

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Multicenter clinical trials of new treatments for refractory nephrotic syndrome in children
- 研究開発担当者 (日本語) 飯島 一誠
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine・Professor・Kazumoto Iijima
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 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) 治療開発研究の総括
開発課題名 : (英語) The management of the clinical trial about Mycophenolate mofetil for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome.
- 研究開発分担者 (日本語) 野津 寛大
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Associated Professor, Kandai Nozu
- 分担研究 (日本語) 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開発研究の総括
開発課題名 : (英語) The management of a prospective multicenter trial ; Rituximab and methylprednisolone pulse therapy for childhood-onset, complicated, steroid-resistant nephrotic syndrome

研究開発分担者 (日本語) 伊藤 秀一
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Pediatrics Graduate School of Medicine Yokohama City University, Professor and Chairman, Shuichi Ito

分担研究 (日本語) プロトコル作成・改訂、臨床試験の進捗管理
開発課題名 : (英 語) Protocol making, revision, and progress management of the clinical trial
研究開発分担者 (日本語) 佐古 まゆみ
所属 役職 氏名 : (英 語) Division for Clinical Trials, Department of Clinical Research, Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development, Chief Mayumi Sako

分担研究 (日本語) プロトコル作成・改訂・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群遺伝子診断
開発課題名 : (英 語) Protocol making and revision, steroid-resistant nephrotic syndrome genetic diagnosis
研究開発分担者 (日本語) 中西 浩一
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Child Health and Welfare (Pediatrics), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Professor, Koichi Nakanishi

分担研究 (日本語) プロトコル作成・改訂、臨床試験の進捗管理
開発課題名 : (英 語) Protocol making and revision
研究開発分担者 (日本語) 石倉 健司
所属 役職 氏名 : (英 語) Division chief, Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development・Kenji Ishikura

分担研究 (日本語) 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
開発課題名 : (英 語) Evaluation of drug dosage and safety, advice for appropriate clinical trial infrastructure
研究開発分担者 (日本語) 中村 秀文
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Development Strategy Center for Clinical Research and Development National Center for Child Health and Development, Director for Clinical R&D, Hidefumi Nakamura

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

本研究は、研究期間終了時の到達目標を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）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が多施設共同単群臨床試験（JSKDC08 試験）の 2 つの臨床試験を先進医療 B として実施することである。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 3 月 31 日に先進医療 B として告示された。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 試験として実施している。

<JSKDC07 試験及び JSKDC09 試験>

平成 29 年 3 月 31 日現在で、JSKDC07 試験は、先進医療 B 申請施設である神戸大学医学部附属病院と全国の協力医療機関の計 27 機関が承認を受けており、計 54 例（試験中止 2 例）、JSKDC09 試験には計 48 例（試験中止 2 例）が登録された。なお、平成 28 年 4 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日までの JSKDC07 登録症例数は 42 例であり、年間 20 例の予定を大幅に超えている。

なお、平成 29 年 3 月 31 日までに、計 12 件の重篤な有害事象が報告されたが、平成 29 年 3 月 20 日以降に発生した 2 件を除いた 10 件の事象については、すべて回復あるいは軽快している

安全性を確認するために、試験治療開始後 3 か月が経過した被験者が 20 名に達した時点で安全性に関する中間解析を実施したが、効果安全性評価委員会による審議で、安全性に特に問題はなく、試験継続可と評価された。

<JSKDC08 試験>

JSKDC08 試験は、先進医療 B 申請機関である国立成育医療研究センターで平成 28 年 11 月 15 日と平成 29 年 1 月 12 日にそれぞれ 1 例ずつ、計 2 例の患者を登録し、その安全性について、効果安全性評価委員会で審議し、試験継続と判断された後、平成 29 年 5 月 18 日に、再度、先進医療技術審査部会で審査を受け、先進医療 B の継続が承認された。今後、全国の約 20 施設を協力医療機関として申請し承認を受ける予定である。

なお、本試験では遺伝子異常によるステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は対象外であるために、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子としてすでに報告されている 45 遺伝子に関して、targeted sequence 法によりスクリーニングを行うシステムを確立し、すでに登録されて 2 例においてもスクリーニングを行い、陰性であることを確認している。

The aim of this study is to carry out the following 2 clinical trials in accordance with the Japanese Advanced Medical Care B program. They are a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to examine efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) after rituximab treatment for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC07, CTR ID: UMIN000014347), and a prospective multicenter trial to examine efficacy and safety of rituximab and methylprednisolone pulse therapy for childhood-onset, refractory, steroid-resistant nephrotic syndrome (JSKDC08, CTR ID: UMIN000014895). JSKDC07 and JSKDC08 have been approved as the Japanese Advanced Medical Care B program on January 30, 2015, and March 30, 2015, respectively. A pharmacokinetic study of MMF (JSKDC09, CTR ID: UMIN000016764) accompanied by JSKDC07 is also carried out.

