

ジャーナリストの目

鑑真像にみる薬の文明

読売新聞解説部次長
水巻中正

今夏、岐阜県にあるくすり博物館と都内で催されたくすりの歴史展を訪れる機会があった。

博物館には、薬に関する内外の歴史や人と人を結ぶ貴重な資料が4万点余、2万数千冊の文献が収集、保存され、くすり展では中国医学の伝来の歴史や長崎にやってきたオランダ人によって紹介された蘭方医学の実物を目にすることができた。

中国の想像上の神獣といわれた白沢。杉田玄白や前野良沢らがオランダの医書ターヘル・アナトミアを翻訳して出版した「解体新書」などは、まさに、歴史の「証品」。和漢東西の生薬標本はくすりか、もつ歴史の重さを物語るに、十分すぎるほどの量だった。

中でも、心を揺さぶったのは天平勝宝5年(753)12月20日、遣唐船の帰航に便乗し、大伴古麻呂にともなわれて来日した唐僧の鑑真(687~763)像である。奈良朝につかえ、唐招提寺をひらき、わが国律宗の開山となった鑑真だが、胸を打ったのは、仏教と医薬の普及にかけた不屈の精神力だった。その一部始終は、井上靖の名作「天平の甕」に出てくるので読まれた方もあるかもしれない。

く海上は波浪高く、それでも桑石山へ着くだけ着いたが、岸には岩礁が散らばっていて、船を近づけることはできなかった。(略)夜が明けてみると、船に積み込

んだものは悉く浪にさらわれていて、食糧もなく飲料水もなかった。人々のいるところは大岸壁の裾の荒磯で陸伝いにどこへ行きようもなかった。飢餓と渇きに苦しみながら、185人の乗員は狭い荒磯の上に座って3日を過ごした。

季節の暴風雨に遭って難船、失敗を繰り返して両眼を失明した鑑真は6度目の挑戦で難波(大阪)に到着した。66歳だった。

中国から持ってきた薬物は、麝香、沈香、甲香、胡椒、阿魏など多数。これほど膨大な薬を持って日本海を渡ってきたのは、これが最初といわれ、同じものがいまも法隆寺や正倉院に保存されている。瞑想にふける鑑真像に接するにつけ、薬の文明を感じざるを得ない。

博物館の図書室。製薬、処方、治療の三法が記されている三法方典(文化10年=1813)、西欧の化学を初めて紹介した宇田川榕庵の訳書「舎密開宗」(天保10年=1839)などにまじって近代医学の書がずらりと並んでいた。

タカジアスターゼ、アドレナリンの発見者である高峰讓吉やオリザニンの発見者、鈴木梅太郎らの名が脳裏に焼き付き、歴史とともに歩んできたくすりの記録に圧倒された。

私がくすりの歴史、歳時記にのめり込み始めたのはまったく偶然からである。1989年3月11日付け読売新聞の「吉野ヶ里遺跡」の原稿中に、大量の水銀朱が発見され、それが中国では皇帝が黄金以上に珍重した不老不死の貴重な仙薬として使われていたものらしいとの記述を発見したのがきっかけだ。

それ以来、仙薬を書物で調べ、中国の「始皇帝本紀」に出てくる徐福に興味を持っていた。そして、くすりとは一体、何なのか。

世界の主要製薬会社が始めた、「RAD-

AR」運動についても、半分は好奇心からである。「奇」と言われるくすりを、より広く深く知りたいという興味が、取材へと足を運ばせた。

内藤祐次会長のインタビュー記事を、今年2月に載せた際、読者から、「製薬会社が副作用問題に熱心に取り組んでいるのを知って感動した」との手紙をいただいた。

今年7月に開かれた日本RAD-AR協議会のワークショップの解説では、「大手製薬メーカーに少し甘すぎるのではないだろうか」「もっと、活動を積極的に書いて、啓蒙してほしい」等の賛否両論が寄せられた。国民は予想以上に薬問題について関心をもち、製薬会社に期待感を抱いていることがうかがえる。

「医者からもらった薬がわかる本」といった薬の本が爆発的な売行きをみせているように、薬への関心は高まる一方だ。それに伴い、医薬品のリスクとベネフィットの評価、分析および対応等は避けては通れない。

日本RAD-AR協議会への参加社は19社だけだが、もっと多くのメーカーが参加すべきだと思う。少なくとも、日本製薬工業協会に加盟している社すべてが参加しないと、データベースの構築もできないし、国民に正しい副作用の情報伝達が不可能である。

