

RAD-AR (レーダー) ってな～に?

RAD-AR (Risk/benefit Assessment of Drugs-Analysis and Responseの略称) 活動とは、医薬品が本質的に持っているリスク(好ましくない作用など)とベネフィット(効能・効果や経済的便益など)を科学的に検証して分析を行い、その成果をもとにして社会に正しい情報を提供し、医薬品の適正使用を推進すると共に、患者の利益に貢献する一連の活動を意味します。

日本RAD-AR協議会(RAD-AR Council, Japan: RCJ)は、わが国におけるRAD-AR活動の発展を図るために、国内の主要研究開発指向型製薬企業によって1989年5月に結成された団体です。医学・医療・薬学・経済・統計など、各領域の専門家ならびに行政当局やジャーナリズムの協力を得て、薬剤疫学など医薬品の評価に関する研究から医薬品情報システムの研究、さらに医療担当者と患者とのコミュニケーションの改善に資する情報提供に関する研究等、幅広い活動を行っています。

当協議会は創設当時、まったく知られていなかった「薬剤疫学」Pharmacoepidemiologyが、近い将来医療の重要な分野になると予測し、日本にそれを導入して、その進展を図ることを基本事業の一つに選びました。さらにいま一つ、インフォームド・コンセント時代を迎え、医薬品情報の正しいあり方を開発するというテーマも基本事業に組み込みました。

医薬品を創製・開発し、医療の場に提供している製薬企業としては、最新の科学を駆使して、自らそれら医薬品のベネフィットとリスクを検証し、安全性を最大に高めつつ、社会に正しい情報を提供し続ける基本的な義務があるという認識のもとに、自主的にRAD-AR活動を推進していくべきであり、そういう活動のなかに当協議会の存在意義があると考えております。従って、当協議会の通称も「くすりのリスク・ベネフィットを検証する会」としています。

編集後記 当協議会は「くすりのリスク・ベネフィットを検証する会」を通称として掲げている。リスクとベネフィットは、言わば表裏一体をなすものであり、人生そのものが、リスクとベネフィットを天秤にかけて日々過ごしていると言えないこともない。

もちろん、人々が望むものはベネフィットであり、リスクはなるべく避けたいのが人情であろうが、ベネフィットを得る過程でリスクも避けて通れないものである。しかし、そのリスクは人類の英知により極小化していくことは可能である。

本号では、薬剤疫学国際会議(ICPE)の報告がメイ

ンの記事となっている。薬剤疫学は医薬品のベネフィットとリスクを検証する有力な手法であることに間違いはないと考えられるが、そのためには必要とされる基盤の整備(信頼に足るデータベースの構築等)が求められている。しかし、ICPEへの日本からの参加状況を見ても、日本での薬剤疫学への認識はまだまだといえる。当協議会としては、この分野でのさらなる活動に注力し、その存在意義を高めていくとともに、そのような活動を通じて医薬品の適正使用に資することが、21世紀の医薬品産業の社会的評価を向上させることにつながるのではないかと期待している。(S)

RAD-AR News

Volume 10, No.4 (Series No.35)

発行日: 1999年11月

発行: 日本RAD-AR協議会

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町4-2 第23中央ビル5F

Tel: 03 (3663) 8891 Fax: 03 (3663) 8895 ホームページ <http://www.rad-ar.or.jp/>

制作: (株) ファーマ インターナショナル

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-31-1

浜町センタービル9F

Tel: 03 (3663) 5358 Fax: 03 (3663) 5975

RAD-AR活動をささえる加盟社

(五十音順)

エーザイ株式会社 大塚製薬株式会社 小野薬品工業株式会社 キッセイ薬品工業株式会社 協和発酵工業株式会社 興和株式会社 三共株式会社 塩野義製薬株式会社
住友製薬株式会社 ゼリア新薬工業株式会社 第一製薬株式会社 大正製薬株式会社 大日本製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 田辺製薬株式会社 中外製薬株式会社
日本シエリング株式会社 日本新薬株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 日本ロシュ株式会社 ノバルティス ファーマ株式会社
ノボルディスクファーマ株式会社 バイエル薬品株式会社 萬有製薬株式会社 ファイザー製薬株式会社 ファルマシア・アップジョン株式会社
藤沢薬品工業株式会社 ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社 明治製薬株式会社 持田製薬株式会社 山之内製薬株式会社 吉富製薬株式会社

RAD-AR News

RISK/BENEFIT ASSESSMENT OF DRUGS - ANALYSIS & RESPONSE

November 1999
Volume 10, No.

RAD-AR

日本RAD-AR協議会 Series No.35

4

第15回薬剤疫学国際会議(ICPE)

薬剤疫学は地球的規模に

薬剤疫学部会 副部会長 清水善行

1. はじめに

平成11年8月26～29日にかけて、米国・ボストンで開催された第15回薬剤疫学国際会議に、日本RAD-AR協議会(RCJ)から派遣され出席したので、その概要を報告する。なお、RCJの委嘱を受けた楠正先生(日本薬剤疫学会理事長)も参加された。

日本では、RCJの息の長い啓発活動や日本薬剤疫学会の設立により、やっと「薬剤疫学」がキーワードとして含まれる論文が目につきだし、また企業でも「ファーマコビジランス」の名称をつけた部署が散見されるようになったが、薬剤疫学研究の基本である各種データの蓄積やその活用は、一部の先進医療施設を除いて、今一歩であると思われる。

これに対し、医薬品使用データの公共性と重要性を認識し、各種行政データと併せて薬剤疫学研究を進めてきた各国は、最終的には薬剤の適正使用を目標にして薬剤の誕生から成長そして暮引きまで種々の切り口で評価分析を進めている。

