

## 治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン]

所 属 長崎大学医学部・歯学部附属病院・第一内科

研究者 辻野 彰

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

### 分担研究者

- (1) 長崎大学医学部・歯学部附属病院・第一内科 本村 政勝
- (2) 長崎大学医学部・歯学部附属病院・第一内科 江口 勝美
- (3) 長崎大学医学部・歯学部附属病院・へき地病院再生支援・教育機構 調 漸

### 研究要旨

本年度も昨年度に引き続き、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対する酢酸リュープロレリンの有効性および安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行した。本施設では二重盲検比較試験の評価を終了した7名の被験者に対し長期継続投与試験の説明を行い、全員から文書による同意を得た。二重盲検比較試験はすべてのモニタリングが終了したため平成20年4月24日、当院 IRB に治験終了届を提出した。

### 1. 目的

昨年度に引き続き、二重盲検比較試験を終了した患者を対象に、TAP-144-SR (3M) [一般名：酢酸リュープロレリン] の長期投与による投与による有効性および安全性について、非対照試験により評価する。

### 2. 方法

平成19年10月10日から説明同意を開始した長期継続投与試験では、当施設では7名の被験者に対し治験薬初回投与が行われた。昨年度に引き続いて、これらの被験者に対し治験実施計画書に定められたスケジュールに従い、外来で有効性および安全性の評価を行うとともに、治験薬の投与を行った。また、それぞれの症例毎に症例報告書を作成し、モニタリングを経た上で治験調整委員会に提出した。

長期継続投与試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した。

なお、二重盲検比較試験の最終評価は平成20年2月26日に終了したが、本年度も引き続きモニタリングやDCF対応が行われた。平成20年10月19日に開催された症例検討会を経て二重盲検比較試験のCRFデータが固定となり、また嚥下造影のデータも固定されたため、平成21年1月8日に開鍵作業が実施された。

### 3. 結果

本治験でも二重盲検比較試験と同様、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い、また本治験専属のCRCが、治験センター所属のCRC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。7名の被験者に対し、治験実施計画書に定められたスケジ

ュールに従い、有効性および安全性の評価、治験薬の投与を行った。

長期継続投与試験では、施設内で重篤な有害事象が1件発生したが、既知の事象であり死亡のおそれはなかった。FAX サーバシステムを利用した他の治験責任医師との協議により、当局への報告の必要性がないと判断し、IRB を通じて当院病院長への報告のみを行い、治験継続となった。

#### 4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、7名の全被験者に対し、重大な逸脱が発生することなく長期継続投与試験を継続することができた。今後も被験者の安全に十分な配慮を行い、長期継続投与試験を遂行していく必要がある。

#### 5. 結論

各関係者の協力により、現在も7名の被験者において長期継続投与試験を継続している。なお、現時点では長期継続投与試験が継続中の段階であり、酢酸リユープロレリンの長期投与による有効性および安全性について記載できる事項はない。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし



## 治験の実施に関する研究 [酢酸リュープロレリン]

所属 熊本大学医学部附属病院 神経内科

研究者 内野 誠

研究期間 平成20年4月1日から平成21年3月31日

### 研究分担者

- (1) 山下太郎 熊本大学医学部附属病院神経内科 助教
- (2) 平野照之 熊本大学医学部附属病院神経内科 講師
- (3) 前田 寧 熊本大学医学部附属病院神経内科 講師

### 研究要旨

球脊髄性筋萎縮症患者に対する酢酸リュープロレリンの有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行するため、院内体制ならびに必須文書の整備を行った。二重盲検比較試験は平成18年8月22日の医薬品医療機器総合機構に対する治験届を経て、平成18年9月25日に開始となった。10例の被験者に対し治験薬投与が行われ、施設内で重篤な有害事象の発生はなかった。長期継続投与試験は、平成19年8月6日の医薬品医療機器総合機構に対する治験届を経て、平成19年9月19日に開始となった。計10名の患者に対して治験薬投与が開始され、3件の重篤な有害事象がみられたが、全例回復している。このうち1例は、気管切開を施行されたため、主要評価項目である嚥下機能障害評価のための嚥下造影検査が不能となり、治験から脱落となったが、他の2例は治験薬投与を継続している。

