

特集：ネフローゼ症候群

# ネフローゼ症候群におけるリツキシマブ治療の現状

## —微小変化型を中心に—

Rituximab for the treatment of nephrotic syndrome

飯島一誠

Kazumoto IJIMA

### はじめに

リツキシマブは B 細胞表面に発現する分化抗原 CD20 に対するモノクローナル抗体であり、分子標的治療薬の一つである。その本質は、ヒト免疫グロブリンの定常部領域 (IgG1 $\kappa$ ) とマウス抗 CD20 抗体の可変部領域から成るキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である。

リツキシマブは CD20 陽性の B 細胞を特異的に傷害することから、B 細胞の異常に起因する各種疾患に有効とされ<sup>1,2)</sup>、国内では CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B 細胞性リンパ腫) への適応の承認を取得しており、最近、ウェゲナー肉芽腫症および顕微鏡的多発血管炎の適応が追加承認された。B 細胞性リンパ腫の治療薬としては、日米欧など世界 100 カ国以上で承認されている。さらに欧米では、抗 TNF 治療抵抗性の難治性関節リウマチの治療薬としても承認されている。

本稿では、ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の現状について、微小変化型を呈することの多い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) を中心に概説し、今後の展開についても述べる。

### 小児ネフローゼ症候群に対する標準治療とその問題点

小児の特発性ネフローゼ症候群の初期治療薬が副腎皮質ステロイド薬 (以下、ステロイド) であることは世界的にもコンセンサスが得られている。ステロイド投与により 80~

90% は完全寛解となり、ステロイド感受性ネフローゼ症候群と呼ばれる。一方、残りの 10~20% はステロイド投与にもかかわらず蛋白尿が持続するステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) である。ステロイド感受性ネフローゼ症候群は、組織型としては大半が微小変化型であり、ほとんど腎不全に進行することなく腎予後は良好であるが、その 40~50% は頻回に再発する頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) となり、そのうちの約 70% はステロイド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) である。FRNS や SDNS では、長期のステロイド投与に伴う種々の副作用が出現しやすく、ステロイドの減量中止を目的に免疫抑制薬が用いられることが多い。一方、SRNS は、そのまま高度蛋白尿が持続すると末期腎不全に進行する可能性が非常に高いため、寛解導入を目的に、やはり何らかの免疫抑制薬が用いられる。

日本小児腎臓病学会学術委員会は、「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」を改訂した「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」<sup>3)</sup> を 2013 年 9 月に作成したが、そのなかで、FRNS/SDNS の免疫抑制薬治療として、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンの 3 剤のいずれかの使用を推奨している。また SRNS に対しては、シクロスポリンあるいはシクロスポリンとステロイドパルス療法の併用を推奨している。

上記のごとく、FRNS/SDNS の治療として、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンのいずれかが用いられることが多いが、これらの薬剤を用いても頻回再発型あるいはステロイド依存性のままでステロイドからの離脱ができない患者が少なからず存在する。実際、3 剤のなかで最もステロイドからの離脱の確率が高いと思われるシク

