医薬品と食品の中間領域の質管理と質保証—それら製品の合理的使用と薬学教育の改革の必要性

津谷喜一郎^{a,b}**Quality Control and Quality Assurance for the Intermediate Zone between Food and Drug:
Rational Use of Such Products and the Need to Modify the Pharmacy Education**Kiichiro Tsutani^{a,b}^aTokyo Ariake University of Medical and Health Sciences; 2-9-1 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-0063, Japan; and^bEducation Center for Medical Pharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
The University of Tokyo; 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan.

(Received September 28, 2020)

General views on three aspects were discussed. The first aspect is regulatory categories, which can range from “soft to hard”, an expression using the English and Japanese translation of the French term, “*drogue douce*” (soft drug). This categorization starts with “so-called health foods” and extends to Foods with Health Claims [Foods with Nutrient Functional Claims (FNFC); Foods with Functional Claims (FFC); Foods for Specified Health Uses (FOSHU)], OTC drugs, and ethical drugs. “The Basic Policy for New Drug Approval” (1967) made a distinction between OTC and prescription drugs. FOSHU (1991) originally included foods for “patients”, such as low allergen rice with preventive “health claims”. Foods for Medical Uses (FMU) later became an independent subcategory under Foods for Special Dietary Uses. On the other hand, manufacturers of FFC can make various “health claims” on the basis of randomized controlled trial or systematic review (2015). Products in the intermediate zone between food and drug have an annual market of over 2 trillion yen (US\$ 20 billion). The second aspect is the five elements, *i.e.*, quality, safety, efficacy, information, and cost, which are derived from WHO’s “The rational use of drugs” (1985). The adoption of Sustainable Development Goals (SDGs) by the UN General Assembly (2015) led to the addition of “ecology” as the sixth element, which is applicable for herbal and animal raw materials. The third aspect is quality control and quality assurance. This initially began with manufactured products and was expanded to the service fields handled by various health workers including pharmacists.

Key words—health food; rational use; quality; efficacy; quality control; quality assurance

はじめに

本シンポジウムのタイトル「健康食品・保健機能食品・医薬品の品質保証に関する薬学的アプローチ」がカバーする領域は甚だ広い。3つの次元でとらえると分かり易いだろう。

第1次元は、「いわゆる健康食品」に始まり、保健機能食品〔機能性表示食品、栄養機能食品、特定保健用食品（トクホ）〕、一般用医薬品、医療用医薬品までだ。

第2次元は、品質（product quality）、安全性

（safety）、有効性（efficacy）、情報（information）、コスト（cost）の5つの要素である。1985年のWHOのナイロビ会議で形成された「医薬品の合理的使用」（rational use of drug; RUD）のコンセプトを端的に表したものである。

第3次元は、質管理（quality control; QC）と質保証（quality assurance; QA）だ。当初は「もの」（工業製品, industry product）から始まったがサービス産業や薬剤師業務を含む医療の「こと」（service）にも拡大した。

これらを単純なカテゴリーとみなして組み合わせた3つの次元の立方体をつくると、 $6 \times 5 \times 2 = 60$ のセルができる。結構な数だ。そこで、主たる組み合わせについて他と関係づけながら歴史的事項を含めて論ずる。

^a東京有明医療大学（〒135-0063 東京都江東区有明2-9-1）、^b東京大学大学院薬学系研究科医療薬学教育センター（〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1）

e-mail: tsutanik@gmail.com

本総説は、日本薬学会第140年会シンポジウムS11で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. Outline of Food Labeling System for Health and Nutrition

CAA Japan: https://www.caa.go.jp/en/policy/food_labeling/pdf/food_labeling_cms206_201008_01.pdf. (Color figure can be accessed in the online version.)

1. ソフトからハードまで

フランス語に *médecine douce* と *drogue douce* があり、それらの単純な英訳は *soft medicine* と *soft drug* となる。前者は後者を含む。これらに相当する英語は、英米間の違いや歴史的な変遷がある。2000 年前後からは世界的に用いられるようになった “complementary and alternative medicine” (CAM, 相補代替医療) におおよそ対応する。^{1,2)} ソフトやハードは日本語として分かり易い。この観点からレギュレーションの歴史をみてみよう。

1-1. 病者用食品を含む特別用途食品 1967 年の厚生省薬務局長通知「医薬品の製造承認等の基本方針」により一般用医薬品 (OTC) と医療用医薬品の区別がなされた。前者がソフトな医薬品で、後者がハードな医薬品となる。約半世紀前である。

ソフトとハードは相対的なものである。健康食品は医薬品に比べればソフトな介入である。Figure 1 に消費者庁 (Consumer Affairs Agency; CAA) による健康や栄養に関する食品表示のアウトラインを示す。右の上から 3 番目の茶色で示される特定保健用食品 (トクホ, Foods for Specified Health Uses;

FOSHU) は 1991 年に制度化された。有効性のエビデンスを示すために、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) が必要である。1993 年に初めての商品が「許可」(permission) された。医薬品の「承認」(approval) とは異なる。

上から 2 番目の紫色の「機能性表示食品」(Foods with Functional Claims; FFC) は 2015 年に制度化された。そこでは有効性のエビデンスを示すために RCT 以外にシステマティック・レビュー (systematic review; SR) が取入れられ、そのいずれかが必要とされた。「届け出」(notification) を取り、「製造者責任」(manufactures responsibility) と「消費者責任」(consumer responsibility) に基づくという世界的にもユニークなシステムである。国

津谷喜一郎

私の東京大学大学院薬学系研究科での所属は、医薬経済学、医薬政策学 (東和薬品)、医薬政策学、IT ヘルスケア、医療薬学教育センターと移り計 20 年。ポジションは客員教授、特任教授、客員教授で、本稿は東大の名称が入る最後の論文で、2021 年 3 月末にそちらはリタイヤ。

Fig. 2. Report on Food for Special Dietary Use (FSDU) 2008

に責任はないそれは“evidence-based”のコンセプトに基づいている。筆者はこの制度設計に関係した。

この SR が食品の分野で、有効性のエビデンスを示すために、厚生省のファンドを用いた研究が初めて実施されたのが、「病者用食品」(Foods for Medical Uses; FMU) などを含む「特別用途食品」(Foods for Special Dietary Uses; FSDU) であったことはあまり知られていない。Figure 1 の緑色の部分だ。1973 年に制度化された。先の医薬品の基本方針から 6 年後である。

