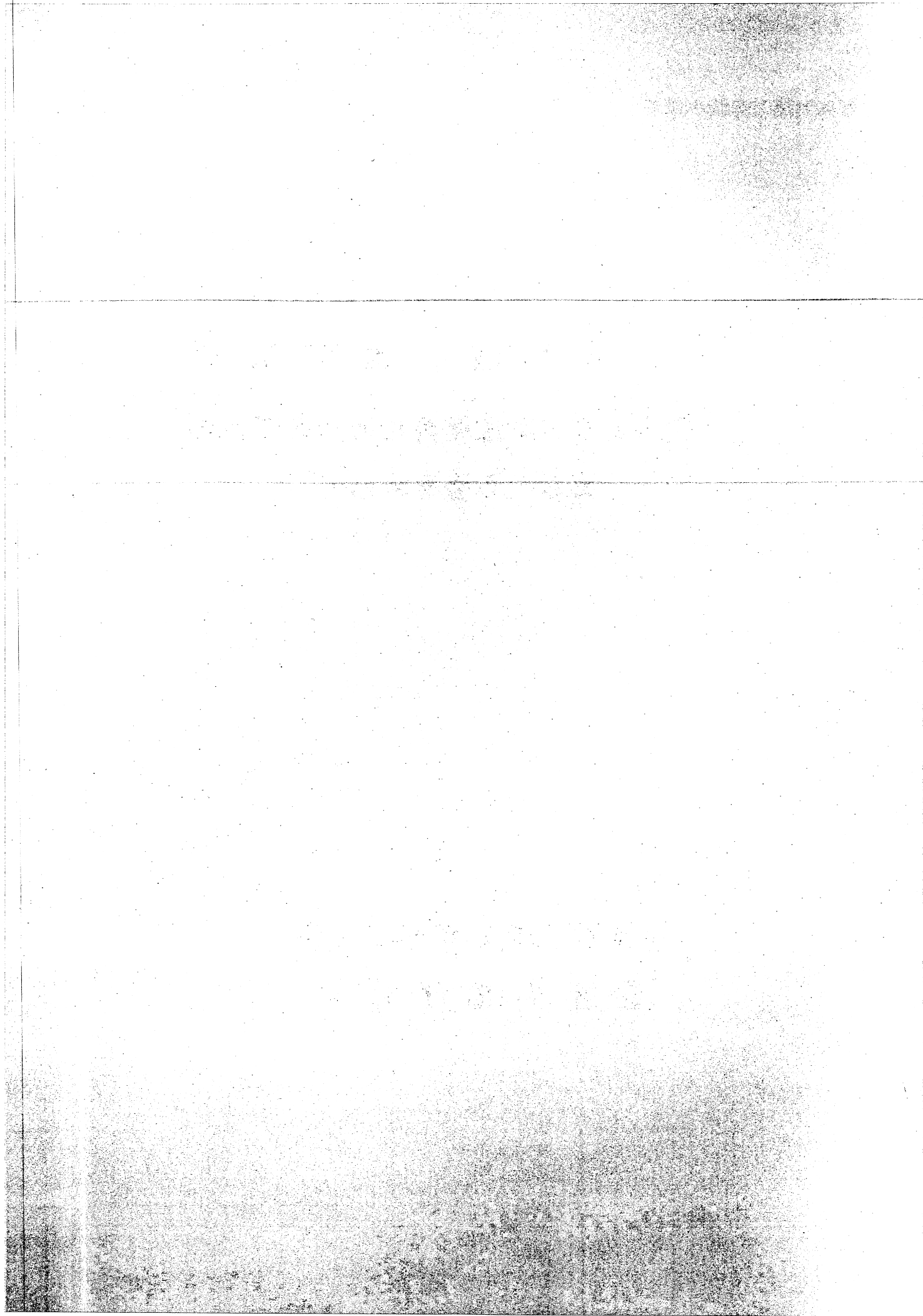


医薬問題研究会小冊子

生存と医療・医薬開発
人類のよりよい生存のための医薬品の
あるべき姿を求めて

財団法人生存科学研究所
医薬問題研究会



医薬問題研究会報告記録の出版にあたって

当研究所では、故武見太郎博士の日本医師会における7年に及ぶ業績である「医薬品長期総合対策委員会報告書」の内容をフォロー・アップすべく、故熊谷洋前理事長の指導のもとで医薬問題研究会を開きました。

この研究会は、分子生物学、毒性学、医学、保健学、薬学、臨床薬理学、経済学、産業界の方々と「医療・医薬の開発と評価」をテーマに3年間に亙り、総合科学的に検討を重ねてきましたが、この報告書はその研究成果をまとめたものであります。

この報告書作成にあたり、ご協力いただきました委員の先生方を始め、発行にご支援いただきました三共株式会社殿、武田薬品工業株式会社殿、山之内製薬株式会社殿（ア行順に記載）に深く感謝申し上げます。

なお、最後になりましたが、研究会の運営、報告書作成に労を惜しまず手伝ってくださった生存科学研究所事務局池田彰宏さん、小林芳子さんに心から感謝の意を表したいと思います。

財団法人生存科学研究所
副理事長・理事長代行
中尾 喜久

目	次
はじめに ー 生存と医療・医薬開発 ー	熊谷 洋 1
〔1〕 人類のよりよい生存のための医薬品のあるべき姿を求めて	粕谷 豊 3
〔2〕 高齢化社会における医療・医薬の問題	
2-1 集団レベルからみた老化	豊川裕之 5
2-2 長寿科学と21世紀に求められる医薬開発	野口照久 10
2-3 長寿社会の到来と総合学術センターの設立に向けて	須藤辰夫 14
〔3〕 未来の医療と医薬品	
3-1 未来社会における医薬開発の方向性	柳田知司 17
3-2 分子免疫学的アプローチ	大沢利昭 22
3-3 神経化学的アプローチ	大塚正徳 24
3-4-1 体質と東西医学	大塚恭男 27
3-4-2 体質と東西医学	鈴木友和 29
3-5 日本の医薬評価機構の現状と問題	代田久米雄 32
〔4〕 産業経済の動向および医療・医薬の経済評価の現状とあり方	
4-1 シミュレーションー2010年の産業経済ー	筑井甚吉 39
4-2 日本における医療・医薬の経済評価分析の現状	藤野志朗 41
4-3 日本の医薬開発と流通の実態と問題点	山田裕久 45
4-4 医薬品の安全性を科学するためのシステム作り	松原純子 48
4-5 新しい医療・医薬開発と経済評価システムのあり方	田村貞雄 50
〔5〕 むすび	粕谷 豊 64

1. 第一巻

一 初編 學問・藝文と社会 (1-1)

2. 第二巻

3. 第三巻 (1) 学問・社会と教育 (1-1)

4. 第四巻 (2) 学問・社会と教育 (2)

5. 第五巻

6. 第六巻

7. 第七巻

8. 第八巻

8. 第九巻

9. 第十巻

10. 第十一巻 (3) 学問・社会と教育 (3)

11. 第十二巻

12. 第十三巻

13. 第十四巻

14. 第十五巻

14. 第十六巻

15. 第十七巻

15. 第十八巻

16. 第十九巻

16. 第十九巻

17. 第二十巻

17. 第二十巻

18. 第二十一巻

19. 第二十二巻 (4) 学問・社会と教育 (4)

20. 第二十三巻

21. 第二十四巻

21. 第二十五巻

22. 第二十六巻

22. 第二十七巻

23. 第二十八巻

23. 第二十九巻

24. 第三十巻

24. 第三十巻

25. 第三十一巻

25. 第三十一巻

26. 第三十二巻

はじめに —生存と医療・医薬開発—

生存科学研究所理事長 熊谷 洋

生存科学は、社会生物学的視点を根底に据えてこれまでの学問と実践の枠組みを止揚した新しい生存の理法を創出すべく、故武見太郎博士によって創唱されました。武見氏は慶応大学を出て医師になって、臨床へ行ったのですが、医学は経験だけでものをいう、医学には科学がないということを痛感して、理化学研究所に勉強しに行きました。ここで物理には理論物理があるように、医学にも理論医学を確立する必要があるとし、物理学の人達と一緒に研究しました。このようなことがチャンスとなり、戦後間もなく生命科学が唱えられるようになると、自分の考えているところに近いとすぐにそれに飛びついたわけです。

しかしここでもう一つの問題が出てきました。日本医学会は年々専門分化が増え、現在は95ぐらいになっており、これをどうまとめていくかということにわれわれも苦勞してきましたが、武見氏もこれを何とかして一つの方向にまとめなくてはならないと考えました。そこで武見氏は生存科学シンポジウムに相当する部会を作り、いろいろな領域の方々にお集まりいただいてその報告書を世に出しました。これは『ライフサイエンスの進歩』という標題のもとで8巻出されております。その結果、武見氏は人間疎外をつくり出している学問、そして医学の専門分化の現実を生存という立場でまとめたらどうか、という事に思い至りました。生存ということをやさしく申し上げればそれは「生きざま」あるいは「生きていく方法」でありまして、こういう事が中心になれば人間は生きていけないわけです。どんなに専門の大学が増え、専門知識が進んでも、そこに人間そのものがなくなったらどうすることもできない、という考えが武見氏に生まれてきたわけです。医師である自分の領域につきましても、人間の環境への適応のしかたを中心にして包括医療の実践を目標としてばらばらの医師を一つにまとめなければならないと考えました。それには医師の共同利用施設である医師会病院というものを建てて、医師の技術の研修と公開、経営の公開が是非必要であると考えたのです。武見氏はただ考えるだけでなく、それを実行に移す実行力を持っていました。

生存科学を研究する生存科学研究所も武見氏の構想力と実行力でできたわけであります。武見氏はできるだけ生命というものについて生命科学を深く掘り下げて、そして時代に適應するようなすべての科学をとことんまで勉強して、その上に立って生存科学というものを作り上げようと決心して生存科学研究所を作ったわけです。

このようにそれぞれの場合に、そのまとめに「生存」という観念を打ち出したというのは非常に素晴らしいアイデアだと思っております。それに対して私は全面的に賛成しているわけであります。

さて、以上で話しましたような「生存」と包括医療の考え方をもとに生存科学研究所で各分野の専門家にお集まりいただいて医薬問題を検討していただくことになりました。人口の高齢化、高度科学技術社会化、情報化、国際化の進行のもとで医療の目標も変化し、また疾病構造も変化してきておりますから、これに対応する医薬品の開発と評価はきわめて重要な問題であると思っております。しかしこの場合において、人類の「生存」ということを根底において、世界で良く効く薬を開発するということが基本であろうかと私は考えます。医薬品の研究者、そして医薬品産業の方々もそして行政の方々もこのことを忘れないで欲しいと思います。

幸いに私の研究室で一緒に勉強した粕谷君がすでに私がこれまで述べてきました内容をふまえて、学問的な面で世界的に活躍しております。私は粕谷君を全幅に信頼しておりますので、人選は全て粕谷君に任

せております。私は粕谷君はきっと「生存」と「医療・医薬開発とその評価」を中心にして、ご参加の各分野の研究者の方々と一緒に混迷している医薬問題に学問的な光、従って実践的な光を与えてくれることを信じております。そして私もこの研究会には楽しみをもって毎回参加させていただきたいと考えております。

【1】人類のよりよい生存のための医薬品のあるべき姿を求めて

星薬科大学学長・当研究会委員長 粕谷 豊

1. 先ず第一に、近年の医薬品開発力は非常に高まってきているが、果たして現在開発されている医薬品が全て有用不可欠であるのかを考える必要がある。総合的な医薬品の価値の位置づけを明確にしていく方策について以下のような方法が考えられる。
 - ① 医薬品が持つ固有の有用性を科学的、定量的にはかり、各医薬品相互の優劣を比較評価していく方法
 - ② 薬の持つリスクを長時間一疫学的方法などを用いて調査し—できるだけ克明に記録し解析するアプローチ
 - ③ 薬の持つ医学的効用と経済的な費用を評価する方法 (Cost-benefit の分析)
 - ④ Quality of Life という視点からの医薬品の評価
 - ⑤ 産業政策的な視点から医薬品というものは将来こうあってほしいという理念の確立
2. 第二に開発が待たれていながら、実現していない医薬品の研究分野の活性化に関連した問題
疾病構造の変化に対応して成人病、慢性疾患、老人性痴呆、遺伝病などが医療の対象として浮かび上がってきているが、画期的な治療薬の現れない対応の難しい病気にどう strategy で向かっていったらいいのか、その技術はどうあるべきか。
疾病について、従来の単純な病因論を離れ、学際的に多面的側面—発病の機構、生活習慣、社会環境からくるストレスなどを研究する研究所の設立の必要性が痛感される。
3. 第三に、Bioethics で盛んにいわれる Quality of Life という概念をこれからの高齢化社会の中における医薬品のあり方と結び付けて考えた場合、健やかで生きがいをもって寿命を全うするために、医薬品はどのように役立つことができるかを検討する。老化のメカニズムについても専門家の意見を伺う。
4. 経済的ベースがあわないために開発が遅れている、いわゆる orphan drug の問題、およびすでに優れた医薬品は開発されているが、経済的な理由で使用できない開発途上国における薬物療法の問題
5. 包括医療、地域医療のシステムの中で医薬品を効率的に使用するための問題、それとの関連での薬剤師の問題

順次、これらのテーマについて討議を継続させてゆきたい。

優れた医薬品の開発、その効果、安全性を含めた的確な評価が最も基本的なテーマであると考えているが、加えて国際化の中で、国内には未解決な問題がかなり残っていると見える。日本の厚生行政は、WHO、FDAなどの研究評価能力に比べて人的な意味での力が弱いのではないか。新薬の開発に関しては、厚生省は直接役に立つような研究業績を出していないと思われる。評価に関しては、国立衛生試験場などで行っているが、問題が起きた時に後追い調査をする段階である。そのため、基本的な評価システムを提供するだけの余裕・能力がまだ備わっていないと思われる。

日本でこの様な評価システムを確立することは、国際的な意味での医療、医薬品に貢献することになると考えられる。本医薬問題研究会においても日本の医学的評価の土台作りを試みたい。

その国の医薬品のレベルというのは国民の医薬品に対する正当な理解があるかどうかによって変わってくると思われる。教科書を調べてみると、高校卒業までに1～2ページ触れている程度であり、もっと学校教育の中で「医薬品の正しいあり方」について教える機会があればいいと思う。医薬品の生産量に比べて、正確な理解を求める行動が意外に少ないのではないかとこの点も常々感じている。この点についても改善

してゆきたいと思っている。

医薬品評価に対するアメリカと日本の違いとして、国のお金の使い方、力の入れ方が挙げられる。アメリカでは、FDAなどの専門官が直接行っている。日本では審議会、調査会などを使うのみで、国の費用で trial をやることがあまりない。国がお金をかけるべきところも企業に負担させているために、医薬品に対する国民のイメージが不当に低くなっているところがある。学会、国の要請に基づいて、役に立つが経済的に見合わない、いわゆる orphan drug など、税金で開発する薬があってもよいのではないか。そのような事例によって医薬品の社会的使命に対する国民の理解が進むと思われる。

日本ではリスクばかりを問題にするが、ベネフィットーリスクという考え方も必要だ。薬には本来副作用があるものなのだから、それを最小限に抑えるような「使い方の科学」も大幅に進歩しなくては行けない。

【2】高齢化社会における医療・医薬の問題

2-1 集団レベルからみた老化

東邦大学医学部教授 豊川 裕之

1. 先ず始めに、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患による年齢別死亡率の年次変化（図1、2、3、4）から、医療の進歩で若年者の死亡率低下は保証されてきているが、高齢者では必ずしもその傾向通りではなく、悪性新生物による死亡率などでは益々高齢者のほうに偏っていく傾向があることが示された。この傾向は、男女ともに変わりがないが、男のほうが高年齢によるガン死亡率の上昇が大きく、男女の平均余命、平均寿命の違いに反映されている。

図1 悪性新生物（男）による年齢別死亡率の年次変化
59歳以下 60歳以上

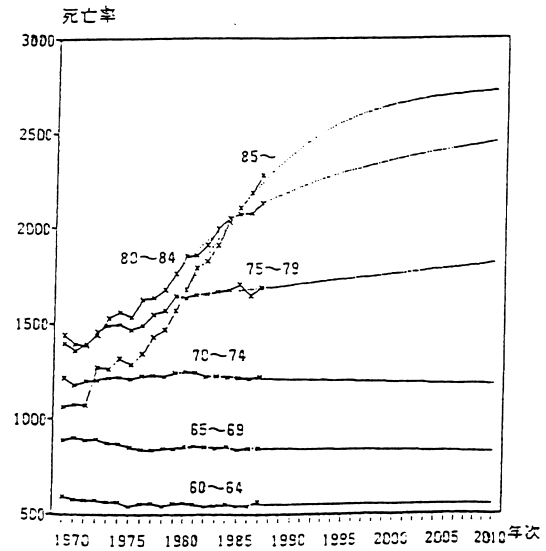
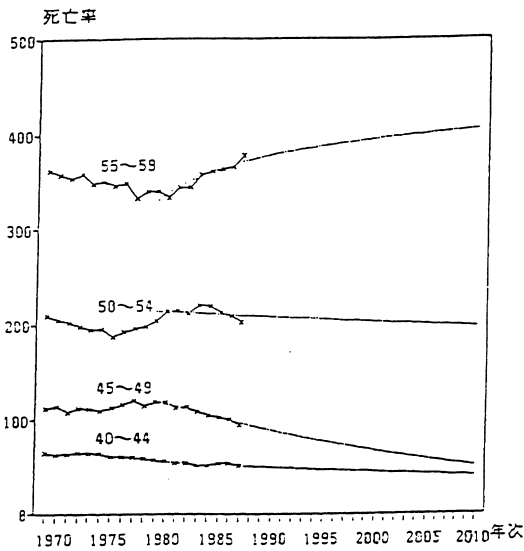
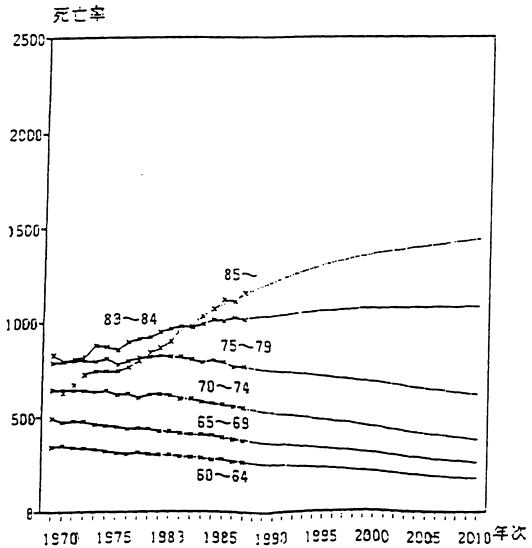
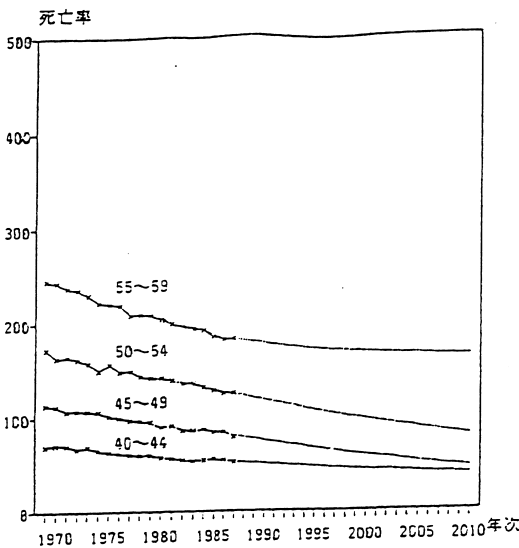


図2 悪性新生物（女）による年齢別死亡率の年次変化
59歳以下 60歳以上



心疾患では高齢者の死亡率も減少しているが、男女とも85歳以上になると亡くなる方が多くなる。脳血管疾患では見事に死亡率が減少してきている。これは食生活の改善、医薬品、治療の効果が大きいことを示すと共に、医療の進歩が全ての疾患に対して一様に起きているわけでもないことも示している。なお、天命（一人ひとりの寿命ではなく、人類の寿命という意味）が何歳あたりにあるかは判らないが、高齢になればなるほど死亡率が高まるのは自然の摂理であるから、その大勢をどのように、どの程度、配慮したらよいかは、一応不問にしておきたい。

図3 心疾患による年齢別死亡率の年次変化

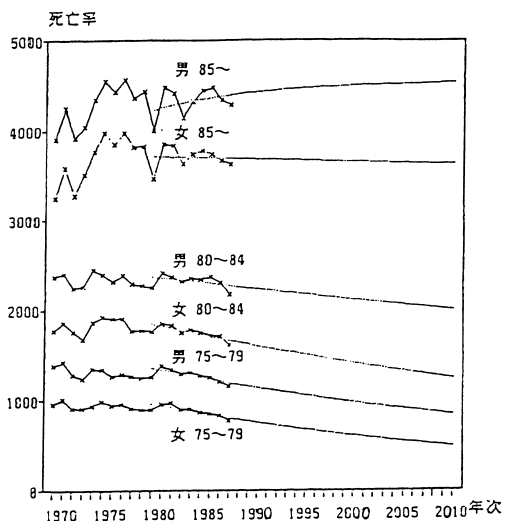
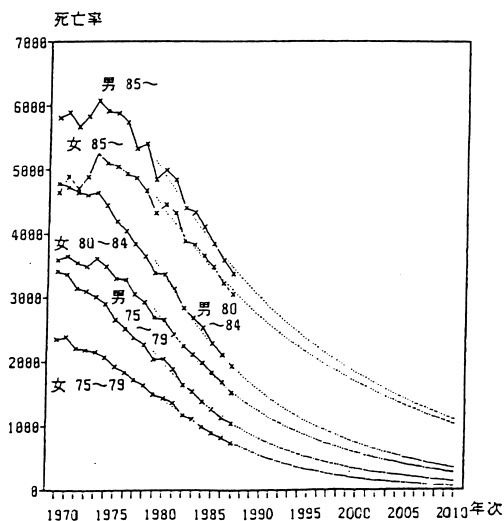


図4 脳血管疾患による年齢別死亡率の年次変化



次に肺炎を見ると、超高齢者では年次と共に増加しているが、乳児では激減している。これは新生児の管理が優れ、とりわけ生活環境の改善と医薬品の開発があったためと言える。年齢階級別死亡率を見ると年次と共にすべての年齢階級において死亡率は減少しており、今後、死亡率は85歳以上の超高齢階級へと益々ずれ込むことが予想される（図5、6）。

図5 乳児の肺炎

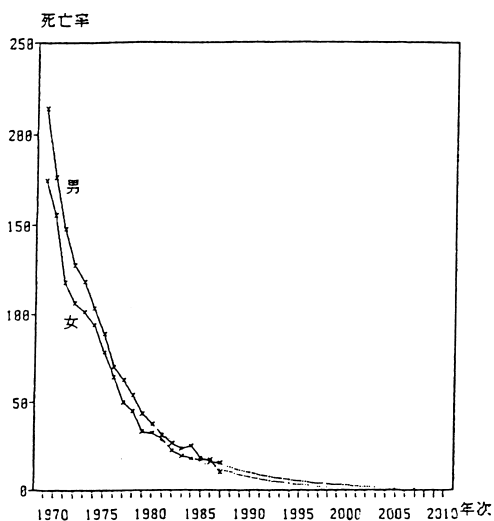
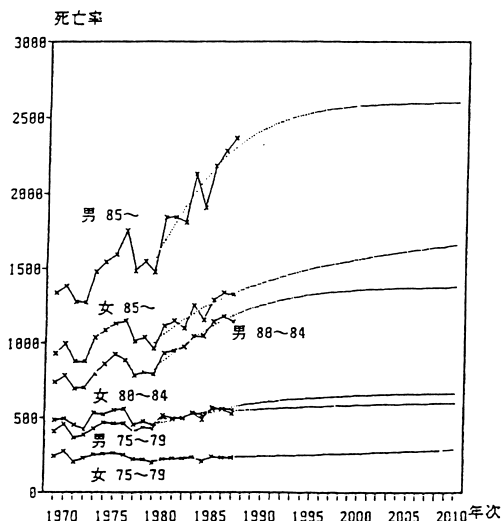


図6 高齢者の肺炎



65歳平均余命については、日本人は他の先進諸国に比べて事情が異なり、戦後40余年間で著しく伸びている（戦前と比べて米国では不変、英国ではむしろ逆に短縮している）。戦後の日本人の平均寿命の伸びは乳児死亡の顕著な低下（乳児死亡率は200から5まで低下した）と青年層の結核による死亡や、全年齢階層における急性消化器系感染症死亡の減少に負うほかにも65歳以上の人の平均余命の伸びに負うところも大きいことになる。また、女性のほうが男性より平均余命の伸び率が大きく、今後益々性差は広がる傾向を認める。また、おもな年齢の平均余命の年次推移からは、0～65歳までの伸び率については同傾向を示すことが分かる（図7、8）。

