

6.1 登録の手順

- 1) 施設研究責任者等は被験者候補の患者が適格基準を全てみたし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。
- 2) 「症例登録票」に必要な事項を全て記入し、Rtx-BD 支援ユニットへ FAX にて送信研究事務局が確認する。

〈Rtx-BD 支援ユニット〉

FAX : 03-3946-1202 (試験薬納入依頼用) 受付時間 : 平日 9 時～17 時

- 3) 研究事務局が登録確認後、Rtx-BD 支援ユニットは登録を完了し、登録番号、薬剤投与量を記載した「症例登録票」を当該実施医療機関の施設研究責任者へ FAX 送信する。
- 4) 施設研究責任者等は「症例登録票」に記載された登録番号、薬剤投与量を確認し、必要事項を記載のうえ「試験薬納入依頼書」を Rtx-BD 支援ユニットへ FAX 送信する。施設研究責任者等は「症例登録票」を保管する。

〈Rtx-BD 支援ユニット〉

FAX : 03-3946-1202 (試験薬納入依頼用) 受付時間 : 平日 9 時～17 時

- 5) 試験薬管理者は、「症例登録票」と「試験薬納入依頼書」の整合性を確認し、試験薬を当該実施医療機関に搬入する。
- 6) 試験治療を開始する。

【試験薬納入に関する問い合わせ】

Rtx-BD 支援ユニット

TEL : 03-3946-1113 FAX : 03-3946-1202

【症例登録・患者選択基準に対する問い合わせ】

研究事務局

谷川 瑛子 慶應義塾大学病院 皮膚科
kdakiko@ybb.ne.jp PHS 070-6587-0999

船越 建 慶應義塾大学病院 皮膚科
takerufunakoshi@yahoo.co.jp PHS 070-6587-1007

山上 淳 慶應義塾大学病院 皮膚科
yamagamijun@a8.keio.jp PHS 070-6587-1006

藤尾 由美 慶應義塾大学病院 皮膚科
yfujio@z7.keio.jp PHS 070-6587-9316

角田 梨沙 慶應義塾大学病院 皮膚科
risa-lisa@live.jp PHS 070-6587-9226

慶應義塾大学病院皮膚科

TEL : (03)5363-3823

6.1.1 登録に関する注意事項

- 1) 「症例登録票」に記載の不備がある場合、全ての項目が満たされるまで登録は実行されない。
- 2) 登録番号の通知は、研究事務局による「症例登録票」の内容確認が完了するまでは行われない。
- 3) 一旦登録された患者は、いかなる理由によっても登録取り消し（データベースからの末梢）はされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 4) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

7. 治療計画と治療変更基準

7.1 プロトコール治療

登録された被験者に対しては、リツキシマブ 375 mg/m² を、週 1 回、合計 4 回の点滴を入院下で行う。

7.2 治験薬の投与量の計算方法と調整

- 1) 試験薬の投与量 [375mg/m²/回] は登録時の体表面積*から計算する（一の位を四捨五入）。
*体表面積は、Du Bios 式を用いて計算する。
体表面積は、BSA (m²) = 体重 (kg)^{0.425} × 身長 (cm)^{0.725} × 0.007184
- 2) バイアル入りの治験薬 (10 mL/バイアル) を日局生理食塩液で 10 倍に希釈し、最終濃度を 1 mg/mL になるように調製し、24 時間以内に点滴静注を終了する。
なお、塩分摂取制限が必要とされる被験者においては、生理食塩液に代えて 5%ブドウ糖注射液にて希釈してもよい。

7.3 治験薬の投与方法

試験薬の投与は、外来での投与は不可とする。試験薬の投与日を変更する場合は 7.7 に従う。

- 1) Infusion reaction の予防を目的として、試験薬の各回投与約 30 分前に経口解熱鎮痛剤、経口抗ヒスタミン剤による premedication を行う (図 7-1)。
 - (1) アセトアミノフェン 400 mg (コロナール錠 200 mg/錠×2)、経口投与
 - (2) d-マレイン酸クロルフェニラミン 2 mg (ポララミン錠 2 mg/錠×1)、経口投与また(1)、(2)にても Infusion reaction が予防できない場合は、コハク酸メチルプレドニゾロン (ソル・メドロール) 125mg 等の使用を可とする。
但し、上記剤型での投与が困難な場合にあつては、他の薬剤、剤型でも可とする。

- 2) 図 7-1 にリツキシマブの標準的な点滴静注速度を示す。本試験では試験薬の投与は、最初の 1 時間を 25 mg/hr、次の 1 時間を 100 mg/hr、その後は 200 mg/hr にて投与することを推奨する。施設研究責任者等の判断で低速 (<200mg/hr) のまま投与してもよいが、調整後 24 時間以内に投与を完了させる。点滴静注速度の変更は規定時間の±15 分以内を実施する。点滴静注中に infusion reaction が発現した場合には点滴速度の減速、あるいは点滴静注を一時中断する（「7.5 投与中における infusion reaction への対処」参照）。
- 3) B 細胞リンパ腫を対象とした試験では、リツキシマブの投与に伴う infusion reaction は、末梢血中の B 細胞が急激に破壊される第 1 回目の投与時に頻発し、第 2 回目以降の投与時における発現率は第 1 回目の半分以下であった。従って、第 2 回目の投与に際しては、第 1 回目の投与時の infusion reaction が軽度 (grade 1 以下、但し発熱は grade 2 以下) であった場合には、100 mg/hr から開始してもよい。
- 4) 海外におけるリツキシマブの自己免疫疾患を対象とした臨床研究では、リツキシマブによる B 細胞減少が不十分な症例において HACA 産生をきたす傾向が認められており、Infusion reaction が起きやすくなる可能性がある。従って、第 2 回目投与以降の投与に際しても十分に被験者の状態を観察しながら行う。

