

# (3)薬理 / 毒性試験の問題点と TIP/JIPによる新薬評価基準

司会：谷田憲俊(兵庫医科大学第4内科)

はま るくろう  
浜 六郎

医薬ビジネスセンター JIP代表、医薬品・治療研究会 (TIP) 副代表、  
内科医

谷田：3日目で、参加のみなさまはかなりお疲れのことと思いますが、このセッションは、「医薬品評価の方法(5)」ということで、TIP、JIPが今まで取り組んできた医薬品評価の現時点での総まとめとなります。

順序がプログラム前後しまして、最初に、浜さんです。

## 評価判定の基準

今、ご紹介いただきましたように、昨日までの方法で日本の薬剤を評価したらどうなるか、またその評価の際に、世界的な基準による無作為化比較試験であるとか、その無作為化が最後までどう保たれているか、二重遮蔽、判定の公平性がどの程度保たれているか、判定の方法、臨床的に見て、意味のあるエンドポイントになっているかどうか、といった問題をきちんと判定しなければいけない(第4章、第5章)。

また安全性の問題についても、きちんと判定しなくてはならない。そういうことで判定の基準を作りました。

医薬品評価の方法(1)の毒性試験の問題(P.207)で、基礎的なデータをどういうふうに生かすかという話をいたしました。この問題に関してもう少し詳しく話したいと思います。

## 新薬の質の評価——有効性判定の評価方法

先に、臨床試験の基準のほうからお話します。表-1をご覧ください。あとで具体的な例をお示しします。

まず第1は対象患者の選択の問題です。次に無作為化、ランダム割りつけ、二重盲検法、エンドポイント、対照が適切かどうか、そして、Intention to treat analysis 解析です。それでよい結果が得られたかを見て、これらの項目によい方から点数を付けていきます。有効性評価の質の総合評価は、それぞれの項目がどれも欠けてはいけませんので、各項目中の最低点のところを総合得点の点数とします。ランダム割りつけはできていても、エンドポイントがだめではいけませんし、結果がわるければもちろんより評価にはなりません。

## 試験の対象患者の選定

次に、個々の項目について見ていきます。最初は、対象患者の選択の問題です。例えば、心不全の患者さんに、普通は利尿剤、血管拡張剤、ジギタリスを投与するのが標準的な治療となっております。それでコントロールできないような患者さんには利尿剤を増やす。それでもまだコントロールできない場合、ニューヨーク・ハート・アソシエーション(NYHA)の4度というかなり重症の患者さんですが、そういう患者さんにカテコラミン系やピモベンダンなどホスホジエステラーゼ阻害剤、つまり心筋の収縮力を強める強心剤が投与されます。従って、そういう系統の薬剤は、基本的な標準治療の薬剤が使用されている、かなり重症の患者さんにこそ、本来適応があると思われます。しかし、実際には、患者さんの選択が必ずしもそうはなっていません。ピモベンダンでは、本来必要のない

## 新薬のTIP/JIP評価基準案(第1.2版)

1997. 9.17 改訂

### (1)有効性評価:

方法	5	4	3	2	1	0
A. 対象患者の選択(基準定義/選択/標準治療)	5	4	3	2	1	
B. 無作為化(RCT/CCT/非RCT)	5	4	3	2	1	
C. 二重盲検法(識別不能性/効果判定の公平性)	5	4	3	2	1	
D. エンドポイント(true/surrogate/改善度)	5	4	3	2	1	
E. 対照薬は(確立/未確立標準薬か/プラシーボ)	5	4	3	2	1	
F. intention to treat analysis(ITT 解析か)	5	4	3	2	1	0
結果						
G. 結果	5	4	3	2	1	