図7 主な年齢の平均余命の年次推移（男）

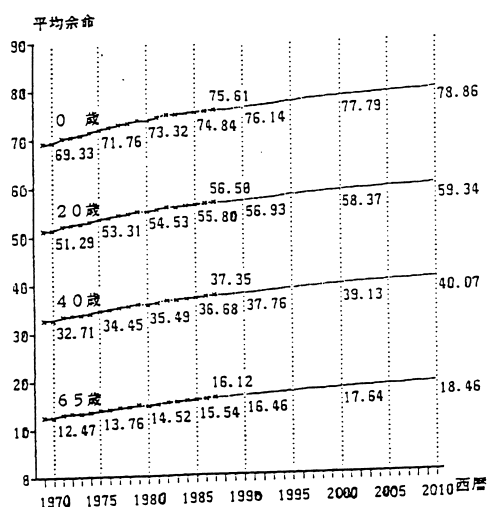


図8 主な年齢の平均余命の年次推移（女）

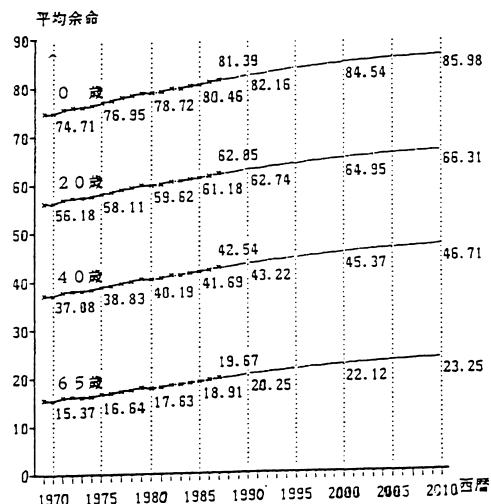


表1 平均寿命の伸びに対する主要死因別死亡率低下の寄与率（太字は最高値を示す）

男女・年齢		年次別寄与率				
		昭和35～40年	昭和40～45年	昭和45～50年	昭和50～55年	昭和55～60年
男子 平均寿命の伸び		2.75歳	1.67歳	2.00歳	1.71歳	1.43歳
年齢別 伸び率	1歳未満	28.6%	27.8%	12.4%	11.6%	12.5%
	1～4歳	10.3	5.1	3.2	3.6	3.0
	5～14	4.9	3.8	3.5	3.3	2.3
	15～34	14.3	5.4	13.9	10.0	4.8
	35～49	7.2	8.1	9.8	12.2	12.8
	50～64	15.8	23.3	24.5	17.4	10.7
	65～74	11.7	14.1	18.6	22.8	30.0
75歳以上	7.2	12.5	14.0	19.1	23.9	
女子 平均寿命の伸び		3.15歳	1.70歳	1.98歳	1.95歳	1.72歳
年齢別 伸び率	1歳未満	24.9%	19.3%	10.0%	7.7%	7.5%
	1～4歳	9.1	4.4	2.5	2.8	1.9
	5～14	4.8	2.0	2.5	2.3	1.3
	15～34	14.3	7.2	9.0	6.5	3.6
	35～49	10.0	9.9	10.3	8.1	5.1
	50～64	15.4	18.2	21.1	17.5	15.2
	65～74	11.0	21.9	16.5	23.7	24.1
75歳以上	10.6	17.1	28.1	31.4	41.3	

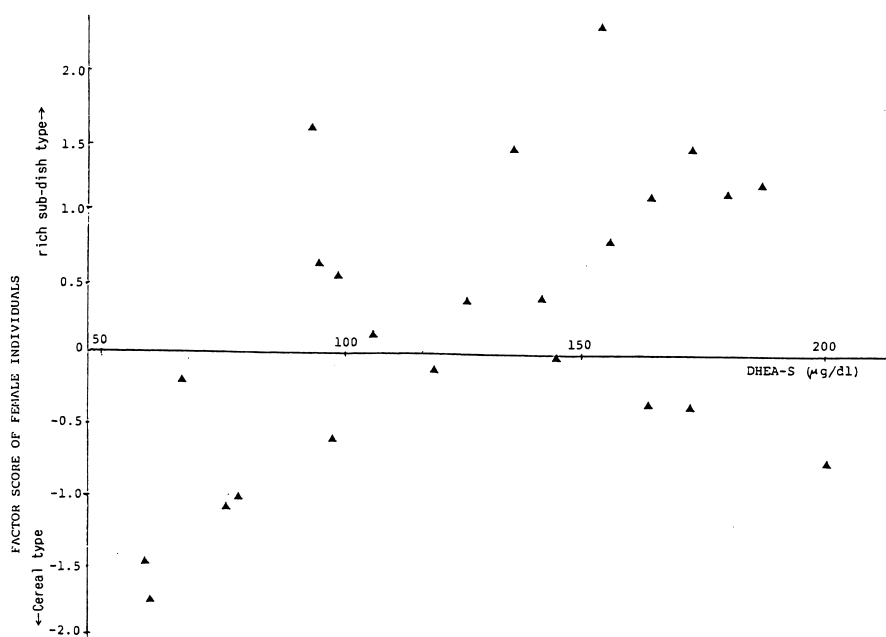
（出典）：厚生省人口問題研究所調べ

平均寿命の伸びに対する主要死因別死亡率の低下に対する寄与を見ると、昭和25～35年では結核が、昭和45～55年では脳血管疾患の減少が目立つが、肝硬変、悪性新生物は寿命の伸びを抑えている。なお、女性に限ってみると、昭和35年以降寿命にマイナスに作用している疾患は一つもない（表1）。

死因としては若年層では肺炎、高齢者では悪性新生物が未だに悪影響を与えている。

2. 次に、具体的に神奈川県中井町で実施した食品の因子分析調査の自験例から食品摂取と年齢の関係を追ってみる。従来、食品と健康の問題は一つの食品の摂取量に注目して因果関係ないし相関関係を統計的に分析する研究がなされてきたが、この自験例では幾つかの食品と各疾患との関連を多変量解析の手法で分析する方法をとった。これは従来の研究が「特定病因説」であるのに対して、本研究は「多重病因説」の立場をとったことになる。この研究では、特定の食品の摂取量の多少に注目するのではなく、食物消費パターンに注目することになる。そうすると、食物消費パターンと老化の関係は「若さのホルモン」と言われるDSホルモン（Dehydro-epiandrosteron-sulfate）測定値によってきれいな関係が見出された。それは副食品（おかず）を多食する人ほど、DSホルモン値が高いことが分かった。つまり、おかずをいろいろ食べていることが若さを維持することに寄与しており、和風であるか洋風であるかの相異は問題にならなかった。近年の日本人の寿命の伸びはおかずを多食するようになった食物消費パターンの変化によることが示唆された（図9）。

図9 Relationship between Dietary Pattern and DHEA-S



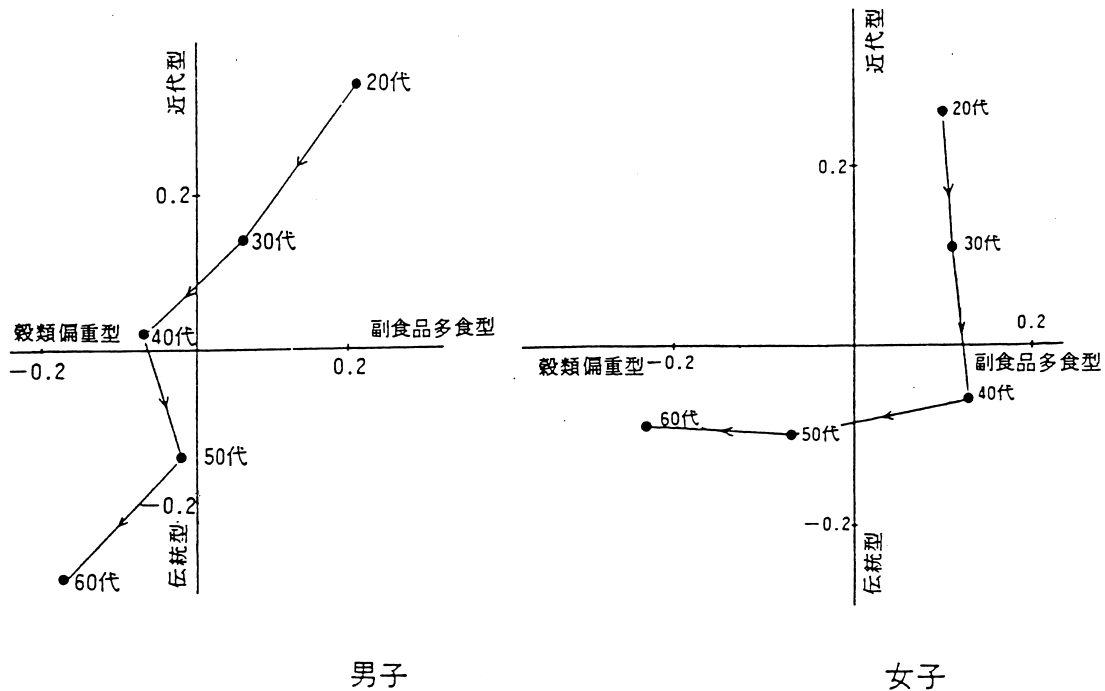
また、同じく多変量解析の手法によっているが、食物消費の2次元空間図で食物消費パターンを図示することによって今まで見えなかったことが明らかになった。ついでにこの手法を用いて紡績工場の女工に

脚気が多発したとき（大正12年）の食物消費パターンや戦後日本人の食生活の変化などの説明にも有効であった。

さらに年齢別食物消費構造の変化を九州福岡県のお年寄りの調査結果からみると、男は若いものほど（20～40歳）近代型でおかず多食型で、高齢者（60歳以上）は伝統型で穀類偏重型の食べ方をする。女は20～40歳代は伝統型、近代型ともにおかずを食べる割合が多く、50、60歳代になると突如として食パターンが穀物偏重型になっている。これは循環器疾患の原因とみなされるパターンである（図10）。

しかし、食生活と健康との関連は単純ではなく食生活が健康の原因となるのではなく、逆に健康状態がその人の食生活を左右することもある。また、ホルモン等の因子も考慮にいれるべきと思う。

図10 2次元空間による年代別食物消費構造の変化



2-2 長寿科学と21世紀に求められる医薬開発

山之内製薬(株) 副社長 野口 照久

長寿化社会に伴って国民医療費の膨張は予測を困惑させているが、本年(平成3年度)の推計でも217,200億円でGNP比率は6.1%を占めている(表1)。

表1 国民医療の動向

	昭和63年度 (実績)	平成元年度 (実績見込み)	平成2年度 (推計)	平成3年度 (推計)
国民医療費 (対前年度伸び率)	億円 187,554 (3.8%)	億円 196,800 (4.9%)	億円 206,900 (5.1%)	億円 217,200 (5.0%)
国民所得 (対前年度伸び率)	兆円 299.4 (6.3%)	兆円 318.3 (6.3%)	兆円 338.1 (6.2%)	兆円 357.5 (5.7%)
国民医療費の 対国民所得比	6.3%	6.2%	6.1%	6.1%

表2 西暦2000年患者数予測(千人)

疾 病	患 者 数				患者数増加率 1985年： 2000年	* 罹患率増加率	
	1985年	1990年	1995年	2000年			
人 口 総 数	121,047	124,244	127,607	131,276			
1. 高 血 圧	6,250	6,970	8,080	9,090	145%	134%	
2. 感 染 症	3,500	3,600	3,700	3,800	109	100	
3. 骨・関節疾患	1,255	1,889	2,244	2,502	144	183	
	骨粗しょう症	687	1,239	1,479	1,627	236	218
	変形性関節症	568	650	765	875	154	143
4. 糖 尿 病	936	1,066	1,222	1,351	144	134	
5. 虚血性心疾患	825	961	1,122	1,627	197	162	
6. 自己免疫疾患	616	689	811	941	154	141	
	関節リウマチ	430	474	568	667	155	142
	そ の 他	186	215	243	274	147	140
7. 痴 呆	542	643	764	889	164	151	
	脳血管性	342	406	482	559	163	148
	アルツハイマー型	200	237	282	330	165	156
8. 脳 梗 塞	386	455	540	626	162	150	
9. 癌	274	317	367	427	156	143	

* $\frac{2000\text{年患者数}}{2000\text{年人口総数}} \div \frac{1985\text{年患者数}}{1985\text{年人口総数}} \times 100$ 野村総合研究所(1987.3)資料より改正

実際昭和62年度国民医療費180,759億円のうち薬剤費は54,200億円である。この年の医薬品生産全額は41,418億円であるところから、その薬価差12,000億円が他の医療経営に補填されているという推定もある。

高齢者に多発する疾患には、循環器系疾患を筆頭として、筋・骨格系疾患、癌・新生物疾患、糖尿病、呼吸器系疾患や眼科・耳鼻科の感覚器疾患と歯科系疾患があげられる。その主要傷病別受療率の年次推移をみると結核病が急減して、高血圧性疾患が増加している。西暦2000年の患者数の予測（表2）よりうかがうと、1985年との対比における患者数増加率では骨粗しょう症が236%を筆頭に虚血性心疾患や脳梗塞および脳血管性やアルツハイマー型による痴呆が増えてくる。当然医薬品開発のターゲットとしてもこれらの疾患に対し重点指向されてくる。

平成元年版の厚生白書では、21世紀は人間の世紀と銘じて、長寿を支える研究開発の推進をとнаえている。そのためには、先端的、学際的かつヒューマニティーを重視する科学技術として「長寿科学」を提唱している。長寿科学に関する研究分野は、老化に伴う白内障、骨粗しょう症などの特異病態の解明、老化メカニズムの解明、高齢者の健康度評価法の開発、在宅保健・医療技術及び看護・リハビリテーションの開発およびQOLを核としたリハビリや福祉機器の開発も含む生活支援技術の研究などがあげられている。

医薬関連では、がん、循環器疾患や代謝性疾患等の成人病薬の創製、痴呆を含む向精神薬、エイズ、肝炎、成人T細胞白血病等の感染治療薬、ドラッグデザイン、医薬品特定部位搬送システム（DDS）を含む創薬技術および安全性評価科学の推進などがあげられている。その他21世紀の医療技術として、遺伝子治療技術の開発や、人工臓器や臓器移植に伴う代用臓器技術の開発推進もあげられている。

21世紀に向けての厚生省の展望は、長寿化社会を一層意識した国民医療行政の徹底にあるとして、次のような具体策をあげている。例えば、地域医療計画の推進、慢性期患者と急性期患者の色分け、在宅医療の充実化および診療報酬の定額払い方式の導入や健康保険の一元化による国民医療費の軽減化を意図して検討していくなどである。

国民医療の対応には長寿科学の推進は当然必要であり重要であるが、これに伴い新しい概念にたった医療経済学の確立も要望されている。

21世紀に求められる医薬品開発

21世紀社会は当然成人病を含めた老年病に対応した医薬品の創製開発が重要である。

社会および医療環境の変化に伴って多様な疾患の治療あるいは予防のためにも安全で有効な良い医薬品が求められ、その創薬（医薬創製または創造的医薬品）研究の条件は一応厳しさが増すことは必然である。そのためには医学および薬学の研究レベルの向上は当然ながら、その創薬研究やDDS技術を含めた製剤技術の進歩も更に急を要する。またQOLを充分認識した創薬の開発と的確な医薬品情報の高度化も要望されている。この他に難病疾患の治療薬としてのオーファン・ドラッグ（稀用医薬品）の創薬研究も国民医療システムの中で見逃してはならない問題である。

表3は循環器系治療薬の21世紀に向けて期待されているものである。特に抗高血圧薬や抗心不全薬などは全く新しい作用メカニズムにたった創薬が生まれるであろう。

痴呆症老人の増加は1990年（平成2年）の74万人に比べて21世紀の2015年（平成27年）では痴呆の出現率から推定して185万人と増加が推定されている。表4および表5で展望されるアルツハイマー型老人痴呆症治療薬として脳神経細胞変性抑制薬が重視されてくる。その他現在分子薬理学および薬学

分野で進展しているシグナルトランスダクション調節物質の発見が創薬として開発される傾向に大きく変わってきた。

表3 循環器系治療薬の展望

現在 (1990年)	近い将来 (1995年)	将来 (2001年)
<u>抗高血圧薬</u> ACE 阻害薬 Ca 拮抗薬 β-遮断薬 その他 <u>抗心不全薬</u> 強心配糖体 カテコラミン誘導体 血管拡張薬 <u>抗狭心症薬</u> 有機ニトロ化合物 β-遮断薬 Ca 拮抗薬 <u>コレステロール低下薬</u>	<u>抗高血圧薬</u> K+チャネルオープナー アンジオテンシン拮抗薬 <u>抗心不全薬</u> Ca 増感薬 ナトリウム利尿ペプチド <u>抗狭心症薬</u> トロンボキサンA2 合成阻害薬 トロンボキサンA2 拮抗薬 有機ニトロ化合物 ラジカル消去薬 <u>抗脳血管攣縮薬</u> PKC 阻害薬	<u>抗高血圧薬</u> 昇圧ペプチド産生抑制薬 <u>抗心不全薬</u> 血管新生促進薬 フォスフォリパーゼA2阻害薬 ラジカル消去薬 <u>抗脳血管攣縮薬</u> ラジカル消去薬 エンドセリン拮抗薬 リポキシゲナーゼ阻害薬 <u>抗動脈硬化薬</u> 血管増 (補) 強薬 LDL 変性抑制薬 変性 LDL 拮抗薬 血管平滑筋増殖抑制薬

表4 中枢神経系用治療薬の展望

現在 (1990年)	近い将来 (1995年)	将来 (2001年)
<u>精神分裂病治療薬</u> 定型 (D2 遮断薬) <u>鬱病治療薬</u> 定型 (三環系化合物) 非定型 (第二世代薬物) <u>不安神経症治療薬</u> ベンゾジアゼピン系薬物	<u>精神分裂病治療薬</u> 非定型 D1 受容体拮抗薬 5-HT ₂ 受容体拮抗薬 δ 受容体拮抗薬 <u>不安神経症治療薬</u> 非ベンゾジアゼピン系薬物 5-HT ₁ 受容体作動薬 5-HT ₂ 受容体拮抗薬 等	<u>神経変容性疾患治療薬</u> アルツハイマー病治療薬 アルツハイマー型老人痴呆症治療薬 パーキンソン氏病治療薬 <u>代謝性疾患治療薬</u> ミトコンドリア脳症治療薬 等 <u>神経伝達調節薬物</u> シグナルトランスダクション調節物質等

専門家の予測では、21世紀中葉でも癌撲滅は困難視されている難病である。その挑戦として癌遺伝子および癌抑制遺伝子の解明によって発癌の予防や制癌のメカニズムも明らかになろう。またアンチセンス医薬品の展開による新しい制癌剤や抗転移剤の創薬も出現してくる。

高齢婦人に高率な疾患で、21世紀には800万人から1,000万人とも予測される骨粗しょう症の治療薬は非常に重要である。現在オステオ生物学の研究が進められていて、骨粗しょう症の成因が解明されつつあり、いくつかの骨形成因子が明らかになってきた。21世紀前葉にはかなり本症の予防と治療の効果が期待される創薬が開発されると予測している。

長寿化社会における医療の場で、医薬品が国民の生命を救い、かつ健康を維持するために必要かつ欠くことのできない貴重な社会福祉的文化財であることの価値観の普及啓蒙を強調したい。

表5 アルツハイマー型老人痴呆症治療薬の展望

現在 (1990年)	近い将来 (1995年)	将来 (2001年)
<p><u>周辺症状改善薬</u> (情緒障害、意欲低下、問題行動等) 脳代謝賦活薬 脳循環改善薬、抗精神病薬、抗うつ薬 抗不安薬等</p>	<p><u>中核症状改善薬</u> (知的機能障害) アセチルコリン神経賦活薬 向知能薬</p>	<p><u>抗痴呆薬</u> 脳神経細胞変性抑制薬 グルタメート神経系抑制薬 NGF 及び関連物質 アミロイド形成阻害薬 フリーラジカル産生抑制薬</p>

2-3 長寿社会の到来と総合学術センターの設立に向けて

三共(株) 専務取締役 須藤 辰夫

長寿化社会到来と常々論議されているが、わが国の65歳以上の人口は平成2年(1990)で、総人口12,362万人中1,488万人(12.0%)占めている。これは単純に言えば、7人に1人が65歳以上となる。

然し人口の推移からみると、この比率は年々うなぎ昇りのごとく上昇し、平成12年(2000)2,134万人(16.3%)、平成22年(2010)2,710万人(20.0%)、平成32年(2020)3,188万人(23.6%)と推計されている(厚生省人口問題研究所の発表)。すなわち今から20年先は5人に1人が65歳以上ということになる。

この現象は決定的なことであり、潮が満つる如くひたひたと迫ってくることは間違いない。

そうなるとう当然社会、経済、医療と多々問題を国家から個人に至るまで抱えてくることになる。特に医療問題は老人に直結する最課題ともいえる。

65歳以上が20年後5人に1人存在するとしても、その群層が各自それなりの爽やかな健康を保ち、経済的にも他に迷惑をかけず、しかも社会の一員としての充実感をもって余生を全うする、これが理想であろう。しかし現実には難しい。いや、程遠いかもしれない。ここで老化ということを医学的に考察してみると、

- | | |
|--------------------|--------|
| (1) 遺伝的素因の影響を強く受ける | (内因性) |
| (2) 誰にでも例外なくおきる | (普遍性) |
| (3) 身体機能に有害である | (傷害性) |
| (4) 一度起きると元に戻らない | (不可逆性) |

以上の如く、東大老年病学福地義之助先生は定義されている。この老化の定義の(2)と(4)はやむを得ずと受諾するも、(1)と(3)、すなわち内因性と傷害性が各人に個々にのしかかってきて、老後の運命を左右してしまう。

俗にいう「縁側で猫を抱いて日なたぼっこ」「楽しい老後、明るい老化」等々を夢に画いても、不幸な過程を強いられる老人がいかに多いか、種々な不幸なケースの中から、痴呆性老人と寝たきり老人数の現状および将来推計を取り上げてみたい。

		1985年	2000年 (推計)	2025年 (推計)
痴呆性老人	在宅	60万	100万	140万
	病院	12万		
	老人ホーム	1万		

アルツハイマー型痴呆は初老期痴呆の代表といわれているが、治療薬は現状がなく、内外製薬会社ならびに関係研究機関は鋭意研究している。治療薬出現の展望として、近い将来アセチルコリン系神経賦活剤あるいはモノアミン系神経賦活剤などの対症療法的薬剤が顔を出すのではなかろうか。また神経再生促進剤なども研究成果が挙がってくるかもしれない。続いて神経変性の進行を抑制する薬剤も成功するのではなかろうか。いずれにしても、早々の原因療法剤の出現を期待するものである。

痴呆の種類と頻度

第1群	アルツハイマー型痴呆	33.7%
第2群	脳血管性痴呆	36.3%
第3群	混合型痴呆	19.5%
第4群	他の原因による痴呆	10.5%

(全症例380例より)

[群馬大学医学部神経内科教授 平井俊策先生著
「脳血管障害後遺症」による]

つぎに寝たきり老人数を考えてみよう。

	1985年	2000年 (推計)	2025年 (推計)
寝たきり老人数	60万	100万	140万

1985年の65歳以上人口は1,247万人であるので、約5%が寝たきり老人となっている。5%が多いのか少ないのか判断する資料は持っていないが、ただ施設内老人の国際比較表はつぎのようになっている。

	ベッドで体を起こせる	常に寝たまま
日本の施設内老人 (老人の専門医療を考える会)	23.8%	40.9%
特別養護老人ホーム (東京都)	28.4%	19.3%
スエーデン全施設内老人	61.8%	4.2%
アメリカ老人ホーム内老人	40.8%	6.5%

以上から考察すると日本の寝たきり老人は他国に比べて多いのではないだろうか。60万人といえば、約60万世帯が寝たきり老人を抱えて様々に苦悩しているという真に悲惨な状態である。これが30年後140万ともなるとは、まさに社会問題である。

寝たきり老人の原因疾患を探索してみると、脳卒中が厚生行政基礎調査(昭和59年)で34.1%、東京都調査(昭和60年)30.1%、新潟県調査(昭和58年)57.8%と、1/3から2/3が脳卒中が大きな要因となっている。脳卒中は、脳出血、脳血栓、脳塞栓、クモ膜下出血が原因となっているが、ひいては高血圧性脳症に絡んでくる。

寝たきり老人にはなりたくないという万民一同切望するところであるが、このような老人を造らないあるいは少なくする長期的な指導、施策もさらに推進する必要があるのではなかろうか。

