

2段階審査は必要ないという考え方を私は持っているのです。

笹栗 治験はわかりますけど、一般の臨床研究でゲノムの解析を含む研究というのは、どういふふうに扱われますか。

熊谷 現状、ゲノムを含む研究の委員会は別にありまして、そこに出される臨床研究としてその委員会では審査されています。2段階になっていないです。

笹栗 ゲノム解析研究の審査も、一つの委員会で完結してやっておられるわけですか。

熊谷 はい、そうです。

司会 (山田) 地方と都会で臨床治験に携わる医師確保の状態が全然違うような気がするのですが、どのように思われますか。それとも一つ、用法・用量の国内外差に関連して、特に「アジア」という表現はモンゴリアンを対象とした韓国、中国、台湾、日本を対象とし、インドの人たちとかイスラムの人たちを対象としていないようなイメージがあります。あの「アジア」という表現がいいのかどうか。その辺りのことについても聞かせていただきたいと思います。

熊谷 まず1点目、うちは相模原であまり都会とは言えないのですが、医師の確保にはたいへん苦労しています。また、診療科の医師の負担というのは非常に多い。この中で治験をやってくれというのは、かなり心苦しいところがあります。ただ、やはり、臨床研究を自分でやりたいとか、そのためには治験で実績を上げるとか、そのような気持ちを持っている人たちは一生懸命やっている。あとは上下関係でやらされている。だから、地方と我々のような東京近郊の大学は、あまり変わらないのではないかという気がします。医療崩壊は同じで、神奈川県ももうすぐ産婦人科医がいなくなる市がいくつか出てくるという状況にありますので。

それから二つ目のアジア。いま私は簡単に「ア

ジア」と言ってしまいましたが、通常は east Asia と言っています。インド、それからイスラム圏に関しては、やりやすさの問題ですけれども、ひとまずおいておこうと。中国になると、奥のほうに行くとまた違う人たちがいるものですから、especially, east Asia という言い方をよくしております。

小手川 米国で臨床試験を専門にしている医師の例を挙げていましたが、臨床試験を専門とする医師というのは一体どういう人物像なのでしょうか。日本ではそのような医師は出てくるのでしょうか。

熊谷 おそらく臨床研究のために短期間だけ出ていっているのではないかと思います。日本ではなかなか難しい。ただ、NIHの専門病院の場合だと、インターネットとかで広告を見て自らやってきた患者さんたちが、臨床研究の対象になっているのだと思います。日本の場合は、最大限頑張って、臨床診療科に所属して診療をきちんとやりながら治験外来日を持っている人、これぐらいではないかと思います。

司会 (渡邊) 今のご質問に対してですが、ヴァンダービルト大学は臨床薬理学、臨床薬理内科ユニットというのがかなり充実したところでした。そこには、例えば循環器内科のドクターもいるし、呼吸器内科のドクターもいるし、内分泌内科のドクターもいます。ですから、やはり専門分野の知識を持ちつつ、臨床薬理の視点を併せ持ち、患者さんを把握して、Ⅱ相、Ⅲ相に入っていけるのだと思います。Ⅱ相、Ⅲ相の担当医師は、何らかのサブスペシャリティを持ち、NIHがこういう臨床試験をやるうと言ったときには、そういう医師が集まって試験を行っていくというふうになっているのだと思います。

小手川 通常の診療から全く離れてしまって、患者対象の臨床試験だけを行うことが可能なのかどうか疑問に思いましたので質問しました。

パネルディスカッション2：エビデンス創出にむけた本邦の方向性と将来像

6年制薬学教育は Evidence Based Pharmaceutical Care を目指す

The six-year pharmacy education system advances the Evidence Based Pharmaceutical Care

樋口 駿
Shun Higuchi

九州大学大学院薬学研究院薬物動態学
Kyushu University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Department of Clinical Pharmacokinetics

1. 薬剤経済の到達目標

本パネルディスカッションでは、新たな6年制薬学教育モデルコアカリキュラムのSBOに登場した「薬剤経済」を例に、EBMも含め、エビデンス創出に関わる薬学教育の方向性を紹介いたします (Table 1～3)。

薬剤経済 (pharmacoeconomics) の到達目標に

関しては、厚労省等の管轄であります、薬価制度・診療報酬など医療行政にも関わる事項が含まれません。

まず、SBOの「薬物治療の経済評価手法を概説できる」については、Table 4¹⁾を参照してください。「医療技術評価と薬剤経済学」に始まって、臨床的エビデンス、マス・スタディまでも含めて、様々なことを学ぶ機会が新たな薬学教育の中に設けられます。

Table 1 薬学教育モデルコアカリキュラム

<p>C18：薬学と社会：(2) 社会保障制度と薬剤経済 ◆公平で質の高い医療を受ける患者の権利を保障するしくみを理解するために、<u>社会保障制度と薬剤経済の基本的知識と技能を修得する。</u></p> <p>C15：薬物治療に役立つ情報：(1) 医薬品情報 ◆医薬品の適正使用に必要な医薬品情報を理解し、正しく取り扱うことができるようになるために、<u>医薬品情報の収集、評価、加工、提供、管理に関する基本的知識、技能、態度を修得する。</u></p>

Table 2 EBM (Evidence-Based Medicine)

<p>到達目標：</p> <ol style="list-style-type: none"> EBMの基本概念と有用性について説明できる。 EBM実践のプロセスを概説できる。 臨床研究法(ランダム化比較試験, コホート研究, 症例対照研究など)の長所と短所を概説できる。 <u>メタアナリシスの概念を理解し、結果を評価できる。(知識・技能)</u> 真のエンドポイントと代用のエンドポイントの違いを説明できる。 臨床適用上の効果指標(オッズ比, 必要治療数, 相対危険度など)について説明できる。

Table 3 薬剤経済 (Pharmacoeconomics)

<p>到達目標：</p> <ol style="list-style-type: none"> 国民医療費の動向を概説できる。 保健医療と薬価制度の関係を概説できる。 診療報酬と薬価基準について説明できる。 医療費の内訳を概説できる。 薬物治療の経済評価手法を概説できる。 <u>代表的な症例をもとに、薬物治療を経済的な観点から解析できる。(知識・技能)。</u>

Table 4 SBO 薬物治療の経済評価手法を概説できる

<ul style="list-style-type: none"> ◆ 医療技術評価と薬剤経済学 ◆ 臨床的エビデンスと経済的エビデンス ◆ 薬物治療の経済評価の必要性 ◆ 医療技術評価の手法 ◆ 部分的評価, 完全な経済評価

SBO「代表的な症例をもとに、薬物治療を経済的な観点から解析できる」は、知識・技能からなるSBOです。“論文の批判的吟味が出来る”、“コストに関する評価が出来る”等の技能が求められます。5年前に、全国の薬学部教員は、薬学会主催の勉強会に集められ、上記手法のトレーニングを行いました。経済分析のためのモデル化などもここに含まれており、モデルを基に、薬剤経済分析や感度分析が出来るようになることが目標で、かなりハードルの高いSBOです（Table 5）。SBOの項目ですから、テクニックをマスターするのは当然ですが、大事なことは“エビデンス創出”の方法論や考え方です。これまでの薬学は、有機化学、物理化学、生化学、動物実験等の慣れ親しんできた方法論に基づく基礎科学が主体でした。他方、人や社会を対象にしたときに、ノイズを含んだ対象からエビデンスを創出するという考え方にあまりなじみはありませんでした。アプローチの違いを少しずつ学部時代に学んでいくことが大事ではないかと思えます。エビデンスをどういふ

