

Editorial

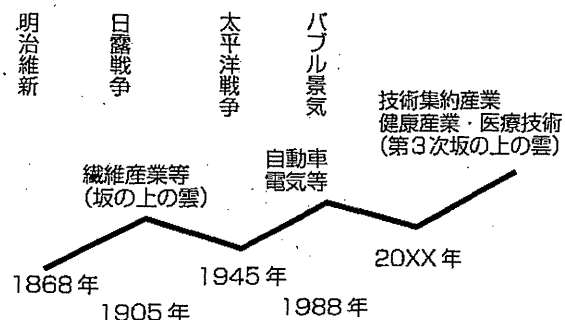


図 1. 40年周期で推移する日本の産業

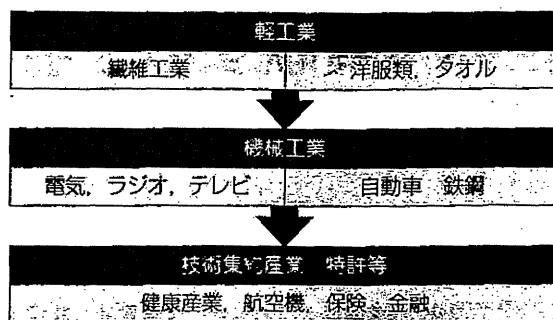


図 2. 主となる産業形態の移り変わり

されており副腎皮質ホルモンの副作用回避にも有用である。

希少疾患に対する治療薬開発の体制が整備されつつある。希少疾患の臨床試験は被験者のエントリーが困難となるため対象となる症例をあらかじめエントリーしておき、臨床試験の開始時には情報を提供して希望の被験者が参加できる体制の構築が必要となる。希少疾患の臨床試験では産官学の共同で進める必要があり体制の整備が進められている。

近年の医学の大きな変化は、医学のグローバル化であろう。海外と比べて治療薬の臨床応用が遅くなるdrug-lagが指摘されてきた。特にインターネットの発達により海外の情報がreal timeで届くようになり、最新の治療を求めての渡航例も少なくない。日常診療においてもインターネットで調べてから最新の治療を求めての受診例も多く、新しい治療情報の更新は一層必要となっている。治療薬の個人輸入も簡便となり自己輸入しての治療や医療機関で輸入して研究治療、あるいはcompassionate useも、しば

しば行われている。また治療ガイドラインが多く疾患で作成され、社会的にも日常診療で求められる基準の診療レベルとして位置付けられるようになってきている。治療ガイドラインはエビデンスを基に作成されるが、そのエビデンスの多くは海外の情報に基づくこととなり、治療ガイドラインの普及は医学のグローバル化を一層促進することになっている。

グローバル化は産業としての医学にも及んでおり、柱となる国内産業の推移とともに医学は国際的な貢献が期待される分野となった(図1, 図2)。世界をリードしている日本のiPS(induced pluripotent stem cell)細胞の研究は時を得ている。これまでは海外の優れた治療を導入して日常診療の向上を図ってきたが、これからは世界に先駆けて優れた治療とエビデンスを生み出し、日本から海外へ発信できることを期待し貢献したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

# 医学のグローバル化と日常診療

司会 野元 正弘 (愛媛大学薬物療法・神経内科)  
望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学)  
菊地 誠志 (国立病院機構北海道医療センター)  
久米 明人 (久米クリニック (名古屋市))  
岩城 寛尚 (脳神経センター太田記念病院 (広島県福山市))  
(発言順)

平成 25 年 3 月 22 日 (金) 収録

野元 本日は医学医療のグローバル化が日常診療にもたらす意義につきましてお話を伺いたいと思いますのでよろしく願いいたします。

インターネットなどにより、情報のグローバル化が急速に進んでいます。津波は英語でも Tsunamiと言いますが、今回の震災で YouTube を通して世界中の人々が初めて Tsunami を確認できたのではないかと思います。医学の分野でもホームページなどにより最先端の情報が手に入りやすくなり、医療関係者でも一般の方でも同時に情報が入手できるようになりました。また新薬の開発も国ごとにあるいは地域ごとに行っていましたが、インターネットで情報を交換しながら全世界で同時に進めることが多くなっており、医学医療がグローバル化され、最新医療の広がりも早くなりました。また、日本の現在の繁栄を牽引してくれた自動車、電気、テレビなどの工学関係の産業が、アジア諸国、インド、中南米あるいは南アフリカにシフトしつつあり、日本が貢献してきた分野を海外の国が担当するよ

うになってきております。このためにこれらの工学分野に替わり日本の医学医療が世界に貢献すべき重要な分野となりつつあります。このような観点から医療のグローバル化と、そのことが私たちの日常診療へもたらす影響について、それぞれの先生からディスカッションをお願いしたいと思います。

## 最新治療について

野元 最初に望月先生に伺いたいと思いますが、先生がご専門とされる Parkinson 病を含めて、神経学分野での最近のトピックス、グローバル臨床試験、また最近 1~2 年で使われるようになった薬も含めて、これから向かうべき方向をお話しいただければと思います。

望月 医学のグローバル化により海外から導入される薬剤の早期もしくは同時の認可が期待されますが、日本はまだ追いつかない部分があると思います。

Discussion Meeting on Globalization of medicine and daily clinical practice.

Masahiro Nomoto : Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine, Japan.

Hideki Mochizuki : Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

Seiji Kikuchi : National Hospital Organization Hokkaido Medical Center, Japan.

Akito Kume : Kume Clinic, Japan.

Hirofumi Iwaki : Brain Attack Center Ota Memorial Hospital, Japan.



野元正弘氏

Parkinson病の薬剤を例に挙げてみますと、エンタカポン(コムタン®)という薬剤があります。Parkinson病のL-ドーパを効率よく吸収させるための作用を有しますが、海外ではL-dopa/carbdopa/entacapone合剤(スタレボ®)として10年以上前から使われているのですが、なかなか日本では使えるようになりません。Parkinson病の治療薬の今後の展開としては、投与方法の改善・改変による合剤、パッチ剤、注射剤、鼻からのスプレー、胃瘻を使って投与する薬など、個人差に応じて使いやすい用法が推奨されています。このように海外ではすでに使用され有効性・安全性が確認されている薬剤の用法の変更などは、情報の共有化により日本における早期の使用が期待されることです。

次に海外との用量設定の違いも問題点として指摘されています。Parkinson病の既に発売されているドーパミンアゴニストのある種のもので、使用量の最高用量が海外とは違うために、患者さんにとっても十分量使えない。そのために、海外の共同治験などで日本が組み入れられない一つの理由ではないかとも言われています。t-PAにしても、日本で非常に多く使用されているにも関わらず、海外で使われている最大用量

が使えないことも世界共同治験に参画できない一つの要因であることが指摘されているそうです。

野元 用量の問題ですね。日本での承認用量が国際的な用量と合わないと、臨床研究でも日常診療でも問題となりますね。欧米人は私たちと比べて平均体重が20%重いと言われていますが、体の小さい人もいますので、承認用量を同じにして、そのなかで現場で体格や個体の反応差に合わせて使うべきですね。たとえば国際的な用量が10だとすると、「日本は3分の2に、あるいは半分に」という薬が多くあります。しかし、現在はグローバル試験が始まって、同じ用量で進めますから、今まで5、あるいは7だった用量が10で承認されます。そうすると、現場ではそのことを考慮して、「体の大きい方は10まで使っていていい。でも、小柄な方は7で使う」というように、個人差に合わせて使用するという、現場の意識の変化が要求されることとなりますね。

望月 そうですね。使用量だけではなく、どういう使い方がその患者さんの状態に最適の治療かを使う側もしっかり理解してやっていかなければいけないだろうということがあります。

野元 そういう意味ではグローバル化により用量の幅が広がりますから、現場での治療の幅も広がって、よりよい治療ができますね。

望月 そうだと思います。非常に眠気が強い薬剤では通常は副作用が起らないように低用量で使用し、非常に具合の悪い人には高用量を使うというような使い方の工夫が大事なのではないかと思います。