国際機関の設立は必要かつ不可欠だが、そのためにも、まず国内の組織化を急ぐべきだろう。

最後に提案だが、RAD-ARという名称はそれとして、もっと国民、製薬会社社員にわかりやすい会の名称、キャッチフレーズを考えてはどうだろうか。

JR東日本のコマーシャルではないけれど、「もっともっと」、そうしないと、横文字の氾濫の中で、せっかくの「文明」がかき消えてしまいかねない。

次号の予告

次号のRAD-AR Newsは、日本RAD-AR協議会の平成2年度年次報告の掲載と、平成3年度活動計画の紹介を中心にして、1991年3月に発行する予定です。

メディア・ワークショップ『医薬品の副作用を考える』開かる
副作用発現の解明に市販後調査の重要性を強調

平成2年7月31日、医療問題に関心の高いジャーナリストを対象とするメディア・ワークショップ「医薬品の副作用を考える」(主催:日本RAD-AR協議会)が、KKR東京竹橋会館で開かれ、予想を上回る135名の参加者があり、有意義な催しとなりました。

このワークショップは、医薬品に対する社会の理解と信頼の向上を活動目的とする当協議会が、医薬品の本来的な有効性と限界に対する社会の合意形成にとって、メディアの果たす役割は極めて大きいので、それらに関与される人々に対するアプローチこそ緊要という認識のもとに開催されたものです。

今回は、とくくセンセーショナルにとり上げられ易い医薬品の副作用について、医薬品の本質、副作用発生のメカニズム、その種類と同定、さらに副作用情報の収集とフィードバックなど広範な問題が、医学・薬学・行政等の専門的な立場から解説されました。

〈テーマと演者〉

- 1.市販後医薬品の安全対策:厚生省 薬務局安全課長 海老原 格氏
- 2.医薬品の副作用:千葉大学 薬学部教授 山崎 幹夫氏
- 3.医薬品副作用の評価:慶応大学 医学部教授 本間 光夫氏
- 4.薬剤疫学とRAD-AR:同協議会 運営委員会副委員長 武内 哲夫氏

メディアの支援こそRAD-ARの
活力源

まず、内藤日本RAD-AR協議会会長は、開会の挨拶でメディアと製薬業界との関係にふれ、「社会のすべての事象は、あらゆるメディアによって正しく報道されなければ、社会に誤った認識を与えるばかりでなく、社会に大きな損失とリスクをもたらす」との前提に立ち、製薬業界はメディアに対して本質的に医薬品がもつリスクとベネフィットに関して「文字どおりインフォームド・コンセントを繰り返す責任がある」と述べました。そして、忍耐強い努力を要するRAD-ARプロジェクトの推進にとって「メディアの皆様の鞭撻こそ我々のエネルギー源である」として、一層の理解と支援を要請しました。

副作用の苦しみからの
解放を目指す

続いて、国際的なRAD-AR活動の推進者であるCIBA-GEIGY社(スイス)のフォン・ヴァルトブルグ博士は特別講演の中で、RAD-ARの最大の目標は患者を副作用の苦しみから、また医療関係者を副作用発生のリスクから解放するための努力を、製薬業界自らのイニシアティブで行うことであるとして、副作用問

題に対する製薬業界の基本姿勢について次のように強調しました。「医薬品は、使われる人間の生体にとっては全て異物であり、その限りにおいて、いかなる医薬品も大きな便益をもたらす反面、その使い方や個体差によっては好ましからざる副作用の発生を避けることができない。製薬業界は、その事実とメカニズムを、患者はもちろん広く社会に向かって正しく、かつ積極的にアピールすべきである。それを行わずして、副作用発生に際し、ひたすら陳謝するという態度は、製薬業界が取るべき姿勢ではない。」

薬の安全性確保に産・官・学
一致の努力

そのあと本題に入り、海老原課長から、医薬品の安全性確保に対する行政的取り組みについて、主として副作用情報の収集と伝達を中心に現状が説明されました。

山崎教授は、副作用発生のメカニズムについて解説され、また、開発段階における有害作用検出の限界から市販後の副作用調査の重要性と副作用認識のためにリスク学的的確な把握の必要性を強調されました。

次いで本間教授は、臨床例を示しながら有害作用発現の種類と形式および臨床上の対応について詳細に説明されたのち、因果関係判定における問題点として、薬物アレルギーや特異体質に起因する有害作用予測の困難性をあげられました。そして、その解明へ向けての医師側の一層の努力、および質の高いデータの収集と評価の面におけるRAD-ARシステムの進展に期待を述べられました。

最後に、武内氏からRAD-ARシステムの骨格をなす薬剤疫学の概念と研究方法について概略的な説明がなされました。

なお、各氏の講演要旨は3~6頁に掲載しました。

RAD-AR—グローバル時代へ INTERNATIONAL FOUNDATION発足

運営委員会委員長 武市匡豊

私が日本RAD-AR協議会の運営委員長を命ぜられたとき、私にRAD-ARの趣旨を説明された方が“RAD-ARに参加している企業は良い会社、参加していない企業は良くない会社、そういう社会的なレッテルがはかれるときが来ますよ”とおだてられた。そのときは単なる笑話の種にしたが、最近つくづく思うことは、会費を払って運営委員会に入り、それぞれ薬剤師学会、コミュニケーション部会、さらに新設の国際部会等に所属して、ボランティア活動でRAD-ARの新しい領域を開拓し、さらにその輪を広げている方々の努力を見るにつけ、これだけ善意のGIVEを払っている会社には、本当に“良い会社”のレッテルをはってもらわなければ困ると切実に感ずることである。一日も早くRAD-ARに参加しているメリットが現実のものになるとともに、コミュニケーション部会にお願いして、“これらの会社がRAD-ARを支えているのですよ”という、参加企業のイメージアップをアピールする作戦を考えてもらいたいと思っている。

