

脳循環代謝改善薬の再評価

1. プラセボを対照とした臨床試験へ

1990年代、主要メーカーの主力製品であった脳循環代謝改善薬を、新たに臨床試験を行い再評価しようという試みは、再評価制度において、前代未聞のアクシデントとなった。

従来の再評価では、開発段階の臨床試験とは異なり、その試験内容は緩く、思うような結果が出なければ、また繰り返せばいいというような程度で、書類提出の期限も定められていなかった。また、対照薬との同等性が見られたら承認されるものであった。

しかしながら、脳循環代謝改善薬の再評価においては従来型の臨床試験は通用せず、期間も限定し、思うような結果が出ない場合でも繰り返しを認めず、承認取り消しになるという厳しいものであった。もし再挑戦するのであれば、新たにプラセボ対照の臨床試験を組んで、プラセボに対する優位性をデータで示して、新薬としての承認を取る路は開かれていたが、実行上は最後通告になるような判定である。従来型の対照薬との非劣勢試験ならば、治験の感度が低くても両方をプラス判定にしておけばOKとなる。しかし脳循環代謝改善薬の再評価は、プラセボ対照の試験であるから、いいかげんな臨床試験では、プラセボと実薬で差がでずに臨床試験は失敗する。

このような背景のもとで脳循環代謝改善薬の再評価は行われ、社会的に大波乱を巻き起こした。薬事法にも定められている再評価であるが、時代とともに医療環境が変わり、より優れた類薬が登場するなど、今後も重要な制度ではあるが、影響の大きさから、脳循環代謝改善薬の再評価が最初で最後の大型再評価といえる。

本来であれば、より安全性・有効性の優れた新しい薬があれば、古い薬は医療の場から淘汰されそうなものである。しかしそうはならないところに、作用が緩和で、長期間使用し、その有効性をちょっと目には判断できず、薬を飲んでいるから状態が維持されているのだろうと、善意の解釈で薬が使い続けられる。そのような薬は現在においてもまだまだ存在しているといわれており、脳循環代謝改善薬再評価で消耗した厚生省ではあるが、今後も大英断が必要な場面は必ず来ると思われる。

2. 臨床評価ガイドラインに基づいて再評価を実施

脳循環代謝改善薬については、臨床評価ガイドライン^{*}が昭和62年に作成され、また、同ガイドラインに準拠した医薬品が平成5年に承認されたことを踏まえ、厚生省において脳循環代謝改善薬を現時点の医学・薬学の学問水準に基づき見直す再評価を開始した。

その後、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、その有効性を認めることができないとして、平成8年に同效能を削除した。更に、脳循環代謝改善薬の他の効能・効果については、中央薬事審議会において臨床評価ガイドラインに沿った新たな臨床試験の実施が必要であると結論された。

そこで、当時36成分あつた脳循環代謝改善薬のうち、安全性の観点から既に同效能を失っているホパテン酸カルシウム^{**}との比較臨床試験によって承認されたイデベノン、塩酸ビフェメラン、ニセルゴリン、塩酸インデロキサシン、プロペントフィリンの5品目が、まず再評価指定をされた。これらの品目だけで年間1,200億円を超える売り上げのある人気商品であった。残りの1,000

億円近い 31 品目についても順次再評価指定され、結果的には大部分が承認整理された。これら 5 成分の再評価結果は、イデベノン、塩酸ビフェメラン、塩酸インデロキサシン、プロペントフィリンについては、提出された資料からは医療上の有用性は確認できないとの結論に達した。

一方、ニセルゴリンを含有する製剤は後発医薬品も多く、先発品であるサアミオン[®]についてのみ、「脳梗塞後遺症に伴う意欲低下及び情緒障害の改善」に関してプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験結果が提出された。審査の結果、効能・効果を「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下の改善」に効能の一部が制限されて再評価を通過した。

