

表1 最終予後 (2003年12月31日時点)

	5年未満		5年以上	
	人数	割合	人数	割合
血液透析	50	9.5%	40	26.5%
PD継続	148	28.1%	43	28.5%
移植	244	46.3%	44	29.1%
死亡	34	6.5%	15	9.9%
離脱	14	2.7%	1	0.7%
不明	37	7.0%	8	5.3%
	527		151	

表2 死因 (1991年以降)

	PD期間 (年)	
	total	5年以降
腹膜炎	0	2
敗血症	1 15%	1 27%
肺炎	4	1
脳血管障害	2	1
心不全+心筋症	6 35%	2 20%
肺水腫	4	0
ショック, 突然死	4	0
その他	9	5
不明	4	3
計	34	15
(総患者数)	(527)	(151)

(67%), 5年以降は腹膜炎が45%, 除水不良が39%と除水不良例の増加が顕著である。

5年以上の移植以外の離脱例を死亡例も含めてみると, 離脱例46例中腹膜炎が16例 (34%), 除水不良が12例 (26%) でこの2因子で半数を超える。

D. 長期PD例の現状のまとめ

以上をまとめると5年以内の患者の治療成績は著しく良好であるが, 5年以降, 特に8年を過ぎるとその患者数は著しく減少し, また生存率も改善していない。特に96年以降にこのような長期透析患者の減少が著明になってきた。長期例の減少は一つは腎移植の早期化であるが, いま一つは血液透析への移行である。低年齢は移植で高齢

は血液透析への移行で長期例が離脱している。離脱理由は移植を除くと半数以上が腹膜炎と除水不良である。その背景に被嚢性腹膜硬化症がある。以下被嚢性腹膜硬化症について述べる。

E. 被嚢性腹膜硬化症

被嚢性腹膜硬化症 encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) は従来硬化性被嚢性腹膜炎 (SEP) とよばれていたが病理組織と病名が合わないことから変更された⁹⁾。旧厚生省の研究班で「びまん性に肥厚した腹膜の広範な癒着により, 持続的, 間欠的, あるいは反復性にイレウス症状を呈する症候群である」と定義されている¹⁰⁾。発症原因としては長期透析, 腹膜炎, 高張透析液, AGE, 酢酸透析液, クロルヘキシジン, 酸性透析液, β ブロッカーなどが考えられている。一般には遷延性の腹膜炎を除いては非生理的な透析液を生体膜に長期に曝すことによって起きると考えられる。その死亡率は50%を超えると考えられ, 長期あるいは反復するイレウス症状のため食事摂取ができない, 経静脈栄養が必要などが起こり得る重篤な合併症である。

全国的なEPSの発症率は2.5%で欧米では1.4~7.3%と報告されている。小児では1999年に

表3 血液透析への移行理由 (1991年以降)

	PD期間 (年)		
	計	5年未満	5年以上
腹膜炎	42	28	14
	58%	67%	45%
除水不良	19	7	12
	21%	17%	39%
透析不足	11	6	5
	15%	14%	16%
カテーテルトラブル	3	3	0
その他	14	6	9
計	73	42	31
(全PD患者)	(678)	(527)	(151)

小児PD研究会でまとめた発症率は2.0%で全症例が5年以上の長期で起きていた。平均PD期間は10.3年で5年以上では6.6%、10年以上では22%であった。長期患者が多くなった1994年より急増加しており全EPS患者の83%を占めている。腹膜炎の頻度は決して多くないが、53%は感染性の腹膜炎後に発症している¹¹⁾。すなわち5年以上の長期患者で腹膜炎になるとEPSになりやすいことを示している。

1997年厚生労働省のEPSの研究班は表4のような中止基準を作った¹⁰⁾。

以上の結果、1996年以降の8年以上の長期患者の激減および除水不全、長期患者に腹膜炎を合併した場合には中止することが一般的となってきた。

我々は5年以上の長期患者で腹膜の石灰化、腹膜平衡試験がhighになった場合、あるいは8年

以上の長期患者では腹膜生検を行い、腹膜硬化症と生検上診断した場合は中止することになっている。また8年以上で腹膜炎の改善がすぐにみられない場合も中止することになっている。

腹膜平衡試験は腹膜の透過性をみる検査である。個人差があり、これにより透析方法を決定するためにも用いられているが、腹膜が障害を受けるとより透過性が亢進し、透過性がhighのカテゴリーになる症例が増加する。小児PD研究会では177例の調査を行った¹²⁾。計算上約12年で平均がhighになることとなり(図9)、これから考えても長期にPDを行うことは現時点では困難である。すなわち血液透析と異なり、腹膜は生体膜であり、非生理的な液では徐々に障害を受け、最終的にEPSへと進行する。近年中性透析液やその他生体適合性を考えた液が考案されており、今後長期に使用可能な可能性もあるが現時点では8～10年が限度と考えられる。

表4 EPS予防のための中止基準

大症状	除水不全
小症状	1. 血性排液
	2. CAPD期間8年以上
	3. 腹膜の石灰化
	4. 持続的CRP陽性
	5. 腹膜平衡試験でhigh
参考所見	1. 排液細胞診
	2. 腹膜生検所見

むすび

小児でPDが導入されるようになって、乳幼児の栄養を考えた在宅治療が可能となり、0歳の乳児で、無尿でも大学に行き、結婚する時代になってきた。しかし、PDはあくまでも移植へのつなぎの治療であり、きちんと管理しないとかえって障害を生み、腎移植すらできなくなる。日本では

