

## 6.4 効果安全性評価委員会

独立効果安全性評価委員会は、報告内容を評価し、継続の可否、実施計画書の改訂の可否や試験全体の中止等の今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

## 7 研究実施期間

試験期間：2012年4月16日～2014年2月28日

登録期間：2012年4月16日～2013年2月28日

但し、登録期間内に目標症例数に達しない場合は、登録期間の延長を考慮する。

## 8 症例数及び設定根拠

- ・ 目標症例数 15例
- ・ これまでの4年間に患者同意を取得したうえで大阪大学先進医療審査会での承認を受けて、ステロイド治療抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群患者に対して緊急回避的にトシリズマブを使用して、ステロイド内服量の減薬に成功して、1年以上の治療期間中、症状の再燃もなく患者にQOL改善をもたらすことが出来た。本試験では、大動脈炎症候群でステロイド治療抵抗性を示す症例での集積可能と考えられる15症例を対象にまず安全性を主に検討して、次に予定している有効性を検討する臨床試験につなげたい。1年間に4施設で各施設が4症例ずつ患者登録して合計15症例を集積することは可能と考えられる。

## 9 評価項目

### 9.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

安全性評価項目

- ・ 有害事象の発生とその程度のモニタリング
- ・ 心機能への影響の評価 (心エコー検査での駆出率 (EF)、大動脈弁閉鎖不全などの弁膜症所見、三尖弁逆流圧較差 (TR-PG)、血清中のBNPの変動)

### 9.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

有効性評価項目

- ・ ステロイドの減薬達成率 (プレドニン換算での5mg/日以下への減薬達成を成功とする)
- ・ 自覚症状の改善度を含めた疾患活動度評価の改善 (ITASスコア等による)
- ・ 画像検査所見上の肥厚血管の退縮の有無の評価 (頸動脈超音波、頸胸腹部造影CT、心血管造影MRI検査による)
- ・ 改善の指標となる血清学的指標の低下 (CRP,血清アミロイドA,血清中IL-6,MCP-1,PTX-3など)
- ・ 血圧、脈拍触知上の異常の有無

## 10 統計学的事項

### 10.1 解析対象集団

#### 10.1.1 有効性解析対象集団

対象として適格と判定し登録され、少なくとも1回治療を受けたすべての被験者を最大解析対象集団と定める。

#### 10.1.2 安全性解析対象集団

登録後、少なくとも1回治療を受け、かつその後何らかの安全性データが収集された被験者を安全性解析集団と定める。

### 10.2 症例・データの取扱い基準

#### 10.2.1 安全性

有害事象については、治療開始から最終治療終了後4週間までに生じたものを解析する。

また、治療開始2週間前～前日までのデータを治療開始前値として取り扱う。ただし複数回検査されている場合は、最も開始日に近いデータを開始前値として扱う。

#### 10.2.2 欠測値

各観察時期の値の欠測値は補完しない。

### 10.3 解析方法

#### 10.3.1 背景因子

被験者の背景因子に関して、頻度分布・基礎統計量（平均値、中央値、最小値、最大値）を求める。

#### 10.3.2 有効性評価

適切な手法を用いて、推定・検定を行い、検討する。

#### 10.3.3 安全性評価

すべての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。投与群ごとに集計するとともに、発現症例数、件数および発現率を算出する。なお、因果関係にかかわらず、すべての有害事象についての解析も行う。

## 11 記録の収集および管理

本研究で用いる記録用紙は以下のとおりである。

- 1) 症例登録票（FAX票）

- 2) 症例報告書 (6 ヶ月)
- 3) 症例報告書 (12 ヶ月)
- 4) 症例報告書 (24 ヶ月)

## 12 倫理的事項

本研究に関与するすべての者は、「ヘルシンキ宣言」(2008年修正版)および「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年改正)に従って、本研究を実施する。

### 12.1 インフォームド・コンセント

・研究対象者から、文書によるインフォームド・コンセントを得て研究を行う。対象患者が20歳以上の場合は、本研究実施に先立ち、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を対象患者に渡し、下記事項を説明したうえで、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。

