

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業
小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成
のための多施設共同研究と臨床試験体制整備

ステロイド依存性（頻回再発型） ネフローゼ症候群治療研究

実施計画書（案）

1. 研究の経緯・背景

頻回再発型ネフローゼ症候群では、成長障害、肥満、糖尿病、白内障、緑内障、高血圧、骨粗鬆症などの種々のステロイド薬の副作用が出現するためステロイド剤からの離脱の目的でしばしば免疫抑制薬が用いられる。現在、わが国で、頻回再発型ネフローゼ症候群に用いられる主な免疫抑制剤としては、ミゾリビン、シクロフォスファミド、シクロスポリン(CyA)があげられる。

CyA はミゾリビンやシクロフォスファミドを投与しても無効な場合やシクロフォスファミドの副作用、特に性腺障害や催腫瘍性などの重篤な副作用を回避する目的でしばしば用いられる薬剤であり、頻回再発型ネフローゼ症候群の治療薬として極めて有用である。実際、平成 8 年に頻回再発型ネフローゼ症候群にも保険適応となって以降、その有効性の高さから使用頻度が高まり、現在では CyA が頻回再発型ネフローゼ症候群の第 1 選択薬になりつつある。

神戸大学小児科と清瀬小児病院で、ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群 17 例に CyA (サンディミュン®) 5-6mg/kg/day を 6 ヶ月間投与したところ、全例ステロイド剤から離脱しえた。しかし、CyA 中止後は 1 ヶ月以内に 41%、2 ヶ月以内に 59%、6 ヶ月以内に 94%が再発し、効果は CyA 依存性であった¹⁾。上記の CyA 6 ヶ月間投与後、さらに 2.5mg/kg/day の維持投与を 12 ヶ月間(計 18 ヶ月間)行ったが、治療終了時の寛解維持率は 37%であり、満足できるものではなかった²⁾。そこで、我々は、ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群 13 例に対して、CyA 血中トラフ値をモノクローナル抗体法で 100 ng/ml (5-6mg/kg/day に相当)に維持し、2 年間の投与を行った。この方法では、治療終了時の寛解維持率は 55%と前述の 18 ヶ月間に比して改善したが、投与終了時に腎生検を施行した 11 例中 6 例(55%)に CyA の最も重大な副作用である慢性腎障害が認められた³⁾。

CyA 慢性腎障害は細動脈病変と間質の繊維化からなり、その発症には腎内レニン-アンジオテンシン系の活性化が関与していると考えられるが、細動脈病変は CyA を 6 ヶ月から 1 年間中止することで有意に改善するが、間質の繊維化は改善しないことが明らかになっており^{4, 5)}、間質繊維化の発症をいかに防止するかが重要である。最近の検討で、中等量(血中トラフ値をモノクローナル抗体法で 100 ng/ml (5-6mg/kg/day に相当))の CyA を投与した場合には、2 年間以上の長期投与と CyA 投与中の長期の高度蛋白尿が間質病変を引き起こすリスクファクターであることが明らかとなった⁶⁾。

これらのデータをもとに、頻回再発型ネフローゼ症候群の再発防止に有効でかつ安全な CyA 投与法を確立するために、小児難治性腎疾患治療研究会(代表世話人: 本田雅敬、事務局: 東京都立清瀬小児病院腎臓内科)が prospective controlled trial を行った⁷⁾。

対象は、CyA 未使用で、開始前の腎生検で微小変化型ネフローゼ症候群と確認された 18 才以下の頻回再発型ネフローゼ症候群患者であり、CyA の投与法は封筒法で以下の 2 群に分けた。

A 群: 投与後 6 ヶ月間はトラフ値 80-100 ng/ml とし、7 ヶ月目からはトラフ値 60-80 ng/ml で 18 ヶ月間(計 24 ヶ月間)治療

B 群: 投与後 6 ヶ月間はトラフ値 80-100 ng/ml とし、7 ヶ月目からは標準体重あたり 2.5 mg/kg/day で 18 ヶ月間(計 24 ヶ月間)治療

また、終了時に、慢性腎毒性評価の目的で、再度腎生検を施行した。平成 8 年 4 月から登録を開始し、35 施設より 57 例が登録された。そのうち、ドロップアウト症例を除く 38 症例(A 群 24 例、B 群 14 例)を検討したところ、両群とも CyA 投与後には、投与前に比して有意に再発回数およびプレドニゾン内服量の減少を認めたが、CyA 投与後の再発の有

無を Kaplan-Meier 法による生存曲線 (n=46、頻回再発などによるドロップアウト例を含む)で比較すると、A 群が B 群に比して有意に再発が少ないことが明らかとなった。実際、A 群では 2 年間の CyA 治療中再発を認めなかった症例が 52%、CyA 投与にもかかわらず頻回再発であった症例が 16%であったのに比し、B 群では、CyA 治療中再発を認めなかった症例が 17%、CyA 投与にもかかわらず頻回再発であった症例が 42%であった。副作用としては、多毛、歯肉腫脹、手足のしびれ、頭痛、胃部不快感などを認めたが、いずれも重篤なものではなく、両群間で、その発現頻度に差は認めなかった。また、A 群のうち 22 例、B 群のうち 11 例で治療終了後再生検による慢性腎毒性の評価がなされ、A 群の 4 例 (18%) と B 群の 1 例 (9%) に細動脈病変を認めたが、いずれの群でも明らかな間質の繊維化を認めなかった。

前述のように、細動脈病変は CyA 中止により改善することを勘案すると、再発防止効果に優れ、間質の繊維化も引き起こさない A 群の投与方法は、頻回再発型ネフローゼ症候群に対する CyA (サンディミュン®) 投与方法として許容できる投与方法であると考えられる。

