

200717002B

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：臨床試験推進研究

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 17 年度～平成 19 年度 総合研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 20 (2008) 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

研究班構成員

	氏名	所属	職名
主任研究者	飯島一誠	国立成育医療センター腎臓科	医長
分担研究者	本田雅敬	東京都立清瀬小児病院	副院長
	服部元史	東京女子医科大学腎臓小児科	教授
	森田研	北海道大学病院泌尿器科	助教
	和田尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科	医長
	木村利美	東京女子医科大学病院薬剤部	副部長
	土田尚	国立成育医療センター総合診療部	医員
	相川厚	東邦大学腎センター	教授
	研究協力者	宍戸清一郎	東京都立清瀬小児病院泌尿器科
	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	教授
	斉藤真梨	東京大学医学部生物統計	大学院生
	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	助教
	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	助教
	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
	西野由紀	国立成育医療センター腎臓科	研究員
オブザーバー	内田智昭	中外製薬	
	大槻 聡	中外製薬	

目 次

I. 総合研究報告

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		

II. 資料

研究実施計画書、説明同意文書、アセント文書、腎生検病理組織標本送付手順書、 薬物動態検査手順書、検体取引輸送依頼表、採血記録表、症例登録票、 症例管理題台帳、治療経過報告書、治療後追跡調査書、有害事象緊急報告書、 ミコフェノール酸モフェチル添付文書	-----	S-1
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	-----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- P-1

IV. 研究成果の刊行物・印刷 ----- P-3

I. 総合研究報告

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：臨床試験推進研究)
総合研究報告書

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-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。

平成 17 年度には、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行い、これらのデータを参考にして、「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」プロトコルを立案した。平成 18 年度には、そのプロトコルをブラッシュアップ・確定し、説明同意文書、症例報告書等試験実施に必要な書類を作成・各施設に送付し、各施設の倫理委員会の審査に供し、一部の施設では症例登録も開始された。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。

平成 19 年度には症例登録が順調に進み、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 症例が登録されている。また、本試験の実施を通じて、参加施設の臨床試験に対する理解が深まり、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と考えている。

このまま予定通りに試験が進行すれば、2010 年 1 月には試験が終了するが、本試験による有効性・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。

分担研究者

本田雅敬

東京都立八王子小児病院副院長

服部元史

東京女子医科大学腎臓小児科教授

森田研

北海道大学病院泌尿器科助教

和田尚弘

静岡県立こども病院腎臓内科医長
木村利美
東京女子医科大学病院薬剤部副部長
土田尚
国立成育医療センター総合診療部医員
相川厚
東邦大学腎センター教授

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

尖戸清一郎（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、三菱化学メデイエンス) に業務委託することとした。

2. 研究方法

本研究では、以下のような研究活動および啓蒙活動を行った。

- 1) わが国の小児腎移植の現状と MMF 使用実態調査
- 2) 米国での承認データの評価
- 3) これらのデータを参考にして、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ール等の作成
- 4) 臨床試験の実施
- 5) 本研究班参加者の臨床試験に対する理解を深めるための特別講演やその他の啓蒙活動

C. 研究結果

1. わが国の小児腎移植の現状とMMF使用実態調査

腎移植集計センターのデータによれば、わが国で 2000-2004 年に行われたレシーピエントが 15 歳未満の腎移植は 277 例 (55 例/年)、20 歳未満では 454 例 (91 例/年) であり、米国 (400-600 例/年) と比較して非常に少ない。しかし、本研究班参加施設での腎移植は 20 歳未満で 50-60 例/年であり、わが国の小児腎移植症例の 60-70% をカバーしている。

わが国の小児腎移植成績は非常に良好で、1990-1999 年では、1 年生着率 93.6%、3 年生着率 90.4%、5 年生着率 85.0% であった。2000 年前後から、MMF がわが国での小児腎移植に用いられるようになり、2000-2004 年にわが国で行われた小児腎移植の 61% で、移植初期から MMF が投与されているが、移植成績はさらに向上し、1 年生着率 97.6%、3 年生着率 93.0%

