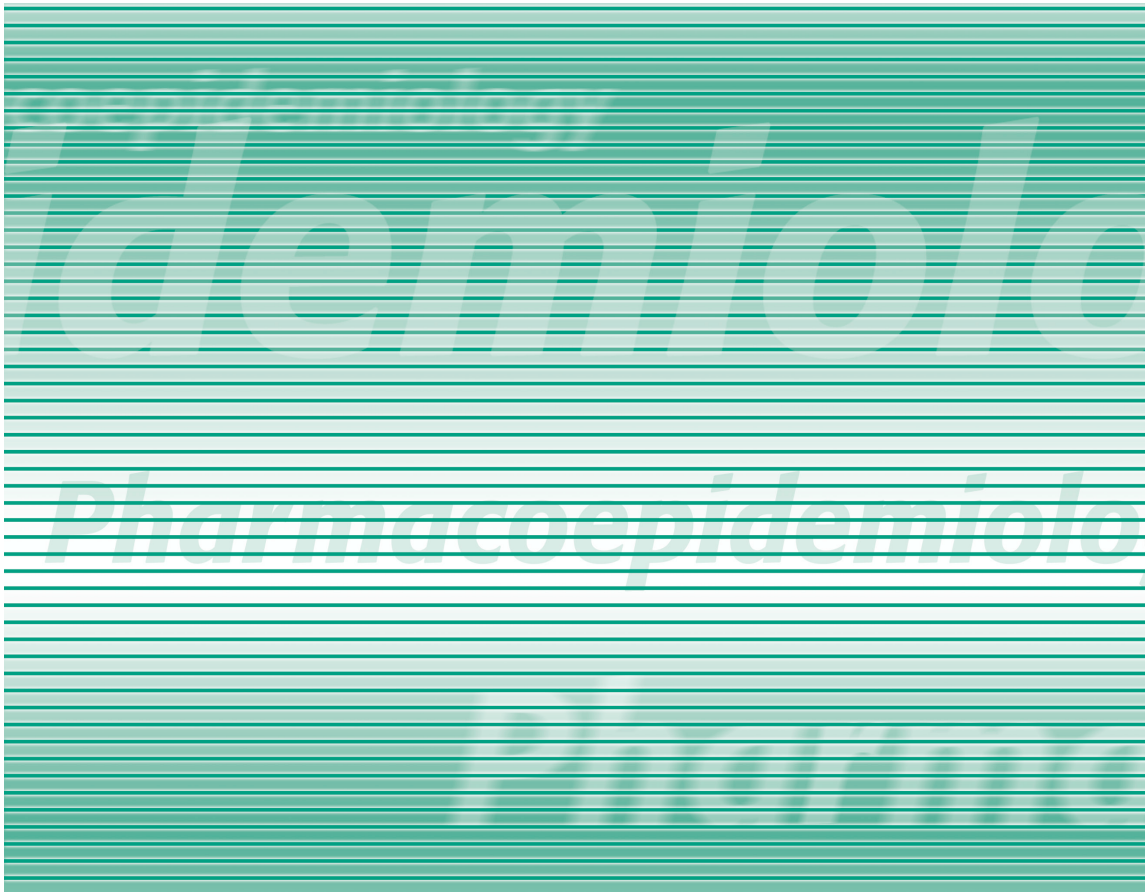


# MRのための実践薬剤疫学



# 目次

- 1. 上部消化管出血性潰瘍性病変の発生要因に関する  
ケースコントロール研究  
～非ステロイド性抗炎症剤との関連性について～…………… 3**  
日本RAD-AR協議会 薬剤疫学部会 神田 誠一（ノバルティス ファーマ株式会社）
- 2. 利尿薬による副作用・高尿酸血症に関する研究…………… 5**  
日本RAD-AR協議会 薬剤疫学部会 萩原 卓爾（協和発酵工業株式会社）
- 3. 降圧薬の脳出血予防効果についての研究…………… 7**  
日本RAD-AR協議会 薬剤疫学部会 柴田 芳久（日本新薬株式会社）
- 4. 薬剤の適正使用を目指した薬剤疫学  
～薬剤師による薬剤疫学の実践～…………… 10**  
後藤 伸之（福井医科大学医学部附属病院 薬剤部）
- 5. 病院薬剤部における薬剤疫学的研究…………… 12**  
しもどうぞの よしひろ  
下堂園 権洋（鹿児島大学医学部附属病院 薬剤部）
- 6. 薬剤師によるエビデンス・メイキングと薬剤疫学…………… 16**  
政田 幹夫（福井医科大学 教授 医学部附属病院薬剤部長）

## ◀ はじめに ▶

日本RAD-AR協議会は、これまで発足以来長年にわたってセミナーやシンポジウムの開催等、薬剤疫学の啓発・普及活動を行ってきた。当初は薬剤疫学という用語自体馴染みの薄いものであったが、近頃では薬剤疫学も専門分野の方々のみでなく、多くの方々の認識を得るに至ったようである。

