

- N, Nishiyama M, Hatai Y, Asao Y, Kobayashi T, Takeshita S, Nonoyama S. Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
11. 小林徹、小林富男、荒川浩一. 川崎病急性期治療の進歩. *循環器内科*. 69(4):324-329
 12. 小林徹、佐地勉. 川崎病の基礎知識. *こどもケア* 2011(4)
2. 学会発表
1. Kobayashi T, Kobayashi T, Shinohara M, Sone K, Ikeda K, Suzuki T, Shimoyama S, Seki M, Okada Y. Adverse effects from corticosteroids therapy for acute phase Kawasaki disease. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan, 12 April, 2008.
 2. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Kobayashi T, Tamura K, Tomomasa T, Morikawa A. A simple risk score to predict intravenous immunoglobulin non-responders in patients with Kawasaki disease. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan, 11 April, 2008.
 3. Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Kobayashi T, Takeuchi K, Saji T, Sonobe T, Ogawa S, Miura M, Seki M, Ikeda K, Ishii Y, Suzuki T, Shimoyama S, Morikawa A. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. Pediatric Academic Society 2008, Honolulu, Hawaii, USA, 4 May, 2008
 4. Suzuki T, Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Kobayashi T, Takeuchi K, Seki M, Ikeda K, Ishii Y, Shimoyama S, Morikawa A. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan, 12 April, 2008.
 5. Shimoyama S, Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Kobayashi T, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Otani T, Arakawa H, Morikawa A. A new scoring system to predict intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. 14th World Congress on Heart Disease, The International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions 2008 Toronto, Canada, 28 July, 2008.
 6. Seki M, Kobayashi T, Inoue Y, Ayusawa M, Nakamura T, Kobayashi T, Ikeda K, Ishii Y, Suzuki T, Shimoyama S, Morikawa A. External Validation Of A Risk Score To Predict Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness In Patients With Kawasaki Disease, Pediatric Academic Society 2008, Honolulu,

- Hawaii, USA, 4 May, 2008
7. 小林徹、佐地勉、森川昭廣、小川俊一、市田蔭子、野村裕一、三浦大、荒川浩一
川崎病に対する新規治療法を開発するための多施設共同無作為比較試験 (RAISE Study) 第35回日本小児臨床薬理学会 2008年12月6日 東京都新宿区
 8. 小林徹、小林富男、池田健太郎、石井陽一郎、鈴木尊裕、下山伸哉、岡田恭典、渡邊正之、荒川浩一 IVIG抵抗例に対する追加治療としてのプレドニゾロン投与は予後を改善するか. 第179回日本小児科学会群馬地方会 2008年12月7日 群馬県前橋市
 9. 小林徹、井上佳也、岡田恭典、小林富男、田村一志、関満、池田健太郎、石井陽一郎、荒川浩一、森川昭廣 川崎病患者の層別化と免疫グロブリンプレドニゾロン初期併用療法の効果 第111回日本小児科学会総会・学術集会 2008年4月26日、東京都中央区
 10. 池田健太郎、石井陽一郎、小林富男、小林徹 シクロスポリンが著効したガンマグロブリン、プレドニゾロン療法不応の2例 第28回日本川崎病研究会 2008年10月18日 北海道札幌市
 11. 小林徹 急性期川崎病に対するステロイド治療 第一回北陸川崎病研究会 2009.1.31. 石川県金沢市
 12. 小林徹 川崎病における免疫グロブリン抵抗例の予測と治療層別化の可能性 第8回東京大学小児医学会 2009.1.25. 東京都文京区
 13. 小林徹 免疫グロブリン不応例に対する治療戦略 香川川崎病講演会 2008.11.15. 香川県高松市
 14. 小林徹 川崎病に対する新たな治療戦略—RAISE Studyの概略— 第27回名古屋大学大学院セミナー 2008.10.31. 愛知県名古屋市
 15. 小林徹 川崎病初期治療の層別化ステロイド治療 第6回栃木川崎病研究会 2008.10.24. 栃木県宇都宮市
 16. 小林徹、小林富男、岡田恭典、渡邊正之、鈴木尊裕、下山伸哉、池田健太郎、石井陽一郎、荒川浩一. IVIG抵抗例に対する追加治療としてのプレドニゾロン投与は予後を改善するか. 第29回日本川崎病研究会シンポジウム. 2008.10.18. 北海道札幌市
 17. 小林徹 川崎病初期治療の層別化とステロイド治療の可能性 埼玉川崎病講演会 2008.9.12. 埼玉県さいたま市
 18. 小林徹 川崎病初期治療の層別化とステロイド治療の可能性 第4回静岡川崎病研究会 2008.8.9. 静岡県静岡市
 19. 小林徹 川崎病初期治療の層別化とステロイド治療の可能性 第10回群馬川崎病研究会 2008.7.16. 群馬県前橋市
 20. 小林徹 川崎病初期治療の層別化とステロイド治療の可能性 第44回日本小児循環器学会学術集会 ランチョンセミナー 2008.7.4. 福島県郡山市
 21. 小林徹 川崎病とステロイド治療 二水会学術講演会. 2008.6.3. 埼玉県熊谷市
 22. 小林徹 川崎病患者における免疫グロブリン抵抗例の予測と治療層別化の可能性 第111回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2008.4.27. 東京都千代田区
 23. T Kobayashi, T Kobayashi, A Morikawa, T Otani, M Seki, K Tsuchiya, T Takeda, H Arakawa.