<JSKDC07 and JSKDC09>

JSKDC07 has been approved as the Japanese Advanced Medical Care B program in 27 hospitals in Japan including Kobe University Hospital (Central hospital of the program) by March 31, 2017. Fifty-four patients and 48 were enrolled into JSKDC07 and JSKDC09, respectively, by March 31, 2017. From April 1, 2016 to March 31, 2017, 42 patients were enrolled into JSKDC07. The number of patients enrolled were much higher than planned (25 in a year). By March 31, 12 serious adverse events were reported. Two of them were reported at the end of March, 2017. In the other 10 cases, all were reported to be recovered.

An interim analysis for safety was carried out when 20 patients were enrolled into JSKDC07. The Independent Data and Safety Monitoring Committee evaluated that there was no safety problem, and advised us to continue the trial.

<JSKDC08>

The first patient was enrolled into JSKDC08 on November 15, 2016, and the second was on January 12, 2017 in National Center for Child Health and Development. The Independent Data and Safety Monitoring Committee evaluated that there was no safety problem in those two patients. Then, continuation of JSKDC08 as the Japanese Advanced Medical Care B program was approved by the committee of Japanese Advanced Medical Care program on May 18, 2017. Approximately 20 hospitals will be approved as the hospital which can carry out JSKDC08 as the Japanese Advanced Medical Care B program in near future.

We developed a next generation sequencing panel system for detecting responsible genes for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. The two patients above were diagnosed as negative by the detection system.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(2):193-202. doi: 10.1007/s10157-016-1313-5.
2. Kikunaga K, Ishikura K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamasaki Y, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Ando T, Ito S, Honda M. High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study);Japanese Pediatric Survey Holding Information of NEphrotic syndrome (JP-SHINE) study of the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. *Clin Exp Nephrol*. 2016 . [Epub ahead of print]
3. Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Komaki F, Kaneko T, Mori M, Honda M. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(3):425-34. doi:10.1007/s00467-015-3174-7.
4. Kamei K, Ogura M, Sato M, Sako M, Iijima K, Ito S. Risk factors for relapse and long-term outcome in steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. *Pediatr Nephrol*. 2016,31(1):89-95.
5. Kamei K, Ishikura K. Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(2):337-8. doi:10.1007/s00467-015-3205-4.
6. 中村秀文. 小児医薬品開発を促進するには : アカデミアの開発現場から. 日本発の医薬品開発を目指して (第 12 回 DIA 日本年会) . 臨床医薬. 2016, 32, 6, 411-8.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. “Recent clinical trials & their influence on management” in Symposium: Therapies for difficult the nephrotic syndrome. Oral. Iijima K. 17th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. 2016. 9. 23. Iguacu, Brazil
2. Iijima K. Oral “Rituximab for Steroid Sparing/Withdrawal” in Educational Sessions: Times They Are a-Changin’: Hope for Steroid-Dependent Children? Oral. Iijima K. Kidney Week 2016, Chicago, USA, 2016. 11.19
3. Nephrotic syndrome-Precise Diagnosis&Current Management protocol. Oral. Ito S. 15th Asia Pacific Congress of Pediatrics (APCD), 53rd Annual Conference of Indian Academy of Pediatrics(PEDICON)&5th Asia Pacific Congress of Pediatric Nursing (APCPN),2016/01/21, Hyderabad, India.
4. 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療法～開発の歴史、現状、将来への展望～. 口頭. 伊藤秀一. 第 43 回日本小児臨床薬理学会,2016/11/11, 国内（東京）
5. 小児低亜鉛血症に対する小児用剤形の開発,ポスター発表, 佐古まゆみ, 新井勝大, 石川洋一, 中村秀文, 齊藤和幸,ARO 協議会第 4 回学術集会, 2016/8/30, 国内.

6. 移行医療の実践：思春期・青年期の微小変化型ネフローゼ症候群 小児微小変化型ネフローゼ症候群の疫学と移行の実態，口頭，佐古 まゆみ，服部元史，第 46 回日本腎臓学会東部学術大会，2016/10/7，国内.
7. 国際的な小児用製剤開発の最新状況と、我が国における現状・課題・展望，口頭，中村秀文，製剤機械技術学会第 26 回大会，2016/10/14，国内.
8. 小児及び妊婦の医薬品臨床開発の最新状況と課題，口頭，中村秀文，第 38 回関西生殖発生毒性フォーラム，2016/11/19，国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 子供の腎臓病について，飯島一誠，「慢性腎臓病（CKD）シンポジウム」，2017/3/9，国内

(4) 特許出願

無し