

1. 研究の背景と目的

顕微鏡的多発血管炎や Wegener 肉芽腫症などの ANCA 関連血管炎症候群は、しばしば重要臓器障害を来すため、その治療にはシクロホスファミドとステロイドの併用療法が標準的に行われるようになった。その結果、難治性病態が改善し、生命予後も改善しつつある。しかし、同時に、治療に伴う合併症も少なくなき、日和見感染症等の重篤な副作用がさらなる予後の改善を阻んでいる。また、シクロホスファミドに抵抗性を示したり、副作用などで投与継続が困難となる症例も少なくない。有効性と安全性に優れた治療法の確立が急務である。

Rituximab (商品名リツキサ[®]) は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する有用性が確立され、すでに臨床応用されているが、近年、関節リウマチに対する有効性も確立され、さらに全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患に対する有効性が示唆され、すでに臨床試験が行われている。

一方、シクロホスファミドにも抵抗性を示す ANCA 関連血管炎の症例に対して、Rituximab が有効であったという症例が最近海外から報告されるようになり、米国では、二重盲検比較対照試験が開始された。

我が国では、ようやく ANCA 関連血管炎に対する標準的治療法のコンセンサスが専門医の間で形成され、MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療法の有用性を検証する前向きコホート研究が開始された。

そこで、重症型 ANCA 関連血管炎でシクロホスファミドとステロイドを用いた標準的治療プロトコルで寛解導入が困難な症例に対して、Rituximab を使用し、その有用性を検討するために、厚労省難治性血管炎調査研究班による多施設共同前向きコホート研究を行うことになった。また、トランスクリプトームとプロテオミクスの手法を用いて治療反応性予測因子を解明する。

2. 対象

1) 対象疾患

厚労省特定疾患の診断基準を満たすウェゲナー肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎で ANCA(ELISA または蛍光抗体法) が陽性の症例

2) 選択基準

- (1) シクロホスファミドを用いた治療を 6 ヶ月以上施行しても寛解導入が困難な症例
- (2) 寛解導入されたが 1 年以内に再燃し、再びシクロホスファミドの治療が必要な症例
- (3) 副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な重症例 (重症の定義は*に基づく)

* : 厚労省難治性血管炎班による MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコル

上記適応患者は、本試験と無関係に入院治療を要するので、必然的に入院が必要となる。

3) 除外基準

- (1) 重篤な感染症 (結核、HIV を含む) の合併
- (2) マウス由来の蛋白質 (マウス型、キメラ型、ヒト化抗体) に対する過敏症の既往歴
- (3) NYHA 心機能分類 III ~ IV のうっ血性心不全

3. 被験者の同意取得方法

本試験開始前に試験担当医師は、試験の目的、方法、予期される効果と副作用および他の治療法、さらに、被験者が本試験に同意しない場合であっても不利益は受けないこと、同意した場合でも随時これを撤回できること、被験者の人権保護など必要な事項について被験者に十分説明し、被験者の自由意思による同意を文書で得る。

4. 使用する試験薬の概要

Rituximab(リツキサン[®])は、Bリンパ球に特異的に発現するCD20に対するキメラ型モノクローナル抗体製剤である。日本では、2001年8月にB細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬に承認された薬剤である。

主な副作用

- 1) 国内臨床試験成績：安全性評価症例 157 例中、副作用は 93.6%に認められ、主な副作用は発熱 (64.3%)、悪寒 (34.4%)、そう痒 (21.7%)、頭痛 (21.0%)、ほてり (20.4%)、血圧上昇 (17.8%)、頻脈 (17.2%)、多汗 (15.9%)、発疹 (14.0%) 等であった。臨床検査値異常は白血球減少 (47.8%、2000/ μ L 未満の白血球減少 12.1%)、好中球減少 (45.9%、1000/ μ L 未満の好中球減少 18.5%)、血小板減少 (10.2%、5 万/ μ L 未満の血小板減少 1.9%)、AST(GOT) 上昇 (10.8%) 等であった。
- 2) 国外臨床試験成績：安全性評価症例 356 例中、主な有害事象 (本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象) は発熱 (53%)、悪寒 (33%)、感染症 (31%)、虚脱/倦怠感 (26%)、悪心 (23%)、頭痛 (19%)、発疹 (15%)、寝汗 (15%) 等である。重大な副作用、アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害 (頻度不明)：低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎 (間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状として現れることがある。
- 3) 皮膚粘膜症状 (頻度不明)
- 4) 汎血球減少 (頻度不明)、白血球減少、好中球減少 (10%以上)、血小板減少 (5%未満)
- 5) 間質性肺炎 (頻度不明)
- 6) 心障害 (頻度不明)
- 7) 腎障害 (頻度不明)
- 8) 肝機能障害、黄疸 (0.1~5%)
- 9) 血圧下降 (頻度不明)
- 10) 脳神経症状 (頻度不明)

