

か追加してコメントいただくことは。

折笠：大変クリティカルな問題で、わたしも解析をやって、医師が入ってるのでそこは気になっていたのですが、誤解を招かないように書いたほうがいいとは申したのですが、もしかすると変なふうに使われるかもしれないと心配はしております。一人歩きして、脳循環・代謝改善剤がいいんだ、というふうになると困るのですが、わたしは普通のやり方に従って解析をしてみるとこういう結果にな

ってしまった、と。しかしながら、それぞれのところでは問題点もありますので、それは考察にちゃんと書いていますので、それを読んでいただくとよいと思います。

別府：確かにエンドポイントの問題とか、折笠さんにご指摘になったと思います。今後、ちゃんとしたエビデンスを作っていくのだという共通の認識を確認することで、話をまとめさせていただきます。

抗痴呆剤：E2020の Protokol作成を例に

柳 元和



内科医師

医療問題研究会会員
コクラン共同計画レビュー担当
TIP 誌編集委員
薬害オンブズパーソンメンバー

患者の緊張をほぐす

コクラン共同計画の勉強で行ったラドクリフ・インファーマリーでの様子を少し紹介します。写真1は、レントゲンの待合室です。壁にペインティングを専門家にしてもらって非常にきれいです。待合室で待つ患者さんの気持ちを少しでも和らげるという配慮からなされています。患者さんに対してどのようなケアをしていくかということは、このように多くの人手と配慮とに裏打ちされています。小児科病棟のバスルームにも写真-2のようにペインティングがなされて、子どもの緊張をほぐす配慮がなされています。人員配置としても、看護婦さんの数が日本のだいたい3倍くらいです。そういう非常に手厚い看護の元で、ここは臨床試験を積極的に勧めていく病院としてNHS (National Health Service) から指定されています。



写真-1

社会の資源としての高齢者

あるいは、老人の方々、高齢者が非常にアクティブに働いておられます。そうして病院をもり立てている、ボランティアで支えておられます。そういう老人を社会の資本として非常に大事にしていく。そういう背景があって、抗痴呆剤の臨床試験が積極的に行われています。治験の評価マニュアルなどは、電話帳くらいあります。それを使って問診をしていく。患者さんに何分かかわからないくらい、じっくりと問診をやっていく。そういう臨床試験をしています。



写真-2

研究に疲れたら少し外に出掛けるだけで、非常に美しい広々とした公園があります。ここを散歩したりして英気を養って、再び仕事をします。午後5時になったら全員仕事を終えて自宅へ帰ってしまいます。日本では考えられない生活です。そういう所でした。

牛や馬、鳥などが至る所に居て、自然の中で研究をしている。日本のように排気ガスの中ではないんです。

コクラン共同計画とは

コクラン共同計画はまだ発足してからは若いですが、その基礎となる考え方や、研究はかなり古くからあったようです。知れば知るほどコクラン共同計画の壮さに圧倒されます。私が行きましたのはディメンチア・グループです。ディメンチア・グループのセンターはオクスフォードにあり、私が研修に行きましたラドクリフ・インファーマリーにコーディネーターがいます。エディターの一人に（当時）別府宏園氏がおられます。多くの、各国のエディターに支えられて全世界で（研究を）展開しています。そこで取り上げている Symptomatic treatment（対症療法）に、カルシウム拮抗剤や今日お話しするE2020、CDP コリンなどがあります。こういうのが積極的にシステマティック・レビューの対象にあがって、熱心に研究されているということです。

効果を検出する研究とは

まず、私が勉強したのはタクリンです。アルツハイマーの薬として非常に注目されました。アメリカでいち早く認可されて多くの人が服用している。しかし、イギリスでは批判がありまして、本当に効くのかを、きちんとレビューしよう。レビューの責任者はナワグ・キンルパッシュさんです（当時）。私も一所懸命勉強しましたが、全部は理解できなかったです。

タクリンの効果をきちんと検出できるような研究スタイルになっているかどうか。

例えば、日本でイリノテカンの効果を研究す

るときに、イリノテカンの効果を検出するのだと、一方の患者にはイリノテカン、他方にはイリノテカンとシスプラチンを投与するスタディでした。これを見たときに、何をやっているのか私は理解できなかった。どっちがコントロールでどっちが対照かわからない。両方にイリノテカンを投与している。これはイリノテカンのコントロール・スタディではなくて、シスプラチンのコントロール・スタディではないかと思えます。そういうのが堂々とイリノテカンのコントロール・スタディとして世の中に出ている。これは理解できない。

タクリンの場合は、一緒に投与すると非常に効果があると言われている薬があります。それを投与しているかどうかについては、両方とも均等にそれを服用していて、タクリンを服用している群と服用していない群とに分けて、その差を比較、検出しようとしている。これがコントロール・スタディです。日本のイリノテカンの臨床試験は、逆です。

