

### C. 研究結果ならびに経過

本研究計画は①先進医療として聖マリアンナ医科大学倫理委員会の承認を得た。②医療用医薬品（トシリズマブ）の製薬企業からの無償提供について公正取引協議会の許可を得た。さらに、昨年度に引き続き、③厚生労働省医政局研究開発振興課専門官に高度医療実施申請について事前相談を行った。国内外にて知見・前例のない本適用に対しての高度医療実施申請に関しては、予め数例での臨床試験による分析・評価がない現状では、高度医療評価会議での審査・承認が難しいとの考えが示された。そこで、本プロトコルでの5例の患者において探索的医療を行い、臨床研究の観点から評価を実施し、その有用性をもって改めて高度医療実施申請を行うこととした。

一方、関節リウマチに対するトシリズマブの国内臨床試験に参加された症例に10例の悪性関節リウマチが含まれていたことから、その治療効果について検討した。10例中6例は、8 mg/kg 4週毎のレジメンでは有効な血中トシリズマブ濃度を維持できず、効果を発揮させるには投与間隔の短縮を必要とした。血管炎に対しては、通常の関節リウマチよりも高用量を必要とすることが示唆されたためToCRAV研究のプロトコルに反映した。

### D. 考察

ANCA 関連血管炎に対してすでにシクロホスファミドとステロイドの併用療法が確立されていることから、トシリズマブ治療適応は限定される。また、画一的な基準に基づく評価は困難である。そこで、目標症例数は5例に限定し、プロトコルはあくまで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。症例選択、有効性、安全性の評価は内部および外部評価委員会を設置し症例ごとに病態の変化を詳細に検討することになった。また、新たな治療マーカーや病態の解明のために、プロテオミックスやトランスクリプトーム解析が重要である。

トシリズマブの投与間隔は関節リウマチ患者の8 mg/kgを4週毎に比べ倍に相当する8 mg/kgを2週毎が必要であると考えられた。悪性関節リウマチ患者では、ベースラインの免疫複合体価が高く、抗体製剤の分解が亢進している可能性がある。

### E. 結論

ANCA 関連血管炎患者に対するトシリズマブの探索的治療研究のプロトコルが完成した。

### F. 研究発表

- 論文発表
- Ishikawa S, et al. 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.* 68:264-272, 2009.
- Nishimoto N, et al. 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.* 19:12-9, 2009.
- 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.* 68:1580-1584, 2009.
- Mima T, Nishimoto N. Clinical value of blocking IL-6 receptor. *Curr Opin Rheumatol* 21:224-30, 2009.
- Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid

- arthritis - meta-analysis of 6 initial trials and 5 long-term extensions -. Mod Rheumatol (in press).
6. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. Clin Pharmacol Ther (in press).
  2. 学会発表
  1. Nishimoto N. Development of Tocilizumab. IL-6 Symposium. Salzburg, Austria . 2009. 3. 28
  2. Nishimoto N, et al. Gene expression profiling of S100 protein families in the peripheral blood from patients with RA, SLE, polyJIA and sJIA-correlation between S100A4 expression and joint destruction-. EULAR2009. Copenhagen. 2009. 6. 12
  3. van Vollenhoven RF, Nishimoto N, et al. Experience with Mycobacterium tuberculosis Infection Reported in the Tocilizumab Worldwide RA Safety Database. EULAR2009. Copenhagen. 2009. 6. 10-13
  4. Nishimoto N. et al. Gene expression profile in peripheral blood cells at baseline predicts tocilizumab responsiveness of patients with rheumatoid arthritis. EULAR2009. Copenhagen. 2009. 6. 12
  5. Lee H, et al. DNA Microarray Analysis Revealed Abnormal Networks of Immune Response Molecules in Bone Marrow Cells from Patients with Rheumatoid Arthritis (RA). ACR/ARHP2009. Philadelphia USA.
  6. Nishimoto N, et al. The peripheral blood genes that account for predictability of clinical response to tocilizumab (TCZ) treatment, corticosteroid dose reduction, and serum IL-6 normalization at week 48 on systemic onset juvenile arthritis (sJIA). ACR/ARHP2009. Philadelphia USA.
  7. 西本憲弘. 関節リウマチに対する IL-6 阻害治療の効果発現メカニズムと効果予測. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会サテライトシンポジウム S-1. 2009. 4. 24-26
  8. 西本憲弘. RA 患者に対するトシリズマブの治療効果は DNA チップを用いて予測可能である. 第 53 回日本リウマチ学会ワークショップ W23-3 「トシリズマブ」 2009. 4. 23-26
  9. 李 慧敏 et al. DNA チップによる SLE の遺伝子発現解析-ループス腎炎に対するエンドキサン大量療法により、インターフェロンによって誘導される遺伝子発現は低下した. 第 53 回日本リウマチ学会ポスターセッション 2009. 4. 24
  10. 李 慧敏. et al. p-regulation of hemophilic cell adhesion-related molecules in peripheral blood may contribute to patho-genesis of rheumatoid arthritis(RA). 第 37 回日本臨床免疫学会 東京. 2009. 11. 13-15
  11. Nishimoto N. Aberrant cytokine networks and metabolisms in patients with systemic onset and polyarticular type juvenile idiopathic arthritis(sJIA and pJIA). 第 37 回日本免疫学会・学術集会国際シンポジウム. 大阪 2009. 12. 3
- G. 知的財産権の出願・登録状況**  
(予定を含む。)
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。

