

## 6. 研究発表

### 雑誌

1. Kishiwada M, Hayashi T, Yuasa H, Fujii K, Nishioka J, Akita N, Tanaka H, Ido M, Okamoto T, Gabazza EC, Isaji S, Suzuki K.  
Regulatory mechanisms of C4b-binding protein (C4BP)alpha and beta expression in rat hepatocytes by lipopolysaccharide and interleukin-6. *J Thromb Haemost.* 2008 Nov;6(11):1858-67.
2. Nakanishi K, Komada Y, Hayashi T, Suzuki K, Ido M.  
Protease activated receptor 1 activation of platelet is associated with an increase in protein kinase CK2 activity. *J Thromb Haemost.* 2008 Jun;6(6):1046-8.

## 健康小児を対象とした臨床試験〔沈降活性化インフルエンザワクチン〕

所属 滋賀医科大学医学部附属病院

研究者 竹内 義博

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

### 研究分担者

- |                   |          |      |      |
|-------------------|----------|------|------|
| (1) 滋賀医科大学医学部附属病院 | 治験管理センター | 病院教授 | 中川雅生 |
| (2) 滋賀医科大学医学部附属病院 | 小児科      | 助教   | 多賀崇  |
| (3) 滋賀医科大学医学部附属病院 | 小児科      | 助教   | 丸尾良浩 |
| (4) 滋賀医科大学医学部附属病院 | 小児科      | 助教   | 澤井俊宏 |

### 研究要旨

KIB-PIAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施する。

#### 1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるKIB-PIAの免疫原性及び安全性を検討する。

#### 2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬（KIB-PIA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 $\mu$ g及びアジュバント（水酸化アルミニウムゲル）をアルミニウムとして0.3mg含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児120例（全実施医療機関9施設の合計）で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

- ①6か月以上3歳未満では、まず0.25mL/回投与群20例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例）から開始する。0.25mL/回投与群の計20例の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ②3歳以上7歳未満では、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ③7歳以上では、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。

免疫原性評価には「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を用い、本治験に組み込まれ、解析対象となるデータが全くない被験者を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set）を主たる免疫原性解析対象集団とする（治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）を用いた解析も実施する）。また、安全性評価には「有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合」を用い、本治験に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受け、安全性に関する情報が得られた被験者のうちGCP不適合例を除いた集団とし、これを安全性解析対象集団とする。

#### 3. 結果

全国187例投与（6か月以上3歳未満：39例、3歳以上7歳未満：56例、7歳以上20歳未満92例）。有害事象として発熱、接触部位反応等が認められた。

#### 当院における結果

10例投与。うち9例に有害事象が発現したが重篤なものはなかった。

#### 4. 考察

有害事象（発熱）とそれに伴う用量設定の変更、年齢毎の症例集積状況等の課題が発生したが、今後、抗体価（HI抗体、中和抗体）の結果も踏まえ、今後の対応について検討を行う必要がある。

#### 5. 結論

今後、すべての抗体価測定、解析が完了後、治験調整医師、事務局の元、データの取りまとめ（総括報告書）及び承認申請の可能性の模索及び対応、準備を行う。

#### 6. 研究発表

該当なし。

#### 7. その他

該当なし。

## 健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]

所 属 独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター 小児科  
研究者 田中 茂樹  
研究期間 平成20年4月～平成21年3月

研究分担者  
なし

### 研究要旨

BK-PIFAの免疫原性及び安全性を検証するため、治験推進研究事業の「健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]」（以下、「本研究」という）により、医師主導治験として「BK-PIFAの健康小児を対象とした臨床試験」（以下、「本治験」という）を実施した。

なお、本研究は継続研究であり、平成19年度において治験の実施に必要な体制整備（医師主導治験に係る手順書等の作成、治験調整医師への調整業務の委嘱、キックオフミーティングへの参加、治験実施計画書等の作成、治験計画届書の提出）を実施した。

平成20年度においては、治験の実施（代諾者からの文書同意の取得、被験者の組入れ、治験薬の接種、観察・評価項目の実施、症例報告書の作成、直接閲覧の対応、記録の保存等）を実施した。

### 1.目的

健康小児を対象にBK-PIFAを筋肉内接種又は皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検証する。

### 2.方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、薬事法、GCP省令等を遵守して実施した。

治験計画は、予め医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けたうえで作成し、年齢に応じて用法・用量を複数設定した。最終的な全体の目標被験者数は175例であり、年齢別の用法・用量は次のとおりとなった。

- |             |   |
|-------------|---|
| ①6ヶ月以上3歳未満  | 0.1mL+0.1mL (im)、0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (sc, im)                       |
| ②3歳以上7歳未満   | 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、<br>0.5mL+0.5mL (sc, im) |
| ③7歳以上13歳未満  | 0.1mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.25mL (im)、0.25mL+0.5mL (im)、<br>0.5mL+0.5mL (im)     |
| ④13歳以上20歳未満 | 0.5mL+0.5mL (im)  |

