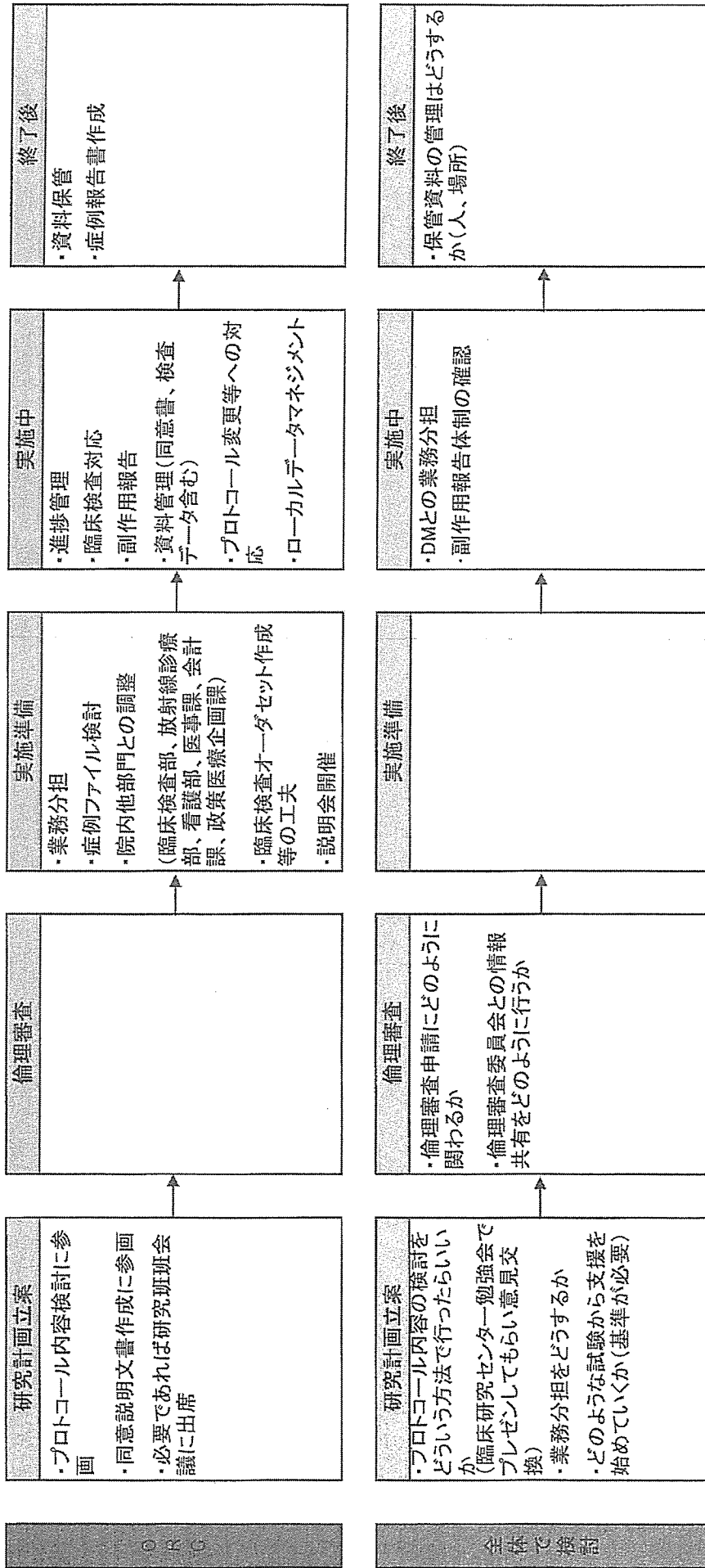


臨床試験支援として検討すべき内容 (CRC)



厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）

小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究
（H18－臨研（機関）－若手－003）
分担研究報告書

プロジェクト・マネジメント体制の整備

分担研究者 土田 尚 国立成育医療センター総合診療部医師

研究要旨

最近、よりよい診断と治療のために、国内でも臨床研究を進めようとする動きが加速している。

特に、根拠に基づく医療、あるいはエビデンスに基づく医療（Evidence-based Medicine、EBM）での有効性の評価の根拠が多く得られる臨床試験にしても、小児科領域は、対象・年齢が新生児、乳児、幼児、小児及び思春期と幅広く、同意、剤形の対応や薬物動態等、年齢によるきめ細かな配慮が必要となる。有効性のエンドポイント設定の議論等、その方法論も発展途上にある。小児科領域の特殊性という問題は大きいものの、この分野でも、質の高い臨床試験を国内多施設共同で実施することが不可欠となってきている。これらを適正に、また円滑に推進するためには、プロジェクト・マネジメントの考え方が重要となる。

本研究では、小児科領域の臨床試験遂行のために、自らが医師主導治験（新生児及び小児の全身麻酔の補助のクエン酸フェンタニル）の治験調整医師として経験した業務内容について、プロジェクト・マネジメントの観点から振り返り、考察した。さらに、これらを踏まえて、本年度、実際にいくつかのプロジェクトに対しては、プロトコル立案から体制や進捗管理のあり方等について本研究のメンバーがアドバイスすること等を実施した。また、先行している米国の臨床試験現場ではプロジェクト・マネジメントがどのように考えられているのか等について調べ、今後の国内小児科領域での質の高い臨床試験の計画・実施に向け、全体的な作業（システムティックなプロジェクト・マネジメント）に応用するための検討を加えた。

臨床研究推進という同じ目標を持つ、厚生労働省他研究班との有意義な連携・協働についても考察した。

A. 研究目的

本分担研究では、小児科領域の臨床研究や臨床試験推進のためのプロジェクト・マネジメントをシステムティックに行えることを目的に、初年度は、医師主導治験の治験調整医師として経験した業務内容について、プロジェクト・マネジメントの観点から振り返った。さらに、実際にプロトコル立案から体制や進捗管理のあり

方等のマネジメントにそれらを応用した。

B. 研究方法

検討にあたっては、1) 医師主導治験治験調整医師としての経験の振り返りによるプロジェクト・マネジメントの検討を、種々の文献やインターネット検索した結果等も加えて行い、2) 実際にいくつかの臨床試験プロジェクトに、マ

ネジメントとしてのさまざまな形での参画を試みた。3) 先行している米国の臨床試験現場ではプロジェクト・マネジメントがどのように考えられているのか等についての、文献等の検索、及び実際に多くの小児科領域の臨床試験に携わっておられる先生へのヒアリングの実施等といった側面から、臨床試験のプロジェクト・マネジメントについて考察した。

臨床試験のプロジェクト・マネジメントは、その臨床試験の規模によって、大きく、多施設に向けた全体的な作業と一施設内での作業の2つに分けられるとも思うが、本分担研究では特に、前者の場合の、全体的な作業に力点を置いた。

C. 研究結果

1) 医師主導治験での治験調整医師の業務内容

1. 質の高い臨床試験と臨床試験の実施の基準 Good Clinical Practice (GCP)

