

MELASの脳卒中発作急性期治療にL-アルギニン静注製剤は有効で、発作間欠期の治療にはL-アルギニン経口製剤投与が有効である。L-アルギニンが保険適応薬剤として広くMELAS患者様に使用できるよう個々の症例の検討を十分行い、有効性を評価していくことが重要である。

6. 研究発表

Ishii A, et al. Clinical experience with L-arginine treatment in MELAS syndrome. 15th International Congress of the World Muscle Society Oct.12-16, 2010, Kumamoto, Japan.

Ishii A, et al. Clinical experience with L-arginine treatment in MELAS syndrome; good response in young but not in adult-onset patients. XII International Congress on Neuromuscular Disorders. July 17-22, 2010, Napoli, Italy.

7. その他

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し、協力し合い、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートもきわめて重要である。その観点から静注製剤及び経口製剤とも倫理上大きな問題もなく計画に沿って治験が遂行されていることは評価できる。

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所 属 国立病院機構 名古屋医療センター

研究者 岡田 久

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

(1) 名古屋医療センター 神経内科 奥田 聡

研究要旨

医師主導治験であるL-アルギニンのMELASに対する発作抑制効果を検証するために、治験の手続きを行い、治験を開始し、継続した。当院で3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有し、MELASと診断されている通院中の患者さんは平成20年度には2名で、この2名の方に対して「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の他施設共同オープン試験」の説明を行い同意を得た。また、1名の方に対しては同時に「発作寛解期MELASを対象としたL-アルギニン経口製剤の他施設共同オープン試験」の説明を行い同意を得た。平成21年度には、他院よりMELASと診断された患者さん1名について、本治験のプロトコールの選択基準を満たしており、「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の他施設共同オープン試験」の説明を行い同意を得た。静注試験に対しては1名の患者さんが、平成20年度の同意後に嘔吐の発作があり脳卒中様発作と考えられ入院されたが、発症時期が不明であり静注試験の対象とならなかった。平成21年度は、この方が痙攣にて搬送されたが、重積状態にて治験にはいたらなかった。平成22年度は、この方に治験対象となる脳卒中様発作があり、静注試験開始となったが、その後痙攣重積となり、治験中止となった。その他の患者さんについては、対象となる脳卒中様発作はなかった。経口試験については平成20年度に1名の方に経口投与が開始され、平成21年度継続し、平成22年度に終了となった。

1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5mL/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。また、過去に脳卒中様発作を発言したことのあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤をとよし、有効性及び安全性を評価する。

2. 方法

MELASと診断された患者で、3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有し、かつ、脳卒中様発作が発現してから6時間以内の患者に対し、L-アルギニン静注製剤5mL/kgを末梢静脈から薬1時間かけて静注し、2・6・12・24時間に所定の観察及び検査を行う。また、経口試験については、基準(1:過去2年間に脳卒中様発作を発現したことがある患者、2:3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有する患者、3:過去にL-アルギニン経口製剤で治療されたことがない患者、4:卒中様発作臨床所見の判定が可能な患者)をみたすMELAS患者に対し、L-アルギニン製剤(顆粒剤)を1日3回(毎食後)、96週間経口投与し、有効性及び安全性を評価する。投与量は「顆粒性剤として0.3/g/kg/day」を基本とし、内服後2時間の血漿中アルギニン濃度測定にて、0.026~0.5/kg/dayの範囲で投与量を調整する。

3. 結果

1名の患者さんは現在25才女性で19才の時に手足のしびれにて精査入院となるが、その時点では原因不明で、その後20才で痙攣発作あり再度入院精査にてMELASと診断されている。その後も21歳・22歳の時に脳卒中様発作にて入院されている。また、もう1名の患者さんは現在23歳男性で19歳のときに頭痛・痙攣で当院入院精査にて、MELASと診断されている。退院後は頭痛を時々訴えるが、入院に至るような脳卒中様発作はなかった。この2名の患者さんに対して、平成20年度に静注試験の説明を行い同意を得た。平成21年度は、現在16歳男性の方が、14歳の時に頭痛・ふらつきで他院に入院しMELASと診断され、治験希望にて当院へ紹介された。この方は治験のプロトコール基準に適合しており、静注試験の説明を行い同意を得た。現在25歳女性の方は既にL-アルギニン製剤の経口投与を行っていたが、平成21年2月に嘔吐にて入院された。脳卒中様発作と思われたが、発症時期が不明で静注試験に至らなかった。また、平成22年2月には痙攣で搬送されたが、重積にて静注試験に至らなかった。平成22年5月には傾眠・皮質盲の症状で搬送され、治験対象の脳卒中様発作と考えられ静注試験開始となったが、静注後痙攣重積となり、治験中止となった。現在23歳男性の患者さんに対して、L-アルギニン製剤の投与がされていなかったため、経口試験の説明を行い、同意を取得し、平成21年3月より経口試験を開始した。平成22年7月には左半盲の脳卒中様発作があったが、受診時に発症から6時間以上経過しており、静注試験に至らなかった。経口試験については、平成23年1月にプロトコールを終了した。また、16歳の男性については、通常診療にてL-アルギニン製剤内服投与を開始し、現在まで脳卒中様発作はない。

4. 考察

25歳女性の患者さんは、入院に至る脳卒中様発作を繰り返しており、今後も症状に十分注意して経過を見る必要があると思われる。また、23歳男性については、症状が比較的安定しており、経口試験にてさらに症状が安定するとおもわれたが、平成22年7月に脳卒中様発作があり、アルギニン静注試験には至らなかったが、アルギニン経口投与にて発作が軽度でとどまっていたのかを含めて、他の症例とあわせて検討する必要があるとおもわれた。16歳の男性については、アルギニン内服投与を開始しており、症状は安定するとおもわれるが、今後も静注に至るような症状がおこらないか、注意して経過を見る必要がある。

5. 結論

MELASの患者さんは脳卒中様発作の症状および頻度は多様であり、個々の患者さんの状況を今後も十分注意していく必要がある。

6. 研究発表

なし

7. その他

患者さんの個人情報の保護に関しては十分留意して試験をおこなっている。

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所 属 広島大学

研究者 但馬 剛

研究期間 平成22年4月～平成23年3月

研究分担者

重症心身障害児施設鈴が峰・病院長 佐倉 伸夫

研究要旨

前年度までに引き続き、MELAS 患者における脳梗塞様発作急性期の L-アルギニン静注製剤投与が、症状軽減に有効であるか検討するため、多施設共同オープン試験に参加した。従前より診療中の患者2名が適格性ありと判定されており、定期的に経過観察しているが、発作エピソードは観察されなかった。

