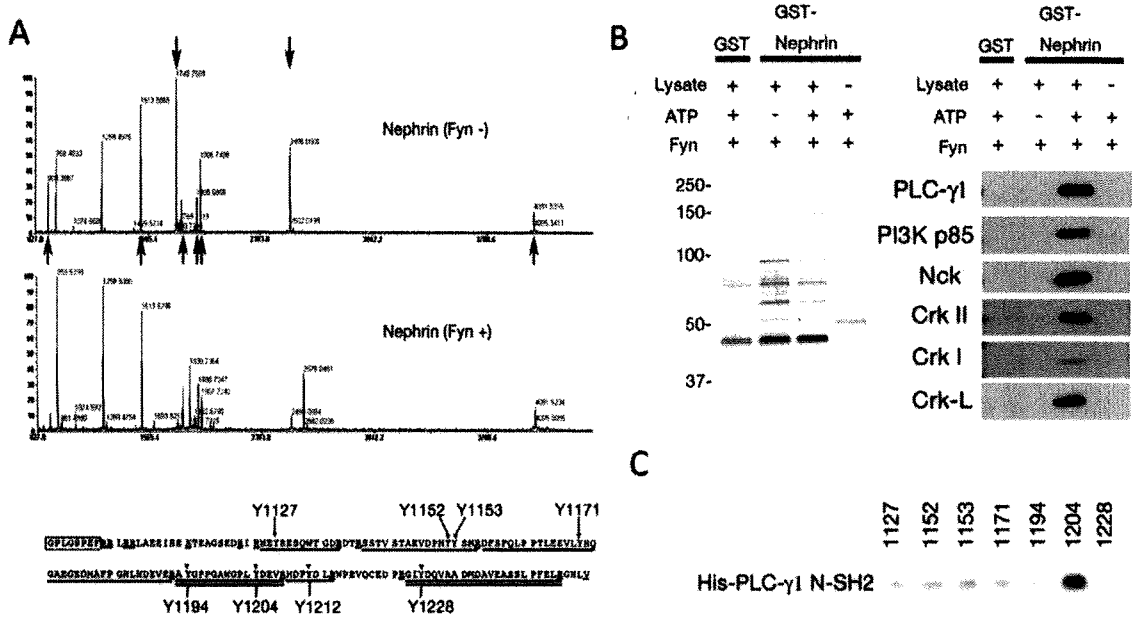
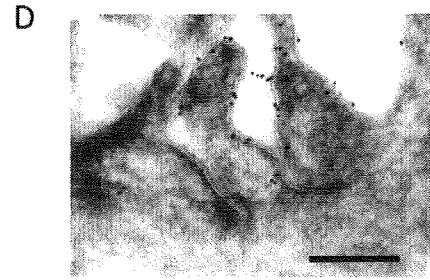
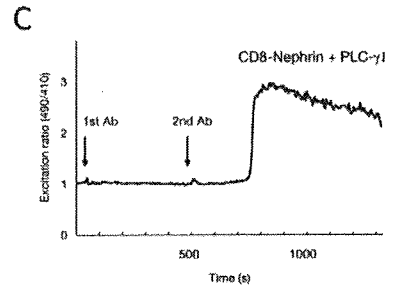
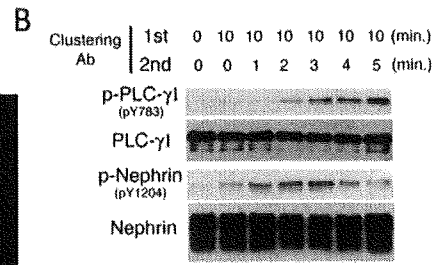
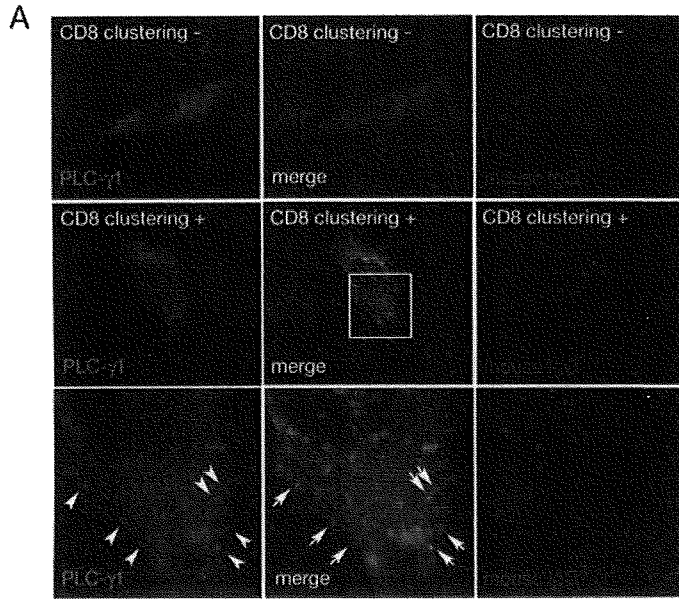