### 総合評価〔A~Gの各項目中最低点を総合評価点数とする〕

H. 有効性総合評価	5	4	3	2	1	0
------------	---	---	---	---	---	---

### 【方法・結果の評価基準(A-G)】

- A. 対象患者の選択
- 対象患者の選択の基準(定義)は明瞭に規定されているか
  - 選択基準(定義)どおりに正しく対象患者が選択されているか
  - 既存の標準的な治療が十分になされているか
5. 完全
- 対象患者の選択の基準(定義)が明瞭に規定され、
  - 基準どおりに選択されている。
  - 既存の標準的な治療が十分になされている
  - 問題例はまったくない
4. ほぼ完全(問題例はわずか)
- 問題例(基準逸脱/標準治療なし)が、1%未満だがある
3. 一部問題
- 対象患者の選択の基準(定義)は記載されているが、明瞭でない
  - 選択基準(定義)どおりに正しく対象患者が選択されていない
  - 一部の例で標準的な治療がなされていない
  - 問題例が1以上、5%未満
2. かなり問題
- 問題例が5%以上、20%未満
1. 非常に問題:
- 定義がされていない/極めて不十分~矛盾する適応などを記載
  - 選択基準(定義)を著しく逸脱した例が選択されている
  - 多くの例で標準的な治療が実施されていない
  - 問題例が20%以上ある
- B. RCT/CCT か
- 無作為割りつけ(真の無作為化か、quasi-randomizedか?)
  - 単なる比較群があるだけか
5. 完全なRCT(無作為割りつけ、乱数表/コンピュータで乱数を発生させ、患者を無作為に割り付している)
4. ほぼRCT(無作為割りつけ、乱数表使用などと記載されているが、明瞭な記載とは言えない場合)
3. 無作為割り付けをしたとされているが、封筒法あるいはこれに準じた方法で実施されている。
- 封筒法とは: あらかじめ、試験物と対象物を同数になるように、4例とか6例を一組として、あらかじめ試験施設に配付しておく。患者が発生すると封筒内の記号の順番に割り付けていく。つまり、患者を無作為割り付けするのではなく患者割り付けの前に、試験物と対照物質とを無作為に割り付けし、臨床試験の現場で、実際にどのような割り付けがなされたのかについて、保証できない方法である。この方法は、遮蔽が外れ易いことで有名である。
- or このほか、背景因子に有意とは言えないが、偏りがある
  - or 稀少薬: 対象患者数が少ないために、本来RCT/CCTは不可能だが、可能な限り適切な方法で評価されている。

表-1

NYHAの 度から 度までの軽い患者が全体の8割を占めています。 度の患者さんでは副作用が強く出すぎるために臨床試験の対象にしにくいからです。本来、その薬剤が必要とされている患者を対象にしているかどうかは非常に重要だと思います。この問題は意外と見忘れられているように思いますが大切です。言い換えれば、比較的（症状の）軽い患者さんを対象に、あまり副作用が出ない状態で臨床試験をするわけです。そのため、害反応が出にくく、安全性を過小評価する結果となるように思います。これは、世界的にはあまり問題にならないかもしれませんが、日本特有のやり方でしょう。

#### 無作為化比較試験の3大要素

1. ランダム割りつけ
2. ランダム化の効果判定までの維持 (Intention to treat analysis)
3. 判定に際してのランダム割りつけの維持 (二重遮蔽法)

欧米で基本的な問題として捉えられている無作為化比較試験。このことは今日までの2日間に十分に討議してきた通りです。二重盲検法あるいは二重遮蔽法で、最初に薬の候補かプラシーボか、どちらに投与されたか分からないようにしておく。判定のほうも公平を保つために必要な方法です。Intention to treat analysisは最初に実施した無作為化の手順が判定時まで崩れないようにするために重要な手続きです。エンドポイントの問題は、日本的な問題として非常に重要です。欧米ではそれほど重要な問題とは捉えられていませんが、日本の論文を検討する場合には、この点が非常に問題になるということは昨日からずっと論議されてきたことです。

