

## (2)臨床医師からみた日本の薬剤疫学の課題

### 薬害予防につながる研究を——— はま りくろう 浜 六郎



医薬ビジランスセンター JIP 代表、医薬品・治療研究会 (TIP) 副代表、内科医

大阪大学医学部卒業後、同附属病院、大阪府衛生部を経て、1977年から阪南中央病院内科勤務。1997年3月退職し、医と薬の監視機関として、医薬ビジランスセンター JIP を設立。大阪大学医学部公衆衛生学非常勤講師。主な研究分野は、医薬品の安全かつ適切な使用に関する研究、医薬品の評価 (系統的レビューを含む)、医療経済的研究、薬害の発生要因に関する総合的研究など。著書『クスリへの告発状』(共著) エール出版社、『薬害はなぜなくなるのか』日本評論社、『抗生物質治療ガイドライン』(翻訳監修) 医薬ビジランスセンター発行など。

私は1969年に大阪大学を卒業しまして大阪大学医学部附属病院内科で研修をし、73年から大阪府衛生部に勤めました。副作用のモニター制度に興味があったものですから、大阪府の衛生部に勤務しました。しかし、行政では限界があるということで77年に阪南中央病院の内科に行きました。地域医療をしながら現場で病院の情報システムを利用した副作用のモニタリングを手がけ、大阪府の医薬品等副作用研究会にも参画してきました。輸血後肝炎が急に増加したことから、1980年頃から輸血後肝炎増加の原因調査なども手がけてきました。1986年には別府代表の提案で、日本で独立医薬品情報誌を作ろうということでTIP誌の発刊に参画しまして、今日まで来ております。

それから去年(1996年)『薬害はなぜなくなるのか』という本を日本評論社から出版しまして、その最後にも書きましたが、監視機関を作らなければならない、監視の活動をしなければということで、臨床医との二足の草鞋では無理を感じまして、今年1997年3月、病院を退職し、医薬ビジランスセンター JIP を設立しました。そして、別府さんが代表の医薬品・治療研究会と医薬ビジランスセンターが主催して、今回の第1回ビジランスセミナーを開催しているわけです。前置きが長くなりましたが、本題に入りたいと思います。

疫学とは

薬剤疫学について、楠さんから詳しくお話がありました(P.164) 私なりに日本の薬剤疫学の課題を考えました。その内容は薬剤疫学研究会の雑誌に昨年投稿しましたので、その概略をご紹介しますと思います。

疫学というのを私なりに定義してみました。私の定義と申しまして、いろいろな人の定義を踏襲して私なりの解釈を加えたものです。

「集団における疾病の頻度とその規定要因を解明し、規定要因に介入すること」です。ここで、「介入」というのが大事だと思います。「介入」というのは「予防対策を行う」ということです。そして、さらに大切なことは「その効果を検証する」ことです。ここまでやらなくてはならないんじゃないかと思います。

平たく言えば世の中に流行している重い病気や原因不明の病気について、その予防対策につながるような原因、「予防対策につながる原因」というのが大切なんです。それをつかんでその予防対策を実施し、その効果を確かめるというのが疫学という学問であると思います。その方法としては、基礎医学、臨床的な手段、社会学的な手段、統計学、行政、あらゆる学問、社会的なものを動員して、解明していく。行政的な手段が必要であればその手段にも介入することが行われて初めて、きちんとした疫学

が出来るんじゃないかと思います。

薬剤疫学とは

薬剤疫学の定義は、薬剤に関して、先ほど申しましたような世の中に流行している原因不明の病気の予防対策につながる原因を解明して、その予防対策を実施し、その効果を確かめる学問だと思います。薬剤疫学を考える場合、「疫学」の代わりに「流行病学」という方が分かりやすいような気がします。

日本において薬剤に関して、世の中に流行している重い病気、原因不明の病気にはどんなものかといいますと、まさしく薬害そのものでしょう。

薬剤疫学の発祥と発展の原動力—— [薬害]

外国の例を見てみますと、アメリカでは1937年にはサルファ剤のエリキシルに甘味料として添加したエチルグリコールが原因で腎障害で100人以上が死亡したということがありました。これは安全性の問題、つまり薬というのは安全でなければならないということが法的な規制がなされる契機となった事件です。1950年代のアメリカではクロラムフェニコールによる再生不良性貧血が社会問題にもなりました。血液の病気は薬が原因で起こることが多いので、血液の病気の登録システムが血液学者を中心に作られました。