1. 目的

MELAS に対しては従来、有効性が明らかな治療法が知られていなかった。近年、各種臨床症状のうち脳梗塞様発作については、L-アルギニン製剤がその血管拡張作用進行によって症状を軽減する効果が報告されている。希少疾患である本疾患に対する、急性期 L-アルギニン静注製剤投与の有効性を確立するため、前年度までに引き続き多施設共同オープン試験へ参加することとした。

2. 方法

広島大学病院小児科で診療中の MELAS 患者2名について、前年度までに本治験参加適合性ありと判定されており、脳梗塞様発作エピソードが出現すれば、別に定められた規定に従って治験用L-アルギニン静注製剤を投与し、その有効性判定を行う。

3. 結果

1例については平成22年10月に回転性めまいの訴えがあった。平成19年1月にも同様の訴えがあり、その際には頭部MRIを実施したが新たな変化はなく、今回のエピソードも合わせ脳梗塞様発作は否定的で、頭位性めまいと判断した。その後、平成23年1月に強い頭痛が出現。嘔吐・めまい・麻痺などの随伴症状はなかったが頭部MRIを実施。やはり新たな急性期病変を示唆する所見はなく、脳梗塞様発作ではないものと判断した。

1例については、以前の脳梗塞による後遺症が徐々に悪化している徴候が散見されるものの、新たな脳梗塞様発作を疑わせるエピソードは見られなかった。現状評価のため平成22年9月に頭部MRIを実施したが、前回記録(平成19年10月)からの変化はほとんどないものと判定された。

4. 考察

両症例とも過去に脳梗塞様発作エピソードを経験していたため、本治験開始以前から L-アルギニン内服療法を開始されている。内服開始から平成22年度まで、いずれも脳梗塞様発作エピソードを起こしておらず、L-アルギニン内服の有効性を支持する経過と考えられる。しかしながら、症例毎に精神運動機能・聴力・耐糖能などの症状は徐々に進行しており、脳梗塞様発作が再発する危険性は、引き続き少なからず存在するものと考えられる。

5. 結論

患者2名から治験に参加する文書同意を得ることができたことから、脳梗塞様発作が患者に発現した際にL-アルギニン静注製剤の投与が可能になった。

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 [L-アルギニン]

所属 埼玉医科大学

研究者 大竹 明

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

埼玉医科大学医学部小児科	本多 正和
埼玉医科大学医学部小児科	山崎 太郎
埼玉医科大学医学部小児科	星野 正也
埼玉医科大学医学部小児科	赤塚 淳弥
埼玉医科大学医学部小児科	盛田 英司
埼玉医科大学医学部小児科	酒井 哲郎
埼玉医科大学医学部小児科	寛 紘子
埼玉医科大学医学部小児科	小牧 健

研究要旨

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) はミトコンドリア病でもっとも多い病型である。本症の病態解明は分子遺伝学的には飛躍的に進んでいるが、いまだ有効な治療法の開発には至っていない。我々は、日本のMELASコーホート研究を通し自然歴を明確にし、また、アルギニンの脳卒中様発作時の急性期治療および発作間歇期における脳卒中様発作の頻度および重症度の軽減にある程度有効であることを見いだした。このデータに基づき、MELASの脳卒中様発作急性期の治療および、間歇期の脳卒中様発作の予防および重症度軽減目的で、平成20年度より日本医師会治験促進センターの採択による医師主導治験を実施している。

1. 目的

MELASの脳卒中様発作急性期のアルギニンを用いた静注治験、および、間歇期の脳卒中様発作の予防および重症度軽減目的でのアルギニンの内服治験を行い、アルギニンの有効性を検証する事が本研究の目的である。

2. 方法

1) MELASの脳卒中様発作急性期のL-アルギニン静注：プロトコールに沿って患者のリクルート、同意説明後にエントリーを行う。発作時の静注療法を確実に行う。

2) MELASの発作寛解期の発作予防のためのL-アルギニン経口：プロトコールに沿って患者のリクルート、同意説明後にエントリーを行う。

3. 結果

経口試験の患者組み入れ数は当初2名であったが、うち1名は原疾患の進行により正確な評価が困難になったため、平成22年8月に治験参加を中止した。静注試験も事前同意は2名であったが、共に今年度の治験期間中には評価対象になるような卒中様発作は起こさなかった。

1) 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

識別コード02-01 (12歳に頭痛・嘔吐発作で発症した現在23歳の男性)：初回同意取得日平成20年12月1日、再同意取得日(卒中様発作が発症し治験を開始した日)平成21年1月2日。データセンターへの登録票FAX送付が治験薬投与後になるという逸脱があったが、逸脱報告書を作成し今後の再発防止策を講じることを確認していただき、無事に治験を終了した。L-アルギニン投与量は1回200mlで再投与を行った。翌日には卒中様発作は回復して退院しその効果は著名であった。その後平成21年4月7日にも再度卒中様発作を起こし、下記経口試験を中止後静注試験に入ったが、今回は体重増加に伴いL-アルギニン210mlを2回投与し、やはり症状は速やかに回復し翌日には退院した。以後卒中様発作は起こしていない。

識別コード02-02 (3歳6ヶ月に小脳梗塞で発症した現在6歳の男児)：初回同意取得日平成20年12月3日。治験期間中に評価に足るような卒中様発作は起こさなかったが、原疾患の進行により正確な評価が困難になったため、平成22年8月に治験を中止した。

2) 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

識別コード02-01：平成21年4月4日に正式同意を取得し、L-アルギニン12.63gで経口投与開始。直後に上記の卒中様発作を起こしたが、それを乗り切った後は経過は順調である。平成21年5月2日に、L-アルギニンの血中濃度を確認しつつ投与量を12gに減量し、その後も良好に経過し、平成23年1月に予定期間を経過したために治験を終了とした。

識別コード02-02：平成21年5月8日に正式同意を取得し、L-アルギニン3.3gで経口投与開始。血中濃度が低いため、平成22年2月1日に投与量を4.0gに増量した。平成22年3月より感染症による発熱を繰り返し、次第に原疾患の進行により応答性が低下し症状を言葉で表現することも通常の食事をとることも困難となり、平成22年8月に治験参加を中止した。

