

randomised to either thalidomide or placebo at a ratio of 1:1 by a computer program located at the registration centre, using a minimisation method^{21 22} with biased coin assignment balancing on serum VEGF levels (≤ 3000 or >3000 pg/mL) and the evidence of pleural effusion (yes or no) at the screening test. The trial medication (with a unique number) will be distributed by the coordinating investigator to each hospital at the start of the trial. Investigators will prescribe the trial medication according to the number allocated at the registration centre.

Blinding

Participants and study personnel will be blinded to thalidomide or placebo treatment until the code is opened. Placebo capsules are indistinguishable in appearance from the thalidomide capsules. Serum VEGF levels will be measured at the central laboratory (SRL Medisearch Inc, Tokyo, Japan) and will also be masked to participants and study personnel from the baseline measurement to the opening of the code.

In case of emergencies for which it becomes necessary to unmask the blinding to make an adequate treatment decision, the blinding can be lifted by the investigator if deemed necessary. Patients in whom the blinding has been lifted will be removed from the trial immediately.

Interventions

Randomised comparative study period

Each treatment cycle will consist of 4 weeks (days 1–28), and thalidomide, or placebo, and dexamethasone will be administered for 24 weeks (six cycles). Thalidomide or placebo will be given on days 1–28, and dexamethasone will be administered at a dose of 12 mg/m² on days 1–4. The trial medication will be initiated on the randomisation day at a dosage of one capsule containing 100 mg of thalidomide or placebo, to be administered at bedtime every 2 days. The dose will increase to one capsule daily on day 8 and two capsules daily on day 15, and participants will continue to take two capsules daily after the titration period, if there is no haematological or skin toxicity that exceeds the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of grade 3. The administration of thalidomide or placebo can be decreased and then discontinued as required during the study period, in cases that exhibit development of haematological or skin toxicity that exceeds the CTCAE of grade 3, or other AEs, for which investigators assume that dose reduction is appropriate.

Patients who experience subacute worsening of POEMS syndrome with subacute capillary leak-like symptoms (ie, 5 kg/month of weight gain or pleural effusion increase) or evident deterioration of neuropathy (ie, increase in the total score on the overall neuropathy limitation scale of >2) will promptly be shifted from the randomised comparative period to the long-term safety period.

Long-term safety period

Each treatment cycle will consist of 4 weeks (days 1–28) and only thalidomide will be administered for 48 weeks (12 cycles). The trial medication will be initiated on the first day of the long-term safety period at a dosage of one capsule (100 mg) of thalidomide, to be administered at bedtime every 2 days. The dose will increase to one capsule daily on day 8 and two capsules daily on day 15, and participants will continue to take two capsules daily after the titration period if there is no haematological or skin toxicity that exceeds the CTCAE of grade 3. The administration of thalidomide or placebo can be decreased and then discontinued as required during the study period, if there is haematological or skin toxicity that exceeds grade 3 in the CTCAE, or other AEs, for which investigators assume that dose reduction is appropriate.

Patients who experience subacute worsening of POEMS syndrome with subacute capillary leak-like symptoms (ie, 5 kg/month of weight gain or pleural effusion increase) or evident deterioration of neuropathy (ie, increase in the total score on the overall neuropathy limitation scale >2) will be treated with three capsules of thalidomide. If patients show further deterioration, 12 mg/m² of dexamethasone will be given to patients on days 1–4 of each cycle, in combination with thalidomide.

Treatment compliance

To evaluate treatment compliance, the number of capsules (thalidomide or placebo) remaining in each supply prescribed for patients will be counted.

Concomitant medication

The drugs or therapies, that is, anticancer agents other than thalidomide, radiotherapy or oral or intravenous steroids, are not permitted throughout the study.

Outcomes

Randomised comparative study period

The primary outcome measure is the reduction rate of serum VEGF level over 24 weeks after treatment by mutual agreement between the Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) and the J-POST Trial, because VEGF levels are considered as a surrogate marker used to evaluate disease activity in POEMS syndrome.^{7–10} The definition of the reduction rate is as follows: serum VEGF level reduction rate = (VEGF level at the baseline – VEGF level at 24 weeks) / VEGF level at the baseline. The secondary end points include changes in serum VEGF levels, the achievement of a normal range of serum VEGF level (<1000 pg/mL), motor functions (sum scores of manual muscle testing (MMT), grip and overall neuropathy limitation scale), parameters of nerve conduction studies (motor conduction velocity (MCV), compound muscle action potential (CMAP) amplitude and F-wave latency), M-protein levels (serum and urine), pleural effusion, vital capacity, body weight and quality of life (QOL, SF-36)^{23 24} as well as AEs.

Long-term safety period

The primary outcome measure will be AEs, because the major aim of the long-term safety period is to investigate the safety of thalidomide administration for 12–18 months. The secondary end points include changes in serum VEGF levels, the achievement of a normal range of serum VEGF levels (1000 pg/mL), motor functions (MMT sum score, grip and overall neuropathy limitation scale), parameters of nerve conduction studies (MCV, CMAP amplitude and F-wave latency), M-protein levels (serum and urine), pleural effusion, vital capacity, body weight and QOL (SF-36).

Data collection

Trial visits and examinations

The trial is divided into four periods: (1) screening; (2) randomised comparative study period (24 weeks, six cycles); (3) long-term safety study period (48 weeks, 12 cycles); and (4) post-treatment observation period. Each treatment cycle consists of 4 weeks (days 1–28), and patients will make visits on day 1 of each cycle during the study period. For all female participants of reproductive age, pregnancy tests will be conducted every 28 days. The schedule for the study visits and data collection is summarised in table 1.

Data management, monitoring and auditing

The investigators (or their delegates) will maintain individual records for each patient as source data, which include a log of informed consent, medical records, laboratory data and other records or notes, as appropriate. All entries in the case report form (CRF) must be

backed up by the relevant source data. All source data will be kept according to good clinical practice (GCP). CRFs must be completed in a timely manner.

All data are collected by the independent data management centre that was established for the present study. There will be no direct communication between POEMS investigators and the Coordinating Data Centre. The clinical data entry (double data entry), coding, data management and reporting will be performed using the data management system CLiSSS (Medical Edge Inc, Tokyo, Japan). Data management will be carried out according to the standards of procedure of the trial.

A monitor will confirm that the investigational team is adhering to the protocol and GCP, that data are being accurately recorded in CRFs, that AEs have been properly documented on CRFs, that severe AEs (SAEs) have been forwarded to the coordinating investigator and the provider of the investigational product, and that the SAEs that met criteria for reporting have been forwarded to the Institutional Review Board (IRB). An interim analysis will not be performed.

The study may be audited or inspected by the provider of the investigational product or PMDA. In case of an audit, the investigators must make all study documentation available to the auditor. If an audit or inspection occurs, the investigators at the study site must discuss the findings and any relevant issues.

Harms

Investigators must record all AEs in the patients' CRFs. The National Cancer Institute's CTCAE (V.4.0) will be used to grade each AE. All AEs are to be followed up

Table 1 Schedule of data collection

	Screening	Randomised comparative study period					Long-term safety period					Follow-up 4 weeks after EOT
		C1 D1	D8	C2 D1	C3–6 D1	EOT	C1 D1	D8	C2 D1	C3–6 D1	EOT	
Informed consent	X											
Clinical assessment*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs†	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood/urine tests‡	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Endocrine tests (fasting)		X					X					
VEGF measurements	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X
Chest X-ray	X	X		X	X	X	X		X	X	X	
ECG	X	X	X		X	X	X	X		X	X	
CT	X	X			X	X	X			X	X	
Nerve conduction studies		X			X	X	X			X	X	
Respiratory function tests		X				X	X				X	
SF-36		X				X	X				X	
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy tests§	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

*Clinical assessment: complete history/examination (screening), focused history/examination (during study period).

†Vital signs: heart rate, blood pressure, weight.

‡Blood/urine tests include free-light chain and immunofixation of M-protein on D1 of C1 and 3 of randomised, comparative study period and on D1 of C1 and 3 of long-term safety period.

§Pregnancy tests will be examined in all female participants of reproductive age every 28 days.

C, cycle; D, day; EOT, end of treatment; SF-36, MOS Short-Form 36-Item Health Survey; VEGF, vascular endothelial growth factor.

continually during their course until resolution, or for 4 weeks after the end of the trial. All SAEs must be reported to all investigators and discussed through a web-based AE reporting system; SAEs that were not reported previously will be reported to PMDA.

Statistical methods

The analyses of the primary and secondary outcomes will be performed in the full analysis set. For the baseline variables, summary statistics will be constructed using frequencies and proportions for categorical data, and means and SDs for continuous variables. Patient characteristics will be compared using Fisher's exact test for categorical outcomes, and t tests or the Wilcoxon rank sum test for continuous variables, as appropriate.