5. 試験方法

1) 試験デザイン 多施設共同前向きコホート試験

2) 1回投与量

リツキサン 375mg/m²を生理食塩水 250ml に溶解して点滴静注する。

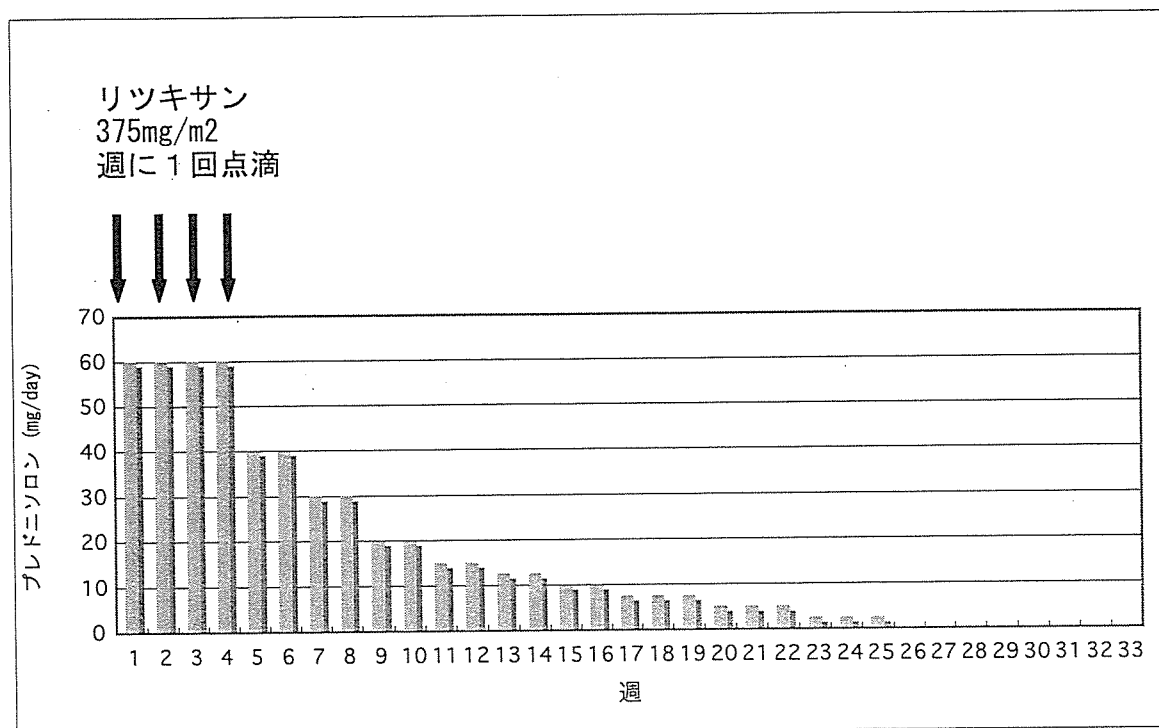
3) 投与期間 (別紙参)

1週間間隔で計4回投与し、これを1クールとする。

末梢B細胞が消失し、寛解導入に成功した後、1年間経過観察する。

この間に、以下の所見がみられた場合、さらに1クール再投与する。

- (1) 末梢B細胞が出現し、かつ(2)または(3)の場合
 - (2) 臨床的再燃
 - (3) ANCA再上昇 (ELISA測定値で2倍以上、蛍光抗体法で4倍以上)
- (2)の場合はステロイドも増量、(3)は増量しない。



4) 併用療法

- (1) ステロイド：プレドニゾン 1 mg/kg (最大 80mg) を併用する。
必要性があればメチルプレドニゾン 1g/d のパルス療法を先行してもよい。
プレドニゾンの減量：4週以内に 40mg/d とし、以後、
2週毎に 30,20,15,10mg/d まで漸減、以後可能な限り漸減する。
- (2) アナフィラキシー反応予防に H₁ 並びに H₂ ブロッカーを前投与する。
- (3) ニューモシスティス肺炎予防薬 (バクタ内服、ペンタミジン吸入)

5) 併用禁忌：

他の免疫抑制薬、大量 I V I G 療法、血漿交換療法、他の生物学的製剤

6) 患者の医療費負担

試験薬リツキサと CD19 陽性細胞数測定、トランスクリプトーム・プロテオミクス解析費用は、研究班で負担する。それ以外の医療費 (入院費、通常の検査費用、他の投薬料等) はすべて保険診療範囲内で行ない、患者負担とする。

6. 観察・検討・評価方法

1) 観察項目

感染症のスクリーニングとして各種培養、抗原検査および胸部 X 線写真 (随時)。
トランスクリプトミクスならびにプロテオミクス研究用の血液、血清採取と保存。

疾患活動性：BVAS/WG, VDI

末梢血 CD19 陽性細胞数、ANCA、

2) 評価項目

1 次評価項目：6 ヶ月後ならびに 12 ヶ月後の完全寛解 (BVAS/WG=0)
(プロトコール通りのステロイド漸減にて)

治療の失敗の定義：死亡、

疾患活動性のためプロトコール通りのステロイド減量が困難、
副作用のため 1 クールの投与困難、
末梢血 B 細胞が検出されずに再燃
のいずれか

2 次評価項目：有害事象 (随時)、QOL(SF-36)(0, 6, 12 ヶ月)、
BVAS/WG、VDI (0,3,6,9,12 ヶ月)

	開始前	開始日	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	1 年
プレドニン		1mg/kg	同量	同量	同量	減量					
リツキサソ		○	○	○	○						
全身診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
BVAS/WG	○							○	○	○	○
VDI	○								○		○
SF-36	○								○		○
Trans	○		○								
Proteom	○										

