

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
平成 25 年度 総括研究報告書

血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第 Ⅰ 相医師主導治験

研究代表者 宮川義隆 慶應義塾大学医学部 講師

### 【研究要旨】

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、溶血性貧血、血小板減少、腎障害、発熱、精神神経症状の古典的 5 徴候を特徴とする難治性で致死的な疾患である。我が国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患のひとつであり、国内患者数は約 500 名と推定される希少疾病である。初発例の標準的治療は血漿交換療法であるが、致死率の高い再発・難治例に対して有効な治療法は確立していない。海外では約 10 年前から再発・難治例に対して抗体医薬リツキシマブが広く使われている。その有効率は約 100%と非常に高く、英国 TTP ガイドラインでも強く推奨されているが、国内では未承認である。難治例の救済のため、国内ではリツキシマブが適応外使用されている実態がある。適応外使用を解消することで、保険収載をして全国の難治例を救命するため、再発・難治性の TTP に対する第Ⅰ相医師主導治験を計画した。平成 25 年度は医薬品医療機器総合機構と対面助言を行い、被験者 6 名のシングルアーム試験とする治験実施計画書を作成した。また、治験を行う国内 11 の医療機関を選定し、平成 26 年 1 月から治験を開始した。

#### A) 研究目的

再発・難治性の血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に対する抗体医薬リツキシマブの効果と安全性を評価し、適応拡大の承認申請を目的とする。

#### B) 研究方法

(ア) 治験実施計画書の作成  
治験実施計画書の作成は、医薬品医療機器総合機構との薬事戦

略相談を受けて行う。

(イ) 治験実施体制の確立  
薬事対応、モニタリング、監査、メディカルライティング、および治験調整事務局の業務補佐等を CRO に業務委託する。治験を行う医療機関については、日本医師会治験促進センターを通じた公募と、研究班からの推薦を受け、患者数と治験の実施体制をもとに選定する。

(ウ)特殊検査について  
適格基準に含まれるvWF切断酵素 ADAMTS13 酵素の活性とインヒビター検査は保険収載されていない。三菱化学メディエンス(株)など、外部の検査会社に業務委託する。

## C) 研究成果

(ア)研究実施計画書の作成  
平成 25 年 9 月に医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談を受けた。その結果、再発・難治性の TTP 患者 6 名に対するシングルアーム試験を行うこと、さらに本試験のみで治験薬リツキシマブの TTP に対する適応拡大の承認申請パッケージとすることで合意した。なお、難治性の定義として、血漿交換を 5 日以上行っても血小板数が 5 万/ $\mu$ L を超えない、もしくは ADAMTS13 インヒビターが 2 BU/mL 以上とすることで合意した。なお、治験の対象は、成人の日本人で後天性の TTP 患者とする。

### (イ)治験実施体制の確立

#### 治験実施施設

日本医師会治験促進センターを通じた公募と研究班からの推薦をもとに、患者数と治験実施体制を踏まえ、以下の 11 施設を選定した。各施設の IRB 承認を得てから、治験変更届を PMDA に順次

提出して治験薬を搬入後、治験開始をした。施設名は、慶應義塾大学病院、札幌北榆病院、群馬大学医学部附属病院、金沢大学附属病院、関西医科大学附属枚方病院、三重大学病院、奈良県立医科大学附属病院、近畿大学医学部奈良病院、倉敷中央病院、広島大学病院である。

#### CRO

医師主導治験は薬事法と省令 GCP を準拠するのはもちろん、限られた予算と時間で治験を進捗させる必要がある。高度な知識と経験を有する複数の CRO 業者と面接、業務計画書と見積書などを比較して、最終的に医師主導治験の受託実績が豊富な、DOT インターナショナル社と CTD 社と契約した。当局対応、モニタリング業務、メディカルライティング、データマネジメント、監査業務等を DOT インターナショナル社、治験調整事務局の業務補佐等を CTD 社に委託する。なお、生物統計は慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンターに依頼することにした。

#### 班会議

平成 25 年 1 月に第 1 回班

会議を慶應義塾大学で開催した。治験を行う 11 施設の医師、治験コーディネーター、事務局担当者に加え、治験薬提供者、CRO など約 60 名が参加して、治験の実施計画について確認、情報交換を行った。

#### 分担研究者の変更

治験実施施設が確定後、各施設の治験責任医師を分担研究者として追加登録した。本研究に関して迅速に情報を共有できる研究体制に変更した。

#### (ウ) 特殊検査について

本治験の適格基準に、vWF 切断酵素 ADAMTS13 活性とインヒビター値がある。同検査の受託実績がある三菱化学メディエンス(株)に、治験に必要な検査業務を依頼した。

#### (エ) 治験の進捗状況について

平成 26 年 1 月 6 日に治験開始届を PMDA に提出し、1 月 20 日から倉敷中央病院で治験を開始した。IRB 承認を得た施設について順次、治験変更届けを提出し、3 月 31 日現在、計 11 施設で治験が開始されている。本年 2 月に三重大学病院で TTP 患者の仮登録があったが、標準的治療の血漿交換で軽快して、適格基

準を満たさず本登録されなかった。本年 12 月 31 日まで被験者の登録を続ける。希少疾病であり被験者集めが難しいため、今後は関係学会を通じて被験者を広く募集する予定である。

#### D) 考察

本研究を通じて、再発・難治例の血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第 Ⅰ 相医師主導治験の治験デザインと治験実施施設が確定した。各施設には TTP の診療に明るい血液専門医がおり、治験を安全に遂行できると期待する。なお、PMDA から本治験と並行して、TTP の補助診断として有効な ADAMTS13 検査の臨床開発を行うよう打診をされた。本件については、PMDA との薬事戦略相談を通じて、同検査の開発権を保有する(株)カイノスト、保険収載を目指した臨床性能試験の準備を進めている。

#### E) 結論

本研究により再発・難治性の TTP に対するリツキシマブの第 Ⅰ 相医師主導治験の治験実施計画書が作成され、全国 11 の治験実施施設が選定された。平成 26 年 1 月から治験が既に開始されており、本年 12 月までに被験者 6 名の本登録を目標とし、来年以降の承認申請につなげたい。本研究により、欧米と比べて 10 年もあるドラッグラグの解消と、血液難病である TTP に悩む患者と家族、医療者

を早期に支援したい。

**F) 健康危険情報**

なし

**G) 研究発表**

なし

**H) 知的財産権の出願・登録状況**

なし