图 1



2



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

頻回再発型ネフローゼ症候群の小児におけるシクロスポリン依存性に関する研究

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
矢田 菜穂子 東京都立清瀬小児病院臨床試験科

研究要旨

頻回再発型ネフローゼ症候群の小児を対象に、血中トラフ値によるシクロスポリンの投与量調節法による2年間のシクロスポリン治療の多施設共同臨床試験を行い、これまでに有効性と安全性について報告した。今回、2年間のシクロスポリン治療終了後の追跡調査を行い、シクロスポリン依存性について検討した。

対象は、頻回再発型ネフローゼ症候群で2年間のシクロスポリン治療を終了した49人（中央値6.5歳）で、2年間のシクロスポリン治療中に頻回再発化、ステロイド抵抗性化した症例は除外した。シクロスポリン治療終了後24カ月時の累積再発率、累積頻回再発率はそれぞれ14.6%、44.4%であった。2年間のシクロスポリン治療中の再発例と無再発例を比較したところ、再発例は無再発例より有意に、累積再発率、累積頻回再発率とも高かった。

結論として、頻回再発型ネフローゼ症候群の小児に対するシクロスポリン治療は2年間の治療終了後、特に2年間のシクロスポリン治療中に再発があった例で、シクロスポリン依存性をみとめた。このような患者では免疫抑制療法の継続を要する可能性がある。

A. 研究目的

頻回再発型ネフローゼ症候群において、Cochrane database systematic reviewでは、シクロスポリンはシクロホスファミドなどの免疫抑制薬と同様に再発を減少させている。われわれは、頻回再発型ネフローゼ症候群の小児を対象に、2年間のシクロスポリン治療の多施設共同臨床試験を行い、これまでに有効性と安全性を報告した。

この試験治療ではシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤を用い、血中トラフ値によるシクロスポリンの投与量調節法を行った。最初の6ヶ月間は血中トラフ値80-100 ng/mLを目標にシクロスポリンの投与量を調節後、7ヶ月時から血中トラフ値60-80 ng/mLを目標にして18ヶ月間シクロスポリンの投与量を調節した。2年間のシクロスポリンの治療終了後3ヶ月以内にシクロスポリンを漸減中止とした。

今回、2年間のシクロスポリン治療終了後追跡調査を行い、頻回再発型ネフローゼ症候群のシクロスポリン依存性について検討した。

B. 研究方法

対象は、頻回再発型ネフローゼ症候群の小児で、血中トラフ値によるシクロスポリンの投与量調節法の多施設共同臨床試験に登録し、2年間のシクロスポリン治療を終了した49例。2年間のシクロスポリン治療終了時の年齢は6.5歳（中央値）であった。

2年間のシクロスポリン治療中に頻回再発化、ステロイド抵抗性に至った症例は除外した。

再発、頻回再発をそれぞれイベントとし、2年間のシクロスポリン治療終了後から再発までの期間、頻回再発までの期間を検討した。生存曲線はKaplan-Meier法によって計算し、logrank検定によって比較した。

C. 研究結果と考察

頻回再発型ネフローゼ症候群で2年間のシクロスポリン治療を終了したのは49例であった。シクロスポリン治療終了後24カ月時の累積再発率は14.6%、累積頻回再発率は44.4%であった。

