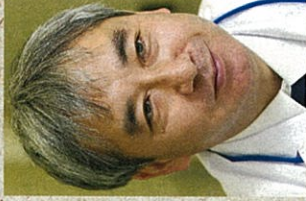


臨床医の目でシグナルを逃さない 因果関係によらず、まずは記載

小池 竜司
東京医科歯科大学大学院薬害監視学講座客員助教授



日本では主に製薬会社に一任されていた薬剤の市販後有害事象の調査や監視を、大学の臨床医が主体となって実施する薬害監視学講座が、2005年4月、東京医科歯科大学大学院の膠原病・リウマチ内科に誕生した。近年、関節リウマチ（RA）治療に大きな変革をもたらしている生物学的製剤を中心に、膠原病・リウマチ診療にかかわる薬剤の有害事象について監視の眼を光らせている。同講座設立のねらいや活動内容などについて、小池竜司・同大客員助教授に聞いた。

臨床医が主体となった薬害の監視

——薬害監視学とは。

人の集団における薬剤の使用とその効果や影響を研究する薬害学という学問の分野があります。いわゆる臨床薬理学に疫学的方法論を取り入れたもので、東京大学や京都大学などにも講座が開かれています。

この薬害学の重要な研究対象の一つが、医薬品による副作用とされています。しかし、副作用と一口に言っても、通常の薬理作用の結果として起きる程度予測可能なものと、通常の作用から逸脱して予測困難なものがあります。そして特に後者の中には、しばしば使用者に大きな障害をもたらすものがあることが知られています。すなわち、重大な副作用は予測困難であることが多く、必ずしも薬剤との因果関係によらず記載することによってこそ検出が可能であるとの観点から、「医薬品有害事象」というとらえ方がされています。この「有害事象」「薬害監視学」は、この「有害事象」

に焦点を当てた薬害疫学の一領域と言えます。

急速な生命科学の進歩と、それに伴う分子標的薬剤や遺伝子組換え薬剤、生物学的製剤、遺伝子治療などの登場で、疾患治療戦略に大きな変化が起きています。その急速な進展から、薬剤の安全性の市販前調査では十分な情報が得られず、市販後の調査における監視（薬害監視）が必要になってきています。薬害監視は、英語では「フアーマコビジュランス」と表現され、国際的にその重要性が高まっています。残念ながら、まだ日本では薬剤疫学の研究者でさえ数が少なく、薬剤の市販後調査は製薬会社側に委ねられているのが現状です。

——膠原病・リウマチ内科に講座が誕生したきっかけは。

医療事故や医療過誤を防ぐための取り組み、いわゆる医療のリスクマネジメントの重要性が年々高まってきています。日本ではまた整備されていないが、世界の関心事となつてきています。

一方、リウマチ治療では、ここ数年の間に新しい薬効を持つ薬剤が次々と登場し、治療戦略が大きく変革している中で、これまでにない薬剤に関連したトラブルも目立つようになってきました。特に最近、大きな問題となったのが、3年前前に使用承認された抗リウマチ薬のアラバ（一般名：レフルノミド）です。アメリカに続いて早期に承認されたこの薬剤は、当初、いろいろな事情もあって、重い肺障害となる患者さんが国内で多発しました。ところが薬剤の市販後有害事象の調査や監視の主体が製薬会社であったために、臨床現場から早急に求められていた情報が、なかなか企業側からもたらされなかつたのです。

この古い経験が直接のきっかけとなり、臨床現場が中心となって、リウマチ治療薬に関連した有害事象を監視し、そのシグナルを検出するための仕組み作りを目指す講座が誕生しました。日本ではまた整備されていないが、製薬会社の本格的なデータベース構築し、薬剤による有害事象の調査を

継続していくため、私を含め3人のリウマチ専門医が診療と並行して活動を行っています。

生物学的製剤の患者データベース

——現在の主な活動内容は。

薬害の監視や有害事象のシグナル検出の基本は、患者さんのデータベースです。そのため、当講座では、生物学的製剤使用のRA患者データベースの構築と、その管理・運用を行っています。このデータベースは、日本人のRA患者における生物学的製剤の安全性の疫学調査のために、国内18の専門施設が共同で開始した研究事業（REAL研究：日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学研究）のためのものです。各施設から送られた患者さんのデータのチェックや整理、入力といった作業と並行して、個々の症例を検討しながら薬害につながるシグナルの検出にも努めています。

——各施設には、薬剤と関連しそうな患者情報を挙げてもらうのですか。

データの収集の際には、各主治医の意思がなるべく入らないようにすることが理想です。医師の立場からすると、「良かれ」と思って処方した薬が裏目に出ることに後ろめたさがあるので、薬との関連を問うようなやり方だと、データの数が減り、かえってシグナル検出の感度が落ちるのです。そのため、治療を受けた患者さんへ起きた事象は、薬との関連を問わずすべて挙げてもらうような質問作りをしています。——その他の活動は。

もう一つの活動は、生物学的製剤のレミケード®（一般名：インフリキシマブ）の市販後調査で頻度の高かったニューモシス肺炎の発症例を集積する作業です。日和見感染症であるこの肺炎が生物学的製剤治療中に発症した例は欧米ではほとんど報告されておらず、日本人特有のものが見られています。そこで、我々が仲立ちをする形で17の専門施設から症例を集め、レトロスペクティブに研究を行うPAT研究（TNF阻害療法下のニューモシス肺炎に関する研究）を行っています。

ニューモシス肺炎は、当科でも3例の発症を経験したことから、他施設に呼びかけたところ、非常に好意的な反応が返ってきて、皆が役立つデータを求めていることが分かってきました。現在、疑いのあるものも含めて25例が15施設から集まっており、これらのデータを基に今年度中には、リスクファクターの抽出や予防のための指針作りを目指したいと考えています。

薬剤のメリットを理解したうえで

——薬害監視に臨床医がかかわる利点は。

薬害のスタートは患者さんで、その患者さんに実際に接するのは臨床現場の医師です。臨床医がもっと積極的に薬害への意識や理解を持つことが非常に大事です。頻度が低い、まれな有害事象は統計的な解析よりも、臨床医の眼による個々の症例検討が重要な場合があります。また患者情報を集める際にも、製薬

会社側はどうしても企業の利害に拘束されますし、医師以外の第三者が担当医に情報開示を要請することは困難な場合があります。その点、医師間であれば目的と情報保護に留意すれば患者情報の集積が可能です。

そして何よりも臨床医は、薬剤が患者さんにとって必要なものだということを理解したうえで、有害事象の監視を行うことができます。製薬会社は、どうしても販売側の立場で考えがちですし、第三者の場合には、ただ一方的に薬剤を悪者にしてしまう恐れもあります。臨床医が、実際にその薬剤によって得られるメリットを知ったうえで、良い使い方をしていくという視点で大事なのではないのでしょうか。

——今後の展開は。

REAL研究による患者情報の集積は5年間を目標にしています。データベースの管理・運用は思った以上に大変な作業で、すぐに目に見える成果が出るわけでもありません。しかし継続は力なりで、その必要性を認識している以上、短期的な視野にとらわれず継続していくことが重要だと考えています。

またリウマチの治療は10年、20年単位で考えなくてはならず、日本リウマチ学会を主体とした長期安全性調査プロジェクトの管理・運用の実働部隊としての仕事もあります。

さらに、薬害監視という視点を医学教育の場にもっと取り入れていく活動を積極的に行っていきたいと思います。（聞き手 橋本 薫 科学ジャーナリスト）

薬害・副作用

特集

