

- Okada T, Masuko K, Yudoh K, Suematsu N, Okamoto K, Nishioka K, Kato T: Involvement of Post-Translational Modification of Neuronal Plasticity-Related Proteins in Hyperalgesia Revealed by a Proteomic Analysis.: *Proteomics*: 8(8): 1706-1719: 2008
2. 学会発表
1. 増子 佳世、村田三奈子、中村洋、遊道和雄、加藤智啓: 関節軟骨細胞におけるプロスタグランジン(PG)E2 の作用: 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会: W31-6 (P. 293): 4/20-23; 2008
 2. 川上雄起、松尾光祐、増子佳世、稲葉裕、遊道和雄、齋藤知行、加藤智啓: プロテオミクスを用いた RA 滑膜における新規シトルリン化自己抗原の解析: 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会: P2-197: 4/20-23; 2008
 3. 加藤智啓、唐澤里江、遊道和雄、増子佳世、尾崎承一: プロテオミクス・ペプチドミクスを用いた血管炎関連自己抗体および血清ペプチドの探索: 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会: S03-4 (P. 157): 4/20-23; 2008
 4. 加藤智啓、増子佳世、中村洋、西岡久壽樹、遊道和雄: プロテオミクスを用いた変形性関節症関連自己抗原およびペプチドの探索: 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会: S06-3 (P. 168): 4/20-23; 2008
 5. 岡本一起、増子佳世、末松直也、遊道和雄、磯橋文秀、加藤智啓: ポリアルギニンと融合した核内受容コアクティベーター (MTI-II) の細胞内導入と活性: 第 60 回日本ビタミン学会: VITAMIN 2008; vol. 4; P39: 6/13-6/14: 2008
 6. 藤澤裕樹、金子律子、内木充、岡田智之、増子佳世、遊道和雄、末松直也、岡本一起、西岡久壽樹、加藤智啓: 痛覚過敏モデルラットの脳における蛋白質翻訳後修飾の変化: 日本プロテオーム機構第 6 回大会 一創薬、バイオマーカー探索に向けて一: 大会要旨集: P15 (S2-6): 7/29-7/30: 2008
 7. 飯塚進子、広畑俊成、岡本一起、増子佳世、末松直也、黒川真奈絵、松下礼子、加藤智啓: プロテオミクスを用いた、ループス精神病における抗神経細胞抗体の認識エピトープの検出: 日本プロテオーム機構第 6 回大会 一創薬、バイオマーカー探索に向けて一: 大会要旨集: P21 (S8-3): 7/29-7/30: 2008
 8. 黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、鈴木登、加藤智啓: ベーチェット病末梢血単核球における発現蛋白の網羅的検討: 日本プロテオーム機構第 6 回大会 一創薬、バイオマーカー探索に向けて一: 大会要旨集: P25 (P-13): 7/29-7/30: 2008
 9. 金城永幸、岡本一起、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓: IgA 腎症の扁桃を用いた病因抗原のプロテオーム探索: 日本プロテオーム機構第 6 回大会 一創薬、バイオマーカー探索に向けて一: 大会要旨集: P25 (P-14): 7/29-7/30: 2008
 10. 片野雅淑、松尾光祐、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、加藤智啓: 関節リウマチ滑膜細胞のリン酸化プロテオーム解析: 日本プロテオーム機構第 6 回大会 一創薬、バイオマーカー探索に向けて一: 大会要旨集: P27 (P-24): 7/29-7/30: 2008
 11. Xiang Yang, Matsui T, Arito M, Suematsu N, Yudoh K, Kato T: Disease-Specific Serum Peptides In Patients With Systemic Sclerosis: HUP02008: 2008
 12. Kurokawa M, Mtsuo K, Nakamura H, Masuko K, Okamoto K, Kato T: Arthritis-Inducible Protein, Annexin VII: High Phosphorylation In Rheumatoid Arthritis: HUP02008: 2008
 13. 飯塚進子、廣畑俊成、岡本一起、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、松下礼