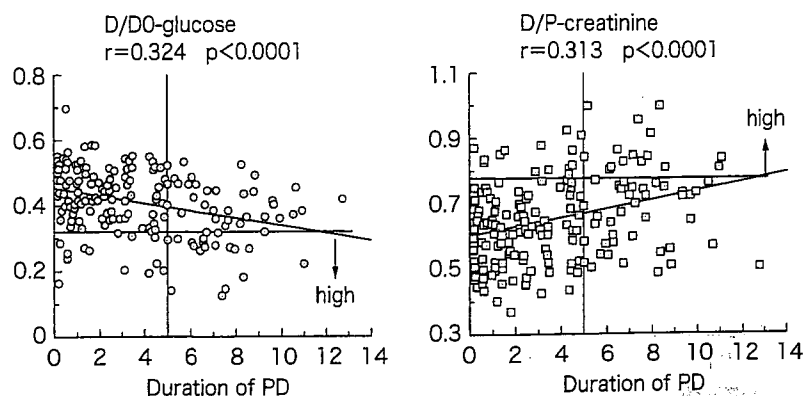


図9 腹膜平衡試験と透析期間 (n = 177)

献腎移植は10%に満たず、ほとんどが生体腎移植である。従来生体腎移植は10年で半数が喪失するということが、PDができなくなるまで待つ傾向にあったが、近年移植成績は改善し、清瀬小児病院では10年で80%程度と良好になってきている¹³⁾。その点から早期腎移植が行われるようになってきている。また透析をしない先行的腎移植も増加してきている。

PDの5年生存率も5年で92%と移植に匹敵し、また継続率も5年で約80%となり、5年までなら移植が行えなくても生存という点では充分である。しかし、より長期に行う場合にはEPSの問題があり、このような重篤な合併症は断じて避けなければならない。また今回は触れなかったが、長期透析の合併症として低身長、腎性骨異常栄養症、高血圧による心筋障害、血管の石灰化、QOLの問題などがある。これらに関しては適正な管理をすれば避けられるが、腎移植にまさる治療はない。腎移植ができない場合は小児透析の専門家のもと、現時点では8～10年を目安として血液透析に移行させ、前述したような合併症を起こさない管理が重要である。清瀬小児病院では3歳で透析し腎移植しても5歳で喪失したが、その後現在20歳を超え、腹膜透析から血液透析に移行し、成長も170cmを超え、大学も卒業し、現在企業で普通に働いている症例もあり、管理さえよければ透析でも問題ないと思われる。

〈謝辞〉

当論文を書くにあたりいままでのデータの蓄積に協力頂いた諸施設、小児PD研究会の運営委員、学術委員に深謝する。なお当データを利用されることは可能であるが、必ず小児PD研究会の成績であることの記載が必要である。

文献

- 1) 服部新三郎. 特集 小児腎不全—発見から治療まで—小児腎不全の疫学調査. 臨床透析. 2005; 21: 1315-22.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説我が国の慢性透析療法の現況. 2006. <http://www.jsdt.or.jp/overview/index.html>.
- 3) NAPRTCS 2006 annual report. <http://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2006.pdf>
- 4) Mehls O, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. The child-adult interface. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11(suppl 1): 22-36.
- 5) Schaefer F, Klaus G, Muller-Wiefel DE, et al. Current practice of peritoneal dialysis in children: result of a longitudinal survey. Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). *Peri Dial Int*. 1999; 19(suppl. 2): S445-9.
- 6) Verrina E, Perfumo F, Calevo MG. et al. The Italian pediatric chronic peritoneal dialysis registry. *Peri Dial Int*. 1999; 19(suppl. 2): S479-83.
- 7) Honda M. The 1997 report of the Japanese national registry data on pediatric peritoneal dialysis patients. *Peri Dial Int*. 1999; 19(suppl. 2): S473-8.
- 8) 本田雅敬. 腹膜透析治療の現況—2001. 小児PD研究会雑誌. 2002; 16: 44-9. (<http://www.linkclub.or.jp/~pedpdjpn/>)
- 9) Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*. 2000; 20 (Suppl 4): S43-55.
- 10) 野本保夫, 他. 硬化性被嚢性腹膜炎 診断・治療指針—1997年における改訂. 透析会誌. 1998; 31: 303-11.
- 11) Hoshii S, et al. High incidence of encapsulating peritoneal sclerosis in pediatric patients on PD longer than 10 years. *Peri Dial Int*. 2002; 22: 730-1.
- 12) 郭 義胤, 他. 小児腹膜平衡試験 (peritoneal equilibration test: PET) の標準化. 小児PD研究会誌. 1998; 14: 72-5. (<http://www.linkclub.or.jp/~pedpdjpn/>)
- 13) 本田雅敬. 小児末期腎不全の管理. 日本小児科学会雑誌. 2004; 108: 3-11.

2007-2008

EBM

小児疾患 の治療

東京大学大学院教授 五十嵐 隆
北里大学教授 石井 正浩
東京大学附属病院講師 滝田 順子
戸田市立医療保健センター 平岩 幹男
東京大学大学院助教授 水口 雅
横浜市立大学大学院教授 横田 俊平
虎の門病院部長 横谷 進
東京都立墨東病院部長 渡辺とよ子

編集

中外医学社

4. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療法は何が最も推奨されるのか？

1 序論

International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) の定義によればステロイド抵抗性ネフローゼ症候群とは、「プレドニゾン 60 mg/m²連日投与 4 週間および 40 mg/m², 3 投 4 休 (または隔日投与) 4 週間でも蛋白尿が消失しない場合」とされているが、実際には、4 週間のプレドニゾン治療で寛解に至らない場合に、それ以降寛解する頻度は低いことから、「4 週間のプレドニゾン初期治療 (60 mg/m²/日 (約 2.0 mg/kg 標準体重/日) 分 3 連日投与) でも蛋白尿が消失せず血清アルブミン値が 2.5 g/dl 以下であるもの」を小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と定義して差し支えないと思われる。

