

公開講演会要旨

薬剤疫学の最近の動向

統計数理研究所 佐藤俊哉

(1994年11月2日, 統計数理研究所 講堂)

1. はじめに

疫学辞典 (Last (1988)) によると, 疫学とは特定の集団内の健康に関連した状態または事象の分布や決定要因に関する研究であり, 健康問題をコントロールするためにその研究成果を応用する研究分野と定義されている。疫学自体はあらゆる対象集団のあらゆる健康問題を扱うわけであるが, 特殊な集団だけを対象とする場合や特定の要因だけに関係した健康問題を対象とする場合には細分化した名前がつけられている (表1)。薬剤疫学 pharmacoepidemiology もその一つであり, 疫学辞典には「集団中の薬剤に関連した事象の分布および決定要因の研究。また, その研究結果を有効な薬物療法へ応用すること」と定義されている。一般には薬剤疫学と Postmarketing Surveillance (PMS) は同一視されているようであるが, PMS とは「効能が記された薬剤の実際の使用, 副作用や有害な反応の発生, に関する情報を得るために計画された薬剤市販後の手続き, 有害な薬剤作用のための疫学研究の一方方法 (同じく疫学辞典より)」とかなり狭い範囲に限定されている。したがって, 薬剤疫学とは PMS のように薬剤市販後だけではなく, 薬剤に関係した全てのことがらを疫学的な観点から研究する分野ということができる。

薬が開発され市販されるまでには長い道のりがある。最初に考慮されることは, 対象としている疾病の頻度はどのくらいか, 言い換えると, 市販した後の需要が開発にかかるコストにみあったものであるかどうか, であろう。十分需要があると判断されれば, 次に具体的な化学物質のスクリーニングを行い, 毒性・安全性に問題はないかを細胞や組織を使った実験と動物実験でチェックする。そして最終的には実際の患者を対象としたランダム化臨床試験を行って, 薬の有効性と安全性が評価され, 対照薬よりも治療効果がありかつ安全性にも問題がなければ厚生省により市販が許可される。

このように薬が市販されるまでには様々な科学的なチェックが課せられているが, それだけでは十分にカバーできない部分がいくつも存在する。ランダム化臨床試験で薬の有効性と安全性を評価しているとはいっても, 第一に問題となるのは非常に発生頻度の低い副作用が存在する場合である。最終的に薬効評価を行う第III相試験と呼ばれるランダム化臨床試験であっても, 試験に参加する対象者数は米国で数千, 日本では多くて数百であり, 1,000人に1人, 10,000人に1人しか起こらないまれな副作用は市販前の臨床試験では十分にチェックすることはできない。したがって, 市販後

表1. 疫学の多様性.

clinical epidemiology	臨床疫学
environmental epidemiology	環境疫学
genetic epidemiology	遺伝疫学
molecular epidemiology	分子疫学
occupational epidemiology	産業疫学
pharmacoepidemiology	薬剤疫学
seroepidemiology	血清疫学
theoretical epidemiology	理論疫学

に広い範囲の患者に薬を投与した状況での有害作用を調べる必要がある。

有効性に関しても問題点が2つ存在する。一つは本当に調べたいエンドポイントではなくその代わりの surrogate エンドポイントを調べることによる問題である。薬の真の目的が「虚血性心疾患の発症を減少させる」ことであっても、短期間で薬剤効果を判定するために「血中のコレステロールレベルを下げる」という代わりのエンドポイントを用いる場合がある。このような代わりのエンドポイントは surrogate エンドポイントと呼ばれている。当然のことながら surrogate エンドポイントにより真のエンドポイントを十分予測できるという証拠がなくては surrogate エンドポイントを用いることは正当化されない。もう一つはランダム化された集団と真の対象集団（標的集団）との違いによる問題である。通常、ランダム化臨床試験の対象となる患者グループは、薬が市販後に使われることを想定している患者集団全体からのランダムサンプルではないため、ランダム化臨床試験での薬剤効果 (efficacy) と実際の治療現場での薬剤効果 (effectiveness) とはズレが生じる。