- 子、加藤智啓：ループス精神病における抗神経細胞抗体の対応抗原のプロテオーム解析：第6回北里疾患プロテオーム研究会：要旨集 P52 ポスター番号 21：8/31：2008
14. 金城永幸、岡本一起、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓：IgA 腎症の血清と特異的に反応する扁桃タンパク質の網羅的解析 — 病因抗原のプロテオーム探索 —：第6回北里疾患プロテオーム研究会：要旨集 P53 ポスター番号 22：8/31：2008
15. 加藤智啓：Analysis of Brain Proteome in SART Rat's, a Model of Hyperalgesia : APLAR 2008 : Fibromyalgia:Therapeutic Strategies : 2008
16. Kurokawa S M, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato I : Comprehensive analysis of protein expression in peripheral blood mononucleocytes from patients with Behcet's disease : APLAR 2008 : 2008
17. 加藤智啓：膠原病研究におけるプロテオミクスの有用性：第58回日本アレルギー学会秋季学術大会：シンポジウム8「膠原病の病態解明と新しい治療戦略」：2008
18. 岡本一起、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、有戸光美、遊道和雄、加藤智啓：細胞内導入配列を付加した核内受容体コアクティベーター(MTI-II)の細胞内への取り込みと転写促進活性：第31回日本分子生物学会 第81回日本生化学会大会 合同大会：抄録 P209 ポスター番号 1P-0390：2008
19. 有戸光美、松尾光祐、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、岡本一起、加藤智啓：関節リウマチ関連分子アネキシンVIIの機能解析：第31回日本分子生物学会 第81回日本生化学会大会 合同大会：抄録 P482 ポスター番号 1P-0390：2008
20. 深澤雅彦、岡本一起、中村学、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、肥塚泉、加藤智啓：片側内耳破壊後の前庭代償におけるラット小脳片葉タンパク質のプロテオーム解析：第31回日本分子生物学会 第81回日本生化学会大会 合同大会：抄録 P656 ポスター番号 3P-1124：2008

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
1. 高安動脈炎の診断方法およびそれに用いられる診断キット
発明者：加藤智啓、唐澤 里江
出願日：2008.06.05
出願番号：特願2008-148223
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

(なお、本研究は以下の医師・研究者の協力を得て行われた。大岡正道、菅家美恵、黒川真奈絵、高桑由希子[50音順、敬称略]。)

研究要旨

シクロホスファミドとステロイドの併用療法の適応が困難または寛解導入が困難な ANCA 関連血管炎患者に対し、tocilizumab の探索的治療を多施設共同で行うために必要なプロトコールの検討を行った。患者の選択基準、除外基準、tocilizumab の投与方法、併用療法、評価方法、中止ならびに脱落基準と探索的研究の各項目について検討し、ANCA 関連血管炎に対する tocilizumab の探索的治療のプロトコール案を作成した。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎症候群に対してシクロホスファミドとステロイドの併用療法は有効な治療法であるが、重篤な副作用や抵抗性の症例も少なくなく、有効性と安全性に優れた治療法の確立が急務である。一方、tocilizumab は既に臨床応用されている。さらに、高安血管炎などの自己免疫疾患に対する有効性も報告されている。そこで、併用療法の適応が困難または併用療法では寛解導入が困難な ANCA 関連血管炎に対する tocilizumab の探索的治療を多施設共同で行うこととなった。そのために必要となるプロトコールについて本研究で検討した。

B. 研究方法

Tocilizumab の探索的治療を多施設共同で行うために必要となるプロトコールを作成するために、患者の選択基準ならびに除外基準、tocilizumab の投与方法、併用療法、評価方法、中止ならびに脱落基準と探索的研究の項目について検討を行った。

(倫理面への配慮)

tocilizumab の探索的治療の実施にあたっては、施設ごとに倫理委員会の承認を得た上で行う。また、ヘルシキ宣言を遵守し、被験者の文書による同意の取得のうえ行う。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、検体採取にあつたては患者の個人情報(氏名、生年月日、住所など)を削除し、匿名化する。その内容をプロトコールに明記した。

C. 研究結果

難治性 ANCA 関連血管炎に対する tocilizumab の探索的治療における患者の選択基準ならびに除外基準、tocilizumab の投与方法、併用療法、評価方法、中止ならびに脱落基準と探索的研究の項目について検討を行い、プロトコール案を作成した。

D. 考察

シクロホスファミド治療は、ANCA 関連血管炎患者の約 9 割に有効である。そのため、tocilizumab 治療の対象となる症例はシクロホスファミド抵抗例か副作用等の理由で使用できない重症例であり、症例は限定される。しかも、そのような症例では、画一した基準に基づく評価は困難である。そこで、目標症例数は 5 例とし、症例の選択ならびに治療効果、ならびに安全性の評価については症例ごとに詳細に検討することとした。その目的で、内部および外部評価委員会を設置した。さらに、新たな治療マーカーや病態の解明、治療標的分子をみいだす目的で、プロテオミックス解析とトランスクリプトーム解析を併用して、tocilizumab 治療による病態の変化を詳細に検討することとした。プロトコールはあくまで GCP に準拠するものであるが、探索的治療研究と位置付け、今後の治療法開発の礎を築くことを目的とした。

