



目次

特集	皮膚疾患の治験について	中川先生とデータマネージャーにインタビュー
治験 Q&A	・「医師主導臨床研究と治験の違い」とは？	山口
新スタッフ紹介	山口	編集後記 大石
		治験インフォメーション

特集 皮膚疾患の治験について

今回は、当院の皮膚科で実施している臨床試験をご紹介します。

皮膚科の臨床試験は、一般的な皮膚炎による湿疹や虫刺症、アレルギー性皮膚疾患のアトピー性皮膚炎の慢性湿疹をはじめ、帯状疱疹による皮膚疾患、太田母斑や扁平母斑のレーザー治療、免疫性の慢性難治性の皮膚疾患といわれている乾癬（尋常性乾癬）、関節症性乾癬などと幅広く実施されています。薬の種類も外用剤の塗り薬から内服、注射と多様であり、また対象となる患者も小児から成人までと年齢層が広く、それぞれに応じたきめ細かな対応が要求されます。

特に乾癬の治験に関しては被験者数も多く、治験期間は継続期間も含め、承認までとされていました。長い治験では、様々な有害事象や問題も起こってきます。附属病院・皮膚科の診療部長であり、治験の経験も豊富な中川秀己先生に乾癬の臨床試験（治験や研究も含め）について、また皮膚科を担当し、いつも中川先生の治験を支援しているDM（データマネージャー）の方にもお話しをお聞きしました。

ここで、乾癬と治験薬について、少し説明をします。

乾癬は、炎症性角化症に分類され、皮膚の著明な炎症と肥厚化を特徴とし、慢性的に寛解と再燃を繰り返し、重症度によって多様な皮膚症状を呈します。病因は遺伝的素因に何らかの誘因により発症するとされていますが詳細は不明です。この治験で使用されている D2E7（アダリムマブ）は、遺伝子組換え技術によって作製されたヒト型ヒト TNF α モノクローナル抗体であり、1330 個のアミノ酸残基からなり、分子量は約 148000 という薬です。D2E7(アダリムマブ)はすでに米国や欧州では商品名「ヒュミラ」として関節リウマチ、乾癬、クローン病、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎の効能が承認されています。日本でも 2008 年 4 月に関節リウマチの効能が承認され、乾癬や乾癬性関節炎に関しても昨年 11 月、ようやく承認に至りました。商品名は同じ「ヒュミラ」です。



インタビュー
しました！！

☆皮膚科の診療部長の中川秀己先生と DM に治験実施についてお聞きしました。

●編集：中川先生は以前から皮膚疾患治験を多く実施していますが、まず先生のご専門でもある乾癬について教えていただけませんか。

●中川先生：乾癬という病気は皮膚が乾いて粉をふく炎症性角化症の代表的な疾患です。発症率は欧米で多く 2～3%、日本では 1000 人に 1 人くらい (0.1%) です。男女比は欧米で 1 対 1、日本では 2 対 1 と男性に多い病気と言われております。また民族差もあり、乾癬は症状によって 5 つの型に分類されます。乾癬患者さんのほとんど (約 90%) が尋常性乾癬^{注①}ですが、若い人に多い滴状乾癬^{注②}、尋常性乾癬がひどくなると乾癬性紅皮症^{注③}に、難病に指定されている膿疱性乾癬^{注④}、またリウマチのように関節がはれる関節症性乾癬^{注⑤}に分けられます。患者さんには乾癬は『治らない』とは言えません。そうってしまうと、その瞬間に患者さんは治療をやめてしまうからです。治療の最終目的は、患者さんの症状を軽快させて普段と変わらず日常生活を送れるようにすることです。

●編集：乾癬を悪化させる要因としては何があげられるでしょうか。

●中川先生：ストレスや風邪などの感染症、生活習慣としてタバコやお酒を飲む人にも多くみられます。世界的には太っている方が多く、高脂血症・高血圧・糖尿病などを併発している人にもみられます。

