

B. 研究方法

- ① 対象患者は 年齢が15歳から60歳で、プレドニゾロン15mg/日以下へと減量困難な難治性大動脈炎症候群患者で、被験者あるいは被験者の代諾者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、倫理審査委員会によって承認された同意書に署名してもらえる患者で、目標症例数は15例。
- ② tocilizumabによる臨床研究についての倫理面での配慮：大阪大学および分担者の所属する各医療機関の倫理委員会の承認のもとに施行する。本治療研究に参加される患者には、治療により起こり得る不利益と危険性の排除に関する説明と同意を行い、その承諾書を得たのち治療を行う。同時に採血等に当って必要な同意書も得て、患者検体を採取する。その同意書は倫理委員会の同意に基づいて作成する。採取した患者検体は、医療機関で匿名化したのち、大阪大学に発送して保管する。

C. 研究結果

大阪大学医学部附属病院および分担者の所属する医療機関の倫理委員会への申請と待機症例の蓄積：上記の阪大でのパイロット研究では先進医療審査会での1例ずつ承認を取得してtocilizumab治療を行っていたため、まず本臨床試験のプロトコールを作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に審査申請をして、平成24年4月に承認された。当該プロトコールは、現在当施設倫理委員会では審査申請中であ

る。

D. 考察

研究分担者の所属する施設では倫理委員会の承認を待ちの状態である。15症例を積み重ねるには近隣施設にステロイド治療抵抗性を示す大動脈炎症候群患者の紹介を求める必要が有ると考

E. 結論

パイロットスタディでこれまでに得ている tocilizumab 治療に関する知見をより多くの難治性大動脈炎症候群症例を対象に多施設で検討する研究体制が構築された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（研究分担者には下線）

〔雑誌論文〕（計1件）

1. Araki R, Abe H, Adachi H, Umekawa S, Hattori S, Noda Y, Yasuoka Y, Sasaki T.: A case of coronary artery fistula diagnosed in the right decubitus position by transthoracic echocardiography. *J Clin Ultrasound*. 2011 Mar 15. [Epub ahead of print]

〔学会発表〕（計0件）

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

難治性大動脈炎症候群に対する Interleukin-6 阻害療法の確立に向けた基盤的研究

研究分担者 中岡 良和

大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科学・助教

研究要旨: 大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃する症例が多い。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用することが推奨されるが、その場合も治療に難渋することがある。よって、ステロイド治療に抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群に対する治療法は未確立であり、効果的な治療法確立が必要である。

研究代表者・分担者らは、抗IL-6受容体抗体tocilizumabを用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を大阪大学附属病院で2008年から進めてきた。難治性大動脈炎症候群5症例に対して、本人の同意取得の上、大阪大学医学部附属病院先進医療審査会の承認を得た上で適応外にてtocilizumabを使用して、全症例でプレドニゾン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来て、一部の症例で肥厚血管の退縮も観察され、tocilizumabが有効である可能性が示唆された。本研究は、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して多施設でtocilizumab治療を施行し、その安全性と有効性を明らかにすることを目的とする。

本研究の治療対象は年齢が16歳から60歳の大動脈炎症候群患者で、プレドニゾン15mg/日以下への減量困難な症例で、目標15症例とする。tocilizumab (8mg/kg) を4週間に1回投与して合計12回治療して、毎月の診察と採血をして、3ヵ月毎に疾患活動性をITASスコア等で評価する。また、治療開始前、開始後6、12ヵ月時点で、各種画像検査で血管病変を評価する。上記パイロット研究では先進医療審査会での1例ずつ承認を取得してtocilizumab治療を行っていたため、本臨床試験のプロトコールを作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に審査申請をして承認された。それを受けて、大阪大学医学部附属病院では平成24年5月に3症例を登録してtocilizumab治療を開始している。

上記のパイロットスタディのtocilizumabでの治療を受けた患者血清のサイトカインプロファイルを検討したところ、画像上の肥厚血管の退縮が見られた症例ではIL-6と数種類のサイトカインがその退縮と平行する形で低下していた。今後の詳細な検討により、治療効果判定のサロゲートマーカーの同定も可能と期待される。

A. 研究目的

大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至っても多くの症例でステロイド減量過程に再燃

する (*Ann Intern Med*, 120; 919, 1994)。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用するが、その場合にも治療に難渋することが多く見られる。よって、ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立であり、その

治療法の確立が必要である。

大動脈炎症候群の患者血清中の

interleukin-6(IL-6)濃度は疾患活動

性と連関すると報告され、IL-6の重要性が示唆されていた (*Circulation*; 100, 55, 1999)。申請者らはヒト化抗IL-6受容体抗体tocilizumab (図1)を用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めてきた。難治性大動脈炎症候群5症例に対して、本人の同意を取得した上で、阪大病院先進医療審査会の審査を経てtocilizumabによる治療を適応外使用で行い、5症例の全てでプレドニゾロン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来た (図2)。