#### ランダム化における問題点

ランダムマイゼーション（ランダム化）に関しては、昨日からいろいろ話がなされておりますので詳しくは申しませんが、その達成度から5段階の評価基準を作りました。ランダムマイゼーションの一番のポイントは、それがどういうふう

に行われたか、乱数表を使ったか、あるいはコンピュータ上で乱数を発生させて、患者さんが来られたときにランダムマイゼーションする、という過程がきちんと書かれていることが論文に書かれているかどうかを一番のポイントにします。

#### 二重遮蔽法の問題点

二重遮蔽法は、日本の論文ではかなり行われているようですが、「試験物とプラシーボとの識別不能性について、コントローラが見て、識別不能であると判定した」あるいは「剤型の異なるものについてはそれぞれのプラシーボを作って、ダブル・ダミー法で行った」ということが書かれておればよい。二重遮蔽法という言葉は書かれていても、その内容に関してきちんと書かれていなければ3点。どちらとも記載がない場合は1点。しかし、後でも柳さんが触れますが、日本の臨床試験では、施設に配付されるまでにランダム化がされていて、施設に試験物が到着してからは、どのように割りつけがなされたかどうか、中央では把握が不可能な構造になっています。これでは本当にランダム割りつけがなされたかどうか、さらには二重遮蔽法がきちんと実施されたのかどうか、はなはだ心もとないんです。

#### 評価判定方法——その1

endpointは“true”か“surrogate”か

outcomeあるいはendpointというのは、ある物質を投与して患者にどう変化が現れたか、目的が達せられたかどうかです。その評価判定の方法について評価するための基準を作りました。病気の回復、予防などで達成された結果が意味のあるものであるかどうかはまず第一に重要です。糖尿病や高血圧などでは血糖や血圧の値のようなendpointはsurrogate endpointと言っています。中間的目標あるいは「仮の目標」と言っていますが、そのような目標ではなく、合併症の心筋梗塞が減るとか網膜症が減るとか、最終的には死亡が減るといった意味のあるものでなけ

ればなりません。解熱剤であれば、熱が下がったというのではなく、最終的に治癒するまでの期間が実際に短縮されたかどうか重要です。がんの場合であれば寿命が延長することがtrue endpointですが、単に腫瘍が縮小するということなら「surrogate endpoint」、高血圧の場合は、長期的に脳卒中や心筋梗塞を減らすことができる、最終的には寿命を延長することができるのがtrue endpointです。血圧が下がるだけでは意味があるとは言えないのでsurrogateです。つまり、医学的に、患者にとって意味のあるendpointがtrue endpointです。

#### 評価判定方法——その2

endpointは“hard”か“soft”か？

次に、誰が判定しても、間違いのない、違わない、つまり再現性のある評価方法かどうか問題です。再現性があり、客観的な評価方法は、死亡や心筋梗塞といった明瞭なイベントで、このようなものはhard endpointと呼ばれます。気をつけておいて欲しいのは、数値で出るからといって客観的、再現性があるとは言えないということです。コ克蘭の会合で印象に残っているのは、糖尿病性神経障害での神経伝動速度は“soft endpoint”だと言っていたことです。

このセミナーを通してよく出てきますが、日本の臨床試験では全般改善度がほとんどの場合使われていますが、これらは再現性や、客観性に問題があります。soft endpointの典型的なものです。再現性が証明されているような総合評価指標は3点ですが、日本の全般改善度のように、再現性、妥当性の表明されていないものは1点です。

#### 対照に何をを用いているか

対照の物質として、ここでは「対照薬」という言葉は本当は使わない方がよいと思います。プラシーボはもちろん薬ではなく物質ですから「プラシーボ」の方がよいでしょう。世界的にも確立した「標準治療薬」を比較の「相手」にする場合は標準薬でもよいかも知れませんが、日

本では、確立されているはずのいわゆる「標準薬」が本当は確立されていない方が多いくらいですから問題です。未確立の薬というのはおかしいですね、未確立のものは薬ではなく単なる「物質」です。お示した表はまだ粗削りです、これは訂正しなくてははいけません。

