

シンポジウム 2 ● 医師主導治験の実例——承認申請に至った成功例から学ぶ

## 3 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

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野  
飯島 一 誠

### 1 小児ネフローゼ症候群の臨床経過と難治例に 対する新たな治療法開発の必要性

ネフローゼ症候群は糸球体毛細血管障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる病態の総称である。1 年間に小児 10 万人に 2~5 人がネフローゼ症候群を発症する。小児ネフローゼ症候群の約 90% は原因不明な特発性ネフローゼ症候群である。

特発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第一選択薬は、経口副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約 80% が寛解に至る（ステロイド感受性ネフローゼ症候群）。ステロイド感受性ネフローゼ症候群は腎不全に進行することはまれであるが、その 80% は再発し、そのうち半数が頻回再発型ネフローゼ症候群あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群を呈し、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全等の副腎皮質ステロイド薬による薬物有害反応が発現しやすい。そのため、頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群（FRNS/SDNS）では、ステロイド剤からの離脱ならびに同剤の減量の目的でしばしばシクロスポリンなどの免疫抑制剤が用いられる。しかし、特発性小児ネフローゼ症候群の少なくとも 20% 程度は、このような免疫抑制薬の使用にもかかわらず、頻回に再発を繰り返しステロイド薬から離脱できない難治性 FRNS/SDNS であるこ

とが明らかになり、このような症例に対する有効で安全な治療法を開発することが求められていた<sup>1)</sup>。

### 2 リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用

リツキシマブは B 細胞表面に発現する分化抗原 CD20 に対するモノクローナル抗体であり、本質は、ヒト免疫グロブリンの定常部領域（IgG1 $\kappa$ ）とマウス抗 CD20 抗体の可変部領域からなるキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である。

リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用は、ITP を合併した 16 歳の難治性ネフローゼ症候群患者（発症年齢 2 歳）において、ITP の治療目的で投与したリツキシマブによりネフローゼ症候群が寛解したという報告が最初である。わが国で、ほぼ時を同じくして Nozu らは、巣状分節性糸球体硬化症が原疾患で腎移植を受けた小児患者（12 歳）が、移植直後よりネフローゼ症候群を再発し、その後、EB ウイルス関連移植後リンパ球増殖症（PTLD）の発症と同時にネフローゼ症候群も増悪したが、PTLD の治療目的でリツキシマブを投与したところ、PTLD が治癒しただけでなくネフローゼ症候群も速やかに寛解したと報告した<sup>2)</sup>。本症例の経験がその後のリツキシマブ治療開発研究の大きなヒントになった。

2004 年以降、小児期発症の難治性 FRNS/SDNS

Rituximab for Childhood-onset, Complicated, Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome or Steroid-dependent Nephrotic Syndrome : An Investigator Initiated, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial

Kazumoto Iijima : Departement of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

にリツキシマブを投与したところ、長期の寛解維持が得られ、ステロイド薬や免疫抑制薬からの離脱が可能となったという症例報告が海外の学術雑誌や国際学会で散見されるようになった。われわれは、このような免疫抑制薬投与下でもステロイド薬から離脱できない小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者 12 名 (5~19 歳) にリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> (最大投与量 500 mg) を 1 回投与するパイロット研究を行った。その結果、全例がステロイドを中止することができ、リツキシマブ投与前 6 か月間と比較して、投与後 6 か月間では再発頻度は有意に減少しステロイド中止期間も有意に長かった<sup>3)</sup>。

### 3 小児期発症の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

上記のごとく、リツキシマブは「小児期発症難治性 FRNS/SDNS」患者に対する新たな治療薬として有望であったが、症例報告、小規模なパイロット研究だけであり、有効性と安全性は明らかではなかった。そこで、われわれは、小児期発症難治性 FRNS/SDNS に対するリツキシマブの有効性と安全性を検証し、適応拡大を目的とする医師主導治験を実施した。本治験は、小児期発症難治性 FRNS/SDNS に対する世界で初めてのリツキシマブ開発研究であり、わが国の小児腎臓病領域での初めての医師主導治験である。

本治験は以下の 2 つの臨床試験からなり、関東、関西の計 9 施設 (国立成育医療研究センター、東京都立清瀬小児病院、東京大学、駿河台日本大学病院、順天堂大学練馬病院、神戸大学、和歌山県立医科大学、兵庫県立こども病院、岡山大学) で実施された。試験実施体制等については文献 4 を参照されたい。

①二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (RNRNS-01) (臨床試験登録 ID : UMIN000001405) : プレドニゾロンによる寛解導入後、375 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大 500 mg) のリツキシマブあるいはプラセボを 1 週間ごとに計 4 回点滴静注し、有効性および安全性を評価する。有効性の主要評価項目は無再発期間とし、投与後 1 年間経過を観察する。目標症例数は 60 例である。

②薬物動態試験 (RCRNS-02) (臨床試験登録 ID : UMIN000001406) : 主として、ランダム化比較試験

でのプラセボ投与患者で treatment failure となった患者を対象としたリツキシマブ薬物動態試験 (目標症例数 20 例)。

本試験は二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験であるが、プラセボ群に割り付けられた患者にも十分な配慮を行った。すなわち、試験薬投与にもかかわらず早期再発した患者や依然として頻回再発あるいはステロイド依存性を呈した患者は treatment failure とし、そのような患者のみ key open でき、プラセボ群であった場合には、実薬を投与できる薬物動態試験 (RCRNS02) にエントリーできることとした。