また2年以上継続してtocilizumab治療を行った3症例の全症例で画像検査上の肥厚血管退縮が観察されている(図2丸印の症例)。

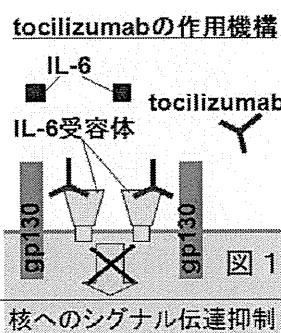
図2:パイロットスタディの結果

症例	年齢	性	TCZ治療迄の罹病期間(年)	HLA-B52	TCZ前の治療	TCZ治療回数	GCs(mg)(前後)	ITAS Score
①	20	女	1	+	GCs, CPA, AZA, MTX	48	35/1	6/2
2	32	女	1.1	-	GCs, AZA	6	15/10	2/1
③	29	女	2.4	+	GCs	26	18.75/3	3/2
④	44	男	1.7	-	GCs	26	18.75/0	6/2
5	22	女	10	+	GCs, MMF, CsA	15	15/1	3/1

GCs: Glucocorticoids, CPA: Cyclophosphamide, AZA: azathioprine, CsA: CyclosporinA, MTX: methotrexate, MMF mycophenolate mofetil

○画像上の改善あり

一方、難治性大動脈炎症候群患者に対するtocilizumab治療がなされて著明な効果の報告が見られたと国内から1例なされたほか (*Arthritis&Rheum*; 58,1197,2008)、国外からも大動脈炎症候



群2例と側頭動脈炎5例に6ヵ月間tocilizumabで治療してステロイド減量を効率良く進められたと報告されている (*Swiss Med Wkly*; 141, w13156, 2011)。以上を踏まえて、本研究は、より多くの難治性大動脈炎症候群症例に対して複数の試験者により多施設でtocilizumab治療を施行して有効性と安全性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

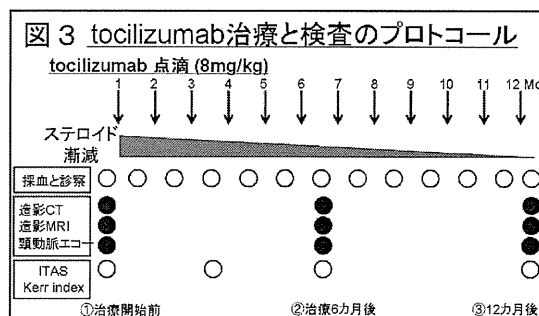
上記パイロット研究での治療では、先進医療審査会での1例ずつ承認を取得してtocilizumab治療を行っていたため、本多施設臨床試験のプロトコルをまず作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会での審査を経て平成24年4月18日に承認を得た。そのプロトコル (添付資料 1) に記載された方法は以下の通りである。

(1) 対象患者は年齢が15歳から60歳で、プレドニゾロン15mg/日以下へと減量困難な難治性大動脈炎症候群患者で、被験者あるいは被験者の代諾者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、倫理審査委員会によって承認された同意書に署名してもらえ患者として、目標症例数は15例とする。

(2) tocilizumab添付文書にしたがって、使用禁忌あるいは慎重投与に当てはまる患者、治験薬または他の医療機器の治験に現在参加している患者、他の臨床試験に現在参加している患者、妊娠中・授乳中または妊娠の可能性のある女性患者、心筋梗塞、脳血管障害を発症後6か月以内の患

者、人工透析患者、AST又はALTが100 IU/L以上の肝機能障害を有する患者、B型肝炎のキャリアである患者、合併症によって余命が12ヶ月未満とされている患者、その他循環器内科医が当該試験の対象として不適当と判断した患者は原則として除外する。

- (3) tocilizumab (8mg/kg) を4週間に1回点滴して合計12回 (1年間) 施行する。本研究の治療に使用する tocilizumab は製造元の中外製薬(株)より無償提供される。
- (4) 治療期間中、1ヶ月毎に tocilizumab 投与前に採血を行い、血液検査にて炎症マーカー、各種サイトカイン等のモニタリングをする。同時に治療開始前、開始後3ヶ月毎に診察結果をもとに疾患活動性をITAS(the Indian activity index for TA ; Paul Baconら添付資料2)などで評価する (図3)。



- (5) 治療前、治療開始6ヵ月後、12ヶ月後に頸動脈エコー、心エコー、頸胸腹部造影CT、心血管造影MRIによる画像評価を行う (図3)。
- (6) tocilizumabによる臨床研究についての倫理面での配慮：大阪大学および分担者の所属する各医療機関の倫理委員会の承認のもとに施行する。本治療研究に参加される患者には、

治療により起こり得る不利益と危険性の排除に関する説明と同意を行い、その承諾書を得たのち治療を行う。同時に採血等に当って必要な同意書も得て、患者検体を採取する。その同意書は倫理委員会の同意に基づいて作成する。採取した患者検体は、医療機関で匿名化したのち、大阪大学に発送して保管する。

- (7) tocilizumabによる難治性大動脈炎症候群治療のサロゲートマーカー探索：tocilizumabによる治療のサロゲートマーカーを同定する目的で、上記の2008年から2012年までに tocilizumab 治療を行った患者の凍結血清を用いて、その候補となるサイトカインIL-6の血清濃度測定を行う。また、マルチサイトカインアレイ(ミリポア社MAGPIXシステム)を用いて各種炎症性サイトカイン・ケモカインの血清濃度を網羅的に解析する。

C. 研究結果

(1) 大阪大学医学部附属病院および分担者の所属する医療機関の倫理委員会への申請：上記のパイロット研究では先進医療審査会での1例ずつ承認を取得して tocilizumab 治療を行っていたため、まず本臨床試験のプロトコールを作成して、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に審査申請をして、数回の改訂を経て平成24年4月18日に承認された(添付資料1)。また、各研究分担施設に当該プロトコールを送り、各施設の倫理委員会での審査中である。

