

薬剤疫学の任務とその目指すもの

貞池 哲志 前田 直子 多田 春江 浜田知久馬 福島 雅典
京都大学大学院医学研究科薬剤疫学教室

Pharmacoepidemiology mission and goal — from new drug development to health care improvement

Tetsuji Sadaike, Naoko Maeda, Harue Tada, Chikuma Hamada, Masanori Fukushima
Kyoto University Graduate School of Medicine & Public Health,
Department of Pharmacoepidemiology

Abstract

There has been a great social demand for using appropriate drugs, practising standard treatments, and preventing adverse drug reactions. The importance of pharmacoepidemiology as a practice of clinical science is now widely recognized.

Pharmacoepidemiology is a science that describes, explains, controls, and predicts the uses and effects of drugs. The risk assessment of new drugs begins early in research and development, and continues throughout their life cycle. Pharmacoepidemiology is also the art of using science and tools of science to generate information on pharmaceutical outcomes, including adverse events, in post-marketing surveillance (PMS).

Today, developments and approvals for new drugs are accelerated. In the accelerated drug approval program, surrogate endpoints are used to evaluate their efficacy. Being ahead of these new medical trends, systematic PMS is the most important challenge. Therefore, collaborative surveillance by pharmaceutical companies, academia, and regulatory agencies is indispensable to prevent serious adverse reactions.

Here we present several case studies as examples of the regulatory decision-making for drug safety. We evaluated the history of drug disasters and propose a countermeasure to prevent such tragedies in the future. The case study on oral thiazolidinedion antihyperglycemic agent-pioglitazon underscores the necessity of complete registration of new drug users to detect very rare adverse events, and the necessity of early regulatory decision-making to prevent its serious adverse reactions.

We also discuss further pharmacoepidemiological approaches based on current trends of drug discovery and development, clinical trials, and pharmacovigilance in order to improve health care outcomes.

Key words

pharmacoepidemiology, drug development, clinical trial, pharmacovigilance, post-marketing surveillance

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2001 ; 29 : 133-45.

はじめに

薬剤疫学は、1980年代に米国で生まれた臨床科学であり、最近、とくに医薬品開発の促進と相まって急速に発展している。薬剤疫学は、人間集団内で起こる、薬剤投与に関わる健康事象について、その便益とリスク有害事象をマクロ的に観察して、その分布、因果関係などを研究し、また、その研究成果を薬剤の適正使用に応用するための学問である。言い換えれば、医薬品の開発から施薬に至る各過程において、より有効で安全な薬物療法、予防法実現に必要なアプローチを考案、実行する科学である。具体的には、臨床試験のデザインと管理、そして解析並びに有害事象のモニタリングの方法論を研究して、今後の臨床試験、先端医療、新しい診断、治療や予防法の開発、および医薬品副作用被害防止に貢献することをその目的としている。

京都大学薬剤疫学教室はわが国で初めての、正規の薬剤疫学の教室である。簡単に当教室の活動と目指すものを記す。講義のねらいは、医薬品の開発から施薬に至る過程における薬剤疫学上の問題や課題を見出し、その解決へのアプローチを立案できるようにすることである。授業はグループ学習の下に学生によるプレゼンテーションを主体とし、外部講師による講義とディベートなどを通して実践能力を養う。当教室の活動、カリキュラムなどについては別の論文¹⁾およびホームページ (<http://square.umin.ac.jp/kyotoupe/news.htm>) を参照されたい。

今日、わが国においても医薬品の適正使用、標準治療の施行、そして有害事象の防止は、大きな社会的問題となっている。薬剤疫学は、医薬品の有効性の評価と安全性の確保を使命とする実践的臨床科学であり、医薬品の開発、承認審査、医薬品の適正使用、そして有害事象防止の各段階にインパクトを与え続けていかなければならない。すなわち薬剤疫学という科学—疾患・医薬品インフォーマティクスは、今そこにある問題の的確な

認識と、今後起こりうる問題の予測、そしてそれらの解決のために必要なアプローチを行うことを実務としている。以下、医薬品市販後の安全性確保に関して、福島が1997年以来実行してきたいくつかのアクションと共に、医薬品などの規制意思決定に関して昨年度に当教室が行ったいくつかの研究実務を紹介し (Table 1)、さらに今後薬剤疫学が果たしうる、より積極的な役割を展望する。

1. 薬剤疫学の実務 (～2001年)

1) irinotecan hydrochloride
(塩酸イリノテカン)

1996年FDA (米国食品医薬品局) が大腸癌に対してirinotecan hydrochloride (以下irinotecan) を承認したので、翌年、福島は大腸癌の患者さんへの同剤の使用を考えて、その時点までの死亡率の情報開示をメーカーに求めた。irinotecanに関しては発売後1年経った時点でメーカー側から副作用調査情報報告が出されていたが、そのなかでは死亡例に関するデータはまったく記述されていなかった。福島は自分の患者さんにインフォームド・コンセントを得る上で最も重要な情報である死亡率データの開示を求めて、弁護士を通じて厚生省 (当時、以下同様) に対して正式な副作用情報の開示請求を行った。厚生省の強い指導によってメーカー (第一製薬、ヤクルト) は副作用情報を開示し、引き続き厚生省の中央薬事審議会で詳細に検討された結果、1997年7月28日に「緊急安全性情報」(ドクターレター) が出されるとともに、症例の経過も公表された。当初のメーカー側公表による新聞報道では死亡が合計39例とされていたが、中央薬事審議会の判断で3例増えて42例と発表された。irinotecanについては、同剤が臨床上重要な新しい抗腫瘍薬であることと、臨床試験段階から多数の死亡例が出ていたことを1993年12月に朝日新聞が報道した際に、福島は同記事にコメントをした経緯から、その後もirinotecanの有効性と安全性について注意深く見守ってきた。ソリブジン (sorivudine) 薬害の直後でもあり、

