

皮膚科領域における臨床試験

西 本 勝太郎

掖済会長崎病院

要 旨

皮膚科領域における治験に関して、その特徴といくつかの問題点を指摘した。

現在わが国における、皮膚真菌症に対する新薬の開発、ひいては治験は、停滞しているといつてよい。約10年前までのアゾール系、アリルアミン系、モルフォリン系の外用剤、フルコナゾール、イトラコナゾール、テルビナフィンなどの内服剤の後、いくつかの新しい抗真菌剤が登場もしくは治験の段階にあるが、これらはいずれも内科的な、あるいは日和見感染症としての深在性真菌症をターゲットとしたものである。これは単に偶然によるものではなく、皮膚科領域における表在性真菌症、特に足白癬や爪真菌症の治療における行き詰まりを反映したものと見るべきであろう。

云うまでもなく新薬の開発は、その薬剤が目標とする疾患に対して、的確な治療法や治療方針が確立され、それに対応した治験のデザインがくまれたときに効率的に進められる。今回は以上の点から、1) 表在性真菌症、特に足白癬・爪真菌症の治療方針や治療におけるゴールの設定に関する問題点、2) 治験受け入れ施設、あるいは各施設の治験担当医師に関する問題点を指摘し、特に医療施設と医師側における今後の治験に対する教育の必要性を述べた。

Key words: 治験 (clinical trial), 皮膚科 (dermatology)

新薬や新しい治療法の開発は、医師の側にとってもあるいは医療を受ける側にとっても望ましいものであり、そのためには治験は不可欠である。レセプターの分子構造を新しいターゲットとした現代の創薬においてさえも、治験の重要性は変わらない。むしろより重要になったとも言える。

最近の10数年の間、医療界における意識の変化に伴って治験の現場においても大きな変革が生じた。その変わりつつある現場で皮膚科領域に関してはどのような問題点が生じ、あるいは残されているかを考えてみたい。

1. 表在性真菌症、特に足白癬・爪白癬の治験において証明すべき目標の確立とその臨床的意義

現在わが国における皮膚真菌症に対する新薬の開発、ひいては治験は停滞しているといつてよい。約10年前までにアゾール系、アリルアミン系、モルフォリン系の外用剤が、一般名として20種以上も上市され、さらにフルコナゾール、イトラコナゾール、テルビナフィンの全身用薬剤も加わった。その後にもいくつかの新しい抗真菌剤が、登場もしくは治験の段階にあるが、これらはいずれも内科的な、あるいは日和見感染症としての深在性真菌症をターゲットとしたものである。これは単に偶然

によるものではなく、皮膚科領域における表在性真菌症、特に足白癬や爪白癬の治療における行き詰まりを反映したものとみるべきであろう。

最近治験に関する問題点に触れたいくつかの提案がなされている^{1, 2)}。その一応の到達点として「治験におけるガイドライン」が出された。これによって今後治験の各段階における証明すべき項目、その結果得られた成績の評価に関して一定のレベルと標準化が保たれることが期待される。しかしながらこれらの基準が保たれたとしても、臨床の現場あるいは足白癬患者側から見た求められる薬剤とのギャップは残る。

これまで足白癬に関して、抗真菌薬の治験に際してはほとんどのもので最終評価は4週目に行われ、評価項目としては紅斑・丘疹・鱗屑などが採用されている。ごく一部、しかも派生的な評価データとして一定の期間をおいた後の再発率が調査された。一方臨床の現場、あるいは患者側からの足白癬治療に関する要求は、完治あるいは根治ということであり、足白癬の一部の治験でなされた長期追跡調査は別としても、その要求に応えた治験はない。つまりある薬剤に対して治験でえられた評価は、患者側からの要求とはかけ離れたものである。たとえば現在市販されている外用抗真菌剤の治験時のデータは、すべて似通ったものであり、先に述べたように治療開始後4週目の時点での臨床的、菌学的な評価を行っている。一方開発された抗真菌薬は、長期における有効性を目標としたものであり、つまりこのような治験では現在

別刷請求先：西本勝太郎

〒850-0034 長崎市権島町 5-16

掖済会長崎病院

の薬剤が持つ可能性を、目的とは離れた、あるいはごく低いレベルで判定していることとなる。云うまでもなく新薬の開発は、その薬剤が目的とする疾患に対して、治療法や治療方針が確立され、適切な治験計画が立てられたとき、効率的に進められる。足白癬や爪白癬の治療における、完治や根治の可能性に関する問題点はさておき、このような状況で、従来の方法を使った新しい薬剤の治験が行われたとしても、それはあくまで直接に臨床現場における問題点に答えるものではなく、治験に携わる皮膚科医の意欲をかき立てるものではない。

2. 皮膚科領域における治験の特徴

皮膚科の治療における特徴の一つとして、外用薬が多用されることがあげられる。このため治験がおこなわれる場合も、外用薬が被検薬となる割合が高い。皮膚科領域における治験の特徴と考えられる項目を以下にあげた。

1. 頻度の多い疾患を対象とすることが多い——症例を集めるのは簡単。
2. 生命に危険のある疾患を被検対象とすることは少ない。
3. 治療のゴールはほぼ決まっている。
4. 治験期間は週単位から月単位のことが多い。
5. 診断基準・組み入れ基準が簡単なことが多い。
6. 症状・評価項目を視覚的に数量化できる部分が多い。
7. 副作用が生命に危険を及ぼすことは少ない。
8. 同一の主薬剤について基剤や剤形による差が問題となることが多い。

