

時間の関係から簡単なコメントにしますが、総合評価で最もよい評価は、「あらゆる面で非常に画期的で、恩恵を受ける患者さんが非常に多くて、それまでと治療状況が大きく変わるようなもの」を評価します。

画期的ではあっても対象患者さんが少ない場合は、少し評価が下がります。

5番目の「特に目新しいものではない」というのは、臨床試験段階では有意の差がないとしても、場合によっては劣るかもしれないし、分からない。危険性に関しては市販後に新しく問題が出るかもしれない、というような意味で「特に目新しいものではない」「したがって不要」という評価です。まあ、2～3種類は同じ系統の薬としてあってもいいかなとは思いますが、それ

以上は不要です。

あと、無用、無効、危険、不可、禁止とかいろんな言葉を使っていますが、要するに「いらん」「ない方がいい」ということです。

効果は標準薬と同じでも安全性には問題があるもの、効果は標準薬より多少よいが安全性に重大な問題があるもの、効果も劣るし証明されていないし安全性にも問題があるのが、この中に入ります。

7番目は、今までのデータでは判定保留である、というようなものです。

動物実験の問題については先ほどの安全性の問題で触れましたので、それで了解してください。

(5) T I Pによる総合的評価 (T I P誌による総合的有用性の評価基準)
(La Revue Prescriere の基準に準じて定めたもの)

1. あらゆる面から真に画期的有用性あり
 - ・ 確実な (真の) 効果 (真の) 有効性と安全性が証明され、実証的に有用。
 - ・ 実際上適応患者数が多数にのぼる分野で治療上の大改革をもたらしたものの。
 - ・ 市販後の広範囲な使用、あるいは、長期臨床試験により安全性が確認済みであり、危険/利益比は1より相当程度大きいことが確認されている。
 - (薬価の算定には、従来薬より数30～50%程度のUPとすべきもの)
 - あるいは原価計算方式により、市販後の状況を勘案しながら決定する。
2. 画期的有用性あり
 - ・ 有効性と安全性が証明されており、治療上重要な改善をもたらされたもの。
 - ・ 適応患者数がある程度にのぼる分野で日常診療に好ましい影響をもたらす。
 - ・ ただし、市販後広範囲な使用による安全性の確認はまだである。危険/利益比は1より確実に大きいと思われるが、未確立である。
 - (薬価の算定には、従来薬より数10～20%以下のUPとすべきもの)
3. 有用性あり
 - ・ 一定の有効性と安全性が証明され、治療上の改善をもたらされるもの。
 - ・ しかし適応患者数は本来少なく、実際の診療上への影響はあまり大きくなく、上記ほど重要とは言えないもの。
 - ・ ただし、市販後広範囲な使用による安全性の確認はまだである。危険/利益比は1より大きいかもしれないが、大幅に大きいわけではない。
 - (薬価の算定には、従来薬より数%～10%以下のUPとすべきもの)
4. わずかに有用/限定的有用だが問題あり
 - ・ ごくわずかに有用性 (有効性の改善/安全性向上/利便性向上) があるかもしれないが、まれかあるいは特殊な条件でしか治療上の改善をもたらさないもの。
 - ・ 一定の有用性はあるが、しかし過剰使用により問題の可能性のあるもの。
 - ・ または、提唱されている利便性は実際上それほど重要な意味を持たないもの。
 - (この場合、将来多数使用後の安全性を保证するものではないので、危険/利益比はかろうじて1近辺であろう)
 - (医薬品 (新薬) としての承認は一応可であるが、従来薬と同薬価とすべき)
 - 市販後の使用状況や、安全性の確認状況により薬価を再算定すべき。
5. とくに目新しいものでない (したがって不要)
 - ・ 臨床試験や毒性試験で、同効薬と同じ効果と安全性が示されている。
 - (この場合、将来臨床使用された場合の安全性を保证するものではないので、むしろ不要とすべきである)
 - (このような薬剤は承認自体不適切。承認はするが、薬価に収載しないなどの措置も必要なもの)
6. 無用/危険/不可/禁止
 - ・ 効果は標準薬と同じかやや劣る程度で、安全性に問題がある。
 - ・ 効果は標準薬より多少はよい程度でも安全性に重大な問題がある。
 - ・ 効果も劣る (証明されていない) し、安全性に問題がある。
7. 判定保留 (今後のデータを待って再評価する予定)。