うにして産み出していか、基本的なことを教え込まないといけないと思っています。

2. 医療技術評価の手法¹⁾

医療技術評価の基本的な手法として、コストとアウトカムの検討があります（Table 6）。臨床でのエビデンスを産み出すときには、当然、経済指標になればコスト分析を行うわけですが、コントロールのあるアウトカム分析をやらないと意味がないわけです。このアウトカムに何をを用いるか。また、学生が知らない介入をこのような医療技術評価の指標ではインプットと見なすわけですから、そのような基本的なところを少しずつなじませることが必要です。

実は、薬学部出身者は医療現場でTDMというものに、この20年以上慣れ親しんでいます。この領域で、Zaske（薬剤師）とBootman（pharmacoeconomist）により、「Benefits of individualizing gentamicin dosing in burn patients」という論

Table 5 SBO 代表的な症例をもとに、薬物治療を経済的な観点から解析できる（知識・技能）¹⁾

- ◆ 薬剤経済分析に関する論文の批判的吟味ができる。
- ◆ コストに関する評価の具体例、実際の分析、分析の結果
- ◆ 費用最小化分析、費用効果分析、費用便益分析の具体例
- ◆ 薬剤経済分析のためのモデル化ができる（与えられた効果や費用を基にした判断樹やマルコフモデルの作成）。
- ◆ モデルを基に薬剤経済分析ができる。
- ◆ 感度分析ができる。

Table 6 医療技術評価の手法

	コストとアウトカムの検討		
	コスト・アウトカム両方	コストのみ	アウトカムのみ
コントロールあり	完全な経済評価	コスト分析	アウトカム分析
コントロールなし	コスト・アウトカム記述	コスト記述	アウトカム記述

アウトカムは、アウトプット、結末、エンドポイント、評価項目、有効性、効果、効用、有用性、安全性、便宜など
介入は“インプット”とみなす

文が報告されました (Table 7). 論文は, pharmacokinetics を使えば 63.6% が死なずに済んだ. そうじゃない従来の方法では 60% 以上が亡くなったとの報告であり, 現在のエビデンス創出の考え方の基本的なものを提唱した報告です. さらに Bootman は 1979 年にこのケースの費用/効果分析 (Cost-Effectiveness Analysis) を報告しています.

3. 薬剤経済学的手法¹⁾

費用最小化分析 (Cost-Minimization Analysis)

は, 比較する診療行為・療法の効果に差がない場合, 費用がかからない安価な方法が良いとするものです (Table 8).

費用/効果分析 (Cost-Effectiveness Analysis) は, 安価な上に, 高い効果を示すものを選択するものです. 例は胃潰瘍に対する除菌療法と従来療法の比較です (Table 9).

費用/効用分析 (Cost-Utility Analysis) では, 費用と QALY (quality-adjusted life years; 生活の質で調整した生存年数) を評価する手法です. 事例は, 従来治療群とドネペジル群で軽度痴呆, 中等度痴呆患者への投与を実施した結果, ドネペジ

Table 7 Benefits of individualizing gentamicin dosing in burn patients

	Controls	Individual kinetics
Number	39	66
% burned	47.0 ± 19.8	50.7 ± 21.1
Dose (mg/kg/day)	4.4 ± 4.5	7.4 ± 2.8
Dosing interval (h)	8.1 ± 2.9	5.3 ± 1.7
Survived (%)	33.3	63.6

adapted from Bootman et al., 1979 and Zaske et al., 1982

Table 8 費用最小化分析 (Cost-Minimization Analysis)

- 複数診療行為の効果 (健康結果) に差がない場合に, それらの費用を比較
- 経済的視点からは, 最も安いものが推奨される

例: 胃がんに対する経口抗がん剤と注射剤の比較

- ◆効果 (健康結果): 奏効率, 生存年に差がない
- ◆費用: 経口抗がん剤は入院費用等の削減が可能

Table 9 費用/効果分析 (Cost-Effectiveness Analysis)

- 複数診療行為の費用と効果 (健康結果) の両方を比較
- 安い上に効果が高ければ, 「優位 (dominant) な選択肢」ということになる

例: 胃潰瘍に対する除菌療法と従来療法の比較

- ◆効果 (健康結果): 除菌療法は「無症状日数」が多い
- ◆費用: 除菌療法は再発時の治療費の削減が可能

ル群が優位であるとの結果です (Table 10).

以上の手法が、薬剤経済学の基本的な手法になります。

4. 薬剤師に薬剤経済学の知識が必要なわけ

薬剤師に薬剤経済学の知識や手法が必要な理由は、エビデンスを創出する過程を習得することに加えて、もう一つ、医療現場で遭遇する様々な意思決定 (decision making) の場での情報提供というミッションが要求されるからです (Table 11).

海外の多くの国では、医薬品の購入等に、薬剤経済学的なデータを役立たせているケースが増えています (Table 12).

また、入院患者に対する薬剤師の介入効果については、1,200床の病院において5名の薬剤師が回診参加および処方監査、1名の薬剤師が抗生物

質利用承認を30日間実施していくと、年間医療費削減額は39万4,000ドルであったという報告があり、このような報告が著明なジャーナルにも掲載される時代になっております (Table 13). 以上、医療機関における様々な場面での医療コスト削減 (cost saving) に関する薬剤経済学的エビデンスを報告する論文に触れる機会も多くなってきました。

Table 14は、実際に薬剤師が医療行為での薬物治療に積極的に介入していった場合、どのような効果があるかということで、日本薬剤師会がよく紹介している事例で、処方された医薬品の服薬の指導に薬剤師が積極的に関与することで、怠薬は減少し、服薬遵守率 (adherence)、治療効果が向上するという内容です。2006年『JAMA』に掲載された、65歳以上で4種類以上の薬剤を服用している患者200名を対象に行った調査結果です。

Table 15には、海外における「臨床薬剤師に

Table 10 費用/効用分析 (Cost-Utility Analysis)

		費用 (円)	効果 (QALY)	増分費用/効果比 (円/QALY)
軽度痴呆患者への投与	従来治療群	2,600,541	0.50597	(基準)
	ドネベジル群	2,561,844	0.58439	優位
中等度痴呆患者への投与	従来治療群	4,882,970	0.22709	(基準)
	ドネベジル群	4,590,858	0.31375	優位

(年率3%で割引)

Table 11 薬剤師に薬剤経済学の知識が必要なわけ

- ◆ 意思決定者に対して判断材料を提供する立場にあるから
- ◆ 医療機関の責任者に対する勤務薬剤師として
- ◆ 患者に対する医療提供者としての薬剤師として
- ◆ さらにそういった薬剤師をサポートする薬剤師として

Table 12 米国の病院における薬剤経済学 (PE) データの利用状況

- ◆ フロリダ州の204病院の薬事委員会の委員 (薬剤師) に電話調査を実施
 - ▶ 86%が、院内採用医薬品決定に際してPEデータを「いつも」または「大変よく」利用
 - ▶ 63%が、院内採用医薬品決定に際してPEデータが「非常に重要」と回答
 - ▶ PEデータの情報源としては、75%は院内データ、57%は公表論文、13%は製薬企業の研究

Table 13 入院患者に対する薬剤師の介入効果

	対照群 (n=133)	介入群 (n=126)
薬剤費総額*	\$ 73.75	\$ 43.50
感染症用薬*	\$ 104.08	\$ 58.45
ICU 患者*	\$ 70.74	\$ 43.33
一般内科病棟患者*	\$ 76.72	\$ 43.47
介入対象薬剤投与期間*	2.4 日	0.4 日
院内死亡率	16%	10%
1ヶ月以内再入院率	17%	20%

