

床適用される際の、資料採取・インフォームド・コンセント・個人情報の取り扱い・社会的コンセンサス・倫理規定の制定および違反者への罰則の制定など、考慮すべき問題は山積みされている現状と考える。

ヒトゲノム解析計画

ゲノム薬理学にインパクトを与えたのは、1990年に米国・ヨーロッパ・日本で本格化した「ヒトゲノム解析計画」であり、24種類の染色体（22種類の常染色体とX/Yの2種類の性染色体）の塩基配列が決定されようとしている。ヒト1人がもつ23種類の染色体には30億の塩基対があり、米国のセラ・ジェノミクス社は2000年6月に「ヒトゲノムの解読を完了した」と発表している。

われわれの体はさまざまな蛋白質からできているが、その蛋白質を作っているのはDNAからなる遺伝子である。ヒトの全ゲノム中には約3.5万種類の遺伝子が存在すると考えられている。実際に働いている遺伝子の数は1～2万種類と考えられていて、それだけの種類の蛋白質が1人の中に存在することになる。また、ヒトのゲノムの塩基配列の99.9%は一致しており、個人差は残りの0.1%（300万塩基対）の違いに由来するものと考えられている。言い換えると、1,000塩基対に1個の割合で塩基対の変異がみられ、この現象を「単一塩基変異多型」(single nucleotide polymorphism: SNP, スニップとよぶ)とよぶ。したがって、各個人の遺伝的背景の相違はSNPに存在し、医薬品の有効性・安全性が個人によって異なる原因の1つに含まれるものと考えられている。なお、SNPは疾患遺伝子そのものであることはまれで、疾患に関連する遺伝子の近傍に存在するため、疾患関連遺伝子の発見に有用であると考えられている。

ゲノム薬理学への期待

適正治療のためにゲノム薬理学が提供してくれる情報を考えてみよう。ゲノム薬理学を推進する2大アプローチは、遺伝子多型解析と遺伝子発現情報解析である。遺伝子多型解析は、前述したSNPをターゲットに各個人を個別化し臨床情報と比較解析するものである。遺伝子発現情報解析は、病態と遺伝子の動的な変化を薬物の応答性を関連づけて解析するものである。これらのアプローチから解明が期待されていることは、①薬物に対する個体の反応性の相違の識別（薬物代

謝速度，薬物輸送速度，薬物受容体の感受性など)，②化合物の薬効・毒性評価の判別，③疾患の原因究明，④原因を標的分子とした治療法の開発，⑤罹患のリスク判定などである。

具体的には，既存薬物に対するレスポナー・ノンレスポナーの識別，副作用発現群の層別などを通じて，既存薬の再評価や新たな医薬品の開発の可能性，また，疾患遺伝子が作り出す蛋白質に対する阻害薬の開発や，至適に個別化された薬物選択や投与設計 (personalized medicine, tailored medicine) の現実化が期待されている。

さらには，発症危険因子の特定からライフスタイルへの変換にも影響してくるであろう。臨床試験では，被験者の層別化による必要症例数の減少と効率化が期待されている。これらのことは最終的には実現できうるものと考えますが，それが近未来であるのかあるいはかなりの時間を要するものであるかは，現在のところまったく予測がつかない。また，対象資料がヒトのものであり臨床適用する際にも個人情報に密接にかかわることから，科学のみを優先させる考え方では健全な医療を実施できないと考える。したがって社会的な基盤整備と相まって初めて適正な発展が期待できるものである。

薬理遺伝学との関連

薬理遺伝学 (pharmacogenetics) は 1950 年代から学問領域として発達してきたもので，医薬品に対する反応性の個人差で遺伝的因子に関与するものを対象としてきた。特に薬物動態に関する分子種の研究は 1990 年代に入り飛躍的に発展し，薬物代謝酵素の遺伝的多型と疾患や薬物代謝速度との関連で多くの業績を残してきている。臨床症状の違いから，ヒトによって薬物代謝速度の速いヒト (extensive metabolizer: EM) と遅いヒト (poor metabolizer: PM) の存在が明らかとなり，薬物代謝酵素の SNP によるものであることが判明した。

EM・PM の分布 (頻度) は，人種・民族により異なることも明らかとなった。たとえば，アセチル化能は白人・黒人では約 50 % が遅いヒトであるのに対し，日本人では約 10 % である。酸化系薬物代謝酵素であるチトクロム P450 の分子種である CYP2C19 の場合，白人で約 3 % が PM であるのに対し日本人では約 20 % である。最近では，EM・PM によりヘリコバクター・ピロリの除菌効果が異なることが報告され，治療の個別化への適用が考慮されている。

薬理遺伝学も「ヒトゲノム解析計画」の影響を受け、表現型と SNP との関連の追求に方向が向かっている。薬理遺伝学とゲノム薬理学はアプローチの差異はあるものの、かなりオーバーラップする領域と考える。

新規医薬品の開発とゲノム薬理学

ゲノム研究の発展に伴い疾患の発症が、遺伝子やそれから作られる蛋白質レベルで科学的に解明されると、それをターゲットにした医薬品の開発が可能となるであろう。FDA（米国食品医薬品局）によると、最近の開発医薬品の 30 % がゲノム研究と関連したものであるとのことである。

たとえば癌治療薬の開発として、癌細胞増殖に結びつくシグナル伝達分子、癌抑制遺伝子/細胞周期関連遺伝子、薬剤耐性因子、血管新生関連分子、湿潤・転移関連分子、テロメラーゼ/アポトーシス機構などが分子ターゲットとしてあげられている。癌細胞の増殖に関係する *HER2* のモノクローナル抗体やファルネシル基転移酵素の阻害薬、血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial cell growth factor: VEGF）のモノクローナル抗体、受容体型チロシンキナーゼ（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase）の阻害薬など、いくつかの薬剤で臨床試験が進行している。これらの医薬品は、今までの有効率が小さく細胞毒性があり副作用に耐えなければならなかった抗癌剤療法に、新たな光をもたらしてくれるものとして期待される。

また、AIDS ウイルスへの感染しやすさに個人差があること、また感染してから AIDS が発症するのに個人差があることが報告されていたが、HIV-1 の増殖に必要な細胞表面の受容体である CCR5 の変異が関係していることが明らかとなり、CCR5 の阻害薬の開発が進められている。

現在までに知られている薬物のターゲットは 500 以下であるといわれているが、ゲノム研究の発展により 3,000 ~ 1 万の新しいターゲットが見積もられると考えられている。

