

200400424A

厚生労働科学研究研究費補助金  
小児疾患臨床研究事業

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

平成16年度 研究報告書

主任研究者 吉川 徳茂

平成17（2005）年 4月

厚生労働科学研究研究費補助金  
小児疾患臨床研究事業

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

平成16年度 研究報告書

主任研究者 吉川 徳茂

平成 17 (2005) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

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

2005.2.11

	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	栗津 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
	池住 洋平	新潟大学大学院 歯学総合研究科	助手	〒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	徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究 部小児医学分野	教授	〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15
	郭 義胤	福岡市立こども病院・感染症 センター腎疾患科	部長	〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1
	金子 一成	順天堂浦安病院小児科	助教授	〒279-0021 千葉県浦安市富岡 2 丁目 1 番 1 号
	川村 哲也	東京慈恵会医科大学腎臓・高 血圧内科	助教授	〒105-8461 東京都港区西新橋 3 丁目 25-8
	倉山 英昭	国立病院機構千葉東病院 小児科	部長	〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673
	斉藤 喬雄	福岡大学医学部第 4 内科	教授	〒814-0180 福岡市城南区七隅 7 丁目 45-1
	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	部長	〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840
	関根 孝司	東京大学医学部小児科	講師	〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
	宗 秀典	鹿児島市立病院小児科	医員	〒892-0846 鹿児島市加治屋町 20-17
	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
	仲里 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
	長田 道夫	筑波大学大学院人間総合科学 研究科分子情報・生体統御学 専攻 分子病理学分野	教授	〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
	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	福岡赤十字病院小児科	副部長	〒815-8555 福岡市南区大楠 3-1-1
	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	副部長	〒670-8540 姫路市下手野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	講師	〒641-8509 和歌山市紀三井寺811-1
	矢田菜穂子	東京大学大学院医学系研究科 生物統計学/疫学・予防保健学	大学院生	〒641-8509 和歌山市紀三井寺811-1
データセン ター	大橋 靖雄	NPO 日本臨床研究支援ユニッ ト	理事長	〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13
データ独立 モニタリン グ委員会	伊藤 拓	日本児童家庭文化協会	理事	〒151-0061 東京都渋谷区初台1-32-25

## 目 次

I. 総括研究報告	
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	----- 1
吉川徳茂	
II. 分担研究報告	
1. IgA腎症治療研究	----- 7
五十嵐隆	
(資料1) 研究実施計画書、説明同意文書、アセント文書、 症例登録票、治療経過報告書、追跡調査書、有害事象緊急報告書	
2. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療研究	----- 89
本田雅敬	
(資料2) 研究実施計画書、説明同意文書、アセント文書、 症例登録票、治療経過報告書、追跡調査書、有害事象緊急報告書	
3. 頻回再発型ネフローゼ症候群治療研究	-----204
飯島一誠	
(資料3) 研究実施計画書、説明同意文書、アセント文書、 症例登録票、治療経過報告書、追跡調査書、有害事象緊急報告書	
4. “悪くない治療法の選択”を可能にする臨床試験デザインに関する 考察	-----304
川村孝	
5. 薬剤の用量と安全性の検討	-----307
中村秀文	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 311
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----313

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
総括研究報告書

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

主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授

研究要旨

本研究の目的は、多施設によるランダム化比較試験により、IgA 腎症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、ステロイド依存性ネフローゼ症候群のの有効で副作用の少ない薬物療法を開発し、治療ガイドラインを作成することである。平成 15 年度は、治療研究を実施するために必要な、25 施設からなる、臨床試験ネットワークを構築した。そして、これまでの治療研究の結果を解析、検討し、新たなランダム化比較試験を実施するためのプロトコル案を作成した。平成 16 年度は治療研究実施計画書、説明同意文書、アセント文書、症例登録票、治療経過報告書、追跡調査書、有害事象緊急報告書を作成し治療研究を開始した。

分担研究者

五十嵐隆  
東京大学医学部小児科教授  
本田雅敬  
東京都立八王子小児病院副院長  
飯島一誠  
国立成育医療センター腎臓科医長  
川村孝  
京都大学保健管理センター教授  
中村秀文  
国立成育医療センター治験管理室長

医療費を節減するだけでなく、健全な小児の育成という母子保健の目標にも適し、社会への大きな貢献となる。

これらの難治性腎疾患のなかで特に薬物療法の開発が急務なものとして、IgA 腎症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、ステロイド依存性ネフローゼ症候群がある。

有効な薬物療法の開発には、多施設によるランダム化対照試験の導入が必要である。私たちはこれまで、小児難治性腎疾患の薬物療法開発のための治療研究をおこなってきた。しかし、有効性や副作用の面から未だ理想的な薬物療法の開発には至っていない。