日本での関係者のより一層の奮闘が望まれる。

2. 学会概況

本学会の国際会議は毎年、北米と欧州で交互に開催されている。今年は15回目を迎え、会場は米国ボストンのウェスティンホテル、会長は英国のKeith Beard博士、プログラム委員長はボストン大学・Slone Epidemiology UnitのS. M. Lesko 教授で、参加者はやや少な目の約450名であった。

安全性監視・統計方法論・遺伝子・使用実態・医療経済など幅広い分野から90以上の発表と190以上のポスター展示があった。各地域別の参加者は公表されなかったが、もともとの北米・欧州中心に加えて、韓国・中国からの参加者が日本より多く、またポスターは、アフリカ・南米からの出展もあるなど薬剤疫学の世界的な広がりを実感できた。

3. 薬剤疫学入門

毎年、学会初日の午後には入門コースが開催されて



いて、今年は教育講演とコホート研究、ケース・コントロール研究・経済評価・コンプライアンスの4つに分かれた教育ワークショップが行われた。A. Walker教授(ハーバード大学)の講演は、疫学の基礎の部分で講義しながら聴衆に質問しながら、自発報告、因果関係の推定、研究方法の利点と欠点、安全性以外分野への活用を話題に、薬剤に疫学を役立てるための考え方を述べた。J. LeLorier博士(モントリオール大学)は、ケース・コントロール研究でのケースの定義やバイアスに注意したコントロールの選択原則を話したが、理論上の原則は述べられるが実際上の適用には困難な点が多くあるとの指摘があった。その後、自著論文を題材に内容解説が行われた。

4. Pharmacogenomics

基調講演を行ったS. Spielberg教授(シカゴ大学)の演題は、いま世界中で注目をあびている遺伝子に関する話題であった。要旨は以下の通り。新しい学問分野のため共通理解を深めるための定義が大事だが、それが現時点では混乱している中で数多くの企業がこの分野の発展に目を向けて参入してきている。遺伝子が生理学上にどう関係するのかについては学会と産業界でギャップがまだあり、遺伝子は個人個人のことであり疫学は集団を対象とした学問である。人への影響は、遺

伝子の変化だけでなく、その人を取り巻く数多くの環境要因が大事である。Pharmacogenomicsは、医薬品開発や臨床試験には有用であり、特に代謝や副作用症例評価の面では貴重な手段となるであろう。ただし、too much dataでtoo little qualityとなる可能性がある。

5. 個人情報保護

政策や研究レベルでのエビデンスに基づいた決定を行うためには、リスクを評価できる幅広いデータが必須である。しかし、だれがどのような環境で他人の個人情報を使えるのか、といった重大な関心が寄せられている。I部では、各エリア別の状況が報告された。米国では、注意深く管理されていれば、個人がはっきりした同意を与えなくても使えると一般的には考えられている。米国議会が99年8月までに法律の制定を実施しなかったため、連邦保健福祉省長官が2000年2月までに規制を公布することとなった。欧州は指令に基づき、現在ほとんどの国で法制化が完了したとの報告があった。II部では、群馬大学の林先生によりデータ

保護の研究班の活動が報告された。

6. 一般演題

多くの発表の中から興味をもった演題は下記の通りである。

- ①生活保護受給喘息患者での薬剤負担制度変更の治療への影響 (カナダ)
- ②世界市場から消え去った薬剤・医療用具の理由と時期 (USA)
- ③ケース・コントロール研究での過去の使用歴の扱い (ドイツ)
- ④降圧薬の処方動向に及ぼす臨床試験成績の影響 (USA)
- ⑤英国GPRDを使った静脈血栓塞栓症の診断の検証 (イギリス)
- ⑥HMG-CoA還元酵素阻害薬使用による癌のリスクへの好影響 (カナダ)
- ⑦抗高脂血症薬による治療が長期にわたるときの維持 (オランダ)

疫学の中心地での首尾一貫した良い会議 日本薬剤疫学会 理事長 楠 正

1999年8月26～29日の4日間、日本RAD-AR協議会・薬剤疫学部会の清水善行氏(エーザイ)とともに、第15回薬剤疫学国際会議(The 15th International Conference on Pharmacoepidemiology:ICPE)に出席させていただいた。

現状では「リスクの定量化」困難

この会議はボストン・ハーバード大学のWalker教授が26日に行った教育講演「疫学と医薬品(Epidemiology and Pharmaceuticals)」に始まり、29日午後のシンポジウム「薬剤のリスクを評価するデータの品質」で終わった。Walker教授の話は、自発報告は曝露と事象の間隔が短時間、すでに仮説がある、メカニズムが既知、他の説明がつかないような場合には因果性の推論に容易に結びつく。遅発性、予見できない、既知のメカニズムがない、薬を使わないで起こっても不思議ではない、といった場合の因果性推論は難しく、リスクの定量化もできない、という当然の指摘が始まった。しかし、この問題はまさに29日午後の最後のシンポジウムのテーマであり、あらかじめこのように演出されたかどうかは不明であるが、今回の第15回ICPEは首尾一貫した良い会議であると感じられた。

「自発報告」から他の独立した「組織」による安全性監視

29日の最後のシンポジウムは、「データの品質」というタイトルからして技術論が展開されるものと予想し

ていた。確かに英国医薬品安全性研究部(DSRU)のShakir博士の処方-イベント・モニタリング(PEM)の話はリスク定量化につながる話ではあったが、それがこのシンポジウムの主たる論点ではなかった。このシンポジウムでは、製薬企業も規制当局も自発報告に頼る姿勢を転換する時に来ているのではないかと、という方向に論議が進み、ペンシルバニア大学のStrom教授は、米国の場合なら、この問題の解決のためには食品医薬品庁(FDA)とも疾病対策センター(CDC)とも異なる別組織を作る必要があるという意見を述べられた。Strom教授は、FDAが市販後も安全性監視に投入する人の数も予算も不十分という問題も指摘され、むしろ製薬企業ともFDAとも別の「組織」がこの機能を果たすべきであると強調されたように思う。米国ではStrom教授などの学術研究者が各州、各地のメディケイド(MEDICAID)や健康維持機構(HMO)などの医療機関データベースを用いた疫学的研究を行っており、他の先進国の状況も同じであることは我々も承知していたが、今回はさらにその先の進路をどうするか問題になったと思う。最近の医学に関する国際医科学団体協議会(CIOMS)でもすでに自発報告の限界の問題から今後の進め方をどうするか議論されているとのことであったが、今後はこれらの動きに注目すると同時に、日本の現状を改善する必要性を痛感した。

