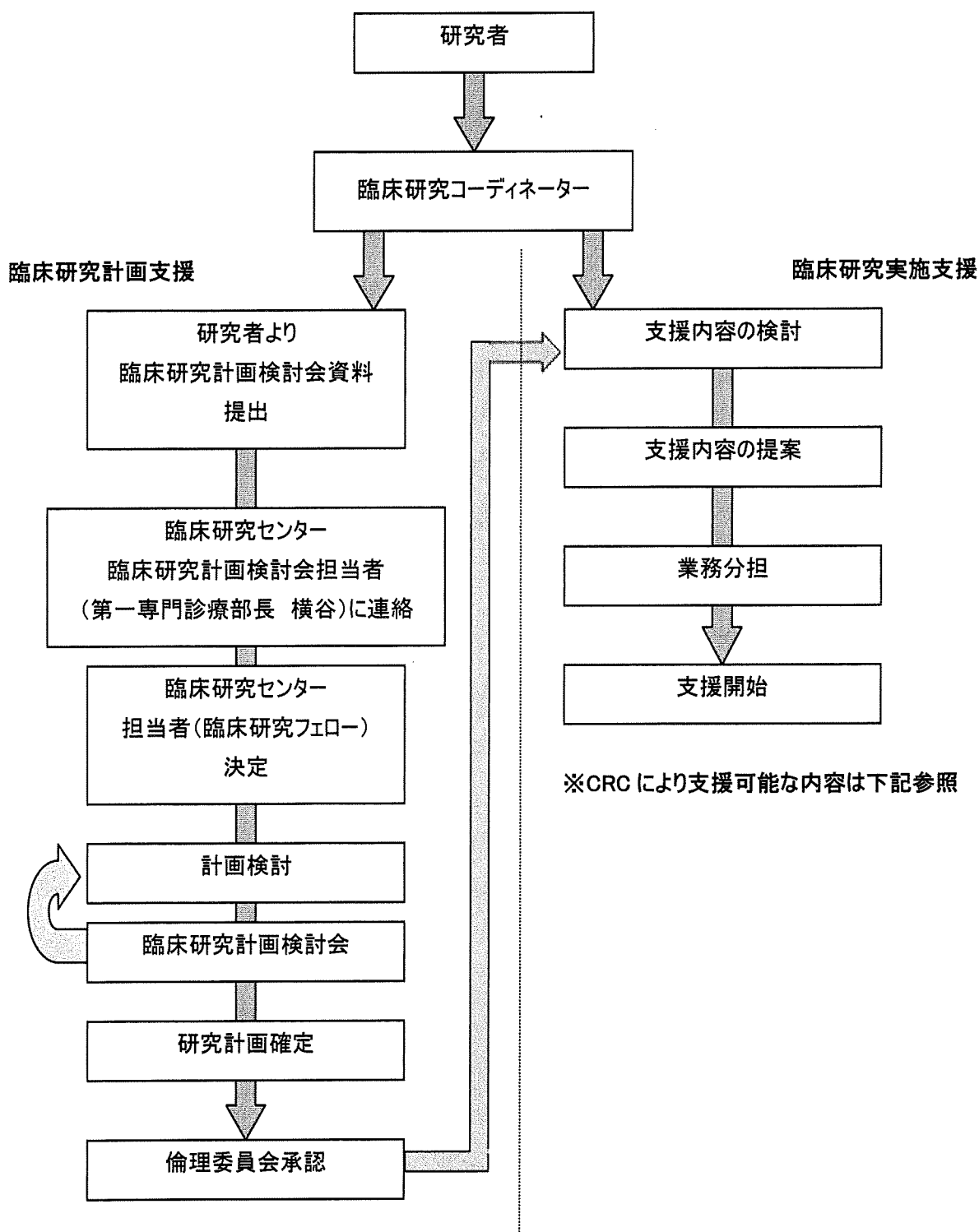


臨床研究支援体制



CRC が実施可能な支援内容

<当院での実施に関する項目>

- * 被験者リクルート（患者リストからの検索）
- * 被験者スクリーニング（選択・除外基準の確認）
- * 被験者スケジュール管理（治験管理システムにて）
- * 観察日毎のマニュアル・チェックリスト作成・ファイル作成
- * 資料保管方法検討
- * 症例報告書作成
- * データセンターとの連絡・調整
- * 重篤な有害事象発生時の対応（報告書作成、研究事務局・倫理委員会への報告）
- * 他部門との調整（臨床検査・放射線・医事・会計等）

<研究事務局に関する項目>他施設共同研究で主任研究者・研究事務局に関する項目

- * 研究参加施設との連絡
- * 診療時のマニュアル・チェックリストの提供
- * 書類管理
- * 重篤な有害事象発生時の対応（報告書作成、他施設への連絡等）

＜臨床研究計画支援進捗表＞

研究者からの 研究申請	臨床研究計画 検討会 資料提出	臨床研究計画 検討会 担当者連絡	担当フェロロ 決定	研究者および 担当フェロロ による計画検討	臨床研究計画 検討会準備	臨床研究計画 検討会開催	臨床計画確定	倫理委員会 申請	倫理委員会 承認	臨床研究実施

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備

（H21－臨研（機関）－一般－004）

平成 21 年度分担研究報告書

小児科臨床研究教育プログラム開発

（臨床研究教育及びプロジェクトマネジメント体制整備）

分担研究者 土田 尚 国立成育医療センター総合診療部医師

研究要旨

臨床研究の目的は、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病の原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上にある。最善であると認められた方法であっても、その有効性、効率性、利便性及び質に関する臨床研究を通じて、絶えず再検証されなければならない、と臨床研究に関する倫理指針に謳われている。

臨床研究を進めるには、その基本として知っておくべき事項について、特に私たちは小児領域の特異性も含め、よりよく理解することが必要である。研究者の裾野を広げるという点で、臨床研究啓発教育プログラム・パッケージ・モデル開発には意味があろう。その出発点として、本年度は小児領域臨床研究教育基本課程の一環として、成育臨床研究セミナー（基礎編）を開催した（2009年12月18日（金）・国立成育医療センター研究所2階セミナールーム）。

また、臨床試験が医薬品等について信頼できる有効性や安全性を導き出す唯一の手段である¹⁾とする考え方（evidence-based medicine: EBM）²⁾が導入され、根付き、正しいとされる中で、臨床試験を実際に推進するためには、プロジェクトマネジメント（project management: PM）の考え方が必須であるとされる状況がある。小児領域でも、よりよい診断と治療のための、質の高い臨床試験の多施設共同での実施に向けて PM は不可欠である。

小児領域の臨床試験のシステマティックな PM について、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）で進められている小児領域臨床研究ネットワーク化や小児医薬品等開発のための小児委員会（Paediatric Committee: PDCO）活動、医師主導治験治験調整医師業務を通じて、国立成育医療センターの立場から考える小児領域臨床試験の PM のあり方についても検討した。

A. 研究目的

1) 臨床研究教育

臨床研究の目的は、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病の原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上にある。最善であると認められた方法であっても、その有効性、効率性、利便性及び質に関する臨床研究を通じて、絶えず再検証されなければならない、と臨床研究に関する倫理指針にも謳われている。