当協議会では薬剤疫学をやさしく学んで頂くため、また気軽に読めるように機関紙である“RAD-AR News”に一年間6回シリーズで薬剤疫学に関する記事を掲載した。

これを各年度ごとにまとめ、薬剤疫学により親しんでいただけるよう小冊子を作成してきた。今までに3回にわたって上梓し、今回で薬剤疫学小冊子シリーズとしては4回目となる。1回目は『入門 薬剤疫学』と題し基本的事項の解説を行った。2回目は『実践 薬剤疫学』というテーマで、話題となった海外の薬剤疫学研究論文を事例として分かりやすく紹介した。3回目はMRの方々も日常業務において医師、薬剤師の先生方と面談するに当たって薬剤疫学の知識は不可欠のものであるという観点から「MRのための市販後調査(PMS)と薬剤疫学」と銘打ちPMS関連の用語の解説からコホート研究、ケースコントロール研究およびオッズ比についても言及した。

今回上梓の第4回目もMRシリーズ第2弾として、「MRのための実践薬剤疫学」という題のもと、国内で公開されたコホート研究、ケースコントロール研究の事例を引いて解説をし、それに加えて医療機関における実際の薬剤疫学の事例について、現役の薬剤師の方々に寄稿頂いたものである。

ちなみに今回紹介した国内論文の3つの事例は、当協議会の薬剤疫学部会が活動の一環として刊行した「薬剤疫学への第一歩 事例と方法」より3編を抜き出して簡略化し紹介したものである。「薬剤疫学への第一歩 事例と方法」は薬剤疫学のテキストブックとしては世界で初めてといえるユニークな解説書である。本書はエルゼビア・サイエンス ミクス社より市販されているので、関心のある向きはぜひご一読することをお勧めする次第である。

平成14年6月

日本RAD-AR協議会 薬剤疫学部会  
部会長 真山 武志 (明治製菓株式会社)



## 上部消化管出血性潰瘍性病変の 発生要因に関するケースコントロール研究 ～非ステロイド性抗炎症剤との関連性について～

日本RAD-AR協議会 薬剤疫学部会 神田 誠一（ノバルティスファーマ株式会社）

何を求めようとして  
この研究は実施されたか

非ステロイド性抗炎症剤（以下非ス剤）は医療用、一般用と汎用されており、副作用として消化管障害が問題視されているが、わが国においては上部消化管出血性病変と非ス剤との関連性を検討した疫学的研究はなかった。そこで、緊急内視鏡検査を必要とする重篤な障害と非ス剤の関連性の検討がなされた。

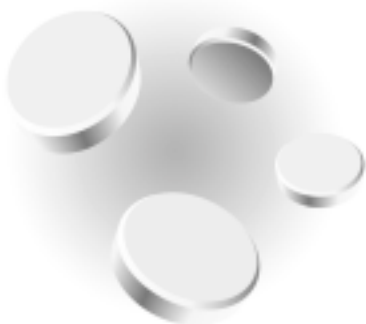
どのようにして  
この研究が進められたか

ケースコントロール研究の手法を用いた東北地区44施設の共同研究。

ケースとしては出血または穿孔を伴う上部消化管の潰瘍性病変を有し、症状発現後24時間以内に緊急内視鏡検査や緊急治療のため受診した患者。

コントロールとしてはケースと同施設に入院した患者で、上部消化管の出血や穿孔がなく、性・年齢がマッチする患者を無作為に選択した。

調査はケース、コントロールともほぼ共通の質問票を用いて、担当医による患者へのインタビュー方式で行われた。



## 非ス剤と出血性潰瘍性病変との関連性

非ス剤	ケース	コントロール	計	オッズ比 (95%信頼区間)
使用患者	70	20	90	4.6 (2.7~7.9)
未使用患者	159	209	368	
計	229	229	458	—

## どのような成績であったか

最終調査例数はケース250例、コントロール239例であったが、ケース/コントロールのペア229例が最終的に解析対照となった。結果は非ス剤使用により出血性潰瘍性病変の発現リスクは約5倍近く高くなる(オッズ比4.6)ことが示された。このオッズ比は消化性潰瘍の危険因子と考えられる年齢・喫煙・ストレスの影響(いわゆる交絡因子)を考慮しない場合のもので、この研究では消化性潰瘍の危険因子と考えられる年齢・喫煙・ストレスの影響を調整したオッズ比は、それぞれ4.6、4.7、3.7であった。未調整のオッズ比は4.6倍であり、これに比べると、喫煙および年齢で調整したオッズ比に大きな違いはなかったが、ストレスで調整したオッズ比は3.7倍に下がった。

この研究では非ス剤を使用して出血性潰瘍性病変を起したケースのうち、どれくらい非ス剤が原因で発現したかも検討された。これを寄与危険度割合(Attributable risk percent)というが、本研究結果ではこの割合は78.3%であった。

## 薬剤疫学として

## どのような検討がなされたか

このケースコントロール研究では、総合感冒薬を含めたすべての非ス剤のオッズ比は4.6で非ス剤使用により吐血や下血を伴う上部消化管障害のリスクが約5倍上昇することが示されたが、これは欧米での研究結果と一致している。非ス剤以外のリスクファクターである喫煙、ストレス、年齢の3つの要因で調整したオッズ比はいずれも有意であり、これら要因の影響を考慮しても非ス剤のリスクが高いことがうかがわれる。

この研究の原著論文：浅木 茂ほか  
上部消化管出血性潰瘍性病変の発生要因に関する  
ケースコントロール研究  
- 非ステロイド性抗炎症剤との関連性について -  
医学と薬学 1991 ; 26(4) : 865-874



## 利尿薬による副作用・高尿酸血症に関する研究

日本RAD-AR協議会 薬剤疫学部会 萩原 卓爾 (協和発酵工業株式会社)