ところでこれからRAD-ARを日本に導入し、定着させることを考えると、大きな基盤づくりが2つ必要だと思う。その1つは、小さなデータ・ベースのパイロット・トライアルのようなものとはともかく、本格的に大型のデータ・ベースを

構築するときには、やはり産・官・学の協同による事業化が必須であり、その体制づくりを逐次構築していく必要があること。いま1つは、RAD-ARの国際機構づくりだ。各国のRAD-AR組織（単一企業で参加している企業を含む）が連繫し合い、グローバルにRAD-ARを充実し、拡大していくためには、どうしても国際機構が必要であり、かねてその構想が練られていた。去る7月28日、その構想に基づく「国際Foundation」をいかなる機構にすべきか—まず日本RAD-AR協議会の意向を質したいとして、Prof. W. P. von Wartburgの一行が来日された。ウィーク・エンドを挟んでのスケジュールになったため、7月28日(土)には、私の伊豆の山荘に一行を招き、Japanese Styleによるホームステイを経験してもらった。一行はProf.のほか、Dr. J. Drolshammer(Lawyer)、Dr. & Mrs. D. Taylor さらにお手伝いに駆けつけて下さった日本チバガイギーの住さん、エーザイの千代さん、通訳の中村ゆかりさんたちであった。仕事に関するディスカッションもさることながら、馴れない家族が、初めて日本でのホームステイを経験される外国の方々を迎えての珍妙な歓待ぶりは、それだけの紹介で一文がつかれるが、今回はとりあえず2日間、通算5時間に及ぶ論議を経て構想され、その

後スイスでの国際的な調整を経て描き出された国際Foundationの基礎的な組織と機能を簡略にご紹介しておきたい。なおこのFoundationは、日本RAD-AR協議会の内藤会長ほか3名がFOUNDER(注)になって、去る9月末、ジュネーブで創設の手続きがとられ、国際活動のスタートが切られたことをご報告しておきたい。

(注)

FOUNDERS—

International Foundationを創設させるために必要とされる創始者群。

Foundationが創設されればEXECUTIVE-COUNCILのメンバーとなる。(とりあえず初年度について)今回は、日本RAD-AR協議会の内藤会長のほか、Prof. W. P. von Wartburg, CIOMSのDr. Zbigniew Bankowski, さらにアメリカのProf. Judith Jonesの4名によって編成された。

①EXECUTIVE-COUNCIL

最高の議決機関—RAD-AR Consortiumから3名、Overseersから3名、さらにFOUNDERSの4名を加え、とりあえず10名で構成される。このうち日本のメンバーはFOUNDERとなった内藤会長と、日本RAD-AR協議会を代表する1名(運営委員長の武市)の2名が就任する。

②RAD-AR CONSORTIUM

International Foundationに加盟する単一企業(欧米ではこの形が多い)および日本RAD-AR協議会などが同列で参加して編成する。COUNCILにBOARD MEMBERを3名推薦する。

③BOARD OF OVERSEERS

グローバルな顧問団。世界的に学識経験、さらに行政とも連繫の深い権威者を充てる。日本からは日本医師会副会長三島清一先生、ならびに日本製薬工業協会専務理事代田久雄先生の就任が求められている。

④PROGRAM ADVISORY PANEL

世界の専門家をグループ化し、協力を求める。日本からは帝京大学医学部教授清水直容先生の就任が求められている。

⑤FINANCIAL AUDITORS

必要とされる監査機関。

⑥SECRETARIAT

すでに始動している。日本RAD-AR協議会のDr. D. Taylor副委員長が「国際部会長」の肩書きでサポートするとともに、日本RAD-AR協議会との密なる連繫をはかる。

⑦～⑧ 早急には難しいので、将来の構想として考えていく。

RAD-AR'S Forum

メディア・ワークショップ講演要旨

市販後医薬品の 安全対策

厚生省安全課長
海老原 格氏



副作用のない医薬品は 存在しない

まず、医薬品の特徴について、いくつか挙げてみる。

医薬品が一般の商品と異なる点は、第一に、知識集約型の商品であるということと、直接生命に関連する商品であるということである。したがって医薬品は、そのものだけで存在するのではなく、それとともに十分な情報というものが付随していなければならないのである。

次に、医薬品は大きく分けて三つに分類できる。第一は、病気そのものを治すという性格を持つもので、具体的には抗生物質や化学療法剤などが挙げられる。第二は、病気そのものを治すのではなく、症状を治すもの、例えば血圧降下剤などである。第三は、病気を未然に防ぐという性格をもつもので、具体的には保健薬や予防薬などである。以上の三つのカテゴリーのうち日本の保険制度の中で使われている医薬品を見ると、病気そのものを治すというものが、種類として少ない。

