

腎臓病学会学術集会, 2009

22. 飯島一誠. 教育講演「小児ネフローゼ症候群」. 第39回日本腎臓学会東部学術大会, 2009
23. 飯島一誠. ワークショップ「小児と成人の腎疾患」小児ネフローゼ症候群の治療法. 第39回日本腎臓学会西部学術大会, 2009
24. 島友子, 中西浩一, 戸川寛子, 野津寛大, 飯島一誠, 吉川徳茂. 運動後急性腎不全とPRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome)の合併を反復した腎性低尿酸血症の1例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会, 2009
25. 野津寛大, 貝藤裕史, 橋村裕也, 忍頂寺毅史, 飯島一誠, 松尾雅文, 中西浩一, 吉川徳茂. 遺伝性腎疾患におけるintron内の変異に伴う病気発症メカニズム解明のための実験系の確立. 第39回日本腎臓学会西部学術大会, 2009
26. 橋村裕也, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠, 中西浩一, 吉川徳茂, 松尾雅文. 腎不全に至ったステロイド感受性微小変化型ネフローゼ症候群の1例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会, 2009
27. Ito S, Kamei K, Kaito Y, Sako M, Nakayama M, Iijima K. Rituximab for Multi-Drug Resistant Nephrotic Syndrome in Children. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009
28. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Cyclosporine Dependency in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009
29. Nozu K, Iijima K, Kaito H, Hashimura Y, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. A Deep Intronic Mutation in the SLC12A3 Gene Leads to Gitelman Syndrome. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009
30. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Nozu K, Iijima K, Tanaka R, Sasaki S, Yoshikawa N. Factors for Proteinuria Disappearance after 2-yr Combination/Prednisolone Therapy in Severe Childhood IgA Nephropathy. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009
31. Kaito H, Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Investigation of Molecular Background for Patients with Exercise-Induced Acute Renal Failure. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009
32. Togawa H, Nakanishi K, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Iijima K, Yoshihara D, Nagao S, Yoshikawa N. Snail Is Involved in Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in Cyst-Lining Epithelial Cells in PCK Rat. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009

7. その他

特記すべきことなし。

## 治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]

所属 国立成育医療センター 腎臓科  
研究者 伊藤秀一  
研究期間 平成21年4月～平成22年3月

### 研究分担者

国立成育医療センター 腎臓科 亀井宏一  
国立成育医療センター 腎臓科 小椋雅夫  
国立成育医療センター 腎臓科 宇田川智宏  
国立成育医療センター 腎臓科 野田俊輔  
国立成育医療センター 腎臓科 堤 晶子

### 研究要旨

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の患者を対象にIDEC-C2B8を用いた医師主導治験を実施した。現時点で重篤な副作用を認めず、順調に実施中である。なお、当センターで予定していた症例数の登録は達成しているが、治験全体の目標症例数の迅速な登録達成のため、追加登録を目指すこととした。

#### 1. 目的

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の患者を対象にIDEC-C2B8を用いた医師主導治験を実施し、計画された治療法の有効性及び安全性を評価する。

#### 2. 方法

次の2治験を実施する。

- 1) 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)  
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に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) 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)  
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) でtreatment failureと判定され、かつプラセボが投与された患者又は2007年12月31日までにrituximabが投与された患者を対象にIDEC-C2B8の375 mg/m<sup>2</sup>/回、1週間間隔で4回投与を行い、薬物動態プロファイルを明らかにするとともに有効性及び安全性を確認する。

#### 3. 結果

当センターの治験開始2年間での登録症例数は、RCRNS-01試験で18名 (平成21年度は11名)、RCRNS-02試験で9名 (平成21年度は7名) である。本試験における当センターの治験期間全体の予定症例数はRCRNS-01試験で10名、RCRNS-02試験で5名であり、既にその目標を達成した。

