

ある Pharmaceutical Physician の足取り

永田 傳 塩野義製薬株式会社チーフメディカルオフィサー

要旨：筆者は、高校卒業後、大学で政治思想史を専攻し、米国留学、帰国後日本で医師となり、病院勤務を経て製薬医師となった。製薬会社は患者の健康増進に益するくすりを作り出すことを使命としているが、その創薬活動は倫理的でかつ医科学的に合理的でなくてはならない。また、昨今ではグローバルな視点なしに創薬は不可能である。患者の役に立つ新薬を開発し世に出すためのプロセスは長く複雑であり、個人の努力および組織力で完成にいたるものである。本稿で記載したような項目に興味をもつ諸氏が増加し、くすりを世の中に迅速に提供できるようにするためには、どこまでのエビデンスが必要か、科学的、倫理・法規的な議論とともに活発に行える仲間が増えることを願って筆を執った。

Key words：製薬医学，製薬医師，製薬医学認定医，日本製薬医学会，くすりの人種差

I. 生い立ちから東京医科歯科大学入学まで (図1)

筆者は1944年(昭和19年)に旧満州国新京市(現・長春市)で出生した。敗戦後、幸いにして、練馬区の実家は戦災を受けることがなかったので、引き揚げ家族を受け入れることができた。東京で公立の小学校、中学校、高等学校を卒業した。高校時代は理科系にするか文科系にするかの選択肢があったが、理科系では人間のことがよく学べないだろうから文科系が望ましいという父のアドバイスに、当時はそれなりに納得して、高校のクラスは理科系であったが、受験時には文科系を選択した。大学は1963(昭和38)年東京大学文科一類に入学した。今では、理科系、文科系という二分化した考え方(dichotomy)に基づいて人生を決めることには疑問をもっている。

法学部では法律を専門とするのではなく、政治コースを選択し、学部時代のセミナーは丸山真男教授の日本政治思想史を2年受講した。1967年卒後、同大学大学院で政治思想史を専攻した。指導教官は西欧政治思想史の福田歓一教授であった。大学院在学中に、学生課の西村秀夫先生からおすすめを受け、米国マサチ

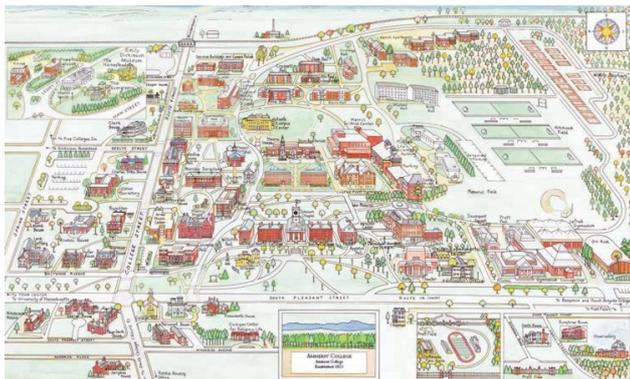
ュセッツ州アーモスト大学奨学金の受給者となり留学することとなった。旅費はフルブライト奨学金を受けた。

アーモスト大学は日本との関係が深い。同志社大学の創立者の新島 譲は1870(明治3年)年に日本人初のアメリカの学士の学位取得者となった。William S. Clarkは新島襄の留学のころアーモスト大学で化学の教鞭をとっていたが、これがきっかけで日本との関係ができ、後に札幌農学校の教頭となった。また内村鑑三は、日本独自といわれるキリスト教の無教会主義を唱えた思想家であるが、新島襄のすすめもあり、アーモスト大学に編入、1897年に卒業している。

筆者は、留学中にアメリカ人女性と結婚した。この間に帰国後の人生設計について考え、医師になることを決心し、米国内で医学部にいく準備することに思いいたった。母が小児科医をしていたこともあり、医療にすすむ選択肢は高校時代からあったが、上述のような理由で文科系を選択していたのであった。医療であれば直接的な人間関係が構築できると考えたわけである。発展途上国での医療に携わることなどもぼんやりと考えていた。

1970年秋の医学部入学を目指して、MCATという試験と、入学願書に志望動機のエッセイを添付し、面接を複数校受けた。入学後のカリキュラムの具体的な説明などがあり、当時のfamily practiceという医療

連絡先：永田 傳 tsutae.den.nagata@shionogi.co.jp



Amherst College; 1821



William Smith Clark, 1848



新島襄, 1870
Joseph Hardy
Neesima



内村鑑三, 1887



図1. 東京大学, アーモスト大学, 東京医科歯科大学

全般的なアプローチをとっている医学校にとくに興味をもって応募した。医学生は妊娠している患者を担当し、出産、新生児のケアを体験するというプログラムに関心があった。残念ながら、応募したすべての大学から不合格の通知がきた。後になって、アーモスト大学の医学部進学担当委員会委員長の教授から、小生が学部長に依頼していた、委員会からの各医学部への推薦状提出が期間内になされていなかったことは遺憾であったとの手紙を受領したが、後の祭りであった。人生初の挫折を一度に複数回経験したことになる。翌年に、米国の医学部へ進学できる可能性と、日本で進学できる可能性を秤にかけて、帰国することにした。1970（昭和45）年7月2日の帰国であった。

II. 製薬企業入社までの経緯

東京医科歯科大学入学が決まったのは1972（昭和47）年度である。大学入学後は、日本帰国後に家計を支えるために行っていた英会話教師をする時間が確保しづらくなり、翻訳の仕事を行うようになった。医学関係の仕事が有用と考え探したが、当時、薬害が問題となっており、学会と製薬会社から論文、カルテ、裁判資料の翻訳および、海外本社からの日本での実態調査のための通訳の仕事の需要があった。これが製薬業界との初めての接触であった。翻訳の仕事は医学部を卒業する前年の1977年度まで続いた。

1970年代ころまでに問題にされた薬剤や医療の問

題で、筆者が関心をもったのは、サリドマイド、クロマイ、スモン、ベンゾジアゼピン、予防ワクチン接種、アリナミン、グロンサン、フッ素の虫歯予防などである。

1. 進路の決定について

筆者の時代の医学教育は、2年間の一般教養、4年間の基礎、臨床科目の教育の6年からなり、これを修了し卒業すると、医師免許の国家試験が受験でき、合格すれば研修期間なしでも医療に責任をもって携われる制度であった。