本研究の目的は、多施設によるランダム化比較試験により、上記の小児難治性腎疾患の有効で副作用の少ない薬物療法を開発し、治療ガイドラインを作成することである。

B. 研究方法

平成 15 年度は、治療研究を実施するために必要な、25 施設からなる、臨床試験ネットワークを構築した。そして、これまでの治療研究の結果を解析、検討し、新たなラ

A. 研究目的

慢性特定疾患研究事業の対象となる小児難治性腎疾患患者数は年間 8,400 名、末期腎不全に至る患児も年間 100 名に達している。また、小児期に発症した難治性慢性腎疾患が成人期までキャリアオーバーし、成人期に腎不全に至る症例も多数存在する。これら小児難治性腎疾患の大部分は後天的疾患であり、薬物療法が有効である可能性がある。したがって、後天性小児難治性腎疾患の適切な薬物療法を研究・開発することは、患児の健康を保持し、QOL を改善させ、

ンダム化比較試験を実施するためのプロトコル案を作成した。平成16年度は、主任研究者、分担研究者、研究協力者、医師主導の臨床試験の支援をおこなっている日本臨床研究支援ユニットが参加して、治療研究実施計画書、説明同意文書、アセント文書、症例登録票、治療経過報告書、追跡調査書、有害事象緊急報告書を作成し治療研究を開始した。

#### (倫理面への配慮)

対象が小児であることから、研究に際しては特段の倫理的配慮を行い、可能な限りGCPに準拠し、また薬事法改正後の医師主導型治験の制度に則って適正に行う方向で準備を進めた。試験の実施前には、試験実施機関に対して研究プロトコルを提出し、倫理委員会あるいは治験審査委員会等による厳密な審査を依頼することとしている。ICH E-11によりインフォームドアセント（口頭又は文書）とインフォームドコンセント（文書）の取得を行うべく準備した。臨床試験に際しては対象の適格条件を厳密にし、試験中の有害事象には十分に注意し、重篤な有害事象の発生時は、直ちに主任研究者、分担研究者に報告しその評価を行えるよう体制整備を行っている。

#### C. 結果と考察

日本臨床研究支援ユニットの大橋靖雄理事長、中村秀文分担研究者のアドバイスをえながら、IgA腎症のプロトコル案は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案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案は飯島一誠分担研究者を中心に作成した。

##### 1) IgA腎症治療研究

IgA腎症は最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、慢性腎不全の主用原因となっている。

巣状メサンギウム増殖小児IgA腎症は発症後10年目までに腎不全に進行する症例は

1%に過ぎないが、発症10年後に血尿、蛋白尿が持続する症例は40%あり、持続する蛋白尿の存在は慢性腎不全へと進行する予後不良因子である。蛋白尿が持続する巣状メサンギウム増殖をしめす症例はその後慢性腎不全へ進行することが予想される。腎機能保護を目指すために巣状メサンギウム増殖を示す小児IgA腎症患者に、持続する蛋白尿に対する効果的な治療法を確立することが必要とされる。

成人のIgA腎症に対するランダム化比較試験にてアンジオテンシン変換酵素阻害薬の蛋白尿減少効果のあることが証明されているが、腎機能保護効果については証明されていない。小児IgA腎症に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬の検証データは存在しないが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるリシノプリルの小児高血圧に対する有効性と安全性が証明されている。また、わが国では本剤の巣状メサンギウム増殖小児IgA腎症における治療2年後の蛋白尿消失率が72%であることが報告されている。一方、アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるエナラプリルとロサルタンの併用療法が各薬剤の単独療法に比べ蛋白尿減少効果の点で優れていること、また小児IgA腎症を含む小児慢性糸球体腎炎に対するロサルタンの蛋白尿減少効果と安全性が報告されている。

以上の状況のもとで、研究グループ内で討論を繰り返し、標準治療法の決定にむけて研究をおこない、以下に示すような研究実施計画書を作成することができた。

対象患者の適格基準として、1) 登録前4ヶ月以内の腎生検により組織学的にIgA腎症と確定診断された患者、2) 登録前4ヶ月以内の腎生検により組織学的に巣状メサンギウム増殖と事務局で確認された患者、3) 登録時の早朝尿蛋白/クレアチニン比0.2以上を示す患者、4) 発症または発見年齢が2歳以上15歳以下、登録時18歳以下の患者、5) 説明同意文書による同意が両親または法的保護者から得られた患者とし



た。

登録患者はリシノプリル単独療法群とリシノプリル+ロサルタン併用療法群にランダムに割付けられ、2年間の試験治療が行われる。2年間の試験治療終了後2年間の追跡が行われる。

