

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）
総合研究報告書

血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第Ⅱ相医師主導治験

研究代表者 埼玉医科大学・教授 宮川義隆

【研究要旨】

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、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。国内患者数は約 400 名と推定される。平成 27 年 1 月、新たな法律により正式に国の難病として指定された。未治療では発症から 2 週間以内に約 9 割が死亡する血液難病である。標準的治療は血漿交換療法であるが、再発・難治例に対する国内の治療は確立されていない。海外では約 10 年前から抗体医薬リツキシマブが広く使用されており、英国 TTP ガイドラインにおいて強く推奨されている。

平成 25 年度は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と薬事戦略相談を行い、試験デザインを再発・難治性の 6 名を対象としたシングルアームとし、さらに承認申請パッケージは本治験のみとすることで合意した。平成 26 年度は再発・難治性 TTP 患者に対する医師主導治験を国内 13 施設において行い、被験者 7 名に治験薬の投与を行い無事に終了した。既に希少疾病用医薬品の指定を受けており、平成 27 年度中に適応拡大に向けた申請手続きを開始する予定である。

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

治験実施計画書は、医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談を受けて作成した（平成 25 年 9 月）。

(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 に業務委託した。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、治療実績、治験の実施体制をもとに選定した。

(ウ) 特殊検査について

適格基準に含まれ 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。外部の検査会社（LSI メディエンス）に業務委託し、本治験に必要な検査搬送と検査実施体制を新たに構築した。

（エ）治験計画届

平成 26 年 1 月 6 日に治験計画届を PMDA に提出した。

（オ）被験者募集の促進

治験の実施について、日本医師会治験促進センター、日本血液学会、日本血栓止血学会、日本輸血・細胞治療学会ホームページの協力を得て掲載した。平成 26 年度上半期の被験者募集が停滞した IRB 承認を得て平成 27 年 10 月、読売新聞（全国版）に治験広告を掲載、治験に関するホームページとフリーダイヤルを開設して、疾患の啓発活動と被験者募集を促進した。その結果、治験薬投与を 7 名、これとは別に 6 名の仮登録があり合計 13 名が治験に参加した。目標症例数の 6 名を超え、望ましい結果となった。

（カ）希少疾病用医薬品指定

適応拡大の承認申請後、迅速審査を受けられるよう希少疾病用医薬品指定の手続きを行った。

（キ）倫理面については薬事法、GCP を準拠し、研究代表者と分担者は研究実施にあたり所属機関の倫理・COI 関連の委員会の承認を受けた。

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/ μ 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、成人日本人で後天性の TTP 患者とした。

（イ）治験実施体制の確立

①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 13 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。

【治験実施医療機関】慶應義塾大学病院、札幌北楡病院、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、兵庫医科大学病院、倉敷中央病院、広島大学病院、埼玉医科大学病院、小倉記念病院。

②CRO

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した。

③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(当初)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。研究代表者の宮川の異動に伴い、治験施設として異動先の埼玉医科大学病院を追加した。さらに、TTP患者が発生した小倉記念病院(福岡県)を追加し、最終的に13施設となった。

治験終了後の平成26年2月に第二回班会議(東京)を開催した。治験調整医師が概要瀬尾説明し、各施設から治験成績、治験調整事務局から治験全体の成果と今後の申請予定などについて発表した。各施設の治験責任医師、分担医師、CRC、治験事務局担当者に加えて、治験薬提供者とCROが会議に参加した。

(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LSIメディエンス(株)に、治験に必要な検査業務を依頼した。検体の搬送と検査実施は計画通り行えた。

(エ) 治験計画届

平成26年1月6日に治験計画届をPMDAに提出した。

(オ) 被験者募集の促進

治験の実施について、日本医師

会治験促進センター、日本血液学会、日本血栓止血学会、日本輸血・細胞治療学会ホームページに公示した。さらに、平成 27 年 10 月 IRB 承認後、全国紙に治験広告を掲載、治験に関するホームページとフリーダイアルを開設した。関連するホームページ、フリーダイアルから得た情報をもとに、必要に応じて治験実施施設と連携を取り、最終的に被験者は目標の 6 名を超える 7 名が本登録した。これとは別に 6 名の仮登録があった。