ついで世界的に大きな薬害を起こしたけれども1961年にその原因が判明したサリドマイドについては、アメリカでは被害を最少限に食い止めた。それから大きな問題提起がありまして、62年にキーフォーバー・ハリスの薬事法の大改訂が行われました。

アメリカはこのように、かなり着実な規制が進んでおります。イギリスではどうかといいますと、もともとイギリスは不文律を重んじる国で、医薬品法あるいは薬事法がそれまで全く無かったんですね。しかし、サリドマイド事件がありまして、薬を国で規制しなければならないという考えが起こりまして、法的な整備をする

ということになりました。ただし法的な整備ができたのは1968年なんです。サリドマイド事件が社会問題となった直後から安全性委員会、コミッティ・オブ・セイフティ・オブ・ドラッグ設立に動き出しまして、正式に発足したのは64年です。安全性委員会の有名な業績は、市販後のモニター制度・自発モニター制度というのを作ったということにして、それは世界的にも広まっていった訳です。

市販後調査の前提

—— [承認前の審査がきちんと行われていること]

イギリスでの改革は、このような一般によく知られている市販後の問題だけに止まりませんでした。薬というものは、市販後だけでなく、承認までに段階を踏んできちんと有効性と安全性を確認しながら進めなければならないと考えられたんですね。市販後だけでなく前臨床(動物実験)や臨床試験における毒性、危険性も検討の対象にしたわけです。安全性委員会に届けて、審査を受けて、それ以降の開発に入ってもよろしいという許可をこの委員会が出す、という手順を踏むわけです。臨床試験には、第1相、第2相、第3相がありますが、その各段階に上がって行くごとに、その前までの段階でのデータを検討して次に進んでもよいかどうか検討してよければ許可を与えるというようなシステムがとられました。

このようなことで、開発されてくる新薬は一応きちんとしたものが出てくるだろうと思える状態になったわけです。イギリスではプラクトロールというベータ遮断剤(狭心症や血圧の薬)で重大な副作用、目の障害が起きました。しかも、論文として提示されたけれども、自発モニターリング制度でとらえることが出来なかったんです。かなりの被害が起こるまで捕らえることが出来なかったんですが、このことはイギリスにとっては非常にショックだったようです。このように、医師や薬剤師がはっきりと疑いを持たなくても新薬の未知の害に遭遇出来るような装置が必要ということで、Prescription Event

Monitoring イベントモニタリングというものを開始したんです。

その前にレコードリリースとかレジスタ・ドリリリースとか、いわゆる市販後1年、1万例程度になるまでは使用者を登録しておいて、どういふことが起こるかということを引きちゃんとフォローしていったようです。

市販後調査の前提としては、承認時点ではそれまでに出来る限りの必要な手順で安全性と有効性が確認されているということが必要ですが、これがしばしば出来ていないのが日本です。この市販後調査では、それまでに出来る限りの手段で安全性と有効性が確認されている、それでも捕まえられなかったものをそういう未知の害、非常に多数に使い始めて、あるいは非常に低頻度での1万人とか10万人に1人の副作用あるいは害反応というものは、市販前の臨床試験ではせいぜい数百人から千人程度ですからそれでは捕まえられませんか、そういう低頻度のものを捕まえる。あるいは肝障害とか腎障害、妊婦など、臨床試験では得られなかったような人に対してどういう害が現れるのかと、そういうことを捕まえるために市販後調査がある訳で、その前提として出来る限りの安全性が確かめられているということが必要であると思うんです。

日本が薬害から学んだこと、学ばなかったこと

日本が薬害から学んだことといいますがこれは乏しいのではないのでしょうか。サリドマイド、スモン、これは午前の分科会（第1章、第2章）でもご紹介しましたし、皆さん薬害の問題についてお聞きになりましたでしょう。次々と生じています。最後まで国、企業、研究者、医師の責任回避がなされ、裁判においてもそうです。因果関係が判明して和解などするときには、その度に「二度と繰り返さない」と誓われる訳ですが、薬害エイズ事件、ソリブジン事件、クロイツフェルト・ヤコブ病など次々と起こっております。また一方で、明日またご紹介しますが、薬害の予備軍というのが多数あると思います。

そのようにたくさんの薬害が次々と生じてく

る、いつまでたっても、同じようなパターンの薬害を繰り返してなかなか無くならない。それを見ていると、日本では薬害から何を学んできたのだらうかと疑問になります。ひょっとすると何も学んで来なかったのではないかとさえ危惧されるのです。