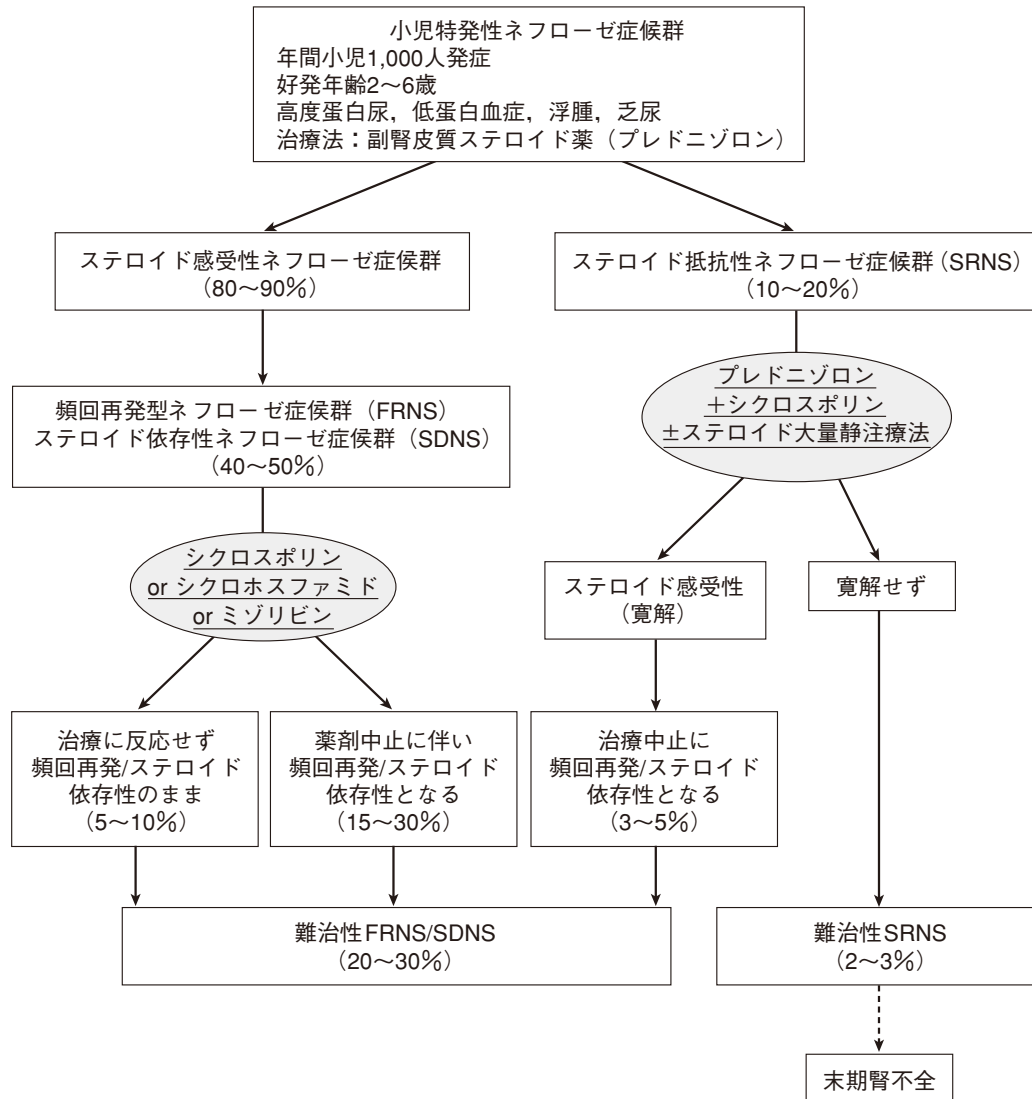


図 1 小児ネフローゼ症候群の臨床経過

ロスポリンを内服しても、約 10~20%の患者は頻回再発型あるいはステロイド依存性のままであると考えられる<sup>4)</sup>。一方、SRNS に対するシクロスポリンあるいはシクロスポリンとステロイドパルス療法のいずれかの併用により、80%を超える高い頻度での寛解導入が可能となったが、シクロスポリン内服下で FRNS/SDNS となる症例も 15~30%存在することが明らかとなった<sup>5)</sup>。

シクロスポリンの副作用の最も重大なものの一つとしてシクロスポリン慢性腎毒性があげられるが、慢性腎毒性発症のリスクファクターとして長期間にわたる投与があげられる<sup>6,7)</sup>。シクロホスファミドには性腺障害(特に男性不妊)という重篤な副作用があり、2~3 mg/kg で 8~12 週間を超える投与は避けるべきである<sup>8)</sup>。したがって、シクロスポリンやシクロホスファミドなどで長期寛解を維持できる