治療の個別化とゲノム薬理学

薬物の体内濃度が同じでも個人間で反応に差が生じる原因として、薬物のターゲットとなる分子の SNP が考えられている。いわゆる薬物受容体の変化により、

薬物に対するレスポナー・ノンレスポナーが規定されるという考え方である。

事実、C型肝炎ウイルス（HCV）に対するインターフェロン（IFN）の有効率は当初30%程度であったが、レスポナー・ノンレスポナーのもつHCVの遺伝子多型を解析した結果、HCVの遺伝子多型によりIFN有効群と無効群に分かれることが判明した。現在、C型肝炎のIFN治療はHCVの遺伝子多型に基づいて行われている。

QT延長症候群では β ブロッカーが有効な群と突然死を引き起こす無効群が存在したが、遺伝子多型のSNP診断により有効群と無効群の層別が可能となり、治療薬の選択に寄与している。このほかにも、高血圧症での β_2 レセプター・アンジオテンシン変換酵素多型、骨粗鬆症でのビタミンDレセプター・エストロゲンレセプター多型、気管支喘息での β_2 レセプター多型、肥満における β_3 レセプター・レプチンレセプター多型、などが報告されてきており、同じ疾患でも個人の遺伝的背景により治療法（有効性）の選択が異なってくる可能性を示している。

また、同じ薬剤を使用されていても予期しない重篤な副作用が発現する場合がある。薬物相互作用や薬物代謝の遺伝子多型が関係する場合もあるが、特定の人に副作用が発現する原因はいまだ不明であり、遺伝的背景からのアプローチも重篤な副作用発現防止の観点から重要なものになってくると考える。臨床薬理学が本来目指している「適正な個別化治療」（personalized medicine, tailored medicine）のエビデンスを提供できる時代が来ようとしている。

臨床試験とゲノム薬理学

現在の臨床試験デザインの規範はランダム化比較試験である。医薬品の有効性・安全性を検討する場合、比較しようとする群間に偏りがあっては科学的な結論を引き出せない。そのために、処置を受ける各群の被験者の背景を均一にするために考案されたのがランダム割付けである。

初めての大規模ランダム化比較試験が発表されたのは1948年で、結核治療に対するストレプトマイシンの有効性をプラセボと比較したものである。1998年にロンドンでランダム化臨床比較試験50周年記念会議が“Past, Present and Future”と題して開かれた³⁾が、ゲノム薬理学は臨床試験の方法をどのように変えるのであろうか。薬物治療の最終目標が至適個別化治療にあるならば、薬物治療の基盤となる情報を作成する臨床試験（特に治験）もそのことを念頭に置かざ

るをえなくなるであろう。このためには、被験者となる患者がレスポonderかノンレスポonderかの区分け判定が必要となり、さらにはSNP解析や遺伝子発現プロファイルによる層別割付けが必要となり、遺伝子多型による適応と用法・用量の設定が決定されることになる。これらのことを可能にするためには現在の臨床試験の企画方法では対処できないと思われる。

具体的には、用量設定試験や比較試験の対象（選択・除外基準）・観察項目（主要・副次評価項目）・デザイン・対照群（ノンレスポonder，プラセボ，実薬）などが大きく変わってくるであろう。ゲノム薬理学の発展で臨床試験の効率化が期待されているが、臨床試験の効率化のためには整備されなければならない問題が数多くある。

たとえば、CYP2C19のPMは日本人で約20%存在することは前述したが、ある開発医薬品の代謝にCYP2C19が部分的にかかわっていた場合にEMとPMに群分けして、この開発医薬品の有効性・安全性を患者で検討する治験を現在の状況で実施できるであろうか。対象疾患と対象の選択・除外基準により被験者の参加割合はかなり異なるが、筆者の働いている病院での概略データからかなりよいと思われるケースを想定してみる。

現在、適応疾患の患者が100人いた場合、選択基準に合致し除外基準に抵触しない人は約40人である。そのなかで治験参加に同意してくれる人は約半分の20人である。特定の疾患に罹患している人のEM・PMの割合も約20%と仮定すると（このことも不明確だが）4人のPMの人が治験に参加してくれることになる。比較するために十分な例数（あるいは安全性情報を検討するための例数）を1群100例とすると、100人のPMの患者に参加してもらうためには、2,500人の患者のカルテをスクリーニングしなければならない。はじめから患者情報としてEM・PMが判明していたとすると、上記と同じ計算では500人の患者のスクリーニングで足りる。臨床試験の効率化は個々の人のゲノム情報が存在してから実現できるということである。しかしながら、このことは臨床試験の効率化にとどまらない、さらに複雑な要因を含んでいる。

生命倫理とゲノム薬理学

2000年10月7日、英国エジンバラで開かれた世界医師会総会でヘルシンキ宣言（1964）が修正された⁴⁾。東京（1975）、ベニス（1983）、香港（1989）、南

ア・サマーセットウェスト（1996）に引き続いて第5回目の修正である。修正されたヘルシンキ宣言では、「ヒトを対象とした医学研究」の定義を、ヒト個体を対象とした研究から、個人が特定できる遺伝子・組織・臓器などのヒト素材・個人情報を対象とした研究にまで拡大した。ヒトゲノム解析をはじめとした先端技術の進歩が、医学研究の対象を遺伝子・組織・臓器にまで拡大してきたことに対応するものである。

従来「ヒトを対象とした医学研究」には、科学的な実施計画書の作成、第三者による審議・承認の必要性、インフォームド・コンセントの徹底、プライバシーの保護などに関する遵守規定が定められていた。その基本理念は、個人の人権・安全・福祉の保護にあり、ナチスドイツの科学的ではあるが非倫理的な医学研究への批判から成立してきたものである。ヘルシンキ宣言に記載されている事項を遵守しない研究はいかなるものであろうとも公表されてはならないとまで明言されている。ヘルシンキ宣言を遵守しない研究は、社会一般からも認められずその研究者は研究者としての地位を保つことはできない。

日本の現状はどうであろうか。臨床試験に携わってきた経験から言わせてもらうと、日本における臨床試験は、治験という枠組みが発端になり、やっと第三者の承認が必要ということが行政通知され旧GCP（1990年完全実施）として施行された。しかし、治験だけに限定され、市販後臨床試験や医学研究には適用されなかった。ヘルシンキ宣言や生命医学研究のための国際的倫理指針を基にしたICH-GCPを受け入れ、新GCP完全実施（1998年）となり市販後臨床試験も含まれることになったが、行政のカバー範囲はそこまでである。遵守しなかったことによる罰則の多くは依頼者（製薬企業）に適用され、研究者個人に及ぶことはきわめてまれである。多くの研究者はヘルシンキ宣言の内容を述べることはできないし、新GCPの内容も不十分な理解のまま治験に関与している。

ゲノム薬理学が取り扱う情報は個人情報、特に遺伝が関係する情報であり、どのようにその情報が取り扱われるかについて明確に規定し、その承認には研究者側に立った判断ではなく資料提供者側に立った判断に基づくべきであり、かつ違反者には激しい罰則を課すべきであろう。このことはゲノム情報に基づいた臨床試験を含むものであることはいままでもない。

