

③ グローバリゼーション時代の医薬品問題

Part 1：多国籍試験における民族差—南アフリカ、韓国、日本

Karen Barnes (University of Cape Town Medical School)

Sang-Goo Shin (Seoul National University College of Medicine and Hospital)

内田英二（昭和大学医学部）

津谷喜一郎（当時・東京医科歯科大学、現・東京大学大学院）

2000年8月8日(火) すずかけ台セミナーハウス、2001年2月23日(金) ソウル国立医学者育院

1. 南アフリカの国情とヘルスケアの現状

津谷 ICH-E5 のトピックである Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data のガイドラインは 1998 年 2 月に step 4 となり厚生省からの通知も同年 8 月に出されました*. 日本で臨床薬理に関する多くの人々がこの領域に強い関心を持っています。しかし欧米の研究者と議論すると、この話題にそれほど関心を持っていないように感じます。彼らにとって日本のデータを使うことは非常に稀だからでしょう。Shin 先生、韓国においてはいかがでしょうか。

Shin ICH-E5 は韓国 の規制当局 KFDA (Korean Food and Drug Administration) にも大きな衝撃を与えています。 KFDA は 1999 年 12 月にブリッジングのコンセプトを用いる方法を施行しましたが、2001 年 6 月 30 日までは前の規制も有効で、企業は新旧の規制のいずれかを選択できます。以前は、2 カ国以上の外国で 3 年以上の市販経験のある医薬品は臨床試験を行わなくてもよいことになっていました。韓国の当局、企業、アカデミアの間では、ICH-E5 ガイドラインを規制要件にどのように適用するかについて議論が重ねられてきました。

津谷 南アフリカは、多民族国家ですね。白人

の臨床データをアフリカ人に外挿するにあたっての経験がおありかと思います。ただ、民族差、ethnic difference について詳細に議論する前に、私も含めて南アフリカの実情をよく知らない日本の読者のために、南アフリカの医療と健康についての現状をお話しいただけますか。

Barnes 南アフリカは、人口学上の変移を経験しているという意味で典型的な発展途上国の様相を示しています。HIV と AIDS そして結核といった感染症が猛威をふるい、そのための貧困という問題も抱えています。しかし同時に、人口学上の変移に伴ってライフスタイルからくる慢性的な疾患の比率も上昇しています。田舎のコミュニティが都市化することによって高血圧や糖尿病などの慢性疾患が激しく増加しているのです。つまり、両方の世界の最悪の状況を体験している、というのが実情です。

文化的には非常に異種混合した社会です。11 の公用語があり、少数民族はアフリカ人で、85~88% ほどを占めています。残りは白人のコーカソイド、人種的に混合した人々、インド人などです。経済的多様性の幅も非常に大きく、とても豊かな少数の人々、ほどほどの中間層、かなり多くの貧困層があります。失業率は、その定義にもよりますが 20~40% ほどです。こうした多様性から、ある種の人々の状況を他の人々にあてはめることは難しく、民族の多様性を考慮して医薬品政策に反映さ

* 医薬審第 672 号「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」



- ◆ 2000年8月、東京、すずかけ台セミナーハウスで開かれたP-drugワークショップは、ケープタウン大学医学部薬理学シニア・レクチャラーのDr. Barnesを講師に招き、P-NET-Jの内田、津谷らが主催した。
- ◆ 2001年2月、ソウル国立医学者育院で、臨床薬理学者のDr. ShinらがP-drugワークショップを開催する経緯は、475頁を参照。
- ◆ 写真は後者のワークショップにて。右から、Shin, Barnes, 津谷, 内田

せるという課題に関心を寄せる理由ともなっています。

内田 南アフリカの人口は、アフリカ大陸では最大でしたでしょうか。

Barnes 南アフリカの人口は約4,500万で、他に1億を超える国が数カ国あります。

津谷 Barnes先生は白人女性でいらっしゃいますが、お生まれなどバックグラウンドについて伺ってもよろしいでしょうか。

Barnes 祖父母と曾祖父母はヨーロッパ生ま
れで、両親は南アフリカで生まれています。

内田 南アフリカは以前オランダの植民地、つ
ぎにイギリスの植民地となりましたね。

Barnes オランダの植民地にはなっていません。しかし非常に強い通商上の結びつきがありました。1820年代からイギリスの植民地となり1940年に独立を獲得しました。1940年から94年までは白人が統治しており、その間白人以外の人々は民主主義に参加できませんでした。1994年に初めての民主的な選挙が実現しました。

津谷 ネルソン・マンデラの名前は日本でも有名です。その変革(change)はどのように表現されていますか。革命(revolution)とも言うのでしょうか。

Barnes 解放(liberation)、あるいは民主主義の始まり、と言っています。

内田 日本の人口は約1億2,000万で、80の医
科大学があります。届出医師数は約25万人です。
南アフリカには医科大学はいくつありますか。

Barnes 8つの医科大学があります。アフリカ

全体では約80です。南アフリカにある医科大学がアフリカ全体の10%で、アフリカ全体の数が日本とほぼ等しい、ということになりますね。1年間のうちに医師になるのは約800人です。医師の総数は27,000人ですが、4,500万の人口に対してこの人数です。その上少ない医師が都市に集中しております、地方ではひどく医師が不足しています。