が、シクロスポリン慢性腎毒性やシクロホスファミドの性腺障害などの重篤な副作用回避のために、これらの薬剤を中止したり、再投与を断念せざるをえないことが多く、それに伴って再び FRNS/SDNS となる症例も少なからず存在する。

われわれは、これらの症例を難治性 FRNS/SDNS と呼んでいるが、結局、これらの患者の大半は、長期間ステロイド投与を継続せざるをえず、ステロイドの有害事象(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、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など)が著明となることが多い。特に小児では、低身長と骨粗鬆症が問題となる。思春期前から思春期にかけてプレドニゾロンを服用すると低身長から脱することは難しい。骨粗鬆症による圧迫骨折や大腿骨頭壊死を呈すると入院期間が長

期に及び、患者の quality of life は低下し、日常生活に著しい影響を及ぼす。

また稀ではあるが、シクロスポリンあるいはシクロスポリンとステロイドパルス療法などにも抵抗性の難治性 SRNS 症例も依然として存在する。したがって、このような症例に対する有効で安全な治療法を開発することが急務であった(図 1)。

### 小児難治性ネフローゼ症候群に対する リツキシマブ治療

リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用は、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併した16歳の難治性ネフローゼ症候群患者(発症年齢2歳)において、ITPの治療目的で投与したリツキシマブによりネフローゼ症候群が寛解したという報告が最初である<sup>9)</sup>。ほぼ時を同じくして Nozu らは、巣状分節性糸球体硬化症が原疾患で腎移植を受けた小児患者(12歳)が、移植直後よりネフローゼ症候群を再発し、その後、EBウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)の発症と同時にネフローゼ症候群も増悪したが、PTLDの治療目的でリツキシマブを投与したところ、PTLDが治癒しただけでなくネフローゼ症候群も速やかに寛解したと報告した<sup>10)</sup>。本症例の経験がその後のリツキシマブ治療開発研究の大きなヒントになった。

2007年、Bagga らは、小児難治性 SRNS 患者5例(2.8~15歳、発症年齢1~3.3歳)に、375 mg/m<sup>2</sup>/回(最大投与量500 mg/回)4回投与を行ったところ、5例中3例が寛解、2例が不完全寛解し、ステロイドと免疫抑制薬の減量が可能となり、infusion reaction と重症感染症は認められなかったと報告した<sup>11)</sup>。Nakayama らは、難治性ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症の小児患者に、375 mg/m<sup>2</sup>/回(最大投与量500 mg/回)1回投与を行ったところ、蛋白尿が消失し、ステロイドと免疫抑制薬の減量中止が可能となった2症例を報告したが、本報告は、SRNS に対するリツキシマブの有用性を示唆する本邦で初めての報告である<sup>12)</sup>。

2004年以降、難治性 FRNS/SDNS 患者にリツキシマブを投与し、ネフローゼ症候群が寛解し、ステロイドの減量または離脱と免疫抑制薬の減量または離脱が可能となったという症例報告やケースシリーズが海外の学術雑誌や国際学会で散見されるようになった<sup>9,13~17)</sup>。これらの報告では、リツキシマブ療法として、375 mg/m<sup>2</sup>/回(最大投与量500 mg/回)4回投与が主に行われ、リツキシマブ特有の有害事