次の特徴は、効果だけあって、副作用が全くないという医薬品は存在しないということである。さらに医薬品と人とのかわりあいを考えると、医薬品というのは純粋で常に一定の品質を保たなければならないという厳しい条件が付けられるが、しかし、それが使われる人間、患

者を考えると彼らは純粋でなく、また個体差があり、彼らの品質は一定とはいえない。よって各人の条件、要素、例えば性や年齢、病態、遺伝的素因などに合わせた医薬品の使い方にならざるを得ない。それだけに、常に症状や人に合わせた使い方、効果と副作用とを計りにかけた使い方方を第一に考えなければならない商品なのである。

薬物療法をうまく行なえるかどうかは、ひとえに医薬品の使い方如何に尽きるのである。医薬品が用いられるときに、患者の内外にわたる条件への配慮が強く求められている。最近、特に内への条件がいわれている。外とは患者に医薬品が摂取される前の段階をいい、配合禁忌の問題に配慮が必要である。内とは患者の体の中に医薬品が摂取されてからの段階をいい、相互作用や血中濃度を調べる必要がある。医薬品が問題になるのは、医薬品が薬品棚にある時ではなく、患者に摂取された段階からである。いかに良い製造施設で良い品質の医薬品がつけられようとも、それで終わりということでは決してないのである。

医薬品の副作用の定義は非常に難しいが、狭義的には薬本来の作用、薬理作用の一部ではないかと考えている。

薬理作用のうち一般的に、大きな、主な、強力な作用を有効性と呼び、小さい、副次的、弱いといった作用を副作用と呼んでいるのではないと思う。しかし、強い、弱いという立場も、ある事象や症状を考えたときには逆転する場合があり、一概に示せないのが副作用といえる。広義的には、医療担当者の使い方の問題やそれを服用する患者側の問題も含まれてくると思う。

副作用問題への 行政的取り組み

さて、副作用問題に全世界が目覚めたきっかけは、1962年のサリドマイド事件である。この事件は全世界的に大きな波紋を呼び、WHOではこれを契機に、医薬品の安全対策は世界共通の問題であり、

世界的レベルで取り上げる必要があるとして、各国に安全性確保の方策をとるよう勧告したのである。その勧告の内容は、副作用について国家の水準による正確な評価をする機関を持つ、組織的に収集できる体制をとる、そして何らかの措置をとった場合にはそれをWHOに報告する、という三つである。

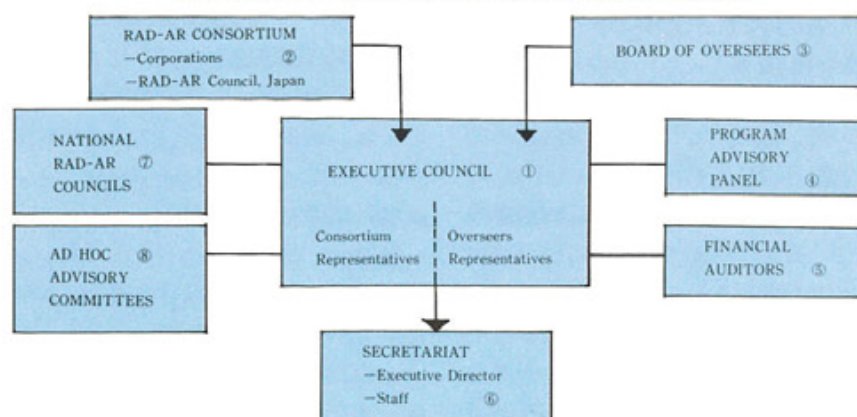
これを受けて我が国では、1967年3月に副作用モニター制度発足、同年10月新薬製造承認後の副作用報告義務制度をスタートさせ、1972年4月国際医薬品モニタリング制度に加盟した。さらに1979年に薬事法の一部改正が行われ、医薬品製造業者の副作用情報等の収集、伝達、報告が規定された。それに至った原因を振り返ってみると、その当時、副作用被害の多発ということで、医薬品の安全性確保の重要性というものと同時に、不可逆的に発生する副作用による被害の迅速な救済というもの非常にクローズアップされたことにある。かくて法律的には副作用情報を何らかの形で収集し、それを伝達するという制度が整ったのである。

副作用情報の収集、評価、伝達

副作用情報というと、第一段階は収集をする、第二段階は得た情報を評価する、最後の段階がその評価された情報を伝達するということに分けられる。

副作用情報の収集には、厚生省を中心にモニター制度と企業報告という二つのルートがあるが、基本は因果関係が不明であっても、なるべく幅広く集めるということである。モニター制度では、2,908(平成2年現在で診療所も含む)の医療機関から任意に情報をいただき、また、企業報告では薬事法の規定にのっとり、企業が医療機関から得た情報を厚生省に提出する。モニターからの報告は平成元年で1,332件であり、モニター数から考えると、医療機関の副作用に関する取り組み方は未だしの感がある。企業報告には、薬事法69条関係で重篤な副作用について、きちんと報告しなければならない部分と、

