

1997年 筑波大学大学院医科学研究科修士課程修了 (医科学修士)
1999年 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 (助手)
国立がんセンター研究所がん情報研究部 (外来研究員)
2000年 同中央病院臨床試験管理室 (臨床試験コーディネーター)
2001年 財団法人日本公定書協会 (研究員)
国立がんセンター研究所がん情報研究部 (外来研究員)
2002年 筑波大学大学院医学研究科博士課程修了 (医学博士)
2004年 第一製薬株式会社・第一三共株式会社
2007年 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部 (助教)

14. Post-Marketing Surveillance 制度の基礎的知識

漆原尚巳・川上浩司

医薬品の候補物質が一般の医療現場で使用できるようになるためには、薬事法に則り、申請者（製薬企業であることが多い）が提出した、物性および製造方法、非臨床試験、申請承認のための臨床試験（治験）の成績および各種資料に基づき規制当局が審査を行い、製造販売承認が与えられる必要がある。このように新医薬品として承認された医療用医薬品が市場に出荷・上市された後は、承認を取得した製造販売業者が継続して実際の医療現場における安全性および有効性に関する情報の収集とその評価を行い、適正使用のための対策を講じる責務を負う。そのための制度的枠組みである post-marketing surveillance (PMS) について概括する。

Key words

GVP, GPSP, 副作用感染症報告制度, 市販直後調査, 使用成績調査, 特定使用成績調査, 全例調査, 市販後臨床試験, 再審査制度, 再評価制度, PMS, 適正使用, 市販後調査, 安全性リスクマネジメント, ICH E2E ガイドライン, 安全性定期報告書, 添付文書

はじめに

承認申請時点までに得られる安全性情報には限界がある。治験では、限られた期間内に有効性を証明するために最適化された評価項目が設定され、理想的な重症度の患者に最小限の人数だけ投与され、さらに最大限の有効性を発揮する条件を作り出すために併用薬使用の制限などが行われる。そのため、市販後に投与される患者層における実際の医薬品の使用状況とはかけ離れた状況となることが指摘されている¹⁾。こうして得られた治験成績と、市販後に臨床現場で観察される薬効および安全性との間には乖離があるため、市販後においても有効性を再検証し、安全性を継続して調査および検討することが必然的に求められる。

具体的には、治験段階では除外されている患者層（腎肝障害を有する患者、小児高齢患者、妊婦患者など）における有効性および安全性は市販後調査にて調査されることが多い。また、治験での投与患者数は市販後に比し極めて少なく、市販後に予想される投与期間より短いことが多いため、数万分の1の確率で起こる副作用は検出

の対象とすべきか評価される療養のことで、先進医療や治験などがこれに相当する。また「選定療養」とは、保険導入を前提とせず患者が自ら希望して選ぶ療養で、特別室入院費用、予約診察費用、時間外診察費用、紹介状なしの初診料、再診料、制限回数を超える腫瘍マーカー測定などの医療行為などが含まれる。

参考ホームページ

- 1 いわゆる「混合診療」問題について
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/h1216-1.html>
- 2 平成 22 年厚生労働省告示第 104 号 厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の一部を改正する件
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/iryohoken12/dl/index-093.pdf>
- 3 厚生労働省：先進医療の概要について
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryoi/>
- 4 厚生労働省：高度医療評価制度について
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html>

村山 敏典 1989 年 京都大学医学部医学科卒業
1997 年 同大学院医学研究科博士課程単位取得
2000 年 ボストン聖エリザベス医療センター/タフツ大学医学部リサーチフェロー
2003 年 京都大学医学部附属病院 COE 研究員 / 助手 (特任)
2006 年 同探索医療センター探索医療臨床部助手
2009 年 同講師

4. 臨床応用にかかる薬事相談制度、試験薬の準備と GMP

伊藤 達也

医薬品や医療機器が患者に使用されるためには、国からのお墨付き（承認）が必要である。この承認を得るためには GCP に則った「治験」を実施し、厳しい審査を越えなくてはならない。医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、その治験や承認申請に関する薬事相談制度が設けられている。また、治験を実施する前には試験物の準備が必要であり、ヒトを対象としたものであることから十分な品質と安全性が担保されたものでなければならない。試験物の製造には国が定めた基準があり、それを GMP と呼ぶ。本稿では治験にかかるルールの概要について触れたい。

Key words

GCP, 医薬品医療機器総合機構, 治験相談, 対面助言, GMP

はじめに

医薬品や医療機器が患者に使用されるためには、国からのお墨付き（承認）が必要である。この承認を得るためには GCP に則った「治験」を実施し、厳しい審査を越えなくてはならない。医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、その治験を開始する前に薬事相談制度がいくつかある。もう 1 つ重要なことは医薬品や医療機器はヒトを対象としたものであることから十分な品質と安全性が担保されたものが必要になる。本稿では、このように薬事相談制度および試験薬準備にかかる GMP についてわかりやすく説明したい。

I. 薬事相談制度について

1. 治験と臨床研究

治験は臨床研究とは異なり、医薬品や医療機器の薬事承認、つまり製品化を求める（商業化）ためであると薬事法第 2 条第 16 項の中で定義されている。米国や欧州では、治験は商業目的と臨床研究目的のいずれも国への届出制度となっているが、日本では商業目的のみである。厚生労働省や PMDA も治験の目的が商業化であることから、

治験に関する相談の際にも、承認審査を踏まえての助言や意見を示している。日本では、臨床研究の目的では治験はできない。臨床研究の実施に関しては「臨床研究に関する倫理指針」に従うことになっている。臨床研究は治験ではないため、臨床研究で素晴らしい成果をあげたとしても、医薬品や医療機器の承認までには現時点では結びつかない。原則、治験をせずに承認を得ることはできない。このことは研究者に十分理解されていない部分であり、理解を求めたい。これまでのところ、研究者が発見や作製したものを一般医療にするためには治験の実施が必須であり、開発初期段階から企業などと十分な交渉や折衝をし、企業のノウハウを活用しながら早期承認をめざして協力することがとても重要である。もし臨床研究を実施することで承認を得ようとしている研究者がいれば、臨床研究を早く切り上げて、治験を実施することを勧める。ここでは、臨床研究からは少し離れて、「治験」というものの話を進めたい。

2. GCPと治験

治験はGCPにより実施内容が詳細に規定されている。臨床研究との大きな違いはデータの品質を担保することである。治験の場合には、医師個人がデータを管理するのではなく、第三者がデータを管理して直接的に関与できないようにしている。これは有効性や安全性データの質を担保することに基づいている。残念ながら国内の臨床研究ではそこまで実施不可能なので、臨床研究ではデータ管理が十分でなく実際には評価できないのが現状である。

医薬品や医療機器の承認審査に関しては、PMDAが厚生労働省より委嘱を受けて審査し、厚生労働省がその審査結果をもって承認をしている。

3. 治験相談制度

PMDAには治験相談制度があり、これは治験を進めるにあたって、規制側と当初より相談することで、開発を進めていく相談制度である（詳細はPMDAのホームページを参照）。1997年より新GCPとなり、治験の枠組みが大幅に変わった。以前の臨床開発には相談制度はなく、臨床開発が終了し承認申請の段階で規制当局との直接的な議論となっていた。その際にデータの不足や不備を指摘され治験のやり直しなどが指示されれば、企業にとっては大きな負担であった。一方、規制側も承認審査の段階でデータ不足の発覚により軌道修正を行うことで承認までの時間が大きく遅れることには問題視していた。開発段階からの早期の治験相談は企業側と規制側の双方が望むものであった。そのような経緯から、治験の相談制度が導入された。

現在では相談制度の設置当初より区分などが増え、バリエーションある相談体制になっている。これは双方にとって非常にいい制度である。治験相談制度の中でプロトコルなどの資料に基づく評価に関する相談を「対面助言」といい、有料となっている(表④)。企業側にすれば、対面助言により協議のうえでPMDAよりの確かな助言を得て(お

表④ 治験相談の手数料(抜粋)

医薬品		医療機器	
手続相談	139,800	開発前相談	135,200
安全性相談	1,782,800	品質相談(生物系を除く)	775,400
品質相談	1,478,300	安全性確認相談(生物系を除く)	882,100
第I相試験開始前相談	4,239,400	性能試験相談	845,900
前期第II相試験開始前相談	1,623,000	臨床評価相談	1,026,600
後期第II相試験開始前相談	3,028,400	探索的治験相談	1,105,300
第II相試験終了後相談	6,011,500	医療機器治験相談	2,413,000
申請前相談	6,011,400	申請前相談	2,413,000
追加相談	2,675,600	申請手続相談	135,200
		追加相談	1,130,100

(単位:円)

墨付きを得て) 治験を実施することで無駄な治験を回避できることになると考える。ただ、この相談手数料は、医師主導治験でも企業治験でも差はないため、研究者が医師主導治験の目的で相談する場合に、相談費用は決して安価ではないため支払いに関して非常にハードルが高い。なお、治験相談制度では「事前面談」という無料相談があるものの、事前面談は資料の評価に関する議論ではなく、対面助言の際に必要な資料などを打ち合わせるという位置づけである。とは言うものの、研究者はどのようなことを対面助言で確認したらよいかかわからないことが多いため、事前面談を活用し治験の全般的な理解や対面助言での必要な資料などの説明や助言をあらかじめ受けてから、対面助言を申し込むことが推奨されている。