(2) tocilizumabによる治療と新規候補

症例の蓄積：現在までに大阪大学で3例の難治性大動脈炎症候群患者より同意書を取得し、症例登録した。また、これらの3症例に対して平成24年5月よりtocilizumab治療を開始した。現在、阪大病院免疫内科外来にて2症例の待機症例があり、今後順次登録と治療開始をする予定である。

(3) 難治性大動脈炎症候群パイロットスタディ症例でのIL-6の解析：

これまで血清IL-6値は大動脈炎症候群の病勢を反映するマーカーとなる可能性が報告されていたため、IL-6がサロゲートマーカーとして働きうるかをパイロットスタディ症例で検討してみた。特に1年以上の長期のtocilizumab投与により肥厚血管の退縮が観察された3症例のIL-6値の変遷をELISAにより追跡してみたところ、下記の如く興味深い結果が得られた。

すなわち、IL-6値は治療開始後、図2中の症例1では速やかに1000pg/mlを超える高値をとり、約1-2年にわたり正常域を超えていたが、2年目以降になり正常範囲へと回復した。これは造影MRIで右腕頭動脈の肥厚の改善が見られた時期と符号していた(図5)。

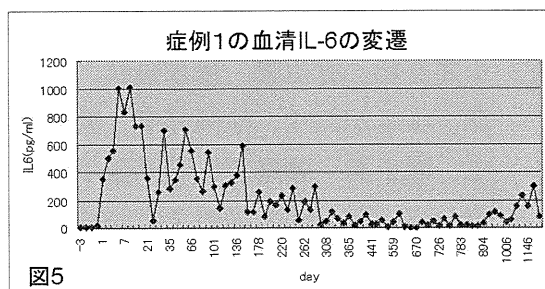


図2中の症例4ではtocilizumab治療開始後3回目で血清IL-6値がピークを示し、症例1よりもゆっくりとIL-6が上昇し、治療開始後1年でIL-6値は正常化した(図6)。この症例4では造影

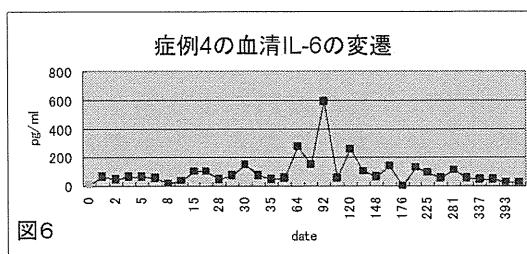


図6

CT上6ヵ月目の時点では下行大動脈の肥厚血管部分の退縮は観察されず、1年目のCTで初めてその病変の退縮が観察された。

血清IL-6値と大動脈炎症候群患者の画像上の肥厚血管の退縮の相関は本試験で登録治療されるより多くの症例で検討する必要がある。

(4) 難治性大動脈炎症候群パイロットスタディ症例での各種サイトカインの解析：パイロットスタディ症例でサロゲートマーカー探索のために、ミリポア社MAGPIXシステムにてtocilizumab治療前後でのサイトカイン・ケモカインの変動を検討した。その結果、IL-6と同様の血清濃度低下を治療とともに示すMIP1alphaを含む複数種類のサイトカインが同定された。これらについても、本試験で登録治療されるより多くの症例で検討する必要がある。

D. 考察

血清IL-6値が大動脈炎症候群の病勢を反映するという事は以前より報告されている(*Circulation*; 100, 55, 1999)。また、tocilizumab投与後の血清IL-6値は組織の炎症状態を直接反映すると報告されており(*Blood*. 112: 3959, 2008)、画像検査上の肥厚血管が退縮する時期と血清IL-6値の低下する時期が一致することは、tocilizumab治療を血清IL-6値が十分下がり切るまで継続することが寛解の誘導に必須だと予想できる。

また、IL-6と同様に治療経過とともに血清中の濃度が低下するサイトカインについては今後の検討により新たなサロゲートマーカーになることが期待される。また、これらの情報をもとに大動脈炎症候群の病態の原因に迫ることが将来可能となるかもしれない。

また、画像上の退縮が15症例で1年間のtocilizumab治療でどれくらいの症例で観察されるかにより、tocilizumabの炎症性肥厚病変のリバースリモデリングに対する効果も明らかになると期待される。

E. 結論

パイロットスタディでこれまでに得ている tocilizumab 治療に関する知見をより多くの難治性大動脈炎症候群症例を対象に多施設で検討する研究体制が構築出来た。この臨床試験で tocilizumab 治療を施行した症例の治療成績が良好である場合は、将来は高度医療認定の取得も視野にいれて更に治験へ発展させる必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(研究代表者及び研究分担者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Higuchi K, Nakaoka Y, Shioyama W, Arita Y, Hashimoto H, Yasui T, Ikeoka K, Kuroda T, Minami T, Nishida K, Fujio Y, Yamauchi-Takahara K, Shirai M, Mochizuki N, Komuro I. Endothelial Gab1 Deletion Accelerates Angiotensin II-dependent Vascular Inflammation and Atherosclerosis in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Circ J.* (in press) doi:

10.1253/circj.CJ-11-1507)

2. Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamauchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I. Docking Protein Gab1 Is an Essential Component of Postnatal Angiogenesis After Ischemia via HGF/c-Met Signaling. *Circ Res.* 108:664-75, 2011
3. Hara M, Mizote I, Nakaoka Y, Tanaka H, Asano Y, Sakata Y, Komuro I. A case of non-cardiogenic acute pulmonary edema in a patient with POEMS syndrome-associated pulmonary arterial hypertension. *Ann Hematol.* 90(4):489-90. 2011.
4. Hashimoto T, Sakata Y, Fukushima K, Maeda T, Arita Y, Shioyama W, Nakaoka Y, Hori Y, Morii E, Aozasa K, Kanakura Y, Yamauchi-Takahara K, Komuro I. Pulmonary arterial hypertension associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Intern Med.* 50(2):119-24. 2011
[学会発表] (計 1 件)
(国内学会発表)

- ① 中岡良和、有田陽、橋本崇弘、安居琢、山本かおり、池岡邦泰、坂田泰史、溝手勇、藤尾慈、瀧原圭子、小室一成：難治性大動脈炎症候群に対するトシリズマブによるIL-6阻害療法の効果(第52回日本脈管学会総会・長良川国際会議場(岐阜)平成23年10月10日)
- ② Nakaoka Y, Arita Y, Hashimoto T, Yamamoto K, Yasui T,

Mizote I, Satata Y, Fujio Y,
Yamauchi-Takahara K, Tanaka T,
Kishimoto T, Komuro I. Efficacy of
Tocilizumab in the Treatment of
Refractory Takayasu Arteritis. The
Asia Pacific Meeting of Vasculitis and
ANCA Workshop 2012 (Tokyo) 2012
年3月29日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

添付資料 1

難治性大動脈炎症候群に対するトシリズマブの有効性を検
討する多施設臨床試験
実施計画書

研究代表者 小室 一成
大阪大学医学部附属病院・循環器内科学・教授
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15
TEL : 06-6879-3631 FAX : 06-6879-3639

2011年12月26日 計画書案第1版作成

2012年3月5日 計画書案第1版改訂

2012年4月18日 大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会 承認

2012年5月2日 大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会変更申請

目次

1	概要	30
2	目的	30
3	背景	30
4	対象	31
4.1	選択基準	31
4.2	除外基準	32
4.3	募集方法	32
4.4	説明と同意	32
4.5	症例の登録	32
5	方法	33
5.1	試験デザイン、治療法（介入）	33
5.2	手順	33
5.3	登録と前観察期間での評価	33
5.4	観察・検査項目	34
5.4.1	投与開始より1カ月毎に行う検査項目	34
5.5	中止基準	36
5.6	併用療法	36
5.7	薬剤の概要、薬剤投与の用量と治療期間について	36
5.7.1	薬剤の概要	36
5.7.2	薬剤の投与用量と治療期間	36
6	有害事象報告	37
6.1	有害事象の定義	37
6.2	有害事象の報告	38
6.2.1	重篤な有害事象の報告手順	38
6.3	新たな安全性情報の報告	38
6.4	効果安全性評価委員会	39

7	研究実施期間	39
8	症例数及び設定根拠	39
9	評価項目	39
9.1	主要評価項目 (Primary endpoint)	39
9.2	副次的評価項目 (Secondary endpoint)	39
10	統計学的事項	40
10.1	解析対象集団	40
10.1.1	有効性解析対象集団	40
10.1.2	安全性解析対象集団	40
10.2	症例・データの取扱い基準	40
10.2.1	安全性	40
10.2.2	欠測値	40
10.3	解析方法	40
10.3.1	背景因子	40
10.3.2	有効性評価	40
10.3.3	安全性評価	40
11	記録の収集および管理	40
12	倫理的事項	41
12.1	インフォームド・コンセント	41
12.2	個人情報の保護	42
13	研究費用	42
13.1	資金源および利益の衝突	42
13.2	研究に関する費用	42
14	健康被害に対する補償	43
15	試料等の利用と保存	43
16	研究成果の公表	43
17	研究組織	43

18 文献..... 44

1 概要

ステロイド治療に抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群に対する治療法は未確立であり、効果的な治療法確立が必要と考えられる。申請者らは難治性大動脈炎症候群 4 症例に対して、ヒト型化抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ (8mg/kg/月) の適応外使用で治療するパイロットスタディとなる臨床試験を 2008 年から進めてきて、その有効性を示唆する治療結果を得ている。本臨床試験では、より多くのステロイド治療抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群症例に対してトシリズマブによる治療 (8mg/kg/月) を多施設で施行してその有効性と安全性を明らかにする。

2 目的

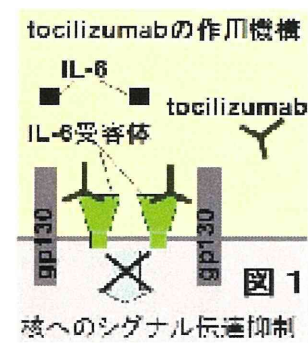
本試験では、プレドニゾロンを 15mg/日以下に減薬困難なステロイド治療抵抗性を示す 16 歳以上 60 歳未満の大動脈炎症候群患者を対象にトシリズマブ (アクテムラ[®]、製造・販売：中外製薬株式会社) が治療効果を示すかどうかを知るために、トシリズマブを 8mg/kg で 4 週間毎に 12 回投与して、その有効性と安全性を評価することを目的とする。