INTERNATIONAL MEDICAL BENEFIT/RISK FOUNDATION RAD-AR



再審査制度の中で得られた副作用を定期的に報告する部分とがある。69条関係の報告件数は平成元年度で2,357件。また再審査関係では、終了したものの過去5年間の累積で副作用は46,900(全症例は144万強)であり、副作用の発生頻度は3%強となっている。

このようにして集められた情報は、中央薬事審議会の医薬品安全対策特別部会と再審査・再評価特別部会で評価を行っている。

評価結果は、できるだけ早く医療関係者にフィードバックする。企業側は行政措置を受け使用上の注意を改訂し、それを医療担当者に伝達し、また、厚生省側としても評価された情報を「医薬品副作用情報」にまとめ、医療関係者に配布している。

副作用情報の伝達の意義を考えると、まず副作用がない医薬品というものは存在しないという基本線にたつて、副作用を医療担当者が知るにより医薬品の有用性が高まる、その医薬品に対して非常にセンシティブな人を最初からピックアップできる、そして何といっても大きいのは患者に対するメリットということである。せっかく世に出てきた貴重な医薬品の恩恵を国民に十分享受していただくという点にある。

副作用というものは本来的について回るもので、医薬品本来の姿を知る上でもどうしてもなおざりにはできないと考えており、またその副作用を医療担当者に十分知らしめ、伝達することが非常に重要である。

この副作用に関して、我が国では、本来医薬品というのは有効性だけであり、副作用はあってはならないものだという考えが未だ強いようである。しかし、今は過渡期にあるようで、この時期を過ぎれば副作用に対する国民のアレルギー反応もなくなってくると期待している。マスコミの方にも、副作用情報の意味や目的をよく理解していただき、取り上げ方を考えていただきたいと思っている。

医薬品と副作用

千葉大学薬学部教授
山崎幹夫氏



医薬品の近代化

現在治療薬がある医療分野128について、調べてみると、大体90%ぐらいの医療分野において40年前(1950年頃)には治療薬がまだなかった、あるいは不便であるという状況であった。医薬の歴史は長いとは言っても、本当に医薬品の近代化が起こり、医療分野で新しく開発された医薬品が利用され始めたのは1950年以後のことなのである。

これにより、結核や胃腸炎などの死亡率は減少したが、悪性新生物や循環器系に関しては減少していない。医薬品がいろいろな分野で新しく開発され、人類に貢献していると言われながらも、実際にはこのような分野への効果を顕著にあらわす医薬品は、まだこれから開発されなければならないのである。

日本における医薬品の近代化について考えると、まず、わが国には漢方薬があり、そこでは医師がマンツーマンで患者の症状をとらえ、症状の変化に応じて処方(サジかげん)を変えていったので、副作用が大きく表面に出ることはなかった。ここにまず日本人が医薬品に対して培ってきた伝統的な感情がある。しかし、このようなマンツーマン医療は限られた人だけが受けられたものであり、我々が目指す近代医療では社会の構成員全員が平等に医療の恩恵を受けるものでなければならない。それから、医薬品の開発も個々の患者の症状の変化に対応した医薬品を求めるといっても、ある病気に対して有効な医薬品を開発していくという

形に変わり、多数の患者を対象に大量生産を行なうようになってきた。さらに医薬品の近代化の重要なポイントとしては情報の問題がある。医薬品は化合物であるが、その化合物が価値を持つためには、効力とか副作用などに関する情報が伴わなければならない。逆にいえば、正確な情報を的確に把握しない限り、近代的な医薬品を正しく行使することはできないことになる。

医薬品の開発確率は7,167分の1

医薬品が開発される重要な段階として前臨床試験があり、薬理学的試験と毒性試験が行われる。薬理学的試験では効力が把握されるが、毒性試験では主として実験動物を使い安全性を確認するのである。しかし、動物試験で確かめられた薬効とか安全性を、そのままヒトに適用することはできないので、ヒトでのデータを得るための臨床試験が行われる。臨床試験は第I、II、III相と分かれ、第I相ではボランティア、第II相では少数の患者、第III相では多数の患者を被験者として実施されるのである。二重盲検法も適用される。

こうした経過を経て医薬品が成立していくわけだが、最終的に市販の段階までいける医薬品は最近の日本製薬工業協会のデータによると、495,550の候補のうち大体69であり、7,167分の1に過ぎない。振るい落とされる薬の主な原因は、現在では安全性の問題が大きいといえる。医薬品の承認申請に必要な資料でも、急性、亜急性、慢性といった一般毒性および生殖とか依存性、抗原性など特殊毒性に関する詳細なデータを必要とされるし、また、薬理試験の目的には、効力を確認すると同時に副作用を見極めるという役割も含まれているのである。

試験段階での副作用予知の限界

それでもなお医薬品には副作用が存在する。我々は治療の目的に医薬品を使うわけだが、その目的以外にいろいろな意図しない作用が出てくる、あるいは症状に別の意味で悪い影響を与えるような作

