

開会にあたって レギュラトリーサイエンス 薬剤疫学の課題と実践

Opening remarks :
Regulatory science Principles and practices in pharmacoepidemiology



福島 雅典
Masanori Fukushima

京都大学薬剤疫学
Department of Pharmacoepidemiology, Kyoto University School of Public Health

【略歴】 1973年名古屋大学医学部卒業，医学博士。愛知県がんセンター病院内科診療科医長の後，2000年より2004年3月まで京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野教授。2001年より京都大学医学部附属探索医療センター検証部教授，2003年より同病院外来化学療法部長，同年より財団法人医療振興財団臨床研究情報センター研究事業統括。

はじめに

京都大学大学院健康解析学講座薬剤疫学分野は，事実上我が国初の，かつ，唯一の正規の講座であります。2000年4月に開講してから2005年3月で，まる5年になります。実は私こと，2001年わが国ではじめて京大病院に創設された，トランスレーショナルリサーチセンターである探索医療センターを併任してきました。しかしながら，臨床開発とregulatory science(規制の意思決定の科学)を同じ者が担当することには無理がありますし，また，regulatory scienceとしての薬剤疫学の礎はほぼできていると考えますので¹⁾，開講5周年を区切りに，これからは臨床開発に専念することにしました。そこで，この5周年シンポジウムを京大薬剤疫学におけるregulatory scienceの礎を世に問う機会にしたいと思います。本シンポジウムでは特に薬剤疫学の根本使命である医薬品の適正使用と副作用被害防止に焦点を絞り，行政，民間からそれぞれのとりくみを紹介して頂き，これまでの京大大学院薬剤疫学教室の活動と合わせて，議論を深め，今後どのようにして薬害を防止

できるか，regulatory scienceとしての薬剤疫学を日本でどう定着させ，また，発展させていくのか，一緒に考えていきたいと思えます。まず，私のほうから薬剤疫学がどのような科学であり，医療や社会においてどのような役割を担うべきかを簡単にお話いたします。

1. 臨床科学としての薬剤疫学と医療における役割

加速する科学の進歩と激しい国際競争の中，我が国における医薬品開発，承認審査，施薬の状況を鑑みるにつけ，我々の責務の重大さを深く認識せずにはられません。

薬剤疫学は，1980年代にその形を整えた新しい臨床科学で，臨床薬理学と臨床疫学が結合して発展した分野であり，今後はゲノミクス，プロテオミクスと結合して，テイラーメイド薬物療法に必須のアプローチを提供する科学として展開されます。

テイラーメイド薬物療法は，究極の「医薬品の適正使用」であります。古くはtamoxifen(Norvadex[®])に始まり，最近のtrastuzumab

(Herceptin[®]), imatiniv (Glivec[®])と、科学は着実にその方向に進んでいます。gefitinib (Iressa[®])も2004年によくその分子標的としてEGFRの特定の変異が同定され、測定キットの開発もすすめられています。

一方、薬剤疫学は、医療面からは医薬品の適正使用促進と副作用被害防止をそのミッションとしています。残念ながら我が国には、欧米先進国に比して明らかに異常ともいえる薬害の歴史があります。サリドマイド短肢症、大腿四頭筋短縮症、キノホルムによるスモン、クロロキン網膜症、Hopate[®]による神経障害、非加熱血液製剤によるエイズ、sorivudine とフツ化ピリミジンとの相互作用による毒性死、irinotecan による毒性死、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)によるインフルエンザ脳症、Iressa[®]による急性肺障害、そして血液製剤によるC型肝炎と、次々ときりがありません。

薬害の撲滅は万人の願いであり、行政のみならず医療関係者全ての責務です。薬害防止には多くの困難な問題、障害がありますが、我々は、2000年に薬剤疫学教室を立ち上げてから、その実現に向けてこの regulatory science の実践にささやかながら努力を続けてきました。初年度の実践は pioglitazone (Actos[®]) に対する規制の意思決定の勧告で、添付文書改訂と特別調査実施に結実しました。薬害を未然に防止するのは極めて地味な活動であり、企業からも行政からも疎まれ、なかなか評価されにくいことです。我々は、この時点で実学としての薬剤疫学のあり方を確立することが出来たのでした。次いで我々は、薬剤疫学という科学の実践を、移植ヒト硬膜CJD、NSAIDsにも適用し、さらに Iressa[®]による急性肺障害防止への関わりの中から薬害防止のための基本の原則と、アプローチの指針を得るに至りました。それらはこのシンポジウムで、臨床的原則、統計学的原則、そして実践まで具体的に明らかになるはずで、医薬品の適正使用と副作用被害防止の実現には、極めて高度な臨床科学的アプローチが必要であり、また、迅速、適切、公正な行政的判断と