Trans：トランスクリプトーム解析

Proteom：プロテオミクス解析

7. 臨床検査項目 (0,1,3,6,9,12 ヶ月)

末梢血 CD19 陽性細胞数

赤沈、CRP、ANCA 定量、血清 IgG, IgA, IgM、当該臓器障害の指標 (Cr, KL-6 など)

血清真菌・ウイルス検査、尿一般検査、

トランスクリプトミクスの変化 (0, 1W)、プロテオミクスの変化 (0, 1W)

採血量 1 回当たり約 25cc、採尿量 1 回当たり 10cc。

8. 中止・脱落基準：

- ① 重篤な副作用により 1 クール完了不能な場合
- ② 患者の中止要請
- ③ 他の免疫抑制薬による治療が必要となり、施行された場合
- ④ その他、主治医の判断

中止した場合、②の場合以外はそれまでに得られたデータも解析に含める。

9. 被験者の安全確保／人権擁護

試験への参加により予想される危険性として、リツキサンの副作用、ステロイド大量療法による副作用、治療無効の場合の臓器障害の進行・臓器不全・死亡がある。リツキサンの副作用にはアナフィラキシー反応、皮膚粘膜眼症候群、その他の重篤な皮膚障害、心肺障害、感染症などが稀に発症する。ステロイド大量療法による副作用には、感染症、糖尿病、精神障害、高血圧、骨粗鬆症、動脈硬化症、緑内障・白内障、創傷治癒遅延などがある。本試験では、従来のステロイド大量療法よりもステロイドの減量を速やかに行う欧米方式を導入して副作用軽減を目指している。一方、リツキサンの効果不十分やステロイド早期減量などにより疾患活動性が抑制できず、臓器障害を進行させてしまう可能性も考えられる。この点に関しては、頻回に活動性の評価を行い、効果不十分な場合は早期に認識して試験を中止し、他の治療法を検討するようにして、患者の安全を確保する。そのためにも、血管炎の診療に精通した専門施設に限定して本試験を実施する。

本試験は、施設毎に倫理委員会の承認を得て行う。また、多施設共同臨床試験のため、症例登録ならびに臨床情報集計と解析に当たっては、患者の個人情報（氏名、生年月日、住所など）を伏せて連結可能匿名化し、そのコード番号を症例IDとして用いる。匿名化コード番号連結票は各施設に個人情報管理者を置いて厳重に保管する。

また、外部安全性委員会（別紙）を設置し、重篤な有害事象発現時などには患者の安全性確保並びに試験の継続の可否に関する検討を行い、判断を下す。

10. 有害事象発生時の対応

発症時は、患者の安全を最優先に対応すると共に、原因検索並びに試験薬との因果関係を明らかにする。また、重篤な有害事象発症時は速やかに外部安全性評価委員会（別紙）に報告し、対応を相談する。

有害事象に関する医療費は患者負担とする。補償はない。

11. 目標症例数

15例（本施設においては最高5例）

12. データ解析方法と研究結果の公表

1次評価項目達成症例の頻度、寛解導入までの期間、2次評価項目の変化率、累積ステロイド投与量、ステロイドの副作用の頻度、リツキサンと関連する有害事象の種類と頻度を算出する。また、有効例と無効例の背景因子の比較検討を行い、反応性予測因子を推定する。また、研究成果を公表する際には患者のプライバシーは保護される。個人情報に関して患者の許可無く公表しない。

13. 試験実施期間

登録期間：平成18年4月～平成19年3月まで

観察期間：平成18年4月～平成20年3月

1 4. 試験実施施設

厚労省難治性血管炎研究班（主任研究者：尾崎承一）の分担研究者とその所属施設（別紙）

事務局：聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科
 山田秀裕、永渕裕子、小高朋子
 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
 T E L : 044-977-8111 (内線 4287)

1 5. 施設内試験責任医師、担当医師名およびその連絡先

試験責任医師：リウマチ・膠原病・アレルギー内科	尾崎承一	4108	PHS 80009
担当医師：	山田秀裕	4285	PHS 80052
	永渕裕子	4287	PHS 80560
	岡崎貴裕	4284	PHS 81320
	赤荻 淳	4286	PHS 81386
	今村愉子	4286	PHS 80151
	大岡正道	4286	PHS 81315
	柴田明彦	4286	PHS 81477
	大久保道子	4286	PHS 81520
	中野弘雅	4286	PHS 81514
本学での個人情報管理者：	野崎俊子	4288	PHS 81077