For the primary analysis, which will be aimed at comparing treatment effects, the least squares means (LSMeans) and their 95% CI, which are estimated using analysis of covariance (ANCOVA) of the reduction rate of serum VEGF levels (untransformed) on week 24, will be compared between the thalidomide and placebo groups using an ANCOVA model, taking into account the variation caused by treatment effects and using the baseline serum VEGF levels (≤ 3000 or >3000 pg/mL) and evidence of pleural effusion as covariates. To compare the treatment groups, the difference in LSMean and the 95% CIs will be expressed as a proportion of the reference treatment LSMean. The primary analyses will be performed in the full analysis set without imputing missing observations. As a sensitivity analysis, a mixed-effect model for repeated measures (MMRM) and the last observational carried forward (LOCF), and the multiple imputation methods will be applied to examine the effect of missing data. The secondary analysis will be performed in the same manner as the primary analysis.

All comparisons are planned and all p values will be two sided. p Values of <0.05 will be considered statistically significant. All statistical analyses will be performed using the SAS software V.9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). This statistical analysis plan was developed by the chief investigator and the statistician at Chiba University before completion of the patient recruitment and data collection.

Ethics and dissemination

Research ethics approval and protocol amendments

Substantial amendments of the study protocol must be approved by IRB. The trial was notified and registered at PMDA (No. 22-1716), and at the UMIN Clinical Trials Registry (UMIN000004179) and JMACCT Clinical Trials Registry (JMA-ILIA00046).

Informed consent

All participants will receive adequate information about the nature, purpose, possible risks and benefits of the trial, and on alternative therapeutic choices using an informed consent approved by IRB. A participant must

be given ample time and opportunity to ask questions and to consider participation in the trial. A completed informed consent is required for enrolment in the trial. The investigators must maintain the original signed consent form and a copy of the signed consent form.

Confidentiality

To assure confidentiality, trial participants will be allocated a unique trial identification number throughout the trial.

Dissemination

The findings of this trial will be disseminated through peer-reviewed publications and conference presentations and will also be disseminated to participants.

DISCUSSION

The J-POST Trial is the first randomised control trial (RCT) to investigate the efficacy and safety of a therapeutic agent for POEMS syndrome. RCTs are essential to establish quality evidence, although it is generally difficult to conduct RCTs for rare and severe diseases, such as POEMS syndrome, from the viewpoints of designing appropriate study schema and recruiting patients. This trial can be a prototype RCT for POEMS syndrome and contribute considerably to the future evolution of treatment for this syndrome.

The application of therapeutic interventions for multiple myeloma to POEMS syndrome has quite improved its prognosis.^{15 20} In the near future, the number of new therapeutic choices for multiple myeloma, such as next-generation immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, signal transduction inhibitors and molecular targeted drugs, will be available and may be effective for POEMS syndrome.²⁰ Prospective clinical trials are vital to establish evidence-based treatment strategies for the management of the increasing therapeutic choices. Moreover, RCTs are optimal to prove the efficacy and safety of each agent, if possible.

There were some limitations to this study. First, the natural history of POEMS syndrome remains to be elucidated. Patients with POEMS syndrome generally show subacute deterioration and cannot walk independently within 1 year of the onset of the disease.²⁵ Conversely, in some patients, the disease progresses very slowly. At present, we cannot foresee disease courses exactly at the initial diagnosis of a patient. Recruiting patients with various disease courses into the trial can affect the results substantially. To avoid the recruitment of patients with specific disease course into either the thalidomide or placebo group, randomisation will be stratified according to VEGF levels, which can reflect disease activity, and pleural effusion, which can sometimes be life-threatening in POEMS syndrome.

The second limitation was that this trial employed a surrogate marker, instead of a hard end point, that is, the reduction rate of serum VEGF level over 24 weeks

after treatment, as the primary outcome. Markedly elevated serum VEGF levels are specifically found in patients with POEMS syndrome,^{3 5 6} and the characteristic features of this syndrome (eg, pleural effusion, oedema or angiomas) are consistent with the physiological effects of VEGF, such as increased vascular permeability and angiogenesis.²⁶ VEGF levels generally decrease in response to treatment and are considered to reflect disease activity.^{7–10} In this study, we will also prospectively investigate changes in clinical observations and laboratory parameters over 18 months, to test the adequacy of serum VEGF levels as a surrogate end point.

Close observational studies and an appropriate rationale are essential for good-quality prospective clinical trials, and enable the conduct of RCTs even in rare and fatal diseases. This study may be a major turning point in the therapeutic approach for POEMS syndrome, as well as a model to establish evidence in rare diseases.

Author affiliations

- ¹Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
- ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan
- ³Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
- ⁴Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan
- ⁵Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan
- ⁶Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan
- ⁷Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kinki University, Osaka-Sayama, Japan
- ⁸Department of Neurology, National Hospital Organization Hokkaido Medical Center, Sapporo, Japan
- ⁹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
- ¹⁰Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan
- ¹¹Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
- ¹²Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Graduate School of Medicine Yamaguchi University, Ube, Japan
- ¹³Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Collaborators Reiko Aoyagi, Nanae Tanemura and Chikako Inamata: Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan. Yukari Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Satsuki Mitsuma, Keisuke Watanabe and Yuta Iwai: Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan. Yuichi Kawagashira and Haruki Koike: Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan. Shinichi Shirai and Hidenao Sasaki: Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan. Toshitaka Futagawa and Kazami Ushinohama: Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan. Izumi Kawachi: Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan. Yosiyuki Mitsui, Mari Kato and Hidekazu Suzuki: Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kinki University, Osaka-Sayama, Japan. Masaaki Niino: Department of Neurology, National Hospital Organization Hokkaido Medical Center, Sapporo, Japan. Kazuo Fujihara: Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan. Maki Tateyama: Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan. Nagaaki Katoh: Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan.

Michi Kawamoto: Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan. Michiaki Koga: Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Graduate School of Medicine Yamaguchi University, Ube, Japan. Dai Matsuse and Ryo Yamasaki: Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

Contributors All authors made a significant contribution to the conception and design of the study protocol. SK designed the original concept. The protocol was written by KK, SM, YS and HH, and it was critically reviewed by SK, IY, IN, MN, S-il, GS, SK, NK, TK, JK and OW. All authors gave approval for the publication.

Funding This work was supported by the Japan Medical Association, Center for Clinical Trial (JMACCT) under the 'Large Scale Clinical Trial Network Project' by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW).

Competing interests The investigational products are provided by the Fujimoto Pharmaceutical Corporation.

Ethics approval The protocol was approved by the Institutional Review Board of each participating hospital.

Provenance and peer review Not commissioned; internally peer reviewed.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt and build upon this work, for commercial use, provided the original work is properly cited. See: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

REFERENCES

1. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, *et al.* Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:311–22.
2. Arimura K, Hashiguchi T. Crow-Fukase syndrome: clinical features, pathogenesis and treatment in Japan. In: Yamamura T, Kira J, Tabira T, eds. *Current topics in neuroimmunology*. Bologna, Italy: Medimond, 2007:241–5.
3. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, *et al.* Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996;347:702.
4. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med* 1994;97:543–53.
5. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, *et al.* Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21:1390–7.
6. Nobile-Orazio E, Terenghi F, Giannotta C, *et al.* Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2009;72:1024–6.
7. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, *et al.* Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006;66:105–7.
8. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, *et al.* Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008a;79:1255–7.
9. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, *et al.* Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 2008b;71:1691–5.
10. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, *et al.* The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011;118:4663–5.
11. Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, *et al.* Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004;104:3400–7.
12. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, *et al.* The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712–20.
13. Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, *et al.* Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:385–7.
14. Dispenzieri A, Klein CJ, Mauermann ML. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* 2007;110:1075–6.

15. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, *et al.* Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6: CD006828.
16. Li J, Zhang W, Jiao L, *et al.* Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood* 2011;117:6445–9.
17. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, *et al.* Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24:22–32.
18. Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, *et al.* Thalidomide in POEMS syndrome: case report. *Am J Hematol* 2004;76:66–8.
19. Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, *et al.* Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2006;85:545–6.
20. Misawa S, Kuwabara S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow–Fukase) syndrome: diagnostic criteria and treatment perspectives. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013;4: 318–25.
21. Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975;31:103–15.
22. Brown S, Thorpe H, Hawkins K, *et al.* Minimization—reducing predictability for multi-centre trials whilst retaining balance within centre. *Stat Med* 2005;24:3715–27.
23. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–83.
24. Fukuhara S, Bito S, Green J, *et al.* Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1037–44.
25. Iose S, Misawa S, Kanai K, *et al.* POEMS syndrome with Guillan-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:678–80.
26. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, *et al.* Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029–39.

