

# 科学的なものの考え方を薬事業務に 如何に活かすか

土 井 脩

(財団法人 日本公定書協会)

研修用教材としてまとめたものであり、公式見解をまとめたものではありません

(第11回 薬事エキスパート研修会 2007.07.05)

# 薬事業務における科学的なものの考え方の重要性

1. 「 $1+1=2$ 」だけではすまない薬事における科学的判断
  - 我々の身の回りにもあるレギュラトリーサイエンス
    - 医薬品、食品、農薬、化学物質、...
2. 「 $1+1=2$ 」から外れた判断の困難さ
  - 判断を正しく行うために必要な周辺情報
    - 幅広い情報が集まる体制と信頼関係が必要
  - 判断を正しく行うために必要な科学的先見性と判断力
    - BSE問題への対応
  - 判断を行うことにより生ずる責任
    - 担当者のno risk は患者さんのno benefit

## レギュラトリーサイエンスはどのような時に必要か

1. 医薬品や医療機器の承認審査
2. 医薬品や医療機器の安全対策
3. 医薬品の製造管理や品質管理
4. 医薬品や医療機器の回収判断
5. 薬事監視
6. GMP, GLP, GCPの査察や内部監査

## 医薬品や医療機器の承認審査 ①

- 有効性・安全性評価と医療のニーズのアンバランス
  - 完璧を要求する承認審査と新薬等を待ち望む医療現場
  - 承認審査は医療と無関係でもいいのか
- 外国で使える医薬品・医療機器が日本では使えない
  - 外国での使用経験とわが国での承認審査
  - 外国臨床データの受け入れと人種差・民族差
  - 人種差・民族差は個体差を超えるか
- 子供に使える薬がない
  - 小児薬を求める医療現場と臨床開発の困難さ
  - カルテ開示を目前に控えた医療現場の悩み

## 医薬品や医療機器の承認審査 ②

- **なかなか理解されないQOL改善薬や予防薬の重要性**
  - 命にかかわる疾病治療薬だけが重要な薬か
  - バイアグラ、経口避妊薬、モルヒネ
- **いつまでたっても承認されない先端技術を応用した医療機器**
  - 既存の汎用技術等の延長線上での承認審査の限界
  - 先端技術開発促進と承認審査のアンバランス
- **外国に逃げる医薬品や医療機器の治験や研究開発や生産**
  - どんどん上がる治験や研究開発や生産コスト
  - 時間がかかる国内での臨床開発
  - バランスの取れた規制の重要性

## 承認審査だけで解決できない問題への対応策 ①

### 1. 外国で使える薬がわが国では使えない

- 承認条件により安全性の再確認を義務付け
- 一定期間、適正使用の嚴重な徹底と全数調査義務付け
- 民族差要因とともに個人差要因にも注目
- 未承認薬に対する特定療養費扱いの導入

### 2. 子供に使える薬が少ない

- 再審査期間延長による開発促進
- 再審査期間中に集めた使用経験データの利用
- 学会などに対するデータ収集への協力要請
- 外国で行われた小児臨床試験データの活用
- 承認条件による限定的な使用による、使用経験の収集と評価

## 承認審査だけで解決できない問題への対応策 ②

### 3. 先端技術を応用した医薬品・医療機器が承認されにくい

- 承認条件などにより、使用範囲を限定する
- 既存の汎用技術との比較による有用性判断基準を見直す
- 医療保険の適用を一定期間限定する
- 承認審査に新技術の医療への導入促進的な視点を入れる
- 開発段階からFDA/EMAとPMDAとの連携を強化する

### 4. 治験や先端的な研究開発がやりにくい

- 医師が治験に対し学問的なインセンティブを感じるよう、欧米汎用薬の治験を減らし、グローバル治験の導入を促進する方策を講じる
- 先端的な研究開発のための指針作りを国際的な連携で進める
- 先端的な技術を応用した開発についての早期からの相談制度を設ける
- 開発段階からFDA/EMAとPMDAとの連携を強化する

## インターフェロンのC型肝炎への適応拡大

### (平成3年当時の状況)

- ・ C型肝炎に対する有効な薬剤は存在しない
- ・ C型肝炎は治療しなければ、肝硬変、肝がんに移行する可能性
- ・ インターフェロンは一部のがんの適応のみ、適用外使用あり、高価
- ・ 欧米はⅡ相のデータで承認、国内ではⅢ相目指して治験を実施中
- ・ 一部の企業がⅡ相までのデータでC型肝炎への適用拡大申請

