

- Kawasaki K, Kosaka Y, Yamamoto N, Kubokawa I, Mori T, Yanai T, Hayakawa A, Takeshima Y, Iijima K, Matsuo M, Nishio H. Epigallocatechin gallate inhibits sphere formation of neuroblastoma BE(2)-C cells. *Environ Health Prev Med* 2011 Sep 10. [Epub ahead of print]
6. Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, Kobayashi I, Tsuge I, Imaizumi M, Sasahara Y, Hayakawa A, Nozu K, Iijima K, Ito S, Horikawa R, Nagai Y, Takatsu K, Mori H, Ochs HD, Miyawaki T. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4(+)CD25(+)CD127(low)) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Clin Immunol*, 2011, 141(1):111-20.
 7. Fujioka K, Morioka I, Nozu K, Nishimoto M, Amano M, Tagami M, Honda S, Yokoyama N, Yamada H, Iijima K, Matsuo M. A surviving case of papillorenal syndrome with the phenotype of Potter sequence. *Pediatr Int*, 2011, 53(3) 406-8
 8. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5):694-9.
 9. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N; Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6):1301-7
 10. Iijima K. Rituximab treatment for childhood refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2011, 53(5)617-21
 11. Shima Y, Nozu K, Nozu Y, Togawa H, Kaito H, Matsuo M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous SLC2A9 mutation. *Pediatrics*, 2011, 127(6):1621-5
 12. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(10):1823-8
 13. 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*. 2011, 26(4):563-9
 14. 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*, 2011, 6(3): 630-9
 15. 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*, 2011, 300(2):F511-20
 16. 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*, 2011, 26(1):163-9

邦文論文

17. 飯島一誠：ステロイド感受性ネフローゼ症候群、小児内科，2012，44，241-245
18. 飯島一誠：CAKUTに対する治療戦略CAKUTと遺伝子変異，日本小児腎不全学会雑誌，2011，31，9-10
19. 佐藤泰征，佐々木聡，岡本孝之，伊東広臨，楠幸博，鈴木昭，深澤雄一郎，大坪裕美，橋村裕也，貝藤裕史，飯島一誠，有賀正：学校検尿により発見されたフィブロンネクチン関連腎症の1例日本小児腎不全学会雑誌，2011，31，156-158
20. 竹田雅，石村武志，三宅秀明，田中一志，藤澤正人，石森真吾，橋村裕也，貝藤裕史，飯島一誠：小児腎移植におけるバルガンシクロピルの使用経験，日本小児腎不全学会雑誌，2011，31，197-199
21. 石森真吾，大坪裕美，橋本総子，牟禮岳男，中川卓，橋村裕也，貝藤裕史，飯島一誠，松尾雅文：高血圧と神経症状を認めた慢性腎臓病の3例，日本小児腎不全学会雑誌，2011，31，320-322
22. 貝藤裕史，飯島一誠：急性腎不全が疑われるとき(特集子どもの臨床検査--症候から診断・治療へ)--(疾患からみる臨床検査の進めかた)，小児科診療，2011，74増刊，304-308
23. 飯島一誠：【腎炎・ネフローゼの免疫抑制療法-さらなる有効性と安全性を求めて】小児ネフローゼ症候群におけるあらたな治療戦略，医学のあゆみ，2011，237(9)879-883
24. 貝藤裕史，飯島一誠：【輸液Q&A】脱水患者になぜスポーツドリンクを勧めてはいけないのですか？，小児内科，2011，43(4)769-770
25. 貝藤裕史，飯島一誠：【子どもの臨床検査症候から診断・治療へ】疾患からみる臨床検査の進めかた急性腎不全が疑われるとき，小児科診療，2011，74増刊，304-308
26. 飯島一誠，佐古まゆみ，木村利美，服部元史，亀井宏一，野津寛大，宍戸清一郎，相川厚，森田研，後藤芳充，和田尚弘，大塚泰史，長田道夫，斉藤真梨，本田雅敬，土田尚，中村秀文：小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの多施設共同オープンラベル臨床試験有効性・安全性、薬物動態の評価，日本小児腎臓病学会雑誌，2011，24(1)，36-46
27. 木全貴久，蓮井正史，山下美代子，金子一成，野津寛大，飯島一誠：OCRL1およびCLCN5に遺伝子変異を認めないDent病の兄妹例，日本小児腎臓病学会雑誌，2011，24(1):92-95
28. 亀井宏一，伊藤秀一，飯島一誠：採尿を必要としないイヌリンクリアランスの測定の試み，日本腎臓学会誌，2011，53(2):181-188