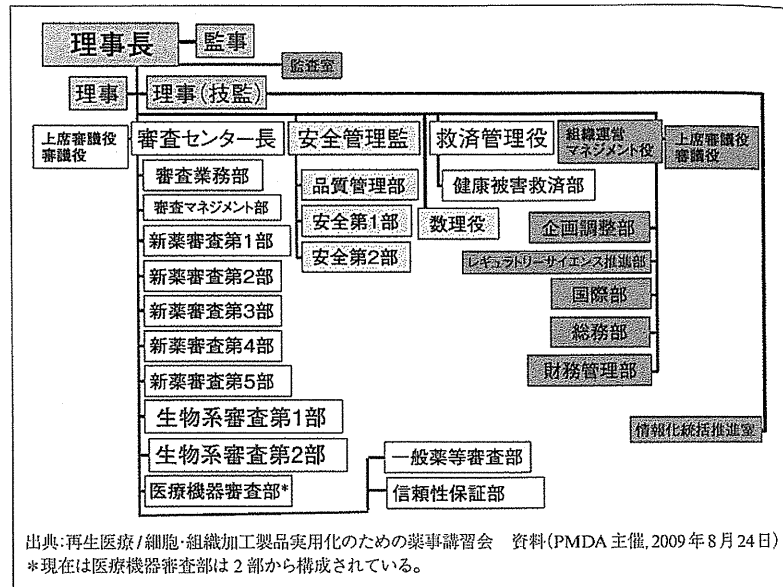
4. 相談体制

PMDAの審査部は、医薬品は5部、生物系審査部は2部、医療機器は2部から構成されている(図④)。それぞれの審査部は品目ごとの分野に分かれており、相談体制は分野ごとの審査チームが担当する。対面助言では正式な議事録が残るため、何年か経た後でもその議事録が生きている。医薬品や医療機器の臨床開発は時間を要する長期戦であることから、PMDAでは人事異動などで担当者が変わったとしても、その議事録により開発方針を大きく転換をすること防ぐことができる。PMDAでの対面助言の際には、最後の承認審査を見据えての意見や助言が述べられる。なお、無料の事前面談では議事録は作成しないことになっており、PMDAの意見を確認するのであれば対面助言にて議事録を残すことがよい。このように、対面助言では開発段階から審査チームとの間で議論されるため、研究者を含めた開発者は効率よく開発ができると考えられている。なお、治験相談制度に関しては、日本だけでなく、同様に米国規制当局(FDA)や欧州規制当局(EMA)においても存在する。

5. 企業治験と医師主導治験

2002年薬事法改正により、医師が主導となって行う治験が法的に可能となった。

図① PMDAの組織

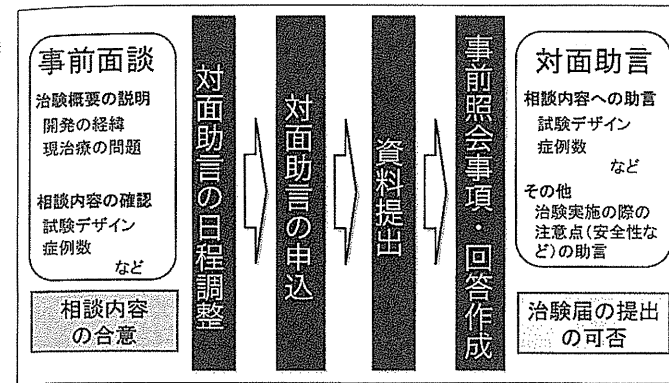


それ以前は治験は企業のみが実施可能であった。それは薬事法第2条第16項にも規定されているように、治験の目的が医薬品等の承認（商業化）のためである。しかし、実際の医療現場で必要となる医薬品などは企業が開発してきたものだけではなく、特に希少疾患などはその市場規模から企業が開発しない場合が多い。国内では新しい治療法を開発していく目的で、医師による治験が制度化されたことは実に画期的なことであった。医師主導治験といってもGCP基準に従うことは同じであり、企業治験と差はなく、その煩雑さは変わらない。医師が主体となって治験を実施することは現在でもなおハードルが高い。また、薬事法の中では先にも述べたように治験の目的が商業化であるため、現在も最終段階で承認申請できるのは医師ではなく、企業となっている。いずれにしても医師は治験が実施可能であっても、医師や医療機関が承認申請をすることはできない。

6. 対面助言について

対面助言自体は約2時間の議論である。対面助言の際にはあらかじめ資料をPMDA側へ提出する必要がある(図②)。提出資料は相談区分によって必要な資料は異なるが、2時間の中で十分な議論ができる内容に資料を作成する必要がある。その

図② PMDAとの対面助言

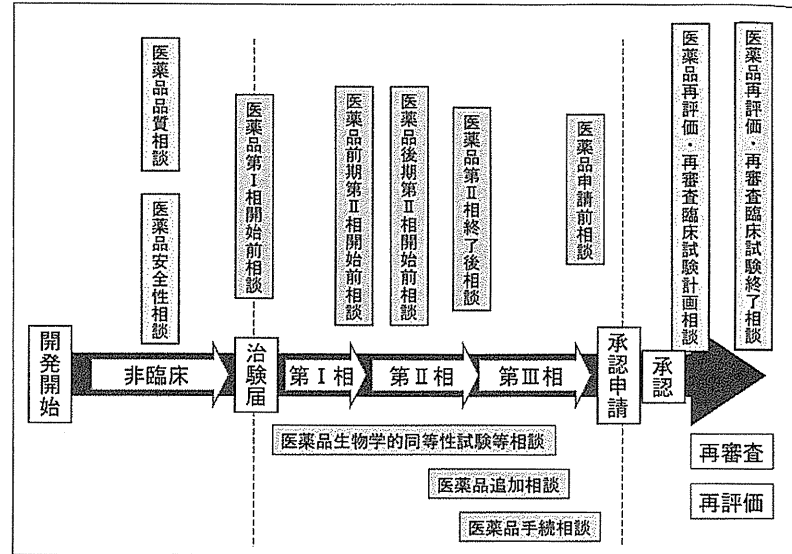


際に、特に対面助言とはいえ相談であることから、PMDAにどうしたらよいかを聞くことは推奨できない。対面助言の資料作成段階から、相談したいポイントをしっかりと組み立てて、治験のこういった部分の相談内容なのか熟慮し、またその根拠や考えを示すことが重要である。もしそうでなければPMDAより厳しい条件が指示されると考えてよい。資料の完成度が相談の結果の良し悪しを左右することは間違いないため、企業治験であれ医師主導治験であれ、相談をする側が主体となって資料作成など準備をしっかりと行う。また、資料を提出後にPMDA側から照会事項が何回か送付されてくるので、その際にPMDA側の求めている事項を読み取ることができる。研究者側の意見を十分に練ったうえで対面助言に臨むことが当日の議論を有意義なものとするができる。なお、対面助言では議論の内容が議事録として作成されるので、十分な議論を議事録として残したい。企業治験の場合には、企業は対面助言に対するノウハウをもっているが、医師主導治験の場合には連携企業の協力を得ながら進めることになる。

7. TR拠点との協力

2007年度より開始された文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」は、煩雑な臨床研究や治験などを支援する基盤組織の整備を目的に全国公募され、6つの拠点(トランスレーショナルリサーチ拠点:TR拠点)と1つのサポート機関が選定された(現在は拠点が1つ追加され7つの拠点である)。それらの拠点は医薬品、医療機器、再生医療などそれぞれの支援経験上で得意分野があり、治験を実施する際の必要な書類作成や実施手続などの多様なニーズに応えている。治験を考慮したらTR拠点の力を借りて治験の準備から実施までを行うことも一案であるので、まずTR拠点到相談

図③ 医薬品の治験相談の相談区分



することを勧めたい。

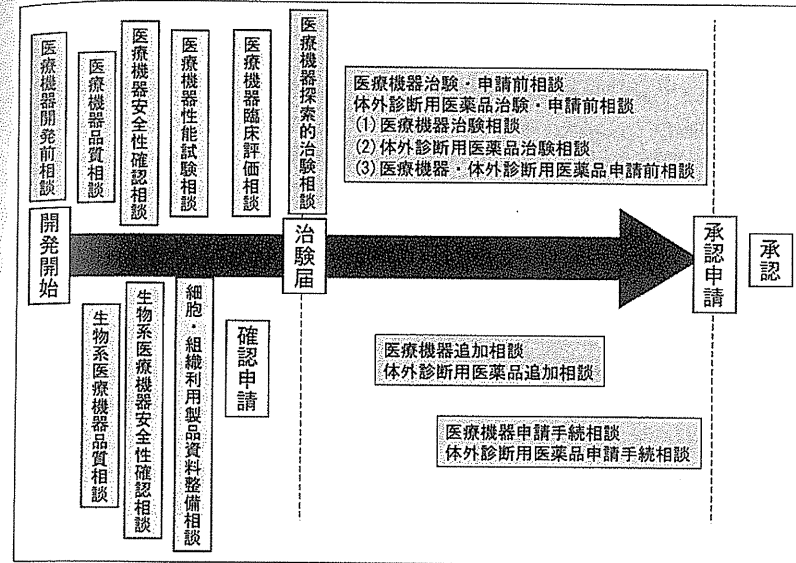
8. 医薬品や医療機器の対面助言

医薬品の治験では、通常第I相試験～第III相試験を実施することが一般的であり、それぞれの相で目的別の治験が実施される。医薬品の治験相談ではそれぞれの相の開始または終了の際に相談を実施する。一方、医療機器では、医薬品のような第I相試験～第III相試験などの開発ストラテジーが必ずしも馴染まないため、医薬品とは異なる相談区分となっている。開発計画に応じて対面助言を実施する（図③、④）。

