

6. Ito S, Kamei K, Ikoma M. Primary Sjogren syndrome that developed after IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 25:1579-80, 2010
7. Kikuchi E, Kubota M, Kamei K, Ito S. Critical illness polyneuropathy after septic peritonitis in a boy with nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25:1771-2, 2010
8. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephritic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol*.25:539-44, 2010
9. Ogura M, Kikuchi E, Kaito H, Kamei K, Matsuoka K, Tanaka H, Kuroda T, Sekine T, Ito S. ABOincompatible renal transplantation in Epstein syndrome. *Clin Transplant. Suppl* 22: 31-4, 2010

7. その他 特になし

## 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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

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り、慎重に治験業務を遂行しなければならない。

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 神戸大学病院

研究者 貝藤裕史

研究期間 平成22年4月～平成23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(神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども急性疾患学部門・特命助教)  
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)  
大坪裕美(神戸大学病院小児科・医員)

### 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、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を行った。計5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IDEC-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、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5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。治験薬投与中に有害事象を認めた患者はおらず、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[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 2010/04/01~2011/03/31

### 研究分担者

東京大学医学部附属病院小児科 小太刀康夫

東京大学医学部附属病院小児科 磯島豪

東京大学医学部附属病院小児科 竹内正人

### 研究要旨

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者におけるIDEA-C2B8の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検比較試験および薬物動態試験を行っている。両プロトコールに従って治験薬投与および観察項目を実施し、重篤な有害事象なく研究を実施できた。

#### 1. 目的

小児期発症の疾患活動性の高い難治性ネフローゼ症候群患者を対象として、IDEA-C2B8を投与した際の有効性と安全性を評価する。

#### 2. 方法

IDEA-C2B8を375mg/m<sup>2</sup>/回、1週間間隔で4回投与する。プラセボを対照におき、二重盲検比較試験を行う(RCRNS-01試験)。また、キーオープンしてプラセボ群であった患者に対し、IDEA-C2B8を同様に投与し、血中濃度の採血を行うとともに、有効性と安全性を評価する(RCRNS-02試験)。

#### 3. 結果

1例がRCRNS-01試験に登録し、治験薬の投与を終了した。治験薬投与にともなうinfusion reactionはなく、重篤な有害事象も認めなかった。現在、プロトコールにそった観察項目を実施中である。

1例がRCRNS-02試験の観察期間を終了した。重篤な有害事象は認めなかった。

#### 4. 考察

治験薬の投与時に厳重なバイタル観察を行い、安全に治験薬の投与を終了した。また観察期間中の観察項目も支障なく実施できた。

#### 5. 結論

治験の実施に際して、大きな支障や重篤な有害事象なくプロトコールを実施できた。

#### 6. 研究発表

三浦健一郎：急性腎不全：溶血性尿毒症症候群、RPGNなど。小児内科43：86-88，2011

#### 7. その他

なし

## 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22年4月～平成23年3月

### 研究分担者

小児科 新島 新一  
小児科 山下 進太郎  
小児科 鎌田 彩子  
小児科 海野 大輔

### 研究要旨

当院小児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なう。

1、 目的  
当院小児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なう。

2、 方法  
当院小児科において、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の患児を対象として、以下の試験を実施する。

- ① 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  
IDEC-C2B8を375mg/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 IDEC-C2B8の薬物動態試験  
①試験に参加した患児のうち、treatment failureと判定され、かつプラセボを投与された患児、または以前にrituximabの投与を受けた患児に対して、IDEC-C2B8を375mg/m<sup>2</sup>/回、1週間間隔で4回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する。

3、 結果  
平成22年度においては、3症例の参加同意を取得したが、そのうち2症例は、スクリーニング期間中に脱落となった。  
IDEC-C2B8を投与した1症例においては、IDEC-C2B8を1回投与した段階で、有害事象が発現したため試験を中止した。  
また、前年度から経過観察を行っていた2症例は、再発することなく治験終了となった。

