

を除去する機能が異常なのか、ということについては議論が分かれています。最近特に内科では、扁桃腺にimmune complex産生の病巣があり、そういう人達の中には扁桃腺を除去し、その後に免疫抑制療法を行うと良くなる人がいると強く主張されている先生方が増えて

きました。IgA immune complexの産生場所を除去するという考え方は、IgA immune complexができやすいか、あるいは除去しにくいかという、何らかの弱い免疫不全があって、そのために腎障害が起こってくるのではないかと考えられます。そこにはgeneticなfactorも考えられるでしょうし、増悪していくためには

血圧を調節する遺伝子などにいろいろなpolymorphismがあり、悪化しやすい方がいるという考えもあると思います。欧米では根本療法ではなく、プロスタグランジン製剤などを使ったり、エイコサペンタエン酸などを治療として使ったりというように、増悪させないという考えに基づいた治療が主流です。扁桃腺を除去するという考えは、immune complexができやすい体質を除去しようという考えから来ています。ただ、本当にIgA immune complexの産生亢進の場が扁桃腺であるのか、という証拠はまだ確立されていないと考えてよろしいですね？

飯島——そうですね。あと、遺伝的なfactorがあるということから言いますと、家族性のIgA腎症というのがあります。親御さんがIgA腎症だとお子さんもIgA腎症である。これは優性遺伝のパターンですが、親御さんに何もなくて、兄弟にIgA腎症が見られるということもありますので、遺伝的なバックグラウンドの強い人もいるのではないかと思います。

秦———そうしますと、今、五十嵐先生は扁桃腺に何かあるとおっしゃいましたが、扁桃腺組織、あるいは扁桃腺につく何か抗原となって、それが糸球体のメサンギウムにつくということですね。

五十嵐———はい。そのとおりです。

秦———今後IgA腎症の研究、あるいは治療の方向に関してどのようなことがあるのでしょうか？

飯島———1つは多施設臨床研究です。重症型に対する治療としては、ステロイドをベースにした治療が非常に良く効くことがプロスペクティブ研究からもわかってきています。ステロイドと免疫抑制剤、抗血小板薬、抗凝固剤の4剤を組み合わせたカクテル療法です。これは、和歌山県立医科大学の吉川先生が始められた治療法で、これをベースにした治療法が今進行しております。

秦———IgA腎症の多施設臨床研究を始められたのは五十嵐先生ですか？

五十嵐———私は研究班のサポートをしているだけで、

伊藤先生と吉川先生が中心に始められました。伊藤先生が厚生労働省の研究班を立ち上げて、3年間やられて、その後私が2期目と3期目をやっております。その中の1つに吉川先生の研究班があります。現在は吉川先生が中心になって、IgA腎症治療のプロトコルを作る研究班を別に立ち上げておられます。

秦———多施設臨床研究というのは、例えば小児がんでも行われ始めていて、治療の標準化による治療成績の向上が最も重要な目的であると考えられています。そういう意味では小児腎炎の多施設臨床研究はかなり以前からrandomizedを含めた本格的な介入研究が始められたわけですね。

五十嵐———はい、そうです。コントロールもきちんと取って、study designも統計の専門家に入ってもらっています。

秦———そうしますと、このようなかなりしっかりとした研究が1990年くらいから行われているのですね。

五十嵐———はい。1990年頃から『カクテル（ステロイド、アザチオプリン、抗血小板、抗凝固）』と『抗血小板＋抗凝固療法』との比較研究を行い、カクテルが良いことがわかりました。次に、カクテルとプレドニン単独とを比べると、確かにプレドニン単独でもタンパク尿は減るのですが、糸球体硬化の進行は抑えられないのです。ですから、免疫抑制剤が必要ということになります。腎不全への進行を阻止するのにステロイドだけではだめだというのが、吉川先生の研究の2番目の結論です(図1, 2)。

秦———IgA腎症の場合に抗血小板剤とか抗凝固治療剤が効くというのには、何か理由があるのでしょうか？

飯島———しっかりとしたstudyではないのですが、そういう治療をして良くなったという症例報告は昔はありました。しかし、それが本当かどうかということは誰もわかりませんでした。

五十嵐———最初びまん性の病変がある人達だけを選んでrandomizedした試験を行いました。カクテル療法を行うと、12年経っても腎不全の患者が出なかったという結果でした。ところが、ステロイドや免疫抑制剤が入らないと、12年後には30%くらいの方が腎不全になっていたもので、この差は明らかだと思います。学校検尿というシステムは、去年までは異常がなかった子供達が今年の学校検尿では異常が出た、そうしますと病気がオバートになってきたのは少なくともこの1年である、この1年間で悪くなってきたので診断がついた時には早めに治療しましょう、という考え方で始めたものです。一方内科の患者さんは、風邪をひいて肉眼的に血尿が出た、あるいはむくみがあるということで初めて病院に行き、慢性腎炎と診断されることが比較的多いとされます。したがって、いつから血尿やタンパク尿が始まったのか推定できないことが多いと伺っています。

図1 重症型小児IgA腎症の治療

カクテル vs 抗血小板+抗凝固治療 (1990 ~1995)

- カクテル群/2年間
Prednisolone
Azathioprine
Heparin-Warfarin
Dipyridamole
- 抗凝固血小板群/2年間
Heparin-Warfarin
Dipyridamole

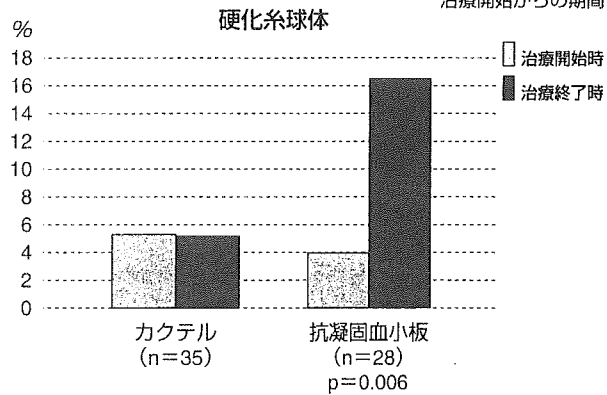
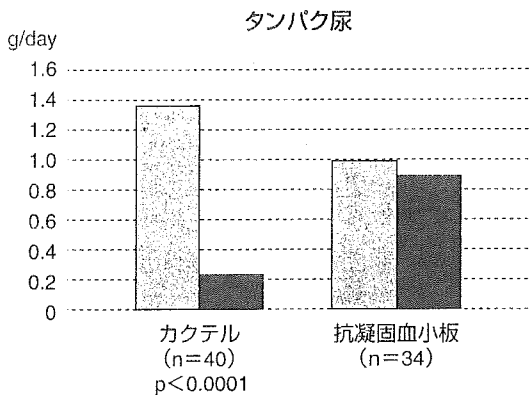
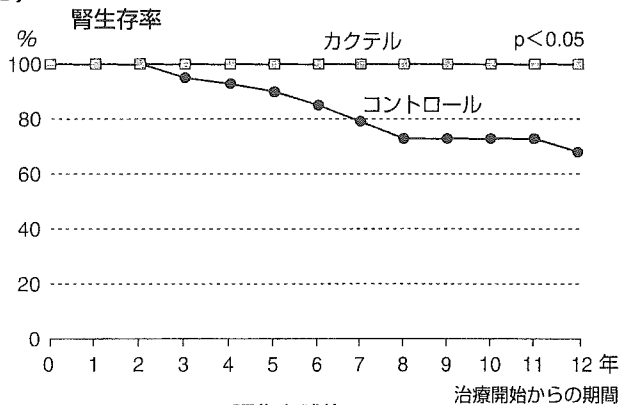
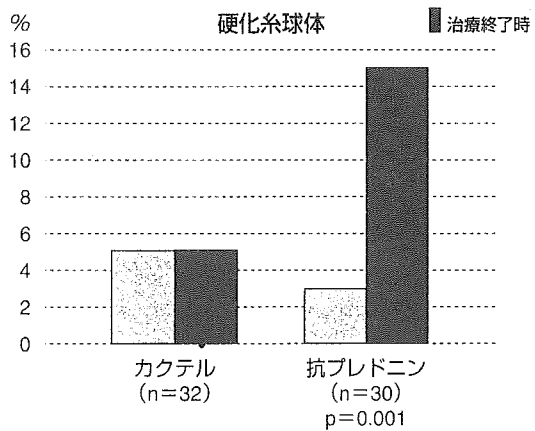
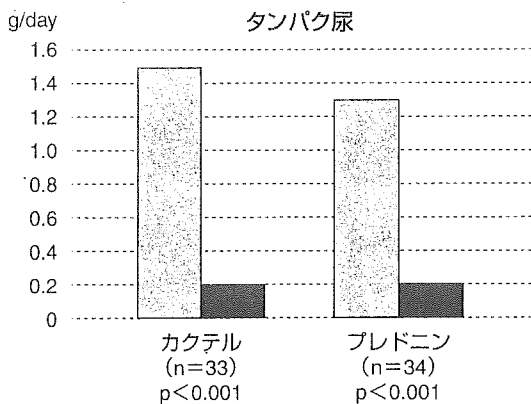


