

厚生労働科学研究研究費補助金  
臨床研究基盤整備推進研究事業  
(若手医師・協力者活用等に要する研究)

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの  
有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究

平成 18 年度 研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 19 (2007) 年 4 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、 用法・用量の検討・確立に関する研究	-----	1
飯島一誠		

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金  
(臨床研究基盤整備推進研究事業)  
(若手医師・協力者活用等に要する研究)  
総括研究報告書

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、  
用法・用量の検討・確立に関する研究 (H17 チームー (小児) -002)

主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長

**研究要旨**

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は最近開発された代謝拮抗薬であり、海外では、小児腎移植においても良好な成績が示され、薬物動態も明らかにされ、用法・用量や有効性・安全性が確立され、米国等で承認されている。一方、わが国では、MMF は成人の腎移植には適応が取得されているが、小児腎移植には適応は取得されておらず、多くの小児腎移植患者で適応外使用されている。

本研究は、わが国の小児腎移植において、MMF の薬物動態、有効性・安全性を検討し、用法・用量を確立するとともに、本研究結果をわが国における本薬の小児腎移植適応取得のための評価あるいは参考資料とすることを目的とする。また、本研究を通じて、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および体制整備を行うことも目的のひとつである。

本年度は、前年度に行った「わが国の小児腎移植の現状と MMF 使用実態調査」および「米国での承認データの評価」を参考にして、わが国の小児腎移植患者を対象に MMF を投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための多施設臨床試験プロトコルを作成し、各施設の倫理委員会での審査・承認を経て試験を開始した。試験プロトコルの概要としては、米国での小児承認データと比較可能な Single-arm, open-label study (症例数 50 例) とし、エンドポイントは、有効性の主要評価項目を移植後 6 ヶ月間に生検で急性拒絶反応が証明された患者の割合とし、MMF 薬物動態等を副次的評価項目とした。また、安全性評価項目を有害事象発現割合とした。

臨床研究実施チームのメンバーは、指導を受けながら上記すべての作業に関与した。

**臨床研究実施チーム**

若手医師及び臨床研究協力者に対する指導者

飯島一誠

国立成育医療センター腎臓科

若手医師

佐古まゆみ

国立成育医療センター腎臓科

臨床研究協力者

西野由紀

国立成育医療センター腎臓科

**A. 研究目的**

腎移植は、腎不全の最終治療であり、腎不全患者、なかでも小児期腎不全患者のQOLの改善に最も有効な治療法である。シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤の登場により、腎移植成績は飛躍的に向上したが、その腎毒性などの副作用から他の免疫抑制剤の開発が期待されてきた。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は最近開発された代謝拮抗剤であり、IMPDH阻害作用により de novo のプリン生合成を阻害し、GTP を枯渇させることにより広く免疫抑制効果を發揮する薬剤である。海外では、腎移植、心移植、肝移植において良好な成績が報告され、広く使用されている。また、海外では、小児腎移植においても良好な成績が示され、薬物動態も明らかにされ、既に有効性・安全性や用法・用量が確立、米国等で承認されている。

わが国においても、成人の腎移植における MMF の用法・用量は確立され、腎移植後の難治性拒絶反応の治療および腎、心、肝、肺移植における拒絶反応の抑制に適応が取得されている。一方、小児腎移植における MMF の適応は取得されていないが、その有用性が期待され、実際には多くの患者で適応外使用されている。しかし、その投与量は、施設間でばらつきが大きく、米国での承認量よりも少ない傾向にある。すなわち、わが国の小児腎移植領域では、十分な日本人小児のエビデンスがないままで、医師の判断で MMF が使用されているのが現状であり、早急に質の高い臨床試験を実施し、有効性・安全性や用法・用量を確立する必要がある。

本研究は、

- 1) わが国の小児腎移植において、MMF の有効性・安全性の確認と、薬物動態の検討を行い、用法・用量を確立し、わが国における本薬の小児腎移植適応取得のための評価あるいは参考資料となることを目指す。
- 2) 本研究を通じて、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および体制整備を行うことを目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、前述の分担研究者に加え、以下のメンバーに研究協力者として本研究に参加していただいた。