野元 大事な点をご指摘いただきました。用量のグローバル化が進んでいますので、それに応じて現場での処方研修や考え方の変更が必要になるということですね。

菊地 グローバル臨床試験あるいはそれに倣った国内試験が始まってみると、いくつかの用量

を振るのではなく、「あるピンポイントの用量でやりましょう」という話になることがあります。そうすると、やはり体の大きさが問題になり、副作用が多く出るということが懸念されます。グローバル臨床試験では、なかなか日本の状況に合わせてくれないというか、合わせられないような状況が出てくるということがあります。

結局、いくつかの神経疾患では、注射や飲み薬の、低い用量の剤形というのがありません。ですので、先生方はいろいろな方法を工夫して使っていらっしゃると思いますが、それはオフィシャルには出てこない使い方なんです。グローバル臨床試験で用量が多くなるからということで、いいところもあれば、逆に日本人に融通がきかないということもあるので、いいことばかりでもないという感じがします。

野元 用量が1剤だけのときに、半分に割れない薬ですと調整がしにくいですね。

菊地 フェーズIIからグローバル臨床試験に参加して用量設定に関われば、フェーズIIIの用量決定に関与できる可能性がでてきます。一方、民族差というのは必ずしも体重だけではないわけですので、それぞれの国でそれぞれのやり方をやってしまったら、グローバルで統一的な結果は得られませんし、分析や解析はできないこととなります。そこが難しいところです。

野元 確かに薬剤の種類による差というのはありますね。用量の幅を大きくとれる薬であれば、地域差をカバーできて同じプロトコルでできますが、用量が一定の場合や、CYP（チトクロームP450）などの代謝酵素に民族差があるときには、同じ用量ではできませんので、もっと早い段階で用量を分けた臨床試験が必要になると思います。

久米 用量のことについて、ドパミンアゴニストの用量というのは、確かに今から10年か20年前は、欧米と比べると半分ぐらいの用量しか



望月秀樹氏

使われていなかったわけです。その頃に日本の臨床試験と海外の臨床試験、あるいは欧州のParkinson病治療薬開発ガイドラインを検討したところ、きちっとした維持用量を決定するには6カ月間のダブルブラインド試験が必要だという結論が当時の開発ガイドラインに出ていました。ところが、日本では8週間の試験期間が限界で、それ以上は倫理的にプラセボを投与できないということでした。そして、8週間の用量漸増をしたところで試験が終了となる日本のデータと、試験期間の途中の同じ時点における海外のデータを比べたら、ほとんど用量は同じでした。つまり、試験期間を12週間、16週間まで延ばすと用量はどんどん上がってくるのですが、日本では8週間で試験を終了して、そこで維持用量を決めたので低くなってしまったのだらうと考えました。いわゆる民族差とか、血中濃度などはほとんど差がなくて、Parkinson病に関して言うと、ダブルブラインドのデザインでは当時は試験期間を長くできなかったというのが、用量が低くなった理由としてありました。

野元 今は、一緒になっているのでしょうか。

久米 今は多分用量漸増期間が12週間で、しかも先生がおっしゃったように海外で先に終わっ



菊地誠志氏

ているので、「このぐらいの用量はいけるはずだ」というような意気込みがあって、そういった先生方を集めて治験を行いますから、ほとんどグローバルの用量に近くなっています。昔はそれはやってなかったので低い用量で止まりました。

### 診療ガイドラインについて

野元 グローバルということで、用量は大きなポイントの一つになると思います。最新治療に関しては、後でまた触れたいと思いますが、ガイドラインはどの分野でも一般的というか、診療時の考慮事項としてあたりまえになってきました。このガイドラインは日本でのエビデンスだけで作成することは困難ですが、これにつきまして菊地先生いかがですか。

菊地 まず、ガイドラインはどうあるべきかということですが、そもそもガイドラインというのは米国でできたのでしょうか。米国のInstitute of Medicineが「ガイドラインの定義」というのを出しています。日本では、Mindsという機関が、ガイドラインについていろいろと情報発信をしています。『診療ガイドライン作成の手引き』という本も出しています。でき上がったガ

イドラインをどう評価するかということに関しては、AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)を紹介しています。

また、国際的な会合がいくつかあって、ガイドラインの未来というか、「こうあるべきである」というのを話しあっています。Mindsのホームページで、G-I-N会議 (Guidelines International Network Conference), Cochrane Colloquium 会議が紹介されています。日本の場合は、ガイドラインの作り方とか評価の仕方というのは、ガイドラインを作成していらっしゃる先生方はよくご存じで、「Mindsの推奨に則ってやっています」と書いてあります。私も神経内科分野で幾つかガイドラインの作成に参加していますが、だいたい作り方、評価の仕方というのはこの基準を参考にしながらやっています。

しかし、欧米のガイドラインは、あまりそういう基準にはとらわれず、いろいろなスタンス、いろいろな立ち位置から作成されており、むしろ統一がとれてないのは欧米の方だという感じがします。Parkinson病のガイドラインについていえば、米国神経学会、ヨーロッパ神経学会、それからMovement Disorders Society、あとは英国のNICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)などを比べてみますとまったく違います。クリニカルクエスチョンを立てているかどうかも違いますし、「推奨」するとき、エキスパート間でのコンセンサスを取り入れるところもあれば、逆にそれは頑にやらないと宣言しているところもあります。やらないというのは米国の神経学会です。NICEはむしろプライマリーというか、地域の先生方を対象にしていて、専門家が見て参考になるというものにはなっていないということがあります。したがって、標準化が可能であるかを考えてみますと、画一的な「形式」というのは現状では無理だと思います。

我々としては、ガイドラインの作成過程が明

らかにされていて、透明性が保たれているか、どうしてこうなったかが説明できているか、またどう説明されているかを個々にしっかり押さえていかないと、ガイドラインをうまく活用できないと思います。治療ガイドラインの形式的なグローバル化、標準化というのは現状では無理でしょうし、立ち位置がそもそも違うのですから、むしろ、いろいろな立場から述べることは必要なので、いろいろあってもいいのかなと思います。

一方で、日本の学会から多くのガイドラインが発表されていますが、英訳するということが大切だと思います。すでにいくつかのガイドラインが英訳されていまして、特に消化器系の肝・胆・膵の領域では、多くが英訳されています。神経内科関係では、脳卒中のガイドラインが英訳されています。これは、外国のガイドラインとの比較を可能にするということ、それからある意味で他流試合ですね。

いままでは、形式的にガイドラインの標準化が可能かどうかというお話しをしました。次に、内容的に標準化が可能かどうかということですが、先ほどのお話にもありましたが、やはり民族差ですね。体型以外にいわゆるファーマコゲノミクス (Pharma-co-geno-m-ics, Pharmacology (薬理学) と Genomics (ゲノム学) との造語) とか、ファーマコジェネティクス (ファーマコゲノミクスを取り込んだ臨床試験・臨床研究) とかの観点があると思います。ファーマコゲノミクスの観点もいれて、それぞれについて、推奨を書くとなると膨大な量になります。ガイドラインは、理論的には統一的なものにできるかもしれませんが、それだとコンパクトさという大事な要件が失われます。

また、未承認薬とか承認薬の適応外使用をガイドラインに入れていくかどうかということがあります。今後、TPP (Trans-Pacific Partnership, 環太平洋連携協定) が、未承認薬および承認薬



久米明人氏

の適応外使用の扱いにどういった影響をもたらすかというのは、注目していきたいと思います。今でも、外国とくにアメリカで使われている薬が使えないということで、日本ではグローバルスタンダードな治療が行われないうことがいわれることがあります。また、ガイドラインをどのくらい使っていたかを医療の質の評価、クオリティー・インディケータに使うということもありますので、未承認薬および承認薬の適応外使用を早く日本の診療で使えるようにしようという要求が出てくるかもしれないと思います。

いずれにしても、日本のガイドライン作成に関わって思ったことは、日本人のデータがあまりにも少ないということです。先ほどのグローバル臨床試験の話にもなってくるでしょうが、これは非常に寂しい感じがします。