図2 重症型小児IgA腎症の治療

カクテル vs プレドニゾン単独治療 (1994~2001)

吉川徳茂：厚生労働省研究班難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、治療に関する研究 (五十嵐隆班長) 報告書：2004

- カクテル群/2年間
Prednisolone
Azathioprine
Warfarin
Dipyridamole
- プレドニゾン群/2年間
Prednisolone



結論
 プレドニゾン単独治療は腎炎の進行を阻止しない

したがって、成人に比べ、少なくとも学童年齢でIgA腎症と診断される方は発見が早いと言えます。まだ病気が進行していない人達を私達小児科医は相手にできるという点が、内科とは違うところだと思います。学校検尿をしていないと、発症から比較的早期の時期にあるIgA腎症の患者さんを見つけることは難しいと思います。

秦——日本オリジナルのデータなのですね。

五十嵐——はい、そういうことになります。

秦——そういう意味でも日本における学校検尿は、スクリーニング的に早期に疾患を見つけて多施設臨床研究で治療をしているという意味では世界に冠たるもので、オリジナリティーの高い研究ということですね。

五十嵐——英文で論文も多く出ていますし、国際学会などでも吉川先生はいつも招待されてデータを発表されておられる、というくらい国際的にも評価されております。

最近の研究について

秦——学校検尿を中心としたIgA腎症のお話を伺ってきましたが、最近、遺伝子に異常のある腎炎について、特に飯島先生はたくさん症例を集めておられると思います。その辺の最近のトピックスを伺いたいと思います。

飯島——ここ数年の腎臓学的なトピックスとしては、大量のタンパクが出ないようなタンパク尿の防止機構がかなり解明されてきて、それによって病気も見つかってきています。今まで糸球体の基底膜が重要であると言われていた時期もあったのですが、それよりも今はポドサイト (podocyte) のスリット膜がタンパク尿の防止機構に重要であるということがわかってきました。



飯島 一誠

秦——それはタンパクの代謝に重要なのですか？

飯島——というよりも、タンパクがすり抜けられないようなタンパク漏出障壁です。そこにスリット膜が非常に重要で、バリアのような役割をしているのです。ネフリン (nephrin) というスリット膜そのものと思われるタンパクが見つかってきています。それが、フィンランドに非常に多く見られるのでこういう名前がついていますが、フィンランド型の先天性ネフローゼ症候群という、生まれてすぐにネフローゼを発症してしまう病気があります。

秦——ネフリンというのは、フィンランドで見つかったのですか？

飯島——主に最初はフィンランドの患者さんから見つかりました。ポドサイトを架橋するスリット膜の主要構成成分がネフリンであろうということが考えられて

いて、その異常で起こってくるのがフィンランド型先天性ネフローゼ症候群ではないかというのは、おそらく間違いないと思います。フィンランドの人にはフィンメジャーとフィンマイナーという特徴的な2つの変異が頻度高く見つかってきているということがわかってきており、ネフリンに関連する遺伝子の異常によってステロイドに反応しない、あるいは先天性ネフローゼ症候群といわれるようなネフローゼが起こってくるのではないということがわかってきています。ネフリンやポドシン (podocin) の異常は欧米では結構見つかるのですが、一方でこれは日本での1つの特徴でもあるのですが、遺伝子異常で起こっていると思われる病態の人の遺伝子変異を調べてみても変異はほとんど見つからないこともあります。ネフリンの異常は見つかるのですが、ポドシンの異常はほとんど見つからないということもわかってきて、何か他の原因となるような遺伝子異常があるのではないかと私は考えております。

五十嵐——飯島先生のおっしゃる通りです。先ほど飯島先生がおっしゃいましたように1999年までは大方の人は、糸球体におけるタンパク尿防止機構として1番大事なのは基底膜であろうと考えていました。基底膜はご存知のように4型コラーゲンの α 鎖の3、4、5が1つのバンドルとなって網の目を作っています。その網の目のサイズよりもアルブミンのサイズが大きいために、アルブミンは基底膜を通過できないとされ、これをサイズバリアといいます。また、ペプチドグリカンなどのようにマイナスに荷電している物質が基底膜に存在しておりまして、マイナスに荷電しているアルブミンが血管の中から外へ出にくくなっています。これをチャージバリアといいます。サイズバリア、チャージバリアの両方が存在するためにアルブミンは糸球体を通過しにくいと考えられていました。最近では、特にポドサイトのスリット膜形成に関係しているタンパクがタンパク尿防止の点で大事であるということがわかってきました。しかし、小児領域に多い微小変化型のネフローゼ症候群の原因はまだわかっていません。

飯島——これに関しては何10年も前からリンパ球の異常ではないかということが言われています。しかし、原因物質は何か、ということになりますと全然見つかっておりません。わかっていることといえば、ステロイドを用いて治療すればタンパク尿が消える、ということです。今、一般的に考えられているのは、本当にT cellなのかはわかりませんが、リンパ球が糸球体の透過性を亢進させるような因子を作っているのではないかと、これはいろんな人がいろんな方法で同定しようと試みていたのですが、残念ながらまだわかっておりません。これを何とかして見つけていこうというのが、これからの非常に大事な仕事であると思います。

秦——今まではどちらかという基底膜に物が溜まり、

基底膜の異常が病気の原因となっていると考えられてきたのですが、最近の研究からこれとは異なった機序の存在が明らかになりつつあるということでしょうか？

五十嵐——ネフローゼはそうではなく、より外側にあるポドサイトに変化があると考えられています。微小変化型の腎組織は光学顕微鏡で見ますとポドサイトの変化はないのですが、電子顕微鏡で見ますとポドサイトの形が変わって扁平化し、足突起が見えなくなってぴったりとくっついてしまいます。糸球体血管壁はポドサイト、基底膜、内皮細胞から成る3層構造で構成されています(図3)。内皮細胞は穴だらけですので、タンパクの防止にはなりません。タンパクの透過を防止する主な役割はポドサイトか基底膜のどちらかが担っていると皆が考えてきました。糸球体血管壁のタンパク透過性を亢進するようなファクターがネフローゼではできると考え、以前から研究がされていますが、決定打が出ていない状況です。

飯島——これがなかなかうまくいっていないので、真実かどうかということもわかりません。私が考えていることは、糸球体の基底膜の透過性の亢進因子があったとしても、ポドサイトに何らかのダメージを与えるような物質ではないかと思っています。

秦——それが腎疾患特異的なタンパクであるという可能性もあるのですね。

飯島——はい。今、ヒューマンサイエンス振興財団のプロテオームファクトリーでやっていただいている仕事で微量な特別なタンパクとして何か見つかってくれば非常におもしろいと思っています。

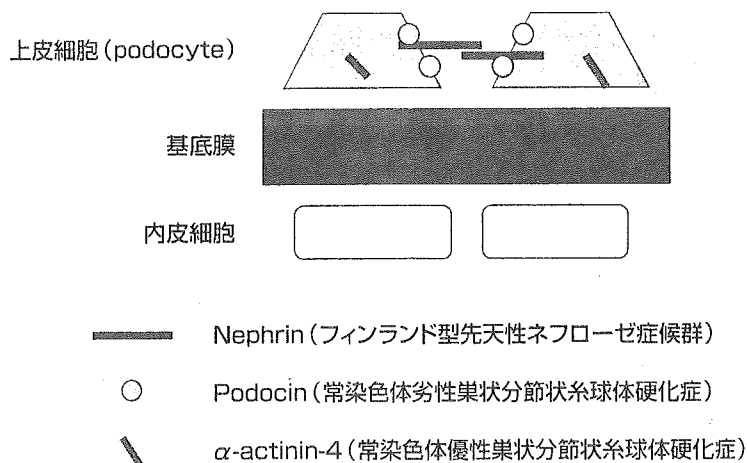
五十嵐——ヘモペキシンというのがありまして、ネフローゼの再発の時に血中の濃度が上がって、尿中にたくさん出てくるということが最近わかってきました。ヘモペキシンは活性酸素を除去する作用もあると言われております。これもプラズマ中のタンパクの異常ということになりますね。感染などを契機にこういうものの活性が上がるようなバックグラウンドのある人が、ネフローゼを発症するという考え方です。このような物質は先程の血管透過性亢進因子に近いのかもしれませんが、これも正しいかどうかわかりません。ネフリンはそもそも γ -グロブリンの構造をしています。ネフリンはポドサイトから作られます。 γ -グロブリンは抗体ですが、系統的に考えますと、細胞接着因子としてもともとあったネフリンのようなタンパクから進化したとも考えられます。 γ -グロブリンのようなネフリンを作るポドサイトにリポポリサッカライドを投与すると、B71タンパクが非常に発現してくるということもありますので、ポドサイトそのものが免疫担当細胞的な性質をもっているのではないかという考えを持つ研究者もおります。

