

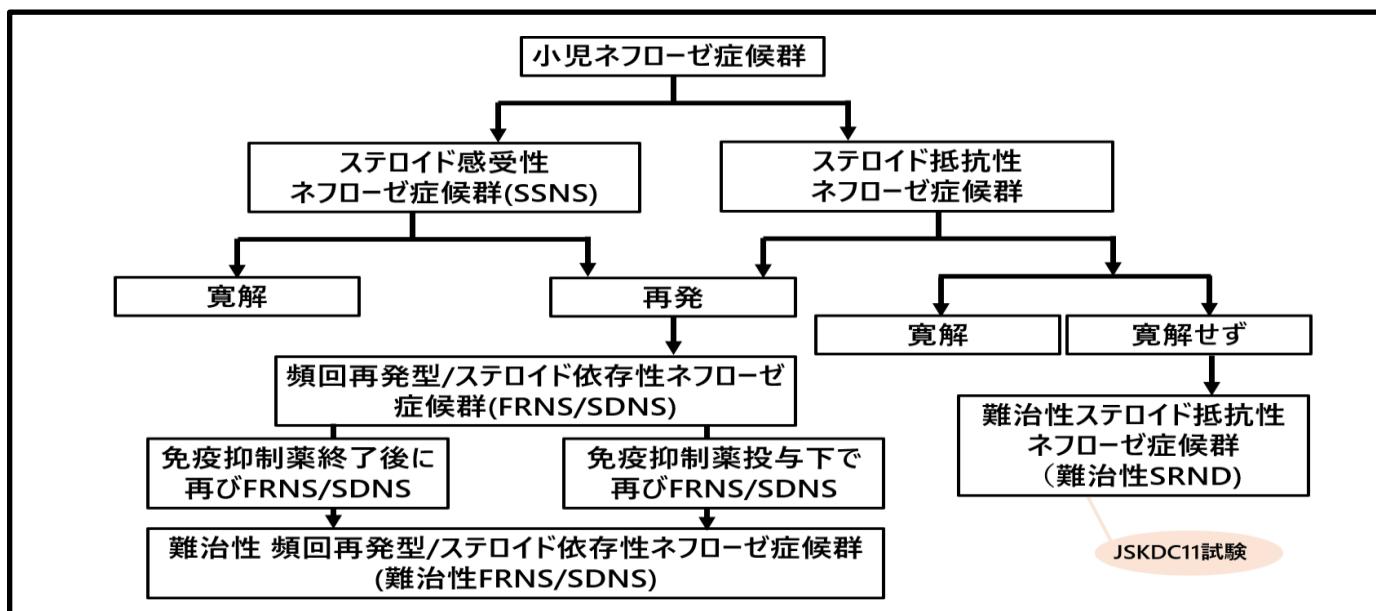
小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたリツキサン®とステロイドパルス療法の併用療法の多施設共同単群臨床試験(JSKDC11試験)結果のまとめ

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臨床試験（JSKDC11試験）において、「リツキサン®点滴静注 100 mg、同500 mg」[一般名：リツキシマブ(遺伝子組換え)]（以下リツキシマブ）の「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群」に対する有効性及び安全性が確認され、2024年9月24日付で厚生労働省から適応追加の承認を取得しました。この臨床試験の結果を報告します。

1. この臨床試験の目的と概要

小児期発症ネフローゼ症候群のうち、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の方に対し、短期間に高用量のステロイドを点滴投与する「ステロイドパルス療法」を実施すると、約8割は寛解します。しかし、残りの2割では寛解せず、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群となります。

ステロイド感受性ネフローゼ症候群のうち、頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群で行った他の研究では、免疫の異常を根本から抑える「リツキシマブ」というお薬が効果的である可能性が示されました。そこで、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の方を対象に、ステロイドパルス療法に加えてリツキシマブを週1回、計4回投与する治療を計画しました。リツキシマブを週1回、4回投与としたのは、血中濃度を安定させてB細胞除去効果を確実にしつつ、安全性を保つためです。この併用療法によって、即効性と持続的な効果の両方を期待し、尿中のたんぱく質がどれくらい減少するか、また腎臓の働きの変化について調べました。



<図>小児ネフローゼ症候群の経過



ステロイドパルス療法1コースで寛解した場合は、プレドニン内服で経過を確認します。

2. 結果について

2019年6月から2021年9月に6名(男性2名、女性4名、平均年齢9.0歳)の方にご参加いただき、ステロイドパルス療法に上乗せしてリツキシマブを組み合わせた併用療法を受けていただきました。

主な結果(主要評価項目)として「尿中のたんぱく質がどれくらい減少するか」を調べるために、治療開始から169日目での「尿中たんぱくクレアチニン比」の治療開始からの減少率を確認しました。