最近に至り、米国の「遺伝子検査特別委員会による最終報告書」⁵⁾、WHOガイドライン案、ヒトゲノム解析国際組織声明、厚生省（当時）の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」や「ヒトゲノム研究に関する基本

原則」などが作成されている。また、2005年4月より個人情報保護法が施行されることから、文部科学省、厚生労働省および経済産業省の三省より出された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（2001年）」の見直しがなされている（2004年11月）。研究者や倫理審査委員会に責任を課すだけでなく、違反者には行政的に罰則を課すようにしないと、せっかくのガイドラインも形だけで終わってしまうのではないかと危惧する。善意の提供者（個人・親族）が知らないところで被害を被り、研究者は無関心で済むといった状況は、決して引き起こしてはならない事態である。



文献

- 1) Hardman JG, Limbird LE. editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. 高折修二監訳. 薬物治療の基礎と臨床. 廣川書店;1999.
- 2) 中村祐輔編著. SNP 遺伝子多型の戦略. 中山書店;2000.
- 3) 清水直容, 津谷喜一郎. ランダム化臨床比較試験 50 周年記念ロンドン会議. 臨床評価 2000;26:453-74. (英文, 日本語とも見ることができる.)
- 4) 日本医師会のホームページ. <http://www.med.or.jp>
- 5) 濃沼信夫監訳. 遺伝子検査ガイドライン: アメリカ特別委員会最終報告書. 厚生科学研究所;2000.

DI 活動

緒方映子 Akiko Ogata 山田安彦 Yasuhiko Yamada
 医薬品医療機器総合機構 東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室
 伊賀立二 Tatsuji Iga
 国際医療福祉大学 (ともに元東京大学医学部附属病院薬剤部)

医薬品情報管理業務の概要と役割

医薬品が適正に使用されるためには、医薬品情報（DI: Drug Information）が不可欠である。したがって、医薬品情報の収集、解析および伝達を行うための専用施設である「医薬品情報管理室」は、多くの医療機関に設置されており、専任薬剤師の配置が薬剤管理指導業務や特定療養費制度を適用する場合にも必要な施設基準として定められている。このことから、医療における薬剤師による医薬品情報活動（DI 活動）の重要性が理解される。

医薬品情報管理業務の内容は医療機関によって若干異なるものの、大別すると質疑応答、医薬品情報の評価、医薬品情報の提供、安全性情報の収集、医薬品情報の管理、新医薬品の評価、病院取扱い医薬品の検討（薬事審議委員会の資料作成）、医薬品集の作成、製薬企業との対応などである^①。なかでも、医薬品または診療にかかわる質疑応答や、適正使用を推進するための医薬品情報の積極的な提供は、臨床現場において重要である。また、それらを効率的に行うためには、日々発生する多種多様の医薬品情報を評価し、必要なものを抽出し、管理することが必要である^②。

医薬品情報管理業務の実際

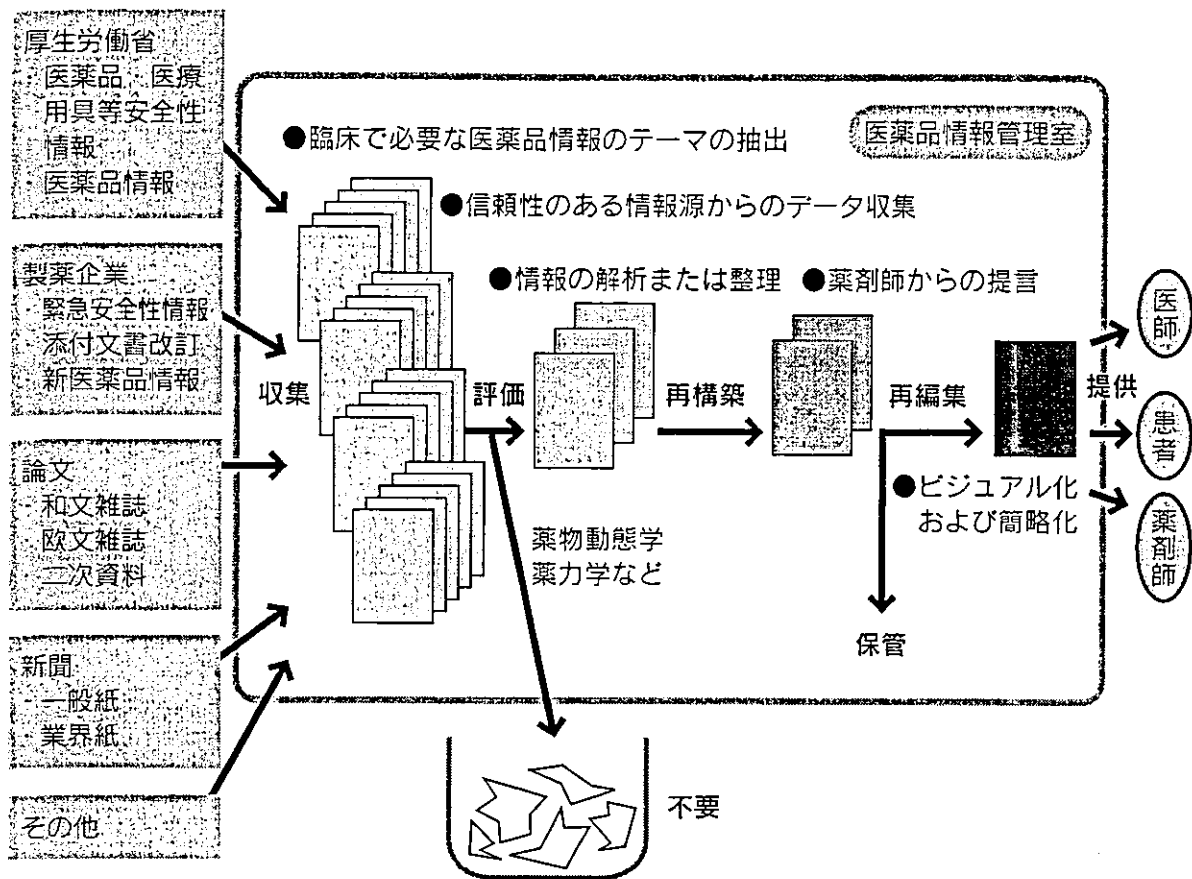
① 必要な情報を抽出する

医薬品情報管理業務を行う際には、臨床現場における医薬品情報のニーズを把握することがまず必須である。医薬品に関する情報は、厚生労働省から出される情報、製薬企業から出される情報、論文雑誌、新聞報道などきわめて多く、さら

