



薬機法改定は無効で有害な新規療法を生む

薬のチェック編集委員会

Web資料

2025-7-16

薬のチェック編集委員会

P90

「症例シリーズは、ごくまれな例外を除いて、厳密には検証能力はありません（web資料）。」

この「ごくまれな例外」について解説します。

P90

「症例シリーズは、ごくまれな例外を除いて、厳密には検証能力はありません（web資料）。」

この「ごくまれな例外」について解説します。

例外は、ISDBマニュアル

<https://www.isdbweb.org/sites/default/files/imported/manualfulltextULTIMO.pdf>

第8章、BOX 2 の注釈*aで述べられている以下の記述が参考になる。

*a：症例シリーズの全例または皆無の場合：これは、ある療法の利用前には全患者が死亡していて、ある療法導入後には何人かが生存可能となった場合。さらには、ある療法が利用できるようになる前には何人かが死亡していたが、その療法導入後は死亡が0 人となった場合には、1c に分類されうる。

薬のチェック解説

ただし、たとえば1万人中全員がある年齢までに死亡していた病気に対して、ある治療開始後は10人中1人でもある年齢を超えて生存している人がいるような場合である、この場合も、過去の無治療時の死亡率を歴史的対照群としての比較で $p=0.001$ であり、厳密には症例シリーズ単独ではない。

BOX1: 目標からみた証拠力の強さ (www.cancer.gov)

A. 総死亡(または全生存)

コメント: 患者にとって最も重要. 定義が最も簡単で, 研究者による恣意が入り難い

B-1. 特定臓器別の死亡率

コメント: 臓器特異的介入をする場合に生物学的には最も重要と考えられるが, 総死亡よりも主観的なエンドポイントであり, エンドポイントの決定に研究者(医師)の主観が入りやすい. また, 実際には寿命短縮をしていても, そうした重大な影響を見逃しやすい. 例: 前立腺癌に対するエストロゲン療法.

B-2. 特定臓器別の罹患率あるいは, B-1 との組み合わせ (*a)

コメント: このエンドポイントもまた, 総死亡よりも主観的なエンドポイントであり, エンドポイントの決定に研究者(医師)の主観が入りやすい. また, 実際には寿命を短縮し, 生の質 (QOL) が低下していても, そうした重大な影響を見逃しやすい.

C. 適切に評価された QOL (日常生活動作を, 別の独立指標で評価) (*b)

D. 間接代理エンドポイント

- 1) 無病生存 (Disease-free survival)
- 2) 非進行生存 (Progression-free survival: PFS)
- 3) 腫瘍反応率 (Tumor response rate)
- 4) 適切に評価がなされていない指標 (scale) や測定値

情報源: 米国国立癌研究所ウェブサイトの階層分類に基づいて, ISDB で作成した.

(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/>)

*a: 他の疾患に対する介入にも適用できるようにするために, ISDB マニュアルの編者らが追加したもの.

*b: 「慎重に評価された生の質」が総生存率と結合される場合には, この複合エンドポイントは A-2 として分類することができる.

TIP誌に 掲載した ISDB マニュアル の翻訳

The Informed Prescriber

TIP

医薬品・治療研究会

正しい治療と薬の情報

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

June 2014
Vol.29 No.3

ISSN 0914-434X

新規製剤の批判的吟味: 治療上の進歩はあるのか?

* Reviewing a new drug: Is it a therapeutic advance?

そのデータを批判的に吟味するなど, 特別な吟味・評価能力が要求される.

BOX2 研究デザインによるエビデンスの強さの分類

- 1a. 均質なランダム化比較試験(RCT)のシステマティックレビュー, または大規模ランダム化比較試験(メガ試験).
- 1b. 少なくとも一つのランダム化比較試験(RCT)
2. コホート研究または非ランダム化比較試験のシステマティックレビュー
3. 症例対照研究のシステマティックレビュー
4. 症例シリーズ(低質コホート研究あるいは低質症例対照研究を含む) (*a).
5. 批判的吟味をしていない専門家の意見

情報源: オックスフォード健康科学研究所, Evidence-Based Medicine センター, エビデンスレベルと推奨レベル

[www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#notes]

*a: 症例シリーズの全例または皆無の場合: これは, ある療法の利用前には全患者が死亡していて, ある療法導入後には何人かが生存可能となった場合. さらに, ある療法が利用できるようになる前には何人かが死亡していたが, その療法導入後は死亡が0人となった場合には, 1c に分類される.

元のISDBマニュアル

WHO/PSM/PAR/2005.1

**Starting
or
Strengthening
a Drug Bulletin
A Practical
Manual**

2005



8. Reviewing a new drug:
is it a therapeutic advance?

Box 8.1 Strength of endpoints (ranked in descending order)

- A. Total mortality (or overall survival from a defined point in time)
Comment: This outcome is arguably the most important one to patients and is also the most easily defined and least subject to investigator bias.
- B-1. Cause-specific mortality (or cause-specific mortality from a defined point in time)
Comment: Although this may be the most biologically important in a disease-specific intervention, it is a more subjective endpoint than total mortality and more subject to investigator bias in its determination. It may also miss important effects of therapy that actually shorten overall survival. For example, oestrogens in the treatment of prostate cancer.
- B-2. Cause-specific morbidity alone or in combination with B-1 (*a)
Comment: It is also a more subjective endpoint than total mortality and more subject to investigator bias in its determination. It may also miss important harm induced by therapy that may actually shorten overall survival and/or quality of life.
- C. Carefully assessed quality of life (i.e. assessed independently of other indicators of activity in daily life) (*b).
- D. Indirect surrogates
 - 1) Disease-free survival
 - 2) Progression-free survival
 - 3) Tumour response rate
 - 4) Scales and other measures that are not clinically validated in the specific clinical condition or population (*a).

Source: Based on a hierarchy from the US National Cancer Institute web site at: (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/>)

*a: Added by the manual's editors, to make more applicable to other diseases and interventions. *b: If "carefully assessed quality of life" is combined with overall survival, the combined endpoint could be classified as A - 2.

第8章

8. Reviewing a new drug: is it a therapeutic advance?

Box 8.2 Hierarchy of study design

- 1a. Systematic review (with homogeneity) of randomised controlled trials or single large-scale randomised controlled trial (mega-trial).
- 1b. At least a single randomised controlled trial.
2. Systematic review of cohort studies or non-randomised controlled trials.
3. Systematic review of case-control studies.
4. Case series (includes poor quality cohort and case-control studies) (*a).
5. Expert opinion without explicit critical appraisal.

Source: Based on a hierarchy from Levels of Evidence and Grades of Recommendation by Centre for Evidence-Based Medicine, Institute of Health Sciences, Oxford, UK.

[\[http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#notes\]](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#notes)

*a: All or none case-series (i.e. when all patients died before the treatment became available, but some now survive on it; or when some patients died before treatment became available, but none now die on it, are classified as 1c).

The Informed Prescriber

医薬品・治療研究会

正しい治療と薬の情報

*Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives***June 2014
Vol.29 No.3**

新規製剤の批判的吟味：治療上の進歩はあるのか？

* Reviewing a new drug: Is it a therapeutic advance?

国際医薬品情報誌協会(International Society of Drug Bulletins: 以下ISDBと略)は、企業からの資金提供を受けずに運営されている医薬品情報誌の集まりであり、1986年に設立された。日本からは、設立時にTIP誌が加盟し、2001年からは薬のチェックは命のチェック誌が加わった。2005年9月の第7回総会にあわせて編集発行されたISDBマニュアルは、新しく医薬品情報誌を作るためのマニュアルである。その第8章は、新規製剤の評価方法に関する記述である。新たな医薬品情報誌作りに必要なだけでなく、多くの医薬品情報誌がどのような考え方で薬剤を吟味・評価して情報誌の記事作りをしているかを知る上で参考になる。2005年に作成されたものであるが、その作成の原則は、現在でもそのまま通じるものであり、TIP誌や薬のチェックは命のチェック誌がどのような考え方で記事を作成しているのか、読者に理解していただくためにも大いに参考になるので、その章だけを独立した論説として紹介する。

なお、非臨床試験は、とくにTIP誌、薬のチェックは命のチェック誌で重視していることである。次号で紹介したい

R. H.

I. 序論

毎年市場に出てくる新製品(新成分のほか、既存薬剤の新適応、新剤型、あるいは既存薬剤の用法変更を含む)のうち、既存製剤と比較して、患者に新たな利益をもたらすものはずかしくない^{1,2)}。こうした新製品が既存製剤と比較して、患者に本当に役立つのか、差がないか、あるいは逆に悪い結果をもたらすものではないかを、医療専門職が判断しようとしても、製薬企業の宣伝があつて、適切な判断が困難となっている。

医薬品情報誌(Drug Bulletins)は、新製品のレビュー結果を公表することで、それが本当に治療上の進歩と言えるのか、そしてその新製品を自

分の処方リストに加える価値があるかどうかについて、読者の判断を助けるという重要な役割をはたしているのである。

本論では、新製品を吟味・評価する方法の原則を概説する。これはいま情報誌の編集に携わり、自国での新製品の評価を行うにはどうすれば良いかを模索している編集者のために書かれたものである。記事の計画、執筆、編集のより一般的な原則については、ISDBマニュアル第7章を参照されたい。

多くの独立医薬品情報誌は、新製品について自らが吟味・評価した結果を公表している。そのため編集者には、関連したデータにアクセスし、

そのデータを批判的に吟味するなど、特別な吟味・評価能力が要求される。新しい製剤の吟味・評価に要する時間とエネルギーは膨大なものであるため、医薬品情報誌の編集者は、各人が同じ仕事を重複して行うのではなく、互いに協力して新製品の評価を行ったり、情報を共有することを考慮してもよいのかもしれない。

ただし、ある医薬品情報誌が、別の情報誌の評価結果を利用する際には、その国の事情(例えば、罹患率や死亡率、代謝酵素の人種差、入手可能性、コストなど)についても当然ながら考慮すべきである(この点については本稿のVのA節を参照されたい)。

医薬品情報誌によっては、吟味・評価の特定の側面に熟練している場合がある。例えば、日本の医薬品情報誌(TIP誌と薬のチェックは命のチェック誌)は、薬剤を評価する際には常に前臨床試験(動物実験)の吟味・評価を行っているが、これは特に(人で長期試験がない場合でも)、長期使用した際の害を検出するために役立つ。この点の詳細は、本稿の原本であるISDBマニュアル第8章のAnnex参照(Annexは次号で紹介する)。