1 6. 試験参加施設（厚労省難治性血管炎に関する調査研究班）

氏名	所属	住所	連絡先
吾妻安良太	日本医科大学第4内科	文京区千駄木1-1-5	TEL : 03-3822-2131 FAX : 03-5802-8134
渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科	札幌市北区北15条西7丁目	TEL : 011-706-5915 FAX : 011-706-7710
天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科	埼玉県川越市鴨田辻道町1981	TEL : 049-228-3449 FAX : 049-228-3574
有村 義宏	杏林大学医学部第一内科学	東京都三鷹市新川6-20-2	TEL : 0422-47-5511 FAX : 0422-44-0645
臼井 崇	京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学	京都市左京区吉田近衛町	TEL : 075-751-3793 FAX : 075-751-4338
大曾根康夫	川崎市立川崎病院リウマチ科	川崎市川崎区新川通12-1	TEL : 044-233-5521 FAX : 044-245-9600
兼岡 秀俊	福岡大学病院腎臓内科	福岡市城南区七隈7-45-1	TEL : 092-801-1011 FAX : 092-873-8008
熊谷 俊一	神戸大学大学院医学系 研究科臨床病態・免疫学	神戸市中央区楠町7-5-1	TEL : 078-382-6190 FAX : 078-382-6209
小林 茂人	順天堂大学附属順天堂 越谷病院内科	埼玉県越谷市袋山560	TEL / FAX : 0489-75-0346

鈴木 康夫	東海大学医学部内科学 系リウマチ内科学	伊勢原市下糟屋 1 4 3	TEL : 0463-93-1121 FAX : 0463-92-4511
住田 孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科 先端応用医学専攻臨床免疫学	つくば市天王台1-1-1	TEL / FAX : 029-853-3105
滝澤 始	東京大学呼吸器内科学	文京区本郷 7 - 3 - 1	TEL : 03-5800-8826 FAX : 03-5800-8826
中林 公正	杏林大学医学部第一内科学	東京都三鷹市新川6-20-2	TEL : 0422-47-5511 FAX : 0422-42-9607
八田 和大	天理よろづ相談所病院 総合内科	奈良県天理市三島町200	TEL : 0743-63-5611 FAX : 0743-62-5576
原 まさ子	東京女子医科大学付属 膠原病リウマチ痛風センター	新宿区河田町10-22	TEL : 03-5269-1725 FAX : 03-5269-1726
広畑 俊成	帝京大学医学部内科	板橋区加賀2-11-1	TEL : 03-3964-1211 FAX : 03-5375-1308
古川 福実	和歌山県立医科大学皮膚科学	和歌山県和歌山市紀三井寺811-1	TEL : 073-441-0661 FAX : 073-448-1908
楨野 博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学	岡山市鹿田町 2 - 5 - 1	TEL : 086-235-7232 FAX : 086-222-5214
武曾 恵理	北野病院腎臓内科	大阪市北区扇町2-4-20	TEL : 06-6312-8824 FAX : 06-6312-8867
湯村 和子	東京女子医科大学第 4 内科	東京都新宿区河田町8-1	TEL : 03-3353-8111 FAX : 03-3356-0293
吉田 俊治	藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98	TEL : 0562-93-9244 FAX : 0562-95-0081
吉田 雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓内科	東京都八王子市館町1163	TEL : 0426-65-5611 FAX : 0426-66-0551

1.7. 外部安全性評価委員会

安倍 達	埼玉医科大学総合医療センター	埼玉県川越市鴨田辻道町 1981	TEL:049-228-3465 FAX:049-228-5284
小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科	札幌市北区北 15 条西 7	TEL:011-716-1161 FAX:011-706-7710
近藤 啓文	北里大学医学部 膠原病・感染内科学	相模原市北里 1-15-1	TEL:042-778-8111 FAX:042-778-9465
長澤 俊彦	杏林大学	東京都三鷹市新川 6-20-2	TEL:0422-47-5512 FAX:0422-49-2299
橋本 博史	順天堂越谷病院	埼玉県越谷市袋山 5 6 0	TEL:0489-75-0321 FAX:0489-78-7821

18. トランスクリプトーム解析担当

石津 明洋 北海道大学医学部保健学科 北海道札幌市北区北12条西5 TEL:011-706-3696
検査技術科学専攻病理形態機能学分野 FAX:011-706-4916

19. プロテオミクス解析担当

加藤 智啓 聖マリアンナ医科大学 川崎市宮前区菅生 2-16-1 TEL:044-977-8111
難病治療研究センター FAX:044-978-2036

20. 参考文献

- 1) Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, *et al.* Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2836-40.
- 2) Keogh KA, Wylan ME, Stone JH, *et al.* Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:262-8.
- 3) Ferraro AJ, Day CJ, Drayson MT, *et al.* Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:622-5.
- 4) Cheung CM, Murray PI, Savage CO. Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. *Br J Ophthalmol.* 2005 Nov;89(11):1542.
- 5) Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med.* 2005 Jun;257(6):540-8.
- 6) Bachmeyer C, Cadranet JF, Demontis R. Rituximab is an alternative in a case of contra-indication of cyclophosphamide in Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jun;20(6):1274.
- 7) Kallenbach M, Duan H, Ring T. Rituximab induced remission in a patient with Wegener's granulomatosis. *Nephron Clin Pract.* 2005;99(3):c92-6.
- 8) Rituximab for ANCA-associated vasculitis (RAVE). A phase II/III, double-blinded, placebo-controlled study of rituximab in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. www.immunetolerance.org/RAVE/