# 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療法＞

＜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6月2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。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<sup>®</sup>) 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 を用いた臨床試験を行い、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的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マブ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、H I V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/ $\mu$ L未満の被験者（試験薬投与前2週間以内）
- (6) 血小板数 10万/ $\mu$ L未満の被験者（試験薬投与前2週間以内）
- (7) リンパ球数 1000/ $\mu$ L未満の被験者（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 多施設共同前向き臨床試験
- 2) 1回投与量

アクテムラ 8 mg/kg を生理食塩水100 ml に溶解して点滴静注する。

- 3) 投与期間 (次ページ7. 投薬観察スケジュール参)

原則2週間毎に1年間投与する。症状の改善が不十分と判断される場合に

限り、血清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、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, 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	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*量	同*量	同*量	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週間後に採血

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、 $\gamma$ 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, 1週後、3, 6ヶ月後)は、和歌山県立医科大学西本教授の研究室にて行う。プロテオミクス解析(0, 3, 6ヶ月後)は、保存血清を用

いて聖マリアンナ医科大学大学生化学の黒川講師の下で行う。これらの試料は各研究室で保管され、研究の公表後5年経過した時点で廃棄する。

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、外部安全性評価委員会（後述）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保険診療の範囲内で患者負担となる。



1 1. 目標症例数

5 例（本施設においては最高 2 例）

1 2. データ解析方法と研究結果の公表

研究データ解析ならびに保管は事務局にて行う。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する。個人情報に関して患者の許可無く公表しない。研究データは、公表された後 5 年間は、事務局で保管し、以後、廃棄する。

1 3. 試験実施期間

登録期間：平成 21 年 8 月～平成 23 年 3 月まで

観察期間：平成 21 年 4 月～平成 24 年 3 月

1 4. 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、永渕裕子、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）

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

利益相反

尾崎承一 4108 PHS 80009

特になし

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

大岡正道 4286 PHS 81315

柴田朋彦 4286 PHS 81315

山崎宜興 4286 PHS 81315

中野弘雅 4286 PHS 81315

東 浩平 4286 PHS 80995

小川仁史 4286 PHS 80622

勝山直興 4286 PHS 80623

殿岡久美子 4286 PHS 80625

本学での個人情報管理者： 小高朋子 4287

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 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
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
湯村 和子	自治医科大学腎臓内科	下野市薬師寺3311-1	TEL:0285-58-7346 FAX:0285-44-4869
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 北里研究所メディカルセンタ ー病院	札幌市北区北15条西7 丁目	TEL:011-716-1161 FAX:011-706-7710
近藤 啓文		埼玉県北本市荒井6-100 東京都三鷹市新川6-20- 2	TEL:048-593-1212 TEL:0422-47-5512 FAX:0422-49-2299
長澤 俊彦	杏林大学		FAX:0422-49-2299
橋本 博史	順天堂大学	文京区本郷2-1-1	TEL:03-3813-3111

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 彩都ハイイノベーションセンター	TEL:072-646-8039 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

黒川真奈絵	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:044-976-7553
-------	-------------------	----------------	--------------------------------------