このころ、上述のような製薬関連の翻訳の仕事をしていた関係から、製薬会社の労働組合から海外調査に同行することを依頼され、米国西海岸、東海岸、スウェーデン、スイス、フランスの学者を訪問する機会が与えられた。1976（昭和51）年4月15日～5月5日の間であった。ちょうど学部3年目で臨床の講義が始まるころであった。出席できない講義をカセットテープに録音するよう同級生に依頼して出発した。待ちに待った臨床の講義に出られないのは残念であったが、組合の切実な問題に接し、社会問題を考える機会となった。

2. 学部卒業後の医学部進学について

卒後の進路に関しては、出身大学の基礎または臨床の教室に入局するか、それ以外の施設に出るかの選択肢があった。もともと臨床にすすむ希望であったので、



図2. これまで勤務した製薬企業など

内科系にするか、外科系にするかという質問を胃潰瘍の分類で有名な村上忠重第一外科教授に質問する機会を得た。先生の回答は、外科系では医療の結果が比較的早く出ることを考え、自分の性格を考えて決めるのがよいのではないかということであった。

発展途上国での医療に携わることも視野にあったため、医動物学教室（現在は名称が国際環境寄生虫病学となっている）の加納六郎教授にも相談した。加納先生は、熱帯病の勉強も必要であるが、臨床経験を積むことも必要なので、当時飯田橋にあった東京警察病院に知り合いがいるので、そこで一般外科を修業したらとアドバイスしてくださり、選考試験を受けた。東京警察病院には1978～1989年まで11年間勤務した。

大学院では医動物学が専攻であった。1960（昭和35）年刊行の佐々学先生著の岩波新書「風土病との闘い」のはしがきには“今なお日本のあちこちの片隅に”，“数多くの風土病が巣食っている”と書かれている。筆者が勤務し始めた1978（昭和53）年以降の外科や泌尿器科では、寄生虫が原因の疾患に遭遇することはまれであった。記憶に残っているのは、上部内視鏡検査でみられたアニサキス、大腸内視鏡の生検時にみられた日本住血吸虫卵、胸部X線で肺吸虫が疑われた症例の免疫診断症例などである。

Ⅲ. 製薬医学について

東京警察病院勤務時代には、大学に戻ることや、WHOのような公衆衛生分野での仕事につくことのお誘いがあった。もともと、行政職ではない方向を求めて医学を選択したこともあり、これらのお誘いには筆者はあまり積極的ではなかった。臨床経験が10年になったころ、外資系の会社のヘッドハントをしている人から声がかかった。外資系の製薬会社の日本支社でメディカルディレクターとして働く医師を求めているということであった。製薬会社は患者に使用する医薬品を製造販売するものであるが、医薬品の実際の使用

経験をもった医師が社内にはないことが日本では多かった。これに対し、欧米では製薬企業内に医薬品の研究開発や臨床安全性の評価を社員として行う医師の数は少なくない。日本国内での医療実態が理解でき、欧米本社にそれを説明できるような医師を雇いたいということであった。日本法人のトップである米国人の社長や、米国から面接にきた本社のメディカルディレクターと面接した。彼の専門は精神医学であり、筆者は外科系の臨床医であったが、ベンゾジアゼピン類の退薬症候の話をしたような記憶がある。神経科関係の薬剤の退薬症候が重要な事項であることは、その後も新薬開発に際して直面することになったので、当時の会話は重要なことであったと今になって感じている。

患者を直接対象にする臨床の現場から、患者から遠ざかる仕事に移ることについて、筆者よりも会社側が気を使ってくれて、筆者が会社勤務の決断をした後も数ヶ月以上待たされ、本当にそれでよいのですね、と何回も念を押されたことは特筆すべきことであろう。入社後も定期的に診療を継続することは、臨床の感覚を保つという意味でむしろ推奨するということであった。この会社は医療用医薬品の販売会社であり、研究開発を行う会社は同系統ではあったが、法的には別のいわば兄弟会社であった。まだICHもGCPも個人情報保護法もない時代であった。仕事はメディカルディレクターというタイトルであったが、その管掌職務は医薬情報関連であり、会社が発信する情報を臨床医の立場からレビューする仕事であった（図2）。

1. GVHD (graft versus host disease) のこと

新薬の開発業務は筆者の直接の担当ではなかったが、開発担当の兄弟会社からは相談を受けることがあった。2社で社内医師は筆者1人であったからであろう。セフェピムという今でも使用されているセファロsporin系の抗生物質が、当時はまだ発売前の臨床試験のステージであったときのことである。尿路系感染症の臨床試験中に死亡例が報告され、原因が未解明のため、

この薬剤の臨床開発全体が中断されたことがあった。尿路系感染症の症例であることで筆者に相談が回ってきた。ちょうどそのころ、古巣の東京警察病院の外科で直腸癌手術後に発熱と紅斑をきたし、多臓器不全で不幸な転帰となった患者の情報を入手していた。術後紅斑という臨床診断であったが、原因は不明とされていた。若いレジデントの医師が、GVHD という大学で習いたての診断名を提案し、結局彼の診断が正しく、術中に実施した輸血が原因だったという結論になった。これは、供血血液中のリンパ球による受血者側の反応であり、当時は輸血製剤へ放射線照射を行いリンパ球を制御し、このような反応を予防するという概念は確立していなかった。

病院でのこの症例と、中止の原因になった臨床試験の症例を比較し、報告された事象は試験中に投与されていた輸血が原因であり、薬剤による副作用で死亡したのではないという結論となり、臨床試験を再開することになった。このような症例に臨床試験中に遭遇することはまれであり、またその原因が薬剤ではなかったことを証明できることもまれであり、貴重な経験をしたと思っている。病院で得られた実臨床の情報が、臨床試験での有害事象の解明に役立ったことになる。

2. JAMDI (Japanese Association of Medical Doctors in the Industry)

入社当時は製薬企業に勤務する医師は少なく、話し相手がいるだろうと、日本製薬企業医師連合会 (JAMDI) というグループを紹介された。JAMDI はその後進化をとり日本製薬医学医師連合会を経て、現在は日本製薬医学会¹⁾ (JAPhMed) となり、会員数は非医師も含め 200 名を超えているとのことである。

