

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15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 吉川 徳茂

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I. 研究構成員	-----1
II. 総合研究報告	
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	-----3
吉川徳茂	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----P1
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----P3
V. 資料	
1. IgA腎症治療研究	-----S1
研究実施計画書、使用薬剤添付文書、説明同意文書、アセント文書、 症例登録票、症例管理台帳、腎生検病理組織標本送付手順状、 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	-----S89
研究実施計画書、使用薬剤添付文書、説明同意文書、アセント文書、 症例登録票、症例管理台帳、腎生検病理組織標本送付手順状、 治療経過報告書、C2測定記録報告書・記録用紙、追跡調査書、有害事象緊急 報告書、試験治療中止緊急報告書	
3. 頻回再発型ネフローゼ症候群治療研究	-----S230
研究実施計画書、使用薬剤添付文書、説明同意文書、アセント文書、 症例登録票、症例管理台帳、腎生検病理組織標本送付手順状、 治療経過報告書、C2測定記録報告書・記録用紙、追跡調査書、 有害事象緊急報告書、試験治療中止緊急報告書	

I. 研究構成員

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

2006.1.6

	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
	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
	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
	池住 洋平	新潟大学医歯学総合病院 小児科	助手	〒951-8510 新潟市旭町通 1 番町 757
	伊藤 秀一	横浜市立大学医学部附属 市民総合医療センター	助手	〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57
	大友 義之	順天堂大学練馬病院小児科	助教授	〒177-0033 東京都練馬区高野台 3-1-10
	大和田葉子	獨協医科大学病院小児科	助手	〒321-029 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
	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	関西医科大学小児科	教授	〒570-5806 大阪府守口市文園町 10-15
	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	副院長	〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673
	小林 靖明	足利赤十字病院小児科	部長	〒326-0808 足利市本城 3-2100
	斉藤 喬雄	福岡大学医学部第 4 内科	教授	〒814-0180 福岡市城南区七隈 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
	住本 真一	大阪赤十字病院小児科	副部長	〒543-8555 大阪市天王寺区筆ヶ崎町 5-30
	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
	仲里 仁史	熊本大学医学部附属病院	助手	〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1
	中島 滋郎	大阪大学大学院医学系研究科 生体総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・生体統御医学 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

	新村 文男	東海大学医学部 専門診療学系小児科	講師	〒159-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143
	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 益治	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
	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
	藤枝 幹也	高知大学医学部 小児思春期医学教室	助教授	〒783-8505 南国市岡豊町小蓮
	藤永周一郎	埼玉県立小児医療センター 腎臓科	科長	〒339-0077 埼玉県さいたま市岩槻区馬込 2100
	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
	松山 健	公立福生病院小児科	副院長	〒197-8511 福生市加美平 1-6-1
	港 敏則	公立豊岡病院 小児科・新生児科	部長	〒668-8501 兵庫県豊岡市戸牧 1094
	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
	佐古まゆみ	和歌山県立医科大学小児科	学内助手	〒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

II. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
総合研究報告書

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、頻回再発型ネフローゼ症候群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、30 施設からなる、臨床試験ネットワークを構築した。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。平成 17 年度は、各試験において、組み入れ基準、除外基準、中止基準などの妥当性などについて検討し、修正した。当初遅れていた症例登録のスピードも、IgA 腎症及び頻回再発型ネフローゼ症候群の臨床試験については、全体班会議後は確実に上がり、予定期間での終了が可能な登録スピードとなった。学会誌での広告・臨床試験の周知・啓発を実施しさらに症例登録を進め、またエビデンスを作るための臨床試験についての啓発も行っている。

本研究班により、3つの質の高い臨床試験に実施が実現したのみならず、小児腎臓病領域全体の臨床試験に関する意識も根本的に変え、EBM に関して世界のリーダーシップを取れるべき体制整備が行われた。今後もこの体制を維持し、3試験の結果を国際的一流ジャーナルへ投稿する予定である。

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
池田昌弘
東京都立清瀬小児病院腎内科医長

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ーオーバーし、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、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、頻回再発型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

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

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、30施設からなる、臨床試験ネットワークを構築した(図1, 2研究実施体制)。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(資料参照)、治療研究を開始した。

