

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
リツキシマブ

平成19年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月

小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

所 属 国立成育医療センター腎臓科

研究者 飯島一誠

研究期間 平成19年7月～平成20年3月

分担研究者

- (1) 国立成育医療センター総合診療部 土田尚
- (2) 東京都立清瀬小児病院腎臓内科 石倉健司
- (3) 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科 伊藤秀一
- (4) 和歌山県立医科大学小児科 中西浩一
- (5) 神戸大学大学院医学系研究科内科系講座小児科 野津寛大
- (6) 兵庫県立こども病院腎臓内科 田中 亮二郎
- (7) 国立成育医療センター腎臓科 亀井宏一

研究要旨

小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法を確立することを目的に、小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者を対象とした、リツキシマブの有効性及び安全性を検証するための医師主導治験として、リツキシマブ 375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）を1週間間隔で4回投与の多施設共同プラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験（第III相試験）及び薬物動態試験の実施計画を策定した。

1. 目的

特発性小児ネフローゼ症候群は、2-6歳の乳幼児期に好発し、90%はステロイド感受性であるが、その約40~50%は比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」やプレドニゾロンの減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する。「頻回再発型」、「ステロイド依存性」になると、再発するたびに大量のステロイド薬投与が必要となり、ステロイド薬特有の薬物有害反応が問題となる。これを回避するためステロイド薬からの離脱と減量を目的に、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンなどの免疫抑制薬が用いられる。

しかし、これら免疫抑制薬投与中にもかかわらず、「頻回再発型」又は「ステロイド依存性」のままでステロイド薬からの離脱ができない難治性患者が少なからず存在する（シクロスポリン約20%、シクロフォスファミド約50%）。またシクロスポリンは慢性腎障害、シクロフォスファミドは性腺障害といった薬物有害反応のために長期投与できず、投与

中止後、再び「頻回再発型」となった難治性患者への再投与は困難である。ミゾリピンは、薬物有害反応は少ないが、再発抑制効果は十分でない。平成 17 年日本小児腎臓病学会が作成した治療ガイドラインには、こうした難治性患者に対する治療法は明記されていない。結局、これらの難治性患者の大半は長期間ステロイド薬投与を行わざるをえず、ステロイド薬の薬物有害反応が著明となることが多い。したがって、これらの難治性患者に対する有効で安全な治療法を開発することは、小児腎臓病専門医に課せられた重要な命題である。

リツキシマブは、CD20 抗原に対するモノクローナル抗体で、CD20 陽性 B 細胞を特異的に傷害することから、B 細胞の異常に起因する B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として、世界中で承認されている。B 細胞が発症・維持に関係している慢性関節性リウマチや全身性エリテマトーデスといった自己免疫性疾患で有効性が報告されている。最近、複数の免疫抑制薬投与下でも「頻回再発型」や「ステロイド依存性」のまま、ステロイド薬から離脱できない小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性と安全性が、海外で症例報告により示唆され、リツキシマブが小児難治性ネフローゼ症候群の新たな治療法として注目されている。わが国においても、免疫抑制薬治療によっても「頻回再発型」又は「ステロイド依存性」のままステロイド薬から離脱できない難治性患者や、治療中止後に、再び「頻回再発型」となる難治性患者に対する治療法として、リツキシマブが有効であると考えられる。しかし、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療は症例報告だけで、有効性・安全性を検証するための質の高い臨床研究は実施されていない。

そこで、本研究では、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療法を確立することを目的に、小児難治性ネフローゼ症候群患者を対象とした、リツキシマブの有効性及び安全性を検証するための医師主導治験の実施計画を策定した。

2. 方法

2007 年 7 月 11 日 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) で事前面談を受け、その後、直ちにプロトコールの作成を開始した。

2007 年 10 月 12 日 プロトコール及び対面助言資料を PMDA に送付した。

2007 年 10 月 14 日 第 1 回班会議 (東京) を開催した。

2007 年 11 月 20 日 PMDA にて対面助言を受けた。

2008 年 1 月 22 日、2008 年 2 月 2 日 PMDA にて事前面談を受けた。

3. 結果

当初は、第 II 相試験として、①375 mg/m²/回 (最大投与量 500 mg/回) を 1 週間間隔で 4 回投与 (以下、4 回投与法)、②750 mg/m²/回 (最大投与量 1,000 mg/回) を 2 週間間隔で 2 回投与 (以下、2 回投与法) の多施設共同、ランダム化、オープンラベル、投

与法間及び既存対照との比較試験を行い、その後、①あるいは②のどちらかの投与法で第 III 相試験として、多施設共同プラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験を行う計画であった。

第 1 回班会議（東京）では、日本医師会治験促進センター山本学氏に“医師主導型治験と企業治験の違い”や“医師主導型治験の流れ・今後のスケジュール”等についての講演をしていただくとともに、上記の第 II 相試験計画の概略についての説明と質疑応答を行った。

しかし、対面助言の直前に PMDA から、1) 国内で既に成人の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対して承認されている用法・用量であり、対象疾患は異なるものの、医療現場における使用経験から安全性に関する情報が得られていると考えられること、2) 既承認効能及びその他の臨床研究において 4 回投与法で臨床症状と関連する末梢 B 細胞数の減少作用が認められていると報告されている等の理由から①の 4 回投与法を設定することは可能だが、1) 2 回投与法は、1 回あたりの投与量が本邦における成人の既承認効能に対する用量と比較して 2 倍の用量となり、本邦において、成人に対しても 2 回投与法の安全性は確立されていないこと、2) 2 回投与法は、1 回あたりの投与量が本邦における成人の既承認効能に対する用量と比較して 2 倍の用量となり、本邦において、成人に対しても 2 回投与法の安全性は確立されていないこと等の理由から、②の 2 回投与法に関しては安全性の面で懸念されるとの見解が示され、さらに、1) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者数が限られていること、2) 早急な治療薬の開発が望まれていること等から、“まずは本治験の規模を拡大し、本治験で本剤の有効性及び安全性を 4 回投与法にて確立した後に、別途 2 回投与法の有効性及び安全性について検討することも、治療法開発の迅速化の点からは一案である”との提案を受けた。