エンドポイントは有効性評価項目として蛋白尿消失率を主要評価項目とし、腎生存期間、クレアチニンクリアランス、早朝尿/クレアチニン比、慢性腎不全発生までの期間、腎生検所見を副次的評価項目とする。また、有害事象発生割合を安全性の評価項目とする。

目標症例数は各群それぞれ55例、合計110例とする。

症例登録予定期間は2005年1月から2006年12月までの2年間、試験実施予定期間は2005年1月から2010年12月までの6年間とする。

今回作成した研究実施計画書は平成17年2月の時点で、和歌山県立医科大学を始め、8施設の倫理審査委員会にて承認を受けており、研究方法の妥当性が証明されたと考えられる。

## 2) ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療研究：

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群である巣状分節性糸球体硬化症は予後不良で、小児慢性腎不全の原因の20%をしめる。その治療法の開発は急務である。しかし、現時点ではエビデンスレベルの高い有効な治療法は確立されていない。それは症例数が少ない事、5年以上の長期スタディでないと腎予後が言えない事などからである。最近、シクロスポリンおよび頻回のメチルプレドニン大量療法の報告が多く見られ、その有効性が注目されている。これまでの、治療研究を解析、検討した結果、シクロスポリン+ステロイドパルス療法は寛解率100%で、長期予後の改善傾向があることが明らかになった。一方ステロイドパルス療法の副作用として重症ネフローゼ症候群に使用した事もあり、細菌性腹膜炎、高血

圧、徐脈がみられたが、いずれも治療可能であった。また長期のステロイドパルス療法は成長や骨に与える影響が否定できない事からより短期の治療での効果を見る必要があると考えられる。この研究結果にもとづいて、ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン+プレドニゾン併用療法とコハク酸メチルプレドニゾンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾン併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験の研究実施計画書を作成した。

対象患者の適格基準として、

- a) 以下のいずれをも満たす原発性ネフローゼ症候群と診断された患者
  - i) 尿蛋白/クレアチニン比1.8以上
  - ii) 血清アルブミン2.5 g/dL以下
- b) ISKDC\*あるいはそれに準じた治療法が行われている患者
- c) 登録直前に以下のいずれかを満たすステロイド抵抗性を示す患者
  - i) 4週のプレドニゾン連日投与においても血清アルブミン2.5 g/dL以下を示す患者
  - ii) 4週のプレドニゾン連日投与において不完全寛解\*\*の場合、その後の4週のプレドニゾン投与期間中に血清アルブミン2.5 g/dL以下を示す患者
- d) 登録前8週以内の腎生検で、微少糸球体変化、メサンギウム増殖、巣状分節性糸球体硬化のいずれかを示す患者
- e) 登録時年齢が1歳以上18歳以下の患者とした。

エンドポイントは

- 1) 有効性評価項目  
主要評価項目：完全寛解導入率  
副次的評価項目：不完全寛解導入率、完全寛解・不完全寛解・ネフローゼ状態・慢性腎不全割合、推定糸球体ろ過率、慢性腎不全発生までの期間、腎生存期間
- 2) 安全性評価項目：腎生検組織障害発生割合、その他の有害事象発現割合とした。  
登録された患者はCYA+PSL群又は

MP+CYA+PSL 群にランダムに割付け、2 年間の試験治療を行う。2 年間の試験治療終了後 2 年間の追跡を行う。

目標症例数は各群それぞれ 45 例、合計 90 例とする。

症例登録予定期間は 2005 年 4 月から 2009 年 3 月までの 4 年間、試験実施予定期間は 2005 年 4 月から 2013 年 3 月までの 8 年間とする。

パイロットスタディの結果では予想より、完全寛解率が高く、早期治療、シクロスポリン+MPT の効果は十分であった。今後シクロスポリン単独でも効果が有るかの検討が必要と思われる。また中止あるいは減量後ステロイド感受性頻回再発が多く、その対策が必要である。

### 3) ステロイド依存性ネフローゼ症候群治療研究

シクロスポリンは、小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発回数を明らかに減少させることが報告されている。これまでの治療研究によって、シクロスポリンの旧製剤であるサンデイミュンを用いた場合、トラフ値を最初の 6 ヶ月間 80-100 ng/ml、その後の 18 ヶ月間を 60-80 ng/ml に維持する投与方法が比較的有効で安全性も高いことが明らかにされていた。しかし、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、移植領域では、内服 2 時間後の血中濃度である C2 値の有用性が報告されている。一方、最近では、大半の施設でネオーラルが用いられているにもかかわらず、小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有効で安全な投与方法は明らかではない。今回、上記のサンデイミュンを用いた投与方法と同じ方法でネオーラルを投与した場合の有効性について検討した。その結果、サンデイ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は、ネオーラルを用いた場合と大差なく、サンデイミュンと同等の効果を示すと考えられた。

頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有効で安全性に優れたネオーラルの投与方法を開発するための多施設によるランダム化対照試験として、平成 15 年度末の時点では、ネオーラルを食前投与とし、A 群（トラフ値でモニタリング）：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（C2 でモニタリング）：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 で 18 ヶ月間（計 24 ヶ月間）治療の 2 群比較を行うプロトコルを作成していた。しかし、その後の検討により、1) ネオーラル内服中の再発が内服後 4 時間までの Area Under the Concentration Curve (AUC0-4) に依存すること、2) AUC0-4 はトラフ値との相関は低く、C2 と最もよく相関することから、トラフ値でモニタリングする群は置かず、C2 値モニタリングで、高値調節群と低値調節群の 2 群に分け、その有効性と安全性を比較し、小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する標準治療法を選択することとした。

小児難治性腎疾患治療研究会登録症例を対象としたロジスティック回帰による AUC0-4 と再発との関係から至適 AUC0-4 を決定し、全国の複数施設より集めたネオーラル食前投与の AUC0-4 と C2 の相関式及び腎移植で用いられている目標 C2 値を参考にして至適 C2 値を算出した。これらのデータをもとに、両群の目標 C2 値が、おおよそ、この至適 C2 値の範囲となるようネオーラル投与プロトコルを提案し、計 3 回の分担者会議と計 2 回の班会議での議論を経て、高値調節群：投与後 6 ヶ月は C2 目標値を 600-700 ng/ml とし、7 ヶ月目からは C2 目標値を 450-550 ng/ml で 18 ヶ月間（計 24 ヶ月間）治療、低値調節群：投与後 6 ヶ月は C2 目標値を 450-550 ng/ml とし、7 ヶ月目からは C2 目標値を 300-400 ng/ml で 18 ヶ月間（計 24 ヶ月間）治療と

するプロトコルを決定した。今後、各施設での速やかな倫理委員会の審査を経て、臨床試験を実施する予定である。

本試験を実施することにより、小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する C2 値モニタリングの標準治療法を決定でき、ガイドライン作成に有用な情報を提供できる。

#### D. 結論

本研究の目的は、多施設によるランダム化比較試験により、IgA 腎症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、ステロイド依存性ネフローゼ症候群のの有効で副作用の少ない薬物療法を開発し、治療ガイドラインを作成することである。平成 15 年度は、治療研究を実施するために必要な、25 施設からなる、臨床試験ネットワークを構築した。そして、これまでの治療研究の結果を解析、検討し、新たなランダム化比較試験を実施するためのプロトコル案を作成した。平成 16 年度は治療研究実施計画書、説明同意文書、アセント文書、症例登録票、治療経過報告書、追跡調査書、有害事象緊急報告書を作成し治療研究を開始した。

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、より質の高い臨床試験を行うことが可能と考える。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文論文

1. Yoshikawa N. Immunoglobulin a Nephropathy. In “Pediatric Nephrology 5<sup>th</sup> edition” (Ed. ) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, pp 615-628, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004
1. Nakanishi K, Honda M, Yoshikawa N. Pediatric nephrology around the world: JAPAN. In “Pediatric Nephrology 5<sup>th</sup> edition” (Ed. ) Avner

ED, Harmon WE, Niaudet P, pp 1491-1493, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004

1. Nakanishi K, Sako M, Yata N, Aoyagi N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:144-147, 2004
1. Sako M, Nakanishi N, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Analysis of *NPHS1*, *NPHS2*, *ACTN4* and *WT1* in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* : in press.
1. Yata N, Nakanishi K, Uemura S, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Yoshikawa N. Evaluation of the inferior vena cava in potential pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 19:1062-1064, 2004
1. Fu XJ, Iijima K, Nozu K, Hamahira K, Tanaka R, Oda T, Yoshikawa N. Matsuo M. Role of p38 MAP kinase pathway in a toxin-induced model of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:844-852, 2004

##### 和文論文

1. 吉川徳茂：特集 腎炎・ネフローゼ そ  
こが知りたい「IgA 腎症に対する治療方  
針を教えてください。」. 小児内科 36:  
339-341, 2004
1. 吉川徳茂：特集 腎炎・ネフローゼ そ  
こが知りたい「治療終了後の IgA 腎症  
は再発することが知られています。再  
発した場合の治療方針を教えてください。」. 小児内科 36: 342-343, 2004
2. 吉川徳茂：腎・泌尿器・生殖器疾患. “小  
児科学” 五十嵐隆編, p719-752, 文光

