

第 38 回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

シンポジウム：臨床研究の計画と実施に関する方略  
小児難治性ネフローゼ症候群のリツキシマブ  
医師主導治験

Investigator-initiated clinical trials of rituximab for complicated frequently-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome in children

飯島一誠

Kazumoto IJIMA

はじめに

ネフローゼ症候群は糸球体毛細血管障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫が起る病態の総称である。わが国では1年間に約1,000人の小児がネフローゼ症候群を発症するとされており、小児慢性糸球体疾患のなかでは最も頻度が高い。小児ネフローゼ症候群の約90%は原因不明な特発性ネフローゼ症候群である。

小児特発性ネフローゼ症候群で臨床的に重要な病態としては、頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群(FRNS/SDNS)があるが、わが国ではこれらの病態に対してシクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンの3剤のいずれかの使用を推奨している<sup>1~3)</sup>。しかし、小児特発性ネフローゼ症候群の少なくとも20%は、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンなどの免疫抑制薬投与下あるいは投与後も、FRNS/SDNSのままステロイド薬から離脱できない難治性FRNS/SDNSとなる。したがって、小児難治性ネフローゼ症候群(難治性FRNS/SDNSおよび難治性SRNS)に対して有効で安全な治療法の開発が求められていた。

リツキシマブの小児難治性ネフローゼ症候群への応用

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が<sup>4)</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球増殖症(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>5)</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。

その後、小児期発症の難治性FRNS/SDNS患者にリツキシマブを投与したところ、長期の寛解維持が得られ、ステロイド薬や免疫抑制薬からの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>6~14)</sup>。われわれは、このような免疫抑制薬投与下でもステロイド薬から離脱できない小児期発症の難治性FRNS/SDNS患者12例(5~19歳)にリツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>(最大投与量500 mg)を1回投与するパイロット研究を行った。その結果、全例がステロイド薬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、ステロイド薬中止期間も有意に長いことが明らかになった<sup>15)</sup>。

## 小児難治性 FRNS/SDNS に対するリツキシマブ 開発研究と適応拡大

上記のごとく、リツキシマブは小児難治性 FRNS/SDNS 患者に対する有効で安全な薬剤として有望であることが認識されるようになったが、小児難治性 FRNS/SDNS に対するリツキシマブ療法は症例報告、ケースシリーズが主で、2007 年当時は、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全く実施されていなかった。

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はなく、小児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、小児難治性 FRNS/SDNS は希少疾患であり、そのマーケットの小ささなどの問題で、製薬企業が主体となって「治験」を行う状況ではなかった。そこでわれわれは、小児難治性 FRNS/SDNS に対するリツキシマブの有効性と安全性を検証し、適応拡大を目的とする医師主導治験を実施した。本治験は、小児難治性 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。

本治験は以下の 2 つの臨床試験から成り、日本医師会治験促進センターの研究助成(厚生労働科学研究治験推進研究事業)を受け、関東、関西の計 9 施設(国立成育医療研究センター、東京都立小児総合医療センター、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)で実施された。

①二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(RNRNS01)(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 週間ごとに計 4 回点滴静注し、有効性および安全性を評価。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。目標症例数は 60 例。

②薬物動態試験(RCRNS02)(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 treatment failure となっ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。

RNRNS01 は二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験であるが、プラセボ群に割り付けられた患者にも十分な配慮を行った。すなわち、試験薬投与にもかかわらず早期再発した患者や依然として頻回再発あるいはステロイド依存性を呈した患者は treatment failure とし、そのような患者の

み key open でき、プラセボ群であった場合には、実薬を投与できる薬物動態試験(RCRNS02)にエントリーできることとした。

RCRNS01 の有効性の主要評価項目は、無再発期間(登録割付日を起算日とした治験薬投与開始後第 1 回目の再発発生までの期間)とし、副次的評価項目は、treatment failure となるまでの期間、頻回再発/ステロイド依存性となるまでの期間、再発率(人年法)、B 細胞枯渇期間、などである。また安全性の評価項目は、感染症を含めた有害事象やバイタルサインなどの理学的所見、臨床検査値などである。

