

3. 第二部の結果と考察

第二部です。薬価収載されている中枢神経系用薬及び循環器官用薬全薬剤で、アメリカとオランダのいずれかで承認されているものを採用しております。もちろんなければ比較が不可能です。日本では各薬効分類で150ぐらいあったものが、結局他の国にはないものが多く、半分以上が落ちて、このような品目数になっております (Table 11).

Fig. 5も単純なヒストグラムですが、オランダと日本の用量比の分布図です。用量比1.0のところにピークが見えて、用量比2.0のところにもピークが見えます。左のほうが中枢神経系用薬、右側

が循環器官用薬です。中枢神経系、循環器官用薬ともに用量比2.0の品目が非常に多いことがわかれると思います。

Fig. 6はアメリカと日本の用量比ですが、だいたい同じような感じのヒストグラムになっています。

Table 11 第二部～結果①

◆	中枢神経系用薬:
●	US/JP 72品目
●	NL/JP 73品目
◆	循環器官用薬:
●	US/JP 77品目
●	NL/JP 79品目

Fig. 5 第二部～結果②

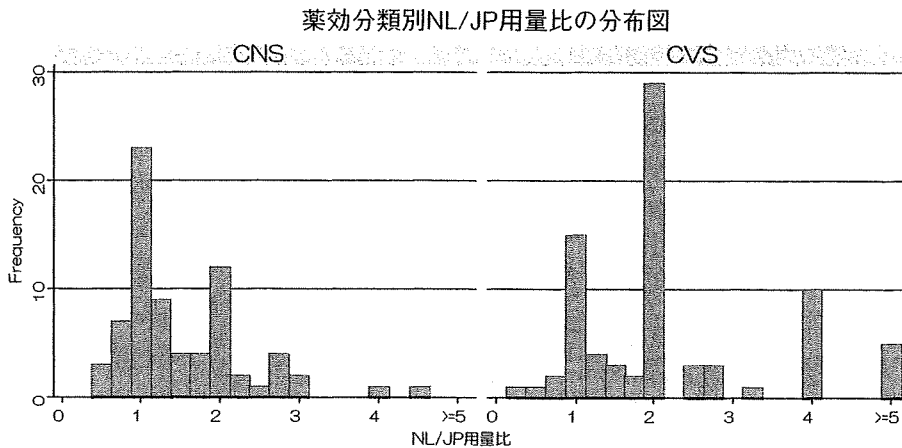
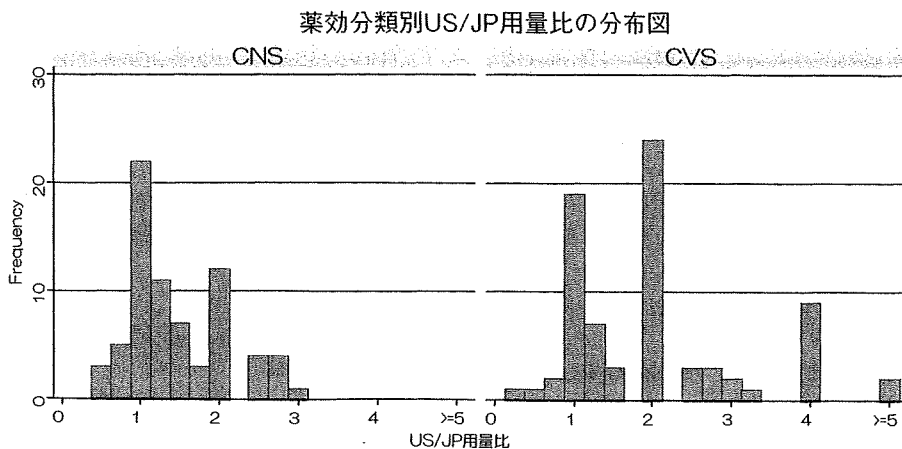


Fig. 6 第二部～結果③



先ほど、適宜増減の用法・用量の記載方法もよく見なければいけないということを申し上げましたが、こちらでもやっています (Table 12)。日本とアメリカとオランダの用法・用量の記載の方法で、この8つの項目に分けて検証しました。目立つところは、アメリカでは用法・用量の記載にいわゆる臨床試験成績を引用している薬剤が多いことです。もちろん日本の添付文書にも、臨床(試験)成績の項目がありますが、アメリカでは用法・用量の記載に、例えばはじめは10mgから投与して、具体的にどこまで投与していいかという記載はなく、臨床試験ではここまで投与したということが、dosage and administrationの欄に書いてあります。

第二部の考察です (Table 13)。用量比の分布

は多峰性であり、1.0と2.0が最頻値でした。これは、用量設定が倍数、整数倍比で行われていることが多いためではないかと考えます。第一部同様、やはり記載方法の違いに注目することが重要であるということが示唆されました。

また、図ではお示ししていませんが、経口薬に比べ、注射剤では用量比が1を超える品目は比較的少なく、第一部同様、承認年に関する時期的効果は見られませんでした。昔は用量比が高い傾向にあった、低い傾向にあった等という発言を否定しているわけではありませんが、データとしてははっきりとしたものが出てきませんでした。

今後の取り組みですが、今回いくつか海外用量が日本用量より高いという現象に起因する要素を示せたかと思えます (Table 14)。私が所属する

Table 12 第二部～結果④

用法用量記載内容	日本	U.S.	オランダ
通常用量(範囲)記載あり	68 (56%)	71 (58%)	66 (55%)
通常用量(ポイント)記載あり	39 (32%)	22 (18%)	34 (28%)
漸増明記	13 (11%)	25 (21%)	22 (18%)
漸増示唆	22 (18%)	21 (17%)	22 (18%)
効果不十分時用量明記	19 (16%)	17 (14%)	17 (14%)
極量明記	50 (41%)	44 (36%)	66 (55%)
開始用量明記	43 (35%)	77 (63%)	70 (58%)
臨床試験成績の引用	0 (00%)	28 (23%)	0 (00%)

日本の用法用量は、開始用量の記載が比較的少ないこと、また米以外では臨床試験成績が用法用量で引用されていないことが分かる。尚、米で臨床試験成績が引用されていない薬剤では9.6%が、引用されている薬剤では28.9%が用量比>1であった。

Table 13 第二部～考察

- 用量比の分布は多峰性であり、1.0及び2.0が最頻値であった。これは、用量設定が倍数で行われていることが多いためと思われる。
- 第一部同様、用量の差異を考える際には、用法用量の記載方法の違いに注目することも重要であることが示唆された。
- 経口薬に比べ、注射剤では用量比が1を超える品目は比較的少ない。
- 承認年に関する(用量比への)時期的効果は見られなかった。

Table 14 今後の取り組み

- 今回、海外用量>日本用量の現象に起因する要素の幾つかを定量的に示せた。
- 各薬剤の申請パッケージ内の薬物動態パラメータや、臨床試験の種類などの変数を盛り込んだ更なる研究が必要である。

今後の取り組み：

- 承認用量と drug PK characteristics との関係を調査
- 申請パッケージ内の臨床試験の種類の定量化

教室では、本研究をチームで行っていて、私が今申し上げたようなものを見ていて、ほかの者が申請パッケージ内の薬物動態パラメータのほうを見えています。これ以外に、申請パッケージ内の臨床試験の種類などによって、用量比への影響が出てくるのかということも調査していく予定です。

<Q&A>

座長 (熊谷) 非常に興味深い結果ですね。

座長 (渡邊) オーフアンドラッグと優先審査品目で日米間の用量差が比較的少ないとおっしゃいましたが、その理由を先生はどうお考えになっていますか。

Arnold これも、数値で示せないとはっきりとしたことは言いたくないというアカデミアの強い癖がありますが、日本人のデータがない、あるいは非常に少ないから、向こうのデータを採用せざるをえないという現状が関係しているのではないかと思います。

座長 (渡邊) 可能性として、例えば希少疾病の場合には、リスク/ベネフィット評価の重み付けが、より有効性を重視する側に傾くことは考えられませんか。治らなければいけない。あるいは病気がよくなるということを重視するために、アメリカと同じように、リスクというよりもむしろ有効性を追求するから、用量が比較的近くなるという可能性はいかがですか。