●編集：治療法としてはなにがありますか。

●中川先生：現存の治療では、外用薬^{注⑥}、光線療法^{注⑦}、内服療法 (シクロスポリンなど) がありますが、患者さんは必ずしも満足されていません。そういう面から、アダリムマブ (商品名：ヒュミラ) はかなり期待出来ると思います。しかし「治療はいつまで続けるのか？」という問題が懸念されます。例えば、シクロスポリン^{注⑧}などは、ある程度治療効果が出てきたら、通常の治療に戻し、悪化したら再投与を行う間歇治療を行います。こうすることにより、薬剤の副作用が改善されます。欧米では、アダリムマブは値段も高いので、このようなサイクルの治療ができないか模索しています。

●編集：実際、先生も長い間アダリムマブの治験にも関わってこられ、アダリムマブをはじめ、TNF α ^{注⑨}を標的にした生物学的製剤を使用する治験に対して、何か注意をすることはありますか。

●中川先生：アダリムマブを使う時は結核の再活性化に注意が必要です。事前に高感度 CT や検査が必須になります。レントゲン写真を撮り、クオンティフェロン検査またはツベルクリン反応で確認を行います。一年に一度くらいは胸のレントゲンを撮り、CT 検査をして潜在的結核がないか確認することが望まれます。アダリムマブは皮下投与ですので、比較的簡単な治療方法です。レミケード^{注⑩}は点滴注射になり、投与に 2 時間かかってしまいます。ただアダリムマブは、日本ではまだ小児には使用できません。アダリムマブの注射は痛みを伴います。それは注射液が pH5 くらいの酸性だからなのですが、液体の冷たさも痛さの原因になっています。注射時に冷蔵庫から出して、室温にしておくのがよいのですが、どのくらいの時間室温保存しておけばよいかはわかっていません。手で暖めるのが簡単です。

●編集：飲み薬にはなりますか。

●中川先生：無理だと思います。

●編集：ペニシリンやステロイド剤、免疫抑制剤などは 20 世紀の大発見と言われていますが、このお薬は 21 世紀の新しい発見になるのでしょうか？

●中川先生：抗体製剤^{注⑪}はなりえるのではないですか。トシリズマブ^{注⑫}やリツキシマブ^{注⑬}とかですね。

各疾患の病態を起こす基本的なサイトカインなどを標的にする抗体治療は画期的ですが、感染症などのリスクがあります。患者さんがよくなった場合、つまり正常状態に戻っては、注射を止めてしまって代用薬に戻すことも



可能です。アダリムマブだとできるのですが、レミケードだとできません。レミケードだと一度やめて、次に打つ時はかなり慎重に打たないと、ショックを起こすことがあります。抗体製剤のそれぞれの特徴によって使い分けることが必要だと思います。欧米のガイドラインではレミケードだと効果が速やかで、特に重症な人に使われます。しかし扱いはアダリムマブのほうが簡単です。自己注射も可能ですから。

●編集：治験を実施する上で気をつけていることや治験ならではの注意点はありますか。

●中川先生：あまりありませんね。医師と患者の信頼関係です。患者さん側も乾癬患者友の会（東京は年二回開催）の方がほとんどなので勉強されています。アダリムマブが承認されたのも、乾癬患者友の会の患者さんたちが署名を集めて厚生労働省に持っていき、厚生労働省側が動いたという背景があります。QOL を調べると乾癬の患者さんは身体的な面や精神的な面でも、がん患者さんよりも悪いというデータもあります。特に関節炎がひどい人とかはよくないです。

●編集：中川先生は責任医師になられることが多いのですが、何か心掛けていることとか、また治験をサポートしている CRC (臨床試験コーディネーター) に対してはどうですか。

●中川先生：責任医師の件は僕は名前を書いているだけです。CRC がかなりの業務をしてくれるので助かっています。症状の悪い状態で来ている患者さんや今の治療に満足していない方なども概ね参加してくれる方が多いです。だいたい治験は欧米先行型なので、向こうのデータがあるので説明しやすいですね。

