

<PMDA の意見・指摘事項> 「本試験が、先進医療 B として ICH-GCP（医薬品臨床試験の実施の基準、ICH-E6(R1)）に準拠して実施され、期待される結果が得られた場合には、試験対象とする「小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群」に対する本薬の有効性及び安全性に関する（適応拡大あるいは添付文書における安全性情報の記載内容を変更する根拠としての）重要なエビデンスになり得ると考える。」との意見を得た。

相談事項 2：本試験の主要評価項目、目標症例数の妥当性、対照群を設定しない単群試験とすること、選択基準、試験期間に関する機構の意見をききたい。

<PMDA の意見・指摘事項>

試験期間については異論はなかったが、その他の事項に関しては、以下の意見を得た。

① 主要評価項目について

主要評価項目を「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」とすることについて、異論はない。なお、完全寛解が確認されなかった追跡不能例を分母から除外することは、完全寛解割合を過大に評価する可能性があると考え。機構は保守的な取り扱いとすることが望ましいと考えることから、完全寛解が確認されなかった追跡不能例の取り扱いについては再検討する必要がある。

② 目標症例数の妥当性について

下記③に対する機構の意見を踏まえ、試験デザインを再度検討した上で、症例数について再検討する必要がある。

③ 対照群を設定しない単群試験とすることについて

本薬の有効性を評価するには、対照群（ステロイドパルス療法のみ等）を設定した比較試験が必要と考える。ただし、症例数の確保等、実施可能性の観点から困難である場合には、本試験を非盲検非対照試験として実施することはやむを得ないと考える。

海外において実施されたランダム化比較試験において本薬の有効性は検証されなかったという報告があることを踏まえると、本試験を単群試験として実施する場合には、主要評価項目である「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」について、臨床的意義があると考えられる閾値を予め設定し、本薬群の完全寛解割合が閾値を上回ることを統計学的に示す必要があると考える。閾値の設定にあたっては、可能な限り具体的な根拠に基づき、臨床的意義についても説明する必要がある。

④ 選択基準について

選択基準 (3) において、「ステロイド抵抗性と診断されて以降、4 ヶ月以上カルシニューリン阻害薬及びステロイドパルス療法を含む治療を受けていること」と設定されているが、薬効評価を容易にし、かつ安全性の観点から本試験の登録前一定期間のステロイドパルス療法について、施行クール回数（上限及び下限）の規定を設ける必要はないか、本試験における有効性及び安全性の評価に及ぼす影響を考慮した上で、上記③と併せて検討する必要がある。

## 研究計画への反映：

### 1. #戦 P67 JSKDC07 試験

③の指摘に対して、MMF の薬物動態データの取得について、本試験では、母集団薬物動態解析により、薬物動態を評価したいと考える。測定回数は試験治療期間内（但し、プレドニゾロンによる再発時治療を受けている期間を除く）の受診日にあわせて、被験者毎に 3~4 回、ミコフェノール酸の血中濃度を測定することを考えているが、具体的な測定時点は、小児腎移植患者における本薬の薬物動態データも踏まえて、専門家と相談して決定することとした。

### 2. #戦 P68 JSKDC08 試験

①の指摘に対して、

完全寛解が確認されなかった追跡不能例も分母に含める。ただし、登録症例のうち、有効性に関連する評価項目が一度も測定されなかった症例については、FAS の定義に従って有効性解析対象集団から除外することとした。

②③の指摘に対して、

小児期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は希少疾病であり、また、標準的な免疫抑制薬治療（シクロスポリン、ステロイドパルス療法）では完全寛解せず、最終的には末期腎不全に進行することが予測されるため、症例数の確保や、実施可能性の観点から対照群を設定した比較試験を実施するのは困難と考える。そこで、単群試験として実施するにあたり、以下のように、臨床的意義があると考えられる閾値、試験治療に期待される効果を設定して症例数を設計した。海外において実施されたランダム化比較試験において、リツキシマブ 2 回投与群の「試験治療開始後 3 ヶ月時の寛解割合」は 19% (3/16 人) で、リツキシマブ 2 回投与群では試験治療開始後 6 ヶ月時の蛋白尿は 3 ヶ月時から変化がなかったと報告されているため、本試験における「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」の臨床的意義があると考えられる閾値を 20%と設定した。また、国立成育医療研究センターで実施された後ろ向きコホート研究(13人、3~61 ヶ月)では、完全寛解割合は 61.5% (8/13 人)、完全寛解に至るまでの期間の中央値は 5.5 ヶ月であった。完全寛解までの期間が指数分布に従う確率変数であると仮定すると、6 ヶ月の完全寛解割合は約 53%になる。本試験でもこれと同程度の寛解割合が得られると仮定し、試験治療に期待する効果とした。

真の「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」が 50%のとき、その閾値 20%を上回ることを検出するためには、片側  $\alpha=2.5\%$ 、検出力 80%として必要症例数を求めると 19 人になり、脱落症例等を見込んで目標症例数を 20 人と設定した。

現時点で、「小児期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群」に対する有効な治療法は確立されておらず、既存の治療を受けた場合の「完全寛解割合」はほぼ 0%に近いと考えている。したがって、「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」の閾値 20%は、臨床的に十分意義がある数値と考える。

④の指摘に対して、

「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」では、小児期発症ステ

ロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するステロイドパルス療法の推奨施行クール数は記載されていない。国内では、小児期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するステロイドパルス療法は、5クール（1、2、5、9、13週目に施行）実施することが多い。国内小児期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群35人を対象とした単群介入試験においても、この方法でステロイドパルス療法が行われている。一方、ステロイドパルス療法を5クール実施せず、2～3クールしか実施しない施設も少なからず存在する。また、蛋白尿や浮腫の程度を指標にステロイドパルス療法を繰り返し、最短間隔で毎月1クール（4週間隔）行うこともある。そこで、ステロイドパルス療法については、登録前1年以内に施行クール数3回以上12回までと設定し、できるだけ多くの患者を集積できるようにした。

確立した治療法がないため、血漿交換療法、LDL吸着療法等も試みられている状況であるが、血漿交換療法、LDL吸着療法の寛解導入効果は検証されておらず、有効性評価に影響しないと考えるため、選択基準には設定していない。シクロスポリンについては、小児期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する効果は、治療開始後4ヵ月時に評価されることが多いことから、タクロリムスを含むカルシニューリン阻害薬については、4ヵ月以上投与されていることを条件として設定した。

以上を踏まえ、選択基準（3）を以下のように変更する。

選択基準（3）

登録前1年以内に、以下の1）と2）の両方の治療を受けている

- 1) カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）4ヵ月以上
- 2) ステロイドパルス療法（3回以上12回まで）

以上1、2の対応について、PMDAは異論はないと述べた。

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）  
分担研究報告書

「小児難治性ネフローゼ症候群に対する  
新規治療法の開発を目指した全国多施設共同臨床試験」

難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する  
リツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル併用療法

分担研究者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科助教 野津寛大

研究要旨

特発性小児ネフローゼ症候群はその90%がステロイドが有効な「ステロイド感受性ネフローゼ」であるが、約20～30%が「頻回再発型/ステロイド依存性（FRNS/SDNS）」に移行する。現在まで、FRNS/SDNSに対しその有効性が確立しているシクロスポリンは、ほとんどの患者において有効で、FRNS/SDNSからの脱却が可能であるが、一部の患者では無効であり、その場合、ステロイドの長期投与が必要となるため、低身長などのステロイド剤の副作用が必発である。一方、私たちはこのような患者に対し、抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ（RTX）の投与を行い、その有効性に関する検討を行ってきた結果、ほとんどの患者においてFRNS/SDNSからの脱却が可能であることを明らかとしてきた。しかし、RTXにより末梢血中CD20（CD19）陽性B細胞が枯渇している間は長期寛解を維持できるものの、約半年後にはCD20（CD19）は上昇しはじめ、それとともに再び頻回再発となる患者が多数いることが判明した。今後、そのような患者に対する長期間寛解を維持するための治療法の開発が必要である。今回、私たちはそのような患者2例に対し、RTX4回投与の後療法としてミコフェノール酸モフェチルの投与を行い、その有効性の評価を行ったので報告する。

