

(1)薬剤疫学の歴史 世界と日本

津谷：これからのセッションは「日本における薬剤疫学の課題」です。この度のセミナーはTIP、JIPの主催ですが、午後のセッションは日本薬剤疫学研究会が共催という形をとっております。

日本薬剤疫学研究会というのは、後で楠さんから紹介があるかと思いますが、今私楠さんと呼びましたが、このセミナーでは「先生」と呼ばずに「さん」を使うということで、今日の6人のスピーカーにもその旨をきちんとインフォームして、 Consentもとっておりますので、「さん」ということで呼びたいと思います。この日本薬剤疫学研究会というのはこれまで2度ほどワークショップをやっておりますが、基本的にクローズドで10人くらいでpharmacoepidemiologyを戦略的にこれからどういうことをやれば良いか、

例えば日本における長期臨床試験はこれからどうあるべきかというようなことをやっておりましたが、今回初めてこういうオープンという形になりました。

このセッションは、4時30分までということで時間厳守でやっていきたいと思います。目的は薬剤疫学というのはどういう学問であるのか、またいろんな人たちが係わりますのでそれらの人たちにとっての課題、今後の展望をご報告し、ディスカッションしていきたいと思います。全部で6人のスピーカーがおりますが、前半3人の司会を私が、後半の3人については別府さんをお願いしたいと思います。

それでは、最初に「薬剤疫学とは」と題して、日本薬剤疫学研究会会長の楠正さんからお話を頂きたいと思えます。

楠 正



1997年当時日本薬剤疫学研究会会長、現在は日本薬剤疫学会理事長

帝京大学教授（前）の清水直容先生やJIPの浜六郎氏など多くの志を同じくする方々と日本薬剤疫学研究会を設立しました。現在は日本薬剤疫学会となり、薬剤疫学を日本で広め、医療の現場に役立つ存在とする努力を行っていますが、難関が多く、なかなか思うようには参りません。さらに多くの方々の助けをお願いします。

薬剤疫学としての第1回公開ワークショップ

ご紹介頂きました楠でございます。薬剤疫学は、社会に役立つ筈の学問でございます。何とかこれを盛んにして、世の中の役に立てたいと、

同じ考えの者たちが集まりまして研究会を発足させてから2年が経過いたしました。薬剤疫学という言葉は聞かれるようになりましたが、相変わらずそれが何かということは十分に浸透して

いないし盛んにもなっていないということで、ワークショップなどを通してそれを皆さんに知って頂き、盛んにしたいと思いましたがなかなか出来ませんでした。今ご紹介がありましたように今回は第1回の公開ワークショップでございます。このワークショップを始めるにあたりまして、お集まりの皆さんに厚くお礼を申し上げたいと思います。またこの会を企画されました皆さん、TIP、JIP、JANCOCの皆さんにお礼を申し上げ、さらには研究会の中でこのワークショップを企画された皆さんにも感謝したいと思います。

薬剤疫学とは

今日は薬剤疫学の歴史を通して、薬剤疫学とは何か、どういう役割を果たすべきか、特に医薬vigilance・pharmacovigilanceといったことの中で、安全性研究の問題を中心にお話したいと思います。

薬剤疫学というのは、pharmacoepidemiologyの日本語訳ですが、これは新しい領域です。国際会議や国際学会が開かれるようになって、まだ10年そこそこです。国際会議の第1回（1985）は約20人のワークショップのようなものだったのですが、今年の国際会議の参加者は約400数十人ということでした。学会になりましたのは1989年でして、現在会員数が全世界で千人ちょっと、さほど大きくはない学会です。日本で薬剤疫学研究会が発足したのは2年前です。特徴としては、この国際学会のアカデミア・研究者と企業の人たちの他に、行政の人が10パーセント程度含まれているということだと思います。

薬剤疫学とは何かということですが、pharmaco（医薬品）とepidemiology（疫学）とがくっついたということで日本では薬剤疫学という訳になっております。薬理疫学という説もありましたが、薬剤疫学という呼び方が定着しております。

疫学は「人の集団における有害事象の発生・分布、およびリスク因子との関連を研究し予防や治療の対策に結びつける学問」と定義されておりますので、これを医薬品の場合に当てはめ

