

2019年 月 日

地方厚生局長 殿

研究責任医師（多施設共同研究とし 氏 名 山田 太郎
て実施する場合は、研究代表医師） 住 所 東京都新宿区

印

下記のとおり、特定臨床研究を実施したいので、臨床研究法第5条第1項の規定により実施計画を提出します。

記

1 特定臨床研究の実施体制に関する事項及び特定臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項

(1) 研究の名称

研究名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
Scientific Title (Acronym)	An exploratory study to evaluate the efficacy and safety of methotrexate injection by subcutaneous administration for methotrexate naïve active rheumatoid arthritis patients.
平易な研究名称	メトトレキサート未治療の関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
Public Title (Acronym)	An exploratory study to evaluate the efficacy and safety of methotrexate injection by subcutaneous administration for methotrexate naïve rheumatoid arthritis patients.

(2) 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）に関する事項等

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の連絡先 Contact for Scientific Queries	氏名	山田 太郎
	Name	Taro Yamada
	e-Rad番号	12345678
	所属機関(実施医療機関)	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	所属部署	リウマチ科
	所属機関の郵便番号	160-XXXX
	所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku,Tokyo
研究に関する問い合わせ先 Contact for Public Queries	電話番号	03-XXXX-XXXX
	電子メールアドレス	yamada.taro@ab-u.ac.jp
	担当者氏名	佐藤 二郎
	Name	Jiro.Sato
	担当者所属機関	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	担当者所属部署	リウマチ科
	担当者所属機関の郵便番号	160-XXXX
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku,Tokyo
	電話番号	03-XXXX-XXXX
	FAX番号	03-XXXX-XXXX
	電子メールアドレス	sato.jiro@ab-u.ac.jp

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の所属する実施医療機関の管理者の氏名	伊藤 史郎	
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	あり	なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究の実施が承認された日）		
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている	

（３）研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項

データマネジメント担当機関	株式会社	
データマネジメント担当責任者	氏名	赤木 太郎
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	部長

複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

モニタリング担当機関	株式会社	
モニタリング担当責任者	氏名	青山 次郎
	e-Rad番号	
	所属	事業推進部
	役職	部長

複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

監査担当機関	株式会社	
監査担当責任者	氏名	黄原 一
	e-Rad番号	
	所属	監査室
	役職	

複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

統計解析担当機関	株式会社	
統計解析担当責任者	氏名	黒田 了
	e-Rad番号	
	所属	統計解析部
	役職	部長

研究・開発計画支援担当機関		
研究・開発計画支援担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

調整・管理実務担当機関		
調整・管理 実務担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

研究代表医 師・研究責 任医師以外 の研究を総 括する者	氏名		
	Name		
	e-Rad番号		
	所属		
	Affiliation		
	役職		
	Secondary Sponsorの該当性	該当	非該当

複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(4) 多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等

多施設共同研究機関の該当の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
-----------------	--	-----------------------------

研究責任医師 の連絡先	氏名	鈴木 一郎	
	Name	Ichiro Suzuki	
	e-Rad番号		
	所属機関（実施医療機関）	CD病院	
	Affiliation	CD hospital	
	所属部署	リウマチ膠原病内科	
	所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	所属機関の住所	東京都中央区 1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
電子メールアドレス	suzuki.ichiro@cd-hosp.co.jp		
研究に関する 問い合わせ先	担当者氏名	田中 五郎	
	担当者所属機関	CD病院	
	担当者所属部署	リウマチ膠原病内科	
	担当者所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	担当者所属機関の住所	東京都中央区 1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
	FAX番号	03-XXXX-XXXX	
	電子メールアドレス	tanaka.goro@cd-hosp.co.jp	
研究責任医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名	吉田 三郎		
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	あり	なし	
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究責任医師の研究実施について記載された実施計画が委員会に承認された日）			
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている		

複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

2 特定臨床研究の目的及び内容並びにこれに用いる医薬品等の概要

(1) 特定臨床研究の目的及び内容

研究の目的	メトトレキサート未治療の日本人活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤（8mg/週～16mg/週まで漸増）を皮下に投与した時の有効性、安全性を探索的に検討する。	
試験のフェーズ	4	
Phase	4	
症例登録開始予定日	厚生労働省によるデータ公表日	
第1症例登録日		
実施期間	厚生労働省によるデータ公表日～2021年12月31日	
実施予定被験者数	96例	
試験の種類	介入研究	
Study Type	Interventional	
試験デザイン	単一群、非盲検、多施設共同用量漸増	
Study Design	Single-arm, open-label, multi center dose escalation study	
プラセボの有無	あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
盲検の有無	あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
無作為化の有無	あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
保険外併用療養の有無	あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
臨床研究を実施する国(日本以外)	日本	
Countries of Recruitment	Japan	
研究対象者の適格基準 Key Inclusion & Exclusion Criteria	選択基準	<p>下記の基準をすべて満たす患者を本研究に組み入れる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本研究への参加に関して、患者本人から自由意思による文書同意が得られた患者 2) 投与経路を問わずメトトレキサートの投与歴のない患者 3) 同意取得時の年齢が20歳以上～65歳以下の男女 4) 2010欧州リウマチ学会 / 米国リウマチ学会分類基準に基づき関節リウマチと診断され、罹患期間（診断から同意取得時まで）が1年以内の患者 5) 登録前検査において、中等度以上の疾患活動性（赤血球沈降速度：ESRに基づくDAS28＞3.2）の患者 6) 登録前検査において、圧痛関節数（68関節中）が4箇所以上、かつ腫脹関節数（66関節中）が4箇所以上を有する患者 7) 登録前検査値が、以下の基準を満たしている患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 推定糸球体濾過量（eGFR）：60 mL/分/1.73m²以上 ・ AST、ALT及びALP：正常値上限の2倍以下 ・ 総ビリルビン：正常値上限の1.5倍以下 ・ ヘモグロビン：8.0 g/dL以上 ・ 白血球数：4,000/mm³以上 ・ 血小板数：100,000/mm³以上 8) 妊娠可能な女性においては、同意取得後、研究薬投与終了後1月経周期まで、また妊娠可能な女性をパートナーにもつ男性においては、同意取得後、研究薬投与終了後3ヶ月まで適切な避妊法で避妊を行うことに同意する患者

	Inclusion criteria	<p>Patients who meet all of the following criteria will be enrolled in this study.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patients who provided voluntary informed consent to participate in the study 2) No history of treatment with Methotrexate 3) Males and females between the ages of 20 and 65 years (both inclusive) at the time of giving informed consent. 4) Patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis based on the 2010 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology criteria and have less than 1 year of disease duration (from diagnosis to giving informed consent). 5) Patients who show moderate or severe disease activity (DAS28 (ESR) > 3.2) at screening. 6) Patients with tender joints ≥ 4 and swollen joints ≥ 4 at screening. 7) Patients who meet the following criteria at screening: <ul style="list-style-type: none"> • Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73m² • AST, ALT and ALP: ≤ 2 times the upper limit of normal • Total Bilirubin: 1.5 times the upper limit of normal • Hemoglobin: ≥ 8.0 g/dL • White blood cell count: $\geq 4,000/\text{mm}^3$ • Platelet count: $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 8) For women who can get pregnant, from the start of the study to the menstrual cycle after the end of study drug administration, and for men who have a woman who can be pregnant as a partner, for 3 months after the start of study drug administration, patients who agree to use contraceptives with appropriate method.
	除外基準	<p>下記のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) B型肝炎、C型肝炎、あるいはHIV感染の既往を有する患者 2) 登録前検査でHIV抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体又はHCV抗体が陽性の患者 3) 肺結核、非結核性抗酸菌感染症の患者、他の重篤な感染症(敗血症、膿瘍又は日和見感染、ヒストプラズマ症などの深在性真菌症など)の患者、あるいは重篤な感染症の既往があるが治癒が確認されていない患者 4) 登録前検査で実施したインターフェロン 遊離試験 (IGRA検査) / ツベルクリン反応検査により、既感染が強く疑われる患者 5) 登録前の胸部X線検査で、結核の既往を示す所見 (石灰化した結節像、胸膜の癒着像、尖端又は基部の肥厚) が認められた患者 6) 感染症を合併している患者

		<p>7) 以下のいずれかの疾患の既往又は合併がある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 骨髄抑制 • 慢性肝疾患 • 胸水、腹水 • 有効性評価に影響を及ぼす他の炎症性又はリウマチ性疾患（乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、ライム病等）もしくは線維筋痛症候群 • 悪性腫瘍、リンパ腫、白血病、又はリンパ系増殖性疾患。ただし、5年間転移を認めない皮膚癌（上皮細胞癌又は基底細胞癌）並びに上皮内癌を除く。 • うっ血性心不全（NYHA分類 Ⅱ度以上）又は不安定狭心症 • 脱髄疾患（多発性硬化症、ギラン・バレー症候群等） • 重篤な消化器疾患（消化管潰瘍、口内炎等） • 重篤な呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支拡張症、間質性肺炎等） • 研究薬の成分に対する過敏症 <p>8) 以下のいずれかの治療が実施されている患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 副腎皮質ステロイド：但し、経口副腎皮質ステロイドで研究薬投与開始前4週間の投与量が一定であり、プレドニゾン換算で10 mg/日以下である場合を除く。 • 非ステロイド性抗炎症薬：但し、治験薬投与開始前4週間の投与量が一定である場合を除く。 • メトトレキサート以外の疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs）又は免疫抑制剤（研究薬投与開始前の4週間） • レフルノミド（研究薬投与開始前の12週間） <p>9) 妊娠中、妊娠している可能性がある患者又は授乳中の患者</p> <p>10) 3ヶ月以内に治験中の薬剤又は他の未承認薬剤の投与を受けた患者</p> <p>11) 研究責任医師又は研究分担医師が、医学的根拠から不適当と判断した患者</p>
	Exclusion criteria	<p>Patients who fall into any of the following are not enrolled in this study.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patients with a history of hepatitis B, hepatitis C, or HIV infection. 2) Patients positive for the HIV antibody, HBs antigen, HBs antibody, HBc antibody or HCV antibody at screening. 3) Patients with pulmonary tuberculosis, nontuberculous mycobacterial infections, patients with other serious infections (such as sepsis, abscess or opportunistic infection, deep-seated mycoses such as histoplasmosis), or patients who have a history of serious infection but have not been cured. 4) Patients who are strongly suspected of having already been infected by the interferon release test (IGRA test) / tuberculin reaction test at screening.

		<p>5) Patients who show evidence of tuberculosis (calcified nodular image, pleural scar image, thickened tip or base) by chest X-ray examination before registration.</p> <p>6) Patients who have an infectious disease.</p> <p>7) Patients who have a history or presence of any of the following diseases.</p> <ul style="list-style-type: none"> • myelosuppression • Chronic liver disease • Pleural effusion or Ascites • Other inflammatory or rheumatic diseases that affect the efficacy (psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, Lyme disease etc.), or fibromyalgia syndrome. • Malignant tumors, lymphomas, leukemias, or lymphoproliferative diseases. However, except skin cancer (epithelial cell carcinoma or basal cell carcinoma) that has not found metastasis for 5 years and carcinoma in situ. • Congestive heart failure (NYHA class III or higher) or unstable angina. • Demyelinating disease (multiple sclerosis, Guillain-Barre syndrome etc.) • Severe digestive tract diseases (gastrointestinal tract ulcers, stomatitis etc.) • Severe respiratory disease (chronic obstructive pulmonary disease, asthma, bronchiectasis, interstitial pneumonia etc.) • Hypersensitivity to component of study drug <p>8) Patients who have received the following treatments.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroids : except when the administered dose of the oral corticosteroid was constant during the 4 weeks before administration of study drug and at a maximum dose of 10 mg per day of prednisolone equivalent. • Nonsteroidal anti-inflammatory agent (NSAIDs) : Subjects who did not have constant dose of NSAIDs within 4 weeks of baseline if used. • Disease-modifying antirheumatic drug (DMARDs) or immunosuppressant other than Methotrexate within 4 weeks of baseline. • Leflunomide within 12 weeks before administration of study drug <p>9) Patients who are pregnant or may be pregnant or are nursing.</p> <p>10) Patients who received other investigational new drugs or other unapproved drugs within 3 months.</p> <p>11) Patients who are judged inappropriate from the medical basis by the principal investigator/sub-investigator.</p>
--	--	---

	年齢下限	20才以上
	Age Minimum	20
	年齢上限	65歳以下
	Age Maximum	65
	性別	男性・女性
	Gender	Both
中止基準	<p>下記に該当する場合には研究を中止する。</p> <p>1) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合</p> <p>2) 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合</p> <p>3) 投与中止基準に該当した場合</p> <p>4) 死亡又は死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合</p> <p>5) 原疾患の増悪の場合</p> <p>6) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合</p> <p>7) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合</p> <p>8) 研究対象者が来院しなくなった場合</p> <p>9) その他、研究責任(分担)医師が不適当と判断した場合</p>	
対象疾患名	関節リウマチ	
Health Condition(s) or Problem(s) Studied	Active rheumatoid arthritis patients	
対象疾患コード / Code		
対象疾患キーワード		
Keyword		
介入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
介入の内容	<p>当該研究は、24 週間に亘ってメトトレキサート注射剤を皮下投与する多施設共同用量漸増試験である。</p> <p>研究薬は、8 mg/週を開始投与量として 1 週毎に 1 回、皮下投与(大腿部又は腹部)する。4 週間毎に増量基準に従って 2 mg ずつ増量し、最大投与量として 16 mg/週まで漸増する。研究実施期間中は、必要に応じて患者毎に減量を行いながら、継続投与が可能な最大用量にて計 24 週間まで投与する。</p>	
Intervention(s)	<p>The study is an open-label, multi center dose escalation study in which methotrexate injection is administered subcutaneously for 24 weeks.</p> <p>The study drug is subcutaneously administered (thigh or abdomen) once a week with 8 mg/week as the starting dose. The dose is increased by 2 mg every 4 weeks according to the increase criteria, and it is gradually increased up to 16 mg/week as the maximum dose. During the study period, the study drug is administered up to 24 weeks at the maximum dose that allows continuous administration, with dose reduction for each patient as necessary.</p>	
介入コード / Code		
介入キーワード		
Keyword		
主たる評価項目	ACR20%改善の達成率 (week 25)	
Primary Outcome(s)	Achievement rate of ACR20 at 25 weeks	
副次的な評価項目	1) 有効性	

	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20%改善の達成率 (week 9及び17) • ACR50%改善の達成率 (week 9、17及び25) • ACR70%改善の達成率 (week 9、17及び25) • DAS28 (ESR) 3.2の達成率 (week 9、17及び25) • DAS28 (ESR) 5.1の達成率 (week 9、17及び25) • 簡易疾患活動性指標 (SDAI) 及び臨床疾患活動性指標 (CDAI) スコアの変化量 (week 9、17及び25) • 健康評価質問票機能障害指数 (HAQ-DI) スコアの変化量 (week 25) <p>2) 安全性 有害事象</p>
Secondary Outcome(s)	<p>1) Efficacy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Achievement rate of ACR20 (at 9 and 17 weeks) • Achievement rate of ACR50 and ACR70 (at 9, 17 and 25 weeks) • Achievement rate of low disease activity in DAS28 (ESR) (at 9, 17 and 25 weeks) • Achievement rate of clinical remission in DAS28 (ESR) (at 9, 17 and 25 weeks) • Change in SDAI and CDAI (at 9, 17 and 25 weeks) • Change in HAQ-DI score (at 25 weeks) <p>2) Safety Adverse event</p>

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別			<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、 適応外、承認内の別			未承認	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外	<input type="checkbox"/> 承認内
一般名称等	医薬品	一般名称（国内外で 未承認の場合は開発 コードを記載すること）	メトトレキサート		
		販売名（海外製品の 場合は国名も記載す ること）	注射用メソトレキセート50mg		
		承認番号	50mg：14300AMY00035		
	医療機器	類別			
		一般的名称			
		承認・認証・届出番号			
	再生医療等 製品	類別			
		一般的名称			
		承認番号			
	被験薬等提供者		名称	× 製薬株式会社	
所在地			東京都中央区2-2-2		

3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項

(1) 監査の実施予定

監査の実施予定の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
------------	--	-----------------------------

(2) 特定臨床研究の進捗状況

特定臨床研究の 進捗状況	進捗状況	募集前
	Recruitment Status	
	主たる評価項目に係 る研究結果	
	Summary Results (Primary Outcome Results)	

4 特定臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項

特定臨床研究の対象者への補償の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
補償 の内容	保険への加入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
	保険の補償内容	補償金（死亡、障害1級、2級）	
	保険以外の補償の内容	なし	

5 特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する事項等

(1) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	× 製薬株式会社	
研究資金等の提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称	× 製薬株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	Marubatsu Pharmaceutical CO., Ltd.	
Secondary Sponsorの該当性	該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
契約締結日		
物品提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
物品提供の内容	XYZ-01 ; 2,400バイアル	
役務提供の有無	あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
役務提供の内容		

複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称		
Source of Monetary Support		
Secondary Sponsorの該当性	該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当

複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等

当該特定臨床研究について審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称	***大学認定臨床研究審査委員会委員会
Name of Certified Review Board	The university of ***, Certified Review Board
上記委員会の認定番号	CRB123456789
住所	東京都新宿区
Address	Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-****-XXXX
電子メールアドレス	CRB*****@mail.box.jp
審査受付番号（上記委員会が当該臨床研究に発行した受付番号）	
当該特定臨床研究に対する審査結果	

7 その他の事項

（１）特定臨床研究の対象者等への説明及び同意に関する事項

特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容	別紙のとおり
------------------------	--------

（２）他の臨床研究登録機関への登録

他の臨床研究登録機関発行の研究番号	
他の臨床研究登録機関の名称	
Issuing Authority	

（３）特定臨床研究を実施するに当たって留意すべき事項

備考	国際共同研究	該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）の対象となる臨床研究	該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）の対象となる薬物を用いる臨床研究	該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	生物由来製品に指定が見込まれる薬物を用いる臨床研究	該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない

（４）全体を通しての補足事項等

その他 1	
その他 2	
その他 3	

（留意事項）

- 1 用紙の大きさは、日本工業規格 A 4 とすること。
- 2 提出は、正本 1 通とすること。
- 3 1 の「e-Rad番号」、2（１）の「対象疾患コード」、「対象疾患キーワード」、「介入コード」、「介入キーワード」については、任意記載とする。

- 4 1 (1) 「 Scientific Title (Acronym)」の欄には、Scientific Titleの後に、()でその略称を記載すること。
「Public Title (Acronym)」の欄も同様とする。
- 5 1 (3) の研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項の「氏名」の欄には、所属
における担当部門の長ではなく、当該特定臨床研究における担当責任者を記載すること。
- 6 1 (3) 「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」、5 (1) 「研究資金等の提供
組織名称」、5 (2) 「研究資金等の提供組織名称」については、個別の研究毎にSecondary Sponsor
の該当性を判断し、記入すること。Secondary Sponsorは、Primary Sponsor (研究責任医師) が
負う研究の実施に係る責務のうち、研究の立案や研究資金の調達に係る責務について、Primary
Sponsor (研究責任医師) と共同してその責務を負う者とする。
- 7 2 (1) の「第1症例登録日」については、空欄で提出すること。ただし、第1症例登録後遅
滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 8 2 (2) の「一般名称等」については、医薬品、医療機器又は再生医療等製品のうち該当する
項目にのみ記載すること。
- 9 3 (2) の「主たる評価項目に係る研究結果」については、空欄で提出すること。ただし、臨
床研究法施行規則第24条第2項の主要評価項目報告書を作成後遅滞なく、法第6条第1項の規定
による実施計画の変更を行うこと。
- 10 7 (1) の「特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容」の欄には、その記載事項の全
てを記載する事ができないときには、同欄に「別紙のとおり。」と記載し、別紙を添付すること。

【特定臨床研究】

研究計画書

メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を
対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による
有効性、安全性を検討する探索的試験

研究代表機関・研究代表医師

代表機関：AB 大学病院

研究代表医師：リウマチ科 教授 山田 太郎

版数：第 1.0 版

作成年月日：2019 年 10 月 30 日

目次

1. 臨床研究の概要.....	6
1.1 概要.....	6
1.2 研究デザイン.....	11
1.3 観察・検査スケジュール.....	12
2. 略号、用語一覧.....	14
3. 研究の実施体制.....	15
3.1 研究代表医師.....	15
3.2 共同機関の研究責任医師.....	15
3.3 業務委託.....	15
3.3.1 モニタリング責任者.....	16
3.3.2 監査責任者.....	16
3.3.3 データマネジメント責任者.....	16
3.3.4 統計解析責任者.....	16
4. 研究の背景と実施の目的及び意義.....	17
4.1 背景.....	17
4.2 研究の目的及び意義.....	18
5. 使用する医薬品.....	19
5.1.1 医薬品の概要.....	19
5.1.2 予測される副作用.....	19
5.2 併用薬剤及び併用療法.....	22
5.2.1 併用禁止薬剤及び療法.....	22
5.2.2 併用制限薬剤.....	23
5.2.3 併用可能薬剤.....	23
6. 研究対象者の選定方針.....	24
6.1 選択基準.....	24
6.2 除外基準.....	24
6.3 目標症例数.....	26
7. 研究の方法及び期間.....	27
7.1 研究のデザイン.....	27
7.2 研究の方法.....	27
7.2.1 研究薬の用法・用量.....	27
7.2.2 研究実施期間.....	28
7.2.3 研究対象者の研究参加予定期間.....	28
7.2.4 研究対象候補者の選出.....	29
7.2.5 説明と同意.....	29

7.2.6 適格性確認.....	29
7.2.7 研究対象者登録.....	29
7.2.8 盲検化・割付方法.....	29
7.2.9 登録期間及び研究参加期間の終了後の対応.....	29
8. 研究薬の入手・保管・廃棄方法.....	30
8.1 研究薬の入手.....	30
8.2 包装及び表示.....	30
8.3 保管及び管理.....	30
8.4 研究薬の調製方法.....	30
8.5 廃棄及び返却.....	30
9. 研究対象者への説明と同意の取得.....	32
9.1 説明文書及び同意文書の作成.....	32
9.2 説明事項.....	32
9.3 研究対象者に同意を得る方法.....	33
9.4 代諾者から同意を受ける場合.....	33
9.5 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応.....	33
9.6 研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合.....	33
9.7 同意撤回時の対応.....	34
9.8 説明文書・同意文書の改訂.....	34
10. 評価項目.....	35
10.1 主要評価項目.....	35
10.2 副次評価項目.....	35
11. 有害事象・疾病等.....	37
11.1 定義.....	37
11.1.1 有害事象.....	37
11.1.2 疾病等.....	37
11.1.3 重篤な有害事象・疾病等.....	37
11.1.4 予測できない重篤な有害事象・疾病等.....	37
11.2 研究との因果関係の判断方法.....	37
11.3 予測性の判断方法.....	38
11.4 有害事象の記録.....	38
11.5 疾病等の報告.....	38
11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察.....	39
12. 観察及び検査項目.....	40
12.1 研究対象者背景.....	40
12.2 研究薬投与状況.....	40
12.3 身体所見、バイタルサイン.....	40

12.4 臨床検査.....	41
12.5 その他の検査.....	42
12.6 有効性評価.....	42
12.7 併用療法.....	44
12.8 試料の採取及び測定.....	44
12.9 中止時.....	44
13. 統計学的事項.....	45
13.1 研究対象者の取扱い.....	45
13.1.1 研究対象者の定義.....	45
13.1.2 解析対象集団の定義.....	45
13.2 データの取り扱い及び固定.....	45
13.3 解析方法.....	46
13.4 中間集計.....	47
13.5 統計解析計画の変更.....	47
14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項.....	48
14.1 データの収集.....	48
14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理.....	48
14.3 記録の保管.....	48
14.4 記録の保管期間・場所.....	49
14.5 試料・記録の廃棄方法.....	49
14.6 他機関への試料・記録の提供.....	49
14.7 記録、試料の授受に関する記録.....	49
15. 品質管理及び品質保証に関する事項.....	50
15.1 原資料.....	50
15.2 原資料等の直接閲覧.....	50
15.3 データマネジメント.....	50
15.4 モニタリング.....	50
15.5 監査.....	50
16. 倫理.....	51
16.1 法令・指針の遵守.....	51
16.2 研究対象者の人権保護.....	51
16.2.1 個人情報の取り扱い.....	51
16.2.2 匿名化の方法.....	51
16.3 安全性・不利益への配慮.....	52
16.3.1 研究対象者に生じる利益.....	52
16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク.....	52
16.4 認定臨床研究審査委員会.....	52