野元 非常に大事な点をお話いただいたと思います。ガイドラインというのは、いま、医療事故というか、訴訟になったときの資料にされるという方向になっておりますので、現場では一層大事な指針になりつつあると思います。その場合に、ガイドラインにも地域差、国差があります。ご指摘いただいたように、英国の場



岩城寛尚氏

合には行政当局がつくっておりますので、医療の経済化を含めてガイドラインをつくるという立場をとっております。ヨーロッパの神経学会も、日本の神経学会もそうですが、学会では、「最善の治療をするには、どうすればよいか」というスタンスでつくっております。また北米の場合には、ガイドラインの広がりには保険会社が関わっているといわれており、それぞれの地域でガイドライン作成の事情が異なっていると思います。

もう一つは、日本からの発信です。脳卒中も、消化器系も英訳版を作成していますが、もっと、日本で作成したガイドラインを海外へ発信すべきというご指摘をいただきました。いちばん大事な点ですが、元になるエビデンスについて日本での検討がどれだけあるかという課題があります。エビデンスの作成には時間がかかると思いますが、日本にいちばん合うガイドラインをつくり上げていくということが大事だというご指摘をいただきました。

望月 ガイドラインがどのように使われたかとか、その結果どうなったかというような検討は行われているのでしょうか。

菊地 使用状況に関してアンケート調査が行

われましたが、しかし、ガイドラインを使用することでアウトカムにどのような影響があったかどうかと云うことに関する大規模長期の研究は、少なくとも日本の神経内科領域ではまだ実施されていないように思います。

久米 肝疾患は欧米人と比べて日本人に多くて、日本にデータがたくさんあるので、日本のガイドラインが海外から評価されているのでしょうかね。

菊地 脳卒中ガイドラインでは、推奨度というところで、弱いエビデンスでも強い推奨を出すというロジックを提案しています。ガイドライン作成委員の先生方が相当の議論を重ねてコンセンサスに達したものと思われま

す。久米 エビデンスではなく専門家の判断ということですね。

菊地 推奨のCというところではC1とC2があって、「C1：行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない」「C2：科学的根拠がないので、勧められない」の二つに分けたというのが要点ですね。

野元 専門家の意見が、推奨のCで出てきますね。

久米 脳卒中に関して言うと、データは海外の方が圧倒的に多いということですが、たとえばMRIの普及は日本が世界で一番なので、画像診断のデータというのは、多分日本がいちばん豊富でしょうね。

菊地 そうだと思います。また画像データのフォローアップについても日本のデータの方が豊富だと思います。ただ、果してエビデンスを創出するような形で実際にデザインされているかが課題と思います。

久米 日本のなかにも、海外に発信できるものがあるという例ですね。

菊地 神経学会でつくっているガイドラインについても、やはり英訳して、海外へ情報を発信し、評価を受けることが必要ではないかと思

います。

## 医療情報のグローバル化と日常診療について

野元 ありがとうございます。続きまして久米先生にお願いしたいのですが、実際に患者さん、またご家族が海外から最新情報を入手して受診されることも多くなったと思います。そのような状況に対して、先生のご意見、アドバイスをお願いできればと思います。

久米 野元先生の言われた患者さんがインターネット等でいろいろ情報を入手されたとき、疑問に思ったことを誰に尋ねるかという、いちばん身近にいる専門家か、かかりつけの開業医になります。風邪で診察にみえるのですが、「風邪はさておき、ところで先生……」と言って、バサッと資料を取り出して質問をされたりします。

先ほどのガイドラインとも関係がありますが、開業医ですと、診断よりもまず治療を優先します。とくに他の診療科で「何も異常ないから」と言われて最後に神経内科を受診されることの多いのがペイン(pain)です。すなわち慢性の頭痛や神経痛です。何か治療をしなければいけないと思って疼痛治療のガイドラインを調べるのですが、これまでは推奨されている薬は適応外か未承認薬で、ほとんど治療薬が使えませんでした。この2年ぐらいで、ようやく幾つか市販され、トラマドールが使えるようになり、プレガバリンもようやく適応が広がり、ラインナップが揃いました。ガイドラインではファーストラインにある12時間貼るリドカインパッチ®が使えないので、早く承認されることを期待しています。以前は薬が使えず愕然としたことがありましたが、最近は治療薬が揃い、国内、国外のガイドラインを参考にして、治療できるようになってまいりました。

先ほど新薬の承認が日本では遅いと言われていましたが、Parkinson病の患者さんで、食べられなくなって胃瘻をしようとしたのですが、切除胃だったのでできないと言われて、結局日本ではまだ治験中だったロチゴチンの貼付薬を輸入して貼るということもやりました。また、ドネペジルが5mgまでしか使えなかったとき、患者さんが調べて、「10mgがいい」と言われて輸入したことがあります。「5mgを2錠飲めばいいじゃないか」と考えたのですが、保険が通らないので患者さんが調べられて、ジェネリックでしたら、価格も安いので輸入して使うということもありました。

あとは、抗うつ薬ですね。世界で最もよく使われたSSRIのフルオキセチンという薬がありますが、日本では治験がうまくいかなかったので使えないですけど、インターネットを通じて安く手に入るのでフルオキセチンを輸入して使う方がおられます。

野元 グローバル化により、もっと広い知識が必要になるということになりますね。その場合は、全部海外の添付文書(insert package)を使うことになりますか。

久米 そういうことになります。

野元 インターナショナルな診療が要求されるということですね。いま自己輸入が規制緩和され、ご自分で使う分に関しては、早く入手できるようにになりましたね。

私は20年前に患者さんの要請でサリドマイドを輸入しましたが、未承認の薬を輸入して治療することは一層増加してきました。

久米 そうですね。昔はALSに対するリルゾールなど、本当に難病のケースしかなかったのですが、今は抗うつ薬などcommon diseaseの薬が輸入して使われるようになりました。

野元 海外で使われている治療薬の知識も要求されることが増えてきたということですね。

続きまして今度は、岩城先生にお願いしたい



と思います。先生は卒後4年目で後期研修中ですので、先生にとってみるとグローバル化は特別のことではなくなっていると思いますが、学生時代を含めて海外との関わりを感じるような出来事を紹介していただければと思います。

岩城 これまでグローバル化ということ、それほど意識してはいなかったのですが、最新の治験や臨床研究の結果をすぐにアップデートして新しい診断や治療のサセプションをしてくれる診療情報データベースは良く参照します。更新日を確認すると半年や1年以内に更新されていて、目の前の患者さんに行っている治療が、妥当であるかを確認するためには、臨床経験が少ない分役立ちます。英語圏のデータベースですが、基本的に医療は国境がないからこそ使えます。また、自分が教科書で勉強したことに比べて記載が違うことがあり、調べてみると、新しいエビデンスが出て書き換わっているということもよくあります。臨床にインパクトを与えるような研究はおもしろいと思わしてそれで徐々に臨床研究にも興味がわきました。

大学院に入って、実際に自分で臨床研究をさせてもらうことになって、プロトコルを作ってみると全然わからないことがたくさんあって、臨床研究倫理指針はもちろんですが、ICHガイドラインやGCPを参照して、一つひとつ「それに適合しているのか」というのを確認しながら作りましたけれども、それがオン・ザ・ジョブ・トレーニングになりました。その結果、治験に関わったときに感じていた、手順や記載事項の煩雑さについても、世界中で同じプロトコルで実施するため必要であることが納得でき、前よりは少しは質の高いデータが出せるようになったと思います。

また、そういうことを通して、新しいエビデンスをつくっていくためには何をすればいいかということ勉強しておくというのは、すごく

大事だと感じ、診療と並行して臨床研究のノウハウを学ぶ必要性を感じました。

野元 診療で目の前の患者さんを診て、治療方法を調べる時には、どういう方法をとっていますか。

岩城 たとえば先ほどの診療データベースや先行する文献を探します。もし、適応外や国内未承認薬であれば、倫理委員会に審査を申請して、承認を受けて使っております。

野元 海外の薬を利用するということになると、国内では未承認の薬を治療で使わないといけない。研究は別にして患者さんの治療のために用いるcompassionate use（人道的配慮により未認可薬を患者に使用すること）がありますね。

