薬効問題懇談会の設置

第 130 回

昭和 36 年に起きたサリドマイド事件、昭和 40 年のアンプル入りかぜ薬事件は、前者は医薬品の特殊毒性についての追及の必要性を、また、後者はわが国の薬事行政及び一般国民の医薬品使用に対する一大警告となった。

■ 薬害事件を発端に臨床効果の評価法を検討

特にサリドマイド事件は、わが国だけではなく、世界各国で医薬品の安全性確認に対する不安を高め、医薬品の安全対策は世界共通の大きな問題として取り上げるに至った。昭和 38 年の WHO 総会では、「WHO 加盟各国は、医薬品の副作用について国家的水準により正確な評価をする機関を持つこと、医薬品の研究開発時または一般使用時において発生する副作用情報について、組織的に収集できるような体制を作る必要がある」と決議された。わが国においては、これを受けて昭和 41 年度より全国の大学病院および国立病院のすべてに依頼して、副作用モニター制度が実施された。

一方、医薬品の有効性については、「肝臓薬」、「ビタミン剤」などについて、その標榜する効能効果に疑義があるとの意見が発表され、国民の間に大きな反響を呼んでいた。その後、国会における議論などを通じ、市販医薬品の一部のものについて、その有効性の評価、特に臨床効果の評価の方法に不備な点があり、それらの医薬品について、再検討を行うべきであるとの意見が強くなっていた。

そのような医薬品を取り巻く状況のなかで、厚生省に薬効問題懇談会（座長：熊谷洋）が昭和 45 年に設けられ、厚生大臣から「医薬品について再検討を行う場合、対象とする医薬品の範囲及び実施方法を如何にするか」について諮問された。

■ 「基本方針」により医薬品の再検討を

懇談会においては、①薬効評価に関する動物試験および臨床試験の意義、②臨床試験の計画策定上の留意点、特に比較試験の必要性、③薬効評価に関する測定尺度の設定、特に数量化の可能性、④二重盲検法をめぐる問題点、⑤前臨床試験および臨床試験の各段階（第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相）の役割、⑥動物試験終了後の人体試用に関する必要条件、特に倫理性の認識—について検討したのち、答申がまとめられた。

答申では、(1) 医薬品再検討の必要性、(2) 医薬品評価の在り方、(3) 医薬品再検討の実施計画の概要、(4) 医薬品評価および再検討に関連する要望—について述べている。

まず、「医薬品再検討の必要性」については、医学薬学の進歩には注目すべきものがあり、特に、毒性試験、代謝に関連する試験法および診断治療技術などの発達、あるいは統計学利用による臨床試験法の改善など、医薬品の評価に寄与する知見の増加が著しい。この結果、かつては未知であった事項が次々と解明され、あるいは今まで確認されていた事項でも否定される場合が生じてきたとして、医薬品再検討の必要性を述べている。

さらに、昭和 42 年の「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」（基本方針）においては、製造承認審査の取り扱いについて、はじめて医療用医薬品とその他の医薬品（一般用医薬品）とが区分された。一般用医薬品として市販されているものの中には、一般用医薬品として不適当な成分を含んでいたり、あるいは、好ましくない用法、用量、効能、効果を有するものがあることは否定できない

め、医薬品の再検討が必要であるとしている。

また、基本方針以前には、新医薬品を配合しない限り、特に配合理由についての資料を提出する必要はなかったが、基本方針実施以降は既承認の有無に関係なく、原則として配合理由を裏付ける基礎実験および臨床試験の資料が必要となったことより、基本方針実施以前に承認された医療用配合剤についても再検討が必要であると述べている。

本来であれば、既存の医薬品より高い有効性ないし安全性をもつ医薬品が登場すれば、同一適応の既存の医薬品の一部は当然その存在理由を失い、市場から姿を消すことになるはずである。しかし、現実には、医薬品を使用する医師並びに一般国民の習慣、広告宣伝活動、価格など、本来の医薬品の有用性とは別の多くの要素によって淘汰が阻害され、有用性が低く存在理由の疑わしい医薬品が根強く残存しており、そのような医薬品について積極的に淘汰を推進する必要があると述べている。

■ 薬効を科学的に評価する臨床試験

次に「医薬品評価の在り方」に関しては、まず、前臨床試験および臨床試験の段階的实施として、前臨床試験成績よりみて、人体に安全に使用できると判定されて、はじめて原則として健康人の志願者について第Ⅰ相試験を行い、第Ⅰ相の結果より見て患者についての治験がほぼ安全であろうと判定されたときに、少数の患者について第Ⅱ相試験が行われる。第Ⅱ相までの成績より見て、それが医薬品としての有用性に期待が持てると判定されたとき、多数の患者について、有効性および安全性を明確にするため、厳密な試験計画に基づき大規模な臨床試験である第Ⅲ相試験を行うとしている。

その上で、臨床試験において医薬品の評価を行うに当たっては、動物実験による知見の限界、治験薬を人体に試用する場合の条件、前臨床試験と臨床試験の相互の関連性について考慮する必要があると述べている。

さらに、臨床評価における比較試験の必要性については、病気にはそれぞれ軽重があり、かつその経過には自然の動揺がある。また、薬の作用は個人により、そのうえ同一個

人であってもその場の条件により異なるのが普通である。したがって、単に治験薬だけを用いて、病気の経過を観察した場合、医師あるいは患者の主観なり先入観なりの混入を避けることが難しく、科学的な効果の判定が困難になる場合がある。

薬効を科学的に判定するためには、十分に吟味した判定基準を設定し、比較のための適切な対照を置き、相対的に評価する方法によることが原則的に必要である。

あらかじめ薬効に影響を及ぼし得る因子について、患者を分類して適当な層別を行い、それぞれの層について治験薬と対照薬（標準薬または偽薬）とを無差別に割り付け、確率的に比較の等質性を確保する措置が必要であると述べている。

さらに、治験医、患者のどちらか、あるいは両者に心理的な影響が働いて、治験薬と対照薬との薬効の差以外のかたよりが成績に介入する恐れがある場合には、二重盲検法の利用が必然的に問題になるとしている。

つぎに、「医薬品再検討の実施計画の概要」としては、再検討すべき医薬品の範囲は、原則として基本方針が実施された昭和42年10月以降に承認された新医薬品並びに医療用配合剤を除くすべての医薬品としている。再検討の具体的方法としては、膨大な数にのぼる再検討の対象医薬品を実験によりその有用性を検討することは不可能であることから、前臨床試験あるいは臨床試験を実施することなく、当該品目の製造業者が収集整理した資料について検討することを原則とするとしている。

このほか、「医薬品評価および再検討に関連する要望」として、前臨床試験が不十分な段階で人体試用が行われることがないよう、中間審査実施の可能性について早急に検討すること、医薬品の再検討が常時実施できるような体制を早急に整えること、再検討の結果について迅速かつ適切に行政的措置を講じること、広告宣伝および能書等の添付文書に関して、誇大にわたる点とともに、事実を明示しない点について規制を強化することなどを要望している。

（土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）

※著者の土井脩は、2019年12月29日に他界いたしました。この原稿は生前に書き置いたものです。本シリーズは、残されている原稿を継続して掲載します。