

われはある程度の自信を持って医師に試験実施計画書を提出しました。計画書を一読した医師からすぐにでも「試験実施を承諾する」といった言葉をいただけるものと思っていました。しかし、実際は「この試験難しい」という言葉でした。なぜだめなのか。最初のうちはよく理解できませんでしたが、医師とディスカッションしていく中で、私達が患者さんを対象に研究を実施するうえで大切なことを見落としていたことに初めて気がつきました。

動物実験で良好な結果を得ていたわれわれには、RA患者でも必ず同じような結果が得られるといった慢心がありました。治験では、Phase Iで少数の健常成人から段階を経てPhase IIIで多数の対象患者を対象に臨床試験を実施します。たとえば、動物実験の成績が良く、市販されている医薬品であっても、患者さんへの倫理的な配慮を考えれば、まずは少数例のRA患者さんで時間治療の有効性を評価し、この結果をもとに上記で作成した多数例を対象とする臨床試験を実施しなければなりません。教科書には、最適な試験デザインの作り方は掲載していますが、試験全体を通して最終目標となる成果を得るために、どのような試験を計画し実施するのかについてはなかなか

記載されていません。われわれは、すぐに結果を求めてしまいがちですが、科学性はもちろんのこと、倫理性を考慮しながら試験計画を練っていく必要があることを本臨床研究より学びました。

これらの反省をもとに、われわれは、臨床研究を3段階に分け実施することにしました。Step 1では、少数例のRA患者を対象に時間治療の効果を確認する。Step 2では、Step 1での問題点を修正し、20例のRA患者で時間治療実施前後で治療効果に変化があるか否かを評価する。Step 3では、多数のRA患者を対象に無作為化比較試験を実施し、既存の治療法と比較し、時間治療が有効であるか否かを評価することにしました。今日現在、Step 2に入っており、2010年1月末にはそのデータ解析が終了する予定になっています。

3) 臨床研究の実施について

これまでに実施した臨床研究計画と症例データの一部を図4、5に示します。本試験の特徴としては、従来のMTXの1週間における投与量と投与間隔を変更することなく、MTXの服用を1日1回夜とするにあります。薬の服用時刻が、時間治療開始前後でRAの診断の指標の一つである