A. 研究目的

小児ネフローゼ症候群はその90%がステロイド感受性であるが、うち40～50%は短期間に再発を繰り返す「頻回再発型（FRNS）」やプレドニゾロンの減量や中止後すぐに再発する「ステロイド依存性（SDNS）」に移行する。FRNS/SDNSにおいては再発の度にプレドニゾロンの投与による寛解導入が必要と

なるため、成長障害や肥満、その他のステロイド薬による有害反応が小児のネフローゼ患者において非常に大きな問題となる。それに対し、これまで、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンなどの免疫抑制剤の投与により、FRNS/SDNSからの脱却が試みられてきた。しかしこれらの薬剤の投与にも関わらずFRNS/SDNSから脱却できない患者が少な

からず存在することが判明し、さらに、シクロスポリンには慢性腎障害、シクロフォスファミドには性腺機能障害といった副作用があるため、いずれも長期投与が困難な薬剤であり、減量中止後に再びSRND/SDNSへと逆戻りする患者も多数存在する。そのような患者に対し私たちは抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ（RTX）による治療が有効であることを明らかとしてきたが、RTXの投与により、末梢血中CD20（CD19）陽性B細胞は完全に消失するものの、投与後約6ヶ月後には再び増加しはじめ、それと同時に再びFRNS/SDNSへと移行する患者が多数存在することも明らかとなった。今回、そのような患者に対し、RTX投与後の後療法としてミコフェノール酸モフェチル（MMF）の投与を行い、末梢血CD20（CD19）陽性B細胞数改善後も寛解維持が可能かどうかにつき検討を行った。

## B. 研究方法

対象は、当院でRTXおよびその後療法にMMFを施行した小児期発症ネフローゼ症候群患者2名。RTX375mg/m<sup>2</sup>/回（最大投与量500mg/回）を1週間間隔で4回投与後、MMF1000-1200mg/m<sup>2</sup>/日の投与を行った。

## C. 結果

### 症例1

14歳男性。4歳時発症のネフローゼ症候群。これまで、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンの投与を行ってきたが、それにも関わらずFRNS/SDNSの状態から脱却できず、プレドニゾロンの中止後すぐに再発する状態がずっと持続していた。12歳時にRTX投与目的で紹介受診となった。RTX4回投与後に後療法としてMMFの投与開始したところ、再発を認めなくなり、シクロ

スポリンに引き続き、プレドニゾロンの投与もRTX投与開始後3ヶ月目に中止した。さらに投与開始後8ヶ月目には末梢血中CD19陽性B細胞も増加し始めたにも関わらず再発は認めず、現在、投与開始後16ヶ月が経過しているか、MMF単剤の治療により、無再発で経過している。投与前には身長-1SDであったが、現在は+0.3SDまで改善を認めている。

### 症例2

18歳男性。4歳時発症のネフローゼ症候群患者。これまで、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン、MMFの投与を行ってきたが、ずっとFRNS/SDNSの状態が持続し、プレドニゾロンもほとんど中止できずに経過した。そのため、身長-3SDと著明な低身長を認め、また、比較的有効であったシクロスポリンも14歳時の腎生検で慢性腎障害を認めるため投与できなくなった。その後は、MMFおよびプレドニゾロンを連日大量に投与しながらも頻回再発状態が持続したため、今回RTXの投与のため紹介受診となった。RTX4回投与後MMF投与を行った結果、現在RTX1回目投与後から5ヶ月が経過したが再発認めず、プレドニゾロンも順調に減量できている。なお、末梢血CD19陽性細胞は現在まだ出現しておらず、今後の注意深い観察が必要である。

## D. 考察

先に記載したとおり、難治性FRNS/SDNSに対する治療はRTXの恩恵により大きく変わることが予想される。しかし、RTX投与後、一時的には寛解導入できても末梢血中のCD20（CD19）陽性Bリンパ球の出現と同時に再発しはじめ、再びFRNS/SDNSへと移行する症例が多数いることが次の大きな問題となりつつある。本研究はそのような患者に対し、RTX投

与後の寛解維持期間を延長する方法を開発するものであり、とても重要な結果を得ることができる。日本人患者16人を対象とし同様の治療を行ったコホート研究の結果では、RTX1回投与+MMF投与を行った9人ではRTX1回投与のみを行った7人に比較し、その後の1年間の再発回数が有意に少なかったと報告されている(0.4回/年 vs 2.3回/年  $p < 0.005$ ) (Ito S et al. *Pediatric Nephrol* 2011)。今回さらに我々はRTX4回投与+MMF投与を2人に行ったところ、これまで良好な成績を得ている。今後、本投与方法の有効性に関する大規模な多施設共同研究が必要である。

#### E. 結論

小児のFRNS/SDNSに対するRTX4回投与+MMF投与は末梢血Bリンパ球数回前後の寛解維持期間を延長させる効果がある可能性がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, et al. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV alpha5 chain. *Kidney international*. 2013 Dec 4. PubMed PMID: 24304881.
- 2) Hasui M, Kaneko K, Tsuji S, Isozaki Y, Kimata T, Nozu Y, Nozu K et al. Different phenotypes of HNF1ss deletion mutants in familial multicystic dysplastic kidneys. *Clinical nephrology*. 2013 Jun;79(6):484-7. PubMed PMID: 23725647.
- 3) Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Nozu K et al. Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN. 2013 Dec 5. PubMed PMID: 24262503.
- 4) Ishimori S, Kaito H, Matsunoshita N, Otsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Nozu K et al. SLC26A3 gene analysis in patients with Bartter and Gitelman syndromes and the clinical characteristics of patients with unidentified mutations. *The Kobe journal of medical sciences*. 2013;59(2):E36-43. PubMed PMID: 23756661.
- 5) Kaito H, Ishimori S, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, et al. Molecular background of urate transporter genes in patients with exercise-induced acute kidney injury. *American journal of nephrology*. 2013;38(4):316-20. PubMed PMID: 24107611.
- 6) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sako M, Nozu K et al. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatric nephrology*. 2013 Jan;28(1):71-6. PubMed PMID: 22940909.
- 7) 貝藤 裕史, 野津 寛大, 飯島 一誠. 【腎疾患治療薬マニュアル2013-14】腎疾患に対する薬剤の使用法 Bartter症候群、Gitelman症候群. 腎と透析. 2013. 04;74(増刊):280-2.

PubMed PMID: N819010064<Pre 医中誌>.  
日本語.

8) 貝藤 裕史, 野津 寛大, 飯島 一誠. 【クローズアップ 症例でみる水電解質異常】 低カリウム血症 Bartter症候群、Gitelman症候群. 小児内科. 2013 2013. 09;45(9):1612-6. PubMed PMID: 2013355907. 日本語.

9) 野津 寛大. 【クローズアップ 症例でみる水電解質異常】 低マグネシウム血症 遺伝性低マグネシウム血症. 小児内科. 2013 2013. 09;45(9):1704-8. PubMed PMID: 2013355929. 日本語.

10) 野津 寛大. 【尿細管トランスポーターの機能制御と疾患治療-トピックス】 Bartter症候群・Gitelman症候群 遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症 (salt-losing tubulopathy). 腎と骨代謝. 2013 2013. 07;26(3):237-44. PubMed PMID: 2013285826. 日本語.

11) 野津 寛大. 【クローズアップ 負荷試験の実際2013】 腎機能検査 フロセミド負荷試験(尿酸性化能). 小児内科. 2013 2013. 05;45(5):940-1. PubMed PMID: 2013245335. 日本語.

12) 野津 寛大. Clinical nephrology 尿細管・間質障害 先天性尿細管チャンネル・輸送体異常の新たな分子機構. Annual Review腎臓. 2013 2013. 01;2013:193-203. PubMed PMID: 2013179539. 日本語.

