

れるが、特に外国での市販後の情報では細かい経緯が把握しにくく、この情報で内容を十分検討することは難しいと感じる。外国研究報告は、クエン酸フェンタニルの場合、例えば、臨床研究において評価対象とされる医薬品ではなく、併用薬として使用されている等の報告が多く、やはり、この報告を基に、事象の内容を十分に検討できるかと言われると、これも難しく感じる。

国立がんセンターの藤原は、第2回治験のあり方に関する検討会において、薬事法施行規則の規定する重篤（既述）と臨床的な重篤は異なる、各種届出の様式が定められている、面会を求められることもある等（医師主導治験実施における問題があること）を強調していたことも付記しておく⁶⁾。

医師主導治験副作用情報等の取扱いに関する問題点解決の糸口

医師主導治験で生じる副作用情報等の取扱いについては、医師主導治験実施中にも、製薬企業は従来どおり、当該治験薬と成分が同一性を有すると認められるものによる有害事象については、責任を持つべきである。自ら治験を実施する者は、その治験で発生した有害事象を中心に主体性をもって考えていくべきであり、その他の情報を、製薬企業としばしば重複してハンドリングする必要はないであろうと、個人的には考えていた。

このように考えるに至った理由は、自ら治験を実施する者にとって、既述したような煩雑な作業、例えば、製薬企業と重複して報告される、副作用情報のハンドリング等が、明らかに必要と考えられるより多くの範囲にわたって生じており、他の診療業務にまで支障が出るような状態の連続を、自ら実際に経験していたことにもよる。

平成17年3月には、厚生労働省による、治験のあり方に関する検討会も発足した。治験のあり方という広い範囲の議論であるが、その中で、前述のとおり、医師主導治験における副作用報告等についても取り上げられており、改善の方向で進んできた。特に、平成17年9月29日に開催された第6回では、中間まとめ（その1）案、平成17年10月26日の第7回では、中間まとめ（その1）が出された^{7,8)}。

中間まとめによれば、多施設共同治験における治験中の副作用・感染症（以下副作用等）症例報告の対象について、国内既承認の医薬品の効能・効果等の一部変更のための治験では、原則として、治験を実施する医療機関内で発生したものであって、①未知の副作用等による死亡、又は死亡のおそれのある症例、②未知の副作用等による重篤な症例、③既知の副作用等による死亡、又は死亡のおそれのある症例を規制当局への報告対象とする。一方、海外における当該被験薬による副作用等症例報告については、当該治験薬の承認を有する製薬企業が、副作用等症例報告に関する義務を有していることを踏まえ、報告対象から除外することとする。なお、添付文書の改訂等に係る措置報告、及び当該被験薬に係る研究報告については、従前のとおり報告対象とするようになっており、私たちの経験からも導き出された

であろう策にも似る。これに併せて種々の通知が発出された^{9,10,11,12)}。

これらの整備で、私たちが体験し、困難を感じていた、製薬企業としばしば重複して報告していた副作用等報告の一部、即ち外国症例報告、多くはCIOMS Formである、については、自ら治験を実施する者が報告する義務はなくなった。しかしながら、クエン酸フェンタニル医師主導治験の場合には、先に示したように、研究報告及び措置報告もCIOMS Formと同程度の数存在していたので、正直に言えば、自ら治験を実施する者の負担軽減感、副作用情報等に関して、それ程大きくなかったように感じる。クエン酸フェンタニルの経験のみから言えば、既述したように、CIOMS Formにしても、研究報告及び措置報告にしても、報告された内容から判断できることは、非常に限られたものであることが多いと思われたので、医師主導治験で、このような経験が蓄積、分析されていく過程で、もう少し踏み込んだ、副作用等報告のあり方が議論できるようになるとよいと考える。それでも、医師主導治験については、副作用等報告に限らず、現時点では、実施しながら問題点を洗い出し、整備していこうとする姿勢があり、このことが、自ら治験を実施する者の目的達成の意欲を刺激していることは事実であろう。因みに、がん領域での、メシル酸イマチニブ医師主導治験では、開始後しばらくの副作用等報告の約9割がCIOMS Formであると聞いており、この場合には、医師主導治験の、自ら治験を実施する者の負担軽減として、かなり大きなものになったと思われる。

なお、小児科領域の医師主導治験では、経験することはなかったが、医師主導治験で生じる、副作用情報等の問題点については、以下も治験のあり方に関する検討会の中間まとめで示され^{7,8)}、整備された。薬事法第80条の2及び関連通知で、一の実施計画書に基づき多施設共同治験を実施し、治験届を連名で提出した場合には、副作用等報告書も連名で提出することが可能とされている。当初一旦治験届提出後、新たに治験を実施する医療機関が追加された場合には、当該追加医療機関は、他の治験実施医療機関とは別に副作用等報告書を作成し、提出しなければならないこととなっていたが、この報告書については、各医療機関における副作用に対する判断、評価及び対応等が同じであれば、各医療機関すべてからの報告を一つにまとめて、連名で規制当局に提出することができる旨が周知された。

更に、副作用情報等が主体ではなかったにせよ、平成18年1月26日に、治験のあり方に関する検討会の中間まとめ（その2）が取りまとめられ、それを受けて、「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」（平成18年厚生労働省令第72号）が公布され、平成18年4月1日から施行されたことを付け加えておく^{13,14)}。

おわりに

ここでは、医師主導治験副作用情報等の問題点や解決策を中心に話をした。

本来、今後も必要とされよう、医師主導治験を円滑に進め

るために、その副作用情報等の取扱いについて検討され、そこで生じる、自ら治験を実施する医師に掛かる過度の負担を軽減する方策が整備されることは、医師主導治験副作用情報等で生じる問題点の一部を解決することに過ぎない。

自ら治験を実施しようとするれば、治験実施計画書の作成の他、自ら治験実施の準備や管理のための標準業務手順書(Standard Operating Procedures, SOP)、モニタリングや監査のためのSOPの作成、補償や特定療養費の考え方の整備、煩雑な手続きを必要とする届出等、実に多くの作業が発生する。これらに、適正に対処するためには、その調整事務を執り行う医療施設に、プロジェクトマネージャー、データマネージャー、生物統計や臨床薬理に明るい者を集中的に置き、メンバーが医師であれば、診療に支障を来さないよう配慮できるようなチームを組んで、きちんと対応していける、支援体制を確立することが必要となろう。各共同治験実施医療機関においても、医師主導治験へ適正な対応ができるよう、また医師にあっては、診療に支障を来さないよう準備が必要となろう。このように、医師主導治験を円滑に進めるために、ハード面を整えると同時に、ソフト面の整備をすることも重要であることは、覚えておくべきことである。

ソフト面の整備、これは、医師主導治験を担う人材の育成に他ならない。自ら治験を実施しようとする医師側には、臨床研究や臨床試験、特に、治験に関するGCPをも含む、十分活用できる知識がなければならぬ。治験実施計画書作成のための、例えば、有効性のサロゲートエンドポイントの決定であったり、用法・用量の設定であったり等、特に、小児科領域での臨床試験のための方法論に関する知識等も備わっていれば、診療とのバランスも、現在よりは、主体的にうまく取っていかれるものと思われるし、何より、小児科臨床のレベル向上にも繋がるに違いない。これは、臨床試験や臨床研究を良く理解している医師を育成するということに限ったものではなく、治験コーディネーター(Clinical Research Coordinator, CRC)の育成についても同様である。人材の育成は最も重要である。

こどもたちに、できるだけ早く、最良な薬物療法を提供するためにも、今後も、小児科領域での、医師主導治験は行われていくはずである。まだ、わが国では、はじめられたばかりのものであることから、その都度、問題点を抽出し、解決策を講じていく必要がある。

文献

- 1) 「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の施行について」(平成16年6月12日付、医薬発第0612001号)
- 2) 「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」(平成16年7月22日付、薬食審査発第0722014号)
- 3) 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業:「適応外使用」の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究」平成16年度報告書。(主任研究者:黒川 清, 分担研究者:小野俊介, 土田 尚, 藤原康弘, 山本晴子)
- 4) 「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」(平成17年3月20日付、薬審第227号)
- 5) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/dl/s0420-6g.pdf>
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/dl/s0420-6e.pdf>
- 7) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/dl/s1026-3c.pdf>
- 8) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/dl/s1026-3d.pdf>
- 9) 「「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」の改正について」(平成17年10月25日付、薬食審査発第1025005号)
- 10) 「「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について」(平成17年10月25日付、薬食審査発第1025009号)
- 11) 「「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について」の改正について」(平成17年10月25日付、薬食審査発第1025013号)
- 12) 「自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて」(平成17年10月25日付、薬食審査発第1025017号)
- 13) 「「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」(治験審査委員会の質及び機能の向上関係)の施行について」(平成18年4月1日付、薬食発第0401001号)
- 14) 「「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」(治験審査委員会の質及び機能の向上関係)の施行に関する留意事項について」(平成18年4月1日付、薬食審査発第0401001号)