#### 研究協力者

宍戸清一郎 (東京都立清瀬小児病院泌尿器科医長)、中村秀文 (国立成育医療センター治験管理室室長)、大橋靖雄 (東京大学医学部生物統計学教授)、後藤芳充 (名古屋第二赤十字病院小児科副部長)、野津寛大 (神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学助手)、亀井宏一 (国立成育医療センター腎臓科医員)、中山真紀子 (国立成育医療センター腎臓科レジデント)、大塚泰史 (佐賀大学医学部小児科)、佐古まゆみ (国立成育医療センター腎臓科臨床研究フェロー: 臨床研究実施チーム若手医師)、西野由紀 (国立成育医療センター腎臓科研究員: 臨床研究実施チーム臨床研究協力者)。

また、オブザーバーとして MMF 製薬企業である中外製薬の MMF プロダクトマネージャーにも参加していただいた。さらに、統計解析及びプロトコール作成支援を株式会社スタッコムに、データマネジメントを NPO 法人日本臨床研究支援ユニットに、MMF の活性代謝産物であるミコフェノール酸(MPA)の血中濃度測定を三菱 BCL に業務委託することとした。

### 2. 研究方法

本年度は、昨年度末に作成した臨床試験プロトコール (案) の詳細を検討するために分担研究者及び研究協力者と 10 回以上に及ぶ研究打合せを行い、平成 18 年 9 月 10 日にプロトコール確定のために班会議を東京で開催した。その後、倫理委員会審査に必要なすべての書類を作成、平成 18 年 10 月 31 日付で試験実施予定施設 (国立成育医療センター腎臓科、東京女子医科大学腎臓小児科、北海道大学医学部付属病院泌尿器科、名古屋第二赤十字病院小児科、静岡県立こども病院腎臓内科、東京都立清瀬小児

病院泌尿器科、東邦大学医療センター大森病院腎センター、神戸大学医学部付属病院小児科の8施設)に送付し、各施設の倫理委員会の審査・承認を受けたのち、試験を開始した。

なお、臨床研究実施チーム若手医師である佐古まゆみと臨床研究協力者である西野由紀は、飯島、土田、大橋及び中村らの指導を受けながら、すべての研究に関与した。

## C. 研究結果

### 多施設臨床試験プロトコール

前年度に行った「わが国の小児腎移植の現状とMMF使用実態調査」により、①わが国の小児腎移植数が欧米に比して極端に少ないこと、②米国及びわが国の小児腎移植でのMMF使用量は、米国等での承認用量より少ない傾向にあること、③わが国の小児腎移植では、その用量に施設間差があり、600-1,200 mg/m<sup>2</sup>/d 分2であることが明らかとなった。また、「米国での承認データの評価」より、米国ではたった一つのSingle-arm, open-label studyにより小児適応が承認されていることも明らかになった。

さらに、各施設ですでに進行中の治療プロトコールが存在し、ミコフェノール酸モフェチルの用法・用量や減量・中止基準が各施設により大きな差があるのみならず、ミコフェノール酸モフェチル以外の免疫抑制療法についても施設間で大きな違いを認めることが明らかとなった。すでに各々の施設でルーチンとなっている治療プロトコールを変更することは極めて困難との意見が強く、実行可能な臨床試験を行うために、各施設の現状を包含した上で、現在の世界的な治療実態から見ても妥当と考えられる投与基準の検討を重ねた。

その結果、米国での小児承認データ及び国内の成人承認データと比較可能なSingle-arm, open-label studyとすることにした。以下に、臨

床試験実施計画の概要を示す。

### 0.1 課題名

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチル(MMF)の有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究