Walker教授の教育講演では、自発報告では不可能なリスクの定量化および使用薬物との因果性推論を可能にする疫学研究デザイン、すなわち相関研究(地域的、経時的相関研究、secular trendなどと呼ばれるもの)、コホート研究、ケース・コントロール研究、さらには経済性分析、新製品開発との関係などについて分かりやすく解説されたが、来年からは3日間の入門コースとなる模様である。この講演を聴いた上で、27日から29日までの3日間の本会議に出席すれば、薬剤疫学とは何かをおよそ把握することができ、最近の話題や発展方向も知ることができる、ということで、大変よく構成された会議であったと思う。

すなわち、研究報告の演題は薬剤疫学研究のよき例題であった。特に日本RAD-AR協議会の海外情報研究会が取り上げてきたカルシウム拮抗薬、経口避妊薬、ホルモン補充療法などに関する演題が相当数あり、興味をもって聴くと同時に、国際的に多くの関心を集めるテーマであることを実感した。

ホルモン補充療法

ホルモン補充療法については、今年(1999年)6月にイタリア・ミラノで各種のリスクとベネフィットを総合評価する国際レビュー会議が開かれ、要旨がLANCETに掲載されるなど、国際的に関心と呼んでいる。冠動脈疾患の発生には抑制的に働くことを示唆する疫学的研究がすでにあり、米国で「看護婦調査研究」の一環として行われた大規模ケース・コントロール研究では、海外情報研究会も取り上げたように、その抑制効果を確認する結果が得られている。一方、その後無作為化比較試験として行われたHARS studyはこれに反して抑制効果を認めない結果となり、海外情報研究会でも注目していたところであるが、今回はスペインの研究グループが行ったケース・コントロール研究の結果が報告された。これも大規模研究であるが、スペインの研究者が英国のデータベースGPRDを使っていることは最近の国際化の状況を表す一例と

思われた。結果は看護婦調査研究の結果を再確認したものであったが、ハーバード大学のWalker教授は、看護婦調査研究とこの研究は冠動脈疾患の一次予防研究であるのに対して、HARS studyは二次予防研究であるという違いに触れ、適切にコメントされていた。

方法論に基づくセッションの構成あるいはその模索

こうした研究報告は、通常の「一般演題」に当たるが、今回の一般演題は、「15 Minutes Oral Abstract Presentation」(以下「15分講演セッション」)と称するセッションに含まれていた。そこでは、例えばホルモン補充療法に関するいくつかの演題が、過去のICPEでしばしばみられたように「ホルモン補充療法」という薬効分類別のセッションを構成するのではなく、上記の演題は「循環器」のセッションに含まれていた。「循環器」とはイベント側の分類に当たるが、今回はそれも例外的で、研究方法、問題点やトピックス、適正使用との関連など、やや抽象的な観点で15分講演セッションが構成されており、今回の1つの特徴と思われた。薬剤疫学が薬の適正使用を目標とする研究の方法論であるとするれば、これも1つのよいやり方と思われた。一方、新しい今後の方向を議論するためには7つのシンポジウムが組まれていた。第15回ICPEの内容を概観するため、4つのワークショップおよびその他のセッションを含めて、それらのタイトル等を示すと次のようになる。

◆シンポジウム

遺伝と薬剤安全性、抗菌薬抵抗性、生物学的製剤の安全性監視、健康に関する個人情報の保護、安全性監視の新しい方法、臨床治療ガイドライン、薬剤のリスクを評価するデータの品質

◆15分講演セッション

Pharmacovigilanceと規制の問題、方法論/生物統計、循環器、処方の問題(Prescribing Practice)、使用実態(Drug Utilization)、薬剤経済性/Outcomes Research 安全性研究のためのコホート研究とケース・コントロール研究

◆ワークショップ

保険ポリシーの変更が与える影響の評価、抗菌薬抵抗性の問題とデジション分析、大規模臨床試験、過去の教訓—カルシウム拮抗薬と癌リスクの問題に学ぶ

◆プログラム送付後に追加された特別プログラム

Viagra Panel Session

◆“Peer Reviewed Papers”

研究報告15分、指定討論者2名が各15分 + 一般討論15分



◆招待講演

D. Rubin「Propensity score」

“Study question”は何か？

“Peer Reviewed Papers”は、昨年(1998年)のベルリンでの第14回ICPEから行われているセッションで、一つの研究報告に対して2名のレビュアーが意見を述べる形となっていた。今回は「吸入ステロイドと糖尿病リスク」、「乳癌とタモキシフェンの経済性分析」の2つの報告が取り上げられた。はじめの報告では「全身性ステロイド療法では確認されている糖尿病リスクが吸入ステロイドではどうなっているか」という設問に答える研究であるが、2名のレビュアーのコメントは、日本RAD-AR協議会の海外情報研究会における討論に大変よく似ており、興味深かった。すなわち、“current user”や「糖尿病発生」の定義といった計画ないし実施段階の疑問が数多く提示された。また、研究目標とした吸入ステロイドと糖尿病の関連を示すオッズ比は、他のリスク因子調整後でかろうじて有意となる1.145であったが、調整前の粗オッズ比1.524から調整によってかなり小さくなっていること、全身ステロイドを含む他のリスク因子には吸入ステロイドと同等以上の影響を示す因子があったこと、などにより有意だからといって関連性を示す結果とは考えられない、といった基本的問題が指摘された。

