

4

漢方エキス製剤の臨床評価の現状

上之園 秀基

株式会社ツムラ 研究開発本部 臨床開発二部 部長

1. 再評価指定の経緯

医療用漢方製剤については、1991(平成3)年2月に再評価の指定を受け、これに伴い、申請資料の一部として、さまざまな臨床試験が行われています。今日は、その経緯と現状について少しお話をさせていただきます。

医療用漢方製剤の薬価収載は長年の使用経験に基づいて承認されており、臨床試験の結果を問われていませんでした。その後臨床効果の客観的な評価がなされていないことへの批判や再評価の必要性が指摘され、漢方製剤の臨床評価方法の検討が開始されたわけです。そこで、漢方エキス製剤の臨床評価方法に関する研究班(班長；春見健一)がスタートし、漢方薬の臨床評価が可能であるかどうか、また再評価の指定をするにはどういうことをしなければいいかということが検討されています。

その結果、漢方エキス製剤の再評価のための臨床評価ガイドラインが3つ提示され、その中でジェネラルガイドラインのあり方について報告されています。そのガイドラインは、原則的には漢方製剤の客観的な評価が可能であるとして次のステップに進んでいます。

それを受けて、漢方エキス製剤の再評価についての検討会(座長；本間光夫)が1990(平成2)年に開かれました。ここでは、再評価の際に実際に提出する資料について何度か議論されています。至適用量の試験とか、薬理試験なども必要ですが、少なくともこの再評価試験では有効性の確認を早急にすべきであるということで、少なくとも一部については比較臨床試験成績が必要であるという結論に至ったわけです。漢方薬で臨床試験をする場合の問題点がいくつか指摘されていますが、1つはプラセボの問題です。ご存知のように漢方薬というのは、味とか色とかにおいの特徴があるわけですが、そのプラセボが果たして作れるのか、技術的な問題も含めて指摘されています。もう1つは、いわゆる漢方特有の治療体系の中での証の取り扱い、それが臨床試験の中でうまく取り込めるのか、というところが議論になっています。この研究班の意見としては、ある患者にこの処方を使うべきだという病態を「表の証」として位置付け、この患者にはこの処方は使うべきではないという病態を「裏の証」として位置付けて、通常の臨床試験では「表の証」を選択基準に盛り

込み、また、「裏の証」については除外基準にすればいいのではないかということで、ダブルで臨床試験を組むことは可能であろうということの検討がなされています。

2. 漢方製剤の再評価

1) 再評価指定の8処方

1991(平成3)年2月に漢方製剤8処方の再評価の指定が行われました。黄連解毒湯(オウレンゲドクトウ)、桂枝加芍薬湯(ケイシカシヤクヤクトウ)、芍薬甘草湯(シヤクヤクカンゾウトウ)、小柴胡湯(ショウサイコトウ)、小青竜湯(ショウセイリュウトウ)、大黃甘草湯(ダイオウカンゾウトウ)、白虎加人参湯(ビヤッコカニンジントウ)、六君子湯(リックンシトウ)で、基本的には各処方群の8つのグループから最も汎用されているもの、もしくは代表的な処方ということでこの8つが選ばれたと聞いています。この8処方の申請資料を提出しましたが、その申請資料だけでは効能が認められず、この8処方の12疾患について追加臨床試験の指示が出ました。黄連解毒湯の高血圧症随伴症状を対象とした臨床試験、これは非常に難渋しており、現在も臨床試験を実施中です。桂枝加芍薬湯は過敏性腸症候群、芍薬甘草湯は肝硬変に伴うこむら返りと月経痛、大黃甘草湯は便秘症、小柴胡湯は感冒と胃炎、六君子湯は上部消化管機能異常、小青竜湯は気管支炎とアレルギー性鼻炎、白虎加人参湯はアトピー性皮膚炎の熱感・口渇・薬剤性の口渇についての臨床試験を求められ、白虎加人参湯の薬剤性口渇については現在臨床試験を実施中です。

2) 再評価臨床試験に関する公表論文

臨床試験の結果を受けていくつかの処方については、通知が出ています。大黃甘草湯の便秘症、それから小柴胡湯の肝機能障害の改善については、1995(H7)年3月に薬発第204号で結果通知が出ています。小青竜湯のアレルギー性鼻炎他については、1996(H8)年3月の薬発第210号で結果通知が出ています。

