

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[®]、メチルプレドニゾロン：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

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

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 1-1

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を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を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¹⁾、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。日見誌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。日見臨薬誌 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〕

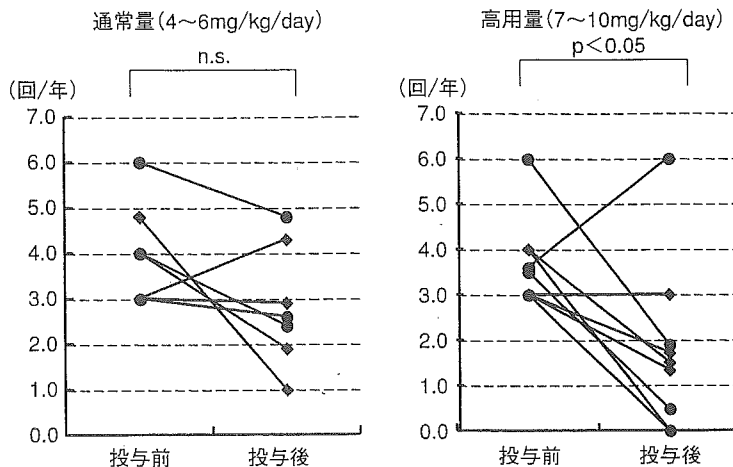


図1 ミゾリピン投与量と再発回数

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) ミゾリピン

再発抑制効果は弱いですが、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。

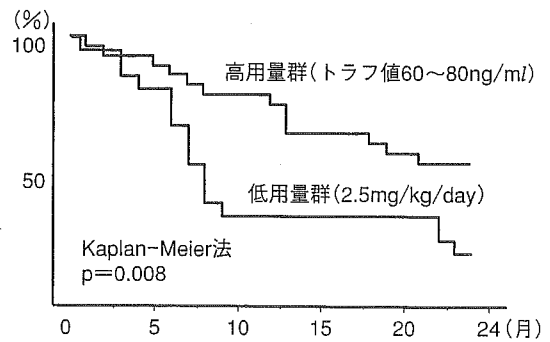


図 2 寛解維持率 (小児難治性腎疾患治療研究会)

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場合は，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相関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

<p>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。</p> <p>(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)</p> <p>(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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(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