飯島——ネフリンはimmunoglobulin様のモチーフがあって、それ同士がうまく立体構造をとっていると考えられておりますので、五十嵐先生がおっしゃることも一理あるかと思えます。

五十嵐——ただ、これも仮説ですね。Minimal change ネフローゼ症候群発症の本態にはまだ迫っていませんね。

秦——Minimal changeネフローゼ症候群は昔から困っ

図3 糸球体上皮細胞を構成するタンパクの異常がネフローゼの原因になることが明らかになった



ている疾患で、タンパク尿は出ますが、電子顕微鏡で見ても蛍光抗体で見てもわかりませんでした。今は原因に関してはかなり細かい所までわかってきているのでしょうか？

飯島——残念ながら原因に関しては仮説がたくさんあるだけです。

秦——しかし、ポドサイトが免疫細胞の一種であるということは、本当に新しい考え方で興味深いと思います。

五十嵐——そうですね。やはりポドサイトバイオロジーという1つの研究分野が発展したという結果ではないかと思えます。

飯島——あと、透過性因子とは液性因子であるという1つの臨床的証拠になっているのは何かと言いますと、微小変化型のネフローゼでは腎不全になかなかならないけれど、巣状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis：FSGS）という非常に高い確率で腎不全になってしまうネフローゼの病型があります。そういう人に腎移植をしますと移植直後にタンパク尿が出てくるのが非常に高い確率であるのです。また、FSGS移植後再発時に血漿交換を行うと尿タンパクが減少するということが知られています（図4）。ということは、腎臓に問題があるのではなく流血中にそういうものを引き起こす因子があるのではないかと当然考えられま

すので、それを何とかかまえないといけないと思います。アメリカではFSGSの透過性因子を一生懸命探しているグループがあり、あるところまではわかってきましたが、まだ同定されていません。

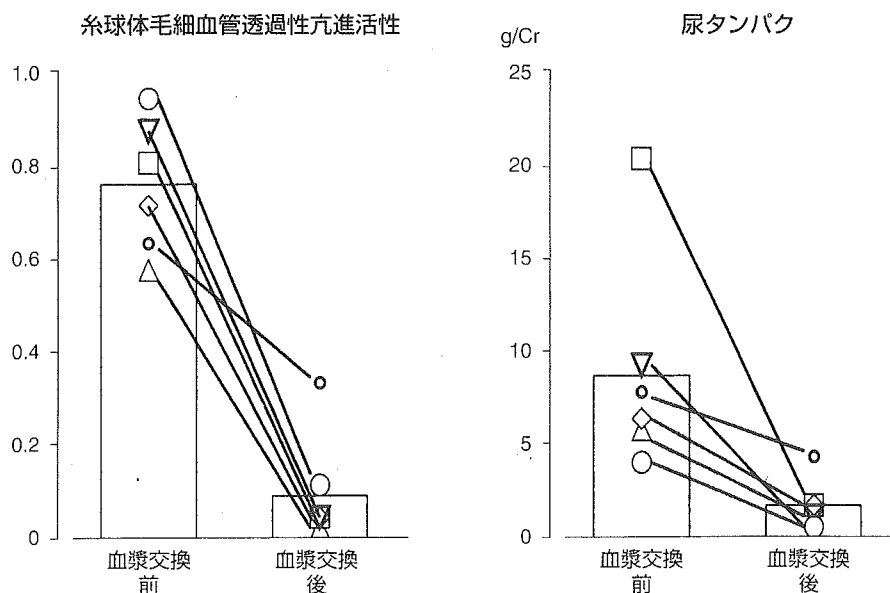
秦——私は形態学が専門なので特にこういうことに興味を持つのかもかもしれませんが、腎臓というのは中胚葉由来の組織でありながら、一方で上皮細胞の性格を示します。そういうことに関するお話はなにかございませんか？

飯島——その答えになるかどうかはわかりませんが、WT1（Wilms' tumour suppressor gene 1）の異常でなぜDMS（diffuse mesangial sclerosis：びまん性メサンギウム硬化）のようなものが起こってくるのか、などという話題はあります。

秦——WT1は発生初期からポドサイトにしか発現せず、他の部位には全く発現しません。それから成人になってもポドサイトとボウマン嚢にしか発現しません。それがまた不思議なのですが・・・。

五十嵐——ポドサイトは再生しないと言われています。一度ダメージを受けると基底膜からはがれてしまいます。例えばIgA腎症では1個の糸球体に成人では大体ポドサイトは300くらいあるといわれています。子供でも同じくらいあると思います。IgA腎症ではポドサイトがはが

図4 FSGS患者血清中の糸球体毛細血管透過性亢進因子



(Savin VJ et.al. N Engl J Med 334: 878-883, 1996より改変)

れて尿中に落ちてきます。新潟大学の先生達を中心となって尿中へ落下したポドサイトの数を測定しています。その数が多い程腎炎では障害が強いと考えられています。さらに、腎生検組織でポドサイトの数を測定して1個あたりの糸球体のポドサイトの数が200くらいまで落ちると糸球体は硬化してゆくと考えられています。ポドサイトがはがれるとタンパク尿が出るだけではなく、二次的に糸球体が癒着したり硬化性の病変に進行してゆくと考えられています。

飯島——五十嵐先生もおっしゃいましたが、ポドサイトも増殖できないとか、一度壊れてしまうとどうしようもなくなってしまいます。糸球体基底膜からはがれてしまうとボウマン嚢と癒着してそこから糸球体硬化が始まるということも言われています。今は糸球体の中の細胞で一番注目を浴びているのはポドサイトだと思います。

五十嵐——少し前まではメサンギウムだったのですが・・・。

秦——確かに糸球体というのは極めて高次で複雑な構造をしていますから。今は再生医学が発達していますが、腎臓の再生は非常に難しいと思われます。

飯島——ポドサイトは非常に高度に分化した細胞で、ほとんど増殖能がありません。だからこそ、このような機能を持っていると思います。それが腎炎になってしまうと大きな問題となってしまうと考えても良いと思います。