その後、2007 年から厚生労働省「特別用途食品制度のあり方に関する検討会」による見直し作業がスタートし、2008 年 7 月に報告書が発行された。それは、1) 対象食品の範囲の見直し、2) 対象者への適切な情報提供、3) 審査体制の強化、の 3 つの柱から成り立っている。

この検討会では、1990 年代後半からの世界的な「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine; EBM) の影響を受けて、特別用途食品のエビデンスを明らかにし、それを多様なユーザーに届けるシステムの必要性も議論された。上記の、2) 対象者への適切な情報提供、に対応する。

そこで 2007 年度途中から厚生労働省のファンドによる EBM の観点からこの領域の情報を整理する 2 つのプロジェクトが始まった。翌年度は財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会の「特別用途食品および栄養療法」調査班に引き継がれ、筆者が班長となった。

A report on collection and compilation of information relevant to the clinical evidence of Foods for Special Dietary Uses and of trophotherapy

A clinical evidence report of Foods for Special Dietary Uses, 2008

Investigation was performed by a working group “Foods for Special Dietary Uses and Trophotherapy” located at Association for Health Economics Research and Social Insurance and Welfare.

March, 2009

そこでは SR を用い、以下の 7 つの step を取った。Step 1: データベースとそのサブセットの同定, step 2: リサーチ・クエスチョンの明確化と検索用語の決定, step 3: 検索式の開発, step 4: 全 7 カテゴリーの網羅的な検索とプロジェクトマネジメント, step 5: 文献のスクリーニングと文献の原文入手, step 6: 第 3 者のコメント付き構造化抄録の作成, step 7: 研究者や企業に対する追加調査などである。

7 つのカテゴリーについて総計 25 人のチームで研究活動を行った。Figure 2 にその報告書の表紙を示す。最終的に 203 件の構造化抄録が作成された。カテゴリー毎に構造化抄録を含めた別冊も発行された。一時期、国立栄養研究所 (現・国立健康・栄養研究所) の「特別用途食品および栄養療法エビデンス情報」という website に掲載されていた。その後の諸事情により 2015 年 3 月末で website はなくなったが、報告書は国立国会図書館や都立中央図書館などで見ることができる (「特別用途食品および栄養療法」で検索)。

Figure 3 に特別用途食品のサブカテゴリーの 1 つである「個別評価型病者用食品」[Foods for Medical Uses (Individual Evaluation form)] の許可表示例を示した。Figure 1 のほぼ中央で緑で示されるうちの一番下のサブカテゴリーにある。そのラベルには医薬品に近い「ヘルスクレーム」がなされていることが読み取れよう。ヘルスクレームについては後に述べる。

An example of the permitted claims shown on a label of a product categorized as Foods for Medical Uses (Individual Evaluation form)

〇〇は、電解質と糖質の配合バランスを考慮した経口補水液です。

軽度から中等度の脱水状態の方の水・電解質を補給・維持するのに適した病者用食品です。

感染性腸炎、感冒による下痢・嘔吐・発熱を伴う脱水状態、高齢者の経口摂取不足による脱水状態、過度の発汗による脱水状態等に適しています。

〇〇 is an oral rehydration liquid composed of an appropriate electrolyte and carbohydrate composition.

This product is categorized as a Foods for Medical Uses suitable for rehydrate water with electrolyte to a person in the light to moderate dehydration status.

This product is suitable for a person in the status of; dehydration with diarrhea, vomiting, and fever caused from infectious enterocolitis and common cold, dehydration of elderlies caused from insufficient oral intake, dehydration caused from excessive sweating.

Fig. 3. An Example of “Health Claim” of Individual Type of Food for Patient

Fig. 4. Breakdown of Cost of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in Japan²⁾

Reproduced with permission from Tsutani K., Nagasawa M., “Iryo ni Miru Dento to Kindai (Traditional and Modernity from Medical Perspective),” Akashi Shoten, Tokyo, 2018, p. 129. (Color figure can be accessed in the online version.)

医薬品と食品の「中間領域」としてそれなりのエビデンスが得られたことは、筆者にとってこの「中間領域」の他のカテゴリーについても、SRの適応性はあり得るという手ごたえを得たプロジェクトであった。

行政や社会から要求されるエビデンスのグレードは「特別用途食品」は境界領域の中では最も「強い」ものである。医薬品に「近い」ためだ。現代の薬学関係者は特定保健用食品（トクホ）や機能性表示食品のみならず、この特別用途食品についても一定の知識を持つべきであろう。

SRにも質の高低があり、またその後、方法論としても発展した。特別用途食品のSRが行われて10年以上たった。現在の個々の機能性表示食品に期待されるSRの質は、当時よりさらに高くなっていることにも留意されたい。

1-2. マーケットサイズからみた境界領域 医薬品と食品の境界領域をマーケットサイズからみるとどうだろうか？ Figure 4は2015年の推計である。日本のCAMのコスト全体の内訳を示した。全体で3.5兆円である。国民1人当たりが費やす金額を、読者は計算してみることをお勧めする。

Fig. 5. Complementary and Alternative Medicine (CAM) and Coverage (%) of National Health Insurance (NHI) in Japan²⁾

Reproduced with permission from Tsutani K., Nagasawa M., "Iryo ni Miru Dento to Kindai (Traditional and Modernity from Medical Perspective)," Akashi Shoten, Tokyo, 2018, p. 129. (Color figure can be accessed in the online version.)