2) 学会発表 国際学会

1. Hashimura Y, Nozu K, Otsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Morisada N, Kaito H, Iijima K, Matsuo M. Alport Syndrome Associated with Hemophilia A – Molecular Mechanism of Phenotypic Divergence between Siblings. The 2011 PAS/ASPR Joint Meeting, 2011
2. Shima Y, Nozu K, Togawa H, Kaito H, Iijima K, Matsuo M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent Exercise-Induced Acute Renal Failure and PRES with Severe Renal Hypouricemia by Compound-Heterozygous SLC2A9 Mutation. The 2011 PAS/ASPR Joint Meeting, 2011
3. Ito S, Udagawa T, Ogura M, Sako M, Kamei K, Iijima K. Efficacy of Maintenance Therapy with Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. the 2011 PAS/ASPR Joint Meeting, 2011
4. Iijima K. Rituximab for Refractory Nephrotic SyndromeThe 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
5. Ito S, Kamei K, Udagawa T, Ogura M, Fujimaru T, Ishikawa T, Sato M, Fujinaga S, Iijima K. National survey of rituximab treatment for childhood idiopathic nephrotic syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
6. Mukaiyama H, Nakanishi K, Togawa H, Hama T, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. NPHS1 gene analysis in Japanese patients with congenital nephrotic syndromeThe 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
7. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Effectiveness of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy:long -term results of a randomized, controlled trialThe 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
8. Hashimura Y, Nozu K, Ishimori S, Otsubo H, Hashimoto F, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Genotype-phenotype correlation of Japanese X-linked Alport syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
9. Oka M, Iijima K, Hashimura Y, Otsuka Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M. Compound heterozygous mutations in COL4A3 or COL4A4 may correlate with a better prognosis in autosomal-recessive Alport syndromeThe 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
10. Otsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Hashimura Y, Fu XJ, Kaito H, Morisada N, Nagatani K, Iijima K, Matsuo M. "Alport-like" glomerular basement membrane changes in a Japanese girl with renal-coloboma syndrome due to PAX2 mutationThe 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
11. Hashimoto F, Nozu K, Otsubo H, Ishimori S, Hashimura Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Deep intronic mutations in COL4A5 causes X-linked Alport syndromeThe 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
12. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criteria in children with asymptomatic constant isolated proteinuriaThe 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
13. Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Kaito H, Hashimura Y, Iijima K, Yoshikawa N. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in childrenThe 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
14. Ishimori S, Otsubo H, Hashimoto F, Hashimura Y, Kaito H, Morisada N, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Clinical characteristics of silent lupus nephritis in children:a single center experienceThe 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology2011, 2011
15. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. clinical distinction between genetically-proven gitelman's and pseudo-gitelman's syndromeERA-EDTA Congress 2011, 2011
16. Kaito H, Nozu K, Nakanishi K, Hashimura Y, Shima Y, Ninchoji T, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Investigation of molecular background for patients with exercise-duced acute renal failure ERA-EDTA Congress 2011, 2011
17. Ohtsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Ninchoji T, Fu XJ, Hashimura Y, Kaito H, Morisada N, Uesugi N, Iijima K. Genetic Backgrounds in Patients with Glomerulopathy with Fibronectin Deposits. American Society of Nephrology Kidney Week, 2011
18. Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Acceleration of Smad3 for patients with exercise-induced acute renal failure. ERA-EDTA, 2011