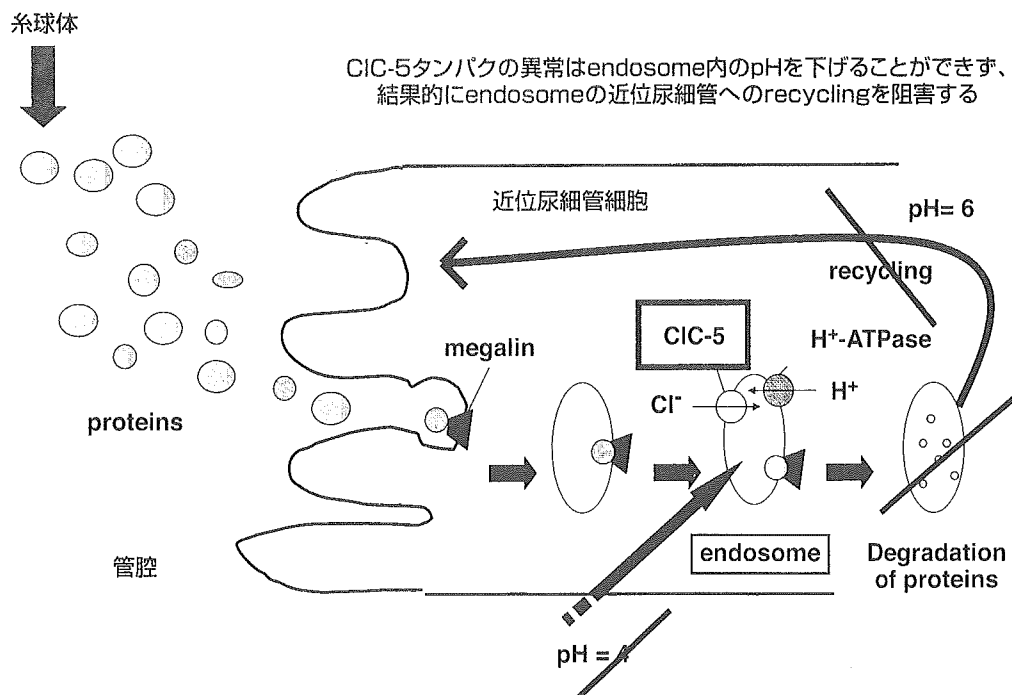
五十嵐——タンパク尿の話で追加したいのですが、血

液の中のタンパク濃度は8g/dLです。ボウマン嚢から原尿が出てきますが、このタンパクの濃度は2mg/dLといわれています。つまり8g/dLから2mg/dLに、少なくとも1/1,000以下に原尿中ではタンパクの濃度は減ります。しかしGFR (glomerular filtration rate) が1日当たり160Lですので、これに2mg/dLをかけると1日3gくらいのタンパクが正常でも原尿中には出ているという計算になります。ところが健康な成人は1日150mg/日くらいのタンパクしか出ていません。その差は何なのかといいますと、恐らくは、糸球体を通じたタンパクは近位尿細管で再吸収されるためだろうと言われてます。実はDent病（低分子タンパク尿症）という病気があります。この病気の原因究明のプロセスを契機に近位尿細管におけるタンパク再吸収のメカニズムがわかってきました。そのメカニズムとは、糸球体を通じたタンパクが近位尿細管のメガリンというタンパクのreceptorとくっついて、細胞内のエンドゾームの中に取り込まれます。細胞質はpHが6くらいですが、エンドソーム内のpHは4くらいに下がり、タンパクは線状になり、ライソゾーム酵素の働きにより、アミノ酸に分解されます。この時ライソゾーム膜のクロライドチャンネル5 (chloride channel-5: ClC-5) と水素イオンATPaseの両方の働きが必要です。ClC-5の異常が日本で提唱された低分子タンパク尿症の、そして英国のDent病の原因であるということがわかったのです(図5)。

秦——これはどのようにしてわかったのですか？

五十嵐——この病気の多くは学校検尿でタンパク尿と

図5 クロライドチャンネル5の異常による近位尿細管におけるタンパク再吸収の異常



して見つかるのですが、分子量が45,000Da以下の小さいタンパクが全タンパクの60%くらいを占めます。ネフローゼではアルブミンを中心とした分子量の大きいタンパクが全体の90%を占めます。低分子タンパク尿症ではタンパク尿が成人で1日に1~3gみられます。この病気は、新潟大学の講師で、後に富山医科薬科大学の教授になられた岡田敏夫先生が日本独特の病気として最初に提唱されました。その後低分子タンパク尿症は、英国のDent病と臨床的にも病因論的にも同じであったということがわかったのです。この病気の研究を通じて、糸球体は確かにタンパク尿防止機構を持っているのですが、それでも3gくらいのタンパクは正常でも原尿中にもれて近位尿細管まで行って再吸収されます。したがって、1日1gのタンパク尿が出ている腎炎の患者さんの糸球体を通過しているタンパクの量は1gではなく、もっとたくさんの量のタンパクが出ていると思われまます。

飯島——尿細管とか周囲の間質などの病変が、実は腎機能と大きく関係しているということが最近になって明らかになってきたわけで、結局糸球体性の疾患で高度のタンパク尿が出てきてもタンパク尿を吸収するという過程で何か尿細管のダメージを受け、そこから線維化が起こり、腎機能が悪くなっていくのだと思います。

秦——今まで糸球体は糸球体、尿細管は尿細管と考えられていましたが、当然これらはつながっているものですから、糸球体における過剰の異常が尿細管の再吸収にダメージを与えることは容易に理解できます。

五十嵐——Dent病の患者さんは40~50歳になると腎不全になります。ゆっくりゆっくりと腎機能が悪くなってまいります。

秦——Dent病は尿細管の疾患と関連した疾患の中で、かなり多いのですか？

五十嵐——日本では学校検尿をやっておりますので、Dent病はタンパク尿陽性者の中に見つかります。毎年10名以上の患者さんが発見されていると言われております。

秦——学校検尿から始まって日本の腎臓病学というのは新しい疾患の病因や概念に大きく貢献してきたと思います。今日伺った糸球体のポドサイトの機能と疾患成立機序への関与、あるいは尿細管の再吸収の新しいメカニズムを見つけるきっかけとなったのもその一部だと思います。また、多施設臨床研究によって世界の人達にも認めてもらえるようなデータが出ているという状況も大変重要な成果だと思います。

本日はお忙しい中、貴重なお話を本当にありがとうございました。この座談会は2005年9月26日に行われました。

五十嵐 隆 いがらし・たかし
東京大学大学院医学系研究科 小児医学講座 教授
東京大学医学部附属病院 副院長
東京都生まれ
東京大学医学部医学科卒
医学博士
専門は小児腎臓病学、水電解質代謝。

飯島 一誠 いいじま・かづもと
国立成育医療センター腎臓科 医長
大阪府生まれ
神戸大学大学院医学研究科 博士課程修了
医学博士
専門は小児腎臓学。

秦 順一 はた・じゅんいち
国立成育医療センター 総長
京都府生まれ
慶應義塾大学医学部卒
慶應義塾大学大学院医学研究科病理学専攻修了
医学博士
専門は病理学。

特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドと コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査

日本小児腎臓病学会薬事委員会

矢田 菜穂子 本田 雅敬 大友 義之 服部 元史
飯島 一誠 土屋 正巳 伊藤 拓

要 旨

特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査を行った。特発性小児ネフローゼ症候群患者 2,234 人のうち、シクロホスファミドを使用した患者は 165 人(7.4%)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した患者は 278 人(12.4%)であった。頻回再発型ネフローゼ症候群患者 905 人のうち、シクロホスファミドを使用した患者は 148 人(16.4%)、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 260 人のうち、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した患者は 154 人(59.2%)であった。小児腎臓病を専門とする医療機関でシクロホスファミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムはいずれも特発性小児ネフローゼ症候群患者に対し高い割合で適応外使用が行われていた。研第 4 号、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいた申請が行われるよう、日本小児腎臓病学会から要望書の提出を行う予定である。

キーワード：適応外使用実態調査、医学薬学上公知、ネフローゼ症候群、シクロホスファミド、メチルプレドニゾン

序 言

小児科領域で日常的に用いられている医薬品のうち、適応外使用とみなされる医薬品は 4 割程度あるといわれている。適応外使用そのものは違法ではないが、医師が保険適応となる病名をつけることによって健康保険から支払いが行われており、特定共同指導の際に返還を求められる場合がある。また、適応外使用の場合、医薬品副作用被害救済制度の対象外となる可能性がある。

適応外使用の問題解決のために、厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知、研第 4 号、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」が発出され¹⁾、この通知により、学会等からの要望があり、その医薬品の使用が医療上必要で、効能・効果、用法・用量が医学薬学上公知と認められた場合、臨床試験を新たに実施することなく承認を取得することが可能となった。この通知に基づいた申請により小児科領域でも既に 6 品目で新たに効能・効果、用法・用量の承認がなされている²⁾。

今回、日本小児腎臓病学会薬事委員会は、米国などで既にネフローゼ症候群に対して承認されている、シクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムについて適応外使用実態調査を行った。

対象・方法

日本小児腎臓病学会評議員のうち小児腎臓病を専門とする評議員の医療機関 56 施設に、適応外使用実態調査の質問紙表(図 1)を電子メールあるいはファックスにて送信し、回答を記入した質問紙表をファックスにて返信を依頼した。

成 績

適応外使用実態調査の質問紙表を依頼した医療機関のうち全医療機関から回答を得た。集計結果を表 1 と表 2 に示す。特発性ネフローゼ症候群 2,234 人のうち、シクロホスファミドを使用した症例は 165 人(7.4%)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した症例は 278 人(12.4%)であった。頻回再発型ネフローゼ症候群 905 人のうち、シクロホスファミドを使用した症例は 148 人(16.4%)、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 260 人のうち、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した症例は 154 人(59.2%)であった。いずれも健康保険から支払いが行われなかった症

連絡先住所：〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
東京大学大学院医学系研究科生物統計学/疫
学・予防保健学 矢田菜穂子

