

Ⅲ. 研究分担者報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

ヒト初回投与試験についての研究総括に関する研究

研究分担者	小林 真一（聖マリアンナ医科大学 教授）
研究協力者	熊谷 雄治 北里大学 准教授
	山添 康 東北大学大学院 教授
	渡邊 裕司 浜松医科大学 教授
	大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所
	川崎 ナナ 国立医薬品食品衛生研究所
	関野 祐子 国立医薬品食品衛生研究所
	中澤 憲一 国立医薬品食品衛生研究所
	平林 容子 国立医薬品食品衛生研究所
	三枝 由紀恵 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
	終 寿珠 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
	伊藤 真紀 日本製薬工業協会 臨床評価部会
	作広 卓哉 日本製薬工業協会 臨床評価部会
	船木 朋雄 日本製薬工業協会 臨床評価部会
	野元 正弘 愛媛大学 大学院教授
	小手川 勤 大分大学 准教授
	深瀬 広幸 財団法人 メディボリス医学研究財団
	シーピーシークリニック
	熊井 俊夫 聖マリアンナ医科大学 大学院教授
	松本 直樹 聖マリアンナ医科大学 准教授
	武半 優子 聖マリアンナ医科大学 講師
	水野 将徳 聖マリアンナ医科大学 助教

研究要旨 わが国において遅延無く、安全に医薬品開発を行うためには早期探索的治験段階であるヒト初回投与試験を安全に開始する必要がある。そこで、本研究班では「治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイドンス」(案)を諸外国の資料を参考に検討し、諸外国のガイドライン等にも対応できるガイドンスを作成した。また新生児に対する薬用量と薬効に及ぼす影響について、幼若動物を用いて基礎的な検討を行った。

A. 研究目的

1) ヒト初回投与試験を安全に実施するためのガイドランス（案）を作成し、わが国で早期探索的治験が遅延無く、安全に実施できることを目的とした。

2) また幼若動物を用いて、新生児に対する薬用量と薬効についての基礎的に検討することを目的とした。未熟児、早期産が予想される母体に対するグルココルチコイド（GC）療法は、新生児の呼吸器障害などの急性疾患や死亡率の低下が認められ、臨床では汎用されている。しかしその投与量や投与期間または効果の評価など医療施設間で違いがあり、その薬物作用機序についてもあまり明らかでない。そこで妊娠母体に出生前GCを投与した早産児の心臓および循環動態に及ぼす影響を検討し、新生児の薬用量と薬効の適性を評価した。

B. 研究方法

1) 臨床薬理学、毒性学、薬物動態学、国立医薬品食品衛生研究所の病理、薬物動態、毒性、また薬剤品質管理等々の専門家を委員とし、医薬品医療機器総合機構の審査官、さらに日本製薬工業協会臨床評価部会の専門家をオブザーバーとし、委員会を開催しヒト初回投与試験の安全性に関するガイドランス（案）を検討した。EU、米国等のガイドライン、またわが国の諸規定との整合性を考慮しながら委員会は3回開催された。第4回目は東北関東大震災のため中止となり、メール等の意見交換で最終ガイドランスを作成した。この間、第I相試験施設を有する愛媛大学、大分大学また第I相試験受託機関であるシーピーシークリニックを訪問し、担当医師から本ガイドランス（案）の

実際の問題点について意見交換し、ガイドランス（案）作成の参考とした。

2) 出生前GC療法に対する早産児の心臓への影響について：妊娠ラット（19、21日）にデキサメサゾン₂を2mg/kgを2日間投与し、帝王切開で出生させた早産児モデルラットの心臓を摘出した。心臓の断面積を測定し、心筋細胞の増殖因子であるc-mycの発現を検討した。

（倫理面への配慮）

1) について、被験者の安全性をいかにして最大限に確保し、尚かつ遅延無く早期探索的試験、特にヒト初回投与試験が実施できるか検討した。

2) については、動物愛護に関する法律に準拠し、また試験実施施設の実験動物委員会に計画および内容が承認された動物実験を実施した。

C. 研究結果

1) 上記委員会においてガイドランス（案）を検討する上での項目およびポイントは以下の通りである。①諸外国のガイドラインに対応できること、②我が国の既存の規定、ガイドライン等と整合性があること、③主な対象は新規化学合成医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品であり、遺伝子および細胞治療用医薬品用医薬品は除いた。またヒト初回投与試験前に実施される被験薬の品質確保、非臨床試験、第I相試験における単回およびそれに続く用量漸増試験を対象とし、マイクロドーズ試験等は除いた。④ガイドランスの主文はリスク要因、治験薬の品質管理、非非臨床的側面として動物モデルの妥当性の確認、薬力学、薬物動態、安