内田 韓国の場合いかがですか。

Shin 韓国の人口は約4,700万人で、41の医科大学があり、1年に3,000人ほどが卒業します。医師の数は60,000人です。

津谷 日本におけるHIVポジティブの患者は約3,000人ですが、南アフリカにおいては大きな問題ですね。

Barnes AIDSは様々な形で発症し、国中に蔓延しています。最もひどい地域では出産する年齢の女性の30~35%がHIVポジティブであることがわかっています。約6%に減少している地域もあります。少なくとも400万人の南アフリカ人がHIV感染していると推測されます。明らかに本格的に蔓延しており、その衝撃でヘルスケア・システムについての要求が高まってきています。

津谷 日本では価格ベースで半分以上の医薬品は慢性病のものです。1人あたりの薬剤費は最近少し減ってきましたがなお世界トップクラスです。世界の人口は約50億で、日本は約1億で2%, 医薬品の消費量は世界の約20%を占めています。

2. 南アフリカの医薬品供給システム

津谷 Barnes 先生の所属されるケープタウン大学の病院では、黒人の患者は何%くらいでしょうか。

Barnes 約 90% です。南アフリカではヘルスケア・システムが民間セクターと公的セクターの 2 本立てになっています。民間セクターの財源は “medical aid contributions” や “medical aid scheme” によります。マネージド・ヘルスケア・グループがこの民間セクターの対象となる患者を管理しますが、それは人口の 20%ほどです。medical aid scheme に支払える収入のない 80% の人々は、公的セクターの庇護を受けます。私たちの大学病院は公的セクターの要請にこたえる部分も大きく、アフリカ人の患者が多いのです。臓器移植といったような医療サービスは民間セクターではあまり動いておらず、こうした医療を求める患者も公的セクターの方へ来ることになります。

津谷 南アフリカで使われている医薬品はすべて当局に登録されていますか。

Barnes 登録されていない医薬品を使うことはできません。非常に厳しい規制があります。特別な場合に、適応外使用や未承認の薬剤の compassionate release が許されることもありますが、治療薬(allopathic drugs)の 99% は登録されたものです。医薬品管理協議会(Medical Control Council : MCC)においては有効性と安全性に基づいて医薬品の登録を許可するシステムがあります。そして公的セクターにおいてはヘルスケア・システムの様々なレベルで薬剤の数を制限する必須医薬品プログラムが機能しています。南アフリカの市場規模は 10 億ドル(約 1,000 億円)ほどかと思いますが、登録されている医薬品の数は 15,000 ほどです。そのうち、プライマリ・ヘルスケアのための診療所のレベルでアクセスできる医薬品は 120 ほど、大学などの第三次機関では 1,000 処方(preparations)ほどになります。有効性と安全性、対費用効果についてのエビデンスを

レビューすることによって、必須医薬品プログラムでは最も重要な医薬品を選び出します。同様に民間セクターにおいても、マネージド・ヘルスケア・グループでは 15,000 種類の登録された医薬品を持っていますが、保険で償還される薬とそうでないもののリストを作ることで、薬剤の使用をコントロールしています。

津谷 120 の医薬品というのは WHO の必須医薬品モデルリストも参考にして選ばれるのでしょうか、Barnes 先生は WHO の専門家委員会は選定の際に民族差を考慮していると思われますか。

Barnes WHO についてはよく知りません。私たちの、必須医薬品選択のプロセスは WHO のモデルリストだけに基づいてはいません。長い時間をかけてそれぞれのエビデンスを批判的にレビューし、標準治療ガイドラインを作成し、そこからリストを作成するのです。WHO のリストとは重要な相違点もあると思います。私たちの必須医薬品プログラムでは、南アフリカの国において治療に成功した使用経験が豊富にある薬剤を使っています。新しく開発された医薬品は予期することのできない様々な問題があります。

3. ICH ガイドラインのインパクト

津谷 ethic difference の問題に戻りましょう。ICH のガイドラインは日本ではホットな話題です。ところがオーストラリアの人と話すと、臨床薬理学者でも ICH で何が進行しているか知っている人はそう多くないようです。Barnes 先生は ICH のメカニズムをよくご存知のようですが、どうやって ICH のプログラムを知るようになったのですか。ICH は 3 つの地域の問題であり、アフリカやオーストラリア、他のアジアの国々は圏外にあるようにも思うのですが。

Barnes 歐米の一部の人々がアフリカに関心を寄せるのは、米国などでそれほど流行していない疾患についての臨床試験の課題がそこにあるからです。AIDS やマラリアといった疾患の研究やワクチンの開発を実施するのに適した場所であ

る、ということです。私もそうした試験に医師として参加しましたが、ICH ガイドラインにしたがうことが求められました。それが理由の 1 つです。もう 1 つには、私は Drug Information Association(DIA) の活動に参加しており、そこで ICH についての議論は頻繁になされるからです。

津谷 南アフリカでは DIA はどんな活動をしているのですか。

Barnes DIA のミッションは、規制当局とアカデミアと企業に開かれた議論の場を提供することです。近年 DIA は南アフリカへの関心を表明しています。南アフリカでの活動のレベルは欧米での活動のレベルと同じでないことは明らかですが、数年前には伝統医薬や植物製剤の安全性に関する DIA meeting も開かれています。現在「アフリカにおける臨床試験の実施と評価」というテーマも企画しています*。その議論の焦点の 1 つに ethnic difference の問題があります。