薬害をどうやって無くしていくのかということが、この薬剤疫学の最大の課題であると思うのです。

日本の薬剤疫学に求められること

——[薬害を防ぐために]

薬害を防ぐために重要なことというのは、市販後調査だけでなく、薬そのものが良いのかどうかという問題、医師への情報、現場での医師の使用、教育、あるいは研究、医療経済システム、いろんなところが問題になると思いますので、それぞれのセッションでお聞き頂きたいと思ひますし、ディスカッションして頂きたいと考えています。

日本の薬剤疫学の特徴

——[本質解決を狙わない、形式だけ導入]

外国でいろんな手法が開発されますが、日本では、その一部、あるいは形式だけを輸入して、自分たちで利用できる、これならば日本で使えるというものだけを輸入して使って研究発表するという研究が多いのではないかと思います。

しかしHIVのような未知の危険の可能性をもった問題が起こってきますと、今まで経験したことのないようなことですから、これに対してどう対処していくんだということが真剣に検討されなければならない。従来の学問体系でこの問題が解決出来なければ、新たに自分自身で学問体系を作り上げる、学問分野を開拓するということも含めて検討しなければならないと思ひます。

要はそれを重視して育てる環境をどう作るか。こういう風に思っている人、実際にやっている人は世の中でも決して少なくないと思うのですが、どうもそのあたりを育てる環境が無いので

はないかと思ひます。後で厚生省の方も話しになりますので、そのあたりをぜひともお願ひしたいのですが。

技術そのものの問い直し作業も

医療のあり方における世界的な規模の再検討、薬害防止のためにということで、午前中にもご紹介しましたが、今後は単に適正に使用する、現在あるものが良いという前提に立ってそれを適正に使用するというのではなく、現在あるものをそれが本当に良いのかどうかも含めて全体を見直すということ、そしてその見直した結果を適切に使用するというのが求められている、こういうことに対して薬剤疫学がどのように関与できるかということだと思います。

「予防対策につながる研究」と「つながらない研究」

図(P.119)は分科会C-2薬害エイズでもご紹介しましたが、血液製剤のエイズの危険を明瞭に指摘した1983年1月のニューイングランド医学雑誌の論文のデータと、日本の血友病患者の免疫指標のデータを合成したグラフです。論文の結果を見て、論説委員のデフォルジュ氏は、非加熱製剤は便利だしクリオは不便なので、クリオに戻れと言っても大変だろうけれど、大きな危険が迫っているのだからクリオに戻らなければならない、医師は非加熱製剤による危険性の方をむしろ重視すべきだと結論づけました。

まず、日本のデータを見て下さい。T4/T8の比は、免疫力を示し、これが下がるとエイズの危険があるということを示します。松田さんのデータでは、血友病患者さんではT4/T8比が低下していることしか言えません。血友病患者さんが低下していても、決定的なことは言えません。宮脇さんや二宮さんらのデータを合わせても、血友病が重症の方は、免疫力が低下してエイズの危険があるとは言えますが、これが非加熱製剤によることは結論できません。

血友病患者さんでも、宮脇さんらの中等症や、ニューイングランド医学雑誌のクリオ使用者が年間3000U/kg以上非加熱製剤を使用する人と比

較してT4/T8比が低下していないということでも、非加熱製剤が危険とはいえません。これは単に年間3000U/kg以上非加熱製剤を使用する人の血友病が重症で、クリオを使用する人は軽症だからではないかという批判には決定的に反論することはできません。実際そのように主張する学者は結構いたのです。

それに対してこの論文から、面倒なクリオに戻るべきという厳しい主張がどうして出来たのでしょうか。それは、クリオと非加熱製剤を同じ量を1年投与した体重1kg当たりの単位数が同じものどうして比較したからです。単位数が同じものどうして比較しても、非加熱製剤を投与したときの方がクリオを投与したときよりもT4/T8の値が下がる人が多かったのです。そうしてはじめて、血友病が重いだけでなく、非加熱製剤を使ったことがこの免疫低下の原因になったと結論づけられる訳です。これは比較する双方の性質が同じ、使用量が同じというもので比較して初めて言えることなんです。

ところが日本でデータは、すべてこの論文が出版された後で出たものですが、クリオと非加熱製剤を同じ量使った人どうしを比べるということをしているのは全くありません。松田さんらは非加熱製剤だけですし、宮脇さんらは正常・中・重症を比べていますが、このグラフからは血友病が重症だからこうなるんだということに対する反論には一切ありません。また、二宮さんらのも、健康男子と比較しているだけで、これは血友病の人が低下していることが分かるだけです。

