

大規模臨床試験の落とし穴、 ファーマコビジランスに関する話題

2005年6月11～12日、福井商工会議所にて、「医薬品情報とファーマコビジランス」をテーマに、第8回日本医薬品情報学会 総会・学術大会（大会長：政田幹夫・福井大学医学部教授/附属病院薬剤部長、学会会長：山崎幹夫・新潟薬科大学学長）が開催され、一般口演、シンポジウム、講演等が行われた。その中から、大規模臨床試験の結果を日常臨床に適用する場合の留意点を述べた講演と、ファーマコビジランスをテーマにしたシンポジウムの基調講演を紹介する。

大規模臨床試験と日常臨床 どこまで信じ、いかに活用するか

住吉 徹哉 榊原記念病院 副病院長

氾濫するEBM

Evidence-based medicine (EBM) の重要性が強調され始めた20年ほど前に比べ、現在では大規模臨床試験の数が桁違いに増えている。そこで、虚血性心疾患に使われる薬を俎上にのせて吟味したい。

臨床研究の評価では、内部妥当性 (internal validity)、外部妥当性 (external validity) を吟味する。いわば前者は研究の結果そのものが正しいか、後者は結果が正しいとしてそれが自分の患者の診療に役立つかを問うものだ。

内部妥当性の検証

隠された“交絡”に気をつける

米国医師会雑誌 (JAMA) に発表されたBHAT試験 (beta-blocker Heart Attack Trial, 1982年 [論文発表年以下同]) は、心筋梗塞の再発予防に対するプロプラノロールの効果を検証したプラセボ対照二重盲検多施設ランダム化試験である。

その8年後 Lancet に、『BHAT試験における服薬状況と死亡率』 (Horowitz, 1990年) と題する論文が発表された。実薬、プラセボとも75%以上服薬した人を服薬励行群、75%未満の人を服薬違反群としたところ、プラセボの励行群の

方が実薬の違反群より死亡率が低かった。世に出た論文は通常、いずれの群に割り付けられた人も「薬をきちんと服用している」ことを前提とし、人間の自然治癒力や心理的効果は排除して真の薬効を調べようとするものだが、この報告は受療態度が薬効に影響を及ぼす興味深い例だと思ふ。

日本循環器学会などが中心として作成したガイドラインで、「状態の落ち着いている心筋梗塞慢性期の患者に対する硝酸薬の漫然とした投与」はクラス (手技・治療が有効・有用でなく、時に有害である可能性がある。あるいは有害との見解が広く一致している) とされている。その根拠のうち日本の論文を見ると、硝酸薬を処方された患者は処方されていない患者に比べ、心血管イベント発生率が2倍とある。

しかし、硝酸薬を処方された患者の詳細を見ると、対照群より平均年齢が高く、病変の数や再発経験の数も多い。その後、行われたプロスペクティブ研究でも一見同様の結果が出たが、年齢その他の因子を補正したところ、両群の心血管イベント発生率に差がないことがわかった。

こうした現象を交絡 (confounding) という。最初に、臨床試験で比較する患者群の背景に差がないか確認しないと、誤った結果を導くことになる。

エンドポイントの内容に注目する
イギリスで行われたIONA試験 (Impact of Nicorandil in Angina, 2002年) は、安定狭心症患者約5,000例をニコランジル投与群とプラセボ投与群に割り付けて行われ、実薬投与群の方が予後が良いとの結果を得た。「冠動脈疾患による死亡」、「心筋梗塞の発症」という“ハードな”エンドポイントに「胸痛による予定外入院」という“ソフトな”エンドポイントを加えた複合エンドポイントで判定した結果で、“ハードな”エンドポイントについては両群で差がない。

大規模臨床試験の結果を目の前の患者に適用するためには、有意差の出たイベントは何かを確認しないと、「すべて改善した」という誤解を生む。

外部妥当性の検証

数字のひとり歩きに注意する

スコットランドで行われたWOS試験 (West of Scotland Coronary

Prevention Study)は、冠動脈疾患のない人にプラスタチンを投与して、心筋梗塞の発症や冠動脈疾患による死亡がどのくらい減るか、一次予防効果を検討したもののだが、*New England Journal of Medicine*に発表された論文(1995年)のサマリーでは、投与群は対照群に比べ死亡率が32%低下した、とある。