① 主な医薬品情報管理業務

内容	概略
質疑応答	医師，看護師，薬剤師など，医療現場からの質疑に対して返答する。診療にかかわる質疑であるため，即座に回答を求められることが多い。医薬品の入手方法から特殊な症例に対する薬剤の使用まで，多岐にわたる質疑を受ける。
医薬品情報の評価	医薬品に関する情報を，主に薬物動態学的手法，薬力学的手法を用い，薬学的観点から評価し，臨床に適用すべきか否かを判断する。
医薬品情報の提供	適正使用に関する情報を迅速かつ的確に伝達する。提供する情報の内容や受け取り手に合わせて，適切な形で伝達する。
安全性情報の収集	副作用や相互作用などの安全性情報を，製薬企業からの発行物や文献情報などから収集し，内容を評価して，臨床のニーズに合わせて管理または提供する。 また，市販後調査や副作用・感染症報告制度などの市販後の安全性情報収集の窓口としての役割を担う。
医薬品情報の管理	添付文書改訂やお知らせ文書などの製薬企業から出された情報，厚生労働省から出された情報などを管理し，内容に応じて臨床現場へ伝達または提供する。
新医薬品の評価	新医薬品に関して薬理学的特徴および薬物動態学的特徴を把握し，安全性や臨床的位置づけなどについて評価する。
病院取扱い医薬品の検討 (薬事審議委員会の資料作成)	病院としての医薬品の採用，削除などについて検討するためのものになる資料を作成する。薬理学的特徴，薬物動態学的特徴，有効性，安全性などを臨床のニーズを考慮して評価する。また，取り扱いにあたっての注意点や説明書の作成などを行う。
医薬品集の作成	病院内での医薬品の取り扱いをスムーズに行うための，医薬品集を作成する。
製薬企業との対応	製薬企業から提供される情報を収集し，適正使用を推進するための情報交換を行う。また，新医薬品などに関するヒアリングを行う。

に近年では，インターネットなどの普及により，情報量，情報媒体ともに増加している。したがって，DI活動においても，医薬品情報を収集・管理する時代から，抽出・評価・管理する時代へと移り変わっており，まず初めに必要な情報を抽出することが重要である。そのためには，症例やカンファレンスなどから，臨床現場で実際に求められているテーマを把握し，それに則した情報を抽出して管理する必要がある。

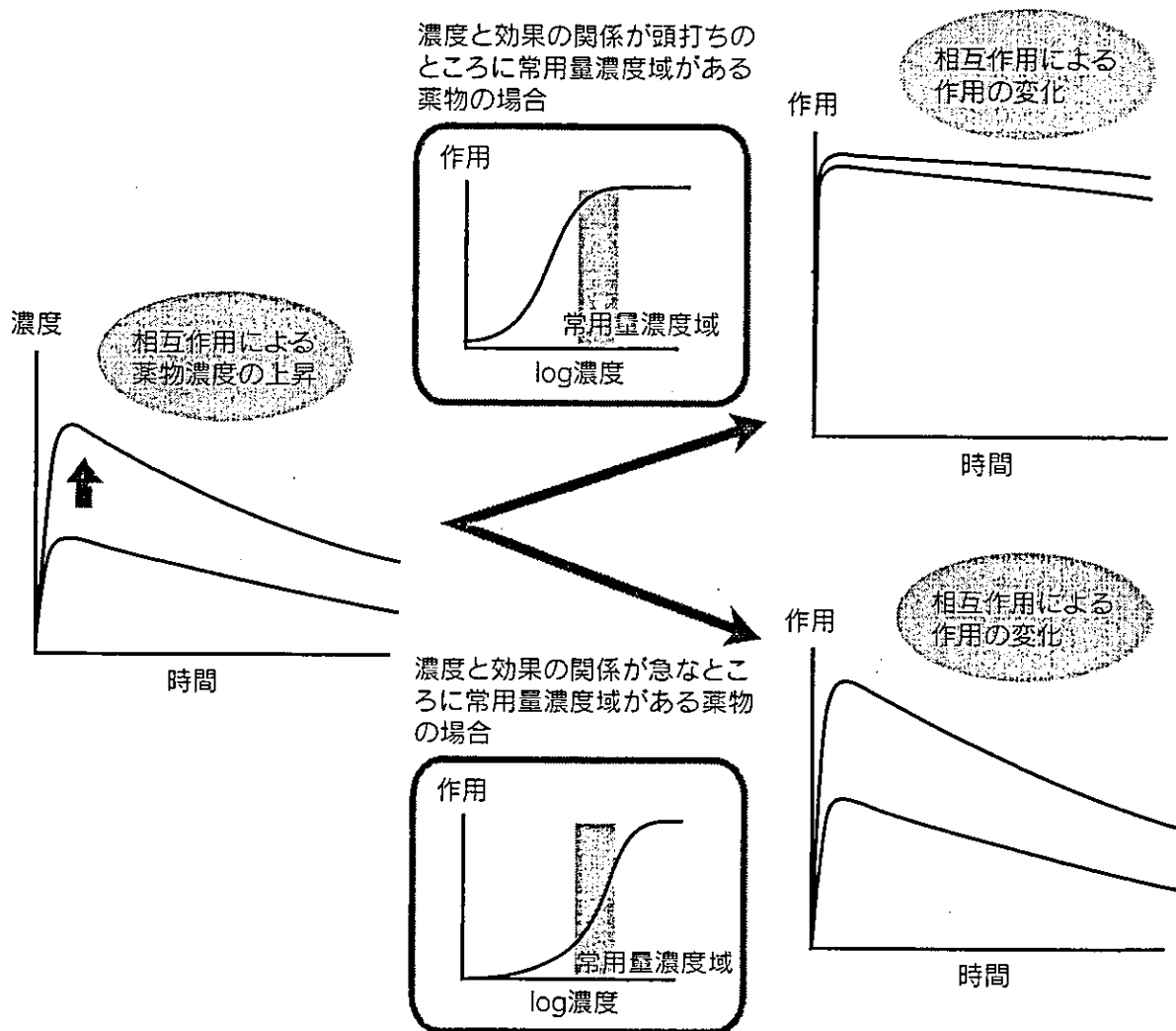


② 医薬品情報管理業務の概略図

③ 情報を評価して伝える

情報を臨床現場で活用することを考慮すると、信頼性のある情報、エビデンスのある情報を取り扱わなければならない。場合によっては、情報の信頼性が確保できるまで十分な評価を行うことも必要である。医薬品情報の評価には、薬物動態学と薬力学が不可欠である。③に、薬物間相互作用によって血中薬物濃度が2倍に上昇したという情報を評価するときの例を示した。上段は濃度と作用の関係が頭打ちのところ常用量が設定されている薬物であり、下段は濃度と作用の関係が急なところ常用量が設定されている薬物である。両薬物では相互作用による作用への影響が異なることがわかる。前者の場合は、作用の増大はそれほどでもないが、作用の持続時間が延長する。一方、後者の場合は、血中濃度が2倍になると作用も約2倍になる。このように、薬物によって相互作用の臨床での現れ方が異なるため、これらの情報を薬学的に評価することが重要である。