本治験は 2008 年 9 月から開始され、3 年間で登録を完了し 4 年間で試験を終了することを目標としたが、症例登録はきわめて順調に進み、2010 年末までに登録を完了し 2011 年末には試験を終了した。なお、本試験では、プロトコルの規定に則り、初回再発例が 30 例となった時点で有効性および安全性の中間解析を実施したところ、その時点でリツキシマブの有効性が明らかであったため、それ以降に登録された患者には実薬が投与された。したがって、有効性および安全性の解析はランダム化割り付けが行われた 52 例を対象とした。最終的に、リツキシマブ群 24 例、プラセボ群 24 例の計 48 例を対象として統計学的解析が行われた。

解析対象集団の基準値に関しては両群に差を認めなかった。有効性の主要評価項目である無再発期間は、プラセボ群(24 例、登録時平均年齢 13.6 歳、平均罹病期間 8.0 年)に比べてリツキシマブ群(24 例、同 11.5 歳、7.9 年)の中央値は有意に長いことが確認された[リツキシマブ群 267.0 日、プラセボ群 101.0 日、ハザード比(HR)0.27, 95%CI 0.14 ~ 0.53,  $p < 0.0001$ , 図 a]。Treatment failure となるまでの期間はリツキシマブ群で有意に長く(HR 0.27, 95%CI 0.14 ~ 0.53,  $p = 0.0005$ , 図 b)、頻回再発・ステロイド依存性に至るまでの期間についても、リツキシマブ群で有意な延長が認められた(HR 0.17, 95%CI 0.06 ~ 0.46,  $p = 0.0001$ )。リツキシマブ群の再発率はプラセボ群に比べて有意に低く(HR 0.37, 95%CI 0.23 ~ 0.59,  $p < 0.0001$ )、リツキシマブ群の平均ステロイド薬投与量は 9.12 mg/m<sup>2</sup>/日とプラセボ群の 20.85 mg/m<sup>2</sup>/日に比べて有意に少ないことが判明した( $p < 0.0001$ )。有害事象の発現頻度に両群間で有意差はなかった。リツキシマブ群で治療を要した感染症のほとんどは Grade 1 の軽度上気道感染症であったが、B 細胞枯渇期間での発症頻度は非枯渇期間に比べて有意に高かったことから(HR 0.39, 95%CI 0.27 ~ 0.58,  $p < 0.0001$ )、何らかの予防対策を講じる必要があると考えられた。以上より、小児難治性 FRNS/SDNS に対してリツキシマブは有効で安全である

