

(4) 企業内専門職の立場から

つたにきいちろう
津谷喜一郎 (代理)
東京医科歯科大学、研究者

司会 (別府) : 次のスピーカーに予定してありました渡辺素子さんがご都合によりましておいでになれないということで、津谷さんは企業内専門職ではないけれども企業内専門職をご存じだということで、代わりに話をして頂きます。

はじめに

私は企業の活動を知らない訳ではありません。日本の製薬企業には100人ほど医師がいますが、私は1000人ぐらいの方がいいと思っています。休演された渡辺さんはその1人で、私と同じ研究室の専攻生をされていて、何度かこのテーマでディスカッションをしたことがありますので、私の方からお話したいと思います。いくつか社内教育用のクイズをはさみながら進めたいと思います。

クイズ1

あなたが結婚式に出席したときに、他の招待客から、弟があなたの勤めている会社の消炎鎮痛剤を飲んだ後に、腹痛をおこしたことがある、と聞かされた。皆さん自分が製薬会社の社員だとして、これを会社の学術情報部門、安全性担当の部門に報告しなければならぬでしょうか？

製薬会社の社員として報告するという方、手を挙げて頂けますか。報告しないという方、手を挙げてもらえますか。わからないという方は...

この正解は「報告しなければならない」なんです。

ここで、報告するのに十分な情報を持ってい

るか、もし不足するものがあるとすればそれは何か、を考えてみて下さい。

さて、同じ問いで、一般市民として考えてみて、これを製薬会社の人は報告すべきだと思う方、手を挙げて頂けますか。報告する必要はないと思う方...。先とあまり変わらないですね。

Adverse event と adverse drug reaction

現在、世界の薬事行政では、side effectという言葉は使っていません。この領域では、adverse event (AE) や adverse drug reaction (ADR) という言葉が使われます。そこでまずこれらを説明しましょう。

副作用はside effectの日本語訳です。降圧剤を飲んで多毛症になるというのは副作用ですが、髪の毛が少ない人にはいい意味の副作用です。また、漢方薬で便秘が治ったら血圧も下がりました、というのもいい意味での副作用です。副作用 (side effect) は、主作用 (main effect) に対する言葉です。そこでは、わるい価値を持つものも、よい価値をもつものもあります。そこで、ICHで討議し、英語圏では、side-effectという言葉は、行政上混乱するので、使わないということになりました。

ICHでは、adverse event (AE) と adverse drug reaction (ADR) の定義も決まりました。図-1に示します。AEは、あらゆる好ましくない医療上のできごとで、因果関係を問わないもの、です。

このAEは、日本語で「有害事象」と訳されました。ADRは、このAEのうち、因果関係を否定できないもの、です。「否定できない」と二重否定になっており、少しややこしいんですが、普通に言えば、多少とも因果関係が疑われるものということです。この日本語訳が行政的には

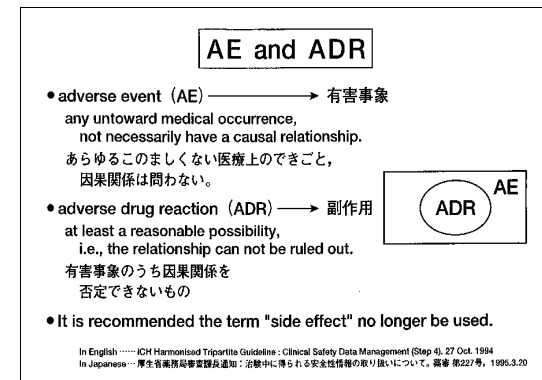


図-1

「副作用」ということになりました。

つまり、通常われわれが使っている「副作用」には2通りの意味があって、一つは、先の主作用に対応するもので価値を問わないもの、もう一つは、ICHの定義で、有害事象のうち因果関係を否定できないもの、ということです。

先ほどのクイズのケースは、因果関係は問わないから adverse event になります。有害事象です。製薬会社の社員は、わが社の薬であるということと、adverse event であるという2つの条件を満たせばそれは報告するべきということになります。なお米国では、adverse event の代わりに adverse experience という言葉も使われます。

