

トログリタゾンにみる 市販後安全対策

米国でも、COX-2阻害剤の副作用問題を契機として、ようやく開発から市販後までの一貫したリスクマネジメントシステムが導入された。しかしそれ以前の日米間の市販後安全対策の差が、副作用被害に大きな差が出た例として、やや古いですが、糖尿病薬であるトログリタゾンによる重篤な肝機能障害問題について紹介する。

一般的には、開発から承認審査までについては、米国のシステムが世界で最も完備していることもあり、市販後の安全対策も世界一に違いないと誤解されているが、実は、過去の薬害事件などを教訓として整備されたわが国の市販後安全対策が、世界一のレベルであったという例である。

市販後安全対策に対する日米の対応の違い

トログリタゾンはわが国の製薬会社が開発した当時としては作用メカニズムが画期的な糖尿病薬である。日本での薬価収載に手間取ったため、発売は日本も米国もほぼ同じ時期であった。開発段階で肝機能に影響が出ることが分かっており、添付文書にも記載されていたが、市販後、頻度は低いものの日本でも、米国でも、重篤な肝機能障害で死者が出た。

日米の違いはその後の行政対応と、企業による医療機関への情報伝達の徹底の違いである。わが国では、1か月に1回の肝機能検査を義務づけ、企業が医療機関にその実施を徹底したために、その後2年間は重篤な肝機能障害は出なかった。

一方、米国においても肝機能検査を義務づけたが、中途半端なものであり、わが国よりは検査間隔などの条件が緩く、その後も重篤な肝機能障害による死者が続いた。

そのため、2度にわたり検査の条件を強化した。しかしながら、その後も重篤な肝機能障害による死者が続出し、最終的には2年間で70名以上に達したため、結局販売が中止された。それを受けて、わが国では企業のMR等の努力により検査が徹底し、適正に使われていたにもかかわらず自主的に販売が中止された。

なぜ同じ薬にもかかわらず、日米間でこれほどの副作用被害の差が出たのであろうか。このケースは日本と米国の医療事情の大きな違いを示している。すなわち、市販後の安全対策に関しては、日本がはるかに徹底しているということである。

米国では、①医師が医薬品の安全性情報などに関心を示さず、新薬について十分に理解せず使用される傾向があること、②新薬でも一度に2~3か月分が(分割)処方されるため、患者は調剤薬局には足を運んでも医師の元に戻らず、定期検査を行い難いこと、③医療保険制度がわが国のようには完備していないため、検査の費用が患者の負担となり、検査を行い難いこと、などが原因として挙げられている。

わが国は企業による安全性情報伝達が徹底

トログリタゾンの場合、わが国では企業によって医療機関に対し肝機能検査実施の徹底が行われたため、ほぼ完全に検査が行われ、重篤な肝機能障害は起こらなかったものと考えられる。これに対して米国では、検査の実施率はおそらく10~20%程度だったのではないかとわれている。トログリタゾンのケースに言えることは、日本では防げた副作用が米国では既知の副作用であるにもかかわらず、防ぐことができずに沢山の患者さんが亡

くなつたことである。たとえ副作用が起こる医薬品についても、定期的な検査などにより重篤な副作用の発生を防ぐことができることをトログリタゾンの例は示している。

もちろん、より安全性の高い医薬品が開発されれば、このような定期的な検査なしでも安全に使いこなせるようになり、安全性の向上につながることはいうまでもない。米国では、市販後にいろいろ注意を払わなければならない医薬品は、抗癌剤のように専門医が限定的に使うものを除いては承認しがたいとも言われており、市販後のセーフティネットが完備したわが国との大きな違いである。

真の安全対策は実行を最後まで確認

米国と日本の医療環境や企業対応の大きな違いを示した例ではあるが、この違いこそが、米国のように医療水準が上から下まで拡がっていて、FDAのコントロールの効きにくい国と、わが国のように医療機関の協力を得やすい、医療フィールドとしてまとまっている国との大きな違いである。

この違いは、たとえ今後米国が市販後の安全対策を強化したとしても越えられない違いであり、わが国が、市場が限られた医薬品を限定的なデータで仮免許的に承認条件を付けて承認し、市販後も二重、三重のセーフティネットのもとで限定的に販売する路を欧米に先駆けて開拓できる可能性を示している。これこそがわが国の強みである。

今回のケースは、関係企業による医療機関への検査の徹底が大きな効果を上げた例であり、その努力は高く評価されるべきである。安全対策は単にドクターレターを

出したり、緊急に医療機関に情報伝達するように企業に指示したり、添付文書を改定したりすればそれですむというわけではない。行政が指示をしたり規則があっても、企業が誠実に実行しなかったり、医療関係者が情報を無視していたり、実行しにくい注意事項だったりした場合には、安全対策として完結しないわけである。アリバイ作りの形ばかりの安全対策は何の役にも立たない。安全対策の効果を最後まで見届けてこそ、真の安全対策である。これもレギュラトリーサイエンスの応用編である。

現在でも、使い慣れていると思われている長期収載品の中にも、定期的な肝機能検査や血液検査が要求されているものがあるが、必ずしも医療関係者に徹底できず、結果的に副作用につながり、医薬品副作用被害救済制度で不適正使用の判定が下るものがある。

古い薬は安全だ、先発企業に情報提供や副作用収集を任せておけば、後発企業は物を安く売っただけで十分だという安易な考え方が一部にあるが、そのような安易な考え方をすれば、将来に大きな禍根を残すのではないかと危惧される。たとえ古い薬といえども、取り扱いに特段の注意が必要だったり、その製剤特有の副作用が起これないとは言えない。医薬品を扱う者は、先発医薬品・後発医薬品を問わず、常に最高レベルの警戒心で対応することが必要である。

情報活動をまったく行わない米国の後発医薬品の例が手本としてとりあげられることが多いが、米国は先発医薬品を含めて、特許が切れると当該医薬品への安全対策をレベルダウンするという点で、わが国とは大きく異なっており、安全対策の国際標準とはならないことを強調しておきたい。

(土井 脩 日本公定書協会理事長)