17. 金銭の支払い及び健康被害補償.....	53
17.1 研究対象者の費用負担.....	53
17.2 健康被害補償.....	53
17.3 賠償.....	53
18. 法令に基づく報告及び共有に関する取り決め.....	54
18.1 研究計画書の遵守及び変更.....	54
18.1.1 研究計画書の遵守.....	54
18.1.2 研究計画書の変更・改訂.....	54
18.2 定期報告事項及び時期.....	54
18.3 不適合報告.....	54
18.4 厚生労働大臣への報告.....	54
18.5 公表に関する取決め.....	55
18.5.1 研究計画の登録.....	55
18.5.2 研究結果の公表.....	55
18.5.3 研究対象者に対する開示.....	55
19. 中止と終了.....	56
19.1 研究対象者の参加中止.....	56
19.2 研究全体の中止・中断.....	56
19.3 研究の終了.....	57
20. 利益相反に関する事項.....	58
20.1 資金提供者.....	58
20.2 利益相反の管理.....	58
20.3 知的財産権.....	58
21. 参考資料及び文献.....	59

別紙 1 関節数の評価

別紙 2 健康評価質問票機能障害指数（HAQ-DI）

1. 臨床研究の概要

1.1 概要

研究課題名	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
研究の目的	メトトレキサート未治療の日本人活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤（8 mg/週～16 mg/週まで漸増）を皮下に投与した時の有効性、安全性を探索的に検討する。
研究のデザイン	非盲検、用量漸増、多施設共同介入研究
研究薬	XYZ-01（メトトレキサート）
評価項目	<p><u>主要評価項目</u>：ACR20%改善の達成率（week 25）</p> <p><u>副次評価項目</u>：</p> <p>(1) 有効性</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ACR20%改善の達成率（week 9 及び 17） 2) ACR50%改善の達成率（week 9、17 及び 25） 3) ACR70%改善の達成率（week 9、17 及び 25） 4) DAS28（ESR） 3.2 の達成率（week 9、17 及び 25） 5) DAS28（ESR） 5.1 の達成率（week 9、17 及び 25） 6) 簡易疾患活動性指標（SDAI）及び臨床疾患活動性指標（CDAI）スコアの変化量（week 9、17 及び 25） 7) 健康評価質問票機能障害指数（HAQ-DI）スコアの変化量（week 25） <p>(2) 安全性</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 有害事象
対象	<p><u>対象患者</u>：</p> <p>メトトレキサート未治療の日本人活動性関節リウマチ患者</p> <p><u>選択基準</u>：</p> <p>下記の基準をすべて満たす患者を本研究に組み入れる。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本研究への参加に関して、患者本人から自由意思による文書同意が得られた患者 (2) 投与経路を問わずメトトレキサートの投与歴のない患者 (3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上～65 歳以下の男女 (4) 2010 欧州リウマチ学会 / 米国リウマチ学会分類基準に基づき関節リウマチと診断され、罹患期間（診断から同意取得時まで）が 1 年以内の患者 (5) 登録前検査において、中等度以上の疾患活動性（赤血球沈降速度：ESR に基づく DAS28 > 3.2）の患者 (6) 登録前検査において、圧痛関節数（68 関節中）が 4 箇所以上、かつ腫脹関節数（66 関節中）が 4 箇所以上を有する患者 (7) 登録前検査値が、以下の基準を満たしている患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 推定糸球体濾過量（eGFR）：60 mL/分/1.73 m² 以上 ・ AST、ALT 及び ALP：正常値上限の 2 倍以下 ・ 総ビリルビン：正常値上限の 1.5 倍以下 ・ ヘモグロビン：8.0 g/dL 以上 ・ 白血球数：4,000/mm³ 以上 ・ 血小板数：100,000/mm³ 以上

	<p>(8) 妊娠可能な女性においては、同意取得後、研究薬投与終了後 1 月経周期まで、また妊娠可能な女性をパートナーにもつ男性においては、同意取得後、研究薬投与終了後 3 ヶ月まで適切な避妊法で避妊を行うことに同意する患者</p>
	<p>除外基準：</p> <p>下記基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。</p> <p>(1) B 型肝炎、C 型肝炎、あるいは HIV 感染の既往を有する患者</p> <p>(2) 登録前検査で HIV 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体又は HCV 抗体が陽性の患者</p> <p>(3) 肺結核、非結核性抗酸菌感染症の患者、他の重篤な感染症（敗血症、膿瘍又は日和見感染、ヒストプラズマ症などの深在性真菌症など）の患者、あるいは重篤な感染症の既往があるが治癒が確認されていない患者</p> <p>(4) 登録前検査で実施したインターフェロン 遊離試験（IGRA 検査）/ ツベルクリン反応検査により、既感染が強く疑われる患者</p> <p>(5) 登録前の胸部 X 線検査で、結核の既往を示す所見（石灰化した結節像、胸膜の癒着像、尖端又は基部の肥厚）が認められた患者</p> <p>(6) 感染症を合併している患者</p> <p>(7) 以下のいずれかの疾患の既往又は合併がある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 骨髄抑制 ・ 慢性肝疾患 ・ 胸水、腹水 ・ 有効性評価に影響を及ぼす他の炎症性又はリウマチ性疾患（乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、ライム病等）もしくは線維筋痛症候群 ・ 悪性腫瘍、リンパ腫、白血病、又はリンパ系増殖性疾患。ただし、5 年間転移を認めない皮膚癌（上皮細胞癌又は基底細胞癌）並びに上皮内癌を除く。 ・ うっ血性心不全（NYHA 分類 III 度以上）又は不安定狭心症 ・ 脱髄疾患（多発性硬化症、ギラン・バレー症候群等） ・ 重篤な消化器疾患（消化管潰瘍、口内炎等） ・ 重篤な呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支拡張症、間質性肺炎等） ・ 研究薬の成分に対する過敏症 <p>(8) 以下のいずれかの治療が実施されている患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質ステロイド：但し、経口副腎皮質ステロイドで研究薬投与開始前 4 週間の投与量が一定であり、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下である場合を除く。 ・ 非ステロイド性抗炎症薬：但し、治験薬投与開始前 4 週間の投与量が一定である場合を除く。 ・ メトトレキサート以外の疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs）又は免疫抑制剤（研究薬投与開始前の 4 週間） ・ レフルノミド（研究薬投与開始前の 12 週間） <p>(9) 妊娠中、妊娠している可能性がある患者又は授乳中の患者</p> <p>(10) 3 ヶ月以内に他の治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者</p> <p>(11) 研究責任医師又は研究分担医師が、医学的根拠から不適当と判断した患者</p>

研究方法	<p>(1) 研究薬の用法・用量 XYZ-01：メトトレキサートとして 8 mg、10 mg、12 mg、14 mg あるいは 16 mg を、週 1 回、皮下に投与する。</p> <p>(2) 試験デザイン 当該研究は、24 週間に亘ってメトトレキサート注射剤を皮下に投与する多施設共同用量漸増試験である。 研究薬は、8 mg/週を投与開始用量として 1 週毎に 1 回、皮下投与（大腿部又は腹部）する。4 週間毎に増量基準^{*注 1}に従って 2 mg ずつ増量し、最大投与量として 16 mg/週まで漸増する。研究実施期間中は、必要に応じて患者毎に減量^{*注 2}を行いながら、継続投与が可能な最大用量にて計 24 週間まで投与する。また、投与中止基準^{*注 3}に該当した場合は、研究薬の投与を中止する。</p> <p>*注 1：増量基準 下記のいずれかに該当する場合には増量する。 1) 関節の圧痛が消失していない 2) 関節の腫脹が消失していない</p> <p>*注 2：減量基準 下記のいずれかに該当する場合には減量する。 1) 血小板数：75,000/mm³ 未満 2) 白血球数：3,000/mm³ 未満 3) 肝障害：AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上に増加 4) 腎障害：血清クレアチニン基準値上限の 1.5 倍以上に増加 なお、8 mg 投与時に減量基準に該当した患者では、研究責任医師又は研究分担医師が投与継続の可否を判断する。</p> <p>*注 3：投与中止基準 下記のいずれかに該当する場合には投与を中止する。 1) 血小板数：50,000/mm³ 未満 2) 白血球数：2,500/mm³ 未満 3) 腎障害：血清クレアチニン基準値上限の 2 倍以上に増加 4) 新たに間質性肺炎が確認された場合 5) リンパ増殖性疾患が確認された場合</p>
目標症例数及び設定根拠	<p>96 例 〔想定条件〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 24 週間後の ACR20%改善の達成率（期待値）：70% ・ 閾値達成率（期待達成率との差）：-15% ・ 有意水準：両側 5% ・ 検出力：80% ・ 解析除外：5% <p>本研究では、ACR20%改善の期待達成率を 70.0%と仮定し、その 95%信頼区間の下限值が ACR20%改善の閾値達成率 55.0%を上回ることができれば、MTX 皮下投与の有効性を検証できると考えた。 これらの条件の下で、有意水準両側 5%、検出力 80%以上を確保するために必要な症例数は 91 例となり、解析除外例の発生を 5%と見込み、目標症例数を 96 例と算出した。</p>

研究実施期間	jRCT 登録～2021 年 12 月 31 日
登録期間	jRCT 登録～2021 年 4 月 30 日
研究参加期間	同意取得から研究終了時まで最大 28 週間
併用禁止薬及び併用療法	<p>併用禁止薬剤： 下記の薬剤は、同意取得後から研究終了時まで併用を禁止する。 (1) 葉酸欠乏を引き起こす薬剤（例：スルファ剤、トリメトプリム・スルファメトキサゾール） (2) MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）又は免疫抑制剤 (3) 生物学的 DMARDs（bDMARDs）又は分子標的型 DMARDs（tsDMARDs） (4) 免疫グロブリンの静脈内投与 (5) 関節内、静脈内又は筋肉内への副腎皮質ステロイド注射 (6) 生ワクチン (7) 他の研究薬</p> <p>併用禁止療法： 下記の療法は、同意取得後から研究終了時まで併用を禁止する。 (1) プラズマフェレシス（ただし、スクリーニング前に少なくとも 4 週間のウォッシュアウト期間がある場合は、プラズマフェレシスを可とする。）</p> <p>併用制限薬剤： 下記の薬剤は、同意取得後から研究終了時まで併用を制限する。 (1) プレドニゾロン換算 10 mg/日以下の副腎皮質ステロイド（経口剤）及び NSAIDs は、以下の条件で併用可とする。 ・ベースラインの 4 週間（NSAIDs の場合は 2 週間）以上前から使用している場合に限り、同じ用法用量での併用を可とする（低含量の局所用製剤、耳／眼科用副腎皮質ステロイドの使用は制限されない）。 ・経口副腎皮質ステロイド薬又は NSAIDs の使用で有害事象が発現した場合は、副腎皮質ステロイド製剤、又は NSAIDs の用量及び種類を変更することができる。 ・研究薬投与開始後 4 週間で関節リウマチ症状の改善が認められた場合は、減量又は投与中止を行うことができる。ただし、減量又は投与中止後の再増量又は再投与は不可とする。 (2) アセトアミノフェン（最高 1 日量を 1,500 mg とする）は併用可とする。ただし、関節評価の少なくとも 24 時間前には使用を中断しなければならない。</p> <p>併用可能薬剤： 下記の薬剤は、投与開始から研究終了時まで併用可能とする。 ・葉酸：必要に応じて 5 mg/週以下を研究薬の皮下投与 24～48 時間後に経口投与する。</p>
研究組織 （計 20 医療機関で実施予定）	研究代表医師・代表機関 AB 大学病院 リウマチ科 教授 山田 太郎 代表機関の研究に関する問い合わせ先 AB 大学病院 リウマチ科 佐藤 二郎

	<p>データマネジメント担当機関</p> <p>株式会社 データサイエンス部 部長 赤木 太郎</p> <p>モニタリング担当機関</p> <p>株式会社 事業推進部 部長 青山 次郎</p> <p>監査担当機関</p> <p>株式会社 監査室 黄原 一</p> <p>統計解析担当機関</p> <p>株式会社 統計解析部 部長 黒田 了</p> <p>共同研究機関の研究責任医師</p> <p>CD 病院 リウマチ膠原病内科 鈴木 一郎</p> <p>共同研究機関の研究に関する問い合わせ先</p> <p>CD 病院 リウマチ膠原病内科 吉田 三郎</p>
--	---

1.2 研究デザイン

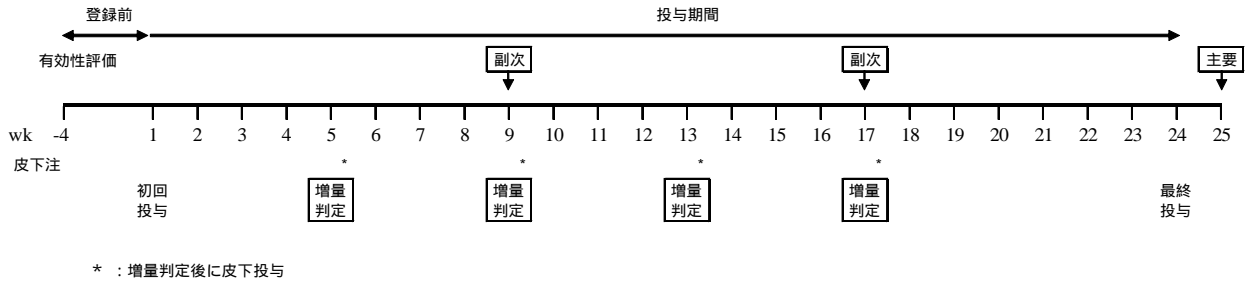


図 1-1 研究対象者毎の試験スケジュール

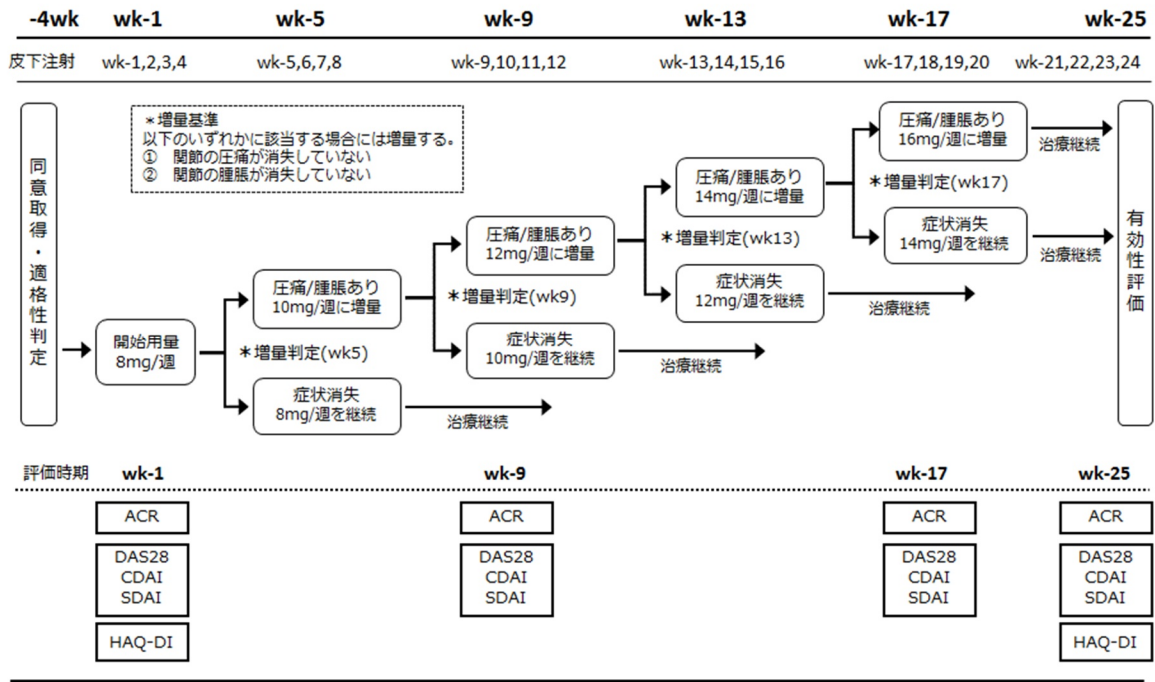


図 1-2 研究デザイン

1.3 観察・検査スケジュール

表 1-1 観察・検査スケジュール(1)

week	登録前	ベース ライン		投薬期間											終了時 (中止時)
	-4wk	wk1		wk2～4	wk5	wk6～8	wk9	wk10～12	wk13	wk14～16	wk17	wk18～20	wk21	wk22～24	wk25 (中止時)
来院日															
観察 検査		投与 直前	1	8 ± 1 15 ± 1 22 ± 1	29 ± 1	36 ± 1 43 ± 1 50 ± 1	57 ± 1	64 ± 1 71 ± 1 78 ± 1	85 ± 1	92 ± 1 99 ± 1 106 ± 1	113 ± 1	120 ± 1 127 ± 1 134 ± 1	141 ± 1	148 ± 1 155 ± 1 162 ± 1	169 ± 1 (中止時)
研究薬の投与															
同意取得															
適格性確認															
患者背景															
既往歴、前治療薬															
身体所見															
バイタルサイン															
胸部 X 線	*1														*1
身長、体重															
血液学的検査 生化学検査 尿検査															
IGRA/ウイルス B 型肝炎 C 型肝炎 HIV 感染															
妊娠検査															

表 1-2 観察・検査スケジュール(2)

week	登録前	ベースライン		投薬期間											終了時 (中止時)
	-4wk	wk1		wk2～4	wk5	wk6～8	wk9	wk10～12	wk13	wk14～16	wk17	wk18～20	wk21	wk22～24	wk25 (中止時)
来院日															
観察 検査		投与 直前	1	8 ± 1 15 ± 1 22 ± 1	29 ± 1	36 ± 1 43 ± 1 50 ± 1	57 ± 1	64 ± 1 71 ± 1 78 ± 1	85 ± 1	92 ± 1 99 ± 1 106 ± 1	113 ± 1	120 ± 1 127 ± 1 134 ± 1	141 ± 1	148 ± 1 155 ± 1 162 ± 1	169 ± 1 (中止時)
研究薬の投与															
圧痛関節数 腫脹関節数															
疼痛評価 (VAS)															
疾患活動性の全般 評価 (VAS)															
CDAI、SDAI															
HAQ-DI															
ACR の評価															
DAS28(ESR)															
有害事象															
併用療法															

*1：登録前 12 週間以内に胸部 X 線検査が行われていない、又は以前の X 線検査の結果が入手できない若しくは評価用として適切ではない場合、登録前に胸部 X 線検査（前後像及び側面像）を実施する。中止時の検査は不要とする。

2. 略号、用語一覧

略号	英名	和名
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
DMARDs	Disease modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
bDMARDs	Biologic disease modifying antirheumatic drugs	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
csDMARDs	Conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
tsDMARDs	Targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs	分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CDAI	Clinical Disease Activity Index	臨床疾患活動性指標
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DAS	Disease Activity Score	疾患活動性スコア
EDC	Electronic Data Capture	電子的臨床検査情報収集
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	赤血球沈降速度
FAS	Full Analysis Set	有効性の最大解析対象集団
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PPS	Per Protocol Set	研究実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality of life	生活の質
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SDAI	Simplified Disease Activity Index	簡易疾患活動性指標
SJC	Swollen Joint Count	腫脹関節数
SP	Safety Population	安全性評価対象集団
TJC	Tender Joint Count	圧痛関節数
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的評価スケール

3. 研究の実施体制

本研究は以下の組織により実施、運営される。

3.1 研究代表医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

AB 大学病院 リウマチ科 教授 山田 太郎

【連絡・問い合わせ先】

機関名：AB 大学病院 リウマチ科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。また、本研究を実施する全ての実施医療機関の研究責任医師を代表し、研究全体が適正に実施されるように業務受託機関を指示・監督する。

3.2 共同機関の研究責任医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

CD 病院 リウマチ膠原病内科 部長 鈴木 一郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都中央区 1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

本研究の実施に際し、所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。

その他 18 医療機関にて実施予定。

3.3 業務委託

研究代表医師は、以下の各業務を業務受託機関に委託する。また、委託を受けた者が遵守すべき事項について、委託内容を確認する。研究代表医師は、業務受託機関に対し、業務進捗及び結果に関する報告書の提出を義務付け、業務内容を逐次把握すると共に、問題が認められた場合は、業務内容の改善を指示する。

- (1) モニタリング
- (2) 監査
- (3) データマネジメント
- (4) 統計解析

3.3.1 モニタリング責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社 事業推進部 部長 青山 次郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区 1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施し、本研究が研究実施計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを確認する。

3.3.2 監査責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社 監査室 黄原 一

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区 1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める監査手順書に従って監査を実施し、本研究が研究計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを、本研究の関係者から独立した立場で検証する。

3.3.3 データマネジメント責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社 データサイエンス部 部長 赤木 太郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区 1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるデータマネジメント計画書に従い、データマネジメント業務を行う。

3.3.4 統計解析責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社 統計解析部 部長 黒田 了

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区 1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める解析計画書に従い、解析業務を行う。

4. 研究の背景と実施の目的及び意義

4.1 背景

関節リウマチ（RA）は、関節滑膜を主な病変部位とする慢性的、進行性の自己免疫疾患であり、関節滑膜の炎症による手足の指、膝、及び肘などの関節に痛みや腫脹、関節の破壊、さらに二次的な変形と機能障害の進行などの特徴的な症状が現れ、Quality of Life（QOL）の著しい低下をもたらす。本邦におけるRAの罹患率は0.6～1.0%、患者数は60～100万人と推定され¹⁾、人口の高齢化現象も影響して患者数は年々増加する傾向にある。

近年、RAに対する治療目標は様変わりしており、関節痛や腫脹の軽減から、関節破壊の抑制、生活機能（QOL）の維持や生命予後の改善に主眼が置かれるようになっている。そのためには、寛解を治療目標に初期段階から従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）による治療を行って、早期に寛解を達成して維持する治療戦略が国際標準となっている。

メトトレキサート（MTX）については、1980年代に経口MTX製剤がRAに対して効果を示すことが確認され、1988年に米国でRA治療薬として承認されて以降、その高い有効性と継続性、関節破壊進行抑制効果、QOLの改善ならびに生命予後の改善効果が実証されて、代表的なcsDMARDsになっている。現在ではMTX製剤による単独治療はもとより、生物学的製剤（bDMARDs）との併用において基本となる薬剤として評価され、RA治療のアンカードラッグに位置づけられている。

本邦においては、1999年にMTX経口剤がRA治療薬として承認され、欧米と同様にRA治療における第一選択のcsDMARDsとして使用されている。なお、承認当時の用量は6mg/週であったが、その後、8mg/週以上の用量を使用するリウマチ専門医が徐々に増加し、その際の有効性と安全性に関するデータが蓄積されてきた結果、2011年2月にMTX経口剤のRAに対する用法用量は6mg/週で開始して、効果が得られない場合には16mg/週まで増量することが可能となっている。

MTX経口剤によるRAに対する有効性に用量依存性があることが臨床試験で確認されているが、臨床においてMTX経口剤の10mg/週を超える高用量投与では、治療効果がplateauに達する傾向が認められ、また、消化器系の副作用が発現した際には、有効用量に達するまでのdose upが困難になるなどの問題を抱えている。

これらのMTX経口剤による臨床上的の問題点を克服し、早期に寛解に結びつけるために欧米では皮下投与製剤が開発されて臨床で使用されているが、本邦では未だ承認されるに至っていない。

現在、MTXには、2つの治療領域において異なる用法で承認された製剤がある。RA治療での経口剤と、悪性腫瘍治療（急性白血病、他）での注射剤（静脈内、髄腔内、筋肉内投与）である。規制当局の取扱いとして、筋肉内投与と皮下投与は同一の投与経路となることから、筋肉内投与が承認されているMTX注射剤を用いてRA患者に皮下投与して、その有効性と安全性を検討することは可能と考えられる。

さらに、早期に寛解に結びつけるためには、経口剤だけでは治療に限界があると考えられること、また、MTX 皮下投与製剤が承認されていない現状において、MTX 注射剤を皮下投与で使うことが可能になれば、新たな治療選択肢となり得ると考えた。

以上のことを背景にして、メトトレキサート未治療の日本人活動性関節リウマチ患者を対象として MTX 注射剤を皮下投与した時の有効性、安全性を明らかにすることを目的として本研究を計画した。

4.2 研究の目的及び意義

本研究は、メトトレキサート未治療の日本人活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤（8 mg/週～16 mg/週まで漸増）を皮下に投与した時の有効性、安全性を検討すること、ならびに MTX 注射剤の皮下投与が、MTX 経口剤の有効性（治験における ACR20%改善の達成率〔主要評価〕の閾値改善率）を上回ることを検証することで、MTX 注射剤の皮下投与が臨床的に有用な治療法であることを示すことを目的としている。

また、本研究を実施する意義は、以下のとおりである。

- (1) 日本人 RA 患者に対する MTX 注射剤の皮下投与した時の有効性、安全性を明らかにする。
- (2) 現在本邦において皮下投与製剤は承認されておらず、MTX 注射剤の皮下投与による有効性、安全性を実証することができれば、MTX 経口剤の切替えが必要になった患者を含めて、RA 治療に対する MTX 治療の選択肢を増やすことにつながる。
- (3) 経口剤のみでの治療には限界があり、現状では bDMARDs が比較的早い段階で用いられることになるが、MTX 皮下投与では生物学的利用能が高く、継続性もあることから、高価な bDMARDs による治療開始時期を遅らせることにつながり、医療経済性に優れた治療法となることが期待できる。