まず、質の高い臨床試験とは何かについて考えた。

臨床試験とは、研究者が医薬品等の治療手段を（前向きに）介入して実施する研究のことである。¹⁾ 特に、医薬品の承認申請に関わる臨床試験、つまり治験の場合には守るべきルールが存在することを考えればわかりやすいと思う。臨床試験が、守るべきルールに従って計画・実施されるのであれば、ある一定の試験の質が保証されることになる。その場合には質が高いとしてよいであろう。このルールこそ、臨床試験の実施の基準である Good Clinical Practice (GCP) である。

GCP は、データの国際的相互受入れを実現し、臨床試験や動物実験等の不必要な繰り返しを防ぎ、承認審査を迅速化するとともに、新医薬品の研究開発を促進し、もって優れた新医薬品をより早く患者の手元に届けることを目的に

創設された日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization, ICH)²⁾ において、1996 年合意に至った有効性 (Efficacy) のトピックの E6 であり、一般的に ICH-GCP と呼ばれている。³⁾ 日本では、1997 年実情に合うよう、一部修正された、答申 GCP⁴⁾ が整備され、後に、薬事法の下位の命令である省令 GCP⁵⁾ (新 GCP とも言われる) となった。

GCP の骨子が、倫理性、科学性及び信頼性の確保であることは言うまでもない。倫理的配慮としては、被験者となるべき者の選定や被験者に対する責務といった条項等がみられる。

日本の GCP (J-GCP とも言われる) は、ソリブジン禍後ということや一般に治験を対象としていることから、治験に限らずすべての臨床試験を対象としている ICH-GCP より手続き等が煩雑であり、そのために臨床試験自体が進みにくくなっているともされている。あらゆる基準、規則が非現実的レベルにまで厳しくなっており、製薬企業は日本で新薬を発売する意欲を低下させる程で、社会の活力が低下したと表現するものさえ存在する。⁶⁾

医薬品の臨床試験、つまり治験や製造販売後の調査や試験では、GCP を遵守しなければならないことは当然であるが、現実には、厳密な意味では GCP を遵守するには当たらない国内臨床試験が数多く存在する。しかしながら、個人的には、質の高い臨床試験には、それを目指す研究者が皆で共有し、遵守すべき理念というものがある、その一つが GCP であると考えている。

参考までに、現時点での最新の GCP 省令は 2006 年 3 月 31 日に公布されている。

いずれも運用通知については、省略した。

2. 医師主導治験

2002 年 7 月に薬事法が改正され、これまでの

ように製薬企業が主体ではなく、医師が主体となって実施する治験、医師主導治験の道が開かれた。

GCP に関して言えば、医師主導治験ではそのための GCP に置き換えられた。^{7,8)} (参考までに、運用通知の現時点での最新版は 2006 年 9 月 21 日に出されている。) これにより、種々の手順書の整備、発生する煩雑な手続きや文書管理に関する作業が発生したが、今回のまとめの本質とは思われないことから、本分担研究では、それらの詳細を省く。

国内の小児科領域では、現在、医師主導治験として以下の 4 品目 (新生児及び小児の全身麻酔の補助として用いられるクエン酸フェンタニル、新生児けいれんに対する静脈内投与フェノバルビタール、難治性小児悪性固形腫瘍の塩酸イリノテカン及びミトコンドリア病の病型 (Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke, MELAS) の L-アルギニン) が実施済み・実施中・計画段階にあると聞いているが、いずれにしても、まだ限られた経験に過ぎない。

3. 医師主導治験での治験調整医師と治験責任医師

次に、多施設共同の臨床試験を適正に、円滑に進めるために不可欠とされるプロジェクト・マネジメントとは何かについて考えた。

はじめに、医師主導治験での治験調整医師と治験責任医師の位置付けについて説明する。

GCP 第 2 条では、治験責任医師は、実施医療機関において、治験に係る業務を総括する医師となっており、自ら治験を実施する者とは、その所属する実施医療機関において、自ら治験を実施するために治験の計画を届け出た治験責任医師をいうとなっている。GCP 第 26 条では、自ら治験を実施する者は、一の治験実施計画書

に基づき、複数の実施医療機関において、共同で治験を実施する場合には、当該実施医療機関における、当該治験実施計画書の解釈、その他の治験の細目について、調整する業務を治験調整医師、又は治験調整委員会に委嘱することができる」と説明されている。

クエン酸フェンタニル医師主導治験は、国内 6 医療機関の共同臨床試験であった。治験責任医師は各医療機関 1 名ずつの医師で構成され、治験調整業務は、国立成育医療センターで執り行い、2 名の医師が治験調整医師となった。⁹⁾

GCP 準拠の医師主導治験で経験した治験調整医師業務内容を整理することは、自らが実施する臨床試験を取り纏めるという点で、プロジェクト・マネジメントそのものに他ならないと考えられた。

4. 医学研究の倫理指針

質の高い臨床試験のためには、遵守されなければならない GCP の理念があったが、倫理面については、国内で実施される臨床研究に対しては、もともと倫理指針が定められている。

詳細は省くが、2001 年に、いわゆる三省指針である、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針が示され¹⁰⁾、その後、遺伝子治療臨床研究に関する指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針が示されている。^{11, 12, 13)} 先に、おそらくは、厳密な意味では GCP を遵守するには当たらない国内臨床試験が存在すると記したものの多くが、臨床研究に関する倫理指針の適用となっている。

5. 臨床試験の一般的な流れ

臨床研究でも、治療手段を (前向きに) 介入して実施する研究、すなわち臨床試験が、国内の小児科領域臨床研究の核の一つとなることは確かである。わかりやすくするために、ここ

では、治療手段を医薬品と考えると、それが介する臨床試験にあてはめ、概説する。

簡単には、非臨床試験の後、臨床試験が実施されるということになる。第Ⅰ相試験（臨床薬理試験）では少数の健常人で安全性や体内動態が確認され、第Ⅱ相試験（探索的臨床試験）では少数の患者で安全性や有効性の瀬踏みをしたり、用法・用量設定が行われる。第Ⅲ相試験（検証的臨床試験）では多数の患者で実際の治療の時と同じように使用され、有効性と安全性が確認されるということになる。

今のところ、小児科領域での臨床試験は、医師主導治験クエン酸フェンタニルのように、既に承認された医薬品ではあるが、新しい効能・効果を検証するために組まれる場合が多いと思われる。その際には、第Ⅱ相と第Ⅲ相が合わさったような、あるいは第Ⅱ相の中で、第Ⅲ相的要素を持たせたような試験デザインである印象を受ける。本分担研究ではこれらを理解した上で、主に第Ⅲ相試験を想定した場合を考えると。