また、これに関わる医薬品の奇抜なものの開発を期待したい。

次に高齢化対策についての政府の取り組みならびに主な活動団体についてみると、政府は、昭和61年6月閣議決定による「長寿社会対策大綱」から昭和63年10月の厚生省、労働省より国会提出されたい

いわゆる「福祉ビジョン」、さらに平成元年12月厚生・大蔵・自治三大臣合意による「高齢者福祉ゴールドプラン」と順次施策は整備拡大されつつある。すなわち高齢者の保健、医療、福祉、所得保障、雇用、研究開発、ホームヘルパー10万人確保と理想的な命題を掲げて前進し始めている。

その他、代表的な活動団体を挙げてみると、

(財) 長寿社会開発センター	(主要母体厚生省)
(社) シルバーサービス振興会	(民間企業183社)
(財) ばけ予防協会	(毎日新聞、日薬連)
(財) 東京都老人総合研究所	(東京都)
老人の専門医療を考える会	(私立病院協会)

等々がある。この他にも官民合わせて様々な団体がみられる。

これらの活動方向を探ってみると、

高齢者の社会活動についての国民啓発

シルバーサービス、ボランティア活動の振興

在宅ケアの推進

スポーツ活動振興

医療向上活動

などが取り上げられている。

海外の老人学研究所で著名なものに、

オランダ実験老人学研究所 (Institute for Experimental Gerontology)

アメリカ長寿学研究センター (National Institute Onaging Gerontology Research Center) がある。

オランダ実験老人学研究所では、スタッフ50名位、老齡病理学、免疫細胞および器官生理学を中心に基礎と応用面の研究に取り組んでいる。

アメリカ長寿学研究センターは、米国厚生保健局保健研究所に所属し、スタッフ140名位、臨床薬理、分子老化、挙動、心理学、神経科学、細胞分子生物学等を研究課題としている。

以上多々述べてきたが、わが国の高齢者対策の諸活動はまだ緒についた状況ではなかろうか。急速な高齢化のため、試行錯誤、てんでんばらばらといえるかもしれない。官民一体となって、施策の大きい流れが必要かもしれない。思いきった研究センターか、総合学術センターを創設して、研究、情報、広報活動を展開する必要があるのではなかろうか。これによって先に述べたばけ老人、寝たきり老人を減少させることが出来れば、それだけでも優るものはない。多額の資金が必要であろうが、社会福祉を標榜している各種団体とか財団に呼びかけては如何か。

敗戦後の日本を復興し、今日の経済大国にまで発展させたのは、現在高齢者といわれる人々の辛惨な努力、活動の賜ではなかろうか。その方々への尊敬、感謝する心は失いたくないし、高齢者が心身共に充実できる環境を大きく育成していくことを願うものである。

【3】未来の医療と医薬品

3-1 未来社会における医薬開発の方向性

(財)実験動物中央研究所付属前臨床医学研究部部长 柳田 知司

I. 最近の医薬の開発動向

最近の10年間の主な開発動向としては以下の点が挙げられよう。

1. 受容体（レセプター）結合特性による新薬の探索
2. 新薬としての内因性物質の探索
3. イオンチャンネルを介する作用機序からの新薬の探索
4. バイオテクノロジーによるヒト型内因性物質の生産
5. 遺伝子工学による特殊被験生体の作出
6. 選択性と生物活性の高い物質の誕生
7. 適応症の拡大または転換
8. 剤形とデリバリーシステムの開発
9. 用法の進歩
10. その他

このうち、受容体結合性から開発された例としては、抗ヒスタミン剤のH₂遮断薬、セロトニン拮抗薬の5-HT₃遮断薬、ドパミン拮抗薬のD₂遮断薬などがある。内因性物質からの開発の例ではカテコラミン、プロスタグランジン、エンドルフィンなどを挙げる事ができよう。イオンチャンネルに対する作用態度から新しい薬物を探す試みは近年とみに注目されており、ナトリウムやカルシウムイオンチャンネルなどを介する薬物作用機序の解明が急ピッチで進められている。バイオテクノロジーによるヒト型内因性物質の生産は最近10年の間に急速に定着した医薬の開発、生産の技術であり、すでにインスリンをはじめインターフェロンやインターロイキンなどが生み出されている。しかし、新しい物質の臨床適用は必ずしも当初期待された程はかばかしくはないとの声もあり、これらの薬物の有用な臨床適用は今後の課題として残されている。バイオテクノロジーは物質の側のみではなく開発研究にもちいられる生体素材たる実験動物の開発にも応用されており、遺伝子の組み替えにより種々のヒト疾患モデル動物が作出されるようになりつつある。ポリオビールス感染マウスをはじめ、このような動物の出現は、医薬の新しい開発技術として関係者の強い関心が寄せられている。

最近の薬物療法における一つの進歩は、作用機序の他薬との類似性を基にすでに市販されている薬物の新しい臨床適応を開発することであり、このような発想はクロールプロマジンや一部の降圧剤以来のものではあるが、とくに最近では精神科領域の薬物についてこの種の研究が臨床試験を中心にして活発に進められている。この例としてたとえば、抗パーキンソン氏病薬を抗痴呆薬に適用する試みや抗うつ薬を不安や恐慌発作に適用する試みなどが挙げられる。

既存の薬物をより効果的かつ安全に使用するための剤形の研究も近年の医薬開発動向の一つであり、多くの新しい剤形が実用化されている。その代表的な例として抗炎症薬のリポ剤化を挙げることができるが、その他にも徐放剤化は従来からの技術ではあるが近年ますます普及しつつあり、また、注射剤や内服が困難な薬物の坐剤化なども次第に一般化されつつある。薬物を少量で効果的に使用するための局所適用補助具などデリバリーシステムの開発は、新しい剤形の開発と同一の発想に基づくものである。

剤形と同様に薬物そのものではないが薬物の効用を増進させる技術としての用法の進歩が挙げられよう。近年、臨床薬理学の進歩に伴い薬物血中濃度モニタリング（TDM）が普及しつつある。これにより従来よく効くが使いにくい薬物が容易に使用できるようになり、また、薬物の開発もこの技術を前提として考えることが可能となった。

II. 未来社会における医薬の位置づけへのアプローチ

未来社会において医薬が占める位置を推測するには、社会の中で医薬が今後どのように変遷して行くかを予測する必要がある、それには医薬の開発動向に影響を及ぼす要因が今後どのように修飾されて行くかを考えてみる必要があるであろう。ここでの最も大きな問題は、これらの要因としてどんな事象を取り上げるかということと、果してこれらの要因が今後とも従来の進歩の延長線上にあるか、それとも将来質的な転換が加わるかによって予測の結果が異なってくることである。したがって、今後の医薬の開発動向を予測することはきわめて困難ではあるが、現在萌芽しつつある分子生物学や遺伝子工学の技術の導入を考慮すると、従来とは異なるなんらかの質的な転換が起こるものと推測してよいであろう。

医薬の開発動向を左右する要因は科学的な要因と社会的な要因に分けられ、さらに社会的要因は、医薬に対する社会の需要と社会の態度の二つに分けられる。よって、以下に科学的要因および二つの社会的要因について考えてみたい。

III. 医薬の開発動向に影響を及ぼす科学的要因

医薬の開発は医学およびそれを支える総合科学技術の進歩に負うところが大きい。今後の医薬の開発動向には以下のような医学及び科学技術の進歩が大きな影響を及ぼすものと考えられる。

1. 疾患の本態の解明

未来社会における医学の進歩の一つとして期待されるのは、まだその本態は明らかにされていない、いわゆる難病や精神障害あるいは細胞免疫現象などの疾患の解明である。現在、分子生物学や遺伝子工学技術の応用により活発な研究が進められているので、本態が明らかにされれば、これらの疾患の治療薬の開発も急速に進展されると考えられる。

2. CTやPETなどの画像解析技術の応用

脳その他の臓器の中で各種の内因性および外因性の化学物質の動態が画像解析技術の応用によって把握され、病態の生化学的本態が明らかにされれば医薬開発の方向付けが明確になる。

3. 生化学的神経生理学的マイクロ技術の応用

マイクロ技術の応用により生体内微量化学物質の動態が把握されることにより2と同様の進展が期待できる。

4. 遺伝子工学応用技術の進歩

薬物の生産やヒト疾患モデル動物の作出の他に遺伝性疾患の予防や治療が遺伝子工学の応用により可能になり、このことが直接治療薬の開発に影響すると共にこれらの技術を疾患の治療に適用する際の補助的薬剤の開発も活発になると思われる。

IV. 今後需要が高まると考えられる薬物

医薬の開発動向を左右する第二の要因は、医薬に対する社会の必要性である。今後需要が増す薬物には循環器系薬物や抗菌剤等の他にどのようなものがあるだろうか。各種の疾患に用いられる基本的薬物はま

すまず需要が増すであろうが、今後とくに需要が急増すると考えられる薬物として以下のものが考えられる。

1. 精神神経疾患治療薬

未来社会において精神神経疾患はますます増加するものと考えられる。米国政府はこの十年を「脳の時代」というスローガンをかかげて、各種の精神神経疾患の発現機序、治療、および予防に、また、薬物乱用の対策に莫大な国家予算を投入している。わが国においても高齢化社会を迎えて鬱病や痴呆などの精神疾患は急増すると考えられ、それに伴ってこれらの疾患の治療薬の需要も著明に増大するであろう。

2. 免疫抑制薬

自己免疫性疾患を含む各種の免疫性疾患の治療薬としての需要の他に、臓器移植の普及に伴い拒絶反応の抑制などの目的で治療の脇役としての需要が増すと考えられる。

3. 抗腫瘍薬

高齢社会においては循環器疾患および精神神経疾患と並んで悪性腫瘍が増えると推測され、今後、副作用の少ない科学療法剤、免疫療法剤などの抗腫瘍薬の需要は現在よりも一層拍車がかけられるものと考えられる。

4. 抗ビールス薬

よく効く抗ビールス薬は現在のところ需要を満たせる状況にないが、その開発を目指して鋭意研究が進められているので、近い将来、有用性の高い化学療法剤や純化抗原など、とくにAIDS治療薬が開発され需要は一挙に増大すると考えられる。

5. 免疫賦活薬・組織賦活薬

現在、種々の疾患において免疫機能や組織機能の低下が重視され、これらを賦活する薬物が注目されている。最近の研究によればある種の漢方薬でこのような機能が注目されているが、例えば糖尿病予防ワクチン、若返り薬、毛生え薬の開発などが考えられ、これらの薬物の需要が増すであろう。

6. 診断薬

難病の診断や癌の診断などに用いられる診断薬の需要のほかに、画像解析などによる診断のために用いられる薬物でX線の場合の造影剤に相当する診断薬の需要が増すものと考えられる。

7. その他

以上のほか、とくに広い需要が推測される特別な薬物として抗リウマチ薬、抗腎炎薬、抗動脈硬化薬、非依存性強力鎮痛薬などが考えられる。

V. 社会の態度

医薬の開発動向を左右する第三の要因は、医薬に対する社会の態度である。では、その態度は現在と比較して未来社会においてはどのように変容するであろうか。これは全くの予想に過ぎないが、変容するであろうと考えられる態度として少なくとも次の三点を挙げることができよう。

1. 特効薬への期待増大

すでに需要のところで述べたような薬物を含め、医薬の開発が進み、適応症が特定の病態に局限され明確化されるに至り、各種疾患の特効薬に対する社会の期待は増大するであろう。

2. QOLを増進させるための医薬という見方の普及

近年の医療には Quality of Life (QOL) の観点が重視されるに至り、このことがすでに医薬の供給体制に影響を与えつつある。その好例が、末期癌患者の自宅療養のための麻薬製剤であろう。このように QOL の増進という見地から医薬の適用方法や使用上の規制に対する見方は変わっていくものと考えられる。また、避妊薬、やせ薬などの従来治療薬のカテゴリーに入らなかった部類の薬物に対しても社会および医学界の見方が変わっていくものと考えられる。ファクシミリやテレビ電話による医師、薬局、患者間の情報伝達の簡便化と促進は、このような変化にますます拍車をかけるであろう。

3. 疾病予防薬の普及

最近では健康食品ブームで医薬まがいの食品が急増しつつあるが、将来はこのようなものにももう少し科学性を持たせて食品ではなく健康増進のための医薬品として普及していくものと考えられる。

VI. 未来社会における医薬

以上のような変動要因を踏まえて未来社会における医薬を考えると、次のような変容が予測できよう。

1. 治療薬から予防薬へ

医療の原則に沿って早期治療から予防への方向が強まり、それに従って医薬のあり方も治療薬から予防薬へと移行していくであろう。

2. 生命延長重視から社会復帰重視への医学に基づく変化

未来社会における医療は、従来、疾患の本態が不明なため、あるいは医療技術が及ばないために対症療法しかとれなかった疾患に対し本態的治療がとれるようになると期待される。また QOL の観点からも医療の目標が生命延長から社会復帰へと変わっていくであろう。それに伴い、医薬の有用性も臨床治療における評価基準の見直しという形で見方が変わっていくものと考えられる。このような問題の対象となるであろう薬物の例として現在の抗悪性腫瘍薬を挙げることができよう。

3. QOL 増進に基づく社会的薬物の登場と普及

1) 人生賦活薬

未来社会においては、とくに病人や高齢者に生きがいを与えるために、依存性薬物など現在使用が規制されている薬物を、いわゆるリクリエーションドラッグとして使用することが社会的に許容されていくものと予測される。

2) 依存性薬物の毒性拮抗薬

上記に関連して、麻薬や覚せい剤などの精神毒性の研究が進み、これらの薬物が比較的安全に使用できるための毒性拮抗作用を有する解毒薬が開発されていくものと考えられる。これらの薬物はもちろん覚せい剤、精神病などの治療にも特効薬として用いられる。

3) 成人病予防薬

高齢社会を迎えて各種の成人病の予防薬の開発が促進され普及する。たとえば高血圧、悪性腫瘍などの予防薬。

4) 精神障害予防薬

上記同様に痴呆、抑うつ症などの予防薬の開発が促進されて普及する。

4. QOL の観点からの適用拡大

すでにVの2で述べたとおり、従来は医薬としての適用が認められていなかった避妊薬ややせ薬などの使用が社会的に容認されるようになるであろう。また、現在その適用が限定されている強

力鎮痛薬も必要に応じ、より開放的に使用されていくものと推測される。

5. 医薬の大衆化と社会保険適用範囲の縮小

以上、未来社会において医薬はどう変わるであろうかを考察してきた。全体の傾向としては疾病の治療や予防にあるいはその補助的手段として、医薬は大衆化しその需要はますます増大すると予測される。しかし、このような予測には費用の負担という意味で、ある重要な前提条件が置かれている。それは、これらの費用を未来社会の社会保険で全て賄うことは困難であり、その一部を使用者が自己負担する、という前提である。このことは現在の医療費の急増と社会保険費個人負担の限界を考えると、どうしても避けて通れない道であろう。それどころか、すでに述べてきたような医薬の大衆化に伴いこれらの薬物の保険適用はますます厳しくなり、全体として保険が適用される医薬の範囲は普及の方向とは逆に縮小されるものと予測される。

これまで免疫、細胞生物学および Carbohydrate biochemistry (糖生化学) の研究に従事してきたが、本日は免疫の概念をかえる一つの要因である接着分子 (Adhesion molecule) について紹介したい。

人間の体は 6×10^{12} 個程の細胞で構成されているが、各種生命現象は細胞間の相互作用から生まれてくる。その最も典型的なものが免疫現象と言える。

1960年代の終りから1980年代にかけて、細胞間相互作用により免疫応答が成り立つ仕組みが詳細に明らかにされてきた。1970~80年代の免疫における細胞間相互作用の主役は細胞間相互作用を mediate するリンフォカイン、モノカインといったサイトカインが考えられてきた。そのため、1970年の中頃からサイトカインを薬にしようとする動きが活発になり、遺伝子工学の発達とあいまって、種々のサイトカインが大量生産されて、医学応用が図られようとしていた。ところが体の中の微小な場所で微量に産生され、微量で効果を発揮している物質であり、その上各々のサイトカインはすこぶる多機能なのでこれを大量に i.v. すると奇妙なことが起きてしまう。そこで、サイトカインを役立たせるにはそれぞれに巧妙な drug delivery system を考えて、target cell に効果的に運ぶ必要があることが分かった。

実際、体の中ではそのようなことが行われており、サイトカイン産生細胞と標的細胞の間の細胞接着が認められる。従って、サイトカインが体の中で働いていくためには生体内である種の特異的な細胞接着が必要条件であるといえる。こうして、体の中における細胞間の相互作用に働く接着分子に興味もたれてきた。

一方、免疫の最大の特徴は、特異的反応であり、かつ記憶がある点であった。ところが、最近の癌研究から、制癌に働く killer 細胞は specific な cytotoxic T-cell よりももっと広い範囲に癌細胞の特徴を捉える非特異的な killer 細胞が大きな働きをしていることが分かった。

1970年代にリンパ球のホーミング現象が解明され、免疫における接着現象の非常に大切な一つのモデルであることが分かった。すなわち、ゲスナーとギンスバーグはリンパ球を一旦体外にとりだし、また体内に戻すと必ず古巣であるリンパ系の組織に集まることを発見した。

1989年に Weismann が初めてこのリンパ球上の接着物質の一次構造を決定した。LEC-CAM-1のLはカルシウムを要求するC-型レクチン (糖結合性蛋白) の1種であることを表わし、EはEGF(上皮細胞増殖因子) とホモロジーの高い配列、Cは補体制御蛋白とホモロジーの高い配列を表わしている。その後、同じような接着物質がいくつか見ついている。血管内皮細胞の上にあるELAM-1、血小板の上にある接着物質GMP-140もレクチンドメイン、EGF ドメイン、補体制御蛋白ドメインをもっている。このような配列構造の接着物質のことを LEC-CAM ファミリーあるいはセレクチンファミリーという。このようにリンパ球のホーミング receptor は、1種のレクチンであることが判明して、糖の関与が明らかとなった。

最近までの研究から、リンパ球のホーミング現象にあたってL-セレクチン (LEC-CAM-1) が認識しているリンパ組織血管内皮細胞上の分子はシアル酸、Fucose、硫酸基がついたO-グルコシド結合をもつムチン型の糖鎖であることも分かった。

このように、ゲスナー、ギンスバーグらがはじめに研究したリンパ球のホーミング現象が、かなり解明され、そこで働いているのがレクチン様の分子であり、認識される側には Fucose、シアル酸があり、硫酸基がついた O-グルコシド結合をもつ、おそらくクラスター状となったムチン型の糖鎖であることが明らかにされた。

この接着分子には、全く同じ分子が相互作用によって接着するホモフィリックな接着と、異なる分子に

よるヘテロフィリック接着とがある。現在免疫学の領域では、ホモフィリックな接着は知られていない。主な接着分子ファミリーには Ig スーパーファミリー、インテグリンファミリー、セレクトチン(LEC-CAM)ファミリー等がある。

そのうち、インテグリンファミリーの β_1 亜群に属する VLA-3 の α 鎖は、ヒトの細胞が癌化すると出現する β -ガラクトプロテインであることが最近明らかになった。従って、癌化となにか関係があると思われる。

同じファミリーである VLA-4 は免疫学的に炎症に関連した大変おもしろい分子である。接着標的は、VCAM-1、FN (fibronectine) などであるが、VCAM-1 は血管内皮細胞にインターロイキン-1、tumor necrosis factor など炎症性リンホカインを作用させると出現してくる抗原である。VLA-4 は Ig スーパーファミリーのVCAM-1 とよく相互作用する。炎症局所が見つかる一番先に攻撃を仕掛けるのが好中球で、次ぎにマクロファージ、リンパ球が浸潤してくる。その浸潤の過程において、VLA-4 と VCAM-1 の相互作用が大切であるらしい。要するに炎症性リンホカインがでてくると炎症局所の血管上皮細胞の上にVCAM-1が表現され、それにリンパ球や好中球のVLA-4が相互作用し接着する。

実際、VLA-4 がもつ β_1 鎖の欠落しているヒトが存在するが、そのようなヒトでは、炎症局所に好中球が認められない。

VLA-5 は FN を認識するが、FNのなかのアルギニン、グリシン、アスパラギン酸というアミノ酸配列を認識するらしいことが分かった。このトリペプチドを与えると、癌の転移が抑制されるというデータが最近報告されている。例えば、肺に癌が転移する場合、肺の内皮細胞の上でのアルギニン、グリシン、アスパラギン酸というアミノ酸配列を癌細胞上の接着分子が認識接着し、血管内皮細胞から中へ入っていくというプロセスがあるのではないかとされている。

ある種の接着分子はいろいろな意味で癌の転移に関係があるので、癌の転移に対する方策を研究する上でこの種の接着分子が注目されてきている。

インテグリンファミリー β_2 亜群に属する LFA-1 はおそらくいろいろな細胞の表面にある分子の中で最も多機能な分子の一つであると考えられている。LFA-1 は Ig スーパーファミリーに属する ICAM-1、ICAM-2 と相互作用することが分かっているが、リンパ球上に表現されている LFA-1 は、そのままでは ICAM-1 と相互作用を起こさずリンパ球が抗原で活性化されて初めて相互作用を示す。

これは接着物質の一つの特徴であり、活性化されないと働かないものがある。ある局所で、あるタイミングが合わないと相互作用が起らないのである。従って ICAM-1、Anti-LFA-1 を使うことによって Adjuvant 関節炎を防ごうという試みが今行われている。

このように接着分子は細胞を接着するだけでなく細胞内に情報を伝達する上でも必須のものであることが分かる。

今後は接着分子を中心に免疫の抑制あるいは調節を考える研究が増え、また炎症、癌転移の抑制といった治療応用も有望であろうと思われる。

神経伝達物質は精神神経疾患およびその治療薬と非常に関係が深い。しかし、神経伝達物質の研究から治療薬が発見された例は必ずしも多くない。それでも薬物開発の戦略として、神経伝達物質あるいはもっと広い意味で内因性活性物質を先ず見つけ、それを手がかりに薬物を開発しようとする考え方は古くからの伝統である。最近の例では、抗ヒスタミン剤の中から胃潰瘍の薬が発見されている。内因性活性物質から出発して治療薬の開発という考えは理に適ったものであり、今後ますます薬物開発への Approach の主流となるであろう。

神経伝達物質は、昔は acetylcholine (ACh) と noradrenaline (NA) のようにプラスとマイナスの2つがあれば、用が足りると考えられていたが、最近では50以上の多様な物質によって情報伝達が行われていると考えられている。その中にはACh、adrenaline (Ad)、NA、serotonin といったアミン系、GABA、glycine、glutamic acid といったアミノ酸系、我々の研究している substance P を含めた tachykinins、enkephalins などのペプチド系、さらに ATP などがある。特にペプチド系伝達物質はたくさんの種類がある。

つぎにそれぞれの伝達物質（広くは内因性活性物質）と薬物あるいは疾患がどのように関係しているか例を挙げて考えてみる。ただし、中枢性の作用に限って述べる。

カテコールアミン (Ad、NA、dopamine) およびセロトニン：

Reserpine は1950年代に単離され、高血圧治療薬あるいは tranquilizer として盛んに使用された。しかし、1955年頃には、本剤がうつ病やパーキンソン症状を起こすことが分かった。同時期（1955～58年）に NIH の研究グループが Reserpine は脳内のアミンを枯渇させる作用をもつことを突き止めた。このことからうつ病あるいはパーキンソン病とアミンが深い関係をもつということが明らかになった。

さらに、MAO inhibitors (monoamine oxidase inhibitors) に関する知見もアミンと感情とが関係していることを示している。すなわち抗結核薬の iproniazid を結核患者に投与すると気分の高揚が起こることが1951年に分かり、さらにその翌年に iproniazid が monoamine oxidase inhibitor であることも分かった。つまりモノアミンの分解を抑制すると気分の高揚を生じることが明らかになったわけである。

このような考え方に沿って開発されたわけではないが、うつ病に使用されている imipramine の作用は現在では、カテコールアミンの uptake を阻害し、その働きを強めることによることが分かっている。

パーキンソン病治療薬に関しては、1957～59年頃にスウェーデンの Carlsson が① Reserpine によって脳内の dopamine が枯渇する、② L-dopa を投与すると Reserpine に拮抗することを発見した。つまり、脳内の dopamine の枯渇によりパーキンソン病が発病し、L-dopa を投与することにより脳内の dopamine を増加させ、症状が消失するという、現在のパーキンソン病治療薬に関する考え方がほぼ確立されたといえる。1960年にはパーキンソン病では大脳基底核の dopamine が激減していることが具体的に示され、翌年には L-dopa を投与すると脳内の dopamine が増加し、パーキンソン病が劇的に改善されることが Birkmeyer によって示された。Birkmeyer は臨床家で、患者に L-dopa を投与するとパーキンソン病の症状が劇的に改善することを映画に撮り、スイスの製薬会社に見せてまわった。しかし製薬会社は、L-dopa が dopa-decarboxylase によって dopamine になるのだから、その inhibitor を患者に併用させ、作用がみられなくなるまでは信じられないといって Birkmeyer のデータをすぐには信用しなかった。そこで Birkmeyer の行なった実験の結果は併用によってむしろ L-dopa の作用が増強されるというものであったため、一層の不信を招いたといわれる。このことは現在の薬理学では、dopa-decarboxylase inhibitor は中枢に入っていかな