用が出る場合、これを有害作用という。有害作用発現の原因には、過量投与とか、特異体質、薬物アレルギー、二次作用、相互作用、奇形発生、発ガン性などがあるが、これらは全てを副作用というのではなく、副作用とは、厳密には医薬品が効力を及ぼすメカニズムに伴って起きてくる作用を言うのである。一般的な副作用の概念には、この狭義の副作用を超えた有害作用全部が含まれているのではないかと思う。

投与された医薬品は、吸収されて次第に血中濃度を上げていくが、ある濃度で有効濃度に達し、それ以上の濃度では過剰となり、さらに上がると中毒量に達して有害作用が発現し、さらに上がると致死量に至る。有効濃度はできるだけ長く保たなければならないが、低くても高くても良くないという量的な問題が医薬品の有効性と安全性を論ずる場合には極めて重要である。

医薬品の副作用を予知しようとするためには、実験動物に頼って薬理試験、毒性試験を行う。ところが、動物の種類によってデータが違ってくると、動物とヒトとの差は大きく出てしまい、そのデータは一律には適用できない。

それでヒトでの臨床試験が行われることになるわけだが、例数が少ないと副作用が見逃されてしまう可能性がある。しかし、臨床試験の例数を多くとることは大変難しく、特に症例の少ないオーファン・ドラッグ(稀用薬)だと、とてもできない。したがって、副作用を正確に予知することは非常に難しいことであり、そこで、副作用を確実に把握するために市販後の医薬品監視の重要性が今後ますます大きくなっていくだろう。

副作用の本質的認識とリスク学

最後に、医薬品の副作用を本質的に認識するためには、リスク学を学ぶ必要があるのではないかと思う。リスクとは、第一に未知に対する恐怖によって生じるので、これは実態を的確に認識することによって、低くすることができる。第二に危険性が大きくても身近にあるもの、また自ら選択したリスクについては容認できる

という事実がある。例えばガンの患者は、リスクの大きい医薬品でも許容するということがあり得る。第三にマスメディアのリスクの取り上げ方は、犠牲者指向型である。第四にセンセーショナルな内容を好むということがある。副作用のリスクについて考えるとき、リスクの理解と処理を誤ってパニックを招くということは大変危険な状況といわねばならない。長い目で医薬品が我々の健康にどのように寄与してくれるかというベネフィットを考えていくことも、リスクをどう処理するかにかかわってくると思う。

今後、医薬品はますます先鋭化され、取扱いも難しくなっていくが、医薬品にとって重要な情報をどう取り上げるかがこれからの医薬品を活かす重要なファクターになると思われる。

●●●

医薬品副作用の評価

慶応大学医学部教授
本間光夫氏



有害作用発現の種類と形式

最近、有害作用という言葉が使われているが、これは、広い意味での副作用と我々は理解している。

薬物を、生理的な機能の変化を期待して病気の予防、診断、治療に使ったとき、ヒトに予期し得ない有害な反応が起きた場合に有害作用と言っている。

狭義の副作用とは、薬物が本来持っている固有の薬理作用に基づいて起こってくる目的とは違った作用であり、大体が予測可能なものである。

ところが、特異体質や薬物アレルギーとなると、予測することは非常に困難で

ある。過量毒性とは違い、これらは用量依存性がないわけだが、これが社会的な問題になると非常に怖い副作用ということになる。

副作用とは、常用量のもとで起こる薬の毒反応であり、用量反応性であってもなくてもよいと定義される。また、過剰投与によるものとか、目的とする効果をもたない薬による有害作用は、副作用から除くことになる。

厚生省の副作用調査委員会では、副作用を自覚症状や他覚症状でどのようなものがあるかという出現症状と、いろいろな検査所見との組み合わせで、細かくグレード分けをしている。しかし、このようなグレードに分けたとしても、一日一日と症状が変化する可能性があるため、あるときに評価した副作用のグレードは、翌日に違うということになりかねない。したがって、もう少し大雑把に分ける方法が適切ではないかと思われる。

副作用の頻度を外国の成績で見ると、報告者により最低1%、最高30%といろいろである。入院患者を調べてみると、全入院患者の3~7%は薬の副作用で入院している。そのうちの10~20%は重症で、死亡の程度は不明であるが0.5~0.9%程度と推定されている。

副作用を年齢との関係で見ると、60才を境にして急速にふえている。副作用の頻度と重症度を患者側の因子でみると、年齢、病気の種類、遺伝因子、これには特異体質などが挙げられ、薬物の因子としては、剤形、投与経路、使用量、期間、生物学的利用能などが挙げられる。

臨床薬理学的に見れば、静脈注射は内服より吸収が早く、皮下注射はその中間であり、吸収が早いほど副作用も強くあらわれる。空腹時は食後より吸収がよいので、副作用もあらわれやすい。