今後は、医師の執り行う小児科領域の臨床試験の中にも、第Ⅰ相試験に相当するものやトランスレーショナル・リサーチ等との関わりのあるものが出てくるであろう。

6. 医師主導治験（新生児及び小児の全身麻酔の補助のクエン酸フェンタニル）での治験調整医師業務

治験調整医師業務を治験開始前、治験実施中及び治験終了後の3つの時期に分けて、概観する。

治験開始前の業務の中で最も多くの時間を割くことになるのは、治験実施計画書（プロトコル）の準備及び治験審査委員会（Institutional Review Board、IRB）審査資料の準備であろう。

治験実施中の業務では、プロトコル等に対す

る疑義事項への対応、被験者エントリー等の進捗管理や安全性情報のハンドリングが中心となる。

治験終了後の業務では、症例検討の資料作成、症例検討会とデータ固定、データ・マネジメントや統計解析業務の取扱い及び治験総括報告書作成が中心となる。

7. 治験開始前の治験調整医師業務

医師主導治験クエン酸フェンタニルでのプロトコル作成時には、すべての期間、私自身が治験調整医師として関わりを持ち続けることができたというわけではなかった。プロトコル作成については、文献等を優先することにした。

プロトコル作成は、治験を計画・実施する上で核を成す部分でもある。よいプロトコル作成のためには、治験実施期間と相応の期間を用意する必要があるとも言われている。日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group、JCOG）に所属する医師らは、プロトコルは声明文的側面で試験に係るすべての人々に試験の意義を伝える文書である。研究者側からみれば、いかにこの研究が重要であり綿密に計画されたものであって、研究者がその研究をその患者さんに対して行うに足る資格をもっていることを主張するための道具であり¹⁴⁾、一方、各施設のIRBや研究グループ内で審査を行う立場の者からみれば、その臨床試験を行う価値があるかどうかを判断する際の最も重要な情報源となるとしている。¹⁵⁾

プロトコルの骨格は、基本的に、なぜこの臨床試験が必要であるのか（背景・意義）、そして、どのような患者さん（対象）に、どのような治療をして（介入、多くは治療）、どのような評価をするのか（評価）ということである。

臨床医は日常診療をする中で、正しく診断し、適切な治療をしたいと願っている。そこで試験

で確認したいと思うような臨床的な疑問が生じる。その臨床的仮説を元にエンドポイントと試験デザインをどのようにするか考え、仮説を証明することが、臨床試験の本体である。専門的臨床医と一緒に、はじめの段階から医学生物学専門の統計家も臨床試験に参加する必要があることは火を見るよりも明らかである。

個人的には、かつての小児科領域の臨床研究では、プロトコル作成の段階から専門的臨床医と共に医学生物学統計家にも協力していただくことへの意識があまり高くなかったように感じている。しかしながら、この双方の協力こそ、臨床試験を成功させるためにいかに重要なことであるかを、臨床試験のプロジェクト・マネジメンを記すにあたり、特に強調しておきたい。臨床的にはどのような患者さんにどのような治療が予想され（臨床的適切さ）、その際、どのような事象が起こり得るのかを想起し、プロトコル逸脱が多くならないよう、また実際の臨床現場で混乱を来すことなく実行することができて、統計学的にも意義が導き出されるようプロトコルを作成するためには、専門的臨床医と医学生物学統計家の密な議論が必要であって、それが臨床試験を成功へと導く。一般的に現場の医師は、臨床試験のプロトコルの構成・内容自体を十分に理解していないことが多く、自らの専門分野であっても、適切なプロトコルを作成することは難しい。適時に、関わる人の交通整理をしつつプロトコル作成を進めることは、プロジェクト・マネジメンとしての大切な仕事である。専門的臨床医が臨床試験をプロジェクト・マネジメンするスキルも持っていることが理想だとも思うが、プロジェクト・マネージャーとなるスキルのある医師が、専門的臨床部分の勉強もするという方が、現時点の小児科領域では実際的と思われた。

医薬品が介入する臨床試験では、臨床薬理学者もプロトコル作成段階から参加すべきであろう。プロトコルに沿った、後になっても使い勝手のよい症例報告書（Case Report Form, CRF）や同意説明文書も準備する必要があり、この点からは、データ・マネージャーや臨床試験コーディネータ（Clinical Research Coordinator, CRC）も必要に応じた参加を考え、お互いのお話ができるように、いわば通訳の作業をしながら調整することも、プロジェクト・マネジメンの大切な要素と考えられた。

プロトコルは正確な記述である必要があり、そここの記述が整合していることが大切である。一貫性を持たせる上でも、メディカル・ライティングという技法が必須となる。

GCP 上にも、プロトコルに記載すべき内容が規定されているので、それらを踏まえて、プロトコル記載で網羅できるよう配慮する。メディカル・ライターに作成を依頼してもよいが、プロジェクト・マネージャーはメディカル・ライターに十分に理解してもらえよう、手助けすることも必要であると思われた。

IRB 審査資料の準備として、医師主導治験クエン酸フェンタニルの場合には、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書見本や重篤な有害事象の取り扱い手順書を治験調整医師から実施医療機関に提出した。同意説明文書、治験薬の管理に関する事項を記載した文書や被験者の健康被害の補償について説明した文書についても、本来は各実施医療機関で作成することになっている資料ではあるが、今回は初めての医師主導治験であったことやこれらの内容には各医療機関で共通する部分もあるであろうと思われたこと等から、治験調整医師から実施医療機関に案を提出した。

8. 治験実施中の治験調整医師業務

クエン酸フェンタニル医師主導治験実施中の治験調整医師業務での、プロトコル等への疑義事項に対しては、Q&A を作成した。プロトコルの疑義事項は、予想どおり、まだ実践に慣れていない初期段階（被験者エントリーの直前や1例目の被験者での医師主導治験実施中）に多く発生しており、この期間は調整事務局としても、今一度プロトコルへの注意を要した方がよいように思われた。

CRF 記入が遅れたために、品質管理ができず、一旦、症例登録を中断し、CRF 記入、モニタリングを実施した結果、各医療施設の問題点が浮き彫りとなり、改善策を模索することができたが、このような作業も重要であろう。モニタリングや監査についても、報告書案をレビューし、そこで見つかった問題点を把握し、必要な調整業務を行った。さらに、必要な場合には、治験実施計画書等の改訂も行った。

プロトコルの完成度が高ければ、このあたりの調整業務は少なくなるはずである。そのためにも、プロトコル作成には十分な時間をかけ、事前にしっかり検討することが大切であろう。

副作用報告についても、結果的に規制当局に報告不要であったとしても、調整事務局として、一時評価（情報を吟味、既知・未知、重篤度を評価、規制当局への報告が必要であるか否かを判断、内容を整理）した後、治験責任医師に回覧し、各医療機関の意見を調整する作業までは同様で、この後必要時には、最終的な医薬品医療機器総合機構への報告書作成を実施し、報告書提出を行った。⁹⁾

進捗管理としては、各医療機関での IRB 開催日、被験者エントリーの状況（エントリーの催促や不必要なエントリーの回避の連絡等）、CRF の作成（遅れている場合の催促等）や GCP の遵守状況を確認すること等を実施した。