また、現在の進行状況は次のとおりである。両試験とも重篤な副作用を認めず、治験は順調に実施されている。

RCRNS-01試験：完了1例、中止3例、登録後の除外1例、継続13例 (うち、PK試験移行が6例)  
RCRNS-02試験：完了2例、中止3例、継続4例

#### 4. 考察

当センターの登録予定症例数は前述のように既に達成された。しかし、本治験においてより迅速な目標症例数の登録達成を目指すために、本年度は当施設では、さらに2～5名程度の追加登録を目指す。また、現在登録されている症例で継続中のものに関してはプロトコルを遵守し、かつ慎重に観察、管理を行う。

#### 5. 結論

なし

#### 6. 研究発表

- 1) *Pediatr Nephrol*, ; 24:411-414, Mizoribine for renal sarcoidosis: effective steroid tapering and prevent
- 2) *Pediatr Nephrol*, 24:1593-4, Efficacy of mycophenolate mofetil for steroid and cyclosporine resistant
- 3) *Pediatr Neurol*, 40:468-70, Rasmussen syndrome combined with IgA deficiency and membranous nephropathy
- 4) *Clin Exp Nephrol*, 13:533-680, Evidence-based Practice Guideline for the Treatment of CKD
- 5) *Pediatr Nephrol*, 24 : 1321-1328. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic
- 6) 臨床透析4 ; 475-482, 先天性ネフローゼ症候群
- 7) *Progress in Medicine* 29 ; 1955-1958, 小児CKDの治療と管理
- 8) 小児科臨床62; 1053-1058, CKD診療ガイドラインにおける小児のトピックス

7.その他  
なし

## 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 2009/04/01～2010/03/31

### 研究分担者

富井貴之 小児科 大学院生  
長谷川高誠 小児科 助教

### 研究要旨

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群1例に対する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)の治験を実施した。現在までのところGrade III以上の有害事象に関しては、認めていない。

#### 1 目的

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

#### 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

医師、CRC、看護師でミーティングを実施し、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。RCRNS-01に該当する患児1名の登録を行い、1名に治験薬の投与を行った。現在までのところGrade III以上の有害事象に関しては、認めていない。

結果的に本申請書を作成時点において、登録症例はDB試験1例、薬物動態試験0例である。

#### 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、蛋白尿発症の機序解明に重要な示唆を与える可能性がある。

#### 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、RCRNS-01に該当する患児1名の登録を行い、1名に治験薬の投与を行った。現在までのところGrade III以上の有害事象に関しては、認めていない。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

なし。

## 治験の実施に関する研究[IDEA-C2B8]

所属 神戸大学病院

研究者 貝藤裕史

研究期間 平成21年4月～平成22年3月

### 研究分担者

飯島一誠(神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門・特命教授)

橋村裕也(神戸大学病院小児科・医員)

忍頂寺毅史(神戸大学病院小児科・医員)

石森真吾(神戸大学病院小児科・医員)

橋本総子(神戸大学病院小児科・医員)

野津寛大(神戸大学病院小児科・助教)

### 研究要旨

小児難治性ネフローゼ症候群患者に対する有効かつ安全な治療法を開発するため、IDEA-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を行った。計6名の被験者に治験薬を投与し、その有効性と安全性を検討した。いずれの被験者においても重篤な有害事象は観察されず、現在も観察を継続している。

#### 1. 目的

小児難治性ネフローゼ症候群は、既存の免疫抑制剤では寛解を維持できないことが多い。また寛解維持が可能であったとしても免疫抑制剤には特有の副作用があるために長期投与や再投与が非常に困難であることから小児難治性ネフローゼ症候群の治療薬としては有効性と安全性の両面から有用でない。小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者に対する有用な治療法がない現状を改善すべく、有効で安全な治療法を開発することは早急に実施すべき課題である。

治験薬IDEA-C2B8はこれまでに、難治性ネフローゼ症候群患者に対して有効であったとの報告が散見される。今回IDEA-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を行い、その有効性と安全性を検証する。