(im：筋肉内接種、sc：皮下接種)

文書を用いて本治験の説明を行った後に、代諾者から文書にて同意を得られた被験者に対して、登録センターにて割りつけられた用法・用量に従い治験薬を3週間±7日間の間隔において2回接種し、それぞれ接種前、21日後に採血を行い、H5N1型インフルエンザウイルス（ベトナム株）に対する中和抗体価及びHI抗体価を測定し、治験期間中（42日間）の安全性を評価した。

### 3.結果

当院では22例を組み入れた。免疫原性及び安全性の結果は、今年度末時点ではデータ固定前であるため、BK-PIFAの免疫原性及び安全性は不明であるが、本院で発生した有害事象は、いずれも重篤ではなく、一過性であった。また、発現した有害事象はいずれも成人治験で観察された事象と同様であり小児に特化した事象は確認されていない。また、因果関係の否定できない重篤な有害事象は発生していない。ただし、37.5℃以上の発熱の発現頻度が成人に比して高い傾向が明らかとなったため、効果安全性評価委員会における議論に加えて、医薬品医療機器総合機構での対面助言、実施医療機関会

議での実施可能性の検討を踏まえ、平成20年8月に治験実施計画を一部修正し、投与量を減じた群を設定した。

#### 4. 考察

健康小児を極めて限られた期間で多数組み入れなければならないという困難な治験であったが、本ワクチンの社会的な意義に基づく小児への適正使用方法の確立という目的に対し、被験者及びその家族の協力が得られ、当院でも多くの被験者を組み入れることができた。

また、平成19年度の本研究で整備した体制を活用することにより、平成20年3月末に治験届を提出後、速やかに治験を開始することができ、GCP省令、標準業務手順書及び治験実施計画書からの重大な逸脱もなく質の高い治験を実施できた。今後は、これらのデータを評価したうえで総括報告書を作成する。

#### 5. 結論

本ワクチンの小児に対する治験を実施した。平成21年度は、速やかに統計解析を実施し、総括報告書の作成を経て、治験薬提供者による小児への適正用量の設定に関する承認事項一部変更承認申請に協力する。

#### 6. 研究発表

該当なし

厚生労働科学研究（医療技術実用化  
総合研究事業：治験推進研究）研究事業  
リッキシマブ

平成20年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究

所属 神戸大学大学院医学研究科

研究者 飯島 一誠

研究期間 平成20年4月1日—平成21年3月31日

研究分担者

- (1) 国立成育医療センター総合診療部 土田 尚
- (2) 東京都立清瀬小児病院腎臓内科 石倉 健司
- (3) 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科 伊藤 秀一
- (4) 和歌山県立医科大学小児科 中西 浩一
- (5) 神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学 野津 寛大
- (6) 兵庫県立こども病院腎臓内科 田中 亮二郎
- (7) 国立成育医療センター腎臓科 亀井 宏一
- (8) 駿河台日本大学病院小児科 高橋 昌里
- (9) 埼玉県立小児医療センター腎臓科 藤永 周一郎
- (10) 順天堂大学附属練馬病院小児科 大友 義之
- (11) 東京大学医学部小児科 関根 孝司

研究要旨

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態を検証することを目的に、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCRNS-01試験)」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の薬物動態試験 (RCRNS-02試験)」の二つの臨床試験を2008年9月より医師主導治験として開始した。RCRNS-01試験は3年間で60例、RCRNS-02試験は20例の登録を予定しているが、2009年3月26日現在、RCRNS-01試験は17例登録(14例治験薬投与)、RCRNS-02試験は2例登録(2例治験薬投与)と順調に経過している。なお、なお、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象は現在のところ報告されていない。

1. 目的

特発性小児ネフローゼ症候群は、2-6歳の乳幼児期に好発し、90%はステロイド感受性であるが、その約40-50%は比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」やプレドニゾロンの減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する。

「頻回再発型」、「ステロイド依存性」になると、再発するたびに大量のステロイド薬投与が必要となり、ステロイド薬特有の薬物有害反応が問題となる。これを回避するためステロイド薬からの離脱と減量を目的に、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリピンなどの免疫抑制薬が用いられる。

しかし、これら免疫抑制薬投与中にもかかわらず、「頻回再発型」又は「ステロイド依存性」のままでステロイド薬からの離脱ができない難治性患者が少なからず存在する(シクロスポリン約20%、シクロフォスファミド約50%)。またシクロスポリンは慢性腎障害、シクロフォスファミドは性腺障害といった薬物有害反応のために長期投与できず、投与中止後、再び「頻回再発型」となった難治性患者への再投与は困難である。ミゾリピンは、薬物有害反応は少ないが、再発抑制効果は十分でない。平成17年日本小児腎臓病学会が作成した治療ガイドラインには、こうした難治性患者に対する治療法は明記されていない。結局、これらの難治性患者の大半は長期間ステロイド薬投与を行わざるをえず、ステロイド薬の薬物有害反応が著明となることが多い。したがって、これらの難治性患者に対する有効で安全な治療法を開発することは、小児腎臓病専門医に課せられた重要な命題である。

