

- MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* 165: 627-631, 1995.
- 8) Bohlin, A.B., Berg, U., Englund, M., Malm, G., Persson, A., Tibell, A. and Tyden, G.: Central nervous system complications in children treated with ciclosporin after renal transplantation. *Child Nephrol Urol* 10: 225-230, 1990.
 - 9) Hinchey, J., Chaves, C., Appignani, B., Breen, J., Pao, L., Wang, A., Pessin, M. S., Lamy, C., Mas, J. L. and Caplan, L. R.: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334: 494-500, 1996.
 - 10) Schwartz, R. B.: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334: 1743, 1996.
 - 11) Lamy, C., Oppenheim, C., Meder, J. F. and Mas, J. L.: Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 14: 89-96, 2004.
 - 12) Schwartz, R. B.: Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 8: 22-34, 2002.
 - 13) Casey, S. O., Sampaio, R. C., Michel, E. and Truwit, C. L.: Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 21: 1199-1206, 2000.
 - 14) Schwartz, R. B.: Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 8: 22-34, 2002.
 - 15) Vaughan, C. J. and Delanty, N.: Hypertensive emergencies. *Lancet* 356: 411-417, 2000.
 - 16) Bechstein, W. O.: Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 13: 313-326, 2000.
 - 17) Schwartz, R. B., Mulkern, R. V., Gudbjartsson, H. and Jolesz, F.: Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 859-862, 1998.
 - 18) 伊藤泰広, 近藤直英, 加藤みのり, 安田武司: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の疾患概念. *神経内科* 63: 307-322, 2005.
 - 19) 田島康敬, 須藤和昌, 松本昭久: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の画像診断. *神経内科* 63: 354-358, 2005.
 - 20) Crasto, S. G., Rizzo, L., Sardo, P., Davini, O. and De Lucchi, R.: Reversible encephalopathy syndrome: report of 12 cases with follow-up. *Neuroradiology* 46: 795-804, 2004.
 - 21) Prasad, Narayan, Gulati, Sanjeev, Gupta, Rakesh Kumar, Kumar, Rajesh, Sharma, Kunudini and Sharma, Raj Kumar: Is reversible posterior leukoencephalopathy with severe hypertension completely reversible in all patients? *Pediatr Nephrol* 18: 1161-1166, 2003.
 - 22) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2004. ライフサイエンス出版株式会社, 東京, p.67-69, 2004.
 - 23) Vogt, B. A., and Davis, I. D.: Treatment of Hypertension in Pediatric Nephrology, edited by Avner, E. D., Harmon W. E., and Naudet, P., Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia p.1199-1222, 2004.
 - 24) Parvex, P., Pinsk, M., Bell, L. E., O'Gorman, A. M., Patenaude, Y. G., Gupta, I. R.: Reversible encephalopathy associated with tacrolimus in pediatric renal transplants. *Pediatr Nephrol* 16: 537-542, 2001.
 - 25) 千葉厚郎: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の薬物療法. *神経内科* 63: 359-363, 2005.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children with Kidney Diseases

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital

Kenji Ishikura, Yuko Hamasaki, Hiroshi Hataya, Masataka Honda

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a relatively new clinico-radiological entity first described as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in 1996. Originally, it denoted a reversible predominantly posterior leukoencephalopathy in patients who had renal insufficiency or hypertension or were immunosuppressed. Since then, there have been various reports on this syndrome in a variety of clinical settings, including pediatric patients.

In this review, we most emphasize the significance of early and precise diagnosis of PRES. Although its clinical and radiological courses have been reported as benign and reversible, a significant effect of early management on the prognosis of neurological function is suggested.

Classic neuroimaging applied to patients shows edema involving the white matter in the posterior portions of the cerebral hemispheres, especially bilaterally in the parietooccipital regions. We have shown, however, radiological abnormalities extended to the gray matter, frontal and temporal lobes, and even the cerebellum. Thus, posterior reversible encephalopathy syndrome should be suspected in pediatric kidney transplant recipients and patients with kidney disease if they have a sudden episode of neurological symptoms, even if imaging findings are not restricted to the subcortical white matter of the occipital region.

We also review the management of PRES, including the treatment of hypertension and seizures as well as the discontinuance and re-administration of calcineurin inhibitors.

Key words: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), Children, Kidney disease, Calcineurin inhibitor, Hypertension

総 説

小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門

飯 島 一 誠

要 旨

小児期発症ネフローゼ症候群の予後は、ステロイド薬やシクロスポリンをはじめとする免疫抑制薬の導入により、飛躍的に改善されたが、これらの薬物療法にも関わらず、頻回に再発を繰り返す難治性の症例が存在することが明らかとなり、このような症例に対する有効で安全な治療法の開発が望まれている。リツキシマブはB細胞表面に発現する分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体であるが、最近、種々の自己免疫疾患にリツキシマブが有効であることを示唆する報告がなされ、注目を集めている。リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用は、ITPを合併した難治性ネフローゼ症候群患者において、ITPの治療目的で投与したリツキシマブによりネフローゼ症候群が寛解したという報告、巣状分節性糸球体硬化症が原疾患で腎移植をうけた小児患者が、移植後リンパ球増殖症を発症と同時にネフローゼ症候群を再発し、リンパ球増殖症の治療目的で投与したリツキシマブによりネフローゼ症候群が寛解したという報告により検討され始めた。本稿では、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法について、その治療開発研究の現状も含め概説する。

キーワード：難治性ネフローゼ症候群、リツキシマブ、B細胞、医師主導治験

はじめに

ネフローゼ症候群は糸球体毛細血管障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる病態の総称である。欧米では、1年間に小児10万人に2人がネフローゼ症候群を発症する。わが国では、1年間に約1,300人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると1年間に小児10万人に5人が発症する。小児ネフローゼ症候群の約90%は原因不明な特発性ネフローゼ症候群である。

小児期発症ネフローゼ症候群の予後は、ステロイド薬やシクロスポリンをはじめとする免疫抑制薬の導入により、飛躍的に改善されたが、これらの薬物療法にも関わらず、頻回に再発を繰り返す難治性の症例が存在することが明らかとなり、このような症例に対する有効で安全な治療法の開発が望まれている。

リツキシマブはB細胞表面に発現する分化抗原

CD20に対するモノクローナル抗体であるが、最近、種々の自己免疫疾患にリツキシマブが有効であることを示唆する報告がなされ、注目を集めている。本稿では、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法について概説する。

小児ネフローゼ症候群に対する標準治療とその問題点

小児の特発性ネフローゼ症候群の初期治療がステロイドであることは世界的にもコンセンサスが得られている。ステロイド投与により80~90%は完全寛解となり、ステロイド感受性ネフローゼ症候群と呼ばれる。一方、残りの10~20%はステロイド投与にも関わらず蛋白尿が持続するステロイド抵抗性ネフローゼ症候群である。ステロイド感受性ネフローゼ症候群は、ほとんど腎不全に進行することなく腎予後は良好であるが、その30~40%は頻回に再発する頻回再発型ネフローゼ症候群となり、そのうちの約85%はステロイドの減量に伴い再発を繰り返すステロイド依存性ネフローゼ症候群である。頻回再発型やステロイド依存性

連絡先住所：(〒650-0017) 神戸市中央区楠町7丁目5-1
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門 飯島 一誠