現在とは異なり、筆者の入会当時の JAMDI は大学や病院を定年退職した年齢の会員が多く“若い”筆者の入会は歓迎され、皆さんが親切に対応してくださったことを感謝している。当時は同じ境遇の医師の親睦会のような会であったが、外資系の会社勤務の医師が多く、米国研究製薬工業協会 (PhRMA)²⁾ の活動への参加などの道筋をつけてくださったのはこの会のメンバーである。業界団体としては PhRMA のほかに、欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)、日本製薬工業協会 (製薬協: Japan Pharmaceutical Manufacturers Association: JPMA) などがあり、日、米、欧の製薬企業が会員となっているが、在日の外資系の会社が、これらの団体のメンバーシップを複数もっている例も少なくない。製薬企業はこれらの団体を通して、厚生労働省とのコミュニケーションをとることが多い。筆者は、後に EFPIA Japan の理事長を務めた。

3. 製薬医学と製薬医師 (pharmaceutical medicine [PM], pharmaceutical physicians [PP])

仕事の関係上、種々の医学薬学系の学会に出席することがある。学会参加の事前登録時に専門領域を詳しく尋ねられることがある。筆者は pharmaceutical medicine というカテゴリーをその都度探すのであるが、その認知度は低く、諸専門領域の選択肢の中に掲載されていることは皆無である。pharmaceutical medicine (PM) は製薬医学と訳されるが、くすりに関連する医学知識を統合し、医薬品の安全性・有効性を研究する領域で、臨床薬理学、臨床疫学、毒性学、生物統計学、医薬品行政・規制などを包括する医学領域とされる。これを専攻するものを製薬医師 (pharmaceutical physician: PP)³⁾ という。PP は製薬企業内医師であることが多い。

製薬医学は英国、アイルランド、スイス、メキシコでは専門医学領域として認定されている。英国では王立医学会 (Royal Academy of Physicians) の下部組織として British Association of Pharmaceutical Physicians (BrAPP: 日本の JAPhMed に相当する組織) があるが、Faculty of Pharmaceutical Medicine of Royal College of Physicians が PP の認定を行っている。認定されると fellow となり、FFPM といわれる。筆者は 2005 年から FFPM となっている。米国では PP について認定制度は存在しないが、製薬にかかわる医師の組織である American Academy of Pharmaceutical Physicians (AAPP) は大きな団体であり、FDA 内の医師もこの会に参画しており、官民共同の組織となって pharmaceutical medicine の進歩発展に寄与している。日本では、JAPhMed が製薬医学認定医制度を運営している。

4. 製薬企業における医師の業務

製薬企業はヒトの疾患に影響を与えるくすりを社会に提供する企業であり、くすりをういた治療の経験を有する医師が企業内で活用されてしかるべきであり、製薬医師の存在意義もそこにあると思われるが、医師が社内医師として貢献することは日本においてはまだまだ十分でない。くすりを世に出すためには、ある化合物 (seed, タネともいわれる) が創生され、それに続いて、製造・品質、非臨床、臨床、統計解析、薬事などの諸領域の作業がかかわり、リスク・ベネフィットバランスのよいものが完成されるよう開発がなされ、成功すれば上市可能となる。上市後も既承認薬の安全性の調査・監視やさらなる適応症の検討などがなされる。調査・監視は pharmacovigilance (PV) といわれ、追加適応症の検討は life cycle management

(LCM) といわれる。具体的にはこれらの業務は大雑把には表1のように分類できる。研究開発はR&D (research and development) といわれるが、下記は主として、開発業務について記した。

医師が受ける医学教育やその後の研修・研究内容を考えると、上記はいずれも医師が担当して適切に行いうる業務であると考えられる。そのほか、製薬会社には、創薬研究、知財管理、薬剤の他社との導出入などがあるが、これらの業務も担当可能である。さらに、生産、販売、経理、人財開発、会社経営などの業務も医師がかかわってはならないというものはないと思う。現在勤務している会社では、昨日までの毒性担当者が広報担当者になったり、研究担当者が経理の担当者になったりする例をみた。会社の中で種々の業務を経験することは幅を広げ、将来の経営幹部の育成になるという意味もあるだろう。

5. SOP (標準業務手順書), 有害事象と因果関係の証明, 添付文書, インタビューフォーム

製薬企業に入社して病院時代に気づかなかったものは、SOP (standard operating procedure ; 標準業務手順書), 有害事象と因果関係の証明, 添付文書, インタビューフォームである。

a. SOP (標準業務手順書)

SOP は、いわばファーストフードレストランのアルバイトのマニュアルのようなものといえようか。それに基づいて手順を踏みさえすれば、経験のないものが実行しても、誤りなく、期待された結果が得られるように設計された標準の手順書であり、関係者は例外なく迅速に、内容に疑義を挟むことなく、遵守することが求められる。そのため、そこから逸脱することは厳しく戒められている。当初は筆者にとって臨機応変の反対語のような概念とも思えた。もともと、こういうものは現場の仕事の関係者の決めごとであり、弾力性を有するべきものと思っていたが、大きな組織になると、内容の合理性を協議・決定して文書化してあるため、字義どおりに周知徹底することが要求されている。そのためか、些細な逸脱が時にはあたかも法律違反であるかのように組織内では大仰に扱われることもある。

また、規制当局が企業の査察を行うときは、企業のSOPの提示を求め、企業自身が自己決定したSOPに従ってものごとが行われたかについて調査を行い、逸脱がみられた場合には、説明・釈明を求められる。臨機応変に対応することが日常であった臨床医としては、無反省に、手順に従っておればよいというようにみえる考え方自体が“親の仇”のように思われた。しかし

表 1. 製薬企業における医師の業務

未承認薬関連	
非臨床開発業務	薬剤品質評価 非臨床安全性評価 (一般毒性, 遺伝毒性, 生殖毒性) 薬理学評価 (ADME, 薬効評価)
臨床開発業務	第I相~III相臨床試験実施計画, 実施, データ評価
薬事業務	新薬, 新適応症の薬事承認申請準備, 規制当局対応
既承認薬関連	
安全性報告業務	有害事象・副作用の評価, ユーザー・行政当局への伝達
医薬情報業務	ユーザーへの医薬情報提供\上市後臨床試験計画・実施・評価・伝達

