

医薬品開発メーカーへの要望と期待

平山佳伸

Demands and Expectations for Drug Companies

Yoshinobu HIRAYAMA

Ministry of Health, Labour and Welfare, 1-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8916, Japan

(Received September 22, 2010)

We need the surroundings in which we can conduct sciences-based safety measurements and continue to do scientific approach in order to ensure the safety of drugs and put patients and the nation at ease. It is important that we actively conduct clinical trials to evaluate the efficacy and safety of drugs, and supply the results to medical scene quickly. Japanese government draws up some plans to activate clinical trials, and intends to improve national health and promote ability of research and development of drugs. Since activation of clinical trials is important for progression of medicine too, drug companies are also expected to take part in it positively.

Key words—clinical trial; medical information; financial support of drug company

1. はじめに

医療を受ける患者にとって「安心」とは、医師などの医療関係者との信頼関係に依存している。その信頼関係は、提供される医療技術のほかに適切なコミュニケーションから醸成され、そのコミュニケーションのために、医療関係者は適切な医療情報を必要としている。適切な医療情報とは何であろうか。医療が特定の「患者」に提供されると考えるならば、「個の医療」に役立つ情報となる。また、定性的なリスクだけではなく、リスク・ベネフィットとして定量的に評価できるデータは情報の内容を具体化できる点で貴重である。

市販直後の新薬の場合、開発時に収集した情報が基になるが、開発時の治験では、数百から数千人のデータ、合併症がほとんどない患者、年齢制限、重症患者の除外など限定された対象患者からの情報にならざるを得ない。また、開発時は有効性、安全性を集団として評価することが基本とされ、個の医療に役立つ情報は意外と少ない可能性がある。

個の医療には、患者全体よりもそのサブグループの情報がより役立つ。例えば、市販後調査の特別調

査では、高齢者、小児、腎・肝機能障害者、妊婦などのサブグループでの使用調査が行われ、安全情報が収集される。しかし、市販後調査では定量的なデータは少なく、リスクに関する情報が主となり、リスク・ベネフィットをともに評価できるデータは少ないという限界がある。役立つデータとしては、市販後に行われる医学研究から多くが得られている。海外では、市販後の臨床試験が活発で、その試験結果がEBM（根拠に基づく医療）実践に生かされている。

2. 日本における医学研究の必要性

最近の医療においては、EBMが推進されている。種々の医学研究の成果を医療に生かすための考えで、医学研究の内容をTable 1のような6段階のエビデンスレベルに分類し、患者の問題を定式化した上で、その疑問に関する文献を検索収集し、エビデンスレベルも考慮して研究の批判的吟味を行った上で患者に適用するというものである。EBMを誤解して、エビデンスレベルの高い無作為化比較試験で検証された結果のみを重視する風潮もみられるが、エビデンスレベルに対応した取り扱いを行うことが本意である。しばしば、医学的な疑問は、症例報告などから出発し、最終的に無作為化比較試験で検証されるような経過をたどる場合が多い。また、無作為化比較試験を実施するにしても、背景となる

厚生労働省 (〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2)
e-mail: hirayama-yoshinobu@mhlw.go.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウムMS03
で発表したものを中心に記述したものである。

Table 1. Classification of Evidence Levels in EBM

Level	Design of Research
1a	Meta-analysis of randomized controlled trials
1b	At least one randomized controlled trial
2a	Well-controlled cohort study without randomized
2b	Historical controlled cohort study without randomized
3	Case-control study (Retrospective study)
4	Before after comparison, without controlled
5	Case report, Case series
6	Opinions of authorities (including reports of expert committees)

種々の情報がなければ試験計画を立案することもできない。例えば、塩酸イリノテカンの副作用に関するファーマコゲノミクス研究の経過をみるといくつかの教訓が得られる。塩酸イリノテカンの代謝に関係するグルクロン酸転移酵素の遺伝子に変異があると代謝が遅くなって重篤副作用が発生するという可能性を示したのは、名古屋大学の安藤らの後ろ向き研究¹⁾であり、その後、シカゴ大学のグループの前向き研究²⁾で確認されている。これらの結果を基に、米国では2005年6月に、日本ではさらに研究が行われ、2008年6月にTable 2のような添付文書の改訂が行われている。この例からは、市販後にも新たな情報が得られること、ファーマコゲノミクスなどの新たな研究方法により新たな知見が得られること、エビデンスレベルの低い研究も必要であることが認められる。さらに、研究結果に民族差がみられる事例（米国では、*28の変異のみだが、日本では、*28と*6の2つの変異が関係）でもあり、海外の事例に依存するのではなく、日本でも医学研究を行う必要性が認識される事例でもある。