臨床試験における安全性情報

花岡 英 紀*

臨床試験において安全性情報の取扱いは、臨床試験に参加をしている被験者の安全性を確保するという意味で重要であり、さらに、試験で収集された安全性情報は、診療において欠かすことのできない情報である。一方で、これらの情報は時として意味のないものとなりかねない。とくに日頃、治験審査委員会で安全性情報の審議にあたっている担当者には、膨大な資料の中で、どのように取り扱うべきか悩む場面も少なくないと予想される。これは、情報の発信側の問題もあれば、受け手側の問題もあり、その解決なく医療現場に情報が提供されることが続いており、混乱の原因となっていると言える。本稿では、臨床試験における安全性情報の取扱いについて解説を行う。

1. 臨床試験の倫理上の問題

臨床試験の倫理原則においてベルモントレポートの3原則のうち善行について取り上げる。

臨床試験の実施にあたり被験者保護は、重要な事項である。ベルモント3原則の中の人格の尊重、善行、正義はいずれも試験実施にあたり考慮すべき事項であるが、この中で、善行では、次のような記載がされている (Figure 1)。

「害をなしてはならない」「利益をできるだけ大きくし、害をできるだけ小さくする」「一人の人間を傷つける行為はそれが他の人々に利益をもたらすことがあっても行って

はならない。しかし、害をさけるということにおいて何が害になるのかを学ばなければならない。そのため報を得られる過程で人は害を受ける危険にさらされるしれない」

2. GCP における取扱い

最近の GCP の改訂に関してとくに安全性情報に關改訂について取り上げる。

1) 薬事法施行規則第 273 条第 3 項関係

治験の依頼をした者は、被験薬の副作用によるものわれる疾病等の副作用等症例について、ICH の合意をえ、初めて治験の計画を届け出た日等から起算して 1 とに、その期間の満了後 2 月以内に厚生労働大臣に届ることとする。また、自ら治験を実施した者については未承認薬について初めて治験を行う場合については同届け出ることとする。

2) GCP 省令第 20 条第 2 項関係

治験の依頼をした者は、被験薬の副作用によるものわれる疾病等の副作用等症例について、ICH の合意 E2F 治験安全性最新報告の策定) 等を踏まえ、初めての計画を届け出た日等から起算して 1 年ごとに、その満了後 3 月以内に治験責任医師及び実施医療機関の届け出ることとする。

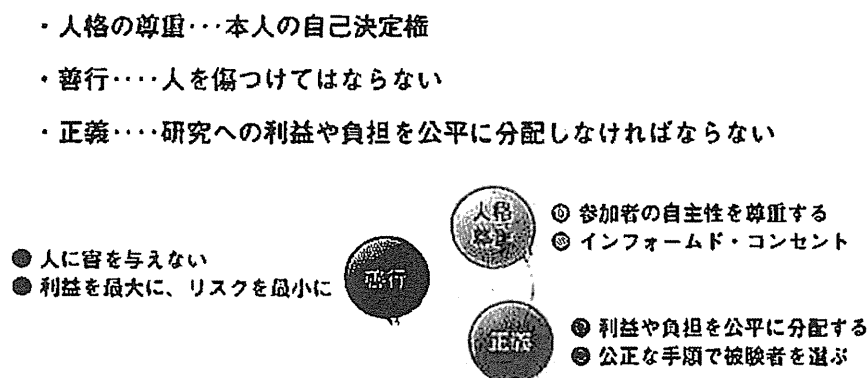


Figure 1 ベルモント原則

Key words: Pharmaceutical Affairs Law, GCP, The Belmont Report, safety information, RMP

* 千葉大学医学部附属病院臨床試験部 〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 E-mail: hanaoka.hideki@faculty.chiba-u.jp

ISSN 0388-1601 Copyright: ©2014 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

Table 1 (3) GCP 省令第2条

「副作用」とは

投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む.）、すなわち、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

治験安全性最新報告概要（Executive Summary）には、以下の内容が含まれる。「緒言（版番号、調査対象期間）」「治験薬（作用機序・薬効分類・適応症・用量・投与経路）」「推定される累積使用被験者数」「販売承認の有無」「安全性総合評価の要約」「重要なリスクの要約」「安全性上の理由でとられた措置」「結論」

3) GCP 省令第2条関係

「副作用」とは、治験薬（対照薬として用いられる市販薬を除く.）についての考え方を示す。投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む.）、すなわち、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す（Table 1）。

因果関係の判定を行う際には、投与中止後の消失、投与再開後の再発、すでに当該被験薬または類似薬において因果関係が確立、交絡するリスク因子がない、曝露量・曝露期間との整合性がある、正確な既往歴の裏付けにより被験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能、併用治療が原因である合理的な可能性がみられない等を参考にすることができる（Table 2）。

3. 臨床研究に関する倫理指針における安全性情報の取扱い

以下、指針上の記載を抜粋する。

臨床研究機関の長の責務等

(8) 有害事象等への対応

臨床研究機関の長は、2(8)の規定により研究責任者から臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生について通知がなされた場合には、速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象及び不具合等について倫理審査委員会等に報告し、その意見を聴き、当該臨床研究機関内における必要な措置を講じなければならない。

また、当該臨床研究を共同して行っている場合には、当該有害事象及び不具合等について、共同臨床研究機関への周知等を行わなければならない。

<細則>

倫理審査委員会の他に、研究責任者は、臨床研究の継続の適否、有害事象等の評価又は計画の変更について審議させるために、効果安全性評価委員会を設置することができる。ただし、当該臨床研究を実施する者、倫理審査委員会の委員、臨床研究機関の長は効果安全性評価委員会の委員

Table 2 因果関係の判定

- ・投与中止後の消失、投与再開後の再発
- ・既に当該被験薬又は類似薬において因果関係が確立
- ・交絡するリスク因子がない
- ・曝露量・曝露期間との整合性がある
- ・正確な既往歴の裏付けにより被験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能
- ・併用治療が原因である合理的な可能性がみられない等

になることはできない。

(9) 厚生労働大臣等への報告

- ① 臨床研究機関の長は、第1の3(1)①及び②による研究であって、侵襲性を有するものにおいて、究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不発が発生した場合には、(8)の対応の状況・結果を厚生労働大臣又はその委託を受けた者（以下「国大臣等」という。）に逐次報告しなければならない
- ② 臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関において施している又は過去に実施された臨床研究についての指針に適合していないこと（適合していない程度大である場合に限る.）を知った場合には、速く理審査委員会の意見を聴き、必要な対応をした。の対応の状況・結果を厚生労働大臣等に報告し、なければならない。

<細則>

承認又は認証を受けて製造販売された医薬品又は医療機器を使用する臨床研究において、医薬品又は医療機器の副作用、不具合等の事由によるものと疑われる場合は、薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2の規定に留意し、適切に対応すること。

薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、その他の医薬関係者は、医薬品又は医療機器について当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用による感染症の発生に関する事項を知った場合において、健康衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要と認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

薬事法 253 条第1項第1号

ハ 次に掲げる症例等の発生のうち、当該医薬品又は医療機器の副作用によるものと疑われるものであつて、当該医薬品の使用上の注意等から予測することができないもの又は当該医薬品の使用上の注意等から予測することができるものであつて、その発生傾向を予測することができないもの若しくはその発生傾向の変

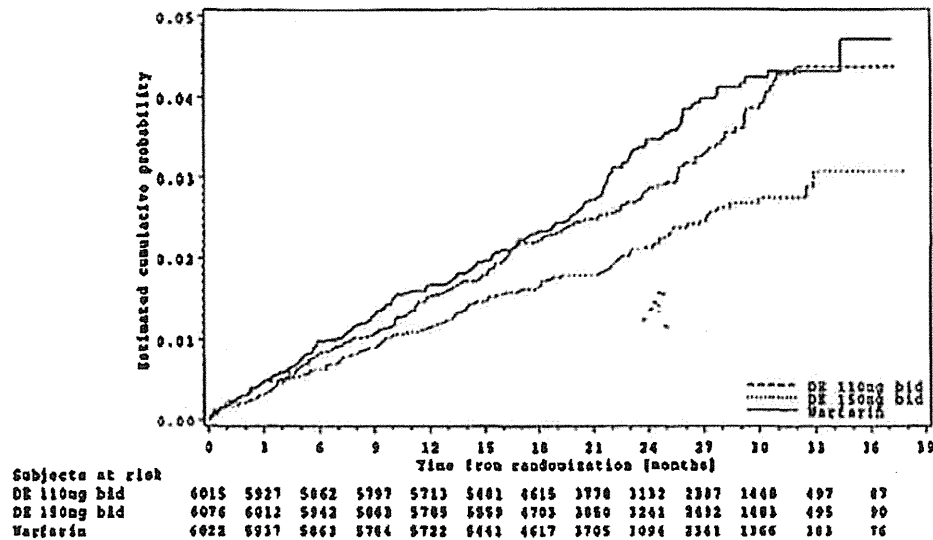


図2：初回脳卒中/全身性血栓症の発生の Kaplan-Meier 曲線（提出資料一部改変）

Figure 2 有効性の評価の例（審査報告書より）

衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示すもの（二及びホに掲げる事項を除く。）

- (1) 障害
- (2) 死亡又は障害につながるおそれのある症例
- (3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例（(2)に掲げる事項を除く。）
- (4) 死亡又は(1)から(3)までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (5) 後世代における先天性の疾病又は異常