しかし、平成 12 年 5 月より、サンディミュン®より血中薬物動態が安定するとされるシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤：ネオーラル®が国内でも使用可能となり、最近では、大半の施設でサンディミュン®にかわってネオーラル®が用いられるようになった。そこで、小児難治性腎疾患治療研究会でも、前述の A 群の投与方法 (投与後 6 ヶ月間はトラフ値 80-100 ng/ml とし、7 ヶ月目からはトラフ値 60-80 ng/ml で 18 ヶ月間 (計 24 ヶ月間) 治療) で、サンディミュン®にかわってネオーラル®を用いたパイロット研究が行われている。現在、この研究は進行中であるが、これまでのところでは、サンディミュン®を用いた場合の治療中の再発回数、治療中の頻回再発の頻度がそれぞれ 0.6 回/年、16% であるのに比し、ネオーラル®を用いた場合はそれぞれ 0.5 回/年、19% と大差なく、サンディミュン®と同等の効果を示すと考えられる (池田ら私信)。

ネオーラル®では、吸収層から分布層にかけた投与後 4 時間までのシクロスポリン暴露量である AUC₀₋₄ が患者ごとの吸収の違いを的確に捉えることが注目され、その有用性も報告されている⁸⁾。しかし AUC₀₋₄ を算出するには複数の採血が必要であるため、1 ポイントでの代用を目指し各採血ポイントでの相関を検討した結果、内服 2 時間後の血中濃度である C₂ 値がトラフ値や C₃ 値とくらべて AUC₀₋₄ との相関が高く、C₂ 値が AUC₀₋₄ の代用ポイントとして注目された⁹⁾。

Mahalati らの新規腎移植患者を対象とした prospective study では、移植後 3 日から 5 日以内に AUC₀₋₄ が 4,400 ng・hr/ml 以上で管理された症例は、そうでない未達症例に比して急性拒絶反応が有意に少なかったと報告され、腎移植における AUC₀₋₄ モニタリングの重要性が示された^{9, 10)}。その後、カナダの研究グループによる C₂ モニタリングを用いた臨床試験が実施され、移植後 7 日以内に目標の C₂ レベル (1,500 ng/ml) で維持された症例では急性拒絶反応の発現率が低いことが示された¹¹⁾。さらに 10 カ国 30 施設が参加した大規模臨床試験も展開され、C₂ 目標値を 1,600-2,000 ng/ml に設定し、ネオーラル®、ステロイド、MMF あるいはアザチオプリンの 3 剤併用免疫抑制療法が用いられた。その結果、移植後 5 日までに C₂ 目標値に到達した症例では、急性拒絶反応の頻度が低く有用であったと報告された¹²⁾。また、肝移植でも腎移植同様 C₂ モニタリングの有用性が示されている¹³⁾。

これらの報告は腎移植及び肝移植におけるネオーラル®C₂ モニタリングの有用性を示すものであるが、ネフローゼ症候群におけるネオーラル®C₂ モニタリングの有用性に関する報告はない。したがって、ネオーラル®を用いた小児頻回再発型ネフローゼ症候群の治療でも、トラフ値により投与量を決める場合と C₂ 値により投与量を決める場合での有効性および安全性を比較検討する必

要がある。

前述の小児難治性腎疾患治療研究会の頻回再発型ネフローゼ症候群に対するネオーラル®を用いたパイロット研究をはじめとする小児に対するネオーラル®を用いたいくつかの研究では、AUC₀₋₄ の測定も行われてきた。その結果、成人の報告では、CyA 血中濃度のピークは大半が内服後 1 時間あるいは 2 時間にあるのに対して、小児では 30-40%で 3 時間以降にピークがあるだけでなく、複数回測定してみると同一個体でもピーク時間は極めて不安定であり、従来報告されているよりも CyA 薬物血中動態は不安定であることが明らかとなった（池田ら私信、野津ら私信）。このことは C2 モニタリングを行う上で極めて不利な点であり、その原因を究明し、ピークが 1-2 時間で安定するように投与方法を工夫する必要がある。

最近、草場らは、成人のネフローゼ症候群患者でネオーラル®を食後投与した時にピークが遅延していた 6 症例に対して、食前投与に変更したところ 5 例でピークが投与後 1-2 時間に移行したと報告した¹⁴⁾。すなわち、ネオーラル®の吸収は、従来報告されているよりも食事の影響を受けやすいことが明らかとなった。実際、前述の小児難治性腎疾患治療研究会の研究や野津らの研究ではネオーラル®は食後投与されており、小児でも食前投与に変更することで、ピークが内服後 1-2 時間に見られる通常成人のパターンに修正できる可能性が考えられる。最近、北海道大学病院及びその関連病院で小児ネフローゼ症候群患者 14 名を対象にネオーラル®の食前投与における CyA 薬物血中動態が検討された。この 14 例は、トラフ値測定用の採血をした直後にネオーラル®を内服し、内服後 15 分から 60 分までの時間に食事を摂取したが、14 例 18 回の測定のうち 17 回で内服後 1 時間にピークを認め、1 例で内服後 2 時間にピークが認められた（佐々木ら私信）。すなわち、食事の 15 - 60 分前にネオーラル®を投与すると、小児でも大半の症例で投与後 1-2 時間に血中濃度のピークが得られるため、この投与方法を用いた場合には C2 モニタリングを行うことも可能と考えられる。なお、Novartis 社が最近行ったアンケート調査によれば、わが国では“食前投与”は食前 30 分前としている施設が多いとのことであった。

ネオーラル®の場合、空腹時投与と食後投与でのトラフ（内服後 12 時間）値には大きな差はないと報告されている¹⁵⁾。したがって、ネオーラル®を食前投与としトラフ値でモニタリングする場合も、現在、小児難治性腎疾患治療研究会が行っているパイロット研究と同じ投与方法（投与後 6 ヶ月間はトラフ値 80-100 ng/ml とし、7 ヶ月目からはトラフ値 60-80 ng/ml で 18 ヶ月間（計 24 ヶ月間）治療）でよいと思われる。