3. 医療に役立つ情報をつくる

医学研究の活性化を考えると、臨床試験環境の整備のみを考えるのではなく、臨床現場の疑問→文献検索→文献にない場合は自ら研究→新たなエビデンスの創出という一連の流れを活性化することを考える必要がある。一般に、エビデンスレベルの低い方法、例えば、症例報告、ケースシリーズ、処置前後の比較、後ろ向きのケースコントロール研究は、費用が少なく、小規模な研究で実施可能である。一方、エビデンスレベルの高い方法、例えば、コホート研究、無作為化比較試験は、支援組織や多額の費

Table 2. Revision of Package Insert of Irinotecan in USA and Japan

<ul style="list-style-type: none"> • USA <ul style="list-style-type: none"> ○ Warnings, Dosage and Administration (Revised in June 2005) <p>“a reduction in the starting dose by at least one level should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1*28 allele.”</p> • JAPAN <ul style="list-style-type: none"> ○ Notice on Usage (Important Basic Notice) (Revised in June 2008) <p>“Since it is reported that probability of occurrence of severe adverse events (especially neutropenia) is raised because of reduced UGT1A1 activity and delay of metabolic rate of SN-38 for patients who have either homozygous (UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28) or both heterozygous (UGT1A1*6/*28) for the UGT1A1*6 and UGT1A1*28 allele which are two types of SNPs of UDP-glucuronosyltransferase, main metabolic enzyme of active metabolite (SN-38) of the drug product, fully pay attention to the patients.</p>
--

用が必要である。

国は、臨床試験の活性化のために、研究費を基礎重視から臨床重視にシフトし、新たな治験活性化5ヵ年計画（2007–2011年度）³⁾を実施して、活性化の拠点となる医療機関の環境整備を推進し、臨床研究に関する倫理指針を改訂（2009年4月施行）⁴⁾して、臨床試験について、倫理委員会機能の強化、被験者保護や透明性の向上を図っている。

このような医学研究に対する環境整備の強化とともに重要なのは、その環境の中で実施する医学研究の内容である。臨床現場の疑問を医学研究にスムーズにつなげる体制を整備するために、まず、自らエビデンスを創出する必要性を感じて実行するような医療関係者の意識改革が必要で、医学研究の裾野を広げる努力をしなければならない。企業は、自らの医薬品に関し、医療関係者と情報交換を活発化し、何が解決されていない疑問であるかをお互いに共有することが必要だろう。また、医学研究の実施の障碍を低くするために、支援体制の維持・整備は必要不可欠であるが、公的な研究費以外に企業からの支援も重要である。さらに、臨床試験の実施にあたっては、プラセボなどの対照薬の資材の提供なども企業の貢献が期待されているところである。一般財団法人日本製薬医学会が2009年10月に臨床研究に関

する提言を出しており、医学研究の内容充実と透明性を確保した資金支援を提言している。医師などの関係者が努力することは当然であるが、それを支援する国、企業、国民の協力が医療に役立つ情報を作り出す医学研究の活性化には重要である。

REFERENCES

- 1) Ando Y., Saka H., Ando M., Sawa T., Muro K., Ueoka H., Yokoyama A., Saitoh S., Shimokata K., Hasegawa Y., *Cancer Res.*, **60**, 6921-6926 (2000).
- 2) Innocenti F., Undevia S. D., Iyer L., Chen P. X., Das S., Kocherginsky M., Karrison T., Janisch L., Ramirez J., Rudin C. M., Vokes E. E., Ratin M. J., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 1382-1388 (2004).
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>, cited 2 April, 2011.
- 4) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>, cited 2 April, 2011.