II. どのような場合に、新治療が進歩だといえるか？

処方医が新製品を採用するにあたっては、既存の標準治療よりも

優れていると確信する必要がある。新製品が既存の治療と比較して進歩があると判断するための要件は：

- * 効力が優れている
- * 害が少ないか重篤でない
- * 使用に際し利便性が高い or 安全のいずれか、またはすべてに当てはまることである。

治療上の進歩は、それだけを切り離して判断できるわけではない。費用は治療上の進歩とは無関係だが、新製品の吟味・評価を行うにあたって、費用を考慮することはもちろん重要である。評価にあたって、費用をどのように考慮するかはVIで論じる。

A. 新製品で検討すべき事項

新製品の吟味・評価のためには、まず3点を考慮する

1) 本当に必要な治療か？

すなわち、本剤は対象集団において、本当の意味の治療目標を達成するか。つまり、あなたの国の人々の健康を改善するか？これに答えられるランダム化比較試験(RCT)の証拠は通常、ほとんどない(Box 1と2, およびIVの目標から見たエビデンスの強さの項目を参照)。

しかしながら、転帰として死亡を調べた長期観察追跡調査(非ランダム化であっても)を利用できることがあり、これが役立つ場合がある。例えば、血清総コレステロール値 6.21-6.71mmol/l (240-259mg/dL)は、西欧諸国では一般に高値とされるが、日本では、通常の生活を送り、最も死亡率が低く、最も健康な人々に見られる値である(訳註：この点については既にいくつかの長期観察研究で示されている。TIP「正しい治療と薬の情報」14(6):61-70,1999; ibid 16(3):23-25,2001等を参照)。したがって、日本においては、これらの人々を「高脂血症」の

患者と見なすべきではない。

2) 治療が必要である場合、他に有効な非薬物治療はあるか？

3) 薬物療法が必要である場合、標準(またはすでに利用できる)治療は、何であるか？

次のステップは、新規治療が既存の治療法よりも効果的であるか、より安全であるか、便利か、について調べることである。

III. 製剤に関する証拠の収集

A. 新製品についての主な情報源

新製品についての主な情報源は、以下の通りである：

● ISDBに属する医薬品情報誌：他の独立医薬品情報誌がすでに新製品を吟味・評価していれば参考になる。ISDB ネットワーク(www.isdbweb.org 参照)で医薬品情報誌の編集者に連絡のこと。

● 製薬会社：当該新製品の製造・販売会社に、前臨床と臨床試験データのすべてを提供するように要請する。必ずしも要請したものが得られるわけではないが、提供された情報の中には、その製品の否定的な側面を示している重要なデータ(例えば害に関して、あるいは効力がないことを示す実質的な証拠)を発見することがある。

当該製剤が、どのように宣伝されているかが確認できる場合もあり興味深い。メーカーに依頼すれば、広告など、プロモーションの材料のコピーが提供されることがある。直接医療専門職に送られる材料を集めることによって、新製品が、いかに専門学術誌、一般紙・誌、企業のウェブサイト上の情報などで宣伝・広告が繰り返されるかを知ることができる。新製品の効力と害に関するエビデンスは、批判的に評価し、企業が主張している効力や害評価(の正当性について)を比較検討し、情報

誌の記事を執筆しなければならない。(いかに企業の主張には誤誘導があるかについては、次のような事例がある：▼ Is Yasmin a truly different pill? DTB 2002;40:57-9; ▼ Yasmin advert withdrawn—why and how? DTB 2003;41:17-18)。

● 規制当局のウェブサイト：米国食品医薬品局(FDA)、日本の医薬品医療機器総合機構(PMDA)、欧州医薬品局(EMA) (ウェブサイトのアドレスは巻末参照)の情報は役立つことも多いが、フルデータではなく、企業が規制当局に提出する概要情報であるため、重要な知見が除かれている可能性もある(おそらく意図的に)。例えば、タクロリムス軟膏(ISDB マニュアル第8章のAnnex-3.5 参照；次号で紹介の予定)(訳註1)。

● 当局の医薬品評価機関のウェブサイト：英国の医薬品安全性委員会(Committee on Safety of Medicine:CSM)や国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE)などが含まれる(次号掲載予定のAnnexを参照)。

● 出版情報のデータベース(例えばPubMed)：見落としをなくするために、自分自身でデータベースをチェックすることは、常に必要である。(ISDB マニュアルの第7章参照)。

B. 未発表の情報の使用は？

新製品の場合、公表された臨床試験データは非常に少ない。未発表の情報は、アブストラクトだけの場合など、不完全な情報であることが多く、それら情報の使用に関しては、医薬品情報誌の編集者間で意見が異なっている。未発表の情報を回避する意見の編集者が理由とする点は、査読がないので医薬品情報誌の読者が評価できないということにあ

る。しかしながら一方、企業に好都合なデータは不都合な結果(効力がないか／重篤な害がある)よりも公表されやすいため、未公表データを見ない方法では重要な部分を逃す可能性がある。

どちらの方針をとるにしても、情報誌が作成した薬剤評価の根拠を読者が知ることができるように、透明であることが重要である。医薬品情報誌によっては、記事を作成するために用いた情報とその収集方法について説明している。これは読者に役立つし、また、当該記事の主張に反対の意見をもつ読者に対しても、その記事がしっかりとした根拠に基づいて書かれたことを示しうる。

IV. 効力、害、便宜性に関する評価

A. 効力の評価

効力とは、当該薬剤が意図した効果(例えば、寿命の延長、罹患の減少、鎮痛、避妊)をどの程度まで達成できるか記述するものである。

1) 証拠の強さ

証拠の強さは、当該新製品の臨床試験で実際に用いられた、あるいはプロトコール(試験計画書)に記載された主要評価尺度を見ることによって評価する。結果判定法や試験デザイン、あるいは、ランダム化比較試験の実施がしばしば不適切で、結論が信頼できなかったり、妥当な結論が得られない場合がある。したがって、試験結果の信頼性を評価するためには、試験論文を慎重に評価する必要がある。

患者が死亡するような疾患の治療方法について評価する場合、最も明瞭で測定可能な評価指標は、治療が生存を改善するかどうかである。しかしながら、最も適切な主要エンドポイントが生存であるのに、実際の臨床試験では、サロゲートエンドポイント(例えば特定の症状緩和、ま

たは検査データの改善)がしばしば使われる。このような試験が実施されるのは、試験期間の短縮、あるいは対象必要者数を減らすことができるからである。

もう一つの問題は、複合エンドポイントの使用である。例えば、心筋梗塞(definite case)罹患と心筋梗塞死を組み合わせた複合エンドポイント(原因別罹患率と原因別死亡率の組み合わせ)がその 1 例である。当該治療を実施することで実際には全生存(overall survival)を短縮したり、他の重大な合併症を引き起こすような場合、複合エンドポイントを用いると、その治療がもたらす重大な帰

結を見逃してしまう恐れがあるからである。

患者にとっての本当に意味のある重要なエンドポイントは、あらゆる重大なイベント(例えば癌)⁵⁾をもとにした、すべての原因による死亡(総死亡)である。

BOX1 には、エンドポイントの強さの順にみたエビデンスの分類を示す。この順序は、米国国立癌研究所(NCI)の「癌治療の評価に関するエンドポイントの強さ」を基本としたものであるが、他の治療の分野にも当てはめることができる。BOX 2 は、研究デザインによるエビデンスの強さを示したものである。

BOX1：目標からみた証拠力の強さ (www.cancer.gov)

A. 総死亡(または全生存)

コメント：患者にとって最も重要。定義が最も簡単で、研究者による恣意が入り難い

B-1. 特定臓器別の死亡率

コメント：臓器特異的介入をする場合に生物学的には最も重要と考えられるが、総死亡よりも主観的なエンドポイントであり、エンドポイントの決定に研究者(医師)の主観が入りやすい。また、実際には寿命短縮をしていても、そうした重大な影響を見逃しやすい。例：前立腺癌に対するエストロゲン療法。

B-2. 特定臓器別の罹患率あるいは、B -1 との組み合わせ (*a)

コメント：このエンドポイントもまた、総死亡よりも主観的なエンドポイントであり、エンドポイントの決定に研究者(医師)の主観が入りやすい。また、実際には寿命を短縮し、生の質(QOL)が低下していても、そうした重大な影響を見逃しやすい。

C. 適切に評価された QOL (日常生活動作を、別の独立指標で評価) (*b)

D. 間接代理エンドポイント

- 1) 無病生存(Disease-free survival)
- 2) 非進行生存(Progression-free survival：PFS)
- 3) 腫瘍反応率(Tumor response rate)
- 4) 適切に評価がなされていない指標(scale)や測定値

情報源：米国国立癌研究所ウェブサイトの階層分類に基づいて、ISDB で作成した。

(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/>)

*a: 他の疾患に対する介入にも適用できるようにするために、ISDB マニュアルの編者らが追加したもの。

*b: 「慎重に評価された生の質」が総生存率と結合される場合には、この複合エンドポイントは A-2 として分類することができる。

これらのエビデンスの強さには、非臨床試験から得られるエビデンスを含んでいないが、新製品の吟味・評価には考慮が必要である。例えば、薬物動態研究、用量設定試験、健常ボランティアを対象とした試験、毒性試験(BOX4 および Annex 参照: Annex は次号に掲載予定)。

2) エビデンスの信頼性はどの程度か?

臨床試験を評価するとき、エンドポイントの強さによるチェックリスト(BOX1 など)や、試験デザインによるチェックリストを使用すると便利である。JADAD スケール⁶⁾のような単純で確立したスケールは、初心者が臨床試験の質を評価するために使用するには非常に便利である(原註:これは、最初は、システマティックレビューや調査(例えば臨床試験の質の時間的推移など)のために多数の臨床試験を評価するためのツールとして開発された)。臨床試験の評価に際して5つの質問からなる:

- (1) ランダム化されているか?
- (2) 二重遮蔽がなされたか?
- (3) 脱落例に関して適切に説明がなされているか?
- (4) ランダム化については、適切に記述されているか?
- (5) 遮蔽について、適切に記述されているか?