臨床試験に関する説明文書

<難治性ANCA関連血管炎に対する Rituximab の有用性の検討>

—前向きコホート研究—

<厚労省難治性血管炎調査研究班（主任：尾崎承一）>

臨床試験に関する説明文書

試験の背景と目的

顕微鏡的多発血管炎やウェゲナー肉芽腫症は、抗好中球細胞質抗体(ANCA)という自己抗体の産生に伴って全身性血管炎をきたす免疫疾患で、ANCA 関連血管炎と総称されることもあります。主に傷害される臓器は、腎臓、肺、眼、副鼻腔、皮膚、末梢神経などですが、心臓、胃腸、膵臓、脳、筋、関節などにも血管炎が波及することもあります。かつては、死亡率の高い難治性疾患でしたが、シクロホスファミドとステロイドによる強力な免疫抑制療法が導入されてから、かなりの患者さんが救命されるようになりました。

現在、もっとも標準的に行われている治療法は、2段階に分けられます。第1段階は、寛解導入療法と言い、血管炎による炎症の炎を鎮火させて臓器障害の進行を阻止する治療です。腎臓や肺などの重要臓器障害のある場合には、シクロホスファミドとステロイド大量の併用療法が標準的な寛解導入療法で、3～6ヶ月間行われます。この間に寛解導入されると第2段階に移行し、寛解維持療法として、沈下した炎症を再燃させないように維持する治療が1～2年間行われます。通常、シクロホスファミドより副作用の少ない免疫抑制薬（イムランやメトトレキサート）と少量のステロイドが併用されます。

しかし、強力な免疫抑制療法には感染症、骨髄抑制、性腺機能障害、膀胱癌、その他の重篤な副作用のため、治療が十分に行えない場合があります。また、十分に行われても病状を回復させることが困難な場合もみられます。このような場合には、より安全で、かつ有効な治療法が求められるのですが、まだ確立された治療法がなく、種々の新しい治療薬が実験的に試みられているのが現状です。この中で、私たちは、リツキシマブ（商品名リツキサン®）という生物学的製剤が従来の治療法に替わる最も妥当な治療法ではないかと考え、今回の臨床試験を開始することになりました。本試験は、厚労省難治性血管炎に関する調査研究班に所属する班員や研究協力者による多施設共同の臨床試験です。その目的は、標準的治療法で改善しない患者さんや副作用等で標準的治療が困難な患者さんを対象に、リツキシマブを用いた治療を施し、その有効性と安全性を確かめる為に行われます。また、治療開始前の血液中に流れる多種多様な蛋白を網羅的に解析し、治療反応性に関与する分子を明らかにして、オーダーメイドの治療法を確立することを目指します。

試験薬の効能

リツキシマブ（商品名リツキサン®）は、すでに日本でも一部の悪性リンパ腫に対し保険適応となり臨床の現場で多数の患者さんの治療に用いられ、その有効性が示されております。この薬剤は、免疫担当細胞の一つであるBリンパ球に作用して循環血液中から除去する作用があるため、様々な免疫疾患の治療に試みられ、最近、関節リウマチに対する有効性が証明されました。さらに、全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群などにも有効性と安全性の高い治療法として期待されております。

さらに最近、従来の免疫抑制薬で十分な治療効果が得られないウェゲナー肉芽腫症

に対する有効性が報告され始めました。海外からの報告では、これまでに34例の難治性ウェゲナー肉芽腫症の患者さんに投与され、27例で有効性が認められています。その中には、一旦改善しても再発する患者さんもいましたが、再投与により改善する例もあります。また、重篤な副作用はみられておりません。

このリツキサンは、悪性リンパ腫の患者さんに使われた際の重篤な副作用として、頻度は不明ですが稀に、アナフィラキシー反応、皮膚粘膜眼症候群、肺障害、心機能障害腎機能障害、肝機能障害などが報告されております。これに対する予防措置として、事前に抗アレルギー薬を内服して頂き、心肺機能に問題ないことを確かめた上で、慎重に投与するようにします。また、マウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症またはアナフィラキシー反応の既往のある患者さんには使用できません。併用禁忌薬はありません。

以上のように、この薬剤は、重大な副作用が発現する危険性も皆無ではありませんが、難治性血管炎を寛解に導く効果も期待されます。

他の治療法

リツキサン以外に可能性のある治療法として、ミコフェノール酸モフェチル、抗TNF製剤、血漿交換療法、大量免疫グロブリンなどあります。いずれも有効性がみられた症例報告がありますので、他に治療法のない時に試みられることがあります。重篤な副作用もみられます。しかし、多数例での検討はなされておりません。無効例の報告や重篤な感染症や悪性腫瘍の報告もあります。後二者はシクロホスファミドとの併用が必要であり、ともに血液製剤としての危険性があります。

試験の方法

リツキサンは、体表面積 1 m²当たり 375mg の量が点滴静注により投与されます。所用時間は約2時間です。点滴開始前にアレルギー反応の予防薬を内服する場合があります。また、点滴中、ならびに点滴終了48時間はアレルギー症状の有無について厳重に経過観察されます。1回目の点滴で副作用がみられない場合は、週に1回合計4回、点滴治療が繰り返されます。この4回の点滴治療を1クールとします。したがって、この間の4週間とその前1週間、計5週間は入院が必要となります。

リツキサンと同時にステロイドの内服治療が併用されます。投与量は体重 1kg あたり 1mg のプレドニゾロンが開始され、一定の早さで減量されます。

この治療による効果は開始後3～6ヶ月間にわたり観察評価されます。効果が得られない場合は、他の治療法が検討されます。一旦効果が得られ寛解した後に病状が再燃した場合は、再度1クールの点滴治療が行われます。

