

科学的な安全対策の重要性

第 77 回

わが国は、過去の薬害事件等を教訓として、そのたびに開発段階や市販後段階における安全性確保のための薬事制度を確立し、また、必要に応じて補強を行い、制度的には国際的に見ても十分通用するものとなっている。

特に、条件付承認制度は、2002年の薬事法(現 医薬品医療機器等法)改正による罰則強化により、承認条件を無視した場合には、承認の取り消しや一部変更命令等の罰則を課すことができるようになり、国際的には最先端のものといえる(「薬事温故知新」75回, 2013年3月号参照)。

更には、ソリブジン事件等の新薬が市販された直後の不適正使用等が原因となった薬害事件に対応するため、2001年に導入された市販直後調査制度は、もっとも危険性が高まるといわれる新薬市販直後の安全対策として、世界の先駆けとなったものである(「薬事温故知新」15回, 2011年3月号参照)。

■ 欧米は安全対策を大きく転換

米国では、COX-2阻害剤による副作用事件等を契機に、従来の開発や審査段階により重点をおき、数多くの治験例数を要求することによって、市販後の安全性までも開発・審査段階で担保しようとするやり方を大きく軌道修正した。医薬品を開発から、審査・市販後までを一貫したのものとして捉えるライフサイクルマネジメントの考え方で、リスクを管理しようとする方向に切り替えられた。

そして2005年秋には、FDAAA(FDA改革法)が議会で可決され、従来は審査段階に限られていた新薬審査手数料を、市販後の安全対策にまで使えるように改正された。また、開発・審査段階から市販後までの一貫したリスク管理のため、開発・審査段階において得られた情報をもとと

して、市販後のリスク最小化計画を作成し、それに基づき市販後対策を行うためのREMS(リスク評価及び軽減計画)もあわせて導入された。

一方、EUにおいては、米国に先駆けて新薬の開発・審査段階から市販後までを一貫として捉えるRMP(リスクマネジメントプラン)が導入された。

このような考え方が欧米で導入された理由は、開発段階で明らかになっている問題点や、明らかにはなっていないが注意を要する問題点等が、従来は開発段階から市販後段階に情報伝達されることなく、市販後の安全対策が行われてきた。そのため、本来なら防ぐことが出来た副作用が起き、原因究明の過程で、既にその兆候が動物試験や臨床試験などの開発段階で明らかになっていたにもかかわらず、そのような安全性確保上注意すべき重要な情報が市販後段階で活かされず、大きな副作用につながることをできるだけ防ごうとするものである。

■ 薬害事件は安全情報共有の不備から

わが国においても、過去の薬害事件ではこのような事例が繰り返されている。例えば、市販直後調査制度導入のきっかけになったソリブジン事件では、抗がん剤との併用が危険であることを示す論文が既に公表されていたにもかかわらず、企業の開発段階ではこの情報が活かされなかった。更には、審査においても見逃され、添付文書にも併用しないこととの記載があるにもかかわらず、その情報が医療関係者に十分徹底せず、企業も新薬を売り急いだため、大きな薬害事件につながっている(「薬事温故知新」12回, 2010年12月号参照)。

また、イレッサ事件では、審査段階で企業が気づかなかつ

た間質性肺炎の副作用を審査官が指摘し、そのことが審査報告書や添付文書にも記載されたにも関わらず、承認条件として全例調査を課すことなく承認され、市販後においても、その情報が企業から医療関係者に徹底されることもなかった。また、審査段階で指摘された間質性肺炎の危険性が安全対策部門に伝達されることもなく、効果的な予防措置の発動が遅れたことが被害の拡大につながった（「薬事温故知新」13回，2011年1月号参照）。

このようにして副作用被害が拡大した例は、わが国だけではなく欧米においても知られている。そして、国際的な安全対策強化の流れの中で、開発・審査から市販後までの連続したリスクマネジメントが欧米において薬事規制強化の形で行われるようになってきている。

■ 安全性評価に科学的な評価手法の導入を

わが国は、ICHにおけるE2Eガイドラインの作成のきっかけとなった開発から市販後までの一貫した安全性評価の考え方の導入の提案や、条件付承認制度や、市販後調査制度を世界に先駆けて強化してきたにもかかわらず、ここ数年、国際的には大きく遅れをとっている。

欧米との安全性評価手法の違いを世界に知らしめたタミフル副作用問題は、まさに、科学的評価手法の安全性評価への導入の必要性を示している。すなわち、ケース（実薬群）とコントロール（対照群）とを比較して評価する、「ケース・コントロール」の考え方が、わが国の安全対策には定着していないことである（「薬事温故知新」54回，2014年6月号参照）。

その原因は、欧米では過去の考え方となった、個別症例報告を1例1例職人的に評価する安全性評価のやり方を固執していること、欧米ではSafety Science（安全科学）と

もいわれている科学的手法の安全対策への導入が大きく遅れていること等が原因として考えられる。残念ながら、安全対策においては、「使った、有害事象がでた、薬理作用で説明がつく、報告も多い、従ってこの薬の副作用だ」と断定する古典的なやり方が今なお主流となっている。

確かにわが国では、欧米とは異なり、投薬群（ケース）の対照群（コントロール）となるバックグラウンドデータが極めて限られており、問題となっている医薬品を投与した個別ケースのみで、対照群はいうに及ばず、投与群の母数すらつかめていないことが大部分である。

また、安全科学の考え方が乏しく、集めた安全性データも統計的な解析には耐えられないことも多いといわれている。市販後の3000例使用成績調査はまさに、「任意に集めた3000例」から0.1%の発生率の副作用を調べるというやり方であり、統計的には意味をなさない古典的な手法であるが、いまだに行われている。

今、行政に求められることは、欧米の最新の動きにも注目して、わが国独特の定性的な安全性評価のやり方から、信頼できるデータに基づく定量的評価に転換することである。開発・審査から市販後までの一貫した安全対策・リスクマネジメントは、画期的な新薬をわが国の医療の場に迅速に提供するためには必須である。わが国が開発・承認審査で世界の先頭に立つためには、科学的な評価を基本とした市販後のセーフティネットがきちんと張られていることが大前提であることを忘れてはならない。

わが国も先駆け審査指定制度等の新薬等の開発・審査を促進する制度を導入したが、科学的な安全対策なしには極めて危険であり、新制度に対応できる大胆な見直しが必要である。

（土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長）