

by tyrosine phosphorylation. Pediatric Academic Societies. 2008年5月3日、ハワイ

2. Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Ohsawa I, Ohta S, Hattori S: Recruitment and activation of PLC- γ by phosphorylation of nephrin: a new insight into a link between slit diaphragm and calcium signaling. 7th International Podocyte Meeting, 2008年6月4日 トロント

3. Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Ohsawa I, Ohta S, Hattori S: Clustering-induced phosphorylation of Nephrin triggers Ca^{2+} entry by recruitment and activation of PLC γ . Renal Week 2008 -2008年11月6日 フィラデルフィア

4. Kanda S, Harita Y, Sekine T, Igarashi T, Hattori S: TRPC6 as a possible link between Nephrin and PLC γ -the role of phosphorylation of TRPC6. Renal Week 2008 2008年11月6日 フィラデルフィア

5. 張田豊、栗原秀剛、関根孝司、五十嵐隆、大澤郁朗、太田成男、服部成介：腎糸球体スリット膜分子 Nephrin のチロシンリン酸化は PLC α を介し細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる 第31回日本分子生物学会／第81回日本生化学会、2008年12月12日、神戸

6. 神田祥一郎、張田豊、関根孝司、五十嵐隆、服部成介：腎糸球体上皮細胞スリット膜における TRPC6 リン酸化の意義 第31回日本分子生物学会／第81回日本生化学会、2008年12月12日、神戸

Figure 1

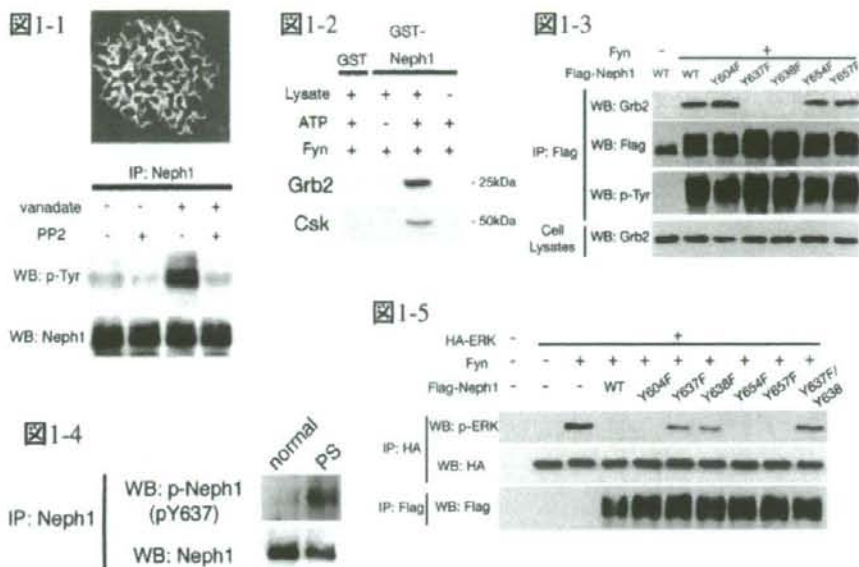
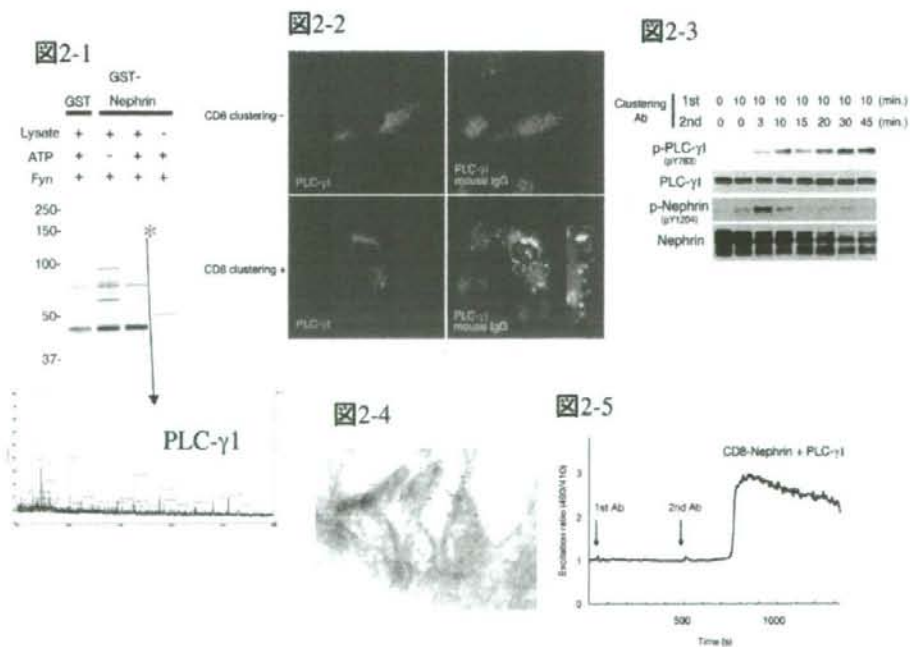
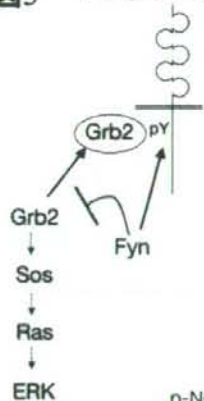