Table 1 Chronological representation of recommendations to regulatory agencies, and responses by the agencies as regulatory decision-making

		recommendation	Response
1997年	5月16日	厚生大臣宛てに irinotecan の副作用情報開示を請求	
	6月10日	2度目の開示請求	
	7月1日		厚生省がメーカーへ情報開示を要請
	7月22日	厚生大臣宛に G-CSF 製剤に関する緊急措置請求	
	10月3日	再度緊急措置請求	
	12月		G-CSF 製剤 filgrastim に乳癌の適応が追加
1998年	2月		G-CSF 製剤 lenograstim に乳癌の適応が追加
2000年	9月22日	pioglitazone (Actos [®]) の添付文書へ心不全の警告を記載するように要望書を厚生大臣宛てに提出	
	10月5日		pioglitazone (Actos [®]) 投与中の急激な水分貯留による心不全についての緊急安全性情報を配布
2001年	1月19日	厚生労働省医薬局安全対策課長に、解熱目的で NSAIDs を小児に使用することを警告するように要請	
	1月31日	厚生労働大臣宛に「牛海綿状脳症 (BSE) および新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の防疫に関する緊急全面警戒体制実施要望書」、農林水産大臣宛に「牛海綿状脳症 (BSE) の防疫に関する緊急全面警戒体制実施要望書」提出	
	2月15日		厚生労働省 牛海綿状脳症 (BSE) で省令改正 (牛肉や加工食品を禁輸)
	2月22日		農林水産省 牛海綿状脳症 (BSE) の国内監視体制強化のため手引書を配布
	3月31日		厚生労働省 英国に加え欧州6カ国に通算6ヵ月以上滞在者の献血禁止
	5月30日		厚生労働省 diclofenac sodium をウイルス性疾患の小児へ投与禁止するよう添付文書改訂を指示
	6月26日	厚生労働省疾病対策課長、同課長補佐、安全対策課長、審査管理課長宛に「新変異型 CJD 対策提言」を提出	
	9月18日		農林水産省 飼料安全法で牛への肉骨粉飼料投与を禁止
	9月19日		厚生労働省 生後30ヵ月以上の食肉用牛の異常プリオン検査実施 (10月18日より)

irinotecanによる臨床試験中の死亡の多さは、同剤の審査承認を控え問題となった。

これを機に添付文書が警告型に改善され、SBA (Summary Basis of Approval: 新医薬品承認審査概要) が出版され、承認根拠となったデータが公開されることになった。irinotecanは1994年4月市販以来、1997年3月までに合計5,400人に投与され、死亡例は42例、死亡率は0.8%であった。この薬剤に関しては市販後1年間で1,000例のデータが蓄積しており、8人が死亡していたので、0.8%の死亡率は明らかであった。その時点で全死亡例に関して厳密に解析が行われていたならば、その後の死亡の危険は予見することが可能であり、回避の選択についての情報を十分に得ることができたであろう²⁾。こうしてようやくirinotecanについての、経時的ないくつかの規制の意思決定の過程で、リアルタイムでの市販後の副作用情報の全面公開が、副作用被害防止のための必須条件であることが認識された。ようやく2001年4月より情報公開法が施行されたが、市民は常々このような負の情報の公開度は注意深く監視し、必要なら開示請求を躊躇すべきでない。

2) G-CSF

1997年当時、irinotecanについては臨床上的リスクとして、その薬剤固有のリスクだけでなく、別に極めて非人道的な状況が放置されていた。厚生省がirinotecanを承認した時点では、同剤の投与により白血球数の低下した患者さんに対して、救助薬であるG-CSFは一部の癌を除いて使用できないという矛盾が生じていたのであった。G-CSFは当時日本では、抗腫瘍薬を投与して白血球が減少しても一部の癌を除いては適応外のため一般に用いることができなかった。実際に抗腫瘍薬を投与されて白血球数が減少している患者さんを目の前にしてこうした救助薬を使用することができないことは、非人道的であり、科学的でもない。また、1997年には、従来の化学療法に反応しない乳癌に対して、有効な新しい抗腫瘍薬 docetaxel が乳癌と非小細胞肺癌に承認されたが、同

剤は95%以上の患者さんで白血球減少の副作用がある。乳癌の患者さんに対してはG-CSFを使用できなかったため、事実上、docetaxelを乳癌の患者さんに使用することができなかった。同年、福島はこのような行政上の矛盾に対して弁護士を通じて、G-CSFの適応拡大の緊急措置請求を2度行い、さらに患者さんからも同請求をした結果、ようやく厚生省は1997年末にG-CSFの適応拡大を行った²⁾。規制の意思決定に関しては当教室の講義で用いる教科書³⁾にも1章があてられている。これは薬剤疫学上最も重要な任務なので、当教室では規制の意思決定についての実務研究を重視している。以下は2000年度の実務例である。

3) インスリン抵抗性改善薬, pioglitazone

インスリン抵抗性改善薬 pioglitazone は、使用者の10%に浮腫の副作用が起こることが知られている。浮腫がかくもありふれた副作用としてあるということは、心疾患を合併しているような糖尿病患者さんでは臨床上やっかいな問題が起こりうる。つまり、医師は心不全の徴候としての浮腫を薬剤による軽い副作用として放置しかねない。当教室では、同種同系薬 troglitazone が市販後に発現率0.1%の肝毒性によって回収に至った経緯を考察して、2000年9月25日付で、pioglitazoneの添付文書の警告表示を含めた改訂と、心毒性に対する特別調査の実施を規制当局(厚生省医薬安全課: 現厚生労働省医薬局安全対策課)並びに販売元の武田薬品工業宛に要請した。

pioglitazoneの警告の要望書を提出した時点では厚生省も武田薬品工業も心不全に関する情報は得ていなかった。これをきっかけに詳細な調査が行われた結果、心不全発現例が数例報告され、同年10月5日に厚生省より pioglitazoneの緊急安全性情報が出された。この警告により、行政の責任は問われない状況になったが、ここで問題なのは緊急安全性情報が出されても、医師が処方を変更しない、注意しないことがあるということである。現に、pioglitazoneでは2001年6月8日に放送され

