

定のプロセスは以下のごとくである。

- step i 診断の定義
- step ii 治療目標の定義
- step iii 有効な薬物目録の作成
- step iv 薬物群の選択
  - ① 有効性 (薬力学, 薬物動態データも含む)
  - ② 安全性
  - ③ 適合性 (年齢・性別・妊婦・合併症なども考慮)
  - ④ 費用
- step v p-drugの選択
  - ① 活性物質と剤型の選択
  - ② 用法・用量の選択
  - ③ 治療期間の選択

このようなプロセスを経て p-drug は作成される。いずれのレベルのドラッグリストにも共通するが、リストは常に最新のエビデンスに基づきアップデートされなければならないし、リストを使用したことによるアウトカムも測定されなければならない。p-drug 選定のプロセスは実地医家にとってもまた医学生にとっても薬物治療について深く学ぶのに有用であるし、新薬に対する評価を行う能力を養成することにもなる。GGP は p-drug マニュアルとして邦訳が出版されている。また毎年 p-drug ワークショップ (<http://p-drug.umin.ac.jp/>) も開催されている。

#### ●文献

- 1) 津谷喜一郎. 4つのレベルの薬籠. 臨床評価 2001; 28(3): 497-8.
- 2) World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicine. 13th ed. Geneva: WHO; 2003.
- 3) 福井次矢. WHO 必須モデルリストの選定—専門家委員会のセクレタリアートとして—. 臨床評価 2001; 28(3): 499-504.
- 4) WHO Model Formulary: World Health Organization, Marketing and Dissemination, Geneva: WHO; 2002.
- 5) de Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, et al. Guide to Good Prescribing: A

10 A. 必須薬の考え方

practical manual. Geneva: WHO; 1995.

- 6) 津谷喜一郎, 別府宏暉, 佐久間 昭, 訳. p-drug マニュアル—WHOのすすめる医薬品  
適正使用. 東京: 医学書院; 1998.

<熊谷雄治>

林：池田隆夫、中山真一郎、小川久雄、他、抗血栓療法とアスクリンが「プロ」

ライオンエッセンス出版部、2004

解説

## EBMにおけるエビデンスの吟味

東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学 津谷喜一郎

EBMは、目の前の患者における臨床的疑問 (clinical question) の同定から始まり、その解決を目指した一連のプロセスである。最終的な患者への介入の適応の判断は、臨床医、薬であれば処方医 (prescriber) が行うわけであるが、それまでに、情報収集とその批判的吟味というプロセスが必要になる。しかし、多忙な臨床医が関連情報を「くまなく」収集し、吟味することは不可能であり、それらのプロセスは、信頼しうる第三者によって実施された質の高いメタアナリシスやシステマティック・レビュー、さらには治療ガイドラインなどを参考にするとよい。

質の高いメタアナリシスや治療ガイドラインが存在しない場合や、新しい重要な論文が公表された場合などは、臨床医自身が論文を評価せねばならない局面もある。そのためクワイエリリサーチやチェックリストも10種以上でているが、使用が容易なものとしては、ランダム化、盲検化、適切なプロローグの3つからなるJadadの方法 (1996年) がある。また、これからは 'concealment' という言葉に注目して評価するのもよいだろう。日本語で「隠蔽」と訳される concealment とは、ランダム化が崩れないように、臨床試験において介入を与える人に random sequence が知られていないことを指す用語である。通常の二重盲検法であれば、介入者も患者も random sequence を知り得ないため concealment は保たれている。これが保たれていれば、一般にその他の指標の質も高いと考えられるため、その論文は参考するに値すると判断してよい。1996年に発表されたランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の論文を作成・投稿するにあたってのチェックリストである CONSORT 声明 (2001年に改訂) にも concealment は取り入れられている (<http://jhes.umn.ac.jp>)。

また、イベント発症に関するRCT論文を吟味する際、相対リスク減少 (relative risk reduction: RRR) で治療のベネフィットを表現し、コミュニケーションする場合が多いが、絶対リスク減少 (absolute risk reduction: ARR) に置き換えることで、エフェクトサイズの意味が明らかになる。さらに、あと1人を救うために何人治療する必要があるかという考え方 (number needed to treat: NNT) を用いると、その実質的意味合いがより明らかになり、コミュニケーションの質はより高まると思われる。同様に、有害事象についても、発症率とともに、何人に治療するとリスクが発生するのか (number needed to harm: NNH) に留意して論文を吟味していただきたい。リスクとベネフィットの両面から吟味が重要であることはいうまでもなく、これらのバランスを十分に考慮して医師や患者は意志決定すべきである。

EBMは目の前の患者を対象とした一定のプロセスであるが、集団を対象とした EBHC (evidence-based health care) という考え方も最近では重要視されている。集団を対象とした場合には、効率 (efficiency) の評価が重要となる。そこで用いられるのは費用対効果 (cost-effectiveness) のよしあしである。たとえば、前述のNNTをもとにして、通常治療よりもさらに1人の患者を救うためのコストを算出することもできる。医療資源が限られているという考えにたてば、効き目が多少劣っていてもその薬剤を使用するほうがより多くの患者を救うこともあり得るのである。