## 2. 学会発表

1) ネフローゼ症候群を呈したX染色体連鎖型Alport症候群の2例 松野下 夏樹, 貝藤 裕史, 石森 真吾, 忍頂寺 毅史, 野津 寛大, 吉川 徳茂, 飯島 一誠、日本小児腎臓病学会2013. 05

2) Fibronectin腎症の14歳女児例 石原 正行, 佐藤 哲也, 前田 賢人, 松本 学, 成瀬 桂史, 庄野 朱美, 大坪 裕美, 貝藤 裕史, 野津 寛大, 飯島 一誠, 藤枝 幹也、日本小児腎臓病学会2013. 05

3) 早期に末期腎不全に至ったSALL1ヘテロ全欠失によるTownes-Brocks症候群の1男児例 石森 真吾, 松野下 夏樹, 忍頂寺 毅史, 貝藤 裕史, 野津 寛大, 森貞直哉, 足立 昌夫, 飯島 一誠、日本小児腎臓病学会雑誌2013. 05

4) 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)の間質線維化における上皮間葉系形質転換(EMT)の関与に関する研究 野津 寛大, Sweeney Williams, Schwasingar Emma, Kampa Nicholas, 飯島 一誠, Avner Ellis 日本小児腎臓病学会2013. 05

7 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1 特許取得  
なし。

2 実用新案登録  
なし。

3 その他  
なし。

「小児難治性ネフローゼ症候群に対する  
新規治療法の開発を目指した全国多施設共同臨床試験」

難治性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、  
メチルプレドニゾロンパルス療法、免疫抑制薬による多剤併用療法の試み

分担研究者 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 医長 伊藤秀一

研究要旨

小児期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) は、近年治療成績の向上を認めている。しかし、依然として標準治療薬のシクロスポリンを含む既存の免疫抑制療法に抵抗性の難治症例が存在し、寛解しない場合は、末期腎不全に進行する。抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群の再発予防に極めて有効な薬剤であるが、SRNS に対する有効性については未だに不明な点が多い。

今回、私達は SRNS の標準治療であるシクロスポリンとステロイドパルス療法で寛解し得なかった小児 SRNS 患者 13 名に対し、リツキシマブを加えた治療を施行した。その結果、9 名において有効性を認めた（完全寛解 8 名、部分寛解 1 名）。また、リツキシマブ後の後療法としてステロイドパルス療法や免疫抑制薬を継続することで、既報告よりも良好な成績を上げることができた。一方、蛋白尿の持続期間が長い症例、腎機能が高度に障害を受けている症例、糸球体上皮細胞の遺伝子異常例などは無効である可能性が高い。本治療は、難治性 SRNS に対する新たな治療戦略となりうると考えられ、今後の前方視的な臨床研究が期待される。

A. 研究目的

小児期発症特発性ネフローゼ症候群は、80-90%がステロイド感受性であるが、そのうち約 40%は頻回に再発する頻回再発型ネフローゼ症候群の経過をとり、さらにその殆どがステロイド薬の減量に伴い再発を繰り返すステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) に含まれる。

一方、10-20%の患者は、2mg/kg あるいは 60mg/m<sup>2</sup> のプレドニゾロン 4 週間の治療でも蛋白尿が陰性化せず、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) と定義される<sup>1)</sup>。小児 SRNS 患者は、標準治療であるシクロスポリンとステロイドパルス療法などで 70-80%が寛解するが<sup>2)</sup>、寛解せず蛋白尿が持続すると、10 年以内に約半数が末期腎不全となり、残りの患者もそれ以降に末期腎不全に進行する<sup>3)</sup>。

本症の患者が末期腎不全に進行した場合、透析や腎移植が必要になるが、腎移植をした患者の約 1/3 に本症の再発を認め、さらにそのうちの約 1/3 は再び治療抵抗性で末期腎不全に進行するとされている。

また、小児における腎代替療法として腹膜透析や腎移植があるが、それぞれ同年代の健

常な小児に比較して、腹膜透析は 100 倍、腎移植は 10 倍の死亡率であり、決して完全な治療ではない。

抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブは、わが国では B 細胞性非ホジキンリンパ腫のみに適応がある。しかし、2005 年以後難治性ネフローゼ症候群への有効性の報告が数多くみられる<sup>4,5)</sup>。そのため、わが国では 2008 年より小児期発症の難治性 SDNS に対する医師主導治験が行われ、2013 年末に厚生労働省に適応申請がなされ、早期の承認が待ち望まれている。

一方、SRNS に対するリツキシマブの効果についての報告は限定的であるが、2013 年の KDIGO ガイドラインでは、現時点で SRNS への使用はランダム化比較試験がないため推奨しないが有望な治療薬とされている<sup>6)</sup>。

今回、私たちは、SRNS の標準治療であるシクロスポリンとステロイドパルス療法で寛解し得なかった小児 SRNS 患者 13 名に対し、リツキシマブを加えた治療を施行し、有効性と有害事象について解析した。

B. 研究方法



対象は、2006年から2011年までに当センターでリツキシマブ療法を施行した、シクロスポリンとステロイドパルス併用療法に抵抗性のSRNS患者13名を後方視的に調査した。リツキシマブは375mg/m<sup>2</sup>(最大500mg)1~4回投与されていた。後療法として、免疫抑制薬(シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンなど)の継続およびステロイドパルス療法を適宜施行した。完全寛解(CR)および部分寛解(PR)を有効と判定した。また、経過中必要に応じてリツキシマブの再投与を行った。リツキシマブ投与前に、本人もしくは保護者にインフォームドコンセントを行い、書面で同意を得た。リツキシマブ投与については当センター倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

#### 1. 対象患者(表1)

対象患者13名(男6、女7)のうち、寛解歴なしが7名、ありが6名であった。罹患期間の中央値は33カ月(4-124カ月)、蛋白尿の持続期間の中央値は11カ月(2-63ヶ月)であった。また、リツキシマブ投与前に全ての患者でシクロスポリン、ステロイドパルス療法が実施され、血漿交換療法は6名に、ミゾリビンは7名に、シクロホスファミドは4名に、ミコフェノール酸モフェチルは1名に、LDLアフェレシス療法も1名に実施されていた。

表1. 患者背景

患者番号	性別	発症年齢	腎組織	寛解歴	罹患期間(月)	蛋白尿期間(月)	リツキシマブ導入前の治療
1	F	10y10m	FGSG	なし	11	11	MPT, PSL, CsA, PE
2	M	2y4a	FGSG	なし	4	4	MPT, PSL, CsA, PE
3	F	10y7m	MGA	なし	23	23	MPT, PSL, CsA, MZR
4	F	1y10m	FGSG	なし	3	3	MPT, PSL, CsA, MZR, PE
5	F	8y9m	FGSG	あり	19	14	MPT, PSL, CsA, CPM, PE
6	M	1y8m	FGSG	あり	124	2	MPT, PSL, CsA, CPM, MZR
7	F	2y8m	FGSG	あり	63	6	MPT, PSL, CsA, MZR
8	F	3y2a	FGSG	あり	4	2	MPT, PSL, CsA
9	M	3y0a	FGSG	あり	33	12	MPT, PSL, CsA, MZR, MMF
10	M	7y5m	FGSG	なし	52	52	MPT, PSL, CsA, PE
11	F	1y8m	FGSG	なし	56	56	MPT, PSL, CsA, CPM
12	M	8y8m	FGSG	なし	63	63	MPT, PSL, CsA, MZR
13	M	4y2a	FGSG	あり	121	11	MPT, PSL, CsA, CPM, MZR, PE, LDL-A

M, 男; F, 女; MGA, 微小変化群, FGSG, 巣状分節性糸球体硬化症; RTX, リツキシマブ; PSL, プレドニゾロン; MPT, メチルプレドニゾロンパルス療法; CsA, シクロスポリン; CPM, シクロホスファミド; MZR, ミゾリビン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; PE, 血漿交換; LDL-A, LDLアフェレシス