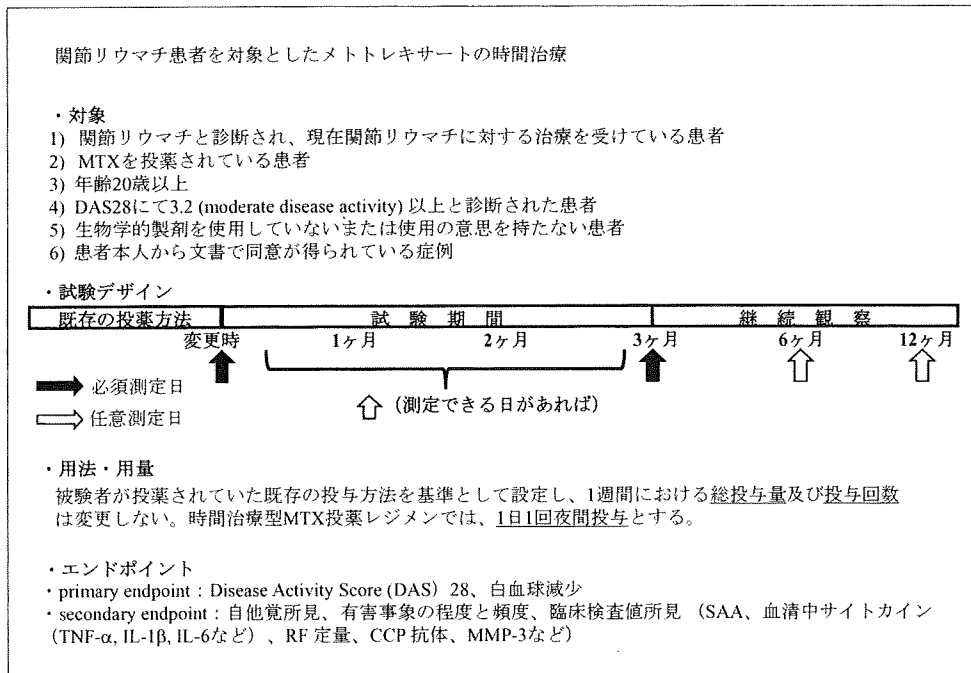


図4 研究計画書

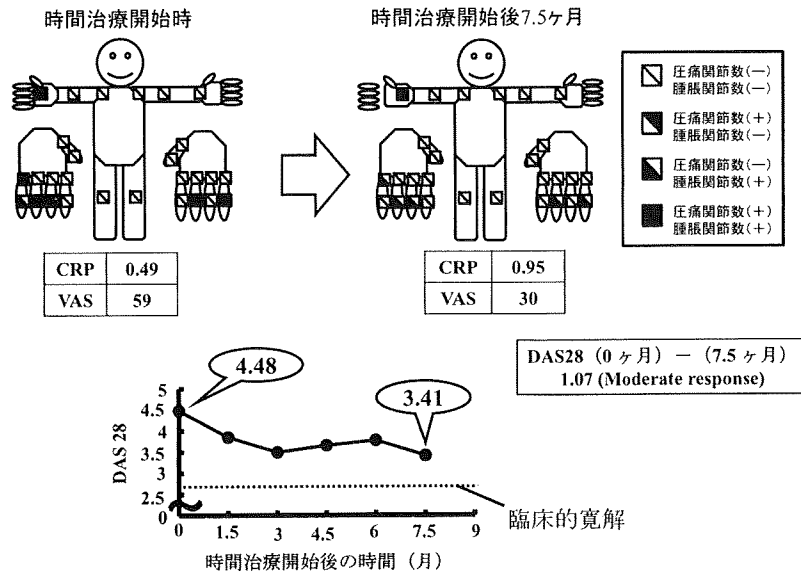


図5 MTXの時間薬物療法(症例1)

disease activity score (DAS) 28に影響を与えるかどうかを評価しました(図4)。現在、臨床研究の実施期間中です。ここでは1人の被験者の結果を報告します。

症例1は、61歳女性で平成15年に関節リウマチと診断されMTX(2mg)を1,2日目の朝・夕に投薬(8mg/週)されていました。時間治療ではこれまでの投与量・投与回数(1回2mgを4回投薬)を変えずにMTXを夕食後のみ投薬しました。その結果、試験前の白血球数は、6000/ μ lで、試験開始3ヵ月後も6000/ μ lと白血球減少は認められず、また他の有害事象も認められませんでした。一方、DAS28は、変更時4.48、1.5ヵ月目で3.85、3ヵ月目で3.48、7.5ヵ月目で3.41と経時的に減少し、時間治療開始時から7.5ヵ月間の試験成績はEURAR改善基準でmoderate response(1.07減少)でした(図5)。本症例の特徴的な変化としては、腫脹関節痛が6から6と変化しなかったにもかかわらず、圧痛関節痛が6から1へ、また全般的健康状態も大幅に改善したことであります。同様の効果が多くの特験者でも認められています。投与量や投回数を変更することなく、投薬時刻のみの変更で安全性を維持しつつ治療効果の向上が得られるMTXの時間治療は、RAの薬物療法にとって有用な治療法になると考えられま

す。今後、多くの被験者を対象にMTXの時間治療の効果を検証し、明確なエビデンスを確立したいと考えています。

臨床研究の実施にあたって、最大の問題点は誰が試験を実施するかどうかではないでしょうか。通常の診療の中で試験の全てが実施できるものであれば問題はないと思われませんが、被験者への試験計画の説明とインフォームド・コンセントの取得や血液サンプル等の採取など多くの場合、治験では臨床研究コーディネーター(CRC)が実施す

るような仕事を行う必要が出てきます。幸い当施設では、私自身と薬剤師の免許を持った大学院生がこの仕事を行うことができましたが、薬剤業務の合間に薬剤師が仕事を抜け出して被験者の対応をすることは非常に難しいと考えられます。海外では、academic research organization (ARO)という自主臨床試験を安価でサポートしてくれる組織が存在するようですが、このような組織は日本ではまだまだ少ないのが現状です。自主臨床研究を実施している研究者の多くは、病院施設などで業務の傍ら自ら試験を管理し実施しています。しかし、試験と業務が煩雑となるため、研究テーマを持ち合わせていても臨床研究を断念している研究者も多いと推測されます。したがって、本邦においてもAROのような自主臨床研究サポートセンターが設置され、安価で質の高い自主臨床研究の実施ができる環境の整備が必要であると考えます。