リツキシマブは、CD20抗原に対するモノクローナル抗体で、CD20陽性B細胞を特異的に傷害することから、B細胞の異常に起因するB細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として、世界中で承認されている。B細胞が発症・維持に関係している慢性関節性リウマチや全身性エリテマトーデスといった自己免疫性疾患で有効性が報告されている。

最近、複数の免疫抑制薬投与下でも「頻回再発型」や「ステロイド依存性」のままで、ステロイド薬から離脱できない小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性と安全性が、海外で症例報告により示唆され、リツキシマブが小児難治性ネフローゼ症候群の新たな治療法として注目されている。わが国においても、免疫抑制薬治療によっても「頻回再発型」又は「ステロイド依存性」のままでステロイド薬から離脱できない難治性患者や、治療中止後に、再び「頻回再発型」となる難治性患者に対する治療法として、リツキシマブが有効であると考えられる。しかし、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療は症例報告だけで、有効性・安全性を検証するための質の高い臨床研究は実施されていない。

そこで、本研究では、小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態を検証することを目的に、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCRNS-01試験)」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の薬物動態試験 (RCRNS-02試験)」の二つの臨床試験を計画し、医師主導治験として開始した。

2. 方法

- ・ 治験実施施設の公募を行った
- ・ 2008年5月10日(土)に第1回のKick off meetingを行った。
- ・ 2008年6月17日にRCRNS-01試験とRCRNS-02試験のプロトコルを作成し、治験実施施設のIRBの審査に供した。
- ・ 治験実施施設IRBの承認を得た後、2008年8月14日に医薬品医療機器総合機構(PMDA)に治験届を提出、同日

受理され、9月1日より試験を開始した。

・2008年9月5日（金）に第2回Kick off meeting、2009年1月31日（土）に今年度3回目となる班会議を行った。

### 3. 結果

本研究が採択された後速やかに治験実施施設の公募を行い、神戸大学医学部附属病院、国立成育医療センター、東京大学医学部附属病院、東京都立清瀬小児病院、和歌山県立医科大学附属病院、兵庫県立こども病院、順天堂大学医学部附属練馬病院、駿河台日本大学病院、岡山大学医学部・歯学部附属病院の9施設を治験実施施設とした。また、治験事務局を神戸大学医学部附属病院治験管理センター内においた。

2008年5月10日（土）に神戸大学医学部附属病院で第1回のKick off meetingを行い、医師主導治験についての説明やプロトコルの概要の説明とそれに対する質疑・応答等を行った。本治験は、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（RCRNS-01試験）」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の薬物動態試験（RCRNS-02試験）」の二つの臨床試験からなるが、このKick off meetingでの議論を踏まえ、2008年6月17日に両試験の初版を、6月25日に1.1版を作成し、直ちに各施設のIRBの審査に供した。上記の9施設のIRBでの承認を得た後、2008年8月14日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）に治験届を提出、同日受領され、両試験とも2008年9月1日から開始された。RCRNS-01の被験者登録予定期間は2011年8月までの3年間で60症例の登録を目標としており、治験実施予定期間は2012年8月までの4年間とした。また、RCRNS-02は20症例を目標被験者数とし、被験者登録予定期間及び治験実施予定期間はRCRNS-01と同じである。

しかし、2008年9月5日（金）に駿河台日本大学病院で行われた第2回Kick off meeting（実質的なKick off meeting）における議論とその後の検討で2回にわたるプロトコル変更の必要が生じた。両試験とも2008年9月24日に2.0版、2008年10月20日に2.1版を作成し、各施設でのIRBの承認を得た後、実際に症例登録が可能な状況となり、RCRNS-01試験は2008年11月13日に第1例目の症例が登録された。その後も比較的順調に症例登録が進み、2009年3月26日現在で17例が登録され、うち14例（3例は登録後除外）に治験薬が投与された。また、RCRNS-02試験は2008年11月25日に第1例目の登録があり、2009年3月26日現在、2例が登録され、2例に治験薬が投与された。

症例登録が開始されて間もない2009年1月31日（土）に今年度3回目となる班会議を駿河台日本大学病院で行い、そこでの議論を踏まえ再度プロトコル改定が行われ2009年2月5日に両試験の3.0版が作成され、各施設のIRBの審査に供された。