となっており、MMF の登場がわが国での小児腎移植成績の向上に寄与した可能性が高いと考えられた。

米国での承認用法・用量は 1200 mg/m²/d 分 2 であるが、承認後にバシリキシマブなどの新たな併用薬剤が登場したことや消化器症状などの有害事象により約 40% 程度の患者で減量・中止が必要なことから、米国での小児腎移植での実際の使用量は平均 897 mg/m²/d 分 2 にとどまっている (北米小児腎移植共同研究グループ (NAPRTCS Annual Report 2005))。また、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 であった。これらの事実から、MMF の適正な投与量に関しては再検討が必要であると考えられた。

2. 米国での承認データの評価

MMF が米国で小児腎移植適応取得した際の主たる試験は、他の試験も参考にしながら計画された、CellCept (MMF) の Pharmacokinetic (PK) データ (腎移植 7 日目、3 ヶ月目、9 ヶ月目)、安全性、有効性の評価のために、カプセルと生物学的同等性が示されていた経口懸濁液が使用された MYCS2675 (1997 年 (平成 9 年) より実施) である。これはシングルアーム、オープンラベルで、3 ヶ月から 18 歳の被験者 100 名に対して、1997 年 (平成 9 年) より実施され、結果を成人での比較研究の MMF 投与群の結果と比較された。投与量はそれまでの成人及び小児のデータに基づいて 600mg/m² を 1 日 2 回、1g まで (1200 mg/m²/d 分 2、1 日 2g まで) とされた。

エンドポイントは有効性に関する主要評価項目を「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、副次的評価項目を、「移植 12 ヶ月時点での移植腎廃絶または死亡した患者の割合」、「移植後 6 ヶ月の時点で

抗拒絶反応療法を受けていた患者の割合」、「腎移植 7 日目、3 ヶ月目、9 ヶ月目のミコフェノール酸(MPA)薬物動態」としている。また、有効性評価項目を「有害事象発現割合」としている。

結果としては、移植後 6 ヶ月間の急性拒絶反応発症率: 小児 19 % vs. 成人 20 %、移植 12 ヶ月後の腎生着率: 小児 93 % vs. 成人 88 - 92 %と成人と同等の成績であり、MPA 薬物動態 (7 日目、3 ヶ月目、9 ヶ月目) も小児と成人で同等、安全性に関しても成人と同様と報告された。結局米国では、2000 年 (平成 12 年)、小児腎移植に対しカプセル、錠剤及び経口懸濁液で承認された。

3. 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等の作成

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関し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- β)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- β)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。

なお,試験実施に必要なすべての文書を資料として添付するので参照されたい。

1. 研究実施計画書
2. MMF 説明文書・同意書
3. MMF アセント文書 - 小児用説明文書・意思確認書
4. 腎生検病理組織標本送付手順書
 - 5-A. 薬物動態検査手順書
 - 5-B. 検体取引輸送依頼票
 - 5-C. 採血記録票
6. 症例登録票
7. 症例管理台帳
8. 治療経過報告書
9. 中止後追跡調査書
10. 有害事象緊急報告書
11. ミコフェノール酸モフェチル添付文書

4. 臨床試験の実施

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、北海道大学医学部附属病院泌尿器科、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、神戸大学医学部附属病院小児科の 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。

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。

5. 本研究班参加者の臨床試験に対する理解を深めるための特別講演やその他の啓蒙活動

平成 17 年 6 月 13 日の第 1 回班会議の際に、東京大学医学部生物統計学大橋靖雄教授に“臨床試験について”の特別講演を依頼した。その後も、班会議や研究打合せのたびに、質の高い臨床試験を行うことの重要性につき、繰り返し強調するとともに、臨床試験に精通した若手医師を養成するためのさまざまな教育活動および on the job training を行った。

これらの活動の結果、本研究班参加者の臨床試験に対する意識や理解が深まり、班会議や研究打合せにおいて、建設的な意見が多数出るようになった。また、臨床研究チームの一員である佐古まゆみをはじめ本研究に参加した若手医師は、臨床試験の方法論を習得し、on the job training を通じて、臨床試験に対する理解をさらに深めていくことが出来た。

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、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、評価する必要があり、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米国の状況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 ヶ月後に 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 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。

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

平成19年度

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Iijima K, Kamioka I, Nozu K. Management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. Clin Exp Nephrol. 12:16-19, 2008
- 4) 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
- 5) 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]

6) 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]

7) 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

8) 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

9) 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

10) 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

11) 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

12) 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

13) 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

14) 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

H18年度

1) 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

2) 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

3) 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

4) 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

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

9) 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.