内田 南アフリカでは ethnic difference に関心を持つ臨床薬理学者はどのくらいいますか。

Barnes 政府の医薬品管理当局、MCC では、ethnic difference の問題を、他の国で承認されている医薬品が自分たちのコミュニティにおいても同様に有効で安全だとは限らない理由となりうる、と認識するようになりました。当局が製薬企業に対して、他の地域で臨床試験の行われた医薬品を、市場となる現地地域の住民で試験(local study)させることも、稀なことではありません。

ヘルスケアについての重点が、以前と比べて、人口の全体を対象とするようシフトしてきていることは明らかです。ただ MCC は政治的には独立した機関で、私が薬理学の仕事に従事する以前からそうでした。私の印象では、新政府の樹立以前にも世界的にも最も厳格な医薬品規制当局の 1 つとみなされていました。欧州の当局や FDA における要求にさらに、高温や高温での安定性のデータを求めるこもしばしばあります。

内田 たとえば FDA すでに承認されている

医薬品について MCC で承認を得るための要件は何でしょうか。

Barnes 申請のプロセスはそれぞれの医薬品に固有のものになってきている傾向があり、MCC は各々の医薬品を個別に審査しています。すでに行われた試験の結果にバラツキ(variety)が多いとか、特定の集団を対象としたものであるとされる場合には、local study を要求するようになってきています。一方、南アフリカ人ではないとしてもアフリカ人を含んで多くの種類の集団が対象とされた試験であれば、他国で得られた知見を受け入れようとする傾向もあります。いずれにしても個別に審査をして決定します。

津谷 例えばアメリカの企業がアメリカの黒人をも対象に含んで行った試験の臨床データであった場合、MCC はその黒人のデータを個別に考慮するのですか。

Barnes 私はアカデミアの立場なので MCC の立場で述べることはできません。しかし、差異は人種(race)のみにあるのではなく、社会や文化や食事などの要素が人種というよりは社会経済的な要因と連関していることもあるので、当局では申請されたデータを外挿しようとする際は、批判的に、慎重に、個別に検討していると思います。

4. 多国籍試験と ethnic difference

津谷 東アジアでは多国籍試験が行われることは非常に稀です。例えば日本と韓国、日本と中国が共同で試験を実施する、ということはあまり聞きません。

Shin 確かに、これまで極東で共同の臨床試験が公式に実施されることはありませんでした。ただ近年薬理遺伝学的な表現型についての研究(pharmacogenetic phenotype study)が、日本、韓国、中国で同時期に同じプロトコールでいくつか実施されています。

津谷 東南アジアでは、シンガポール、マレー

* 2001 年 4 月 11 日から 12 日、ケープタウン大学にて開催され約 150 人の参加者があった。

シア, タイなどの多国籍試験がすでにあります。しかし日本はある面孤立しています。多くの多国籍企業は、1)ヨーロッパ, 2)アメリカ, 3)日本, 4)その他の国々, とそれぞれ別個の担当部署があります。そして日本以外のアジアの国は4)その他の国に入るのです。このような構造を持っているので、日本を含んでの多国籍試験は容易には実施できません。南アフリカでの申請データに、ナイジェリアや、南アフリカの隣国のジンバブエなど、他のアフリカ諸国のデータが含まれていることはありますか。

Barnes 南アフリカは多国籍試験の一部を担うことはしばしばあります。とくに心血管障害や結核, HIV, 糖尿病の治療薬の開発に参加した経験は非常に多くあります。ただ他のアフリカ諸国がこれらの試験にどのくらい参加しているかはよくわかりません。一方, HIVについてはウガンダなどでも多くの研究が行われています。マラリアについては、米国のCDC(Center for Disease Control and Prevention:米国疫病管理予防センター)がタンザニア, マリ, マラウイなどでよく試験を行います。このように、ある疾患についていくつかの国々での経験やデータを得ることができます。その意味でアフリカ諸国は多国籍試験のサイトとなっています。

津谷 アフリカが主体ではなく欧米諸国が実施した多国籍試験に南アフリカもサイトとして含まれれば、その中に南アフリカの白人も黒人も含まれる、ということもあるわけですね。その場合統計解析やデータの解釈においてはそうした特定のコホートやサブグループをどのように扱うのでしょうか。

Barnes 個々の試験によって異なりますし、試験デザインやサンプルサイズによっても異なります。試験デザインやサンプルサイズからして可能ならば、層別解析によって人種や社会経済的条件などの因子が有効性に影響するかどうかを見る、とくに個々のデータのアウトカムもしくは薬物動態の多様性が多くみられる場合は、そのようにします。そうすることで、個人差によるものなのか、

これらの背景因子によるのかを分析します。

内田 私は、ICH-E5の仕事の一環として、薬理作用の民族差を検討するために文献検索を行いました。 β 遮断薬については、血圧低下が黒人よりも白人の方が大きいというデータがあります。これは個人の感受性や β 受容体の数などにもあります。ACE阻害薬についても、黒人のほうが効果が出にくいようですが、レニン・アンジオテンシンのシステムの違いによります。麻酔薬などについては、アジア人とコーカソイドの間には薬力学的な差異があると思います。しかしこれらは小規模の試験による情報なので、実際にはどうか、また用量設定に影響するか、などはわかりません。

