

- 訴とする8ヶ月男児（肝型ミトコンドリアDNA枯渇症候群）. 症例から学ぶ先天代謝異常症～日常診療からのアプローチ～（編集：日本先天代謝異常学会 編集委員：遠藤文夫、山口清次、高柳正樹、深尾敏幸） 診断と治療社 東京 pp144-147, 2009
- 3) Tajima T, Ohtake A (T. T and O. A equally contribute to this work.), Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K: OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 94(1): 314-319, 2009
 - 4) Ohtake A, Aoki Y, Saito Y, Niihori T, Shibuya A, Kobayashi T, Kure S, Matsubara Y: Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 32 in press, 2010
 - 5) Murayama K, Nagasaka H, Tsuruoka T, Omata Y, Horie H, Tregoning S, Thorburn DR, Takayanagi M, Ohtake A: Intractable secretory diarrhea in a Japanese boy with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Eur J Pediatr* 168(3): 297-302, 2009
 - 6) Fukuda T, Kohda M, Kanomata K, Nojima J, Nakamura A, Kamizono J, Noguchi Y, Iwakiri K, Kondo T, Kurose J, Endo K, Awakura T, Fukushi J, Nakashima Y, Chiyonobu T, Kawara A, Nishida Y, Wada I, Akita M, Komori T, Nakayama K, Nanba A, Maruki Y, Yoda T, Tomoda H, Yu PB, Shore EM, Kaplan FS, Miyazono K, Matsuoka M, Ikebuchi K, Ohtake A, Oda H, Jimi E, Owan I, Okazaki Y, and Katagiri T: Constitutively activated ALK-2 and increased Smad1/5 cooperatively induce BMP signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem* 284(11): 7149-7156, 2009
 - 7) 内藤幸恵、村山 圭、相澤まどか、大竹 明：ミトコンドリア呼吸鎖の酵素活性により診断された新生児ミトコンドリア心筋症. *日本未熟児新生児学会雑誌* 21(1):51-55, 2009
 - 8) Murayama K, Ohtake A: Children's toxicology from bench to bed - Liver Injury (4): Mitochondrial respiratory chain disorder and liver disease in children. *J Toxicol Sci* 34 (Suppl 2): SP237-243, 2009
 - 9) Kaji S, Murayama K, Nagata I, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohtake A, Iwasa H, Nishiyama M, Okazaki Y, Harashima H, Eitoku T, Yamamoto M, Matsushita H, Kitamoto K, Sakata S, Katayama A, Sugimoto S, Fujimoto Y, Murakami J, Kanzaki S, Shiraki K: Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. *Mol Genet Metab* 97(4): 292-296, 2009
 - 10) Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, Hosoya H, Murayama K, Ohtake A, Goto YI, Wakamoto H, Koga Y, Tanaka M: Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta (General Subjects)* 1800(3): 313-315, 2010
 - 11) Sadakata R, Kodama K, Kaga A, Yamaguchi T, Soma T, Usui Y, Nagata M, Hagiwara K, Kanazawa M, Ohtake A, Hatamochi A: A case of Ehlers-Danlos syndrome type IV, vascular type, demonstrated a newly recognized point mutation in the COL3A1 gene. *Inter Med* 49 in press, 2010.

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 藤井克則

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

塩浜 直 (小児科)
花岡英紀 (臨床試験部)
金井数明 (神経内科)

研究要旨

MELASの急性期卒中用発作に対しては現時点で根本的治療がない。青年期より卒中様発作を反復して増悪してゆくMELASの神経症状に対して、L-アルギニンを静注製剤として使用し発作コントロールと後遺障害防止に効果があるかどうかを判定する。

1. 目的

MELASの卒中様発作では後頭葉を中心とした血管攣縮が認められる。この攣縮に対してL-アルギニン投与が症状改善に有効かどうか、また後遺障害に影響を及ぼすかどうかについて調査する

2. 方法

MELAS患者2名に対して、急性期卒中様症状を呈した時点で5ml/kg (0.5g/kg)のL-アルギニンを投与し、卒中様症状の軽減ならびに後遺障害の有無について調査する。

3. 結果

2名のMELAS患者に対し急性期のL-アルギニン療法を計画したが、今年度は2名とも卒中様発作を発症しなかったため、アルギニン製剤を使用する機会はなかった。卒中発作の発生の予測は困難であるため急性期の投与機会を逃さないよう実施に向けて継続して準備中である。

4. 考察

昨年度けいれん2機会に対してL-アルギニンを使用したが、特に副作用等有害事象は認めなかった。引き続き作用効果について検証する必要がある。

5. 結論

現時点ではまだL-アルギニン療法が有効か無効かの判定が困難である。限られた投与機会では臨床症状の増悪はなく、有害事象の発生も報告されていない。今後も投与機会を増やして効果判定をする必要がある。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所 属 地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター

研究者 鈴木保宏

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

- | | | |
|---------------------|-------|-------|
| (1)大阪府立母子保健総合医療センター | 小児神経科 | 鳥邊泰久 |
| (2)大阪府立母子保健総合医療センター | 小児神経科 | 真野利之 |
| (3)大阪府立母子保健総合医療センター | 小児神経科 | 柳原恵子 |
| (4)大阪府立母子保健総合医療センター | 小児神経科 | 最上友紀子 |
| (5)大阪府立母子保健総合医療センター | 小児神経科 | 山田桂太郎 |
| (6)大阪府立母子保健総合医療センター | 発達小児科 | 岡本伸彦 |

研究要旨

MELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)は脳卒中様症状(頭痛、嘔気・嘔吐、視野・視力障害、半身痙攣、意識障害)を特徴とするミトコンドリア病であるが、確立された治療法はない。MELASは発症初期では一過性の脳卒中様発作を繰り返すが、経過とともに徐々に進行し、後遺症を残す予後不良の疾患である。MELAS患者において脳卒中様発作の成因として血管拡張機能障害が考えられている。L-アルギニンは一酸化窒素(NO)産生の基質となるアミノ酸で、体内のNOを増加して血管を拡張させる作用を有する可能性がある。本治験はMELAS患者の脳卒中様発作時の急性期症状に対してL-アルギニン静注製剤を投与してその有効性を検討する多施設共同オープン試験である。

1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5ml/kgを点滴静注し、脳卒中様発作症状の改善効果を評価する。