原著

Body Mass Index(BMI) Z スコア (SD スコア)と肥満度の相関
—内分泌外来を受診した小児における検討—

磯島 豪 内木康博 堀川玲子 横谷 進 田中敏章



日本成長学会

たなか成長クリニック内

〒154-0004 東京都世田谷区太子堂 1-12-39 堀商ビル 1F TEL: 03-5432-5281

原著

Body Mass Index(BMI) Z スコア (SD スコア)と肥満度の相関
—内分泌外来を受診した小児における検討—磯島 豪^{1,3)} 内木康博¹⁾ 堀川玲子¹⁾ 横谷 進^{2,3)} 田中敏章^{3,4)}

要旨：小児肥満判定に、世界では、研究にBMIが、臨床的に肥満度が多用されるが、日本では両方ともに肥満度が使用される傾向がある。理由の1つとして日本にBMIの標準曲線が存在しなかったことが挙げられるが、2006年にLMS法を用いて年齢ごとに正規化されたBMI標準曲線が報告された。国立小児病院内分泌代謝科外来を初診した1877人(男児971人、女児906人)について、肥満度と上記標準曲線の報告より算出したBMI Zスコア(SDスコア)の相関を調べたところ、有意で強い相関が認められた($p<0.0001$)。BMIの+1SDが肥満度の約15%、+2SDが約30%に相当しており、臨床でBMIを肥満度と同様の意味で、肥満判定に使うことは可能と考えられた。また、これまで肥満度において不明であった集団の中での相対関係は、今回の検討でのBMIとの相関関係を通じて推定できるようになった。しかし、そのような間接的な推定は不正確であり、本来は集団との相対的な関係を表すZスコアまたはパーセンタイル表示の可能な標準体重が必要であると考えられた。そのためには、年齢に対して正規化された2000年版身長・体重曲線と同様にLMS法を用いて、身長に対して正規化された体重曲線が作成される必要があると考えられた。今回検討した集団は低身長に偏りが存在するため、今後一般集団での検討も必要である。

Key words：肥満、Body Mass Index、Zスコア、肥満度、LMS法、べき乗変換

はじめに

近年小児肥満が世界的に増加しており、高度肥満に伴う耐糖能異常の増加も報告されている¹⁾。それとともに国内でも日常診療において、小児の肥満に遭遇する機会が増加している。診療の中で肥満を評価する際には、身長、体重に基づく体格指数が最も簡便で実用的である。体重(kg)を身長(m)の2乗で除したBody Mass Index(以下BMI)は、成人では肥満の指標として最も多く用いられ、BMI 25 kg/m²以上が肥満とされる²⁾。一方小児では、BMIは標準値が成長とともに変化するため肥満の指標に使用することは難しいとされ、標準体重に対する過体重度である肥満度(100×(実測体重-標準体重)/標準体重)が用いられ

てきた。日本の小児肥満症の診断基準には肥満度が用いられ、BMIの意義は世代間比較、国際比較などに限られるとされている³⁾。世界的には、1997年にInternational Obesity Task Forceにおいて、種々の体格指数を検討した結果、小児肥満判定の代替指標としてBMIが完璧ではないが、最も妥当であるという合意⁴⁾がなされた後、少なくとも研究にはBMIを使用する傾向にある。ただし、体重は正規分布しないため、BMIも当然正規分布せず、身長のように直接に標準偏差(SD)スコア化できない。SDスコア化するために、多くの国ではBMI標準曲線作成の際にLMS法⁵⁾を用い、年齢別に歪度(skewness)を補正し、データを正規分布化させるべき乗変換(Box-Cox変換⁶⁾)を使用している。日本においても2006年にInokuchiらによりLMS法⁵⁾を用いてパーセンタイル曲線が作成された⁸⁾。これにより、日本でも初めてBMIをパーセンタイルまたはZスコア(SDスコア)で表現することが可

1) 国立成育医療センター 内分泌代謝科
2) 同 第一専門診療部
3) 同 臨床研究センター
4) 現 たなか成長クリニック

能になった。

そこで、今回我々は、肥満の指標として世界的に使用されているBMI Zスコアと日本で使用されている肥満度の相関について検討を行った。現在日本で頻用される肥満度には、標準体重の算出方法の異なる村田らの方法(以下村田法)⁹⁾と伊藤らの方法(以下伊藤法)¹⁰⁾があるため、それぞれについて検討を行った。さらに過去の文献を参考にして、日本で用いられている体格指数の問題点について考察した。

対象と方法

LMS法では、相加平均、相乗平均、調和平均が組み入れられた公式から、歪度を代表するL値、中央値を代表するM値、変動係数を代表するS値が各年齢層で計算される。Inokuchiらの報告⁸⁾では、通商産業省が1978年 - 1981年に行った横断的調査により、日本13ヶ所(北海道、岩手、福島、新潟、石川、東京、静岡、愛知、京都、大阪、広島、高知、鹿児島)から得られた1.5歳から18.5歳の男児14,012人、女児13,781人のデータを使用し、各年齢層のL、M、S値を算出している。下記の(1)式にこれらの値と個々人のBMIを代入すると、BMIのSDスコアに相当するZスコアが対象者一人一人について算出される⁹⁾。

$$Z = \{(BMI/M)^L - 1\} / L/S \quad (1)$$

国立小児病院内分泌代謝科外来を1976年2月から2001年6月までに種々の理由で初診した2,244人の記録(身長、体重、暦年齢)から肥満度及びBMI Zスコアの両方が算出できた1.5歳から17.5歳の男児971人、女児906人を対象とした。対象とされた児の暦年齢、および身長のSDスコアの分布を図1、2に示す。肥満度は村田法⁹⁾、伊藤法¹⁰⁾の2つを用いて算出した。村田法は学校保健統計で報告されている年齢別身長体重相関表から、等確率偏差楕円法を用いて5%棄却楕円内に存在した資料について、身長を独立変数とする1次式で相関を求めたものである。これにより5歳以上の児に対して年齢別に身長に対応する標準体重が求められる。伊藤法は年齢別身長体重相関表から全年齢の身長体重相関表を作成した後、各身長における50パーセンタイルの体重(標準体重)を求め、標準体重の身長との相関を身長の3次式で表したものである。乳幼児発育調査に基づいて求めた式(幼児用)と学校保健統計に基づいて求めた式(学童用)の2種類存在

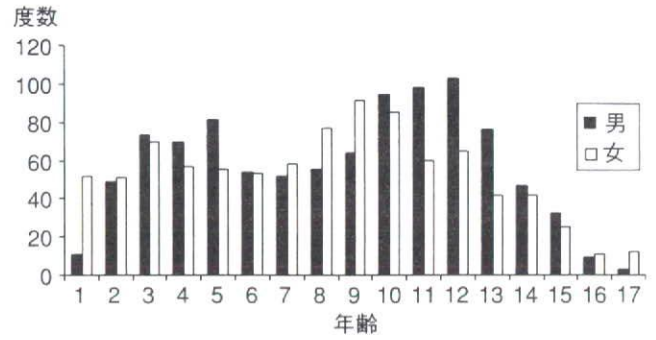


図1 対象とした年小児の年齢の分布

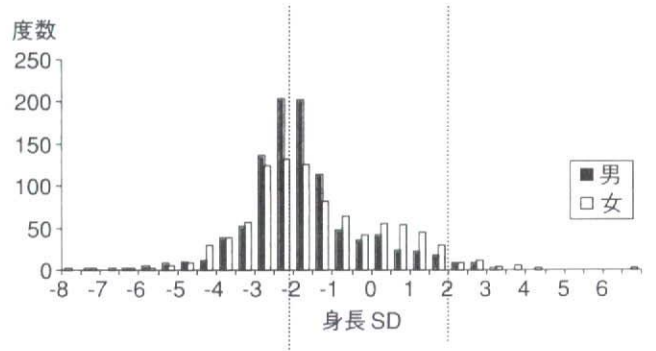


図2 対象とした小児の身長の分布

するが、年齢に対する区別は幼児と学童のみで、身長に対して一義的に標準体重が決まる。

このようにして算出した数値を用いて、BMIのZスコアと肥満度との相関について検討を行った。さらに内分泌代謝科の初診外来では低身長の小児が多いことから、身長により-2SD以下(低身長)、-2SDから+2SD(普通身長)、+2SD以上(高身長)の3群に分類し、それぞれのBMI Zスコアの特徴について検討した。

結果

BMIのZスコアは、2つの肥満度との間で男女とも有意で強い相関が認められた。村田法の肥満度との相関の結果を図3a、b、伊藤法の肥満度との相関を図4a、bに示す。3次関数による回帰式はそれぞれ、以下の通りである。

男児；

$$\text{肥満度(村田法)} = 6.160 + 9.994 \times (Z\text{スコア}) + 1.686 \times (Z\text{スコア} - 0.198)^2 + 0.124 \times (Z\text{スコア} - 0.198)^3 \quad (R^2 = 0.793, P < 0.0001)$$

$$\text{肥満度(伊藤法)} = 4.471 + 10.094 \times (Z\text{スコア}) + 1.154 \times (Z\text{スコア} - 0.227)^2 + 0.043 \times (Z\text{スコア} - 0.227)^3 \quad (R^2 = 0.851, P < 0.0001)$$