どの質問でも、「はい」なら1ポイントを記録する。3ポイント以上を「質のよいランダム化比較試験」とする。

他のツールは(臨床試験のための)CONSORT statement⁷⁾、(システマティックレビューのための)QUORUM statement⁸⁾がある(QUORUMは臨床試験やシステマティックレビューの報告基準を述べている)。英国の「Critical Appraisal

BOX2 研究デザインによるエビデンスの強さの分類

- 1a. 均質なランダム化比較試験(RCT)のシステマティックレビュー、または大規模ランダム化比較試験(メガ試験)。
- 1b. 少なくとも一つのランダム化比較試験(RCT)
2. コホート研究または非ランダム化比較試験のシステマティックレビュー
3. 症例対照研究のシステマティックレビュー
4. 症例シリーズ(低質コホート研究あるいは低質症例対照研究を含む)(*a)。
5. 批判的吟味をしていない専門家の意見

情報源: オックスフォード健康科学研究所, Evidence-Based Medicine センター, エビデンスレベルと推奨レベル

[www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#notes]

*a: 症例シリーズの全例または皆無の場合: これは、ある療法の利用前には全患者が死亡していて、ある療法導入後には何人かが生存可能となった場合。さらには、ある療法が利用できるようになる前には何人かが死亡していたが、その療法導入後は死亡が0人となった場合には、1cに分類される。

Skills Programme (CASP)は、ウェブサイト[www.phru.nhs.uk/casp/casp.html]臨床試験評価のためのいろんなツールを示している。

3) 具体的な試験デザインは適切か?

●試験で検討した物質(新薬の候補)と、比較群は適切か?

ときには、間違った比較群が用いられる: 例えば、確立した治療(標準治療)がすでに存在するにもかかわらず、非標準治療やプラセボと比較する、あるいは、標準治療でも最適用量以下と比較する、または、より多くの害反応が生じるような高用量の標準治療と比較することは、いずれも誤りである。

試験で使われる製品は、市場に出す製品と正確に同じかどうか、すなわち、同一製剤、同一添加物、同一使用ルートかどうか、なども考慮すべき点である。治療に対するアドヒアランスや害作用の面で影響があるかもしれないからである。

●試験の対象となった集団(適応状況)は適切か?

臨床試験が実施された時の対象集団や、適応疾患は、新製品が実際に

使用される際にも同じになることを意味しない。例えば、インフルエンザ予防のためのオセルタミビル⁹⁾の効力は、高リスク者(例えば高齢、慢性閉塞性呼吸器疾患、心血管疾患と糖尿病患者)については、きわめて限られている⁹⁾。ところが、多くの国で、これら高リスク集団のインフルエンザ予防のために認可されている(訳註2)。

●試験期間は適切か?

慢性状態の治療法の妥当性を判断するためには、長期間の研究を必要とする。試験の目的によって、試験期間が適切かどうかを確認すること。終生にわたるような治療で用いる薬剤(例えば降圧剤や脂質低下剤)の効力や害反応について、信頼性が高い結論を出すのに2か月や3か月の試験期間は不十分である。薬剤の発癌性が認められるようになるまでには、何年もの長期間を要する(訳註3)。

●統計学的検定は、試験目的に照らして適切か?

比較試験は、しばしば、新製品が標準治療に劣らない(非劣性)、または、同程度に有効(同等性)というこ

とを証明するだけのようにしている。これらは、新製品が既存の治療よりも優れているかどうかの判定には役立たない。製薬企業による臨床試験の大部分はこのような試験である。優位性試験は、新製品がプラセボに対してすぐれているかどうかの試験にしか実施されていない。

4) その臨床試験にバイアスはないか？

重大なバイアスがないかどうかは、慎重に考慮しなければならない。バイアスのチェックは比較的容易である：

●試験開始時(ベースライン・データのチェック)：

両群のベースライン・データの違いをチェックする。重要なベースライン・データの差に関して、p 値が 0.05 に近い場合や、0.05 未満となる場合さえしばしばある。それでも著者が「背景データに差はない」と主張している可能性があり、しかも主要な結果の分析に際して、背景因子の差を調整していない場合がある。

●試験期間中の脱落で両群にアンバランスは？：

害反応により試験から脱落した患者を、試験報告で考慮しているかどうかは、非常に重要である。考慮していない場合には、両群の比較性にアンバランスが生じ、結果に影響する(訳註 4)。

●試験終了時の結果の測定：

アウトカムの評価が操作されているかどうかのチェックは、最も重要なチェック事項である。主観的アウトカム尺度が用いられている場合には特に注意が必要である¹⁰⁾。

5) 結果の解釈

著者の「結果の解釈」は慎重に点検しなければならない。著者に利益相反がある場合には、しばしば誤った解釈をする(註 5)。効力判定のための統計的検定、有意水準、信頼区間、

p 値と統計的検出力を点検すること。害の分析に際しては、害反応が使用製剤とは無関係の有害事象として誤分類されていないか、という点をはじめとして、有害事象について害反応の兆候を注意深く検討すること(IV の B 節と Annex を参照：Annex は次号に掲載予定)。臓器別罹患率が、新製品で増加したような場合には、二次アウトカムとしてではなくて、単に有害事象として分類されている場合がある。

論文の著者は、結論の理由や根拠となる引用文献を明らかにすることがあるので、注意が必要である。例えば、ロフェコキシブの VIGOR 試験の著者ら(スポンサー企業の従業

員 2 人と 11 人の paid consultant 有報酬顧問医)は、対照薬剤としたナプロキセンには心保護作用があるを書くことによって、ロフェコキシブの心毒性を隠そうとした^{11,12)}。PubMed などのデータベースでは、タイトルとアブストラクトのみが表示され、論文そのもののデータが掲載されていないために、紛らわしい。したがって、本文を読まずに要約だけでは、いかなる結論もしないこと。

6) 研究者の利益相反は？

利益相反の記述をみること。出版されたものは、製薬会社の従業員や、有報酬顧問専門医によって書かれたものなのか、あるいは利益相反はないと明言した著者によって書かれたものか？ 提示されたデータからは

BOX3 臨床試験の評価に際してチェックすべき事項のまとめ

1. その試験の目的は何か？

- a) 治療は必要か？(Ⅱ .A と BOX1 参照)
- b) アウトカムの指標(エンドポイント)は適切か？(BOX1 参照)
- c) 有効な治療が利用可能か？

2. 研究デザインのエビデンスの強さは？(BOX2 参照)。

3. 具体的な試験デザインは適切か？

- a) 試験の対象物質(新薬の候補)と、比較群は適切か？
- b) 試験の対象となった集団(適応状況)は適切か？
- c) 試験期間は適切か？
- d) 統計学的手法(優越性、同等性、非劣性)は試験目的に照らして適切か？

4. その臨床試験にバイアスはないか？

- a) 試験開始時：ランダム化の方法、両群の比較性(ベースラインデータの差の有無)
- b) 試験期間中と終了時：遮蔽は保たれているか？脱落は害反応の結果では？
- c) 試験終了時：結果の測定が操作されていないか点検を(主観的評価指標が用いられている場合、特に)

5. 結果が誤解釈される要因はないか？

- a) intention-to-treat 解析(ITT)：試験計画書で規定されていたか。結果は ITT を基礎として解析されたか？
- b) 効力の解析で：統計的検定、有意水準、信頼区間、p 値、統計的検出力
- c) 害の解析：害反応が新製品に無関係の有害事象として誤分類されていないか？

6. 研究者の利益相反は？

(完全に)理解不能な結果が記載されている場合には、その理由として、著者に利益相反がある、という解釈が可能である。

BOX3には、エビデンス評価に際して確認が必要な事項を要約した。例えば、全生存率を評価した介入試験が発見できなかった場合には、それが欠けていることを記事で明確に記述することが大切である。しかしながら、データ操作には、ますます洗練された複雑な手法が用いられるようになってきたため(特に製薬会社が後援する試験で)、臨床試験の欠陥をすべて指摘することは、だんだんと困難になってきている¹⁴⁾、という点についても認識が必要であろう。

B. 害作用 (adverse effect) / 害 (harm)

新製品は通常、効力を指標として承認され、有害面の結果については、二次的な問題として扱われている。しかしながら、害作用 / 害を考慮することは、効力と同程度に重要である。「risk リスク」ではなく「harm 害」という語を用いるべきであるとの議論については、Annex-1 を参照されたい(Annex は次号に掲載予定)。

BOX4 に記載したデータの多くは、新製品の場合には公開されていないので、製薬会社に提供するよう要請する必要がある。

効力評価のための試験には通常、何百人程度の患者が対象となるため、まれな重篤害反応、たとえば500人に1人といった頻度の反応を初期の臨床試験で示すことは困難である。理想的には、BOX4 で示したような、できるだけ多くの情報源からの情報で、その新製品の害の完全リスク情報を確認する必要がある。しかしながら、新製品では、重要な情報は未知であるため、用心深く未知

Box4 : 害反応リスクの完全な評価に必要なデータ

- 1) 前臨床データ(Annex-3 参照)
 - a) 化学特性(構造類似性を含む): 重篤な害を生じた薬剤との類似性(Annex-3.2 参照)
 - b) 薬理試験(一般, 有効性, 安全性)
 - c) 毒性試験(急性 / 単回毒性, 亜急性 - 慢性 / 反復毒性試験, 癌原性, 遺伝毒性, 生殖毒性)
 - d) 薬物動態学的データ(吸収, 分布, 代謝, 排出: ADME), 特に曲線下面積(AUC), Cmax, tmax, プロドラッグ, 活性成分, 代謝物について. 肝代謝性か, 腎排泄性か?
- 2) 臨床データ
 - a) ADME, 特に AUC, Cmax, tmax など薬物動態データ. プロドラッグ, 活性成分, 代謝物についても必要. 第 I 相試験データ.
 - b) 用量反応関係を示すデータ
 - c) 第 II 相試験(小規模の, 効力と安全性に関する予備的試験, 用量設定目的試験, ブリッジング目的の試験として実施される)
 - d) 第 III 相試験(大規模なランダム化比較試験).
- 3) 市販後の長期ランダム化比較試験, もしくは, 有効性と安全性のための市販後大規模比較試験(第 IV 相試験).
- 4) 市販後のファーマコビジランスデータ(市販後監視).
- 5) 大規模長期の疫学的観察的な死亡率データ.
- 6) 疫学研究(エコロジカル調査, 症例対照研究, コホート研究): これは市販後に問題提起された害反応の危険性を明確にするために実施される. 例えば, 相互作用の可能性や, 高齢者や小児, 妊婦, 腎不全患者などの高リスク群の人で害の程度はどうかについて知るためである.
- 7) 上記の研究に関するシステマティックレビューとメタ解析.
- 8) 症例報告: モニタリングセンター (FDA や WHO) に送付された害反応症例報告, 訴訟事件の症例(判例報告, 裁判で得られる証拠類)など.