RCRNS01 の有効性の主要評価項目は無再発期間 (登録割付日を起算日とした治験薬投与開始後第 1 回目の再発発生までの期間) とし、副次的評価項目は、treatment failure となるまでの期間、頻回再発/ステロイド依存性となるまでの期間、再発率 (人年法)、B 細胞枯渇期間等である。また安全性の評価項目は、感染症を含めた有害事象やバイタルサイン等の理学的所見、臨床検査値等である。

本治験は平成 20 年 9 月から開始され、3 年間で登録を完了し 4 年間で試験を終了することを目標としたが、症例登録はきわめて順調に進み、平成 22 年末までに登録を完了し 2011 年末には試験を終了した。なお、本試験では、プロトコルの規定に則り、初回再発例が 30 例となった時点で有効性および安全性の中間解析を実施したところ、その時点でリツキシマブの有効性が明らかであったため、それ以降に登録された患者には実薬が投与された。したがって、有効性および安全性の解析はランダム化割付が行われた 52 例を対象とした。最終的にリツキシマブ群 24 例、プラセボ群 24 例の計 48 例を対象として統計学的解析が行われた。

解析対象集団の基準値に関しては両群に差を認めなかった。有効性の主要評価項目である無再発期間は、プラセボ群 (24 例、登録時平均年齢 13.6 歳、平均罹病期間 8.0 年) に比べてリツキシマブ群 (24 例、同 11.5 歳、7.9 年) の中央値は有意に長いことが確認された [リツキシマブ群 267.0 日、プラセボ群 101.0 日、ハザード比 (HR) 0.27, 95% 信頼区間 (CI) 0.14~0.53,  $P<0.0001$ ]。頻回再発・ステロイド依存性に至るまでの期間についてもリツキシマブ

群で有意な延長が認められた (同 0.17, 0.06~0.46,  $P<0.0001$ )。リツキシマブ群の再発率はプラセボ群に比べて有意に低く (同 0.37, 0.23~0.59,  $P<0.0001$ )。リツキシマブ群の平均ステロイド投与量は  $9.12 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  とプラセボ群の  $20.85 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  に比べて有意に少なかった ( $P<0.0001$ )。有害事象の発現頻度に両群間で有意差はなかった。リツキシマブ群で治療を要した感染症のほとんどは Grade 1 の軽度上気道感染症であったが、B 細胞枯渇期間での発症頻度は非枯渇期間に比べて有意に高かったことから (HR 0.39, 95%CI 0.27~0.58,  $P<0.0001$ )、なんらかの予防対策を講じる必要があると考えられた。

以上より、小児期発症の難治性 FRNS/SDNS に対してリツキシマブは有効で安全であると結論した<sup>4)</sup>。この結果を受けて、リツキシマブ開発権を持つ全薬工業が平成 25 年 12 月 26 日に承認申請を行い、平成 26 年 8 月 29 日に承認された。

#### 4 承認申請に至った成功の鍵

本医師主導治験が承認申請に至った成功の鍵として、以下の 5 つの点があげられる。

##### ①試験に関わる医師等のモチベーション

前述のごとく、本試験は小児期発症難治性 FRNS/SDNS に対する世界で初めてのリツキシマブ開発研究であり、わが国の小児腎臓病領域での初めての医師主導治験であったことから、試験責任医師・分担医師および試験に関わる人々のモチベーションはきわめて高かった。その結果、プロトコル違反や逸脱はほとんどなく非常に質の高い試験を実施できたと考えている。

##### ②優れた研究デザイン

本治験は世界で初めてネフローゼ症候群に対するリツキシマブの適応を取得することを目的としたため、ゴールドスタンダードである二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験を採用した。その一方で、プラセボ群に割り付けられた患者に対しても十分な配慮を行ったことで、高い科学性と実現可能性を有する研究デザインを構築できたことが成功の鍵の 1 つであった。

##### ③医師主導治験に精通した医師・統計家等の援助

本治験では、中村秀文先生、佐古まゆみ先生 (国立成育医療研究センター)、大橋靖雄先生 (東京大学、現 中央大学)、久米学先生等、医師主導治験に精通した医師・統計家等の援助が得られたことから、試験成功の確率が高まったと考えている。

##### ④対象疾患の経験豊富なデータセンター

本治験のデータマネジメントおよびモニタリングは、日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) をお願いしたが、J-CRSU では 10 年ほど前から、小児ネフローゼ症候群を主とする多施設臨床研究グループである JSKDC (Japanese Study group for Kidney Disease in Children) による多施設臨床試験の経験を有しており、その豊富な経験がスムーズな臨床試験の運営に大きく寄与したと考えている。

##### ⑤製薬企業の協力

開発権を持つ全薬工業は、リツキシマブおよびプラセボの無償提供のみならず副作用情報等の提供も積極的に行い、試験の成功に大きな役割を果たしたと考えている。なお、全薬工業は、試験デザインの考案、試験の実施、結果の解釈、論文および総括報告書の作成等には関わっていないことを付記する。

## 文 献

- 1) 日本小児腎臓病学会. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 診断と治療社; 2013.
- 2) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1660-3.
- 3) Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1321-8.
- 4) Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. on behalf of the Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 [Epub ahead of print]