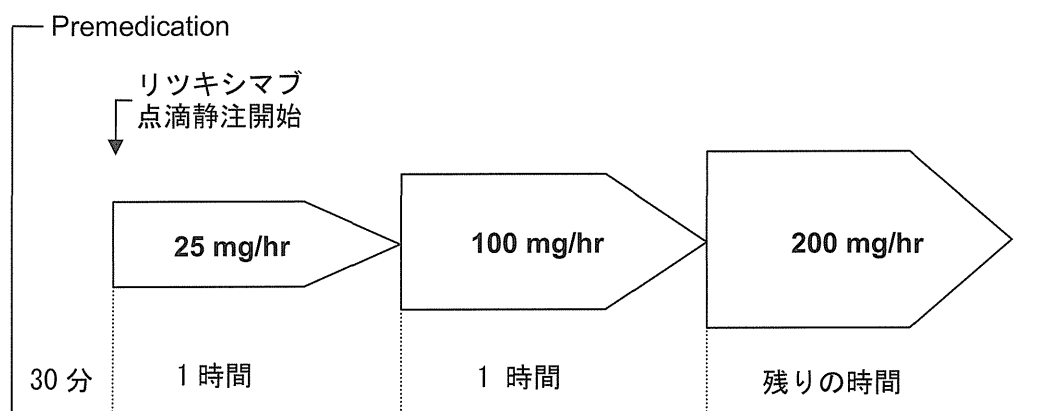


図 7-1 標準的なリツキシマブの点滴静注速度

7.4 投与中における被験者の状態の観察

点滴静注中は、infusion reaction の発現が予想されることから、被験者の状態を十分に観察する。

7.5 投与中における infusion reaction への対処

点滴静注中に発現する infusion reaction の程度に応じて、下記の通り点滴静注速度を減速又は中断し、必要に応じて支持療法を施す。

- 1) Grade 2 以下であって、被験者が苦痛を訴える場合、25 mg/hr で点滴静注中の場合は、点滴静注を一時中断し、症状が grade 1 以下に回復したら、図 7-1 に従い点滴速度 25 mg/hr から点滴静注を再開する。100 mg/hr 以上で点滴静注している場合には、点滴を一時中断するか 25 mg/hr に減速する。症状が grade 1 以下に回復したら、図 7-1 に従い点滴速度 25 mg/hr から点滴静注を再開する。
- 2) Grade 3 以上の非血液毒性（臨床検査値異常を除く）が発現した場合、当該症例に対する治験薬投与を中止する。
- 3) 点滴速度の増加、点滴静注一時中断後の点滴静注再開の判断は施設研究責任者又は施設研究分担者が行う。なお、点滴静注中断から点滴静注再開までの時間については規定を設けないが、調製後の試験薬は 24 時間以内に投薬を完了することとし、投薬が完了しない例については以降の試験薬の投与は中止する。

7.6 重篤な infusion reaction を発現するリスクのある症例への投与

呼吸器系疾患を合併又は既往歴を有する症例は、呼吸困難、気管支攣縮を発現するリスクが高く、心疾患の合併又は既往歴を有する症例は心筋梗塞や不整脈発現のリスクが高いため、入院下で注意深く頻繁に被験者の状態を観察しながら投与する。

重篤な infusion reaction の発現が予測される症例においては、点滴静注速度を上昇することなく、低速（<200 mg/hr）のまま投与してもよい。

7.7 中止の基準

次のいずれかに該当する場合、試験治療を中止する。

- 1) 試験治療開始後に原病の増悪など施設研究責任者等が不適切であると判断した場合
- 2) 有害事象の発現により、リツキシマブ投与継続が困難になった場合
 - (ア) CTCAE-grade 4 の有害事象が生じた場合
 - (イ) 施設研究責任者が試験継続を困難と判断した場合
 - (ウ) 施設研究分担者が治療中止が必要と判断した場合
- 3) 有害事象と関連する理由（有害事象との関連が否定できない場合を含む）により、患者が試験治療の中止を申し出た場合
- 4) 有害事象と関連しない理由（患者本人や家族の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合に限る）により、患者が試験治療の中止を申し出た場合
- 5) 試験治療中の死亡（他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡）
- 6) その他、登録治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反の判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