4、 考察  
IDEC-C2B8は、ステロイド高度依存性ネフローゼ症候群の患児、2例において極めて有効であり、年余に渡ってステロイドの継続投与を余儀なくされていた症例で、薬物治療を全て中止することが出来た。

5、 結論  
今後、ステロイド抵抗例への同剤治療が可能になることが望まれる。

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 東京都立小児総合医療センター

研究者 石倉 健司

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

### 研究分担者

東京都立小児総合医療センター 臨床試験科 矢田 菜穂子

### 研究要旨

小児期に発症した難治性ネフローゼ症候群患者を対象に、IDEC-C2B8の医師主導治験を実施した。当院は平成22年3月に3つの都立小児病院が統合・移転して設立された新しい小児病院である。本年は治験実施体制の整備を早急に図り、大きな問題なく実施できた。

### 1. 目的

難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ投与の有効性と安全性を評価する。

### 2. 方法

平成22年3月に旧都立清瀬小児病院、都立八王子小児病院、都立梅ヶ丘病院の3病院を統合・移転し、都立小児総合医療センターが開院した。開院と同時に治験実施体制を整え、以下の2つの治験を実施した。

- ・RCRNS-01試験：IDEC-C2B8の二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験。
- ・RCRNS-02試験：IDEC-C2B8の薬物動態試験（当院ではRCRNS-01でtreatment failureとなり、かつプラセボを投与された患者を対象に行う）。

### 3. 結果

これまでにRCRNS-01試験は計9例の登録を行い、そのうち8例で治験薬投与を行った（平成22年度は4例）。またRCRNS-02試験は、2例登録、2例治験薬投与を行った（2例とも平成22年度）。

重篤な有害事象は以下の通り、RCRNS-01試験で計3例に発生した。

- ・再発による入院（平成21年度）
- ・好中球減少による入院（平成22年度）
- ・蜂窩織炎による入院（平成22年度）

幸い3例とも後遺症無く回復し、退院している。

### 4. 考察

新病院に移転後も大きな問題なく治験を実施できた。移転後発生した2件の重篤な有害事象に対しても、適切に対応できた。

### 5. 結論

引き続き治験を実施する。

### 6. 研究発表

1. Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Hataya H, Goto T, Miyama S, Kono T, Masataka Honda (2010) Children with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated with Atypical Diffusion-weighted Imaging and Apparent Diffusion Coefficient Clinical and Experimental Nephrology DOI 10.1007/s10157-010-0380-2

2. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25: 3956-3962

### 7. その他

特になし。

## 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 2010/04/01～2011/03/31

### 研究分担者

- (1) 齋藤 宏 (小児科・助教) 症例の臨床管理
- (2) 土屋 達行 (臨床検査医学科・部長職務代行) 治験管理
- (3) 尾林 喜久子 (看護部・師長) 治験事務
- (4) 齋藤 貴也 (庶務課・課員) 経理事務

### 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。2011年3月24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RCRNS-01の登録は予定より1症例少なかった。重篤な有害事象は2回認められたが、RCRNS-01で治療終了後7カ月を経過した後の再発に伴う入院であり薬剤との関連は考えにくかった。

### 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

2010年9月17日(金)に班会議を行い、プロトコ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試験は昨年度からの継続1例、また昨年度RCRNS01を導入した1症treatment failureとなりRCRNS02の薬物動態試験にエントリーした。RCRNS02の薬物動態試験を行った1例は治療終了後8カ月および10カ月で再発し、治験終了となった。RCRNS01試験を行った他の1例も治療終了後7カ月目で2回、8ヶ月、9か月、10カ月目でそれぞれ1回の再発があり観察期間中合計で5回の再発を認めた。

### 4. 考察

薬物動態試験を行った2症例ともリツキサンによると考えられる副作用は認められず、治療期間中は安全に他の薬物治療を中止できた。したがってリツキサン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、治療中止後は当院の症例においてはいずれも治療終了後8カ月以降に複数回の再発があり、頻回再発の状態に逆戻りしている。そして何れの症例においても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。今後はリツキサン治療の後療法をどのようにするかを検討も行うべきであると考えられた。

