

(2)治験推進

[主な推進内容]

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（GCP規定の見直しに準ずる。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）

4.考察

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、安全性に対しての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 de 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ールになっていたが、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なったと考えられた。

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

共同研究14医療機関で治療期移行例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 18 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[塩酸ベプリジル]

所 属 (独)国立病院機構大阪医療センター臨床研究部

研 究 者 是恒之宏

研究期間 平成 18 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

塩酸ベ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。本年度は、主として患者のリクルート、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

塩酸ベ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ベ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 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。
平成 19 年 3 月まで試験を遂行しており、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、依頼者としての立場における事務作業の簡略化、研究費のより流動的使用など、まだまだ制度に改善すべき点がある。

5.結論

塩酸ベプリジルに関する医師主導型治験に参加し、本年度は主として患者のリクルート、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[塩酸ベプリジル]

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 18 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

6 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、10 例（治療期移行症例 3 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

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。

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りと思われる。

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10例（治療期移行症例3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 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 18 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 7 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 3 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事を確認した上で治験薬の割付を行った。重篤な有害事象の発生は無い。

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。

治験の実施に関する研究[塩酸ベプリジル]

所 属 日本医科大学付属病院第一内科
研究者 加藤 貴雄
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

- | | |
|--------------------|-------|
| (1) 日本医科大学付属病院第一内科 | 小林 義典 |
| (2) 同 | 平山 悦之 |
| (3) 同 | 八島 正明 |
| (4) 同 | 小原 俊彦 |
| (5) 同 | 宮内 靖史 |

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、12 例（治療期移行症例 11 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

治験実施計画書からの重大な逸脱はなかったが、GCP 違反が 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 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。1件のGCP違反の指摘を受けた。

⑥ 治験計画変更届の提出

平成19年1月31日に治験計画変更届を提出した。

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12例（治療期移行症例11例）行い、13例の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 日本医科大学多摩永山病院

研究者 新 博次

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

塩酸ペプリジルの心房細動効能追加を目的とした臨床試験が企画され、プラセボ対照二重盲検比較試験を多施設共同試験として開始された。当施設はこの臨床試験に参加の意思表示をし、参加したものである。8 症例が本治験に参加し、1 例は観察期の心電図所見から脱落したが、他の 7 症例では特記すべき有害事象なく治験を終了した。

1.目的

塩酸ペプリジルの心房細動に対する効能追加を目的とした治験に参加し遂行することを目的とし、9 症例での治験実施を目標とした。

2.方法

治験実施手順にならい対象者を選別し、除外基準に該当しないことを確認の上、本治験への参加が自由意志によるものであることを含む十分な説明を行い、文章による同意が得られた症例に観察期、治療期それぞれで決められた臨床検査を施行した。また、受診日には治験薬剤の安全性を確認しながら治験終了まで観察した。

3.結果

8 症例が本治験に参加した。うち 1 例は観察期の心電図で QT 間隔が 0.45sec と上限であり、試験薬剤による更なる QT 延長が予測されるため脱落となった。他の 7 症例はいずれも経過中に特記すべき有害事象の発現をみずして終了した。

4.考察

臨床治験に参加し、予定症例数には 1 例未達であったが 8 症例の同意を取得しえた。そのうち 1 例は観察期の心電図にて QT 間隔 0.45sec と延長傾向を認め、治療期へ進むことなく脱落となった。しかしながら他の 7 症例はいずれも経過中に特記すべき有害事象の発現をみずして終了できた。通常の外来診察室にて時間外の予約にて対応したが、スペースの問題、コーディネーターとの連携など今後の課外が判明したことなど意義は大きい。また治験期間を通し、通院毎に 7,000 円の被験者負担軽減費を支給できたことは、各被験者の治験に対する認識を高めるために貢献したと考える。

5.結論

塩酸ペプリジルの心房細動効能追加を目的とした臨床試験を企画し、プラセボ対照二重盲検比較試験を多施設共同試験として開始され、ほぼ目標症例数に到達し試験を終了した。当施設では 8 症例から同意取得がなされ、そのうち 1 例が脱落となったが他の 7 症例では治験は無事に終了した。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。

塩酸ベプリジル臨床試験に関する研究

所 属 弘前大学医学部附属病院 循環器・呼吸器・腎臓内科
研究 者 奥村 謙
研究 期 間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