女兒；

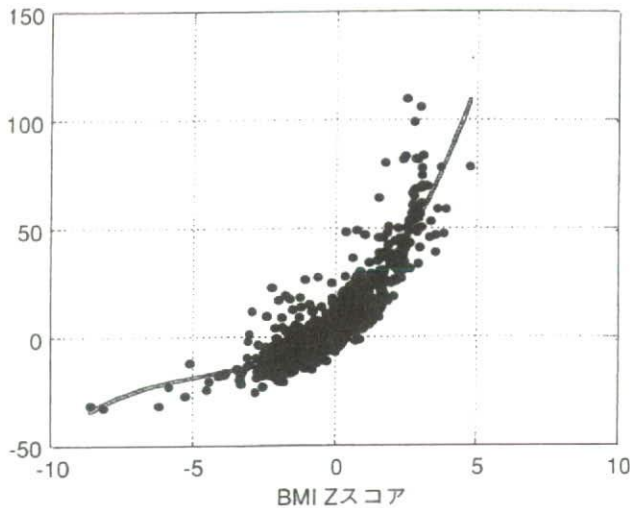
$$\text{肥満度(村田法)} = 4.355 + 10.399 \times (\text{Zスコア}) + 1.248 \times (\text{Zスコア} - 0.153)^2 + 0.123 \times (\text{Zスコア} - 0.153)^3 \quad (R^2=0.659 \quad P<0.0001)$$

$$\text{肥満度(伊藤法)} = 3.411 + 9.810 \times (\text{Zスコア}) + 1.197 \times (\text{Zスコア} - 0.0002)^2 + 0.087 \times (\text{Zスコア} - 0.0002)^3 \quad (R^2=0.853 \quad P<0.0001)$$

これらの回帰式から計算される肥満度30%、20%、-15%に対応するZスコアを表1-1に、逆にZスコア±1SD、±2SDに対応する肥満度を表1-2に示す。

さらに、これらの相関を身長群別にプロットした(図5a、b、図6a、b)ところ、男児女児ともに、村田法では低身長の児がBMI Zスコアに比べて肥満度が高い方に広く分布する傾向があった。低身長と高身長を除いた普通身長(-2SD<身長<+2SD)の児について、BMI Zスコアと肥満度との相関を検討した。図2に示したように、身長の分布は普通身長の群においても低身長の側に偏っていたにもかかわらず、「普通身長」だけを対象を絞ることによりR²はさらに上昇した。

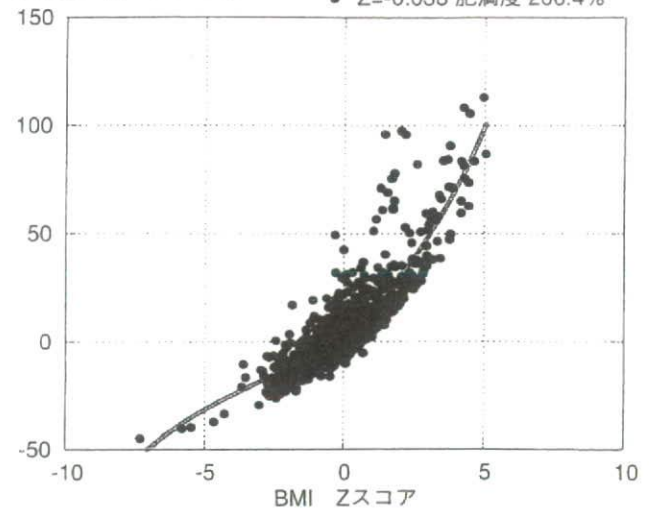
肥満度(村田法)(%)



$$\text{肥満度(村田法)} = 6.160 + 9.994 \times (\text{Zスコア}) + 1.686 \times (\text{Zスコア} - 0.198)^2 + 0.124 \times (\text{Zスコア} - 0.198)^3 \quad (R^2=0.793)$$

図3a 肥満度(村田法)とBMI Zスコアの関係(男児)

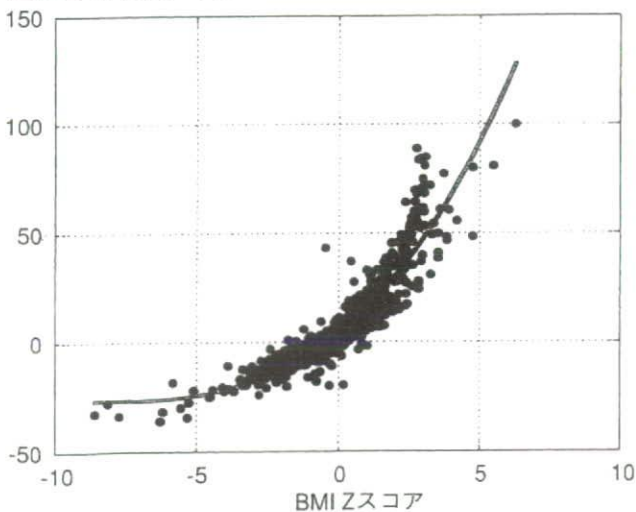
肥満度(村田法)(%)



$$\text{肥満度(村田法)} = 4.355 + 10.399 \times (\text{Zスコア}) + 1.248 \times (\text{Zスコア} - 0.153)^2 + 0.123 \times (\text{Zスコア} - 0.153)^3 \quad (R^2=0.659)$$

図3b 肥満度(村田法)とBMI Zスコアの関係(女児)

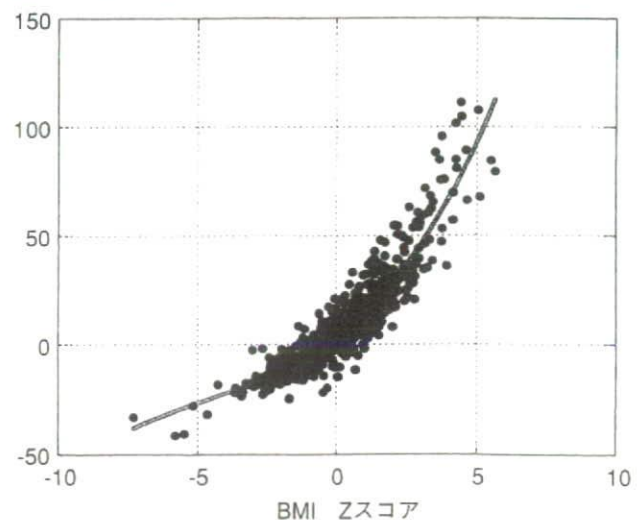
肥満度(伊藤法)(%)



$$\text{肥満度(伊藤法)} = 4.471 + 10.094 \times (\text{Zスコア}) + 1.154 \times (\text{Zスコア} - 0.227)^2 + 0.043 \times (\text{Zスコア} - 0.227)^3 \quad (R^2=0.851)$$

図4a 肥満度(伊藤法)とBMI Zスコアの関係(男児)

肥満度(伊藤法)(%)



$$\text{肥満度(伊藤法)} = 3.411 + 9.810 \times (\text{Zスコア}) + 1.197 \times (\text{Zスコア} - 0.0002)^2 + 0.087 \times (\text{Zスコア} - 0.0002)^3 \quad (R^2=0.853)$$

図4b 肥満度(伊藤法)とBMI Zスコアの関係(女児)

表1-1 肥満度による肥満・やせ定義に対応するBMI Zスコア

		男		女	
		村田法	伊藤法	村田法	伊藤法
肥満度	+30%	+1.46	+1.73	+1.63	+1.88
	+20%	+1.01	+1.33	+1.14	+1.32
	-15%	-2.39	-2.46	-1.69	-2.07

表1-2 BMI Zスコア±1SD、±2SDに対応する肥満度

		男(%)		女(%)	
		村田法	伊藤法	村田法	伊藤法
Zスコア	+2	+32.0	+28.2	+30.2	+28.5
	+1	+17.5	+15.7	+15.7	+14.5
	-1	-1.6	-4.0	-4.6	-5.3
	-2	-7.5	-10.6	-11.9	-12.1

表1-3 米国のBMIパーセンタイルによる肥満・やせ定義に対応する本研究で肥満度

		男(%)		女(%)	
		村田法	伊藤法	村田法	伊藤法
パーセンタイル	95	26.6	23.6	24.7	23.2
	85	17.8	15.8	16.2	15.0
	5	-5.35	-8.39	-9.47	-9.91

表2 18歳時BMI25、30に対する各国のBMI Zスコア
(文献16のデータに文献8より算出したデータを加えて作成)

国	男		女	
	BMI=25	BMI=30	BMI=25	BMI=30
ブラジル	1.68	3.1	1.03	2.1
英国	1.30	2.37	1.19	2.25
香港	1.19	1.86	1.29	2.10
オランダ	1.60	2.71	1.52	2.73
シンガポール	1.25	2.12	1.48	2.33
米国	0.91	1.84	0.97	1.76
日本(文献8より算出)	1.52	2.59	1.87	3.36

考案

今回の検討で明らかになった最も重要な点は、図3、4に示した通りBMI Zスコアと肥満度は強い相関を示したことである。これにより両者とも小児肥満判定の代替指標として同じように使用可能な体格指標で

あると考えられた。さらに、表1に示した通り肥満度20%、30%に相当するBMI Zスコアは+1.01~+1.33、+1.46~+1.88、BMI Zスコア+1SD、+2SDに対応する肥満度は14.5%~17.5%、28.2%~32.0%と、2つの体格指数の対応関係がある程度示されたことにより、いずれの体格指数も、臨床的に使用する際の感触をつかむことができると考えられた。米国における1998