- External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. 5th World congress of pediatric cardiology and cardiac surgery. Cairns, Australia, June 23 2009
24. 小林徹、佐地勉、森川昭廣、市田路子、小川俊一、野村裕一、三浦大、荒川浩一. 小児大規模臨床試験実施に当たっての課題—RAISE Studyでの準備を通して— 第112回日本小児科学会学術集会. 2009.4.19. 奈良
25. 小林徹、佐地勉、菌部友良、森川昭廣、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田路子、阿部淳、野村裕一、三浦大、井上佳也、荒川浩一. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法の有用性を検討するRAISE Study. 第24回関東川崎病研究会 2009.6.27
26. 小林徹、阿部淳、尾内善広、小川俊一、深澤隆治、原寿郎、池田和幸、荒川浩一、佐地勉. 川崎病遺伝コンソーシアムの設立にむけて. 第29回日本川崎病学会. 2009.10.18. 名古屋
27. 小林徹 重症川崎病患者に対する治療戦略とステロイド治療 川崎病フォーラム in 八千代 2009.5.16. 八千代
28. 小林徹 マイナスから始まったRCT 川崎病/RAISE Studyでの工夫 第8回小児難治性腎疾患治療研究会 2009.6.4. 横浜
29. 小林徹 川崎病初期治療の層別化とステロイド治療 RAISE Studyの目指すところ 川崎病学術講演会 in 広島 2009.7.3. 広島
30. 小林徹 重症川崎病に対する新たな治療戦略 福岡東部小児科医会 2009.9.25. 福岡
31. 小林徹 RAISE Studyの紹介 -プロスペクティブな治療法研究- 第10回北海道川崎病研究会 2009.9.26. 札幌
32. 小林徹 重症川崎病に対する治療戦略 第1回山陰小児循環器研究会 2009.10.10. 米子
33. 小林徹、佐地勉、菌部友良、森川昭廣、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田路子、阿部淳、野村裕一、三浦大、井上佳也、荒川浩一. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法の有用性を検討するRAISE Study—研究デザインと進捗状況— 第29回日本川崎病学会. 2009.10.17. 名古屋
34. 小林徹 川崎病患者に対するステロイド投与の可能性 第38回沖縄キッズハート 2009.11.5. 那覇
35. 小林徹 RAISE Studyの進捗状況と今後の課題 第10回群馬川崎病研究会. 2009.11.7. 前橋
36. 小林徹 重症川崎病に対する治療法は? Kawasaki-Disease Meeting in Kagoshima, 2009.11.27. 鹿児島
37. 小林徹 重症川崎病に対する治療法は? 第六回高知小児循環器・川崎病研究会, 2009.12.13. 高知
38. 小林徹 川崎病に対する新たな治療戦略: RAISE Studyの概略 第124回日本小児科学会岩手地方会 2009.12.12. 盛岡
39. 小林徹 重症川崎病患者に対する新たな治療法を開発するためのRAISE Study 第31回川越小児臨床検討会 2010.2.12. 川越
40. 小林徹 重症川崎病に対する治療

- 法は？ 第13回徳島川崎病懇話会、
2010.3.5. 徳島
41. Tohru Kobayashi Corticosteroid and Infliximab: Novel therapy for severe Kawasaki disease. 第74回日本循環器病学会 Meet the Expert 2010.3.6 京都
42. 小林徹 患者背景・一般的な血液検査所見からの免疫グロブリン不応例の予測 第113回日本小児科学会学術集會 分野別シンポジウム 2010.4.24. 盛岡
43. 小林徹 免疫グロブリン・プレドニゾン併用療法 第113回日本小児科学会学術集會 分野別シンポジウム 2010.4.24. 盛岡
44. 小林徹 川崎病治療不応例の予測とステロイド治療 第11回小児リウマチ免疫研究会 2010.6.4. 東京
45. 小林徹 川崎病の急性期治療ー古くて新しいステロイド治療ー 第13回みなと川崎病研究会 2010.6.9. 東京
46. 小林富男、小林徹、池田健太郎、石井陽一郎、関満、下山伸哉、鈴木尊裕、川崎病急性期に対するガンマグロブリン・ステロイド併用療法の抵抗例の検討第46回日本小児循環器学会総会学術集會 2010.7.8. 舞浜
47. 小林徹、小川俊一、濱岡建城、市田路子、阿部淳、鮎沢衛、三浦大、加藤太一、佐地勉 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用療法の有用性を検討するRAISE Study 第46回日本小児循環器学会総会学術集會 2010.7.8. 舞浜
48. 石井陽一郎、池田健太郎、小林富男、鈴木尊裕、下山伸哉、小林徹 急性期川崎病患者における血清サイトカインとリスクスコアとの関連 第46回日本小児循環器学会総会学術集會 2010.7.6 千葉
49. 小林徹、小林富男、荒川浩一 IMG不応予測モデル -群馬のリスクスコア- 第30回日本川崎病学会シンポジウム 2010.10.11. 京都
50. 池田健太郎、小林富男、下山伸哉、関満、宮本隆司、小林徹、高橋啓 冠動脈瘤破裂を来した乳児川崎病の一例 第30回日本川崎病学会イブニングシンポジウム 2010.10.10. 京都
51. 小林徹 ゼロから始まったRCT ー川崎病：RAISE Studyでの工夫ー 第37回小児臨床薬理学会 Plenary Lecture 2010.11.2. 東京
52. 小林徹、佐地勉 日本から世界に向けて川崎病のエビデンスを -RAISE Studyの紹介- 第19回横須賀・三浦小児科医学会学術講演会 2010.11.8. 横須賀
53. 小林徹 臨床論文を読み解くコツ -EBMに使われないために- NTT東日本札幌病院小児科症例検討会特別講演会 2010.11.6. 札幌
54. 小林徹 重症川崎病患者に対する治療法は？ 第8回青森川崎病研究会 2010.12.11. 青森
55. 小林徹、佐地勉 RAISE Study中間解析の結果から 第3回川崎病レミケイド研究会 2011.1.29. 品川
56. 小林徹 重症川崎病患者に対する新たな治療戦略 第6回神奈川川崎病研究会 2011.2.26. 横浜
57. Kobayashi T. Corticosteroid therapy for Kawasaki disease. The 1st Oriental Congress of Pediatrics, Shanghai, China, Oct 29, 2011
58. Kobayashi T., Saji T., Otani T.

- Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Morikawa A. The RAISE Study Investigators. Efficacy of Primary Therapy With Intravenous Immunoglobulin Plus Prednisolone for Severe Kawasaki Disease - Results From a Japanese Multicenter Randomized Clinical Trial. American Heart Association Scientific Session 2011, Orlando, Miami, USA, Nov 14, 2011
59. Kobayashi T, Kobayashi T, Ishii Y, Seki M, Ikeda K, Shimoyama S, Suzuki T, Arakawa H. The association between serum cytokines/chemokines and a risk score in the acute phase of Kawasaki Disease. International Congress on Coronary Heart Disease 2011, Venice, Italy, Oct 25, 2011.
60. 小林徹、小林富男、石井陽一郎、関満、池田健太郎、下山伸哉、鈴木尊裕、荒川浩一。急性期川崎病患者における血清サイトカイン・ケモカイン値とリスクスコアとの関連。第114回日本小児科学会学術集会。2011.8.14. 東京
61. 小林徹、佐地勉、大谷哲也、竹内和夫、中村哲也、荒川浩一、加藤太一、原寿郎、濱岡建城、小川俊一、三浦大、野村裕一、布施茂登、市田露子、鮎沢衛、阿部淳、森川昭廣、RAISE Study Investigators。重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用投与は冠動脈予後と臨床経過を改善する。第38回日本小児臨床薬理学会。2011.11.3. 大津
62. 小林徹。重症川崎病患者に対する新たな治療戦略。第31回東海川崎病研究会。2011.6.11. 名古屋
63. 小林徹。川崎病に対するステロイド投与は是か非か？ 第11回宮城川崎病研究会。2011.6.17. 仙台
64. 小林徹、小林富男、荒川浩一。急性期川崎病に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン併用療法。第47回日本小児循環器学会・学術集会。2010.7.6. 福岡
65. 小林徹。川崎病の最近の治療-大量γグロブリンとステロイド-。下町小児科懇話会。2011.7.12. 東京
66. 小林徹。重症川崎病患者に対する治療戦略は？ 川崎病セミナー。2011.7.15. 毛呂山
67. Tohru Kobayashi。Efficacy of IVIG+PSL therapy for severe Kawasaki disease. International symposium 1, 114th Annual meeting of the Japan Pediatric Society, Aug 12, 2011, Tokyo
68. 小林徹。川崎病 -急性期治療のコツ-。第38回群馬小児循環器研究会。2011.9.17. 前橋
69. 小林徹。川崎病患者に対するステロイド治療 -RAISE Studyの結果をふまえて-。沖縄Kids Heart。2011.12.15. 那覇

D. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾロン
初期併用投与のランダム化比較試験（RAISE Study）
- データセンターの取り組み -

分担研究者 中村 哲也 群馬大学医学部附属病院臨床試験部 准教授

研究要旨：

臨床試験を実施するにあたり、データ管理は極めて重要である。臨床試験を支援するデータマネージャーの人材確保が求められていたが、大学病院におけるデータマネージャー業務の位置づけは確立していなかった。データマネージャーの業務は、セントラルデータマネージャーとローカルデータマネージャーに大別される。川崎病に関する多施設共同無作為化比較試験（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 重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用投与のランダム化比較試験 RAISE Study）のデータセンターとして、セントラルデータマネージャーの業務について検討した。セントラルデータマネージャーの業務としては、プロトコル作成支援、症例報告書の設計、データベース構築・管理、データ入力、品質管理などが挙げられる。これらの業務内容を整理し、データマネージャー業務手順書を整備した。このように、データセンターの体制作りを行うことで、セントラルデータマネージャー業務の確立に具体的に取り組むことができた。

大学病院などの医療機関においては、臨床研究を実施するにあたり、その動機付けをどこに求めるかは重要な問題である。治験の場合には、依頼者が負担する臨床研究の研究費が臨床研究実施の対価としてとらえられ、多くの医療機関で実施の原動力となっていると考えられる。一方、臨床研究の研究費については、臨床研究コスト高の問題や利益相反マネジメントの問題、医療機関内外における研究費の配分の問題など課題は多い。ヘルシンキ宣言（2008年）および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）（平成21年4月1日より施行）」における利益相反の規定についても検討した。

RAISE studyにおいては、約2年間の準備期間でプロトコルや症例報告書を含む研究関連書類、ホームページ、Web登録システム、データマネジメント業務手順書を作成した。平成20年9月29日よりRAISE study症例登録を開始した。中間解析の結果を受けて登録開始2年3ヶ月後の平成22年12月2日に248症例で症例登録が停止となった。試験全体のデータシート、心臓超音波検査が記録されたDVDに関連した問い合わせは合計608件（未記入304件、不明瞭71件、不整合102件、外れ値114件、その他17件）行った。12件で施設モニタリングを行った。逸脱の可能性のある症例は32例認めた。6例が適格基準に該当せず最終解析から除外された。有害反応報告は軽微なものも含めると22件報告され、重篤な有害反応はメーリングリストを通

じて全研究者に速やかに共有された。RAISE Studyのデータマネジメントは適切に実施され、高いデータの質を担保することができた。

A. 研究目的

文部科学省と厚生労働省により、平成19年度に新たな治験活性化5カ年計画(新たな治験活性化5カ年計画平成19年3月30日

文部科学省・厚生労働省 医療経済研究機構レター 6月号 2007 No.154 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>)が策定された。この5カ年計画の中では、治験のみならず臨床研究全体の実施体制の強化に関わる課題への対応として、治験拠点医療機関においてデータマネージャーを育成することが課題として挙げられた。

医療機関におけるデータマネージャーの業務内容は、それまで確立されておらず、治験・臨床研究における明確な位置づけも十分なされていなかった。群馬大学医学部附属病院臨床試験部では平成19年10月よりデータマネージャー2名を配属し、大学病院における業務の確立に取り組んできた。

臨床試験においては、研究者は対象者に治療(介入intervention)を行い、アウトカムに対する影響を観察する。実験的研究が観察的研究に比べて優れているのは、因果関係についての結論を下すことができるためである。その方法論の核心は、ランダム化割り付けと盲検化であり、それぞれ、交絡と観察者の判断の偏り(バイアス)の混入を防ぐことによって、因果関係の推論を可能とする。しかし、臨床試験は通常費用と時間がかかり、また一度に試すことのできる問題に限られ、また、場合によっては、対象者に有害な影響を及ぼすことさえある。したがって、臨床試験は、その研究テーマに関する知

見が十分成熟した段階、つまり、観察的研究などによってその介入の有効性が示唆され、臨床応用するかどうかを決定するには、より強いエビデンスが求められるという段階に達して初めて、実施されるのが通常である。

川崎病に関する多施設共同無作為化比較試験RAISE study(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 重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用投与のランダム化比較試験)においては、小林らの川崎病に関するリスクスコアの報告(Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 113: 2606-2612, 2006.)が基礎にある。

臨床試験の対象者を選択する場合には、まず、どのような人を対象とし、どのようにしてリクルートするかを決定しなければならない。研究テーマにふさわしい目的集団や現実に研究対象とできる集団をどのように定義するか、対象の選択をいかに効率的で科学的なものとするか、実際どのようにリクルートするかなどが大切である。

選択基準には、取り込み基準と除外基準があり、臨床試験では、それらを組み合わせることによって、研究にふさわしく、かつ統計学的に有意な介入効果を得やすい集団を定義する。基準としては、主目的とするアウトカムについて適当な発生率を有する、治

療による副作用のリスクが小さい、適切な治療効果が期待できる、研究結果が一般化しやすい、リクルートしやすい、治療へのアドヒアランスが高い、フォローアップが行いやすい、などが含まれる。

わが国は、世界の中でも新薬を開発できる数少ない国の一つであり、世界で最も使われている100の医薬品の中に日本発の医薬品は13あり(平成16年度)、これまでも世界の医薬品産業をリードしてきた。一方、近年、日本以外のアジア諸国においても国家施策として拠点的な臨床研究センターの整備等が進み、アジアにおける医薬品等の開発競争は激化している。国際共同試験の増加に伴い、国内外の医療の差が臨床研究の実施において問題となるケースも見られるようになった。