4. 考察

MELASに対する急性期脳卒中様発作治療、および寛解期の発作予防法は未だ存在しない。今回、世界に先駆けて、治療法開発を医師主導治験として開始した。医薬品医療器械総合機構への治験届けは、静注試験が平成20年12月12日、内服試験が平成21年2月13日に受理され、現在も両試験が並行して行われている。現在、有害事象に留意し、注意深く治験を進めており、今後L-アルギニンが、発作時静注療法、非発作時経口療法共に、安全で有効なことを証明したい。

5. 結論

ミトコンドリア病の治療研究の基盤整備が、本研究により確立出来たと考えられる。安全で副作用の無い薬剤開発に限った医師主導型治験は、研究者に過度の負担を必要とするものであり、研究者へのサポート体制の充実が今後の課題と考えられる。

6. 研究発表

- 1) 大竹 明：Ⅰ総論 第7章 内分泌疾患患者にみられる所見，主要症候から診断へのアプローチ 11. 低血糖. 小児内分泌学 (編集：日本小児内分泌学会 編集主幹：藤枝憲二、横谷 進、田中敏章) 診断と治療社 東京 pp85-88, 2009
- 2) 大竹 明：Ⅱ各論 第10章 糖・脂質代謝異常症 D. 低血糖症 3. ケトン性低血糖症. 小児内分泌学 (編集：日本小児内分泌学会 編集主幹：藤枝憲二、横谷 進、田中敏章) 診断と治療社 東京 pp493-496, 2009
- 3) 大竹 明：13. 先天代謝異常. 総合小児科診療のための小児科学レビュー2010—最新主要文献と解説— (監修：五十嵐 隆) 総合医学社 東京 pp171-176, 2010
- 4) 大竹 明：6：内分泌 第3章—診断上必要な検査 3 染色体検査法. 図説臨床看護医学 デジタル版 (片山茂裕 監修) エディターシップ 東京, 2010
- 5) 大竹 明：6：内分泌 第4章—疾患 4.8 性の分化とその異常—ターナー症候群. 図説臨床看護医学 デジタル版 (片山茂裕 監修) エディターシップ 東京, 2010
- 6) 大竹 明：6：内分泌 第4章—疾患 4.8 性の分化とその異常—クラインフェルター症候群. 図説臨床看護医学 デジタル版 (片山茂裕 監修) エディターシップ 東京, 2010
- 7) 大竹 明：7：代謝 第4章—疾患 4.1 糖代謝異常—糖原病. 図説臨床看護医学 デジタル版 (栗田卓也 監修) エディターシップ 東京, 2010
- 8) 大竹 明：1章 まずは診断しなくては 臨床症状からの診断手順 高乳酸血症 in 見逃せない先天代謝異常 小児科臨床ピクシス23 (五十嵐 隆 総編集、高柳正樹専門編集) 中山書店 東京 pp18-21, 2010
- 9) 大竹 明：1章 まずは診断しなくては 臨床症状からの診断手順 多臓器に異常がみられるとき：オルガネラ病 in 見逃せない先天代謝異常 小児科臨床ピクシス23 (五十嵐 隆 総編集、高柳正樹専門編集) 中山書店 東京 pp54-56, 2010
- 10) 大竹 明：1章 まずは診断しなくては 診断時の検査：first line 検査 乳酸、ピルビン酸 in 見逃せない先天代謝異常 小児科臨床ピクシス23 (五十嵐 隆 総編集、高柳正樹専門編集) 中山書店 東京 pp90-92, 2010
- 11) 大竹 明：2章 治療を急ごう 検査異常値から始める治療法 高乳酸血症を示すとき in 見逃せない先天代謝異常 小児科臨床ピクシス23 (五十嵐 隆 総編集、高柳正樹専門編集) 中山書店 東京 pp162-165, 2010
- 12) 大竹 明、村山 圭：3章 この病気知っていますか？ 見逃されやすい疾患 ミトコンドリア呼吸鎖異常症 in 見逃せない先天代謝異常 小児科臨床ピクシス23 (五十嵐 隆 総編集、高柳正樹専門編集) 中山書店 東京 pp210-213, 2010
- 13) Ohtake A, Aoki Y, Saito Y, Niihori T, Shibuya A, Kure S, Matsubara Y: Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. J Pediatr Hematol Oncol in press 2011, Epub 2010 Jun 2.
- 14) Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, Hosoya H, Murayama K, Ohtake A, Goto YI, Wakamoto H, Koga Y, Tanaka M: Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. Biochim Biophys Acta (General Subjects) 1800(3): 313-315, 2010
- 15) 松崎 哲、片桐岳信、松崎文子、見崎 徹、大竹 明：進行性骨化性線維異形成症患者の歯科治療 . 歯界展望 115(3): 556-557, 2010
- 16) Sadakata R, Hatamochi A, Kodama K, Kaga A, Yamaguchi T, Soma T, Usui Y, Nagata M, Ohtake A, Hagiwara K, Kanazawa M: Ehlers-Danlos syndrome type IV, vascular type, which demonstrated a novel point mutation in the COL3A1 gene. Intern Med 49(16): 1797-1800, 2010
- 17) Ohte S, Shin M, Sasanuma H, Yoneyama K, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Maruki Y, Matsuoka M, Miyazono K, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Furuya H, Kamizono J, Kitoh H, Nakashima Y, Susami T, Haga N, Komori T, Katagiri T: A novel mutation of ALK2, L196P, found in the most benign case of fibrodysplasia ossificans progressiva activates BMP-specific intracellular signaling equivalent to a typical mutation, R206H. Biochem Biophys Res Commun 2011 Mar 4. [Epub ahead of print]

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所 属 千葉大学医学部附属病院
研究者 藤井克則
研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

花岡英紀 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部)
金井数明 (千葉大学医学部附属病院神経内科)
須山麻衣子 (千葉大学医学部附属病院小児科)
水落弘美 (千葉大学医学部附属病院小児科)

【研究要旨】

MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes) の急性期卒中用発作に対しては現時点で根本的治療がない。青年期より卒中様発作を反復して増悪してゆくMELASの神経症状に対してL-アルギニン療法が有効であることが近年報告された。本研究では、L-アルギニンを静注製剤として使用し発作コントロールと後遺障害防止に効果があるかどうかを判定する。