9. 生物製剤

生物製剤の場合には、対面助言のほかに品質を確認する「確認申請」という制度がある。細胞・組織を利用した加工品の場合には、化合物やタンパク製剤とは異なり、製品の品質や安全性などからヒトへの投与の妥当性を特に評価する必要があり、確認申請はそのための制度である。確認申請は通常半年～1年ぐらいかけて議論されるものである。一方で、臨床研究に生物製剤を用いる場合には、例えば「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従うものの、今後の再生医療へのES細胞やiPS細胞の臨床応用を考えると、臨床研究段階であっても確認申請に準ずるような制度は必要と思われる。現在、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の見直しが始まっ

図④ 医療機器の治験相談の相談区分



ているが、指針が研究によって種々乱立するのではなく、本来であれば1つのルールで実施できることが望ましいと考える。研究者側もきっと同じ思いではないかと考える。

10. 治験届制度

対面助言が無事に終了すれば、次の段階は治験届になる。治験届は初回届と2回目以降の届出でその対応が大きく異なる。初回届ではヒトに初めて治験薬あるいは治験機器が使用されるため、安全性の観点からPMDAによる調査が定められている（30日調査）。30日調査にて安全性の面でPMDAと協議し治験を開始してもよいと判断された場合のみ30日を経過後に治験開始となる。2回目以降の治験届は、すでに初回治験届が出されているものに関しては、特にPMDAから質問やコメントなどがおよそ14日経過してもなければ基本的に治験開始可能である。これは医師主導治験であれ企業治験であれ同じである。なお、医師主導治験の場合には対面助言後は、医療機関による治験審査委員会にて承認を得てから届け出ることとなる。

II. 試験物調達や非臨床にかかる規制

1. 試験物調達

治験を実施するには、治験薬や治験機器が必要である。これらの試験物の調達は治験の準備段階としてはボトルネックとなっている。研究者側が新しい化合物やタンパクの発見や製造をした場合にも、すぐに企業が製造できるものではない。医療機関や大学では基本的にGMP基準の試験物の製造はできないため、企業などに製造委託する必要がある。もし、製薬企業であれば、その試験物のターゲットとなる疾患の市場性や特許の問題などもあり、決定するまでにかなりの時間を要する。最悪なケースは折角治験の計画が立案できて試験物が準備できない状況に陥る可能性もある。このことは臨床研究においてもほぼ同様の問題である。さらに、細胞・組織の加工品の場合には前述のように確認申請も必要となってくる。このように試験物が調達できるかは治験にとって非常に大きなポイントになってくる。したがって、広い意味で臨床研究をする場合には、開始時期と合わせて試験物の準備や確保も検討しておく必要がある。一方で、すでに市販されている医薬品や医療機器の適応追加の目的で治験を実施する場合には、試験物調達に関してのハードルは新規のものに比べ低い。

2. GMP

GMPとは、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（good manufacturing practice：GMP）」といい、ヒトを対象とした治験を実施する場合の医薬品に関する製造と品質がとて重要なため、それらを担保するための基準のことをいう（表②）。GMPは研究者が研究室など製造したものではなく、ヒトに使用されるものであるため、文書化した製造方法に基づく製造であり、その中身が十分な品質と安定性を有しているものであることを謳っている。GMPには、治験薬GMPと医薬品GMPがある。その違いは、治験薬GMPには主に3つの目的があり、治験薬の品質保証、治験薬のロット内およびロット間の均質を保証、治験薬と市販後製剤の一貫性や同等性を保証するための目的である。治験薬GMPは基本的には医薬品GMPの考え方と同じであるが、小規模ラインでの製造が可能である。一方で

表② GMPとは

- ・ 品質の良い医薬品および医薬部外品を供給するため、製造時の管理、遵守事項（適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験など）を定めた製造管理および品質管理規則である（医薬品の製造段階で問題となってくる）
- ・ GMPの基本要件は、
 - ①製造段階における人為的な誤りを最小限にする
 - ②汚染および品質低下を防止する
 - ③より高度な品質を保証するシステムの設計

医薬品GMPは開発相も後半になり、いよいよ商業化が見えてきた段階で適応され、大規模な生産ラインなどが構築されていく。

3. GLP

GMPと同様に治験に必要な基準として、GLPがある。GLPとは、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（good laboratory practice：GLP）」といい、ヒトを対象とした治験を実施する場合の医薬品の安全性に関する非臨床試験の基準を示したものである。医薬品はヒトに投与されるため、非臨床試験で安全性および毒性は十分評価されるべきである。GLPは、開発段階でなされるべき非臨床試験の基準である。非臨床試験は治験開始前までにすべてが終了していることが理想ではあるが、開始にあたって必須の項目があり、治験と並行して実施しても可能な試験もある。なお、医療機器に関しても同様の省令があり、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」である。

おわりに

臨床研究とは異なり、治験では開始までに様々な手続が必要である。これはヒトを対象とした研究であれば当然のことである。一方、臨床研究ではそこまでの厳しい規則はないが、臨床研究であってもヒトを対象としているため、基本的に同程度のエビデンスを確認してから実施する必要があると考える。これからの臨床研究は実施中もデータマネジメントなどを積極的に行い、結果の品質担保につながるエビデンスが必要と考えられる。やはり臨床研究や治験も被験者の安全性を第一に考えて実施することは大原則である。研究者は臨床研究も一般医療になるようにと思って始めているので、臨床研究もやりっぱなしでなく、早期に一般医療になるように効率よく開発を進められることを考えながら研究を進めて欲しい。

参考ホームページ

- ・ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）
<http://www.pmda.go.jp/>
- ・ 厚生労働省医薬食品局
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/index.html>

伊藤 達也	2000年	京都大学大学院薬学研究科修了
		京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師
	2002年	厚生労働省、医薬品副作用・被害救済研究振興調査機構
	2004年	医薬品医療機器総合機構に外向
	2005年	京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師に復職
2007年	同附属病院探索医療センター探索医療開発部助教	

以上時間を費やさず、特に懸案となっているような点やその他の指摘事項についての議論に集中することが可能となった。なお、Pre-IND 申請は現時点では行政の無料サービスとなっているが、上述のように、ミーティングの事前の回答文書作成を行うなどFDA 側の負担も大きいことから、今後は有料となることも考えられる。

おわりに

特に申請者にとって重要なことは、開発品目についての必要十分な情報をFDA 側に提供し、CMC、非臨床、臨床の3点のそれぞれについてしっかりと情報交換を行うことである。これによって、IND 申請を通じてより有意義な薬事的支援を受けることができる。

川上 浩司	1997 年	筑波大学医学専門学群卒業（医師免許）
	1999 年	米国連邦政府食品医薬品庁（FDA）生物製剤評価研究センター（CBER）細胞遺伝子治療部博士研究員のち臨床試験（IND）審査官、研究官 米国内で大学、研究施設、企業からFDA に提出された遺伝子・細胞治療、癌ワクチン等に関する臨床試験の審査業務および行政指導に従事。
	2001 年	横浜市立大学大学院医学研究科頭頸部外科学卒業（医学博士）
	2004 年	東京大学大学院医学系研究科客員助教授
	2006 年	京都大学大学院医学研究科・医学部薬剤疫学分野教授
	2007 年	独立行政法人科学技術振興機構・研究開発戦略センター臨床医学副統括 慶應義塾大学医学部客員教授（クリニカルリサーチセンター）

6. 臨床応用研究におけるプロジェクトマネジメント

伊藤 達也

医薬品や医療機器などを用いて行う臨床応用研究（以下、臨床研究）は、ヒトを対象にした研究であることから、守るべき指針や準備必要項目などが存在している。医師や研究者がすべてを理解し、少人数で行うことは至難の業である。現在、臨床研究は品質が問われており、1つのプロジェクトと捉え、多くのメンバーによるチーム編成にて進めるものになりつつある。そのプロジェクトには取りまとめ役が必要であり、それをプロジェクトマネジメントと呼ぶ。プロジェクトマネジメントとは、時間と資金とマンパワーのバランスをとって、プロジェクトが一番早くゴールに辿り着くためにあらゆるサポートをすることにある。

Key words

プロジェクトマネジメント、臨床研究、倫理指針、医薬品医療機器総合機構、医師主導治験、GCP

はじめに

医薬品や医療機器などを用いて行う臨床応用研究（以下、臨床研究）の実施には、守るべき指針や準備必要項目などが存在している。日常診療を抱えている医師や研究者がすべてを理解し、少人数で行うことは至難の業である。製薬企業においては、臨床開発にてプロジェクトを進めていくうえで、必ずプロジェクトマネジメント担当者（以下、プロジェクトマネジャー）が存在する。臨床研究においてプロジェクトマネジャーをサッカーに例えると、個性派の選手（それぞれの専門家）が1つのボール（シーズ）をゴール（出口）まで、いかに最短ルートでもってか作戦をたて、さらに実行に移すコーチ（マネジャー）のような存在である。本稿では臨床研究におけるプロジェクトマネジメントとは何かについて、わかりやすく説明する。

