

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）

血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの
第 相医師主導治験

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者

埼玉医科大学 宮川義隆

平成 27 年 5 月

目 次

- | | |
|-------------------------------------------|---|
| 1. 総括研究報告 | 1 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの
第 相医師主導治験、宮川義隆 | |
| 2. 研究成果の刊行に関する一覧表 | X |
| 3. 研究成果の刊行物・別刷 | Y |

血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第 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 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 名に治験薬を予定通り投与して、新たな重篤な有害事象もなく無事に終了した。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（平成 25 年 9 月）をもとに作成したものを使用した。

(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 13 施設を選定した。

(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) 被験者募集の促進

治験の実施について、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。上半期は被験者の組入に非常に苦労した。このため、IRB承認を得て平成27年10月、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て、疾患の啓発活動と被験者募集を促進した。

(オ) 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。

(カ) 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

再発・難治性のTTP患者6名に対するシングルアーム試験とした。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2BU/mL以上とした。なお、治験の対象は、成人日本人で後天性のTTP患者とする。いずれもPMDAとの対面助言にもとづくプロトコールデザインである。

(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。

【治験施設、13ヶ所】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、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。

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

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 社に委託した。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。

班会議

治験終了後の平成 26 年 2 月に第 2 回班会議（東京）を開催した。治験調整医師、各施設の責任医師、分担医師、治験事務局、CRC、治験薬提供者、CRO などが参加した。各施設から治験成績について説明し、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。

(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。検査体制はこれまで週に 3 回であったところ、治験に合わせて連日に変更した。治験を通じて検体搬送と検査は予定

通り実施できた

(エ)被験者募集の促進

治験の実施について、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、読売新聞(全国版)に治験広告を掲載し、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。学会と治験案内のホームページ、フリーダイアルから得た情報をもとに、治験調整医師、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。

(オ)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、これとは別に 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。

(カ)治験成績について

治験薬投与を受けた評価対象可能な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。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。詳細は総合研究報告書（別冊）内の治験総括報告書を参照いただきたい。

(キ) 希少疾病用医薬品指定

平成26年8月21日付けで希少疾病用医薬品指定を受けた（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に成功した。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の成功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。実際、本治験に参加するため救急車で治験施設まで約4時間搬送したケースは稀ではない。

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。日本医師会と関係3学会の協力に加えて、治験を案内するホームページ、新聞とネットを通じた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。

また、治験薬の投与を受けた再発、難治例のTTP患者全員が血漿交換の離脱に成功して社会復帰している点は意義深い。日本人の後天性TTPに対するリツキシマブの高い有効性と安全性は、欧米と同様であることが確認された。

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。有効性と安全性も高く、欧米と同等であることが確認された。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予定である。

F) 健康危険情報

なし

G) 研究発表

第76回日本血液学会学術集会
（2014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 相医師主導治験、宮川義隆

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

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

読売新聞 (2014 年 6 月 29 日、全
国版)
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

Medical 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

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

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

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

なし

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宮川義隆	ITP と TTP に対するリツキシマブ	日本内科学会誌	103	1654-1659	2014
宮川義隆	TTP と非典型 HUS の最新治療	医学のあゆみ	251	149-156	2014
宮川義隆	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	血液内科	69	688-692	2014

【メディア】

タイトル	掲載紙	日時
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	読売新聞（全国版）	2014.6.29
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	Medical Tribune	2014.11.27
医師主導治験により救える命がある	読売新聞（全国版）	2014.10.19
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	薬事ニュース	2015.5.15