治療中は様々な感染予防対策がとられ、特定の感染症に対しては抗菌薬の予防的に内服等することがあります。

治療開始前、ならびに開始後1～4週間毎に血液検査(約25cc)や尿検査が行われますが、通常の保険診療以外の検査として以下の項目があります。

- 1) 血液細胞が発現する遺伝子産物(mRNA)の変化をみるための検査(トランスクリプトーム解析) : 血液10ccを治療開始直前と開始1週間後に採血します。
- 2) 血液中に存在する血管炎関連蛋白の変化をみるための検査(プロテオミクス解

析) : 治療開始直前に1回、約5ccの採血が行われます。

この2項目に関しては、研究班で費用を負担します。また、1)の検査は遺伝子そのものを調べるものではありません。

予想される効果と危険性

本試験参加により期待される効果は、新しい治療法による難治性血管炎の寛解導入と寛解維持です。一方、試験への参加により予想される危険性として、リツキサンの副作用、ステロイド大量療法による副作用、治療無効の場合の臓器障害の進行・臓器不全などがあります。

リツキサンの副作用には、稀にアナフィラキシー反応、皮膚粘膜眼症候群、その他の重篤な皮膚障害、心肺障害、感染症などが報告されています。そこで、事前に抗アレルギー薬を内服したり同時にステロイド大量療法併用により予防します。

ステロイド大量療法による副作用には、感染症、糖尿病、精神障害、高血圧、骨粗鬆症、動脈硬化症、緑内障・白内障、創傷治癒遅延などがあります。本試験では、従来の我が国で行われてきたステロイド大量療法よりも遥かに早くステロイドを減量する欧米方式を導入して副作用軽減を目指しています。

一方、リツキサンの効果不十分やステロイド早期減量などにより病気が十分抑制できず、臓器障害を進行させてしまう可能性も考えられます。この点に関しては、頻回に疾患活動性の評価を行い、効果不十分な場合は早期に認識して試験を中止し、他の治療法を検討するようにして、患者さんの安全を確保するよう心がけます。そのためにも、血管炎の診療に精通した専門施設に限定して本試験を実施することになりました。

効果不十分な場合には、その他の治療法が選択されます。いずれも確立された治療法ではありませんが、有効性が報告されているものです。ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト)やアザチオプリン(イムラン)などの免疫抑制薬、血漿交換療法、大量ヒト免疫グロブリン療法などがあります。

本試験は、各施設毎に倫理委員会の承認を得た上で行われます。また、万一有害事象が発現した場合に患者さんの安全性確保のための対策が行われているかを監視・指導するために、外部安全性委員会を設置しております。

重要な基本的注意

- ① 本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれる infusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が約90%の患者において報告されている。これらの症状は、通常微量～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。
- ② 項ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行った患者においても、重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。
- ③ 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行う

など、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。

- ④ 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
- ⑤ B型肝炎ウイルスに感染している患者で、本剤投与後、肝炎が再燃することがあり、特に癌化学療法と併用した患者において多かった。B型肝炎ウイルス感染のある患者又はその疑いのある患者に投与する場合、本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合は抗ウイルス剤の投与を行うなど適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- ⑥ 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることから、細菌やウイルスによる感染症が生じる可能性があるため、患者の状態を十分観察すること。感染症が生じた場合は適切な治療を行うこと。
- ⑦ 現在迄に、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。また、本剤の製造工程において使用されるウシ脾臓含有培地成分は、オーストラリア、ニュージーランド又は米国産ウシを用いて、ろ過処理により製造されている。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

医療費負担

リツキサンは高価な薬剤であり、保険適応もないため、一般には利用できない薬剤です。しかし、本臨床試験においては、リツキサンの費用は研究費でまかなわれますので、患者さんが負担する必要はありません。ただし、その他の薬剤や検査費用、入院費用、有害事象発現時の処置・治療などは通常の保険診療の範囲内で施行されますので、その分の医療費は患者さん負担となります。

個人情報の保護

また、多施設共同臨床試験のため、患者さんの臨床情報の集計と解析に当たっては、患者さんの個人情報（氏名、生年月日、住所など）を伏せてコード番号化して個人情報管理者が管理しますので、患者さんが診療を受ける施設以外の外部者に患者さんの個人情報が漏れることはありません。また、研究結果が学術誌や学会等で公表される際にも、患者さんの個人情報は保護されます。

試験参加の同意と撤回

リツキサンを用いた本臨床試験に参加されるか否かは、この薬剤の有効性と安全性、

および使用に当たっての注意点について十分ご理解戴いた上で、それでも参加したいという患者さんの強い意思とご家族の理解が必要です。また、一旦同意された後で、試験への参加を撤回することも患者さんの自由です。その場合は、他の治療法について詳しくご相談させていただきます。また、それまでに採取した研究用血液試料は破棄致します。同意を撤回されても患者さんに不利益となることはありませんので、その点をご理解下さい。

試験の中止

以下の場合、試験を中止し、他の治療法を検討致します。

- ①患者さんの中止要請
- ②重篤な副作用により1クール完了できない場合
- ③効果が得られず、他の免疫抑制薬による治療が必要となり施行された場合
- ④その他、主治医の判断