④は、東京大学病院において薬学的手法を用いて評価し、1998年11月に情報提供を行ったシンバスタチン（リポバス®）とイトラコナゾール，エリスロマイシ



③ 薬物間相互作用による血中濃度の変化と作用の変化

ン、ベラパミルの相互作用に関する速報紙「DI ニュース」である。イトラコナゾールやエリスロマイシンによりシンバスタチンの血中濃度が上昇し、それが副作用である横紋筋融解症に関係すると判断したため、添付文書の使用上の注意(1999年3月改訂)に記載される前に、評価して臨床へ情報提供を行った。このように、論文などの医薬品情報を薬学的に評価して、臨床に不可欠なものとした場合には、積極的に伝達を行う必要がある。

● 情報を速やかに伝える

厚生労働省や製薬企業から出された情報のうち、警告、禁忌、重大な副作用など、临床上重要と考えられるものについては、速やかに伝達する必要がある。また、国内の情報のみでなく、米国食品医薬品局 (FDA) の Talk Paper や海外における副作用・相互作用情報なども、内容を評価したうえで臨床現場へ伝達して

☆ DI ニュース ☆
平成 10 年 11 月 9 日 (No.32)

シンバスタチンの相互作用に注意して下さい

イトラコゾール、エリスロマイシン、ペラパミルとの併用により、シンバスタチンの血中濃度が 3~15 倍に上昇し、横紋肌溶解症などの副作用を起こすことがあります。

シンバスタチン (リポバス) とイトラコゾール (イトリゾール) の併用により、シンバスタチンの活性代謝物の AUC が 18.8 倍に上昇することが認められ、重症度の併用で横紋肌溶解症を主とした症例が報告されています。また、エリスロマイシン (エリスロシリン) やペラパミル (ワツラン) との併用により、シンバスタチンの AUC がそれぞれ 2.2 倍、4.6 倍に上昇することが報告されました。

◇ 薬剤師からのコメント ◇

シンバスタチンはプロドラッグであり、経口投与されるとそのほとんどが初回通過効果により代謝を受け、主に肝臓で薬效を發揮します。活性代謝物である rosin acid への代謝にはシトクローム P450 は関与していませんが、活性を有しない代謝物への代謝経路に P450 が関与していることが明らかになってきました。この部分でイトラコゾールやエリスロマイシン、ペラパミル等の P450 (CYP3A4) 阻害作用を有する薬物との併用により阻害され、通常はほとんど全身血中に移行しない未変化体及び活性代謝物の血中移行が高まると考えられます。シンバスタチン及び活性代謝物は細胞移行性が高いため、血中移行が高まると、本来目的とした臓器の細胞内濃度などにこれらが移行して、横紋肌溶解症などの副作用を惹起すると考えられます。

現時点では、添付文書ではシンバスタチンとイトラコゾールとの併用については「併用注意」扱いであり、エリスロマイシン、ペラパミルとの併用については記載がありませんが、原則としてこれらの薬物との併用を避けることが望ましいと考えられます。

併用及び代謝物の増量につきましては薬師にご相談ください。

問い合わせ先 薬剤部 薬品情報室 (内線5284)

シンバスタチンとイトラコゾールとの併用による横紋肌溶解症の報告

【要約】 高齢患者のためのシンバスタチン 5 mg/day を服用していた。突然自発的腰痛のためイトラコゾール 100 mg/day が処方され、発症を契機としたことより 2 日後に入院した。3 日後に合併呼吸が出現したため、入院した。

退院直前で、上記症状は正常であったが、再下院症発症に 3 日、重症度に 3 日程度の増が伴った。CRP 19.6 mg/L、CK-MB 99 ng/L、LDH 158 U/L、血清総ビリルubin 異常値の上昇と、AST 24 mg/dL、アラブミン 1.8 mg/dL、この度の併用期間を契機とした肝臓に異常を認めた。また、尿の外傷は赤褐色を呈し、尿中ストロブリン 221 ug/mL、ミオグロビン尿を認めた。その後、高熱・高血圧、腎臓機能低下に正常化して退院した。

重症筋炎ならびに肺梗塞から診断される横紋肌溶解症を疑い、外傷性出血の中止及び十分な補液を施行した。下院症再発を予防するために併用を、併用期間の延長で改善した。また、本邦横紋肌溶解症の発症率も 3 割に達してきており、注意が必要である。

神崎内科 46-165 (1998)

イトラコゾール併用による血中濃度の変化

Fig.1 シンバスタチン 40 mg 経口投与時の血中シンバスタチン (●) 及びシンバスタチン (○) の血中濃度。アラブミン 10 mg/day 併用時の血中シンバスタチン濃度は投与前より 2.2 倍に上昇した。

Chin. Med. Ther. 43: 335-341 (1998)

エリスロマイシン、ペラパミル併用による血中濃度の変化

Fig.2 シンバスタチン 40 mg 経口投与時の血中シンバスタチン (●) 及びシンバスタチン (○) の血中濃度。エリスロマイシン 1.5 mg/day 併用時 (▲) 及びペラパミル 200 mg/day 併用時 (△) の血中シンバスタチン濃度は投与前より 4.6 倍に上昇した。

Chin. Med. Ther. 43: 335-341 (1998)

◇ 代替薬について ◇

シンバスタチンと相互作用をおこす薬物の中で最も CYP3A4 阻害作用の強いイトラコゾールをプラスタチンと併用した際に、プラスタチンの血中濃度の有意な上昇は認められなかったことから、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を CYP3A4 阻害作用を有する薬物と併用する際には、現時点ではプラスタチン併用可能と考えられます。

Chin. Med. Ther. 43: 332-341 (1998)

問い合わせ先 薬剤部 薬品情報室 (内線5284)

[表]

[裏]

④ シンバスタチンとイトラコゾール、エリスロマイシン、ペラパミルとの相互作用に関する情報提供 (「DI ニュース」 No.32 より)

おく必要がある。

例として、2000 年 3 月に重篤な肝機能障害の副作用報告を理由に販売中止となったトログリタゾン (ノスカル®) の国内および海外での動きと、東京大学病院における情報提供の対応を ⑤ に示した。トログリタゾンはインスリン抵抗性改善薬という新しい作用機序を有し、臨床的に期待の高い薬剤であった。1997 年に本邦、米国と続いて承認されたが、発売後、重篤な肝機能障害が報告され、肝移植例や死亡例などもみられたため、同年 10 月 30 日に米国では肝機能検査の実施などを促す添付文書の改訂が行われた。東京大学病院では、この内容を受けて、国内承認時情報の再確認、国内販売企業の対応等の確認を行い、11 月 6 日に速報紙として「DI ニュース」の配布を行った。その後も、国内での添付文書改訂、緊急安全性情報などの情報を速やかに伝達し、臨床における注意を促し、適正使用の推進に努めた。また、同時に海外での動向についても随時対応を確認した。1998 年 11 月には、これらの一連の情報を再評価し、危険因子や発現メカニズムについて検証し、臨床上の留意点をまとめた情報冊子として「臨床医のためのくすりの時間」を発行した。本剤は 2000 年 3 月に国内でも自主的な販売中止とな