いので、末梢で L-dopa が消費されず、血中の L-dopa が上昇し、中枢に入って L-dopa は dopamine になるので、中枢の dopamine 濃度はさらに高くなるためと説明できる。この時以来、パーキンソン病患者に L-dopa と dopa-decarboxylase inhibitor を併用する治療が行われている。

抗精神薬（分裂病治療薬）として知られる chlorpromazine は1950年に抗ヒスタミン薬系の化合物として合成された。この薬剤は、全身麻酔薬の作用を強める作用があることをフランスの Laborit という外科医が発見し「人工冬眠」として脚光を浴びた。以来、多くの研究者がその薬理作用を調べ始め、1952年に精神分裂病に効果があることが発見された。精神分裂病に対する薬物療法はこれが最初であった。1958年にはベルギーの Janssen という研究者がモルヒネ系の薬物のなかから鎮痛薬を探しているときに偶然 haloperidol を見つけ、これが分裂病に劇的に効くことを発見した。その後1963年に chlorpromazine も haloperidol も共に dopamine receptor を遮断することによって抗 dopamine 作用を示すことが分かった。現在は精神分裂病の病因として dopamine theory が中心的学説になっている。Dopamine receptor antagonist 作用と精神分裂病の治療作用とが平行することはすでに示されている。

アンフェタミン、コカイン、モルヒネはいずれも慢性中毒（嗜癖）をおこすが、面白いことにその作用点が共通している。Dopamine neuron は脳幹の腹側被蓋野 (VTA) および黒質から nucleus accumbens、大脳皮質、大脳基底核などに投射しているが、これらの薬剤は作用の仕方は異なるが、いずれも VTA に細胞体がある dopamine neuron の機能を増強すると考えられる。すなわちアンフェタミンは neuron の先端から dopamine の放出を引き起こすことによって、コカインは monoamine の uptake を抑制することにより、モルヒネは VTA における dopamine neuron を興奮させることによって dopamine の作用を強める。この VTA における dopamine neuron の活動の増強が慢性中毒 (addiction) と関係があると考えられる。

GABA :

メジャーな伝達物質である点が特徴で、中枢神経系シナプスの30~40%は GABA 作動性である。このような伝達物質を薬剤で動かすことは生命に危険なのではないかと思っていたが、実際にはそうではなく、benzodiazepine は GABA の作用を強め、快適な眠りを引き起こすし、pentobarbital などバルビツール酸系の薬剤も作用機序は異なるが GABA の作用を強めて催眠を起こす。さらに、最近の文献によるとアルコールも揮発性麻酔薬も GABA の作用を強めることによって効果を示すと報告されている。

ペプチド :

Peptide neurotransmitters と呼ばれる一群の伝達物質が想定されているが、そのなかで、substance P は代表的な物質であり、伝達物質としての役割が比較的よく確立している。

Enkephalins も peptide neurotransmitters の仲間では伝達物質の役割がよく研究されている物質である。これらは、GABA とは対照的にメジャーな伝達物質ではなく、それぞれの役割は比較的小さく限られている。しかし、ペプチドは数が多いため総和としては大きな役割を担っているともいえる。

Enkephalins は opioid peptides (モルヒネ様の作用をもつペプチド) と呼ばれる一群のペプチドに属するが、opioid peptides としては、 β -endorphin、ロイシン enkephalin、メチオニン enkephalin、dynorphin の4つが代表的な内因性のペプチドである。その中、量的に圧倒的に多いのがメチオニン enkephalin である。モルヒネは opioid peptide receptor に対する agonist である。

現在 peptide neurotransmitter と関係して期待されている薬物は、non-peptide antagonist である。これは経口的に投与できるので、われわれも non-peptide tachykinin antagonists (non-peptide substance P antagonists) の鎮痛薬としての可能性について研究しているが、多くの製薬会社 (ファイザー、藤沢など) が non-peptide tachykinin antagonists を開発している。しかしまだ臨床的に用いられるまでには至ってい

ない。

その他の内因性活性物質：

生後間もないラットの摘出脊髄-皮膚標本で皮膚に疼痛刺激を与えて実験を行う。プロスタグランジンをあらかじめ皮膚の灌流槽に投与後、痛みを感じない程度の疼痛刺激を皮膚に与えると痛みのレスポンスは増強される。アスピリンを投与するとプロスタグランジンの産生が抑えられ、プロスタグランジンの疼痛増強作用は消失する。

脳機能改善薬：

脳機能を疑いもなく改善するのはカフェインである。学生を2つのグループに分け、一方に5gのインスタント・コーヒー、他方にはカフェインレスのコーヒーを与え、1分間にできる計算量を比較すると明らかに差がでた。

脳血流量も脳機能に明らかな影響を与える。狭心症と脳動脈硬化の両方を持つ患者さんが、狭心症の治療のために β -blockerを服用すると狭心症の発作は抑えられるが、同時に一過性に家に電話をかけようとしても番号が分からぬほど、脳機能が低下してしまうという例があった。このような場合、心臓に対する作用を抑制し、なお且つ脳血管を拡張させる薬が開発できれば解決するわけである。

大脳の中心、大脳基底核の付近にあるMeynert nucleusにacetylcholine作動性neuronの細胞体があるが、それを電気刺激すると脳血流量が増加する。アルツハイマー病になるとMeynert nucleusの変性が起きる。そのため、現象的には、アルツハイマーとcholinergic neuronの変性とは相関する。Meynert nucleusを電気刺激すると脳血流量が増加し、この効果は、atropineなどcholinergic antagonistによって遮断される。アルツハイマーでは、cholinergic neuronが変性を起こし、その結果、脳血流量が減少して、痴呆が生じるという可能性も考えられる。

その他に、人間行動学に基づいた教育は確実に脳機能を改善するであろう。

脳神経の変性の回復：

生後間もないオポッサムの脊髄をorgan cultureし、ほとんど切断しても10日目頃には著しい回復が見られた。

Systematic search と serendipity：

アムステルダムで開催された国際薬理学会で、H₂型抗ヒスタミン薬の発見などでノーベル賞を受賞したブラックとレンベック教授とがこの問題について討論を行なった。ブラックは薬物はシステマティックに探さなくてはならないと主張し、レンベックはserendipityが非常に重要であるという意見を述べていた。

すでに述べた通り、伝達物質を見つけてその関連物質から新薬を誕生させるということは、あまり効率的な方法ではなく、むしろserendipityによる発見の方が過去には効率を上げたといえるかもしれないが、たぶん両方必要なのだと考えられる。

Hoffman-Larochette社では新しい化合物ができるとroutineの薬理試験のコースを通過させることになっているが、ある種の奇妙な構造をもつ化合物が合成され、このroutineの薬理試験を通じて鎮静作用が発見された。これがすぐに研究所長のPletscherに報告され、benzodiazepineの発見となった。

3-4 体質と東西医学

3-4-1

北里研究所理事 大塚 恭男

武見先生に漢方に関する原稿「漢方医学雑感」を書いていただいたが、文中で幸田露伴の「人間が生命を続けている限り、自身の体内で自己を守るあらゆる複雑な操作が行われている」という言葉を引用されている。これが病人にいろいろな形で現れるのが、漢方でいう証という考え方であり、さまざまなパターンで現れる証を体系付けたのが漢方の診断学である。治療と直結して組み立てた考え方に方証相対という言葉があるが、方は治す手段、証はある条件下で生体がどのような反応を示すかを総括したものである。

漢方では大切な概念として気、気味、虚実、陰陽などを挙げるができる。

気： 古代の中国では、病人の鼻腔に綿をあてて、その動きの有無によって死を判定しているが、抽象的な概念ととられがちな気を物質としてとらえた点が素晴らしい。気は、自然界に充満し、人体のすみずみにゆきわたっている空気のこと、人体にあっては九竅を通して外界と出入りし、血と共に全身をまわる。針灸という経絡は元来、気血の運行路として理解された。現代的に解釈すれば、全身の組織呼吸に必要なガス交換が血液を介して行われる全循環系であるといえる。江戸時代、後藤良山は「一气留滞説」という有名な学説を唱えた。古代の気とは多少異なり、ストレス、感情といった精神的な意味をもたせている。

気味：これも重要な漢方医学用語の一つであるが、日常用語の「気味が悪い」なども参考となろう。明瞭には指摘できないが、全体から受けるイメージが「悪い」とか「怖い」という印象を与えるものに対して用意された言葉である。味は元来食物のことである。「気は精を養い、味は形を養う」という言葉があるが、形とは物質を指し、精は物質に生命を与えている「あるもの」を指す。精と形は2つのものであっても、互いに切っても切れない関係にある。気と味は人の性格・体質を決定するのに大きな役割を果たす。人間が元来持っている体質と病気の関連は、しばしば言われることであり、治療にあたって熱証に寒薬、寒証に温薬を使うという原則は現在もその意義を失っていない。

虚実：虚とは中が虚ろ、実とは中が詰まっていることである。ゴムフーセンに空気をいっぱい詰めたときのような状態が実で、少々の外力で割れてしまうが本来の機能はよく果たす。虚は萎んだ状態であり、外力によって簡単に割れることはないが、フーセンとしての機能を果たさない。「黄帝内経素問」にあるように針では殊に虚実を重視し、補（虚を正常まで戻すための操作）写（余っているものを取り除く方法）を根本原理とする。たとえ同じように現れる症状に対してもこの虚実を見極めながら治療をしてきた。従って、同一の薬が一見相反する症状に使用されることもある。

陰陽1：気と同様に日常生活にも浸透した概念であり、陰は陰気、陰性など暗いイメージであり、陽はあけっぴろげな明るいイメージを持つ。しかし陽気がいいというわけではなく、陽と陰が適度に混じりあってこそ、人間らしいといえる。

漢方では病人の状態を表すのに陰陽という言葉を使ってきた。抗生物質のような感染症によく効く薬のない時代では、生体の病気に対する抵抗性を support する形で治療が行われたので、疾病に対する生体の reaction として陰陽の概念は治療上重要であった。

陰陽2：中国において形成された陰陽五行説に対して江戸時代の日本の科学者は概して批判的であった。

しかし、実際に患者を見ていると、疾病に対する reaction の激しい患者の方が予後がいい例が多

い。むしろ、ぐったりし、あまり派手な reaction のない患者の方が重篤なパターンと解される。

これは「傷寒論」以来いわれていることである。

漢方における重要な概念の説明のほかに、実際の診療に当って注意している点として、カルテは日本語を用いること—日本語でしか表現できない訴えが重要だからである—、患者の訴えはなるべくありのまま記載するようにし、自分の意見は別に記載するなどが挙げられる。従ってカルテは非常に厚くなるが、後で読んでも鮮明な記憶を蘇らせることができるからである。

英国 OXFORD 大学の Garrod は20世紀の初頭にメンデルの法則を初めてヒト遺伝病に適用し、先天性代謝異常という概念を提唱したが、遺伝病を特殊で異質なものは考えず、化学的個性の極端な例としてヒトの個人差のなかに含めて考えるべきであると主張した。すなわち遺伝病は、ヒトの個人差の連続的なスペクトルのなかに位置づけられなければならない。この遺伝的な変異は便宜上、稀な変異（集団の中のヘテロ接合体の頻度が1%以下のもの）と多型（集団の中のヘテロ接合体が2%以上）とに分類できる。

I. 遺伝学からみた人の個性と“体質”

1. chemical individuality (Garrod 1902)

2. 遺伝的変異

{ 稀な変異
多型

遺伝学者 HARRIS による「英国人における酵素的個性、14種類の酵素（17座位）についてのデータ」によれば14種類の酵素について最もありふれた形質ばかりを持つ確率は0.06%、任意に選ばれた2人が同一の形質を持っている確率は0.0031%となる。14種類の酵素でも同一の確率はこのように低いわけで、我々はそれぞれ独自の酵素の構成をしていることが分かる（表1）。

表1 英国人における酵素的個性 14種類の酵素（17座位）についてのデータ

酵 素	>0.01の頻度を示す対立遺伝子の数	最もありふれた形質の頻度	任意に選ばれた2人が同一の形質をもっている確率
赤血球酸性ホスファターゼ	3	0.42	0.32
ホスホグルコムターゼ			
座位PGM ₁	2	0.57	0.46
座位PGM ₂	2	0.55	0.46
胎盤アルカリホスファターゼ	3	0.39	0.29
血清コリンエステラーゼ			
座位E ₁	2	0.96	0.92
座位E ₂	2	0.90	0.82
アデニル酸キナーゼ	2	0.92	0.85
アデノミン デアミナーゼ	2	0.90	0.82
ホスホグルコネート デヒドロゲナーゼ	2	0.96	0.92
アルコール デヒドロゲナーゼ			
座位ADH ₂	2	0.94	0.86
座位ADH ₁	2	0.48	0.38
GPT	2	0.50	0.38
エステラーゼ-D	2	0.82	0.70
リンゴ酸酵素 (ミトコンドリア型)	2	0.48	0.42
ホスホグリコレート ホスファターゼ	3	0.68	0.52
グリオキサラーゼ I	2	0.49	0.38
ジアホラーゼ			
座位DIA ₂	3	0.59	0.47
組み合わせると	—	0.0006	0.000031

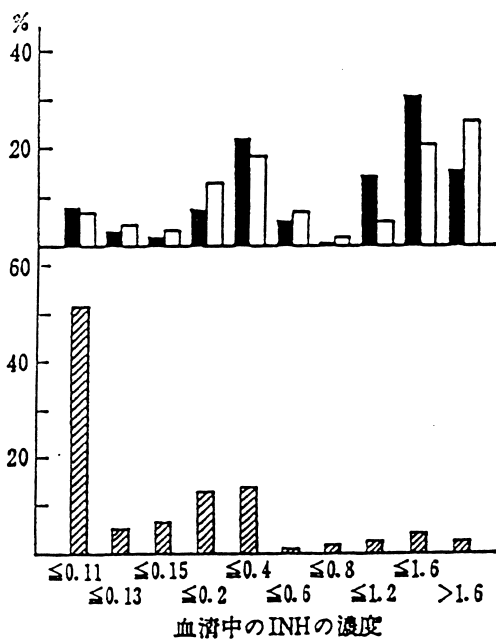
(Harris 1980)

Omenn によれば、ヒトの染色体総塩基対数は約30億と見積られており、一つの遺伝子が平均1000塩基対からなると仮定すると、最大遺伝子数は300万となる。そのうち、構造遺伝子は、2%だとすると6万になり、さらにその1/3が、多型を示す遺伝子であるとするると2万ということになる。しかし現在多型として知られる遺伝子はほんのわずかで（120程度）、未知の多型遺伝子がほとんどであることが分かる。

このような酵素、蛋白質の構成における生化学的な個性というものは、いろいろな経路で、個体の身体的、生理学的、代謝的特徴に反映され、ある種の疾患に対する感受性にも影響をもっているだろうと考えられる。これを遺伝学では Genetic Background（遺伝学的背景）と総称しているが、これは、体質のことを意味しているといえる。酵素、蛋白質の多型というものは従来人類遺伝学的に数多く記載されてきたが、臨床医学における意義づけはこれからの重要な課題と思われる。

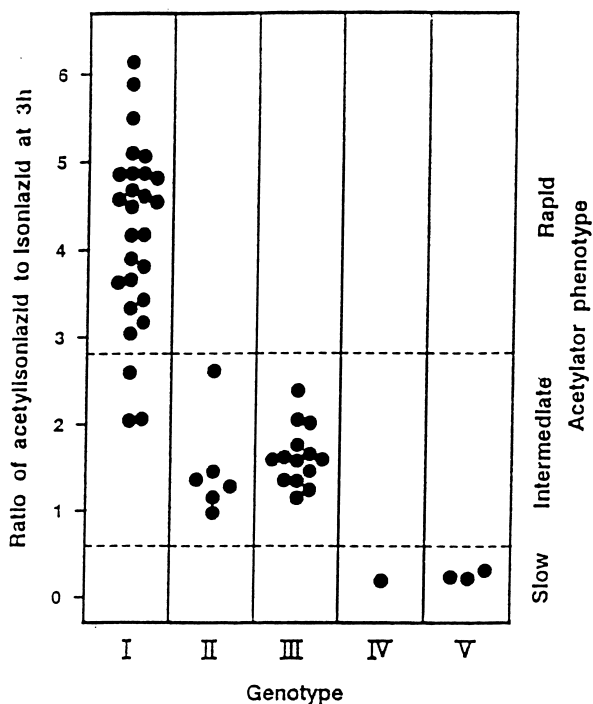
つぎに薬物療法と個性、あるいは体質について述べる。現在、わが国の医療の場では、次々に新薬が登場しているが、抗不整脈薬の Procainamide、降圧剤の Hydralazine、抗結核薬の Isoniazid 等を例にとっても分かるように、用法用量の大きな幅、重篤な副作用の羅列等、医師がその中から、個々の患者に最適な薬剤を選択し、最適用量、用法を決定するということは容易でない。このような添付書しか作成できない原因は、①薬剤に対する反応性が患者によって異なるメカニズムが解明されていない、②個々の薬剤に対する反応性を簡便に予知する方法がないことにある。この2点を克服すれば、薬物療法の安全性、信頼性は飛躍的に高まるものと思われる。このように薬剤に対する反応性の遺伝的な個人差、人種差のメカニズムを研究する学問を薬理遺伝学（Pharmacogenetics）という。

図1



人種による血清中の活性 INH 濃度の頻度分布 (砂原, 浦野, DUFOR, KNIGHT, and HARRIS)
 ■ 白人 (105例) □ ニグロ (116例)
 〰 日本人 (209例)

図2



つぎに薬理遺伝学が薬剤と体質の問題にどのようにアプローチしているかを例を挙げて示す。Procainamide、Hydralazine、Isoniazid 3種の薬剤の副作用は、アミノ基が acetyl 化されて不活性化する際に触媒作用をする、肝臓にある N-acetyltransferase という酵素に多型があることが原因で起こる。この N-acetyl 化多型のメカニズムを Isoniazid の研究の歴史を通して追ってみた。抗結核薬 Isoniazid (INH) は N-acetyltransferase によって acetyl 化されて不活性化する。この薬剤は市場にでた1952年当時から、多くの研究者によって注目され、その結果、代謝速度にかなりの個人差があることが分かった。砂原氏らの代表的な研究の一つに INH を経口投与6時間後の血中濃度を指標とし、その Histogram をとったものがある。日本人の場合、この Histogram は血中濃度の低い方から Rapid acetylator、Intermediate acetylator、Slow acetylator の3種に分かれた(図1)。N-acetyl 化多型であるこの Isoniazid の代謝型は副作用の面から注目され、末梢神経炎が INH の内服量に依存して生じることが証明され、さらにこの副作用が代謝遅延型(Slow acetylator)の患者で起こりやすいことが分かった。同様に、Procainamide で誘発される Lupus 症候群(SLE様症状)も代謝遅延型の患者で有意に早期発現することが確かめられた。以上のことから治療に先だって患者の N-acetyl 化多型の表現型をタイプングし、遅延型については処方を加減できればいいのだが、実際には表現型タイプング法には①中間型が識別できないような曖昧なタイプングになってしまっている、②患者の病重度、肝機能、腎機能、治療内容(手術前後、服用薬)により影響を受けやすい、③方法が煩雑で医師、患者双方にとって負担が大きすぎるという欠点があった。

そのため、鈴木等は、N-acetyl 化多型のメカニズムを遺伝子のレベルで明らかにし、その所見に基づいて簡便な遺伝子型タイプング法を開発するの必要を感じ、東京都神経研との共同研究によりこれに成功した。この開発戦略は①砂原氏らの Bioassay に劣らぬ精密な表現型タイプング法を確立、多くのボランティアについてタイプングし、②同じ被験者の末梢リンパ球からゲノム DNA を採取し、制限酵素切断片長多型(RFLP)を検索し、対立遺伝子の構造を明らかにする、③それに基づいて決定される遺伝子型と表現型を対応づけるという3段階からなっていた。

砂原氏らの時代の N-acetyl 化多型の3つの表現型というのは、一つの遺伝子座位に2つの対立遺伝子があり、迅速型は代謝速度の速い酵素をコードした対立遺伝子のホモ接合、遅延型は活性の低い酵素をコードした対立遺伝子のホモ接合、中間型は両対立遺伝子のヘテロ接合と考えられていたが、今回の研究の結果、対立遺伝子は4種類存在し、その2つずつの組み合わせとして10種類の遺伝子型が考えられた。それぞれの対立遺伝子の塩基配列も決定した。遺伝子型と表現型をグラフにすると遺伝子 I 型はほとんど迅速型、II、IIIは全て中間型、IV、V型は全て遅延型という対応が分かった(図2)。

これらの知見を基に PCR による簡便、迅速な遺伝子型タイプング法を開発し、臨床の場で容易に使用できるようにした。この遺伝子型タイプング法を応用できる薬剤は、Isoniazid、Hydralazine の他にも Phenelzine、Acetylhydrazine、Aminoglutethimide、Sulfamethazine、p-Aminobenzoic Acid、p-Aminosalicylic Acid 等数多い。このような薬剤による長期療法を行う場合は、個々の患者について治療に先だって、遺伝子型タイプング法を行うことにより、それから推定される表現型に応じて処方を加減し、副作用を回避しながら、最大限の効果を挙げることができる。

3-5 日本の医薬評価機構の現状と問題

日本製薬工業協会専務理事 代田 久米雄

(1) わが国の新薬開発

わが国においては、1982～90年の間、毎年40～50の新薬が承認されている。薬効別に見てみると、高齢者向けの医療の重要性を反映して循環器系が一番多く、次いで中枢神経系となっている。抗生物質も依然多いがこれは減少傾向にある（図1）。

図1 新薬承認状況（新有効成分数・薬効分類別）

薬効群名	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	計
1 中枢神経系用薬（2を除く）	4	2	3	2	3	5	6	3	3	2	33
2 解熱鎮痛消炎薬	4	2	4	4	2	2	1	1	1	1	22
3 末梢神経系用薬（鎮痙薬を含む）	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	3
4 眼科・耳鼻科用薬	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	4
5 抗アレルギー用薬	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	4
6 循環器官用薬	5	6	7	1	3	10	8	10	7	7	64
7 呼吸器官用薬	1	2	1	3	4	1	1	3	0	0	16
8 消化器官用薬（9を除く）	0	1	2	0	0	0	1	0	0	1	5
9 消化性潰瘍用薬	1	2	1	3	4	1	0	2	1	1	16
10 ホルモン剤	2	1	3	1	1	4	1	0	1	1	15
11 泌尿生殖器官用薬	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	3
12 外皮用薬	5	0	4	4	1	2	1	0	1	3	21
13 ビタミン・代謝性医薬品	2	2	8	2	1	3	1	5	11	2	37
14 抗悪性腫瘍薬	3	0	4	1	5	0	1	1	0	1	16
15 放射性医薬品	1	1	0	1	0	0	2	0	1	3	9
16 抗生物質	3	0	6	7	8	4	2	3	3	1	37
17 化学療法剤（16を除く）	0	2	3	0	2	1	2	3	0	1	14
18 生物学的製剤 （うち インターフェロン）	1 (0)	4 (0)	6 (1)	1 (0)	4 (3)	4 (1)	1 (1)	2 (0)	4 (0)	2 (1)	29 (7)
19 駆虫剤	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	4
20 X線造影剤・その他の診断薬	0	0	1	0	4	1	2	0	1	1	10
21 その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	33	26	53	33	45	45	30	33	36	30	364

注1 殺虫剤、体外診断薬は除外している。

注2 同一配合剤に含まれる新成分（1988年、リコ酸アミノ、リコ酸リン、亜硝酸リンの3成分）はまとめて1成分とした。

承認される新薬のうち日本がオリジンのは全体の4割程度である。承認新薬の海外開発オリジン国としてはアメリカ、EC諸国、スイス等が上位を占めている。現在日本の研究費投入額は売り上げの10%を超えている。医薬品産業は他の産業に比べ、研究費の投入が群を抜いて高いといえる。次に治験薬の届出状況についてみる。現在Phase1の治験を行うためには厚生省への届け出が必要である。毎年150程度の新薬の治験がスタートしている。この段階でも圧倒的に循環器系の治験薬が多く、次いで代謝系、中枢系などが多いといえる。治験薬を国内オリジンと海外オリジンに分けてみると、約半分が日本のオリジンであり健闘しているといえるが、逆に新薬承認への成功率が低いともいえる。すでに外国で承認を受けている海外オリジンのものは失敗例も当然少ない。日本における新医薬品の承認申請に際して添付すべき資料を見ると申請する医薬品の状況（新有効成分含有、新投与経路、新効能、新用量など）によって必須のもの、状況により判断されるもの、添付不要なものに分かれる（図2、3）。