適応外使用実態調査

日本小児腎臓病学会薬事委員会

貴施設名・診療科名：

2002年1月1日から2004年12月31日までの3年間に、貴施設および関連施設で診療した18歳以下の特発性小児ネフローゼ症候群患者についてご回答下さい。

質問は全13問です。

シクロホスファミド：エンドキサン[®]、メチルプレドニゾン：ソルメドロール[®]他

Q1-Q6は、特発性ネフローゼ症候群患者についてご回答下さい。

Q1. 貴施設および関連施設で診療した特発性ネフローゼ症候群の患者数をご記入下さい。

人/3年間

Q2. Q1.の特発性ネフローゼ症候群患者のうちシクロホスファミドを使用した患者数をご記入下さい。

人/3年間

Q3. Q1.の特発性ネフローゼ症候群患者のうちメチルプレドニゾンパルス療法を行った患者数をご記入下さい。

人/3年間

Q4. Q1.の特発性ネフローゼ症候群患者に行ったシクロホスファミドに対して健康保険から費用が支払われなかった回数をご記入下さい。

回/3年間

Q5. Q1.の特発性ネフローゼ症候群患者に行ったメチルプレドニゾンパルス療法に対して健康保険から費用が支払われなかった回数をご記入下さい。

回/3年間

Q6. Q1.の特発性ネフローゼ症候群患者にメチルプレドニゾンパルス療法を行った際に併用した薬剤の商品名と、その薬剤を併用した患者数をご記入下さい。

1. 薬剤名： 併用患者数： 人/3年間

2. 薬剤名： 併用患者数： 人/3年間

3. 薬剤名： 併用患者数： 人/3年間

図 1-1

Q7-Q9 は、頻回再発型またはステロイド依存性ネフローゼ症候群患者についてご回答下さい。

Q7. 貴施設および関連施設で診療した頻回再発型またはステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者数をご記入下さい。 人/3年間

Q8. Q7. の頻回再発型またはステロイド依存性ネフローゼ症候群患者のうちシクロホスファミドを使用した患者数をご記入下さい。 人/3年間

Q9. Q7. の頻回再発型またはステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に行ったシクロホスファミドに対して健康保険から費用が支払われなかった回数をご記入下さい。 回/3年間

Q10-Q13 は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者についてご回答下さい。

Q10. 貴施設および関連施設で診療したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者数をご記入下さい。 人/3年間

Q11. Q10. のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者のうちメチルプレドニゾロンパルス療法を行った患者数をご記入下さい。 人/3年間

Q12. Q10. のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に行ったメチルプレドニゾロンパルス療法に対して健康保険から費用が支払われなかった回数をご記入下さい。 回/3年間

Q13. Q10. のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者にメチルプレドニゾロンパルス療法を行った際に併用した薬剤の商品名と、その薬剤を併用した患者数をご記入下さい。

1. 薬剤名 :	併用患者数 :	人/3年間
2. 薬剤名 :	併用患者数 :	人/3年間
3. 薬剤名 :	併用患者数 :	人/3年間

図 1-2

例はなかった。

コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム使用した特発性ネフローゼ症候群 278 人のうち、免疫抑制剤を併用した症例はシクロスポリン 78 人(28.1%)、ミゾリビン 12 人(4.3%)、シクロホスファミド 8 人(2.9%)、アザチオプリン 8 人(2.9%)であった。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム使用したステロイド抵抗

性ネフローゼ症候群 154 人のうち、免疫抑制剤を併用した症例はシクロスポリン 64 人(41.6%)、ミゾリビン 8 人(5.2%)、シクロホスファミド 3 人(1.9%)、アザチオプリン 3 人(1.9%)であった。

考 察

適応外使用とは、薬事法による製造、輸入の承認を

表1 集計結果 (Q1-5, Q7-12)

項目	総計	平均値 (最小値～最大値)	メディアン
Q1	2,234 人	39.8 人 (5～192 人)	30.0 人
Q2	165 人	2.9 人 (0～27 人)	1.0 人
Q3	278 人	5.0 人 (0～30 人)	2.0 人
Q4	0 人	—	—
Q5	0 人	—	—
Q7	905 人	16.2 人 (0～70 人)	11.0 人
Q8	148 人	2.6 人 (0～19 人)	1.0 人
Q9	0 人	—	—
Q10	260 人	4.6 人 (0～30 人)	3.0 人
Q11	154 人	2.8 人 (0～27 人)	2.0 人
Q12	0 人	—	—

表2 メチルプレドニゾロンナトリウム使用時に併用した主な薬剤 (Q6, Q13)

併用薬剤	特発性ネフローゼ症候群 278 人	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 154 人
免疫抑制剤		
シクロスポリン	78 人 (28.1%)	64 人 (41.6%)
ミゾリピン	12 人 (4.3%)	8 人 (5.2%)
シクロホスファミド	8 人 (2.9%)	3 人 (1.9%)
アザチオプリン	8 人 (2.9%)	3 人 (1.9%)
抗凝固薬		
ヘパリン	82 人 (29.5%)	38 人 (24.7%)
ジピリダモール	63 人 (22.7%)	49 人 (31.8%)
ウロキナーゼ	50 人 (18.0%)	20 人 (13.0%)
ワルファリンカリウム	31 人 (11.2%)	18 人 (11.7%)

(複数の医療機関より回答のあった主な併用薬のみ)

受けている医薬品であって、その医薬品が承認を受けている効能、効果以外の効能、効果を目的とした医療における使用、または承認を受けている用法、用量以外の用法、用量を用いた使用とされている¹⁾。適応外使用が行われている医薬品については、最近の厚生労働科学研究においてその科学的根拠の評価が実施されているところである³⁾。

わが国では平成9年に、日米EU医薬品規制調査国際会議における合意(ICH-GCP)を受け、GCP(good clinical practice)が施行された⁴⁾。GCPは臨床試験の品質基準で、これを遵守することにより、被験者の権利、安全性及び福祉が保護され、臨床試験データは信頼できるという公的な保証が与えられる。平成12年にはICH-GCPに基づき、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が定められた⁵⁾。これには、小児患者のために適切に評価され小児患者に対する適応を持つ医薬品は限られているとして、小児適応の開発、小児の用量設定等のための臨床試験を推進している。しかしながら、製薬企業にとって利益が見込めない等の理由で、このガイダンスが発出されたのち

も小児適応の開発、小児の用量設定等のための臨床試験が増加したとは言いがたい⁶⁾。

適応外使用の問題を解決するために、厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知、研第4号、医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」が発出され⁷⁾、適応外使用が行われている医療用医薬品で、その適応外使用に十分な科学的根拠のあるものについて、医療の中でより適切に使用されるためにはその適応外使用の効能・効果、用法・用量について薬事法による製造、輸入の承認を受けるべきであるとされた。下記のように適応外使用に係る効能、効果等がその資料により医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを基に臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく、その効能、効果の承認が可能となった。

(1) 外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度、またはこれに相当する制度を有している国、例えば米国)において、既にその効能、効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入

手できる場合

(2) 外国において、既にその効能、効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文または国際機関で評価された総説等がある場合

(3) 公的な研究事業の委託研究等により実施される等その実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

今回適応外使用実態調査を行った、シクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムはいずれも米国等で既にネフローゼ症候群に対して承認されている。今回の調査から、小児腎臓病を専門とする医療機関でシクロホスファミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムはいずれも特発性小児ネフローゼ症候群患者に対し高い割合で適応外使用が行われていることが確認できた。今後医学薬学上公知として上記通知に基づいた申請を行われるよう、日本小児腎臓病学会から要望書の提出を行う予定である。

結 論

特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査を行った。小児腎臓病を専門と

する医療機関でシクロホスファミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムはいずれも特発性小児ネフローゼ症候群患者に対し高い割合で適応外使用が行われていた。研第4号、医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいた申請が行われるよう、日本小児腎臓病学会から要望書の提出を行う予定である。

文 献

- 1) 厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知。研第4号、医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」平成11年2月1日。
- 2) 土田 尚。小児用医薬品の承認審査。日児誌2004；108：1201—1204。
- 3) 本田雅敬。厚生労働科学研究費補助金医薬品等医療技術リスク評価研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者：大西鐘壽)平成15年度研究報告書。
- 4) 厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成9年3月27日。
- 5) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知。医薬審第1334号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」平成12年12月15日。
- 6) 中村秀文。小児における適応外使用解決の方法。日児臨薬誌 2003；16：15—17。

Investigation of the Off-label Use of Cyclophosphamide and Methylprednisolone Sodium Succinate for Primary Nephrotic Syndrome in Children

Nahoko Yata, Masataka Honda, Yoshiyuki Otomo, Motoshi Hattori,
Kazumoto Iijima, Masami Tsuchiya and Hiroshi Ito

The Pharmaceutical Affairs Board, The Japanese Society for Pediatric Nephrology

An investigation of the off-label use of cyclophosphamide and methylprednisolone sodium succinate for primary nephrotic syndrome in children was performed. Among 2,234 children with primary nephrotic syndrome, cyclophosphamide was used off-label for 165 (7.4%) and methylprednisolone sodium succinate was used off-label for 278 (12.4%). Cyclophosphamide was used off-label for 148 (16.4%) of 905 children with frequently relapsing primary nephrotic syndrome, and methylprednisolone sodium succinate was used off-label for 154 (59.2%) of 260 children with steroid-resistant primary nephrotic syndrome. Off-label use of cyclophosphamide and methylprednisolone sodium succinate for primary nephrotic syndrome in children was frequent in hospitals specializing in pediatric nephrology. The Japanese Society for Pediatric Nephrology will demand application of these drugs based on the notification "The management of drugs used off-label" from the Ministry of Welfare, Labor.