### 0.2 試験計画

国内の小児腎移植患者を対象として、多剤免疫抑制剤の併用下で1年間の試験治療(MMF投与)を行う、単群の多施設共同オープンラベル臨床試験を実施する。

### 0.3 目的

拒絶反応抑制剤としてのMMFの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腎移植後6ヶ月の拒絶反応発現割合とし、国外小児および国内成人のヒストリカルデータと比較する。

### 主要評価項目 (primary endpoint)

腎移植後6ヶ月の拒絶反応発現割合

### 副次評価項目 (secondary endpoint)

腎移植後1年の生着割合、腎移植後1年の生存割合、腎生検病理組織検査による拒絶反応発現割合、有害事象発現割合

### その他の評価項目

MMF薬物動態(試験治療開始後3ヶ月にFull AUC, 試験治療開始後7-14日および9ヶ月にAbbreviated AUC)、腎生検病理組織検査による拒絶反応所見

### 0.4 対象

20歳未満の一次腎移植(生体腎移植または献腎移植)患者のうち、両親または法的保護者から本試験の参加に対する同意が得られた患者。ただし、試験治療により病状を悪化させるおそれ

のある患者, ABO 血液型不適合の腎移植を受ける患者, 抗ドナー抗体陽性で術前処置を要する患者, および妊産婦, 授乳婦は除外する。なお, MMF 投与開始時前急性拒絶反応を発現した患者は本試験の対象としない。

#### 0.5 試験治療

試験薬剤 (MMF) の投与を 1 年間行う。MMF は, 登録後～腎移植後 7 日以前で投与可能な日から開始する (登録が終了していれば, 腎移植前からの投与開始も可)。薬剤投与量は試験治療開始前に体表面積から計算し, カプセル用量が適当でない場合は, 必要量を脱カプセルにて調剤し投与する。

#### MMFの用法・用量

600-1,200 mg/m<sup>2</sup>/日 (最高 2 g/日), 分 2, 連日, 経口または胃管などによる経管投与

#### 0.6 併用禁止薬剤

以下の薬剤は, 試験期間中の併用を禁止する。

- 1) MMF と同じ作用機序の免疫抑制剤: アザチオプリン, ミゾリビン
- 2) 生ワクチン: 乾燥弱毒生麻しんワクチン, 乾燥弱毒生風しんワクチン, 経口生ポリオワクチンなど (免疫抑制作用により発症の可能性が増加するため)

#### 0.7 併用薬剤 (試験薬剤以外の免疫抑制剤)

試験薬剤に併用する免疫抑制剤 (メチルプレドニゾロン, シクロスポリン, タクロリムス, バシリキシマブ等) の用量, 用法は添付文書に準じた各施設レジメンに従う。

#### 0.8 目標患者数

50 例 (MMF 薬物動態は 15 例)

#### 0.9 試験実施予定期間

症例登録予定期間: 2007 年 1 月 ~ 2009 年 1 月 2 年間

試験実施予定期間: 2007 年 1 月 ~ 2010 年 1 月 3 年間

#### 目標症例数の設定根拠

1) 6 ヶ月での拒絶反応の期待値 20% 閾値 (これ以上は許せない) 35%

閾値以上でないことを片側 5% ( $\alpha$ ) 検出力 (1 -  $\beta$ ) 80% で証明するためには 56 例。

2) 12 ヶ月での生着の期待値を 95% 閾値 (これ以下は許せない) 85%

閾値以下でないことを片側 5% ( $\alpha$ ) 検出力 (1 -  $\beta$ ) 80% で証明するためには 60 例。

PK については対数変換して AUC を解析することにして, その標準偏差を 0.4

(変動係数を 40% とすることと同等 = 米国のデータ) と仮定して

600-1200 mg で直線的用量反応関係を証明する ( $\alpha$  = 5% 両側 検出力 80%) には 16 例  
日米で AUC が 1.5 倍違えば検出できるようにするには, それぞれ 15 例