そこで、①の 4 回投与法による多施設共同プラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験（第 III 相試験）及び薬物動態試験を行うこととした。その臨床試験計画書（薬物動態試験に関しては、概要版）を資料として添付する。

多施設共同プラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験（第 III 相試験）では、有効性評価の主要評価項目を「観察期間中の再発を対象とした無再発期間」とし、安全性評価項目として、「自覚症状、他覚所見、理学的検査（バイタルサイン、身長）、臨床検査（血液学検査、血液生化学検査、尿検査）、心電図、胸部 X 線」をあげた。目標症例数は各群 30 名の計 60 名とし、治験実施期間を 2008 年 6 月から 2012 年 5 月までの 4 年間とした。なお、本治験では以下のいずれかに該当するものを treatment failure と定義し、キーオープンすることとした。

- (1) Week 13 (Day 85) 以内に再発した場合
- (2) Week 13 週の翌日 (Day 86) 以降から Week 53 (Day 365) に、頻回再発、ステロイド依存性と診断された場合
- (3) 観察期間（治験薬の第 1 回投与日 Day 1 から Day 365）に、ステロイド抵抗性

と診断された場合

薬物動態試験では、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者にリツキシマブ 375 mg/m²/回 4 回投与を行い、薬物動態プロファイルを評価することを目的とした。対象は、

1) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者を対象としたリツキシマブ臨床第Ⅲ相試験に参加し、プラセボが投与された患者で、治験薬投与開始後 3 ヶ月以内に再発を認められた患者

2) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者を対象としたリツキシマブ臨床第Ⅲ相試験に参加し、プラセボが投与された患者で、観察期間（治験薬の初回投与日 Day 1 から Day 365）に、頻回再発、ステロイド依存性と診断された患者

3) 2007 年 12 月 31 日までにリツキシマブの投与を受けたステロイド感受性を有する小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者

とし、薬物動態プロファイルとして、血中濃度推移、血中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（C_{max}）、半減期（t_{1/2}）、クリアランス、平均滞留時間（MRT）、分布容積（V_{Ds}）を測定する予定で、目標患者数は 40 名である。

4. 考察

当初の「II 相試験の後に III 相試験を行う」という予定とは異なる試験計画となったが、PMDA が指摘するように、1) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者数が限られていること、2) 早急な治療薬の開発が望まれていることを勘案すると、まず比較的安全性が担保されている 4 回投与法による多施設共同プラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験（第 III 相試験）を行うことは妥当であると思われる。

また、Treatment failure と判定された場合にキーオープンすることとしたのは、被験者がプラセボ対照であった場合に、その後の薬物動態試験に速やかにエントリーできる必要があると判断したからである。キーオープンに伴う盲検性の破綻を防ぐために、自ら治験を行うもの及び被験者とその家族には、“被験者がどの群であったかを公言しない”という誓約書を書いていただくことで解決できると考えている。

本研究で計画された医師主導治験は、小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの世界で初めての開発研究であり、社会的にも科学的にも非常に意義深い研究である。

5. 結論

PMDA での対面助言及び事前面談を踏まえ、多施設共同プラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験（第Ⅲ相試験）及び薬物動態試験の臨床試験計画書を作成した。

今後、施設選定、各施設での IRB 審査等の手続きを踏んで、可及的速やかに治験を開始したいと考えている。

6. 研究発表

1. 論文発表

1. 飯島一誠 (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? 2007-2008 EBM小児疾患の治療 409-412, 中外医学社, 2007
2. Nozu K, Inagaki T, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Sekine T, Igarashi T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. J Med Genet, in press
3. Ishikura K., Ikeda M., Hattori S., Yoshikawa N., Sasaki S., Iijima K., Nakanishi K., Yata N., Honda M. for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment of cyclosporine in nephrotic children: a prospective randomized multicenter trial. Kidney Int, in press
4. Iijima K, Kamioka I, Nozu K. Management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. Clin Exp Nephrol. 12:16-19, 2008
5. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 23:481-485, 2008
6. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Improved Renal Survival in Japanese Children with IgA Nephropathy. Pediatr Nephrol 2008 Jan 26; [Epub ahead of print]
7. Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, Honda M, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. Pediatr Nephrol 2008 Jan 26; [Epub ahead of print]
8. Nakamura T, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N, Moriya Y, Yamamori M, Kako A, Matsuo M, Sakurai A, Okamura N, Ishikawa T, Okumura K, Sakaeda T. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric-onset autoimmune diseases. Biol Pharm Bull 30:2371-2375, 2007
9. Kitamura A, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Doi T, Kagami S, Iijima K. A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. Kidney Int 71:946-951, 2007
10. Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, Kosaki K. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. Am J Med Genet A 143:1087-1090, 2007
11. Kamioka I, M. D., Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Prognosis and pathological characteristics of 5 children with non-Shiga toxin mediated HUS. Pediatr. Int 49:190-201, 2007

12. Kaito H, Nozu K, Fu XJ, Kanda K, Krol RP, Suminaga R, Ishida A, Iijima K, Matsuo M. Detection of a transcript abnormality in mRNA of the SLC12A3 gene extracted from urinary sediment cells of a patient with Gitelman' s syndrome. *Pediatr Res* 61:502-505, 2007
13. Nozu K, Fu XJ, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol RP, Miyashita R, Kamitsuji H, Kanda S, Hayashi Y, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of patients with type III Bartter syndrome: picking up large heterozygous deletions with semiquantitative PCR. *Pediatr Res* 62:364-369, 2007
14. Sekine T, Nozu K, Iyengar R, Fu XJ, Matsuo M, Tanaka R, Iijima K, Matsui E, Harita Y, Inatomi J, Igarashi T. OCRL1 mutations in patients with Dent disease phenotype in Japan. *Pediatr Nephrol* 22:975-980, 2007

2. 学会発表

1. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
2. Krol R, Nozu K, Kanda K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kamei K, Iijima K, Matsuo M. Identification of 6 novel mutations in the COL4A5 gene of Japanese Patients with X-linked Alport syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
3. Kanda K, Nozu K, Kaito H, Krol R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Transient elevation of plasma antidiuretic hormone level after kidney biopsy associated with iatrogenic hyponatremia or postoperative nausea and vomit. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
4. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M, for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. A 2-year, Prospective, Randomized, Multicenter Trial of Moderate-dose Cyclosporine in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
5. Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol R, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of 5 Japanese Patients with Type III Bartter Syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
6. Kamei K, Iijima K, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Long term prognosis of severe childhood IgA nephropathy after combined therapy. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