現在の日本は、少子高齢化社会で経済の低成長が続き、医療資源の効率的な使用が強く望まれている。個々の患者にとつてのベネフィットを最大にしリスクを最小にするためのエビデンスの吟味と同時に、集団としての効率についてのエビデンスの吟味について考えるべき時期に入ったといえよう。そこで意志決定する主体は、個々の処方医、病院でのフォーミュラリー作成者、治療ガイドライン作成者など幅広いものである。時として利害が衝突する場合もあるが、EBM時代のプロフェッションとして、プロフェッショナル・オートノミーを発揮して、解決してもらいたいものである。

本書は、こうした状況を念頭に置いて編集されており、相対リスク減少 (RRR) のみならず、NNTやNNHといった重要な指標も論文ごとに算出してあるので、是非参考にしていただきたい。

# はじめに

## ..... くすりのエビデンスを“つくる”“つたえる” “つかう” エコロジー

本書は、2000年1月に創刊された『EBMジャーナル』の第1巻第1号から「くすりとエビデンス」としてシリーズとして掲載されたもののうち、Part I “エビデンスをつくる”の14回分と、Part II “エビデンスをつたえる”の14回分の合わせて28回分について、若干の加筆・修正をしてまとめたものである。

『EBMジャーナル』創刊にあたって、「くすり」についてのシリーズを担当するように依頼された。その時に考えたのは、以下のようなことである。

“エビデンスに基づく医療” (evidence-based medicine: EBM) は、基本的に“問題の同定”から始まるが、その問題を解決する手段としては、薬以外にも、外科治療、放射線治療、心理的治療、物理療法、など多くの方法がある。だが、“薬物治療” (drug therapy) と非薬物治療 (non-drug therapy) という分類があるように、各種治療のなかで、薬物治療のウエイトはなお高い。薬物は予防や診断にも用いられるが、治療が主な舞台となる。そこで、本シリーズ名を「くすりとエビデンス」とした。

また、この雑誌としてその後さまざまな特集が組まれるであろうが、ここでは薬物治療の出番も多いと思われた。このため、本シリーズと内容が重なることもあるかもしれない。しかし同じ内容を、異なる人が、異なる観点から、異なる表現方法で記述することにも意味がある。それによって、知識が重層化し、ネットワーク化され、より深い認識と、実際の医師の行動への関与が、さらに期待されるからである。

ここでは、エビデンスのエコロジー的循環からみた薬について概説し、シリーズ全体を通しての構成について述べる。

## エビデンスを“つくる” “つたえる” “つかう”

“エビデンスに基づく医療”は、これを“つくる” “つたえる” “つかう”の3つの局面に分けると理解しやすい(①)。

エビデンスを“つくる”ものは主として“臨床試験”(clinical trial)である。臨床試験は、①評価を目的として、②ヒトを用いて、③意図的に開始される、④科学的実験、と定義される。このなかにはいくつかの研究デザインが含まれ、それに応じてエビデンスのレベルが異なってくる。

臨床試験は、その定義の第3の要素の“意図的に開始される”から明らかのように、“前向き”(prospective)のデザインをとるものである。

またエビデンスを“つくる”方法としては、時間軸を考えた“縦断的研究”(longitudinal study)として“後向き”(retrospective)のデザインも存在し、さらに時間の推移を考えない“横断的研究”(cross sectional study)のデザインもある。これは“薬剤疫学”(pharmaco-epidemiology)的方法ともよばれる。

①で1つ飛び越して、エビデンスを“つかう”ものとしては、多様なユーザーが存在する。本書の主たる読者は臨床医ということになるが、そのほかに、薬事行政官を含み幅広い行政官、薬剤師、さらには患者や消費者もこのユーザーのなかに入る。

さて、これらのユーザーは各種のエビデンスをどうやって得ているのであろうか。エビデンスを“つたえる”とは、この“つくる”と“つかう”の間に位置する領域を指す。教科書、雑誌、同僚の意見、自分の経験、データベース、インターネット、チラシ、MR(医薬情報担当者)など、多様な“つたえる”メディアがあげられる。

①には、“コクラン共同計画”のみをあげたが、多くのメディアから、エビデンスの“量”的な網羅性、さらに“質”にまで踏みこんで、それをシステマティックにレビューし、定期的に“つたえる”ものとして、最も新しく質が高く、現在、発展しつつあるものとしてこれをあげた。

これまでのエビデンスを“つくる” “つたえる” “つかう”の説明か

### ① エビデンスに関わる3つの立場

エビデンスを……

つくる	臨床試験
つたえる	コクラン共同計画
つかう	ユーザー

ら、「それは従来いわれてきた“情報”と何が違うのか？」という疑問をもつ人もいるかもしれない。

確かに“エビデンス”は“もの”ではなく“情報”である。ただし情報の“量”と“質”にまで考えを巡らせ、そのグレードやレベルを考え、ユーザーの意志決定に役立つことを指向したものが、“エビデンス”ということになる。

## 薬のライフサイクルとエコロジー図

“薬のライフサイクル”という言葉がある。“物とり”とも称される薬の化学物質の選択や合成から始まり、毒性試験、薬理試験などの非臨床試験、さらに臨床試験を経て、薬事行政当局の承認を得て、薬は世に出る。世に出る前は、企業にとっては“研究開発”（research and development: R&D）期間ともよばれる。