何を求めようとして  
この研究は実施されたか

利尿薬の副作用として高尿酸血症は良く知られている。そこで、高血圧症患者でサイアザイド系利尿薬、ループ系利尿薬と他の降圧薬を投与された患者を選び、各薬剤投与群間の高尿酸血症の発生率の比較を行った。

どのようにして  
この研究が進められたか

**患者情報：**患者IDナンバーをインデックス・キーとした1患者1レコードの副作用調査データベースを構築した。

**薬 剤：**被験薬としての利尿薬はサイアザイド系利尿薬とループ系利尿薬とした。対照薬としては、利尿薬が高血圧症患者によく適用されるため、利尿薬以外のその他の降圧薬とした。

**高尿酸血症の発症の判定：**投薬歴を利用しているため血清尿酸値を指標にできない。そのため、医師が高尿酸血症治療薬を投与した時点を発症とした。

どのような成績であったか

1978年4月から1988年3月までの10年間の投薬歴から集計を行った。

これを表にまとめると右のようであった。

他の降圧薬群を対照群とし、サイアザイド系利尿薬群、ループ系利尿薬群を被験薬群として2群間の有意差検定(一般によく用いられているカイ2乗<sup>2</sup>検定)すると有意の差が見られた。

薬剤疫学として  
どのような検討がなされたか

対照群を他の降圧薬、被験薬群を利尿薬として、高尿酸血症の発生率の比較を試みた。

すなわち、利尿薬の高尿酸血症の発生率は他の降圧薬の発生率の何倍になっているかを算出した。

その結果は、次の通りであった。

利尿薬(全体)：1.90 (6.33 ÷ 3.33)  
サイアザイド系：1.70 (5.65 ÷ 3.33)  
ループ系：2.07 (6.89 ÷ 3.33)

薬剤の投与群	高尿酸血症		合 計	発生率
	なし	あり		
他の降圧薬群 (対照群)	5,871	202	6,073	3.33%
利尿薬群 (被験薬群)	3,610	244	3,854	6.33%
サイアザイド系	1,636	98	1,734	5.65%
ループ系	1,974	146	2,120	6.89%

このように対照群と被験薬群の副作用(リスク)の発生頻度の比較がよく行われ、これを相対危険度(relative risk)と呼ぶ。なお、もともとのそれぞれの発生率は絶対危険度と呼ぶ。

さらに、対照群の高尿酸血症の発生率に対して、被験薬群がどの程度高いのか算出した。

その結果は、次の通りであった。

利尿薬(全体): 3.00% (6.33 - 3.33)  
 サイアザイド系: 2.32%(5.65 - 3.33)  
 ループ系: 3.56%(6.89 - 3.33)

すなわち、対照群に比し、被験薬群が副作用(リスク)の発生率にどの程度影響を与えているかを意味し、これを寄与危険度(attributable risk)と呼ぶ。

ちょっとした解説

この事例は、利尿薬を投与された群と他の降圧薬を投与された群の2群間の高尿酸血症という副作用発生率を比較検討した研究である。このように2群間の比較研究はよく行われる。

このとき対照群を薬剤非投与群とすることもある。

また、この事例では投薬歴データベースを用いて、過去にさかのぼって調べている。初めに2群を設置して、そこから前向きに調べて研究する方法もある。このように2群間のある事象の発生率を比較する薬剤疫学研究はコホート研究(cohort study)と呼ばれる。

この研究の原著論文  
 三溝和男ほか：利尿薬による高尿酸血症の発生に関する薬物疫学的検討，薬剤学49；277-283，1989

## 3

## 降圧薬の脳出血予防効果についての研究

日本RAD-AR協議会 薬剤疫学部会 柴田 芳久（日本新薬株式会社）

何を求めようとして  
この研究は実施されたか

海外においては、降圧薬治療による血圧管理が脳出血予防に有効であることが立証されているが、我が国においては、適切な試験が実施されておらず、これら海外の成績をそのまま当てはめることが可能かどうかは必ずしも自明ではない。

そこで、わが国の実社会における高血圧治療状況と脳出血発症との関連を検討することを目的として、客観的な処方記録に基づくケース・コントロール研究が実施された。

どのような試験が行われたか

脳出血多発が問題となっていた沖縄県平良市の高血圧患者を対象とし、脳出血を発症した患者(ケース)は、発症前の2年間で調査対象期間とされた。発症しなかった患者(コントロール)は高血圧が確認された次の年度である1992年4月から1994年3月までの2年間で調査対象期間とした。両者の高血圧治療歴を比較する形のケース・コントロール研究として行われた。

受診状況および処方降圧薬等については、レセプト情報並びに医療施設への問い合わせによりほぼ完全に把握した。





脳出血発症と高血圧治療の受療状態

受療状態	ケース群 n=36	コントロール群 n=153	オッズ比	
なし	16	36	6.27	p<0.001
中断	13	30	4.94	
継続	7	87	1.0	

どのような成績であったか

脳卒中発症前に高血圧の既往のあることが確認されたケース36人と、対応するコントロール153人について比較を行った。ケース・コントロール研究ではオッズ比という指標によって、相対リスクが計算される。表に示すように、継続治療に対して、受療なしでは6.3倍、受療中断では4.9倍と有意なリスク増大が認められた。表には示さなかったが、受診月数および降圧薬投与月数が少ないほど有意に脳出血発症リスクが高い傾向が示された。