7. Nakayama M, Teramachi M, Kasahara K, Kamei K, Suzuki T, Matsuoka K, Nakagawa A, Iijima K. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
8. Kaito H, Nozu K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M. Genetic Backgrounds in Patients with Exercise-Induced Acute Renal Failure. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007
9. Nakayama M, Kamei K, Matsuoka K, Nakagawa A, Iijima K. Rituximab Therapy for Refractory Focal Segmental Glomerulosclerosis. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007
10. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007
11. Kamei K, Iijima K, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Long term prognosis of severe childhood IgA nephropathy after combined therapy. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007
12. Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular Analysis of Digenic Inheritance in Type IV Bartter Syndrome Phenotype. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007
13. Iijima, K. Cyclosporine Treatment for Frequent-relapsing Nephrotic Syndrome. 5th Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar, 2007
14. 飯島一誠. シンポジウム「Evidenceとなる臨床研究をおこなうために」厚生労働科学研究小児疾患臨床研究事業「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-小児-002)」. 第 42 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2007

7. その他

特記すべきことなし。

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 プロトコル作成支援に関する研究

所 属 国立成育医療センター 総合診療部
研究者 土田 尚
研究期間 平成 19 年 7 月～平成 20 年 3 月

研究要旨

臨床データパッケージを念頭に置き、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（特に、ステロイド感受性を有するものの、頻回再発型やステロイド依存性となり、既存の免疫抑制薬治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱できないもの）を対象に、B 細胞を生体内から消失させ B-T 細胞間相互作用を制御する（と推測される）ことでステロイド薬から離脱させるためのリツキシマブ療法の承認申請を目的として実施する、リツキシマブ有効性及び安全性確認のための医師主導治験プロトコル作成に関する支援等をした。

1.目的

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療法の承認申請に対応できるような、（臨床データパッケージを含む）リツキシマブ有効性及び安全性確認のための、実施可能な医師主導治験プロトコルを作成することを目的とした。

2.方法

2004 年以降、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群にリツキシマブ療法を行いステロイドから離脱できる例が海外で報告され、既に自施設でも数例施行したところ、比較的良好的な結果を得ていた。

まず小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する既存の免疫抑制薬治療を整理し、その中でのリツキシマブの位置付けについて検討した。結果、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療法の臨床試験を立案・実施することになった。製薬企業による治験実施可能性が低かったために、社団法人日本医師会治験促進センターの支援を得て行う医師主導治験として計画・実施することを考えた。

次にリツキシマブの国内・海外での承認状況を確認した上で、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療法の承認申請に対応できるような、（臨床データパッケージを含む）リツキシマブ有効性及び安全性確認のための、実施可能な医師主導治験プロトコルを立案するために、小児臨床試験（特に医師主導治験の計画・実施）の複数経験を持つ自身がまずはプロジェクト・マネジメンツ的業務を行っていくという傍ら（即ちこれこそプロトコル作成支援に他ならないが）、当初より、小児腎臓専門医、小児臨床薬理専門薬剤師や医学生物学統計家等が頻回に集まり検討した。

3.結果

リツキシマブの国内で取得された効能・効果は CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫であり、小児等への投与については低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないこと、つまり国内小児領域では承認された効能・効果及び用法・用量を持たないことを確認した。さらに、海外（特に、日本と同程度以上のレベルで医薬品の承認審査が行われていると考えられている米国・英国・ドイツ・フランス）でもリツキシマブが小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対して既承認である事実はなく、他疾患でも小児領域では承認された用法・用量を持たないことを確認した。

結果、まずは第Ⅱ相臨床試験に相当する2つの用法・用量（国内成人既承認の375mg/m²〔最大量500mg/回〕を1週間間隔で4回投与及び海外成人では既承認の750mg/m²〔最大量1000mg/回〕2週間間隔で2回投与）で忍容性及び安全性を確認し、ある程度の有効性を評価することを考えた。ここで、第Ⅲ相臨床試験（プラセボ対照）で予定する有効性検証のための用法・用量を決定するとともに、その試験デザインや主要評価項目設定の根拠を得、さらに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群でのリツキシマブの薬物動態プロファイルを明らかにすることも考えていくことにしていた。

医薬品医療機器総合機構での数回の相談を経て、結局、第Ⅲ相臨床試験（プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験）を375mg/m²〔最大量500mg/回〕1週間間隔4回投与で行い、プラセボ群や、ある一定の基準を満たす過去にリツキシマブの治療歴のあるものについては、リツキシマブを第Ⅲ相臨床試験と同じ用法・用量で投与する薬物動態試験にて実施するという方向性が定まった。

4. 考察

社団法人日本医師会治験促進センターの支援を受けることが決定した後、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療法の承認申請に対応できるような、（臨床データパッケージを含む）リツキシマブ有効性及び安全性確認のための、実施可能な大凡の医師主導治験プロトコルを作成するところまでは漕ぎ着けることができたであろうと考えている。

これを承認申請を目的とした臨床試験＝治験として、臨床現場で円滑に動かすことができるように、さらにプロトコルをブラッシュアップさせる必要がある。

と同時に、以下のことは直接プロトコル作成支援には関連がないが、小児臨床試験（特に医師主導治験の計画・実施）の複数経験を持つ医師としてプロジェクト・マネジメント的業務を行っていくという意味合いで言うなら、治験審査委員会（Institutional Review Board：IRB）の審査資料準備（治験実施計画書（プロトコル）、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書や種々の手順書など）、外部委託（モニタリング、データマネジメントやメディカルライティングなど）や内部事務局での費用等についての助言、さらには各医師主導治験責任医師（自ら治験を実施する医師）への教育などについて配慮することも重要な事項であると考えている。

5. 結論

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療法の承認申請に対応できるような、（臨床データパッケージを含む）リツキシマブ有効性及び安全性確認のための、実施可能な大凡の医師主導治験プロトコルを作成することができた。