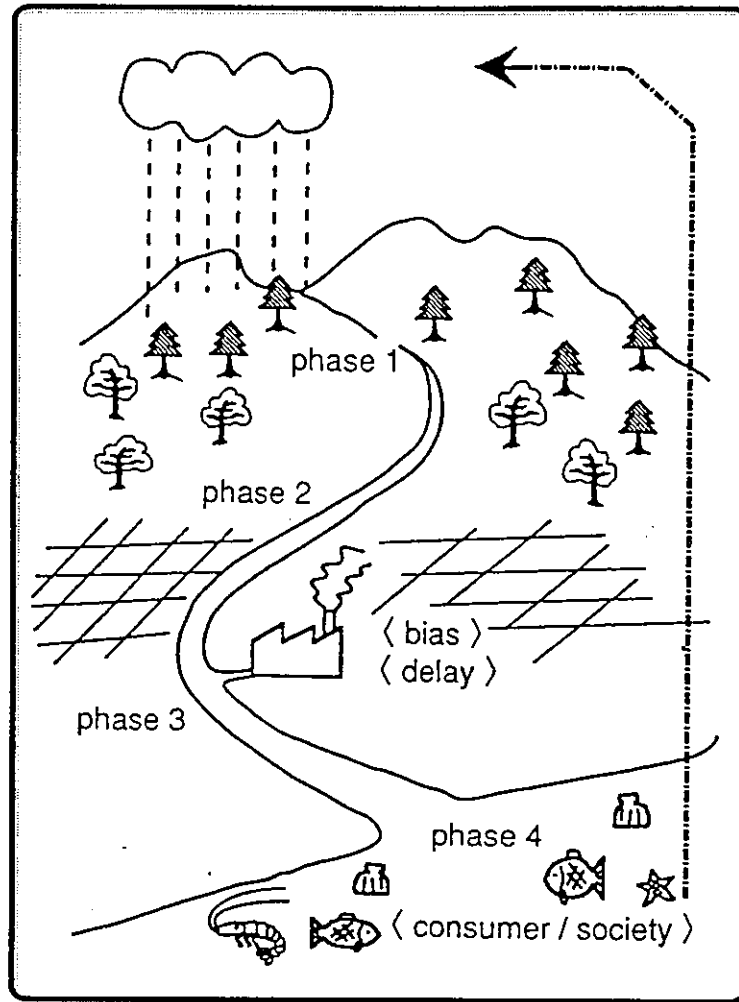
薬が世に出た後、実際に多くの患者に使われる。薬は現在国際化した商品となっており、ある薬が、特定の国のみで使われるということはありません。この市販後の段階において、薬の情報は種々のユーザーに多様なメディアを通じてつたえられる。一方で、薬の有効性や安全性の情報は市販後調査や市販後臨床試験として収集分析される。

薬によっては日本だけで年間1,000億円以上の売り上げがあるものから、希少疾患などに対するもので1,000万円にも満たないものもある。

そして、さらに有効な、またはさらに安全な、あるいはさらに経済的などの便益の高い、次世代の薬が世の中に出ることによって、そのライフサイクルは衰退期に入り、製造中止ということで寿命を終える。

ライフサイクルも、漢方薬のように1,000年以上のものもあれば、数年間という短いものもある。このライフサイクルのなかで情報が行き交いする。

また薬に関する情報は②に示すようにエコロジー（生態学）的な“循環”をしているものである。“物とり”から毒性試験や薬理試験は「上流」に、臨床試験は「中流」に、市販後調査や市販後臨床試験は「下流」の河口から海に位置する。情報は海から水蒸気として空へ昇り、雲となる。そして雨となって地に降り注ぎ、森を潤すのである。しかし、近年改善されたとはいえ、この“循環”はまだ十分ではない。エビデンスとして意識化されたうえで、さらに循環すべきであろう。



② 薬効評価と情報のエコロジー的循環図  
 (津谷喜一郎. 薬効評価と情報の役割. 薬学図書館, 1993;  
 38:145-56 より)

このエコロジー的循環図において、中流での臨床試験を中心にエビデンスは“つくら”れる。そして、さまざまなメディアによって“つたえ”られ、下流の市販後で“つかわ”れる。また市販後に“つかわ”れる時にも薬剤疫学的方法によってエビデンスは“つくら”れ、それが上流や中流にフィードバックされ、新しい開発がなされたり、臨床試験が実施され、つぎのエビデンスが“つくら”れ、より合理的なくすりの使用へと向かうのである。すなわち“つくる”“つたえる”“つかう”は循環するのである。

## 本書の構成

本書はエビデンスを“つくる”と“つたえる”からなるが、本書の構成と内容について簡単に触れておこう。

### ③ ICH の構成メンバー

EU	EU : European Commission (欧州委員会) - European Union (欧州連合) EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (欧州製薬団体連合会)
日本	MHW : Ministry of Health and Welfare (厚生省) JPMA : Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (日本製薬工業協会)
米国	FDA : US Food and Drug Administration (米国食品医薬品局) PhRMA : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (米国製薬工業協会)
事務局	IFPMA : International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (国際製薬団体連合会)

### “つくる” — 臨床試験と薬剤疫学

本書の主たる読者は臨床医やその他の医療従事者であるが、薬のエビデンスを見極めるには、まずエビデンスを“つくる”“臨床試験”についての理解が必要となる。ユーザーの位置する海で、魚やエビなどの海産物を生み出すには、水の流れてきた川について、さらには川を支える森について知らなければならない。そこで本シリーズの Part I では、まず臨床試験について論ずることにした。