Barnes 心血管の専門家の多くは、文献や臨床的な経験から降圧薬の効き方の違いをわかっていて、有効性を強化するために黒人にACEや利尿薬を β 遮断薬と合わせて使うことがよくあります。今後検討すべきは、こうした違いが本当に人種差による遺伝的なものなのか、食事や塩分の摂取量やライフスタイルによるものなのか、ということです。人種の違いによって異なる治療が必要なのかどうか、現在行われている試験で明らかにしてほしいところです。

津谷 内田先生のおっしゃる黒人と白人の比較試験というのは、南アフリカの試験ですか、それともアメリカかヨーロッパの試験でしょうか。

内田 どの地域で行われたかということに関してはとくに関心を持っていませんでしたが、アメリカでの試験だったと思います。

Shin 私もそういったコーカソイドと黒人を比較する試験の多くはアメリカで行われていると思います。

Barnes 南アフリカによるものと欧米によるものとの両方があると思います。アメリカが実施した試験を南アフリカで、Lionel Opie教授などが責任医師となって反復試験をしているケースもあります。

5. 多人種・多地域での試験と インフォームド・コンセント

津谷 日本では ICH-GCP にもとづく新 GCP が 1998 年に全面施行され、書式によるインフォームド・コンセントが求められるようになりました。韓国ではいかがですか。

Shin 1995 年 10 月から用いられている KGCP は ICH-GCP に沿って改正がなされ、2001 年 1 月 1 日から新 GCP が発効しました。韓国では旧 GCP 施行以前の 1993 年から書面による取得を求めており、旧 GCP ですでに厳格になっていましたし、日本と比べても韓国の患者は医師に依存した関係なので、成人に関するインフォームド・コンセントはあまり大きな問題とはなっていません。しかし、新しい KGCP では被験者への情報開示がいっそう厳しく求められ、負担が大きくなっています。記録の作成と監査も負担となっています。とくに監査については、アカデミア、企業、当局の間で考え方方が異なるための負担が大きく、KFDA では試験ごとの査察の負担を軽減したいと望んでいます。

津谷 負担が大きくなっている点は日本も同様です。南アフリカでは、黒人と白人を比較する試験があるということですが、IRB や倫理委員会の審査、書式によるインフォームド・コンセントなどの国際的基準に従うことが求められますか。

Barnes 南アフリカで実施されている試験のすべてが国際基準を満たしているとは言えませんが、ケープタウン大学では非常に厳しい倫理的要件があり、すべての試験が倫理委員会の承認を必要とし、その中にインフォームド・コンセントのプロセスについての審査も含まれます。しかしある地域では言語が難しい問題となっています。というのは、アフリカにある多くの言語の中には、ランダマイゼーション、プラセボといった概念を理解するための言葉がない言語もあるのです。こうした状況の中で、患者には試験に参加することの意味を本当に理解してもらって同意を得ようと

することに多くの努力を注いでいます。

内田 南アフリカには 11 の言語があるということですが、それらはすべて公用語ですか。

Barnes そうです。政治的意味もあり、ある民族が他の民族より重要とはみなされないために、多くの人々が話す言語と少数の人々が話す言語の重要性が同等に扱われている、ということもあります。現実的には、多くのコミュニケーションは英語で行われています。しかし政府の公文書は要求されれば 11 の言語のいずれによっても閲覧できなければならないことになっていますが、実際にそのルールが適用されることはめったにありません。

津谷 それでは、例えば同意説明文書は、たいでいる場合は英語のみで、他にその地域で主となる言語の文書も用意されることもある、ということでしょうか。

Barnes 試験を実施する地域によるでしょう。例えば私たちは今 KwaZulu Natal の北部で試験を実施していますが、この場合 Zulu 語に翻訳することになります。Cape 西部で実施する場合は Xhosa 語、というように試験の対象となる母集団の言語に翻訳します。南アフリカ全土にわたって実施する場合は、3 つあるいは 4 つの言語に翻訳して、被験者の理解を確実に得るようにします。

津谷 南アフリカにおける識字率(リテラシー、literacy)について伺えますか。

Barnes 集団によってかなり違うと思います。一般には、義務化した小学校では英語の教育は必須になっており、若い人々にはある程度のリテラシーがあると言っていいでしょう。年配の人々はそうした教育システムを経験していないため、読み書きの出来ない人々もいます。英語をまったく読めない人々もいます。人数については正確なところはわかりません。

津谷 日本で使われている同意説明文書では署名をする欄がありますが、日本人はあまり署名をしたがらないことがあります。南アフリカではいかがですか。

Barnes アフリカの多くの国においても、署名

による同意は問題になっています。ある種の文化においては、署名をするのは警察の書類だけ、というところもあります。しかし多くの臨床試験が実施される病院のある都會では、署名は、銀行口座を作る場合や書類を受け取る場合など、普通のことになっています。署名自体が問題であるというよりむしろ理解力のレベルが問題なので、署名を得ることに伴って言葉で話すことによる説明を補強することが重要視されています。