我が国では、日米EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)における合意に基づき、ICH-E5ガイドライン(「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」平成10年8月11日医薬審第672号)が公表されて以来、ブリッジング開発戦略を通じて、国内外の治験データが活用されてきた。医薬品開発は世界同時開発の時代となり、国際共同治験が増加している(「国際共同治験に関する基本的考え方について」平成19年9月28日薬食審査発第0928010号)。国際共同治験を実施する上での基本的な要件として、治験薬の有効性及び安全性に影響すると考えられる人種、地域、患者背景等の要因について、部分集団解析を実施し、それに基づいて適切な考察が可能であることが求められる。

国際共同治験における用量差のデータを臨床の現場に生かせるエビデンスにすることは、大変重要な課題である。ICH-E5

ガイドラインにおいて、Ethnicityとは、nation やpeopleを意味するギリシャ語のethnosに由来するとしている。ICH-E5ガイドラインにおける民族的要因とは、共通した特徴や慣習に関係する要因であり、文化的、遺伝的な示唆も含む。民族的要因には外因性のものと内因性なものとの2つがある。外因性なものはより文化や慣習によるものを示し、医療行為、食事習慣、喫煙、アルコール、汚染、日照、ストレスなどが含まれる。内因性なものは、遺伝的多型、年齢、性差、身長、体重、体格指数などである。規制当局によるプラクティスやGCPも外因性の民族的要因に分類されている。

大規模な検証試験の実施が困難と考えられる希少疾病であれば、より積極的に国際共同治験の実施も検討すべきである。臨床試験に協力する医師に、より前向きに取り組んでもらうには、臨床試験に協力することが、エビデンスの構築を通して医学の進歩に貢献する、そしてその医師の業績が、医学史に刻まれるといえる枠組みも整備する必要がある。

B. 研究方法

利益相反(Conflict of Interest, COI)とは、ある業務を遂行する上で、経済的もしくはその他の利益が得られる観点から、本来の業務目的の趣旨に反する意思決定や行為を誘発してしまう結果、あり得べき正しい結果に導かれない状態に至ることをいう。時間や場所といった物理的方法によって制御することが難しいとされる。臨床試験においては、このような「制度上における地位」と「私的な利益」に加えて、「被験者の生命と安全」と「臨床研究データの客観性」を調和させる必要がある。

ヘルシンキ宣言(ヘルシンキ宣言のソウル改訂について ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的 原則http://dl.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20090114_2.pdf) や「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)(平成21年4月1日より施行)」「(臨床研究に関する倫理指針平成15年7月30日(平成16年12月28日全部改正)厚生労働省<http://www-bm.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)」では、臨床研究に係る利益相反、特に、研究者個人の経済的な利益について、慎重な対応を求めているところである。

医学的に高度な臨床研究が実施できる体制の要件として、臨床研究を計画・実施できる専門的医療スタッフを配置することが必要である。生物統計、データマネジメント、中央IRB等の機能を強化し、また共同して臨床研究を実施する医療機関のスタッフに各種の養成プログラムを提供することなども求められる。データマネージャーをこれらの役割を担う中心的な人材と位置付けて、業務内容を検討した。

データマネージャーの役割はセントラルデータマネージャーとローカルデータマネージャーに大別される。セントラルデータマネージャーとしての業務はプロトコル作成支援、症例報告書の設計、データベース構築・管理、データ入力、品質管理等などがある。ローカルデータマネージャーとしては、プロトコル管理や被験者スクリーニング、症例登録時の適格性確認、データ収集管理、症例報告書の作成支援等が業務として考えられる。データマネージャー業務手順書を作成して、これに基づいて業務を

遂行することにした。

RAISE studyの研究デザインは多施設共同非盲検無作為比較試験であり、症例登録は最小化法を用いた動的割り付けとし、UMIN-INDICEによりWeb上で行った。プロトコル作成支援、症例報告書の設計、データベース構築・管理、データ入力、品質管理等を主任研究者や研究事務局と連携して実施した。予定登録期間は3年とし、200例登録時点で中間解析を実施する予定とした。データセンターでは種々の業務手順書を作成し、データ管理業務を遂行した。

C. 研究結果

ヘルシンキ宣言においては、「14.人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。研究計画書は、関連する倫理的配慮に関する言明を含み、また本宣言の原則にどのように対応しているかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。」「24. 判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴う不快な状態、その他研究に関するすべての側面について、十分に説明されなければならない。」などと記載されている。

「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」(平成18年3月文部科学省)(臨床研究の倫理と利益相反に関する

る検討班 協力：国立大学医学部長会議、国立大学附属病院長会議 文部科学省「21世紀型産学官連携手法の構築に係るモデルプログラム」臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン <http://www.wip.ccr.tokushima-u.ac.jp/servlet/default.asp?MNO=33>における内容を一部抜粋する。「ヒト対象研究に係る利益相反マネジメントのプロセスは施設・機関ごとの諸事情により異なるが、基本的には、当該研究者(主任, 分担を含めて)は臨床研究実施計画書と当該研究に係る利益相反自己申告書を所属する施設・機関の長へ申請し、施設・機関の長は臨床研究利益相反委員会および該当する臨床研究倫理委員会等へ諮問し、審議の結果についての答申を受けた後、申請者へ研究実施の承認の判断を行うものとする。臨床研究利益相反委員会は、研究実施計画書と当該研究にかかる利益相反自己申告書をもとに評価し、研究者が利益相反状態にあると判定された場合、要約書や意見書を当該倫理委員会へ報告する。それを受け、当該倫理委員会(IRB 或いは臨床研究倫理審査委員会等)は臨床研究の実施計画にかかる研究者の利益相反状態、インフォームドコンセント(IC)への記載内容等を含めて総合的に判断し、当該実施計画書について承認か条件付承認、または不承認とすることができる。」などと記載されている。RAISE studyにおいてもガイドラインに従い、利益相反自己申告書をもとに利益相反マネジメントが行われた。RAISE studyにおけるセントラルデータマネージャー業務としては、次のような段階を研究の進行に応じて設定した。

1. 研究者の依頼によって業務を構築、体系化した(データセンターやモニタリ

ングなど)。

2. 研究準備段階の業務(データマネジメント計画書・プロトコルやCRF・CRF記入手引きの作成支援、データベースのセットアップ)。
3. 研究実施段階の業務(CRFの回収、データ点検、データ入力、データセットの作成、データマネジメント報告書の作成)。