### 1. 目的

球脊髄性筋萎縮症患者を対象にTAP-144-SR (3M) [一般名：酢酸リュープロレリン] 投与による有効性、及び安全性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験、及び非対照試験により評価する長期継続試験により評価すること。

### 2. 方法

球脊髄性筋萎縮症患者を対象にTAP-144-SR (3M) [一般名：酢酸リュープロレリン] 投与による有効性及び安全性の評価を目的としたプラセボ対照二重盲検比較試験を、平成18年7月24日の当院治験審査委員会の承認および平成18年8月22日の医薬品医療機器総合機構に対する治験届を経て、平成18年9月25日に開始した。

また、二重盲検比較試験を終了した患者を対象にTAP-144-SR (3M) の長期投与による有効性及び安全性について、非対照試験により評価する長期継続投与試験を、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理し、治験審査委員会の審議を経て、平成19年6月26日に当院治験審査委員会の承認を得て、平成19年8月6日の医薬品医療機器総合機構に対する治験届を経て、平成19年9月19日に開始した。平成20年4月以降も、本試験を継続した。

### 3. 結果

#### 二重盲検試験

平成18年10月3日から説明同意を開始し、計14名の球脊髄性筋萎縮症患者に対して治験の説明を行い、うち12名から同意を得た。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11名を登録し、治験薬の割付を行った。登録後から治験薬初回投与までの間の同意撤回が1例あり、10例の被験者に対し治験薬初回投与を行なった。二重盲検比較試験では、施設内で重篤な有害事象の発生はなかった。

#### 長期継続投与試験

平成19年10月17日から患者に対する説明同意を開始し、二重盲検比較試験を終了した10名の患者に対して長期継続投与試験の説明を行い、全員から長期継続投与試験参加の同意を得た。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ことを確認した上で、10名を長期継続投与試験に登録した。本治験でも二重盲検比較試験と同様、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。また本院治験支援センター所属のCRCが、説明補助や被験者対応に協力し、外部委託したCRCがその補助的業務や文書の整備など治験に関する業務にあたった。二重盲検比較試験の盲検性を維持するため、二重盲検比較試験の症例報告書のモニターへの提出が完了した後に、計10名の患者に対して長期継続投与試験の治験薬投与を開始した。長期継続投与試験において、平成20年3月以降当施設では3件の重篤な有害事象がみられたが、全例回復していた。このうち1例は、気管切開を施行されたため、主要評価項目である嚥下機能障害評価のための嚥下造影検査が不能となり、治験から脱落となったが、他の2例は治験薬投与を継続している。

### 4. 考察

治験責任医師、分担医師、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、計10例に対して治験を開始することができた。重篤な有害事象の施設内での発生はなかったが、今後も被験者の安全に十分な配慮を行い、治験を遂行していく必要がある。

### 5. 結論

各関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、治験を開始することができ、現在も10名の被験者において治験を継続している。球脊髄性筋萎縮症患者、酢酸リュープロレリンの有効性及び安全性について行い、データ解析が終了しておらず有効性に関して記載できる事項はないが、特に問題はないと考えられた。

6. 研究発表  
なし。

7. その他  
なし。

厚生労働科学研究（医療技術実用化  
総合研究事業：治験推進研究）研究事業  
タクロリムス水和物

平成20年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）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 20 年 4 月～平成 21 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、治験実施を円滑に行うための基盤整備を中央事務局内で行ない、また各実施医療機関に対するサポートを提供し、症例登録開始後は治験の科学的および倫理的側面を損なわないよう最大限の配慮をしながら速やかな治験の遂行を図った。計画通りの症例集積率が達成でき、また安全・倫理上大きな問題もなく治験が遂行された。

### 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多施設共同治験を実施するにあたり、治験実施を円滑に行うための基盤整備を中央事務局内で行ない、また各実施医療機関に対するサポートを提供する。症例登録開始後は、治験の科学的および倫理的側面を損なわないよう最大限の配慮をしながら速やかな治験の遂行を図る。

### 2.方法

日本医師会治験促進センターのサポートを受けながら全 11 施設の協力のもと効能追加申請のためのデータ取得を目的とした GCP 準拠の多施設共同第 II/III 相臨床試験を継続した。

