特 集

新薬承認前における副作用検出システムと

その際のデータ処理について**

A Predicting System for the Adverse Reaction
on the Investigational New Drug

佐 藤 倚 男*

YORIO SATOH, M.D.

副作用とモニター制

薬の副作用問題が広く新聞などの世論で取り上げられるようになったのは、昭和36年のサリドマイド事件以来であろう。この事件が、裁判となって報道され続けるとともに、次々と新たな副作用問題が発生し始めている。

このように連続して世論から問題にされるということは今までに無かったことである。単発的には昭和31年、尾高教授がペニシリンによってショック死するという事件などがあった。しかしこの事件は、日本の国内に何らかの副作用登録制がつくられる誘因にはならなかった。またペニシリン以外のすべての医薬品について副作用を見直すという波は起こらなかった。わが国で、継続的に副作用が問題にされ出したのは、サリドマイド以後とは言っても昭和40年からである。このような副作用問題の続発が認識されて、厚生省は医薬品の副作用モニター制を昭和42年に始めるに至った。

他方、米国では1949年(昭和24年)にクロラムフェニコールによる再生不良性貧血を契機として、薬剤による血液疾患を登録せよという提案が、2人の医師によってなされ、1952年には、米

国医師会が、その会員に対して、副作用に遭遇したときは、それを報告するように要請を行なって登録制が始まった。また英国では1960年に Royal College of general Practitioner (英国一般医会) が、副作用登録所を設立するなど、臨床医の分野からの自主的な運動が見られている。

確かに副作用の問題は、臨床医が最大の関心を払っている問題である。国や企業と共に医師が被告にされるか否かという点を離れて考えて見ても、医師にとっては、病気で苦しんでいる上に、数ある医師の中から、自分を選んで診断、治療を依頼した患者であるからには、副作用もなく、順調に治ることを主治医として望むのは当然である。まれではあっても重大な副作用を登録し、広く副作用情報を知った上で治療したいという運動が、医師会レベルで起こるのは当然だと言える。

日本でも副作用のモニター制が施行され、臨床へのサービスが心掛けられているが、現実に施行されてみると色々な問題点が発生している。これらには、行政技術的なものから、医学的、統計学的なものに至るまでがある。もちろん、これらの問題は、技術論的なものが殆どであって、大所高所からの政治体制、あるいは医師集団の社会心理的姿勢が問題にされているのではない。しかし薬の副作用問題は、政治体制の如何を問わず存在するものである。社会の人々が医師に対して期待するのは、現実に副作用を可能な限り抑えることであるし、万一発生したとしてもできるだけ被害を

* 東京大学医学部保健学科講師(精神衛生学教室)
Lecturer of Mental Health, School of Health
Science, Faculty of Medicine, University of
Tokyo

** 第194回順天堂医学会学術集会(Sept., 18, 1975)
(Dec., 1, 1975 受付)

最少限に食い止め、且つ妥当な補償を速かにしてくれることである。

しかし、ここでは薬を発売してからの対策であるモニター制に伴った問題には触れずに、むしろ発売前の評価法を考えることにしたい。薬が発売される前に、もっと詳しく調べられて、より安全な薬のみが許可されるようにすればよいのは当然である。そうすれば、多忙で情報収集も思うに任せない臨床医や、当の薬のメリット、デメリットについて、素人である患者に対して、思いがけない被害を与えることも無くなるはずである。この意味で薬の発売前評価は、企業や行政のみでなく、広く医師全体、患者全体にとっても関心の中心にすべき問題である。

発売前の副作用検出原則

新薬は、企業側が選んだ臨床医たち（企業による選別のみで良いのかについての問題はある）によって、発売前に有効性や安全性が調べられる。しかしそのやり方を具体的にふり返してみると、それでは不十分なことがわかる。実際の現場ないしは、中央での判定会議では、「副作用としてありうるとか、有りえない」として判定しているのがほとんどである。副作用として考えるか得ないかで採否を決定していたのでは、思いがけない副作用ははじめて無視される。もちろん薬物によって起こったと判断できるものもある。そういうものは症状群的にか、病理学的に薬との関連が特異的なものである。またその新薬の急性、慢性毒性から予想されるものもあり、さらには薬の一般薬理と患者の症状との関連から予想されるものもある。しかし考えられる副作用ということに焦点をしぼってしまうと、薬の重大な副作用を見逃すだけでなく、別の面からみて不当にプラセボに有利ともなる。なぜならプラセボ群で症状が悪化し、体の抵抗力が変化して、併発病が起こったときに、2重盲検法のときには薬かプラセボかが判らないので、薬の副作用とは思えないとして外されてしまう。そこで副作用認定法は一つではないことを認めて、認定法を整理してみる必要