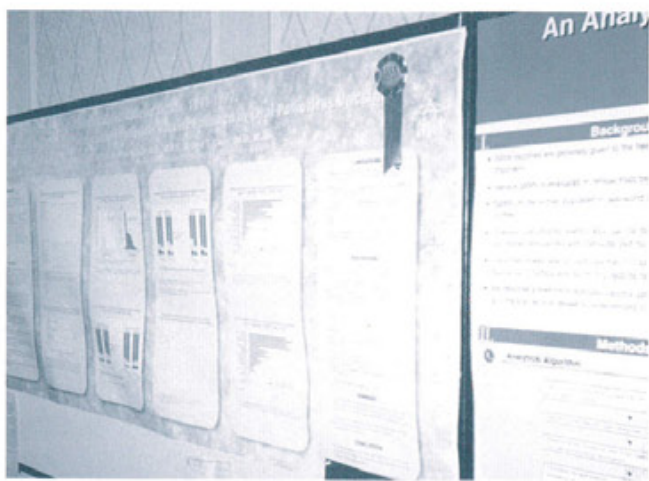
このセッションでのもう一つのタモキシフェンの経済性に関する報告では“Study question”が明らかでない、患者、医療側、社会のいずれの立場をとった経済性評価なのか、という極めて基本的な問題が手厳しく指摘された。司会のFarmer(英国)博士も苦しうに見えたが、「どの研究も完璧ではなく、皆で助け合ってよい研究にしよう」という言葉で締めくくり、演者もフランクに謝意を表していた。セッションの終了後、これらが質の悪い研究の例だったかどうか気になったが、観察的研究、データベースを用いた研究にはどうしても避けられない問題や限界がついてまわるのであり、Farmer博士の言葉にはそうした気持ちが込められていたかもしれない。従って、今回のICPEでは、発表の終わりのほうで、「本研究の強み(strength)」と「弱み(weakness)」というスライドを提示される研究報告が多くみられたのであろう。

なお、このセッションに限らず、今回のICPEでは何回か“Study question”は何か、といった質問が耳に残った。これは、研究目的(Objective)に近いが、それより具体的で、その研究の主たる結果が答えを出すべき設

問、といった意味を持つと考えられるが、日本語に訳し難い用語である。設問と答えを結ぶ「筋」がしっかりしている研究報告は分かりやすく、「筋」がたどれない、もしくは弱い研究報告は分からない、ということになり、設問に従った適切なデザイン、適切な実施、適切な解析方法でなければならない、ということになろう。

量より質への転換

第15回ICPEはおおよそ以上のような雰囲気で行われ、上記のプログラムの他に開会・閉会等のセッションでも2~3の講演があった。全体としては、24のセッションに分かれ90の講演があり、194のポスターによる発表があった。この演題・ポスター数は例年に比べると少な目であると思われた。その理由には一般講演の時間をやや長目の15分としたことも考えられるが、むしろ審査の厳しさがあったのではないかと考えられる。そのためか、“Peer Reviewed Papers”のセッションでは質の良し悪しがやや気になったが、全体としては質のよ



い発表が多かったように思う。もし審査の厳しさがあったとしても、それはボストンという疫学の中心地での今回のプログラム委員会のポリシーであったのかもしれないし、第15回を迎えたICPEが量より質の方向にあるということかもしれない。また、このことは参加者がやや少なかったことにも関係した可能性があらう。方法論のセッションでの新しい方向については触れなかったが、方法論的にもいくつかの新しい点はあったし、最後のシンポジウムでの市販後安全性監視体制をめぐる新しい動き、それに審査のポリシーなどを加えると、ICPEも15回を数えて少しずつ変わりつつあるのではないかと、この印象をもって帰途についた。

※第16回ICPE：2000年8月20日~23日、スペイン・バルセロナ Princessa Sofia Inter-Continental Hotel

※第17回ICPE：2001年8月23日~26日、カナダ・トロント Sheraton Center Hotel

平成11年7月度運営委員会特別講演より……東京都・足立区 水野病院薬局長 大橋 良子氏

医療の担い手としての服薬指導

当院は、一般病棟144床、療養型病床群81床、計225床の病院である。診療科は整形外科、内科、外科、小児科、皮膚科、形成外科、ほかにも循環器科、リウマチ科も標榜しており、薬剤師は6人が従事している。

当院における薬剤師の位置づけ

昨年の4月から全面的に外来処方を院外に出した。それまでは薬局にカルテと処方箋が一緒にきていたもので、患者さんの病歴や検査値も分かり、それを基に外来の服薬指導を20年以上続けていたのが新聞などに紹介されたこともあって、本日この席に呼ばれたのだと思う。

患者さんは、医師に言えなくて薬局に相談にくることがある。その時つくづく知ったのは、患者さんは100人が100人とも聞きたいことが違うということであった。

当院では、入院したときは必ず看護婦が、「お薬を飲んでいますか」、「アレルギーがありますか」ということを患者さんに質問している。それを薬局の記録簿に書き込み、入院診療計画書とともに、薬剤師がベッドサイドに行き服薬指導するというシステムをとっている。

病棟業務のうち、注射の一本渡しは内服より薬剤師の知識が発揮される場所である。注射処方箋については本格的に始めて1年ぐらしか経っておらず、対応に時間がかかってしまう。臨床上での薬剤師の未熟さをつくづく感じた。医師や看護婦は、患者さんにとって見える存在であり、有り難い存在である。私たちも、患者さんから見える薬剤師、医療の中で役に立つ薬剤師を目指して頑張っているところである。