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は発症後 10 年で 30~40%が腎不全にいたる¹⁾。組織学的には微小糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化症、びまん性メサンギウム増殖に分類される。なかでも巣状分節性糸球体硬化症は予後不良で小児腎不全の原因の約 20%をしめる。最終腎生検所見が巣状分節性糸球体硬化症の場合には明らかに長期予後は不良で、寛解率は低く高率に腎不全に移行するのに対し、最終腎生検所見が微小糸球体変化やびまん性メサンギウム増殖の場合には免疫抑制薬への反応もよく予後良好である。このため腎生検所見によって治療法を変えるという考え方をとる医師も多い。一方、初回腎生検の結果と最終予後は相関しないという報告もある²⁾。またコクランレビューでも、腎生検所見による治療効果の有意な違いを証明できないと結論されている。

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が、日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」は、コクランレビュー “Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children” の結論を尊重しながら、日本小児腎臓病学会評議員に対するアンケート結果に基づき、我が国の治療の実状に配慮した治療指針 “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/0505guideline.pdf>)^{2,3)}を作成した。本稿では、そのガイドラインに準じて“ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療法は何が最も推奨されるのか”を論じたい。

2 指針

プレドニゾン 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 1 g) 静脈内投与を 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併用の治療を選択する。

* 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。

3 エビデンス

近年、成人領域ではステロイド長期投与の有効性が報告され 6 カ月以上にわたるステロイド投与が推奨されている^{4,5)}。しかし小児科領域ではステロイド単独長期投与の有効性を示した報告はなく、成長抑制などの副作用を考慮すると長期の連日投与は避けるべきであろう。また思春期では少量隔日投与でも成長抑制をきたすため注意が必要である。後述のように免疫抑制薬やステロイド大量療法との併用が望ましい。

2 編の短期ランダム化比較試験によれば、シクロスポリン (3~6 mg/kg/day) とプレドニゾロンの併用 6 カ月投与は無治療またはプレドニゾロン単独投与に比べ有意に完全寛解率 (30~40%) を増加させるとしている^{6,7)}。このようにシクロスポリンは短期効果は良好であるが、投与中止後の再発が多く長期予後は不明である。現在シクロスポリン投与による長期予後を評価したランダム化比較試験は存在しないが、シクロスポリン長期大量投与 (平均 7 mg/kg/day, 27.5 カ月) での長期経過 (8.5 年) を後方視的に検討した報告では腎不全率が historical control に対し有意に減少 (24% vs 78%) したとしている⁸⁾。シクロスポリン投与量に関しては、トラフ値で 100~200 ng/ml 程度を目標にしている論文が多い⁹⁻¹¹⁾。高用量長期投与はたしかに有効と考えられるが、腎毒性の懸念がある。腎移植での初期投与量から考えて治療開始後寛解を得るまでの 3 カ月間のトラフ値 100~150 ng/ml は許容範囲と考えられる。ただしトラフ値 100 ng/ml で 2 年間投与した場合、約半数に腎毒性が出現したとの報告もあるため 1 年間以上投与する場合は 1 年の時点で 60~80 ng/ml に減量することとした¹²⁾。

メチルプレドニゾロン大量療法と免疫抑制薬の併用療法に関するランダム化比較試験の報告は今のところ存在しないが、複数の観察試験によればその完全寛解率は 32~82% と報告され、現在多数の施設で広く施行されている¹³⁻¹⁸⁾。Mendoza らはステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症に対し、計 30 回のメチルプレドニゾロン経静脈投与 (30 mg/kg, 最大 1 g) とプレドニゾロン内服を行い、無効時にはさらにアルキル化剤 (シクロホスファミドまたはクロラムブシル) を併用して、平均 46 カ月で 23 例中 12 例 (52%) が完全寛解したと報告した¹³⁻¹⁵⁾。一方 Waldo らは、メチルプレドニゾロン大量療法とシク

ロスポリンを併用し10例中8例が完全寛解するという好成績を報告している¹⁴⁾。

ISKDCによる多施設共同試験では、ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロホスファミド投与(プレドニゾロン併用)の効果は否定的であるが¹⁹⁾、コクランレビューでは試験のサンプルサイズが小さいなどの理由で有効性を完全には否定できないとしている。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

コクランレビューでは、シクロスポリンの有効性に言及しているものの、最終的結論をだすには現時点では不十分としており特に長期予後に関するエビデンスの集積が今後必要と考えられる。また、シクロスポリン血中濃度測定に関しては、現在トラフ値モニタリングが主流であるが、近年腎移植領域では投与2時間値(C2値)による調節がより有用との見解があり、将来C2値モニタリングに移行していく可能性もある。

Mendozaらのメチルプレドニゾロン大量療法の報告では、44%が2クール以上アルキル化剤を投与されておりシクロホスファミドによる性腺障害などの有害作用が懸念される。また、メチルプレドニゾロンの投与回数に関しては、アンケートでは1~5クール(3~15回)という回答がほとんどであったが、文献では8~42回などと幅があり、ガイドラインでは暫定的に1~10クール(3~30回)としたが、今後、有効性と副作用を充分評価した後に再検討する必要がある。

5 本邦の患者に適應する際の注意点

シクロスポリン療法の長期投与に伴う問題としては慢性腎毒性が最も重要である。その評価のために、シクロスポリン2年間投与後に腎生検を施行することを推奨する。また、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り、小児腎臓病専門医による治療が望ましい。

6 コメント

本ガイドラインは、あくまで暫定的であり今後の研究動向により随時変更していく必要がある。現在、厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)「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(H15-小児-002)」(主任研究者:吉川徳茂)の1つの研究事業として“ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法とコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験(JSKDC 02)(研究代表者:本田雅敬)”が進行中であり、小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する有効で安全な標準治療の確立をめざしている。

■文献■

- 1) Niaudet P, Fuchshuber A, Gagnadoux MF, et al. Cyclosporine in the therapy of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1997; 51 Suppl: S 85-90.
- 2) 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 他; 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児

ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会]. 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. 日本小児科学会雑誌. 2005; 109: 1066-75.