全性薬理試験，毒性試験，ヒトにおける最初の投与量の算出等，さらに臨床試験としての一般的な考え方，治験実施計画書，臨床試験の実施場所および人員等とした。

1月20日愛媛大学大学院病態治療内科（資料1），2月10日に大分大学医学部臨床薬理学（資料2），2月23日財団法人メディポリス医学研究財団シーピーシークリニック（資料3）をそれぞれ訪問し本ガイドランスの臨床的側面について臨床現場の意見を聞いた。治験担当医師からは主に重篤な有害事象についての予測性の困難さ，また施設等についての参考になる意見が出された。また，国立がんセンター田村氏から抗がん剤領域におけるヒト初回投与試験について説明（資料4）を受けた。

以上の検討を踏まえ我が国における「ヒト初回投与試験の安全性に関するガイドランス」（案）（資料5）を作成した。

2) 出生前GC療法に対する早産児の心臓への影響について：早産児ラットの心臓の断面積を測定し，GC投与群では非投与群と比較し有意に増大した。またGC投与によりc-mycのmRNA発現量および蛋白発現が増強した。

D. 考察

1) ヒト初回投与試験に参加する被験者の安全性を確保することは極めて重要であるが，動物種差等々の現実的問題を考慮すると，ガイドランス（案）の作成は非常に難しいことが示唆された。

2) 出生前GC投与は，早産児の心臓c-myc遺伝子に働きかけ，心筋細胞増殖に促進し，未熟心筋の成熟を促進している可能性が示唆された。出生前GC療法の分娩前2日間投

与が，心臓への効果は有効であることが示された。

E. 結論

わが国ではじめての「ヒト初回投与試験の安全性に関するガイドランス」（案）を作成した。

F. 健康危惧情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

なし。

2) 雑誌

○松本直樹，武半優子，今野雄介，張本敏江，柴垣有吾，安田隆，白井小百合，木村健二郎，小林真一．学生自身を被験者とした臨床薬理学実習－健康人に対するフロセミド投与後のクレアチニンクリアランスへの影響－ 聖マリアンナ医学会雑誌．38(4):257-263, 2011.

2. 学会発表

・水野将徳，武半優子，麻生健太郎，都築慶光，有馬正貴，後藤建次郎，松本直樹，小林真一．出生前グルココルチコイド療法によるc-myc増加を伴う胎仔ラット心筋細胞の増殖．第46回日本小児循環器学会総会・学術集会．2010.7.

H. 知的財産所有権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし.

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

なし.

資料 1

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施手法
及び医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究

ヒト初回投与検討班

出張報告書

日 時：平成 23 年 1 月 20 日（木）午後 1 時～午後 3 時

期 間：平成 23 年 1 月 20 日（木）(0 泊 1 日)

場 所：愛媛大学 大学院・病態治療内科 教授室

出張者：研究分担者 小林真一・聖マリアンナ医科大学 薬理学 教授

研究協力者 野元正弘（愛媛大学大学院 病態治療内科）

熊井俊夫・聖マリアンナ医科大学 大学院 遺伝子多型・機能解析学 教授

松本直樹・聖マリアンナ医科大学 薬理学 准教授

内 容：会議の冒頭、小林真一氏から、本邦には臨床試験における薬物の「ヒト初回投与に関するガイダンス（ガイドライン）」策定の必要性和、本検討班の目的について概要と既に会議で話し合われている部分について説明があった。これを踏まえて情報交換と議論が交わされる形で会議は進行した。また、野元氏より「ガイダンス（案）」の内容に関する全般的な意見が出され、会議の内容は以下のようまとめられた。

(1) 「ガイダンス（案）」には具体的数値が無い事が特徴的であるが、対象薬物の特質などからケースバイケースである事が多いため、具体的数値の設定が難しく、また意味が無いことも多くあるという意見が出された。

その中で、注目されたのは“最大耐用量”に関して、言及されていない”ことで、これについても具体的数値基準の設定が困難であることは確認されたものの、日本人の耐用量が比較的低用量である事から今後議論が必要である可能性が指摘された。

(2) 投与時に最も注意すべき事象は何かという問題に対して、野元氏からはアナフィラキシー反応である事が指摘され、その予想は困難であると回答された。次用量に移る場合に必要な観察期間は安全性を大きく取る場合、1 週間程度となる可能性もあ

資料2

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
小児用医薬品開発のための動物動物を用いた非臨床安全性試験の実施手法
及び医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究

ヒト初回投与検討班

出張報告書

日 時：平成23年2月10日(木) 午後3時～午後6時

期 間：平成23年2月10日～11日 (1泊2日 来松本帰り)

場 所：大分大学医学部 臨床薬理学

出張者：研究分担者 小林真一・聖マリアンナ医科大学 薬理学 教授
研究協力者 熊井俊夫・聖マリアンナ医科大学 薬理学 准教授
松本直樹・聖マリアンナ医科大学 薬理学 准教授

報 告：会議は冒頭に小林研究者から小手川准教授に対して、本ガイダンス作成の必要性と目標の説明があり、意見交換と議論が開始された。

小手川准教授より全体に対する基本方針についての質問に引き続き、最も重要と思われる点に絞っての質問が提示され、その部分についての議論から開始された。

(1) 本ガイダンスが対象とする医薬品は「ハイリスク」であると判定されるものである事が確認され、その対象をきちんと明示して開始することが必須である、との指摘があり、参加者の同意を得た。すなわち、既にガイダンス案文の中、当日使用した資料の「3.1 リスク因子」の項の「1) 非薬物の作用機序」の後半部分に、5項目の内容としてきちんと例示されているものの、もう少し判りやすい記載がガイダンスの冒頭にあっても良いとの指摘であった。議論の結果、対象は単純な first-in-man というものより所謂 first-in-class とする表現も出来るが、それだけに留まるものでは無いことが確認され、表現方法としては、「ハイリスク」を説明するものとして、(a)予測性が全くないもの、(b)予測性が有りその内容が重篤(critical)なもの、の二つに簡潔にまとめるのが良いと意見された。

(2) 当日資料の「3.4.3 臨床試験の実施場所および人員」の項目に関しては、

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	該当なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松本直樹、武半優子、今野雄介、張本敏江、柴垣有吾、安田隆、白井小百合、木村健二郎、小林真一	学生自身を被験者とした臨床薬理学実習健康人に対するフロセミド投与後のクレアチニンクリアランスへの影響	聖マリアンナ医科大学雑誌	38 (4)	257-263	2011

V. 研究成果の刊行物

学生自身を被験者とした臨床薬理学実習
— 健常人に対するフロセミド投与後のクレアチンクリアランスへの影響 —

まつもと 松本	なおき 直樹 ¹	たけは 武半	ゆうこ 優子 ¹	この 今野	ゆうすけ 雄介 ²
はりもと 張本	よしえ 敏江 ¹	しばがき 柴垣	ゆうご 有吾 ²	やすだ 安田	たかし 隆 ²
しらい 白井	きり 小百合 ²	きむらけん 木村健二郎 ²	じろう 二郎 ²	こばやし 小林	しんいち 真一 ¹

(受付:平成23年1月25日)

抄 録

臨床薬理学教育(生体機能実習 II)の一環として、学生を被験者とし、利尿薬を経口投与した後、クレアチンクリアランスを測定する実習を行った。学生には併せて臨床研究の基礎およびクリアランスの概念、腎臓機能、フロセミドを代表とする利尿薬の作用機序を理解させることを目的とした。臨床研究を経験させ、臨床薬理学や臨床研究手法を習得させる実習方法の確立を目指した。対象は2006年から2009年度の間で、本学第4学年の学生実習に参加し、本実習の計画書・説明文書を用いて文書同意を取得した被験者393名である。本研究は生命倫理委員会の承認を得て実施した。被験者に水を500 ml 摂取させ10分後に二重盲検化した剤形(粉碎したフロセミド20 mg 錠または馬鈴薯澱粉100 mg)を服薬した。約60分後の完全排尿後に約1時間の蓄尿を開始した。被験者は蓄尿時間中に採取した血液と蓄尿した検体のクレアチニン濃度を Jaffe 法にて測定してクレアチンクリアランスを算出した。プラセボ対照群クレアチンクリアランス (124.9±59.6 ml/min, n=201) は、フロセミド投与群 (119.4±47.6 ml/min, n=192) と有意差は無く (Dunnett p=0.3160)、事前の予想通りの結果であった。体調不良の者や治療薬服薬中の者などは当日参加した内科医の判断により参加方法を調整することにより、本手法によって学生全員が実習に参加でき、自己の血液と尿を用いて安全に試験を実施出来た。クレアチニン濃度の測定手技の個人差から、ばらつきが大きく見られたが、自分の体の反応を観察できることから、実習内容の質は高く、臨床薬理学実習として満足すべき方法であると思われた。

索引用語

臨床薬理学教育, 学生実習, 利尿薬, 二重盲検比較試験

諸 言

医学や生命科学の進歩に伴い、薬物治療も高度化している。臨床薬理学は「ヒトにおける薬理学」の

ことで、薬物療法の科学性を確立し、合理的な薬物療法を研究・教育する学問である。すなわち、患者個々に最適の薬物を選択し、最適の薬物治療計画を立て、薬物の有効性と副作用に関する情報を収集して体系化し、その理論と方法を研究する学問とされる¹⁾。医学教育において治験を含む臨床試験の意義を学生に理解させ、薬物治療の進歩に於ける重要性

1 聖マリアンナ医科大学 薬理学

2 聖マリアンナ医科大学 内科学(腎臓高血圧内科)

同 意 書	
聖マリアンナ医科大学 学 長 殿	
臨床試験課題名： <u>クレアチニンクリアランスにおよぼす利尿薬の影響（生体機能実習Ⅱ）</u>	
＜説明事項＞	
<ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに：臨床試験(実習)について 2. この試験の目的と方法 3. この試験への予定参加人数 4. 予想される効果および副作用 5. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について 6. この試験への参加は、あなたの自由意思によるものです 7. この試験結果が公表される場合でも、あなたの個人情報明らかになることはありません 8. 担当者、相談先について 	
【被験者(学生)さんの署名欄】	
私はこの試験に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容を十分理解いたしましたので、本試験に参加することに同意します。	
同 意 日：平成 年 月 日	
被験者(学生)氏名：	(自署)
【医師の署名欄】	
私は、上記学生さんに、この臨床試験について十分に説明いたしました。	
説 明 日：上 記 に 同 じ	
薬 理 学 教 授	
氏名：小 林 真 一	
説明協力者 薬 理 学 准 教 授 松 本 直 樹	

Fig. 1. Consent form.

Written Informed Consent was obtained from the medical students before the clinical trial.

を認識させることも、将来医学研究を担う医師の養成に必要である²⁾。そのためには臨床薬理学の教育の充実を図ることが重要である。臨床試験に関する内容をカリキュラムに組み込むにあたり、臨床試験の意義、医師の役割、臨床試験実施の手続きなどを網羅する必要がある。具体的には学生自身が被験者として臨床試験を体験する手法を用いて(1)臨床研究の基礎を理解すること、(2)被験者の検体で検査を実施することにより研究手法を理解すること、(3)薬物に対する生体反応および作用機序を理解することを到達目的とした^{3,4)}。医学部および医療系大学で臨床薬理学実習を取り入れていることは多いが、3つの項目を網羅した実習計画を立てて実施し

ている大学は少ない。

臨床薬理学教育の向上を図るため、本学薬理学教室では1994年から学生が被験者として参加する臨床研究を取り入れた学生実習を実施しているが、生体機能実習Ⅱにおいては、2005年よりヒトを対象とするプラセボを用いた二重盲検比較試験を拡充して導入している。その一つとして、学生(被験者)に利尿薬フロセミドを投与し、被験者が血液および尿中のクレアチニンを測定し、クレアチニンクリアランスにどのような影響をおよぼすかを検討する実習を施行している。フロセミドは高血圧症や心不全などにも広く臨床適用される利尿薬であり、ヘンレ係蹄上行脚に作用し強力な利尿効果を示すことは知ら

れている⁹⁾。学生が利尿薬の作用機序を理解することは非常に重要であることから、今回利尿薬の薬理効果および臨床薬理学実習の適切性について考察した。

対象および方法

1. 対象

2006年から2009年まで医学部第4学年の学生(被験者)を対象に、総数393人(男性258人、女性135人)に実施した。一回の実験は、約25名を1ユニットとして午後、半日枠の実習として行った。被験者に、本実習・本研究の主旨を記した計画書・説明文書・同意書(Fig. 1)を用いて説明を臨床研究の講義を兼ねて行い、文書同意の取得過程を体験させる形で試験(実習)そのものを文書で説明し、正式に同意が得られた学生を対象に試験を施行した。同意が得られない場合は試験に参加しない形で実習に参加可能であることを併せて説明し、試験そのものに参加する事の同意・非同意が実習の評価にはならない事を強調した。なお本試験は本学生命倫理委員会で承認されている(各年度ごとに承認番号があり、多数存在するため省略)。

2. 試験方法

被験者には、事前に通常の昼休み時間中(12時20分から13時20分)の間に昼食を摂るように指示し、絶食などは禁じた。13時20分の実習開始と同時に同意取得を開始し、同意取得が完了した段階で被験者に500mlの水分を摂取させ、その10分から30分後に、水200mlとともに二重盲検化した剤形で服薬(粉碎したフロセミド20mg錠または馬鈴薯澱粉100mg)させた(Fig. 2)。

薬物の準備は薬理学教室勤務の薬剤師によって行われ、方法は以下に示す通りである。粉末状とした薬物は袋オブラートに入れてこぼれないようにし、そのオブラートを薬包紙で包んだ上で、表面に通し番号を記入したシールを貼付した。服薬内容はこの通し番号によって管理し、対照表を2通作成して封筒に密封して現場に必ずいる医師に1通、もう1通を準備した薬剤師が保持した。実習終了時、および有害事象発生時にはその封筒を開封して、内容を確認した。また、フロセミドと馬鈴薯澱粉粉末は多めの水を含んで服薬すると味などで弁別出来ない事を予め確認した。

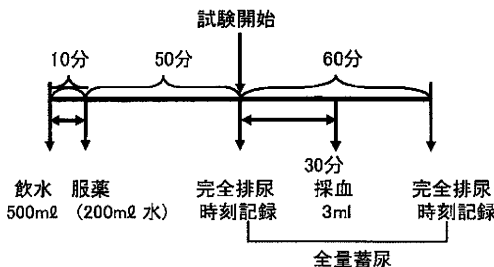


Fig. 2. Study protocol.

Five hundred ml of water, drug with 200 ml of water were given in turn, then the urine is collected. Blood sample was also taken during this urine collection period.

最初の500ml飲水から約60分後の完全排尿後に、1時間の蓄尿を開始した(Fig. 2)。蓄尿時間中に採血を3ml行い、蓄尿一部検体の両方を用いて血中・尿中のクレアチニン濃度をJaffe法にて測定した^{6,7)}。自らの身長・体重からノモグラムを用いて体表面積⁸⁾を計算させ、いわゆる1時間法のクレアチンクリアランス測定法として、蓄尿量、蓄尿時間、血中クレアチニン濃度、尿中クレアチニン濃度からクレアチンクリアランスを計算させた(Fig. 3)。この作業と並行して全員のデータを集計し、教員が統計ソフトによって当日の結果を解析した上で、解析概要の印刷物を引き続く検討に供した。最後にその概要と予め準備した補助教材を用いて、まとめの講義を行った。

3. 血中・尿中のクレアチニン濃度測定

尿中および血液中のクレアチニン濃度は、Jaffe反応を利用した、クレアチニン-テストワコーキット(和光純薬、大阪)を用いて測定した。まず試料に除蛋白試薬を加えて2,500r.p.m.で遠心後、上清を分離した。この上清にピクリン酸溶液および0.75N水酸化ナトリウム溶液を添加し、ピクリン酸と反応した橙赤色の縮合物の吸光度を分光光度計(マルチスキャン、大日本住友製薬、大阪)波長520nmで測定した。

4. 統計解析

プラセボ群およびフロセミド群の結果はmean±S.D.で示した。統計解析はJMP Ver. 8.0を用いて行った。

クレアチニンクリアランスに及ぼすフロセミドの影響評価試験 (記録用紙)

学生番号 _____ 氏名 _____ 性別 (男・女) 実習日 面番 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 年齢 _____ 身長 _____ cm 体重 _____ kg 体表面積 S [_____ m²]
 服薬状況で特記すべきもの _____

$$Cr = \frac{UV \text{ (ml/min)} \times Ucr \text{ (mg/dl)}}{Scr \text{ (mg/dl)}} \times \frac{1.73 \text{ (m}^2\text{)}}{S \text{ (m}^2\text{)}} = \text{ [] (ml/min)}$$

試験時間	時 分
尿量	ml
1分1滴あたりの尿量	ml/min
尿中 Cr	mg/dl

データを見る前の服薬予想 (フロセミド・わからない・プラセボ)
 自分のデータを見た後の服薬予想 (フロセミド・わからない・プラセボ)
 最終結果 (フロセミド・プラセボ)

Fig. 3. Case data form.

Study subject was encouraged using this case-report form. The form was made to enable them to complete the practical class, when they successfully filled out all the blanks of this form.

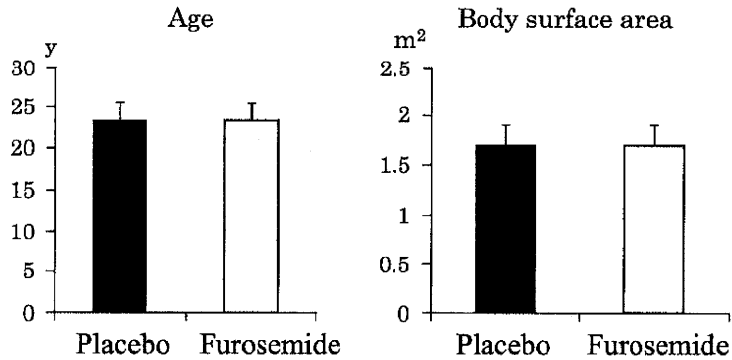


Fig. 4. Background of subjects on age and body surface between the study groups.

The difference of age and body surface between the furosemide group and control group were demonstrated. No significant difference was found.

結 果

服薬内容による年齢, 体表面積の比較

年齢はプラセボ群で 23.3±2.2 歳 (n=201) で, フロセミド群は 23.2±2.0 歳 (n=192) で有意な差はなかった。体重および身長より換算される体表面積は, プラセボ群およびフロセミド群でともに 1.7±0.2 m² で, 両群間で有意な差は認めなかった (Fig. 4)。

一分間尿量

一分間尿量は, プラセボ群 (2.9±1.6 ml/min) に比較し, フロセミド群 (4.8±3.5 ml/min) では有意に高値を示した (P<0.001) (Fig. 5)。

血清および尿中クレアチニン濃度

血清クレアチニン濃度は, プラセボ群で 1.3±1.4 mg/dl (n=201), フロセミド群 1.2±0.7 mg/dl (n=192) で, 尿中クレアチニン濃度はプラセボ群で

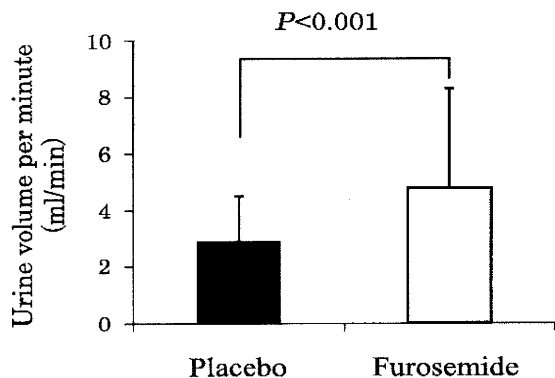


Fig. 5. Difference of urine volume per minute between the study groups.

Urine collection time was not standardized, because the urine volume was quite-variable. They measured how long they had spent for urine collection, and calculated the urine volume per minute. Urine volume was greater in the furosemide group than in the control.

69.0 ± 65.3 mg/dl, フロセミド群 49.0 ± 55.7 mg/dl で両群間での有意差はなかった (Fig. 6A, B)。

クレアチニンクリアランス

クレアチニンクリアランスは、血清および尿中クレアチニン濃度より算出し体表面積による補正を行った結果、プラセボ対照群 124.9 ± 59.6 ml/min (n=201), フロセミド投与群 119.4 ± 47.6 ml/min (n=192) と統計学的には有意差がなく (Dunnett p=0.3160), ほぼ事前の予想通りの結果であった (Fig. 6A, C)。

考 察

毎学年第四学年約 100 人の学生全員が実習に参加し、自己の血液と尿を用いて安全に実習を実施出来た。薬理学実習としては他に 3 テーマを有し、学年全体を 4 つ、すなわち 1 グループを約 25 人として構成し、1 回の実習に 25 人が参加する形態として運用しているが、この方法は安全性と有効性から見て妥当なものと感じられた。しかし、本実習には約 6 時間を要し、さらに教員の動員数は、医師を含み常時 3 名が指導に当たることが必要であったことから、安全性の確保と学習の質の向上の為に、臨床科である腎臓高血圧内科の医師の指導が極めて大きな役割を負っていた。

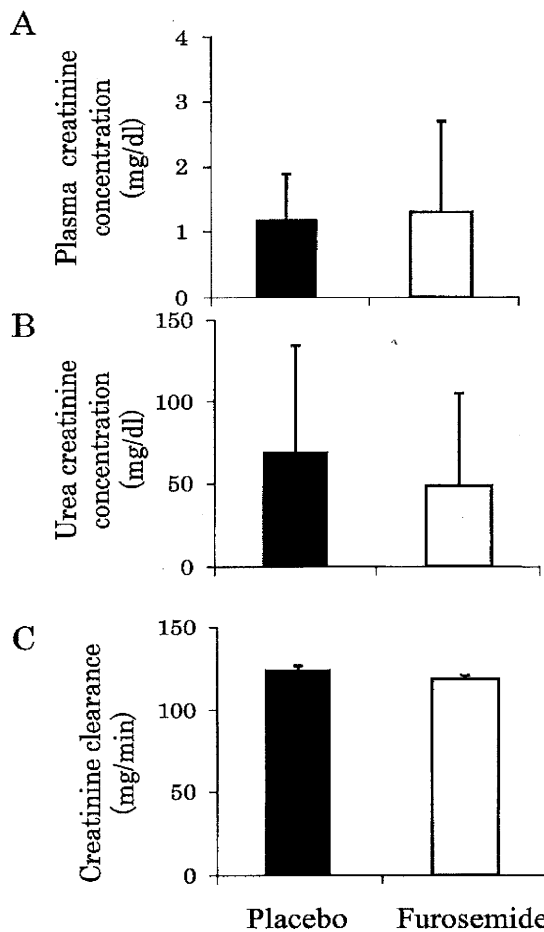


Fig. 6. Difference of serum creatinine concentration, urine creatinine concentration and creatinine clearance between the study groups.

There was no significant difference in creatinine clearance between the two groups, though urine creatinine concentration was lower in the furosemide group, while serum creatinine concentration was identical between the groups.

採血は学生同士で行うように奨励した結果、殆どの学生が自主的に採血したが、採血指導には学生に対する安全性を含め細心の注意が必要で、採血を行う時間帯には同実習室内で別のテーマで実習グループを指導している医師も動員して指導を行う必要があった。その場合は、通常の医師数は 2~3 人を 4 人に増員し対応した日もあった。もし、十分に指導医師が確保出来ない場合には医師が自ら採血する

か、採血方法の講義を直前に行っておくなどの工夫は必要である。

本実習において年齢、体表面積の比較ではプラセボ群およびフロセミド群の両群間での差はなく薬効を正当に比較できた^{9,10}。一分間尿量はプラセボ群に比較してフロセミド群が有意に高値を示し、服用後、被験者自身の頻回な尿意から服薬内容は予想することは可能であった。また、クレアチニンクリアランスは、プラセボ対照群 (124.9±59.6 ml/min) に比してフロセミド投与群 (119.4±47.6 ml/min) と、両群間でほぼ同等で、有意差も無く (Dunnett p=0.3160)、事前の予想通りの結果であった。本実習は、教科書に書かれている通りの薬物の影響が再現出来る上に⁹、自らの結果が当日のうちに提示され、かつ服薬内容が二重盲検化されている事などから、結果に対する学生の興味は深く、実習に対する集中力は高く保持されていた。

ただし、クレアチニン濃度の測定手技に個人ではばらつきが見られ、そのために2群で測定結果に差が生じたこともあった。どうしても訓練の不十分な学生による解析では結果にばらつきが出るが、最終的には100人程度のデータが集まれば妥当な結果は得られることから、学生に供覧するデータは、前年度の測定結果を開示したり、前グループの結果と統合したりする工夫によって、学習には支障が無かった。むしろ実習とは、採血や実験手技の訓練を通じて手先の巧緻性を高めたり、将来に向けた技術の習得の場としたりするべきであると考えられることから、Jaffe法^{6,7}による測定は実習用に適していると考えられた。

ただしこのJaffe法の実施には相当に丁寧な指導が必要で、指導教員への負担は大きく、また実習時間は6時間近くになることが多い事という問題点はある。臨床科からの派遣医師は1回の実習内で時間を分担するなどの工夫をすることによって対応する場合もあるが、それでも特定の指導者に対する依存度が高い事は事実であった。

服薬方法には多少の工夫が必要であった。粉末状としたフロセミド、および馬鈴薯澱粉粉末は袋オブラートに入れてそのまま服薬させた事もあったが、オブラートの品質によっては明らかに利尿効果が遅延する場合があったので、最終的にはオブラート内容を出して服薬させ、薬物を入れていたオブラートそのものも服用させることとした。パイロット試験

として行った事前実験ではフロセミドを錠剤のまま服用した場合でも、利尿効果が遅延する事があり、実際の実習でも予定された蓄尿時間から大きく遅れて利尿効果が見られる学生がいることから、出来るだけ早い時点で服薬させるか、もう少し蓄尿までの時間を長く取る方が良いことが考察された。しかし妥当な時刻に実習を終了させるべき事と、これ以上長い時間の拘束は学習効率を下げる可能性を考えると、蓄尿開始までの時間を長くすることは現実的ではないと考えた。

以上、実習の所用時間のさらなる短縮への工夫と、教員の確保について改善の余地はあるものの、臨床研究を取り入れた実習として満足すべき方法のひとつであると思われた。

文 献

- 1) 中野重行. 臨床薬理学の概念と定義. 日本臨床薬理学会編 臨床薬理学. 第2版, 医学書院, 東京, 2003: 3-4.
- 2) 中野紘一, 中野重行. 治験の教育(2). 薬理と治療 1994; 22: 2033-2041.
- 3) 大西弘高, 渡邊淳, 石川ひろの, 小田康友, 杉本なおみ, 守屋利佳, 吉田素文, 森本剛, 吉村明修, 阿曾亮子, 志村俊郎. 医学教育領域におけるランダム化比較試験の実施上の課題. 医学教育 2010; 41: 65-71.
- 4) 山本康次郎, 中村哲也, 原佳津行, 今野裕子, 堀内龍也. 臨床試験に関する臨床医学実習に対する医学生の評価. 臨床薬理 2002; 33: 199S-200S.
- 5) 田中千賀子, 加藤隆一編, NEW 薬理学, 第5版, 南江堂, 東京, 2007: 448-451.
- 6) Cook JG. Creatinine assay in the presence of protein. Clin Chim Acta 1971; 32: 485-486.
- 7) 金井正光 編集 臨床検査法提要 第29版, 金原出版, 東京, 41 1983: 428-432.
- 8) 金井正光 編集 臨床検査法提要 第29版, 金原出版, 東京, 41 1983: 1038.
- 9) 小林真一. Placebo の意義と問題点—臨床試験における倫理的側面—. 臨床薬理 1993; 24: 341-346.
- 10) 中野重行, 安原 一. Placebo の意義と問題点. 臨床薬理 1993; 24: 355-360.

Abstract

**Clinical Pharmacology Education by Practical Class in Which the
Medical Students Participate as the Study Subjects**
—The study of furosemide effect on the
creatinine clearance in healthy subjects—

**Naoki Matsumoto¹, Yuko Takeba¹, Yusuke Konno², Yoshie Harimoto¹,
Yugo Shibagaki², Takashi Yasuda², Sayuri Shirai²,
Kenjiro Kimura², and Shinichi Kobayashi²**

As a practical class for clinical pharmacology education in the medical school, we conducted clinical trial in the class having the students participate as study subjects, measuring their own creatinine clearances. The practical class is aimed for letting them understand about creatinine clearance, renal mechanisms in producing urine, mode of action of diuretics furosemide and also about the clinical trial. From 2006 to 2009, 393 students have participated in the classes as fourth grader. The written informed consent has been obtained from the students under the approved protocol. Five hundred milli-liters of water were given to each of the students, followed by double blinded furosemide 20 mg or potato starch 100 mg, put in the 'oblate' with 200 ml of water in about 15 minutes. After one hour after the study started, urine collection for about one hour was started. Blood sample from the subject was also taken in this period, and the creatinine was measured by Jaffe method from blood and urine samples. Creatinine clearance was calculated, resulting no statistical significance between placebo 124.9 ± 59.6 ml/min and furosemide 119.4 ± 47.6 ml/min. The class was safely conducted, paying attention to the student's health and other condition by the physicians, and also effectively conducted having good concentrations of the students to the class by attracting their interest to their own physical status. This educational method had a very high potential for clinical pharmacology education.

1 Department of Pharmacology, St. Marianna University School of Medicine

2 Division of Nephrology and Hypertension, St. Marianna University School of Medicine