2. 方法

本研究は多施設共同オープン試験である。選択基準を満たし、除外基準を満たさないMELAS患者を調査してあらかじめ同意を取得する。脳卒中様発作にて来院時に選択除外基準の確認をした上で再同意を取得し、発作発現6時間以内に登録センターにFAXにて登録を送付する。投与前の症状(頭痛、嘔気・嘔吐、意識レベル、視覚障害)を評価した後にL-アルギニン静注製剤5ml/kgを1時間で点滴静注を行う。初回静注2時間後に症状の改善(有効性)を評価する。改善を認めた場合はさらに6, 12, 24時間後に有効性を評価する。改善を認めない場合は、初回静注終了後2～4時間以内にL-アルギニン静注製剤5ml/kgを追加投与する。追加投与した場合の有効性は、追加投与2時間後および初回投与12, 24時間後に行う。初回L-アルギニン静注後に症状の悪化を認めた場合は有効性、安全性を評価して本治験を中止する。

3. 結果

事前同意を得ていたMELAS男児(15歳)は2010年1月29日の夜から視覚症状(左眼がチカチカする)を訴え始めた。31日に左眼が見えにくいと訴え、物におつかるようになった。2月1日の朝から頭痛を訴えるようになったため来院した。再同意を取得し、登録した。治験薬投与開始前には頭痛は消失していたが、視覚症状は全盲状態であった。L-アルギニン静注製剤(5ml/kg)を初回投与したが、視覚症状の改善はなかった。治験薬(L-アルギニン静注製剤5ml/kg)の追加投与も実施したが効果はなかった。治験薬の投与中に有害事象はなかった。追加投与後に施行した画像検査(MRI)で、左右の後頭部に広範囲の病変を認めた。追加投与終了2時間後に治験を中止し、ステロイド療法を行った。治験中止24時間後までに、安全性について特筆する事象なし。治験実施計画書、GCPを遵守して問題なく行われた。

2010年2月15日に本症例の登録・治験実施についてモニタリングが行われたが、特に問題なかった。

4. 考察

本症例では治験薬投与する3日前から視覚症状が出現し、治験薬投与日の朝に頭痛が出現した。本プロトコルでは症状が2項目以上そろった時点が脳卒中様発作の発現と考えるため、再同意を得て治験を行った。治験薬の投与前には頭痛が自然に消失していたため、視覚症状が唯一の評価項目となった。L-アルギニン静注製剤は2回投与したが、視覚症状の改善は得られなかった。視覚症状は治験薬投与の3日前から出現しており、もう少し早期にL-アルギニン静注製剤の投与ができていれば効果があった可能性は否定できない。

5. 結論

MELAS男児が3日前から視覚症状を訴え、頭痛が出現したため来院した。治験薬投与直前には頭痛は消失していたため、視覚症状(全盲)が唯一の評価項目となった。L-アルギニン静注製剤を2回投与したが効果はなかった。頭部MRIで後頭部に広範囲の病変を認めたため治験の中止を判断した。

6. 発表

なし
7.その他

治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所 属 独立行政法人国立病院機構関門医療センター

研究者 田中信一郎

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

独立行政法人国立病院機構関門医療センター 神経内科 前田敏彦

研究要旨

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的異常によって引き起こされる疾患である。ミトコンドリア病には種々の病型があり、小児期に発作性の頭痛、嘔吐、半身けいれんを起こして発症する病型をmitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) と呼ぶ。

MELAS は重篤な進行性疾患で、多くの患者は脳卒中様発作を繰り返すことで後遺障害が徐々に蓄積し、死に至る。

脳卒中様発作の成因には血管説と細胞機能不全説とがあり、成因が完全に解明されているわけではない。しかし、以下に示す理由(省略)から、血管拡張機能障害が原因で脳卒中様発作を起こす可能性が高いと考えられる。

L-アルギニンは一酸化窒素(NO)産生の基質となるアミノ酸で、NOが血管を拡張する際の中核的役割を担うことが知られている。

このため、L-アルギニンはMELAS患者の治療薬として有望と考えられ、急性期に対する静注製剤及び発作寛解期に対する経口製剤の有効性及び安全性をそれぞれ評価することとした。

1. 目的

過去に脳卒中様発作症状を発現したことのあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン製剤(経口あるいは静脈)を投与し、有効性及び安全性を評価する。

2. 方法

静注試験:

多施設共同オープン試験であり、MELASと診断された患者で、3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有し、かつ、脳卒中様発作が発現してから6時間以内の患者にL-アルギニン静注製剤5 mL/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。

経口試験:

以下の基準をすべて満たすMELAS患者にL-アルギニン経口製剤(顆粒剤)を1日3回(毎食後)、96週間経口投与する。

投与量は「顆粒剤として0.3 g/kg/day」を基本とし、これを1日3回に分け、毎食後に投与する。

- 1) 過去2年間に脳卒中様発作を発現したことがある患者
- 2) 3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有する患者
- 3) 過去にL-アルギニン経口製剤で治療されたことのない患者
- 4) 卒中様臨床所見の判定が可能な患者

3. 結果

関門医療センター(以下当院)神経内科で既に(遺伝子診断も含めて)確定診断し、加療中のMELAS患者一名についてL-アルギニン治療の静注療法を行うこととして、本治験に参加した。

当院は救急救命センターを有することから、脳卒中様発作が出現した場合、速やかに治験薬投与が可能であることが期待された。

また、この症例が脳卒中様発作を生じた後には経口試験にも参加資格が出てくることから、経口試験に関しても行う予定とした。

治験予定症例者から事前同意を取得し、治験薬品の搬入を行い、経過を観察してきたが、脳卒中様発作を生じることなく、緩徐にしかし、確実に精神症状が進行し、本治験の参加の前提条件である、“本人との意思疎通が可能であること”に抵触する事態となった。

また、その精神症状のために、当院から遠方の地域での療養を余儀なくされ、例え脳卒中発作を生じても当院への遅滞ない受診が困難な状況となってしまった。

このため、前年度は本症例の確保は断念せざるを得なかった。

その後、今年度に入り、近隣の小児科医、神経内科医にミトコンドリア病患者の紹介を依頼したが、適切な症例の確保には至らなかった。

4. 考察

MELASでは高次機能障害が脳卒中様の発作を経ずに緩徐進行性の形で進行する場合が想定され、その場合、本治験のデザインではエントリー困難な場合が少なくないと考えられた。

また、脳卒中様発作を起こしているとしても、高次機能障害が後遺症として残り、本治験の“本人との意思疎通が可能であること”を満たすことが不能な例も多いと思われる。

5. 結論

今年度も本治験に関しては症例のエントリーがなかったため、結論は保留とする。また、今後も症例の発掘は困難と判断し、来年度の治験継続は断念した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