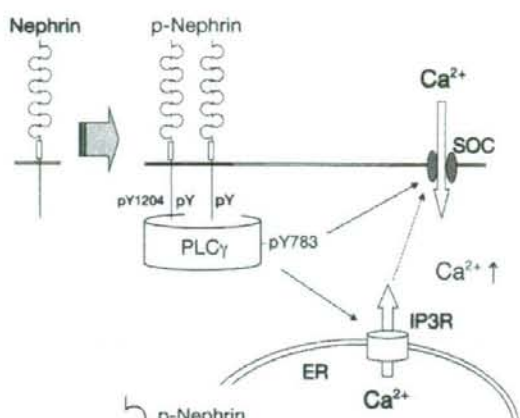
Figure 2



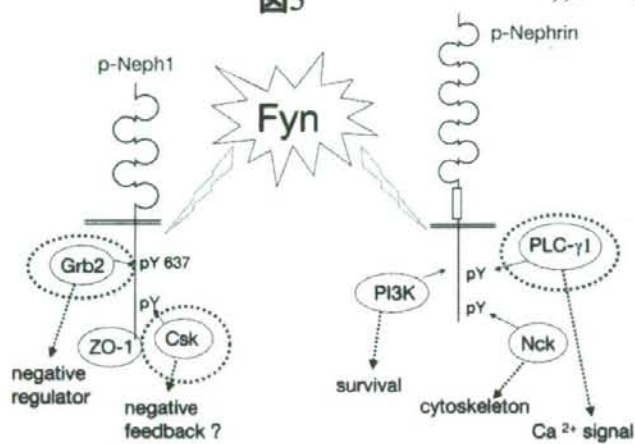
☒3 phospho-Neph1



☒4



☒5



厚生省労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した
多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備
分担研究報告書

小児期発症ネフローゼ症候群に合併する
後頭部可逆性脳症（PRES）の発症リスクに関する研究

分担研究者 本田 雅敬 東京都立清瀬小児病院副院長
研究協力者 石倉 健司 東京都立清瀬小児病院腎臓内科・臨床試験科医長

研究要旨

小児の特発性ネフローゼ症候群患児において後頭部可逆性脳症（PRES）を発症した小児について、PRES発症の危険因子、シクロスポリン投与の影響等を検討した。

1999年から2005年までにPRESを発症した計7名の小児患者（1.5-15.1歳）を対象にした。PRES発症時7人中6人がネフローゼ状態で、いずれもシクロスポリンの投与を受けており、シクロスポリン投与を中止した。4人でPRES回復後シクロスポリン投与を再開したが、血圧の慎重なコントロールを行い、17-51ヶ月の観察期間中PRESの再発は認められていない。

ネフローゼ症候群患者において、ネフローゼ状態時には高血圧、シクロスポリン投与の他、低アルブミン血症、全身性浮腫、血管透過性の亢進など、ネフローゼ症候群独自の危険因子が複数加わっており、PRES発症の危険が高い状態であると考えられる。小児ネフローゼ症候群の患者に対するシクロスポリンの再投与は、これらの危険因子のモニタリングのもと、血圧の厳密なコントロールを行えば、選択可能な治療法であると考えられる。

A. 研究目的

小児ネフローゼ症候群患者の管理においては、様々な合併症、薬剤の有害事象が予後を左右する。なかでも後頭部可逆性脳症（PRES）は特徴的、かつ適切な処置を怠れば重篤化しうる合併症である。PRESはHincheyらによって最初に提唱された中枢神経合併症で、腎機能障害、高血圧、免疫抑制薬の投与を受けている患者などに発症する、主に後頭領域に画像所見を来す脳症である。

PRES発症のリスクとして、高血圧とカルシニューリンインヒビター（シクロスポリンおよびタクロリムス）の投与が従来から考えられてきた。加えて成人、小児ともにネフローゼ症候群患者でPRESの発症が多いことが報告されており、高血圧とシクロスポリン投与のみならず、ネフローゼ症候群そのものが発症因子になっている可能性が示されてきた。

本研究では、PRES発症を予防する、あるいはPRES発症患者における安全なシクロスポリンの再投与を行うため、小児の特発性ネフローゼ症候群患児においてPRESを発症した症例について、PRES発症のリスク因子、シクロスポリン投与の影響等を検討した。

B. 研究方法

当院で管理されている特発性ネフローゼ症候群患者の中で、1999年から2005年までにPRESを発症した症例を対象にした。PRESの診断は、患児が神経症状（意識障害、痙攣、視覚障害、頭痛）を訴え、画像上合致する所見があり、他の疾患を除外できたものとした。

PRES発症時の急性期の治療は、抗けいれん薬の投与、高血圧の是正、そしてシクロスポリン投与例ではシクロスポリン投与の中止を行った。PRES回復後のシクロスポリンの再投与は、①シクロスポリン投与の中止後、ネフローゼの頻回再発あるいは、ステロイド抵抗性で著しい浮腫がみとめられる、②シクロホスファミドの投与が無効、③血圧が良好にコントロールされている、④シクロスポリン再投与に関するインフォームドコンセントを取得している、以上の4つの条件を満たす場合に行った。

C. 研究結果と考察

1.5-15.1歳の計7名の小児患者を対象に検討した。5人がステロイド抵抗性で、残り2人がステロイド感受性であった。PRES発症時に7人中6人がネフローゼ状態で、

中等度から重度の浮腫を示し、発症時の血清アルブミンの平均値は 1.88 g/dl、総コレステロールの平均値は 614.8 mg/dl であった。いずれも PRES 発症時にシクロスポリンの投与を受けていた。発症時のシクロスポリンのトラフレベルは、平均 102.8 ng/ml であった。4 人に軽度から中等度の腎機能障害の合併が認められた。発症時に 6 人で高血圧、5 人でけいれんをみとめた。

高血圧とけいれんの管理を行い、シクロスポリン投与例ではシクロスポリンを中止し、全例 10 週間以内に、臨床的にも画像的にも回復した。回復後、シクロスポリン意外に選択可能な治療法が乏しい 4 人に対し、シクロスポリン投与を再開したが、血圧の厳密なコントロールを行い、17-51 ヶ月の観察期間中 PRES の再発は認められていない。