た、NHK「にんげんゆうゆう」によれば緊急安全性情報の発行以降も pioglitazone の投与中に心不全を発症した患者さんがいるということである。pioglitazone も警告表示ができていたら、心不全症例が多数発生して回収せざるを得ない状況に追い込まれたかもしれない。troglitazone の場合には副作用例について適切な発表を行わなかったために、回収に至った。sorivudine も troglitazone も、前臨床試験データ・臨床試験データの注意深い考察、実地臨床を考慮した臨床医学的洞察、ならびに現場医師の使用における注意の不足と適切な規制が遅れたために、回収という結果を招いてしまったのであった。

市販前の臨床試験では、投与例数は限られており、また対象患者さんの適格性基準も厳格であるため、安全性に関するデータは不十分である。このため高度な安全性を必要とする薬剤は、市場に出て初めて許容できる（真の）安全性が明らかになる。糖尿病については、食事療法や運動療法はもとより、従来から使用されている経口抗糖尿病薬、そしてインスリンがあり、放置していても患者さんが直ちに死に至るわけではないので、同疾患に対する新薬の場合、1万人に1例でも副作用による死亡例ができることはおそらく臨床的に許容されない。一方、進行癌のように放置すれば死に至り、何らかの治療が必要で、他に有効な代替治療の存在しないような抗腫瘍薬の場合、多少のリスクを患者さんは容認するのである。irinotecan の死亡率は約0.8%であり、これは警告が出された後も下がることなく一定の値を保っている。このことは、薬剤疫学上重要な問題として捉えた方がよい。警告に対して、一部の医師は恐ろしく鈍感なことは明らかである。これは法的な問題であるが、添付文書違反は先の最高裁判決⁴⁾でも厳しく戒められている。警告を医師が厳守するよう教育面の徹底が必要である。例えば、最も効果が期待される方法として、医師国家試験の問題として、添付文書を必ず取り上げるべきである。

4) NSAIDs

2001年1月にはNSAIDsの小児への解熱目的の使用について直ちに警告し、禁止するように、FAXで厚生労働省医薬局安全対策課に要請した。なぜなら小児の解熱にはacetaminophenが標準治療であり、副作用の強いNSAIDsは使用すべきでないことは常識だからである。このような、欧米最新テキスト（例えば、Current Medical Diagnosis & Treatmentなど）に記述されるとおりの知識が実践されないところがわが国の医療の根本的な問題である。同期はインフルエンザの発症数が少なかったが、インフルエンザ脳症・ライ症候群それぞれ2例ずつ計4例死亡し、いずれもがNSAIDsを使用していた。2001年5月ようやく厚生労働省は規制に踏み切った。因果関係がはっきりしてから規制を行うのではなく、安全性の確保のためには、代替療法のある場合には直ちに規制すべきである¹⁾。海外でのライ症候群のデータ⁵⁾を見れば規制を行う必要があることは明白である。長年にわたりライ症候群研究班は調査を実施してきたが、具体的な成果は無かった。残念ながら、1998年から行われたインフルエンザ脳炎・脳症についての調査も十分に疫学的デザインされていないなど、科学的な欠陥が多かった。現行の研究班方式の調査には、専門家の能力を含めて問題点が多い。

5) 新変異型クロイツフェルト-ヤコブ病

貞池、福島は、新興感染症として上陸が危惧される新変異型クロイツフェルト-ヤコブ病について、2001年1月31日に厚生労働大臣と農林水産大臣に、主要な重要文献を揃えて緊急全面警戒防疫体制をとるように要請した⁶⁾。厚生労働省医薬局は直ちに防疫対策をとるように順次措置をとったが、農林水産省では対応が遅れた。牛海綿状脳症(BSE)は、それに感染した反芻動物由来の肉骨粉が混ざった飼料を食した動物が感染するとされている。その英国産動物性飼料が日本にも入ってきている。グローバリゼーションの進んでいる今日では、BSEの問題は対岸の火事ではすまされな

い問題である。マーケットの国際化はリスクを伴うことを知るべきである。非加熱製剤も米国で使用されなくなると日本に大量に輸入されたが、BSE汚染飼料も欧州で使用できなくなるとアジアに大量に流れたのである。

薬害防止は口先で唱えてできるものではない。科学者が科学の実践として、自らが強い責任感と使命感の下、正面から行動的に取り組むべきものである。1983年の米国癌学会で、エイズの原因とされるウイルスは第8因子に伴って感染すること、加熱処理で感染が防止できることが全体会議で報告されていた⁷⁾。福島は日本も当然、加熱製剤を使用するものと思っていたが、日本の専門家はこの事態を科学的に十分には認識していなかった。そして、ヒト乾燥硬膜移植後クロイツフェルト-ヤコブ病の多発によって、またしても日本の専門家の、認識の甘さが露呈した。ヒト乾燥硬膜からクロイツフェルト-ヤコブ病が感染するという事実は1992年発行の第16版メルクマニュアルに掲載されていることからして、レジデントレベルの知識である。薬害エイズの苦い教訓として、専門家たる者は、科学者として、その社会的責任を深く自覚して、社会的働きかけを怠ってはならない。

2. 薬剤疫学が目指すもの - 医薬品の開発から施薬までの 包括的な管理

1) 医薬品開発と治療学発展の基盤

薬剤疫学 (pharmacoepidemiology) は薬理学 (pharmacology) と疫学 (epidemiology) とがそれぞれ、臨床疫学 (clinical epidemiology) と臨床薬理学 (clinical pharmacology) という臨床科学 (clinical science) として発展する過程で必然的に結合して生まれた新しい科学である。最近では創薬に主眼をおいた薬理ゲノム学 (pharmacogenomics) が起こり、研究が進んでいるが、テーラーメイド医療は薬剤疫学の基盤なくしては不可能である。最終的には個々の患者さんの便益とリスクを