Arnold 可能性としてはあると思います。

座長 (熊谷) それと同じで、内資系と外資系では、外資系のほうが有効性を重視するというお話ですね。

Arnold 先ほどの話にもあったと思いますが、たしかにそのように言われています。ただ、外資

系及び内資系の好みそのものを数値化するのは困難ですので、それをどうやってモデルに組み込むかというところが、現在も検討中のところですよ。

座長 (熊谷) 樹形図分析などが非常に向いているのではないかと考えて拝見しました。

Q 今のお話の中で2回ほど出てきたのは、要するに経口剤だとわりにきれいな人種間の差が出てきていますが、注射剤はあまり差がないということですね。

Arnold いや、注射剤であまり差がないとは一概には言えません。

Q 少ないというようなお話だったと思うんですよ。2回ほど出てきました。

Arnold そうですね。1.0を超えるか否かというところだけの話をしたらということですよ。ただ、薬の用量の差というのは、用量比が1.0を超えていたら差があるとみなすか、それとも2倍以上違っていたら差が出ていると定義するのか等、定義によって結論が大きく変わってくる可能性があります。

Q お話の中で、PKとの関係の解析を今後おやりになるということですが、今の印象として、要するに注射剤と経口剤に大きく分けると、やはり標的が違いますね。そのほうが重要なのか。一般に言われていることは、体内動態というのは、注射の場合には大きな差は出てこない。人種間もそうだし、個人間もそうです。経口の場合には、そういうものが大きいので、今の段階でどちらのほうが大きいのか。印象で結構です。

Arnold チームでやっていて私の担当のところではないので、あまり深い話はできないのですが、AUCが必ずしも用量比ときれいに相関しているということはないのではないかとというのが印象です。

第1部 考慮すべき点, 明確にすべき点, 改善しなければならない点

海外主導プロトコルに関して — 医師の立場から

The problems concerning the clinical trial of an overseas initiative protocol —
From a doctor's viewpoint



小林 洋一* 渡辺 則和 河村 光晴 浅野 拓 丹野 郁
Yoichi Kobayashi Norikazu Watanabe Mitsuharu Kawamura Taku Asano Kaoru Tanno
昭和大学内科学講座循環器内科学部門
Division of Cardiology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

久保 由美子 俵積田 ゆかり 日比野 文代 川村 芳江 内田 英二
Yumiko Kubo Yukari Tawaratsumida Fumiyo Hibino Yoshie Kawamura Eiji Uchida
昭和大学病院臨床試験支援センター
Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital

はじめに

私に与えられた命題は「海外主導プロトコルに関して—医師の立場から」ということですので、プラクティカルな話になりますが、DRI5165という2005年に行われた国際共同治験に参加した経験を主にお話ししたいと思います。

1. Babydaroneの国際共同治験の概要

これはBabydaroneという薬で、不整脈に使う薬ですが、この国際共同治験の問題点としては、本邦では治験の進行が非常に遅いという問題が一つあります。それから、コントロール薬、あるいは実薬対照が本邦で未承認である。あるいは先ほどから出ているように、承認されていても、海外の用量では本邦では未承認である。また、治験中のデータ転送がセントラルに送られるので、入手するのが遅れる。あるいは言葉の問題、機器が日本で売っていない、かなり不慣れなものを使わなければいけない。海外のセントラルラボとのコンタクトが現場で必要である。このような問題もあります (Table 1)。

Table 2は心房細動/粗動を対象としたプラセボ対照の二重盲検用量設定試験ですが、一つ大きな特徴はアミオダロンを実薬対照として使う。アミオダロンというのは非常に副作用の強い薬で、そこが問題となりました。

Table 1 国際共同治験問題点

治験内容自体
1. 本邦では治験の進行が遅い
2. コントロール薬あるいは実薬対照が本邦で未承認
3. 承認されていても海外の用量で本邦では未承認
4. 治験中のデータ転送が遅延する
言語と機器
1. 英文のプロトコル
2. 海外の機器で取り扱いが不慣れ
3. 海外とのコンタクトが現場で必要

Table 2 SSR149744C (Babydarone)

心房細動/粗動を対象とした SSR149744Cの プラセボ対照二重盲検 用量設定試験 アミオダロンを実薬対照 (Calibrator) として
--

* 写真と筆頭著者は、発表者。

日本では60症例を集める。施設は10です。参加するかどうかということで何施設かで話をしました (Table 3)。

その時の問題点から話していきたいと思いますが、治験は6群に分けてありました。もうプロトコルが既にできあがっていました。この6群の中に塩酸アミオダロンが入っていました。治験対象患者は心房細動、心房粗動です。本邦ではアミオダロンは主に致死的な不整脈に使う薬で、唯一心房粗動で適応がとれているのは肥大型心筋症に伴う場合のみです。この治験では用量も問題で、これを loading dose 600mg で10日ほど使って、それ

から200mgに減らすということでしたが、これは日本の用量と全然違う。本邦でもアミオダロン高用量の安全性が保証できるのかということが、一番問題になりました (Fig. 1)。

Table 4はアミオダロンのドラッグ・インフォメーションに載っている警告ですが、施設の限定があったり、患者の限定があったり、患者への説明と同意、副作用に関する注意、相互作用に関する注意などが載っています。具体的には副作用が非常に多い。当初、オーファンドラッグで104例中63例に副作用が認められた。そのあとに、途中で1,248例を分析すると、副作用が44.6%あった。また、主な副作用として、肺の障害が8.5%、角膜の異常が8.5%、甲状腺を全部合わせると15%となっています。特に肺障害のほうは致死的なものを含み、肺線維症、あるいは間質性肺炎が3%出ます。われわれもかなり慎重に使う薬です。

日本での適応は、心室細動、心室頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動ですが、これはすぐに血行動態が破綻してしまうので、この心房細動には使っていないことになっています。導入期が400mgで、維持期が200mgという用量で使いますが、他のフランス、イギリス、アメリカを見ると、フランスでは導入期が600から1,000mg、イギリスでは600mg、アメリカでは800から1,600mgと大量を投与しています。維持期もアメリカでは400mg、イギリスでは200mg、フランスでも400mgということで、本邦とはまったく異なっています (Table 5)。

Table 3 参加国と目標症例数 (DRI5165)

国名	施設数	目標症例数
アメリカ合衆国	15	90
カナダ	14	78
オランダ	12	72
日本	10	60
オーストラリア	10	60
ドイツ	9	54
ポーランド	6	36
ハンガリー	5	30
アルゼンチン	4	24
フランス	5	24
イタリア	5	24
スウェーデン	4	24
ロシア	4	24
スペイン	4	24
チリ	2	12
デンマーク	2	12
スイス	3	12
合計	114	660

Fig. 1 DRI5165国際共同治験

各国の塩酸アミオダロンの承認状況が異なる

投与群：SSR149744C 50mg群、100mg群、200mg群、300mg群及びプラセボ群、塩酸アミオダロン群の計6群

対象患者：心房細動/心房粗動

アミオダロン (Calibrator) の用法・用量：

1日目～10日目：600mg (loading dose)

11日目以降：200mg



アミオダロン高用量に対する安全性を保証するデータが必要

Table 4 本邦でのアミオダロン高用量の安全性が保証できるか？

<p>【警告】</p> <p>1. 施設の限定 本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、諸検査の実施が可能で、緊急時にも十分に対応できる設備の整った施設でのみ使用すること。</p> <p>2. 患者の限定 他の抗不整脈薬が無効か、又は副作用により使用できない致死的不整脈患者にのみ使用すること。[本剤による副作用発現頻度は高く、致死的な副作用（間質性肺炎、肺肺炎、肺線維症、肝障害、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎）が発現することも報告されているため。[4. 副作用]の項参照]</p> <p>3. 患者への説明と同意 本剤の使用に当たっては、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、可能な限り同意を得てから、入院中に投与を開始すること。</p> <p>4. 副作用に関する注意 本剤を長期間投与した際、本剤の血漿からの消失半減期は19～53日と極めて長く、投与を中止した後も本剤が血漿中及び脂肪に長期間存在するため、副作用発現により投与中止、あるいは減量しても副作用はすぐには消失しない場合があるので注意すること。</p> <p>5. 相互作用に関する注意 本剤は種々の薬剤との相互作用（相互作用の項参照）が報告されており、これらの薬剤を併用する場合、また本剤中止後に使用する場合にも注意すること。</p>
--

<p>4. 副作用 総症例104例中、副作用は63例（60.6%）に認められた。主な副作用は、甲状腺機能異常27件、角膜色素沈着22件、血清T₃値上昇12件、T₄値の増加10件及びTSH上昇10件であった。（承認時） 総症例1,248例中、副作用は556例（44.6%）に認められた。主な副作用は、肺機能障害107件、角膜色素沈着106件、甲状腺機能低下96件、甲状腺機能異常55件及びTSH上昇40件であった。（再審査終了時）</p>
--

