

201409036A

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

平成 26 年度 研究報告書

研究代表者 飯島 一誠

平成 27 年 (2015) 年 4 月

厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

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

研究班構成員

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	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	教 授
研究分担者	野津 寛大	神戸大学医学部附属病院周産母子センター	講 師
	伊藤 秀一	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学	教 授
	佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター社会・臨床研究センター開発企画部 臨床試験推進室	臨床試験推進室長
	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講 師
	石倉 健司	東京都立小児総合医療センター腎臓内科	医 長
	中村 秀文	国立成育医療研究センター臨床研究開発センター	開発企画主幹
研究協力者	荒木 義則	国立病院機構北海道医療センター小児科	医 長
	熊谷 直憲	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	助 教
	内田 奈生	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	大学院生
	工藤 宏紀	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	大学院生
	池住 洋平	新潟大学医歯学総合病院小児科	講師・病院准教授
	高橋 昌里	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	教 授
	齋藤 宏	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	助 教
	森本 哲司	日本大学病院総合診療センター小児科	助 教
	高橋 悠及	日本大学病院総合診療センター小児科	研究医員
	三浦 健一郎	東京大学医学部附属病院	特任講師
	張田 豊	東京大学医学部附属病院	講 師
	大友 義之	順天堂大学医学部大学院医学研究科小児科学専攻	先任准教授
	亀井 宏一	国立成育医療研究センター腎臓リウマチ膠原病科	医 員
	濱田 陸	東京都立小児総合医療センター腎臓内科	医 員
	久保田 亘	東京都立小児総合医療センター腎臓内科	医 師
	三上 直朗	東京都立小児総合医療センター腎臓内科	研究員
	金子 徹治	東京都立小児総合医療センター臨床試験科	生物統計家
	町田 裕之	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学	助 教
	松村 壮史	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学	診療医
	大庭 真梨	横浜市立大学附属市民総合医療センター 臨床研究推進センター	助 教

研究協力者	山川 聡	あいち小児保健医療総合センター腎臓科	医 長
	後藤 芳充	名古屋第二赤十字病院小児腎臓科	部 長
	松井 謙佳	名古屋第二赤十字病院薬剤部	
	久野 訓義	名古屋第二赤十字病院入院業務課	
	坂井 智行	滋賀医科大学医学部附属病院	助 教
	奥田 雄介	滋賀医科大学医学部附属病院	医 員
	板谷 由紀子	滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究開発センター	CRC
	久志本 佳世	滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究開発センター	CRC
	池田 律子	滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究開発センター	CRC
	窪田 拓生	大阪大学院医学研究科情報統合医学専攻小児科学	助 教
	北岡 太一	大阪大学院医学研究科情報統合医学専攻小児科学	特任助教
	藤丸 季可	大阪市立総合医療センター小児医療センター	副部長
	忍頂寺 毅史	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科	特命助教
	松野下 夏樹	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科	医 員
	神吉 直宙	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科	医 員
	山村 智彦	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科	医 員
	西澤 政人	神戸大学 医学部 医事課 医事係	主 任
	松岡 由美子	神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター	事務補佐員
	枝次 聡子	神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター	プロジェクトマネジメント室
	吉田 理恵	神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター	事務補佐員
	野口 裕加	神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター	CRC
	竹中 せり	神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター	CRC
	山崎 純子	神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター	CRC室長
	田中 亮二郎	兵庫県立こども病院腎臓内科	部 長
	神田 杏子	兵庫県立こども病院救急集中治療科	医 長
	中川 拓	兵庫県立こども病院腎臓内科	医 長
	山上 美和	兵庫県立こども病院医事企画課	課 長
	鳥 友子	和歌山県立医科大学附属病院	助 教
	寺西 孝之	和歌山県立医科大学附属病院医事課医事収入班	主 事
	綾 邦彦	倉敷中央病院小児科	部 長
	大田 敏之	県立広島病院小児腎臓科	主任部長
	郭 義胤	福岡市立こども病院腎疾患科	科 長

研究協力者	西村 真直	福岡市立こども病院腎疾患科	医 師
	河野 光宏	福岡市立こども病院経営企画課	事務職員
	江島 多奉	北九州市立医療センター小児科	部 長
	大塚 泰史	佐賀大学医学部小児科	助 教
	吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科	教 授
	五十嵐 隆	国立成育医療研究センター	理事長・総長
	池田 葉子	獨協医科大学病院小児科	講 師
	山田 哲史	埼玉県立小児医療センター小児科	医 員
	木越 隆晶	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	
	上村 治	あいち小児保健医療総合センター	副センター長
	西山 慶	九州大学病院小児科	医 師
	田中 征治	久留米大学医療センター	助 教
	加納 優治	獨協医科大学病院小児科	大学院生
	井藤 奈央子	福岡東医療センター	医 師
	波多江 健	福岡赤十字病院第2小児科	部 長
	島袋 渡	九州病院小児科	

目 次

I. 総括研究報告	
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	----- 1
飯島一誠	
II. 分担研究報告	
1. 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	----- 14
野津寛大	
2. ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群における シクロホスファミド後ミゾリビン維持療法の臨床的検討	----- 20
伊藤秀一	
3. プロトコル作成に関する研究	----- 24
佐古まゆみ	
4. プロトコル改訂に関する研究	----- 29
中西浩一	
5. 小児期ネフローゼ症候群における血栓症の危険因子の研究	----- 34
石倉健司	
6. 薬剤の用量と安全性の検討、臨床試験体制整備のアドバイス	----- 39
中村秀文	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- P1
IV. 研究成果の刊行物・印刷	----- P3