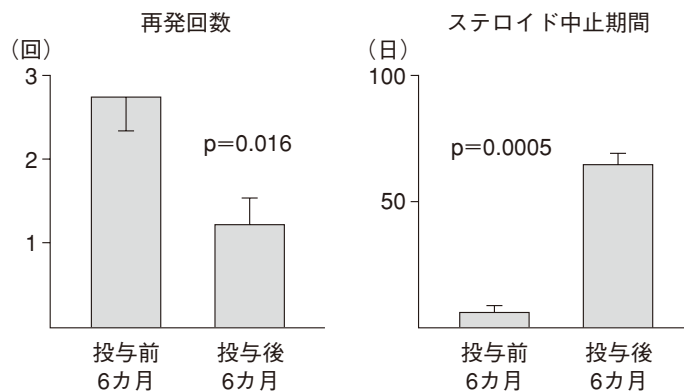


図 2 難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ単回投与の効果

象である infusion reaction を含む軽度の有害事象を認めるが、重篤な有害事象は認められていない。

小児期に発症した22歳の難治性ネフローゼ症候群患者に、1,000 mg/回2週間間隔で2回投与し、ネフローゼ症候群が寛解(5カ月間寛解維持)し、ステロイドと免疫抑制薬の減量が可能となったとの報告もある<sup>18)</sup>。

Kamei らは、小児難治性 FRNS/SDNS 患者12例(5~19歳)にリツキシマブ療法として、375 mg/m<sup>2</sup>/回(最大投与量500 mg/回)1回投与を行うパイロット研究を行った。その結果、全例がステロイドを中止することができ、リツキシマブ投与前6カ月間と比較して、投与後6カ月間では再発頻度は有意に減少し、ステロイド中止期間も有意に長かった(図 2)<sup>19)</sup>。

Ruggenti らは、小児難治性 FRNS/SDNS 患者10例に対してリツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>/回を1回ないし2回投与し、リツキシマブ投与後3年間の経過観察を行っているが、再発回数の減少のみならず、ステロイド減量・中止の効果と思われる成長障害からの回復も認めたと報告している<sup>20)</sup>。

上記以外にも、小児難治性 FRNS/SDNS に対してリツキシマブが有効であることを示唆する報告がある<sup>21~24)</sup>。

### 成人微小変化型ネフローゼ症候群に対する リツキシマブ治療

上記のごとく、ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの応用は小児例が中心であったが、最近になり、成人の頻回再発やステロイド依存性を呈する微小変化型ネフローゼ症候群に対してリツキシマブが有効であることを示唆する報告が散見されるようになった。

Munyentwali らは、17 例の成人の FRNS や SDNS を呈する微小変化型ネフローゼ症候群に対してリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/回を 1~4 回投与し、平均 26.7 カ月観察したところ、11 例はその後再発せず、ステロイドおよび免疫抑制薬治療から離脱したと報告した<sup>25)</sup>。Takei らは、成人の SDNS 患者 25 例を対象に、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/回を 6 カ月間隔で 2 回投与し 12 カ月観察したところ、再発回数およびステロイド投与量を有意に減少させることができた<sup>26)</sup>。さらに、前述の Ruggenti らの報告では、20 例の成人 FRNS/SDNS も対象としており、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/回を 1 回ないし 2 回投与し 1 年間観察したところ、再発回数およびステロイド投与量を有意に減少させることができた<sup>20)</sup>と報告した。

このようにリツキシマブは、小児だけでなく成人の FRNS/SDNS に対しても有効である可能性が示唆された。

### リツキシマブの作用機序仮説

1974 年に Shalhoub が特発性ネフローゼ症候群の原因は T 細胞機能障害であるという仮説を提唱し<sup>27)</sup>、それ以降、T 細胞由来の液性因子がネフローゼ症候群の原因と考えられてきたが、依然としてその実態は明らかではない。一方、B 細胞による T 細胞の活性化促進や、抗体非依存性の自己免疫による組織損傷の介在、自己免疫疾患における持続的な T 細胞の活性化を促す共刺激分子やサイトカインの発現など、自己免疫疾患における B 細胞の重要性はよく知られたところである<sup>28~31)</sup>。リツキシマブは B 細胞の増殖を阻害しアポトーシスを誘導することで、末梢血 B 細胞を枯渇させ、結果として B 細胞-T 細胞の相互作用を抑制することによりネフローゼ症候群の再発を防止する可能性が考えられる<sup>32)</sup>。微小変化型ネフローゼ症候群では、制御性 T 細胞の機能異常があることや制御性 T 細胞の誘導によりネフローゼ症候群が寛解することが報告されていることから<sup>33~35)</sup>、リツキシマブは制御性 T 細胞の数の増加や機能強化を促進することでネフローゼ症候群の寛解を維持する可能性がある<sup>36)</sup>。あるいは、もっと単純に、リツキシマブによる末梢血 B 細胞の枯渇により、B 細胞由来の因子が減少することでネフローゼ症候群の寛解が維持されるのかもしれない。