1. 目的

MELASの卒中様発作では後頭葉を中心とした血管攣縮が認められる。この攣縮に対してL-アルギニン投与が症状改善に有効かどうか、また後遺障害に影響を及ぼすかどうかについて調査する

2. 方法

MELAS患者2名に対して、急性期卒中様症状を呈した時点で5ml/kg (0.5g/kg)のL-アルギニンを投与し、卒中様症状の軽減ならびに後遺障害の有無について調査する。

3. 結果

2名のMELAS患者に対し急性期のL-アルギニン療法を計画したが、今年度は2名とも卒中様発作を発症しなかったため、アルギニン製剤を使用する機会はなかった。卒中発作の発生の予測は困難であるため急性期の投与機会を逃さないよう実施に向けて継続して準備中である。

4. 考察

一昨年度いれん2機会に対してL-アルギニンを使用したが、特に副作用等有害事象は認めなかった。引き続き作用効果について検証する必要がある。

5. 結論

現時点ではまだL-アルギニン療法が有効か無効かの判定が困難である。限られた投与機会では臨床症状の増悪はなく、有害事象の発生も報告されていない。今後も投与機会を増やして効果判定をする必要がある。

6. 研究発表

European Federation of Neurological Society (Geneva, 2010 September)
L-arginine therapy for mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes.
Katsunori Fujii, Maiko Suyama, Tadashi Shiohama, Mamiko Endo, Yoichi Kohno

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所 属 大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター

研究者 鈴木保宏

研究期間 平成22年4月～平成23年3月

研究分担者

大阪府立母子保健総合医療センター	小児神経科	鳥邊泰久
大阪府立母子保健総合医療センター	小児神経科	真野利之
大阪府立母子保健総合医療センター	小児神経科	柳原恵子
大阪府立母子保健総合医療センター	遺伝診療科	岡本伸彦

研究要旨

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) は脳卒中様症状 (頭痛、嘔気・嘔吐、視野・視力障害、半身痙攣、意識障害) を特徴とするミトコンドリア病であるが、確立された治療法はない。MELASは発症初期では一過性の脳卒中様発作を繰り返すが、経過とともに徐々に進行し、後遺症を残す予後不良の疾患である。MELAS患者において脳卒中様発作の成因として血管拡張機能障害が考えられている。L-アルギニンは一酸化窒素 (NO) 産生の基質となるアミノ酸で、体内のNOを増加して血管を拡張させる作用を有する可能性がある。本治験はMELAS患者の脳卒中様発作時の急性期症状に対してL-アルギニン静注製剤を投与してその有効性を検討する多施設共同オープン試験である。

1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5ml/kgを点滴静注し、脳卒中様発作症状の改善効果を評価する。

2. 方法

本研究は多施設共同オープン試験である。選択基準を満たし、除外基準を満たさないMELAS患者を調査してあらかじめ同意を取得する。脳卒中様発作にて来院時に選択除外基準の確認をした上で再同意を取得し、発作発現6時間以内に登録センターにFAXにて登録を送付する。投与前の症状 (頭痛、嘔気・嘔吐、意識レベル、視覚障害) を評価した後にL-アルギニン静注製剤5ml/kgを1時間で点滴静注を行う。初回静注2時間後に症状の改善 (有効性) を評価する。改善を認めた場合はさらに6, 12, 24時間後に有効性を評価する。改善を認めない場合は、初回静注終了後2～4時間以内にL-アルギニン静注製剤5ml/kgを追加投与する。追加投与した場合の有効性は、追加投与2時間後および初回投与12, 24時間後に行う。初回L-アルギニン静注後に症状の悪化を認めた場合は有効性、安全性を評価して本治験を中止する。

3. 結果

事前同意を得ていたMELAS男児 (15歳) は平成22年1月29日の夜から視覚症状 (左眼がチカチカする) を訴え始めた。31日に左眼が見えにくいと訴え、物にぶつかるようになった。2月1日の朝から頭痛を訴えるようになったため来院した。再同意を取得し、登録した。治験薬投与開始前には頭痛は消失していたが、視覚症状は全盲状態であった。L-アルギニン静注製剤 (5ml/kg) を初回投与したが、視覚症状の改善はなかった。治験薬 (L-アルギニン静注製剤5ml/kg) の追加投与も実施したが効果はなかった。治験薬の投与中に有害事象はなかった。追加投与後に施行した画像検査 (MRI) で、左右の後頭部に広範囲の病変を認めた。追加投与終了2時間後に治験を中止し、ステロイド療法を行った。治験中止24時間後までに、安全性について特筆する事象なし。治験実施計画書、GCPを遵守して問題なく行われた。

平成22年2月15日に本症例の登録・治験実施についてモニタリングが行われたが、特に問題なかった。

4. 考察

本症例では治験薬投与する3日前から視覚症状が出現し、治験薬投与日の朝に頭痛が出現した。本プロトコールでは症状が2項目以上そろった時点が脳卒中様発作の発現と考えるため、再同意を得て治験を行った。治験薬の投与前には頭痛が自然に消失していたため、視覚症状が唯一の評価項目となった。L-アルギニン静注製剤は2回投与したが、視覚症状の改善は得られなかった。視覚症状は治験薬投与の3日前から出現しており、もう少し早期にL-アルギニン静注製剤の投与ができていれば効果があった可能性は否定できない。

5. 結論

MELAS男児が3日前から視覚症状を訴え、頭痛が出現したため来院した。治験薬投与直前には頭痛は消失していたため、視覚症状 (全盲) が唯一の評価項目となった。L-アルギニン静注製剤を2回投与したが効果はなかった。頭部MRIで後頭部に広範囲の病変を認めたため治験の中止を判断した。

6. 発表 なし

7. その他

平成22年度はエントリー患者において治験の対象となる事象・症状はなかった。

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

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22年4月～平成23年3月

研究分担者

滋賀医科大学医学部附属病院小児科	高野知行
滋賀医科大学医学部附属病院小児科	丸尾良浩
滋賀医科大学医学部附属病院小児科	森 麻美
滋賀医科大学医学部附属病院小児科	吉岡誠一郎
滋賀医科大学医学部附属病院小児科	松分久美子

研究要旨

1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5 mL/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。