表-2

(4) 94～96年承認新薬の評価

はま ろくろ
浜 六郎

医薬品監査センター JIP 代表、医薬品・治療研究会 (TIP) 副代表、内科医

94年承認新薬の評価

われわれ医薬品・治療研究会では、写真-1のような医薬品と治療に関する情報誌「TIP誌 (邦題: 正しい薬と治療の情報)」を月刊で出しております。セミナー初日の薬剤疫学 (第3章D) で毎日新聞社の鯨岡さんが浜さんに頼んだということをおっしゃっていましたが、一昨年 (1995年) の春頃に、1994年に承認された新薬の臨床試験の第3相のコピーを持っていらっしたのですが、いっそのこと毒性試験も基礎的データも全部調べようと思ひまして、以前からやりたいことでもあったので、まして要望があるとなるとこちらにも励みになりますので、各メーカーに臨床試験だけでなく毒性試験や薬理試験など、承認の根拠になった論文を全部請求しました。

〈具体例——その1〉

タナドopaの評価

37種類の新薬がありました。写真-2のひとつの書類の山が1種類の薬に相当します。たとえば、慢性の心不全の患者さんには、基礎的治療として利尿剤、血管拡張剤、ジギタリスの3剤が投与されます。New York Heart Association (NYHA) の3度くらいまではこれで十分治療できます。ジ



写真-1

ギタリスは今ほそれほど重要視されておらず、治療剤としての位置は非常に低くなっていますが、問題にしている94年承認新薬のタナドopaの臨床試験が実施された当時は心不全の標準治療薬でした。NYHAの4度に入っても、しばらくは利尿剤を増やすとかである程度対処できます。そういう薬剤を投与しても治療できないという場合、つまりNYHAの4度でも重症のものに初めてカテコラミン系の強心剤が適応になります。

普通ドーパミンは点滴で使用します。注射だと非常に半減期が短いのですぐになくなってしまふからです。このため点滴静注しなくては行けない。経口で同じように効くようなものはないかということで、開発されたのがタナドopaです。体内に入って吸収されてドーパミンに変わるという物質、つまりプロドラッグです。

ドーパミンを点滴しますと図-1-aのように非常に血中濃度のバラツキが少なく、点滴のスピードに応じてきれいに、直線的に濃度が上昇します。だから少し異常があると思ったら少なくすれば副作用には早期に対応できる。

タナドopaでは血中濃度はどのようになるか。タナドopaが吸収されて血液に入ったときのドーパミンの濃度のバラツキは図-1-bのようにな



写真-2

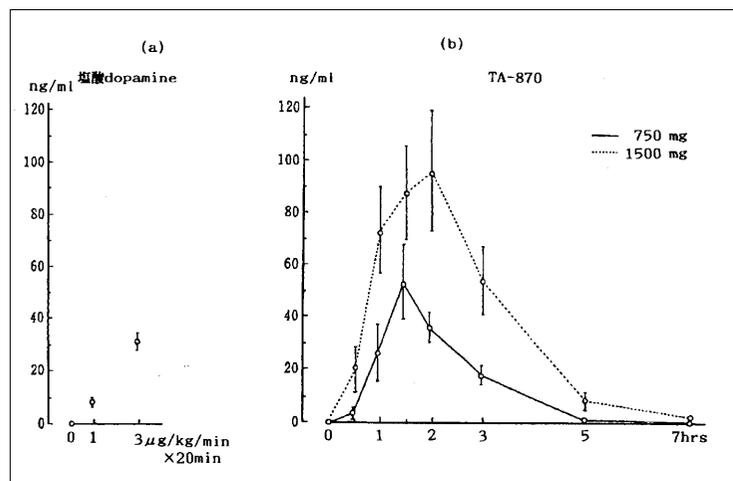


図-1

っています。95%信頼区間は非常にばらつきます。1個750mgを使いますと、1日の間にゼロから非常に大量投与したような状態のところまで、上がったたり下がったりします。このように血液中の濃度が非常に大きく変動する状態が再現されます。肝臓の悪い人の場合は、肝臓でドーパミンへの変化が少ないので血中濃度はほとんど上がってきません。心不全が悪化しますと血がドロドロになるので、肝臓が悪い人の場合と同じようにドーパミンの濃度は上がりにくいのです。