### (承認審査状況)

- ・ 運命共同体的(護送船団的)な治験から抜け出したことに対する肝炎専門家の反発
- ・ 当初の予定通り、Ⅲ相データ無しでは承認しないとの多数意見
- ・ 有効な治療薬が無い状態で更に3-5年以上承認を遅らせることの是非
- ・ AIDS事件の教訓を生かさなくて良いのか
- ・ 医療費増大への懸念と薬を待つ患者さんの気持ちへの配慮

## インターフェロンのC型肝炎への適応拡大の教訓

- 完全なデータの提出を待って評価すべきか、不完全なデータでも評価すべきか、科学的先見性、科学的判断力
- 欧米で治療に使える薬が日本では使えない問題への対応
- 医療の現場の声と治験担当者の考え方の違いに対する対応
- 横並び的医薬品評価の問題と対応
- 横並び的(護送船団的)思考形態から科学的思考形態への転換
- 患者さんの声に耳を傾けるべきかどうかの判断
- 医療費増大への懸念と新薬等の承認審査における判断
- 風評的批判に対する対応
- **担当者の no risk は患者さんの no benefit**

## 脳循環代謝改善薬の再評価の経緯

(昭和62年) 脳循環代謝改善薬の臨床評価ガイドライン作成される

(平成 5年) 臨床評価ガイドラインに準拠した新薬が承認される

中薬審は二段階方式での再評価決定

第1段階 : 「脳動脈硬化症」の適応の見直し

第2段階 : 「脳梗塞後遺症」、「脳出血後遺症」の適応の見直し

(平成 8年) 既承認薬の効能・効果の一部である「脳動脈硬化症」について見直しを行い、同効能を削除

36成分の脳循環代謝改善薬のうち、安全性の観点からすでに同効能を失っているホパテン酸カルシウムとの比較試験で承認されたイデベノン(アバン)等5成分を再評価指定

(平成10年) イデベノン等4成分の「脳梗塞後遺症」、「脳出血後遺症」の適応を削除

ニセルゴリン(サアミオン)の「脳出血後遺症」の適応等削除

# 脳循環代謝改善薬再評価の教訓

## (背景)

- 安全性が高く、作用が緩和な医薬品が慢性疾患に汎用される医療環境
- 汎用される薬効群に集中する研究開発・承認申請
- 変化する慢性疾患を取り巻く医療環境

## (治験)

- 作用が緩和な医薬品の有効性を検出できない治験の質
- プラセボ対象の比較臨床試験と既存薬を対象とした比較臨床試験の差
- 治験依頼者のイニシアチブが治験の質に影響する
- 容易にバイアスがかかりやすい作用緩和な医薬品の治験

## (再評価)

- 新薬並みの評価を期間を限定して再評価で行うことの意義と困難さ
- 既存薬の効能削除に対する専門家等の抵抗の中での再評価の困難さ

## 医薬品や医療機器の安全対策

- 十分な情報を得てからの対応と迅速な対応のバランス
  - ソリブジン事件とその後の対応
- 外国の情報とわが国の対応のバランス
  - トログリタゾン販売中止と米国での対応
  - セリバスタチン販売中止と欧米での対応
- 副作用ですぐに販売中止になる可能性の大きい効き目の強い新薬
  - 新薬承認審査と市販後の安全対策
  - 不適正使用と新薬、ソリブジン、トログリタゾン、ゲフィチニブ(イレッサ)
- **重篤な副作用から患者さんの命を守る**
  - 患者さんは薬や副作用の素人か
  - 既知で重篤な副作用から患者さんの命を守る
  - 患者さん参加の安全対策の構築を
  - 患者さんを重篤な副作用の第一発見者に

# 新薬市販後の安全対策上の問題点

- ・ 市販後医薬品は**治験段階とは異なる医療環境で使用される**
  - 医師は新薬を熟知していない可能性
  - 患者の背景は多様・・・併用薬、合併症、年齢、性別、特殊な患者群
  - 使用患者数は短期間に増大
- ・ 市販後短期間で**治験段階では予想されなかった重篤な副作用が発生する可能性**
- ・ 未知/既知で重篤な副作用等により新薬が医療の場から回収、販売中止される可能性