ここで、疫学、薬剤疫学という学問の定義に戻りますが、疫学という学問は、「予防対策につながる原因」をつかむこと、そして、つかんだ原因に介入する予防対策を実施して、その効果を確かめるということでした。ニューイングランド医学雑誌の研究では、「予防対策につながる原因」として、クリオでなく「非加熱製剤」という取り除くことのできる、介入することのできる原因をつかむことができています。しかし、日本の研究では研究デザインを適切にすること

によって、そのような「予防対策につながる原因」をつかむことができるにもかかわらず、していないのです。

薬害エイズだけに限りません。日本ではライ症候群の原因としてNSAIDsが最も疑わしく、まさしく「予防対策につながる、介入できる原因」であると強く予想できるのですがそのようなデザインの研究が行われないうで、「予防対策につながる研究」を10数年にわたって延々と続けてきています。

薬剤疫学の課題に応える研究を育てるために

日本ではこういうふうな研究ばかりが横行しているのです。適切な薬剤疫学的な考え方をちょっと導入しますと、同じような使用で比較してどうかを見ることになりまして、そうすれば、結論がすぐ出るはずなんです。「予防対策につながる原因」がつかめるようなデザインの研究を普及させ、いくらやっても「予防対策につながる研究」、「結論の出るはずもない研究」には研究費を出させないようにしないとダメです。きちんとしたプロトコルを提出させて、きちんとしたデザインの治験計画、調査計画にのみ、国の研究費を渡すというふうにしなないと、ただでさえ研究費は少ない訳ですから無駄遣いになるだけです。この他にも色々あるんですが、これは大きな一例だということで私の話を終わらせて頂きます。

## (3)臨床薬剤師にとっての課題

薬剤疫学の重要な担い手 —— 丁 元鎮



病院勤務薬剤師

担当業務は院内治験審査委員会(IRB)および薬事委員会の運営、医薬品情報の提供。1989年よりネットワーク通信サービスNIFTYの電子会議室「FDRUG:医薬品情報フォーラム」の運営代表者。TIP「正しい治療と薬の情報」の編集アドバイザー。JANCOC会員。

はじめに

ご紹介ありがとうございました。薬剤疫学については素人ですが、おそらく薬剤疫学について全く知らないほうがおもしろいことを言うのではないかと期待で指名されたのだと思っています。私がここ数週間いろんな教科書とか参考書を斜め読みして、薬剤師と薬剤疫学に何が関係しているのかということ、わたしなりにまとめてみました。

薬剤疫学とは

まず、薬剤疫学とは何かということ調べてみました。今日最初にご発言になった楠さんが次のように定義されています。「ある種の医薬品を使用する集団をとらえて、使用実態の中で有効性、安全性、経済性を評価し、適正使用に至る合理的道筋をつける学問」ということで、『ファルマシア』という雑誌から抜粋してきました。特に「適正使用に至る合理的道筋」というところですが、これはまさに今回のセミナーのタイトルにもなっていますEvidence-based Medicine、Evidence-based Healthcareと、最近薬剤師の間で提唱されているファーマシューティカル・ケア; pharmaceutical care、これをつなぐものではないかと考えます。つまり、「適正使用に至る合理的道筋をつける」というのはEvidence-based Healthcareを通じてファーマシューティカル・ケ

アを実現することだと思います。また、当然ながら薬剤疫学というのは(JIPはJapan Institute of Pharmacovigilanceの略ですが)pharmacovigilanceのための重要な手段であると理解しています。

薬剤疫学の方法

次に、全くの素人ですから初歩的で申し訳ないんですが、ここで用語の整理をして来ましたので、中には釈迦に説法の方もいるかと思うんですが、もう一度復習ということでお聞きください。良く出てくる言葉なんですが、症例集積研究、ケースシリーズと言いますが、これはあるものに暴露された人(この暴露という言葉も難しい言葉でして、英語ではexposureといいます)つまり薬剤などの投与を受けた複数の患者を集めて、その臨床的結末を記述・評価したものであるということです。あるいはある単一の結末、今度は逆に副作用だとか体に何か起こったことを見つけて、その結末である患者さんを集めて、その患者さんに対する過去の暴露を検討する。どういう薬剤が出されていたかを調べる、これは両方とも通常、対照群は設定しません。これが症例集積研究というものです。この症例集積研究には、非常に地道な努力がいるということを聞いております。

次に先ほどから何度も出ておりますけれども、ケースコントロール研究についてです。まず結