た薬剤疫学とは、「人の集団における有害事象の発生と医薬品の使用との関連を研究し、医薬品の適正使用に結びつける」ことだと思います。ここで有害事象としていますが、現在の薬剤疫学は安全性の問題だけではなく、有益性や経済性にも拡大しております。そして適正使用に結びつけるということですので、適正かどうかという使用の実態を把握することがまず大事になってきます。使用実態で指摘される安全性、有益性、経済性の問題を研究して、適正使用に結びつけることが薬剤疫学の目標であります。適正にするという意味では、情報の伝達、医師・薬剤師・患者関係などの研究も含まれているということです。

薬剤疫学の源流

薬剤疫学は、このように広い内容をもって発展しつつありますが、その出発点は薬害事件を端緒とするモニタリングや安全性の研究の歴史から始まっていると考えられています。

源流を遡ってみますと、第二次大戦後新しい薬が次々と世の中に出てくるようになった時代の一番初めの頃（1950年）に、既にクロラムフェニコールで再生不良性貧血の問題が起こっております。1952年から米国医師会とFDAが全米の医師に症例の報告を求めたことは、自発報告の原型になりました。この問題については、その後様々な研究が行われましたが、出発点は自発報告であるということです。そして1961年にはサリドマイド事件（新生児四肢の先天性奇形）が起きました。これは、各国の自発報告制度の端緒となったという点においても、薬剤疫学の源流になったという点においても注目すべきものだと思います。日本でも1967年からモニター施設報告や企業報告が始まりました。1972年にはWHOの制度に加盟しました。

副作用報告数の推移と報告総数

その自発報告の現状、最近10数年間の様子を企業報告とモニター報告に分けて見たのが表-1です。注目すべきことは企業報告が、1992年頃か

らぐっと伸びているということです。企業が行います市販後調査の基準としてGPMSPの準備がなされ、施行されたことがこの背景にあると思いますが、一方モニター報告はそんなに伸びていないので、今後はこれを伸ばすことが大きな課題だと思います。

年度	企業報告数	モニター報告数(モニター施設数)	
84	1,072	767	(1,005)
88	1,672	1,025	(1,057)
92	6,540	1,667	(2,979)
94	12,980	1,615	(2,987)
95	14,288	1,859	(2,993)
96	16,831	1,914	(2,989)

医薬品・毒劇物 安全対策マニュアル(厚生省薬務局安全課), 他

表-1

しかしながら、重篤な例は企業報告よりもモニター報告から出ることが多いとのことで、pharmacovigilance(医薬品の監視)という観点からするとモニター報告は役に立っているのであって、これを一層充実させることが課題であると思います。では報告数がどれ位まで増えればいいのかというのはなかなか難しい問題です。よく世の中でアンダーレポーターングということがいわれ、薬剤疫学会でも世界各国でも言われております。そこでモニター報告と企業報告の数を足しまして、人口百万人あたりに対して何件出ているかという数字になおして各国の数字と比較してみたのが表-2の数字です。トータルの件数と、百万人あたりの件数を示しますが、1987~1989年時点ですと、百万人当たりの件数が桁違いに欧米より少ないことが一目瞭然です。最近の1995年で比較してみますと、日本も目覚ましい増加を示してはいますが、諸外国はさら

	報告総数	人口百万人当たり報告数
日本	2,697 / 22 (1988)	16,147 / 129 (1995)
米国	32,948 / 264 (1988)	約150,000 / 600 (1995)
英国	19,246 / 321 (1989)	約17,800 / 295 (1995)
西独	10,460 / 174 (1988)	
スウェーデン	2,478 / 292 (1987)	
仏国		約27,670 / 477 (1995)