2年間のシクロスポリン治療中に再発をみとめたのは32例、再発をみとめなかったのは17例であった。2年間のシクロスポリン治療中の再発例と無再発例を比較したところ、2年間のシクロスポリン治療中の再

発例は無再発例より有意に累積再発率が高かった($P < 0.001$)。また、累積頻回再発率でも、2年間のシクロスポリン治療中の再発例は無再発例より有意に高かった($P = 0.036$)。

D. 結論

頻回再発型ネフローゼ症候群の小児に対するシクロスポリン治療は2年間の治療終了後、特に2年間のシクロスポリン治療中に再発があった例で、シクロスポリン依存性をみとめた。このような患者では免疫抑制療法の継続を要する可能性がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M: Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009, 24: 2177-2185
- 2) 本田雅敬: 小児の至適透析-無尿でも食事量が多くてもPDはできる-腎と透析(別冊腹膜透析2009, 2009, 66: 19-23)
- 3) 本田雅敬: 透析学童児の精神的問題点(特に学校不適応を中心に)透析療法事典第2版 中本雅彦 佐中孜 秋澤忠男編 医学書院, 東京, 2009: 446-447,
- 4) 本田雅敬: 透析患児の成長 透析療法事典 第2版 中本雅彦 佐中孜 秋澤忠男編 医学書院, 東京, 2009, 447-448
- 5) 本田雅敬: 腎移植の時期 透析療法事典第2版 中本雅彦 佐中孜 秋澤忠男編 医学書院, 東京, 2009: 449-450
- 6) 本田雅敬: 透析患児の腎移植の成長 透析療法事典 第2版 中本雅彦 佐中孜 秋澤忠男編 医学書院, 東京, 2009, 450-451
- 7) 本田雅敬: 小児腎不全医療の歩み 小児透析医療の進歩 今日の移植 2009; 22: 90-99
- 8) 矢田菜穂子, 本田雅敬: 小児腎疾患に用いられる適応外使用医薬品の問題と対策

Annual Review 腎臓2009 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編 2009: 210-221, 中外医学社, 東京

9) 田村啓成, 坂井智行, 石倉健司, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 池田昌弘, 緒方謙太郎, 森川征彦, 本田雅敬: 乳児期早期に末期腎不全に至り、腎形成異常を呈したWT1異常症の1例 日本小児科学会雑誌 2009, 113: 1422-1426

10) 坂井智行, 本田雅敬: ネフローゼ症候群 小児内科 2009, 41: 191-195

2. 学会発表

- 1) Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Ando T, Honda M: Cyclosporine dependency in children with frequently relapsing nephrotic syndrome 42th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2009
- 2) Okamoto S, Hamasaki Y, Ishikura K, Sakai T, Hataya H, Honda M: Long-term outcome of pediatric IgA nephropathy patients who had positive findings of IgA deposits after combined therapy. 42th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2009
- 3) Yata N, Ishikura K, Goto M, Nakashima T, Nagasako H, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M: Stable and effective pharmacokinetics in preprandial administration of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome. 42th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2009

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

「頻回再発型への移行を抑制するための免疫抑制薬併用療法に関する考察」

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“国際法と長期投与方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方法の違いが、「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。

小児ネフローゼ症候群の治療では、「頻回再発型」への移行をできるだけ抑制することが重要であり、本研究の結果から、初期治療として国際法あるいは長期投与方法のいずれかが標準治療として採用されたとしても、さらに「頻回再発型」への移行を抑制する方策が必要であろう。とりわけ、「頻回再発型」へ移行しやすい初発寛解後早期の再発例にどのように対応するかが重要と考えられる。

そこで、初発寛解後早期の再発例に対して、ステロイドに加えて何らかの免疫抑制薬を併用する可能性について考察した。

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方法（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。

小児ネフローゼ症候群の治療では、「頻回再発型」への移行をできるだけ抑制することが重要であり、本研究の結果から、初期治療として国際法あるいは長期投与法のいずれかが標準治療として採用されたとしても、さらに「頻回再発型」への移行を抑制する方策が必要であろう。とりわけ、「頻回再発型」へ移行しやすい初発寛解後早期の再発例にどのように対応するかが重要と考えられるが、その方策のひとつとして、初期寛解後早期に再発す