2002 年 2 月で開催されたネオーラル®の C2 モニタリングに関する国際的なコンセンサスメETING(The Consensus on Neoral C2: Expert Review in Transplantation)で提唱された成人腎移植での C2 目標値は、移植後 12 ヶ月以降の維持期では 800 ng/ml とされている¹⁶⁾。これまでの小児期頻回再発型ネフローゼ症候群の CyA 治療のプロトコールでは、投与後 6 ヶ月間は腎移植の維持期とほぼ同じトラフ値（80-100 ng/ml）を目標とし、その後はそれよりもやや低いトラフ値（60-80 ng/ml）を目標としてきたことから勘案すると、ネオーラル®を食前投与とし C2 値でモニタリングする場合は、投与後 6 ヶ月は C2 目標値を 600-800 ng/ml とし、7 ヶ月目からは C2 目標値を 400-600 ng/ml とする投与方法が妥当と思われる。この C2 値は現在進行中の小児難治性腎疾患治療研究会が行っているパイロット研究ともほぼ一致する値であることから安全性の面でも問題ないものと思われる（池田ら私信）。また、ネオーラル®の C2 モニタリングの採血は、原則として服薬 2 時間後に正確に行うべきであるが、採血時間が 2 時間±15 分以内であればおおむね 10 %程度の誤差の範囲で測定できると報告されている¹⁶⁾。

II. 目的

小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン（ネオーラル®）治療で、トラフ値により投与量を決める場合とC2値により投与量を決める場合での有効性および安全性を比較検討する。

III. 対象

1. 選択基準

以下の基準の全てを満たす患者

- 1) 頻回再発型ネフローゼ症候群*の患者
- 2) シクロスポリンを使用したことのない患者
- 3) 18歳以下の患者
- 4) 文書による同意が得られた患者

*治療開始前6ヶ月で2回以上の再発、あるいは治療開始前1年で4回以上の再発を認める。

2. 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者

- 1) 試験使用薬剤に対し過敏症既往歴がある患者
- 2) 慢性腎機能障害患者（ $CCr < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）
- 3) 重篤な感染症を有する患者
- 4) 重篤な肝障害のある患者
- 5) その他、試験担当医師が本試験対象として不相当と判断した患者

IV. 方法

1. 登録と無作為割付

頻回再発型ネフローゼ症候群（腎生検で微小変化型と診断されていることが望ましい）と診断され、治療研究の同意の得られた患者は、事務局に患者登録し、データセンターから年齢、性別、施設を考慮した動的割付によるAB治療群の指示をうける。

2. 投与方法および治療期間

血中トラフ値で投与量を調節する群（A群）と内服後2時間値（C2）で投与量を調節する群（B群）に分けシクロスポリン（ネオーラル®）を開始し、24ヶ月検討する。なお、試験期間が終了し、投与を終了する場合には、1週間に0.5 - 1.0 mg/kg/日ずつを目安として、徐々に減量し、本試験を終了する。

① ネオーラル®

	6ヶ月間	7ヶ月～24ヶ月
A群	ネオーラル®開始6ヶ月間は、血中トラフ値を80-100 ng/mlに維持するように調節する。	血中トラフ値を60-80 ng/mlに維持するように調節する。
B群	ネオーラル®開始6ヶ月間は、内服後2時間の血中濃度(C2)を600-800 ng/mlに維持するように調節する。	内服後2時間の血中濃度(C2)を400-600 ng/mlに維持するように調節する。

- 注1) 再発時にス剤で寛解導入後、ネオーラル®を開始するまでの期間は2ヶ月以内とする。
- 注2) 両群とも、ネオーラル®は食事の15 - 30分前投与とし、一日2回の服薬スケジュールとする。
- 注3) A群では、血中濃度が最も低下する時点を測定するため、採血時間は服薬直前(内服後12 - 15時間)とする。外来患者では、前日の夕食前に服薬している場合、受診日の朝の服薬を延期し、受診時に採血後服薬する。
- 注4) B群では、採血時間は服用2時間後とする。採血は、原則として服薬2時間後に正確に行うべきであるが、採血時間が2時間±15分以内であればよい。なお、吸収遅延型の患者の過量投与を防止するために最大投与量を5才未満: 9 mg/kg/日、5-10才: 6 mg/kg/日、11才以上: 5 mg/kg/日とする。
- 注5) 投与量は標準体重で計算する。

② プレドニゾロン

両群プレドニゾロン 2 mg/kg/日分3で開始4週間
 → 2 mg/kg/日 ADT 2週間
 → 1.0 mg/kg/日 ADT 2週間
 → 0.5 mg/kg/日 ADT 2週間

但し withdrawal の危険がある時は以後減量中止とする。

- 注6) 投与量は標準体重で計算する。最大投与量は80 mg/dayとする。

③ 経過中の再発治療

プレドニゾロン 2 mg/kg/日分3で寛解後蛋白尿 (-) 3日まで
 → 2 mg/kg/日 ADT 2週間
 → 1.0 mg/kg/日 ADT 2週間
 → 0.5 mg/kg/日 ADT 2週間 → 中止

- ④ 経過中の頻回再発例(任意の6ヶ月に2回以上の再発)は試験中止とし、以後の治療は主治医の判断に任せる。再発時には必ず各群で決められた血中濃度測定を行う。

3. 評価項目

再発の有無(再発の認定はISKDCの定義**に従う)

試験終了後の腎生検所見

安全性(副作用発現や投与中止の頻度)を2年間観察し2群間で比較する。

**早朝尿蛋白2+以上が3日間連続で認める。

1) 一次評価指標 (Primary end point)

再発の頻度

2) 二次評価指標 (Secondary end point)