3 背景

大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患で、大動脈およびその基幹動脈、冠動脈、肺動脈に生ずる大血管炎であり、国の特定疾患 (難病) に指定されている。本疾患の治療の第 1 選択はステロイド治療であるが、一時的に寛解に至っても半数以上の症例においてステロイド減量過程で再燃すると報告されている (*Ann Intern Med*, 120; 919, 1994)。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用する治療を行うのが標準的だが、その場合にもステロイド減量に難渋するケースが多いとされる。よって、ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立であり、その治療法の確立が必要である。

インターロイキン 6(IL-6)は、炎症の増幅や遷延に関わるサイトカインの 1 つであり、さまざまな炎症性疾患で増加することが報告されている。例えば、関節リウマチでは血清中 IL-6 が高いことが知られており、関節の腫れや痛みに関与することが分かっている。また、大動脈炎症候群でもその疾患活動性と比例して血清 IL-6 濃度が高いことがこれまで報告されている (*Circulation*; 100, 55, 1999)。

トシリズマブは IL-6 とその受容体が結合するところを阻害するヒト化された抗体製剤で (図 1)、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、キャスルマン病の治療に用いられ、それらの炎症を鎮静化させることが既に明らかとなっている。大動脈炎症候群の病態形成にも IL-6 が関与するならば、トシリズマブ投与によってその病状改善が得られると予想される。大阪大学循環器内科では抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ (図 1) を用いた難治性大動脈炎症候群の臨床研



究を 2008 年から進めてきた。ステロイド治療抵抗性の経過を示す難治性大動脈炎症候群 4 症例に対して本人の承諾を得た上で、阪大病院先進医療審査会の審査を経てトシリズマブ治療(8mg/kg/月)を適応外使用で行って、全症例でプレドニゾン投与量を再燃なく 0-4mg/日まで減量することが出来て、自覚症状の改善も見られ、有害事象も特に認められなかった。これらの症例の中で 2 年以上にわたりトシリズマブ治療を行った 3 症例では、いずれにおいても肥厚血管の退縮が観察されて(図 2 と図 3)、パイロットスタディでの治療成績は良好でトシリズマブの有効性と安全性が示唆された。

一方、難治性大動脈炎症候群患者へのトシリズマブによる治療がなされて著明な効果を認めた報告が国内の別のグループから 1 例なされて(*Arthritis&Rheum*; 58, 1197, 2008)、スイスとイタリアからも大動脈炎症候群 2 例ずつに対してトシリズマブを 6 カ月間のみ投与して有効性と安全性が確認されたという報告が昨年なされた(*Swiss Med Wkly*; 2012 Jan 20;142:0. doi: 10.4414/smw.2012.13503.; *Rheumatology*. 51: 151-6, 2012)。しかしながら、1 年以上の長期にわたるトシリズマブの効果を複数症例で検討した報告はこれまでにない。以上を踏まえて、本試験では複数の施設において複数の検者によってステロイド治療抵抗性を示す大動脈炎症候群患者に対するトシリズマブの有効性と安全性を多施設臨床試験で検討する。

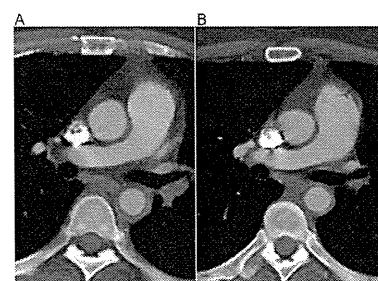
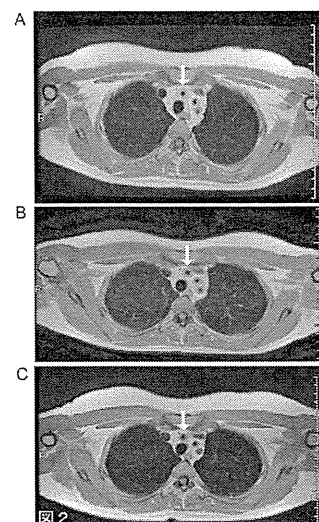


図 3 治療前(A)と治療開始して1年後の胸部CT

4 対象

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないステロイド治療抵抗性を示す難治性経過の大動脈炎症候群患者を対象とする。パイロットスタディでの登録患者はプレドニゾンを 15mg/日以下に減量できない患者を対象として、トシリズマブ投与により何れの症例でもプレドニゾンを 0-4mg/日に減量することに成功した治療成績を踏まえて、本試験の対象はプレドニゾン 15mg/日以下に減量困難な大動脈炎症候群患者とする。

4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上 60 歳未満の患者
- 2) プレドニン 15mg/日以下に減量困難な患者
- 3) 被験者あるいは被験者の代諾者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、倫理審査委員会によって承認された同意書に署名した患者

4.2 除外基準

- 1) トシリズマブ添付文書にしたがって、使用禁忌あるいは慎重投与に当てはまる患者（別項に記載：添付資料1）
- 2) 現在、治験薬または他の医療機器の治験に参加している患者 [注：治験製品であったが、その後に市販された製品について、延長追跡調査を必要とする試験は、治験とはみなさない]。
- 3) 現在、他の臨床試験に参加している患者
- 4) 妊娠中・授乳中または妊娠の可能性のある女性患者
- 5) 心筋梗塞、脳血管障害を発症後6か月以内の患者
- 6) 人工透析患者
- 7) AST 又は ALT が 100 IU/L 以上の肝機能障害を有する患者
- 8) B 型肝炎のキャリアである患者
- 9) 合併症によって余命が 12 ヶ月未満とされている患者
- 10) その他、循環器内科医が当該試験の対象として不適当と判断した患者。