薬剤師の3本柱は、「正確な調剤」、「適正な在庫管理」、そして「薬剤情報管理(DI)」である。DI業務というのは、これからとても大事なことだと思う。私が研修生の頃は、薬剤師がチェックするという機構はなかったのかもしれない。そのためとは言えないが、不幸な事件もあった。医師は大きく糾弾されたが薬剤師は法律的には訴えられなかった。薬剤師として責任がないという立場だったのかもしれない。

昨年12月の医療法改正により、薬剤師は医療の担い手と位置づけられ、入院患者70人に1人と決まった。現

実は、この体制で病棟業務を行い、研修生の実習までやることには無理があり、ぜひ改善してもらいたいと思っている。

指導上の問題点 - 適応外処方ほか -

次に、服薬指導の工夫について述べる。

まず、例数は少ないが、適応外処方についてである。おそらく保険は通らないと思うが、医師の責任において処方される場合



がある。院内処方の場合は、カルテと一緒にくるので何のために使うか薬剤部にも分かり、説明もできる。しかし、院外処方の場合は、薬剤師には処方理由が分かりにくいので、医師から付言してもらおうようにしている。

このようなことは、複数の適応症をもつ薬剤や適応症により服用量が違う薬剤についても言えることである。

私たちは医師への問い合わせも積極的に行っている。処方薬が追加された場合の相互作用、配合変化などの情報を把握し、医師に伝達することも行っている。併用注意のある薬剤のチェックも薬剤師の仕事だと思う。

なお、過量服用の際の対処方法について、最近はかなり添付文書に記載されているが、すべてのメーカーの対応を希望する。

厚生省医療基本問題調査会は、薬剤師に対し薬歴管理と患者さんへの服薬指導の重要性を報告している。私たち薬剤師も患者さんへの服薬指導はもとより、院内薬剤師として病院においても医師、看護婦への適正使用情報の提供が使命と認識し、薬剤師の地位向上に努力している。日本RAD-AR協議会のいっそうのご支援をお願いしたい。

平成11年8月度運営委員会特別講演より………横浜市・西区 内藤クリニック 内藤 政人氏

この薬はどんな薬

服薬指導の難しさ

今日は、実際に臨床の場で薬を使っていることを率直にお話ししようと思う。今から15～16年前の病院勤務時代に、厚生省が服薬指導というのを病棟で始めようという話になり、私のいた循環器病棟でそれを行った。しかし、医療機器の進歩に伴い、患者さんのベッドサイドに行く時間が減少し、薬の説明をする時間もとれなくなってきた。その解決策として、薬剤師さんに毎朝、病棟に来ていただき、医師の回診とカンファレンスに参加してもらって患者さんのことを理解してもらい、薬剤師の方から薬の説明をしていた。しかし、呼吸器とか消化器の病棟では必ずがんの患者さんがいて、そこへ主治医以外の方が薬の説明をするといっても難しさがあつた、薬剤師の方々の協力を得るやり方が広まらなかったという経験がある。今は医薬分業が盛んで、処方箋一枚だけが薬局へ行くため、薬剤師の方は病名も病態も分からない。これでは医師の処方意図が伝わるはずがない。それを解決するために、薬局と情報交換しようとしても障害があつてうまくいかない。一方、日本にはまだそんなことは薬剤師が説明することはないという考えの医師がおられるのも事実である。

処方の説明

服薬指導に関して、医師が患者さんにしなければならないことは、当然ながら「この薬はどんな薬か」を説明することである。しかし、ステロイド剤を処方したときには、炎症を取る薬だと説明しても、炎症とは何だということになり、説明が難しい。また、医療には個体差とか個別性があつて効きかたに差があるため、科学的にどう説明するかという問題がある。また、用量の調節や、薬の説明も相手を診てやらなければならない。次に患者さんが一番気にされるのは副作用で、3人に1人くらいは「先生、この薬の副作用は何ですか」と聞いてこられる。どう説明するかは千差万別で非常に気を遣う。日本人は、特に「薬の副作用」と「がん」という言葉に非常にアレルギーがあり、その人の理解力に応じてうまく説明してあげないといけない。

患者さんに合わせて話す

服薬指導で注意すべきことは、何より相手に合わせて話をすることが大切であり、副作用についても、副作用出現時の対処法を話しておく必要がある。副作用情報をどう集めるかはなかなか難しいが、その薬をたくさん出している処方医のところへ行つて、うまく情報を引き出すよりしようがないという気がする。薬をきちんと飲んでい人は、私自身の経験では大体4人に1人である。服薬に当たっては、指示どおり飲むことの他に、風邪を引いたり食欲が低下した時は薬剤によっては、やめるほうがよいという指導もあつてもよい。また、高齢者に対して薬を出すときは特に注意が必要である。医療の個別性、個体差の観点、相手の人格、性格もいろいろ勘案して、薬の説明なり、副作用の説明をすべきだと思う。私は長年の経験から、診察室での患者さんとの会話からどういう方なのかを判断するように努め、それを服薬指導の際に役立てている。

まとめに代えて

最後に、患者さんのいろいろな症状や異常を治すのは西洋医学だけでは限界があり、薬では治せないものが多く出てきている。今アメリカで盛んであるが、日本でも代替医療が盛んになると思う。漢方や鍼灸、氣功、アロマセラピーをはじめ、薬以外の栄養食品、健康食品、ビタミンやミネラルをうまく摂って病気にならない工夫をする。今まで西洋医学がお手上げた領域にどんどん踏み込んでくるという状況がある。

先程お話ししたように、人体には個体差があつて、すべての人に万能の療法はない。人体というのも自然なのであつて、原点に戻り、人間にやさしい医薬品の提供も考えていただきたいと思う。