実は結果通知はここまでしかまだ出ていません。この結果通知のもとになった公表論文ですが、大黃甘草湯については、「消化器科」(第18巻第3号1994年)に臨床効果についての論文が掲載され、1996年にもこの試験結果に基づく論文が「消化器科」(第22巻第3号1998年)に公表されています。それから小青竜湯については「耳鼻臨床」(第88巻第3号1995年)に小青竜湯の通年性鼻アレルギーに対する効果ということで論文が公表されています。

その後、いくつかの論文が公表されていますので、簡単にご紹介します。六君子湯の運動不全型の上腹部愁訴に対するTJ-43六君子湯の多施設共同市販後臨床試験論文が、「医学のあゆみ」(第187巻第3号1998年)に掲載されています。それから桂枝加芍薬湯については、過敏性腸症候群に対する桂枝加芍薬湯の臨床効果論文が、「臨床と研究」(第75巻第5号1998年)に掲載されています。TJ-68ツムラ芍薬甘草湯の筋痙攣(肝硬変に伴うもの)に対するプラセボ対照二重盲験比較群間試験論文が、「臨床医薬」(第15巻第3号1999年)に掲載されています。今までに掲載された論文は以上です。

3) 小青竜湯の試験成績

対象は典型的な通年性鼻アレルギー症状を示す患者で、皮膚反応、(LAST, MAST, CAP法)、鼻誘発反応、鼻汁中好酸球数の3つのうちで2項目以上が陽性で観察期間中に中等度以上の鼻症状を示す患者を対象としています。対照薬は、識別不能なプラセボ顆粒剤を使っています。試験方法は試験薬投与前1週間の観察期間に症状の観察をして日記に記載してもらいます。前薬のwash outを兼ねて、観察期間が1週間あります。その後2週間の投与期間中に1日3回、1回1包を服薬して、同様に症状日誌を記載してもらいます。

有効性については主評価項目を全般改善度、副次的な評価項目を週別の症状別改善度としています。安全性については概括安全度、有用性については有用度で評価します。投与開始前の1週間の観察期間に同意取得、臨床検査、体質アンケート等を実施して、投与期間は2週間です。この期間を通じて日記を記入してもらい、終了後臨床検査をするというパターンでやっています。観察項目は、自覚症状のくしゃみ発作回数、鼻汁、鼻閉、日常生活の支障度および鼻腔所見で、この観察項目をスコア化して、総合的に全般改善度を判定しています。

Fig. 1が全般改善度の結果です。小青竜湯(TJ-19)の著明改善が11例、中等度改善が30例、プラセボの著明改善が5例、中等度改善が12例、順位和検定のP値が0.001以下ということで有意に小青竜湯が優れているという結果が出ています。1週後の全般改善度をみると、やはりP値が0.001以下ということで、すでに1週時で小青竜湯の効果がきっちり出ています。

症状別の改善度ですが、くしゃみ発作では、小青竜湯で症状が消失したのが14例、著明改善が3例、プラセボは著明改善が1例だけで、くしゃみ発作の回数についても同様の結果になっています。鼻汁についても小青竜湯の方で消失が8例、著明改善が4例、改善が30例、プラセボで消失が3例、著明改善が2例、改善が20例ということで、順位和検定ではP値が0.008という結果になっています。鼻閉についても同様にきっちり有意差がついていて、鼻アレルギーの3大症状であるくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉についてこのような結果だったということで、再評価結果通知がすでに出されているわけです。