小児ネフローゼ症候群患者においてネフローゼ状態時には、高血圧、シクロスポリン投与の他、低アルブミン血症、全身性浮腫、血管透過性の亢進など、危険因子が複数加わっており、PRES 発症の危険性が高いと考えられる。従ってネフローゼ症候群の管理においては、とくにネフローゼ状態時には PRES 発症の危険因子である、高血圧とシクロスポリン投与の危険性を十分に留意する必要がある。

シクロスポリン以外に選択可能な治療法が乏しい患者に対するシクロスポリン投与の再開は、ネフローゼ症候群独自の様々な危険因子の慎重なモニタリングの下、血圧の慎重なコントロールを行えば、選択可能な治療法であると考えられた。

D. 結論

小児ネフローゼ症候群患者はネフローゼ状態時に PRES 発症の危険因子を多く伴っており、発症予防には、ネフローゼ症候群独自の危険因子の慎重なモニタリングのもと厳密な血圧のコントロールが必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Honda M : Peritoneal dialysis prescription suitable for children with anuria Perit Dial 28: 153-158, 2008
- 2) Kaku Y, Honda M : Standardized

peritoneal equilibration test in Japanese children and the influence of long-term peritoneal dialysis Perit Dial 28: 150-152, 2008

- 3) 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 23: 2531-2536, 2008

- 4) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M : Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: A prospective, randomized multicenter trial Kidney Int 73: 1167-1173, 2008

- 5) Vorapong Chaichanamongkol, Ikeda M, Ishikura K, Hamasaki Y, Hataya H, Satoh H, Asanuma H, Shisido S, Honda M : An infantile case of Hinman syndrome with severe acute renal failure Clin Exp Nephrol 12: 309-311, 2008

- 6) 本田雅敏 : 腎不全. “小児科学 第3版総編集” 大関武彦、近藤直実編集, p1453-1459, 医学書院, 2008

- 7) 本田雅敏 : 腹膜透析. “血液浄化療法ハンドブック改訂第5版” 透析療法合同専門委員会企画・編集, p90-102, 協同医書出版, 東京, 2008

- 8) 本田雅敏 : 小児腎臓病の食事. “腎臓病食品交換表第8版治療食の基準” 中尾俊之他編集, p121-134, 医歯薬出版, 東京, 2008

- 9) 本田雅敏 : 小児腎臓病における薬の適応外使用とその解決策 日児会誌 112: 8-14, 2008

2. 学会発表

- 1) Honda M : Symposium Kidney transplantation: Japanese experience. 10th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Bangkok, Thailand, 2008
- 2) Yata N, Ishikura K, Honda M : Off-label uses of drugs in Japanese children with kidney diseases. 10th Asian Congress of

Pediatric Nephrology, Bangkok, Thailand, 2008

3) Ishikura K, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M: Effective and safe treatment with neoral in children with frequently-relapsing nephrotic syndrome: a prospective, multicenter trial. 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2008

4) Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) without nephrotic state: Characteristics compared with nephrotic FSGS. 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2008

5) Hamasaki Y, Sakai T, Ishikura K, Hataya H, Honda M: Management of congenital nephrotic syndrome of finish type by minimal albumin infusion in children. 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2008

6) Uehara T, Hamasaki Y, Sakai T, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Honda M: Idiopathic membranous nephropathy in children: Immunosuppressive therapy and prognosis. 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2008

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）
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と
拡大臨床試験体制整備
分担研究報告書
（主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授）

「小児ネフローゼ症候群に対する系統的標準治療確立に関する考察」

分担研究者 飯島一誠
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門特命教授

研究要旨

特発性小児ネフローゼ症候群に対する初期治療は、副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾン）の経口投与が第一選択であり、その90%はステロイドに反応し寛解に至る。しかし、約40~50%が比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」に移行するとされている。

本研究班で実施中の“国際法と長期投与法の有効性及び安全性を比較する質の高い大規模臨床試験”は、初発のネフローゼ症候群に対するステロイド投与法の違いが、「頻回再発型」への移行頻度に影響を与えるか否かを検証する臨床試験であるが、どちらの治療法も「頻回再発型」への移行を完全に防止することは不可能であると思われる。

「頻回再発型」に移行した場合には、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンなどの免疫抑制薬が用いられ、ステロイドの減量・中止が試みられるが、このような治療にもかかわらず、「頻回再発型」のままの“難治性ネフローゼ症候群”となる症例が少なからず存在することが明らかになり、そのような難治例に対する新たな治療法の開発が望まれている。

リツキシマブ（抗CD-20モノクローナル抗体）は、このような難治性ネフローゼ症候群に有効な可能性があり、現在、わが国で医師主導治験が行われている。近い将来、本研究班で実施中の初発ネフローゼ症候群に対する臨床試験、現在実施中の頻回再発型を対象とした臨床試験や上記の医師主導治験から得られたエビデンスによって、小児ネフローゼ症候群に対する系統的標準治療法が開発されると考える。

- A. 研究目的
コクランレビューでは、3ヶ月以上の
プレドニゾン投与が国際法より、治療
終了後12-24か月までの再発防止とい

う点では優れていると結論している。しかし、コクランレビューで評価された治療研究ではステロイドの副作用の評価が不十分であり、ひとつの試験あたりの症例数も 20-30 例と非常に少ない。加えて、わが国の国際法による頻回再発頻度 (約 20%) は海外での長期投与法 (20-30%) と変わらないという事実もある。さらに、わが国で行われた二つのグループ (Ueda vs. Yoshikawa) の臨床試験の評価も controversial である。

したがって、わが国における特発性初発小児ネフローゼ症候群に対する有効で安全なステロイド初期投与法を確立するためには、コクランレビューが指摘するように国際法と長期投与法の有効性、安全性を評価しえる適切にデザインされた、十分な症例数のランダム化比較試験が必要であると考えられる。