以上から目標症例数は 50 例, PK は 15 例で測定できれば良い。

平成 19 年 4 月 2 日現在, 5 施設で倫理審査委員会の承認を得, 2 例が登録されている。

今後, 速やかに症例登録を行い, 確実に試験実施する予定である。

なお, 本体研究総括報告書に試験実施に必要なすべての文書を資料として添付しているが, 臨床研究実施チーム若手医師である佐古まゆみと臨床研究協力者である西野由紀は, 飯島, 土田, 大橋及び中村らの指導を受けながら, こ

これらの文書作成の大半に関与した。

#### 若手医師の教育

本研究の目的のひとつとして、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および体制整備をあげているが、今後この領域で臨床試験を円滑に行うためには、臨床試験に精通した若手医師を育成することが重要である。

臨床研究実施チーム若手医師である佐古まゆみは、表 1 に示した臨床研究に関する勉強会・講義・研修に積極的に参加するとともに、研究実施計画書等の立案・作成を含め、本研究における試験実施に必要な作業を *on the job training* として行った。また、小児腎臓病領域において実施中の臨床試験や、平成 19 年度から実施される予定の臨床試験にもオブザーバーとして参加し研修を積んだ。

#### **D. 考察**

わが国の小児腎移植において MMF の適応は取得されていないが、その有用性が期待され、十分な日本人小児のエビデンスがないままで、実際には多くの小児腎移植患者に対して医師の判断で適応外使用されているのが現状である。したがって、MMF を必要とする小児腎移植患者に最良の薬物療法を提供するためには、適応取得をも目指した、質の高い多施設臨床試験プロトコルを立案、円滑に実施し、その結果を分析、評価する必要がある。

わが国の小児腎移植患者を対象に MMF を投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための多施設臨床試験プロトコルを作成するに当たって、いくつかの問題点がある。

そのひとつは、前述したわが国の小児腎移植数の少なさである。レシーピエント年齢が 20 歳未満の腎移植はわが国全体で年間 100 例に満たず、本研究参加施設では年間 50-60 例にと

どまる。さらに、これらの症例の中には、二次、三次移植や血液型不適合移植、抗ドナー抗体陽性症例など本研究の登録に不適な症例も相当数含まれることから、症例集積という点で非常に大きな問題がある。

もうひとつの問題として、施設ごとの治療プロトコルの差が大きいということがあげられる。それは、MMF 投与量の施設間差にとどまらず、カルシニューリンインヒビターとしてシクロスポリンとタクロリムスのどちらを用いるのか、ステロイドの中止を試みるのか、ステロイドは中止せず維持するのかといった点でも、施設間で差が認められた。

これらのことから、本研究でのランダム化比較試験の実施は極めて困難といわざるを得ず、MMF 小児腎移植適応取得という目標達成のために、米国での小児承認データやわが国での成人承認データと比較可能な *Single-arm, open-label study* とした。

本プロトコルでは、新しい併用薬の影響や消化器症状の出現等により、既承認用量より少ない用量で使用される傾向がある中での米国及び日本の状況をふまえて、MMF の用量設定として、600-1200 mg/m<sup>2</sup>/日 分 2 連日投与(最大 1 日 2000mg まで)とし、必要用量を脱カプセルして使用することとした。また、各施設で独自の治療プロトコルによる治療が実際に行なわれている中で、十分な症例集積をめざすためには、カルシニューリンインヒビターやステロイドの投与方法に関しては、可能なかぎり制約を設けず、各施設の治療レジメンで投与することとしたが、米国での小児腎移植承認データも併用薬の投与方法には厳密な規定は設けておらず、米国での承認データと比較するという本臨床試験デザインからは、妥当であると考えられた。

本研究が、わが国における MMF 小児腎移植

適応取得のための参考となるためには、MMFの活性代謝産物であるMMAの薬物動態が米国小児や本邦成人のデータと同等であることを示すことが重要である。本研究では、MMF薬物動態が最も安定すると考えられる腎移植3ヵ月後に8点採血によるFull PK (AUC0-12h)を行い、7-14日後及び9ヶ月後にそれぞれ3点及び2点採血によるAbbreviated AUCを測定するが、併用薬、特にカルシニューリンインヒビターとしてシクロスポリンあるいはタクロリムスのいずれを使うのかということがPKに影響を与える可能性があるので、薬物動態検査時における併用薬についても調査し、データ解析に利用することとした。MMF薬物動態に関しては対数変換してAUCを解析するが、MMF投与量600mg-1,200mgで直線的用量反応関係を証明した上で、投与量1,200mgに換算したestimated AUCを算出し、米国での小児承認データとの比較を行う予定である。