こうした場合、論文サマリーに記載されているのは相対リスク減少(RRR)であることが多い表2。しかし、演者は治療必要数(NNT)が現実の感覚に近いのではないかと思う。

例えば、イタリアでアスピリンによる心血管イベントの一次予防効果を検討したPPP試験(Primary Prevention Project Study, 2001年)の結果は、絶対リスク減少(ARR)が0.6%、RRRが43%、NNTが167人である。これを「1人の心血管死を予防するのに167人の服薬が必要である」と言えば、臨床の感覚に近い。

数字のひとり歩きに注意し、治療効果をどの指標で表しているのか、必ず確認する必要がある。

メタアナリシスにも問題が多い1995年、米国の臨床疫学者 Curt Furberg が「中～高用量のジヒドロピリジン系短時間作用型Ca拮抗薬(ニフェジピン)を服用すると、かえって総死亡率を上げる」として、論争の引き金を引いた。2000年のヨーロッパ心臓学会では、「長時間作用型Ca拮抗薬でも、他の降圧薬より成績が劣る」として、さらなる論争を巻き起こした。その根拠となったのは、16件の論文のメタアナリシスだが、個々の報告を見ると、対象が急性心筋梗塞の論文もあればそうでない冠動脈疾患のものもあり、追跡期間もまちまちであった。

メタアナリシスとは、あるテーマに関し、これまでの研究結果を

集積し、全体としての結論を導く手法で、エビデンスのレベルとしては、非常に高いとされている。

利点は、対象数が増えるので検出力が高まること、類似の研究の統合により再現性を検証できることである。一方、注意すべき点は、個々の論文の対象の質や試験デザインが異なると結論の方向が違ったり一部の論文の影響で全体の解析結果が左右される場合があること、不都合な結果の研究は論文化されず解析対象に含まれないこと(publication bias)などである。

層別解析の方が

目の前の患者に役立つ

米国で、急性心筋梗塞発症後36時間以内の心原性ショック患者302例を、心臓バイパス手術(血行再建手術)またはカテコラミンなどの薬物治療に無作為に割り付けたSHOCK試験(Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock Trial, 1999年)では、30日死亡率には両群で有意差がみられなかったが、6か月死亡率は手術群の方が有意に低かったことから、著者は「早期の血

行再建手術を強く勧める」と結論づけた。ところが細かくみると、75歳未満の比較的若い層、男性、心筋梗塞再発例では、確かに手術した方が予後が良いが、75歳以上の高齢者、女性、心筋梗塞初発例では差がなかった。

演者は、大規模臨床試験を目の前の患者に適用するかどうか考える場合には、全体の結果よりサブグループ間の比較の方が参考になると考えている。

また、米国で病気を複数もった患者にバルーンと冠動脈バイパス手術のどちらが適しているかを検討するEAST試験(Emory Angioplasty Surgery Trial)が行われた(1997年)が、両群で、死亡率、心筋梗塞発症率、狭心症残存率に差はなかった。この研究者はさらに、ランダム化過程で、医師の判断により無作為割り付けでなくいずれかが適切と思われ除外した症例、本人の希望で除外した症例も、追跡した。その結果、無作為割り付け群全体より、医師の判断で治療法を決めた群全体の方が、予後が良かった。臨床に携わる者にとっては、納得できる結果である。