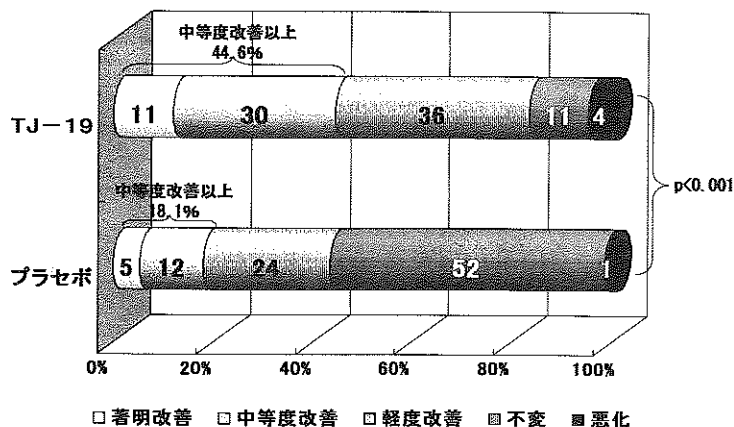


Fig. 1 最終全般改善度

II. 伝統薬の臨床評価の現状と将来

安全度については、両群間に有意差はありませんが、安全性に問題があるものが3例(TJ-19; 1例, プラセボ; 2例)ありました。消化器症状等の副作用ですが、プラセボの2例についてはよくわかりませんが乳糖が賦形剤に入っているので、そのためかとも思われます。

4) 芍薬甘草湯の試験成績

芍薬甘草湯(TJ-68)の筋痙攣(肝硬変を伴うもの)に対するプラセボ対照二重盲験群間比較試験です。対象患者は臨床的に診断された肝硬変症の患者で、2週間の観察期間中に週2回以上のいわゆるこむら返りを有し、2週間で4回以上おこる人を対象としています。これも対照薬はプラセボ顆粒です。試験方法としては、こむら返りの状況等を日記に記載してもらい、1日3回、1回1包を2週間服用します。有効性については筋痙攣の回数改善度と最終全般改善度を評価しています。安全性については概括安全度、有用性については有用度で評価をしています。2週間の観察期間に同意取得と臨床検査をし、2週間の投与期間を終えて臨床検査をし、この間に日記を記入してこむら返りの回数の改善度というのを設定しました。簡単に言えば、投与期間中と観察期間中の回数の比を%を出して、投与期間中にその回数が0になったものを著明改善、0から50%を改善、50から100%を不変としました。投与期間中に多くなったもの(100%以上)を悪化として評価しました。筋痙攣の回数改善度は Wilcoxon の順位和検定ではP値が0.01で、改善以上で2群間で比べてもP値(χ^2 検定)が0.005で実薬群の方が優っているという結果が出ています(Fig. 2)。最終全般改善度もP値が0.001以下で、対象は101例ですが、明らかに実薬の方が優っているという結果が出ています。

安全度は、両群間に有意差はありませんが、安全性に問題のある症例が実薬群で7例、プラセボでは2例ありました。実薬群では低カリウム血症、浮腫、倦怠感、体重増加など、いわゆる偽アルドステロン症に近い症状がいくつか報告されています。芍薬甘草湯とは芍薬と甘草で、甘草が主成分になっていますので、当然添付文書などに記載されている既知の報告ではありますが、そういう症状が発生しています。プラセボでは消化器症状があり、

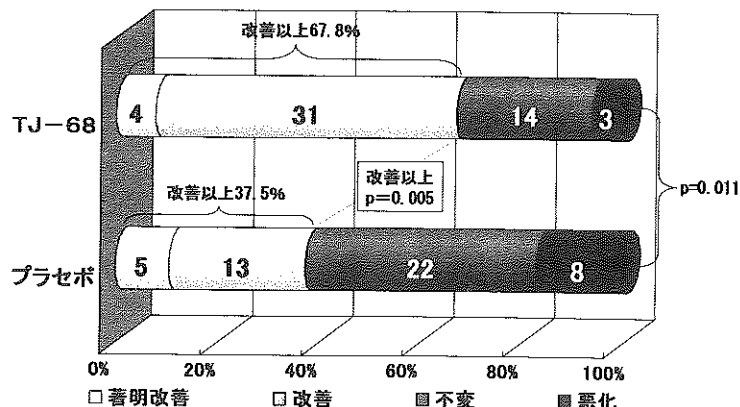


Fig. 2 筋痙攣回数改善度

乳糖の不耐性の方でしょうか、そういう報告も上がっています。

3. 漢方薬の臨床試験の問題点

1) プラセボについて

漢方薬の臨床試験をする上での問題点として、プラセボと、証の取り扱いという2つが上げられます。西洋医学と違った漢方特有の考え方に基づいて使われる漢方薬の対照群を西洋薬とするのは不適當であろうということでプラセボになったわけですが、プラセボを作ることの問題点について少しお話させていただきます。一番はその漢方薬の独特の味、におい、香りですね、この再現が、しかも薬効を持たずにプラセボができるかということに大変難渋したわけです。