9. 治験終了後の治験調整医師業務

治験が終了となり、各医療機関での治験終了手続きを確認し、治験終了届を提出した。

クエン酸フェンタニル医師主導治験の場合、症例それぞれの検討は、データ・マネジメント、統計解析や治験総括報告書作成等に大きく影響すると考えられたことから、症例検討会前の事前検討には十分な時間をとった。症例検討会用の実質的な案の作成は調整医師が中心となっており、各部署の調整についても調整事務局が執り行った。

なお、今回の医師主導治験での症例検討会での最終的な資料作成は、開発業務受託機関（Contract Research Organization、CRO）のデータ・マネジメント部門が行った。

その後、データ・マネジメントや統計解析業務がなされ、最終的に総括報告書を作成することになる。

医師主導治験では調整業務で発生した資料はそのまま治験調整医師が保存した。本来は、CRO で発生した資料は、契約書や規定に従って保存することとなるが、臨床試験のプロジェクト・マネジメントの観点から言えば、今後も、CRO 業務が完了した時点で、CRO から治験調整医師に資料が移管された方が実際的であるために、そのスタイルを取ることが多くなるのではないかと思われた。

調整事務局は書面調査等にも対応する必要があるが、詳細については、現在、厚生労働省でも決定のプロセスにある。¹⁶⁾

なお、クエン酸フェンタニル医師主導治験は、現在、承認申請中である。（2007年3月現在。）

10. 追記

ここでは、医師主導治験の治験調整医師の業務そのものが、適正で円滑な小児科領域の臨床試験遂行のためのプロジェクト・マネジメント

にも役立つであろうとの考えから、その内容の一部をまとめた。今後も医師主導治験は増加するであろうことから、それぞれの治験調整医師の経験が積み重ねられ、検討されていくことになる。そして、よきノウハウが蓄積されていくことを期待したい。

GCP を遵守しなければならない臨床試験では、更に、煩雑な手続きや文書管理等に関する業務等もこれらの作業に加わる。種々の手順書の整備等への対応や、状況によってはいわゆるCROへ委託される業務（メディカル・ライティング、モニタリング、監査、データ・マネジメント、医学生物統計解析、安全性情報処理及び監査等）等についても、本来は、計画段階からきちんと考えておかねばならないことは先にも簡単に触れた。

治験調整事務局の業務には、その他にも、資料管理（版管理、資料送受の管理、疑義事項・回答の管理や連絡事項の管理）等がある。

これまで記してきたように、プロジェクト・マネジメントは、治験開始前から治験終了までの、多施設に向けたシステムティックな作業としての各医療機関との連携等が中心となることはもちろんだが、やはり、もっと包括的なスケジュール（例えば、計画の立案から治験終了、その後の症例検討会、データ固定、治験総括報告書作成等）の管理というものも大切である。今回、医師主導治験の治験調整医師となって仕事をし、この包括的なスケジュール管理も臨床試験のプロジェクト・マネジメントの大切な一面であると感じた。

2) 本年度実際に関わりを持ったプロジェクト

1. 未熟児無呼吸発作のドキサプラム

初年度である本年度は、1) で記した医師主導治験での治験調整医師の経験を元に、プロジェクト・マネジメントを軸とした考察に並行し、

実際にいくつかの臨床試験のプロジェクトにも参画した。必ずしも、関わった主体が私自身であったということではなく、国立成育医療センター成育医療臨床研究センターに所属するスタッフが、ということであったり、内容的にプロジェクト・マネジメント全体ということではなく、その一部ということであったかもしれないが、重要であると考え、以下にまとめた。

まず、厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続投与方法に関するランダム化比較試験」（主任研究者：山崎俊夫）について。

未熟児無呼吸発作には、国内ではキサンチン製剤の静注用アミノフィリンと経口テオフィリン製剤が承認されており、日常診療でも第一選択薬とされているが、これらに不応の無呼吸発作がかなりの程度認められること、不応の場合に次に選択すべき医薬品がなく、侵襲の強い人工呼吸に頼らざるを得ない状況にあること等から、次に使用できる医薬品としてドキサプラムの検討がなされてきた。欧米でも事情は同様であるが、ドキサプラムにベンジルアルコールが含まれており、新生児への使用には適さない。国内のものにはベンジルアルコールが含まれていないこと、従来よりも低用量のドキサプラムで安全性も保たれ、有効性を含む薬物動態結果等が示されたこと、とは言え Cochrane Review の結論からはドキサプラムの有用性を明らかにする余地があるという指摘があること等により、ドキサプラムの臨床試験を立案することにしたという経緯のものである。

この臨床試験では、当初予定されていなかったセントラル・データ・マネジメントを行うことも主任研究者にアドバイスし、Academic Data Center を紹介した。また、プロトコル作成及び同意文書作成に関与し、プロトコルデザインの

適正化、CRF とプロトコルの整合性チェック、統計支援等について、関連部門との調整に本研究主任研究者の中村が関わった。

プロジェクトは今、各医療施設で審査中である。(2007年3月現在。)

2. 初発の小児特発性ネフローゼ症候群のプレドニゾロン比較

自主臨床試験である「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ロン国際法(2ヶ月投与)と長期投与法(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」(研究代表者:吉川徳茂)について。

初発の小児特発性ネフローゼではプレドニゾロンが使用され、国際法がとられてきたが、多くのものが再発し、頻回再発型やステロイド依存性に移行するとされている。そのためにプレドニゾロンの長期投与法が検討されてきたが、結論として、Cochrane Reviewでもランダム化比較試験が必要ということになっている。かつて国内でも、柴苓湯を併用した形での臨床試験が実施されたものの、実際には現在、柴苓湯は初期に使用されないこと、国内では国際法と長期投与法のいずれもが治療法としてとられていること等から、日本人にはプレドニゾロンの国際法と長期投与法のどちらがよいかはわからず、適切な臨床試験を要する状態にある。

この臨床試験では、プロトコル作成、CRF作成と同意文書作成について、頻回に会合を開き、プロトコルでの評価法決定、症例数設定、施設選定のアドバイス、CRF作成や同意文書作成等、すべてについて、成育医療臨床研究センター・スタッフが主任研究者にアドバイスをを行った。

なお、プロジェクトは今、平成19年度の厚生労働科学研究費補助金公募に採択され、5月には第1回の班会議を開催する予定である。

3. 小児腎移植のミコフェノール酸モフェチル(Mycophenolate Mofetil, MMF)

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:臨床試験推進研究)「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究」(主任研究者:飯島一誠)について。

MMFは、日本の成人の腎移植では適応取得されてはいるものの、小児科領域では小児腎臓専門医の間でやむを得ず適応外使用されている。MMFは、最近では成人でも、新たに併用できる医薬品の登場により、既承認用量よりも少ない用量で使用されている傾向がある等の事情もあるが、国内での小児腎移植における有効性及び安全性を確認するための、質の高い臨床試験を計画・実施すべきであるとするプライオリティーが高い。

この臨床試験では、プロトコル作成、CRF作成と同意文書作成の施設間の意見調整等について、アドバイス調整を行った。私自身も研究班発足当時より、分担研究者として関わっている。