国内学会

19. 飯島一誠. 小児ネフローゼ症候群の新たな治療戦略第28回日本医学会総会2011東京（中止となりDVDでの発表）, 2011
20. 大坪裕美、橋本総子、石森真吾、忍頂寺毅史、橋村裕也、貝藤裕史、森貞直哉、上杉憲子、飯島一誠、松尾雅文. 本邦におけるフィブロンネクチン腎症患者のFN1遺伝子変異と表現型についての検討第54回日本腎臓学会学術総会, 2011
21. 濱武継、中西浩一、向山弘展、戸川寛子、島友子、田中亮二郎、貝藤裕史、飯島一誠、吉川徳茂. 小児無症候性蛋白尿における腎生検の適応第54回日本腎臓学会学術総会, 2011
22. 亀井宏一、中西浩一、伊藤秀一、斎藤真梨、石倉健司、幡谷浩史、本田雅敬、飯島一誠、吉川徳茂. 多剤併用療法を施行した小児重症IgA腎症の長期予後第54回日本腎臓学会学術総会, 2011
23. 忍頂寺毅史、貝藤裕史、橋村裕也、神岡一郎、野津寛大、中西浩一、田中亮二郎、吉川徳茂、飯島一誠. 血清アルブミン値と組織所見に基づいた小児紫斑病性腎炎の治療戦略第54回日本腎臓学会学術総会, 2011
24. 向山弘展、中西浩一、濱武継、戸川寛子、島友子、宮嶋正康、吉原大輔、長尾枝澄香、高橋久

- 英、飯島一誠、吉川徳茂. cpkマウスARPKDモデルにおける上皮間葉移行(EMT)第54回日本腎臓学会学術総会, 2011
25. 島友子、中西浩一、向山弘展、濱武継、戸川寛子、貝藤裕史、飯島一誠、吉川徳茂. 小児IgA腎症におけるオックスフォード分類の有用性第54回日本腎臓学会学術総会, 2011
26. 島友子、中西浩一、濱武継、向山弘展、戸川寛子、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂. 巣状メサンギウム増殖を示す小児IgA腎症に対するACEIの治療反応性第114回日本小児科学会学術集会, 2011
27. 亀井宏一、中西浩一、伊藤秀一、斎藤真梨、佐古まゆみ、石倉健司、幡谷浩史、本田雅敬、飯島一誠、吉川徳茂. 多剤併用療法を施行した小児重症IgA腎症の長期予後第114回日本小児科学会学術集会, 2011
28. 忍頂寺毅史、貝藤裕史、橋村裕也、神岡一郎、濱平陽史、中西浩一、田中亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂、松尾雅文. 血清アルブミン値と組織所見に基づいた紫斑病性腎炎の治療戦略第114回日本小児科学会学術集会, 2011
29. 飯島一誠. 小児難治性ネフローゼ症候群の新たな治療戦略第41回日本腎臓学会西部学術大会, 2011
30. 松原雄、長尾和宏、西岡敬祐、前田利彦、遠藤修一郎、宮田仁美、荒木真、富田真弓、橋本総子、橋村裕也、貝藤裕史、飯島一誠、家原典之、深津敦司. IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の新規変異と濃厚な家族歴を有し、遺伝性腎炎が疑われた一例第41回日本腎臓学会西部学術大会, 2011
31. 長久博子、後藤俊介、中井健太郎、藤井秀毅、原重雄、大坪裕美、橋村裕也、貝藤裕史、飯島一誠、西慎一. COL4A3 遺伝子の変異を認めた常染色体優性Alport症候群と思われる1例第41回日本腎臓学会西部学術大会, 2011
32. 橋村裕也、大坪裕美、橋本総子、石森真吾、忍頂寺毅史、貝藤裕史、森貞直哉、門口啓、西慎一、飯島一誠. 腎移植後の副甲状腺機能亢進症に対して副甲状腺摘出術を行った一症例第33回日本小児腎不全学会学術集会, 2011

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 腎臓・リウマチ・膠原病科

研究者 伊藤 秀一

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

亀井宏一 (国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科)

小椋雅夫 (国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科)

石川智明 (国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科)

藤丸拓也 (国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科)

佐藤 舞 (国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科)

宇田川智宏 (国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科)