臨床研究を進めるには、その基本として知っ

ておくべき事項について、特に私たちは小児領域の特異性も含め、よりよい理解を必要とする。

職業倫理（医師のプロフェッショナリズム）に根差す小児領域の臨床研究・臨床試験に特化した啓発教育、特に核となるべき若い世代の小児科医に向けた、包括的・標準的な教育プログラム・パッケージ・モデルを開発・実施すれば、小児科医の間でリサーチマインドを共有し、臨床研究・臨床試験を推進、引いては、小児領域の医薬品等の開発・標準的治療法の確立を促進することになり、結果、小児医療の進歩も期待

できよう。ここでは、研究者の裾野を広げることにつながる、臨床研究の基本として知っておくべき事項をよりよく理解するための教育プログラムについて検討することを目的とした。

2) プロジェクトマネジメント

臨床試験がそれら医薬品等について信頼できる有効性や安全性を導き出す唯一の手段である¹⁾とするEBM²⁾が導入され、根付き、正しいとされる中で、臨床試験を実際に推進するために、PMの考え方が必須であるとされる状況がある。特に固有の特殊性の存在する小児領域でのよりよい診断と治療のための、質の高い臨床試験の多施設共同での実施に向けてPMは不可欠である。

小児領域の臨床試験のシステマティックなPMについて、EMAで進められている、小児領域臨床研究ネットワーク化や小児医薬品等開発のためのPDCO活動、医師主導治験の治験調整医師として執り行った内容なども考察し、ナショナルセンターの立場から考える小児領域の臨床試験のPMのあり方について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1) 臨床研究教育

検討にあたっては、臨床研究教育プログラム作成のために、本研究班の前進である厚生労働科学研究班（厚生労働科学研究費補助金 臨床研究基盤整備推進研究事業である「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」

（主任研究者：中村秀文、分担研究者：土田尚³⁾）と同様に、小児領域での臨床研究を推進していくための厚生労働科学研究班（厚生労働科学研究費補助金 臨床研究基盤整備推進研究事業である「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」（主任研究者：中川雅生・分

担研究者：土田 尚・大森 崇)⁴⁾）とが協賛し、2009年1月25日（日）国立成育医療センターで開催された「医療統計学セミナー」の際実施された意識調査結果を活用した。

それを基に教育プログラムを立案し、実際に執り行い、セミナー終了後には感想等を得、改良点などを見出し、さらに、検討する材料のひとつとして、欧州周産期小児薬理学会（European Society for Developmental Perinatal & Paediatric Pharmacology: ESDP）の主催する小児の医薬品開発のための評価の講義（8th European Course Evaluation of Medicinal Products in Children）に参加し、それらを分析、考察、評価、統合し、次年度の活動に繋がられるよう工夫した。

2) プロジェクトマネジメント

EMAで進められている、小児臨床研究ネットワーク化のための、メンバー足るべき認定条件を決定するワーキンググループ（working group: WG）会議と小児医薬品等のためのPDCOに傍聴参加する機会を得た。

臨床研究センター員が治験調整医師として携わっている、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法医師主導治験などを中心にPMとして振り返った。

これらから、国立成育医療センターというナショナルセンターの立場から考える小児領域の臨床試験PMのあり方について、総合的に検討・考察した。

C. 研究結果

1) 臨床研究教育

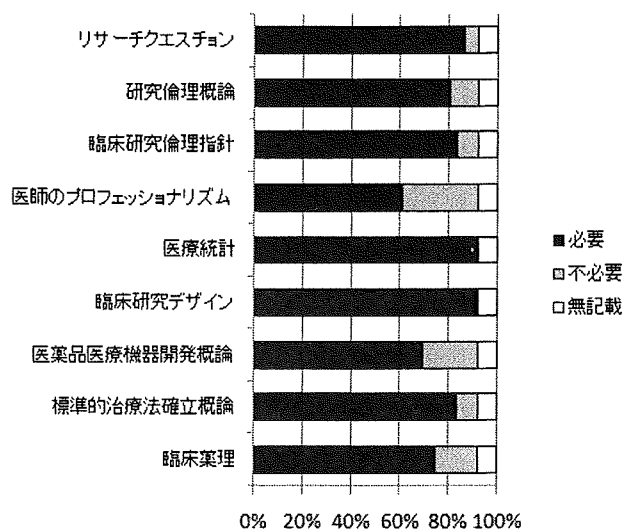
1. 臨床研究教育プログラム策定

先の研究成果である、小児科医の参加の多かった「医療統計学セミナー」の意識調査結果を簡単に示す。

臨床研究は必要であるとしたものは 88.9%

(32/36名)、小児領域の臨床研究に特化した教育が必要としたものは半数以上で、小児領域での臨床研究には成人領域とは違った配慮が必要であるとしたものは72.2% (26/36名)であった。

臨床研究を進める教育プログラムの内容については、必要とする意見が多く(すべて60%を超える。ほとんどで80%超)、その過不足についても大きな問題はないと考えられた。



このセミナーは医療統計学という限られた内容についてのものではあったが、総じて、経験年数の比較的浅い医師にとっては臨床研究に対する imprinting (刷り込み)、あるいは比較的経験を積んだ医師にとっては awareness (気づき) となっていること、そして何より、臨床研究教育への欲求になっている印象を受けた。

結局、先の厚生労働科学研究中川班で、研究者である医師と薬剤師や看護師資格の多い臨床研究コーディネーター (clinical research coordinator: CRC) を同一内容で教育することは難しいと考察されたことを基に、本臨床研究教育プログラムの対象は若い小児科医 (臨床研修医を照準) としたが、CRC 等臨床研究に携わ

る人々の参加も広く求め、成育臨床研究セミナー (基礎編) として計画した。

- 9:00~9:10 開会の挨拶
- 9:10~10:00 ①リサーチクエストの育て方
- 10:00~10:50 ②研究倫理、Informed Consent、医師の職業倫理
- 10:50~11:10 ブレイク
- 11:10~12:00 ③小児領域の医薬品開発概論
- 12:00~13:00 お昼休み
- 13:00~13:50 ④小児臨床薬理学概論
- 13:50~14:40 ⑤臨床研究論文の読み方
- 14:40~15:00 ブレイク
- 15:00~15:50 ⑥医学生物統計や臨床研究デザインの概念
- 15:50~16:40 ⑦小児臨床試験の医学生物学統計概論
- 16:40~16:50 閉会の挨拶

2009年12月18日(金)、国立成育医療センター研究所2階セミナールームでの開催となったが、参加者は外部からも含め80名を超えた。

当日の各講師による講義用スライドは後の資料集に載せた。(別資料参照)

2. 小児の医薬品開発のための評価講義

ESDPの主催する小児の医薬品開発のための評価の講義が、2010年2月23(火)~26日(金) (プログラムでは、第2部が3月23~26日にも開催される予定) に、パリのCochin病院で行われる予定である。ここでは臨床研究教育という観点からも、講義を拝聴する予定である。