新たな法律制定や規制の実施を伴います。

過去の薬害から我々は極めて多くのことを学ぶことが出来ます。まず薬の使用中に起こる有害事象は、第一にその薬との関係を考えねばなりません(薬物療法の鉄則)。臨床試験や、市販直後に当該薬使用中に起こったいかなる有害事象についても因果関係を問うことはナンセンスです。自殺であろうが交通事故であろうが全てその薬との関係を考える、それが第一の原則です。

次に、承認に当たってその薬の適応は、臨床試験における適格規準に準ずること、臨床試験での適格患者(ideal world)と実地臨床での患者(real world)は文字通り別世界です。後者では、併用薬、サプリメント等、しばしば何を使っているかわかりませんし、どんな併存症があるか、コントロールは困難です。また、統計的にも頻度の少ない有害事象は、症例数の限られる臨床試験では検出できません。逆に試験中に検出された1件の有害事象は、確率的にはその3倍以上の割合で起こりえること(3倍の法則)も考慮しなければなりません。有害事象は、非臨床試験、臨床試験はもちろん、試験外に用いられた患者も含めて種類と頻度をもれなく添付文書に記載すべきです。また、臨床試験や試験外使用で起こった重篤な有害反応については、添付文書において必ず警告すべきです。有効性についても、臨床試験において真のエンドポイントで評価されておらず、代理エンドポイントでの評価(反応)を見たに過ぎないのであれば、その有効性についてさえ保証がないこともあり得るのです。例えば、事前にターゲティングしていない Iressa[®]がまさにそうであり、ランダム化比較試験では、生存に関して有効性が実証できませんでした。一般に承認時点では副作用も効果も、臨床試験の結果のみでは、external validity(外的妥当性)は保証出来ないのです。すなわち、市販後にはreal worldでのアウトカムを必ず厳格に評価しなければならないということです。

第三に、市販後も重篤な有害事象について因果関係を安易に否定してはなりません。市販後の有害事象の情報はもれなく収集し、リアルタイムで

その頻度を確定し、科学的に周到に、リスク因子の解析をしなければなりません。そのためには、包括的、系統的、かつ継続的な調査しかありませんが、我が国では既に、市販直後調査の制度と実績があります。これは、医薬品の適正使用促進と副作用被害防止の実現のため極めて重要な科学的基盤であり、今後、より強化すべきです。あらゆる新規医薬品は、承認直後から一定症例数まで全例を登録し、周到なプロトコルに基づく prospective outcome 評価を実施する、これこそがソリューションです。なお、このアプローチは、今後カルテ電子化の流れの中、極めて低コストで実現できるようになることが見込まれます。そのために必要な法的整備と、システムの開発に直ちに着手すべきでしょう。

2. リスクの正しい評価の条件

さて、医療における薬剤疫学のミッションは、繰り返しますが、「医薬品の適正使用促進と副作用被害の防止」であります。ゴールは医薬品のベネフィット/リスクを最大限にするということで、これは万人の共通する願いであり、産官学界に利害の不一致はありません。ですから結集してこの問題に取り組む必要があります。アプローチは clinical trial と outcomes research で、まさしくこの outcomes research を効率よく徹底することが最も重要なポイントであると考えています。これは規制の意思決定という形で反映されます。まさしく、regulatory science としての薬剤疫学の実践であります。

規制の意思決定において、クリティカルな指標はむしろ毒性です。この毒性の評価を標準化しておくことが薬剤疫学上最も重要な作業の一つです。毒性を評価するには、これをできる限り定量的に把握しなければなりません。そこで最も有用なものは、米国国立がん研究所 (NCI) が出版し、Common Terminology Criteria (CTC: 共通毒性評価基準) または Common Toxicity Criteria と言い、この第3版は、臨床研究情報センターが最初に

訳して、2003年12月より <http://www.tri-kobe.org> でみられるようになっていました。なお、JCOG も翻訳出版しており、これも入手できます。

CTCで毒性の種類とグレードを記述し、発現割合と発現時期を明らかにし、さらに毒性に対する診断と治療そして予防法を確立していくわけです。毒性があっても、それをコントロールできればいいわけです。manageable or not です。このことを現代の科学水準、医療の水準から理解しておく必要があると思います。だから毒性があっても、きちんとコントロールして重大な事態に至らないで、しかもそれを予見できるという事であれば、その薬は使いこなすことができるわけです。