ながら、企業内のものごとのすすめ方に関して、予測性を確保するためにも、最低限のSOPは必要なものであると、その後考えるようになった。だからといって、SOPがあるからといって個々人がその時々に必要な納得なしに行動してはならないと今でも思っている。最近の臨床医療でのガイドラインも同じことがあてはまると思っている。種々の治療ガイドラインは一定のエビデンスに基づいて作成されてはいるが、個々の臨床症例にすべて当てはまるものでもない。ガイドラインはよく考えて利用し、形骸化した基準にならないようにして欲しいものである。

b. 有害事象と因果関係の証明

有害事象に対比すると、副作用という言葉は聞き慣れた言葉である。1956年、東京大学法学部長尾高朝雄氏がペニシリン・ショックで死亡し、新聞などで大きく報道された。その頻度は0.001~0.01%とされている。それ以来、くすりと副作用の関係は時として薬害としてクローズアップされ、社会問題になることが少なからずみられてきた。

これとは異なり、“有害事象”という用語を病院勤務時代に聞いたことはなかったと思う。いつごろから、どこで使われるようになった言葉であろうか？ 日米EU医薬品規制調和国際会議、いわゆるICH (International Conference on Harmonisation on Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) の第1回の会議が行われたのが1990年であるから、それより数年前くらいであろうか？ “副作用”はくすりと因果関係があるとされる事象、したがって、ある意味では、くすりの作用とみなされるものであるが、個々の事象が特定のくすりが原因であったという因果関係の判定を下すのは容易ではない。米国のNCIのadverse events (AE) のインターネットサイトの情報によると⁴⁾、1982年にはad-

verse drug experience reporting という言葉が使われており、event という言葉は使われていないが、因果関係のあるなしにかかわらず、記載し報告することがらについて述べられている。

主作用であろうと副作用であろうと、ヒトにおいてくすりと因果関係を証明することは簡単ではない。とくに重大な副作用の場合、再現性を求めて再投与することが容易でないことが多いからである。in vitro の実験や、遺伝的に均質とみなされる動物を用いた実験などでは繰り返し投与して、再現性を評価して、因果関係の有無を決定することが可能であろう。まれで、重大な副作用の原因を求めるために、そのような副作用を起こしうる素地を共通とする個体を複数求めて投与し、再現性をみるのが論理的に考えられるが、ヒトでのそのような投与は倫理的に許されるべきものではない。再現できない状況における因果関係の証明には、あらかじめ臨床試験でプラセボ群との比較を行い、統計学的に発生の頻度を比較することや、疫学的なアプローチをとることが考えられる。これに遺伝学的な解析を加味することも行われるようになってきている。実例として、HIV のくすりのアバカビルの添付文書に HLA-B5701 保有者に過敏症が多くみられることが記載されている。主要組織適合遺伝子複合体の検査を臨床的に使うようになることは、病院勤務を始めた時期にはまったく考えもつかなかった。この遺伝子の頻度は、日本人は欧米人に比べてかなり低いとのことである。抗てんかん薬のカルバマゼピンについては、HLA-A3101 の漢民族における調査で、重症薬疹の頻度が高いことが添付文書に記されている。

c. 添付文書、インタビューフォーム^{*1)}

医薬品はハードウェアとソフトウェアから成り立つ。すなわち物質としてのくすりそのものと、その使い方のマニュアルである添付文書から成り立つと筆者は考えるようになった。これはコンピュータのプログラムソフトウェア（いわゆるアプリ）で、使い方の解説書のマニュアルが必要なことに相当するかもしれない。他方、アプリの使い方は直感的にわかるのでマニュアルは不要であり、よいアプリはそのようなものは必要としないものであるとの考え方も成り立つかもしれない。

^{*1)} インタビューフォーム（略称 IF）とは、処方箋医薬品の添付文書では不十分な情報を補うために企業から提供される総合的な情報提供書である⁴⁾。日本病院薬剤師会が要領を策定して、作成と配布を製薬企業に依頼している。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）にいくつかの要項を依頼しており、PDF ファイルにて配布されることもその一つである。医薬品医療機器総合機構⁵⁾ のホームページよりダウンロード可能である。

い。くすりに関して筆者もそのような感じをもっていった。つまり添付文書について、それほど必要性を感じていなかった。保険契約書のこまかい情報を読む人が少ないのと同じ状況であった。そのような状況であったので、インタビューフォームなどという文書が 1988 年に存在するようになったことすら知らなかった。添付文書にしろインタビューフォームにしろ、最近では PMDA の HP から簡単にアクセスできる。便利になったものである。同様に、FDA のサイトから米国の薬剤の使用法が簡単に検索できる（Drugs@FDA）。EU についても同様である。添付文書は昔に比べて複雑になってきており、必ずしも user-friendly とはいいたいがたい。その存在意義や重要性は理解するとして、なんとかならないかとも感じている。

1. くすりの反応に人種差はあるか？

くすりの適切な用量はどのように決定されるか？ そもそも、特定のグループ一般（たとえば成人）すべてに適用できるような最適用量（optimum dose）というものを一義的に設定できるのであるか？ 体重や体表面積が異なれば、くすりの適切な用量は異なるだろう。また成長段階の小児と高齢者は、成人で使われる用量を調節する必要があるだろう。そのほか、同じ成人であっても遺伝的にくすりの代謝の速度が速い・遅いということがあることも知られている（fast/poor metabolizers）が、それは人種差というものであろうか？ 日本人での適正用量は欧米のそれよりも一般的に低用量であろうか？ 投与量の違いがあるにしても、体格の違いなど、人種以外の要素に帰するような違いではないのか？ 何年前のことになるが、南米で、日系人対象に臨床試験ができないか調査にいったことがある。日系の医師に、日系人には投与量を減らす方針があるかと尋ねたことがあるが、複数の医師がなぜそのような質問をするのかわからないという反応であった。投与量と人種差にこだわること自体が“日本的”なのだろうか？

外資の製薬会社は、すでに海外で承認済みのくすりを遅滞なく日本で承認取得することを目標としている。海外で開発され臨床試験が実施され、引き続き海外の規制当局に承認されたくすりが日本で使えるようになるには、有効性と安全性を日本人で証明し、日本の規制当局の承認を得ることが求められている。