I. 臨床研究におけるプロジェクトマネジメント

プロジェクトマネジメントとは、全体のスケジュール管理をすることであるが、単

に実務担当者がしていることを確認する、あるいはその報告を受けているのではない。プロジェクトで何をしなければならないのかを確認し、担当者の役割分担を決め、担当者の動きを素早くキャッチして、プロジェクトを最短距離で進め、またルールから脱線しないように積極的に仕掛けていくことである。臨床研究では、以下に述べる作業を広く理解し、状況判断しながら確実に前に進めていくことが重要である。なお、プロジェクトマネジメントは研究者自身が行うことも可能であるが、プロジェクトマネージャーにできるところは任せ、研究者は研究に専念したい。ここではプロジェクトマネージャーが存在することを前提に話を進める。

II. プロジェクトマネジメントの業務

1. 臨床研究開始前 (図⑩)

(1) 研究者側との調整

研究者からのシーズ支援の相談があった場合には、まず研究者とテーマについて十分な時間をかけて議論する。どのようなゴールをめざすのか、企業の協力は得られているのか、資金準備は大丈夫なのかなどである。そしてゴールへ向かうために最短ルートを探る。開発ロードマップなどの年次計画を立ててみると、そこで初めて研究者は臨床研究がいかに長期戦であるかを理解する。たいていの研究者は自身がどれだけのことをしていかなければならないのか十分把握しないまま臨床研究を始める場

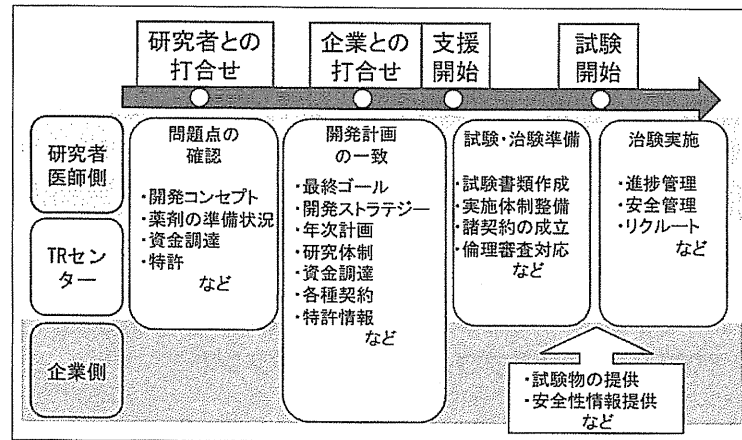
合が多い(とりあえず、始めてから考える)ので、現実を話し合い、研究者が十分納得したうえで研究を進めることが非常に重要である。実際に行う作業としては、試験デザイン、法令遵守、被験者の安全性、データの質の担保、標準業務手順書の理解などであり、研究者に一つ一つ理解してもらい、今後の作業を十分に理解してもらう。また、忘れずに資金調達に関しても議論しておく必要がある。公的資金であれば時間つきであるため、研究計画立案の際に期間や症例数などの研究規模を含めて検討しなければならない。もし、企業とあらかじめ連携している場合には、プロジェクトマネージャーは企業側と研究者を交えて早急に折衝をしてゴールを議論する。最終的に開発するものが医薬品や医療機器であれば、企業側が臨床研究を引き続くこととなるため、どのような研究成果を期待し、どのように活用するかを最初の時点で議論しておくことは先々を考えると非常によいことである。臨床研究は、単なる研究ではなく、しっかりとプロジェクトとして進めることを認識する必要がある。

(2) 臨床トラックは何か

臨床研究を始めるにあたっては、臨床研究の流れを十分に理解しておく必要がある。そして研究者側へ説明し、プロジェクトの方向性を決定する。単なる臨床研究であれば、「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施することとなる。研究者はその指針に基づいてまずはプロトコルを作成する必要がある。したがって、当該指針の研究者への説明と理解は必要である。2009年4月から改訂された当該指針では、新たな事項も盛り込まれ、特に臨床研究の実施の際の補償保険への加入も謳われている。プロトコルなどが無事に完成すれば、倫理審査委員会への提出になる。倫理審査委員会からは後日意見が来るため、その意見に対する回答作成が必要となる。承認が得られれば、実施に向けた医療機関内関係部署との打合せを進める。また経費について医療機関とあらかじめ折衝する必要があるものは解決させておく。このように実施までにかかる作業から時間をあらかじめ計算し、研究者および関係者と情報を共有する。スケジュールが遅れるようであれば、早期に関係者へ情報を提供する。以上の内容が医療機関で行う臨床研究のほぼスタンダードな流れである。

さらに、臨床研究の先には、国(厚生労働省)が設置した、より臨床応用を意識した制度である「先進医療」や「高度医療」も存在している。医療機関の倫理審査を終えた後にそれらの制度を利用した臨床研究をめざすことも可能である。もしその場合には、先進医療では実施医療機関での実施例や有効性を謳うエビデンスが必要であり、先進医療に係る具体的な経費算出も必要である。それらをまとめたうえで厚生労働省への提出・承認が必要である。先進医療はいったん認められると症例数がある程度蓄積すれば保険医療としての承認が見えてくる。一方、高度医療の場合には、先進医療よりもまだ研究段階のものを対象としており、プロトコルなどの資料や高度医療にか

図⑩ 臨床研究が開始するまでの主な流れ



かる経費算出などを行ったうえで、これも厚生労働省への提出・承認が必要である。また高度医療は試験的な要素が強く、結果は次の治験などのエビデンスとして活用できる。これら両制度ともに一般医療に向けたトラックとして有望である。

もう1つのトラックとしては、「治験」が存在する。治験の場合は、基本的にGCPに遵守することになるため、データの質の担保の観点から、モニタリングや監査などを実施しなければならない。さらに治験では膨大な資料を作成する必要がある。なお、治験実施には臨床研究と同様に医療機関の倫理審査委員会の承認が必要となる。その資料作成、意見に対する回答などの対応をしなければならない。承認が得られてもすぐに実施できることではなく、治験計画届書を規制当局へ提出する必要がある。企業が行う治験であれば、資料作成や経費は企業側が負担することになるが、医師主導治験では研究者が資料準備から資金準備まですべてしなければならず、日常診療を抱える医師のみの実施はほぼ不可能である。また治験にかかる費用と労力は通常の臨床研究とは違い、かなりハードルが高い。しかしながら、治験の考えは三極（米国、欧州、日本）で同じであることから、いったん苦労して得られた成績やエビデンスは国内外での承認申請の評価資料にも十分活用できる。

(3) 企業との折衝

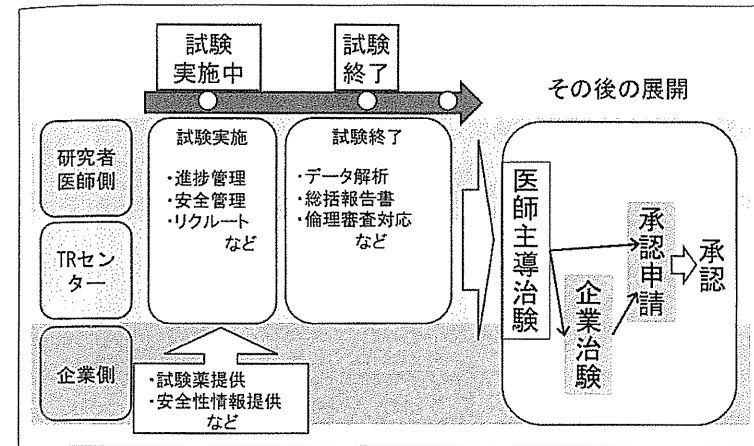
企業と連携して臨床研究を実施する場合には注意が必要である。企業が未承認の医薬品や医療機器を臨床研究に提供する場合には、薬事法に抵触することもあり、ガイドラインなどをよく理解する。企業との共同研究が可能となれば契約をまとめる。契約内容に関して、研究者が苦手とすることが多いため、プロジェクトマネジャーを含めて研究テーマのゴールから十分想定して必要ところは議論する。特に注意が必要なのは、得られた成果の取り扱いである。事前に十分な議論をしたうえで契約をまとめる。なお、研究費や成果報酬についても議論をしておきたい。また契約についても締結する必要がある。サンプルに関しては納入時期、納入量、保管条件などを企業と調整し、試験物保管管理部署などの関係部署へ伝える。さらに企業が保有する特許についても確認し、今後の臨床研究の際に得られる特許に十分な調整をしておく。

(4) ゴールを見据えた開発ロードマップの作成 (図②)

研究の位置づけからどのトラックを使ってゴールをめざすのがよいか、非常に大事な岐路である。年単位でのスケジュールやプロジェクト経費について確認する。この理解が得られないかぎりにはどんな臨床研究であれ、成功できない。

1つの臨床研究を実施する場合には、試験の準備～実施～終了までの実施項目などを考えるものすべてを挙げ、その実施時期と作業時間を考慮してスケジュール表を作成することが重要である。また将来的な開発ロードマップは、臨床研究後の開発方針を企業とも打ち合わせ、一般医療化までの全体の開発ストラテジーの中で、臨床試験

図② 臨床研究が終了するまでの主な流れ



の位置づけを明確にしていく必要がある。多くの議論を踏まえ、この段階になれば臨床研究の位置づけが明確になり、具体的にすべきことに進む。

2. 臨床研究の準備開始

(1) 臨床研究のチーム形成と進捗管理 (図③, ④)

プロジェクトマネジャーはゴールや目標が決まれば、次に支援組織と研究者側を交えて、具体的な今後のスケジュールや実行項目などを議論し、担当者を決定する。そして担当者を中心にプロトコル、説明文書・同意書、試験物概要書などの作成作業を