医薬品・毒劇物 安全対策マニュアル(厚生省薬務局安全課), 他

表-2

に何倍かです。自発報告をもっと増やしていかなければならないのが今後の課題としても非常に重要です。

安全性の研究

自発報告をきっかけとして、安全性の研究が様々に行われますが、いずれも研究のための研究というのではなく、注意の喚起、警告、因果性の解明、適正使用という目的で行われています。出発点は自発モニターリング、自発報告から始まりますが、日本では副作用自発報告制度、副作用報告制度と呼ばれているように、副作用として報告されて参りました。副作用は英語のside-effectの訳として慣用されてきましたが、現在英語ではside-effectとはいわず、因果性が否定できない副作用はADR(Advers drug reaction)といわれております。因果性が否定されないものの報告が副作用報告ですが、最近ではそうではなくて、因果性は問わずに有害事象全てを報告しようという方向になっておりまして、特に重篤、未知のものを中心に報告する必要があるということで、イベントモニターリングという言葉が日本でも使われるようになってきています。

重篤、未知の報告を元にして因果性を判定して注意の喚起・警告に結びつけることが大切です。一例が二例になり三例、四例、五例になりますとケースシリーズという言葉で呼んでおりまして、原因にその薬があるのではないかという疑い、仮説が生まれてきます。そうしますと、集団による因果性の追求ということで、以下のような疫学的な研究を行う必要が生じ、それが薬剤疫学の本来の姿であろうと思います。一例、一例の個々の報告から出発する集団による研究の結果は、また一例、一例に戻る、すなわち患者さん一人ひとりの処方方を良くする、あるいは国全体、地域全体、病院としての薬剤の使用を適正にしていくということで、一例から始まった研究の結果はまた一例一例にフィードバックするというループが薬剤疫学の基本として大切です。

仮説の強化—検証：観察的研究

ということで、疑いの仮説が出てきますと使用者集団でそれを評価して検証するという研究が必要となってきます。そのためにどうということをするかと申しますと、集団傾向分析・セキュリティトレンド、あるいは疫学的にはエコロジック・スタディーと呼ばれる研究がまず考えられます。すなわち医薬品の使用量と有害事象の発生頻度との関係を調べていく、つまり地域的によく売れている所で事象が多いか、次第に売りが上がってくるとその事象も増えるかななどを調べる研究です。クロラムフェニコールの問題ではアメリカで随分こういう研究が行われておりまして、1960年代にカリフォルニアで報告されたり、また日本でも1970年の後半とか80年代に入ってから公衆衛生学会などでそういう報告があって解決方法の問題等の議論も行われて参りました。そういった状況を見ますと、いかに因果性の研究が難しく、長期間を要するということがわかります。

ここまでは何件起こったかという頻度の問題ですが、さらに進みますと、分母を求めて発生率にしたいという要求が出て来まして、発生率のことをリスクと呼ぶこともあります。発生率を把握する必要があります。使用実態の中で因果性を解明していくためには、通常のバックグラウンドの発生率に比べて、その薬を使うと有害事象の発生率が特異的に高いなら、因果性が疑われるということになる訳です。たとえば、イギリスのPEM(Prescription Event Monitoring)というような仕組みでは、このような考え方に立った調査を行っております。処方箋を元にして、発売直後の薬剤を調査の対象として約2年間で1万例を超える症例数を調査し、監視すると、いうプログラムです。政府でもなく企業でもない第三者がこれを行っている点も注目されると思います。大変その報告率は高く、有害事象の有無について出した質問票に対して50パーセントから70パーセントの報告があるということは、医療関係者のこの問題に対する関心の強さが背景にあると思います。日本でも、こういう形の

ものが出来ないだろうかと思ひますし、またそういう努力も行われつつあります。

日本で企業が行なう使用成績調査は発生率を求めて行われていますが、サンプリングの代表性に問題があると言われております。発生率を把握して通常より特異的に高いか、異常に高いかという着目は非常に重要で、常にウォッチしている必要があります。アメリカではメド・ウォッチというシステム、フランスではファーマコビジランスというシステムが動いており、各地でそういった努力が行われていますが、これらシステムの名称はシステムのねらいをよく表していると思います。さらに一歩進みますとケース・コントロール研究、コホート研究という分析疫学の方法を使い、因果性の追求が行われます。リスクに関する非使用者群との比較、対照薬との比較、用量依存性といった形で分析的な研究が行われます。が、メデイカルレコード、症例の生のデータに遡って調べるという大変な仕事がこのに含まれることが多いので、なかなか日本では現実には行われていないのが現状です。