今後、プロトコル作成支援の延長として、小児臨床試験（特に医師主導治験の計画・実施）の複数経験を持つ医師としてプロジェクト・マネジメント的業務を行っていくという観点からは、この承認申請を目的とした臨床試験＝治験（医師主導治験）が臨床現場で円滑に進められて行くよう、医師主導治験調整医師的な仕事に移行していくことになる。

6. 研究発表

特記すべきことなし。

7. その他

特記すべきことなし。

小児難治性ネフローゼ症候群の治療の現状とリツキシマブ療法

所 属 東京都立清瀬小児病院腎臓内科

研究者 石倉健司

研究期間 平成 19 年 7 月～平成 20 年 3 月

研究要旨

小児期発症の頻回再発型ネフローゼ症候群患者に対し、シクロスポリン投与のランダム化比較試験を行った。計56名をランダムに高用量群と低用量群の2群に割り付け、計24ヶ月間投与の効果と安全性を検討した。その結果、高用量群、すなわち治療開始6ヶ月間はシクロスポリンのトラフレベルが80–100 ng/ml、残り18ヶ月間は60–80 ng/mlになるように調整する群が低用量群に比べ寛解維持率に関して有意に有効であり、また副作用も許容できるものであった。シクロスポリンによる小児FRNSの治療は、投与期間を24ヶ月間に限ること、血中濃度を指標に投与量を調整すること、高血圧の管理を慎重に行うこと、腎生検によりシクロスポリンの腎毒性を評価すること、などを条件に安全に実施されうる有効な治療法であることが示された。

一方シクロスポリン無効例や、投与中止後の再頻回再発化例は依然として問題である。代替薬であるシクロフォスファミドは、性腺抑制や催奇形性など重篤な副作用がある。リツキシマブ投与は、これらの患者に対する新たな治療法として期待される。

1. 目的

小児期特発性ネフローゼ症候群では、副腎皮質ホルモンにより約90%の患者が寛解する一方、その30–40%は頻回に再発する。これら頻回再発型ネフローゼ症候群（frequently-relapsing nephrotic syndrome, 以下FRNS）に対する免疫抑制療法はいまだに確立されていない。シクロスポリン（CyA）は、シクロフォスファミドやクロラムブシルと同様小児FRNSに有効とされるが、その治療プロトコールはいまだに確立していない。本研究では、小児FRNS患者に対する効果的で安全なCyAの投与方法を確立する目的で、多施設、プロスペクティブ、オープンラベルのランダム化比較試験を行った。

さらに、上記の免疫抑制剤使用にもかかわらず頻回再発化する、いわゆる難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブの投与についても文献的検討、考察を行った。

2. 方法

小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症し、その後18歳以下でFRNSと診断された患者56名をランダムにA群、B群（それぞれ29名、27名）に割り付け、CyAを計24ヶ月間投与した。当初6ヶ月間は、両群ともにCyAのトラフレベルが80から100 ng/mlになるように投与量の調節を行い、続く18ヶ月間は、A群においてはCyAの血中濃度のトラフ値が60から80 ng/mlになるように調整し、B群においては厚生労働省によって認可された投与量である体重あたり2.5 mgを投与した（トラフ値は20から40 ng/mlとなる）。一次評価項目を寛解維持率とし、解析はIntention-to-treatの原則に基づいて行った。

3. 結果

24ヶ月の時点で、寛解維持率はA群で50%（解析対象24名）であり、B群（15%、同20名）より有意に優れていた（ $p=0.006$ ）。再発に関するA群のB群に対するハザード比は、0.37（95% 信頼区間 0.18—0.79, $p=0.01$ ）と有意に低かった。副次的評価項目である頻回再発化阻止率は、A群（75%）でB群（56%）より優れている傾向があったが有意差を認めなかった（ $p=0.16$ ）。両群とも、CyA投与前と比較し、投与終了時には低身長が改善が認められた。主な副作用である高血圧はA群（6例）でB群（2例）より頻度が高かった。また試験終了後に腎生検を行われたA群20例中4例、B群15例中1例で、軽度の腎障害（細動脈の硝子化）が認められた。その他の副作用についてはA群とB群で大きな差はなかった。

4. 考察

小児FRNS患者において、24ヶ月間血中濃度のトラフ値を指標としながらCyAを投与することにより、良好な寛解維持率を得ることができた。CyAによる小児FRNSの治療は、投与期間を24ヶ月に限ること、血中濃度を指標に投与量を調整すること、高血圧の管理を慎重に行うこと、腎生検によりCyAによる腎障害を評価すること、などを条件に安全に実施される有効な治療法であることが示された。

一方シクロスポリン無効例や、投与中止後の再頻回再発化例は依然として問題である。代替薬であるシクロフォスファミドは、性腺抑制や催奇形性、出血性膀胱炎などの重大な副作用がある。特に性腺抑制は総投与量が約300 mg/kgを超えると顕性化するため使用量が厳しく制限される。また欧米で有効とされているクロラムブシルやレバミゾールは本邦では使用できない。従って既存の免疫抑制剤で適切にコントロールされない難治性ネフローゼ患者に対しては、新たな免疫抑制療法の早急な確立が望まれる。

リツキシマブはBリンパ球表面に発現するCD20に対する、ヒト免疫グロブリンの定常部領域とマウス抗CD20抗体の可変部領域からなるキメラ型抗CD20モノクローナル抗体である。リツキシマブの投与により、生体内からB細胞が消失することが確認されている。また本邦ではB細胞性リンパ腫に対する治療薬として承認されている。

近年小児ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ投与の効果に関する報告がなされている。まずITP（特発性血小板減少性紫斑病）やPTLD（移植後リンパ増殖症）にネフローゼ症候群を合併した患者に対してリツキシマブを使用し、ITP、PTLDとネフローゼ症候群がともに寛解したという報告がなされた。さらに小児の頻回再発型ネフローゼ症候群やステロイド依存性ネフローゼ症候群、あるいはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に対する投与が有効かつ安全であったことが報告されている。これらの患者において同時に血液中のCD19陽性B細胞が消失したことが観察されている。以上からリツキシマブは生体内からB細胞を消失させ、おそらくB-T細胞間相互作用を制御することでネフローゼ症候群の発症、再発を抑制することが考えられる。そして同剤は今後、ステロイドや既存の免疫抑制剤療法で満足に管理できない小児難治性ネフローゼ症候群患者に対する新たな治療薬として期待される。