4) 研究費の獲得について

研究にはお金がかかります。特に、前向き研究の場合、サンプル測定費用や人件費など多くの研究資金を必要とするために、研究実施をあきらめてこられた先生方も多いのではないのでしょうか。研究費は常に獲得できるわけではありませんが、

申請しなければ研究費を得るチャンスも出てきませんので、自らの手で研究費獲得のための行動を起こさねばなりません。

民間の病院などでは、研究費申請の機会も少ないとっておられる先生方も少なくないと思います。確かに、ご自身で申請できるものは少ないかもしれません。しかし、近年研究を志す者には広く門が開かれ始めています。例えば、文部科学省科学研究費の研究者の条件には、研究機関に、当該研究機関の研究活動を行うことを職務に含む者として、所属する者であること（有給・無給、常勤・非常勤、フルタイム・パートタイムの別を問わない。また、研究活動以外のものを主たる職務とする者も含む）といったものになっています。したがって、大学の教員でなくとも申請ができることになりました。私の経験として、大学病院の当時研究指導していた非常勤の薬剤師が申請し、研究費を獲得できたことがあります。また、大学病院など研究機関の薬剤師でなくとも申請できる民間助成金が存在します。

現在の学生教育では研究費の集め方を教える機会はほとんどありません。そのため、研究の仕方は学生時代に学んでも、研究費の集め方は自力で習得しなければなりません。当研究室では、可能な限り学生にも研究費申請の機会を与えることで、自身で研究費を獲得することの大切さを学んでもらっています。

研究費申請は煩雑であり、報告書などを求められることが多いことから、なかなか申請する気持ちになれず、その結果、「研究資金がないから、やりたい臨床研究ができない。だから、薬剤師は後ろ向き研究しかできない」という考えになってしまいがちです。これを解決する最良の方法を提示することは難しいのですが、解決方法の一つとして研究チームを組んで研究プロジェクトを推進することをお勧めします。チームのメンバーには、研究ができるヒトだけを集める必要はありません。研究に必要なことは、冒頭にも述べたように、

頭脳・マンパワー・資金ですので、研究構想を練るヒト、実験を行うヒト、資金を集めるヒトとといったように役割分担を決めてチームを結成することで、やりたい研究を推進できるようになるのではないのでしょうか。今後、研究を行うにあたって、研究費の集め方についても是非ご一考いただき、薬剤師主導の臨床研究の一つでも多く実現していただければと思います。

4. おわりに

医療技術や治療法は日々進化し、これは、医師主導臨床研究が多分に寄与しています。一方、薬の専門家である薬剤師は、医薬品適正使用に最も精通し日々研鑽しているにもかかわらず、新たな治療法を提案し評価していく臨床研究にあまり活躍できていません。私は、化学的な観点を併せ持ち薬物の特徴を考えることができる薬剤師・薬学研究者が、臨床研究に参加することでより有用な治療法の提案が可能になるのではないかと考えています。今回紹介した臨床研究は、薬剤師の日常業務から生まれたテーマであり、薬剤師の視点で成り立っています。また、多くのテーマが臨床現場に満ち溢れていると考えられます。

本稿では、薬剤師が提案する臨床研究を行う際の問題点や疑問点などの一部をわれわれの経験をもとに述べさせていただきましたが、臨床研究に至るまでには、多くの悩み・課題を克服し、臨床研究を推進していかねばなりません。なかでも、研究に必要な4要素の頭脳・マンパワー・研究資金・研究協力医師を集め、研究環境を整えるために多くの時間と労力を要しますが、これらのどれか一つが欠けても目指すべき研究はなされないと考えます。最後に、主体となって実施する研究者または研究グループには、ヤル気と何事にもめげない精神力、情熱を持ち続け、科学的に明確なエビデンスを携えて、研究立案し、医師に説明を行えば、必ず薬剤師主導臨床研究は可能であると私は信じます。