海外ですでに承認済みでも、日本では法規上未承認であるため使用できない状態が長く続いている状態は、ドラッグラグ（drug lag）と呼ばれてきた。医療機器の場合はデバイスラグ（device lag）といわれる。これと反対に、日本発のくすりについては、日本で承認

され、世界で最初に使われている国は日本のみということもあったが、日本発で国際的に通用するくすりの数は増加している。海外発のくすりへのアクセスについては、インターネットで個人輸入が以前より容易にできるようになったことに伴い、現在では、drug/device lag などについての議論は以前よりも減少したようにも見える。

医薬品の適正使用量と人種差、安全性（副作用）と人種差について、日本で承認された新有効成分医薬品について、欧米と比較した調査の中で、4割くらいに用量の違いがみられたという調査データもある⁶⁾。

筆者が臨床開発で経験した例で、日本人の用量は欧米の承認用量の50%という例がある (elthrombopag)⁷⁾。しかしながら、日本での承認用量が欧米のそれより必ずしも低いというものでもない。欧米での承認用量のほうが、日本でのそれより低いという例も経験した (granisetron)⁸⁾。

人類の起源についてはアフリカ単一起源説が確定しているわけではないが、そうだとすると、人類が発生してから現在までに7万年くらい経過していることになる。この間、人類がいくつかの人種として固定し、人種差がみられるようになったことも考えられるが、最近の急速なグローバル化により国境を越えての人の往来は頻繁となっており、遺伝子が交流することにより人種差は減少して、くすりの人種差が減少していくことも考えられる。

2. ブリッジング試験について

人種により薬物動態が異なるかを比較するには pharmacokinetics (PK) 試験や、投与量と反応の関係性を調べる pharmacodynamics (PD) 試験 (用量反応試験: DFS) を実施する。日本で行われる臨床試験 (第 I 相試験が多い) 中に白人 (Caucasians) を含めたり、逆に欧米で行われる試験に日本人を参加させたりして、同一試験中で異なる人種の薬物動態を比較することが行われるようになっている。具体的には同一の試験計画書 (clinical study protocol) のもとで、1施設 (たとえば日本で日本人と白人を参加させる) あるいは複数の施設 (たとえば日本とオーストラリア) でそれぞれの人種について試験をして比較をする。しかしながら、古く中国大陸や朝鮮半島から帰化した人たちの子孫は日本人と PK が同じであるのか、国際結婚した人の子孫の人種性はどうか考えればよいのかというような問題がある。このようなことは、なにも日本に限ったことではなく、そう考えると人種という概念自体に疑問が生じてくる。

いずれにしろ、このような PK 試験で人種差がない

ことが示され、また異なる人種で行われた DFS が同様な傾向を示していれば、くすりに人種差はないと結論されるであろう。後者の用量反応試験については試験を二つ実施する必要がある。このような二つの試験をブリッジング試験と呼ぶ。最近ではブリッジング試験は行わず、PK 試験の結果、人種間に PK の差がみられない場合は、同一の試験計画書に基づき国際共同試験を行い複数の“人種”に試験に参加してもらい、試験の重複や、時間の遅れをきたさない工夫がなされるようになってきた。そのような試験の手続きや試験の同意説明などは、残念ながら1言語 (たとえば日本語のみ、英語のみ) で書かれた文書では不十分で、何十という言語の書類の作成が必要となっている。規制当局が複数あり、それぞれが対象とする人種が複数あるとされるため、くすりのグローバル化は複雑である。

V. 外資系から内資系会社に移って感じたこと

筆者は1989年に在日の外資系製薬企業に入社したが、20年後の2009年に内資系の製薬会社に入社した。外資系と内資系でどのように異なるかという質問を受けることがある。さまざまな側面があると思うが、筆者にとって大きな違いは、最終決定機関との距離である。在日の外資系製薬企業は支社であり、海外本社の方針に従ってものが動く。もちろん日本特有の事情を海外本社が斟酌してくれる可能性がないわけではないが、そのような事情を認めてもらうためには大きな努力が必要で、また望んだ結果が本社から与えられるとは限らない。一方、内資系の会社では、本社は日本にあり、海外の組織は日本本社の支社である。したがって、ものごとの最終決定は日本の本社が行うのが基本である。しかしながら、企業のグローバル化がすすみ、日本の会社が国際的活動をするようになると、市場価値の高い国の組織の発言権が増えるため、たとえば薬剤の売り上げの多いアメリカにある支社の発言権が日本の本社より影響力が高くなるという状況も起こりうるし、すでにそのようになっていると考えられる例もあると聞いている。

1. FTIM 試験に入るときの緊張感

勤務医時代は、くすりというものは、処方箋を書きさえすれば投与できるようになると思っていたので、くすりが誕生するまでの長い道のりをあまり意識することはなかった。また、臨床試験に参加する機会もその当時はなかった。実際には、くすりが、国内で承認され病院の薬剤部で採用されるようになるには長い時

間がかかっている。

薬効を示す“タネ”がみつきり、それをヒトに投与しても安全性に問題がなさそうだとデータが得られてはじめて、第I相臨床試験というヒトでの評価に移行できるようになる。ここにいたるまでのプロセスは医学部で学ぶ機会は多くはなかった。in vitro で同一の効果を示す複数の化合物を合成し最適な構造を決定することに始まり、動物などで毒性（安全性ともいわれる）のデータでヒトへの投与が安全であることをまず証明するには、想像以上の時間を要することを痛感したのは、製薬企業に入社した後のことである。ヒトにはじめて投与する試験を、first time in man/humans の頭文字をとってFTIMまたはFTIH試験という。ちなみに、manは単数でヒト・人類、つまりほかの動物ではないということの意味する。男性を意味するものではない。

日本にある外資系の会社で行う第I相臨床試験は、海外で創生されたタネの投与が日本人を対象として日本で行われることが多い。多くの場合、すでに海外で非日本人に投与され、安全性がそれなりに確立されてから日本で投与されるということであり、内資系の会社により、世界ではじめてヒトに投与するときとは緊張感が異なる。はじめてのヒトでの投与は、それまでに慎重に非臨床のデータを積み上げ、ヒトでの投与が安全であることを予測できるようになってから行われるが、それでも意外な結果がみられることがないわけではない。