平成17年度は、毎月1回のモニタリングレポートを発行し、モニタリングレポートの内容から、進捗状況を把握すると同時に、臨床試験の実施上の問題点を抽出した。進捗の遅れが見られたために、各施設への調査を実施し、その結果も踏まえて、2005年11月6日に実施された全体班会議にて、各施設からの意見聴取を行い、問題点の整理、解決策の検討を行い、必要な対応をおこなった。

(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になっている。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. 研究結果

1) 治療研究

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腎症の治療研究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治療研究は本田雅敏分担研究者、頻回再発型ネフローゼ症候群の治療研究は飯島一誠分担研究者を中心に実施した。

本研究班では、頻回の分担者会議・班会議、4回の講演会を実施し、研究班での学習、小児腎臓病学会員の教育をおこなってきた。また小児腎臓病領域の臨床試験指導者を養成するために、大学院生を1年6ヶ月、中村秀文分担研究者(国立成育医療センター)のもとに派遣し、東京大学大橋靖雄教授の協力のもとに、臨床試験教育と on the job trainingをおこなった。

巣状メサングウム増殖小児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(JSKDC 01)においては、2005年1月から2006年12月までの2年間の症例登録期間を予定、主要評価項目は尿蛋白陰性化率で、目標症例数は各群55例である(資料参照)。

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シクロスポリン+プレドニゾン+メチルプレドニゾンパルス併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験(JSKDC 02)においては、2005年4月から2009年3月までの4年間の症例登録期間を予定、主要評価項目は完全寛解導入率で、目標症例数は各群45例である(資料参照)。

頻回再発型ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与2時間後血中濃度(C2)値による投与量調節法の多施設共同

非盲検ランダム化比較試験 (JSKDC 03) においては、2005年4月から2009年3月までの4年間の症例登録機関を設定、主要評価項目は無再発期間で、目標症例数は各群50例である(資料参照)。

2005年5月13日及び6月23日に主任・分担研究者による会議を行い、進捗状況や問題点の評価を行った。その結果、1)倫理委員会での承認が遅れている施設も多いこと、2)登録症例数が少ないことが明らかとなった。倫理委員会での承認については各施設への催促を行うこととした。また登録症例数が少ないことについては、臨床試験開始から数ヶ月しかたっていないためにまだ進行が遅れていると評価するには早すぎることを、また例年夏休み中に腎生検が多く行われるために7月から9月にかけて多くの症例が登録される可能性があること等が指摘されたため、夏休み明けまで状況を観察することとした。

17度が研究班の3年目であることを踏まえて、倫理委員会での審議状況と、遅れている場合その理由、また登録症例が遅れていることに、何かプロトコル上あるいは運営上の問題点がないか(プロトコルの組み入れ除外基準に問題がないか等)を調査するために、アンケート調査を実施した。

全体班会議は、夏休み以後の状況が把握され、また調査結果が集計された後に、2005年11月6日に行われた。この際には「研究成果を出さねば、今後小児腎臓病領域の臨床研究には研究費が投下され難くなること」、そうすると「世界レベルの臨床研究が出来なくなることを参加者に理解いただき、遅れている臨床試験を軌道に乗せるためにどうしたらよいか、また各施設で問題点はないか等について検討した。

JSKDC01については28施設中26施設で倫理委員会承認、登録症例数7症例であった。他の2試験でも同様であるが、積極的な施設では比較的倫理委員会承認が早く、2004年12月から2005年3月までに17施設で承認、それら施設では他の2試験の承認も比較的早かった。全体班会議において

倫理委員会での承認が遅れている施設に対して、特に問題点や要望がないかの確認をしたが、特別の指摘はなかった。登録不可の理由は適格基準に抵触が8例、除外基準に抵触が11例であった。適格基準のうち3)登録時早朝尿蛋白/クレアチニン比0.2以上を示す患者に抵触した例が5例あったが、この適格基準の設定は妥当であるため変更はしないことを確認した。除外基準については、試験開始前に他院でアンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシンII受容体拮抗薬の投与を開始してから紹介されている症例が5例あることが明らかとなった。このような前治療による登録数減少を予防するために、本臨床試験の実施についての広告を学会誌に掲載し、治療開始前に患者を紹介いただくこと、また参加希望施設を積極的に募集することを決定した。さらに試験中止基準の解釈等についても質疑が成され、全体の認識の統一が行われた。