本研究班は、わが国で初めて“特発性初発小児ネフローゼ症候群に対して、プレドニゾロンの国際法と長期投与法の有効性及び安全性を比較する質の高い大規模臨床試験”を実施するものであり、臨床的にも科学的にも極めて重要な研究である。

しかし、国際法と長期投与法のいずれの場合でも「頻回再発型」への移行を完全に防止することは不可能であると思われる。「頻回再発型」に移行した場合には、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンなどの免疫抑制薬が用いられ、ステロイドの減量・中止が試みられるが、このような

治療にもかかわらず、「頻回再発型」のままの“難治性ネフローゼ症候群”となる症例が少なからず存在することも明らかである。

本研究では、現在、わが国で行われている難治性ネフローゼ症候群に対する医師主導治験について、その開発経緯や現状を報告するとともに、小児ネフローゼ症候群に対する系統的標準治療法の開発の可能性について考察する。

B. 研究方法

難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療を開発する目的で実施されている医師主導治験「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同 二重盲検プラセボ対照 ランダム化比較試験」(RCRNS-01: UMIN-CTR ID UMIN000001406, JMACCT ID JMA-IIA00020) 及び「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の薬物動態試験」(RCRNS-02: UMIN-CTR ID UMIN000001405, JMACCT ID JMA-IIA00021) の開発経緯を示すとともに、進捗状況を評価し、小児ネフローゼ症候群に対する系統的標準治療法の開発の可能性について考察した。

C. 結果

リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用

リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用は、ITP を合併した 16

歳の難治性ネフローゼ症候群患者（発症年齢2歳）において、ITPの治療目的で投与したリツキシマブによりネフローゼ症候群が寛解したという報告が最初である[1]。ほぼ時を同じくしてNozuらは、巣状分節性糸球体硬化症が原疾患で腎移植をうけた小児患者（12歳）が、移植直後よりネフローゼ症候群を再発し、その後、EBウイルス関連移植後リンパ球増殖症（PTLD）の発症と同時にネフローゼ症候群も増悪したが、PTLDの治療目的でリツキシマブを投与したところ、PTLDが治癒しただけでなくネフローゼ症候群も速やかに寛解したと報告した[2]。本症例の経験がその後のリツキシマブ治療開発研究の大きなヒントになった。

2007年、Baggaらは、複数の免疫抑制薬治療でもネフローゼ状態が持続する活動性の高い小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者5名（2.8～15歳、発症年齢1～3.3歳）に、375 mg/m²/回（最大投与量500 mg/回）4回投与を行ったところ、5名中3名が寛解、2名が不完全寛解し、ステロイド薬と免疫抑制薬の減量が可能となり、infusion reactionと重症感染症は認められなかったと報告した[3]。Nakayamaらは、ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症の小児患者に、375 mg/m²/回（最大投与量500 mg/回）1回投与を行ったところ、蛋白尿が消失し、ステロイド薬と免疫抑制薬の減量中止が可能となった2症例を報告したが、本報告は、ステロイド抵抗性

ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有用性を示唆する本邦で初めての報告である[4]。

2004年以降、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期発症の難治性ネフローゼ症候群患者（7-15歳）にリツキシマブを投与し、ネフローゼ症候群が寛解し、ステロイド薬の減量又は離脱と免疫抑制薬の減量又は離脱が可能となったという症例報告が海外の学術雑誌や国際学会で散見されるようになった[1, 5-9]。これらの報告では、リツキシマブ療法として、375 mg/m²/回（最大投与量500 mg/回）4回投与が主に行われ、リツキシマブ特有の有害事象であるinfusion reactionや重篤な有害事象は認められていない。

小児期に発症した22歳の難治性ネフローゼ症候群患者に、1000 mg/回2週間間隔で2回投与し、ネフローゼ症候群が寛解（5ヶ月間寛解維持）し、ステロイド薬と免疫抑制薬の減量が可能となったとの報告もある[10]。

亀井らは、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期発症の難治性ネフローゼ症候群患者12名（5-19歳）にリツキシマブ療法として、375 mg/m²/回（最大投与量500 mg/回）1回投与を行い1年間経過観察するパイロット研究を行った。その結果、リツキシマブ投与前6ヶ月間と比較して、投与後6ヶ月間では、有意に再発頻度が減少し、

有意にステロイド投与量を減少させることができ、ステロイド中止期間も有意に長かった。しかし、12例中9例(75%)はリツキシマブ投与後平均148日で再発し、そのうちの7例はステロイド依存性再発のため2回目の投与を必要とした。さらに、Kaplan-Meyer法を用いて、これまでに報告された375mg/m²/回(最大投与量500mg/回)4回投与症例と、末梢血B細胞枯渇期間及び再発までの期間を比較したところ、いずれも1回投与群が有意に短く、1回投与法は有効性の面で不十分と思われた。重篤な有害事象は認められなかったが、12例中5例(42%)に軽度のinfusion reactionを認め、1例では投与45日後から98日後に及ぶ発熱を認めた。

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開発研究

上記のごとくりツキシマブは小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者に対する有効で安全な薬剤として期待されている。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療法は症例報告あるいは小規模なパイロット研究だけで、有効性と安全性を明らかにするための質の高い臨床試験は実施されていない。

我々の目標は、単に、リツキシマブの有効性・安全性を明らかにするだけでなく、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適応拡大を目指すものであり、「研究者主導臨床試験」では不十分であり、「治

験」を行う必要がある。しかし、小児期発症難治性ネフローゼ症候群は希少疾患であり、そのマーケットの小ささや、現在のわが国の制度上の問題等で、製薬企業が主体となって「治験」を行う状況ではなかった。

