

厚生労働科学研究研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究
(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 19 年度 研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 20 (2008) 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 19 年度厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究)
(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－ (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、前年度にプロトコールを作成した、「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」を開始した。試験の概要としては、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。

2008 年 3 月 3 日現在、試験参加 8 施設のすべてで倫理委員会を通過し、25 症例が登録されており、試験は順調に進行している。

臨床研究実施チームのメンバーは、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、試験実施等、本研究に必要な作業を on the job training として行い、臨床試験全般のノウハウを修得した。今後、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。

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発揮する薬剤である。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、データマネージメントを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(現、三菱化学メディエンス)に業務委託することとした。

2. 研究方法

本年度は、前年度にプロトコールを作成した、「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」に関して、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臓センター、神戸大学医学部付属病院小児科の8施設）で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

初年度に行った「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/m²/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/m²/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%（ α ）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%（ α ）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。

試験実施状況

2008年3月3日現在、参加8施設のすべてで倫理審査委員会の承認を得、25例が登録されている。

添付図は、倫理審査委員会（IRB）通過施設数及び登録症例数の推移を示したものであるが、試験開始6ヶ月ほどで全参加施設のIRBを通過し、その後、順調に症例登録が行われていることが分かる。なお、登録症例のうち、1例は、登録後、移植が不可能となり、実際に試験は開始されていない。この1例を除いた24例全例でMMF薬物動態を検討されている。

このまま順調に症例登録が進めば、予定通り2010年1月には試験を終了できる見込みである。

緊急有害事象報告

2007年5月31日に登録された症例が、2007年7月23日にイレウスを発症（Grade 3）し、緊急有害事象報告がなされ、MMFの投与が一時中止された。しかし、この症例は、2007年10月22日よりMMFの投与が再開されたが、その後はイレウスなどの有害事象を呈していない。

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、上記の研究活動のすべてに参加した。

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や医師主導治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、本研究を進めてきた。

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った。

ひとつは、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った。

もうひとつの問題として、わが国では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った。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/m²/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 (AUC_{0-12h}) 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ため、薬物動態検査時における併用薬に関しても調査し、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 600 mg-1,200 mg で直線的用量反応関係を証明した上で、投与量 1,200 mg 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。

上記のようなさまざまな条件下でプロトコルを作成し、2007年1月より試験を開始した。参加施設の倫理審査委員会の承認を得るのに数ヶ月を要したため、最初の症例が登録されたのは2007年3月であるが、それ以降、順調に登録症例は増加し、2008年3月現在で25例が登録されており、予定通り、2009年1月には50症例の登録が完了し、2010年1月には試験終了の見込みである。試験終了後、直ちに、データ解析を行い、わが国の小児腎移植における MMF の有効性・安全性及び薬物動態を検証し、小児薬物療法検討会議あるいは適応外使用の取扱い通知第104号による承認申請を目標としている。

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た。実際、本試験を実施中に緊急有害事象報告が行われたことから、質の高い臨床試験が行われていることが示唆される。今後も臨床試験に関する啓発活動を継続することが必要だが、現時点でも、本領域において、質の高い臨床試験を計画・実施できるネットワークを形成できたのではないかと考えており、当初の目標を達成できたと思われる。

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、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ールを作成し、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。2008年3月3日現在、順調に症例登録されており、予定どおり2010年1月に試験終了の見込みである。

本試験による小児腎移植におけるMMFの有効性・安全性及び薬物動態の検証データをもとに、小児薬物療法検討会議あるいは適応外使用の取扱い通知第104号により、承認申請を目指したい。

また、本試験の実施を通じて、小児腎移植領域における多施設臨床試験ネットワークが形成され、今後も本領域において、質の高い臨床試験が計画・実施されると思われる。

若手研究者及び研究協力者は、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する予定であるが、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. 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

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。

図. IRB通過施設数及び登録患者数

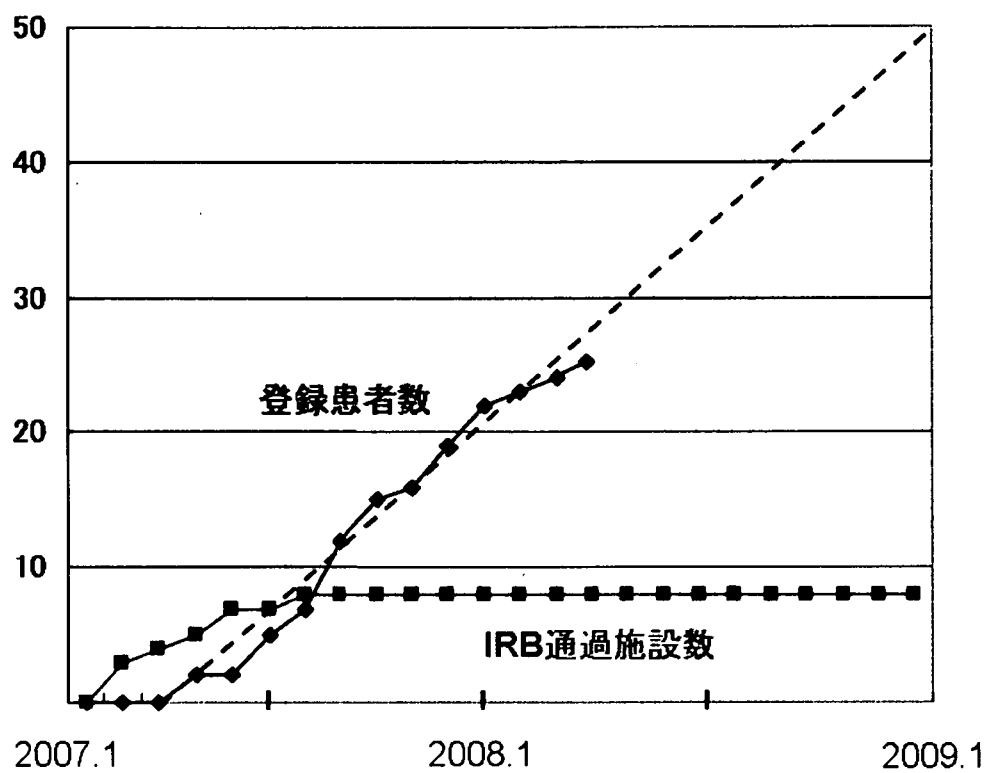


表 1. 臨床研究チーム若手医師の研修状況

関与しているプロジェクトとその概要、具体的作業内容

指導者が研究代表者あるいは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)小児巣状メサンギウム増殖性 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	巣状メサンギウム増殖性 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+プレドニゾン併用療法あるいは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)。

<p>(5) 頻回再発型小児ネフローゼ症候群に対する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</p>	<p>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</p>	<p>データマネジメント打ち合わせ。 モニタリング（年 2 回）。</p>
<p>(6) 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</p>	<p>小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対して、リツキシマブの有効性・安全性を検証するためのプラセボ対照二重盲検無作為化試験（医師主導治験）</p>	<p>小児期発症難治性ネフローゼ症候群のリツキシマブ療法のエビデンス収集。 プロトコル立案、プロトコル作成。 検討会、班会議用資料の作成。 医薬品医療機器総合機構での対面助言及び事前面談に参加。 説明同意文書、症例報告書作成。</p>

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。

データマネジメント打ち合わせは、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。

プロジェクト (6) 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、および医薬品医療機器総合機構での対面助言・事前面談に参加した。