

(すなわち、自然発現率、背景発現率)をレビューすることが有用であり、「有害事象に対するリスク因子に関する情報を記載することも有用」とされている。わが国の比較群のない使用成績調査の結果の解析においても、文献調査などで得た「背景発現率」と調査で得られた発現率を比較することにより、「背景因子」と薬物との相互作用についての考察がある程度可能になると考えられる。

たとえば、年齢は様々な疾患や有害事象の発現に強く関係するリスク因子となることが多いが、悪性新生物に対する化学療法開始後、比較的短期間に発生する骨髄抑制に伴う重度の白血球減少(たとえばNCI-CTCのグレード4： $<1000/\text{mm}^3$ )の発現率が65歳未満よりも65歳以上でずっと高いことが見出された場合、化学療法を受けていない人の正常または正常に近かった白血球数が短期間に激減することは年齢にかかわらずほとんど起こりえないので、「背景発現率」はゼロと考えられる。これに対し、消炎鎮痛薬の使用開始後6ヶ月間に観察される心血管イベントの発現率が65歳未満よりも65歳以上で高いことが見出されても、心血管イベントは一般に消炎鎮痛薬の使用の有無にかかわらず起こり、年齢と心血管イベントには強い関係があることから「背景発現率」と比較しない限り、年齢が薬と心血管イベントとの関係に与える影響の解釈は困難である。悪性新生物に対する化学療法開始後の白血球減少における年齢の影響は、薬との相互作用(薬の反応を変化させる“Interaction”、この場合年齢は“Effect Modifier”とも呼ばれる)であり、FDAの“Premarketing Guidance”<sup>6)</sup>でも薬と性、年齢などを含む「背景因子」との関連は「薬剤と患者特性との関連性」「薬剤-疾患の相互作用」などを含むIV. Cの「安全性評価の一部としての予測困難な相互作用(Interaction)の検出」の項で扱われている。これに対し、消炎鎮痛剤の使用開始後に起こる心血管イベント発現率の年齢による差が薬を使用していない集団でも観察される程度であると判断されるのなら、年齢は薬と「相互作用」を起こしているのではなく、薬から独立した「交絡因子」として扱われる。旧来型の使用成績調査などで得られた結果の解析の「背景因子」の検

討にあたって、背景発現率をレビューし「背景因子」が薬による反応を変えるのか(交互作用)、薬から独立した「交絡因子」として働いているのかを明確にしようと努めることは臨牀的により有用な情報を与えることにつながる。

b. 時間的関連性：FDAの“Premarketing Guidance”<sup>6)</sup>のVI「B. 時間的関連性などの分析」では、「個別の安全性報告においては決定的な意義を有している薬剤への曝露と事象発生の時間的関連性が、集合的な安全性データの評価では見落とされている」と指摘されている。わが国の「手引き」<sup>2)</sup>でも、発現率については累積発現率(発生の割合)の記載が求められているのみであるがこの点の改善は可能である。たとえば、ACE阻害薬による空咳は、発生頻度が高いにもかかわらず、発売後数年間経過するまで十分認識されなかつた有害反応として有名であり、その理由の一つとして空咳が発生するのが投与開始後、相当の時間(数ヶ月から1年以上)経過後である例が多いことが指摘されている。既知の反応でも個別の症例で特定の薬との因果関係を推定することは容易でないことがあるが、発生までに要する時間に関する情報はその推定に有用である。発生頻度が高い有害作用のうち、特に重要なものについては発現までに要する期間に関する情報、たとえば発現までに要する時間間隔の中央値(および必要に応じて四分位範囲)を示すことは比較群のない使用成績調査についても可能であり、臨牀的に有用な情報を提供することにつながると思われる。

## 2. 「E2Eに沿った比較観察研究」:

①断面研究：コンピュータ上の記録から曝露情報を取得する可能性について実施したアンケート調査については、平成18年2月2日現在、病院薬局については回答率：55.5% (1527/2753)、回答した1527のうち、検索できる：76.8% (1172/1527) [100床未満：72.4% (320/442)、100床以上300床未満：74.4% (502/675)、300床以上：85.4% (350/410)]、プリントアウトできる：68.5% (1045/1527) [100床未満：62.9% (278/442)、100床以上300床未満：67.0% (452/675)、300床以上：76.8% (315/410)]、ファイルに出力できる：40.1% (613/1527) [100床未満：

29.0% (128/442)、100床以上300床未満 : 36.7% (248/675)、300床以上 : 57.8% (237/410)]であった。保険薬局については回答率 : 57.5% (523/909)、回答した523のうちプリントアウトできる : 93.3% (488/523)、ファイルに出力できる : 40.0% (209/523)であった。