そこで、医師主導治験を行うことを計画し、社団法人日本医師会治験促進センターの支援する治験推進研究事業(治験計画)の研究課題として「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」(主任研究者:飯島一誠)を申請した。幸いなことに、平成19年7月1日付けで採択され、医薬品医療機器総合機構での事前面談や対面助言に基づいて臨床試験プロトコルを作成した。その後、医師主導治験実施のための、治験推進研究事業(治験調整管理)の研究課題として「小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究」(主任研究者:飯島一誠)が平成20年4月1日付けで採択され、小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブの有効性と安全性を評価するための「プラセボ対照二重盲検無作為化試験(第III相臨床試験)」と「薬物動態試験」を医師主導治験として実施する予定である。筆者の知る限りでは、本治験は、小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対する世界で初めてのリツキシマブ開発研究であり、わが国の小児腎臓病領域での初めての医師主導治験である。

小児期発症の難治性ネフローゼ

症候群は明確に定義された病名ではないが、国内外の小児腎臓病専門医の間で、以下の2つに大きく分類されると考えられる。

(1) 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、既存の治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができないもの

(2) ステロイド抵抗性のうち既存の治療に反応せず、末期腎不全に進行するもの

本治験では小児期発症の難治性ネフローゼ症候群のうち、比較的症例数の多い(1)を対象とした。

本治験は、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同 二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験」(RCRNS-01)及び「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の薬物動態試験」(RCRNS-02)の二つの試験からなる。

RCRNS-01では、375 mg/m²/回(最大500 mg)のリツキシマブあるいはプラセボを1週間ごとに計4回点滴静注し、有効性及び安全性を評価する。有効性の主要評価項目は無再発期間とし、投与後1年間経過を観察する。目標症例数は60例である。

RCRNS-02は、主としてRCRNS-01でのプラセボ投与患者で早期に再発した患者を対象として実施し、目標症例数は20例である。

RCRNS-01, RCRNS-02とも治験実施予定期間は2008年9月から2012年8月

の4年間である。

RCRNS-01 及び RCRNS-02 の進捗状況

両試験とも2008年9月から開始されているが、プロトコル改定とそれに伴う各施設での倫理委員会での承認など時間を要したため、実質的には2008年11月から症例登録が開始されている。2009年2月5日現在、RCRNS-01試験には9例が登録され、そのうち7例に治験薬が投与された。また、RCRNS-02には2例が登録され2例に治験薬が投与された。

両試験とも登録期間は3年間の予定(試験終了予定:2012年8月)であり、現時点では順調に進行している。

D. 考察

小児のネフローゼ症候群に対する系統的標準治療を開発するためには、“初発”、“頻回再発型”及び“難治性”のそれぞれに対して、有効で安全な治療法を開発する必要がある。

“初発”に対するステロイド治療は、本研究班で実施されている「小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備」(JSKDC04: UMIN-CTR ID UMIN000000747)により確立されると思われる。

JSKDC04は2007年9月から開始され、目標症例数250例を3年間で登録し、2012年8月に試験終了予定である。2009年2月2日の時点で108例が登録されており、現時点ではほぼ予定どおりに症例登録されている。

“頻回再発型”に対する臨床試験としては、「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与2時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同ランダム化比較試験」(JSKDC03:UMIN-CTR ID C000000008)(主任研究者:吉川徳茂、研究代表者:飯島一誠)が進行中である。

JSKDC03は2005年4月から開始され、目標症例数100例を4年間で登録し、2012年3月に試験終了予定である。2009年2月2日の時点で94例が登録されており、予定通り2009年3月末で登録完了となると思われる。

これら2つの多施設臨床試験に加えて、前述のように“難治性”に対するリツキシマブ医師主導治験も順調に経過しており、予定通り2012年8月には試験終了できる可能性が高い。

したがって、2012年秋には、これら3つの臨床試験の結果が得られている可能性が高く、2012年末には、“初発”、“頻回再発型”及び“難治性”のそれぞれに対する標準治療を確立できるものと思われる。

E. 結論

本研究班により実施中の多施設臨床試験(JSKDC04)、JSKDC03及びRCRNS-01、-02は順調に経過しており、近い将来、小児ネフローゼ症候群に対する系統的標準治療を確立できるものと思われる。

これらの3つの臨床試験は、いずれも厚生労働科学研究として行われて

いる全国多施設臨床試験及び医師主導治験であり、これらの試験の立案・実施を通して、わが国の小児腎臓病領域で質の高い臨床試験及び医師主導治験を実施することが可能な体制が整備されたことを付記したい。

参考文献

1. Benz K, et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 19: 794-797, 2004
2. Nozu K, et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20: 1660-1663, 2005
3. Bagga A, et al. Rituximab in Patients with the Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *New Eng J Med* 356: 2751-2752, 2007
4. Nakayama M, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 23:481-485, 2008
5. Gilbert RD, et al. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 21: 1698 - 1700, 2006
6. Kemper MJ, et al. Rituximab (RTX) in the treatment of refractory steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 21: 25,

Abs# 1528, 2006

7. Francois H, et al. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the Adult: First case report and pathophysiological considerations. Am J Kidney Dis 9: 158-161, 2007

8. Dallochio A, et al. A case of steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. Pediatr Nephrol 21:375, Abs# 1615, 2006

9. Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? Pediatr Nephrol 22: 893-898, 2007

10. Hofstra JM, et al. Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? Nephrol Dial Transplant 22: 2100-2102, 2007

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. 野津寛大, 飯島一誠, 松尾雅文. Alport 症候群. 日本小児腎臓病学会雑誌 21: 117-121, 2008

2. 野津寛大, 飯島一誠, 松尾雅文.