その灰色の部分はそのうちの「もの系」(product)で65%を占め、本稿の主眼とする領域となる。2.3兆円のマーケットで、そのうち漢方薬と生薬は1,670億円でCAM全体の5%、「もの」の中でも10%と小さい。一方、広く「健康食品」と称される領域のマーケットサイズがいかに大きいとも理解できよう。なお「機能性表示食品」制度は2015年4月からスタートしたばかりで、ここでは450億円と小さい。本稿はマーケットサイズの概要の理解を目的としたものであり、以前行った研究で得た推計値をここでは示している。

Figure 5はそのうち公的医療保険でカバーされる部分を灰色で示した。もの系で「医薬品」の「漢方薬と生薬」のみがカバーされている。つまり、「もの」系のCAMコストのほとんどは自己負担であり、消費者のポケットから直接出ているのだ。

Figure 6は、近代医学のコストとの比較と、また公的医療保険(Public Health Insurance; PI)が関与するか自己負担かをVenn図で示したものだ。やや複雑な推計を行っている。²⁾4つの金額を示した。小さいほうから順に説明しよう。

まず最も小さい200億円は、先進医療に係る費用(全額自己負担)を推計値とした。西洋医学であくまで「医療」にかかり、また推計の便宜も図るためである。

2つめの、円が重なった5,800億円はCAMで

Self-pay (SP) or Public Insurance (PI)

Fig. 6. Cost of Complementary and Alternative Medicine (CAM) and Coverage of National Health Insurance (NHI) in Each Category in Japan: Venn Diagram²⁾

Reproduced with permission from Tsutani K., Nagasawa M., "Iryo ni Miru Dento to Kindai (Traditional and Modernity from Medical Perspective)," Akashi Shoten, Tokyo, 2018, p. 129.

あって公的保険でカバーされる部分で、Fig. 5の灰色の部分の合計に相当する。

3番目に小さい2兆8,800億円はCAMの自己負担(self-pay; SP)の部分で、Fig. 5の自己負担保険でカバーされない白色の合計となる。

最後の一番大きい41兆7,840億円と先の5,800億円の合計は、厚生労働省により「国民医療費」と称されるものである。

ある天然物が医薬品か食品かの分類は、通常、厚

生労働省から発行される「食薬区分」の表から判断され「二分法」のイメージが強い。だが、本章で述べたくすりと食品との境界領域は、必要とされるエビデンスのグレード、また2兆円以上のマーケットサイズからは「狭間」とはもはや呼べない。この中間領域は既に「大きな存在」である。したがってその細分化した領域毎の一定の知識が薬学関係者にとっても必要であろう。

2. 品質・安全性・有効性・情報・コスト・エコロジー

医薬品の合理的使用 (RUD) なるコンセプトは、1985 年にアフリカ・ケニアのナイロビで開かれた WHO 会議で明確になったものである。当時の第3代 WHO 事務総長の Halfdan T. Mahler の「ここは戦場ではない」という会議序言 (introductory remarks) にもあるように、この会議は世界の多国籍医薬品産業と医療消費者団体との歴史的な対話の場であった。議論の中身は会議のレポート (The rational use of drugs. WHO, Geneva, 1987) に詳しい。

2-1. ヘルスクレームとは ここで形成された RUD は、分かり易く言うと、医薬品は、品質、安全性、有効性という古典的な3要素を含むだけでなく、さらに、利用可能なコストと、適切な情報の2要素を含み、それらによって達成され得る意味のあるアウトカムを目指した使用、というものである。³⁾ この5つの要素のうち「ヘルスクレーム」(health claim) はこのうちの有効性と情報に関係する。

なお、ここでの「クレーム」は商品に対し「文句をいう」の意味ではない。いわば「主張」する意味だ。米国の1906年の純粋食品医薬品法 (Pure Food and Drug Act) で、ラベルに書かれたものと中身とが同じものでなければならない、とする「ラベル・コンセプト」(label concept) が形成された。その後のサリドマイド事件を契機として成立した1962年のキーフォーバー・ハリス医薬品改正法 (the Kefauver-Harris Drug Amendment) では有効性⁴⁾について複数の RCT が必要となる。製品のラベルでその「効き目を主張する」ことから“health claim”と呼ばれるようになったものである。

2-2. グルコサミン—日韓を主とした世界のレギュレーションの違い— Figure 7 に韓国の National Evidence-based Healthcare Collaborating

Health Technology Assessment Report of Glucosamine National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA), Seoul, 2009

By systematic review, it was found that there were lack of evidence to reach conclusions that glucosamine is effective for treatment and prevention of.

Bae SC. Glucosamine and chondroitin products: Are they being used appropriately?: NECA News letter EVIDENCE & VALUE 29, Sep. 2010; 20-1 http://neca.re.kr/ebook/vol4/eng/vol4_eng_all/EBook.htm

Fig. 7. Health Technology Assessment Report of Glucosamine (2009)

(Color figure can be accessed in the online version.)

Agency (NECA) が2009年末に公表したグルコサミンの Health Technology Assessment Report の表紙を示す。SRの結果をまとめたもので厚さが2 cm 以上ある。Health Technology Assessment Report (HTA, 医療技術評価) は通常、有効性と安全性とコスト (経済性) の3つを組み合わせた評価を指すが、有効性と安全性のみの場合もある。

このレポートは後者だ。筆者が韓国国立の NECA を2010年に訪問し、このレポートの説明を所長の Dae Seog Heo から受けたときにはいささか驚いた。なぜグルコサミンなのかを聞いたところ、国民に何を評価してほしいかの公募にリクエストした人数が多かったからと聞き、さらに驚いた。

結論は、SRを実施したところ「グルコサミンが変形性関節症 (osteoarthritis; OA) の治療や予防に有効であると結論するエビデンスに欠ける」だ。帰国してしばらくすると、ソウル大学医学部教授に戻った Heo が、世界各国のレギュレーションを調査してメールに添付で送ってくれたのが Table 1 だ。医薬品か食品か、前者なら医療用か OTC か、さらに公的給付の有無まで調べてある。NECA を訪問する前から韓国は HTA が進んでいるとは聞いていたが、有能な人材も豊富なようだ。

早速、日本でのグルコサミンはどうなっているか一般用医薬品集で調べると、確かに OTC にそれを含むものがある。⁵⁾ だがよく読むと有効成分としてではなく、添加剤として含まれている。同じ会社から、同じ商品名で「いわゆる健康食品」としても販

Table 1. Glucosamine: Same Evidence, Different Policies, ver.1. 2010

		Drug		Food
		ethical	OTC	
Reimburs- -ement	No		Japan Germany Scotland Sweden Ireland	U.S.A (food supplement) Canada (nutritional product) Austria (complementary medicine) Malaysia (health supplement) Singapore (health supplement) Korea
	Yes	Korea Taiwan Thailand		

Dae Seog HEO, SNU 2010. (Color table can be accessed in the online version.)