10) 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.

11) 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

12) 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

13) 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

14) 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

15) 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

16) 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

17) 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

18) 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

19) 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

20) 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

21) 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

22) 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

23) 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

平成17年度

1) Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Yoshikawa N, Matsuo M. Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol*, 2005 Oct 25; [Epub ahead of print]

2) 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* 20: 1660-1663, 2005

3) Inatomi J, Miyazaki O, Fujimaru R, Iijima K. Renovascular hypertension complicated with VATER association. *Pediatr Nephrol* 20:1174-1176, 2005

4) Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M. Cyclosporine A Absorption Profiles in Children with Nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:910-913, 2005

5) 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* 67:1248-1255, 2005

6) 亀井宏一, 飯島一誠 : 【演習・小児外来】 浮腫と乏尿を主訴として来院し、高度蛋白尿を指摘された3歳男児. *Medicina* 42: 508-511, 2005

7) 亀井宏一, 飯島一誠 : 特集 : 合併症としての腎障害の診断と治療. 2次性腎障害の臨床的特徴. *小児科* 46:1075-1081, 2005

8) 北村明子, 飯島一誠, 塚口裕康, 松永明, 椎原隆, 仲里仁史, 土井俊夫, 香美祥二: 腎糸球体と中枢神経障害を合併する Galloway-Mowat症候群類縁疾患の臨床表現型の多様性と疾患遺伝子検索のシミュレーション. *発達腎研究会誌* 13 : 19-21, 2005

9) 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 109: 775-779, 2005

10) 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

11) 飯島一誠, 塚口裕康: 【糸球体硬化 基本知識と新知見】 遺伝子異常に伴う糸球体硬化. 腎と透析 59: 124-128, 2005

12) 飯島一誠: 溶血性尿毒症症候群に対する血漿交換療法の是非. 日本医事新報 4242:92-94, 2005

13) 飯島一誠, 野津寛大: ネフローゼ症候群のすべて 糸球体透過性因子の最近の動向. 腎と透析 増刊号 59:72-76, 2005

14) 塚口裕康, 飯島一誠: ネフローゼ症候群のすべて ネフローゼ症候群の責任遺伝子の探索、研究方法と動向. 腎と透析 増刊号 59:82-89, 2005

15) 飯島一誠: ネフローゼ症候群のすべて シクロスポリン- 小児. 腎と透析 増刊号 59:628-632, 2005

16) 飯島一誠, 佐久間孝雄, 吉川徳茂: 泌尿・生殖器疾患. 看護のための最新医学講座 (日野原重明, 井村裕夫監修, 岩井郁子, 北村聖監修協力, 原寿郎編集), 第 14 巻 (第 2 版) 新生児・小児科疾患 第 3 章 どんな疾患があるのか, p 282-302 中山書店, 東京, 2005

17) 五十嵐隆, 飯島一誠, 秦順一: 小児領域における腎疾患の現状と将来. HUMAN SCIENCE 16:4-12, 2005

18) 塚口裕康, 飯島一誠: 一過性ネフローゼ症候群発症の分子病態. “Annual Review 腎臓”

(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, 中外医学社, 東京, 2006, p 74-80.

19) 稲富淳, 飯島一誠: Cyanotic nephropathy. “Annual Review 腎臓” (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, 中外医学社, 東京, 2006, p 86-88.

20) 野津寛大, 松尾雅文, 飯島一誠: Bartter 症候群の表現型, 遺伝子型の相関. “Annual Review 腎臓” (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, 中外医学社, 東京, 2006, p 180-189.

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 57:51-55, 2006

2. 学会発表

平成 19 年度

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

平成 18 年度

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

平成17年度

1) Kitamura A, Iijima K, Hiramoto R, Tsukaguchi Y, Shono A, Xiaosong Q, Doi T, Kagami S: Implication of nephrin variants as a predisposing factor for proteinuria in a common “relapsing” form of nephrotic syndrome. Japan-Korea The 3rd Pediatric Nephrology Seminar, 2005, Tokyo

2) Kitamura A, Iijima K, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Choi Y, Cheong HI, Doi T, Kagami S: A New Clinical Entity of Fragile-Silt Membrane Nephrotic Syndrome in Which NPHS1 Variants Serve as a Predisposing Factor for Proteinuria. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