科学的に算出して個別化し、テーラーメイド医療が実現していく。

現在、創薬のスピードが加速している。生物工学医薬品 (biotech medicine) 開発の急速な発展をにらんで、臨床試験をより効率的に推進して、新薬の審査承認の改革も行わなければならない。患者さんに有効な医薬品をできるだけ早く使用できるように、また同時に安全性も確保できるように、早急に臨床試験と薬剤監視 (pharmacovigilance) の整備を行う必要がある。前述のように、われわれが pioglitazone についての警告を行うことができたのは、動物実験のデータ、新薬承認時の臨床試験データが公表されていたからである。市場に出る前のデータを詳細に分析することでリスクについての評価を正確に行うことができた。

市販前のデータから市販後の安全性を十分に確保するためには、臨床試験の質は決定的に重要である。今後、薬剤疫学は、臨床試験のデザイン、プロトコル作成、質管理、解析、解釈により一層、力を注がなくてはならない。もちろん市場に出るからの安全性の評価も重要ではあるが、それらを充実させるためにも、臨床試験についての知識は必須である。また同時に厳格に質管理されたアウトカムリサーチの実行は極めて有効な方法である。これには全例登録調査システムの構築が最も望ましい。厚生労働省当局も最近はその重要性を認識している。特別調査や、本年10月から施行の市販直後調査がそれであり、これによって日本のシステムは世界をリードできるものとなる。アウトカムリサーチはむしろ法律として基幹病院にはデータ公開も含めて義務付ける時期にきている^{8, 9)}。

新薬の有効性、安全性の治療学上の位置を洞察する場合、治療学の発展について熟知しておく必要がある。そのためには当然、臨床に関する十分な知識が必要である。予防法や診断学の発展についての知識がなければ、医薬品開発について正しい見通しを持つことはできない。治療学の発展は、新薬の開発と臨床試験と治療学的コンセプトの確立、の3つの要素によって成り立っている。近年、

診断技術の革新が著しく、ますます早期診断が高い精度で可能となっており、また医療も予防の分野にどんどんシフトしてきているので新薬（治療薬）が市場に留まる時間は短くなってきている。

1985年の時点での抗腫瘍薬によって達成可能な各癌種の治癒率は、例えば小児の急性リンパ性白血病が80%、急性骨髄性白血病が40%、成人の場合はほぼこの1/2と報告された。癌の量がそれほど多くない状態で補助的に抗腫瘍薬を投与すると治癒率が向上できるとされたのが、小児の固形癌、肺の小細胞癌、乳癌、卵巣癌である。主要な他の癌については、当時は反応が弱く効果があまりないとされていたが、現在では、胃癌や大腸癌、膀胱癌については一定の効果が実証されている。乳癌には治癒はないが、生存の延長およびQOL改善については大きな進歩があり、再発後5年生存を議論する時代になった。

抗腫瘍薬の起源は神経毒ガス、nitrogen mustard（アルキル化剤）である。第一次および第二次世界大戦を通じて同ガスに曝された兵士たちの辜丸、胸腺およびリンパ腺がほとんどなくなっていることに気付いた医師が抗腫瘍薬として開発した。戦後すぐに抗腫瘍薬の研究は核酸代謝の研究と相まって発展し、mercaptopurine（葉酸拮抗薬）や5-FUなどの抗腫瘍薬が開発された。mercaptopurineの後に抗腫瘍薬開発過程で、allopurinolやST合剤、そしてazathiopurineの開発が続いた¹⁰⁾。スクリーニングで脱落したAZTはその後抗HIV薬として開発された。これらの功績でElionとHitchingsはノーベル賞を受賞している。1985年から1990年初頭にかけて抗腫瘍薬の開発は頭打ちかと思われたが、その後も着々と新しい薬剤が開発されてcisplatinの誘導体であるcarboplatin, paclitaxel, irinotecan, gemcitabine, vinorelbine, TS-1そして種々の生物医薬品（biologics）が市場に出された。抗腫瘍薬の開発と相まって1960年代から計画的に臨床試験が行われるようになって、治療法は一步一步階段を上るように進み、1980年代には小児のリンパ性白血病は70%の治癒率を達成できるようになった。1985年

頃からは残念ながら小児の白血病の治癒率はそれ以上には伸びていない。これは固形癌の治療の困難さと似ている。

癌治療のコンセプトは、抗腫瘍薬による癌の治療が始められた当初にはよく分かっていなかった。試行錯誤的な時代を経て、細胞の増殖動態が重要であることが分かり、次に薬理動態の概念が確立した。さらに、あらゆる仮説はプロスペクティブな無作為化比較臨床試験を行わねば実証できないことに研究者は気付いた。その後、癌のステージングの大切さが示され、TNM国際分類ができた。そして、効果判定基準であるCR、PRの定義が治療効果の評価に重要であることが理解された。1980年代には癌の残存微小病変についての理解が深まり、アジュバント化学療法概念が確立した。さらにホルモンレセプターが発見されて、治療法は新たな展開を示した。また、1980年代には細胞の耐性の分子メカニズムが理解されるようになり、用量強度（dose intensity）が治療効果に重要であることが示された。また手術前に化学療法を行うネオアジュバント療法の治療概念が示された。新薬開発、臨床試験と治療コンセプトの発展により1970年代の終わりには絨毛癌や一部の小児固形癌にも治癒が得られるようになった。1980年代までにホジキンリンパ腫に治癒が、そして乳癌にも良い成績が得られるようになって、その後1980年代にはcisplatinが登場して、支持療法の進歩とあいまって精巣癌が攻略された。

2) 深い臨床的洞察がよい臨床試験の鍵

典型的な臨床例は多くのことを語ってくれる。ある乳癌患者さんは、1985年に手術をしたが、1996年3月に福島の外来を訪れた時は肺転移をきたして酸素吸入の必要な状態となっていた。このような癌患者さんには、一般的に医師はホスピスを薦めたりするが、癌の治療についてよく知っていれば何とかやってみましょうということになる。以前に強い治療をして反応しなくなっていると、先入観から、もっと強い治療（超大量化学療法）または新薬、例えばdocetaxel (Taxotere[®]) が提