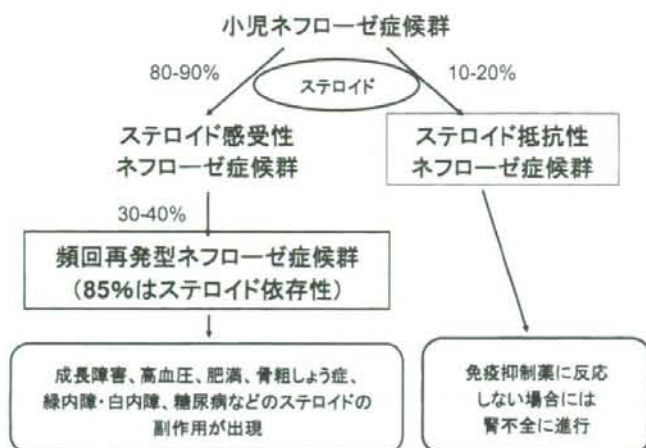


図1 小児ネフローゼ症候群の臨床経過

頻回再発型ネフローゼ症候群では、寛解維持とステロイドの減量中止を目的に、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では寛解導入を目的として、何らかの免疫抑制薬が使用されることが多い。

ネフローゼ症候群では、長期のステロイド投与に伴う、種々の副作用が出現しやすく、ステロイドの減量中止を目的に免疫抑制薬が用いられることが多い。一方、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は、そのまま高度蛋白尿が持続すると末期腎不全に進行する可能性が非常に高いので、寛解導入を目的に、やはり何らかの免疫抑制薬が用いられる(図1)。

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2005年5月に「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>)¹⁾を作成したが、その中で、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薬治療として、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンの3剤のいずれかの使用を推奨している。また、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対しては、ステロイド経口投与にシクロスポリンあるいはステロイドパルス療法のいずれかの併用、あるいは両者の併用を推奨している。

上記のごとく、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薬治療として、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンのいずれかが用いられることが多いが、これらの薬剤を用いても頻回再発型あるいはステロイド依存性のままでステロイド薬からの離脱ができない患者が少なからず存在する。実際、3剤の中でもっともステロイドからの離脱の確率が高いと思われるシクロスポリンを内服しても、約20%の患者は頻回再発型あるいはステロイド依存性のままであると考えられる²⁾。一方、ステロイド抵抗性

ネフローゼ症候群に対するステロイド経口投与にシクロスポリンあるいはステロイドパルス療法のいずれかの併用、あるいは両者の併用により、80%を超える高い頻度での寛解導入が可能となったが、シクロスポリン内服下で頻回再発型あるいはステロイド依存性となる症例も15~20%存在することが明らかとなった³⁾。

シクロスポリンの副作用の最も重大なもののひとつとしてシクロスポリン慢性腎毒性があげられるが、慢性腎毒性発症のリスクファクターとして長期間にわたる投与があげられる。特にシクロスポリンを24か月以上継続して投与した場合にシクロスポリン慢性腎毒性の発症頻度が増加することが知られている¹⁰⁾。シクロホスファミドには性腺障害(特に男性不妊)という重篤な副作用があり、2~3mg/kgで8~12週間を超える投与は避けるべきである⁶⁾。したがって、シクロスポリンやシクロホスファミドなどで長期寛解を維持できるが、シクロスポリン慢性腎毒性やシクロホスファミドの性腺障害などの重篤な副作用の回避のために、これらの薬剤を中止したり、再投与を断念せざるをえないことが多く、それにともなって再び、頻回再発型あるいはステロイド依存性となる症例も少なからず存在する(図2)。

これらの症例に対する既存の治療法はなく、結局、これらの患者の大半は、長期間ステロイド薬投与を継続せざるをえず、ステロイド薬の有害事象(成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など)が著明となることが多い。特に小児では、低身長と骨粗鬆症が問題となる。思春期前から思春期に

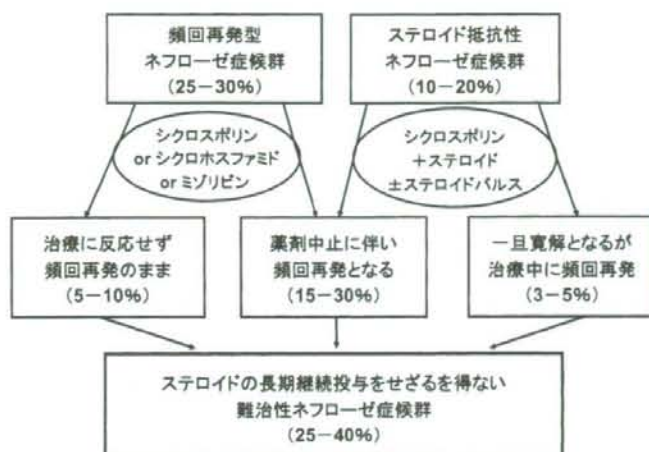


図2 頻回再発型ネフローゼ症候群及びステロイド抵抗性ネフローゼ症候群から難治性ネフローゼ症候群への移行

カッコ内の数字は、小児特発性ネフローゼ症候群全体に対する比率（推計）を示す。難治性ネフローゼ症候群に対する既存の治療法はなく、結局、これらの患者の大半は、長期間ステロイド薬投与を継続せざるをえず、ステロイド薬の有害事象（成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など）が著明となることが多い。

けてプレドニゾロンを投与されると低身長から脱することは難しい。骨粗鬆症による圧迫骨折や大腿骨頭壊死を呈すると入院期間が長期に及び、患者のQuality of lifeは低下し、日常生活に著しい影響を及ぼす。したがって、このような症例に対する有効で安全な治療法を開発することが急務である。

リツキシマブとは

リツキシマブはB細胞表面に発現する分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体であり、本質は、ヒト免疫グロブリンの定常部領域 (IgG1κ) とマウス抗CD20抗体の変異部領域からなるキメラ型の抗CD20モノクローナル抗体である。CD20はB細胞に特異的に発現する分子量35kDaの4回膜貫通型糖蛋白である。CD19, 22などほかにもB細胞に特異的に発現する分子があるが、CD20はこれらの分子と異なり、1) 骨髄幹細胞には発現しない、2) 抗体の結合後、膜表面から消失することはなく抗原変調を生じない、3) 可溶性CD20分子は存在せず可溶性抗原の干渉を受けない、4) 活性化B細胞では静止期の約4倍のCD20抗原が発現している等、抗体療法に有利な特性を持っている。

リツキシマブはCD20陽性のB細胞を特異的に傷害することからB細胞の異常に起因する各種疾患に有効とされ⁷⁸⁾、国内ではCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(B細胞性リンパ腫)の承認を既に取得し

ている。B細胞性リンパ腫の治療薬としては、日米欧など世界100か国以上で承認されている。

リツキシマブの作用機序として、in vitroの試験において、B細胞表面のCD20抗原に結合して、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により、B細胞を特異的に傷害すること、また直接CD20抗原陽性B細胞に作用して増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することで、生体内からB細胞を消失させることが確認されている^{9)~13)}。

リツキシマブによる自己免疫疾患の治療開発

1) 慢性関節リウマチ (RA)