#### 治験の概要：

本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例を対象とし、生存率を主要評価項目としたタクロリムス（基準開始用量として 0.075mg/kg/日、血中濃度 5～10ng/mL の範囲で投与量調節可）および糖質コルチコイド（プレドニゾロン 1mg/kg/日で開始後漸減）併用の単群によるオープンラベル臨床試験（目標解析対象例 20 例、評価観察期間 52 週）（パート A）、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータ抽出（パート B）し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討するとういものである。

またタクロリムスおよび糖質コルチコイド併用治療の有用性に関するエビデンス提示および効能追加申請のために必要な治験以外のデータ収集についてもその必要性及び方法につき検討した。

### 3.結果

#### (1) 症例集積 (パート A)

治験届初回提出時、治験期間を 2009 年 12 月末日までとして申請していたため、治験薬投与期間が 12 ヶ月かかることから症例登録締め切りが 2008 年 12 月末日となっていたが、症例登録ペースにもとづき、同締め切り時で合計 16 例程度の登録となると予測されたため、協議の結果 13 カ月治験期間を延長することとされ、その手続きを行った。

- ・ 2008年度は合計11例登録された。2007年7月よりの被験者登録累計は21例となる。
- ・ うち5例終了、11例投与中、5例治験参加中止（4例治療開始後中止、1例未治療中止）である。
- ・ 治験参加中止理由（5例）：2例不適格、1例死亡、1例間質性肺炎増悪、1例皮膚筋炎増悪
- ・ 4例において治療中間質性肺炎増悪の重篤な有害事象報告があった。

#### （パート B）

パート B として歴史的比較群擁立のための症例集積を行っている。パート A との比較においては Indication bias が存在する（糖質コルチコイド単独での治療が行われた症例はパート A 対象例に比較して軽症例である可能性がある）ため Propensity score を用いたマッチングを行うべく計画しており、その場合パート B 群は最低パート A 群の2倍のサイズが好ましいとされているが、治験実施計画書で規定される適格性を満足する症例は合計5例であった。不適格となる主な原因を以下にあげる。

- （ア）糖質コルチコイド投与量が、併用禁止量である「プレドニゾロン換算で1mg/kg/day 超」に抵触する。（実際の臨床では例えば「体重53kgの方に53mg投与する場合よりもまとめて55mg投与する」場合が多いため）
- （イ）肺機能検査やKL-6、肺CTなどの治療開始前測定がパート A のとおり開始前14日以内としているが、それより以前である。
- （ウ）Indication bias が存在するため、できる限り他の差をなくすべくパート A の選択・除外基準をほぼすべて同様にパート B に応用したが、特にタクロリムスの安全性の観点から設けられた除外基準に抵触している。

更に、パート A とパート B/パート B' との比較を困難にするバイアス要因の考察（Indication bias（バイアス①）と、パート B/パート B' が治療開始後の治療反応性・治療結果にもとづき決まる要素（「初発時に14日以上糖質コルチコイドが単独で投与された症例」）にもとづくグループ定義がされているという点に起因するバイアス（バイアス②））にもとづき、パート B/パート B' とは別に、パート A との比較可能性担保における重要な因子である疾患活動性など最低限の基準により定義され、治療開始前の段階から追える Consecutive patients によるコホートを作成し（「パート C」と称する）、それとパート A データとの比較解析を行い、結果を参考資料として承認申請の際に提出することを検討し、これに関しても上記事前面談においてその妥当性につき協議を行い、現在検討中である。

#### （2）治験計画変更届：

医薬医療機器総合機構に対し以下の3度治験計画変更届を提出した。

第1回目（2008年4月3日）：

治験分担医師の変更、治験責任医師の職名変更、実施医療機関の電話番号変更等

第2回目（2008年10月1日）：

治験分担医師の変更、実施医療機関の名称変更、予定被験者数変更等

第3回目（2009年2月1日）：

治験期間延長による変更

### 4. 考察

#### （パート A）

本治験におきましては、解析対象症例20例を目標とし、治験届におけます予定被験者数を22として申請しています。現在まで21例ご登録いただいておりますが、うち2例が登録後（1例は治験薬投与前、1例は投与後）不適格であることが判明しており、したがって実質解析対象症例は19例となっております。そのため、あと1~2例程度の登録・治験開始を確認し、症例登録終了とする旨、計画しております。