研究要旨

小児期発症のネフローゼ症候群の一部の患者は、既存の免疫抑制薬でも再発のコントロールが困難なことが少なくない。そのような極めて難治性の患者に対して、近年リツキシマブの有効性が報告されるようになった。本研究は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、リツキシマブ (IDEC-C2B8) を375 mg/m²/回、1週間間隔で4回投与した際の有効性と安全性について、二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験を実施して (実薬群30名、プラセボ群30名) 評価する (RCRNS-01 試験)。さらに、以下、RCRNS-01 試験で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の投与をうけた患者を対象としオープンラベルによる単一arm試験でIDEC-C2B8の薬物動態を調べる (RCRNS-02試験)。本試験により小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する新たな治療薬の開発を目指す。

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：11例、中止：11例 (うち、PK試験へ移行8例)。なお、2011年度については、組入れ：0例、完了：3例であった。

②PK試験 (総数)

組入れ：11例、完了：7例、中止：4例。

なお、2011年度については、組入れ：0例、完了：2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。2011年度は0件であった。

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おり、重篤な副作用を認めていない。

治験の実施に関する研究[IDEDEC-C2B8]

所 属 岡山大学病院

研究者 綾邦彦

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

長谷川高誠 小児科 助教

研究要旨

自施設において、治験薬の投与を行ったRCRNS-01に該当する患児1名をフォローし、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

治験薬の投与を行ったRCRNS-01に該当する患児のフォローを行う。可能であれば、新たに症例を追加する。

2 方法

上記患児をフォローし、有害事象のチェックなどを行う。可能であれば、新たな症例に対し、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。

3. 結果

治験薬の投与を行ったRCRNS-01に該当する患児1名は、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、治験薬の投与を行ったRCRNS-01に該当する患児1名は、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23年4月1日～平成24年3月31日

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・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・特命助教)
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。本年度新たに登録された患者はいない。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、観察期間を終了した。

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

本年新たに登録された患者はいない。これまで登録された患者については重篤な有害事象は観察されず、いずれも観察期間を終了した。

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。

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 [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 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

東京大学医学部附属病院 磯島豪
東京大学医学部附属病院 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)および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)に参加した。当院では1名がRCRNS-02試験のプロトコルを履行し、CRCの協力のもと、確実に検査・観察を遂行し、症例報告書を作成した。重篤な有害事象を認めなかった。

1. 目的

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)および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)において、プロトコルに従い、治験薬投与後の患者の検査・観察を行う。

2. 方法

月1回の外来受診で尿検査および患者の状態を確認するとともに、プロトコルに従って血液検査を遂行する。

3. 結果

当院では1名がRCRNS-02試験の観察期間のプロトコルを履行した。プロトコルに従って検査・観察を遂行した。重篤な有害事象を認めなかった。

4. 考察

CRCの協力のもと、円滑に検査・観察を行い、症例報告書を作成することができた。

5. 結論

プロトコルに従い、治験薬投与後の患者の検査・観察を行うことができた。

6. 研究発表

第11回Asian Congress of Pediatric Nephrologyにおいて、'Plasma exchange ameliorates exacerbation of dense deposit disease with classical pathway activation: a case report'と題する演題発表を行った。

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 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23年4月～平成24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	新島 新一
順天堂大学医学部附属練馬病院小児科	山下 進太郎
順天堂大学医学部附属練馬病院小児科	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4例において、IDEC-C2B8を用いた治療を前年度まで施行し、その有用性と副作用などの評価をおこなってきた。今年度はその経過をフォローしたが、IDEC-C2B8が有効であった2症例のうち、1例で再発を経験したが、ステロイド治療により速やかに寛解した。

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を用いた医師主導の治験治療をおこない、その有用性と副作用などの評価をおこなう。

2. 方法

①IDEC-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/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

②IDEC-C2B8の薬物動態試験

③試験に参加した患児の内、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/m²/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。

上記治療終了後のフォローを検討する。

3. 結果

IDEC-C2B8が有効であった2症例のうち、1例で再発を経験したが、ステロイド治療により速やかに寛解した。

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でき、その後の経過も良好であり、極めて有効な薬剤と考えられた。

5. 結論

ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療にIDEC-C2B8は安全で、かつ、有効である。

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 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 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