5. 結論

小児FRNS患者に対するシクロスポリン療法は、効果的かつ安全な治療と考えられる。一方既存の免疫抑制剤療法で満足に管理できない難治性のネフローゼ患者に対して、リツキシマブは新たな治療薬として期待される薬剤である。

6. 研究発表

論文発表

- (1) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, and Honda M for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized, multicenter trial. *Kidney Int* (in press)
- (2) Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M. Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb 7 [Epub ahead of print]
- (3) Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, and Honda M for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jan 26 [Epub ahead of print]
- (4) Kanemoto K, Ishikura K, Ariyasu D, Hamasaki Y, Hataya H, Hasegawa Y, and Ikeda M. WT1 intron 9 splice acceptor site mutation in a 46, XY male with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2007 Mar;22(3):454-8.
- (5) Chaichanamongkol V, Ikeda M, Ishikura K, Hamasaki Y, Hataya H, Satoh H, Asanuma H, Shishido S, and Honda M. An infantile case of Hinman syndrome with severe acute renal failure. *Clinical and Experimental Nephrology* (in press)

学会発表

- (1) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, and Honda M for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized, multicenter trial. The 14th Congress of IPNA, 31 August-4 September, 2007, Budapest
- (2) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, and Honda M for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized, multicenter trial. 3rd congress of Asian Society for Pediatric Research, 6-8 October, 2007, Tokyo

シクロスポリン療法の問題点とリツキシマブ療法

所 属 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科

研究者 伊藤秀一

研究期間 平成 19 年 7 月～平成 20 年 3 月

研究要旨

頻回再発型やステロイド依存性の難治性小児特発性ネフローゼ症候群に対しステロイド薬の減量や中止の為に使用される免疫抑制剤のうちで、シクロスポリンは最も高い有効率を示す薬剤であるが、様々な副作用が問題となる。シクロスポリンの副作用が問題となり、使用中止を余儀なくされた難治性小児特発性ネフローゼ症候群に対して、新たな治療薬としてのリツキシマブは画期的な薬剤となる可能性を秘めており、質の高い臨床試験により有効性、安全性、副作用について明らかにする必要がある。

1. 目的

頻回再発型やステロイド依存性の難治性小児特発性ネフローゼ症候群において、ステロイド薬の副作用は重大な問題であり、成長障害、肥満、感染症、高血圧、白内障、緑内障、骨折等が挙げられる。本邦では、主としてシクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンの 3 剤が、頻回再発やステロイド依存性の難治性小児特発性ネフローゼ症候群に対して使用されている。なかでも、シクロスポリンは最も有効率が高く、ステロイド薬の減量・中止とその副作用を減らすことが可能となることが多いため頻用される。しかし、中には、慢性腎障害、脳症、急激な薬物効果の減弱（タキフィラキシー）等のシクロスポリンの副作用により使用中止を余儀なくされる場合がある。その場合、他の 2 つの免疫抑制薬を使用することになるが、それぞれに問題と限界が存在する。ミゾリビンはシクロスポリンに比較し再発抑制効果が劣る。また、シクロホスファミドは頻回再発型には有効であるが、ステロイド依存性への有効性は必ずしも有効でないという報告がある。さらに、シクロホスファミドは蓄積毒性の為、使用期間と総量について厳しい制限がある。故に、シクロスポリンの使用中止を余儀なくされた患者の多くは、再びステロイドの副作用に直面することとなることが多い。本項では、小児特発性ネフローゼ症候群への使用に際し、使用中止を考慮すべきシクロスポリンの副作用について文献的に考察し、同時に代替薬としてのリツキシマブの重要性について考察する。

2. 方法

医中誌、PubMed などを参考に文献を検索し、小児特発性ネフローゼ症候群に対してシクロスポリンを使用上で生じる副作用や合併症について検索した。なかでも、使用中止せざる得なくなるような重篤な副作用について重点的に検索し、同時にシクロホスファミド、ミゾリビンの使用上の問題点や、リツキシマブの特発性ネフローゼ症候群に対する有効性についても検討した。

3. 結果

(1) シクロスポリンの小児特発性ネフローゼ症候群への作用機序と有効性

小児特発性ネフローゼ症候群の原因として、インターロイキン2（IL-2）等のサイトカインによる糸球体基底膜のチャージバリアの機能不全の関与が考えられている。シクロスポリンは、Tリンパ球からのIL-2等のサイトカイン産生を抑制し、蛋白の尿中排泄や腎炎の進展を抑えたと考えられている。シクロスポリンはシクロホスファミドを投与しても無効な場合やシクロホ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。頻回再発型・ステロイド依存性の小児特発性ネフローゼ症候群の治療薬としては極めて有用な薬剤である。シクロスポリンは、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に行ったクロラムブシル(わが国では販売されていないが欧米でシクロホスファミドとほぼ同等の効果があるとされている)とのランダム化比較試験で、6ヵ月間

投与終了時の寛解維持においてほぼ同等の有効性を示した。また、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に行ったシクロホスファミドとのランダム化比較試験では、投与開始後9ヵ月時でシクロスポリンはシクロホスファミドとほぼ同等の有効性を示した。しかし、いずれも6ヵ月と12ヵ月のシクロスポリン投与中止後すぐに再発した。本邦でも大半の症例でステロイド治療からの離脱が可能であると報告されている。しかしその一方、シクロスポリンは投与を中止すると再発する可能性が非常に高いという特徴があり、結果としてシクロスポリンの長期使用が必要となり、以下に列挙するような副作用も増加する。

(2) シクロスポリンの慢性腎障害

シクロスポリンの慢性腎障害としては、間質線維化や細動脈病変等が知られている。細動脈病変はシクロスポリンを一時的に中止することにより改善する場合があるが、重度の間質線維化は不可逆的であるとされている。シクロスポリンによる慢性腎障害は細動脈病変と間質病変からなるが、細動脈病変はシクロスポリンを6ヵ月から1年間中止することで有意に改善し、間質病変も進行しないことが明らかになっている。また、中等量のシクロスポリン（トラフ値で100 ng/ml程度）を投与した場合は、2年間以上の長期投与が間質病変を引き起こす危険因子であることが明らかとなっている。また、5歳以下の低年齢における使用も、危険因子の可能性がある。シクロスポリン慢性腎障害は、尿検査や血液検査での診断は不可能であり、その診断には腎生検が必須である。そのため、患者は少なくとも2年に1度は入院して腎生検をうける必要があり、大きな負担となる。慢性腎障害が重度の場合は直ちにシクロスポリンを中止する必要がある。