#### （パート B）

症例集積が進まなかったのは、治験計画上の問題、治験という制御されたデータ抽出が必要なものへの通常診療症例の後ろ向き形式での利用の限界、そして本疾患の初期治療としてほとんど場合糖質コルチコイドに加えて免疫抑制薬が治療開始時より併用されているという事実を反映したものであると考察する。いずれにしても、パート B とパート A との比較解析は、Indication bias の影響を縮小するための Matching 手法などを用いた技術的調整をもってしても不可能である。そこで、承認申請の際の参考資料として、パート A と



の比較可能性が担保できる範囲での選択除外基準の緩和により拡大されるパート B コホート（「パート B'」と称する）に関するデータ収集を追加で行い、パート B' データとパート A データとの比較解析結果を参考資料として承認申請の際に提出することを検討し、2009年3月12日医薬品医療機器総合機構との事前面談においてその妥当性につき協議を行った。その際には基準緩和案も提出し検討いただいたが、機構からは「パート B' として歴史的比較群としてより多くの情報を得ることに同意する。」そしてそのための選択除外基準緩和（案）に関し特段の「意見はない」との回答をいただいた。それを受け、パート B' データ収集を治験の一部として行う方向で準備を進めている。

また、パート A とパート B/パート B' との比較を困難にする要因として、Indication bias（バイアス①）と、パート B/パート B' が治療開始後の治療反応性・治療結果にもとづき決まる要素（「初発時に14日以上糖質コルチコイドが単独で投与された症例」）にもとづくグループ定義がされているという点に起因するバイアス（バイアス②）がある。当初の予定通りにパート B が集積可能であれば Propensity score を用いた比較でバイアス①を調整しうること、バイアス②が調整しきれなかったとしてもタクロリムスの治療効果を過小評価する方向に作用する可能性が高いと考えられることから、パート A の優位性を示すうえでの問題は大きくないと判断していた。しかしながら、パート B の集積が予想外に困難であり、パート B' まで含めたとしても最終的に Propensity score を用いた解析が困難でパート A とパート B/B' の単純な比較に留まる可能性もある。その場合、仮にパート A の優位性が示されたとしても十分にバイアス①を排除できていないのではないかという疑問が残り、そのエビデンスの実際の臨床的解釈・臨床現場での応用を難しくしてしまうことが懸念される。したがって、パート B/パート B' とは別に、パート A との比較可能性担保における重要な因子である疾患活動性など最低限の基準により定義され（つまり初期治療にパート B' で定義される副腎皮質ステロイド薬が使用されていれば、免疫抑制薬併用の有無・種類に関わらず含める）により、治療開始前の段階から追える Consecutive patients によるコホートを作成し（「パート C」と称する）、それとパート A データとの比較解析を行い、結果を参考資料として承認申請の際に提出することを検討している。

## 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およ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、治験実施を円滑に行うための基盤整備を中央事務局内で行ない、また各実施医療機関に対するサポートを提供し、症例登録開始後は治験の科学的および倫理的側面を損なわないよう最大限の配慮をしながら速やかな治験の遂行を図った。前向き研究部分は計画にほぼ近い症例集積率が達成でき、また安全・倫理上大きな問題もなく治験が遂行された。一方後ろ向き比較群データ収集部分においては症例集積に限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応を必要とした。

## 6. 研究発表

なし。

## 7. その他

なし。



## 治験の実施に関する研究[タクロリムス水和物]

所 属 北海道大学大学病院 第二内科

研究者 渥美 達也

研究期間 2008/04/01～2009/03/31

### 研究分担者

### 研究報告書

#### 研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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ために第II/III相多施設共同治験を開始した。本実施医療機関では2例登録を行った。倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。

#### 1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬に限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態にTリンパ球の強い関与が示唆されており、またTリンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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ために第II/III相多施設共同治験を実施する。