- 3) 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 他; 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」. 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. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2005; 18: 170-81.
- 4) Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: 773-83.
- 5) Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 618-25.
- 6) Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 7: 56-63.
- 7) Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993; 43: 1377-84.
- 8) Ingulli E, Singh A, Baqi N, et al. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5: 1820-5.
- 9) Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999; 56: 2220-6.
- 10) Heering P, Braun N, Mullejans R, et al. German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 10-8.
- 11) Niaudet P, the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr.* 1994; 125: 981-6.
- 12) Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002; 61: 1801-5.
- 13) Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10: 772-8.
- 14) Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 397-400.
- 15) Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol.* 1990; 14: 303-7.
- 16) Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, et al. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol.* 1995; 43: 84-8.
- 17) Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 245-50.
- 18) Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 1232-6.
- 19) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, et al. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10: 590-3.

<飯島一誠>

追加発言(1)：小児科領域の現状と取り組み

Additional comments(1)



中村 秀文

Hidefumi Nakamura

国立成育医療センター病院治験管理室

Center for Clinical Research, National Center for Child and Development

【抄 録】

成人においても、小児においても、ここ数年でグローバル治験実施の体制が整備できなければ、我が国は欧米はおろかアジアにおいても治験後進国となりかねない。韓国等では、グローバル治験に対応できる中核・拠点病院の整備が急速に進行している。我が国においても、厚生労働省による臨床研究基盤整備推進研究事業等を積極的に活用し、核となる施設のインフラ整備を進める必要がある。また、国立病院機構・大学病院・市立病院などの垣根を越えて、共通様式を策定するなど、手続きをより簡便・迅速にする必要もあろう。グローバル治験実施のためのネットワークを構築し、中核施設へ依頼があれば拠点施設での手続き作業が開始できる等のサービス、またスピードアップのための進捗管理を行うなど、治験を重要なビジネス・開発インフラととらえて、積極的かつ柔軟に対応をとっていく必要もあろう。現状では、未承認薬使用問題検討会議など、ドラッグラグを減らす方策はとられているが、これは一時しのぎの対応である。長期的に見れば、グローバルのデータさえあれば、日本のデータはほとんどなくても承認されることとなり、外資企業はますます日本での治験を行わなくなる可能性が高い。国策として、グローバル治験に日本を含めていく必要もあろう。

1. 小児科領域での現状と取り組み

これは、製薬協がよく発表する日本が60番目にいるという話です (Table 1)。といっても私は、そんなに昔からアジアの国が先走っていたわけでもなくて、日本は水泳のジャンプ台でちょっと滑ったぐらいのところ、いつでも追いつくのではないかと考えています。

小児科の特殊性についていくつかご紹介します。一つは剤形変更の問題です。これは昨年、NHKの夜のニュースでも取り上げられましたが、32施設、1カ月間での調査で、1,666品目について剤形変更が行われていました (Table 2)。錠剤やカプセルをつぶしているとか、割っているとか、注射剤から飲み薬を作っているとか、いろいろなものがあります。これは世界的にも問題となっています。

Table 1 日本の国際共同治験参加数

被験者募集中の国際共同治験プロトコル数及び各国が組み込まれている割合 (第Ⅱ相, 第Ⅲ相)

順位	実施国	プロトコル数	割合%
1	米国	264	63.9%
2	カナダ	175	42.4%
3	ドイツ	171	41.4%
23	韓国	51	12.3%
23	台湾	51	12.3%
50	中国	18	4.4%
57	インドネシア	7	1.7%
60	日本	6	1.5%

- ・外国企業8社 369件の国際共同試験のうち、日本を組み入れたもの 5件
- ・日本企業4社 44件の国際共同治験のうち、日本を組み入れたもの 5件

NIHの登録データ 2006.8.24時点
政策研ニュース No.21 p19 2006より

Table 2 小児科領域における剤形変更の現状

平成17年度厚生労働科学研究
「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性における研究」

調査対象：製品本来の剤形から投与剤形を変更し、使用した全医薬品
調査期間：平成17年10月17日～11月13日の1ヶ月
調査方法：16歳以下小児の処方箋の全例調査
調査協力施設：小児薬物療法ネットワーク研究協力施設 32施設

剤形変更して作られた剤形	医薬品の種類 (規格違いを含む)	全体に 占める割合
散剤 (粉碎・倍散等)	1,227品目	74%
錠剤 (半錠・1/4錠等)	176品目	11%
水剤 (注射剤から調製等)	50品目	3%
坐剤 (分割)	40品目	2%
吸入剤 (注射剤から調製等)	23品目	1%
その他	150品目	
合計	1,666品目	

それから、研究用試薬を使用している、という問題があります (Table 3)。私は研修医のときに、上司が試薬の瓶を持ってきて「これを分けて患者さんに飲ませなさい」と言われて、卒倒しそうになったことがあります。希少疾病ではいまだにこういうことがやられています。また、フェニル酢酸ナトリウムについては、純度が悪いのでさらに施設で精製するというところまでやられています。

本題のグローバルスタディの話ですが、小児科領域ではグローバルスタディがほとんど進んでいません (Table 4)。なぜかという、成人でドラッグラグがあって、成人でグローバルスタディがほとんどやられていないと、国際共同の話があって

も、日本でまだ成人のエントリーが始まったばかりで、日本人の成人のデータも十分でないという話になってだめになったという経緯があります。一般的にいわれている開発スピードが遅いとか、やれる施設が少ないという話があって、小児科領域でもインフラ整備が必要であるということになります。それに対する取り組みはもうすでに数年前からがんばってやっています。花を咲かせるためにはあと少しであると認識しています。