#### 2. 方法

治験調整委員会の定めた患者登録基準に当てはまる小児難治性ネフローゼ症候群患者を対象とし、IDEA-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を行う。投与方法およびその後の観察項目やその間隔についても治験調整委員会の定めたスケジュールに則った。参加に際しては書面で患者本人および代諾者の同意を得た。

#### 3. 結果

計6名の難治性ネフローゼ症候群患者を登録し、研究を行った。いずれの被験者も患者登録基準に適合し、研究に参加することが可能であった。治験調整委員会の定めたスケジュール通りに治験薬の投与を行った。うち2名は投与直後に微熱、紅潮を認めたが、いずれも自然軽快した。その後も重篤な有害事象は認められない。現在も当院外来で観察を継続中である。

#### 4. 考察

重篤な有害事象は認められず、本研究の遂行に問題となる事項はなかった。来年度以降も安全に研究が進行できるものと思われた。

#### 5. 結論

本研究は治験として問題なく遂行することが可能であると考えられた。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

該当なし

## 治験の実施に関する研究[IDEC-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 2009/04/01～2010/03/31

### 研究分担者

東京大学小児科 関根 孝司  
東京大学小児科 狩野 博嗣  
東京大学小児科 磯島 豪

### 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に関する研究の1実施機関として、プロトコールに従って患者の登録・治験薬投与・観察を行う。

#### 1. 目的

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を行う。また本研究の1実施機関として、安全かつ公正に治験を実施する。

#### 2. 方法

小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者で、治験薬投与を希望する被験者を登録し、治験薬の投与を行い、バイタル、血液検査、尿検査等の観察を行う。

#### 3. 結果

本施設の1名の登録患者に対し、治験薬投与を行い、上記の観察を行っている。重篤な有害事象は発現していない。

#### 4. 考察

治験への登録、治験薬投与、および観察を重大なトラブルなく遂行できた。また他施設からの有害事象報告の状況からも、現時点においては、本研究の安全性に大きな問題はないものと考えられる。

#### 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に関する研究は予定通り継続されるべきと考えられる。

#### 6. 研究発表

今後、症例のデータ解析を行い、成果が発表される予定である。

#### 7. その他

特記事項なし。

## 治験の実施に関する研究[IDEA-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21年4月～平成22年3月

### 研究分担者

順天堂大学医学部附属練馬病院

小児科 山下 進太郎

小児科 鎌田 彩子

小児科 新島 新一

小児科 海野 大輔

### 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、IDEA-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。

本年度は、3例施行した。

### 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、IDEA-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、

①IDEA-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

②IDEA-C2B8の薬物動態試験

を行う。

### 3. 結果

3例に対して、同意を取得し治験を実施した。

実施中、入院を要する事象の発現が4件あり、重篤な有害事象として報告した。

1例は再発後にステロイド依存が増悪したため、治験治療を中止した。

2例は継続観察中である。

### 4. 考察

多施設共同にて医師主導治験を実施する上で、治験調整医師ならびに事務局との連携によりプロトコルの共通理解の基に本治験を実施できた。また、治験実施体制の構築およびスムーズな運用により、treatment failure時、SAE発生時など、被験者の安全管理体制を確立することが出来たと考える。

### 5. 結論

特になし。

### 6. 研究発表

特になし。

### 7. その他

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

研究者 石倉 健司

研究期間 平成21年4月1日～平成22年3月31日

### 研究分担者

東京都立清瀬小児病院 臨床試験科 矢田 菜穂子

### 研究要旨

頻回再発型ネフローゼ症候群の小児を対象に、血中トラフ値によるシクロスポリンの投与量調節法による2年間のシクロスポリン治療の多施設共同臨床試験を行い、これまでに有効性と安全性について報告した。今回、2年間のシクロスポリン治療終了後の追跡調査を行い、シクロスポリン依存性について検討した。