Table 5 主要国の適応症及び用法・用量

国名	効能・効果	用法・用量
フランス	<ul style="list-style-type: none"> ● 狭心症 ● 他剤での治療に抵抗性の下記の重篤な心臓律動障害による発作の治療及び再発の予防 上室性、結節性、心室性、WPW症候群 	導入期：600mg/日、8～10日間 800～1,000mg/日まで増量可能 維持期：100～400mg/日（5日/週投与も可能）
イギリス	多剤無効の場合の下記不整脈 <ul style="list-style-type: none"> ● WPW症候群に伴う頻拍症 ● すべての型の再発性の頻拍症 上室性、結節性頻拍及び心房細動・粗動心室細動、心室性頻拍 	導入期：600mg/日、少なくとも1週間継続後徐々に減量 維持期：200mg/日、必要により増減
アメリカ	他の入手し得る抗不整脈薬を明らかに十分な用量で投与しても反応しないか、又はそれらの薬剤に耐えられない以下に示す生命に危険のある再発性心室性不整脈の治療 再発性心室細動 血行動態の不安定な再発性心室性頻拍	導入期：800～1,600mg/日、1～3週間 移行期：600～800mg/日、1ヵ月以内 維持期：400mg/日

日本 適応：心室細動、心室頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動
 用量：導入期400mg/日1-2週間、維持期200mg/日

非致死的心疾患にアミオダロンを使っているのか。このプロトコルを承認するかどうかということでだいぶ問題になりました。そこで、まず本邦で高用量使用経験の多い施設（横須賀共済病院）のデータを参考にしようということになりました。機構のほうでもそういうお話でしたので、それが採用されました（Table 6）。

横須賀共済病院で高用量を50例使っていて、用量が600から1,200mg、平均が導入期で712mg、維持期で100から400mgで、平均で200mgなので、だいたいこの治験と同じような量であろうということで、そのデータを見直してみました。そうすると、副作用の発現率は10%であり、1年の経過では最も懸念される肺の副作用がなかったことから、治験を行うこととなりました。

ただし、本邦ではアンカロン（アミオダロン）の添付文書に書いてあるように、投与前と投与1ヵ月後、3ヵ月後の胸部レントゲン、肺機能検査（% DLCO）を3回、臨床検査も、肺線維症の検査などを3回、角膜の検査も3回施行することとしました。このことは、本邦独自に検査項目をなささいという機構の見解でもありました（Fig. 2）。

実は、日本だけプロトコルのアミオダロンの量を減らしてくれないかという折衝もしましたが、それは受け入れられませんでしたので、この治験案で施行することになりました。

Table 6 本邦でのアミオダロン高用量の安全性が保証できるか？

<p>本邦のアミオダロンの適応と用量</p> <p>適応：致死性心室性不整脈、肥大型心筋症に伴う心房細動</p> <p>用量：導入期400mg/日1-2週間、維持期200mg/日</p> <p>（フランスでは、上室性、心室性不整脈に適応があり、初期用量600-1000mg/日、100-400mg/日）</p> <p>本邦で高用量使用経験の多い施設の症例検討を施行し安全性が担保できるか検討</p>

このBabydaroneという薬は、アミオダロンの最もよくない甲状腺への影響を軽減するためにヨードが入っていません（Fig. 3）。アミオダロンというのは非常に効果の強い薬で、今、抗不整脈薬では唯一残っている薬と言っても過言ではありません。その副作用を取れば一番いいということで、この治験が開始されたわけです。

心房細動、心房粗動、それも器質的心疾患のないものに使う。やはり副作用が一番心配されました（Table 7）。

Table 8はプロトコルの概略です。対象患者は成人です。今まで述べてきたように心房細動の患者になりますが、6群に分かれています。用量設定が50mg、100mg、200mg、300mgと4つに分かれていて、プラセボ群、アミオダロン群が入る。これがキャリブレーターということになります。これで6群です。投与期間は3ヵ月です。目標が60例で、11施設、エントリー期限が2005年9月15日でした。

その他にもこの治験には問題点がありました。テレメトリーを患者さん自身が胸に押し当てて記録し送信するとか、使ったことのないようなデジタルの12誘導心電図をスタッフが取らなければならない、というプロトコルだったのです（Table 9）。また、シンガポールから心電図を送り返してくるので、少しタイムラグがあるという問題点もありました。

Fig. 2 医薬品医療機器総合機構の見解

検査項目、検査実施時期については、アミオダロン添付文書に従い、実施することを医療機関に依頼して下さい。

検査項目	投与前	投与1ヵ月後	投与3ヵ月後
胸部X線 肺機能検査	○	○	○
臨床検査	○	○	○
眼科検査	○	○	○

アンカロン錠100の添付文書より抜粋



新たに本邦独自に検査項目が追加された

Fig. 3 SSR149744C : 化学構造式

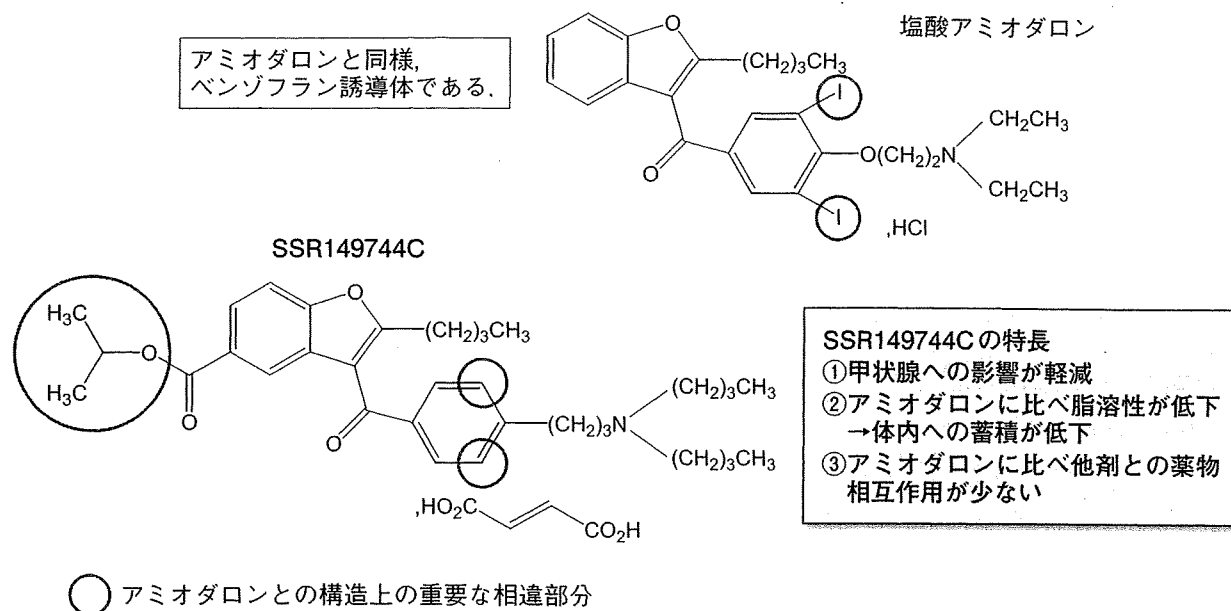


Table 7 DRI5165 国際共同治験プロトコル概略①

<p>◆主要目的 心房細動 (AF)・心房粗動 (AFL) からの電氣的, 薬理的除細動か自然回復をみた洞調律の維持において SSR149744C の有効性を評価し, さらなる検討を進めるための用量を選択する.</p>
<p>◆副次的目的</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 症候性 AF/AFL 再発と, AF/AF に起因する症状に関し, SSR149744C の有効性をプラセボを対照として評価する. 2) AF/AFL が再発した場合, SSR149744C 各用量群における最初の AF/AFL 発作中の心室レートをプラセボと比較して評価する. 3) SSR149744C の各用量での忍容性をプラセボと比較して評価する. 4) 血漿中 SSR149744C 濃度を記録する.