Fornoni らは、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の移植後再発に関して、リツキシマブがポドサイト細胞膜の acid sphingomyelinase-like phosphodiesterase 3b に結合し、その結果、ポドサイト細胞骨格が安定することで移植後再発を抑

制する可能性を報告したが<sup>37)</sup>、FRNS/SDNS においても同様の作用機序で再発を防止するの否かは明らかではない。

### 小児難治性 FRNS/SDNS に対する リツキシマブ開発研究

上記のごとく、リツキシマブは小児期発症および成人の難治性 FRNS/SDNS 患者に対する有効で安全な薬剤として期待されている。しかし、小児難治性 FRNS/SDNS に対するリツキシマブ療法は症例報告、比較的小規模なコホート研究、単群試験が主で、これまでに行われたただ一つの比較試験も研究デザインは非劣性試験であり<sup>23)</sup>、有効性と安全性を明らかにするための質の高い臨床試験は実施されていない。

臨床試験には、大きく分けて「治験」と、「研究者(医師)主導臨床試験」とがある。「治験」とは、厚生労働省による新薬としての承認や適応拡大の承認を得ることを目的とし、主に製薬企業が主体となって行う臨床試験であり、医師自らが「治験」を実施する場合は「医師主導治験」と呼ばれる。一方、研究者(医師)主導臨床試験は、研究者(医師)が主体となって非営利で行うもので、これまで厚生労働省で承認された薬、治療法や診断法を用いて、そのなかから最良の治療法や診断法を確立すること、薬のより良い組み合わせを確立することなどを目的とする。

われわれの目標は、単に、リツキシマブの有効性・安全性を明らかにするだけでなく、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の適応拡大を目指すものであり、「研究者主導臨床試験」では不十分で「治験」を行う必要があった。しかし、小児期発症難治性ネフローゼ症候群は稀少疾患であり、そのマーケットの小ささや、わが国の制度上の問題などで、製薬企業が主体となって「治験」を行う状況ではなかった。

そこで、医師主導治験を行うことを計画し、社団法人日本医師会治験促進センターの支援する治験推進研究事業(治験計画)の研究課題として「小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」(主任研究者：飯島一誠)を申請した。幸いなことに、平成 19 年 7 月 1 日付けで採択され、医薬品医療機器総合機構での事前面談や対面助言に基づいて臨床試験プロトコルを作成した。その後、医師主導治験実施のための、治験推進研究事業(治験調整管理)の研究課題として「小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関す



る研究」(主任研究者：飯島一誠)が平成 20 年 4 月 1 日付  
けで採択され、後述の医師主導治験を実施した。本治験は、  
小児期発症難治性 FRNS/SDNS に対する世界で初めての  
リツキシマブ開発研究であり、わが国の小児腎臓病領域で  
の初めての医師主導治験である。

本治験では小児期発症の難治性 FRNS/SDNS を対象と  
し、関東、関西の計 9 施設(国立成育医療センター、東京  
都立清瀬小児病院、東京大学、駿河台日本大学病院、順天  
堂大学練馬病院、神戸大学、和歌山県立医科大学、兵庫県  
立こども病院、岡山大学)で以下の 2 つの臨床試験を行っ  
た。

①二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(RNRNS-  
01)(臨床試験登録 ID：UMIN000001405)：プレドニゾロ  
ンによる寛解導入後、375 mg/m<sup>2</sup>/回(最大 500 mg)のリツ  
キシマブあるいはプラセボを 1 週間毎に計 4 回点滴静注  
し、有効性および安全性を評価する。有効性の主要評価項  
目は無再発期間とし、投与後 1 年間経過を観察する。目標  
症例数は 60 例である。