* 1,200 床の病院において、5 名の薬剤師が回診参加および処方監査、1 名の薬剤師が抗生物質利用承認を、30 日間実施

* 年間医療費削減額は 394,000 ドル (95%CI:46,000-742,000 ドル) と推計 (McMullin ら, 1999)

Table 14 Effect of a Pharmacy Care Program on Medication Adherence and Persistence, Blood Pressure, and Low-density lipoprotein Cholesterol

	2ヶ月後 観察期間	8ヶ月後 ケア実施	14ヶ月後 ケア中止群	14ヶ月後 ケア継続群
服薬遵守率 平均値, SD	61.2% (13.5)	96.9% (5.2)	69.1% (16.4)	95.5% (7.7)
収縮期血圧 平均値, SD	133.2mmHg (14.9)	129.9mmHg (16.0)	133.3mmHg (21.5)	124.4mmHg (14.0)
拡張期血圧 平均値, SD	70.5mmHg (9.2)	69.7mmHg (10.5)	68.6mmHg (10.5)	67.5mmHg (9.9)
LDL-C 平均値, SD	91.7mg/dl (26.1)	86.8mg/dl (23.4)	88.4mg/dl (21.0)	87.5mg/dl (24.2)

65 才以上で 4 種類以上の薬剤を服用している患者 200 名 (高血圧, 高脂血症など) を対象, 米国 Walter Reed Army Medical Center で実施

J.K. Lee, KA.Grace, A.J.Taylor etc., JAMA, Dec.6, 2006 Vol.296, 2563 ~ 2571

Table 15 臨床薬剤師による価値のあるエビデンス

<p>臨床薬剤師の心不全管理チームへの参加</p> <ul style="list-style-type: none"> ●試験対象：心不全および左心室機能不全（駆出率< 45%）の 181 例の患者 ●実施施設：教育環境を有する大学附属病院 ●介入：臨床薬剤師による評価およびモニタリング, 医師への勧告, 患者教育および退院後の電話による追跡調査 ●エンドポイント：全死亡率および心不全関連臨床事象 ●二次的エンドポイント：ACE 阻害剤の使用と用量 ●結果：介入群は対照群に比べて全死亡率が有意に低かった (4% vs. 16%, P=0.005) <p style="text-align: right;"><i>Arch Intern Med, 1999, 159:1939-1945</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ●肺炎球菌予防接種に対する病院ベースでの薬剤師介入プログラム, <i>Archives of Internal Medicine, 1998, 158:1543-1547.</i> ●三次ケア教育病院における経済的および罹患率アウトカムに対する薬剤師介入の影響, <i>American Journal of Health System Pharmacists, 1997, 54:1591-1595.</i> ●うつ病患者のプライマリーケアにおける 6 ヶ月間のアウトカムに対する薬剤師介入の影響, <i>General Hospital Psychiatry, 2004, 26:199-209.</i> ●医師の回診および集中治療室における有害事象への薬剤師の参画, <i>JAMA, 1999, 282:262-270.</i> ●二つの小児病院における臨床薬剤師による医療過誤の予防, <i>Pediatrics, 1987, 79:718-722</i>

よる価値のあるエビデンス」の事例を示しております。

米国薬剤師会は、薬剤師の価値PRのために、ロビイスト向けパンフレットを配布しているようです (Table 16)。

以上、薬剤師は、医療経済的エビデンスを示して、それに基づいた薬物治療や医療の方針を決める役割を担うということです。これは非常に大事なことです。お金というのは限られたものですから、医療費を節約して、かつ質の高い医療に持って行くためにはどうすれば良いのか？これからの薬剤師は、医療経済学的資質を身に付け、医療施

設・医療行政の場で、医療経済学的職務や考え方を発揮してくださいということで、6年制薬学教育の中でコアカリキュラムのSBOに取り上げられたということです。

中医協の議論の中で、「医薬分業において、院外調剤は院内調剤に比べて、服薬遵守率の向上や薬物療法の安全性担保に機能しているのか？それらを示すデータやエビデンスはあるのか？」等があります。それに応えるためにも、以上述べてきたようなスキルを身に付ける必要があるわけですから (Table 17)。

Table 16 米国薬剤師会が行っている薬剤師の価値PRの実際 (ロビイスト向けパンフレット)

<p>米国では薬剤師の技術料が保険点数として評価されていないことから、薬剤師の活動が患者・国民にどのようなメリットがあるのかのデータを取り、それをロビイストなど種々の関係者に配布し薬剤師職能の確立に努力している。実際に米国薬剤師会のパンフレットには以下の内容などが掲載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ◎高コレステロール血症の患者に対して提供されたファーマシューティカルケアにより、患者のコンプライアンスが全国平均の40%に対して、90%まで向上した。 ◎長期療養施設入所者に対して提供されたファーマシューティカルケアにより、適切なケアを受けている患者数が45%増加し、推定37億ドルが節減された。 ◎地域の薬剤師により提供されるサービスにより、1処方当たり3.47ドルが節減された。 ◎病院においてファーマシューティカルケアを提供する薬剤師の増加により、投与ミスが65%減少した。 ◎1,000の病院におけるファーマシューティカルケアにより、ほぼ400人の患者の命が救われ、51億ドルが節減された。 ◎ICU (集中治療室)において薬剤師により提供されたファーマシューティカルケアにより、有害作用が66%減少し、有害作用の回避により27万ドルが節減された。

Table 17 中医協における議論

<p>◆調剤医療費等が全医療費の中でも大きなものになってきている状況で、患者・国民に負担を求めるには、その業務の必要性やどの程度価値があるものかまたどの程度コストがかかるのかデータやエビデンスを出していくことが必要。</p> <p>(問題意識)</p> <p>①院外調剤の方が、院内調剤に比べて薬物療法の服薬遵守率の向上や安全使用が進んでいるのか？</p> <p>②病棟業務の実施によって、薬物療法の効果や副作用の早期発見・早期対処につながっているのか？</p> <p>(薬剤師会、病院薬剤師会が考えなければいけない視点)</p> <p>今のままでいいと思っている薬剤師に危機意識をもたせ、業務改善に取り組むようにするためにどうするか。多様な薬局の経営実態等をきめ細かく把握するため、実態調査を定期的に行い、その調査結果を基に、必要な対応を検討するべき。</p>

文 献

- 1)第7章-薬剤経済. In:日本薬学会, 編. 薬学と社会 (スタンダード薬学シリーズ9). 東京化学同人; 2004.

<質疑応答>

大橋 薬学のコアカリキュラムは, 医学のコアカリキュラムに比べると微細に項目が立てられていて驚きました. 例えば, 薬剤経済学で先生がお示しになったように様々な項目があり, メタアナリシスでそういう解析を行うような技能が求められるという, それは本当に全国の薬学教育でできるものになるのでしょうか.

樋口 確かに言われた懸念は十分に理解できます. 示された到達度は非常に高い内容ですから. ただメタ解析等は, かなりの薬剤部で医薬品情報担当の仕事として薬剤師が取り組んでいるようです. いずれにしても, こういう手法や考え方を6年間の中のどこかで触れさせることをしないと行けない. それぐらいの意味合いだと思ってください.

実際, 薬剤経済学やメタ解析などのことは, 薬学部の殆どの教員が知らないのです. でも6年制学生にはそういう手法に触れさせていかないと行けないという思いがあります. 5年次には実際に医療現場に長期実務実習に行くわけですから, その時, 実習先で現実に触れることが出来れば(これも怪しいですが), かなり意識が高まるのでは

ないかと思っています.

大橋 さらに, 例えば研修薬剤師などの制度はできていくのですか.