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
-------	--------------------	----------------	--------------------------------------

## 臨床試験説明文書

<難治性 ANCA 関連血管炎に対する Tocilizumab 療法>

<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）>

## 説明文書

### (1) はじめに (研究協力の任意性と撤回の自由)

この説明文書は、あなたが参加しようとする臨床研究の内容について記述したものです。この臨床研究に参加するかどうかは、あなたが以下の説明を理解し、納得されたうえでの自発的な意思に基づきます。したがって、この臨床研究への参加をお断りになっても何ら不利益を受けることはありません。また、参加に同意した場合でも、被験者であるあなたの自由意思で随時これを撤回できますし、その際にも不利益を受けることはありません。

臨床研究参加の同意書に署名または記名捺印される前に必ずこの説明書を熟読してください。研究担当医師は、この説明文書にしたがって口頭で説明を加えますので、わからないことがありましたら、どんなことでも気軽に質問してください。

### (2) 臨床試験の対象と選定される理由

#### 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 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場合

②シクロホスファミドとステロイドで治療し寛解となったが、ステロイドの減量が困難な場合

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場合

④ 副作用等でシクロホスファミドの使用が困難な重症患者\*

\*重症とは：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。

#### 3) 除外基準 (以下の場合には安全性に問題があるので対象に選定されません)

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/ $\mu$ L未満の被験者 (試験薬投与前2週間以内)

⑥血小板数 10万/ $\mu$ L未満の被験者 (試験薬投与前2週間以内)

⑦リンパ球数 1000/ $\mu$ L未満の被験者 (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) 臨床試験の名称

難治性 ANCA 関連血管炎に対するトシリズマブ療法

#### (4) 臨床試験の意義、目的、方法、期間

##### 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、腎臓、肺、眼、副鼻腔、皮膚、末梢神経などが傷害されることが多いのですが、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試験的に試みられているのが現状です。この中で、私たちは、トシリズマブ(商品名アクテムラ<sup>®</sup>)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、今回の臨床研究を開始することになりました。

トシリズマブ(商品名アクテムラ<sup>®</sup>)は、すでに我が国においてキャスルマン病、関節リウマチ、小児特発性関節炎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、この薬剤は、炎症免疫反応に係わるインターロイキン6(IL-6)という生理活性物質の作用を完全に抑制する作用があります。様々な免疫疾患の治療に試みられ、最近、高安病などの血管炎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、

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、トシリズ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彩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。

##### 臨床試験の方法

アクテムラは、体重1kg 当たり 8 mg の量が点滴静注により投与されます。所要時間は約1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、2週に1回ずつ点滴治療が繰り返されます。

アクテムラと同時にステロイドの内服治療が継続されます。

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。

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を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、3ヶ月後、並びに6ヶ月後に採血します。

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。

	申請時	開始日	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*量	同*量	同*量	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		○			(○)			○	○		

### 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試験薬による治療の継続できない場合
- 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。

#### 期間

登録期間：平成21年8月1日～平成23年3月31日

観察期間：平成21年8月1日～平成24年3月31日

#### (5) 臨床試験実施担当者と職名

聖マリアンナ医科大学病院リウマチ・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

担当医師：	山田 秀裕	診療部長
	岡崎 貴裕	診療副部長
	永渕 裕子	診療副部長
	大岡 正道	外来医長
	柴田 明彦	病棟医長
	中野 弘雅	医長
	山崎 宜興	医長
	東 浩平	医長
	小川 仁史	医長
	勝山 直興	医員
	殿岡久美子	医員

#### (6) 予想される結果、利益と危険

本試験参加により期待される効果は、臨床試験により難治性血管炎を寛解状態に至らせ、寛解状態を維持し、ステロイドを減量できることです。一方、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。

アクテムラの副作用には、気道感染症、高脂血症、肝機能障害、白血球減少、消化器症状、頭痛、皮疹などがあらわれることがあります。また、肺炎(7.8%)、敗血症(0.4%)などの重篤な感染症があらわれることがあります。また、本剤点滴中または数時間後に注射反応(発熱、悪寒、吐気、嘔吐、頭痛、発疹など)があらわれることがあります。点滴速度に比例して起こることが知られていますので、反応が表れたときは、点滴速度をゆるめ、抗アレルギー薬などを内服していただくことがあります。また、稀にアナフィラキシー反応、腸管穿孔、心不全などが報告されています。