- | | | |
|--------------------|------|--------|
| (1) 東京都立小児総合医療センター | 腎臓内科 | 幡谷 浩史 |
| (2) 東京都立小児総合医療センター | 腎臓内科 | 濱崎 祐子 |
| (3) 東京都立小児総合医療センター | 腎臓内科 | 坂井 智行 |
| (4) 東京都立小児総合医療センター | 腎臓内科 | 濱田 陸 |
| (5) 東京都立小児総合医療センター | 小児科 | 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つの都立小児病院および1つの総合病院小児科が統合・移転して設立された新しい小児病院である。昨年度に引き続き治験実施体制の整備を図り、安全に医師主導治験を実施し終了することができた。

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病院および1つの総合病院小児科が統合・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，平成23年度も引き続き以下の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

平成23年度，患者エントリーと治験の実施を終了した。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。またRCRNS-02試験は，2例登録，2例治験薬投与を行った。

平成23年度の重篤な有害事象は，RCRNS-01試験で計1例に発生した。事象は低蛋白血症（原疾患の再発）による入院であった。幸い後遺症無く回復し，退院した。

4. 考察

開院2年目となり平成23年度は院内の全ての病床が稼働した。それに伴い治験体制も拡充し，被検者対応も充実させた。その結果平成23年度も大きな問題なく治験を実施でき，患者エントリー，治験の実施とも終了した。平成23年度に発生した1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

医師主導治験を安全に終了することができた。

6. 研究発表

- 1) Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Hataya H, Mak RH, Honda M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27:375-384
- 2) 稲葉彩, 石倉健司, 濱崎祐子, 坂井智行, 矢田菜穂子, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児特発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の長期予後の検討 第114回日本小児科学会, 東京, 2011年4月
- 3) Ishikura K. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the field of pediatric nephrology. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月

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 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

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

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

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

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

2. 方法

本年度は、新規導入症例はなかったが、治験データの正確性・適合性を検証するSDVの作業に協力し、診療録と記入記録との照合作業、記録ミスの訂正作業などを行った。また本治験に関連する学会への参加も行った。

3. 結果

SDV作業への協力では主として治験実施当時の身体症状および検査データと治験記録との照合作業を行った。両者が適合しなかった場合、その理由を記し訂正を行った。主として臨床的には病的とは言えず生理的変動と考えられる血圧について、あるいは血液一般検査の白血球数などに関する照合が多かったが、合併症の定義について再考の必要を認める事象もあった。研究協力者とともに小児腎不全学会に参加し難治性ネフローゼ症候群に関する知見を広めることができた。

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。またSDVをしっかり行って、より正確な治療を成立させることの重要性が認識された。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [IDEC-C2B8]

所 属 兵庫県立こども病院

研究者 田中亮二郎

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

兵庫県立こども病院小児科 神田杏子

「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の薬物動態試験(RCRNS-02)の治験を実施した。経過を通して、Grade III以上の有害事象を認めなかった。

1. 目的

自施設内の治験業務整備を継続して行い、RCRNS-02の医師主導治験を実施する。

2. 方法

1) 平成23年4月以降もモニタリングの必要なRCRNS-02の1例に関して、継続してモニタリングを行う。

3. 結果

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。その後、ネフローゼの再発なく、平成23年10月19日治験終了。Grade III以上の有害事象は認められなかった。

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。平成23年12月15日NPO法人日本臨床研究支援ユニットの監査を受け、治験がGCP省令、治験実施計画書及び標準業務手順書を遵守して行われたことが確認された。

4. 考察

兵庫県立こども病院において、初めての医師主導治験であったが、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えた。

5. 結論

リツキシマブは小児期難治性ネフローゼ症候群に対する有効な治療法となりえる。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [I D E C - C 2 B 8]

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 2011/04/01～2012/03/31

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

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/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。本年度は主に治験薬投与症例のフォローを実施した。

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/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. 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/m²/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

本年度は主に治験薬投与症例のフォローを実施した。幸い重篤な有害事象などの発生はなく経過は良好であった。最終的に本申請書を作成時点(平成24年3月1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。