対象は、頻回再発型ネフローゼ症候群で2年間のシクロスポリン治療を終了した49人(中央値6.5歳)で、2年間のシクロスポリン治療中に頻回再発化、ステロイド抵抗性化した症例は除外した。シクロスポリン治療終了後24カ月時の累積再発率、累積頻回再発率はそれぞれ14.6%、44.4%であった。2年間のシクロスポリン治療中の再発例と無再発例を比較したところ、再発例は無再発例より有意に、累積再発率、累積頻回再発率とも高かった。

結論として、頻回再発型ネフローゼ症候群の小児に対するシクロスポリン治療は2年間の治療終了後、特に2年間のシクロスポリン治療中に再発があった例で、シクロスポリン依存性をみとめた。

このような患者ではリツキシマブを含めた免疫抑制療法の継続を要する可能性がある。

### 1. 目的

頻回再発型ネフローゼ症候群において、Cochrane database systematic reviewでは、シクロスポリンはシクロホスファミドなどの免疫抑制薬と同様に再発を減少させている。われわれは、頻回再発型ネフローゼ症候群の小児を対象に、2年間のシクロスポリン治療の多施設共同臨床試験を行い、これまでに有効性と安全性を報告した。

この試験治療ではシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤を用い、血中トラフ値によるシクロスポリンの投与量調節法を行った。最初の6ヶ月間は血中トラフ値80-100 ng/mLを目標にシクロスポリンの投与量を調節し、7ヶ月時から血中トラフ値60-80 ng/mLを目標にして18ヶ月間シクロスポリンの投与量を調節した。2年間のシクロスポリンの治療終了後3ヶ月以内にシクロスポリンを漸減中止とした。

今回、2年間のシクロスポリン治療終了後追跡調査を行い、頻回再発型ネフローゼ症候群のシクロスポリン依存性について検討した。

### 2. 方法

対象は、頻回再発型ネフローゼ症候群の小児で、血中トラフ値によるシクロスポリンの投与量調節法の多施設共同臨床試験に登録し、2年間のシクロスポリン治療を終了した49例。2年間のシクロスポリン治療終了時の年齢は6.5歳(中央値)であった。

2年間のシクロスポリン治療中に頻回再発化、ステロイド抵抗性化に至った症例は除外した。

再発、頻回再発をそれぞれイベントとし、2年間のシクロスポリン治療終了後から再発までの期間、頻回再発までの期間を検討した。生存曲線はKaplan-Meier法によって計算し、logrank検定によって比較した。

### 3. 結果と考察

頻回再発型ネフローゼ症候群で2年間のシクロスポリン治療を終了したのは49例であった。シクロスポリン治療終了後24カ月時の累積再発率は14.6%、累積頻回再発率は44.4%であった。

2年間のシクロスポリン治療中に再発をみとめたのは32例、再発をみとめなかったのは17例であった。2年間のシクロスポリン治療中の再発例と無再発例を比較したところ、2年間のシクロスポリン治療中の再発例は無再発例より有意に累積再発率が高かった( $P < 0.001$ )。また、累積頻回再発率でも、2年間のシクロスポリン治療中の再発例は無再発例より有意に高かった( $P = 0.036$ )。

### 4. 考察

頻回再発型ネフローゼ症候群の小児に対するシクロスポリン治療は2年間の治療終了後、特に2年間のシクロスポリン治療中に再発があった例で、シクロスポリン依存性をみとめた。このような患者ではリツキシマブのような免疫抑制療法を要する可能性があり、実際にシクロスポリン依存性を認める患者を本治験への登録を行った。

### 5. 結論

頻回再発型ネフローゼ症候群の小児に対するシクロスポリン治療は2年間の治療終了後、特に2年間のシクロスポリン治療中に再発があった例で、シクロスポリン依存性をみとめた。このような患者ではリツキシマブを含めた免疫抑制療法の継続を要する可能性がある。

### 6. 研究発表

1) Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Ando T, Honda M: Cyclosporine dependency in children with frequently relapsing nephrotic syndrome 42th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2009