塩酸ベプリジルの持続性心房細動に対する効果の用量反応性を、心房細動停止効果を評価項目として、プラセボを含む 3 用量比較試験にて検証する。

1.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験比較試験にて行う。

2.方法

治験実施計画書に基づき、年齢 20 歳以上で観察期に実施した心電図により、心房細動が 7 日以上かつ 1 年未満持続している患者を対象とした。観察期において観察期用プラセボを、治療期においては 100mg・200mg の塩酸ベプリジルとプラセボのいずれかを 1 回 2 錠、1 日 2 回 1 2 週間投与し、3 群間における有効性（洞調律化までの時間と自覚症状改善率）及び安全性（有害事象発生率）について評価・検証する。

3.結果

契約症例（6 症例）を同意取得のうえ全例組み入れし、観察期脱落症例はなく全症例治療期投薬にいたった。また、中止症例や重篤有害事象発生などはなく、6 症例とも 1 2 週間の治療期間を完遂した。

有効性に関連した結果として、治療期に洞調律化を認めた症例は 3 症例であり、うち 1 症例は治療期間に心房細動を再発したが、他 2 症例は洞調律を継続した。安全性に関連した結果として、治療期投薬後に QT 延長を認めた症例はあったが、いずれも軽度であり、治験中止基準に該当する症例はなかった。現在、有効性及び安全性の関する詳細なデータ解析は、治験調整委員会に委嘱し実施している。

また、実施した 6 症例において、治験実施計画書からの逸脱はなく、また、他施設にて発生した重篤な有害事象に関する安全性情報についても、被験者に対し適正に情報開示の上で治験継続の意思確認を行い、IRB・病院長へも手順書に従い報告を実施した。

4.考察

本塩酸ベプリジル臨床試験は、弘前大学医学部附属病院（以下当院）において初めて実施した医師主導治験であり、その実施にあたり約 1 年をかけ院内の手順書等の基盤整備を行い、今年度の治験実施・症例の完遂に至った。治験に関する準備を開始した当初は、従来の依頼企業が行う治験に比較し、経費や業務に関するサポート面での不足が懸念された。しかし、経費面においては、日本医師会治験促進センターによる治験推進事業研究費交付を受けたこと、業務遂行に当たっては、治験調整委員会や中央事務局のサポートを適宜受けたことにより、GCP を遵守した上で先の結果に述べたような質の良い治験を進めることができたと考える。また、医師主導治験を実施したことにより、治験に対する理解を組織全体として深めることができ、治験実施機能が向上したと考える。

5.結論

塩酸ベプリジル臨床試験を医師主導治験として実施するに当たり、当院における医師主導治験の実施体制が確立され、治験実施機能が向上した。さらに、適正な経費面・業務に関するサポートを

受けたことにより、GCP を遵守のうえで全契約症例を組み入れ及び完遂し、質の良い治験を実施することができた。

6.研究発表

現在のところ特になし。

7.その他

本治験実施にあたり交付された平成 18 年度研究事業費の取り扱いについても、適正に処理されている。

治験の実施に関する研究[塩酸ベプリジル]

所 属 福岡大学病院循環器科

研究者 朔 啓二郎

研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

スクリーニングを開始した。5名の患者から同意を取得した。治療期の途中で3名については投薬が中止され、2名については実施計画書の基づく投薬期間および観察期間が終了した。1名が有効と判断された。また、重篤な有害事象1例4件が認められた。

1.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.方法

持続性心房細動を対象としたプラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

3.結果

治験実施計画書の被験者選択除外基準に従い、15名に患者に対してスクリーニングを行い、5名の患者から同意を取得した。その後、治療期の途中で2名が同意を撤回し投薬が中止された。さらに、1名がエントリー基準を満たさないことが判明し、投薬が中止された。2名については実施計画書の基づく投薬期間および観察期間が終了し、1名が有効と判断された。

なお、重篤な有害事象が1例4件（感覚鈍麻、異常感覚、浮動性めまい及び食欲不振のため入院）を認めた。

医師主導型治験の実施に関する研究 (塩酸ペプリジル)

所 属 東海大学医学部内科学系

研究者 田邊 晃久

研究期間 平成18年4月～平成19年3月

研究要旨

塩酸ペプリジルはCaチャンネルおよびKチャンネル遮断作用を有するマルチチャンネルブロッカーであり、心室性不整脈に対する適応が認められている。近年発作性心房細動にNaチャンネル遮断薬では洞調律維持が困難な例、心房細動が長期間持続した例にたいして塩酸ペプリジルが有用であるとの報告が散見されるようになった。しかし、その有用性についての評価は十分ではない。