- I. 総括研究報告
- II. 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者 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教授

研究の要旨

本研究班の目的は、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）及び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）の2試験を全国多施設による先進医療Bとして実施し、ミコフェノール酸モフェチル及びリツキシマブの薬事承認を得ることである。

平成25年度に医薬品医療機器総合機構（PMDA）の医薬品戦略相談を受け、JSKDC07試験、JSKDC08試験ともに若干のプロトコル改訂が必要とのPMDAの意見をいただいたが、“先進医療Bとして選定され、かつICH-GCPに準拠して実施され、有効性・安全性が検証された場合には、その試験成績を主な有効性及び安全性の試験成績と位置づけて承認申請することは可能である”との見解を得た。その後、プロトコル改訂を行い、平成26年度に、両試験とも先進医療Bの申請を行い、JSKDC07試験は平成27年1月30日付けで先進医療Bとして告示され、JSKDC08試験については平成27年4月の先進医療会議で審議され、承認されればその後速やかに先進医療Bとして告示される予定である。なお、JSKDC07試験に付随する血中ミコフェノール酸薬物動態試験をJSKDC09試験として実施する。

JSKDC07試験及びJSKDC09試験は、先進医療Bの申請医療機関である神戸大学医学部附属病院で平成27年3月から患者登録を開始する予定であり、平成27年度には約20カ所の協力医療機関が順次、先進医療技術審査部会の審査を受け、承認され次第、患者登録を開始する予定である。JSKDC08試験は、先進医療Bとして告示された後速やかに、申請医療機関である国立成育医療研究センターにて2例の患者登録を行い、その安全性について、再度、先進医療技術審査部会及び先進医療会議で審議される予定である。その審査にて安全性が確認された後に、協力医療機関が順次、先進医療技術審査部会の審査を受け、承認され次第、患者登録を開始する予定である。

分担研究者

野津寛大

神戸大学医学部附属病院周産母子センター講師

伊藤秀一

横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授

佐古まゆみ

国立成育医療研究センター社会・臨床研究センター開発企画部臨床試験推進室長

中西浩一

和歌山県立医科大学小児科講師

石倉健司

東京都立小児総合医療センター腎臓内科医長
中村秀文
国立成育医療研究センター臨床研究開発センター
開発企画主幹

A. 研究目的

小児ネフローゼ症候群の患者の20-30%は、種々の免疫抑制薬を用いても頻回に再発を繰り返し、ステロイドの長期投与をせざるを得ない難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (FRNS/SDNS) となりステロイドの重篤な副作用を呈する。また、1-3%の患者は種々の治療に反応せずネフローゼ状態が持続する難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) となり末期腎不全に進行する。このような難治性ネフローゼ症候群に対する治療法は確立されておらず、その開発は喫緊の課題である。

我々は、2008年から小児難治性FRNS/SDNSを対象とする多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (医師主導試験) を行い、リツキシマブ (RTX) が寛解維持に有効かつ安全であることを世界で初めて証明した (投稿準備中、承認申請準備中)。しかし、末梢血B細胞の回復後に全例が再発し、その多くが再びFRNS/SDNSとなることも明らかになり、寛解期間延長や再度のFRNS/SDNS化を防ぐために何らかの寛解維持療法が必要である。

我々は、コホート研究で、寛解維持療法としてミコフェノール酸モフェチル (MMF) が有効であることを強く示唆するデータを得た (RTX+MMF vs. RTX: 再発回数 0.4 vs. 2.3 /年、 $p < 0.005$, Ito et al. *Pediatr Nephrol* 2011)。しかし、その有効性・安全性を検証する試験が必要であり、今回、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) を計画した。

一方、近年、小児難治性SRNSに対してもRTXが試みられているが、その有効性は controversial である。しかし、国内小児難治性SRNS13人に対

するRTX投与のコホート研究 (観察期間中央値28ヶ月) では、RTXとステロイドパルス療法を併用した10名中8名で寛解が得られ、末期腎不全への進行は認めていないことから、今回、その有効性・安全性を評価する多施設共同単群試験 (JSKDC08) を計画した。

本研究の研究期間終了時の到達目標は、JSKDC07, JSKDC08ともに先進医療Bとして実施し、MMF及びRTXの薬事承認を得ることである。

B. 研究方法

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 (FRNS/SDNS) に対するリツキシマブ併用下でのミコフェノール酸モフェチル (MMF) の有効性・安全性及び小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) に対するリツキシマブ+ステロイドパルス療法の安全性・有効性を検証するために以下の2試験を多施設先進医療Bとして実施する。

1. 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 (FRNS/SDNS) 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)

1) 目的

小児期発症難治性FRNS/SDNSに対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのMMFの有効性と安全性を評価すること

2) 対象

発症時1歳以上18歳未満、登録時年齢2歳以上の小児難治性FRNS/SDNS

3) 試験治療

リツキシマブの点滴静注投与

375 mg/m²/回 (最大量500 mg/回) を1週間間隔で計4回投与

試験薬 (MMFまたはプラセボ)