薬の臨床試験は近年大きな変化がみられた。この変化は 1990 年から始まった“医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議” (International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: ICH) のプロジェクトによるところが大きい。

本プロジェクトは、日米欧における医薬品行政、特に新薬開発に関わる多くの分野について標準化・統一化し、全体としての R&D のリソースやコストの低減化をめざし「よい薬をより早く人びとへ」をモットーに進行中のものである。そのスポンサーは ③ に示す日米欧の“官”と“産”，すなわち薬事行政担当局と製薬産業である。

そのプロジェクトは、品質 (quality: Q), 安全性 (safety: S), 有効性 (efficacy: E), 複合領域 (multidisciplinary: M) の 4 つに大別される。各トピックスについてガイドラインなどが作成され、日本を含めた各国の薬事行政に反映されている。本シリーズが開始された頃は約



#### ④ ICH Topic and Guideline の進行状況 \*1

Step*2	品質 (quality)	安全性 (safety)
5	Q1A 安定性試験法ガイドライン (新有効成分含有医薬品) Q1AR 安定性試験の見直し(一部のみ) Q1AR2 安定性試験の見直し(一部のみ) Q1B 安定性試験法ガイドライン: 光安定性 Q1C 安定性試験法ガイドライン: 新剤型及び一部変更 Q1D 安定性試験法ガイドライン: Bracketing & Matrixing Q1E 安定性試験法ガイドライン: 安定性データの評価 Q1F 安定性試験法ガイドライン: 気候帯Ⅲ及びⅣでの提出資料 Q2A 分析法バリデーションに関するテキスト: 用語とその定義 Q2B 分析法バリデーションに関するテキスト: 実施方法 Q3A 不純物に関するガイドライン: 原薬 Q3AR 原薬の不純物に関するガイドラインの見直し Q3B 不純物に関するガイドライン: 製剤 Q3BR 製剤の不純物に関するガイドラインの見直し Q3C 不純物に関するガイドライン: 残留溶媒 Q3CM 不純物に関するガイドラインのメンテナンス Q5A バイオテクノロジー医薬品の品質: ウィルスバリデーション Q5B バイオテクノロジー医薬品の品質: 遺伝的安定性 Q5C バイオテクノロジー医薬品の品質: 製品の安定性 Q5D バイオテクノロジー医薬品の品質: 細胞株管理 (セルサブストレート) Q6A 医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン (化学物質/3局方との調和を継続) Q6B 医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン (バイオ) Q7A 原薬GMP	S1A がん原性試験を必要とする条件 S1B 医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス S1C 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス S1C(R) 医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺 S2A 医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス S2B 遺伝毒性試験: 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ S3A トキシコキネティクス: 毒性試験における全身的暴露の評価に関するガイダンス S3B 薬物動態試験: 反復投与組織分布試験のガイダンス S4 単回及び反復投与毒性試験ガイドライン S4A 単回及び反復投与毒性試験ガイドライン: イヌにおける長期投与 S5A 医薬品の生殖毒性試験法ガイドライン S5BM 医薬品の生殖毒性試験法ガイドライン: 雄授精能評価法の確立 S6 バイオテクノロジー医薬品の安全性試験 S7A 安全性薬理試験ガイドライン
4	Q5E バイオテクノロジー医薬品の同等性比較(品質)	
3		
2	Q8 製剤開発に関するガイドライン	S7B 重大な不整脈発現を予測するための安全性薬理試験ガイドライン (改訂ステップ2) S8 免疫毒性試験に関するガイドライン
1	Q4B 局方調和の規制当局による受入れ (インターチェンジアビリティ) Q9 品質リスク・マネジメントに関するガイドライン	

\*1 本トピックの最新のリストは右のweb siteで見ることができる。 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html>

\*2 ICHでの検討プロセス:

- Step 1 トピックの選定・問題点の分析, EWGの設置, ICH調和ガイドライン案の起草
- Step 2 ICH調和ガイドライン案の決定・承認, 各極におけるガイドライン案に対する意見聴取
- Step 3 寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正
- Step 4 ICH調和ガイドライン最終合意
- Step 5 各極における国内規制への取入れ

有効性 (efficacy)		複合領域 (multidisciplinary)	
E1	慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間について	M1	薬事関連用語集 (メデイカルターミノロジー)
E2A	臨床試験段階における安全性データの取扱いについて：定義と緊急報告の基準	M2	緊急安全性情報等の電子媒体による伝達
E2BM	臨床安全性データの取扱いについて：報告様式	M2 (e-CTD)	電子化申請様式について
E2C	臨床安全性データの取扱いについて：定期報告	M3	非臨床試験と臨床試験の実施タイミング
E2CA	E2Cの補遺	M4	Common Technical Document
E3	臨床試験データの取りまとめ方法と様式		
E4	新医薬品の承認に必要な用量反応の検討に際しての考え方		
E5	外国臨床データ受入れの際に考慮すべき人種・民族的要因についての指針		
E6	GCP		
E7	高齢者に使用する医薬品の臨床評価ガイドライン		
E8	臨床試験の一般指針		
E9	臨床試験の統計ガイドライン		
E10	臨床試験における対照群選定のガイドライン		
E11	小児の臨床試験ガイドライン		
E2D	承認後に得られる安全性データの取扱い		
E2E	ファーマコビジランス・プランニング (PvP)		
E12A	降圧薬の臨床評価に関する原則		
E14	QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価ガイドライン		
E2BM	臨床安全性データの取扱いについて：報告様式(見直し)	M5	医薬品辞書のためのデータ項目および基準

