

会長講演

臨床試験にかかるキャリアパスを考える

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野

川上 浩司

1 米国における医薬品開発にかかる行政

米国における医薬品行政は、今から約 100 年前、単純に偽薬取締りの観点から科学的手法を持ち込んだことに始まる。米国における医薬品行政は、1906 年の Willy act によって、当時横行していた品質の低い医薬品や偽薬を取り締まることを目的として開始している。その後、1930 年に食品医薬品庁 (Food and Drug Administration : FDA) と改称された。1938 年の Food, Drug, and Cosmetic (FD & C) act の制定によって、医薬品は安全でなければならないことが義務化され、1962 年には Kefauver-Harris Drug Amendments によって、FD & C act に医薬品の有効性を求めることも義務化された。これ以後、医薬品の製造、加工、個別包装、保管において製造業者が遵守しなければならない内容が明確化され (Good Manufacturing Practice : GMP)、臨床試験におけるインフォームドコンセントの義務化、医薬品製造業者による副作用の迅速な報告を義務化、臨床試験許可制度が導入された。この時点で、医薬品は安全かつ有効であることを示されることが要求されることになり、現在の臨床試験行政、開発の道筋の基礎が形成されたといえよう。

その後、FDA は産業振興を念頭においた政策も打ち出すことになる。すなわち、1980 年にはバイドール法が施行され、大学などアカデミア研究施設において国家研究費である National Institutes of Health (NIH) 研究費を使用して実施された研究成果を、製薬企業にライセンスを引き継ぐことが可能になるな

ど、経済的インセンティブによる産業振興も開始している。

2 実臨床のなかでの薬剤疫学

薬剤の適正使用におけるデータベースの整備とシグナルの検出は重要であるが、米国では近年、FDA 改革法案のなかで市販後臨床研究と疫学の強化について連邦議会で決議された。これを受けて、行政当局である FDA が IT システム企業から大規模な疫学研究システムを導入して、複数の国内大手医療保険企業との連携を開始した¹⁾。米国で新規に承認された医薬品については、承認以降にデータベースにおいて予測される有害事象報告が登録される。そこで、承認後の時間経過とともに、たとえば、ある薬剤では有害事象が初期から報告されたが、その後は報告があまり出なければ、最終的には予測値より下回ることになる。一方、有害事象報告が徐々に増加して最終的には予測値を超えてしまうということになると、承認取消、市場撤退ということにもなる。このシステムの導入によって、有害事象報告を受けての行政からの指導がさらなる報告件数増加をもたらす、といういわゆるレポーティング・バイアスの問題も解消することができるようになった。

製造販売承認 (市販) 後の安全性監視 (ファーマコビジランス)、市販後臨床試験に代表される医薬品の適正使用調査など、上述のような古典的な薬剤疫学研究は、レギュラトリーサイエンスの重要な領域を担っている²⁾。フェーズ I, II, III といった市販

Personal Experience in the Field of Clinical Trial

Koji Kawakami : Department of Pharmacoepidemiology, School of Medicine and Public Health, Kyoto University

前の臨床試験段階では、介入研究として対象患者を限定した環境の中で試験が実施される。そのため、実際に医療の現場で多様な合併症や年齢などのバックグラウンドを有する患者に処方された際の反応性（リアルワールドにおける事象）を予想できない場合がある。このような市販前臨床試験の限界を踏まえて、実際の医療の現場で薬剤が使用された際の超個人的な副作用や慢性の薬剤反応をきちんと理解するためには、介入研究ではなく、多くの患者を対象とした観察研究を行うことが重要となるのである。現在では、大規模な観察研究を行うための薬剤の反応性の検出（シグナル検出ともよばれる）や電子カルテなどによるデータベースの完備などが、薬剤疫学の推進のための重要な要因であると考えられている。

3 米国 FDA の最近の動向

米国 FDA は、21 世紀にはいってもさまざまな医薬品研究開発支援の政策を打ち出している。2004 年 3 月 16 日には、新薬開発の加速化に向けた基本戦略として、クリティカルパスイニシアティブを発表している。同イニシアティブのもとで、FDA はアカデミア、産業界と協力し、新薬開発の効率化に向けたさまざまなプロジェクトを推進している。2006 年 3 月に発表されたクリニカル・パス・オポチュニティでは、バイオマーカーの開発、臨床試験の効率化、バイオインフォマティクスなどが、優先的に推進すべきテーマとしてあげられている。