る症例に対して、ステロイドに加えて何らかの免疫抑制薬を併用することが考えられる。

本研究では、初期寛解後早期に再発する症例に対して、我が国でよく用いられる免疫抑制薬であるミゾリビンを併用する可能性について考察した。

B. 研究方法

小児期特発性ネフローゼ症候群において、「頻回再発型」に対する再発予防目的、あるいは「頻回再発型」への移行防止を目的にミゾリビンを併用した症例報告や臨床試験を検索し評価した。

C. 結果

ミゾリビン (4 mg/kg/日) の小児の頻回再発型を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験において、全年齢層では再発抑制効果が認められなかったものの、10歳以下では再発回数が減少し再発抑制効果が認められ、また高い安全性が認められたことなどから¹⁾、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 版では、ミゾリビン (4 mg/kg 標準体重/日) 投与はシクロスポリン、シクロフォスファミドに次いで、頻回再発型の治療薬として推奨されている²⁾。

近年、小児の頻回再発型患者に対し、高い最高血中濃度を目指した高用量のミゾリビン投与が検討され、ケースシリーズ報告が散見されるようになっている³⁻⁶⁾。これらの報告では、再発回数減少を認めた例のミゾリビン

投与2時間後の血中濃度 (C2) は約 3 μ g/ml, ミゾリビン平均投与量は 10mg/kg/日, 用法は1日1回投与が主で, ミゾリビンの重篤な薬物有害反応は報告されていない。ミゾリビン 10 mg/kg/日の1日1回投与は, 安全性が高く再発抑制効果が期待できる治療法であると示唆される。

小児難治性腎疾患治療研究会によるステロイド感受性患者を対象とした先行研究 (未発表) から, 発症年齢が10歳以下で, 発症6ヶ月以内に再発した患者は頻回再発に移行するリスクが高い傾向が明らかとなった。そこで同研究会は, 頻回再発に移行するリスクが高いステロイド感受性患者に対する, 頻回再発を回避する治療法として, ミゾリビンの併用投与を検討した。発症年齢が10歳以下で, 発症6ヶ月以内に再発したステロイド感受性患者38名を対象とした再発時国際法治療とミゾリビン (5 mg/kg/日分2投与) 併用投与のランダム化比較試験を実施したが, ミゾリビンの再発抑制効果及び頻回再発抑制効果は認められなかった⁷⁾。

D. 考察

ミゾリビンは, わが国で開発された免疫抑制薬で, 核酸合成を阻害し, リンパ球の増殖を抑制することで液性および細胞性免疫応答を抑制する。ミゾリビンは腸管で吸収された後, ほとんど代謝を受けずに腎臓から排泄される。他の免疫抑制薬に比較して安全性が高いことが知られている。わが国

では, 腎移植における拒絶反応の抑制, 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群, ループス腎炎, 関節リウマチに適応があるが, 小児特発性ネフローゼ症候群 (ステロイド感受性, 頻回再発型) への適応はない。しかし, 上述のように, 実際にはミゾリビンは小児の頻回再発型の治療薬として, また, 頻回再発化を防止する目的で使用されてきた。

上述のように, 小児難治性腎疾患治療研究会による再発時ステロイド国際法治療とミゾリビン (5 mg/kg/日分2投与) 併用投与のランダム化比較試験では, ミゾリビンの頻回再発化抑制効果は認められなかったが, これは, ミゾリビンの用量が, 再発抑制効果が期待できる最高血中濃度を得るのに十分な用量でなかったためである可能性がある。

実際, 頻回再発型症例の再発抑制目的でミゾリビンが使用された研究では, ミゾリビンは平均10mg/kg程度で1日1回投与されていることが多く, その結果, 比較的高いミゾリビン最高血中濃度が得られた症例で再発回数の減少が認められている。

以上より, 初発寛解後早期の再発例に対して, 再発時ステロイド治療に高用量ミゾリビンを併用投与することで頻回再発型への移行を回避しうる可能性があるのではないかと考えられる。

