

結びにかえて

京都大学薬剤疫学，残された課題

Closing remarks :

Five years of the Department of Pharmacoepidemiology,
Kyoto University More works ahead

福島 雅典

Masanori Fukushima

京都大学薬剤疫学

Department of Pharmacoepidemiology, Kyoto University School of Public Health

今回，2005年1月19日(水)京都大学医学部創立百周年記念施設芝欄会館で開催した「京都大学薬剤疫学開講5周年シンポジウム」の記録を，ここにまとめて収載することができた．ここで，筆者による「閉会の辞」の採録にシンポジウム後に得られた情報や今後の展望なども加えて，記録集の結びとしたい．

本講座を，2000年4月1日より浜田知久馬氏(現・東京理科大学助教授)とともに立ち上げ，2002年4月1日からは浜田氏の後任である松井茂之氏(現・本講座助教授)とともに運営してきたが，2004年度をもって筆者はこの講座を退任し，今後は，京都大学医学部附属病院探索医療センター(Translational Research Center)において臨床開発研究支援に専念することとなる．5年間にわたり，常に二人の常勤の教官でこの講座を運営してきた．開講以来輩出した修士は7人で，さらに2人が2006年3月に卒業見込み，修士2人が博士課程に進学し，1人は修了，1人は在学中である．この5年間は60㎡足らずの仮住いのスペースで院生をこれ以上取ることができず，この点のみが心残りとなった．

薬剤疫学教室が正式講座として立ち上げられたのが唯一この京都大学のみであるという事実，そして以下に記す事実は，日本の大学におけるこの学問領域の重要性に対する認識不足を物語ってい

る．2005年5月9日，「東京医科歯科大学薬害監視学寄附講座」設立記念シンポジウムが開催された．しかしそのパンフレットでは，薬害＝「薬剤による有害事象」と定義し，薬剤監視学を専門とする講座は国内外を通じて存在しない，と記載されるなど重大な認識の誤りがあり，この点を指摘する手紙を送付した．ICH E2A¹⁾において，有害事象の定義は「医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと．必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない．」とされる．副作用の定義は，「病気の予防，診断もしくは治療，または生理機能を変える目的で投与された医薬品に対する反応のうち，有害で意図しないもの．医薬品に対する反応とは，有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものを言う．」とされる．どのような薬でも有害事象と副作用は必ず発現するのであり，「有害事象＝薬害」ではない．かつて東京医科歯科大学に在籍されていた片平冽彦氏は，薬害を「医薬品の有害性に関する情報を，加害者側が(故意にせよ過失にせよ)軽視・無視した結果，社会的に引き起こされる人災的な健康被害」と定義している²⁾．薬剤監視学を専門とする講座は，日本では東京大学の久保田潔氏がシグナル検出の一手法としてPEM(prescription event monitoring)の日本版J-PEM

を確立し長年にわたり実践しておられる。海外では、1990年代より薬剤疫学や疫学の講座が様々なデータベースを利用し薬剤監視を実践している。

「薬害という言葉(概念)は日本特有のもの」という認識も、度々みられる。しかし、薬剤疫学の代表的な教科書である Brain L. Strom の *Pharmacoepidemiology* の序文、第1章 “What is pharmacoepidemiology?” には、米国や他の国々における薬害(adverse drug reaction “disasters”)の歴史が綴られている³⁾。薬剤監視学は、臨床科学としての薬剤疫学の一分野であり、regulatory science の基盤として重要な活動である。そのためには、高度な臨床科学の組織と判断力が不可欠である。しかしながら以上のごとく、日本の研究者・現場の実践家においては、そもそも基本的な認識が十分に共有されていない。アカデミアに課された人材育成のミッションは重大である。

筆者は、海外誌に日本の医薬品の不適正使用と研究開発規制の不備を指摘する2報の論文^{4,5)}を投稿して以来、研究開発から市販後に至る一貫した理念に基づく管理と監視の体制が築かれない限り、最新の治療を患者に届けることも、薬害を事前に回避することも不可能であることを訴えてきた。世界の趨勢は、研究開発と臨床実践のすべてのプロセスを貫く理念によるマネジメントを、実践的な手順や法規制へと結実させる動きへと向かっている。同様の理念に基づきFDAから2004年3月に発行された「革新・停滞 新しい医療製品へのクリティカル・パスにおける課題と好機」の全文訳を臨床研究情報センターで進めていることをシンポジウムにおいて公表したが、その完成版を本誌に同時掲載することができた⁶⁾。安全性上の問題による数多くの医薬品の市場からの撤退、一方では研究開発費の高騰および新規化合物のパイプライン枯渇についての危機感から、より効率的な開発戦略、より早期に安全性に関する情報を収集する手法、臨床試験の成功確率を高めるためのツールが検討され、本文書において紹介されている。しかし臨床試験の内的妥当性(internal validity)を高めるほど、外的妥当性(external

validity)は低くなる。このトレード・オフ関係を認識するならば、トキシコゲノミクス、ファーマコゲノミクスなどの新たな方法論を駆使した開発の成果として得られる医薬品については、市販後のゲノム検査の位置づけの明確化、全例調査の義務づけなど、市販後の安全性管理の戦略も強化し発展させていかなければならない。