# 市販直後調査制度

2001年10月1日より施行

- **新薬納入2週間前**に医療機関に対して新薬の適正使用に必要な情報を確実に提供
  - － 対象は新薬
  - － MRが医療機関を訪問して必要な情報を確実に提供
- 医療機関に対し重篤な副作用が発生した場合の迅速な報告を要請
  - － MRが医療機関を訪問して迅速な副作用報告を要請
- **納入後6カ月間**は医療機関に対して繰り返し**適正使用**と副作用報告を要請
  - － MRが医療機関を定期的に訪問するなどにより要請
- 医療機関内での**適正使用**のための情報伝達、製薬企業行う重篤な副作用情報収集への医療機関の協力は基本的には医療機関の義務(薬事法)

## 新薬市販直後の安全対策の不備が招くもの

- 既知の副作用により多数の患者さんの命が奪われる
- 未知の副作用情報の収集が遅れる
  
- 新薬への不信感の増大、新薬の命が絶たれる
- 企業に対する信用の失墜
- 医薬品の審査・安全対策に対する信頼性の低下
- 医薬品行政に対する信頼性の失墜
  
- 有効性よりは安全性重視の審査への移行
- より厳しい審査条件への移行
- 欧米で評価が固まった医薬品のみ導入・承認への移行
- わが国発の画期的医薬品などの開発・承認の回避
  
- わが国の患者さんは最先端の医薬品などの恩恵をこうむることが出来ない

# イレッサ(ゲフィチニブ)事件の教訓 ①

## 審査段階の教訓

- 抗がん剤として新しい作用メカニズムの分子標的医薬品の評価をいかに  
行うか
- 欧米未承認で世界的に使用経験の乏しい医薬品をいかに評価し、市販後  
の安全性の確保につなげるか
- 限定された症例の医薬品をいかに評価し、市販後の安全性の確保につな  
げるか
- 副作用が少ないとのマスコミ先行型の医薬品をいかに評価するか
- 外国症例や外国副作用症例等をいかに審査における評価に生かすか
- 審査段階での間質性肺炎の評価と添付文書への記載は市販後の安全対  
策に生かされたか
  
- 安全性や有効性確保のために承認条件をいかに活用するか
  - ①市販後一定期間、または、一定数の全例調査
  - ②使用医療機関限定と段階的拡大

## イレッサ事件の教訓 ②

### 審査段階から市販後段階の連携の教訓

- 承認後、マスコミ先行型医薬品の適正使用をいかに確保するか
- 個人輸入等が先行している新薬をいかに正常なルートにのせるか
- 薬価収載前の特定療養費扱いが認められたことにより、情報徹底が不十分なままで販売開始されることによる安全性上の懸念
- 従来の抗がん剤とは異なり、内服薬で通院可能であることより、重篤な副作用発生への緊急対応懸念
- 患者や医療関係者の期待が高く、承認後短期間で広範囲に使用される可能性への懸念
- 副作用がない通院可能な抗がん剤という誤解が先行することによる不適正使用が拡がる懸念

① 審査部門と安全対策部門の連携の重要性

② 開発・薬事部門と営業部門の連携の重要性

## イレッサ事件の教訓 ③

### 市販後安全対策の教訓

- －市販直後調査は機能したか
- －医療機関に対して適正使用情報の徹底はなされたか
- －副作用情報の収集・評価・報告は迅速かつ効果的に行われたか
- －発売初期に収集された副作用症例はその後の安全対策に迅速かつ効果的に生かされたか
- －不適正使用に基づく副作用症例報告と、適正使用に基づく副作用症例報告は峻別して評価され、対応が検討されたか
- －不適正使用に対する対策は迅速かつ効果的に行われたか
- －適正使用に基づく治療を確保するための対応は適切であったか
- －重篤な副作用を早期発見するための患者への情報提供は行われたか

- ① ソリブジン事件の教訓は生かされたか
- ② 市販直後調査制度は正しく理解されていたか
- ③ 有用な新薬を適正に使用することの重要性

## タミフル(リン酸オセルタビル)副作用問題の教訓

- 原疾患による症状と医薬品による副作用様症状との峻別の重要性
- **ベースライン情報**の日常的収集の重要性
- 因果関係の判定における**薬剤疫学的な手法**の重要性
- 医薬品と副作用との因果関係の判定への医薬品の有効性判定に準じた**科学的手法の導入**の重要性
- 企業と行政当局とのデータに基づく科学的議論の重要性
- 医療の現場に役立つ正確かつ迅速な情報の提供こそが重要

# 医薬品の製造

- **技術的に可能なことを求めることが最善か**
  - 医薬品原料の純度、有効成分の含量幅
  - バリデーション基準とコストベネフィットの考え方
  - どんどん上がる生産コスト、外国に逃げる製造
- **計算通りにはいかない製造の現場**
  - 現場への無知が不正を生む
  - 不可能なことや科学的に意味のないことを求めているか
  - 医薬品原料の仕込み量の考え方
- **メリハリの効いた品質管理**
  - 注意が必要な製造方法の変更
  - 手を抜けるところと手を抜けないところの判断

