

## レクチャーノート：EBMと薬物動態(9) 3つの「つ」と医療の質

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部  
川上純一



### 1. 3つの「つ」で考える

エビデンスに基づいた医療は、「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<sup>1)</sup>。エビデンスを「つくる」ものは、主として臨床試験があげられる。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。治験を思い浮かべると分かりやすい。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。

ひとつ越えて、エビデンスを「つかう」とは、既に得られているエビデンスを踏まえて、個々の患者あるいはその集団に対する診療を行うことである。前者を evidence-based medicine (EBM)、後者を evidence-based health-care (EBHC) と分けて説明することもある。集団に対する医療サービスの提供に際しては、そのコミュニティ(国・地域、健康保険組合、医療圏や病院など)における医療制度・効率や薬剤選択などを合理的に考慮しなければならない。

エビデンスを「つたえる」とは、「つくる」と「つかう」の架け橋である。情報を伝達する媒体としては、教科書やインターネットをはじめ様々であるが、その代表としては「コクラン共同計画」が挙げられる。エビデンスを網羅的に収集し、質の高いものを選択してシステマティックレビューを行い、これを定期的にメンテナンスしている(参考：<http://cochrane.umin.ac.jp>)。この他にも、お勧めの問題志向型のエビデンス集としては「クリニカル・エビデンス」がある<sup>2)</sup>。ここで、エビデンスを「つたえる」とは、単なる information としての臨床的知見を伝達することではない。「つたえる」べきものの量と質、そして医療における意思決定(decision making)に役立つことを考慮して、臨床的に有用な判断の根拠を提供するである。まさに、それがエビデンスである。

ここで薬物動態やバイオマーカーに関する研究・応用について、この3つの「つ」を参考に考えてみると、似たような局面があるかもしれない(もちろん、薬物動態学的な情報は、これまでに述べてきた臨床的エビデンスとは必ずしも同列には扱えないが)。「つくる」には、基礎的、探

索的な研究、個々の薬物の動態特性やバイオマーカーの特性などを検討することがある。「つたえる」には、近年増えている、薬物動態とその制御因子(トランスポーターや代謝酵素)や遺伝子情報、バイオマーカーやトキシコゲノミクスなどに関するデータベースが挙げられる。また、薬物動態の母集団解析や、新たな投与試験法や種々の解析法の開発も、比較的「つたえる」に近い位置づけになるかもしれない。

薬物動態の「つかう」には、いうまでもなく医療現場における薬物動態パラメータ・バイオマーカーの活用やTDMの実践などが挙げられる。また、日常臨床において、薬物治療に向かう際の医師や薬剤師の視点にも薬物動態は使われている。古典的な内容ではあるが、バイオアベイラビリティは注射薬から内用薬への投与量の変換、分布容積は初回負荷量の算出、全身クリアランスは維持用量の算出、腎外クリアランスは腎障害時の用法用量設定、消失半減期は定常状態に達する時間や日数の推定、CmaxやCminはTDMにおける抗生物質のモニタリング、組織/血清濃度比や尿・胆汁中排泄率は薬剤選択に活用されている。最近では、後発医薬品(ジェネリック医薬品)の評価・選択に際して、AUCとCmaxによる生物学的同等性データを見る機会が増えている。

薬物動態やその関連領域の研究に没頭していると、特に研究歴が浅いうちは目の前にある研究上の目標や内容的な目新しさをもっぱら考えてしまいがちである。しかし、「くすり」の研究においては、化合物の特性や生理・生化学的な解明だけがゴールではない。個々の臨床的研究から得られた知見が3つの「つ」で考えることによってエビデンスになるように、薬物動態学的な研究成果も、基礎から臨床までの全般をカバーする薬物動態学の概念を深く理解することで活きた情報になるであろう。そして、最終的な臨床現場での意思決定に役立つことを指向した薬物動態研究の更なる進展が望まれる。

### 2. 医療の質の評価・向上

2000年以降、医療の質と安全に対する関心が急速に高まってきている。また、医療サービスの提供のあり方や経済性も重視されるようになってきた。医療の質を高めるには、その評価・向上のための手法を考える必要がある。

医療サービスの構成要素や質の評価方法については、歴史的にいくつかの提唱がなされてきている。その一例として、A. Donabedian (1966)が体系的に整理した「Structure(構造)」、「Process(プロセス)」、「Outcome(アウトカム)」の3つの視点からの評価は、現在でも医療システム評価の基本的な枠組みとして広く用いられている。

「構造」には、医療設備、人員、財源、病院医薬品集(フォーミュラリー)など医療体制の整備が関係する。普段

は基礎的な動態実験をしている研究者の方も、医療薬学系の学会発表などで、薬剤業務の改善、薬剤師の配置・教育問題、薬剤経済評価、ジェネリック医薬品関連などの演題を聞いた時に、どこに議論のポイントがあるのか分からないと感じた経験があるかもしれない。それは、医療の質向上へのアプローチが動態研究とは異なるためである。