ほとんどの抗がん薬は、骨髄抑制すなわち白血球減少を伴いますが、今日ではG-CSF(白血球増殖因子)で大事に至ることはまずありません。今一つ、常に重要なことですが、臨床的事象は、あくまで確率の世界であるという事。この点をよくよく理解しておく必要があります。毒性が正しく定量的に把握されてはじめてベネフィット/リスクを議論できるようになります。

3. リスクとベネフィットの組み合わせによる判断

ベネフィット/リスクのバランスをはかる作業は、口で言うほど単純ではありません。文字どおり多次元的で確率的で継続的な洞察が必要ということで、非常に複雑です。同時にいろんな要素を考えないといけません。少なくとも、疾患の特性、病期、病態、予後、年齢、そして個々人の生活状況等、これらを正確に把握しておく必要があります。当然のことながら、疾患のもつリスクがどの程度かで、すべてのベネフィット/リスクのバランスが異なってきます。非致死性の疾患なのかどうか、例えば糖尿病において1万人に投与したとして、そのうち1例でも死亡例が出る場合はどうか。糖尿病は一般に、放っておいても死ぬわけではないので、直ちにその1例は重大な問題になります。現に、troglitazone (Noscal[®]) 等では肝障

害によって何人も死亡例が出て、市場から回収ということになりました。一方で、癌のように致死性、難治性の場合にはどうか、1%ぐらいの死亡率があってもいいのではないかという議論もあり、医師も患者さんも受け入れる現実もあるわけです。しかしながら、実際には本来、抗癌薬によって何%死亡率があるということはありません。Iressa[®]における2%のそれは例外であり、問題なのです。だから抗癌薬を使って、一定の死亡率がある場合には、manageable or notという問題を含めて、相当に議論を要することになります。疾患のもつリスクをはかる場合にポイントは診断の精度。これが前提です。患者さんの言う事をきちんと聞いて、それを薬との関連で考えて、精度高く管理できるかどうかという日常診療のレベルがポイントなのです。

ベネフィットに関しては、第一に治療効果の内容を判断しなければいけません。すなわち、治癒的なのか、非治癒的なのかです。ポイントは対象となる疾患のリスクカテゴリーが病期、病態、年齢に関して、評価のエンドポイントについて臨床試験のデータを正しく理解しなければならないという事です。ここで薬に対して決して幻想を持たずに、冷静に考える事が必要です。臨床研究、臨床試験の論文を正確に読み解く必要がある、という意味でも今回、国際的に臨床試験の登録をしていない場合は、メジャーなジャーナルは受け付けないという声明が出ましたので、今、皆、慌てているわけです。ネガティブなデータを公開しないということが、いかに薬の理解を妨げているかという事に、ようやく世界が気づいたのです。

有害薬物反応(副作用)の管理が可能かどうかによって使いこなせるかどうかを判断します。例えばcisplatin, carboplatinでもそうです。cisplatinは腎毒性がありますが、十分に補液をして、腎臓を保護すれば使いこなせます。cisplatinは、開発から使いこなせるまでにものすごい時間がかかったわけですが、現在では、容易に使いこなされています。carboplatinはその毒素は少ないけれども、血小板減少に対する対応が必要です。だから

副作用のスペクトルとプロフィールのデータをきちんと持った上でリスクを判断し、綿密に毒性をモニタリングして、支持療法がきちんとできるかどうかという事になります。基本的には、どのような毒物でも使いこなすことはできるというふうを考えていい。つまり、医学をそういうふうに進達させていく事は可能です。

4. 治療の意思決定式

一般に、この意思決定においてベネフィット/リスクを算術的に出すことは、例えば、メルクマニユアル第17版にもそれはできないと書いてあります。しかし、ここまで科学が発達して、ベネフィット/リスクを考える上での必要な要因について、各々に定量的にパーセンテージでデータを出せるようになると、これはかなり数値的にわり出す事ができます。Fig. 1に治療の意思決定式として示します。これは、私が2003年第13回日本医療薬学会においてはじめて提唱したものです²⁾。ここで、aは治療効果ですが、例えば、反応割合、生存割合、あるいはリスクの低減割合として定量的に表すことができます。分母bは疾患のリスク、これは、死亡率、イベント発生率として表せます。それに治療経過での管理可能性つまり副作用のコントロールの割合cをかけて、副作用による死亡率、重篤な副作用の発生率dで割るというものです。この式によって一つの指標を得ることが可能です。例えばIressa[®]で計算するとFig. 1で示すようになります。比較例として、docetaxel (Taxotere[®])とtroglitazoneも示しました。致死性疾患の場合には1以上の値でないと駄目であろうとか、慢性非致死性疾患の場合には千以上ないと駄目だとか、議論していく事ができます。だから、こういったデータをとるようなトライアルやスタディを行えばいいわけです。こうしてベネフィット/リスクについては、恣意的な、例えば「効いている患者さんもいる」「患者さんが希望する」といった話は過去のもので、科学的アプローチが可能であり、実行もできることを分っていただけたらと思います。