●編集：先生はかなりの症例数を契約し、ほぼ症例数をこなしていますが、症例はすぐに集まりましたか？

●中川先生：契約症例数を守るのは契約です。先輩の医師が積極的にやっていると、後輩の医師も必ずやってくれます。治験をやって薬が販売されても、まだ問題はあります。というのも、治験は除外基準や選択基準があるから、比較的健康的な方で行われていますが、そうではない方はたくさんいるので、臨床上問題が生じることもあります。よく効く薬とわかっていると、患者さんはすぐ集まります。昔は CRC もいなかったのが大変でした。説明して症例ファイルを見て、CRF (症例報告書) も書いて、依頼者が逸脱報告書を提出してくれと書類をもってきたり、治験協力費の封筒を作ったり、、、慈恵に来て治験は楽だなと思いましたよ。

●編集：CRC をこのように評価して頂けると、大きな励みになります。では DM の根津さんにお聞きします。長い治験でしたので、スケジュール調整とか、被験者対応、有害事象等でご苦労されたことはありますか。

●根津さん：この試験は 2008 年度より、前任の方から引継ぐ形となりました。皮膚科での治験は経験したことがなかったので、はじめは戸惑いもありましたが、先生方をはじめスタッフのみなさんに協力頂き、ここまで務めることが出来ました。被験者の方々には薬剤承認までという長い期間の中、さらに 2 週に 1 回というタイトなスケジュールで来院して頂き、大変だったと思います。被験者の方々のご協力にお礼を申し上げます。

●編集：中川先生とのペアも長いお付き合いかと思いますが、先生と一緒に治験を実施してどうでしたか。

●根津さん：中川先生は多くの試験で責任医師をなされているので、治験全般、多岐に渡りご指導頂いております。また書類作成のために、先生のお部屋を伺った際は、昔の治験のお話など聞かせて頂き、大変興味深く楽しい時間でした。この試験を経験することが出来て本当によかったと感謝しております。

●編集：最後になりますが、中川先生、今後 CRC をはじめ、臨床試験支援センターに望むことはありますか。

●中川先生：CRC の方には今後もサポートをお願いしたいことと、IRB (治験審査委員会) での審査はスピーディにやってもらいたいことです。早く審査してもらわないと、実施期間が短くなってしまい、契約症例数が減らされてしまったり、追加症例ができなくなってしまいますからね。

●編集：本日はお忙しいところお時間を取って頂きまして有難うございました。スタッフ一同、ご期待に添えるよう、今後も努力していきたいと思っております。

(2009 年 12 月、談：臨床試験支援センターにて)

注①～⑩は別紙を参照のこと

治験 Q&A

最近では治験だけでなく、医師主導の臨床研究にも CRC が協力しています。今回の「治験 Q & A」では「医師主導臨床研究と治験の違い」についてご説明しましょう。

	医師主導臨床研究	治 験
研究対象	人を対象とした介入・観察試験	人を対象とした医薬品・医療機器の製造販売の承認を取得するために実施する試験
研究費	医師が研究費を捻出 ・厚生労働省や研究団体からの研究費の助成	製薬会社や医療機器製造会社が開発費用を負担
患者のメリット	将来的に当該疾患のエビデンスに繋がる	医薬品・医療機器候補の無償提供 治験協力費の支給 検査費用の無料化
規 制	臨床研究に関する倫理指針 疫学研究に関する倫理指針	GCP：医薬品・医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令

新スタッフ紹介



はじめまして、2009年4月よりCRCとして臨床試験支援センターに勤務しております、山口史子と申します。よろしくお申し上げます。2年程、SMO（治験施設支援機関・企業）のCRCをしておりました。治験拠点病院でCRCをさせて頂ける機会を、大変光栄に思っております。まだまだ半人前で頼りないですが、皆様のご指導の下、精進して参ります。実は関西人で、阪神タイガースファンです。今年は寅年、猛虎に期待しております！