7. その他  
特記事項なし。

## 治験の実施に関する研究 [ IDEC-C2B8 ]

所 属 駿河台日本大学病院

研究者 高橋 昌里

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

なし

### 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。2010 年 3 月 31 日現在、RCRNS-01 試験は 3 例登録 (3 例治験薬投与)、RCRNS-02 試験は 2 例登録の状況であり 2011 年には 1 例の RCRNS-01 の登録を予定している。なお、なお当施設においては重篤な有害事象は現在のところみられていない。

### 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

- ・2009年7月11日(土)と2010年1月27日に班会議を行い、プロトコールの検討と疑問点の討論、進捗状況の報告などを行った。

## 3 結果

- ・RCRNS01 試験は今年度2例に実施した。昨年度 RCRNS01 を導入した1症例と本年度導入の1症例が **treatment failure** となり RCRNS02 の薬物動態試験にエントリーした。薬物動態試験を行ったうち1例は治療終了(2009,7,27)後(2009,12,18)4ヶ月で再発し、治験終了となったが、他の1例は治療終了(2009,9,15)後7ヶ月経過した現在も無投薬で完全寛解を維持している。本年度 RCRNS01 試験を行った他の1例は試験終了(2009,8,31)後7ヶ月経過した現在も無投薬で完全寛解を維持している。

## 4 考察

上記の通り薬物動態試験を行った2症例ともリツキシマブによると考えられる副作用は認められず、安全に他の薬物治療を中止できた。したがってリツキシマブは頻回再発型ネフローゼ症候群に対して優れた効果を示すことが示唆された。他方、効果の持続期間には

個体差があり、CD20 陽性細胞数の増加に関連している可能性が考えられた。これらの事は本治験全体をまとめていく中で明らかになるものとする。

#### 結論

これまで RCRNS-01 に 3 例、RCRNS-02 に 2 例の治験を行った。そのいずれにおいても明らかな副作用は認めなかった。RCRNS-02 薬物動態試験では CD20 細胞数減少に関連すると考えられる著明な効果が認められた。

## 治験の実施に関する研究「I D E C - C 2 B 8」

所 属 兵庫県立こども病院

研究者 田中亮二郎

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

### 研究分担者

兵庫県立こども病院 総合内科 神田杏子  
兵庫県立こども病院 総合内科 中岸保夫

### 研究要旨

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群4例に対する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)と小児期発症の難治性ネフローゼ症候群1例に対するIDEC-C2B8の薬物動態試験(RCRNS-02)の治験を実施した。現在までのところGrade III以上の有害事象に関しては、1例に2回(肝機能障害と蜂窩織炎)認めただけである。

#### 1 目的

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

#### 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) 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) 治験投薬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) RCRNS-01  
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。12月25日治験事務局に登録。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だけ、一過性であり、正常値に改善した。平成21年6月21日蜂窩織炎を発症し、24日から7月6日まで入院を必要とした。(Grade III)  
その後Grade III以上の有害事象の発生なく、平成22年1月5日治験を終了した。  
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。3月10日治験事務局に登録を行った。しかし高血圧のため治験薬の投与ができず、血圧が安定した後、平成21年4月10日再度同意取得し、20日治験事務局に登録を行い、4月28日よりスケジュール通りに4回の治験薬投与を行った。6月23日にネフローゼ症候群の再発を認め、7月6日治験終了。Grade III以上の有害事象は認められなかった。  
症例3 平成21年4月1日患児の両親から書面で同意を取得した。4月14日治験事務局に登録。高血圧のため第1回目の投与ができず、再割付となった。4月28日第1回目の治験薬投与後に、水痘帯状疱疹を発症し(Grade II)、2回目以降の投与が中止となった。11月24日ネフローゼ症候群の再発を認めた。Grade III以上の有害事象の発生はない。現在治験継続中である。  
症例4 平成22年1月12日患児の両親から書面で同意を取得した。1月18日治験事務局に登録。1月26日よりスケジュール通り治験薬の投与を4回行った。現在治験継続中である。
- 4) RCRNS-02  
症例2 RCRNS-01治験薬投与後早期に再発を認め、RCRNS-02治験に移行。平成21年7月6日患児の両親から書面で同意を取得。7月13日治験事務局に登録。7月22日より、スケジュール通りに治験薬の投与を4回行った。平成22年1月21日にネフローゼ症候群の再発、2月17日にも再度高度蛋白尿となったため、両親の希望により、同日治験終了となった。Grade III以上の有害事象の発生はなかった。
- 5) RCRNS-01とRCRNS-02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、RCRNS-01に該当する患児5名の登録を行い、4名に治験薬の投与を行った。またRCRNS-02に該当する患児1名の登録を行い、1名に治験薬の投与を行った。現在までのところGrade III以上の有害事象に関しては、1例に2回(肝機能障害と蜂窩織炎)認めただけである。