E. 結論

初発寛解後早期の再発例に対して,

再発時ステロイド治療に高用量ミゾリビンを併用投与することで頻回再発型への移行を回避しうる可能性が高いと考えられ、今後、これを検証する臨床試験を実施する必要がある。

参考文献

1. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000;58(1): 317-324
2. 吉川徳茂, 本田雅敬. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 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. *日本腎臓学会誌* 2005;47(7): 790-803
3. 後藤美和, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎祐子, 本田雅敬. 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するミゾリビン高用量の再発抑制効果と安全性. *日本腎臓学会誌* 2006;48:365-370.
4. 八木和郎, 杉本圭相, 柳田英彦, 岡田満, 竹村司. 頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) に対するミゾリビン (Mzb) 経口パルス療法の検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2006;19(1):1-3.
5. Ohtomo Y, Fujinaga S, Takada M, Murakami H, Akashi S, Shimizu T, Kaneko K, Yamashiro Y. High-dose mizoribine therapy for childhood-onset frequently relapsing steroid-dependent

nephrotic syndrome with cyclosporin nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol* 2005;20(12): 1744-9.

6. 藤永周一郎, 大友義之, 高田大, 竹本満也子, 清水俊明, 山城雄一郎, 他. 小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群におけるミゾリビン大量療法. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2005;18(2):97-100.
7. 中西浩一, 吉川徳茂. ステロイド感受性ネフローゼ症候群. 第3回小児難治性腎疾患治療研究会総会 宇都宮 2004年5月28日

F. 知的所有権の出現登録状況
なし

G. 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, pp1117-1118, 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, 渋谷昌一, 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, Matsuoka 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*, in press

2. 学会発表

1. 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

2. 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

3. 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

4. 矢田菜穂子, 上村治, 本田雅敬, 秋岡祐子, 栗津緑, 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

5. 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

6. 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

7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 矢田菜穂子, 上村治, 本田雅敬, 秋岡祐子, 栗津緑, 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2009
22. 飯島一誠. 教育講演「小児ネフローゼ症候群」. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会, 2009
23. 飯島一誠. ワークショップ「小児と成人の腎疾患」小児ネフローゼ症候群の治療法. 第 39 回日本腎臓学会西部学術大会, 2009
24. 島友子, 中西浩一, 戸川寛子, 野津寛大, 飯島一誠, 吉川徳茂. 運動後急性腎不全と PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome) の合併を反復した腎性低尿酸血症の 1 例. 第 39 回日本腎臓学会西部学術大会, 2009
25. 野津寛大, 貝藤裕史, 橋村裕也, 忍長寺毅史, 飯島一誠, 松尾雅文, 中西浩一, 吉川徳茂. 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実験系の確立. 第 39 回日本腎臓学会西部学術大会, 2009
26. 橋村裕也, 忍長寺毅史, 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠, 中西浩一, 吉川徳茂, 松尾雅文. 腎不全に至ったステロイド感受性微小変化型ネフローゼ症候群の 1 例. 第 39 回日本腎臓学会西部学術大会, 2009
27. Ito S, Kamei K, Kaito Y, Sako M, Nakayama M, Iijima K. Rituximab for Multi-Drug Resistant Nephrotic Syndrome in Children. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009
28. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Cyclosporine Dependency in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009
29. Nozu K, Iijima K, Kaito H, Hashimura Y, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. A Deep Intronic Mutation in the SLC12A3 Gene Leads to Gitelman Syndrome. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009
30. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Nozu K, Iijima K, Tanaka R, Sasaki S, Yoshikawa N. Factors for Proteinuria Disappearance after 2-yr Combination/Prednisolone Therapy in Severe Childhood IgA Nephropathy. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009
31. Kaito H, Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Investigation of Molecular Background for Patients with Exercise-Induced Acute Renal Failure. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009

32. Togawa H, Nakanishi K, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Iijima K, Yoshihara D, Nagao S, Yoshikawa N. Snail1 Is Involved in Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in Cyst-Lining Epithelial Cells in PCK Rat. American Society of Nephrology 2009 Annual Meeting, 2009