2004年11月にStep 4となったICH-E2E “Pharmacovigilance Planning”⁷⁾に続いて、FDAでは2005年3月、“Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment”を含む3つの企業向けガイダンスを発表⁸⁾、CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences: 国際医学団体協議会)は臨床試験における安全性情報の取扱いについての報告書を刊行した⁹⁾。CIOMS報告書では、企業から個別症例報告を倫理審査委員会やIRBに報告するかわりに、より体系化された情報提供のアプローチを求めるべきことが勧告されている。個別症例報告についての透明性が失われる点についてはさらに検討が必要であると思われるが、リスクマネジメントの強化をめぐる議論には学ぶべきところが多い。こうした動向を見据えて国際競争力を強化していくためには、研究費助成や人材の充実を求めるばかりではなく、科学としての薬剤疫学、薬剤監視学の理念と理論の基本を正確に理解し定着させるところから始める必要がある。日本においては、臨床現場における最初の自発報告が、これまで企業主導でしか行われず、薬事法改正により現場の医療従事者にも義務づけられたものの実質的な対策がとられていないところにも、基本的な問題がある。

本シンポジウムで議論の焦点となった gefitinib (Iressa[®])は、ヨーロッパでは承認申請が取り下げられ、FDAではNIHによる試験の中間解析で延命効果なしと判定されたことを受けて、2005年6月17日、現在臨床使用され患者がそれによって救われていると医師がみなす場合のみ処方されるべきであり、それ以外の新たな患者への投与はすべきでないとの添付文書の改訂が行われた。2005年

4月18日NCI(National Cancer Institute)のニュースで報じられた中間解析結果は、目標症例数671例のうち611例が登録され、276例がランダム割付された段階のものであった。6月の添付文書改訂では、IND(investigational new drug)として新たに臨床試験を組むのであればその使用は認められる、とある¹⁰⁻¹²⁾。このIND制度により、当局の監視下で承認外もしくは問題の指摘される医薬品を「治験」ではない「臨床試験」として使用していくシステムが日本には存在しない。この制度的欠落も、上述の海外誌投稿以来、重ねて警告してきている。日本肺癌学会ではサブセット解析の結果を論拠に「利益が得られやすいこれら患者群」への投与が推奨され¹³⁾、この他EGFR遺伝子変異の感受性予測因子としての妥当性についての研究が注目されているが、いずれも仮説の段階に過ぎない。仮に同剤を将来回収することになれば、日本の厚生労働省は世界に先駆けて承認し世界に遅れて回収ということになる。

与えられた枠組みの中で研究費を求めるだけでは学問は発展しない。制度上の欠落や不備を鋭く指摘する洞察力を養い、規制の意思決定に直接関与しうる学問的論争を実証的データに基づき喚起しうるところに、regulatory scienceの意義がある。シンポジウムでは、ご多忙な折にも関わらず150名余りの方々にお集まりいただき、京都大学薬剤疫学5年間のささやかな仕事を紹介する機会を持つことが出来たことに、深く感謝している。討論のための十分な時間もなく心残りではあったが、忌憚のない意見交換によって発表者のみならず参加者諸氏が今後の課題を心に刻むことが出来たであろうことは、この上ない喜びでもある。本記録集が、今後この分野の議論を喚起し深めていくための、僅かながらでも契機となることを願っている。なお、薬剤疫学教室は去る4月に新たに完成した新棟(次世代基礎技術研究棟)に移り(教室スペース220㎡)、私の後任とともに新たな門出を待っている。

参考文献・注

- 1) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. 27 October 1994. Available from: <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e2a/e2astep4.pdf> [治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて。平成7年3月20日各都道府県衛生主管部(局)長殿厚生省薬務局審査課長(審第227号)。Available from: <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e2a/e2a.html>]
- 2) 片平潤彦. ノーモア薬害. 東京: 桐書房; 1995.
- 3) Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 3rd. John Wiley & Sons Inc.; 2000.
- 4) Fukushima M. The overdose of drugs in Japan. *Nature*. 1989; 342(6252): 850-1.
- 5) Fukushima M. Clinical trials in Japan. *Nat Med*. 1995; 1(1): 12-3.
- 6) Food and Drug Administration. Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. March 2004. Available from: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.htm> [西川昭子, 他, 訳. 革新・停滞: 新しい医療製品へのクリティカル・パスにおける課題と好機. 臨床評価. 2005; 32(2・3): 517-41. Available from: <http://www.tri-kobe.org>, <http://www.kutrc.org>]
- 7) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH). ICH Harmonised tripartite guideline: Pharmacovigilance Planning. Recommended for adoption at Step 4 of the ICH Process on 18 November 2004 by ICH Steering Committee. Available from: http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=1195&@_MODE=GLB
- 8) Center for Drug Evaluation and Research(CDER), Center for Biologics Evaluation and Research(CBER), U.S. Department of Health and Human

- Services Food and Drug Administration . Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment . Available from : <http://www.fda.gov/cber/gdlns/pharmacovig.pdf> ; Premarketing risk assessment . Available from : <http://www.fda.gov/cber/gdlns/premarkrisk.pdf> ; Development and use of risk minimization action plans . Available from : <http://www.fda.gov/cber/gdlns/riskminim.pdf> March 2005 .
- 9) The report Management of Safety Information from Clinical Trials- Report of CIOMS Working Group VI . 2005 . Available from : http://www.cioms.ch/frame_management_of_safety_information.htm
- 10) FDA Public Health Advisory : New labeling and distribution program for gefitinib(Iressa) . Available from : <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/iressa.htm>
- 11) Gefitinib (marketed as Iressa) Information . Available from : <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gefinitib/default.htm>
- 12) 上記二つとも , <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Iressa> より閲覧可 .
- 13) 日本肺癌学会「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会」. ゲフィチニブ使用に関するガイドライン . 2005年2月19日作成 . 2005年3月15日第2回修正 . Available from : <http://www.haigan.gr.jp/gefiti-gaid.pdf>

* * *