先に述べた 4 品目に関して厚生省は、脳梗塞、脳出血による後遺症（意欲・自発性の低下、抑うつ気分等の情緒障害）に対して試験薬群では全般改善度として 20% 台半ばから 30% 台半ばの改善がみられたものの、プラセボ群の改善率との間には統計的に有意な差はなかった。薬理効果を厳密に比較評価するためには、併用療法など薬理効果に影響を及ぼす要因を厳密に規定し、均一な内容で比較試験を行うとともに、治験担当者の評価のばらつきをできる限り避けるため、1 施設当たり相当数の被験者数の確保と迅速な試験実施が必要であるとしている。

更に、今回の成績と承認時の成績との比較検討を行っており、再評価にかかる 4 成分は、承認時においても薬理効果及び医療上の有用性が認められた。これは現在の審査で用いられている解析方法によっても検証できる。今回の臨床試験をもって、これらの薬剤の薬理効果は否定されるものではないが、医療環境が①脳梗塞等において、CT、MRI の普及等による早期診断、外科的療法の進歩、救命救急体制の整備等による早期治療が可能となり、治療効果が全般的に改善したこと、②抗血小板薬、血管拡張薬の併用等の基礎治療の充実、③リハビリテーション内容の向上や介護、看護等の医療環境の改善したこと等から、これらの薬剤に医療上の有用性は承認当時に比較すると低下したものと考えられると結論している。

3. 医薬品審査は科学が基本

年間売上 1,000 億円以上という大型薬効群の再評価は一筋縄ではいかなかった。既に過去の話にはなっているが、多くの教訓を残している。まずは、押し寄せる内部や外部からの圧力に対して、選りすぐりの審査チームが、雑念を入れずにデータ解析することが極めて重要であっ

た。

「使って効いたという大御所の医者がいるんだから認めればいいじゃないか」「審査の連中は、統計、統計といふけれど、統計がすべてではないだろう、医者の経験も重要じゃないか」「大蔵省に言われて、再評価で切ろうとしているんだろう」などなどの様々な批判の声の中で、再評価は成し遂げられた。これこそは審査チームの団結のたまものである。

4. 臨床試験の質的向上のきっかけ

更に教訓としては、臨床開発では臨床試験も慎重に行うが、再評価試験ということで、企業や医療機関に緩みがあったことがみられる。特に、対照薬との比較試験は両方を“有効”にしておけばいいが、プラセボ対照では、両方“有効”は即、有効性なしを意味する。

脳循環代謝改善薬再評価は、企業にとっても、質の高い医療機関のみに治験を依頼することの重要性、審査当局にとっても冷静な判断の重要性等、多くの教訓を残した。1990 年代後半からのわが国における治験数の大幅減少は、ICH-GCP を導入して治験をやりにくしからだと、ICH-E5 ガイドラインを導入して外国データの受け入れを認めたからだと、厚生省の施策が悪いからだと、やや方向違いの批判が寄せられていた。だが、ICH-GCP はグローバルスタンダードで、これを受け入れなければわが国の治験データは外国で通用しなくなる。

私は、脳循環代謝改善薬再評価が外資系を含む大手企業を直撃し、その原因解明の過程で、プラセボ対象の治験の質、特に、医療現場の治験の質の確保に対する姿勢の違いが非常に大きく、いい加減な医療機関に治験を依頼するならば、再評価の二の舞になることが、企業関係者に痛切に浸透したとみている。

その結果、依頼側の企業は、以前はそれほど厳格ではなかった医療機関の選定を、質の高い治験ができる能力を有しているかどうかという視点で厳しく行うようになった。その結果として、わが国全体で行われる治験の数も必然的に減少したのも大きな要因と考えている。

なお、統計に基づく再評価結論が出た後も、「使った、効いた」の論理で反論は続いた。

（土井 倭 日本公定書協会理事長）

*¹ 脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬の臨床評価方法に関するガイドライン（昭和 62 年 10 月 31 日付、厚生省薬務局審査第一課長通知、薬審 1 第 22 号）

**¹ ホバテン酸カルシウムは、重大な副作用が認められ、1989 年 3 月 21 日、「劇薬」の指定を受ける。