プラシーボあるいは標準薬に関しては、対照としてプラシーボが必要である場合にはプラシーボを使わなくてははいけませんし、確立した標準薬がある場合には、その物質に勝つかどうか重要です。そうでなければ（新薬として開発する）意味がない。日本の場合にはすでに承認された薬剤を対照としている臨床試験が非常に多いのですが、その「対照」としているものそのものに問題のある場合が多い。対照の「承認薬」に勝てば、それより高い価格がつけてもらえるので、そのために「勝てそう」でしかも「価格の高い」すでに承認された都合のよい「対照物質」を選ぶようにしている。昨日のプロマック（H-4・抗潰瘍剤）がその良い例であります（編集部：H2プロロッカーやスクラルファートを対照とすべきところ、全くローカルドラッグのセトラキサートを使用している）。

#### Intention to treat analysis

Intention to treat analysisが6番目に来ておりますが、医薬品評価の方法Gの討論（P.206）で名郷氏から、最初に行ったランダム割りつけが臨床試験の最後まで保たれていることを保証するには、脱落がないこと、あっても適切に評価されている、つまりIntention to treat analysisですが、これを2番目に、つまり無作為化の次にもってこべきだとのご意見がありましたが、確かにその通りだと思います。この基準はまだ作成の途中です、もっと検討していいものを作りたいと考えております。

脱落例が一定以上あると、最初のランダム割りつけの状態とは異なる患者の配分となりますので問題で、この点を考慮に入れております。

日本では多くの論文で、副作用が起きて途中から脱落した例を、効果の解析症例から外して

います。しかし、副作用が起きて治療が貫かれなかったということは、その物質が効果があるかどうかを判定できないのではなくて、その人にとっては使い道がない、意味がなかったわけですから、有効ではなかったと判定すべきです。しかし、日本の場合は、非常にしばしば、そういった例を効果判定の対象からはずしております。これも、検討項目に入れております。本来のIntention to treat analysisではこのような例は無効であったとして、効果判定の集計をします。

#### 臨床試験の結果の解釈

臨床試験の結果についてですが、有効性が確立したものに勝てばもちろんいいのですが、方法論的にもきちんと確立していて、true endpointで有意の差をもってまさがることが証明された場合には、よい評価がつくのは当然です。

しかしながら、surrogate endpointで効果があると言っても、これは本当に意味があるとは言えません。全般改善度による評価で有効といてもよい点はつけられません。

また、有意の差がなかったから同等である、とされることがあります。標準物質として用意したもので何らかの改善が見られた人が60%いた、試験をしようとする物質に関しては55%であった、これは有意の差がなかった、だから同等であるという判定が行われることがあります。しかし、60%という標準のものをたとえ少しでも下回っているわけですから、下回る可能性、劣る可能性のほうが、大であって、そういう物質に同じ値段をつけるのは問題があるのではないかと思います。劣る方に有意の差がある場合に有効と認められないのはもちろんです。

この有効性総合評価については、まだまだ整理する必要があると思いますが、それぞれの項目が達成されているかどうかを基準にした総合判定評価のスケールを試作してみました。基本的な考え方としては、桶の板を思いいただいたらいいのですが、桶の一番低いところまでしか水は溜まらないので、一番低いところに評価をすべきだと。基本的にはこのようにすべきと

今のところ考えております。

randomizationはきちんと行われていたとしても、判定方法がいい加減であれば、その臨床試験は信頼できないでしょう。二重盲検法といっているのは非常に多いのですが、ランダム化の手順がはっきりしていない、判定方法がいい加減なのが日本の臨床試験の特徴であります。一番レベルの低いところで総合評価をします。