2006年に英国で発生した抗体医薬品の第I相試験における事故は、世界の新薬開発分野に大きな衝撃を与えた。関節リウマチや1型糖尿病など自己免疫疾患の治療薬としてドイツの未上場小規模企業 TeGenero が開発中であった抗体薬「TGN1412」によるものである⁹⁾。試験の実際はCRO（医薬品開発受託機関）の Parexel が行っていた。3月13日、ロンドンのノースウィック・パーク病院で行われた第I相試験で、TGN1412の静脈注射を受けた健康な被験者6人全員が、頭痛や吐き気、血圧低下などの激しい副作用に襲われ、多臓器不全に陥った。2名は危篤状態にもいたったが、幸いにして全員が命をとりとめたとのことである。

また、最近報告されたBIA 10-2474という化合物のフランスでの第I相試験においては、投与数日後に脳死を含む入院を要する事象が発現したということである¹⁰⁾。ヒトに投与するまでのデータそのもの、および試験を行うことに必要とされる諸手続きに瑕疵はみられなかったとのこと、新薬の開発は簡単でないことを示した例であり、FTIH試験では緊張せざるを

えない所以である。

2. 特許の重要性への留意

外資系の会社では、くすりの特許など知的財産（知財）に関しては、日本を含めた複数の国での知財管理について本社側で十分配慮がなされて後、日本で承認を求めて開発が日本で行われるため、知財関係の業務を日本で行う必要は比較的少ない。化学構造のデータの公開についても、内資系の会社ほど神経質になることは少ない印象を筆者が受けているのも、開発の時期が海外本社より遅いことと関連があるだろう。内資系の会社の管理区域での情報の保持は厳格であることを日常経験するが、欧米の本社においても同様だろうと思う。

知財に関連するが、先発品、後発品という概念も、製薬企業に入るまで意識しなかったものである。特許期間が終了すると後発品の使用が可能となるが、日本での後発品の使用は、従来は、欧米と比較するとあまり大きな問題とはされてこなかったが、最近では後発品の使用が奨励されるようになり、先発品を開発・販売する製薬企業の活動に大きな影響を与えるようになってきている。特許期間に加え、製薬企業に大きな影響を与える仕組みとして再審査期間というものがある。これは英語では data exclusivity に相当するものである。再審査はもともと新薬の安全性を承認後に審査するという制度であるが、この期間には後発品の出現を制限する意味がある。再審査制度にくすりの安全性と先発品の製造企業の利益の保護という二つの意味があるとは、筆者には思いもつかないことであった。ものを作り出した企業・個人の努力をどこまで保護すべきかは、人々の健康や生命に関するくすりのことであるので議論は簡単ではない。

くすりは生理的影響を与える物質であるが、最近興味深い判例が出ている。米国最高裁は、自然現象や、精神的プロセスおよび抽象的な知的概念は、科学および技術的研究の基本的ツールであるから、特許されないとした（2012年 Prometheus, Mayo；特定物質の血中濃度を基準にくすりの投与量を決定する方法の特許は無効）。また、単離されただけの自然界に存在するDNAは特許にならないとの判例もある（米国最高裁2013年, Association for Molecular Pathology vs Myriad Genetics；乳がん・卵巣がんの罹患予測マーカー [BRCA1, BRCA2] の特許無効例）。また、オーストラリア最高裁も単離されたDNAは特許無効とした（2015年10月6日）。日本ではどうなるだろうか？

3. 上場会社の立場

内資系の製薬会社は、株式が日本で上場されていることが多いのに比べて、外資系の企業は株式会社を名のっているにもかかわらず、海外本社が株を保有しており、株式を日本で上場していることは少ない。上場会社は会社の活動の多くの面が公開されるため、株主、投資家に与える影響を常に考慮する必要がある。

4. 稟議

内資系の会社では、重要事項決定のプロセスの一部として稟議制というものを採用している。外資の会社では経験しなかったプロセスである。稟議とは、手元の古い広辞苑によると“ひんぎ”の慣用語であり、“官庁・会社などで新事項が生じても会議を開く手続きを取るほど重要でない場合に、主管者が決定案を作って重役間または関係者間に同付けしその承認を求め、会議の手続きを省略すること”とされている。しかしながら“ひんぎ”と読んでいる例を筆者は聞いたことがない。

また、昔の広辞苑の定義どおりでなく、重要事項の決定プロセスの一部として用いられることもある。この場合は、持ち回りプロセスと呼ばれる。このプロセスにおける稟議は、担当者が上級職の意見を確認したうえで稟議書原案を作成し、それをもとに関係部署と会議・協議し、原案をさらに詰めて調整し、組織としての決定が得られる。稟議は無駄な官僚主義の代表のように思われていることもあるが、このように事前協議が開催されると、最終調整を清書した稟議書の流れは想像以上に早いものとなりうる。事前に内容を熟知しているため、その場でただちに押印されるため、このようなプロセスは予想以上にスピーディーに運用されうる。すでに会議・協議が行われているのに、さらに文章を回覧して確認を得るのは無駄なプロセスともいえるかもしれないが、合意された最終案を文書として残し、複数の上級管理職が署名することは契約書の作成プロセスと同様に重要と考えられる。重要な決定事項は、社内の契約として位置づけるべきであるとの考え方は合理的である。ちなみに、筆者の勤務している今の会社の海外支社では“Ringi”とローマ字で表現している。

5. 海外規制当局との会議

くすりの販売ためには、有効性と安全性のデータに基づいたベネフィット・リスクのバランスの評価に基づいて規制当局に申請し、その承認を得ることが前提である。製薬企業は、くすりの物質としての品質データ、非臨床データ、臨床データを添付してその申請を

行うのであるが、その完成のためには10年以上の時間が必要となることが多い。そのようなくすりに関するデータの作成の方向性（開発戦略）や具体的な方法（治験などの方法論）について、あらかじめ規制当局に確認しておくことがくすりの長期間にわたる開発プロジェクトを成功させるためには不可欠である。独りよがりの方針を決めて、申請後に当局と考えが大きく異なっていたことを後から思い知らされるのは企業としては望ましくない。当局との会議は、臨床試験について相談する治験相談が主たるものであるが、品質や非臨床試験についての相談も受けることができる^{*2)}。