一部症例では組織所見により施設医師の判断でステロイドの適応との判断等がされていることも明らかとなったために、組織学的判断・治療方針決定について疑問がある場合、個々に判断せずに研究代表者に確認するべきであることが確認された。その他、よく出ると想定される質問についてQ&A(表1)を作成し、全施設へ配布した。

JSKDC02については28施設中16施設でIRB承認、登録症例2症例と少なかった。その理由の一つとしてすでにシクロスポリンなどの治療を受けてから紹介されてくる患者が多いことなどが問題とされ、JSKDC01と同じく、本臨床試験の実施についての広告を学会誌に掲載すること、また近隣の病院に臨床試験実施中であることを周知し、症例の紹介をお願いすると同時に、全国的に小児科でもエビデンスを創出するための臨床試験を実施するのだという雰囲気作りをすることが決定された。

JSKDC03については17施設でIRB承認、登録症例6例であった。この試験では、シクロスポリンの血中濃度値による投与量設定が鍵となることから、採血時期、投与量

調節の方法等について多くの質疑が成され、その結果が Q&A に反映された。また正確な採血時間を期すための院内での工夫などについての意見も出された。さらに、飯島より、試験開始直前の再発に対するプレドニゾン投与計画について、「尿蛋白陰性を 3 日間確認する」までから、「最大 28 日間投与」可能に変更する変更案が提示され、本来入れるべきである患者の一部であると考えられるか、あまり重症例が入るとデータに偏りが出ないか、等変更の妥当性について充分検討が成された上で、変更が決定された。医学的妥当性について飯島が説明文書を付した上で、各施設の倫理審査に図られることとなった(飯島の分担報告書参照)。

上記 3 試験の何れでも、臨床試験の中止を検討せねばならないような新たな安全性の懸念はなく概ね順調に臨床試験は進行しているが、症例報告書の回収時期が来ていないため、進捗についての詳細はまだ明らかになっていない。今後の継続したモニタリングが重要である。

全体班会議を境に、JSKDC01 及び 03 については、症例登録数が明らかに増加をはじめており、その後順調に登録は進んでいる(表 2)。JSKDC02 については、学会誌広告等による臨床試験の周知と啓発の成果を期待している。

2) ガイドラインの作成

小児ネフローゼ症候群の診療を支援するために、本研究班メンバーが中心になり、日本小児腎臓病学会の EBM に基づいた「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版」(日本小児科学会雑誌 109:1066, 2005、日本腎臓学会誌 47:790, 2005)を作成した(研究成果の別刷り参照)。より質の高いガイドラインにするために、今回実施中の臨床試験の結果に基づいて、治療ガイドラインを改訂する予定である。

また、小児 IgA 腎症の治療ガイドラインを作成中であり、本年 7 月に完成予定である。

3) UMIN 臨床試験登録システムに登録

研究終了後海外の一流学会誌に投稿する

ために、3 臨床試験を、UMIN 臨床試験登録システムに登録をおこなった。

4) 一般向け研究成果発表会

本研究班のこれまでの成果を公表するために、一般向け研究成果発表会「小児腎臓病治療の進歩」を東京と大阪でおこなった(図 3)。

D. 考察

これまで、重大な有害事象の報告もなく、順調に 3 試験は進行している。セントラルモニタリングとその結果を踏まえた全体班会議での討論の成果は、その後 2 試験での登録症例数の増加から見ても明らかである。Q&A の施設への配布は、プロトコルの理解を均一にするのみならず、一般的な治療の均霑化にも有用であると考えられた。

小児腎領域は、小児科領域の中でも臨床試験が盛んな領域であり、これまでも国際的ジャーナルにその成果が発表されている。今回の試験ではさらにプロトコルや品質管理のレベルが上がっていることから、国際的一流ジャーナルに投稿可能な質のものとなると思われる。

本研究で行ってきた、インターアクティブなプロトコル作成と体制整備の活動は、同時に小児腎領域の小児科医への、臨床試験立案についての考え方や臨床試験体制整備のあり方についての啓発となった。この 3 年間で小児腎臓病領域全体の臨床試験に対する意識は格段に向上した。