望月 昨年米国神経治療学会に参加してきました。この学会ではFDAとかNIHの担当官が来て製薬会社やアカデミアと一緒に議論して、どういう治験デザインが良いのか、国際共同治験をどうするかなどの検討をされていました。参加して、そんな話ができるというのはすごく勉強になりました。

野元 おっしゃる通りですね。北米では、学会のなかに産官学が入るといえるのは多いですね。日本でも厚労省が主導してレギュラトリーサイエンス学会が立ちあがって、今年で3年目になると思います。日本臨床薬理学会でも毎年、産官学でシンポジウムを行っています。治療開発に関する議論を産官学で行うのは、軌道に乗りにつつあると考えていますが、「みんなで力を合わせて新しい医療をつくっていきましょう」というのを進めておりますので、日本でもその方向に進んでいます。

#### 先進医療における日本の貢献について

野元 先々週の米国の学会では医療機関の医師を対象にして、いかにしてFDAに申請すれば

いいかというシンポジウムを組んでいました。大学病院等からの申請が月に200件あり、うまくいけば、その結果で承認してお薬になっていきます。実際はフェーズI, フェーズIIaぐらいまで実施して、その後はパテントを会社に譲るか、共同して研究開発を進めており、それが北米の創薬のパワーになっています。今、先生が言われたような、学会から生まれてくる開発がありますから、医療機関の役割は非常に大きいですね。このことについて岩城先生、学生のときの経験を話してもらえますか。

岩城 私が学生のときに、大学の先輩が教室の技術を実用化するプロジェクトを立ち上げられて、それに1年ぐらい参加させてもらいました。いろいろな方の意見を聞いて、いちばん早く実用化できる場所はどこか相談しましたが、そのときの環境では、「米国でやるのがいちばん早いだろう」ということになり、米国で臨床試験の申請を出して治験を開始しました。

臨床研究の枠組みがある程度グローバルにコンセンサスのとれた形になっているので、日本人のグループでも実際に米国で臨床研究を始めるということができ、医療のグローバル性を感じました。

久米 既に創薬学科というのが幾つかの大学にできています。これからは日本でも北米やイギリスのように産官学が一緒になって、そういった土壌を若い人たちが立ち上げていくのを期待しています。

菊地 臨床研究中核病院などが整備されて、アカデミアのシーズを臨床研究で進めることが増えていますね。

野元 北海道大学は昨年中核病院になりましたね。大学病院等で医師主導で治験をしてもらい、うまくいったらフェーズI, IIa位まで実施してPOC (Proof of Concept) ができたら、後は会社で進めてもらう。そういうことを日本でも整備事業として進めているという状況です。

菊地 アジアでの治験を進めて、イニシアティブをとるといいと思います。

野元 確かに、現在は薬の約半分が北米で開発されていますし、2番目がイギリスになっていて、少しの差で日本となっていますので、日本も非常に発展しています。

今度は、最初のところに返りたいと思いますが、日本の臨床試験の優秀な点とありますか、最近幾つか薬剤が出たなかで、日本だからうまくいったというのが幾つかあると思いますが、そういう点を望月先生、少し紹介していただけますか。

望月 最近では、プレガバリン (リリカ®) が日本で開発され市販後の臨床試験に成功した薬剤ではないかと思っています。この薬剤は、まず帯状疱疹で適応を取得した後に市販後治験を行い、末梢神経性疼痛の適応を取り、それから腺維筋痛症、中枢神経性疼痛の方にも適応拡大となりました。市販後臨床治験を最初から計画して、多施設二重盲検治験でエビデンスを取って適応拡大をして、論文報告で海外に発信しながら、実績を伸ばしています。ふらつきなどの副作用が多い薬剤ですが、パンフレットを配ったり、冊子を配ったりして、「こういう副作用がある」という指導を開業医の先生にもきちんとわかりやすいように行ったようです。用心するべきところはきちんと指導しながら、計画的に市販後の適応拡大をやって使用量を伸ばしています。

もう一つは、シロスタゾール (プレタール®) ですが、厚生労働省の指示で脳梗塞の二次予防の効果をアスピリンと比較検討しました。もともと下肢の動脈硬化性閉塞症の適応でしたが、市販後に脳梗塞の二次予防に対してアスピリンとの多施設二重盲検試験を行って、市販後のアスピリンに比べて優れているというエビデンスを確認し、Lancet Neurology誌に論文を出しています。産官学のコンビネーションで立派な成果ができています。

座談会

市販後の臨床治験によりエビデンスを出していくのは、会社側も医師も大変だと思うのですが、先ほどの用量も踏まえて、日本でさらに力を入れるべきだと思います。質の高い治験を行うことでより質の高い日本発の臨床論文も増えて行くと思います。

菊地 市販後にエビデンスを創出するような研究についてですが、海外では市販後に同効薬との比較試験などが行われて、パブリッシュされていますが、日本の場合にはそれが少ないと思います。市販後に臨床現場でどう使っていくかというときに、市販後の臨床研究は絶対必要だと思います。『ネイチャー』『サイエンス』という基礎論文では世界で4位だけれど、臨床の一流誌みたいなものでは14位ということです。

野元 次の5年のデータが出て、臨床研究では日本は25位とさらに低下しています。

菊地 それはどうしてでしょう。やはりしっかりとした市販後の研究がされていないことが理由なのではないでしょうか。日本では、製薬会社がなかなか市販後研究をサポートしないというか。

野元 先ほどのシロスタゾールの市販後試験は、承認時の宿題として厚労省で指示して進めたもので、産官の共同で非常にうまくいった例ですね。

先ほどご指摘いただいたプレガバリンは鎮痛剤としてよく使われている薬ですが、海外と同じ用量で承認になっています。これまでの例ですと、日本ではかなり低い用量で申請して承認になっていたと思いますが、最近は海外と同じ用量で承認されています。ただ、使い方にコツがありまして、最初から高齢者に推奨用量を使うとめまい、フラつきが起こるため、少ない量から使う必要があります。シロスタゾールは、市販後の臨床試験で優れたエビデンスを生み出していますが、菊地先生からも指摘いただきました。日本では臨床論文が少ないということに関係があると思いますが、市販後の臨床研究を

進めていくことが重要になっています。

ありがとうございました。今回は日本からのエビデンスの発信につきまして、最近Parkinson病のなかではロチゴチンとイストラデフィリンの臨床試験が終了し、今年に発売されていますが、海外でも日本でも臨床試験を行い、日本の臨床試験が一番いい効果が出せました。用量設定もうまくいっており、日本で行う臨床試験はレベルが高いということを示せたと思います。

またダビガトラン(プラザキサ®)もグローバル試験を行っていますが、サブ解析で日本の症例解析ではよりよい結果が出ており、日本の臨床研究のレベルの高さが確認されつつあると言えます。今までは臨床研究は「日本は臨床研究の量も少ないし、エビデンスもうまく出せない」と言われてきたと思いますが、これからは、「日本の臨床研究はとても精度が高く質がいい」という、自動車と同じような評価を受けてもらえる態勢になりつつあると思います。

望月 イストラデフィリンは、アメリカでは承認されませんでした。日本での臨床試験で成功して、再度アメリカで開発する予定だと聞いています。

野元 日本から海外に発信できるということになり、これからの時代を象徴する一つの出来事になるのではないかと楽しみに期待しております。

菊地 日本を含むアジアに多いという疾患があります。POEMS症候群やNMO(視神経脊髄炎)の治療研究では、アジアでの治験を含めて、日本がリーダーシップをとって進めていくべきものと思います。

久米 私は開業医で看取りもずっとやっていますが、延命治療といわれるような終末期の医療については、どこかで誰かが線を引いてほしいなといつも思うのです。日本の超高齢者の問題については、こういった形が理想か、死生観や人生論とか、終末期医療の指針を日本か