#### 2. 方法

- 1) 治験開始までの準備
- ① 本実施医療機関での治験審査委員会審議資料の準備および審議申請を行い、審議を得る。
- ② 治験中央事務局の主催するスタートアップミーティングに参加し、安全性情報の取扱い、各委受託機関との情報・資料交換に関する説明、モニター紹介、治験関連グッズ配布・説明を受け、開始準備をする。
- 2) 治験の概要

【対象】 満16歳以上満75歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

#### 【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADLおよびQOL指標の変動、胸部CT所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

#### 【治験薬および併用薬】

- ① タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可)
- ② 糖質コルチコイド (プレドニゾン1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】 タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例20例、評価観察期間52週) (パートA)、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなるHistorical control群のデータ抽出 (パートB) し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する

#### 3. 結果

全実施医療機関における治験審査委員会の承認が得られた後、2007年6月に治験計画届書が医薬品医療機器総合機構に提出され、2007年7月より被験者登録が開始された。

本実施医療機関ではこれまでに2例症例登録を行った。登録後治験中止には至らず、安全性上特に問題となる事象は発生しなかった。

タクロリムスと糖質コルチコイド併用療法の有効性については、パートBデータとの比較も含め治験全体での解析・考察を行うことから本実施医療機関のみの成績について言及しない。

#### 4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限の配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。倫理上大きな問題もなく治験が遂行されていることは評価される。本実施医療機関においては、実施予定症例数である2例の登録を行った。

#### 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ために第II/III相多施設共同治験を開始した。治験実施計画書およびGCPを

遵守し倫理面に最大限の配慮し、治験を継続する。

## 6. 研究発表

### 【書籍】

1. Atsumi T, Amengual O, Koike T. Etiopathology of the Antiphospholipid syndrome, In: Tanaka K, Davie EW, editor. Recent Advances in Thrombosis and Haemostasis 2008. Tokyo: Springer Japan KK; 2008. p. 521-35.
2. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Antiphospholipid antibodies and the Antiphospholipid syndrome, In: Columbus F editor. New Research on Autoantibodies. NY: Nova Science Publishers (in press)

### 【雑誌】

3. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Autoimmun Rev 7; 198-203, 2008
4. Kataoka H, Atsumi T, Hashimoto T, Horita T, Yasuda S, Koike T. Polymyalgia rheumatica as the manifestation of unclassified aortitis. Mod Rheumatol 18; 105-8, 2008
5. Atsumi T, Horita T, Minori T, Koike T. Exchange of information in Rheumatology between East and West : From Man' yo-shu to the Future. Arthritis Rheum 58; S140-2, 2008
6. Kon Y, Atsumi T, Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Takao K. Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol 26; 129-32, 2008
7. Oku K, Atsumi T, Amengual O, Koike T. Antiprothrombin antibody testing: detection and clinical utility. Semin Thromb Hemost 34; 335-9, 2008
8. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Clinical Features of Haemophagocytic Syndrome in Patients with Systemic Autoimmune Diseases: Analysis of 30 Cases. Rheumatology 47, 1686-91, 2008
9. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis (in press)
10. Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, and Koike T. STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis (in press)
11. Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura K, Abe R, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amasaki Y, Nishio M, Sawada K, Shimizu H, Koike T. Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression. J Rheumatol (in press)

## 7. その他

なし。



## 治験の実施に関する研究[タクロリムス水和物]

所属 筑波大学附属病院

研究者 伊藤 聡

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

### 研究分担者

住田孝之  
松本 功  
後藤大輔  
林 太智

### 研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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に第II/III相多施設共同治験を継続した。当院では2008年度に3例症例登録を行った。うち1例は登録直後に除外基準に抵触することが判明し治験参加中止となった。倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。パートBは当院においての該当例はなかった。

### 1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬に限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態にTリンパ球の強い関与が示唆されており、またTリンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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に第II/III相多施設共同治験を実施する。

### 2. 方法

#### 1) 治験の概要

【対象】満16歳以上満75歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADLおよびQOL指標の変動、胸部CT所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

①タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可)

②糖質コルチコイド (プレドニゾン1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例20例、評価観察期間52週) (パートA)、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなるHistorical control群のデータ抽出 (パートB) し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する

### 3. 結果

(パートA)