#### 5. 結論

これまでRCRNS-01は3例、RCRNS-02は2例の治療を行った。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薬剤の著明な効果が認められた。他方、治療効果の持続期間は限定的であり後療法についての検討課題が残った。

#### 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[IDEK-C2B8]

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22年4月～平成23年3月

研究分担者

兵庫県立こども病院腎臓内科 神田杏子

### 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IDEK-C2B8の多施設共同二重盲検プラセボ対象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2例に対するIDEK-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、2例に3回(肝機能障害、蜂窩織炎、ネフローゼ症候群の再発)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、自施設の治験整備状況の確認を受ける。
- 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ーリングを行う。

### 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が、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が、ステロイド投与により寛解。平成22年4月20日ネフローゼ症候群の再発による全身状態不良のため入院加療となった(Grade IIIの有害事象)。4月26日治験終了。

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。その後5月、6月、8月、10月、平成23年1月にネフローゼ症候群の再発を認めたが、ステロイドにより改善した。1月24日治験終了。Grade III以上の有害事象は認められなかった。

### 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。

症例4 RCRNS-01治験薬投与後にステロイド依存性ネフローゼ症候群を呈したため、RCRNS-02治験に移行。平成23年1月24日患児の両親から書面で同意を取得。2月3日治験事務局に登録。2月8日より、スケジュール通りに治験薬の投与を4回行った。現在のところ有害事象の発生はない。

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、治験手順に則り業務を行った。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 結果

自施設において、医師主導試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(1名重複)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2名の登録を

行い、2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、2例に3回（肝機能障害、蜂窩織炎、ネフローゼ症候群の再発）認めただのみである。

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 2010/04/01～2011/03/31

### 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 弘一
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。

治験薬を投与した8歳男児において、早期に再発を認めTreatment failureとなり緊急開示を受け、プラセボ群と判明したので薬物動態試験に参加した。実薬を実施計画書通り投与することができた。本症例では好中球減少が持続し、報告した。CD20陽性細胞が低値を示している間は再発がなかったが、それが回復した直後に再発がみられ、治験薬の効果発現時期依存性をうかがわせる結果であった。最終的に本申請書を作成時点（平成23年3月12日）において、二重盲検試験登録症例は2例、薬物動態試験登録症例は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に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22年度 総括研究報告書

## 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一第2相試験一

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 平成22年4月～平成23年3月

### 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医長 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医師 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医師 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医師 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」など関連法規制に基づき第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（6施設）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を行い、術後30日の最終評価を2010年3月1日に実施した。全ての医療機関の長への治験終了報告書の提出を確認後、2010年7月23日に治験終了届を提出した。

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

本年度は、昨年度本登録された30名の被験者の症例報告書（CRF）のクリーニング作業を実施、CRF仮固定のデータを基に症例検討会にて各データの取扱いを取りきめ、統計解析、治験総括報告書作成まで行う。また、統計解析計画書の固定および有効性判定委員会、効果安全性評価委員会の開催に関しても症例検討会まで行うこと。

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

本登録した30例症例の症例報告書（CRF）の回収及びデータマネジメント（DM）からの問い合わせによるデータの修正をDCFにより対応、CRFのクリーニングをモニタリングにて行った。2010年7月9日にデータ仮固定、10月15日開催の症例検討会（本治験関係者：33名参加）にて治験実施計画書からの逸脱のあった症例を中心に、データの取扱いを定め、必要に応じてデータを修正し、12月10日にデータ固定した。固定データを基に統計解析結果図表を作成、治験総括報告書（確定版）を作成した。