4. 最近の治験の安全性情報の変化について

わが国の医薬品開発では、いわゆる後追いの開発が主であった。とくに2000年頃から増えたブリッジングのスキームを用いた臨床試験では、海外ですでに多くの被験者に使用されており、かなりの情報が試験開始時には判明していることが多かった。しかし、一方で国内試験で実施された症例数が少なく、日本人固有の問題が明らかにならなかったケースもある。

最近の国際共同試験では、世界未承認薬が国内でも使用される時代となり、2群比較試験において実薬群にのみすべて皮膚反応がでるような試験、他の国際共同試験の結果を受けて試験の計画変更や中止がされる場合などさまざまなことが生じている。つまり、臨床現場では、より厳しい目で被験者の安全性を確保するための能力が求められるようになり、試験の計画立案においては、日本人の安全性をどのように確保するかを常に考慮する必要がある。

5. RMPにおける安全性情報の収集

必要となる「医薬品リスク管理計画」(RMP: Risk Management Plan) についての基本的な考え方について取り

上げる。

RMPは、個々の医薬品について安全性上の検討課特定し、使用成績調査、市販直後調査等による調査・収集や、医療関係者への追加の情報提供などの医薬品スクを低減するための取組みを、医薬品ごとに文書化ものであり、平成25年4月1日以降に製造販売承認される新医薬品とバイオ後続品からRMPの策定が求められる。「安全性検討事項」として、「重要な特定されたク」、「重要な潜在的リスク」、「重要な不足情報」の3リスク・情報を特定することが求められる。そのうえ薬品安全性監視計画、リスク最小化計画の実施が必要

6. 医薬品の承認審査での安全性の評価における具体事例

審査において安全性の収集が問題となった事例の一示す。

ブラダキサカプセルの審査報告書からの抜粋

ブラダキサカプセルの非弁膜性心房細動患者にお……なお、製造販売後調査において、抗血小板薬併用、高齢患者、腎機能障害患者における出血性リスクを含安全性の情報、胃腸障害や消化管出血に関する安全性情報、(中略)を収集することが重要と考える (Figure 2-

本試験において、日本人の症例数はわずか300例で、治験での有害事象については、十分な比較が困難であったが、現在、国内において、安全性情報の収集が行われている。

7. 有害事象報告書の記載方法

実際の臨床現場における有害事象報告の記載についての事例を取り上げる。

表8: 大出血及び他の出血の頻度と年間イベント率 (全体: ランダム化集団) (提出資料一部改変)

	本薬 110mg 群 (N=6,015)	本薬 150mg 群 (N=6,076)	ワルファリン群 (N=6,022)
患者・年	11,900	12,039	11,797
大出血	318 (2.67)	375 (3.11)	396 (3.36)
生命を脅かす大出血	143 (1.20)	175 (1.45)	210 (1.78)
他の大出血	196 (1.65)	226 (1.88)	208 (1.76)
頭蓋内出血 ¹⁾	25 (0.21)	36 (0.30)	85 (0.72)
小出血 ²⁾	1,566 (13.16)	1,787 (14.84)	1,930 (16.36)
すべての出血 ²⁾	1,749 (14.70)	1,990 (16.53)	2,152 (18.24)

n (年間イベント発現率%)

同じカテゴリーの再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

1) 頭蓋内出血: 出血性脳卒中、硬膜又はくも膜下出血で、独立イベント評価委員会で審査・確認

2) 治験担当医師からの報告事象であり、独立イベント評価委員会で審査されていない。

患者・年=全ランダム化症例 (試験終了日-ランダム化の日+1) の合計/365.25

年間イベント発現率 (%) = (イベント発生患者の例数/患者・年) × 100

Figure 3 安全性の評価の例 (審査報告書より)

表9: 脳卒中/全身性塞栓症、脳卒中/全身性塞栓症/全死亡、脳卒中/全身性塞栓症/肺塞栓症/

急性心筋梗塞/血管死の発現頻度と年間イベント率 (日本人: ランダム化集団) (提出資料一部改変)

	本薬 110mg 群 (N=107)	本薬 150mg 群 (N=111)	ワルファリン群 (N=108)
患者・年	145	150	151
脳卒中/全身性塞栓症	2 (1.38)	1 (0.67)	4 (2.65)
脳卒中/全身性塞栓症/全死亡	2 (1.38)	3 (2.00)	5 (3.31)
脳卒中/全身性塞栓症/肺塞栓症/ 急性心筋梗塞/血管死	2 (1.38)	2 (1.33)	5 (3.31)
脳卒中	2 (1.38)	1 (0.67)	3 (1.99)
虚血性脳卒中	2 (1.38)	0 (0.00)	2 (1.33)
出血性脳卒中	0 (0.00)	1 (0.67)	1 (0.66)
全身性塞栓症	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.33)
全死亡	1 (0.69)	2 (1.33)	4 (2.65)
肺塞栓症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性心筋梗塞	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管死	1 (0.69)	1 (0.67)	4 (2.65)

n (年間イベント率%)

各イベント発生患者では、複合エンドポイント及び各エンドポイントでそれぞれひとつとして集計

患者・年=全ランダム化症例 (試験終了日-ランダム化の日+1) の合計/365.25

年間イベント率 (%) = (イベント発生患者の例数/患者・年) × 100

Figure 4 安全性の評価の例 (審査報告書より)

有害事象報告において、臨床経過を適切に記載することは、同様の疾患の集積に有用である。さらに、同様な症例が発現した際の具体的な経過の参考となり、治療方針の決定の参考にもなる。一方で、有害事象名と、症例の経過の中の本質的な原因となった病名が異なる例も少なくなく、このような報告書は疾患の発現頻度に反映されず、不適切な情報となりかねない。

報告書の作成にあたっては、症例の症状、検査結果、診

断に至った理由の順番で記載することが基本であ
状や検査結果が省略されがちである。

例 ×…治験参加中、肺炎のため4月5日入院
……

○…治験参加中、発熱、咳、息切れを認め
査および胸部 X 線検査を実施した、
……のため肺炎と診断され、加療目的
日入院をした、……

S29-2

千葉大学の目指す ARO について：WISDOM project

千葉大学医学部附属病院臨床試験部

○花岡 英紀

臨床試験によるエビデンスの構築とそのアウトプットに向けた整備は、我が国の医学研究において喫緊の課題であり、大学病院の担う役割は非常に大きい。千葉大学は、治験と臨床試験全般の実施体制の整備を行ってきた。この中で3つの大きな柱が存在する。

第一は、臨床研究にかかる医師および医療スタッフ、臨床研究専門職の育成および教育である。教育の主な目的は、臨床試験の方法論、研究倫理、COI、研究不正を学ぶことである。医師教育では、学部と卒後教育が重要であり、本学では、医学研究院での大学院教育および臨床試験のコースの設置を行ってきた。一方で他の学部においては臨床研究にかかる教育は、あまり実施されていない。また、スタッフおよび専門職の教育に関しては、学内の研修を中心に実施してきた。しかし、いずれのプログラムについて体系的な教育プログラムに変更すべく開発途中である。

第二は、研究組織の構築である。シーズの開発と管理から、早期臨床試験および2相、3相試験の実施まで幅広い役割が ARO に求められており、これにかかる人員の育成は急務である。しかし、このような役割を担う人材の育成は必ずしも容易ではなく、企業経験者に加えて、さまざまな経験のあるスタッフを雇用し、育成しながら組織を構築しており、試行錯誤の中での研究組織の構築を行っている。

第三は、研究のネットワークの構築である。国内外の複数のネットワークはその目的を違えながら有効に機能する。例えば、希少疾病を対象とした臨床試験の実施においては、国内の専門医のネットワークが重要であるが、大規模な臨床試験においては海外のネットワークが必要である。そこで、アジアの国々において国際共同試験を実施することは、ネットワークの次のステップと考える。

このような三つの取り組みを通して、千葉大学 ARO は研究者と ARO がともに連携し臨床試験を行い、その成果を医療に反映することをゴールとしている。

S29-3

ARO を基盤とする医薬品開発と今後の展望
規制当局の立場から

独立行政法人医薬品医療機器総合機構国際部

○佐藤 淳子

欧米においては、大学等の Academia が医薬品開発に積極的に関与している。日本においても、一部の大学において、基盤が整備され、医薬品開発関与が進められつつあるが、人的・経済的リソースの確保や維持等、課題も多い。一方で、医薬品は製薬企業や行政ではなく、医療の現場において患者に使用されるものであり、患者により近い立場にいるものがその開発に携わることは、より患者ニーズに近い製品を開発するために有益であると考えられる。欧州では、医療従事者自らが臨床試験のスポンサーとなり、自らが抱える患者パネルとも協力しながら臨床開発を進めているような事例も認められる。