3症例エントリーしたが、1症例はプロトコールに合致せず、脱落した。

2症例は現在、治験薬投与中である。

(パートB)

当院において該当例はなかった。

### 4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、前向き研究部分 (パートA) においては計画どおり症例集積率が達成でき、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行されていることは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分においては症例集積に限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応を必要とする。

### 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に第II/III相多施設共同治験を継続した。治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限の配慮し、治験を継続する。

### 6. 研究発表

なし。



7.その他  
なし。

## 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 渡邊 紀彦

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

### 研究分担者

千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科 助教 廣瀬 晃一

### 研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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に第II/III相多施設共同治験を開始した。治験全体では治験登録開始21ヶ月で17例がオープンラベル臨床試験に登録された。倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。

### 1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬に限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態にTリンパ球の強い関与が示唆されており、またTリンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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に第II/III相多施設共同治験を実施する。

### 2. 方法

#### 1) 治験開始までの準備

- a; 本実施医療機関での治験審査委員会審議資料の準備および審議申請を行い、審議を得る。
- b; 治験中央事務局の主催するスタートアップミーティングに参加し、安全性情報の取扱い、各委受託機関との情報・資料交換に関する説明、モニター紹介、治験関連グッズ配布・説明を受け、開始準備をする。

#### 2) 治験の概要

【対象】 満16歳以上満75歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

#### 【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADLおよびQOL指標の変動、胸部CT所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

#### 【治験薬および併用薬】

a; タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可)

b; 糖質コルチコイド (プレドニゾロン1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】 タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例20例、評価観察期間52週) (パートA)、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなるHistorical control群のデータ抽出 (パートB) し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する

### 3. 結果

全実施医療機関における治験審査委員会の承認が得られた後、2007年6月に治験計画届書が医薬品医療機器総合機構に提出され、2007年7月より被験者登録が開始された。

本実施医療機関ではオープンラベル治療群データ収集 (パートA) については、2008年6月27日より第1症例でのタクロリムス投与が開始され、現在も投与を継続している。過去の対照症例の解析調査 (パートB:

Historical control群データ収集) については、当院における多発性筋炎・皮膚筋炎患者を網羅的に調査し、対象となりうる症例13例を抽出した。2008年秋までにこのうち7例については同意取得を行ったが、過去の病歴記録を詳細に検討した結果、いずれもパートBの対象とならないことが判明した。しかし、被験者が消息不明のため現時点では連絡が取れないが、対象となる可能性が高い症例が1例残っているため、治験実施計画書の規定に則り、治験責任医師が住民基本台帳の閲覧許可を得て被験者の連絡先を調査する予定である。

### 4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限の配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、全体としては治験登録開始21ヶ月で17例登録と、ほぼ計画通りの症例集積率が達成できており、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行されていることは評価される。本実施医療機関においては、実施予定症例数である2例の登録を達成できるように、次年度にさらに1例の症例登録を行う。

### 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ために第II/III相多施設共同治験を開始した。治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限の配慮し、治験を継続する。

6. 研究発表  
なし。

7. その他  
なし。



## 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 慶應義塾大学医学部医学教育統轄センター

研 究 者 平形 道人

研究期間 平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月

### 分担研究者

- (1) 慶應義塾大学医学部内科 桑名 正隆
- (2) 慶應義塾大学医学部内科 佐藤 慎二
- (3) 慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター 金子 祐子

### 研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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ために第 II/III 相多施設共同治験を開始した。治験全体では治験登録開始 21 ヶ月で 21 例登録され、本実施医療機関では 1 例登録を行った。倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。

### 1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬が限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態に T リンパ球の強い関与が示唆されており、また T リンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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ために第 II/III 相多施設共同治験を実施する。

### 2. 方法

#### 1) 治験開始までの準備

- ① 本実施医療機関での治験審査委員会審議資料の準備および審議申請を行い、審議を得る。
- ② 治験中央事務局の主催するスタートアップミーティングに参加し、安全性情報の取扱い、各委託機関との情報・資料交換に関する説明、モニター紹介、治験関連グッズ配布・説明を受け、開始準備をする。