小児科領域の特徴としては、学会が非常にアクティブであるということだと自負しています (Table 5)。平成16年度から薬事委員会で「適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」というものを作って、厚生労働科学研究をプ

Table 3 研究用試薬での使用例

ジクロロ酢酸ナトリウム ミトコンドリア病、高乳酸血症など
ヒスチジン銅 メンケス病
安息香酸ナトリウム
フェニル酢酸ナトリウム (さらに施設で精製) 先天性尿素サイクル異常症
ベタイン ホモシスチン尿症
第33回日本小児臨床薬理学会学術集会 国立成育医療センター 奥山 虎之 氏 による

Table 4 グローバルスタディ推進に向けての議論が活発化しているが…

▶我が国の小児科領域ではまだグローバルスタディは行われていない
▶もともと成人でドラッグラグがある ▷海外で小児治験スタート時に、我が国では成人の治験中
▶開発スピードが遅い⇒開発費用の増大
▶やれる施設が少ない
迅速に小児臨床試験・治験をすすめるための 取り組みが進行中である

ラットフォームとして、全小児科分科会の代表が入った大会議を年に数回開いています。

また、厚生労働省のなかでもいろいろな取り組みの検討会がありますが、未承認薬使用問題検討会議や小児薬物療法根拠情報収集事業の検討会などの候補薬リストアップ、医師主導治験への積極的参加、小児治験の体制整備の働きかけ、その他

の活動をシステマティックに行っています。

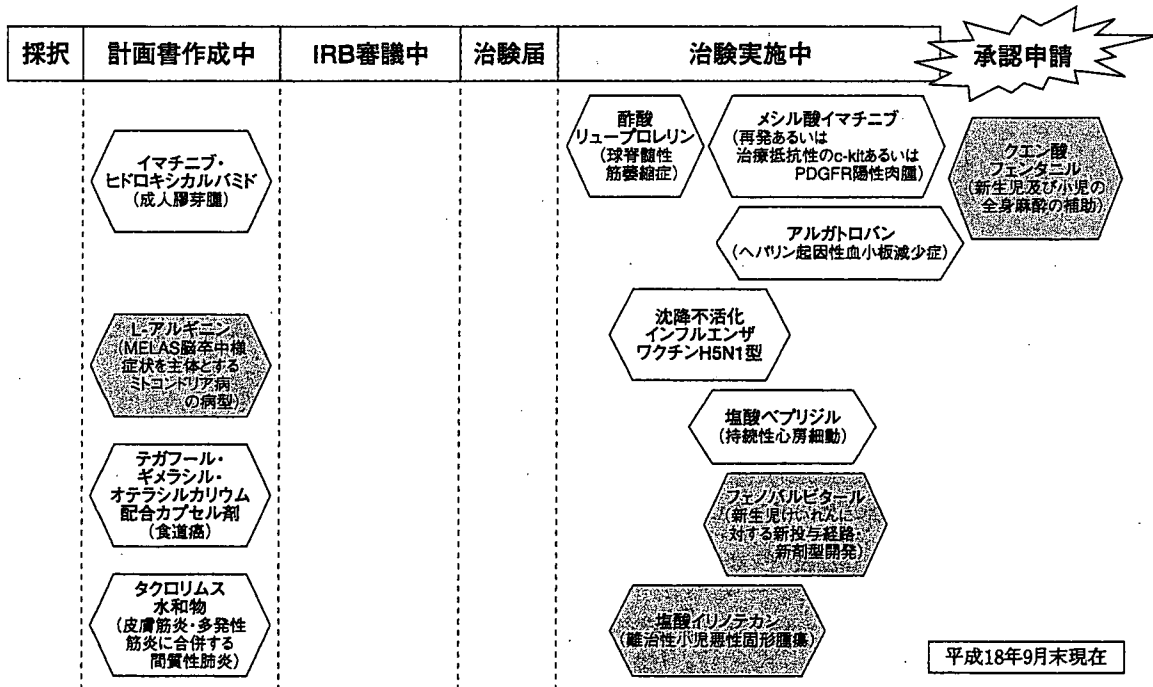
医師主導治験の話をしつたと思ひますが (Fig. 1), なぜ医師主導治験の話をするかという、医師主導治験を1度やってみるとわかりますが、これは非常に勉強になります。審査もした経験がありながら、医師主導治験をやってみてはじめて治験の入口から出口までがわかる。と

Table 5 日本小児科学会の取り組み

<p>▶薬事委員会は平成16年度より「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」に沿って活動</p> <p>▶松田班(厚生労働科学研究「小児等の特殊疾患群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」研究班)が全小児科分科会を巻き込んだ拡大薬事委員会的に機能</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷厚生省の検討会議の検討候補薬リストアップ ▷医師主導治験への積極的参加(終了1件, 実施中2件, 準備中1件) ▷小児治験の体制整備への働きかけ

Fig. 1 医師主導治験もインフラ整備に活用すべき

治験推進研究事業における医師主導治験の状況



も、開発の早期の非臨床のところは直接経験しませんが、それ以降の、ライティングをして、プロトコルを作って、症例検討会をやって、総括報告書を作って、初回面談も行く。そういうことをすべて経験しました。それがこの薬ですが、小児科領域ではそれ以外にいま二つ治験が進んでいます。もうすぐスタートするのがL-アルギニンです。これは、世界ではじめて日本のドクターが、これは効くということで見つけてきた適応です。厚生労働省の研究費ですので、国内治験としてスタートしようということで、いま最終準備中ですが、可能であればこういったものをぜひアジアから欧米にデータとして出したらいいですねという話をしています。

今後、医師主導治験を活用していくと、これまで方法論がわかっていないというか、評価方法から検討しないといけないような治験について、方法論を作ることができます。メーカーがこわくて手が出せないところを医師が主導で作ることができます。それと同時に、われわれ小児科医のなかにノウハウがたまっていくということもあると思います。