の有害性を斟酌する必要がある。

新製品の安全性については、(臨床試験期間中、つまり)市販までの何年もの間、確実なことはわからない^{15,16)}(訳註 6)。そのため、新製品は常に点検が必要である。市販後、時間の経過とともに様々な情報が利用できるようになり、害反応の程度(リスク)が確認できるようになる。BOX4 にあげた情報源から、できるだけ多くのデータ(一例の症例報告でも)が示唆する害反応のシグナルに注意を払う必要がある。

新製品の害反応の危険性に関する因果関係の評価方法や動物実験データを用いた評価の例の詳細については、日本の医薬品情報誌(TIP 誌と薬のチェックは命のチェック

[<http://npjip.org>])の経験を Annex に載せているので、参照されたい(Annex は次号に掲載予定)。

C. 利便性について

製品が使いやすいことは、患者のために有益といえる。例えば、錠剤を小型にすること、1日の服用回数を減らすこと、皮下注射よりも経口剤とすること、治療期間が短いことなどで、患者が治療計画を遵守する可能性は高まる。使用法が容易になることは保健医療サービスにとってはプラスであり(たとえば、静注製剤であったものが経口剤に代われば、医療スタッフの時間を節約でき、必要器材も減らすことができる)、安全性も高まる(たとえば細胞毒製剤

の場合、使用前に製剤調整の必要がなくなれば、安全性が増す)。貯蔵時の要件(特に気温の高い地域においては)も考慮する必要がある、品質の保持、安全性および取り扱いの容易さ、似たような包装のため異なる種類の薬剤や異なる用量の薬剤を取り違えるリスクを避けることも重要である。

包装に関する評価は、フランスの医薬品情報誌 La Revue Prescrire とその英語版(Prescrire International)を参照されたい：Prescrire Editorial Staff 著、包装の質について：規制当局の無視、Prescrire Int 2005;14(77)：114.、Prescrire Editorial Staff 著、2004Packaging 賞、Prescrire Int 2005;14(76)：66. 患者用情報リーフレット(不十分で理解不能な古い情報のために使用過誤の危険性が高まる)も参照のこと。

しかしながら、薬に使用できることが高い代償を要する可能性につながりうることに留意しておく必要がある。1 日に用いる回数が少ないということは、薬剤吸収に要する時間や、排泄半減期が長いことを意味する。したがって、患者によっては、蓄積して血中濃度が増加する可能性がある。そして、害反応のために中止したとしても、高いレベルの血中濃度がしばらく持続するために、反応がさらに重篤になる可能性がある。例えば、中毒性皮膚壊死融解がさまざまな薬剤で生じる(長時間作用型の薬剤でより重篤例が多い)。徐放性のテオフィリン剤では痙攣が生じやすい。患者にとって薬剤の害/益比率が増加するなら、使い方が容易な薬剤は、総合的に考慮すると、不利な点が大きくなる。

V. 当該製剤の全体的な価値を判断する

上記の 3 つの基準(効力、害、利

BOX5 新製品の利点 / 欠点の総合的評価

例 1 明らかに安全だが、効果が劣る

短期臨床試験では、エトドラク(英国で 1986 年に最初に市場に出た非ステロイド抗炎症剤)は、ナプロキセンと比較して胃障害は少ないと報告された。しかし、後に英国の Drug Safety Research Unit (DSRU) の Prescription-Event Monitoring システムを用いたところ、9109 例の患者のわずか 56% にしか効果がなかった、とエトドラクを評価した。DSRU は、エトドラクの平均常用量(400mg)では、効力を得るためには低用量過ぎると結論した¹⁷⁾。

例 2 ある害反応が減少しても他の害反応が増加する

コキシブ系非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) は、胃腸障害の多い従来型 NSAIDs と比較して、内視鏡で見た場合の胃十二指腸潰瘍や胃のびらんが少ない。疫学的研究からも、セレコキシブは従来型 NSAIDs と比較して上部消化管出血を生じる頻度が低いことが示唆される。しかしながら、長期試験の結果では、セレコキシブは従来型 NSAIDs と比較して、重大な潰瘍合併症(例えば出血や穿孔)を有意に減少しなかった。VIGOR スタディで発見された予想外の知見は、ナプロキセンに比較してロフェコキシブで心筋梗塞が有意に高率に発症したことであった。また、最近回収されたロフェコキシブの使用経験によれば、コキシブ剤による胃腸障害の認容性の良さと重篤な心血管イベント発症リスクには『トレードオフ』の関係があるようである。

(参考資料：コキシブをじっくり検討すること。DTB 2005; 43:1-6.)

便性)はそれぞれ、切り離して考慮することはできない。既存の治療と比較して新製品に利点が大きいかどうかを、総合的に判断しなければならない。例えば、新製品は標準治療と比較して効力がわずかしきすぐれない場合、害反応が標準治療よりも大きければ、その新製品は有用と評価できない。新製品が標準治療に比較して安全にみえるとしても、それは単に使用経験が浅いだけ、あるいは用量が比較的少ない(したがって効果も少ない)ためだけかも知れない(実例については BOX5 参照)。あるいは、新製品は安全性に関して従来のものとは異なる側面を持っている可能性もあり(例えば、肝代謝ではなくて腎排泄性である可能性、あるいは、異なる種類の相互作用が関係している)、それは特定の明確な状況に役立つとみなされうる。

A. 新製品に関して、各国の事情、個別の事情を考慮する

ランダム化比較試験は通常、効力を評価する。すなわちある一定の管理された条件(例えば、詳細に定義された患者が密接にモニターされる)の下で使われるときに示された効力の評価である。したがって、文化や人種など異なる集団に、この研究結果を外挿できるかどうかについては、慎重な配慮が必要である。新製品の価値を考慮する際には、それぞれの国により人々の構成の違い(人種、年齢など)、保健医療システムの違いなどを考慮することが必須である。例えば、年齢や合併症の有無、妊娠、文化、人種、さらには、経済的、その他の因子(診断設備の違い、貯蔵設備など)によっても、介入の効果は変化しうる。

以下は、考慮すべき因子である：

● 薬剤の安全域(中毒域と治療域と

の差)の幅

例えば、ジゴキシンやテオフィリンの安全域は狭く、これらによる毒性はしばしば深刻であり、死亡に至ることすらある。これらの薬剤(例えば重篤な喘息に対するアミノフィリン)の使用には、テオフィリンの血中濃度測定などによってきちんとしたモニタリングが必要である。しかし、薬物のモニタリングが、費用や設備の関係で容易に実施できない場合には、たとえ喘息重積状態であったとしても(特に1年未満の乳児では)、これらの薬剤は安全には使えない。

●薬物代謝酵素活性の人種差：

チトクローム P450 (CYP2D6) は、抗不整脈剤や抗うつ剤、神経遮断剤など重要な薬剤群の代謝に関係している。一部の人々ではこの酵素活性が非常に低いか、欠損しているために、CYP2D6 で代謝される薬剤の代謝が阻害され薬物が蓄積され、害反応のリスクが増加する。例えば、白人の約7%は降圧剤 debrisoquine の代謝酵素活性が低い (poor metabolizer である) が、東洋人ではそうした poor metabolizer はわずか1%しかない¹⁸⁾。

●疾患罹病率の人種差、ならびに治療に対する反応性の人種差：

白人の25%は虚血性心疾患(IHD)で死亡するが、日本人は虚血性心疾患(IHD)では7%しか死亡しない。したがって、たとえ、スタチン剤の効果が白人において証明されたとしても(註7)、そのエビデンスは日本人には外挿できない。そして、これは発展途上国に住んでいる人々にとっても同様と考えられる。

●薬物代謝酵素活性の個人差：

チトクローム P450 薬物代謝酵素 (アイソザイム) の活性には、個人差がある。例えば、CYP3A4 の活性は、最高40倍もの個人間差がある。多

くの薬剤がこの酵素で代謝されるので、個人における酵素活性の差は、その個人における薬剤に対する反応の差となって現れうる。

●重篤な害反応の出現が予測可能か、防止可能か、検出が容易か

もっぱら腎で排泄される薬剤の最適用量は、患者の腎機能に応じて計算することが可能であり、必要に応じて(濃度測定が可能なら)、薬物モニタリングの手法でモニターをすることができる。しかしながら、チトクローム P450 薬物代謝酵素活性の低い人では、薬剤の血中濃度が高くなる危険があることを薬剤使用前に知ることはできない。

●重篤な害反応が出現した際、治療が可能かどうか

多くの害反応は、一旦出現してしまうとコントロールが困難である。たとえば、torsade de pointes 型不整脈、脳内や髄膜内の出血、脳卒中、肺動脈塞栓症、神経障害や神経損傷などである。これらの害反応は、比較的まれな場合であっても、深刻と考える必要がある。このことを考慮した場合、重大かつ不可逆性反応を呈する前に、軽度の害反応が出現する薬剤がむしろ好ましいと考える必要がある。筋緊張異常や静坐不能症(アカシジア)、パーキンソン症状のような錐体外路症状は、軽度の害反応ではないけれども、torsade de pointes 型不整脈よりは、コントロールが容易である。じんま疹やアレルギー性鼻炎の治療に伴って生じる鎮静は不都合な害反応ではある。しかし、非鎮静性抗ヒスタミン剤テルフェナジンの高用量を用いて致死性の不整脈が生じる危険性と、眠気の不都合を比較する必要がある(註8)。

B. 総合評価尺度

情報誌によっては、新製品に関して総合評価尺度を、絵や短文で表現

している。例：BOX6 および BOX7 参照。

VI. 費用

A. 治療上の真の価値(進歩と言えるのか)に照らした比較

費用(価格)は、新製品を使用すべきかどうかを決める際に重要な要素である。したがって、新製品を評価する際、既存薬剤との価格比較を通常含まなければならない。しかしながら、薬剤の選択は、もっぱら新製品の臨床的価値(効力、安全性、利便性)を標準的治療と比較してなされてきた。