津谷 自己決定についての考え方の違いについても、以前に議論したことがあります。途上国ではコミュニティのリーダーがそこに属する被験者を代表して同意することもあり、また日本やアジア人の場合家族の意識が強く、家族と相談して決める場合が多いと思います。

Shin 韓国も親族の意識が強い文化ですが、20歳から60歳くらいの年齢層の意識は急速に変化しており、独立した個人であるという概念が普通の考え方になっています。しかし一般の人々は臨床試験を人体実験としか考えていません。とくに小児や高齢者の場合は家族意識も含めて難しい問題が生じます。孤児のための施設の院長がインフォームド・コンセントのサインをして、施設の子供たち全員が被験者となった事件がありました。法規制では、本当に血のつながった親がない場合しか代理同意はできません。これが新聞でもスキャンダルとなり、海外で安全性と有効性の確認されたワクチンさえ、小児については臨床試験がほとんどできない状態になっています。

6. ブリッジング・データの扱い方

内田 データの扱い方について、もう少し詳しくお伺いしたいと思います。まず、医薬品の承認申請にはどのようなデータが要求されますか。

Barnes 欧米の規制当局に申請する際の書類以外、特別に追加するものはないと思います。アフリカの患者による1つの薬物動態試験は必要です。個々の薬剤によって、何を追加の試験として必要とするかを検討していると思います。すべて

の薬剤に同じ条件が課されているということはありませんが、よさそうにみえる薬剤でも南アフリカでの試験を追加しなければ登録できない、ということはそれほど稀ではありません。

津谷 以前の日本は、基本的にその地域の患者で第I相試験から繰り返さなければいけないという方針をもっていましたが、今ではハーモナイゼーションによって大分緩和されました。しかし基本的には外国データのみということには抵抗を示しています。そこで、各々の医薬品についてethnic differenceのコンセプトにもとづき、ブリッジング・スタディを行うかどうかが問題となります。Barnes先生はこのブリッジング・スタディには従事することはあるのでしょうか。

Barnes よく行なうことはありますが、必ずしも規制当局によって要求されるものではありません。私が感じる限界の1つは、臨床試験で有効性は確認しやすいけれども、民族差による多様性は、より良い市販後調査、自発報告だけではなく、より包括的に実施される市販後調査によって初めて同定されるものである、ということです。臨床試験が、南アフリカ、日本、アメリカのどこで行われようとも、合併症を持った少数の患者かそうでない多くの患者か、併用した治療がわざかか何もないか、などによっても状況は違ってくるからです。

医薬品が広範囲で使われるようになったときに生じるこのような多様性が、潜在的に問題を引き起こす可能性があると思います。とくに私たちの地域では、栄養不良やHIV/AIDS、結核治療薬の併用などが、医薬品に伴う問題となってきます。

たとえよくコントロールされたランダム化比較試験を南アフリカの患者で行ったとしても、質のよい市販後調査によってしか、その薬のリスク・ベネフィットが南アフリカの平均的な人々にあてはまるかどうか同定することはできません。民族差を考えるときの焦点としては医薬品の開発と許認可のために行なうブリッジング・スタディだけに焦点をあてるべきではありません。市販後のレベルで先を読む視野と洞察力が必要です。

津谷 市販後調査では、特定の集団の有害事象(adverse event)を同定することはできると思います。重篤な有害事象はとくに明らかであります。しかし特定の集団でそれが無効であることを同定することは難しいと思います。市販後においては非常に多くのファクターがあるからです。おっしゃる意味は、ブリッジング・スタディだけではなく市販後調査によって得られる広い範囲のデータをもとにして民族差を考えるべきである、ということですね。

つい最近、ある北欧の会社のブリッジング・スタディについて議論したことがあります。日本で用量探索試験を行おうとしているものですが、内田先生もこの試験に関与されているようですね。ヨーロッパでコーカソイドを対象にした用量探索試験はすでに行われていて、日本人で、ほとんど同じプロトコールによって用量探索試験を行おうとしたものです。ポイントは、この用量反応曲線が似ているかどうか、というところなのです。

Barnes アセチル化能が重要であるINHのような薬剤についてみると、薬物動態パラメータに重要な違いがあることも予想されるので、それは非常に意義あることです。集団ごとに違いが大きいことを知っても、fast acetylatorsだから、もしくはslow acetylatorsだから、といつてある用量を推奨したり、acetylator statusのprevalenceによってある用量をあてはめたりすることはできないのでそのような臨床試験を行うことは重要です。しかし、バラツキが大きい場合には、集団に特定した治療方針を立てることは非常に難しくなります。

Shin 薬物治療についての私たちの最近の考え方とは、母集団全体に対して平均的な用量を適用しようというものです。腎障害などの特別な患者の場合のみ、いろいろな用量を考慮します。しかし、近い将来には、薬理遺伝学的なバックグラウンドに沿って、個人差やサブグループの特徴を考慮して治療にあたるようになるでしょう。

内田 津谷先生がおっしゃった試験は麻薬であるため健常人を対象とした試験はできないので、

日本人の患者を使ったI相での試験を行いました。ですので、この試験はブリッジング・スタディそのものではなく、開発第I相での臨床薬理試験です。まず日本人での安全性を確認しなければなりませんから、外国の臨床データを使うことができる場合にも、ブリッジング試験の前に薬物動態も含めた日本人での安全性の範囲を確認しなければなりません。