(2004年11月18日現在)

50トピックであったが、④に示す2004年11月時点でのトピック数は70を超えている。

そこで、Part Iの前半は“エビデンスをつくる臨床試験”として、①医薬品開発、②新GCP、③「検証」について、④統計ガイドラインと対照薬の選択をとりあげた。⑤当初大きな関心をもたれた民族による違いは、その後⑥ゲノム薬理学へと進展した。また臨床試験をとりまくシステムも重要である。そこで⑦補償・賠償、⑧エビデンスをつくる人々、⑨データマネジメント、⑩薬事行政の役割についても解説した。これによって臨床試験の基本的要素はほぼカバーしたことになる。

ついで、Part Iの“エビデンスをつくる”の後半は“薬剤疫学”関連として、⑪“前向き”以外も含むさまざまなデザイン、⑫イベントモニタリング、⑬病院情報システム、⑭米国の大規模データベースについてとりあげた。

## “つたえる” — 多様なメディア

つぎにエビデンスを“つたえる”局面である。ユーザーからみるとエビデンスを“さがす”局面ともいえる。先にも述べたが、ここには種々のメディアが存在する。

ここでは、①添付文書と“新薬承認情報集”，②日本の3大医薬データベース、③DI活動、④大学図書館、⑤病院図書館、についてまず論じた。ついで、⑥くすりの永遠のテーマであるベネフィットとリスクのバランス、⑦新しい職種となったメディカルライター、⑧著作権、⑨大きな関心をもたれている診療ガイドライン、⑩患者へのくすりのしおり、が解説された。“つたえる”ためのエンジンとなる⑪システムティックレビューと⑫構造化抄録は、方法論的に重要である。また、医師に大きな影響を与える⑬医学雑誌と⑭MRは、その表裏を含めて実態を理解すべきであろう。

当初、本シリーズでは、Part I “エビデンスをつくる”が6回、Part IIの“エビデンスをつたえる”が6回、Part IIIの“エビデンスをつかう”が2回の全14回で終わる予定であった。

ところがシリーズを開始してみると、意外に論ずべきことが多いことがわかり、Part I “エビデンスをつくる”は、「臨床試験」として9回、「薬剤疫学」として5回の全14回となった。前者は1998年からの

新 GCP 全面施行にともない臨床試験に対する関心が高まったことが理由で、後者は臨床試験から得られる有効性 (efficacy) のみでは不十分で市販後の効果 (effectiveness) も必要だということの認識の高まりが背景にある。

Part II “エビデンスをつたえる” も同様に、全 14 回となった。この“つたえる”局面は従来、あまり注目されない領域であったが、EBM の興隆のなかで重要性が認識されたものである。

この 2 つの Part が終わったのが 2004 年 9 月号で、すでに全 28 回と当初の予定の倍の回数となった。すでに 4 年半以上経ち、当初書かれたトピックに若干の修正が必要となる部分も生じてきた。そこで、まず“つくる”“つたえる”の 2 つの Part のみを書籍化することになったものである。

『EBM ジャーナル』が創刊された頃は、「この雑誌はいつまでもつのかな」などと言われたものだが、思いのほか好評で、内容も充実しているのは喜ばしい限りである。おかげで「くすりとエビデンス」シリーズも継続することができた。本書の表紙でおわかりのように、お米にたとえれば、田に苗を植え、お米を“つくり”，大八車で運んで“つたえる”ところまでが本書に含まれている。

さらに『EBM ジャーナル』が survive して、おいしいお米を食べて“つかう”ところまで見守りたいものである。

また、先に示した薬のエコロジー図からみると、臨床医や医療従事者は海に位置する。ここで泳いだり潜ったりしながら、くすりの最終的なアウトカムである患者にとっての利益 (benefit) を生み出していくことになる。よい魚やエビが育っていくのを見たいものである。

津谷喜一郎 Kichiro Tsutani  
東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学

内田英二 Eiji Uchida  
昭和大学病院臨床試験支援センター

## 民族による違い

内田英二 Eiji Uchida  
昭和大学医学部第二薬理学

### エビデンスと民族差

1990年代に提唱された“エビデンスに基づく医療” (evidence-based medicine: EBM) の考え方は、経験に基づく医療から科学的根拠に立脚する医療をめざすもので、最終的に患者を中心とした適正な医療をめざすものである。医薬品の作用機序や病態生理に基づいた治療方針ではなく、実際に臨床で使用された結果を考慮した“真のエンドポイント”の設定が重要となってきた。エビデンスの重要な位置を占める臨床試験の結果は、対象となった集団を越えてほかの集団（異なる民族）に外捜できるのであろうか。結論を出すためには、個々の医薬品や対象集団の特性、医療環境、社会的・文化的背景など、種々の要因が関係してくるであろう。