2) プロジェクトマネジメント

1. EMEA 訪問

欧州連合 (European Union: EU) の規制当局

である EMEA 主導で、欧州でも小児臨床研究ネットワークを立ち上げつつある。

EMEA 内で、1st Meeting of “Paediatric Network Recognition Criteria Quality Standards for Self-assessment Working Group (2)” including members of “Paediatric Network Implementation Working Group (1)”が 2009 年 12 月 3 日（木）に開催された。ネットワークのメンバーたるべき認定条件（カテゴリーとその細目）の決定のための WG 会議であるが、ここにオブザーバーとして参加した。（出席は 14 名。うち 3 名が EMEA 所属、1 名がオブザーバー）

これまで 2 回の Delphi Survey が行われており（2009 年 2 月以降）、今回はその結果を踏まえた、Nominal Group Technique という方法を用いた会合であった。カテゴリーとしては、最近 5 年間の経験、効率、ネットワークの大きさ、小児プロトコルへの専門的アドバイス力、品質管理システム、科学的能力、トレーニング・教育など（細目あり）が挙げられ、話合われた。今後、整理され、2010 年 2 月には意見公募、2010 年 3 月には EMEA Meeting が開かれる予定となっている。

また、EMEA で PDCO が 2010 年 2 月 17（水）～19 日（金）に開催される予定である。医薬品等開発についてはその適応外使用などを含め、依然として世界的な小児領域の問題のひとつであるが、1990 年代から欧米ではそれら解決に向けて取組みが進んでいる。⁹⁾ 米国がやや先行したが、EU でも 2007 年に Paediatric Regulation が施行され、2007 年 7 月より小児医薬品等開発のための計画（Paediatric Investigation Plan: PIP）が 1 ヶ月に 1 回の割合で開催される PDCO で議論されている。ここにオブザーバーとして参加する予定である。

EU での小児臨床研究ネットワーク整備や医薬品開発の活動に、日本が関わっていく必要性

については言うまでもない。

2. 医師主導治験治験調整医師業務

医師主導治験は、昨年度に引き続き、国立成育医療センター腎臓科（現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）の飯島一誠先生を主任研究者とする、ステロイド感受性小児期発症の難治性ネフローゼ症候群を対象とした、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験及び薬物動態試験（日本医師会治験促進センターの治験推進研究事業による）には、研究開始段階の研究費獲得段階より、On-the-Job Training (OJT) 的 PM として、臨床研究センターで治験調整医師業務と神戸大学にある治験調整事務局を支援する業務を行っている。2008 年 8 月治験届提出後 2 試験ともに順調に進んでおり、予定より大幅に早く 2011 年 3 月にはエントリー終了予定である。

久留米大学小児科古賀靖敏先生を主任研究者とする、ミトコンドリア病の病型

(Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke, MELAS) の急性期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験と発作寛解期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン経口製剤の多施設共同オープン試験（日本医師会治験促進センターの治験推進研究事業による）についても、臨床研究センターで治験調整医師及び治験調整事務局を担っており、順調に進んでいる。

D. 考察 及び

E. 結論

1) 臨床研究教育

臨床研究を進めるには、その基本として知っておくべき事項について、特に私たちは小児領域の特異性も含め、よりよく理解することが必

要である。小児領域の臨床研究啓発教育プログラム・パッケージ・モデルの一段階として、本年度は小児領域臨床研究教育基本課程とし、成育臨床研究セミナー（基礎編）を開催した。1日で小児領域の臨床研究について、その概要を網羅できるプログラムを考えたこともあり、（小児領域の）臨床研究を計画・実施するにはどのようなことを知っておく必要があるかという最低限度については押えられたものと考えている。これは研究者の裾野を広げることに繋がったのではないか。

次年度は、同じ基本の講義内容を講義方法を変える、e-learning形式とするなど変化させる、あるいは、臨床試験デザインに絞った集中講義を行う、小児領域臨床研究教育中級課程、上級課程などアドバンストの内容を考える、若手人材トレーニングカリキュラムの確立や外部から参加できるレクチャーコースなども考え、総じて臨床研究に対する高い意識を反映した今回のアンケート結果の具体的な要求を踏まえ、さらに検討、試行したい。

2) プロジェクトマネジメント

臨床試験のPMはある一定レベルの高い質を保証するために重要である。PMの具体例である医師主導治験調整医師業務については国立成育医療センターが、ナショナルセンターとして今後も日本の小児領域の臨床試験の推進の一役を担うという観点から関わっていく必要がある。複数の医師主導治験が順調に進んでいるのは、年に数回の全体会議などでのPM的確認作業などの成果である。ラシヨナーレを明確化し、その試験の位置付けをきちんと研究者間で認識・共有し、臨床試験を適正に、また円滑に推進し、（速やかに終了、結果をとりまとめ）その成果を臨床、即ち小児医療に生かすことに、臨床研究の意味はあるので、そこで常に試験全

体を俯瞰、振り返り検討しながら、方向性を集約、適時に適確な指示出し、研究参加医師、データマネージャー、CRCや医学生物学統計家との作業を横断的に調整するPMの考え方は大きな意味を持つ。

現時点では小児領域の臨床試験のプロジェクトマネージャーは、経験的に臨床試験に詳しい小児科医や薬剤師を核とした一部に限られているが、これらが、本来臨床試験を主導するはずの（臨床）専門医と協力し、その中で（臨床）専門医を指導しながら研究者としての開拓を続け、臨床データパッケージ（戦略立案のみならず、計画立案も含む）、安全性情報ハンドリング（の臨床的判断）や承認申請に係る部分（最終的な症例検討も含む）部分の業務を中心に行っていくことが実効的体制と言える。

この他の（PM的）業務部分については、業務内容が臨床試験の種類によって極端に変わるものではないために、その専門的教育や訓練を受けた臨床開発担当者（Clinical Research Associate: CRA）が治験施設支援機関（Site Management Organization: SMO）の知識も持ちつつ行い、そこから蓄積されていく小児領域での知見（方法論）というものを将来的な財産とすべきであろう。

次年度はこれらを統合し、ゆくゆくは指導体制整備からシステムティックなPMを目指したいと考えている。国立成育医療センターは、独立法人化した後も、小児領域を中心とした臨床研究推進のための教育機関であることをも認識し続ける必要がある。個人的には、教育は費用対効果の探求を第一義に置くことは必ずしも正しくなく、原理的に、方法論での標準化を図りつつ、適正で質の高い臨床試験を円滑に実施できていることでそれらを検証（教育効果を確認）していくことに意味があると考えている。

さらに、臨床研究、特に小児領域ではこの年

齢での不要な臨床試験を避ける意味からも、海外との情報や意見の密な交換が必須であり、EU の小児臨床研究ネットワーク整備のための会議や PDCO へのオブザーバー参加をはじめとする国際協力は欠かせない。小児領域の医薬品等開発をひとつの大きなプロジェクトと見れば、それをマネジメントしていくことも、国立成育医療センターの使命のひとつと言えるであろう。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文等発表

- 1) 土田 尚. 小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み. 日本小児アレルギー学会雑誌. 2009; 23: 83-90.
- 2) 土田 尚. 小児領域の医薬品開発や標準的治療法確立のための臨床試験. 小児科診療 2009; 51; 651-658.
- 3) 土田 尚. 医師主導治験によるフェンタニルクエン酸塩注射液の新生児・小児への適応拡大の経緯と臨床使用の注意点. Neonatal Care 2009; 22(8): 793-798.