日本での動き

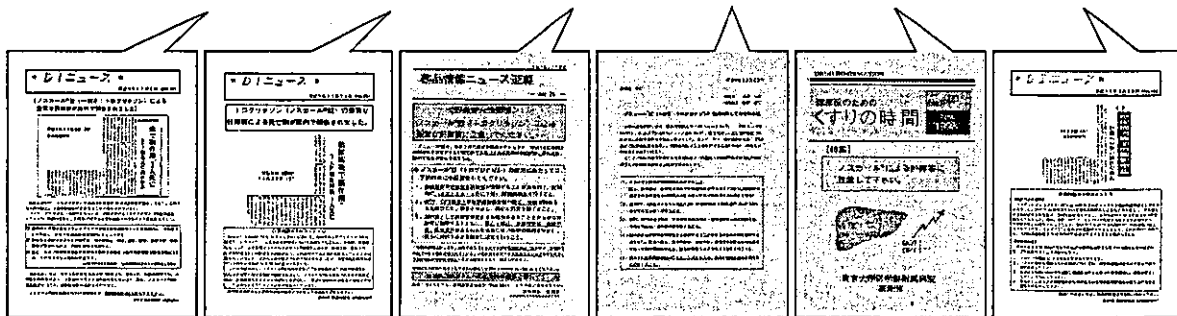
1997.3 ノスカル [®] 発売開始	1997.11.25 添付文書改訂 (重篤な肝障 害8例/うち死 亡1例)	1997.12.1 緊急安全性情 報配布の指示 (重篤な肝障 害13例/うち 死亡3例)	1997.12 添付文書改訂	1997.12.26 医薬品等安全 性情報配布 (重篤な肝障 害74例/うち 死亡4例)	2000.3.22 販売中止
-------------------------------------	---	---	-------------------	---	-------------------

海外での動き

1997.10 米国でレズリ ン [™] 発売開始	1997.10.30 米国添付文書 改訂 (肝障害35例 /うち死亡1例)	1997.12.1 米国再度添付 文書改訂 英国で販売 中止	2000.3.21 米国で販売 中止
--	---	--	--------------------------

東京大学病院での対応

1997.11.6 DIニュース No.18発行	1997.11.25 DIニュース No.20発行	1997.12.1 薬品情報ニュ ース 速報No.25	1997.12.22 ノスカル [®] 錠使用に際し ての注意事項 の通知(病院 長通知)	1998.11 臨床医のため のくすりの時 間No.50発行	2000.3.22 DIニュース No.42発行
--------------------------------	---------------------------------	--------------------------------------	---	---	--------------------------------

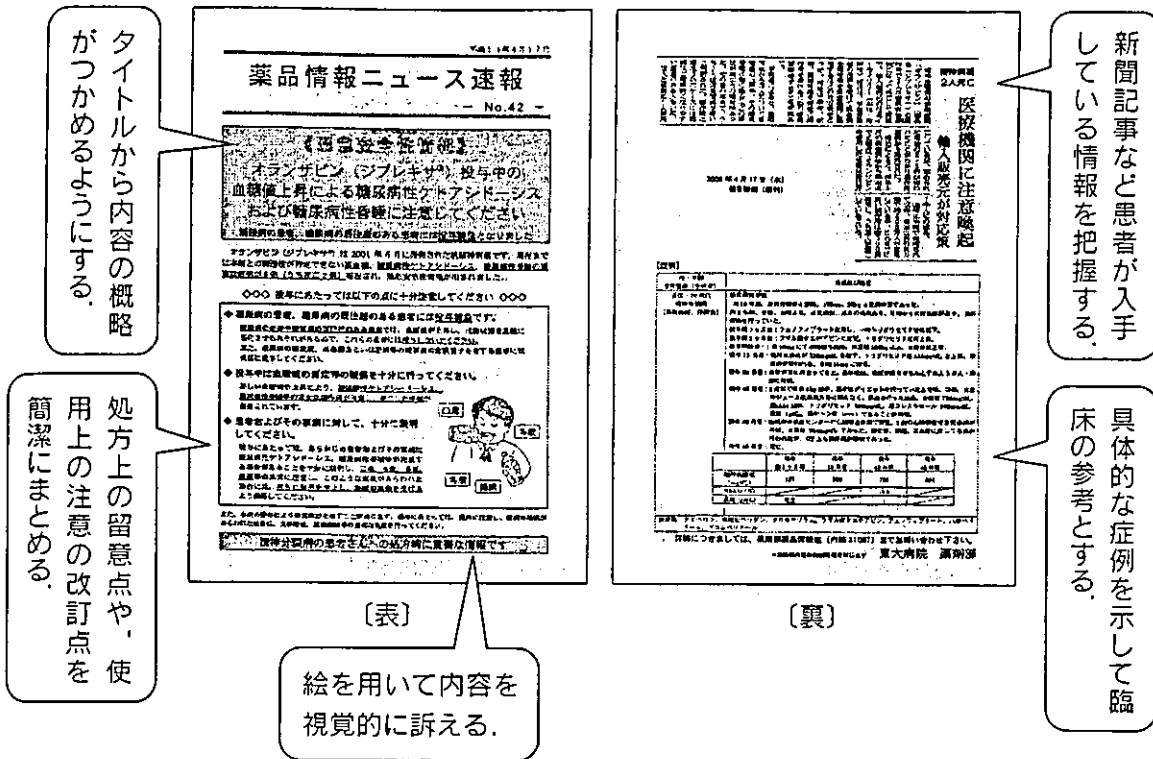


⑤ トログリタゾンの国内および海外における動きと東京大学病院での情報提供の対応

ったが、このような国内外の情報に合わせた迅速な対応は、安全性の確保に有用である。

● 情報をわかりやすく伝える

医師、看護師、薬剤師を含め、医療の現場はきわめて多忙である。したがって、効率的かつ効果的な医薬品情報の伝達が不可欠であり、伝えるべき情報はビジュアル化、簡略化して、わかりやすく伝えることが重要である。医薬品情報の伝達目標はあくまでも適正使用の推進であって、情報紙や情報冊子を作成することが