E. 結論

ANCA 関連血管炎患者に対する Tocilizumab の探索的治療研究のプロトコール案を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;181:151-60.
 2. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umehayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371:998-1006.
 3. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1197-200.
 4. Ishikawa S, Mima T, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, S Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Abnormal expression of the genes involved in cytokine networks and mitochondrial function in systemic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA microarray analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:264-272
 5. Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Nishimoto N. The blockade of IL-6 signaling in rational drug design. *Curr Pharm Des*. 2008;14(12):1217-24.
 6. Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Nishimoto N. Gene therapy for multiple myeloma. *Curr Gene Ther*. 2008;8:247-55.
 7. Nakahara H, Mima T, Yoshio-Hoshino N, Matsushita M, Hashimoto J, Nishimoto N. A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol*. 2008 Sep 2. [Epub ahead of print]
 8. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008;112:3959-64.
 9. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2008 Nov 1. [Epub ahead of print]
 10. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov 19. [Epub ahead of print]
 11. Lee HM, Mima T, Sugino H, Aoki C, Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Matsubara K, Nishimoto N. Interactions among type I and II interferon, tumor necrosis factor, and beta-estradiol in the regulation of immune response-related gene expressions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009 Jan 3;11:R1. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
 1. 美馬亨, 石川悟, 青木千恵子, 吉雄直子, 安達康雄, 今川智之, 森雅亮, 富板美奈子, 岩田直美, 村田卓士, 三好麻里, 武井修治, 松原謙一, 横田俊平, 西本憲弘. 全身型若年性特発性関節炎で低下を認めたミトコンドリア機能はトシリズマブにより回復する. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 第17回国際リウマチシンポジウム ロイトン札幌 札幌. 2008. 4. 20-23
 2. 西本憲弘, 山本一彦, 川合眞一, 竹内勤, 宮坂信之. 関節リウマチ患者に対するトシリ

- ズマブの長期投与における安全性、有効性 (STREAM 試験). 第 52 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 第 17 回国際リウマチシンポジウム ロイトン札幌 札幌. 2008. 4. 20-23
3. Mima T, Aoki C, Adachi Y, Suguno H, Lee HM, Yoshio-Hoshino N, Imagawa T, Mori M, Tomita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Tocilizumab Therapy Improves Abnormal Mitochondrial Function in Patients with Systemic Juvenile idiopathic Arthritis (sJIA). ACR2008. 2008. San Francisco. 10. 27
 4. Nishimoto N, Suwabe T, Kakehi T, Kawata Y, Mima T, Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Miyasaka N. Relationship between serum IL-6 levels after Tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis (RA) patients. EULAR2008. Paris, France. 2008. 6. 11-14
 5. Hoshi D, Yamanaka H, Tomatsu T, Kamatani N, Nakajima A, Shidara K, Hara M, Inoue E, Nishimoto N. Incidence of infections in Japanese rheumatoid arthritis patients treated with Tocilizumab (TCZ) in clinical studies in comparison to those in an observational cohort of Japanese patients. IORRA. EULAR2008. Paris, France. 2008. 6. 11-14
 6. Nishimoto N, Kawai S, Yamamoto K, Miyasaka N, Ito k, Kakehi T, Takeuchi T. Safety profile of Tocilizumab in Japanese patients with Rheumatoid arthritis-incidences of infections in Japanese long-term clinical studies. EULAR2008. Paris. France. 2008. 6. 11-14
 7. Nishimoto N, Miyasaka N, Van der Heijde D, murata N, Takeuchi T, Kawai S, Hashimoto J, Yamamoto K. Three-year extension of the SAMURAI STUDY confirms Tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. EULAR2008. Paris. France. 2008. 6. 11-14
 8. Lee HM, Mima T, Ishikawa S, Sugino H, Yoshio N, Aoki C, Nishimoto N. Repressive effect of tumor necrosis factor (TNF) on interferon (IFN) signatures in peripheral blood mononuclear cell (PBMC) of systemic lupus erythematosus (SLE) patients. EULAR2008. Paris. France. 2008. 6. 11-14
 9. 西本憲弘, 寺尾公男, 美馬 亨, 中原英子, 高木信宏, 寛 高裕, トシリズムブ治療中の血中 IL-6 の推移と臨床的意義. 第 36 回臨床免疫学会総会. 京王プラザホテル. 東京. 2008. 10. 17-18
 10. Yokota S, Imagawa T, Takako Miyamae T, Mori M, Nishimoto N, Kishimoto T. Long-term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Under the Extension and Long-term. ACR2008. San Francisco, USA. 2008. 10. 24-10. 29
 11. Yokota S, Imagawa T, Takako Miyamae T, Mori M, Nishimoto N, Kishimoto T. Long-term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Under the Extension and Long-term. ACR2008. San Francisco, USA. 2008. 10. 24-10. 29
 12. Mima T, Aok C, Adachi Y, Suguno H, Lee HM, Yoshio-Hoshino N, Imagawa T, Mori M, Tomita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Tocilizumab Therapy Improves Abnormal Mitochondrial Function in Patients with Systemic Juvenile idiopathic Arthritis (sJIA). ACR2008. 2008. San Francisco. 2008. 10. 24-10. 29
 13. 美馬亨, 青木千恵子, 李 慧敏, 今川智之, 森 雅亮, 富板美奈子, 岩田直美, 村田卓士, 三好麻里, 相原雄幸, 武井修治, 横田俊平, 西本憲弘. Tocilizumab therapy improves the expression of genes related to IFN γ /IL-18 and TNF networks in active systemic juvenile idiopathic arthritis. 第 38 回日本免疫学会. 京都国際会議場. 京都. 2008. 12. 1-3
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- 特記すべきことなし。
- (なお、本研究は以下の協力者とともに行われた。
和歌山県立医科大学医学部免疫制御学講座
美馬 亨。)