2. 学会等発表

- 1) 日本医師会企画テレビ番組 話題の医学「小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み」2009年7月19日 テレビ東京
- 2) 第36回日本小児臨床薬理学会. シンポジウム 1 「小児薬用量をどのように決めるべきか」の S1-2 文献的エビデンス評価による承認申請に係る小児薬用量決定の経験 2009年11月20日 高松
- 3) 同シンポジウム 2 「小児禁忌薬の解決戦

略」の S2-2 医師主導治験によるフェンタニルクエン酸塩注射液の新生児や小児への適応拡大の経験

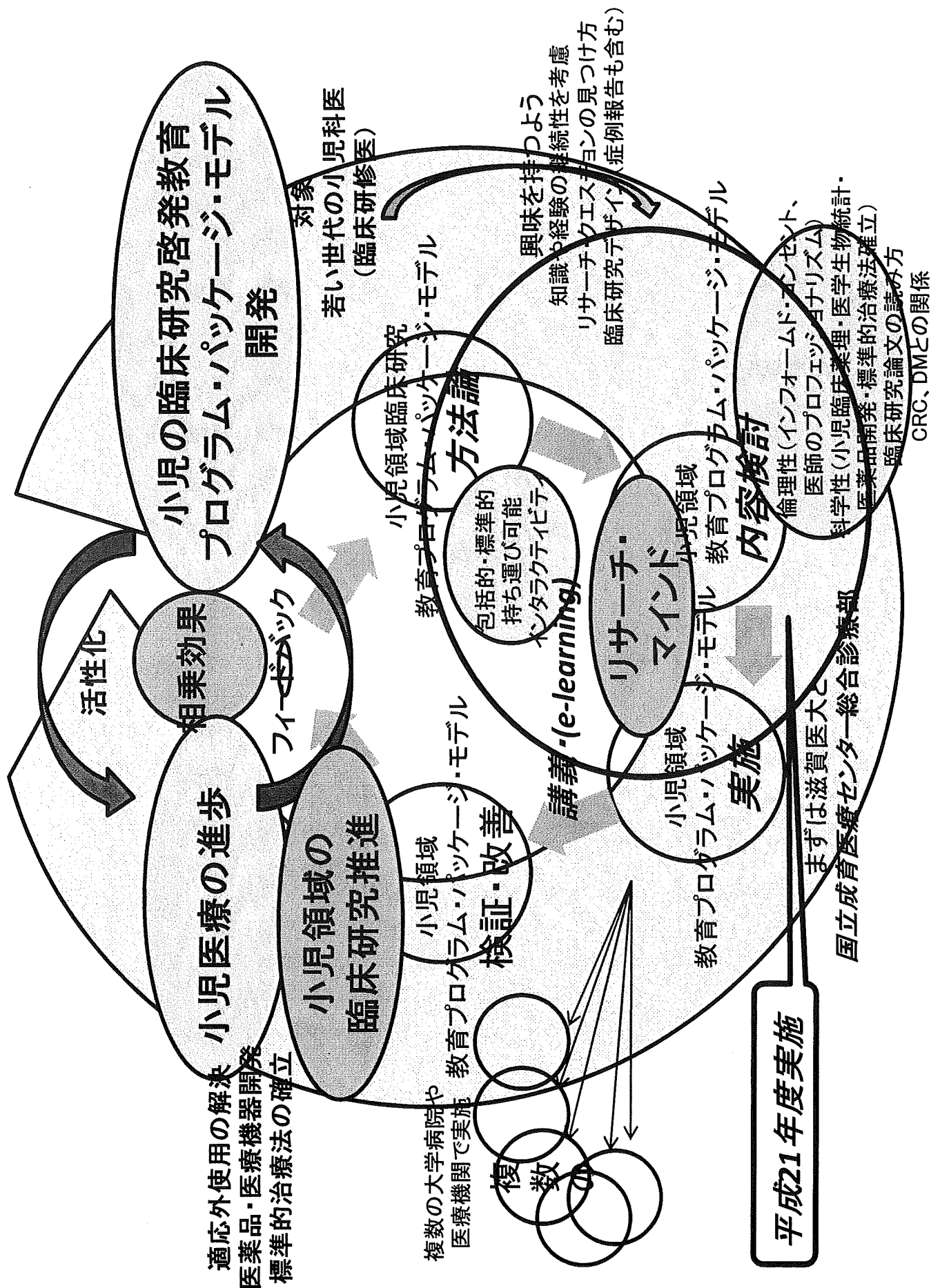
- 4) 日本公定書協会 普及啓発事業 医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 (H19-医薬-一般-008) 「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」 「小児薬用量をどのように決めるのか」小児科疾患のガイドラインに記載された薬用量の決定 2010年1月15日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当する事実・予定はない。

参考文献

- 1) 治験実施状況及び未承認薬使用状況についての調査報告書 平成20年3月.
- 2) 大橋靖雄、荒川義弘編集：臨床試験の進め方. I. 臨床試験とは 1. 臨床試験とは a. 臨床医学と EBM 臨床試験 2006 ; 南江堂, 東京.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 臨床研究基盤整備推進研究事業 「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」 (主任研究者：中村秀文、分担研究者：土田 尚) 平成18~20年度研究報告書
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 臨床研究基盤整備推進研究事業 「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」 (主任研究者：中川雅生・分担研究者：土田 尚・大森 崇) 平成18~20年度研究報告書
- 5) 土田 尚 小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み 日本小児アレルギー学会 2009; 23(1): 83-90



研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
瀧本 哲也	臨床試験におけるデータセンターの役割	五十嵐 隆, 菊地 陽	小児科臨床ピクシス10 小児白血病診療	中山書店	東京	2009	172-175

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K	Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children	Pediatr Nephrol	24(7)	1321-1328	2009
Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T	New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome	Pediatrics International	51(5)	709-714	2009
中川雅生	適正な小児薬物治療の確立を目指して	日本小児科学会雑誌	114	7-14	2010
中川雅生	小児に使用する医薬品の現状と問題点	京都医学会雑誌	56	110-113 15-18	2009
栗山 猛	子どもで治験が必要な理由と小児治験の実施体制整備の現状	小児科臨床	62	1623-1629	2009
土田 尚	小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み	日本小児アレルギー学会雑誌	23	83-90	2009
土田 尚	小児領域の医薬品開発や標準的治療確立のための臨床試験	小児科診療	51	651-658	2009
土田 尚	医師主導治験によるフェンタニルクエン酸塩注射液の新生児・小児への適応拡大の経緯と臨床使用の注意点	Neonatal Care	22	793-798	2009

研究成果の刊行物・別刷

小児白血病と 臨床試験

臨床試験におけるデータセンターの役割

瀧本哲也

*1 GCP (good clinical practice)

結果の科学性・信頼性や、被験者の権利・秘密が守られていることを客観的に保証するための、臨床試験の計画・実施・報告の基準。

*2 研究者主導型臨床試験

ヒトを対象として介入を行う臨床試験のうち、企業が主導して行う治験や製造販売後臨床試験を除いたもの。現状では多くは公的研究費によっている。

*3 有害事象

試験治療との因果関係の有無にかかわらず、試験期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない現象。薬剤などの“副作用”とは意味が異なる。