E. 結論

3 臨床試験について、セントラルモニタリングとその結果を踏まえた検討会等を通して、品質管理を行った。当初遅れていた症例登録も、全体班会議後に上向いており、少なくとも 2 試験については予定期間に終了できそうである。本研究班により、3 つの質の高い臨床試験の実施が実現したのみならず、小児腎臓病領域における臨床試験に関する意識を根本的に変え、EBM に関して世界のリーダーシップを取れるべき体制整備が行われた。今後もこの体制を維持し、3 試験の結果を国際的一流ジャーナルへ投

稿する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(主任研究者)

Sako M, Nakanishi K, 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* 2005;67: 1248-1255.

Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M. Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20: 910-913.

Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M: Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005, 20: 1660-1663

吉川徳茂、本田雅敬、関根孝司、中西浩一、飯島一誠、大友義之、池田昌弘、和田尚弘、中村秀文、佐古まゆみ：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」。日本小児科学会雑誌 2005;109: 1066-1075.

吉川徳茂：小児ネフローゼ症候群- 病態と薬物療法。腎不全診療のコツと落とし穴 浅野泰編集 pp142-143, 中山書店, 2005

吉川徳茂：IgA腎症に対するEBMに基づいた治療法の開発。先端医療シリーズ 34 小児科の新しい流れ 編集主幹 柳澤正義, 衛藤義勝; 五十嵐隆 編集委員 横田俊平, 原寿郎, 大菌恵一, 吉岡博 pp283-286, 先端医療技術研究所, 2005
中西浩一、吉川徳茂：腎疾患における遺

伝子・蛋白質解析- ゲノミックスとプロテオミックス 上皮細胞構成蛋白の異常によるネフローゼ症候群。腎と透析 2005;58(3): 295-299.

Yoshikawa N. Immunoglobulin A Nephropathy. In "Pediatric Nephrology 5th edition" (Ed.) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, pp 615-628, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004
Nakanishi K, Honda M, Yoshikawa N. Pediatric nephrology around the world: JAPAN. In "Pediatric Nephrology 5th edition" (Ed.) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, pp 1491-1493, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004
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* 2004;19:144-147.

Okuda M, Nakazawa T, Booka M, Miyashiro E, Yoshikawa N. Evaluation of a Urine Antibody Test for Helicobacter pylori in Japanese Children. *J Pediatr* 2004;144: 196-199.

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* 2004;19:844-852.

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* 2004;19:1062-1064.

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, 槇野博史編 pp79-81, 南江堂, 2004

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 2004;94: 35-40.

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

Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:366-370.

Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshi S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N. NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:412-416.

吉川徳茂: 日常診療でよく診る腎疾患の診断と治療, 微小変化型ネフローゼ症候群. 診断と治療 2003;191: 455-458.

(分担研究者: 五十嵐隆)

Sato U, Kitanaka S, Sekine T, Takahashi S, Ashida A, Igarashi T: Functional characterization of LMX1B mutations associated with nail-patella syndrome. *Pediatr Res* 2005;57: 783-788.

Cheong HI, Kang JH, Lee JH, Ha IS, Kim S, Komoda F, Sekine T, Igarashi T, Choi Y: Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol* 2005;20:886-890.

五十嵐隆: 遺伝子異常による小児腎疾患の原因究明、*Nephrology frontier* 2005;4: 35-40.

五十嵐隆: ゲノミックスとプロテオミックス、腎と透析 2005;58: 260-261.

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* 2004;61: 231-237

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* 2004;19: 728-733

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: 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

Moulin P, Igarashi T, Van der Smissen P, Cosyns JP, Verroust P, Thakker RV, Scheinman SJ, Courtoy PJ, Devuyst O: Altered polarity and expression of H⁺-ATPase without ultrastructural changes in kidney of Dent's disease patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1285-1295.

Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y, Endou H. Molecular identification of a renal/urate/anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447-452

Igarashi T: New therapeutic approaches for patients with Fabry's disease. *Inter Med* 2002;41: 913-914.

Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2171-2177.