自明のことではあるが、外用薬においては生命に危険が及ぶ機会は内服あるいは注射薬に比べて少なく、これが治験における説明や、副作用の発現に対しての医師側の反応を軽くする傾向はあると思われる。しかしことが治験に関する限り、その精度や被験者側の利害に関する治験担当医師の責任を軽くするものではない。

3. 治験の目的と、治験に付随してえられるデータ

ここで治験の目的、つまり治験によってどのようなデータを得たいのか、あるいは得られるのかを考える。

臨床側、つまり治験担当医の、治験に対する興味は、開発側のそれと比較した場合、幾分の差があることは当然である。以下は治験を担当する医師が被検薬剤に関して問題とする点、つまり治験のデータとして得られると考えられる項目を列挙したものである。

- ・有効性、治療効果——対象となる症状、切れ味、治療経過。
- ・副作用——頻度、内容、重篤度、背景（個人差）、相互作用。
- ・有用性——対象となる症状、背景（個人差）。
- ・その他の臨床的評価——使用量、使用感、投与回数、経済性、認容性、製品としての完成度、利便性、対象患者（病変）頻度。

治験担当医は被検薬を、将来患者に使用した場合を念頭に薬剤の評価を行いがちなのに対し、薬剤の臨床的な効果のみを重視する開発側と、幾分の感覚的なずれがあることを時に経験する。要は治験とは、開発側から見れば被検薬の臨床的な効果を、時に他剤との比較の上で評価する作業であるのに対し、治験担当医は、その上に製品としての優劣を考えながら被検薬を見ているものであり、その薬剤の製品としての将来性をも判断し、予見しようとすることがある。

4. 治験受け入れ施設、あるいは各施設における治験担当医師に関する問題点

以下は、治験に参加する施設側の問題点をあげたものである。

1. 治験に関する認識の不足。
2. 治験に関するスタッフ間の認識・熱意の差。
3. 治験に割けるスタッフの不足。
4. 設備・マニュアルなどの未整備。
5. 治験の成果の配分における不公平。

現在多くの医療施設側からの治験に対する認識は、時間つぶしでなければ医師のアルバイト、あるいは製薬会社とのつきあい程度との認識にとどまっている。このことが病院における治験をサポートする態勢の整備が遅れてきた理由の一つであり、そのような治験に無駄なスタッフと時間を割きたくないために人員の配置や、システム、マニュアルの整備、あるいは治験によって得られる利益の、病院における適切な配分が行われてこなかったことにつながっている。

むしろ病院においては治験に携わることによって、医療の質の改善を図ることを考えるべきである。現在の治験は、根底に質の高い医療を要求するものであり、それに対応できる院内の態勢の整備が求められる。質の高い治験データを提供することによって、それに対する正当な対価を得、それをさらに院内の整備に結びつける発想が必要である。

治験に携わる医師に関する問題点は以下に示した。

1. 治験に対する認識の不足（低い臨床研究としての評価、新しい治験システムへの理解、多忙な臨床の中での治験の位置付け）。
2. 治験に対する教育の不足（記録（カルテその他）作成技術、informed consent, privacyへの理解、支援スタッフの役割への理解）。
3. 治験の成果の配分。
4. 医師間、施設間の能力の差。

云うまでもなく質の高い治験データをえるための第一条件は医療の質である。それが確保された上で、あるいはそれと並行して医師側における問題点を一つずつ解決していく作業が求められる。治験担当医師については前述した「治験のデータの質に対する関心」が基本的に必要である。しかし記録の重要性に関しても、たとえばまだ医療記録の院内における一元化が一部の医師の反対で実現しがたいケースや、それ以前に手書きの字が読みに

くいなどという初歩的な問題に直面する。

治験に参加する医師はまず、将来の医療に密接に関連する治験の重要性を認識すべきである。その上で要求される資質として、医療に関する記録の重要性を認識していること、周囲のスタッフとの協調性があること、コミュニケーションの技術に優れていることなど、何よりも医療に携わる技術者としての高い技量が求められる。

その一方で薬剤開発側には、まず治験（使用）意欲のわくような薬剤の開発、治験施設、治験担当者に対する人的・物的な支援、プロトコルの適正化・省力化——つまり評価項目の適正化とそのウエイト付け、同意説明書の改善などが求められる。

治験に関する現在の問題点の一部は電子カルテを導入

すれば解決するとの楽観論もある。しかし実績のない新しい薬剤が使われ、その評価を身をもって示す立場にあるのは被験者であり、そのようなリスクをあえて受け入れるためには、医療者側と被験者側に十分な信頼関係のあることが先決である。この作業には電子カルテの入り込む余地はない。治験とは、もっとも人間的な作業の積み重ねの上に成立する医療の一局面なのである。

文 献

- 1) 西本勝太郎：抗真菌剤の薬効評価とその問題点—外用抗真菌剤を中心に—。医薬ジャーナル 28（増刊）：9-17, 1992.
- 2) 渡辺晋一, 原田敬之, 比留間政太郎, 直江史郎：外用抗真菌剤の臨床評価ガイドライン。真菌誌 44: 115-120, 2003.

Some Problems with Clinical Trials in the Field of Dermatology

Katsutaro Nishimoto
Ekisaikai Nagasaki Hospital,
5-16 Kabashima, Nagasaki 850-0034, Japan

この論文は、第47回日本医真菌学会総会の“シンポジウム4：新時代の創薬”において発表されたものです。