*4 バイアス

臨床試験の計画、実施、解析および結果の評価などに関連するさまざまな因子の影響によって、臨床試験で得られた結果と真の値とのあいだに生じた系統的な誤差。

*5 エンドポイント

臨床試験において試験仮説に直結する評価項目。患者の臨床的有用性(有効性ではない)を直接評価する項目は真のエンドポイント(true endpoint)、また真のエンドポイントを用いることがなんらかの理由(測定が難しい、判明するのに時間がかかるなど)で困難な場合に代理として用いられる項目は代替エンドポイント(surrogate endpoint)とよばれる。

*6 標準治療

エビデンスに基づいた、その時点での最良の治療法。“一般に広く行われている治療”という意味ではない。

小児白血病の治療成績は、より高い長期生存率と治療毒性の軽減を目指した臨床試験によって向上してきた。

未承認薬などに対する治験をはじめとする企業が主導する臨床試験では、GCP^{*1}の規制を受けるが、医師(研究者)主導型臨床試験^{*2}においても、GCPに準拠して手続きの標準化や倫理性の担保を行うことが求められている。したがって、臨床試験の実施には、得られた結果の信頼性や倫理性が保証されるためのシステムが必要である。

白血病に限らず小児がん領域には成人領域とは異なる特性があり、臨床試験の実施にあたって考慮されなければならない(①)。

① 小児白血病の臨床試験において考慮すべき特性

- ※希少な疾患(最も多いALLでさえ日本の年間症例数は約400例、次いで多いAMLで約150例程度)である。
- ※抗腫瘍薬(市販後)を組み合わせた多剤併用化学療法が治療の中心となる。
- ※臨床試験の結果が確定するまでに長期の観察が必要である。
- ※現在の化学療法で一定の成績が達成されており、劇的な向上は困難である。
- ※日本では治療施設がセンター化されていないため、1施設あたりの症例数が少ない。
- ※体格、体内での薬物動態、各種の正常値などが年齢によって異なり、個人差も大きい。投与量設定、有害事象^{*3}の評価などが複雑になる。
- ※発症後の容態変化の早い例がまれでなく、臨床試験の結果にバイアス^{*4}がかかる可能性がある。
- ※治療後の生存期間が長く、晩期障害やQOLの意義が高いため、長期のフォローアップを要する。これは、真のエンドポイント^{*5}を容易には決められないということでもある。
- ※小児特有の倫理的問題(インフォームドコンセントの取得が困難など)がある。

臨床試験組織とデータセンター

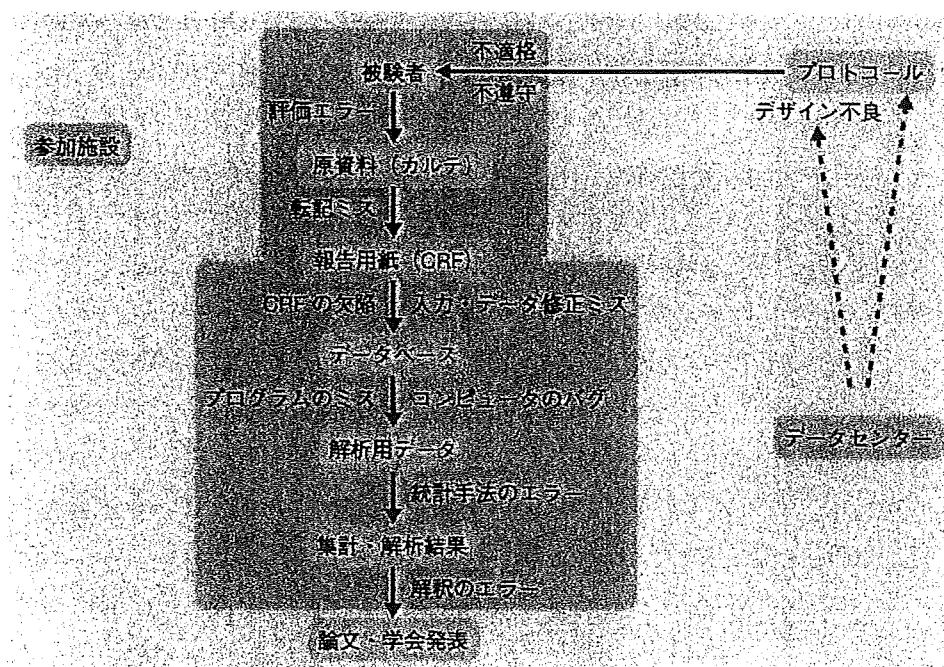
標準治療^{*6}確立のための臨床試験は、後期治療開発^{*7}と位置づけられる。しかし小児白血病の特性からも明らかなように、企業主導で行うことは難しく、必然的に医師(研究者)主導型の多施設共同臨床試験によらざるをえない。

多施設共同臨床試験は、症例集積や得られた結果の一般化の点で有利である半面、管理が複雑で責任の所在が不明確になりやすく、また多くの点で見られる施設間差をコントロールしなければならない。

多施設共同臨床試験のための研究組織は、おおむね臨床研究者グループ、研究支援部門、第三者的監視機構から成り、データセンターはこのうち研究支援部門に属している。

臨床試験のデザインから最終的なデータ解析までには多くのプロセスがあり、エラーはおおのこのプロセスで生じうる(②)。データセンターは臨床試験データを一元的に管理し、エラーを防止して臨床試験の信頼性を確保するために中心的な役割を果たしている。これは臨床試験の品質管理^{*8}に直結する作業である。

② 臨床試験のプロセスと生じるエラー



臨床試験が計画され、最終的に論文などの形で公表されるまでには多くのプロセスがあり、どこかでエラーが生じれば、臨床試験の結果の信頼性は損なわれる。

- データセンターは、施設間格差の防止のみならず、プロトコールに記載しきれない予測不能の事象に対する対策の検討や検討結果の迅速な周知にも役立つ。小児の年齢差、個人差や速い容態変化に起因する複雑なデータの管理という点でも、データセンターの果たす役割は大きい。
- 有害事象の迅速な把握は臨床試験の安全性確保に必須である。参加施設からの有害事象報告はデータセンターで集められ、直ちに臨床試験の研究代表者に報告される。これによって、他の参加施設への迅速な周知や、必要に応じて治療プロトコールの変更などを行うことも可能となる。
- データセンターによる試験データの中央管理の利点は大きいですが、欠点もある。たとえば、データセンターに集められた症例報告書（CRF）などに記載された情報が、本当に医療現場で起きた事実と一致しているかどうかはデータセンターでは確認できない。これを行うには、参加施設を訪問してSDV^{*9}を行う必要があるが、実際には困難である。
- 臨床試験のプロトコールやCRFの作成から登録、データ収集、解析に至るプロセスを一つのデータセンターで標準化しておくことは効率的であり、また品質保証^{*10}にも寄与するところが多い。
- 小児がん領域では、その特性からみても明らかなように、臨床試験で小さな治療効果の検出は難しく、ポジティブな結果は期待しにくいいため、臨床試験デザインは容易ではない。全国規模で症例を集めるだけでなく、臨床研究者とデータセンターの統計部門との共同作業で治療計画を立案することが今後いっそう重要になっていくと思われる。