なお、治験届受領後の種々の変更に関しては、2009年2月16日に1回目の変更届をPMDAに提出した。また、2009年3月30日に2回目の変更届を提出予定である。

治験開始後、症例登録が進んでいるが、Grade3の有害事象報告がRCRNS-01試験で2件（いずれもALTの上昇）、RCRNS-02試験で1件（高血圧）あった。これらの報告に関しては、事務局から各施設に情報提供を行うとともに、治験薬投与基準に関する注意喚起を行った。なお、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象が現在のところ報告されていない。

なお、RCRNS-01試験に登録された2例で、治験薬投与後13週以内の再発を認めたためTreatment failureと判定され、治験実施施設より治験事務局に緊急開示の依頼があり、調整委員会で検討した結果、いずれも妥当と判断され緊急割付コードが当該治験実施施設に郵送された。

### 4. 考察

当初の計画通り、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験と薬物動態試験の2つの臨床試験を医師主導治験として開始しており、現時点では順調に症例登録が進んでいる。治験実施に当たり、いくつかの問題点が生じたが、班会議等でタイムリーに活発な議論を行い、プロトコル変更を行うことで対応できたと考えている。なお、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象が現在のところ報告されておらず、緊急開示依頼に対しても適切に対応できたと考えている。

これまでは比較的順調に経過しているが、RCRNS-01のプラセボ群では早期の再発が予想されるので、平成21年度は、早期再発症例に対する対応に留意する必要があると考える。また、さらに症例登録の促進を促し登録数の増加に努めたい。特に、現時点で未登録の治験実施施設が2施設あり、これらの施設には強く症例登録をお願いする予定である。

国内で小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者にIDEC-C2B8 375 mg/m<sup>2</sup>/回（最大量500 mg/回）を1週間間隔で4回投与した例は少なく、安全性を確認するために、治験薬投与完了または中止した被験者が20名に達した時点で安全性に関する中間解析を行う予定である。現時点ですでに14例に治験薬が投与されており、平成21年度中に安全性に関する中間解析は実施されると思われる。

本治験の対象患者は既存の免疫抑制治療では寛解を維持できない非常に疾患活動性の高い患者であり、被験者は早期に再発をきたすことが懸念される。IDEC-C2B8が安全性を考慮しても著しい優越性を示す場合に、プラセボ群に不利な治療を継続させないために、第1回再発を発生する被験者が30例に達した時点で有効性に関する中間解析を行う予定である。このまま順調に症例登録が進めば、平成21年度中に有効性に関する中間解析を行う可能性もあると思われる。

なお、治験実施上の問題点を早期に吸い上げ解決するために、平成21年度中に2-3回の班会議を行う予定である。

### 5. 結論

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態を検証することを目的に、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（RCRNS-01試験）」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の薬物動態試験（RCRNS-02試験）」の二つの臨床試験を2008年9月より医師主導治験として開始した。現時点では、両試験とも順調に症例登録が進んでおり、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象の報告もなく、計画通りに治験が実施されている。

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究

所 属 国立成育医療センター腎臓科

研究者 亀井宏一

研究期間 2008年5月1日～2009年3月31日

研究分担者

伊藤秀一  
貝藤裕史  
小椋雅夫  
菊池絵梨子

小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の、①多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCRNS-01) と、②薬物動態試験 (RCRNS-02) の医師主導治験を施行した。両試験とも、10月に院内の治験審査委員会で承認を受け、11月より登録を開始した。2009年3月21日現在、RCRNS-01が7人、RCRNS-02が2人の登録を行っている。登録後の状況は下記の通りである。

RCRNS-01

DB0401 : 治験薬4回投与終了。現在4か月経過。1回再発したのみ。治験継続中。  
DB0402 : 治験薬4回投与終了。現在4か月経過。再発なし。  
DB0403 : 治験薬4回投与終了。3か月以内に再発したため、treatment failureと診断し、緊急開示を行った。  
DB0404 : 治験薬投与前に再発したため、登録後除外となった。  
DB0405 : 治験薬1回投与後、再発したため、治験中止となった。  
DB0406 : 治験薬4回投与終了。現在、5週目。  
DB0407 : 治験薬1回投与終了。現在、2週目。

RCRNS-02

PK0401 : 治験薬4回投与終了。現在4か月経過。  
PK0402 : 治験薬4回投与終了。現在2か月経過。

なお、2009年3月21日現在、直近の再発の治療を3名で行っており (RCRNS-01が2人、RCRNS-02が1人)、近いうちに登録予定である。現在まで重篤な有害事象は認めていない。



## 治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]

所 属 岡山大学病院

研究者 綾 邦彦

研究期間 2008/05/01～2009/03/31

研究分担者

宮井 貴之 小児科 大学院生  
長谷川 高誠 小児科 助教

治験審査委員会での実施計画の承認

## 治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]

所 属 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科

研究者 野津寛大

研究期間 平成20年5月から平成21年3月

今回の治験に関し、11月から登録開始を行い、これまでに3例に対し治験薬の投与を行った（うち1例は現在も投与継続中）。治験薬による副作用もなく、順調に経過している。また3例ともこれまでのところネフローゼ症候群の再発を認めていない。今後も注意深い経過観察が必要である。