- ① 研究への参加は任意であること
- ② 研究への参加に同意しなくても不利益な対応を受けないこと
- ③ 研究への参加に同意した後でも、不利益を受けることなく撤回することができること
- ④ 対象患者として選定された理由
- ⑤ 研究の意義、目的、方法及び期間
- ⑥ 研究者等の氏名及び職名
- ⑦ 研究への参加により期待される利益、起こり得る危険、不快な状態、研究終了後の対応
- ⑧ 研究に関する資料の入手または閲覧
- ⑨ 個人情報の取り扱い、研究結果を他の医療機関へ提供する可能性
- ⑩ 知的財産権の帰属
- ⑪ 研究成果の公表
- ⑫ 研究の資金源、起こり得る利害の衝突
- ⑬ 試料等の利用と保存
- ⑭ 研究に関する問い合わせ、連絡先
- ⑮ 補償の有無

・研究対象患者が16歳～20歳未満の場合は、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を被験者本人と代諾者等に渡し、上記事項を説明したうえで、両者から本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。

1. 代諾者等の選定方針：代諾者は研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者(下記のイまたはロ)を選定することを基本とする。

イ 当該研究対象者の法定代理人であって、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者

ロ 被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟若しくは孫、祖父母、同

居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

2. 研究対象者の参加が研究を実施するにあたり必要不可欠な理由

ステロイド治療抵抗性を示す患者の治療法は未だ確立されておらず、有効な治療法の確立が必要とされている。研究対象者の様にステロイド減量時に、大動脈炎症候群の病勢が再燃する患者を対象にトシリズマブの有効性を検討して有効性を確かめることは、患者本人の病気の治療に繋がるのみならず、本薬剤が難治性大動脈炎症候群の治療法として将来使えるようになる可能性も高くなるため、必要不可欠である。

3. 本研究の重要性

ステロイド治療抵抗性の大動脈炎症候群患者の新規治療法の開発に繋がる可能性を秘めており、患者本人の病勢の改善も期待できることから、本研究は重要である。

## 12.2 個人情報の保護

- ・研究に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。
- ・症例報告書を作成する際には、個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、代わりに識別コードを付し、連結可能匿名化を行なう。対応表は、個人情報管理者・中岡良和が、施錠された書庫にて厳重に保管する。
- ・本研究で得られたデータを当該医療機関外へ提供する際には、対応表は提供せず、連結不可能匿名化されたデータのみを提供する。
- ・学会や論文等で研究成果を発表する場合も、個人を特定できる情報を明らかにすることは決して行なわない。

## 13 研究費用

### 13.1 資金源および利益の衝突

- ・本研究は平成23年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「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（23163601）」で実施する。
- ・本研究に関して、起こり得る利害の衝突や開示すべき利益相反はない。

### 13.2 研究に関する費用

本研究期間中の治療にかかる医療費は、観察・検査も含めて通常の診療の範囲内であり、健康保険制度でまかなわれる。ただし、使用する薬剤（トシリズマブ）の費用については、中外製薬株式会社から無償提供されるが、本研究に関しては起こり得る利害の衝突や開示すべき利益相反はない。

## 14 健康被害に対する補償

・本研究の実施に伴い、健康被害が生じた場合、研究担当医師は速やかに適切な治療、その他必要な措置を講じ、提供される治療には健康保険を適用する。また本研究に起因する重度な健康被害に備え、臨床研究保険に加入する。（臨床研究保険については大阪大学が一括して加入を行う。）

## 15 試料等の利用と保存

・研究で得られた細胞や組織は、研究対象者の同意のもとで、大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科にて厳重に保管する。

・研究終了後の研究で得られた検体の取り扱いについては、患者には将来他の研究に利用する可能性を告げて、包括同意説明書を用いて説明して、包括同意を得て利用する。

## 16 研究成果の公表

本研究の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。

## 17 研究組織

### 17.1 研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科・教授・小室一成

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

TEL:06-6879-3631 FAX:06-6879-3639

### 17.2 研究事務局

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

事務局責任者：中岡 良和

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

TEL:06-6879-3636 FAX:06-6879-3634

### 17.3 実施医療機関及び研究責任者

施設診療科名	研究責任者
大阪大学医学部附属病院循環器内科	小室一成
大阪大学医学部附属病院免疫アレルギー内科	田中敏郎
国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター	是恒之宏
国立病院機構大阪南医療センター循環器内科	佐々木達哉
国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部・リウマチ内科部長	佐伯行彦
東京医科歯科大学附属病院循環器内科	磯部光章