ここでは、日・米・欧による“医薬品規制ハーモナイゼーション会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH)” のなかで話し合われ1998年2月に合意され、同年8月厚生省医薬安全局審査管理課長通知として出された、“外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について”の経緯・内容を踏まえながら考察していきたい。

このガイドライン (E5 ガイドライン) の作成には6年の歳月を要した。ICHの合意は純粋に科学的な議論だけからなるものではなく、行政判断も考慮されている。しかしながら、このことは決して科学的な議論の価値を低くしているものではないことを付け加えておきたい。

## 外国臨床データ受け入れの経緯

---

民族による違い（民族的要因）は外国臨床データ受け入れの主要障害因子として、日・米・欧の三極で認識されてきた。三極とも、臨床試験が実施された場所（地域・国）よりも臨床試験の質（quality）が外国臨床データ受け入れの要因であると強調しながらも、実際には民族的要因などを理由に、限られた外国臨床データしか受け入れてこなかった。

日本では1985年の薬務局長通知により、外国臨床試験データの質や内容にかかわらず、日本人での吸収・分布・代謝・排泄を検討する薬物動態試験（absorption, distribution, metabolism, excretion: ADME）、用量設定試験、対照薬をおいた二重盲検比較試験が承認申請のために必須最低限の臨床試験と規定されていた。この日本のスタンスに対して、日米間の規制緩和のためのMOSS協議や欧米製薬企業から、日本はもっと科学的な対応をとるべきであると要求されていた。

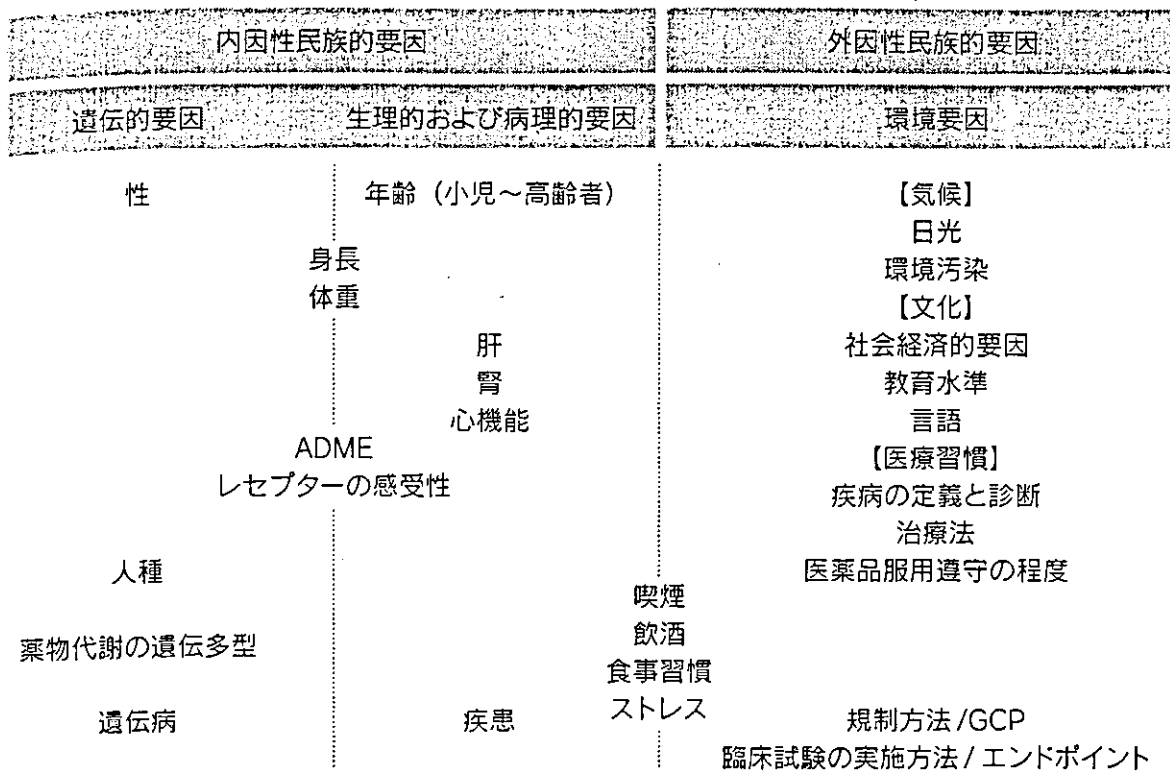
この要求の背景には、世界的視野における臨床試験の重複による資源（人的・時間・労力・費用・動物など）の節約だけでなく、日本の臨床試験では欧米で実施された用量反応試験や比較試験の結果の再現性が得られず、日本での開発を断念する医薬品も数多く存在したことがあるようである。

この原因が、遺伝的要因によるものであるか社会環境的要因によるものであるか（両者とも最終的には民族的要因に含有）を、科学的に検討するためにICH-E5トピックスが日本より提唱され1992年9月に初めて専門家会議（Expert Working Group: EWG）が開催された。日・米・欧の三極合意に至るまでに約6年の歳月を費やしたことは前述した。