Ethical glucosamine in ROK

○분류 일반의약품

○약리 및 특징점

캡슐은 관절연골의 대사과정 중에 기질로써 직접 작용하는 활성물질인 결정 황산 글루코사민을 주성분으로 함유하는 제제입니다.

은 관절의 연골세포를 구성하는 물질인 프로테오 글리칸의 생성을 증가시키고 점도를 개선하여 윤활작용을 함으로서 관절 기능을 원활하게 해주므로 골관절염의 병성과정을 억제하고 회복시켜주는 골관절염의 치료제입니다.

○성분 · 함량

결정황산글루코사민 312.5mg (황산글루코사민으로서 250mg)

○성상

백색내지 담황갈색의 가루 또는 과립상이든 상부 적색, 하부 미황색의 캡슐제

○효능 · 효과

골관절염(퇴행성 관절질환)

○용법 · 용량

1일 3 회, 황산글루코사민으로서 1회 500mg(2캡슐)을 식전에 6주간 경구투여한다. 연령 증상에 따라 적절히 증감한다.

○Classification OTC medication

○Pharmacology and strengths

capsule is a formulation containing crystallized glucosamine sulfate, an active substance that directly acts as a substrate during the metabolism of joint cartilage.

is a treatment for osteoarthritis that inhibits the degeneration process of the bone joint and restores it by increasing the production of proteoglycan, which is substance that constitutes the cartilage cells of the joint, improving the viscosity, and lubricating the joint function.

○Active ingredient (in each capsule)

Crystallized glucosamine sulfate 312.5mg (as glucosamine sulfate 250mg)

○Description

A upper red and lower pale yellow capsule filled with white - pale yellowish brown powder or granule

○Uses

Osteoarthritis (degenerative joint disease)

○Dosage and administration

3 times a day as glucosamine sulfate 500mg once (2 capsules once) orally before the meal for 6 weeks. The dosage may be adjusted according to the user's age and symptoms.

Fig. 8. Ethical Glucosamine in Republic of Korea (ROK)

売されているものもあった。

さらにラベルに「栄養補助食品」と書かれているものもある。この商品は「座る、立つ、歩く」との文言を図とともに広告に使っている。確かに「有効性」のヘルスクレームはしてはいないが、この文言とカラフルなイメージ図とから日本の消費者はどう感じているか？ またどのように認識しているのか？ との疑問が湧いた。

当時の勤務先の東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学講座に在籍していた韓国人研究者に手伝ってもらい、韓国の状況も調べた。Figure 8はグルコサミンの医療用医薬品の添付文書だ。驚いたことに

OTCも存在する。かつ1989年からの国民皆保険制度で保険給付がされている。そういうOTCが存在するのは知っていたが、見るのは初めてだった。言語のバリアーはあるが何でも調べてみるものだ。この制度を日本に導入すると医療費削減に貢献する可能性が、その際、脳裏をかすめた。ところがOTCで保険給付されない商品もおなじく存在するのだ。中途半端な知識に基づきジャンプした結論へ結びつけることは危険ということが分かった。

これらの調査から、筆者が読めないハンゲルの韓国の製品はさておき、日本の製品の、ヘルスクレームは文言だけではなくて、図、さらに音や動画など

Table 2. Glucosamine: Same Evidence, Different Policies, ver.2. 2011

		Drug		Food
		ethical	OTC	
Reimbursement	No	Italia England	Germany Scotland Sweden Ireland <u>Korea</u>	Japan (health food) U.S.A. (dietary supplement) Canada (nutritional product) Austria (complementary medicine) Malaysia (health supplement) Singapore (health supplement) Korea (health supplement)
	Yes	Korea Taiwan Thailand	<u>Korea</u>	

Dae Seog HEO, SNU and revised by Kiichiro TSUTANI, UT. Health claim and evidence in health food in Japan: vocabulary and law. Int'l Conference & Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods (ISNFF). 16 Nov 2011, Sapporo, JPN. (Color table can be accessed in the online version.)

として発信され消費者に届けられていることをふまえ、すべての情報は包括して捉えるべきものと考えられた。先の病者用食品とは大分異なる世界のように。 「白黒をつける」というより「限りなく黒に近い灰色」の世界だ。 なにか「危うさ」も感じた。 2011 年の段階で他の国も調べ、Heo から送付された表を改訂し ver.2 としたものを Table 2 に示す。

2-3. エビデンスの強さの順番と「ヘルスクレーム」の強さの順番の違い 有効性や安全性にはいくらかの民族差 (ethnic difference) があるかもしれない。それは International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E5 (ethnic difference) で示されたように、内因性要因 (intrinsic factor) と外因性要因 (extrinsic factor) からなる。そのような医薬品があることは確かだ。しかし、グルコサミンはそうではないであろう。むしろ民族的類似性 (ethnic similarity)⁶⁾ が強く優位であると考えられる。なぜなら、ソフトな介入は基本的に「効果サイズ」 (effect size) が小さいものだからである。それが大きければ医薬品のレギュレーションの出番ということになる。

Information and communication technology (ICT) の発展により情報へのアクセス性が飛躍的に向上し、研究者も消費者も一定の教育を受ければ、あるリサーチ・クエスチョンもクリニカル・クエスチョンに答える RCT や SR などの論文やその他の情報などを世界中から収集できるようになった。そしてそこから得られたソフトな介入のエビデ

ンスも、基本的にはほぼ同じはずである。しかし世界のレギュレーションの実態は、かくの如く多様なものである。なんらかの対応が求められる。

これに対する他の意見もあるだろう。すなわち、放置しておいてもよいものだ、医療人類学のテーマである、ソフトサイエンスに基づくレギュレーションにコストを投じるものではない、実際の取り締まりの尺度の開発がひどく困難など、文化的又はコストに関する事項である。もっともだ。