中止した場合、①の場合以外はそれまでに得られたデータも解析に含める。

試験の解析方法

試験結果は、難治性血管炎研究班の事務局に集められた後、リツキサンによる治療法の有効性と安全性に関する解析が行われます。また、トランスクリプトーム解析、プロテオミクス解析は後述の担当者の元で行われます。

研究結果の公表

解析が終了した後、研究結果は学術誌や学会等で公表されますが、患者さんの個人情報には厳重に保護されます。

患者さんの同意が得られ次第、治療が開始されます。

責任医師、担当医師名およびその連絡先

聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 TEL044-977-8111

責任医師：	尾崎 承一	内線 4108	PHS:80009
担当医師：	山田 秀裕	内線 4288	PHS:80052
	永渕 裕子	内線 4287	PHS:80560
	岡崎 貴裕	内線 4284	PHS:81320
	赤荻 淳	内線 4286	PHS:81386
	大岡 正道	内線 4285	PHS:81315
	今村 愉子	内線 4286	PHS:80151
	柴田 明彦	内線 4286	PHS:81477
	大久保道子	内線 4286	PHS:81520
	中野 弘雅	内線 4286	PHS:81514
個人情報管理者：	野崎俊子	内線 4288	PHS:81077

試験参加施設（厚労省難治性血管炎に関する調査研究班）

氏名	所属	住所	連絡先
吾妻安良太	日本医科大学第4内科	文京区千駄木1-1-5	TEL : 03-3822-2131 FAX : 03-5802-8134
渥美 達也	北海道大学大学院医学 研究科 病態内科学講座・第二内科	札幌市北区北15条西7丁目	TEL : 011-706-5915 FAX : 011-706-7710
天野 宏一	埼玉医科大学総合医療セ ンターリウマチ・膠原病内科	埼玉県川越市鴨田辻道町 1981	TEL : 049-228-3449 FAX : 049-228-3574
有村 義宏	杏林大学医学部第一内 科学	東京都三鷹市新川6-20-2	TEL : 0422-47-5511 FAX : 0422-44-0645
臼井 崇	京都大学大学院医学研究 科内科学講座臨床免疫学	京都市左京区吉田近衛町	TEL : 075-751-3793 FAX : 075-751-4338
大曾根康夫	川崎市立川崎病院リウ マチ科	川崎市川崎区新川通12-1	TEL : 044-233-5521 FAX : 044-245-9600
兼岡 秀俊	福岡大学病院腎臓内科	福岡市城南区七隈7-45-1	TEL : 092-801-1011 FAX : 092-873-8008
熊谷 俊一	神戸大学大学院医学系 研究科臨床病態・免疫学	神戸市中央区楠町7-5-1	TEL : 078-382-6190 FAX : 078-382-6209
小林 茂人	順天堂大学附属順天堂 越谷病院内科	埼玉県越谷市袋山560	TEL / FAX : 0489-75-0346
鈴木 康夫	東海大学医学部内科学 系リウマチ内科学	伊勢原市下糟屋143	TEL : 0463-93-1121 FAX : 0463-92-4511
住田 孝之	筑波大学大学院人間総 合科学研究科 先端応用医学専攻臨床免疫学	つくば市天王台1-1-1	TEL / FAX : 029-853-3105
滝澤 始	東京大学呼吸器内科学	文京区本郷7-3-1	TEL : 03-5800-8826 FAX : 03-5800-8826
中林 公正	杏林大学医学部第一内 科学	東京都三鷹市新川6-20-2	TEL : 0422-47-5511 FAX : 0422-42-9607
八田 和大	天理よろづ相談所病院 総合内科	奈良県天理市三島町200	TEL : 0743-63-5611 FAX : 0743-62-5576
原 まさ子	東京女子医科大学付属 膠原病リウマチ痛風センター	新宿区河田町10-22	TEL : 03-5269-1725 FAX : 03-5269-1726
広畑 俊成	帝京大学医学部内科	板橋区加賀2-11-1	TEL : 03-3964-1211 FAX : 03-5375-1308
古川 福実	和歌山県立医科大学皮 膚科学	和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1	TEL : 073-441-0661 FAX : 073-448-1908
槇野 博史	岡山大学大学院医歯薬 学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学	岡山市鹿田町2-5-1	TEL : 086-235-7232 FAX : 086-222-5214
武曾 恵理	北野病院腎臓内科	大阪市北区扇町2-4-20	TEL : 06-6312-8824 FAX : 06-6312-8867

湯村 和子	東京女子医科大学第4 内科	東京都新宿区河田町8-1	TEL : 03-3353-8111 FAX : 03-3356-0293
吉田 俊治	藤田保健衛生大学医学 部リウマチ感染症内科	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ 窪1-98	TEL : 0562-93-9244 FAX : 0562-95-0081
吉田 雅治	東京医科大学八王子医 療センター腎臓内科	東京都八王子市館町1163	TEL : 0426-65-5611 FAX : 0426-66-0551