## 治験の実施に関する研究[IDEA-C2B8]

所 属 東京大学医学部附属病院  
研究者 三浦健一郎  
研究期間 平成20年5月～平成21年3月

研究分担者

関根孝司、狩野博嗣

治験の実施に関する研究[IDEA-C2B8]

治験に1例登録し、プロトコールに従って治験薬投与を完了した。  
現在観察期間中の項目を履行している。

## 治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]

所属 順天堂大学医学部附属練馬病院  
研究者 大友 義之  
研究期間 平成20年5月～21年3月

### 研究分担者

順天堂大学附属練馬病院・小児科

渡辺直樹  
山下進太郎  
鎌田彩子  
福永英生  
新島新一

### 研究要旨

当科で加療中の小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の患児において、IDEC-C2B8を用いた治療を行い、その有用性と副作用などの評価を行う。  
当該年度では、院内の倫理委員会の承認を得て、治験を行う体制を確立した。

### 1. 目的

当科で加療中の小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の患児において、IDEC-C2B8を用いた治療を行い、その有用性と副作用などの評価を行う。

### 2. 方法

当科で加療中の小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の患児において、  
①IDEC-C28の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験  
②IDEC-C2Bの薬物動態試験  
を行う。

### 3. 結果

平成21年3月の時点で、当科では治療を開始する症例は無かった。

### 4. 考察

本研究の対象となりうる症例の、ステロイド+免疫抑制剤治療は継続中であり、再発を来した場合には、患児とその保護者より同意所得後に、研究を開始する。

### 5. 結論

特になし。

## 治験の実施に関する研究[IDEC-C2B8]

所属 東京都立清瀬小児病院 腎臓内科

研究者 石倉 健司

研究期間 平成20年5月～平成21年3月

### 研究分担者

(1)東京都立清瀬小児病院 臨床試験科 矢田 菜穂子

### 研究要旨

小児の特発性ネフローゼ症候群患者において後頭部可逆性脳症 (PRES) を発症した小児について、PRES発症の危険因子、シクロスポリン投与の影響等を検討した。

1999年から2005年までにPRESを発症した計7名の小児患者 (1.5-15.1歳) を対象にした。PRES発症時7人中6人がネフローゼ状態で、いずれもシクロスポリンの投与を受けており、シクロスポリン投与を中止した。4人でPRES回復後シクロスポリン投与を再開したが、血圧の慎重なコントロールを行い、17-51ヶ月の観察期間中PRESの再発は認められていない。

ネフローゼ症候群患者において、ネフローゼ状態時には高血圧、シクロスポリン投与の他、低アルブミン血症、全身性浮腫、血管透過性の亢進など、ネフローゼ症候群独自の危険因子が複数加わっており、PRES発症の危険性が高い状態であると考えられる。小児ネフローゼ症候群の患者に対するシクロスポリンの再投与は、これらの危険因子のモニタリングのもと、血圧の厳密なコントロールを行えば、選択可能な治療法であると考えられる。

### 1. 目的

小児ネフローゼ症候群患者の管理においては、様々な合併症、薬剤の有害事象が予後を左右する。なかでも後頭部可逆性脳症 (PRES) は特徴的、かつ適切な処置を怠れば重篤化する合併症である。PRESはHincheyらによって最初に提唱された中枢神経合併症で、腎機能障害、高血圧、免疫抑制薬の投与を受けている患者などに発症する、主に後頭領域に画像所見を来す脳症である。

PRES発症のリスクとして、高血圧とカルシニューリンインヒビター (シクロスポリンおよびタクロリムス) の投与が従来から考えられてきた。加えて成人、小児ともにネフローゼ症候群患者でPRESの発症が多いことが報告されており、高血圧とシクロスポリン投与のみならず、ネフローゼ症候群そのものが発症因子になっている可能性が示されてきた。

本研究では、PRES発症を予防する、あるいはPRES発症患者における安全なシクロスポリンの再投与を行うため、小児の特発性ネフローゼ症候群患者においてPRESを発症した症例について、PRES発症のリスク因子、シクロスポリン投与の影響等を検討した。

### 2. 方法

当院で管理されている特発性ネフローゼ症候群患者の中で、1999年から2005年までにPRESを発症した症例を対象にした。PRESの診断は、患児が神経症状 (意識障害、痙攣、視覚障害、頭痛) を訴え、画像上合致する所見があり、他の疾患を除外できたものとした。

PRES発症時の急性期の治療は、抗けいれん薬の投与、高血圧の是正、そしてシクロスポリン投与例ではシクロスポリン投与の中止を行った。PRES回復後のシクロスポリンの再投与は、①シクロスポリン投与の中止後、ネフローゼの頻回再発あるいは、ステロイド抵抗性で著しい浮腫がみとめられる、②シクロホスファミドの投与が無効、③血圧が良好にコントロールされている、④シクロスポリン再投与に関するインフォームドコンセントを取得している、以上の4つの条件を満たす場合に行った。