タイトルから内容の概略がつかめるようにする。

処方上の留意点や、使用上の注意の改訂点を簡潔にまとめる。

絵を用いて内容を視覚的に訴える。

新聞記事など患者が入手している情報を把握する。

具体的な症例を示して臨床の参考とする。

⑥ オランザピン投与中の血糖値上昇に関する緊急安全性情報の提供（「薬品情報ニュース速報」No.42より）

目的ではない。しかも、われわれが伝達すべき情報は、医薬品情報のなかでも臨床的にきわめて重要な安全性に関する情報が多く、それらが伝達されなければ患者に不利益をもたらす可能性もある。したがって、まずは目に止まる情報として提供する必要がある。加えて、内容が一瞥でき、詳細な内容の要約が把握できることが必要である。

⑥は、オランザピン（ジプレキサ®）投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシスおよび糖尿病性昏睡に関する緊急安全性情報を伝達するために東京大学病院で作成・配布した速報紙「薬品情報ニュース速報」である。「薬品情報ニュース速報」は、緊急に伝達すべき重要な内容に関して作成している情報紙である。A4サイズ両面で作成しており、表面にタイトルと内容の概略、裏面に詳細な情報を臨機応変に記載している。表面には処方上の注意を簡潔にわかりやすく示し、その内容が挿し絵によって瞬時に理解できるよう工夫してある。また、裏面に示す詳細情報としては、症例報告や原著論文の内容紹介なども重要であるが、患者は新聞やテレビなどのマスコミ報道を通じて情報を入手してくることが多く、患者に不安を与えない適切な指導を行うためにも、これらの情報を医療従事者が把握しておくことも軽視できない。

●利用者に合わせて形で伝える

医薬品情報は、活用する相手方（医師、薬剤師、患者など）によって、理解度や必要とする詳細情報が異なるため、伝達する内容およびその表現方法を利用者に合わせて変える必要がある。たとえば、同じ副作用に関する情報でも、医師には副作用回避のための処方上の留意点や、早期発見のための臨床症状、臨床経過などについての情報を伝達する必要があり、一方、患者には副作用の初発症状について説明し、重篤な副作用発現の回避に努める。その際、不安をあおるような表現は避け、コンプライアンスの低下をきたさないよう注意して説明する必要がある。また、食物や嗜好品との相互作用など、生活に密着した情報は患者に積極的に提供する必要がある。

⑦に東京大学病院で作成している主なDI発行物の内容を示した。医師・薬剤師向けの情報冊子として「臨床医のためのくすりの時間」、「薬品情報ニュース」、

⑦ 東京大学病院における主なDI発行物

発行対象	主なDI発行物	情報の対象・内容
医師 看護師 薬剤師	くすりの時間	臨床上特に重要なテーマについて、薬理学および薬物動態学、処方の実際などについてまとめた特集。
	薬品情報ニュース	薬剤部からのお知らせ、注目される副作用、相互作用に関する文献の要約、厚生労働省医薬品・医療用具等安全性情報の概要などを収載した定期刊行冊子。
	薬品情報ニュース速報	緊急安全性情報、警告、禁忌など、重要かつ速報性を有する情報を伝達する速報紙。
	DIニュース	重要と判断される文献情報、海外での安全性情報、医薬品・医療用具等安全性情報など。
薬剤師	DI新聞回覧	新聞情報のうち重要と判断されるもの。必要に応じてコメントをつける。
	新薬案内	新医薬品に関する情報。基本的な情報のほか、特徴、同種同効薬との比較、処方鑑査・服薬指導上の留意点についてコメントする。
患者	おくすりメモ	食物や嗜好品と医薬品との相互作用、副作用の初期症状、医薬品の作用などを平易な表現で示す。
	おくすりニュース	医薬品に関する新聞記事などを取り上げたもの。
	おくすり説明カード	副作用の初期症状、相互作用などについて、処方された患者に対して配布するもの。

速報紙として前述した「薬品情報ニュース速報」, 「DI ニュース」がある。また, 薬剤師のみに提供する情報として「DI 新聞回覧」, 「新薬案内」を作成している。患者に対する情報としては, 不特定多数の患者が自由に利用できる「おくすりメモ」や「おくすりニュース」(8), 当該医薬品の処方患者のみに提供する「おくすり説明カード」などがある。いずれの発行物も, 情報伝達の目的を明確にし, 薬剤師からの提言を加えて作成している。このように, 医薬品情報をそれぞれの利用者および目的に合った形態で提供することも重要である。



8 くすりと食品の飲み合わせに関する患者への情報提供 (「おくすりニュース」No.8より)

DI 活動の課題と今後の展望

医薬品の使用は, 有効性と安全性を確保したうえで行われなければならない。そのためには, 科学的根拠に基づいた情報の評価が重要である。特に煩雑する膨大な医薬品情報のなかから必要な情報を効率的に抽出, 評価して管理し, 効果的に活用することは, DI 活動の常なる課題である。また, 日々更新される医薬品情報のなかで, 最新の情報が確認できるよう情報のメンテナンスを行うことも必要となる。

IT 技術が進むなかで, 医薬品情報管理業務の手段も変化しつつある。今後は, これらを活用して, 情報の共有化を図ること, メンテナンスの労力を軽減し, 増加する医薬品情報に対応できるようにすることが課題であろう。しかし, それのみに力を注ぐのではなく, 科学的根拠を示すためには医学, 薬学, 統計学などをもとにした解析や評価が不可欠であることを忘れてはならない。そして, 臨床現場においては, 利用者に合った使いやすい情報を構築し, 提供していく必要があるだろう。

診療ガイドラインとくすり

熊谷雄治 Yuji Kumagai 渡邊裕司 Hiroshi Watanabe
北里大学医学部薬理学 浜松医科大学臨床薬理学

薬物治療は疾患の治療において大きな部分を占めている。どのような薬物を選択するかは個々の医師、診療を行っている環境などにより異なるが、実際に参考となるのは、薬剤のリスト（ドラッグリスト）である。このドラッグリストには種々のレベルが存在する。たとえば、国全体のもの、医療機関の医薬品集や個人レベルのP-drugなどがあげられる。本稿で述べる診療ガイドラインも疾患単位のドラッグリストの側面を有しており、WHO エssenシャル・ドラッグ・リスト (essential drug list: EDL) もドラッグリストである。ここではこの薬剤リストとしての診療ガイドラインと EDL について述べていく。

診療ガイドラインのなかのくすり

1999 年から厚生労働省などの助成を受けて学会などが主体となり、診療ガイドラインの作成が開始され、その結果が公表され始めている。多くは「エビデンスに基づく」などと冠されており、多数の臨床研究に基づくものが主流になってきているが、診療ガイドラインは単なるエビデンスの集成でなく、現時点での診療・治療方針のための指針である。したがって、わが国の診療の状況、入手しうる薬剤の種類などにより、検索の結果得られた国際的なエビデンスとは異なることもありうる。