2. 方法

MELASと診断された患者で、3243変異（ミトコンドリアDNAのA3243G）を有し、かつ脳卒中様発作が発現してから6時間以内の患者で同意を取得した患者を対象に、L-アルギニン静注製剤5mL/kgを末梢静脈から約1時間かけて投与速度の上限200mL/hrで点滴静注する。腫瘍評価項目は初回静注終了後2時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合とする。

3. 結果

【全体】

事前同意取得29例、登録例数10例（2010年5月1日現在）。
現在まで重篤な有害事象報告はなく、措置報告（2010年3月5日入手：海外の添付文書警告・副作用部分の変更：アナフィラキシーを含む過敏症反応）を入手している。

【当該研究機関】

当院において現時点では同意を取得した被験者に、当該治験基準に該当すると考えられる急性脳卒中様発作は認められず、治験薬投与には至っていない。

被験者：男 平成11年12月8日生
同意取得日：2008年11月25日
急性脳卒中様発作時の治験薬は未投与
有害事象・副作用：なし

4. 考察

急性脳卒中様発作はあるものの当該治験基準に完全に合致する発作はなく、現時点では登録には至っていない。

5. 結論

2011年6月までの試験期間まで、引き続き実施計画基準に合致した場合は登録を行う。

6. 研究発表

本年度はなし

7. その他

特記すべきことはなし

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所属 福井大学

研究者 米田 誠

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

福井大学医学部附属病院神経内科	濱野 忠則
福井大学医学部附属病院神経内科	山村 修
福井大学医学部附属病院神経内科	井川 正道
福井大学医学部附属病院神経内科	上野 亜佐子
福井大学医学部附属病院神経内科	中地 亮
福井大学医学部附属病院神経内科	松永 晶子

研究要旨

急性期脳卒中様発作を発現したMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤を投与し、有効性と安全性を評価するための多施設共同オープン試験を行っている。現在までに、治験基準に合い、脳卒中様発作を発現し、同意が得られた患者1名に対して治験を実施した。また、過去に脳卒中様症状を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性と安全性を評価するための多施設共同オープン試験を行っている。現在、治験基準に合い、同意が得られた患者1名に対して治験を実施し、平成23年2月に予定期間に達し、終了した。

1. 目的

急性期脳卒中様発作を発現したMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤を投与し、有効性と安全性を評価する。また、過去に脳卒中様症状を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性と安全性を評価する。

2. 方法

いずれも多施設共同オープン試験で行っている。L-アルギニン静注製剤に関する治験では、治験対象患者の基準をすべて満たすMELAS患者を対象とし、L-アルギニン注射剤を投与し、臨床徴候、有害事象などを適宜プロトコールに則り観察する。また、L-アルギニン経口製剤に関する治験では、治験対象患者の基準をすべて満たすMELAS患者を対象とし、L-アルギニン経口剤を投与し、臨床徴候、有害事象などを適宜プロトコールに則り観察する。

3. 結果

現在、L-アルギニン静注製剤に関する治験では、患者2名を選定し、事前同意を得て登録している。うち1名は脳卒中様発作を発現し、同意を得て治験を行った。また、L-アルギニン経口製剤に関する治験では、患者1名を選定し、同意を得て治験を行い、平成23年2月に予定期間に達し、終了した。

4. 考察

計画に従い実施している。

5. 結論

現在、計2名の患者で治験を実施している。

6. 研究発表

Arakawa K, Kudo T, Ikawa M, Morikawa N, Kawai Y, Sahashi K, Lee JD, Kuriyama M, Miyamori I, Okazawa H, Yoneda M. Abnormal myocardial energy-production state in mitochondrial cardiomyopathy and acute response to L-arginine infusion: C-11 acetate kinetics revealed by positron emission tomography. *Circ J.* 2010;74:2702-2711.

Ikawa M, Yoneda M, Tanaka M. Energy States in Mitochondrial Cardiomyopathy - In vivo Functional Imaging and L-arginine Therapy - [Editorial]. *Circ J.* 2010;74:2560-2561.

7. その他

本治験は、福井大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会において承認済みである。

治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所 属 徳島大学病院

研究者 松井 尚子

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

梶 龍兒	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	臨床神経科学分野・教授
和泉 唯信	徳島大学病院	内科・診療支援医師
佐藤 健太	徳島大学病院	内科・特任助教
山本 伸昭	徳島大学病院	内科・医員
寺澤 由佳	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	臨床神経科学分野・助教
古川 貴大	徳島大学病院	内科・医員
松岡 孝至	徳島大学病院	内科・医員
谷口 浩一郎	徳島大学病院	内科・医員
酒井 和香	徳島大学病院	内科・医員
宮城 愛	徳島大学病院	内科・医員
島谷 佳光	徳島大学病院	内科・医員
藤田 浩司	徳島大学病院	内科・医員
佐光 亘	徳島大学病院	内科・医員
鎌田 正紀	徳島大学病院	内科・医員
森 健治	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	小児医学分野・准教授
内藤 悦雄	徳島大学病院	小児・周産・女性科 非常勤医師
原田 雅史	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	画像情報医学分野・教授

研究要旨

本試験は、脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5ml/kgを点滴静注し、発作症状改善効果进行评估する多施設共同オープン試験である。

1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5ml/kgを点滴静注し、発作症状改善効果进行评估する。

2. 方法

本試験の対象として適格と考えられる患者をあらかじめ調査し、候補となった患者から発作発現前に同意を取得する。事前同意を取得した患者が脳卒中様発作を発現した場合、再度同意を取得し被験者登録後L-アルギニン静注製剤5ml/kgを末梢静脈より点滴静注する。有効性の主要評価項目は「初回静注終了後2時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合」とする。あわせて、初回静注終了後2・6・12・24時間の4時点で「頭痛」「嘔気・嘔吐」「意識レベル」「視覚障害」の4症状が改善したかどうかを判断する。

3. 結果

被験者に対し平成21年6月9日に試験の説明を行い事前同意を取得した。しかし病状が安定しているため発作を起こしておらず治験薬投与には至っていない。責任医師変更、実施計画書改訂、安全性情報の報告等についてIRBにて審議を行い治験継続の承認を得た。平成22年7月に徳島大学病院神経内科医局にて説明会を行い、分担医師の追加について検討した。

4. 考察

被験者登録は無いが、GCPを遵守し治験を実施できた。

5. 結論

引き続きGCPを遵守して治験を実施する。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所 属 神戸大学医学部附属病院