(3) シクロスポリン脳症について

シクロスポリンは神経毒性を持つ薬剤であり、白質脳症を来すことが知られている。薬剤そのものによる古典的な白質脳症に加え、シクロスポリン使用下の高血圧に関連して発生する後白質可逆性脳症の報告が近年増加している。ネフローゼ症候群の急性期におけるシクロスポリンの使用や高血圧の合併が、後白質可逆性脳症の危険を増加させることが知られている。後白質可逆性脳症は後頭葉白質領域の血管の急激な透過性の亢進による急性一過性の浮腫により生じるとされている。その多くは可逆性であり、後遺症を残すことは少ない。しかし、シクロスポリン使用下で後白質可逆性脳症を合併した場合、シクロスポリンを再投与することは一概に容易ではない。少数の再開例の症例報告があるにすぎず、そのため、白質脳症を来した場合は、シクロスポリン以外の薬剤を選択せざるを得ないのが実情である。

(4) タキフィラキシーについて

薬剤の効果が突然にあるいは徐々に消失してしまう減少を薬理的にはタキフィラキシーと呼ぶ。シクロスポリンにより殆どの患者はステロイド薬からの離脱が可能となり再発も激減する。しかし、一部では、突然あるいは徐々にタキフィラキシーの状態に陥り、シクロスポリンの効果が消失してしまう事があり、大きな問題となる。この場合、シクロスポリン以外の薬剤に変更することが勧められる。またシクロスポリンを一度中止し、再開した際に、シクロスポリンの効果が中止前と比較し落ちてしまうことも臨床しばしば経験される。

4. 考察

(1) シクロスポリン中止後の治療法

これまで述べてきた副作用により、シクロスポリンを中止した場合、代替薬の選択肢は本邦では限られている。文頭であげた、シクロホスファミド、ミゾリビンの2剤が主な薬剤となる。シクロホスファミドは、晩発性の副作用としての催腫瘍性や性腺障害のために、2~3mg/kgで8~12週間、上限が300mg/kgの使用に限定される。すなわち、シクロホスファミドは一生に一度しか使用できない薬剤という位置づけである。そのため、既に使用している場合は後者のミゾリビンを選択することになるが、ミゾリビンの効果はシクロスポリンに及ばない事が多い。また、シクロホスファミドの使用2年後に、その効果が持続している頻度は半数以下となってしまう。結果として患者は再度、頻回な再発とステロイド薬の副作用に直面する可能性が高くなる。

(2) シクロスポリンの問題点とリツキシマブ療法

難治性小児特発性ネフローゼ症候群やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群へのリツキシマブの有効性を示した症例報告が近年になり増加している。その詳細は、別項に譲るが、シクロスポリンの副作用で使用が不可能になった症例やシクロスポリンが使用できない症例に対して、リツキシマブは画期的な薬剤となる可能性を持っている。そのしかし、リツキシマブの小児特発性ネフローゼ症候群に対する治療は症例報告のみに止まっている。その有効性、安全性、副作用を明らかにするために質の高い臨床試験の実施が必須である。

5. 結論

シクロスポリンの副作用で使用が不可能になった症例やシクロスポリンが使用できない症例に対して、リツキシマブは画期的な薬剤となる可能性を持っている。

6. 研究発表

論文発表

1. Ito S, Okuyama K, Nakamura T, Teranishi JI, Saito K, Matsumoto M, Fujimura Y, Aihara Y, Yokota S. Intravenous gamma globulin for thrombotic microangiopathy of unknown etiology. *Pediatr Nephrol.* 22:301-305, 2007
2. Ito S, Machida H, Inaba A, Harada T, Okuyama K, Nakamura T, Aihara Y, Yokota S. Amelioration of steroids and cyclosporine-resistant nephrotic syndrome by pravastatin. *Pediatr Nephrol.* 22:603-606, 2007.
3. Ito S, Aihara Y, Yokota S. Intravenous gamma globulin for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 22:909, 2007
4. Harada T, Machida H, Ito S, Aihara Y, Yokota S. Henoch-Schonlein purpura presenting duodenal involvement similar to superior mesenteric artery syndrome in a girl. *Eur J Pediatr.* 166:489-490, 2007
5. Ueda I, Kurokawa Y, Koike K, Ito S, Sakata A, Matsumora T, Fukushima T, Morimoto A, Ishii E, Imashuku S. Late-onset cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with missense perforin gene mutations. *Am J Hematol.* 82(6):427-32, 2007
6. Aihara Y, Ito R, Ito S, Aihara M, Yokota S. Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with cyclosporin A and methylprednisolone. *Pediatr Int.* 49:659-62, 2007
7. 伊藤秀一、原田知典、町田裕之、稲葉 彩、堤 晶子、相原雄幸、奥山健一、中村智子、今川智之、森 雅亮、横田俊平. γ -グロブリン不応性川崎病への血漿交換療法 日本小児腎不全学会雑誌 27 ; 115-116, 2007
8. 柳町昌克、後藤裕明、横須賀とも子、梶原良介、黒木文子、伊藤秀一、横田俊平. 骨髄非破壊的前処置を用いた臍帯血移植後早期の原病再活性化が生着不全に関連した家族性血球貪食症候群. 臨床血液 48 巻 6 号 Page495-500, 2007
9. 真部哲治、原田知典、町田裕之、志水直、伊藤秀一、相原雄幸. 川崎病の主要症状を呈した熱傷後のToxic shock syndromeの1例. 日本小児科学会雑誌 110 巻 12 号 Page1648-1651, 2006. 10. 横田俊平、今川智之、中島章子、宮前多佳子、伊藤秀一、森雅亮 小児リウマチ性疾患の新しい治療(解説). 日本医事新報 4332 号 Page63-69, 2007. 11. 原田知典、伊藤秀一、稲葉 彩、町田裕之、奥山健一、中村智子、

