

第15回 日本臨床薬理学会 1994年12月2日 アクトシティ浜松
シンポジウムII：将来に向けての薬効評価—問題点と対策—

2. 臨床薬理の立場より

大橋 京一*

現在医薬品をめぐるのは国際協調が大きな潮流となっている。わが国から画期的な医薬品を世界に向けて登場させるためには次のごとくさまざまな問題点が指摘されている。1) 治験担当医師のレベル向上, 2) 多施設臨床試験をめぐる問題, 3) プラセボについて, 4) 同意について, 5) 評価項目をめぐる問題, 6) 不適切な統計解析をめぐる問題などである。また臨床薬理の立場からよりよい薬効評価に向けて関与する項目としては, 1) プロトコル作成, 2) 第1相試験, 第2相試験への参加, 3) IRB への参加, 4) 薬物動態解析, 5) 薬物濃度-反応関係の検討, 6) 卒前, 卒後教育による臨床薬理学の普及と啓蒙などがあげられる。今回は治験担当医師と教育の問題と薬物濃度-反応関係について述べる。

1. 治験とは

治験は倫理的側面と科学的側面の調和のうえで遂行されなければならない。治験をめぐる問題が指摘されているが, 根本的に治験とは研究なのか治療なのかの認識のずれに起因するに思われる。両者の側面を持ち合わせているが, 少なくとも医薬品の有効性と安全性に科学的な評価を下さなければならない社会的責務を有するわけである。この点を考えると研究的な面が大勢を占め, しっかりとしたプロトコルの作成と遂行が必須になる。しかしながら対象は病に苦しんでいる患者であり, 医師は治療を優先しなければならない

のは当然である。治験の倫理的側面と科学的側面の認識が治験担当医師には必要になる。

2. 治験担当医師について

治験担当医師の役割は科学的かつ倫理的な臨床試験を実施するうえで大きな位置を占めている。欧米においては治験を成功させるにはよい治験担当医師を見出すことであるとも言われている。一方, わが国では治験担当医師が科学的かつ倫理的な臨床試験の意義についてたとえ理解していたとしても, 実際に治験を実施する医師に理解が乏しいと指摘されており, 治験に携わる医師のレベル向上が望まれている。治験担当医師が治験への取組みが消極的な理由はいくつか指摘されている。治験自体の評価が医学界で低く評価されていた。また治験が単に製薬企業からの頼まれ仕事であると考える医師が多かった。また同種同効薬が多く, 消極的な姿勢にならざるをえないという状況がある。一般的に医薬品の開発について正しい知識を有する医師は1割にも満たないと言われており, 学生時代に治験についての情報はほとんどマスメディアからの限られた情報のみであった。治験に携わる医師のレベル向上のためには臨床薬理学の卒前, 卒後教育および臨床薬理学の普及が是非とも必要不可欠になってくる。

3. 卒前, 卒後教育

日本臨床薬理学会が全国80の大学の医学部に臨床薬理学教育の現状についてのアンケート調査を行ったところ, 臨床薬理学カリキュラムがない大学が42.5%と半数近くも存在していた(1992年

* 浜松医科大学臨床薬理
〒431-31 浜松市半田町 3600

時点)。さらに臨床薬理学講座を有する大学は5校と極端に少ない。このため浜松医大に昨年臨床薬理学寄付講座が新設された。設立目的の一つが臨床薬理学の教育と啓蒙である。医学教育の流れは医師中心主義 (DOS) から患者・問題中心主義 (POS) に変革を試みている。実際の医療現場における患者の同意等についての教育など臨床薬理学が関与すべき領域が多いであろう。また別の視点から教育効果を徹底させる方法として、医師国家試験に臨床薬理学的問題を加えることも考慮すべきである。

以前に比べれば GCP が施行され治験に対する理解が深まってはいるが、まだまだ一部の医師にとどまっているのが現状である。そこで日本臨床薬理学会では学会認定医制度を発足した。この制度は治験に対する認識を高めるとともに治験の質の向上に結びつくものと期待される。将来治験担当医師は学会認定医でなければならないぐらいに認識が広まることを期待している。

4. 薬物濃度-反応関係の検討

いままでの治験においては用量設定試験などにおいて用量-反応相関を検討はしている。しかしながら、薬が投与され薬効が出現する間の薬物体内動態には関心が向けられていなかった。確かに第1相試験において健常人の薬物体内動態の検討はなされるが、第2相試験以降における検討は抗菌

剤などにおける特別な試験以外なされていない。薬物体内動態を知る目的の一つは作用部位の濃度を推定し、さらに薬物濃度-反応関係を検討することである。これらの情報が得られれば、薬効が確実に認められそうな用量を認定する根拠を与えることになり、無駄な臨床試験を省くことができる。本年 ICH の合意に基づいて厚生省より「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」が出され、従来の用量設定試験よりも一歩進んだ形で用量-反応相関を検討する臨床試験をできる限り行うように述べられている。このなかでも薬物濃度-反応を求める重要性について述べられている。近年、薬物体内動態に基づき薬効の経時変化を速度論的に同時解析する方法が検討されはじめており、薬物動態 (PK)-薬力学 (PD) 連結モデルとよんでいる。高齢者の薬物反応性について PK-PD 連結モデルを用いて我々は検討している。第1相試験や第2相試験において薬物濃度-薬物反応性の情報が得られれば、その後の治験の進め方が従来とは大きく異なってくるであろう。薬物濃度-反応性を含めた用量-反応関係の評価は今後の治験において不可欠な情報になるであろう。薬物濃度-反応相関は臨床薬理学の基本的な概念であり、実際の進め方について指針を与えることは臨床薬理学の立場から今後課せられた課題の一つである。