代謝の問題では、先天性に代謝酵素の欠乏や、併用薬剤で代謝酵素活性の誘導・阻害が起こる場合には、副作用が出やすい。前者が特異体質であり、微量でも重篤な副作用が起こる例が多い。また、後者は睡眠薬や抗結核薬などで、その場合、それらと併用している薬の効果がなくなるといえる。

排泄の問題では、腎臓病の患者や高齢者になると、排泄が悪く、血中濃度が長い間上昇して作用が強くなり、副作用が強くあらわれる。

ここで重要なのは薬剤アレルギーの問題だが、薬剤アレルギーというのは薬物の活性が強いほど起こりやすく、予測できないことが多い。しかし、これらの薬を使わなければならない病気がある。その場合は、リスクとベネフィットを評価して使わなければならない難しい問題である。

副作用同定への薬剤疫学の応用

副作用の種類を同定するときは、動物実験などの成績を参考とし、ある程度の副作用を予想して、適切な検査方法を選択することが必要になる。投薬との時間的な関係による副作用の同定には、症状が投薬中に増悪し、中止したら治った場合、その症状はその薬と関係があると判断できる。薬剤アレルギーは、投薬1、2週間後に起こってくる頻度が高いので、参考となる。

薬物反応には、好ましい薬物作用と好ましくないものがある。目先の治療には非常にいい薬でも、長期間使っていると好ましくないものが出てくることがあり、疾患過程と疾患転帰の違いをよく理解して評価しなければならない。薬剤過敏反応は、既往にないかぎり予測がつかない。また薬によってもアレルギーを起こす頻度が違い、予測できないところに問題がある。

血中濃度を測定して、濃度によってその薬剤が原因であるということを同定することが可能になっている。

この方法は、原因薬剤を究明するのに役に立つのである。

長期間連続投与に伴う副作用に関しては、多数例の統計学が必要であり、その点では薬剤疫学への期待が大きい。

その研究方法として、プロスペクティブな分析・評価とレトロスペクティブな分析・評価が挙げられる。前者はコホート・スタディで、対象群を置いてどれくらいの薬が使われ、どのくらいの頻度の

副作用があるかという分析をした質の高いデータをつくるのに必要である。後者は重症なものに対して有効な方法であり、ケース・コントロール・スタディである。

臨床検査成績とか臨床だけで副作用を他の症状と鑑別し、同定することがいかに難しいかお分かりいただけたと思う。したがって、副作用の同定のためには、前もって使用する薬剤の臨床試験の成績をよく理解して、適切な検査を適当な時期に行なうことが必要になってくる。

特に大事なものは、頻度が低く、しかも予期されない重篤な副作用や、あるいは乳幼児、妊婦、老人、各種合併症、特に肝臓、腎臓、血液疾患などの合併症を持っている患者である。また、長期使用で発現する発ガン性や催奇形性などの遅発副作用となると、さらに難しい問題である。

個々の薬理作用から予測できる副作用というものに対しては、一層の努力を積み重ねることで実を結ぶことが期待できるが、薬剤アレルギーや特異体質となると、一般的に全く予測することが不可能である。しかし、遺伝的な因子に関しては、研究は十分進んできている。

市販後調査の問題でも、量だけでなく質の高い情報を得るためにレトロスペクティブなものを取り入れるものとプロスペクティブな研究や調査を取り上げることが今後の課題である。こういう点で、RAD-ARシステムの考え方と厚生省で進めているPMSとを活用して、副作用問題に取り組んでいきたいと考えている。

薬剤疫学とは

薬剤疫学部会部会長 武内哲夫

医薬品の開発段階では、有効性確認及び安全性確保のためあらゆる角度からの検討がなされますが、治験対象の数には限度があります。医薬品の適正使用と患者の利益のためには、発生する副作用を早く、正確に知る必要があります。そのためには、開発段階の情報だけでは不十分で、市販後調査が重要になってきます。

先進各国では医薬品の市販後調査(P

MS)が行なわれていますが、近年この市販後調査も含め、有効性の評価、経済的便益までも包含した医療における医薬品の有用性を広く検討する薬剤疫学の概念が生まれました。

疫学は古くからあり、もともとは流行病を研究する学問でしたが、現在ではすべての疾病を対象として原因・環境などの各方面から研究する学問であります。

薬剤疫学とは、薬剤投与に関連があると思われる疾患を疫学的手法を用いて解明しようとするものです。

また、薬剤によりどのような副作用が起こるか、副作用発生との因果関係はあるかを解明するものです。更に、薬剤の有効性の評価、経済的な便益までも含めた広範な領域を対象とします。

薬剤疫学の研究方法は、以下の通りです。

1. 症例報告
2. コホート研究
3. ケース・コントロール研究
4. 無作為臨床試験

症例報告は、医師が発見した副作用症例を収集するもので、稀なあるいは重篤な副作用の発見に有用です。他の3方法は、副作用との因果関係を明確に出来ませんが、研究成果が出るまで多額の費用と膨大な時間を要します。そこで、それぞれの医療機関でコンピューターに入力されている医療情報を薬剤疫学に応用することが試みられています。これらのデータを基にデータベースを構築すれば、そのリンケージによって対象となる母集団の広範なデータを確保して因果関係の確認や安全な投与方法の検討ができ、またこれらのデータベースの利用により研究が短時間で実施できます。さらに、薬剤の有効性の評価や経済的な便益を明らかにするための多種多様なデータが必要になってきます。