- 堂, 2004
3. 吉川徳茂: ネフローゼ症候群の診断・小児における問題点. 内科 94: 35-40, 2004
  4. 矢田菜穂子、吉川徳茂: 小児の臨床薬理学—循環器薬—利尿薬. 小児科診療 67: 328-333, 2004
  5. 吉川徳茂: 微小変化型ネフローゼ症候群 小児. 腎疾患・透析最新の治療 2005-2007 飯野靖彦, 榎野博史編 pp79-81, 南江堂, 2004
  6. 榎野博史、重松秀一、城謙輔、田口尚、斉藤喬雄、西慎一、松尾清一、横山仁、服部元史、本田雅敬、吉川徳茂: 日本腎臓学会腎病理診断標準化検討委員会中間報告 腎生検組織標本取り扱い指針案. 日本腎臓学会誌 46(8): 747-780, 2004
  7. 吉川徳茂: 小児の慢性腎炎症候群. 今日の治療指針 2005 山口徹, 北原光夫編 pp964-965, 医学書院, 2005

## 2. 学会発表

### 国際学会

1. Yoshikawa N: Treatment of IgA nephropathy in children. 13<sup>th</sup> Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Adelaide, Australia, 2004
2. Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N: Membranous glomerulonephritis in Japanese children. 13<sup>th</sup> Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Adelaide, Australia, 2004
3. Yata N, Nakanishi K, Sako M, Obana M, Nozu K, Ito Y, Ohashi Y, Yoshikawa N: Effect of the combined therapy on prognosis in Japanese children with IgA nephropathy. 13<sup>th</sup> Congress of the International

Pediatric Nephrology Association, Adelaide, Australia, 2004

4. Nakanishi K, Honda M, Ikeda M, Hattori S, Sasaki S, Yoshikawa N: Prospective nationwide analysis in Japanese children of the clinical course of primary nephrotic syndrome (NS) during the two-year following initial therapy. 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, St. Louis, USA, 2004
5. Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N: Focal membranous glomerulonephritis in children: Comparison with diffuse membranous glomerulonephritis. 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, St. Louis, USA, 2004

### 国内学会

1. 吉川徳茂: シンポジウム「学校検尿を検証する」治療面から・IgA 腎症. 第 39 回日本小児腎臓病学会学術集会, 熊本, 2004

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
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  
分担研究報告書

IgA 腎症治療研究：巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症を対象とした  
リシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法の  
有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験研究実施計画書  
の作成に関する研究

分担研究者 五十嵐隆 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座教授

研究要旨

巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症は発症後 10 年目までに腎不全に進行する症例は 1%に過ぎないが、発症 10 年後に血尿、蛋白尿が持続する症例は 40%あり、蛋白尿が持続する巣状メサンギウム増殖を示す症例はその後慢性腎不全へ進行することが予想される。巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症患者の腎機能保護を目指すために、持続する蛋白尿に対する効果的な治療法を確立することが必要とされる。今回、巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症に対するリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法の有効性と安全性を多施設共同非盲検ランダム化比較試験によって明らかにするため、治療グループ内で討議を重ね、研究実施計画書を作成した。本研究の整備は、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試験と臨床試験体制の整備のための第一歩となることが期待される。

A. 研究目的

IgA 腎症は腎不全に進行する予後不良な疾患である。わが国の 20 万人を越える透析患者は、国の医療財政を圧迫する大きな原因となっている。有効な薬物療法を開発することは医学的にも社会的にも急務である。本研究は、小児難治性腎疾患に対する有効な薬物療法ガイドラインを作成し、慢性腎不全への進行を防止する目的で、多施設によるランダム化対照試験を行う。これらの研究に使用する薬剤は、海外での適応はあるが、本邦では承認されていない薬剤、適応上小児での安全性が確認されていない薬剤、あるいは用量の再検討の必要な薬剤を含んでおり、その効果と安全性を検討する事は重要な課題である。有効な薬物療法の開発には、多施設によるランダム化対照試験の導入が必要である。申請者らは、すでに全国多施設によるランダム化対照試験を行い、IgA 腎症に対する多剤併用療法が、重症小児 IgA 腎症の長期予後を著明に

改善することを明らかにし、世界の注目を集めている。しかし、有効性や副作用の面から未だ理想的な薬物療法の開発には至っていない。

本研究の目的は、多施設によるランダム化対照試験により、小児 IgA 腎症に有効で副作用の少ない薬物療法を開発し、治療ガイドラインを作成することである。本研究によって、小児難治性腎疾患の適切な薬物療法ガイドラインが作成されれば、これらの難病に苦しむ患者の予後・QOL の改善に大きな貢献となるだけでなく、医療費節減にも貢献すると期待される。

また、本研究を通して、小児腎臓病領域における質の高いエビデンス収集のための臨床試験ネットワークのプロトタイプを構築し、問題点や解決方法を模索する。このようなネットワークが本格的に稼動すれば、今後の新規治療法・薬剤の評価のための臨床試験、試験を容易に行うことが可能となることから、