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 2009/04/01～2010/03/31

### 研究分担者

和歌山県立医科大学附属病院小児科	吉川 徳茂
和歌山県立医科大学附属病院小児科	島 友子
和歌山県立医科大学附属病院小児科	武内 崇
和歌山県立医科大学附属病院小児科	南 浩一
和歌山県立医科大学附属病院小児科	神波 信次
和歌山県立医科大学附属病院小児科	田村 彰
和歌山県立医科大学附属病院小児科	戸川 寛子

### 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。患者登録に際し、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さらに取り組んだ。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。

昨年度治験薬を投与した3歳男児において、経過中新型インフルエンザに罹患し、呼吸障害を認め入院となったため重篤な有害事象としてFaxサーバによる報告をした。本患児はTreatment failureとなり緊急開示を受けた。さらに、ステロイド抵抗性を示したためシクロスポリンを開始し寛解を得たが、ステロイド依存性のため、寛解維持目的でエンドキサンの投与を開始した。エンドキサンによると考えられる膀胱刺激症状(出血性膀胱炎)のため入院期間が延長となったので、重篤な有害事象としてFaxサーバによる報告をした。

患者選択基準をみたした8歳男児において、登録を完了し治験薬投与した。1回のみ投与した時点で再発を認め、Treatment failureとなり緊急開示を受けた。その結果を受けて、薬物動態試験参加・登録を完了し、近日投与予定である。

結果的に本申請書を作成時点(平成22年3月25日)において、登録症例はDB試験2例、薬物動態試験1例である。

#### 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。



厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

滅菌調整タルク

平成21年度 総括研究報告書

平成22（2010）年4月

社団法人日本医師会

## 減菌調整タルクの悪性胸水に対する胸膜癒着術の有効性・安全性に関する研究—第2相試験—

所 属 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

研究者 坂 英雄

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

### 研究分担者

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター呼吸器科 沖 昌英  
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター呼吸器科 北川智余恵  
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター呼吸器科 小暮啓人  
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 齋藤 明子  
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター内科 小島 勇貴

### 研究要旨

悪性胸水患者に対するNPC-05〔一般名：タルク〕の有効性及び安全性を評価することを目的に、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」など関連法規制に則した院内体制ならびに必須文書の整備を行った上で、第2相試験（プロトコルNo. CCT-A-1903）の医師主導治験を多施設共同治験として実施した。本治験は、2009年5月8日に治験計画届を提出、6月8日から治験を開始した。50例の仮登録があり、20例の不適合例があったものの、目標の30例の本登録を2010年2月1日に行い、予定通り期間内に治験薬投与及び術後30日評価が行われた。本治験の実施期間中、重篤な有害事象が2件発生した。1例において当初、治験薬との因果関係が否定できない事象（近畿001：心不全）であり、当局への報告を行ったが、その後の経過より治験薬との因果関係が否定できたため、当局へ取り下げ報告を行った。また、発生した重篤な有害事象に対し、適切な対応を行っていることを確認した。治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、重大な逸脱が発生することはなかった。