メトトレキサート (MTX) 抵抗性で疾患活動性の高いRA患者465例に対して、リツキシマブ第II相後期二重盲検試験 (DANCER: Dose Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) が実施され、MTXに加えてプラセボ、リツキシマブ500mgあるいは1,000mgを隔週で2回投与する3群のそれぞれで、プラセボ、リツキシマブ投与時にプレドニゾロン (PSL) 100mg静注、またはPSL静注に加えてPSL 60mgおよび30mgを1週目および2週目に内服する3群に分け、計9群での比較が行われた。この9群間では有害事象の出現には差がなくリツキシマブ1,000mg投与群において24週後に54%が治療効果指標であるACR20を、20%が寛解指標である

ACR70を満した。有効性や有害事象の発現率、リツキシマブの用量、PSL使用の有無に関しては有意差はなく、PSL静注は注射時反応(infusion reaction)の軽減には有効であったが、臨床効果には関与しなかったと報告された¹⁴⁾。

さらにTNF阻害療法に抵抗性のRA患者500例に対して、MTX+プラセボ、MTX+リツキシマブ1,000mg隔週2回静注のプラセボ対象二重盲検無作為化第III相臨床試験(REFLEX: Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab in RA)が実施され、有害事象に関しては2群間に差がなく、リツキシマブ投与群では2週後に51%がACR20を、12%がACR70を満したと報告された¹⁵⁾。

これらの結果より、リツキシマブは、米国では2006年にRAに対して承認され、TNF阻害療法につづいて第二選択の生物学的薬剤としての位置づけが確立された。

2) 全身性エリテマトーデス(SLE)

ステロイドと免疫抑制薬との併用でも疾患制御不能で高い疾患活動性を持つSLE24例を対象に、リツキシマブ1gを2週間隔で投与したところ、末梢血B細胞は3~8か月間消失し、1例を除いて全例が6か月以内に英国疾患活動性スコアBILAGが著明に低下し、補体価、dsDNA抗体価などの検査成績も改善し、免疫抑制薬の中止やステロイド減量が可能となったと報告された¹⁶⁾。さらに活動性増殖性ループス腎炎10例にリツキシマブを投与したところ、2か月以内に10例中8例で腎炎所見が改善、そのうち5例では血清クレアチニンやアルブミンが正常化し、1日尿蛋白も0.5g未満となったと報告された¹⁷⁾。わが国でも治療抵抗性のSLE19例を対象としたパイロット研究が行われ、リツキシマブ投与4週間後にはSLE疾患活動性指数SLEDAIは全例で改善し、うち10例は1~8か月後には0点となり寛解導入が可能であった^{18)~20)}。さらに、わが国でも中等症以上のSLEを対象とした第I/II相臨床試験が行われ、14例全例で重篤な有害事象は認められず、28週後には9例がBILAGの低下が確認され、現在、第II/III相臨床試験が行われている。

RAやSLE以外にも、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、シェーグレン症候群、皮膚筋炎、ANCA関連血管炎などの自己免疫疾患においてもリツキシマブが有効であるとの報告がある^{21)~23)}。

リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用

リツキシマブの小児ネフローゼ症候群への応用は、ITPを合併した16歳の難治性ネフローゼ症候群患者

(発症年齢2歳)において、ITPの治療目的で投与したリツキシマブによりネフローゼ症候群が寛解したという報告が最初である²⁴⁾。ほぼ時を同じくしてNozuらは、巣状分節性糸球体硬化症が原疾患で腎移植をうけた小児患者(12歳)が、移植直後よりネフローゼ症候群を再発し、その後、EBウイルス関連移植後リンパ球増殖症(PTLD)の発症と同時にネフローゼ症候群も増悪したが、PTLDの治療目的でリツキシマブを投与したところ、PTLDが治癒しただけでなくネフローゼ症候群も速やかに寛解したと報告した²⁵⁾。図3にその臨床経過を示すが、本症例の経験がその後のリツキシマブ治療開発研究の大きなヒントになった。

2007年、Baggaらは、複数の免疫抑制薬治療でもネフローゼ状態が持続する活動性の高い小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者5名(2.8~15歳、発症年齢1~3.3歳)に、375mg/m²/回(最大投与量500mg/回)4回投与を行ったところ、5名中3名が寛解、2名が不完全寛解し、ステロイド薬と免疫抑制薬の減量が可能となり、infusion reactionと重症感染症は認められなかったと報告した²⁶⁾。Nakayamaらは、ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症の小児患者に、375mg/m²/回(最大投与量500mg/回)1回投与を行ったところ、蛋白尿が消失し、ステロイド薬と免疫抑制薬の減量中止が可能となった2症例を報告したが、本報告は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有用性を示唆する本邦で初めての報告である²⁷⁾。図4にその1症例の臨床経過を示す。

2004年以降、複数の免疫抑制薬投与下でも「頻回再発型」や「ステロイド依存性」のままで、ステロイド薬から離脱できない小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者(7~15歳)にリツキシマブを投与し、ネフローゼ症候群が寛解し、ステロイド薬の減量又は離脱と免疫抑制薬の減量又は離脱が可能となったという症例報告が海外の学術雑誌や国際学会で散見されるようになった^{24)28)~30)}。これらの報告では、リツキシマブ療法として、375mg/m²/回(最大投与量500mg/回)4回投与が主に行われ、リツキシマブ特有の有害事象であるinfusion reactionや重篤な有害事象は認められていない。

小児期に発症した22歳の難治性ネフローゼ症候群患者に、1,000mg/回2週間隔で2回投与し、ネフローゼ症候群が寛解(5か月間寛解維持)し、ステロイド薬と免疫抑制薬の減量が可能となったとの報告もある³¹⁾。

亀井らは、複数の免疫抑制薬投与下でも「頻回再発型」や「ステロイド依存性」のままで、ステロイド薬から離脱できない小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者15名(5~19歳)にリツキシマブ療法として、

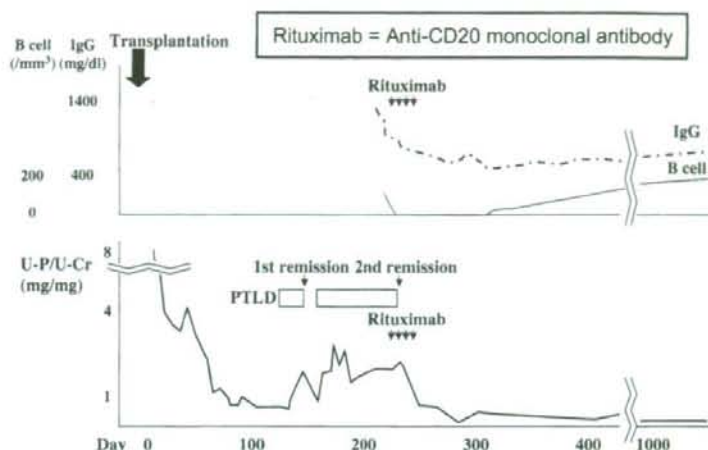


図3 腎移植後リンパ球増殖症 (PTLD) 及びネフローゼ再発症例に対するリツキシマブ投与例 (文献 25 より改変)