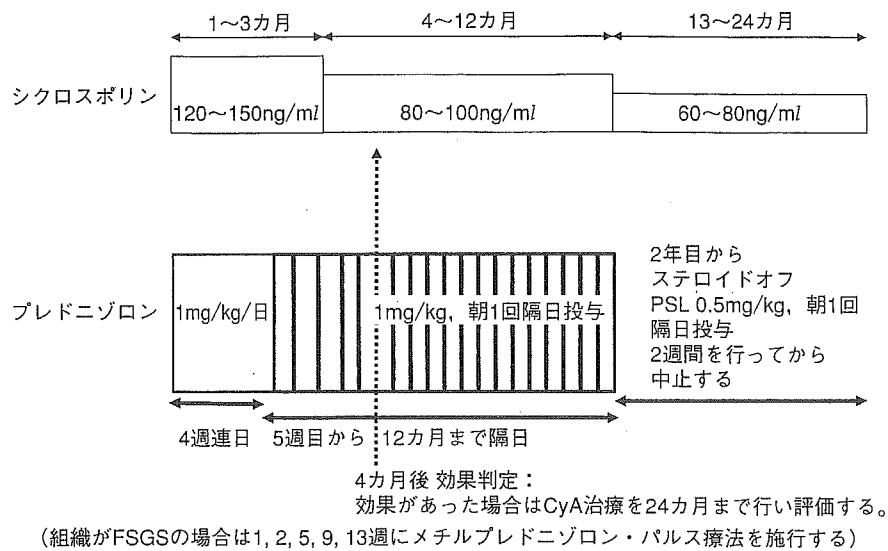


図3 ステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群治療プロトコール

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。

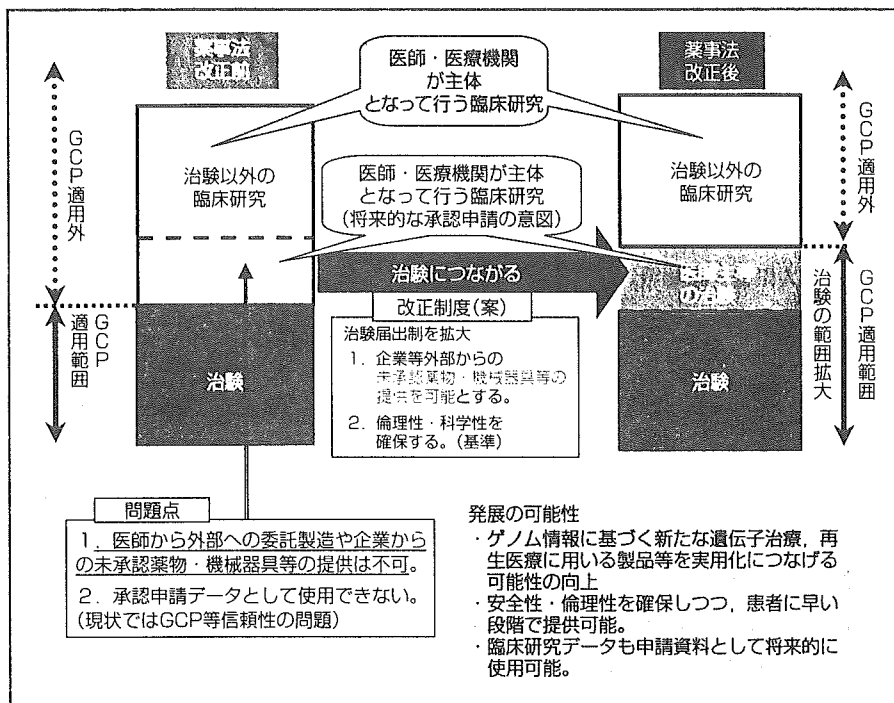


図 医師主導の治験の概念図 (厚生労働省公開資料より一部改変)

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、また国内に製剤がない(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上一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ゾキサイド等)
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：ジアゾキサイド)、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

ちカテゴリー④については、製薬企業が新規剤形の開発をしない限りは治験の実施は不可能であり、医師主導治験の対象としてのハードルは高いが、フェノバルビタールのように医師主導治験で開発準備が進んでいる例もある。

カテゴリー②の薬剤のうち、国内未承認で30年以上にわたって個人輸入で使用されてきたジアゾキサイドについては2005年4月27日に行われた第4回未承認薬使用問題検討会議において「新たな臨床的懸念がない限り、非臨床試験を追加すべき状況ではない」こと、また製薬企業には早期に治験を実施し承認申請を行うよう依頼すること、が確認され、適応取得に向けて大きく前進した。このジアゾキサイドの例では、製薬企業に治験実施を依頼する方向で話が進んでいるようであるが、カテゴリー①、②に入る医薬品のうち、臨床的重要性が高い国内未承認薬については未承認薬使用問題検討会議で検討され、場合によっては医師主導治験による早期開発をめざすことになる。

カテゴリー⑤～⑦に入る医薬品については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（いわゆる適応外使用通知；平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号）や、今年度から開始された厚生労働省による「小児薬物療法根拠情報収集事業」の対象品目として解決していくものとの切り分けをどう行っていくか、十分に見極めたうえで、候補薬とする必要があろう。

現在進行中、あるいは準備中の医師主導治験

小児科領域では現在、1治験が実施中、また3治験が開始準備中である。現在進行しているものは、筆者が治験調整医師を務めるクエン酸フェンタニルの「小児に対する全身麻酔の補助」についての効能追加を目的とした治験であり、2005年5