がある。私見では少くともつぎの4つが現段階では考えられる。

S-S) 薬物との関連が症状ないし症状群的に特異的 (specific) である。

S-P) 薬物との関連が病理学的に特異的である。

S-I) 同一個人に何回か投与した時、たびたび一定の症状がおこることで、推計学的にその個人に関する限り、薬との関連があることが推定できる。

S-C) 偶発症や併発症のように思われるものでも、プラセボ群との比較の上で、薬群に多く出現することから薬との関連が推定できる。

したがって、当の患者1人に対する1回の薬の投与では、起こった事態が副作用なのか、偶発症なのかは推定できない場合というのはS-I型、S-C型である。こう考えてくると、有効性に関しても、我々は1人1人の個人では判定できないことを思い返さねばならない。我々は症状の改善や悪化は判定できるが、その改善がたまたま良くなりつつあったためか、薬が入ったせいであるかは判定できない。薬効が判るのは、2つの群（薬群とプラセボ群）を比較して差をみてからである。副作用にも同じ原理が存在している。

したがって、ある治療法の評価をするときに、予想もできなかった副作用の出現で騒がぬようにするためには、我々は、

A. 現在存在する症状の悪化

B. 現在無い症状や疾患（ないしマイナス面）の出現

という2つの視点に立つことにしなければなるまい。評価の原点で、薬から離れ、判定能力があるという先入観を捨てなければならない。

副作用項目

予測を正確にするには、調査項目を詳しくすればよいのは当然である。しかし有効性をみるとき症状は多く見えてもひとつの病気の症状群なので数は少ないと言えるのに対して、安全性～副作

用の方は、身体各系統の構造や機能のどこに副作用が出るかわからないので、調べなければならない項目は無限に多いことになる。実際上は、これら全部を観察、問診し、さらには検査し、しかもそれらの結果を記録してゆくことは不可能である。

数を減らすためにはどうしてもしぼらねばならない。しかし元来どんな副作用が起こるかは、我々は「知らない」のであるから、下手にしぼると肝腎の検出されるべき副作用が落されてしまう。

この点に注意しつつ数を減らしてゆく方法は原則的に、少なくとも2つある。

その第一は、体の各系についての諸検査のうち、もっとも鋭敏で、たとえ偽陽性は多少多くても、偽陰性が極小なような検査法をその系の代表として選ぶことである。そのさいに、正常と異常をどの辺の値で分けるかについても、偽陰性を極小にするようにする必要がある。ここでひかかったとき、初めてその系に関する他の諸検査を行なうことにする。

第二の方法は、数を減らすときの基準を、重大な副作用ないし併発病とするやり方である。重大なというのは、人間の生活全体にとってである。この基準を作るには、今まで社会的に重大視された副作用事件をふり返って、あらためて吟味することが实际的である。

すでに述べたクロラムフェニコールでは、再生不良性貧血の発生が問題にされた。したがって血液学的異常は重視してゆく必要がある。

昭和26年に回収されたグアノフラシンでは皮膚などの白変が問題にされているので、皮膚外表の変化、発疹なども重大な問題とされる。昭和31年のペニシリン、昭和40年のアンブルカゼ薬、昭和45年のトルブタミドなどは死亡が問題にされており、昭和40年のキシセナラミン、昭和45年のコラルジル、昭和47年のビスチンなどは肝障害が重大視されている。また、サリドマイドに続いて、昭和40年のメクリジン、昭和44年のシクラミン酸塩、昭和46年のメプロバメート、クロールディアゼボキサイド、黄体ホルモンなどは奇形発生の点で、

昭和44年のポリビニールピロリドン、49年のジェチルベストロール、49年のレセルピン、50年のウレタンなどは本人またはその子における発ガン性が問題にされた。そのほかでは覚醒薬ヒロポン、催眠薬や抗不安薬による中毒、禁断、など周知の問題のほか、昭和40年の甲状腺剤による離人症状、キノホルムにおける知覚障害などの精神、神経学的異常や、昭和41年のナファゾリン、昭和42年のクロロキンなど眼科的異常、一部の注射剤によるヒザ硬直症などがあげられる。