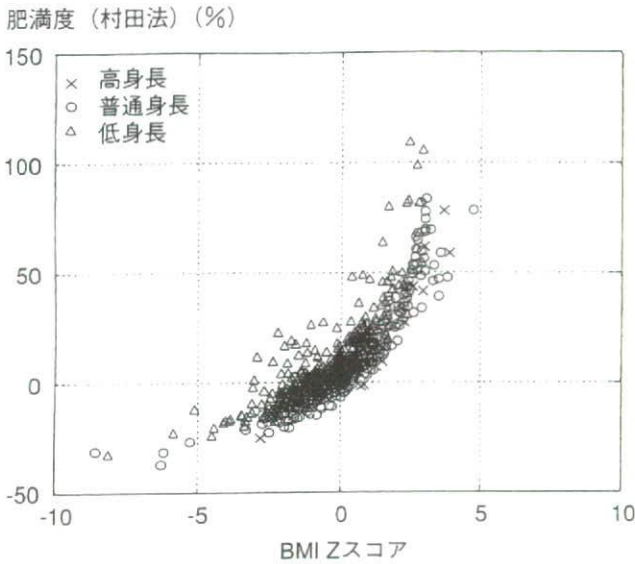


図5a 身長別の肥満度（村田法）とBMI Zスコアの関係（男児）

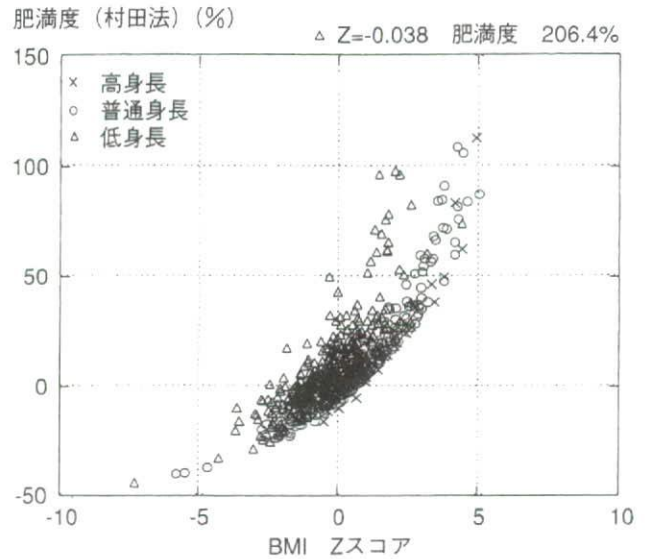


図5b 身長別の肥満度（村田法）とBMI Zスコアの関係（女児）

年の「肥満の治療と評価に関する勧告」¹⁴⁾によると、BMIが95パーセンタイルを超えるものは病気や死亡の危険が高まるため医学的な評価が必要とされ、85パーセンタイルを超えるものは、高血圧や脂質代謝異常が認められないか注意深く経過観察が必要とされている。ここで、BMIのパーセンタイル表示をZスコアと置き換えれば、Zスコアは分布を正規化された後に算出された値であるため、95パーセンタイルは+1.65SD、85パーセンタイルは+1.04SDとすることができる。それぞれに対応する肥満度を回帰式から求め、表1-3に示した。85パーセンタイルに対応する肥満度は、15.0%～17.8%、95パーセンタイルに対応する肥満度は、23.2%～26.6%と、2つの肥満度及び性別により多少ばらつきが認められたが、実際の臨床で大きく方針を誤ることのない程度のばらつきと考えられた。すなわち米国の勧告は、95パーセンタイルを肥満度25%、85パーセンタイルを肥満度15%ほどに読みかえられる可能性を示唆している。

BMIも肥満度も正規分布を示さないことが、これらの体格指数を扱いにくくしている理由と考えられる。一般的に異常値は、集団全体の分布を考慮し、その分布全体から外れる部分として定義される。例えば、正規分布する身長では-2SD以下が低身長と定義され全体の2.28%の人がそれに該当する。集団が正規分布しない時には、何らかのべき乗変換をすることにより正規分布化してから集団からのずれを考慮することができる。BMIは正規分布しないが、Inokuchiらにより日本人における各年齢別のL、M、

S値が定められたため、これを用いればSDスコア化することが可能になった。一方、日本の標準体重は、村田法、伊藤法いずれも年齢別身長別体重相関表から得た各年齢別身長と体重の最頻値から相関関係を用いて算出しただけのものであり、集団の中での相対的な関係を知ることができないという欠点がある。世界で多用される標準体重は、LMS法を用いて体重を身長に対して正規化したweight for heightである。その場合に肥満度は、過体重度を標準体重からの隔たりとしてパーセントとして示せるだけでなく、同じ身長の中での相対的な位置関係をパーセンタイルとして表示することもできるようになる。日本の肥満度は、集団の中での相対的な関係が不明であったが、今回の検討により、肥満度はBMIとの相関関係を通じて集団の中での位置関係を推定できるようになった。例えば、+2SDに対応する肥満度は表1-2に示したとおり男女とも約30%であるため、全体の2.28%の人が肥満度30%以上ということが推定できる。しかし、そのような間接的な方法は、推定までに様々な仮定が存在するため、不安定な推定値であり、本来は集団との相対的な関係を直接表す標準体重が必要であると考えられた。それには、2000年にLMS法を用いて年齢に対して正規化された身長・体重曲線が作成されたのと同じように、身長に対して正規化された体重曲線が用いられるようになることが、日本のオーキソロジー研究における大きな進歩になると考えられた。

肥満度とBMIをどう使い分けるかは、重要な問題

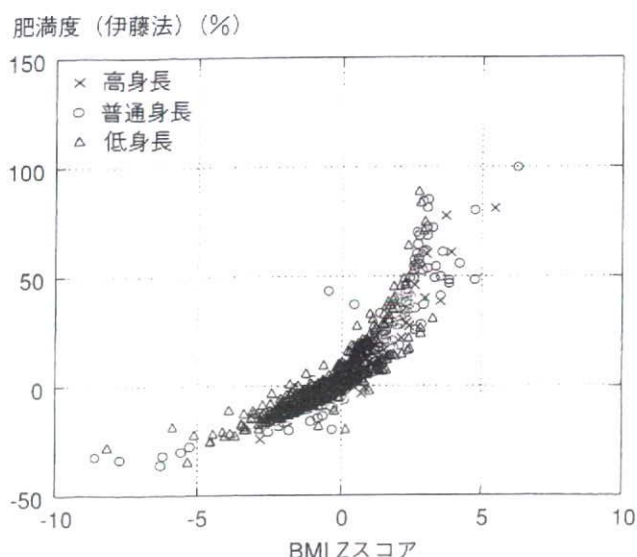


図6a 身長別の肥満度（伊藤法）とBMI Zスコアの関係（男児）

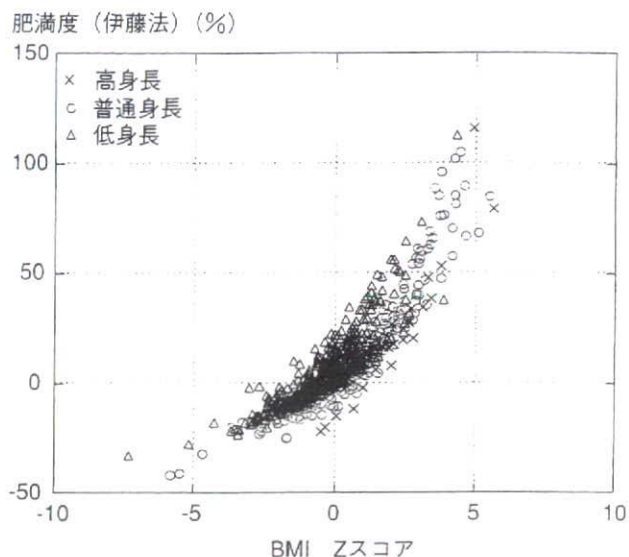


図6b 身長別の肥満度（伊藤法）とBMI Zスコアの関係（女児）

である。肥満度は、過体重の程度を標準体重との隔たりとして直感的に理解できるため臨床現場では優れた代替指標であると考えられ、これが、BMIに比べて肥満度が臨床で広く受け入れられている^{12, 13)}最も大きな理由であると思われる。BMIも、標準BMI(年齢に対して正規化されたBMI標準曲線における50パーセンタイル値)に対する隔たりをパーセントで表示すれば、直感的に理解できるかもしれないが、こうした計算は通常行われていない。また、標準体重は年齢や身長が増加とともに右肩上がり増加するのに対し、標準BMIは出生後から増加し約6カ月にピークが見られた後低下し、学童期に再度上昇するという年齢変化をたどるため、直感的には標準体重よりも受け入れにくい理由と思われる。さらに1997年のInternational Obesity Task Forceの会議でも議論されたが、適切な体重が身長により規定されると考えた時に、身長の何乗で割った値が体格指数として適切か(適切な体格指数=体重/身長^pにおけるp値で、Benn Indexと呼ばれる)については、年齢とともに変化し、思春期ではp=3のローレル指数の方が適切であると考えられている¹⁴⁾。これもBMIが小児肥満の代替指標として受け入れられにくい理由の1つであると考えられている。実際2002年の米国でのアンケート調査¹⁵⁾によると、肥満の診療にあたる小児科医、小児専門看護師、栄養士が最も使用しているのは「臨床的印象」であり、肥満度も70~80%の人たちが使用していたが、BMIは20%弱の人しか使用していなかった。BMIが推奨されていても、実際の現場では、標