以下では、これらの点について薬剤疫学の観点から概観していこう。

2. まれな副作用と公衆衛生対策

Reye 症候群は肝臓の脂肪変性を伴い脳圧の亢進が起こる非常にまれな小児の疾病である。1980 年代初めに 4 つのケース・コントロール研究が実施され、呼吸器系や水痘などのウイルス感染症にかかりアスピリンを含む製剤を投与された乳幼児に Reye 症候群のリスクが増加することが報告された (Hurwitz (1988))。ケース・コントロール研究はまれな疾病の原因を調べることに適した疫学研究のデザインであるが、疾病を発生したケースと発生していないコントロールについて、原因と考えられる要因を過去にさかのぼって調べるため様々なバイアスが入りやすいという欠点がある (佐藤 (1993))。これらの研究でも、アスピリンを投与されなかったウイルス感染症の乳幼児に比べアスピリンを投与された乳幼児は Reye 症候群の発症が 10 倍以上という結果が全ての研究で得られたが、その結果はアスピリンと Reye 症候群の因果関係を反映しているのではなく、様々なバイアスが偽りの関連を生んだのではないかという指摘がなされた (Daniels et al. (1983), Horwitz et al. (1984))。

ケース・コントロール研究だけに限らず、コホート研究などの観察研究の結果だけから因果関係を証明することはできない。だからといって、実際に問題解決を迫られている場面で「さらなる研究や実験を行って因果関係が証明されなければ対策がとれない」と考えていたのでは、因果関係が示された時にはすでに対策が手遅れになってしまう危険がある。アスピリンと Reye 症候群の場合は、Reye 症候群の診断の不確かさ、4 つのケース・コントロール研究の対象者数が 23 例、319 例、69 例、41 例と少ない (Daniels et al. (1983))、有意な結果であったから報告したという出版バイアスの可能性がある、などを十分認めつつも米国小児科学会と米国公衆衛生局長は、1982 年に急性ウイルス性感染症の小児にアスピリン使用は避けることを勧告した。このように、たとえ不十分な証拠であっても、代替治療が存在するかどうか、問題となっている有害症状の程度、真に原因であった場合に対策をとることによる利益と対策をとらないことによる不利益、原因ではなかった場合に対策をとることによる不利益と対策をとらないことによる利益、を考慮して適切な時期に適切な公衆衛生対策をとるかどうかの決定をしなければならない (Savitz et al. (1990))。

因果関係が証明されていないことを理由に公衆衛生対策が遅れることがあってはならないし、因果関係が完全に同定されていなくとも有効な対策を立てられる、とするのが疫学の考え方である。幸い米国では 1981 年以前には年間 250 人から 550 人の乳幼児が Reye 症候群を発症

していたが、1985年以降は年間100人以下の発症に減少している (Hurwitz (1988))。

3. 代わりのエンドポイント (Surrogate)

血中のコレステロールレベルが高い高脂血症の患者さんは将来虚血性心疾患を発症するリスクが高く、日本でも食生活の欧米化にともなって今後心疾患の発症が増えることが予想されている。このため、血中のコレステロールを下げる薬の需要も増加することが見込まれ、開発を進めることになった。この場合、薬の効果として本当に知りたいことは「将来の虚血性心疾患の発症を抑えるかどうか」であるが、心疾患のハイリスクグループを対象としても臨床試験をはじめから心疾患の発症まで数年から十年もかかってしまう。もし、「薬を使って高脂血症の人のコレステロールを下げることで虚血性心疾患の発症を減らすことができた」という大規模で長期にわたるランダム化臨床試験の結果がすでに発表されていれば、長期間かかる心疾患の発症を待たなくても短期間の観察で結果が分かる「血中コレステロールを下げる」ことを薬の効果として臨床試験を行うことができるであろう。

実際にコレステロールと虚血性心疾患に関しては米国の National Institute of Health がコーディネートした Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT) がある。LRC-CPPT は約 3,800 人の男性を 7 年間追跡した二重盲験、プラセボコントロールのランダム化臨床試験で、食事療法と薬物療法を併用して LDL コレステロールを下げることで虚血性心疾患の発症を減少させることが示された (Lipid Research Clinics Program (1984))。これにより「血中コレステロールを下げること」が、真のエンドポイントである「虚血性心疾患の発症を減少させる」の代わりのエンドポイントとして新薬を申請することが受け入れられている。臨床試験では、このように真のエンドポイントと関係が強い現象や、あるいは真のエンドポイントの中間状態であると考えられる現象を、真のエンドポイントの代わりに用いる場合があり、この代わりのエンドポイントのことを surrogate エンドポイントと呼ぶ。