図2 新医薬品の承認申請に際して添付すべき資料の種類

左 欄	右 欄
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況などに関する資料	1 起源又は発見の経緯に関する資料 2 外国における使用状況 3 特性及び他の医薬品との比較検討等
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法などに関する資料	1 構造決定 2 物理的・化学的性質など 3 規格及び試験方法
ハ 安定性に関する試験	1 長期保存試験 2 苛酷試験 3 加速試験
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性 2 亜急性毒性 3 慢性毒性 4 生殖に及ぼす影響 5 依存性 6 抗原性 7 変異原性 8 がん原性 9 局所刺激
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 2 一般薬理
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収 2 分布 3 代謝 4 排泄 5 生物学的同等性
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績

図3 新医薬品の添付資料による分類

左 欄	右 欄																									
	イ			ロ			ハ			ニ					ホ		ヘ					ト				
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	1	2	3	4	5	
1 医療用医薬品 (別表2- (1)) (1) 新有効成分含有医薬品 (2) 新医療用配合剤 (日本薬局方に収められている配合剤及び医療用医薬品として製造又は輸入の承認を与えられている配合剤とその有効成分又はその配合割合が異なる医療用医薬品たる配合剤。ただし下記 (7の2) に該当するもの及び、総合消化酵素、作用が緩やかなバップ剤等のうち医薬品として総合的に評価して新規性がないと判断されるものは除く。)																										5ヶ所以上 150例以上 主要効能当 り2ヶ所以 上1ヶ所20 例以上
(3) 新投与経路医薬品																										5ヶ所以上 150例以上
(4) 新効能医薬品																										一主要効能当 り2ヶ所以 上1ヶ所20 例以上
(5) 新剤型医薬品 (既承認医薬品等と有効成分、投与経路、効能効果が同一であるが、徐放化等の薬学的変更により原則として用法等が異なる医薬品)																										5ヶ所以上 150例以上
(6) 新用量医薬品																										5ヶ所以上 150例以上
(7) 剤型追加に係る医薬品 (既承認医薬品等と有効成分、投与経路、効能効果、用法用量が同一であるが、剤型、含量が異なる医薬品 (上記 (5) に該当するものは除く。))																										2ヶ所以上 1ヶ所20例 以上
(7の2) 類似処方医療用配合剤 (日本薬局方に収められている配合剤及び医療用医薬品として製造又は輸入の承認を与えている配合剤とその有効成分又はその配合割合等が類似していると判断される、輸液、人1腎臓灌流液等の医療用医薬品たる配合剤)																										5ヶ所以上 150例以上
(8) その他の医薬品																										

(右欄の記号及び番号は別表1に規定する資料の記号及び番号を示し、○は添付を、×は添付の不要を、△は個々の医薬品により判断されることを意味するものとする。)

(注) 1- (1)、1- (2) 及び1- (7の2) のトについては、配合理由の根拠を示す資料を含めることとし、当該資料は原則として臨床試験及び動物試験によるものとする。ただし、既承認医薬品とほぼ同等と判断され、しかも配合意義が学問的に確立していると考えられるものにあつては、当該資料を省略できるものとする。
 1- (2)、2- 1- (7の2) については、当該配合剤の毒性、薬理作用及び吸収、分布、代謝、排泄に関する文献等のリスト及びその内容概要並びに評価結果の資料が必要であること。(ただし、承認申請に際し添付された資料に関するものを除く。)
 2- 1- (8) については、当該有効成分の毒性、薬理作用、吸収、分布、代謝、排泄及び臨床試験等に関する文献等のリスト及びその内容概要並びに評価結果の資料が必要であること。

国内オリジンの新薬についてこれらの資料を作成すると期間にして10年、経費にして100億円程度かかるといわれている。その負担を多少とも軽減でき、分かり易くするために、徐々にガイドラインが設けられ始めている（図4）。

図4 臨床試験ガイドライン

<p>(薬効群別ガイドライン)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 抗不整脈（1984年）2. 抗狭心症薬（1985年）3. 鎮痛消炎剤（1985年、1982年に作成されていたものの改訂）4. 経口避妊薬（1987年4月）5. 脳循環・代謝改善薬（1987年10月）6. 抗高脂血症薬（1988年1月）7. 抗不安薬（1988年3月）8. 睡眠薬（1988年7月）9. 抗心不全薬（1988年10月）10. 降圧薬（1989年3月、1979年に作成されていたものの改訂）11. 抗悪性腫瘍薬（1991年2月） <p>(その他の臨床評価関連ガイドライン等)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 徐放性製剤（経口投与剤）の設計及び評価（1988年3月）2. 悪性腫瘍に対する免疫療法剤の評価法に関する研究（1980年）3. 抗菌薬の適応に関するガイドライン（1982年）4. 小児医薬品開発のためのガイドライン（1982年）5. 血液製剤特に血漿分画製剤の評価法に関する研究（1984年）6. インターフェロン製剤総合的評価に関する研究（1984年）7. 新医薬品の臨床試験の統計解析に関するガイドライン（1992年3月）8. 新医薬品の臨床評価に関する一般指針（1992年6月）

検討中のもの：心臓神経症・神経循環無力症用薬など

非臨床試験ガイドライン

毒性試験ガイドライン（平成元年9月改訂）

徐放性製剤（経口投与製剤）の設計および評価に関するガイドライン（昭和63年2月）

薬物動態試験ガイドライン（平成3年1月）

一般薬理試験ガイドライン（平成3年1月）

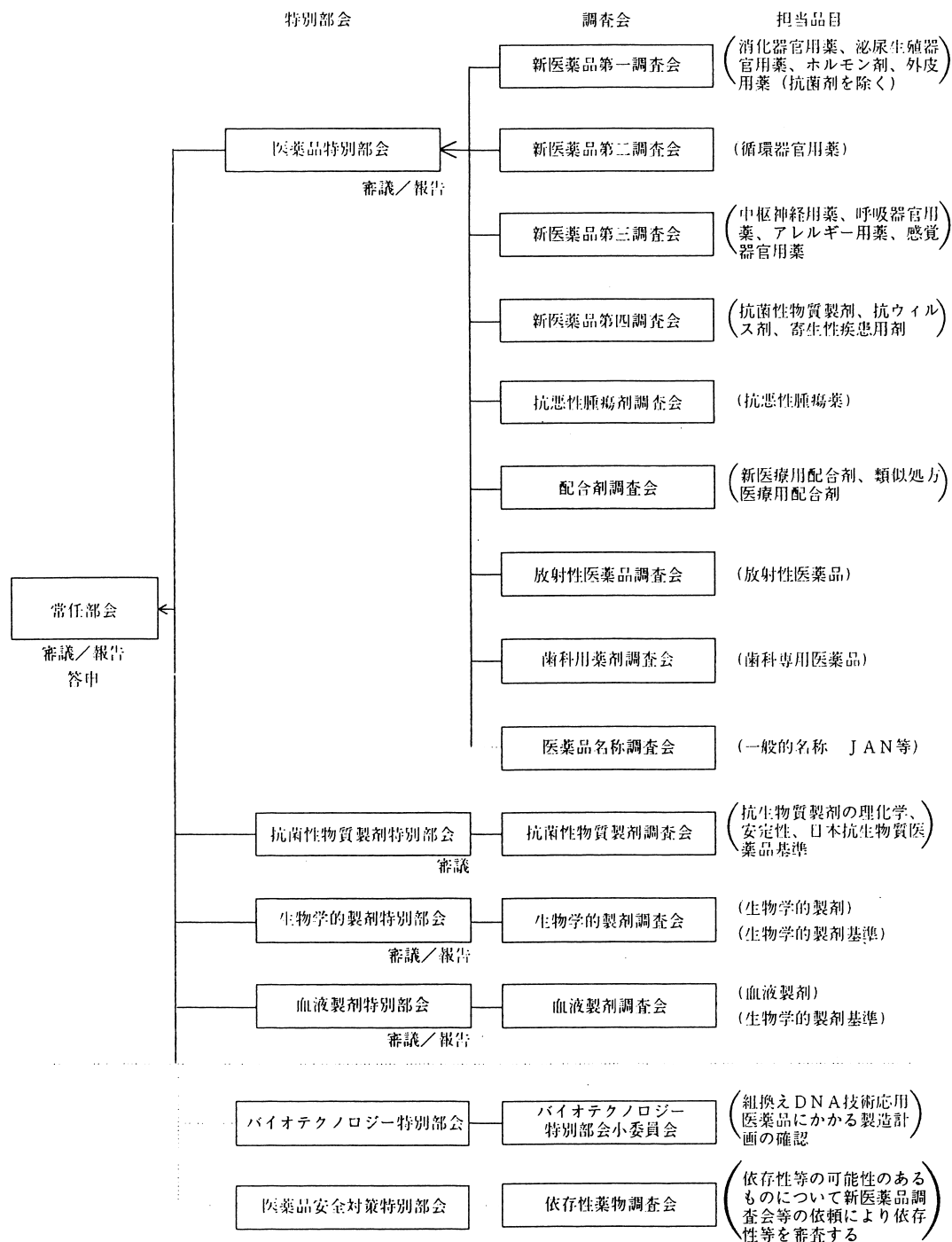
安定性試験ガイドライン（平成3年2月）

検討中のもの

規格試験法のガイドライン

さらに、現在、心臓神経症などのガイドラインが検討されている。厚生省に申請された資料は専門集団である中央薬事審議会に懸けられる（図5）。

図5 中央薬事審議会における新医薬品などの承認審査の流れ



(注) 新体外診断薬（放射性体外診断薬を含む）については、体外診断用医薬品特別部会において、承認審査が行われている。（所管課、審査課）が、ここでは省略した。

(2) GCP の実施と Data のレベル

GCP (Good Clinical Practice、医薬品の臨床治験の実施に関する基準) は、熊谷生存科学研究所理事長を座長に1983年に検討委員会がスタートしたものである。1990年10月から実施。

このGCPでは、

- ①臨床治験に当っては依頼組織と実施組織で正式に文書契約を結ぶべきである。
- ②治験依頼を受ける場合は実施組織である病院内に治験審査委員会 (Institutional Review Board, IRB) を設け、治験の可否について検討する。
- ③学会、審議会等で勧告がなされてきたが被験者の同意 (informed consent) が必要。GCP を作った背景は、患者の人権擁護のほか、国内の医薬品のデータが世界で共用されるようになってきたことがあげられる。その際、外国政府から受け入れられるためには、患者の同意を得ている、IRB のチェックがなされている、政府の審査を受けているといった点が条件になっていることが多い。

(3) ガイドラインの整備

化学試験、動物試験、臨床試験の3領域についてガイドラインを明確にしつつある。日米貿易摩擦の一つのテーマに医薬品が挙げられた。医薬品は輸出の3倍程度の輸入があるが、日本の医薬品マーケットは巨大であり non-tax barrier があるのではないかとという疑念をもたれていた。そのため明確なガイドラインの作成によって透明性を高める必要があった。動物試験の中では従来の50%動物致死量 (LD50 値) の算出などは Animal welfare の観点から廃止され、もっと大まかなLDの算出で良しとしている。

(4) 国際的ハーモナイゼーションと ICH

すでに述べたように医薬品の国境は低くなる方向にあり、従ってデータあるいは審査基準を国際的に調整し、質のよいデータを作成し、世界中でその知見を共有する方向にある。その1例として ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) が挙げられる。EC、日本、アメリカの医薬品監督機関および各医薬産業界など7団体が協力して医薬品の承認申請資料の検討を行う。この会で、例えば長期毒性の投与期間について各国間で6ヶ月乃至12ヶ月に調整。現在日本では吸収・代謝・排泄のデータ、dose-finding data および double-blind test の3種類のデータ以外については外国のデータでも良いことになっている。

(5) 日本の評価機構

日本の薬事審議会は500人に上る知識集団であり、新しい知識を持つ専門家に次々に参加して貰えるので、最新の知識レベルを保持することができている。

(6) PMS (Post marketing surveillance、市販後の調査)

- ①再審査：日本では新薬承認後6年で再審査を行う制度をとっている。その期間は後続の医薬品の許可は簡単には認めず、先発医薬品の尊重の意味もある。
- ②再評価：再審査の終わった医薬品について5年間隔で見直す制度である。

(7) 研究振興の施策

世界に通用する新薬の開発は製薬産業界のみならず、医療レベルの向上、難病治療等の点で世界的な視野から見ても非常に重要である。振興施策の一例として医薬品副作用救済研究振興基金が挙げられる。この基金は上記目的の研究に対し出資あるいは融資をする制度をとっている。その他にも産・官・学の研究助成を行う Human Science 振興財団等も挙げられる。

(8) 今後の問題

日本の医薬品に対する批判

- ①日本では臨床治験の基準薬に placebo を使わず、active な標準薬を使う例のほうが多いが、評価が甘くなるのではないか？ Ethical な問題や患者の人権もあり、日本では active な標準薬で評価できる限りそちらを使うという医者が多いこと、しかしガイドラインではなるべく placebo を奨励している。
- ②主要なデータをなぜ海外雑誌に公表しないのか？
主要なデータについては国外でも公表するようにしているが、国内雑誌が多い。
- ③日本の臨床治験は例数の割に施設数が多すぎないか？
同一基準の評価のためにも将来の検討事項といえる。
- ④臨床評価において日本では有効性の評価のほかにも有用性の評価も行っており、しかも 1 例ずつについて個別に有用性の評価を行い、それを統計解析して全体の評価を決定しているがそれは適切な方法であろうか？
- ⑤Double-Blind Test（二重盲検法）の数について
日本では 1 報のみで許可されるが、FDA などは小規模でも複数のテストを奨励している。
全体としてみると、日本人の個々のデータは非常に優れているが、全体をどう評価するかという方法の点で検討の余地があると考えられる。薬効評価の際などもその terminology の中に日本独自の英語が混入しているために海外との相互理解を難しくしている点がある（例えば active placebo は positive control あるいは reference drug）。ハーモニゼーションのためには用語の統一も必要と思われる。

【4】産業経済の動向および医療・医薬の経済評価の現状とあり方

4-1 シミュレーション-2010年の産業経済-

亜細亜大学経済学部長 筑井 甚吉

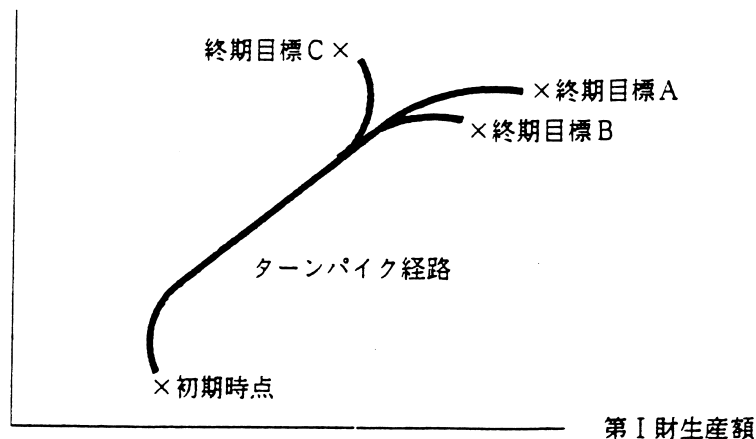
ここでは経済企画庁が平成2年度に取りまとめた「産業・就業構造展望研究会」の研究成果「シミュレーション-2010年の産業経済-」に基づいて、20年先の産業経済の見通しについて報告したい。この研究会は第2次オイルショックの折に経済を長期的な視野に立って見直さなければならないということで長期的見通しを立てる目的で発足した。経済の長期的見通しで最も重要なものは技術であり、報告書をまとめるにあたっては、各業種の専門家に産業技術に関する情報のヒアリングを行うことにより、その将来の変化の方向の把握に努めた。

技術変化というのは古い資本が新しい資本と置きかえられる時に起きる。しかし過去の高度成長期をみると技術変化によって資本と労働の組み合わせは変わるが、原料の変化はさほどみられない。戦前から大きく変化した技術としては、化学繊維、プラスチック、エネルギーなどが挙げられる。

将来技術のデータをインプットした結果では4.5%の成長が見込まれ、当時ゼロ成長などという議論が盛んであったが、現在までのところ我々の研究結果は実態経済に非常に近く、信頼性が高いといえる。これは産業連関分析を組み込んだターンバイク・モデルによるものである。

この理論およびモデルは日本で開発したユニークなもので、総人口、労働力人口、技術進歩、輸出入の伸びなどの制約条件の下で、技術、労働などの諸資源が最も効率的に利用されたときに、消費および社会資本ストックから得られる便益により、長期にわたって国民一人当たりが享受する効用を最大化するような経済成長の姿を描くものである。

第Ⅱ財生産額



この研究は5年毎に行われており、今回は2010年の状況を探った。この種の研究を進める上で、2010年の資本として何を残すかは価値判断の問題である。しかし、我々の経済は自由主義経済であるから、将来どのような形で資本をどれだけ残したらよいかという問題を前もって決定することはできない。だが、このモデルでは、2010年の資本の設定値に関わりなく経済が辿るべき特定の道筋を算出することができる。この特定の道筋は、目標をどこに設定しても途中通過する経路は似ている点からアメリカの有料高速道路ターンバイクの名称を用いてターンバイクとよばれている。通常は最終目的値が明確でないと計算が

できないが、このモデルでは最終目的値が明確でなくとも取り敢えずターンパイクに乗ることによって価値判断の問題を回避することができる。

今回は自然体ケース、①実質ベース国際収支黒字額上限が2010年▲0.8%となるようなケース、②石油価格上昇率が自然体ケースで年率3%とされているのを4.5%としたケース、③製造業の輸出伸び率上限が自然体ケースで年率3%以下とされているものを5%を上限としたケース（規制を緩める方向）④農林水産業の輸入依存度が自然体ケースで30%以下とされているものについて制約をなくしたケースのシミュレーションを行った。その結果、実質 GDP の伸び率をみると③についてのみ標準ケースの成長率を上回る。①では貿易収支の寄与度が多少低下する一方、内需が増加してこれを相殺する結果、GDP 伸び率はほとんど変化しなかった。②では逆に原油価格の上昇により実質輸入が低下する一方、内需が減少してこれを相殺している。③では、輸出産業である機械産業の輸出の伸びが高くなったため、より生産性の高い産業の生産ウエイトが増すことになり、結果として成長率は2010年までは0.1%ポイント高まった。④でも成長率が僅かに高まるが、その効果は③に比べて小さい。この結果は実態経済に近く、90年代の4%強の成長から2000年には3%、さらに2010年までに2%と静かに1%ずつ低下していくという計算結果である。

需要項目別実質伸び率

(%)

	実績	ケース0		ケース1		ケース2		ケース3		ケース4		
		1990	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010
		1985	1990	2000	1990	2000	1990	2000	1990	2000	1990	2000
内 需	5.6	3.7	2.7	3.8	2.7	3.6	2.7	4.1	2.8	3.8	2.8	
消 費	3.9	4.0	2.4	4.1	2.5	3.9	2.4	4.3	2.8	4.1	2.5	
投 資	9.1	3.1	3.2	3.1	3.2	3.0	3.4	3.7	3.0	3.2	3.4	
貿易収支*	▲0.8	0.1	0.1	0.0	0.1	0.2	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	
輸 出	3.6	3.6	3.4	3.6	3.4	3.5	3.6	7.2	5.3	3.7	3.5	
輸 入	10.8	3.3	3.0	3.5	3.0	2.6	3.2	7.3	5.2	3.3	3.3	
G D P	4.6	3.7	2.7	3.8	2.8	3.7	2.8	4.1	2.9	3.8	2.8	
要素所得*	0.1	0.1	0.0	0.1	▲0.1	0.1	0.0	0.1	▲0.1	0.1	0.0	
経常余剰*	▲0.7	0.2	0.1	0.1	0.0	0.3	0.1	0.1	▲0.1	0.2	0.1	
G N P	4.7	3.8	2.7	3.8	2.7	3.8	2.7	4.2	2.7	3.9	2.8	

*寄与率

今回のモデルではさらに世界的に問題になっているCO₂排出量をターンパイク・モデルの結果を利用して計算できるように産業連関表ベースでのCO₂原単位を作成した。「一人当たりCO₂排出量を2000年以降1990年レベルに抑制する」という目標に関して①生産減少ケース、②家計省エネルギーケース、③家計省エネルギーおよび産業省エネルギーケースのシミュレーションを行った。目的達成のために①ではGNP成長率は自然体ケースに比べ2000~2010年平均で1.2%ポイント低下する。②では0.9%ポイント低下、③ではCO₂排出量の増加率はほぼ人口成長率程度となるため、さらなる抑制は必要なく経済成長率は自然体ケースを維持できる。

2010年の医療問題を考える上で、そのときの経済状態を考えることは非常に重要である。医療サービスについて、ヒアリングでは2010年の供給額は105兆6千億円と予測されている。このシミュレーション分析は経済企画庁が中心になって企画されており厚生省関係者は入っていない。従って医療問題は細目にわたった分析は行われていない。しかし、筆者は生存科学研究所のプロジェクトとして長期経済分析を基盤とした医療の将来のあり方を研究したいと考えている。

4-2 日本における医療・医薬の経済評価分析の現状

中央大学経済学部教授 藤野 志朗

Cost-Benefit Study Groupで行った研究の報告から、日本におけるコスト／ベネフィット分析の利用の現状について説明したい。

表1 日本におけるCBA/CEAの例

Assessment Method / Analysis Method	CBA	CEA	Socio-economic Evaluation
Aggregate Estimation (including dynamic simulation)	Mass Examination for Stomach Cancer Mass Health Examination Program Stop Smoking and Stop Drinking (Maeda '79) * Vaccination against Hepatitis Type B (Fujino and others '88)		
Probability Model	Gastric Ulcer and Tagamet. and Selbex (Fujino and others '85) * Heart Disease and Beta Blocker ('88) Lower Respiratory Tract Infection and Tarivid ('88) Angina Pectoris and TTS Nitroglycerin (Fujino and others '88)	Coronary Heart Disease and Antihyperlipemic Therapy (Pravastatin) (Fujino and others '89)	
Econometric Model			Influence of Drug Treatment and Nutrition on Disease and Population Structure

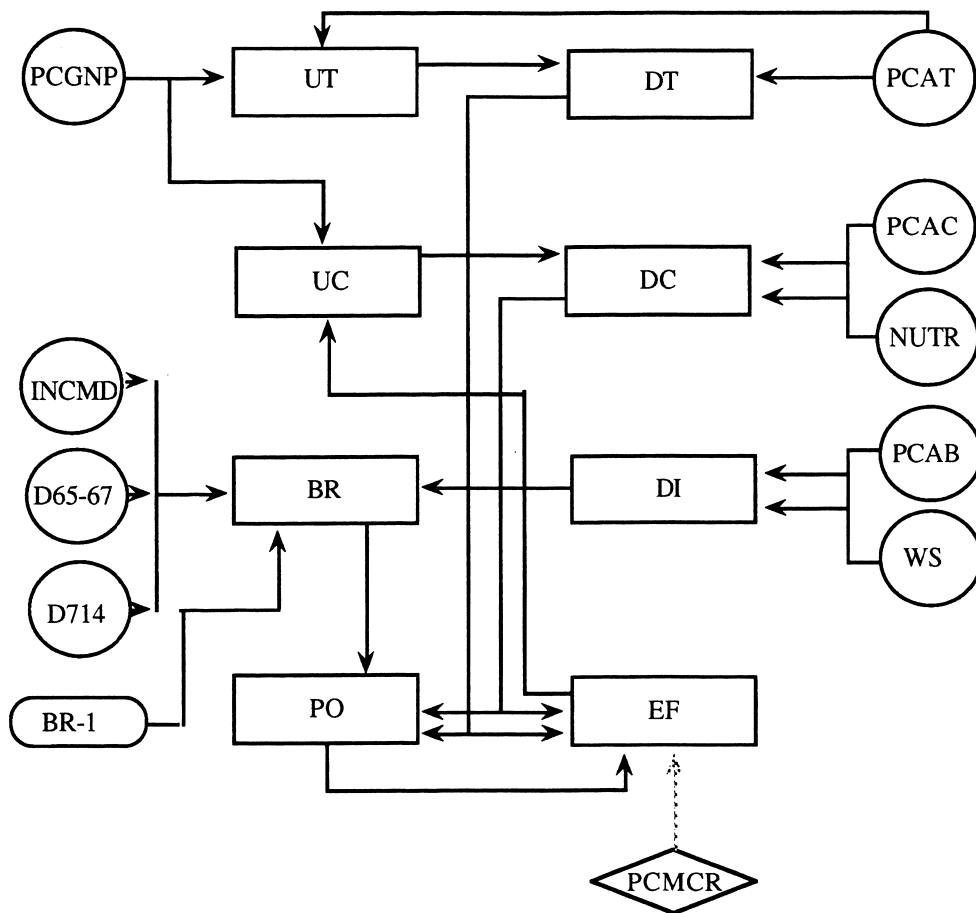
*同一報告書に記載

表1に日本における費用便益分析 (Cost-Benefit Analysis) および費用効果分析 (Cost-Effectiveness

Analysis) を行った例を挙げた。これは、医薬品だけにいえることではなく、医療技術全体あるいは Health Program 全体にいえることであるが、資源を有効に使うための評価に必要な分析である。これらの分析は欧米を中心に盛んに行われているが、最近日本でも厚生省がその必要性を認めている。また、いくつかのプロジェクトも組まれて分析が行なわれている (表1)。