準体重表が手元があれば計算がしやすく直感的な肥満度の方が受け入れられているためと考えられた。一方で、研究の場では、運動プログラム等による肥満の治療効果を検討する臨床研究の主要評価項目としては、2000年を前後として肥満度からすべてBMIに変わっている¹⁵⁾。特に研究において、日本の肥満度を縦断的な研究の評価項目として用いるのは適切ではない。比較の基本は、比較されるものの性格を何らかの方法で統一する(母集団をそろえる)ことであるが、現在の日本の肥満度では年齢が違っていると比較すべき母集団が異なるため、縦断的な変化は、違う母集団に対する肥満度の変化として表されるので不適切である。BMIと肥満度に関する以上の考案をまとめると、臨床では肥満度、研究ではBMIと使い分けるのも現実的な解決と考えられた。

日本に臨床現場で多用される標準体重には、伊藤法と村田法の2種類が存在するため、BMI Zスコアとの相関関係に基づいて2種類の特徴についても考察した。まず、伊藤法の方が村田法よりもBMI Zスコアとの相関がより良好であった。これは、村田法においては、年齢ごとに標準体重が身長の1次式で算出されるために、高身長や低身長では誤差が大きくなるためと考えられ、実際に普通身長のみを検討では両者の相関におけるばらつきの差は認められなかった。次に、身長群別の検討から、村田法では低身長の人でBMI Zスコアが高い側に分布する傾向が認められた(図5, 6)。この傾向も、村田法では1次式にて相関式を導いているため、各年齢層において極端に低い

身長から算出される標準体重は信頼度の低い値となっているためと考えられた。実際に、村田法で極端に外れた値となった症例(図3b、5b)は、身長が105.2cm(-5.75SD)と極端に低かった体重18.6kgの11歳0カ月女児で、BMI 16.8 kg/m²、そのZ値を計算すると-0.038である。村田の標準体重を11歳の相関式から求めると6.07kgという極めて考えにくい体重となり、肥満度は206.4%と計算された。伊藤の標準体重は16.3kgであり、肥満度は14.1%であった。このように、村田法では極端な低身長の場合、相関式の切片により現実と矛盾する体重が算出されることがある。一方、伊藤法では、年齢については幼児と学童の2つに分けているだけで、身長により標準体重が算出されるため、村田法に比して低身長児の肥満度の過大評価が少ないと考えられた。村田法が体型の年齢的特徴を勘案しているという利点はあるものの、低身長児の評価においては、伊藤法の方が村田法よりも臨床上有用と考えられた。

今回の研究の主な限界は、対象とした集団の特徴に由来すると考えられる。国立小児病院内分泌代謝科の初診外来は低身長を主訴として来院する者が多く、今回のデータでは低身長に偏りを認め(図2)、それも極端に低身長のものが多かった。身長別の検討を行ったが、普通身長の子どもの群の中でも低身長の側に偏っており(図2)、この研究で求めた回帰式自体は日本人小児の代表を表すものではないと考えられた。また、BMI Zスコアは世界的に使用されている肥満の代替指標であるが、本検討におけるBMI Zスコアを計算するもととなったデータは、1980年前後のものであり、日本においてこの年代の値を使用することを基準としていいのかという問題も考えられた。つまり、1980年代前後はまだ成人身長が伸びている時期であり、理想の栄養状態かどうかについても議論があるところと考えられた。

BMIやBMI Zスコアについて、時代を超えて、あるいは様々な国と地域で、どのような基準を肥満の判定に用いるべきかということは、困難な問題である。例えば、集団が肥満傾向にある場合、集団から外れる人だけが肥満症とは限らないため、異常の判断はZスコアだけで行うことはできない。標準曲線の作成年代により、同じBMIでもBMI Zスコアは変化するため、Zスコアと実際のBMI値の両方を評価しなければならない。また、同じBMIでも国によりZ

スコアの値は違うため、BMIのZスコアやパーセンタイルだけで肥満の基準とすることには問題がある。日本のBMI標準曲線⁹⁾における日本人18歳でのBMIが25、30に対するZスコアはそれぞれ男1.52、2.59、女1.87、3.36であったので、Coleらが検討した6カ国の18歳時BMI25、30のZ scoreとの比較を表2に示した¹⁰⁾。さらにColeらは、18歳時のBMI25、30に対応するZスコア(表2)を全年齢に適用して、それに相当するBMIの6カ国の平均値を、年齢を横軸にして図に示し、この曲線を小児肥満の判定曲線として世界的に用いる試みを提案している¹⁰⁾。こうしたデータを持たない国や地域では現実的な解決策と考えられる。しかし、予想される肥満症にかかわる人種差も考慮に入れると、日本では独自の基準についても検討する必要があるであろう。

以上をまとめると、Zスコアはコンピューターがなければ、すぐに計算できないこと、すでに便利な標準体重が存在することを考えると、実際の臨床現場では肥満度を使用するか、BMIの標準曲線(パーセンタイル関数)に記入することが現実的であろう。しかし、上記の通り臨床現場で肥満度を使用している米国でさえ集団の評価にはBMIを使用しており、成人との整合性も保たれることから、疫学研究や臨床研究の評価には肥満度よりもBMIを使用する方が一般的になるであろうと考えられた。

結語

BMI Zスコアと肥満度は有意で強い相関があり、臨床現場では肥満度またはBMIのいずれの体格指数を使用しても、診療において大きな誤りはないと考えられた。一方で、研究や集団の評価、国際比較の際にはBMIが肥満の指標に使用されることが一般的であると考えられた。また日本の標準体重は集団の中での相対的關係が不明であるという問題点は解決されるべきである。

文献

- 1) Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 346: 802-810, 2002.
- 2) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 他. 新しい肥満の判定と肥

- 満症の診断基準. 肥満研究6: 18-28, 2000.
- 3) 大関武彦. 小児期の肥満・過体重の判定—本邦および各国の現状と今後の展望. 肥満研究. 7: 21-26, 2001.
 - 4) Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr*. 132: 191-193, 1998.
 - 5) Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr* 70(suppl): 173S-175S, 1999.
 - 6) Cole. T J. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 44: 45-60, 1990.
 - 7) Box GEP, Cox DR. An analysis of transformations. *J R Statist Soc B* 26: 385-418, 1964.
 - 8) Inokuchi M, Hasegawa T, Anzo M, et al. Standardized centile curves of body mass index for Japanese children and adolescents based on the 1978-1981 national survey data. *Ann Hum Biol* 33: 444-453, 2006.
 - 9) 山崎公恵, 松岡尚史, 川野辺重之, 他. 1990年版性別年齢別身長別体重の検討. *日児誌*. 98: 96-102, 1994.
 - 10) 伊藤善也, 藤枝憲二. 肥満. *小児科診療*. 66: 1913-19, 2003.
 - 11) Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics* 102: e29-e41, 1998.
 - 12) Voelker R. Improved use of BMI needed to screen children for overweight. *JAMA* 297: 2684-2685, 2007.
 - 13) Barlow SE, Dietz WH, Klish WJ, et al. Medical evaluation of overweight children and adolescents: Reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners, and registered dietitians. *Pediatrics* 110: 222-228, 2002.
 - 14) Frankin MF. Comparison of weight and height relations in boys from 4 countries. *Am J Clin Nutr* 70(suppl): 157S-162S, 1999.
 - 15) Whitlock EP, Williams SB, Gold R, et al. Screening and interventions for childhood overweight: A summary of evidence for the US preventive services task force. *Pediatrics* 116: e125-e144, 2005.
 - 16) Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320: 1240-1243, 2000.

Correlation between body mass index (BMI) z score and %overweight (%OW) in
Japanese children: a hospital-based study

Tsuyoshi Isojima¹⁾³⁾, Yasuhiro Naiki¹⁾, Reiko Horikawa²⁾, Susumu Yokoya²⁾³⁾, Toshiaki Tanaka³⁾⁴⁾

- 1) *Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child health and Development*
- 2) *Department of Medical Subspecialties, National Center for Child health and Development*
- 3) *Clinical Research Center, National Center for Child health and Development*
- 4) *Tanaka Growth Clinic*

Abstract

Background : BMI is globally used as a surrogate marker of obesity also in children. In Japan, however, %OW is more often used than BMI, partly because BMI had not been standardized for Japanese children. Recently standardized BMI using LMS method was published.

Objective : The aim of this study is to evaluate the correlation between %OW and BMI Z score.

Methods : We calculated BMI Z score and %OWs(Murata's method and Ito's method) in 1877 children(971 boys and 906 girls) who visited Division of Endocrinology and Metabolism, National Children's Hospital between 1976 and 2001 for a variety of reasons. We calculated correlations between BMI and %OW of the two methods.