約2年間の準備期間でプロトコルや症例報告書を含む研究関連書類、ホームページ、Web登録システム、データマネジメント業務手順書を作成した。平成20年9月29日より症例登録を開始した。予定登録ペースを若干下回っていたが、中間解析の結果を受けて登録開始2年3ヶ月後の平成22年12月2日に248症例で症例登録が停止となった。試験全体のデータシート、心臓超音波検査が記録されたDVDに関連した問い合わせは合計608件(未記入304件、不明瞭71件、不整合102件、外れ値114件、その他17件)行った。大部分が書類のやりとりによる中央モニタリングであったが、12件で施設モニタリングを行った。逸脱の可能性のある症例は32例(血液検査日不遵守10件、心臓超音波検査日不遵守16件、治験薬投与規定不遵守6件)認めた。6例(治療開始前冠動脈病変あり3例、診断間違い1例、同意取得に問題1例、)が適格基準に該当せず最終解析から除外された。有害反応報告は軽微なものも含めると22件報告され、重篤な有害反応はメーリングリストを通じて全研究者に速やかに共有された。

D. 考察

臨床研究の実施環境の整備については、

ここ数年、活発に議論されてきた。平成9年に医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP 省令)が制定され(平成9年厚生省令第28号)、欧米と同等の治験の信頼性を確保するための基準が、ICH-GCPの合意等に基づき導入されて以来、治験の環境は徐々に整備されてきた。一方、医師主導臨床試験の環境整備は、一部を除き、国内では出遅れている。

GCP 省令の制定に伴い、臨床研究の科学性、倫理性、信頼性を確保するため、治験の契約から実施に係る手続が増加し、また、外国で実施された臨床試験データの受入れが可能となったこと等により、欧米で治験を実施するケースが拡大した。こうして、医薬品のみならず医療機器についても、いわゆる「治験の空洞化」ともいえる日本での治験離れが生じた。「治験の空洞化」は日本国内における臨床研究の低迷に拍車をかけたと考えられている。この状況を改善すべく、文部科学省と厚生労働省は、平成15年4月に「全国治験活性化3カ年計画」を共同で策定した。計画は1年延長され、①治験のネットワーク化の推進、②医療機関の治験実施体制の充実、③患者の治験参加の支援、④企業における治験負担の軽減、⑤臨床研究全体の推進、の5つの柱に取り組んできた。さらに平成19年度からは、新たな治験活性化5ヶ年計画を策定し、特に臨床研究の実施環境整備を強化している。

大学病院においては、教育、研究、社会貢献が果たすべき役割・使命と位置付けられている。一般に治験はの中で研究業務と考えられがちだが、大学病院の医師において治験を研究業務と位置付ける者は少ない。なぜなら、治験データが論文化されることは、日本ではほとんどなく、治験を実施し

た医師が治験という臨床研究を実施し、研究者としてその業績を達成したという事実は後世に何も残されないからである。この意味において、治験は大学病院における社会貢献と位置付けられることになるが、患者の診療に当たるといふ忙しさに比べると、製薬企業からの委託に基づく治験という社会貢献は重要視されにくい。

トップジャーナルと称される医学雑誌に掲載される論文の多くが、実は海外では日本でいう治験として実施されていることに十分気づかれていない。海外では臨床研究と治験が実質的に区別されていないために、価値ある治験データならば、医学雑誌に掲載しようとする流れが自然と形成される。日本においては、治験は医薬品、医療機器の承認申請のために資料を作成することが主目的として掲げられているため、治験データを論文化することが全くと言っていいほど念頭に置かれていない。最近多くの場で日本の基礎研究に比べた臨床研究の水準が、掲載論文数で見劣りがするとの指摘がなされている(高島登志郎論文発表にみるわが国の臨床医学研究の現状 医薬産業政策研究所 政策研ニュース 2006 No.21, 13-17)。日本で行われる二重盲検無作為化比較試験のほとんどが治験として実施されている現状では、治験データを論文化する動きがなければ、最高水準の医学雑誌に日本の臨床研究論文が掲載されることが無いのは当然のことといえる。

国際製薬団体連合会(IFPMA)、欧州製薬団体連合会(EFPIA)、日本製薬工業協会(JPMA)及び米国研究製薬工業協会(PhRMA)に代表される、研究開発型製薬業界は、平成22年6月10日、臨床試験に関する

医学雑誌における論文公表に関する共同指針を発表した。このなかで、「我々は、臨床試験の結果をピアレビュー医学雑誌において論文公表を目指すことの重要性を認識している。企業が依頼するすべての臨床試験において、その結果が臨床試験を依頼する者の医薬品にとって肯定的なものであるか否定的なものであるかにかかわらず、医学雑誌での論文公表を検討すべきである。すなわち、最低限として、すべての第Ⅲ相試験の結果、並びに試験を問わず医学的に重要と判断される試験結果は、論文公表するための投稿をするべきである。これには開発が中止された治験薬の試験結果も含まれる。」と記載されている。

臨床試験の結果がどのように論文公表されるかは、エビデンスの利用の点からは、極めて重要である。治験を依頼する者は、この共同指針を真摯に受け止め、論文に公表されて始めて、臨床の現場における有用なエビデンスとなることを認識しなければならない。この共同指針の考え方は、臨床研究を実施するすべての研究者に共有されるべきものと考ええる。

日本においては、治験は、医薬品や医療機器の承認申請のために行われる臨床試験というとらえ方が根強い。臨床研究を科学研究ととらえないと解決されない問題も多くあると考える。最近FDA（食品医薬品局）ではAdvancing Regulatory Science Initiative を発表している。治験を科学研究ととらえないと解決されない問題も数多くある。医師に、より前向きに取り組んでもらうには、臨床研究に協力することが医学の進歩に貢献する、そしてその業績が、医学史に刻まれるといえる枠組みを整備する必要がある。

E. 結論

臨床研究を実施した医師を研究費という名目で、金銭的に評価するのではなく、臨床医学の進歩に貢献した者として、医学史に名が刻まれるように論文の著者としてその業績を評価することである。科学論文の著者となることは、研究者にとって名誉であり、また昇進や研究費の獲得にも影響する。オーサーシップの問題には、研究にわずかな貢献しかしてしていないのに著者になる場合(honorary authorship)と、研究に重要な貢献をしたにも関わらず著者からはずされる場合(ghost authorship)があるとされている(スティーブン・B・ハリーほか、木原雅子、木原正博(訳)、医学的研究のデザイン 研究の質を高める疫学的アプローチ 第2版 第I部 2. 研究テーマを考える 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル 2004: 17-24)。オーサーシップに関してよく生じる問題は、誰を著者に含めるか、及びその順番である。これらのことについては、研究の開始時点で話し合っただけで明確にし、かつ取り決めておかなければならない。共同研究者が著者たるにふさわしい仕事をしなかった場合には、その仕事を他の人に依頼する時点で、オーサーシップを変更することも交渉しておく必要がある。

RAISE Studyのデータマネジメントは適切に実施され、高いデータの質を担保することができた。データマネージャー業務の確立に向けた取り組みは始まったばかりである。これまでの成果と問題点をさらに検討して業務手順書を整備し、大学病院でのデータマネージャーの位置づけを確固としたものにするべく、取り組みを続けていかなければならない。