ら出せるといいのかなと思います。

野元 人口の高齢化において先進国ですので、そこを活かして高齢者医療のモデルを世界に発信し、また成果を産業として輸出できるようにしたいですね。

菊地 アメリカなどの場合、「人工透析は何歳までが適応」というのがあると聞いています。それは、むしろ保険会社との契約というか、規制というか、決まりみたいなものと思います。倫理観でも人生観でもありません。日本ではフリーアクセスなので、だからこそ倫理的観点からの議論を深めていけるとと思います。PEGの問題もあります。年齢で区切るというのは一種の差別主義だとも言われます。

野元 グローバル化というと、外国の情報が入ってくるという話が多いのですが、今後の医

学医療は日本でモデルを作成して海外へ発信し、世界に貢献するという重要な分野になると思います。

菊地 TPPの影響はどうでしょうか。

久米 今後の課題となっていますが、とにかく世界に遅れないために、大学病院などでは高度先進医療を発展させていただいて、ぜひ世界に向けて貢献し、使ってもらえる高度医療を推進していただきたいと一開業医としては切に思います。

野元 本日は参考になるディスカッションをありがとうございました。これで終了したいと思います。どうもありがとうございました。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

# パーキンソン病の病態と治療および今後の課題

岩城寛尚

Hiroataka IWAKI

愛媛大学医学系大学院薬物療法・神経内科学助教

野元正弘

Masahiro NOMOTO

愛媛大学医学系大学院薬物療法・神経内科学教授

## I はじめに

パーキンソン病は、黒質ドパミン神経細胞の変性を主体とする進行性疾患である。有病率は10万人当たり100~150人であり、日本国内に12~18万人の患者がいるとされる。男性の方が若干女性より多く、通常50代以降に筋のこわばり(固縮)、体の動かしにくさや動作の緩慢さ(無動・寡動)、転びやすさ(姿勢反射障害)、歩行障害などで発症する。また、多くは安静時に上肢や下肢の一定のリズムの振るえ(安静時振戦)を伴うが、ないこともある。発症後5年間程度は薬によく反応する時期があり、ハネムーンピリオドと呼ばれる。その後は薬が効いて体が動きやすい時間(オン時間)と体が動きにくい時間(オフ時間)が出現するようになる。これはウェアリングオフ<sup>\*)</sup>と呼ばれ、服薬間隔を短くすることで対応する。またオン時間においては、目的とした動き以外の独特の不随意運動(ジスキネジア<sup>\*\*)</sup>)が出現するようになり、この場合は1回の服薬量を減らして回数を増やしたり、補助的な薬剤を追加したりして薬物調整を行う。しかしながら適切な薬効を得られる時間は徐々に短くなり、オン時のジスキネジアが顕著になる一方で、オフ時には体が動かなくなる両極端な状態で過ごす時間が多くなり、発症20年程が経過すると自力移動が難しくなる場合がある。また、嚥下も悪くなり、進行期では誤嚥性肺炎などをしばしば発症する。さらに寝たきりにまで進むと、数年間で死亡する。

パーキンソン病の病態理解が進み、治療の選択肢も増えたことから、近年は発症後も日常生活に支障

なく過ごせる期間が長くなっており、平均寿命を超える方々も少なくない。しかしながら根治的治療はまだなく、新たな治療法の開発が求められている分野である。本稿では、パーキンソン病の病態と治療の概要について述べる。

## 2 病態

パーキンソン病の主要な病態は、ドパミン神経細胞の変性と脱落である。ドパミン含有神経細胞群はA8~A17までの10群に分類されており、主に中脳に分布する網様体(A8)、黒質(A9)、腹側被蓋野(A10)領域から各所に線維を送っている(表1)。

中脳-辺縁・皮質系は意欲、報酬や記憶などに関与しており、パーキンソン病の非運動症状のうち、抑うつや認知障害などの症状と関係している。<sup>1)</sup> 中脳-線条体系は、脳内のドパミンの80%が含まれる主要な経路で、大脳基底核回路を通して目的とした運動を開始し制御する(図1)。<sup>2~4)</sup> 大脳基底核回路は直接路と間接路の2つに分けられるが、直接路においては黒質緻密部(substantia nigra pars compacta: SNc)のドパミン神経細胞がD1受容体を介して、淡蒼球内節(globus pallidus interna: GPI)と黒質網様層(substantia nigra pars reticulata: SNr)の神経細胞に抑制をかけていた線条体(striatum)神経細胞を興奮させ、GPI/SNrからの抑制が弱まった視床(thalamus)、大脳皮質(cerebral cortex)が興奮する。また間接路においては、SNcのドパミ

表1 中脳ドパミン経路の主な投射部位とその機能

ドパミン細胞局在	主な投射部位	機能
赤核後方部(A8)	A9, A10に準じる	-
黒質緻密部(A9)	大脳基底核(主に線条体)	運動の制御
腹側被蓋野(A10)	大脳皮質, 辺縁系	意欲, 報酬

\*1,2 ウェアリングオフとジスキネジアについての用語解説は、884頁参照。

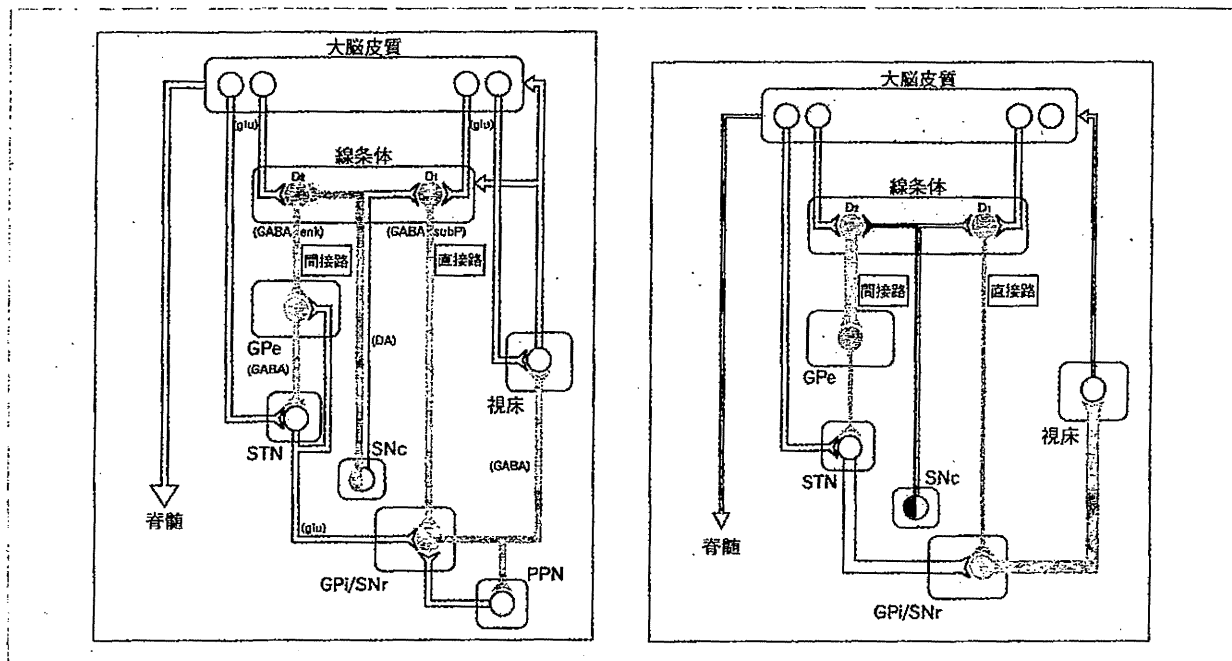


図1 大脳基底核回路

左図：黒質緻密部(SNc)を起始核とするドパミン神経細胞は、促進性ニューロン(○で表現)がD1、抑制性ニューロン(⊙で表現)がD2受容体を線条体内で刺激し、その後それぞれの機序を介して共に結果として視床、大脳皮質を興奮させ、運動を円滑に制御している。  
 右図：パーキンソン病の脳中では、黒質変性により線条体のドパミン刺激が低下し、視床・大脳の十分な興奮が起きないため運動障害が生じる。