韓国の規制当局では、ブリッジングについての新しいコンセプトを適用し始めたということですが、用量設定試験をブリッジング試験として行うことによって外国データを外挿する際の補足的な試験とすることができますのでしょうか。

Shin はい、できます。しかし外国臨床データパッケージのデータと薬剤の特性によります。KFDAでは、外国データを外挿する際には1つだけの最も適切な臨床試験のデータを要求することが通例です。しかし、たった1つの試験から完全な外挿の条件を満たすためにはある推測が要求されます。つまり類似性のある薬力学データや用量反応データがあれば、薬物動態と耐用性についての第I相試験を省略して外国臨床データパッケージを外挿し認可を得ることが可能になります。そういういた種類のデータがない場合は、用量設定試験や他のタイプの試験があったほうがよい、ということになります。

津谷 最近ブリッジング・スタディはしばしば耳にし、第III相試験を省略できるという言い方をしますが、とても混乱しますね。

内田 第III相というのは、最終的な段階に近いということを意味します。ICH-E8ガイドラインでは、フェーズの区別と試験のタイプの区別を定義しています。試験が早いフェーズで行われれば、I相ということになります。フェーズと試験のタイプとは異なるカテゴリーです。

津谷 わかりました。ICHによる新しい用語の定義なのですね。従来のI相、II相、III相試験というかわりに、人を対象とした薬理試験、探索試験、検証試験、というわけですね。

民族差の問題は、日本においては現在経験を積

み重ねている新しい分野です。数10とか数100とかのブリッジング・スタディを行ってその蓄積のもとに類似性を評価する方法をみつけることになるのでしょうか。

Barnes ブリッジング・スタディの危険性の1つは、安全性もしくは生物学的同等性といったような課題についての結論を得ようとするときに、それにみあつたサンプルサイズが設計されていない場合があることです。ブリッジングを含めて、どのような試験でも、サンプルサイズの計算は問題になります。たとえば同等性を証明するときは、優越性を証明するときよりも大きなサンプルサイズが必要とされます。

Shin まさしくサンプルサイズによる限界が、多民族にまたがるブリッジング・スタディを行う際の多くの場合に、薬物動態や受容体の感度の民族差についての確かな回答を満足には得られない理由となっています。とくに安全性については問題になります。しかし、個々の患者により適切な薬剤を、と考えるときに、別の側面も考慮して譲歩しなければならないこともあるでしょう。さらに、臨床薬理学の分野の多くの学術研究、とくにファーマコゲノミクスの研究は、民族による感度の違いの問題とその重要性についての理解を強化しつつあると思います。

津谷 実際には、サンプルサイズは統計学的に決まるというよりは、現実的な事情で決まる場合も多いかもしれません。基本的には多様性がある場合にはより多くのサンプルサイズが必要です。一方ファーマコゲノミクスにより、より少数例で明快な結論が出ることもありうるのでしょう。

Barnes 1998年のBMJに載ったRichard Petoのeditorial*はとてもよいと思います。臨床試験を実施するにあたり、参加・除外の基準を厳しくして少数の人数で薬物動態ポイントなど多くのデータを得ようとするといった方法からシフトしていく必要がある、パブリック・ヘルスに関心を持つのであれば、症例数を多くしてエンドポイ

ントを少なくし、重要なエンドポイントに絞る、という方向へ向かうべきである、そうすることで私たちは母集団の薬物動態について多くを知ることができます。といった内容です。

私たちの経験では、当局は質のよい市販後調査は得意ではないため、薬剤疫学の研究者はより広範囲に第III相試験をすることに关心を持つのだと思います。日本で市販後調査が効果的に行われればそうした問題に対応できるのかもしれませんね。

7. 南アフリカにおける臨床試験の現状

津谷 Barnes先生が参加されている臨床試験の具体的な様子を伺えますか。

Barnes マラリアや結核などです。たとえばマラリアについては、多くの様々な薬剤の試験を行ってきました。artemisinin derivativesの試験では、artesunateの有効性、安全性、薬物動態をみて います。artemisinin derivativesを含む antimalaria のコンビネーション・セラピーのフィールド・スタディも行っています。結核治療薬については、3つあるいは4つなどいくつかの結核治療薬のコンビネーションで用量を固定した生物学的同等性試験を行っています。これは健常ボランティアと結核患者との両方で行っています。薬剤耐性が育ったために治癒が遅れている患者の rifampicin kinetics をみて います。

津谷 日本ではマラリアについての経験のある研究者は少数ですが、インドやベトナムなど多くのアジア諸国ではマラリアに悩まされています。artemisininはもともと中国生産の青蒿素(*Artemisia annua L.*)のものですね。私はWHOにいたときに artemisininについてのプロジェクトに関わっていました。artemisininや結核の試験では民族差が問題になりますか。

Barnes 結核の試験で acetylator status と INH という非常に重要な問題があります。そこに

* Peto R. Trials : The next 50 years. BMJ 1998 ; 317 : 1170-1.