これらを概観すると、死亡、奇型、発ガン、心臓、肝臓、腎臓の障害、精神障害、血液障害、神経学的障害、眼科的障害、皮膚など外表への永続的障害はもっとも注意すべき副作用であることが浮き上がってくる。

副作用項目は無限に考えうるが、上記の選択基準の1のような、各器官系からの代表的な鋭敏な検査で、粗いながら全体に眼を配り、さらに選択基準の2のように、重大な副作用項目を必須調査項目とし、3番目として、当の疾患、当の薬で考えられる専門領域ごとの項目を加えるという3段がまえが、妥当かつ实际的であろう。

第3に考慮してよい要因としては、治療開始から副作用発生までの期間である。一般に副作用は長期治療するほど発生率が高くなり、しかも重くなることは、キノホルム、レセルピン、フェノチアジン（白内障）などによっても明らかである。したがって、鎮痛薬の1回投与だけの判定では、効果の検出しかできず、副作用はミニマムにしか現われないので、比較試験などではできるだけ長期間やる必要がある。短期に出る副作用は医師、患者双方にとっても発見し易いが、長期のものとなるといろいろと他の要因も加わって原因薬物を特定することが困難になる。それで長期の副作用ほど、医薬品発売前の臨床試験で調べる必要がある。

大量投与のデータも副作用を明確にする上で重要な情報であるが、必要以上の大量投与を実験することは原則として許されない。したがって発売後に、自殺などの目的で大量に服用した例の詳細

なデータを集積してゆき、その病態生理と動物でのデータを参考にして副作用との関連を考えるほかない。

副作用認定論理の構造

副作用の認定には、少くとも4つの方法論上の領域があることを既に述べたけれども、S-S型、S-P型認定は個別専門領域で処理可能であるとしても、S-I型とS-C型の認定(推定)は簡単ではない。この2つはともに推計学的な領域の論理が優先すると思われる。しかし実際の臨床場面ではS-I型の認定に達するのに、何回の断続投与(m回)によって、その内何回(n回)副作用らしい症状(S)が出現したら認定できるのかを考えてゆく必要がある。しかし2項検定のように、Sが出現する確率は0.5とみて、n対(m-n)が8対1ならば……と言う訳にはゆかない。臨床では2回投与して2回ともSが出れば副作用はほぼ確実とみなしているのである。その根底にある臨床医の思考方法を2つの極端な例であげてみる。

第1は、今まで1度も頭痛を経験したことのない人が、服薬して1週間の間に4日も頭痛が起こったとする。このときには医師は、薬の副作用とみる。逆に従来から週に1ないし4日間頭痛があった人で服薬中の1週間に4日間頭痛が起こったとする。このときにはまだ副作用としては断定せず、もう少し服薬を続けることを勧めて様子を見るだろう。このような判断の中にひそむ論理に

は、その個人の今までの経過から推定した頭痛発生の確率との比較があることを示している。

ここで、今まで頭痛を経験したことのない人の場合には、ポアソン型の分布が想定されるだろう。また後者の場合には、平均値2.5の正規分布が臨床医の頭の中に浮んでいるとみなして良いだろう。要するにそれぞれの個人ごとにその既往歴が、その個人における副作用認定の判別基準になる。

なお幼時には無かったが学童期、青年期と成長するにつれて頻度がふえて来ているときには、最小自乗法で直線をあてはめるか、適合曲線をつかって、予想線へと引きのばすか、またはサインカーブが適当であることもあるだろう。また、傾向線によっては若年時の頻度には、低い係数をかけて集積する案も提案されるだろう。

いずれにしても副作用認定における論理構造について、もっと多くの人々、ことに各専門分野の方々の関心と参加が望まれるし、従来のような経験的で受身な対応から、予期し得ない副作用も論理的に認定または推定し得るように、我々は努力する必要がある。

筆をおくにあたり、順天堂医学会での講演の機会を与えていただいた中島章委員長に感謝するとともに、当日の講演のさいにはまだ熟していなかった論理構造の方向へ拙文の重点がおかれた結果、講演要旨とは言い得なくなったことをおわびします。