案される。しかしこの患者さんは、外来で2週に1回CMF (Cyclophosphamide + Methotrexate + 5-Fluorouracil) を投与して、入院することもなく普通の生活をすでに数年送っている。実際にはこのような臨床的意思決定は難しいが、十分な知識と臨床経験がないと、患者さんをリスクの大きい実験治療に曝したり、安易にホスピスを薦めたりすることになる。医薬品の適正使用、安全の確保の基盤は、幅広く深い臨床医学の知識と患者さんに対する注意深い観察と綿密な管理である。

1980年代から乳癌に対して骨髄移植と併用して超大量化学療法が盛んに行われた。スタンダードな治療法と比較する臨床試験が行われたがごとくネガティブな結果であった。つまり超大量化学療法の有効性は乳癌では実証できなかった。また同治療により多くの治療関連死亡があった。臨床試験で新しい治療法の有効性と安全性を実証して先に進むのはそう簡単なことではない。

癌はこのように手術や放射線で腫瘍量を減らして、そこでアジュバント療法を行ったりするが、いずれ再発することが多い。再発した場合、現在のところ、主要な癌ではほぼ3分の1は化学療法に反応するが、3分の1はわずかしら反応しない。残りの3分の1は反応しない。乳癌は半々である。従って、あまり無理をせず、効いた場合には継続してその治療を行うようにする。効かない場合は症状をとって、できる限り日常生活を維持することに治療の目的を設定する。なぜ超大量療法が成功しないか？ これは高度自然耐性の割合がかなり高いからである。これを攻略することは従来の方法では不可能である。

仮説は立証されなければならない。しかしそれを実証するための臨床試験の実施には多大なリソースが必要であり、リスクの大きい臨床試験を行うには十分に慎重でなければならない。基礎的なデータをよく検討してデザインに生かすことが不可欠である。過去の超大量化学療法の臨床試験では、高度耐性の割合と超大量化学療法で効果が得られる割合を予測してデザインに生かせなかった。実際に行われた臨床試験のサンプルサイズで

は効果検証は無理であった。

3) 戦略的医薬品開発のpitfall (落とし穴)

先に1980年代後半に抗腫瘍薬の開発が滞ったことを示したが、この時点でNCIの研究者たちは、過去15年間に開発された抗腫瘍薬のレビューを行って、85種の抗腫瘍薬のうち30%、24種だけが臨床に残ったことを明らかにした。そのほとんどがリンパ腫あるいは白血病に対するものであり、従来の方法による抗腫瘍薬開発の限界が示された¹⁰⁾。30%というのは成功の確率が高いように思われるが、スクリーニング段階からの確率をみるとかなり低いものになる。スクリーニングの効率をあげるためには、分子標的を特定した合理的な医薬品開発が必要となってくる。また動物実験でうまくいった場合には、その条件と良くマッチする患者さんを選んで臨床試験を行うよう綿密な臨床開発戦略が必要である。

こうして開発された医薬品の最初のものがtrastuzumab (Herceptin[®]) であり、日本でもようやく2001年に承認された。Herceptin[®]はテーラーメイド医療の走りであり、先端科学の結集である。しかしながらそういうものが必ずよいとは限らない。Herceptin[®]には心毒性があり、それはAdriamycin[®]との併用で増強する。一方、ほぼ同時にFDAが承認した日本で開発された経口フッ化ピリミジンのcapecitabineも、docetaxelやdoxorubicin (Adriamycin[®]) に不応性の患者さんに対してtrastuzumabとほぼ同等の効果があった。これと同系薬がTS-1である。TS-1はまだ乳癌には未承認であるが、コストの面からみてこれらの薬が今後主役となっていくだろう。

抗体医薬をはじめ新しい分子標的薬は希望もあるが問題もある。例えば、リウマチの新しい薬である抗TNF療法薬のinfliximabはわが国では未承認であるが、すでに世界中で数十万人以上に使用されている。残念ながら神経障害の副作用が起これ、同類薬であるetanerceptでは多発硬化症が起これる。慢性疾患に対するこれらの副作用は問題である。今後こうした医薬品も市場から消え去るこ

ともあり得る。抗体の作用は不明の点も多く、Herceptin[®]についても、長期使用でどういった副作用が起こるか今後注意深くみていかなければならない。すでに述べてきたようにinfliximabやetanerceptのように、特定の細胞表面分子-レセプターを標的とした医薬品の開発はアッセイ-活性測定法の面からみても非常に合理的であるが、標的が細胞の重要な機能分子であるが故に問題点もある。なぜならば、他の組織ではその分子が別の重要な機能を担っていないとは限らないからである。現在の技術では、決してテーラーメイド医療イコール安全というわけにはいかない。

4) 有効性・安全性の客観的証拠とは

さて、第Ⅱ相臨床試験の結果しかないのに有効であるとする論文が未だ存在することは問題であり、早急に認識を改善させねばならない。第Ⅱ相臨床試験は単に当該医薬品の臨床的活性をみているだけである。第Ⅱ相臨床試験での結果をもとに試験的治療に、有効性があるとした論文は、臨床活性がどのレベルで実証されているのかを正しく記述させる必要がある。薬剤疫学上の重要な用語にefficacy, effectiveness, usefulnessがある。efficacyは効力を意味し、effectivenessはより広く有効性、usefulnessはさらに広い有用性の意味を持つ。語句の概念は明確に定義しておかねばならない³⁾。一般に第Ⅱ相臨床試験の段階では効力が、第Ⅲ相臨床試験で比較試験を行って初めて有効性が、そして有用性は市販後調査(PMS)で確立される。今後PMSは、企業にとってはもちろん、科学的にも、経済的にも、政策的にも、決定的に重要な役割を果たすようになることは、明らかである。医薬品の効率的開発の観点から、このPMSや臨床試験にどのように取り組むかは、企業のみならず各国に課せられた課題である。現在、FDA並びに各国当局は開発・承認プロセスを加速するために代理エンドポイントを認める傾向にあり、真のエンドポイントによる有効性・安全性の客観的証拠はPMSに委ねられる。よってPMSを強力に進められない企業は、開発競争には勝てない。