なお、プロトコール治療中止日は、6) の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール

ル治療中止と判断した日とする。

7.8 他の治療の併用

7.8.1 許容される併用療法

- ・ステロイド剤
- ・各種免疫抑制剤

上記の併用療法は可能であるが、免疫抑制剤は同意取得前 2 週間以内に新たに投与または増量されていないこと。

7.8.2 許容されない併用療法

試験治療中以下の治療は行わない（行った場合はプロトコールの逸脱となる）。

- 1) ステロイドパルス療法
- 2) 大量 IVIG 療法
- 3) 血漿交換療法

7.9 後治療

試験治療完了後（41 週目以降）・試験中止後の治療は規定しない。

8. 予想される有害反応

8.1 有害事象/薬物有害反応の評価

有害事象/薬物有害反応の評価は CTCAE ver. 3.0 に従って行う。有害事象の grade 判定に際しては、それぞれ grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grade を決定する。Grade 3 以上が観察された場合のみ症例報告用紙の自由記入欄に項目、grade、および当該 grade の発現日を記載する。なお、症例報告用紙に記入した grade はカルテにも記録を残すものとする。

8.2 予期される薬物有害反応

本試験において特に予期される薬物有害反応は下記の通りである。なお、リツキシマブ投与により予期される薬物有害反応については「3. 薬剤情報」の項を参照されたい。

8.2.1 リツキシマブの投与による主な薬物有害反応

①アレルギー反応（発熱・頭痛・皮疹・呼吸苦・血圧低下・不整脈など）

②感染症

被験者はすでにステロイド治療などで免疫抑制状態にあり、リツキシマブ投与によりさらに免疫が抑制されるため、感染症のリスクが高くなる。

③汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1 投与前（スクリーニング時）における調査・観察・検査

試験薬の投与開始前2週間以内に被験者の、背景、臨床症状、臨床検査値など下記の項目について調査・観察・検査し、被験者としての適格性を評価する。

1) 被験者背景・病歴

性別、生年月日、体重、罹患期間、実施医療機関における初診日、既往歴、合併症、使用中の薬剤（原疾患、合併症など）、水疱症治療歴、服用ステロイド量、免疫抑制剤使用の有無

2) 一般症状（自他覚所見）・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）

3) 心電図、胸部 X 線

4) 妊娠検査

5) 梅毒感染・ウイルス感染（HIV 抗体、HCV 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体）

6) PDAI、写真撮影

7) 臨床検査

① 血液学的検査：WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Plt, Ht

② 血液生化学的検査：BUN, クレアチニン, 尿酸, 総ビリルビン, ALP, LDH, 総蛋白, アルブミン, AST, ALT, γ GTP, Na, K, Cl, Zn, IgG, IgE (類天疱瘡)

③ 炎症反応：CRP

④ 自己抗体：抗核抗体, 抗デスモグレイン 1 抗体/抗デスモグレイン 3 抗体 (天疱瘡), 抗 BP180 抗体/抗 BP230 抗体 (類天疱瘡), 抗VII型コラーゲン抗体 (後天性表皮水疱症), 抗皮膚抗体 (蛍光抗体間接法)

⑤ 尿：糖 (定性), 蛋白 (定性), 潜血 (定性), 沈渣 [任意実施項目]

8) その他

選択基準と除外基準を確認し、被験者としての適格性を評価する。

なお、既往症、合併症については、施設研究責任者又は施設研究分担者が臨床上問題ある、あるいは本試験薬の有効性、安全性評価に影響があると判断するもののみを症例報告書に記載する。

9.2 試験薬投与当日における試験薬投与開始前の観察及び検査

9.7 の表に従い、被験者の一般症状を観察し、臨床検査用サンプルの採血、採尿を行う。

1) 一般症状（自他覚所見）・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）

2) 服用ステロイド量

3) PDAI 写真撮影

4) 臨床検査

- ① 血液学的検査：WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Plt, Ht
- ② 血液生化学的検査：BUN, クレアチニン, 尿酸, 総ビリルビン, ALP, LDH, 総蛋白, アルブミン, AST, ALT, γ GTP, Na, K, Cl, IgG, IgM, IgA, IgE (類天疱瘡)
- ③ 炎症反応：CRP
- ④ 自己抗体：抗核抗体, 抗デスモグレイン 1 抗体/抗デスモグレイン 3 抗体 (天疱瘡), 抗 BP180 抗体 / 抗 BP230 抗体 (類天疱瘡), 抗 VII 型コラーゲン抗体 (後天性表皮水疱症), 抗皮膚抗体 (蛍光抗体間接法)
- ⑤ 尿：糖 (定性), 蛋白 (定性), 潜血 (定性), 沈渣 [任意実施項目]
- ⑥ 末梢血 B 細胞 (CD19 陽性細胞), T 細胞 (CD3 陽性細胞)

9.3 試験薬点滴静注中における観察

試験薬の点滴静注時には、infusion reaction の発現について頻繁に観察し、発現を認めただ場合には点滴静注速度の減速あるいは一時中断や支持療法の施行など適切な処置を行う。Infusion reaction の発現時期、種類と重篤度、対応について症例報告書に記録する。

