



ミニゼミ報告

医薬品の安全管理と私たちの課題：

『医薬品の安全性と法—薬事法学のすすめ』を読む（その2）

宮地典子

第5章 臨床研究の法と倫理—被験者保護と医薬品評価（著者 水口真寿美）

臨床研究は、医学研究のうち、人を対象とする研究である。臨床試験は、人を対象とする研究のうち、医薬品や医療機器の効果、治療法を試す実験である。臨床試験のうち、薬事法に基づき製造承認を得る目的で行うものが治験である。

歴史的には、非人道的な臨床研究が行われてきた事実があり、このことへの反省が臨床研究に関する国際倫理指針や法制度を発展させてきた。

かつてのような非人道的な臨床研究が行われることはなくなったが、巨大な資本をもつ製薬企業の影響力が新たな倫理問題を生じさせ、被験者の権利を脅かしていることを考慮し、臨床研究をめぐる被験者保護を図る必要がある。

承認審査の迅速化をかけた、承認制度そのものが変化し、有効性と安全性の検証が不十分なままに医薬品が承認を得て市販され、本来であれば「研究」として行われるべきことが承認薬による市販後の「診療」として行われるという問題がある。

肺がん治療薬ゲフィチニブの承認は、代替エンドポイントである腫瘍縮小効果に基づくものであり、市販後第Ⅲ相試験で延命効果を証明することが承認条件とされた。承認条件である第Ⅲ相試験着手までに1年以上を要し、その試験結果が公表されたのは承認から5年

後であり、しかも延命効果を証明できなかった。

承認条件とされた臨床試験結果が出せないままに日本肺癌学会による使用ガイドラインに従えばよいとして市販を継続し、承認から8年を経て適応が限定された経過は、市場において診療の名のもとに行われた人体実験と評すべきものである。

先進各国において巨大な産業に成長した製薬産業は、政府や医学会、臨床研究を実施する大学や研究機関、医師、患者会などに対する影響力を増し、利益相反を生み、臨床研究に以下のようなバイアスを持ち込んでいる。

(1) 臨床試験の設計，データ評価をめぐる問題

プラセボ比較試験の過剰使用，代替評価指標の過剰使用，非劣性試験・同等性試験の過剰使用，副作用の過小評価

(2) 公表をめぐる問題

パブリケーション・バイアス（例：パキシルの自殺企図増加を示す臨床試験の隠蔽）

(3) 不正をめぐる問題

ゴースト・ライティング，スピン：Spin（例：サブグループまたは副次評価項目の結果の誇張），研究不正（例：バルサルタン臨床試験不正）

以上をふまえ、制度改革として、①臨床研究登録の義務化と公表範囲の拡大，②情報公開の促進，③利益相反管理の強化，④公的資金の投入，⑤臨床研究基本法の制定が必要である。

第6章 承認審査（著者 八重ゆかり）

(1) 薬事法の構造的な問題点—承認を与えない要件の提示のみ，審査基準も未公表

わが国では、承認に関して薬事法第14条にて規制しているが、現行薬事法は、承認を与える基準を明確に定義するのではなく、承認を与えない要件を提示し、それ以外の場合にはある一定の要件を満たしていれば承認するという規定である。

承認制度が発足した当初は、不良医薬品の市場からの排除という目的を達成すればよかったが、その後、新医薬品の数や種類は飛躍的に増加し、現行薬事法では医薬品の有効性・安全性確保のための承認基準として対応できない。

なお、薬事法第74条では、いったん承認を与えた医薬品でも、承認時の効能・効果が認められないことが判明したり、効能・効果に比し著しく有害であることが明らかになった場合には、承認を取り消すべきであることが明記されている。しかし、実際には当局による承認取り消しが行われるべき場合であっても、製薬企業側からの任意の承認整理の形がとられることがほとんどである。