樋口 個人的には, 6年制を卒業後, 直ぐに医療現場で薬剤師として働くというのは無理のような気がします. 医学部と同じで, 学生時の実務実習は, あくまでOSCEやCBTで許可を得た上での実習で, 現実の現場とはかなり乖離した実習内容に限られます. 旧4年制でも, 卒業後の研修薬剤師制度がありました. 6年制でも, ライセンス取得後, 研修薬剤師として医療現場でのトレーニングが要るのではないのでしょうか.

Q いま現場では, 癌専門薬剤師を含め, 専門性にかなり力を入れております. 6年制に向けて薬学部では, そのような専門性に関してはどういう教育をされているのでしょうか.

樋口 ライセンスを持たない学生に対しては, 専門薬剤師コースを設けるのは事実上無理です. もちろん, 6年制大学院博士課程学生には開設できると思います. ただ, 6年次高学年生に対しては将来への準備的な専門コースを設けることを考慮中です.

ただ, 現在の癌プロフェッショナルに関しては, 九州大学は大学院の修士学生は九州大学病院のほうに行って, ある期間, 癌プロの講義・実習を受けられるようにはしています. けれど, それも6年制になった時にどうなるかわかりません. 実際には, ライセンスのない状態でいきますので限られたことしかできません. 現在の大学院生は, ライセンスを持っていますので, 病棟に行ってもかなりのトレーニングが可能ではないのでしょうか.

* * *

臨床試験における Glocal Network と プロジェクトマネジメント法導入の試み

Glocal Network and project management in clinical trials

森本 卓哉*

Takuya Morimoto

大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター

General Clinical Research Center, Oita University Hospital

はじめに

大分大学は2006年から大規模治験ネットワークの選定を頂きまして、Local Networkとしての豊ネット（56施設）がありますが、その医療機関と一緒に、ネットワーク治験と三つの臨床研究を行っております（Fig. 1）。そして、2007年からはJ-CLIPNET。これは、ここにいらっしゃる6大学の先生方と一緒に、アジア、韓国ともアライアンスを結びながら、オランダ、中国とも連携しながら運営しております。

それから2008年から、大分大学病院で、国立大学病院の病棟内では初めてですが、Clinical Trial Unitという早期臨床試験の専用施設をつくりました。glocalという言葉は、大分県一村一品運動で生まれた和製英語でして、最近では英国の辞書にも載っています。localに足を着けながらglobalに考えようという意味であり、現在の活動の合言葉としています。

1. Local Network（地域治験ネットワーク：豊の国臨床試験ネットワーク：豊ネット）

まずLocal Network（Fig. 2）ですが、これは

今56施設の参加を頂いております、具体的には、企業治験、ネットワーク治験と、三つの臨床研究を行っております（Table 1）。大分県内では、例えば大学医局の人事で大分県内の医局を回るときがありますが、治験をされる先生方と関係性を構築すると、所属される病院で次々に治験ができるというのもありますし、後でお話するClinical Trial Unitへの患者集積という意味でも期待されているネットワークです。特徴ですが、幹事会施設というのがあります、10施設で方針決定を行いまして、診療情報の取り扱いの標準化や、実務担当者会議、e-learningとか出張勉強会等、教育活動などを行っております（Table 2）。

2. Global Network (Japan-Clinical Pharmacology Network in Global Clinical Trials)

2番目のGlobal Networkですが、これは、大分大学が厚労省の臨床研究基盤整備推進研究課題に選定されまして、浜松医科大学、聖マリアンナ医科大学、愛媛大学、昭和大学、北里大学東病院と一緒に、早期臨床研究という試験を進めるネットワークです（Fig. 3）。また、1月29日に、韓国のKoNECTというネットワークとアライアンスを結びまして、今現在、共同研究と一緒にやっ

* 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

Fig. 1 大分大学の Glocal Network 構築と Clinical Trial Unit 創設

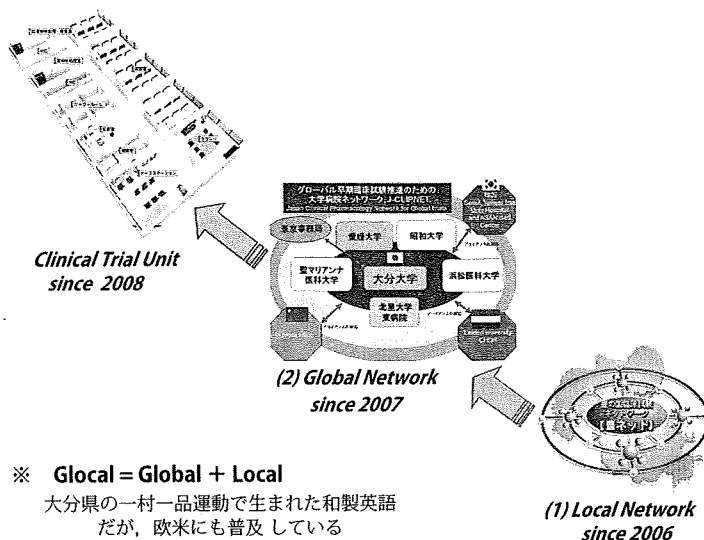


Fig. 2 (1) Local Network

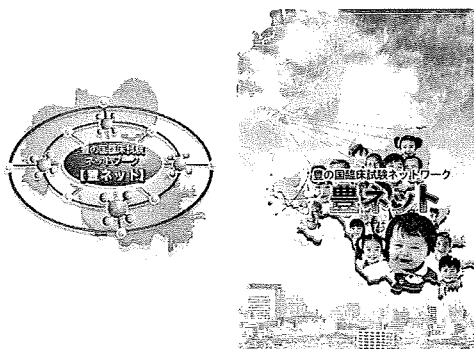


Table 1 豊の国臨床試験ネットワーク（豊ネット）

参加医療機関：56 施設（2008年7月4日時点）

豊ネット幹事会		施設のベッド数	
大学附属病院	別府医療センター	500床以上	3
大分医療センター	アルメイダ病院	200～499	10
中村病院	大分岡病院	100～199	10
府内耳鼻咽喉科	内科阿部医院	20～99	10
おかもと内科	大分都市医師会（庄の原 CL）	19以下	23

参加医療機関
 白杵循環器内科、井上循環器内科 CL、山下循環器科、阿部循環器 CL、大分循環器病院
 松本内科循環器科 CL、藤野循環器内科医院、安東循環器科内科、みえ記念病院
 佐伯中央病院、古国府 CL、織部リウマチ科内科 CL、大塚内科リウマチ科 CL
 帆秋病院 山本病院 鶴見台病院 大分丘の上病院、湯布院厚生年金病院
 織部病院、浜田 CL、織部消化器科、中津胃腸病院、ごとう CL、西田厚徳病院
 仁会会病院、清瀬病院、永富脳神経外科病院、大分県立病院、大分子ども病院、米満内科 CL
 大分協和病院 明野中央病院、垣迫 CL、畑病院、西別府病院、西田病院、オアシス外科、
 オアシス第一病院、オアシス第二病院、菜の花 CL、長門記念病院、コスモス病院、健康保険
 南海病院、宮崎医院。

ていこうということで進めておりますし、将来的には治験を一緒にやっいていこうと企画しております。それから、Leiden大学のCHDR研究所と、統一したデータマネジメントシステムの導入というのを行ってござりまして、J-CLIPNETのすべての施設、それからKoNECTの施設、すべての施設が統一したマネジメントシステムができるようにというのをやっております (Fig. 4).