ン神経細胞はD2受容体を介して、淡蒼球外節(globus pallidus externa: GPe)を抑制していた線条体神経細胞に抑制をかける。その結果GPe神経細胞による視床下核(subthalamic nucleus: STN)の抑制が強まり、STNから投射する神経細胞のGPI/SNrへの興奮が減弱する。そのため同部位から視床への抑制は弱まり、大脳皮質は興奮することとなる。すなわち、黒質緻密部のドパミン神経細胞の興奮は直接路、間接路いずれの経路においても視床と大脳皮質を興奮させ、運動を円滑に行うことに寄与している。

一方、パーキンソン病発症時には黒質ドパミン神経細胞は半減しており、線条体でのドパミン含有量も20%以下と著しく低下している。<sup>9)</sup> これら大脳基底核回路へのドパミン入力減少は固縮や無動などのパーキンソン病独特の運動障害となって表れる。現在の治療は、この減少したドパミン入力を増やすことを目的としており、例えばドパミンの前駆体であるL-dopa(レボドパ)や、ドパミン受容体刺激薬などが使用される。レボドパ自体の半減期は1時間であるが、特に初期においては線条体の神経細胞ドパミン貯蔵・放出調整能力が保たれているため、症

状は治療によく反応し1日1回の内服でも1日中効果は保たれる。しかし、更に神経細胞の変性が進むと、ドパミン貯蔵・放出調整能が低下し、血中濃度の速やかな低下に伴って脳内のドパミン入力もすぐに低下してしまう。これが臨床的にはウェアリングオフ現象となって現れる。また逆に一時的なシナプス間隙のドパミン過剰状態は、運動過剰を惹起しジスキネジアとして表現されるようになる。

### 3 薬物治療

#### 1. レボドパおよびカテコラミン代謝調整薬

ドパミン自体は血液脳関門(blood brain barrier: BBB)を通ることはできない。しかしその前駆体のレボドパはBBBを通過して中枢に移行し、ドパミン神経細胞内で芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ(L-amino acid decarboxylase: AADC)の代謝を受けドパミンとなる。ただし経口内服されたレボドパは、そのほとんどが腸管や血管内皮などが持つ末梢のAADCでドパミンに代謝されてしまい、脳に到達するものはわずか1~3%である。さらに、末梢でのドパミンは悪心・おう吐などの消化器系副

作用や、不整脈などの循環器系副作用を起こすなど、臨床的に望ましくない効果が多い。そこでほとんどの場合は、AADC阻害薬(decarboxylase inhibitor: DCI)がレボドパと一緒に用いられる。DCIは末梢でのレボドパからドパミンへの変換を抑制する(図2)ため、DCIと一緒に内服することで副作用を軽減しながら、脳内移行量は5倍程度増加させることができる。<sup>6)</sup> なお、現在使用されるDCIはカルビドパとベンゼラジドの2種類であり、日本ではカルビドパ含有製剤はレボドパとの比は1:10、同様にベンゼラジド含有製剤は1:4となっており、同じレボドパ量の場合一般的にベンゼラジド含有製剤の方が、最高血中濃度は高くなる。

またレボドパの代謝には、AADCとは別に、カテコール-O-メチル基転移酵素(catechol-O-methyltransferase: COMT)も関与している。レボドパ/DCI製剤を内服した場合、レボドパの半分はCOMTで代謝されるが、それに対する拮抗薬であるエンタカポンを用いることで、中枢へのレボドパ移行効率を更に改善することができる(図2)。<sup>7)</sup> 一方、中枢のドパミンはモノアミン酸化酵素(モノアミンオキシターゼ: MAO)によって代謝される。MAO-Bは神経外に存在してシナプス間隙のドパミンを分解するが、MAO-B阻害薬であるセレギリンを使用することでシナプス間隙ドパミン量が増加し、ドパミン入力を増強することができる(図2)。

## 2. レボドパ治療の問題点

レボドパはパーキンソン症状に対する効果が最も強く、治療の核となる薬剤であるが、その血中半減

期の短さが欠点であり、進行期においては上述したように、ウェアリングオフやジスキネジアといった問題を引き起こす。臨床医は臨床症状に応じてレボドパ/DCI製剤をDCIの配合比で使い分けたり、COMT阻害薬やMAO-B阻害薬を併用して、できるだけ脳内のドパミン濃度を治療域の間に保てるように処方工夫する。またレボドパは、経口内服時には吸収が安定しないことも問題である。特にパーキンソン病の進行期では腸管運動が低下しやすいことが予想され、内服したレボドパが胃に停滞して吸収に時間がかかったり(delayed-on)、吸収されなかったり(no-on)することもよく起きる。これに対してはモサプリドやドンペリドンのような消化管運動亢進作用を持つ薬を使用したり、懸濁して吸収しやすくしたり、内服と食事の時間の関係を調節する。しかし、安定的な効果が得られ難いことも多い。これに対して胃瘻を増設して胃-空腸チューブを留置し、そこからレボドパ/カルビドパ懸濁液を持続的に投与する方法が開発された。この方法では血中のレボドパ濃度を一定に保つことが可能で、血中濃度の変化に伴う進行期の運動合併症に対して効果が期待できる。現在、日本でも治験が行われているところである。

## 3. ドパミン受容体アゴニスト

ドパミン受容体にはD1グループ(D1, D5)とD2(D2S, D2L, D3, D4)グループが存在する。痙攣や排尿などの拮抗作用も多いが、自発運動に対しては相補的に作用する。選択的D1アゴニストは痙攣や肝毒性などのため臨床応用は実現せず、現在臨床使用されるものは、すべてD2刺激作用を持つ。この中で、D1受容体刺激作用も併せ持つのは麦角系のベルゴリドとカベルゴリンであり、D2受容体に選択性の高いアゴニストとしては非麦角系のロピニロールとプラミペキソールがある。これらのアゴニストの臨床的な効果はレボドパを超えないが、利点は血中半減期が長いことであり、ウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症を緩和する。

また、パーキンソン病早期では、レボドパを使用した場合と比較して運動合併症の発現時期を遅らせることができるため、70歳以下のパーキンソン病患者には積極的に用いられる。アゴニストの中でも半減期はカベルゴリンが最も長く1日1回投与が可

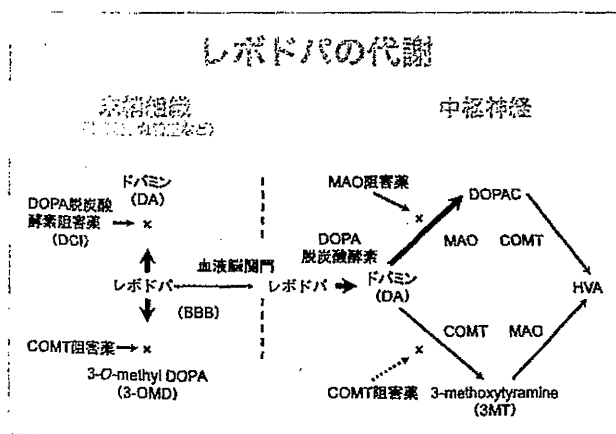


図2 レボドパの代謝

能である。ベルゴリドやプラムベキソール、ロピニロールは通常1日3回投与だが、最近プラムベキソールとロピニロールは徐放剤が開発され1日1回の内服で血中濃度を持続させることが可能になった。

そのほかに、特殊なアゴニストとしてアポモルフィンがある。D1/D2受容体刺激作用が強く、臨床量でレボドパ同様の効果が期待できるものの、注射薬のためオフ時のレスキューとして用いる。細かな使い分けとしてはプラミベキソールのD3受容体親和性が抗うつ効果と関係していると考えられ、臨床試験ではパーキンソン病の抑うつに対しての効果が認められている。<sup>8)</sup> また、ロピニロールはD2/D3受容体親和性の比がドパミンと同じでより生理的であり、幻覚などの副作用が出にくいといわれることがある。新しい薬剤としては2012年12月にロチゴチンが製造販売承認を受けた。抗パーキンソン病薬として初めての貼付剤であり、患者によっては服薬コンプライアンスが向上することが期待できる。