経過中の頻回再発例の頻度、ステロイド投与量、

シクロスポリン慢性腎毒性(血管病変、間質病変)の頻度

4. 観察項目

1) 患者背景

性別、生年月日、家族歴、臨床経過

2) 身長、体重、血圧（治療開始時、開始後2週、1、2、3、4、5、6、9、12、15、18、21ヶ月時、終了時）

3) 尿定性、尿化学（試験開始前、開始時、開始後1ヶ月毎）

尿蛋白、沈査（再発時は連日）、尿中 β 2マイクログロブリン、NAG

4) 液一般、生化学検査（治療開始時、開始後2週、1、2、3、4、5、6、9、12、15、18、21ヶ月時、終了時）

ヘモグロビン、白血球数、血小板数

BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、TP、Alb、T-Chol

5) シクロスポリン血中濃度（開始1ヶ月間は1-2/週、その後1ヶ月毎）

A群：内服後12-15時間値（トラフ値）、B群：内服後2時間値（C2値）

両群とも投与開始1ヶ月時、7ヶ月時に内服前（0）、内服1、2、3、4時間後の血中濃度を測定する。

6) 腎生検所見（終了時）

5. 併用禁止薬

試験期間中、マクロライド系抗生物質の併用は禁止とする。

6. 中止・脱落

中止と脱落例については中止・脱落年月日、理由およびその後の経過などを記録する。

中止とは担当医師による試験の中断、脱落とは患者側による試験の中断とする。

V. 目標症例数及び予定期間

1. 目標症例数

A群：25例

B群：25例

2. 観察期間：2年間

3. 試験期間：2004年8月1日～2009年12月31日

VI. 実施場所

参加施設の各病院

VII. 安全性の確保について

1. 予想される有害事象

1) シクロスポリン（ネオーラル®）

高血圧、腎機能障害、糖尿病、多毛、歯肉肥厚、振戦、白質脳症等の発現が予想される。

2) プレドニゾロン（ステロイド）

高血圧、眼圧上昇、白内障、肥満等の発現が予想される。

2. 被験薬の減量・中止基準

有害事象が発現した場合は、担当医師の判断により被験薬の減量または投与の中止を行い適切な治療に切り替える。

3. 有害事象の取り扱い

治療による薬剤が原因と考えられる副作用および試験期間に新たに発現した臨床検査値の異常変動は有害事象として扱う。有害事象が発生した場合は関係製薬会社に有害事象発生を連絡する。

有害事象が発現した場合は、可能な限りの追跡を行いその発現時期、内容、程度、処置、転帰および被験薬との因果関係などを記録する。

4. 重篤な副作用および合併症・偶発症が発現した場合の対応

担当医師は、試験薬との因果関係が否定できない重篤な副作用症状および臨床検査値異常変動などが発現した場合には、速やかな適切な処置を行うとともに、その内容を試験責任医師、関係医師に報告し、関係者に速やかに連絡する。

5. 試験実計画の変更および試験の中止

試験の進行中に安全性に問題があった場合や、中間解析の結果にともなう試験実施計画の変更または試験中止の必要性が生じた場合、運営委員会は各施設の試験関係医師と連絡・協議し試験計画の変更あるいは中止を決定できる。

VIII. 緊急時の連絡先

各病院の試験担当医師

IX. 金銭の支払および健康被害補償

1. 患者への費用負担

本研究の検査費、薬剤費は日常診療の範囲内であることから、保険診療の自己負担分は患者負担とする。

2. 健康被害補償

本試験で使用する薬剤は市販されており、また合併症などの治療に供される併用薬も市販された薬剤を選択するものとする。試験担当医師は、本試験で発生した患者の健康被害に対し必要かつ適切な処置を行うこととする。また、重篤な副作用が発現した場合には、日常診療の場合と同様に医薬品副作用被害救済制度による救済給付申請の対象となる。

X. プライバシー保護に関する配慮

1. 患者の同意

担当医師は試験開始に先立ち、患者に下記内容について文書を示し十分説明した後、参加については文書により患者本人または保護者の自由意志による文書による同意を得る。なお、同意取得の年月日を同意書の所定の欄に記入する。

- 1) 試験の目的および方法
- 2) 試験が病院の倫理委員会または治験審査委員会（IRB）で審査・承認されていること
- 3) 予想される効果および危険性
- 4) 当該疾患に対するほかの治療方法の有無およびその内容
- 5) 患者が試験への参加に同意しない場合であっても不利益はうけないこと
- 6) 患者が試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
- 7) その他患者の人権の保護に関し必要な事項
- 8) 副作用や健康被害が起きた場合

XI. その他

1. 症例の取扱い

本試験は ITT（Intention To Treat）解析の理念に従って実施する。ただし、問題症例については運営委員会において確認する。

2. 解析

評価および結果の分析は治験内容を遮蔽された解析者が実施する。Intention To Treat 解析を基本とし、累積イベントの回避率は Kaplan-Meier 法を用い Greenwood 法による区間推定を行う。群間比較には Log-rank test を用いる。また繰り返し測定値の解析では特性を考慮し GEE（Generalized Estimating Equation Method）などを用いる。調整オッズ比は比例ハザード性の検討を行い、拡張法を考慮したコックスの比例ハザード関数モデルで求める。また背景因子との交互作用を分散分析などで解析する。

XII. 参考文献

1. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H. Ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4:474-477, 1990
2. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 7:249-252, 1993
3. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 13:33-38, 1999
4. Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A, Nakamura H, Yoshikawa N. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 11: 2265-2271, 2000
5. Hamahira K, Iijima K, Tanaka R, Nakamura H, Yoshikawa N. Recovery from cyclosporine-associated arteriolopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 16:723-737, 2001
6. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 61:1801-1805, 2002