500~600 mg/m²/回 (最大投与量2 g/日), 1日2

回（食後）経口投与 17 か月間

試験期間 18 ヶ月間

4) 評価項目

主要評価項目：Treatment failure（頻回再発/ステロイド依存性）発生までの期間

副次評価項目：無再発期間，再発回数（回/観察人年），有害事象発現割合等

5) 目標症例数

80 名（MMF 群 40 名，プラセボ群 40 名）

6) 試験実施予定期間

登録予定期間：2015 年 3 月～2018 年 2 月（3 年間）

試験実施予定期間：2015 年 3 月～2019 年 8 月（4.5 年間）

2. 小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（SRNS）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）

1) 目的

小児期発症難治性 SRNS に対する，リツキシマブ+ステロイドパルス療法の有効性と安全性を評価する

2) 対象

発症時 1 歳以上 18 歳未満、登録時年齢 2 歳以上の小児難治性 SRNS

3) 試験治療：

リツキシマブの点滴静注投与

375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）を1週間間隔で計4回投与

ステロイドパルス療法

最大5クール，1クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム30 mg/kg/日（最大投与量1000 mg/日）静注投与3日間

試験期間12ヶ月間

4) 評価項目

主要評価項目：試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合

副次評価項目：完全寛解までの期間，不完全寛解

割合，有害事象発現割合等

5) 目標症例数

20 名

6) 試験実施予定期間

登録予定期間：2015年5月～2018年4月（3年間）

試験実施予定期間：2015年5月～2019年4月（4年間）

（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

① 先進医療 B 申請

本研究課題採択直後の平成 25 年 4 月、厚生労働省研究開発振興課、審査管理課との相談の結果、まず、両試験のプロトコルの適切性と計画の妥当性について PMDA の医薬品戦略相談を受けることになった。平成 25 年 8 月 20 日に医薬品戦略相談対面助言（#戦 P67:JSKDC07、#戦 P68:JSKDC08）を受け、その結果、両試験とも、若干のプロトコル改訂が必要との PMDA の意見をいただいたが、両試験とも、“先進医療 B として選定され、かつ ICH-GCP に準拠して実施され、有効性・安全性が検証された場合には、上記の試験成績を主な有効性及び安全性の試験成績と位置づけて承認申請することは可能である”との見解を得た。

対面助言を踏まえたプロトコル改訂を行った

後、平成 26 年 6 月 1 日に平成 27 年度第 1 回班会議を開催し、医薬品戦略相談の結果と先進医療 B 申請についての報告及び説明を行った。JSKDC07、JSKDC08 の両試験とも協力機関を含め約 20 施設で施行予定である。

JSKDC07 試験は神戸大学医学部附属病院を申請医療機関として申請準備を開始し、平成 26 年 10 月の第 22 回先進医療技術審査部会で審議され、”条件付き適”と評価された。その後、部会指摘事項に対応し、平成 27 年 1 月の第 26 回先進医療会議で審議され、”適”と評価され、平成 27 年 1 月 30 日付けで先進医療 B として告示された。

平成 27 年 2 月 11 日に、協力医療機関予定の施設の医師・CRC 等にも集まっていたき、平成 27 年度第 2 回班会議：JSKDC07 試験キックオフミーティングを神戸大学で開催した。

JSKDC08 試験は国立成育医療研究センターを申請医療機関として申請準備を行い、平成 27 年 1 月の第 25 回先進医療技術審査部会で審議され、”条件付き適”と評価された。部会指摘事項に対応し、平成 27 年 4 月の第 29 回先進医療会議で審議される予定であり、承認されればその後速やかに先進医療 B として告示される予定である。なお、JSKDC07 試験に付随する血中ミコフェノール酸薬物動態試験を JSKDC09 試験として実施する。

② 手順書作成

JSKDC07

モニタリング、統計解析、監査、安全性中間解析、データマネジメント、試験薬割付、試験薬割付コード緊急開示、試験薬管理の手順書を作成した。

JSKDC08

モニタリング、統計解析、監査、データマネジメント、試験薬管理の手順書を作成した。

③ 臨床試験登録

JSKDC07 試験：UMIN000014347 2014/06/23

JSKDC08 試験：UMIN000014895 2014/08/20

④ 試験薬の準備

JSKDC07

プラセボについてはすでに作成済みである。MMF については、中外製薬株式会社と神戸大学が契約を結び、現在、試験薬として発送する準備中である。

JSKDC08

先進医療 B として承認され次第、全薬工業株式会社と神戸大学が契約を結び、試験薬が供与される予定である。

⑤ 臨床研究保険

両試験とも、株式会社カイトー（取扱い代理店）を通じて、神戸大学と三井住友海上火災保険株式会社が契約した。

⑥ 今後の試験の進め方

JSKDC07 試験及び JSKDC09 試験は、先進医療 B の申請医療機関である神戸大学医学部附属病院で平成 27 年 3 月から患者登録を開始する予定であり、平成 27 年度には約 20 カ所の協力医療機関が順次、先進医療技術審査部会の審査を受け、承認され次第、患者登録を開始する予定である。平成 27 年度には 25 名の患者登録を目標とする。