3) Iijima K, Okada M, Nozu K, Okuyama T: EYA1 and SIX1 Gene Mutations in Japanese Patients with Branchio-Oto-Renal (BOR) Syndrome and Related Diseases. American Society of

Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

4) Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Satomura K, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: The National Survey of Typical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan: The Analysis of the Risk Factors Predicted the Induction of Dialysis and the Development of Central Nerve System Disorders. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

5) Fujita T, Kamioka I, Nozu K, Tanaka R, Nakanishi K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M: Long-Term Follow-up of Atypical Membranoproliferative Glomerulonephritis (Atypical MPGN): Are Steroids Indicated? American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

6) Fujimaru R, Ueoka K, Iijima K: A Novel Method for Helping Evaluation of Lower Urinary Tract Function (LUTF) in Anuric Period. 9th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 2005, Beijing, China

7) 藤丸季可, 田崎英範, 鈴木輝明, 鈴木登士彦, 青木勝也, 淵本康史, 黒田達夫, 上岡克彦, 飯島一誠: 尿管皮膚瘻を作成しbladder cyclingを行うことで腎移植前に膀胱機能回復が確認できた一症例. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

8) 北村明子, 飯島一誠, 平本龍吾, 塚口裕康, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二: ネフリン変異体の蛋白尿発症感受性亢進因子としての新たな側面 -ネフリン変異により自然寛解・再燃型ネフローゼ症候群を呈した症例の分子病態解析- 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

9) 矢田菜穂子, 池田昌弘, 松川来人, 大橋靖

雄, 飯島一誠, 佐々木聡, 服部新三郎, 吉川徳茂, 本田雅敬: 頻回再発型ネフローゼ症候群におけるネオオーラルAUC0-4hrのロジスティック回帰モデルによる再発率予測と食前投与C2目標値設定. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

10) 飯島一誠: 腎機能検査 up to date. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

11) 岡田美智代, 藤丸季可, 西野由紀, 守本倫子, 里村憲一, 郭義胤, 野津寛大, 奥山虎之, 飯島一誠: Braichio-oto-renal (BOR) 症候群及び関連病態のEYA1 遺伝子とSIX1 遺伝子解析. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

12) 北村明子, 塚口裕康, 丸山健一, 飯島一誠, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二: ポドシン変異による腎病変は多様である: メサンギウム細胞増殖を呈した孤発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の分子病態解析. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

13) 野津寛大, 付学軍, 神岡一郎, 藤田晃生, 吉矢邦彦, 郷司克己, 飯島一誠: Gene Scanを用いることで遺伝子異常を発見できた3型バーター症候群の1例. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

14) 金子徹治, 矢田菜穂子, 飯島一誠, 五十嵐隆, 本田雅敬, 吉川徳茂, 大橋靖雄: 小児腎臓病を専門とする臨床医への質問紙表による調査結果に基づいた臨床試験の必要症例数設計. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

15) 藤田晃生, 神岡一郎, 野津寛大, 田中亮二郎, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)24例の長期予後に関する検討. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

16) 神岡一郎, 野津寛大, 藤田晃生, 吉矢邦彦,

里村憲一, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 全国調査における典型的溶血性尿毒症症候群の治療の検討. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

17) 飯島一誠, 大塚泰史, 中山真紀子, 亀井宏一, 田崎英範, 鈴木輝明, 北村明子, 塚口裕康, 野津寛大, 付学軍, 松岡健太郎, 奥山虎之: ハプロタイプ解析と直接シーケンス法にて新たなPKHD1 遺伝子変異を同定したARPKDの一例. 第27回日本小児腎不全学会, 2005, 箱根

18) 飯島一誠: 小児頻回再発型ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン療法. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

19) 飯島一誠, 岡田美智代, 藤丸季可, 里村憲一, 奥山虎之: EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with Branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related diseases. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

20) 稲富淳, 松岡健太郎, 藤丸季可, 鈴木輝明, 飯島一誠: Clinicopathologic analysis on the mechanisms of development and progression in cyanotic nephropathy. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

21) 藤田晃生, 神岡一郎, 野津寛大, 田中亮二郎, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 当院における溶血性尿毒症症候群の臨床的検討. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

22) 飯島一誠: 小児難治性ネフローゼ症候群の治療法の開発. 第45回日本小児科学会佐賀地方会, 2005, 佐賀

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。