

## Column

薬  
事

温

故 知

新

# 薬剤疫学の導入に向けて

## 第 55 回

近年、わが国でも、欧米の影響を受けて EBM (Evidence Based Medicine) という言葉が医療関係者などの間で語られることが多くなった。しかし、欧米で使われている EBM という言葉の意味と、わが国で理解されている EBM の意味は必ずしも一致していないようである。

### ■ 医師個人の知識から EBM 的な考え方へ

わが国の医療は、医師個人の知識と経験を基礎として組み立てられている部分が多く、診療ガイドラインや治療指針のような、標準化された診断や治療が行われる部分が少ないことは、以前から指摘されている。この状況が、わが国では質の高い治験がやりにくい理由の一つともいわれている。

例えば、治験においては、一定のプロトコルに従い、決められたとおりの治療を行い、一定の様式に従い記録を作成することが求められるが、患者の症状に合わせて適宜、治療方法を変えるこれまでのわが国のやり方とは、相容れない部分がある。

米国などでは、一定の標準的な治療指針に則って医療を行うことで、医師間でのばらつきをできるだけ少なくし、また、医療訴訟対策としても安全性が高いことになる。また米国では、第三者による個々の医療機関、個々の医師の技術評価も日常化しており、EBM 的な考え方の基本は以前からあったといえる。一方、わが国では EBM 的な考え方より、個々の医師の知識と経験によるところが大きいので、EBM はまずは米国的で標準的な治療指針の導入から入らざるをえないといえる。

### ■ 薬剤疫学の基礎は良質な臨床データ

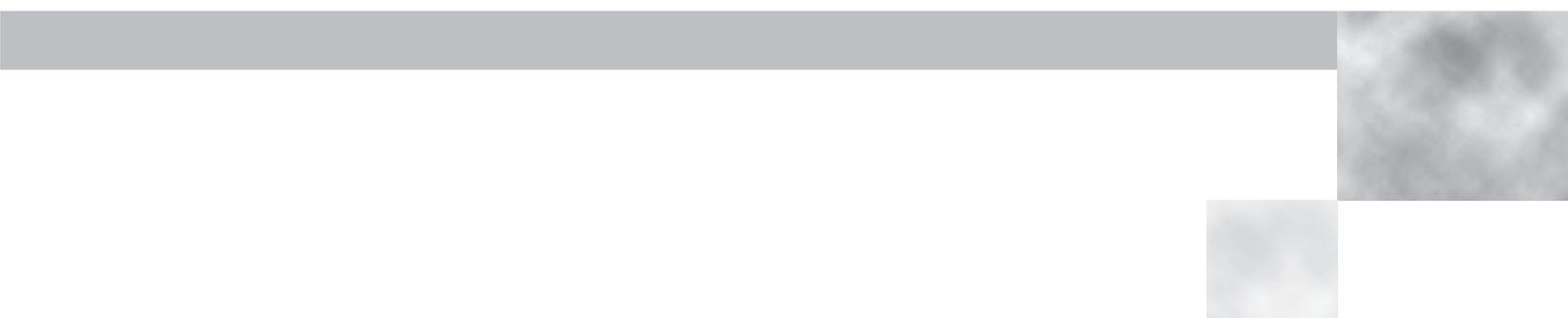
薬剤疫学的な考え方が欧米で盛んになってきたのは、医薬品には当然、目的とした有効性ととも副作用が常にあること、血圧やコレステロール値を医薬品の投与によって下げることについては、一般的な疫学調査の結果を、単純には薬物治療の効果判定に当てはめることが出来ないことなどが理由である。更に、長期慢性疾患に作用メカニズムの異なる医薬品を長期間使った場合、どのような組み合わせが長期的な治療効果を考えた時に最適なのかは、短期間のサロゲートエンドポイント (代替エンドポイント) のデータからだけでは予測できないことも、大規模な薬剤疫学的な研究が必要になった理由である。

薬剤疫学的な解析を行うためには、解析の基となる臨床データの質が高いことが必須の条件になる。欧米には、このような解析に耐える一定地域や特定の病院などの長期間にわたる診療記録などが残されており、レトロスペクティブな解析が可能のほか、一定の目的をもった長期間の大規模臨床試験 (メガスタディ) が可能な医療環境にあり、米国がこの面でも先行している。