プロジェクトは今、プロトコルが確定し、各医療施設にて症例登録が始まりつつある。(2007年3月現在。)

4. ミトコンドリア病の病型(Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke, MELAS)のL-アルギニン

日本医師会治験推進センターによる治験推進研究事業(主任研究者:古賀靖敏)「発作寛解期MELAS患者を対象としたL-アルギニン経口製剤とプラセボとの多施設共同、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験」と「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤とプ

ラセボとの多施設共同、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験」について。

ミトコンドリア病の一病型である MELAS は、20 歳前に一過性脳卒中様症状を起こす。適切な治療がなされなければ症状は遷延し、末梢脳組織の後遺障害を来す。後遺障害が蓄積されれば死に至る。急性期 MELAS の治療の目標は、後遺障害を残すことなく脳卒中急性期を乗り切ることであるが、有効な治療方法が確立していない。また、発作寛解期の治療の目標は、脳卒中様症状の発現を防止することである。L-アルギニンは一酸化窒素 (Nitric Oxide, NO) 産生の基質となるアミノ酸であり、NO は血管拡張に寄与するために、MELAS 患者の動脈が拡張しにくい状態の治療薬として有望と考えられている。Cochrane Review でも有効性が紹介されているものの、急性期に対する静注製剤、発作寛解期に対する経口製剤の評価は必要である。

この医師主導治験では、計画立案から委託先との調整、スムーズな連携のために、成育医療臨床研究センター・メンバーが、プロトコル作成と CRF 作成のディスカッションに参画し、他の臨床試験の経験等からアドバイスを行った。

プロジェクトは今、プロトコル案が完成し、現在開始に向けて、調整業務を行っている。(2007 年 3 月現在。)

5. 新生児けいれんの静注用フェノバルビタール

日本医師会治験推進センターによる治験推進研究事業 (主任研究者: 伊藤 進) 「静注用フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性・安全性に関する研究」について。

フェノバルビタールは古くから抗けいれん剤として使用されており、現在でもその静脈注射剤は、特に皮下・筋肉内注射は適当ではないとされる新生児医療での必要性がたいへん高

い。にも関わらず、実際には、水に不安定なフェノバルビタールナトリウム注射剤には、添加剤としてアルコール等の有機溶剤が使用され、皮下・筋肉内注射用となっている。やむを得ず、これが適用上注意喚起されている静脈内注射に転用されてはいるものの、静脈注射のできるフェノバルビタール製剤の開発は、小児科領域、中でも新生児領域では急務となっている。

この医師主導治験では、プロトコル作成、CRF 作成、同意文書作成、IRB 準備、実際の治験や治験終了後の業務等、医師主導治験全般にわたって、私自身も研究当初より、分担研究者として関わってきている。先行した医師主導治験のノウハウを各プロセスで提供できたことが、本治験の遂行に大きく役立ったと考えられる。

プロジェクトは今、治験を終了し、症例検討会準備中である。(2007 年 3 月現在。)

6. 本年度実際に関わりを持ったプロジェクトの総括

はじめに示した 3 つの臨床試験は、体制等から言っても、いずれもが ICH-GCP レベルに近い、質の高いものを目指しているものとしてよいであろう。最後に示した 2 つは元より、医師主導治験としての計画である。

また、内容としても、有効性のエンドポイント設定の議論等、いずれもが、まさに、小児科領域の特殊性という問題を含んでおり、クエン酸フェンタニル医師主導治験で蓄積された私たちのノウハウを有効に活用することができよう。

これらの臨床試験はすべて、国内多施設共同で実施することを予定している。これらを適正に、また円滑に推進するためには、方向性をとりまとめ、評価法等を明確にし、参加医師、データ・マネージャーや医学生物学統計家との作業を調整するプロジェクト・マネジメントの考

え方が大きな意味を持つことになる。そしてさらに、国内小児科領域での臨床試験の方法論が少しずつ蓄積されていくことにもなる。

3) 米国での臨床試験プロジェクト・マネジメント

1. 「NIH 臨床研究の基本と実際」にみるプロジェクト・マネジメント

米国の国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH) の臨床センターは毎年臨床研究入門コースを実施しており、その講義資料が刊行物として出されている。¹⁷⁾ 医師や医療関連職等の領域における、臨床研究の初学者及び熟達者を対象としているということであり、ほとんどの部分を入門コースを担当した講師陣が執筆したとある。参考になるところもあるであろうことから、以下に挙げてみる。

ここでは、プロジェクト・マネジメントについて、「スポンサーが優先させる項目とコーディネイト部門の優先事項、臨床医療機関の優先事項がそれぞれ存在する以上、誰かが責任をもって個々のプロジェクトが期間内、予算内に完了するように保証しなければならない。この保証責任は、通常、主任研究者、プロジェクト・マネージャー、スポンサーの代表者（政府助成金や契約の時は担当のプロジェクト担当者、あるいは企業主体の臨床試験の時はサイエンス・マネージャーまたはビジネス・マネージャー）の三者で共有される。この職務を遂行するためには、組織管理概論、経営学、法規、医療知識、リーダーシップ理論、人材管理等のスキルを備えた人がプロジェクト・マネージャーを勤めることが理想である。しかし、これだけの責務を果たせるスキルをもち備えた人を見つけるのは、非常に困難である。興味深いことに、プロジェクト・マネージャーの人材不足にもかかわらず、まだ養成・教育機関は存在しない。」と

説明されている。

2. カンザスのマーシー小児病院にみるプロジェクト・マネジメント

臨床研究基盤整備事業では関係者数名が、2006年11月、米国カンザス州のマーシー小児病院を視察した。そこでは、実際に多くの臨床試験にその立場で携わっておられる、小児臨床薬理学教室長 Gregory・L・Kearns 先生にお話をお伺いすることができた。

以下は、帰国後にまとめたものである。

2) の1.で示した、NIHのプロジェクト・マネジメントのページを提示した後に、

「1. What is Project Management for clinical trials in your hospital? 2. Who, When, How is Project Management for clinical trials done in your hospital? 」という質問をさせていただいた。

Kearns 先生のお答えは、

「Prior to submitting a clinical protocol to our human ethical committee, many steps occur. First, a confidentiality agreement is executed (after review by our hospital attorney and the Director of Research and Grants administration) between the pharmaceutical company sponsor and our hospital. This enables investigators and research coordinators to obtain information needed to assess study feasibility from a clinical and administrative perspective. If the study appears feasible, a pre-award contract specialist begins the process of contract and budget preparation. At the same time, the investigator and his/her clinical research coordinator begin putting the protocol into a proper format for IRB submission. Thus, two groups (i.e., investigator/coordinator and contract specialist) work simultaneously and in close cooperation to finalize the protocol, study contract and budget; all of which are done with input and negotiation from

the sponsor. Once all documents are finalized, the protocol is ready for submission to the human ethical committee. Generally, the time between approval of the CDA and ethical committee submission is 30-45 days. After ethical committee approval (generally 4 weeks from review to final acceptance), the protocol is initiated. Management responsibilities at this time reside with the principal investigator and his/her coordinator. At our institution, we also provide for periodic review/auditing of study compliance while patients are being enrolled. Following conclusion of enrollment, the principal investigator files a report to the IRB. This triggers entry of the post-award accounting specialist who manages all aspects related to billing of the sponsor for the research based on the stipulations outlined in the approved study contract. 」というものであった。