Chandler WL, Jelacic S, Boster D, Ciol M, Watkins S, Igarashi T, Tarr PI. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic uremic syndrome. *New Eng J Med* 2002; 246: 23-32.

(分担研究者: 本田雅敬)

Motoyama O, Hasegawa A, Ohara T, Satoh

M, Shishido S, Honda M, Tsuzuki K, Kinukawa T, Hattori M, Ito K, Ogawa O, Yanagihara T, Saito K, Takahashi K, Ohshima S. A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation treated with cyclosporine and mizoribine in children. Results obtained between 1990 and 2003. *Pediatric transplantation*, 2005, 9: 232-238

Hoshii S, Honda M. CPD: Peritonitis, catheter-related problems and other complications. In *Practical Pediatric Nephrology, An update of current practices*. Chiu M C and Yap HK eds, Medcom Ltd Hong Kong 2005 p 273-27

矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 服部元史, 飯島一誠, 土屋正巳, 伊藤拓, 日本小児腎臓病学会薬事委員会: 特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査. *日本小児科学会雑誌* 2005, 109: 775-779

吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 中西浩一, 飯島一誠, 大友義之, 池田昌弘, 和田尚弘, 中村秀文, 佐古まゆみ, 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」: 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. *日本小児科学会雑誌* 2005, 109: 1066-1075

Ikeda M, Ito S, Honda M. Hemolytic uremic syndrome induced by lipopolysaccharide and shiga-like toxin. *Pediatr Nephrol*, 2004;19: 485-489.

Tanaka Y, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M. Cholesterol ester transfer protein in children on peritoneal dialysis. *Peri Dial Int*, 2004;24: 288-286.

Yata N, Ikeda M, Ishikura K, Hataya H, Matuyama T, Banba M, Hasegawa O, Honda M. Typical MPGN with few urinary abnormalities. *Am J Kidney Dis*,

2004;43: 918-922.

Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2004;19: 1232-6.

矢田菜穂子, 中西浩一, 佐古まゆみ, 尾鼻美奈, 吉川徳茂, 池田昌弘, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: LDL 吸着療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 4 歳症例. *日本小児腎不全学会雑誌*, 2004;24: 111-113.

Araki Y, Hataya H, Ikeda M, Ishikura K, Honda M. Intranasal mupirocin does not prevent exit-site infections in children receiving peritoneal dialysis. *Peri Dial Int* 2003;23: 267-269.

Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M. Suitable dialytic indicators for pediatric peritoneal dialysis patients: The alternative to creatinine clearance. *Peri Dial Int* 2003;23: 270-275.

Ito S, Hataya H, Ikeda M, Takata A, Kikuchi H, Hata J, Morikawa Y, Kawamura S, Honda M. Alport Syndrome-Like basement membrane changes in frasier syndrome: An electron microscopy study. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 1110-1115.

本田雅敬: 小児難治性ネフローゼ症候群の治療. 「別冊: 医学のあゆみ 腎疾患-state of arts」 浅野泰, 小山哲夫編, 医歯薬出版株式会社, 東京, p189-193, 2003

(分担研究者: 飯島一誠)

Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M: Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005, 20: 1660-1663

矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 服部元史, 飯島一誠, 土屋正巳, 伊藤拓, 日本小児腎臓病学会薬事委員会: 特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミ

ミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査. 日本小児科学会雑誌 2005, 109: 775-779

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.* 2004;19:844-852.

関常司、小林豊、内田俊也、飯島一誠：ネフローゼ症候群の治療と問題点. 内科 2004;94:133-148.

Zhou A, Ueno H, Shimomura M, Tanaka R, Shirakawa T, Nakamura H, Matsuo M, Iijima K. Blockade of TGF- β action ameliorates renal dysfunction and histological progression in anti-GBM nephritis. *Kidney Int* 2003;64: 92-101. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N. NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 2003;18: 412-416.

Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schonlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 366-370.

飯島一誠：小児腎疾患 - EBM に基づく診療のために - ステロイド反応性ネフローゼ症候群. 小児科診療, 2003;66: 599-604.