よからぬことが起きたら

なにかよからぬことが起きたら、3つ考えます。Seriousness、causality、know / unknownです。重篤、因果関係、既知か未知か、です。これらも、ICHのプロジェクトで94年に3極間で合意ができています。重篤 serious というのは、q 死にいたるもの、w 生命をおびやかすもの、e 治療のために入院またはその延長が必要となるもの、r 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、t 先天異常をきたすもの、この5つです。ただしこれは治験中の医薬品ないしは医療器具に関してのもので、市販後のものについては世界的に統一されてはいません。ですから会社によって多少のずれがあります。

重症 severe と重篤 serious はときどき混乱するので、一言述べておきましょう。「重症」は、ある

特定の事象の強さです。ただし、高度に重症であっても、生命や機能にあまり影響のないものもあります。生命や機能が危険にさらされるものが「重篤」です。たとえば重症の頭痛といっても重篤とはいえないこともあります。先の5つは重篤の方の内容です。因果関係 causality は、先のAEかADRかを考えるときに用います。

既知か未知か known / unknow は、基本的にはラベル、つまり添付文書に書いてあるかどうかです。

承認前から市販後の連続性と国際性

— 焼き鳥マトリックス —

ICHは2年に一度大きな国際会議を開きます。その3度目のICH3というのが、1995年に横浜でありました。私は、医薬品規制用語集 (Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities: MedDRA) というトピックに参加していました。焼き鳥の串刺で、スライドを作ってICH3で発表したものがありますので紹介しましょう。

治験のPhase 1 (第1相) Phase 2 (第2相) Phase 3 (第3相) で安全性情報が集積されますが、それと市販後の安全性情報とが乖離しているということが、このMedDRAのグループで話題になりました。図-2のstep1がその状態です。串が、Phase 1からPhase 3までは通っていますが、Phase 4には達していません。これはよくないということでstep2として、治験から市販後を連続してとらえようということです。step2は串が市販後のPhase 4まで達したものです。

ところで、薬の開発というのは1国だけでやるというのではなくて、最近は3極で同時に進むことが多いものです。例えば、日本ではPhase 4までいってる、アメリカではPhase 3だ、EUではまだPhaseの段階であるということがあります。ところが、同一国では、情報が市販前と市販後と通っていても、他の国には通っていないことがあります。これが図-3のstep3です。そこで、例えば、日本で市販後の段階で起きたAEやADRの情報というのは、他の国ではまだ治験の段階であってもそこへ届けられるべきなんです。

それが、step4です。つまり串は横だけでなく縦にも通って、情報が遅滞なく伝わるべきだということです。

情報は企業内で市販前・市販後でも伝わるべきだし、各国の行政間でも伝わるべきだということで、串がマトリックスになっています。そこで、私はこれを「焼き鳥マトリックス」と呼んでいます(会場笑い)。ICHで話した時には全く流行りませんでした。このコンセプトをもっと流行らせたいと思っています。

社内教育クイズ

後の4つのクイズを紹介します。

クイズ2

あなたは糖尿病で入院中の知人の見舞いに行ったとき、入院中の知人があなたの勤めている会社の降圧剤を使っているとあなたに話しました。これは報告しなければいけないでしょうか？

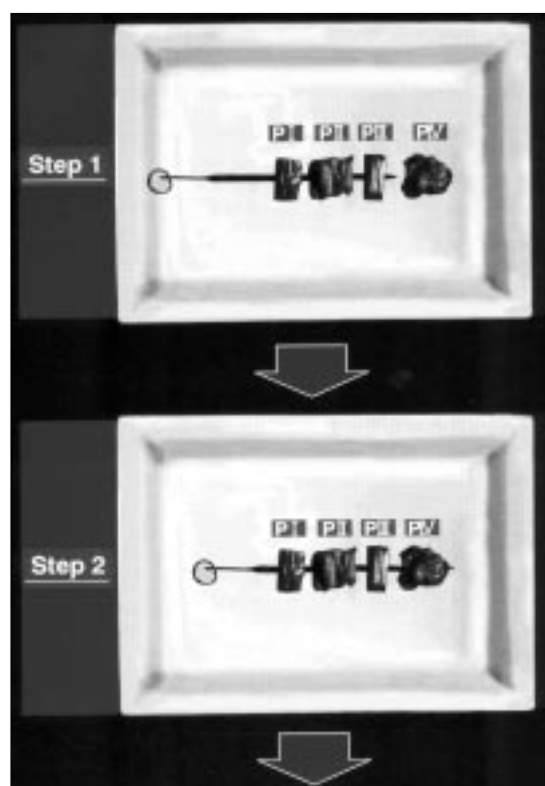


図-2

これは報告しなければだめです。つまり因果関係は問わない。その糖尿病が降圧剤によらないとはいえない。積極的に否定できるわけではないですから、これは報告しないとイケない。さっきお話しした2つの条件、わが社の薬であるということと有害事象だということを満たしているからです。