Table 8 DRI5165 国際共同治験プロトコル概略②

対象患者	21歳以上の心房細動/心房粗動
群構成	SSR149744C 50mg群, 100mg群, 200mg群, 300mg群及びプラセボ群, 塩酸アミオダロン群の計6群
デザイン	プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験
投与期間	3ヶ月 (スクリーニング及び投与終了後のフォローアップを含めて約4ヶ月)
主要評価項目	無作為化割付けから AF 又は AFL のいずれかの発現が最初に認められるまでの期間
目標症例数	60例以上・11施設 (全世界で660例・17カ国115施設)
エントリー期限	2005年9月15日

参加国はFig. 4に出ているとおりですが、アジアでは日本だけで、心電図のセントラルラボがシンガポールです。臨床データはベルギーにセントラルラボがあるということで開始されました。

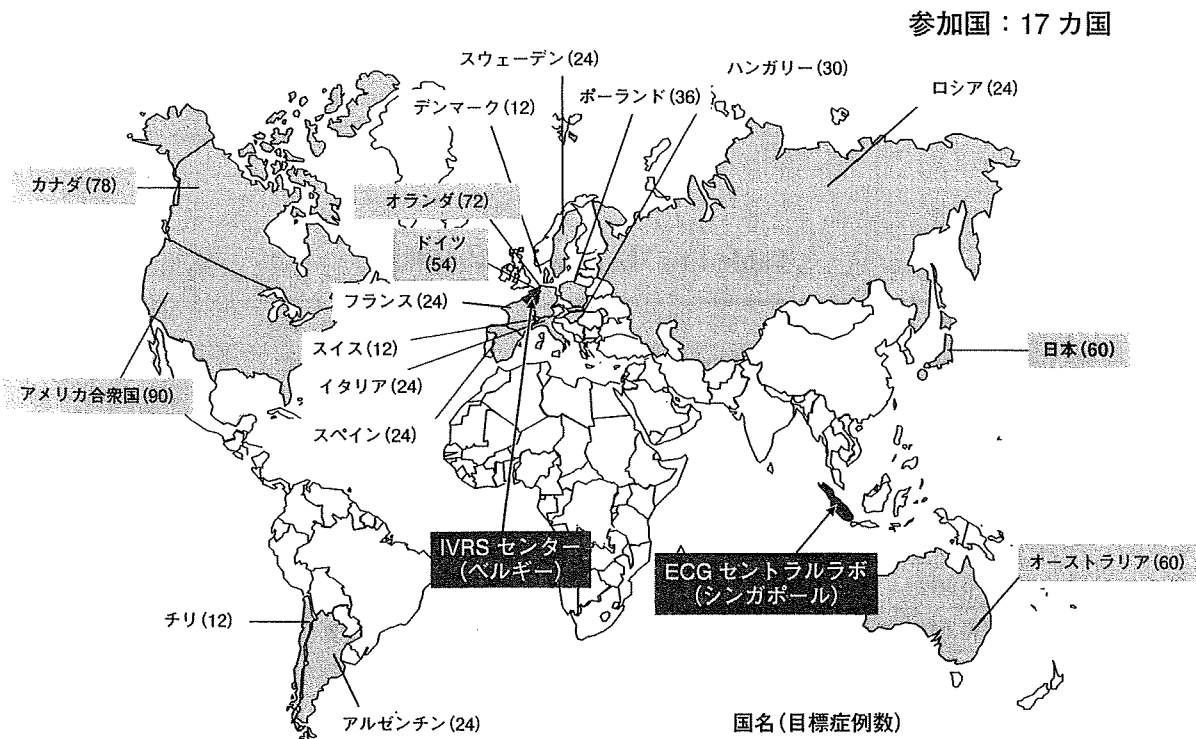
どういふふうになったかという (Fig. 5), 右が患者数です。一番上に達すると終了しますが、いちばん左の折れ線が最初に企画されたものです。やはり出足が悪くて、2回修正されています。

Table 9 治験のフローチャート

評価	スクリーニング		投与 / 追跡調査期間											投与後 EOT-M3 の 場合のみ
	投与前		TTEM			TTEM			TTEM			TTEM		
日	D-7/D1	D1	D2	D3	D4	D5± 2D	D10± 2D	D20± 5D	M1± 5D	M1.5± 5D	M2± 5D	M2.5± 5D	M3± 5D	M3.5± 5D
有効性														
症状チェックリスト (BUBIEN and KAY)		X*							X		X		X	X
12誘導ECG	既往歴の調査	2回測定 (M1-M2以上)				X	X		X		X		X	X
TTEM		X(テスト)	X	X	X			X		X		X		
安全性														
テレメトリー及び入院		7D-チャート(3/3) 参照												
AE/SAE報告		X				X	X		X		X		X	X
各施設における測定	K+, Mg+, CREAT, AST, ALT, HCG	INR*				INR	INR		INR		INR		INR	INR
Central Lab.での測定		(B1, B2, B3, DIG) ^{***}				(B1, B2, DIG) ^{***}	(B1, B2, DIG) ^{***}		(B1, B2, B3, DIG) ^{***} , HCG		(B1, B2, B3, DIG) ^{***}		(B1, B2, B3, DIG) ^{***}	(B1, B2, B3, DIG) ^{***}
Central Lab.での解析						X	X		X		X		X	X

*: 無作為割り付け前 **: 退院直前(1日目又はそれ以降) TT: 投与
 ***E1: 血液検査: RBC(赤血球数), ヘマトクリット, ヘモグロビン, 血小板及び白血球(血液像検査を含む)
 ***B2: 血液生化学的検査: 血糖, 電解質(Na+, K+, Mg+), クレアチニン, AST, ALT, CPK
 ***B3: FT3, FT4, TSH(超高度法), トリグリセリド, 総コレステロール
 ***DIG: 血中シゴキシン及びシキトキシン濃度

Fig. 4 参加国 (目標症例数)



日本はどうだったかという、まず2005年1月に世界では第1例目が登録されていますが、日本では2005年2月に治験届を出しています。その前にいろいろな討議をしていたので少し遅れたというのがあります。2005年4月に日本の第1例目が登録されて、その後日本は非常に早く、2005年8月には世界で第1位になりました。2005年9月に世界各国で60例が終わらなかったの、

治験期間を延長していますが、2005年10月には60例を達成しています。ということで、非常にいいパフォーマンスが出せました (Table 10)。

MAIA studyの国別実績ですが (Fig. 6), 矢印が日本です。こうやって見ていただくと、世界で3番目に症例数を登録できています。3カ月遅れで参加したのに、すばらしいパフォーマンスを示すことができました (Fig. 7)。

Fig. 5 MAIA studyの症例集積

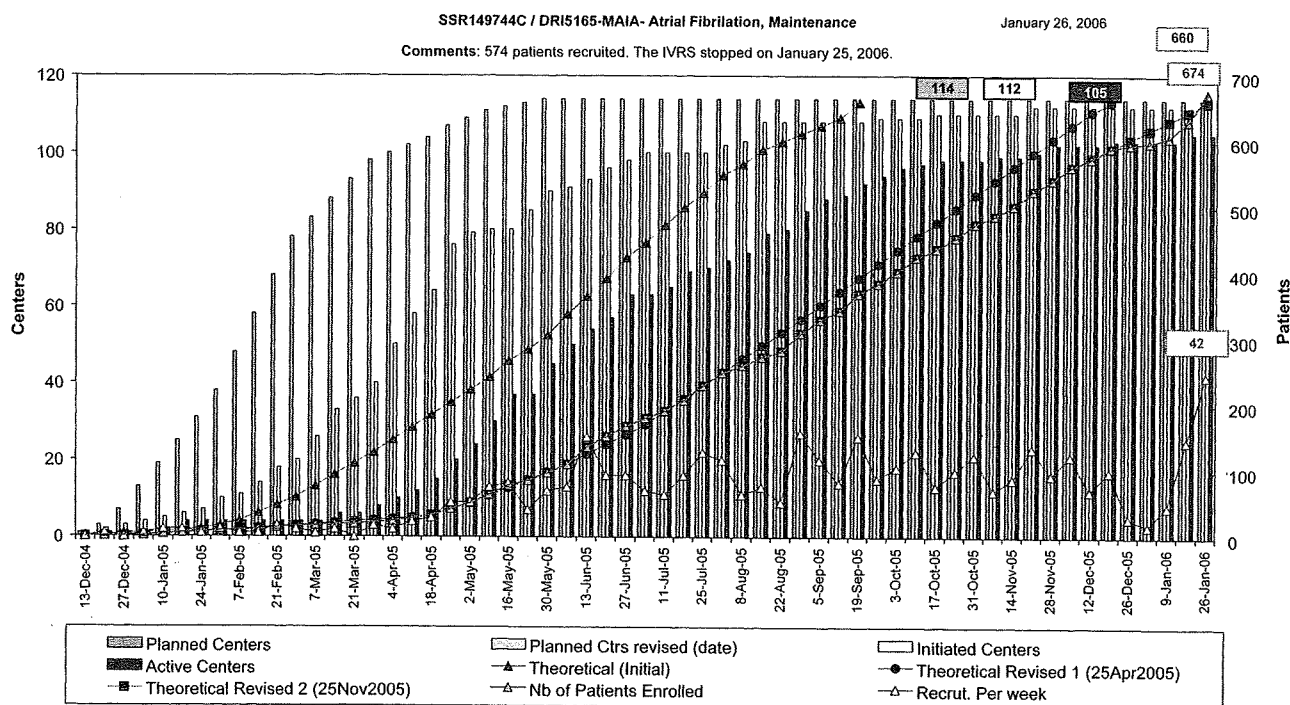


Table 10 MAIA studyの経緯

時期	世界	日本
2005年1月	第1例目が登録される	
2005年2月		治験届を提出
2005年4月		第1例目が登録される
2005年8月		日本, 第1位となる
2005年9月	治験期間の延長が決定	治験期間を延長
2005年10月		60例を達成
2005年12月	さらなる治験期間の延長が決定	74例で, 登録を終了
2006年1月	674例を集積し, 登録を完了	
現在		