#### 2. 治療効果

13名中9名(完全寛解8名、部分寛解1名)において有効性を認めた。3名は無効でリツキシマブ後、3, 21, 21ヶ月後に後に末期腎不

全に進行した(表2)。RTX投与後もRTX前に使用されていた、プレドニゾロン、シクロスポリン、MMF等に加え、ステロイドパルス療法が継続された症例が多かった。

表2. 投与時データ・後療法と結果

患者番号	RTX投与回数	RTX投与時検査所見					RTX後の治療	予後
		275mg/m <sup>2</sup> /回	Alb (g/dl)	Cr (mg/dl)	eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	尿蛋白定性		
1	11y9m × 2	2.1	0.72	72	3+	8.7	MPT, PSL, CsA, PE	完全寛解
2	2y8m × 4	1.9	0.24	126.9	4+	284.1	MPT, PSL, CsA	完全寛解
3	12y6m × 1	2.7	0.3	173	+	0.6	MPT, PSL, CsA, MMF	完全寛解
4	2y1m × 1	2	0.22	136	4+	140.5	MPT, PSL, CsA, MMF, PE	完全寛解
5	10y5m × 1	2.1	0.24	180.8	3+	3.6	MPT, PSL	完全寛解
6	12y0m × 1	2.7	0.2	228.9	2+	2.2	MPT, PSL, CsA, MMF	完全寛解
7	7y0m × 1	1.4	0.28	155.8	4+	29.3	MPT, PSL, MMF	完全寛解
8	2y0m × 1	1.7	1.28	64.3	4+	403	MPT, PSL, CsA, MMF	完全寛解
9	5y0m × 2	2	0.6	62.8	3+	5.1	MPT, PSL, CsA, MMF	部分寛解
10	11y9m × 1	2.8	1.06	45.6	3+	1.7	PSL	無効→末期腎不全
11	6y2m × 1	2.9	0.39	97.9	3+	6.2	なし	無効
12	14y11m × 1	3	1.63	45	3+	7.7	MPT, PSL, CsA, MZR	無効→末期腎不全
13	14y3m × 4	1.6	0.3	166.6	3+	20.6	MPT, PSL, CsA, MZR	無効→末期腎不全

#### 3. 副作用

投与時の24時間以内の副反応は、追加投与を含め計31投与中11投与(35%)で発症した。その内訳は咳嗽2名、咽頭痛・違和感2名、腹痛2名、顔面発疹2名、呼吸困難1名、発熱1名、高血圧1名、蕁麻疹1名、頭痛1名であった(重複回答)。重篤な有害事象は、1名が無顆粒球症(GSCF投与で回復)を、1名がインフルエンザウイルスによる呼吸不全で人工呼吸管理と急性透析を要した。

#### 4. 有効例と無効例の比較検討

リツキシマブが有効であった9例と無効であった4例を比較したところ、蛋白尿持続期間のみに有意差を認めた(表3)。

表3. 有効例・無効例のパラメーターの比較

	有効例 n=9	無効例 n=4	p値
男/女	3 / 6	3 / 1	0.2657
発症年齢(y)	5.0±3.9	5.7±3.6	0.9385
腎組織(MGA/FGSG)	1 / 8	0 / 4	1.0000
寛解歴あり	5 (56%)	1 (25%)	0.5594
罹患期間(月)	31.6±39.6	73.0±32.3	0.0888
蛋白尿持続期間(月)	8.6±7.1	45.5±23.4	0.0303
RTX開始年齢(y)	7.6±4.2	11.8±4.0	0.1223
RTX投与量(1/2/4回)	6 / 2 / 1	3 / 0 / 1	
血清Alb (mg/dl)	2.1±0.4	2.6±0.7	0.1410
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	133.4±58.1	88.8±57.5	0.1897
RTX投与時腎機能低下あり	3 (33%)	2 (50%)	1.0000
尿蛋白/Cr比	97.5±149.3	9.1±8.1	0.5892
RTX後の治療			
ステロイドパルス療法	9 (100%)	2 (50%)	0.0769
プレドニゾロン	9 (100%)	3 (75%)	0.3077
シクロスポリン	7 (78%)	2 (50%)	0.5301
ミコフェノール酸モフェチル	6 (67%)	0 (0%)	0.0699
ミゾリビン	0 (0%)	2 (50%)	0.0769
血漿交換	2 (22%)	0 (0%)	1.0000

統計学的有意差検定は、連続変数はMann-Whitney U検定を、カテゴリ変数はFisherの正確検定を用いた。

#### 5. B細胞の回復時期と寛解時期

完全寛解に至った8名の寛解時期の中央値は153日(41-379日)であった。6名が6カ月以内に完全寛解を達成していた。また興味深い事

に、8名中5名は、B細胞回復時あるいはその後寛解した(表4)。

表4. 完全寛解した8名におけるB細胞回復期と寛解時期

患者番号	RTX投与後B細胞回復日	RTX投与後寛解日
1	288	379
2	69	150
3	unknown	41
4	156	156
5	92	247
6	194	149
7	118	55
8	174	174

#### 6. 最終観察時の状態(表5)

RTXの併用により寛解を達成した8名中7名が最終観察時に寛解を維持していた。1例は軽度の蛋白尿が残存していたが、尿蛋白/Cr比は0.62であった。また、再発は5名で認めたが、前出の部分寛解例を除き寛解し得た。さらにRTX後に再度SRNSになった患者は1名のみであった。腎機能は、1名においてeGFRが83ml/min/1.73m<sup>2</sup>と軽度の低下を認めたが、その他の患者は正常であった。RTXの追加投与は7名に実施されていた。

表5 最終観察時の状態

患者番号	完全寛解後の経過				現在の状況			RTX後観察期間
	再発	頻回再発	SRNS再発	RTX追加投与	内服薬	eGFR	尿蛋白/Cr比	
1	✓		✓		MMF, ACE-I, ARB	83	<0.20	61ヶ月
2	✓	✓		✓	CsA	107	<0.20	47ヶ月
3					CsA, MMF, ARB	125	<0.20	21ヶ月
4	✓	✓		✓	CsA, MMF, ACE-I	185	<0.20	18ヶ月
5	✓			✓	MMF, ACE-I, ARB	130	0.62	61ヶ月
6	✓			✓	CsA, MMF	127	<0.20	33ヶ月
7				✓	MMF	120	<0.20	14ヶ月
8				✓	CsA, MMF, ARB	116	<0.20	13ヶ月

#### D. 考察と結論

2007年以降SRNSに対する、リツキシマブの寛解導入効果及びステロイド薬と免疫抑制薬の減量効果がケースシリーズ報告により示唆されてきた<sup>7-16)</sup>。これら72名におけるリツキシマブの有効性は、完全寛解21名(29%)、部分寛解13名(18%)であり、両者を合わせた有効性は47%であった。一方、当センターでの結果は、完全寛解8名(61%)、部分寛解1名(8%)であり、両者で69%と優れたいた。

本研究の以前に実施した、国内の多施設コホート研究(本施設の患者を含む)では、リツキシマブはSRNS19人に375mg/m<sup>2</sup>/回(最大量500mg/回)で平均2.3±1.4回(1~7回)投与され、寛解割合は63.2%(12/19人、完

全寛解6人、不完全寛解6人)、完全寛解割合は31.6%(6/19人)で、リツキシマブ最終投与日から寛解導入までの期間(平均)は6ヶ月(1~12ヶ月)だった<sup>17)</sup>。この結果と比較しても、当センターにおける治療成績は優れていた。

今後、SRNSに対するリツキシマブの有効性を検証するにはランダム化比較試験が必須である。しかし、海外の本疾患患者31人を対象としたリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>/回(最大量500mg/回)の2回投与のランダム化比較試験(主要評価項目介入後3ヶ月時の蛋白尿変化率)では、有効性は証明されなかった<sup>18)</sup>。しかし、私達の結果から考察すると、リツキシマブ後も免疫抑制薬やステロイドパルス療法を併用しても寛解導入までに約5ヶ月を要すると推測され、このランダム化比較試験では主要評価項目や目標症例数の設定に問題があった可能性が考えられる。

以上の事柄より、当センターにおける治療成績が優れている理由として、1)リツキシマブ後もリツキシマブ投与前の治療を継続した、2)リツキシマブ投与後もステロイドパルス療法を寛解達成まで継続した、3)観察期間が長いため、寛解例が多く含まれた、等が考えられる。

また、完全寛解に至った8名中5名は、B細胞回復時あるいはその後寛解を得た。この事実は、リツキシマブはB細胞が回復してからも、疾患活動性を抑制する効果がある、もしくは単に多剤併用によりより強力な免疫抑制が寛解導入に必要であるという事かもしれない。

一方、蛋白尿の持続期間が長い症例、腎機能が高度に障害を受けている症例、糸球体上皮細胞の遺伝子異常例などは無効である可能性が高い。これらの症例に、必要のない治療を行わないためには、リツキシマブ導入前に遺伝学的検索や腎生検を実施する事が肝要であろう。