## 民族的要因の分類

---

E5-EWGでは臨床試験の有効性・安全性の結果に関係するであろう民族的要因を、内因性民族的要因（intrinsic ethnic factor）と外因性民族的要因（extrinsic ethnic factor）に分類した<sup>(1)</sup>。この2つのうち、臨床試験の有効性・安全性の結果の外捜に大きな影響を与える要因としては、外因性民族的要因が重要と考えられている<sup>2-4)</sup>。民族的要因について簡単に紹介する。



### ① 内因性および外因性民族的要因の分類

### ● 内因性民族的要因

内因性民族的要因は、住民集団のサブグループを定義・同定する際に有用で、地域間の臨床データの外捜可能性に影響を与える要因である。薬物動態に関しては、三極に共通して存在する薬物 78 品目の解析の結果から、多くの医薬品で ADME は類似している結果が得られた<sup>5)</sup>。

この解析で得られたことは、“はずれ値”を示す被験者がいくつかの薬物で存在したことで、薬物代謝酵素の遺伝的欠損の頻度が問題となることが提起された。すなわち、acetylation を受ける薬物, cytochrome P450 (CYP2C19, CYP2D6) により主に代謝を受ける薬物などである<sup>6)</sup>。

たとえば slow acetylator は白人では約 50 % 存在するが、日本人では 95 % が fast acetylator である<sup>7)</sup>。CYP2D6 は白人では約 8 % が欠損しているが、日本人では 1 % 以下である。CYP2C19 の欠損者は日本人で約 20 % だが、白人では約 3 % である。民族差による薬理作用の相違は文献上検索された<sup>8, 9)</sup>。しかしながら、これら薬物代謝酵素の欠損頻度や薬理作用の相違が承認された医薬品の用法・用量の相違に直結するかということそうではなく、用法・用量の決定には別の要因、特に外因性民族的要因の関与が強く示唆された。

## ● 外因性民族的要因

外因性民族的要因は、個人が住んでいる環境や文化に関連した要因である。外因性要因は遺伝よりも文化および行動様式によってより強く決定される傾向がある。外因性要因には、地域の社会的および文化的な側面に関係するものが含まれる。いくつかの例をあげて有効性・安全性に影響する民族差を考えてみる。

### 医療習慣

先ほどの用量の決定であるが、米国では容認できる副作用の限界まで増量し、そこから減量していき最適の効果発現を求める。一方、日本ではときに米国の基準ではほとんど効果の期待できない低用量を用いて、副作用を出さずに効果を発現させようとする。この考え方の違いが、承認された用量が米国で日本より高い一因と考えられている<sup>2)</sup>。

### 文化

日本では“他の人に依存すること、他の人に頼られることは健全なこと”と考えられている<sup>10)</sup>。患者による副作用報告の妨げ（医師に対する攻撃の回避）や治験担当医師の批判的観察の欠如に結びつくと考えられる。

### 臨床試験の方法論

エンドポイントの違い（たとえば、血圧の測定時期、総合概括評価など）、病因の分布の相違（たとえば、C型肝炎ウイルスのゲノム分布の相違）、選択基準（疾患の重症度分類の相違）、症例数（1医療機関、1群、合計）、試験薬投与期間、比較対照薬（プラセボ、同じ薬剤の低・中・高用量、新地域では未承認の薬剤）。

### 医学教育

臨床効果が期待されなかったときの措置：

米国：薬剤の変更

日本：増量，併用療法

日本の問題点：臨床試験に関する教育の欠如，診断学偏重

### 疾患に対する認識度<sup>11)</sup>

ドイツ：心臓と食事療法

フランス：肝臓

英国：ウイルス感染症

米国：高血圧・肥満

### 剤形

フランス：坐薬



イタリア：注射薬

英国：錠剤

日本：多剤併用

### 社会環境・倫理

日本：臨床試験の閉鎖性，インフォームド・コンセントの不徹底（治験・市販後臨床試験のみ）

欧米：臨床試験の公開，観察研究を含むすべての臨床医学研究の第三者による承認・インフォームド・コンセントの徹底

これら外因性民族的要因のいくつかは，ICHによるグローバルライゼーションの流れが定着することにより，徐々にその差が縮小してくるものと考えられる。事実，臨床試験のプロトコルはここ数年でかなり欧米に近くなってきている。また，インターネットなどを通じた情報の広まりも，外因性民族的要因の差の理解あるいは縮小に役立つであろう。

## 民族的要因の影響を受けやすい薬物・受けにくい薬物

---

医薬品の有効性・安全性に関する民族差を検討する際，その薬物が民族的要因の影響を受けやすいか否かを評価することは有用である。E5-EWGでは，それぞれ以下の特徴をあげた。

### ● 民族的要因の影響を受けやすい薬物

- 薬物動態（PK）が非線形であること。
- 推奨される用法・用量の範囲内で，有効性および安全性のいずれに関しても薬力学的（PD）曲線が急峻であること（用量がわずかに変化するだけで，効果が大きく変化する）。
- 治療量域が狭いこと。
- 高度に代謝され，特に代謝経路が単一で，そのために薬物間相互作用の可能性が大きくなること。
- 遺伝多型を示すことが知られている酵素により代謝されること。
- 民族により異なる酵素変換を受ける可能性があるプロドラッグとして投与されること。
- 生物学的利用率の個体差が大きいこと。

- 生物学的利用率が低く、したがって薬物吸収が食事の影響を受けやすいこと。
- 多くの併用薬とともに使用される可能性が大きいこと。
- 鎮痛剤や精神安定剤のように不適切な使用の可能性が高いこと。