②薬物動態試験(RCRNS-02)(臨床試験登録 ID：  
UMIN000001406)：主として、ランダム化比較試験でのプ  
ラセボ投与患者で早期に再発した患者を対象としたリツキ  
シマブ薬物動態試験(目標症例数 20 例)。

本医師主導治験は 2008 年 9 月に開始され 2011 年末に  
完了した。その概略は UMIN CTR 臨床試験登録情報とし  
て閲覧可能であり、下記 URL を参照されたい。

(<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000001680&language=J> および <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000001710&language=J>)

RCRNS01 は試験期間を 1 年間とする多施設共同プラセ  
ボ対照二重盲検ランダム化比較試験であり、主要評価項目  
を無再発期間とし、副次的評価項目を Treatment failure(早  
期再発, FRNS/SDNS, SRNS)となるまでの期間, FRNS/  
SDNS となるまでの期間, 再発率, ステロイド投与量など  
としたが、リツキシマブ群ではプラセボ群に比して、有意  
に無再発期間, treatment failure となるまでの期間および  
FRNS/SDNS となるまでの期間が延長し、再発率およびス  
テロイド投与量は有意に減少した。また、安全性に関して  
もプラセボ群と有意な差を認めなかったことから、われわれ  
は、リツキシマブは小児期発症難治性 FRNS/SDNS に対  
して有効で安全であると結論した(投稿中)。

## 今後の展開

上記のごとく、小児期発症難治性 FRNS/SDNS に対する  
リツキシマブの有効性および安全性が確認できたことを受  
けて、開発権を持つ製薬企業は平成 25 年末に医薬品・医  
療機器総合機構に対して適応拡大のための承認申請を行っ  
た。

リツキシマブは、小児期発症難治性 FRNS/SDNS の治療  
薬として重要なオプションであるが、本治験のフォロー  
アップ調査により、リツキシマブ投与後 19 カ月目まで  
には全例が再発することが明らかになり、リツキシマブは難  
治性 FRNS/SDNS を治癒に導くものではないことも確認  
された。今後は、リツキシマブにより得られた寛解期間を  
いかに延長させるかという点が重要であろう。

近年、Ito らにより、リツキシマブ投与後にミコフェノール  
酸モフェチル(MMF)を併用することで、寛解期間を延長  
させることが可能であることを示唆する報告がなされた  
が<sup>38)</sup>、その有効性・安全性を検証するための全国多施設に  
よるプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験(厚生労働  
科学研究)が Japanese Study Group of Kidney Disease in  
Children(JSKDC)の一研究(JSKDC07)として行われる予定  
である。

難治性 SRNS に対するリツキシマブの有効性に関して  
は controversial である。最近、その有効性に否定的なラン  
ダム化比較試験が報告されたが<sup>39)</sup>、一方で、Ito らはステロイ  
ドパルス療法との併用により高い寛解率が得られること示  
唆するデータを得ている。小児難治性 SRNS 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および安全性を  
検証するための単群試験(厚生労働科学研究)も JSKDC の  
一研究(JSKDC08)として行われる予定である。