ステロイド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、アクテムラの効果が充分あらわれ次第、副作用軽減を目指してステロイドを減量します。

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、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。

#### **（7）臨床試験の計画、方法についての資料閲覧**

ご希望される患者さんやそのご家族は、担当医師又は事務局（後述）に要求することが出来ます。その場合、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができます。

#### **（8）個人情報の取り扱い**

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。本施設における個人情報管理者は、小高明子です。

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、アクテムラ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、患者さんの試料も保管されます。

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は厳重に保護されます。研究データは、最終的に公表された後、5年間は事務局で保管され、以後、廃棄されます。

#### **（9）本臨床試験の結果による特許権の発生について**

特許権の発生はありません。

#### **（10）本臨床試験に係わる資金源、利益相反について**

本臨床試験は、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もので、その研究費を用いて施行されます。また、試験薬剤のアクテムラは中外製薬株式会社から無償で提供されますが、それ以外に本試験のために中外製薬株式会社から利益提供されるものではありません。



### (11) 健康被害が発生する可能性と補償の有無

(6) 予測される利益と危険の項でご説明しましたように、臨床試験を受けることにより、副作用等による健康被害が発生する可能性があります。そのようなことがないよう、万全の体制で診療に当たりますが、それでも副作用等が発現する危険性は避けることが出来ません。万一、副作用等で健康被害が発生した場合は、迅速に適切な処置等を行って健康被害を最小限に食い止めるべく、患者さんの健康保険を用いて対応いたします。それに関する医療費は患者様負担となります。

### (12) 問い合わせ等の窓口

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

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

TEL：044-977-8111（内線 4287）

山田 秀裕 内線 4288 PHS:80052

永渕 裕子 内線 4287 PHS:80560

### (13) 他の治療法の有無

アクテムラ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。

### (14) 倫理委員会

本臨床試験は、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研究として、本学生命倫理委員会の審査・承認を経て実施されます。

### (15) 医療費負担

アクテムラ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、アクテムラの費用を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。

(16) 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
	大岡 正道	内線 4286	PHS 81315
	柴田 明彦	内線 4286	PHS 81477
	山崎 宜興	内線 4286	PHS 80586
	中野 弘雅	内線 4286	PHS 81514
	東 浩平	内線 4286	PHS 80995
	小川 仁史	内線 4286	PHS 80622
	勝山 直興	内線 4286	PHS 80623
	殿岡久美子	内線 4286	PHS 80625

本学での個人情報管理者： 小高朋子 4287

試験参加施設（厚生省 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
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
湯村 和子	自治医科大学 腎臓内科	下野市薬師寺3311-1	TEL : 0285-58-7346 FAX : 0285-44-4869
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

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	北里研究所 メディカルセンター病院	埼玉県北本市荒井 6-100	TEL:042-778-8111
長澤 俊彦	杏林大学	東京都三鷹市新川 6-20-2	TEL:048-593-1212 FAX:0422-49-2299
橋本 博史	順天堂大学	文京区本郷 2-1-1	TEL:03-3813-3111

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 彩都バイオイノベーションセンター	TEL:072-646-8039 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。

プロテオミクス解析担当

黒川真奈絵	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:044-976-7553
-------	-------------------	-----------------	--------------------------------------

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
-------	--------------------	-----------------	--------------------------------------

# 同意書

聖マリアンナ医科大学  
病院長 三宅 良彦 殿

課題名：難治性 ANCA 関連血管炎に対するトシリズマブ療法

## 〈説明事項〉

1. はじめに：研究協力の任意性と撤回の自由
2. 臨床試験の対象と選定される理由
3. 臨床試験の名称
4. 臨床試験の意義、目的、方法、期間
5. 臨床試験実施担当者と職名
6. 予想される結果、利益と危険
7. 臨床試験の計画、方法についての資料閲覧
8. 個人情報の取り扱い
9. 本臨床試験の結果による特許権の発生について
10. 本臨床試験に係わる資金源、利益相反について
11. 健康被害が発生する可能性と補償の有無
12. 問い合わせの窓口
13. 他の治療法の有無
14. 倫理委員会
15. 医療費負担
16. 責任医師、担当医師名およびその連絡先

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