研究者 荻田 典生

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

戸田 達史	神戸大学医学部附属病院	神経内科・教授
濱口 浩敏	神戸大学医学部附属病院	神経内科・特命講師
関口 兼司	神戸大学医学部附属病院	神経内科・助教
小田 哲也	神戸大学医学部附属病院	神経内科・大学院生
安井 直子	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員
上田 健博	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員
関 恒慶	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員
横田 一郎	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員
大塚 喜久	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員

1. 目的

過去に脳卒中発作症状を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与して、有効性および安全性を評価すること（経口試験）。
脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5mL/Kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価すること（静注試験）。

2. 方法

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する。これらの関係法規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院内体制の整備を行った。

また、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整えた。

経口試験について、平成21年3月18日の治験審査委員会にて承認を得た。当院は追加施設としての参加であり、平成21年4月10日に治験届を提出した。

静注試験について、平成21年6月17日の当院治験審査委員会の承認を受けた。当院は追加施設としての参加であり、平成21年6月26日に治験届を提出した。

3. 結果

経口製剤試験について、1例から同意を取得した。実施重篤な有害事象の発現や緊急回避のための逸脱なく実施中である。

静注製剤試験について、2例から同意を取得した。2例ともに同意を取得したのみで治験薬投与には至っていない。

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、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、治験審査委員会の承認を得ることが出来た。治験届提出後、被験者の登録を行い、安全に十分な配慮を行いながら、引き続き治験を遂行する。

5. 結論

現時点では、評価を完遂し、データ固定を行った被験者はないため、L-アルギニンの有効性および安全性について記載できる事項はない。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 (L-アルギニン)

所属 琉球大学医学部附属病院

研究者 知念安紹

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

琉球大学医学部附属病院小児科 玉城邦人

研究要旨

ミトコンドリア病はミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的以上により引き起こされる難治性進行性疾患である。その中で小児期に発作性の頭痛、嘔吐、半身痙攣で発症する病型がMELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)である。MELASの特徴は20歳前に頭痛、嘔吐、痙攣、意識障害といった一過性脳卒中様症状を起こし、多くの患者はその脳卒中様発作を繰り返すことで後遺症障害が蓄積し、死に至る。脳卒中様発作の成因は完全に解明されているわけではないが、疾患研究により、血管拡張機能障害が原因で脳卒中様発作を起こす可能性が高いと考えられている。NO(一酸化窒素)は中小動脈における血管の拡張機能において中核的役割を担う生体内活性物質であり、その基質であるL-アルギニンを投与することは、MELAS発作の急性期症状の改善及び寛解期の脳卒中様発作の予防的治療を可能にすると考えられた。

MELASにおいて発作寛解期の治療目標は脳卒中様症状の発現を防止することであり、これまでも様々な治療が試みられてきたが、有効性は検証されていない。一方脳卒中様発作の予防目的でL-アルギニンを使用した幾つかの臨床試験が実施されたが、L-アルギニンを内服したところ、発作の重症度および頻度が優位に改善した。L-アルギニンはMELAS患者の治療薬として有望と考えられ、発作寛解期に対する経口製剤の有効性及び安全性を評価し、薬事法上の承認取得(MELASのL-アルギニンへの効能・L-アルギニン追加)を目指し、日本医師会治験促進センターが実施する治験推進研究事業「医師主導治験」として、多施設共同オープン試験を実施する。

1. 目的

過去に脳卒中様発作症状を起こしたことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性及び安全性を評価する。

2. 方法

L-アルギニン経口製剤を試験実施計画書の選択基準に該当するMELAS患者で、本製剤投与について同意が得られた被験者にL-アルギニンを経口投与する。治療期間は96週間、投与量は顆粒剤として0.3g/kg/dayを基本とし、これを1日3回に分けて投与する。過去の基礎研究に基づいた治験計画基準に従い、血漿中アルギニン濃度を測定し投与量を調節する。内服開始後は経過報告書に沿って治療開始後の脳卒中様発作の頻度や程度、ミトコンドリア病や片頭痛の重症度スコアを用いた臨床症状の推移について評価、検討を行う。また試験実施計画書に沿って手危機的な血液学的検査項目の推移について評価、検討を行う。L-アルギニン経口製剤の安全性評価の為に、有害事象、副作用について収集し、検討を行う。

3. 結果

試験実施計画書の選択基準に該当するMELAS患者1例に対して、患者本人及び代諾者へ説明を行い、同意を得た後、2009年5月よりL-アルギニン製剤の経口投与を開始した。0.3g/kg/dayの投与で内服後2時間の血漿中アルギニン濃度を100 μ mol/L以上に維持出来たため、投与量の変更は行わずに内服を継続した。内服開始後現在までのところ明らかな脳卒中様発作は出現しておらず、頭痛も以前より軽減している。また重篤な有害事象も認めておらず、内服コンプライアンスも良好である。H23.2インフルエンザ罹患も1日で体調回復している。血清Cre0.34mg/dl (H22.4.22)が少しずつ上昇し、Cre0.77 (H23.1.26)となり、尿蛋白は陽性となっている。

4. 考察

L-アルギニン投与開始後1年9か月経過し、過去の臨床研究での報告にあるように、現時点では当院の該当患者についてはL-アルギニン投与により脳卒中様発作の予防効果が得られている可能性が考えられた。今後も経口試験を継続することで脳卒中様発作予防効果や投与の安全性などについて一定の評価を行うことが可能と考えられた。ミトコンドリア病によると思われる腎障害が出現し、尿細管アシドーシスは現在、来していない。

また医師主導治験の実施、継続を行う上で医療機関においては臨床研究支援センターや薬剤部などの専門部門との連携が必要であり、その役割は極めて重要と考えられた。

5. 結論

今後も試験実施計画書に沿って96週までL-アルギニン経口試験を継続することで、本製剤の有効性、安全性について一定の結論が得られると判断する。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 (L-アルギニン)

所 属 国立成育医療研究センター 神経内科

研究者 久保田雅也

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

柏井洋文	国立成育医療研究センター	神経内科	フェロー
太田さやか	国立成育医療研究センター	神経内科	フェロー
寺嶋宙	国立成育医療研究センター	神経内科	フェロー
星野英紀	国立成育医療研究センター	神経内科	医師