本研究のもうひとつの目的である、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築に関しては、研究打ち合わせや班会議を通じて、参加メンバーの臨床試験に対する理解が深まってきており、今後、本試験を速やかにまた確実に実施することにより臨床試験に対する理解をさらに深めるとともに、今後も臨床試験に関する啓発活動を継続することで達成できるものとする。

## E. 結論

わが国の小児腎移植の現状とMMF使用実態調査と米国での承認データの評価の結果をふまえて、わが国の小児腎移植におけるMMF多施設臨床試験のプロトコルを作成し、参加施設の倫理委員会での審査を経て、臨床試験を開始した。今後、速やかに、また確実に臨床試験を実施する予定である。

若手研究者及びに研究協力者は、今後も臨床試験実施、その後の解析、事後の問題点の把握までのすべての過程に関与しながら研修を行う予定であるが、当研究に参加することにより臨床試験全般のノウハウを修得し、今後の本邦における本領域の臨床試験実施のための貴重な人材となることが期待される。

## F. 健康危険情報

該当する情報はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kitamura A, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Doi T, Kagami S, Iijima K. A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2007 Feb 7; [Epub ahead of print]
- 2) Kaito H, Nozu K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshiya K, Kanda K, Przybyslaw Krol R, Yoshikawa N, Matsuo M. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:1824-1829, 2006. Epub 2006 Oct 13
- 3) Sakaeda T, Iijima K, Nozu K, Nakamura T, Moriya Y, Nishikawa M, Wada A, Okamura N, Matsuo M, Okumura K. Prediction of systemic exposure to cyclosporine in Japanese pediatric patients. *J Hum Gen* 51:969-76, 2006. Epub 2006 Sep 14
- 4) Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T. Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 21:3133-3138, 2006. Epub 2006 Sep 12



- 5) Inatomi J, Matsuoka K, Fujimaru R, Nakagawa A, Iijima K. Mechanisms of Development and Progression of Cyanotic Nephropathy. *Pediatr Nephrol* 21:1440-1445, 2006. Epub 2006 Aug 11
- 6) Fu XJ, Nozu K, Goji K, Ikeda K, Kamioka I, Fujita T, Kaito H, Nishio H, Iijima K, Matsuo M. Enamel-renal syndrome associated with hypokalaemic metabolic alkalosis and impaired renal concentration: a novel syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 21:2959-2962, 2006. Epub 2006 Jun 24
- 7) Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Segmental membranous glomerulonephritis in children: comparison with global membranous glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1: 723-729, 2006
- 8) Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 511-517, 2006
- 9) Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Tanaka R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus nephritis. *Pediatr Int* 48:152-157, 2006
- 10) Okada M, Fujimaru R, Morimoto N, Satomura K, Kaku Y, Tsuzuki K, Nozu K, Okuyama T, Iijima K. EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related conditions. *Pediatr Nephrol* 21:475-481, 2006.
- 11) Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol* 21:194-200, 2006.
- 12) 飯島一誠. EBM小児疾患の治療 (五十嵐隆, 石井正浩, 滝田順子, 平岩幹男, 水口雅, 横田俊平, 横谷進, 渡辺とよ子編) ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療法は何が最も推奨されるのか? p409-412, 中外医学社, 東京, 2007
- 13) 塚口裕康, 飯島一誠. Annual Review 腎臓 2006 (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 一過性ネフローゼ症候群発症の分子病態, p74-80, 中外医学社, 東京, 2006
- 14) 稲富淳, 飯島一誠. Annual Review 腎臓 2006 (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, Cyanotic nephropathy, p86-88, 中外医学社, 東京, 2006
- 15) 野津寛大, 松尾雅文, 飯島一誠. Annual Review 腎臓 2006 (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), IX. 小児領域, Bartter症候群の表現型・遺伝子型の相関, p180-189, 中外医学社, 東京, 2006
- 16) 亀井宏一, 飯島一誠. 【小児に対する移植医療の進歩】 Preemptive腎移植とはなんですか? 小児内科 38 : 2111-2114, 2006
- 17) 飯島一誠. 【腎・泌尿器疾患領域における遺伝子解析】 BOR症候群. 腎と透析 61 : 867-870, 2006
- 18) 飯島一誠. 【小児の治療指針】 腎・尿路 ステロイド感受性ネフローゼ症候群. 小児科診療 69 増刊 : 705-710, 2006
- 19) 飯島一誠. 【内科疾患最新の治療 専門家からのアドバイス】 腎臓 Alport症候群. 内科 97 : 1098-1099, 2006
- 20) 飯島一誠. 【腎をまもる私の処方 腎保護薬】 学校検尿で蛋白尿を指摘された7歳男児 腎をま