Fig. 6 MAIA studyの国別実績

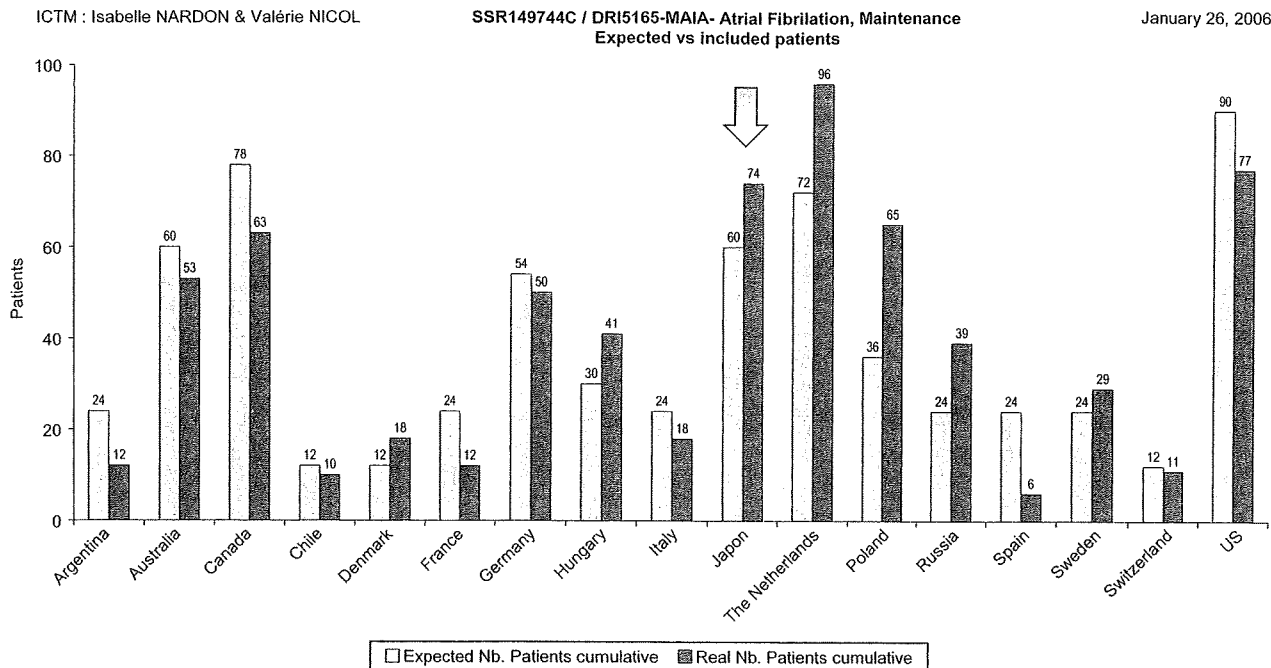


Fig. 7 日本参加時の背景

- 日本で、国際臨床試験を経験している施設は、ほとんどない
- サノフィ・サンテラボ株式会社としても、初めて経験する国際臨床試験
- 海外に約3ヶ月遅れて参加
- 症例は競争的に集積されるため、目標症例に達した時点で終了
- 9月中旬までに、60例を集積しなければならない



日本は、素晴らしいパフォーマンスを示した

2. 海外と日本の用量の問題

そういうことで、今までお話が出ているように、海外と日本で用量が問題になりますが、用量ということで、現在やっている治験をご紹介したいと思います。これはまだ治験中ですので結果は出ていませんが、問題であろうと私が思っているのは、本邦では例えばカルベジロールの治験があります。

Table 11は慢性心不全に対する治験ですが、本邦では1.25mgを1日2回から始めます。2.5mgか

ら始めて、だいたい2週間から4週間ぐらい見て上げていきます。どんどん上げていって、上げるところまで上げるといのは確かにそうですが、欧米の量を見ると、最初の出発の量が全然違います。

Fig 8は共同治験ではなくて、海外のプロトコルをそのまま日本に持ってきて施行することになっています。プロトコルでは、導入期には2.5mg分2というのはいいいのですが、ステップアップが非常に速い。1週間で上がっていきます。4週のところで10mgまで上げますが、これだと患者さんを選ばないと導入できないという事態が起こっ

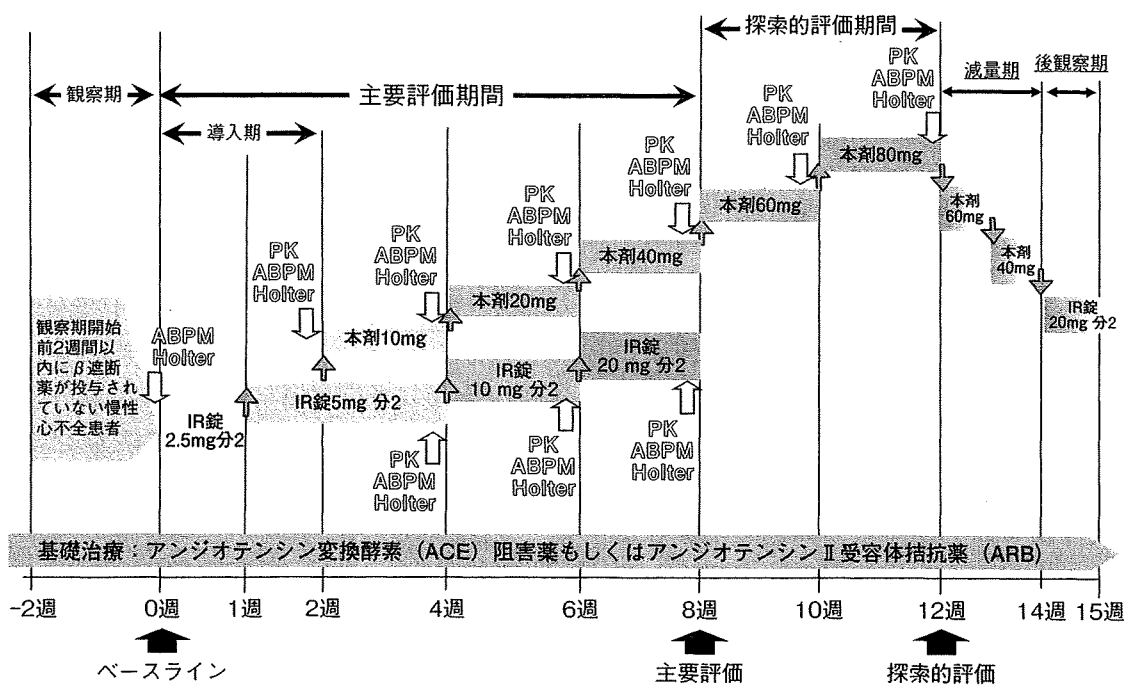
Table 11 カルベジロール製剤の慢性心不全に対する承認用量 - 欧米と本邦の比較

発売国	本邦	欧米	米国
薬剤	CRV-IR (速放性製剤)	米国: CoregIR 英国: Eucardic など (速放性製剤)	本剤 ¹ (徐放性製剤)
承認用量 (カルベジロール の1日量)	1.25mg 1日2回 (2.5mg/日)	—	—
	2.5mg 1日2回 (5mg/日)	—	—
	—	3.125mg 1日2回 (6.25mg/日)	10mg 1日1回 (8.1mg/日) ²
	5mg 1日2回 (10mg/日)	—	—
	—	6.25mg 1日2回 (12.5mg/日)	20mg 1日1回 (16.2mg/日) ²
	10mg 1日2回 (20mg/日)	—	—
	—	12.5mg 1日2回 (25mg/日)	40mg 1日1回 (32.4mg/日) ²
	—	25mg 1日2回 (50mg/日)	80mg 1日1回 (64.8mg/日) ²

1. 本剤の用量 (10, 20, 40, 80mg) は carvedilol phosphate の用量として示される。
2. Coreg IR とカルベジロールの1日曝露量 (Cmax, AUC およびトラフ濃度) が同じになるように製剤設計されている。

Fig. 8 試験デザイン

- 慢性心不全患者におけるカルベジロール徐放錠の安全性, 忍容性, 薬物動態および薬力学を評価する
- 無作為化, 用量漸増, 非盲検試験
- 評価可能例: 30例/群 (無作為化: 38例/群)