5. 使用する医薬品

5.1.1 医薬品の概要

研究薬名（一般名）	XYZ-01（メトトレキサート）
製造元	×製薬株式会社
剤形	注射剤
成分・含量	有効成分 1 バイアル中メトトレキサート 50 mg 含有 添加物 pH 調節剤、等張化剤
溶解時の pH、浸透圧比	<ul style="list-style-type: none"> pH：7.0～9.0（注射用蒸留水で 25 mg/mL に溶解したとき） 浸透圧比：約 1（注射用蒸留水で 25 mg/mL に溶解したときの生理食塩水に対する比）
貯法	室温保存、遮光保存
効能・効果 （既承認）	下記疾患の自覚的及び他覚的症状の寛解 急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、 絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）
用法・用量 （既承認）	<p>本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。 また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。</p> <p>急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病</p> <ul style="list-style-type: none"> メトトレキサートとして、通常、次の量を 1 日量として、1 週間に 3～6 回注射する。 <p> 幼児 1.25～2.5 mg 小児 2.5～5 mg 成人 5～10 mg </p> <p>白血病の髄膜浸潤による髄膜症状（髄膜白血病）には、1 回の注射量を体重 1 kg 当たり 0.2～0.4 mg として、髄腔内に 2～7 日ごとに 1 回注射する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
副作用	詳細は「医薬品の概要を記した文書」参照。

5.1.2 予測される副作用

5.1.2.1 重大な副作用

(1) 注射剤における重大な副作用〔静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射した場合〕

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
- 2) 骨髄抑制（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で 0.1～5%未満、その他の療法では頻度不明）
- 3) 感染症（いずれの療法においても頻度不明）
- 4) 劇症肝炎、肝不全（いずれの療法においても頻度不明）

-
- 5) 急性腎障害（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で 0.1%未満、その他の療法では頻度不明）尿細管壊死、重症ネフロパチー（いずれの療法においても頻度不明）
 - 6) 間質性肺炎（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で 0.1%未満、その他の療法では頻度不明）肺線維症、胸水（いずれの療法においても頻度不明）
 - 7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれの療法においても頻度不明）
 - 8) 出血性腸炎（メトトレキサート・ロイコボリン救援療法で 5%未満、その他の療法では頻度不明）壊死性腸炎（いずれの療法においても頻度不明）
 - 9) 脾炎（いずれの療法においても頻度不明）
 - 10) 骨粗鬆症（いずれの療法においても頻度不明）
 - 11) 脳症（白質脳症を含む）その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群（いずれの療法においても頻度不明）

(2) 関節リウマチにおける重大な副作用〔経口剤の場合〕

- 1) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
- 2) 骨髄抑制（0.1～5%未満）
- 3) 感染症（0.1～5%未満）
- 4) 結核（頻度不明）
- 5) 劇症肝炎、肝不全（いずれも頻度不明）
- 6) 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー（いずれも頻度不明）
- 7) 間質性肺炎（0.1～5%未満）肺線維症（0.1%未満）胸水（頻度不明）
- 8) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）
- 9) 出血性腸炎、壊死性腸炎（いずれも頻度不明）
- 10) 脾炎（0.1%未満）
- 11) 骨粗鬆症（頻度不明）
- 12) 脳症（白質脳症を含む）（頻度不明）

5.1.2.2 その他の副作用

(1) 注射剤における副作用〔静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射した場合〕

メトトレキサート通常療法及び M-VAC 療法

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、そう痒、発熱
血液	出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓	黄疸、脂肪肝、AST、ALT、ALP、LDH の上昇
腎臓	血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
消化器	消化管潰瘍・出血、口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気・嘔吐、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
皮膚	光線過敏症、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、脱毛、結節、皮膚潰瘍
精神神経系	頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚
呼吸器	咳嗽、呼吸困難
生殖器	無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他	膀胱炎、倦怠感、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

(2) 関節リウマチにおける副作用〔経口剤の場合〕

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒、発熱、蕁麻疹	
血液		好酸球増多、出血	低ガンマグロブリン血症、リンパ節腫脹
肝臓	肝機能障害（ALT、AST、ALP の上昇等）	LDH の上昇	黄疸、脂肪肝
腎臓		BUN 上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿	
消化器		嘔気、腹痛、下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、舌炎、口唇腫脹、消化管潰瘍・出血	メレナ、イレウス
皮膚		脱毛、紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍	光線過敏症、色素沈着、色素脱出、ざ瘡、結節、乾癬病変局面の有痛性びらん
精神神経系		頭痛、めまい、意識障害、眠気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常	項部緊張、背部痛、錯感覚
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
生殖器			無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他		倦怠感、動悸、胸部圧迫感、低蛋白血症、血清アルブミン減少、浮腫、膀胱炎、結膜炎、関節痛	耳下腺炎、悪寒

5.2 併用薬剤及び併用療法

5.2.1 併用禁止薬剤及び療法

下記の薬剤及び療法は、同意取得後から研究終了時まで併用を禁止する。

5.2.1.1 併用禁止薬剤

- (1) 葉酸欠乏を引き起こす薬剤（例：スルファ剤、トリメトプリム・スルファメトキサゾールなど）
- (2) MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）又は免疫抑制剤
- (3) 生物学的 DMARDs（bDMARDs）又は分子標的型 DMARDs（tsDMARDs）
- (4) 免疫グロブリンの静脈内投与
- (5) 関節内、静脈内又は筋肉内への副腎皮質ステロイド注射
- (6) 生ワクチン
- (7) 治験実施中の薬剤又は未承認の薬剤

【設定根拠】

- (1)～(5)：研究薬の有効性評価への影響を考慮して設定した。
- (6)：MTX は免疫機能を抑制し、ワクチン由来の感染を増強、持続させる恐れがあることから設定した。
- (7)：安全性の配慮から設定した。

5.2.1.2 併用禁止療法

- (1) プラズマフェレシス（ただし、スクリーニング前に少なくとも 4 週間のウォッシュアウト期間がある場合は、プラズマフェレシスを可とする。）

【設定根拠】

- (1)：研究薬の有効性評価への影響を考慮して設定した。

5.2.2 併用制限薬剤

下記の薬剤は、同意取得後から研究終了時まで併用を制限する。

- (1) プレドニゾロン換算 10 mg/日以下の副腎皮質ステロイド（経口剤）及び NSAIDs は、以下の条件で併用可とする。
 - 1) ベースラインの 4 週間（NSAIDs の場合は 2 週間）以上前から使用している場合に限り、同じ用法用量での併用を可とする（低含量の局所用製剤、耳／眼科用副腎皮質ステロイドの使用は制限されない）。
 - 2) 経口副腎皮質ステロイド薬、又は NSAIDs の使用で有害事象が発現した場合は、副腎皮質ステロイド薬、又は NSAIDs の用量及び種類を変更することができる。
 - 3) 研究薬投与開始後 4 週間で関節リウマチ症状の改善が認められた場合は、減量又は投与中止を行うことができる。ただし、減量又は投与中止後の再増量又は再投与は不可とする。
- (2) アセトアミノフェン（最高 1 日量を 1,500 mg とする）は併用可とする。ただし、関節評価の少なくとも 24 時間前には使用を中断しなければならない。

【設定根拠】

(1), (2)：有効性評価への影響を考慮して設定した。

5.2.3 併用可能薬剤

下記の薬剤は、投与開始から研究終了時まで併用可能とする。

(1) 葉酸

必要に応じて 5 mg/週以下を研究薬の皮下投与 24～48 時間後に経口投与する。

【設定根拠】

- (1)：葉酸製剤の併用は、肝機能障害、消化器症状、口内炎の予防及び治療の継続に有効であり、必要に応じて投与することが推奨されている。また、MTX が 8 mg/週を超える投与や副作用リスクが高い高齢者、腎機能低下例に対しては、葉酸併用が強く勧められていることを考慮して設定した。

6. 研究対象者の選定方針

6.1 選択基準

下記の基準をすべて満たす患者を本研究に組み入れる。

- (1) 本研究への参加に関して、患者本人から自由意思による文書同意が得られた患者
- (2) 投与経路を問わずメトトレキサートの投与歴のない患者
- (3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上～65 歳以下の男女
- (4) 2010 欧州リウマチ学会 / 米国リウマチ学会分類基準に基づき関節リウマチと診断され、罹患期間（診断から同意取得時まで）が 1 年以内の患者
- (5) 登録前検査において、中等度以上の疾患活動性（赤血球沈降速度：ESR に基づく DAS28 > 3.2）の患者
- (6) 登録前検査において、圧痛関節数（68 関節中）が 4 箇所以上、かつ腫脹関節数（66 関節中）が 4 箇所以上を有する患者
- (7) 登録前検査値が、以下の基準を満たしている患者
 - ・ 推定糸球体濾過量（eGFR）：60 mL/分/1.73 m² 以上
 - ・ AST、ALT 及び ALP：正常値上限の 2 倍以下
 - ・ 総ビリルビン：正常値上限の 1.5 倍以下
 - ・ ヘモグロビン：8.0 g/dL 以上
 - ・ 白血球数：4,000/mm³ 以上
 - ・ 血小板数：100,000/mm³ 以上
- (8) 妊娠可能な女性においては、同意取得後、研究薬投与終了後 1 月経周期まで、また妊娠可能な女性をパートナーにもつ男性においては、同意取得後、研究薬投与終了後 3 ヶ月まで適切な避妊法で避妊を行うことに同意する患者

【設定根拠】

- (1)：倫理面を考慮して研究を実施するために設定した。
- (2), (4)～(7)：研究薬の有効性及び安全性を適切に評価できる患者を対象とするために設定した。
- (3)：倫理的配慮から未成年を除外し、抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン⁴⁾を参考にして設定した。
- (8)：MTX 経口剤の重要な基本的注意（避妊に関する注意事項）を基にして設定した。

6.2 除外基準

下記の除外基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。

- (1) B 型肝炎、C 型肝炎、あるいは HIV 感染の既往を有する患者
- (2) 登録前検査で HIV 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体又は HCV 抗体が陽性の患者
- (3) 肺結核、非結核性抗酸菌感染症の患者、他の重篤な感染症（敗血症、膿瘍又は日和見感染、ヒストプラズマ症などの深在性真菌症など）の患者、あるいは重篤な感染症の既往があるが治癒が確認されていない患者

-
- (4) 登録前検査で実施したインターフェロン γ 遊離試験 (IGRA 検査) / ツベルクリン反応検査により、既感染が強く疑われる患者
- (5) 登録前の胸部 X 線検査で、結核の既往を示す所見 (石灰化した結節像、胸膜の癒着像、尖端又は基部の肥厚) が認められた患者
- (6) 感染症を合併している患者
- (7) 以下のいずれかの疾患の既往又は合併がある患者
- 骨髄抑制
 - 慢性肝疾患
 - 胸水、腹水
 - 有効性評価に影響を及ぼす他の炎症性又はリウマチ性疾患 (乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、ライム病等) もしくは線維筋痛症候群
 - 悪性腫瘍、リンパ腫、白血病、又はリンパ系増殖性疾患。ただし、5 年間転移を認めない皮膚癌 (上皮細胞癌又は基底細胞癌) 並びに上皮内癌を除く。
 - うっ血性心不全 (NYHA 分類 III 度以上) 又は不安定狭心症
 - 脱髄疾患 (多発性硬化症、ギラン・バレー症候群等)
 - 重篤な消化器疾患 (消化管潰瘍、口内炎等)
 - 重篤な呼吸器疾患 (慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支拡張症、間質性肺炎等)
 - 研究薬の成分に対する過敏症
- (8) 以下のいずれかの治療が実施されている患者
- 副腎皮質ステロイド: 但し、経口副腎皮質ステロイドで研究薬投与開始前 4 週間の投与量が一定であり、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下である場合を除く。
 - 非ステロイド性抗炎症薬: 但し、治験薬投与開始前 4 週間の投与量が一定である場合を除く。
 - メトトレキサート以外の疾患修飾抗リウマチ薬 (DMARDs) 又は免疫抑制剤 (研究薬投与開始前の 4 週間)
 - レフルノミド (研究薬投与開始前の 12 週間)
- (9) 妊娠中、妊娠している可能性がある患者又は授乳中の患者
- (10) 3 ヶ月以内に他の治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者
- (11) 研究責任医師又は研究分担医師が、医学的根拠から不適当と判断した患者

【設定根拠】

- (1)~(7)：関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドライン 2016 改訂版⁵⁾を参考に、患者の安全性を考慮して設定した。
- (8),(10)：本研究の目的に沿って、有効性及び安全性を適切に評価できる患者を対象とするために設定した。
- (9)：MTX 経口剤の添付文書においては、投与禁忌（催奇形性を疑う症例報告があり、動物実験で催奇形作用が報告されていること、また母乳中への移行が報告されていること）であることから設定した。
- (11)：研究責任（分担）医師が、前項以外の患者背景情報を勘案して、本研究への組み入れを医学的に不適切と判断した患者を除外できるように設定した。

6.3 目標症例数

96 例

【設定根拠】

MTX 注射剤の皮下投与は、新たな治療選択肢の 1 つとして考案され、本研究では 8～16 mg/週の漸増投与を計画している。本邦において実施された MTX 未治療の活動性リウマチ患者を対象とした治験成績を基に以下の想定を置いた。

- 1) C-OPERA study²⁾は MTX 経口投与 8～16 mg/週を用いた用量漸増試験であり、52 週時の ACR20%改善は 68.8%と報告されている。本研究では、MTX 皮下投与が経口投与と同程度以上の ACR20%改善を示すことが必要であると考えて、ACR20%改善の期待達成率を 70%と仮定した。
- 2) HOPEFUL1 study³⁾における MTX 経口投与は 6～8 mg/週が用いられており、26 週時の ACR20%改善は 56.4%と報告されている。MTX 6～8 mg/週は、本研究での開始時投与量であり、当該データを参考にして ACR20%改善の閾値達成率を 55%と仮定した。

以上より、本研究では、ACR20%改善の期待達成率を 70.0%と仮定し、その 95%信頼区間の下限值が ACR20%改善の閾値達成率 55.0%を上回ることができれば、MTX 皮下投与の有効性を検証できると考えた。

これらの条件の下で、有意水準両側 5%、検出力 80%以上を確保するために必要な症例数は 91 例となり、解析除外例の発生を 5%と見込み、目標症例数を 96 例と算出した。

〔症例数算出の想定条件〕

- ◆ ACR20%改善の期待達成率：70%
- ◆ 閾値達成率（期待達成率との差）：-15%
- ◆ 有意水準：両側 5%
- ◆ 検出力：80%
- ◆ 解析除外：5%

7. 研究の方法及び期間

7.1 研究のデザイン

非盲検、用量漸増、多施設共同介入研究

【設定根拠】

- 1) 用量漸増法（投与開始用量、投与量調節と最大投与量）：
関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドライン 2016 年改訂版⁵⁾において推奨された投与開始用量、増量方法（漸増）を採用しており、MTX 経口剤の実臨床に即していると考える。
- 2) 対照群を設けない事由（オープンラベル試験）：
MTX は RA 治療の第一選択薬であり、その有効性、安全性には十分なエビデンスが集積されていることを背景に、本研究では、MTX 経口剤の既報治験データと比較して MTX 注射剤を皮下投与した時の有効性、安全性を評価することを目的とした探索的試験であり、対照群の設定は不要と考えた。
- 3) 多施設共同介入研究：
MTX 未治療の患者は少なく、目標症例数を集積するためには、多施設での研究実施が必要になると考えた（20 医療機関を予定）。

7.2 研究の方法

7.2.1 研究薬の用法・用量

研究対象者に、メトトレキサート注射剤を皮下投与する（計 24 回：大腿部又は腹部に投与部位を変える）。

研究薬は、8 mg/週を開始投与量として 1 週毎に 1 回、皮下投与する。4 週間毎に増量基準に従って 2 mg ずつ増量^{*注 1}し、最大投与量として 16 mg/週まで漸増する。研究実施期間中は、必要に応じて患者毎に減量^{*注 2}を行いながら、継続投与が可能な最大用量にて 24 週間に亘って投与する。また、投与中止基準^{*注 3}に該当した場合は、研究薬の投与を中止する。

*注 1：増量基準

下記のいずれかに該当する場合には増量する。

- (1) 関節の圧痛が消失していない
- (2) 関節の腫脹が消失していない

*注 2：減量基準

下記のいずれかに該当する場合には減量する。

- (1) 血小板数：75,000/mm³ 未満
- (2) 白血球数：3,000/mm³ 未満
- (3) 肝障害：AST/ALT が基準値上限の 3 倍以上に増加
- (4) 腎障害：血清クレアチニン基準値上限の 1.5 倍以上に増加

なお、8 mg 投与時に減量基準に該当した患者では、研究責任医師又は研究分担医師が投与継続の可否を判断する。

*注 3：投与中止基準

下記のいずれかに該当する場合には投与を中止する。

- (1) 血小板数：50,000/mm³ 未満
- (2) 白血球数：2,500/mm³ 未満
- (3) 腎障害：血清クレアチニン基準値上限の 2 倍以上に増加
- (4) 新たに間質性肺炎が確認された場合
- (5) リンパ増殖性疾患が確認された場合

【設定根拠】

1) 開始投与量、用量調節：

関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドライン 2016 年改訂版⁵⁾において推奨された開始時投与量、増量及び投与量の調節、増量スケジュールなどを基にして設定した。

2) 最大投与量について：

本邦における経口剤の上限用量に準拠すべきと考えて、16 mg/週を上限の投与量として設定した。

また、欧州及び米国で承認されている皮下投与製剤では、通常 7.5～30 mg/週の用量範囲で投与されており、本研究で設定した最大投与量（16 mg/週）は、RA 患者における許容範囲の投与量である。

7.2.2 研究実施期間

研究全体の実施予定期間：jRCT 登録～2021 年 12 月 31 日

登録予定期間：jRCT 登録～2021 年 4 月 30 日

7.2.3 研究対象者の研究参加予定期間

研究参加期間は、同意取得日から研究終了時までとする。研究終了時は初回投与後 25 週目とする。研究を中止した場合は、「19 項 中止と終了」に従う。

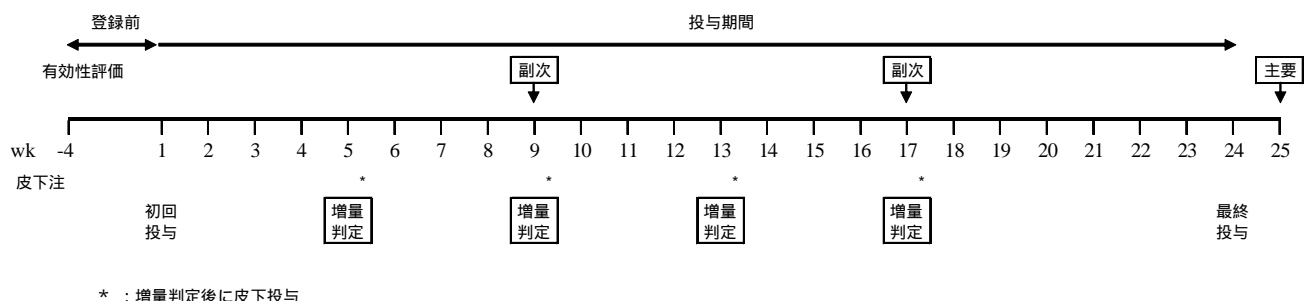


図 7-1 研究対象者毎の試験スケジュール

7.2.4 研究対象候補者の選出

研究責任（分担）医師は、患者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、他の試験（治験、臨床研究等）への参加の有無等を考慮し、研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。

7.2.5 説明と同意

研究責任（分担）医師は、「説明文書」を用いて本研究の対象候補の患者に対して本研究の説明を行い、「同意文書」を用いて調査に対する自由意思による同意を患者本人から取得する。

7.2.6 適格性確認

研究責任（分担）医師は、規定の登録前検査を実施し、選択基準及び除外基準に基づき、研究対象者の適格性を確認する。なお、研究に従事する者は、文書同意を取得した研究対象者について研究対象者登録名簿等に記載する。

7.2.7 研究対象者登録

研究に従事する者は、患者の適格性を確認後、音声自動応答システムに登録し、固有の番号（研究対象者識別コード）を入手する。

7.2.8 盲検化・割付方法

該当しない。

7.2.9 登録期間及び研究参加期間の終了後の対応

登録期間及び研究参加期間が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

8. 研究薬の入手・保管・廃棄方法

8.1 研究薬の入手

研究薬は、×製薬より無償提供を受ける。

8.2 包装及び表示

(1) 包装形態・ラベル表示

研究薬は、RA に対しては適応外使用であり、×製薬が各実施医療機関に無償提供する。XYZ-01 は1バイアル中に日局メトトレキサート 50 mg を含有し、10 バイアル/箱で包装されている。バイアル及び外箱には、以下のラベル（図 8-1）を貼付する。

(2) ラベル表示

研究用
XYZ-01（メトトレキサート）
製造者：×製薬株式会社
貯法：室温保存、遮光保存
使用期限：20XX/XX
製造番号：XXXXXX

図 8-1 ラベル

8.3 保管及び管理

×製薬から実施医療機関に提供された研究薬は、研究薬管理者が管理する。管理の手順については「研究薬管理手順書」に従う。

8.4 研究薬の調製方法

研究薬 1 バイアルに注射用蒸留水 5 mL を加えて溶解し、1 mL 中メトトレキサートとして 10 mg を含有する研究薬液（MTX 10 mg/mL）を調製する。

本剤は防腐剤を含有しないので、調製の際には細菌汚染に注意すること。なお、研究薬液を調製した後は速やかに使用すること。

MTX 投与量	8 mg	10 mg	12 mg	14 mg	16 mg
投与薬液量	0.8 mL	1.0 mL	1.2 mL	1.4 mL	1.6 mL

8.5 廃棄及び返却

研究実施期間中に研究薬の破損や汚染、その他の不備等により研究薬を使用しない場合、もしくは、研究薬投与期間の終了後は、研究薬管理表に廃棄するバイアル数、製造番号、使

用期限、廃棄の理由、廃棄後の在庫数と共に記録する。廃棄の際は、各実施医療機関の規定に従って、医療用廃棄物として廃棄する。

9. 研究対象者への説明と同意の取得

9.1 説明文書及び同意文書の作成

研究責任医師は説明文書・同意文書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。また、必要な場合には速やかに説明文書・同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

9.2 説明事項

説明文書・同意文書には、少なくとも以下の事項を含むものとする。

- (1) 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- (2) 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- (3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- (4) 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- (5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- (6) 同意の撤回に関する事項
- (7) 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- (8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- (9) 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- (10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- (11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- (12) 特定臨床研究に対する臨床研究法第二十一条第一項各号に規定する関与に関する状況
- (13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- (14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- (15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- (16) 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- (17) 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- (18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

9.3 研究対象者に同意を得る方法

研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の許可を得た説明文書を用いて研究対象者本人にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意を得る際には、研究対象者に研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を与え、質問に十分に答える。研究参加への同意には、本研究に関するモニタリング、監査、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の際に研究対象者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。

説明した研究責任（分担）医師及び同意した研究対象者は、同意文書に署名し、各自日付を記入する。

同意取得後、研究責任（分担）医師は同意文書の原本を保管し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究に従事する者は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.4 代諾者から同意を受ける場合

本研究では該当しない。

9.5 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を説明文書に記載する。

研究責任（分担）医師は、研究対象者及びその関係者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（ただし、研究対象者及びその関係者の人権、もしくは研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、認定臨床研究審査委員会の意見を受けて実施医療機関の管理者が許可したものについては、この限りでない。）

9.6 研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合

研究責任（分担）医師は、研究実施期間中に研究薬の添付文書改訂などにより研究対象者の研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合、当該情報を速やかに研究対象者に説明し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の意思を確認する。また研究責任（分担）医師は、確認した研究対象者の意思の内容とともに、説明日、説明者、説明内容及び意思を確認した日を診療録などの文書に記録する。また、必要に応じて研究責任医師は説明文書及び同意文書を改訂し、研究代表医師に提出するとともに実施医療機関の管理者に報告し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。すでに研究に参加している研究対象者がいる場合、改訂された説明文書及び同意文書を用いて、同様の手順にて研究継続への文書による同意を取得し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究責任（分担）医師は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.7 同意撤回時の対応

研究責任（分担）医師は、研究対象者からの研究参加の同意撤回があった場合研究対象者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに、同意撤回後に規定する診察、検査などについて説明する。その後、研究対象者の同意撤回を可能な限り文書により取得する。

9.8 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 研究対象者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書・同意文書を改訂し、研究審査委員会の承認を得る。また、研究責任（分担）医師は、すでに研究に参加している研究対象者に対して、当該情報を速やかに伝え、研究への参加継続について、研究対象者の意思を確認する。
- (2) 説明文書・同意文書を改訂後、研究責任（分担）医師は速やかに研究実施期間中の研究対象者に対して改訂した説明文書・同意文書を用いて改めて説明し、研究への参加の継続について研究対象者からの自由意思による同意を文書により得なければならない。