臨床試験論文の記載

ダブル・ブラインドはみなさんご存じです。ランダムイズドもこれまで説明がありました。そういうことはスタディとして基本的なことです。指標につきましても、いろんなスケールが外国で開発されています。多大な努力をかけて開発しています。今回のスタディはこういうスケールを使った、その詳細についてはこの文献に書いてあります、ということが臨床試験論文には必ず記載されています。「日本には、そういう論文がないのですけど」と話したら、「信じられない」とびっくりしていました。（会場笑い）私は、日本の論文をいくつか読みましたが、この研究に使ったスケールはこれこれで、そのスケールについての基礎的研究はこれこれの論文に書いてある、という形式のある論文は一つもなかったです。

一つの尺度（スケール）を開発するという事は非常に大変なことです。そういう仕事を日本では軽視しているとしか考えられない。

CDP コリンのレビュー

CDP コリン（日本での一般名はシチコリン、代表的商品名：ニコリン）のレビューは、イタリアのマリオ・フィオラバンティさんが筆頭研究者で、私がそこに加わったのです。私がフィオラバンティさんに最初にお目にかかったのが6月ですから、今年（1997年）5月の段階のプロトコール作成の時点ではまだ加わっていません。search strategy、どうやって文献を探すかの戦略です。CDCIG レジスターと、全世界の、RCTの可能性のあるものを片っ端から引っ張りだして登録している。そういうデータベースを独自に作っている。そこに対して、こういうキーワードで検索をかけましたという解説をしています。5月の段階では、CDP コリンとCDP というキーワードしかありませんでした。私は、おかしいと異論を唱えました。

キーワード決定まで

いろいろなデータベースを使って、種々のキーワードでチャレンジしてみました。ある一つの物質について、どういうキーワードを使えばよいか。例えば、メルクのインデックスがありますが、そういうものの中にどういうワードがあるかを見て検索をかけていく。そういう作業を何度か繰り返しました。その結果、CDP コリンとCDP だけのキーワードではだめだと思いました。それをフィオラバンティさんに連絡しました。なるほどお前の言う通りだということで、キーワードを決定するまでにわれわれは何週間かディスカッションしました。

レビューにも再現性が必要

なぜそんなに七面倒くさいことをするのか。われわれはシステマティックにレビューしようとしているのです。レビュー自体に再現性がなかったら信頼できない。同じ方法で、違う人がレビューを行って、同じ結果が得られなくてはならない。レビューも一つのスタディ（あるいはサーベイ）です。スタディであるからには方法論が確立していないといけません。方法論につ

いて明確な記載があり、追試しようと思ったらいつでも追試できる。こういうことがシステマティック・レビューの基本的な概念です。そのためには、キーワードをどのように決定するかについてもかなりのディスカッションが必要です。

もう一つ、フィオラバンティさんと議論したのは、投与量と剤型です。CDP コリンは非常に古くからある薬で、投与量については、日本は少ないですが、欧米では大量に使われていた。また、静注しかなかったのが、最近では、経口も出てきている。単純に経口と静注を結合して分析していいのだろうか、というのが私の疑問です。

ところが、フィオラバンティさんは、アバウトに行こうぜ、と。私はそれは困ると言って、何度かディスカッションしました。ディスクリプション・オブ・スタディズという項目があったのですが、最初空白だったこの項目に関して、9月現在で、彼はかなりの議論を展開してきてきました。わからない、わからないということを書くことは非常に大切なことです。しかし分析については暫定的な方法でいこうと思う、ということを書いていました。

プロトコール作成

やっと8月のおわりころにプロトコールをまとめて送りましたところ、すぐに朱が入って戻ってきました。こういう記載ではだめだ、不足している。初めてレビューを読む人がわかるように書け、と非常に懇切丁寧なアドバイスでした。これは、プロトコールです。レビューに至る前の段階、どうやってレビューをやるかの計画を練っている段階です。これを徹底してやらないと再現性のあるレビューができない。それをきちんとやっさいこう、というのがコクラン共同計画の主張です。

レビューの責任はだれにあるかを明確に

もう一つ特徴的なのは、最初、別府宏園氏を筆頭にしてプロトコールを書いたんです。日本

ではよくあることだと思うのです、名のある人の名前を筆頭に借りるのは。ところが、それを抜いてきたんです。責任を曖昧にはいけな、ということだと思います。これについては私の理解は甘かったです。コクラン共同計画では、お前が責任をもってレビューをやれ、お前が死んでからでも他の者ができるようなプロトコールを作ってからレビューをやれ、ということだと理解しました。

これを読んだ人は、こういうレビューが過去にあって、それを基に次のステップを考えればいいわけです。証拠が足りないのだったら、証拠を作る次のスタディを組めばいい。そういうときに、既存のスタディはどのような点で証拠が足りなかったか、レビューを読めばいい。それを批判して新しいレビューを組めばいい。そういう意味で、これを積み重ねると非常に大きな文化的遺産になります。