#### 安全性評価に対する評価——その1 動物試験で注意すべきこと

つぎに、安全性評価、とくに動物試験に対する評価をお話します。動物試験による評価も臨床使用した場合に役立つような評価方法になっているかどうか重要です。昨日は薬理活性と毒性のいろいろの用量・反応曲線の関係から安全性をどのように考えるべきかを見てみましたが、それは今日は時間の関係から省きます。昨日とは別の例をあげて、動物試験でどのように安全性が確かめられなければならないかをお話しします。

例えば、ミゾリピン、ブレディニンです。メソトレキセートと似たような代謝阻害剤、抗ガン剤系の免疫抑制剤です。悪性のリウマチ、難治性リウマチの治療にメソトレキセートをごく少量使うことは世界的な標準治療ですが、日本ではそれが保険適応になっていない。代わりにミゾリピンが保険で認められています。

その毒性試験を見てみますと、死亡が生じるような量がぜんぜん投与されていません。亜急性毒性試験では投与されていません。この亜急性毒性試験はだめじゃないかとメーカーに言ったところが、「いやあ、書いていますよ」と言うんです。どこに書いているかとじっくり見ると、「予備実験」というところに死亡が生じるような用量が書かれてある。しかし、何が原因で死亡したかはほとんど書かれていない。予備実験では、血液障害で死亡したのだらうということが伺えるのですが、肝心の亜急性毒性試験では、死亡が生じないような、しかも血液障

害も生じないような、ギリギリの投与量に設定している。どういうところで毒性が生じるかが、臨床試験をする段階で、医師や研究者にほとんど伝わらないだらうというようなデータです。

次の例は、アンギオテンシンIIの抗ガン剤、血圧を上げる薬です。アンギオテンシンIIは生体内にもあるのですが、これをがん患者に投与するとがんの部分の血管だけを広げる、というわけです。大抵の昇圧剤はがんの部分の血管も縮めてがんの所に血液が行かない、だから抗ガン剤も届かない、だから効かないのですが、このアンギオテンシンIIは非常に都合の良いことに、がんの部分の血管は縮めないで広げる、他の血管を縮めて血圧が上がるということで抗ガン剤と併用していいのだ、と言われるのです。

アンギオテンシンIIが臨床試験で使われるとすると、抗ガン剤との併用でしか使わないのです。ところが、その動物実験は、抗ガン剤との併用ではなくて、アンギオテンシンII単独で毒性が調べられているだけです。毒性実験の基本的な考え方としては、筋肉注射をすることが予想されるものであれば必ず筋肉注射をしないとはいけません。静脈注射の場合は腹腔内投与することで代用しますが、従って、抗ガン剤と併用することでしか承認されないのであれば、毒性試験も必ず抗ガン剤と併用した状態での毒性がどのように現れるかを検討しておかなくてはならない。しかし、一切それはなされていない。

あとは臨床試験における安全性の問題点。これは別府さんが話をされたので(第4章G-3、P.214)省きます。

#### 安全性評価の評価——その3 市販後の安全性

市販後調査について。臨床試験段階でのデータというのはまだ非常に少数の方に使われただけです。有効性に関しては、数百人から1000人程度で一応の評価ができたとしても、安全性、つまり副作用あるいは危険性については300人せいぜい1000人くらいの臨床試験で捕まえられる

のはごく少ないですから、市販後調査が必要で

す。臨床試験の段階で今までの薬剤と副作用の出現頻度が変わりないということは、市販されれば何か新しい、臨床試験では捕まえられなかった副作用が出てくるかもしれない、という考えで対処しなくてはならない。承認されたすぐの状態は、これまで承認された薬剤と有効性でも安全性、副作用の面でも有意の差がなかったということは、安全を重視する考え方から言えば、むしろ危険である可能性が残された状態だと考えておくべきものです。標準薬は、ただし、世界的に評価の確立した標準薬ですが、世界的に使用されて効果だけでなく安全性も、少なくともすぐ出てきた新薬よりも確認されているのですから、新薬は、このような標準薬と比べたら値打ちがむしろ劣ると判定しなくてはならないと思います。