図③ 臨床研究の準備に必要なチーム・会議

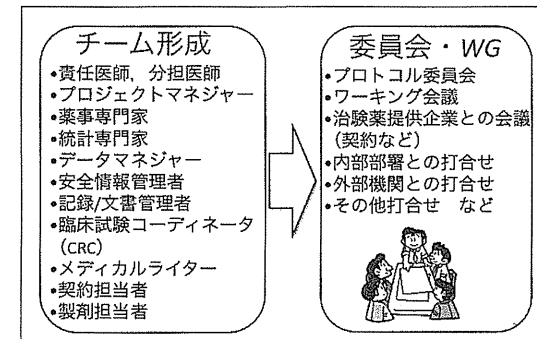
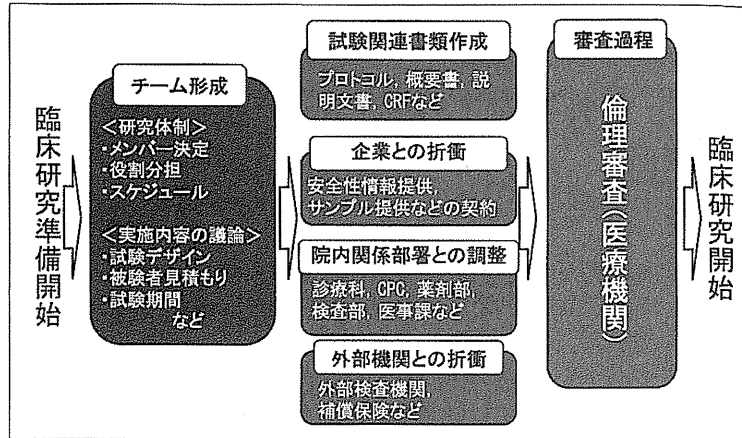


図4 臨床研究準備のフローと作業内容



進める。プロジェクトマネジャーは実務者会議などを調整し、担当者の負荷を考慮してスケジュールを組み進捗管理をする。その際に、各担当者の動きを十分キャッチする。場合によっては、担当者と個々に打ち合わせて、遅れそうな部分には素早くテコ入れをしてスケジュールの大幅な遅れを未然に防ぐことも必要である。プロジェクトマネジャーは不測の事態などで全体スケジュールに影響する場合には、担当者に早急に知らせ、新たにスケジュールを組み直し、関係者の確認をとる。プロジェクトは1人や少人数で行っていないので、関係者への連絡、相談などの配慮は絶対に必要である。実務担当チームは、責任医師、薬事専門家、統計専門家、データマネジャー、安全情報管理者、臨床研究コーディネーター、契約担当者などから構成される。

(2) 臨床研究に必要な資料

必要な資料はプロトコル作成、概要書作成、説明文書作成、重篤な有害事象発生時のマニュアル、各種マニュアル（効果安全性評価委員会マニュアル、試験物の保管管理マニュアルなど）である。

(3) 規制当局との折衝

臨床研究は、様々な指針やガイドラインにより規定されている。単なる臨床研究の場合であれば、該当する指針に従って試験実施計画を立て、医療機関の倫理委員会や医療機関の長の実施許可が得られれば、研究は開始可能である。研究の目的によっては、規制当局の許可が必要な研究もあり、倫理委員会との調整が先ず必要である。「治験」であれば、医薬品や医療機器の承認申請をめざすものであり、医薬品医療機器総

合機構（PMDA）との折衝は必要不可欠である。PMDAとの対面助言でどのようなことを相談するのか、相談資料の準備も別途必要となる。対面助言の実施前には、対面助言での資料や当日のやり取りなどを打合せする場（事前面談）があり、事前準備として活用する。薬事相談制度の詳細に関しては、別稿にて説明があり省略する。無事に対面助言が終了し、医療機関内のIRBにて承認が得られれば、治験計画届書を提出し、治験が開始となる。

「高度医療」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針」などに従った臨床研究であれば、厚生労働省との折衝が必要である。高度医療では事前相談の制度があるため活用する。一方、「先進医療」には直接厚生労働省と折衝する相談制度などはなく、申請書類の作成後に直接提出となる。また「先進医療」や「高度医療」などは医療機関内で経費などの審査を経なければならないので、所定の手続きを踏まえて申請する。プロジェクトマネジャーは規制当局との折衝状況を睨みながら、進捗管理する。

(4) 被験者の見積もり

試験デザインが決定し、プロトコルもほぼ固定できる段階になれば、対象患者も明確になってくる。実際に試験が始まると被験者リクルートに苦労することが多く、プロトコル作成段階から組み入れられそうな被験者を調査する。可能であれば患者一覧を作成し、試験期間中は常に最新の情報にアップすることに努める。また試験が単施設か多施設かで試験の進捗は大きく変わる。単純に考えても単施設で多くの症例を組み入れることは非常に困難である。1症例あたりの試験期間にもよるが、臨床試験は被験者の組み入れが進まなければ試験期間が延長となるため、試験終了の見込みができず、被験者リクルートは失敗の要因にもなる。したがって、プロトコル作成段階から被験者見積もりと患者一覧の作成などは早めの対応が非常に重要な意味をもつ。

(5) 倫理審査

プロトコルや説明文書、概要書などが準備でき規制当局との折衝も折り合いがつけば、いよいよ倫理審査となる。医療機関などでは実施体制は様々と考えられ、呼び方も「セントラル審査」、「IRB」、「倫理委員会」など様々である。申請方法や結果までの過程、かかる日数などを確認しておく必要がある。基本的には研究者側で申請書作成や意見に対する回答作成などを行うが、早急な対応が必要な場合には関係者が支援するような調整は必要となる。なお、倫理委員会とは別で、利益相反委員会の審査も必要な場合もあるため、医療機関内の審査は何かあって、どれくらいの期間がかかるのかをプロジェクトマネジャーは確認しておく必要がある。

(6) 医療機関内の関係部署の調整

臨床研究の際には、診療科（手術部やICUなどを含む）の協力は不可欠なため、

試験計画がまとまった段階で事前に説明する。また、試験物が医薬品や医療機器などであれば、研究者とは別の第三者が保管管理をすることが望ましいため、試料保管担当部署（治験管理センターなど）が保管可能かを調整する。大型の医療機器などは保管場所や設置場所を別途調整する必要がある。さらに、臨床研究にかかる経費は非常に大きな問題であり、試験が開始される前に経費関係の事務部門を調整すべきである。特に公的資金を使用する場合には制限があり、拠出元との事前の確認は必要である。最近では、細胞製剤など院内製剤を用いた臨床試験も医療機関にて実施されるようになってきたため、医療機関の試験物製造施設とも十分な打合せが必要である。特に試験物製造施設にとっては、使用時期、経費、マンパワーなど課題があるため研究者とともに協力が得られるよう調整する。

(7) その他

臨床研究は非常に経費のかかる研究であることから、経費の有無は試験の進捗に大きく影響する。なかには研究者側が臨床研究を実施するための十分な資金がない場合もあるため、本来はプロジェクトマネジメントの業務の範囲ではないが、科研費などの公的資金獲得や企業との契約折衝の支援にも関わることが必要になる。また臨床研究では、「臨床研究に関する倫理指針」に従い、補償保険が設計できるのであれば、被験者の安全性の観点から必要である。さらに臨床研究では、特にヒトを対象とする初めての研究であることが多いため、安全性を考慮する必要があり、研究者側とは独立した第三者的な評価委員会が必要である。効果安全性評価委員会の設置も必要である。

これら実施内容が十分準備できれば、いよいよ臨床研究が開始できる。

3. 臨床研究の実施中

(1) 被験者リクルート

被験者の見積りに沿ってリクルートの進捗を確認する。試験の成功の鍵は被験者リクルートをいかに行うかといっても過言ではない。リクルートが滞った場合には、プロジェクトマネジャーは関係者と対策を早急に協議する。例えば、参加医療機関を増加するなどが挙げられる。

(2) 有害事象発生時の対応

特に重篤な有害事象が発生した場合には、医師が中心となり、あらかじめ策定したマニュアルに従って被験者の保護や医療機関の長などの関係者への報告を行い、迅速な対応をする。場合によっては、プロジェクトマネジャーは早急に研究者とも打ち合わせ、研究の中断・中止を判断する。

(3) 倫理委員会への報告

研究の進行中も倫理委員会への報告事項があるため、研究者側は定期的に報告する。また計画書や説明文書など変更があれば、変更申請を行う。なお、「先進医療」、「高

度医療」などは厚生労働省へ、「治験」などはPMDAへ、報告義務がある内容についてはその手続に従って行う。

4. 臨床研究の終了

(1) 研究のまとめ

研究が目標症例数に達成し観察期間など試験期間が終了した場合、あるいは中止した場合には、研究のまとめ作業となる。プロジェクトマネジャーは研究の開始の際と同様に、データマネジメント、統計解析、報告書作成など研究者と今後のスケジュールを立てて関係者と作業を打ち合わせる。また終了に際しての院内関係部署への確認は必要である。研究の終了の際には、倫理委員会などへの最終報告を行う。「先進医療」や「高度医療」であれば終了報告を厚生労働省へ、「治験」であれば治験終了届書をPMDAへ提出する。最終的な結果は、研究者が論文としてまとめ公表する。