てきます。私どもでも、入れたら血圧や心拍数が下がってしまって、脱落してしまったという症例が出ています。

Table 12は、今治験が進行している「A」という薬ですが、第Xa因子の選択的阻害薬です。これも心房細動の脳卒中の予防ということで、治験に参加しています。

この問題点としては、ワルファリンを対照にするので、海外の量と少し違います。1mg錠と0.5mg錠でPT-INRをだいたい2～3に維持するというのはよいのですが、この治験で用いるのは2mg錠です。そして1mg単位で用量を調節することですので、かなり苦しい。たぶん隔日投与が必要になってくる量だと思えます (Table 13)。このような、なかなか難しい問題があります。

さらに、血液のサンプルを、特殊な機械を用いてPT-INRを測定しなくてはなりません。これはまだ1例しかやっていませんが、出てきたキーをインターネットで登録して、何錠投与しなさいという指示が来ます。それに合わせて投与しますので、ワルファリンの細かい調節ができないというのが一つ危惧されているところです。これと同じような治験にこれから国際共同治験で入りますが、そのほうではワルファリンは1mg錠と0.5mg錠が入ったという情報がありますので、これは改善されているのだらうと思えます。

まとめさせていただきます (Table 14)。国際共同治験は本邦でも速やかに遂行できました。しかし、その問題点としては、コントロール薬あるいは実薬対照が本邦で未承認である。あるいは承認されていても、用量がまったく異なることがあります。また、治験中のデータが遅延する。時差もありますし、送られてくる心電図が少し遅れてしまうので、副作用が出た場合には困ることが想定されます。また、海外の機器で取り扱いがうまくいかない。海外とのコンタクトが現場で必要になる。このようなことが危惧されましたが、こちらのほうは何とか内田英二先生のご努力でうまくスムーズに行うことができました。

ということで、国際共同治験はプロトコルづく

りから本邦の関係者が参画して、われわれの実際の診療を考慮したプロトコルを作成する必要性があると結論させていただきました。

Table 12 ARISTOTLE

“A” for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

【治験課題名】

非弁膜症性心房細動患者を対象とした脳卒中及び全身性塞栓症予防におけるA薬（第Xa因子の選択的阻害薬）の有効性及び安全性を評価する第III相、ワルファリン対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験

Table 13 本治験の考慮点

- ◆投与後2週間の来院頻度 (週2回)
- ◆IVRS, EDCの使用
 - 電話, インターネット, Faxが使用できる
 - EDCのトレーニング, Test
- ◆Warfarin群 INR 2.0-3.0維持
- ◆POC, Sham INR
- ◆Warfarin naïve patient 40%以上
- ◆治験薬, 対照薬
 - Warfarin Sodiumの使用
 - Warfarinは2mg錠のみ使用 (1mg単位での用量調整)
 - 被験者にボトルで交付

Table 14 まとめ

国際共同治験は本邦でも速やかに遂行できた。しかし、その問題点としては、

1. コントロール薬あるいは実薬対照が本邦で未承認
2. 承認されていても海外の用量で本邦では未承認
3. 治験中のデータが遅延
4. 海外の機器で取り扱いが不慣れ
5. 海外とのコンタクトが現場で必要

などがあげられ、プロトコル作りから本邦関係者が参画する必要があると思われる。

<Q&A>

座長（渡邊） 先生が最後の結語でおっしゃったように、海外のプロトコルでは、もしかしたら日本人を危険にさらすかもしれないという用量設定のプロトコルが組まれている。先生が最初にご努力されたように、プロトコル作成の段階で低用量設定のアームが設けられればよかったと思います。機構側の方にお答えいただければありがたいと思いますが、Babydaroneは安全性の高いプロファイルを持つ。一方、キャリブレターのアミオダロンは日本で使われていないような高用量が使われている。ですから、アミオダロンのほうは安全性のマージンが非常に低くなっている。そこで、例えばBabydaroneは安全性がアミオダロンより高いという結果が出たとしても、その結果をどのように評価して日本で承認しようとしたのでしょうか。

小林洋一 それはわかりませんが、今、心房細動の薬物治療ではアミオダロンが海外では非常にたくさん使われていますので、それをキャリブレターにしています。自社の薬でもありますし、そういう思惑だと思いますが、同時にこのころは注射の治験も進んでいました。注射の場合には共同ではありませんが、そちらのほうは体重を考慮するだけで、用量は6分の5の量です。海外の量をそのまま持ってきている。私たちもそれで参加して10例ほどやりましたが、そちらのほうは何

も問題がありませんでした。ですから、先ほど経口と注射でちょっと違うというお話がありました。が、そうなのかなという気がしました。

私が直接交渉したわけではありませんが、アミオダロンを減らしてほしいと会社に言いました。それは却下されたということです。

座長（渡邊） 非常に難しいプロトコルで、にもかかわらずリクルートもすばらしい成績ということで、パフォーマンスに敬意を表します。

座長（熊谷） 特に循環器系だと、今お示しいただいたカルベジロールなどのβブロッカーとか、アンジオテンシン変換酵素阻害薬とか、心不全に使う薬の場合、欧米と日本でかなり用量が違うものがこれから出てきそうな気がしますが、いかがでしょうか。

小林洋一 そうですね。私もそう思います。例えばβブロッカーは、欧米人の半分以下ぐらいで効き始めますので、そういう面から見ると、このカルベジロールという薬はちょっと特殊な薬ではありますが、当初からこれは少し無理ではないかと思っていました。やはり登録が進んでいない。全世界的にも進んでいないようで、叱咤激励のメールが届いています。

座長（熊谷） そういうところから、先生も声を大きくして、プロトコルの最初の段階から参加するように努力していただきたいと思います。われわれもそうしたいと思います。よろしく願いいたします。

* * *

国際共同治験推進に資する医師への教育

Physicians must be trained for the promotion of global clinical trials



植田 真一郎

Shinichiro Ueda

琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学分野

Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, University of the Ryukyus

はじめに

実は正直申し上げて、この領域は初心者です。今回いろいろ教わりながら、私自身が琉球大学において臨床研究全体を支援する立場で活動しています。また、私自身としては、治験ではありませんが、あるランダム化臨床試験の主任研究者として、今、全国的な臨床試験をやっているという立場です。

そういった中で、医師の教育、あるいは医学生の教育に携わる立場でもありますので、治験にある程度焦点をあてて、医師の教育というのはどのようにすればいいかを考えてみました。

1. 現場の医師にとっての治験

先ほど小林洋一先生から非常に立派な治験の業績を見せていただきまして、こんな話をして本当にいいのかなというところがありますが、実際に広い意味での臨床研究あるいは治験の推進におけるキーパーソンというのは、やはり医者だと思います。

しかしながら、現実の医者姿を見ていると、昭和大学はTable 1のようなことはないと思いますし、私でもありませんが、私自身も以前、病棟業務で忙しい時に、治験を教授から言われてやっていた。やらなければいけないけれども、何

か変なことを書くとまたうるさい人が来るとか、製薬会社の人はずっと待っていると、いろいろ嫌なことがありました。

しかし、医者というのは、基本的にまじめに臨床をやっている医者であればあるほど、臨床研究を自分でやってみたいという気持ちは常にあります。ただ、よくやり方がわからなくて、倫理委員会に出してみたら、並んでいる人に偉そうなことばかり言われて、「そんなことはやめたほうがいいんじゃないか」と言われる。統計のセミナーにT検定しか知らないで出てみたら、変なことばかり言われる。これは別に具体的にある先生のことを言っているのではありません。

Table 1 現実の医師は

●A先生 病棟業務で忙しいし、治験実施には熱心になれないけど、医局で教授に言われたからしょうがない。でも治験管理室に行くとうるさいおばさんがいるから嫌だ。またARBの治験?? 臨床薬理学会? 何をやってるの?