(分担研究者：中村秀文)

上田慶二、大橋京一、古手川勤、景山茂、栗原千絵子、小野俊介、中村秀文、清水裕子：小児患者に対する倫理的配慮とインフォームドアセント GCPハンドブック 医薬品の臨床試験の実施の基準 じほう 2005. p 79-90

中村秀文、土田尚 小児薬物治療適正化のための方向性 医薬品研究 2005, 36:258-270

中村秀文 特集 医師主導治験の現状 新生

児及び小児(6歳以下)におけるクエン酸フェンタニルの投与量, 有効性の確認と安全性の評価 - 非対称, 非盲検試験 - 薬局別冊 2005 Vol.56 No, 9 p33(2577)-39(2583)

中村秀文：【子どもたちに使える薬を】医師主導の治験による小児への適応拡大：薬事, 2005, 47:1149-1154

吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 中西浩一, 飯島一誠, 大友義之, 池田昌弘, 和田尚弘, 中村秀文, 佐古まゆみ：日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. 日本小児科学会雑誌 2005, 109: 1066-1075

清水裕子, 石川洋一, 中村秀文：小児治験におけるインフォームド・アセントへの取り組み 日本小児臨床薬理学会雑誌, 2004, 17:107-109

中村秀文：「小児のくすり」の開発と治験の現状 - 医師主導體制の重要性. 小児内科 2004;36:707-712.

中村秀文：治験と臨床試験：適応外使用を含めて. 小児外科 2004;36:839-845.

中村秀文, 吉田一郎：第2章 薬物治療学 総論「新生児・小児における薬物投与計画」, 臨床薬理学 第2版, 医学書院 2003;274-280.

中村秀文：「電子カルテと EDC との可能性について」, EDC の可能性を考える 2003;10.16: 21-27.

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」, 特集 改正薬事法と治験・臨床研究の実施体制, 臨床評価, 2003;30:321-327.

中村秀文：「35. 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;206:701-706.

(分担研究者：池田昌弘)

池田昌弘, 本田雅敬. 小児における急性血浄化療法の特異性と問題点. ICU と CCU (集中治療医学) 別冊, 2005, 29: S73-S75
池田昌弘, 本田雅敬. 小児敗血症に対する

エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) の効果.
ICU と CCU (集中治療医学) 別冊, 2005, 29:
S82-S84

池田昌弘. 小児の HUS. 腎と透析, 2005, 58:
760-764

池田昌弘, 和田尚弘. 小児突発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療 (微小糸球体変化, 巣状分節性糸球体硬化, びまん性メサンギウム増殖). 日児誌, 2005, 109(8): 1066-1075

池田昌弘. 微小変化型ネフローゼ症候群 小児の治療. 腎と透析, 2005, 59: 336-340

Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku K, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in Japanese patients with congenital nephritic syndrome. Kidney International, 2005, 67: 1248-1255

G. 知的所有権の取得状況

なし

表 1

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」班

よく頂く質問とご返答内容

<1> 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（JSKDC01）について

Q1-1. 巣状メサンギウム増殖 IgA 腎症ですが、高度蛋白尿が持続している患者がいます。プロトコルでは、試験治療中に早朝尿蛋白/クレアチニン比 1.0 以上が 6 ヶ月間持続した場合に試験治療を中止し、中止後適切な治療を行うことになっています。高度蛋白尿が持続している患者さんの場合、試験治療中に早朝尿蛋白/クレアチニン比 1.0 以上が持続していても、6 ヶ月間のうち 1 ヶ月だけ 1.0 未満になることもあるかと思えますし、1.0 以上が 6 ヶ月間持続するのはなかなか難しいと思えます。このような患者さんの場合、カクテル治療に変更したいと考えますが、どうでしょうか？

A1-1. IgA 腎症治療研究会で、小児巣状メサンギウム増殖 IgA 腎症 110 例を対象とした柴苓湯のプラセボ対照ランダム化比較試験（1990-1994 年）では、高度蛋白尿が原因で脱落した症例はほとんどいません。両群とも 2 年間の試験治療終了後、カクテル治療に移行した患者さんはいますが、現在まで腎機能が低下した患者さんはいません。よってこの中止基準まで経過観察しても、大丈夫だと考えます。