Bartter 症候群の病因病態 遺伝子解析から見えてきたもの. 日本小児科学会雑誌 112: 1059-1067, 2008

3. 長田道夫, 野津寛大, 中山真紀子, 飯島一誠. 【小児病理 最近のトピックス】 小児腎疾患の遺伝子異常と病理 Alport 症候群と WT1 関連腎症を例として. 病理と臨床 26: 898-903, 2008

4. 大塚泰史, 中山真紀子, 笠原克明, 亀井宏一, 鈴木輝明, 飯島一誠. 腎梗塞を合併した大動脈炎症候群の一例. 小児高血圧研究会誌 5: 39-43, 2008

5. 飯島一誠, 佐古まゆみ, 中山真紀子, 亀井宏一. 注目される治療法 リツキシマブ. 腎と透析 64: 983-986, 2008

6. 飯島一誠. 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. 日本小児科学会雑誌 112: 965-972, 2008

7. Hashimura Y, Nozu K, Kanegane H, Miyawaki T, Hayakawa A, Yoshikawa N, Nakanishi K, Takemoto M, Iijima K, Matsuo M. Minimal change nephrotic syndrome associated with IPEX syndrome. Pediatr Nephrol, in press

8. Nozu K, Krol RP, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu Y, Ohtsuka Y, Iijima K, Matsuo M. Detection by multiplex ligation-dependent probe amplification of large deletion mutations in the COL4A5 gene in female patients with Alport syndrome. Pediatr Nephrol 2009 Jan

24. [Epub ahead of print]
9. Kamioka I, Yoshiya K, Satomura K, Kaito H, Fujita T, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M; Japanese Society for Pediatric Nephrology. Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients: a national survey in Japan. *Pediatr Int* 50: 441-446, 2008
10. Togawa H, Nakanishi K, Shima Y, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Increased chymase-positive mast cells in children with crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]
11. Yamazaki H, Nozu K, Narita I, Nagata M, Nozu Y, Fu XJ, Matsuo M, Iijima K, Gejyo F. Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 24:415-418, 2009
12. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Awazu M, Sako M, Honda M, Yoshikawa N; for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Efficacy and safety of lisinopril for mild childhood IgA nephropathy: a pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008 Sep 30. [Epub ahead of print]
13. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Sako M, Miyawaki M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen. *Pediatr Nephrol* 2008 Sep 2. [Epub ahead of print]
14. Kitamura A, Tsukaguchi H, Maruyama K, Shono A, Iijima K, Kagami S, Doi T. Steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 74: 1209-1215, 2008 Jul 2.
15. Nozu K, Przybyslaw Krol R, Ohtsuka Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Hashimura Y, Hamasaki Y, Iijima K, Matsuo M. Detection of large deletion mutations in the COL4A5 gene of female Alport syndrome patients. *Pediatr Nephrol* 23: 2085-2090, 2008
16. Krol RP, Nozu K, Nakanishi K, Iijima K, Takeshima Y, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Matsuo M, Yoshikawa N. Somatic mosaicism for a mutation of the COL4A5 gene is a cause of mild phenotype male Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2525-2530, 2008
2. 学会発表
1. Iijima K. Cyclosporine Treatment for Frequent-relapsing Nephrotic Syndrome. 10th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2008, 2008
2. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Awazu M, Sako M, Honda M, Yoshikawa N. Efficacy and Safety of Lisinopril for Mild Childhood IgA

- Nephropathy: A Prospective Single-Arm Trial. American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting, 2008
3. Kamei K, Iijima K, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Long Term Prognosis of Severe Childhood IgA Nephropathy Showing Diffuse Mesangial Proliferation. American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting, 2008
4. Hashimura Y, Nozu K, Kanda K, Takeshima Y, Hayakawa A, Iijima K, Matsuo M. The First Case of Minimal Change Nephrotic Syndrome Associated with Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting, 2008
5. Moritz ML, Iijima K, Matsuo M, Kanda K, Nozu K. Elevated AVP Levels and Hyponatremia Following Percutaneous Renal Biopsies in Children. American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting, 2008
6. Togawa H, Nakanishi K, Obana M, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Iijima K, Nishi K, Nagao S, Takahashi H, Yoshikawa N. Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cyst-Lining Epithelial Cells in PCK Rat. American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting, 2008
7. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Sato H, Emi M, Iijima K. TCF2 Mutation in Patients with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT). American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting, 2008
8. Kamei K, Nozu K, Ito S, Fujinaga S, Iijima K. Treatment of Refractory Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome with a Single Dose of Rituximab, a Multicenter Prospective Study. American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting, 2008
9. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Disappearance of Glomerular IgA Deposits in Severe Childhood IgA Nephropathy after 2-yr Combination/Prednisolone Therapy. American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting, 2008
10. Nozu K, Krol PR, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Hashimura Y, Iijima K, Matsuo M. Somatic Mosaicism for a Mutation of the COL4A5 Gene in Three Sporadic X-Linked Alport Syndrome Cases. American Society of Nephrology 2008 Annual Meeting, 2008
11. 亀井宏一, 笠原克明, 白川利彦, 寺町昌史, 中山真紀子, 鈴木輝明, 飯島一誠. ステロイドは血清シスタ

チンCを増加させる. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会, 2008

12. 関根孝司, 井田孔明, 稲富淳, 堀尾恵三, 三浦健一郎, 國島伸治, 飯島一誠, 亀井宏一, 五十嵐隆. 巨大血小板を伴う遺伝性腎症(Epstein症候群)の2症例: 遺伝学的背景と臨床経過. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会, 2008

13. 野津寛大, KrolRafal, 貝藤裕史, 神田杏子, 橋村裕也, 松尾雅文, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠. X染色体連鎖型アルポート症候群の分子遺伝学的検討. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会, 2008

14. 野津寛大, 貝藤裕史, 神田杏子, 松尾雅文, 島友子, 戸川寛子, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠. 発端者のCOL4A5遺伝子に体細胞モザイクに変異を有し、軽症の臨床症状を示したAlport症候群の2家系. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会, 2008