1.目的

心房細動例においてNaチャンネル遮断薬無効もしくは洞調律維持困難な例で一年以内に洞調律が確認されている症例に対して塩酸ペプリジルを投与し、洞調律への回復、維持についてその有用性を評価する。

2.方法

一年以内に洞調律であり、来院時12誘導心電図およびホルター心電図で心房細動が確認された症例を対象とした。塩酸ペプリジルは100から200mgとし、QT時間は0.50秒以上を呈する場合は中止した。全例にワルファリン投与を行った。肝機能異常を有する症例は除外した。また、Naチャンネル遮断薬投与例は塩酸ペプリジル投与中は投与を中止した。

3.結果

心房細動10例（Naチャンネル遮断薬無効7例、持続性心房細動例3例）

Naチャンネル遮断薬無効例では4/7例で洞調律維持が可能であった。平均3ヶ月以上持続している持続性心房細動例については、塩酸ペプリジル投与後3ヶ月までの経過では洞調律の回復は1/3で認められた。

4.考察

Naチャンネル遮断薬無効の発作性心房細動例にて50%の有効性が認められ、Naチャンネル遮断薬無効例における第二選択薬となりうる可能性が示唆された。これは塩酸ペプリジルが有するCaチャンネルおよびKチャンネル遮断作用を有するマルチチャンネル遮断作用が心房不応期の短縮を抑制に関与していることが考慮される。しかし、今回心拍数が90bpm以上の症例では10%以上の心拍抑制効果が認められず、有効例がなかったことから自律神経系特に交感神経活動の亢進例ではβ遮断薬などの併用が好ましいと考えられた。

3ヶ月異常持続している症例についても30%に有効例が認められたことから持続性心房細動についても洞調律回復が期待できる薬剤と考えられた。

5.結論

Naチャンネル遮断薬無効な発作性心房細動例および持続性心房細動例ともに塩酸ペプリジルは有効である可能性が示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
タクロリムス水和物

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

「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの臨床試験」の調整・管理に関する研究

所 属 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学
研究者 宮坂 信之
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

分担研究者

(1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学 高田 和生

研究要旨

「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの治験」を多施設共同治験として実施するにあたり、治験の科学的小および倫理的な観点からの妥当性を高めるべく治験計画の検討を行い、また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を行なった。更に、治験届け提出に先立つ各治験実施医療機関での治験審査委員会審議のための準備・調整を行った。

1.目的

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎（皮膚限局型皮膚筋炎を含む）に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するため、多施設共同で医師主導治験を実施するにあたり、治験の科学的小および倫理的な観点からの妥当性を高めるべく治験計画の検討を行い、また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を行なう。更に、治験届け提出に先立つ各治験実施医療機関での治験審査委員会審議のための準備・調整を行う。

2.方法

(1) 治験実施計画の骨子案作成

2006年3月末に行われた医薬品医療機器総合機構における対面助言での議論にもとづき、治験実施計画の骨子を一部変更した。その後2006年8月の追加事前面談において同変更内容の妥当性につき指導を得た。

(2) 治験調整委員会の設置、実施医療機関選定、開発業務受託機関など選定による治験実施基盤整備

日本医師会治験促進センターによる大規模治験ネットワークを利用して、実施医療機関および開発業務受託機関公募を行った。公募期間中の2006年11月8日に実施医療機関選定前説明会を行い、最終的に12月5日付けで施設を選定した。

(3) 治験実施計画の骨子確定

2007年1月17日に治験実施計画に関する検討会を開催し、その後の考察を経て2007年2月末に確定した。

(4) 治験関連資料作成

治験実施計画の骨子確定に平行し、治験薬概要書、説明文書同意文書、症例報告書、その他GCPにて規定される各種手順書などを含む書類の作成を行った。

(5) 治験審査委員会審査

2007年3月より、各実施医療機関における治験審査委員会にての審査が開始された。

3.結果

(1) 治験実施計画の骨子

デザイン：本治験の目的は、「タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎（皮膚限局型皮膚筋炎を含む）に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を