真のエンドポイントの代わりに surrogate エンドポイントを用いるためには、その根拠となる疫学研究や長期大規模ランダム化臨床試験の結果が必要である。残念ながらこのような研究が日本で行われた例はほとんどなく、諸外国の研究結果に頼っているのが現状である。しかし、食生活を含めた生活習慣の違い、代謝酵素の分布の違い、などが存在するのかどうか、またそれらが薬剤効果に影響をおよぼすのかどうか、これまでの知見を見直すための大規模な疫学研究、ランダム化臨床試験、さらには新たな知見を得るために、これらの研究を国が主体となって実施しなければならない時期に来ている。

4. 結果にもとづいた研究 (Outcomes Research)

ランダム化臨床試験の対象者とは、プロトコルと呼ばれる試験計画書に定められた選択基準を満たし、試験方法、治療方法、利益、不利益などを医師から説明され、十分理解した上で同意 (インフォームド・コンセント) した参加者である。さらに、臨床試験を実施できる施設は限られているので、臨床試験に参加してランダム化される集団はもはや市販後に薬が投与されるであろう患者集団とは異なっている。したがって、一口に薬の効果 (有効性) といっても、ランダム化臨床試験のような理想的な状態での薬剤効果と現実の臨床の場での薬剤効果は異なったものとなる。この理想的な薬剤効果と現実的な薬剤効果は efficacy と effectiveness として明確に区別されている (Hartzema et al. (1988))。

現実的な薬剤効果 effectiveness を知るためには市販前・市販後のランダム化臨床試験では

なく、市販後の観察研究が不可欠である。病院や医療保険などの記録を用いて、どの薬、どの治療が患者にとって良い結果を与えるのか、に関するヒントを得るための研究を *outcomes research* と呼んでいる。米国では1989年に Agency for Health Care Policy and Research が設立され、1994年には全予算の3分の1に当たる50億円が *outcomes research* にかけている。*Outcomes research* が積極的に行われている根拠としては、

1. すでに存在する臨床記録にもとづくので早く、簡単に解析できる、
2. 臨床試験と異なりインフォームド・コンセントを必要としない、
3. 臨床試験には含まれない広い範囲の患者層を含む、
4. Surrogate ではなく真のエンドポイント (outcome) を対象とする、

などがあげられる (Anderson (1994)).

要因のランダム化を行っていない観察研究でもっとも問題となるのはバイアスが結果に与える影響であるが、*outcomes research* も観察研究である以上バイアスの混入は避けられない。ある病院にかかっている患者グループではある薬の効果が非常にあったとしても、それは単にその患者グループの性質が他の患者グループとは違っていたためにあたかも効果があるように見えただけかもしれない。交絡と呼ばれるこのようなバイアスは調整することができるが、もっとも深刻なバイアスは選択バイアスである。患者がなぜその医療機関を選んだのか、なぜ複数ある薬の中からその薬が選ばれて投与されたのか、などに関する情報は記録されていないのでこういったバイアスを調整することはできない (Anderson (1994), Guess et al. (1994)).

このような利点と欠点が存在するものの、*outcomes research* 擁護派も反対派も、医師が臨床の現場で行っていることを知るのことは重要である、薬の違いによって outcome が大きく異なることは臨床試験の仮説作成など次なる研究への基礎を与える、という点では *outcomes research* の有用性を認めている。また、*outcomes research* の問題点は特定の医療機関にかかっている患者グループだけを対象としていることに由来するので、医療機関のデータだけではなく広く一般集団のデータも含めた population-based アプローチをとることも提案されている (Guess et al. (1994)). 一般集団で対象疾病を研究することによって、その集団中の全ての患者の偏りのないサンプルを得ることができ、疾病の自然史を知ることにより薬や治療を行わなかった場合にどのような結果となるかが予測できる。このようなアプローチは薬剤疫学研究で収集している情報と通常の疾病の疫学研究で収集している情報の結合が必要であり、かつ有益であることを示している。