臨床試験実施計画書

第1版

＜難治性ANCA関連血管炎に対するTocilizumabの有用性の検討＞

—探索的治療—

＜厚労省ANCA関連血管炎のわが国における治療法確立のための

多施設共同前向き臨床研究班（主任：尾崎承一）＞

平成21年1月29日

1. 研究の背景と目的

顕微鏡的多発血管炎や Wegener 肉芽腫症などの抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎候群は、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。我が国では、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シクロホスファミドを中心と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実施され、その有用性が示唆された。しかし、同時に、治療に伴う合併症も少なくなく、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す症例や、副作用などで投与継続が困難となる症例も少なくない。したがって、有効性と安全性に優れた治療法の確立が急務である。

Tocilizumab (商品名アクテムラ[®]) は、関節リウマチ、Still 病、Castleman 病などに対する有用性も確立され、臨床応用されている。さらに成人 Still 病や高安病などの自己免疫疾患に対する有効性が示唆されている。

そこで、この重症度別治療プロトコールが適応困難、または寛解導入困難な ANCA 関連血管炎の症例に対して、Tocilizumab を用いた先進医療を行い、その有用性を検討することになった。本研究は、厚労省 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法確立のための多施設共同前向き臨床研究班による多施設共同前向きコホート研究として行ない、同時に、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詳細な病態や治療反応性予測因子の解明を試みる。

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、顕微鏡的多発血管炎またはアレルギー性肉芽腫性血管炎で 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) シクロホスファミドとステロイドで加療し寛解となったが、ステロイドの減量が困難な症例
- (3) 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
- (4) 副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な重症例*

*重症例とは：血管炎による障害が 1 つ以上の重要臓器 (脳、眼 (失明の危険性がある場合)、肺、心筋、腎、消化管) に及んだ場合とする。

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。また、個々の症例については安全性を最優先として、主治医と研究代表者である尾崎承一、中外製薬のトシリズム医学専門家である西本憲弘と協議の上で決定する。

3) 除外基準

- (1) 重篤な感染症 (結核、HIV を含む) の合併
- (2) B 型肝炎ウイルス感染者ならびに C 型肝炎患者
- (3) 試験薬投与前 4 週以内にシクロホスファミドパルス療法を受けた被験者
- (4) 試験薬投与前 2 週以内にシクロホスファミドの内服を受けた被験者

- (5) 白血球数 3,500/ μ L未滿の被験者 (試験薬投与前2週間以内)
- (6) 血小板数 10万/ μ L未滿の被験者 (試験薬投与前2週間以内)
- (7) リンパ球数 1000/ μ L未滿の被験者 (試験薬投与前2週間以内)
- (8) 妊婦または妊娠の可能性のある女性、授乳中、避妊する意思のない女性
- (9) その他、主治医が不適切と判断する患者

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

Tocilizumab(アクテムラ[®])は、IL-6の生物学的作用を特異的に阻害する抗IL-6レセプターモノクローナル抗体製剤である。2005年4月にCastleman病の治療薬に承認され、2008年4月に関節リウマチ、多関節型ならびに全身型若年性特発性関節炎に対して追加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783例中、有害事象は95.9%に認められ、主な有害事象は鼻咽頭炎(53.8%)、コレステロール増加37.3%、LDL増加(18.9%)、トリグリセリド増加(16.1%)、ALT(GPT)上昇(15.2%)等であった。
- 2) 重大な副作用として、アナフィラキシー様症状(0.4%)：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、吐き気、嘔吐、掻痒感、潮紅、等がinfusion reactionの症状として現れることがある。また、感染症：肺炎(7.8%)、帯状疱疹(6.4%)、腸管穿孔(頻度不明)、好中球減少症(7.0%)、心不全(頻度不明)などがある。

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

アクテムラ 8 mg/kgを生理食塩水100mlに溶解して点滴静注する。

- 3) 投与期間 (別紙参)

原則2週間毎に投与する。症状の改善が不十分と判断される場合に限り、CRPを指標として投与間隔を短縮する。

- 4) 併用療法

(1) ステロイド：試験導入前に投与を受けていたステロイド量を継続する。

プレドニンの減量：12週まで減量せず、以後は漸減する。

(2) プレドニン換算で1mg/kgもしくは前回寛解が得られたステロイド量で加療する。アクテムラの開始後4週までは減量せず、その後、2週ごとに10%の割合で減量する。