(2) 企業への継承

企業と連携しているプロジェクトであれば、プロジェクトマネジャーは研究が終了に近づいてきた段階で打合せを行い、ゴールの達成や今後の動きを具体的に議論する。開始前に十分な議論が企業との間に行われていれば、研究のまとめ作業が終了し企業へスムーズな移管を行う。

5. 最終的なゴールへ

臨床研究の最終的なゴールは、一般化医療へもっていくことにある。臨床研究の中でのプロジェクトマネジメントとは、研究目的を達成し、企業への継承後も企業と一般化までの道筋を一緒に考え、引き続き協力をしていくことも役目の1つと考える。もし、共同研究した企業と新たなプロジェクトを開始する場合にも、これらの経験は十分生かせることになり、信頼関係も構築できると考える。いろいろな意味で次にも生かせる研究があつてこそ、臨床研究である。

おわりに

臨床研究は、実に長い物語である。基礎研究のように実験を次々として結果が出てくるようなものではなく、ヒトを対象としているため安全性や臨床効果の面で十分練ったうえで実施されるものであり、年単位での試験である。まずそこを理解しなければ臨床研究は進まない。また、十分熟慮したとしても、必ずしも成功するとは限らない。しかし努力しなければ、必ず失敗する。

プロジェクトマネジャー自身は、研究者をはじめ多くの関係者へ能動的に働きかけをする必要がある。決して受動的になつてはプロジェクトは前進しない。臨床研究の成功の鍵は、関係者をその気にさせ、いかにプロジェクトを前へ動かそうとするかが

ポイントである。プロジェクトマネジメント業務は形のないものを形にする実にタフな業務ではある。

最後に、プロジェクトマネジメントとは、時間と資金とマンパワーのバランスをとって、プロジェクトが一番早くゴールに辿り着くことをサポートすることである。

参考ホームページ

- ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
<http://www.pmda.go.jp/>
- ・文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム
<http://www.tr.mext.go.jp/>

伊藤 達也	2000年	京都大学大学院薬学研究科修了 京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師
	2002年	厚生労働省、医薬品副作用・被害救済研究振興調査機構
	2004年	医薬品医療機器総合機構に出向
	2005年	京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師に復職
	2007年	京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療開発部助教

7. 非臨床試験の組み立て方

一丸 大樹

研究者が多大な時間と労力をかけて見出した医薬品候補物質が医薬品として認可されるには臨床試験は避けて通ることのできないプロセスであるが、第1相臨床試験から第Ⅲ相臨床試験まで、それぞれの開発ステージの試験を開始するために最低限検討しておくべき非臨床試験がある。それぞれの開発ステージにおける被験者の安全上のリスクを最小にとどめ、かつ臨床試験の目的を達成するためには各種ガイドラインを活用するとともに、対象疾患、既存の治療法、候補物質の特性を熟慮したうえで効率の良い非臨床試験実施計画を練り上げることが重要である。

Key words

医薬品開発, 非臨床試験, ガイドライン

はじめに

医薬品の研究開発プロセスは、研究者が多大な時間と労力をかけて医薬品候補物質を見出すまでの研究 (research) ステージと、医薬品として認可されるために安全性・有効性を検証してゆく開発 (development) ステージに分けられる。開発ステージは、対象となる疾病に苦しむ患者に安全に薬効を提供するためのあらゆる検討を行うステージであり、非臨床試験において細胞や動物を用いて人体に対する薬効や安全性を予測するための情報を得ることは、被験者を重大なリスクにさらすことのないよう、また不適切な臨床試験に参加し適切な治療を受ける機会を逃すことのないようにするための重要なプロセスである。

しかしながら非臨床試験の組み立ては、対象とする疾患、既存の治療法、候補物質の特性、試験実施に係る費用など科学的考察のみではない多様な視点を考慮に入れた計画の構築が必要である。本稿においては自らの研究成果を臨床応用することを志し、初めて非臨床試験に取り組む研究者を読者と想定し、多様な視点から非臨床試験の組み立て方について概説を試みたい。

2. グレリンのトランスレーショナルリサーチ

松元信弘, 中里雅光

グレリンは1999年ヒトの胃から発見されたペプチドで、成長ホルモン分泌刺激、摂食亢進、エネルギー蓄積、心機能改善、交感神経抑制、抗炎症、消化管運動促進など多彩な生理作用を有する。現在、さまざまな臨床領域でこの多彩な作用を新規治療へ展開する研究が行われている。基礎疾患の進行により食欲を失い、全身状態増悪の悪循環へつながる病態としてカヘキシアが知られており、グレリン治療の有効な標的として注目されている。

はじめに

グレリンは児島、寒川らによって1999年ヒトの胃から発見されたペプチドで、当初は成長ホルモン (GH) 分泌を強力に刺激する GHS-R の内因性リガンドとして知られていた。グレリンは28アミノ酸からなるペプチドで、3番目のセリン残基がオクタン酸によりアシ

ル化されている。このアシル化修飾がグレリンの生物活性にとって必須のものと考えられている¹⁾。グレリンは主に胃の A-like 細胞といわれていた貯蔵顆粒含有内分泌細胞から分泌され、迷走神経節の細胞体で産生されて求心線維末端胃側まで軸索輸送されたグレリン受容体と結合して、迷走神経求心路の電気活動を抑制する。このシグナルが延髄孤束核でシナプスを替え、ノルアドレナリン含有ニューロンに伝達され、グレリンのシグナルは視床下部に伝達される²⁾。ラットにおける GH 分泌は静注ではグレリン数 nmol で認められるのに対し、脳室内投与ではそれよりはるかに少ない 10 pmol から認められている。ヒトではグレリン 0.2 ~ 5.0 μg/kg を静注すると用量依存的に血中 GH 濃度が上昇するが、その作用は30分でピークに達し、90 ~ 120 分間で基礎値に復する。近年、グレリン受容体作動薬である GHRP-2 は、GH 分泌予備能検査を目的として、臨床の現場で使用されている。また、われわれはグレリンが強力な摂食亢進作用を持つことを報告した。グレリンを実験動物に中枢あるいは末梢投与すると、摂食が亢進し、体重が増加する。一方、抗グレリ

【キーワード&略語】

グレリン, カヘキシア, 摂食障害, COPD, 消化器疾患

BMI : body mass index

COPD : chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)

COX-2 : cyclooxygenase-2

GH : growth hormone (成長ホルモン)

GHRP-2 : growth hormone releasing peptide-2

GHS-R : growth hormone secretagogue receptor

H. pylori : *Helicobacter pylori*

iNOS : inducible NO synthase

NF-κB : nuclear factor-κB

Ghrelin and its therapeutic potential

Nobuhiro Matsumoto/Masamitsu Nakazato : Department of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki (宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野)

表 グレリンの主な生理作用

成長ホルモン分泌刺激作用
摂食亢進作用
エネルギー蓄積作用
心機能改善作用
交感神経抑制作用
抗炎症作用
消化管運動促進

ンIgGを脳室内または静脈内へ投与すると摂食は抑制されることから、グレリンは内在性の摂食亢進物質であると考えられる³⁾。マウス脳室内へのグレリン投与により摂食亢進が起こり、体重増加に引き続いて脂肪量が增加する現象は、GH欠損ラットへのグレリン投与でも同様に生じており、グレリン投与による脂肪蓄積作用はGH非依存性と考えられる⁴⁾。また、ヒトにおいてもグレリンの摂食亢進作用は確認されており、健常人にグレリンを5 pmol/kg/分で静脈内持続投与しながら食事をする、摂取エネルギー量は約28%増加すると報告されている⁵⁾。その後、グレリンは摂食亢進だけでなく、エネルギー同化⁴⁾⁶⁾、抗炎症⁷⁾、心機能改善⁸⁾、自律神経調整⁹⁾、消化管運動刺激¹⁰⁾などさまざまな生理作用を有することが明らかとなってきた(表)。現在、これらの多彩な生理作用を利用して、人工関節置換術後、消化器癌術後、摂食障害、機能的ディスペプシア、癌カヘキシア、慢性心不全カヘキシア、慢性腎不全カヘキシアにグレリンを投与する臨床試験が行われており、一部では第3相治験が始まっている。本稿では拒食症、カヘキシア、COPD、消化器疾患に的を絞ってグレリンのトランスレーショナルリサーチについて最新の知見を紹介したい。

■ グレリンの拒食症への臨床応用

神経性食思不振症は、若年女性に多く発症し、標準体重の-20%以上の著明なやせをきたす疾患である。本症では体重増加に対する極端な恐怖など体重や体型についてのゆがんだ認識から、不食、隠れ食いなど食行動の異常をきたす。また、多くの内分泌学的異常や異常行動などが引き起こされる。本症では、血漿グレリン濃度は正常健常者と比較して著しい高値を示すが、

治療が奏功して摂食、体重が増加すると、血漿グレリン濃度は低下する¹¹⁾。神経性食思不振症患者にグレリン(1.5nmol/kg)を5時間かけて点滴投与しても(1回のみ投与)、食欲の変化は認められなかった¹²⁾。しかし、1 μg/kgのグレリンを急速に静脈内投与すると、9人中6人の患者で健常人と同様に空腹感が惹起された¹³⁾。また神経性食思不振症患者に1日2回、朝夕食前にグレリン3 μg/kgを14日間静脈内投与すると、食欲が増加し、エネルギー摂取量は20%増加した。体重も1.5~2.4kg増加し、血中の総タンパク、中性脂肪も治療前と比較して有意に上昇が認められた¹⁴⁾。現在、本邦では薬事申請へ向けた第3相治験が進行中である。