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) においても、Academia 発の医薬品候補物質の医薬品への開発を促すために、薬事戦略相談を開始したり、科学委員会を設置し、Academia とのコミュニケーションを図る等、Academia の医薬品開発へのより積極的な関与に向け、様々な取り組みを行っている。

本セッションでは、欧州を中心とした Academia の医薬品開発への貢献について紹介するとともに、患者に切望される医薬品をいち早く、かつ、安心して患者使用できる環境で届けるために、日本において医薬品開発に関連する Stakeholder がどのように連携をしていくかについて議論してみたいと考えている。

特集

膠原病における免疫抑制薬の適応と使い方

関節リウマチと
トファシチニブ*古田 俊介**
花岡 英紀**

Key Words tofacitinib, rheumatoid arthritis, clinical trial

はじめに

生物学的製剤の登場により関節リウマチの治療成績は大きく向上した。しかしながら、生物学的製剤を含めた既存治療で制御困難な症例はいまだに存在する。また、生物学的製剤の静注もしくは皮下注という投与経路は経口薬に比べ負担が大きい。米国に続き2013年7月30日に日本国内でも発売となったトファシチニブは、経口投与可能な低分子化合物でJanus kinase (Jak) 阻害というまったく新しい作用機序を持つ抗リウマチ薬であり、大きな期待が寄せられている。本稿では、その作用機序、有効性、安全性ならびに現状での位置づけについて概説する。

トファシチニブの作用機序

多くのサイトカインにおいて、Jakはサイトカイン受容体からの細胞内シグナル伝達の最上流に位置している。細胞膜表面に存在する受容体にサイトカインが結合すると、受容体の細胞内ドメインと会合しているJakは受容体の重合に伴って接近し、互いをリン酸化し合うことで活性化される。活性化したJakはまず受容体

のリン酸化を行い、さらに転写因子であるStatをリン酸化する。リン酸化Statは2量体を形成し、核内へ移行して遺伝子の転写を誘導する(図1)。JakはJak1, Jak2, Jak3, Tyk2の4種類、StatはStat1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6の7種類が知られており、各種サイトカイン受容体ごとにJak/Statの組み合わせは異なる(表1)。

トファシチニブはJakがリン酸化される際に必要なATPの結合部位に競合的に結合することでJakの活性化を阻害する。いずれのJakに対しても阻害可能であるが、関節リウマチへの投与量ではJak1およびJak3への特異性が高いことが明らかとなっている。Jak1およびJak3を介したシグナル伝達の阻害は、IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21などのサイトカインに依存するリンパ球の分化、維持、増殖、活性化を抑制し、免疫反応をさまざまな形で抑制するとともに、IL-6やI型インターフェロンといった炎症性サイトカインのシグナルも抑制すると考えられている。このためリンパ球の活性化や増殖が病因と考えられる関節リウマチに対して国内外で治験が行われた。当然、その作用機序から他の自己免疫疾患への応用も考えられ、実際に乾癬や潰瘍性大腸炎で治験が進行中であるが、本稿ではすでに適応が承認された関節リウマチを対象をしばって解説する。

*Rheumatoid arthritis and tofacitinib.

**Shunsuke FURUTA, M.D., Ph.D. & Hideki HANAOKA, M.D., Ph.D.: 千葉大学医学部附属病院臨床試験部(〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1); Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677, JAPAN

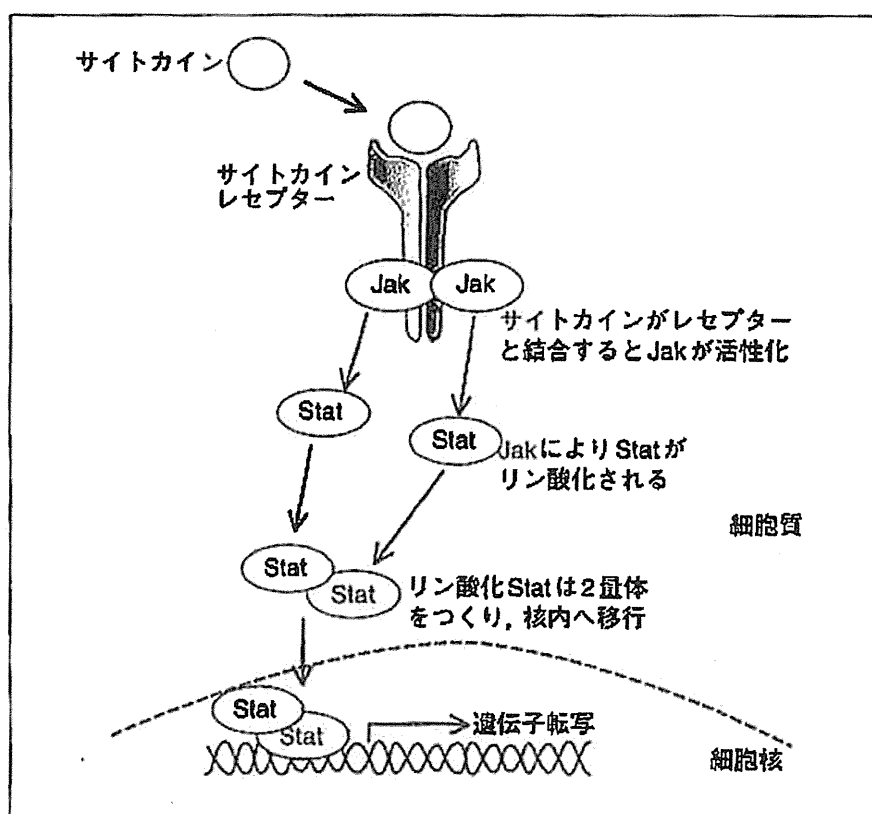


図1 Jak-Stat シグナル伝達経路

表1 JakとStatの組み合わせ

サイトカイン	Jak	Stat	機能
IL-2, 4, 7, 9, 15, 21	Jak1/Jak3	Stat5/Stat6	リンパ球分化・増殖, 炎症
IFN- α , β , IL-10, 20, 22	Jak1/Tyk2	Stat1/Stat2	抗ウイルス, 抗腫瘍, 炎症
IL-6, 11, 27, G-CSF	Jak1/Jak2, Jak1/Tyk2	Stat3/Stat4	T細胞分化・増殖, 顆粒球分化・増殖, 炎症
IFN- γ	Jak1/Jak2	Stat1	抗ウイルス, 炎症
IL-12, 23	Jak2/Tyk2	Stat4	T細胞分化・増殖, 炎症
IL-3, 5, GM-CSF, EPO, TPO	Jak2	Stat5	造血(赤血球, 血小板, 顆粒球)

Jak: ヤヌスキナーゼ, Tyk: チロシンキナーゼ, Stat: シグナル伝達性転写活性化因子, IL: インターロイキン, IFN: インターフェロン, EPO: エリスロポエチン, TPO: トロンボポエチン

有効性について

1. メトトレキサート効果不十分例に対する トファシチニブとメトトレキサート併用 療法の有効性

メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第II相試験(A3921039試験)では, トファシチニブとメトトレキサート併用療法の高い有効性が示された¹⁾。主要評価項目である3か月後のACR20反応率はプラセボ, トファシチニブ1 mgを1日2回投与(BID), 3 mg BID, 5 mg BID, 10 mg BIDでそれぞれ

14.3%, 64.3%, 77.8%, 96.3%, 80.8%であった。その一方で, 海外の第II相試験(A3921025試験)では日本よりも併用メトトレキサートの投与量が多かったにもかかわらず, プラセボ, 1 mg BID, 3 mg BID, 5 mg BID, 10 mg BID, 15 mg BID, 20 mg BIDで3か月後のACR20反応率が33.3%, 45.7%, 52.9%, 50.7%, 58.1%, 56.0%, 53.8%と日本より低い反応率に留まった²⁾。ただし, 同じく海外で行われた第III相試験でプラセボのみならずTNF- α 阻害剤であるアダリムマブも対照群に含めたA3921064試験(ORAL Standard試験)では, プラセボ, 5 mg