また、住民健診によって高血圧であったことが確認されたケース20人と対応するコントロール86人に限定したサブグループについても、受療状態が不良な場合に有意な脳出血発症リスクの増大が確認された。

この研究から  
どのような知見が得られたか

高血圧者における降圧薬治療と脳出血発症との関連についてケース・コントロール研究を行った結果、継続的な高血圧治療と比較して、脳出血発症リスクは未治療で6.3倍、受療中断で4.9倍に達することが明らかになった。脳出血発症予防のためには、高血圧者に対する適切な血圧管理を行うことが重要であるといえる。

この研究の原著論文

藤田利治ほか：高血圧者における脳出血発症と高血圧治療状況との関連についてのケース・コントロール研究：薬剤疫学，5(1)，1-10，2000

## 4

## 薬剤の適正使用を目指した薬剤疫学 ～ 薬剤師による薬剤疫学の実践～

後藤 伸之 (福井医科大学医学部附属病院 薬剤部)

医薬品情報は、医薬品の適正使用を推進するためには必要不可欠なものであり、最も重要なものの一つである。従来、薬剤師は学術論文・製薬企業等から得られた医薬品に関する情報を、右から左に医療現場に伝達することを医薬品情報の主たる業務と考えてきた。

しかし、医薬品投与により観察されるさまざまな事象を解明することなど、医薬品がより正しくかつ効率的に使用されるために総合的に評価すべき情報を創造し、くすりを育てる(育薬)ことも重要な医薬品情報の新規重要業務である。これは薬剤疫学そのものであり、薬剤疫学は21世紀の医薬品情報にとって重要かつ新風をふきこむものである。そこで、薬剤の適正使用を目指した薬剤疫学の実践を紹介する。

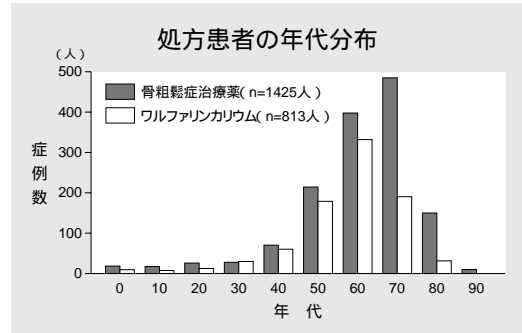
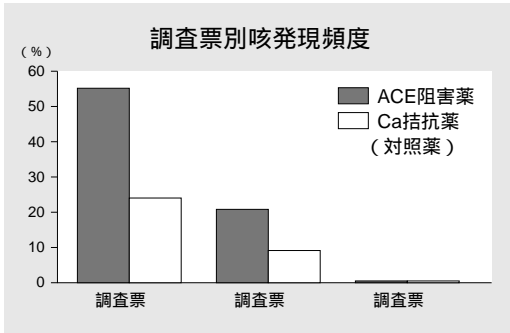


### 情報の実例

#### (1) 医薬品情報の創造(安全性評価)

トリアゾラムは、催眠導入効果に優れ、作用時間が短く翌日の精神機能への影響が少ないとされ全世界で多く服用されている。服薬指導する際に、「催眠剤は、癖になり飲みつづけることになる(長期間継続服用に陥る)のでは」との質問をしばしば受ける。しかし、市販後副作用調査では、この懸念に関する調査(常用量依存: 8ヵ月以上の継続服用)はない。

そこで、我々はトリアゾラムの処方(処方期間、処方内容)を解析し、長期継続服用の現状を調査・評価した結果、常用量依存に陥った症例は37%(254/685)見られた。処方内容を考察すると「眠れない時に服用する」と指示する頓用処方(例えば2週間で5回分のみ処方)された症例で、常用量依存に陥った症例は17%(44/254)。一方、継続的に常用処方(例えば2週間で14回分)された症例では39%(225/571)で常用量依存に陥っていた。このことから、頓用処方の方が常用量依存に陥りにくくする可能性を示唆することが出来た<sup>1)</sup>。



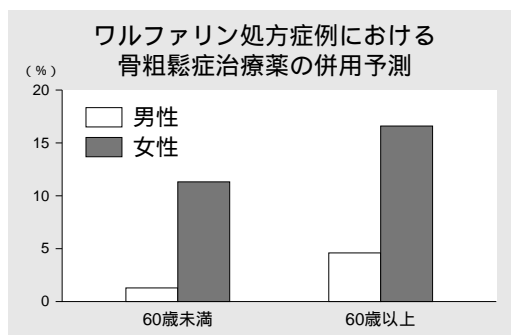
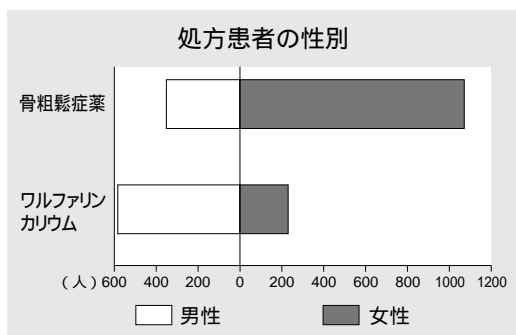
(2)患者さんへの情報提供の在り方の評価  
服薬指導の際の副作用モニタリング方法についても薬剤疫学的思考を組込むことによりその評価が可能になる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)を服用している患者の咳発生頻度は文献的にみると1%程度から20~30%程度とかなり幅広い開きが見られ、副作用として咳を説明すると咳の申し出が多く聞かれる。ACE阻害薬服用患者における調査内容による咳発生頻度に及ぼす影響について評価した。三つの調査票[ ACE阻害薬服用により咳が起こることを説明後、咳の項目を含む調査票 咳の項目を含む一般的な副作用に関する調査票 咳の項目を含まない一般的な副作用に関する調査票 ]を作成し評価を行った。咳の発生頻度は、咳に焦点をあてた調査票 では50%(13/26)が、調査票 では24%(6/25)が咳を訴えたが、調査票 では0%(0/27)で1人も咳を訴える人はおらず、咳の発生頻度は調査票により有意( $p < 0.0001$ )な差が見られた。また、咳の副作用の報告が殆どないCa拮抗薬を対照薬としたが、調査票別の咳の副作用発現頻度は同様の傾向がみられた。薬効同様、副作用に