順次外部モニタリングなどに対応し、院内での治験委員会などへの対応も滞りなく実施した。

担当CRCの交代があったが、首尾良く引き継ぎがなされ、遅滞なく業務が遂行された。

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。

4. 考察

本年度は主に治験薬投与症例のフォローを実施した。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。

滅菌調整タルク
総括研究報告書

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・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 平成23年4月～平成24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PMDAへ治験計画届を提出、2009年6月25日から治験薬投与を開始、2010年3月1日に30例目の最終症例の術後30日評価が行われ、予定期間内に終了、2010年7月23日にPMDAへ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実施した医師主導治験の終了後の作業として必須文書の整理を本年度の目的とする。

2. 方法

治験終了後の作業として、モニタリング、データマネジメント、データ解析、総括報告書の作成、必須文書（治験に係る文書又は記録について）の整理があります。特に必須文書に関しては、昨年度治験終了時の監査（治験事務局のシステム監査）も行われ、監査報告書にて問題ないことを確認しています。本年度は特に必須文書の過不足を調査、必須文書ファイリングの整理を項目毎に行うこととした。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

必須文書を以下の項目毎にファイリングし、整理した。

- ・各種契約書類に関する記録
- ・治験実施計画書等の改訂版等
- ・治験実施計画書等作成履歴に関する記録
- ・治験計画届に関する記録
- ・モニタリングに関する記録
- ・安全性情報に関する記録
- ・治験薬の製造・提供・管理に関する記録
- ・データマネジメントに関する記録
- ・業務手順書等に関する記録
- ・症例報告書等に関する記録
- ・有効性に関する記録（胸部X線）
- ・治験総括報告書
- ・監査に関する記録
- ・各施設のIRB関連・監査資料
- ・その他、医師主導治験に関する記録
- ・治験終了後の臨床研究に関する記録

4. 考察

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。今後、治験薬提供者による非臨床試験成績及び原薬・製剤に関するデータ等とともにまとめ、当初より2011年5月を予定しておりましたが、2012年7月30日に製造販売承認申請を行う予定である。

7. その他

なし。

8. 研究発表

龍華美咲，堀 和美，船橋依理子，岡 さおり，坪井理恵，足立 崇，村田直彦，小暮啓人，北川智余恵，沖
昌英，坂 英雄
局所麻酔下胸腔鏡を用いたがん性胸膜炎に対するタルク噴霧癒着療法
第34回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 浜松 2011. 6. 17

PDT半導体レーザ・タラポルフィンナトリウム
総括研究報告書

悪性脳腫瘍患者に対するME2906及びPNL6405CNSによる光線力学的療法に関する臨床試験

所 属 東京女子医科大学

研究者 伊関 洋

研究期間 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

- (1) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 村垣善浩
- (2) 東京女子医科大学 脳神経外科 丸山隆志
- (3) 東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗

研究要旨

悪性脳腫瘍患者に対するPhotodynamic therapy (以下PDT)用光感受性物質 (ME2906) 及びPDT半導体レーザ装置 (PNL6405CNS) を用いた光線力学的療法の有効性及び安全性を検討する医師主導治験を実施し、悪性脳腫瘍の予後改善をもたらす新規な治療法の確立と承認取得を目指す。

1. 目的

悪性脳腫瘍患者に対するME2906及びPDT半導体レーザを用いた光線力学的療法の有効性及び安全性の治験申請・承認のためのプロトコルをもとに臨床研究を実施する。

2. 方法

- (1) 厚生労働大臣への治験計画変更届書等の届出
- (2) 治験薬・PDTによる副作用情報等の取扱いに関する調整
全ての実施医療機関の治験責任医師への副作用情報の通知に関する業務
厚生労働大臣への副作用等報告に関する業務
- (3) 治験機器による不具合情報等の取扱いに関する調整
全ての実施医療機関の治験責任医師への不具合情報の通知に関する業務
厚生労働大臣への不具合等報告に関する業務
- (4) 治験実施計画書の変更等に関する調整
- (5) 治験中に生じた治験実施計画書等の解釈上の疑義の調整
- (6) 治験期間中に起こった事態への対応に関する調整
- (7) 問題症例の取扱い、症例データの取扱いに関する調整
- (8) 治験薬の品質確保及び治験薬の管理に係る調整
- (9) 治験機器の品質確保及び治験機器の保守点検及び管理に係る調整
- (10) モニタリング、データマネジメント、統計解析、治験総括報告書作成、監査等の業務に係る調整
- (11) 治験の進行に係る調整
- (12) 記録の保存等に係る調整
- (13) 治験の中止に係る調整
- (13) その他必要な治験業務に係る調整