CBA というのは、ある Health Program にかかった直接的、間接的 cost とそれによってどれだけの benefit があつたかを金銭換算、評価して、検討しているプログラムが有効であるかどうかを判断するものである。胃ガンの集団検診、集団健康診断、禁煙・禁酒、B型肝炎に対するワクチンの効果、胃潰瘍に対する薬物効果の比較、心臓病に対する β -遮断剤の効果、薬剤による下気道感染の治療、狭心症に対するニトログリセリン誘導体の効果などが検討されているが、B型肝炎に対するワクチン効果、胃潰瘍に対する薬物効果の比較、心臓病に対する β -遮断剤の効果、薬剤による下気道感染の治療、狭心症に対するニトログリセリン誘導体の効果は、藤野 group が実際に検討した例である。

図1 Flow Chart of Macroeconometric Model



CEA というのは、薬物療法による救命数、延命数、改善症例数などをコストと比較し、プログラムの良否を判断するものである。言い替えると、患者の Quality で調整した救命数を一単位改善するのにどれだけコストがかかるかを分析するものである。

この方法は日本ではまだ余り導入されておらず、藤野 group が実際に検討した冠動脈疾患に対する高脂血症治療剤の分析が初めてのケースと思われる。この分析では、救命効果と延命効果がどれくらいあるか

を調べており、患者の Quality of Life に完全に踏み込んでいるとはいえないが、CEA の最初の例である。

第3欄の Socio-economic Evaluation モデルは、個々の医薬品を離れて、医薬品全体を取り上げた場合に日本の社会にどのような効果を与えているであろうかという問題について分析したものである。

今回は、薬物療法が経済全体にどのような効果を持ちうるだろうかを20年間にわたって分析した、日本における薬物療法の効果に関するマクロ計量モデル：疾病と人口の構造変化とシミュレーション分析の結果について報告したい。

まず、この分析に用いたモデルのフローチャートを図1に示した。戦後の感染症のモデルには結核を、成人病モデルには循環器系疾患を代表として取り上げた。これらの疾患が経済成長あるいは薬物療法の改善の中でどのように変化していくか、それが経済全体の社会構造あるいは人口構造にどのような影響を及ぼしたかを検討した。図から、結核有病率 (UT) は一人当たり実質 GNP (PCGNP) および一人当たり実質抗結核薬生産額 (PCAT) の変数によって決まると考え、この2つの変数を用いた方程式を立てて、戦後20年間の推移を検討した。その結果、この式によって90%以上説明できることが分かった。

つぎに循環器系疾患の有病率 (UC) は生活水準の向上 (PCGNP)、平均余命の伸び (EF) によって増加すると考え、この2つの変数を用いた方程式を立てた。この方程式は決定係数が、 $\bar{R}^2 = 0.9873$ であり、ほぼ100%2つの変数によって UC の動きを説明できることが分かる。高齢化が進んで平均余命が伸び、我々の生活が豊かになると成人病等の疾病が増えると言える。

図の結核死亡率 (DT) は、結核疾病有病率 (UT) と相関があり、一人当たり実質抗結核薬生産額 (PCAT) と逆相関があると考えられる。この方程式は決定係数が0.9355 であり、これもかなり現実のデータに近い値を示すことが分かる。

循環器系疾患の死亡率 (DC) は、循環器系疾患有病率 (UC) と一人当たり実質循環器用薬生産額 (PCAC) および一人当たり一日栄養 (卵) 摂取量 (NUTR) を変数にとって方程式を立てた。栄養をどのように方程式に取り込むかは難しい問題であり、この研究では思い切って卵の消費量のみを指標にしている。これは将来、改善の余地があると考えている。この式の決定係数は0.8523 であり、他の式に比べてやや低い。

このように戦後の代表的な感染症と成人病の疾病をそれぞれ結核、循環器系疾患に代表させ、それらの疾病と死亡率が何によって説明できるかを検討した。

次に、平均余命について考察するためにまず出生率 (BR) に着目した。出生率を説明するためには乳児死亡率 (DI) を考慮に入れるべきであるが、これは一人当たり実質抗生物質生産額 (PCAB) とインフラストラクチャーの改善の指標として上水道普及率 (WS) を変数として採用し、方程式を立てた。この式は、日本の乳児死亡率の変動をかなりよく説明している ($\bar{R}^2 = 0.9949$)。

出生率は、乳児死亡率 (DI) 及び雇業者一人当たり実質雇業者所得の対前年変化率 (INCMD)、前年の出生率 (BR) 変数に丙午による出生率の人為的調整及び第2次ベビーブームによる変動分を調整した方程式を立てた。この式の決定係数は0.9763 で良いあてはまりを示している。

出生率、乳児死亡率、及び疾病構造の変化などが説明できると、これらの変数に支配される日本の高齢化の現状を方程式で表すことができる。老齢化指数を表す方程式の決定係数は0.9479 であった。

日本は世界一の平均余命を誇っているが、これは老齢化指数 (PO)、成人病型及び感染症型疾患の死亡率 (DC) と (DT) を変数にとり方程式を立てた。この式で平均余命の変動を99.8%説明することが分かった。

LIST OF STRUCTURAL EQUATIONS

(Estimation Period : 1956-1985)

- (1) $UT = 1.0898 - 1.1842 \cdot \log(PCAT) - 0.87232 \cdot PCGNP$
 (3.0732) (2.1594)
 $\bar{R}^2 = 0.8990, \quad S.E. = 0.4434, \quad D.W. = 1.8925$
- (2) $\log(UC) = -11.495 + 1.0621 \cdot \log(PCGNP) + 3.2702 \cdot \log(EF)$
 (6.1367) (1.8071)
 $\bar{R}^2 = 0.9873, \quad S.E. = 0.0835, \quad D.W. = 1.5954$
- (3) $DT = -11.358 + 4.5262 \cdot UT - 9.7995 \cdot \log(PCAT)$
 (3.4031) (3.5236)
 $\bar{R}^2 = 0.9355, \quad S.E. = 3.3187, \quad D.W. = 1.2702$
- (4) $\log(DC) = 4.9718 + 0.2270 \cdot \log(NUTR) - 0.61613 \cdot \log(ACUC)$
 (12.8480) (9.0747)
 $\bar{R}^2 = 0.8523, \quad S.E. = 0.02162, \quad D.W. = 1.9897$
- (5) $\log(DI) = 3.3494 - 0.2666 \cdot \log(PCAB) - 0.0091 \cdot WS$
 (16.4850) (5.6165)
 $\bar{R}^2 = 0.9949, \quad S.E. = 0.0438, \quad D.W. = 2.2380$
- (6) $\log(BR) = 0.4613 + 0.0291 \cdot \log(DI) + 0.00787 \cdot INCMD + 0.0862 \cdot D65$
 (2.6424) (3.6186) (3.4968)
 $-0.2755 \cdot D66 + 0.2947 \cdot D67 + 0.0408 \cdot D714 + 0.7854 \cdot \log(BR)$
 (11.0650) (9.7597) (2.4301) (13.0840)
 $\bar{R}^2 = 0.9763, \quad S.E. = 0.0237, \quad D.W. = 2.1872$
- (7) $PO = 90.4300 - 0.4471 \cdot BR - 0.6534 \cdot DT - 0.1622 \cdot DC$
 (1.6707) (13.3300) (3.7474)
 $\bar{R}^2 = 0.9479, \quad S.E. = 2.0213, \quad D.W. = 1.0495$
- (8) $EF = 82.6970 - 0.2206 \cdot DT - 0.0294 \cdot DC + 0.1238 \cdot PO$
 (18.2110) (6.7147) (7.5161)
 $\bar{R}^2 = 0.9978, \quad S.E. = 0.1786, \quad D.W. = 1.5744$
- (*) $LGTEF = \log((86.03 - EF)/EF) = -1.2590 - 0.011511 \cdot PCMCR$
 (18.56)
 $\bar{R}^2 = 0.908, \quad S.E. = 0.0449, \quad D.W. = 2.30$
 $\rho = 0.6855 \text{ (t-STAT. FOR } \rho = 4.59)$

また、我々は上記のモデルを使って、いろいろ条件を変えた場合のシミュレーションを行った。その結果、薬物療法が疾病構造や死亡率などに影響を与え、その結果人口構造に影響を与えることを示した。今後はこれらのシミュレーションを通して将来の予測も可能となろう。

かねてから医薬品の流通問題については批判、意見がいろいろあるが、その一つは医薬品の流通が複雑だということである。

厚生省薬務局の私的諮問機関である流通対策研究会が「医薬品の流通の現状と課題」(昭:57.6)というテーマで研究調査したときに医療用医薬品の流通経路および流量の図を作成した。この図も一見複雑に見えるが、ほぼ100%に近い医薬品がメーカーから一次卸しを通して医療機関に行くという流れを示しており、見た目ほど複雑ではない。

ただし、医薬品の特性として、疾患の種類が多いことに対応して種類が多く、卸は多種の医薬品の在庫を抱えねばならない。その結果、卸は多数のメーカーと取引をして医薬品の種類を確保しなければならない。また、医療機関も大病院から中小病院、診療所、薬局まであり、その事情も図に盛り込むために、流通が一見複雑に見える。しかしながら他の生鮮食料品などと比べて、流通経路は非常にシンプルと言える。

では、何が複雑かと言うと価格形成が挙げられる。医療用医薬品は昭和36年の国民皆保険制度の成立以来、ほぼ100%が医療保険制度のもとで使用され、制度の中に組み込まれている。健康保険制度は日本では昭和の初めに取り入れられた制度であるが、名実共に制度が整うのは昭和36年の国民皆保険による。現在、この医療保険制度の中で医薬品の価格は予め設定されている薬価基準により支払われている。

昭和25年に薬価基準が設定されたが、その当時は物価庁が基準を作っていた。それはメーカーの決めた価格表(建値)(小売価格=A価、卸売価格=B価、メーカーから卸に売る仕切り価格=C価)の小売価格から1割を引いた価格を薬価基準とするものであった。当時の価格体系では、小売価格を100とした場合に卸売価格は80になっていたという。従って、小売価格から1割引いた価格ということは卸売価格を1.12倍した価格でもある。昭和42年までこの考え方が続いていた。

また、29年に物価庁から厚生省に移管が行われたが、その際調査を拡大充実し、統計的手法を用いた市場の価格調査をしているが、その結果、物価庁が使っていた80%バルクラインと厚生省が調査結果により使おうとした90%バルクラインが全く同一であることが明らかとなり、以後90%バルクラインが踏襲されてきている。

このバルクラインには3つ公式があるが、従来使用されているのはオンラインと言われる方式で、市場価格を調査し、X軸に価格、Y軸に数量を列べて、数量で90%目に当たる価格を90%バルク値とする方法である。これは生産者の90%が生産可能な価格であり、生産量の少ない時に、生産量を確保するという意味合いがあった。

さらに昭和34年迄は6大都市と地方との価格地域差を設けていたが、これが撤廃され、B価に1.06の係数をかけて薬価基準を決定していた。この時もまだ、B価は生きていた。この係数は昭和40年には1.03にまで下げられている。

ところが、薬剤の医療費に占める比率が高くなり、薬剤の多用、薬漬け医療といった批判が起きてきた。事実、競争も激しくなり市場価格も価格建てより下がってきていた。そのため、行政当局としても薬剤の使用を抑えたいという意向もあり、昭和42年に大改正が行われた。この改革ではB価ベースの算定方式による薬価決定は廃止され、全て調査結果による90%バルクライン方式により薬価基準を決定した。同時に限定統一列記方式を採用し、同じ成分の銘柄は全て列記し、同一価格で扱われた。従って最初に開発をしたメーカーの薬剤と後発の薬剤が同等に扱われることになり、先発メーカーは市場価格を下げる後発薬剤に危機感を募らせた。

薬価基準の法的根拠は健康保険法の第43条-9に求めることができる。しかし診療報酬点数表の中、使用薬剤の購入価格は、別に厚生大臣が定めることになっている。使用薬剤の購入価格（薬価基準）は官報に公示されて初めてメーカー側も知ることになるが、官報で公示される購入価格は根拠が曖昧である。一般的には医療機関の購入価格であろうといわれている。これは、薬剤に関しては実費支弁の考え方であるといえる。流通面でのもう一つの問題に販売姿勢（メーカーの営業姿勢）が挙げられる。戦後生産性の向上、輸入の増加などにより、昭和20年代の後半にメーカーは医療機関に対して点数制のサービスを開始した。このサービスは販売価格の5%相当になり、しかも20年代後半から30年代前半はデパートの景品であったが、物が豊富になるにつれて現金化されるようになった。このような風潮は昭和38年には仙台事件と呼ばれる汚職事件を生み、以来点数制のサービスは廃止されるに至った。

ところが、この頃からメーカー、医療機関の双方に都合のよい添付商法が盛んになり、30年代の終わりから40年代にかけてこの方式が蔓延していった。更にこの傾向に拍車をかけたのが、昭和42年に厚生省から提出された「医薬品の製造承認等に関する基本方針」であった。この基本方針は有効性の再確認、国際レベルへの引き上げを目的に出されたものであったが、その際当時の企業課長から基本方針がでるまでに承認を得ていて未だ薬価基準に記載していない品目については今後も薬価基準に記載しないという行政指導があった。その結果、それまでは承認だけ得て市場に出していなかった配合剤や後続薬剤が43年に一斉に市場に出てきた。そのため業界の競争が一段と激化してしまい、危機感を募らせた武見医師会会長等の働きかけで昭和45年に業務局長名の添付廃止通知および保険局長名の添付実施医薬品の薬価基準削除通知が出された。

添付商法は昭和45年の通達を境に終焉し、薬価基準の算定根拠となっていたB価がなくなり、バルクラインによる直接算定になったことにより、価格建てを今後どうするかが問題であったが、薬価基準の法律上の建前は実費支弁である。従って価格体系は卸売価格=Bを薬価基準に合わせ、それに卸売マージンを5%程みて仕切価格とした。ところが価格競争が激しくなり、値引き競争の結果、卸の仕切価格よりも実際の取り引き価格の方が安くなってしまい、卸に対して値引き補償をしなければならなくなった。そのため、取引成立後に後引きで利益補償をするという商法に変化していった。つまり、まずメーカーが薬価基準あるいはそれに近い価格で仕切り価格を設定し卸に卸す。ところが値引き競争の結果、卸の仕入価格と医療機関への販売価格との逆ざやが拡大してしまうため、メーカーが月末に値引き補償することになる。現在の価格形成はこのような過程をたどるため、実際の医療機関で何がいくらで購入されているのかをメーカーは直接知ることができず、卸の報告を受けて初めて把握する状況にある。メーカーとしては、流通機構確保のために卸を支える必要があるために現在のような複雑な過程をたどることになってしまう。メーカーと卸の系列化の問題がよく出てくるが、医薬品業界の場合は系列化により特定のメーカーのシェアが高くなるとユーザーの要求に対応できなくなる。むしろ卸は複数のメーカーと上手につき合っ、多様な品目を確保する方が賢明といえる。

薬価改正の経緯をみると、実質診療報酬はかなり抑えられてきている。そのために医療機関の経営のしわ寄せが医薬品の購入価格に集まってしまう。また、医療機関ごとでの購入価格にはバラツキがあるため、医薬品の価格に対する信頼感がなくなっているのが実態である。

業界の競争は激しかったが、一行政においても第2次臨調の国民負担率はピーク時でも40%台半ばにすべしとの答申を受け、医療費の抑制策を打ち出した。その結果、昭和56年には平均18.6%という大巾な薬価引き下げがあり、それ以降平成2年までの10年間に約50%の引き下げが行われた。すなわち全ての医薬品が10年間で半値になったことになる。

この昭和56年の大巾薬価引き下げの際、業界はその対応に苦慮したが、その際の日本製薬工業協会、特に流通委員会の行動が独禁法違反とされ排除勧告を受けた。この審決の際、昭和58年に厚生省と公正取引委員会は「医療用医薬品の流通改善について」と題する共同声明を発表し、これを受けて業界は昭和60年には「医療用医薬品製造業公正競争規約」を策定、昨年からは流通改善と薬価算定方式の検討－バルクラインの廃止と加重平均の採用－が行われ、努力が実り始めている。また、日米構造協議に端を発し、平成3年1月には公正取引委員会が「流通・取引慣行に関する独占禁止法上の指針」を開示した。そのため、製薬企業各社は価格体系の変更を含め、流通・取引慣行の改善に一層の努力をしているところである。

すなわち、従来のメーカーによる医療機関の購入価格への関与をやめ、卸は自らの判断と責任で販売価格を決めることになったが、本年4月の薬価基準の改正を機会に従来の慣行から抜け出せるかどうか、今後の医薬品業界の流通問題の大きな分岐点になろうと思われる（H4.1.27）。

4-4 医薬品の安全性を科学するためのシステム作り

東京大学医学部助教授 松原 純子

1. 健康リスクに対処するために、リスクの発生源・環境・人間集団という3つの場で、健康リスクに関する情報を収集し、リスクを評価し、リスクを管理するための社会的意志決定に資する学際的情報を提供する作業がリスク科学である。人間の行動には常にベネフィット（便益）と、ある程度のリスク（望ましくないことが起こる可能性および不確実性）を伴うが、リスク問題に総合的科学的かつ積極的に対処しようとする哲学は未だ未成熟である。

従来、医薬品のもたらすリスクについては薬を製造する側での GLP（good laboratory practice）、GMP（good manufacturing practice）などの安全規制、1相から4相にわたる新薬評価臨床試験、薬を使用する臨床サイドでの RCT（Randomized control trial）が試みられてきたが、近年一般大衆という人間集団における薬剤のリスクとベネフィットを対象とする薬剤疫学（Pharmacoepidemiology）という新しい学問が台頭しつつある。欧米では薬剤の恩恵を受ける公衆の便益、および副作用などのリスクを被る患者の不利益を、冷静に評価するための社会的システムが作られようとしている。このような現状を以下に簡単に紹介したい。

2. GLP と GMP

1975年に米国製薬企業連合会（PMA）は自主規制 GLP 原案を制定、翌76年に最終ガイドラインが制定された。わが国でも1982年厚生省が GLP 基準を公表し、動物実験などの安全性試験の信頼性を高めるための遵守事項を定めた。薬品市場の国際化に伴い厚生省は原薬製造技術の高度化の中で、1993年に予定されている WHO の GMP 基準の改正に際し、日本の医薬品 GMP の改正に合わせて原薬 GMP の省令化を検討し始めた。現在企業が独自に実施している治験薬 GMP も近い将来、国の基準として制定するという。

3. 新薬の評価に関する臨床試験

第1相試験：新薬のヒトでの忍容性（副作用または中毒量）の推定と、分布代謝排泄を調べるため、少人数の健康な男性から安全を確かめつつ徐々に進める。

第2相試験：少数の選ばれた患者を対象として、薬の有効性と安全性を確認する。

第3相試験：一般臨床においてその薬の有用性を予測するための標本調査を行ない、薬の効能、用法、用量などを確定する。

第4相試験：市販後の医薬品の安全性の調査で、有効性や副作用の定量化と長期使用時の効果や副作用も調べる。

4. DDS（drug delivery system）

近年、薬物治療を有効かつ安全に行なうために、薬物の体内動態を制御して、作用部位に選択的かつ望ましい濃度-時間で薬剤が維持されるよう薬物送達システム（DDS）が開発されている。DDS で①薬剤の投与形態を工夫し、最適な血中濃度を得る（放出制御）、②新しい投与経路の開発と吸収障壁の克服および、③特定部位への選択的送達などの研究がなされている。これらは、活性が強く、作用の複雑な生理活性物質の安全な使用のために有効な手段となる。

5. RCT（無作為臨床試験）

医薬品や医療処置の臨床的治療効果を評価するための手段として、患者に特定の処置を無作為に割り付け、処置と効果の有無との関連を相対リスク（オッズ比）などで見る。最近では薬剤使用に関して meta analysis（過去に異なる施設でなされた RCT をまとめ総合的に解析する）が試みられ、少しでも患者側に役に立つ情報を得ようと努力がなされている。

6. 薬剤疫学

薬剤疫学は、疫学の方法論と臨床薬理学の知識をもった専門家の育成をめざす大学や研究機関、薬剤を開発販売する製薬企業体および一般人の薬害を防ぎ薬剤の認可や規制を行なう行政体の三者から、その発展が期待されている。国際的なイニシアティブとして International Medical/Benefit Risk Foundation (IMBRF) や Risk/Benefit Assessment of Drugs-Analysis and Response (RAD-AR、レーダー) があり、多くの企業体がサポートしている。

市販前の第3相試験ではどちらかというと薬剤の有効性を調べるのが主眼であったが、市販後の薬剤疫学研究（PMS）では薬剤の安全性（副作用）について調べるのが中心となる。米国で病院内副作用調査を行なった BCDSP（Boston Collaborative Drug Surveillance Program）は薬剤疫学の基礎となった。

医療従事者および患者から自発的に出された副作用の報告は、市販前に見い出せなかった副作用を市販後早期に警告するために有用であるが、データの信頼性に問題がある。日本でも PMS の適正な実施に関する基準が施行される。一方各国の医療保険制度のもつ広範なデータベースは、その被調査集団の大きさからいっても今後の薬剤疫学の有用なソースとなろう。

7. 将来の薬剤疫学

欧米では薬の副作用に関連したデータを組織化しようとしており、レーダーは日本でも薬剤疫学研究上の利用可能性を検討することを目的として、日本に存在する各種データベースの確認作業や情報交流を開始した。

これらの動きは過去のようなデータの非公式性を一掃する。そして薬剤のリスクと同時に薬剤のベネフィットについても研究を行ない、バランスある提言をすることが可能となる。薬剤の使用や規制が、政治的な独断的な圧力ではなく、科学的かつ現実的な強制によってなされる基盤としてリスク科学が役立つと思われる。

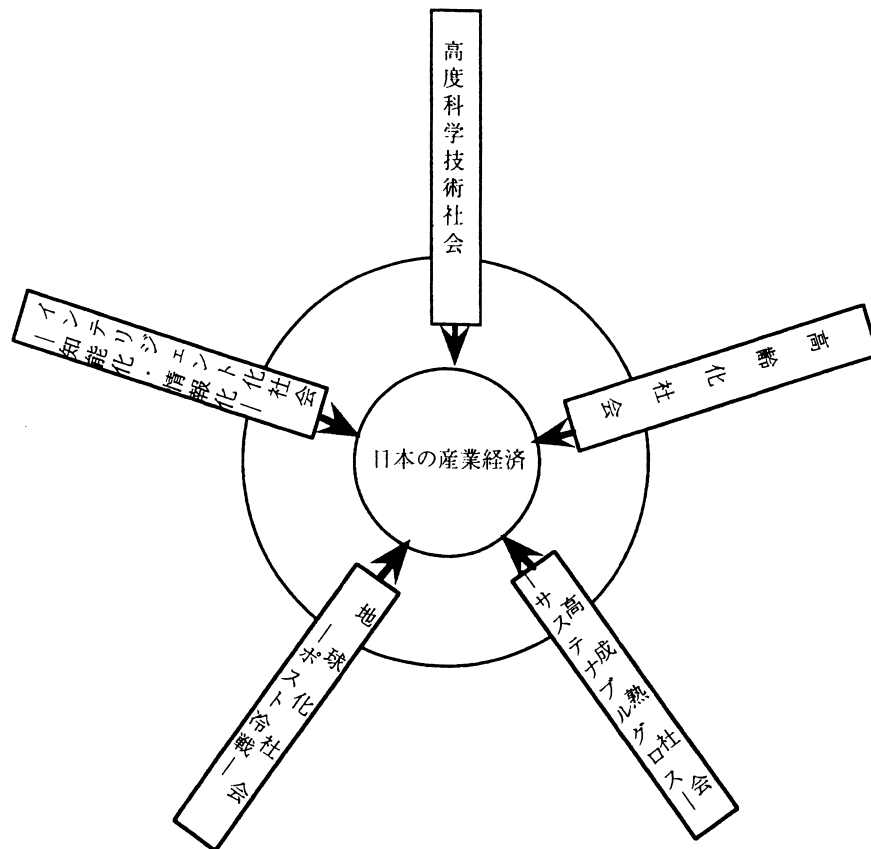
4-5 新しい医療・医薬開発と経済評価システムのあり方

早稲田大学教授 田村 貞雄

1. 日本の産業経済への衝撃と製薬産業の対応

現在の日本の産業経済は、図1で示してあるような多重的な諸衝撃を受け、激変化の状態にある。高齢化社会、高度科学技術社会、インテリジェント化社会—知能化・情報化—、地球化社会—ポスト冷戦—、高成熟社会—サステナブルグロース—の諸相からの衝撃がそれである。人口の動態的变化による少子社会の出現、分子生物学、大脳生理学の進歩の応用による社会システムの変容、マルチメディア、情報ハイウェイで示される情報革命の一層の進展、円高の衝撃で実感できるグローバルイゼーションと新秩序形成の必要性、経済と環境のバランスへの一層の高まりが、同時にわが国の産業経済に迫っている。