通常は、新製品は、標準的従来型薬剤よりもはるかに高価である。具体例は多数ある：抗ヒスタミン剤(鎮静性 対 鎮静の少ない薬剤)、抗うつ剤(三環系抗うつ剤 対 セロトニン再取り込み阻害剤 SRI)、抗アレルギー剤(吸入ステロイド 対 ロイコトリエン受容体拮抗剤)、降圧

BOX6 : La revue Prescrire (仏) が用いているスケール

すばらしい(Bravo)
真に進歩あり(A real advance)
利点あり (Offers an advantage)
有益かも (Possibly helpful)
新規性なし (Nothing new)
判断保留 (Judgment reserved)
不可 (Not acceptable)
[www.prescrire.org]

BOX7: Worst Pills Best Pill (米) の 総合評価スケール

使用しないこと (Do not use)
限定使用 (Limited use)
販売開始後5年間は使用しない
(Do not use until 5 years after
release)

*「使用(を推奨する)」という分類自体がない点に注意
[http://www.worstpills.org/]

剤(利尿剤 対 アンギオテンシン受容体拮抗剤 ARB)。しかし、高価な薬剤に治療的価値が伴っていない例は枚挙にいとまがない。そして、新製品が有害なだけで効力は劣り、ただ高価なだけであるという可能性を常に考慮する必要がある。

同じクラスの新製品がいくつか市場に出回ってくると(例えば鎮静の少ない抗ヒスタミン剤やスタチン、ロイコトリエン受容体拮抗剤、アンギオテンシン受容体抑制剤 ARB など)薬剤名は異なっても、製剤としての差はほとんどなく、「me-too drug (ゾロ品)」と呼ばれる。

費用の比較は、さまざまな方法で示すことができる。棒グラフ(図 1, 図 2, 図 3)や表で示すこと(表 1)もできる。

B. 比較は適切かつ实际的でなければならない

価格は通常、1 日量(または他の適切な用量)、あるいは適切な包装単位で、少なくとも一つの標準治療薬剤あるいは、臨床試験で比較した標準薬剤と比較する必要がある。価格比較は、期間も考慮して比較する。たとえば、長期間使用する薬剤の場合には 1 か月単位など。抗生物質の場合には、実際の治療期間を考慮して比較する。1 日当たりの価格ベースだけの比較は誤解を生む場合がある。

C. 薬剤使用による追加費用を念頭に

製薬企業によって(あるいは国のレベルで)決められている価格は、薬剤を使用する際の総費用の一部だけであることに留意が必要である。例えば、薬剤の使用には器材を要する場合がある(例: 静脈注射)。また、処方をし、調剤し、使用し、モニタリングを行う場合には、医師、薬剤

師、看護師、検査室スタッフならびに患者に対して時間をかけることになる。これら関連経費はしばしば、かなりなものとなる。

VII. 患者が知っておくべきこと

医療専門職用の情報は、医療専門職が知っておくべき情報に限られている場合がある。患者が治療につ

図 1: 新規降圧剤と、従来型降圧剤の 1 か月分薬剤費比較 (日本)

(情報源: 薬のチェックは命のチェック)

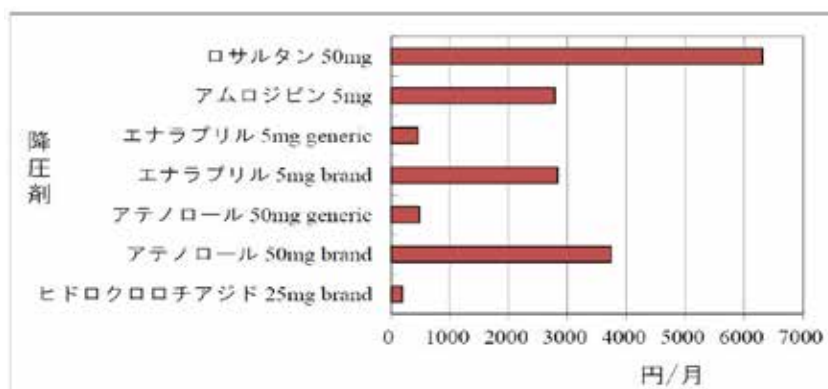


図 2: スタチン剤「me too」の価格比較(28 日分の薬価)

(情報源: Dialogo sui Farmaci; イタリア)

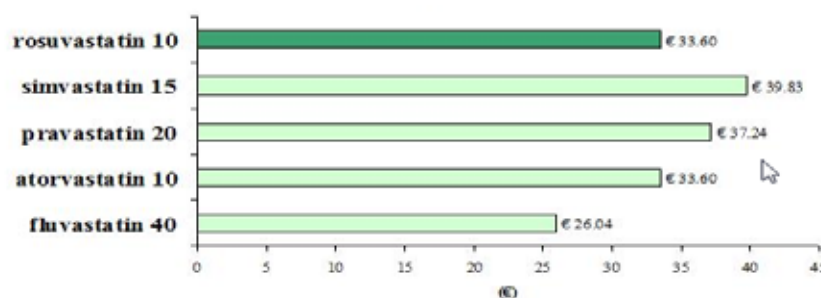
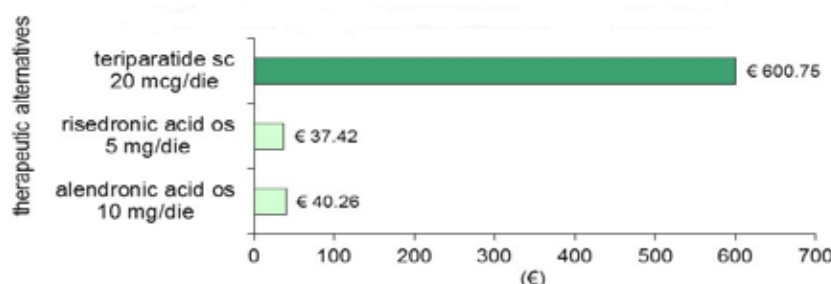


図 3: 新規薬剤 (テリパラチド) と標準薬剤 (ビスホスホネート) の価格比較 (28 日分)

(情報源: Dialogo sui Farmaci; イタリア)



事例紹介: Dialogo sui Farmaci (イタリア)

「me too」新製品(いわゆるゾロ新)が販売されるとき、イタリアの医薬品情報誌 Dialogo sui Farmaci は、新製品と同じクラスの薬剤、例えばロスバスタチン 対 他のスタチン(図 2 を参照)を比較する。新製品が新しい系統の薬剤の場合(例えば、骨粗鬆症用のテリパラチド)では、臨床試験で比較に用いた有効性が似た薬剤の費用と比較する(図 3 を参照)。新製品の臨床試験がプラセボを対照としたものしかない場合には、従来第一選択薬剤(標準治療)と考えられているものと比較する。

(Dialogo sui Farmaci; イタリア [www.dialogosuifarmaci.it])

表1：英国におけるスタチン剤の年間薬剤費用

Statin	承認1日用量	薬剤費
atorvastatin	10–80mg	£246–£613
cerivastatin *a	100–400µg	£169–£226
fluvastatin	20–80mg	£166–£209
pravastatin	10–40mg	£211–£387
simvastatin	10–80mg	£235–£387

* 薬価は Drug Tariff and Chemist & Druggist prices から算出。

スタチンの中間的用量(例：アトルバスタチンやシンバスタチン)の薬剤費は、最大量をいた場合よりも高価な場合がありうる。

情報源：スタチン療法は今？ DTB 2001;39：17-21.

*a: セリバスタチンは2001 世界中で回収された。

BOX8 患者のための情報の例

1. Worst Pills Best Pills (Public Citizen Health Research Group)
[www.citizen.org/]
2. Treatment Notes [www.dtb.org.uk/dtb/tnotes/titles.htm]
3. 薬のチェックは命のチェック
[www.npojip.org/english/check-up1/check-up03.htm]
4. USP-DI (Advice for the Patient) — MEDLINE plus より検索可
[www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html]
5. Healthtalkonline [www.healthtalkonline.org]
6. 健康と病いの語りディベックス・ジャパン [www.dipex-j.org]
7. オーストラリア National Prescribing Service: 消費者に便利な情報源のリンクあり
[www.nps.org.au]

いて何を望み、何をしておく必要があるか、を考えて、医薬品情報誌の記事に組みこむとよい。患者や市民を対象にした医薬品情報誌には、患者のための情報は必須である。医療専門職が患者に提供する情報のモデルを専門家向け医薬品情報誌が用意することも大切である。欧州連合(EU)は、製薬会社が患者用説明書を薬剤パッケージに添付することを法律で義務づけている。しかしながら、この説明書はあまりに長たらく形式的で、本当に重要な情報が隠されてしまっている。

患者のための情報や説明は、薬剤を短期に使用した場合や長期使用で生じる利益と害についての説明が、バランスよくなされていないと見られる。また、個々の害反応

(害反応の結果として生じる症状を含めて)が記載され、どのような場合に薬剤の服用を中止すべきか、あるいは、症状の改善や新たな症状の出現などで用量を調整する必要があるか、などについても記載がなされていないと見られる。

訳註1：ノイラミニダーゼ阻害剤(オセルタミビルやザナミビル)のkokran共同計画チームでは、製薬企業やEMAから得た試験総括報告書をもとにシステマティックレビューを行うことができた¹⁹⁾。これはkokran共同計画でも初めての試みであるが、今後は、このような試験総括報告書をもとにした薬剤の評価も可能となってくる。

訳註2：最近のkokran共同計画

のシステマティックレビュー¹⁹⁾の結果、オセルタミビルを高齢者に予防使用した場合、とくに、精神神経症状、糖尿病悪化(高血糖)、腎障害、徐脈とQT延長、四肢痛など、高リスクの合併症を有する人にとって有害な害反応を生じることが判明したため、むしろ高リスクの人には禁忌と考えるべきである。

訳註3：免疫抑制作用のある薬剤(コレステロール低下剤、アンジオテンシン受容体拮抗剤、タクロリムスなど)による発癌は、使用開始1年以内に潜在癌の成長が促進されて臨床的な癌を生じる短期間の発癌と、7～8年以降に生じる新たな癌がある。そこで、試験開始1年までの癌を除き、試験期間を4～5年とすると、実際には発癌性があっても、プラセボ群との間に有意差を生じないことがあるので、試験期間はきわめて重要である²⁰⁾。