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

研究分担者	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治験管理室医師

研究要旨

臨床試験の質の維持と安全性の確保に必須である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が適切に行われているか、また試験の実施に大きな問題点がないか等の検討を行った。本年度は、モニタリング報告が2回（平成21年4月1日、平成21年10月1日）効果安全性評価委員会に提出され、患者の人権が擁護され、臨床試験が概ね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（逸脱3件、重篤な有害事象1件）、また必要に応じたプロトコル内容の周知や修正などの対応が行われた。今後も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22年2月1日現在で倫理委員会通過施設は140施設、登録症例数は194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。本試験は継続されることから、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。

また海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い、本研究で構築している臨床試験ネットワークも含め日本の小児臨床試験ネットワークを国際連携につなげるための具体的な作業も進展した。今後の国際共同治験実施に向けて、今後の連携をさらに進めていきたい。

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

体制の管理・改善と安全性評価のために極めて重要である、セントラルモニタリングについて、適切に行われているか、また試験の実施に大きな問題点がないか等の検討を行った。セントラルモニタリングでは、定期的に全体状況の把握を行っており、これにより確認されたプロトコル不遵守に対する対応を検討し、アドバイスをを行った。有害事象報告の内容も確認し、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。さらに国際的な試験に耐えうるだけの臨床試験体制整備と将来的な海外との連携のために海外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

本年度は、第2回モニタリング報告（平成21年4月1日）と第3回モニタリング報告（平成21年10月1日）が効果安全性評価委員会に提出され、患者の人権が擁護され、臨床試験が概ね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。

第2回モニタリング報告（平成21年4月1日）で、3件のプロトコル不遵守が確認されたため、中央事務局より、当該施設の参加医師に文書で注意喚起を行い、再発防止

に努めた。さらに平成21年4月25日の班会議において、第2回モニタリング報告結果を元に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。

第3回モニタリング報告（平成21年10月1日）では、新たなプロトコル不遵守は確認されず、重篤な有害事象の発現1件が確認されたが、原病に伴う病状の悪化でプレドニゾン特有の有害事象はなかった。

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。

全国約150施設が参加する試験であり、平成21年2月1日現在で倫理委員会通過施設は140施設、登録症例数は194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・情報交換とそれを踏まえた体制の検討と連携体制強化も以下のように、積極的に進めた。

- 1) 平成21年6月14日～22日：ブリュッセル自由大学にて欧州医薬品評価庁の小児委員会委員長でもあるダニエルブラッサー医師と小児医薬品開発推進や連携について情報交換・意見交換を行った。また欧州小児薬理学会の学術集

会に出席し、小児医薬品開発・臨床試験のありかたについてのディスカッションに参加し、わが国の現状、わが国の視点に立った医薬品開発・臨床試験の在り方などについて発言し、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た。欧州では system pharmacology や薬物動態・薬力学シミュレーションの検討が進んでおり、今後の小児腎臓領域でもそのような検討を進めていくべきことが明らかとなった。小児がん等による臨床試験体制についての情報収集なども行ったが、臨床試験体制の大きな骨格については、当研究班の体制も、遜色はないという印象を受けた。

- 2) 平成21年9月1日～9月6日：イタリアのジアンニ・ベンジ薬理研究基金からの招へいにより、希少疾病及び先端治療についての先進トレーニングコース(内容的には、欧米の規制当局・政府機関、企業、学会関係者等による国際会議)に出席し、小児医薬品開発・小児臨床試験の方法論、体制、倫理的配慮についての世界的協調に向けてのセッションで、当研究班の活動を含む日本における臨床試験・治験とその体制整備の現状について発表し、国際協調のための意見交換・情報交換を行った。さらにこの期間中に、EU・米国の専門家と共同で小児医薬品研究連携のEU研究費(FP7-Health-2010：International Paediatric Initiative)に日本・アジアの窓口として参画することが決定し、日本の窓口として中村が、申請に加わった