おいてもかなりの心理効果が現れ服薬指導の困難さが考えられる。副作用・薬効のモニターを行う際の方法・内容を十分検討することが真の評価に繋がる<sup>2)</sup>。

### (3)薬物間相互作用の発生基盤調査

ワルファリンと新規骨粗鬆症治療薬ビタミンK<sub>2</sub>製剤の薬物間相互作用の安全性情報を徹底させるため、新規骨粗鬆症治療薬ビタミンK<sub>2</sub>製剤が市販される前に過去にさかのぼり、ワルファリンおよび既存骨粗鬆症治療薬が処方された患者の処方状況ならびに病名の使用実態調査を実施した。

その結果、ワルファリンと既存骨粗鬆症治療の処方年齢層は両薬剤とも60歳以上に多く同一傾向だが、性別で見るとワルファリン処方症例は男性、既存骨粗鬆症治療処方症例は女性に多く逆の傾向が見られた。そこで、ワルファリン処方症例におけるワルファリンと既存骨粗鬆症治療薬の併用割合は6.9%(56/813症例、女性の場合15%、36/234症例)であった。この結果をワルファリンと新規骨粗鬆症治療薬ビタミンK<sub>2</sub>製剤の併用予測に外挿してみると、60歳以上の女性でワルファリンを服用している



患者10人のうち1.5人は新規骨粗鬆症治療薬ビタミンK<sub>2</sub>製剤が併用される可能性があることがわかった。また、ワルファリンと骨粗鬆症治療薬は異なった診療科・医療機関から処方される場合が多く、この薬物間相互作用の発見は極めて困難であると考えられる。現状においては、患者の病識や薬識が不十分な症例もあり、特に高齢者の女性においては、お薬手帳などを活用し薬歴を一元管理した服薬指導を含む患者指導が必要であることが示唆された<sup>3)</sup>。

#### (4) 創薬を目的とした情報

薬剤疫学の研究課題の一つに、将来の社会が必要とする薬の予測と開発に関する研究がある。そこで我々は、血管ルート確保に用いる血液凝固防止のヘパリン生食液<sup>4)</sup>を対象薬剤として、市販化への道を求めることが創薬に貢献しようと考え、薬剤疫学的手法を用い全国アンケート調査による使用実態調査ならびに文献のレビューを実施した。

ヘパリン生食液は、この使用実態調査および文献のレビューをもとに市販化に向けた臨床試験が実施され、製造承認の申請が出されており、近い将来、臨床現場に登場するであろう。

#### まとめ

薬剤疫学の最終目標は、これらの研究結果を医療関係者に適切にフィードバックし、患者への処方行動や医師・薬剤師・患者関係の改善、さらには社会全体としての薬剤使用の適正化を可能とする合理的道筋を明らかにすることにある。

適正化の問題点を明確にするためには、薬剤の使用実態を調査しなければ把握できないことであり、薬剤の使用実態調査に関する研究は薬剤疫学の基本であると考えているが、最も重要なことはその調査結果が医薬品適正使用の推進等、医療の場に役立つ形で現場にフィードバックし得るものでなければ薬剤疫学にはならないことも確かなことである。

#### 参考文献

- 1) 後藤伸之ほか: Triazolam の常用量依存, 臨床薬理27(2), 465-468, 1996
- 2) 後藤伸之ほか: アンジオテンシン変換酵素阻害薬服用患者の咳発生頻度に及ぼす調査方法の影響, 臨床薬理27(4), 725-730, 1996
- 3) 後藤伸之ほか: WarfarinとビタミンK<sub>2</sub>の併用予測を目的としたWarfarinと骨粗鬆症治療薬の使用実態調査, 薬剤疫学1(2), 125-129, 1996
- 4) 後藤伸之ほか: 適応外使用医薬品に関する実態調査ヘパリン生食液, 薬剤疫学, 4(1), 1-8, 1999

## 5

# 病院薬剤部における 薬剤疫学的研究

しもどうぞの よしひろ  
下堂園 権洋 (鹿児島大学医学部附属病院 薬剤部)

## はじめに

Brian Strom (ペンシルベニア大学教授) は、「薬剤疫学を人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問」と定義している。しかるに、入院患者への薬剤管理指導業務において、毎日のように薬物療法における効果や影響を目の当たりにしている病棟薬剤師は、薬剤疫学を研究する土俵の真っ只中にあることになる。すなわち、病棟において一つ一つの薬の作用や副作用を目にしている。