さらに、2010 年 10 月 14 日号の *New England Journal of Medicine* 誌においては、“Reviving the FDA”という論説において、FDA が 2011 年予算においてレギュラトリーサイエンス関連予算を、①バイオマーカー、②バイオイメージング、③臨床試験の解析・評価、④薬剤疫学の 4 つの分野に注力して投下、重視することが記載されている³⁾。このうちバイオマーカーについては、特に投薬判断などは比較的容易に開発プランも描けるかもしれないが、治療効果との相関、副作用の予見については、十分な統計学的な考察、計画が必要となろう。また、臨床試験の解析・評価系に関しては、たとえば医療機器臨床試験や稀少疾病で患者数が少ない場合の臨床試験において、ベイズ統計学を研究することも含んでい

る。このような FDA のレギュラトリーサイエンスの動向は、製薬企業としても注意深くフォローアップしていく必要があるだろう。

4 社会保障制度のなかでの医療費

人類の科学技術は日々進歩している。科学技術研究の成果としての発見を、そのまま打ち捨てておかずに人類、患者に届けることは、倫理的観点からも非常に重要である。しかしながら、その社会受容のためには、社会保障制度、すなわち保険医療制度というハードルがある。保険医療制度は、公的な国民皆保険制度の場合には助け合いの精神が基本となっている。すなわち、病気となった者の医療費負担分を、保険費用負担者（すなわち病気にかかっていない者）が支えているのである。ところが、抗体医薬や手術ロボットなど、技術の進歩が高額な医療として適応されるようになると、医療費負担が増大し、仕組みとしての保険制度には限界が生じる。特に、特定の分子標的の発現が疾病臓器に存在する場合にのみ効果のある分子標的医薬品は、当然のことながら、分子標的の発現が疾病臓器に存在しない場合には効果を示さない。それでも、患者は病気を診断されるまで皆同じように保険料を支払い続けている。同じように助け合いの精神を発揮して負担をしてきたのに、いざ病気にかかるとう使用可能な医薬品とそうでない医薬品があるというのは不公平ではないだろうか。換言すると、このような医薬品は、オーダーメイド医療の中核をなすと考えられているが、オーダーメイド医療は公的な皆保険制度にはビルトインされにくいという落とし穴があるのである。すなわち、医療費の増大は、科学技術の発展上避けられない問題であり、諸外国でも同様の課題を抱えているのである。

5 Health Technology Assessment (HTA)

さて、上述のように、科学技術の成果の社会受容のために、特定の医療費や薬価などが適正かどうかを評価することを、Health Technology Assessment (HTA) という。さまざまな方策があるが、代表的なものは費用効果分析あるいは比較効用分析 (comparative effective research : CER) である。CER とは、たとえば、特定の疾患に対する医療行為 A と

B とが一定の治療効果を有すると仮定した場合、A と B とでいずれのほうがかかる費用に対する効果があるかについて、統計学的手法を用いて解析するというものである。マルコフモデルなどの手法があり、疫学研究の範疇で実施されるものである。また、抗がん剤治療などにおいては、患者の生存期間に QOL の観点も合わせた質調整生存年 (quality adjusted life year : QALY) や、従来療法よりも 1QALY 多く得るために必要な追加費用 (incremental cost-effectiveness ratio : ICER) といった指標を用いることもある。

このような疫学研究はアカデミアでも行われるが、社会保障政策のなかでも昨今重要な位置を占めるようになってきている。そこで、英国では National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) という行政機関が 1999 年に設置され、臨床有効性研究や CER を実施している。1999 年には抗インフルエンザ薬である Relenza の評価、2007 年には吸入インスリンである Exubera、2009 年には抗がん分子標的医薬、抗体医薬の Avastin などについて、保険医療に推奨しないなどの勧告を行っている。ドイツでも保健医療サービスの質と効率性を評価する機関として、Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) が 2004 年に設立され、同年、スタチン系抗高脂血症医薬品の評価を発表し

ている。また、公的な国民皆保険をもたない米国においても、オバマ政権に変わったのちに Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) という行政機関を強化した。民間の医療保険会社 (HMO) も独自で行ってきたこのような評価を、政府としても実施していこうというわけである。

6 おわりに

医薬品開発にかかる臨床試験の行政、社会基盤、経済評価について、自身の拙い経験から記した。医療、医薬品に関連する領域、要件は多様であり、さまざまなキャリアの人材を養成、ポスト配置していくことが重要であろう。

文 献

- 1) Brown JS, Kulldorff M, Chan KA, et al. Early detection of adverse drug events within population-based health networks : application of sequential testing methods. *Pharmacoepi Drug Safety* 2007 ; 16 : 1275-84.
- 2) Urushihara H, Kawakami K. Development Safety Update Report and proposals for effective and efficient risk communication. *Drug Safety* 2010 ; 33 : 341-52.
- 3) Okie S. Reviving the FDA. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1492-94.