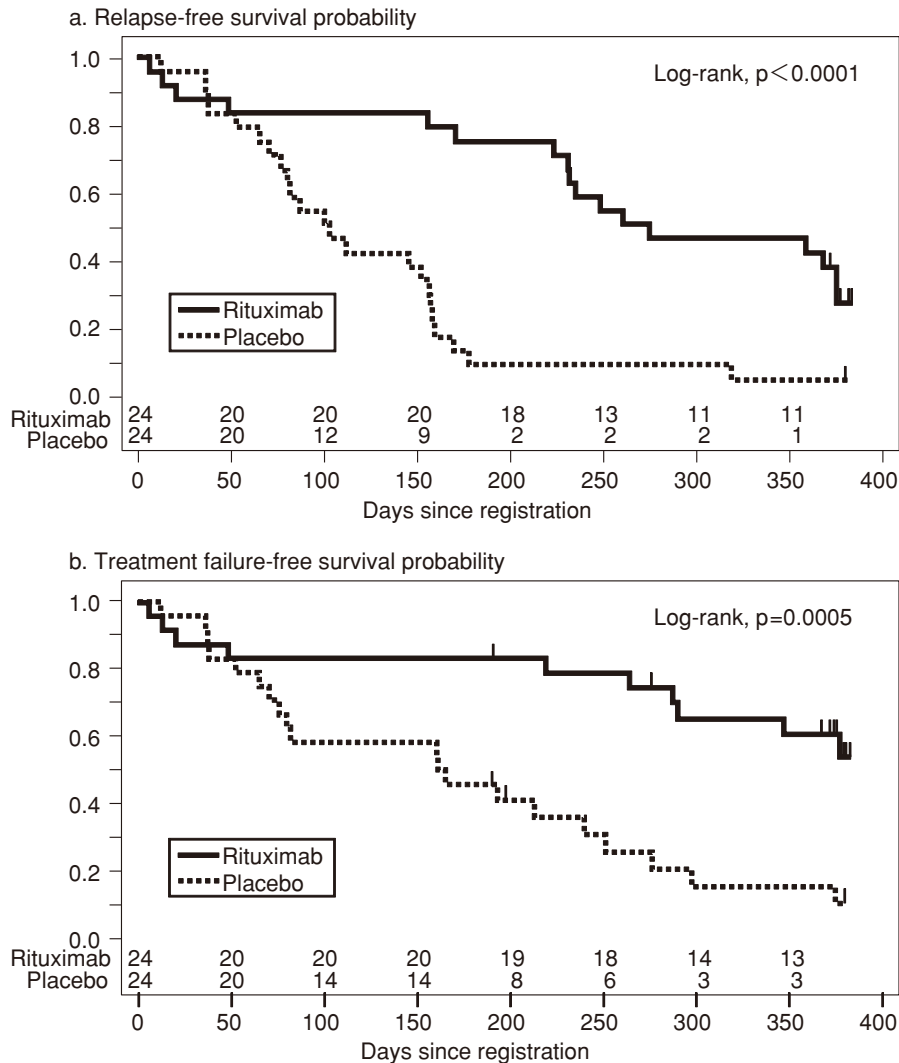


図 難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの効果  
a : 無再発期間, b : 無 treatment failure 期間

と結論した<sup>16)</sup>。

国内での開発権を持つ全業工業は、われわれが実施した医師主導治験の結果を基に、2013年12月26日に、厚生労働省に難治性FRNS/SDNSへの適応拡大に関する承認申請を行い、医薬品医療機器総合機構(PMDA)での審査を経て、2014年8月29日に厚生労働省によって、世界で初めて難治性FRNS/SDNSに対する適応拡大が承認された。同日から難治性FRNS/SDNSに対して保険診療としてリツキシマブ(リツキサン<sup>®</sup>)が使用可能となっているが、同時に主として安全性情報を収集する目的で、全業工業および中外製薬による全症例を対象とした使用成績調査も開始された。平成28年4月15日現在で、226施設(291診療科)から945例(15歳未満は425例)が登録されており、2年間観察することとなっている。

### 小児難治性ネフローゼ症候群治療研究の今後の課題

リツキシマブは、小児難治性FRNS/SDNSの治療薬として重要なオプションであるが、上記の医師主導治験のフォローアップ調査により、リツキシマブ投与19カ月後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を治療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ると考えている。

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>17)</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がJapanese

Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC)の一研究 (JSKDC07)として2015年から先進医療Bとして実施されている。

## 結 論

難治性FRNS/SDNSに対する治療法の一つとしてのリツキシマブの有効性・安全性が世界に先駆けてわが国で初めて検証され、その結果、適応拡大が承認され、保険診療として使用できるようになった。しかし、リツキシマブは難治性FRNS/SDNSを治癒に導くものではなく、より有効で安全な治療法の開発が必要である。

利益相反自己申告：第一三共株式会社(受託研究・共同研究費)

## 文 献

- 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, 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: 6-33.
- 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: 34-53.
- 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.
- Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1698-1700.
- 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.
- 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. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1269-1279.
- Ruggenti 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; 25: 850-863.
- 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, Belingheri 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, Belingheri 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.
- 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.
- Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tsuchida 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; On behalf of the 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: 1273-1281.
- 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.