体制整備の面でも重要な研究である。さらに、本研究で評価される薬剤のうち、海外ですでに適応が取得されている医薬品については、国内での使用実績のエビデンスを収集することが可能である。また、海外で未承認の医薬品についても、本研究によるエビデンスの蓄積により、新規適応取得の必要性が明らかにされる可能性があり、本研究の結果は、ガイドライン作成に役立つのみでなく、より良い治療の可能性を探るための重要なエビデンスとして活用可能であると期待される。

今回、巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症に対するリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法の有効性と安全性を多施設共同非盲検ランダム化比較試験によって明らかにする研究実施計画書を作成することを目的とした。

## B. 研究方法

巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症は発症後 10 年目までに腎不全に進行する症例は 1%に過ぎないが、発症 10 年後に血尿、蛋白尿が持続する症例は 40%あり、持続する蛋白尿の存在は慢性腎不全へと進行する予後不良因子である。蛋白尿が持続する巣状メサンギウム増殖をしめす症例はその後慢性腎不全へ進行することが予想される。腎機能保護を目指すために巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症患者に、持続する蛋白尿に対する効果的な治療法を確立することが必要とされる。

成人の IgA 腎症に対するランダム化比較試験にてアンジオテンシン変換酵素阻害薬の蛋白尿減少効果のあることが証明されているが、腎機能保護効果については証明されていない。小児 IgA 腎症に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬の検証データは存在しないが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるリシノプリルの小児高血圧に対する有効性と安全性が証明されている。また、わが国では本剤の巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症における治療 2 年後の蛋白尿消失率が 72%であることが報告されている。一方、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるエナラプリルとロサル

タンの併用療法が各薬剤の単独療法に比べ蛋白尿減少効果の点で優れていること、また小児 IgA 腎症を含む小児慢性糸球体腎炎に対するロサルタンの蛋白尿減少効果と安全性が報告されている。

以上の状況のもとで、研究グループ内で討論を繰り返し、標準治療法の決定にむけて研究を行った。

## C. 研究結果

以下に示すような研究実施計画書を作成することができた。

対象患者の的確基準として、1) 登録前 4 ヶ月以内の腎生検により組織学的に IgA 腎症と確定診断された患者、2) 登録前 4 ヶ月以内の腎生検により組織学的に巣状メサンギウム増殖と事務局で確認された患者、3) 登録時の早朝尿蛋白/クレアチニン比 0.2 以上を示す患者、4) 発症または発見年齢が 2 歳以上 15 歳以下、登録時 18 歳以下の患者、5) 説明同意文書による同意が両親または法的保護者から得られた患者とした。

登録患者はリシノプリル単独療法群とリシノプリル+ロサルタン併用療法群にランダムに割付けられ、2 年間の試験治療が行われる。2 年間の試験治療終了後 2 年間の追跡が行われる。

リシノプリル単独療法は、リシノプリル 0.1 mg/kg/日 1 日 1 回（体重 50kg 以上の場合は 5mg/日）から開始し、有害事象がなければ試験治療開始後 6 ヶ月以内に投与量を 0.4 mg/kg/日 1 日 1 回（体重 50kg 以上の場合は 20mg/日）まで漸増する。試験治療開始 2 年後に投与を終了する。

一方、リシノプリル+ロサルタン併用療法はリシノプリル 0.1 mg/kg/日 1 日 1 回（体重 50kg 以上の場合は 5mg/日）およびロサルタン 0.7 mg mg/kg/日 1 日 1 回（体重 70kg 以上の場合は 50mg/日）から開始し、有害事象の発現がなければ試験治療開始後 6 ヶ月以内にリシノプリル 0.4 mg/kg/日 1 日 1 回（体重 50kg 以上の場合は 20mg/日）およびロサルタン 1.0 mg mg/kg/日 1 日 1 回（体重 70kg

以上の場合(100mg/日)まで1剤ずつ順次漸増する。試験治療開始2年後に投与を終了する。

併用禁止薬は、ステロイド、免疫抑制薬、リシノプリルとロサルタン以外のアンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、ジピリダモール、塩酸ジラゼブ、柴苓湯とする。

エンドポイントは有効性評価項目として蛋白尿消失率を主要評価項目とし、腎生存期間、クレアチニククリアランス、早朝尿/クレアチニン比、慢性腎不全発生までの期間、腎生検所見を副次的評価項目とする。また、有害事象発生割合を安全性の評価項目とする。