#### E. 結論

小児SRNSの標準治療であるシクロスポリンとステロイドパルスで寛解しない13名に対し、リツキシマブを加えた治療を施行したところ、9名(完全寛解8名、部分寛解1名)が有効であった。後療法としてステロイドパルス療法やシクロスポリンを含む、免疫抑制薬を継続することで、既報告よりも良好な成績を上げることができた。標準治療が無効な小児SRNSに対する、リツキシマブ、メチルプレドニゾロンパルス療法、免疫抑制薬による多剤併用療法は有効な新規治療である。今後は、標準化されたプロトコールによる前方視的な臨床試験によるさ

らなる検証が必要である。

#### 引用文献

1. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 544-8.
2. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2177-2185
3. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 344-349.
4. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, Groothoff J, Llanas B, Niaudet P, Nivet H, Raynaud N, Taque S, Ronco P, Bouissou F (2008) Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 23:1269-1279
5. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K (2009) Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephritic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 24 :1321-1328
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012) Steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Kidney Int Supplement* 2:172-176
7. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 356:2751-2752
8. 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 (2010) Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25:461-468
9. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2207-2012
10. Peters HP, van de Kar NC, Wetzels JF. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Neth J Med* 2008; 66: 408-415.
11. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in Patients with the Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *New England j med* 2007; 356: 2751-2752.
12. Suri M, Tran K, Sharma AP, Filler G, Grimmer J. Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 807-810.
13. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2207-2212.
14. Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dauge S, Jacqz-Agrain E, Deschênes G (2009) Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 24:1753-1755
15. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM (2011) Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:733-737
16. Hirano D, Fujinaga S, Nishizaki N (2012) The uncertainty of rituximab and steroid dosing in refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 77:510-512
17. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 257-264.
18. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1117-1124.

#### F. 健康危険情報

とくになし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 28:257-64, 2013
2. Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K, Miyairi I, Miyata I, Higuchi M, Matsuoka K. Atypical *Pneumocystis jiroveci* pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 28:145-9,2013
3. Miyazono A, Abe J, Ogura M, Sato M,

- Fujimaru T, Kamei K, Ito S. Successful remission induced by plasma exchange combined with leukocytapheresis against refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* Jul 13. 2013[Epub ahead of print]
4. Kamei K, Ogura M, Ishimori S, Kaito H, Ito S Acute kidney injury after acute gastroenteritis in an infant with hereditary hypouricemia. *Eur J Pediatr.* 173:247-9, 2014
  5. Kaito H, Kamei K, Ogura M, Kikuchi E, Hoshino H, Nakagawa S, Matsuoka K, Abe J, Ito S. Acute encephalopathy and tubulointerstitial nephritis associated with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Pediatr Int.* 54:926-8, 2013.
  6. Kamei K, Okada M, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Nakayama M, Kaito H, Iijima K, Ito S. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014 Feb 6. [Epub ahead of print]
  7. Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K. Impact of rituximab on height and weight in children with refractory steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014. [Epub ahead of print]
  8. Hattori M, Matsunaga A, Akioka Y, Fujinaga S, Nagai T, Uemura O, Nakakura H, Ashida A, Kamei K, Ito S, Yamada T, Goto Y, Ohta T, Hisano M, Komatsu Y, Itami N. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in children undergoing peritoneal dialysis: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 17:582-8,2013
  9. Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Kaneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol.* 17:872-876, 2013
  10. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M; for Japanese Study group of Renal Disease in Children. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in Children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol* 28: 765-71, 2013.
  11. Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum  $\beta_2$  microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol.* 17:99-105,2013
  12. Nagai S, Saito Y, Endo Y, Saito T, Sugai K, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Ito K, Saito Y, Sukigara S, Ito M, Goto Y, Ito S, Matsuoka K. Hypoalbuminemia in early onset dentatorubral-pallidolulysian atrophy due to leakage of albumin in multiple organs. *J Neurol.* 260:1263-71, 2013.
  13. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 28:2345-55,2013
  14. Nagai T, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Apr 6. [Epub ahead of print]
  15. Itoh M, Iwasaki Y, Ohno K, Inoue T, Hayashi M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M. Nationwide survey of Arima syndrome: Revised diagnostic criteria from epidemiological analysis. *Brain Dev.* 2013 Jul 8. doi:pii: S0387-7604(13)00195-2. 10.1016/j.braindev.2013.06.005. [Epub ahead of print]
  16. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Feb 9. [Epub ahead of print]
  17. Iijima K, Sako M, Saito M, Ito S, Hataya H, Tanaka H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephritic syndrome in children: A multicenter randomized phase II trial. *Clin J of the American Society of Nephrol.* 9:271-8, 2014.
  18. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M.(4/10) Cystatin C-based equation for estimating glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. *Clin Exp*

- Nephrol. Nov. 20, 2013 [Epub ahead of print]
19. 亀井宏一, 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 伊藤秀一. リツキシマブ療法を施行した小児期発症ステロイド依存性ネフローゼ症候群の長期予後の検討. 日本腎臓学会雑誌 55 : 947-956, 2013
  20. 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 宇田川智宏, 元吉八重子, 亀井宏一, 伊藤秀一. 左腎動脈瘤による腎血管性高血圧を認め内科的治療が奏功した一例. 小児高血圧研究誌 10 : 16-20, 2013

以下総説、著書

21. 伊藤秀一. 【血栓性微小血管症 (TMA:TTP/HUS) 最新知見】 海外事例 欧州における O104:H4 感染について. 腎と透析 74 : 1091-1097, 2013
22. 伊藤秀一. 分子標的療法がもたらす腎臓疾患治療の未来. 日本小児腎臓病学会雑誌 26 : 43-51, 2013
23. 伊藤秀一. 【学校検尿 2013】 各ガイドラインなどの改定の要点と学校検尿システムに与える影響 血液診断ガイドライン. 小児科臨床 66 : 759-766, 2013
24. 伊藤秀一. 【全身性エリテマトーデス-免疫異常と腎症の最近の知見】 小児ループス腎炎. 腎と透析 74 : 112-116, 2013
25. 伊藤秀一. 総論 我が国における小児急性血液浄化療法の実態. 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京医学社, 15-23, 2013
26. 伊藤秀一. 各論 2 自己免疫疾患 (膠原病、神経、筋疾患、川崎病). 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京医学社, 177-188, 2013

以下、監修

27. 伊藤秀一. 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 編集 伊藤秀一, 和田尚弘, 東京医学社 2013

## 2. 学会発表

1. Ito S, Saito M, Ogura M, Kamei K, Sako M : Nationwide survey of continuous renal replacement therapy for childhood acute kidney injury in Japan. The Sixteenth Congress of the International pediatric Nephrology Assosiation(IPNA). 2013, Shanghai, China, 2013.8.31
2. Iijima K, Sako K, Nozu K, Tsuchida N, Tanaka R, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y : Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Rituximab for the Treatment of Childhood-Onset Refractory Nephrotic

Syndrome. The Sixteenth Congress of the International pediatric Nephrology Assosiation(IPNA). 2013, Shanghai, China, 2013.8.31

3. Kamei K, Okada M, Miyazono A, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Ito S : Long-term prognosis and risk factors for relapse in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. The Sixteenth Congress of the International pediatric Nephrology Assosiation(IPNA). 2013, Shanghai, China, 2013.8.31
4. Kamei K, Okada M, Miyazono A, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Ito S : Additional rituximab combined with calcineurin inhibitors and methylprednisolone pulse therapy for childhood refractory steroid-resistant nephritic syndrome. The 11th Korea-Japan Pediatric Nephrology Seminar, 2013, Seoul, Korea, 2013.4.6
5. Okada M, Miyazono A, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Fujimaru R, Kamei K, Tanaka H, Ito S : Central venous catheter infection related glomerulonephritis. The 11th Korea-Japan Pediatric Nephrology Seminar, 2013, Seoul, Korea, 2013.4.6
6. 伊藤秀一. NHK-E テレ「TV シンポジウム」(よい薬をより早く〜治験をめぐる新たな進展〜) 2月23日(土) 14時~14時59分放送, 2013.2.23, シンポジウム
7. 伊藤秀一, 五十嵐隆. 小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン 典型的溶血性尿毒症症候群の診断・治療. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.19, シンポジウム
8. 伊藤秀一: 臨床に役立つ治療可能なライソゾーム病の診断ポイント Fabry 病. 第55回日本小児神経学会学術集会, 大分, 2013.5.31, 教育講演
9. 伊藤秀一. パルボウイルス感染と関節炎. 第23回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, さいたま市, 2013.10.11, シンポジウム
10. 伊藤秀一. 臨床試験医師主導治験を利用した薬剤開発-小児腎臓病学会の挑戦. 第40回日本小児臨床薬理学会学術集会, 横浜市, 2013.11.2, シンポジウム
11. 伊藤秀一. Fabry disease: Importance of early intervention with optimal treatment. 第3回アジア先天代謝異常学会・第55回日本先天代謝異常学会総会, 浦安市, 2013.11.28, シンポジウム