また、副次的な結果(副次評価項目)として「腎臓の働きがどう変わるか」を調べるために、治療開始から169日目での完全寛解(病気の症状が完全に消えた状態)と不完全寛解(病気の症状が一部改善しているものの完全には消失していない状態)の状態(達成の有無)を、それぞれ確認しました。

| | |
|-------------|--|
| 主な結果 | 治療開始から169日目の尿中たんぱくクレアチニン比が治療前に比べて50%以上減少していること |
|-------------|--|

次のページの図には、6名の方それぞれの尿中たんぱくクレアチニン比の治療開始からの変化を表しています。縦軸に尿中たんぱくクレアチニン比の値を、横軸に治療開始からの日数を示し、赤色の実線が尿中たんぱくクレアチニン比の値の変化を表しています。

本治験の対象者は、難治度が高いため、治療を行い観察する期間を、以前の研究結果より登録後のステロイドパルス療法開始日から169日間と設定しました。ピンクの矢印が主な結果として確認した、治療開始から169日目での尿中たんぱくクレアチニン比の値を指していて、参加者2を除く5名の方で治療前に比べて50%以上減少していることが確認できました。参加者2では、たまたま169日目に再発を認めていたため50%以上減少を満たしませんでしたが、グラフから分かるように全体的に見ると有効でした。

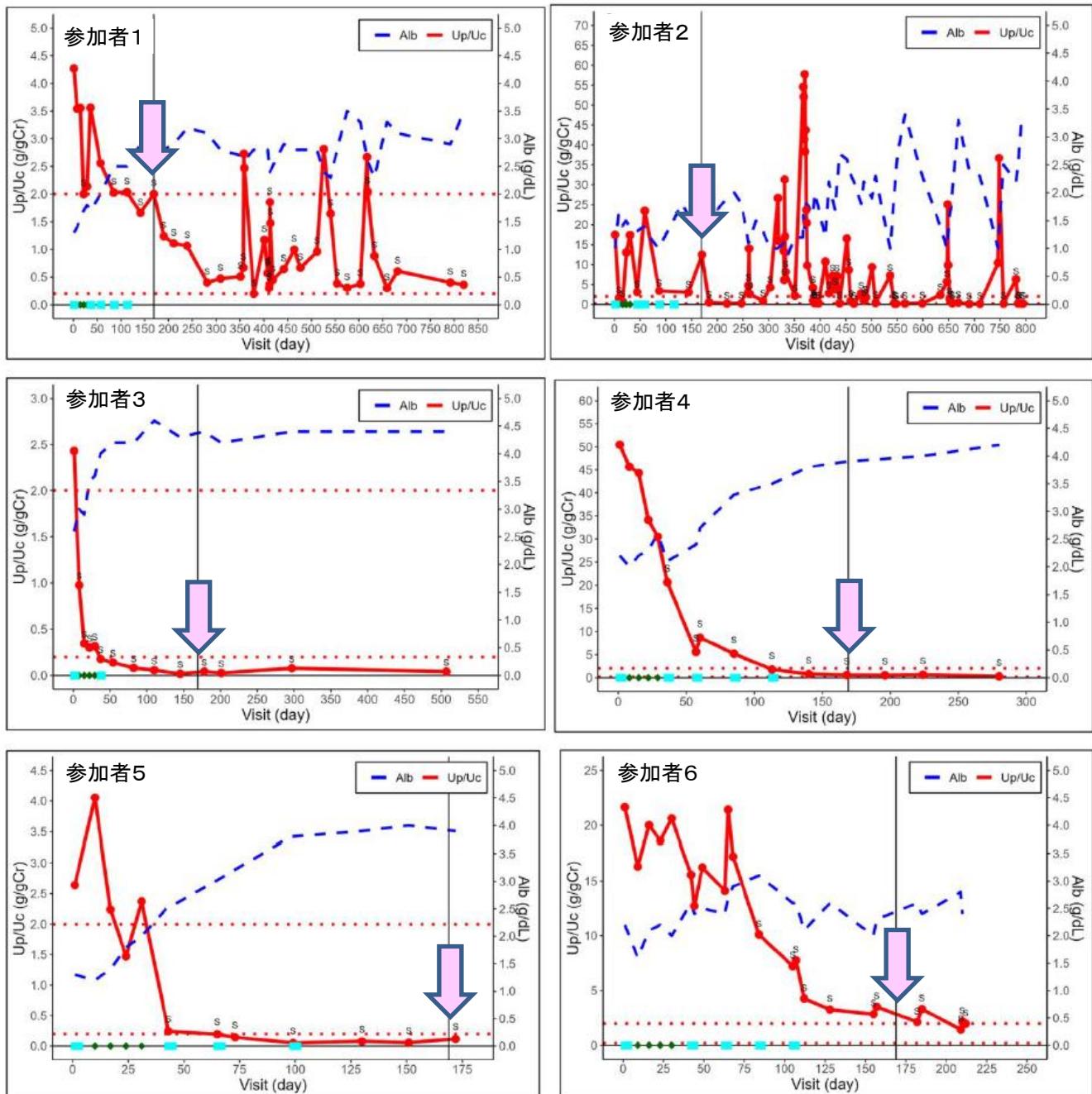


図 <尿中たんぱくクレアチニン比の治療開始からの変化の推移>

| 副次的な結果 | 治療開始から169日目に、完全寛解の状態であること、不完全寛解の状態であること |
|--------|---|
|--------|---|

