

[別紙2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 酒 井 弘 憲

本研究は薬剤疫学研究における安全性情報の分析評価について、この分野では国際的にみても適応が稀なメタアナリシスを導入することにより、その安全性情報解析に対する適用可能性を検討したものである。対象には、患者数においても医療経済の面においても重要な降圧薬による高血圧治療を選定し下記の結果を得た。

1. 本態性高血圧について、カルシウム拮抗薬と利尿薬の比較に関して 9 試験を、カルシウム拮抗薬と  $\beta$  ブロッカーの比較に関して 19 試験を、カルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬の比較に関して 4 試験を同定した。併せて 7,990 名の患者が重篤な有害事象に関する解析対象となった。本研究では、言語の壁の問題などにより欧米のメタアナリシス研究で殆ど対象とされなかった日本の研究結果が、欧米の研究と同一の基準で選択され検討対象として多数含まれている点も特筆される。また、具体的なメタアナリシス手法の過程が詳細に示され、今後、本分野の研究を行う者にとって有用な資料となり得る。

2. カルシウム拮抗薬と利尿薬、カルシウム拮抗薬と  $\beta$  ブロッカーでは異質性に関して統計的有意差は認められなかったが、カルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬においては試験間に異質性が認められた。メタアナリシスの結果、カルシウム拮抗薬と利尿薬の重篤な有害事象のリスク差についてはカルシウム拮抗薬が利尿薬より 0.14% 少なく (95%信頼区間: -2.42% ~ 2.7%)、カルシウム拮抗薬と  $\beta$  ブロッカーのリスク差についてはカルシウム拮抗薬が  $\beta$  ブロッカーより 0.29% 多く (95%信頼区間: -1.27% ~ 1.84%)、カルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬のリスク差についてはカルシウム拮抗薬が ACE 阻害薬よりも 0.8% 多かった (95%信頼区間: -4.86% ~ 3.24%) ものの統計的および臨床的な有意差ではなかった。

投与期間により、有害事象発生の頻度が異なるか否かを調べるため、12 週を基準としてその前後で分けてそれぞれのデータを併合した。その結果、12 週以下の比較的短期間の投与においてカルシウム拮抗薬のリスクは利尿薬より 0.58% (95%信頼区間: -4.01% ~ 5.17%) 低く、 $\beta$  ブロッカーより 0.31% (95%信頼区間: -1.4% ~ 2.09%)、ACE 阻害薬より 5.2% (95%信頼区間: -2.76% ~ 13.16%) 高かった。一方、12 週を超える比較的長期間の投与において

カルシウム拮抗薬のリスクは利尿薬より 2.27% (95%信頼区間：-3.46%~7.99%) 高く、 $\beta$  ブロッカーより 0.94% (95%信頼区間：-1.73%~3.6%)、ACE 阻害薬より 1.72%(95%信頼区間：-4.94%~1.50%) 低かった。しかしいずれも有意な差ではなかった。さらに、共変量についてロジスティック回帰分析により検討した結果、カルシウム拮抗薬と $\beta$  ブロッカー、利尿薬との比較においては併合したリスク差に対して共変量の影響は認められなかった。

3. 報告された有害事象の各症状毎のメタアナリシスを実施した結果、頭痛、浮腫に関して、カルシウム拮抗薬と利尿薬で有意差が認められ、カルシウム拮抗薬のリスクが高かった。また、顔面紅潮に関して、カルシウム拮抗薬と $\beta$  ブロッカーで有意差が認められ、カルシウム拮抗薬のリスクが高かった。カルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬の比較においては顔面紅潮、浮腫に関してカルシウム拮抗薬で有意に多く発現していた。いずれも従来の定性的な臨床的知見を定量的に裏付ける結果を得た。

4. これまでも欧米において、高血圧薬物療法に関して多くのメタアナリシスがなされており、今回、調査対象とした文献のいくつかもそのなかに含まれている。しかし、これまでのメタアナリシスの主たる目的は薬物療法の効果を明らかにすることであり、安全性に関して検討されたものはほとんどなかった。そのような問題に対するアプローチの1つとして、今回、安全性の観点から、有害事象の発生、プロファイルに関してメタアナリシスの手法を応用した。その結果、上記のようにこれまでの知見と食い違う結論は生まれず、これらを定量的に裏付ける結果となった。従来から、有害事象の検出という観点から、単独の無作為比較試験のみでは発現頻度の低い、あるいは特有の遅発性の有害事象などをうまく見いだせるかという問題点が指摘され、そのため各種の観察的研究がなされてきている。しかし、観察研究には、方法論、解析方法等で問題点が存在することが指摘されており、今回示したメタアナリシスはそのような問題点に対する一つの解決策となり得ると考えられる。

5. メタアナリシスは有効性証明の手段としてよりは、発現件数の少ない安全性情報評価の手段としてより多く用いられるべきであると考えられる。高齢化が進み、生活習慣病が増加しているが、このように長期間にわたって疾病と対峙しなければならない非致死性の慢性疾患の患者においては、生死にかかわる重篤な副作用よりはむしろ、日々の QOL にかかわる個々の有害事象のプロファイルを明らかにすることが身近な問題として、より重要であると考えられる。これまでこのような観点から有害事象に対してメタアナリシスが適用された事例はなく、今回の試みは、今後の慢性疾患の治療を考えるうえで有益なエビデンスを提供できる可能性を持つアプローチであると言える。

以上、本論文は薬剤疫学研究における安全性情報の研究に対して、メタアナリシスの適用可能性を示し、その有用性を明らかにした。本研究は、この点で薬剤疫学研究における安全性情報の解析アプローチに重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。