15. 神田杏子, 野津寛大, 貝藤裕史, 松尾雅文, 亀井宏一, 飯島一誠, 中西浩一, 吉川徳茂, 関根孝司, 五十嵐隆, 小松博史, 宮下律子. III型Bartter症候群患者における利尿剤負荷試験 Gitelman症候群との類似性の機序に関する研究. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会, 2008

16. 亀井宏一, 飯島一誠, 本田雅敬, 中西浩一, 吉川徳茂. 重症型IgA腎症におけるカクテル療法終了時の蛋白尿残存に寄与する因子の検討. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会, 2008

17. 島友子, 中西浩一, 戸川寛子,

尾鼻美奈, 野津寛大, 田中亮二郎, 佐々木聡, 飯島一誠, 吉川徳茂. IgA沈着が消失した重症型小児IgA腎症26例の検討

18. 中山真紀子, 後藤由紀, 亀井宏一, 野津寛大, 飯島一誠. 先天性腎尿路奇形におけるTCF2遺伝子異常. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会, 2008

19. 白川利彦, 亀井宏一, 笠原群生, 清水直樹, 中川聡, 肥沼幸, 新井勝大, 寺町昌史, 笠原克明, 中山真紀子, 鈴木輝明, 飯島一誠. 当院における小児劇症肝不全10症例に対する人工肝補助の経験. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会, 2008

20. 中山真紀子, 柴田玲子, 伊藤雄平, 本田雅敬, 飯島一誠. 小児慢性腎不全患者におけるQOL評価. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会, 2008

21. 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠, 中西浩一, 太田和秀, 藤枝幹也, 由良和夫, 亀井宏一, 横山忠史, 石原正行, 島友子, 神田杏子, 吉川徳茂, 松尾雅文. 運動後急性腎不全8症例におけるURAT1遺伝子解析の検討. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会, 2008

22. 鶴見晴子, 伊藤純子, 元田玲奈, 佳久哲宜, 大関由紀子, 寺町昌史, 亀井宏一, 飯島一誠, 横谷進. 肺炎球菌感染による溶血性尿毒症症候群をきたした乳児例. 第111回日本小児科学会学術集会, 2008

23. 島田姿野, 堀越裕歩, 道端伸明, 亀井宏一, 飯島一誠, 高山ジョー

郎. 尿路感染症の外来治療プロトコルの検討. 第111回日本小児科学会学術集会, 2008

24. 亀井宏一, 寺町昌史, 笠原克明, 白川利彦, 中山真紀子, 鈴木輝明, 土田聡子, 石倉健司, 飯島一誠, 松井陽. 常染色体劣性多発性嚢胞腎で生体肝腎同時移植を行った4歳女児例. 第111回日本小児科学会学術集会, 2008

25. 飯島一誠. ネフローゼ症候群の病態解明への挑戦と治療の標準化 頻回再発型及びステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療戦略. 第111回日本小児科学会学術集会, 2008

26. 神田杏子, 野津寛大, 貝藤裕史, 松尾雅文, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠. 小手術後の一過性血漿抗利尿ホルモン分泌亢進に関する研究. 第51回日本腎臓学会学術総会, 2008

27. 戸川寛子, 中西浩一, 島友子, 尾鼻美奈, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 小児腎疾患における chymase の発現. 第51回日本腎臓学会学術総会, 2008

28. 松岡健太郎, 倉持茂, 倉山英昭, 今澤俊之, 飯島一誠, 城謙輔. 小児ネフローゼ症候群における Dystroglycan 染色性とステロイド反応性の検討. 第51回日本腎臓学会学術総会, 2008

29. 亀井宏一, 笠原克明, 白川利彦, 寺町昌史, 中山真紀子, 鈴木輝明, 飯島一誠. 採尿を必要としないイヌリンクリアランス(血漿法)の試み. 第51回日本腎臓学会学術総会, 2008

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）
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と
拡大臨床試験体制整備
分担研究報告書

薬剤の安全性評価と臨床試験体制整備のアドバイス

分担研究者	中村 秀文	国立成育医療センター治験管理室長
研究協力者	大橋 靖雄	東京大学大学院医学研究科教授
	斎藤 真梨	国立成育医療センター臨床研究フェロー
	佐古 まゆみ	国立成育医療センター臨床研究フェロー

研究要旨

臨床試験体制整備の一環として、セントラルモニタリングの実施方法について最終検討を行った。また、今回臨床研究に初めて参加する一般小児科医を含む多施設で臨床試験を実施するため、試験開始後同意取得状況に関するアンケート調査を行い、患者及び保護者がより理解できる説明方法について検討し、アドバイスをを行った。試験開始1年後の平成20年10月1日第1回モニタリング報告が効果安全性評価委員会に行われ、患者の人権が擁護され、臨床試験がプロトコルを遵守して実施され、重大な有害事象の発生なく安全に実施されていることが確認された。今後も年1回定期的にモニタリング報告を行い、問題点を早期に抽出して、対策を検討していく予定である。平成19年10月より臨床試験を開始し、平成21年2月2日現在で倫理委員会通過施設は135施設、登録症例数は108例であり、患者集積は計画通りに進んでいる。今後も進捗管理と参加施設への働きかけを継続的に行っていく必要がある。来年度もモニタリング報告結果を踏まえてこまやかな対策を検討し、安全性への配慮と試験の品質管理を行っていく。

また国内外に対して積極的に本研究と臨床試験体制整備について紹介し、多くの海外専門家との意見交換を行うことにより、海外との連携との足がかりを作ることができた。将来的には国際共同治験に耐えられる体制としていかねばならず、引き続き本研究による体制整備のアドバイスを続けていきたい。

A. 研究目的

小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備において、薬剤の安全性評価と臨床試験全体についての体制整備のアドバイスをを行う。