リツキシマブの投与により EB ウイルス関連 PTLD が治癒しただけでなく、移植直後より再発したネフローゼ症候群が寛解した。

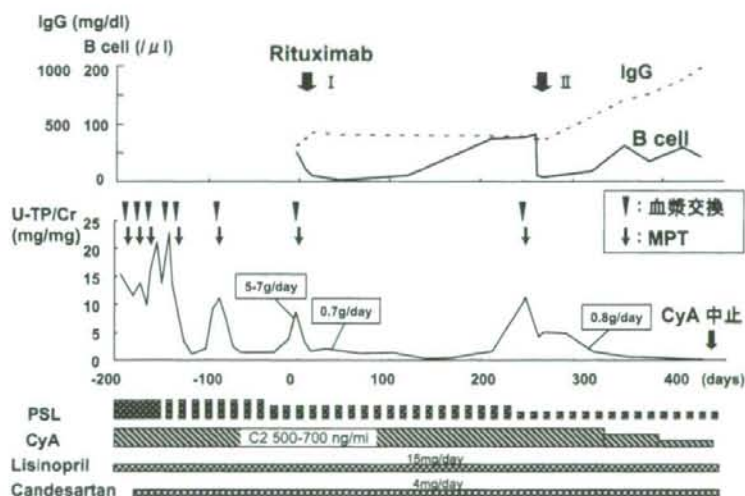


図4 難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ投与例 (文献 27 より改変)

MPT: メチルプレドニゾンパルス療法, PSL: プレドニゾン, CyA: シクロスポリン。

本症例は、CyA+ステロイドパルス療法等のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に標準的に行われている治療には反応せず、血漿交換+ステロイドパルス療法にのみ反応し尿蛋白が減少したが、わずかな期間で再びネフローゼ状態となり、同治療を繰り返す必要があった。しかし、リツキシマブ375mg/m²/回1回投与により長期間寛解維持が可能となった。末梢血B細胞数の回復に伴って再びネフローゼ状態となったが、さらにリツキシマブ375mg/m²/回を1回投与することにより、再び長期寛解が得られた。

375mg/m²/回(最大投与量 500mg/回)1回投与を行うパイロット研究を行った。その結果、リツキシマブ投与前6か月間と比較して、投与後6か月間では有意にステロイド投与量を減少させることができ、ステロイド中止期間も有意に長かったが、再発頻度は減少したものの有意ではなかった。また、6か月以上経過観察しえた9例のうち6例は再発のため2回目の投与を必要とした。さらに、Kaplan-Meier法を用いて、これまでに報告された375mg/m²/回(最大投与量 500mg/回)4回投与症例と、末梢血B細胞枯渇期間及び再発までの期間を比較したところ、いずれも1回投与群が有意に短く、1回投与法は有効性の面で不十分と思われた。また、有害事象として、15例中7例に軽度のinfusion reactionを認め、1例では投与45日後から98日後に及ぶ発熱を認めた。(投稿準備中)。

ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの作用機序

ネフローゼ症候群の病因は、T細胞により産生される糸球体透過性亢進因子などが考えられているが、依然としてその実態は明らかにされていない。リツキシマブは上記のような小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する有用性が示唆されること、末梢血B細胞数の回復に伴う再発が報告されていることから³⁰⁾、ネフローゼ症候群の発症及び再発にはT細胞だけでなくB細胞が重要な役割を担っている可能性が高いと考えられる。

リツキシマブで長期寛解を得たRAでは、B細胞が消失した後に未熟B細胞やナイーブB細胞のみが回復しB細胞の再構築が認められたが、再発例ではメモリーB細胞を中心として回復したとの報告がある³¹⁾。また、SLEでは、リツキシマブ投与後B細胞の除去の前にB細胞上の共刺激分子であるCD40やCD80の発現が減弱、さらにT細胞上のCD40L、CD69、inducible costimulator (ICOS)の発現も減弱するとの報告もある¹⁹⁾²⁰⁾。同様に、SLEではリツキシマブ投与によりIgG⁺CD27⁺メモリーB細胞が消失、IgD⁺CD27⁻ナイーブB細胞が増加するとの報告もある³¹⁾。すなわち、リツキシマブのRAやSLEに対する作用機序はB細胞枯渇だけではなく、B細胞分化制御によるナイーブB細胞の再構築(自己免疫のリセット)、あるいは共刺激分子を高発現するメモリーB細胞除去によるB-T細胞間相互作用の制御(自己免疫制御)などの可能性が推測される。しかしながら小児期発症難治性ネフローゼ症候群において、リツキシマブ投与後のリンパ球サブセットの変化及び、末梢血B細胞枯渇後の再構築についての詳細は不明である。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ開発研究

上記のごとくリツキシマブは小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者に対する有効で安全な薬剤として期待されている。しかし、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法は症例報告あるいは小規模なパイロット研究だけで、有効性と安全性を明らかにするための質の高い臨床試験は実施されていない。

臨床試験には、大きく分けて「治験」と、「研究者(医師)主導臨床試験」とがある。「治験」とは、厚生労働省による新薬としての承認や適応拡大の承認を得ることを目的とし、主に製薬企業が主体となって行う臨床試験であり、医師自らが「治験」を実施する場合は「医師主導治験」と呼ばれる。一方、研究者(医師)主導臨床試験は、研究者(医師)が主体となって非営利で行うもので、これまで厚生労働省で承認された薬、治療法や診断法を用いて、その中から最良の治療法や診断法を確立すること、薬のよりよい組み合わせを確立することなどを目的とする。

我々の目標は、単に、リツキシマブの有効性・安全性を明らかにするだけではなく、小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの適応拡大を目指すものであり、「研究者主導臨床試験」では不十分であり、「治験」を行う必要がある。しかし、小児期発症難治性ネフローゼ症候群は希少疾患であり、そのマーケットの小ささや、現在のわが国の制度上の問題等で、製薬企業が主体となって「治験」を行う状況ではなかった。

そこで、医師主導治験を行うことを計画し、社団法人日本医師会治験促進センターの支援する治験推進研究事業(治験計画)の研究課題として「小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」(主任研究者:飯島一誠)を申請した。幸いなことに、平成19年7月1日付けで採択され、医薬品医療機器総合機構での事前面談や対面助言に基づいて臨床試験プロトコルを作成した。その後、医師主導治験実施のための、治験推進研究事業(治験調整管理)の研究課題として「小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究」(主任研究者:飯島一誠)が平成20年4月1日付けで採択され、小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブの有効性と安全性を評価するための「プラセボ対照二重盲検無作為化試験(第III相臨床試験)」と「薬物動態試験」を医師主導治験として実施する予定である。筆者の知る限りでは、本治験は、小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対する世界で初

めのリツキシマブ開発研究であり、わが国の小児腎臓病領域での初めての医師主導治験である。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群は明確に定義された病名ではないが、国内外の小児腎臓病専門医の間で、以下の2つに大きく分類されると考えられる。

(1) ステロイド感受性を有するもの、頻回再発型やステロイド依存性となり、既存の治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができないもの

(2) ステロイド抵抗性のうち既存の治療に反応せず、末期腎不全に進行するもの

本治験では小児期発症の難治性ネフローゼ症候群のうち、比較的症例数の多い(1)を対象とし、375mg/m²/回(最大500mg)のリツキシマブあるいはプラセボを1週間ごとに計4回点滴静注し、有効性及び安全性を評価する。有効性の主要評価項目は無再発期間とし、投与後1年間経過を観察する。目標症例数は60例である。また、主として、第III相試験でのプラセボ投与患者で早期に再発した患者を対象として、リツキシマブ薬物動態試験(目標症例数40例)も同時に実施する予定である。