10. 評価項目

以下の項目について観察・検査を行う。なお、解析の方法並びに実施時期は「13 項 統計学的事項」を参照。

10.1 主要評価項目

- アメリカリウマチ学会（ACR）20%改善の達成率（week 25）
以下の 1) 及び 2) をいずれも満たすとき、ACR20%改善と定義する。
 - 1) 腫脹関節数（SJC）66 関節がベースラインから 20% 以上改善し、圧痛関節数（TJC）68 関節がベースラインから 20% 以上改善
 - 2) 以下の評価項目のうち 3 つ以上がベースラインから 20% 以上改善する。
 - 研究対象者による疾患活動性の全般評価（VAS、mm）
 - 医師による疾患活動性の全般評価（VAS、mm）
 - 研究対象者による身体機能の評価 [健康評価質問票機能障害指数（HAQ-DI）で評価]
 - C 反応性蛋白質（CRP）（mg/dL）
 - 研究対象者による疼痛の評価（VAS、mm）

【設定根拠】

「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発第 0217001 号：平成 18 年 2 月 17 日）」⁴⁾において、ACR20%改善が主要評価項目として推奨されていることを考慮して設定した。

10.2 副次評価項目

(1) 有効性

- 1) ACR20%改善の達成率（week 9 及び 17）
- 2) ACR50%改善の達成率（week 9、17 及び 25）
- 3) ACR70%改善の達成率（week 9、17 及び 25）
ACR50%改善及び ACR70%改善も ACR20%改善と同様の定義であるが、改善の閾値はそれぞれ 50% 及び 70% である。
- 4) DAS28（ESR） 3.2 の達成率（week 9、17 及び 25）
- 5) DAS28（ESR） 5.1 の達成率（week 9、17 及び 25）
DAS28（ESR）は以下の式により算出する。
$$\text{DAS28} = 0.56 \sqrt{\text{TJC28} + 0.28 \sqrt{\text{SJC28} + 0.70 \ln(\text{ESR}) + 0.014 \text{PtGA}}}$$
 - TJC28 は 28 関節のうち圧痛のある関節数
 - SJC28 は 28 関節のうち腫脹のある関節数
 - $\ln(\text{ESR})$ は最初の 1 時間における ESR（mm）の自然対数
 - PtGA は 100 mm の VAS で評価した被験者による疾患活動性の全般評価

6) 簡易疾患活動性指標 (SDAI) 及び臨床疾患活動性指標 (CDAI) スコアの変化量
(week 9、17 及び 25)

SDAI スコアは以下の式により算出する。

$$\text{SDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{PtGA} + \text{PhGA} + \text{CRP}$$

- TJC28：圧痛関節数 (0 ~ 28)
- SJC28：腫脹関節数 (0 ~ 28)
- PtGA：被験者による疾患活動性の全般評価 (0 = 最良 ~ 10 = 最悪)
- PhGA：医師による疾患活動性の全般評価 (0 = 最良 ~ 10 = 最悪)
- CRP 濃度 (mg/dL、範囲 0 ~ 10)

スコアの範囲は 0 ~ 86 である。ベースラインからの変化量及び各来院における状態を解析する。通常、スコアが 0 ~ 3.3 の場合に寛解と判断される。スコアが 3.3 超 ~ 11 で低疾患活動性、11 超 ~ 26 で中等度活動性、26 を超える場合は高活動性である。ベースラインからの変化量が 50% 以上で minor response、70% 以上で moderate response、85% 以上で major response と定義されている。

CDAI スコアは以下の式により計算する。

$$\text{CDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{PtGA} + \text{PhGA}$$

- TJC28：圧痛関節数 (0 ~ 28)
- SJC28：腫脹関節数 (0 ~ 28)
- PtGA：被験者による疾患活動性の全般評価 (0 = 最良 ~ 10 = 最悪)
- PhGA：医師による疾患活動性の全般評価 (0 = 最良 ~ 10 = 最悪)

スコアの範囲は 0 ~ 76 である。ベースラインからの変化量及び各来院における状態を解析する。通常、スコアが 0 ~ 2.8 の場合に寛解と判断される。スコアが 2.8 超 ~ 10 で低疾患活動性、10 超 ~ 22 で中等度活動性、22 を超える場合は高活動性である。ベースラインからの変化量が 50% 以上で minor response、70% 以上で moderate response、85% 以上で major response と定義されている。

7) HAQ-DI スコアの変化量 (week 25)

HAQ-DI は 20 項目で構成される自記式質問票で、被験者の機能障害の程度を 4 段階 (0 ~ 3、0 は正常又は困難ではないことを示し、3 は遂行できないことを示す) で評価する。衣服の着脱と身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用の 8 領域における機能が対象となる。

(2) 安全性

1) 有害事象

11.有害事象・疾病等

11.1 定義

11.1.1 有害事象

有害事象とは、本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。経過中に因果関係が変わる可能性があるため、本研究では有害事象として収集する。

11.1.2 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

11.1.3 重篤な有害事象・疾病等

下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象・疾病等として取り扱う。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 子孫に先天異常を来すもの

11.1.4 予測できない重篤な有害事象・疾病等

重篤な有害事象・疾病等のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものとする

11.2 研究との因果関係の判断方法

全ての有害事象と研究との因果関係を、研究代表医師、研究責任（分担）医師が判断する。判断には介入治療開始との時間的關係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。因果関係は以下の基準に従って判断し、記録する。

- (1) 因果関係あり又は否定できない：当該臨床研究又は介入治療によって発現することが既知・未知に関わらず、以下に従って判断する。
 - ・ 研究又は介入治療に起因することが合理的である、または合理的な可能性がある
 - ・ 研究との間に時間的關係がある
 - ・ 他の原因が示せず、研究との因果関係が否定できない
- (2) 因果関係無し：次の基準に従って判断する。
 - ・ 研究又は介入治療に起因することが合理的でない
 - ・ 時間的關係が示せない
 - ・ その他の原因が示せる

11.3 予測性の判断方法

有害事象の予測性は、医薬品の概要を記載した文書及びメトトレキサートの添付文書（経口剤、注射剤）に基づいて判断する。

11.4 有害事象の記録

研究責任（分担）医師は、有害事象が発現した場合、研究対象者に対して速やかに適切な処置を行う。また、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を記録する。

11.5 疾病等の報告

研究責任医師は、表 11-1 に該当する重篤な疾病等が発生した場合、当該機関の医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。研究代表医師は、研究責任（分担）医師らの協力を得て報告書を作成し、全ての研究責任医師に情報共有し、必要に応じて注意喚起等の対応を行う。各研究責任医師は、情報共有された疾病等の発生について、それぞれの実施医療機関の管理者に報告するとともに、必要に応じて対応策を講じる。

研究代表医師は、疾病等の重篤性及び予測性に応じて、報告期限までに、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する。

また、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（表 11-1 の報告対象の疾病等を除いたもの）については、認定臨床研究審査委員会の定期報告時に報告する。

表 11-1 重篤な疾病等の報告期限

疾病等の重篤の分類	予測性	委員会 報告期限	厚労大臣 報告期限
1. 死亡	できない	7 日	7 日
2. 死亡につながるおそれ	できる	15 日	
1. 治療のための入院又は入院期間の延長	できない	15 日	15 日
2. 障害	できる		
3. 障害につながるおそれ			
4. 1～3 ならびに死亡・死亡につながるおそれに準じて重篤			
5. 後世代における先天性の疾病等または異常			

認定臨床研究審査委員会への報告は、統一書式の使用等の規定の方法を行う。

厚生労働大臣への報告は、所定の方法により、医薬品医療機器総合機構に送付する。[臨床研究法に基づく疾病等報告（<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/clinical-trial-act/0002.html>）]

11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察

研究責任（分担）医師は、研究薬投与開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、研究の継続が困難と判断した場合は、研究を中止しその後の経過を観察する。なお、研究終了・中止時に研究薬との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、消失またはベースラインの状態に回復するまで可能な限り観察を継続する。ただし、研究責任（分担）医師が本研究の影響は消失しており、研究対象者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

12. 観察及び検査項目

本研究における調査、観察及び評価項目並びに来院スケジュールは以下の通りとする。

登録前来院は、研究薬投与開始前 4 週間以内に実施する。Week 1 から Week 24 までを研究薬投与期間と定義する。Week 1 から Week 24 までの期間、研究対象者は治験薬投与のため週 1 回の頻度で実施医療機関に来院する。Week 2～25 の各来院の許容範囲は、基準来院日の前後 1 日間とする。研究を中止する際には、研究対象者の同意を得た上で、可能な限り中止時に規定されている調査、観察及び検査を実施する。調査・観察・検査及び投与スケジュールは表 1-1 観察・検査スケジュールを参照する。調査結果は原資料に記録するとともに、EDC システムに入力する。

12.1 研究対象者背景

【観察・検査項目】

(1) 同意取得

文書による同意取得日

(2) 研究対象者情報

登録日、研究対象者識別コード、生年月日、身長、体重、性別、人種、既往歴（同意取得前 5 年間）合併症、関節リウマチ確定診断日

(3) 関節リウマチの治療歴

薬物療法（薬剤名、最終投与日、使用目的）その他の治療（療法名、治療終了日）

【観察・検査時期】

- 登録前及び week 1（研究薬投与前）

12.2 研究薬投与状況

【観察・検査項目】

- 投与日、投与量、用量変更理由

【観察・検査時期】

- Week 1～24

12.3 身体所見、バイタルサイン

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) 身体所見、バイタルサイン

【観察・検査項目】

- 身体所見、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数

【観察・検査時期】

- 登録前、week 1、5、9、13、17、21、25 及び中止時（研究薬投与前）

12.4 臨床検査

(1) 血液学的検査

【観察・検査項目】

- ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球分画%（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、赤血球指数（平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積）、血小板数、赤血球沈降速度（ESR）、C 反応性蛋白（CRP）

【観察・検査時期】

- 登録前、week 1、5、9、13、17、21、25 及び中止時（研究薬投与前）

(2) 生化学検査

【観察・検査項目】

- 血清クレアチニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、 γ -GTP、総ビリルビン、総蛋白、血清アルブミン、血中尿素窒素（BUN）、グルコース、Na、K、P、Ca、Cl

【観察・検査時期】

- 登録前、week 1、5、9、13、17、21、25 及び中止時（研究薬投与前）

(3) 尿検査

【観察・検査項目】

- 尿蛋白、尿潜血、尿糖、尿ウロビリノーゲン

【観察・検査時期】

- 登録前、week 1、5、9、13、17、21、25 及び中止時（研究薬投与前）

(4) 感染症検査

【観察・検査項目】

- ヒト免疫不全ウイルス抗体（HIV 抗体）、B 型肝炎表面抗原（HBs 抗原）、B 型肝炎表面抗体（HBs 抗体）、B 型肝炎コア抗体（HBc 抗体）及び C 型肝炎ウイルス（HCV 抗体）

【観察・検査時期】

- 登録前

(5) 妊娠検査

- 血清中又は尿中 β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）

（閉経前もしくは最終月経後 12 か月未満の女性を対象とする。なお、子宮摘出術や卵巣摘出術等の永久的な避妊術を受けている場合は検査不要とする。）

【観察・検査時期】

- 登録前

12.5 その他の検査

(1) IGRA/ツベルクリン反応検査

【観察・検査項目】

- ・ インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) 又はツベルクリン反応検査

【観察・検査時期】

- ・ 登録前

(2) 胸部 X 線検査

【観察・検査項目】

- ・ 胸部 X 線検査 (前後像及び側面像)

【観察・検査時期】

- ・ 登録前及び week 25 (登録前検査は、登録前 12 週間以内に胸部 X 線検査が行われていない、又は以前の X 線検査の結果が入手できない若しくは評価用として適切ではない場合に行う。)

12.6 有効性評価

(1) 圧痛関節数及び腫脹関節数

【観察・検査項目】

- ・ 66 関節について腫脹の有無を評価し、68 関節について圧痛の有無を評価する。このうち一部の関節は、28 関節評価の対象とする。
軟組織腫脹が観察される関節を腫脹関節とする。骨性腫脹又は関節変形が認められる関節は腫脹関節とせず、評価不能とするのが適当である。体動又は触診で疼痛が認められる関節を圧痛関節とする。

【観察・検査時期】

- ・ 登録前、week 1、5、9、13、17、21、25 及び中止時 (研究薬投与前)
- ・ 関節数の評価は、VAS 評価が終了した後に実施する。

(2) 被験者による疼痛の評価 (VAS)

【観察・検査項目】

- ・ 被験者は「この 1 週間で、疾患による痛みはどの程度ありましたか」という質問に対して、VAS の 100 mm 目盛りで「痛みなし」から「一番強い痛み」までの間で印を付けて回答する。最高スコアを 100 とし、左端から印までの距離 (mm) でスコアを測定する。

【観察・検査時期】

- ・ week 1、9、17、25 及び中止時 (研究薬投与前)

(3) 被験者による疾患活動性の全般評価 (VAS)

【観察・検査項目】

-
- 被験者は「関節痛によるあらゆる影響を考慮し、現在の状態を以下の目盛り上に縦線を引いて表してください」という質問に対して、左端を「非常に良い」、右端を「非常に悪い」とする 100 mm 目盛りの VAS に印を付けて回答する。最高スコアを 100 とし、左端から印までの距離 (mm) でスコアを測定する。
 - 【観察・検査時期】
 - week 1、9、17、25 及び中止時 (研究薬投与前)
- (4) 医師による疾患活動性の全般評価 (VAS)
- 【観察・検査項目】
 - 治験担当医師は「疾患が患者に及ぼすあらゆる影響を考慮し、患者の今日の状態を目盛り上に線を引いて表してください」という質問に対して、左端を「疾患活動性なし」、右端を「最大の疾患活動性」とする 100 mm 目盛りの VAS に印を付けて回答する。最高スコアを 100 とし、左端から印までの距離 (mm) でスコアを測定する。
 - 【観察・検査時期】
 - week 1、9、17、25 及び中止時 (研究薬投与前)
- (5) 簡易疾患活動性指標及び臨床疾患活動性指標
- 【観察・検査項目】
 - SDAI 及び CDAI スコア (詳細は、10.2 項 副次評価項目を参照)
 - 【観察・検査時期】
 - week 1、9、17、25 及び中止時
- (6) 健康評価質問票 - 機能障害指数 (HAQ-DI) の評価
- 【観察・検査項目】
 - HAQ-DI
 - 【観察・検査時期】
 - week 1、25 及び中止時 (研究薬投与前)
 - HAQ-DI を実施する来院では、他の評価を実施する前に HAQ-DI への記入を行う。
- (7) ACR コアセットの評価
- 【観察・検査項目】
 - ACR コアセット (詳細は、10.1 項 主要評価項目を参照)
 - 【観察・検査時期】
 - week 1、9、17、25 及び中止時
- (8) DAS28(ESR)の評価
- 【観察・検査項目】
 - DAS28 (ESR) (詳細は、10.2 項 副次評価項目を参照)
 - 【観察・検査時期】
 - 登録前、week 1、9、17、25 及び中止時

12.7 併用療法

【観察・検査項目】

- 薬剤名・療法名、投与経路、投与・治療開始日、投与・治療終了日、併用理由

【観察・検査時期】

- 研究開始後から研究終了又は中止時まで、併用禁止・制限・可能と規定している薬剤及び副作用の治療を使用又は治療した場合

12.8 試料の採取及び測定

本研究に参加する研究対象者から採取される血液は表 12-1 のとおりである。ただし、院内検査については医療機関により採取量が異なることがある。

表 12-1 採血量

検査項目	採血量	回数	総量
血液学的検査、生化学検査	15 mL	8 回	120 mL
IGRA 検査（実施の場合）	6 mL	1 回	6 mL
HIV 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体 HBc 抗体、HCV 抗体	5 mL	1 回	5 mL
妊娠検査（血清の場合）	0.5 mL	1 回	0.5 mL
合計（全て実施の場合）	-	-	131.5 mL

12.9 中止時

【観察・検査項目】

- 中止日、中止理由

【観察・検査時期】

- 中止時

13. 統計学的事項

統計解析の詳細については、First Patient In（第1例目の登録）までに別途作成する「統計解析計画書」に記載する。

13.1 研究対象者の取扱い

13.1.1 研究対象者の定義

研究対象者の取り扱いは、データベース固定時までに以下のように決定する。なお、必要に応じて医学専門家と協議する。

(1) 登録例

本研究に登録された選択基準のすべてを満たし、除外基準に抵触しない研究対象者

(2) 未投与例

登録後に研究薬を1回も投与されなかった研究対象者

(3) 不適格例

本研究に登録された後で、選択基準を満たさず、又は除外基準に抵触していることが判明した研究対象者

(4) 研究実施計画書逸脱例

有効性評価に影響を与える研究実施計画書からの逸脱（用法・用量違反、併用薬剤及び併用療法違反等）が発生した研究対象者

13.1.2 解析対象集団の定義

(1) 有効性の最大解析対象集団（以下、FAS：Full Analysis Set）

本研究に登録された研究対象者のうち、未投与例、重大な不適格例及び研究薬投与開始後における有効性評価項目のデータがない症例を除いた研究対象者集団

(2) 研究実施計画に適合した対象集団（以下、PPS：Per Protocol Set）

FAS から重大な研究実施計画書逸脱例を除いた研究対象者集団

(3) 安全性評価対象集団（以下、SP：Safety Population）

本研究に登録された研究対象者のうち、少なくとも1回以上研究薬を皮下投与された研究対象者からなる集団

13.2 データの取り扱い及び固定

データの取り扱いについては、症例検討会にて協議の上でデータ固定を行い、その記録を作成する。

13.3 解析方法

(1) 研究対象者背景

連続データは評価項目ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出する。カテゴリカルデータは、評価項目、区分ごとに例数及び解析対象集団に対する割合を算出する。

(2) 有効性評価：主要評価

有効性の主要評価は FAS 及び PPS に対して実施し FAS における解析を主とする。Week 25 における ACR20%改善の達成率とその両側 95%信頼区間を算出する。信頼区間は、正確な信頼区間を用いる。Week25 における ACR20%改善の有無が欠測の場合は、Last Observation Carried Forward (LOCF) を用いて補完した値を使用する。また、補完方法を変えた場合の感度分析として、完全例のみを対象とした補完を行わない解析と、Baseline Observation Carried Forward (BOCF) を用いて補完した値を使用する解析を実施する。

(3) 有効性評価：副次評価

有効性の副次評価は FAS に対して実施する。

1) 達成率

下記の項目について、主要評価項目と同様に達成率とその両側 95%信頼区間を導出する。

- ◆ ACR20%改善の達成率（week 9 及び 17）
- ◆ ACR50%改善の達成率（week 9、17 及び 25）
- ◆ ACR70%改善の達成率（week 9、17 及び 25）
- ◆ DAS28（ESR） 3.2 の達成率（week 9、17 及び 25）
- ◆ DAS28（ESR） 5.1 の達成率（week 9、17 及び 25）

2) スコアの変化量

下記の項目について、mixed-effect model with repeated measures (MMRM) による解析を実施する。各時点でのスコアのベースラインからの変化量の差を、最小二乗（LS）平均に基づいて推定する。

簡易疾患活動性指標（SDAI）及び臨床疾患活動性指標（CDAI）スコアの変化量（week 9、17 及び 25）

HAQ-DI スコアの変化量（week 25）

(4) 安全性評価

安全性評価は SP に対して実施する。

1) 初回投与以降の有害事象

有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を用い、器官分類には MedDRA の system organ class (SOC: 器官別大分類) を、有害事象名には preferred term (PT: 基本語) を用いる。

下記の項目について発生症例数と発生割合を集計する。

- 1) 有害事象
- 2) 重篤な有害事象
- 3) 因果関係の否定できない有害事象
- 4) 因果関係の否定できない重篤な有害事象
- 5) 死亡に至った有害事象
- 6) 予測できない重篤な有害事象

13.4 中間集計

本研究では中間解析は計画していない。

13.5 統計解析計画の変更

統計解析計画書において、研究計画書に記載された計画を変更する場合、その変更理由、変更が研究結果や全体に及ぼす影響、その影響の倫理的及び科学的妥当性について、研究代表医師及び、研究責任医師で慎重に検討を行う。検討の結果、変更が妥当であると判断された場合、主要評価項目及びその解析に関するあらゆる主要な変更及び変更の概要について、研究計画書に明記し、改訂を行う。統計解析計画書には、当該変更の妥当性に関する検討の方法・内容・結果に関して記録する。

変更後の統計解析計画書及び改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、意見を聴いてから変更に至る。変更に関する詳細は、総括報告書においても説明する。

14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項

14.1 データの収集

本研究では EDC システムを用いて、本研究に必要な事項を記録する。研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、症例報告書及びその他のすべての報告書のデータが正確かつ完全であり、以下の要件を満たしていることを保証する。

- (1) Attributable：帰属（責任）の所在が明確である
- (2) Legible：判読・理解できる
- (3) Contemporaneous：同時である
- (4) Original：原本である
- (5) Accurate：正確である

14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理

研究代表医師は、入力手順及び入力上の注意事項等を説明した「EDC 入力の手引き」を作成する。症例報告書を作成する者は、その「EDC 入力の手引き」に従い EDC システムに入力を行う。

研究責任（分担）医師又は研究協力者は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて随時 EDC システムの入力を行う。

なお、EDC システムの入力時には、研究対象者の個人情報とは関係のない番号（研究対象者識別コード）を割り振り、データと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は提供せず実施医療機関で保管し、研究対象者が特定可能となるような情報を含めないこととする。

14.3 記録の保管

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年間、本研究に関する記録を以下の書類とともに保管する。

- (1) 研究対象者識別コードリスト、研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書又はその写し
- (2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- (3) モニタリング及び監査に関する文書
- (4) 原資料等
- (5) 本研究の実施に係る契約書（法第 32 条の規定により締結した契約に係るものを除く。）
- (6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
- (7) その他、本研究を実施するために必要な文書

14.4 記録の保管期間・場所

研究責任医師及び研究分担者は、「14.3 項 記録の保管」に規定する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間、実施医療機関内の鍵付き保管庫にて適切に保管する。

当該資料を外部業者等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料が確認できるよう、また、規定の保管期間中は適切な条件下にて管理されるよう、契約書等にて取り決めを行うこととする。

14.5 試料・記録の廃棄方法

本研究に係る試料・情報等を廃棄する場合は個人情報の取扱いに十分注意する。血液検体などの試料は、必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄し、長期間の保管は行わない。紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄する。電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

14.6 他機関への試料・記録の提供

本研究では該当なし。

14.7 記録、試料の授受に関する記録

本研究では該当なし。

15.品質管理及び品質保証に関する事項

研究代表医師は、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証するためにモニタリング及び監査を実施する。研究代表医師は、モニタリング及び監査に係る業務を業務受託機関に委託する。

研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング及び監査に協力する。

15.1 原資料

本研究における原資料は、診療録、検査記録、同意書、薬剤処方に関する記録、その他本研究に付随する記録類等とする。

原資料中に該当する記載がなく、EDC に研究に従事する者により直接入力されている場合は、EDC の入力内容を原データとみなす。

15.2 原資料等の直接閲覧

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリング及び監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際には本研究に関する原資料等の全ての資料を閲覧に供することを保証する。

15.3 データマネジメント

本研究のデータクリーニングからデータ固定までの一連の手順並びに品質管理の手法は、別途作成する「データマネジメント手順書 / 計画書」の定めに従い実施する。

15.4 モニタリング

本研究のモニタリングは、業務受託機関へモニタリング業務を委託し、別途定める「モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。また、研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

モニタリング担当者は、本研究が臨床研究法、関連通知及び本研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

15.5 監査

監査担当者は、モニタリングとは独立して書面及び実地に調査を行い、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証する。

研究責任医師及び実施医療機関は、監査担当者の求めに応じ研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

監査の実施体制及び実施手順については、別途「監査手順書」に定める。

16.倫理

16.1 法令・指針の遵守

本研究は、製薬企業からの資金の提供を受けて行われる臨床研究かつ、国内で適応外の医薬品を用いて行われる臨床研究のため、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）における特定臨床研究に該当する。そのため、臨床研究法を遵守し、また、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。

研究計画書と実施計画を含む法令で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、各実施医療機関の研究責任医師がそれぞれの実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCT への登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。各研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

16.2 研究対象者の人権保護

16.2.1 個人情報の取り扱い

本研究に従事する者（外部関係者も含む）は、研究対象者の個人情報等の保護について適用される「個人情報の保護に関する法律」（平成 27 年 9 月 9 日法律第 65 号公布）及び関連通知を遵守する。また、本研究に従事する者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならず、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない（関係者がその職を退いた後も同様とする）。

また、本研究に従事する者は、あらかじめ研究対象者から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報を取り扱ってはならない。

研究代表医師は、個人情報を取扱うに当たっては、その利用の目的をできる限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保たなければならない。また、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じ、当該措置の方法を具体的に実施規定として定める。