- 1) 投与量の確認
- 2) 点滴静注開始時刻と点滴静注速度 (点滴静注開始時刻：実際にリツキシマブの投与を開始した時刻)
- 3) 点滴静注速度を上昇した時刻とその点滴静注速度 (上昇後の速度)
- 4) 点滴静注終了時刻 (点滴静注終了時刻：点滴針を外した時刻でなく、リツキシマブの規定投与量の点滴静注が終了した時刻)
- 5) 点滴静注中における有害事象発現の有無 (有害事象発現を認めた場合にはそのおおよその時刻、種類と重篤度、治療薬との因果関係、支持療法を行った場合にはその種類と用量、必要に応じてバイタルサイン (血圧、脈拍数、体温) のチェックを行う)
- 6) 投与中断・再開、中止の場合には理由及びその日と時刻
- 7) Infusion reaction 等により点滴静注速度を減速あるいは一時中断し、その後再開した場合にはその経過

9.4 試験薬投与当日における試験薬投与終了後の観察及び検査

各回の試験薬の投与を終了した後、少なくとも 30 分は被験者を安静に保ち、投与完了後 30~60 分間に一般症状、バイタルサインについて観察すること。

- 1) 一般症状 (自他覚所見)、バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温)、有害事象の確認

9.5 観察期間における観察及び検査

9.7 の表に示したスケジュールに従って下記の観察及び検査を行う。

- 1) 一般症状 (自他覚所見)・バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温), 有害事象の確認

- 2) 服用ステロイド量
- 3) 心電図、胸部 X 線
- 4) PDAI、写真撮影
- 5) 臨床検査
 - ① 血液学的検査：WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Plt, Ht
 - ② 血液生化学的検査：BUN, クレアチニン, 尿酸, 総ビリルビン, ALP, LDH, 総蛋白, アルブミン, AST, ALT, γ GTP, Na, K, Cl, Zn, IgG, IgM, IgA, IgE (類天疱瘡)
 - ③ 炎症反応：CRP
 - ④ 自己抗体：抗核抗体, 抗デスモグレイン 1 抗体/抗デスモグレイン 3 抗体 (天疱瘡), 抗 BP180 抗体/抗 BP230 抗体 (類天疱瘡), 抗 VII 型コラーゲン抗体 (後天性表皮水疱症), 抗皮膚抗体 (蛍光抗体間接法)
 - ⑤ 尿：糖 (定性), 蛋白 (定性), 潜血 (定性), 沈渣 [任意実施項目]
 - ⑥ 末梢血 B 細胞 (CD19 陽性細胞), T 細胞 (CD3 陽性細胞)
 - ⑦ 血清中ヒト抗リツキシマブ抗体 (HACA)

9.6 進行性多巣性白質脳症 (PML) のモニタリング

欧米における本剤の市販品の適応外使用にて治療を受けた全身性エリテマトーデス (SLE) の症例で、進行性多巣性白質脳症 (PML) を発症し、リツキシマブとの因果関係が否定されていない症例が少なくとも 4 例報告され、そのうち死亡に至った症例が 2 例報告されている (米国 1 例、英国 1 例)。

また、欧米における関節リウマチ患者に本剤が使用され、PML を発症し、リツキシマブとの因果関係が否定されていない症例が少なくとも 6 例報告され、そのうち 3 例は死亡が確認されている。

観察期間中は、被験者における新たな神経症状 (片麻痺、知能障害、視力障害、言語障害、性格変化・行動異常、歩行麻痺、情動障害、顔面筋麻痺、頭痛、めまい等の症状で数日で消失しないもの) の発現について注意を払い、このような症状を認めた場合には PML を疑い施設研究責任者に連絡すること。施設研究責任者は、脳神経の専門医と相談の上、脳 MRI を施行し (必要に応じて脳脊髄液注の JC ウイルス DNA を精査)、PML の鑑別を行うこと。

PML と認められた場合には、48 時間以内に研究事務局に連絡する。

9.7 評価スケジュール

「付録 7」参照

10. データの収集

10.1 症例報告書の種類と提出方法

本試験で用いる症例報告書（Case Report Form; CRF）の書式、各々の提出時期・期限および提出方法は下記の通りとする。

書式名	提出時期	提出期限	提出方法	備考
(A) 症例登録票	登録時		FAX	研究事務局が登録を確認した後、Rtx-BD 支援ユニットより登録結果を送信者及へ FAX にて返信
(B) 試験実施記録 被験者背景調査 合併症/既往歴 バイタルサイン 臨床検査 臨床症状 治療薬投与状況 ステロイド剤投与状況 併用薬剤/療法	試験開始時、 試験薬投与 期間終了時、 観察来院時	原則として 1ヶ月以内	症例報告書 の写しを郵送 にてデータセ ンターへ送付	

11. 有害事象の報告

11.1 報告義務のある有害事象

11.1.1 急送報告義務のある有害事象

以下の (1) または (2) のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

(1) 試験治療中または最終試験治療日から 30 日以内の全ての死亡

試験治療との因果関係の有無は問わない。また試験治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終試験治療日から 30 日以内の場合は急送報告の対象とする。

(注: 「30 日」とは、最終試験治療日を”Day-0”とし、その翌日から数えて 30 日を指すものとする)