治験総括報告書の本治験結果から、有効性では悪性胸水患者の胸膜癒着術後の胸水再貯留の抑制効果において高い有効率（83.3%、25/30例）を示したことより、悪性胸水に対し明らかな効力が確認された。また、本治験で認められた副作用（CRP増加80%（24/30例）、発熱53.3%（16/30例））は、既に報告されているタルクの副作用から予測できる範囲のものであったことから、本剤は、安全に使用可能であると考える。

重篤な有害事象としては、本治験期間中に呼吸困難、心嚢液貯留、心不全併発の1例及び治験期間終了後（治験薬投与43日後）に発現した心不全の1例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。なお、本治験期間中において死亡及びARDSの発現は認められなかった。

以上より、本剤は悪性胸水に対する胸膜癒着術に有効であり、臨床上有用な薬剤であると結論されている。

また、本治験参加施設の治験薬の整合性及び治験終了報告書の医療機関の長への提出を確認後、2010年7月23日にPMDAへ治験終了届を提出した。

なお、治験終了後の監査について、5月27日～28日（実施の監査）に兵庫県立がんセンター、6月24日～25日（実施の監査及び治験事務局のシステム監査）に名古屋医療センターで実施された。原資料とCRFとの照合（SDV）にて一部の症例で誤記や記載漏れ等の不整合を指摘されたが、全てDCFにより修正し、対応した。最後に治験総括報告書の監査を実施、特に問題はなかった。

#### 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。

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。

7. その他  
なし。

## 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 2010/04/01～2011/03/31

### 研究分担者

兵庫県立がんセンター 里内美弥子  
兵庫県立がんセンター 浦田佳子  
兵庫県立がんセンター 島田天美子  
兵庫県立がんセンター 服部剛弘  
兵庫県立がんセンター 早川美緒  
兵庫県立がんセンター 糸口直江  
兵庫県立がんセンター 吉村雅裕  
兵庫県立がんセンター 松本光史  
兵庫県立がんセンター 谷岡真樹

### 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癌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

当医療機関の本治験当初受託契約症例数は5例であったが、症例登録が速やかであったため、さらに2例追加し

た。合計7例に対して本治験を行ったが、うち1例はドレーン部の感染併発のため中止となった。評価可能例は6例で、委員会判定で6例全例が有効と判定された。また、この6例に特記すべき重篤な有害事象を認めなかった。

#### 4. 考察

本年度で治験は順調に終了した。評価可能例全例が委員会判定で有効と判断され、重篤な有害事象も認められず、当医療機関としては本治験薬「滅菌調整タルク」は有用であると考えた。

#### 5. 結論

本年度で治験は終了した。評価可能例全例が有効と判断され、重篤な有害事象も認められず、当医療機関としては本治験薬「滅菌調整タルク」は有用であると考えた。

#### 6. 研究発表

本治験に関連する研究発表は、本年度は該当なし。

#### 7. その他



## 治験の実施に関する研究 [減菌調整タルク]

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 2010/04/01～2011/03/31

### 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医長	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医師	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医師	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呼吸器科医師	村田 直彦
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医師	足立 崇
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医師	坪井 理恵
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医師	岡 さおり
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医師	船橋依理子

### 研究要旨

本年度も昨年度に引き続き、悪性胸水患者に対する減菌調整タルクの有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行した。昨年度で本登録された4名の評価・観察は終了したが、本年度はCRFの作成及びデータ固定に向けたクリーニング作業及び治験終了後の監査を行った。

#### 1. 目的

昨年度に引き続き、NPC-05 [一般名：タルク] の胸膜癒着術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