16.2.2 匿名化の方法

本研究の実施により得られた研究対象者に関する情報は、研究に従事する者が登録時に新たに付与する固有の番号（研究対象者識別コード）によって識別することとし、その際特定の個人の識別に繋がる情報を用いない。

研究責任医師は、研究対象者の氏名と研究対象者識別コードの対応表を作成し、実施医療機関内の施錠可能な場所で適切に保管する。

16.3 安全性・不利益への配慮

16.3.1 研究対象者に生じる利益

本研究に参加することにより、通常の治療よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができる。研究薬の投与により、関節リウマチの症状の改善が認められ、経口剤の治療よりも消化器系の副作用が少なく、優れた忍容性プロファイルが期待される。また、将来的には研究薬が関節リウマチの治療の選択肢を増やすことができ、患者さん全体が利益を受けることができる可能性がある。

16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク

本研究に参加することにより、通常より来院回数が多くなる。

研究薬の投与により、「5.1.2 項 予測される副作用」に示す副作用が発生する可能性がある。副作用の発生が認められた場合は、研究に従事する者は適切な処置を行うと共に、最善の治療を尽くす。研究代表医師は、安全性に関する情報を収集し、必要に応じて研究計画書を改訂する等の適切な対応を行う。

16.4 認定臨床研究審査委員会

本研究は、以下の認定臨床研究審査委員会において審査意見業務を受ける。やむを得ない場合を除き、原則として研究実施期間全体を通して、審査意見業務を受ける委員会は変更しない。

名称：XXXXXXXX

認定番号：CRBXXXXXXXX

所在地：XX 県 XX 市 XX1-2-3

連絡先：XX-XXX-XXXX

電子メールアドレス：XXXXXX@crb.co.jp

17. 金銭の支払い及び健康被害補償

17.1 研究対象者の費用負担

本研究においては、通常診療にかかる医療費は研究対象者の負担とする。

また、通常診療よりも研究対象者の来院回数が増えるため、負担を軽減するため、来院1回につき負担軽減費（1,000 円相当）を提供することができる。

17.2 健康被害補償

本研究に起因して研究対象者に何らかの健康被害が発生した場合、研究責任（分担）医師は、保険診療内で治療その他必要な措置を講ずる。また、研究対象者から健康被害への対応を求められた場合、すみやかに研究代表医師に連絡する。治療は原則として通常の保険診療と同様に研究対象者の健康保険を用いて治療を行う。その際の医療費の自己負担分の支払い、休業補償、差額ベッド料金の補填などの金銭的な補償は行わない。また、本研究で発生した副作用による疾病のうち、入院を要するもの、障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）又は死亡に該当する重篤な健康被害がもたらされた場合の補償に備え、保険に加入する。

17.3 賠償

研究代表医師は、臨床研究に起因する健康被害について、本研究中に健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、また本研究計画に起因する健康被害（死亡、後遺障害1級又は2級）による賠償への備えとして、臨床研究保険に加入する。

18.法令に基づく報告及び共有に関する取り決め

18.1 研究計画書の遵守及び変更

18.1.1 研究計画書の遵守

研究責任（分担）医師は、研究対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由以外を除いて、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

18.1.2 研究計画書の変更・改訂

研究代表医師は、本研究開始後に、研究計画書や説明文書・同意文書の変更・改訂を行う場合、あらかじめ変更・改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告し承認を得た上で、各研究責任医師に通知する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者にその旨を報告し、実施医療機関の管理者の許可を得るまでは、変更した研究計画による研究の実施及び変更した内容の説明は行わない。

18.2 定期報告事項及び時期

研究代表医師は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、本研究の実施状況（以下の事項）について実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

- (1) 本研究に参加した研究対象者数
- (2) 本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- (3) 本研究に係る不適合の発生状況及びその後の対応
- (4) 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- (5) 本研究に対する利益相反管理に関する事項

18.3 不適合報告

研究責任医師は、本研究が臨床研究法（施行規則及び関連通知を含む）又は研究計画書に適合していない状態（以下、不適合）であると知った時は、速やかに実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究分担医師が不適合であると知った時は、速やかに研究責任医師に報告する。

研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の共同研究機関の研究責任医師に情報提供する。また、再発防止策を講じ各研究責任医師に周知し、再発防止の徹底を図る。

18.4 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内に、本研究の実施状況（以下の事項）について、厚生労働大臣に報告する。

- (1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称

-
- (2) 認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否
 - (3) 本研究に参加した研究対象者数

18.5 公表に関する取決め

18.5.1 研究計画の登録

研究代表医師は、本研究実施計画を厚生労働大臣に届出した後、厚生労働省が構築した臨床試験登録データベース jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) に本研究の実施計画を登録し、公表する。登録情報は、研究の進捗状況に応じて適宜更新する。

18.5.2 研究結果の公表

研究責任医師は、臨床研究法及び関連通知で定められた期間内に、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要を作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表する。

研究責任医師は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権並びに研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じ、研究代表者と合意の上で当該研究の結果を医学雑誌又は学会等で公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。

18.5.3 研究対象者に対する開示

実施医療機関の管理者は、研究対象者より研究対象者等に係る個人情報について開示を求められた場合は、速やかに対応する。

19.中止と終了

19.1 研究対象者の参加中止

研究対象者が下記の項目に該当する場合、研究責任（分担）医師は速やかに当該研究対象者への研究を中止し、研究対象者に対して適切な対応を行う。また、中止時点で認められた異常を追跡調査するとともに、研究対象者の協力が得られる限り、規定する診察、検査を実施して研究対象者の安全確保に努める。なお中止時に行う検査については、全ての検査を行う必要はなく、研究対象者の自由意思に基づき実施する。

研究対象者が研究実施期間中に来院しなくなった場合、研究に従事する者は可能な限り電話等で研究対象者と連絡を取り来院を要請する。その際、研究対象者の来院が困難な場合は、口頭で健康状態の確認を行う。各研究対象者の中止日及び中止理由を EDC システムに入力する。なお中止日は、研究責任（分担）医師が研究を中止すると判断した日とする。

- (1) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合
- (2) 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合
- (3) 投与中止基準に該当した場合
- (4) 死亡又は死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合
- (5) 原疾患の増悪の場合
- (6) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合
- (7) 選択基準から逸脱、または除外基準に抵触することが判明した場合
- (8) 研究対象者が来院しなくなった場合
- (9) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合

19.2 研究全体の中止・中断

研究代表医師は、次に掲げる状況等が発生した場合には、研究全体の中止・中断を検討し、中止・中断を決定した場合はその理由とともに各研究責任医師に速やかに文書で通知する。また、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に研究全体を中止・中断する旨を規定の様式にて届ける。

研究責任医師は、実施医療機関の管理者及び参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者に対しては安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実、又は損なう恐れのある情報であり研究の継続に影響を与えられと考えるものを得た場合。
- (2) 研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼性を損なう事実、もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合。
- (3) 当該研究により、期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた、もしくは十分な成果が得られないと考えられる情報を得た場合。

-
- (4) 研究薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られ、その情報により研究全体を継続出来ないと判断された時。

なお、実施医療機関（研究に従事する者を含む）が臨床研究法、本研究計画書又は契約書に重大な違反を犯したことが判明した場合、又は適正な研究の実施ができなくなった場合、当該実施医療機関は研究代表医師から研究の中止・中断を求められることがある。

また、実施医療機関で生じた以下の事由等により中止・中断した場合は、研究責任医師は参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者の安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合
- (2) 認定臨床研究審査委員会により、研究計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合

19.3 研究の終了

研究代表医師は、主要評価項目のデータ収集を行うための期間が終了してから1年以内に、主要評価項目報告書並びに総括報告書及びその概要を作成する。また、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、遅滞なく研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者に提出するとともに、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内にjRCTにより公表する。

研究代表医師は、主要評価項目報告書並びに総括報告書及びその概要を提出した後、速やかに、当該総括報告書の概要に研究計画書及び統計解析計画書を添えて、厚生労働大臣に提出する。

20.利益相反に関する事項

20.1 資金提供者

本研究は、×製薬株式会社から本研究の実施に必要な資金及び研究薬の提供を受けて実施する特定臨床研究である。×製薬株式会社は、研究薬の情報の提供には関与するが、研究の管理・運営、データマネジメント、統計解析及び監査の実施には直接関与しない。

20.2 利益相反の管理

研究代表医師は、本研究の実施に先立ち、全ての実施医療機関の研究責任（分担）医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得るほか、本研究実施期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理する。

20.3 知的財産権

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する実施医療機関の研究に従事する者や研究対象者になく、×製薬株式会社に帰属する。

21. 参考資料及び文献

- 1) Yamanaka, et al. Modern Rheumatol. 2014;24(1):33-40.
- 2) Atsumi T, et al. Ann Rheum Dis. 2016;75:75-83.
- 3) Yamanaka H, et al. Rheumatology. 2014;53:904-913.
- 4) 抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発第 0217001 号：平成 18 年 2 月 17 日）
- 5) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会編. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン 2016 年改訂版. 羊土社.

別紙 1 関節数の評価

評価で対象とする関節を以下の表に示す。

関節	評価する 関節数	腫脹関節数 – 28 関節	圧痛関節数 – 28 関節	腫脹関節数 – 66 関節	圧痛関節数 – 68 関節
顎関節	2			✓	✓
胸鎖関節	2			✓	✓
肩鎖関節	2			✓	✓
肩関節	2	✓	✓	✓	✓
肘関節	2	✓	✓	✓	✓
手首関節	2	✓	✓	✓	✓
中手指節関節	10	✓	✓	✓	✓
近位指節間関節	10	✓	✓	✓	✓
遠位指節間関節	8			✓	✓
股関節	2				✓
膝関節	2	✓	✓	✓	✓
足首関節	2			✓	✓
足根関節	2			✓	✓
中足指節関節	10			✓	✓
足の指節間関節	10			✓	✓

別紙 2 健康評価質問票機能障害指数 (HAQ-DI)

〔参考例〕

簡単に	何とか	人に手伝って	全く
ひとりで	ひとりで	もらえば	できない
できる	できる	できる	
(0点)	(1点)	(2点)	(3点)

着衣と身繕い

このカテゴリーの最高値 (index): _____

1. 服を着たり、ボタンをする
2. 髪を洗う

｝ ｝

SSc 強皮症研究会議 -Scleroderma Study Conference- HP
(<http://derma.w3.kanazawa-u.ac.jp/SSc/pamphret/HAQ.html>) より引用

患者さんへ

「メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を
対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による
有効性、安全性を検討する探索的試験」

への参加について

この冊子は、上記標題の臨床研究について説明したものです。この説明文書をよくお読みになって、この研究にご参加いただけるかどうか、ご検討ください。

版番号：1.0 版
作成日：2019 年 10 月 30 日

目次

1. 臨床研究について	4
2. 臨床研究への参加同意と撤回について	5
3. あなたの病気（関節リウマチ）について	6
4. 使用する薬剤（XYZ-01）について	6
5. 予想される利益および不利益について	7
5.1. 予想される利益について	7
5.2. 予想される不利益について	7
5.3. 予想される副作用	8
6. 研究に参加しない場合の他の治療法について	11
7. 研究の目的について	13
8. 研究の方法について	13
8.1. 研究の実施・参加期間および参加される患者さんの人数	13
8.2. 候補患者さんの選出	13
8.3. 説明と同意	13
8.4. 適格性確認	13
(1) 参加できる条件	14
(2) 参加できない条件	14
8.5. 登録	15
8.6. 治療方法	15
8.7. スケジュール	16
8.8. 調査・観察・検査項目	17
8.9. 併用薬・併用療法の制限	19
9. あなたに守っていただきたいこと	19
10. 健康被害が発生した場合について	20
11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について	21
12. 研究を中止する場合について	21
13. 費用負担について	22
13.1. ご負担いただく費用について	22
13.2. 負担軽減費のお支払いについて	22
14. 試料・記録・情報について	22
14.1. 研究に関する情報の公開について	22
14.2. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について	23
14.3. 個人情報の保護について	23
14.4. 試料・記録・情報の取扱いについて	23
15. 利益相反・研究の資金源について	24

16. 知的財産権の帰属について	24
17. 研究に関する窓口	25
17.1. この研究の実施体制について	25
17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先	26
17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口	26

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断方法や治療方法は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には患者さんや健康な人を対象に実施する必要があるものがあります。これを「臨床研究^{りんしょうけんきゅう}」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会^{にんていりんしょうけんきゅうしんさいいんかい}で厳密に審査され、承認を受けています。また、この研究は、本院の病院長の許可を受け、厚生労働大臣に研究の実施計画を提出して実施するものです。

なお、この研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性、有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験^{ちけん}、いわゆる「治験」ではありません。

【認定臨床研究審査委員会について】

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会で、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

名 称：〇〇大学認定臨床研究審査委員会

設置者：

所在地：

電話番号：

2. 臨床研究への参加同意と撤回について

この研究についての説明をお聞きになり、内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由な意思でこの研究に参加するかどうかをお決めください。ご参加いただける場合は、同意文書にご署名のうえ、研究担当医師にお渡してください。また、あなたがこの研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

研究への参加を途中でとりやめた場合でも、あなたの今後の治療に不利益が生じることはありません。この研究に参加しない場合でも、研究薬以外の薬剤を使用した治療等、研究担当医師があなたの病状に合わせて最善の治療を行います。

研究への参加を途中で取りやめた場合でも、それまでに得られた情報は使用させていただくことになります。



3. あなたの病気（関節リウマチ）について

関節リウマチ（リウマチ）は、免疫の異常により関節の滑膜（関節包の内側の膜で、関節の動きを滑らかにしている）に炎症がおこり、その結果、関節の軟骨や骨が壊されるため、関節が変形したり、動かなくなったりする病気です。関節の炎症が続くと関節の機能が低下し、日常生活が不自由になるだけではなく、内臓の病気も発症したり、寿命にも影響することがあります。

関節以外にも、肺や血管に炎症がおきると、間質性肺炎（肺の間質を中心に炎症や線維化する病気）や眼、皮膚、末梢神経の症状がでることもあります。体の中にリウマチの炎症が続くと、心臓や脳の血管の動脈硬化を促進し、心筋梗塞や脳梗塞がおきやすくなったり、リンパ腫のような合併症が発生しやすくなるということがわかっています。

リウマチの治療は、滑膜炎を極力抑えることにより関節の壊れを防ぎ、関節の動きや日常の生活動作を維持することです。リウマチと診断されたら、なるべく早く抗リウマチ薬という薬で治療をはじめます。抗リウマチ薬には、直接に炎症や痛みを抑える作用はありませんが、リウマチの免疫異常を調整したり、抑制することにより滑膜炎を抑える働きがあります。炎症が限りなく低い状態まで改善すると（この状態を「寛解」という）、関節の軟骨や骨の壊れが止まり、リウマチの進行が止まります。

4. 使用する薬剤（XYZ-01）について

今回使用する研究薬は「メトトレキサート注射剤（XYZ-01）」といいます。メトトレキサートは、免疫抑制作用を持つ合成抗リウマチ薬で、世界的に最もよく使用されている薬です。葉酸というビタミンの働きを妨げることにより、関節内で炎症をおこす滑膜細胞やリンパ球の増殖を抑えることで、炎症が徐々に鎮まり、関節炎が治まってきます。

メトトレキサートは、リウマチと診断されたら先ずはじめに使うべき薬剤（第1選択薬）であり、リウマチ治療の中心となる重要な薬剤です。使用を続けると炎症が治まり、痛みや腫れなどの症状が軽くなることが期待されます。さらに関

節の壊れを抑え、日常生活の不便さの改善にもつながるといわれています。

メトトレキサートは、1999年に経口剤がリウマチの治療薬として市販され、現在では多くの患者さんの治療に使用されています。しかし、注射剤は、欧米ではリウマチの治療での使用は認められていますが、日本ではがん（急性白血病ほか）の治療だけでリウマチでの使用は認められていないので、健康保険の適用を受けることはできません。

近年、メトトレキサートの経口剤では、消化器系の副作用がでた場合に効果のある服薬量まで量を増やすことが難しく、服薬量を増やしても治療の効果が横ばいになってしまうなどの問題を抱えています。XYZ-O1 はこれらの問題を克服し、新しい治療の選択肢になる可能性があります。

そのため、今回、リウマチの患者さんを対象として、XYZ-O1 を皮下（大腿部または腹部）に注射して有効性および安全性を確認することになりました。

5. 予想される利益および不利益について

5.1. 予想される利益について

本研究に参加することにより、通常の診療時よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができます。

XYZ-O1 の皮下投与によってリウマチの症状が軽くなり、経口剤での治療より消化器系の副作用が少ないことが期待されます。また、XYZ-O1 の皮下投与について、リウマチの治療での有効性および安全性が明らかになることによって、将来的にリウマチの患者さんにとって治療の選択肢を増やすことができ、患者さん全体が利益を受けることができる可能性があります。

5.2. 予想される不利益について

この研究に参加することにより、以下のような不利益が生じる可能性があります。研究担当医師は、あなたの健康状態を常に確認し、あなたへの負担が最小限となるよう心がけて研究を行います。

- (1) 後述の『5.3 予想される副作用』に示すようなことが起こる可能性があります。
- (2) 通常の診療時に比べ、来院回数が増えます。また、病院の滞在時間、検査回数や採血量が増える可能性があります。

5.3.予想される副作用

この研究で使われる研究薬は、これまでの使用から以下の副作用が報告されました。

- (1) メトトレキサートにおける重大な副作用〔静脈内、髄腔内または筋肉内に注射した場合〕
 - ① ショック、アナフィラキシー（冷感、呼吸困難、血圧低下など）
 - ② 骨髄抑制^{こつすいよくせい}（血液中の白血球や血小板の数が減る病気）
 - ③ 感染症
 - ④ 劇症^{げきしょう}肝炎、肝不全
 - ⑤ 急性腎障害、尿細管壊死^{にょうさいかんえし}、重症ネフロパチー（いずれも重篤な腎障害）
 - ⑥ 間質性肺炎、肺線維症^{はいせんいしょう}、胸水
 - ⑦ 中毒性表皮壊死融解症^{ちゅうどくせいひょうひえし}、皮膚粘膜眼症候群^{ひふねんまくがんしょうこうぐん}（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも重篤な皮膚症状を伴う病気）
 - ⑧ 出血性腸炎、壊死性腸炎
 - ⑨ 膵炎
 - ⑩ 骨粗鬆症^{こつそしょうしょう}
 - ⑪ 脳症^{はくしつのうしょう}（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群（末梢神経障害により、手足のしびれや筋力の低下などの症状が現れる疾患）
- (2) 関節リウマチにおける重大な副作用〔メトトレキサート経口剤の場合〕
 - ① ショック、アナフィラキシー
 - ② 骨髄抑制
 - ③ 感染症

- ④ 結核
- ⑤ 劇症肝炎、肝不全
- ⑥ 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー
- ⑦ 間質性肺炎、肺線維症、胸水
- ⑧ 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)
- ⑨ 出血性腸炎、壊死性腸炎
- ⑩ 脾炎
- ⑪ 骨粗鬆症
- ⑫ 脳症(白質脳症を含む)

(3) メトトレキサートにおける副作用〔静脈内、髄腔内または筋肉内に注射した場合〕

過敏症	発疹、 ^{じんましん} 蕁麻疹、 ^{よう} そう痒(かゆみ)、発熱
血液	出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓	^{おうだん} 黄疸(皮膚や白眼が黄色くなる)、脂肪肝、AST、ALT、ALP、LDH の上昇(肝機能の異常)
腎臓	血尿、BUN、クレアチニンの上昇(腎機能の異常)、蛋白尿
消化器	消化管 ^{かいよう} 潰瘍・出血、 ^{こうないえん} 口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、 ^{おうき} 嘔気・ ^{おうと} 嘔吐 (吐き気・食べ物をもどす)、メレナ(黒色の便がでる)、イレウス (^{ちようへいそく} 腸閉塞)、 ^{ぜつえん} 舌炎、 ^{こうしん} 口唇腫脹
皮膚	光線過敏症、 ^{こうはん} 紅斑、色素沈着、色素脱出、 ^{ひ かはんじょうしゅつけつ} 皮下斑状出血、 ^{そう} ざ瘡 (にきび)、脱毛、結節、皮膚潰瘍
精神 神経系	頭痛、眠気、目のかすみ、 ^{こうぶ} 項部(首のうしろ) ^{きんちよう} 緊張、背部痛、し びれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚
呼吸器	^{がいそう} 咳嗽(せき)、呼吸困難
生殖器	無精子症、卵巢機能不全、月経不全、流産
その他	^{ぼうこうえん} 膀胱炎、 ^{けんたいかん} 倦怠感(体がだるい)、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、 血清アルブミン減少、関節痛、 ^{どうき} 動悸、胸部圧迫感、 ^{ふしゅ} 浮腫(むく み)、 ^{おかん} 悪寒(さむけ)

※発現頻度は不明になります。

(4) 関節リウマチにおける副作用〔メトトレキサート経口剤の場合〕

発現 頻度	5%以上	5%未満	不明
過敏症		発疹、そう痒、発熱、 蕁麻疹	
血液		好酸球増多、出血	低ガンマグロブリン 血症、リンパ節腫脹
肝臓	肝機能障害 (ALT、AST、 ALPの上昇など)	LDHの上昇	黄疸、脂肪肝
腎臓		BUN上昇、血尿、クレ アチニンの上昇、蛋白 尿	
消化器		嘔気、腹痛、下痢、口 内炎、食欲不振、嘔 吐、舌炎、口唇腫脹、 消化管潰瘍・出血	メレナ、イレウス
皮膚		脱毛、紅斑、皮下斑状 出血、皮膚潰瘍	光線過敏症、色素沈 着、色素脱出、ざ 瘡、結節、乾癬（角 化した皮膚に炎症が 生じる病気）病変 局面の有痛性びらん
精神 神経系		頭痛、めまい、意識障 害、眠気、目のかす み、しびれ感、味覚異 常	項部緊張、背部痛、 錯感覚
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
生殖器			無精子症、卵巢機能 不全、月経不全、流 産
その他		倦怠感、動悸、胸部圧 迫感、低蛋白血症、血 清アルブミン減少、浮 腫、膀胱炎、結膜炎、 関節痛	耳下腺炎、悪寒

その他にも、知られていない副作用が起こる可能性もあります。

研究期間中、副作用など、あなたにとって良くない症状が現れていないか注意深く観察していきます。あなたにとって良くない症状が現れた場合は適切な治療を行いますので、いつもと違うと感ずることがありましたら、すぐに研究担当医師へお伝えください。

6. 研究に参加しない場合の他の治療法について

研究に参加しない場合、保険診療で実施可能な治療のうち、あなたにとって最適な治療を行います。

リウマチの治療は、現在では薬物療法を中心として、リハビリテーションや手術療法などを必要に応じて組み合わせて行っています。薬物療法は、前述のとおり、抗リウマチ薬でのなるべく早い治療が大切です。抗リウマチ薬には、メトトレキサートをはじめとする経口剤（合成抗リウマチ薬）、生物学的製剤（注射剤）と免疫に関わる分子を標的とする分子標的型合成抗リウマチ薬（経口剤）があり、これらを1種類あるいは2種類以上組み合わせて治療します。もし、1種類の抗リウマチ薬で効果が不十分な場合は、複数の抗リウマチ薬を組み合わせ使用したり、生物学的製剤を加えて治療をします。

なお、メトトレキサートの経口剤は、日本ではリウマチの標準治療（現在利用できる最良の治療）における第1選択薬になります。そのため、研究に参加しない場合にはメトトレキサートの経口剤を選択することが多くなります。

分子標的型合成抗リウマチ薬は、第1選択薬としては使用しません。

薬物療法	非ステロイド性 抗炎症薬	抗リウマチ薬の補助として、痛みや炎症を軽減します。胃腸障害、腎障害、肝障害などの副作用があります（成分や製剤の改良により、副作用を減らす工夫がなされている薬剤もあります）。
	ステロイド	抗リウマチ薬の補助として、痛みや炎症を抑えます。糖尿病、骨粗しょう症、白内障、感染症などの副作用があります。
	抗リウマチ薬 （合成抗リウマチ薬）	（前述のとおり） 発疹、タンパク尿、肝障害、肝炎、間質性肺炎、感染症、血液障害などの副作用があります（薬剤により、副作用の種類も異なります）。
	生物学的製剤 （バイオ医薬品）	抗リウマチ薬の効果が不十分なときに使用し、炎症を抑えたり、軟骨・骨破壊の進行を抑えます。感染症（上気道感染、肺炎など）の副作用があります。
手術療法	じんこうかんせつちかんじゅつ 人工関節置換術	ひざや股関節などを人工の関節に入れ替え、その働きを再び戻すようにする手術です。
	関節固定術	けいつい 頸椎（首の骨）の変形を防ぐための、頸椎を固定する手術です。
	滑膜切除術	炎症が激しい関節の滑膜を切除する手術です（最近では早くから薬物療法を行うようになったため、あまり行われません）。
	その他	けん 手の腱が切れた場合や足の指が変形した場合などにも手術を行うことがあります。
リハビリテーション		運動療法、理学療法、作業療法、補助具を使った療法などがあり、からだの機能を回復していきます。
その他の治療法 プラズマフェレシス		血液中の活性化した（悪さをする）血球もしくは けっしょう 血漿を体外に取り出し、浄化された血液を戻して炎症を鎮める治療法です。