3. 米国で考えられ実施されている臨床試験プロジェクト・マネジメントより学ぶこと

メディカル・スクールの有無やそもそもの医療制度の違い等、米国と日本では、医療環境そのものが大きく違う。したがって、現時点での臨床研究の環境も違う。両国間で容易に比較はできない。それらを認識した上で、臨床試験におけるプロジェクト・マネジメントとは何かということについて言うのであれば、そのプロジェクトが期間内、予算内に確かな結果をもって安全に完了するということに的を絞ることができて、これは質の高い臨床試験を国内多施設共同で適正に円滑に推進していくためにも必要不可欠である、という考え方については、共有できるものであると思う。

先に、臨床試験のプロジェクト・マネジメントは、その臨床試験の規模によって、大きく、多施設に向けた全体的な作業と一施設内での作

業の2つに分けられるということを記したが、NIHの教科書は、主に前者の全体的な作業（ここには包括的なスケジュール管理という側面も含まれる）を、カーンズ先生のお答えは、主に後者の一施設内での作業を中心に示しているように感じられた。

4) 教育機関型の厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成」（主任研究者：中川雅生）との連携・協働

この研究班は、国内の、特に小児科領域での臨床研究を推進するための活動を、教育機関として実施することを目的としている。治験を含む臨床研究（特に小児科領域）に精通した医師の育成、小児の臨床研究や臨床試験に関わるCRC等の育成や小児のインフォームド・アセント用アイテムの開発を含め、臨床研究参加に向けた支援ができる人材育成のための教育プログラム作成を目指している。

私のここでの分担研究者としての担当は、小児を対象とした臨床試験プロトコル作成の支援と上記の教育プログラムの評価ということになっている。初年度である本年度は、臨床試験プロトコル作成の支援と言っても、まずは医師の臨床研究に対する意識がどのくらいのものであるか等、現状を知る必要があると考え、国立成育医療センター総合診療部のレジデントを対象に、臨床試験を含む臨床研究等に関する意識調査を試験的に計画・実施した。概して、現役レジデントは、小児臨床薬理学、臨床研究や臨床試験に係る教育をそれまでに、十分には受けていない状況であったものの、必要であるとする意識をかなり高く持っていることがわかった。診療に役立つような臨床研究に関する教育を、医学部学生、研修医、レジデント、フェローや

ファカルティー等が、その時々にも最も有効な方法で受けられるような環境を作り出す意義は高いものと思われた。

さらに、先行している米国の臨床研究の教育プログラム等（特に小児科領域）を参考とすべく、米国カリフォルニア州立大学サンフランシスコ校及びその関連病院を視察し、意見交換も行った。これらでの経験は、今後、臨床研究を学ぶための有用な教育方法を模索する上で、大いに参考となると考えられた。

医療機関型の本研究班との、臨床研究に関するレクチャー等による連携・協働は十分可能であり、そうすることは、国内の小児科領域の臨床研究や臨床試験を推進していくために、たいへん重要な意味を持つことになるであろうと期待できる。

D. 考察

医師主導治験（新生児及び小児の全身麻酔の補助でのクエン酸フェンタニル）での治験調整医師としての自らの経験は、臨床研究、特に、臨床試験のプロジェクト・マネジメントの体制確立に応用できるであろうものと考えられた。

医師主導治験での治験調整業務は、大きく治験開始前、実施中と終了後の3期に分けられる。内容は、治験実施計画書（プロトコル）の準備、CRFや同意説明文書準備、IRB審査資料の準備、プロトコル等の疑義事項への対応、被験者エントリー等の進捗管理、安全性情報のハンドリング、症例検討のための資料作成、症例検討会、データ固定、データ・マネジメントや統計解析業務の取扱い及び治験総括報告書作成が主たるものとなる。一連の流れの中で、プロジェクト・マネジメントの要は、適時に、関わる人の交通整理をしつつ、作業をスムーズに進めていくことであると思われた。

初年度である本年度は、このような検討の下、

実際に、いくつかの小児科領域の臨床試験プロジェクトに、マネジメントとしてのさまざまな形での参画を試みた。それらによって、医師主導治験の治験調整業務経験は、臨床試験のプロジェクト・マネジメントとしても、十分応用可能であることが示せた。

GCPを遵守すべき臨床試験では、さらに、煩雑な手続き、文書管理等に関する業務、種々の手順書の整備等が加わる。臨床試験の性質によっては、これらについても計画段階からきちんと考えておかねばならない。

よりよい診断と治療を求める臨床医の問いに答える臨床試験であって、特に多施設共同の場合には、全体的な作業（包括的なスケジュール管理という側面も含まれる）を把握し、プロジェクト・マネジメントを執り行うものは医師であることが望ましいという考え方がある。私もその意見には同感である。また、文献等による、プロジェクト・マネージャーに求められる資質等の調査からは、臨床研究推進国である米国ですら、多施設に向けた全体的な作業に携わる、包括的・理想的な能力を備えたプロジェクト・マネージャーの人材には欠くということであった。このような現状であることから推し量れば、日本には米国型のプロジェクト・マネージャーは存在しないと思われるが、国内小児科領域でも、医師主導治験等の経験により、臨床試験に調整医師として携わったものにも、プロジェクト・マネジメントの考え方が蓄積されつつある。しかしながら、現段階では、国内小児科領域では、まだ数名の医師に限られた経験をしたにすぎず、それらに頼るということにも、限界がある。

これに加えて、作業を適切に補佐する、製薬企業の治験に精通した人材等の協力は真に重要であり、彼らの参加や有能なCRCの協力・参加というものが必要である。このような人材

が有機的に活用されるような、システムティックにプロジェクト・マネジメントができる体制が構築され、整備されることが、小児科領域での、特に多施設共同臨床試験には重要であると考えられた。

なお、以下は時に忘れられがちであるが、プロジェクト・マネジメントをする医師はもちろんのこと、臨床試験を実際に担当する医師の診療に支障を来すことがあってはならないことも強調しておきたい。時間をも含む、限られた資源で正しい臨床試験が執り行われるために最も大切なのは、システムティックなプロジェクト・マネジメントが遂行されることと臨床試験に携わる医師すべてが、日頃から正しい臨床研究や臨床試験の素養を積極的に身につけておくということであろう。さらには、臨床試験の有効性のエンドポイント設定の議論等、特殊性のためにこれまで進んで来なかった、この分野での臨床試験方法論が蓄積され、ブラッシュアップされていくことも重要であろう。これらが、臨床研究や臨床試験の全体的なレベルを向上させることになるであろう。