実際の試験に使った包装はアルミのヒートシールになっており、包装の外観とか重さというのはきっちりと担保されていて、これだけでは当然見分けはつかないわけです。試験薬の色や味については第三者機関でその官能性を試験して識別不能性は担保しています。芍薬甘草湯のプラセボ剤については、基本的には賦形剤とか結合剤とか滑沢剤がほとんどを占めているわけですが、味や色を付けていくのが一番問題となり、とくに苦味が大変難しいのです。苦味のあるものを入れるとプラセボも薬効が出るということで、最初この場合キニーネを入れてみたのですが、キニーネではやはりだめだということでフラボノイドのナリンギンを使いました。最終的にはこの配合量では薬効に影響しないということを動物実験で確認してプラセボを作っています。小青竜湯や芍薬甘草湯はプラセボを作って実施したわけですが、識別不能な薬効がないプラセボを作ることは大変難しく、黄連解毒湯の苦味をプラセボで作るのはやはり無理がありました。最終的にはこの臨床試験はカプセル剤で実施しています。

2) 証について

証については「表の証」を選択基準にし、「裏の証」を除外基準にしたら、通常の臨床試験が組めるのではないかということでしたが、いくつかの例を紹介します。

小柴胡湯の感冒の臨床試験では、漢方医学的に不適當と考えられる患者ということで、除外基準として、①著しく体力の衰えている患者、②極度の寒がりないしは冷え性の患者、③極度の不消化の下痢を呈する患者としました。この臨床試験では選択基準は設けていませんが、この除外基準に該当する人はエントリーしないで実施しています。

六君子湯の上部消化管異常という臨床試験では選択基準と除外基準と両方設け、選択基準の中に、虚証条件1と虚証条件2を設けました。虚証条件1は、腹壁の緊張低下、自・他覚的な腹部振水音あるいはX線検査による下垂胃傾向の何れかの所見が認められる患者です。虚証条件2は比較的気力・体力が低下している(疲れやすい、元気がない、空腹時の脱力感、食後の強い眠気など)患者です。これはどちらかに該当するのではなく、両方を満たしている人ということです。同じく除外基準は、1つは気力体力が充分にある人、がっしりとした筋肉質の体型(クレッチマー闘士型の人)、あるいは赤ら顔(または皮膚に光

II. 伝統薬の臨床評価の現状と将来

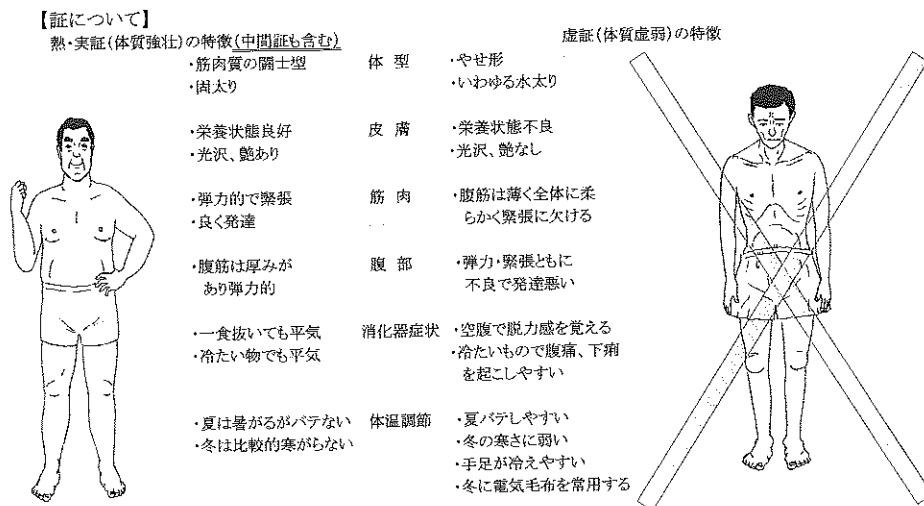


Fig. 3 証について
漢方治療のABC、日本医師会編：10-11, 1992(一部改訂)

沢、艶がある)の何れかに該当するもの、もう1つが肥満度が20%以上の患者です。これは具体的には患者エントリー時にチェックリストのついた登録票があり、そこにこれ以外の通常の見極め基準、除外基準も含めてあるわけですが、それを全部チェックした登録票が事務局に送られ、エントリー違反かどうかチェックしています。