一方、欧米諸国を見ますと、最近では医療関連のデータベースを利用した研究が盛んに行われ、アメリカではメディケード、ヘルスマイntenanceオーガニゼーション(HMO:健康保健組織)のデータが利用されております。元々は医療サービスもしくは行政等の必要が出てきたデータベースですが、研究用に使用されるようになって来ています。

カナダのサスカチュワン州は行政のデータベースがあり、住民全ての医療データが蓄積されております。さらにイギリスにはgeneral practitioners's research databaseというものがあり、研究目的で一般開業医の診療データが蓄積され、利用されています。

表-3は、サスカチュワン州のデータを利用した研究の一例ですが、ベンゾジアゼピンの使用と精神症状の発生の関連を調べております。データベースの利用により、各種ベンゾジアゼピンの使用者と非使用者のコントロールについて、

カナダ・サスカチュワン州のデータベースを利用した
Neutel, C. I. (Health & Welfare Canada)らによる コホート研究の例

B Z P の使用と精神症状（記憶障害など）発生の関連	
triazolam の英国市場での発売中止（1991秋）がきっかけ	
1979-1986の B Z P users	226,000 + 無作為対照 98,000 = 324,000
triazolam:	49,000 flurazepam: 29,000
oxazepam :	26,000 lorazepam : 32,000 diazepam: 90,000
B Z P 新規処方から2週間以内の精神疾患による入院のリスク	
年齢調整済み, 10万人当たり	
triazolam	71.1(27.7) flurazepam 67.7(26.3) oxazepam 63.8(24.8)
lorazepam	50.5(19.6) diazepam 29.7(11.6) control 2.57(1.0)

() は相対リスク, 出典: Post Marketing Surveillance, 7, 238, 1993

表-3

合計32万4千人という多数例の調査が行われております。新規処方から2週間以内に精神疾患によって入院した人の数を調べ、発生率を求めますと、入院のリスクは10万人あたり71.1であったのに対しコントロールは2.57だったということです。対照の危険度を1.0というということにしますと、トリアゾラムの使用者は、27.7倍になります。これがリスク比、相対リスクというもので、薬剤疫学あるいは疫学の研究で結果を表す有力な指標として使われております。

この研究で注目すべき点は、タイミングの良さです。研究のきっかけは、1991年秋にトリアゾラムがイギリスで発売中止になったことです。それに対してこの結果が公表されたのは1993年、ですから、このようなデータの整備があつて初めて約1年の迅速な研究が可能になったということです。ヘルス・アンド・ウェルフェア・カナダ、厚生省のような行政がこういう研究をやっているという点と研究の規模の大きさにも注目されます。

有効性研究の歴史

ここでちょっと話が変わりますが、有効性研究の歴史について見てみたいと思います。降圧剤は、血圧を下げる薬ですが、血圧を管理することの本来の目的は、脳卒中とか心筋梗塞といった合併症を減らす、死亡率を減らすということであるべきだという考えに基づく研究は欧

米ではかなり古くから、1960年代の初めから行われています。

初めに行われたのは退役軍人病院で行われた有名なVA Studyです。その後多くの研究が行われています。1万例を超える症例に薬剤を無作為に割つけ、5年、長いものでは10年にわたる追跡を行う研究ですから、一つひとつの試験には25年、20年、10年をかけるという努力が行われております。主に公的なバックアップで行われ、次々の結果が出て参ります。

そしてアメリカの国家委員会ジョイントナショナルコミッテイ - (JNC) がまとめた報告書が4年毎に出されています。その中に、降圧剤使用の指針、ガイドラインが載っていることは、適正使用にフィードバックする素晴らしい一つの例だと思えます。WHOや他の主要国でもこういったガイドラインは作られておりますが、このような歴史の中で、降圧剤の中で利尿剤やベータ遮断剤等では延命とか合併症を抑止する効果が認められていますが、より新しいタイプの薬剤であるカルシウム拮抗剤やACE阻害剤については、こういう証明は不十分であるという事実が次のような研究のきっかけになっております。また安全性研究についての話に戻りますが、そうした研究の結果を見てみたいと思えます。