次年度は、本年度の経験を生かし、主にシステムティックなプロジェクト・マネジメントの枠組み（体制を構築する）を作りたい。そのために、小児科領域以外でプロジェクト・マネジメントのノウハウを持つ医療施設や製薬企業関係者とも意見交換を行う予定であり、よりよい枠組みが作れるよう目指したい。

最終年度には、小児科領域でのシステムティックなプロジェクト・マネジメントの体制を整備しつつ、これを実際の臨床試験プロジェクトで運用したいと考えている。

小児科領域での臨床研究促進という同様の目的を持つ、教育機関型厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成」（主任研究者：

中川雅生）の班研究と本研究との間で、有意義な連携・協働ができれば、この領域での臨床研究推進はより進むに違いない。

E. 結論

本年度は、質の高い、小児科領域国内多施設共同臨床試験を適正に円滑に進めるために、自ら経験した、医師主導治験の治験調整医師としての業務について、プロジェクト・マネジメントの観点から振り返った。実際に、この検討を応用し、国内で予定されている、あるいは実施された小児科領域の臨床試験プロジェクトに対して、さまざまな形で、マネジメント業務することを試みた。

米国の臨床試験現場でも理想的なプロジェクト・マネージャーは人材不足とされる向きもあるようであるが、現実には多くの小児科領域臨床試験が遂行されていることが確認できた。

小児科領域全般に通ずる臨床試験の方法論が蓄積されていくこと、現場の小児科臨床医が、よりよい診断と治療のために、普段から臨床研究や臨床試験の素養を身につけられるような環境が整備されることができれば、これも小児科領域の臨床研究プロジェクトを進める上で有用であって、引いては臨床の質も向上することになる。

このような考えをもって、私たちは、医師自らが国内小児科領域の多施設共同臨床試験を適正に円滑に遂行していくためには、小児科領域の特殊性をよく理解し、製薬企業の治験にも精通した人材や CRC 等の協力が保証された、システムティックなプロジェクト・マネジメント体制が確立され、運用されることが最も重要であると結論した。

臨床医の携わる臨床研究や臨床試験では、診療に支障を来さない中で、そのプロジェクトを期間内、予算内に確かな結果をもって、安全に

完了するよう努めることが大切であることは言うまでもない。

なお、本研究報告書の実際に関わったプロジェクトの資料作成にあたっては国立成育医療センター成育医療臨床研究センターの佐古まゆみ氏、医師主導治験治験調整医師業務部分の資料作成にあたっては国立成育医療センター治験管理室の斉藤秀和氏及び鈴木健夫氏の多大なるご協力をいただいた。この場をおかりして心からの御礼を申し上げたい。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

G. 研究発表

本研究結果に直接関係する研究発表等。

1. 論文発表

土田 尚：医師主導治験で生じる副作用情報等を中心とした問題点。日本小児臨床薬理学会雑誌 2006；1：49-57.

2. 学会発表

土田 尚：医師主導治験体制の現状と問題点。第109回日本小児科学会学術集会，2006，金沢。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当する事実・予定はない。

参考文献

- 1) 大橋靖雄、荒川義弘編集：臨床試験の進め方。I. 1. a. 臨床医学と EBM、臨床試験 2006；南江堂，東京。
- 2) ICH について：
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/aboutich/altxt3.pdf>
- 3) ICH -GCP：

<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e6/e6step4.pdf>

- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容：中央薬事審議会答申、平成9年3月13日付。
- 5) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：厚生省令第28号、平成9年3月27日付。
- 6) 小松秀樹：医療崩壊「立ち去り型サボタージュ」とは何か 2006；朝日新聞社，東京。
- 7) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令：厚生労働省令第106号、平成15年6月12日付。
- 8) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について：薬食審査発第0722014号、平成16年7月22日付。
- 9) 土田 尚：医師主導治験で生じる副作用情報等を中心とした問題点。日本小児臨床薬理学会雑誌 2006；1：49-57.
- 10) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針：文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示；平成13年3月29日策定、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正。
- 11) 遺伝子臨床研究に関する指針：文部科学省・厚生労働省告示；平成14年3月27日策定、平成16年12月28日全部改正。
- 12) 疫学研究に関する倫理指針：文部科学省・厚生労働省告示；平成14年6月17日策定、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正。
- 13) 臨床研究に関する倫理指針：厚生労働省告示；平成15年7月30日策定、平成16年12月28日全部改正。
- 14) John I. Gallin 編集、井村裕夫監修、竹内正弘、藤原康弘、渡辺亨監訳：NIH 臨床研究の基本と実際、26 臨床研究プロトコルの作成一

- 技術的方法論 2004 ; 丸善株式会社, 東京.
- 15) 大橋靖雄、荒川義弘編集：臨床試験の進め方. Ⅲ. 1. B. プロトコール作成 2006 ; 南江堂, 東京.
- 16) 自ら治験を実施する者による治験により収集された資料に基づき承認申請が行われた新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の

- 留意事項について：厚生労働省医薬食品局事務連絡、平成 18 年 11 月 20 日付.
- 17) John I. Gallin 編集、井村裕夫監修、竹内正弘、藤原康弘、渡辺亨監訳：NIH 臨床研究の基本と実際、15 大規模臨床試験－臨床研究施設 2004 ; 丸善株式会社, 東京.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田中敏章	成長ホルモン (GH) 分泌正常の低身長児にたいするGH治療は有効か?	五十嵐 隆	E B M 小児疾患の治療	中外医学社	東京	2007	236-240

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中村秀文	医師主導治験と企業治験	日本医師会雑誌	135	185-190	2006
Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M, Fujimoto J, Bessho F, Horibe K, Tsunematsu Y, Imashuku S;	Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study.	Cancer	107	613-619	2006
塩沢裕介, 北村紀子, 竹野内寿美, 田口智子, 大喜多肇, 林泰秀, 小原明, 花田良二, 土田昌宏, 藤本純一郎, 清河信敬.	4カラーデジタルフローサイトメーターを用いた小児白血病マーカー中央診断の試み.	Cytometry Research	16	11-17	2006
Tanaka T, Fujieda K, Yokoya S, Shimatsu A, Tachibana K, Tanaka H, Tanizawa T, Teramoto A, Nagai T, Nishi Y, Hasegawa Y, Hanew K, Fujita K, Horikawa R, Takada G, Miyashita M, Ohno T, Komatsu K	No improvement of adult height in non-growth hormone (GH) deficient short children with GH treatment	Clin Pediatr Endocrinol	15	15-21	2006
Chihara K, Kato Y, Tanaka K, Shimatsu A, Kohno H, Tanaka T, Irie M	Effect of growth hormone treatment on trunk fat accumulation in adult GH-deficient Japanese patients: a randomized, placebo-controlled trial	Current Medical Research and Opinion	22	1973-1979	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chiraha K, Shimatsu A, Kato Y, Kohno H, Tanaka T, Takano K, Irie M	Growth hormone (GH) effects on central fat accumulation in adult Japanese GH deficient patients: 6-month fixed-dose effects persist during second 6-month individualized-dose phase	Endocr J	53	853-858	2006
Ito Y, Fujieda K, Tanaka T, Takano K, Chihara K, Seino Y, Irie M	Low-dose growth hormone treatment (0.75 mg/kg/week) for short stature in patients with Turner syndrome: Data from KIGS Japan	Endocr J	53	699-703	2006
Norishige Yoshikawa, Masataka Honda, Kazumoto Iijima, Midori Awazu, Shinzaburo Hattori, Koichi Nakanishi, Hiroshi Ito, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group	Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial	Clin J Am Soc Nephrol	1 (3)	511-517	2006
土田 尚	医師主導治験で生じる副作用情報等を中心とした問題点	日本小児臨床薬理学会雑誌	19 (1)	49-53	2006