Fig. 1 治療の意思決定式

				Fukushima. M. 2003.	
便益指数 =		治療効果 a 疾患リスク b	×	管理可能性 c 副作用リスク d	
a. 反応割合, 生存割合, リスク低減割合		c. 副作用コントロール割合			
b. 死亡率, イベント発生率 (X年)		d. 副作用死亡率・重篤副作用発生率			
10年後のそれが10%とすれば 0.1 × 10					
<hr/>					
例.	イレッサ	0.2 1	×	0.5 0.03	= 0.1/0.03 = 3
	ドセタキセル	0.1 1	×	1 < 0.01	= 0.1 / < 0.01 > 10
	トログリタゾン	(0.2) 1	×	(0.5) 0.0003	= (850)
○ 致死性疾患 > 1, 慢性非致死性疾患 > 1000					
<hr/>					
京都大学薬剤疫学開講5周年シンポジウム				2005/1/19	

5. 医薬品適正使用と副作用被害防止における現状と問題点

では、今後どうすべきか、regulatory scienceとしての薬剤疫学の実践として、話をすすめたいと思います。わが国においては、薬剤疫学上、早急に解決せねばならない重大な根本的課題を抱えています^{3,4)}。今もなお、国家的システムの欠陥の根本改革が必要な状態なのです。第一に、医薬品の承認審査の科学的水準の確保と客観性の確立。第二に、医薬品による副作用被害を防止するための意思決定の原則の確立と実践であります。

ここでわが国における医薬品適正使用と副作用被害防止における現状と問題点について具体的に整理しましょう。①標準治療薬として医学的に確立していながら使用できない医薬品が適応外、未承認を含めてあまりにも多すぎる。逆に、②我が国で使用されているけれども、その有効性が実証されていない薬も多い。すなわち、再現性が保証された第 Ⅰ 相試験データがない。③臨床試験のデータが正しく解釈評価されてない。特に外部

妥当性、その臨床試験のコホートの代表性という概念が、明らかに理解されていない場合がある。ですから④適応を拡大して使用を許してしまうということがしばしば承認段階で起こる。つまり、臨床試験のデータというのは極めて限られた条件の揃った患者に対して高度に管理された状況で使われたという事を故意に無視している。さらに⑤臨床試験中の有害事象の発生を確率的に理解できていない。とても重要な点ですが、市販直後調査が十分に日本では生かされていないことがあります。ここが確率的な事象として十分理解されていない一つの典型例なのですが、通常1,000例で起こる事象というのは非常に再現性が高いと見ていい。3倍の法則といひまして、例えば1%の確率で起こる副作用は、100人の3倍の人数、300人みないとわからないということ。これは統計的に、とても重要な点であり、薬剤疫学の基礎知識です。

もう一つ重要なことは、よく因果関係はどうなんだということを、いかに最もらしく言う人がいますが、⑥実はこの有害事象に関連しては、因果関係を持ち出す事は断じてならないという事を

強調したいと思います。因果関係は一切判断する必要などない。薬の投与を受けた人が、自転車で転ぼうが、交通事故も自殺もすべて有害事象でありこういう事は我々は十分学んだはずで、先日もテレビで報道されていたように、telithromycin (Ketek®) という薬を飲んだ人が何人が交通事故を起こしたというようにね。通常、それらは「薬の副作用は関係ないでしょう」と処理される。忘れもしないインターフェロンは、市販当初自殺が起きて、関係ないと誰もが思ったが、どうもおかしいと。こんなに人が自殺するはずは無かったんだと。だから自殺がやっぱり副作用、重大な副作用である事がわかりました。ですからこういうものについても因果関係を容易に判断することは、現在の科学ではやってはならない事だというふうに強調したいと思います。因果関係をかってに判断するから薬害が絶えないという事です。

6. 規制の意思決定と問題解決のための原則

規制の意思決定のステップというのは Table 1 に示すように、たくさんあります。どのステップでも、どうしたら薬害を防げるかと言う事を真剣に議論しなくてはなりません。