もる私の処方(その2). 腎と透析 61:164, 2006

21) 飯島一誠. 【小児の薬物療法とTDM】 免疫抑制薬 小児ネフローゼ症候群における免疫抑制薬の使い方について教えてください. 薬局 57:211-215, 2006

22) 田中潔, 本名敏郎, 飯島一誠. 【短腸症候群の治療をめぐる】 在宅静脈栄養管理中のカテーテル感染と腎炎. 小児外科 38:1080-1085, 2006

23) 長嶋正實, 丹羽公一郎, 赤木禎治, 佐々木彰人, 篠原徳子, 越後茂之, 塚野慎也, 石澤瞭, 寺井勝, 長田道夫, 服部元史, 和田尚弘, 郭義胤, 飯島一誠, 上村治, 牛島克実. チアノーゼ型先天性心疾患にみられる腎疾患の頻度, 成因解析と診断, 治療法の策定. 日本小児循環器学会雑誌 22:130-133, 2006

24) 亀井宏一, 飯島一誠 【内科疾患最新の治療専門家からのアドバイス】 腎臓 Fabry病. 内科 97:1100-1101, 2006

25) 飯島一誠. 【ネフローゼの治療最前線】 頻回再発型/ステロイド依存症ネフローゼ症候群の薬物療法. 小児科 48:153-159, 2007

## 2. 学会発表

- 1) Nakayama M, Otsuka Y, Kamei K, Suzuki T, Kitamura A, Tsukaguchi H, Nozu K, Matsuoka K, Okuyama T, Iijima K. Novel PKHD1 gene mutations identified with haplotype analysis and direct sequence. Korea-Japan The 4<sup>th</sup> Pediatric Nephrology Seminar 2006, Seoul, Korea, 2006
- 2) Kamei K, Iijima K, Nakayama M, Matsuoka K, Nakagawa A. Chronic Glomerulonephritis Associated with IgG Subclass Deficiency. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006
- 3) Kaito H, Nozu K, Kanda K, Przybyslaw KR, Nakanishi K, Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M. The Effect of Aldosterone Blockade in Patients with Alport Syndrome. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006
- 4) Nozu K, Fu XJ, Kaito H, Kanda K, Kamitsuji H, Yoshiya K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006
- 5) Obana M, Nakanishi K, Togawa H, Sako M, Shima Y, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. C-509T and T869C Polymorphisms in TGF- $\beta$ 1 Gene and Proteinuria in Childhood IgA Nephropathy. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006
- 6) 亀井宏一, 飯島一誠, 池田昌弘, 本田雅敬. 日本人乳児におけるスポット尿の尿蛋白/クレアチニン比についての検討. 第109回日本小児科学会学術集会、金沢、2006
- 7) 貝藤裕史、野津寛大、藤田晃生、神岡一郎、松尾雅文、田中亮二郎、飯島一誠、中西浩一、吉川徳茂. Alport症候群に対する抗アルドステロン薬の効果についての検討. 第109回日本小児科学会学術集会、金沢、2006
- 8) 亀井宏一、中山真紀子、大塚泰史、鈴木輝明、飯島一誠、田中敏章. 日本人小児における血清シスタチンCの正常基準値と、腎機能マーカーとしての有用性について. 第49回日本腎臓学会学術総会、東京、2006
- 9) 神岡一郎、野津寛大、貝藤裕史、藤田晃生、吉矢邦彦、里村憲一、田中亮二郎、飯島一誠、中西浩一、吉川徳茂、松尾雅文. 全国調査における典型的HUSの重症化因子の検討. 第49回日本腎臓学会学術総会、東京、2006
- 10) 尾鼻美奈、中西浩一、佐古まゆみ、吉川徳茂、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠. 小児IgA腎症における transforming growth factor(TGF)- $\beta$ 1 遺伝子多型 (C-509T, T869C) の関与. 第49回日