不都合な副作用は解析から除外

Goodman & Gillmanという薬理学の教科書に書いてありますが、ドーパミン投与中の説明不能の頻脈や新たな不整脈が起こったらドーパミン過量と考えるべきで、速やかに対処して減らさなくてはならない。タナドールに関しては、不整脈が生じても経口なので点滴のようにすぐに減らすことはできない。第3相の臨床試験では、ドーパミンとタナドールの併用で3日目に心室細動が起こって死亡は免れたが非常に大変だった患者さんがいます。これを、もともと心不全があるから心室細動は「偶発症」であって副作用とは言えないと、安全性の解析から除外されています。

この臨床試験中にもう一人急に悪化した患者さんがいます。少し悪化するとドーパミンの血

液中の濃度が少なくなりますから、効き目が悪くなる。ますます心不全が悪化して血液中の濃度が低くなる。そういう人も、もともと心不全が悪化したのであるからと安全性の解析から除外しています。しかし本来、タナドールの性質として急速な悪化が生じているわけですから、そのことを考えに入れれば、これも Adverse Event と言うよりは Adverse Reaction と考えたほうが良いと思います。

こういうカテコラミン系の薬

剤は重症の患者さんに使うべきものですが、NYHAの4度の患者さんはせいぜい20%から25%、心不全患者の4人から5人に1人くらいです。残りはそれよりも軽症で、ドーパミンは必要ない人です。そういう人を対象に臨床試験をやっている。

確かに、タナドールを使うと心不全は一時的には軽くなります。その効果はありますが、ドーパミンに比べると明瞭に劣る。劣るんですが、経口剤だから（点滴静注に比べると利便性に優れるから）これくらいは（劣っても）いいか、という評価で承認しているということです。

TIP/JIPとしての評価は、安全性に関しても評価は低い、だめだ、ということです。

〈具体例——その2〉

アカルディの変な適応症

似たような薬剤でやはり慢性の心不全に投与して効くという新薬にアカルディがあります。「慢性心不全で、利尿剤やジギタリスを併用していても効かないような心不全の患者さんに適応」とパンフレットには書いてあります。ところが、利尿剤やジギタリスが使用できないような、しかも使用しても症状がよくなる、そういう心不全は重症だと、先ほどの教科書には定義していました。ところが、このパンフレットには、「軽症ないし中等症の患者」とある。こういう患

者に実際の診療で私はお目にかかったことはありません。日本臨床薬理学会でも聞きましたが、会場にいた100人くらいの中でだれ一人として返事なかったんですが、一人が発言されました。「それでもいろんな治療をしてもよくなる患者さんはいるでしょう」というんです。それでぼくは、「そうですね、そのような人は重症でしょう」といったら返事はありませんでした。つまり、あり得ない適応症が正式承認の適応症として書かれている。

しかも臨床試験では軽症や中等症の患者さんを多く対象にしています。こういう薬とは言えないような物質に高い価格がつく。標準的な薬剤の1日用量として平均薬価が45円ですが、ピモベンダン（アカルディ）は約17倍、タナドールは1日で2049円、45倍です。

〈具体例——その3〉

アンジオテンシンII

時間の関係で詳しくは私の『薬害はなぜなくなるか』とか『TIP誌』の記事を読んでほしいのですが、対象患者さんの50%が死亡する日数をみまると、有意の差はないとは言え、アンジオテンシンIIを使ったほうが、寿命が35日間短くなる。平均の寿命が200日余りのうちの35日ですから結構影響は大きい。腫瘍は小さくなったが早く死ぬ。しかも出発点、2群の背景がアンジオテンシンIIを使ったほうが有利のように偏っている。偏っていてこの結果です。おまけに血圧を上げるのですから手間ひまかかりますし、血圧の少し高い目の人では危険です。脳卒中を起こす人も出てきます。