7. 研究の目的について

この研究では、メトトレキサートでの治療をしたことがない日本人のリウマチ患者さんを対象として、XYZ-01 を皮下投与した時の有効性および安全性を検討します。有効性については、腫^{しゅちよう}脹（はれ）・圧^{あつぷう}痛（圧迫すると痛みがでる）がある関節数や痛みの程度などでリウマチの状態を評価します。

8. 研究の方法について

8.1. 研究の実施・参加期間および参加される患者さんの人数

この研究への参加予定期間は、同意をいただいた日から最大で 28 週間です。

この研究は、厚生労働省による本研究の公表日から 2021 年 12 月 31 日まで実施されます。（募集期間：2021 年 4 月 30 日まで）

この研究では、日本国内の 20 の医療機関で計 96 名のリウマチ患者さんに、ご参加いただく予定です。

8.2. 候補患者さんの選出

研究担当医師が、日常診療の情報に基づいて、この研究の対象候補となる患者さんを選出します。

8.3. 説明と同意

研究担当医師が、この説明文書を用いて候補の患者さんに対してこの研究の説明を行い、この研究の参加に対する自由意思による同意を患者さん本人から取得します。

8.4. 適格性確認

研究担当医師が、この研究の参加に対する同意を得られた患者さんに対して、この研究に参加することに対しての適格性を、後述の『8.7 スケジュール』および『8.8 調査・観察・検査項目』に示すような検査や調査によって確認します。

なお、この研究に参加いただけるのは、以下の条件に当てはまる方です。

(1) 参加できる条件

- ① 本研究の参加に関して文書で同意の得られた方
- ② これまでにメトトレキサートを投与したことがない方
- ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳以下の方
- ④ 関節リウマチと診断をされている方
- ⑤ 登録前検査で、中等度以上のリウマチの方
- ⑥ 登録前検査で、圧痛がある関節数が 4 ヶ所以上、かつ腫脹がある関節数が 4 ヶ所以上ある方
- ⑦ 腎臓、肝臓および血液の機能が保たれている方
- ⑧ 妊娠可能な女性では、同意取得後、研究薬投与終了後 2 回目の月経の前日まで、妊娠可能な女性をパートナーにもつ男性では、同意取得後、研究薬投与終了後 3 ヶ月まで、避妊に同意できる方

(2) 参加できない条件

以下のいずれかに当てはまる場合は、この研究に参加いただけないことがありますので、ご了承ください。

- ① 骨髄抑制がある方
- ② 慢性肝疾患・肝障害がある方
- ③ 腎障害がある方
- ④ 胸水・腹水がある方
- ⑤ 活動性の結核がある方
- ⑥ 感染症がある方
- ⑦ その他、研究担当医師がこれまでの治療歴、病歴、手術歴、現在かかっている病気などから研究参加が適当でないと判断した方
- ⑧ XYZ-O1 の成分に対する過敏症がある方、過去にあった方
- ⑨ この研究で禁止している薬が投与されている方
- ⑩ 妊娠中、妊娠している可能性がある女性または授乳中の女性
- ⑪ 他の医薬品、医療機器の治験または研究に現在参加している方

⑫ その他、研究担当医師が不適当であると判断した方

研究担当医師は、この研究への参加が可能かを総合的に判断します。また、登録前検査の結果によっては、参加いただけない場合もあります。

8.5.登録

研究担当医師は、患者さんの適格性を確認後に、この研究にあなたの登録を行います。

個人情報保護するため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。個人情報の保護については、後述の『14.3 個人情報の保護について』も併せて御確認ください。

8.6.治療方法

XYZ-01 として、8 mg、10 mg、12 mg、14 mg あるいは 16 mg を週 1 回、皮下に投与します。

XYZ-01 8 mg を開始用量として 1 週毎に 1 回、皮下に投与（大腿部または腹部）します。4 週間毎に増量基準^{*1}にしたがって 2 mg ずつ増量し、最大投与量として 16 mg/週まで増量します。研究実施期間中は、必要に応じて患者さん毎に減量^{*2}を行いながら、継続して投与が可能な最大用量にて計 24 週間まで投与を行います。また、投与中止基準^{*3}に該当した場合は、XYZ-01 の投与を中止します。

***1：増量基準**

関節の圧痛もしくは腫脹が消失していない場合には増量します。

***2：減量基準**

骨髄抑制、肝機能の異常もしくは腎機能の異常がある場合には減量します。

***3：投与中止基準**

重篤な骨髄抑制、重篤な腎機能の異常や間質性肺炎などがある場合には投与を中止します。

8.7.スケジュール

この研究で収集する情報と収集時期は下記の表に示します。

week	登録前	ベースライン		投薬期間											終了時 (中止時)
	-4wk*1	wk1		wk2~4	wk5	wk6~8	wk9	wk10~12	wk13	wk14~16	wk17	wk18~20	wk21	wk22~24	wk25 (中止時)
観察 検査 来院日 (日目)		投与 直前	1	8 15 22	29	36 43 50	57	64 71 78	85	92 99 106	113	120 127 134	141	148 155 162	169 (中止時)
研究薬の投与			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
背景情報の調査	○														
身体所見・ バイタルサイン	○	○			○		○		○		○		○		○
臨床検査	○	○			○		○		○		○		○		○
感染症・結核検査	○														
胸部 X 線検査	○*2														○*2
妊娠検査	○														
圧痛・腫脹関節数	○	○			○		○		○		○		○		○
リウマチの痛み、 状態の程度 (VAS)		○					○				○				○
身体機能の評価 (HAQ-DI)		○													○
有害事象			←												→
併用療法	←														→

*1：wk は week の略になります。

*2：登録前 12 週間以内に胸部 X 線検査が行われていない場合など、登録前に胸部 X 線検査を実施します。中止時は胸部 X 線検査を実施しません。

8.8.調査・観察・検査項目

(1) 患者さんの背景情報

登録前に、以下の調査項目を患者さんの背景情報として調査します。

- ・ 文書同意取得日、性別、生年月日、身長・体重、人種
- ・ 既往歴、合併症
- ・ リウマチの診断日、リウマチの治療歴

(2) 研究薬の投与状況

week 1～24 の各来院時に、研究薬の 1 回投与量を確認します。

(3) 身体所見、バイタルサイン

登録前、week 1、5、9、13、17、21、25 および中止時の各来院時に、身体所見の確認し、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）を測定します。

(4) 臨床検査

登録前、week 1、5、9、13、17、21、25 および中止時の各来院時に、以下の検査項目を測定します。1 回の採血量は 15 mL で、研究期間中最大で計 8 回採血を行いますので総採血量は 120 mL になります。

血液学的検査	ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球分画%（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、赤血球指数（平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積）、血小板数、赤血球沈降速度（ESR）、C 反応性蛋白（CRP）
生化学検査	血清クレアチニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、 γ -GTP、総ビリルビン、総蛋白、血清アルブミン、血中尿素窒素（BUN）、グルコース、Na、K、P、Ca、Cl

尿検査	尿蛋白、尿潜血、尿糖、尿ウロビリノーゲン
-----	----------------------

(5) 感染症検査

登録前に、以下の検査項目を測定します。1回の採血量は5 mL になります。

- ・ HIV 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体

(6) 結核検査

登録前に、インターフェロン γ 遊離試験^{ゆうり}またはツベルクリン反応検査をします。インターフェロン γ 遊離試験の場合、1回の採血量は6 mL になります。

(7) 胸部 X 線検査

登録前および week 25 の来院時に、胸部 X 線検査をします。

(8) 妊娠検査

登録前に、血清もしくは尿中の hCG を測定します。血清検査の場合、1回の採血量は血清 0.5 mL になります。

(9) 腫脹・圧痛がある関節数

登録前、week 1、5、9、13、17、21、25 および中止時に、確認します。

(10) リウマチの痛み、状態の程度 (VAS)

week 1、9、17、25 および中止時に、VAS (Visual Analogue Scale の略で、視覚的な評価スケール) で、あなたのリウマチの痛みの程度およびリウマチの状態を調べます。

(11) 身体機能の評価 (HAQ-DI)

week 1、25 および中止時に、HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire - Disability Index の略で、身体的な制限と支援の必要性を評価する方法) で、あなたに20項目の質問に回答いただきます。

8.9.併用薬・併用療法の制限

(1) 併用治療薬剤、併用療法

研究薬投与期間中に、研究薬以外の薬剤を使用した場合は、薬剤名、1日投与量、併用薬投与開始日、併用薬投与終了日を確認します。

(2) 有害事象、副作用

研究期間中は、有害事象や副作用の有無を確認します。

(3) 併用禁止薬剤、併用禁止療法

研究期間中は、以下については使用もしくは実施することができません。

- ① 研究薬以外のリウマチの治療薬
- ② 葉酸を欠乏させる薬剤
- ③ 免疫グロブリン製剤
- ④ 生ワクチン
- ⑤ 他の研究薬
- ⑥ プラズマフェレシス（血液浄化法の一つで、血液を血球成分と血漿成分に分離し、血漿成分すべてまたは一部を除去する方法）

9. あなたに守っていただきたいこと

研究期間中は研究担当医師の指示に従い、以下の項目を守ってください。

(1) 来院スケジュールについて

決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。

(2) 研究中に禁止されている薬や治療について

『8.9 併用薬・併用療法の制限』にある、薬および治療は研究薬の効果や安全性に影響を及ぼす可能性があります。研究参加期間中は、ご自身の判断で使用しないようにしてください。また、他の診療科や病院で処方された薬は、必ず使用前に担当医師または相談窓口にご連絡ください。

(3) 症状の悪化や新たな症状の出現について

いつもと違う症状があれば、すぐに研究担当医師へお伝えください。

(4) 他科や他院での受診について

研究期間中に他の医師の診察や他の医療機関を受診される場合は、この研究に参加している旨をお伝えください。また、薬が追加、変更になった場合には、研究担当医師にご連絡ください。

(5) 避妊について

妊娠可能な女性では、同意取得後、研究薬投与終了後 2 回目の月経の前日まで、妊娠可能な女性をパートナーにもつ男性では、同意取得後、研究薬投与終了後 3 ヶ月まで、担当医師と相談の上、確実に避妊^{*}してください。あなたまたはあなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに担当医師にお知らせ下さい。

※性行為をしないことが唯一の確実な避妊方法です。避妊処置としては、子宮内避妊器具・経口避妊薬が信頼性の高い方法です。これらが不可能な場合、男性用コンドームを正しく使用するといった方法があります。

(6) 喫煙・飲酒について

喫煙はリウマチの治療の妨げになる可能性がありますので、禁煙を心がけてください。また、飲酒は最低限にしてください。

(7) 連絡先の変更について

引越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師にお知らせください。

10. 健康被害が発生した場合について

研究参加中にあなたに健康被害が生じた場合、担当医師が責任をもって治療を行います。必要な場合は専門の医師に紹介なども行います。他の病院を受診した場合は、その旨を連絡してください。治療にはあなたの健康保険を使用しますので、自己負担分は原則あなたの負担になります。ただし、この研究が原因と考え

られる健康被害が生じた場合は、健康被害の程度に応じて、研究代表医師が加入する臨床研究保険の補償を受けることができます。なお、次の条件に該当する場合は補償の対象にはなりません。

- 1) 研究との因果関係がない健康被害
- 2) 研究薬が効かなかった場合
- 3) あなたに過失がある場合
- 4) 医療機関や担当医師など、第三者に法的責任がある場合

あなたが補償を希望する場合、または補償対象になるかなどを相談したい場合は、担当医師または問い合わせ窓口（『17 研究に関する窓口』）に申し出てください。なお、補償を受けるに当たって、あなたの氏名、住所、健康被害の状況、銀行の口座番号およびご本人確認証明書類などをお知らせいただく必要がありますが、補償の支払い目的以外に利用されることはありません。

11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。この研究に続けて参加されるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。

12. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、以下のいずれかに該当する場合は、あなたの研究への参加を中止します。

あなたの意思に反して研究を中止せざるをえない場合もあることを、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

- (1) あなたが、この研究への参加の中止を希望した場合
- (2) あなたにとって健康上好ましくない症状または病気が起こり、研究担当医師がこの研究を続けることが難しいと判断した場合
- (3) 投与中止基準に該当した場合
- (4) リウマチが悪化して、併用禁止薬剤の使用や併用禁止療法の実施が必要

になった場合

- (5) あなたが妊娠したことがわかった場合
- (6) あなたがこの研究の参加条件に合わないことがわかった場合
- (7) あなたが規定された日に来院しなくなった場合
- (8) その他、研究担当医師が研究を中止する必要があると判断した場合

13. 費用負担について

13.1. ご負担いただく費用について

この研究で使用する研究薬 XYZ-O1 は、この薬剤を製造している製薬会社から無償で提供されます。

また、この研究では、通常の診療にかかる医療費は、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくことになります。

13.2. 負担軽減費のお支払いについて

この研究に参加すると通常よりも来院の回数が増えますので、研究に参加していただいている間に 1 回の来院につき 1,000 円を負担軽減費としてお渡しいたします。負担軽減費は QUO カードにて支払われます。

14. 試料・記録・情報について

14.1. 研究に関する情報の公開について

この研究の実施計画、進捗状況は、厚生労働省のデータベースである jRCT（以下に Web サイトの URL をお示しします）に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。このデータベースは、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されます。なお、公表される内容にあなたや、他の患者さんの個人情報は一切含まれません。

<臨床研究実施計画・研究概要公開システム>

jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) : <http://jrct.niph.go.jp/>

14.2. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となること以外はお知らせすることができます。いずれの場合も研究担当医師（『17 研究に関する窓口』をご参照ください）にお申し出ください。

また、この研究のために行った検査のうち、あなたの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。

14.3. 個人情報の保護について

この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（業務を受託している会社、病院の研究スタッフ、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当者）があなたの医療記録を直接見る場合がありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表されることがあります。その場合でも、あなたの個人情報が公表されることはありません。

なお、同意文書にご署名された場合は、上記の内容にも同意したことになりますので、同意に際してはこの点も含めてお考えください。

14.4. 試料・記録・情報の取扱いについて

(1) 試料の保管と廃棄の方法

血液検体などの試料は、研究で必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄しますので、長期間の保管は行いません。

(2) 記録・情報の保管、廃棄

この研究で得られた記録や情報は、病院内で最低でも研究終了後 5 年間保管します。記録、情報を廃棄する際には、個人情報外部に漏れないように十分に配慮して廃棄します。

(3) 他の医療機関との記録・情報の共有について

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、あなたのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、あなたが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関があなた個人の情報を特定することはできません。

(4) 他の研究への記録・情報の利用について

この研究で得られた記録や情報は、この研究以外では使用しません。

15. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、〇×製薬株式会社より資金提供を受けておりますが、〇×製薬株式会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変更したり、研究の公正さを損なうような行為はありません。この研究を行う研究担当医師は、この研究の実施に先立ち、個人の収益等、この研究の利益相反に関する状況について本病院の長に報告し、透明性を確保しています。また、この研究を行うことについては、本病院等の認定臨床研究審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施しています。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性がありますが、その場合の知的財産権はあなたには帰属しません。

17. 研究に関する窓口

17.1. この研究の実施体制について

この研究は AB 大学病院 リウマチ科で行います。

【実施研究機関】

AB 大学病院

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03- XXXX-XXXX

【研究代表医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 リウマチ科

【共同研究機関】

CD 病院

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【共同研究機関の研究責任医師】

氏名：鈴木 一郎

職名：部長

部署：CD 病院 リウマチ膠原病内科

※その他 18 医療機関で実施予定です。

17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の研究担当医師へご連絡ください。

【研究担当医師】

氏名：佐藤 二郎

職名：准教授

部署：AB 大学病院 リウマチ科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口

AB 大学病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

受付時間：月～金 9：00～17：00（病院の指定する休日除く）

夜間・休日連絡先：03-XXXX-XXXX

患者さん保存用

同意文書

AB 大学病院

リウマチ科 部長 山田 太郎 殿

私は、メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

【患者さんの署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）： _____

【研究担当医師の署名欄】

説明日： 年 月 日 医師署名： _____

医療機関保存用

同意文書

AB 大学病院

リウマチ科 部長 山田 太郎 殿

私は、メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

【患者さんの署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）： _____

【研究担当医師の署名欄】

説明日： 年 月 日 医師署名： _____

西暦2019年 月 日

研究分担医師リスト

認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

研究責任医師

(医療機関名) AB大学病院

(所属・職名) リウマチ科・教授

(氏名) 山田 太郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験

研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
佐藤 二郎	リウマチ科 准教授	■臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦2019年 月 日

研究分担医師リスト

認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

研究責任医師

(医療機関名) CD病院

(所属・職名) リウマチ膠原病内科・部長

(氏名) 鈴木 一郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験

研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
吉田 三郎	リウマチ膠原病内科	■臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()
		□臨床研究業務全般 □ ()

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を 対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による 有効性、安全性を検討する探索的試験

疾病等の対応に関する手順書

研究代表医師
AB 大学病院 リウマチ科 教授
山田 太郎

版数：第 1.0 版
作成年月日：2019 年 10 月 10 日

目次

1. 用語の定義.....	3
1.1 疾病等.....	3
2. 目的.....	3
3. 適応範囲.....	3
4. 責務.....	3
4.1 研究代表医師.....	3
4.2 研究責任医師.....	3
4.3 本研究に従事する者.....	3
5. 疾病等の対応に関する手順.....	4
5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告.....	4
5.1.1 随時報告.....	4
5.1.2 定期報告.....	4
5.2 疾病等発生後の対応.....	5
5.2.1 研究対象者の観察期間.....	5
5.2.2 中止、その他の必要な措置.....	5
5.3 研究に従事する者への情報提供.....	5
5.4 研究終了後の対応.....	5
6. 記録の保存.....	5
7. 手順書の制定及び改訂.....	5

1. 用語の定義

1.1 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

2. 目的

本手順書は、「メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験」（以下、本研究）において、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する手順を定めることを目的とする。

3. 適応範囲

本手順書は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づき実施する本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する業務に適応する。

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本手順書を作成する。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。
- (3) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じなければならない。
- (4) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、各研究責任医師に周知する。

4.2 研究責任医師

- (1) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者へ報告を行う。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究代表医師に報告する。

4.3 本研究に従事する者

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究責任医師に報告する。

5. 疾病等の対応に関する手順

5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告

5.1.1 随時報告

研究代表医師は、疾病等のうち、以下の(1)～(5)に該当するものが発生した場合、「臨床研究法の統一書式について」(平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課長事務連絡))の「統一書式8」(以下、統一書式)及び、臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日医政経発0228第1号厚生労働省医政局経済課長/医政研発0228第1号同研究開発振興課長通知)の「別紙様式2-1」を作成し、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する(中止届を提出した場合であっても、本研究が終了するまで、疾病等報告を行う)。また、各研究責任医師も同様に実施医療機関の管理者に報告する。

- (1) 死亡又は死亡につながるおそれ
- (2) 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (3) 障害又は障害につながるおそれ
- (4) (1)～(3)に準じて重篤
- (5) 後世代における先天性の疾病又は異常

なお、疾病等の発生の要因等が明らかではない場合であっても、規定する期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行い、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行う。(当該続報については必ずしも同項各号に定める期間内でなくてもよい)。

表 5-1 疾病等の報告内容及び期限

	有害事象の種類	因果関係	予測性	委員会 報告期限	厚労大臣 報告期限
	1. 死亡又は死亡につながるおそれ	あり	できない	7日	7日
			できる	15日	
		なし			
	2. 治療のための入院又は入院期間の延長 3. 障害・障害につながるおそれ 4. 1～3に準じて重篤 5. 後世代における先天性の疾病等又は異常	あり	できない	15日	15日
			できる		
		なし			

5.1.2 定期報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への定期報告時(原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、当該期間満了後2月以内)に、「統一書式」を作成し、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生(『5.1.1 随時報告』で報告した内容を除く)及びその後の経過について報告を行う。なお、「疾病等の発生状況及びその後の経過」は、既に報

告及び審査されているものも含め、本研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載する。

5.2 疾病等発生後の対応

5.2.1 研究対象者の観察期間

研究責任（分担）医師は、疾病等発生後、可能な限り疾病等が回復又は軽快するまで経過を観察する。ただし、医学的根拠に基づき研究対象者が回復しない（疾病等が消失しない）と考えられる場合、研究対象者に説明を行った上で研究としての観察を終了する。（ただし、当該症状に対する治療は可能な限り継続する。）

5.2.2 中止、その他の必要な措置

研究代表医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じる。

5.3 研究に従事する者への情報提供

研究責任医師は、本研究に従事する者に本手順書の遵守を図るとともに、疾病等の情報を本研究に従事する者に、適宜情報提供を行う。

また、疾病等が発生した場合は、再発防止策を講じ、研究分担医師や本研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図る。

5.4 研究終了後の対応

研究代表医師は、全てのデータ収集後、総括報告書にて疾病等の発生状況を実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査員会に報告する。

6. 記録の保存

研究責任医師及び研究に従事する者は、疾病等の対応に関する記録を本研究が終了した日から5年間、適切に保管する。保管期間が経過した後は、個人情報の取扱いに十分注意し、紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄、電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

7. 手順書の制定及び改訂

本手順書は研究代表医師が制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、研究代表医師の判断により取り決めを行うものとする。また、本手順の改訂を行う際は、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年10月10日	新規作成

以上

メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を
対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による
有効性、安全性を検討する探索的試験

モニタリング手順書

研究代表医師
AB 大学病院 リウマチ科 教授
山田 太郎

版数：第 1.0 版
作成年月日：2019 年 10 月 10 日

目次

1. 目的.....	3
2. 適応範囲.....	3
3. モニタリング実施体制.....	3
3.1 研究代表医師.....	3
3.2 モニタリング業務受託機関.....	3
4. 責務.....	3
4.1 研究代表医師.....	3
4.2 モニタリング業務受託機関.....	4
4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）.....	4
4.2.2 モニタリング担当者.....	4
5. モニタリング担当者の要件及び指名.....	4
5.1 モニタリング担当者の要件.....	4
5.2 モニタリング担当者の指名.....	4
6. モニタリングの実施.....	5
7. モニタリング手順.....	5
7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査.....	5
7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認.....	5
7.3 実施医療機関との契約.....	5
7.4 安全性情報.....	5
7.5 直接閲覧.....	6
7.5.1 直接閲覧実施時期.....	6
7.5.2 原資料.....	6
7.5.3 原資料と照合する内容.....	6
7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）.....	6
7.6 研究の中止・終了時の対応.....	7
7.7 研究代表医師への報告.....	7
7.8 秘密の保全.....	7
8. モニタリング報告書及びモニタリング記録.....	7
8.1 モニタリング報告書.....	7
8.1.1 モニタリング報告書の作成.....	7
8.1.2 モニタリング報告書の記載内容.....	7
9. 記録の保管.....	8
10. 品質管理.....	8
11. 手順書の制定及び改訂.....	8

様式 1：モニタリング担当者指名書

様式 2：モニタリング報告書

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社（以下、 ）に委託した研究「メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験」（以下、本研究）のモニタリング業務に関し、モニタリング実施体制と研究代表医師及び が遵守すべきモニタリング実施手順を定めることを目的とする。 は本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）研究計画書を遵守していることを確認するために行うモニタリング業務を対象とする。

- 研究課題名：メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
- 研究デザイン：非盲検、用量漸増、多施設共同介入研究

3. モニタリング実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
リウマチ科 教授
山田 太郎

3.2 モニタリング業務受託機関

株式会社

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに臨床データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを保証するため、モニタリング業務を監督する。
- (2) モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (3) 本手順書を承認する。
- (4) 研究期間中、モニタリング状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切にモニタリングが行われるよう、必要な指導、管理、監督を行う。
- (5) モニタリング報告書及びモニタリング記録の確認を行う。

4.2 モニタリング業務受託機関

4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、PL）

- (1) モニタリング業務全般を統括し、モニタリング担当者の指揮、監督を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録の内容を確認し、承認を行う。また、今後のアクションを指示する。
- (3) 実施医療機関及び研究責任医師の研究実施の適否について判定を行う。
- (4) モニタリング計画を立案する。
- (5) 重大な不適合等への対応を研究代表医師と協議する。
- (6) 研究代表医師にモニタリング業務の進捗状況及び必要な情報を報告する。