薬剤疫学部会にPE研究会が発足

薬剤疫学部会 清水 善行

【はじめに】

薬剤疫学部会では、平成11年度事業計画として“使用成績調査等のPMSデータの有効活用”を検討する会を発足させ、名称を「PE研究会(PharmacoEpidemiology)」と定めた。製薬企業は新医薬品発売後に市販後調査を実施し、収集したデータを電子化して、再審査申請時に厚生省に提出している。これらの貴重かつ膨大なデータを薬剤疫学研究に利用し得るか、また、その結果を適正使用の推進にどのように役立て得るかについての調査を行う。今年度は、専門家の先生方と共に、考え方、調査方法や対象薬効群などの検討から始めている。

【考え方】

最近では、診療録(カルテ)に代わって院内情報の共有化や効率化の点から医療施設で記録の電子化が進んできたが、医薬品の使用結果や安全性評価などの入力がなく、薬剤疫学研究を進める上でネックとなっている。当協議会では、薬剤疫学研究にはデータベースが基本・不可欠との認識から、これまで大学付属病院や大規模病院などの先進医療施設において、データベースの構築や利用研究のトライアルを進めてきたが、現時点では残念ながら満足すべき成果を上げるまでには至っていない。

医療施設におけるデータベースから、視点を製薬企業に転じてみると、各社は製造(輸入)承認・許可を受けて新医薬品を発売した後、GPMSPなど市販後調査の法規制に従って、約3000症例の使用成績調査を始め市販後の副作用症例報告など各種の調査・試験を行っている。一般的に承認から6年後に行う再審査申請時には、これらの膨大なデータを通知に従って一定基準で電子化して、厚生省へ添付資料として提出している。しかし、現状においては、厚生省では提出されたデータを薬剤疫学的研究に利用したとの報告はない。

製薬企業が人的費用、研究費やデータ処理費など多大な経費を費やして収集し、性・年齢・使用理由・投与量・副作用などが一定基準で電子化されたこれらのデータを企業の枠を超えて統合し、薬剤疫学的手法を用いて、例えば薬効分類ごとに実地治療に役立つ有益な情報(処方動向、相互作用、適応外使用、安全性動向

など)を創出して、その結果を適正使用の推進に役立てたいと考えている。

これまで製薬企業は、法規制に基づき収集したデータであることから、解析結果の公表には消極的であったが、企業によっては学術雑誌に発表したケースも多くはないがある。各社の1製品ごとのデータでなく、薬効分類ごとにまとめて解析することで、データ数が増してより客観的な解析が可能となるし、また海外で問題が提起された時には、国内のデータでの解析も考えられる。しかし、再審査申請資料の添付資料を厚生省以外の第三者が扱えるか、製薬企業各社が自社製品のデータを提出してくれるか、対照のない投与群だけのデータで意味のあることが言えるかなどの課題もある。

専門家としては、柴崎敏昭共立薬科大学教授・医師、藤田利治国立公衆衛生院環境疫学室長、佐川賢一北里大学病院薬剤部副部長、吉田正徳早稲田大学人間総合研究センター客員研究員・医師を迎え、適正使用の推進に役立てるために検討を行っている。

【検討経緯】

ー 第1回(1999年5月24日)ー

当研究会担当の運営委員が集まり、今後の方針について基本的な考えの統一を図った後、専門家の先生方に説明する資料類の確認と議論していただくポイント、スケジュール等について意見交換を行った。

ー 第2回(1999年7月13日)ー

柴崎、藤田両先生に出席いただき、はじめに真山薬剤疫学部会長より当研究会の趣旨、目的の説明がなされた。本会は隔月開催とし、前半の2回で日本RAD-AR協議会と先生方の共通認識を得た後、後半では具体的なテーマの検討に入ることとした。

ー 第3回(1999年9月17日)ー

柴崎、藤田、佐川各先生に加えて、他施設で共同研究を実施している吉田先生にも参加していただき、前回先生方から要望のあった再審査申請の報告様式・集計方法とSBR(Summary Basis of Reexamination)の具体的事例について説明した。有害事象の収集・評価・蓄積・伝達の各段階で医療関係者・企業・行政のさらなる努力が指摘された。次回から薬効群(降圧剤、抗生剤など)の具体的な調査・活用方法の検討に入ることになった。

「ヨーロッパ便り」

リスク・ベネフィットの評価

日本RAD-AR協議会ヨーロッパ事務所 鈴木 伸二

本ニュース(vol.9,no.5)にてCIOMS活動に触れましたが、その中でリスク・ベネフィット比の評価についての報告書が最近刊行されたことを述べました。この報告書は、今までのCIOMS検討委員会での中間報告のまとめであり、いまだ最終報告とはなっておらず、提案の段階です。従って、各国の関係者からのコメントが求められています。これまでのいろいろなCIOMS活動の動きをみていますと、まず中間報告書が出来上がり、各国からのコメント、提案などが求められ、その後それらを取り入れて最終報告書が出来上がります。やがてこの最終報告書が各国で採用されるようになります。最近ではICHでの討議に際しての基礎資料としても採用されるようになっていきます。従って、これらの経過から推測しますと、後数年のうちに、リスク・ベネフィット比の評価が、日常業務として国際的に各国で採用されるようになる可能性が極めて強いと思われるので、日本でも、この報告書の内容を出来るだけ早い機会に関係者間で検討する必要があります。

本報告書は1998年に出来上がっています。この報告書で提案されていることを要約しますと次のようになっています。

「本提案の基本方針」

- 1) 本提案は重大な副作用症例が起こった場合にのみ限定する。
- 2) 評価対象データとしては、市販後におけるすべてのものを対象とする。
- 3) 本提案は、治療対象群でのリスクを対象にしており、各患者個人のリスクを対象とはしていない。
- 4) リスク・ベネフィット比評価は、リスクの全体像ならびに該当医薬品の用法をも考慮すること。