だが先の Table 2 をみているとやはり違和感が残る。本来食品としてのレギュレーションで十分のはずなのに医薬品としての over regulation となり管理コストが上昇している、また、本来、他人の財布からのお金が給付されている公的医療保険にはそぐわない、などこちらもコスト面が思い浮かぶ。

またもう 1 つ気が付くことがある。食品から医薬品への本来のカテゴリーに必要なエビデンスの強さの順番と、それに基づくヘルスクレームの強さの順番が、同じになっていないことだ。⁷⁾

医薬品の OTC は先に述べた 1967 年以前からのもの、医療用から移ってきたもの (Switch OTC とよばれる、H₂ ブロッカーなど)、まだ極めて少ないが直接 OTC として承認されたものの 3 種からなる。これらの OTC では「病名」はクレームできない。

医療用は、新薬として RCT がなされ、そこでは後記する「質管理」 (QC) のための「モニタリング」と、質保証 (QA) のための「監査」がなされている。これらについては次章で詳しく述べる。

Table 3. The Order of Necessary Evidence in Different Category May Be Not Same as That of Health Claim

Category	Necessary evidence	Approved claim	Other request
Ethical drug	RCT	disease name	monitoring and auditing in clinical trial re-evaluation/re-examination
Direct or switch OTC	RCT	no disease names	
Most of OTC including pre 1967 drugs	long use	no disease names	
FOSHU	RCT	quasi disease name (25 types)	
FOSHU with condition	RCT (<i>p</i> value, 10%)	ditto	
FFC	RCT or SR	quasi disease name	

一方、食品としての機能性表示食品は RCT 又は SR が必要だが、有効性の質管理や質保証はない、そして市民にも科学者にもよく理解ができないような「病名もどき」(pseudo disease name) がクレームされている。右側のトクホでは「血圧高め」のような全 25 種の病名もどきがクレームされている。

噴飯ものは、中央の「条件付きトクホ」で、有意水準 10% とされていることである。統計学のイロハもしらない人が提案したようなナンセンスな数字だ。2013 年 12 月から「食品の新たな機能性表示制度に関する検討会」が始まったときには、外部で「有意水準 15% ぐらいが落としどころ」という競馬予想のような話があったようだ。「統計学や EBM の基本を全く知らない人々がうごめいている世界」と感じたものだ。ただしこの「条件付きトクホ」は、名称がよくないことから届け出られた商品が少なかったのは幸いであった。

必要なエビデンスの強さは、本来、以下の順番であらう。

「機能性表示食品 ≈ トクホ < OTC < 医療用」

Table 3 に示すように、食品から医薬品へ現状における各行政的のカテゴリーに必要なエビデンスを示した。Figure 1 と対応させてしばらく眺めて頂きたい。本来のエビデンスの強さの順番と、それに基づく「ヘルスクレーム」の強さの順番が、その通りになっていない。ラベルの文章として行政的にはつじつまが合っている、パッケージ全体をみた医療消費者はそうには受け取っていないだろう。特に「病名もどき」のクレームが問題だ。

また先に述べたように医薬品は「承認」(approval)、トクホは「許可」(permission)である。さらに機能性表示食品は「届け出」(notification)の制度である。これらの違いを国民がどう理解して

いるかの研究も存在しないようだ。

薬学教育では、上述した「順序」と「制度」の違いが、エビデンスのグレードの教育とともになされるべきである。

なお「合理的使用」の 5 つの要素のうち、安全性については 2008 年の日本薬学会年会（富山）でのシンポジウム S9 で講演したことがあり、そちらの記録⁸⁾をご覧ください。

2-4. エコロジー—合理的使用の第 6 の要素—

先に紹介した 1985 年の WHO による「合理的使用」は 2 つの方向への発展がみられた。1 つは、このコンセプトが医薬品のみならず、今世紀になって世界的に、外科手術や放射線治療を含むすべての「医療技術」(health technology) に拡大された。

もう 1 つは、世界的な生態学 (ecology) への関心の高まりとともに、それを合理的使用の第 6 の要素にいれるべきだという考えだ。

1988 年 3 月に、タイのチェンマイで開催された WHO/IUCN/WWF International Consultation on Conservation of Medical Plants はエポックメイキングとなる会であった。

IUCN は International Union of Conservation of Nature の、WWF は World Wildlife Foundation の略でパンダのマークで知られている。極端な動物愛護主義者と話していて「人の命と動物の命とどっちが大事なのだ？」と聞きたくなった読者も少なくないと思われる。端的に表現すると、WHO にとっては人の命が一番大事だ。だが IUCN と WWF はそれとは少し異なる。大分異なるかもしれない。その 2 つの組織は自然保護が大事なのだ。

最終的に採択されたチェンマイ宣言 (Chiang Mai Declaration) は “Saving Lives by Saving Plan” をキャッチフレーズにしている。ブラジルなどの熱

Fig. 9. What Will Happen If Rain Falls after Herbal Plant Overharvesting?

(Color figure can be accessed in the online version.)

帯雨林を保護し遺伝子資源を保存しようというのは分かり易い。だがそのアウトカムを享受できるのは将来の人々だ。世界の実情はそれを待つことができず、植物や動物を獲得して現金化しなければ生きていけない人々も存在するのだ。Figure 9は中国の内陸部で野生の生薬(甘草?)を採取している写真だ。採取した後、その土地を丁寧に管理しないと、一旦雨が降れば洪水になる。Figure 10はWHOの保健戦略のなかでのチェンマイ宣言の歴史的な位置づけを示したものだ。⁹⁾

今世紀となり国際連合としての動きが始まった。2000年のミレニアム開発目標(Millennium Development Goals; MDGs)である。そこには生態系に関するゴールが入れられた。ついでさらに大きな枠組でこの問題に取り組もうという動きがあり2015年にSustainable Development Goals (SDG)が採択された。全部で17のGoalからなり、Goal 3がGood health and well-beingであり、Ecology movementの流れをくむのがResponsible consumption and production (Goal 12), Climate action (Goal 13), Life on land (Goal 15)などである。それぞれのゴールを2030年までに達成しようというものだ。

SDGは初等・中等教育でも取り入れられているようだが、薬学教育、また卒業後教育においても取り上げられるべきである。なぜなら「大きな中間領域」は「自然」を謳うことが多いからである。その実際のアウトカムがどうなっているかについては、マーケットサイズが大きいだけに留意が必要だ。

Fig. 10. Flow Chart to Chiang Mai Declaration

PHC: primary health care, EDL: essential drugs list, TRM: traditional medicine, RUD: rational use of drug.