2名の方で完全寛解、2名の方で不完全寛解の状態であることが確認できました。また、その後に慢性腎不全になった方はいませんでした。

3. 副作用について

6名の方のうち5名において合計で21件の副作用が起こりました。リツキシマブの投与で起こりやす

いこととして感染症があります。入院または入院期間が延長するような重篤な副作用として、感染症1件、上咽頭炎1件、伝染性膿痂疹(細菌による皮膚の感染症)1件が起こりました。治験薬の副作用が原因で亡くなられた患者さんはいませんでした。

2名以上の患者さんに認められた副作用

| | 割合(%) / 人数(名) |
|--------------------------|---------------|
| こうくういんとうふかいがん 口腔咽頭不快感 | 33.3 % / 2 名 |
| 呼吸困難 | 33.3 % / 2 名 |

参加人数が限られていますが、重篤な副作用の発現頻度は少なく、いずれも既に知られているものでした。

4. この臨床試験でわかったこと

ステロイドパルス療法にリツキシマブを上乗せした併用療法は、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の尿中たんぱくクレアチニン比を効果的に低下させ、有効かつ安全な寛解導入療法であることが確認できました。副作用は想定範囲内であり、感染症の発現には注意が必要であることが分かりました。

5. この臨床試験が計画された経緯

ネフローゼ症候群は、腎臓の糸球体にある膜に障害があることで、たんぱく質が血液から尿に漏れ出る状態で、たんぱく尿の増加、低たんぱく血症及び全身に浮腫みが起こる病気のことをいいます。未だ十分な原因が解明されていません。

小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対する治療にはステロイド薬の経口投与が第一選択薬となります。治療した方の80～90%はステロイド薬で症状がよくなり寛解となります。その後80%は再発を起こし、そのうち半数は比較的短期間に繰り返し再発し、ステロイド薬の減量や中止に伴い再発する状態に移行する方がいます。このような方には免疫抑制薬治療を行いますが、寛解を維持できず難治性となってしまう方もいます。一方、10～20%で認めるステロイド抵抗性のネフローゼ症候群の腎臓は、将来的に悪くなり、透析や腎臓移植が必要になる可能性があります。それに対して尿たんぱくを減少させたり寛解に持ち込んだりできれば、その可能性をぐんと減らすことができます。

これまで私たち研究グループでは、難治性ネフローゼ症候群の方(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象にリツキシマブを投与する別の臨床試験を行い、保険承認を得ることができました。今回は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に本医師主導治験で実施することになりました。

6. この臨床試験の今後の予定と掲載サイト情報について

●今後の予定

この臨床試験の結果は、2024年4月にClinical and experimental nephrology（日本腎臓学会の公式英文ジャーナル）で発表いたしました。また、小児期発症のネフローゼ症候群早期再発の方に対して、JSKDC12試験を引き続き実施しております。

※ 学会発表、論文公表では個人を特定できる情報は含みません。

●掲載サイト情報

この臨床試験の概要は以下のサイトにて公開しています。

◆ JRCT 臨床研究等提出・公開システム情報：

臨床研究実施計画検索サイト「JRCT」で検索>JRCTサイト「jRCT2051190019」で検索

<https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2051190019>



※ 臨床研究等提出・公開システムではあなたを特定できる情報は含みません。

◆神戸大学ニュースサイト

<https://www.kobe-u.ac.jp/ja/news/article/20241023-66172/>



改めて、JSKDC11 試験にご協力頂いた患者さんとその家族の方々に感謝申し上げます。

<用語解説>

●尿中たんぱくクレアチニン比：

尿の中にどれくらいたんぱく質が出ているかを、体の老廃物の代表の一つであるクレアチニンの量と比較すること。腎臓の機能低下を評価する指標で、値が小さいほど改善があることが分かります。

| | | |
|---------------|--|-----------------|
| JSKDC11 | 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IDECA-C2B8とステロイドパルス療法の併用療法の多施設共同単群臨床試験 (JSKDC11) | |
| JSKDC11 研究代表者 | 野津 寛大 | 神戸大学医学部附属病院 小児科 |