〈具体例——その4〉

イリノテカン

詳細は省きますが、1クール（イリノテカンの場合には週1回を3～4回を1サイクルとして、それを4回繰り返すのがおよそ1クールと呼ばれる）の費用が76万円です。これもTIP誌や『薬害はなぜなくなるか』に詳しく書きましたので読んで下さい。イリノテカンに関して、午

前のセッションで標準治療薬があるとのコメントでしたが、非小細胞性肺癌に関しては標準的治療というのは現在のところない。一般的に行われている治療としては、反応率を見ると43%というようなものもありますが、寿命を延長したというものは今のところはっきりしたものはない、というのが少し前のことですが、Cancer Fax（がんに関する資料を一般向けあるいは医療関係者向けに無料でだれにでもファックスしてくれるアメリカの公的情報サービス）に出ています。

イリノテカンに関しては、初回治療群に使ったものは、そこそこの効果ですが、既治療群に使った場合は26例中ゼロ。反応したのがゼロです。

一方、白血球の減少が非常に著しい。普通は抗ガン剤を使うと白血球は1週間くらいから10日間くらいで回復してきますが、（イリノテカンの場合は）ひどいになると34日、あるいは反復投与すると2ヵ月かかっているというのがあります。にもかかわらず、白血球の一番大事な顆粒球を調べていない人が13%もいる。こういうことでは臨床試験での安全性は到底確保できないと思います。

そういうことで、（イリノテカンの臨床試験では）4%もの死亡が起きたということです。その死亡例を「早期死亡」とあたかももとの癌が悪化して死亡したかのように処理していますが、これはイリノテカンに関連した死亡です。

評価の結果

こういう評価をしていきまして、それをまとめますと、総合評価では、表のような結果になりました。37剤中、真に画期的なものや、画期的な有用性のあるものはなく、多少有用性があるというのが2つ、目新しくない（したがって不要）というのが大部分32.4%でした。承認すべきではなかったというのが、7剤ありました。保留が2剤ありましたから、それを除く35剤中の7剤、つまり5剤に1剤（20%）は不要という結果でした。

95年新薬と96年新薬も同様に資料を集めて検討しました。その結果も表に示しますが、良く似た結果でした。95年は評価6に分類されたものが20%を越えました。しかし、96年はやや少な目です。94年~96年を平均いたしますと、約18%。だいたいこのあたりの数字にあるようです。

フランスのLa Revue Prescrire (TIP誌の提携誌)でも同様のスケールで評価しているのですが、300くらいの中で1つだけ非常にいいもの(ブラボー)があった、と。「有用性あり」もいくつかありますが、「目新しいものがない」が多いのが日本と同じようなものです。「こんなもの

要らない」はフランスでは2%ですので、日本ではこの「だめ」なのが多い(18%)のが特徴だと思います。ちなみにイリノテカンに関しては、フランスの評価は「だめ」なものに評価されています。

谷田：ありがとうございました。先ほどちょうどいい例が脳循環・代謝改善剤でありましたが、メタアナリシスをするにあたかも有効という結果が出ていました。しかし、その元となる論文自体を評価しなくてはならないということです。

新薬のTIP/JIP基準案による評価

	フランス ※	日本			合計 (%)	
		94	95	96		
1. 真に画期的有用	1 (0.3)	0	0	0	0	
2. 画期的有用	16 (5.2)	0	1 (4.5)	1 (7.1)	2 (2.7)	(3.0)
3. 有用性あり	32 (10.5)	8(21.6)	3 (13.6)	4(28.6)	15(20.5)	(23.1)
4. わずかに有用	62 (20.3)	8(21.6)	3 (13.6)	2(28.6)	13(17.8)	(20.0)
5. 目新しいくない (したがって不要)	177 (57.8)	12(32.4)	6 (27.3)	4(28.6)	22(30.1)	(33.8)
6. 危険/不可/禁止	6 (2.0)	7(18.9)	5 (22.7)	1(7.1)	13(17.8)	(20.0)
7. 判定保留	12 (3.9)	2(5.4)	4 (18.2)	2(14.3)	8(11.0)	
合計	306 (100)	37	22	14	73 (100)	65(100)