3. 品質管理と品質保証—「もの」と「こと」それぞれに—

質管理 (QC) と質保証 (QA) は、ICH や ISO の定義が示されることが多い。品質の定義については本シンポジウムの企画者の一人の合田幸広の報告¹⁰⁾では ISO の定義が示されている。だがその受け取り方はかなり多様である。そこで、まず世界的にこの用語が医薬品の分野でどの程度普及しているかを歴史的にみてみよう。

3-1. 各人の背景による受け取り方の違い

WHO は norm (規範) を策定するのが主たる役割の 1 つだ。1948 年の WHO 設立時からの医薬品の領域で存在するのが WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation である。その会議の報告書は WHO の全領域をカバーする Technical Report Series (TRS) に含まれて発行されている。最新版は 2019 年 10 月の委員会の内容で 54th report が 2020 年発行の TRS1025 だ。1948 年の 1st と 2nd を除いてすべて pdf で公開されている。

この報告書で QC と QA の用語はどう使われてきたのだろうか? 目次を見ていくと、QA は 1993 年版から出現する。そして徐々に増加し 2002 年発行は、目次に現れる各章の見出しのほとんどが QC 又は QA のいずれかを含み、報告書全体がその 2 部から構成されているようにも見える。どうやら世紀が変わるあたりで QA が世界的に用語として

確立したようだ。

ICH が医薬品のみを取り扱うのに対し、ISO はさらに他の「もの」やサービス領域をカバーしている。後者は「こと」とも言える。そこには薬剤師活動も含まれる。WHO も先に「医薬品の合理的使用」として述べたよう薬剤師活動も含まれ得る。

そこで 2005 年の ISO9000 の定義を英文とともに以下に示す。

QC は「品質要求事項を満たすことに焦点を合わせた品質マネジメントの一部」

“A part of quality management focused on fulfilling quality requirements” (clause 3.2.10)

QA は「品質要求事項が満たされるという確信を与えることに焦点を合わせた品質マネジメントの一部」

“part of quality management focused on providing confidence that quality requirements will be fulfilled.” (clause 3.2.11)

これで「分かる」人はいるだろうか？ これらの認知や理解に関する薬学領域での多人数を対象としたインターネット調査などはまだないようだ。

これら 2 つの用語から受けるイメージは、各人のそれまでの教育歴や職歴でかなり異なるようだ。筆者自身のケース・スタディを紹介しよう。

医師となり大学院は臨床薬理学の領域で博士号を得た。院生の頃から多くの臨床試験、特に治験に係わってきた。WHO 勤務やハーバード大学留学後、東京医科歯科大学に戻り、ICH の M1 (MedDRA) に厚生省側のトピックリーダとして 1995–1998 年にかけて関係した。ICH は、品質 (Quality; Q)、安全性 (Safety; S)、有効性 (Efficacy; E)、複合領域 (Multi-disciplinary; M) の 4 つの領域からなり、それぞれに複数のプロジェクト、当時で 20 程が並行して 3 極で共通して使うガイドラインなどを作成することを目的として動いていた。横のつながりもあり、様々な領域を知るにはよい機会であった。

ICH-E6 は Good Clinical Practice (GCP) である。紛らわしいが、ここでの clinical は clinical trial (臨床試験) を指し、clinical practice (臨床実践、診療) ではない。ICH-GCP は新 GCP と称されることもあった。新 GCP では、従来からの「モニタリング」(monitoring) とともに新しく「監査」(auditing) のシステムがとりいれられ日本では

1998 年に全面施行となった。

「モニタリング」の定義は「治験又は市販後臨床試験が適正に行われることを確保するため、治験又は市販後臨床試験の進捗状況並びに治験又は市販後臨床試験がこの省令及び治験の計画書（以下「治験実施計画書」という。）又は市販後臨床試験の計画書（以下「市販後臨床試験実施計画書」という。）に従って行われているかどうかについて治験の依頼をした者（以下「治験依頼者」という。）又は市販後臨床試験の依頼をした者（以下「市販後臨床試験依頼者」という。）が実施医療機関に対して行う調査をいう」である。

また「監査」の定義は「この省令において「監査」とは、治験又は市販後臨床試験により収集された資料の信頼性を確保するため、治験又は市販後臨床試験がこの省令及び治験実施計画書又は市販後臨床試験実施計画書に従って行われたかどうかについて治験依頼者又は市販後臨床試験依頼者が行う調査をいう」である。

そして、前者は治験の「質管理」(QC)、後者は「質保証」(QA) であるとされる。双方、長いワン・センテンスで、一度には理解が困難であろう。

しかし悩むことはない、それが読み手の全く普通の反応なのである。なぜなら、当時この GCP の Working Group に日本から参加していた大変優秀な人々も当初は分からなかったのである。

この種のコンセプトを学ぶ一番効率的な方法は、オンサイト教育であろう。「百聞不如一見」。筆者のケースレポートから言えることは、筆者がそれほど苦にせず QC と QA を理解できたのは、上記した、やや変わったキャリアからだろう。

3-2. デミング賞 (1951–) 日本の品質管理の領域ではデミング賞が有名である。一般にもある程度、知られているようだ。第 2 次世界大戦終了後、日本の復興のために日本の工業製品の品質向上のために米国流の品質管理の教育の重要性が日本で認識されていた。そこで、その領域の専門家である米国人の William Edwards Deming を講師として 1950 年 6 月より教育コースが始まった。ほぼ同時期に勃発した朝鮮戦争には米軍を主とする国連軍が参戦した。そこで軍が購入した各種の工業製品、例えば真空管の品質が悪いことも問題となっていた時期でもあった。

