C. 難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療

CQ

3'

clinical question

小児期発症難治性頻回再発型・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の後療法としてミコフェノール酸モフェチル投与は推奨されるか

ステートメント

- 小児期発症難治性頻回再発型・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の後療法として、寛解維持のためにミコフェノール酸モフェチルを投与することを提案する(適応外使用)。 **推奨グレード 2B(一致率 88%)**

治療例

リツキシマブ投与後から、ミコフェノール酸モフェチルを 1,000 ~ 1,200 mg/m²/日(最大投与量 2 g/日)分 2 で投与する。

エビデンスの要約

小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示すものの、既存治療(ステロイド、免疫抑制薬など)では寛解が維持できず頻回再発型あるいはステロイド依存性を呈する難治性のネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法としてミコフェノール酸モフェチルを使用することが寛解維持に臨床的に有効であることが、わが国のランダム化比較試験で示された。リツキシマブ療法とともに十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する。

解説

前項 CQ3 でも示されているように、小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して、わが国をはじめとする複数のランダム化比較試験¹⁻³⁾の結果、リツキシマブの有効性が示されている。一方で、わが国で行われたランダム化比較試験¹⁾の長期予後調査では、リツキシマブを 1 週間間隔で計 4 回投与した難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者 51 人の観察期間中央値 59 か月の結果として、48 人(94%)が再発し、50% 無再発期間は 261 日であったと報告⁴⁾され、リツキシマブ治療後に長期寛解を維持する治療法の確立が望まれていた。

リツキシマブ治療の後療法としては、2009 年に Kamei らによって行われた小児期発症難治性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観察研究(n=12 人)⁵⁾の結果で、後療法としてミコフェノール酸モフェチルを用いていた 3 人のうち 2 人が長期寛解を維持したと報告され、リツキシマブの後療法としてのミコフェノール酸モフェチルの可能性が示唆された。この結果をふまえ、Ito らはリツキシマブの後療法としてミコフェノール酸モフェチルを投与し、リツキシマブの総投与回数の減少と無再発期間の延長を目指

したパイロット研究を日本人患者 16 人を対象として行い、リツキシマブ投与後の平均再発回数(回/年)は、リツキシマブ 1 回投与 + ミコフェノール酸モフェチル 1 年間併用群 9 例のほうがリツキシマブ 1 回投与群 7 例よりも有意に少ないことを示した(0.4 回/年 vs. 2.3 回/年, $p < 0.005$)⁶⁾。重篤な有害事象も認められず、ミコフェノール酸モフェチルはリツキシマブの後療法として有用であると考えられ、わが国で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リツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのミコフェノール酸モフェチルの有効性と安全性を評価するため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, UMIN 試験 ID : UMIN000014347, jRCT 臨床研究実施計画番号 : jRCTs051180081)]^{7,8)}が行われるにいたった。

本臨床試験は、小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象として、寛解維持療法としてリツキシマブを 375 mg/m²/回(最大投与量 500 mg/回)を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注した後に、ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボを 1,000 ~ 1,200 mg/m²/日(最大投与量 2 g/日)分 2 を 17 か月間経口投与し、その有効性と安全性を評価している(各群 43 名ずつ, 計 86 名が参加)。主要評価項目の試験治療期間及び追跡期間を通じて(ミコフェノール酸モフェチル投与終了後の経過を含む)の treatment failure*発生までの期間の中央値は、ミコフェノール酸モフェチル群は 784.0 日、プラセボ群で 472.5 日と、ミコフェノール酸モフェチル群の方が長かったものの、統計学的な有意差は認められなかった($p=0.0694$)。しかし、事後解析ではあるが、試験治療期間中(ミコフェノール酸モフェチルならびにプラセボ内服中)の treatment failure 発生までの期間の中央値は、ミコフェノール酸モフェチル群は未到達、プラセボ群で 493.0 日であり、ミコフェノール酸モフェチル群のプラセボ群に対するハザード比は 0.202($p=0.0001$)と treatment failure 発生を 80% 抑制した。さらに副次評価項目である試験治療期間中の再発回数は、ミコフェノール酸モフェチル群ではプラセボ群に比して有意に少なく(平均 ± 標準偏差 : 0.43 ± 0.90 vs. 1.99 ± 2.37 回/人・年, ハザード比 : 0.257, 95% 信頼区間 : 0.084-0.480), 試験治療期間中のステロイド投与量も有意に減少した(平均 ± 標準偏差 : 4.45 ± 3.52 vs. 10.45 ± 12.49 mg/m²/日, $p=0.0004$)。また有害事象に関しては、治療を要した感染症がミコフェノール酸モフェチル群に多かった(1.59 回 vs 0.82 回, 平均比 : 1.94(95% 信頼区間 1.07-3.52))⁹⁾が、infusion reaction ならびに遅発性好中球数減少の頻度に差はなく、死亡例もなく、安全性は許容範囲であった。以上の結果から、著者らは、統計的には証明されなかったが、リツキシマブ治療後のミコフェノール酸モフェチル維持療法は、小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の寛解を維持するための選択肢となり得ると結論している。したがって、小児期発症難治性頻回再発型・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の後療法としてミコフェノール酸モフェチル投与を提案するとし、推奨グレード 2B とした。