今回整備された医師主導治験の基盤は、今後参加医療機関で医師主導治験の実施する上で大いに役立つと期待される。

#### 1. 目的

悪性胸水患者を対象にNPC-05〔一般名：タルク〕投与による有効性及び安全性について、オープン試験により評価する。

#### 2. 方法

本治験は多施設共同治験であり、6施設の治験関係者が参加し4月24日にキックオフ・ミーティングを開催した。全実施医療機関での治験審査委員会の承認を確認した上で、医薬品医療機器総合機構に対して治験計画届を2009年5月8日に提出し、6月8日から23日にかけて実施医療機関（6施設）でのスタートアップ・ミーティング開催後、治験を開始した。目標の30名の被験者に対し治験実施計画書に定められたスケジュールに従い、入院で治験薬の投与、入院もしくは外来で有効性・安全性の評価を行った。本治験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」ならびに関連法規制を遵守した。

#### 3. 結果

本治験の実施にあたって、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制に合わせて院内の治験審査委員会などの規定ならびに各種手順書の改訂を行い、医師主導治験を行う参加施設内の体制整備を行った。治験責任医師及び治験分担医師が診察、説明などの業務を行い、本治験に関与するCRCと共に、説明補助や文書の整備などの業務にあたった。

6月8日から23日にかけて実施医療機関（6施設）での院内スタートアップ・ミーティング開催後、治験薬が交付され治験開始となった。6月22日から患者に対する説明同意を開始した。6月25日の1例目の本登録後、20例の不適合例はあったものの、2010年2月1日までに目標とする計30名の治験実施計画書に定められた選択基準に合致し、除外基準に抵触しない30名を本登録し、治験薬の投与を行った。治験実施計画書に定められたスケジュールに従い、入院もしくは外来で有効性及び安全性の評価を行った。それぞれの症例毎に症例報告書を作成し、モニタリングを経た上で治験調整医師に提出している。

本治験の実施期間中、施設内で重篤な有害事象が2件発生したが、1例（近畿001）は死亡のおそれのある治験薬との因果関係の否定できない事象でFAXサーバシステムを利用した他の治験責任医師との協議により、当局への報告の必要性があると判断し、治験調整医師を通じて当局へ報告を行った。その後の経過より因果関係が否定できたことにより取り下げ報告となった。その他の1例（名古屋001）は原疾患の急性増悪による治験薬との因果関係が否定できる緊急入院による重篤な有害事象であり、当局への報告不要との判断になった。

今後、被験者対応は終了したが、CRF回収及びDCF対応によるモニタリング及び治験終了後の監査が行われる。次年度はCRFデータの固定、実施医療機関での治験終了報告書の提出を確認後、医薬品医療機器総合機構への終了届は2010年7月頃を考えている。

#### 4. 考察

治験責任医師，分担医師，治験協力者，その他施設内外の関係者の協力により，重篤な有害事象による2例の発現はあったものの，重大な逸脱が発生することなく，適切な対応を行うことができた。詳細は本治験の治験総括報告書に記載する予定であるが，今回実施したタルクを用いた胸膜癒着術の有効性を確認するまでには次年度に期待する。しかし，今回の研究事業で整備された医師主導治験の基盤は，今後医師主導治験を推進する上で大いに役立つと期待される。

#### 5. 結論

各関係者の協力により，医師主導治験を行うための施設内の整備を行い，無事に本治験の実施・完了することができた。現時点では，タルクによる有効性および安全性について記載できる事項はないが，次年度に作成する本治験の治験総括報告書を参照されたい。

#### 6. 研究発表

坂 英雄

がん性胸膜炎に対する減菌調整タルクの癒着療法－医師主導治験：J-TALC－  
第49回日本呼吸器学会 日本呼吸器内視鏡学会との共同企画 東京 2009/6/14