#### 2) 治験の概要

【対象】満 16 歳以上満 75 歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

#### 【評価項目】

（主要評価項目）Overall survival

（副次的評価項目）Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADL および QOL 指標の変動、胸部 CT 所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

（安全性評価項目）有害事象および臨床検査値異常

#### 【治験薬および併用薬】

- ① タクロリムス（基準開始用量として 0.075mg/kg/日、血中濃度 5～10ng/mL の範囲で投与量調節可）
- ② 糖質コルチコイド（プレドニゾロン 1mg/kg/日で開始後漸減）

【デザインおよび解析方法】タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験（目標解析対象例 20 例、評価観察期間 52 週）（パート A）、および糖質コルチコイド

のみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータ抽出 (パート B) し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する

### 3. 結果

全実施医療機関における治験審査委員会の承認が得られた後、2007年6月に治験計画届書が医薬品医療機器総合機構に提出され、2007年7月より被験者登録が開始された。

本実施医療機関では2007年11月8日に1例症例登録を行った。経過中胸部結節状陰影を認めたがステロイド減量とともに消失し、登録後治験中止には至らず、その他に安全性上特に問題となる事象は発生しなかった。

タクロリムスと糖質コルチコイド併用療法の有効性については、パートBデータとの比較も含め治験全体での解析・考察を行うことから本実施医療機関のみの成績について言及しない。

### 4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限の配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、全体としては治験登録開始21ヶ月で21例登録と、計画通りの症例集積率が達成できており、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行されていることは評価される。

### 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に第II/III相多施設共同治験を開始した。治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限の配慮し、治験を継続している。

### 6. 研究発表

なし。

### 7. その他

なし。

## 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 国立国際医療センター戸山病院・膠原病科

研究者 伊藤 健司

研究期間 平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月

### 分担研究者

- (1) 国立国際医療センター・膠原病科
- |    |     |
|----|-----|
| 三森 | 明夫  |
| 山下 | 裕之  |
| 高橋 | 裕子  |
| 國松 | 淳和  |
| 清水 | 亜理紗 |

### 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」の実施を前提とした治験実施計画の検討と各種必要書類の最終化、そして自施設における治験実施体制の整備を行い、治験審査委員会での審議を経て承認を受けた。

平成 20 年 2 月 20 日に本治験被験者（パート A 症例）登録を完了し、同 2 月 25 日より治験薬の投与を開始した。同 11 月 11 日、ステロイド剤の減量に伴う間質性肺炎の増悪を認め、有害事象報告を行った。治験薬との因果関係はないと判断した。その後は順調に回復し、平成 21 年 2 月 23 日、治験薬の投与期間を終了した。

対照症例（パート B 症例）を、当科症例データベースより抽出し、3 症例より同意を取得。1 症例はプロトコールに合致しなかったため 2 症例を登録し、報告した。

### 1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬に限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態に T リンパ球の強い関与が示唆されており、また T リンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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に第 II/III 相多施設共同治験を実施する。

### 2. 方法

- 1) 治験審査委員会審議資料の準備および審議申請を行い、審議を得る。
- 2) 自施設の治験管理室と協力し、実際の治験運用に際して作業の最適化を図る。
- 3) 治験の概要

【対象】満 16 歳以上満 75 歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

#### 【評価項目】

（主要評価項目）Overall survival

（副次的評価項目）Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADL および QOL 指標の変動、胸部 CT 所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

（安全性評価項目）有害事象および臨床検査値異常

#### 【治験薬および併用薬】

- ① タクロリムス（基準開始用量として 0.075mg/kg/日、血中濃度 5～10ng/mL の範囲で投与量



調節可)

② 糖質コルチコイド (プレドニゾロン 1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例 20 例、評価観察期間 52 週) (パート A)、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータ抽出 (パート B) し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する

- 4) 本治験被験者 (パート A 症例) 登録を行い、治験薬投与を開始する。
- 5) 対照症例 (パート B 症例) を、当科症例データベースより抽出し、詳細な病歴の再調査を行う。平行して、当科症例データベースの最適化のための再構築作業を行う。