このような相談担当の規制当局は、日本では独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）である。PMDAは、一昔前は医薬品医療機器審査センター（PMDEC）と呼ばれていた。それ以前は、厚生省の審査管理課が少人数で医薬品承認業務の対応をとっていたが、PMDEC/PMDAが設定され、薬学系の技官に加えて、医師や生物統計家が加わり、医薬品の承認審査のレベルは向上してきている。PMDAにおいても製薬医師が養成されてきていると考えられる。

グローバルな医薬品開発を行っている内資系の企業ではPMDAとの相談と同様な会議を海外の規制当局と行っている。外資系企業勤務時代は、筆者はFDAなどの規制当局との会議に参加することはなかった。在日の外資系企業が、本社が行う規制当局との会議に参加する意義はあまりないと考えられたのであろう。内資系企業入社後は現地の子会社のスタッフと協力して、日本からそのような海外規制当局との会議に参加することとなった。

このような会議は、scientific advice meetingといわれることが多い。このためには準備資料として、くすりの概要をまとめたbriefing book/briefing documentというものを作成し、アドバイスを受けたい質問項目を文書にして提出する。数十ページくらいの文書であることが多い。質問書を提出することは当然で、簡単なことのように聞こえるかもしれないが、何回も質問するわけにはいかず、誤解されないように、また

^{*2)}PMDAでは、治験依頼者等からの申し込みに応じて、医薬品・医療機器・再生医療等製品等の治験や再評価・再審査にかかる臨床試験について指導・助言を行っている。治験相談では、実施しようとしている治験の倫理性、科学性、信頼性および被験者の安全性を考慮し、承認申請に必要な要件を正しく満たしているかを確認するとともに、治験の質的な向上を目指して指導・助言する。また、品質や非臨床試験等についても指導・助言を行う。このほか、一般用医薬品、医薬部外品等の簡易相談についても、申込者に対して対面する指導・助言を行っている¹⁾。



図3. Paul Ehrlich Institut (ドイツ) での会議参加

期待した答えが得られるように簡潔にまとめるためには慎重な準備が必要である。対面の会議が行われる前に、文書で回答が得られることもある。また、ミーティングを求めて質問書を提出するのであるが、よい質問をして期待した回答が文書で得られれば、ミーティングを対面で face-to-face (F2F と書かれることもある) で実際に行く必要はなくなる。また期待した回答が得られる可能性が高いと思えば、ミーティングそのものを依頼する必要もなくなるかもしれない。

相談には相談料を求める規制当局と無料の当局がある。最終ステージで支払うくすりの申請料に含まれていると考えるか否かの違いなのかもしれない。PMDA では同時通訳を利用して、日本語が使えない参加者の便宜を図ることが可能であるが、筆者が参加した海外のミーティングはすべて英語で行われるので、通訳の利用はみたことがない。ミーティングの参加者数は企業側が数名～20名くらいで、当局側はそれより少ないようである。参加人数が限定的なこともあるが、電話で会議外から参加することも許されることもある。会議の結果は議事録として文書が確定されるが、企業側が自分たちの理解した会議内容を議事録案として提出して、当局側がそれを確認する形をとり、双方納得のいく文書が確定されるというやり方をする国もある。

面談の内容により、FDA ではミーティングの種類を A, B, C に分けている。簡単に述べると、A は医薬品開発について当局と意見が異なる場合に問題を解決すべく行うもので、いわば紛争解決手段、B は申請書提出までの開発の主要時点 (開発開始、第Ⅱ相終了後、申請前) で行うもの、C はそれ以外の事項について行う会議である。他の当局もカテゴリーは同様であろう。

筆者が出席した会議は以下の規制当局である。日本：PMDA、米国：FDA、欧州 EMA (European

Medicines Agency)、英国：MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)、ドイツ：Paul Ehrlich Institut (図3)、スペイン：AEMPS (Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios)、ベルギー：FAMHP (Federal Agency for Medicines and Health Products)、韓国のKFDAと中国のCFDA (以前はSFDAといわれた) との会議にはまだ出席したことはない。FDAについては、プロダクトごとにFDA内の担当部門を選択するが、欧州については、過去の同系統のくすりにリーダーシップを示した国、すなわち申請審議方法に centralized procedure を選択した場合の rapporteur, corapporteur を務めた国をまず選ぶことが多い。筆者の役割は、子会社の担当者との briefing book および質問書の完成、実際の対面会議の参加、議事録の確定などであり、会議の依頼から議事録の完成まで、一つのプロセスは数ヶ月かかるものである。対面での会議は、担当のプロジェクトマネージャーが企業側で発言することが多いが、どうしても聞いてもらいたい項目や、もっとプッシュしてほしいと思う項目については、筆者も発言するよう努めている。

当局との接触は、開発の相談以外に査察という場面もある。これは、規制当局の担当官が提出された承認申請データの信頼性の有無について、品質、非臨床、臨床の側面に関して調査を行うものである。臨床に関しては、試験実施医療機関や製薬企業 (治験依頼者：sponsor) がかわった治験がGCP (good clinical practice) などに沿って行われたかを調査するプロセスである。PMDA が国内で行うことは当然であるが、担当官が海外の生産拠点などを査察することもある。また、日本の会社に対してFDAが査察を行うこともある。日本の会社が行った治験のデータがFDAに提出されたような場合である。海外規制当局の査察は、前触れなしに行われることもあるが、筆者が経験した国内での査察は、事前に連絡があった。そのため、海外の関係会社と相談をして準備をする時間がとれた。査察の具体的な内容は当日にならないと判明しない。英語で行われることを除いて、日本の規制当局の査察の内容と違いはない。当日の担当官はテレビドラマでみるように担当官のバッジを示して、身分を証明してから査察が開始された。というより、筆者から、冗談半分に “Are you not going to show us your FDA badge?” と質問したため、担当官が気恥ずかしそうにバッジをみせてくれたというのが実態であった。