JSKDC08 試験は、先進医療 B として告示された後速やかに、申請医療機関である国立成育医療研究センターにて 2 例の患者登録を行い、その安全性について、再度、先進医療技術審査部会及び先進医療会議で審議される予定である。その審査にて安全性が確認された後に、協力医療機関が順次、先進医療技術審査部会の審査を受け、承認され次第、患者登録を開始する予定である。国立成育医療研究センターでの 2 例の患者登録とその後の安全性評価に要すると思われる期間（約 6 ヶ月

間)と先進医療Bの審査に要する期間(約6ヶ月間)を鑑みると、平成27年度には、成育医療研究センターでの2-3例の患者登録と可能ならば協力医療機関で若干名の患者登録を目指したい。なお、JSKDC08試験では、試験薬投与前に既知のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群原因遺伝子の変異の有無を検討し、変異を認めない症例のみに試験治療を行う予定である。

本研究で実施する臨床試験はICH-GCPに準拠して行われる。患者登録、ランダム割り付け、データマネジメント、中央モニタリング等は日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)に委託する。年2-3回程度の研究班会議を開催し、研究の進捗状況や有害事象の報告及び研究を実施する上での問題点などを検討し、必要があればプロトコル改訂を行う予定である。

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、関係当局とも十分に相談し、プロトコルの適切性と計画の妥当性をさらに高めることが求められる。

平成26年度は、平成25年度の医薬品戦略相談対面助言を踏まえたプロトコル改訂を行った後、先進医療Bの申請を行った。

JSKDC07試験に関しては、平成26年6月17日の先進医療事前相談を踏まえたプロトコルの改訂作業を進めていたが、平成26年8月29日にリツキシマブの効能追加の一部変更承認申請が承認され、難治性FRNS/SDNSに対するリツキシマブの効能追加の一部変更承認申請が承認されたために、リツキシマブをJSKDC07試験の先進医療技術から外し、同年9月6日に先進医療実施届出書をはじめとする申請資料一式を提出した。その後、同年10月の第22回先進医療技術審査部会及び平成27

年1月の第26回先進医療会議で審議され、平成27年1月30日付けで先進医療Bとして告示されたため、平成27年3月から申請医療機関である神戸大学医学部附属病院で登録を開始する予定である。

JSKDC08試験も平成26年6月17日に先進医療事前相談を行い、その指摘を踏まえたプロトコル及び同意説明文書の改訂作業を進めた。JSKDC08試験に関しては、リツキシマブの難治性ネフローゼ症候群に対する効能追加範囲によっては、先進医療の対象とならない可能性があったため、リツキシマブの一部変更承認内容を確認してから先進医療の申請を行うこととしたが、結局、難治性SRNSが効能追加されなかったため、同年11月27日に先進医療実施届出書をはじめとする申請資料一式を提出した。その後、平成27年1月の第25回先進医療技術審査部会及び平成27年4月の第29回先進医療会議での審議を経て承認される見込みであり、その後、速やかに申請医療機関である国立成育医療研究センターで登録を開始する予定である。

上述のように、両試験とも先進医療Bの申請・承認に非常に時間がかかり、当初計画した試験スケジュールから、かなり遅れたが、先進医療技術審査部会及び先進医療会議での複数回に及ぶ丁寧な審査の結果、試験デザインの科学性、倫理性等が認められ、平成26年度末あるいは平成27年度から試験を開始できる状況となり、最終目標であるMMFおよびリツキシマブの適応拡大に向けて一歩前進したと考えられる。

E. 結論

本年度はJSKDC07試験及びJSKDC08試験の先進医療B申請を行い、JSKDC07試験は先進医療Bとして承認され、JSKDC08試験も先進医療Bとして承認される見込みとなった。今後、速やかに症例登録を進める予定である。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表 (平成 26 年度 研究課題と関連のあるもののみ)

<論文発表>

1. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab Treatment for Nephrotic Syndrome in Children. *Curr Pediatr Rep*. 2015;3(1):71-77
2. Kaku Y, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, Kondo S, Ikezumi Y, Tanaka S, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, Saito H, Fujinaga S, Hamasaki Y, Chikamoto H, Ishikura K, Iijima K. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: general therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(1):34-53
3. Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, Saito H, Fujinaga S, Hamasaki Y, Chikamoto H, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, Kondo S, Ikezumi Y, Tanaka S, Kaku Y, Iijima K. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(1):6-333:
4. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N; for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
5. Mishra D, Kato T, Inagaki H, Kosho T, Wakui K, Kido Y, Sakazume S, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Iijima K, Fukushima Y, Emanuel BS, Kurahashi H. Breakpoint analysis of the recurrent constitutional t(8;22)(q24.13;q11.21) translocation. *Mol Cytogenet*. 2014;7:55
6. Morisada N, Sekine T, Ishimori S, Tsuda M, Adachi M, Nozu K, Nakanishi K, Tanaka R, Iijima K. 16q12 microdeletion syndrome in two Japanese boys. *Pediatr Int*. 2014;56(5):e75-8
7. Nozu K, Iijima K, Ohtsuka Y, Fu XJ, Kaito H, Nakanishi K, Vorechovsky I. Alport syndrome caused by a COL4A5 deletion and exonization of an adjacent AluY. *Mol Genet Genomic Med*. 2014;2(5):451-3
8. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):459-68
9. Nozu K, Vorechovsky I, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Hashimoto F, Kamei K, Ito S, Kaku Y, Imasawa T, Ushijima K, Shimizu J, Makita Y, Konomoto T, Yoshikawa N, Iijima K. X-linked Alport syndrome caused by splicing mutations in COL4A5. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(11):1958-64
10. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Hamahira K, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):445-50
11. Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Aug 1. [Epub ahead of print]
12. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi

- T, Ohashi Y, Iijima K; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int.* 2015;87(1):225-32
13. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tachida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9950):1273-81
 14. Tamagawa E, Inaba H, Ota T, Ariyasu H, Kawashima H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Akamizu T. Bartter syndrome type 3 in an elderly complicated with adrenocorticotropic deficiency. *Endocr J.* 2014;61(9):855-60
 15. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Biopsy timing and Oxford classification variables in childhood/adolescent IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(2):293-9
 16. Nishita M, Qiao S, Miyamoto M, Okinaka Y, Yamada M, Hashimoto R, Iijima K, Otani H, Hartmann C, Nishinakamura R, Minami Y. Role of Wnt5a-Ror2 signaling in morphogenesis of the metanephric mesenchyme during ureteric budding. *Mol Cell Biol.* 2014;34(16):3096-105
 17. Morisada N, Nozu K, Iijima K. Branchio-oto-renal syndrome: comprehensive review based on nationwide surveillance in Japan. *Pediatr Int.* 2014;56(3):309-14
 18. Oka M, Nozu K, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Morisada N, Yan K, Matsuo M, Yoshikawa N, Vorechovsky I, Iijima K. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(9):1535-44
 19. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan; Committee of Measures for Pediatric CKD of 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;29(4):878-84
 20. 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;29(7):1181-7
 21. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(6):939-43
 22. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, Hashimoto F, Oka M, Ninchoji T, Ishimori S, Morisada N, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Yoshikawa N, Iijima K. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int.* 2014;85(5):1208-13
 23. Iijima K, Sako M, Oba MS, 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; 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*. 2014;9(2):271-8
24. 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*. 2014;173(12):1557-60
 25. Kamei K, Takahashi M, Fuyama M, Saida K, Machida H, Sato M, Ogura M, Ito S. Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(1):91-6
 26. Kamei K, Ogura M, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S. Aneurysmal dilatation associated with arteriovenous fistula in a transplanted kidney after renal biopsies. *Pediatr Transplant*. 2014;18(7):E216-9
 27. Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Jan 17. [Epub ahead of print]
 28. Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M, Morishima T, Ohnishi K, Kawamura N, Kitayama H, Ashida A, Kaname S, Taneichi H, Tang J, Ohnishi M, Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome. Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:525-557
 29. Kawaguchi E, Ishikura K, Hamada R, Nagaoka Y, Morikawa Y, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Noda E, Miura M, Ando T, Honda M: Early and frequent development of ocular hypertension in children with nephrotic syndrome *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 2165-71
 30. Yoshino A, Honda M, Sasaki N, Hataya H, Ishikura K, Sakazume S, Tanaka Y, Nagai T: Selection of infants who potentially have congenital anomalies of the kidney and urinary tract from a large cohort for a more thorough examination. *Clin Exp Nephrol* 2014 [Epub ahead of print]
 31. Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: frequency, clinical features, and outcome in children. *Nephrology*. 2014 Dec 18. [Epub ahead of print]
 32. Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Feb 26. [Epub ahead of print]
 33. Yoshimura-Furuhata M, Nishimura-Tadaki A, Amano Y, Ehara T, Hamasaki Y, Muramatsu M, Shishido S, Aikawa A, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Hidaka Y, Noda S, Koike K, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Awazu M, Miyake N, Kosho T: Renal complications in 6p duplication syndrome: Microarray-based investigation of the candidate gene(s) for the development of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and focal segmental glomerular sclerosis (FSGS). *Am J Med Genet A*. 2015, 167: 592-601
 34. 大坪 裕美, 野津 寛大, 飯島 一誠. 【腎のたまり病】 アミロイド以外の蛋白由来物質が蓄積する疾患 フィブロンネクチン関連腎症の診断と治療. *腎と透析* 2014;77:207-09
 35. 森貞 直哉, 庄野 朱美, 野津 寛大, 亀井 宏一,