7. 池田昌弘、本田雅敬. ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療. 腎と透析 50:353-356, 2001
8. Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of neoral absorption profiling. *Transplant Proc* 32(3A Suppl): 53S-56S, 2000
9. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation*. 68: 55-62, 1999
10. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, Macdonald AS, McAlister V, Lawen J. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 12: 828-833, 2001
11. Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. Absorption profiling of cyclosporine microemulsion (neoral) during the first 2 weeks after renal transplantation. *Transplantation*. 72: 1024-1032, 2001
12. Preffer et al. (for the MO2ART Study Group). Monitoring of 2-hour Neoral absorption in renal transplantation shows low incidence of acute rejection in the early post-graft period: Interim results of the MO2ART Study (Abstract 1037). American Society of Transplantation Congress. Washington, DC, 2002
13. Levy G, Burra P, Cavallari A, Duvoux C, Lake J, Mayer AD, Mies S, Pollard SG, Varo E, Villamil F, Johnston A. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine monitoring based on 2-hr post-dose levels (C2). *Transplantation*. 73: 953-9, 2002
14. 草場哲郎ほか. ネオーラル(Cyclosporin: CyA)の投与時間における血中濃度の変化の検討. 第4回東京腎炎・ネフローゼ研究会 抄録集 p12, 2003
15. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, Grevel J, Lucker PW, Kutz K. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm Res*. 11: 151-155, 1994
16. Levy G, Therivet E, Lake J, Uchida K; Consensus on Neoral C(2): Expert Review in Transplantation (CONCERT) Group. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation*. 73(9 Suppl): S12-S18, 2002

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備

研究構成員

	氏名	所属	役職	所属住所
主任研究者	吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科	教授	〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
分担研究者	飯島 一誠	国立成育医療センター腎臓科	医長	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
	五十嵐 隆	東京大学医学部小児科	教授	〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
	川村 孝	京都大学保健管理センター	教授	〒606-8501 京都市左京区吉田本町
	中村 秀文	国立成育医療センター 治験管理室	室長	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
	本田 雅敬	東京都立八王子小児病院	副院長	〒193-0931 八王子市台町 4-33-13
研究協力者	粟津 緑	慶應義塾大学小児科	講師	〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
	池田 昌弘	東京都立清瀬小児病院腎内科	医長	〒204-8567 東京都清瀬市梅園 1-3-1
	内山 聖	新潟大学大学院 医歯学総合研究科	教授	〒951-8510 新潟市旭町通 1 番町 757
	大友 義之	埼玉県立小児医療センター 腎臓科	科長	〒339-0077 埼玉県岩槻市馬込 2100
	香美 祥二	徳島大学医学部附属病院 小児科	講師	〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15
	郭 義胤	鹿児島市立病院小児科	医長	〒892-8580 鹿児島市加治屋町 20-17
	倉山 英昭	国立療養所千葉東病院小児科	医長	〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673
	佐々木 聡	北海道大学大学院医学研究科 病態制御学専攻 生殖発達医学 講座 小児科学分野	助手	〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目
	里村 憲一	大阪府立母子保健総合医療セ ンター 腎・代謝科	科長	〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840
	高橋 昌里	駿河台日本大学病院小児科	科長	〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13
	竹村 司	近畿大学小児科	教授	〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2
	田中亮二郎	兵庫県立こども病院腎臓内科	医長	〒654-0081 神戸市須磨区高倉台 1-1-1
	谷澤 隆邦	兵庫医科大学小児科	教授	〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
	中里 仁史	熊本大学医学部附属病院	助手	〒860-8556 熊本市本庄 1-1-1
	中島 滋郎	大阪大学大学院医学系研究科 生体統合医学小児発達医学講 座 小児科	講師	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
	野津 寛大	神戸大学大学院医学部成育医 学講座小児科	助手	〒657-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1
	波多江 健	福岡市立こども病院感染症セ ンター 第三内科	部長	〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1
	服部 元史	東京女子医科大学腎臓病総合 医療センター 小児科	助教授	〒162-0054 東京都新宿区河田町 8-1
	浜平 陽史	姫路赤十字病院小児科	医員	〒670-8540 姫路下手野 1 丁目 12-1
	古瀬 昭夫	熊本中央病院小児科	部長	〒862-0965 熊本市田迎町田井島 1-5-1
	和田 尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科	医長	〒420-0953 静岡県静岡市漆山 860
研究協力者 事務局	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	助手	〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
	矢田菜穂子	和歌山県立医科大学小児科	大学院生	〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

小児難治性腎疾患に対する多施設共同比較試験における動的割付システムの開発に関する研究
分担研究者 川村 孝 京都大学保健管理センター教授

研究要旨 多施設共同比較試験における介入方法への割付けを最適に行うための動的割付けソフトウェアを開発した。コンピュータの画面上で必要事項を入力すると動的割付のアルゴリズムに従って自動的に割付けを行い、実用面を考慮して FAX で出力するものである。小児難治性腎疾患に対する薬物療法を検討するための臨床試験で使用する。

A. 研究目的

近年、薬物療法の比較試験においては、比較するアウトカムに影響する可能性のある因子の分布が群間で著しく偏らないよう、層別化ブロックランダム法もしくは最小化法を用いて割付を行うことが多い。今回実施予定の IgA 腎症の比較試験においては予定症例数が比較的少なく、最小化法が適すると思われる。また、参加施設間で登録症例の背景が異なったり、プロトコル治療以外の併用療法の違い、担当医の習熟度の差などにより治療成績に施設間差が存在する可能性があり、各施設において登録症例数が群間で大きく偏らないことが比較妥当性を担保する上で必要である。これらの理由から、今回の IgA 腎症の比較試験では最小化に加えて各施設において群間で登録症例数の均衡を考慮する動的割付法を採用することとした。こうした割付法の採用は、必然的に中央管理によるコンピュータを用いた割付体制を必要とし、多施設共同研究における臨床試験体制整備が必要である。今回我々は、そうした環境で登録症例の割付に用いるソフトを作成した。