*7 治療開発

臨床試験を行ってよりよい治療をつくっていくこと。おおむね医薬品や医療機器としての規制当局による承認を目的とするものが早期治療開発、市販後の多種の薬剤や集学的治療で治療法を開発するものが後期治療開発と位置づけられる。

*8 品質管理

臨床試験実施中に、すべてのプロセスに介入してエラーの発生を抑制することによって、全体としてのエラーを最小(臨床試験の結論に影響を及ぼさない程度)にする行為。

CRF : case report form

*9 SDV(source document verification)

カルテなどの原資料とCRFなどの報告書の内容の整合性を直接照合して確認すること。

*10 品質保証

臨床試験の終了後に、それが定められた手順どおりに実施され、求められる基準を満たすことを確認することによって、得られた結果が信頼できることを証明する行為。

JPLSG : Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

*11
JPLSGは、既存の4つの白血病研究グループが共同して設立されたもので、日本の白血病症例のほとんどをカバーすることができる。

*12
モニタリング
品質管理のための具体的活動。臨床試験の進行中に、試験がプロトコールどおり適切に実施されているかをすべての登録症例の全データを対象として調査し、発見されたエラーを修正し、必要に応じてエラーの予防策を講じていく作業。データセンターのスタッフが、プロトコールに定められた各種の遵守事項が実施されていることを確認したり、提出されたCRFの記載の誤りや記載もれについて当該施設に問い合わせて修正するものは中央モニタリングとよばれる。

*13
監査
臨床試験の終了後に、原資料を報告書などと照合することにより、データが正しく処理・報告されたことを検証すること。エラーの頻度や内容が、臨床試験の結論に影響を及ぼしていないことを確認する目的で行われる一種の抜き取り調査である。本来は部外者によって行われるが、研究者主導の臨床試験では一般的ではない。

*14
IRB (institutional review board)
機関（施設内）審査委員会。医学・科学の専門家と非専門家から構成される。通常は臨床試験の参加施設内に設けられ、その臨床試験をその施設で行うかどうかを審査し、客観的な立場から臨床試験の再保証を与える機関。臨床試験に参加する被験者の安全性と人権保障に重点をおいた審査を行う場合は倫理委員会とよばれるが、明確な区別がなされていないのが現状である。

*15
臨床試験コーディネーター (clinical research coordinator : CRC)
医師の代行として臨床試験のスケジュール管理、CRFへのデータ転記、その他各種の原資料の整理と保管、さらには試験参加患者の支援などの臨床試験業務支援を行う。企業主導で行われる治験と異なり、医師主導の臨床試験においては現在のところ一般的ではない。

日本小児白血病・リンパ腫研究グループ (JPLSG) での実例

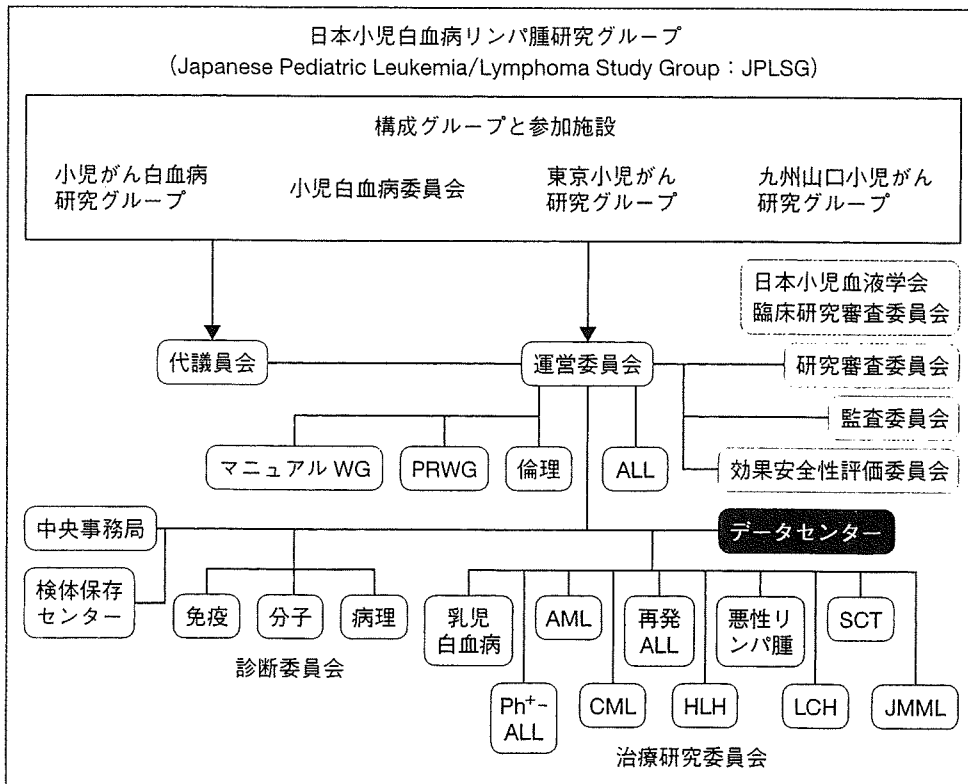
現在、小児造血器腫瘍領域で日本の全国規模の臨床試験実施の中核となっているJPLSG^{*11}の組織図を③に示す。

JPLSGのデータセンターで実際に行われている具体的な作業を④に示す。中心となるのは患者登録、CRFに基づくデータマネージメントとモニタリング^{*12}および統計解析であるが、これらを効率よく行えるようにするため、CRF設計などのプロトコールの作成段階から関与を行っている。

監査^{*13}は品質保証のための具体的な行為である。JPLSGでは施設訪問モニタリングの代用として、臨床試験の研究期間中にJPLSG内部の監査委員会が実施している。

監査の主な対象は臨床試験参加施設およびデータセンターである。施設ではSDVと同様の内容（ただし監査では仮にエラーが発見されても、それを修正することはしない）やプロトコール（修正版を含む）などの文書の

③ JPLSGの組織図（2008年3月現在）



各種委員会の役割

- 治療研究委員会：臨床試験を立案し、臨床試験遂行の主体となる。
- 診断委員会：分野ごとに診断法や診断基準の標準化を行う。
- PRWG：プロトコールレビューワーキンググループ。臨床試験の実実施計画書の作成段階でレビューを行って質の向上を図る。ここで承認されなければJPLSGプロトコールと認知されない。
- 倫理委員会：小児特有の倫理的問題や、中央診断後の余剰検体利用の手続きなどについて検討し、統一的な見解を示す。
- 臨床研究審査委員会：臨床試験の実実施計画書と最終的な試験結果について医学的、科学的、倫理的な面から審査し承認する。客観性担保のため外部機関（日本小児血液学会）内の組織に委託している。
- 研究審査委員会：余剰検体を利用する基礎研究の審査を行う。
- 効果安全性評価委員会：臨床試験の実実施中にモニタリングレポート、有害事象報告、中間解析結果などに基づいて進捗状況、安全性、有効性を評価し、試験の継続、変更、中止を勧告する。
- 監査委員会：臨床試験のすべての過程を検証して品質保証を行う。