もう1つ黄連解毒湯の高血圧の随伴症状の臨床試験でも除外基準を設けています。この除外基準は漢方医学的に寒虚症(体力虚弱、体質虚弱、体力の低下した人)と考えられる患者、ということで、この言葉だけでは臨床試験を実施している西洋医学の専門医にはわかりにくいということで、プロトコールの中にこういう図(Fig. 3)を貼りました。この×は、「こういう方は黄連解毒湯の試験に向いていませんよ」ということで、体型、皮膚、筋肉、腹部、と全て書いてありますが、どれがどうというわけではなくて、トータルでこういう方は試験に向いていませんということでチェックをしていただいています。

4. 漢方薬の臨床試験の課題

漢方薬の臨床試験の課題というか、担当部門としての私見について少しまとめてみました。1番目は漢方薬の薬剤としての特性です。漢方薬は多成分からなっており、多効能な薬剤である。1つの処方でも西洋医学的な適用というのがいくつも当然あるわけで、それを薬理学的に1つの、ある一定の方向の作用のみで評価するというのはなかなか困難であるという現実があります。それと、味とかにおいの特性などもあるわけです。2番目は、先ほどから何度もでてきます、証を選択基準とする必要性、当然必要なわけですが、この治療体系の証を必ずしもうまく取り入れられないところがあるという点がやはり課題かと思えます。3番目は市販後臨床試験の現実ということで、これは漢方薬に限りませんが、市販後臨床試験を現行の新GCPを遵守して実施するというのは非常に難しいですね。すでに市

販されている薬の試験は、患者から見るとメリットが少なく、なかなか同意が得られない、その結果エントリーが進まず、試験が長期化する、質が落ちてくる、とさまざまな問題が出てきます。それと、もう1つは使用実態下で例えば漢方薬というものが単独で使われている例もあるのですが、西洋薬と併用されている例も医療現場では多いわけです。その中で、実態と違う、いわゆる併用薬を厳密に規定したり、併用療法を厳密に規定する市販後の臨床試験というのは、医療機関のIRBでなかなか承認を得にくい現状があります。それは、漢方薬だけではないのでしょうか、そういう実態もあるということで、現行のルールの下での市販後の臨床試験というのはなかなか大変であろうと思います。

プラセボを対照とした、エビデンスレベルの高いものももちろんベストでしょうが、漢方という特長を生かした適切な評価デザインを考えていく必要があるのではないかと思います。証に合う患者の選択ですが、疾患から患者を選ぶのではなくて、漢方的な証から患者を選べれば、少数例で試験を行えるのではないかと思います。それから、多効能の評価、現行の医療保険制度上では、品目ごとに効能が決まっています、それによって使われるわけですが、漢方薬の場合は1つの処方で多くの効能を持っているため、その多くの効能を1つ1つ臨床試験をしていたら、莫大な期間とコストが当然かかってくるわけです。できれば多効能を1つの試験でうまく具合に評価できたら、期間やコストも少なく済むのではないかと思います。市販後臨床試験の現実から見ると、多数例の臨床試験というのはなかなか難しく、なるべく少数例できっちり評価ができれば、それに越したことはないのではないのでしょうか。

もう1つプラセボレスポンダーの除外です。漢方薬の効能は、いわゆる西洋医学的なハードエンドポイントというものが少ないわけで、自覚症状とか、患者の満足度とか、全般改善度と言ったいわゆる主観的な評価をある意味では客観的にうまく評価していくには、プラセボに反応する人を除外することによって、臨床試験としての差を出すことが必要であろうと考えています。評価デザインについては、既にあるデザインを漢方薬の臨床試験にもう少し取り入れたほうが良いのではないだろうかということでご紹介します。極論ですが、少数例で多効能を一度に評価できたら良いのではないかと思います。これは、東京大学の丁宗鐵先生のグループが研究をすでにされていて、何度か東洋医学会などでも発表されていますが、そういう評価デザインであれば、少ない費用で少ない期間でやれるのではないだろうかと思います。