B. 研究方法

群間での偏りを最小化する割付調整因子には、研究班で相談のうえ性別、年齢を用いることとした。動的割付に利用するコンピュータソフトは、データ入力の際のインターフェース構築が容易であること、割付作業の自動化のスク립ティングが容易であることからファイルメーカー Pro ver.5 を使用した。

(倫理面への配慮)

各施設への割付結果通知にあたっては症例の同定に登録番号のみを用い、個人情報の保護に配慮した。

C. 研究結果

症例の新規登録時には、施設名、担当医名、症例番号、性別、年齢を入力して画面上のスク립トボタンを押すと、自動的に各施設への割付結果通知 FAX がプリントアウトされるよう設計した。割付アルゴリズムでは、まず新規症例登録時点における施設内登録症例数群間差が許容範囲内かどうかを判定し、許容範囲内であれば最小化法により割付を行うこととした。各施設の担当医が割付結果を予測できにくくするため、許容する施設内登録症例数群間差は登録のたびに乱数を用いて決定することとした。また、登録症例の割付結果、登録時点における最小化スコア、施設内差、許容施設内差などの履歴を一覧表示し、割付アルゴリズムが正常に機能しているかどうか随時チェックできるようにした。

D. 考察

今回作成した割付ソフトは Windows と Macintosh のいずれでも使用可能で、Macintosh が多く使用される医療者特有の環境にも対応可能である。Web 入力による割付がさらに一般化すれば UMIN の医学研究データセンターのリソースを利用することも一法であるが、現状では FAX で割付結果を通知することが多いこと、また試験途中で症例集積促進

のため参加施設が入れ替えられる場合に迅速に対応する必要があることなどから、今回のようなソフト自作と比べて一長一短がある。なお、本ソフトは希望者にはコストフリーで提供する予定である。

E. 結論

今後実施される小児難治性腎疾患に対する薬物療法の臨床試験で使用する割付ソフトを作成した。

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療の確立推進臨床研究事業）
研究報告書

薬剤の用量と安全性の検討

分担研究者	中村 秀文	国立成育医療センター治験管理室長
研究協力者	矢田 菜穂子	和歌山県立医科大学小児科学教室
	中島 研	国立成育医療センター薬剤部

研究要旨

文献的調査に基づいて、シクロスポリンの投与量、血中濃度モニタリング方法等について検討したが、本研究で予定されている投与量・モニタリング方法等は概ね妥当であると考えられた。またアンギオテンシン変換酵素阻害剤については小児高血圧においてある程度の有効性と安全性が確認された用量のあるものが、エナラプリルとリシノプリルの 2 剤あることから、このいずれかを用いることが妥当であると考えられた。アンギオテンシン受容体阻害薬については、海外承認はないものの、ロサルタンについて治験が進行中あるいは終了したとの情報があり、さらに追加情報を収集中である。

本臨床試験の品質管理を治験と同レベルに行うことは研究費の額から見ても不可能であるが、少なくとも 1 プロトコルについてはデータマネジメント、セントラルモニタリングと、一部施設への施設間監査、抽出された一部症例に対するモニタリングを行うこと、などによりこれまで小児腎臓領域で行われてきた臨床試験と比較してより質の高い品質管理を行うことが可能と考えており、準備中である。プロトコルと症例報告書の内容の修正、完成は統計家やデータマネージャーを交えて行っている。本臨床試験を実施する過程で、臨床家の先生方への臨床試験についての啓発と、臨床試験体制整備を行っていくことが可能であると考えている。

キーワード：薬物動態、データマネジメント、モニタリング

A. 研究目的

文献的調査に基づいて、シクロスポリンの投与量や血中濃度モニタリング方法等について検討した。またアンギオテンシン変換酵素阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害薬について、国内外の承認状況などの調査を行った。

さらに小児臨床試験のインフラ整備も本研究の大切な課題のひとつであることから、臨床試験の来年度の実施に向けて、プロトコルの作成支援（メディカルライティングなど）、データマネージャーや統計家との連携体制の確立、データマネジメント・モニタリング体制などの立ち上げ準備等を行った。

B. 研究方法

Medline や Drugdex などを利用して文献調査を行い、また製薬企業からの提供情報も参考に、シクロ

スポリンの薬物動態や用量等を文献的に調査し、来年度実施予定中の臨床試験の妥当性について検討した。またアンギオテンシン変換酵素阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害薬について、国内外の承認状況などを製薬企業に問い合わせを行い（中島研究協力者）、文献調査も行った。

さらに、委託先の日本臨床研究支援ユニットと協力し、他の臨床試験や治験も参考に、プロトコル作成支援、データマネージャーや統計家との連携体制の確立、データマネジメント・モニタリングの実施準備、効果安全性評価委員会などの立ち上げ準備等を行った。プロトコル検討会や班会議においては、臨床試験のプロトコル作成の方法や、品質管理の重要性等について、参加研究者に啓発を行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験プロトコルの内容の検討に際し、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、平成15年7月30日発出)に従った。施設における臨床試験開始に先立って、倫理委員会などによる審査を受け、上記指針に則って臨床試験を実施することとしている。

C. 研究結果

サイクロスポリンのネフローゼ症候群に対する用量は、日本における承認用量は2.5-5mg/kg/日であるが、文献的には6-11 mg/kg/日等という報告がある。今回予定されている用量もこの範囲内である。サイクロスポリンは成人・小児のネフローゼ症候群の寛解導入および維持に有効であると考えられているが、これまで行われた有効性を評価した小児臨床試験は症例数が少ないものが多く(5例、22例、24例など)、より症例数の多い検討が待たれる。今回用いられるネオオラル[®]は、サンディミュン[®]と比べて吸収が安定しており、T_{max}、C_{max}等の個体内および個体間のばらつきが少なく、また食餌の影響も少ないことから、より安定した効果が期待できる。しかしながら、食後投与では血中濃度プロフィールにかなりばらつきが出ることから、草葉らが報告しているように、食前投与(通常、食前30分程度)とすることが、より妥当である可能性がある。飯島分担研究者が述べているようにサンディミュン[®]については、トラフ値を用いた投与量設定が一般的に用いられているが、ネオオラル[®]については、腎移植および肝移植においては、投与後2時間の血中濃度を指標として投与量を決定するC2モニタリングの有用性が明らかとされており、今回の研究ではC2モニタリングとトラフ値のモニタリングを比較することを検討している。