また、あげられている薬剤の数はガイドラインにより大きく異なる。

現在、保険適応のあるすべての薬品リストを附したのから、ガイドライン本文中には薬剤の分類のみが示され、具体的薬品名はあげられていないものまでさまざまである。あげられている薬剤についても、エビデンスの強さ (strength of evidence) や推奨度の強さ (strength of recommendation) のレベルやグレー

ドが記載されているものもあれば、薬剤名を羅列したものもある。

このように疾患によって記載形式、レベルがまちまちであり、現状ではドラッグリストとしては実際には使用しにくいものに思われる。しかし、ガイドライン作成者が入手しうるエビデンスのソースと強さのレベルを明らかにし、推奨度を示したものもあり、旧来の診療ガイドラインとは一線を画すものも現れ始めている。

エッセンシャルドラッグリスト (EDL)

ドラッグリストにはいくつかのレベルのものがあることは前述した。EDLは、各国、特に開発途上国が国家レベルのドラッグリストを作成する際のモデルとして、WHO が示したものである。医療を行う際の資源は有限であり、医療費の増大を抑制するために、経済的でしかも効果のある薬剤を選定する方針で作成されている。

1978年の第1版は200種ほどが収載されていたが、2000年の第11版では約380種の薬剤が収載されている。収載された薬品の一般的特徴として、安価で入手が容易 (accessibility) であること、使用経験が長く安全性が高いものなどがあげられる。すべての薬剤が治療上のエビデンスが高いわけではないが、これはもともと開発途上国向けのリストであり、経済性と accessibility が優先されるのも当然である。

また、WHO ではこれを元に EDL formulary という医薬品集のモデルを出版している。この formulary は地域、あるいは医療機関で医薬品集を作成する際の参考とすべきもので、そのままのかたちで受け入れるものではない。医薬品の価格、流通や知名度も含んだ accessibility や、民族差に基づくエビデンスの相違などから、地域により選択すべき薬剤は異なるためである。

たとえば、EDL formulary にある止痢薬コデインは、状況に応じてロペラミドで代替したり、ヒドロクロチアジドをトリクロルメチアジドで代替することは可能であるし、それが好ましい場合もある。

さらに、EDL には高脂血症治療薬は収載されていない。多くの地域では高脂血症以前に取り組むべき疾患が多いためであるが、先進国においては各国の事情により選定することになる。

EDL と診療ガイドライン中のくすり

わが国における医療用医薬品は約1万7,000品目にのぼるとされている。ここで「品目」とは、同じ一般名であっても用量、剤形、商品名が異なるときそれぞれ1つと数えるものである。日本では一般名でいうと3,000弱である。一方、EDL 記載の薬剤は一般名で380種である。この薬剤数の少なさと高脂血症治療薬が記載されていないことなどから、EDL は開発途上国のためのものであり、わが国では使用できるものではなく、これに基づいて治療を行うとしたら、医療レベルの低下をきたす可能性が高いという声が聞かれる。

しかし、たとえば医療レベルが高い国の一つであるオーストラリアの償還リスト“Schedule of Pharmaceutical Benefits”に記載されている薬物の数は約600種、約1,900品目であり、EDL に比べると多いものの、日本の品目数より明らかに少ない。確かにEDL は現状のままでは受け入れ難いものかもしれないが、同種同効薬を互いに代替できるものとすればどうであろうか。それを考えるために、診療ガイドラインに沿った治療がEDL に基づいて行うことができるかについて検討を行ってみた。

調査対象は各種学会から出版された診療ガイドライン、および作成にあたり厚生労働省または文部科学省から研究費の補助を受けたと記載されている診療ガイドラインとした。各ガイドラインにつき、薬物選定のためのエビデンス判定基準の有無、各薬剤のエビデンスの強さのレベル、同種薬剤が複数ある場合には推奨するレベルの、あるいは標準治療のアルゴリズムの記載の有無、医療経済学的側面からみた記載の有無などを調査した。また、本文中、表中に記載されている薬物の数とEDL に共通して記載されているものの数を調査した。さらに、薬物そのものでみた場合には共通するものは少ない可能性があるため、ガイドライン中の薬剤の分類とEDL 分類で共通する薬剤群についても検討した。たとえば、EDL にあるアテノロールは β 遮断薬全体と代替可能であり、イブプロフェンは非ステロイド性消炎鎮痛薬と代替可能であるとした。

今回、①に示す15ガイドラインについて検討した。慢性頭痛治療ガイドライン、癌疼痛ガイドラインについては、病態や合併症につき、別々に薬物治療法が記載されていたため、治療法は全部で19種となった。

このうち、1例として高血圧治療ガイドライン2000年版(JSH2000)での検討結果を示す。JSH2000は125頁からなる詳細なものであり、血圧測定、一般的治

① 検討した診療ガイドライン

	ガイドライン名	作成機関	収載雑誌, 出版社
1	睡眠障害の対応と治療ガイドライン	編集: 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会	(株)じほう 2002
2	胃潰瘍診療ガイドライン	編集: EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班	(株)じほう 2003
3	慢性頭痛治療ガイドライン 2002	日本神経学会	臨床神経学 2002; 42(4): 332-62
4	てんかん治療ガイドライン 2002	日本神経学会	臨床神経学 2002; 42(6): 558-97
5	EBMに基づく急性心筋梗塞診療ガイドライン	編集: 上松瀬勝男	(株)じほう 2001
6	慢性心不全診療ガイドライン 2000 (循環器病の診断と治療に関するガイドライン 1998-1999 年度合同研究班報告)	日本循環器学会, 日本心臓病学会ほか	Japanese Circulation Journal 2000; 64(Suppl IV): 1023-79
7	心房細動治療 (薬物) ガイドライン 2001 (循環器病の診断と治療に関するガイドライン 1999-2000 年度合同研究班報告)	日本循環器学会ほか	Japanese Circulation Journal 2001; 65(Suppl V): 931-78
8	高血圧治療ガイドライン 2000 年版	編集: 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会	日本高血圧学会 2000
9	動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版	編集: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン作成委員会	日本動脈硬化学会 2002
10	高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン	編集: 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会	日本痛風・核酸代謝学会 2002
11	成人市中肺炎診療の基本的考え方: 呼吸器感染症に関するガイドライン 2000	日本呼吸器学会	日本呼吸器学会 2000
12	鼻アレルギー診療ガイドライン- 通年性鼻炎と花粉症 - 2002 年版	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会	(株)ライフ・サイエンス 2003
13	骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン	骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン作成ワーキンググループ	Osteoporosis Japan 1998; 6(2): 35-85
14	EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン	編集: 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班	(株)じほう 2001
15	Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛診療ガイドライン	編集: 日本緩和医療学会	真興交易(株) 医書出版部 2000