

## 臨床薬学研究の現状と問題点

神戸大学医学部附属病院薬剤部 栄田敏之

医療現場における薬剤関連業務の全てが、医薬品の適正使用を目指して実施されている、と大きくは間違っていない。同様に、これまでに実施された、あるいは現在進行中の臨床薬学研究の大部分は、医薬品の適正使用に必要な情報の収集を目的としている、と考えることが可能である。しかしながら、これまで長期間にわたり、さまざまな情報が収集されたにもかかわらず、今もなお医薬品の副作用被害は甚大であるというのが医療現場での偽らざる印象であり、医薬品が適正に使用されているとは言い難いのが現状である。以下、医薬品の副作用被害と適正使用の必要性に触れ、臨床薬学研究の現状と問題点を考察したいと思う。

### 1. 医薬品の副作用被害と適正使用の必要性

1993年5月、「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」の最終報告書が提出された。本懇談会は、1992年10月に設置された私的諮問機関であり、ここで、「これからの医療における医薬品のあり方とそれを踏まえた行政の役割」をメインテーマに、各種団体、関係者からの様々な意見の取りまとめが行われた。具体的には、1) 国民のニーズ、国際化等を踏まえた医薬品の研究開発の推進、2) 医薬品の適正使用の推進、という2つの大きなサブテーマで検討されており、1993年2月、1つ目のサブテーマについての中間報告に続いて、同年5月、2つ目についての最終報告書が提出されたのである。本懇談会では、医療の質の向上を求める国民意識の高まり、高齢者の増加、作用の強い医薬品の増加、使用方法の複雑な医薬品の増加、などの医療を取り巻く環境の変化に着目しており、それまで、主に製造・販売段階を対象としていた行政施策が、以後、医療の現場での使用や使用後のフォローアップまでもも勘案するであろうことが、本報告書から伺えた。

本報告書では、医薬品の適正使用を、

- ① 的確に診断されること
- ② 患者の状態に合った最適の薬剤、剤形と最も適切な用法用量が決定されること
- ③ 正確に調剤されること
- ④ 患者に薬剤についての説明が十分理解されること
- ⑤ 正確に使用されること
- ⑥ その治療効果や副作用が的確に評価されること
- ⑦ 処方にフィードバックされること

からなる一連の作業である、と考えている。医師と薬剤師の役割分担と協力し行うべき作業の内容が明示されており、さらには、患者への説明や患者の理解と正確な使用も重要な要素

である、と指摘されている。現在の医療現場における薬剤関連業務の在り方がここに集約されている。

このようなある意味当たり前のことを定義した、あるいは定義せざるを得なかった背景として、1980年代になってからの創薬科学の目覚ましい進展、を挙げざるを得ない。当時、医療現場に次々に登場した新薬やその候補化合物は、それまで治癒困難とされていた疾患の軽快を誘導し、あるいは従来の同効薬とは比較にならないほど切れ味が良く、副産物として、医療現場に、漫然とではあるが、医薬品由来の相当な副作用被害があるのでは、という懸念を誘引した。これより1年後の1994年、米国にて、処方内容と患者に起こっているイベントとの相関解析が行われ、医薬品による副作用被害の程度が具体的に数字として示された。あまりにショッキングな結果であった為か、1998年に公表されるまで4年もの月日を要した。結果の一部を表1に示した。米国で1年間に発行された処方箋のメタアナリシスを行い、疾患由来の部分を統計学的に除外し、処方された医薬品由来の部分のみを抽出した結果、1年間で、実に10万人以上の方々が、医薬品の副作用によって死亡していることが示された。この数字は、当時の米国における死因の第4～6位に相当しており、副作用により派生した医療費は約8.4兆円に達していたという。何よりも、本結果は、当時の医療現場における副作用被害に対する懸念を裏付けるものであり、同時に、医薬品の適正使用が如何に重要であるかを象徴するものであった。

表1 医薬品の副作用被害に関するメタアナリシス

	重篤なもの	致死性のもの	
入院患者	702,000	63,000	
外来患者	1,547,000	43,000	
合計	2,216,000	106,000	(人)

J.Lazarou, et al., JAMA, 279, 1200-1205, 1998.

## 2. 臨床薬学研究 ～ これまでの研究成果、医薬品の適正使用への貢献

これまで、臨床薬学研究により、薬物投与から治療効果、副作用発現に至るまでに介在するさまざまな因子が明らかにされてきた。これらは、医薬品の適正使用にかかる7つの作業のうち②に関するもの、すなわち、患者の状態にかなった最適の薬剤、剤形を選択し、最も適切な用法用量を決定するための情報である。薬物動態学的因子と薬物動力学因子に大別されており、例えば、薬物動態学的因子として、年齢、性別、体重、肝機能、腎機能、などが抽出されている。本研究成果に基づいて、確かに、一部の医薬品では、年齢別にあるいはクレアチニンクリアランスに応じて、用法用量が設定されている。しかしながら、臨床薬

学研究により抽出された、治療効果、副作用発現に至るまでに介在する因子は、あまりに多すぎた。さらには、患者個々について、各々の因子が、どの程度、治療効果、副作用発現に関与しているかを把握する手段がないことも理解していただきたいと思う。すなわち、これらに関する十分な知識をもってしても、より適当と思われる用法用量を設定できるに過ぎないのであり、不十分な治療効果もしくは予期しない副作用を経験し、投与計画の変更に至る場合も少なくないのが実状である。残念ながら、これまでの臨床薬学研究により得られた情報は実用性に乏しいというのが一般的評価であり、結果的に、現在もなお、薬物治療は多くの場合で画一的な用法用量で実施され、この為に引き起こされる治療効果、副作用における個体差がしばしば大きな問題となっているのである。