月現在、国立成育医療センターを含む6施設における治験が順調に進行中である。

それ以外に、難治性小児悪性固形腫瘍を対象とした塩酸イリノテカンの治験（牧本敦・国立がんセンター中央病院院長を中心に7施設で実施予定）、新生児けいれんに対するフェノバルビタール静注製剤の治験（伊藤進・香川大学小児科教授を中心に8施設で実施予定）がすでに日本医師会治験促進センターにより採択され、治験開始に向けての最終準備が進行中である。さらに、小児期発症のミトコンドリア脳症の脳卒中様症状に対するL-アルギニン（予防および治療）についても、久留米大学小児科の古賀靖敏教授を主任研究者として日本医師会治験促進センターに「治験の計画に関する研究」として申請中である。

これら4課題の治験対象薬は、フェノバルビタールがカテゴリー④、L-アルギニンはカテゴリー⑤および⑥、クエン酸フェンタニルと塩酸イリノテカンについてはカテゴリー⑤～⑦のすべてに該当する。

医師にとっての医師主導治験

医師や医療スタッフは、十分に医師主導治験というものを理解したうえで、治験実施を計画せねばならない。薬事法上の承認申請のためにどのようなデータパッケージや手続きが必要であるか、などはほとんどの医師は知らないであろうが、医師主導治験はそのような点にまで配慮せねば実施することは不可能である。したがって、医師主導治験を立案・実施する医師は、治験に関する法制度、支援組織などについて十分な知識と理解があるものと共同で、治験の計画と体制整備を行わねばならない。

また臨床試験の実施計画書作成経験はあったと

表 2 実施医療機関の長へ提出すべき文書（改正GCP第15条の7）

1. 治験実施計画書
2. 治験薬概要書
3. 症例報告書の見本
4. 説明文書
5. モニタリングに関する手順書
6. 監査に関する計画書および業務に関する手順書
7. 治験分担医師となるべき者を記載した文書
8. 治験薬の管理に関する事項を記載した文書
9. 改正GCPの規定により自ら治験を実施する者および実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書
10. 治験の費用に関する事項を記載した文書
11. 被験者の健康被害の補償について説明した文書
12. 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録（文書を含む）を閲覧に供する旨を記載した文書
13. 実施医療機関がこの省令または治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（第46条に規定する場合を除く）には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書
14. その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書

しても、治験としての実施計画書、症例報告書等は、通常臨床家が行っている臨床試験よりはるかに精緻にできている。治験の実施準備に精通したもの、あるいは専門家（メディカルライター）と共同で作業を行う必要がある。

治験調整医師は調整業務を熟知しておかねばならない。といっても、自ら調整業務のすべてを行うことは不可能であり、治験調整業務を熟知したスタッフの支援が不可欠である。現在、クエン酸フェンタニルの治験では、筆者の他に治験調整医師が1名、事務局員が2名で、さまざまな調整業務や各種文書の版管理を行っている。

また、治験実施施設においても通常製薬企業が実施しているさまざまな作業を施設側で実施することになる。たとえば治験実施医療機関の長へ提出すべき資料のみをとってみても、膨大な資料の準備が必要となる（表2）。このため、施設の治験事務局あるいは支援スタッフによる多方面での支援が不可欠となる。現状では、まだ十分な人的支援が行われないまま既存のスタッフで医師主導

治験の支援を行っている施設が大多数であるが、今後、中央および各施設の事務局にもより手厚い人的支援が必要となろう。

このようにさまざまな困難を伴う医師主導治験ではあるが、医師にとって医師主導治験は、治験を実施するためのさまざまな手続きや、治験をいかにデザインし、いかに行うべきか等を学び実体験する最高の機会であると考えられる。このような経験を積んだ医師が増えることは、結果的には製薬企業主導の治験やトランスレーショナルリサーチの質の向上にもつながるであろう。

治験レベルの臨床試験が適切に立案・実施できるということは、治療法や診断法などの有効性・安全性を適切に科学的に評価できるということであり、すなわちエビデンスを適切に評価できるということである。医師主導の治験・臨床試験を成功させることは、日本の医療にEBMを浸透させ、医療の質を上げることにもつながると私は信じている。