訳註4：二重遮蔽ランダム化比較試験であっても、たとえば、ピモベンダンのような強心剤の場合、重篤な不整脈が生じた場合には、おそらくプラセボではなくピモベンダンと推察可能であるため、その時点で脱落させると、ピモベンダン群の害反応が過小評価される²¹⁾。

訳註5：薬剤に対する評価のし方は、国の各種審議会委員や研究班員になれるかどうか、あるいは学会内での発言力などにも影響しうるため、当該企業に対する直接的な利益相反はなくとも、しばしば誤った解釈がなされる場合があり注意が必要である。特に日本の場合にこの傾向が著しい。

註6：一般的にはこの通りであるが、薬害事件に至ったような薬剤の場合には、承認のために添付した動物実験や臨床試験を点検するとすでに判明していること、1例で因果関係を疑いうる場合が相当に多い²²⁾。したがって、薬害防止の観点から、承

認に用いた資料の早期開示が必須である。最近では、企業のデータ隠し(報告バイアス, 出版バイアス)による効力の過大評価, 害の過小評価の結果, 多くの人々が不要な薬剤を処方され害を被る傾向が著しくなっている。そのため, 情報開示が必須である²³⁾。

註 7: 2004 年以降のスタチン剤のランダム化比較試験では, 白人を対象とした場合でも効果が証明されていない²⁴⁾。

註 8: テルフェナジンは販売中止となった。しかし, 頻度は減少しているものの, 代替薬剤フェキソフェナジンにも, torsade de pointes は生じうる。他の非鎮静性抗ヒスタミン剤も同様である。

参考文献

1. Prescrire editorial group. A review of new drugs in 2004. *Prescrire International* 2005; 14: 68-78. First published in French in la revue *Prescrire* 2005; 25: 139-48.
2. International Society of Drug Bulletins. ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines (in English, French, German, Italian, Russian, Portuguese, Spanish) 2001. Available: www.isdbweb.org.
3. Kusuri-no-Check: <http://www.npojip.org/english/sasahi/20010714.htm>.
4. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine? selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326: 1171-3.
5. Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I et al. Validity of composite end points in clinical trials *BMJ* 2005; 330: 594-6?
6. Jadad AR et al: assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
7. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637-9.
8. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet* 1999; 354: 1896-900.
9. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003; 326: 1235-40.
10. Hayashi K and Hama R. Evaluation of oral anti-allergic drugs in Japan. *Lancet* 1996; 347: 477.
11. Bombadier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8, 2 p following 1528.
12. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 2021-9.
13. Kiess W, Raile K, Galler A, Kapellen T. Insulin Detemir Offers Improved Glycemic Control Compared With NPH Insulin in People With Type 1 Diabetes [letter]. *Diabetes Care* 2004; 27: 2567-8.
14. Sackett DL, Oxman AD; HARLOT plc. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ*. 2003; 327: 1442-5.
15. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe S, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215-20.
16. International Society of Drug Bulletins. ISDB EU: Berlin Declaration on Pharmacovigilance. 2005. (in English, German). Available: www.isdbweb.org.
17. Dukes G, Aronson J (eds). *Meyler's Side effects of drugs*. 14th ed. 2000. Elsevier.
18. Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29: 192-209.
19. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965.
20. Hamazaki T, Okuyama H, Ogushi Y, Hama R. et al. Rethinking Cholesterol Issues. *J Lipid Nutr* 21(1): 67-75 2012
21. 柳元和, ピモベンダンの長期使用は危険, TIP「正しい治療と薬の情報」11: 25-28, 1996
22. 浜六郎, 薬害事例からみた安全政策の推移と課題, 社会医学研究 30 (2): 7-21, 2014
<http://jssm.umin.jp/report/no30-2/30-2-02.pdf>
23. 浜六郎, 人の命にかかわる重要な情報は, 無料で全て公開されなければならない? コクラン共同計画が声明, 薬のチェックは命のチェック速報 No149(2011.10.7)
<http://www.npojip.org/sokuho/111007.html>
24. 日本脂質栄養学会・コレステロールガイドライン策定委員会編著, 長寿のためのコレステロールガイドライン 2014 年版(出版予定)

新製品の批判的吟味：追加資料：害の評価

ISDB Manual (2005) Chapter 8 Reviewing a new drug: Is it a therapeutic advance?

Annex to Chapter8 (Evaluating harm)

前回(2014 年 6 月号)「新製品の批判的吟味：治療上の進歩はあるか?」と題して、ISDB マニュアル第 8 章の本文を翻訳紹介し、解説した。欧米では、薬剤の評価で動物実験、とくに毒性試験の結果を利用する習慣が乏しいため、同マニュアルでは、「害の評価」に関して用いるべき毒性試験などに関する記述が追加資料(Annex)扱いとなった(起草を担当した訳者(HR)の初稿の段階では本文に含めていたのだが)。今回は、害の評価に関して必要な事項を解説した追加資料(Annex)部分を翻訳し、解説を加える。

TIP 誌や「薬のチェックは命のチェック」誌の記事に初めて接した読者からは、「なぜそんなことまで言えるのか?」「極端すぎる」との批判が寄せられてくることもある。しかし、臨床的・疫学的な害のデータが揃っていない段階で、一見極端ともいえることを大胆に予測できたのは、因果関係の判定に前臨床データを積極的に活用してきたからである。

この方法と、それによって導き出された予測が正しかったことは、その後の臨床的・疫学的データによって裏付けられてきた。前回紹介した本文とともに、今回の害の評価の方法についても、じっくりと読んでいただければ、薬剤の批判的吟味を、医薬品情報誌がどのようにして行っているかを理解し、疑問のかなりの部分が解消されるのではないかと考える。2013 年に医学ジャーナリスト協会賞・特別賞を受賞することができたが(<http://meja.jp/>)、その授賞理由はまさしく、こうした実績によるものと認識している。

基本的心構えとしての「リスクというより害を議論すべき」という含蓄の深い言葉も、心にとどめていただきたい。用語は重要である(HR)。

1. 「リスク」より「害」を議論すべき

医療従事者は、治療による利益と害に関する自らの理解や認識を、できるだけ詳しく患者とその家族に話す必要がある。その際、利益や害に関する重点の置き方は、人によって大きく異なるという点を認識してお

くことが大切である。医療介入を薦める医師は、その利益が起こりうる害を上回ると信じて薦めるものである。多くの場合、どのような利益と害があるのかを詳しく説明するには、また、その説明を患者がどう感じたかを知るためには、診察時間は短す

ぎる。そして、多くの医師は、利益と害について明確に説明する技量がなく、また、これらの側面についての重要な情報を持っていないことも多い。

「害」という意味で「リスク」という言葉が使われることが非常に多く、これが曖昧さや混乱を招いている。広く用いられている「利益対リスク比」という表現は無意味である(そのような比は存在しない)。医療介入を行う決定を下す前に、介入による利益と害の重要性を比較検討するべきであり、それは医師と患者が一緒に行うことが理想的である。その他、利便性や費用などの有利または不利な点も重要であるかもしれない。この分析には、利益と害の両方を考慮する際と同じ観点をを用いることが必要となる。これらの観点は明白であるが、一般的に認知されてこなかった。このような状況において、利益または害には以下の 4 項目の観点がある¹(訳註 1, 2)。

1. 害の**性質**，すなわち，症状，重症度，時間的経過(発症，期間，可逆性)
2. **頻度**
3. **発症する人にとっての重大性**
4. **発症を予知，減じ，予防する手立てがあるか，どうすれば利益を最大にできるか。**

訳註 1：上記 4 点に加えて、次の項目で述べる**因果関係**がどのように評価されているかを意識する必要がある。「因果関係なし」という国やメーカーによる評価は、しばしば意図的になされるので、それを信じるとしばしば評価を誤るので注意が必要である。例：タミフルによる突然死や異常行動後の事故死(薬のチェックは命のチェック，No122005 年増刊，TIP 誌 2008 年 7/8 月号，2011 年 7 月号，12 月号など多数)

訳註 2：上記 4 項目(因果関係を加えて 5 項目)は、医療に用いることが適切であると評価できる薬剤についての観点である。一方、日本では(海外でも)数々の薬害事件があり、害のために薬剤としての使用が不適切であるにも関わらず、使用し続けられているものも少なくない(イレッサや、タミフル、非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)系解熱剤がその例である)。これら重大な害の場合には、以下の 3 項目について、検討が必要である(TIP 誌や、「薬のチェックは命のチェック」誌では、常にこのことを意識して、薬剤の害を批判的に吟味してきている)。

1. その薬剤はどうしても必要か?
2. 前臨床段階でわからなかったのか?
3. 市販前にはわからなかったのか?

医師に期待されることは、それぞれの利益と害の性質および確率を知ったうえで、利益を最大化し害を最低限に抑える方法を知っているか、知らなければ調べて見つけることである。しかし、期待する利益と潜在的な害をどうみなすのかを語れるのは(明確に考えるために助けを必要とするが)、患者だけである。医師は利益がどの程度患者にとって重要であるかを明らかにすべきである。例えば、薬剤の服用や手術の利益が「それを受ける時の労力(面倒さ)に見合うものかどうか」、そして特定の害が特定の患者にとって特に危険または耐えられないものであるかどうかなどの点である。人が抱く恐れ、望み、また優先事項は、大いに、そして予測不能なほどに多様である。

2. 害作用の因果関係の評価

薬剤の使用と害作用との関連は、(基本的には)疫学的手法に基づいて評価すべきである(**Box1**を参照)。

これは、一例の臨床症例から因果関係を評価することができないということの意味するものではない。臨床試験において重要な有害反応症例(**訳註6**)が1件ないし数件報告されていることを発見した場合には、医学文献(例えばPubMedやEmbase)で公表された症例シリーズおよび/または疫学的分析研究報告を検索す

Box 1. 因果関係分析のための基準(訳註3)

1. **関連性(Association)**—何らかの疫学的な関連が認められる。バイアスと交絡要因を考慮する。
 2. **時間性(Temporality)**—原因となる事項が、結果となる事象に先行している。その疫学調査は、時間性が証明されるように、適切に計画されているかを検討する。
 3. **一貫性(Consistency)**—異なる集団で、かつ異なる状況の下で(すなわち、場所と時期を異にして)、繰り返し関連が認められる。
 4. **強固性(Strength)**—
 - a) オッズ比が高い(**訳註4a**)
 - b) 有意性が高い(p値が低い)または、オッズ比の95%信頼区間の下限值が高い(**訳註4b**)
 - c) 用量反応関係がある
 5. **特異性(Specificity)**—例えば、サリドマイド胎児障害：関連性が特異である。(訳註5)
 6. **整合性(Coherence)**—他のエビデンスと首尾一貫している：
 - ・他の臨床的エビデンスと矛盾しない
 - ・非臨床的(基礎的)実験から得られたエビデンスと一致している
- *情報源：他の文献^{2,3}による。