4.3 募集方法

平常の診療に従ってステロイド減量する過程で、プレドニン換算 15mg/日以下に減量すると大動脈炎症候群による炎症所見、または自覚症状が再燃するステロイド抵抗性経過をとる 16 歳以上 60 歳未満の大動脈炎症候群の症例をスクリーニングする。

4.4 説明と同意

担当医は登録前に倫理委員会で承認を受けた説明文書を用いて試験の内容などを説明して同意を取得する。担当医は被験者が 20 歳以上の場合は被験者本人から、16 歳以上 20 歳未満の場合は被験者本人と代諾者から、文書により自由意思による同意を取得する。担当医並びに被験者(代諾者)は、同意書に署名及び日付（説明日、同意取得日）を記載する。説明文書・同意書（写）を被験者に渡すとともに、原本をカルテ内に保管する。

4.5 症例の登録

施設登録及び症例登録は、登録センターにおける中央登録方式とする。症例登録に際しては、

- 1) 担当医師は、対象症例が選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、必要事項を症例登録票（FAX 票）に記載の上、登録センター（下記宛先）へと FAX で送信する。
- 2) 登録センターは対象症例が選択基準を満たし、除外基準の何れにも該当しないことを再確認して症例に登録番号を割り付ける。

登録センター：大阪大学医学部循環器内科（中岡良和宛）

住所：〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

TEL：06-6879-3636 FAX：06-6879-3634

業務時間：月～金曜日 9:00～17:00（祝日は除く）

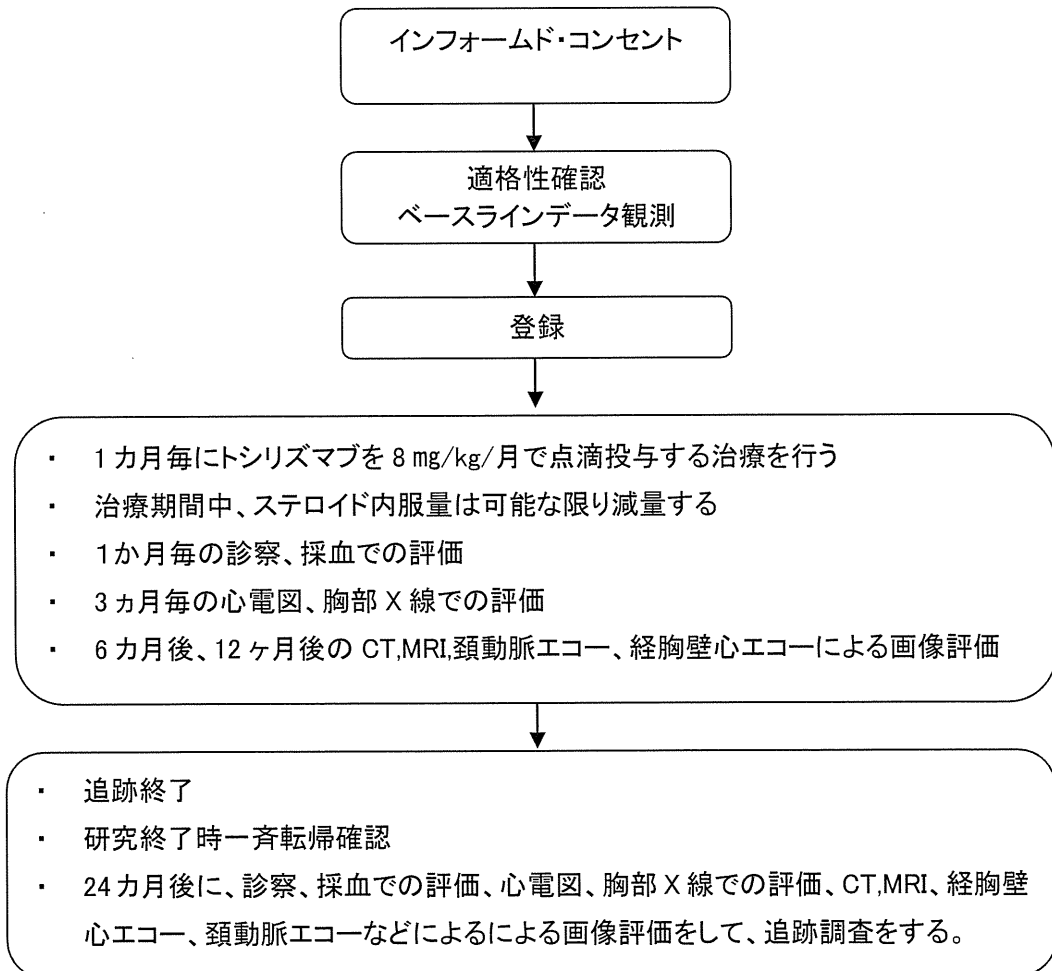
5 方法

5.1 試験デザイン、治療法（介入）

非対照非盲検多施設共同試験を行う。

ステロイド治療抵抗性の難治性経過をとる大動脈炎症候群患者に対して、関節リウマチの治療に準拠したトシリズマブを 8 mg/kg/月で 12 カ月間投与して治療する。