もう1つはrun-in periodsの活用ということで、いわゆる試走期間を設けてプラセボのレスポンダーを除外してそこからRCT(randomised controlled trial:ランダム化比較試験)をやる、もう1つは逆に実薬を試走期間中に使って、そのレスポンダーに対するRCTをやる、そうすると、プラセボに反応しやすい人を除外するというメリットが考えられますし、実薬の場合は実薬に反応するということは、難しいですが、その患者はある意味ではその処方の証に合っている人であるともとれるわけで、そういう方を対象としたプラセボ対照のRCTをやり、いくつか集積していけば、エビデンスも集まってくるのではないだろうかと思います。最初からダブルブラインドで、情報が少ない中で試験をしますと、非常にリスクも高いです。探索的な試験での今までの情報がありませんので、そういう意味

ではこういうことも含めて活用した方が良いのではないだろうかと思います。また、もう1つ、N-of-1 trials というデザインですが、1例の患者に実薬を投与する期間、または休薬期間を設けてそれを繰り返すことで、1例の患者での前後の比較とかりバウンドの反応を見ながら評価する方法があり、こういったデザインでいくつかやっていると、ダブルブラインドで全処方の評価などできっこありませんので、ご批判に応えるためにも、こういったことを盛り込みながらエビデンスを集積する必要があるのではないかと思います。

最後になりましたが、これからの高齢者医療とか在宅医療とか、ますます漢方薬のニーズは高まっていくであろうと私は思います。そういったものに応えていくためにも評価方法の確立が、われわれの責務だと考えています。東洋医学会でも積極的に取り入れていくという話も聞いています。やはり、業界と学会、また行政も含めてそういうことをきっちりやっていかなければいけないかとも思います。

質疑応答

津谷：私は1997年までの再評価の動きをまとめたことがあります(津谷喜一郎、集団に効くことと個人に効くこと―「効き目」のコミュニケーション―、日本東洋医学雑誌 1998；48(5)：569-98、わかりやすいEBM講座、厚生科学研究所、2000にも加筆転載)。今日のお話でその後の動きも明らかになりました。

今日は、長年厚生省の研究会や調査会で活躍しておられた菊谷先生が来られています。コメントをお願いしたいと思います。

菊谷：省庁改変に伴って医薬食品衛生審議会に変更になりましたが、1991年に再評価調査会が発足して以来、まだ3処方3効能しか出来上がっていません。そのうちの1処方1効能の小柴胡湯は、再評価調査会が発足する前にあるメーカーが作った資料です。それをもう一度見直して、小柴胡湯の慢性肝炎における肝機能障害の改善が認められたわけです。実際には、10年間でわずか2処方2効能でして、もう少し早くしないといけないと思っています。確か芍薬甘草湯が月経痛に効くというデータを出していたと思いますが、これはペンディングのままになっており、心配しています。とにかく、英知を絞ってもっと早く再評価を進めるべきだと考えています。

津谷：先ほど、大黄甘草湯の論文が2つ出ました。これは同じデータセットで新しい評価基準を用いてということでしょうか。それについてレギュレーションが変わったとか厚生省のディスカッションで出てきたわけですか。

上之園：ええ。レギュレーションが変わったわけではなく、同じデータを見る眼を変えてやっているのです。それは、大黄甘草湯は便秘を治すのですが、いわゆる効きすぎている例がありまして、それは逆に副作用ととれるのではないだろうかという意見もありまして、それを少し視点を変えて説明した論文です。

津谷：市販後臨床試験というのは大変難しく、1つには患者の同意がとりにくいということですが、これは実際にとりにくいのか、先ほどIRBの話が出ましたが、IRBがこれは同意がとりにくいのでこちらの病院ではだめだということか、どちらの意味なのでしょう

か。

上之園：基本的に市販後の臨床試験をまるきり受け付けないということがあります。ツムラの臨床試験のほとんどが旧 GCP から新 GCP に変わる頃をまたいで行われているわけで、新 GCP に変わった頃は基本的に病院側が市販後臨床試験を受け付けなかったというのが1つあります。また、同意文書は今は複写でとりますが、プラセボを使うことはきちり説明して、患者さんが同意して1回は家へお持ち帰りになっても、やっぱりできませんという場合もありますね。極端な話、菌を殺すしかないとか、これがないと他に変わる治療がないというのなら違うのですが、現行でいくつもある治療の中で再評価ということをなかなか患者さんには説明しづらいこともありまして、両方あると思います。

* * *