2. 小児医薬品開発のための世界的連携

世界的な医薬品開発を進めるためには、世界的な話し合いが必要であるということで、実は審査官時代から海外に行き行って話をしてきました (Table 6)。ここ数カ月の大きい動きとしては、世

界小児科学会とIUPHAR、世界の薬理学会の連合体の共同のワークショップが昨年の北京でのIUPHARの前に上海で行われました。その際に、International alliance for better medicines for children、国際的な連携を小児薬品開発のために作ろうということが合意されました。これは国際小児科学会のジェーン・シェーラーさんをはじめ、IUPHARの小児薬理のサブコミッティのメンバーその他、世界中の人が集まった話し合いです。そのあとWHOとわれわれの代表の話し合い等もあって、今月のWHOのエグゼクティブボードに、「Better Medicines for Children」というテーマを含んだ議題が上がります。そのなかには、加入各国が適切な小児医薬品開発、小児治験実施の体制を作る。適切な薬品を供給する。これは保険収載等を含みます。WHOというのはどちらかというところと発展途上国のことを考えていますが、薬価の抑制ということも盛り込まれていますが、それ以外に小児用製剤の開発が必要である。早期承認の体制づくりを各国でする。こういうことが入っています。これを盾に厚生労働省にいまガミガミと意見を申しあげているところです。

ネットワークを作るとというのが一つの最近のキーワードではないかと思えます。治験を含む小児の臨床試験では、米国では小児の臨床薬理のネットワーク、オランダ、ドイツ、フランス、ポーランド等で、いまネットワークが作られています (Table 7)。

今日、Park先生が話されるのはこの韓国の話で

Table 6 小児医薬品開発のための世界的連携

<p>▶ IPA/IUPHAR workshop : Better Medicines for Children</p> <p>▷ July 1, 2006, in Shanghai, China</p> <p>▷ <u>International Alliance for Better Medicines for Children</u></p> <p>▶ 今月 WHO の EB に Better Medicines for Children 関係の議題 (120/37)</p> <p>▷ 適切な小児医薬品開発、小児治験実施</p> <p>▷ 小児へ適切な医薬品を供給 (保険収載等を含む)、薬価の抑制</p> <p>▷ 小児用製剤の開発</p> <p>▷ 早期承認の体制作り</p>
--

す。これは厚生労働省のスライドをそのままいた
だいたものですが、米国にはGCRCというもの
があります。今年度から名前が変わっていますが、
これはNIHの研究補助金における臨床試験のサ
ポートです。ちょっと質が変わっています。私の

理解では、韓国のほうはむしろ治験を重視してい
ると思いますが、このように各国では公費が投下
されています (Table 8)。

日本も後追いを始めて、日本政府も本腰を入れ
ています。これから2枚は厚生労働省のスライド

Table 7 欧米における小児臨床試験ネットワーク

<ul style="list-style-type: none"> ▶ 米国 : Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) Network ▶ オランダ : Medicines for Children Research Network (MCRN) ▶ ドイツ : PAED-net ▶ フランス : MediChildren ▶ ポーランド : 2007年までに設立 ▶ EUの Network of Excellence : TEDDY

Table 8 諸外国の治験・臨床試験基盤整備事業

<p>米国のGCRC (General Clinical Research Center)</p> <p>米国 NIH により交付される臨床試験基盤整備の補助金</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 補助金の政策目的 <ul style="list-style-type: none"> ・ 先進的な研究を支援し、国民の医療水準を向上させるために、NIHの研究補助金を受ける研究者に対して臨床試験を実施する施設を提供するものである (日本の医師主導治験に対応)。 ・ がん等の先進領域を中心としているが特に小児領域の臨床試験の支援に近年は注力している。 ● 補助金で支援しているもの <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験スタッフの雇用、教育、臨床試験のモニタリング支援、その他実験室機能の整備など ● 規模 <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国内 80カ所 ・ 1カ所あたり、1から7億円で5年間
<p>韓国の臨床試験センター育成事業</p> <p>韓国厚生省により交付される臨床試験基盤整備の補助金</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 補助金の政策目的 <ul style="list-style-type: none"> ・ 国際共同治験の受け入れ等の先端医療に係る治験を誘致するための施設の基盤整備 ・ 韓国内での新薬開発振興策 (現在韓国の新薬メーカーは存在しない)。 ・ 医療産業の活性化による地域経済の活性化 ● 補助金で支援しているもの <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機関での治験スタッフの雇用 ● 規模 <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内 15カ所 ・ 1カ所あたり、約3億円程度で5年間、医療機関も同額の出資が条件。

そのままです。医薬品産業の国際競争力強化について、政府全体としての取り組みを進めているということで、安倍総理所信表明演説のなかでもそれに触れていて、イノベーション25の戦略会議で現在、検討中です。2月に報告を取りまとめ、5から6月で戦略的ロードマップを作成するということになっています (Fig. 2)。

それから、経済成長戦略大綱のなかで、まず国際競争力を強化する。そのなかで医薬品・医療機器産業の国際競争力の強化を図る。具体的には、インフラ整備を含む環境整備、官民対話を積極的に行うということです。意見書を出すというの、なぜひもっとわかりやすくしてみんなに伝わるようにしないのかという話もありますが、気をつけて厚生労働省のホームページ等を見れば、あるいは学会内から必ず検討会に人が入っていますか

ら、そういった人と情報をシェアしていけば、厚生労働省の動きはかなり簡単にわかってきます。

これは、厚生労働省が昨年出した治験の拠点化構想の話です (Fig. 3)。厚生労働省の説明資料のなかではやはり治験がメインになっていますが、中核医療センターが企画・受託した治験を関連拠点病院が連携してすみやかに治験をするということで、中核病院、拠点病院という構想が動いています。