検討する」ことであるが、対象疾患が希少疾患であること、唯一適応承認を得ている副腎皮質ステロイド薬投与のみでは高い短期死亡率が予想されること、他に対照となりうる確立された治療薬がないこと等から、比較対照群を設けずタクロリムスと副腎皮質ステロイド薬の併用投与群単群によるオープンラベル治験とした。また、本治験の一部として、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータを収集し、本治験の主要評価項目および副次的評価項目に関し両群間で比較し、タクロリムスと副腎皮質ステロイド薬併用療法の、本疾患における治療的位置づけを検討することとした。つまり、本治験はタクロリムスと副腎皮質ステロイド薬併用による前向き治療群単群からのデータ収集であるパート A と、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた Historical control 群からのデータ収集であるパート B の二つのパートよりなる。

評価項目：本疾患の治療の最終目標は短期死亡率を減少させることであるため、主要評価項目を「Overall survival」とした。また、死亡のみを Endpoint とした場合、病勢悪化のために治験薬投与が中止され併用禁止薬が使用された症例では本治験薬の有効性が過大評価される可能性があるため、副次的評価項目として複合 Endpoint である「増悪（"Progression"）」を定義し、「Progression-free survival」を評価する。「増悪（"Progression"）」を定義するにおいて、死亡率との相関が示されている呼吸機能の変動を用いた。また、疾患の性質から急性増悪の場合必ずしも呼吸機能の変動の確認を待たずに治験薬投与が中止され併用禁止薬が投与される状況も予想され、そのような場合には第 3 者評価機関（Endpoint 評価委員会）により定義される呼吸機能の変動と同等以上の増悪であると判断される場合には「増悪（"Progression"）」達成とすることとした。

予定症例数：希少疾患であるため統計的根拠ではなく集積可能性にもとづき 20 例と設定した。

効果判定方法：主要評価項目および副次的評価項目に関し、パート A の初発例とパート B（こちらは初発例を対象としている）データを比較することにより、副腎皮質ステロイド薬およびタクロリムスの併用療法の本疾患における治療的位置づけを検討する。また、パート B の総症例数に基づき、補正すべき予後因子に関し比較に際してマッチングを行う。マッチング手法としては propensity score を用いることを検討するが、パート B のデータを勘案の上、統計アドバイザーと治験調整医師によりマッチング手法の最終決定を行う。パート A の初発例にパート B を上述のようにマッチングさせ、両側 5% で有意差を出すことを目標とする。

Historical control 群（パート B）：主要評価項目が生存率であることから、パート B で死者に関するデータ取得が不完全な場合、該当症例の完全網羅が達成できず、Historical control 群設立に selection bias が不可避となってしまう、結果としてタクロリムスと副腎皮質ステロイド薬併用療法の本疾患における治療的位置づけの検討に著しい障害が生じる可能性が高いため、パート B ではデータ収集対象医療機関（本疾患およびそれ以外の関連病態に対する治療法における違いによる影響を最小にするためにパート A の実施医療機関を Historical control 群データ収集対象医療機関とする）において、データ収集対象期間における対象症例のうち、死者を含めできる限り全例からのデータ抽出を行う。その際、パート B は「臨床研究に関する倫理指針」の対象となると解釈されるため同指針に基づき死者についてもインフォームド・コンセントは免除されるべきではなく、代諾者に対し行うべきであるとの見解を同指針運用窓口（厚生労働省医政局研究開発振興課）より得た。

（2）実施医療機関選定、開発業務受託機関など選定による治験実施基盤整備

日本医師会治験促進センターによる大規模治験ネットワークを利用して、実施医療機関公募を行い、2006 年 12 月 5 日付けで計 11 施設を選定した。また同様に開発業務受託機関公募を行い、モニタリング（アイクロス株式会社）、データマネジメント・統計解析・総括報告書作成（イーピーエス株式会社）に関し選定した。更に監査（アステラス製薬株式会社）、肺 CT 画像解析（メド・ソリューション株式会社）についても選定した。また、Endpoint 評価委員会も組織した。

（3）治験関連資料作成および治験審査委員会審査

治験実施計画の骨子確定に平行し、治験薬概要書、説明文書同意文書、症例報告書、その他 GCP にて規定される各種手順書などを含む書類の案の作成を行い、同書類の各実施医療機関における作成を援助した。2007 年 3 月より、各実施医療機関における治験審査委員会にての審査が開始され、同年 4 月末までの全実施医療機関での承認、そして 5 月中の治験届け提出、6 月の症例登録開始を目標に準備を進めている。