MELAS患者の特性として“本人との意思疎通が可能であること”という治験エントリーの前提条件をクリアすることがなかなか難しいと考えられた。

また、一般臨床医のミトコンドリア病に関する認知度の低さも症例収集の障壁となったと考えられる。

治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所 属 滋賀医科大学医学部附属病院

研究者 竹内義博

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

滋賀医科大学医学部附属病院	小児科	准教授	高野知行
滋賀医科大学医学部附属病院	小児科	講師	丸尾良浩
滋賀医科大学医学部附属病院	小児科	非常勤講師	森麻美
滋賀医科大学医学部附属病院	小児科	助教	吉岡誠一郎
滋賀医科大学医学部附属病院	小児科	助教	松分久美子

研究要旨

急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験

1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5mL/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。

2. 方法

MELASと診断された患者で、3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有し、かつ脳卒中様発作が発現してから6時間以内の患者で同意を取得した患者を対象に、L-アルギニン静注製剤5mL/kgを末梢静脈から約1時間かけて投与速度の上限200mL/hrで点滴静注する。腫瘍評価項目は初回静注終了後2時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合とする。

3. 結果

【全体】

事前同意取得例数29例、登録症例数8例。重篤な有害事象報告はなし。

【当該研究機関】

2008年11月25日に男子(平成11年12月生)に同意を取得したが、その後急性脳卒中様発作時の治験薬は未投与。

4. 考察

2010年2月13日に研究組織における全体会議が行われ、実施計画の変更が検討された。除外基準、背景調査について計画変更が検討されたが、結果として適格性評価(発作時に事前同意を取得していない場合でも、条件を満たせば登録可能とする)について変更を行うこととなった。

5. 結論

静注製剤による当該治験においては、現時点で目標18例に対し現在8例の登録であり、当初2010年7月までの実施期間が2011年6月までの期間延長となった。これを受けて当該研究機関においても引き続き、実施計画基準に合致した場合は、登録を行う。

6. 研究発表

本年度はなし

7. その他

2010年2月13日付にて実施計画書(Version2.0)への改訂並びにそれに準じた同意説明文書文書改訂予定である。また2010年2月12日付にて治験薬概要書(第3版)が改訂となった。

治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所属 福井大学

研究者 米田 誠

研究期間 平成21年4月1日～平成22年3月31日

研究分担者

福井大学 栗山 勝
福井大学 濱野 忠則
福井大学 山村 修
福井大学 藤井 明弘
福井大学 井川 正道
福井大学 上野 亜佐子
福井大学 中地 亮
福井大学 松永 晶子

研究要旨

急性期脳卒中様発作を発現したMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤を投与し、有効性と安全性を評価するための多施設共同オープン試験を行っている。現在までに、治験基準に合い、脳卒中様発作を発現し、同意が得られた患者1名に対して治験を実施した。また、過去に脳卒中様症状を発現したことのあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性と安全性を評価するための多施設共同オープン試験を行っている。現在、治験基準に合い、同意が得られた患者1名に対して治験を実施している。

1. 目的

急性期脳卒中様発作を発現したMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤を投与し、有効性と安全性を評価する。また、過去に脳卒中様症状を発現したことのあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性と安全性を評価する。

2. 方法

いずれも多施設共同オープン試験で行っている。L-アルギニン静注製剤に関する治験では、治験対象患者の基準をすべて満たすMELAS患者を対象とし、L-アルギニン注射剤を投与し、臨床徴候、有害事象などを適宜プロトコールに則り観察する。また、L-アルギニン経口製剤に関する治験では、治験対象患者の基準をすべて満たすMELAS患者を対象とし、L-アルギニン経口剤を投与し、臨床徴候、有害事象などを適宜プロトコールに則り観察する。

3. 結果

現在、L-アルギニン静注製剤に関する治験では、患者2名を選定し、事前同意を得て登録している。うち1名は脳卒中様発作を発現し、同意を得て治験を行った。また、L-アルギニン経口製剤に関する治験では、患者1名を選定し、同意を得て治験を開始している。

4. 考察

計画に従い実施している。

なお、静注試験・経口試験ともに有害事象は発生していない。

5. 結論

現在、計2名の患者で治験を実施している。

6. 研究発表

Ikawa M, Okazawa H, Arakawa K, Kudo T, Kimura H, Fujibayashi Y, Kuriyama M, Yoneda M. PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. *Mitochondrion*. 2009;9:144-8.
Tsujiyama T, Yoneda M, Shimizu Y, Uematsu H, Toyooka M, Ikawa M, Kudo T, Okazawa H, Kuriyama M, Kimura H. Pathophysiologic evaluation of MELAS strokes by serially quantified MRS and CASL perfusion images. *Brain Dev*. 2010;32:143-9.

7. その他

本治験は、福井大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会において承認済みである。

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所属 徳島大学大学院

研究者 浅沼 光太郎

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

梶 龍兒	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学分野	教授
和泉 唯信	徳島大学病院 内科	診療支援医師
佐藤 健太	徳島大学病院 内科	診療助教
松井 尚子	徳島大学病院 内科	診療助教
山本 伸昭	徳島大学病院 内科	医員
宮城 愛	徳島大学病院 内科	医員
寺澤 由佳	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学分野	助教
森 健治	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	小児医学分野 准教授
内藤 悦雄	徳島大学病院 小児・周産・女性科	非常勤医師
原田 雅史	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	画像情報医学分野 教授

研究要旨

本試験は、脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5ml/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する多施設共同オープン試験である。

1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5ml/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。

2. 方法

本試験の対象として適格と考えられる患者をあらかじめ調査し、候補となった患者から発作発現前に同意を取得する。事前同意を取得した患者が脳卒中様発作を発現した場合、再度同意を取得し被験者登録後L-アルギニン静注製剤5ml/kgを末梢静脈より点滴静注する。有効性の主要評価項目は「初回静注終了後2時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合」とする。あわせて、初回静注終了後2・6・12・24時間の4時点で「頭痛」「嘔気・嘔吐」「意識レベル」「視覚障害」の4症状が改善したかどうかを判断する。

3. 結果

被験者に対し6月9日に試験の説明を行い事前同意を取得した。しかし病状が安定しているため発作を起こしておらず治験薬投与には至っていない。責任医師変更、実施計画書改訂、安全性情報の報告等についてIRBにて審議を行い治験継続の承認を得た。

4. 考察

被験者登録は無いが、GCPを遵守し治験を実施できた。

5. 結論

平成22年2月13日に全体会議が行われ、治験の進捗等話し合いが行われた。その中で適格性評価について変更して行うこととなった。引き続きGCPを遵守して治験を実施する。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究「L-アルギニン」