3. Clinical Trial Unit 創設

最後に、Clinical Trial Unit です (Fig. 5)。これは今まで大分大学になかったものですが、中核病院に選ばれる前から水面下でずっと計画は進めてござりまして、1階西病棟の半分のスペースを頂きまして、そこで健康被験者対象の試験を含めて行うという仕組みができました。

臨床試験を行った様子ですが、具体的には8月から向精神薬の治験が始まり、複数の第I相試験の打診も頂いてござります (Fig. 6)。

4. 大学のプロジェクト運営の課題

先ほどのLocal Network, Global Networkにしても、J-CLIPNET, CTUにしても、限られたスタッフ数がやはり問題になっています。新しい業務に対する人材配置は非常勤以外だと難しいです。特に大学常勤スタッフにとっては教育・診療・研究の日常業務にアドオンする形でのプロジェクト業務というのがかかってきます。

また、柔軟な予算執行が難しく、院内外の詳細な調整が必要です。もちろん科研費も、何度も厚

Table 2 豊ネットの特徴

- 1) 大分における唯一の臨床試験ネットワーク
- 2) 大学と幹事会施設との合議で方針決定を行なうNW
- 3) 試験情報取扱いの標準化
- 4) 参加施設への教育啓蒙活動
(実務担当者会議, e-learning, 出張勉強会)
- 5) 早期試験から自主臨床試験まで関与

Fig. 3 (2) Global Network

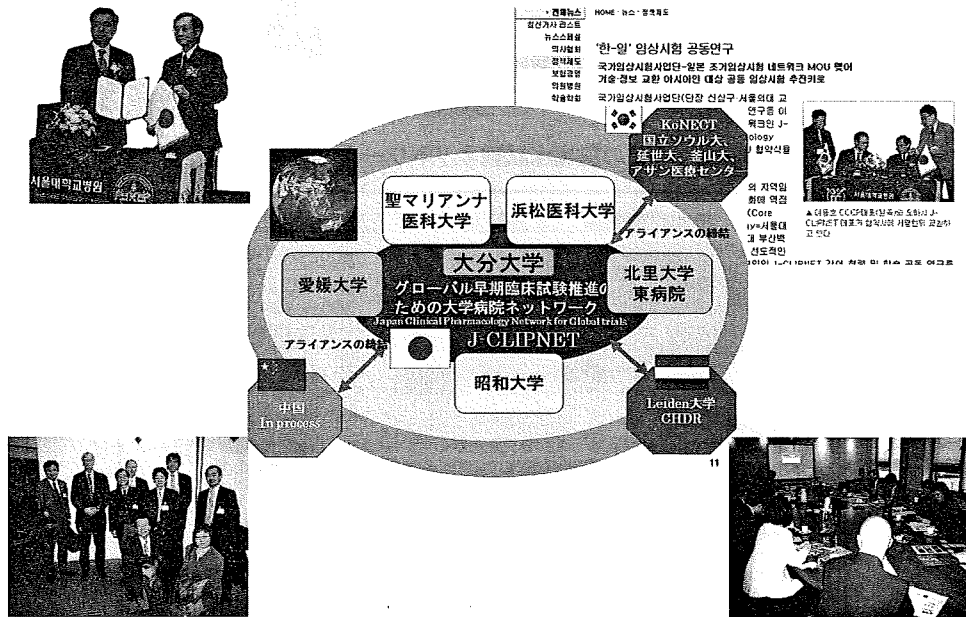


Fig. 4 グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク：J-CLIPNET

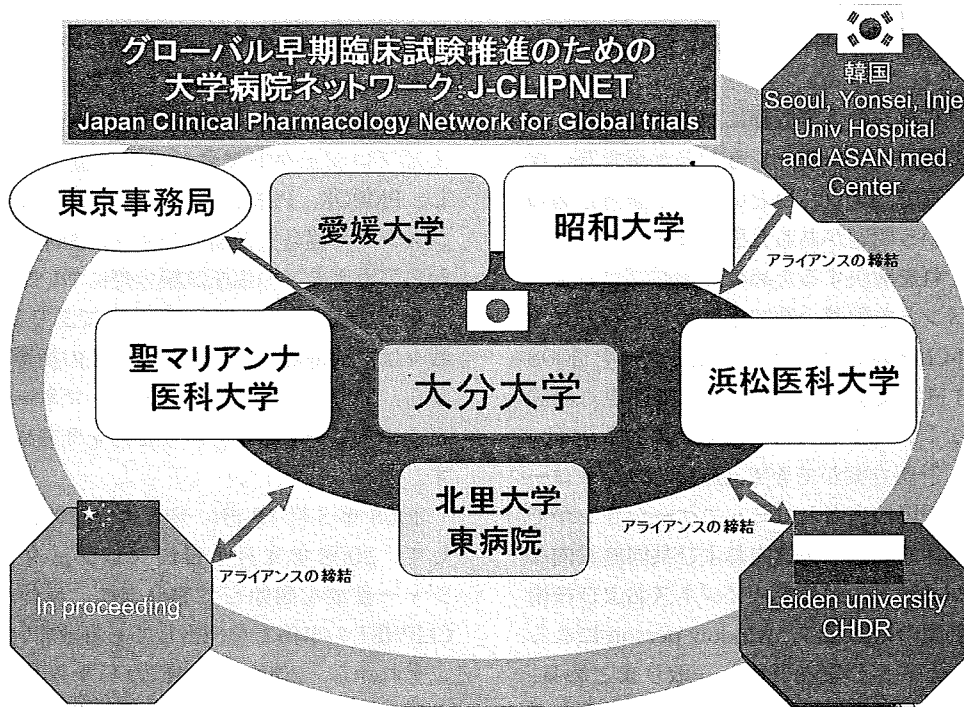
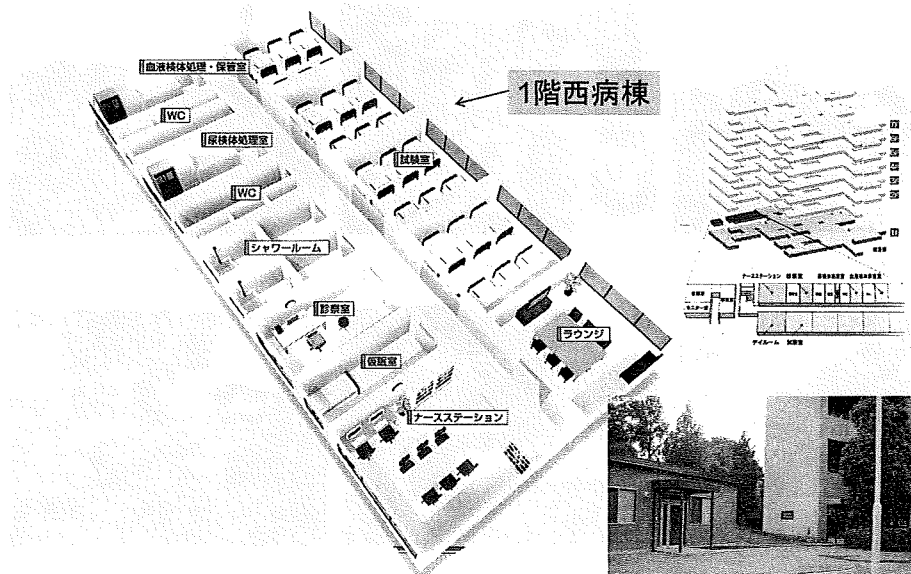


Fig. 5 Clinical Trial Unit 創設



労省との調整が必要ですが、特に大学に大きなプロジェクトの予算が入ったときにそれをどうやって使っていくか、院内のコンセンサスを得るのはやはり非常に時間がかかるものであります。