薬事法に医薬品承認の明確な基準が提示されていないことに加え、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）による審査基準も公開されていない。PMDAはその理念として、“有効性、安全性について科学的視点での確な判断を行う”と提示しているものの、実際には、「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」（2008年4月17日付け）が公開されているにすぎない。具体的な承認基準や審査基準が公的ルールとして作成され、公表される必要が

ある。

(2) 有効性をめぐる諸問題

医薬品の臨床試験の実施の基準はGCPとして、また臨床試験の方法論についてはガイドラインが整備され、臨床試験の質はある程度担保されるようになったが、研究デザイン（対照薬の設定や評価指標など）や、臨床試験の種類（ブリッジング法など）など、有効性と安全性の適切な評価を脅かす問題がある。以下に示す。

① プラセボ対照ランダム化試験

プラセボに対して有効性が優ることが検証されたとしても、既存薬との非劣性試験をしない場合は、既存薬より更に効果が劣っている可能性が残る。

② 非劣性試験

試験薬の効果が対照薬よりも有意に劣らないことを検証する試験である。非劣性試験における非劣性限界（ Δ ）には研究者の恣意的判断が入り得る。あくまでも非劣性が検証されたにすぎず、同等の効果が保障されるものではない。

③ 同等性試験

同等の限界値に恣意的判断が入り得るといふ非劣性試験と同様の問題が存在し、試験薬と対照薬の同等性が検証されたとしても、同じ有効性を保証するものではない。新薬が世に出る場合、本来的には既存薬に対する明確な付加価値の証明が重視されるべきであり、既存の標準薬を対照とした優越性試験で既存薬より効果が優れていることの証明が優先されるべきである。

④ ブリッジング試験

海外で行われた臨床試験データを自国の患者集団に外挿することができるかどうかを判断するために実施する新たな臨床試験で、新薬開発の臨床試験の一部を省略することで開発期間を短縮することを目的としている。「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の指針（ICH-E5 ガイドライン3）」（1998年8月11日付 医薬審第672号、厚生省医薬安全局審査管理課長）で示されている。

しかし、ブリッジング試験結果があるとしても、日本人での臨床試験を省略することは承認時における日本人での臨床データの蓄積が少ないことを意味し、医療環境や人種差による効果の違いを無視できない場合には、日本人での有効性が保証されたとは言えない。

⑤ 代理エンドポイントと真のエンドポイント

真のエンドポイントか代理のエンドポイントかには絶対的な基準があるわけではない。患者の生命・健康に直接的な影響と認識されるもの、あるいはより重要性の高いものが真のエンドポイントであり、それ以外、たとえば検査値や腫瘍の大きさなどが代理のエンドポイントに分類される。

本来、薬の有効性は真のエンドポイントを用いた臨床試験により検証され、確認されるべきものである。しかし、真のエンドポイントの検証には長期の試験期間と、より多くの被検者の協力を必要とする。

現状では、ほとんどの医薬品が真のエンドポイントでの検証ではなく、代理エンドポイント

により取りあえずの有効性、安全性を確認した段階で承認される。一旦承認され、市販された場合、市販後に大規模な臨床試験を行うことは、開発企業にとっては再び臨床試験に莫大な費用を投ずることを意味し、真のエンドポイントでの市販後臨床試験が実施されることは少ない。

代理エンドポイントでの臨床試験結果をもって承認することは、真のエンドポイントでは効果がない可能性を包含していることと、長期使用での安全性も未確認である医薬品を臨床使用することになる。

このような代理エンドポイントの承認の問題点が浮き彫りになった医薬品の例がゲフィチニブである。厚生労働省は、代理エンドポイントの結果だけで、かつ広い適応症で早期承認し、多くの副作用症例を生む薬害に至った後、ようやく適応患者を絞るという経過をたどった。

それに対し、市販後の臨床試験結果を受け、早期に実質的な使用中止措置をとった米国、また承認に慎重な姿勢を貫き、有効性・安全性に関する十分な情報が得られた段階で適応症を絞って承認した EU、これら 3 局の対応と結果の違いは、代理エンドポイントの結果に基づく拙速な承認がいかに危険であり、患者のメリットにつながらないかを示していると言える。