3. 結果

平成23年3月25日で27例 (予定症例数: 25例) までのエントリーを行った。平成24年2月末で、エントリーされた被験者の1年間の追跡調査を完了した。PMDA医薬品事前面談 (H23年12月19日・H24年1月30日) の実施。PMDA 対面助言 (3月26日) 申し込み。PMDA申請前相談 (3月26日予定)。EDCに向けた追跡データ応用システム開発と検証。光線力学領域、脳外科領域、医療機器系学会での本治験の告知活動と情報収集。米国大学病院での本治験の成果報告とPDT治療の今後の共同研究の可能性の協議。

4. 考察

平成23年3月25日で27例 (予定症例数: 25例) までのエントリーを行った。解析の対象とする初発GradeIV (GBM: glioblastoma multiforme) 症例は、13例であった。医師主導治験に組み入れた被験者の生存データについては、治験終了後も臨床研究として引き続き被験者をフォローアップし、追跡調査による生存期間データ等を参考資料とすることを考えている。また、医師主導治験の症例数、データは限られていることから、仮に承認申請が得られたら、引き続き安全性評価だけでなく有効性評価も主目的とした調査を日本脳神経光線力学学会等の協力のもとに生存期間等も含め前向きに評価することで、データを蓄積する予定である。医師主導治験の有効性結果は標準治療成績を大きく上回る非常に優れた成績であり、安全性も許容範囲内であった。標準治療への本治療法の上乗せ効果は明らかなることから、悪性脳腫瘍に対する本治療法の位置付けを明確に出来たものと考えられる。また、リスクベネフィットの観点からも有用な治療法と考える。

5. 結論

治験を実施中。平成23年3月25日で27例 (予定症例数: 25例) までのエントリーを行った。エントリーされた被験者の1年間の追跡調査を完了した。PMDA申請前相談 (3月26日予定)。

6. 研究発表

- (1) 13th IPA World Congress: Quantitative measurement of photodynamic diagnoses of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins. 丸山隆志, 2011年5月
- (2) The 7th ACCAS: Clinical Trial Center and Medical Instrument Evaluation Center for New Medical Instrument Pharmaceutical Affair Approval. 伊関 洋, 2011年8月, バンコク
- (3) The 7th ACCAS: Current Situation and Problems of Investigator-initiated Medical Instrument

Trials. 生田聡子, 2011年8月, バンコク

(4) 第21回日本光線力学学会 学術講演会: PDT医師主導治験治験調整事務局の役割と問題点, 生田聡子, 2011年7月, 大阪

(5) 第29回日本脳腫瘍学会学術集会: 術中MRIを核としたインテリジェント手術室における情報誘導手術1000例の治療結果, 村垣善浩, 2011年11月, 岐阜

(6) 第29回日本脳腫瘍学会学術集会: 低悪性度神経膠腫(WHO grade2)の術後放射線化学療法の効果と必要性, 生田聡子, 2011年11月, 岐阜

7. その他

特記事項なし。

治験の実施に関する研究 [PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム]

所 属 東京医科大学病院

研究者 秋元 治朗

研究期間 平成23年4月～平成24年3月

研究分担者

東京医科大学 脳神経外科・助教 中島 伸幸
東京医科大学 脳神経外科・助教 橋本 亮

悪性脳腫瘍患者に対するPhotodynamic therapy(以下PDT)用光感受性物質(ME2906)及びPDT半導体レーザー装置(PNL6405CNS)を用いた光線力学的療法の有効性及び安全性を検討する医師主導治験実施のための、環境整備を行い、悪性脳腫瘍の予後改善をもたらす新規な治療法の確立と承認取得を目指す。