この話は、最初に厚生労働省が言い出した話ですが、総合科学技術会議からも、文部科学省と経済産業省と連携してやるようにということで、いまそこを煮詰める作業が進んでいると理解しています。40施設という話が出るのはこの話です。これを利用しない法はない。この中核拠点病院になることが一つ大きい強みになりますし、そうでは

Fig. 2 医薬品産業の国際競争力強化に向けて

医薬品産業の国際競争力強化について、政府全体として取組を進めている。

安倍総理所信表明演説 (平成 18 年 9 月 29 日)

成長に貢献するイノベーションの創造に向け、医薬、工学、情報技術などの分野ごとに、2025年までを視野に入れた、長期の戦略指針「イノベーション25」を取りまとめ、実行します。

➡ **イノベーション25戦略会議 (10月26日設置)**

- ・内閣府に設置。黒川清座長
- ・今年2月までに「2025年に目指すべき社会のかたちとイノベーション」を取りまとめ。
- ・その後、今年5-6月までに実現のための戦略的ロードマップを作成。

経済成長戦略大綱(抄) (平成 18 年 7 月 6 日 財政・経済一体改革会議決)

第1. 国際競争力の強化

1. 我が国の国際競争力の強化

(7) 医薬品・医療機器産業の国際競争力の強化

がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行う。

また、後発医薬品の安定供給や情報提供の充実を図り、後発医薬品市場の育成を図る。

これらの実現に向けて、官民対話を積極的に行うとともに、2006年度中にアクションプログラムの策定を行う。

※その他、いわゆる骨太の方針2006にも同様の記載有り

ないにしても、いかに上手に対話をして、様々な環境整備をしていくかということが、これからグローバルのなかでどうやっていくかというための大事なキーになると思います。

国策としての臨床研究基盤整備というのは、議論と同時進行で、今年度から研究費がすでに下りています (Table 9)。これが臨床研究基盤整備推

進研究事業です。厚生労働省の説明では、世界水準の臨床研究基盤整備をしていく、3年間しか研究費はあげないけれども、あとは自分たちで体制を存続してほしい。このあたりは非常に無責任な言い方になっていますが、本当にそうなるかどうかはまだわからないというか、厚生労働省としても研究費が切れたあとどうするかということも含

Fig. 3 厚生労働省による治験拠点化構想について

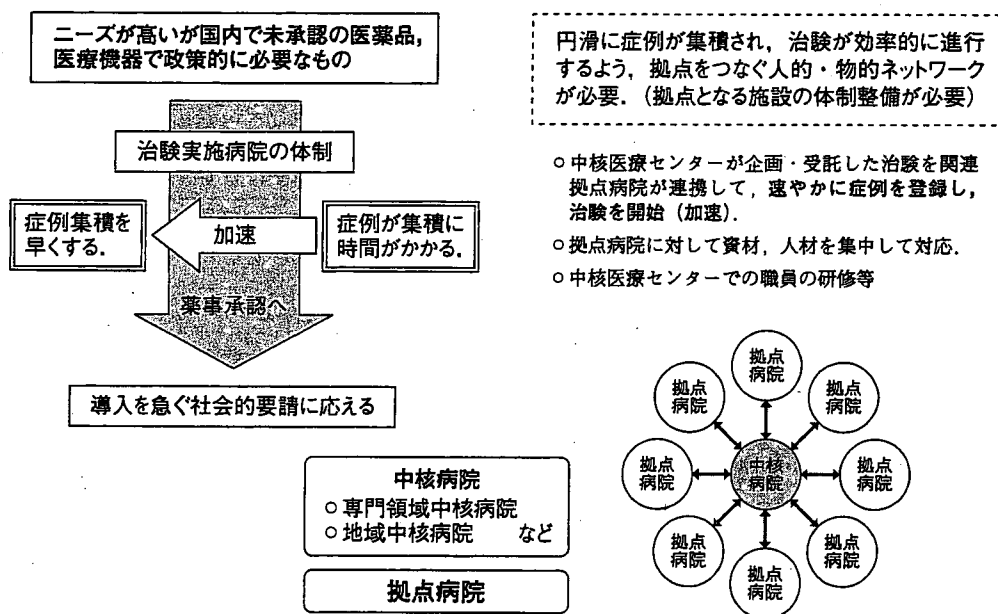


Table 9 国策としての臨床研究基盤整備

<p>▶厚生労働科学研究費補助金による臨床研究基盤整備推進研究事業</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷世界水準の臨床研究基盤整備 ▷研究終了後もその体制を存続 <p>▶「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」(平成18年度～20年度, 主任研究者: 中村秀文): 人材育成に重点を置く</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷教育・研修体制の整備 (若手医師4名を育成) ▷小規模データマネジメント体制整備 (DM2名) ▷生物統計支援体制整備 (生物統計家1名) ▷臨床試験 (治験を含む) 支援体制整備 (CRC4名育成) ▷プロジェクトマネジメント, 審査・管理 (監査) 体制, 有害事象報告等の体制の確立
--

めて、いま考えていると理解しています。

小児成育医療センターとしても、慶應大学、がんセンター、国立病院機構等と並んで、この研究費を受託することができました。人材育成に重点を置くということで、現在、若手医師4名、データマネージャーを年度末までに2名、生物統計家1名を育成しています。治験を含む臨床試験の支援体制整備ということで、いまCRCの方を募集しているところです。その他、臨床試験と治験の体制全体を進めるための体制整備を、かなり一生懸命にやっているところです。

病院が4年前にできたときには、地下にあった治験管理室が12階に移って広がっています (Fig. 4)。成育医療センターとしても、ナショナルセンターとして小児の臨床研究を進めるために、かなり理解を示していただけていると思っています。