Results : Both %OWs showed strong correlation with BMI Z score($R^2= 0.658-0.8534$, $p<0.0001$). +1SD of BMI corresponded to approximately +15%OW and +2SD to +30%OW. %OW of Ito's method correlated more strongly with BMI Z score than Murata's method, mainly because the latter tended to give higher %OW if children are short.

Discussion : The present study indicated that %OW strongly correlated to BMI Z score. Body weight data are skewed with a longer tail to the higher side. Therefore, %OW is likely overestimated for an extremely obese child. Since ideal weights from Murata's method are calculated by linear formulas of weight, they are not reliable in extremely short children.

Conclusion : %OWs correlate strongly with BMI Z score, and can be used as a surrogate marker in children like globally used BMI Z score. Ito's method is more reliable especially in short children than Murata's method.

Key Words : Obesity, Body Mass Index, % Overweight, Z score, LMS method, Power transformation

特集

臨床研究論文を読む・書くための基礎知識

II. 臨床疫学

小児領域の医薬品開発や標準的治療法
確立のための臨床試験

つう だ 嵩 国立成育医療センター総合診療部

Key Words

臨床試験
小児領域
医薬品開発
標準的治療法

小児領域の医薬品・医療機器などの開発や標準的治療法を確立する際に必要となる研究仮説を、効率よく検討していくための臨床試験の試験デザインにはどのような工夫がなされているのか考えたい。さらに、(小児領域の)臨床試験を主体的に計画・実施するときには、どのような点に留意しながら進めていかなければならないのかについて追記した。

はじめに

本稿では、小児領域の医薬品・医療機器などの開発や標準的治療法を確立する際に必要となる、最適な臨床試験の試験デザインを考えるという観点から、医学生物統計学をまったく専門としない、一小児科臨床医が話をするというスタンスをとることをお断りしておく。

観察的な研究などの末、ある治療手段(=介入、本稿ではおもに医薬品を想定している)の有効性や安全性が示唆されると、もっと確かなエビデンスを求めようという次の段階になる。

ある治療手段を研究者側が前向きに制御して行う、ヒトを対象とした実験的研究を臨床試験という¹⁾。医薬品などの開発や標準的治療法の確立のためには、一般的(抗腫瘍薬以外)には、①第I相：健常人で安全性や薬物動態を検討する、②第II相：患者で有効性や安全性につ

いて、とくに用法・用量を検討する、③第III相：患者で有効性や安全性について、プラセボやこれまで標準とされてきた治療法を対照として比較検討する、といった臨床試験が計画・実施される。もちろん、医薬品の臨床試験の計画・実施は、Good Clinical Practice (GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準)²⁾という国際的な基準²⁾により、科学性、倫理性や信頼性がきちんと保たれるよう配慮されており、とくに承認申請を目的とした臨床試験(すなわち治験)の場合には、日本でも薬事法の中で法的位置づけがなされている³⁾⁴⁾。また、臨床試験の前には、いわゆる探索研究および非臨床試験が存在するが、本稿ではGCP、探索研究や非臨床試験については省略する。

最適な臨床試験の試験デザインを考えるということは、現実におこっていることの因果関係を推論できる試験デザインを、リーズナブルに

考えていくということである。研究者が考えるテーマを仮説にし、そのhypothesis (研究仮説) を効率よく検討していくために、考えなければならないことや工夫できることが多々ある。

臨床試験と治験

臨床試験と治験とはよく混同されるようであるので、説明を加えておく。

臨床研究には、広く、患者の診断や治療経過などをまとめた症例報告やケースシリーズから、調査研究や観察研究などを含む疫学研究や臨床試験などがある。前述したとおり、臨床試験とは臨床研究の一部であるが、ある医薬品（や医療機器）などの治療手段を研究者側が前向きに制御して行う、ヒトを対象とした実験的研究である。その中でも、医薬品などの承認申請を目的とした臨床試験は治験とよばれている。治験はもともと製薬企業が医薬品などの承認申請をするために行うものであったが、2004年以降、研究者主導型のものが実施できることとなり、これらはおもに医師主導治験とよばれている。

面白いことには、本項に記したような、臨床試験と治験の単語の別は海外には存在せず、英語ではclinical trial一語のみしかないという話も聞いている。

臨床試験の試験デザインと医学生物統計家

臨床医が、ある医薬品や治療法が意味のあることである（ラショナル）ことを証明したいと思ったとする。その場合には、はじめの時点から、医学生物統計学の専門家と十分に相談することが絶対的に必要であるのは、すでに常識となっている。

臨床試験によって導き出された結果が真実により近い形であることを保証するために、①得られたデータを解析することで検討できるような研究仮説をしっかりと立てること、②研究はど

のような集団をもって行われるのか決定すること（ターゲット集団の決定）、③どのような対象を選択するのか決定すること（選択基準や除外基準の決定）、④臨床試験の研究仮説が証明できる最小の対象症例数（サンプルサイズの決定）を設定すること、⑤何をもって有効性を判断するのか決定すること（エンドポイントの決定）、⑥研究対象者内でバイアスを減らすためにランダム化や盲検化（困難であれば割り付けで工夫するなど）を考慮すること、⑦どのようなものを中止や脱落・違反として扱うのか決定すること、⑧適切な解析計画をたてて結果を解釈すること、⑨安全性・有効性の観点から臨床試験をモニタリングすること、などが大切なこととなってくる。

臨床医と医学生物学統計家とが協働してこれらを考えていくことは、臨床試験のはじめの段階から必要で、かつ大切であることはいうまでもない。医薬品・医療機器の開発や標準的治療の確立のためには、どのような臨床試験の試験デザインを計画・実施すべきなのかが重要であるということである。

本項では、そのごく一部について簡単に解説したい。

1. randomization (ランダム化)

患者（被験者）をランダムに、プラセボ群（あるいは対照の治療群）と試験治療群に割り付けすることをいう。ランダム化によって、患者を恣意的に、ある特定の治療群に割り付けてしまうとといったバイアスを減らすことができる。

ランダム化と無作為化とが同義語とされている教科書なども多いようであるが、実はランダム化というのは、きちんと統計解析ができるよう、統計的な偏りができる限り小さくなるように配慮されたものという意味合いがあり、その意味では、作為的に患者を割り付けることになるという側面があるために、ランダム化と無作為化は同義ではないという解釈をする人たちも

いる。

2. single blinding (単盲検)・double blinding (二重盲検)・triple blinding (三重盲検)

blinding (盲検化) の中でもよく知られているのは、二重盲検である。これは患者も臨床医も、どの治療が割り付けられたかを知らないことを意味している。単盲検は患者のみが知らないこと、三重盲検は患者と臨床医に加えて、結果を分析する分析者もどの治療が割り付けられたか知らないことを意味している。どの治療に割り付けられたかを知ることによって先入観が生じてしまい、有効性や安全性の評価にいろいろな形で影響することがあると予想されるが、blindingはそのような事態を排除し、結果がより真実に近い形となるよう配慮された手法である。単盲検より二重盲検、二重盲検より三重盲検のほうがより厳密な手法になるといえる。

小児領域の医師主導治験でも、今回はじめて、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の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験という、二重盲検比較試験が計画・実施されている。

なお最近では、blindingと同じ意味合いで、masking (マスキング)³⁾といわれることもある。

3. open-label study (非盲検試験)

患者も臨床医も結果を分析する分析者も、どの治療が割り付けられたかを知っている臨床試験のことである。意識的、あるいは無意識的に評価にバイアスが入ってしまうために、結果が真実に近い形にはなりにくいことが予想される。

抗うつ薬のある臨床試験で、非盲検試験では有効性が証明されたが、その後実施した二重盲検試験では有効性が見いだせなかったという有名な話もある。非盲検試験は、とくに国内の小児領域の医薬品開発の場面などではよく見受けられる手法であるが、そこにはきちんとした枠組みの中で臨床試験を計画・実施するというところに意義があるという解釈がなされていると想

像される。外科領域や致命的な疾患に関する臨床試験も非盲検で実施されるが、これもまた意義のあることである。

これに対して、比較対照をおかない open study (オープン試験, オープンラベル試験ではない) のことを単群試験とする教科書もあるようなので、注意が必要である。

4. prospective randomized open blinded-end-point method (PROBE法)

非盲検で試験治療を実施するが、盲検化して評価するというデザインもあり、これはPROBE法とよばれる。たとえば、安全性などの点から盲検化がむずかしいときに、エンドポイントの評価者のみが割り付けを知らされないままに評価するという方法である。

5. run-in design (試走期間付きデザイン)

臨床試験に参加することを考えているすべての患者に、まずは臨床試験前のある期間、プラセボを投与し、その試走期間中のアドヒアランス (簡単には患者サイドでしっかり治療法を守るといった意味である) のよかった人について、その後、ランダムに盲検でプラセボ群と試験治療群に割り付けて臨床試験を行っていく手法である。この手法には、臨床試験への介入のアドヒアランスやフォローアップ率を高める効果があるとされている⁵⁾。ただし、run-in後、安全性・有効性を確保できる患者のみ残してランダム化を行うことには倫理的に問題があるばかりでなく、対象集団をも変化させてしまうことになる。有効性の過大評価、副作用の過小評価につながることもあり、注意が必要である。