5. おわりに

交絡や選択バイアスのほかにも、疫学研究で問題となるバイアスに曝露情報の不正確さがある (情報バイアス)。薬剤疫学研究では曝露情報にあたる投薬記録、治療記録はカルテや処方箋といった臨床記録から同定できるので、一般の疫学研究よりは正確に把握できるであろう。北米やイギリスではこれらのデータベースが構築され薬剤疫学研究に役立てられている (藤田 (1992)). 今後日本でも薬歴情報などのデータベース化が進めばケース・コントロール研究のように有害作用が起きてしまってから原因をさかのぼる場合でも、コホート研究と同様な質の高い曝露情報を得ることができるようになるであろう。

真のエンドポイントで薬剤効果を証明することは、surrogate エンドポイントを用いた臨床試験による新薬申請につながるので薬剤疫学的価値が高い。このためには2つのアプローチが考えられる。単純にA薬がB薬に優るかどうか、という観点では市販後のランダム化臨床試験

が不可欠である。しかし、理想の薬剤効果ではなく実際の薬剤効果がどのくらいかを調べるためには疫学的観察研究が不可欠である。しかも、outcomes research 単独では選択バイアスを除去することはできないので、地域や集団にもとづいた大規模な疫学研究からの情報を合わせて評価することが望まれている。また疾病の疫学研究からは潜在的な薬のユーザーに関する情報が得られるのであるから、薬剤開発のためのマーケティングリサーチとして利用することもできる。市販後のランダム化臨床試験にしろ大規模疫学研究にしろ、臨床医学、看護学、薬学、疫学、生物統計学等広い分野の研究者の共同研究とならざるをえない。したがって、国をはじめとする公的機関による研究の組織化、予算の援助があってこそ実施可能となる。

薬剤情報データベース構築にしても、これらの大規模研究にしても、着手すればすぐに役立つ性質のものではなく、実際に成果があがるのは何年も先の話である。このため、なかなか予算がつきにくい面があると思われるが、何年かたってから重大な問題が起り、そこでデータベース作成や大規模研究を開始しても、成果を得るのはさらにその何年も先のことである。薬剤疫学の分野では問題が起きたときに研究を始めたのではすでに手遅れである。問題が起きたときには、たとえ不十分な情報であっても、適切な公衆衛生対策をとるための情報がなければならぬ。「やっぱりあのときデータベース作成に着手していれば、あの研究を開始していれば」と後悔しないためにも、薬剤疫学研究の基礎となる研究の近い将来での実現を強く望んでいる。

本研究は一部統計数理研究所共同研究 6-共研 A-81 の補助を受けた。

参 考 文 献

- Anderson, C. (1994). Measuring what works in health care, *Science*, **263**, 1080-1082.
- Daniels, S.R., Greenberg, R.S. and Ibrahim, M.A. (1983). Scientific uncertainties in the studies of salicylate use and Reye's syndrome, *Journal of the American Medical Association*, **249**, 1311-1316.
- 藤田利治 (1992). 薬剤疫学と医薬品評価, 日本病院薬剤師会雑誌, **28**, 1355-1359.
- Guess, H.A., Jacobson, S.J., Girman, C.J., Oesterling, J.E., Chute, C.G., Panser, L.A. and Lieber, M.M. (1994). The role of community-based longitudinal studies in evaluating treatment effects — example: benign prostatic hyperplasia, *Medical Care* (to appear).
- Hartzema, A.G., Porta, M.S. and Tilson, H.H. (eds.) (1988). *Pharmacoepidemiology: An Introduction*, Harvey Whitney Books Company, Cincinnati.
- Horwitz, R.L., Feinstein, A.R. and Harvey, M.R. (1984). Case-control research: temporal precedence and other problems of the exposure-disease relationship, *Archives of Internal Medicine*, **144**, 1257-1259.
- Hurwitz, E.S. (1988). The changing epidemiology of Reye's syndrome in the United States: further evidence for a public health success, *Journal of the American Medical Association*, **260**, 3178-3180.
- Last, J.M. (ed.) (1988). *A Dictionary of Epidemiology*, 2nd ed., Oxford University Press, New York.
- Lipid Research Clinics Program (1984). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease, *Journal of the American Medical Association*, **251**, 351-364.
- 佐藤俊哉 (1993). 疫学研究における生物統計手法, 日本統計学会誌, **22**(増刊号), 493-513.
- Savitz, D.A., Greenland, S., Stolley, P.D. and Kelsey, J.L. (1990). Scientific standards of criticism: a reaction to "Scientific standards in epidemiologic studies of the menace of daily life", by A.R. Feinstein, *Epidemiology*, **1**, 78-83.