所属 神戸大学医学部附属病院

研究者 荻田 典生

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

戸田 達史	神戸大学医学部附属病院	神経内科・教授
濱口 浩敏	神戸大学医学部附属病院	神経内科・助教
関口 兼司	神戸大学医学部附属病院	神経内科・特定助教
小田 哲也	神戸大学医学部附属病院	神経内科・大学院生
安井 直子	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員
上田 健博	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員
関 恒慶	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員
横田 一郎	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員
大塚 喜久	神戸大学医学部附属病院	神経内科・医員

1. 目的

過去に脳卒中発作症状を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与して、有効性および安全性を評価すること（経口試験）。
脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5mL/Kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価すること（静注試験）。

2. 方法

本治験の実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規制を遵守する。これらの関係法規に合わせて院内の治験審査委員会などの規定ならびに各種手順書の改訂を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行った。
また、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整えた。

経口試験について、平成21年3月18日の治験審査委員会にて承認を得た。当院は追加施設としての参加であり、平成21年4月10日に治験届を提出した。

静注試験について、平成21年6月17日の当院治験審査委員会の承認を受けた。当院は追加施設としての参加であり、平成21年6月26日に治験届を提出した。

3. 結果

経口製剤試験について、1例から同意を取得した。実施重篤な有害事象の発現や緊急回避のための逸脱なく実施中である。

静注製剤試験について、2例から同意を取得した。2例ともに同意を取得したのみで治験薬投与には至っていない。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、治験審査委員会の承認を得ることが出来た。治験届提出後、被験者の登録を行い、安全に十分な配慮を行い、治験を遂行する。

5. 結論

現時点では、評価を完遂し、データ固定を行った被験者はないため、L-アルギニンの有効性および安全性について記載できる事項はない。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所属 琉球大学医学部附属病院

研究者 大見 剛

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

琉球大学医学部附属病院 玉城邦人

研究要旨

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的異常により引き起こされる難治性進行性疾患である。その中で小児期に発作性の頭痛、嘔吐、半身痙攣で発症する病型がMELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)である。MELASの特徴は20歳前に頭痛、嘔吐、痙攣、意識障害といった一過性脳卒中様症状を起こすことで、多くの患者は脳卒中様発作を繰り返すことで後遺症障害が蓄積し、死に至る。脳卒中様発作の成因は完全に解明されていないが、疾患研究により、血管拡張機能障害が原因で脳卒中様発作を起こす可能性が高いと考えられている。NOは中小動脈における血管の拡張機能において中核的役割を担う生体内活性物質であり、その基質であるL-アルギニンを投与することは、MELAS発作の急性期症状の改善及び寛解期の脳卒中様発作の予防的治療を可能にすると考えられた。

MELASにおいて発作寛解期の治療目標は脳卒中様症状の発現を防止することであり、これまでも様々な治療が試みられてきたが、有効性は検証されていない。一方脳卒中様発作の予防目的でL-アルギニンを使用したいくつかの臨床試験が実施されたが、L-アルギニンを内服したところ、発作の重症度及び頻度が有意に改善した。L-アルギニンはMELAS患者の治療薬として有望と考えられ、発作寛解期に対する経口製剤の有効性及び安全性を評価し、薬事法上の承認取得 (MELASのL-アルギニンへの効能L-アルギニン追加) を目指し、日本医師会治験促進センターが実施する治験推進研究事業「医師主導治験」として、多施設共同オープン試験を実施する。

1. 目的

過去に脳卒中様発作症状を起こしたことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性及び安全性を評価する。

2. 方法

L-アルギニン経口製剤を試験実施計画書の選択基準に該当するMELAS患者で、本製剤投与について同意が得られた被験者にL-アルギニンを経口投与する。治療期間は96週間、投与量は顆粒剤として0.3g/kg/dayを基本とし、これを1日3回にわけて投与する。過去の基礎研究に基づいた治験計画書の基準に従い、血漿中アルギニン濃度を測定し投与量を調整する。内服開始後は経過報告書に沿って治療開始後の脳卒中様発作の頻度や程度、ミトコンドリア病や片頭痛の重症度スコアを用いた臨床症状の推移について評価、検討を行う。また試験実施計画書に沿って定期的な血液学的検査項目の推移について評価、検討を行う。L-アルギニン経口製剤の安全性評価のために、有害事象、副作用について収集し、検討を行う。

3. 結果

本年度は試験実施計画書の選択基準に該当するMELAS患者1例に対して、患者本人及び代諾者へ説明を行い、同意を得た後、2009年5月よりL-アルギニン製剤の経口投与を開始した。0.3g/kg/dayの投与で内服後2時間の血漿中アルギニン濃度を100 μ mol/L以上に維持できたため、投与量の変更は行わず内服を継続した。内服開始後現在までのところ明らかな脳卒中様発作は出現しておらず、また重篤な有害事象も認めておらず、内服コンプライアンスも良好である。

4. 考察

L-アルギニン投与開始後1年未満ではあるが、過去の臨床研究での報告にあるように、現時点では当院の該当患者についてはL-アルギニン投与により脳卒中様発作の予防効果が得られている可能性が考えられた。今後も経口試験を継続することで脳卒中様発作予防効果や投与の安全性などについて一定の評価を行うことが可能と考えられた。また医師主導治験の実施、継続を行う上で医療機関においては臨床研究支援センターや薬剤部などの専門部門との連携が必須であり、その役割は極めて重要と考えられた。

5. 結論

今後も試験実施計画書に沿って96週までL-アルギニン経口試験を継続することで、本製剤の有効性、安全性について一定の結論が得られると判断する。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究「L-アルギニン」

所 属 国立成育医療センター
研究者 久保田雅也
研究期間 2009/05/19～2010/03/31

研究分担者

国立成育医療センター 神経内科 星野英紀
柏井洋文
古山晶子

研究要旨

MELAS患者に対するL-アルギニン製剤の有効性と安全性を評価した。

1. 目的

脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者のL-アルギニン静注製剤による発作症状改善効果を評価する。また同経口製剤投与による発作予防効果を評価する。

2. 方法

MELAS患者を対象とし卒中様発作時L-アルギニン静注製剤5 mL/kgを点滴静注する。また同経口製剤0.3 g/kg/日を投与する。

3. 結果

L-アルギニン経口製剤0.3 g/kg/日を2009年8月から投与し、一度脳卒中様発作（視覚障害、けいれん）を起こしたが軽度であった。L-アルギニン静注製剤は使用せず。

4. 考察

L-アルギニン経口製剤0.3 g/kg/日の投与により脳卒中様発作を防止することはできなかったが、発作の重症度は使用前より軽減した。

5. 結論

16歳MELAS男児に対しL-アルギニン0.3 g/kg体重/日を継続投与し脳卒中様エピソードは1回のみ、しかも使用前より軽度の症状とすることができた。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