⑥再審査制度

代理エンドポイントで承認された医薬品に対して、市販後臨床試験の適切な実施による真のエンドポイントでの有効性の確認及び長期使用での安全性の確認が重要であり、そのために再審査を定めた再審査制度が重要である。

再審査期間後に行われる再審査において、有効性と安全性が的確に審査されること、真のエンドポイントでの有効性・安全性の確認がされなかった場合には、承認の取り消しを含む承認見直しを適切に行なうことが求められる。

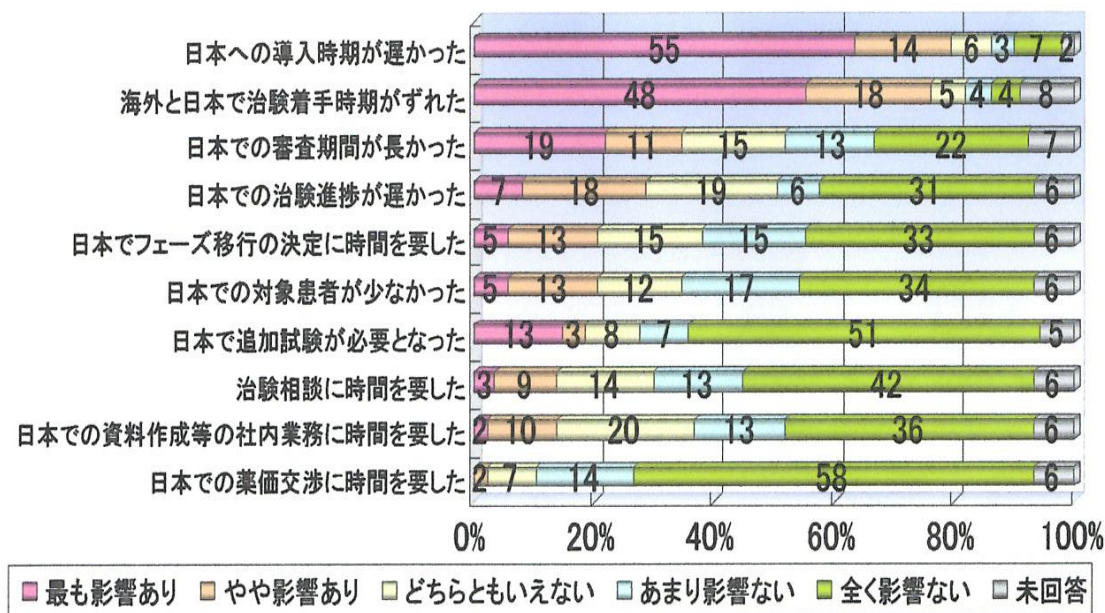


図1 開発企業の視点からみたドラッグ・ラグの要因の影響度（海外先行品目 n=87）

出典：石橋ら，日本におけるドラッグ・ラグに関する調査－製薬企業アンケートに基づく現状と課題．医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No. 40（2008年6月）．

http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_040/paper-40.pdf

⑦迅速承認と安全対策—迅速承認の功罪

海外で承認されているが日本では承認されていない医薬品や適応症が存在することにし、患者の立場からドラッグ・ラグ解消を求める声が高く、厚生労働省は、2010年6月に、「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について」を発出し、ドラッグ・ラグ解消に対応した。しかし、ドラッグ・ラグの誘因は、審査期間や開発期間の問題よりも、企業による開発着手の遅れこそ本質的問題であるとの視点もある（図1）。

[宮地補記]