(2) 予期されない grade 4 の有害事象

11.1.2 通常報告義務のある有害事象

以下の (3)~(7) のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象とする。

(3) 最終試験治療日から 31 日以降で、試験治療との因果関係が否定できない死亡

- ・ 明らかに原病悪化による死亡は対象とせず、試験治療関連死の疑いのある死亡のみ対象とする。

(4) 予期される grade 4 の有害事象

- ・ 「8.2 予期される薬物有害反応」において、重篤な薬物有害反応として記載されている grade 4 のものは、予期されていても通常報告の対象となることに注意する。
 - ・ ただし、薬物有害反応ではなく疾患の合併症として grade 4 相当の有害事象が予期されており、治療により管理可能で「生命を脅かさない」と判断できる場合、その有害事象は通常報告の対象としない。
- (5) 予期されない grade 2、grade 3 の有害事象
- ・ 「8.2 予期される薬物有害反応」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていない、grade 2 までまたは grade 3 に相当する有害事象は、通常報告の対象とする。
- (6) 永続的または顕著な障害
- (7) その他重大な医学的事象
- ・ 上記(1)～(6)のいずれにも該当しないが、研究代表者および本研究グループ内の全参加研究者が共有すべき重要情報と判断されるもの

11.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、施設研究分担者は速やかにその事実を施設研究責任者に連絡する。施設研究責任者に連絡が取れない場合、施設コーディネーターまたは施設研究分担者は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

(1) 1次報告

施設研究責任者は有害事象が発生の事実を知ってから 72 時間以内に「Rtx-BD 試験急送 1次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ電話連絡と FAX 送付を行う。

(2) 2次報告

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 7 日以内に、「Rtx-BD 試験有害事象/薬物有害反応報告書」に所定事項を記入し、また詳しい情報を記述した症例報告 (A4、書式自由) を別紙として作成の上、両者を研究事務局へ郵送または FAX にて送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定のため記入できない箇所があってもかまわない。

(3) 3次報告

施設研究責任者は「Rtx-BD 試験有害事象/薬物有害反応報告書」の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX にて送付する。剖検がなされた場合は、剖検報告書も送付する。

11.2.2 通常報告

施設研究責任者は「Rix-BD 試験有害事象/薬物有害反応報告書」に所定事項を記入し、有害発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX にて送付する。

11.3 研究代表者/研究事務局の責務

11.3.1 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止（データセンターおよび全参加施設へ連絡）や、参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。データセンターや施設への連絡において、緊急度により電話連絡も可であるが、その場合も可及的速やかに再度文書（FAX・郵送・電子メール）による連絡を行う。

11.3.2 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「11.1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究運営委員会に相談した上で、有害事象の発生を知りえてから 15 日以内に効果・安全性評価委員会（委員会事務局宛）に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「Rtx-BD 試験急送 1 次報告書」および「Rtx-BD 試験報告書」に研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行、中止の判断も含む）等を含めること。また、11.1.1(1)の 30 日以内の死亡、11.1.2(3)の 31 日以降の死亡のうち、治療の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、11.1.2(4)予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予測された範囲を超えると判断される場合は、「Rtx-BD 試験報告書」の「II. 有害事象の分類－その他」にもその旨記載する。

11.3.3 定期的モニタリングにおける有害事象の検討

定期的モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、施設研究分担者が作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

11.4 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って、報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者および施設研究責任者に文書で勧告する。

12. 効果判定と解析対象集団の定義

12.1 効果判定

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュールの項を参照

12.2 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

12.2.1 全登録例

「6.1 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録をのぞいた全患者の集団を「全登録例」とする。

12.2.2 全適格例

全登録例から、データモニタリング委員会での検討によって決定された「不適格例」をのぞいた集団を「全適格例」とする。施設研究分担者・施設コーディネーター・施設研究責任者のみによって不適格と判断された登録済み症例は、データモニタリング委員会により「不適格例」と決定されるまで、全適格例に含めるものとする。

なお中間解析、定期モニタリング、あるいは最終解析レポート提出以前の解析（学会発表等）においては、研究運営委員会の了解のもと、データセンターは「全適格例」に研究運営委員会判定による「不適格例」を含めないことができる。

12.2.3 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が実施された全患者を「全治療例」とする。なお、プロトコル治療が全く施行されていなかった「治療非施行例」の決定、およびこれを安全性に関する集計および各種解析から除くか否かについては、データセンターが研究運営委員会の了解のもとに決定することができる。

13. 統計的事項

13.1 主たる解析と判断基準

本試験における解析の主たる目的は、標準的治療（ステロイド治療、またはステロイド＋免疫抑制剤併用療法）が無効であった天疱瘡患者に、試験治療であるリツキシマブを投与することが安全であること、また有効であることを探索的に検討することである。

13.2 予定登録数、登録期間、介入・追跡期間

13.2.1 予定登録数

20 例。リツキシマブの 375 mg/m²、週 1 回、4 回投与により、最低でも半数（50%）の被験者が寛解する必要があると考える。一方、海外で実施されている臨床研究では、リツキシマブを 375 mg/m²、週 1 回、4 回投与することにより約 8 割の被験者に寛解が認められている。従って、閾値奏効率を 50%、期待奏効率を 80%として、 $\alpha=0.05$ （両側）、検出力（1-