1、目的

悪性脳腫瘍患者に対するME2906及び半導体レーザーを用いた光線力学療法の有効性及び安全性の治験申請・承認のためのプロトコルをもとに臨床試験を実施する。

2、方法

- (1) 被験者の組み入れ(8例を組み入れ済)
- (2) 治験実施計画スケジュールに基づく各種業務
 - ・ 治験の説明と被験者との文書による同意
 - ・ 被験者登録
 - ・ 治験薬処方・治験機器の使用
 - ・ 治験実施計画に基づく検査・診察(安全性・有効性の確認)
 - ・ その他、治験実施計画書に規定される各種業務
- (3) 有害事象等の安全性情報を入手した場合の報告
 - ・ 病院長経由での治験審査委員会への報告
 - ・ FAXサーバシステムを利用した治験調整医師及び他施設治験責任医師への報告
- (4) 治験実施計画書等の改訂について、病院長経由での治験審査委員会への変更申請
- (5) 症例報告書の作成
- (6) 直接閲覧の受け入れ
- (7) 治験関連書類の保管

3、結果

平成21年3月21日の治験開始後、これまで3例の初発神経膠芽腫、2例の初発悪性神経膠腫、1例の初発乏突起膠腫が、1例の再発悪性神経膠腫、さらに1例の初発悪性神経膠腫が疑われる症例に対して本治験の実施を行った。経験症例のうち、周術期において本治験薬および治験実施に因果関係のある重篤な有害事象の発生は認められなかった。

4、考察

従来は、企業の担当者が主体となって実施していた学内各組織との調整作業を臨床業務に忙しい医師が、CRCや調整事務局スタッフの支援なくしては、実際に行なえないのが現実である。構築した治験環境の改善、支援するスタッフやマニュアルの修正を行いつつ、本研究の遂行が必要である。本経験値の蓄積により、医師主導治験の在り方、実施手段に対する改良が可能となるであろう。

5、結論

治験のプロトコル、治験環境整備を修正しつつ、症例登録および経時観察を継続した。

6、研究発表

- * J. Akimoto et al.: Intraoperative photodiagnosis and photodynamic therapy for malignant glioma using 2nd generation photosensitizer Talaporfin sodium. 3rd Symposium of Asian Photodynamic Association, 2011. 8. 20, Seoul, Korea
- * 秋元治朗 悪性脳腫瘍の光線力学的診断・治療 招待講演、第31回レーザー学会、2011. 1. 9、調布、東京
- * 秋元治朗 適応拡大について パネルディスカッション、第21回日本光線力学学会、2011. 7. 2、吹田、大阪
- * 秋元治朗 悪性脳腫瘍に対する光線力学的医療：医師主導治験を終えて 特別講演、第15回多摩脳腫瘍研究会、2012. 7. 16、三鷹、東京
- * 秋元治朗 悪性脳腫瘍に対する光線力学的治療：本邦初の医薬品・医療機器の医師主導治験を終えて 招待講演、第30回ニセコカンファランス、2011. 8. 27、札幌、北海道
- * 秋元治朗ほか Talaporfin sodiumを用いたphotodynamic therapyはヒト悪性グリオーマ細胞にapoptosisとautophagyを誘導する 第7回日本脳神経外科光線力学学会、2011. 7. 9、新宿、東京
- * 秋元治朗ほか 悪性グリオーマに対する光線力学的療法(PDT)とTemozolomide(TMZ)のcombination-neoadjuvant TMZの妥当性について 第36回東京医科大学脳神経外科カンファランス、2011. 9. 17、新宿、東京
- * 秋元治朗ほか 機能野へ浸潤する悪性グリオーマに対する光線力学的治療：現状と展望 第70回日本脳神経外科学会総会、2011. 10. 13、横浜、神奈川
- * 秋元治朗ほか Talaporfin sodiumを用いたphotodynamic therapyはヒト悪性グリオーマ細胞にapoptosisとautophagyを誘導する 第32回日本レーザー医学会総会、2011. 11. 25、横浜、神奈川

7、その他

特記事項なし。