ればよい。もし1件とか数件だけしか症例報告が見つからなかった場合には、次のアルゴリズムを用いてそれらを個別に評価することが可能な場合がある(**Box2**を参照)(**訳註7**)。

このアルゴリズムは、臨床試験報告の著者らが、有害事象は研究対象の薬剤とは無関係であると結論付けた際に有用となり得る。著者らが治療とは無関係であると誤って分類した有害事象が、このアルゴリズムを使うと疑わしい害反応とし

て認められることが非常によくある。症例対照研究のような疫学的分析データが、有害事象と薬剤の有意な関連を示唆していれば、**Box2**にある基準を使って因果関係を分析するとよい。

例えば、糖尿病用薬剤ピオグリタゾンの臨床試験で、心筋梗塞、入院の必要な重篤な動悸、虚血性発作などの心血管イベントが時折報告されたが、治験医師は、たいていそれらが無関係なイベントとして分類していた⁵。薬剤以外の原因が有害

訳註3：因果関係が海外でも激しく議論された例として、たとえばフェノテロールによる突然死があり、疫学的関連、時間性、一貫性、強固性、整合性について、すべて該当するため、因果関係が明瞭であることを論じた(TIP誌2002年1月号)。

訳註4a：リスク比、あるいはハザード比で表されることもある。いずれにしても、これは、点推定値が高いかどうかの議論である(95%信頼区間については、4-b)で述べている。

訳註4b：害についての議論であるから、当該薬剤群にイベントが多いかどうかの問題になるため、オッズ比(ハザード比などを含む)の点推定値が1を超え、95%信頼区間の下限值についても、1を超えるかどうかの問題であるので、このような表現となっている。

訳註5：特異性が認められるのは、ごく限られた例であり、一般的には必要としない。

訳註6：担当医が因果関係を否定し、単なる「有害事象」として報告されていることのほうが多い。

Box 2. 薬剤の有害反応を評価するためのアルゴリズムの 1 例 (文献 4)

	はい	いいえ	分らない	例
1. この有害反応に関して、確実な証拠となる報告がすでにあるか。	+1	0	0	0
2. 疑わしい薬剤が使用された後で有害事象が発生したか。	+2	-1	0	2
3. 薬剤が中止または特定の拮抗剤が使用された際に、有害反応は改善したか。	+1	0	0	0
4. 薬剤の使用を再開した際に、有害反応が再発したか。	+2	-1	0	0
5. 単独で有害反応を引き起こした可能性のある他の原因があるか。	-1	+2	0	-1
6. プラセボを使用した際に、有害反応が再び起こったか。	-1	+1	0	0
7. 血中(体液中)に毒性濃度の薬剤が検知されたか。	+1	0	0	0
8. 用量増加で害反応が重症化、もしくは減量で害反応が軽減したか。	+1	0	0	0
9. 当該薬剤または類似薬剤を用いて同様反応を経験したことがあるか。	+1	0	0	0
10. 何らかの客観的エビデンスで関連が確認されたか。	+1	0	0	0
合計スコア*				1

* 合計スコアが 9 以上の場合には確実な因果関係 (definite), スコア 5-8 で因果関係の可能性が高い (probable), 1-4 で因果関係の可能性 (possible) を示唆する。

反応を引き起こした可能性もあるが、アルゴリズムに基づくと、それらは「因果関係の可能性がある」と分類されるべきである。さらに、ピオグリタゾンの動物実験データは、用量依存性の心毒性を示し、その心毒性プロフィールは臨床試験で見られた毒性プロフィールと類似している。これらの所見は、薬剤と有害事象の強い関連を示すものであり、したがって心血管イベントは「因果関係がほぼ確実」なピオグリタゾンの害反応と分類することができる。

抗うつ剤 SRI (訳註 8) の臨床試験における自殺イベントは、悪名高いもう一つの例である⁶。同様の理由で、これらのイベントも少なくとも「関連の可能性がある」と分類されるべきである。

Box 3. 薬剤の化学構造から作用が予測可能な例

例 1. 1990 年 / 91 年, 尿失禁治療剤テロジリンとの関連で Torsades de pointes 不整脈が報告された。

ドイツの情報誌 Arznei-telegramm は、テロジリンの化学構造が、致死的な不整脈を引き起こすとして 10 年前に販売停止となった抗不整脈剤プレニラミンと非常に近いことに気がついた。薬剤の構造類似と害作用の類似性に関する疑いについて同誌が出版した (arznei-telegramm 1991; no 8: 65) ところ、製薬企業はすぐにテロジリンの販売を停止した (arznei-telegramm 1991; no.9: 79)。この時まで、製造業者は両剤の化学構造の類似性を認識していなかった。

例 2. アトモセチンは現在、注意欠如多動性障害 (AD/HD) の治療に承認されている。この薬剤は以前、国際一般名トモセチンという名称で、抗うつ剤として臨床試験が行われていた。アトモセチンは、フルオセチンなどセロトニン再取り込み阻害剤 (SRI) と化学構造が非常によく似ている。このことは、両剤で見られる攻撃的行動などの有害反応を理解、評価する手がかりとなる (arznei-telegramm 2005; 36: 33-4)。

寄稿 Arznei-telegramm [www.arznei-telegramm.de], ドイツ, Wolfgang Becker-Brueser 提供

3. 前臨床データとの一貫性を評価する

3.1. 一般的な原則

臨床試験や診療で見られた何らかの有害事象が、治療に関係しているかどうかを評価したい場合、他の臨

訳註 7: 1 例のみの場合、承認から間もない新製品の場合には、臨床報告は限られている。この場合には、次項(第 3)で説明するように、a) 前臨床データ(毒性薬理、毒性試験、薬物動態)、あるいは、b) 第 I 相試験の結果から、因果関係を推定することが可能な場合が少なくない。a) の例: イレッサでは、EGFR 欠損マウスは生後 8 日以内に、その多くが肺の虚脱、急性呼吸不全で死亡した(TIP 誌 2008 年 9 月号)。タミフルの睡眠中呼吸停止後の突然死は、7 日齢ラット 24 匹中 18 匹が数時間以内に呼吸不全で死亡したことから、因果関係ありと推定できる(TIP 誌 2005 年 2 月号)。b) の例: パキシルの敵意・暴力、他害行為は、動物実験(サル)の結果(TIP 誌 2004 年 12 月号)や、ヒト第 I 相試験の結果(2009 年 8/9 月号)で判明していた。

訳註 8: 一般的には SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) と表記されるが、実際には選択的に働いているものではなく、メーカーがそういうイメージを持たせて造語したものであるもので、ここでは SRI を用いる。

訳註 9: 場合によっては、Cmax (最高血中濃度) や、脳中濃度との比、しかも健康人の血中濃度や脳中濃度ではなく、薬剤を使用する病態モデルでの血中濃度や脳中濃度(Cmax)を比較すべき例がある。タミフルによる突然死の因果関係の推定には、非病態モデル(成熟ラット)と病態モデル(7 日例ラット)での血中濃度 Cmax や脳中濃度 Cmax との比較が重要であった(TIP 誌 2007 年 12 月号, 2008 年 1 月号)。

Box4: 臨床的な影響(毒性)を予測するための動物毒性データ利用例

例1: ピオグリタゾン^{5,10}

1. ラットでは、血糖低下作用を示すピオグリタゾンの用量(3.0mg/kg/日)は、慢性毒性を起こす用量(3.6mg/kg/日)と大体同じである。
2. 最も重要な所見の一つは、心毒性であり、その内容は以下のようなものがある(訳註12).
 - ・心肥大(安全量は0.9 mg/kg/日、毒性量は3.6mg/kg/日)
 - ・局所壊死を伴う心筋症、心/肺の重量増加、あるいは肺出血(安全量は3.6mg/kg/日、毒性量は14.5 mg/kg/日)
3. これらの所見は、ピオグリタゾンの有害事象(との因果関係)を解釈する上で重要である。心筋梗塞や心不全が、ピオグリタゾンの重要な害反応の一つとして後に明らかになった。

寄稿「薬のチェック」、日本、浜六郎提供 [www.npojip.org] (訳註13)

床データだけでなく、前臨床データも、イベントとの因果関係を調べるのに大いに役立つ。

他のエビデンス、とくに実験で得られたエビデンス(例えば薬理試験や毒性試験)との整合性(一致)を議論することは重要である。ヒトの安全性薬理試験と急性・慢性毒性試験(単回・反復毒性試験)における類似した所見を探すとよい。何らかの所見を見つけた場合、動物とヒトで活性体(非結合型薬剤がより好ましい)のAUC(曲線下面積)値を比較する(訳註9)。動物とヒトのAUC値が近ければ、ヒトで見られた有害事象が薬剤に関連していることを示している。一般に製薬企業は、リスクを評価するために必要な決定的に重要なデータを公開しない、ということを認識しておかなければならない。したがって、それらの重要なデータを請求できるときにはいつでも請求し、FDA

のような規制当局のウェブサイトを検索すべきである。

3.2. 新製品の化学構造

新製品の化学的性質を調べることも有用なことがある。新製品の化学構造を既存の薬剤と比べることで、どのような類の効果が展開するのかという印象を得ることができる。この比較は、同じ適応で販売されている薬剤に限定するものではない(Box3の例を参照)。

3.3. 害作用のプロフィールを考慮する

心電図のQT間隔や、ホルモンと心血管への影響などの安全性薬理試験のプロフィール、単回投与あるいは反復投与における毒性プロフィール、発癌性試験は、有害事象との因果関係を評価する際に有用である。

3.4. 同じ動物での毒性と効力レベルの比

同じ動物での毒性と効力レベルの比も、因果関係を評価するのに重要なもうひとつの情報である(左記、Box4のピオグリタゾンの例を参照)

3.5. 動物の毒性(安全)レベルに基づくヒトへの外挿:

- a) mg/kg(体重換算)を使用してはいけない
- b) 曲線下面積(AUC)を使用する(訳註9)
- c) AUCが入手できない場合には、mg/m²(体表面積換算)を使用する。マウスはmg/kgの9~11分の1、ラットはmg/kgの5~6分の1でヒト用量に換算する(訳註10)

AUCは、化合物の血中濃度と生体内での滞留時間を考慮に入れているため、最も包括的な薬物動態学的エンドポイントであると考えられている(ICH-S1C^{7,8,9})。動物に毒性を示さない限界量(最大無影響量: NOAEL)における活性体(訳註11)のAUCと、ヒト用量(通常の臨床用量)における活性体のAUCを探す。これら二つの比が、最も重要な薬剤の安全性パラメーターである。亜急性ないしは慢性毒性試験で、比が1未満であれば、おそらくその物質は3か月以上使用すると非常に有害である(例えばピオグリタゾン¹⁰ [Box4を参照]とゲフェチニブ¹¹)。亜急性および/または慢性毒性試験で、比が1から3であれば、その薬剤は3か月以上使用すると非

訳註10: マウス最大無影響量(NOAEL: 最低毒性量ではないことに注意)が100mg/kgの場合は、 $100 \div 10 = 10\text{mg/kg}$ がヒト用量と同等とみなしうる。そこで、ヒトの臨床用量2mg/kgと比較し、 $10 \div 2 = 5$ を概略の安全係数と考える。

訳註11: 一般には、当該薬物が活性かどうかは、添付文書や申請資料概要などで述べられているが、活性体の毒性が強い場合には、必ずしもそれが明確に述べられていない場合がある。そして、示されているのは、ほとんどが毒性の少ない未変化体の血中濃度やAUCである場合、評価を誤ることになる。サルメテロールがその例である(TIP誌2008年4月号)

常に有害となる可能性がある (例えばセリバスタチンの比は ほぼ 2 であった)。

日本では、上記のようなデータが、薬剤の販売承認後、数か月以内に入手可能となる新薬承認情報パッケージ(NAP: 国の審査結果報告書とメーカーによる申請資料概要の組み合わせ)から入手可能である。データはインターネットで入手できる(訳註 14)。

Box 5 と **Box 6**(次ページ)は、動物における毒性データでどのようにヒトでの影響を予測することができるかを示す、別の 2 例である。

参考文献

1. Herxheimer A. Communicating with patients about risks and harms. *PLoS Medicine* 2005; 2 (2):e42-43.
2. Fisher FD. An introduction to epidemiology – a programmed text. Appleton-Century-Crofts/New York (A Publishing Division of Prentice-Hall, Inc) 1975.
3. Rothman K J and Greenland S. Causation and causal inference in Rothman K J and Greenland S eds. "Modern Epidemiology 2nd Edition" Lippincott Williams & Wilkins. 1998.
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domocq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.*

Box 5 臨床的な影響(毒性)を予測するための動物毒性データ利用例

例 2: フルチカゾン¹²

フルチカゾン 200 μ g を 52 週間にわたって吸入したイヌで、副腎萎縮が引き起こされたことを示す重要な動物毒性データを入手した。12kg のイヌのフルチカゾン 200 μ g 吸入は、ヒトの 400 μ g/日と同等であり、これは臨床用量の範囲内である。

吸入コルチコステロイドの処方わずか 13%がフルチカゾンであった一方で、副腎障害を起こした患者の 94%がフルチカゾンを使用していた。報告されたすべての症例で、推奨される用量以上のフルチカゾンが使用されており、臨床用量のフルチカゾンが副腎の機能不全を誘発し得ることが結論付けられた。

ある小児科医は、吸入フルチカゾン・プロピオン酸塩(FP)の使用に関連する副腎機能不全の症例を経験していた。彼は、副腎障害と吸入コルチコステロイドに関する疫学研究を報告する論文をどのように分析するかを当方へ質問してきた。その論文は、副腎障害と FP の非常に密接な関連を示していた。われわれは動物とヒトでの FP の薬物動態と慢性吸入毒性試験を検証した。それらのデータは、FP にはコルチコステロイド受容体への結合親和性があり、それはデキサメタゾンよりも 18 倍強力であること、そして排泄半減期は 2.4-3 倍長く(5-6 時間に対して 14.4 時間)、通常の臨床用量範囲内(400 μ g/日)で組織学的に確認された副腎萎縮をイヌで引き起こすことを示していた。FP のトラフ値は、第 I 相試験で 1 週間後に上昇して検出閾を超えた。6 か月以内に、通常の臨床用量で吸入 FP の治療を受けた患者の数人は、副腎皮質ホルモン(ACTH)を用いた検査で non-responder となった。

寄稿 「薬のチェック」、日本、浜六郎 [www.npojip.org] (訳註 15)

- 1981 Aug; 30(2): 239-45.
5. Pioglitazone hydrochloride, New Drug Approval Package (NAP): Japan Pharmacists Education Center 1999 (in Japanese) <http://www.jpec.or.jp/>.
6. GlaxoSmithKline. Study Reports of Paroxetine for pediatric and adolescent patients: Unipolar Major Depression: Study 329: www.gsk.com/media/paroxetine.htm
7. ICH Guidelines : Safety Guidelines www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254.
8. S1C : Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254;
9. Addendum to S1C: (Addition of a Limit Dose and Related Notes) www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_

訳註 12: このほか、3,6mg/kg 群で、脂肪組織の肥大化と、脂肪細胞と起源を同じくする骨組織の形成異常(骨量減少や骨形成異常、骨端線閉鎖)などが同じ慢性毒性試験で認められていること、同用量 1 年投与で膀胱癌が増加していたことも TIP 誌 2000 年 4 月号で触れた。

訳註 13: TIP 誌(2000 年 4 月号 10 月号, 2006 年 1 月), 薬のチェックは命のチェック(2001 年 1 月創刊号)では、ピオグリタゾンの毒性について述べたが、その後、欧州(特にドイツ, フランス)では、前立腺癌の多発、骨折の多発のためにピオグリタゾンの販売を停止し、回収措置を講じた(TIP 誌 2010 年 12 月号, 2011 年 6 月号)

訳註 14: 現在は、PMDA の「医療用医薬品の承認審査情報(検索ページ) http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html および http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_previous_index.html(1999 ~ 2000 年分のみ)で入手可能である。

訳註 15: 薬のチェックは命のチェック No14 (2004 年 4 月), TIP 誌 2004 年 3 月号, 4 月号

Box 6. 臨床的な影響(毒性)を予測するための動物毒性データ利用例

例3: タクロリムス¹³⁻¹⁵

タクロリムス(プロトピック)軟膏のヒトでの使用は、大規模の長期ランダム化比較試験がまだ行われていないため、発癌性があることを示す確実なデータはない。しかし、0.03%と0.1%のタクロリムスを使用し、偽薬と賦形剤の対照群を用いた2歳のマウスでの発癌性研究がある。この研究にはAUCなど毒性動態学的データとAUCなどヒトの薬物動態データが含まれている。

低濃度(0.03%)のタクロリムスは、すべての部位で賦形剤だけの対照群よりも多く癌を誘発した。したがって、臨床での長期使用は悪性腫瘍を引き起こし得る。小さな乳幼児のほうが成人よりも影響を受けやすいと考えるのが論理的であろう。

2003年6月26日、厚生労働省の諮問委員会は、「薬のチェック」とTIP誌の動物の発癌性試験とタクロリムスの治療を受けた患者での同剤の濃度を考えると、癌の発生が予測できるとの主張に基づく要請に応じて、タクロリムス軟膏の使用に関連する発癌の危険性についての警告を添付文書に記載する決定を行った¹³。

2005年3月10日、米国食品医薬品局(FDA)は医療専門家に対して、エリデル(ピメクロリムス)とプロトピック(タクロリムス)は潜在的な発癌性があるため、指示に従ってのみ、他の湿疹治療が試され効果がなかった場合にのみ処方するよう忠告した。さらにFDAは同2剤に関して医療専門家向けの説明書に黒枠囲みの警告を追加し、患者のための薬剤の使用説明書を開発している¹⁴。

これらの対応は、FDA小児科諮問委員会の会議(2005年2月15日)に続くものである。この会議では、異なる3種の動物での発癌性に関する所見が再検討された。データによると、エリデルまたはプロトピックの治療を受けた小児と成人で、癌の報告は数件しかなかったが、薬剤の用量が増えるにしたがって、癌のリスクも増加することが示された。ほとんどの癌は、市販開始の数年後に、初めて明らかになるであろう。

2005年5月18日、EMAもエリデル(ピメクロリムス)とプロトピック(タクロリムス)の潜在的な癌の危険性について調査を始めた¹⁵。

寄稿 「薬のチェック」、日本、浜六郎提供 [www.npojip.org] (訳註16)

訳註16: その後、ヒトでも疫学的に癌の多発が報告されたので、前臨床段階のデータに基づく指摘が適切であったことが証明された(TIP誌2010年4月号)。

TEMPLATE=254.

10.Kusuri-no-Check Editorial team. Don't take ACTOS !!! Kusuri-no-Check (Check-up your Medicines) No1: 2004 ; p36-39 and p43-47: browsable at www. npojip. org/english/check-up1/check-up04. htm.

11.Hama R and Sakaguchi K. Gefitinib story. ISDB Newsletter 17(1) (Mar. 2003): 6-9 : www.npojip.org/english/ The-gefitinib-story.pdf.

12.Hama R Adrenal Insufficiency induced by inhaled fluticazone propionate. The Informed Prescriber. 2004; 19: 25-29: This summary will be browsable at the following site in a few months: www. npojip.org/english/

13.Hama R and Shimazu T. Tacrolimus (Protopic) ointment and cancer risk. The Informed Prescriber

2003; 18: 86-90. This summary

is browsable at the following site:

www.fda.gov/ohrms/dockets/ ac/05/slides/20054089OPH2_09_ Rokuro%20Hama%20letter.pdf

and www.fda.gov/ohrms/dockets/ ac/05/slides/2005-4089OPH2_10_ Rokuro%20Hama%20slides_files/frame. htm.

14.FDA pediatric Advisory Committee Feb 15 www.fda.gov/ohrms/dockets/ ac/05/slides/2005-4089s2.htm.

15.CHMP to look at potential cancer risk with pimecrolimus & tacrolimus. SCRIP (2005) 3053 (May 11): 30.