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）  
分担研究報告書

プロトコル作成に関する研究

研究分担者 佐古まゆみ 国立成育医療研究センター臨床試験推進室 室長代理  
研究協力者 斉藤 真梨 横浜市立大学学術院医学群 臨床統計学・疫学 助教

研究要旨

本年度は、本研究で行われる、小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチル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（JSKDC07）と小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ＋ステロイドパルス療法の多施設共同単群臨床試験（JSKDC08）について、班会議でプロトコルの実施可能性を検討し、先進医療Bとして実施するために、プロトコルの適切性と計画の妥当性について医薬品戦略相談対面助言をうけた。

プロトコルの検討・改訂に時間を要したものの、両試験のプロトコルは、実施可能性を考慮しつつ、医薬品戦略相談対面助言での見解に従って改訂された結果、プロトコルの適切性が担保されたと考える。また、両試験について計画の妥当性について大きな問題がないことも確認された。

A. 研究目的

本研究で行われる、小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチル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（JSKDC07）と小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ＋ステロイドパルス療法の多施設共同単群臨床試験（JSKDC08）について、班会議での検討、医薬品戦略相談結果をふまえて、プロトコル改訂を行う。

B. 研究方法

班会議を行い、実施予定施設の担当医師らに両試験のプロトコル概要について説明し、試験実施可能性を検討した後、先進医療Bとして実施するために、プロトコルの適切性と計画の妥当性について医薬品戦略相談対面助言をうけ、プロトコル改訂を検討する。

（倫理面への配慮）

JSKDC07試験とJSKDC08試験のプロトコルは、「臨床研究に関する倫理指針」に従って作成し、ICH-GCPに準拠して実施する。両試験は、実施施設の倫理委員会による承認を得てから実施する。説明文書を用いて、

保護者（20歳以上の患者）に説明し、文書による同意を取得する。患者本人にもアセント文書等を用いて説明し、可能な限りアセント（口頭または文書）を取得する。試験期間中は定期的に健康状態を確認し、副作用に十分注意する。重篤な有害事象発生時の対応手順を担当医師に徹底周知し、適切な対応を取り、被験者保護に努める。

C. 研究結果

<JSKDC07 試験>

平成25年6月1日に行われた班会議での検討を踏まえ、プロトコル委員と協議し、プロトコル1.1版に改訂した。

同年6月28日に医薬品戦略相談を申請し、① 主要評価項目、② 試験期間、③ 目標症例数の妥当性、④ 試験治療（プラセボ使用）の妥当性、⑤ 選択基準で特に修正が必要な点について相談した。

同年8月1日に行われた医薬品戦略相談対面助言では、①主要評価項目（treatment failureまでの期間）、②試験期間（18か月）、③目標症例数（80名）について異論なしとの見解を得た。④試験治療（プラセボ使用）については、プラセボ使用、試験薬〔ミコフェノール酸モフェチル（以下、MMF）、プラセボ〕の用法・用量〔1000 mg～1200 mg/m<sup>2</sup>（最大投与量2 g/日）〕、⑤選択基準に

について異論なしとの見解を得た。

他に、各被験者における用量選択の理由を記録することをプロトコルで規定し、承認申請時に用法・用量の妥当性について説明できるようにすることとの見解をうけ、用量選択の理由を収集することとした。

また、既承認の投与対象である臓器移植を受けた患者にMMFを投与した場合と、ネフローゼ症候群患者に投与した場合とでは、MMFの薬物動態が異なる可能性も考えられるため、可能な限り、本試験においてMMFの薬物動態データを取得しておくことが望ましいとの見解をうけた。そこで、小児腎移植患者におけるMMFの薬物動態データを踏まえて専門家と相談し、定常状態時の血漿中ミコフェノール酸（MMFの活性代謝物、MPA）濃度より、母集団薬物動態解析法により、薬物動態パラメータを算出することとした。

JSKDC08試験において、リツキシマブの新投与法（平成25年6月改訂リツキシマブ添付文書）での実施を検討するよう指摘されたことをうけ（後述）、本試験でもJSKDC08試験と同様に、新投与法の他、従来投与法も可とすることとした。

さらに、データセンターと症例報告書（CRF）を作成するなかで、観察スケジュール、調査項目の見直しを行い、プロトコル委員会の下承を得て、プロトコル1.2版案（作成日平成26年1月30日）を完成させた。

#### <JSKDC08試験>

平成25年6月1日に行われた班会議での検討を踏まえ、プロトコル委員と協議し、プロトコル1.1版に改訂した。

同年6月28日に医薬品戦略相談を申請し、①主要評価項目、②目標症例数の妥当性、③対照群を設定しない単群試験とすること、④選択基準、⑤試験期間について相談した。

同年8月1日に医薬品戦略相談対面助言を実施した。①主要評価項目を試験治療開始後6ヵ月時の完全寛解割合とすることについて異論なしとの見解を得たが、完全寛解が確認されなかった追跡不能例の取り扱いについては再検討するよう求められた。研究協力者（試験統計家）と検討し、完全寛解割合は、完全寛解が確認されなかった追跡不能例を分母に含めて算出することに改訂した。これをうけ副次評価項目である不完全寛解割合、ネフローゼ状態割合、慢性

腎不全移行割合も、イベントが確認されなかった追跡不能例を分母に含めて算出することとし、評価時期を観察期間終了時から試験治療開始後6ヵ月時に変更した。

②③については、リツキシマブの有効性を評価するには、対照群（ステロイドパルス療法のみ等）を設定した比較試験が必要と考えるが、症例数の確保等、実施可能性の観点から困難である場合には、本試験を非盲検非対照試験として実施することはやむを得ないとの見解を得た。症例数設定については、海外先行ランダム化比較試験においてリツキシマブの有効性が検証されなかったことから、本試験を単群試験として実施する場合には、主要評価項目について、臨床的意義があると考えられる閾値を予め設定し、リツキシマブ群の完全寛解割合が閾値を上回ることを統計学的に示す必要があるとの見解を得た。研究協力者（試験統計家）と検討し、単群試験として実施するにあたり、臨床的意義があると考えられる閾値、試験治療に期待される効果を設定して症例数を設計し直した。試験治療開始後6ヵ月時完全寛解割合の臨床的意義があると考えられる閾値は、海外先行ランダム化比較試験の結果から20%、試験治療に期待される効果は、国立成育医療研究センターで実施された後ろ向きコホート研究の結果から50%と設定した。この設定で、試験治療群の効果が閾値20%を上回ることを検出するためには、片側 $\alpha=2.5\%$ 、検出力80%として必要症例数を求めると19人になり、脱落症例等を見込んで目標症例数を20人と設定した。現時点で、小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する有効な治療法は確立されておらず、既存治療を受けた場合の「完全寛解割合」はほぼ0%に近いと考えられ、この閾値20%は、臨床的に十分意義がある数値と考えた。

④選択基準については、選択基準(3)「ステロイド抵抗性と診断されて以降、4ヵ月以上カルシニューリン阻害薬及びステロイドパルス療法を含む治療を受けていること」に対し、薬効評価と安全性の観点から本試験の登録前一定期間のステロイドパルス療法について、施行クール回数（上限及び下限）の規定を設ける必要性を検討するよう求められた。そこで、国内でのステロイドパルス療法の実施状況を考慮し、登録前1年以内に施行クール数3回以上12回

までと設定し、できるだけ多くの患者を集積できるようにした。また、カルシニューリン阻害薬効果は、治療開始後4 か月時に評価されることが多いことから、カルシニューリン阻害薬については、4か月以上投与されていることを条件として設定することとした。

⑤試験期間（12か月）については、異論なしとの見解を得た。

その他、平成25年6月にリツキシマブの添付文書が投与方法について改訂されたことから、新投与方法での実施を検討するよう指摘された。新投与方法では、投与速度が上がりinfusion reactionの発現が増加する懸念があることや、本試験の対象が主に小児であることを考慮して、新投与方法の他、従来投与方法も可とすることとした。