これまでの文献的な報告ではトラフ値を50-120 ng/ml、60-180 ng/mlなどにコントロールしているが、小児難治性腎疾患治療研究会による全国多施設ランダム化比較試験の結果に基づき、今回はトラフをモニターする群では6ヶ月まで80-100 ng/ml、7ヶ月~24ヶ月は60-80 ng/mlとしている。2002年2月に開催され

たThe Consensus on Neoral C2: Expert Review in Transplantationでは、移植後12ヶ月以降の維持期でのC2目標値は800 ng/mlであり、今回の臨床試験で検討されているC2目標値(6ヶ月までは600-800 ng/ml 7ヶ月目以降400-600 ng/ml)もほぼ同じ値である。

巣状メサンギウム増殖を示す中等度IgA腎症に対してはアンギオテンシン変換酵素阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害薬が効果が期待されていることから、国内のアンギオテンシン変換酵素阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害薬について、国内外の小児適応取得の有無を調査した。その結果、アンギオテンシン変換酵素阻害剤ではエナラプリルが米国において小児の高血圧に対する適応が取得されており、用量設定がなされていることが明らかとなった。リシノプリルについては、小児高血圧患者に対するプラセボ対照二重盲検試験の結果が2003年にAm J Hypertensに発表されており、この結果が添付文書に反映されたということであるが、2003年の添付文書では小児での安全性は確立されていないとされており、現在さらに追加情報を収集中である。アンギオテンシン受容体阻害薬については、小児における承認は米国などでもなされていないようであるが、ロサルタンについて治験が実施中あるいはすでに終了しているとの報告があることから、さらに追加情報を収集中である。

IgA腎症のプロトコルは吉川徳茂主任研究者と五十嵐隆分担研究者、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のプロトコルは本田雅敬分担研究者、ステロイド依存性ネフローゼ症候群のプロトコルは飯島一誠分担研究者を中心に作成しているが、プロトコル作成についてのアドバイス・支援については日本臨床研究支援ユニットの大橋靖雄先生等ともご相談しながら、またメディカルライティングの実務等には矢田研究協力者も参加し、グループで進めている。プロトコル案は完成したが、今後さらにプロトコルと症例報告書の内容を細かくチェックし、体裁を本格的に整える作業(メディカルライティング)を行う必要がある。

本臨床試験の品質管理を治験と同レベルに行うことは研究費の額から見ても不可能であるが、データマ

ネジメント、セントラルモニタリングと、一部施設への施設間監査、抽出された一部症例についてのモニタリングを治験開始早期に行うこと、などによりこれまで小児科領域で行われてきた臨床試験と比較してより質の高い品質管理を行うことが可能であると考えられ、現在その詳細を検討中である。また、効果安全性委員会やモニタリング委員会などの第三者組織が必要であることを臨床医の先生方にご理解いただき、その人選や、具体的な活動についての手順についても検討を進めている。

D. 考察

サイクロスポリンは米国においても小児ネフローゼに対する適応は取得されておらず、また大規模臨床試験による評価はされていないものの、6-11mg/kg/日程度の投与量で、小児のネフローゼ症候群の寛解導入および維持に有効であると考えられ、今回の臨床試験におけるサイクロスポリンの投与量設定は妥当であると考えられた。しかし、食後投与よりも、食前投与（通常、食前30分程度）のほうが好ましい可能性があり、比較群間でこれを統一するかどうかについては見当の余地がある。また小児のネフローゼについては、C2モニタリングとトラフ値のモニタリングのより適切であるかの評価は十分になされていないことから、この2方法を比較することは臨床試験の生命倫理で比較試験の際に問題とされる equipoise（評価群と比較群の間に医学専門家の間でもどちらがよりすぐれているか明確に解っていない）の観点からも妥当であろうと判断した。

目標とされているトラフ値とC2目標値（6ヶ月までは600-800 ng/ml 7ヶ月目以降400-600 ng/ml）は、これまでの臨床試験（トラフ値ではサンディミュン®などの臨床試験、C2目標値では移植など）での目標値とほぼ同じであり、小児のネフローゼ症候群に対しても妥当な値であろうと考えられた。

果状メサンギウム増殖を伴う中等度IgA腎症については、治療薬候補としてアンギオテンシン変換酵素阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害剤があるが、アンギオテンシン変換酵素阻害剤ではエナラプリルあ

るいはリシノプリルが、海外において小児高血圧に対する用量が明らかとされており、これらの医薬品が最も適当な候補薬であろうと考えられた。アンギオテンシン受容体阻害剤については、国内外の承認という点では、データがなく、アンギオテンシン変換酵素阻害剤と比較して使用経験も少ないことから、候補薬とその用量の検討についてはこれまでの研究報告や日本の臨床現場での使用実態を踏まえた上で最終的に決定されるべきであると考えられた。ロサルタンについては治験実施中あるいは終了したとの情報がありこの医薬品が最も小児での情報が多い可能性が高いために、この進行状況、結果などの情報が必須である。これらの情報を踏まえ、また文献的な情報から、本研究班ではメサンギウム増殖を示す中等度IgA腎症に対して、リシノプリル単独とリシノプリルとロサルタン併用の有効性を比較する予定である。