「デミング賞」は、個人に対する「デミング賞本賞」のほかに、組織に対する「デミング賞」がある。1951年の第1回のデミング賞本賞を授与されたのはそのコースに協力していた増山元三郎であった。彼の1943年発行の『少人数の纏め方と実験計画の立て方』は当時、ベストセラーになった本だ。また1945年の広島への原爆投下後の日本陸軍の調査にも参加し「原子爆弾傷死亡率距離曲線」を作成するなど、多彩な活動をされた方である。筆者は、1980年代に日本科学者技術連盟（日科技連）の「CTセミナー」（CTはclinical trialの略）でときどき晩年の彼に会うことがあったが大変ユニークな人であった。

同年の組織を対象とする第1回のデミング賞を受賞したのは4社あり、その中には田辺製薬が入っていた。また翌年の第2回の受賞組織は8社あり、その中に塩野義製薬と武田薬品工業が入っていた。これらのことはあまり知られていないようだ。初期に製薬会社の受賞が続いたのはなぜであろう。それは幅広い工業製品のなかで品質に対するユーザーからの要求水準が最も高いのが医薬品であり、医薬品産業界の戦前からの品質管理の蓄積があったことによると思われる。

この2つの賞、特に組織を対象とする賞を同時にスタートさせた人物は、このコースの主宰者の日科技連に関係していたと思われるが、優れた人物であった。組織としての行動が得意で、アメリカナイズしつつあった日本で、米国の「白人」から賞を拝受することは価値が高いと考えたのでであろう。その受賞はその会社全体にとっての大きな誇りとなり、その後、日本で総合的品質管理（total quality management; TQM）へと発展した一要因となったのでであろう。

なお米国においてはデミングの名前は、当時はそれほど知られていなかったようで、日本のTQMは米国に逆輸出され発展した。1980年にNBCで「If Japan can..., why can't we」というドキュメンタリーが放映され、以降、米国でも注目を集めた。工業製品のみならず、医療を含めてサービス産業全般にひろまった。一方、日本では、長く医療の分野は薬剤師の活動を含めて、質管理の動きはなかった。日本の医療のなかのいくつかの要因がそれを妨げたのであろう。今世紀となって急速に進んだのはよいこと

Why it took 9 years? (1877⇒1886)

Complicated Members of Publication Committee (1981-1985)

Editor in Chief: (1st) Hosokawa, Junjiro (細川潤次郎) (1881-84), lawyer
(2nd) Hijikata, Hisamoto (土方久元) (1884-85), politician
(3rd) Yoshikawa, Akimasa (芳川顕正) (1885), politician

Japanese members (11)	Non-Japanese members (7)
Hayashi, Nori (林 紀)	Hollander (4)
Ikeda, Kensai (池田謙斎)	Beukema, Tjalco Wiebenger
Ishiguro, Tadanao (石黒忠憲)	Eykmán, Johann Frederik
(joined in '83)	(until '85)
Matsumoto, Jun (松本 順)	Geerts, Antonius Johannes Cornelius
Miyake, Hiizu (三宅 秀)	(deceased in '83)
Nagamatsu, Tokai (永松東海)	Heyden, Woldemar Hubertus
Nagayo, Sensai (長與専齋)	von der (joined in '84)
Ogata, Koreyoshi (緒方惟率)	German (3)
(Joined in '83)	Baeltz, Erwin von
Shibata, Shokei (柴田承桂)	Langgard, Alexander
Takagi, Kanehiro (高木兼寛)	Scriba, Julius Karl (joined in '84)
Totsuka, Bunkai (戸塚文海)	

A discussion regarding who should write the pharmacopeia began. Then a multi-national (Japanese, Hollander, German), multi-disciplinary (physician and [pharmacist](#)) group formed. The composition of the group changed many times. Also...

Fig. 11. Why It Took 9 years? (1877⇒1886)

(Color figure can be accessed in the online version.)

だ。

3-3. 日本薬局方第1版（1886年） さらに品質管理の歴史を薬学の領域で遡ると、1877（明治10）年から9年の年月をかけて作業がなされアジアで初めて1886（明治9）年に発行された日本薬局方第1版がある。¹¹⁾ なぜ9年もかかったのであろう？

Figure 11にこの日本薬局方第1版の編集委員のリストを示す。¹¹⁾ 1873（明治6）年に、当時の粗悪な輸入薬品の取締りと薬品試験所の必要性を、明治政府に建議したオランダ人のGeertsの名前も見える。この薬局方が作成される過程を調査して、最初の案はオランダ語で作成されていたことを知った。明治政府のドイツ医学採用の決定に伴い、1871（明治4）年に当時のプロイセンからミュレルとホフマンの2名の軍医が招聘され医学教育の改革が始まる。ドイツ人教師の数は徐々に増える。¹²⁾ 一方、日本人委員の多くはまず蘭学を学んでいたと考えられる。欧米への留学一般は幕末から始まる。幕府によるものと諸藩によるものとがあり、オランダ以外の諸国への留学が多かった。¹²⁾ 明治維新後も同様で、留学を終えて帰国したものの編集委員に加わった。また薬剤師と医師の混成チームでもあった。当初作成されたオランダ語の案は否定され、再び一から案の作成が始まる。このような外国人を含めた編集委員会の構成員の揺れが9年もかかった一因だと考えられる。最終版は1886年に発行され、その2年後、1888年に国際版としてラテン語版も発行された。¹³⁾

“Enough for America”という用語がある。¹⁴⁾ 19世紀の前半から中頃、ドイツ、フランス、英国など

で生産された医薬品を、販売業者がどの国で売ろうかと考えたときに用いられた。つまり「この程度の低品質でも米国には十分だ」という意味だ。米国でも既に民間組織が作成した薬局方が 1820 年に作成されていた。だが、輸入段階での政府による米国民にとっての「品質保証」がされていなかったことになる。こうした状況に対処するために、1848 年に「医薬品輸入法」(Drug Import Law)が成立される。

苦勞して 9 年かけて、日本薬局方第 1 版が発行され、日本にとっての「品質の規格」ができた。日本にも贗薬はそれなりには入ってきていた。だが、日本人が日本語という母国語を十分に使えない環境で、「政府」によって作成された日本薬局方第 1 版とその改訂版を外国からの輸入医薬品に実際に使うことの「品質の保証」により、こうした「悪徳商人」から日本人の身体を守ることができたのだ。

