

バイアグラの承認

QOL 改善薬として米国が承認

命にかかわる病気の薬だけが大事な薬ではないことを示した例として、クエン酸シルденаフィル（バイアグラ[®]）の承認の例について取り上げます。

最近でこそ、QOL は重要視されるようになりましたが、命にかかわらない病気に対する薬、特にバイアグラのように、性機能障害に関する薬については、欧米や日本の医薬品規制当局の態度ははっきりしていませんでした。そのため、性機能障害に関わる薬に代表されるような QOL 改善薬は、製薬企業の開発の対象にはなりにくかったわけです。そこに突破口を開いたという意味でも、バイアグラは良い例だと思います。性機能障害については統計なども取り難いことや、患者さんもしょうがないかとあきらめてしまい、表に出にくいこともあって、今までは社会的に議論されることは多くはありませんでした。

しかし、米国が 1998 年 3 月に世界に先駆けてバイアグラを承認してからは、一気に世界中を話題に巻き込んでしまいました。性機能障害が、疾病として表舞台で堂々と議論ができるようになったのです。EU も米国にやや遅れましたが、1998 年秋には承認の見通しとの情報が入りました。バイアグラはマスコミ等で流されているような使い方が簡単な「夢の薬」ではありません。米国でも、硝酸系薬剤との併用が禁忌であることを FDA は警告していましたが、因果関係は明らかではないものの、多数の有害事象が FDA に報告されていました。

管理すべき医薬品として、わが国は優先審査を選択

さて、わが国の状況はといいますと、個人輸入で何と

か入手しようとする人、それを斡旋して儲けようとする人など、大騒ぎになりました。バイアグラは硝酸系薬剤との併用は危険であることが知られていましたが、個人使用ではそのような管理は無理です。

1998 年 7 月、個人輸入したバイアグラを服用し、他剤との併用のためではないかと思われる副作用による死者が出ました。60 歳代の男性で、バイアグラを 1 錠服用後性行為、服用後約 3 時間半後に死亡しました。死亡との因果関係は不明ですが、高血圧や糖尿病、不整脈等の基礎疾患があり、ニトログリセリン貼付剤等を使用中でした。既に承認が行われていた米国においては、医師の診断、管理下で使用される薬剤であり、日本における安易な個人輸入による使用については、安全性の観点から問題があることから、厚生省は未承認薬による事故ではありませんでしたがその事実を公表し、注意喚起しました。

このままでは、個人輸入や無許可輸入、密売等が増えて管理不能の状態になり、硝酸系薬剤との併用による重篤な副作用発生が懸念される状況でした。米国で承認をとった製薬企業による国内での治験は進んでおり、申請の準備は進められていましたが、なお時間がかかりそうな状態でした。ちょうど医薬品機構の治験相談制度も動き出しており、また、ICH E5 ガイドラインも 1998 年 2 月には合意に達し、8 月には通知も出されて、外国臨床試験データの利用も可能でした。

厚生省は以下の理由から、優先審査によって早期の承認の途を開くこととしました。すなわち、薬事法の規定では、①希少疾病用医薬品、②医療上特にその必要性が高いと認められるものについては、優先して審査が認められています。具体的な運用については、局長通知で

「重篤な疾病等を対象とする新医薬品であって医療の質の向上に明らかに寄与すると認められるもの」とされ、それを受けて、課長通知で、「いずれの要件にも該当すると認められるもの」として、①適用疾病が重篤であると認められるもの、②既存の医薬品又は治療方法と比較して、有効性又は安全性が医療上明らかに優れていると認められること、とされています。バイアグラについては、「医療上特に必要性が高いと認められるもの」への解釈において、局長通知における「重篤な疾病等」に該当するかどうかの問題になりますが、従来の治療法からみた勃起不全の治療の困難性に鑑みれば、勃起不全は重篤な疾病ということができるとしています。

また、国内におけるバイアグラ服用者の死亡事例の報告に見られるように、医師の管理下でない個人輸入品の使用による有害事象の発生のおそれを否定できず、速やかに審査することにより、バイアグラが承認されるべき薬剤であるかどうかを明らかにするとともに、承認されるべき薬剤であれば速やかに承認し、医療用医薬品（更には要指示医薬品）として、医師の管理下で使用される状況に置かれるべきであると考えて、優先審査の扱いとなりました。

その後、外国データ等も利用して承認申請が行われ、申請から6か月後の1999年1月には承認されました。なおEUでは、わが国より早く、1998年10月には承認されました。審査に当たっては、①多数の患者が待ち望んでいる勃起不全の治療を目的とした初めての医薬品で、医療上特にその必要性が高いこと、②承認申請に際して提出された試験成績が効能・効果を立証するに十分であること、③適正に使用すれば安全な薬であることなどが考慮されました。

承認に当たっては、外国において市販後における死亡例を含む重篤な心血管系等の有害事象が報告されていること等から、硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン等）との併用禁止等の警告を付しま

した。更には、「クエン酸シルденаフィル製剤の販売及び管理について」（医薬安全局長通知：平成11年1月25日付、医薬発第90号）を都道府県宛に発出して、薬局は医師の処方せんの交付を受けた者以外の者に対して販売することはできないこと、薬局の薬剤師は、処方せん中の分量等の記載内容に疑わしい点があるときは、薬剤師法に基づき、その処方せんを交付した医師に問い合わせ、その疑わしい点を確認した後でなければ、これによって調剤してはならないこと、卸売販売業者及び薬局においては、盗難にあい、又は紛失することを防ぐのに必要な措置を講じることなどの周知徹底を図りました。

QOL改善薬等に対応した薬事規制の運用

バイアグラの承認過程からいくつかの教訓が得られました。すなわち、命にかかわらない病気の薬を承認することの意義です。これを契機にQOL改善薬などの開発に弾みがつきました。また、薬の性質上、使用者数が膨大になり、必要な管理がなされずに使用される危険が十分に予想されますから、問題が起きてからあわてて手を打つのではなく、それに対する歯止めをきちんと承認時点でかけておくことの大切さです。

また、マスコミ等で「夢の薬」と評判が先行するような薬は、承認時点で十分な注意が必要です。ソリブジン事件やイレッサ事件から得られた教訓です。そのような薬は個人輸入という抜け道がありますから、当然そのようなことも念頭に置いた判断が必要になります。個人輸入は自己責任だから規制を行わなくても良いではないかとの意見も一部にはありますが、国民医療に対する責任という意味では、医療上本当に必要な薬はできる限り審査を受けた上で医療の場に提供され、安全性などの確保もきちんとされることが望ましいわけですが、その辺のバランスの取れた判断も、レギュラトリーサイエンスの一部です。

（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）