ところで、この数十年の臨床薬学研究の結果、薬物作用部位における薬物濃度が薬物血中濃度により代用できうるという理解が得られ、薬物動態学的因子を総括的に評価、診断できるパラメータとして薬物血中濃度が注目された。また、近年の測定技術、情報処理技術、並びに薬物動態学の急速な発展により、薬物血中濃度の迅速な測定と、薬物血中濃度推移の予測が可能となり、その結果、医療現場では、薬物血中濃度測定とその結果に基づいて最適な投与計画の構築を行う薬物治療管理 **Therapeutic Drug Monitoring ; TDM** が注目されるようになった。治療係数の小さな一部の医薬品については、特定薬剤治療管理料の新設による制度上の支援もあり、**TDM** は、業務としてルーチン化され、薬物投与計画の設定や変更、処方改善、コンプライアンスの徹底などを通じて、医薬品の適正使用に貢献している点については周知のことである。ただし、**TDM** についても、薬物血中濃度推移を把握することは実質的にできない、薬物血中濃度が必ずしも治療効果・副作用発現の指標にならない、添付文書に記載されている用法用量を遵守しても添付文書に記載されている推奨濃度に達さない、などの点が指摘されており、多くの課題が残されている。

### 3. 臨床薬学研究 ～ 今後の課題

表1に示したように、医薬品の副作用被害の程度は、我々の想像を遥かに超えるものである。これは、医薬品開発において平均のみを科学し、平均的な患者に対して最適な医薬品を創出し、それを多様性に富む個人に適用した結果であり、医薬品の開発と適用に関する基本的方法がこの10年大きく変化していないことを考慮すると、残念ながら、現在もなお、同様の比率で副作用が発現していると推定できる。しかしながら一方で、個を科学し、平均と個の違いを鑑別診断できる方法が確立できれば、医薬品の適正使用を理想に近い形で実施することが可能であり、その結果、医薬品適用に伴う副作用の発現頻度も死亡者数も激減することが推察できる。これまでは個を科学する為の情報と方法がなかったのであるが、2001年、ゲノム解読がほぼ終了し、医療を取り巻く環境が大きく変化しようとしている。

現在、世界の研究者の関心は、ゲノムに記された情報の読解（機能ゲノミクス）へと移行しており、既にポストゲノム時代に突入している。これらの研究成果の影響を最も強く受けるものは、病気の原因解明、診断、治療といった医学薬学の分野である。近い将来、患者の遺伝的体質に合わせた治療、いわゆるテーラーメイド医療（もしくは、オーダーメイド医療）

が提供されることについては論を待たない。ゲノム情報を基盤にしたテーラーメイド薬物療法を現実化する為に、薬理ゲノミクスという新しい概念が定着し、ゲノム創薬科学という学問領域が確立しつつある。ヒトゲノム上に約4万の遺伝子の存在が、転写・翻訳・翻訳後の調節の結果、約30-50万の分子種の存在が推定されており、薬理プロテオミクスの必要性が高まっている。また、創薬ターゲットの効率的抽出の為に、薬理ゲノミクスを補う基盤科学としてケモゲノミクスが大きく展開している。薬理ゲノミクスは、薬物の治療効果と副作用を規定する遺伝子クラスターを同定し、遺伝子型解析、トランスクリプトーム解析、さらにはプロテオーム解析、場合によってはメタボローム解析、フィジオーム解析を含めて、薬物応答性とその個人差を精度よく判定するとされている。

さて、創薬科学の基盤は、従来の分子生物学を中心としたサイエンスから包括的システムサイエンスへの速やかなパラダイムシフトを起こした。しかしながら、医療現場は、ゲノム解読に端を発したこの一種の社会現象を素直に受け入れるほど寛容ではない。医療現場における簡便性の点で、また、医療経済学的な観点から、トランスクリプトーム解析やプロテオーム解析までを含めることは少し遠い将来の課題という認識の上、現時点では、主に遺伝子型解析が研究対象となっている。ただし、遺伝子型解析に限定しても、研究が画期的な勢いで進行しているという様子ではない。本研究分野は第一歩を踏み出したところであり、速やかに多くの情報が集積することを期待する。

“医者への匙加減”という言葉に象徴されるように、患者個々に対して最も適切な薬剤を選択し、必要十分量を過不足なく投与することの重要性については従来から十分認知されている。しかしながら、このような当たり前のことが未だに実現できていないのである。ところで、Kalow は、双子を被験者として解析を行い、治療効果・副作用発現における個人差の20-95%が遺伝的素因によって説明できることを示している。仮にこれが事実ならば、これまでの臨床薬学研究により得られた情報の多くが実用性に乏しいという点については容易に理解できる。また、ゲノム情報の利用に注目が集まっていることも理解にたやすい。フォーラムでは、これまでの臨床薬学研究が、どのような形で、医薬品の適正使用に貢献してきたか、現状と問題点を整理し、創薬・創剤研究に携わっている方々からの意見を拝聴したい、と思っている。