5.2 手順



5.3 登録と前観察期間での評価

- 1) ステロイド減量過程において、15mg/日以下に減量すると炎症所見、もしくは自覚症状が再燃するステロイド抵抗性経過をとる 16 歳以上 60 歳未満の大動脈炎症候群の症例をスクリーニングする。
- 2) 候補となる患者より研究責任者または研究分担者が文書による同意を取得する。

- 3) 登録された患者に対しては以下の評価を行う。
- a. 腎機能評価。腎機能低下の有無を血清クレアチニン、血清尿素窒素、検尿で確認する。
 - b. 肝機能評価。肝機能低下の有無を生化学検査での AST, ALT, γ -GTP, LDH などで確認する。
 - c. 脂質代謝評価。トシリズマブ投与による総コレステロール、中性脂肪の上昇が関節リウマチで報告されているので、総コレステロール、LDL-C、HDL-C、中性脂肪値を確認する。
 - d. 心機能評価。心電図でスクリーニングを行い、経胸壁心エコーと BNP の測定を行う。
 - e. 画像検査による血管病変の評価。頸動脈エコー、頸胸腹造影 CT および造影心血管 MRI による肥厚血管の有無と炎症状態を確認する。
 - f. 免疫学的評価。血清 IgG、IgA、IgM のグロブリン濃度と CRP、血清アミロイド A を確認する。また、血清を凍結保存して血清中 IL-6、MCP-1、PTX-3 濃度測定は ELISA で大阪大学循環器内科学教室にて行う。
 - g. 疾患活動度評価スコア (Indian Takayasu Activity Score; ITAS) の算定。患者の病勢の程度を診察所見から ITAS(添付資料 2)スコアに換算して評価する。

5.4 観察・検査項目

5.4.1 初回投与後 1 日目、3 日目、7 日目とその後の 1 ヶ月毎のトシリズマブ投与時に行う検査項目

下記項目について検査・観察を行い、必要項目については症例報告書に記録する。

1) 一般所見

自覚症状：問診により確認

他覚症状：医師が評価（特に血管雑音、心雑音、血圧左右差、脈拍の触知など）

2) 臨床検査

末梢血液検査：白血球数、血小板数、白血球分画、Hb、Ht

生化学的検査：AST、ALT、 γ -GTP、LDH、血清クレアチニン、尿素窒素、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、LDL-C、HDL-C、TG、BNP

血清学検査：IgG、IgA、IgM、CRP、血清アミロイド A、IL-6、MCP-1、PTX-3

(IL-6、MCP-1、PTX-3 は凍結保存血清を用いて、大阪大学循環器内科研究室にて ELISA にて決定する)

3) 尿検査：蛋白、糖、潜血

5.4.2 投与開始より 3 ヶ月毎に行う検査項目

下記項目について検査・観察を行い、必要項目については症例報告書に記録する。

- 1) 心電図検査、胸部レントゲン
- 2) ITAS (Indian Takayasu Activity Score)による大動脈炎症候群の疾患活動性評価

5.4.3 投与開始より6ヵ月後と12ヵ月後に行う検査項目

下記項目について検査・観察を行い、必要項目については症例報告書に記録する。

- 1) 心臓超音波:心機能評価、大動脈弁逆流症の有無、TRPGの増大の有無
- 2) 頸動脈超音波:血管肥厚部位の有無の評価
- 3) 頸胸腹部造影CT:血管肥厚部位の有無、炎症の評価
- 4) 心血管造影MRI:血管肥厚部位の有無、炎症の評価

下記表のスケジュールに沿って、観察・検査等を実施する。

時期	前観察期間	投与期間														後観察期間			
		2週間前	治療開始日	開始1日後(d1)	開始3日後(d3)	開始7日後(d7)	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後
同意取得	●																		
患者背景確認	●																		
アケムラ点滴投与		初回				2回	3回	4回	5回	6回	7回	8回	9回	10回	11回	12回			
自覚症状	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
末梢血液検査*1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
生化学検査*2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
血清学検査*3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
尿検査*4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
心電図、胸部レントゲン	●					●		●			●			●			●	●	
心臓超音波	●										●						●	●	
頸動脈超音波	●										●						●	●	
頸胸腹部CT	●										●						●	●	
心血管MRI	●										●						●	●	
ITASスコアリング*5	●	●						●			●			●			●	●	
有害事象の観察		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

注 *1：赤血球数、Hb、Ht、白血球数、血小板数、白血球分画

*2：AST、ALT、 γ -GTP、LDH、血清クレアチニン、尿素窒素、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、LDL-C、HDL-C、TG、BNP

*3：IgG、IgA、IgM、CRP、血清アミロイドA、IL-6、MCP-1、PTX-3

(IL-6、MCP-1、PTX-3 は凍結保存血清を用いて大阪大学循環器内科サイトカイン研究室にてELISA測定する予定)

*4：尿検査：蛋白、糖、潜血

*5：別紙（添付文書2）に詳細は記載

5.5 中止基準

下記事項が認められた場合には、担当医師の判断により投与を中止し、必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