#### 利便性、外国での承認状況

あとは臨床使用上の利便性。そして外国での承認状況、先進諸国英米仏独などで承認されているのはある程度評価すべきだらうと思います。しかし、イタリアはどうかと思います(コメント:ドイツ、フランスで承認された薬剤は問題薬がかなり多く、最近ではアメリカで承認されたものでも問題なものが多い。外国で比較的安心でき、情報の入手が比較的容易なのは、イギリス、オーストラリア、カナダ)。

一番問題なのは、外国で開発されたのに、使用されておらず、日本で初めて承認された、という物質が結構あります。これは非常に注意しておかなくてはならないと思います。

#### TIP/JIPによる総合評価

総合的な評価は、フランスのLa Revue Prescrireでも7段階に分けていますが、たしかによくできています。われわれも独自にそのようなものを作ろうと考えて試案を作ってみました。やはりLa Revue Prescrireの7段階評価とおなじようなものになりました(表-2)。

時間の関係から簡単なコメントにしますが、総合評価で最もよい評価は、「あらゆる面で非常に画期的で、恩恵を受ける患者さんが非常に多くて、それまでと治療状況が大きく変わるようなもの」を評価します。

画期的ではあっても対象患者さんが少ない場合は、少し評価が下がります。

5番目の「特に目新しいものではない」というのは、臨床試験段階では有意の差がないとしても、場合によっては劣るかもしれないし、分からない。危険性に関しては市販後に新しく問題が出るかもしれない、というような意味で「特に目新しいものではない」「したがって不要」という評価です。まあ、2～3種類は同じ系統の薬としてあってもいいかなとは思いますが、それ

以上は不要です。

あと、無用、無効、危険、不可、禁止とかいろんな言葉を使っていますが、要するに「いらん」「ない方がいい」ということです。

効果は標準薬と同じでも安全性には問題があるもの、効果は標準薬より多少よいが安全性に重大な問題があるもの、効果も劣るし証明されていないし安全性にも問題があるのが、この中に入ります。

7番目は、今までのデータでは判定保留である、というようなものです。

動物実験の問題については先ほどの安全性の問題で触れましたので、それで了解してください。

(5) TIPによる総合的評価 (TIP誌による総合的有用性の評価基準)  
(La Revue Prescriere の基準に準じて定めたもの)

- あらゆる面から真に画期的有用性あり
  - ・ 確実な (真の) 効果 (真の) 有効性と安全性が証明され、実証的に有用。
  - ・ 実際上適応患者数が多数にのぼる分野で治療上の大改革をもたらしたものの。
  - ・ 市販後の広範囲な使用、あるいは、長期臨床試験により安全性が確認済みであり、危険/利益比は1より相当程度大きいことが確認されている。  
(薬価の算定には、従来薬より数30～50%程度のUPとすべきもの)  
あるいは原価計算方式により、市販後の状況を勘案しながら決定する。
- 画期的有用性あり
  - ・ 有効性と安全性が証明されており、治療上重要な改善をもたらされたもの。
  - ・ 適応患者数がある程度にのぼる分野で日常診療に好ましい影響をもたらす。
  - ・ ただし、市販後広範囲な使用による安全性の確認はまだである。危険/利益比は1より確実に大きいと思われるが、未確立である。  
(薬価の算定には、従来薬より数10～20%以下のUPとすべきもの)
- 有用性あり
  - ・ 一定の有効性と安全性が証明され、治療上の改善をもたらされるもの。
  - ・ しかし適応患者数は本来少なく、実際の診療上への影響はあまり大きくなく、上記ほど重要とは言えないもの。
  - ・ ただし、市販後広範囲な使用による安全性の確認はまだである。危険/利益比は1より大きいかもしれないが、大幅に大きいわけではない。  
(薬価の算定には、従来薬より数%～10%以下のUPとすべきもの)
- わずかに有用/限定的有用だが問題あり
  - ・ ごくわずかに有用性 (有効性の改善/安全性向上/利便性向上) があるかもしれないが、まれかあるいは特殊な条件でしか治療上の改善をもたらさないもの。
  - ・ 一定の有用性はあるが、しかし過剰使用により問題の可能性のあるもの。
  - ・ または、提唱されている利便性は実際上それほど重要な意味を持たないもの。  
(この場合、将来多数使用後の安全性を保障するものではないので、危険/利益比はかるうじて1近辺であろう。  
(医薬品 (新薬) としての承認は一応可であるが、従来薬と同薬価とすべき)  
市販後の使用状況や、安全性の確認状況により薬価を再算定すべき。
- とくに目新しいものでない (したがって不要)
  - ・ 臨床試験や毒性試験で、同効薬と同じ効果と安全性が示されている。  
(この場合、将来臨床使用された場合の安全性を保障するものではないので、むしろ不要とすべきである)  
(このような薬剤は承認自体不適切。承認はするが、薬価に収載しないなどの措置も必要なもの)
- 無用/危険/不可/禁止
  - ・ 効果は標準薬と同じかやや劣る程度で、安全性に問題がある。
  - ・ 効果は標準薬より多少はよい程度でも安全性に重大な問題がある。
  - ・ 効果も劣る (証明されていない) し、安全性に問題がある。
- 判定保留 (今後のデータを待って再評価する予定)。