治験実施施設に関する査察の概要は、組織やスタッフの権限、倫理委員会、契約、プロトコルの合意、被験者選定の適切性、同意取得の状況、主要評価項目

などについて、FDAに提出すみの資料との整合性、治験薬の管理の妥当性などであった。製薬企業に関しては、治験責任医師のGCP遵守の状況、企業の治験実施体制、施設および医師の選定の適切性、試験関連記録、治験管理体制、治験のモニタリング業務関連、安全性情報収集関連、外部委託（CRO）関連であった。重大な所見がみられた場合は「Form 483」^{*3)} というものが発出される。予想どおり重大な所見はみられないとの結論であったので安心したが、改善提案があったため、それに対して、査察官上司あてに会社側の意見を筆者名で提出して、この査察は終了となった。日本ではPMDAの信頼性保証業務（GLP/GCP/GPSP）GMP/QMS/GCTP適合性業務がFDAの査察業務に対応する。

VI. おわりに

筆者のこれまでの足取りをまとめると、最初の大学で政治学を専攻し、米国留学中、医師になることを決心し、日本で医師となり、勤務医の経験を経て製薬医師となったということになる。今の会社ではチーフメディカルオフィサーという役割を担わせてもらっている。筆者の業務を、以下のように分類してみた。①文書関係：論理が医科学的に合理的か、倫理・法規的に妥当かを検討する。日本語と英語の両方の文書を扱う。文法的に誤りがなにかまで立ち入る必要もある。治験薬概要書、臨床試験実施計画書、臨床試験総括報告書、承認申請関係文書、医科学論文、報道発表文書が考えられる。②会議関係：一対一で行うか複数で行うか、

^{*3)}Form483とは、FDAが行う査察終了時に、査察時の査察官の所見を被査察者に通知する書式である。FDA査察では、指摘すべき査察所見が認められた場合、査察終了時（最終日）に、Form483を発行し、査察時に認められた製品および/あるいはプロセスに関係する有害な状態や連邦食品医薬品化粧品法および関連法の違反について責任者（治験実施施設の場合は治験責任医師）に通知する（指摘すべき査察所見がない場合は、とくにないにも発行されない）。

Form483に記載された内容は、査察時に認められた査察官の所見である。記載内容は査察官の所見であり、適合性（compliance）に対するFDAの最終的な決定を示すものではない。そのため、Form483の所見に対しての反論や、すでにForm483の所見の内容に対して対応を実施していた場合は、15営業日以内にForm483の所見に対する回答を提出することができる。査察結果に対する回答に基づき、FDAが、その施設は連邦食品医薬品化粧品法あるいはFDAが実施している規則に重大な違反をしていると決定したとき、FDAは警告状（warning letter）を発行するなどの公的な措置を講じる。

対面で行うか、電話ないしビデオ会議で行うか、その混合型もある。対面の場合も、自分のところにきてもらう、自分が相手の場所まで赴くかの選択肢もある。自分が主催者であるか、参加者であるかについては、筆者が主催する会議は、本社、米国、欧州の関係者が参加し、会社の開発計画について検討し、結論を出すものである。これは対面で行うことが望ましくとも、海外の拠点にいる関係者を一堂に集めることは種々の観点から容易ではなく、回数も限られるので、時差を考慮しながらの電話会議、ビデオ会議を余儀なくされる。

製薬会社は患者の健康増進に益するものを作り出すことを使命としているが、その創薬活動が倫理的でかつ医科学的に合理的でなくてはならない。患者の役に立つ新薬を開発し世に出すためのプロセスは長く複雑であり、個人の努力に基づいた組織力で完成にいたるものであろう。筆者は本年年男（還暦の次のサイクル）となり、毎月の海外出張、毎週の夜間の会議をこなすことについて、スタミナ不足を感じるようになった。健康管理が重要である。本稿で記載したような項目に興味をもつ諸氏が増加し、くすりを世の中に迅速に提供できるようにするためには、どこまでのエビデンスが必要か、科学的、倫理・法規的議論を活発に行う仲間が増えることを願っている。

文献

- 1) 日本製薬医学会 〈<http://japhmed.jp/enkaku.html>〉 (2017年4月14日)
- 2) 米国研究製薬工業協会 〈<http://www.phrma-jp.org/>〉 (2017年4月14日)
- 3) 製薬医師 〈<http://www.japhmed.org/>〉 〈<https://www.fpm.org.uk/>〉 (2017年4月14日)
- 4) インタビューフォーム 〈http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/resp_AE_rpt.ppt〉 (2017年4月14日)
- 5) 医薬品医療機器総合機構 〈<https://www.pmda.go.jp/>〉 (2017年4月14日)
- 6) 日本人と外国人の薬物動態の違いが日本における承認用量に与える影響 〈http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~regsci/files/09JSCTP_fukunaga.pdf〉 (2017年4月14日)
- 7) エルトロンボパグオラミン錠添付文書 〈http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/300242_3999028F1025_2_02.pdf〉 (2017年4月14日)
- 8) グラニセトロン塩酸塩注射液添付文書 〈http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045_2391400A3024_4_13.pdf〉 (2017年4月14日)
- 9) TGN1412事件は不可避だったか? 〈<http://www.npojip.org/sokuho/060328.html>〉 (2017年4月14日)
- 10) FAAH阻害剤の治験で犠牲者 〈<http://overseas>

pharmanews.blogspot.jp/2016/01/2016124.html>
(2017年4月14日)

11) 対面助言のうち治験相談等 <[https://www.pmda.](https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0012.html)

go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0012.
html> (2017年4月14日)

How I become a Pharmaceutical Physician

Tsutae “Den” Nagata, MD, PhD, FFPM

Chief Medical Officer, Global Development, Shionogi & Co., Ltd.

Summary

In Japan, I studied the history of political ideas, went abroad for further study but became a physician upon returning to Japan. After clinical practice, I went to work in the pharmaceutical industry. The mission of the industry is to create medicines for the benefit of patients. The activities need to be ethical, scientific, and global. The process of medicine making is long and complicated and can be achieved only by the combined efforts of individuals as well as of organizations. I wrote this article hoping that a number of people will take interest in the subjects I described and actively discuss these matters with me based on science, ethics, and regulations regarding what and how much evidence is required in order to offer worthwhile medicines swiftly to society.

Key words : pharmaceutical medicine, pharmaceutical physician, Japanese Association of Pharmaceutical Medicine (JaPhMed), ethnic difference