むすび

リツキシマブは小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対して有効な可能性があるが、その有効性・安全性は確立されておらず、現時点ではあくまで実験的な治療である。2006年12月にFDAはリツキシマブを使用したSLE患者2名が進行性多発性白質脳症で死亡したと報告した。この病態はSLEそのものでも起こりえるものであるが、免疫抑制薬との併用により免疫機能が著しく低下した症例で起こった有害事象であり、末梢血B細胞が長期間枯渇することの危険性を示唆するものである。また、このFDAからの報告には、未承認薬剤をオフラベルで使用することへの厳しい警告が付記された。さらに、わが国でリツキシマブが使用された約16,000例の悪性リンパ腫患者のうち18例でB型肝炎のキャリアからの再燃が報告され、9例が劇症肝炎となり8例が死亡しており、リツキシマブ投与時には、B型肝炎ウイルス、抗体、肝機能検査等を厳密にチェックした上で、リツキシマブの投与を考慮すべきであろう。

薬剤の有効性・安全性を証明するためには、厳密に計画された質の高い臨床試験(治験)が必須であり、安易なリツキシマブの使用は厳に慎むべきであることを改めて強調したい。

謝辞 本論文を執筆するにあたり、私とともに貴重な症例を経験し、リツキシマブが有用である可能性を指摘して

いただいた神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野の野津寛大先生、国立成育医療センター腎臓科の中山真紀子先生(現在は東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野)、亀井宏一先生、及び、小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ開発研究に際して、尽力いただいた国立成育医療センター腎臓科の佐古まゆみ先生(現在は国立成育医療センター臨床研究センター)、国立成育医療センター総合診療部の土田尚先生、国立成育医療センター治験管理室の中村秀文先生、東京大学大学院医学系研究科生物統計学の大橋靖雄先生をはじめとする諸先生方および日本医師会治験促進センターの関係者の方々に深謝いたします。

文 献

- 1) 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根学司, 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—1075.
- 2) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008; 73: 1167—1173.
- 3) 濱崎祐子, 本田雅敬, ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の薬物療法, 小児科 2007; 48: 161—168.
- 4) Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, et al. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 33—38.
- 5) 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—1805.
- 6) Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271—282.
- 7) Anolik J, Sanz I, Looney J. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Current Rheumatology Reports* 2003; 5: 350—356.
- 8) Looney RJ. Treating human autoimmune disease by depletion B cells. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 863—866.
- 9) Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435—445.
- 10) Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6: 443—446.
- 11) Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and

- CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000 ; 95 : 3900—3908.
- 12) Tajiri H, Kagami Y, Okada Y, et al. Growth inhibition of CD20-positive B lymphoma cell lines by IDEC-C2B8 anti-CD20 monoclonal antibody. *Jpn J Cancer Res* 1998 ; 89 : 748—756.
 - 13) Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998 ; 91 : 1644—1652.
 - 14) Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment : results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1390—1400.
 - 15) Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al : RE-FLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy : Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2793—2806.
 - 16) Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus : a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005 ; 44 : 1542—1545.
 - 17) Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD 40 ligand : an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 501—513.
 - 18) Saito K, Nawata M, Nakayama S, et al. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus* 2003 ; 12 : 798—800.
 - 19) Tokunaga M, Fujii K, Saito K, et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005 ; 44 : 176—182.
 - 20) Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 470—475.
 - 21) Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome : an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2740—2750.
 - 22) Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis : an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 601—617.
 - 23) Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 262—268.
 - 24) Benz K, Dotsch J, Rascher W, et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 794—797.
 - 25) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1660—1663.
 - 26) Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in Patients with the Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *New Eng J Med* 2007 ; 356 : 2751—2752.
 - 27) Nakayama M, Kamei K, Nozu K, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 481—485.
 - 28) Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1698—1700.
 - 29) Kemper MJ, Moller K, Ludwig K, et al. Rituximab (RTX) in the treatment of refractory steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 25, Abs# 1528.
 - 30) Francois H, Daugas E, Bensman A, et al. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the Adult : First case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 9 : 158—161.
 - 31) Dallochio A, Trimoreau F, Feuilard J, et al. A case of steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 375, Abs# 1615.
 - 32) Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 893—898.
 - 33) Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF. Rituximab : effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2100—2102.
 - 34) Dötsch J, Müller-Wiefel DE, Kemper MJ. Rituximab : is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible? *Pediatr Nephrol* 2007 ; 23 : 3—7.
 - 35) Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, et al. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 613—620.
 - 36) Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus : a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 2580—2589.

小児医薬品適正使用のための世界的な動きと我が国の現状

—日本発のエビデンスの創出のために—

国立成育医療センター病院・治験管理室長
成育医療臨床研究センター副センター長兼任

中村 秀文

臨床試験とは、被験者に対して特定の介入（薬剤、手術処置など）を行い、その介入が疾病の進行などに影響するか、従来療法の効果を向上させられるのか、他の治療法と比べ副作用の軽減が期待できるのか、などを調査する臨床研究のことである。一方治験は、臨床試験のうち、薬事法に従って医薬品の申請目的に実施する臨床試験であり、スポンサーは一般的には製薬企業であるが、最近では、厚生労働科学研究費などにより、医師が「自ら治験を実施するもの」となり治験を行う、医師主導治験というものも動き始めており、このような治験データを用いて、クエン酸フェンタニルが小児に適応拡大され、また静注用フェノバルビタールは新生児を含んで承認申請が行われ、現在審査中である。

小児の臨床試験は、成人と比べて困難な面も多く、制限もある。しかしながら、臨床試験を実施しない限り、医薬品・医療機器の小児における有効性・安全性を適切に評価することは出来ない。治験が実施されなかった場合であっても、医薬品・医療機器は必要であれば、子どもに対して適応外使用されてしまうことが多い。ここで、「適応外使用」という言葉の定義を明

確にしておきたい。厳密な意味での適応外使用とは、承認を受けている効能・効果以外を目的とした使用、または承認を受けている用法・用量以外を用いた使用のことであるが、我々小児科医は、小児等における「安全性が確立していない」もの、用量が曖昧なもの、剤形変更した医薬品の使用（図1、2）なども含めて適応外

図1 小児科領域における剤形変更の現状

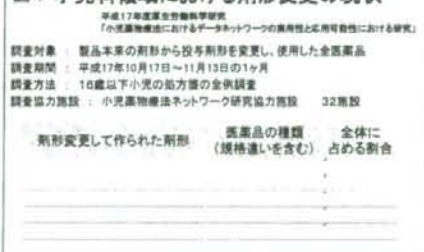


図2 剤形変更上位10品目（調剤件数）

| 順位 | 剤名 | 原薬品名 | 薬効 | 調剤件数 |
|----|-------------|--------------|--------------|------|
| 1 | ウルファジンカリウム | ワーファリン錠 | 血液凝固抑制剤 | 1052 |
| 2 | メチルシロキシレン | ラモシジン錠 | 強心剤 | 588 |
| 3 | マレイン酸エタナブリン | レコバース錠 | 血圧降下剤 | 550 |
| 4 | ジクロロメチルフェニル | ジクロロメチルフェニル錠 | 中枢神経鎮痛剤 | 482 |
| 5 | リンゴ糖 | リンゴ糖錠 | 鎮痛剤 | 456 |
| 6 | ベアプロストリウム | ベアプロストリウム錠 | その他の抗がん剤（他剤） | 444 |
| 7 | ヒトコルチゾン | コートリン錠 | 副腎皮質ホルモン | 406 |
| 8 | バクワマン | バクワマン錠 | その他の中核神経系作用薬 | 374 |
| 9 | 熱水クロラール | 熱水クロラール錠 | 鎮静剤 | 364 |
| 10 | 塩化プロプラノロール | インデラル錠 | β遮断薬 | 356 |