■ グレリンのカヘキシアへの臨床応用

カヘキシアは摂食低下、腸管浮腫などによる消化管機能低下による吸収障害、細胞への酸素供給不足とともに、ノルアドレナリン増加や癌細胞によるTNF-α産生などにより、基礎代謝が亢進してエネルギーバランスが負に傾くことにより生じる。その結果、脂肪量に加えて筋タンパク量も減少し、マラスムス型のタンパク質・エネルギー栄養障害をきたす。

グレリンはGH分泌刺激作用だけでなく、食欲・摂食亢進作用、抗炎症作用、脂質蓄積作用、交感神経抑制作用により、抗カヘキシア作用が期待される。グレリンは視床下部の神経ペプチドを介して中枢性に摂食を刺激する⁴⁾。中枢性または末梢から投与されたグレリンは、実験動物において摂食を刺激することが知られており、ヒトにおいても末梢から投与されたグレリンは摂食を刺激する³⁾⁶⁾。また、グレリンは、白色脂肪組織における脂質蓄積酵素の発現を増強し、褐色脂肪組織における熱産生関連酵素発現を減少させることにより、エネルギー消費の減少と脂質蓄積を生じると考えられる⁶⁾。よって、グレリン投与により呼吸商が上昇し、脂質利用が減少して脂肪蓄積に作用し、前述の摂食亢進作用と相まって体重増加に働くと考えられる。グレリンの抗炎症作用は主に炎症誘発サイトカインの産生抑制にあると考えられる。ヒト単球やT細胞上にグレリン受容体が発現しており、グレリンによってIL-1β、IL-6、TNF-αなどの炎症誘発性サイトカイン産生が抑制されることが知られている⁷⁾。グレリンの刺激によりマクロファージからのサイトカイン産生

や血清濃度が低下することがラット関節炎モデルにおいても確認されている。これらのサイトカイン産生抑制効果はNF- κ B活性化の抑制によることがヒト血管内皮細胞を用いた研究から示唆されている。

癌カヘキシア動物モデルを用いた研究では、グレリン投与による摂食量増加と体重増加が示されている。カヘキシアをきたした担癌患者に対するグレリンやGHS-Rアゴニスト投与の臨床試験はすでに海外にて報告されている。これらの小規模な無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、安全性、摂取エネルギーの増加、体重増加が報告されている。もちろん、これらの臨床試験は短期間で限られた少数の患者へのみの投与であり、担癌患者への長期にわたるグレリン投与のカヘキシアに対する効果や予後への影響は、まだ明らかにされていない。

③ グレリンのCOPDへの臨床応用

進展した病期のCOPD患者では、慢性呼吸不全は非常によく遭遇する病態である。呼吸不全とは、呼吸機能障害のため室内気吸入時の動脈血酸素分圧(PaO₂)が60Torr以下となりそのために生体が正常な機能を営むことができない状態であり、1カ月以上持続すると慢性呼吸不全と定義される。慢性呼吸不全の原因疾患は、進行性で有効な治療が限られていることが多い。高度慢性呼吸不全へ進展すると、呼吸困難による頻回の呼吸運動に伴って患者のエネルギー消費は顕著に増大する。このような場合、患者の交感神経は過剰に緊張した状態となっており、そのことが患者の慢性消耗性状態をさらに増悪させる。このため、運動耐容能が低下して日常活動が制限されるようになると、活動量が減り、慢性消耗性状態と相まって体重、特に筋肉量の減少が顕著となる。これらは負の循環として患者の全身状態を急速に悪化させる。実際、このようなカヘキシアがCOPD患者における独立した予後因子であることはよく知られている¹⁵⁾。カヘキシア状態において血漿中グレリン濃度が上昇していることは知られており¹⁶⁾、これらは異化亢進状態に対する代償性反応と解釈される。このことは呼吸器疾患に伴うカヘキシア状態でも確認されている。健康人、体重減少のないCOPD患者、カヘキシアをきたしたCOPD患者の血漿グレリン濃度を測定すると、カヘキシアをきたしたCOPD患

者ではTNF- α 、IL-6、ノルアドレナリンなどのカヘキシア関連液性因子や血漿グレリン濃度が有意に高値で、血漿グレリン濃度は気流閉塞や過膨張の程度、カヘキシア関連液性因子と有意に相関している¹⁷⁾。

カヘキシアをきたしたCOPD患者において、グレリンの摂食亢進作用、同化作用、交感神経抑制作用は病態改善に有益に作用すると考えられ、オープンラベルのグレリン投与による臨床効果が報告されている。中等症のCOPD患者を対象として、3週間にわたるグレリン静脈内投与(2 μ g/kgを1日2回)を行うと、摂食量・筋肉量の増加、骨格筋力・呼吸筋力の増大を認め、最終的にパフォーマンスステータスが有意に改善し、6分間歩行距離も有意に延長した。また、血漿中ノルアドレナリン濃度が有意に減少しており、交感神経活性の過緊張状態も緩和されている可能性が示唆された¹⁸⁾。この臨床試験では肺活量や1秒量など基本的な肺機能に統計学的に有意な改善は認められなかったにもかかわらず、運動耐容能が有意に改善している。これは筋力の増大と心機能の改善による効果と解釈される。これらの結果を受けて、重症COPD患者の運動耐容能改善をプライマリーエンドポイントに置き、3週間の下肢筋力トレーニングにグレリン投与を上乘せした、多施設による二重盲検プラセボ対照試験が行われた。現在臨床試験はすでに終了し結果の解析作業中で、その報告が待たれる。

グレリンが28個のアミノ酸からなり、3番目のセリン残基がオクタン酸でアシル化を受けていることがグレリンの生物活性に重要であることは上述した。オクタン酸を投与すると活性型であるアシル化グレリンの血漿中濃度が上昇するとする報告がある。われわれは気管支拡張症、COPD、肺結核後遺症によりカヘキシアをきたし、食欲が減退した患者を対象に、オクタン酸を豊富に含む経口栄養剤(ラコール[®])を摂取させる臨床試験を報告した。栄養剤の内服によって約4時間後から血漿中アシル化グレリン濃度が有意に上昇した。一方、不活性型グレリンであるデスアシルグレリン血漿濃度は不変であった。さらに2週間にわたって栄養剤を摂取させることで有意に食欲スコア改善、BMI増加、rapid turnover protein (transferrin, retinol-binding protein) 増加を認め、栄養状態改善の可能性が示唆された¹⁹⁾。プラセボ対照二

重盲検試験による検証は困難なため、確立したエビデンスとはいえないが、慢性呼吸器疾患により食欲が減退し、平均BMIが16とるい瘦をきたしたこのような患者では栄養状態を改善させることがなかなか困難であることを考慮すると、この結果は非常に興味深い。

慢性呼吸不全をきたす呼吸器疾患としてCOPD以外にも気管支拡張症などが知られており、このような慢性下気道感染症では病原体を除去するため気道に好中球を中心とした慢性炎症が生じている。しかしながら、好中球の産生する過剰なプロテアーゼは気管支や肺胞上皮などの正常組織も傷害し、肺機能を荒廃させ、かえって過剰な炎症によるエネルギー消費を増大させている²⁰⁾。グレリンの摂食亢進作用、同化作用、交感神経抑制作用に加え抗炎症作用は、慢性下気道感染症による慢性呼吸不全からカヘキシアをきたした患者に有効である可能性があり、われわれはこれらの患者を対象にグレリンを投与するオープンラベルの臨床試験を施行した²¹⁾。喀痰中より多剤耐性菌を検出し、喀痰量のコントロールが困難となっている慢性呼吸不全患者を対象としたこの臨床試験では、3週間にわたってグレリンを静脈内投与した(2 μg/kgを1日2回)。投与前と比較すると、喀痰量、喀痰中好中球数、喀痰中サイトカインやプロテアーゼなど気道炎症を反映する指標が有意に改善し、摂食量やrapid turnover proteinなど栄養指標の改善、6分間歩行試験による運動耐容能改善を認めた。また、血漿ノルアドレナリン濃度が減少し、過剰な交感神経活性が抑制されている可能性も示唆された。これらの結果を受け、多施設二重盲検プラセボ対照試験が進行中である。

4 グレリンの消化器疾患における臨床応用

慢性胃炎では急性胃炎、良性胃ポリープ、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎と比べて血中総グレリン濃度が低値で、逆に急性胃炎では胃潰瘍や健常者と比べて血中総グレリン濃度が高値である²²⁾。萎縮性胃炎患者においても血中グレリン濃度は低値であり、その濃度は萎縮の程度が強くなるほど低い。また、抗胃壁細胞抗体陽性の自己免疫性胃炎患者では、抗体陰性者に比べて血中総グレリン濃度が低値で、抗体陽性者の中でも胃体部の萎縮を認める者、さらには萎縮の程度が強い者ほど血中総グレリン濃度は低値と報告されている²³⁾。

H. pylori 陽性者では血中総グレリン濃度、胃のグレリンmRNA、グレリンタンパク含量が有意に低値で、組織学的に萎縮が強いほどグレリンmRNA、血中グレリンまたは総グレリン濃度が低値であったとする報告が多い²²⁾。これらの知見より、慢性胃炎などのグレリン産生細胞が慢性的に障害を受ける病態ではグレリンの産生や分泌が抑制され、*H. pylori* 感染も大きな原因の1つであると考えられる。