さらに、データセンターとCRFを作成するなかで、観察スケジュールと調査項目の見直しを行い、プロトコル委員会の了承を得て、プロトコル1.2版（作成日平成26年1月30日）を完成させた。

#### <海外における情報収集・意見交換>

また今年度は、15<sup>th</sup> Congress of the International Pediatric Nephrology, Association 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrologyに参加し、ネフローゼ症候群を対象とした臨床試験の研究デザインや新規免疫抑制薬治療について情報収集した。

#### D. 考察

本研究は、両試験を先進医療Bとして実施し、MMFの小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する適応拡大、リツキシマブの小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する適応拡大を目指すものである。従って、班会議でプロトコルの実施可能性を検討した後、先進医療Bとして実施するために、医薬品戦略相談対面助言をうけ、プロトコルの適切性と計画の妥当性について相談した。

医薬品戦略相談対面助言申請資料の作成準備や、機構からの照会事項に対する回答作成、機構見解をうけて、選択基準、症例数設計、解析方法を再検討することとなり、当初の計画よりプロトコル検討、改訂に時間を要した。特にJSKDC07試験では、MMFの薬物動態データを取得することが求められ

たが、プラセボを対照とし、小児でかつ重症の患者を対象集団としていることから、被験者に大きな不利益が出ないよう採血量及び採血回数を配慮し、実施可能性も検討する必要があり、検討に時間を要した。最終的に定期受診時に行う血液検査のための採血と同時に薬物動態のためにも採血を行うことで、被験者の負担を最小限にし、可能な限り受診時間を午前、午後に分散してもらうことで、母集団薬物動態解析法でMMFの薬物動態データを算出できるよう工夫した。

医薬品戦略相談対面助言をうけて、プロトコルの検討・改訂に計画以上に時間を要し、本研究の進捗が遅れた原因となった。しかし、両試験のプロトコルは、実施可能性を考慮しつつ、医薬品戦略相談対面助言での見解に従って改訂された結果、プロトコルの適切性が担保されたと考えられる。また、両試験について計画の妥当性について大きな問題がないことも確認された。薬物の有効性と安全性をより適切に評価するためのプロトコル作成には、必須の作業過程だったと考える。

本年度中に先進医療B申請を実施し、必要によりプロトコル改訂を検討し、早期試験開始に向け準備していく。

#### E. 結論

本年度は、班会議でプロトコルの実施可能性を検討した後、先進医療Bとして実施するために、プロトコルの適切性と計画の妥当性について医薬品戦略相談対面助言をうけ、プロトコル改訂を行った。

プロトコルの検討・改訂に時間を要したものの、両試験のプロトコルは、実施可能性を考慮しつつ、医薬品戦略相談対面助言での見解に従って改訂された結果、プロトコルの適切性が担保されたと考える。また、両試験について計画の妥当性について大きな問題がないことも確認された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose



- cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013 Jun;28(6):903-909
- 2) Iijima K, Sako M, Saito M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
  - 3) 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 松永明, 芦田明, 五十嵐徹, 伊丹儀友, 他, 日本小児腎臓病学会統計調査委員会: 2006年~2011年末までの期間中に新規発生した20歳未満の小児末期腎不全患者の実態調査報告. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2013; 26:330-340
2. 学会発表
- 1) Sako M, Nakamura M, Iijima K, Saito Oba M, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized trial. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013
  - 2) Sako M, Hattori M, Kaneko T, Honda M. End stage kidney disease in children: a nationwide survey in 2006-2011 from Japan by the Japanese Society of Pediatric Nephrology. IPNA congress 2013, Aug. 30-Sep. 3, 2013 in Shanghai, China
  - 3) Yoshikawa N, Nakanishi K, S Oba M, Sako M, Ohashi Y, Iijima K for Japanese study group of kidney disease in children (JSKDC). Increased Duration and Dose of Prednisolone (PSL) Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7-Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:3B
  - 4) 服部元史, 佐古まゆみ, 本田雅敬, 日本小児腎臓病学会統計調査委員会. 小児末期腎不全の全国疫学調査. 第58回日本透析医学会学術集会・総会, 福岡, 2013年6月
  - 5) 佐古まゆみ. 本邦小児末期腎不全新規発症患者の実態把握のための調査研究. 第56回日本腎臓学会学術総会, 東京, 2013年6月
  - 6) 飯島一誠, 佐古まゆみ, 大橋靖雄. 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多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験. 第56回日本腎臓学会学術総会, 東京, 2013年6月
  - 7) 佐古まゆみ. 小児腎疾患関連ガイドライン: 総論. <シンポジウム1> 第48回日本小児腎臓病学会学術集会, 徳島, 2013年6月
  - 8) 伊藤秀一, 亀井宏一, 宮園明典, 岡田麻理, 藤丸拓也, 佐藤舞, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 飯島一誠. ステロイド依存性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ単回投与後のミコフェノール酸による維持療法における再発の危険因子の解析. 第48回日本小児腎臓病学会学術集会, 徳島, 2013年6月
  - 9) 佐古まゆみ. 小児腎疾患領域のガイドラインの使用上の注意点. <シンポジウム2> 第35回日本小児腎不全学会学術集会, 福島, 2013年10月
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

小児難治性ネフローゼ症候群に対する新規治療法の開発を目指した  
全国多施設共同臨床試験

（主任研究者 飯島一誠 神戸大学大学院医学研究科教授）

プロトコル改訂に関する研究

分担研究者 中西浩一 和歌山県立医科大学小児科講師

研究要旨

特発性小児ネフローゼ症候群（NS）は腎糸球体から血中蛋白が尿に漏れ出る状態で、低蛋白血症と全身性の浮腫が現れる。NSの90%は、ステロイドが有効な「ステロイド感受性」であるが、約20～30%が「頻回再発型/ステロイド依存性」に移行する。また、残りの10%は「ステロイド抵抗性」で寛解が得られないと末期腎不全に至る。本研究では小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性 NS に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのミコフェノール酸モフェチル（MMF）の有効性と安全性を評価するため、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象としたランダム化比較試験を実施し、リツキシマブ治療後に経口投与されるMMFがプラセボよりも寛解維持効果に優れることを検証する（JSKDC07試験）。さらに、小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に対する、リツキシマブとステロイドパルス療法の有効性と安全性を評価する（JSKDC08試験）。

A. 研究目的

本研究の目的は、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性NSに対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのミコフェノール酸モフェチル（MMF）の有効性と安全性を評価することである。具体的には、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象としたランダム化比較試験を実施し、リツキシマブ治療後に経口投与されるMMFがプラセボよりも寛解維持効果に優れることを検証する（JSKDC07試験）。さらに、小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に対する、リツキシマブとステロイドパルス療法の有効性と安全性を評価することも本研究の目的である（JSKDC08試験）。これらにより有効かつ安全に小児ネフローゼ症候群の管理が行えることをめざす。より良い治療法により、患者および家族に利益をもたらす。

B. 研究方法

班会議にて、実施予定施設の担当医師らに以下の両試験のプロトコル概要につき説明し、試験実施可能性を検討した後、先進医療Bとして実施するためにプロトコルの適切性と計画の妥当性に

ついて医薬品戦略相談対面助言をうけ、プロトコル改訂を検討する。

☆小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチル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（JSKDC07試験）

☆小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ＋ステロイドパルス療法の多施設共同単群臨床試験（JSKDC08）

【倫理面への配慮】

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針(2008年厚生労働省告示第415号)」を遵守し、ICH-GCPに準拠して実施する。

登録患者の同定や照会は、登録番号を用いて行われる。登録患者の氏名等の個人データは実施医療機関からデータセンターへ知らされることはない。

試験期間中は定期的に健康状態を確認し、副作用に十分注意する。重篤な有害事象発生時の対応手順を担当医師に徹底周知し、適切な対応を取り

被験者保護に努める。

＜両親又は法的保護者への説明と同意＞

小児患者から法的に定められた同意を得ることは基本的に困難なので、小児患者が本試験に参加することに対して両親又は法的保護者が責任を負う。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、各実施医療機関の倫理審査委員会で承認の得られた説明同意文書(別添文書)を用いて、両親又は法的保護者に十分に説明し、本試験への参加について自由意思による同意を文書により得るものとする。この場合、代諾者と患者との関係を示す記録を残すものとする。