72. 微小変化型ネフローゼ症候群 —小児の治療*

いけだ まさひろ
池田昌弘

Key words : nephrotic syndrome, cyclosporine, cyclophosphamide

はじめに

小児ネフローゼ症候群の約9割はステロイド感受性であり、その病理組織は微小変化群が大半を占める。一方、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群でも、初回腎生検で約半数は微小変化を呈する。

ステロイド治療に関しては他稿(46, 小児ネフローゼ症候群患者に対する薬物療法)に譲り、本稿では免疫抑制剤治療を中心に解説する。

1. ステロイド感受性微小変化型 ネフローゼ症候群

ISKDC(小児腎臓病国際共同研究班)によれば、頻回再発型ネフローゼ症候群とは、初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6カ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12カ月以内に4回以上再発する場合と定義され、またステロイド依存性ネフローゼ症候群は、ステロイド治療中あるいはステロイド中止2週間以内に2回続けて再発する場合と定義される。頻回再発やステロ

イド依存性ネフローゼ症候群では、ステロイドの副作用が大きな問題となるため、通常、免疫抑制剤が投与される。

1. メタアナリシス

最も権威あるメタアナリシスとして知られるコクランレビュー(Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children)¹⁾では、頻回再発型ネフローゼ症候群に対しシクロフォスファミドの8週間投与は、ステロイド単独投与に比し有意な再発減少効果があると結論している(相対リスク0.44, 95%信頼区間0.26~0.73)。また、シクロスポリンの長期投与はシクロフォスファミドと同等の効果があるが、投与中止後の寛解維持は不良としている。なお、クロラムブシルやレバミゾールも有効とされるが、わが国では入手困難である。

2. 小児腎臓病学会ガイドライン

表1に小児腎臓病学会が2005年に作成したステロイド感受性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療に対するガイドラインを示す²⁾。

表1 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の
免疫抑制治療

効果や副作用を考慮し、以下の3剤のいずれかを選択する。

- (1) シクロスポリン 3~6 mg/kg 標準体重/日投与
血中濃度を測定しながら投与量を調節する。
- (2) シクロフォスファミド 2~3 mg/kg 標準体重/日で8~12週間投与
- (3) ミゾリビン 4 mg/kg 標準体重/日投与

(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)

* Minimal change nephrotic syndrome in children
都立清瀬小児病院腎内科〔〒204-8567 清瀬市梅園1-3-1〕

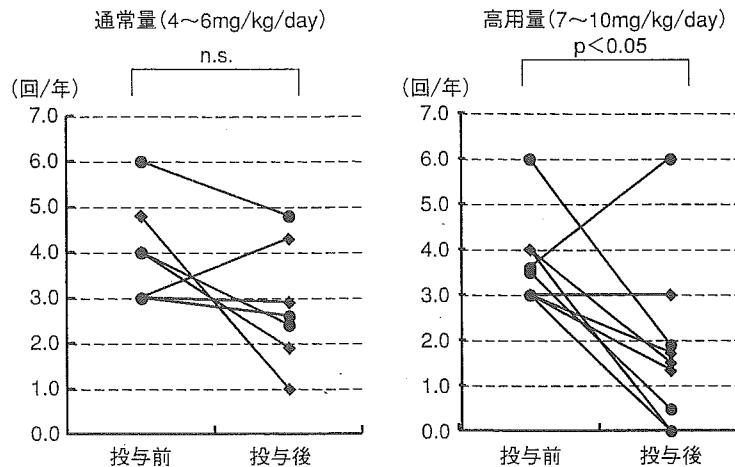


図1 ミゾリビン投与量と再発回数

3. 免疫抑制薬

1) シクロスポリン

ステロイド依存性ネフローゼ症候群の約80%に有効とされ、ステロイド離脱を図れるが、その再発抑制効果はシクロスポリン依存性であり、中止後の寛解維持率は不良である³⁾。シクロスポリンで長期寛解を維持するためには長期投与が必要と考えられるが、そこで問題になるのがシクロスポリンの腎毒性である。トラフ値100 ng/mlで2年間投与した場合、約半数に腎障害を合併したとの報告があり⁴⁾、当院では最初の半年は80~100 ng/ml、その後は60~80 ng/mlで計2年間投与している。シクロスポリンの腎毒性は、クレアチニン・クリアランスや血清クレアチニンの変化を伴わないことが多く、その評価のためには腎生検が必須であり、投与1~2年後には追跡腎生検が必要となる³⁾(副作用の詳細は別稿参照)。

また、シクロスポリン中止後の再発は投与前より難治性になる傾向があり、シクロスポリン中止時には注意を要する^{3,5,6)}。現在、投与量調節はトラフ値によるモニタリングが主流であるが、近年、腎移植領域では投与後2時間値(C2値)による調節がより有用との見解があり、今後C2モニタリングに移行していく可能性もある。

2) シクロフォスファミド

頻回再発型ネフローゼ症候群では8週間の投与

で有効であるが、ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対しては12週間の投与が必要となる⁷⁾。性腺障害、骨髄抑制、催腫瘍性、出血性膀胱炎などの重篤な副作用があり、注意が必要である。安全域は総投与量で200~300 mg/kg以下とされている⁸⁾。総投与量が300 mg/kgを超えると高率に無精子症をきたすとされ、特に思春期男児へは慎重な投与が必要である(副作用の詳細は別稿参照)。

3) ミゾリビン

再発抑制効果は弱い、副作用が非常に少ないという利点がある⁹⁾。最近、有効性を高めるために高用量投与が試みられている。図1に頻回再発型およびステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する通常用量(4~6 mg/kg/day)と高用量(7~10 mg/kg/day)投与群の各々の再発抑制効果を示すが、高用量では有意に再発が減少している。今後、高用量投与の有効性と安全性を評価する大規模な前方視的比較試験が望まれる。

4. わが国での多施設共同研究

小児難治性腎疾患治療研究会(事務局:都立清瀬小児病院)では、頻回再発型ネフローゼ症候群に対する安全かつ有効なシクロスポリン投与法の確立を目的に、全国35施設(57症例)の参加する multicenter prospective randomized controlled trial を施行した¹⁰⁾。

シクロスポリン投与法は、最初の6カ月は共通

でトラフ値を 80~100 ng/ml に維持し、その後の 18 カ月間は高用量群 (トラフ値 60~80 ng/ml に維持) と低用量群 (2.5 mg/kg/day, トラフ値 20~40 ng/ml 以下に相当) に分けて計 2 年間投与した。シクロスポリン投与前後に腎生検を行っている。高用量群でトラフ値 60~80 ng/ml を維持するのに必要なシクロスポリン投与量は平均 4.8 ± 0.7 mg/kg/day (3.6~5.8 mg/kg/day) であった。高用量群では投与中 52% が再発を認めず寛解を維持し、頻回再発例は 16% のみであったのに対し、低用量群では無再発例は 17% で、42% が頻回再発となった。図 2 に両群の寛解維持率 (Kaplan-Meier 法) を示す。腎生検で高用量群の 18%, 低用量群の 9% にシクロスポリン腎毒性 (細動脈硝子化) を認めたがいずれも軽度であり、間質の縞状線維化は両群ともに認められなかった。

以上より、シクロスポリントラフ値 60~80 ng/ml での 2 年間投与は安全かつ有効な投与方法と考えられた。ただし、シクロスポリン中止後は 6 カ月以内に 70% に再発が認められており、長期投与を余儀なくされるケースも多いと考えられる。長期投与する場合は腎毒性の発現に十分注意し、最低 2 年ごとの追跡腎生検が必要と考えられる。

5. 症例呈示

症 例：3 歳, 男児 (現在 12 歳)

経 過：1996 年 10 月 (3 歳時) 発症のステロイド感受性ネフローゼ症候群。ISKDC に準じたプレドニゾロン投与を施行、ステロイド減量中の再発を 2 回繰り返したため、ステロイド依存性ネフローゼ症候群と診断し、1997 年 2 月よりシクロフォスファミド 40 mg (2.5 mg/kg/day) を計 12 週間投与した。しかし、シクロフォスファミド開始後もステロイド依存性の再発を繰り返したため腎生検施行後、同年 12 月 (4 歳時) よりシクロスポリン 90 mg (5 mg/kg/day) 投与を開始した。腎生検所見は微小変化であった。シクロスポリンはトラフ値 60~80 ng/ml となるよう調節し 2 年間投与した。シクロスポリン開始後、再発は著明に減少し、シクロスポリン投与中は感冒罹患をきっかけに 9 カ月ぶりに 1 回再発しただけであった。