編集後記

皮膚科は、治験実施件数が多い診療科の一つです！これまでの治験経験で、医師・外来スタッフ・CRC間のコミュニケーションが良好で円滑に治験を実施しています ^_^♪

治験の拠点医療機関に選定されてから、早いもので3年目！

お陰さまで、年々国際共同治験の依頼件数が増加しております。一方従来の治験以上に複雑な検査方法等々を要求され、これまで以上に院内の方々のご理解とご協力が必要となっております。

新年度も、円滑な治験の実施に心がけて当センターで支援をして参ります！

臨床試験支援センター 内線：5095～5096 FAX：03-3437-0865

E-mail：tikenkanri@jikei.ac.jp

* : 別紙 注①～⑩までの説明をします。

用語	解説
①尋常性乾癬	乾癬患者さんのほとんど（約 90%）がこれにあてはまる。頭部や肘、膝などこすれやすい部分によく見られ、時には全身に広がる。また約 60%の患者さんに爪の変化が見られる。
②滴状乾癬	若い人に多く見られ、小さい水滴ぐらいの大きさの皮疹が急に全身に出現する。鼻、のど、歯など体のどこかに細菌の感染病巣が存在し、それが悪化する時に起こることがあり、特に扁桃腺炎が誘因となることが多いと言われる。
③乾癬性紅皮症	尋常性乾癬が全身（90%以上）に広がり、皮膚全体が潮紅した状態になる。
④膿疱性乾癬	発熱、倦怠感を伴い、急激に全身の皮膚が潮紅し、膿疱（膿を持った状態）が多発し、放っておくと全身衰弱などにより死亡することもある。唯一、難病に指定されている。
⑤関節症性乾癬	リウマチのように関節がはれたり、痛んだりする症状が出現するが、リウマチ因子は陰性、皮疹は乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬などの重症型を呈することが多く爪にも変化が見られることもある。
⑥外用薬	ビタミンD ₃ 外用薬（オキサロール軟膏、ドボネックス軟膏、ボンアルファハイ軟膏など）、ステロイド外用薬などがあり、症状に応じて使い分ける。
⑦光線療法	311nm の UVB（中波長紫外線）を用いるナローバンド UVB 療法、ソラレンを内服または外用して 320-400nm の UVA（長波長紫外線）を照射する PUVA 療法が用いられる。乾癬の増殖する表皮細胞と活性化したリンパ球を抑制する働きがある。
⑧シクロスポリン	身体の免疫をおさえる薬である。臓器移植後の拒絶反応の予防薬とするほか、免疫の病気乾癬（難治性の場合）、クローン病、潰瘍性大腸炎などに使用する。
⑨TNF α	腫瘍壊死因子 α （TNF α : Tumor Necrosis Factor）と呼ばれ、炎症反応や免疫反応に深く関与している。免疫系の病気に罹っている患者さんは、TNF α が体内で大量に作られ、これが炎症を引き起こしていると言われていた。
⑩レミケード	一般名：インフリキシマブ、抗 TNF α 製剤の一つで、抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤と呼ばれる。すでに海外では欧米を中心に 80 ヶ国以上で、100 万人の関節リウマチやクローン病の患者さんに使用されている。日本でも 3 万人以上の患者さんに使われている。
⑪抗体製剤	生体には病原体やウィルスなどの異物（抗原）が侵入すると、それを攻撃して排除し、体を守ろうとする物質がある。この物質は抗体と総称され、侵入してくる有害物質ごとに、それを認識して対応する抗体が決まっている。抗体製剤とは、この特性を活かして開発された医薬品のことである。現在、がんやリウマチ、重篤な喘息などの治療に使われている。著しい効果もあり、新しい治療薬として注目されている。 トシリズマブ（商品名：アクテムラ） も遺伝子組換え技術により作られた、日本初のヒト化 IL6 レセプターモノクローナル抗体である。関節リウマチの痛みや腫れを抑えたり、膠原病の疾患にも使用されている。 リツキシマブ（商品名：リツキサ） 米国で販売されている、モノクローナル抗体製剤。非ホジキンリンパ腫の治療に使用。

参考資料：中川先生監修：「乾癬のおはなし」