当施設では4名の被験者に対して治験実施計画書に定められたスケジュールに従い、入院または外来で有効性及び安全性の評価を行うとともに、治験薬の投与を行った。

治験が終了した4名の被験者に対して、症例報告書 (CRF) のクリーニング作業および治験終了時の監査に向けて本治験での「治験に係る文書又は記録」の整備を行った。

#### 3. 結果

本年度は本登録された4名のCRFのクリーニングを行い、CRFと治験薬管理表との整合性の確認をしたうえで、治験終了報告書を2010年7月16日に提出した。有効性 (主治医判定) に関して、胸膜癒着術30日後評価された4例のうち、有効3例、無効1例であった。安全性に関しては、副作用として疼痛、便秘が各2件、咽頭痛、頭痛、発熱、起立性低血圧、打撲症、倦怠感、食欲低下、CRP上昇、K上昇が各1件発現したが、治験薬概要書から予測される範囲のものであった。なお、重篤な有害事象報告に関しては、原疾患 (肺がん) の急性増悪による入院例が1例発現した。また、緊急の危険回避の逸脱として、「治験薬投与時の管理規定違反」の1件を報告したが、概ね治験実施計画書及びGCPを遵守して治験を実施した。

2010年6月24、25日実施された治験終了時の監査では、CRFと原資料との照合 (SDV) で不整合箇所が2症例で計10件指摘され、SDCFにてCRFデータの修正・追記を行った。

また、IRB委員出欠リスト (2010年3月3日開催、2010年4月7日開催) の委員名の誤記も指摘されたが、IRB議事録には正しい記載があることから、(医) 書式5の治験審査委員会委員出欠リストの修正はしないこととした。

#### 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、1例の不適合例があったものの、4名の被験者に対し重大な逸脱が発生することなく本治験の検査・観察・評価を実施した。また、施設内で発生した重篤な有害事象に対し、適切な対応を行うことができた。

#### 5. 結論

各関係者の協力により本治験の被験者対応を終了することができた。なお、4例中3例 (75%) の有効を確認した。また、副作用は既に報告されている本剤の副作用から予測できる範囲のものであった。本剤の有用性は高いと考える。

## 治験の実施に関する研究「滅菌調整タルク」

所 属 大阪市立総合医療センター

研究者 武田 晃司

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

### 研究分担者

駄賀 晴子、徳永 伸也、平良 高一、小林 真也、岡田 秀明、天野 公輔、多田 弘人、山本 良二、高濱 誠、中嶋 隆、月岡 卓馬、少路 誠一、住谷 充弘、西島 正剛、宮本 奈津子、田中 彩子

### 研究要旨

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性・安全性を評価することを目的とした医師主導治験の本登録に至った当院の3例については、重篤な有害事象もなく、モニタリングを実施した。その間に、他施設で発生した有害事象報告の評価を行い、実施計画書の改訂、当院分担医師の変更、モニタリング結果報告などを治験審査委員会（IRB）で審査し、承認を得ている。治験は終了となり、今後は、承認に向けて症例固定し、集計解析が行われた。

#### 1. 目的

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性・安全性を評価する医師主導治験において、登録の3症例について、被験者の安全性を確保のうえ、実施計画書を遵守し、治験終了までを実施する。

#### 2. 方法

症例カンファレンスなどでスタッフ間の情報交換により、安全性確保に留意するとともに、他施設からの有害事象報告に対しても迅速な対応を可能にしていく。

#### 3. 結果

本登録3例は全て術後30日の治験期間を終了しており、重篤な有害事象の発生はなかった。有害事象（Hb低下、Ht低下、体重減少、CRP上昇）についての追跡調査は終了となっている。有効性判定委員会判定の結果、3症例とも「有効」と判定され、症例固定についても終了している。

#### 4. 考察

当院で本登録された3症例は、滅菌調整タルクが投与され、胸膜癒着が図られた。有効性判定委員会判定の結果、3症例とも「有効」と判定され、有害事象はHb低下、Ht低下、体重減少、CRP上昇であり、事前に想定されるものであり、また、重篤ではなかった。悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性・安全性は確認できると思われる。

医師主導治験において、被験者の安全性を確保のうえ、実施計画書を遵守し、スムーズに症例登録が行われ、自施設のみならず、他施設からの有害事象報告に対しても迅速な対応が行われた。