こういうことに責任を持つシステムが日本にはまだない。それを模索している段階です。

レビュー対象になるRCTを

レビューに含まれていくようなランダム化ド・コントロール・スタディをやらない、除外されてしまったということは、臨床試験に参加していただいた方々に申し訳ないようなミスがあった、と理解すべきです。レビューから除外されるようなミスをしてしまった。そのことを真摯に受け止めて二度と起こさないようにするのが当然の配慮です。一つの臨床試験のためにどれだけの患者さんを束縛しなくてはいけないか、どれだけのお金をかけているか。そういうことを考えると再度の失敗は許されない。

そのためにもレビューをきっちりやることが必要です。レビューに入れられなかったものにどういう意味があったかを反省していくのが必要です。

システマティック・レビューについてそれがどういうものであるか、みなさんに垣間見ていただけましたでしょうか。

■ 質疑 討論 ■

大橋：(東京大学医学部、統計学者) 質問を一つとコメントを。まず、質問ですが、タクリンのレビューをどう評価されたか。みなさん、タクリンのレビューをよく知らないと思いますので。

柳：勉強してきたので、タクリンをレビューしたわけではないのですが、非常に素晴らしいです。結論は、現時点で、臨床応用をどんどん進めていくような証拠は得られなかった、ということです。

大橋：ではコメントを。柳さんの発言は、非常に観念的、一面的で、不適切な引用に満ちていて、焦点をぼかされていると思います [註] まず、不適切な引用。抗ガン剤の比較試験を例に挙げられましたが、まったく不適切な引用です。現在、日本で非小細胞肺癌について、イリノテカンつまりCPT11については2つのランダム化ド・トライアルが動いております。一つは、シスプラチン+ビンデシン、これは世界の標準療法です。それとシスプラチン+イリノテカン、これは標準治療に勝つかも知れない新しい治療、それからシスプラチンをベースにした治療では不十分であろうという考え方があって、現在では、CPT11を基盤にしたコンビネーション・ケモセラピーを作りたい、それでCPT11単剤を置いた3アーム (arm) が動いております。抗ガン剤の世界では、Combination therapy : コンビネーション・セラピー (組み合わせ治療) は当たり前のことです。先ほどのコンファームドという概念は、単剤で使うような場合の概念で、抗ガン剤の世界の例をここで出すのはよくないと思います。

柳：確認したいのですが、もう一度、そのコンビネーションをみなさんに説明してください。何と何をコンビネーションしたかを、説明してください。

大橋：3アームです。シスプラチンとビンデシン、この組み合わせは現在の日本の標準です。シスプラチンとCPT11 (イリノテカン) を組み合わせる。それとCPT11単剤。世界中の oncologist (腫瘍学者) の意見を聞いて、このレジメは半年か1年かけて決まりました。

システマティック・レビューに関しては、開発中の薬剤については、その会社しかデータを持っていないわけです。それは文献検索ではできません。ですから、開発中の薬剤についてまでシステマティック・レビューができるって言い過ぎかもしれません。

タクリンに関しては、これはいい薬剤だと言われては大変だと思ったのですが、これを作っているのはワイス社ですが、コリンエステラーゼ阻害剤ですが、肝毒性が大変強いものです。極めて強い。日本での開発は最初から断念しております。解析をしましたFDAの担当官やワイス社の担当者も知っておりますが、その時に何が起きたかが重要です。これは非常にポリティカルなロビー活動があった。タクリンの評価については注意したほうがいいということです。

柳：2点目の開発中の薬剤のことですが、最終的には開発中のデータも登録していこう、というのがコクラン共同研究の目標です。つまり、パブリケーションされていないものも含めて登録していくというのが最終目標です。

大橋：日本の場合は、パブリケーションしないと承認申請できないのですが、海外はそうではないのです。現在あるデータベースは限界がありますよ、ということです。

柳：当初の話の少し補足を。手元のレジメですが、RCTの候補です。昨日紹介しましたコクランのレビューに引っ掛かったものからの2文献です。これがRCTとして適切かどうかをみなさんに昼休みに読んで判定していただいて、午後のセッションで議論したいと思

います。

午後のセッションで、ハダッド・スケールを解説します。手元の判定表を見ていただいて、これはRCTかどうか、プラシーボをコントロールに置いているかどうか、脱落がどうなっているか、この3点についてをつけていただくことになっています。

編集部註：イリノテカンの市販後の第3相試験の組み合わせは以下の通り。

- (1)シスプラチン(C)+ビンデシン(B)
- (2)シスプラチン(C)+イリノテカン(A)
- (3)イリノテカン(A)単剤

(2)と(3)の組み合わせはC+A - A=C,でCと無治療の比較

(1)と(3)はC+BとAの比較であるが第2相既治療例26例中反応した例が0例であった実績があり、まず効く見込みはない。

(1)と(2)の比較がかるうじてBとAを比較している。しかし、(1)の併用療法も完全な標準治療と呼べるものではない。その意味で、柳氏の発言が観念的、一面的、不適切との大橋氏の指摘は当たらないと考える。

(TIP Vol.11, No.1 1-9, 1996, 同 No.2 16-18, 1996 参照)