今、この一つ一つのケースを積み重ね、そこに薬の効果や影響について何らかの評価をすべき時期が来ていると考える。ここでは、薬を評価できる土俵を作って来た立場の病院薬剤師として、これまで取組んできた身近な薬剤疫学的な研究の一端を紹介し、真の薬剤疫学へと発展させていくための一助としたい。

## 薬剤疫学研究をすすめるための 心・技・体

楠 正(日本薬剤疫学会理事長)は、「薬剤疫学は主として、市販後医薬品の使用実態について研究し、有効性と安全性を評価するために適用すべき」と述べている。最終目標が有効性と安全性の評価であるならば、これら进行评估するために、まず、評価できるだけの体制を整え、基盤を整備することが必要である。次に、評価し得る情報とするための技術・技能を向上させる必要がある。そして、最終的な評価によって、患者の安心できる医療を確保しなければならないと考える。すなわち、薬剤疫学研究を進めるには順番は異なるが、相撲のごとく、心・技・体が必要であるといえる。





## 体制・基盤を整備してきて わかってきたこと

薬剤疫学的な研究のためには、必ずしも病院内の医療情報がシステム化されている必要はないが、鹿児島大学病院ではTHINK (Total Hospital Information system of Kagoshima university) という病院情報システムが1984年より稼働している。幸いなことに、最初に稼働を始めた処方・注射オーダーリングをはじめ、その後の検査、放射線、輸血、手術システム等の実施情報が蓄積されている。これらを利用して、患者への薬の処方状況についての実態調査を行ったが、結果を集計するとともにいろいろな問題や課題のあることがわかってきた。

**例 1** 処方オーダー開始以来、毎年5月分の外来処方箋に処方されている薬剤数の推移をみると、年々僅かずつではあるが平均薬剤数は増えてきており、7~8種類以上の多剤投与患者の割合も増加していた。多剤投与に対して調剤料の逓減措置がなされても、当院ではその影響がなかった。一方、平成8年度厚生省社会医療診療行為別調査の結果では、逓減措置の効果が表れているという違いが見られた。しかし、当院においても高齢者になるほど処方薬剤数の増加が見られ、この面では同様の傾向が見られた。

**例 2** 入院患者への処方状況について、1994年5月分について調査した結果では、処方薬が投与されていた患者889人の平均処方薬剤数は8.5種類で、最高32種類であり、同様に抗がん剤を処方された100人では全部で25.8種類もの薬剤が1ヵ月間に処方されているという結果であった。入院患者の薬歴管理上、これらを把握していかなければならないという基礎資料となった。

**例 3** 経年的な薬剤使用量の推移について、抗生物質を中心に調査した結果、第三世代セフェム系抗生物質の乱れた使用が指摘されて、1987年当時と比べ10年後の注射用セフェム系使用量は大幅に減少した。また、第一世代のセフェム剤は90年以降徐々に増加し、第二世代は95年を底に増加している。一方、第三世代は95年以降ほぼ横ばいの状態であった。

以上のように、薬を評価する上で最初にすべきことは、自分たちの病院の状況をよく把握すること、すなわち使用実態調査を行うことであり、可能ならばその結果を他施設と比較して評価すること、さらには経年的に観察して評価することであると考えられる。

## 技術・技能を向上させて 変わったこと

医療の発展とともに病院薬剤師の業務内容も変化し、多様化してきた。すなわち、DI(Drug Information)活動に始まり、TDM(Therapeutic Drug Monitoring)、入院患者の薬剤管理指導、外来患者への薬剤情報提供など、より患者の側へと近づいていった。これに伴い、新たな技術の獲得、習熟が求められ病院薬剤師の医療業務は、進化するとともに専門化し始めてきた。

**例 4** 厚生省(現、厚生労働省)から出される安全性情報は、製薬会社MRだけではなく、病院薬剤部からもDI活動の一環としてその内容を伝達する。この安全性情報が繰り返し出されている薬剤の使用量は、安全性情報が数年連続して出されるか、あるいはだめ押しに出されると、その使用量は下降する。

表 処方された薬に対する不安

副作用や相互作用に対する不安はないか？	
いつも心配である	22.7%
時々心配になる	46.7%
心配になることはない	16.7%
わからない	6.3%
無回答	7.6%

鹿児島大学医学部附属病院 外来患者アンケート

**例 5** 院内におけるMRSA感染対策において、1997年にMRSA用抗生物質の使用実態とTDMの状況を調べた。その結果、年間150日以上、200g近く投与した患者がいるのをはじめ、適正ではない使用の実態が明らかとなり、院内の感染症対策チームと連携して、MRSA用抗生物質の適正使用への取組みを行った。1997年には投与日数にバラツキが多く、1日当たりの投与量も1.02gと少なかったが、院内の啓発活動やTDMによる評価によって、1999年には1.40gまで増加した。さらに、日本病院薬剤師会学術第5小委員会の活動においても他施設との比較を試みており、一歩進んだ形で薬剤疫学へ取り組んでいる。

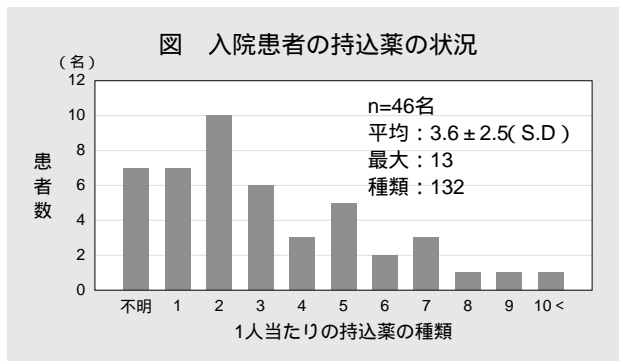
このように医薬品情報やTDM、またはここでは紹介してないが病棟での活動を通じて、薬剤師が次第に医療への直接的な関与をするようになり、場合によっては薬の使用に関する介入(intervention)に至ることも珍しくなくなってきた。