カルシウム拮抗薬と心筋梗塞の関連

カルシウム拮抗剤と心筋梗塞との関連を調べたPsatyらのケース・コントロール研究では、やはりケーデータベースを使って研究結果をまとめております。先ほどのリスク比の形で利尿剤の単独使用を対照にとりますと、遮断剤、ACE阻害剤についてはリスクの上昇はないけれども、カルシウム拮抗剤についてリスクが上がっているという結果です。

ほぼ同じ時期にFurbergらのメタアナリシスの研究結果が報告されました。それによりまして、冠動脈疾患の2次予防試験で、ニフェジピンでリ

スクが上がり、用量反応関係があるという問題が提起され、多くの議論がありました。欧米では一般紙を含んで色々の記事が書かれて社会的な影響が出ました。1995～1996年にはNHLBI、FDAは速効性ニフェジピン（とくに高用量）は、高血圧、不安定狭心症、心臓発作には使わないように勧告し、日本でもこれにならって使用上の注意が改定されました。この研究に対しては、観察的研究の宿命的な問題点、すなわちPsatyらの研究に対しては、カルシウム拮抗剤には元々リスクの高い人が選択されているのではないのかといった、本質的な欠点を指摘する声もあります。この結果を確認する研究もその後3つか4つ行われておりますが、一部ではこれを再現する結果、一部ではそうではない結果が出ており、進行中の長期臨床試験の結果が待たれる現状です。

薬剤疫学研究の課題と必要性

すなわち、因果性を科学的に明確に言い切るというのは大変難しい問題であるということではありますけれども、公的機関がこういう結果に対して非常に敏感に反応したことからも、薬剤疫学研究の課題と必要性がうかがわれます。

薬剤疫学の研究は大変難しく、因果性を明らかにすることには大変長い期間を要する場合があります。究極的には無作為化臨床試験の結果を待たなければならないということですが、迅速に結果を出せる、観察研究や、分析疫学的研究が必要であるということです。一例一例のケースレポートから警告に結びつけることと、こ

安全性研究：薬剤疫学の方法と役割 ま と め	
シグナル ～仮説の生成 ↓ 仮説の強化 ↓ 仮説の検証	自発報告 (case report, case series) 使用実態での有害事象発生率調査 集団傾向分析 (secular trends) ケース・コントロール研究 コホート研究 RCT (randomized controlled trial)

表-4

ういった研究の成果に敏感に反応することが重要だと思えます。つまりサイエンティフィックな評価とジャッジメント（判断）の問題であります。その基礎を提供するもの薬剤疫学研究は非常に重要であると思えます。

薬剤疫学研究の方法と役割をまとめますと、表-4のようになりまして、色々のタイプの安全性の研究が行われる訳です。シグナルから仮説の生成、評価、検証ということです。しかしそれは流れで種々の研究が行われますが、大変長期間を要する場合も多いということです。

日本における薬剤疫学の課題

日本ではどうかと言いますと、表-5に示すように課題が多く残っております。長期臨床試験も行われませんし、自発報告の問題もあるし、研究体制の問題もあるという現状です。本日の公開ワークショップは薬剤疫学研究会として第1回目ですが、私も研究会ではこういったワークショップを通して、1. 研究の環境と体制の整備 2. 薬剤疫学の研修・教育 3. 薬剤疫学に何が求められるのか 4. 研究会としての提言・勧告といった四つの方向で課題を解決していきたいと思えます。

さらに課題として取り上げました の問題についても有益なディスカッションをして頂ければ有り難いと存じます。

今 後 の 課 題
◆ 自発報告、観察的研究、（長期臨床試験RCT）の充実
◆ 日本の医療システムに即した研究体制、情報システムの整備
◆ 診療報酬明細書、死亡登録などの公開、活用、点在データの結合 ～ 個人情報秘密保持、制度の問題
◆ 適正使用の体制：許認可 ～ 添付文書、医師 ～ 薬剤師 ～ 患者
◆ 方法論（薬剤疫学）、医療社会、企業、行政それぞれの役割 研究・システムの主体と協力関係、資源：人・モノ・カネ 例えば 英のPEM：処方箋～第3者機関～処方医（患者～薬剤） 米のMEDWatch：FDA～企業～医療従事者～消費者 仏のPV：行政～地区センター～医療従事者～企業

表-5