さらに、事務方の人事異動に加えて教員も、例えばほかの施設のプロモーションとか留学等に伴う異動が多くて、ノウハウというのが意外と蓄積しにくいという問題があると思います。

我々はこれを解決するために、現在プロジェクトマネジメントを製薬企業で応用している方々を中心に、J-CLIPNET サテライトセミナーを2008年3月18日に東京国際フォーラムで開き、議論しました。「プロジェクトマネジメントとは」(Table 3)、計画立案ができて、進捗をコントロールできて、現場担当者とコミュニケーションができる人。具体的には、組織内および共同施設内などのマネジメントに対して、ビジネスおよび技術に関する問題の対応窓口、window person になること。それから、作業を計画し、取りまとめる。プロジェクトの可視化に努める。プロジェクトの

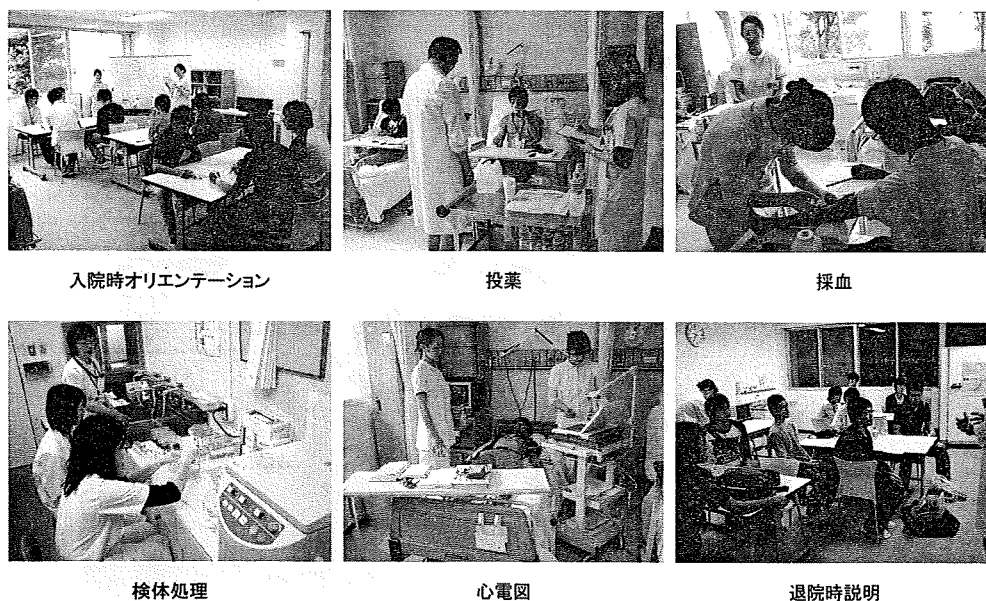
ライフサイクルを通してリスクをマネジメントする。組織の方針と手順を守る。こういったことがプロジェクトマネジメントになります。

実は、臨床試験の現場で、あるいは製薬企業の中でも、プロジェクトマネジメントの応用というのは実際にまだあまり進んでいない状態です。例えばプロジェクトマネジメント協会がありますし、PMBOK, P2M, 日本型のプロジェクトマネジメントの協会もあるのですが、製薬業界、それからアカデミアの臨床試験分野についてはまだほとんど導入されていない考え方でありますので、我々は、武田薬品の岩崎幸司先生の指導を仰ぎながら、アカデミアでプロジェクトマネージャーをどうやって育てるかということを進めております。

2008年3月18日にセミナーを開催いたしまして、2008年4月1日にプロジェクトマネージャー養成を開始しております。具体的にはJ-CLIPNETの事務局を担当してもらっています。

それから、2008年5月30日から Clinical Trial Unit を開設いたしまして、ここに、プロジェ

Fig. 6 CTUでの臨床試験



クトマネージャーと正式には言っていないのですが、企画を担当する薬剤師、専任の助教を配置しまして、その方に Clinical Trial Unit の運営についてプロジェクトマネジメントをしてもらっています。

例を挙げると (Fig. 7)、プロジェクトの可視化と進捗管理というのは非常に重要になってきます。

今、Clinical Trial Unit の部門内部ではこれを導入しております、非常に助かっております。というのは、CTU 部門の人間が 21 人いますが、兼

任体制や、専任も多いのですが、我々も含めてダブルブッキングとかそういうものがないように全体に管理する人というのは、大きなプロジェクトになるほど要になってきます。

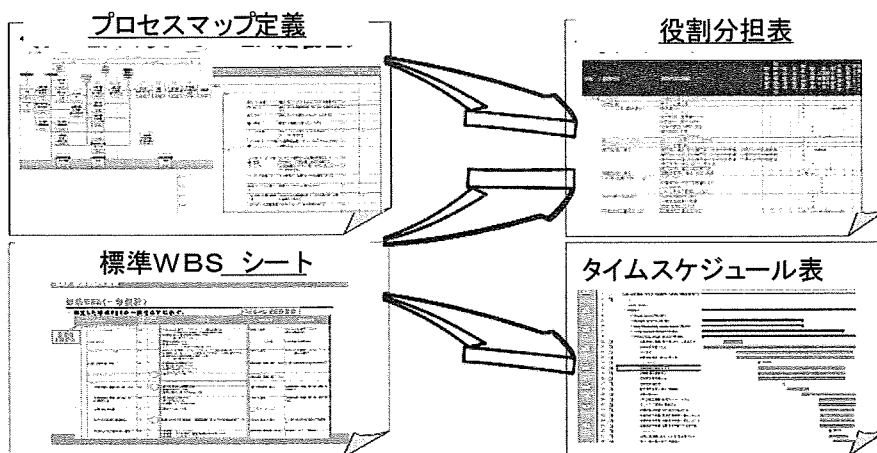
今後の課題ですが、Glocal Network と CTU 創設についてはプロジェクトマネジメントの導入を行っております。今現在進行中ですので、その効果については 2008 年度、2009 年度に評価・検討を行って、限られた人材やリソースの中で効果的かつ継続的に運営するモデルを構築したいと考えております。

Table 3 プロジェクトマネジメントとは？

計画	コントロール	コミュニケーション
組織内および共同研究施設に対してコミットしたことを達成する		
組織内および共同研究施設などのマネジメントに対してビジネス及び技術に関する問題の対応窓口となる		
作業を計画し、とりまとめる		
プロジェクトの可視化に努める		
プロジェクトのライフサイクルを通してリスクをマネジメントする		
組織の方針と手順を守る		

2008年3月18日 J-CLIPNET サテライトセミナーより

Fig. 7 プロジェクトの可視化と進捗管理



2008年3月18日 J-CLIPNET サテライトセミナーより

<質疑応答>

司会 (山田) お金の執行についてですが、国立大学はまず、治験のお金があると、法人化されてもヘッドカットされていくらか取られます。また、年度内に執行しないといけないということになります。国立大学は非常に困っているのですが、私学のほうはわりと柔軟な対応をしているのではないのでしょうか。

熊谷 必ずしも年度内ではなくて、何年度まで、例えば平成22年度までとか23年度ということに契約すれば、そこまでに使えばいいということになっているのではないかと思います。