＜小児患者への説明とアセント＞

概ね7歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行う。

## C. 結果

＜JSKDC07＞

平成25年6月1日に行われた班会議にてプロトコルにつき以下の議論がなされた。

1. eGFR 計算式に関して、Old Schwartz では日本人には合わないのではないかと。20歳以上にも適応しているのか。上村先生の報告された計算式を用いるのが妥当ではないかと。上村先生の計算式は13歳以上の計算式がまだpublishされていない。日腎の報告した計算式は18歳以上より使用可能である。Schwartzは確かに20歳以上には用いることはできない。現状では18歳未満Schwartz、18歳以上日腎式を用いることが妥当か、今後検討する。
2. 初回 RTX 投与は1泊2日となっているが、2泊3日でも良いか。もちろんOKであり、「1泊2日以上」へ変更する。
3. 除外基準の「過去に RTX 投与歴のある患者」は妥当か。投与歴のある患者さんでも困っている人はたくさんいる。ランダム化の際に振り分けるなどの方策を立てることで参加できるように、前向きに検討する。
4. 高血圧に対する治療薬に制限はあるか。制限は無しとする。
5. 選択基準で免疫抑制薬はミゾリピンのみであっても、頻回再発の基準を満たせば登録できるのか。ミゾリピンのみ症例は除外できるように選択基準を変更する。
6. 発症が1-18歳であれば、登録時は何歳でもOKか。40歳以上は困るが、常識の範囲であればOKとする。
7. infusion reaction は1回目に起こりやすいのか(16ページ初回投与時のみ入院が必要な根拠について)。初回投与時 B cell が減少する際に生じる副反応がほとんどであり、初回投与時が最もリスクが高い。
8. RTX 初回投与後、4回目投与終了するまでに再発した場合は、投与について何らかの配慮をする必要があるのか(できる限り間隔を開けて寛解に近づけるなど、treatment failureが今回、頻回再発、ステロイド依存、ステロイド抵抗性となっているため、早期に初回再発しても treatment failureにならないことから来る問題点に関する質問)。ステロイド抵抗性に対する、RTX 投与においてもしっかりと効果があることから、尿中への RTX の漏出に関する配慮は必要なし。そのままのスケジュールでの投与を行う。
9. MMF の投与量 (1000~1200mg/m<sup>2</sup>/day はかなりの投与量だが、消化器症状の心配はないか。経験上、ネフローゼに対しては消化器症状の発現は少ない。
10. シクロスポリン+RTX+MMF はかなりの強い免疫抑制だが、感染症は大丈夫か。今までのところ、感染症の報告はないが、注意が必要である。成育の経験では、無顆粒球症2例、カリニ肺炎1例。今回はST合剤の併用を行う。
11. MMF はカプセルのみ。登録基準2歳以上とはいえ、カプセルを内服できることが条件となるのか。その通りである。ただし、こっそり脱カプセルはOKか。プラセボのカプセルの中身がどのようなものか分からないので、今後の検討が必要である。
12. MMF 投与による貧血を認めた際 Epo 製剤の投与はOKか。OKである。追加記載する。
13. CMV アンチゲンの測定は保険適応は移植後患者のみであるがどうするか。そのとおりであり、検討が必要である。
14. 再発時の PSL の投与開始は再発発生日から1週間以内でOKか。1週間では短い。14日へ変更する。
15. 再発の定義についてこれでいいか。「尿蛋白 2+以上かつ血清アルブミン 2.5 g/dl 以下」を「尿蛋白 2+以上または尿蛋白クレアチニン比 2.0 以上かつ血清アルブミン 3.0 g/dl 以下」へ変更が妥当である。
16. シクロの中止 Day86 以降減量、Day169 までに中止はとても間違いやすい。質問者も医師主導治験の際、間違えて早く中止してしまった。注意喚起が必要である。

17. 生ワクチンに関して、MMF 投与中は原則禁止ではないか。成育医療センターのように、倫理委員会を通した上で、生ワクチン接種を行っている施設もある。現状では「原則生ワクチン接種は禁止」の記載はしない。
18. MMF の PK は行わないのか。以前の study による経験から個人間でのばらつきが大きく、あまり参考にならないので行わないこととする。(この点については後の医薬品戦略相談の結果を受けて変更された。)
19. 再発時は末梢血 B cell 数の測定をお願いする。B cell 数は中央測定とする。
20. PSL 最大投与量は最大 60mg で固定とする。
21. 先進医療 B について教えて欲しい。理解でき次第逐一報告する。

次いで班会議での検討を踏まえ、プロトコル委員と協議し、プロトコル 1.1 版に改訂した。

医薬品戦略相談を申請し、修正が必要な点について相談された。その後、医薬品戦略相談対面助言で以下につき異論なしとの見解を得た。

- ①主要評価項目 (treatment failure までの期間)
- ②試験期間 (18 か月)
- ③目標症例数 (80 名)
- ④試験治療 [ミコフェノール酸モフェチル (以下、MMF) の用法・用量 1000 mg~1200 mg/m<sup>2</sup> (最大投与量 2 g/日)] (プラセボ使用)
- ⑤選択基準

その他に、各被験者における用量選択理由の収集、可能な限り本試験独自の MMF の薬物動態データの取得の助言を受け、対応した。

これらを踏まえてプロトコル委員会で検討・了承を得て、プロトコル 1.2 版案 (作成日平成 26 年 1 月 30 日) が完成された。

#### <JSKDC08 試験>

平成 25 年 6 月 1 日に行われた班会議にてプロトコルにつき以下の議論がなされた。

1. 選択基準に関して、「ステロイド抵抗性と診断されてシクロスポリン、ステロイドパルスを含む治療が 3 か月以上あるもの」でよいか。2 か月では短いという意見が大半である。3 か月とする。
2. 除外基準に「WT1 または NPHS2 遺伝子異常を有するもの」と入れたい。和歌山で解析を行う。場合によっては神戸も解析を行うことで対応する。
3. 除外基準「登録前 4 週間以内に血液浄化が施行されている患者」は妥当か。血漿交換が行

われていても OK である。この項目は削除する。

4. 除外基準「eGFR60 以下」は妥当か。確かに厳しいので CKD3B の基準である 45 以下へ変更する。
5. ステロイドパルス行っている最中の PSL 内服はどうするか。一般的でないので中止とする。
6. 選択基準「尿蛋白クレアチニン比 1.0 g/gCr」はおかしいのではないか。2.0 g/gCr へ変更する。
7. 選択基準に血清 Alb 値が記載されていない。最近の JASN の報告でステロイド抵抗性患者の平均血清 Alb が 2.3 なので、今回は 3.0g/dl 未満とする。
8. 選択基準 3 の治療歴は、カルシニューリン阻害薬とステロイドパルス療法を含む治療歴が 3 か月以上とする。
9. 再発の定義は 07 試験と同じとする。

次いで班会議での検討を踏まえ、プロトコル委員と協議し、プロトコル 1.1 版に改訂した。

医薬品戦略相談を申請し、修正が必要な点について相談された。その後、医薬品戦略相談対面助言で以下につき助言を受け対応した。

- ①主要評価項目 (試験治療開始後 6 か月時の完全寛解割合)
- ②目標症例数の妥当性
- ③対照群を設定しない単群試験とすること
- ④選択基準
- ⑤試験期間 (12 か月)

さらに、データセンターと CRF を作成するなかで、観察スケジュールと調査項目の見直しを行い、プロトコル委員会の検討・了承を得て、プロトコル 1.2 版 (作成日平成 26 年 1 月 30 日) が完成された。

#### D. 考察

本研究は、両試験を先進医療 B として実施し、MMF の小児難治性頻回再発型 / ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する適応拡大、リツキシマブの小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する適応拡大を目指すものである。従って、班会議でプロトコルの実施可能性を検討した後、先進医療 B として実施するために、医薬品戦略相談対面助言をうけ、プロトコルの適切性と計画の妥当性について相談した。

多数の検討項目に対応するため当初の計画よりプロトコル検討・改訂に時間を要した。

臨床試験としての科学的有効性と倫理性を確保しつつ、可能な限り被験者への負担の軽減に配