厚生労働科学研究費「小児薬物療法におけるデータベース構築の有用性及び応用可能性に関する研究」

使用と呼んでいることが多い。さらに適応外使用以前の問題として、院内合成、試薬を転用している医薬品(図3)もあり、国内に成分が存在していないために、医師もしくは患者の負担によって、個人輸入している医薬品(厚生労働省の言うところの「未承認薬」)も広義の適応外使用と呼ばれることが多い。

| 図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 |
| ヒステジン銅 | 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 (さらに塩酸で精製) | 先天性原質サイクル異常症 |
| ペタイン | |
| ホモシスチン尿酸 | |

適応外使用された場合には、1)用法・用量、有効性、安全性が十分に評価されていない、2)現場医師の責任で処方せねばならない、3)副作用被害救済制度の対象外となることもある、4)使用実態についての情報が収集されず医薬品情報システムに載らない、などさまざまな問題がある。また適応外であるために、適切な医薬品・医療機器による治療が受けられないケース、あるいは患者の個人負担で治療を受けることになるケースも少なくない。このような問題を解決し、我が国の子どもたちに最新の医療を提供できるようにするためにも、質の高い臨床試験・治験を実施せねばならない。

適応外使用問題の解決にむけて、日本小児科学会も積極的に取り組んでいる。薬事委員会(委員長:伊藤進香川大学教授)は「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」(図4)に概要を示すに沿って適応外使用解決にむけての活動をを進めている。また伊藤進教授を主任研究者とする厚生労働科学研究には、小児科学会の各分科会や関連学会の代表が参加し、厚生労働省による小児適応外

使用・未承認薬問題解決の取り組みである「小児薬物療法検討会議」(図5-8)と「未承認薬使用問題検討会議」(図9-11)などを活用した活動を積極的に行っている。これらの取り組みはすべてリンクしており、伊藤班の班会議を共通の意見交換・情報交換の場として、早期承認にむけて連携した活動がおこなわれている。

この厚生労働省の2検討会議は適応外使用解決に一定の成果を上げているが、すでに海外で

| 図4 日本小児科学会薬事委員会 アクションプラン | |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 適応外使用解決と小児治験推進を学会のミッションのひとつとし各方面に働きかける |
| 2 | 適応外使用医薬品全体の類型分け、優先順位付けとそれぞれの解決策を構築 |
| 3 | 既薬、化学合成医薬品、剤形変更、輸入医薬品の問題解決の神髄みつくり |
| 4 | 小児治験の体制整備への働きかけ ・ 医師臨床研修への情報提供 ・ 製薬企業へのインセンティブや小児治験実施(義務化)の誘引化について働きかけ |
| 5 | 市販後調査-使用実態調査を活用した情報収集の仕組みづくり |
| 6 | 妊婦及び授乳中の医薬品投与の安全性情報充実に向けての啓発 |
| 7 | 一般社会への啓蒙 |

| 図5 小児薬物療法根拠情報収集事業 | |
|----------------------------------------------|--------------------------------|
| 国、学会、医療機関及び製薬企業が連携して、可能な限り新たな臨床試験(治験)を実施せずに、 | |
| ① | 用法用量の明確化 |
| ② | 使用上の注意への記載を通じた使用成績に関するエビデンスの提供 |
| ③ | 効能効果等の追加 |
| 基本的には、米・英・独の承認状況に違いつくことが目標 | |



| 図7 検討が進行中の薬物療法 | |
|----------------|-------------------------------------------|
| 1. | 野原フレカイニド (腸管性不整調、発作性上気管炎、呼吸器性上気管炎、心臓病) |
| 2. | メチルフェニデート (注意欠陥及び多動性障害)に関する検討 |
| 3. | シロアリノキチン ① 一時的な解熱効果 ② 一時的な解熱効果 |
| 4. | メチルフェニデート ① 検討終了 ② 検討中 |
| 5. | シロアリノキチン ① 検討終了 ② 検討中 |
| 6. | アセトアミノフェン ① 検討終了 ② 検討中 |
| 7. | メチルフェニデート ① 検討終了 ② 検討中 |
| 8. | アセトアミノフェン ① 検討終了 ② 検討中 |

図8 アセトアミノフェン 国内外での処方文書記載が準拠していた

Pediatric Dosage Handbook, 11th ed.によると

- ▶ 適応は「発熱、鎮痛」
- ▶ 量は10-15 mg/kg 4時間おき、ただし8日を超えない
- ▶ 経路は10-10mg/kg 4時間おき

欧米の処方文書では、

- ▶ 10-15 mg/kg 4時間おき、ただし1日量で60 mg/kgを超えない

日本では適応は「発熱」のみで、投与量もなかった

- ▶ アセトアミノフェン類似薬の処方文書
- ▶ 成人の用法・用量が示され、年齢、症状により適宜増減するとあった
- ▶ 「小児科」に関する記述は存在しない
- ▶ 10-15mg/kg 原則として1日3回まで、などと書かれた製剤もあった
- ▶ アンチドプミン薬の投与回数、通常1日3回投与となっていた
- ▶ 年齢・症状により適宜増減

昨年度、これら記載は「小児小児科学会」の取り組みにより「小児薬物療法検討会議」を経て、修正されました

図9 未承認薬使用問題検討会議

目的

- ・ 欧米諸国（米、英、独、仏）で承認されているが、国内では承認前の 薬内に成分がなり医薬品について、
- ・ 欧米諸国での承認状況及び学会・患者団体を定量的に把握し、
- ・ 臨床上の必要性と使用の妥当性を科学的に検証するとともに、
- ・ 当該未承認薬について適度な治療薬につなげる

ことにより、その使用機会の提供と安全確保を図ること

検討事項

- ・ 欧米での承認状況の定量的把握
- ・ 学会及び患者の要望の定量的把握
- ・ 未承認薬の臨床上の必要性と使用の妥当性に関する科学的検証
- ・ 治療法提供、医師主導治験への振り分けと適宜な実施
- ・ 安全性確保対策の確実な実施 など

図10 未承認薬を治験対象とする場合の考え方

医療上特に必要性が高いと認められるもの

考え方

適応病種の重篤性と医療上の有用性と実証的・経済的に評価して選定

(1) 適応病種の重篤性
以下に分類

- ① 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- ② 療法の選択が不可逆的で、日常生活に強い影響を及ぼす疾患 等

(2) 医療上の有用性

- ① 既存の治療法・手術法がない
- ② 既存の治療法に対して有効性・安全性等が既存の治療法・手術法と比べて明らかに優れている
- ③ 欧米において標準的治療法に位置付けられている 等

図11 未承認薬使用問題検討会議

- ▶ 小児科領域の医薬品のリストアップが進行中
- ▶ 国内に成分がなく、海外で承認されている医薬品
- ▶ 医療上特に必要性が高いもの
- ▶ ジアゾキサイト、ラロニダーゼ、イデアルスルファゼ、アルグルコシダーゼ、アルファ、アロシダーゼは承認
- ▶ オクスカルバゼピン、フェニルアセチルグリコリン、ネトラピン、クラファピ、ベグアスベタギナーゼ、アノスフェニトイン、ニチシリン、等について、早期承認に向けての方向性が決定