沈降不活化インフルエンザワクチン (H5N1株)

平成21年度 総括研究報告書

平成22 (2010) 年4月

社団法人日本医師会

沈降不活化プレパンデミック全粒子インフルエンザワクチンの健康小児を対象とした臨床試験

所 属 独立行政法人 国立病院機構 三重病院

研究者 神谷 齊

研究期間 平成21年4月～平成22年3月

分担研究者

なし

研究要旨

H5N1型インフルエンザに対する沈降不活化インフルエンザワクチン（財団法人阪大微生物病研究会製：BK-PIFA、学校法人北里研究所製：KIB-PIA）は、平成18年より当該研究事業で実施された健康成人（20歳以上、65歳未満）の医師主導治験成績等に基づき承認申請の結果、既に製造販売承認を得ている。しかしながら、承認審査において、先の治験で対象とされなかった集団での検討が必要とされ、その中に小児集団での情報収集が求められた。そのため、小児に対する本ワクチンの免疫原性・安全性を検討するための医師主導治験を計画、実施することとし、本治験を適正かつ円滑な実施を可能とするための体制を構築した。

平成20年4月に治験届を提出し、治験が開始された。治験期間中に用法用量の見直しが行われたが、平成20年12月末には被験者登録を完了した。本年度では当該治験で得られたデータをもとに統計解析を行い、総括報告書を作成した。本結果をもとに平成21年12月に治験薬提供者より承認申請された。

1.目的

小児に対する本ワクチンの免疫原性及び安全性を検討するため、健康小児を対象とした医師主導治験を治験薬ごとに実施する。本研究においては、治験を適正かつ円滑に実施することに加え、そのための治験実施体制の構築・管理を目的とする。特に本年度では、本治験で得られたデータをもとに

2.方法

前年度に実施された治験結果をもとに、統計解析計画書を作成し解析を行った。解析結果をもとに、それぞれの治験薬の安全性、免疫原性について検討を行った。小児特有に高頻度で発熱が認められたことから、原因追究のためにウイルス学やワクチン学の専門家や外部研究者から意見を聞いた。

その結果を基に総括報告書を作成し、治験薬提供者より承認申請することとした。

3.結果

最終的な組み入れ被験者数は、BK、KIBいずれも187例であり、それぞれ3例、4例が途中中止された。免疫原性及び安全性の結果の概略は以下のとおりであった。詳細は治験総括報告書にまとめた。

【免疫原性の結果】

BK及びKIBそれぞれにおいて、用法用量別（14群）における中和抗体価及びHI抗体価（ウマ血球）の抗体陽転率は、いずれの接種群でも、2回目接種前と比較して事後観察で高値であった。事後観察時点での「接種後抗体価が20倍以上かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上の上昇」及び「接種後抗体価が40倍以上かつ1回目接種前値からの変化率4倍以上の上昇」の中和抗体価の抗体陽転率は、BKではそれぞれ95.8%～100.0%及び66.7%～100.0%、KIBではそれぞれ63.6%～100.0%及び60.0%～100.0%であった。

【安全性の結果】

BKにおいて治験中に発現した有害事象は177例（94.7%）887件であり、自覚症状・他覚所見は161例（86.1%）に564件、接種部位反応は116例（62.0%）に323件認められた。特に、副反応（発熱）は、全期間においては187例中111例（59.4%）に132件、1回目接種時は187例中109例（58.3%）に112件、2回目接種時は184例中20例（10.9%）に20件認められ、副反応（発熱）はほとんどが1回目接種後に発現した。

KIBにおいて治験中に発現した有害事象は166例（88.8%）735件であり、自覚症状・他覚所見は137例（73.3%）408件、接種部位反応は112例（59.9%）327件に認められた。特に、副反応（発熱）は、全期間においては187例中86例（46.0%）に100件、1回目接種時は187例中83例（44.4%）に87件、2回目接種時は183例中13例（7.1%）に13件であり、副反応（発熱）は、ほとんどが1回目接種後に発現した。両治験において因果関係の否定できない重篤な有害事象は発生しなかった。

本治験で確認された発熱の原因を追求するために、それぞれの被験者における季節性インフルエンザの接種歴やインフルエンザ罹患歴等も調査し検討した。また、非臨床試験（発熱試験）を追加で行った。しかしながら、発熱との因果関係を明らかにする因子を明らかにすることができなかった。本結果をもとにウイルス学やワクチン学の専門家や外部研究者より発熱の原因について意見を求めたところ、アジュバンド、全粒子ワクチンの可能性について示唆された。

4. 考察

本治験においては、それぞれの治験薬を2回筋肉内又は皮下接種したとき、接種後の抗体産生が確認され、感染・流行の予防に対し有効である可能性が示唆された。また、安全性については、重篤な副反応は認められず、臨床的に重大な問題となる症状はみられなかった。しかしながら、特に低年齢の小児において発熱が高頻度にみられたことより、使用に際しては注意を払う必要があると考える。本治験では発熱の原因追求までは至らなかったが、今回の小児治験の成績は、わが国の本ワクチン接種方針の決定に極めて重要な情報を提示することができるものとする。

本ワクチンは定期接種あるいは任意接種されているワクチンと異なり、本ワクチンは、重篤かつ緊急の感染症に対する備えとしてのワクチンであり、今回の免疫原性の結果と安全性の結果を正確に評価し、情報提供したうえで接種の可否が検討されるべきものである。一方で、より安全で有効なH5N1インフルエンザに対する新たなワクチン開発の必要性が明らかとなった。

5. 結論

本治験では本ワクチンにおける小児に対する免疫原性、安全性が明らかになり、治験薬提供者による小児への適正用量の設定に関する承認事項一部変更承認申請が行われた。しかし本治験で明らかとなった小児特有に認められる発熱の原因追求まで至ることができなかった。

6. 研究発表

H. KAMIYA, et al. Immunogenicity and Safety Evaluation of Influenza Prepandemic Vaccines in Japanese Healthy Children. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).2009.