表-2

## (4) 94～96年承認新薬の評価

はま ろくろ  
浜 六郎

医薬品・治療研究会 (TIP) 副代表、内科医

### 94年承認新薬の評価

われわれ医薬品・治療研究会では、写真-1のような医薬品と治療に関する情報誌「TIP誌 (邦題: 正しい薬と治療の情報)」を月刊で出しております。セミナー初日の薬剤疫学 (第3章D) で毎日新聞社の鯨岡さんが浜さんに頼んだということをおっしゃっていましたが、一昨年 (1995年) の春頃に、1994年に承認された新薬の臨床試験の第3相のコピーを持っていらっしたのですが、いっそのこと毒性試験も基礎的データも全部調べようと思ひまして、以前からやりたいことでもあったので、まして要望があるとなるとこちらにも励みになりますので、各メーカーに臨床試験だけでなく毒性試験や薬理試験など、承認の根拠になった論文を全部請求しました。

〈具体例——その1〉

### タナドopaの評価

37種類の新薬がありました。写真-2のひとつの書類の山が1種類の薬に相当します。たとえば、慢性の心不全の患者さんには、基礎的治療として利尿剤、血管拡張剤、ジギタリスの3剤が投与されます。New York Heart Association (NYHA) の3度くらいまではこれで十分治療できます。ジ



写真-1

ギタリスは今ほそれほど重要視されておらず、治療剤としての位置は非常に低くなっていますが、問題にしている94年承認新薬のタナドopaの臨床試験が実施された当時は心不全の標準治療薬でした。NYHAの4度に入っても、しばらくは利尿剤を増やすとかである程度対処できます。そういう薬剤を投与しても治療できないという場合、つまりNYHAの4度でも重症のものに初めてカテコラミン系の強心剤が適応になります。

普通ドーパミンは点滴で使用します。注射だと非常に半減期が短いのですぐになくなってしまふからです。このため点滴静注しなくては行けない。経口で同じように効くようなものはないかということで、開発されたのがタナドopaです。体内に入って吸収されてドーパミンに変わるという物質、つまりプロドラッグです。

ドーパミンを点滴しますと図-1-aのように非常に血中濃度のバラツキが少なく、点滴のスピードに応じてきれいに、直線的に濃度が上昇します。だから少し異常があると思ったら少なくすれば副作用には早期に対応できる。

タナドopaでは血中濃度はどのようになるか。タナドopaが吸収されて血液に入ったときのドーパミンの濃度のバラツキは図-1-bのようにな



写真-2