目標症例数は各群それぞれ55例、合計110例とする。

症例登録予定期間は2005年1月から2006年12月までの2年間、試験実施予定期間は2005年1月から2010年12月までの6年間とする。

研究責任医師または分担医師は説明同意文書による対象患者からの同意を取得後、患者選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認後、症例登録票に必要な事項をすべて記入の上、NPO 法人日本臨床研究支援ユニットデータセンターにFAXする。試験治療開始後の登録は許容されない。データセンターは症例登録票により対象患者の的確性を確認した後に登録番号を発行する。登録にあたって、リシノプリル単独投与群とリシノプリル+ロサルタン併用療法群とにランダムに割付ける。ランダム割付に際しては、年齢、性別、実施医療機関を調整因子とする動的割付法を用いる。

#### D. 考察

本研究では非劣性仮説の検証試験としてではなく、治療法選択試験として治験設計を行った。2-3年で集積可能な症例数を現実の制約とし、優れた治療法を選択する確率を一定値以上にすることを基本とし、従来のランダム化第II相試験を修正した方法を採用した。今回作成した研究実施計画書は平成17

年2月の時点で、和歌山県立医科大学を始め、8施設の倫理審査委員会にて承認を受けており、研究方法の妥当性が証明されたと考えられる。本研究の整備は、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試験と臨床試験体制の整備のための第一歩となることが期待される。

#### E. 結論

巣状メサングウム増殖小児IgA腎症に対するリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法の有効性と安全性を多施設共同非盲検ランダム化比較試験によって明らかにするため、治療グループ内で討議を重ね、8大学の倫理審査委員会の承認を受けた研究実施計画書を作成した。

#### F. 研究発表

Jouret F, Igarashi T, Gafflot F, Wilson PD, karek FE, Thakker R, Devuyst O: Comparative ontogeny,

processing, and segmental distribution of the renal chloride channel, ClC-5. *Kidney Int* 65: 198-208, 2004

Kitanaka S, Miki Y, Hayashi Y, Igarashi T: Promotor-specific repression of hepatocyte nuclear factor (HNF)-

\_ and HNF-1\_ transcriptional activity by an HNF-\_ missense mutant associated with type 5 maturity-

onset diabetes of the young with hepatic and biliary manifestations. *J Clin End Met* 89: 1369-1378, 2004

Matsuyama T, Awazu M, Oikawa T, Inatomi J, Sekine T, Igarashi T: Molecular and clinical studies of

Dent's disease in Japan: biochemical examination and renal ultrasonography do not predict carrier state. *Clin*

*Nephrol* 61: 231-237, 2004

Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, Ogawa T: Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricemia:



results of a questionnaire-based survey in Japan. Nephrol Dial Transplant 19: 1447-1453, 2004

Komoda F, Sekine T, Inatomi J, Enomoto A, Endou H, Ota T, Matsuyama T, Ogata T, Ikeda M, Awazu M, Muroya K, Kamimaki I, Igarashi T: The W258X mutation in SLC22A is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia. Pediatr Nephrol 19: 728-733, 2004

Inatomi J, Horita S, Braverman N, Sekine T, Yamada H, Suzuki Y, Kawahara K, Moriyama N, Kudo A, Kawakami H, Shimadzu M, Endou H, Fujita T, Seki G, Igarashi T: Mutational and functional analysis of SLC4A4 in a patient with proximal renal tubular acidosis. Pflugers Arch - Eur J Physiol 448: 438-444, 2004

五十嵐隆：遺伝子異常の解明による腎疾患の原因究明 現代医療 36: 349-356, 2004

五十嵐隆：遠位尿細管性アシドーシス、成長曲線は語る 9: 16-17, 2004

五十嵐隆：尿細管性アシドーシス、今月の治療 12: 320-321, 2004

五十嵐隆：溶血性尿毒症症候群、腎と透析 56: 669-671, 2004

五十嵐隆：こどもの腎・尿路系疾患、特集 母と子の病気や健康と遺伝子、母子保健情報 49: 40-44, 2004

富野康日己、木村健二郎、佐々木成、五十嵐隆：腎臓病をさぐる、臨床医 30: 1538-1549, 2004

五十嵐隆：腸管出血性大腸菌感染症の臨床、化学療法の領域 20: 1305-1309, 2004

五十嵐隆：腎尿細管性アシドーシス、小児内科 36 (増刊号)：430-431, 2004

五十嵐隆：Dent 病 (特発性尿細管性蛋白尿症) について、小児科臨床 58: 85-91, 2004

五十嵐隆：Dent 病、図解腎臓内科学テキスト、pp 259-261、中外医学社、東京、2004

五十嵐隆：Gitelman 症候群、図解腎臓内科学テキスト、pp 262-263、中外医学社、東京、

2004

五十嵐隆：低 P 血症性ビタミン D 抵抗性くる病、図解腎臓内科学テキスト、pp 264-265、中外医学社、東京、2004

五十嵐隆：小児腎疾患診療のポイント、腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第 3 版、今井園裕責任編集、p233-250、診断と治療社、東京、2004