- 伊藤 秀一, 飯島 一誠. ヒト CAKUT の原因遺伝子解析. 発達腎研究会誌 2014;22:27-29
36. 浜 武継, 中西 浩一, 向山 弘, 戸川 寛子, 佐藤 匡, 島 友子, 宮嶋 正, 野津 寛大, 高橋 久, 長尾 枝, 飯島 一誠, 吉川 徳茂. cpk マウスにおける病的 Smad3 リン酸化. 発達腎研究会誌 2014;22:15-17
37. 野津 寛大. 【わかる輸液-体液の生理を知り、正しい輸液オーダーができる!-】 基礎知識編 維持輸液の役割. 小児科学レクチャー 2014;4:539-47
38. 野津 寛大. 【小児の治療指針】 腎・尿路 Alport 症候群. 小児科診療 2014;77:754-56.
39. 野津 寛大, 貝藤 裕史. 【日常診療で遭遇する小児腎泌尿器疾患とトピックス】 尿細管疾患・嚢胞性腎疾患 Bartter 症候群・Gitelman 症候群の診断アプローチおよび偽性 Bartter 症候群・偽性 Gitelman 症候群の診断のポイント. 小児科診療 2014;77:743-48
40. 野津 寛大, 飯島 一誠. 【内科疾患 最新の治療 明日への指針】(第3章)腎臓 Alport 症候群. 内科 2014;113:1172-73
41. 伊藤 秀一:【腎疾患をもたらす感染症】 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病.; 腎と透析 2014;76:335-9
42. 伊藤 秀一:【糸球体疾患:新たな概念と治療の進歩】 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン; 腎と透析 2014;276;55-9
43. 佐藤 舞, 伊藤 秀一:【血液凝固・線溶・血小板-血栓と止血】 ピンポイント小児医療 血栓性微小血管障害; 小児内科 2014;46;204-8
44. 伊藤 秀一: 志賀毒素産生性大腸菌による HUS の治療; 日本腎臓病学会 TTP/HUS/aHUS 2014;56(7):1075-81
45. 佐藤 舞, 伊藤 秀一:【腎のたまり病】 その他の物質が蓄積する疾患 原発性高シュウ酸尿症の診断と治療; 腎と透析 2014;77(2):255-61
46. 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 松永明, 芦田明, 五十嵐徹, 他, 日本小児腎臓病学会統計調査委員会. 本邦小児末期腎不全患者の疫学調査報告 とくに透析療法に関して. 日本透析医学学会雑誌. 2014;47:167-174
47. 中西浩一, 吉川徳茂: IgA 腎症. 小児の治療指針 小児科診療増刊号 77Suppl.: 737-739, 2014.
48. 浜武継, 中西浩一, 向山弘展, 佐藤匡, 島友子, 吉川徳茂: シクロスポリンと小胞体ストレス. 日本小児腎臓病学会雑誌 27(1): 13-18, 2014.
49. 中西浩一, 吉川徳茂: 多発性嚢胞腎: 診断と治療に関する最新の知見. 小児科診療 77(6):757-762, 2014.
50. 中西浩一, 吉川徳茂: シクロホスファミド【ネフローゼ症候群と治療:エビデンスと使い方】. 腎と透析 76(6): 846-849, 2014.
51. 中西浩一, 吉川徳茂: 酸塩基平衡異常への輸液療法. わかる輸液 小児科学レクチャー4(3): 690-695, 2014.
52. 中西浩一, 吉川徳茂: 臨床研究の結果のみかた 小児疾患診療のための病態生理 1 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編 東京医学社 東京 pp12-18, 2014.
53. 中西浩一: 第2部 ARPKD (常染色体劣性多発性嚢胞腎) 多発性嚢胞腎診療ガイド Q&A 改訂第2版. 監修 松尾清一 編集 堀江重郎 診断と治療社 東京 pp127-149, 2015.
54. 中村秀文: 我が国における小児の未承認薬・適応外薬・剤形変更問題解決に向けての取り組み. 薬剤学, 公益社団法人日本薬剤学会, 2014; 75: 1: 15-21
55. 中村秀文: 小児医療における医療機器・医薬品開発の現状と推進のための課題. 小児科臨床, 日本小児医事出版社, 2014;67:11:2103-2109

<学会発表>

1. Okuda Y, Ishikura K, Terano C, Kubota W, Yoshida Y, Mikami N, Shinozuka S, Harada R, Hamada R,

- Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M. Irreversible severe kidney injury and anuria in a child with atypical hemolytic uremic syndrome under administration of eculizumab. The 12th Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar 2014, Kobe, Japan. 2014. 4.19-20
2. Iijima K. Nephrotic syndrome, Especially, Refractory Nephrotic syndrome, on the Basis of the Well-Designed Clinical Trial. Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research, Vancouver 2014.5.3-6
 3. Iijima K. Symposium 11: The Lancet/The Lancet Diabetes and Endocrinology – Research. Rituximab for the treatment of childhood-onset complicated frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome. 51th ERA-EDTA Congress, Amsterdam The Netherland 2014.5.31-6.3
 4. Nozu K, Morisada N, Kaito H, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. X-linked Alport syndrome patients caused by atypical splicing mutations in COL4A5. 47th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, Porto 2014.9.18-20
 5. Kamiyoshi N, Nozu K, Matsunoshita N, Ohtsubo H, Ninchoji T, Kaito H, Nakanishi N, Yoshikawa N, Iijima K. Autosomal Dominant Alport Syndrome: Molecular Analysis of the COL4A3/COL4A4 Genes and Clinical Outcome. American Society of Nephrology Kidney Week 2014, Philadelphia 2014.11.11-16
 6. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Smad3 Gene Deletion Ameliorates Cyst Formation and Interstitial Fibrosis in cpk Mouce, a Model of ARPKD. American Society of Nephrology Kidney Week 2014, Philadelphia 2014.11.11-16
 7. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Harada R, Kaneko T, Honda M. The Pediatric CKD Study Group in Japan. Impact of Vesicoureteral Reflux on the Progression of Chronic Kidney Disease in Children: Results of a Nationwide Prospective Cohort Study in Japan. American Society of Nephrology Kidney Week 2014, Philadelphia 2014.11.11-16
 8. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Sato M, Shima Y, Togawa H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. A large heterozygous deletion in NPHS1 detected by semiquantitative PCR in congenital nephrotic syndrome. XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.12.4-6
 9. Matsunoshita N, Nozu K, Kamiyoshi N, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Differential diagnosis of Bartter/Gitelman syndrome and pseudo-disorder based on clinical characteristics. XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.12.4-6
 10. Iijima K. Special Session 1: Monoclonals in glomerular diseases. Rituximab in nephrotic syndrome. XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.12.4-6
 11. Iijima K. Symposium 4: Nephrotic syndrome. Steroid resistant nephrotic syndrome. XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.12.4-6
 12. Nakanishi K. <Early Session 3 Inherited Kidney Diseases> Nephronophthisis: Clinical, genetic heterogeneity. XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.12.4-6
 13. Nakanishi K, Yoshikawa N. <Symposium 1 Glomerulonephritis> IgA nephropathy & Henoch-Schönlein purpura. XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.12.4-6
 14. Nakanishi K. <Symposium 9 Developmental Nephrology> Ciliopathies: Mechanisms &