# 医薬品や医療機器の回収

- **回収の必要性・範囲・期間の判断**
  - 保健衛生上の危害発生の可能性の判断
  - 医療の場への影響の判断
  - コストベネフィットの考え方の重要性、何でも回収は最善か
  - zero riskを要求することは善か
  - ロットで管理する医薬品と、シリアルナンバーで管理する医療機器の違い
- **不良品や不具合品の判断**
  - 製品の問題か使用方法の問題か
  - 保健衛生上の問題の有無の判断
- **回収の種類**
  - 懲罰的な回収
  - 保健衛生上の危害発生防止のための回収

## 審査や安全対策におけるデータの信頼性

- 書類審査を前提とした信頼関係と、データの信頼性
  - きれいにそろったデータが良いデータか
  - ばらつきのあるデータは悪いデータか
  - 企業規模とデーターのばらつきの関係
- データの信憑性を判断できる科学的な判断力
  - データの信憑性を判断できる担当者の科学的判断力が重要
- 完璧を求めることと、実際の試験の現場との乖離
  - 不可能な完璧さを要求していないか
  - 不必要な試験を要求していないか
  - 予想と一致すれば良い試験か

## BSEと医薬品などの安全対策 ①

**1986年** 英国で大量のBSE感染ウシが発見される

**1988年** 英国がBSEのウシの肉骨粉をウシに飼料として与えることを禁止

**1996年** 英国がBSEとv-CJDの関連を認め、肉骨粉をウシに与えることを禁止

⇒英国産のウシ等由来原料の医薬品等への使用禁止，英国産以外の原料を医薬品等に用いる場合、BSE発生群と関係ないウシ等に限る

⇒ウシ等由来原料に関する製造者、原産国、使用部位等の記録を作成保管

**2000年** 欧州のBSEの発症急増、EUがウシの腸の使用禁止、肉骨粉などの動物性飼料の使用を禁止

⇒欧州諸国をBSE感染の恐れがある地域として明確化

⇒BSE発生国、BSE発生高リスク国(欧州)のウシ等由来原料の使用禁止

⇒BSEリスクの高い部位(脳、脊髄、眼、腸、硬膜、胎盤等)の使用禁止

## BSEと医薬品などの安全対策 ②

**2001年** 日本でBSEの症例第1号確認(9月)

⇒平成12年12月の措置の徹底(9月19日)(10月2日)

⇒サーベイランスでBSE陽性と診断されたウシ由来の原料の使用禁止(9月19日)

⇒原料の国内産のウシの飼育過程で動物性飼料(肉骨粉)を使用しないよう指導(9月19日)

⇒日本をBSE発生国に分類、BSE発生国またはBSE発生高リスク国ならびに、BSE発生国、発生高リスク国、発生低リスク国のいずれにも該当しない国のウシ等由来原料の原則使用禁止(10月2日)

(例外) ・原料のウシ等にBSEの疑いがない

・原産国においてBSE防疫体制が組まれている

・原料のウシ等の飼育過程で動物性飼料が使われていない

⇒医薬品などについて、BSEリスクを定量的に扱った回収を指示(10月31日)

## 臓器別リスク分類(EMEAガイドライン)及びリスク評価

カテゴリー	感染伝播リスク	臓器等	脳内投与時の ID <sub>50</sub> / g	リスク
I	高リスク	脳、脊髄、眼	10 <sup>7</sup>	1
II	中リスク	回腸、リンパ節、近位結腸、脾臓、扁桃、(硬膜、松果体、胎盤)、脳脊髄液、下垂体、副腎	<2.5×10 <sup>4</sup>	400分の1以下
III	低リスク	末梢結腸、鼻粘膜、末梢神経、骨髄、肝臓、肺、脾臓、胸腺	<100	10万分の1
IV	リスクなし	血液凝固物、便、心臓、腎臓、乳腺、乳、卵巣、唾液、唾液腺、精嚢、血清、骨格筋、精巣、甲状腺、子宮、胎児組織、(胆汁、骨、軟骨、結合組織、髪の毛、皮、尿)	<0.1	1億分の1

注：スクレイピー感染ヒツジ及びヤギの組織等の感染実験に基づく分類。( )内の臓器は、この感染実験には含まれていないが、他の研究報告により感染性の程度が示唆されたもの