米国や英国では利用できるデータベースはありますが、わが国ではまだないというのが現状です。そこで、健康保険のレセプトデータを薬剤疫学へ利用しようとする試みがありますが、いずれにせよデータベースの早急な構築が望まれています。

第6回国際薬剤疫学会に参加して

東京大学医学部 教授 大橋靖雄氏



本年(1990年)8月10日から13日まで、カリフォルニア州アナハイムで開催された第6回国際薬剤疫学会に参加した。議論されている内容には、製薬会社の立場からは死活問題ともいえるべきホットな話題が多く、筆者の専門とする生物統計学・疫学方法論の観点からは、高度な内容の話題が多く、正直なところ近年参加した数多くの学会の中で最も面白いものであった。会議の概要と所感を簡単に述べてみたい。

会議の参加者は300人ほど、口頭発表数は45件という、規模の点ではこじんまりとした学会であった。こじんまりとした分、総ての口頭発表は1会場でなされ、しかも20分程度の比較的長い発表時間が与えられ、討論も活発であった。名簿が配布された登録者230人の背景をまとめると、地区はアメリカ・カナダが76%、ヨーロッパが18%、アジア・オセアニアが各3%で、アメリカ・カナダのこの分野における優位性をそのまま反映したものであった。専門はMDが37%、PhDが29%、薬剤学博士が12%であり、PhDは疫学・統計学の専門家がほとんどであった。所属は大学・病院が38%、製薬企業が35%、コントラクトラボなどの製薬関連企業が10%、FDA・CDCなどの当局・中立機関が14%であった。

会議は、スタンフォード大学名誉教授であり10年ほど前に処方薬使用に関するアメリカ議会の諮問委員会報告をまとめたMelmon博士の基調報告にはじまり、テーマが似通った幾つかの発表をまとめ

た9つのセッション、ワークショップ、ポスターセッション、現状報告(FDAからAccutaneの問題が報告され、またRAD-ARの活動報告もなされた)などから構成された。とくに興味深かったのは、喘息治療用の吸入ベータ刺激剤Fenoterolの突然死に対するリスクが議論されたセッション、AIDS治療薬に始まったTreatment INDに関するセッション、Benzodiazepinのリスクに関するセッション、非ステロイド消炎鎮痛剤(NSAIDs)に関するセッションであった。

Fenoterolのセッションは、ニュージーランドで頻発した喘息突然死の記述疫学的な紹介に始まり、ニュージーランド当局から出されたDear Doctor Letterにつながったケース・コントロール研究の紹介、方法論上の問題点の議論と新たなケース・コントロール研究の紹介、会社



側の反論、病理学上の問題点の指摘が引き続き行われた。このような問題が、学会において、しかも立場を異にする人々によって公開で議論されることは非常に意義深いことであり、このような“場”として薬剤疫学が今後機能することを予感させるセッションであった。

BenzodiazepinセッションのBergmanらの発表は、アメリカ・カナダにおい

て常套手段となっているデータベース利用の典型事例であった。1987年、Benzodiazepinを常用していたスウェーデンの妊婦から7例の出生異常が発見されたことがLancet誌上に報告された。スウェーデンに蓄積されているデータベースは規模の点で十分でないため、発表者はミシガン州のMEDICAIDデータベースを検索し、2048投与症例中80人の常用妊婦を捜し出し、現状では問題の起きていないことを報告した。

上に挙げた2つの発表は、薬剤疫学が企業で果たすべき役割について一つの示唆を行っているように感じられた。すなわち、副作用の報告に対して受身に対応するという第1段階から、積極的にいけば保険をかけ、データベースを維持・利用するという第2段階に移行し(リユーマチ患者に対するAzathioprine投与例のデータベースを利用した発ガン調査の発表もあった)、さらに有効性・有用性を含む積極的な情報支援の手段としての第3段階に到達するという方向である(Treatment INDによって有効性に関する情報が着実に蓄積する事例が幾つか報告された)。

日本における薬剤疫学は前途多難である。たとえば、データを公共のものとして蓄積しようという考え方が希薄なこと、一部に存在するプライバシーに対する過敏反応、疫学的な方法論や考え方が十分に理解されていないこと、データベースやそのリンケージによって医療サービスの実態が明らかになることへの恐れ、データ発生源である医師や薬剤師に対するインセンティブの問題、……。しかし、日本が今や薬剤の開発・生産の点でも使用の点でも大国となっていることは間違いのない事実である。真の意味での産・官・学の協力によって、信頼性のある情報を世界に提供できるようなシステムを構築する必要があるのではないか、という莫然ではあるが強い思いで帰国した次第である。