### 3. 結果

1.5-15.1歳の計7名の小児患者を対象に検討した。5人がステロイド抵抗性で、残り2名がステロイド感受性であった。PRES発症時に7人中6人がネフローゼ状態で、中等度から重度の浮腫を示し、発症時の血清アルブミンの平均値は1.88 g/dl、総コレステロールの平均値は614.8 mg/dlであった。いずれもPRES発症時にシクロスポリンの投与を受けていた。発症時のシクロスポリンのトラフレベルは、平均102.8 ng/mlであった。4人に軽度から中等度の腎機能障害の合併が認められた。発症時に6人で高血圧、5人でけいれんをみとめた。

高血圧とけいれんの管理を行い、シクロスポリン投与例ではシクロスポリンを中止し、全例10週間以内に、臨床的にも画像的にも回復した。回復後、シクロスポリン意外に選択可能な治療法が乏しい4人に対し、シクロスポリン投与を再開したが、血圧の厳密なコントロールを行い、17-51ヶ月の観察期間中PRESの再発は認められていない。

### 4. 考察

小児ネフローゼ症候群患者においてネフローゼ状態時には、高血圧、シクロスポリン投与の他、低アルブミン血症、全身性浮腫、血管透過性の亢進など、危険因子が複数加わっており、PRES発症の危険性が高いと考えられる。従ってネフローゼ症候群の管理においては、とくにネフローゼ状態時にはPRES発症の危険因子である、高血圧とシクロスポリン投与の危険性を十分に留意する必要がある。

シクロスポリン以外に選択可能な治療法が乏しい患者に対するシクロスポリン投与の再開は、ネフローゼ症候群独自の様々な危険因子の慎重なモニタリングの下、血圧の慎重なコントロールを行えば、選択可能な治療法であると考えられた。

### 5. 結論

小児ネフローゼ症候群患者はネフローゼ状態時にPRES発症の危険因子を多く伴っており、発症予防には、ネフローゼ症候群独自の危険因子の慎重なモニタリングのもと厳密な血圧のコントロールが必要である。

#### 6. 研究発表

1) Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M: Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2531-2536, 2008

#### 7. その他

特記事項なし。

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究

所 属 駿河台日本大学病院 小児科

主任研究者 高橋昌里

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

## 研究要旨

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態を検証することを目的に、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（RCRNS-01 試験）」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の薬物動態試験（RCRNS-02 試験）」の二つの臨床試験を 2008 年 9 月より医師主導治験として開始した。RCRNS-01 試験は 3 年間で 4 例、RCRNS-02 試験は 2 例の登録を予定している。2009 年 3 月 26 日現在、RCRNS-01 試験は 1 例登録（1 例治験薬投与）、RCRNS-02 試験は 0 例登録の状況であり 2010 年には 2 例の RCRNS-01 の登録を予定している。なお、なお重篤な有害事象は現在のところ報告されていない。

## 1. 目的

特発性小児ネフローゼ症候群は、2-6 歳の乳幼児期に好発し、90%はステロイド感受性であるが、その約 40~50%は比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」やプレドニゾロンの減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する。

「頻回再発型」、「ステロイド依存性」になると、再発するたびに大量のステロイド薬投与が必要となり、ステロイド薬特有の薬物有害反応が問題となる。これを回避するためステロイド薬からの離脱と減量を目的に、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンなどの免疫抑制薬が用いられる。

しかし、これら免疫抑制薬投与中にもかかわらず、「頻回再発型」又は「ステロイド依存性」のままステロイド薬からの離脱ができない難治性患者が少なからず存在する（シクロスポリン約 20%、シクロフォスファミド約 50%）。またシクロスポリンは慢性腎障害、シクロフォスファミドは性腺障害といった薬物有害反応のために長期投与できず、投与中止後、再び「頻回再発型」となった難治性患者への再投与は困難である。ミゾリビンは、薬物有害反応は少ないが、再発抑制効果は十分でない。平成 17 年日本小児腎臓病学会が作成した治療ガイドラインには、こうした難治性患者に対する治療法は明記されていない。結局、これらの難治性患者の大半は長期間ステロイド薬投与を行わざるをえず、ステロイド薬の薬

物有害反応が著明となることが多い。したがって、これらの難治性患者に対する有効で安全な治療法を開発することは、小児腎臓病専門医に課せられた重要な命題である。

リツキシマブは、CD20 抗原に対するモノクローナル抗体で、CD20 陽性 B 細胞を特異的に傷害することから、B 細胞の異常に起因する B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として、世界中で承認されている。B 細胞が発症・維持に関係している慢性関節性リウマチや全身性エリテマトーデスといった自己免疫性疾患で有効性が報告されている。