## 治験の実施に関する研究[滅菌調整タルク]

所 属 兵庫県立がんセンター

研究者 根来俊一

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

### 研究分担者

里内美弥子	兵庫県立がんセンター呼吸器内科
吉村将	兵庫県立がんセンター呼吸器内科
浦田佳子	兵庫県立がんセンター呼吸器内科
島田天美子	兵庫県立がんセンター呼吸器内科
服部剛弘	兵庫県立がんセンター呼吸器内科
早川美緒	兵庫県立がんセンター呼吸器内科
糸口直江	兵庫県立がんセンター呼吸器内科
吉村雅裕	兵庫県立がんセンター呼吸器外科
松本光史	兵庫県立がんセンター腫瘍内科
谷岡真樹	兵庫県立がんセンター腫瘍内科

### 研究要旨

悪性胸水に対する胸膜癒着剤として、欧米で標準的に使用されている、滅菌調整タルクの有効性と安全性を、多施設共同第2相試験として、自ら治験で検証する。

#### 1. 目的

滅菌調整タルクの悪性胸水に対する胸膜癒着術の有効性と安全性を自ら治験で検証する。

#### 2. 方法

以下1)～8)に該当する患者を対象とする。

- 1) 組織診又は細胞診により確定診断された悪性胸膜炎を有する患者
- 2) 悪性胸水による呼吸困難等の症状を有し、そのコントロールが治療上優先される患者
- 3) 胸腔ドレナージチューブによる胸水排液で十分な肺の再膨張が認められる患者
- 4) 胸水の排液により呼吸困難等の症状の緩和が得られる患者
- 5) 胸膜癒着術後30日間以上の生存が期待される患者
- 6) 悪性胸水排液後、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1) performance status 0～2である患者
- 7) 20歳以上75歳以下である患者
- 8) 治験参加について被験者本人から文書にて同意が得られている患者

胸水の排液ならびに滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術は以下のように行う。

1. 治験薬を投与する前に、16F-24Fのダブルルーメン胸腔ドレナージチューブを胸腔に留置する。目安として1日1,000mL以下の速度で排液し、排液量が1,000mLを超える場合は2日以上かけて排液する。胸水は可能な限り排液し、排液後、胸部X線写真で肺が再膨張し、呼吸困難等の症状の緩和が得られることを確認する。

#### 2. 治験薬懸濁液の調製方法

治験薬バイアル(1バイアルに滅菌調整タルクとして4g含有)に、シリンジを用い生理食塩液50mLを注入し、治験薬懸濁液を調整する。なお、治験薬懸濁液の調製は、胸水排液後に肺が再膨張し、呼吸困難等の症状が緩和することを確認した後に行う。

#### 3. 前処置

治験薬懸濁液の注入前に、疼痛(胸痛)を抑えるために、1%塩酸リドカイン10mLを薬液注入用チューブから胸膜腔内に注入する。

#### 4. 用法・用量

治験薬4gを生理食塩液50mLに懸濁させた治験薬懸濁液をシリンジに採り、薬液注入用チューブから胸膜腔内に緩徐に注入する。

その後、治験薬懸濁液を胸膜腔内に十分に行きわたらせるために、生理食塩液50mLを同様に追加注入し、ドレナージチューブをクランプする。

なお、治験薬懸濁液の注入は、被験者本登録後3日以内に行うものとする。

#### 5. 胸膜癒着術及び術後胸水の排液

治験薬懸濁液を胸膜腔内に行きわたらせるように、可能な姿勢の範囲で15分毎に体位を変換する。治験薬懸濁液注入2時間後、クランプを開放し治験薬懸濁液を排液する。排液は低圧持続吸引器を用いて陰圧(目安: -10cm H<sub>2</sub>O)で持続吸引し、1日の排液量が150mL以下になった時点で抜管する。術後7日間経過時点で排液量が150mL以下にならない場合は、無効例として治験を中止する。

有効性の評価は以下の通りである。

主要評価項目は、胸膜癒着術30日後の胸水再貯留の有無とする。

副次評価項目は、胸膜癒着術30日後の呼吸困難の程度、および胸膜癒着術30日後の疼痛(胸痛)の程度とする。

安全性の評価は、有害事象及び副作用(治験薬投与開始から30日後まで)とする。

予定被験者数は、30例(治験薬投与症例として)。

### 3. 結果