情報公開：リスク予見→回避

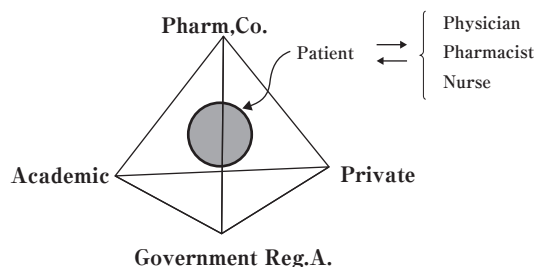


Fig. 1 Pharmacovigilance network

われわれは、産官学民による pharmacovigilance networkの構築を目指している¹⁾(Fig. 1)。またGMPを今後強化させていかなければ、生物医薬品のはらむ新しい問題には対処できない。GMPについては、日本企業には市販前にFDA査察に対応できないところがあるが、早急に改善しなければならない。

5) 臨床試験、その論理と意思決定の原理

臨床試験を厳格に定義付けると、それは診断、治療、予防の関わる仮説を検証するためのヒトを対象とした介入(実験)であり、医療における問題解決に、これに勝るものは無い。なぜならば、これを実行することで、診断・治療を標準化することができ、またそれによって初めて次のステップに進むことができるからである。ここでは医療自体が質管理(quality control)される。極端な話、臨床試験に全患者が組み込まれるようになれば、すべて標準治療と比較でき、臨床試験を行う場合、最初から医療の費用が概算できコスト削減にも役立つわけである。そして、さらに患者さんにはプロトコルに基づいた標準化された説明がなされ、かつ厳格に医学的に管理されるというメリットもある。

臨床試験において重要なことは、医学における再現性・客観性・普遍性とは何であるかを認識することである。そしてもう1つ、医療行為が確率だけでなく臨床的意思決定の鎖のなかに置かれていることを深く認識していなければならない。実

際の臨床現場では、個々の患者さんについて、科学的、倫理的、経済的な視点から、それら三極の均衡点をとる形で意思決定するが、それを意識下に置いて実践がなされなければならない。臨床的意思決定とは医師が専門家として患者さんにアドバイスする局面である。便益とリスクの比較は科学的に行わなければならない。QOLという言葉が一人歩きしているようであるが、基本的にはその患者さんの「日常性の維持」の一点につける。それが倫理である。

意思決定には、確率または不確定性が絡むため、問題が複雑になる。臨床実践はAというインプットに対してBというアウトプットがあるとすると、極端な話、各施設によってインプットが事実上異なることもありうる。また評価の仕方も違うことがありうる。例えば、大腸癌に5-FUを投与したときに85%の反応割合という報告と8%の反応割合の報告があるようでは臨床試験の再現性は議論にならない。ここには、まず患者の背景、評価方法、判定基準が揃っているかという問題がある。これらは1982年当時では、まだ厳密に統一されていなかった。CTで見る医師もいれば造影で見る医師もいた。またある食道癌の外科医のグループが1978年～1981年、1981年～1984年にかけての患者さんの生存曲線を比較してみると、後期の方が、成績が有意によかった。同じチームでも、同じ医師でも年月とともに習熟してくると治療成績は向上する（学習曲線）。

最初から多施設でいきなり臨床試験を組むと困難が生じる。標準治療に基づいて治療しているグループと標準治療から逸脱した治療を行っているグループが混在しているのでは臨床試験は意味がない。臨床試験前に、各施設で何をどのように行っているかまずアウトカムリサーチを行ってレビューしておかなくてはならない⁶⁾。

こうした種々の困難な問題を克服して臨床試験を実施するが、臨床試験で最も重要なことは、他が追試できるようにデザインすることである。そのためにはコントロールをおくことが最もよい方法であるが、試験によっては置けないような種類

のものもある。他が追試できるかどうかは、患者さんの選択基準、効果判定基準、サンプルサイズが鍵となる。他が追試できるようにするために、プロトコルを周到に準備し、試験を綿密に実施、解析を計画どおり行うことが大切である。

6) 臨床試験の基盤とは何か

臨床試験にはいうまでもなく、インフラが必要である¹¹⁾。インフラとしては、第一に臨床試験を行う者が、ソフトである臨床科学、つまり新しい科学を理解していなければならない。次にautonomy、すなわち個の確立がなければならない。つまり患者さん、医師、薬剤師、看護婦が相互に自立していなければ臨床試験を安全かつ客観的に進められない。まして、旧来のヒエラルヒーよろしく上にボスがいて、その下の研修医が行うというスタイルや、患者のパターナリズム（家父長的温情主義）依存は臨床試験の障害である。

もう1つは資金の問題である。例えば、厚生労働省や文部科学省に申請して一年も経ってから実施していたのでは遅すぎる。わが国は、この資金の問題を抜本的に見直していかなければならない¹¹⁾。欧米では民間中心のチャリティーで研究費がまかなわれている。英国では癌研究費の95%がチャリティーで賄われている。

次に臨床試験は準司法的なプロセスであるということを認識しなければならない。臨床試験は、すべて証拠で固めていく法的なプロセスなのである。今、EBMが大流行である。科学的な証拠に基づく医療とは、裏を返せば、証拠で固めていく司法的なプロセスということである。

では、どのような科学によってインフラが成り立っているか。1991年にカナダのトロントで、医師-患者コミュニケーション（Doctor-Patient Communication）の第一回国際会議があったが日本の医師は参加していなかった。この領域がサイエンスであると認識する医師が日本では未だ少ないのが現状である。病院疫学（Hospital Epidemiology）が1995年以降発達してきている¹²⁾。臨床試験は1つの科学的実践であり、上述の他、臨床