(2009年11月)。国立成育医療センターを窓口とした申請であるが、小児腎の臨床試験ネットワークとして本研究班(JSKDC)を明示した形で行った。

- 3) 平成21年11月17日から22日：ヘルシンキ大学中央病院のカレーホップ先生を招聘し、1) 小児腎臓領域及び一般小児科領域の臨床試験の方法論や体制整備のありかたについて、2) 小児臨床試験と医薬品開発における欧州及び世界(特にアジア)との連携についての検討を行った。具体的には、まず、国立成育医療センターの小児腎臓科及び臨床研究センタースタッフと1) 小児腎臓を中心とした臨床試験の方法論の検討・意見交換、2) 小児臨床試験ネットワークの在り方とその中核としての機能についての検討・意見交換、3) フィンランド、欧州との具体的連携についての検討を行い、さらに、4) かがわ国際会議場において開催された日本小児薬理学会年会でソウルのYonsei大のMin Soo Park 准教授、北京大学第一病院のLi Wang 教授及び全国の小児臨床試験関係者と、アジア及び世界の小児臨床試験及び医薬品開発の連携についての検討・意見交換を行った。今後さらに、具体的な連携についての議論が継続される予定である。

本研究班の枠組みでの活動ではないが、これら以外にも、研究分担者は、NICHD/FDA 主催による Ethical and Regulatory Issues in Global Pediatric Trials (Sep. 20-22, 2009)で、世界の臨床試験専門家、規制当局担当者、臨床研究倫理専門家と、グローバルな連携・枠組み作りについての意見交換を行い、

連携についての働きかけを行った。また、韓国における韓国臨床薬理学会・米国臨床薬理学会合同の学術集会(2009年12月)においても我が国の臨床試験体制について紹介し、またこの会期中に行った会議で、韓国・米国の関係者と小児 PK/PD 試験実施 Consortium 立ち上げについての検討も行き、海外との共同臨床試験のための連携のための働きかけを行った。

D. 考察

プレドニゾロンの安全性評価については、第2,3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22年2月1日現在で倫理委員会通過施設は140施設、登録症例数は194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、試験開始後2年間で、計3回のモニタリング報告ではプロトコルの不遵守は3件と少なく、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。

海外に対しては特に今年度は様々な働き

かけを行い、本研究で構築している臨床試験ネットワークも含め日本の小児臨床試験ネットワークを国際連携につなげるための具体的な作業が進んだ。試験体制自体は、欧米に匹敵すると考えられ、今後の連携をさらに進めていきたい。近い将来に、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。

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、本年度の2回のモニタリング報告では概ね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。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。

本研究で構築している臨床試験ネットワークも含め日本の小児臨床試験ネットワークを国際連携につなげるための具体的な作業も進展しつつあり、今後の国際共同治験実施に向けて、今後の連携をさらに進めていきたい。

F. 知的所有権の出現登録状況

なし

G. 研究発表

1. 論文発表等

- ・ H. Nakamura: Japanese Prospective. In: Pediatric Drug Development: Concepts and Applications (Eds: A.E. Mulberg, S.A. Silber and J. N. van den Anker), John

Wiley & Sons, Inc. 2009 pp 153-164

2. 学会発表等

- ・ 中村秀文：小児臨床薬理試験の現況・必要性. 第11回臨床薬理試験研究会パネルディスカッションⅡ「小児臨床薬理試験の現状と課題」, 東京. 2009年6月6日.
- ・ H. Nakamura: Current situation and critical points for paediatric research in Japan. II Foresight Training Course “Advanced Therapies and Orphan Drugs” Pavia, Italy. September 4, 2009.
- ・ 中村秀文：小児医薬品開発の現状・問題点と将来展望 -臨床の立場から-. 第5回医薬品評価フォーラム. 東京. 2009年9月18日.
- ・ H. Nakamura: Current status in Japan and the possibility in Asian networking. International and Asian Networking in Pediatric Pharmacology and Drug Development. 36th Congress of the Japan Society of Developmental Pharmacology and Therapeutics. Kagawa. September 21, 2009.
- ・ 中村秀文：小児医薬品開発の現状 - 最新情報・連携と今後の展望 - . 関信地区国立病院等治験連絡会. 東京. 2010年1月22日

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物