2010年のドラッグ・ラグ解消のための通知以後、日本における承認期間の短縮、承認数の増加は、著変し、欧米をしのぐに至っている（表5）⁴⁾。

表5 日米欧における審査期間（平均値）の比較（通常審査品目＋優先審査品目）

承認年	日本 (PMDA)		米国 (FDA)		EU (EME)	
	承認数 (N)	期間 (年)	承認数 (N)	期間 (年)	承認数 (N)	期間 (年)
2005	61	20.4	74	18.2	20	16.0
2006	72	28.7	92	20.5	39	16.2
2007	83	25.1	65	15.8	53	13.5
2008	78	20.0	79	18.9	46	12.5
2009	94	19.5	86	21.5	62	13.8
2010	102	18.5	82	20.3	30	13.7
2011	131	11.7	85	16.4	43	16.0
2012	120	9.4	88	15.7	33	16.5
2013	124	9.9	93	15.6	61	16.6
2014	137	10.5	106	15.7	67	14.1
2015	108	11.4	113	16.5	117	11.9

出典：加賀山ら、「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績—2000～2015年承認品目」医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No. 69, p51 (2016年11月)より抜粋。

承認の迅速化は、市販後の市場からの回収や警告発令の増加につながっていることを示す調査結果(表6)⁴⁾があり、新薬による副作用被害の危険性を高めることを意味する。

表6 プレスクリル・インターナショナル誌（2008年12月号）“論評”⁵⁾より

米国においては、ユーザーフィー法（1992年）以後、1992—2005年までに承認された313品目中、法定期間後に承認された医薬品に比較し、2か月早く承認された医薬品は、市場からの回収が6倍多く、安全性警告の発令が4倍多かった。また、安全性を改善するよう市場から1回以上撤回させられたものは3倍多かった*。これらの結果は、医薬品の承認は厳密な検討が必要であり、承認が早すぎると患者がより有害なリスクにさらされることを裏付けている。

*Carpenter D et. al. “Drug-review deadlines and safety problems” N Engl J Med. 358, 1354-1361 (2008).

出典：薬害オンブズパーソン会議 HP, 注目情報「医薬品の迅速承認は危険！」
<http://www.yakugai.gr.jp/attention/attention.php?id=233>

第7章 市販後安全対策（著者 水口真寿美）

繰り返される薬害事件は、市販前から危険を予見できたものが大部分であり、そもそも承認前の対応が問われるが、少なくとも市販後早期に適切な安全対策が実施されていれば被害を最小限にすることができたはずである。ドラッグラグの解消のために、ブリッジング試験や国際共同試験による承認が制度化され、承認審査の迅速化が進む中で、市販後安全対策の重要性は一層増している。

(1) 副作用報告制度と対策の先送り

市販後安全対策のひとつの柱は副作用報告制度に基づく安全対策である。

副作用報告制度は、薬事法 77 条の 4 の 2 にて、1 項は企業の報告義務、2 項は医療機関などの報告義務を規定している。

[宮地補記]

副作用報告制度が、市販後安全対策が後手に回ることのないよう、予防原則の考え方を基礎に義務付けられていることは、本稿「第3章 基本的考え方—医薬品監視の4原則（1）予防原則」において既述した。

しかし、副作用症例を多く収集しても、安全対策を決定する段階で、予防原則的な考え方が後退し、次のような規制の先送りが生じる。

- ①有効性については代理エンドポイントによる証明のみで承認を与える一方で、安全性対策は、症例を個別分析して因果関係が明らかでないという理由で副作用報告を軽視する。
- ②規制の意思決定が鈍る背景。
 - ・被害実態やその意味を科学的に評価する基盤が整備されず、全例調査以外に母数となる使用患者数を把握するシステムがない。
 - ・当該医薬品を現に使用している患者や医療現場への配慮が必要になる。ベネフィットを得ている患者の利益を損ねることを理由に規制を阻む。
- ③市販後安全対策を決定する厚労省の審議会委員における企業との利益相反関係により強い規制が回避される

(2) RMP (Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画)