## 投与経路による感染リスクの減衰(動物実験によるリスク評価等)

	脳内	静脈内	皮下注射		経口 (消化管)		
リスク推計 (1)	1	1/9	1 / 24,500		1 / 10万		
リスク推計 (2)	1	1 / 10	1 / 100	1 / 10,000	1 / 10万	1 / 100万	1 / 1000万
	脳内	血管内	その他注射	粘膜	経口 (消化管)	経皮	健康皮膚

(1) Kimberlin RH, An Overview of bovine spongiform encephalopathy Dev Biol Stand, 75:75-82, 1991

(2) Quantitative Classification of the Safety of Individual Medicinal Products(ドイツ医薬品庁)

## 投与量による感染リスクの減衰(動物実験によるリスク評価等)

	クラス毎のリスクの減衰				
部位の使用量 (単位重量/最大1日用量)	1kg 以下	100g 以下	10g 以下	1g 以下	0.1g 以下
	1	1 / 10	1 / 100	1 / 1000	1 / 1万
年間使用単位	長期使用 (年間100単位以上)		短期使用 (年間10単位以上)		適時使用 (年間1-9単位以上)
	1		1 / 10		1 / 100

(ドイツ医薬品庁)

# より実地的なリスクの推定

(感染牛、発生国・リスク国、危険部位、曝露のクライテリアによる分類)

	区分	類型	原料		リスクの目安
			地域	部位	
あり	リスクの起点	① BSE感染牛の危険部位	●	●	1
		② BSE感染牛 + 危険部位以外	●	—	1 / 1万 (a)
リスク	区分(イ)	③ 発生国等 + 危険部位(高曝露)	○	○	1 / 1万(注) (b)
		④ 発生国等以外 + 危険部位(高曝露)	—	○	1 / 100万(注) (c)
	区分(ロ)	⑤ 発生国等 + 危険部位(低曝露)	○	△	1 / 1億 (d)
		⑥ 発生国等 + 危険部位以外	○	—	1 / 1億 (d)
	区分(ハ)	⑦ 発生国等以外 + 危険部位(低曝露)	—	△	1 / 100億 (e)
	区分(ニ)	⑧ 発生国等以外 + 危険部位以外	—	—	1 / ∞
なし					

注:③④は、仮に感染した動物の原料を使用していたと仮定した場合、当該製品に、理論的には感染リスクが薄まらずに存在することとなり、それが流通する場合を想定した保健衛生上のインパクトが大きいものである。また、原料プールでの部位の混合等によりリスクが増大するなどの影響を受けやすいとも考えられる。(例えば、100個の危険部位臓器を採取する場合は、 $100 \times 1 / 100万 = 1 / 1万$ となる。)

## BSE問題に対する対応と科学的なものの考え方

- 「白か黒か」的な定性的な安全対策から、リスク評価に基づく定量的な安全対策への転換
  - 原産国、臓器、投与量、投与経路、投与期間等に基づくリスク評価
- 適時的確な判断を行うための幅広い情報収集力と科学的先見性・判断力
  - 欧州からの肉骨粉の輸入情報、欧米の対応情報、将来予測
- 定量的な判断を可能にする、科学的な基礎と、科学的先見性・判断力
  - 定量的リスク評価の困難性、ゼロではないリスクの受け入れ
- 当座の混乱よりは将来の問題拡大を防止する科学的説得力
  - 国内でのBSE発生を受けた対応と、欧米での対応にあわせ未然防止の観点からの対応

## BSE問題に関する調査検討委員会報告(抜粋)

### (医薬品、医薬部外品、化粧品、医療用具に対する安全対策)

ヨーロッパのBSEの広がりに対応して、厚生省は、米国農務省の連邦規則での発生国、発生リスクの高い国を原産国とする牛等由来原料の使用禁止、上記の国に限らずBSEリスクの高い牛等の部位の使用禁止を2000年12月に実施した。

実施当時は日本でのBSE発生前であり、しかもEUや米国よりも厳しい措置であったため、BSEの医薬品などを介してヒトへの感染が現実には起きていない段階でコストを度外視した厳しいものとの意見も出された。しかし、理論的リスクに対する予防原則に従った措置として評価できる。

### (医薬品・医療用具などへの対策)

厚生労働省は2001年10月2日、2000年12月に実施された医薬品・医療用具などに対する措置に、さらに日本及び発生リスク不明国を原産国とする牛等由来原料について原則禁止という国際的にもっとも厳しい措置が追加された。これらはすべて予防原則に従った妥当な措置とみなせる。