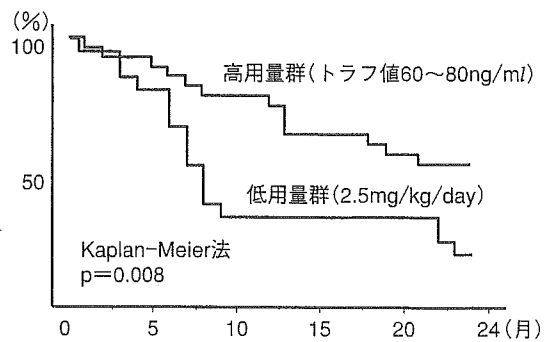


図 2 寛解維持率 (小児難治性腎疾患治療研究会)

2000 年 2 月、シクロスポリン投与 2 年後の腎生検では、軽度の細動脈の硝子化を認めたが、間質線維化など重篤なシクロスポリン腎毒性は認められなかった。同年 7 月 (7 歳時) シクロスポリン中止。その 5 カ月後に再発したが、それ以降は 1 年に 1 回程度の再発を認めるのみで、いずれも ISKDC に準じた短期のプレドニゾロン投与で軽快した。2003 年 (10 歳時) 以降は現在まで再発を認めていない。12 歳の現在、身長 158 cm (+1 SD) と成長障害は認めず、その他ネフローゼ症候群や治療に伴う後遺症は認めていない。

II. ステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるランダム化比較試験の報告はきわめて少なく、現在のところエビデンスに基づいた確立した治療法というものは存在しない。

最終病理組織像が微小変化型のものは、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) と比べ免疫抑制剤への反応もよく予後良好とされる。一方、初回腎生検で微小変化であっても、その後 FSGS へ変化する症例もあり、初回腎生検所見と最終予後は関連しないとする報告もある¹¹⁾。

1. 小児腎臓病学会ガイドライン

表 2 に小児腎臓病学会のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療ガイドラインを示す²⁾。

当ガイドラインでは組織型別、すなわち微小変化か FSGS かにより治療法を分けていない。前述

表2 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療

・定義

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：4週間のプレドニゾロン初期治療でも蛋白尿が消失せず、血清アルブミン値が2.5 g/dl以下

・治療指針

プレドニゾロン：1 mg/kg 隔日朝1回投与に下記の治療を併用する。

(1) シクロスポリン
 3~7 mg/kg/day のシクロスポリンを投与する。
 投与量は以下のトラフ値を目安に調節する。
 ・トラフ値 100~150 ng/ml (3カ月)
 ・トラフ値 80~100 ng/ml (3カ月~1年)
 ・トラフ値 60~80 ng/ml (1年以降)

(2) ステロイド大量静注療法
 メチルプレドニゾロン 20~30 mg/kg/回 (最大1g) 静脈内投与3回を1クールとして計1~10クール施行する。
 ただし、メチルプレドニゾロン投与時はプレドニゾロン投与を中止する。

・(1) または (2) または (1)+(2) の治療を選択する。
 ・治療期間は6カ月~2年間とする。
 ・寛解後の再発時は、ステロイド抵抗性から感受性に変化していることが多いので、まず初発時同様のステロイド投与を施行する。

注1：シクロスポリン2年間投与後に腎生検を施行し、腎障害の副作用を評価する。

注2：ネフローゼ状態での、ステロイド大量療法・シクロスポリン治療には、感染症・高血圧など重篤な合併症や副作用に十分な注意が必要である。腎臓専門医による治療が望ましい。

(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)

のように初回腎生検の結果と最終予後が一致しないことや、コクランレビューで病理像による治療効果の有意な違いを証明できないとしていることなどが、その理由となっている。

当院では、ステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群に対し、まずシクロスポリンとプレドニゾロンの併用で治療開始し、4カ月治療後も効果がない場合に、ステロイドパルス療法を追加している。

2. 多施設共同研究

前述の小児難治性腎疾患治療研究会では、ステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群に対し、図3のようなプロトコールで多施設共同研究を行っている。

シクロスポリンおよびプレドニゾロンの投与を基本とし、シクロスポリンは最初の3カ月間はトラフ値 120~150 ng/ml、その後12カ月までは80~100 ng/ml、その後は60~80 ng/mlで24カ月まで投与する。プレドニゾロンは、最初の4週間は1 mg/kg/day (分3)、その後は12カ月まで1

mg/kgを隔日(分1)で投与し、以後減量中止する(なお、組織がFSGSの場合は1, 2, 5, 9, 13週にメチルプレドニゾロン・パルス療法を併用する)。

治療開始後4カ月の時点で治療効果を判定し、効果がない場合(血清アルブミン値2.5 g/dl以下が持続)は、FSGSのプロトコール、すなわちシクロスポリン、プレドニゾロンにメチルプレドニゾロン・パルス療法を加えたプロトコールで最初からやり直している。

このプロトコールで2年間の治療を終了したステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群11例中9例が寛解(5例完全寛解、4例ステロイド感受性化)という良好な成績であった。

おわりに

ステロイド感受性微小変化型ネフローゼ症候群は年齢とともに再発が減少し、大半は成人期までに完治する予後良好な疾患である。そのため、ステロイドおよび免疫抑制剤を上手に使い、治療の

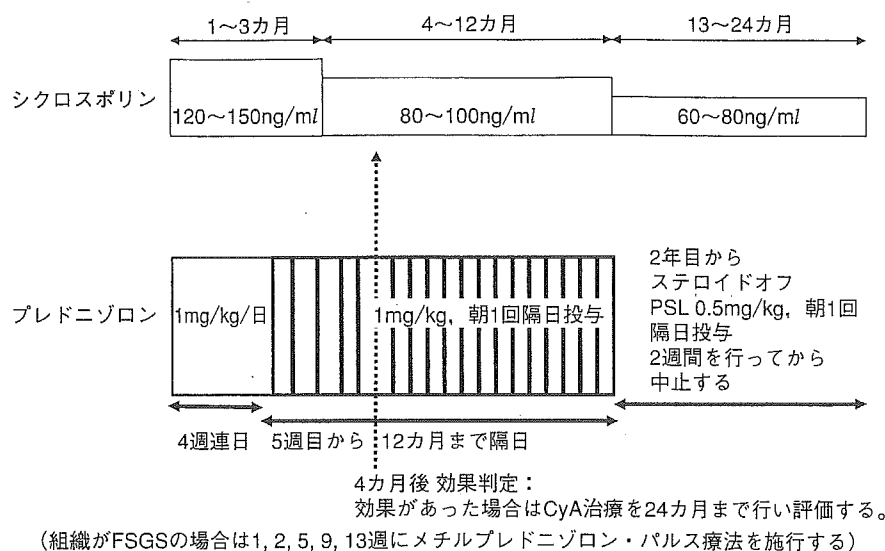


図3 ステロイド抵抗性微小変換型ネフローゼ症候群治療プロトコール

副作用を将来に残さないよう最大限の注意を払うことが重要である。またステロイド抵抗性であっても、近年の治療の進歩により予後が改善されつつある。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では合併症も多く、強力な免疫抑制療法による副作用も重篤なものが多いので、やはり将来にわたる後遺症を残さないように注意する必要がある。

2005年度より厚生労働省研究班による小児ステロイド感受性および抵抗性ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンおよびステロイドの多施設共同ランダム化比較試験が開始されており、今後、エビデンスに基づく治療法の開発が期待される。

文献

- 1) Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC : Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (2) : CD002290, 2005
- 2) 日本小児腎臓病学会 : 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. (<http://www.jspn.jp/0505/guideline.pdf>)
- 3) Niaudet P, et al : Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 5 : 1049-1056, 1994
- 4) Inoue Y, et al : Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 13 : 33-38, 1999
- 5) Hulton SA, et al. : Long term cyclosporin A treatment of minimal change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 8 : 401-403, 1994
- 6) Takeda A, et al : Long-term effects of immunosuppressants in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 12 : 746-750, 1998
- 7) Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrologie : Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome : Comparison of eight weeks with 12 weeks course. *Arch Dis Child* 62 : 1102-1106, 1987
- 8) Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JHH : A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephritic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 16 : 271-282, 2001
- 9) Yoshioka K, et al : A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 58 : 317-324, 2000
- 10) 池田昌弘, 本田雅敬 : ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療. *腎と透析* 50 : 353-356, 2001
- 11) Niaudet P, Fuchshuber A, Gagnadoux MF, Habib R, et al : Cyclosporine in the therapy of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int (suppl 51)* : S 85-90, 1997