Q 大分でも、こういう事業を行うのに、要するに年度で決められると非常に困ってしまうのですね。それが非常に大きな問題の一つです。

もう一つの問題は、いま国立大学のほうでは中期計画があって、21年度、22年度でしたか、そこでいったん締めてしまう。だから余剰金を出し

ちゃいけませんという話があるのです。それがまた困っているところで、さっき言われた北里の例のAROみたいな事業というのは非常にやりにくいのです。

熊谷 どこも一緒に、AROにお金を出すなんていうのは本当に難しいと思います。我々は、すでに開院時から臨床薬理試験部というところがあって、治験をやってきたという歴史があるのでわりとやりやすいところがあって、治験から研究費を得てその研究費を使うということについて理解はされています。それでも一応病院に一遍入るものですから、病院のお金になるのです。「これは研究費と言ってるけど、病院のお金だよ」と言われることが多いですから、大きな機器を買ったりとかなかなか難しく、私の研究費はほとんど臨床研究に使っている現状にあります。

少なくとも、AROを来年度末までに完成するという点では合意が得られている状況です。実際お金をどう使うか、お金をどう入れるかという仕組みまでは、まだできていません。

* * *

パネルディスカッション 2：エビデンス創出にむけた本邦の方向性と将来像

総合討論

Discussion

Q 大分市で開業しております。平成元年から10年ぐらいかけて、大学で中野重行先生の下で耳鼻咽喉科医として治験をずっとやってまいりました。開業した後も、お勧めがあってやっていたのですが、開業した現場で思わぬ問題点に直面したことがありました。2点ほどあるのですが、まず1点が、保険診療と治験の問題です。

というのが、当然、保険外診療で療養でいいのではないかという話になるのですが、例えば私どものところでこういう治験をやっていますよというのが、院内の掲示とか、いまGCPで許されていますので、それがいろいろところで噂になって、「じゃあ私もそうかもしれない」と、内科のほうの仕事もしているのですが、平均年齢が50近いような某企業が、「うちの社員は糖尿病を持っているかもしれないから、30人ほど調べてみてくれないか。治験に入ってくれたら助かるのだけど」と紹介され受けました。すると今度は、社会保険の支払基金のほうからクレームがついて、これは保険診療にならないのではないかという話になったのです。

私が附属病院にいたときに、附属病院でもポスターなど張っていて、それを見て、「私もアレルギー性鼻炎の治験に入りたい」と言って受診される方もいたのですが、そういう場合は保険診療でトラブルになったことは全然なかったのです。結局、トラブルを避けるために、全部保険診療を取り下げまして、自院で全部負担をしてやったということがあるのです。そういう思わぬトラブルに出くわすことがあるのですが、要するに治験に入る前のスクリーニングのようなところで、「私は

どうか」と思って来られた方に検査をしたときに引っかかってしまう。その辺り、どなたかお答えを持っておられる方があったら、お願いしたい。

もう1点が、私ども大分市というのは人口規模がだいたい50万ですが、50万都市というのは、間に1人ぐらい人が入ると、だいたい人がわかってくるのです。つまり、顔の見える治験というのできるわけです。誰々に聞いて来ましたという。けっこう人間関係で治験がうまく進むのです。それは非常にありがたいのですが、そのハンディがやっぱりあるのですね。

一番のハンディというのは、どこのメーカーも、どこの治験依頼者もこだわるのですけど、中央検査システムというのがあります。つまり、飛行機の最終便に間に合うように検体を送らないと治験ができない。これは非常なハンディです。今、これだけスタンダードがしっかりしている、例えば診断基準にしても検査基準にしてもしっかりしているのに、なぜそこだけこだわるのかなど。それが非常な足かせになります。何かいい解決方法、いいアイデアをお持ちの方があったら、教えていただければと思っております。よろしく申し上げます。

内田 支払者側からそういうふうに言われてしまったら、現場はそれに従うしかないです。仮にそれが大学病院で起こっても、やっぱり同じことだと思います。

臨床検査のことに関しては、私のところだと東京ですが、やはり同じです。私どものところでも、何時まで出してくれと。そういうのは同じです。これは依頼者マターなのです。依頼者が中央測定

する理由をきちんと説明すべきと私はいつも言っていますけれど、中央測定すれば、統計的処理が簡単だという話なのか、何のために臨床検査をやるのという、その辺りのところ。会社によっては、「院内測定を使っていよいよ、その代わりに、スタンダードを取ります。そこで調整します」というやり方をしているところも、ごく少ないですけどあります。

熊谷 例えば、我々の治験管理センターとして、私が責任医師で糖尿病の治験を行うことがあるのですが、そのときには、はなから保険診療しませんが、治験管理センター受診という形にします。依頼者の人たちに、「これは治験ですので保険診療には入りません」ということでお話します。場合によっては、私が自分の外来で診た人が入るときには、保険診療になりますけれども、基本的にはやはり、スクリーニング目的で来た人は治験として扱うというのが、問題が少ないのではないかと思います。

中央測定に関しても、中央測定しなければいけないのは、非常に重要な PK, PD とか、効果のマーカークらいであって、臨床検査に関して中央測定

を行う必要というのは、日本ではほとんどないと思っています。

野田 インセンティブの話で、韓国では医師のインセンティブで一部収入になるとお聞きしました。当院でも治験分担医師のインセンティブ向上のために治験の研究費を分担医師が直接受け取るという形で、その治験への貢献の対価に報いる形を考えてはいます。もし、実際に実施されている方がいるとか、その効果についてご存じの方がいらっしゃれば教えていただきたいのですが。

内田 日本というのは悪しき平等主義というのがあります、「なぜドクターだけもらえるのよ。治験でチームでやってるんでしょう。病院長が契約して、事務だって医事課だって経理だってみんな動いてるでしょう。臨床検査技師も放射線技師も CRC も動いてるでしょう。なんで医者だけもらえるのですか」という話になる。研究費の行く末については、その治験に入っているチームの人たち全体にプラスに持って行けるような形を、病院組織として考えてあげることが必要かなと思います。

* * *

パネルディスカッション 3：食品、サプリメントの臨床エビデンス

お薬外来の現状

Natural supplements consultation in Ehime University Hospital

永井 将弘

Masahiro Nagai

愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科

Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

1. 健康食品の相談

愛媛大学病院、薬外来は、平成 17 年 12 月に設置されました。

Fig. 1 は愛媛大学医学部附属病院のホームページです。いまはやりの女性外来、禁煙外来、子育て支援外来などがありますが、それに混じって「お薬外来」があります。「処方されているお薬のことを、もっと知りたい。尋ねたい。ドラッグストアに並んでいるサプリメントとの飲み合わせはどうだろう。ゆっくり、詳しくお薬の専門医師がお答えします」ということで、毎週木曜日に予約制で行っています。基本的にはいま何か病気を持っていて、当大学病院、あるいはほかの医療機関で治療を受けている患者さんを対象としています。

ただし、健康食品の相談は、お薬外来よりも一般診療で相談される割合のほうが圧倒的に多いのが現状です。私たちが対象としている神経疾患にはパーキンソン病、脊髄小脳変性症など、多くの変性疾患があります。これら変性疾患に共通することは、慢性的疾患であって、現在のところ有効な根本的治療はないということです。神頼みならぬ健康食品頼りで、いろいろな健康食品を飲まれている方が多いのが現状です (Table 1)。

服用のきっかけとしては、インターネットがさかんですので、患者さん自身がホームページで効きそうな健康食品を探してきた場合もあります

し、家族の勧めもあります。

あとは業者の売り込みです。「この健康食品はパーキンソン病に効くので、ぜひ購入して飲んでみてください」という電話があったが本当に効くのかという患者さんからの相談もあります。

健康食品は数多くあり、その知識をすべて持ち合わせているわけではありません。例えばファクスなどでどういうものを飲んでいるかという情報が得られたときは、あらかじめ調べます。情報が先に得られなかったときは、後日、情報をお返しするというようにしています。健康食品の情報はナチュラルサプリメントの本やインターネットを用いて調べています。特に活用しているのは、国立健康・栄養研究所のホームページです。