薬剤師にとっての医師主導治験の意義

拙著「治験責任医師から薬剤師への期待」(月刊薬事, 44: 1055-1058, 2002)にも書いたとおり、私は治験に関連する臨床的活動を通して、薬剤師は臨床薬剤師としての技能を高めることができると考えている。医師主導治験ではさらに治験実施計画書作成にも、薬剤の専門家として、多くの薬剤師に関わってほしい。薬物動態解析や、併用薬その他の注意点、また薬剤の有効性と安全性の評価方法の検討などは、そのまま臨床薬剤師の技能に直結する内容であり、これらについて医師や生物統計家などと議論を繰り返し、治験実施計画書の内容を練っていく作業は、まさに臨床薬剤師のオンザジョブ・トレーニングであるといえる。

また、施設の支援体制がしっかりしていなければ医師主導治験を実施することはとても不可能である。通常の製薬企業治験と同様のCRC業務や治験薬管理業務をしていては、医師主導治験がう

まく進むとは思えない。医師主導治験の実施に際しては、積極的に施設内の支援体制を固めていただくと同時に、その重要性を院内外にアピールしていただきたい。それが結果として、薬剤師の職域の拡大につながるようになるだろう。

おわりに

冒頭に述べたとおり、医師主導治験は小児における適応外使用解決のための重要な手段である。小児治験・臨床試験が行われない限り、小児における薬物治療の安全性と有効性を十分に担保することはできない。しかしながら、一方で臨床現場にかなりの負担がかかるのも事実である。現在、医師主導治験のあり方の見直しが進んでおり、今後環境整備が進むことが期待される。まだ医師主導治験を経験した薬剤師はごく少数であろうが、ぜひ積極的に関わっていただきたいと願っている。

フルルビプロフェン貼付剤



詳細は製品添付文書等をご参照ください。また、禁忌を含む使用上の注意等の改訂に十分ご留意ください。

経皮吸収型鎮痛・消炎剤 薬価基準収載

ZEPOLAS

ゼポラス®

指定医薬品 フルルビプロフェン貼付剤

製造発売元
 **三笠製薬株式会社**
 〒176-8585
 東京都練馬区豊玉北2-3-1
<http://www.mikasaseiyaku.co.jp/>



V. 資料

研究実施計画書番号：JSKDC01
第 1.0 版作成
2004 年 11 月 30 日
第 1.4 版改訂
2005 年 12 月 11 日

JSKDC Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(H15-小児-002)
「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための
多施設共同研究と臨床試験体制整備」

巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象とした
リシノプリル単独療法と
リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の
有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

研究実施計画書

機密情報の管理に関して

本試験に関する実施計画書、説明同意文書、症例報告書、その他の資料(以下、本試験関連情報)は機密情報であり、本試験の関係者(研究責任医師、分担医師、実施医療機関の関係者、倫理審査委員会、効果安全性評価委員会、プロトコル委員会)に対して提供される。本試験関連情報は、本試験の内容を患者に対して説明する場合を除き、研究代表者による文書での事前の同意が得られていない限り、第三者への開示又は本試験の目的以外の使用はできない。

目次

0	概要	3
1	背景	5
2	目的	5
3	薬剤情報	6
4	患者選択基準	7
5	登録・割付	7
6	治療計画	8
7	観察・検査項目	10
8	有害事象の報告	12
9	データ収集	14
10	エンドポイント	14
11	統計解析	15
12	倫理	18
13	患者の費用負担	19
14	健康被害の補償及び保険への加入	19
15	記録の保存	19
16	モニタリング	19
17	実施計画書の変更と試験の早期中止	20
18	研究結果の公表	20
19	研究組織	20
20	文献	21

0 概要

0.1 課題名

巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象としたリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

0.2 試験治療各群

リシノプリル群：リシノプリル単独療法

リシノプリル+ロサルタン群：リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法

0.3 目的

巣状メサンギウム増殖を示す IgA 腎症を有する小児患者を対象に、リシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法との間でランダム化に基づく有効性と安全性の比較検討を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