クイズ3

医学雑誌を読んでいたら、論文にある患者にあなたの会社の抗生物質を投与したところ肺炎は治ったが、最終的には他の疾患で死亡した、と書いてあったということです。これを報告しなくてはならないでしょうか？

これも報告しなくてはなりません。最終的には他の疾患で死亡したとあっても、時間の長短は問わないということです。もしかすると、この抗生物質を投与したことが長期にわたって影

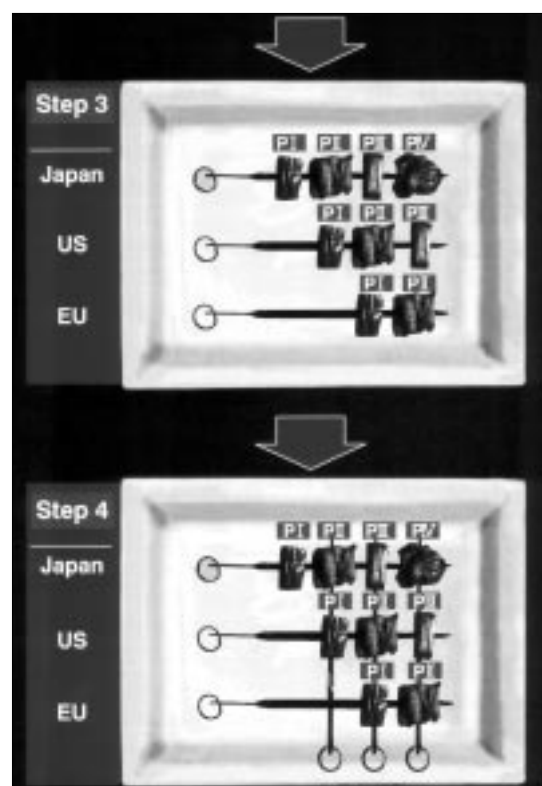


図-3

響を与えて死亡したかも知れませんが、これは報告しなくてはなりません。

クイズ4

高血圧症に対する臨床試験中に、対照薬を飲んでいる被験者が心筋梗塞で死亡したという情報を入手した。これを報告しなくてはならないでしょうか？

これも、イエスなんです。報告しなくてはならない。臨床試験中の期間中に起きたものは全て、相手がプラセボであろうと、ダブルブラインドであればどちらか分からないので、自社の薬ではなくて相手の会社の薬という場合もありますが、報告しなくてはなりません。

クイズ5

うつ病対象の臨床試験で、被験者が交通事故に遭って2日間入院した情報を入手しました。被験者は車の助手席に乗っていました。被験者は運転していた人ではありません。これを報告しなくてはならないでしょうか？

これは、やはり報告する必要があるんですね。これは先の2つの条件、2日間入院したという医学的に好ましくない出来事、AEです。それと自分の会社の薬であるということ。特に臨床試験の段階ですから、現在の臨床試験の安全性情報というのは、因果関係を問わないもの全てAEということです。ですから、報告しないとイケない。

社員教育の重要性

今日ご紹介したクイズは、さるアメリカ系の企業で社員教育に使っているものです。全ての社員に対して、30分のビデオを含む90分のレクチャーをやっていきます。参加者はそのレクチャーを受けたということをサインする。サインしてアメリカの本社に送る。署名するってこわいですね。

社員は、AEを知ったなら、24時間以内に、自分の会社の安全性情報センターに届けたいといけない。ただ、こうした動きは、10年20年前から始まっていれば立派なことなんです。ここ1~2年の動きです。全ての会社がこうしたをやっているわけではなくて、安全性に関してセンシティブな会社だけがこういう社内教育をやっているものです。また全ての社員に教育が終わっているわけでもなくて、工場に働いている人や財務を担当している人には、まだのようです。

企業がとっている安全性に関する教育システム、いわばモニタリングの、おそらくこれが世界で一番進んでいるレベルではないかと思えます。これが全企業に広まったらいいと思えます。ただし、そうすると製薬企業に入ると大変な気もしますが。

以上で私の報告を終わります。