7. その他

該当なし

以上

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

治験推進研究事業

リッキシマブ

平成21年度 総括研究報告書

平成22（2010）年4月

社団法人日本医師会

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

所属 神戸大学大学院医学研究科

研究者 飯島 一誠

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

- (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) 和歌山県立医科大学小児科 中西 浩一
- (4) 神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学 野津 寛大
- (5) 兵庫県立こども病院腎臓内科 田中 亮二郎
- (6) 国立成育医療センター腎臓科 伊藤 秀一
- (7) 駿河台日本大学病院小児科 高橋 昌里
- (8) 順天堂大学附属練馬病院小児科 大友 義之
- (9) 東京大学医学部小児科 三浦 健一郎

研究要旨

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を検証することを目的に、「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試験)」と「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試験)」の二つの臨床試験を2008年9月より医師主導治験として開始した。RCRNS-01試験は3年間で60例、RCRNS-02試験は20例の登録を予定しているが、2009年3月22日現在、RCRNS-01試験は46例登録(42例治験薬投与)、RCRNS-02試験は18例登録(18例治験薬投与)と順調に経過している。なお、なお、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象は現在のところ報告されていない。

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、ミゾリピ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」のままで、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」のままで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を検証することを目的に、「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試験)」と「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試験)」の二つの臨床試験を計画し、医師主導治験として開始した。

2. 方法

- ・2009年7月11日(土)に平成21年度1回目(通算4回目)の班会議を国立成育医療センターで行った。
- ・2010年1月24日(日)に平成21年度2回目(通算5回目)の班会議を神戸大学医学部附属病院で行った。
- ・安全性に関する中間解析を行った。

3. 結果

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試験）」と「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試験）」の二つの臨床試験からなり、神戸大学医学部附属病院、国立成育医療センター、東京大学医学部附属病院、東京都立清瀬小児病院、和歌山県立医科大学附属病院、兵庫県立こども病院、順天堂大学医学部附属練馬病院、駿河台日本大学病院、岡山大学医学部・歯学部附属病院内の9施設を治験実施施設としている。また、治験事務局を神戸大学医学部附属病院治験管理センター内においている。

両試験とも2008年9月1日から開始された。RCRNS-01の被験者登録予定期間は2011年8月までの3年間で60症例の登録を目標としており、治験実施予定期間は2012年8月までの4年間とした。また、RCRNS-02は20症例を目標被験者数とし、被験者登録予定期間及び治験実施予定期間はRCRNS-01と同じである。

RCRNS-01試験は2008年11月13日に第1例目の登録があり、2009年3月末までに17例が登録され、うち14例（3例は登録後除外）に治験薬が投与された。その後も症例登録は比較的順調に進み、2010年3月22日現在、46例が登録され、うち42例（4例は登録後除外）に治験薬が投与された。昨年度末には、治験実施施設のうち2施設が未登録であったが、本年度はこの2施設からも登録があり、すべての治験実施施設から症例登録がなされたことになる。また、RCRNS-02試験は2008年11月25日に第1例目の登録があり、2009年3月末までに2例が登録され、2例に治験薬が投与された。その後症例登録は比較的順調に進み、2010年3月22日現在、18例が登録され、18例全例に治験薬が投与された。

2009年7月11日（土）に本年度1回目（通算4回目）となる班会議を国立成育医療センターで行い、進捗状況、各施設からの問い合わせ内容、再発時・緊急開示の手順、その他運用上の注意点などの説明及び討議を行った。また、2010年1月24日（日）に神戸大学医学部附属病院で本年度2回目（通算5回目）となる班会議を行い、進捗状況、各施設からの問い合わせ内容、安全性中間解析実施時の監査結果の概要、今後の監査計画及びその他運用上の注意点などの説明及び討議を行った。

本年度中に治験薬投与完了または中止した被験者が20名に達したので、安全性に関する中間解析を行い、効果安全性評価委員会（委員長：東京大学医学部小児科 五十嵐隆教授）から「安全性には問題なく治験を継続可能」との勧告を得た。

なお、RCRNS-01試験、RCRNS-02試験とも、2009年9月1日（3.0版→3.1版）、2010年1月25日（3.1版→3.2版）付けでプロトコル改定を行い、治験届受領後の種々の変更に関しては、RCRNS-01試験、RCRNS-02試験とも、2009年9月30日および2010年1月8日に変更届をPMDAに提出した。

治験開始後、症例登録が進んでいるが、Grade3以上の有害事象報告がRCRNS-01試験で本年度21例（平成21年度は3例）、RCRNS-02試験で本年度7例（平成21年度は1例）あったが、これらはすべて死亡や死亡につながるおそれのあるものでなかったため、プロトコルおよび説明文書の改訂や当局報告は不要と判断した。これらの報告に関しては、事務局からFAXサーバーを用いて各治験実施施設に情報提供を行った。

なお、RCRNS-01試験に登録された症例のうち、本年度19例（平成21年度は2例）がTreatment failureと判定され、治験実施施設より治験事務局に緊急開示の依頼があり、調整委員会で検討した結果、いずれも妥当と判断され緊急割付コードが当該治験実施施設に郵送された。

4. 考察

当初の計画通り、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験と薬物動態試験の2つの臨床試験を医師主導治験として実施している。治験開始から1年半以上経過し、これまでは比較的順調に経過しているが、RCRNS-01の症例登録数は2009年秋以降明らかに減少傾向にあり、今後、さらに症例登録を促し登録数の増加に努めたい。今年度も治験実施に当たり、いくつかの問題点が生じたが、班会議等でタイムリーに活発な議論を行い、運用上の注意点などの説明やプロトコル変更などを行うことで対応できたと考えている。なお、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象が現在のところ報告されておらず、緊急開示依頼に対しても適切に対応できたと考えている。さらに、安全性に関する中間解析を行い、効果安全性評価委員会から「安全性には問題なく治験を継続可能」との勧告を得ており、安全に治験を実施できたと考えている。

本治験の対象患者は既存の免疫抑制治療では寛解を維持できない非常に疾患活動性の高い患者であり、被験者は早期に再発をきたすことが懸念される。IDEC-C2B8が安全性を考慮しても著しい優越性を示す場合に、プラセボ群に不利な治療を継続させないために、第1回再発を発生する被験者が30例に達した時点で有効性に関する中間解析を行う予定である。2010年2月26日現在、RCRNS-01試験に登録された患者のうち29例で第1回再発を認めており、平成22年度早々にも有効性に関する中間解析を行う必要があると思われる。30例目の第1回再発発生日から2カ月以内に中間解析を行うことを目標としており、具体的には、2010年4月中旬に症例検討会（治験責任医師は参加しない）、5月初旬に効果安全性評価委員会を開催する予定である。なお、有効性中間解析結果を審議する効果安全性評価委員会の事務局は独立した第三者機関に委託する。

効果安全性評価委員会の統計家は、有効性の中間解析報告書を作成し、効果安全性評価委員会に提出する。効果安全性評価委員会はこれをもとに試験継続の可否を検討・勧告する。治験調整委員会は、効果安全性評価委員会の勧告に基づいて統計解析責任者と協議し、治験実施計画書の変更又は治験継続の可否（継続・中断・中止）を決定するが、現時点では、以下の意思決定方法に従って試験継続の可否を決定する予定である。