相原雄幸、横田俊平. 川崎病でショック状態を呈し、血漿交換にて救命しえた1男児例 日本小児腎不全学会雑誌 27 ; 112-114, 2007

学会発表

1. 伊藤秀一、原田知典、町田裕之、堤 晶子、稲葉 彩、相原雄幸、奥山健一、中村智子、横田俊平. ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases) 産生菌は先天性尿路奇形の管理を変えてしまうか. 第42回日本小児腎臓病学会. 横浜 2007.6
2. 伊藤秀一、稲葉 彩、堤 晶子、町田裕之、原田知典、相原雄幸、横田俊平. γ -グロブリン不応性川崎病への血漿交換療法と白血球除去療法併用の試み. 第29回日本小児腎不全学会 松江 2007.9
3. 伊藤秀一、西小森隆太、川口鎮司、森 雅亮、相原雄幸、横田俊平. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)の一男児例. 第17回日本小児リウマチ学会 横浜 2007.9
4. 伊藤秀一、原田知典、町田裕之、稲葉 彩、相原雄幸 横田俊平. ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases) 産生菌により尿路感染を来たした膀胱尿管逆流症の2症例. 第39回日本小児感染症学会 横浜 2007.11

ミゾリビン療法の問題点とリツキシマブ療法

所 属 和歌山県立医科大学小児科

研究者 中西浩一

研究期間 平成19年7月～平成20年3月

研究要旨

小児特発性ネフローゼ症候群の80-90%はステロイド感受性ネフローゼ症候群であるが、うち約30-40%は頻回再発型やステロイド依存性に移行する。それらにおいては、ステロイド薬特有の有害事象が治療継続上の問題となる。これを回避するため免疫抑制薬による治療を行い、その一つとしてミゾリビンがあるが、これらの難治性小児特発性ネフローゼ症候群治療において決定的な効果はない。有効でかつ副作用の点においても容認できる薬剤の新規導入は急務であり、その候補のひとつがリツキシマブである。

1. 目的

小児特発性ネフローゼ症候群に対する第一選択薬は、副腎皮質ステロイド薬の経口投与である。小児特発性ネフローゼ症候群患者の80-90%は、ステロイドにより速やかに寛解するステロイド感受性ネフローゼ症候群で、残りの10-20%はステロイドで寛解しないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群である。ステロイド感受性のうち約30-40%は、比較的短期間に再発を繰り返す頻回再発型ネフローゼ症候群やステロイド薬の減量や中止に伴い再発するステロイド依存性ネフローゼ症候群に移行する。頻回再発型やステロイド依存性になると、再発するたびに大量のステロイド薬投与が必要となるため、ステロイド薬特有の有害事象が治療継続上の問題となる。これを回避するためステロイド薬からの離脱と減量を目的に、免疫抑制薬による治療を行う。平成17年日本小児腎臓病学会が作成した治療ガイドラインでは、頻回再発型に対する免疫抑制薬として、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンが推奨されている。しかしながら、これらの免疫抑制薬の効果は十分とは言い難く、さらなる治療効果が期待できる薬剤の使用が望まれ、その候補のひとつがリツキシマブである。本研究ではミゾリビン療法の問題点を明らかにした。

2. 方法

ミゾリビンは本邦で開発された免疫抑制薬であり、本邦で主に使用されている。医中誌、PubMedなどを参考に文献を検索し、可能な限りの臨床試験の結果を収集して、ミゾリビンの現状を明らかにした。また、同様にリツキシマブについても検討した。

3. 結果

(1) ミゾリビンの特徴

<構造、作用機序>ミゾリビンは、代謝拮抗薬の一つに数えられる免疫抑制薬である。イミダゾール骨格を有するが、生体内ではプリンとして認識される。細胞内外の濃度差に依存して細胞内に移行し、adenosine kinaseによってリン酸化されMZR-5' -Pになる。MZR-5' -PはGMPの*de novo*合成経路の律達酵素であるIMP dehydrogenase (IMPDH) とGMP synthetase 活性を拮抗的に阻害する。特にIMPDHに対してはGMP synthetaseの1000倍強力に作用する。プリン合成には*de novo*経路とsalvage経路の2つがある。免疫反応が起こりT細胞およびB細胞が活発に増殖する際には、*de novo*経路に依存し、salvage経路は働かない。したがって、活発に増殖しているリンパ球ではIMPDHが律速酵素となる。強力なIMPDH阻害作用を有するミゾリビンは、増殖しているリンパ球に選択的に作用してGMPの生成を抑制し、グアニンリボヌクレオチドの枯渇を引き起こす。その結果、リンパ球のDNA、RNA合成が抑制される。

<代謝>ミゾリビンは腎排泄型の薬剤であり、比較的速やかに尿中に排泄される。血中濃度は腎機能に依存する。

<副作用>ミゾリビンの副作用発現率は、14.65%であり、その主なものは、消化器系障害 4.97%、血液系障害 2.46%、過敏症 2.42%である。ミゾリビンは、他の免疫抑制剤と比較して安全性が高い薬剤である。副作用が少ない理由として、salvage 経路に作用しないこと、DNA 中に取り込まれないこと、肝臓で代謝されないことなどが考えられる。しかし、腎機能が低下している患者への使用は、骨髄機能抑制など重篤な副作用が発現する可能性があるため低用量から開始する必要がある。ミゾリビンの投与初期に尿酸値が一過性に上昇することがある。臨床用量での催奇形性により、妊婦で禁忌である。

(2) ミゾリビンの現状と問題点

医中誌において「ミゾリビン」で検索すると、全部で 1352 件、原著が 558 件、その内、症例報告以外は 366 件 (2008 年 2 月 6 日現在) がある。PubMed で「mizoribine」で検索すると、420 件 (同) がある。

ミゾリビンは、わが国で開発された免疫抑制薬で、添付文書には成人のネフローゼ症候群は 50 mg 1 日 3 回投与と記載されているが、他の多くの薬剤同様、小児の用法、用量の設定は記載されていない。

ミゾリビンの小児ネフローゼ症候群における検討として、頻回再発型を対象とした 2 mg/kg 1 日 2 回投与のプラセボ対照ランダム化比較試験があり、全年齢では再発抑制効果は認められなかったが、10 歳以下で再発回数を減少し、再発抑制効果と高い安全性が認められたと報告されている。小児難治性腎疾患治療研究会による、ミゾリビン (2.5 mg/kg 1 日 2 回投与) の 10 歳以下のステロイド感受性小児ネフローゼ症候群を対象としたランダム化比較試験では、再発抑制効果と頻回再発抑制効果は認められなかった。

