

データの信頼性

最近でこそ大きなデータねつ造事件はなくなったが、申請データや製造記録等の信頼性確保は古くて新しい問題である。近頃は、PMDAによる実地調査や生データ調査などの機会が増えているが、基本は医薬品規制当局と製造業者、製造販売業者との相互信頼を基本とした書類審査を前提として、わが国の薬事制度は成り立っている。したがって、その信頼関係を裏切るような行為に対しては厳しく臨むのは当然である。

国際的にも、その信頼関係が破られるたびに、GLP、GMPなどの規制が強化され、査察も強化されてきている。その際重要なことは、書類審査に際して、単にきれいにそろったデータが良いデータなのか、ばらつきの大きいデータは悪いデータなのかということである。すなわち、データのねつ造を行った側に法違反があるのは当然であるが、医薬品規制当局側にもそれを誘発するような要求などがなかったかどうかを、ねつ造事件等が起きた時には十分に検証することが重要である。

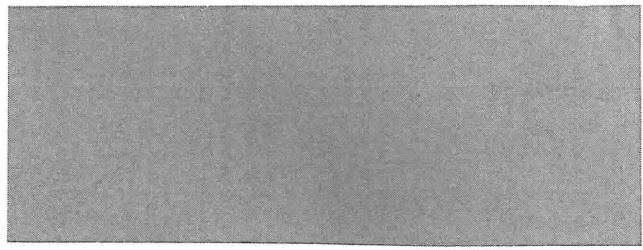
つまり、ねつ造された内容が医薬品の有効性や安全性、品質の確保にとってどの程度の重要性を持っていたものかの検証である。わが国は国民性もあり、米国に比べるとはるかに記録等の厳密性を要求するといわれているが、そのこと自身は非難されるべきことではない。しかし、そのことが医薬品の有効性や安全性、品質の確保にとって重要性が低い場合には、製造販売業者等に過大な負担をかけ、そのようなことがデータのねつ造等を誘発する可能性があるということである。

動物試験データのばらつきに対する見解の相違

臨床試験や、動物試験を自ら行った経験があれば当たり前のこととして理解できることであるが、物理化学的試験とは違って、動物やヒトを対象とした試験においては、結果がばらつくのはあたりまえのことである。それを知らずに、物理化学的な試験の感覚でばらつきの極端に少ないデータを企業に求めることは、ほとんど不可能なことを要求している可能性があるわけである。

著者が1979年に国立予防衛生研究所（現 国立感染症研究所）の主任研究官から審査官として厚生本省に異動した時に、後発品の決裁書類を見てまず感じたことは、動物試験データ（当時は、先発品と後発品の生物学的同等性はイヌを用いたクロスオーバー試験によっていた）のばらつきと企業規模の間に見事な相関があることである。すなわち、大きな企業ほどデータのばらつきが大きいということである。提出されたデータだけから判断すると、小さな企業ほど、動物試験の腕が信じられないくらい良いということである。私の研究経験からすれば、そのようなことはまず不可能と思われるような見事なデータばかりであった。

それに対して、大きな企業のデータのばらつきは、例数も少ないから当然だろうと思われるものであった。しかしながら、データのばらつきの大きい申請はなぜか指示事項がついて返送になり、データのばらつきの極めて小さい申請は承認になっていた。どうしてこのような



ことが起こるのかは説明するまでもない。

私が研究所から異動したとき大手企業の薬事担当者達から言われたことは、「ばらつきのある動物試験データを申請書類として提出すると、ばらつきが大きすぎるとの理由で返送になる。綺麗なデータを見慣れている審査担当者にはデータがばらつくことを理解してもらえない。研究の経験のあるあなたなら理解してもらえないのか。」ということである。

私は綺麗過ぎるデータに大いに疑問を持ったが、同僚たちにはなかなかその疑念を理解してもらえなかったため、抜き打ち的な立ち入り調査を課長に提案した。その結果、申請数が異常に多い企業やそこから試験を請け負っている大学等に対する予告した上での立ち入り調査や生データチェックが始まった。

しかしながら、予告した上で立ち入り調査を行っても記録が廃棄されていたりして、裏付けが取れないことが多かった。その後、多数の企業が大量の申請を取り下げたことは、私が懸念したことが一部では行われていたことを示唆するものと考えられる。当時はまだGLPは検討段階でそれ以上のことはできなかったが、後発品の審査に対してもデータの信頼性確保の点で厳しい姿勢で臨むというメッセージにはなったようである。

規制には定期的な見直しが必要

確かに審査担当者が満足するような綺麗なデータを「創造」することは許されないことではあるが、ここで

重要なことは、不可能に近いことを要求したり、どうしてもこんなことが要求されるのだろうかと言いかしげることや申請資料等として要求したり、単にガイドライン等を書いてあるからとの理由で、見た目をきちんとそろえるために要求したりすることは、不満や苦情のもとになるだけではなく、不正を誘発する可能性があるということである。もちろん不正はいけないことではあるが、

例えば、誰が見ても安全に時速40kmで走行できそうな道路に制限速度を時速20kmに決めたとすると、スピード違反を誘発してしまうのと同様である。スピード違反を犯してはいけないことではあるが、現実離れした規制は遵守されにくいといえる。審査する側も、申請する側もある程度は科学的に納得できるような試験データの要求内容、要求水準というものがあるべきであり、こんなところにもレギュラトリーサイエンスに基づく評価と判断が必要である。

薬事規制は往々にして、古い規制に単に新しい規制を上乗せしたり、規制そのものが時代とともに意味が失われたにもかかわらず既得権化して残っているような、新しい視点での見直しが必要な規制も多々見受けられる。無駄な負荷を減らすことは、単に製造業者や製造販売業者のためだけではなく、行政の仕事を減らすことにもつながる。定期的な規制の合理的な見直しが必要であろう。

(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)