4.考察

(調整・管理の観点から)

医師主導治験の実施について、各実施医療機関の治験責任医師（主任責任者）は企業主導治験の場合と異なり「自ら治験を実施する者」として存在し、各実施医療機関における治験の遂行において主体的に活動し、責任を全うしなければならないことをしっかり認識した上で上記準備を進める必要があり、またそのために治験調整医師は各治験責任医師における認識を徹底強化することが大切であった。また、医師主導型治験において GCP 上企業主導治験の場合と異なる点が複数あり、それらを加味して治験実施体制の整備を進めなければならなかった。

(科学・倫理的観点から)

タクロリムスと副腎皮質ステロイド薬の併用療法という新規治療法候補の臨床開発においては、対象疾患の性質上、治験としては同治療候補を用いた単群のみによる臨床試験とすることは止むを得ないことと考察された。その一方、効能追加承認申請を行うにおいては、既承認治療法である副腎皮質ステロイド薬単独療法に対して有用性において優れているか否かを検討するためのデータを入手する必要があると考察されたため、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータを収集することとし、またその際得られるデータはいずれ効能追加承認申請に用いられる可能性があることから、品質保証の必要があり、したがって本臨床研究の一部として行われることとした。Historical control 群データ入手においては、本治験の主要評価項目が生存率であることから、死者に関するデータ入手が不完全な場合、該当症例の完全網羅が達成できず、Historical control 群設立に selection bias が不可避となってしまう、結果として本新規治療法候補の既承認治療法に対する有用性の検討に著しい障害が生じる可能性が高いと考えられ、配慮が必要であった。

5.結論

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎（皮膚限局型皮膚筋炎を含む）に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討する多施設共同治験を実施するにあたり、治験の科学的および倫理的な観点からの妥当性を高めるべく治験計画の検討を行い、また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を行なった。更に、治験届け提出に先立つ各治験実施医療機関での治験審査委員会審議のための準備・調整を行った。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。

「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの臨床試験」の調整・管理に関する研究

所 属 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学
研究者 高田 和生
研究期間 平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

研究要旨

「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの治験」を多施設共同治験として実施するにあたり、治験の科学的小および倫理的な観点からの妥当性を高めるべく治験計画の検討を行い、また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を行なった。更に、治験届け提出に先立つ各治験実施医療機関での治験審査委員会審議のための準備・調整を行った。

1.目的

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎（皮膚限局型皮膚筋炎を含む）に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するため、多施設共同で医師主導治験を実施するにあたり、治験の科学的小および倫理的な観点からの妥当性を高めるべく治験計画の検討を行い、また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を行なう。更に、治験届け提出に先立つ各治験実施医療機関での治験審査委員会審議のための準備・調整を行う。

2.方法

（1）治験実施計画の骨子案作成

2006年3月末に行われた医薬品医療機器総合機構における対面助言での議論にもとづき、治験実施計画の骨子を一部変更した。その後2006年8月の追加事前面談において同変更内容の妥当性につき指導を得た。

（2）治験調整委員会の設置、実施医療機関選定、開発業務受託機関など選定による治験実施基盤整備

日本医師会治験促進センターによる大規模治験ネットワークを利用して、実施医療機関および開発業務受託機関公募を行った。公募期間中の2006年11月8日に実施医療機関選定前説明会を行い、最終的に12月5日付けで施設を選定した。

（3）治験実施計画の骨子確定

2007年1月17日に治験実施計画に関する検討会を開催し、その後の考察を経て2007年2月末に確定した。

（4）治験関連資料作成

治験実施計画の骨子確定に平行し、治験薬概要書、説明文書同意文書、症例報告書、その他GCPにて規定される各種手順書などを含む書類の作成を行った。

（5）治験審査委員会審査

2007年3月より、各実施医療機関における治験審査委員会にての審査が開始された。

3.結果

（1）治験実施計画の骨子

デザイン：本治験の目的は、「タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎（皮膚限局型皮膚筋炎を含む）に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討する」ことであるが、対象疾患が希少疾患であること、唯一適応承認を得ている副腎皮質ステロイド薬投与のみでは高い短期死亡率が予想されること、他に対照となりうる確立された治療薬がないこと等から、比較対照群を設けずタクロリムスと副腎皮質ステロイド薬の併用投与群単群によ