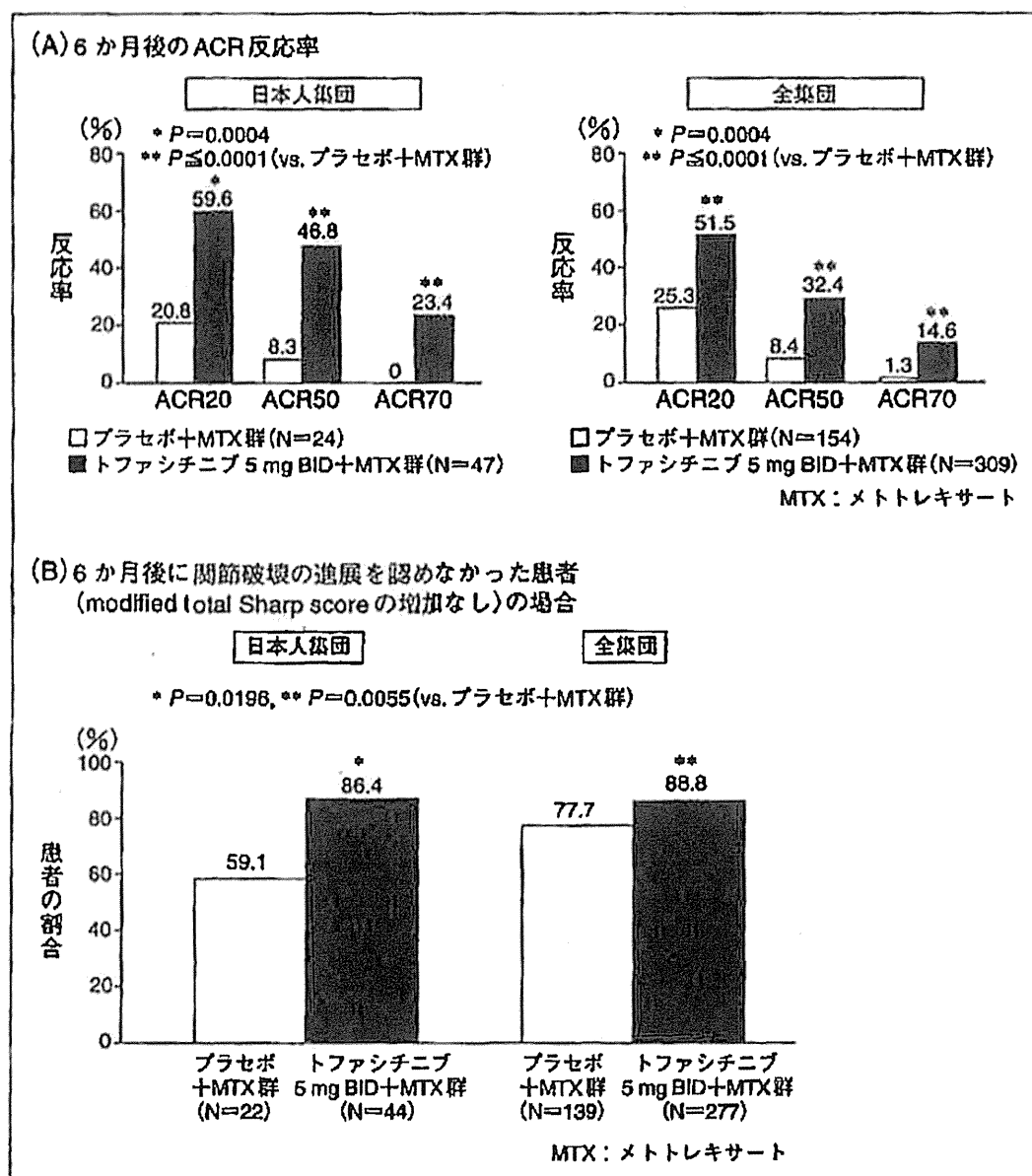


図2 ORAL Scan試験の結果

ORAL Scan 試験 (A3921044 試験) は、メトトレキサート効果不十分例を対象とした第III相試験でメトトレキサート併用下にプラセボとトファシチニブを比較した。被験者797例のうち118例は日本人であった。(A)トファシチニブとメトトレキサートの併用により臨床症状が改善した。(B)トファシチニブとメトトレキサートの併用による関節破壊抑制効果が示唆された。

(ファイザー社内資料より)

BID, 10 mg BID, アダリムマブ (40 mg/2 w) の6か月でのACR20反応率は28.3%, 51.5%, 52.6%, 47.2%であり、トファシチニブとアダリムマブの有効性の間に有意な差は認めなかった³⁾。

日本人118例を含む797例のメトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたA3921044試験(ORAL Scan試験, 図2)では、関節破壊抑制効果も検討された⁴⁾。6か月後の

modified total Sharp score平均変化量はプラセボ, 5 mg BID, 10 mg BIDで0.47, 0.12, 0.06と10 mg BID群では有意に骨破壊を抑制したが、5 mg BID群では統計学的な有意差を認めないという結果であった。ただし、6か月後時点で骨破壊の進行を認めない患者の割合はプラセボ, 5 mg BID, 10 mg BIDで77.7%, 88.8%, 86.9%と5 mg BID群, 10 mg BID群ともに有意にプラセボよりも高かった。また、この試験での6か月

後ACR20反応率はプラセボ, 5 mg BID, 10 mg BIDで25.3%, 51.5%, 61.8%と低用量・高用量とも有意に優れていた。この試験における日本人のmodified total Sharp score平均変化量はプラセボ, 5 mg BID, 10 mg BIDで1.45, -0.05, 0.51であり, ACR20反応率は20.8%, 59.6%, 66.0%であった。

2. TNF- α 阻害剤効果不十分に対するトファシチニブとメトトレキサート併用療法の有効性

1剤以上のTNF- α 阻害剤で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とする第III相試験(A3921032試験, ORAL Step試験)が海外で行われた⁵⁾。メトトレキサート併用下での3か月後ACR20反応率はプラセボ, 5 mg BID, 10 mg BIDで24.4%, 41.7%, 48.1%であり, 前述の臨床試験とさほど遜色のない有効性を示した。

3. 抗リウマチ薬効果不十分例に対するトファシチニブ単剤療法の有効性

トファシチニブ単剤での国内第II相試験として行われた, 1剤以上の抗リウマチ薬で効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験(A3921040試験)では, 主要評価項目である3か月後のACR20反応率はプラセボ, 1 mg BID, 3 mg BID, 5 mg BID, 10 mg BID, 15 mg BIDでそれぞれ15.4%, 37.7%, 67.9%, 73.1%, 84.9%, 90.7%であった。海外における同様の単剤第II相試験(A3921035試験)ではプラセボ, 1 mg BID, 3 mg BID, 5 mg BID, 10 mg BID, 15 mg BIDでそれぞれ22.0%, 31.5%, 39.2%, 59.2%, 70.5%, 71.9%であった⁶⁾。また, この試験には対照としてプラセボ群以外にアダリムマブ(40 mg/2 w)群が設定されたが, アダリムマブ群のACR20反応率は35.9%であった。海外での単剤第III相試験であるA3921045試験(ORAL Solo試験)でも, ACR20反応率は5 mg BIDで59.8%, 10 mg BIDで65.7%と第II相試験と同様の結果であった⁷⁾。

4. 有効性のまとめ

以上, 治験での結果からトファシチニブはメトトレキサートの併用有無にかかわらず早期から生物学的製剤に匹敵する高い有効性を示すこ

とが示された。また, TNF- α 阻害剤不応例に対しても十分有効であることが示された。日本人での有効性が海外での有効性を上回る傾向が認められたが, これは他の生物学的製剤などの臨床試験でも認められた傾向であり, その原因は明らかとなっていない⁸⁾。

安全性について

1. 国内第II相試験(A3921039試験, メトトレキサート併用, 3か月, n=140)

A3921039試験で認められた主な薬剤関連有害事象は, 軽度の上気道炎, アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)上昇, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)上昇であった。重篤な有害事象は5例のみで足の変形, 変形性股関節症, 大腿骨骨折, 心不全, 息切れであった。日和見感染や死亡例は認めず, 探索的研究として行われたEBウイルスのDNA量も有意な上昇は認めなかった。感染症の合併はプラセボ, 1 mg BID, 3 mg BID, 5 mg BID, 10 mg BIDでそれぞれ21.4%, 10.7%, 29.6%, 11.1%, 42.3%であった。

2. 海外第II相試験(A3921025試験, メトトレキサート併用, 6か月, n=507)とA3921035試験(トファシチニブ単剤, 6か月, n=384)

両試験において, 頻度の多かった薬剤関連有害事象は頭痛, 下痢, 尿路感染, 上気道炎などで, ほとんどが軽微な有害事象であった²⁾⁶⁾。重篤な有害事象は, A3921025試験においては21例に認めトファシチニブ15 mg BID群で最も多かった。A3921035試験においては, プラセボ群の5.9%とトファシチニブ群の2.9%に重篤な有害事象を認めた。死亡例はA3921025試験で2例(1例はランダム化前に死亡, もう1例はトファシチニブ3 mg BID群で肺炎により死亡), A3921035試験で1例(トファシチニブ3 mg BID群で脳血管障害により死亡)であった。重篤な感染症は両試験とも5例認めているが, 日和見感染症は認めなかった。また, 検査データでは軽度の好中球減少が用量依存的に認められたが, 感染症との関連はなかった。軽度のクレアチニン, 総コレステロール, LDL, HDLの上昇を認めた。