すなわち、1945 年の終戦後、日本にデミングによってもたらされた quality control よりも、1877 年から 1886 年にかけて作成された日本薬局方第 1 版の目指した医薬品の「品質管理」の方が、半世紀以上も前なのである。

おわりに—「もの」と「こと」での quality の訳し分けの提言—

本稿で、筆者が QC を多くは「品質管理」でなく「質管理」、同じく QA を「品質保証」ではなく「質保証」の訳語を使ったことに気が付かれた読者もおられよう。それは、医薬品を含む医療技術の質・安全性・有効性・情報・コストの 5 つの要素について QC と QA とを考える際、医薬品の場合はそのモノとしての「品質」(product quality)と、他の要素の質 (quality) が混同され、混乱し易いためだ。

なかには違和感を持たれた方もおられたかもしれない。だが臨床試験は「こと」であって「もの」ではない。臨床試験、特に企業が「スポンサー」となった「治験」においては質保証の「監査」が前世紀の 1998 年から既に必須になっているのだ。一方「もの」に対するそれは英語では先に述べたように“product quality”と表現した方が通り易い。「こと」は人の行為である。そのため「ひと」と呼んでもよいかもしれないが、現代人は自分の筋肉・神経・脳など以外にも人体外部の道具を使うこともある。「ひと」が時には道具も含めて行うのが「こと」で

ある。

明治から昭和の半ばまで日本の薬学は基本的に「もの」を中心に発展してきた。この「もの」の薬学ではこれまで用いていた「品質管理」の用語がよいと思われる。一方、「こと」の薬学では、「質管理」と「質保証」の方が誤解や混同を招かないためにはよさそうだ。

日本では経済同友会が 2011 年に『世界でビジネスに勝つ「もの・ことづくり」を目指して』、翌 2012 年に『「もの・ことづくり」のために「ひとづくり」』の報告書を出している。

そこで提案がある。QC と QA での quality の日本語訳は、ものについては日本語で「品質」を、ことについては「質」と使い分けることだ。下記に 2×2 table の形で示す。

	もの	こと
QC (quality control)	品質管理	質管理
QA (quality assurance)	品質保証	質保証

この訳が普及すれば日本での無用な混乱を防止できるであろう。積極的に薬学教育に組み入れてもらいたい。それによって薬学教育や実務の「質」も向上すると考えられる。ではどのように教育するか？ 筆者は薬学教育の専門家ではないが、オンサイト教育がよいと思われる。既に薬学では薬局実習や医療機関での実習が存在する。これまで薬剤師は対物業務を中心にやってきた。2015 年に厚生労働省から公表された「患者のための薬局ビジョン」では、今後は患者との係わり度合いの高い対人業務にシフトしていくことが強く求められている。例えば、学生に本日行ったことで何が質管理で何が質保証かの問いを投げかけてもらいたい。質保証が存在しなければ、どんな質保証があるかを尋ねて議論するのだ。その教育の最終的な受益者は患者・市民であり、それが医療の最終ゴールとなる。

謝辞 協力を賜った、東京大学大学院薬学系研究科医療薬学教育センター特任教授・三田智文、東京工業大学名誉教授・圓川隆夫、日本赤十字社医療事業推進本部 総括副本部長・矢野 真、元 PMDA・但野恭一、昭和女子大学生生活科学部教授・梅垣敬三、新潟薬科大学健康推進連携センター教授、富永

佳子, 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学講座(当時)・孫 一善 (Son Il-Sun), 日本医薬情報センター (JAPIC) 附属図書館司書・小山政子の各氏に謝意を表する。なお, 本発表の一部は 2011 年 11 月に札幌で開催された Int'l Society for Nutraceuticals and Functional Foods (ISNFF) Conference & Exhibition で “Health claim and evidence in health food in Japan: vocabulary and law” と題した招待講演で発表したものである。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Tsutani K., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **21**, 297–303 (1990).
- 2) Tsutani K., Nagasawa M., “Iryo ni Miru Dento to Kindai,” Akashi Shoten, Tokyo, 2018.
- 3) De Vries T. P. G. M., Henning R. H., Hogerzeil H. V., Fresle D. A., “Guide to Good Prescribing: A Practical Manual,” Japanese Translation by Tsutani K., Beppu H., Sakuma A., Igaku-Shoin, Tokyo, 1998, pp. 153–157. (Japanese Translation)
- 4) Tsutani K., “Encyclopedia of Pharmaceutical History, History of drug evaluation in Japan,” ed. by Okuda J., Nishikawa T., Yakuji Nippo, Limited, Tokyo, 2016, pp. 424–429.
- 5) “JAPIC Ippanyo Iyakuhinshu 2021,” ed. by Japan Pharmaceutical Information Center, Maruzen Co., Ltd., Tokyo, 2020, p. 390.
- 6) Tsutani K., Nakajima K., *Yakugaku Zasshi*, **129**, 209–211 (2009).
- 7) Tsutani K., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **47**, 9–12 (2019).
- 8) Tsutani K., Takuma H., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 867–880 (2008).
- 9) Tsutani K., *Natural Medicines*, **58**, 181–184 (2004).
- 10) Goda Y., *Yakugaku Zasshi*, **141**, 787–791 (2021).
- 11) Tsutani K., The 131-year history of Japanese pharmacopoeia: From Westerns adaptations to internationally harmonized regulation. Abstracts and slides, the 43rd International Congress of History of Pharmacy, Warsaw, September 2017, p. 31: https://researchmap.jp/multidatabases/multidatabase_contents/detail/258384/d289a7ea7e136d8b0853f9441154a59f?frame_id=790176, cited 17 September, 2020.
- 12) Kira S., “Meiji-ki ni okeru Doitsu Igaku no Juyo to Fukyu,” Tsukiji Shokan, Tokyo, 2005.
- 13) Kira S., “Bakumatsu kara Haihan-Chiken made no Seiyō-Igaku,” Tsukiji Shokan, Tokyo, 2010.
- 14) Worthen D., *Pharm. Hist.*, **60**, 17–28 (2018).