2. パーキンソン病の事例

最近、パーキンソン病の方から「深海ザメのエキスが効くと言われて飲んでいるけれどもどうだろう」という相談がよくあります。深海ザメといわれても何のことか分かりません。調べてみると、サメ類の肝油のなかにはスクアレンという物質が含まれていて、深海ザメエキスと呼ばれることが分かりました。ヒトでの評価項目の脳神経系には「調べた文献のなかに見当たらない」と記載されていました。有効性もはっきりしないし、安全性もはっきりしないわけです。そういうときには、明らかに健康被害が報告されている健康食品だと

「やめなさい」と忠告しますが、もうすでに買ってしまったものに関しては、「おそらく効果はないと思いますが、飲んで試してみてください。ただし、何か調子が悪くなったらすぐにやめてください」と指導しています。服用してみて効果がないと患者さん自身が納得したら次からは購入しないと思います。

健康食品に関する相談項目ですが、まず一つは有効性です。この健康食品は現在患っている病気に効くのか。ただ、有効性のデータがないのは先ほどお示したような現状です。また、現在処方されている医薬品と一緒に服用しても差し支えないか (Table 2)。

例えばグレープフルーツジュース、セント・ジョーンズ・ワートなど、ある程度データがあって、いま飲んでる薬の血中濃度が10倍とか、かなり上がるものはやめなさいと言えますが、だいたいは情報がないことが多いです。例えばパーキンソン病治療薬で使われるドーパミンアゴニストの一つは、CYP3A4と2D6で代謝されますので、最初はグレープフルーツジュースとの併用をあまり勧めていませんでした。しかし、私たちの研究で実際にその薬とグレープフルーツジュースを服用してもらっても血中濃度は上がらないことが分かりました。いまではその薬とグレープフルーツジュースと飲んでも問題ないですよと指導してい

Fig. 1 愛媛大学病院お薬外来

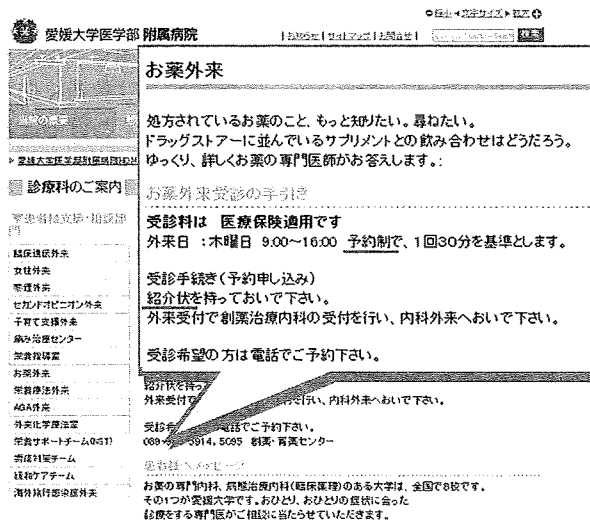


Table 1 健康食品の相談

<p>件数： お薬外来 << 一般診療</p> <p>神経変性疾患は、慢性の疾患であり、現在のところ有効な根本的治療はない → 健康食品に関する相談が多い</p> <p>服用のきっかけ：</p> <ul style="list-style-type: none"> ▲ 患者さん自身の選択 ▲ 家族の薦め ▲ 業者の売り込み

Table 2 健康食品に対する相談項目

<p>?この健康食品は現在患っている病気に効きますか (有効性)</p> <p>?現在処方されているお薬と一緒に服用しても差し支えないですか (薬物・食物相互作用)</p> <p>?この健康食品を服用しても大丈夫ですか (副作用)</p>

ます。

ですから、グレープフルーツジュースにしても、薬によって血中濃度が何倍上昇するのか情報が無いことも多く、そういうものは「わからないので、グレープフルーツジュースは控えるように」と指導しています。

次に副作用の問題です。ただ、実際に服用している人は、だいたい健康食品は副作用がないと信じて飲んでいきますから、そういう人には「健康食品にも副作用もありますよ」と教育していくことがまず第一歩だと思います。

有効性については、パーキンソン病にコエンザイム Q10 が効くのかという質問も多く受けます。パーキンソン病患者さんにプラセボとコエンザイム Q10 を 1 日 300mg, 600mg, 1,200mg 投与したときに、症状がどうなっていくか検討した海外のデータがあります。

その結果プラセボ群に比べて、1,200mg 群ではパーキンソン病の進行が少し遅くなっていました。ただし、これは症例数がそれ程多くないので、はっきりした統計学的な有意差は出ませんでした。また、一日 1,200mg というのは普通に販売しているコエンザイム Q10 の健康食品が一錠 100mg 含有ですので、かなり高用量です。現在パーキンソン病に対するコエンザイム Q10 の効果は level U すなわちエビデンスとしてはっきりしていないということになっています。

3. 健康食品自体による健康被害

多くの一般の人は健康食品には副作用がないと信じていますが、実際にはいろいろな健康被害が発生しています。まず一つは、有効成分が含まれている保証がないということです。先ほどのサメの肝油など食経験の乏しいものでは、毒性・副作用の情報が少ないのが現状です (Table 3)。

また、過剰摂取により害をきたす可能性があります。神経内科では、末梢神経障害に対しビタミン B₁₂ やビタミン B₆ を使用します。ビタミン B₆ は水溶性ビタミンで、過剰摂取分は尿から排泄さ

れるので安心と思われていますが、ビタミン B₆ の過剰摂取で逆に末梢神経障害を引き起こしたという報告もあります。安全と思われているような薬でも、過剰摂取により害をきたす可能性があり、やはり何事もほどほどが一番です。

治療薬との併用により相互作用をきたす可能性があります。これはグレープフルーツジュースを筆頭にいろいろあると思いますが、わからないことが多いのが現状です。愛媛大学病院の第三内科 (消化器内科) は、自科で経験した健康食品による肝障害を報告しています (Fig. 2)。原因として一番多いのはウコンでした。ウコンというのは、肝臓の機能を高めるために飲む薬ですが、皮肉にも肝障害を起こします。だから、皆さんも二日酔いで、じゃあウコンでも飲んでみてもっとお酒を飲もうかという人は気をつけてください。肝障害をきたすおそれがあります。そのほかプロポリス、杜仲茶、プロテイン、青汁、靈芝、ロイヤルゼリーと何でも肝障害をおこす可能性があります。健康食品による肝障害としては、肝炎型がもっとも多く、他胆汁うっ滞型、混合型などがあります。先ほどの深海ザメの肝油でも肝炎が発症しています。また、DLST 陽性例も多く、アレルギー的な機序が多く関与しています (Table 4)。

肝機能障害はある程度予想が付きませんが、新規に起きた健康被害は、なかなかわかりません。これは鹿児島大学第三内科の呼吸器グループが経験した症例です。40 歳代女性で、咳嗽、呼吸困難が出現し受診しました。原因ははっきりしないけれども、呼吸機能がかかなり低下している。ステロイドのパルス療法やプレドニゾロン内服療法により、呼吸困難は少し改善しましたが、依然として呼吸機能障害は続いていたという症例です。

検査の結果、閉塞性細気管支炎と診断されました。閉塞性細気管支炎の原因はいろいろあり、膠原病、感染症、ペニシラミン、金製剤などの薬物があげられます。しかし、主治医がいろいろ調べましたが、やはり原因がわからない。あるとき一つの文献に行き当たりました。台湾から発表されたもので、1995 年 5 月から 9 月までに、台湾で