3. 第III相試験

海外で行われた第III相試験のうち、観察期間がそれぞれ6か月～1年であるA3921064試験、A3921045試験、A3921032試験の3つの試験で認められた有害事象は第II相試験からの情報とおおむね一致していた³⁾⁵⁾⁷⁾。A3921064試験でトファシチニブ群に2例の肺結核が認められたほかは、日和見感染症も認めなかった。

日本を含む国際共同試験として行われたA3921044試験(メトトレキサート併用, n=797)では、1年経過時点での有害事象・重篤有害事象・重篤感染の発生頻度はプラセボ群とトファシチニブ群でほぼ同程度だった。ただし、この試験では、6例の死亡(トファシチニブ群で呼吸不全、転移性肺癌、ニューモシスチス肺炎、肺炎、誤嚥の5例、プラセボ群で急性腎不全の1例)、7例の日和見感染(すべてトファシチニブ群で1例のニューモシスチス肺炎と2例のサイトメガロウイルス感染が重篤、1例のリンパ節結核と3例の食道カンジダが非重篤)、6例の非致死性心血管障害(すべてトファシチニブ群)、9例の悪性腫瘍(すべてトファシチニブ群で、基底細胞癌3例、胃癌2例、骨扁平上皮癌、乳癌、リンパ腫、子宮頸癌)を認めている⁹⁾。

4. 悪性腫瘍

国内外で実施された最長1年間の臨床試験5試験において、トファシチニブを3,030例(2,098人・年)、プラセボを681例(203人・年)に投与した結果、プラセボ群では悪性腫瘍の発現はなかったが、トファシチニブ群では13例に発現した。悪性腫瘍の発現率は、5 mg BID群よりも10 mg BID群で高かった。発現率はTNF- α 阻害剤と同程度であった⁹⁾。また、関節リウマチではもともと悪性リンパ腫のリスクが高いことが知られているが、腎移植を対象とした臨床試験において、シクロスポリン群(0/111例)よりもトファシチニブ群(5/218例)でEBウイルス関連リンパ腫の発現率が高かったことが報告されている。

5. 安全性のまとめ

比較的短期間の試験では安全性プロフィールは良好であったが、A3921044試験では1年の観察期間で死亡、日和見感染症、心血管障害、悪

性腫瘍の増加が認められた。長期使用での安全性、特に悪性腫瘍の発生リスクに関してはいまだ不明のままである。この問題に対応するため、国内では3年間の市販後全例調査が予定されている。

また、一般的に治験の参加者は組み入れ基準・除外基準などによって厳しく制限されているが、日常診療における実際の症例は多様な合併症・副作用リスクを持っている。使用する対象によっては、治験データよりもさらに有害事象の頻度が増える可能性があることにも留意する必要がある。

現状での位置づけ

2013年7月30日国内でもトファシチニブが市販され、添付文書上は「少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合」とかなり広範囲な適応が認められている。ユニークな作用機序、生物学的製剤に匹敵する高い有効性、経口投与可能な低分子化合物であることなどからトファシチニブには大きな期待が寄せられているが、しかし、現状では悪性腫瘍などの安全性に対する懸念が完全に払拭されたとはいえない。安全性に懸念が残る現状を踏まえ、当面の暫定的な適応に関して日本リウマチ学会から「全例市販後調査のためのトファシチニブ使用ガイドライン」が発表されている¹⁰⁾。本ガイドライン中では、メトトレキサート8 mg/w以上を3か月以上投与しても①「腫脹関節数 ≥ 6 、圧痛関節数 ≥ 6 、CRP ≥ 2 mg/dlもしくはESR ≥ 28 mm/h、の3項目すべてを満たす」あるいは②「DAS28-ESR, SDAI, CDAIで中等度以上の活動性あり」を、トファシチニブの暫定的な適応としている(メトトレキサートを投与できない症例は原則として対象外)。また、安全性を考慮して、生物学的製剤のガイドラインと同様にWBC $\geq 4,000/\text{mm}^3$ 、リンパ球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 、 β -D-グルカン陰性という基準が加えられている。重篤な感染症や悪性腫瘍を有する症例は禁忌とされている。

一方で、2013年7月に発表された欧州リウマチ学会からのプレスリリースでは、主に安全性

への懸念から、トファシチニブの投与は1剤以上の生物学的製剤に不応な症例に限るべきとの推奨が発表された。また、2剤以上の生物学的製剤に不応な症例に限るべきと考えている専門家が多数存在することも付記された。なお、欧州医薬品庁(EMA)は安全面の問題を考慮して、現時点ではトファシチニブの承認申請を認めていない。

当面は、生物製剤1～2剤を使用しても疾患活動性が残存し、かつ日本リウマチ学会の活動性・安全性の基準を満たす症例がトファシチニブの実際の適応となるのではないかと筆者らは考えている。

おわりに

関節リウマチの診療において、生物学的製剤に匹敵する高い有効性を持つトファシチニブには大きな期待が寄せられている。しかし、安全性に関する情報が不足している現状では、当面投与対象となる症例は限定されるものと思われる。市販後全例調査を中心とした、今後の情報の集積が必要である。

文 献

- 1) Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res* 2011 ; 63 : 1150.
- 2) Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 970.
- 3) Van der Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 508.
- 4) Van der Heijde, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate : twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 559.
- 5) Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors : a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 451.
- 6) Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 617.
- 7) Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 495.
- 8) Takeuchi T, Kameda H. The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010 ; 6 : 644.
- 9) ファイザー株式会社. ゼルヤンツ®錠5mg添付文書. 2013年7月(第3版).
- 10) 一般社団法人日本リウマチ学会. 全例市販後調査のためのトファシチニブ使用ガイドライン. 東京 : 日本リウマチ学会 ; 2013.

* * *

2-O-21

企業による治験・製造販売後臨床試験の委託を受けて ARO が自施設を対象とするモニタリングを実施する上で留意すべきこと

千葉大学医学部附属病院臨床試験部

○藤居 靖久, 上元 純平, 山口 真美, 大野 彩,
寺内 萌, 夏 彦, 山本 晃司, 花岡 英紀

【目的】医師主導治験においては、GCP の第 26 条の 7 の第 2 項の規定により、自施設のモニターは当該治験に関与することはできないが、関与しない限り自施設を対象とするモニタリングを実施することが許容されている。本院の ARO に所属するモニターは、本院が実施する治験に関与することはないため、当該治験を対象とするモニタリングが実施できると解釈できる。しかし規制上、この係りはあいまいであり、本院が参加施設の一つとして実施する治験・製造販売後臨床試験を対象とするモニタリングの実施に関する検討は今までなされてこなかった。今回 ARO のモニターが自施設のモニタリングを実施できるか、体制整備、利益相反の観点から考察する。

【方法】ARO が治験・臨床試験の業務委託を受け、本院が参加施設の一つとして治験・臨床試験を実施する際に、本院 ARO のモニターが自施設のモニタリングを実施し得る体制整備、利益相反の観点からの検討を行った。

【結果】千葉大学 ARO のモニターが自施設のモニタリングを実施するに際して、1) IRB での治験・臨床試験の実施体制を整備すること、2) 利益相反 (COI) の管理を内部規定に従い、透明性を確保すること、3) 治験実施部門と ARO 機能の Role 及び責任関係を明確にする体制整備の上製造販売後臨床試験のモニタリング及びプロジェクトマネジメント業務を受託した。

【考察】本院 ARO のモニターが企業依頼治験で自施設のモニタリングを妨げる規制は無いものの、モニタリングの第三者性の確保の観点から、自施設のモニタリングは避けた方が望ましいという考え方もある。ARO が企業の委託を受けて治験・製造販売後臨床試験に携わる場合、参加する他の施設のモニタリングは実施できるものの、本院が参加施設の一つとして治験に参加する場合、自施設モニタリングはできないのかという命題に陥った。今回上記の体制を整備した後、自施設のモニタリングも実施可能と考えた。「人を対象とした医学研究に関する統一倫理指針」においてもモニタリング・監査の実施が盛り込まれ、ARO のモニタリング・監査機能を拡充させることは喫緊の課題である。

2-O-22

Case-based & Communication-based approach による薬物治療教育の試み：8 大学共通プログラムの実施とその効果

¹宮崎大学医学部看護学科臨床薬理学分野、²獨協医科大学薬理学、³九州大学大学院医学研究院生体情報科学講座臨床薬理学分野、⁴久留米大学医学部薬理学、⁵産業医科大学薬理学、⁶福岡大学医学部薬理学、⁷宮崎大学医学部薬理学、⁸高知大学医学部薬理学、⁹弘前大学大学院医学研究科病態薬理学、¹⁰大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座