わが国の強みである新薬・新医療機器開発能力を生かし、世界の保健医療の水準の向上に更なる貢献をするためにも、臨床研究を巡る諸課題を、効率的に解決することが必要である。また、国際的な共同研究への積極的な参加を可能とする等、より活力のある治験・臨床研究の実施体制を確保し、臨床研究による日本発のイノベーションを世界に発信するということを目指さなければならない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中村哲也 特集／治験の新しい潮流
1. 拠点病院と中核病院 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 39 (2) : 39-43, 2008
 - 2) 中村哲也 特集／臨床薬理試験認定医をめぐる課題 5. 研究費の算定と配分
臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 40 (4) : 151-156, 2009
 - 3) 中村哲也 国際共同治験のプロトコールについて 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 41 (2): 9S-10S, 2010
 - 4) 中村哲也 短期集中連載 欧州臨床試験の最前線<7> ~UHCTアライアンス-EFPIA Japan共同欧州施設訪問から学ぶ~欧州における研究者教育、研究支援体制 医薬ジャーナル 46(No.4): 79-83, 2010
 - 5) 小池 竜司、中村 哲也、荒川義弘、トピックス アジア臨床試験の最前線、シンガポールにおける臨床薬理試験の実施体制 医薬ジャーナル 47(No.7): 72-76, 2011
 - 6) 中村哲也 〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1～3日 京都 シンポジウム16: 国際共同治験における用量差とエビデンス 2. 国際共同治験における用量差とエビデンス 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 42 (2): 57-58, 2011
- ### 2. 学会発表
- 1) 大山善昭、中村哲也、松本篤、久保田有香、古屋悦子、内海則子、福島紗由梨、斉藤悦子、温井智美、福井千枝、水出英薫子、岡本幸市 ローカルデータマネージャーによる製造販売後調査の支援 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 42 (Suppl 2011): S226, 2011第32回日本臨床薬理学会年会 2011年12月1日から12月3日浜松 アクトシティ浜松 浜松市中区板屋町
 - 2) 中村哲也 〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1～3日 京都 シンポジウム16: 国際共同治験における用量差とエビデンス 2. 国際共同治験における用量差とエビデンス 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 42 (2): 57-58, 2011
 - 3) 中村哲也 国際共同治験における用量差とエビデンスー製造販売承認を取得した最近の新薬についてー 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 41 (Suppl 2010): S159, 2010第31回日本臨床薬理学会年会 2010年12月1日から12月3日京都 国立京都国際会館 許年左京区宝ヶ池
 - 4) 久保田有香、加藤さおり、齋藤悦子、松本篤、温井智美、増井和美、水出英薫子、大山善昭、中村哲也、岡本幸市 治験専用検体処理保管室運用に関する報告 Jpn J Clin Pharmacol Ther 41(Suppl

- 2010): S293, 2010第31回日本臨床薬理学会年会 2010年12月1日から12月3日京都 国立京都国際会館 許年左京区宝ヶ池
- 5) 中村哲也 短期集中連載 欧州臨床試験の最前線<7> ~UHCTアライアンス-EPPIA Japan共同欧州施設訪問から学ぶ~欧州における研究者教育, 研究支援体制 医薬ジャーナル 46(No.4): 79-83, 2010
- 6) 中村哲也 <抄録> 第30回 日本臨床薬理学会年会 2009年12月3~5日 横浜 シンポジウム2: 臨床試験の制度を高めるプロトコールとCRF 2. 国際共同試験のプロトコールについて 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 41 (2): 9S-10S, 2010 第30回日本臨床薬理学会年会 2009年12月3日から12月5日横浜 パシフィコ横浜 会議センター
- 7) 中村哲也 国際共同治験のプロトコールについて。 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 40 (Suppl): S100, 2009 第30回日本臨床薬理学会年会 2009年12月3日から12月5日、横浜
- 8) 中村哲也、竹中直子、岡田真実、増井和美、関口光子、水出英薫子、久保田有香、大山善昭、岡本幸市. 国際共同治験のための治験専用検体処理保管室の整備。臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 40 (Suppl): S165, 2009 第30回日本臨床薬理学会年会 2009年12月3日から12月5日、横浜
- 9) 中村哲也、廣岡和美、関口光子、水出英薫子、松村有香、福島紗由梨. 大学院融合型OJTによる臨床試験人材養成 一社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム—。臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 39 (Suppl): S196, 2008 第29回日本臨床薬理学会年会 2008年12月4日から12月6日、東京
- 10) 岡田真実、徳田史恵、廣岡和美、関口光子、中村哲也. 大学病院におけるデータマネージャーの業務確立に向けた取り組み。臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 39 (Suppl): S200, 2008 第29回日本臨床薬理学会年会 2008年12月4日から12月6日、東京
- 11) 中村哲也、徳田史恵、廣岡和美. ソーシャル・ネットワーク・サービスを利用した臨床試験についての情報共有ツールの開発。 臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 39 (Suppl): S227, 2008 第29回日本臨床薬理学会年会 2008年12月4日から12月6日、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の効果を
検討する前方視的無作為比較試験
—中間解析の方法論と実施、および主要・副次評価項目における最終解析—

分担研究者 竹内 一夫 埼玉大学教育学部 教授
研究協力者 大谷 哲也 国立成育医療研究センター研究所 共同研究員

研究要旨：

I. 中間解析の意義、方法、実施および結果

倫理的配慮から、事前に策定された計画に基づき、症例が200例登録された時点で、本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で中間解析を行った。200例が登録された時点で、適格症例が180例と想定し、Lan & DeMetsの α 消費関数(O'Brien & Flemingタイプ^(1, 2))を用いた場合、IVIG+PSL群の冠動脈病変合併頻度がIVIG群のそれを下回り、Fisherの正確確率検定のP値が0.0034を下回ったとき、IVIG+PSL群において統計学的有意に冠動脈病変合併頻度が低いと判断し、その時点で試験中止を推奨する。

中間解析時の登録症例200例中194例が適格症例であった。IVIG群98名中26名(26.5%)に、IVIG+PSL群96名中3名(3.1%)に冠動脈病変が見られた。Fisherの正確確率検定により算出されたP値は0.000003であった。後者の疑いのない優越性が確認されたため、その結果を中間解析レポートとして効果・安全性評価委員会へ提出した。この報告を受けて、この時点で症例登録が停止された。重症川崎病患者に対するIVIG+PSL療法の、IVIG療法と比較して、冠動脈病変合併頻度を減少させることを、当初計画した全症例を組みみれずとも、中間時点で証明した。このことは本研究が高いレベルで科学的かつ倫理的であったことを意味している。