- therapies. XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.12.4-6
15. 佐古まゆみ. <シンポジウム 2> 「多施設臨床試験による小児ネフローゼ症候群治療開発研究」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療法. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13
 16. 佐古まゆみ. <教育講演 12-1>エビデンスに基づく診断・治療ガイドラインの作り方. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13
 17. 中西浩一, 吉川徳茂. <シンポジウム 2> 「多施設臨床試験による小児ネフローゼ症候群治療開発研究」ネフローゼ症候群初発患者に対するステロイド療法. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13
 18. 石倉健司. <シンポジウム 2> 「多施設臨床試験による小児ネフローゼ症候群治療開発研究」頻回再発型ネフローゼ症候群に対するカルシニューリンインヒビター療法. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13
 19. 伊藤秀一. <シンポジウム 2> 「多施設臨床試験による小児ネフローゼ症候群治療開発研究」ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13
 20. 稲富 淳, 松島 悟, 三谷 友, 八鍬 瑛, 太田 英, 中釜 悠, 増井 礼, 柳澤 敦, 野津 寛大, 松野下 夏樹, 飯島 一誠. ストレス時に増悪する低 K 血症で発見された Gitelman 症候群の姉弟例. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13
 21. 神吉 直宙, 松野下 夏樹, 大坪 裕美, 忍頂寺 毅史, 貝藤 裕史, 野津 寛大, 飯島 一誠. 長期の寛解維持後に突然再発を繰り返したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の 1 例. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13
 22. 神吉 直宙, 松野下 夏樹, 大坪 裕美, 忍頂寺 毅史, 貝藤 裕史, 野津 寛大, 西井 由, 北林 千, 飯島 一誠. 発症後 20 年以上を経て再燃した紫斑病性腎炎の 1 例. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13
 23. 石森 慎吾, 貝藤 裕史, 神岡 一郎, 島 友子, 野津 寛大, 濱平 陽史, 中西 浩一, 田中 亮二郎, 吉川 徳茂, 飯島 一誠. 診断時に急性腎障害を合併した小児全身性エリテマトーデス患者の腎予後に関する検討. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13
 24. 忍頂寺 毅史, 貝藤 裕史, 神吉 直宙, 松野下 夏樹, 大坪 裕美, 野津 寛大, 中西 浩一, 吉川 徳茂, 飯島 一誠. シクロスポリン投与下に再発をきたしたステロイド感受性ネフローゼ症候群の長期予後. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11-13
 25. 中西浩一. <シンポジウム> 「蛋白尿の病態を理解する 各論」ネフローゼ症候群:MC,FSGS. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 26. 大坪裕美, 岡田太郎, 梶本武利, 野津寛大, 神吉直宙, 松野下夏樹, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 中村俊一, 飯島一誠. フィブロネクチン腎症 (FN) における FN 1 遺伝子変異の同定およびその機能解析に関する研究. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 27. 松野下夏樹, 野津寛大, 神吉直宙, 大坪裕美, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 飯島一誠. 遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症とその偽性症例の臨床的差異に関する検討. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 28. 浜 武継, 中西浩一, 向山弘展, 戸川寛子, 佐藤 匡, 島 友子, 宮嶋正康, 野津寛大, 高橋久英, 長尾枝澄香, 飯島一誠, 吉川徳茂. CPK マウス ARPKD モデルにおける病的 Smad 3 リン酸化. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会,