#### 4. ドパミン受容体アゴニストの問題点

一般にアゴニストはレボドパより効果は少なく、副作用は多い。まず末梢のD2受容体刺激作用により消化器系の副作用が出やすく、これに対してはBBBを通過しないD2受容体拮抗薬であるドンペリドンを併用することで軽減を図る。また、幻覚や精神症状もアゴニストの方がレボドパより起こりやすい。腹側被蓋野(A10)から辺縁・皮質系へ至るドパミン回路の過剰刺激(D3, D4受容体などが関与する)やセロトニン作動性/ドパミン作動性神経の不均衡が原因となっているといわれるが、詳細なメカニズムは分かっていない。幻覚が生じた場合はアゴニストやレボドパの減量が必要となるが、やむなく抗精神病薬を使用することもある。この場合はD2受容体拮抗作用が少なく、5-HT<sub>2A</sub>受容体に対する結合能の高い非定型抗精神病薬を用いる。

運転をしている患者は、突発性睡眠の副作用にも注意が必要である。中脳腹側被蓋野のドパミンニューロンは視床と辺縁系を介して覚醒に関与している。実験的にはD2受容体刺激は低用量で徐波および睡眠を促進して眠気を催し、高用量では徐波およびレム睡眠を減少させ、覚醒を誘導するとされている。<sup>9)</sup> 経験的にも突発性睡眠はアゴニスト導入初

期に多く、また非麦角系の方が麦角系より多く報告されている。一方、麦角系アゴニストはセロトニン受容体(5-HT<sub>2B</sub>)刺激作用が比較的強いことから、線維芽細胞の増生による心臓弁膜症を発症することがある。麦角系アゴニストを使用する場合は定期的な心エコー検査が必要である。

#### 5. その他の治療薬

レボドパとその代謝調整薬、ドパミン受容体アゴニストと比較するとパーキンソニズムに対する効果は弱い、それぞれ特色があり補助的に使用するその他薬剤について簡単に触れる。

アマタジン(A型インフルエンザ)の治療薬であるが、恐らくNMDA受容体拮抗作用を通じてパーキンソン病の運動症状に一定の効果を持つ。高用量用いることでジスキネジアを抑制する効果があるが、腎機能低下例では中枢濃度が高くなり、幻覚や異常運動などの中毒症状が出るため注意が必要である。<sup>10)</sup>

ゾニサミドはもともと抗てんかん薬であり、痙れん発作を起こしたパーキンソン病患者で偶然効果が発見された。機序は不明なものの、てんかんに用いる量よりはるかに少ない量でオン症状とオフ症状の両方を改善する効果がある。

ドロキシドパはノルアドレナリンの前駆物質で、AADCによってL-アドレナリンに分解される。パーキンソン病において減少する、青斑核のノルアドレナリン神経による刺激を補充することを期待して開発された。すくみ足に対して有効性が示されているが、臨床的には効果を実感できない場合もよく見られる。また、パーキンソン病で合併する起立性低血圧に対しての治療にも使われる。ただし、薬理学的にはDCI製剤と併用された場合は中枢移行が改善されるが、末梢での分解は抑制されてノルアドレナリンは減少するため、起立性低血圧への効果は減弱するかもしれない。

抗コリン薬は古くから使われる薬である。パーキンソン病ではドパミン作動性/コリン作動性神経の不均衡も運動症状に関与していると考えられており、抗コリン薬は相対的に増強しているコリン作動性神経刺激を抑制することで薬効を示す。特に振戦に対して使われることがある。副作用としては口渇、便秘などの一般的な抗コリン作用以外に、中枢



性抗コリン作用として認知機能低下があるため、高齢患者では使いにくい。

## 4 外科的治療

現在行われる主な外科的治療として、STNまたはGPIにおいた電極から刺激を行う深部脳刺激療法(deep brain stimulation: DBS)がある。パーキンソン病の運動症状やウェアリングオフの改善、ジスキネジアに対する効果が期待でき、薬物治療で効果が不十分な場合や薬物治療の副作用が強い場合に適応となる。またSTN-DBSにおいては、レボドパ量も減量できることが報告されている。軽度の認知機能の悪化や精神症状、脳出血などの副作用もあるため適応は慎重に検討される。

## 5 パーキンソン病治療の今後の課題

レボドパを中心とした現在のパーキンソン病治療は、病初期に有効であるが、前述のように進行期の運動症状に対する治療は改善の余地が大きく、今後一層の病態解明と治療薬の開発が待たれる。また、運動症状と比較して目立ちにくい非運動症状に対する治療も十分でない。神経病理学者 Braak らによって、パーキンソン病の神経変性は一定の順序で進行していき、運動症状を呈する中脳・黒質期の前に、迷走神経背側運動核などが障害される延髄期があることが提唱された。<sup>11)</sup> 実際にパーキンソン病患者では運動症状が発現する10~20年以上前から頑固な便秘症を発症していることが多いが、消化管運動の低下以外にも排尿障害、発汗低下、起立性低血圧などの自律神経症状は病状の進行とともに出現し、徐々に悪化する。さらには精神症状や抑うつ、睡眠障害、嗅覚低下、認知機能低下などの中枢症状や痛み閾値の低下など多彩な非運動症状がパーキンソン病患者では認められ、運動症状同様に患者の生活の質を大きく損なっている。これらの非運動症状はレボドパの補充のみでは改善しないため、個別の治療法の開発が必要である。

一方、パーキンソン病の進行抑制を目的とした治療も検討されている。ビタミンやコエンザイムQ10、

ラサギリン、ドパミン神経細胞に選択的神経栄養因子のGDNF、その関連遺伝子産物のニューロツリンの脳内投与などが臨床研究されたが、これまでのところ進行抑制効果を示したものはない。しかし、これらの試験の対象患者群は運動症状を発症しており、病理学的な障害は既に広範囲にわたっている。より早期のパーキンソン病患者あるいはパーキンソン病になる可能性の高い集団をターゲットとした臨床研究の必要性が提唱されており、それにはより鋭敏なバイオマーカーの開発が課題である。またパーキンソン病に対する脳内のドパミン細胞の増殖やドパミン産生、ドパミン代謝改善のための遺伝子導入や、神経細胞変性の原因とされる $\alpha$ -シヌクレインの合成阻害や除去、iPS細胞から作ったドパミン細胞の移植などの試みが研究中である。

## 6 おわりに

パーキンソン病はドパミン細胞の変性を主体として多彩な症状を引き起こす。レボドパが依然治療の主役であるが、新たな薬剤も増えており、これらを適宜使い分けることで予後は改善している。しかし生活の質維持の観点からはまだ十分とはいえない。パーキンソン病患者の数は高齢化社会に伴って増加しており、進行期でも生活の質を維持できる治療法や、あるいは進行予防や完治を目指す治療法を開発する重要性は高まっている。またパーキンソン病の研究は、ドパミンネットワークをはじめとした神経細胞回路の機能解明に寄与しており、大脳生理学的にも挑戦的な分野である。今後ますますの研究発展と新たな治療法開発を期待する。

### 参考文献

- 1) Evans A. H. et al., *Ann. Neurol.*, 59, 852-858 (2006).
- 2) 野元正弘ほか, 日本薬理学会雑誌, 117, 111-122 (2001).
- 3) 中塚晶子, 野元正弘, 日本内科学会雑誌, 92, 1419-1425 (2003).
- 4) 野元正弘, *Clin. Neurosci.*, 19, 634-635 (2001).
- 5) Bernheimer H. et al., *J. Neurol. Sci.*, 20, 415-455 (1973).
- 6) Nutt J. G., Fellman J. H., *Clin. Neuropharmacol.*, 7, 35-49 (1984).
- 7) 加世田俊ほか, 臨床薬理, 31, 326-327 (2000).
- 8) Barone P. et al., *Lancet Neurol.*, 9, 573-580 (2010).
- 9) Chaudhuri K. R., Schapira A. H., *Lancet Neurol.*, 8, 464-474 (2009).
- 10) Nishikawa N. et al., *Parkinsonism Relat. Disord.*, 15, 351-353 (2009).
- 11) Braak H. et al., *J. Neural Transm.*, 110, 517-536 (2003).