## おわりに

われわれが実施した医師主導治験などにより、小児難治  
性 FRNS/SDNS に対するリツキシマブが有効で安全であ  
ることが証明されたが、リツキシマブに関連する重篤な有  
害事象として、進行性多発性白質脳症、B 型肝炎のキャリ  
アの再活性化に伴う劇症肝炎、びまん性肺線維症、潰瘍性  
大腸炎、ウイルス性心筋症などが報告されており<sup>40~42)</sup>、安  
易なりツキシマブの使用は厳に慎むべきである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Anolik J, Sanz I, Looney J. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Current Rheumatology Reports* 2003 ; 5 : 350-356.
- Looney RJ. Treating human autoimmune disease by depletion B cells. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 863-866.
- 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 日本小児腎臓病学会(編), 東京: 診断と治療社, 2013
- Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children : a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1167-1173.
- 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* 2009 ; 24 : 2177-2185.
- Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 33-38.
- Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1801-1805.
- Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 271-282.
- Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 794-797.
- Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1660-1663.
- Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2751-2752.
- Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 481-485.
- Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1698-1700.
- Kemper MJ, et al. Rituximab (RTX) in the treatment of refractory steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 25, Abs# 1528
- Francois H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult : First case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 9 : 158-161.
- Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 893-898.
- Guignonis 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. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome : a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 1269-1279.
- Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF. Rituximab : effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2100-2102.
- 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* 2009 ; 24 : 1321-1328.
- Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M, Chianca A, Rubis N, Ene-Iordache B, Rudnicki M, Pollastro RM, Capasso G, Pisani A, Pennesi M, Emma F, Remuzzi G ; for the Rituximab in Nephrotic Syndrome of Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Minimal Change Disease Or Focal Segmental Glomerulosclerosis (NEMO) Study Group. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014 Jan 30[Epub ahead of print]
- Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, Baudouin V, Deschênes G. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1109-1115.
- 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.
- Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, Benetti E, Scozzola F, Pasini A, Dallera N, Sica F, Belingeri M, Scolari F, Ghiggeri GM. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome : a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1308-1315.
- Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, Fornoni A, Magnasco A, Sica F, Bodria M, Caridi G, Wei C, Belingeri M, Ghio L, Merscher-Gomez S, Edefonti A, Pasini A, Montini G, Murtas C, Wang X, Muruve D, Vaglio A, Martorana D, Pani A, Scolari F, Reiser J, Ghiggeri GM. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 1025-1033.
- Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, Remy P, Lang P, Mojaat R, Deschênes G, Ronco PM, Plaisier EM, Dahan KY.

- Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 511-516.
26. Takei T, Itabashi M, Moriyama T, Kojima C, Shiohira S, Shimizu A, Tsuruta Y, Ochi A, Amemiya N, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 1225-1232.
  27. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis : a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974 ; 2 : 556-560.
  28. Liu K, Mohan C. Altered B-cell signaling in lupus. *Autoimmun Rev* 2009 ; 8 : 214-218.
  29. Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, Madaio MP, Shlomchik MJ. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med* 1999;189 : 1639-1648.
  30. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, Moutsopoulos HM. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand : an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 501-513.
  31. Bugatti S, Codullo V, Caporali R, Montecucco C. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007 ; 7 : 137-142.
  32. Maloney DG. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs* 2001 ; 12(Suppl 2) : S1-4.
  33. Araya C, Diaz L, Wasserfall C, Atkinson M, Mu W, Johnson R, Garin E. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1691-1698.
  34. 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* 2009 ; 24 : 1181-1186.
  35. Le Berre L, Bruneau S, Nault J, Renaudin K, Buzelin F, Usal C, Smit H, Condamine T, Soullillou JP, Dantal J. Induction of T regulatory cells attenuates idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 57-67.
  36. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, Stipa E, Laura Evangelista M, Abruzzese E, Amadori S. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008 ; 112 : 1147-1150.
  37. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguilon-Prada R, Jauregui AN, Li J, Mattiazzi A, Ciancio G, Chen L, Zilleruelo G, Abitbol C, Chandar J, Seeherunvong W, Ricordi C, Ikehata M, Rastaldi MP, Reiser J, Burke GW 3rd. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011 ; 3 : 85ra46.
  38. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 1823-1828.
  39. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1117-1124.
  40. Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dager S, Jacqz-Agrain E, Deschênes G. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1753-1755.
  41. Ardelean DS, Gonska T, Wires S, 41. Ardelean DS, Gonska T, Wires S. Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics* 2010 ; 126 : e243-246.
  42. Sellier-Leclerc AL, Belli E, Guérin V, Dorfmueller P, Deschênes G. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28 : 1875-1879.