### ■ 薬剤疫学研究の導入に向けて予算を投入

わが国の医療習慣は欧米とはかなり異なっており、慢性疾患に対する医薬品の使い方もかなり異なっているといわれている。欧米の薬剤疫学的データをわが国も利用すればいいという考えもあるが、欧米に依存するのではなく、このような研究をわが国でも可能とするための医療環境整備の必要性が関係者から指摘されていた。

すなわち、1990 年代の初めころ、欧米では多くの分野



で薬剤疫学研究が広く行われていた。特に降圧剤やスタチン系薬剤については、長期間の効果の判定、評価が行われていた。一方、わが国では、サロゲートエンドポイントで血圧が下がったとか、コレステロール値が下がったという結果だけで、「これはいい薬だ」と評価されて広く使われていた。

これに対して、当時、国立循環器病センターの尾前照雄総長から、「いろいろな作用メカニズムの降圧剤が医療の現場で使われているが、長期間使って、本当にどの薬が患者のために一番いいのかわからない、やはりこういうことはきちんと日本国内でも長期投与のスタディをやって評価すべきではないか」と当時の薬務局長に提案があり、厚生省主導での薬剤疫学研究(メガスタディ)が1993年に企画された。

研究は、コレステロール値低下というサロゲートエンドポイントを指標として効果が判定され承認され、当時、大量に使われていたスタチンを対象として行われた。1994年度から3年間にわたり、合計12億円の予算が投じられた。

当時の厚生省薬務局安全課が「再審査制度の中に薬剤疫学の概念を導入する」との目的で、薬剤疫学的手法検討研究事業として企画したものである。大蔵省をはじめとして各方面より大きな関心が寄せられ、当時としては巨額な予算を準備することができた。ツールエンドポイント(真のエンドポイント)で生活習慣病薬の真の臨床効果を評価するという考え方は、当時、わが国としてはユニークなものであった。

ところが、企画の段階からいろいろな問題にぶつかった。すなわち、薬剤疫学という考え方そのものが日本の医療関係者にはなじみがなく、実際にスタチン系薬剤に一番関わっていた専門家からでさえ、「スタチンでコレステロール値が下がって何が悪いんだ。いいに決まっているじゃないか」「スタチンについてこれ以上のスタディなんか必要ないじゃないか」との反論を受けた。

しかし、コレステロール値が下がることはサロゲートエンドポイントなので、実際にそれが患者の延命につながっているのか、また、副作用はどうなのか、このようなことについては、ある程度の長期間のスタディをやらなければ

わからないと説明して、最終的には専門家の理解を得ることができた。

現在では、長期投与による薬剤疫学的な評価が必須であることに疑問を抱く医療関係者は少なくなったが、そのためスタディをいかに行うかについての科学的理解はまだ十分には浸透していない。また、そのようなスタディを行うためには、実際の医療の場(リアルワールド)における薬剤の使用が、スタディに耐える程度の質が保たれていることが必要であるが、その面でもなお課題は多いといえる。

#### ■ 薬剤疫学的研究の発展に向けて環境整備を

問題のもう一つは、スタチンの開発は当時2つの製薬会社が行っていた。本来、このような薬剤疫学的研究(メガスタディ)は製薬会社が直接行うより、公的な組織が中心となり、公的な予算を使って行うことがより好ましいと考えられた。しかし、当時の医薬品機構(医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現在のPMDAの前身)に事務局を依頼したが、当時は医薬品副作用被害救済が主たる業務であったため、あっさり断られてしまった。

今後、薬剤疫学をわが国に定着させるためには、各製薬会社が単独で行うには限界がある。また、複数の医薬品を用いた併用療法の研究や類薬同士の比較研究などの薬剤疫学的研究(メガスタディ)は、更に困難である。また、近年大きな問題となっている、薬剤疫学的研究(メガスタディ)等を特定の製薬会社の影響下で行うことには、研究結果の信頼性などに大きな問題があることが指摘されており、PMDAのような公的な組織が中心となって行うことが必須と考えられる。

とくに、薬剤疫学的研究(メガスタディ)の結果が、その後の診療ガイドラインなどの作成にエビデンスとして用いられる場合には、そもそも研究に特定の製薬会社や製薬会社と利益相反関係にある研究者のバイアスがかかっている可能性があるならば、EBMが根底から崩れてしまうこととなる。早期に、法的整備を含めた環境整備が必須となってきている。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)