は民族によって決定されるものがあるようです。個人による集団としての artemisinins の関連性と, rifampicin との関連性を数多くみていますが、これが民族あるいは人種による違いを決定しているのかどうか、エビデンスは得られていません。マラリアや結核にかかっている白人の患者は多くはないので、白人は患者としてではなく健常ボランティアとして参加しています。これらの薬剤の薬物動態に及ぼす人種的影響はまだみつかっていません。

内田 マラリアは、現在も南アフリカでは深刻な問題ですか。

Barnes 南アフリカでは、ベクター・コントロール・プログラムが比較的成功しています。マラリアの感染は、ある線まで抑えられています。しかし最近、ある1つの地域では、寄生虫に薬剤耐性ができてしまいました。つまりベクターの中に殺虫効果についての耐性ができたのです。これは南アフリカで増えている問題です。私の研究は南アフリカ、モザンビーク、マラウイなどで行ってきましたが、これはアフリカ南部の問題です。

8. 南アフリカの医薬品政策

津谷 WHO では、DOTS すなわち Direct Observed Therapeutic Supervision という大きなプロジェクトがあります。Barnes 先生が参加している試験では、このようなコンプライアンスを高めるためのテクニックを使っていますか。

Barnes DOTS プログラムは 1995 年に当局によって実施されました。すべての診療所と病院をカバーしていると思います。結核に特定した病院もあります。結核の治療を受けているすべての患者は観察されていることになります。ヘルスケア・ワーカーの監督(supervision)を受けている患者と、監督する人を自分で選んだ患者とがあります。遠隔地に住んでいる場合は、小売店主や家族を、監督責任を持つ人として選ぶこともできます。これは結核治療の一部になっていますが、さらに言えば、臨床試験においては精度を高めるために、

ストップウォッチのようなタイミングで、患者が錠剤をのむのをみて、私たちがサインする、患者の方でもコンプライアンスを確実にするためにサインする、といったことも行っています。

津谷 文化や生活習慣がコンプライアンスに影響を与えることはあるでしょうか。白人と黒人の間の違いなどはあるのでしょうか。

Barnes これまでみた中ではとくにないと思います。患者は、自分の病気と治療による利益とを理解するほどに、コンプライアンスはよくなります。他のことはあまり関係ないと思います。患者がどれだけ十分に情報を与えられているか、どれだけ良質の情報を与えられているか、ということによるのだと思います。

南アフリカに住んでいると、人種によって決定されるものは非常に少ないと考えるようになります。白人はこうであり、黒人はこうであると言うことは危険だと思います。一方、どのような多民族国家においても、信じ難いほどの多様性があります。しかし、広く必要とされてきたものの受容可能性について考えることは重要です。必須医薬品もそのようなものの1つです。また、非常に重要なけれども、ハーモナイゼーションのことを考えるときに忘れられたちなのは、ある要求がどれほど実行可能かということを考えることです。アメリカで認可されている薬があって、添付文書では肝機能検査を毎週行うよう推奨されていたとします。しかし私たちの国ではほとんどのプライマリ・ヘルスケア施設において肝機能検査を行うことはできません。できたとしても、そのようなレベルの肝機能検査は非常にコストが高いのです。このように、外国で得られた知見を自分の地域にあてはめようとするときには、医薬品の投与経路を含めて実行可能性と受容可能性を考慮する必要があります。

津谷 経済的要因も重要ですね。

Barnes 経済的要因は医薬品を選択する主たる動機の1つです。それは処方者や患者個人のレベルにおける問題というよりは、必須医薬品プログラムや medical schemes 償還リストと関連し

て問題になることでしょう。しかし、一度薬剤が受け入れられたら、人々はその薬剤の正確な値段を考えようとはしません。なぜなら、公共セクターにおいては、少なくとも現時点では、患者の支払い分(co-payment)はないからです。

津谷 南アフリカは白人と黒人だけだと思っていたが、もっと多様な、多民族国家なのです。

Barnes 非常に民族の種類が多く、自分たちでは、肌の色も様々な rainbow nation だと言っています。民族にも、教育レベルにも経済的状況にも多様性があり、ある人々はこうだと決めることは非常に難しいです。

津谷 日本人は比較的均質な民族なので、民族差には非常に関心があるのです。日本が多民族国家であったとしたら、これほど関心を払わないとかもしれません。

必須医薬品プログラムについては、実施してきた経験があるとおっしゃいましたね。

Barnes 3年の経験があります。

津谷 当局や一般の医師の姿勢はどうですか。

Barnes 何についてもそうですが、それを好む人とそうでない人といいます。他の人から何をしろと言われて診療行為が制限されることは好まないという医師もいます。学生は、15,000 もの薬をおぼえるよりは 400 をおぼえればいい、ということは歓迎しています。しかしそれよりも、人々が受け入れるのは、それが進化(evolution)であり繰り返し(iteration)のプロセスであるとわかった時です。つまりフィードバックによってリストに入れる薬剤を検討し直す柔軟性のあるシステムなのだということを知ったときです。堅苦しい制限を与えるようなシステムであつたら欲求不満になるでしょう。よりよくするプロセスに参加でき、医薬品にアクセスしやすくなるということを知れば、受け入れるようになります。