---

# 大学における自主臨床研究の 支援体制について

永井 将弘 他

---

愛 媛 医 学

第32巻 第3号 別刷

平成25年9月2日発行

原 著

## 大学における自主臨床研究の支援体制について

永井 将弘<sup>1)</sup>, 山崎 知恵子<sup>1)</sup>, 山下 梨沙子<sup>1)</sup>, 野元 正弘<sup>2)</sup>

1) 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター 2) 愛媛大学大学院薬物療法・神経内科学

### Current situation of clinical research support system in university hospitals

Masahiro Nagai<sup>1)</sup>, Chieko Yamazaki<sup>1)</sup>, Risako Yamashita<sup>1)</sup> and Masahiro Nomoto<sup>2)</sup>

1) Clinical Therapeutic Trial Center, Ehime University Hospital

2) Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine

#### Summary

We carried out a questionnaire survey concerning the current situation of clinical research support system in university hospitals. The questionnaires were collected from 68 out of 80 university hospitals. Clinical researches were partially supported in about 70% of the establishments. However clinical research coordinators (CRC) were involved in the clinical researches in only less than 50% of the establishments. The reason why CRC can't afford to support clinical researches is because they are currently supporting sponsor initiated clinical trials. The contents of the support for clinical researches include: preparation of an application form, research protocol and an informed consent form. For support of CRC, data manager, trial statistician, monitor and fostering of superior investigators are necessary to perform high-quality clinical researches.

Key Words: clinical research, questionnaire, support system

#### 緒 言

2008年から2011年にNature medicine, Cell, Journal of experimental medicineに掲載された原著論文数の国別集計において日本は米国, ドイツ, 英国について4位に位置しており, 主要基礎研究論文数においてトップレベルを維持している。一方, New England journal of medicine, Lancet, JAMAといった臨床研究論文数において日本は25位とふるわず16位の中国にも大きく引き離されている。また, 過去の主要臨床研究論文数での日本の順位は1998年~2002年が12位, 2003年~2007年が18位と徐々にランクを下げてきている<sup>1)</sup>。一流臨床医学雑誌の掲載に耐えうる臨床研究を行うためには, 資金力に加えてプロトコル作成段階から実施, 解析にいたるまで, Clinical research coordinator (CRC), データマネージャー, 生物統計家, Clinical research associate (CRA) など多くの人的サポートが必要である。製薬企業が主導する治験においては日本の競争力は欧米と比べても決して劣っていないものと思われる。しかし,

本学を例にあげても自主臨床研究に対する現状の支援体制は必ずしも十分なものとはいえない。自主臨床研究の推進のためにも各施設の支援体制の現況を知ることが重要であり, 今回, 医学系大学を対象に自主臨床研究の支援体制に関するアンケート調査を実施したのでその結果を報告する。

#### 方 法

2013年1月に愛媛大学を当番校として第46回医学系大学倫理委員会連絡会議が開催されるにあたり, 参加80校に対して事前に自主臨床研究の支援体制に関するアンケート調査を実施した。記名式アンケート用紙を各大学に郵送し, 68校(85%)から回答が得られた。回収した記入済みアンケート用紙を集計, 解析した。

#### 結 果

##### 1) 自主臨床研究の支援部署

30施設(44%)において自主臨床研究は治験とは別

の部署で支援されていた。20施設(29%)では治験と同一部署で支援されており、あわせて約7割の大学で自主臨床研究の支援が行われていた。しかし、自主臨床研究が全く支援されていない施設も12施設(18%)にのぼった(図1)。これらの中には、現在組織整備を含めて支援を検討中の施設や来年度に設置予定の施設も含まれており、今後自主臨床研究を支援する施設数は増えてくるものと思われる。

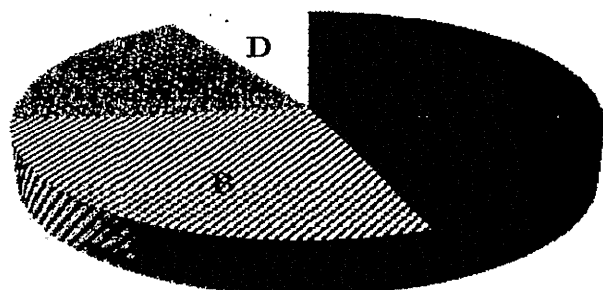


図1. 自主臨床研究の支援部署 (n=68施設)  
 A: 自主臨床研究と治験の担当は別の部署 (44%)  
 B: 同一組織内で担当者を決めて支援している (30%)  
 C: 自主臨床研究は支援していない (18%)  
 D: その他 (8%)

### 2) CRCの支援実態

病院CRCの支援について、半数近い35施設(51%)ではCRCは治験のみに従事しており、自主臨床研究も全て支援している施設はわずか1施設(1.5%)であった。30施設(44%)ではCRCが自主臨床研究の一部を支援していた。治験専属にCRCを配置している35施設のうち、今後自主臨床研究にもCRCを配置する予定があるのは11施設(31%)で、残りの施設は予定がないか、もしくは未回答であった。多くの施設でCRCは十分配置されているとはいえず、このため治験関係の業務で手一杯となり、自主臨床研究に手が回らない現況が読み取れる。

### 3) 支援費用

エビデンスレベルの高い無作為プラセボ対照比較試験などを行うためには、資金力が必要であり、裏を返せば資金力を伴わない臨床試験は科学的妥当性、信頼性に問題がある可能性がある(例えば症例数が十分でない、適切なモニタリングを受けてない等)。自主臨床研究支援に関して54%の施設で必要経費を責任医師あるいは診療科に負担してもらっており、必要経費の全額を負担してもらっている施設が26%、一部負担の

施設が28%であった。支援費用についての取り決めに文書化している施設は24%、大まかな取り決めをしているが文書化していない施設は14%であった。43%の施設では依頼があればその都度検討しているとの回答であった。

### 4) 支援内容

支援内容は申請書作成等手続き、同意説明文書作成、研究計画書作成など臨床研究準備段階での支援が多く、次いで試験薬保管、CRF(症例報告書)記載補助、同意説明補助など実施段階での支援が続いた(図2)。約8割の施設では自主臨床研究の支援をすべて院内職員でまかなっていたが、SMO(治験施設支援機関)にも支援を依頼していた施設もみうけられた。データ処理、統計処理をデータマネージャー等の専門家が担当する施設は約6割で、4割の施設ではこれらの作業を医師が担当しており、データマネージャー、生物統計家が未だ充足されていない問題点が浮き彫りとなった。院内で行われている自主臨床研究すべてに対しモニタリングを実施している施設はわずか7%しかなく、77%の施設では自主臨床研究に対してモニタリングは行われていなかった。16%の施設でモニタリングが一部実施されていたが、そこでの平均実施率は臨床試験全体のわずか5.5%でしかなかった。約半数の施設ではモニタリングをすべて院内職員で対応していたが、約3割の施設においてはモニタリング業務をすべて外部委託しており、残りの施設は一部外部委託していた。監査においてもモニタリングと同様な結果であった。信頼性保障の観点から自主臨床研究においても、今後モニタリング・監査の実施率をあげる必要がある。

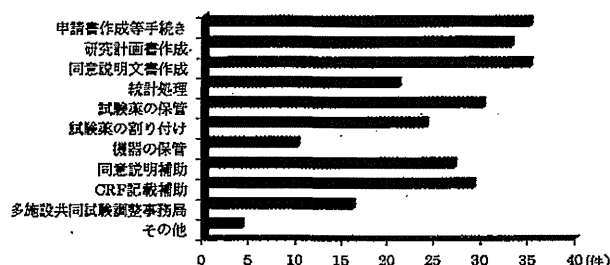


図2. 自主臨床研究の支援内容  
 40施設からの複数回答をもとに集計

### 5) 臨床研究担当医師の育成

「臨床研究に関する倫理指針」の中に「研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その