(フィクションであり実在の人物、出来事とは関係ありません)

●B先生 臨床研究は自分でやってみたいけど、倫理委員会やらなんやらめんどくさいし、倫理委員会にでたら臨床医でもない連中にてんばんにやられた。統計のセミナーに出てt検定のこと聞いたら髪を染めた変な先生に馬鹿にされた。別に出たら来ているのは製薬会社のヒトばかり。

(フィクションであり実在の人物、出来事とは関係ありません)

こういった気持ちを持った現場の医者がいるということは忘れないでいただきたいと思いますが、治験には医師にとって頼まれ仕事という側面があります。つまりこの研究を分担してやっている意識をなかなか持ちにくいのです。その薬剤やプロトコルに関心が薄い場合もあります。先ほどのお話のように新薬とか、非常に困っている患者さんに使えそうな薬であれば当然関心は持ちますが、かつての高血圧薬のように、同じような種類が十何種類出てきたということだと、興味を持ちにくくなってしまいます (Table 2)。

治験実施体制とか、GCPとか、そういった診

Table 2 治験に関して言えば

- 頼まれ仕事という側面、研究分担者という意識を持ち難い。
- その薬剤やプロトコルに関心が薄い。同じような薬だとなおさら。
- 治験実施体制、GCPなど診療から離れたことを勉強する機会が無く、勉強しようと積極的には思えない。
- メリットがないという感覚。
- 「治験ビジネス」への違和感。

Table 3 治験以外の臨床研究に関して言えば

- ◆ Clinical Questionベースであり、やりたい気持ちを持つ医師は多いが、ほぼそと臨床研究の真似事をやっているような現状。
 - 生物統計というハードル。
 - 適切な研究仮説がそもそも立てられず、研究計画どころではない。
 - 薬物の介入試験なのに臨床薬理学的感覚が欠如。
 - 研究と診療は別という認識。
 - 「研究組織」「研究全体のプロジェクトマネジメント」という意識を持ち難い。個人のたまたまヒトを対象にした研究。
 - 治験ではないのに、治験の基準で批判されたり「査定」されたりする。治験の専門家?には誤解される。

療から離れたことを勉強する機会がない。ここにいらっしやる方は日常用語みたいに使っていますが、ある会で私が県立病院の院長に話をしたら、「GCPというのは何だ」といきなり言われたことがあります。そのように、ここにいる方が知っていることと現場の医者が常識として知っていることは、実はかなり乖離があります。現実には治験をやっていくのは、その現場の医者ですので、この辺の乖離をどうしたらいいのか。それは考えなければいけないと思います。

メリットがないという感覚もあります。こんなことを言うてはいけないのかもしれませんが、これは医局の先生などに実際に言われることがあります。また、これもこの場では非常に言いにくいのですが、いわゆる治験ビジネスという存在があります。これに対して違和感を持っている方もいます。

そういうことで、医者は治験に関して相反するとか、新薬を試験するという使命感と、こういったなんとなく距離があると感じる。正直に言って、これは現場の医師が持っているのではないかと考えています。

2. 治験以外の臨床研究

では、治験以外の臨床研究はどうか (Table 3)。いわゆる clinical question がベースになっていますので、やりたい気持ちを持っている医師はおそらく多いと思いますが、現実には一部を除いて、細々と臨床研究の真似事をやっているような現状があります。そもそも仮説を立てることがなかなかできない。医者はこういった教育をあまり受けていません。

生物統計というのは大切ですが、これがないとだめというものではありません。しかし、これがハードルになっています。薬物の介入試験なのに、いわゆる臨床薬理学的な感覚が欠如している。用量によってどうか、そういった感覚があまりないことがあります。

また、ここが非常に重要ですが、診療と研究は

別という認識がある。研究は診療が終わってから夜遅くやるものだという認識もあります。研究組織とか、研究全体のプロジェクトをどうマネジメントしていくかという意識はなかなか持ちにくくて、個人がやっている、たまたまヒトを対象にした研究というところも、大学などの医局にいるとわかります。

治験ではないのに、治験管理室に持っていくと、治験の基準で「これはおかしい」とか、同意文書をめちゃくちゃに批判される。また、これは臨床薬理学会で聞いたことがあります、査定されたりする。本来そういうものではないはずなのになぜか、双方のコミュニケーションがうまく取れていないところがあります。

そもそも医者が考える研究というのは非常にユニークな場所にあって、もともと医者の研究の一つは疫学研究で、いわゆるポピュレーションベースの研究、特に介入を行わないで前向きに見ていく、あるいは後ろ向きの研究というのがあります。一方、非常にソフィステートされたというか、厳しいレギュレーションも存在する治験というのがあります (Fig. 1)。

その間に医者がやる研究というのがあって、倫理委員会などで見ると、治験スタイルのプロトコ

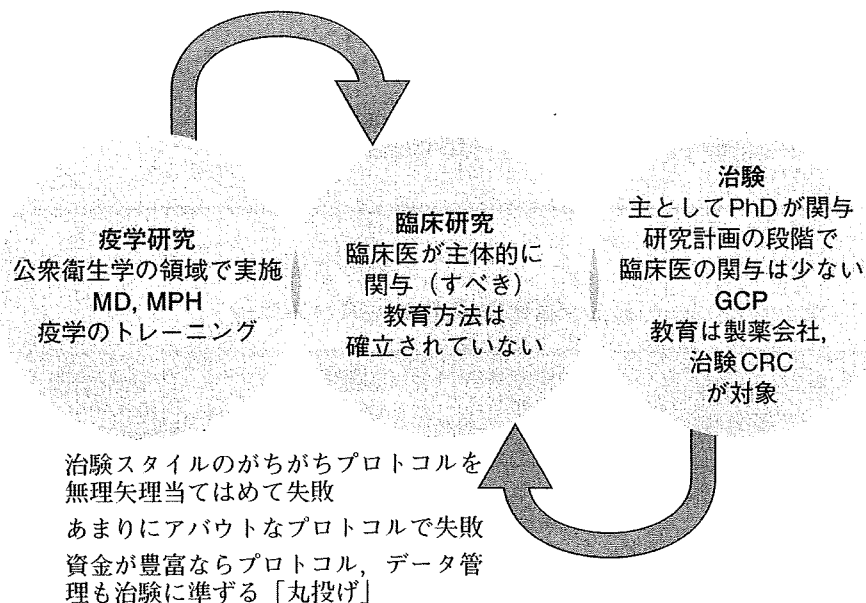
ルがなぜかコピー・アンド・ペーストで入っていて、それを無理やりやろうとする。あるいは逆に非常にアバウトなプロトコルをやる。医者がやっているといっても、実は丸投げして製薬会社に全部やってもらっているようなところもあります。実際に臨床研究をどうやったらいいのかという教育方法は、確立されていないのが現実です。

そもそも医者の場合の診療トレーニングの議論というのは、新研修医制度とか、いろいろありますが、臨床研究のトレーニングについての議論というのは実はあまりありません。制度もありませんし、カリキュラムもまったくありません。

まずは臨床医にとって研究は必要なのかという問題があります (Fig. 2)。沖縄というのはある意味では臨床研究の先進県みたいな部分があります。しかし、そこで言われることは、医者はまず診療のトレーニングを行うべきで、研究をしても医者としての技量には関係ない。あるいは研究をしている間に臨床から遠ざかるのはよくない。大学なんかで研究する時間があったら、現場で患者さんを診なさい。こういうことがよく言われています。もしこれが真実ならば、いったい治験はだれがやるのかということにもなってきます。

また、十何年前、私が留学する直前ぐらいに

Fig. 1 医師主導型研究のあまりにも曖昧な位置づけ



「Lancet」という雑誌に、もはやベンチワークで臨床医がPhDとCompeteする時代ではないということがはっきり書かれています。そしてある程度の臨床研究なら臨床医としてやっていく上で重要であろうということは、「Lancet」にも書かれています。しかし、依然としてこういう意見もあることは事実だと思います。

臨床医のキャリアパスと言えるかどうかわかりませんが、例えば一つの例として、研修医の後医局に入る。大学院にすぐ入る場合もありますし、少し後で入る場合もありますが、大学院に入って基礎研究をする。そして米国で基礎研究をやる。その後は、医局にポストがなければ市中病院のローテートで診療を行う。たまたまその時に治験があれば、やることもあるかもしれません。もし大学病院にポストがあれば、基礎研究を続ける。あるいは治験があるかもしれません。これは、私がかつていた循環器内科の一つのパターンでした。では、どこで治験を勉強するのか。どこで臨床研究を勉強するのか。これには非常に疑問を持

ちます (Fig. 3)。

私自身はたまたま幸か不幸か、研修医の1年目の終わりごろに、石崎高志大先生の『臨床薬理学レクチャー』という本に出合ってしまったので、その後基礎研究をまったくすることなく留学して、今こういう仕事をやっていますが、これは非常に稀な例です。おそらくそんなに多くはないと思います (Fig. 4)。

もちろん臨床試験をやらない医者もおそらくいると思います。これはこれで別にいいわけですが、臨床試験に分担研究者として参加する医者もいます。治験をきちんとやる医者もいます。あるいはこれは少なくなりますが、臨床試験を主任研究者として指揮する医者も当然出てきます (Fig. 5)。ただ、大事なところは、臨床研究というのは、診療か研究かの二元論として議論すべきものではなくて、おそらく診療の中に存在するもので、本来、臨床研究に関する教育は、あらゆる医師に必要であると思います。