- 5) 原則としてリスク・ベネフィット比評価に際しては、経済的要因(コスト)は対象から外されている。しかし、行政当局などが最終判断を下す場合には、この経済的要因が考慮される場合がある。
- 6) リスク・ベネフィット比評価に際しては、企業間、行政間、企業—行政間での情報交換が強く求められる。
- 7) 治療対象患者群の安全というものが常に先行され、いたずらに詳細データの収集に時間をかける(watching and waiting)べきではない。

リスク・ベネフィット比評価

1製品そのもののリスク・ベネフィット比評価の場合は比較的容易なのですが、他薬剤、他治療法との比較評価になると、問題はかなり複雑化してきます。

通例、この評価がなされる場合には、次のステップを踏まえて行われます。

ステップ1：当該医薬品でのリスク・ベネフィット比評価

ステップ2：他剤・他療法との比較においてのリスク・ベネフィット比評価

時と場合によっては、この両者を一緒に評価しなければならない場合もあります。当該医薬品でのリスク・ベネフィット比評価の結果、リスクが少ないと判断された場合には、その段階で済まされてしまう可能性があります。場合によっては、他の同効類似薬のリスク・ベネフィット比が大きく変化(著しく向上しているような場合)しているかもしれません。そのような場合には、他剤との比較が必要になることもあり得ます。また、仮にリスクの方が大きいと判断された場合でも、他の同効類似薬との比較においては、その

当該医薬品のリスク・ベネフィット比評価の方が優れている場合もあり得ます。従って、理想的には上記の2ステップを評価されることが求められます。しかし、通常の場合には、ステップ1での評価で済まされる場合が普通です。

評価のための数量化モデル

リスク評価に際して考慮すべき主要な要因は、重篤度にあります。つまり、死亡に至る症例(生命に危険を及ぼす症例も含む)、入院を要する症例(入院延期症例も含む)、障害を伴う症例、後遺症を伴う症例が国際的にも共通した要因となっています。さらに、副作用発現率を考慮して、両者を組み合わせることにより、ある程度リスクを数量化することが可能になります。

ベネフィットの場合には、当該疾患(適応疾患)の重症度、慢性度、疾患コントロールの可能性の3要因以外にも、各対象疾患によっても、その評価要因が変動する可能性があります。つまり、適応症が1つの場合にはその評価は比較的容易ですが、複数の適応症を有する医薬品の場合にはかなり複雑になってきます。1つの適応疾患治療に際して、それぞれの症状の程度をスコア化することが提案されています。この他にも数量的要因を導入することが出来ればよいのですが、そうなりますと治験データの数量的評価と同じようなことになるので、極めて困難になります。仮にそのような治験データの数量的評価が可能となっても、それを市販後での有効性に対して当てはめることになりますので、現時点ではかなり無理があります。

最終決定に際しての決定要因
(Decision-Making)

リスク・ベネフィット比評価が行われ、最終的にどのような判断や決定をするかということは一歩大事なことになります。せっかく評価が正しく行われても、その結果、どのように対処したらよいのかという最終決定が間違っただけでは、折角の努力が水の泡になってしまいます。その最終決定に際しては、得られるデータの信憑性、過去の経験による裏付け、政策的関与、専門的判断などが十分に考慮されていることが必要になります。

行政、企業の対応・反応

最終的には、どのようなアクションをとるのかということになりますが、その可能性には、次のような場合が挙げられています。

- 1) 現状維持
- 2) “watching and waiting” (今後とも類似症例の発現に留意する)
- 3) 追加情報の収集、新規に臨床試験の実施
- 4) 添付文書への反映、改訂のお知らせ
- 5) 使用限定
- 6) 発売停止
- 7) 市場撤退

リスク・ベネフィット比評価事例

本報告書には、実際例として7製品の評価事例が記述されております。

- 1) キニーネとアレルギー性血液検査値異常事例
- 2) フェルバマートと血液疾患事例
- 3) ジピロン(スルピリン)と無顆粒球症事例
- 4) テマフロキサシンと腎障害、低血糖事例
- 5) レモキシプリドと血液疾患事例
- 6) クロザピンと無顆粒球症事例
- 7) スパルフロキサシンと光線過敏症事例

今後の問題点

リスク・ベネフィット比評価ならびにそれに付随してくる最終決定は、国民性、人種差によっても影響を受けることがあります。ただ、現時点では今後検討、解決されなければならない点がいくつかあります。例えば、副作用の重症度とか発現率をどのように数量化するか、リスク・ベネフィット比評価のためのアルゴリズムのようなものが作成出来るか、人種差(あるいは特定の患者群)による影響はどの程度考慮すべきものなのか、マスコミへの対処、などが挙げられています。

【経緯】

中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis: TEN) およびスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) はまれではあるが致死率30~40%に及ぶ重篤な皮膚疾患であり、感染で起こる場合もあるが薬剤との関連性が比較的高いとされている¹⁾。しかし、TENおよびSJSは発現頻度が極めて低いと、過去の症例はほとんど「Case report」として報告されており、発現頻度を相対的に比較したような定量的研究はほとんど行われていない。薬剤の種類とそれらの相対的頻度を明らかにするために本研究が企画された²⁾。

【方法】

1989~1992年にかけての仏、独、伊、ポルトガル4カ国の共同研究であり、各国のPMS監視網を動員した症例の収集が行われデータベース (DB) 化された。従って、プロスペクティブ研究になるが、解析はケース・コントロール研究の手法により行われている。

ケース：TEN、SJSおよび両者の混合型を含む。各ケースの写真、病理所見を中央委員会で評価して疾病分類を行った。入力されたケースは492例であったが、疑診例や追跡困難な症例を除外して最終的に245例を解析対象とした。

コントロール：ケースと同一の病院に、外傷、感染症、急性腹症などにより入院した患者の中から、ケースと類似の症例を1ヵ月以内に、ケース1例あたり数例、計1,147例を採択したが、マッチングは不完全であった。