次に「プロセス」アプローチと「アウトカム」アプローチを考える。これらは、今日の医療システム評価において大きなウェイトを占める。「プロセス」アプローチには、EBMや診療ガイドラインが相当する。一定の方法論に基づいて最適な治療法を提示することで、医療従事者が何をなすべきかが分かりやすくなる。薬物動態学的な情報やその研究結果の臨床応用は、そのアプローチの中で活かされる。同様のことは21巻5号で内田英二先生も述べられているが、目の前の患者やその集団に対して最適な治療を提供する上で薬物動態情報を活かすことが大切である。そのためには、臨床現場の医師・薬剤師は、EBMや薬物動態などの概念を薬物治療に向かう際の視点として身につける必要がある。

「アウトカム」アプローチは、事後的にデータベース等から医療の質に関する指標(quality indicator)を用いて医療機関や医師を相対化するようなベンチマーキング手法などが該当する。このような比較評価には統一した尺度や評価手法が必要となるため、DPCのような一定の疾患・処置の分類が有用である。それに基づいて、在院日数、医療費、予後などに関する臨床指標を設定してモニタリングが行われる。海外でも日本においてもアウトカム評価事業は開始されている。今後は、治療の途中経過に基づいた介入を行うことで医療の質向上を図る「アウトカム」と「プロセス」の複合型アプローチもあるであろう。視点を変えると、TDMの手法はまさにそれと同様で、治療のプロセスを血中薬物濃度としてモニターしながら、薬物療法(用法用量の設定)に介入して一定のアウトカムを導くものである。さらに将来的には、より長期的な true endpoint に近い治療成績での評価も必要となってくる。そして、「プロセス」と「アウトカム」の双方からのアプローチにより、医療の質向上を目指した医療サービスの提供のあり方が模索されるであろう。

### 3. おわりに

このシリーズでは、薬物動態との関わりに触れながら、EBMについて紹介してきた。本誌の読者層の多くは、大学や企業などで薬剤学・製剤学領域の基礎的な研究に携わっている大学院生、教員および研究者の方々であろう。そのような学会会員の皆様に、エビデンスに基づいた薬物治療と、それを実践する上での薬物動態の意義を考えて頂ける機会が提供できたのであれば幸いです。最後に、編

集に際してご指導ご支援を賜りました玉井郁巳先生と山崎浩史先生に感謝申し上げます。

#### 引用文献

- 1) 津谷喜一郎, 内田英二(編著): くすりとエビデンス, 「つくる」+「つたえる」. 東京: 中山書店; 2005.
- 2) 日本クリニカル・エビデンス編集委員会: クリニカル・エビデンスISSUE9 日本語版. 東京: 日経BP社; 2004.
- 3) Donabedian, A: Evaluating the quality of medical care. Milbank Memorial Fund Quarterly 1966: 44(Part 2); 166-206.

#### レクチャーノート:

### トキシコゲノミクスプロジェクト(1)

独立行政法人医薬基盤研究所  
トキシコゲノミクスプロジェクト  
宮城島利一

#### 1. トキシコゲノミクスとは

トキシコゲノミクス(毒性ゲノム学)とは toxicology(毒性学)と genomics(ゲノム学)の合成語であり、化学物質が特定の臓器・組織に及ぼす毒性を遺伝子レベルで解析する研究である。DNA上の遺伝情報の多くは、mRNAへと転写された後、タンパク質へと翻訳されることにより、細胞あるいは生体内に伝達されるが、生体の変化に応じてmRNAやタンパク質の発現レベルはダイナミックに変動する。トキシコゲノミクス研究は、毒性学的知見が知られている化合物を実験動物あるいは培養細胞に暴露して得られた遺伝子発現情報に関するデータベースを構築し、毒性変化に関連して動く遺伝子の発現量を網羅的に解析することで毒性発現メカニズムを解明し、毒性未知の化合物に関して、既知毒性物質の遺伝子発現プロファイルと比較することでその毒性を評価・予測することを目指している<sup>1-4)</sup>。

従来の医薬品の安全性評価は、既に顕在化している毒性変化の性格付けには極めて有効であるが、その時点ではまだ現れていない毒性の予測や、僅かな兆候を示すに過ぎない毒性変化を把握することに関しては必ずしも有効とは限らない。一方、遺伝子レベルでは毒性が顕在化する前から発現レベルの変動が認められるため、網羅的な遺伝子発現プロファイルから毒性学的に意義のある情報を抽出することで、潜在的な毒性の予測、あるいは毒性に繋がる僅かな兆候を鋭敏に捉えることができると期待されている<sup>4)</sup>。

#### 2. トキシコゲノミクス研究の動向

米国では2000年9月に、National Institute of Health