6. factorial design (要因デザイン)

ランダム化臨床試験でも、複数の、結果に影響する、比較的独立していると考えられる要因 (たとえば試験治療) を同時に評価する方法である。

医学生物統計の教科書には、Physician's Health Studyとして知られる、心筋梗塞に対する

アスピリン（試験治療A）効果とがんに対する β カロチン（試験治療B）の効果を同時に評価した研究例があげられていることが多い⁶⁾。これは対象者を、①試験治療A・試験治療B群、②試験治療A・プラセボB群、③プラセボA・試験治療B群と、④プラセボA・プラセボB群、の4群に分け、試験治療Aの評価は①+②と③+④（ β カロチンに交互作用はないと仮定し層別解析する）、試験治療Bの評価は①+③と②+④（アスピリンに交互作用はないと仮定し層別解析する）で比較したものである。同時に評価される要因と結果の間に相互作用があると予想される場合には、その試験デザインは複雑になり、サンプルサイズも大きくなるため、むしろやらないほうがよい。要因デザインでは、複数の要因が（比較的）独立していることが重要となる。

7. time series design（前後比較デザイン）

ランダム化はしていないが、同じ対象者で試験治療する時期と何もしない（対照）時期を設定して、双方を比較する方法である。群内比較デザインである。この方法での問題は、試験治療で効果があると判断したことが学習効果によるものであること、先に試験治療を行うもののほうが後に行うものより効果があるなどの時期効果や、carryover effect（持ち越し効果）がみられることである。

N-of-1試験というものもあって、これは1人を対象としてランダムにいろいろな試験治療を行い、それぞれの試験治療の効果を統計学的に評価する方法である。具体的には、1人の対象者に対して二つの試験治療のどちらかを盲検下にランダムに割り付け・実施・評価し、はじめの試験治療の影響がなくなった後にもう一方の試験治療の効果を評価するということを数回行うといったイメージである。対象疾患が臨床的に比較的安定している、試験治療をやめると比較的早期に元の状態に戻るなどの場合には、こ

の方法を使用しやすい。

なお、single arm study（単群試験）とは、たとえば先行研究、他の有望な治療や標準的治療法と比べるもので、試験内に対照群がないので、既存対照ともいわれる。群内比較デザインも単群試験である。

これに対し、群間比較デザインというのは複数群が存在する試験デザインであり、たとえばプラセボ群（あるいは対照の治療群）と試験治療群に割り付けするなどの、一般的によく行われるものである。

8. crossover design（クロスオーバーデザイン、交差研究）

対象者をランダムに均等に2群に分け、一方には先にプラセボ、後に試験治療を、もう一方には先に試験治療、後にプラセボを割り付けする、群内比較デザインと群間比較デザインの二面性をもつ方法である。この方法はそれぞれの対象者が自身で対照となっているので、交絡（簡単には、結果に影響を与えるリスク因子との理解でもよい）の制御ができていないことなどの利点もあるが、研究期間が2倍より長くなることや持ち越し効果などの問題もある。持ち越し効果を減らすために、washout period（回復期間）が設けられることがある。

9. non-inferiority trials（非劣性試験）

すでに標準的治療が存在する場合、ある試験治療がこの標準的治療に劣っていることを否定（すなわち試験治療が標準的治療に劣っていないことを示す）できれば、その試験治療は受け入れることができるとする。その際、どこまで受け入れることができるかは、有効性以外の点、たとえば安全性などの点に依存することも多い。このどこまで受け入れるか、つまり、標準的治療に劣らないものとして試験治療を受け入れるところをゼロより小さい値（マイナスデルタ： $-\delta$ ）の限界値として設定している。

母集団の平均があると考えられる区間を信頼

区間というが、たとえば95%信頼区間であれば、100回同じ研究を繰り返し100個の信頼区間を推定したとき、95個が真値を含む区間ということである。非劣性試験では、信頼区間がこの δ をまたがなければ、試験治療は標準的治療に劣らないものとして試験治療を受け入れることになる。

おわりに—追記

以上、小児領域の医薬品開発や標準的治療法確立のための臨床試験について参考となるであろう、いくつかの事項を説明した。

おわりに、いくつか追記しておきたい。

第一に、臨床研究に関する指針などについて、臨床試験の計画・実施にあたり、GCPという国際的なルールが存在することについてはすでに記した²⁾。GCPはこのうちのICH Topic E6 (R1)にあたるが、小児領域の医薬品の臨床試験に関する事柄はICH Topic E11というガイダンスにまとめられている^{7)~9)}。

この他、臨床研究に関する倫理指針というものも存在する¹⁰⁾。これは、GCPとともにヘルシンキ宣言を基に制定されており、ヒトを対象とする臨床試験の被験者保護など、適正な臨床試験の実施に関する遵守すべき事項、たとえばinformed consent (インフォームド・コンセント: IC) などが盛り込まれている。その他、疫学研究に関する倫理指針、医学研究に関する指針やconflict of interest (利益相反: COI) に関する指針などいくつかあるが、これらは厚生労働省のホームページに詳しい¹¹⁾。

また、医薬品開発や標準的治療法の確立のための臨床試験について、「臨床研究論文を読む・書くための基礎知識」という観点からいえば、一小児科臨床医である筆者には、CONSORT声明 (1996年初版, 2001年改訂, 2004年に非薬剤治療での拡大がなされているが、ここでは2001年の改訂版を提示しておく) という論

文が役立つ。ランダム化比較試験の論文をどのように読むのか、どのように書くのかということについて書かれていると理解してよい¹²⁾。邦訳もなされている¹³⁾。

「臨床研究論文を読む・書くための基礎知識」という観点からは少しずれてしまう感も否めないが、以下追加しておく。実は、臨床研究論文を読むことと書くことにはかなりの隔たりがあると思うが、ここではあえて書く、すなわち、主体者となって臨床研究 (ここでは臨床試験) を実施するという立場で考えておこうと思う。

いくらevidence (証拠) が出たといっても、はじめの段階で承認申請を考えていなかった臨床試験結果をもって、承認申請に持ち込むことはむずかしいと心得ておくべきである。医薬品開発や標準的治療法の確立のための臨床試験の場合は、臨床研究計画書 (プロトコル) を練る段階から、臨床医と医学生物統計家だけでなく、臨床薬理専門家 (薬物動態など)、データマネージャー (データ収集計画が必要十分かなどの検討) や薬事にも精通している人 (臨床データパッケージの検討など) などの参加も考えておくべきものであり、いずれにせよ、ピアレビューされることが必要であると筆者は考えている。

臨床試験結果をどのような目的に使用するのかについては、計画段階から、あらかじめ、ある程度結果を推定したうえで、きちんと考えておくべきものである。

臨床試験を計画・実施する際には、計画段階・実施段階・終了段階でしなければならないことがあり、はじめからそれらを想定し、緻密に考えていくことが重要である。

昨年度、厚生労働科学研究費補助金をいただき¹⁴⁾、実際に治験調整医師として携わっている医師主導治験 (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の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験) を

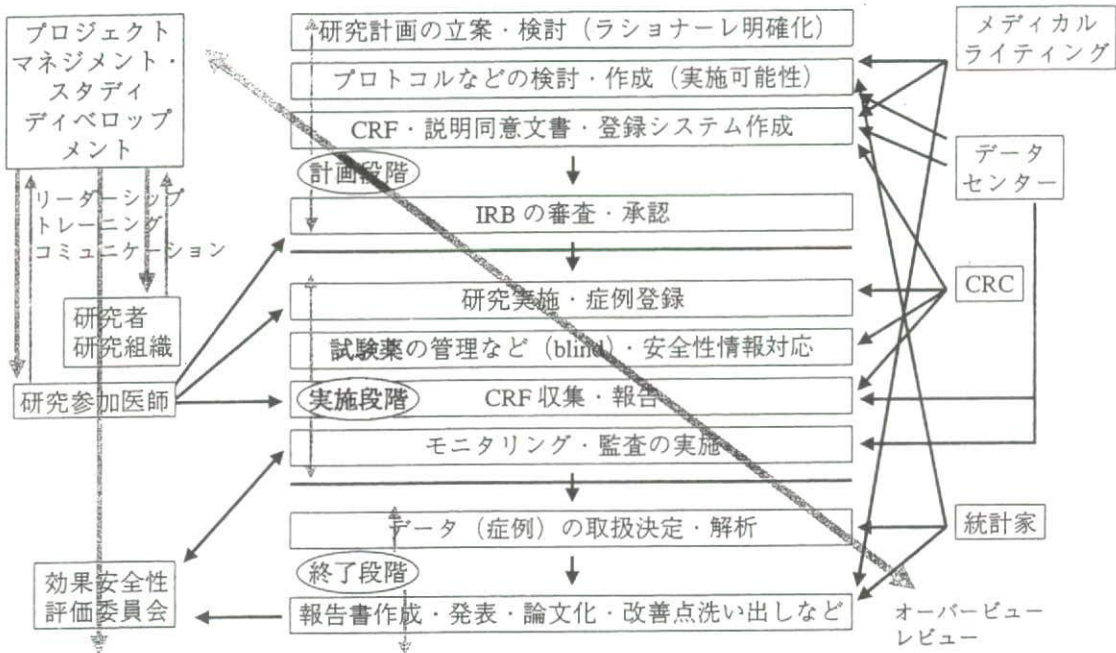


図 臨床試験の流れ

CRC: clinical research coordinator (臨床試験コーディネーター), CRF: case report form (症例報告書), IRB: institutional review board (治験審査委員会)