炎症性腸疾患とグレリンの関連については、クローン病患者と健常者の血中グレリン総濃度に差はなく、クローン病の病勢と血中グレリン濃度の相関は認められていない。しかしながら、クローン病と潰瘍性大腸炎患者のS状結腸粘膜におけるグレリンmRNAは健常者と比べて有意に高く発現している。また、活動性を有するクローン病患者のグレリン受容体mRNAは健常者に比べて有意に多く発現していた。グレリンとグレリン受容体はCD3およびCD68陽性Tリンパ球に発現しており、クローン病では健常者よりもグレリン受容体を発現している末梢血Tリンパ球が有意に多い。さらに、グレリン刺激によりTリンパ球の抗炎症性サイトカイン産生が増加し、IFN-γ産生が減少するが、クローン病では健常者よりもそれらの反応が減弱していた²⁴⁾。一方、薬剤誘発性大腸炎モデルラットにグレリンを連日投与すると、プラセボと比べて有意に治癒が早く、大腸でのiNOS mRNAやCOX-2タンパクの発現が多かった²⁵⁾。以上より、炎症性腸疾患の免疫学的異常や病態へのグレリンの関与が示唆されている。

おわりに

多彩な生理作用で注目されるグレリンについて、基礎研究と臨床研究の進捗について概説した。もともとグレリンは生体内に存在する内因性物質であるため、アレルギーやアナフィラキシーなどの有害事象を生じにくい。今後さらにグレリンの生理作用およびシグナル伝達経路の全貌が明らかにされ、グレリン、グレリン作動薬、グレリン拮抗薬の臨床応用および簡便な投与方法の開発が進むことが期待される。

文献

- 1) Kojima, M. et al. : Nature, 402 : 656-660, 1999
- 2) Date, Y. et al. : Cell Metab., 4 : 323-331, 2006

- 3) Nakazato, M. et al. : Nature, 409 : 194-198, 2001
- 4) Tschöp, M. et al. : Nature, 407 : 908-913, 2000
- 5) Wren, A. M. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 86 : 5992, 2001
- 6) Theander-Carrillo, C. et al. : J. Clin. Invest., 116 : 1983-1993, 2006
- 7) Dixit, V. D. et al. : J. Clin. Invest., 114 : 57-66, 2004
- 8) Nagaya, N. et al. : Circulation, 104 : 1430-1435, 2001
- 9) Matsumura, K. et al. : Hypertension, 40 : 694-699, 2002
- 10) Dornonville, I. C. et al. : Regul. Pept., 120 : 23-32, 2004
- 11) Tanaka, M. et al. : Psychoneuroendocrinology, 28 : 829-835, 2003
- 12) Miljic, D. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 91 : 1491-1495, 2006
- 13) Broglio, F. et al. : Clin. Endocrinol.(Oxf), 60 : 592-599, 2004
- 14) Hotta, M. et al. : Endocr. J., 56 : 1119-1128, 2009
- 15) Landbo, C. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med., 160 : 1856-1861, 1999
- 16) Nagaya, N. et al. : Circulation, 23 : 2034-2038, 2001
- 17) Itoh, T. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med., 170 : 879-882, 2003
- 18) Nagaya, N. et al. : Chest, 128 : 1187-1193, 2005
- 19) Ashitani, J. et al. : Nutr. J., 8 : 25, 2009
- 20) Gadek, J. E. : Am. J. Med., 92 : 27S-31S, 1992
- 21) Kodama, T. et al. : Pulm. Pharmacol. Ther., 21 : 774-779, 2008
- 22) Isomoto, H. et al. : Dig. Dis. Sci., 50 : 833-838, 2005
- 23) Checchi, S. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 92 : 4346-4351, 2007
- 24) Hosomi, S. et al. : Inflamm. Bowel Dis., 14 : 1205-1213, 2008
- 25) Konturek, P. C. et al. : J. Physiol. Pharmacol., 60 : 41-47, 2009

<筆頭著者プロフィール>

松元信弘：1993年宮崎医科大学医学部（現・宮崎大学医学部）卒業。2001年宮崎医科大学大学院医学研究科生体制御系卒業。現在、宮崎大学医学部附属病院第3内科助教。呼吸器内科を専門としており、慢性呼吸不全や癌カヘキシアへのグレリンの臨床応用に奮闘しています。グレリンはさまざまな治療への可能性を秘めたホルモンです。

Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2011

2011年1月25日発行

中外医学社

4. グレリンの展開医療研究

宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野教授 中里雅光

国立循環器病研究センター研究所所長 寒川賢治

key words ghrelin, translation research, cachexia, growth hormone, anabolic peptide

動 向

グレリンは1999年に寒川・児島らにより、ヒトとラット胃から発見された28アミノ酸からなるペプチドで、N末端から3番目のセリンがオクタノ酸（炭素数8個からなる中鎖脂肪酸）の付加修飾を受けている¹⁾。

ホルモンには多彩な生理作用があり、日々の診療を通じて病態を熟知している臨床医にとって、新規のホルモンをどのように臨床応用していくかを考えることは、重要な研究課題の1つでもある。グレリンも表1のように多彩な作用をもつことが証明され、現在、多方面の展開医療研究が進行中

表1 グレリンの生理・薬理作用

刺激	成長ホルモン分泌 食欲 脂肪蓄積 心拍出量 胃酸分泌 消化管運動 腺外分泌(?) 骨塩量 睡眠 肺形成 細胞増殖〔大動脈内皮細胞, 腸上皮, β 細胞(?), 神経細胞, 骨芽細胞, 筋細胞〕 記憶保持
抑制	血圧 アポトーシス〔心筋細胞, 腸上皮, β 細胞(?), 骨芽細胞, 神経細胞〕 炎症性サイトカインの産生 胸腺退縮 インスリン分泌(?) LH, エストラジオール, プロゲステロン, LH-RHの分泌 慢性的ストレスによるうつ状態 肝線維化

である。慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive lung disease (COPD) のカヘキシアや神経性食思不振症の制限型に対し、すでに第II相臨床治験が終了している。グレリンに関する研究論文は4,000以上に達し、ヒトへの投与研究論文は70報を、投与症例は1,000例を越えている。臨床応用にはGMP (good manufacturing product) 基準の化学合成あるいはリコンビナント型ヒトグレリンが用いられ、最長3カ月間の投与試験が行われているが、問題となる有害事象は報告されていない。文献欄にも示すように、臨床応用研究を含め、わが国の研究者の貢献は極めて大きい。

A. グレリンの機能

グレリンは主に胃のX/A-like細胞といわれていた貯蔵顆粒含有内分泌細胞で産生される¹⁾。迷走神経節の細胞体で産生されて胃粘膜の求心線維末端まで軸索輸送されたグレリン受容体蛋白とグレリンは結合して、迷走神経求心線維の電気活動を抑制する。この電気情報が延髄孤束核に伝達され、シナプスを換えてノルアドレナリン含有ニューロンにより、最終的に視床下部弓状核にグレリン情報が到達する^{2,3)}。

今日知られている中でウナギに至るまで、グレリンの第3位のアミノ酸(セリン, カエルのみスレオニン)は中鎖脂肪酸の付加(アシル化)を受けている。アシル化の機序は、2008年に米国の2つのグループからのアシル化転移酵素GOAT (ghrelin O-acyltransferase)の発見により明らかになった^{4,5)}。GOATは胃に最も多く発現し、腸や膵臓などグレリン発現と同様の部位にも存在している。マウス、ラット、ゼブラフィッシュのGOATも、ヒトグレリンの脂肪酸修飾を行うことが可能であり、グレリンのアシル化は多くの生物種にとって重要な意義を持っている。GOAT遺伝

子欠損マウスでは血中のアシル化グレリンは全く認めず⁴⁾、通常の飼育では野生型と変わらないが、カロリー制限下では低血糖と成長ホルモン(GH)分泌障害をきたし、生命維持が困難となる。

ヒトへのグレリンの投与方法として、静注または皮下注が行われている。ヒトにグレリン0.2~5 μ g/kgを静注すると用量依存的に血中GH濃度が上昇するが、その作用は30分でピークに達し、90~120分間で基礎値に復する。近年、グレリン受容体作動薬であるGHRP-2 (Growth Hormone Releasing Peptide-2)がGH分泌予備能検査薬として使用されるようになり、GHのピークが9ng/ml未満で重症のGH分泌不全と診断される。

グレリンをげっ歯類に中枢あるいは末梢投与すると、摂食が亢進し、体重が増加する⁶⁾。健常人にグレリンを5pmol/kg/分で静脈内持続投与しながら昼食を自由摂取させると、食欲が増加し、摂取エネルギー量は約28%増加した。グレリンはこの他にも、消化管運動や胃酸分泌亢進、抗炎症、交感神経抑制、循環器系への作用など、多様な生理作用が同定されている。体重減少を来す病態では、生体の補償機構としてグレリン産生が亢進していることが多いが、内因性グレリン産生だけではカヘキシアなどの病態治療には不十分であり、薬剤としての補充が必要となる。

B. 心疾患

健常人および慢性心不全患者に対するグレリンの静脈内投与は、心拍数を変動させずに心拍出量を増加し、平均動脈血圧を低下する。既存の薬物治療効果が低く、左室駆出率35%未満で平均BMI 19.0の心不全患者10人に対する3週間のグレリン1日2回、2 μ g/kg投与では、GHの速やかな上昇と食欲亢進作用、体重増加作用(平均49.6から50.4kg)を認めた。また左室容積増加