II. 主要・副次評価項目における統計解析と最終評価

中間解析時には、1人の判定者の1回の心エコー解析結果を用いているが、計2人の判定者のそれぞれ2回の心エコー解析の結果を用いて決定したエンドポイントデータをもとに行われた最終解析において、主要評価項目である観察期間中のCAA発生率はIVIG+PSL群で有意に低かった(IVIG+PSL群3% 対 IVIG群23% $P < 0.0001$ 、絶対リスク減少0.20、Number Needed to Treat (NNT) =5)。また、副次評価項目について、解熱までの期間はIVIG+PSL群で有意に短く $P < 0.0001$ 、追加治療の発生率はIVIG+PSL群で有意に低かった(13% 対 40%、 $P < 0.0001$)。

結論として、重症川崎病の初期治療としてIVIG+PSL投与は、CAAを抑制し、巨大冠動脈瘤などの冠動脈合併症を予防しうる有効な治療法であることが検証された。

A. 研究目的

ランダム化比較試験は、倫理性が担保された上での、実験的研究デザインである。倫理的であるためには、患者および家族のインフォームド・コンセントが必須であると同時に、できうる限り少ない対象で、明らかな結論が導かれることが重要である。したがって、試験の途中で、新しい治療法が従来の治療法よりも明らかに勝っていることが判明すれば、その時点で試験を中止することができ、そのほうがより倫理的な試験と言える。そのため、ランダム化比較試験実施に際して、事前に中間解析を実施予定にしておくことは重要である。

そこで事前に策定された計画に基づき、症例が200例登録された時点で、本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で中間解析を行った。

本中間解析を行う目的は、(1)免疫グロブリン (IVIG) + プレドニゾン療法 (PSL) の優越性が疑いなく立証された場合、または(2)許容できない有害作用として、本試験では、IVIG+PSL群における巨大冠動脈瘤多発が明らかになった場合に、試験を早期に中止することである。

また、中間解析時には、1人の判定者の1回の心エコー解析結果を用いているが、計2人の判定者のそれぞれ2回の心エコー解析の結果を用いて決定したエンドポイントデータをもとに、主要・副次評価項目における統計解析を実施し、最終的な検討を行った。

B. 研究方法

I. 中間解析による試験中止のためのルール；
(1) 免疫グロブリン (IVIG) + プレドニゾン療法 (PSL) の疑いのない優越性を確認する方法：

本試験の予定登録数は392例であるため、約半数の200例時点での中間解析を実施した。200例目の追跡が終了し、データ入力が終了した時点で、データクリーニングを行い、プロトコル違反やエンドポイント測定不適切などの不適格症例を除いたところ、194例が解析対象であった。

PROBE法で中央解析を行った心エコー結果をエンドポイントとして解析した。1症例につき4時点(登録前、1週後、2週後、4週後)のエコー検査が実施されているので、そのいずれかで冠動脈病変があった場合をエンドポイント陽性とした。1人の判定者の1回の心エコー解析の結果を用いた。試験参加者のIVIG群(対照群)とIVIG+PSL群(試験群)の情報と、エンドポイントの有無の情報をもとに2×2の分割表にまとめ、Fisherの正確確率検定を実施し、有意確率を得た。

中間解析結果は中間解析レポートとして効果・安全性評価委員会に提出された。試験継続の可否および結果公表の可否について審査を行い、研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否が勧告された。中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会から、試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定することとしていた。

中間解析時の有意水準は、Lan & DeMetsの α 消費関数を用いて事前に求めた。中間解析までの情報量として、症例数を用いた。予定登録症例として392例中200例時点、(予想適格症例としては352例中180例時点)を中間解析時点とし、O'Brien-Flemingタイプでその時点の有意水準を求

めた^(1, 2)。この時点の情報量は180/352と算出され、有意水準は、0.0034である。たとえば、中間解析時点で、IVIG群の90例中冠動脈病変ありが18%つまり16例だとすると、IVIG+PSL群の90例中冠動脈病変ありが3%つまり3例であれば、Fisherの正確確率検定により有意確率0.0027が得られ、上記有意水準より小さい。よって、この場合は、IVIG+PSL群がIVIG群に対して有意に冠動脈病変合併頻度が低いと判断する。

(2) 許容できない有害作用 (IVIG+PSL群における巨大冠動脈瘤多発) を確認する方法：

川崎病治療の最終目標は永続的な治療が必要となる巨大冠動脈瘤の発生を抑制することである。そのため試験治療群において、対照治療群における巨大冠動脈瘤発生頻度を上回った場合、試験治療は巨大冠動脈瘤を抑制する効果がないと判断し、試験を中止する。巨大冠動脈瘤発生頻度は川崎病全症例の0.35%であり⁽³⁾、それらの症例がすべてリスクスコア5点以上の重症例に含まれると仮定すると、試験対象患者の1.1%に巨大冠動脈瘤を合併すると予想された。これらのデータより、試験治療群において4例以上巨大冠動脈瘤患者が発生した場合、データセンターは研究代表者に対して効果・安全性評価委員会開催を勧告し、効果・安全性評価委員会は各症例の詳細を吟味した上で試験中止の可否を決定することとしていた。

II. 主要・副次評価項目における統計解析方法；

主要評価項目の冠動脈異常 (Coronary Artery Abnormality以下CAA) 発生の2群間比較はFisherの正確確率検定を用いた。

副次的評価項目については以下のとおり統計仮説検定を行なった。連続変数は正規分布かどうかによりt検定もしくはMann-WhitneyのU検定を実施した。登録後の発熱期間についてはログランク検定にて評価した。カテゴリ変数についてはFisherの正確確率検定を行なった。統計解析ソフトウェアはIBM SPSS 19.0を用いた。

C. 研究結果

I. 中間解析の結果；

200例の追跡が終了した時点で、中間解析を実施した。適格症例は194例であった。

不適格症例は5例、中止症例は1例であった。

不適格症例および中止症例を除いた、IVIG群98名中26名(26.5%)に冠動脈病変が見られたのに対し、IVIG+PSL群96名における同発生頻度は3名(3.1%)であった。Fisherの正確確率検定により算出されたP値は0.000003であった。

後者の疑いのない優越性が確認されたため、この結果を平成20年11月27日に、中間解析レポートとして、効果・安全性評価委員会へ提出した。この報告を受けて、平成20年12月2日に症例登録が停止された。

なお、巨大冠動脈瘤病変は、IVIG群で1例、IVIG+PSL群では0例であった。

II. 主要・副次評価項目における統計解析の結果；

2人の判定者のそれぞれ2回の心エコー解析の結果を用いて決定したエンドポイントデータをもとに最終解析を行った。

2014例の川崎病(以下KD)の治療患児のうち、1436例はリスクスコアが低く不適格であった(Figure1)。467例の対象患児の

うち248例(53%)で親の参加同意が得られた。125例がIVIG+PSL群に、123例がIVIG群に割り付けられた。組入後、不適格が判明した6例を除外し、242例のデータを解析対象とした。患者背景は両群とも類似していた(Table1)。