五十嵐隆：尿路感染症 pp 750-752、標準治療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆：血尿 pp 752-755、標準治療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆：急性腎炎 pp 755-757、標準治療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆：ネフローゼ症候群 p757-760、標準治療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆：遺伝性腎疾患、pp 150-151、腎臓ナビゲーター、浦信行、柏原直樹、熊谷裕生、竹内和久編集、メディカルレビュー社、東京、2004

五十嵐隆：無症候性血尿 (良性家族性血尿を含む) と無症候性蛋白尿、pp 111-113、腎疾患・透析の治療 2005-2007、南江堂、東京、2004

五十嵐隆：溶血性尿毒症症候群、p 967、今日の治療指針 2005、医学書院、東京、2005

研究実施計画書番号：JSKDC01  
第 1.0 版作成  
2004 年 11 月 30 日

**JSKDC** Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

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」(H15-小児-002)  
「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」

巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症を対象とした  
リシノプリル単独療法と  
リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の  
有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

研究実施計画書

機密情報の管理に関して

本試験に関する実施計画書、説明同意文書、症例報告書、その他の資料(以下、本試験関連情報)は機密情報であり、本試験の関係者(研究責任医師、分担医師、実施医療機関の関係者、倫理審査委員会、効果安全性評価委員会、プロトコル委員会)に対して提供される。本試験関連情報は、本試験の内容を患者に対して説明する場合を除き、研究代表者による文書での事前の同意が得られていない限り、第三者への開示又は本試験の目的以外の使用はできない。

## 目次

0	概要	3
1	背景	5
2	目的	5
3	薬剤情報	6
4	患者選択基準	7
5	登録・割付	7
6	治療計画	8
7	観察・検査項目	10
8	有害事象の報告	12
9	データ収集	14
10	エンドポイント	14
11	統計解析	15
12	倫理	18
13	患者の費用負担	19
14	健康被害の補償及び保険への加入	19
15	記録の保存	19
16	モニタリング	19
17	実施計画書の変更と試験の早期中止	20
18	研究結果の公表	20
19	研究組織	20
20	文献	21

## 0 概要

### 0.1 課題名

巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症を対象としたリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

### 0.2 試験治療各群

リシノプリル群：リシノプリル単独療法

リシノプリル+ロサルタン群：リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法

### 0.3 目的

巣状メサンギウム増殖を示す IgA 腎症を有する小児患者を対象に、リシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法との間でランダム化に基づく有効性と安全性の比較検討を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

### 0.4 対象

以下の適格基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の対象患者とする。

#### 0.4.1 適格基準

- 1) 登録前4ヵ月以内の腎生検により組織学的に IgA 腎症\*と確定診断された患者
- 2) 登録前4ヵ月以内の腎生検により組織学的に巣状メサンギウム増殖\*\*と JSKDC 事務局で確認された患者\*\*\*
- 3) 登録時早朝尿蛋白/クレアチニン比 0.2 以上を示す患者
- 4) 発症又は発見年齢が2歳以上15歳以下、登録時18歳以下の患者
- 5) 説明同意文書による同意が両親又は法的保護者から得られた患者

\*IgA 腎症の診断基準は、腎生検組織の蛍光抗体法により糸球体メサンギウムに IgA が最も強く染色することを特徴とする一次性糸球体腎炎と定義する。

\*\*巣状メサンギウム増殖の定義は WHO 診断基準に従い、中等度以上のメサンギウム増殖(末梢1メサンギウム領域に4個以上のメサンギウム細胞)、半月体、癒着、硬化及び壊死を示す糸球体が全糸球体(10個以上)のうち80%未満を満たすものとする。

\*\*\*登録前に PAS 染色標本を JSKDC 事務局(和歌山県立医科大学小児科)に郵送し巣状メサンギウム増殖を確認する。

#### 0.4.2 除外基準

- 1) 全身性エリテマトーデス、血管性紫斑病等の全身性疾患を伴う患者
- 2) リシノプリル、ロサルタンカリウムの成分に対し過敏症既往歴のある患者
- 3) 慢性腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満)
- 4) 重篤な肝機能障害(GOT 又は GPT が測定施設基準値上限の2.5倍以上)を有する患者
- 5) 本試験開始以前に、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の治療歴のある患者
- 6) ジピリダモール、柴令湯を使用中の患者
- 7) 妊娠中、又は試験治療期間中妊娠を希望する患者
- 8) その他、研究責任医師又は分担医師が本試験対象として不適当と判断した患者