医師主導の治験による小児への適応拡大

中村 秀文

NAKAMURA Hidefumi

国立成育医療センター治験管理室長

はじめに

本特集においては「小児の適応外使用解決」が一つの大きなテーマとなっている。適応外使用の実態や解決に向けての学会や行政などによる取り組みについては別稿で取り上げられているが、本稿で取り上げる医師主導治験は、「子どもにより良い薬を使えるようにする」ための一つの手段として、これら「適応外使用解決」の取り組みのなかで重要な役割を果たすものである。

医師主導治験とは何か

2003年7月までは、原則として製薬企業による治験が実施されないかぎり、適応を取得することは不可能であったが、2003年7月以降は医師主導治験という新しい枠組み(図)により、①臨床現場における必要性が高く、②非臨床のデータや成人・海外の臨床試験データが入手可能——など、特定の条件を満たす医薬品については、医師が「自ら治験を実施するもの」となり、GCP省令に従って治験を実施すれば、そのデータを承認申請に活用することが可能となった。

もちろん、製薬企業の協力は不可欠であり、プロトコル立案の段階から製薬企業との連携を密

にとることが必要であるが、製薬企業に医師が仕事を丸投げすべき性質のものではなく、あくまで「医師が自ら」治験実施計画書や各種手順書などを作成し、体制を整備して、治験を実施すべきものである。それでもなお、治験薬の製造や提供(有償も可能)、治験薬概要書の作成、承認申請、また場合によっては追加の前臨床試験など、製薬企業の負担は少なからずあり、医師主導治験として公費等により治験の経費が負担されたとしても、製薬企業の負担は数億円から数十億円に上ると考えられる。

多くの製薬企業が医師主導治験への協力に二の足を踏んでいるようであるが、医師主導治験として開発される医薬品の多くは、わが国の医療の質を良くするために必要不可欠と考えられる医薬品であり、その治験実施が公的研究費の研究課題として採択されたものについては、医師主導治験としての実施の必要性が公的に認められた医薬品である。このような医薬品の開発には、ぜひ製薬企業としても協力いただきたいと願っている。

もちろん、承認後少なくとも赤字にならないようにすべきであり、薬価見直しなどについては日本小児科学会としても要望書の提出を検討中である。また、厚生労働省も「治験のあり方に関する検討会」を立ち上げており、今後医師主導治験の実施環境は改善されることを期待している。

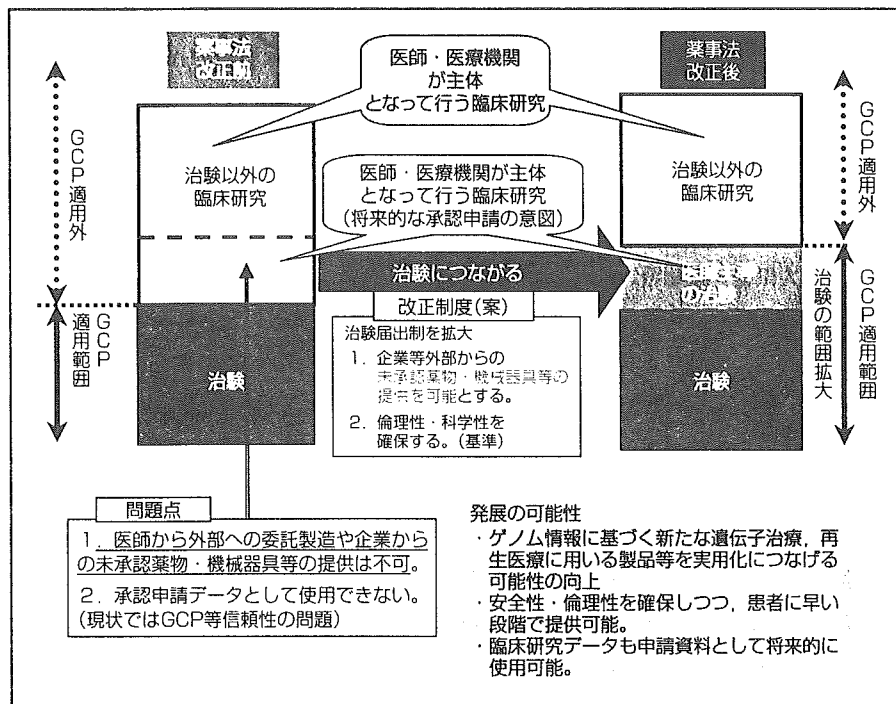


図 医師主導の治験の概念図（厚生労働省公開資料より一部改変）

日本医師会治験促進センターによる「治験推進研究事業」

2003年度から、医師主導治験のインフラとして日本医師会の治験促進センターを中心とした大規模治験ネットワークに厚生労働科学研究費が投入されている。この「治験推進研究事業」は、初年度である2003年度はがん領域、循環器領域と小児科領域がその対象とされたが2004年度以降、すべての領域に拡大され、精神神経領域や呼吸器領域からの課題も採択されている。

「治験推進研究事業」として実施する医師主導治験については、賠償・補償保険が準備されていることから、現時点ではこれが一部の例外を除きほぼ唯一の医師主導治験実施の受け皿であるといわざるをえない。本事業に応募するためには、候補薬の臨床的重要性が十分に示され、また少なく

ともプロトコル骨子が決まっていなくてはならない。「治験推進研究事業」による医師主導治験を実施したいと考える医師は、まず臨床的重要性を提示できるだけの文献情報等の収集とプロトコル案作成を行い、申請する必要がある。

どのような医薬品の開発に医師主導治験が活用されるか

表1に平成16年度医薬品等医療技術リスク評価研究事業「小児薬物療法における医薬品の適性使用の問題点の把握及び対策に関する研究」¹⁾（主任研究者・香川大学名誉教授、故大西鐘壽先生）において、分担研究者である筆者が提示した小児適応外医薬品のカテゴリーを示す。

各小児科分科会（未熟児新生児学会、小児腎臓病学会など）の代表の先生方には各分野の適応外

表 1 大西班による平成16年度小児適応外医薬品のカテゴリー分け

カテゴリー	定 義
①	海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に製剤がない（原則として新規性の高い）医薬品
②	海外で承認されている臨床に必要不可欠な比較的古い医薬品で、国内に製剤がない（個人輸入しているジアソキサイド等）
③	試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など
④	剤形変更をして投与している医薬品（脱カプセル、錠剤つぶし、静注製剤の経口投与など）
⑤	国内に医薬品はあるが、小児（あるいは特定の年齢群）の必要な適応（以下、新規適応）がないもの (ア) 小児（あるいは特定の年齢群）の他の適応はある（用量や安全性の評価がある程度されている） ①成人や他年齢群でも新規適応がない ②成人や他年齢群では新規適応がある (イ) 小児（あるいは特定の年齢群）の他の適応もない ①成人や他年齢群でも新規適応がない ②成人や他年齢群では新規適応がある
⑥	国内に医薬品はあるが、小児（あるいは必要な年齢群）の用量が不明確なもの (ア) 海外の添付文書でも明確な用量記載がない (イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある
⑦	小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの
⑧	「小児での安全性が確立していない」等の不適切な記載があるものの、保険で査定などの問題の起きていないもの

*⑥に入る薬については、⑤にも該当するものが多い。その場合、⑤および⑥の両方に入ることを明示し、それぞれのカテゴリーに入るかを記載する。

*過去に不採算などが理由で供給停止になったが、必要な医薬品については、必ずその事実と、経緯を明示する。

使用医薬品をこの表に従ってカテゴリー分けしていただいたうえで、それぞれのカテゴリーの医薬品について、適応外使用解決のための取り組みを進めていただくことになっている。

なお、本稿でいう適応外使用とは、いわゆる広義の適応外使用であり、添付文書上に効能・効果や用法・用量が記載されていない厳密な意味での適応外使用以外に、①海外で承認されていて国内に成分が存在しない医薬品の個人輸入等による使用（例：ジアソキサイド）、②試薬や合成化合物などを患者に投与している状況（例：ヒスチジン

銅）、③剤形を変えて投与している状況（例：脱カプセルして用いるフルコナゾール、注腸、点鼻、経口投与等されている静注製剤のミダゾラム）、④「安全性が確立していない」等とされる医薬品の使用——などすべてを含めて「適応外使用」とよんでいることをここでお断りしておく。

この表のカテゴリー①、②、④～⑥に相当する医薬品のうち、特に国内において治験を行わない限り承認ができないと考えられる医薬品について、製薬企業に治験実施の意思がない場合、医師主導治験の対象となると考えられる。これらのう