- 秋田, 2014.6.5-7
29. 神吉直宙, 忍頂寺毅史, 松野下夏樹, 大坪裕美, 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠. 初診時高血圧を呈さず特発性ネフローゼ症候群との鑑別を要した腎血管性高血圧の1例. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 30. 宮本 学, 福田啓伸, 大和田葉子, 鈴木綾乃, 加藤正也, 佐藤雄也, 福島啓太郎, 野津寛大, 飯島一誠, 有阪 治. 低カリウム血性横紋筋融解症を合併した Gitelman 症候群の男児例. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 31. 鈴木慎二, 長尾竜兵, 赤羽麻衣, 千代反田雅子, 三浦太郎, 熊田 篤, 柏木保代, 河島尚志, 野津寛大, 飯島一誠. ACE 阻害剤の投与により急性腎障害を認めた Bartter 症候群3型の1例. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 32. 野津 寛大. 蛋白尿の病態を理解する 各論 アルポート症候群 重症・軽症を規定する因子に関する再考. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 33. 貝藤 裕史, 野津 寛大, 森貞 直哉, 飯島 一誠. Bartter および Gitelman 症候群に関する全国疫学調査. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 34. 比嘉 明, 島 友子, 浜 武継, 佐藤 匡, 向山弘, 戸川 寛子, 田中 亮二郎, 貝藤 裕史, 野津 寛大, 飯島 一誠, 中西 浩一, 吉川 徳茂. 微少蛋白尿を呈する小児 IgA 腎症の長期予後. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 35. 貝藤裕史, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. Bartter および Gitelman 症候群に関する全国疫学調査. 第57回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014.7.4-6
 36. 森貞直哉, 庄野朱美, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 野津寛大, 亀井宏一, 伊藤秀一, 田中亮二郎, 飯島一誠. 本邦における CAKUT 包括的原因遺伝子解析システムの構築. 第57回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014.7.4-6
 37. 松野下 夏樹, 野津 寛大, 神吉 直宙, 大坪 裕美, 忍頂寺 毅史, 貝藤 裕史, 飯島 一誠. 遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症とその偽性症例の臨床的差異に関する検討. 第57回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014.7.4-6
 38. 大坪 裕美, 野津 寛大, 神吉 直宙, 松野下 夏樹, 忍頂寺 毅史, 貝藤 裕史, 飯島 一誠. フィブロネクチン腎症における FN1 遺伝子変異の同定およびその機能解析に関する研究. 第57回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014.7.4-6
 39. 松野下夏樹, 野津寛大, 南川将吾, 神吉直宙, 大坪裕美, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 吉兼正英, 飯島一誠. 偽性 Bartter 症候群を呈した先天性クロール下痢症の一例. 第36回日本小児体液研究会, 東京, 2014.8.30
 40. 森貞直哉, 野津寛大, 亀井宏一, 伊藤秀一, 田中亮二郎, 飯島一誠. 網羅的遺伝子解析法を用いたヒト CAKUT の原因遺伝子解析. 第23回発達腎研究会, 東京, 2014.8.31
 41. 中村秀文. 「小児医薬品実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」の活動について. 第41回日本小児臨床薬理学会学術集会, 大阪, 2014.10.3
 42. 飯島一誠, 佐古まゆみ. ワークショップ2: ネフローゼ症候群を呈する疾患の最新の診断・治療. 治療トピックス 抗CD20抗体治療の現状. 第44回日本腎臓学会西部学術大会, 神戸, 2014.10.3-4
 43. 伊藤 秀一, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 佐古 まゆみ. 腎、リウマチ、消化器疾患、臓器移植後の免疫抑制薬使用中の小児における、麻疹、風疹、水痘、ムンプス感染症の全国実態調査; 日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2014.10.3-5
 44. 飯島一誠. ランチョンセミナー: 難治性ネフ

ローゼ症候群に対するリツキシマブ治療の開発と適正使用. 第 36 回日本小児腎不全学会学術集会, 松江, 2014.10.30-31

45. 神吉 直宙, 貝藤 裕史, 松野下 夏樹, 忍頂寺 毅史, 大坪 裕美, 野津 寛大, 久松 千恵子, 飯島 一誠. 腹膜透析中に急性虫垂炎を発症した 3 歳女児例. 第 36 回日本小児腎不全学会学術集会, 松江, 2014.10.30-31
46. 森貞直哉, 野津寛大, 亀井宏一, 伊藤秀一, 田中亮二郎, 石川智朗, 足立昌夫, 野田俊輔, 石黒利佳, 関根孝司, 小崎健次郎, 飯島一誠. 染色体構造異常による syndromic CAKUT の原因遺伝子についての検討. 第 59 回日本人類遺伝学会, 東京, 2014.11.19-22
47. 佐古まゆみ. 医師主導治験による小児難治性稀少疾患の治療開発. <シンポジウム 8> 第 35 回日本臨床薬理学会, 松山, 2014.12.4-6
48. 中村秀文. 臨床研究の現場からみた臨床研究制度の見直し. レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム～臨床研究に係る制度の見直し～, 東京, 2014.12.17

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

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
(研究代表者 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教授)

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

研究分担者 野津寛大 神戸大学医学部附属病院周産母子センター講師

研究要旨

特発性小児ネフローゼ症候群はその90%がステロイドの有効な「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に対しシクロスポリンは、多数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る。その場合、そのような患者群においてはステロイド薬の長期投与が必要となるため、低身長などのステロイド薬の副作用が必発である。それに対し、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) の有効性を明らかとしてきた。しかし、RTX投与においても末梢血中CD20 (CD19) 陽性B細胞数が回復後に再び頻回再発となる患者が多数いることが判明した。そのような難治性FRNS/SDNS患者において長期寛解を維持するための治療法の開発が必要であり、今後、RTXの後療法としてミコフェノール酸モフェチル (MMF) の有効性を検討するため多施設共同二重盲検ランダム化比較試験を行う予定である。それに先立ち、今回、私たちは難治性FRNS/SDNS 2例に対し、RTX4回投与後MMF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、全体の30-40%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、ミゾリピ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長期にわたり問題視されてきた。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FRNS/SDNSへと逆戻りする患者も全体の15-30%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 (Iijima et al. Lancet 2014)、RTXの投