(カ) 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。最終的に、埼玉医科大学病院 1 名、小倉記念病院 3 名、慶應義塾大学病院 1 名、奈良県立医科大学病院 1 名、広島大学病院 1 名の合計 7 名が治験薬の投与を受けた。なお、別に 6 名が仮登録したが、適格基準を満たさない、または除外基準に抵触するため本登録されなかった。新たな重篤な有害事象はなく、同年 12 月 28 日に最終症例の観察を終了した。

(キ) 治験成績について
評価対象可能な 6 名のうち、3 名が女性、年齢中央値は 41.5 歳であった。治験薬リツキシマブ 375

mg/m²を週 1 回、4 週間点滴静注した。その結果、6 名全員が血漿交換療法中止に成功し、治験薬投与開始 4 週時点の血小板数は、5 名が 10 万/μL 以上、2 名が 15 万/μL 以上となった。さらに全員が貧血、精神神経症状などの臨床症状の改善を認めた。平成 27 年 4 月時点で TTP 再燃を認めていない。新たな重篤な有害事象を認めていない。詳細は添付の治験総括報告書を参照いただきたい。

(ク) 希少疾病用医薬品指定
適応拡大の承認申請後、迅速審査を受けられるよう希少疾病用医薬品指定を平成 26 年 8 月 21 日付けで受けた（指定番号（26 薬）第 343 号）。

D) 考察

本研究を通じて国内初となる血栓性血小板減少性紫斑病の医師主導治験を成功した。過去の医師主導治験の多くは慢性疾患を対象にしており、本疾患のように急性かつ致死的な超稀少疾病を対象にした医師主導治験は過去に国内例がないと思われる。本治験の成功は被験者と家族の協力、欧米を参考に被験者を限られた治験施設に遠方からでも救急搬送し、治験の集約化を行ったことである。さらに、希少疾病であるため患者と医療者双方の認知度が低く、治験実施期間中に啓蒙活動が必要とされた。

関係学会の協力に加えて、治験を案内するホームページ、治験広告が啓蒙活動と被験者の募集に有効であることが確認された。本治験を通じて、日本人の後天性 TTP 患者に対するリツキシマブの効果と安全性が海外と同等であることが確認された。今後の承認申請を通じて、10 年に及ぶドラッグラグ解消に期待したい。

E) 結論

本研究を通じて、新たに国の難病に指定された TTP に対する抗体医薬リツキシマブの医師主導治験を予定通り、1 年間で無事に終えることができた。すでに厚生労働省から希少疾病用医薬品の指定を受けており、平成 27 年度中に適応拡大に向けた申請手続きを開始予定である。

F) 健康危険情報

なし

G) 研究発表

①第 76 回日本血液学会学術集会(平成 26 年 11 月、大阪府)

口演発表：血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第Ⅱ相医師主導治験、宮川義隆

②第 35 回 日本臨床薬理学会学術集会(2014 年 12 月、愛媛県)

シンポジウム：医師主導治験の企画から承認申請まで～達成したチームから学ぶ成功体験～「医師主導治験で救える命がある！」宮川義隆

③第 9 回 日本血栓止血学会 学術標準化委員会シンポジウム(2015 年 2 月、東京都)

シンポジウム：再発・難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験、宮川義隆

メディア

④東京新聞(2013 年 11 月 19 日)
血液難病の新治療：来年 1 月開始、再発・難治 救命へ一歩

⑤読売新聞(2014 年 6 月 29 日)
血液の難病 新薬開発進まず：血栓性血小板減少性紫斑病 治験が難航

⑥Medical Tribune(2014 年 11 月 27 日)

12 月 26 日までに「あと 3 例」募集：TTP に対するリツキシマブの医師主導治験

⑦読売新聞(2014 年 10 月 19 日)
医師主導治験により救える命がある(治験広告)

⑧薬事ニュース(2015 年 5 月 15 日)
医師主導治験で助かるはずの患者を救いたい：希少疾患「血栓性血小板

減少性紫斑病（TTP）」の事例から

H) 知的財産権の出願・登録状況
なし