成人ループス腎炎を対象とした観察試験では、ミゾリビンの改善効果は最高血中濃度に依存すると報告されている。小児では、成人に比較してミゾリビンの吸収が悪い可能性が推測されている。よって小児で十分な治療効果を得るためには、より高用量の 1 回投与が必要であると考えられる。

最近、ミゾリビン (6-10 mg/kg/日) の頻回再発型小児ネフローゼ症候群 13 例を対象とした観察試験では、13 例中 8 例に再発回数の減少が認められ、重篤な薬物有害反応は認められなかった。またミゾリビン (5 mg/kg/日 1 日 1 回投与) の頻回再発型小児ネフローゼ症候群 18 例を対象とした観察試験では、18 例中 11 例に再発回数の減少が認められ、重篤な薬物有害反応は認められなかった。頻回再発型小児ネフローゼ症候群と診断され、頻回再発抑制にシクロスポリン投与が必要なシクロスポリン依存性微小変化型ネフローゼ症候群 9 例を対象としたミゾリビン (5-10 mg/kg/日 1 日 1 回投与) の観察試験では、9 例中 7 例に再発回数の減少が認められ、シクロスポリンの中止または大幅な減量が可能で、重篤な薬物有害反応は認められなかった。

成人腎移植では、ミゾリビン 1 日 1 回投与は、ミゾリビン非投与を同時期対照群と比較した治験において生存・生着率を改善し、拒絶反応の抑制効果を認め、薬物有害反応が少なく有用であることが報告されている。

成人慢性関節リウマチでは、ミゾリビンのプラセボ対照ランダム化比較試験により、1 日用量 300 mg (6 mg/kg/日) の安全性と有効性が報告されている。また 2 つのランダム化比較試験 (1 日用量 150 mg と 300 mg) により、1 日用量 300 mg (6 mg/kg/日) は 1 日用量 150 mg (3 mg/kg/日) よりも有効性が高く、長期投与 (48 週) でも薬物有害反応の発現に差がなく安全であることが報告されている。

最近、小児 IgA 腎症治療研究会により、びまん性メサンギウム増殖を示す小児重症 IgA 腎症におけるミゾリビンの有効性と安全性が確認され、ミゾリビンを含む多剤併用療法とステロイド+ミゾリビンを比較するランダム化比較試験が現在進行中である。

4. 考察

ミゾリビンは免疫抑制薬の中でも、その薬理作用上副作用が少なく比較的安全な薬剤である。上述のとおり、各種疾患においてミゾリビンの有効性は認められるものの、難治性の小児特発性ネフローゼ症候群治療において決定的な存在とは言えず、今後用量設定等が再考されたとしても現時点で確実な効果を保証するものではない。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群は、ステロイド薬からの離脱を目的として使用する既存の免疫抑制薬治療でも寛解を維持できないこと、また免疫抑制薬は特有の副作用があるために長期投与や再投与が困難であることから、既存の免疫抑制薬治療は小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対して有効性と安全性の両面から有用ではない。患者の大半は長期間ステロイド薬投与を継続せざるをえず、ステロイド薬の有害事象 (成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など) が著明となることが多い。小児では、低身長と骨粗鬆症が

問題となるが、特に思春期、成人期まで持ち越した患者は、思春期前から思春期にステロイド薬が投与されていることが多く、低身長から脱することは難しい。骨粗鬆症による圧迫骨折や大腿骨頭壊死を呈すると入院期間が長期に及び、患者のquality of lifeは低下し、日常生活に著しい影響を及ぼす。従って、これらの「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群」患者に対する有用な治療法がない現状を改善すべく、有効かつ副作用の点においても容認できる治療法を開発することは、早急に実施すべき課題である。

5. 結論

難治性小児特発性ネフローゼ症候群におけるミゾリビンの効果はある程度認めるものの、有効とは言えず、現時点ではさらなる有効な薬剤の使用が望まれる。

6. 研究発表

<論文発表>

1. Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: Prognosis and pathological characteristics of five children with non-Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Int.* 2007 Apr;49(2):196-201.
2. Nozu K, Fu XJ, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol RP, Miyashita R, Kamitsuji H, Kanda S, Hayashi Y, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular Analysis of Patients With Type III Bartter Syndrome: Picking Up Large Heterozygous Deletions With Semiquantitative PCR. *Pediatr Res* 2007 Sep;62(3):364-369
3. Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Kaito H, Tanaka R, Nakanishi K, Matsuo M, Yoshikawa N: Long-term follow-up of juvenile acute non-proliferative glomerulitis (JANG). *Pediatr Nephrol* 2007 Nov;22(11):1957-61
4. 中西浩一, 吉川徳茂: ARPKD. “Annual Review腎臓 2007” 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編, pp233-240, 中外医学社, 東京, 2007
5. 中西浩一, 吉川徳茂: 注目される腎関連蛋白 PAX2 腎と透析 62:144-146, 2007
6. 中西浩一, 吉川徳茂: 血尿, 蛋白尿を認める 14 歳男子中学生. “New専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 5 腎臓疾患” 榎野博史編, pp114-124, 日本医事新報社, 東京, 2007
7. 中西浩一, 吉川徳茂: 小児泌尿器科のプリンシプルとプラクティス 嚢胞性腎疾患 小児外科 39:913-917, 2007
8. 中西浩一, 吉川徳茂: 血清クレアチニン値・尿素窒素の異常[小児] 腎・泌尿器疾患診療マニュアル 小児から成人まで 生涯教育シリーズ 73 日本医師会雑誌特別号 136:S80-S81, 2007
9. 中西浩一, 吉川徳茂: 髄質嚢胞腎 腎・泌尿器疾患診療マニュアル 小児から成人まで 生涯教育シリーズ 73 日本医師会雑誌特別号 136:S264-S265, 2007

<学会発表>

1. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N: Combination Therapy with Mizoribine for Severe Childhood IgA Nephropathy: a Pilot Study. (14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, August 31- September 4, 2007 in Budapest, Hungary)