$\beta)=0.8$ として必要症例数を計算すると 20 例となる。

13.2.2 登録期間、介入・追跡期間

登録期間は 6 年間とする。また、各症例の介入・追跡期間は 96 週間とする。但し、有害事象の発現等により追跡期間が長引く症例も予測されることより、追跡期間として約 2 年を見込む。

13.3 中間解析

1/3 症例が 40 週間経過した時点のデータを用いて、データモニタリング委員会による中間解析および必要症例数の再算定を行う。その詳しい内容・手順は、別途定める解析計画書に従う。

13.4 試験の早期中止と手順

中間解析の結果、以下に該当する場合は本試験を中止する。試験の中止はデータモニタリング委員会が研究代表者に勧告し、研究代表者がこれを決定する。

- 1) 明らかな安全性上の問題が見られ、試験の続行が困難であると判断された場合
- 2) 再算定した症例数が 20 症例を超える場合

13.5 主要評価項目及び副次的評価項目の解析

評価項目の解析に関する詳しい内容・手順は、別途定める解析計画書に規定する。

13.6 観測値の取り扱い基準

解析を行う際の測定データの取り扱いを以下に定める。

1) 測定時点の許容範囲

試験薬投与後観察期及び経過観察期の測定時点の許容範囲は、以下の通りとする。(試験薬投与開始日から 1 日目、1 週目と規定)

試験薬投与後観察期及び経過観察期の測定時点	測定時点の許容範囲
29 日目(5 週目)、36 日目(6 週目)、43 日目(7 週目)、50 日目(8 週目)	2 日前から 2 日後まで
78 日目(12 週目)、106 日目(16 週目)、134 日目(20 週目)、162 日目(24 週目) 190 日目(28 週目)、218 日目(32 週目)、246 日目(36 週目)、274 日目(40 週目)	7 日前から 7 日後まで
プロトコール・オフ時、中止時	2 日前から 2 日後まで

2) 検体不良

検体が凝固、溶血、乳びなどで臨床検査値が参考値となった場合は欠測と扱う。

尿検査において月経等により血尿になった場合は欠測と扱う。

13.7 最終解析

全ての主要評価項目および副次的評価項目に対する解析は、試験期間終了後、最終の評価項目に関するデータの回収および欠落・協議データ等に関するデータクリーニングを終え、全データを固定した後に実行する。

これ以外の時期においては、プロトコールに記載した場合、またはデータモニタリング委員会の許可を得た場合を除き、試験治療の有効性に関わる評価は行わない。

最新解析の結果は、データセンターが「最終解析結果報告書」としてまとめ、研究代表者、研究運営委員会、研究事務局（その他の関係者名を列挙）に提出する。

13.8 総括報告書

研究代表者および研究事務局は、受領した「最終解析結果報告書」の内容を確認の上、これを総括し、試験の結論、問題点、結果の解釈および考察、今後の方針等をまとめた「総括報告書」を作成し、研究運営委員会に提出する。

13.9 試験の終了

本試験は研究運営委員会による総括報告書の承認をもって終了とする。

14. 倫理的事項

14.1 患者の保護

本試験に関するすべての研究者はヘルシンキ宣言（付表）に従って試験を実施する。

14.2 インフォームドコンセント

14.2.1 患者への説明

本試験への登録に先立って、施設研究分担者は患者本人に施設審査委員会の承認を得た説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 研究項目（施設研究責任者・研究体制）
- 2) 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3) 研究目的
- 4) 研究方法（研究協力事項）
- 5) 研究計画等の開示
- 6) 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 7) 個人情報の保護
- 8) 結果の開示
- 9) 研究成果の公表
- 10) 研究から生じる知的財産権の帰属
- 11) 研究終了後の試料取扱の方針

12) 費用負担に関する事項

13) 問い合わせ先

14.2.2 同意

試験に関する説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。精神障害者・認知症患者などで法定後見人がいる場合は、必ずそれらの方にも説明文書を用いてインフォームドコンセントを行い、高齢などで理解や意志決定が不十分と思われる場合は同居の親族か直近の親戚にも説明する。尚、口頭での同意が得られても手に皮膚症状を認め、筆記困難な協力者の場合は代理人が署名する。患者が試験参加に同意した場合、施設の治験審査委員会/倫理審査委員会の承認を得た同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は3部同一のものを作成し、1部は患者本人に手渡し、1部はカルテに保管、さらに1部を各施設の個人情報管理者（または各施設所定の部局:IRB事務局、倫理委員会事務局など）が保管する。

14.3 プライバシーの保護と患者識別

登録患者に関するデータ収集は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日によって連結可能匿名化された症例報告書によって行われ、連結表は各試験参加施設の研究グループ外の個人情報管理者の厳正な管理下に保管される。いずれの試験参加施設からも、登録患者の氏名や住所、電話番号など、特定の個人を直接的に識別しうる情報が試験データセンターへ通知されることはなく、従ってこれらの情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。

研究実施上の必要、あるいは患者の安全性確保のために患者の特定が必要となった場合、研究事務局は、各試験参加施設の施設研究責任者への依頼により、症例登録番号からの連結表による患者の同定・照会を依頼する。

14.4 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本研究実施計画書を遵守すべく努めるものとする。