さらに 1998 年から小児巣状メサンギウム増殖 IgA 腎症 50 例を対象にアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI 薬）の観察試験（治療期間 2 年間）を行いました。蛋白尿が増悪して再生検になった患者さんはいましたが、カクテル治療に移行した患者さんは数例で、現在のところ腎機能が低下した患者さんはいません。高度蛋白尿が持続していても、腎組織所見は悪化していないようです。ネフローゼ状態になった場合は駄目ですが、ネフローゼ状態になった患者さんはいませんでした。

ステロイド治療、カクテル治療には大腿骨頭壊死などの薬物有害反応という問題点があります。IgA 腎症治療研究会の試験治療で、カクテル治療を 80 例の患者さんに行ってきましたが、大腿骨頭壊死が 1 例に起こっています。また我々は、半年間の使用期間では IgA 腎症はいったん軽快しても 100%再発することから、ステロイドを 2 年間投与しています。ステロイドの中途半端な使用は、患者さんにとって有用ではありません。

Q1-2. 巣状メサンギウム増殖 IgA 腎症の蛋白尿が持続する患者さん、ネフローゼ状態になった患者さんの腎生検でのメサンギウム増殖の割合は高いのでしょうか？ メサンギウム増殖の割合と関連するのでしょうか？

A1-2. そこまで詳細な検討はしていません。1990 年の清瀬小児病院と神戸大学の小児巣状メサンギウム増殖 IgA 腎症患者さんで 2 年間以上経過観察している 100 例で、予後不良因子を検討しました。一つは、1g/日以上的高度蛋白尿でした。もう一つはびまん性メサンギウム増殖でした。50%では予後と関連がなく 80%で関連があったので、80%を採用しています。

Q1-3. プロトコルに記載はないのですが、リシノプリル、ロサルタンカリウムの投与量は、粉碎化してきちんと相当量を投与するのですか？

A1-3. 粉碎化して体重あたりの投与量を正確に内服させてください。粉碎化の薬物効果への影響はありません。

Q1-4. プロトコルでは、試験治療終了後に腎生検を行うことになっていますが、今まで小児巣状メサンギウム増殖 IgA 腎症患者で寛解した患者さんには、腎生検をしていませんでした。治療中に特に早期に尿蛋白が陰性化した患者さんでも試験治療終了後に腎生検は必要でしょうか？また試験治療終了後に腎生検ができない場合は脱落症例となりますか？

A1-4. これまで神戸と清瀬小児病院の小児びまん性メサンギウム増殖 IgA 腎症の患者では、治療後に腎生検を施行してきました。小児巣状メサンギウム増殖 IgA 腎症患者では、尿蛋白が陰性化している患者さんには、腎生検を施行せず、ACEI 薬による治療も中止していました。治療中止後、3 分の 1 以上の患者さんは再び尿蛋白が出現してきます。現在は、尿蛋白が陰性化していた患者さんにも、腎生検を薦めて、同意を得られた患者さんには施行しています。実際に腎生検を施行してみると、組織の IgA 沈着が完全に消失している患者さんは、検尿所見は良くなっています。尿蛋白が陰性化している患者さんでも、組織所見は改善しておらず、IgA 沈着を認めることがあります。組織の IgA 沈着が完全に消失して本当によくなっている患者さんは尿蛋白が出現しない、見かけ上よくなっているが IgA 沈着が残っている患者さんでは尿蛋白が出現してくるという仮説をたてています。

患者さんには腎生検をしないと本当に良くなっているのかどうか分からないので、治療を中止できるかどうか確認するために腎生検を行いますと説明しています。

治療中止後、尿蛋白がでてきて前の治療を再開するだけですむ場合はいいですが、治療中止後、かなり悪化して本来必要のないステロイド治療が必要となると困ると説明しています。

今回治療終了後に腎生検を行うことで、多数の症例で IgA 沈着と予後が関連するのかどうかを検討することができますし、治療終了後の腎生検は必要と考えます。IgA 腎症は非常に経過の長い疾患ですから、単に蛋白尿が消失したらよいというのではなく、長期予後調べるのはよいと考えます。

また脱落症例に相当するかどうかですが、他の項目を解析できるので、脱落症例にはなりません。ただし、腎生検所見は副次的評価項目です。腎生検を施行しなかった患者さんも解析の対象となりますが、腎生検をしない患者さんの数が増えれば、質の悪い臨床試験という評価を受けます。