薬理学, 生物統計, 臨床試験デザイン, リスクマネジメントなどの多くの新しい科学の基盤の上にはじめて成り立つものなのである。

法的な面では, ICH-GCPに準拠するが, これはFDAのde facto standardを日米欧でdejure standard化したものであり, その起源は1962年のキーフォーバー・ハリス医薬品改正法に遡る。この時期はちょうど, 英国, ドイツ, 日本でサリドマイド (thalidomide) 薬害が発生した直後であった。米国ではケイシー女史がthalidomideのデータ不足を見抜いて審査をおくらせて, 薬害を食い止めた。これをきっかけに同改正法が通った。GMP査察, 副作用報告, インフォームド・コンセントが義務付けられ, そして最も重要な点として, 比較対照を用いた臨床試験を行って, 安全性かつ有効性の証拠が得られたもののみ販売が認められることとなった。猛烈な反対があったがFDAは次々と, 規則を作り上げ, これが現在のGCPに繋がった¹²⁾。ケネディ大統領はこの他に消費者権利法案も通した。この時点で初めて科学と民主主義が結合したのであった。GCPは言うまでも無く被験者の保護と臨床データの統合性, 科学的なレベルを確保するためのものである。これがキーフォーバー・ハリス医薬品改正法の中核である。この時点で有効性の証拠とは何かをFDAは明確に示すことになった。臨床試験は良くデザインされたプロトコル, CRFを作成して, 優れた医療スタッフが, 良い施設で実行運営し, さらにそれが綿密にモニターされて洗練されていくということである。

こうしたアメリカの科学の進歩に比して著しく遅れを取っている日本の現状を危惧し, 福島は1985年から臨床試験についてのキャンペーンを開始した。すなわち1985年12月の日経ビジネス誌の, 日本の医薬品市場特集のなかで, いつまでも日本固有の薬を作っている, 日本の企業に将来がないことを指摘し, 1988年AERAの創刊号で日本では“インサイダー”で医薬品の承認を行っているということを指摘し, 続いて1989年Nature誌で『日本における医薬品の過剰使用』と題する

論文で5つの解決策を提案¹³⁾, ようやく翌1990年に厚生省はGCPの実施に踏み切った。この時点では非常に反対意見も強かったのであった。1995年にNature誌は分子医学革命を担う新しい臨床医学雑誌Nature Medicineを創刊したが, 福島はその創刊号でも日本の臨床試験はそれを適切に実行するために有効な規制がなされていないことを指摘した¹⁴⁾。ここでは, FDAの法規制をスタンダードとして採用するのが最も妥当であると論じた。1998年ようやく日本はICH-GCPを全面的に受け入れることとなった。

もう1つ重要なのが組織と体制である。1995年, NCIのCancer Therapy Report創刊号は, まさしく米国における癌化学療法の建設についての国家プロジェクトのプロトコルを掲載したものである。米国では議会が決議した上で国家プロジェクトとして癌の薬物治療に取り組んだことが分かる。前文に臨床試験の原理が集約されている。今から40年以上前に, すでに国家規模の臨床試験グループが10以上結成されたのであった。統計解析センターをどこにおくか, グループの主要なミッションは何か, メンバーホスピタルは何処か, 責任者は誰かなどを綿密に定め, 企業との契約方法, 予算配分などまでもこの時点で定めたのである。ようやく日本でも, 臨床試験を行うには組織と体制が必要であることが理解され, 大学病院などに治験管理室, CRC (クリニカル・リサーチ・コーディネータ) が置かれたりしているが, 日本ではCRCが履き違えられていて, 薬剤師が治験管理の事務員に借り出されている始末である。欧米のサイエンスが日本に取り入れられると大抵, その背後にある思想に理解が及ばず矮小化変容してしまう。また残念ながら日本には臨床試験に不可欠な生物統計家は約20名しかいない。米国のトップクラスの臨床試験グループであるSWOGだけでも生物統計家を20名擁しており, 米国の現状にはまだ程遠いことをよく認識しなければならない。

米国では, 科学と法, そして組織と体制が国家的にダイナミックに運営されている。当教室は, 2000年度後期の『薬物治験の計画と実施』のカリ

キュラムの中で、米国製薬工業協会PhRMAの日本代表と技術委員に講師をお願いしているが、講義では、結果の説明責任 (accountability) に関する法律が日本にないこと、法的な裏付けがサイエンスには必要であること、企業、大学研究機関、議会が噛み合わさって初めて強力な国家的仕組みとなることを示して、日本では科学を推進する社会的ダイナミズムが未熟であることをズバリ指摘された。

7) 予防と早期診断へのパラダイムシフト

これからの展望で重要なことは、科学がどの方向で発達するかの見通しである。歴史的な背景と現在の発展状況を十分に踏まえて1つ1つの確に対処しなければならない。抗腫瘍薬にしろ、その他の医薬品も予防 (prevention) の方向へ進むであろう。また静注 (i.v.) から経口へと投与経路が代わり、入院から外来へ変わるであろう。これを支えるのが、質の高いよく管理された十分なサンプルサイズの大規模臨床試験 (well-controlled randomized trial with sufficient sample size) である。これは、可能ならば多国間で同時に、より戦略的に行われるようになってきている。一方でメガサイズの大規模臨床試験は企業の販売戦略そのものだと見ておかねばならないことも事実である。

日本は未曾有の高齢化社会を迎え、40年後にはほぼ3人に1人が65歳以上の高齢者となるが、こうした状況の中で、高血圧や糖尿病、骨粗鬆症などについて、治療薬に頼るのではなく、今から徹底的に予防の方向へ進めなければならない。すでに今日、癌さえも予防の方向へ着実に向かっている。乳癌に対してtamoxifenが、大腸癌にはaspirinが、予防薬として確立しており、それらは教科書レベルの知識である。前者は1999年にFDAが予防薬として認可している。大腸のポリープをとった患者さんには、新しいCOX-2阻害薬celecoxibが投与されている。また、1993年からfinasterideによる前立腺癌の化学予防大規模臨床試験が行われ、18,000人の男性が参加して終了したが、その結果は2004年には判明する。さらに2001年