0.4 対象

以下の適格基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の対象患者とする。

0.4.1 適格基準

- 1) 登録前 4 ヶ月以内の腎生検により組織学的に IgA 腎症*と確定診断された患者
- 2) 登録前 4 ヶ月以内の腎生検により組織学的に巣状メサンギウム増殖**と JSKDC 事務局で確認された患者***
- 3) 登録時早朝尿蛋白/クレアチニン比 0.2 以上を示す患者
- 4) 発症又は発見年齢が 2 歳以上 15 歳以下、登録時 18 歳以下の患者
- 5) 説明同意文書による同意が両親又は法的保護者から得られた患者

*IgA 腎症の診断基準は、腎生検組織の蛍光抗体法により糸球体メサンギウムに IgA が最も強く染色することを特徴とする一次糸球体腎炎と定義する。

**巣状メサンギウム増殖の定義は WHO 診断基準に従い、中等度以上のメサンギウム増殖(末梢 1 メサンギウム領域に 4 個以上のメサンギウム細胞)、半月体、癒着、硬化及び壊死を示す糸球体が全糸球体 (10 個以上) のうち 80% 未満を満たすものとする。

***登録前に PAS 染色標本を JSKDC 事務局 (和歌山県立医科大学小児科) に郵送し巣状メサンギウム増殖を確認する。

0.4.2 除外基準

- 1) 全身性エリテマトーデス、血管性紫斑病等の全身性疾患を伴う患者
- 2) リシノプリル、ロサルタンカリウムの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 3) 腎機能障害(推定糸球体ろ過率*60 mL/分/1.73 m²未満)を有する患者
- 4) 重篤な肝機能障害(GOT 又は GPT が測定施設基準値上限の 2.5 倍以上)を有する患者
- 5) 登録前に、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の治療歴のある患者
- 6) ジピリダモール、塩酸ジラゼブ、柴令湯を使用中の患者
- 7) 妊娠中、又は試験治療期間中妊娠を希望する患者
- 8) その他、研究責任医師又は分担医師が本試験対象として不相当と判断した患者

*推定糸球体ろ過率(付録 1)を参照する。

0.5 治療計画

登録された患者は、リシノプリル群又はリシノプリル+ロサルタン群にランダムに割付けられ、2年間の試験治療が行われる。2年間の試験治療終了後2年間の追跡が行われる。

0.5.1 リシノプリル群治療計画：リシノプリル単独療法

リシノプリルを投与量 1) から開始し、有害事象の発現がなければ試験治療開始後 6 ヶ月以内に投与量 2) まで漸増する。

- 1) リシノプリル 0.1 mg/kg/日 1 日 1 回 (体重 50 kg 以上の場合 5 mg/日)
 - 2) リシノプリル 0.4 mg/kg/日 1 日 1 回 (体重 50 kg 以上の場合 20 mg/日)
- 試験治療開始 2 年後投与終了。

0.5.2 リシノプリル+ロサルタン群治療計画：リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法

リシノプリル及びロサルタンカリウムを投与量 1) から開始し、有害事象の発現がなければ試験治療開始後 6 ヶ月以内に投与量 3) まで 1 剤ずつ順次漸増する。

- 1) リシノプリル 0.1 mg/kg/日 1 日 1 回 (体重 50 kg 以上の場合 5 mg/日)
- 2) ロサルタンカリウム 0.7 mg/kg/日 1 日 1 回 (体重 70 kg 以上の場合 50 mg/日)
- 3) リシノプリル 0.4 mg/kg/日 1 日 1 回 (体重 50 kg 以上の場合 20 mg/日)
- ロサルタンカリウム 1.0 mg/kg/日 1 日 1 回 (体重 100 kg 以上の場合 100 mg/日)

試験治療開始 2 年後投与終了。

0.6 エンドポイント

1) 有効性評価項目

主要評価項目：蛋白尿消失率

副次的評価項目：腎生存率、推定糸球体ろ過率、早朝尿蛋白/クレアチニン比、慢性腎不全発生率、腎生検病理組織検査所見

2) 安全性の評価項目：有害事象発生割合

0.7 目標症例数

110 例 (各群：55 例)

0.8 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2005 年 1 月～2006 年 12 月 2 年間

試験実施予定期間：2005 年 1 月～2010 年 12 月 6 年間