Q1-5. びまん性メサンギウム増殖 IgA 腎症患者の治療後の腎生検での IgA 沈着の残存と予後が関連するというデータはありますか？

A1-5. IgA 腎症治療研究会で行った、びまん性メサンギウム増殖 IgA 腎症患者 40 例を対象としたカクテル治療の観察試験では、治療後腎生検を行った約 30 例のうち、IgA 沈着が消失しているのはわずか 7 例だけでした。IgA 沈着が消失している患者では再発はありません。

<2> 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 (CYA+PSL) とコハク酸メチルプレドニゾンナトリウム+プレドニゾン併用療法 (MP+CYA+PSL) の多施設共同非盲検ランダム化比較試験 (JSKDC02) について

Q2-1. MP+CYA+PSL 群で治療中です。最初全然効果がなくて大丈夫かなと思いました。9週目のパルスを行った後にはじめて早朝尿蛋白が4日間陰性になり、また早朝尿蛋白(2+)になりましたが、段々減ってきています。一時期治療をやめようかなと思いましたが、2、3ヵ月目で効果が出るということを知って治療を続けています。しかしまた尿蛋白が(2+)近くになってきています。また次のパルスを行うと尿蛋白は消失するかと考えています。

A2-1. この試験の治療を計画したときに、効果出現までに3ヵ月くらいみないといけなそうと考えました。今までの清瀬小児病院の患者さんを見ても、3ヵ月経過して効果が出ています。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の予後不良因子は全く寛解しないこと、ネフローゼを脱しないことです。一時的でも寛解がある患者さんは、けっこう予後が良いです。

Q2-2. 当初高コレステロール血症 (T.Chol600 mg/dL 程度) を認め、なかなか尿蛋白が陰性化しないため、HMGCoA を併用していますが、プロトコル違反になりますか？

A2-2. HMGCoA の併用は禁止していませんので、プロトコル違反ではありません。

Q2-3. CYA+PSL 群で治療中です。PSL の 2.0 mg/kg/日連日投与でいったん尿蛋白は陰性化しましたが、また尿蛋白が出現した患者さんです。シクロスポリン開始1週間くらいで尿蛋白は陰性化しました。適格基準をみますが、軽症の印象をうけていますが。

A2-3. 一人の患者さんを見て医者が治療をすると、こういう評価になります。たくさんの患者さんを治療したうえで、後で解析してはじめて一人の患者さんの評価ができます。目の前の患者さんは、100例中の5例かもしれないし、1000例中の1例かもしれません。必ずプロトコルを守って治療して、後で総合的に見て本当に正しい評価ができます。そのために症例数設定をしてあるということをご理解していただきたいです。試験の結果として、こういった群はこうであるという評価をするのならよいのですが、各先生方が勝手に治療をはじめていくとプロトコルが成り立たなくなります。

Q2-4. シクロスポリンで治療開始後に寛解しないということで、ステロイド抵抗性ネフローゼ患者が紹介されてくることが多いのですが。

A2-4. UMINに登録している目的の一つは、多くの施設に関心をもっていただくことです。関連病院に治療開始前に紹介してくれるよう依頼する必要があります。商業誌、学会雑誌に臨床試験の広告を掲載して、全国レベルで臨床試験を行っていること、広

く症例登録を募集していること、臨床試験を行ってエビデンスを作るのだという意識を多くの医師に持ってもらうようにします。

Q2-5. SRL より AUC_{0-4} 測定用資材が届かず、院内で検査を行っています。

A2-5. SRL からは AUC_{0-4} 測定 1 週間前に資材を配布する予定であったと解答を得ました。1 週間前だと期日を過ぎる可能性があるので、試験登録後直ちに配布するよう依頼しています。また資材は郵送ではなく、各施設の SRL 担当が配布することになっています。

Q2-6. AUC_{0-4} 測定時期がプロトコル最新版と 0.9 版で違っています。最新版が正しいのですか？

A2-6. 最新版が正しいです。JSKDC データセンター福井さんからプロトコル最新版と修正内容一覧が各施設にメール添付されているので参照してください。