1. 成長ホルモン (GH) 分泌正常の低身長児に対する GH 治療は有効か？

1

成長ホルモン分泌不全症 (GHD) に対する成長ホルモン (GH) 治療は、我が国では 1975 年より適応になったが、当初は下垂体より抽出した GH であったために供給が少なく、成長科学協会にて適応判定を行って治療していた。その時の診断基準は、現在より厳しく、2 つ以上の GH 分泌刺激試験の GH 頂値が 5 ng/ml 以下という、現在の重症型に相当するものであった。

その後遺伝子組換え GH が市販されるようになり、また診断基準も世界的に 2 つ以上の GH 分泌刺激試験の GH 頂値が 10 ng/ml 以下と緩和され、GH 治療を受ける低身長小児の数も増えてきている。現在は、すべての GH 測定キットがリコンビナント hGH 標準品を用いているので 6 ng/ml 以下となっている。しかし、「2 つ以上の GH 分泌刺激試験の GH 頂値が 6 ng/ml 以下」という基準は、1 つの分泌刺激試験だけでは false negative があるために 2 つという基準が設けられているのだが、拡大解釈されて「3 つ以上の負荷試験をやってそのうち 2 つが 6 ng/ml 以下」ならば GHD として治療対象とされてきている。しかし 1 つでも GH 頂値が 6 ng/ml 以上なら、GH 分泌能は正常と考えらる。本論文では、我が国におけるこれらの 1 つでも GH 頂値が正常な症例を軽症 GHD とよび、軽症 GHD を対象とした我が国の研究と、欧米の non-GHD 性低身長症への GH 治療の有効性について検討した結果を述べる。

GH 治療の目的は、1 つには早期に正常身長に catch-up することにより、低身長に伴う心理社会的なストレスの改善 (QOL の改善) であり、最終的には成人身長を正常化し、社会生活に適応することである。従って、この 2 つの点より GH 治療を評価する必要がある。

2

我が国における GHD における GH 治療に関しては、治療量が一律 0.175 mg/kg/週であり、当然のことながら軽症 GHD も同じ量で治療されている。この用量は、世界的に見ても、一番低い治療量である。この用量では、軽症 GHD の成人身長を改善することができないことを前提にして、治療適否を検討すべきである。

3

もともと、我が国において定められた治療量は歴史的に単一用量の治験しか行われておらず、主に重症 GHD の 1 年の成長率の改善をもって GH 治療が認可された。したがって認可された時点では、QOL の改善に関するエビデンスも、成人身長の改善に関するエビデンスもなかった。

現在では、0.175 mg/kg/週の治療量では、軽症 GHD および non-GHD 性低身長症の成人身長の改善に対して有効でないというエビデンスが集積されつつある。

1) 現在の GH 治療が軽症 GHD の成人身長に改善に有効でないというエビデンス

すでに秋田の疫学データより、non-GHD 性低身長症は無治療でも 50~65% は成人身長が正常化することが知られており¹⁾, non-GHD 性低身長症に対して GH の有効性を示すには、背景因子が一致した 2 群を治療群と無治療群に分けて、成人身長に達するまで経過を追う必要があるが、我が国ではこのような臨床研究ができる状況にない。従って、retrospective に軽症 GHD または non-GHD 性低身長症の成人身長までのデータを、他の疫学データか、無治療で成人身長に達した低身長児のデータを集めて比較することになる。

Kawai ら²⁾は、9 名の軽症 GHD 男子に 0.5 単位/kg/週 (0.17 mg/kg/週) の量で平均 4.2 年治療したが、成人身長の平均は 154.2 cm で、無治療の 18 名の 162.0 cm より有意に低かったと報告している。思春期に入った骨年齢には有意差がないが、治療群が思春期の伸びが有意に少なかった。しかし、この報告には開始時の身長 SDS が記載されておらず、開始時の骨年齢に約 1 歳の差が見られているので、GH 治療が身長を低くするという結論には、同意しがたい。同じグループが、GH 治療 11 名の軽症 GHD 女子を 0.5 単位/kg/週 (0.17 mg/kg/週) の量で平均 4.2 年治療したが、無治療の 11 名の non-GHD 性低身長症女子と成人身長に有意差がなかったと報告している³⁾。

我々も成長科学協会のデータを解析し検討した⁴⁾。対象は、GH 治療の適応がありと判定された者で、1 つでも負荷試験で GH 頂値が 10 ng/ml (現在の基準では 6 ng/ml) を越えた者のうち、男子で 11 歳以前に、女子で 10 歳以前に rhGH 治療が開始された男子 65 名、女子 76 名 (GH 群)。GH 治療開始年齢の平均は、男 10.4 歳、女 9.6 歳であった。対照として、秋田の疫学調査で 6 歳時の身長 SDS が -2 SD 以下の男子 119 名、女子 127 名 (秋田群) を用いた。秋田の低身長児との比較では、前思春期の身長 SDS は GH 治療群が有意に低く、成人身長も有意に低かったが、身長 SDS の変化は有意差がなかった (表 1)。

また、GH 治療群の治療開始時と未治療群の 6 歳時身長 SDS をあわせたケースコントロールスタディーでも、表 2 のごとく成人身長にも身長 SDS の変化に差はなく、GH 分泌能が正常と考えられる軽症 GHD に対する成長ホルモン治療は、現在の定義で現在の

表 1 GH 治療群全例と対照群全例の比較

	男子		女子	
	GH 治療群	対照群	GH 治療群	対照群
n	64	119	76	127
6 歳時または GH 治療開始時身長 SDS	-2.68 ± 0.36*	-2.36 ± 0.36	-2.87 ± 0.63*	-2.39 ± 0.43
成人身長 (cm)	159.2 ± 4.8*	161.1 ± 4.3	146.0 ± 6.0*	148.8 ± 4.4
成人身長 SDS	-2.01 ± 0.86*	-1.66 ± 0.76	-2.38 ± 1.20*	-1.83 ± 0.88
身長 SDS の変化	0.67 ± 0.77	0.71 ± 0.80	0.49 ± 0.85	0.56 ± 0.68

*p < 0.05 vs 無治療群