本腎臓学会学術総会、東京、2006

11) 亀井宏一、鈴木輝明、大塚泰史、小林信一、松岡健太郎、中山真紀子、中川温子、飯島一誠。慢性糸球体腎炎を合併したIgGサブクラス欠損症の2例。第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

12) 野津寛大、吉矢邦彦、神岡一郎、藤田輝生、貝藤裕史、付学軍、松尾雅文、飯島一誠。尿中落下細胞の解析によりExon skippingを証明できたGitelman症候群の1例。第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

13) 貝藤裕史、田中亮二郎、藤田晃生、吉矢邦彦、飯島一誠、吉川徳茂、野津寛大、松尾雅文、神岡一郎、中西浩一。Alport症候群に対する抗アルドステロン薬の効果についての検討。第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

14) 大塚泰史、飯島一誠、塚口裕康、ChoiJung Youn, ParkYong Hoon, KimYong-Jin。ハプロタイプ解析にて新たな病因遺伝子が疑われたSenior-Loken syndromeの一家系。第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

15) 藤田晃生、貝藤裕史、野津寛大、中西浩一、田中亮二郎、飯島一誠、吉矢邦彦、松尾雅文、神岡一郎、吉川徳茂。Type II MPGNの1亜型である、Juvenile Acute Non-proliferative Glomerulitis(JANG)の1例。第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

16) 亀井宏一、飯島一誠、中山真紀子、大塚泰史、鈴木輝明。日本人小児における血清シスタチンCの基準値と、腎機能マーカーとしての有用性について。第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

17) 中山真紀子、中川温子、大塚泰史、飯島一誠、松岡健太郎、亀井宏一、鈴木輝明。腎移植後急性拒絶反応においてB細胞優位なリンパ球浸潤を認め、血漿交換が有効であった一例。第41回日本

小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

18) 笠原克明、寺町昌史、中山真紀子、大塚泰史、亀井宏一、鈴木輝明、飯島一誠、松岡健太郎、中川温子、長田道夫。蛋白尿及び腎機能障害で発症し、膜性腎症様の免疫沈着を伴った巣状分節性糸球体硬化症のVUR男児の1例。第28回日本小児腎不全学会、大津、2006

19) 山田拓司、牛嶋克実、上村治、飯島一誠、塚口裕康。片腎摘出が有効であったフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の男児例。第28回日本小児腎不全学会、大津、2006

20) 飯島一誠。0157によるHUSの治療と予防。第36回日本腎臓学会東部学術集会、教育講演、横浜、2006

21) 飯島一誠、塚口裕康。自然寛解を繰り返すネフローゼ兄弟例のNPHS1変異とネフローゼ病因遺伝子研究の今後の展開。第7回東京腎炎・ネフローゼ研究会、東京、2006