津谷 400 の医薬品の中には、抗 HIV 薬も入っていますか。

Barnes 現在政治的な議論を喚起している問題です。ほとんどの人々が、少なくとも母子感染を減らすための治療薬はリストに入れるべきだと強く主張しています。一方、国はその費用を賄えないと言っている人もいます。国のリストだけではなく地方のリストもありますが、地方によっては母子感染を防止する薬をリストに入れることをすでに議論をしているところもあり、国のリストにおいては、医療者が針によって感染するのを防ぐための anti-retrovirals だけが含まれています。私は、母子感染を減らすための薬はこの先数年のうちにリストに入れられるだろうと、楽観的に考えています。

論争の頂点においては製薬企業も巻き込んでいます。というのは、最近になって、アフリカにおいて抗レトロウイルス薬の価格を大幅に下げた多国籍企業に対しては相当な税制上の利点が与えられる、という動きがあったのです。いくつかの企業は大幅に値下げをしました。しかし、政府は値下げは十分ではない、もっと下げるようになると主張しました。たとえ値段が下がっても、罹病率が高いために、予算の大きな部分を占めています。

9. 並行輸入とコンパルソリー・ライセンス

津谷 アフリカ国内の企業は、技術と情報を手に入れれば国内産の抗 HIV 薬を生産することができるのでしょうか。

Barnes 今法廷で争われているのは、国内のジェネリック産業は多国籍企業の南アフリカ支社にパテントがある薬を作ることはできないという問題です*。タイなどではそのパテントを無視したことが問題になっています。ジェネリック企業は国内にたくさんありますが、正確な生産能力、また抗レトロウイルス薬にどのくらいをつぎ込むことができるのか、などのことはわかりません。

現在南アフリカでは、政府が実行しようとして

* 本誌 484~487 頁参照。

まだできずにいるのですが、医薬品へのアクセスを改善する法律上の試みについて2つの議論が紛糾しています。その1つが「並行輸入」(parallel importation)の問題です。南アフリカの価格構造は常軌からはずれており、薬の価格は他のアフリカ諸国の30倍から200倍です。このため、マラウイ、モザンビーク、ジンバブエなどの近隣諸国の多国籍企業から薬を購入したほうが費用効率がよいのです。インド、タイ、などから買う場合もあるかもしれません。

津谷 誰が価格を決めるのですか?

Barnes 多国籍製薬企業の南アフリカ支社が決めるのだと思います。南アフリカは中央アフリカや西部アフリカと比べて豊かなので、南アフリカの価格構造は医薬品市場が耐えられるほどに高いのです。製薬企業のもう1つの正当化は、公的セクターにとって低い価格で提供される多くの薬剤はやがてはすでに小さくなっている民間セクターにゆきわたる、ということです。公的セクターの医薬品が民間セクターへと「縮小」しようとしているために企業が市場でのシェアを失いそうになれば、彼らは他の顧客のほうで穴埋めすることができます。

もう1つの議論は、「コンパルソリー・ライセンス」(compulsory licensing, 特許強制実施許諾)です。これは、国の裁判機構が、製薬企業がパテントを乱用(exploit)しているのを認知することから始まります。企業が、国内で生産せずに放っておいたり不当に高い価格を主張したりした時に、政府が合法的に、自国の企業が特許権を実施するのを許可するというものです。

10. 薬の合理的使用と P-drug

津谷 日本では、ほとんど100%の人々が国の保険制度でカバーされていますが、総薬剤費が高いことが問題となっています。

Barnes 日本のような国では、コストの問題よ

りも安全性の問題から、医薬品の合理的な使用を考えなければならないのではないかでしょうか。世界の2%の人口で使う薬剤費が世界の20%を占めるのだとしたら、そして税金が支払われているのなら、副作用や相互作用の危険性が、多剤投与や非合理的な処方が少ないヨーロッパなどの国と比べてずっと多いことを考慮して行動を変えることが求められてもよいと思います。費用の問題は、費用を支払う人々に対して最も大きく影響します。政府が薬剤費を払っているのだったら、政府が薬剤の使用を制限すべきでしょう。

津谷 病院は政府の決めた価格よりも安く薬剤を購入できるので、差額が利益になるのです。これは日本において薬剤の濫用の主たる原因になってきました。この「薬価差」は、最近はほとんどなくなりました。よい傾向です。

Barnes 多くの薬剤、あるいは高い薬剤を処方することで利益が生じるシステムにおいては、ヘルスケア・システムが高額になり、非合理的な使用に結びつくのは当然のことです。

内田 民族差の問題を考えるときも、実際に薬が使われる段階での合理的な使用ということを視野に入れてブリッジング・スタディと、質の高い市販後調査を計画していく必要があります。

Shin P-drugの選択は、有効性、安定性、適切性、コストの4つによってなされます。このうち有効性はブリッジングが中心、安定性、適切性は、質の高い市販後調査が中心となります。ファーマコゲノミクスがすすめば、この3つの要素についての情報もさらに高まるでしょう。

Barnes コストは、社会経済的な要因が強いものです。ただし、こうしたものすべてを含んで、薬の数をある程度限定するということが、薬の合理的な使用につながると思います。

津谷 南北を問わず、医薬品の合理的な使用というコンセプトは共通だということが再確認できました。また、先進国が途上国に学ぶところも多いのだと思います。ありがとうございました。