最近、複数の免疫抑制薬投与下でも「頻回再発型」や「ステロイド依存性」のまま、ステロイド薬から離脱できない小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性と安全性が、海外で症例報告により示唆され、リツキシマブが小児難治性ネフローゼ症候群の新たな治療法として注目されている。わが国においても、免疫抑制薬治療によっても「頻回再発型」又は「ステロイド依存性」のままステロイド薬から離脱できない難治性患者や、治療中止後に、再び「頻回再発型」となる難治性患者に対する治療法として、リツキシマブが有効であると考えられる。しかし、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療は症例報告だけで、有効性・安全性を検証するための質の高い臨床研究は実施されていない。

そこで、本研究では、小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態を検証することを目的に、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCRNS-01 試験)」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の薬物動態試験 (RCRNS-02 試験)」の二つの臨床試験を計画し、医師主導治験として開始した。

## 2. 方法

- ・ 2008 年 5 月 10 日 (土) に第 1 回の Kick off meeting を行った。
- ・ 2008 年 9 月 5 日に RCRNS-01 試験と RCRNS-02 試験のプロトコルが IRB の審査で受理された。
- ・ 2008 年 9 月 5 日 (金) に第 2 回 Kick off meeting、2009 年 1 月 31 日 (土) に今年度 3 回目となる班会議を行った。
- ・ 2009 年 1 月 6 日に RCRNS-01 の第 1 例の治験が開始された。

## 3. 結果

駿河台日本大学病院小児科においては 2009 年 1 月 6 日に RCRNS-01 の第 1 例目の治験が開始された。3 月 22 日 (day 85) までに再発は見られず treatment failure とはなっていない。また有害事象も現在までのところ観察されていない。

## 4 考察

現在はステロイドは中止しているがシクロスポリン A (CsA) はまだ漸減の段階であり RCRNS-01 の効果は明らかでない。経過を観察している段階である。漸減の経過中に再発する場合にはステロイド依存性あるいは頻回再発型の経過をとるかどうかで treatment



failure の判断をする方針である。

#### 結論

RCRNS-01 および 02 の治験を開始し、RCRNS-01 について 1 例の治験を開始した。また 2009 年度には 2 例の登録が見込まれている。現時点では重篤な副作用は観察されていない。今後はさらに登録症例を増やし治験を完遂したい。

## 治験の実施に関する研究[IDECC2B8]

所 属 兵庫県立こども病院

研究者 田中 亮二郎

研究期間 平成20年5月～平成21年3月

### 研究分担者

藤田 晃生  
中岸 保夫

### 研究要旨

小児期発症の難治性ネフローゼに対するIDECC2B8の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(RCRNS-01)と小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDECC2B8の薬物動態試験(RCRNS-02)の治験開始のために、自施設内の治験業務整備を行い、当該症例の登録を行った。

### 1 目的

自施設内の治験業務整備を行い、RCRNS-01とRCRNS-02の医師主導治験を実施する。

### 2 方法

- 1) 平成20年度に自施設内の治験審査委員会に申請を行う。
- 2) 外部モニターにより、自施設の治験施行整備状況の確認。
- 3) キックオフミーティングを開催し、治験実施手順の確認を行う。
- 3) 治験当該患者を確認し、治験事務局に登録を行い、スケジュールに基づき治験薬の投与を行う。
- 4) 治験薬投与後の患者モニタリングを行う。

### 3 結果

- 1) 平成20年8月4日 自施設内の治験審査委員会より承認を得た。
- 2) 平成20年10月8日 外部モニターにより、自施設の治験施行整備状態の確認を受けた。
- 3) 平成20年5月10日に第1回キックオフミーティングが神戸で、平成20年9月5日に第2回キックオフミーティングが東京で開催され、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が参加し、治験実施手順、モニタリングの方法、治験薬提供・回収の手順、薬物血中濃度、検体取り扱いなどについて確認を行った。
- 4) 現在までのところRCRNS-012例の登録を行い、1例の治験薬投与を行った。  
症例1 平成20年12月15日、患児の両親から書面で同意を取得した。平成20年12月25日治験事務局に登録を行った。平成21年1月6日第1回目の治験薬投与が行われた。引き続き、1月13日に第2回目の投与、20日に第3回目の投与、27日に第4回目の投与を行い終了した。Grade IIIの肝機能障害を認めたが、一過性あり、正常値に改善した。  
症例2 平成21年3月6日、患児の両親から書面で同意を取得した。平成20年13月10日治験事務局に登録を行った。(今後投与予定)
- 5) RCRNS-01の実施にあたっては、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令を遵守した。

### 4 考察

兵庫県立こども病院において、初めて医師主導治験を行った。医師主導治験を実施するにあたり、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し、治験手順書にのっとり業務を行った。しかしながら治験手順書の一部に不明瞭な点があり、質の高い治験には、治験調整医師との密接な連携が重要と考えられた。