るオープンラベル治験とした。また、本治験の一部として、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータを収集し、本治験の主要評価項目および副次的評価項目に関し両群間で比較し、タクロリムスと副腎皮質ステロイド薬併用療法の、本疾患における治療的位置づけを検討することとした。つまり、本治験はタクロリムスと副腎皮質ステロイド薬併用による前向き治療群単群からのデータ収集であるパート A と、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた Historical control 群からのデータ収集であるパート B の二つのパートよりなる。

評価項目：本疾患の治療の最終目標は短期死亡率を減少させることであるため、主要評価項目を「Overall survival」とした。また、死亡のみを Endpoint とした場合、病勢悪化のために治験薬投与が中止され併用禁止薬が使用された症例では本治験薬の有効性が過大評価される可能性があるため、副次的評価項目として複合 Endpoint である「増悪（"Progression"）」を定義し、「Progression-free survival」を評価する。「増悪（"Progression"）」を定義するにおいて、死亡率との相関が示されている呼吸機能の変動を用いた。また、疾患の性質から急性増悪の場合必ずしも呼吸機能の変動の確認を待たずに治験薬投与が中止され併用禁止薬が投与される状況も予想され、そのような場合には第 3 者評価機関（Endpoint 評価委員会）により定義される呼吸機能の変動と同等以上の増悪であると判断される場合には「増悪（"Progression"）」達成とすることとした。

予定症例数：希少疾病であるため統計的根拠ではなく集積可能性にもとづき 20 例と設定した。

効果判定方法：主要評価項目および副次的評価項目に関し、パート A の初発例とパート B（こちらは初発例を対象としている）データを比較することにより、副腎皮質ステロイド薬およびタクロリムスの併用療法の本疾患における治療的位置づけを検討する。また、パート B の総症例数に基づき、補正すべき予後因子に関し比較に際してマッチングを行う。マッチング手法としては propensity score を用いることを検討するが、パート B のデータを勘案の上、統計アドバイザーと治験調整医師によりマッチング手法の最終決定を行う。パート A の初発例にパート B を上述のようにマッチングさせ、両側 5% で有意差を出すことを目標とする。

Historical control 群（パート B）：主要評価項目が生存率であることから、パート B で死者に関するデータ取得が不完全な場合、該当症例の完全網羅が達成できず、Historical control 群設立に selection bias が不可避となってしまう、結果としてタクロリムスと副腎皮質ステロイド薬併用療法の本疾患における治療的位置づけの検討に著しい障害が生じる可能性が高いため、パート B ではデータ収集対象医療機関（本疾患およびそれ以外の関連病態に対する治療法における違いによる影響を最小にするためにパート A の実施医療機関を Historical control 群データ収集対象医療機関とする）において、データ収集対象期間における対象症例のうち、死者を含めできる限り全例からのデータ抽出を行う。その際、パート B は「臨床研究に関する倫理指針」の対象となると解釈されるため同指針に基づき死者についてもインフォームド・コンセントは免除されるべきではなく、代諾者に対し行うべきであるとの見解を同指針運用窓口（厚生労働省医政局研究開発振興課）より得た。

（2）実施医療機関選定、開発業務受託機関など選定による治験実施基盤整備

日本医師会治験促進センターによる大規模治験ネットワークを利用して、実施医療機関公募を行い、2006 年 12 月 5 日付けで計 11 施設を選定した。また同様に開発業務受託機関公募を行い、モニタリング（アイクロス株式会社）、データマネジメント・統計解析・総括報告書作成（イーピーエス株式会社）に関し選定した。更に監査（アステラス製薬株式会社）、肺 CT 画像解析（メド・ソリューション株式会社）についても選定した。また、Endpoint 評価委員会も組織した。

（3）治験関連資料作成および治験審査委員会審査

治験実施計画の骨子確定に平行し、治験薬概要書、説明文書同意文書、症例報告書、その他 GCP にて規定される各種手順書などを含む書類の案の作成を行い、同書類の各実施医療機関における作成を援助した。2007 年 3 月より、各実施医療機関における治験審査委員会にての審査が開始され、同年 4 月末までの全実施医療機関での承認、そして 5 月中の治験届け提出、6 月の症例登録開始を目標に準備を進めている。

4. 考察

（調整・管理の観点から）

医師主導治験の実施について、各実施医療機関の治験責任医師（主任責任者）は企業主導治験の