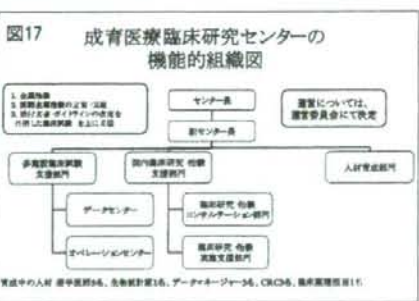
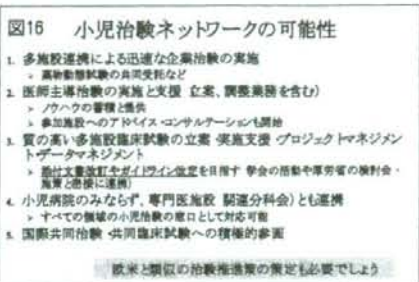
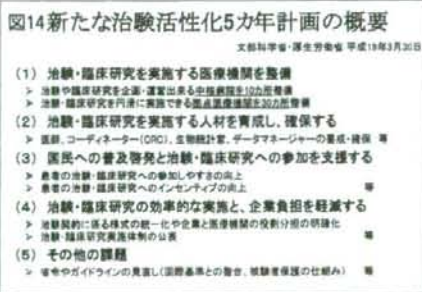
図12 現在の厚生労働省の取り組みは、あくまで一時しのぎ

- ▶ 小児薬物療法検討会議
 - ▶ 可能な限り新たな臨床試験を実施せずに、①月別用量の明確化、② 費用上の負担への配慮を目的に使用成績に関するモニタリングの提供、③ 治験結果等の追加、再発行のための、小児薬物療法に関する処方書についての情報収集及び処方書の評価等を行う
 - ▶ 臨床上的必要は、企業は治療をせずに数ヶ月待たせれば、治療をせずに承認される
 - ▶ 長期的にはドラッグライフに悪影響を及ぼす可能性がある
- ▶ 未承認薬使用問題検討会議
 - ▶ 国内未承認 成分がなり医薬品のうち臨床的に重要なものについて早期治験実施
 - ▶ 二重盲検比較試験は進行中だが、治験数は少ない
 - ▶ 一部の医薬品開発力 臨床試験レベルが低下する可能性
 - ▶ ドラッグライフは短縮されるが、開発は激しい
- ▶ あくまで暫定的取り組み
 - ▶ 適応的な小児治療法提供の選定・標準治療法の強化が同時進行で行われ、医師主導治験が行われるようになり必要がある

承認がある小児適応のうち、特に重要なものを我が国で承認するための一時しのぎでしかなく、図12に示したように、この2検討会議を長期に続けることは好ましくないと考えている。海外と同時に医薬品を承認するためには、海外と同時に小児医薬品開発を行える体制を整備していく必要がある。現状では、小児医薬品開発のための十分なインセンティブも製薬企業にない（小児用医薬品を開発しても製薬企業に利益が上がりにくい）ために、本邦では小児治験の実施数は極めて少なく、わが国での小児医薬品開発は、海外で承認されてかなりの時間がたってからしか行われていない。一方、米国においては、Pediatric Research Equity Act of 2003 やBest Pharmaceuticals for Children Actという法令が制定され、小児に必要な医薬品についての治験の要請権をFDA（Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁）は持ち、また小児治験を実施した場合、その医薬品について特許権を6か月延長するという製薬企業に対するインセンティブも法令化されており、小児治験は急速に進んでいる。EUにおいても米国と同様の法令が2007年1月から実効となり、小児治験の活性化が急速に進んでおり、日本はますます置いて行かれることが危惧される。本邦においても欧米に類似の法令を制定することが小児治験の推進のためにぜひとも必要であると考えている。日本小児科学会薬事委員会も、2006年12月7日におこなわれた厚生労働省による「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」の意見ヒアリングにて、このような法令化や現場での臨床試験体制整備の必要性を訴えた。この様な働きかけと検討会メンバーの大澤真木子先生のご尽力により、2007年7月27日の本検討会の報告書には以下のようなことが明記されている。『小児医薬品については、必要な医薬品がなかなか開発されない、既存の医

薬品についても小児への用法用量が明確でない、使用上の注意に「小児への安全性は確立していない」等の記載が多くみられる状況にある。このため、既に講じられている再審査期間の延長等の施策に加え、行政は製薬企業による小児用医薬品の開発推進に資するインセンティブや保健衛生上の必要な方策について検討すべきであり、医療関係者・製薬企業は必要な協力を行うべきである。』この内容を踏まえて、今後我が国でも、小児医薬品開発推進のためのさまざまな施策が採られることを期待している。

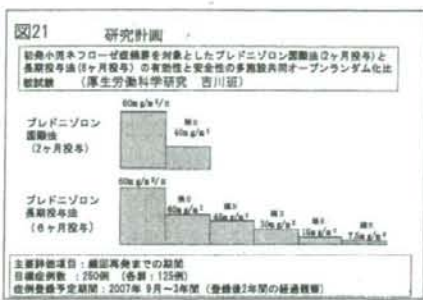
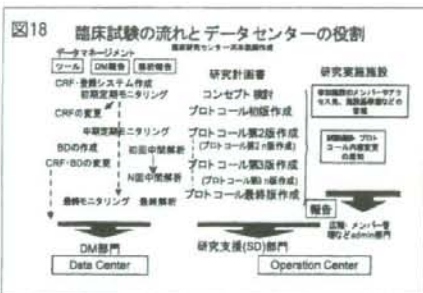
我が国における臨床現場における臨床試験・治験インフラの整備は、ここ数年で急速に進行しつつある。行政側も「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」(図13)や「新たな治験活性化5カ年計画」(図14)などを策定し、これらを踏まえて、治験の中核病院として国立成育医療センターが、また拠点医療機関として、神奈川こども医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、東京都立清瀬小児病院の3



施設が選定され(図15)、現在これらの施設を中心とした小児治験・臨床試験ネットワークの構築作業が進んでいる。私の考える小児治験ネットワークの可能性について図16に示した。国立成育医療センターにおいては、小児治験・臨床試験ネットワークのリーダーシップを取るべく、機能的な組織として「成育医療臨床研究センター」を立ち上げ、図17のような組織構成で、治験と臨床試験の質の向上に取り組んでいる。データセンターでは胎児治療1試験と小児がん領域1試験のデータマネジメント(データ管理)を進捗

管理(図18)を行っており、またその他10件程度の臨床試験の支援と、20数件の企業治験の支援も行っている。

支援している臨床試験の一部は前述の医師主導治験であり、製薬企業が実施するのと同等の厳しい品質管理の治験を行える体制が小児科領域では整備されつつある。厚生労働科学研究費補助金によって支援されている/されていた医師主導治験のうち、約1/3が小児科領域のものであり、そのうち終了したものが2件(うちクエン酸フェンタニルは我が国の医師主導治験の成果として初の承認)、実施中1件、さらに開始の最終準備中のものが2件ある(図19、20)。こ



これらの医師主導治験のノウハウを蓄積し、日本の小児科医が見出した新しい治療法を、医師が自力で我が国での承認に結び付けられるような体制を作ることができればと願っている。

現場での臨床医からみると、医薬品の承認を目指す臨床試験・治験よりも、臨床現場での疑問にこたえるための臨床試験がより身近で魅力的に見えるであろう。我が国での治験・臨床試験の基盤整備は、治験を中心に進められているが、我々は同時に、その結果が治療ガイドラインの中の既存治療の位置づけを変える可能性のあるような臨床試験も実施している。そのうち2試験の流れ図を図21、22に示す。