他の免疫抑制薬(シクロフォスファミド、シクロスポリン、タクロリムスなど)では小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ治療の後療法としてのプラセボ対照ランダム化比較試験は行われていない。また、リツキシマブ治療の後療法としてのミコフェノール酸モフェチルと他の免疫抑制薬の優劣を比較した試験は、シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルを比較した少数例の前向き非ランダム化試験⁹⁾があるが、今のところその優劣を論じるだけの根拠に乏しい。

リツキシマブ治療後に長期寛解を維持する他の手段として、リツキシマブの反復投与がある¹⁰⁾。小児において、リツキシマブを反復投与することによる長期にわたるB細胞枯渇の安全性は現時点では不明であり、治療としては議論の余地がある。

* : treatment failure

JSKDC07 試験では、観察期間中に発生した①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性と定義している。

●文献

- 1) Iijima K et al. : 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
- 2) Ravani P, et al. : 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.
- 3) Ahn YH, et al. . Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018 ; 97 : e13157.
- 4) Kamei K, et al. : Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group : Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 2071-2078.
- 5) Kamei K, et al. : Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1321-1328
- 6) Ito S, et al. : Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 1823-1828
- 7) Horinouchi T, et al : Study protocol : mycophenolate mofetil as maintenance therapy after rituximab treatment for childhood-onset, complicated, frequently-relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial (JSKDC07). *BMC Nephrol* 2018 ; 19 : 302
- 8) Iijima K, et al. : Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-onset Complicated Frequently-relapsing or Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2022 ; 33 : 401-419.
- 9) Fujinaga S, et al. : Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr* 2013 ; 172 : 513-518.
- 10) Chan E, et al. : Long-term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome : An International Study. *J Am Soc Nephrol*. 2022 ; 33 : 1193-1207.

CQ・文献検索式

▶主に用いたデータベースは、PubMed, 医中誌 Web, The Cochrane Library で、検索対象期間は原則 2017 年 12 月までである。さらに、必要に応じて検索外の追加を行い、適宜必要と考えられる文献を選択した。原則査読のある論文を選択し、言語は英語と日本語とした。

CQ3'：小児期発症難治性頻回再発型・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の後療法としてミコフェノール酸モフェチル投与は推奨されるか

★ PubMed (2022 年 8 月 14 日検索)

- #1 "Nephrotic Syndrome"[TW]
 - #2 dependent[TIAB]
 - #3 frequent*[TIAB] AND relaps*[TIAB]
 - #4 SSNS[TIAB] OR FRNS[TIAB] OR SDNS[TIAB]
 - #5 refractory[TIAB]
 - #6 sensitive[TIAB]
 - #7 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
 - #8 #1 AND #7
 - #9 "Rituximab"[TW] OR rituxan[TIAB]
 - #10 #8 AND #9
 - #11 #10 AND (child*[TW] OR infant*[TW] OR boy*[TW] OR girl*[TW] OR pediatric*[TW] OR paediatric*[TW] OR adolescen*[TW])
 - #12 #11 AND 2018[PDAT]:2022[PDAT]
- 検索結果 114 件

★ 医中誌 Web (2022 年 8 月 14 日検索)

- #1 (ネフローゼ症候群 /TH or ネフローゼ症候群 /AL)
 - #2 (Rituximab/TH or リツキシマブ /AL)
 - #3 リツキサシ /AL
 - #4 rituxan/AL
 - #5 #2 or #3 or #4
 - #6 #1 and #5
 - #7 (#6) and (PT= 会議録除く CK= ヒト)
 - #8 (#7) and (CK= 新生児, 乳児 (1 ~ 23 ヶ月), 幼児 (2 ~ 5), 小児 (6 ~ 12), 青年期 (13 ~ 18))
 - #9 (小児 /TH or 小児 /AL)
 - #10 #7 and #9
 - #11 #8 or #10
 - #12 (#11) and (DT=2018:2022)
- 検索結果 62 件

★ The Cochrane Library (2022 年 8 月 14 日検索)

- #1 MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] this term only
- #2 MeSH descriptor: [Nephrosis, Lipoid] this term only

- #3 nephrotic syndrome
- #4 lipoid nephrosis
- #5 #1 or #2 or #3 or #4
- #6 child* or infant* or boy* or girl* or pediatric* or paediatric* or adolescen*
- #7 #5 and #6
- #8 dependent
- #9 frequent*
- #10 relapse*
- #11 SDNS
- #12 FRNS
- #13 SSNS
- #14 refractory
- #15 sensitive
- #16 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
- #17 Rituximab
- #18 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees
- #19 #17 or #18
- #20 #7 and #16 and #19
- #21 #7 and #16 and #19 with Cochrane Library publication date between Jan 2018 and Aug 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
検索結果 7 件(The Cochrane Database of Systematic Review : CDSR)
- #22 #7 and #16 and #19 with Publication year from 2018 to 2022, in Trials
検索結果 47 件(The Cochrane Controlled Trials Register : CCTR)

2022年5～8月に最終案について、日本小児腎臓病学会学術委員会と日本腎臓学会学術委員会の評価を受け、これらについて、必要に応じて追記・修正を行い確定した。

日本腎臓学会

学術委員会査読：2022年7月28日

学会承認：2022年8月25日

日本小児腎臓病学会

学術委員会査読：2022年5月29日

学会承認：2022年7月11日