外部安全性評価委員会

安倍 達	埼玉医科大学総合医療センター	埼玉県川越市鴨田辻道町 1981	TEL:049-228-3465 FAX:049-228-5284
小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科	札幌市北区北15条西7	TEL:011-716-1161 FAX:011-706-7710
近藤 啓文	北里大学医学部 膠原病・感染内科学	相模原市北里1-15-1	TEL:042-778-8111 FAX:042-778-9465
長澤 俊彦	杏林大学	東京都三鷹市新川6-20-2	TEL:0422-47-5512 FAX:0422-49-2299
橋本 博史	順天堂越谷病院	埼玉県越谷市袋山560	TEL:0489-75-0321 FAX:0489-78-7821

トランスクリプトーム解析担当

石津 明洋	北海道大学医学部保健学科 検査技術科学専攻病理形態機能学分野	北海道札幌市北区北12条西5	TEL:011-706-3696 FAX:011-706-4916
-------	-----------------------------------	----------------	--------------------------------------

プロテオミクス解析担当

加藤 智啓	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	川崎市宮前区菅生2-16-1	TEL:044-977-8111 FAX:044-978-2036
-------	--------------------------	----------------	--------------------------------------

同意書

聖マリアンナ医科大学
病院長 小坂橋 靖 殿

課題名： 難治性ANCA関連血管炎に対する Rituximab の有用性の
検討 -前向きコホート研究-

私は、上記臨床試験について、別紙同意説明文書によりその目的・方法、予想される効果・危険性、他の治療法の有無・内容などについて十分説明を受け、理解し、自らの自由意思により本臨床試験に参加することを同意します。

また、本臨床試験に対する同意はいつでも撤回でき、撤回した場合でも何ら不利益を被らないことを確認していることを申し添えます。

平成 年 月 日

氏名

説明日 平成 年 月 日

説明医師名

難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性の検討
症例記録票

試験担当医師： _____ 印

試験分担医師： _____ 印

医療機関・診療科名： _____

患者識別コード： _____ 性：○男性 ○女性、年齢 _____ 才

(1) 選択基準

- ANCA (ELISA または蛍光抗体法) 陽性
- 厚労省難治性血管炎研究班による顕微鏡的多発血管炎の診断基準
- 厚労省難治性血管炎研究班によるウェゲナー肉芽腫症の診断基準
- 以下のいずれかを満たす
 - シクロホスファミドを用いた治療 6 ヶ月以上で寛解導入困難
 - 寛解導入 1 年以内に再燃し、シクロホスファミドが必要な症例
 - シクロホスファミドが必要な重症例だが副作用で使用困難な症例

(2) 除外基準

- 重篤な感染症を有する患者
- マウス由来の蛋白質 (キメラ抗体など) に対する過敏症の既往歴
- NYHA 心機能分類 III~IV のうっ血性心不全

文書同意取得日： 20 年 月 日

患者登録票送信日： 20 年 月 日

治療開始日 20 年 月 日

血液標本採取日 20 年 月 日

(ジーンチップ解析・血清保存用)

連絡先：事務局：小高 朋子

聖マリアンナ医科大学 内科学 (リウマチ・膠原病・アレルギー内科)

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

TEL:(044)977-8111(内線:4287)

FAX:(044)977-8593

E-mail:office.mhlw.vasculitis-res@marianna-u.ac.jp

診断名 (MPA または WG)

身長 cm, 体重 kg, 体表面積 mm²

治療開始前の測定値 PR3-ANCA IU/L, MPO-ANCA IU/L

治療開始年月日

中止時年月日 20〇〇年 〇〇月 〇〇日

中止例の理由

- 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 登録後に適応基準を満足しないことが判明した場合
- 登録後に除外基準に該当することが判明した場合
- 原疾患の悪化のため試験薬投与継続が好ましくないと判断された場合
- 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- 有害事象により試験の継続が困難な場合
- その他の理由により医師が試験を中止することが適当と判断した場合

治療開始直前の記録

システムレビュー (BVAS, _____ VDI _____, SF-36 _____)

身長 _____ cm 体重 _____ kg

血清Cr値 _____ mg/dl C Cr _____ ml/min

PR3-ANCA _____ U/ml (基準値 _____)

MPO-ANCA _____ U/ml (基準値 _____)

p-ANCA _____ c-ANCA _____ 抗基底膜抗体 _____

感染症マーカー

一般細菌検査 血液 _____

咽頭 _____

喀痰 _____

尿 _____

便 _____

その他 _____

ツ反 _____ 胸部CTにおける感染巣の有無

ファンギテック _____

CMVアンティジェネミア _____

障害臓器 (○を)

脳 眼 肺 心 腎 腸管 肝胆膵
末梢神経 皮膚 筋 関節 その他 ()

顕微鏡的多発血管炎 (MPO・ANCA 関連血管炎) 重症度分類 該当する項に○

1) 重症例 (いずれか一つ)

- 全身性血管炎型 (3臓器以上の障害)
- 肺腎型 (限局性肺出血又は広範囲間質性肺炎と腎炎の合併)
- RPGN型 (血清Cr値が1ヵ月以内に2倍以上に増加)

2) 最重症例 (該当する項すべてに○)

- び慢性肺出血型
- 腸管穿孔型、膵炎型
- 脳出血型
- 抗基底膜抗体併存陽性例
- 重症例の治療抵抗性症例

3) 軽症例

- 腎限局型 (RPGN型は除外)
- 肺線維症型 (肺出血型は除外)
- その他型 (筋・関節型、軽症全身型、末梢神経炎型など)