患者の安心できる医療を  
確保するために

患者の安心できる医療、言い換えると薬についての安心を確保するためには、二通

りの観点がある。一つは、患者自身の薬に対する不安や不信感を取り除き、十分に納得して治療を受けることであり、もう一つは、薬剤疫学の求める真の目標である薬の薬としての評価である。薬は臨床治験によって検討がなされ、相応のエビデンスに基づいて市販されているが、より多くの患者に使用される市販後の有効性と安全性の評価を怠ってはならない。

**例 6** 患者の薬に対するアンケート調査を示し、患者の見えない部分の本音について考えてみたい。この患者の本音を知ることが、患者の求める安心にもつながると考える。表は当院外来患者約1,000人にアンケートした結果の一部であるが、副作用について約7割の患者が心配であると回答している。これは、厚生省の受療行動調査等にもあるが、概して薬に対する説明が十分になされていないこと、特に外来患者では機会がないことに由来するものと思われる。一方、セルフメディケーションに関する厚生省の保健福祉動向調査データでは、一般の人のデータになるが、多くの方が自らの意思で薬を求めてセルフメディケーションしており、年代と共にその割合は上昇している。さらに入院患者についての調査で当



院の患者を対象に実施したもので、約4割の患者が入院中に何らかの健康食品を使用していた。医療側のフォロー不足なのか、あるいは患者は知られたくないのか、73%が医療従事者に相談していなかった。このような事実をわれわれ病棟薬剤師は、念頭において病棟業務に携わる必要がある。

**例 7** リスクマネジメントの面から、入院患者に対する投薬チェックのシステム化を計画している。入院患者の一部には持込薬、すなわち他の医療機関でもらった薬を入院中に継続して服用している場合がある。これらは、病院情報システムの中ではまったくフォローできない薬剤であり、これまでの調査の際も考慮されてこなかったが、薬の評価を行う場合には決して無視できる数ではないと思われた(図)。

## まとめ

医薬品の市販直後調査が2001年10月に開始され、市販後の薬に対する監視、評価はますます重要視されてきているが、その評価の土俵となる医療の現場には、まだまだ解決しなければならない問題が山積している。これまで私は、医療現場での土俵作り、そして整備という体の部分に携わってきたが、未だ薬剤疫学的研究から脱し切れていない。

今後、新たな技術やテクノロジーを利用して、患者が安心して使えるという本当の意味での薬の評価、すなわち真の薬剤疫学研究が実現できるよう努力したいと考えている。



## 6

# 薬剤師によるエビデンス・メイキングと薬剤疫学

政田 幹夫 (福井医科大学 教授 医学部附属病院薬剤部長)

## “Medicine”とは

“Medicine”とは日本語で何と訳されるのだろうか？ 学生によく使われている「新英和中辞典(研究社)第6版」を見てみると、1番目に、医学；(特に)内科(学)、2番目に、薬；(特に)内服薬、3番目として(北米インディアンの間では)まじない、魔法と書いてある。また、約一世紀前にWilliam Oslerは、“Medicine is a science of uncertainty and an art of probability”すなわち「Medicineとは、不確実なサイエンスであり確率のアートである」との格言を残している。

現代医療において、「信頼し得る科学的根拠に基づいたサイエンスの部分(いわゆる内的妥当性)」と「豊富な臨床経験・臨床判断に基づくアートの部分(いわゆる外的妥当性)」をうまく組み合わせることが根拠に基づく医療(Evidence-based medicine；EBM)と呼ばれるものであり、看護の領域にも根拠に基づく看護(Evidence-based Nursing；EBN)がある。我々薬剤師も根拠に基づく薬物療法(Evidence-Based Pharmacotherapy；EBP)を考えていかなければならない。

Evidence  
Making



## 今なぜEBPか

今なぜEBPが必要なのか。その理由は、医薬品適正使用の推進には、個々の患者での疑問点を抽出し、根拠(evidence)を収集し、得られた根拠の信頼性を評価し、その結果をもって患者への適用の妥当性を検討し、その後の医療行為の評価を行う必要があるからである。

EBPに関わる学問領域としては、(1)臨床薬学(2)基礎薬学(3)薬剤疫学(4)医薬品情報学(5)臨床判断学(6)医療経済学(7)生命倫理学など多くの領域があげられ、EBPは統合的な学問分野であり、今まさに大学院薬学研究科に設置され始めた医療薬学そのものであるはずである。

## 根拠に基づく医療は Cook-book医療ではない

しかし、ここで最も注意しなければいけないことは、EBPがただ単にマニュアル化された薬物療法になってはならないことである。マニュアル化された薬物療法の陥りやすい例を考えてみよう。雑誌に載っているおいしそうな料理の本があるとすると、この料理を自分で作ろうとすると、まず材料が揃わない、すなわちevidenceがない。作ろうとする料理に適した材料の選び方が分からない、すなわちevidenceの吟味方法が分からない。あるいは、調理方法が分からない、すなわちevidenceの評価方法が分からない。さらに、自分達にあった味付けが分からない、すなわちevidenceの患者への臨床適用の妥当性が分からない、といった状況になりがちである。何も分からないままに