4.2.2 モニタリング担当者

- (1) 本手順書に従いモニタリング業務を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録を作成し、PLに提出する。
- (3) 実施医療機関、研究責任医師の要件確認を実施し、結果をPLに報告する。
- (4) 研究責任医師及び実施医療機関に、研究に関する最新の情報及び資料を提供する。
- (5) EDC システムへの入力内容と原資料の照合（以下、SDV）を実施し、これらが正確で完全なデータであることが検証できることを確認する。
- (6) 本研究の適切な実施に影響を及ぼすような事項、及び不適合を確認した場合は、当該事項を研究責任医師に伝え、再発防止のための適切な措置を講ずる。
- (7) モニタリングの際に得た機密情報及び個人情報を外部に漏らさない。

5. モニタリング担当者の要件及び指名

5.1 モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者の要件は、以下の通りである。

- (1) 適切に訓練され、研究を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有する。
- (2) 臨床研究法、研究計画書、同意書及び同意説明文書、研究薬及び本手順書等の本研究を実施する上での必要な内容を熟知している。

5.2 モニタリング担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (2) 事業推進部長は、モニタリング担当者候補の履歴書、教育履歴等により、『5.1 モニタリング担当者の要件』の要件を満たすことを確認した上で、本研究のモニタリング担当者として指名する『モニタリング担当者指名書（様式1）』。

6. モニタリングの実施

モニタリング担当者は、本研究の実施状況に応じて、実施医療機関を訪問、もしくは E-mail、電話、FAX 等によりモニタリングを実施する。モニタリングの結果、不適合又はその他の問題が確認された場合、モニタリング担当者はその旨を研究責任医師に伝え、再発を防止するための適切な措置を講じる。また、研究代表医師は、これらの情報を他の実施医療機関の研究責任医師にも報告する。

7. モニタリング手順

7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査

- (1) モニタリング担当者は、実施医療機関、研究責任医師の要件調査を行い、本研究を適切に実施し得る要件を満たし、十分なスタッフ及び設備を有していることを確認する。
- (2) モニタリング担当者は、選定記録及び要件確認書を PL に提出する。
- (3) PL は、選定記録及び要件確認書に基づき本研究の実施の適否を判定する。
- (4) PL は、選定記録及び要件確認書に基づく選定結果を研究代表医師に報告する。

7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認

- (1) モニタリング担当者は、審査終了後に研究代表医師より下記の文書を入手し、内容を確認する。
 - 1) 認定臨床研究審査委員会の認定証の写し
 - 2) 審査結果に基づく実施医療機関の管理者の許可（ある場合）
- (2) モニタリング担当者は、本研究に関する全ての審査（研究計画書及び同意説明文書の変更等）の審査結果通知書と実施医療機関の管理者の許可（ある場合）の写しを研究代表医師より入手する。

7.3 実施医療機関との契約

モニタリング担当者は、契約書に必要事項が記載されていることを確認し、原則として実施医療機関、研究代表者、株式会社 との三者契約を締結する。なお、契約書の締結をもって、研究に関する金銭の支払いについても合意を得たものとする。

7.4 安全性情報

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング中に疾病等の発生に関する情報を入手した場合、研究責任医師等に詳細を確認すると共に EDC システムへの入力を依頼する。
- (2) モニタリング担当者は、疾病等の発生を知った場合は、研究責任医師に「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」の作成を依頼し、研究代表医師へ速やかに報告するよう要請する。また、要請した内容をモニタリング報告書に記載する。

7.5 直接閲覧

7.5.1 直接閲覧実施時期

直接閲覧は、各実施医療機関の1例目の登録後1ヶ月以内及び研究終了後を必須とし、研究実施期間中は2ヶ月以内に1回程度を目安として実施する。

7.5.2 原資料

以下に示すものを原資料として取扱う。

- (1) 診療録（カルテ、VAS 評価用紙、質問票、看護記録、ワークシート等）
- (2) 臨床検査記録
- (3) 同意書
- (4) 薬剤処方に関する記録
- (5) その他、上記資料に付随する記録等

7.5.3 原資料と照合する内容

原資料と照合する項目は、以下のとおりとする。

- (1) 同意取得日
- (2) 選択基準・除外基準
- (3) 背景情報（研究対象者情報・関節リウマチの治療歴）
- (4) 研究薬投与状況
- (5) 有効性の評価
- (6) 安全性の評価

7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）

- (1) モニタリング担当者は、直接閲覧の実施について実施医療機関と調整し、申し込みを行う。
- (2) モニタリング担当者は、SDV を行い、SDV により原資料と EDC 入力内容に矛盾あるいは不明瞭な個所が判明した場合には、研究責任（分担）医師に確認する。
- (3) モニタリング担当者は、確認の結果 EDC システムへの入力内容の修正が必要となった場合には、研究責任（分担）医師に修正を依頼する。また、原資料と EDC システム入力内容の間に不整合が認められた場合には、理由をモニタリング報告書に記載する。
- (4) モニタリング担当者は、直接閲覧実施当日に解決できなかった問題点を、後日研究責任（分担）医師に確認し、必要に応じて EDC システム入力内容の修正を依頼し、修正結果を確認する。
- (5) PL は、SDV の結果及びモニタリングにより得られた情報等により、SDV 計画の変更が必要と考えられた場合は、研究代表医師と協議の上、SDV 実施対象症例の追加等の変更を行い、研究代表医師の了承を得る。

7.6 研究の中止・終了時の対応

- (1) モニタリング担当者は、研究代表医師より研究全体を中止する旨の通知を受けた場合は、速やかに研究責任医師に通知する。
- (2) モニタリング担当者は、研究が終了又は中止した際は、実施医療機関の全症例の必要な検査及び調査を行うように、研究責任（分担）医師に要請する。

7.7 研究代表医師への報告

PL は、モニタリングにより入手した情報について研究代表医師へ報告を行う。また、研究代表医師は報告内容を確認し、モニタリングの改善事項等必要な事項を指示する。

7.8 秘密の保全

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング業務に関して得た機密情報及び個人情報等を外部に漏えいしない。モニタリング業務に従事しなくなった後も同様とする。漏えいしたことが発覚した場合は、速やかに PL に報告する。
- (2) PL は、機密情報及び個人情報等の漏えいが発覚した場合、その事実を研究代表医師に報告し、対応を協議する。

8. モニタリング報告書及びモニタリング記録

8.1 モニタリング報告書

8.1.1 モニタリング報告書の作成

- (1) モニタリング担当者は、モニタリングを実施した際は、モニタリング報告書を作成し、14 日以内に PL に提出する。
- (2) PL は、報告書の内容を確認し承認する。また、必要な追記・修正及び今後のアクションを指示する。
- (3) PL は、上記(2)で発生した指示事項について、対応が完了するまでフォローする。
- (4) PL は、モニタリング報告書の写しを研究代表医師へ提出し、研究代表医師の確認を得る。また、モニタリング担当者は同様の内容を研究責任医師に報告する。

8.1.2 モニタリング報告書の記載内容

- (1) 「モニタリング報告書（様式 2）」には、以下の内容を含むものとする。
- (2) モニタリング担当者の氏名（同行者の氏名）
- (3) モニタリング実施日時及びモニタリング報告書作成日
- (4) モニタリングの方法
- (5) 実施場所
- (6) モニタリング実施対象者
- (7) 提供及び入手した資料

- (8) モニタリングの概要（重要な発見事項／事実、不適格及び不遵守、結論、講じられた若しくは講じられる予定の措置、モニタリング担当者の見解）

9. 記録の保管

PL は、モニタリングに関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から 5 年を経過した日までの期間、「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師に返還する。 資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

10. 品質管理

モニタリング担当者は、モニタリングに関する記録について自己点検を行う。

11. 手順書の制定及び改訂

本手順書は が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、 、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、 が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第 1 版	2019 年 10 月 10 日	新規作成

以上

西暦 2019 年 月 日

モニタリング担当者指名書

株式会社
事業推進部

殿

株式会社
事業推進部長

印

貴殿を下記の研究におけるモニタリング担当者に指名します。

研究課題名：メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験

以上

モニタリング報告書

研究の名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験		
モニタリング 担当者氏名	印	作成日	20 / /
実施日時	20 / / () : ~ :	方 法	訪問 その他 ()
実施場所			
実施対象者	研究責任医師 研究分担医師 研究協力者 認定臨床研究審査委員会事務局 その他		
施設側同席者	なし あり :		
同行者	なし あり :		

PL 確認日	/ / 氏名 : 印	指示事項: なし あり
-----------	------------------------------------	-------------------

提供資料	なし あり :
入手資料	なし あり :
モニタリングの概要	

特記事項
なし

重要な発見事項 / 事実, 逸脱及び不遵守, 結論, 講じられた若しくは講じられる予定の措置, モニタリング担当者の見解を記載する。

様式A 利益相反管理基準

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎
利用基準	■推奨基準

研究課題： メトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験

基準 1	<p>研究責任医師は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。</p> <p>① 規則第21条第 1 項第 1 号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容</p> <p>ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供</p> <p>イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与</p> <p>ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関与する業務（データ入力、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析等）、研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）、被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供</p> <p>ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析又は監査に関する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。</p> <p>エ 製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間在籍していた者の当該臨床研究への従事</p> <p>② 規則第21条第 1 項第 2 号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容</p> <p>ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に使途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。）</p> <p>イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属</p> <p>ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計100万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。）</p> <p>エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。</p> <p>オ 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資</p> <p>カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与</p> <p>例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。</p>
基準 2	<p>本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第32条に基づき必要な契約を締結すること。</p>
基準 3	<p>研究責任医師（多施設共同研究にあっては、研究代表医師をいう。以下基準 3 において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究に関与（基準 1 ①の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（基準 1 ②の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が基準 4 ～基準 8 に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。</p>
基準 4	<p>利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、研究責任医師にならないこと。</p> <p>① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が抛出した資金で給与を得ている。</p> <p>② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。</p> <p>③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。</p> <p>④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）を保有している。</p> <p>⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。</p>
基準 5	<p>基準 4 の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 6	<p>研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、基準 4 の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 7	<p>研究分担医師は、基準 4 の①～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 8	<p>研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事させないこと。</p> <p>ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。</p>

様式E 利益相反管理計画

研究課題：メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名
研究代表医師	山田太郎
研究分担医師	佐藤二郎

立場	氏名

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書へのCOI記載※	説明文書でのCOI開示※
○×製薬株式会社	研究資金等を提供(Q2)	研究費の受入形態	共同研究(臨床研究)	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。基準2に従い法第32条に基づき必要な契約を締結する。	記載	記載
		受入方法	直接			
		受入金額	10,000,000 円			
		契約締結状況	法32条に基づき必要な契約は締結準備中			
	物品、施設等の提供・貸与(Q3)	物品、施設等の内容	XYZ-01	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。	記載	記載

様式E 利益相反管理計画

研究課題：メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験

日付	令和1年11月1日
所属機関	CD病院
立場	研究責任医師
氏名	鈴木一郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名
研究責任医師	鈴木一郎
研究分担医師	田中五郎

立場	氏名

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関与する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書への COI記載※	説明文書での COI開示※
○×製薬株式会社						
	物品、施設等の提供・貸与(Q3)	物品、施設等の内容	XYZ-01	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。	記載	記載

メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を
対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による
有効性、安全性を検討する探索的試験

監査手順書

研究代表医師
AB 大学病院 リウマチ科 教授
山田 太郎

版数：第 1.0 版
作成年月日：2019 年 10 月 10 日

目次

1. 目的	2
2. 適応範囲	2
3. 監査実施体制	2
3.1 研究代表医師	2
3.2 監査業務受託機関	2
4. 責務	2
4.1 研究代表医師	2
4.2 監査担当者	2
5. 監査担当者の指名	3
6. 監査実施時期	3
7. 監査手順	3
7.1 監査計画書の作成	3
7.2 監査の準備	3
7.3 監査の実施	3
7.4 監査結果の検討	4
7.5 監査報告書の作成及び提出	4
7.6 回答書の受領	4
8. 守秘義務	4
9. 記録の保管	4
10. 手順書の制定及び改訂	5

様式 1：監査担当者指名書

様式 2：監査計画書

様式 3：監査報告書

様式 4：監査報告書に対する回答書

様式 5：回答確認書

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社（以下、 ）に委託した研究「メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験」（以下、本研究）の監査業務に関し、監査実施体制、研究代表医師及び 監査担当者が遵守すべき監査実施手順を定めることを目的とする。 監査担当者は、本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成29年法律第16号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）研究計画書及び当該研究に係る手順書を遵守していることを保証するために、実施医療機関に対する監査業務を対象とする。

- ・ 研究の名称：メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
- ・ 研究デザイン：非盲検、用量漸増、多施設共同介入研究

3. 監査実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
リウマチ科 教授
山田 太郎

3.2 監査業務受託機関

株式会社

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに研究データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを評価するための監査業務を監督する。
- (2) 研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査手順書及び監査計画書を承認する。
- (3) 監査業務及び監査担当者の指名が に委託されていることを確認する。
- (4) 監査業務状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切に監査業務が行われるよう、 監査担当者への必要な指導・管理を行う。
- (5) 監査報告書の確認を行う。

4.2 監査担当者

- (1) 監査計画書を作成する。
- (2) 実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に調査を行い、本研究が臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順書を遵守して実施されていることを評価する。
- (3) 被監査実施医療機関の研究責任医師に監査結果（研究代表医師に写し）を報告する。

5. 監査担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、監査担当者の指名について、 に委託されていることを確認する。
- (2) 代表取締役は、以下に示す要件を満たすことを確認した上で監査担当者を指名する「監査担当者指名書（様式1）」。
- なお、監査担当者は、当該監査の対象となる研究において、研究の実施及びモニタリングに関与するものであってはならない。
 - 1) 臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順等に精通していること
 - 2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
 - 3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
 - 4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
 - 5) 公正の立場を保持できること

6. 監査実施時期

原則として、研究実施中及び研究終了後に監査を実施するものとする。その後、監査担当者が必要と判断した場合は、研究代表医師と協議の上、監査を実施する。

7. 監査手順

7.1 監査計画書の作成

- (1) 監査担当者は、監査の実施に先立ち、「監査計画書（様式2）」を作成し、研究代表医師に提出する。
監査計画書には次の事項を記載する。
 - 1) 監査対象研究に係る事項(研究課題名、研究計画書番号等)
 - 2) 監査担当予定者
 - 3) 監査の範囲（監査対象項目、監査対象資料を含む）
 - 4) 監査実施時期
 - 5) 被監査実施医療機関
- (2) 研究代表医師は、研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査計画書を承認する。

7.2 監査の準備

監査担当者は、監査の実施に先立ち実施医療機関の研究に係る手順書を入手（閲覧でも可）し、当該実施医療機関における研究実施体制及び監査受入れ手順について確認し、監査の申し込みを行う。

7.3 監査の実施

監査担当者は、監査計画書に基づき、実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に監査を実施する。監査対象資料は次のものとする。（詳細は監査計画書に定める）

- (1) 認定臨床研究審査委員会の記録（認定証等）
- (2) 本研究に関する厚生労働大臣への届け出及びデータベースの記録による公表
- (3) 研究業務に関する委受託契約書
- (4) 研究機関の管理者への報告に関する記録
- (5) 利益相反の管理に関する記録

- (6) 同意の取得に関する記録
- (7) 診療録、臨床検査等
- (8) 疾病等、不適合等に関する報告体制
- (9) 記録の保管に関する資料

7.4 監査結果の検討

監査担当者は、監査で発見した事項及び確認した事項を取りまとめて評価し、問題点、必要な措置等を検討する。

7.5 監査報告書の作成及び提出

- (1) 監査担当者は、監査にて発見又は確認した事項に基づき「監査報告書（様式3）」を作成し、記名押印又は署名の上、被監査実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に監査報告書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

監査報告書には次の事項を記載する。

- 1) 当該報告書の作成日
 - 2) 監査報告書番号
 - 3) 被監査研究機関名
 - 4) 監査の対象
 - 5) 監査実施日
 - 6) 監査の基準文書
 - 7) 監査実施者
 - 8) 監査結果（必要な場合改善案も含む）
- (2) 監査担当者は、対応策の検討を要すると判断した事項がある場合は、研究責任医師に「監査報告書に対する回答書（様式4）」の14日以内の提出を要請する。

7.6 回答書の受領

- (1) 監査担当者は、監査報告書に対する回答書を研究責任医師より受領し、指摘した問題事項について適切な改善措置が実施され、当該問題事項等が改善されたことを確認する。
- (2) 監査担当者は、問題事項が改善されたと判断した後、「回答確認書（様式5）」を作成し、当該実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に回答確認書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

8. 守秘義務

監査担当者は、臨床研究法第10条の規定により、監査の際に得た研究対象者の個人情報等その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。監査業務に従事しなくなった後も同様とする。

9. 記録の保管

監査担当者は、監査に関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間「資料の保管に関するSOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師へ返還する。資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関するSOP」を遵守して行われていることを点検する。

10. 手順書の制定及び改訂

本手順書は、監査担当者が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、監査担当者、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、監査担当者が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第 1 版	2019 年 10 月 10 日	新規作成

2019 年 月 日

監査担当者指名書

株式会社
代表取締役 _____ 印

下記の者を、「メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験」の監査担当者として指名いたします。

記

株式会社

(所属) (氏名) _____

指名理由：上記の者は、次の要件を満たしており、当該研究の監査担当者として適任であると判断した。

- (1) 臨床研究法、研究計画書及び本研究に係る手順等に精通していること
- (2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
- (3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
- (4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
- (5) 公正の立場を保持できること

以上

年 月 日

監査計画書

研究代表医師

殿

株式会社
監査担当者

印

研究の名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
監査担当予定者	
被監査 実施医療機関	

監査の範囲（監査対象項目/資料等）	監査実施時期	備考

以上

年 月 日

監査報告書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社
監査担当者

_____ 印

研究の名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
監査報告書番号	

被監査実施医療機関名	
監査対象 (範囲、資料、事項)	
監 査 実 施 日	
監査の基準文書	臨床研究法、研究計画書、手順書等
監査実施者	
監査結果 (改善案等を含む)	
添 付 資 料	
備 考	

以上

年 月 日

監査報告書に対する回答書

株式会社
監査担当者

_____ 殿

研究責任医師

_____ 印

研究の名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
被監査実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]

以上

様式 5
年 月 日

回答確認書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社
監査担当者

_____ 印

研究の名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象として メトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する 探索的試験
被監査 実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]	確認事項

以上

医薬品等の概要

< 研究薬の概要 >

1. 研究薬名（一般名）	XYZ-01（メトトレキサート）
2. 製造元	× 製薬株式会社
3. 剤形	注射剤
4. 成分・含量	メトトレキサート 50 mg 含有
5. 貯法	室温保存、遮光保存
6. 効能・効果 （既承認）	下記疾患の自覚的及び他覚的症状の寛解 急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、 絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）
7. 作用機序	<p>メトトレキサート（MTX）は、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させる酵素 dihydrofolate reductase の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する。</p> <p>(1) <i>In vitro</i> でヒト単核細胞の免疫グロブリン産生、マウス脾細胞の抗ヒツジ赤血球抗体産生を抑制した。 また、マウス脾細胞の DNA 合成活性の抑制によりリンパ球増殖抑制作用を有すると考えられた。</p> <p>(2) 血管内皮細胞及び滑膜線維芽細胞の増殖を <i>in vitro</i> で抑制することから、血管新生や滑膜増生を抑制すると考えられた。</p> <p>(3) 炎症部位への好中球の遊走を <i>in vivo</i> で抑制した。この好中球遊走抑制作用には、MTX の作用によって線維芽細胞や血管内皮細胞から遊離したアデノシンの好中球に対する細胞接着阻害作用や、強力な好中球遊走活性を有し、リソゾーム酵素の遊離作用も知られているロイコトリエン B₄ の産生抑制が関与する可能性が考えられる。</p> <p>(4) サイトカインへの作用として、MTX はラットのアジュバント関節炎モデルで亢進したマクロファージのインターロイキン -1（IL-1）産生を経口投与で抑制した。</p> <p>(5) 滑膜組織や軟骨組織の破壊に関与するコラゲナーゼ産生を <i>in vitro</i>（ヒト滑膜線維芽細胞）で抑制した。</p>

<p>8. 用法・用量 (既承認)</p>	<p>本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。 また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。 急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病</p> <p>メトトレキサートとして、通常、次の量を1日量として1週間に3～6回注射する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 幼児 1.25～2.5 mg ・ 小児 2.5～5 mg ・ 成人 5～10 mg <p>白血病の髄膜浸潤による髄膜症状(髄膜白血病)には、1回の注射量を体重1 kg 当たり0.2～0.4 mg として、髄腔内に2～7日ごとに1回注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
<p>9. 禁忌</p>	<p>次の患者には投与しないこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されている。〕 (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕 (4) 慢性肝疾患のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (5) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (6) 授乳婦〔母乳中への移行が報告されている。〕 (7) 胸水、腹水等のある患者〔胸水、腹水等に長期間貯留して毒性が増強されることがある。〕 (8) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
<p>10. 副作用 (注射剤) (経口剤)</p>	<p>1. 注射剤(静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射)における副作用 〔適応症：6.効能・効果を参照〕</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 重大な副作用 <ol style="list-style-type: none"> 1) ショック、アナフィラキシー(いずれの療法においても頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(冷感、呼吸困難、血圧低下等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 骨髄抑制(メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1～5%未満、その他の療法では頻度不明)：汎血球減少、無顆粒球症(前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある)、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 3) 感染症(いずれの療法においても頻度不明)：呼吸不全にいたるような肺炎(ニューモシスティス肺炎等を含む)、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、带状疱疹等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

	<p>4) 劇症肝炎、肝不全（いずれの療法においても頻度不明）： 劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがあるので、頻回に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 急性腎障害（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1%未満、その他の療法では頻度不明）、尿管管壊死、重症ネフロパチー（いずれの療法においても頻度不明）： 急性腎障害、尿管管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 間質性肺炎（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1%未満、その他の療法では頻度不明）、肺線維症、胸水（いずれの療法においても頻度不明）： 間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれの療法においても頻度不明）： 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 出血性腸炎（メトトレキサート・ロイコボリン救援療法で5%未満、その他の療法では頻度不明）、壊死性腸炎（いずれの療法においても頻度不明）： 出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 腭炎（いずれの療法においても頻度不明）： 腭炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 骨粗鬆症（いずれの療法においても頻度不明）： 骨粗鬆症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、骨塩量減少等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群（いずれの療法においても頻度不明）： 脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害（痙攣、麻痺、失語、認知症、昏睡）、ギランバレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
--	--

	<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>〔メトトレキサート通常療法及び M-VAC 療法〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過敏症^{注1)} (頻度不明) : 発疹、蕁麻疹、そう痒、発熱 2) 血液 (頻度不明) : 出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹 3) 肝臓 (頻度不明) : 黄疸、脂肪肝、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH の上昇 4) 腎臓 (頻度不明) : 血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿 5) 消化器 (頻度不明) : 消化管潰瘍・出血、口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気・嘔吐、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹 6) 皮膚 (頻度不明) : 光線過敏症^{注2)}、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、脱毛、結節、皮膚潰瘍 7) 精神神経系 (頻度不明) : 頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚 8) 呼吸器 (頻度不明) : 咳嗽、呼吸困難 9) 生殖器 (頻度不明) : 無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産 10) その他 (頻度不明) : 膀胱炎、倦怠感、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒 <p>注 1 : 投与を中止すること。</p> <p>注 2 : 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2. 経口剤における副作用〔適応症：関節リウマチ〕</p> <p>本剤 (カプセル剤) を投与された関節リウマチ患者 4,038 例中、副作用の報告されたものは 810 例 (20.1%) であった。その主なものは、ALT (GPT)、AST (GOT)、AL-P 上昇等の肝機能障害 (7.2%)、口内炎 (2.2%)、倦怠感 (1.3%)、嘔気 (1.1%)、発疹 (1.0%) であった。(再審査終了時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明) : ショック、アナフィラキシー (冷感、呼吸困難、血圧低下等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 骨髄抑制 (0.1~5% 未満) : 汎血球減少、無顆粒球症 (前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある)、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがあるので、4 週間ごとに血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
--	--

	<p>3) 感染症 (0.1～5%未満) : 呼吸不全にいたるような肺炎 (ニューモシスティス肺炎等を含む)、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、带状疱疹等の重篤な感染症 (日和見感染症を含む) があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 結核 (頻度不明) : 結核があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 劇症肝炎、肝不全 (いずれも頻度不明) : 劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害 (B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む) があらわれることがあるので、4週間ごとに肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー (いずれも頻度不明) : 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、4週間ごとに腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 間質性肺炎 (0.1～5%未満)、肺線維症 (0.1%未満)、胸水 (頻度不明) : 間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (いずれも頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 出血性腸炎、壊死性腸炎 (いずれも頻度不明) : 出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 腭炎 (0.1%未満) : 腭炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 骨粗鬆症 (頻度不明) : 骨粗鬆症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、骨塩量減少等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 脳症 (白質脳症を含む) (頻度不明) : 脳症 (白質脳症を含む) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>
--	--