繰り返しになりますが、問題解決のための原則というのは、三つに絞る事ができます。あまりく

どくど言う必要はないし、難しく考える必要もない。つまり当たり前のこと。なぜその当たり前が当たり前でないのかが、私にはさっぱりわかりません。第一に、非臨床試験、臨床試験、試験外使用における有害事象は全て添付文書に反映させて重篤なものは警告しないといけません。医者がこういう副作用がでたらやっぱり困るというものは、全部警告にするべきだ。単純にこれだけのことなのです。もうこれは機械的にやればいい。何も医師や薬剤師の先生が、審査の過程で判断する必要など全くない。上がってきたものそのままもう秘書にやってもらえればいいのだ、と私はあえて言いたい。第二に、承認時の適応は、先程来、強調しているように臨床試験の適格規準をできるだけ逸脱しないようにする。これがすべてです。代理エンドポイントというのは常に、全くもってあてにならない。まゆに唾をつけなきゃいけないからそのコホートの代表性を厳密に議論した上で、どういう市販後調査を全例にかけるか。ここがポイントなのです。第三に土井脩先生は審議官在任中、世界に冠たる制度をつくられた。市販後の全例調査です。この制度こそが、日本が世界に圧倒的な強みを持つ、今後、開発や薬の適正使用について圧倒的な強みを持つ、最も重要な仕組みである市販後の全例調査を科学的な形で行うこと。すなわち、prospective outcome 評価を行う。ここで真のエンドポイントを用いて、しかも real world

Table 1 規制の意思決定 薬剤疫学的チェックポイント

○ 非臨床試験	動物実験
○ 臨床試験各相 / 海外データ	
○ 承認審査	
○ 薬価収載	添付文書、警告義務
○ 市販直後調査	
○ 副作用被害自発報告	
○ 調査会、検討会	
○ 規制意思決定	
<hr/> 京都大学薬剤疫学開講5周年シンポジウム 2005/1/19	

でその有効性と安全性についてきちんと結果を出す。これが日本が生き残る、あるいは今後製薬企業が本当に意味のある貢献を社会に対してできる唯一の道であります。ですから有害事象について許容できる頻度を確定できるようにサンプルサイズを設定して、全例調査をそこまでかける。先程言いましたように非致死性の疾患なのか致死性の疾患なのかで当然、その数が異なってきます。それは議論した上で、そういうプロトコルを作ればいい。真のエンドポイントによる有効性を評価しないといけません。こういう事をしない限りは Iressa[®]の二の舞をずっと続ける事になると断言できます。

基本的にこれらはサイエンスの問題であり、そういう regulatory science をどういうふうにこれから発展させていくかが問われています。すでに、FDA は、1980年代に議会勧告によって、市販後の薬剤疫学的な調査を first priority のひとつにあげています。すなわち、産官学民が連携して患者さんたちからの情報をキャッチし、そして科学的にそれらを評価して、薬の適正使用と副作用被害防止につなげるシステムを構築していくべきであると勧告しています。こういう事をすでに80年代から米国は国家戦略の一つとしてやっているわけですから、今後は、日本でもこの方向に資金が適切に配分されるべきであり、また有益な成果が出るようにしていくという事が我々の共通の任務であろうと考えております。

以上きわめて簡単に医薬品規制の意思決定に関わる基礎的な知識と科学的論点についてまた、医

薬品の適正使用・副作用被害防止の決め手は周到にデザインされた市販直後の全例アウトカム研究であることを述べました。この科学とその実践は、それほど困難なことではないし、薬害の防止も難しいとは思いません。また、それほど時間のかかることでもありません。病根は、この regulatory science の示すところを理解できない、また、実践しようとしないう、無知と傲慢の人々が検討会とか審議会等で責任ある地位についているという旧態依然のわが国固有のミスキャスト、インサイダー構造にあります³⁾。この構造は抜本的に改革せねばなりません。

京都大学薬剤疫学開講5周年シンポジウム記録が薬害防止の一里塚としてこれから人々の力強い実践活動の基盤となることを祈って止みません。

文 献

- 1) 貞池哲志, 前田直子, 多田春江, 浜田知久馬, 福島雅典. 薬剤疫学の任務とその目指すもの. 臨床評価 2001; 29(1): 133-45.
- 2) 福島雅典. 医薬品の適正使用と副作用被害防止の科学. 第13回医療薬学会年會共催シンポジウム みんなで考えよう くすりのリスクとベネフィット; 2003 Sep 28; 兵庫. くすりの適正使用協議会 2004: 16-23.
- 3) Masanori Fukushima. The overdose of drugs in Japan. *Nature* 1989; 342: 850-1. [福島雅典, 訳. 日本における医薬品の過剰使用. 医学のあゆみ 1990; 154: 715-8.]
- 4) Masanori Fukushima. Clinical trials in Japan. *Nature Medicine* 1995; 1: 12-3.