○柳田 俊彦¹, 安西 尚彦², 笹栗 俊之³, 西 昭徳⁴,
柳原 延章⁵, 岩本 隆宏⁶, 武谷 立⁷, 根本 隆行⁷,
齊藤 源顕⁸, 村上 学⁹, 中野 重行¹⁰

【目的】医学部薬理学教育では、薬物治療の基本的概念を学ぶが、教育対象となる学生は、疾患についての十分な知識を持たず、臨床の経験もないため、膨大な知識の単なる暗記になりがちである。私たちは、薬物治療のアクティブラーニングを目指して、ロールプレイを活用した新たな薬物治療教育を 8 大学共通プログラムで実践している。事前に提示した症例を基にコミュニケーションを通じて学習することから Case-based & Communication-based approach (C & C アプローチ) と名付けている。本教育方法の効果と工夫について紹介する。

【方法】2012-2014 年度において、宮崎大学、獨協医科大学、九州大学、久留米大学、福岡大学、産業医科大学、高知大学、弘前大学の 8 大学の医学部 3 年生を対象として共通プログラムを実施した。医師グループ 3 名 (主治医 1 名 + 医師 2 名)、患者グループ 3 名 (患者 1 名 + 家族 2 名)、司会 1 名の合計 7 名を 1 セットとして、提示した症例について、病気や薬物治療を説明するロールプレイを行い、学生が主体となって討論した。ロールプレイ時間を長め (20 分) に設定することで、疾患や薬物治療に関する幅広く・正確な知識と分かりやすい説明が要求されるようにした。ロールプレイ終了時に、4 項目 (1. 薬物治療の理解に役立ったか? 2. 患者の気持ちの理解に役立ったか? 3. 医師としてのモチベーションの向上に役立ったか? 4. 今後の学習姿勢に変化をもたらすか?) について、5 段階評価のアンケートを実施した。

【結果・考察】(1) 各大学とも、アンケート 4 項目全てにおいて高い有効性を認めた (5+4 合計: 82.3-91.0%)。 (2) 学習姿勢の変化に関しては、50% 前後の学生が、1. 勉強の質、2. コミュニケーション能力、3. 患者からの視点の必要性を挙げていた。 (3) ベストプレイヤーの選出・表彰などの全員参加型になるような工夫を行うことで、ロールプレイの体験者・見学者ともに高い教育効果が得られた。 (4) 本ロールプレイのメリットとして、学生が医師だけでなく、患者や家族、司会も演じるため、多角的な視点から考察が行えること、また、少数の教官で実施可能で、特別な機器や予算を必要とせず簡便に導入しうることの 2 点があげられた。

【結論】医学部における C & C アプローチによる薬物治療教育の実施は、薬物治療の理解、患者の気持ちの理解、モチベーションの向上において有効性が高いと思われる。

1-P-34

薬学部実務実習における治験実習内容の変更とその結果について

東邦大学医療センター大橋病院治験事務局

○中山 里津, 白根 尚子, 関口 康子, 小川 美季,
加藤 裕芳, 向井 秀樹

【目的】2006 年 4 月より薬学教育の 6 年制がスタートし、薬学部実務実習は見学型から参加型の長期臨床実務実習を行なうこととなった。東邦大学医療センター大橋病院（以下当院）では治験業務の実践に即した実習を行うため、これまで参加実務実習のプログラムを検討し、実習生を対象に治験に対するイメージと知識について実習前後のアンケートを行ってきた。今回アンケート結果に基づき CRC 業務を体験してもらうため、実習内容の変更を行い、それによる実習生の理解度の変化について検討をおこなったので報告する。

【方法】・実習日数は 2 日間で、午前は治験についての知識の確認、午後は CRC 業務についてのロールプレイを実施した。

・最初に治験事務局実習参加カード（以下参加カード）の記入により、学生からの情報収集を行った。

・実習前後で治験についてのイメージと知識について平成 24 年度 II 期と平成 25 年度 II 期アンケート内容の検討を行った。

【結果】・実務実習の内容として午前 1 日目 学生情報収集・実習前アンケート、治験に関する DVD の視聴、知識の確認（座学）2 日目 知識の確認（座学）午後 1 日目 スクリーニング実習、同意説明ロールプレイ、2 日目院内同行ロールプレイを行った。

・治験事務局参加カードを使用することにより学生の学びたい事項の把握ができた。

・午前中の知識の確認においては説明の中に当院の IRB や事前ヒアリングなどの写真を入れたことで、学生が実際のイメージをつかむことができた。

・平成 25 年 II 期実習生よりのアンケート結果を基により CRC 業務を体験してもらえるように、実習第 1 日目にスクリーニング業務を組み込んだ。

【考察】・I クール 4 名の実習では学生の被験者同行など実際の業務の経験は困難なため、今後も学生による模擬患者を用いたシミュレーション実習は欠かせなく、その内容の充実を図っていかなければならない。

・アンケートのコメント欄に新たにスクリーニング業務を取り入れることで、患者さまがどのような流れで治験に組み入れられるのかを実習生の理解が得られたとの意見がみられた。

・実習内容を評価する上で実習前後のアンケート調査は有用であり、継続すると共に、より客観的に評価できるよう段階評価を取り入れ実習生の治験に対するイメージ、知識についてより把握できることが今後の課題である。

1-P-35

千葉大学における臨床試験の教育と人材育成について

千葉大学医学部附属病院

○青柳 玲子, 永井 栄一, 小林枝理香, 大原 璃恵,
山崎 淳美, 中根由布子, 大久保真春, 花岡 英紀

【目的】基礎医学と臨床試験の間を埋める人材の育成は不可欠であり、必然性と偶然性を内包する臨床試験の科学性を適切に検証するための方法論は、医学における新たな進歩をもたらす。レギュラトリーサイエンスを背景とした教育の方法論の確立は的確な臨床試験の実施を可能とする。臨床研究の実施にあたっては、法令の遵守は言うまでもなく、試験計画書の的確な運用が求められる。臨床研究に関する倫理指針では、研究者に対する教育は病院長の責務であり、継続的に研究者が教育を受けられる環境を整備することは、質の高い臨床試験を実施するにあたっては必須である。しかしながら、研究者教育のシステム化については、各施設が独自に行っているため、統一的な方法論は存在しない。そこで、本学における教育の体制について調査し検討する。

【方法】千葉大学において実施されている研究者および学生に対する教育について調査し、今後の統合指針施行も見据えた十分な内容となっているかを検討する。

【結果・考察】本学における教育研修内容

学部教育 医学部「トランスレーショナル先端治療学」薬学部「医薬品開発と臨床での情報収集・評価」、病院実務実習（臨床試験部実習コース）

大学院教育 医学薬学府「医薬統計概論」、「臨床研究入門」、「臨床研究応用」、「臨床研究展開」、「創薬キャリアパス概論」

リーディング大学院

臨床研究従事者研修記録制度 研修認定番号および終了証書発行（有効期間 3 年間）

治験審査委員会委員研修 医療倫理教育

【結論】本学では、医師および薬剤師に対して、学部学生時代から継続した臨床試験についての教育が行われていた。教育の内容は多岐にわたっていたが、その総時間数や教育の形態については、必ずしも十分とは言えないと考えられた。今後は、ワークショップ形式の実習などをより多く取り入れ、レギュラトリーサイエンスの理念を体験的に浸透できる講習等も必要であると考えられた。また、実施されている講習は大学内での受講となってしまうため、他施設の研究者が本学の教育システムを効率的に受講する機会を、どのように提供するかを検討する必要があると考えられた。

千葉大学における臨床試験の 教育と人材育成について

千葉大学医学部附属病院臨床試験部
青柳玲子

目 的

- 基礎医学と臨床試験の間を埋める人材の育成は不可欠であり、必然性と偶然性を内包する臨床試験の科学性を適切に検証するための方法論は、医学における新たな進歩をもたらす。レギュラトリーサイエンスを背景とした教育の方法論の確立は的確な臨床試験の実施を可能とする。臨床研究の実施にあたっては、法令の遵守は言うまでもなく、試験計画書の的確な運用が求められる。

-
- 臨床研究に関する倫理指針では、研究者に対する教育は病院長の責務であり、継続的に研究者が教育を受けられる環境を整備することは、質の高い臨床試験を実施するにあたっては必須である。しかしながら、研究者教育のシステム化については、各施設が独自に行っているため、統一的な方法論は存在しない。そこで、本学における教育の体制について調査し検討する。

方 法

- 千葉大学において実施されている研究者および学生に対する教育について調査し、今後の統合指針施行も見据えた十分な内容となっているかを検討する。