## ● 民族的要因の影響を受けにくい薬物

- 薬物動態 (PK) が線形であること。
- 推奨される用法・用量の範囲内で、有効性および安全性のいずれに関しても薬力学的 (PD) (作用-濃度) 曲線が平坦であること (このことは、当該医薬品の忍容性がよいことを示唆する)。
- 治療量域が広いこと (このことも、忍容性がよいことを示す指標となりうる)。
- 代謝がわずかであるか、または複数の経路で代謝されること。
- 生物学的利用率が高く、したがって薬物吸収が食事の影響を受けにくいこと。
- 蛋白結合率が低いこと。
- 薬物間、薬物-食事および薬物-疾病間の相互作用の可能性が少ないこと。
- 作用が全身的でないこと。
- 不適切な使用の可能性が低いこと。

医薬品のこれらの特性を把握することは、外国臨床データの外捜性を考慮する際、あるいはブリッジング試験を立案する際に重要である。

## 民族差を超えたエビデンス

---

承認申請に必要なデータ収集のための臨床試験は、代替エンドポイントで行われることが多い。現在そのような試験であっても、民族差を超えたエビデンスの外捜性を確立するためには多大な努力を必要としている。

外因性民族的要因に代表される主観的な変動は、技術 (information technology: IT) の進歩による大陸間コミュニケーション、科学・医学の国際会議などを通じて縮小していくであろう。診断、評価項目、結果の解釈などの相違も、相互対話により消失していくものと考えられる。

“真のエンドポイント”を設定した臨床試験に、多くの民族が参加し実施できる状況に近づくことが、民族差の問題の解決に何よりも求められることであろう。



## 文献

- 1) 厚生省医薬安全局審査管理課長. 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について. 医薬審第 672 号, 1998.
- 2) 内藤周幸, 安原 一, 内田英二ほか. 海外データの受け入れにおいて考慮すべき人種的要因: Ethnic factors to be considered in the acceptability of foreign clinical data. 臨床医薬 1995;11:271-89.
- 3) Uchida E, Naito C. Ethnic difference: how the data from randomized controlled trials can be utilized between different ethnic groups. *Clin Eval* 1999;26:487-503.
- 4) Naito C. Necessity and requirements of bridging studies and their present status in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2000;38:80-6.
- 5) 安原 一, 内田英二, 内藤周幸. E5-臨床データの相互受け入れにおける人種差要因—人種差が薬物動態に及ぼす影響. 厚生科学研究 医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究 平成 5 年度研究業績報告書, 1994:122-9.
- 6) 内田英二. チトクロム P450 と薬物相互作用. 総合臨床 1999;48:1427-32.
- 7) Dufour AP, Knight RA, Harris HW. Genetics of isoniazid metabolism in Caucasian, Negro and Japanese populations. *Science* 1964;145:391.
- 8) Wood AJJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:350-73.
- 9) 安原 一, 内田英二, 内藤周幸. 臨床データの相互受け入れにおける人種差要因—薬物動態に関するレトロスペクティブ研究. 厚生科学研究 医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究 平成 4 年度研究業績報告書, 1993: 88-91.
- 10) Doi T. The anatomy of dependence. Tokyo: Kadansha International; 1973.
- 11) リン・ペイヤー. 円山誓信, 張 知夫訳. 医療と文化. 世界思想社; 1999.

# ゲノム薬理学

内田英二 Eiji Uchida  
昭和大学病院臨床試験支援センター

## ゲノム薬理学への期待と問題点

「薬理学 (pharmacology) とは、薬物の歴史、起源、物理学および化学的性質、調合、生化学的および生理学的効果、作用機序、吸収、分布、生体内変換、排泄ならびに治療的およびそのほかの用途に関する知識を包含するものである」。

これは、薬理学の成書であるグッドマン・ギルマン薬理学書の薬理学の定義である<sup>1)</sup>。「薬物の定義が、生命の過程に影響を与える化学物質、と広く考えられているだけに薬理学の対象もきわめて広いものになっている」と同書に述べられているように、薬理学は、薬物動態学・薬物作用学 (薬力学)・臨床薬理学・薬物治療学・毒性学を含む広範囲をカバーする学問領域である。薬理学は、最終的には「薬物療法によるヒトでの有効性と安全性の確立 (適正治療) を目標」としたものである。

「ゲノム薬理学」(pharmacogenomics) は近年になり創製された言葉であるが、その最終目標は今までの薬理学と同一である。薬理学が集団からの有効性・安全性の情報を基にしたエビデンスを治療手段とするのに対し、ゲノム薬理学は個々のヒトの情報に基づいた治療手段を探索するものである点に相違がある。ゲノム薬理学は、今後の医薬品の開発や治療の個別化に関する情報を提供できる可能性が大いに期待されるものであるが、最終目標の達成のためには多くの解決すべき問題がある。

筆者は、ゲノム学を専門とするものではないため実験方法などの詳細に関しては他書に譲るとして<sup>2)</sup>、専門とする臨床薬理学および大学の IRB 委員 (IRB: Institutional Review Board) としての立場から今後のゲノム薬理学を考察してみたい。ゲノム薬理学は時代の流れとして自ずから発展していくと考えるが、臨