なお、ケースおよびコントロールの症例とも、薬剤への曝露の調査は入院の原因となった症状発現前の1~3週間について質問表を用いたインタビューにより行った。解析は条件なしのロジスティック回帰モデルを使用し、相対危険度 (RR) を症例数が十分な場合は調整オッズ比より、不十分な場合は粗オッズ比より推定し、95%信頼区間 (95%CI) を求めた。

【結果】

通常短期使用される薬剤では、スルホンアミド系抗生剤で非使用者と比べたリスク比は最大で、RRは172

薬剤疫学実践講座

その4

中毒性表皮壊死症およびスティーブンス・ジョンソン症候群のリスク評価

薬剤疫学部会副会長
福島 宏

倍 (75~396) であった。その他の薬剤では、クロルメザノンで62倍 (21~188)、アミノペニシリンで6.7倍 (2.5~18)、キノロン系薬剤で10倍 (2.6~38)、セファロスポリン系薬剤で14倍 (3.2~59) であった。通常長期使用される薬剤のリスクは、ほとんど投与開始後2ヵ月以内に集中していた。従って、曝露の期間を2ヵ月に限定してRRを算出すると、カルバマゼピンで90倍 (19~∞)、フェノバルビタールで45倍 (19~108)、フェニトインで53倍 (11~∞)、バルプロ酸で25倍 (4.3~∞)、オキシカム系NSAIDsで72倍 (25~209)、アロプリノールで52倍 (16~167)、副腎皮質ホルモンで54倍 (23~124) であった。

次に、これらの薬剤について超過リスクを算出した。その結果、最大リスク比を示したスルホンアミドでさえ、超過リスクは100万人/週中4.5人に過ぎず、その他の薬剤は同じく100万人/週中いずれも0.5~2.5人の範囲内にあった。

【解説】

従来から関連が指摘されている薬剤では、いずれもリスク比は大きかったが、発生率そのものが極めて低いため、超過リスクは小さいものであった。このように、発生率そのものが極小の場合には、ケース・コントロール研究が最適であるが、その場合にはRRだけでなく超過リスクも併せて評価することが肝要である。これらの薬剤はいずれも治療上、確固たる位置付けを有する薬剤であり、この程度の超過リスクが医薬品としてのリスク・ベネフィットの評価に負の影響を及ぼすとは考えにくい。しかし、これら薬剤の使用に当たっては留意しておくべきであろう。なお、TENやSJSの治療に使われる副腎皮質ホルモンが高リスク比を示したことについては、適応バイアスのためであろうと考察されている。

<引用文献>

- 1) Lyell et al. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *BR J Dermatol* 1979; 100: 69-86.
- 2) Roujeau et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-7.

シンポジウムのご案内

第19回医療情報学連合大会・日本RAD-AR協議会共催シンポジウム

薬剤疫学の普及活動の一環として、本年は医療情報学連合大会 (組織委員長: 佐藤登志郎北里大学学長) との共催で「医薬品情報と市販後調査」をテーマとしたシンポジウムを開催することになりました。医療担当者にとって収集した情報をいかに活用していくか、活用させるかということは大切であり、情報を自らの手で集め、自ら加工して、患者や医師等の医療の現場にフィードバックしていくということが求められる時代が来ています。市販後調査と自発報告をどのように結びつけるのか、本シンポジウムが問題提起の一石になることを期待します。

入場は無料です。

【シンポジウム・テーマ】

医薬品情報と市販後調査 (副作用情報を中心として)

【日時】平成11年11月24日 (水) 午後5時30分~8時
【会場】パシフィコ横浜会議センター5階B会場 (横浜市西区みなとみらい1丁目1番1号)
TEL. 045-221-2155

基調講演 演題「市販後調査に期待すること」

講師 帝京大学医学部名誉教授

清水 直容 氏

パネルディスカッション:

薬剤師より……「病院薬剤師と副作用報告」

国立医療センター薬剤部

濱 敏弘 氏

行政より……「医薬品情報システムとその意図するところ」

厚生省医薬安全局

平山 一男 氏

企業より……「副作用情報の収集と提供の問題点」

日本製薬工業協会PMS部会

吉沢 潤治 氏

本シンポジウムは、日本薬剤師研修センターおよび病院薬剤師会の認定研修会です。

医療シリーズ・シンポジウム (第3回)

高齢社会の到来と共に、慢性疾患、生活習慣病が疾病構造の大きなウエートを占めるにしたがい、その治療には、患者自身の意識すなわち患者の「治療への参画意識」と「自己責任の自覚」が極めて大切になってまいりました。また、自分が服用している「くすり」についても十分に理解していることが大切です。日本RAD-AR協議会では平成9年から、一般の方々を対象に、「くすり」について一緒に考える場としての医療シリーズ・シンポジウムを企画し、ここに第3回を迎えることになりました。入場は無料です。手話通訳もあります。「くすり」について関心のある方々のご参加をお待ちしております。

【テーマ】

あなたはくすりの何を知っていますか?

【日時】平成11年12月4日 (土) 午後1時30分~4時
【会場】ヤマハホール (東京都中央区銀座7-9-14)
TEL. 03-3572-3139

【定員】400名

【プログラム】

- ・ゲスト講演 牟田 悌三氏 (俳優)
- ・くすりの常識クイズと解説 (賞品多数)
- ・専門家講演 中村 安秀氏 (大阪大学人間科学部教授)
- ・司会進行 五十嵐弘子氏 (フリーアナウンサー)

【お申し込み方法】

郵便番号・住所・氏名・年齢・職業・性別を明記の上、ハガキ又はファックスでお申し込みください。(電話での受付もいたします)

●ハガキ申込先

日本RAD-AR (レーダー) 協議会
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町4-2 第23中央ビル

●ファックス申込先 03-3663-8895

●電話申込先 03-3663-8891
(土・日・祝日を除く)

●締切り等

お申し込みは先着順とし、定員になり次第締切り、招待状を発送させていただきます。