夏には、前述SWOGによる、ビタミンEとセレンウムを組み合わせた前立腺癌化学予防臨床試験SELECTが始まった。このように各癌に対して化学予防が研究されて多くの臨床試験が実行されている。そもそも肺癌については、日本ではタバコを野放しにしているが、これはまさに先進国として恥ずべきである。

かつてCTの登場がそうであったように、診断学的技術革新は医学のあり方を一変する。すでに、早期診断にはPET (ポジトロンエミッション断層撮影) を使用する時代に入った¹⁵⁾。1cmの腫瘍について悪性を鑑別できる。問題は日本では保険使用できないことである。保険適用すれば、米国に一気に追いつくことができる。一方、例えば、重粒子治療センターに見るように、わが国は伝統的にしばしば重要な科学投資を誤ってきた。科学投資は患者さんの便益と医学に役立つように根本的に改善しなければならない。

予防、早期診断についても常に最終的にはランダム化臨床試験が解決策である。これが最も厳格で科学的な、仮説の実証法である。エンドポイントは、生存、無病生存、長期QOLなど、真のエンドポイントでなければならない。代理 (surrogate) エンドポイントは必ず、真のエンドポイントにて裏付けられなければならない。今日は多国間臨床試験 (multinational trial) の時代である。その体制を早急に作り上げる必要がある。

おわりに

どうしても強調しておかなければならないことは、現代は科学がビジネスとして行われているという事実である。また、マサチューセッツ総合病院の1997年度の調査によると、生命科学研究者の3割が、故意に6ヵ月以上研究発表を遅らせていたという事実があることを理解しなければならない。米国は1992年から医薬品承認加速計画 (Accelerated Approval Program) として医薬品の開発承認プロセスを加速している。そこで、代理エンドポイントを認めると同時に市販後調査

(PMS)を強化し、産官学民が提携してPMS体制を整えている。消費者や患者団体による臨床試験、医薬品承認、市販後の規制に対する要求は、ますます強く厳しくなっている。その結果、1989年には3年かかっていたレビューのプロセスが今では1年に短縮され、承認件数は事実上数倍にスピードアップしている。日本では数人の審査官が未だに、わが国では未承認ないし保険適応外のため使用できない多くの教科書レベル標準薬の審査にあたっている状態では、今後米国の医薬品に日本は席卷されるであろう。患者さんのため、またわが国の開発力強化のためにも、それらを早く一括承認して、PMSを強化すべきである。

福島が2000年、薬剤疫学会でも示したことであるが、副作用被害防止は徹底した情報公開と産・官・学・民の連携が唯一の方策である。例えばtroglitazoneは臨床試験でASTの上昇がありながら注意を怠り、市販後に重篤な肝障害の副作用が発生して、回収となったが、十分な情報開示が無かったことが回収に至る根本的な原因であった。pioglitazoneでは市販前臨床試験でCPKの上昇があり、主な副作用である浮腫の臨床医学的洞察から、警告を早めに出すことができ、今のところ回収には至っていない。薬剤疫学上重要な課題であるアナフィラキシー、スティーブンス・ジョンソン症候群、薬物性肝外障害そして無顆粒様症などが今後、薬理遺伝学の発展で解決されることを願う。

最後に、毎年、改訂出版され、最もアップデートされた標準的テキストとしてCURRENT Medical Diagnosis & Treatmentと米国医薬品集Physician's Desk Referenceを紹介したい。日本の医師がこれを使いこなせるようになれば日本の医療も間違いなく向上するであろうことを強調して稿を終えたい。

文 献

1) 福島雅典, 前田直子, 多田春江. 薬剤疫学. ファル

- マシア. 37巻12号掲載予定
- 2) 福島雅典. 医療における情報公開と危機管理. 日本医師会雑誌 1998; **120**(2): 25, 265-71.
 - 3) Hartzema AG, Porta M & Tilson HH. Phae-macoepidemiology, An introduction. 3rd Edition. 1998.
 - 4) 最高裁1996年1月23日判例 虫垂炎手術の麻酔ミスが原因で重症の障害者になったとして、病院と医師に損害賠償を求めた上告審判決で、最高裁は「医師が医薬品に添付された注意事項に従わず、それによって医療事故が起きた場合は、特段の合理的理由が無い限り、医師の過失が推定される」との初判断を示した.
 - 5) Belay ED, Bresee JS, Holman RC, et al. Rey's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *New Engl J Med*, 1999; **340**: 1377-82.
 - 6) 貞池哲志, 福島雅典. 新興感染症対策への提言 <http://square.umin.ac.jp/kyoutoupe/news.htm>
 - 7) 福島雅典. 19th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology May22-24. 1983より. *Oncologia* 1983; **6**: 187-92.
 - 8) 福島雅典. 日本における定着性をめぐる諸問題—施設間差・医師間差克服の道. 最新医学 2001; **56**(3): 128-32.
 - 9) 多田春江, 増田聖子, 稲葉一人, 福島雅典. 医療の質向上のための条件—看護の質管理に向け新しい枠組みを—. 看護管理 2001; **11**(9): 688-92.
 - 10) 福島雅典. 抗癌・抗ウイルス薬開発への臨床からの期待—病原生命体のvulnerabilityとスクリーニングコンセプト—. 代謝 1991; **28**(12): 1035-44.
 - 11) 福島雅典. 臨床試験の基盤整備に必要なもの. 薬理と治療 1998; 26. Suppl. 98: 57-63.
 - 12) 福島雅典. 薬物治療における情報開示と危機管理. 第25回日本医学会総会誌 [Ⅲ]. 443. 1999.
 - 13) Fukushima M. the overdose of drug in Japan. *Nature* 1989; **342**(6252): 850-1.
 - 14) Fukushima M. Clinical trials in Japan. *Nature Medicine* 1995; **1**(1): 12-3.
 - 15) 福島雅典. 癌征圧戦略におけるPETの役割. 鳥塚莞爾, 他編. クリニカルPETハンドブック. 技術経済研究所; 2001: 257-64.