### 3. 結果

自施設の治験管理センターと協議を行い、治験実施体制の整備を進めた。治験中央事務局において各実施施設治験調整医師から送付された治験薬概要書、治験実施計画書、説明文書・同意文書、症例報告書その他必要書類の素案をもとに、治験審査委員会審議資料であるそれらの最終化を行い、平成 19 年 4 月の自施設治験審査委員会において審議、承認された。

承認後、開発業務受託機関、治験薬提供者との調整を進め、当施設での関係者全てでスタートアップミーティングを行った。

平成 20 年 2 月 20 日に本治験被験者 (パート A 症例) 登録を完了し、同 2 月 25 日より治験薬の投与を開始した。同 11 月 11 日、ステロイド剤の減量に伴う間質性肺炎の増悪を認め、有害事象報告を行った。治験薬との因果関係はないと判断した。その後は順調に回復し、平成 21 年 2 月 23 日、治験薬の投与期間を終了した。

2000 年以降に当科で治療を行った多発性筋炎・皮膚筋炎合併の間質性肺炎患者の中から、対照症例 (パート B 症例) を抽出する作業を行った。当科の入院患者に関する病歴データベースを元に検索機能を強化する作業を追加。更に外来患者を含む全ての患者データベースを作成した。対象 3 症例より同意を取得。1 症例はプロトコールに合致しなかったため 2 症例を登録し、報告した。

他施設で観察された副作用報告などについては、治験中央事務局との間で協議を重ねている。

### 4. 考察

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、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書および GCP を遵守し倫理面に最大限の配慮して治験を遂行する必要がある。

当施設での治験管理室と各臨床科との連携はきわめて良好であり、円滑な作業の遂行が可能であったが、今後の実際の作業においても改善を続けていきたいと考えている。

また、他施設との協調を図るため、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要であり、密接なコミュニケーションが必要であった。

### 5. 結論

自施設治験審査委員会にての審議を経て、治験調整医師、開発業務受託機関、治験薬提供者との調整を進め、被験者登録、治験薬投与を開始した。

治験実施計画書および GCP を遵守し倫理面に最大限の配慮し、治験を継続する。

### 6. 研究発表

なし。

### 7. その他

なし。

## 治験の実施に関する研究[タクロリムス水和物]

所属	順天堂大学 膠原病リウマチ内科
研究者	高崎芳成
研究期間	平成20年4月～平成21年3月

### 研究報告書

#### 研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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ために第II/III相多施設共同治験を継続した。パートAでは治験全体として2008年度は合計11例登録され、2007年7月よりの被験者登録累計は21例となった。本実施医療機関では2008年度は1例同意取得となったが、選択基準に合致せず、前観察期脱落となった。2007年度に登録となった1例については治験中止なく継続中である。倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。パートBは本実施医療機関では該当例はなかった。

#### 1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬に限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態にTリンパ球の強い関与が示唆されており、またTリンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎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ために第II/III相多施設共同治験を実施する。

#### 2. 方法

##### 1) 治験の概要

【対象】満16歳以上満75歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADLおよびQOL指標の変動、胸部CT所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

① タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可)

② 糖質コルチコイド (プレドニゾン1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例20例、評価観察期間52週) (パートA)、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなるHistorical control群のデータ抽出 (パートB) し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する

#### 3. 結果

(パートA)

治験届初回提出時、治験期間を2009年12月末日までとして申請していたため、治験薬投与期間が12ヶ月かかることから症例登録締め切りが2008年12月末日となっていたが、症例登録ペースにもとづき、同締め切り時で合計16例程度の登録となると予測されたため、全体協議の結果13カ月治験期間を延長することとされ、本実施医療機関においてもその手続きを行った。

治験全体では2008年度は合計11例登録され、2007年7月よりの被験者登録累計は21例となった。本実施医療機関では2008年度は1例同意取得となったが、選択基準に合致せず、前観察期脱落となった。2007年度に登録となった1例については治験中止なく継続中である。

(パートB)

本実施医療機関において該当例はなかった。

#### 4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、前向き研究部分 (パートA) は全体としても、そして本実施医療機関においても計画にほぼ近い症例集積率が達成でき、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行されていることは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分においては症例集積に限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応を必要とする。

#### 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ために第II/III相多施設共同治験を継続した。治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限の配慮し、治験を継続する。

6. 研究発表  
なし。

7. その他  
なし。