保存や、施設 IRB^{*14}/倫理委員会のプロトコル承認文書・同意文書の確認などが、またデータセンターではデータの修正や解析プロセスなどについて履歴や記録に基づいた確認作業が行われる。

今後の課題

CRF の記入などの臨床試験への協力が、施設での臨床医の負担となっている。このような負担軽減のためには臨床試験コーディネーター (CRC)^{*15} の配置を推進していく必要がある。

各施設の IRB や倫理委員会の見解には、施設間で差がみられることが珍しくない。小児白血病の臨床試験をどの程度科学的・倫理的に審査できているかについての検証手段もなく、今後の課題と考えられる。

入院直後に容態の変化する症例は、臨床試験に登録されにくく、また予後もよくないことが多い。このような症例が除かれることは、臨床試験の結果の解釈に大きな影響を及ぼす。したがって臨床試験参加症例のみでなく不参加症例の転帰を把握することは、臨床試験結果の一般化可能性を検証するために重要である。

治癒すれば長期の生存が期待される小児では、内分泌学的合併症や二次がんなど多くの長期的合併症が生じる可能性がある。これらの実態を把握し、予防や治療を系統的に行っていくために、臨床試験の研究期間終了後も、フォローアップを継続する体制を構築していく必要がある。

今後は、データセンターを、多施設共同臨床試験を管理するだけでなく、小児がん登録などと提携し、かつできるだけ臨床試験不参加症例も把握するような機能をもたせる形で拡充していくことが必要と考えられる。

④ データセンターの主な業務

1. プロトコル作成の支援

- ※ 登録手順 (付随研究も含む) 作成
- ※ 各種検体提出手順 (中央診断・付随研究) 作成
- ※ データ収集内容の検討と収集時期の決定
- ※ 標準的構成に則ったプロトコル原案作成 (治療研究委員会と共同)
- ※ 統計学的事項の検討
- ※ 各種 CRF 作成 (登録票, 検体提出用紙, 初診時レポート, フローシート, 有害事象報告書など)
- ※ 登録システム, データベース統計 (システムエンジニアと共同)

2. 登録

- ※ 参加施設管理
- ※ プロトコルの IRB (倫理委員会) 承認の確認
- ※ 適格性の確認, 不適格例の記録 (目視トリプルチェック)
- ※ 登録確認票送付

3. データマネージメント

- ※ 各種 CRF の受領と記録 (未回収の場合には督促)
- ※ 各種 CRF 記載内容の目視トリプルチェック (空欄・不整合など) と問い合わせ・修正
- ※ データベースへの入力 (コンピュータによるロジカルチェック) と入力内容の目視ダブルチェック
- ※ 定期追跡調査と記載内容チェック (未回収の場合には督促)
- ※ 解析用データファイルの作成とデータの最終クリーニング

4. モニタリング

- ※ 臨床試験の進捗状況管理 (IRB/倫理委員会承認状況, 症例登録ベース, 各種 CRF 提出状況など)
- ※ プロトコル逸脱・中止例のチェック
- ※ 有害事象報告の記載内容チェック, 治療研究委員会への報告
- ※ 定期モニタリングレポートの作成
- ※ 研究代表者による CRF レビューへの協力
- ※ 施設訪問モニタリング (あるいは監査) の支援

5. 統計解析

- ※ 中間解析
- ※ 最終解析

6. その他

- ※ データセンターニュースによる参加施設への情報発信 (注意事項など)

Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children

Koichi Kamei · Shuichi Ito · Kandai Nozu ·
Shuichiro Fujinaga · Makiko Nakayama ·
Mayumi Sako · Mari Saito · Maki Yoneko ·
Kazumoto Iijima

Received: 12 February 2009 / Revised: 25 March 2009 / Accepted: 26 March 2009
© IPNA 2009

Abstract We conducted a multicenter prospective trial to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of a single dose of rituximab (375 mg/m² body surface area) for the treatment of children with refractory steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS). All patients (*n*=12) were able to discontinue steroids at a median of 74 days after treatment. The frequency of relapses per 6 months was significantly reduced and the steroid-free period per 6 months was significantly increased after treatment compared with those before treatment. The condition in nine of the patients (75%) relapsed at a median of 129 days after treatment, and seven patients were given additional rituximab due to steroid dependency. Most of the relapses developed simultaneously with recovery of B-cells. However, three patients (25%) did not have a relapse with B-cell recovery and the disease was kept in remission for more than 1 year. None of the patients

developed life-threatening adverse events. This is the first report of a prospective study of a single dose of rituximab for refractory SDNS. Treatment with a single dose of rituximab may be effective for refractory SDNS, but its efficacy to prevent relapses was transient in most of the patients.

Keywords Refractory steroid-dependent nephrotic syndrome · Children · Clinical trial · Rituximab · Pharmacokinetics

Introduction

Idiopathic nephrotic syndrome is the most frequent glomerular disease of childhood. Most cases respond to steroid treatment, but approximately 40% of the children develop

K. Kamei · S. Ito · M. Nakayama · M. Sako · K. Iijima
Department of Nephrology,
National Center for Child Health and Development,
Tokyo, Japan

K. Kamei
Department of Pediatrics and Developmental Biology,
Tokyo Medical and Dental University,
Tokyo, Japan

S. Ito
Department of Pediatrics,
Yokohama City University Medial Center,
Yokohama, Japan

K. Nozu
Department of Pediatrics,
Kobe University Graduate School of Medicine,
Kobe, Japan

S. Fujinaga
Department of Nephrology,
Saitama Children's Medical Center,
Saitama, Japan

M. Saito
Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Sciences,
School of Health Science and Nursing,
University of Tokyo, Tokyo, Japan

M. Yoneko
Division of Clinical Research,
National Center for Child Health and Development,
Tokyo, Japan

K. Iijima (✉)
Division of Child Health and Development,
Department of Pediatrics,
Kobe University Graduate School of Medicine,
5-1 Kusunoki-cho 7 chome, Chuo-ku,
Kobe 650-0017, Japan
e-mail: iijima@med.kobe-u.ac.jp

frequent-relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS). In Japan these patients are usually treated with immunosuppressants such as cyclosporine (CyA), cyclophosphamide (CPA), mizoribine (MZR) and mycophenolate mofetil (MMF). However, some patients continue to have relapses, and the condition remains steroid-dependent despite these treatments. Such patients often suffer from severe steroid toxicity, such as cataracts, obesity, osteonecrosis and growth failure. Moreover, these immunosuppressants also have significant adverse effects. Chronic nephrotoxicity is a well-known side effect of CyA, and long-term use of this drug is known to carry a high risk for chronic CyA nephrotoxicity [1], although Kranz et al. reported that long-term use of cyclosporine for SDNS was relatively safe [2]. Because of the possibility of gonadotoxicity (azoospermia), it is recommended that CPA be used within limited cumulative doses. MZR and MMF are still off label for SDNS in Japan. Therefore, even if these immunosuppressants are effective, it is difficult for these drugs to be used for a long period.