研究要旨

MELAS17才男性患者(3243変異)のstroke-like episodeに対する静注および経口L-アルギニン製剤の有効性と安全性を評価した。頭痛、嘔吐、視覚症状を呈したstroke-like episodeに対し、L-アルギニン製剤(5ml/kg)を静注し、症状の軽減を確認し、本治療法の有効性と安全性を確認した。また経口L-アルギニン製剤(0.3g/kg/日)内服によりstroke-like episodeを予防することはできなかったが発作の重症度は軽減できた。

1. 目的

MELAS17才男性患者(3243変異)を対象としstroke-like episodeの際に静注L-アルギニン製剤を投与し発作症状改善効果を評価する。また経口L-アルギニン製剤内服により発作回数および重症度の軽減の有無を評価する。

2. 方法

MELAS17才男性患者(3243変異)を外来フォローし経口L-アルギニン製剤(0.3g/kg/日)内服を行い発作回数および重症度の軽減の有無を評価、またstroke-like episodeの際に静注L-アルギニン製剤(5ml/kg)を投与し経時的に発作症状改善効果を評価する。

3. 結果

MELAS17才男性患者(3243変異)が頭痛、嘔吐、視覚症状を主症状とするstroke-like episodeで救急来院した際にL-アルギニン製剤(5ml/kg)を静注し、症状の軽快を確認した。それまでは上記症状に引き続きけいれん発作が起こることが多かったがそれもなくなり有効と判断した。また特記すべき副作用も認めず。また継続している経口L-アルギニン製剤(0.3g/kg/日)内服によりstroke-like episodeを予防することはできなかったが発作の重症度は軽減できた。

4. 考察

L-アルギニン製剤静注によりMELASのstroke-like episodeとしての頭痛、嘔吐、視覚症状が軽減でき、副作用もなく経過したことは本製剤の急性期治療薬としての可能性を支持するものである。同経口製剤の長期効果に関しては引き続きの経過観察が必要である。

5. 結論

MELASのstroke-like episodeに対する静注L-アルギニン製剤の有効性と安全性を確認した。また同経口製剤継続で発作の重症度は軽減できている可能性がある。

6. 研究発表

学会発表予定

7. その他

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

リツキシマブ

平成22年度 総括研究報告書

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22年4月～平成23年3月

研究分担者

- (1) 国立成育医療研究センター総合診療部 土田 尚
- (2) 国立成育医療研究センター治験管理室 佐古 まゆみ
- (3) 東京都立小児総合医療センター腎臓内科 石倉 健司
- (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研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門 貝藤 裕史
- (6) 兵庫県立こども病院腎臓内科 田中 亮二郎
- (7) 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 伊藤 秀一
- (8) 駿河台日本大学病院小児科 高橋 昌里
- (9) 順天堂大学附属練馬病院小児科 大友 義之
- (10) 東京大学医学部小児科 三浦 健一郎

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おり、RCRNS-01試験は2010年11月15日に登録を完了した(うち4例は登録後除外)。RCRNS-02試験は2011年2月21日現在、22例が登録され、全例に治験薬が投与された。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・維持に関与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

- ・2010年9月17日(金)に本年度1回目(通算5回目)となる班会議を駿河台日本大学病院で開催した。
- ・有効性に関する中間解析を行った。

3. 結果

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り、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ていた。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ている。

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。

RCRNS-01試験は2008年11月13日に第1例目の登録があった。その後も症例登録は比較的順調に進み、2010年11月15日に登録を完了した(うち4例は登録後除外)。また、RCRNS-02試験は2008年11月25日に第1例目の登録があり、2011年2月21日現在、22例が登録され、全例に治験薬が投与された。

2010年9月17日(金)に本年度1回目(通算5回目)となる班会議を駿河台日本大学病院で開催し、進捗状況、プロトコルQ&A、監査計画と監査結果の概要について、自ら治験を実施する者が保存・管理する記録(書類)等について、説明及び討議を行った。

なお、第1回目再発をきたした症例が30例となった時点で、治験薬を1回以上投与されている被験者を対象として、有効性中間解析が行われ、2010年5月21日に効果安全性評価委員会から「治験継続」との審査結果を得たため、治験調整委員会は、2010年6月22日付けで「治験の継続」を決定し、自ら治験を実施するものに通知した。

なお、RCRNS-01試験、RCRNS-02試験とも、2010年10月20日(3.2版→4.0版)付けでプロトコル改定を行い、治験届受領後の種々の変更に関しては、RCRNS-01試験、RCRNS-02試験とも、2010年7月8日および2010年12月27日に変更届をPMDAに提出した。

治験開始後、Grade3以上の有害事象報告がRCRNS-01試験で本年度23例(平成20年度は3例、平成21年度は28例)、RCRNS-02試験で本年度5例(平成20年度は1例、平成21年度は12例)あったが、これらはすべて死亡や死亡につながるおそれのあるものでなかったため、プロトコルおよび説明文書の改訂や当局報告は不要と判断した。これらの報告に関しては、事務局からFAXサーバーを用いて各治験実施施設に情報提供を行った。

なお、RCRNS-01試験に登録された症例のうち、本年度7例(平成20年度は2例、平成21年度は22例)が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実施している。治験開始から2年半が経過し、RCRNS-01は2010年11月15日に登録を完了した。これは、当初の予定よりも10ヶ月程度早く、極めて順調に経過している。今年度も治験実施に当たり、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、運用上の注意点などの説明やプロトコル変更など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。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おこなったが、効果安全性評価委員会から「治験継続」との審査結果を得たため、治験を継続している。なお、有効性中間解析結果を審議する効果安全性評価委員会の事務局は独立した第三者機関に委託した。

2011年11月中旬には、最終登録患者の最終観察日を迎えることになり、その後、2011年12月末までにCRFの回収、2012年1月中旬までにCRFクリーニングを終了する予定である。その後、2012年2月に、治験終了報告書の作成、症例検討会を行った後、データ固定し、2012年3月にkey openしたいと考えている。

RCRNS-02に関しても、ほぼ同様のスケジュールで治験を進行させることができると考えている。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、さらに、自ら治験を実施する者が保管・管理する記録(書類)の説明などを行うために、平成23年度中に1-2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、両試験とも順調に経過しており、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、ほぼ計画通りに治験が実施されている。

6. 研究発表

1. 論文発表

1. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Treatment Strategies for Henoch-Schönlein Purpura Nephritis by Histological and Clinical Severity. *Pediatr. Nephrol.* in press.
2. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Nishii K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-mesenchymal transition in cyst-lining epithelial cells in an orthologous PCK rat model of autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print].
3. Lo YF, Nozu K, Iijima K, Morishita T, Huang CC, Yang SS, Sytwu HK, Fang YW, Tseng MH, Lin SH. Recurrent Deep Intronic Mutations in the SLC12A3 Gene Responsible for Gitelman's Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Nov 4. [Epub ahead of print].
4. Kanda K, Nozu K, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Ninchoji T, Hashimura Y,

Matsuo M, Moritz ML. The relationship between arginine vasopressin levels and hyponatremia following a percutaneous renal biopsy in children receiving hypotonic or isotonic intravenous fluids. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:99-104.