図1 日本の産業経済への衝撃



[科学技術（専門性）、価値選択（政治性）、自由経済（自由性）の融合のための組織作りの必要性]

産業活動は常に環境変化を予測しながら、リスクを背負って未来思考的に行動し、人間のよりよい生存条件の確保に貢献している。しかし、環境変化があまりにも多様で、あまりにも急激な場合、産業活動におけるこれまでの予測は大幅に狂い、したがって産業の負うリスクも耐え切れないぐらいに高くなる。そこで現在日本の産業におけるリストラクチャリングあるいはリエンジニアリングが、激変に対する適応という形でおこなわれている。

このような激変下において、製薬産業は現代の日本の産業経済への衝撃を他の業種の産業より一層強く受けることになる。というのは、製薬産業は、医療活動を媒介して産業活動の目的を達成する。したがって、製薬産業は産業活動への激変の衝撃だけでなく、医療活動への激変の衝撃を同時に受けることになる。高齢化社会、高度科学技術社会、インテリジェント化社会、地球化社会、高成熟社会の衝撃により、人類のよりよい生存の条件の確保に貢献する医療活動の方向と内容も激変下の状態にあり、このことが製薬産業を直撃することになる。そこで製薬産業は医療活動の激変の方向を見定め、たうえで、産業経済の激変への対応が必要となる。

現在、医療活動においては、現代社会における「生存革命」の事実を、医師会活動レベル、そして厚生行政活動レベルで認識し、医療・保健・福祉の総合的展開を目標として、技術集積の実践に向けて動き出している。このことにより、医療活動からの製薬産業へのニーズも大幅に変わることも予想されるから、製薬産業は、医療活動における変化の流れを読みながら、自己の産業のリストラクチャリング、あるいはリエンジニアリングに取り組むことにしたら良いと考える。

2. 日本の製薬産業の活動現状

現在、わが国の製薬企業数は1991年調べで、1,555社、そのうち主に医療用医薬品を製造している企業は455社、主に一般用医薬品を製造している企業は571社、両方を製造している企業は530社である。ちなみにアメリカは790社（1989年調べ）、西ドイツは1,000社（1990年調べ）である。表1は主要国の医薬品の市場規模を示している。

表1 主要国の医薬品の市場規模

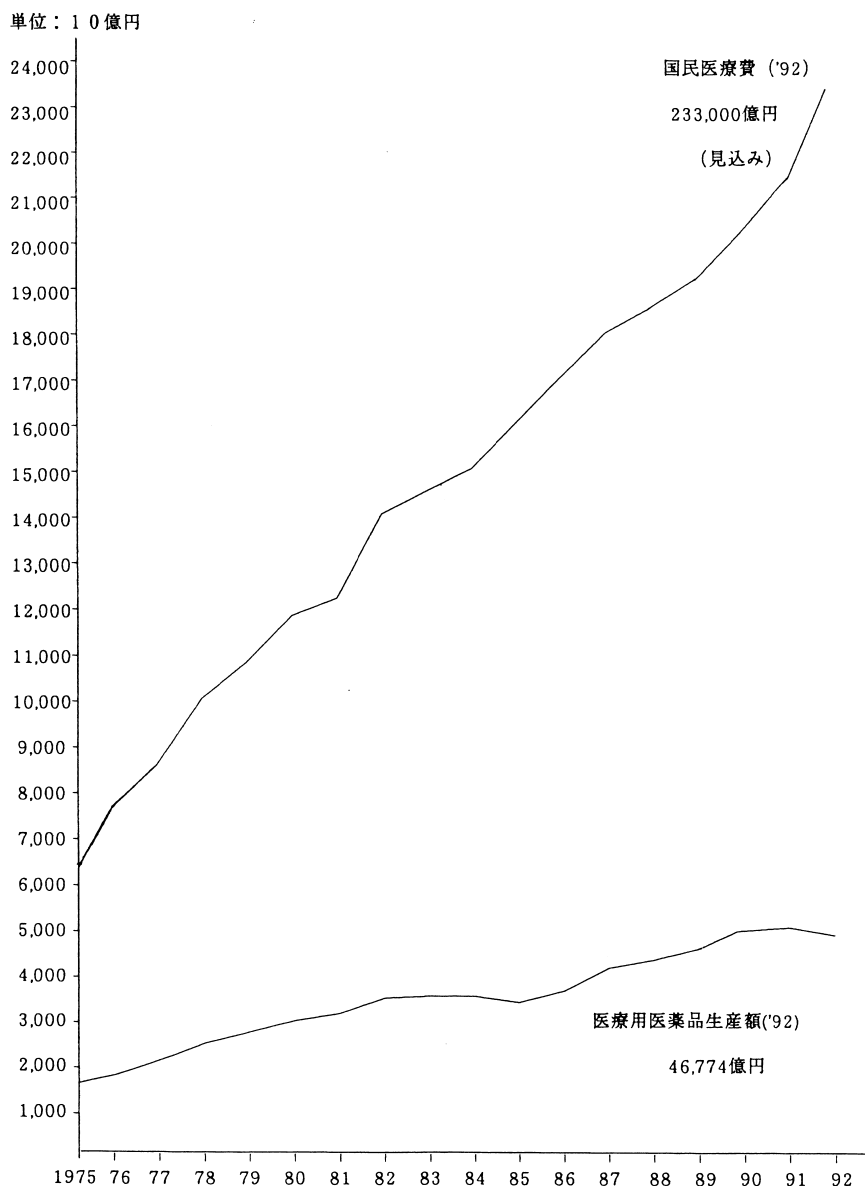
主要国	(単位：百万ポンド，%)							
	1989		1990		1991		1992	
国名	推定出荷	構成比	推定出荷	構成比	推定出荷	構成比	推定出荷	構成比
アメリカ	23,000	28.9	22,000	27.4	26,800	28.7	32,600	29.5
日本	16,000	20.1	15,000	18.7	17,400	18.6	19,900	18.0
西ドイツ (91-ドイツ)	6,400	8.0	6,400	8.0	7,200	7.7	9,500	8.6
フランス	5,800	7.3	6,100	7.6	6,500	7.0	8,200	7.4
イタリア	5,500	6.9	6,000	7.5	6,800	7.3	6,800	6.1
イギリス	2,500	3.1	2,800	3.5	3,100	3.3	3,600	3.3
スペイン	2,100	2.6	2,200	2.7	2,500	2.7	3,000	2.7
カナダ	2,000	2.5	1,800	2.2	2,200	2.4	2,400	2.2
韓国	1,200	1.5	1,100	1.4	N.A.		1,800	1.6
その他	15,100	19.0	16,800	20.9	20,900	22.4	22,800	20.6
世界合計	79,600	100.0	80,200	100.0	93,400	100.0	110,600	100.0

(資料：Scrip"Year Book" 1991 同1992 同1993 Glaxo Annual Report 1993;日本製薬工業協会編 DATA BOOK)

わが国は、1988年に約5兆円を越え、1992年には53,991億円（19,900百万ポンド）になると推定されている。わが国は、アメリカ（32,600百万ポンド）に続いて2番目に大きい市場規模を示している。

図2は、医療用医薬品生産額と国民医療費の年次推移を示している。1992年現在で医療用医薬品生産額の国民医療費におけるシェアは、約20%である。

図2 医療用医薬品生産額と国民医療費の年次推移



(日本製薬工業協会編 DATA BOOK)

表2は製薬産業の特徴を他産業との対比において示すために、知識・技術集約型企業の収益性比較を行ったものである。医薬品3社の総資本利益率、自己資本利益率、売上高利益率は、他産業のそれよりも概して高くなっていることが観察される。ちなみにアメリカについてみると例えばメルク社は、総資本利益率22.3%、自己資本利益率43.2%、売上高利益率は24.7%の高率になっている。

表2 知識・技術集約型企業の収益性比較

日本 1991年 (単位：百万円，%)

		売上高	経常利益	純利益	総資本利益率	自己資本利益率	売上高利益率
医薬品	武田	560,918	71,322	32,460	4.3	7.6	5.8
	三共	359,497	51,822	22,628	5.5	10.0	6.3
	藤沢	226,538	15,521	6,035	1.3	2.7	2.7
電気機器	松下	4,994,719	196,405	109,505	2.8	5.1	2.2
	日立	3,925,250	128,872	82,286	2.1	5.7	2.1
	東芝	3,185,061	70,725	42,425	1.2	4.1	1.3
自動車	トヨタ	8,940,898	357,862	200,862	3.3	5.2	2.2
	日産	4,270,523	87,755	54,191	1.5	3.3	1.3
	本田	2,911,044	66,936	32,566	2.2	4.5	1.1
通信機 電子機器	NEC	3,049,449	80,006	38,739	1.3	4.5	1.3
	富士通	2,434,073	40,007	34,099	1.2	3.6	1.4
	沖電気	585,591	1,280	1,418	0.2	0.8	0.2
精密機械	キヤノン	1,073,402	76,116	42,593	3.7	8.4	4.0
	リコー	672,695	7,643	4,866	0.7	1.5	0.7
	ミノルタ	215,591	-8,469	-25,776	-11.3	-30.7	-12.0

(資料：有価証券報告書；日本製薬工業協会編 DATA BOOK)

表3はわが国の産業別付加価値率を示している。1991年調べでは、付加価値率33.0%で全産業のトップの数値を示している。このことは調査企業数が34社であるということも関係している。

図3はわが国における産業別研究費の対売上高比率を示している。1991年においてみると医薬品全体で8.66%、製薬工業協会加入企業でみると12.35%の高率となっている。

ちなみにアメリカについてみてみると、1988年調べで医薬品全体で9%、PMA加盟企業でみると16.3%となっている。

表3 産業別付加価値率

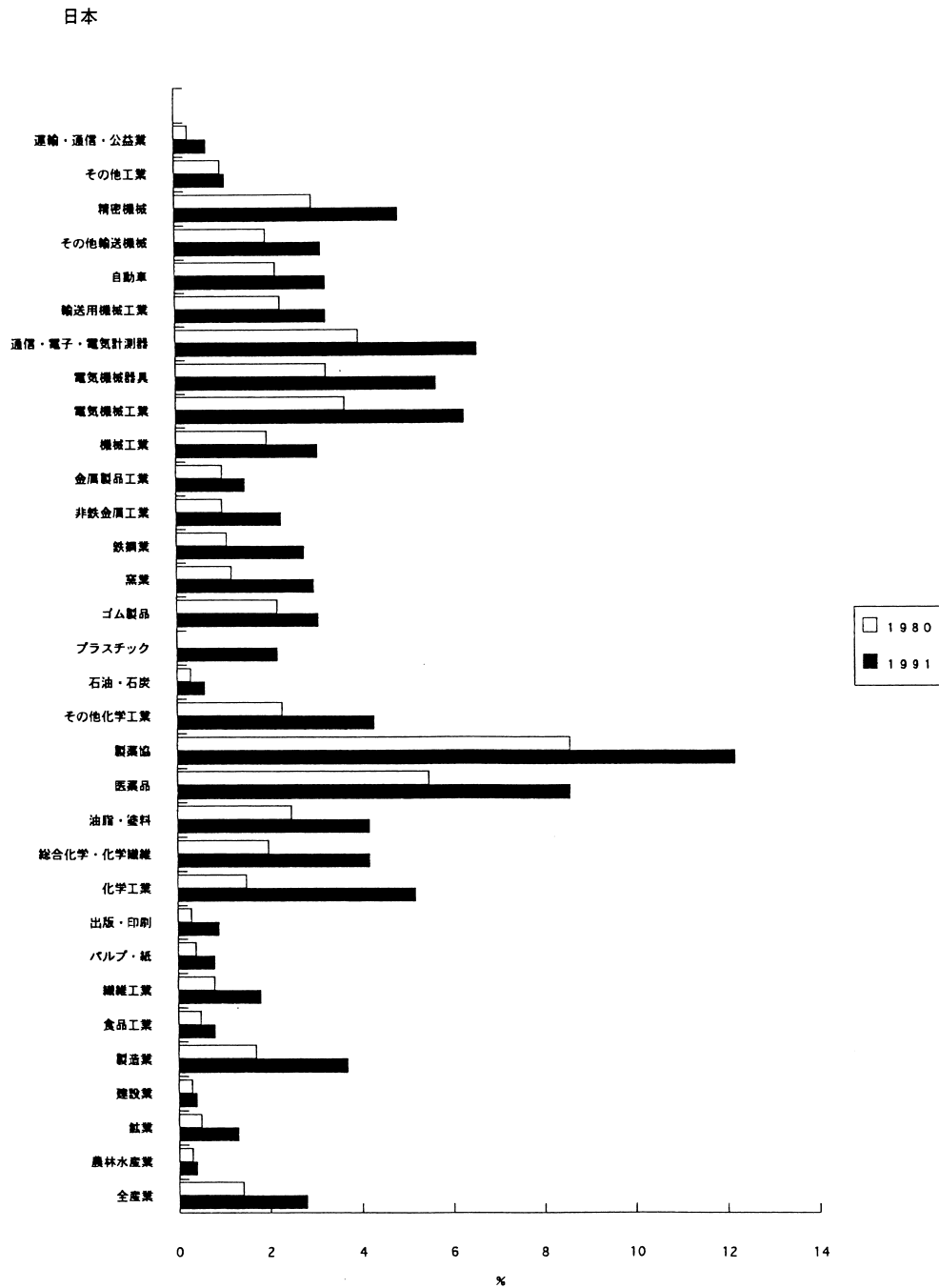
日本

産 業 別	1 9 8 0		1 9 9 1	
	調 査 企業数	付 加 価値率(%)	調 査 企業数	付 加 価値率(%)
製造業	1,014	20.4	1,053	20.2
食料品	85	17.7	91	18.1
繊維品	79	19.2	75	22.0
木材・木製品	5	10.7	—	—
紙パルプ	29	19.6	31	20.7
出版・印刷	8	21.7	9	20.3
化学工業	131	21.3	141	22.9
総合化学	5	15.9	6	19.2
有機化学工業	28	18.5	30	21.5
無機化学工業	30	20.7	33	19.2
油脂・石鹼・化粧品	9	18.7	11	17.8
塗料	15	16.1	16	19.1
医薬品	32	36.0	34	33.0
石油精製	10	4.7	11	8.6
ゴム製品	18	25.6	18	29.6
窯業・土石製品	61	24.6	56	22.7
鉄鋼	57	28.4	55	28.5
非鉄金属製品	37	15.1	36	18.3
金属製品	45	22.9	49	25.2
一般機械	148	26.8	157	23.8
電気機械器具	135	25.6	142	20.5
総合大手	4	29.6	—	—
コンピューター・電気	—	—	5	21.8
産業用電気機器	25	31.7	31	26.1
産業用通信機器	22	29.4	23	25.4
計器	9	39.1	11	33.0
電子機器部品	33	28.7	36	24.7
民生用電気機器	27	19.0	29	15.5
輸送用機械器具	94	17.7	102	16.3
自動車	10	16.9	10	13.6
自動車部品	55	24.3	61	23.5
精密機械器具	28	30.4	29	23.1
その他の製造業	44	23.1	32	24.6

(1985年版) (1992年版)

(資料：日本開発銀行「経営指標ハンドブック」；日本製薬工業協会編 DATA BOOK)

図3 産業別研究費の対売上高比率



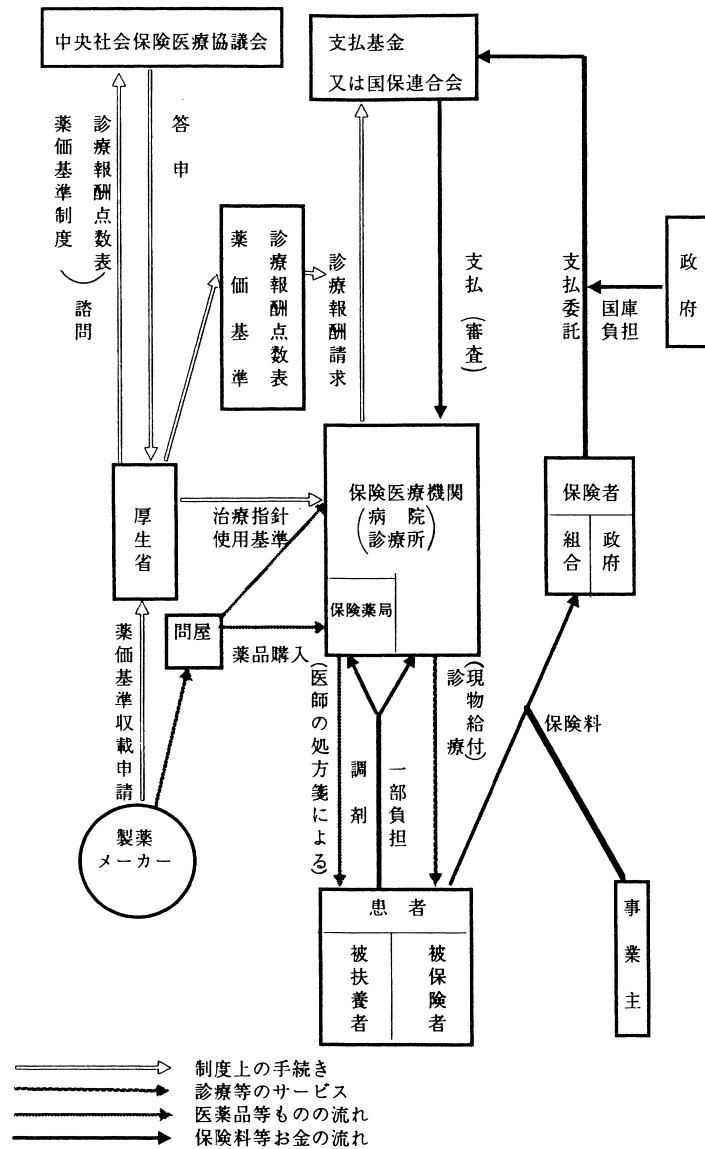
(日本製薬工業協会編 DATA BOOK)

このような高い比率の研究投資をしているにもかかわらず、図2で示したように国民医療費の伸びに追いつかず、その比率は漸減しているという事実が観察されている。また新薬開発までに必要な年数が伸びたこととそれに必要とされる資金額も大きくなってきたことも観察されている。製薬産業は曲り角に来ているということができよう。

3. 財政主導の薬価基準制度の問題点

図4はわが国の医療保険の仕組みにおける薬価基準（社会保険診療に使用された医薬品に対して支払われる公定価格値）の仕組みを示している。

図4 わが国の医療保険の仕組みと薬価基準

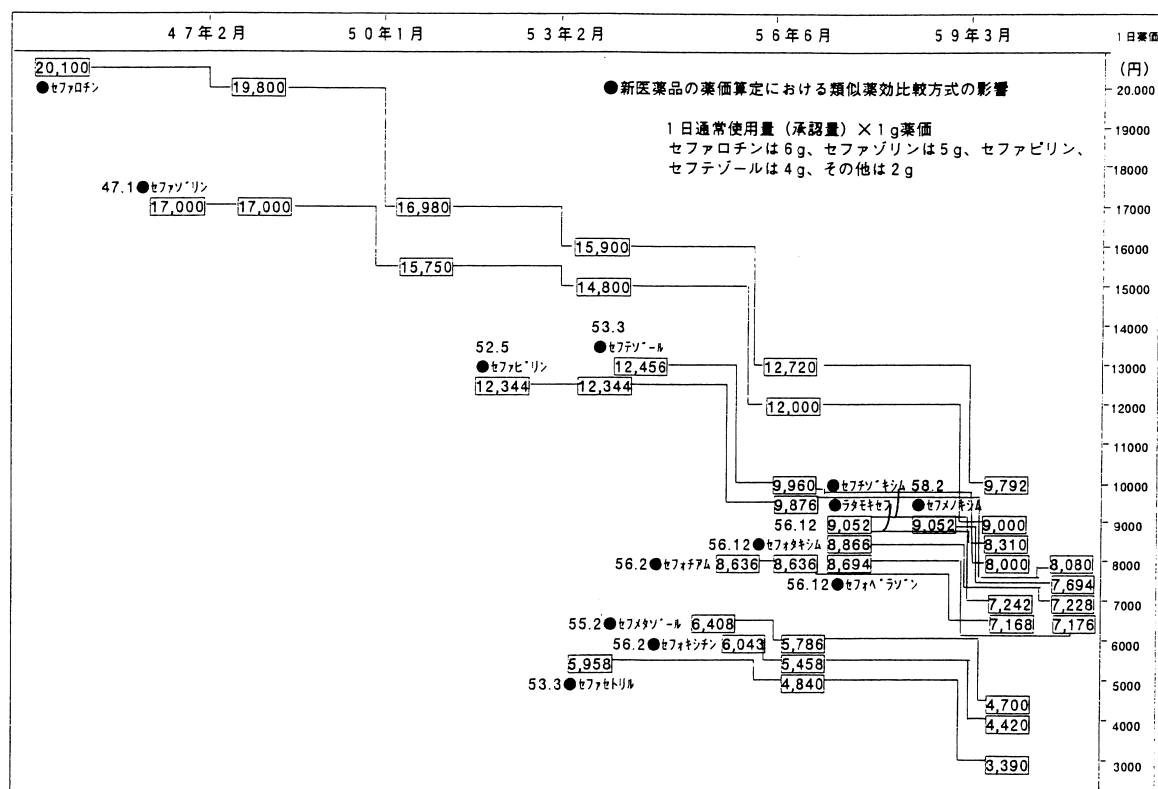


(日本製薬工業協会編 DATA BOOK)

薬価基準は厚生大臣の中央社会保険医療協議会への諮問により、協議会により決定されるのであるが、この際、医薬品の医療活動の成果、また新薬開発の努力が十分に理解された上での協議であるとはいいたい。医療保険の支払いにおける国庫負担をする政府（とくに大蔵省）の財政コントロールの視点によって中央社会保険医療協議会の診療報酬と薬価基準の大枠が決められてきたと言っても過言ではないである

う。図5は新薬開発と薬価基準の推移を示したものである。新医薬品の薬価は原則として類似薬効比較方式で算定される。この方式では、新医薬品の薬価は類似薬の薬価に影響されることになる。また独創性が高く画期的な新医薬品の価格評価は不十分となる。また一方類似薬の薬価は、薬価改訂の度に下落しており、新医薬品の薬価はこの下落した薬価との比較になるため、上述したように研究開発費の高騰の事実に対し、新医薬品の薬価は傾向的に低くなるという結果が観察されている。

図5 新医薬品の薬価算定における類似薬効比較方式の影響



(日本製薬団体連合会 保険薬価研究会、1984；
山田裕久「製薬企業における新薬研究開発について」生存科学Vol.3, No. 1より)

したがって、優れた新医薬品の研究開発を促進するには、医薬品の医療活動における成果の評価の仕方の検討を基盤として、現在よりも機動的な価格システムの採用を可能にするような経済評価制度の確立が必要とされる。この場合ナショナルミニマムの社会保障給付の福祉概念に基づく医療保障観から脱皮して、「生存革命」のもとで人間の生存を保障するという発想の転換が必要とされる。つまり財政によって人間の生存がふりまわされるのではなく、人間のよりよい生存条件の確保の為に、人間が財政を適切にコントロールしていくことが可能となる経済評価制度の確立がのぞまれるのである。