- 1) 患者より同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に選択・除外基準違反が判明した場合
- 3) 有害事象により試験の中止が妥当であると判断した場合
- 4) トシリズマブ添付文書にある使用禁忌もしくは慎重投与に該当する事象が新たに発生した場合。特に重篤な感染症を合併している場合、活動性結核であることが判明した場合は中止する。
- 5) その他、担当医師が、試験の継続が困難と判断した場合

5.6 併用療法

- 1) 併用可能療法

試験開始前より使用中の合併症治療薬は併用可能とする。

- 2) 併用禁止療法

トシリズマブ治療中はステロイドパルス療法、グロブリン大量投与、免疫抑制剤大量投与は行わない。

5.7 薬剤の概要、薬剤投与の用量と治療期間について

5.7.1 薬剤の概要

商品名：アクテムラ 点滴静注用 400mg（中外製薬株式会社）

剤形：注射剤（バイアル）

貯法：遮光、2～8℃保存

詳細は、アクテムラ 点滴静注用 400mg の添付文書（添付文書1）を参照とする。

5.7.2 薬剤の投与用量と治療期間

- ・投与用量：トシリズマブ投与は 8 mg/kg/月
- ・投与期間：12カ月間

関節リウマチ治療のプロトコールに準拠したアクテムラ（トシリズマブ）投与でのパイロットスタディは良好な結果であったことを踏まえ、本試験でのト

シリズマブ投与は 8 mg/kg/月とする。

パイロットスタディにおいて、トシリズマブの投与観察期間 6 ヶ月時点での画像検査ではいずれの症例でも画像の壁肥厚の退縮（改善）が見られず、12 ヶ月時点で画像改善が見られる症例が出始めた。自覚症状としての頸部痛、全身倦怠感、背部痛等も 3 - 6 カ月経過後徐々に改善する傾向があったことを踏まえて、本試験のトシリズマブ投与観察期間は 12 カ月間とする。

6 有害事象報告

6.1 有害事象の定義

有害事象とは自主臨床研究の開始後に研究対象者に生じたあらゆる好ましくない若しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動も含む）、症状、または病気のことであり、必ずしも当該研究との因果関係の有無は問わない。自主臨床研究実施中に既存の疾患、症状、徴候（併存症などを指し、原病は含まない）が増悪した場合も含む。

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院若しくは入院・加療期間の延長が必要なもの、永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの、先天異常を来すものを言う。ただし、病勢の進行または新病変の出現による場合は重篤な有害事象として取り扱わない。明確に判断出来ない場合はこの限りではない。

以下のいずれかの要件を満たす入院、又は入院期間の延長は重篤な有害事象とはみなさない。

- ・ 3 時間未満の病院滞在（入院とはみなさない）
- ・ 事前に予定されていた入院（試験開始前に予定されていた手術によるものなど）
- ・ 有害事象とは関連のない入院（例：一時療養目的入院 など） 等

ただし、入院中に行われる侵襲的治療は、医学的に重大とみなされることがあり重篤な有害事象として報告すべきかを臨床的根拠に基づいて判断する。

- ・ 永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの、
- ・ 先天異常を来すもの、
- ・ その他、研究責任者又は研究分担者により、医学的に重大な為、重篤な有害事象と判断されたもの

6.1.2 有害事象の対応と記録

臨床的に重要と思われる臨床検査値異常（試験中止に至ったもの、治療を有するもの、明らかに症状が現れたもの、医師が重要と判断したもの等）は有害事象とする。有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、症例報告書に記録を行う。症例報告書に記載すべき事項として下記の内容を記載する。

事象名、程度（軽症：日常活動に支障を生じない、中等症：日常活動に支障は有るが可能、高度：日常活動が困難である）、発現日（または発現を確認した

日)、消失日 (または消失を確認した日)、処置、転帰、発生時点での併用薬の名称、試験薬との因果関係

6.2 有害事象の報告

- ・有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。
- ・重篤な有害事象を認めたときは、適切な処置、治療を行うとともに、直ちに「重篤な有害事象に関する報告書」に所定事項を記入し、病院長に報告する。

6.2.1 重篤な有害事象の報告手順

1) 一次報告

各施設の研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った時点から 72 時間以内に研究代表者(研究事務局)、病院長および関連部門に口頭または電話で報告し、その時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX または電子メールで提出する。(様式がある場合は様式番号を記載)

2) 二次報告

各施設の研究責任者は重篤な有害事象の発生を知った時点から 7 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を作成し、研究代表者(研究事務局)、病院長および関連部門に提出する。

3) 研究代表者の対応

研究代表者は、報告を受けた場合、その対応方法を判断して適宜各施設の研究責任者に連絡する。また、研究代表者は独立効果安全性評価委員会に評価を依頼し、その勧告を受けていた対応 (試験の中断・中止・継続など) を決定する。勧告を受けた対応については直ちに各施設の研究責任者に連絡し、周知徹底を図る。

4) 他施設で発生した重篤な有害事象

各施設の研究責任者は、研究代表者より他施設で発生した重篤な有害事象の報告を受けた場合、各施設の規定に従い、病院長及び関連部署に報告する。

6.3 新たな安全性情報の報告

研究責任者は、研究対象者の安全又は当該研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な新たな安全性に関する情報を入手した場合は、文書により病院長へ報告する。新たな安全性情報等には製薬会社からの情報、医学論文等からの情報、緊急安全性情報等を含む。

また、現在試験治療中の研究対象者へ新たな安全性情報を知らせ、試験治療の継続について確認する。