観察期間中のCAA発生率はIVIG+PSL群で有意に低かった(IVIG+PSL群3% 対 IVIG群23% $P<0.0001$ 、絶対リスク減少0.20、Number Needed to Treat (NNT) =5)。登録後4週目のCAA発生率もIVIG+PSL群で有意に低かった(3% 対 13%、 $P=0.014$)。IVIG群で1例、巨大冠動脈瘤が観察された(最大径10.3mm)。近位右冠動脈、左主冠動脈、近位左前下行枝のZスコアは、1週目、2週目、4週目のいずれもIVIG+PSL群で有意に小さかった。それぞれの動脈径Zスコア最大値を箱ヒゲ図で示した(Figure2)。

IVIG+PSL群はIVIG群に比べ有意に短期間で解熱した($P<0.0001$)。追加治療の発生率はIVIG+PSL群で有意に低かった(13% 対 40%、 $P<0.0001$) (Table3)。IVIG+PSL群ではのべ32回の追加治療が行われた。IVIG群では90回であった。

IVIG+PSL群は白血球数が1週目、2週目は高く、4週目は低かった(いずれも $P<0.0001$) (Table4)。%好中球は1週目、2週目が高く(いずれも $P<0.0001$)、ヘマトクリットは1週目($P<0.0001$)、2週目($P<0.0001$)、および4週目($P=0.0082$)すべてで高かった。血小板数は4週目が低かった($P=0.0005$)。ASTは2週目($P<0.0001$) 4週目($P=0.029$)で低かった。血清Naは4週目で高かった($P=0.015$)。総コレステロールは1週目($P<0.0001$)、2週目($P<0.0001$)、4週目($P=0.0005$)の

すべてで高かった。CRPは1週目、2週目が低かった(いずれも $P<0.0001$)。

重篤な有害事象はIVIG+PSL群で3例、IVIG群で2例観察された。IVIG+PSL群では、総コレステロール高値が2例(401 mg/dLおよび462 mg/dL)、好中球減少が1例(300 mg/dL)であった。IVIG群では、総コレステロール高値が1例(454 mg/dL)と超音波検査所見での左冠動脈非閉塞性血栓が1例であった。転帰はいずれも自然軽快であった。

D. 考察

リスクスコアが高い川崎病患児に対して、初期治療としてIVIG+PSL投与の有効性を検証したランダム化比較試験である。従来治療のIVIG単独投与を比較対照群にし、さらに中間解析を計画・実施した、科学的にも倫理的にも十分に配慮された最良の研究デザインであったと言える。

当初計画どおりの中間時点で、予測された有意水準を下回る結果が得られ、中間解析にて試験中止にいたった。これはサンプルサイズ見積もりの際の効果見積もりが非常に綿密に行われた結果の反映にほかならない。本試験は、科学的にも倫理的にも高い水準で達成されたといえる。

中間解析の方法として、古典的な Pocockの方法(どの解析時点も同じように有意水準を設け、全体で5%の有意水準を保つ方法)やO'Brien-Flemingの方法(開始直後の解析時点は、小さな有意水準とし、徐々に有意水準を上げていき、最終的に全体で5%の有意水準を保つ方法)があるが、これらは、解析時点を事前に決定する必要があり、自由度が低い。近年一般的に用いられる方法は α 消費関数を用い

る方法である。この方法は、事前に解析時点を決めておかななくてもよい点で、自由度が高い。 α 消費関数を用いる方法にも Pocock型の方法とO'Brien-Fleming型の方法があるが、O'Brien-Fleming型のほうが、より倫理性が高い。すなわち試験直後に有意差を判断するためには、かなりの差が観察されねばならないという条件にするほうが最終的な判断を誤るリスクが減ることが想像されるからである。したがって、本試験で採用予定の α 消費関数を用いた中間解析は、妥当であったと考える。

最終解析による結果からもIVIG+PSLがCAA発生を明確に抑えることが検証され、1例のCAAを抑制するための治療効率を示すNNTが5と極めて効率のよい治療であることが明らかになった。

研究限界としては、安全性検証である。本試験では、重篤な有害事象は両群とも数例ずつであったが、ハイリスクスコア川崎病の初期治療として標準的になった際の安全性検証については、本試験のサンプルサイズでは不十分であることは否めない。大規模観察研究の知見が待たれるところである。

E. 結論

重症川崎病患者に対するIVIG+PSL療法が、IVIG療法と比較して、冠動脈病変合併頻度を減少させることを、当初計画した全症例を組み入れずとも、中間時点で証明した。このことは本研究が高いレベルで科学的かつ倫理的であったことを意味している。最終解析においても、主要・副次評価項目のほぼ全てにわたってIVIG+PSL群の優越性が確認されたことから、重症川崎病の

初期治療としてIVIG+PSL投与は、CAAを抑制し、巨大冠動脈瘤などの冠動脈合併症を予防する有効な治療法であることが検証された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Otani T, Takeuchi K, Ayusawa M, Tsuchiya K, Yasuda K, Suzuki T, Shimoyama S, Ikeda K, Ishii Y, Arakawa H. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30:145-147

2) Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Fukazawa R, Ogawa C, Furuno K, Tokunaga H, Takatsuki S, Hara S, Morikawa A, RAISE Study Group Investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease: a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *The LANCET*, 2012, in press.

2. 学会発表

1) Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa

H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Morikawa A. The RAISE Study Investigators. Efficacy of Primary Therapy With Intravenous Immunoglobulin Plus Prednisolone for Severe Kawasaki Disease - Results From a Japanese Multicenter Randomized Clinical Trial. American Heart Association Scientific Session 2011, Orlando, Miami, USA, Nov 14, 2011

3. 第19回川崎病全国調査成績. [Cited; Available from: http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20070904/kawasaki19_report.pdf]

2) 小林徹、佐地勉、大谷哲也、竹内一夫、中村哲也、荒川浩一、加藤太一、原寿郎、濱岡建城、小川俊一、三浦大、野村裕一、布施茂登、市田露子、鮎沢衛、阿部淳、森川昭廣、RAISE Study Investigators. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用投与は冠動脈予後と臨床経過を改善する. 第38回日本小児臨床薬理学会. 2011.11.3. 大津

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

参考文献

1. Lan KKG, DeMets DL: Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; 70:659-63.
2. 丹後俊郎: α 消費関数. 無作為化比較試験. 東京: 朝倉書店; 2003. p. 130-6.