モデルとして、臨床試験プロジェクトマネジメントをどのように考え、行ったらよいかということについて作成してみた図表があるので、提示する(図、表)。

実際には、医師主導治験の場合にはこのようなことを考え、臨床試験を計画・実施していく(いった)わけであるが、いずれも承認申請を考えている場合の臨床試験としてみているため、細かい内容となっている。実際には、その臨床試験のめざすものに依じて、省略してよい部分が多くある。少しでも何かの参考としていただけるようであれば幸いである。

臨床試験の結果がポジティブデータ(期待どおりの結果)でなかったとしても、なんらかの形で結果は公表され、臨床現場に還元されなければならない。計画段階から結果の意義づけについては十分想定しておくことが大切である。ネガティブデータ(期待する有意差が得られなかった研究成果)であったとしても、それはそれで臨床でたいへん役に立つ情報である。とい

うより、以前より臨床試験登録は出版バイアス(そもそもネガティブデータが公開されない傾向にあるため、ネガティブデータが公正に解析に統合されないなど)、倫理的な側面や臨床試験推進などのためから必要であるといわれていた。結果、2004年のInternational Committee of Medical Journal Editors(医学雑誌編集者国際委員会: ICMJE)などが、臨床試験結果の論文の掲載には、その試験がある条件を満たした登録機関にあらかじめ登録されていることを必要条件とすることを表明したことを機に、いまや臨床試験の登録や情報公開はなされることになっていると心得る必要がある。

小児領域の対象は、新生児、乳児、幼児、小児および思春期年齢と幅広い。そのうえ、医薬品では剤形、薬物動態などできめ細かな対応が必要であり、研究の同意でも十分な配慮を要するところである。その意味からも、まだまだ小児領域で医薬品開発や標準的治療法確立のための臨床試験が一般に行われているとはいえない難

表 臨床試験のチェックリスト

【計画段階A】	【実施段階B】	【終了段階C】
<p>□①研究のラシヨナレ ・ラシヨナレは明確か (やる意味はあるか) ・試験の位置付け (臨床データパッケージ含む) は明確か □②人と費用の工面 ・研究費をどのように確保するのか ・人をどのように確保するのか □③標準業務手順書 (standard operating procedure: SOP) の確認 ・試験実施に必要な手続きと運営に関する手順が定められているか □④プロトコルの作成 ・実施可能性はあるか (できるか) ・臨床専門家・臨床薬理学専門家・医学生物統計家・データマネージャー・臨床試験経験者などによる検討が十分にできているか □⑤症例報告書 (clinical report form: CFR) の作成 ・プロトコルに準拠しているか (齟齬がないか) ・データマネージャー・臨床試験コーディネーター (clinical research coordinator: CRC) などによる検討が十分にできているか □⑥同意説明文書の作成 ・被験者保護に配慮しているか ・プロトコルに準拠しているか ・CRCなどによる検討が十分にできているか □⑦治験薬概要書の作成</p>	<p>・製薬企業の協力が十分に得られているか □⑧登録システムの作成 ・データマネージャーなどによる検討が十分にできているか □⑨当該試験に特化したSOPについて各施設に確認 □⑩業務の委託 ・医薬品開発業務受託機関 (Contract Research Organization: CRO) や試験施設支援機関 (Site Management Organization: SMO) などへ委託する業務の範囲が明確か □⑪被験者に対する補償措置 ・補償等についても配慮しているか □⑫実施医療機関の長への文書の事前提出 □⑬治験審査委員会 (institutional review board: IRB) の準備・審査・承認 ・文書が網羅されているか ・必要な議論がなされているか ・試験実施についての検討が十分にできているか □⑭試験実施の合意 □⑮試験計画の届け出</p>	<p>□①治験薬の終了手続き □②データの取扱い決定・固定・解析 □③総括報告書 ・ガイドラインにそって作成されているか ・承認申請を目的とした報告書となっているか □④記録の保存の確認 ・必要な文書が保存されているか □⑤発表 ・学会発表や論文文化ができるか □⑥改善点の洗い出し ・次回に生かすべき改善点はないか</p>
<p>□①治験薬の入手・管理・品質確保 ・実施医療機関薬劑部の協力が十分に得られているか □②症例登録 ・選定基準は守られているか ・順調に進んでいるか □③効果安全性評価委員会 ・治験は継続してよいか ・プロトコルの変更は必要ないか ・必要な議論がなされているか □④安全性情報等の収集・報告 ・安全性情報の収集が網羅的に、遅滞なく、十分にできているか ・製薬企業からの情報収集も十分にできているか ・治験は継続してよいか ・実施医療機関の長や他施設に通知する必要はないか ・厚生労働大臣に報告する必要があるか □⑤CRF収集・報告 □⑥モニタリング (各実施医療機関に対して) ・被験者保護に配慮しているか ・治験がGCP, プロトコルやSOPに遵守しているか ・報告されたデータ (CRF) と原資料などの治験関連記録と齟齬がないか □⑦監査 (各実施医療機関, 製薬企業やCROなどに対して) → 治験のシステム (体制) と個々の治験に対して ・治験がGCP, プロトコルやSOPに遵守しているか ・データなどがきちんと記録, 解析, 報告されているか ・モニタリングと独立しているか</p>	<p>□①治験薬の入手・管理・品質確保 ・実施医療機関薬劑部の協力が十分に得られているか □②症例登録 ・選定基準は守られているか ・順調に進んでいるか □③効果安全性評価委員会 ・治験は継続してよいか ・プロトコルの変更は必要ないか ・必要な議論がなされているか □④安全性情報等の収集・報告 ・安全性情報の収集が網羅的に、遅滞なく、十分にできているか ・製薬企業からの情報収集も十分にできているか ・治験は継続してよいか ・実施医療機関の長や他施設に通知する必要はないか ・厚生労働大臣に報告する必要があるか □⑤CRF収集・報告 □⑥モニタリング (各実施医療機関に対して) ・被験者保護に配慮しているか ・治験がGCP, プロトコルやSOPに遵守しているか ・報告されたデータ (CRF) と原資料などの治験関連記録と齟齬がないか □⑦監査 (各実施医療機関, 製薬企業やCROなどに対して) → 治験のシステム (体制) と個々の治験に対して ・治験がGCP, プロトコルやSOPに遵守しているか ・データなどがきちんと記録, 解析, 報告されているか ・モニタリングと独立しているか</p>	<p>□①治験薬の終了手続き □②データの取扱い決定・固定・解析 □③総括報告書 ・ガイドラインにそって作成されているか ・承認申請を目的とした報告書となっているか □④記録の保存の確認 ・必要な文書が保存されているか □⑤発表 ・学会発表や論文文化ができるか □⑥改善点の洗い出し ・次回に生かすべき改善点はないか</p>

い。

しかし、間違いなく時代は臨床研究推進の方向に向かっている。小児領域でも、皆で協力し合って質の高い臨床試験を計画・実施し、その結果からいえることを、今後、日本からも発信していくようになることを心から望んでいる。

文献

- 1) 大橋靖雄, 荒川義弘: 臨床医学とEBM, 臨床試験. 臨床試験の進め方, 南江堂, 2-4, 2006
- 2) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH Topic E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice, 2006
- 3) 厚生労働省: 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. 平成20年厚生労働省令第24号, 平成20年2月29日
- 4) 厚生労働省: 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について. 薬食審査発第1001001号, 平成20年10月1日
- 5) Grady DG, Cummings SR, Hulley SB: Alternative Trial Designs and Implementation Issues. Designing Clinical Research, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 163-182, 2007
- 6) Hennekens CH, Eberlein K: A randomized trial of aspirin and beta-carotene among U.S. physicians. *Prev Med* 14 (2): 165-168, 1985
- 7) ICH Topic E11 Clinical Investigation of Medical Products in the Pediatric Population, 2001
- 8) 厚生労働省: 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. 医薬審第1334号, 平成12年12月15日
- 9) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針 (平成21年4月1日より施行). 厚生労働省告示第415号 (平成20年7月31日全部改正)
- 10) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針質疑応答集 (Q&A) の周知について. 医政研発第1226001号 (平成20年12月26日)
- 11) 厚生労働省ホームページ: 厚生労働科学研究に関する指針
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/ikenkyu/index.html#seibutu>
- 12) Moher D, Schulz kf, Altman D et al.: The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials 2001. *JAMA* 285:1987-1991, 2001
- 13) 津谷喜一郎・小島千枝・中山健夫・訳: CONSORT声明: ランダム化並行群間比較試験報告の質向上のための改訂版勧告. *JAMA* 日本語版 6月号: 118-124. 2002
- 14) 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) 平成19年度総括・分担研究報告書(プロジェクトマネジメント体制の整備2.) (主任研究者: 中村秀文, 分担研究者: 土田 尚)

著者連絡先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療センター総合診療部
土田 尚