表2 治療効果の指標

例：対照群(プラセボ投与群)では100人中10人死亡したが(死亡率10%[0.1])、実薬投与群の死亡は100人中5人(死亡率5%[0.05])だった場合

絶対リスク減少 absolute risk reduction (ARR)

$$0.1 - 0.05 = 0.05 (5\%)$$

相対リスク減少 relative risk reduction (RRR)

$$(0.1 - 0.05) / 0.1 = 0.5 (50\%)$$

治療必要数 number needed to treat (NNT)

$$1 / ARR = 1 / 0.05 = 20 (\text{人})$$

表3 大規模臨床試験の日常臨床への応用

大規模臨床試験

ある治療法の効果を多数例で平均的に検討
患者の個体差や病態の差は無視する立場
結論がいつも全症例に適用できるという確認ではない

日常臨床への応用

試験の結果は知識として知っておく 全体の結論だけでなく対象や結果をきめ細かく読む
治療の方向性を示す指標として利用する
個々の患者への適用は個体差を考慮して判断する

EBM提唱者による再定義

EBMは、大規模臨床試験だけでなく、医療関係者の臨床における専門的技術との両者で形づくるも

のと考える。提唱者であるSackettも、最近この点に鑑み、EBMを「最善のエビデンスを臨床経験、患者の価値観と統合すること」と再

定義している。

臨床に携わる医療関係者は、ぜひ大規模臨床試験の結果を、鵜呑みせず自ら吟味していただきたい。

医薬品情報とファーマコビジランス

平山 佳伸 厚生労働省医薬食品局 安全対策課長

全員参加の安全対策を

平成14年4月の薬事法等改正は、今年4月をもってすべての項目が施行された。学術大会初日の午後、約2時間半にわたるシンポジウム「医薬品情報とファーマコビジランス」の冒頭、平山氏は、基調講演を行い、薬事法改正の最大の柱である市販後安全対策の強化について概説するとともに、今後への展望を述べた。

市販後安全対策は、今回の改正で、規制当局の体制強化（医薬品医療機器総合機構の創設、収集情報の拡大）、企業の体制強化（製造業から製造販売業へ）、情報公開（副作用報告、感染症定期報告などの公開）といった異なる側面から強化が図られた。

安全対策の方向性としては、副作用が発生してから対応する「事後対応型」から、発生の可能性がある薬・患者について対応する「予測対応型」を経て、今後は発生リスクの高い患者などでの「予防対応型」を目指す。

今回の薬事法改正で、安全対策のサイクルの前半部分を充実強化した。図。今後の重点課題は、医療現場の対応能力の向上で、具体的には、副作用の発見機会や収集情報の質を向上させていく必要がある。

そのため、当面の対応として、「重篤副作用疾患別適正対応マニュアル」の作成、「妊婦とクスリ情報センター」の設置、服薬指導の充実（患者用説明文書のガイドライン作成）、市販直後調

査の充実、を考えている。

の「重篤副作用疾患」のうち例えば、間質性肺炎は220成分、TEN・SJSは230成分の添付文書に記載されている。こうした副作用を個々の薬の側から捉えたと情報の範囲が限られるため、疾患の方から色々なデータを眺める作業を進め、その結果をマニュアルとして公表する予定である。その中に含まれる診断・治療の部分は医師の副作用対応能力に、初期症状や発生までの期間は服薬指導や患者自身による早期発見に役立つだろう。また、製薬企業であれば、類薬の副作用から自社の薬で発生する可能性を予測して対応する、あるいは構造活性相関から新薬の開発時の参考にする、といった活かし方があるのではないかと思う。

は、服薬に関する相談を受けた妊婦のフォローアップを行い、服薬と出産時の情報を蓄積してい

くもので、国立成育医療センターから始め、協力病院のネットワークを全国に広げていく。

は、一般の患者が理解できる言葉で薬の全体像がわかる説明文書の作成を考えており、ガイドラインを近々公表予定である。

は、今後予測されるリスクに応じた調査体制の強化を図る必要があるだろう。また、現在は調剤薬局が市販直後調査の対象から外れ情報が伝わりにくい状況だが、外来の薬の半分以上が扱われていることを考えると、副作用を含む情報提供の方法を検討していかなければならない。

行政としては今後、医療現場との連携を強化し、現場に役立つ情報の作成と提供を進める。行政、医療現場、製薬企業がそれぞれ役割分担し、全体として日本の安全対策のレベルを上げていきたい。

【取材・文責 本誌編集部 本島玲子】

図 安全対策の方向性