日本の医学教育の中で臨床研究の方法論についてはほとんど取り上げられてこなかった。また小児科領域の臨床試験にはこれまで十分な研究費は投下されてこなかったこともあり、臨床家の先生方の臨床試験に対する理解は必ずしも十分ではなかった。今回は、プロトコル作成の段階から、臨床家のみならず、臨床薬理学者、生物統計学者、データマネージャーも交えた活発な討論を行い、プロトコルの内容をより適切にする作業を行っている。臨床試験のプロトコル作成にかかる期間は、しばしば臨床試験の実施期間と同程度にかかるといわれており、頻回の会合を行って、可能な限り早く最終的な実施のための質の高いプロトコル、症例報告書を完成したいと考えている。

データマネジメントとデータセンターで行うセントラルモニタリング、また統計支援については、臨床研究支援ユニットが支援することとなっており、その手順について今後さらに詳細を詰める予定である。また、一部施設への施設間モニタリングを行うことにより、参加される臨床現場の研究者の先生方にも、臨床試験の品質管理の実際を経験いただきたいと考えており、その手順も検討している。本研究のように、きちんとした臨床試験支援体制のもとに臨床試験を実施す

れば、より質の高い結果を導き出すことが可能であると考えられ、また同時に、参加研究者に臨床試験に対する理解を深めていただくことが可能であると考えている。また、若手医師として矢田菜穂子医師が、臨床試験のプロトコル作成や支援全体にかかわっており、本研究を通して臨床試験の方法論や支援体制のあり方について学んでいただけるものと考えている。

E. 結論

文献的調査に基づいて、ネフローゼ症候群に対するサイクロスポリンの用量、血中濃度モニタリングのパラメーターの妥当性などについて検討したが、おおむね現在計画中のプロトコルの内容は妥当であると考えられた。

また、巣状メサンギウム増殖を伴う中等度 IgA 腎症については、治療薬候補としてアンギオテンシン変換酵素阻害剤ではエナラプリルあるいはリシノプリルが、最も適当であろうと考えられた。アンギオテンシン受容体阻害薬については現在バルサルタンで行う予定であるが、海外で進行中(あるいは終了)した治験結果なども踏まえて最終的に決定する必要があると考えられた。

今年度に作成いただいたプロトコルについては、さらにその内容の吟味、詳細の変更を実施中であるが、この過程には、データマネージャーや統計家も参加し、同時にデータマネジメントやモニタリング、効果安全性評価委員会の立ち上げなどの準備も行っている。

参加研究者の臨床試験に対する考え方、理解も徐々に向上しており、本研究の実施により小児腎臓病領域における臨床試験の体制整備も同時に行うことができると考えている。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 中村秀文 : 知っておきたい用語の解説 トランスレーショナルリサーチ. 小児科臨床 2003;56(8):1724-1726
- ・ 蟻川勝, 花満裕, 中村秀文 : 小児薬物療法の留

意点, Pharma vision, 2003 April;7(4):41-45

- ・ 中村秀文 : 臨床試験の現況とこれから—総論から各論へ—「2.小児臨床試験の現況と国立成育医療センターを中心とした取り組み」、臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 2003 May;34(3)
 - ・ 中村秀文 : 「医師主導治験の実施と小児臨床試験の動向について」、臨床評価, 2003 Sep;30(2,3):321-327
 - ・ 中村秀文 : 「適応外使用と治験・臨床試験—よりよい薬物治療のために」、医学のあゆみ, 2003.8.30;206(9):701-706
- #### 2. 学会発表
- ・ Nakamura H : Pediatric Drug Research and Development: Japanese Situation. 3rd Congress on Child & Youth Health, Vancouver. 2003. 5.14
 - ・ Nakamura H : Research in Children and Other Vulnerable Population. Ethics in Practice and Policy for Japanese-American Clinical Trials, Tokyo. 2003. 5.29
 - ・ Nakamura H: The Development of a Specialised Approach to Clinical Research in Children: The Japanese Experience of a Regulatory and Scientific Approach to Convergence. Forum Discussion on International Collaboration in Paediatric Research, London. 2003. 11.19
 - ・ Nakamura H: Ethics as a Bridge Between Research and Practice in National Healthcare. An International Conference on Ethical Review in Asia & Western Pacific, Bangkok, 2003. 12.15
 - ・ Nakamura H: Japanese Perspective on Paediatric Drug Development. 2nd Annual Regulatory, Legislative and Practical Aspects of Global Paediatric Drug Development, London, 2004. 1. 19
 - ・ 中村秀文 : 薬剤師生涯教育講座, 「小児の薬物治療の考え方—より良い医薬品情報提供のために」, 朱鷺メッセ, 2003. 5.17
 - ・ 中村秀文 : 医薬品機構技術研修, 「小児医療にお

ける薬物治療」, 医薬品医療機器審査センター内
医薬品機構分室, 2003. 5.21

- ・ 中村秀文 : 「適応外使用の解決と治療・臨床試験」, 神奈川県立こども医療センター講堂, 2003. 5.27
- ・ 中村秀文 : 「治験支援体制 (事務・CRC) に望まれること」, 平成 15 年度治験研修会, 国立国際医療センター, 2003. 7. 3
- ・ 中村秀文 : 「医師主導治験と小児臨床試験」, COTEC/市販後臨床試験の情報交換会総会, 塩野義製薬株式会社 東京支店 レクチャーホール, 2003. 7.18
- ・ 中村秀文 : EDC の可能性を考える 「電子カルテと EDC との可能性について」, MOSS EDC セミナー, 水天宮ロイヤルパークホテル, 2003. 7.30
- ・ 中村秀文 : 「ICH E-11 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」, 第 3 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2003 in 東京, 簡易保険ホールゆうぼうと, 2003.9.5
- ・ 中村秀文 : 「小児適応外使用解決の方策」, 小児への適応外 (off-label) 医薬品使用上の問題点について, 日本小児麻酔学会第 9 回大会, あいれふホール, 2003.9.13