14.5 施設審査委員会（施設 IRB）の承認

14.5.1 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書の内容、および患者に対する説明文書・同意書が、各試験参加施設の施設審査委員会（Institutional review board: IRB）において承認されていなければならない。

承認が得られた場合、各試験参加施設の施設研究責任者は承認文書のコピーを研究事務

局へ送付する。承認文書の原本は各試験参加施設の施設研究責任者が保管するものとし、モニタリング・監査の実施時においては、これをモニタリング・監査担当者に提示しなければならない。

14.6 変更の区分と実行手続き

プロトコル内容を変更する必要があるが生じた場合、研究代表者/研究運営委員会は意図する変更の内容について、あらかじめ効果・安全評価委員会へ通知し承認を得なければならない。

変更提案の通知を受けた効果・安全性評価委員会は、提案内容が下記の「改正 (Amendment)」、「改訂 (Revision)」、「メモランダム (Memorandum)」のいずれに相当するかを判断し、提案の適否とともに研究代表者/研究事務局へ通知する、それぞれの定義と取扱について、下記の通り定める。

(1) 「改正 (Amendment)」

被験者の試験参加に伴う危険を増大させる可能性のある項目の変更、または試験の主要評価項目に関連するプロトコルの部分的変更を指す。「改正」の実行にあたっては、研究代表者または研究運営委員会の発議、効果・安全評価委員会の承認および各施設審査委員会の承認を必要とする。なお、「改正」実行時にはプロトコル表紙に履歴の記載を行う。

(2) 「改訂 (Revision)」

被験者の試験参加に伴う危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しないプロトコルの部分的変更を指す。「改訂」の実行にあたっては、研究代表者または研究運営委員会の発議、効果・安全性評価委員会および各施設審査委員会の承認を必要とする。施設審査委員会の承認の要否については、各試験参加施設の規定に従い、適切に対応するものとする。なお「改訂」実行時にはプロトコル表紙に履歴の記録を行う。

(3) 「メモランダム (Memorandum)」

試験の実施に伴う補足的説明の追加や、プロトコル内容の解釈等に関する統一見解の周知徹底、ないしは各施設参加施設/研究分担者に対する注意喚起を目的とする通知を指し、上記2者と異なりプロトコル内容の変更には該当しない。「メモランダム」の実行にあたっては、研究代表者または研究運営委員会の発議、効果・安全性評価委員会の承認を必要とする。プロトコル表紙への履歴記載は不要である。

14.6.1 プロトコル改正/改訂時の施設審査委員会承認

試験の実施中に本研究実施計画書または患者への説明文書・同意書の改正がなされた場

合は、変更された研究実施計画書および説明文書・同意書は各試験参加施設の施設審査委員会において承認されなければならない。

変更が改正ではなく改訂である場合に、各試験参加施設の施設審査委員会による審査承認を要するか否かは、各施設における規定に従う。

改正または改訂に対する施設審査委員会の承認が得られた場合、各試験参加施設の施設研究分担者は施設審査委員会の承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。承認文書原本は各試験参加施設の施設研究責任者が保管し、モニタリング・監査の実施時においてはこれを提示する義務を負う。

15. 試験の実施及および管理

15.1 症例報告書

本試験において使用する症例報告書（Case report form: CRF）の見本を付表として添付する。

15.2 モニタリングと監査

15.2.1 定期モニタリング

試験がプロトコルを遵守して実施されていること、データが正確に収集されていること、また被験者の安全性が十分に確保されていることを確認するため、原則として年1回定期モニタリングを実施する。実施方法は、データセンターにて収集される症例報告書の記載内容に基づいて行う、いわゆる中央モニタリングとする。各試験参加施設にて原資料との照合等を交えて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

データセンターはモニタリング実施後に定期モニタリング報告書を作成し、研究代表者、研究運営委員会、研究事務局、効果・安全性評価委員会および各試験参加施設の研究分担者代表へ通知する。研究代表者および研究運営委員会は、定期モニタリング報告書の内容を検討し、必要に応じて適切な対応を行うものとする。

15.2.2 モニタリングの項目

定期モニタリングの実施においては、下記の項目を中心として確認を行うものとする。

- 1) 症例集積達成状況（症例登録数：累積、期間別、全施設、施設別）
- 2) 被験者適格性（不適格例ないし不適格の可能性のある症例：施設別）
- 3) プロトコル治療の継続状況（実施中・終了の別、中止・終了の理由：施設別）
- 4) 治療前背景因子の偏り
- 5) 重篤な有害事象の発生状況（施設別）
- 6) 有害反応 / 有害事象の発生状況
- 7) プロトコル逸脱の発生状況（施設別）
- 8) その他（試験の進捗や安全性に関する問題点など）

15.2.3 有害事象の許容範囲

本試験において、重篤な有害事象（プロトコール治療中または治療終了後 30 日以内の全ての死亡、プロトコール治療終了後 31 日以降の試験薬との関連性が否定できない死亡、および CTCAE grade 3 以上の毒性）の発生症例の率に関する許容範囲は、文献的データその他を踏まえ、全登録症例数の 5%以下とする。定期モニタリングの結果において重篤な有害事象の発生率がこれを上回った場合、データセンターは効果・安全性評価委員会にその事実を通知し、効果・安全性評価委員会は適切な対応を講じるものとする。