It has recently been reported that rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) was successfully used to treat patients with refractory nephrotic syndrome [3–14]. To date, there have been eight reports of a total of 34 patients with SDNS who received rituximab treatment [3–10]. In those reports, rituximab treatment for SDNS that was resistant to immunosuppressants prevented relapses and resulted in the patients' discontinuation of steroids. Thus, it is likely that rituximab is very effective for SDNS. In most of the previous studies, rituximab was given at a dose of 375 mg/m² body surface area (BSA) once weekly for 4 weeks, because this dosage is recommended for patients with B-cell lymphoma. However, Smith reported successful treatment of a SDNS patient with a single dose of rituximab [6]. We also successfully treated two patients with refractory steroid-resistant nephrotic syndrome with a single dose of rituximab [12]. Thus, the optimal dose of rituximab for childhood refractory SDNS has not been established.

Therefore, we conducted a multicenter prospective study to examine the efficacy and safety of a single dose of rituximab for refractory SDNS in children. Since there have been no previous reports of rituximab pharmacokinetics in children, we also examined the pharmacokinetics of rituximab and time courses of peripheral B-cell counts after rituximab administration in children with refractory SDNS.

Materials and methods

Patient population

Patients included in this trial met the following criteria: (1) they were younger than 20 years old, (2) they had idiopathic

nephrotic syndrome, (3) the disease was steroid-dependent, and conventional immunosuppressants such as CyA, CPA, MZR and MMF were being taken, and (4) they had no history of rituximab treatment. Approval of the off-label use of rituximab and of the study protocol was obtained from the institutional review boards of the National Center for Child Health and Development, Kobe University Graduate School of Medicine, Yokohama City University Medical Center and Saitama Children's Medical Center. All patients' parents gave their written informed consent.

Treatment

Before rituximab infusions, complete blood counts, biochemical parameters (total protein, albumin, blood urea nitrogen, creatinine, uric acid, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, electrolytes, etc.), peripheral B-cell counts, and titers of hepatitis B virus and hepatitis C virus were examined. Chest radiographs and electrocardiograms were obtained, and echocardiography was also carried out. We administered rituximab intravenously, in a single dose of 375 mg/m² BSA (maximum 500 mg) after obtaining remission with prednisolone (PSL). In order to minimize infusion reactions, we gave the patients acetaminophen and cyproheptadine hydrochloride 30 min prior to rituximab infusions. Steroids were not infused prior to rituximab infusions. Patients were observed in the hospital for at least 24 h after rituximab infusion.

Follow-up

For all patients, clinical and laboratory parameters, including complete blood counts, biochemical parameters, serum immunoglobulin levels and CD19+ B-cell counts by flow cytometry were monitored once a month for 6 months. Steroid dosages were tapered and discontinued by 6 months after the rituximab infusions, although the detailed protocol for tapering steroid dosage was not restricted. The protocols for discontinuation of immunosuppressants and PSL for relapses were not restricted in this trial. Patients were followed-up for at least 1 year after they had been given the rituximab infusion. Frequency of relapses, steroid-free periods, and dosages of steroids were evaluated before and after rituximab treatment. B-cell depletion was defined as a CD19+ count of fewer than five cells per cubic millimeter at any time, and B-cell recovery was defined as a CD19+ cell count of more than 15 cells per cubic millimeter.

Measurement of serum rituximab levels

Serum rituximab levels were quantified by a proprietary enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at Covance

Laboratories, Inc. (Chantilly, VA, USA). The ELISA-0145 method is a sandwich ELISA format for the quantitative determination of rituximab in human serum. The 1/100 diluted calibrators, controls, and samples were pipetted on to a microtiter plate precoated with polyclonal goat anti-rituximab, incubated, and then washed. A goat anti-mouse IgG F(ab')₂ horseradish peroxidase (HRP) conjugate was then incubated, followed by another plate washing. Bound HRP conjugate was detected with a tetramethyl benzidine (TMB) substrate, which was read colorimetrically on a plate reader.

Rituximab pharmacokinetic analysis

We obtained serum samples to examine serum rituximab levels before and just after infusion, after 24 hours, and after 1 week, and then once a month until 6 months after treatment. The maximum serum concentration (C_{max}) of rituximab was an actual measured value. The area under the serum concentration–time curve (AUC), total clearance (CL), elimination half-life (T_{1/2}) and volume of distribution (V_{dss}) were calculated by non-compartmental methods using the computer program MOMENT [15].

Statistical analysis

We used the Wilcoxon signed-rank test to compare the number of relapses and steroid-free periods before and after rituximab infusion, and Student's *t*-test and analysis of variance (ANOVA) to analyze PSL dosages, B-cell counts, and serum immunoglobulin levels. The Kaplan–Meier

method was used for the analysis of the probabilities of relapse-free survival and B-cell depletion. Statistical significance was established at $P < 0.05$.

Results

Patients' characteristics

Between February and September 2007, 12 patients (eight boys and four girls) with SDNS were enrolled in our trial at four institutions. The clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. Renal biopsies revealed minor glomerular abnormalities (minimal change disease) in 11 patients and focal segmental glomerulosclerosis in one patient. All patients had a history of CyA treatment. All patients suffered from severe steroid-dependent disease and could not discontinue steroid usage under one or two immunosuppressants at the time of rituximab infusion. Mean duration of steroid therapy before rituximab treatment was 6.1 ± 3.2 years. The effects of severe steroid toxicity, such as short stature, obesity, osteoporosis, hypertension and cataract, were observed in almost all patients.

Clinical courses after rituximab treatment

Clinical courses after rituximab infusion are shown in Table 2. All patients were able to discontinue PSL usage at a median of 74 days after the infusion. For eight patients, immunosuppressants were also able to be discontinued. Complete B-cell depletion was achieved in ten of 12 patients (88%). In

Table 1 Patients' characteristics (IS immunosuppressant, Rtx rituximab, M male, F female, FSGS focal segmental glomerulosclerosis, CyA cyclosporine A, CPA cyclophosphamide, MZR mizoribine, PSL prednis-

olone, MGA minor glomerular abnormalities, CHL chlorambucil, FK tacrolimus, MMF mycophenolate mofetil, SD standard deviation)

Patient no.	Gender	Age at onset (years)	Duration of steroid treatment (years)	Age at Rtx treatment (years)	Renal histology	History of previous IS	Treatments at the time of Rtx therapy
1	M	5	9.3	14	FSGS	CyA, CPA, MZR	PSL, CyA, MZR
2	M	8	7.7	16	MGA	CyA, MZR	PSL, MZR
3	M	15	1.5	18	MGA	CyA	PSL, CyA
4	M	4	8.3	12	MGA	CyA, CPA, CHL, MZR	PSL, CyA, MZR
5	M	2	2.7	5	MGA	CyA, CPA, MZR	PSL, CyA
6	M	10	10.6	19	MGA	CyA, MZR	PSL, MZR
7	F	8	1.9	10	MGA	CyA, CPA, MZR	PSL, CyA
8	M	2	7.9	10	MGA	CyA, FK, CPA, MZR	PSL, FK, MZR
9	M	2	9.0	15	MGA	CyA, CPA, MMF	PSL, CyA, MMF
10	F	9	2.5	12	MGA	CyA, CPA, MZR, MMF	PSL, CyA, MMF
11	F	1	4.5	11	MGA	CyA, CPA	PSL, CyA
12	F	3	6.7	10	MGA	CyA, MMF	PSL, MMF
Mean		5.8	6.1	12.7			
SD		4.3	3.2	3.9			