B. 研究方法

セントラルモニタリングの実施方法について最終検討を行った。臨床研究に初めて参加する一般小児科医を含む多施設による臨床試験であることから、同意取得状況に

関するアンケート調査を行い、患者及び保護者がより理解できる説明方法について検討し、アドバイスをを行った。また中央事務局・セントラルモニタリングの観点から臨床試験実施体制についてアドバイスをを行った。さらに臨床試験体制整備や将来的な海外との連携のために海外の専門家との情報交換・意見交換を実施した。

(研究の倫理面への配慮)

臨床試験プロトコルの内容の検討に際し、「臨床研究に関する倫理指針」に従った。施設における臨床試験開始に先立って、倫理委員会などによる審査を受け、上記指針に従って臨床試験を実施している。有害事象報告などにも十分に配慮し、被験者保護に努めている。

C. 結果

同意取得状況に関するアンケート調査により、臨床研究に初めて参加する一般小児科医は、小児腎臓専門医と同等に説明・同意取得が実施できていることが確認された。

平成20年5月13日の班会議において、アンケート調査を踏まえて、患者及び保護者がより理解できる説明方法（説明文書の文章表現など）について検討し、アドバイスをを行った。またプロトコルの説明が行われ、細部についての確認と、必要な修正が加えられ、その後に各施設の倫理委員会で審査が行われた。

臨床試験体制については、JSKDC

(Japanese Study Group of Kidney Disease in Children) で実施した臨床試験と同様、NPO 日本臨床試験研究支援ユニットにデータセンター業務を委託した。データセンターでは、安全性評価特に、プレドニゾン

特有の有害事象（成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満等）について、プロトコルが定める評価方法（グレーディング、検査方法等）で実施されているかを症例報告書で確認した。不明な場合は施設に問い合わせ、指導を行った。

臨床試験開始1年後の平成20年10月1日に第1回モニタリング報告を効果安全性評価委員会に行い、患者の人権が擁護され、臨床試験がプロトコルを遵守して実施され、重大な有害事象の発生なく安全に実施されていることが確認された。

全国約150施設が参加する試験であり、平成21年2月2日現在で倫理委員会通過施設は135施設、登録症例数は108例であり、患者集積は計画通りに進んでいる。

海外専門家との意見交換・情報交換も積極的に行った。平成20年6月4日～7日にはオランダのロッテルダムで行われた欧州小児薬理学会学術集会において、本研究を含むわが国の臨床試験の現状について紹介した。また、欧州における臨床試験体制整備の状況、方法論、欧州における規制等について広く最新の情報を収集し、欧米の専門家と意見交換を行った。平成20年7月24日～25日にカナダのトロント小児病院で開催された IUPHAR (International Union on Pharmacology: 国際薬理学会) の小児薬理サテライトにおいても、日本における本研究をはじめとした小児臨床試験ネットワーク構築の取り組みについて紹介し、小児臨床試験ネットワークの在り方について意見交換・情報交換を行った。さらにその後平成20年7月27日～31日にはカナダケベックにおける IUPHAR 学術集会に参加

し、本研究を含む日本及びアジアにおける小児臨床試験及び医薬品開発の現状についてシンポジウムにて発表した。

今後、本研究の成果を活用して国際共同臨床試験や国際共同治験にも参加できる体制整備を進めていく必要がある。そこで、外国人研究者招聘事業を活用し、平成 20 年 12 月 4 日～9 日に EMEA (European Medicines Agency: 欧州医薬品庁) の Agnes Saint-Raymond 氏を招聘し、欧州における小児臨床試験ネットワーク構築の現状や欧州での小児医薬品開発推進策等について紹介いただき、効率的な多施設小児臨床試験のインフラ整備の在り方、適切な小児臨床試験方法論、あるべき小児医薬品開発推進策などについて意見交換を行った。

これら成果を今後の活動内容に反映させていき、近い将来には、欧州等の臨床試験ネットワークとの連携についても、作業を進めていく予定である。

D. 考察

プレドニゾロンの安全性評価については、第 1 回モニタリング報告では安全性に大きな問題はなかったが、今後とも引き続き、成長障害、骨粗鬆症をはじめとした有害事象に、データセンターでも十分に注意していく必要がある。今後のモニタリング報告の内容にも十分に留意したい。

臨床試験体制については、平成 21 年 2 月 2 日現在で倫理委員会通過施設は 135 施設、登録症例数は 108 例であり、試験の進捗は順調である。初めて参加する一般小児科医を含む多施設で実施しているが、第 1 回モニタリング報告ではプロトコルの不遵守も発生しておらず、臨床試験体制は整備され

つつあると考える。参加施設数が 100 を超える大所帯であり、試験治療期間が 2 年間と長期にわたる臨床試験であるため、品質管理が重要な課題となる。引き続き、試験の進捗を注意深く観察しながら、参加施設への働きかけを継続的に行っていく必要があると考える。来年度もモニタリング報告結果を踏まえて、こまやかな対策を検討していきたいと考えている。

国内外に対して積極的に本研究と臨床試験体制整備について紹介し、また多くの海外専門家との意見交換を行うことにより、海外との連携との足がかりを作ることができた。将来的には国際共同治験に耐えられる体制としていかなばならず、引き続き本研究による体制整備のアドバイスを続けていきたい。

E. 結論

100 施設を超える、多施設による臨床試験であるが、試験の進捗は順調であり、第 1 回モニタリング報告ではプロトコル遵守と安全性確保が確認された。来年度もセントラルモニタリングを行い、モニタリング報告内容を慎重に検討しながら、安全性への配慮と試験の品質管理を行っていく。

国内外への情報発信と、海外専門家との意見交換・情報交換も積極的に行い、将来的な共同臨床試験の足がかりを作ることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし