

退院が必要であると判断し、母親にのみ現在の状況を説明の上、今後は外来にてフォローする方針とした。

退院後、患者は2回来受診に訪れたが、四肢の運動障害は改善し、車を運転する姿も確認されるようになった。X+1年7月以降、患者は当院外来を受診しなくなったが、約1年後、同様の症状を呈し他院へ入院したとの情報を得ている。

考 察

Munchausen症候群は1951年にAsher, Rによって初めて報告された疾患である⁴⁾。その病名はドイツのほらふき男爵の冒険の物語にちなむもので、患者が各地の病院を転々として入院退院を繰り返し、虚偽の病歴や生活史を述べる点から名付けられた^{1)~5)}。本症候群はDSM-IV-TRでは虚偽性障害の下位に分類される¹⁾。虚偽性障害は、1) 身体的または心理的徴候または症状の意図的産出または捏造、2) 行動の動機は病者の役割を演ずることにある、3) 行動の外的動機(経済的利得、法的責任の回避、または身体的健康の向上)が欠如している、以上で規定され、明確な目的を持つ詐病、症状が意図的ではない身体表現性障害、行為が良性である仮病などとは区別される。Munchausen症候群は虚偽性障害の中で、最も慢性的かつ悪性で、身体症状が優位なものとして位置づけられている。

Munchausen症候群の患者は元看護師など医学的知識が豊富である場合が多く、患者が偽装する症状は非常に巧妙であるため、虚偽であるという診断は困難なことが多い⁶⁾。また、本例のような異物を自分自身の血管内に注入するタイプは症状分類では異物型に分類される⁶⁾、抗生剤破棄などの治療拒否を伴う症例の報告はほとんどなされていない。本症候群の本体は精神科疾患であるものの、産出される劇的な症状から精神科医よりも一般内科医が対応する場面が多いことも特徴である^{2), 3), 5)~7)}。内科医は患者が作り出す症状を当然ではあるが、検査したり治療したりしてしまい、診断が遅れることが多い。その他にも本症候群に付随する問題点は多く、医療資源の無駄遣いのみならず、「気づかれなかった」ことに対する医療訴訟、「だまされた」ことによる医療者の怒りや失望感などが挙げられる。本症例に対しても、検査や治療のため高額の医療費が使われ、また、「患者を疑う」ことに対する医療スタッフの葛藤やスタッフと患者の間の軋轢も経験するなど、随分苦い思いをした。

本疾患に対する治療法は現在もお確立されてはいない。しかし、患者の症状の産出は精神病の前駆症状であったとの報告もあり^{2), 8), 9)}、更なる精神破綻を防ぐためにも、まずは患者に支持的に接し、患者自身への直面化を避けるべきであろうとの意見が多い^{2), 5)}。また内科医は本症候群を疑った場合は早急に精神科医の介入を促すべきであるとされる^{3), 10)}。そして、地域の各病院は患者についての情報を共有し、無駄な検査、手術、入院を避けるべきである²⁾が、守秘義務の問題などもあり、現実的な対応の方法については一定の見解が得られていない。

本症候群を診断するためには「まずは積極的に疑うことが肝要である」とされる²⁾。臨床データと症状の不一致など、不可解な所見が得られる場合、本症候群も念頭に置く必要がある。

文 献

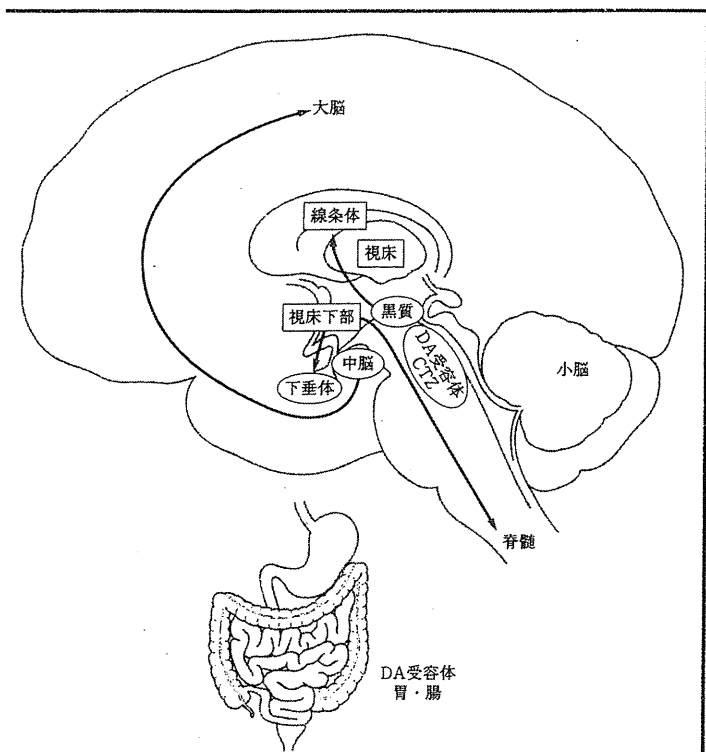
1. 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京; 医学書院, 2002: 493-7.
2. 木崎英介: 虚偽性障害と詐病. 臨床精神医学 2009; 38: 1565-71.
3. 中西俊夫: Munchausen症候群. 松下正明編, 臨床精神医学講座第7巻「身体表現性障害・心身症」, 東京; 中山書店, 1998: 185-93.
4. Asher R: Munchausen's syndrome. Lancet 1951; 1: 339-41.
5. 西松能子, 朝田薫, 秋山美紀夫ほか: Munchausen症候群の一症例 -心身両面よりの接近-. 精神科治療学 1989; 4: 71-9.
6. 福原慎一郎, 川村憲彦, 角田洋一ほか: 診断に苦慮したミュンヒハウゼン症候群患者の尿道自傷の1例. 泌尿紀要 2007; 53: 829-31.
7. 峰村健司, 永原幸, 蕪城俊克ほか: ミュンヒハウゼン症候群が疑われた, 内因性真菌性眼内炎を繰り返した1例. 日眼会誌 2006; 110: 188-92.
8. Pope Jr HG, Jonas JM, Jones B: Factitious psychosis: phenomenology, family history, and long-term outcome of nine patients. Am J Psychiatry 1989; 139: 1480-3.
9. Rogers R, Bagby RM, Rector N: Diagnostic legitimacy of factitious disorder with psychological symptoms. Am J Psychiatry 1989; 146: 1312-4.
10. 西松能子, 斎藤卓弥, KouMinsyukuほか: 本邦における身体症状を伴う慢性虚偽性障害(いわゆるMunchausen syndrome)の検討-自検3例の検討を含む-. 臨床精神医学 1995; 24: 1631-9.

神経伝達物質と身体機能

野元 正弘 愛媛大学教授
の もと まさひろ 病態治療内科

ヒトの身体は多くの神経でコントロールされている。たとえば四肢を動かすときには、前頭連合野が意思や判断に関わり、補足運動野から小脳を経て運動のプログラムが確認され、また、線条体-視床を経由して筋緊張や対抗筋などの調節がなされて、運動野から脊髄へ情報が伝達され、最終的に脊髄の運動

ニューロンが支配する四肢の筋を収縮させて運動が起こる。この間に、グルタミン酸神経、GABA神経、ペプチド、ドパミン神経、アセチルコリン神経など、多くの神経伝達物質が関与する。感覚神経では皮膚の痛覚は一次ニューロンからサブスタンスP、グルタメイトが放出されて脊髄の二次ニューロンへ伝達

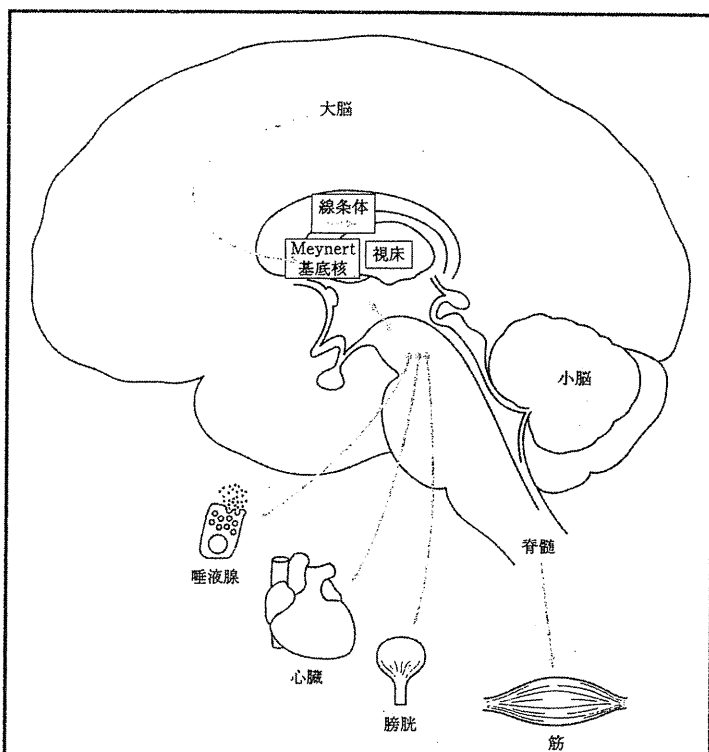


作用薬： アポモルヒネ、プロモクリプチン、ベルゴリド、カベルゴリン、プラミベキソール、ロピニロール、ロチゴチン
拮抗薬： ハロペリドール、クロルプロマジン、スルピリド、ドンペリドン、リスベリドン など

部位と作用 ()は拮抗薬の作用

線条体	自発運動の亢進、ジスキネジア(パーキンソニズム)
大脳皮質	幻覚・興奮・報酬行動・意欲(鎮静)
胃腸	消化管運動の抑制、便秘(消化管運動の亢進)
脳幹	嘔吐・嘔気(食欲の亢進)
視床下部	睡眠の促進、プロラクチンの抑制(放出)
脊髄	感覚の調節

図1 ドパミン



A) ムスカリン受容体

作用薬： ピロカルピン、セビメリン、ベタネコール
拮抗薬： アトロピン、トリヘキシフェニジル、ベンストロピン、プロフェナミン

部位と作用 ()は拮抗薬の作用

大脳皮質	記憶力(記憶力の低下)
線条体・脚間核	カタレプシー・無動、固縮(自発運動の亢進、筋緊張低下)
副交感神経節後線維	唾液分泌、縮瞳、消化管運動の亢進(口渇、散瞳、消化管運動の低下)
心臓	徐脈(頻脈)

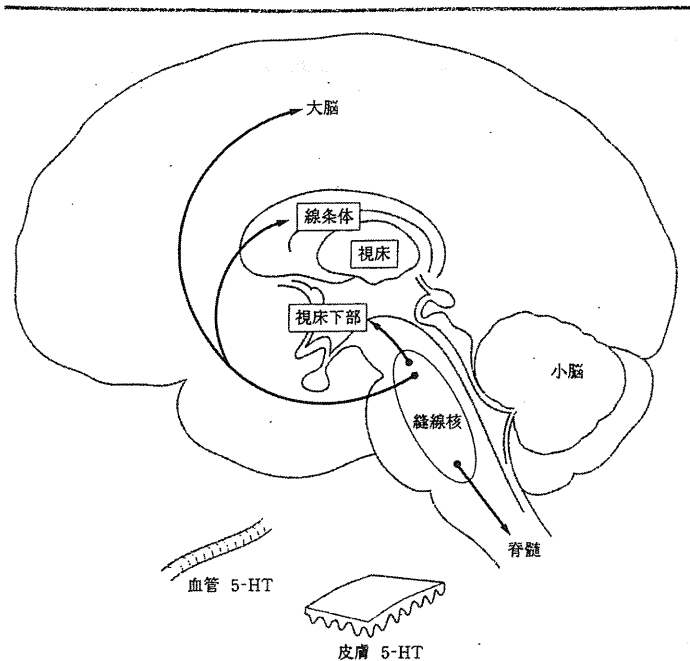
B) ニコチン受容体

作用薬： ニコチン
拮抗薬： ロクロニウム、ベクロニウム、バンクロニウム

部位と作用 ()は拮抗薬の作用

骨格筋の収縮	(弛緩)
--------	------

図2 アセチルコリン



- A) 5-HT_{1A} 作用薬： タンドスピロン, プスピロン
- B) 5-HT_{1D} 作用薬： スマトリプタン
- C) 5-HT_{2A} 拮抗薬： ケタンセリン, シプロヘプタジン
- D) 5-HT 作用薬： 抗うつ薬 SSRI 三環系抗うつ薬
- E) 5-HT₃ 拮抗薬： グラニセトロン, オンダンセトロン
- F) 5-HT₄ 作用薬： モサプリド

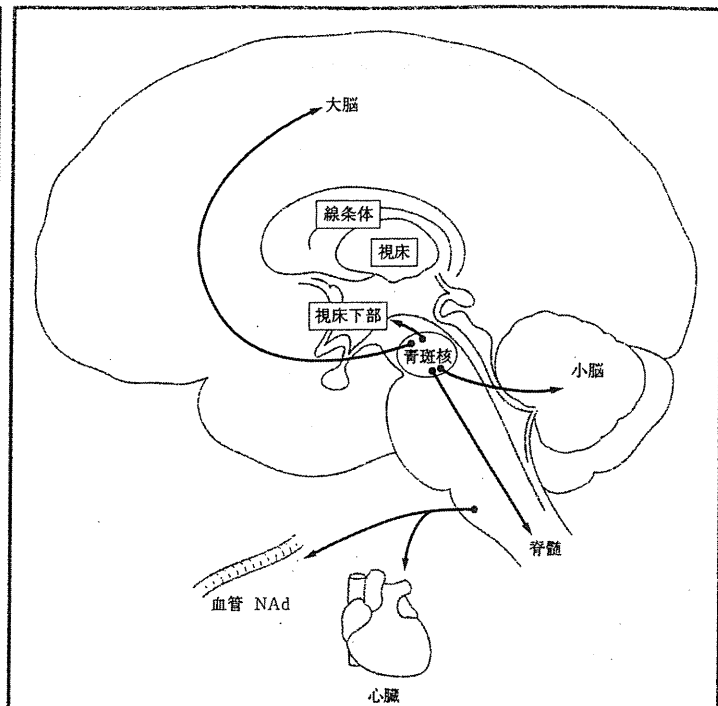
部位と作用 ()は拮抗薬の作用

皮膚組織「肥満細胞」	かゆみ
血漿「血小板」	血管の収縮 (弛緩)
大脳	気分, 睡眠, 食欲
脳幹	嘔吐 (鎮吐)
脊髄	感覚・痛みの抑制

図 3 セロトニン

され、脳幹や視床へ伝えられるが、この間にオピオイド、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン神経による調節を受ける。睡眠、血圧などの自律神経、ムード、報酬行動、幻覚、妄想などの精神機能においても複数の神経系が関与している。

一方、一つの伝達物質は多くの機能に関わっている。たとえば、アセチルコリン神経は神経筋接合部の伝達物質であり、また、自律神経系の節前線維と副交感神経の節後線維もアセチルコリンを伝達物質としている。脳内では記憶にアセチルコリン神経が重要な役割を果たしており、アルツハイマー病ではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は現在の主要な治療薬である。また、筋緊張や運動の調節にも関与しており、パーキンソン病では古くからアセチルコリン受容体拮抗薬の抗コリン薬が症状を軽減することが知られており、反対に中枢性コリン作用薬は振戦やカタレプシー(無動)を起こす。セロトニン(serotonin)は血清中(serum)に存在して血管のトーン(s tone)を調節する物質であるが、末梢組織では肥満細胞から放出されてかゆみや炎症の誘発に関与する。また、腸管の運動を亢進させる。中枢神



- 副腎
- 交感神経節後線維
- 青斑核
- 血圧
- 血管の収縮, 心拍数の増加, 散瞳
- 睡眠, 覚醒, ムード, 感覚・痛みの抑制

図 4 ノルアドレナリン

経系では脳幹の縫線核から脳全体に投射し、ムード(気分)や睡眠、食欲の調節に重要な機能を持つ。ノルアドレナリンはアドレナリンとともに副腎から血液内へ放出され血圧の調節に関与するが、交感神経節後線維の伝達物質であり、中枢神経系では青斑核から脳全体にノルアドレナリン神経が投射している。意識、ムード、感覚、血圧などの調整に広く関与している。

運動、感覚、睡眠、血圧の調節など一つの神経機能には多くの神経伝達物質が関わって維持、遂行されているが、同時に一つの伝達物質は多くの機能を担当している。一つの神経伝達物質が複数の機能を担当することは、生体にとっては伝達物質の合成、代謝、排泄などに関わる酵素やトランスポーター、受容体の遺伝情報を節約することができると考えられるが、治療薬を用いるときには一つの薬物が多くの部位で受容体などに作用することになる。我々はその反応が好ましいものであれば、効果と呼び、好ましくなければ副作用と呼んでいる。神経疾患の治療薬は、運動、感覚、記憶、鎮痛、ムード(気分)、筋力などの調節のため、伝達物質の受容体、合成や代謝に関わる酵素に作用するものが多い。このために、一つの治療薬を用いるときには同時に多数の部位で作用し、異なる機能が変動する。

このシリーズでは、一つの伝達物質の作用部位と作用を取り上げて、治療薬を用いるときに生じる複数の変化に焦点を当てて、生体と治療薬の理解の一助としたい。

ドパミン 運動

野元 正弘 愛媛大学教授
の も と ま さ ひ ろ 病態治療内科

ドパミンは線条体で14~18 $\mu\text{g/g}$ であり最も多く分布し、次いで側坐核で6~9 $\mu\text{g/g}$ であり、大脳皮質や脊髄にも分布している。大脳皮質では前頭葉に多い(図1)。線条体では部位により代謝に差がみられ、被殻で高く、尾状核では後方よりも前方で高い(図2)。ドパミンはノルアドレナリンの前駆物質と考えられていたが、1957年にレセルピンで誘発されるカタレプシー(catalepsy, 無動 akinesia)がL-dopaの投与で消失することやドパミンとノルアドレナリンの分布に差のあることから、伝達物質である可能性が指摘された。さらに、1960年にパーキンソン病の脳ではドパミンが減少していること、L-dopaにより無動が改善することが見いだされ、ドパミンが伝達物質であることが確認されている(佐野, Hornykiewicz)。

ドパミンと自発運動量

ドパミン神経は、黒質から線条体へ投射して筋緊張などを制御しており、中脳の腹側被蓋野からは側坐核、前頭葉皮質へ投射し、報酬や意欲、思考などに関与している。なお線条体の発達発生学的には比較的新しく、爬虫類から発達してくる。

ラットやマウスなどのげっ歯類ではアポモルヒネやアンフェタミンなどのドパミン作用薬を線条体へ投与すると反対側への回転運動が起こる。この作用は6-OHDAの脳室内投与でドパミン神経を変性させておくと一層強く起こるため、ドパミン作

用の有無や強さのスクリーニングに用いられている。両側投与では自発運動が増加する。このことはドパミン神経が自発運動を制御していることを示している。線条体のドパミン量は若年では多く、加齢とともに低下する。ヒトでは小児期の自発運動は多く、高齢者では少なくなるが、加齢により自発運動が低下し落ち着きが出てくることは、少なくとも一部は線条体のドパミン神経で規定されていると考えられる。また、ドパミン細胞数は加齢により著明に低下する(図3)。ドパミン神経が減少するのは、加齢により関節や軟骨など体の支持組織が劣化するため、自発運動量を調整して支持組織の負担を軽減させていることになろう。

ドパミンと線条体

げっ歯類の線条体と側坐核へのドパミン作用薬の局所投与により、機能の異なることが示されている。線条体ではグルーミング(grooming 毛づくろい運動, dyskinesia)が増加し、側坐核では前進する自発運動(移所運動)が増加する。線条体では被殻と尾状核では機能の異なることが指摘されており、尾状核はとっさの判断を伴う運動に関与し、被殻は学習する運動に関与している。大脳皮質との線維連絡も異なり、尾状核は連合野から投射を受け視床を介して連合野へ投射するが、被殻は運動野から投射を受けて運動野へ投射する(図4)。なお、側坐核は

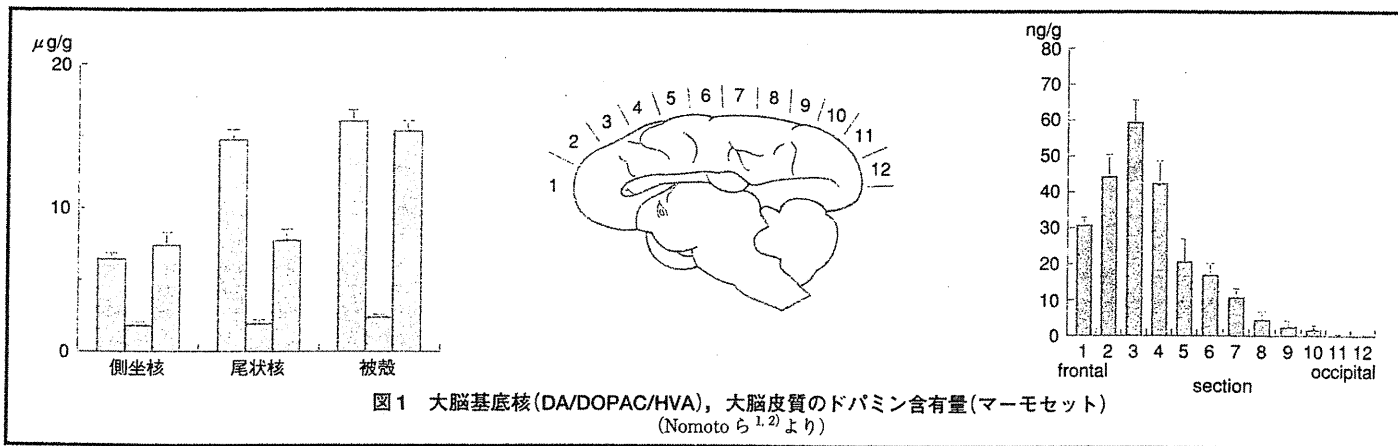


図1 大脳基底核(DA/DOPAC/HVA)、大脳皮質のドパミン含有量(マーモセット)(Nomotoら^{1,2)}より)

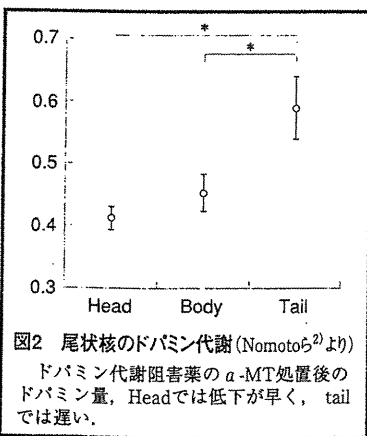


図2 尾状核のドパミン代謝(Nomotoら²⁾より
ドパミン代謝阻害薬の α -MT処置後のドパミン量、Headでは低下が早く、tailでは遅い。

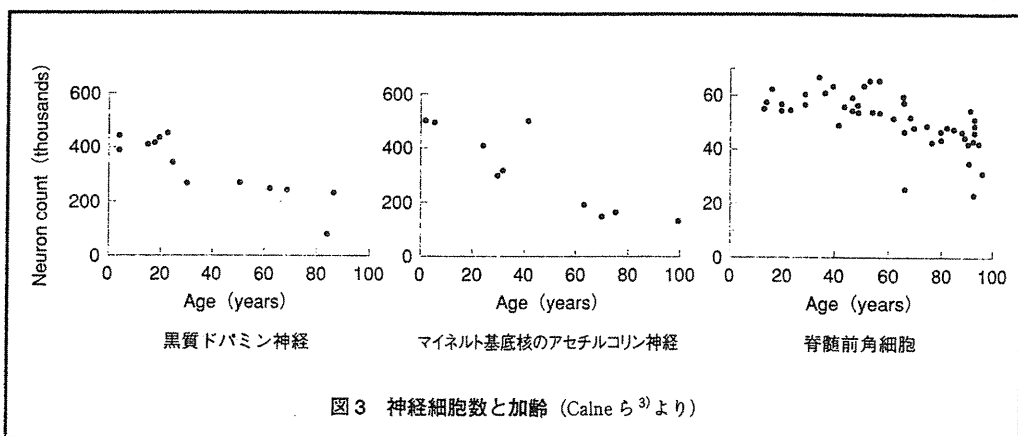


図3 神経細胞数と加齢(Calneら³⁾より)

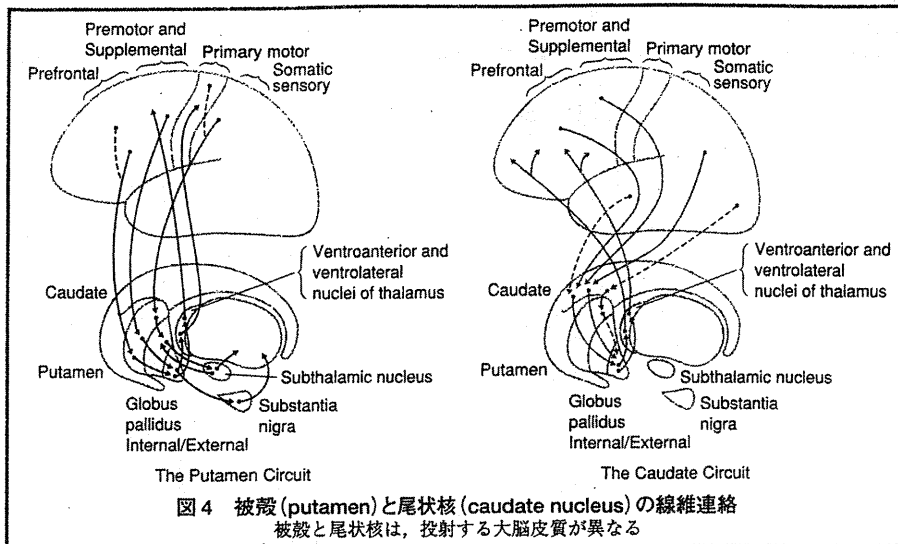


図4 被殻 (putamen) と尾状核 (caudate nucleus) の線維連絡
被殻と尾状核は、投射する大脳皮質が異なる

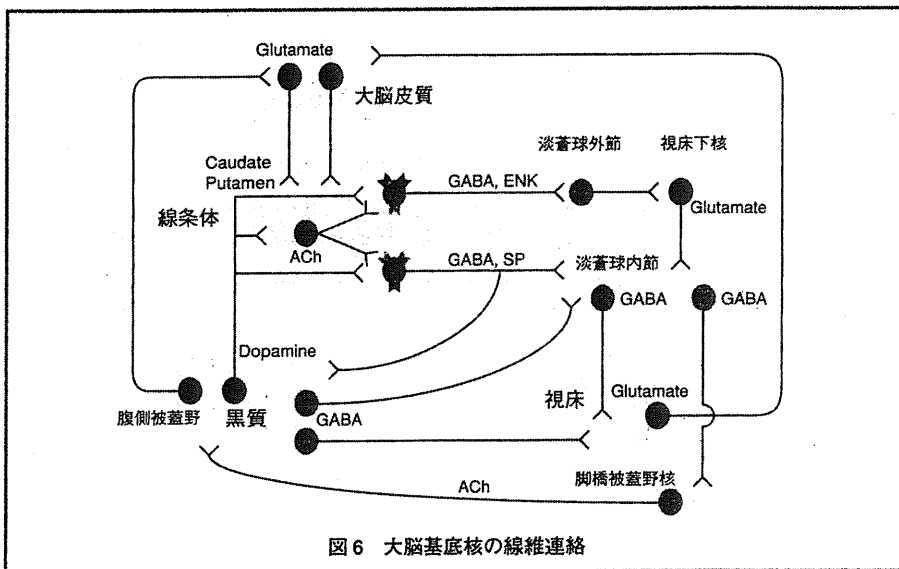


図6 大脳基底核の線維連絡

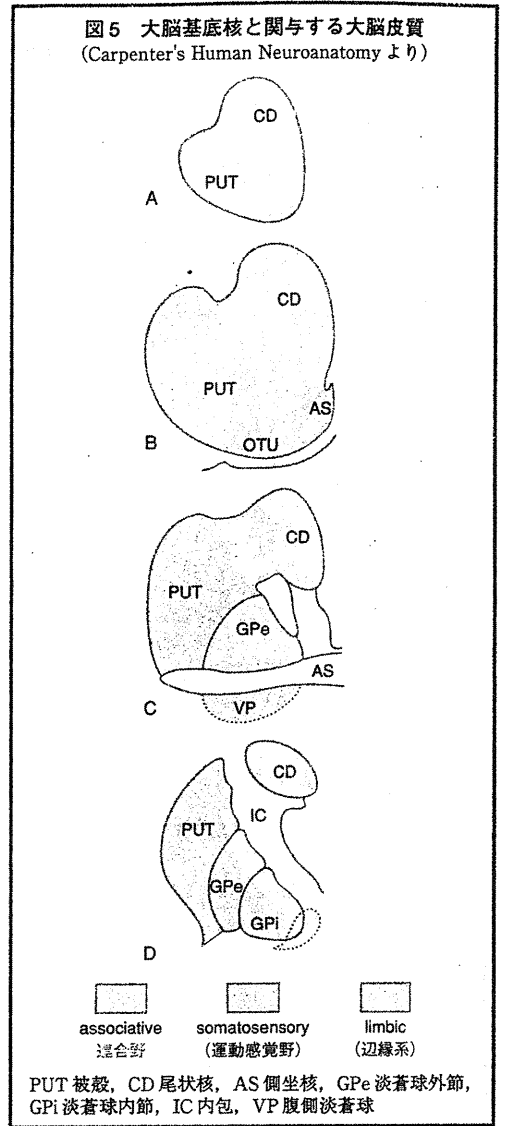


図5 大脳基底核と関与する大脳皮質 (Carpenter's Human Neuroanatomy より)
PUT 被殻, CD 尾状核, AS 側核, GPe 淡蒼球外節, GPI 淡蒼球内節, IC 内包, VP 腹側淡蒼球

辺縁系の大脳皮質から投射を受けている (図5)。

尾状核と被殻は投射を受ける大脳皮質の領域が異なるが、機能も異なり、尾状核はとっさの運動の認識と決定に関与し、被殻は練習により獲得する運動に関与している。またドパミンの代謝にも差がみられ、尾状核は被殻に比べて代謝速度が遅い¹⁾。パーキンソン病や神経毒の MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine) の投与では、被殻のドパミン含有量がより低下し、被殻へ投射するドパミン神経が早期から、かつ強く障害を受けている^{4,5)}。

大脳皮質からはグルタミン酸神経で線条体へ投射し、淡蒼球、視床下核、視床を經由して大脳皮質へ投射し、回路を形成している (図6)。線条体から淡蒼球内節へ直接投射する経路を直接路 (direct pathway)、淡蒼球外節から視床下核を經由して淡蒼球内節へ投射する経路を間接路 (indirect pathway) と呼んでいる。また、大脳皮質から視床下核へ直接投射する系が知られており、hyperdirect pathway と呼ばれている。視床下核の選択的な障害は反対側のバリスムを起こす (hemiballism)。このことから視床下核は四肢の運動を抑制していることが示され、視床下核を電気刺激する深部脳刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) によりパーキンソン病の治療に応用されている。パーキンソン病では黒質ドパミン神経の変性によるドパミン不

足を補うために L-dopa で加療する。L-dopa はチロシンが酸化されたもので (-OH → -H)、脱炭酸 (-COOH → -H) されてドパミンとなる。生体内での代謝は早く、服用して2時間程度で血中から消失する。このために、薬物としての持続が短く治療効果の持続が短い (wearing off)。現在、この wearing off への対応が創薬や治療薬調整の課題となっている⁶⁾。

文献

- 1) Nomoto M, Iwata S, Kaseda S, et al. Increased dopamine turnover in the putamen after MPTP treatment in common marmosets. *Brain Res.* 1997; 767: 235-8.
- 2) Nomoto M, Kaseda S, Iwata S, et al. The metabolic rate and vulnerability of dopaminergic, and adenosine dynamics in the cerebral cortex, nucleus accumbens, caudate nucleus, and putamen of the common marmoset. *J Neurol.* 2000; 247: V 16-22.
- 3) Calne DB, Eisen A, McGeer E, et al. Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and motoneuron disease: abiotrophic interaction between ageing and environment? *Lancet.* 1986; 2: 1067-70.
- 4) 野元正弘. コモン・マモセット (小型のサル) の薬理学的研究への応用. *日薬理誌.* 1995; 106: 11-8.
- 5) Gibb WR, Lees AJ. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991; 54: 388-96.
- 6) Nomoto M, Nishikawa N, Nagai M, et al. Inter- and intra-individual variation in L-dopa pharmacokinetics in the treatment of Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Dis.* 2009; 1: S 21-4.

用量の地域差について

Dosages and evidence on medicines in different countries, area or ethnics



野元 正弘

Masahiro Nomoto

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

はじめに

国際共同治験のマネジメントの問題について様々に議論されてきていましたが、サイエンスの領域では第一に用量設定が問題になります。そこで今回、実際に使われている薬、臨床試験中の薬について、添付文書の情報、申請データ、および臨床試験中のものは発表されているデータに基づき、日本と欧米の用量について比較してみました。今回は、降圧薬、高脂血症治療薬、抗てんかん薬、パーキンソン病治療薬について取り上げます (Table 1)。

1. 降圧薬

降圧薬では ACE 阻害薬, ARB (angiotensin receptor blockers), Ca antagonists, β ブロッカーを取り上げます。

1.1 ACE 阻害薬 (Table 2)

エナラプリル, ペリンドプリル, カプトプリル, リシノプリル, いずれも日本と海外の両方でよく使われている薬を選択しました。エナラプリルは日本では 5-10mg で, 増減は約 2 倍までとされていますが, US/EU においては 10-40mg が推奨用量として挙げられており, 両者の差は 2 倍ないし 4 倍です。増減の増を 20mg ととると差は 2 倍くら

いですが, 一般的な推奨用量では 4 倍となります。ペリンドプリルは, 日本が 2-4mg, 欧米では 4-8mg で, これも約 2 倍の差です。カプトプリルの承認用量は, 日本が 37.5-75mg, 場合によっては 150mg までとなっています。FDA では 50-150mg あるいは 450mg までとしており, これは日米で 2 倍ないし 3 倍の幅で用量が設定されています。リシノプリルは, 日本では 10-20mg, 欧米では 20-40mg

Table 1 Differences of dosage among area, countries or ethnics

- | | |
|----------------------------------|------------|
| 1. Drugs for hypertension | 降圧薬 |
| 2. Drugs for hyperlipidemia | 高脂血症治療薬 |
| 3. Antiepileptics | 抗てんかん薬 |
| 4. Drugs for Parkinson's disease | パーキンソン病治療薬 |

Table 2 ACE inhibitors (ACE 阻害薬)

	1日用量 mg/day		
	Japan	US/EU	
Enalapril レニベース®	5-10 (増減)	10-40	× 2-4
Perindopril コバシル®	2-4 (-8)	4-8	× 2
Captopril カプトリル®	37.5-75 (-150)	50-150 (-450)	× 2-3
Lisinopril ゼストリル®	10-20 (増減)	20-40 (-80)	× 2

あるいは80mgまでで、これも2倍くらいです。大体おしなべて日本と欧米の用量差は2倍くらいの範囲かと思えます。

これらの推奨用量をグラフにしたものです (Fig. 1)。エナラプリルの幅が若干広いと思われませんが、2倍ないし2倍強というのが大方の相違かと思えます。

1.2 ARB (Table 3)

テルミサルタンは日本では40mgが基準で、これはFDAも40mgと、ほぼ同じに設定されています。カンデサルタンは、日本は4-8mg, US/EUは16mgあるいは32mgまでと、用量の設定に2倍

の差があります。バルサルタンは、日本は40-80mgあるいは160mgで、欧米が80-160mgあるいは320mgまでと、約2倍の差です。オルメサルタンは、日本は10-20mg, 欧米では20-40mgで、これも約2倍です。ロサルタンは、日本は25-50mgで、欧米は50mgと1ないし2倍ですが、ACE阻害薬に比べると若干差が小さく設定されていることになります。

1.3 Ca antagonists (Table 4)

アムロジピンは日本が2.5-5mg, 欧米が5-10mgで、これはちょうど2倍に設定されています。ニカルジピンは日本が30-60mg, 欧米では60-120mg

Fig. 1 Comparison of dosages of ACE inhibitors in Japan and US (ACE阻害薬の推奨用量の比較)

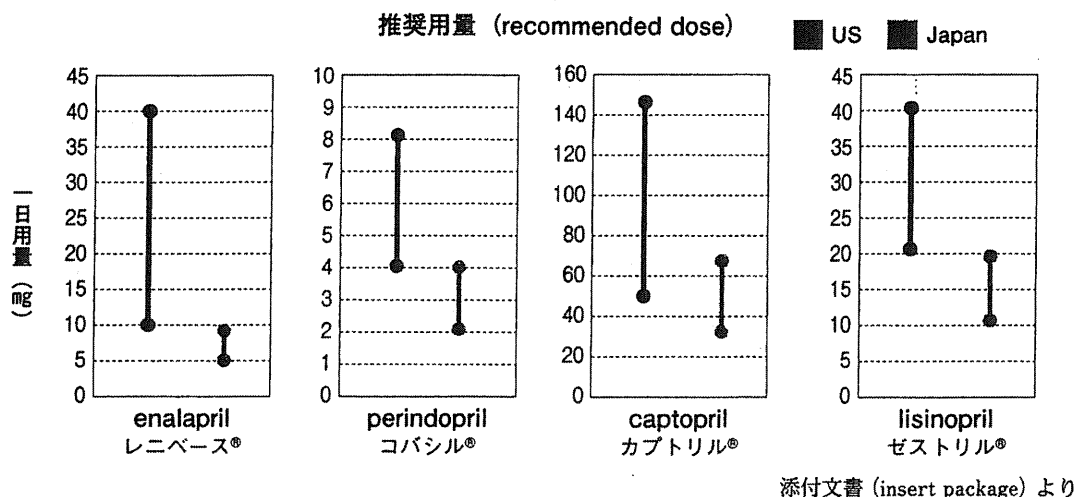


Table 3 ARB (angiotensin receptor blockers)

	1日用量 mg/day		
	Japan	US/EU	
Telmisartan ミカルディス®	40 (-80)	40 (-80)	× 1
Candesartan プロプレス®	4-8 (-12)	16 (-32)	× 2
Valsartan ディオバン®	40-80 (-160)	80-160 (320)	× 2
Olmesartan オルメテック®	10-20 (-40)	20-40	× 2
Losartan ニューロタン®	25-50 (-100)	50 (-100)	× 1-2

Table 4 Ca antagonists

	1日用量 mg/day		
	Japan	US/EU	
Amlodipine ノルバスク®	2.5-5 (増減)	5-10	× 2
Nicardipine ベルジピン®	30-60	60-120	× 2
Diltiazem ヘルベッサー®	100-200 (増減)	180-540	× 2-2.5
Felodipine スプレンジール®	2.5-5 (-10)	2.5-5	× 2
Nisoldipine バイミカド®	5-10	20-40 (-60)	× 4-6

で、これも約2倍です。ジルチアゼムは100-200mg, 欧米は若干差があり180-540mg, これはコントロールリリースの錠剤で1日量ですが, 2倍から2.5倍くらいの差になっています。フェロディピンも約2倍くらいです。それからニソルジピンは差がありまして, 日本は5-10mgというのが推奨用量になっています。欧米では20-40mg, 場合によっては60mgまでという設定で, 4-6倍とかなり大きな差があります。

1.4 β ブロッカー (Table 5)

プロプラノロールは基準とされる薬の1つかと思いますが, 日本は30-60mg, 欧米が120-240mgあるいは640mgくらいまで, 640mgを超えずに使ってほしいという記載になっています。用量差は4倍で, かなり大きな差があります。アテノロールはほぼ同じ用量設定になっています。これは1日1回ですが, メトプロロールは日本が60-120mg, 欧米が100-450mgで約2倍差に設定されています。ビソプロロールですが, 日本が5mg, 欧米では5-10mgで, これも約2倍です。設定が同じというアテノロールもありますが, 全体としては比較的大きな差がある設定といえるでしょう。

2. 高脂血症治療薬

次の高脂血症治療薬は開発において日本の寄与が非常に大きな分野です (Table 6)。プラバスタチンは日本が10mgで欧米が40mgです。10mgで効果が不十分な場合は20mgまで, 欧米が80mgまでとなっており, 4倍の差があります。各学会が治療ガイドラインを作成しますが, エビデンスとして用量に大きな差のある欧米の論文を使わざるを得ません。この分野は用量差がよく話題になります。アトルバスタチンが約1-4倍, これは10-20mgと原則として同じなのですが, 有効ではない時に増量してもよい範囲は4倍までと, 設定に大きな差があります。ロスバスタチンは日本2.5-5mgに対してUS/EUが5-20mgと, これは

2倍の差があります。この薬は後で触れますが, 民族差に初めて言及しています。ピタバスタチンは日本の1-2mgに対してUS/EUが2-4mgと, 2倍になっています。シンバスタチンは日本が5-10mgという設定ですが, 欧米では20-40mg, 不十分な場合には80mgまでと設定されています。これは4倍から8倍という差になり, 日本と欧米で用量設定に大きな差があります。

用量の民族差についてロスバスタチンは米国の添付文書では, アジア系では5mgを基準にという指示があります。一般には10mg, 効かなければ20mgという記載です。今回みた中ではロスバスタチンが唯一民族差についてinsert packageで触れていました。

この時用いられた臨床試験の結果ですが, 日本と北米とヨーロッパ (イタリア) でなされた開発

Table 5 β -blocker

	1日用量 mg/day		
	Japan	US/EU	
Propranolol インデラル®	30-60 (-120)	120-240 (-640)	×4
Atenolol テノミン®	50 (-100)	50 (-100)	×1
Metoprolol セロケン®	60-120 (-240)	100-450	×2
Bisoprolol メイテート®	5 (増減)	5-10 (-20)	×2

Table 6 Drugs for hyperlipidemia
(高脂血症治療薬 (スタチン系))

	1日用量 mg/day		
	Japan	US/EU	
Pravastatin メバロチン®	10 (-20)	40 (-80)	×4
Atorvastatin リピトール®	10-20 (-20)	10-20 (-80)	×1-4
Rosuvastatin クレストール®	2.5-5 (10, -20)	5-20 Asian people 5mg	×2
Pitavastatin ピボカ®	1-2 (-4)	2-4 With erythromycin 1mg	×2
Simvastatin リポバス®	5 (-10)	20-40 (-80)	×4-8

試験の結果をみてみました。その中で有害事象による脱落をみると日本の場合は1mg, 2mg, 4mgで各群20人を基準としており、2人, 3人, 3人と、だいたい10%から15%の方が有害事象のために脱落しています。

それに対して北米では5mgから10mg, 20mg, 40mg, 80mgで、大きな用量差があります。各群40人で、脱落が0か1人で、80mgの群では1人も脱落していません。イタリアのデータをみると5mgと10mgで120人を基準にして脱落は2人と6人、2%から5%くらいでしょうか。北米でみますと0%から2%で、ヨーロッパが2%から5%、それに対して日本は10-15%、しかも日本で用いた用量は欧米の1割以下ということですから、明らかな差があるといえます。

こういうデータから Asian peopleは5mgという記載がされたのではないかと思います。臨床試験に基づく情報が添付文書に生かされた内容と思います。スタチン系薬物では2倍から4倍という用量差ですが、他にもそういう治療薬がありますので、ロスバタチンは1つのモデルとなる添付文書ではないかと思います。

3. 抗てんかん薬

次は抗てんかん薬です (Table 7)。ガバペンチン、トピラマート、ラモトリジン、これらは最近

日本でも使えるようになった薬です。ガバペンチンの場合は日本が1,200-1,800mg、欧米が900-1,800mgで、ほぼ同じ設定で、上限は一応3,600mgまで、日本は2,400mgと若干差がありますが、体格差を考慮するとほぼ同じとみていいかと思えます。トピラマートの場合は日本が200-400mg、欧米も200-400mgと同じですが、ただ不十分な時に増やしていい設定が日本の600mgに対して1,600mgと、約2倍の差があります。ラモトリジンは日本200-400mgに対して欧米200-500mgと、これは薬物の相互作用のある薬で、相互作用のない時の基準ですが、ほぼ同じに設定されています。カルバマゼピンはかなり前から使っている薬ですが、上限の基準は日本1,200mgに対し欧米1,600mgとなっています。体格差を考えると同じと思えます。プリミドンはかなり古い薬ですが、日本では1,500mgくらいまでという添付文書になっていますが、FDAは250-1,000mgまで、どうしても無効なら2,000mgまでという記載になっており、推奨量が他の薬とは逆で、日本のほうが多くなっています。ただ実際使ってみると、忍容性に問題があり使いにくい薬です。この用量まで持つということとは、よほど難治性の場合で患者を励まして使う用量になるかと思えます。これについては欧米のほうが低く設定されているといえます。古い薬で見直しはなかなか難しいと思えますが、添付文書の用量に関しては少し考慮してもいいの

Table 7 Antiepileptics (抗てんかん薬)

	1日用量 mg/day		
	Japan	US/EU	
Gabapentin ガバペン®	1,200-1,800 (-2,400)	900-1,800 (-2,400) (3,600)	× 1-1.5
Topiramate トピナ®	200-400 (-600)	200-400 (-1,600)	× 1-2
Lamotrigine ラミクタール®	200-400	200-500	× 1
Carbamazepine テグレトール®	600 (-1,200)	800-1,200 (-1,600)	× 1-1.5
Primidone プリミドン®	1,500 (-2,000)	250-1,000 (-2,000)	× 0.7

ではないかという印象を持ちます。抗てんかん薬については日本と欧米ではあまり差のない設定がされているとよいかと思えます。

4. パーキンソン病治療薬

パーキンソン病治療薬についてですが、L-dopa, ドパミンアゴニスト, セレギリン, エンタカポン, アマンタジン, 抗コリン薬, アデノシン受容体拮抗薬などが現在使われていますし, また開発されています。Table 8はアゴニストを比較したものです。プラミペキソール, ロピニロールが比較的最近の薬です。プロモクリプチンは20年以上前になるかと思えます。ペルゴリド, カベルゴリンが10年強使用しています。プラミペキソールとロピニロールに関しては日本と欧米の用量差は

1.5倍くらいまでと, ほぼ同じくらいの用量設定になっています。プロモクリプチンは約4.5倍から5倍の用量設定です。ペルゴリド, カベルゴリン, これは最近用量が変更になっていますが, 最初の用量を比較しますとペルゴリドが4倍, カベルゴリンは同じくらいの用量に設定されています。ドパミンアゴニストは, 以前は用量にかなり差を設けていましたが, 最近の治療薬は同じで, これは抗てんかん薬と同様に考えることができるのではないかと思います。

Table 9は開発治験のデータですが, エンタカポンの臨床試験を日本とアメリカでほぼ同じ条件で実施されたものを比較しています。L-dopaの用量ですが, 日本が400mgで, この時の北米のデータが700mgくらいで倍近い差があります。エンタカポンの用量は日本が100mgと200mg, 欧米が200mgとなっています。効果は若干欧米のほうが良かったとみられます。ただ100mgと200mgに関して日本は差がなかった。このことから現在は1回100mgを原則として200mgまで使用できるという基準になっています。

この時の有害事象ですが, 効きすぎた場合に起こる dyskinesia と呼んでいる有害事象をみますと, ほぼ差がありません。日本がプラセボ, 100mg, 200mgで, 0%, 7.8%, 8.5%, 欧米が0%から7%です。欧米は200mgでないといふと十分でないといふので200mgに設定されています。日本は100mgと

Table 8 Dopamine agonists (ドパミンアゴニスト)

	1日用量 mg/day		
	Japan	US/EU	
pramipexole	-4.5	-4.5 (-6)	×1.5
ropinirol	-15	-24	×1.5
bromocriptine	-22.5	-100	×4.5
pergolide	-1.25	-3 (-5)	×2.4 (4)
cabergoline	-3 (4)	-3 (-5)	×1

Table 9 L-dopa and entacapone

Area & Time	Japan 2006	Japan 2006	Japan 2006	US/EU 1998	US/EU 1998	
L-dopa (mg/day m ± SD)	431 ± 131	431 ± 132	455 ± 161	705 ± 283	701 ± 293	×2
ENT mg/day	0	100	200	0	200	
ON time hr time vs placebo	0.5 (0 hr)	1.4 (0.9 hr)	1.4 (0.9 hr)	9.2 (0 hr)	10.7 (1.5 hr)	
Dyskinesia % emerged	13.3% (0)	21.2% (7.8)	22.8% (8.5)	1.2% (0)	8.2% (7)	

200mgを比較していますが、両者で有害事象に関しても差がない、効果についても差がないことから100mgを基準とし、不十分な方の場合は200mgまで使うという、リーズナブルな用量設定になっています。

現在臨床試験中のアデノシンの拮抗薬についてですが、これは開発の途中ですが論文として、あるいは学会のデータとして発表されているものを用いています*1~3。用量が20mgと40mg、欧米では20mgと60mgだったものを比較しています。効果に関して有効時間はほぼ変わりなく、同じくらいの時間になっています。それに対してdyskinesia (有害事象) についてみると、日本と欧米を比べると若干欧米で多いのではないかと読むことができます。ただこれはベースとなる併用薬のL-dopaの用量が異なります。現在、日本では300mgの後半から400mgくらいが用いられていますが、FDAの添付文書を見ると、L-dopaの基準を800mgとしていますので、臨床試験の結果と併せて考えても大体700-800mgというのが欧米での標準のL-dopaの用量と考えられます。そうすると、dyskinesiaで差がありますが、もととなるL-dopa用量に差があるので、その1つの表現と考えられます。パーキンソン病に関しては治療薬の用量、基準となるL-dopaの用量が倍になってい

ます。このことからL-dopaの調整薬を用いる時には至適用量は差があると考えられるのではないかと思います。

5. 地域における用量差について

(Table 10)

治療薬によっては地域別に低用量あるいは高用量の試験が必要になります。グローバル試験では用量を設定する時に同じプロトコルで行うことが必要です。その際、用量幅を広げればいいのですが、用量に幅があるとプロトコルは複雑になり、経費も掛かります。多くの薬では2倍に、例えば1, 2, 4をみる場合に1, 2, 4, 8とか、0.5, 1, 2, 4とか1つ追加することにより、大体はカバーできると考えられます。高脂血症の場合はかなり幅を広くとらざるを得ないということがありますが、実際にグローバル試験を行う時は用量幅を1つとることにより、グローバル試験における用量設定ができると思います。

<質疑応答>

水野 最初の降圧薬であれほど維持量が違うとは知らずに驚きました。あの維持量は何かの根拠があって決めたのか、適当に決めたのか、その辺はいかがでしょうか。かなり古い薬物なので、適当に決めたものもあるのではないかと思います。

野元 当然、Phase Iで安全性をみて、Phase IIで用量に対する効果をみて決めます。その時に、効果のみられる用量と、βブロッカーの場合にはかなり徐脈になるので、その忍容量とのバランスで用量が決められたと思います。

Ca拮抗剤でしたら顔のhotnessなどが有害事象

Table 10 Differences of dosage among area, countries or ethnics (地域における用量差について)

- 治療薬により地域別に低用量あるいは高用量の試験を行う。Clinical trials with broad dose range will be required in global trials.

*1 Mizuno Y, et al. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord.* 2010 ; 25 : 1437-43.
 *2 Hauser RA, et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2008 ; 23 : 2177-85.
 *3 LeWitt PA, et al. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol.* 2008 ; 63 : 295-302.

として起こりますので、そのようなバランスから決められたと思います。以前と現在では、どの用量までカバーするか。ある量で6割の人が効果を得られているが、用量を上げると7割の方まで改善が得られるますので、より良い効果を得るために用量が上がってきているという面はあると思

ます。

実際には診療の現場で効果をみながら用量を上げますので、現場の認識が高く、薬を使うコンセプトが広がってくれれば、かなり高い用量まで持って行けるのではないかと思います。

* * *

ドパミン 痛み

野元 正弘 愛媛大学教授
の もと まさひろ 薬物療法・神経内科

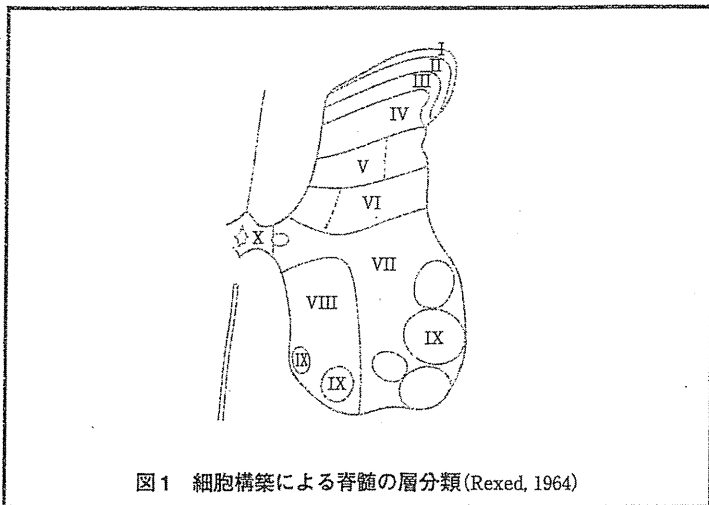


図1 細胞構築による脊髄の層分類(Rexed, 1964)

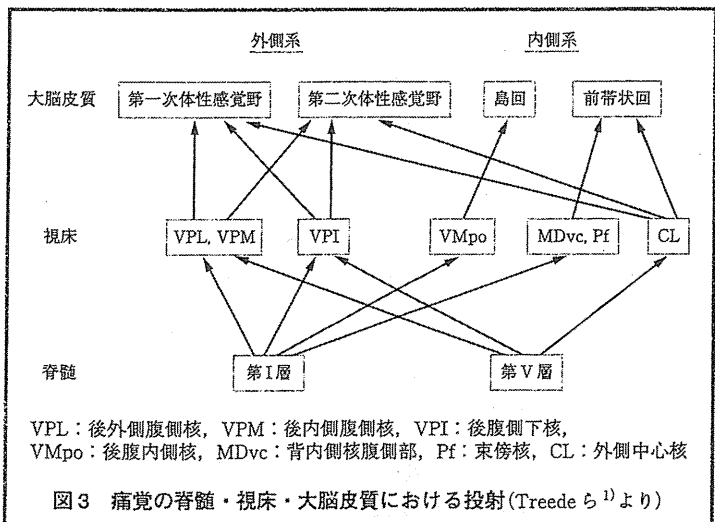
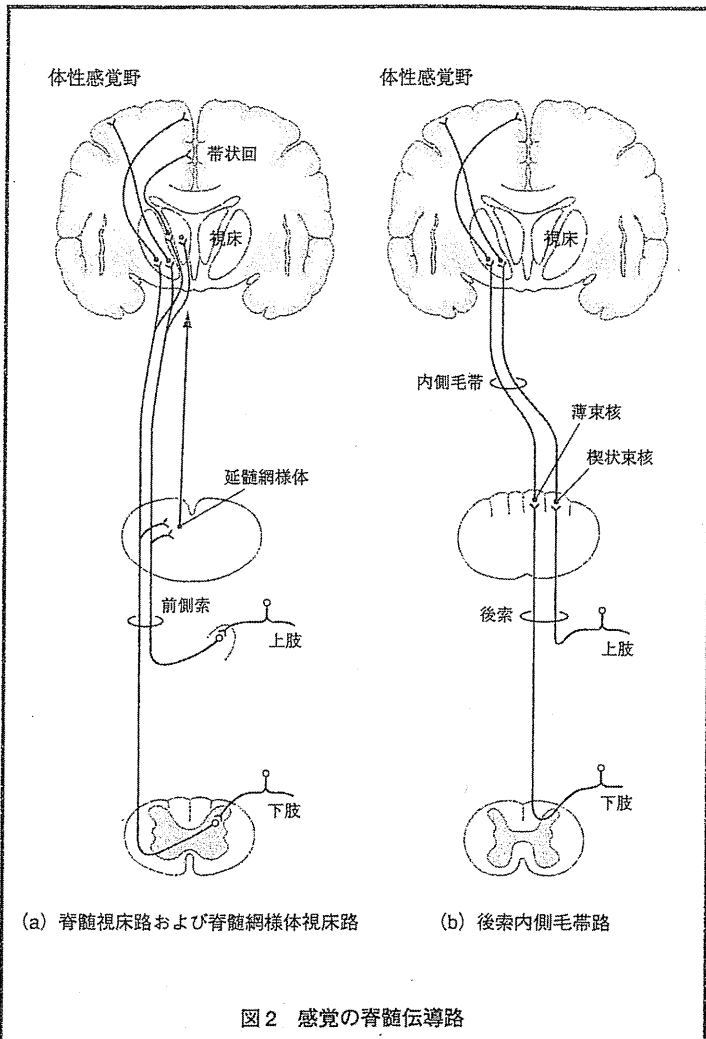


図3 痛覚の脊髄・視床・大脳皮質における投射(Treedeら¹⁾より)



(a) 脊髄視床路および脊髄網様体視床路 (b) 後索内側毛帯路

図2 感覚の脊髄伝導路

四肢の感覚は皮膚受容器で刺激が受信され、脊髄後根神経節に細胞体がある1次ニューロンにより脊髄へ入り、後索、あるいは前脊髄視床路を上行する。位置覚や識別を伴う感覚は後索を上行して小脳や視床へ入力し、表在覚や痛みなど原始的な感覚は前脊髄視床路を通り視床へ至る(2次ニューロン)。視床からは大脳皮質や辺縁系へ入力する(3次ニューロン)。1次ニューロンから2次ニューロンへは substance P, glutamate, CGRP で伝達される。痛み刺激は、脊髄後根から A δ 線維、あるいは C 線維で脊髄後角へ入力する。脊髄後角は後方から I ~ V 層に分けられ、痛み刺激は I 層と V 層へ終わる(図1)。脊髄から2次ニューロンで視床へ、3次ニューロンで大脳皮質へ伝達される。大脳皮質への投射は外側系と内側系があり、外側系は体性感覚野、内側系は前帯状回(ACC: anterior cingulate cortex)や島回(insula)へ投射する(図2, 図3)。外側系は痛みの

強度や場所の伝達に、内側系は痛みに伴う不安や恐怖に関わっている¹⁾。A δ 線維と C 線維の違いは大脳への投射にも反映されており、A δ 線維から上行する線維は外側系への投射が多く、C 線維から上行する線維は内側系への投射が多い。痛みは身体防御に必須のシステムであるが、痛みのために逃避行動が抑制されたり、不安が強くなりすぎる時には、痛覚が適切に抑制されることが生体の目的に合致する。痛みの下行抑制系には PGA (periaqueductal gray matter 中脳水道灰白質) と RVM (rostral ventromedial medulla 吻側延髄腹内側部) のニューロンが関わっており、プラセボやオピオイドによる疼痛緩和でも PGA, RVM が関与することが確認されている²⁾。オピオイド受容体は脳脊髄に広く分布し、PGA, RVM, LC(青斑核)とともに脊髄後角に分布して痛覚を抑制するが、脊髄後角での作用が最も大きいと考えられている。また、脊髄後角のセロトニン(5-

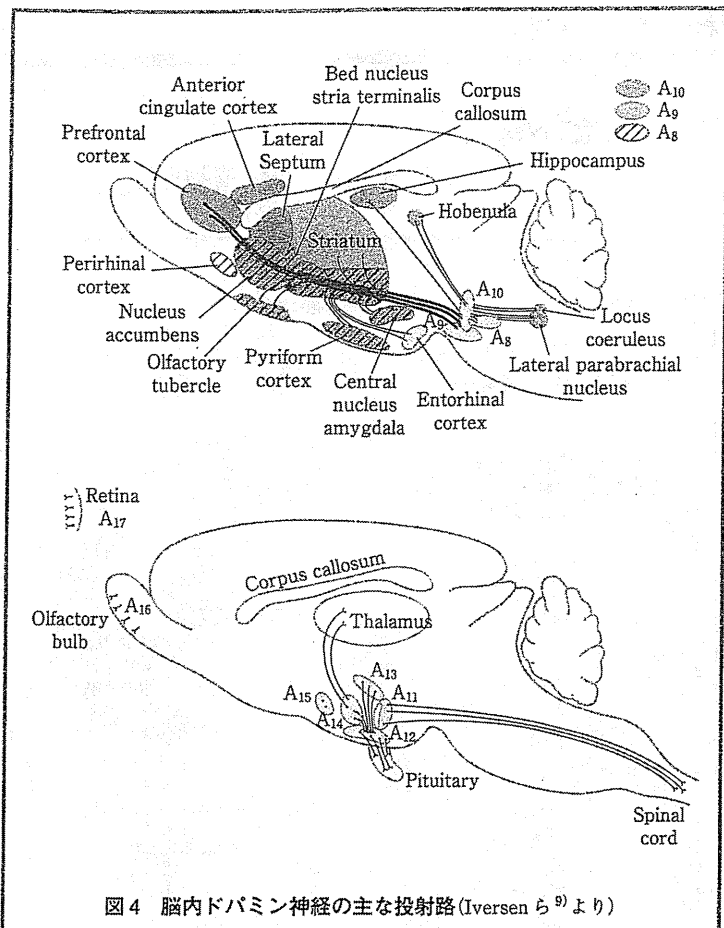
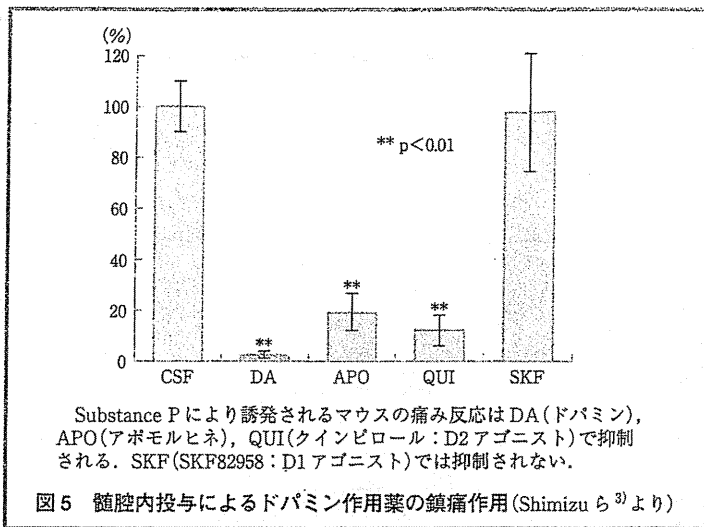


図4 脳内ドパミン神経の主な投射路(Iversenら⁹⁾より)

HT)は5-HT_{2a}受容体を介して痛覚を抑制するが、このセロトニン神経はRVMから下行するセロトニン神経であり、またノルアドレナリン神経はLCから下行して鎮痛に関与する。ドパミン神経も視床下部のA₁₁から下行しており、脊髄には10~20 ng/g程度含まれている³⁾(図4)。オピオイド受容体作用薬とセロトニン受容体作用薬は鎮痛薬としてよく用いられている。

運動に関するドパミン神経の研究は多いが、痛覚についての研究は少ない。最近パーキンソン病における非運動症状が注目されるようになり、levodopaの効果が短縮して起こるウェアリングオフ症状としての痛みが注目され、ドパミンと痛みの関係が研究されるようになった。痛みやしびれは約半数のパーキンソン病患者でみられ、強い症状は数%の症例にみられる^{4,5)}。パーキンソン病のオフ期では運動障害のみでなく、不安感が伴いやすい。PETによるパーキンソン病の痛みの検討では、内側系痛み刺激が入力するACCやinsulaの反応が高まることが観察されている⁶⁾。実験的にはマウスの脊髄へドパミン作用薬を投与すると痛覚の閾値は上昇する(図5)。この作用はD₂受容体拮抗薬のsulprideで消失し、D₁受容体拮抗薬のSCH23390では変化がないことからドパミンD₂受容体の関与が確認された³⁾。さらに、levodopa投与後2時間以上経過すると逆に感覚閾値が低下して、痛覚に対して敏感となる^{7,8)}(図6)。この作用はreboundと考えられる。パーキンソン病におけるオフ期の疼痛の発現と時間的によく一致しており、パーキンソン病における痛みの一部にはlevodopaのreboundが関与する可能性が



Substance Pにより誘発されるマウスの痛み反応はDA(ドパミン)、APO(アポモルヒネ)、QUI(クインピロール: D₂アゴニスト)で抑制される。SKF(SKF82958: D₁アゴニスト)では抑制されない。

図5 髄腔内投与によるドパミン作用薬の鎮痛作用(Shimizuら³⁾より)

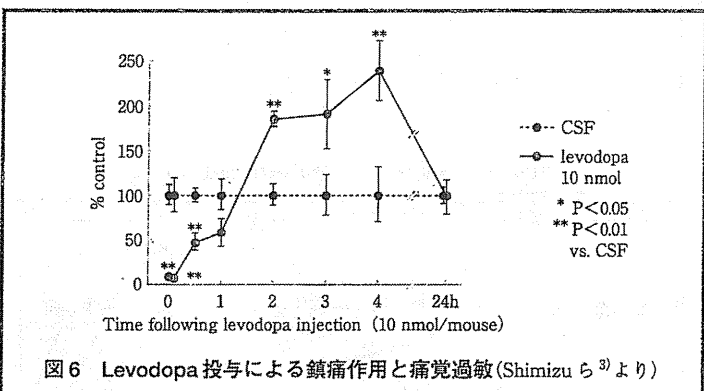


図6 Levodopa投与による鎮痛作用と痛覚過敏(Shimizuら³⁾より)

あろう。また、パーキンソン病患者においては、levodopaにより痛覚の閾値が上昇し、levodopaの効果が切れるオフ期では痛覚の閾値が低下することが報告されている⁶⁾。パーキンソン病のオフ期ではしびれ感や痛みとともに強い不安感が伴いやすい。脊髄へ下行するドパミン神経とともに帯状回等の辺縁系へ投射するドパミン神経があり、ともに脳内ドパミンの低下による考えると理解しやすい。一方、パーキンソン病で定位脳手術により痛みが消失する症例が観察されており、定位脳手術により軽減される固縮等が痛みの軽減に関与すると考えられている。

文献

- 1) Treede RD, Kenshalo DR, Grace RH, et al. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999; 79: 105-11.
- 2) Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, et al. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neural network. *Science*. 2002; 295: 1737-40.
- 3) Shimizu T, Iwata S-I, Morioka H, et al. Antinociceptive mechanism of L-DOPA. *Pain*. 2004; 110: 246-9.
- 4) Quin N, Koller WC, Lang AE, et al. Painful Parkinson's disease. *Lancet*. 1986; 1: 1366-9.
- 5) 野元正弘, 池田耕自, 清水隆雄, 他. パーキンソン病の異常感覚(痛み, しびれ)と治療. *臨床神経*. 1996; 36: 251.
- 6) Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. 2005; 20: 1557-63.
- 7) Shimizu T, Iwata S, Miyata A, et al. Delayed L-DOPA-induced hyperalgesia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006; 85: 643-7.
- 8) Paalzow GH. L-dopa induces opposing effects on pain in intact rats: (-)-sulpride, SCH23390, or alpha-methyl-DL-p-tyrosine methyl-ester hydrochloride reveals profound hyperalgesia in large antinociceptive doses. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 263: 470-9.
- 9) Iversen L, Iversen S, Bloom FE, et al. *Introduction to neuropsychopharmacology*. New York: Oxford University Press; 2009.

フォーラム

ネットワーク治験における「訪問CRC」の有用性
—愛媛大学病院における検討—

山崎 知恵子* 森 豊 隆 志* 山下 梨沙子* 野 元 正 弘*

1. はじめに

愛媛大学医学部附属病院では、2004年度から治験ネットワーク（以下愛ネットワークと略）を立ち上げ、大学病院と関連のある施設との連携を強化した治験実施システムを構築した。このシステムは、大学病院と同一のプロトコールを実施する地域医療機関と連携して、多施設共同治験を実施しようとするものである。ネットワーク参加施設は、治験担当医師が診療や教育において大学病院と協力して活動している施設であり、すでに疾患ごとに診療ネットワークを構築している。さらに2005年度からは、このネットワーク参加施設を、当院臨床薬理センターのCRC（Clinical Research Coordinator）が訪問して治験業務を支援する「訪問CRC」の活動を開始した。その結果、「訪問CRC」活動が地域における治験ネットワークの発展に有用で

あることが確認できたので、具体的方法や結果について報告する。

2. 愛媛大学医学部附属病院治験ネットワークの概要

愛ネットワークの概念をFig.に、参加医療機関をTableに示す。本ネットワーク設立の目的は、愛媛大学医学部附属病院と同一のプロトコールを実施する場合において、大学病院が地域医療機関を統括する役割を果たし、多施設共同治験の実践が可能となる治験ネットワークを構築すること、当院臨床薬理センターのCRCが実施医療機関を訪問して治験業務を支援する「訪問CRC」の活動を実施することにより、スピードと質の高さを両立する治験を推進することである。ネットワークを活用することにより、規模の小さなクリニックで、独自の施設内IRB（臨床研究倫理審査委

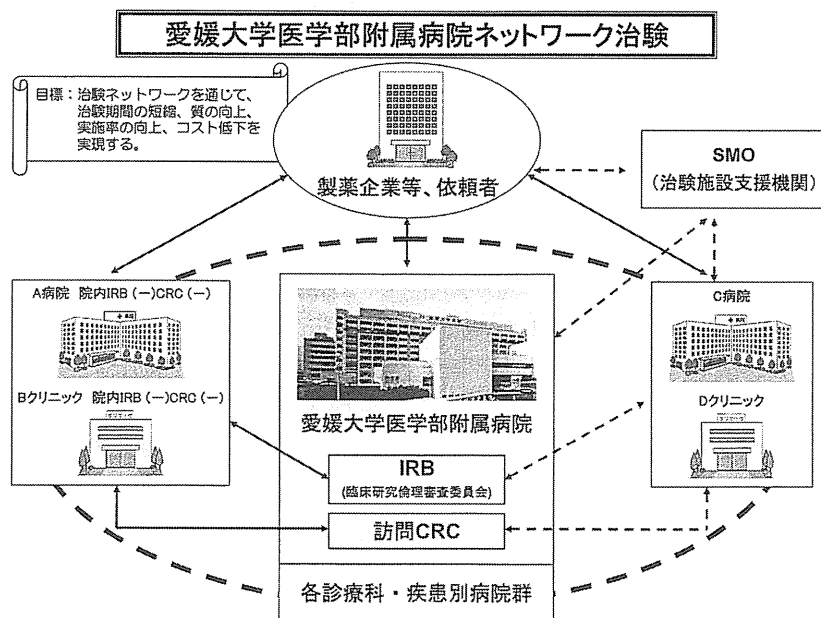


Fig. 愛媛大学医学部附属病院治験ネットワーク概念図

Key words : CRC, Clinical Research Trial Network, Ehime University Hospital, visiting

* 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター

別刷請求先：山崎知恵子 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター 〒791-0295 東温市志津川
(投稿受付 2010年2月16日, 第2稿受付 2011年3月8日, 掲載決定 2011年4月7日)

Table 愛媛大学医学部附属病院治験ネットワーク参加施設

伊予病院	浦岡胃腸クリニック	宇和島社会保険病院
愛媛県立今治病院	◎愛媛県立中央病院	医療法人降典会片木脳神経外科
愛媛県立新居浜病院	愛媛県立三島病院	愛媛県立南宇和病院
愛媛十全医療学院附属病院	大洲記念病院	香川県済生会病院
喜多医師会病院	久万高原町立病院	警察会石川病院
更生会村上記念病院	国立病院機構愛媛病院	国立病院機構呉医療センター
◎国立病院機構四国がんセンター	◎済生会今治病院	済生会西条病院
◎済生会松山病院	西条中央病院	至誠会梅田病院
滋生会松山城東病院	市立宇和島病院	市立大洲病院
市立八幡浜総合病院	仁清会野本記念病院	真泉会第一病院
聖愛会松山ベテル病院	西予市立野村病院	積善会附属十全総合病院
瀬戸内海病院	千寿会道後温泉病院	大樹会総合病院回生病院
田附興風会医学研究所北野病院	東明病院	中川病院
野口記念会野口病院	広島市立舟入病院	補天会光生病院
松山協和病院	松山市民病院	◎松山赤十字病院
ミネルワ会渡辺病院	和昌会貞本病院	

※五十音順 ◎幹事病院

員会)がなくCRCの人材もいない場合にも、大学病院での審議や「訪問CRC」の活用が可能である。また、このネットワークでは自施設のIRBで審議してもSMO(治験施設支援機関)を活用してもよい(Fig.)。一方、緊急時は病診連携により大学病院で対応する。この方法により、大学病院に来院するには距離的に難しい患者も治験への参加が可能となり、各施設が単独で受託するよりも、ネットワーク全体として多くの症例を迅速かつ効率的に登録することが可能となる。この目的を達成させるために大学病院と人的交流のある医療機関が参加し、疾患群ごとに実施グループを構築している。

3. 愛ネットワーク治験実施手順

治験依頼者から愛媛大学医学部附属病院へ治験依頼があれば、愛ネットワーク構成施設全体に参加を呼びかける。愛ネットワーク参加医療機関は、自施設で実施の可能性を検討し、当該治験におけるネットワーク参加の可否を決定する。原則としてIRBの審査は当院で行うが、契約は参加医療機関ごとに行う。CRCのない医療機関では当該施設からの依頼により「訪問CRC」による支援を開始する。

4. 「訪問CRC」活動の実際

「訪問CRC」の業務は、同意説明補助・取得に関する業務、治験実施計画書に沿った来院日・スケジュール管理、症例報告書作成支援、モニタリング・監査等の治験依頼者への対応、治験資材(治験薬を除く)の

管理補助、IRBにおける審査補助、健康被害発生時の対応・補償・報告書作成に関する支援、規制当局の信頼性調査への協力等であり、医療行為を除き大学病院と同様の業務を実施することとした。

訪問の手順は、ネットワーク参加医療機関の医師から活動要請を受けて訪問日や時間を調整する。訪問当日は大学病院に出勤後、2人1組でタクシーを利用して訪問する。訪問先の医療機関では、CRC活動を実施し、帰院後に活動内容を報告書により報告する。被験者のエントリー追加があれば、スケジュールに従って訪問を繰り返す。訪問日には、症例報告書の作成支援や治験資料の保管支援を行い、随時直接閲覧の対応も行う。

5. 結 果

2006年から2009年度までに4プロトコルの治験に対して「訪問CRC」による支援を行った。1件目は前期第Ⅱ相試験であった。この治験には当院のほかIRBもCRCもない医療機関1施設が参加した。当院治験事務局が治験開始前に標準業務手順書の改訂や契約に関する支援を行い、IRBの審議に関する支援も行った。CRCは実施施設を訪問し、薬剤の管理、治験実施場所の確保などについて打ち合わせを行った。スタートアップミーティングは、実施施設の関連部門に参加を依頼し、治験の概要や実施手順を説明するとともに、各部門の役割、検査や検体採取・処理手順等を確認した。今回の治験は神経疾患で、1症例あたりの来院期間は14週間で、2週間～4週間ごとの来院スケ

ジュールに合わせて訪問を行い、訪問日に合わせてモニタリングにも対応した。

この試験での被験者への対応でとくに注意を払ったことは、治験のCRC担当者が参加者の来院日以外は病院にいないために、不安を感じることがないようにすることであった。そのため、被験者の相談窓口を当院臨床薬理センターとし、有害事象により来院した例もあったが問題なく機能した。夜間の対応については、実施施設が救急患者の受け入れを行っているため、実施施設で対応することとした。この医療機関では、当院と隣接する市にあり、自宅近くの病院であれば治験に参加できるが、大学病院を受診するには遠距離のため難しいといった患者のエントリーが進み、契約症例を追加して実施した。被験者5名の最終来院までに訪問CRCは44週間で24回訪問した。本プロトコルは前期第Ⅱ相試験であり、当院と合わせて愛ネットワークエリアで13例の被験者がエントリーし、全症例数の20%を占めた。

2件目のプロトコルは第Ⅱ相試験であり、当院のほかにも自施設のIRBがあり、施設のCRCとSMOが活動する1施設が参加した。治験実施医師の要望と治験実施体制の充実を図る目的から、「訪問CRC」を活用して実施し、継続長期投与試験を3件目のプロトコルとして支援を行った。訪問先医療機関の治験事務局が事務業務を担当し、治験特有の検体検査や生理機能検査等については「訪問CRC」が調整を行い、院内のCRCと協力して実施体制を整えた。キックオフミーティングにおいては、各部門の責任者に周知を依頼した。とくに、これまで使用されたことのない検査機器の使用が必要で、マニュアルを基に検査部と協力して検討し、日常の検査に支障のないように実施体制を整える必要があった。1症例あたりの治験期間は、2件目は18週間、3件目の継続長期投与試験は56週間であった。被験者は、一定の期間は毎週来院する必要があり、来院に合わせて訪問を行った。継続長期投与試験においては、約3カ月は毎週訪問し、その後月1～2回の訪問を継続した。継続長期投与試験においては、被験者の支援が重なる場合の対応や書類の管理等は、院内CRCの協力のもとに実施した。1件目と同様に、訪問先医療機関の近隣に住む被験者のエントリーが進み、契約症例を実施することができた。被験者7名の最終来院までの訪問回数は、約84週間で61回であった。当院と合わせて12例の被験者がエントリーした。

4件目のプロトコルは、訪問と情報提供による支援を行った。本治験は第Ⅲ相試験であり、愛ネットワー

クから4施設が参加した。ネットワーク治験に初めて参加する2施設については、治験開始までに当院臨床薬理センターの医師とCRCが訪問し、治験の開始や準備に関する支援を行った。治験薬投与までの前観察期間が長く、その間に満たすべき選択基準がクリアできず脱落する症例が多かった。治験依頼者も全国の進捗状況を把握して各施設へ適宜連絡を行っていたが、愛ネットワークではCRCが中心となって進捗状況の連絡を行い、4施設の担当医師とCRCに対して月に1回の定期報告を実施した。各施設の治験担当医師は、同じ地域で診療する関連病院の医師であるため日頃より交流があり、進捗報告を行うことで他施設の医師とも被験者エントリーについての情報交換を行うことができた。治験のエントリー終了までに、17回の進捗報告を行った。エントリー条件の厳しい試験であったが、現場での活動を通して今後のプロトコル作成の改善にも貢献できた。

6. 考 察

治験ネットワークの意義は、治験のスピードと質の改善に貢献することであり、試験の実施のみならず、ネットワーク病院同士の連絡体制も迅速でなければならない。その手段として、愛ネットワークのホームページ (<http://www.ehime-network.com/>) を立ち上げ、FAXやメールでの連絡システムも構築し、情報の共有や交換を行い効果を上げている。

今回の「訪問CRC」の活用は、当院のような基幹病院への来院は難しいが、自宅に近い医療機関であれば治験に参加可能な患者のエントリーを促進し、一定のエリア内で、被験者をより効率的に短期間で確保することができ、スピードの改善に貢献できた。また、大学病院と同様の治験に関する管理と支援を行うことにより治験の質を担保することができた。1件目は、治験実施の経験が少なく、CRCがいない施設においても、「訪問CRC」を活用することによって、治験の実施が可能であることが実証できた例と言える。2件目は、訪問施設の治験実施体制を理解して支援するとともに、懸案事項は、訪問施設のCRCと連携して解決を図ることで、実施体制そのものの発展にも貢献することができた。治験の経験の少ない施設で実施する場合の医師の負担を軽減することにも有用であった。

また、今回、被験者が安心して参加することができたために、治験の相談窓口を当院臨床薬理センターに置いて、いつでも連絡できる体制を整えたことは効果的であった。被験者だけでなく、被験者が通院する他

の医療機関や有害事象による入院先医療機関との連携も円滑に実施できた。CRC にとっても、大学病院で実施しているものと同じ治験を「訪問 CRC」でも実施するため、治験の内容や問題点について、大学病院内の担当 CRC と連携を取り確認できることは利点であった。

「訪問 CRC」を利用した治験を円滑に実施するためには、実施施設の看護師、検査担当者、事務担当者との連携はもちろんであるが、治験依頼者との協力体制も不可欠であり、治験依頼者に対して、「訪問 CRC」の意図を十分に説明し、理解を得ることも必要である。さらに、院内においては、訪問 CRC 担当者が頻繁に不在となるため、自施設の協力体制と情報の共有も重要な点である。

1997 年の新 GCP 施行後の治験実施体制整備が急速に進められ、ネットワークを活用した連携や研修会等は全国的に行われているが、我々の知るところでは実際に CRC が他施設を訪問して効果を上げている例は少ない。

今後さらにネットワーク治験を推進するとともに、迅速で質の高い治験の実施に貢献できるように工夫を重ねていきたいと考えている。

7. おわりに

今回は、CRC が他施設を訪問して支援する「訪問

CRC」活動の取組みを中心に報告した。愛媛大学医学部附属病院治験ネットワークは、2008 年度より愛媛大学と地域の医療機関との先進医療推進会議の活動も行うこととなり、さらに大きく発展している。参加医療機関も増加して 47 医療機関となり、多くの病院やクリニックが治験実施に積極的に取り組んでいる。このネットワークの目的は、地域における創薬へ参加を推進し、同時に関連病院の相互連携を深めて地域医療の充実と発展を推進して地域社会に貢献することである。今後もネットワーク治験を通して、CRC の活動や連携を広げ地域の医療に貢献していきたい。

参考文献

- 1) 関口光子, 中村哲也, 原佳津行, 松村有香, 金子陽子, 古屋悦子ほか. 大学病院を中心とした多施設共同治験におけるトラベリング CRC 業務の構築. *臨床薬理*. 2005; 36(Suppl): S228.
- 2) 森豊隆志, 山崎知恵子, 岡田明美, 西内尚子, 岡本千恵, 山下梨沙子ほか. 愛媛大学医学部附属病院ネットワーク治験の構築. *臨床薬理*. 2006; 37(Suppl): S171.
- 3) 森豊隆志, 森豊浩代子, 西川典子, 矢部勇人, 山崎知恵子, 岡田明美ほか. 神経難病の治験における「訪問 CRC」を利用したネットワーク治験の有用性. *臨床神経学*. 2007; 47(12): 1118.
- 4) 山崎知恵子, 岡田明美, 西内尚子, 岡本千恵, 山下梨沙子, 村瀬光春ほか. 愛媛大学医学部附属病院ネットワーク治験における「訪問 CRC」の活動. 第 6 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 (抄). 2006; p46.

FORUM

Contribution of Visiting CRC to Clinical Trials in Ehime University Hospital Clinical Research Trial Network

Chieko YAMASAKI*, Takashi MORITOYO*, Risako YAMASHITA* and Masahiro NOMOTO*

* Clinical Therapeutic Trial Center, Ehime University Hospital
Shitsukawa, Toon-shi, Ehime 791-0295, Japan

The Clinical Research Trial Network was established at the Ehime University Hospital in 2004, in collaboration with clinics in the western part of Shikoku Island. This is a network of clinics aiming at performing clinical trials on the same protocol at the same time. Ehime University Hospital provides education and training of investigators, clinical research coordinators (CRCs) and other staff for clinical trials, as well as review of protocols and informed consent documents used at the clinics participating in the network. From 2005, CRCs of Ehime University Hospital have started to visit the clinics of the network to support clinical trial activities and educate the staff. We assist the staff of the clinics in the storage of drugs and documents, in addition to support the procedures of informed consent and entry of volunteers. As a result, the number of clinical trials increased and the duration of trials was shortened. Visiting CRCs is useful to promote clinical trials in the region.

Key words : CRC, Clinical Research Trial Network, Ehime University Hospital, visiting

〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1~3日 京都
シンポジウム18：病態時の薬物動態試験推進における臨床薬理の役割

座長のまとめ

野元正弘^{*1}

立石智則^{*2}

薬物動態試験は治療薬の吸収と排泄を調べ、薬物の基本情報を得るものである。一般に若年の健康成人において検討し、吸収の程度、分布、代謝、半減期、排泄の経路等を調べて治療応用時の基本情報としている。一方、治療として用いるときには、多くは高齢者であり、ほとんど常に併用薬や合併症が存在する。このため若年の健康人で得られた情報は基本となるものであるが、十分でなく臨床応用には病態時の薬物動態を検討することが必要となる。

このシンポジウムでは、医療機関、規制当局、開発会社、アカデミアから参加してもらい、それぞれの立

場から講演と討論をお願いした。また長年、この分野で研究と臨床開発を手掛けてきたマイアミ大学臨床薬理学のPreston教授に参加してもらい、現場での課題を講演してもらった。治療薬の応用には薬物動態、薬理作用の類型化が要求されるが、しかし、現場で用いるときには個体差を意識することが必要となる。薬物動態の類型化は基本情報であり、よく研究されているが、個体差についての検討は実施しにくいこともあり十分ではない。治療薬の応用には薬物動態の類型化と病態時個体差のバランスのとれた理解が必須である。

*1 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター
〒791-0295 東温市志津川

*2 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル

〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1~3日 京都
シンポジウム18：病態時の薬物動態試験推進における臨床薬理の役割

3. 病態時薬物動態試験の現状と課題

野元正弘*

I相, II相, III相の治験を終了しても治療薬として応用するには, 最小限の限られた情報しか得られていない。治験にエントリーされる被験者は, 選択されたごく一部の患者のみである。エントリーの条件には年齢制限を設けており, 健康であっても高齢者は不可とされる。治験期間は数カ月間の短期ではあるが, 高齢者では治験中の健康障害が起こるリスクが高く試験薬の評価には不都合なため被験者からは除外されている。しかし, 多くの場合, 病気をして薬を必要とするのは高齢者が多い。また腎機能障害例は除外されるが, 70歳になると健常成人に比べて腎機能は約半分以下となるために, 日常生活には特別な障害はなくとも除外されやすい。同効薬で加療中の被験者も除外される。私たちは生涯で半数以上がガン患者となるが, 再発等の健康障害を考慮してガン経験者も除外されることが多い。当然のことであるが, 治験参加に同意の得られた患者が対象となる。治験の対象となる疾患に罹っていても, 以上の条件に合致することは, むしろ少なく市販後に治療対象となる症例の数分の1以下となる。承認されても選択された対象例で検討された限られた情報しか得られていない。

このために治療薬として用いるためには, I, II, III相という3つの臨床試験パッケージのみでは不十分である。また, 健常人であってもAUCには数倍の差が見られ (Fig. 1), 合併症や併用薬はなく, 除外基準をクリアして選ばれた一部の症例であっても10倍以上の個体差を認める (Fig. 2)。このために治療の現場で用いるときには合併症等により除外された患者, 高齢者, 併用薬使用時の情報が必要となる。さらに治療に応用するときには10倍以上の個体差を考慮することが必要となる。現在使用されている治療薬の添付文書は, 国内で得られた情報が少なく, また, 日本人のデータがあっても表示していないことが多い (Table)。病態時の使用は常時であるが, 特殊な例として

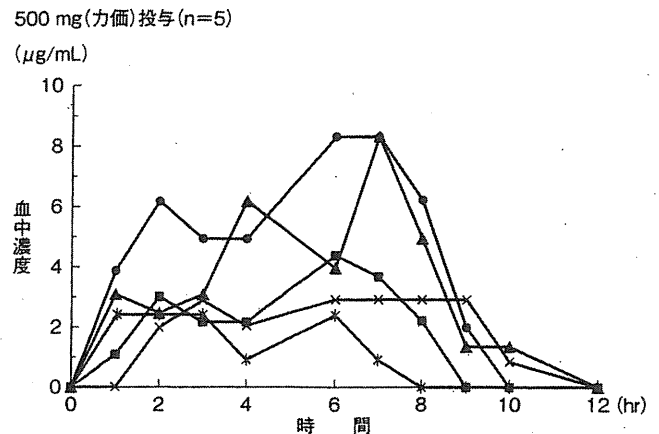


Fig. 1 健常人におけるAUCの比較
健常人5人で数倍のAUCの差を認める。
(L-ケフレックス®の添付文書から)

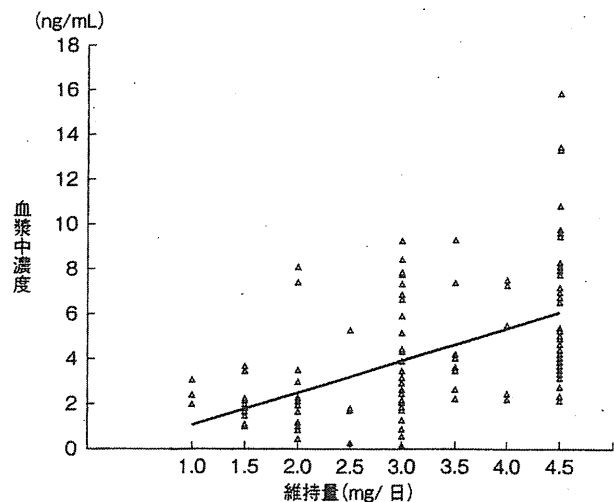


Fig. 2 治験時の薬物血中濃度のトラフ値
10倍以上の差の個体差を認めている。
(ビ・シフロール®の添付文書から)

取り扱われ, かつ, 海外のデータを用いており必要な情報が医療現場に届きにくいことも少なくない。

これに対応するためには, I相, II相, III相という単純な臨床試験パッケージのみでは不十分であり, II

* 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター
〒791-0295 東温市志津川