※ La Revue Prescrire の評価

表

質疑/討論

近藤：(医師、放射線科)2点、指摘だけに止めておきますが、一つは論文の形式性みたいなものは、今後、医者と製薬会社が努力すればどんどん良くなっていくでしょう。しかし、最後に結局、ランダマイゼーションのところに変なことをやっているという疑惑が残

るし、それは外国でも結構行われている。外国でもときどきスキャンダルとして報道されますが、氷山の一角だろうと思います。査察のある外国でそれでは、日本のようにきちんとした査察のないところで、出版された論文を審査していくことに意味があるのか。今は取り敢えず形式の上からおかしいという論文が結構ひっかかってくるから意味があるかも

しれないけれど、将来的にそこが問題になっていくだろうと思います。

二つ目は、有用性という評価をつけていますが、わずかに有用というような限定はついていないけれども、僕自身、「こんなに有用な薬があるのか」と驚いた面があります。これは一種のお墨付きを与えるような効果がどうしても出てくる。しかし、それはビジランスセンターの本旨ではないだろうと思います。有用性ということまで評価してしまうのは問題ではないかと漠然とですが、思っています。

浜：TIP/JIPの評価基準にある「有用性」というのは、いわゆる臨床試験論文で使われる有用性とは違う。有効性のきちんとした評価と安全性の面でのきちんとした評価と問題点なども考慮して、ある種の価値観も含めて総合的に薬としての価値を評価している面がありますので、スケール化することはなかなかできないと思います。それなりにだれがやっても同じになるように再現性を求めてということになるのですが、それはこれからの課題です。ただし、何も悪い薬を摘発することだけがわれわれの任務ではなくて、良い薬はこれは良い薬として推奨することも必要だろうと思います。

近藤：今度はね、例えば医療被害に遇った人の身になってみると、たとえ万分の1と言われていても被害に当たることはあるわけです。そのような被害者になってみると、いろんなところを恨むわけで、「これ、ビジランスセンターで有用と言っているじゃないか」という非難から逃れられるのかな、と心配するのです。本当に再現性があるって万人の納得を得られるスケールで有用性を評価するのならばいいのですが、今聞いた話では、かなり主観的な評価でこれまでのセッションで批判してきた全般改善度と五十歩百歩じゃないかと感じたのです。

浜：今の段階では、ご指摘の通り確かに五

十歩百歩かもしれません。しかし、物の考え方としては少し違うのではないかと考えておりまして、これをどういうふうに客観化するかは今後の課題です。薬はリスクを伴うものですから、一人でも被害を受けたという方がおられたら、その危険性の情報を十分にインフォームすることを同時にして、危険性とともにごういう重要な点もあるということを知らせることが必要だと考えております。単に有用だということだけを取り上げて何かするということはしてほしくない。承認された薬は承認されているから有用なんだということと同じになるので、しかしそのへんに関しては製薬会社にも良い薬を開発することはやはりしてほしい。そういう意味で、悪い薬を摘発するだけでは人間気分を害するだろうということもあります。こういう点に注意すれば安全に使えるということで、多くのドクターもそういう情報を望んでいると思っていますので、そういう情報についてできるだけ整備していきたいと思っています。

名郷：(医師)日本の治験の場合、普通は査読のレベルで引っ掛かってしまうようなことが、引っ掛からずに出てきてしまうことがあります。例えば、1施設当たりの登録数や、仮説が明記してあるか、仮説に優先順位がついているかなど、そういう普通はメジャー・ジャーナルに投稿した場合、査読のレベルでこれは駄目だとはねられてしまうような項目を入れておくほうがいいと思います。1施設当たりの人数や仮説の優先順位を入れておくと、多分ほとんど全部の治験論文が駄目であるという判定になるのではないかと思います。

浜：それをこれから(次の柳さんの発表で)お見せしようと思いますので、みなさんで判定してください。日本の治験論文がどういうレベルなのかということをおみなさんに身をもって体験してほしいという企画をいたしました。