## 17.4 登録センター

### 17.4.1 主な委託業務内容

- 1)症例登録の受付、被験者の連絡、不適格の確認およびそれらの連絡業務
- 2)登録番号の付与および通知

### 17.4.2 登録センターの名称、責任者、所在地

名称: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登録センター

所在地:〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

TEL:06-6879-3636 FAX:06-6879-3634

責任者:中岡 良和

## 17.5 データマネジメント責任者

大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科・中岡良和

## 17.6 独立効果安全性評価委員会

### 17.6.1 独立効果安全性評価委員の主な業務

研究実施者から独立した組織であり、試験実施計画書の科学的、倫理的妥当性について検討する。必要に応じて安全性データ及び重要な有効性評価項目を評価し、研究実施者に対し、試験の中止、継続、計画の変更を勧告する。

### 17.6.2 独立効果安全性評価委員の所属、氏名、連絡先

・大阪府立成人病センター循環器内科・部長 向井幹夫 TEL06-6972-1181

・大阪大学大学院薬学系研究科臨床薬効解析学・教授 藤尾慈  
TEL06-6879-8258

・大阪大学大学院医学系研究科免疫アレルギー内科学・助教 緒方篤  
TEL06-6879-3833

## 18 文献

1. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*, 120: 919-29, 1994
2. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation*; 100, 55, 1999
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*. 58(4):1197-200, 2008

4. Fernández, Ameneiros-Lago, Sesma P. Might **tocilizumab** be useful in patients with **giant-cell arteritis** and normal ESR? *Swiss Med Wkly*; 2012 Jan 20 ;142:0. doi: 10.4414/smw.2012.13503.
5. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, Pulsatelli L, Meliconi R, Boiardi L. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology*. 51: 151-6, 2012





掲載刊行物一覧

	発表者氏名	論文タイトル	発表掲載学会誌名 巻号年月日
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	Yamamoto R, Akazawa H, Fujihara H, Ozasa Y, Yasuda N, Ito K, Kudo Y, Qin Y, Ueta Y, Komuro I.	Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus.	<i>J Biol Chem</i> 286: 21458-65. 2011
3	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.	<i>Circ Res</i> 108:664-75, 2011
4	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.	<i>Ann Hematol.</i> 90(4):489-90. 2011.
5	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.	<i>Intern Med.</i> 50(2):119-24. 2011
6	Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, Igarashi T, Komuro I.	Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice.	<i>Mol Cell Biol</i> 31:1054-65. 2011.
7	Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T.	Therapeutic targeting of the IL-6 receptor.	<i>Annu Rev Pharmacol Toxicol.</i> (in press)

8	Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T.	Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases.	<i>FEBS Letters</i> 2011 March 22. [Epub ahead of print]
9	Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T.	Ameliorative effect of tocilizumab on two patients with polymyositis.	<i>Rheumatology</i> 2011 April 22. [Epub ahead of print]
10	Shima Y, Tomita T, Ishii T, Morishima A, Maeda Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T.	Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis.	<i>Mod Rheumatol</i> 2011 Feb 9. [Epub ahead of print]
11	Nishida S, Kawasaki T, Kashiwagi H, Morishima A, Hishitani Y, Kawai M, Hirano T, Ishii T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Oka Y, Kishimoto T, Tanaka T.	Successful treatment of acquired hemophilia A, complicated by chronic GVHD, with tocilizumab.	<i>Mod Rheumatol</i> 2011 Jan 15. [Epub ahead of print]
12	Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Tanaka T.	Improvement of HbA1c during treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab.	<i>Ann Rheum Dis</i> 2011, 70:1164-1165. Oct 26.
13	Kikuta J, Iwai K, Saeki Y, Ishii M.	S1P-targeted therapy for elderly rheumatoid arthritis patients with osteoporosis.	<i>Rheumatol Int</i> 7, 967-9, 2011
14	Ishii T, Katada Y, Saeki Y.	Spontaneous perirenal hematoma due to Wegener's granulomatosis after initiation of immunosuppressant.	<i>Mod Rheumatol</i> 21:203-6, 2011
15	Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Kamakura S, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T.	Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents.	<i>Circ J.</i> 24;75(7):1539-47. 2011
16	Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E,	J-RHYTHM II investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study)	<i>Europace.</i> 2011 13, 473-9, 2011
17	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.	<i>J Clin Ultrasound.</i> 2011 Mar 15. [Epub ahead of print]