#### 5. 結論

当院の登録症例について、十分な安全性確保のうえ実施できた。

#### 6. 研究発表

なし。

#### 7. その他

なし。

## 治験の実施に関する研究[滅菌タルク]

所 属 近畿大学医学部

研究者 中川 和彦

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

近畿大学医学部腫瘍内科

准教授	岡本 勇
准教授	倉田宝保
講師	佐藤太郎
講師	宮崎昌樹
講師	鶴谷純司
講師	藤阪保仁
講師	米阪仁雄
講師	上田眞也
助教	武田眞幸
助教	東 公一
助教	清田秀美
助教	林 秀敏
助教	竹澤 健
助教	田中 薫
助教	岡本邦男
助教	谷崎潤子
助教	牧村ちひろ
大学院生	岡本 渉
大学院生	金田裕靖

### 研究要旨

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性・安全性を評価することにあたって、平成21年2月23日に近畿大学医学部附属病院治験審査委員会（IRB）の承認を受けた。また、計画書の一部変更については平成21年3月16日のIRBにて承認を受けた。これを受けて平成21年度より本治験が実施可能になり、平成21年度中に当院での目標症例5例の症例登録を完了した。平成22年度は5例目のJ-TLC-K08の患者の経過観察が4月末日で終了し、その後SDVとデータ固定作業と確認を繰り返した。

### 1. 目的

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性・安全性を評価する医師主導治験において、契約症例数5例の経過観察およびSDV、データ固定作業を実施する。

### 2. 方法

治験実施計画書に従って適格症例をスクリーニングし、登録、滅菌調整タルクでの胸膜癒着を実施する。また、その過程での有害事象を報告する。データ固定作業を実施する。

### 3. 結果

契約症例数である5症例の登録を完了し、治験計画書に基づいて治験治療を実施した。全症例が臨床研究へ移行し、5症例全例の治験を完了した。また、データ固定作業をじっしした。

### 4. 考察

登録症例5症例について治験を完了した。

### 5. 結論

登録症例5症例について治験を完了した。全症例が臨床研究へ移行し、2症例の経過観察を完了した。

### 6. 研究発表

当院独自のものはない。

### 7. その他

なし。

## 治験の実施に関する研究

所 属 地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

研究者 笹田 真滋

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

### 研究分担者

- |              |                     |         |       |
|--------------|---------------------|---------|-------|
| (1) 大阪府立病院機構 | 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター | 肺腫瘍内科   | 平島 智徳 |
| (2) 大阪府立病院機構 | 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター | 外来化学療法科 | 小林 政司 |
| (3) 大阪府立病院機構 | 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター | 肺腫瘍内科   | 岡本 紀雄 |
| (4) 大阪府立病院機構 | 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター | 肺腫瘍内科   | 鈴木 秀和 |
| (5) 大阪府立病院機構 | 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター | 肺腫瘍内科   | 田宮 基裕 |
| (6) 大阪府立病院機構 | 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター | 肺腫瘍内科   | 松浦 由佳 |

### 研究要旨

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性・安全性を評価することを目的とした医師主導治験を実施した。本年度は症例報告書の作成、モニタリングへの対応等を行い、平成22年6月治験終了報告書をIRB提出し承認された。10月15日に症例検討会が開催され参加した。

#### 1. 目的

悪性胸水に対する胸膜癒着術における滅菌調整タルクの有効性および安全性について評価する。医師主導治験を円滑にすすめる。

#### 2. 方法

症例報告書の作成、モニタリングへの対応等を行った。  
平成22年6月治験終了報告書を提出した。

#### 3. 結果

同意取得（仮登録）症例は9例、そのうち3例が本登録に至り治験薬を投与した。  
有効性評価では有効2例、無効中止1例であり、安全性評価では重篤な有害事象はみられなかった。  
平成22年6月治験終了報告書をIRB提出し承認された。

#### 4. 考察

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あい、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極めて重要である。

#### 5. 結論

悪性胸水に対する胸膜癒着術において滅菌調整タルクを投与し有効性・安全性を評価することができた。

#### 6. 研究発表

該当なし

#### 7. その他

該当なし