1) 中間解析時点でIDEC-C2B8群の優越性が示された場合、ランダム化割付を終了し、盲検性を維持したまま、IDEC-C2B8群が計30例になるまで登録を続け、最終登録者の1年間の観察期間が終了するまで全登録者の治験を継続する。なお、この場合でも予見なく症例登録を続けるために有効性の中間解析結果は公表しない。

2) 中間解析時点でIDEC-C2B8群の優越性が示されない場合、目標被験者数に達するまで試験を継続する。

なお、治験実施上の問題点を早期に吸い上げ解決するために、平成22年度中に2-3回の班会議を行う予定である。

5. 結論

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を検証することを目的に、「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試験）」と「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試験）」の二つの臨床試験を2008年9月より医師主導治験として開始した。現時点では、両試験とも順調に症例登録が進んでおり、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象の報告もなく、計画通りに治験が実施されている。

6. 研究発表

1. 論文発表

1. 飯島一誠. 難治性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ療法『ここまできた注目の小児科臨床ガイド 小児科専門医のための生涯教育ナビゲータ』日本小児科学会教育委員会pp130-136, 2009
2. 飯島一誠. 小児期ネフローゼ症候群の特徴. 日本内科学会雑誌 98: 998-1004, 2009
3. 飯島一誠. TP[総蛋白質]『新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド』田中敏章編, じほう, pp34-35, 2009
4. 飯島一誠. ALB[アルブミン]『新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド』田中敏章編, じほう, pp36-37, 2009
5. 野津寛大, 飯島一誠. Na[ナトリウム]『新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド』田中敏章編, じほう, pp70-71, 2009
6. 野津寛大, 飯島一誠. Cl[クロール]『新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド』田中敏章編, じほう, pp72-73, 2009
7. 野津寛大, 飯島一誠. K[カリウム]『新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド』田中敏章編, じほう, pp74-75, 2009
8. 飯島一誠. 小児の血管性紫斑病 (アレルギー性紫斑病, アナフィラクトイド紫斑病, ヘノッホ・シェーンライン紫斑病)『今日の治療指針 私はこう治療している』山口徹・北原光夫・福井次矢編, 医学書院, pp117-118, 2010
9. 神田杏子, 野津寛大, 飯島一誠, 松尾雅文. Bartter症候群とGitelman症候群についての最近の知見-利尿剤負荷試験にて判明したこと『Annual Review 腎臓2010』御手洗哲也・東原英二編, 中外医学社, pp72-77, 2010
10. 中山真紀子, 野津寛大, 飯島一誠. TCF2遺伝子異常と先天性腎尿路奇形『Annual Review 腎臓2010』御手洗哲也・東原英二編, 中外医学社, pp212-218, 2010
11. 飯島一誠. 【分子標的治療】分子標的治療薬を用いた治療法の現状と問題点 難治性ネフローゼ症候群. 小児科50(12):2021-2028, 2009
12. 兵頭洋二, 石村武志, 竹田雅, 貝藤裕史, 神田杏子, 野津寛大, 三宅秀明, 田中一志, 武中篤, 飯島一誠, 藤澤正人. 当院にて2007年以降に経験した小児献腎移植の4例. 日本小児腎不全学会雑誌29:198-200, 2009
13. 白川利彦, 亀井宏一, 伊藤秀一, 松岡健太郎, 佐古まゆみ, 島友子, 中西浩一, 長田道夫, 吉川徳茂, 飯島一誠. 生体腎移植直後に再発したが, 寛解導入しえたFSGSの5歳女児例. 日本小児腎不全学会雑誌 29:175-178, 2009
14. 島友子, 中西浩一, 渋田昌一, 戸川寛子, 尾鼻美奈, 野津寛大, 貝藤裕史, 飯島一誠, 吉川徳茂. 運動後急性腎不全(ALPE)を呈しPRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)を合併した腎性低尿酸血症の1例. 日本小児腎不全学会雑誌29:120-121, 2009
15. 橋村裕也, 野津寛大, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠, 松尾雅文. 溶血性尿毒症症候群発症8年後より高度蛋白尿を呈し, 糸球体硬化および著明な間質の線維化を認めた1例. 日本小児腎臓病学会雑誌22(2):183-187, 2009
16. 橋村裕也, 野津寛大, 神田杏子, 早川晶, 竹島泰弘, 金兼弘和, 宮脇利男, 飯島一誠, 松尾雅文. IPEX症候群と腎疾患. 日本小児腎臓病学会雑誌22(2):131-135, 2009
17. 神田杏子, 野津寛大, 橋村裕也, 飯島一誠, 松尾雅文. 偽性低アルドステロン症I型. 日本小児腎臓病学会雑誌22(2):123-125, 2009
18. 平本龍吾, 松本真輔, 江口広宣, 三好義隆, 小森功夫, 秋草文四郎, 柴田佐和子, 亀井宏一, 飯島一誠. リツキシマブ投与3ヵ月後に無顆粒球症を呈したステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群の7歳男児例. 日本小児腎臓病学会雑誌22(2):97-101, 2009
19. 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 pilot study. *Pediatr Nephrol* 24(4):845-849, 2009
20. 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* 24(5):1071-1075, 2009
21. 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 immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Pediatr Nephrol* 24(6):1181-1186, 2009
22. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 24(7):1321-1328, 2009
23. Nozu K, Iijima K, Kawai K, Nozu Y, Nishida A, Takeshima Y, Fu XJ, Hashimura Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. In vivo and in vitro splicing assay of SLC12A1 in an antenatal salt-losing tubulopathy patient with an intronic mutation. *Hum Genet* 126(4):533-538, 2009
24. Nozu K, Iijima K, Nozu Y, Ikegami E, Imai T, Fu XJ, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. A deep intronic mutation in the SLC12A3 gene leads to Gitelman syndrome. *Pediatr Res* 66(5):590-593, 2009
25. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M; Japanese Study Group of Renal Disease. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 24(11):2177-2185, 2009
26. Kanda K, Nozu K, Yokoyama N, Morioka I, Miwa A, Hashimura Y, Kaito H, Iijima K, Matsuo M. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1 with a novel splice site mutation in MR gene. *BMC Nephrol* 14;10:37, 2009
27. Kaneko K, Tanaka S, Hasui M, Nozu K, Krol RP, Iijima K, Sugimoto K, Takemura T. A family with