(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：

ステロイドパルス療法、シクロホスファミド、他の免疫抑制薬、大量IVIg療法

法、血漿交換療法、他の生物学的製剤

6) 患者の医療費負担

先進医療として行い、試験薬アクテムラは中外製薬から無償供与を受ける。

血中 IL-6 濃度測定、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。保険診療でみとめられる医療費（入院費、通常の検査費用、他の投薬料等）は、患者負担とする。

6. 評価方法

1) 評価項目

1次評価項目：

有効性評価：3ヶ月後、6ヶ月後ならびに12ヶ月後の寛解（BVAS=0）または、疾患の再燃を認めずトシリズマブ導入前のステロイド量以下にできる

安全性評価：1) 有害事象の有無、2) 臨床検査値、3) すべての医学的に重要な変化（身体所見、バイタルサイン、心電図）

2次評価項目：全期間を通じてのBVAS（0, 3, 6, 9, 12ヶ月）、VDI（0, 6, 12ヶ月）、QOL(SF-36)（0, 6, 12ヶ月）、プロテオミクスとトランスクリプトーム解析（0, 1週, 3, 6ヶ月）

2) 治療の失敗の定義：ステロイドの増量が必要、副作用のため継続投与困難、再燃

のいずれか

7. 投薬・観察・スケジュール

	申請時	開始日	1週後	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	12週後	6ヶ月後	9ヶ月後	12ヶ月後
ステロイド投与量	同量	同量	同量	同量	同量	同*	同*	同*	同*	減量	減量	減量
トシリズマブ		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
全身診察	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図		○								○		○
血液検査	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
BVAS	○	○							○	○	○	○
VDI		○								○		○
SF-36		○								○		○
血中 IL-6 濃度		○		○		○			○	○		○
トランスクリプトーム解析		○	○						○	○		
プロテオミクス解析		○	○						○	○		

*：ステロイドを増量して tocilizumab を導入した場合は、減量。

1) 全身診察

体温、血圧、脈拍、新たな感染症の有無、有害事象の有無

2) 血液検査

血液学検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数)、血液生化学検査(総蛋白、総ビリルビン、AST、ALT、 γ GTP、LDH、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、BUN、クレアチニン、尿酸、アルブミン、中性脂肪、フェリチン、CK、Na、K、Ca、P)、止血検査(PT、APTT、フィブリノーゲン、FDP)、赤沈、CRP、自己抗体検査(抗核抗体、抗DNA抗体、ANCA 定量)、血清 IgG、IgA、IgM、補体価、当該臓器障害の指標(Cr、KL-6 など)

血清真菌・ウイルス検査(必要時)

3) 尿一般検査

蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血、尿沈査

アクテムラ投与前に妊娠反応(妊娠可能と判断される女性のみ)

4) 心電図検査

登録時、初回投与前、投与開始後6ヶ月ごと

5) 特殊検査

血中 IL-6 濃度

トランスクリプトーム解析(0, 3, 6ヵ月後)、プロテオミクス解析(0, 3, 6ヶ月後)
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投与の継続が不能な場合
- ②患者の中止要請
- ③ステロイド剤の増量が必要となり、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/利益相反

試験への参加により予想される危険性として、アクテムラの副作用、ステロイドによる副作用、治療無効の場合の臓器障害の進行・臓器不全・死亡がある。アクテムラの副作用にはアナフィラキシー反応、感染症、ウイルス感染症の再活性化や増悪などが稀に発症する。投与中ならびに投与終了後も種々の副作用に関して慎重にモニターし、副作用の早期発見早期治療を図る。また、ステロイドによる副作用には、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、ステロイド減量困難例に対し行うので、減量できる可能性がある。一方、アクテムラ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。

利益相反については、後述する。

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（後述）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

5例（本施設においては最高2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、アクテムラ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21年4月～平成22年3月まで

観察期間：平成21年4月～平成23年3月

14. 試験実施施設

厚労省 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法確立のための多施設共同前向き臨床研究班（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、永淵裕子、小高朋子

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

TEL：044-977-8111（内線4287）

15. 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：尾崎承一	4108	PHS 80009	利益相反特になし
試験担当医師：山田秀裕	4285	PHS 80052	中外製薬より講演料
永淵裕子	4287	PHS 80560	利益相反特になし
岡崎貴裕	4284	PHS 81320	利益相反特になし
山前正臣	4286	PHS 80594	利益相反特になし

大岡正道	4286	PHS 81315	利益相反特になし	
柴田明彦	4286	PHS 81477	利益相反特になし	
山崎宜興	4286	PHS 80586	利益相反特になし	
中野弘雅	4286	PHS 81514	利益相反特になし	
小川仁史	4286	PHS 80622	利益相反特になし	
本学での個人情報管理者：小高朋子			4287	利益相反特になし

16. 試験参加施設（厚労省 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法確立のための多施設共同前向き臨床研究班）

氏名	所属	住所	連絡先
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
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
伊藤 聡	筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻臨床免疫学	つくば市天王台1-1-1	TEL / FAX : 029-853-3105
榎野 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
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 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
山縣 邦弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科	つくば市天王台1-1-1	TEL:029-853-3202

17. 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

西本 憲弘	和歌山県立医科大学 免疫制御学	茨木市彩都あさぎ7丁目7- 20 彩都ハ ⁺ イイハ ⁺ ーションセンター	TEL: TEL : 072-646- 8036 FAX:072-646-8140
美馬 亨	同上		

利益相反：両者は、中外製薬からの寄付講座に所属している。

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 生化学	川崎市宮前区菅生 2-16-1	TEL:044-977-8111 FAX:
-------	-------------------	-----------------	--------------------------

20. 統計解析担当

須賀 万智	聖マリアンナ医科大学 予防医学	川崎市宮前区菅生 2-16-1	TEL:044-977-8111 FAX:044-977-8356
-------	--------------------	-----------------	--------------------------------------

難治性ANCA関連血管炎に対するRituximabの有用性を検討する

前向きコホート研究

研究代表者 尾崎承一

聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

研究要旨

標準的治療の無効な症例に対する新規治療法として「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(RiCRAW)」を行い、その有用性や安全性について検討を行っている。難治性 ANCA 関連血管炎に対して7例中半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られたが現在その詳細については解析中である。現在までに有害事象として日和見感染による死亡1例、網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害1例を認めている。また HBs 抗原陰性 HBs 抗体陽性患者より B 型肝炎ウイルスの再活性化による de novo 肝炎の発症を認めた。さらに HBs 抗原陰性 HBc 抗体陽性患者より肝癌の発生を認めている。今後も注意深い経過観察が必要である。

A. 研究目的

ANCA関連血管炎、特にWegener肉芽腫症においては、標準的治療に対して抵抗性の難治例が存在する。その治療には世界的に新規な治療法が試みられている。本研究班でも、標準的治療の無効な症例に対する新規治療法として「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(RiCRAW)」を行い、その有用性や安全性について検討を行う。

B. 研究方法

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 または免疫蛍光法)陽性の症例。

2) 選択基準

- ・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

・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

・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、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ールに基づく)

倫理委員会の承認と文書同意を得た症例を対象とした。

3) 治療法と評価法

Rituximab(リツキサンR) 375mg/m²を1週間間隔で計4回投与する。これを1クールとする。プレドニゾン0.5~1 mg/kgを併用投与し、8週間後までに20mg/日以下になるよう減量することとした。1次評価項目は6ヶ月後ならびに12ヶ月後の完全寛解(BVAS/WG=0)とし、2次評価項目は、有害事象(随時)、QOL(SF-36)(0, 6, 12ヶ月)、BVAS/WG、VDI(0, 3, 6, 9, 12ヶ月)とする。また、治療直前と治療1週間後の血

液を採取し、トランスクリプトミクスならびにプロテオミクスを行う。

Rituximab(リツキシマンR) は公正取引委員会の承認のもと、全薬工業株式会社から白ラベルで提供され、各施設薬剤部で管理された。

C. 研究結果

「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(RiCRAV)を行い、H18年4月から12月までに5施設から計7例の登録を行った。登録施設と症例数は北野病院腎臓内科(1例)、聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科(3例)、天理よろづ相談所病院膠原病センター(1例)、北海道大学内科学講座・第2内科(1例)、横浜市立大学リウマチ・血液・感染症内科(1例)(五十音順)であった。半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られたが現在その詳細については解析中である。平成17年12月に米国FDAから通報があり、米国においてSLE(全身性エリテマトーデス)患者治療において rituximab による Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 発症による死亡例の報告があったことを受け、安全性検討委員会の決定を経て、臨床試験を中断した。さらに、B型肝炎ウイルスキャリアーに投与された症例に劇症肝炎を併発した報告が見られた。外部安全性検討委員会が招集され、討議された結果、わが国に於ける Rituximab の臨床治験の再開が明らかとなるまで、新規の登録を中止すること、すでに投与された症例に関しては、患者の再同意を得て、その後の追跡調査を継続すること、プロトコールに Rituximab の副作用とし

てPMLならびに潜伏ウイルス感染症の再活性化やB型肝炎の劇症化について追記し、除外基準にB型ならびにC型肝炎ウイルス感染者を追加すること、以上の改定について各施設倫理委員会の承認を得ることが決められた(健康危険情報2参照)。

現在までに本試験による有害事象として日和見感染による死亡1例(健康危険情報1参照)、網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害1例を認めている。またHBs抗原陰性HBs抗体陽性患者よりB型肝炎ウイルスの再活性化による de novo 肝炎の発症を認めた(健康危険情報3参照)。さらにHBc抗体陽性患者より肝癌の発生を認めている(健康危険情報4参照)。

D. 考察

難治性 ANCA 関連血管炎に対して半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られた。

一方、重篤な感染症により死亡した1例に関しては、Rituximab 投与までにかんがりの免疫抑制療法が行われており、その影響も否定できないが、Rituximab の免疫抑制効果に関与したことが推定され、今後感染症予防対策をさらに厳重に行うことが必要と考えられる。また、PMLに関しては、他の免疫抑制薬により治療中の膠原病患者でも少数例ながら報告されているので、Rituximab に特異的な副作用ではなく、免疫抑制療法に共通した極めて稀な有害事象と考えられる。しかし、その発症予測は困難である。中枢神経症状についても慎重に経過観察し、早期発見に努める必要がある。

B型肝炎に関しても、免疫抑制療法に共通した副作用ではあるが、本邦で悪性リンパ腫にリツキシマンを用いた症例で

B型肝炎の劇症化や肝不全による死亡の報告があり、B型肝炎ウイルス感染者には投与を避けるべきである。B型肝炎ウイルスキャリアに対するリツキシマブ治療の適応については慎重に検討すべきである。最近、HBs抗原陰性でHBs抗体陽性またはHBc抗体陽性症例においてリツキシマブあるいはステロイドや免疫抑制剤投与によりHBs抗原が陽転化し、劇症肝炎に至った症例の報告が見られる。これは血中のHBV-DNAが検出されない場合にも肝臓にHBVウイルスが存在し、免疫抑制状態において再活性化され、発症すると考えられている。先行して血中のHBV-DNAが検出されることが知られている。Lovricらは血管炎患者にリツキシマブを投与し、B型肝炎ウイルスの再活性化(HBs抗原陽性、HBV-DNA陽性)を認めた症例を報告している(Nephrol Dial Transplant. 2009; 24:179)。リツキシマブ投与前の保存血清の解析ではHBc抗体陽性、HBs抗原陰性で、HBV-DNA(taqMan PCR法)は低力価だが陽性であった。この症例はアザチオプリン125mgとプレドニン10mgの併用を受けており、末期腎不全で透析を拒否し、死亡している。リツキシマブ投与前にはHBs抗体やHBc抗体の測定も行い、陽性の場合にはRituximab治療の適応を慎重に検討すること、さらに専門科(消化器内科)との連携により抗ウイルス薬の投与についての検討や注意深い経過観察が必要である。HBc抗体陽性患者における肝癌の発生については現在消化器の分野で議論されているところであり、リツキシマブとの因果関係は不明である。

さらに本試験で認められた網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害についてはクリオグロブリン血症に対しリツキシマブ投与を行い、網膜動脈血栓症による黒内障を来した報告(Blood.2003;

101:3827)があり、リツキシマブ投与との因果関係は否定できない。

E. 結論

難治性ANCA関連血管炎に対して半数以上の症例でRituximabの短期的有効性が見られた。同時に有害事象も認められており、今後も注意深い経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

1. 重篤な感染症による死亡症例について
2. rituximabによるProgressive multifocal leukoencephalopathy (PML)発症について
3. HBs抗原陰性HBs抗体陽性患者におけるB型肝炎ウイルスの再活性化によるde novo肝炎の発症について
4. HBc抗体陽性患者における肝癌の発生について
(詳細は別添参照)

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

健康危険情報通報 1

平成19年1月24日

厚生労働省健康危機管理調整官 殿

健康危険情報について、下記の通り通報する。

1. 通報者

- (1) 主任研究者 尾崎 承一
- (2) 研究課題名 難治性血管炎に関する調査研究班による「難治性 ANCA 関連血管炎に対する rituximab の有用性を検討する前向きコホート試験」
- (3) 所属施設: 聖マリアンナ医科大学
- (4) 連絡先 TEL 044-977-8111 内線 4288
FAX 044-977-8593
E-mail: office.mhlw.vasculitis-res@marianna-u.ac.jp

2. 報告内容

- (1) 健康危険情報
 - (ア) 尿路感染から敗血症ならびにサイトメガロウイルス肺炎による死亡という重篤な合併症のため
- (2) 情報源
 - (ア) 共同研究者である北海道大学第2内科
 - (イ) 班会議発表用の抄録を添付
- (3) 情報に関する評価・コメント
 - (ア) 尿路感染症、敗血症ならびにサイトメガロウイルス感染症は既知の副作用であるため、グレードCと判断。
 - (イ) 他の共同研究者に通知して、改めて感染症に対する慎重な対応を徹底することにより、試験の継続は可能と判断する。

健康危険情報通報 1 症例抄録

症例は 70 歳女性。1995 年にシェーグレン症候群とそれに伴う軽度の間質性肺炎と診断された。2005 年 8 月に関節痛の増悪があり、プレドニゾン(PSL)10mg/日が開始された。9 月の血液検査で MPO-ANCA 36 と陽性であったが、明らかな臓器障害が認められなかったため経過観察されていた。11 月になり四肢末梢のしびれ感、12 月下旬には浮腫、血尿、蛋白尿、腎機能障害が出現したため、平成 18 年 1 月 18 日に当科入院となった。入院後急速に腎機能が悪化し(Cr 0.7→2.6)、腎生検では糸球体 17 個中 8 個に半月体形成が認められた。末梢神経障害、MPO-ANCA 陽性と併せて顕微鏡的多発血管炎と診断した。ステロイドパルス療法 2 クール、後療法として PSL40mg/日の投与を行い、シクロホスファミド間歇静注療法(IVCY、400mg/body)の併用を行なった。治療開始 6 週間後には腎機能は Cr 2.6 から 0.9、BVAS は 15 から 0 と改善したためステロイドは漸減し、以後は月一回の IVCY(2 回目以降は 500mg/body)を継続し寛解を維持していた。5 月下旬から下腿の浮腫が出現し、Cr も 2.4 まで上昇したため、6 月 5 日に再入院となった。二度目の腎生検では、10 個の糸球体のうち 3 個に依然として細胞性半月体が認められ、BVAS も 25 と上昇していた。7 月 11 日より PSL は 30mg/日に増量のうえ、リツキシマブ 375mg/m²の投与を週一回計 4 回行なったところ、Cr は 1.4 まで低下した。リツキシマブ治療終了後には帯状疱疹、尿路感染による敗血症など感染を繰り返すようになった。10 月になり、感染に伴う血球貪食症候群を発症し、ステロイドパルス療法などを施行するも血球減少は改善せず、乏尿、肺うっ血もみられるようになり全身状態は悪化し ICU 管理となった。11 月にはサイトメガロウイルス肺炎を併発し、12 月 1 日に永眠された。本症例では、リツキシマブ投与後は CD19 陽性細胞数は低値を維持し、腎障害の改善もみられたことから原病のコントロールに対しては効果的であったと考えられた。しかし、日和見感染症を併発し、血球貪食症候群のため不幸な転帰となった。また、リツキシマブ投与前には明らかな心機能の低下は認められなかったが、リツキシマブ投与時には容易に縊水状態となり利尿薬などの投与を必要とした。高齢者や腎障害のある患者にリツキシマブを投与する際には日和見感染や循環動態に対して十分な注意が必要と考えられた。

健康危険情報通報 2

平成19年1月24日

厚生労働省健康危機管理調整官 殿

健康危険情報について、下記の通り通報する。

1. 通報者

- (1) 主任研究者 尾崎 承一
- (2) 研究課題名 難治性血管炎に関する調査研究班による「難治性 ANCA 関連血管炎に対する rituximab の有用性を検討する前向きコホート試験」
- (3) 所属施設: 聖マリアンナ医科大学
- (4) 連絡先 TEL 044-977-8111 内線 4288
FAX 044-977-8593
E-mail: office.mhlw.vasculitis-res@marianna-u.ac.jp

2. 報告内容

- (1) 健康危険情報
 - (ア) 米国においてオフラベルで rituximab が投与された全身性エリテマトーデス患者2症例が、進行性多巣性白質脳症(PML)という潜在性ウイルス感染の活性化病態により死亡したため
- (2) 情報源
 - (ア) FDA(米国食品医薬品局)
 - (イ) 米国ドクターズレターのコピーを添付
- (3) 情報に関する評価・コメント
 - (ア) 悪性リンパ腫の治療中に PML が発症した報告はあり、全身性エリテマトーデスや全身性血管炎患者で長期に高度の免疫抑制療法を受けた患者にも PML の報告はあるので、既知の情報である。グレード C
 - (イ) 今回、FDA が警告のレターを出した理由は、未承認の全身性エリテマトー

ーデス患者にオフラベルで投与されて死亡に至る有害事象が発生したためと考えられる。

- (ウ) 本臨床試験においては、外部安全性評価委員会を開催して検討した結果、rituximab 投与により潜在性ウイルス感染が再活性化される危険性があることを重要視して、PML 発症の危険性に加えて、B型肝炎ウイルス感染者を除外基準に加えることで、試験計画書を改訂することにした。
- (エ) また、国内外で進行中の全身性エリテマトーデスに対する臨床治験の再評価と改訂作業が行われていることから、その治験の再開または開始が認可されるまで、本試験における新規症例登録は一時中止することとなった。