5. Nozu K, Iijima K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Satomura K, Kaito H, Hashimura Y, Ninchoji T, Komatsu H, Kamei K, Miyashita R, Kugo M, Ohashi H, Yamazaki H, Mabe H, Otsubo A, Igarashi T, Matsuo M. The Pharmacological Characteristics of Molecular-Based Inherited Salt-Losing Tubulopathies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep 1. [Epub ahead of print]

6. Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Disappearance of glomerular IgA deposits in childhood IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation after 2 years of combination/prednisolone therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jul 2. [Epub ahead of print]

7. Iijima K, Nozu K, Kamei K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2165-2170.

8. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1073-1079.

9. Morisada N, Rendtorff ND, Nozu K, Morishita T, Miyakawa T, Matsumoto T, Hisano S, Iijima K, Tranebjaerg L, Shirahata A, Matsuo M, Kusuhaara K. Branchio-oto-renal syndrome caused by partial EYA1 deletion due to LINE-1 insertion. *Pediatr Nephrol.* 2010 Jul;25(7):1343-1348.

10. Kaneko K, Tanaka S, Hasui M, Nozu K, Krol RP, Iijima K, Sugimoto K, Takemura T. A family with X-linked benign familial hematuria. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:545-548.

2. 学会発表

1. 飯島一誠. シンポジウム「ネフローゼ症候群Up-to-Date」難治性ネフローゼ症候群に対する新規治療開発の現状. 第113回日本小児科学会学術集会, 2010

2. 飯島一誠. シンポジウム「腎炎・ネフローゼ症候群の免疫抑制療法 up date 2010」小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ医師主導治験. 第53回日本腎臓学会学術総会, 2010

3. 飯島一誠. シンポジウム「小児ネフローゼ症候群治療のセイフティネット」新たな治療への展望—難治例に対するリツキシマブ—. 第45回日本小児腎臓病学会学術集会, 2010

4. Ninchoji T, Hashimura Y, Kaito H, Nozu K, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M. Treatment strategy and outcome for Henoch-Schonlein purpura nephritis. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010

5. Teraoka Y, Shimooka T, Hisamatsu E, Takagi S, Sugita Y, Kamei K, Iijima K, Tanaka R. Encrusted cystitis caused by MRSA in a pediatric renal transplant recipient. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010

6. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Iijima K. National survey of rituximab treatment for childhood idiopathic nephrotic syndrome. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010

7. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Natural remission rate and prognostic factors in childhood IgA nephropathy with minor glomerular abnormality or focal mesangial proliferation. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010

8. Moritz , Nozu , Iijima K. The Relationship between Arginine Vasopressin Levels and Hyponatremia in Children Receiving Hypotonic or Isotonic Intravenous Fluids Following a Percutaneous Renal Biopsy. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

9. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Ishikura K, Kaneko T, Honda M. Dependency on Immunosuppressants in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome after Cyclosporine and Steroid Therapy. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

10. Ishikura K, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Long-Term Morbidity in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome after a Randomized Controlled Trial with Cyclosporine. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

11. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in cpk Mouse, a Model of ARPKD. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

12. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Mukaiyama H, Hama T, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Prognostic Factors in Childhood IgA Nephropathy with Focal Mesangial Proliferation Treated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

13. Iijima K, Oka M, Hashimura Y, Ohtsuka Y, Kaito H, Sado Y, Yan K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nagasako H, Nozu K, Matsuo M. Clinical and Immunohistochemical Analyses of Japanese Families with Genetically-Defined Autosomal-Recessive Alport Syndrome. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

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 国立成育医療研究センター

研究者 伊藤 秀一

研究期間 平成22年4月～平成23年3月

研究分担者

亀井宏一
小椋雅夫
宇田川智宏
石川智明
藤丸拓也
佐藤 舞

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/m²/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/m²/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

①DB試験 (総数)

組入れ：23例 (うち、登録後の除外1例)、完了：8例、中止：10例 (うち、PK試験へ移行7例) (実施中：4例)。なお、2010年度については、組入れ：4例、中止：1例 (PK試験へ移行) であった。

②PK試験 (総数)

組入れ：10例、完了：5例、中止：4例 (実施中：1例) なお、2010年度については、組入れ：1例、中止：1例である。

治験中止は、いずれもネフローゼの再発に伴うものであり、重篤な有害事象として報告したものはこれまでに、DB試験：6件、PK試験：7件であった。ネフローゼの再発に伴う低蛋白血症が多いが、好中球減少、胃腸炎、副腎機能不全、急性腎不全などもあったが、既知あるいは想定可能な副作用であった。すべて適切な医学的処置により対応可能であり、後遺症や死亡例はなかった。2010年度では、PK試験の1件のみであった。

4. 考察 および 5. 結論

当センターにおけるIDEC-C2B8を用いた医師主導治験は、現時点では順調に行われていおり、重篤な副作用を認めていない。

6. 研究発表

1. Machida H, Ito S, Hirose T, Takeshita F, Oshiro H, Nakamura T, Mori M, Inayama Y, Yan K, Kobayashi N, Yokota S. Expression of Toll-like receptor 9 in renal podocytes in childhood-onset active and inactive lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 25:2530-537, 2010
2. Ito S, Machida H, Harada T, Teranishi J, Aihara Y, Yokota S. Extended-spectrum betalactamase-producing bacteria and vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Int.* 52 :134-7, 2010
3. Iijima K, Nozu K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol* 25 :2165-70, 2010
4. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 25:1073-9, 2010
5. Ito S, Tsutsumi A, Harada T, Inaba A, Fujinaga S, Kamei K. Long-term remission of nephritic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis. *Periatr Nephrol.* 25:2157-80, 2010