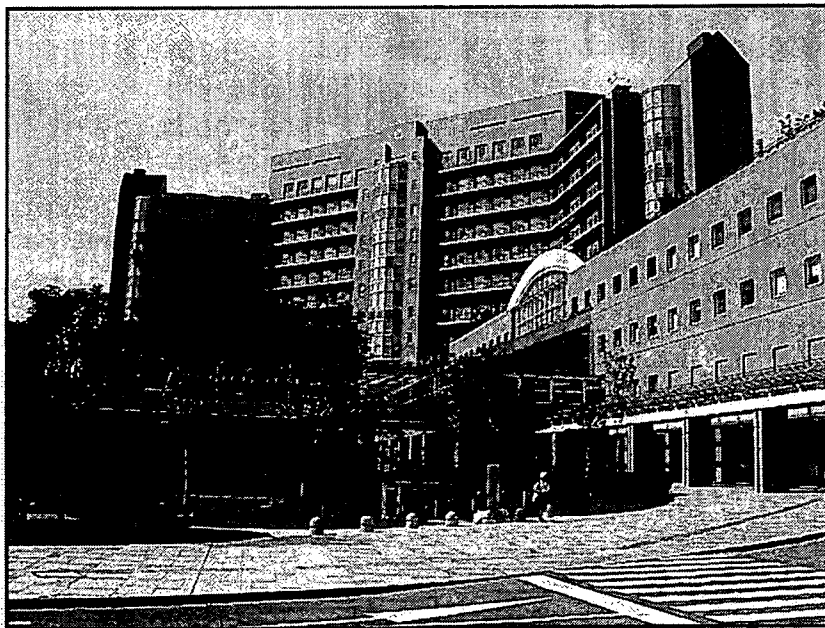
目的は、世界に通用する小児治験・臨床試験ネットワークを構築するというので、私は単に企業が持ってきた治験を請け負うという気はさらさらありません。企業の方にはご迷惑かもしれませんが、われわれのところに来たプロトコルで問

題があれば、はっきりと言います。まれなケースですが、プロトコルの書き換えをほとんど私どものほうがして、提案して差し上げたこともあります。まだ具体的には始まっていませんが、NIHやヨーロッパの人たちと臨床試験をやっているという話し合いをしていますし、まさに昨晩はPark先生とそういう話をしました。

治験を受けるという受身の姿勢だと医者にインセンティブがありませんから、一緒に新しい医療法を開発していくということが、現場の視点としては非常に重要になると思います。そのなかで、いまやろうとしているのが、成育医療センターでの整備であり、それ以外の中核施設の整備になります。一部の小児病院では院長の先生が非常に熱心ですので、その先生方とはつい数日前も電話でお話をしたりということで、準備作業が進んでいます。

イメージとしては、みんなが困えるネットワークということになりますが、人材教育・研修や技術支援というのはある程度できると思います (Fig. 5)。医師主導治験、あるいは臨床試験のノウ

Fig. 4 国立成育医療センター

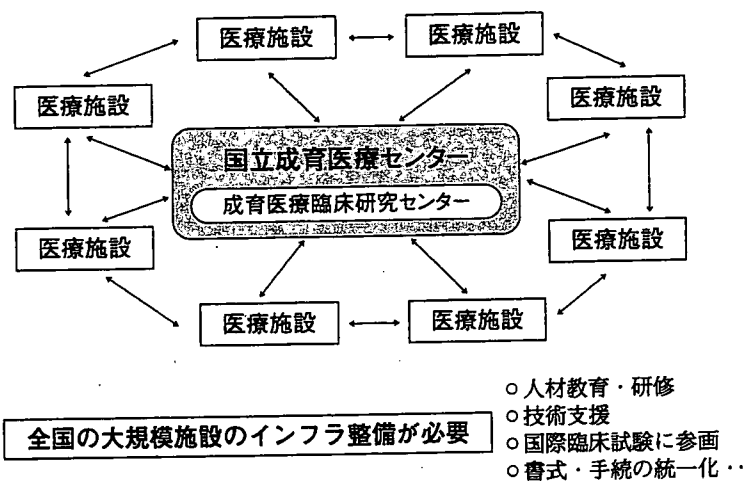


ハウをいま蓄積していますし、海外の小児医薬品開発の主だった人はほとんど知り合いです。ですから、私どもが窓口になって、今後、国際臨床試験にぜひ参画したい。また、いますぐは無理ですが、厚生労働省の言っている書式・手続きの統一化が、ここ数年でできないといけないだろうと思っています。

日本はもともと国力も技術力もありますし、立派な製薬企業もたくさんある国ですから、いかに国策としてやっていくか。どういう面で日本の特色を出していくかということをしっかり考えていけば、これからいくらでもやっていけると信じています。

Fig. 5 小児治験・臨床試験ネットワーク構想

成育だけが中心となる気はありませんが・・



* * *

V. 資料

試験参加までの手順

1. NPO データセンターは、各施設の研究責任医師の先生に「倫理審査委員会提出用書類」を添付ファイルでお送りします。
2. 各施設の研究責任医師の先生は、「倫理審査委員会提出用書類」を倫理審査委員会に提出してください。
3. 各施設の研究責任医師の先生は、倫理審査委員会の承認が得られましたら、「倫理審査委員会提出用書類」中の「倫理審査委員会承認連絡票」を NPO データセンターに FAX 送信してください。
4. NPO データセンターは、「倫理審査委員会承認連絡票」を受信すると、各施設の研究責任医師の先生に「登録用書類」を添付ファイルでお送りします。
5. 登録の際は、「登録用書類」を御使用ください。
6. 「倫理審査委員会提出用書類」及び、「登録用書類」は適時、改訂されます。改訂されると NPO データセンターは、各施設の研究責任医師の先生に改訂のご案内をメールでお知らせします。最新の書類を御使用くださいますようお願いいたします。