こういった基盤的な教育がないといけない。国

Fig. 2 まずは臨床医にとって研究は必要か？という問題に立ち返る必要がある

- 医師はまず診療のトレーニングを行うべきで、研究をしても医師としての技量には関係ない
- 研究をしているあいだ臨床から遠ざかるのはよくない
- 大学（病院）なんかで研究をする時間があつたら、現場で患者さんをみなさい
- もはやベンチワークで臨床医がPhDとCompeteする時代ではない (Lancet 1991 頃の総説)


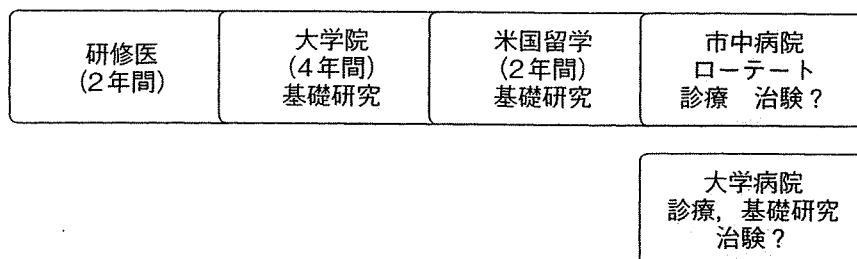


Fig. 3 臨床医のキャリアパス？-1



際共同治験まで達するためには、基盤的な臨床研究に関する教育が必要ではないかと考えています。

3. 医師の教育に関する現状と問題点

先ほど言ったように、カリキュラムが存在しない、あるいは教えられる人が医局にはなかなかいない。こういった場所にはいるかもしれませんが、なかなか医局にはいません。だいたいこういう講

義は退屈で眠くなります。だいたいみんな妄想の世界に入っていきます (Table 4)。

また、こういったセミナーなどを見てみると、治験が悪いわけではないんですが、偏りすぎていると拒否反応を持つ医者もいます。昨今、医師不足、大学病院でも救急部の閉鎖とか、そういったとんでもない状況があるので、研究どころではないというのも正直あるのではないかという気がします。

私自身がやっていることを少しお話しすると、

Fig. 4 臨床医のキャリアパス?-2

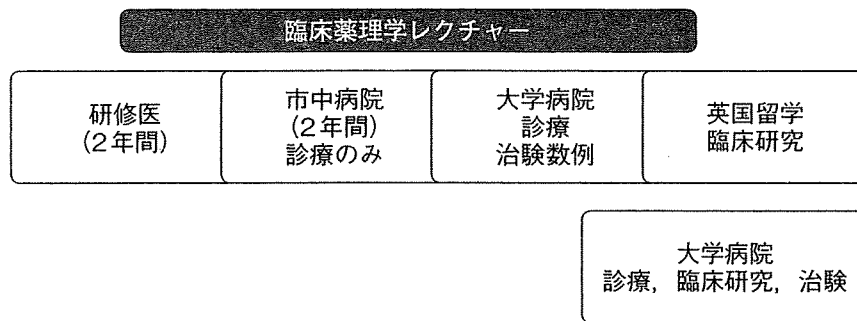
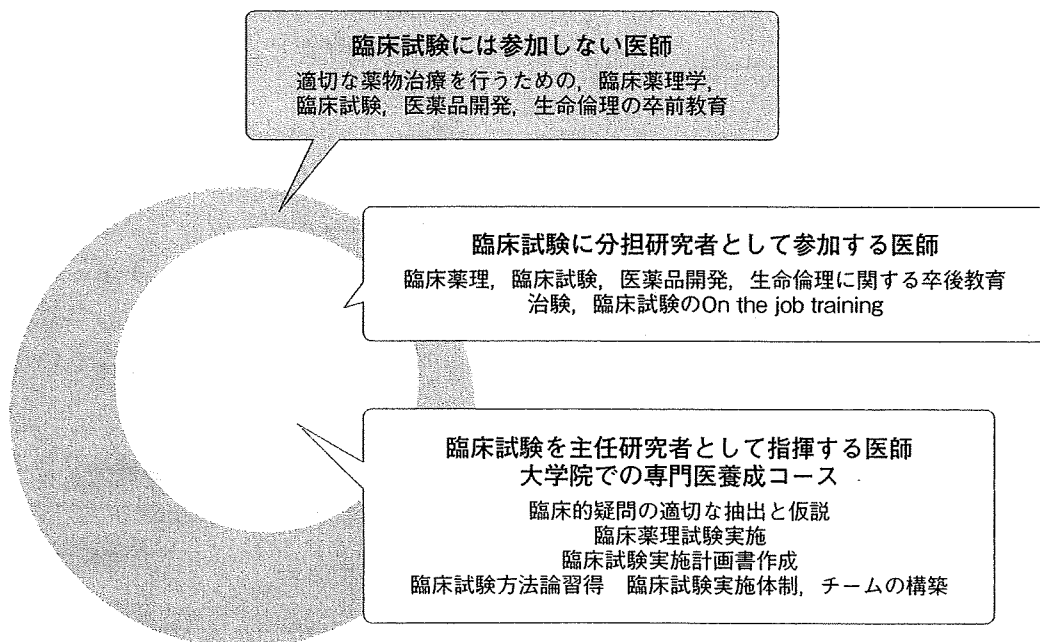


Fig. 5 臨床試験と医師のかかわり



臨床研究は、診療か研究かの二元論として議論すべきものではなく、診療のなかに存在する。臨床研究に関する教育は、本来あらゆる医師に必要である。

Table 4 医師の教育に関する現状と問題点

<ul style="list-style-type: none"> ●臨床研究全体に関する教育システム、カリキュラムが存在しない。 ●そもそも自分できちんとした臨床研究を実施している医師が少なく、臨床家として教えられる人材が少ない。 ●GCPなど治験の総論だけの講義(座学)は退屈で頭にはいっていない。開始後20分で妄想の世界。 ●自分のClinical Question basedであれば臨床研究そのものをやりたい医師は多い。しかし臨床試験セミナーなどが治験、生物統計に偏り過ぎ、一般の医師には違和感があり、高価。現場での実践的な研修ができない。 ●それどころではない状況(医師不足など)。

Table 5 ある沖縄県の基幹病院における卒後臨床研究レクチャー

<ul style="list-style-type: none"> ●対象は研修医から医長、部長クラスまで ●臨床研究の経験なし 治験の経験なし でも臨床研究をやりたい 学位などにはさほど興味はない ●いわゆる医局からの派遣ではない医師 ●文部科学省医療人GPのプログラムとして無料で実施

Table 6 カリキュラムの例

<p>◆臨床研究の結果を診療へ</p> <ul style="list-style-type: none"> ●まずは自分の頭で考えることができる ●臨床研究論文の結果を正しく読めるようにする ●臨床研究論文の意義を理解する <p>◆臨床研究をやってみよう!</p> <ul style="list-style-type: none"> ●Clinical Questionを研究仮説にできる ●仮説からPECOの設定と研究デザインを決める ●詳細なPECOとアウトカムの評価方を決める。そのとき発生するバイアスと交絡因子を理解する ●研究の社会的側面を理解する
--

私は文科省の医療人GPの臨床研究人材育成という教育グラントをいただいて、今やっています(Table 5)。最初は、ある意味で高邁な理想を掲げてやっていたのですが、現実に沖縄の基幹病院などでのそういった教育というのは、基盤の部分から相当やらないといけない。ただ、非常にやる気はあります。しかし経験がない。いわゆる医局には属していない。臨床医としてはかなり経験もあって、習熟しているという方たちがいます。

私の場合は臨床研究をやってみようというプログラムもありますが、まず臨床研究論文の結果をきちんと読みましょうということから始めています(Table 6)。

最初にやったことは、これはある本からの抜粋ですが、例えば「日経新聞の読者は就職の内定率が高い」という新聞記事があります。これがいかに嘘であるかということをついディスカッションする。要するに因果関係というのはそう簡単には証明できないということをお話ししました(Table 7)。

例えばFig. 6のようなあやしげなデータが出ています。利尿薬使用の増加が増えると腎不全が増えるというようなグラフが出ていますが、これがいかにいい加減なものか。そういうことを見抜くようなお話をします。これは初歩としては非常に大事です。

後は、いろいろな臨床研究がある中で、治験とはいったい何なのか。あるいはわれわれが日常的にやる研究は何なのか。プラグマティックな臨床研究と治験の違いは何か。本当に患者さんに治療を提供するまでには、どういった研究が必要なのか。こういった中で、治験はこういう研究である

Table 7 因果関係あり??

<ul style="list-style-type: none"> ●朝食を食べない子供は運動能力が低く、学習態度が悪い ●日経新聞の読者は就職の内定率が高い ●高校時代に数学を勉強していたひとは年収が高い