	<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過敏症^{注3)} (0.1～5%未満) : 発疹、そう痒、発熱 2) 過敏症^{注3)} (0.1%未満) : 蕁麻疹 3) 血液 (0.1～5%未満) : 好酸球増多 4) 血液 (0.1%未満) : 出血 5) 血液 (頻度不明) : 低ガンマグロブリン血症、リンパ節腫脹 6) 肝臓 (5%以上) : 肝機能障害 (ALT (GPT)、AST (GOT)、AL-P の上昇等) 7) 肝臓 (0.1～5%未満) : LDH の上昇 8) 肝臓 (頻度不明) : 黄疸、脂肪肝 9) 腎臓 (0.1～5%未満) : BUN 上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿 10) 消化器 (0.1～5%未満) : 嘔気、腹痛、下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、舌炎 11) 消化器 (0.1%未満) : 口唇腫脹、消化管潰瘍・出血 12) 消化器 (頻度不明) : メレナ、イレウス 13) 皮膚 (0.1～5%未満) : 脱毛 14) 皮膚 (0.1%未満) : 紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍 15) 皮膚 (頻度不明) : 光線過敏症^{注4)}、色素沈着、色素脱出、ざ瘡、結節、乾癬病変局面の有痛性びらん 16) 精神神経系 (0.1～5%未満) : 頭痛、めまい 17) 精神神経系 (0.1%未満) : 意識障害、眠気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常 18) 精神神経系 (頻度不明) : 項部緊張、背部痛、錯感覚 19) 呼吸器 (0.1～5%未満) : 咳嗽、呼吸困難 20) 生殖器 (頻度不明) : 無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産 21) その他 (0.1～5%未満) : 倦怠感、動悸、胸部圧迫感、低蛋白血症、血清アルブミン減少、浮腫 22) その他 (0.1%未満) : 膀胱炎、結膜炎、関節痛 23) その他 (頻度不明) : 耳下腺炎、悪寒 <p>注3 : 投与を中止すること。</p> <p>注4 : 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
--	---

<p>11. 使用上の注意</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。〕 (2) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。〕 (3) 水痘患者〔致命的全身障害があらわれることがある。〕 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。 (2) 出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害があらわれることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し、口内炎があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。 (3) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。 (4) 小児及び高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。 (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。 (6) 本剤と放射線療法の併用により軟部組織壊死及び骨壊死の発現頻度が高まるという報告がある。併用治療を行う場合には当該症状の発現を考慮すること。また、併用治療後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (7) メトトレキサート通常療法、CMF療法、M-VAC療法で本剤によると思われる副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。 (8) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。 (9) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者
-------------------	---

	<p>(HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性) 又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型又は C 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。</p> <p>3. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすいので、腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験(マウス、ラット及びウサギ)で催奇形作用が報告されている。]</p> <p>(2) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。</p> <p>5. 過量投与</p> <ul style="list-style-type: none"> 徴候・症状 <p>外国で過量投与時に報告された主な症状は血液障害及び消化管障害であった。また、重篤な副作用を発現し、致命的な経過をたどった症例が報告されている。</p> <p>また、髄腔内への過量投与の主な症状は、頭痛、悪心・嘔吐、痙攣、急性中毒性脳症等の中樞神経症状であり、また頭蓋内圧上昇による小脳ヘルニアを起こし、致命的な経過をたどった症例も報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 処置 <p>過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム(ロイコボリンカルシウム)を投与するとともに、本剤の排泄を促進するために水分補給と尿のアルカリ化を行うこと。本剤とホリナートカルシウムの投与間隔が長いほど、ホリナートカルシウムの効果が低下することがある。</p> <p>また、髄腔内へ過量投与した場合には、ホリナートカルシウムの投与、尿のアルカリ化に加え、必要により、支持療法等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6. 相互作用</p> <p>(1) サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床症状・措置方法 <p>メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等)が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム</p>
--	---

	<p>(ロイコボリンカルシウム)を投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 機序・危険因子 主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。 <p>(2) スルホンアミド系薬剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、フェニトイン、バルビツール酸誘導体</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床症状・措置方法 メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。 機序・危険因子 併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。 <p>(3) スルファメトキサゾール・トリメトプリム</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床症状・措置方法 メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。 機序・危険因子 両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。 <p>(4) ペニシリン（ピペラシリンナトリウム等）、プロベネシド</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床症状・措置方法 メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。 機序・危険因子 併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。 <p>(5) シプロフロキサシン</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床症状・措置方法 メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障
--	---

	<p>害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 機序・危険因子 発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。 <p>(6) レフルノミド</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床症状・措置方法 メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。 機序・危険因子 併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。 <p>(7) プロトンポンプ阻害剤</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床症状・措置方法 メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）を投与すること。なお、高用量のメトトレキサートを投与する場合には、一時的にプロトンポンプ阻害剤の投与を中止することを考慮すること。 機序・危険因子 機序は不明であるが、メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。 <p>(8) ポルフィマーナトリウム</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床症状・措置方法 光線過敏症を起こすことがある。 機序・危険因子 ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。
--	--

西暦 2020 年 1 月 8 日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	メトホルマール 予防効果の検証性試験 1/2 期試験 2 期試験、メトホルマール 注射剤の 1 期試験 2 期試験 3 期試験 4 期試験 5 期試験 6 期試験 7 期試験 8 期試験 9 期試験 10 期試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：1/2 期試験 2 期試験） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他； <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他； <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；
評価の内容	別紙参照のこと

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

元々日本ではRA診療において週MTX 8 mgまでと保険診療上上限が定められていたが、3つのRA患者のコホート（IORRA、REAL、NinJa）研究¹⁾とエタネルセプトの市販後全例調査のデータベースの解析に基づき、週MTX 8 mg以上使用の安全性・有効性について日本リウマチ学会より厚生労働省に公知申請され、2011年2月より週16 mgまで使用可能となっている。欧米では一般的に週10～15 mg使用開始で上限週25～30 mgが一般的となっているが、日本人の体格、安全性を鑑みるにそれらの用量を使用するのは副作用の点から妥当ではない。

海外では、BraunらによりMTX週15 mgで経口投与と皮下注射を比較して有効性で後者が優ると報告されている²⁾。またSchiffらは皮下注製剤と内服製剤ではbioavailabilityは異なり前者の方が高く、10 mgでは121%であったことを報告している³⁾。一方、MTX高用量使用では嘔気などの消化器症状発現が問題になることがあり、減量や制吐薬で対応はされるが、非経口投与では消化管を通過しないことにより消化器症状が軽減されることが報告されており⁴⁾、RA患者におけるMTX使用法についてのカナダリウマチ学会の推奨ではMTX経口分割投与あるいは皮下投与が消化器症状の軽減策として示されている⁵⁾。

以上より、日本人のデータで過去にMTX皮下注の治験や臨床試験は存在しないことを鑑み、本試験という形でMTX皮下投与の有効性を検討することは妥当かつ日本人の体格を考えると必要と考えられ、本試験の漸増方法は日本人の体格、過去の安全性のデータに基づき妥当だと考えられる。

ただし、元々MTX使用に伴う重篤な副作用として汎血球減少と間質性肺炎が低頻度ながら起こることが知られているが、bioavailabilityがより高くなる皮下注製剤でそれらの発症頻度がどうなるかは未知数であり、注意深く注視検討が必要と考えられる。

参考文献

- 1) 日本リウマチ学会、情報解析研究所. メトトレキサート（MTX）の週8mgを超えた使用の有効性と安全性に関する研究：日本の3つのRA患者のコホート（IORRA、REAL、NinJa）研究.
<http://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTXHighdose.pdf>
- 2) Braun J, Kästner P, Flaxwagner P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73-81.
- 3) Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1549-51.
- 4) Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann*

Rheum Dis. 2004;63(10):1232-4.

- 5) Katchamart W, Bourré-Tessier J, Donka T, et al. Canadian recommendations for use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2010;37(7):1422-30.

西暦2019年12月24日

技術専門員評価書

殿

技術専門員

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号 (JRCT番号)	
研究名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：血液疾患一般、リウマチ膠原病） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；
評価の内容	<p>本試験の最大投与期間は28週と設定されていますが、28週以後の後治療は自由でしょうか。</p> <p>後治療として内服のメトトレキサートに切り替えられた際に発生した有害事象は、本試験の有害事象に含めるのでしょうか。リンパ増殖性疾患（悪性リンパ腫）の発生などは、多くはある程度時間が経過してから発生する有害事象であり、このようなイベントについて、本試験はどのように規定しますか。</p> <p>このような遅発性の有害事象についても、健康被害補償の対象となるのでしょうか。研究参加中にと記載されていますので、補償対象とはならないと考えて良いですか。</p> <p>また、上述の点につきまして、説明同意文書にも追記願います。</p>

整理番号	19-C00
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究 <input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦 2019年 12月 20日

技術専門員評価書

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号) ¹	—
研究名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
技術専門員の専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：リウマチ） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他； <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他； <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	関節リウマチのアンカードラッグであるメトトレキサート（MTX）について、経口剤の臨床上の問題点を克服し得る皮下投与製剤の有効性、安全性を検討する探索的試験である。
	注意すべき点
	・MTX投与による皮疹、口内炎、消化器症状が出現した際の減量、中止基準が規定されていない点。 ・ニューモシスチス肺炎予防に有益なトリメトプリム・スルファメトキサゾールが併用禁止薬となっている点。
	考えられるメリット・デメリット
	MTX皮下投与製剤の有効性が示され、忍容性不良のために経口剤の増量ができない症例などで使用できるようになることはメリットと考えられる。実臨床では細やかな用量調整が煩雑で管理が困難となることがデメリットと考えられる。
	総評
	MTXの新たな治療選択肢を検討する意義深い試験と考えられる。注意すべき点に記載した通り安全性の懸念があるため、一部プロトコルの再検討が必要である。

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号	19-C00
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究 <input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦 2019年12月20日

技術専門員評価書

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(氏名)

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号) ¹	—
研究名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象として メトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する 探索的試験
技術専門員の 専門分野	■生物統計家
研究の妥当性	あり
専門的評価	臨床研究の特徴
	MTX 注射剤の皮下投与という MTX 療法の新しい選択肢の臨床的有用性を示すための探索的研究
	注意すべき点
	<ul style="list-style-type: none"> ● MTX経口剤に用量依存性があること、さらに10mg/週以上投与の場合には有効性がplateauに達する傾向があることが知られている。したがって、本研究で「探索」すべきことは、計画書に示されたような4時点 (week0, 9, 17, 25) でのACR25%改善達成率評価ではなく、8mgから16mgまで漸増した各時点、および初回と25週目、の合計6時点 (week0, 5, 9, 13, 17, 25) でACR25%改善達成率評価をおこないACR25%改善達成率の経時的変化を見極め、MTX注射剤皮下投与の場合にも「用量依存性があるか」、「plateauに達する傾向があるか」について回答を出すこと、さらに、この6時点で収集された有害事象データとも突き合わせて「有効な漸増量」を探索する、つまりMTX注射剤皮下投与における有用な用量・用法を決定するための情報を得ることではないか。もしそうなら、副次評価に関して、計画書に期された2時点のACR25%改善達成率評価を4時点での評価に変更するのが望ましい。また、この評価各時点における副作用について、多施設からの副作用データ収集システムを構築し、漸増と副作用の関連性を吟味することができるよう研究デザインを変更することが望ましい。 ● LOCF法, BOCF法による欠測値の補間は、重大なバイアスが生じることが知られているため、適用を避けるのが望ましい。
	総評
	RA患者にとって極めて有意義な研究である。研究計画は、上述コメントを考慮して手直していただければ、他は問題ない。

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号	
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究 <input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦 2019年 12月 16日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	
臨床研究課題名	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
技術専門員の 専門分野	膠原病、リウマチ
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	現在日本では適応のない MTX 注射剤による関節リウマチの治療の有効性、安全性を検討する臨床研究。日本リウマチ学会が作成したメトトレキサート診療ガイドライン（2016 年改訂版）にほぼ沿った治療法となっている。
	注意すべき点
	MTXガイドラインでは、MTX開始時、高齢者や低体重の患者などでは副作用の出やすさから低用量（6 mg）から開始するよう勧められている。今回の選択除外基準ではある程度除外できているが、低体重やアルコール常飲者などが除外できないため、エントリー時に配慮が必要と考える。また嘔気などの消化器症状は抑えられる可能性はあるが、倦怠感などの副作用は出現する可能性があり、増量、減量基準にその他の副作用で減量、中止ができる条件を盛り込めると良いと考える。
	考えられるメリット・デメリット
	メリットとしては、嘔気などの消化器症状でMTXの増量ができない患者でより高濃度まで増量できる可能性がある。デメリットとしては注射剤のため、自己注射ができなければ通院回数が増えることが予想される。
	総評
	関節リウマチの治療のアンカードラッグとして位置付けられているMTXの投与方法の選択肢が増えることにより、MTXによる症状寛解導入が向上することが期待される研究と考えられ、実施の意義は高いと考える。

*1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

整理番号	
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究 <input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦 2019年 12月 20日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

記

臨床研究 実施計画番号*1	
臨床研究課題名	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
技術専門員の 専門分野	生物統計家
研究の妥当性	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	本研究は、筋肉投与が承認されている MTX 注射剤を RA 患者に用量漸増で皮下投与し、有効性と安全性を探索的に検討することを目的としている。MTX の有効性と安全性には十分なエビデンスがあることから対照群は設定せず、既報治療データとの比較により有効性と安全性を検討しようとしている。
	注意すべき点
	評価項目には医師による評価が含まれており、評価の信頼性が懸念される。つまり、評価者間や施設間で評価に差が生じることが考えられる。また、非盲検であることの評価への影響も考えられる。これらのことから検出力が低下する可能性があり、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」でも記載されている通り、試験開始前に評価方法を標準化することが望ましい。
	考えられるメリット・デメリット
	MTX注射剤を皮下投与に用いることが可能となれば、RA治療の新たな選択肢となり、本研究には大きなメリットがあると考えられる。ただし、上でも述べた通り、医師による評価は信頼性が低い可能性がある。これにより主要評価で有効性を示せなかった場合、探索的試験である本研究について、どのように判断するかは記載されていない。
総評	
上に述べた通り、医師による評価の信頼性は本研究の結果に大きく影響する。事前に評価方法を標準化するなどの検討が必要であり、この点についての対応の記載がないため研究の妥当性をなしとした。ただし、これ以外についてはよく計画されていると判断する。	

*1：臨床研究実施計画番号は JRCT 番号を記載する。

注)本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

整理番号 20-A

西暦 2020年2月3日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号 ^{*1} (JRCT番号)	
臨床研究課題名	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象として メトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input checked="" type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input checked="" type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	臨床研究の特徴 関節リウマチに対する薬物療法の選択肢としてMTXは臨床現場で頻用されるが、消化器症状等で増量が難しい場合も多い。その点でこの薬剤を別経路で投与すればより有効な治療となりうる可能性があり、MTX注射薬はリウマチに対しては適応外であるが、急性白血病などの悪性腫瘍治療薬として注射剤（静脈内、髄腔内、筋肉内投与）は本邦でも認可されている。そのような背景の元、本試験は24週間に亘って関節リウマチ患者に対してメトトレキサート注射剤を皮下投与する多施設共同用量漸増試験である。研究薬は、8mg/週を開始投与量として1週毎に1回、皮下投与（大腿部又は腹部）する。4週間毎に増量基準に従って2mgずつ増量、最大投与量として16mg/週まで漸増する。研究実施期間中は必要に応じて患者毎に減量を行いながら、継続投与が可能な最大用量にて計24週間まで投与するというものである。関節リウマチの治療法の探索する研究として妥当性があると考ええる。
	注意すべき点
	MTXはbioavailabilityが7割前後と考えられるが、本邦の関節リウマチとして経口投与としての投与量は6-16mg/weekで設定されている。本研究では皮下注で8-16mg/week設定されその投与量が経口薬と同様の設定となっている点から生物学的利用率からして投与量上限が経口薬での上限を有意に超えると考えられる。この点から効果が得られても副作用が増加、重篤化する懸念があり、その点について検討を頂きたいと同時にもしそれを妥当と考えるならばその妥当性を示して頂きたい。

	<p>なお欧米では 7.5mg-30mg で投与されているという実績があるようでありその点からは安全面も担保されうると考える。</p>
	<p>臨床評価項目として関節所見が網羅されているが、血液学的検査について CRP、赤沈が設定されているものの、関節リウマチの評価指標として臨床現場でよく用いられるような MMP-3 など関節炎の客観的指標について評価されることはいかがなものか。また MTX は間質性肺炎などのリスクもあることから、呼吸機能、血液検査における KL-6 あるいは SP-D などのバイオマーカー測定を考慮されてしかるべきと考える。また葉酸代謝に関わる薬剤であり、葉酸補充の必要性など患者への説明について配慮をお願いしたい。</p>
	<p>考えられるメリット・デメリット</p>
	<p>本研究により関節リウマチに対する新たな治療選択肢が加わる可能性がありその臨床的意義は十分にあると考える。</p> <p>一方、関節リウマチについては MTX 以外にも分子標的薬（TNF や IL6 などへの抗体医薬など）も多く存在するため他の治療選択肢がより適する症例もあると考えられ、それらの治療導入が遅延する可能性もデメリットとして挙げられる。</p>
	<p>総評</p>
	<p>本研究の実施は科学性、倫理性の両面から見て妥当性があると判断する。</p>

*1：新規審査依頼時は記載不要

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号 20-A

西暦 2020年1月10日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号 ^{*1} (JRCT番号)	
臨床研究課題名	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象として メトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	臨床研究の特徴 ■研究デザインについて 本試験の目的に対し、「介入試験」、「用量漸増法」、「単群」、「非盲検」、「多施設共同」を選択している点は、適切であると判断する。 ■主要評価項目の設定 記載されている科学的根拠に加え、統計学的観点からも適切であると判断する。 ■目標症例数の設定 適切であると判断する。また、本試験においては主要評価項目に対しては片側5%の設定も可能であり、症例数を抑えることも可能と考える。ただ、両側95%信頼区間の方針でも問題は無いため、現在の設定でも適切であると考える。 ■統計学的事項 詳細は、別途作成の「統計解析計画書」に準拠するとの記載であるが、現在記載されている内容も概要として適切であると考える。 ■データの取り扱いに関する事項 適切であると判断する。 ■データマネジメント、モニタリング、監査 適切であると判断する。 ■その他倫理的事項全般 適切であると判断する。 注意すべき点 クリティカルな問題点はないが、下記いくつか懸念があった点を列挙する。 ■研究倫理に関する事項 1) 研究参加者の視点として、同意撤回の具体的な手順が、計画書・同意説明文書中に記載が不十分であるように考えられる（どのように撤回の意志を伝えるのか、等。文書での同意撤回管理を推奨するのであれば、同意撤回書を付随するなど）。

2) MTX同意説明文書のPage7

「本研究に参加することにより、通常の診療時よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができます。」と記載がある。

こちら、文章の取り様によっては「通常診療」が「適切でない」と読むこともでき、研究参加者に不信感を抱かせるリスクがあると考えられる。

また、本試験は探索的な治療方法の試験であり、かつ併用療法等にも一定の制限がある以上、研究期間中に「より適切かつ綿密な治療を受けられる」と言う表現が、少し誇大表現であるように感じる。

■研究デザインに関する事項

1) 研究計画書 Page12 観察・検査スケジュール

こちら、適格性の確認が-4wkと投与直前の2点にフラグがついているが、研究計画書内で適格性の確認をその2点で具体的にどのように割り振るかが明記されていない様に見受けられる（揚げ足を取るようではあるが、現在の計画書では例えば適格基準の（8）の避妊に関する事項を-4wkと直前で2回、何かしらの方法で同意を取る必要があるようにも読むことが出来る）。

■統計に関する事項

1) 主要評価項目の「達成率」の算出方法の定義がされていない。自明ではあると考えるが、主要評価項目である故、厳密に定義することを提案する。

2) 「VAS」に関しては、多施設研究の場合、不適切な検査方法が利用されることが、高い頻度で見受けられる（線分上に○印を付けて提出をするなど）。VASの検査方法の施設間での徹底、もしくは確認方法を明確にすることを提案する。

3) HAQ-DIを自記式にて利用する場合、回答の欠損などの確認をどのタイミングで行い、どのように調査するかなどの、詳細な手順書を作成することを提案する。

上記2) 3) は、主要評価項目であるため、十分な注意をもって取り扱いがされるように手配されることを期待する。

考えられるメリット・デメリット

■メリット：

海外のデータにて、消化管への副作用が少なく、高濃度における有効性も経口投与よりも高い本薬剤において、本邦初のエビデンスが早急に求められる中、単群かつ多施設共同という必要症例数が抑えられ、比較的早期に登録達成が期待できる本試験は、その迅速性において最大のメリットであると考えられる。

■デメリット：

本研究は、研究参加者に対し、一般的な介入試験の範疇を超える不利益の発生頻度は低いと考えられる。また、その旨は、計画書・同意説明文書に明記されており、問題は無いと考える。

また、単群試験である点におけるエビデンスレベルのデメリットは考えられるが、本試験の目的と位置づけにおいて単群試験は適したデザイン選択であると考えられるため、大きなデメリットではあるとは考えられない。

以上より、本試験における大きなデメリットは無いと判断する。

総評

研究目的に対し、

- ・研究デザイン
- ・研究対象者への負担
- ・主要評価項目の設定
- ・解析手法の概要設定

について、大きな問題点はなく、生物統計学を専門とする技術専門員の視点からは、実施する意義は高い臨床試験であると判断した。

注意すべき点として挙げた点に関しては、検討を期待する。

*1：新規審査依頼時は記載不要

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

2020年 1月 9日

技術専門員評価書

殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	模擬審査
研究名称	メトトレキサート未治療の活動性関節リウマチ患者を対象としてメトトレキサート注射剤の皮下投与による有効性、安全性を検討する探索的試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：関節リウマチ_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	<p>メトトレキサート（MTX）は関節リウマチ（RA）治療のアンカードラッグと位置付けられ、MTX を中心とした治療戦略は国際的標準となっている。RA に対する治療目標は寛解導入とその維持とされる一方で、MTX 単独での寛解導入率は30%前後とされている。MTX は用量依存性に効果が高まることが知られているが、生物学的バイアビリティーの症例による差異や高用量での消化管吸収の低下などにより、経口投与での効果は限定的となることも指摘されている。また、経口投与下では消化器系の有害事象が比較的多く認められ、有効用量までの増量が困難なことも多い。経口以外の投与経路が確立されればバイアビリティーの問題や消化器系有害事象の軽減が期待され、より多くの症例で有効用量の投与が担保されることにより寛解率の向上が見込まれる。また副次的に、高額な生物学的製剤や JAK 阻害剤の併用が抑制されると予想され、医療経済的にもメリットが大きい。</p> <p>注意すべき点・考えるデメリットとして、経口・静注・筋注に関しては安全性が担保されているが、新たな投与経路であるため未知の有害事象が生じる可能性が否定できない。特にアナフィラキシーや皮膚障害などは経口投与にはない有害事象となる恐れがある。また、経口投与に比較して体内での有効使用率が</p>

	<p>高まることが予想され、経口と同じ投与量でも有害事象が増加する可能性がある。</p> <p>MTX 経口投与においてはガイドラインによると 8 週ごとに効果判定を行う。これによれば 4 週ごとの診察・採血は有害事象対策として十分な注意が払われていると言える。一方で MTX 経口剤の添付文書によれば、4 週ごとの採血が推奨されており、より安全な管理を目指すなら 2～3 週程度の診察・採血が望ましいかもしれない。</p> <p>皮下注にすることにより体内で MTX が効率的に使用されることが予想される。経口投与では通常 8mg から投与開始されるが、皮下注であれば、より少量で十分な効果を発揮する可能性があると考えられる。したがって開始量は経口投与における high risk 症例群の開始量である 6mg としても良いのではないかと考える。</p> <p>前述のガイドラインによれば経口 MTX の増量のタイミングは 8 週ごととなっている。皮下注では経口よりも低用量でも有害事象が生じる可能性が否定できないため、増量タイミングは少なくとも 8 週もしくはそれを越えるものであるべきと考えられる。</p> <p>MTX 経口投与の国内最大用量は 16mg とされている。欧米各国ではより高用量の使用が許されており、国内でも同等の高用量使用が望まれてきた。皮下注ではより高用量での使用が期待され、欧米レベルの 20～30mg までの使用は検討されても良いかもしれない。</p> <p>本研究では最終増量後の最終主要評価は 8 週後に設定されている。経口投与の場合、12～16 週程度までは増量後の効果増強または新たな有害事象の発生を見ることは少ない。したがって、最終増量後の経過観察は少なくとも 12 週程度は必要ではないかと考えられる。</p> <p>MTX 経口投与下における重大な有害事象の一つにリンパ増殖性疾患（悪性リンパ腫）が挙げられる。MTX 投与下でのリンパ腫は投与継続により、致死的な転機をたどることもある。MTX 投与下では起こりうる致死的な有害事象であり、記載されるべきだろうと考える。また、中止基準としても記載されるべきかと考えられる。</p> <p>総評として非常に有意義な研究と考えられ、多くの RA 患者の福音となると考えられる。</p>
--	--

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。