### 5 結論

自施設において、医師主導治験を実施するための施設内の治験業務体制整備を行い、該当する患児2名の登録を行い、1名に治験薬の投与を行なった(1名は今後投与予定)。現在までのところ重篤な有害事象を認めない。

### 6 研究発表

なし。

### 7 その他

なし。

## 治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]

所 属 和歌山県立医科大学附属病院

研究者 中西 浩一

研究期間 平成20年5月～平成21年3月

### 研究分担者

- |                     |      |
|---------------------|------|
| (1)和歌山県立医科大学附属病院小児科 | 吉川徳茂 |
| (2)和歌山県立医科大学附属病院小児科 | 島友子  |
| (3)和歌山県立医科大学附属病院小児科 | 武内崇  |
| (4)和歌山県立医科大学附属病院小児科 | 南弘一  |
| (5)和歌山県立医科大学附属病院小児科 | 神波信次 |
| (6)和歌山県立医科大学附属病院小児科 | 澁田昌一 |
| (7)和歌山県立医科大学附属病院小児科 | 田村彰  |

### 研究要旨

小児期発症の疾患活動性の非常に高い難治性ネフローゼ症候群患者を対象として、IDEC-C2B8を375 mg/m<sup>2</sup>/回、1週間間隔で4回投与した際の有効性を検証し安全性を評価するための、医師主導型治験に参加した。本治験は当院初の医師主導型治験であり、医師、CRC、事務部門がその体制整備と実施に向け取り組んだ。また、院内の薬剤部、中央検査部とも緊密に連携をとり、治験業務の円滑な進行に努めた。さらに、看護師とのミーティングも実施し、治験実務に対する理解を深め、確実に治験業務が遂行できるよう考慮した。患者登録にさいし、想定外の状況について、治験調節医師・治験事務局と緊密に協議を重ね、治験に支障がないよう配慮した。

#### 1. 目的

小児期発症の疾患活動性の非常に高い難治性ネフローゼ症候群患者を対象として、IDEC-C2B8を375 mg/m<sup>2</sup>/回、1週間間隔で4回投与した際の有効性を検証し安全性を評価する。

#### 2. 方法

本治験は、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化比較試験である。当院治験審査委員会の承認の後、治験実施計画書に従い、同意取得、スクリーニング、登録割り付け、薬剤投与、経過観察を実施する。治験薬はIDEC-C2B8を375 mg/m<sup>2</sup>/回、1週間間隔で4回投与する。観察期間は1年である。プラセボによるtreatment failureでは、薬物動態試験に参加することにより、実薬の投与が受けられるように配慮されている。

#### 3. 結果

本治験は当院初の医師主導型治験であり、医師、CRC、事務部門がその体制整備と実施に向け取り組んだ。また、院内の薬剤部、中央検査部とも緊密に連携をとり、治験業務の円滑な進行に努めた。さらに、看護師とのミーティングも実施し、治験実務に対する理解を深め、確実に治験業務が遂行できるよう考慮した。3歳男児において、選択基準をみたし、所定の手続きを完了の後、治験薬を投与した。この患児においては登録直前に水痘患者との接触があり、一度登録を見送った後の登録であった。また、本被験者においては、CD20陽性細胞比率が33%と高く、モニタリングの時点で治験薬投与の可否が議論となったが、治験調節医師等の協議の結果、投与可能であった。患者選択基準をみたした7歳女児において、ステロイド投与に伴う緑内障のため外科的処置が望まれ、登録の可否が問題となった。リツキシマブ投与患者において、緑内障から失明にいたった症例が最新の治験概要書(2008年11月4日版)で初めて報告されており、治験調節医師・治験事務局と緊密に協議を重ねた結果、登録を見送った。

#### 4. 考察

小児期発症で疾患活動性の非常に高い難治性ネフローゼ症候群患者においては、現在使用可能な薬剤が限られており治療に難渋する場合が多い。したがって、疾患発症機序に関与すると考えられる有効な薬剤による治療法の確立は急務である。一方、本治験薬の特性上、その有害作用には十分注意が必要で、安易には使用できない。本治験により、有効な治療の選択肢が新たに得られるとともに、その詳細なデータ解析により、B細胞を中心とした疾患機序解明の糸口が得られるかもしれない。

#### 5. 結論

リツキシマブは小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者における有効な治療法になり得る可能性があり、本治験の確実な推進が望まれる。しかし、その薬剤の特性上、有害事象には十分注意する必要がある、慎重に治験業務を遂行しなければいけない。

#### 6. 研究発表

なし。

#### 7. その他

特記事項なし。

厚生労働科学研究（医療技術実用化  
総合研究事業：治験推進研究）研究事業  
PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム

平成20年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月