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当する事実・予定はない。

表 1. 臨床研究チーム若手医師の研修状況

(1) 関与しているプロジェクトと概要、具体的作業内容

指導者が研究代表者、分担研究者となっているプロジェクトに関して作業を行った。

プロジェクト名	概要	具体的作業内容
(1)小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究	小児の腎移植患者を対象として、多剤免疫抑制剤の併用下で 1 年間ミコフェノール酸モフェチル投与を行い、その有効性・安全性を評価し、用法・用量を検討及び確立するための単群の多施設共同オープンラベル臨床試験	プロトコル立案参加、プロトコル作成。 班会議用資料の作成。 説明同意文書、症例報告書作成参加。 データマネジメント打ち合わせ。
(2)小児特発性ネフローゼ症候群初発患者に対するステロイド初期治療の検討	小児特発性ネフローゼ症候群初発患者を対象として、ランダムにプレドニゾソン 2 ヶ月投与あるいは 6 ヶ月投与を行い、有効性と安全性を評価する多施設共同オープンランダム化比較試験	小児特発性ネフローゼ症候群のステロイド初期治療のエビデンス収集。 プロトコル立案、プロトコル作成。 検討会用資料の作成 説明同意文書、症例報告書作成。
(3)小児巣状メサングウム増殖性 IgA 腎症に対するリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の有効性と安全性の評価	巣状メサングウム増殖性 IgA 腎症の小児患者を対象として、ランダムにリシノプリル単独療法あるいはリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法を行い、有効性と安全性を評価する多施設共同オープンランダム化比較試験	データマネジメント打ち合わせ。 モニタリング (年 2 回)。
(4)ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法とコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法の有効性と安全性の評価	ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群患者を対象として、ランダムにシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法あるいはコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法を行い、有効性と安全性を評価する多施設共同オープンランダム化比較試験	データマネジメント打ち合わせ。 モニタリング (年 2 回)。
(5)頻回再発型小児ネフローゼ症候群に対する	頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者を対象として、ランダムにシクロスポリン投	データマネジメント打ち合わせ。 モニタリング (年 2 回)。

シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節法の検討	与 2 時間後血中濃度値の低値調節法あるいは高値調節法を行い、有効性と安全性を評価する多施設共同オープンランダム化比較試験	
----------------------------------	---	--

プロジェクト (1) (2) のためのエビデンス収集、プロトコル作成、症例報告書作成、説明同意文書作成、データ管理のための作業手順書作成を行った。

プロジェクト (3) (4) (5) のモニタリング業務を行った。

タマネジメント打ちは、通常はメールで行い、必要に応じてデータセンターで打ち合わせを行った。

## (2) 外部研修参加記録

- ◆ 医学研究のための倫理に関する国際研修コース 2006年7月24日～7月26日
- ◆ クリニカルバイオインフォマティクス  
臨床研究方法論 2006年6月1日～7月27日  
メディカルライティング 2006年8月29日～9月26日
- ◆ 臨床試験セミナー入門コース 2006年7月31日～8月2日  
第17回臨床試験セミナー統計手法専門コース 2006年4月から毎月2日を1年間
- ◆ 製薬企業の方々を対象とした臨床研究セミナー 2006年10月4日
- ◆ 「国際共同治験推進会議 in Bleppu」 2007年1月13日

上記の外部研修に参加し、

- ① 臨床試験の一連の流れ（試験計画、プロトコル、SOP、調査票作成、データ管理、統計解析、報告書作成）を体験し、質の高い臨床研究を計画するための留意点を学習した。
- ② 臨床研究に必要な基本的な統計学的手法を学習した。
- ③ 臨床研究に必要な倫理の考え方を学び、実際の臨床研究の利益不利益、説明同意文書を評価するという実習を通して、倫理委員会の役割、機能を学習した。
- ④ 臨床研究の成績を質の高い論文にまとめるためのメディカルライティングの手法を学習した。

## (3) その他

国立成育医療センターの臨床研究フェローのための勉強会（週2回）に参加（発表含む）。

東京大学大学院医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学教室（大橋靖雄教授）の抄読会に参加（週1回）。