RMP は 2013 年 4 月 1 日から導入された市販後安全対策の中核をなす新制度である。

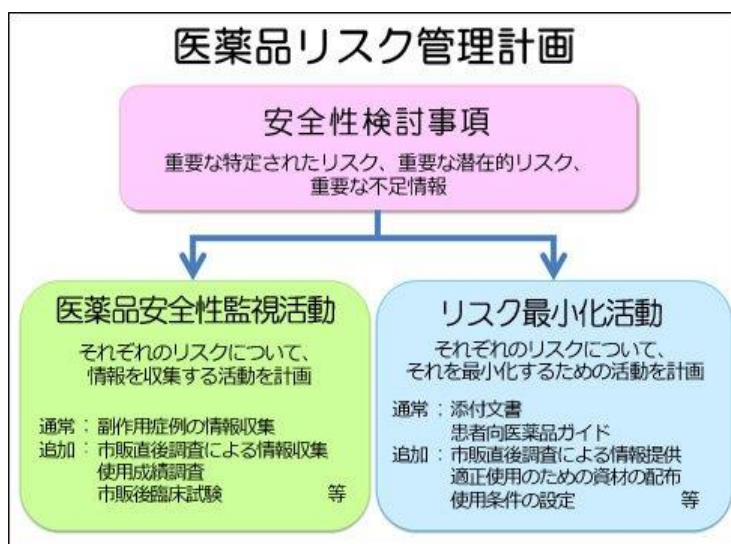


図 2. 医薬品リスク管理計画

出典：PMDA ホームページ「医薬品リスク管理計画」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>

ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）は、E2E ガイドラインにて、開発段階から医薬品ごとに異なるはずのリスクを「安全性検討事項」として特定するよう努め、薬剤疫学的手法を生かして、安全性検討事項に相応しい科学的な市販後安全性監視計画を策定することを求めている。開発から市販後まで一貫した安全管理を行うことと、薬剤疫学的手法を生かすこと、この 2 点が RMP のエッセンスである。

過去の薬害事件では、開発段階と市販後安全対策が分断され、開発段階で示されていた危険性認識が市販後に引き継がれなかったりしたことが原因である場合が少なくない。薬害肝炎検証委員会の「最終提言」は、医薬品の個々に異なる潜在的リスクを開発段階から特定するようにつとめて市販後安全性監視計画を策定して市販後安全対策を実行する一貫したシステムとして RMP 導入を求めた。

[宮地補記]

果たして現場では、このような意図が理解されているであろうか。

RMP が期待された役割を果たすためには、以下の改善が必要である。

①ICH-E2E に則った策定を担保する RMP 管理計画書のフォーマットの改善

特定なリスクや、薬剤疫学的視点を明確にすることを求めず、長期使用成績調査や市販後調査という抽象的記載で許されている。

②リスク最小化策に位置づけられている内容は、添付文書や使用上の注意の改定、市販直後調査による情報提供、患者向け医薬品ガイドによる情報提供などである。しかし、いずれも、リスク最小化策として有効に機能しているとは言い難い。添付文書においては、承認審査時の問題意識を読み取れる内容にすべきであり、患者向け医薬品ガイドはすべての医薬品について薬局で患者に交付するものとすべきである。

(3) リスク・コミュニケーション

不確実性を伴って市場に出ることが制度的に予定されている医薬品は、他の分野に増してリスク・コミュニケーションが重要であり、そのための制度が市販後安全対策の制度設計の中に有機的に位置づけられることが必要である。

リスク・コミュニケーションは、リスクの評価が科学的根拠をもって適切に行われていることと、情報提供者である企業や行政に対する信頼を基盤にし、徹底した情報公開、透明性、グレー情報の提供、医療従事者と患者に情報の格差をなくし、わかりやすく、迅速にアクセスしやすいことなどが必須である。具体的には以下のような改善が求められる。

①添付文書

リスク・コミュニケーションの最も基本となる手段。薬事法上で医薬品製造販売者による作成が義務付けられ、リスク最小化策に位置づけられている。しかし、現状の内容はリスク軽減に十分生かされているとは言い難い。承認審査時の問題意識を読み取ることができ、具体的に明確な内容であること、海外では警告されている内容が日本では警告されていないなどの海外とのギャップをなくすこと、承認時の承認事項に位置づけるなどの改善が必要である。