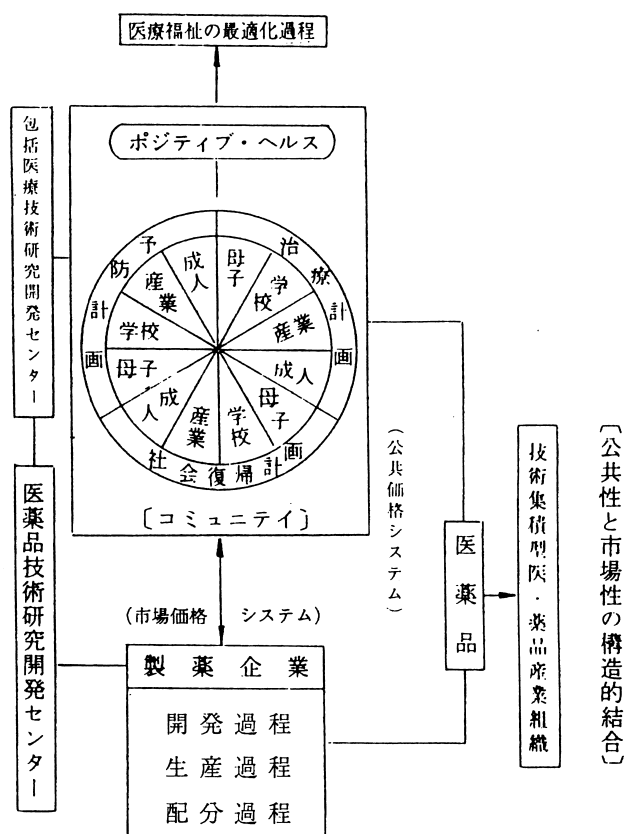
4. 市場主導のコスト・ベネフィット評価の問題点と新しい価格システム形成の要点

わが国の現行医療保険における薬価基準制度は、戦後わが国の産業活動に採用された統制価格制度を応用したものであり、これは本来的に柔軟性、機動性を欠いた硬直的な価格制度として特徴づけられる。だからといって、180度発想の転換を行って、アメリカ型の市場主導のコスト・ベネフィット分析による評価方式の採用も問題である。市場価格システムは、消費価値の極大化という経済価値論の実践のもとで、資源の効率的利用をはかることを善とする経済評価システムを特徴としている。この特徴を受けて、このシステムは消費者主権の経済とも呼ばれている。ここでは貯蓄は将来の消費の定義のもとで異時点間における消費欲望の極大化という形で処理される。現在と将来の欲望の時間選好率が利子率を形成する。アメリカにおける公共的意志決定における効率的で客観的根拠としてのコスト・ベネフィット分析は、将来費用と共に将来便益を現在価値化するのに上述の内容の利子率をその指標として利用する。したがって市場価格システムで解決できない公共的意志決定において、個人の合理的行動の仮説としての、消費価値の極大化行動の系としての時間選好率である利子率が用いられることになる。教育をはじめここで考察の対象となっている医療活動の成果は、もちろん一回限りの消費的財としてではなく、その効果の評価が長期的な期間にわたる投資的財としての特徴を持っている。しかし長期的な投資効果を評価するのに、利子率を指標として用いるのでは、経済価値論にもとづく健康投資評価ということになり、生存保障としての視点からの医療活動の成果の評価としての健康投資とは異なる内容のものとなる。医療・保健・福祉の統合としての医療活動を健康投資として考える場合は、通常の経済財とは異なり次のような特性をもっていることに留意しなければならない。

- (1) 生物特性（特殊倫理性）
- (2) 地域性（個別特性）
- (3) 公共性
- (4) 不確実性
- (5) 包括性
- (6) 継続性

健康投資をこのような特性をもつものとしてとらえる場合、消費価値の異時間の極大化行動の仮説を前提として、その活動を市場経済システムに任せる時はいわゆる「市場の失敗」が生ずることが経験的に明らかにされている。現在アメリカにおいて、医療保険に入っていない労働者の数が約3,700万人存在しているといわれ、医療保障の社会保障化を試みて努力していることはその例の一つである。また医療活動においては必要とされているのに、採算上の理由から製薬産業によって生産されない医薬品の出現が他の例である。ここでは健康価値の評価システムの基盤形成のもとで新しい社会技術の開発が必要とされるのである。われわれはこのような社会技術のもとで、新しい医薬品の価格システムを構築しなければならないと考える。この場合、製薬産業が開発・生産する医薬品は医師により、医療過程において適切に使用されてはじめて価値を生み出すこと、そして、医薬品は人間の生命と直接関連する生命関連財（生物特性、公共性）としての特徴をもっていることの理解が必要とされる。医薬品をこのように考えると製薬産業が開発・生産する医薬品は、他産業との競争のもとでの市場経済システムの網の目をくぐるのであるが、医師という専門家の選択により医療過程に投与される医薬品は、商品としての特性は除去された生命直接関連財としての二面性をもつことが分かる。ここに医薬品の価格システム形成の困難さが見い出される。そこで医薬品の価格システムは、市場価格システムを内包する公共価格システムとしての特徴を持つことができる。

図6 技術集積型医・薬品産業組織の構図



以上において説明した市場価格システムを内包する公共価格システムの特徴を図解して示したのが図6である。同図では公共性と市場性を構造的に結合した技術集積型医・薬品産業組織の構図が描かれている。製薬産業は、開発・生産・流通には、市場価格システムの作用を受け、他方医薬品として、医療に投入される側面において、公共価格システムの作用を受けることになる。この場合我々は医療活動を「生存革命」にもとづく医療・保健・福祉の総合の内容でとらえる。すなわち、ポジティブヘルス達成を目標とする医療福祉の最適化過程がそれである。ここでは予防・治療・社会復帰計画の包括医療の特徴のもとで母子保健、学校保健、産業保健のライフサイクルの実践のもとで考えられている。このような包括的でライフサイクルを通じた医療活動を考える場合、高度科学技術社会の特徴を医療活動に取り入れるためには、国家的な巨大な医療技術研究開発センターの組織化が必要とされるし、またこのような内容における医療活動のニーズに対応する製薬産業活動を支援するために、上記の医療技術研究開発センターと結びついた医薬品技術研究開発センターの組織化が必要とされる。われわれはポジティブヘルスの開発に貢献する製薬産業と、それを支援する医療・医薬品技術研究開発センターの組織と医師会活動を中心とする地域包括医療組織を合わせて、技術集積型医・薬品産業組織と呼んでいる。製薬産業がこのような技術集積型医・薬品産業組織化に向けてリストラクチャリングを行えば、図1で示した現代の産業経済への衝撃をあらわす、高齢化社会、高度科学技術社会、インテリジェント化社会、地球化社会、高成熟社会からの衝撃に適応が可能になると考える。

5. 新しい医薬開発の経済評価の一モデル

われわれは財政主導でもなく、市場主導でもない、新しい医薬開発の経済評価のシステム・モデルを、

前節で説明した、技術集積型医・薬品産業組織体を基盤として構成した。ここでは、人間生活のライフサイクルを通した目標を、武見太郎、熊谷洋が主唱する生存福祉の最適化過程でとらえる。そしてこの生存福祉の最適化過程を日本の地域包括医療システムの実践によるポジティブヘルス開発を目標とする医療福祉の最適化過程を実証的基盤として考える。このシステムは、図7の右上に示されている。医療福祉の最適化過程において不可欠な包括医療技術研究開発センターと医薬品技術研究開発センターの内容は左側上・下に示されている。この両研究開発センターは、武見、熊谷によって構想され、粕谷を委員長とする医薬問題研究会で検討されたものである。

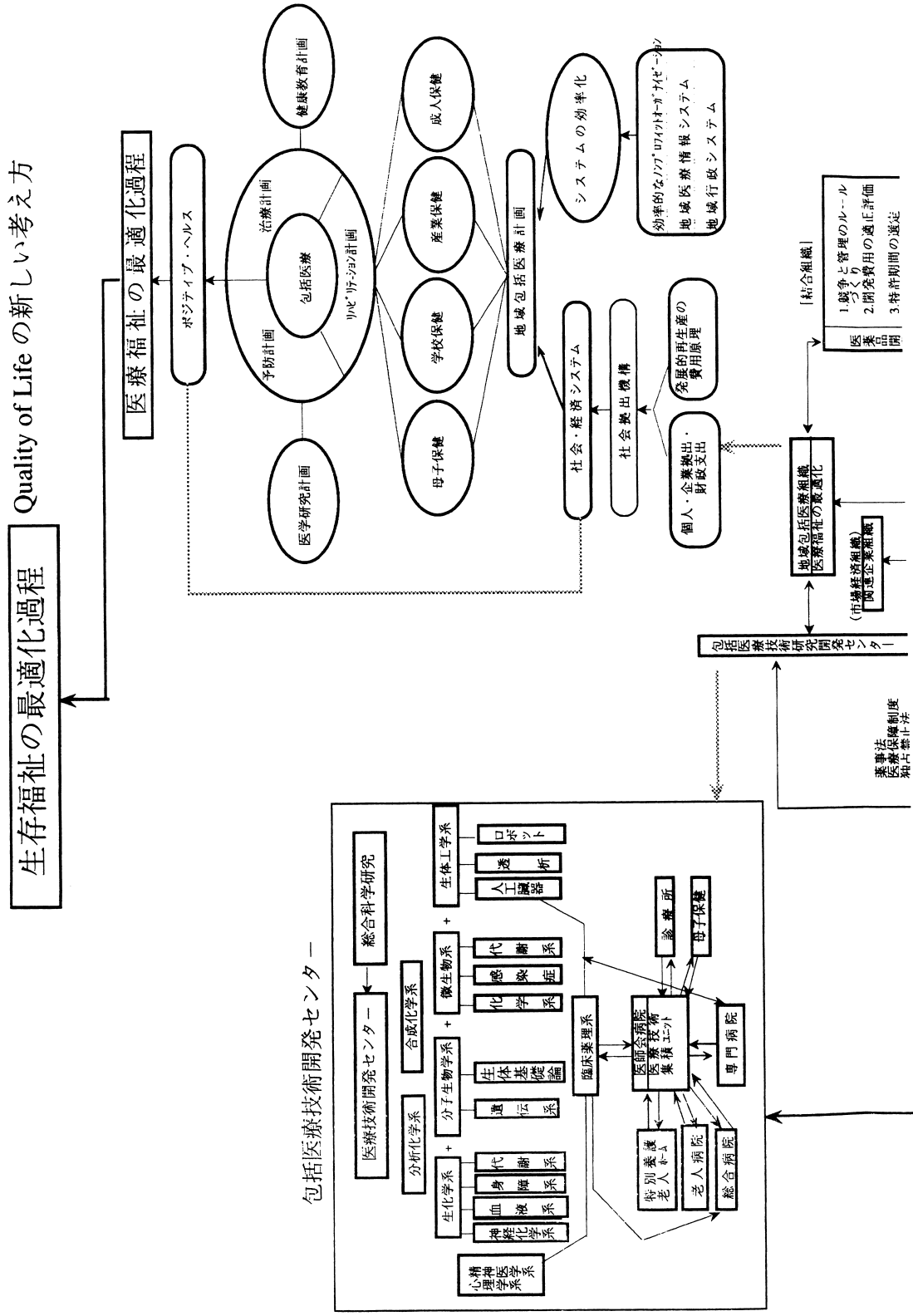
次にこのシステム・モデルにおける行政組織の役割についていえば、医療福祉の最適化過程の特徴により、地域主権的中央制御の行政組織づくりが必要とされる。医療・保健・福祉の総合的実践は地域を基幹として行なわれるということがその理由である。そして行政組織は、中央制御の機能のところで、上述の両研究開発センターの組織化の支援、薬事法、医療保障制度、独占禁止法の新しい運用を行なうと共に、医療福祉・医薬品の開発と配分を調整する医薬品開発評価委員会の組織化を支援しなければならない。この委員会は、包括医療実践者代表、医療・医薬品技術研究開発センター研究員、行政代表、製薬企業組織代表、関連科学学会代表により構成され、1. 競争と管理のルール、2. 開発費用の評価、3. 特許期間の選定、4. 再評価方法の決定（流通過程の整備の問題も含む）、5. 公共性があり伸縮的な価格システムの形成と裁定、6. 税制、補助金、etc.の機能を果たすことが考えられている。

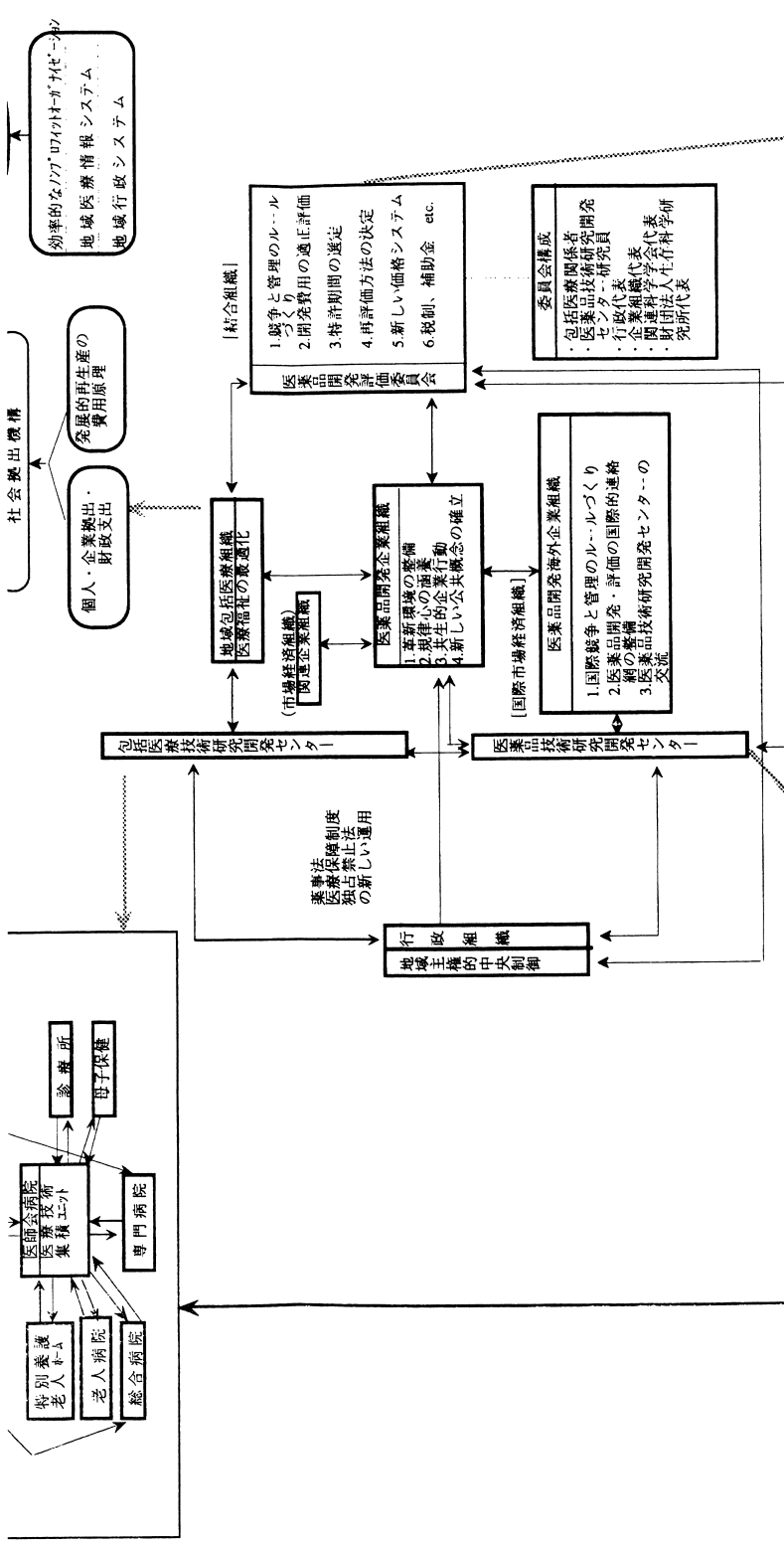
また、医薬品開発企業組織は、1. 継続的自己革新の実践のもとで革新環境を整備し、2. 規律心の涵養に努め、国内的国際的に共生的企業行動を実践し、新しい公共概念の確立を図り、多種産業の企業行動をリードする必要がある。これは技術集積型医・薬品産業組織体の中で地域包括医療組織と連携して、実

とでの行動、3. 医薬品技術研究開発センターとの交流を行ない、日本の医薬品開発企業組織と競争し、また協調し地域主権的中央制御のグローバルシステムづくりに貢献しなければならないと考える。このようなシステム形成での医薬品の開発と配分が行なわれれば、現在、観察されているような日・米・欧の医薬品の開発と流通をめぐる摩擦の問題は、発展的に解消されることになる。

以上において説明した公共性と市場性の構造的結合を特徴とする技術集積型医・薬品産業組織体を基盤とする経済評価システム形成においては、健康価値評価による健康投資の実践の過程評価が重要となる。この健康投資の過程評価は、医療福祉の最適化過程の実践結果のデータにもとづいて、医薬品開発評価委員会が行なうことになる。このような医療福祉の最適化過程における過程評価の中で医薬品の貢献度が評価されることになる。そして医薬品開発評価委員会は、このほか競争と協調のルールづくり（国内的・国際的）、医薬品の特許期間の決定、再評価の方法の決定、租税、補助金等の経済評価の枠組みづくりを行なう。医薬品開発評価委員会のこのような機能を現在の社会保険中央医療議会では果たすことは出来ないし、また市場裁定の機能を超えるものであると考える。疾病治療中心の財政コントロール、あるいは市場中心主義による医療システムの形成から、生存福祉に貢献する医療福祉の達成(ポジティブヘルスの達成)を目標として、医薬品の開発の経済評価システムの形成を考える場合、図7で示したようなシステムモデルの形成と実践が必要とされるのである。このことによって、「生存革命」に見合った製薬産業のリストラチャリングが可能になると考える。ここでは医薬品開発評価委員会は、新しい医薬品開発の経済評価システムにおけるホメオスタシス形成の「社会的接着分子」として特徴づけられる。

図7 技術集積型医・薬品産業組織の形成と経済評価システムのあり方

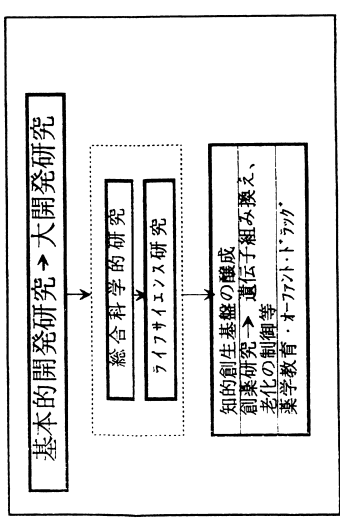


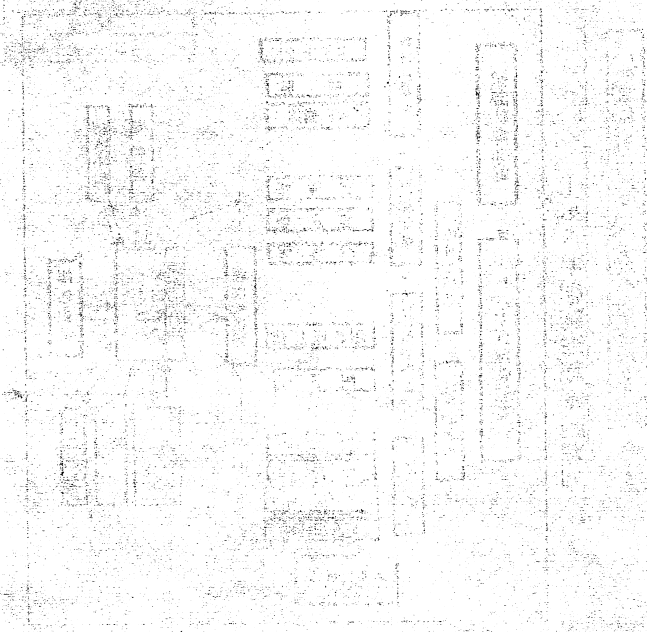
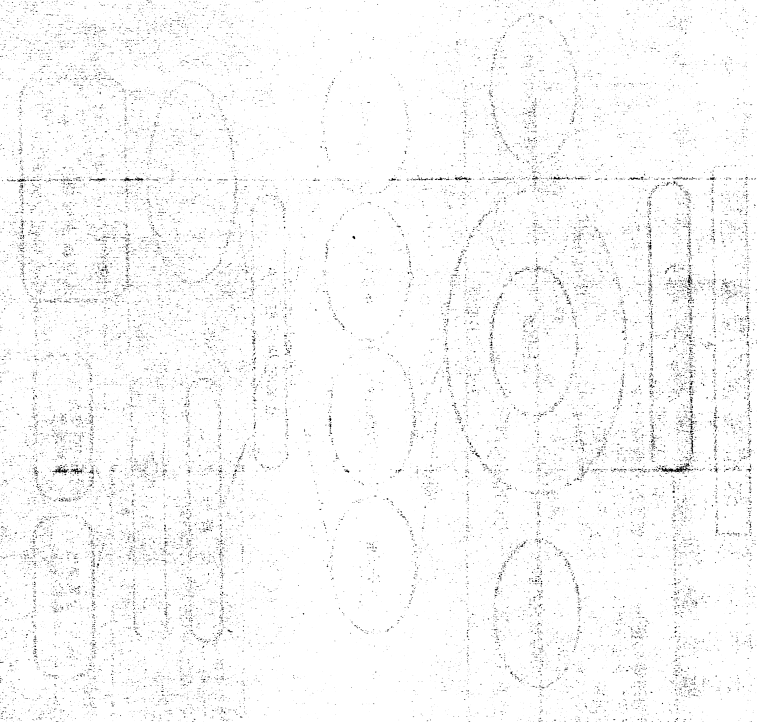


資本主義経済の流れ

時間項目	生成・発展期の自由経済	成熟期の自由経済	新しい発展期の自由経済
システムの特徴	市場システムの活用 安価な政府 均衡財政 救貧法、慈善的福祉 (自由権の獲得) (自然淘汰的生存)	市場システムの制限 ニュー・ Deal政策(ケネディ) 福祉国家政策(ケネディ) 指示的経済計画(フランス) (社会権の獲得) (社会的生存)	健康投資評価の確立 公共システムと市場システムの統合 新しい価格システムと社会拠出 機構 (行・和ボク・を越えて) (文化的生存)
経済思想	A. スミス J. S. ミル A. マーシャル V. パレト	J. M. ケインズ W. ビバリー W. レオンティエフ P. A. サムエルソン	武見 太郎 G. ミューラー K. E. ボーグ・イング

医薬品技術研究開発センター





6. むすびにかえて

—製薬産業は「変革の時代」にリーダーシップを—

社会主義経済の経済評価システムは、人間の生理に耐えうるものでなかったことにより崩壊し、資本主義経済の経済評価システムは、人間生理の脳における旧皮質の増殖の面に焦点を合わせすぎることによって、数多くの失敗を経験している。人間は文化をコントロールすることによって、脳における新皮質の代謝的形成を行い、変革に選択的に対応しうるアダプタビリティ(Adaptability)を高めている。製薬産業は未来志向的に継続的自己革新の実践を世の常とする場に身を置いている。また、自己のアウトプットが医師会活動による地域包括医療活動のアウトプットの構成要素であるという場に身を置いていることにより、人間の進化を求めての競争的行動と公共的行動の同時実践が産業の中では一番取りやすい環境にあるといえることができる。

そこで製薬産業は公共的評価システムと市場的評価システムの融合を目指す技術集積型医・薬品産業組織体の形成と円滑な運営においてリーダーシップを発揮するのに最短距離にいると考えるのは無理であろうか。製薬産業は医師会活動と共働して、市民（地域・国家・世界）に訴え、そして行政に働きかけ、医薬品の開発と配分（流通）におけるホメオスタシスの「社会的接着分子」としての機能を持つ、医薬品開発評価委員会の組織化に積極的に貢献する責務を持っていると考える。現在、手に入れている利益は、過去における時代を先取りしたリーダーシップの発揮の結果であることを理解し、現在は又あらたに「生存革命」時代に適応できる産業活動をリードし、自己の生存を確かなものとするとともに、われわれ学問の場の論理に、実践による実証を提供していただきたい。製薬産業は、冒頭で示した高齢化社会、高度科学技術社会、インテリジェント化社会、地球化社会、高成熟社会という諸相からの衝撃を同時に耐えうる新しい組織づくりが可能という恵まれた環境に身を置く産業であるということを結びの言葉としたい。

【5】 むすび

星薬科大学学長・当研究会委員長 粕谷 豊

生存と医療・医薬開発をテーマとして医薬問題研究会がスタートしたのは平成2年8月であったが、以後3年間にわたる研究発表の要旨を収録したものが本冊子である。

より優れた医薬品を速やかに医療の場に提供するためには、どのような評価体制、開発機能、未来社会への対応が必要であるかを中心に検討を進めてきた。当初計画した課題をすべてカバーすることはできなかったが、一応のまとめをすることとした。

この間、平成4年7月良質な医療を適切に供給するために、第2次医療法改正がおこなわれた。医療施設機能の体系化、医療の担い手を明記したチームによる患者中心の医療の実施、地域包括医療体制の確立などがうたわれている。

このような医療の改革を推進するためにも、すぐれた医薬品が効率的かつ適正に使用されることが必要であり、そのための医療体制、有効性・安全性のチェック機構、医薬品情報ネットワークの整備などについても今後の研究課題としたい。

医薬問題研究会小冊子

生存と医療・医薬開発

—人類のよりよい生存のための医薬品のあるべき姿を求めて—

平成6年8月20日

発行 財団法人 生存科学研究所

印刷 株式会社 行人社