現時点では成育医療臨床研究センターにおける支援は、臨床試験に限って行われているが、今後体制が整えば、現場の日常臨床の疑問に答えられるような臨床研究の支援も行えるようになれば素晴らしいと考えている。前総合診療部長の高山がUCSF勤務時に関わった、外来小児科医の研究ネットワーク (Pediatric Research

in Office Settings (PROS) Network) における研究の一例を図23-25に示す。我が国の外来小児科でも今後このような研究が実施できるようになれば素晴らしいと考えている。このような研究は私の専門ではないが、国立成育医療センターが臨床研究体制を強化し、このような臨床研究を支援できるようなスタッフも育成することができれば、将来的にはより幅広く小児科領域の臨床研究推進に関わっていくことができるものと信じている。

(平成20年4月12日 ロイヤルパークホテル
高松で行われた平成20年度香川県小児科医会
春季学術集会の特別講演の要旨です。)

図23 Pediatric Research in Office Settings (PROS) Networkの研究事例

- > **Pediatrics 1997;99(4):505-512**
- > 女児の思春期発来 (breast, pubic hair, axillary hair, menses)がいつおきるかを3-12歳で調査
- > 225の小児科医による調査
 - > 評価の標準化のための教科書と写真を用いたトレーニング

図24 Pediatrics 1997;99(4):505-512

- > 1992年7月から1993年9月まで
- > 3歳から12歳の全女児 (17077名)
- > 年齢による違いが評価可能
- > 小児科学会の審査委員会で承認
- > 個々の患者からの同意は取得せず

図25

結論

- > African-Americanは、白人より思春期発来が早い
 - > 平均的にみると
 - > African-Americanは8-9歳
 - > 白人は10歳
- > 既存のデータによる報告より思春期発来は早い

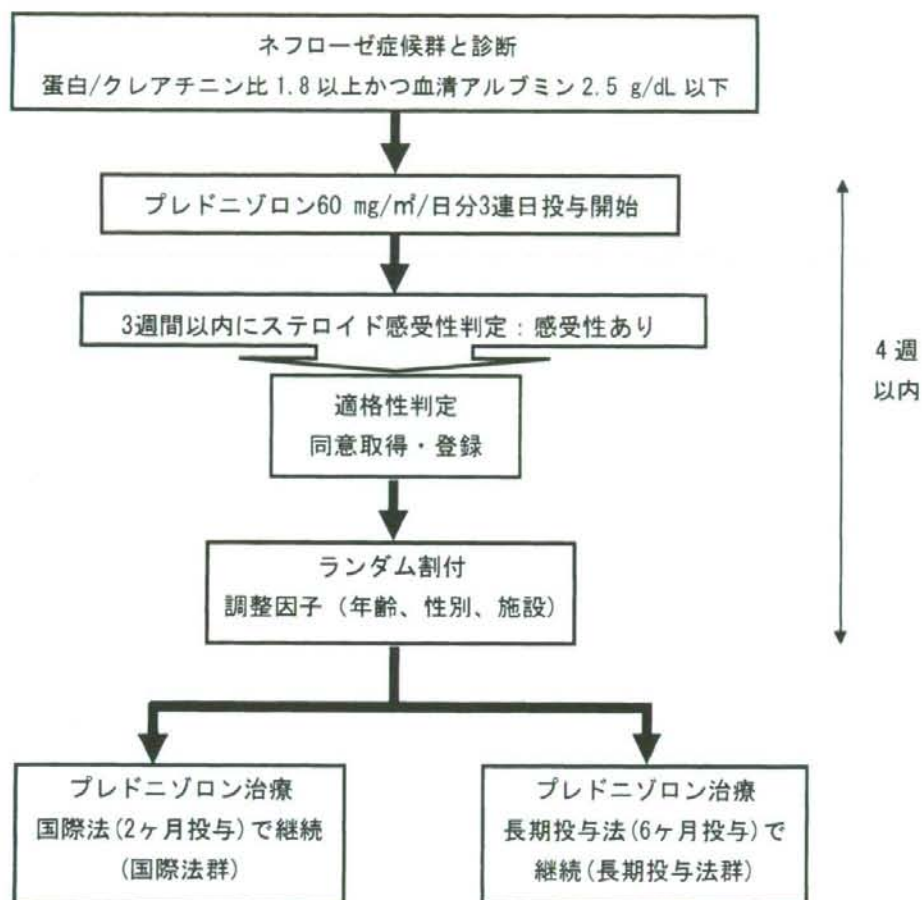


V. 資料

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。

研究実施計画書注意点



- プレドニゾン投与開始 4 週間以内に、同意取得及び登録・割付が完了します。
- 試験開始日は登録前のプレドニゾン治療開始日とし、試験期間は試験開始日から 2 年間です。登録前のプレドニゾン投与期間は、投与法(1) プレドニゾン 60 mg/m²/日分 3 連日投与 4 週間中に含まれます。
- 割付結果に従って、治療開始 5 週目より国際法群または長期投与法群の試験治療(7.1)を行ってください。
- プレドニゾンの投与量は、身長・投与量換算表(付録 4)から選択してください。
- 試験治療が終了したら、再発するまで無治療です。
- 再発時治療は、研究実施計画書が規定する治療法で行ってください。

JSKDC Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

「小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究
と拡大臨床試験体制整備」(研究課題番号19110201)

**初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象とした
プレドニゾン国際法(2ヶ月投与)と
長期投与方法(6ヶ月投与)の有効性と安全性の
多施設共同オープンランダム化比較試験**

研究実施計画書

第 2.0 版作成： 2007 年 6 月 12 日
第 2.1 版作成： 2007 年 6 月 18 日
第 2.2 版作成： 2007 年 7 月 25 日
第 2.3 版作成： 2008 年 6 月 10 日

研究代表者:吉川徳茂
和歌山県立医科大学小児科
〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
TEL : 073-441-0632
FAX : 073-444-9055

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(担当医師、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 | 2 |
| 1 | 目的 | 4 |
| 2 | 背景 | 5 |
| 3 | 本試験で用いる定義 | 9 |
| 4 | 薬剤情報 | 10 |
| 5 | 患者選択規準 | 11 |
| 6 | 登録・割付 | 12 |
| 7 | 試験計画 | 13 |
| 8 | 観察・検査項目 | 21 |
| 9 | 有害事象の評価と報告 | 25 |
| 10 | データ収集 | 29 |
| 11 | エンドポイント | 30 |
| 12 | 統計解析 | 32 |
| 13 | 倫理 | 35 |
| 14 | 患者の費用負担 | 36 |
| 15 | 健康被害の補償及び保険への加入 | 36 |
| 16 | 記録の保存 | 37 |
| 17 | モニタリング | 37 |
| 18 | 実施計画書の変更 | 38 |
| 19 | 研究結果の公表 | 39 |
| 20 | 研究組織 | 39 |
| 21 | 文献 | 41 |
| | 付録 1 高血圧診断基準 | 43 |
| | 付録 2 推定糸球体ろ過率 | 43 |
| | 付録 3A 小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表 | 44 |
| | 付録 3B 小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表 | 45 |
| | 付録 4 試験薬剤 (プレドニゾン) 投与量 | 46 |
| | 付録 5 試験終了後の治療 | 50 |
| | 付録 6 ヘルシンキ宣言 | 52 |