15.2.4 プロトコール逸脱・違反

薬剤投与や、臨床検査など評価項目の実施がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。モニタリングに際しては、原則としてあらかじめデータセンターと研究代表者 / 研究運営委員会間で取り決めた一定の許容範囲（各試験参加施設および研究分担者には公開されない）を超える逸脱が、「逸脱の可能性のある症例」として定期モニタリング報告書に記載され、研究代表者および研究運営委員会は、これらを以下のいずれかに検討を経て分類する。

(1) 「違反(violation)」

以下の複数の項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。「違反」は総括報告書作成および論文公表する際に、原則としてこの違反の内容を記載する。

- 1) 試験のエンドポイントの評価に影響あり Affecting endpoint evaluation
- 2) 施設研究責任者等/施設に原因ある Caused by Investigator
- 3) 故意または系統的 Intentional or systemic
- 4) 危険または逸脱の程度が著しい Dangerous or extreme
- 5) 臨床的に不適切 Clinically inappropriate

(2) 「逸脱 (Deviation)」

(1)の違反にも、(3)の許容範囲にも該当しないものをいう。特定の「逸脱」が数多く認められた場合は、総括報告書作成および論文公表の際に記載することを検討する。

(3) 「許容範囲内の逸脱 (Acceptable deviation)」

研究代表者/研究運営委員会/研究事務局とデータセンター間で、事前あるいは事後的に合意した許容範囲内のプロトコールからの逸脱、事前に設定された許容範囲内の逸脱は定期モニタリング報告書には掲載しない。

16. 特記事項

16.1 外用療法

水疱症は外用ステロイドのランクを強くすると、多少の改善を認めてしまう。リツキシマブの効果判定に影響しないよう、ストロングクラスまでの外用剤を使用することとする。

17. 研究相談

本章に関する変更は、プロトコルの「改正 (Amendment)」ではなく、「改訂 (Revision)」とみなすものと予め定める。変更が生じた場合、研究代表者/研究事務局は研究運営委員会、全参加施設、効果・安全性評価委員会、データモニタリング委員会、データセンターに変更の内容を文章またはこれに準じる方法 (FAX、電子メールなど)にて速やかに通知する。

17.1 研究代表者

天谷 雅行 慶應義塾大学病院 皮膚科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : (03)5363-3823 FAX : (03)-3351-6880
E-mail : amagai@sc.itc.keio.ac.jp

17.2 研究事務局

谷川 瑛子 慶應義塾大学病院 皮膚科
kdakiko@ybb.ne.jp PHS 070-6587-0999
船越 建 慶應義塾大学病院 皮膚科
takerufunakoshi@yahoo.co.jp PHS 070-6587-1007
山上 淳 慶應義塾大学病院 皮膚科
yamagamijun@a8.keio.jp PHS 070-6587-1006
藤尾 由美 慶應義塾大学病院 皮膚科
yfujio@z7.keio.jp PHS 070-6587-9316
角田 梨沙 慶應義塾大学病院 皮膚科
risa-lisa@live.jp PHS 070-6587-9226

慶應義塾大学病院皮膚科

TEL : (03)5363-3823

17.3 研究運営委員会

委員長 天谷 雅行 慶應義塾大学病院 皮膚科
副院長 岩月 啓氏 岡山大学病院 皮膚科
委員 橋本 隆 久留米大学病院 皮膚科
清水 宏 北海道大学病院 皮膚科

神山 圭介 慶應義塾大学病院 クリニカルリサーチセンター 特別研究講師

17.4 効果・安全性評価委員会

委員長 海老原 全 慶應義塾大学病院 皮膚科

委員 森 毅彦 慶應義塾大学病院 血液内科

安岡 秀剛 慶應義塾大学病院 リウマチ内科

17.5 データモニタリング委員会

委員長 天谷 雅行 慶應義塾大学病院 皮膚科

委員 谷川 瑛子 慶應義塾大学病院 皮膚科

17.6 データセンター

慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

Rtx-BD 支援ユニット

TEL 03-3946-1113

FAX 03-3946-1202

17.7 試験参加施設

施設名	科名	施設研究責任者	研究事務局	個人情報管理者
慶應義塾大学病院	皮膚科	天谷 雅行	谷川 瑛子 船越 建 山上 淳 藤尾 由美 角田 梨沙	久保 亮治
岡山大学病院	皮膚科	岩月 啓氏		
久留米大学病院	皮膚科	橋本 隆		
北海道大学病院	皮膚科	清水 宏		

18. 研究結果の発表

主たる研究結果の発表は最終解析終了後の英文誌投稿による論文公表によって行う。

論文公表前の最終解析の結果の発表、または試験中止が決定された場合以外の中間解析結果の発表は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。ただし研究代表者、研究事務局、研究運営委員会は、研究の評価項目の解析結果を含まず、研究の紹介を目的とする学会発表または論文（総説）発表を行うことができる。

学会発表は研究代表者、研究事務局、研究運営委員会、登録の多い施設の施設研究責任