- X-linked benign familial hematuria. *Pediatr Nephrol* 25(3):545-548, 2010
28. Kaito H, Kamei K, Kikuchi E, Ogura M, Matsuo K, Nagata M, Iijima K, Ito S. Successful treatment of collapsing focal segmental glomerulosclerosis with a combination of rituximab, steroids and ciclosporin. *Pediatr Nephrol* 2009 Dec 22. [Epub ahead of print]
29. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, Taylor M, Marks SD, Tuchman S, Camilla R, Ognjanovic M, Filler G, Smith G, Tullus K. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 Mar;25(3):461-468
30. Morisada N, Rendtorff ND, Nozu K, Morishita T, Miyakawa T, Matsumoto T, Hisano S, Iijima K, Tranebjærg L, Shirahata A, Matsuo M, Kusuhara K. Branchio-oto-renal syndrome caused by partial EYA1 deletion due to LINE-1 insertion. *Pediatr Nephrol* 2010 Feb 4. [Epub ahead of print]
31. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tuchiya S, Iijima K. HNF1B Alterations Associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Pediatr Nephrol* 2010 Feb 13. [Epub ahead of print]
32. Iijima K, Nozu K, Kamei K, Nakayama K, Ito S, Natsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a female caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol*, in press

2. 学会発表

- 野津寛大, Krol Rafal, 神田杏子, 橋村裕也, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠, 松尾雅文. 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112回日本小児科学会学術集会, 2009
- 飯島一誠. シンポジウム1「ネフローゼ症候群研究の新たな展開」小児ネフローゼ症候群における治療開発研究の進歩(リツキシマブ医師主導治験も含めて). 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
- 島友子, 中西浩一, 戸川寛子, 尾鼻美奈, 野津寛大, 飯島一誠, 田中亮二郎, 佐々木聡, 吉川徳茂. 重症小児IgA腎症における治療後腎IgA沈着消失の臨床病理学的意義. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
- 矢田菜穂子, 上村治, 本田雅敬, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山博嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 松山健, 山田拓司, 大橋靖雄. 日本小児腎臓病学会小児CKD対策小委員会;小児CKD全国実態調査. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
- 戸川寛子, 中西浩一, 島友子, 佐古まゆみ, 宮嶋正康, 野津寛大, 飯島一誠, 吉原大輔, 長尾枝澄香, 吉川徳茂. ヒトARPKD相同遺伝子ラットモデルにおける尿細管部位特異的嚢胞形成. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
- 野津寛大, 貝藤裕史, 神田杏子, 橋村裕也, 飯島一誠, 松尾雅文, 中西浩一, 吉川徳茂. X染色体連鎖型アルポート症候群(XLAS)の分子遺伝学的検討. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
- 亀井宏一, 伊藤秀一, 貝藤裕史, 佐古まゆみ, 中山真紀子, 大塚泰史, 松村英樹, 服部元史, 飯島一誠. リツキシマブ療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼの臨床的検討. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
- 橋村裕也, 神田杏子, 野津寛大, 飯島一誠, 松尾雅文. 等張性輸液は手術後の低ナトリウム(Na)血症を防止する. 第52回日本腎臓学会学術総会, 2009
- 貝藤裕史, 亀井宏一, 菊池絵梨子, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 野津寛大, 藤永秀一郎, 飯島一誠, 伊藤秀一. 小児ネフローゼ症候群患者におけるリツキシマブ血中濃度と投与後再発についての検討. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 島友子, 中西浩一, 戸川寛子, 尾鼻美奈, 野津寛大, 飯島一誠, 田中亮二郎, 佐々木聡, 吉川徳茂. 重症小児IgA腎症における治療反応性規定因子. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 沢登恵美, 海野杏奈, 金井宏明, 松下香子, 杉田完爾, 東田耕輔, 野津寛大, Rafal P Krol, 飯島一誠. COL4A5遺伝子に9塩基の欠失を有しGBMに4型コラーゲン α 5鎖の正常の発現を認めたX染色体連鎖型アルポート症候群男児例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 神田杏子, 野津寛大, 橋村裕也, 三輪明弘, 森岡一朗, 横山直樹, 飯島一誠, 松尾雅文. NR3C2遺伝子変異に伴いmRNAにsplicing異常を認めたにも関わらず軽症であった偽性低アルドステロン症1型の親子例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 橋村裕也, 野津寛大, 神田杏子, 早川晶, 竹島泰弘, 飯島一誠, 松尾雅文, 中西浩一, 吉川徳茂. IPEX症候群に微小変化型ネフローゼ症候群を合併した1症例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 矢田菜穂子, 上村治, 本田雅敬, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山博嗣, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 松山健, 大橋靖雄. 日本小児腎臓病学会小児CKD対策小委員会小児CKD全国実態調査. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 貝藤裕史, 亀井宏一, 小椋雅夫, 菊池絵梨子, 松岡健太郎, 飯島一誠, 伊藤秀一. リツキシマブの投与でステロイド感受性が改善したCollapsing FSGSの1例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- Krol Rafal, Nozu Kandai, Nakanishi Koichi, Yoshikawa Norishige, Iijima Kazumoto, Matsuo Masafumi. X染色体連鎖型アルポート症候群の男性患者における糸球体基底膜4型コラーゲン α 5鎖陽性例の検討. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 亀井宏一, 伊藤秀一, 貝藤裕史, 佐古まゆみ, 中山真紀子, 大塚泰史, 松村英樹, 服部元史, 飯島一誠. リツキシマブ療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼの臨床的検討. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 平本龍吾, 松本真輔, 江口広宣, 小森功夫, 柴田佐和子, 亀井宏一, 飯島一誠. リツキシマブ投与3ヵ月後に無顆粒球症を呈したステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群の7歳男児例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 大塚泰史, 岡政史, 酒井菜那, 佐藤忠司, 濱崎雄平, 青木茂久, 久野敏, 飯島一誠, 中山真紀子, 亀井宏一. 免疫抑制療法に効果がなく遺伝子検査より診断したWT1異常症の1例. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 野津寛大, 野津圭美, 齋木加代子, 西田篤丈, 貝藤裕史, 神田杏子, 橋村裕也, 中西浩一, 吉川徳茂, 河井和夫, 竹島泰弘, 飯島一誠, 松尾雅文. 遺伝性腎疾患におけるintron内の変異に伴う病気発症メカニズム解明のためのin vivoおよびin vitroの実験系の確立. 第44回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
- 戸川寛子, 中西浩一, 島友子, 佐古まゆみ, 宮嶋正康, 野津寛大, 飯島一誠, 吉原大輔, 長尾枝澄香, 吉川徳茂. ARPKD相同遺伝子ラットモデルの尿細管上皮細胞における上皮間葉移行(EMT). 第44回日本小児