②広告・宣伝・プロモーション資材

抗がん剤イレッサについて、承認前からの医師の対談記事を使った実質上の宣伝が行われ、間質性肺炎による副作用被害の拡大を招いた。また、高血圧治療薬バルサルタンをめぐる不正事件では、不正のあった臨床試験論文の結果を広告プロモーション資材として積極的に活用し、年商1,000億円を超える利益につながった。

リスク・コミュニケーションにおいて、プロモーション資材は医師の処方行動に大きな影響を与えているが、薬事法上の規制は医薬品等適正広告基準においてあくまで「広告」に限定しており、医療現場に影響を与えるプロモーション資材は規制の外に置かれている。

WHOによるプロモーションの規制については、「第4章 企業のマーケティング戦略と監視 (3) 宣伝広告」で触れたが、科学的及び教育的活動を故意に宣伝目的に利用してはならないと規定している。

製薬工業協会は、「製薬協コード・オブ・プラクティス」を設けているが十分機能しているとは言えない。広告の定義を見直し、プロモーション全般について薬事法上規制する規定を設けるべきである。

③患者向け医薬品ガイド

すべての医薬品について患者向け説明文書の作成を企業に義務づけ、承認前に医薬品添付文書とともにPMDAが承認し、薬局で患者に交付することとすべきである。

④MR (medical representative : 医療情報担当者)

新薬については、医師はMRからの情報提供に依存する傾向がきわめて強い。MRは営業部に所属し、成果主義が採用されているため、医薬品のネガティブ情報の提供には消極的である。企業内の開発部との情報の共有が適切に行われていなければ、MRがリスクを適切に医療現場に伝えることはできない。MRが問題意識をもたなければリスク・コミュニケーションは図れない。

同様に市販直後の副作用情報を収集する目的の新薬市販直後調査も、MRの問題意識がなけれ

ば適切に機能しない。安全対策に関する情報共有のあり方を見直し、MR を安全対策部に位置づけ、成果主義の体系を改め、本来の医薬情報担当者として機能すべきである。

⑤マスメディア

医療報道も患者の医薬品選択や医療現場の処方行動に影響を与える。メディアが報道することで薬害の拡大防止に寄与する場合がある一方で、被害の拡大に加担する結果となる場合もある。メディアにおける重要な広告主である製薬企業の広告には、広告なのか記事なのか区別がつかないような形態で疾病啓発から受診や個別医薬品に誘導するものが見られることが問題である。

⑥患者からの副作用報告制度

日本では2012年から患者から直接副作用報告を受ける制度がスタートした。広報が不十分で制度の存在が知られておらず、活用されているとは言い難い。報告のしやすさの改善や、相談窓口での事例を安全対策に生かすなどが必要である。

⑦医薬品副作用救済制度

リスク・コミュニケーションに積極的に位置づける必要がある。副作用救済決定情報がPMDAのウェブサイトで公表されているが、情報量が少なく、救済事例の安全対策への活用が十分でない。

[宮地補記]

このところ「週刊現代」をはじめとする週刊誌が、処方薬のリスク情報に焦点を当てた記事を連載し、社会的な話題となった。この現象は、専門家と消費者における情報のギャップの存在を示し、日本における医薬品のリスク・コミュニケーションの欠如を物語っていると言えないだろうか。

終わりに

医薬品の安全性を確保する上で、医薬品監視が必要とされる医薬品の特性を前述した（本稿（その1）「表3」）。公共性を有する一方で、生命健康に密接に関係し、専門性を必要としながら、その情報は国と企業が独占しているという医薬品の特性を踏まえるならば、そのような医薬品を取り扱うことを職能とする薬剤師として、ここに紹介した薬事法学に学び、医薬品の安全性を確保し、患者の真の利益に貢献する実践がどのようにあるべきかが導かれるのではないだろうか。

引用文献

- 4) 加賀山ら、「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績—2000～2015年承認品目」医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ No.69, p51 (2016年11月)。
- 5) Prescrire International, Vol.17, No.98, p222 (2008)。

(みやち・のりこ 立川市在住)