からも治験を実施することにより、治験依頼者が求めているものが理解できたと考えられる。今後、様々な観点から、治験をより深く理解することにより、より円滑な医師主導治験が実施できるのではないかと考える。

5. 結論

今年度においては、症例登録を新たに6例行い、症例報告書を完成させた。また、治験調整委員会からの指示の下、治験審査委員会を適宜開催し、治験の倫理的実施に留意した。

6. 研究発表

本年度発表はない。

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

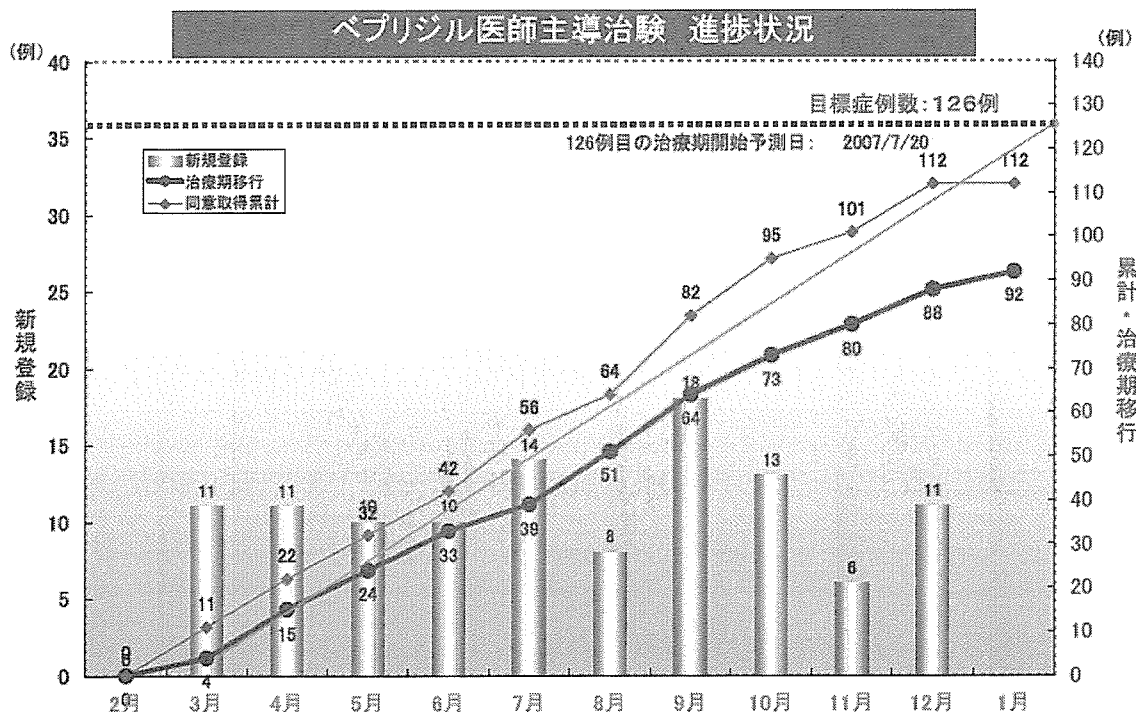
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

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phase III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											
	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			10/25~12/9																				
	研究課題確保			12/15~1/下旬																				
	外務委託協議公費				2/14~3/1(統計診断、メディカルライティング、監査、モニター)																			
	実施施設公募				2/15~3/18																			
	中央事務所の登録																							
	統一SOP作成																							
	施設SOP等の整備																							
	治験薬製造																							
	治験薬届付																							
	対症防害																							
治験実施	治験薬提出																							
	治験薬搬入																							
	症例観察把握																							
	CRF回収(SDV含む)																							
	監査																							
申請まで	終了報告書																							
	治験終了届け																							
	症例検討会																							
	データ固定~開封会																							
	総括報告書作成																							
	申請資料作成																							

	日	月	火	水	木	金	土
	2/19	2/20	2/21	2/22	2/23	2/24	2/25
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							
分相医師の役割							
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							
分相医師の役割							
スタートアップミーティング							
書籍確認済	3/5	3/6	3/7	3/8	3/9	3/10	3/11
初回症例検討会							
初回症例の案件成材							
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							
分相医師の役割							
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							
分相医師の役割							
スタートアップミーティング							
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							
分相医師の役割							
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							
分相医師の役割							
スタートアップミーティング							
症例登録開始	4/2	4/3	4/4	4/5	4/6	4/7	4/8

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---塩酸ペプリジル臨床試験の実施経験から---」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付属病院
研究者 山下 武志
研究期間 平成 18 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。

昨年度までに構築した実施体制を基盤に、平成 18 年 12 月 15 日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

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

12 症例を目標に症例登録を行い、症例報告書を作成した。また、治験を適切に行うために、治験審査委員会を適宜開催した。

3. 研究結果

① 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、今年度 13 例の症例登録を行った。

② 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等を基に、当院の資料を作成した。なお、治験審査委員会において、審議され、承認となった。

③ 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 1 件認められた。

④ 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、13 例の症例報告書を完成させた。

⑤ 治験計画変更届の提出

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。

⑥ 監査の実施

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

症例登録や被験者対応といった部分については、企業治験との大きな違いは感じられなかった。しかし、症例報告書の作成については大きな違いを感じた。本治験では、医師主導治験で求められるスリムな体制での治験を実施するという目標から、各医療機関の CRC をローカルデータマネージャーとし、症例報告書作成前にセントラルのデータマネージャーによる事前確認を行うものであった。これらにより、症例報告書作成後の修正は大幅に減らすことが可能になったが、確認に時間がかかること、また PDF ツールを使用するに手間取ってしまったことにより、作業量が多いように感じた。しかしながら、これらの業務は、品質管理という企業治験では治験依頼者が実施する業務の一部であるため、医師主導治験では避けられない内容でもあると思われる。

本治験では、治験依頼者からの立場からも治験を実施することにより、治験依頼者が求めているものが理解できたと考えられる。今後、様々な観点から、治験をより深く理解することにより、より円滑な医師主導治験が実施できるのではないかと考える。

5. 結論

今年度においては、症例登録を新たに 13 例行い、症例報告書を完成させた。また、治験調整委員会からの指示の下、治験審査委員会を適宜開催し、治験の倫理的実施に留意した。

6. 研究発表

本年度発表はない。

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 18 年 3 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

治験治験調整医師統括の下、多施設共同にて治験の推進ならびに症例への投与、観察を実施する。

3.結果

(1) 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ペ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、昨年 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（心室期外収縮 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。