料理本の通りに料理を作ると同じように医療を行った場合、“Cook-book医療”すなわち「料理本的医療」と言って一番忌みきらわれるべきマニュアル化された、すなわちマニュアルに振り回された医療になるのである。根拠に基づく医療は決して、独創性がなく個々の患者特性を無視したCook-book医療ではない。

そこには、現在得られる最良の根拠に基づき臨床的専門技能を駆使し、医療にevidenceを振り回すだけではなく、個々の患者にいかに適応させるかである。適用する場合は、いかに判断し、どのように臨床に組み込むか、それらを決定することが専門技能なのである。逆に、根拠としていかにすばらしいevidenceがあったとしても、臨床的専門技能と統合させなければ根拠に基づく医療とはならないのであり、この技能を磨くことはひとつの大きな仕事である。

## エビデンス・メイキング

医薬品を使用する集団における有効性と安全性に関する評価は、疫学的研究によってのみ得られるといっても過言ではなく、疫学で得られる評価成績は、その研究対象集団に対してのみ適用されるものである。臨床試験時において一つの根拠は得られるのであるが、市販後の医薬品の使用とは大きなへだたがりがあり、臨床試験の有効性および安全性についての情報には限界がある。

医薬品を使用している集団を研究対象とする薬剤疫学は、まさに医療における医薬品を使用する医療関係者にとって重要な実践科学であり、何よりも医薬品を実際に使

用する医療関係者が関心をもってあたる必要がある。それだけに、妥当性と信頼性のある方法論に基づいたものでなければならない。

我々薬剤師が臨床現場での薬物療法における医薬品適正使用のために信頼し得る根拠を創り出すこと、すなわち、“エビデンス・メイキング”、これは臨床で活躍する薬剤師のみができて得ることである。

#### エビデンス・メイキングの一例<sup>1)</sup>

トリアゾラムは、催眠導入効果に優れ作用時間が短く翌日の精神機能への影響が少ないとされ、全世界で多く服用されている。服薬指導する際に「催眠剤は、癖になり飲みつづけることになる(長期間継続服用に陥る)のでは」との質問をしばしば受ける。

しかし、市販後副作用調査では、この懸念に関する調査(すなわち常用量依存)の項目はない。そこで、我々は精神科を除く他の診療科でのトリアゾラムの処方解析し、長期継続服用の常用量依存の現状を調査した。さらにその要因分析を実施し、患者さんへの適正使用情報を検討した。その結果、継続処方期間が長くなると常用量依存への移行の頻度が高くなり、4ヵ月以上継続処方した場合、66%が常用量依存に移行していた。この結果より、なるべく早期にトリアゾラムの処方継続を中止しなければ常用量依存を形成しやすくなると思われる。また、薬を処方する医師は、患者の「不眠」に対する訴えに対し、眠れない時だけ服用するように頓用処方(例えば2週間で5回分のみ処方)する医師と、安易に1日1回

(例えば2週間で14回分)の割りで催眠剤を投薬する医師の二通りに分かれる。この二通りの処方についてそれぞれ常用量依存に陥る比率を見てみると「眠れない時に服用する」と指示する頓用処方された症例で常用量依存に陥った症例は18%に留まっている。継続的に1日1回の常用処方された症例では39%で常用量依存に陥っており、頓用処方の方が常用量依存に陥りにくくする可能性が示唆された。

この結果より、常用量依存を回避するためには、トリアゾラムの処方は、必要最少量で短期間に留め、頓用的に処方することが重要であると考えられる。このように、ここでは得られたevidenceを基に、すなわち薬剤師としてエビデンス・メイキングしたものを医療現場に提供し、医師に処方支援することは非常に重要かつ大切なことである。

#### 21世紀における薬剤師の役割

医薬品適正使用を遂行する目的で、臨床現場にfeed-backし得る情報を収集・解析・評価・提供すること、さらに、薬剤疫学的思考に基づきEB・EBPの根拠を生み出す研究、すなわちエビデンス・メイキングの実践が21世紀の薬剤師に求められている。

薬剤疫学は、日常の診療・処方・調剤の中で我々薬剤師が問題を認識し、その問題点を提起する、さらに解決する方法を模索する研究となるであろう。

#### 参考文献

- 1)後藤伸之ら, Triazolamの常用量依存, 臨床薬理27(2)465-468, 1996

# RAD-AR

RISK / BENEFIT ASSESSMENT OF DRUGS-ANALYSIS & RESPONSE

## ◀ 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、その成果を基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など、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、安全性を最大に広げつつ、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、製薬企業は自主的にRAD-AR活動を推進していくべきであり、そういう活動の中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」としました。

日本RAD-AR協議会のホームページ  
<http://www.rad-ar.or.jp/>



## RAD-AR活動をささえる会員会社 32社(五十音順)

アストラゼネカ株式会社 アベンティス ファーマ株式会社 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 日本イーライリリー株式会社  
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  
ノバルティスファーマ株式会社 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 万有製薬株式会社  
ファイザー製薬株式会社 ファルマシア株式会社 藤沢薬品工業株式会社  
三菱ウェルファーマ株式会社 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

## MRのための実践薬剤疫学

発行日：2002年 6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)メディカル・ジャーナル社