②症例対照研究 :  $\alpha = 0.05$  (両側)、 $\beta = 0.2$ 、検出する最低限のOdds Ratio=3.0と仮定するとコントロール群における薬の使用割合が3%、1%のときサンプルサイズ (ケース : コントロール) はそれぞれ (281 : 281)、(804 : 804)である。必要症例数が多くなれば調査にかかる費用は、有意水準と検出力が同一でも増加していく。実際上の選択肢になりうる最大サンプルサイズがどの程度であるかの線引きは難しいが、仮に最大500-2000人程度とすると、症例対照研究を選択肢とするためにはコントロール群における該当の薬の使用割合が1-3%以上程度であることが条件となる。本研究の研究者らが実施したNSAIDsと上部消化管出血に関する症例対照研究で一般住民からランダムに抽出した40歳以上のコントロール群には男性341人 (年齢 $59.9 \pm 9.9$ 歳)、女性112人 (年齢平均 $66.4 \pm 11.2$ 歳)、合計453人が含まれていた。インタビューは2002年9月から2005年2月にかけて実施された。使用頻度3%の薬剤に限ると処方薬の一般名で集計した場合にはベシル酸アムロジピン、アスピリン、テブレノン、ファモチジン、ニフェジピン、ロキソプロフェンナトリウム、アロプリノールの7剤で1%以上の薬剤は51剤であった。使用頻度3%以上の薬剤群はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、非ステロイド性抗炎症薬 (アスピリンを除く)、スタチン系薬剤、アスピリン、ヒスタミンH2受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、スルホニル尿素薬、ヒスタミンH1受容体拮抗薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、抗潰瘍薬 (テルペン系薬剤)、アロプリノール、 $\beta$ ブロッカーの13薬剤群で1%以上の薬剤群は50種類であった。

③コホート研究 : バイアスを最小とするための対象者を選択する標準的手順としては、①の断面研究で記述したレセコンを用いる方法により、比較対照され

る2つあるいはそれ以上の薬剤使用者を特定する方法も採用可能である。何らかの疾患を有する患者を、実際に使用される治療薬にかかわらず登録することによってコホートを特定する方法については、現在わが国で実施されているGefitinib (イレッサ) と間質性肺疾患 (ILD) との関係に関する研究<sup>11)</sup>が参考になる。GefitinibとILDとの関係に関する研究では、研究参加施設においてGefitinibの適応症である「1レジメン以上の化学療法歴を有する非小細胞性肺癌」の患者を全て、選択される治療方法に無関係に登録する。この集団 (コホート) はGefitinib使用者を多数含むと同時にGefitinib非使用者も含み、かつGefitinib使用者と非使用者の間には使用する薬以外の点では共通点が多い。

わが国で可能な比較的大規模な調査の研究デザインに関しても、上記Gefitinibと間質性肺炎 (ILD) の研究<sup>11)</sup>が参考になる。この研究で採用されているコホート研究と症例対照研究の両方の性格をもつ「ハイブリッド型」の「ネステッド・ケース・コントロール研究」のデザインでは、コホートの中で発生するケース (この例では12週間の追跡期間内にILDを発現した患者) を全例特定する。各ケースについてそのケースが発生した時点において追跡中の非ケースの一部をランダムに抽出し、ケース全例と非ケースの一部 (コントロール) についてのみ詳細な調査を実施する。また、わが国における薬剤疫学研究での実例は見当たらないが、「ネステッド・ケース・コントロール研究」と近縁関係にある「ケース・コホート研究」は、全コホートから観察開始時にサブコホートをランダムに抽出する方法であるが、「ネステッド・ケース・コントロール研究」と異なり、同一のサブコホートを複数のイベントの解析に利用でき、未知のイベントの検討にも有用と考えられる。したがって、未知の副作用の発見に主眼をおいてきた旧来の使用成績調査の方向性とも合致する方法であり、今後わが国製造販売後調査でも「最も適切なデザイン」の候補になり得ると考えられる。

「ケース・コホート研究」については、たとえば、上述の薬局のレセコンを用いた方法で、比較対照される2種類の薬の使用者2万人を特定し、その2万

人からランダムに抽出したサブコホート2000人について、合併症や検査値などに関する詳細な調査を医師に依頼するなどのデザインが考えられる。その後、2万人全員について観察期間（たとえば6ヶ月）内におこった有害事象（安全性検討事項で特定した1つないしそれ以上のイベント、これに加えて調査開始時には十分特定されていない未知のイベントについて報告を求めることも可能）の有無に関する簡単な報告を調査終了時に1回だけ、または調査期間に何回か医師に求める。サブコホート外の対象者でも、特定のイベントが発生した一部の症例についてはサブコホートに含まれる対象者と同じ詳細調査を実施する。調査によっては、予め抽出しておいたサブコホート2000人とイベントが発生したサブコホート外の少数の対象者についての詳細調査を観察終了後に実施することなども可能であり、この場合、調査実施のタイミングの異なりによる情報バイアスを最小化することができるが、反面、調査開始時の情報が正確に取得できない、あるいは、脱落例が増えるなどが問題となる可能性もある。即ち全例を同様に調査する古典的な「コホート研究」か一部を調査する「ネステッド・ケース・コントロール研究」や「ケース・コホート研究」のいずれを採用するかに関する選択だけでなく、「ケース・コホート研究」に含まれるデザインでも選択可能なくつかのバリエーション

があるなど比較観察研究の選択の幅は広い。E2Eガイドラインにあるように、「安全性検討事項」で明確にされた問題、対象集団の性格、調査期間などを十分考慮し、「最も適切なデザイン」を選択することが重要である。

長期間の調査が必要な研究における追跡の方法については、J-PEMパイロット研究の郵送法による第2回調査（N=411、観察期間4.9±0.9年<sup>12)</sup>の結果を検討した。この調査では初回の質問票送付で返送率60%、生死判明61%であったが、再送付や督促で累積返送率81%、生死判明86%に達した。さらに居住地の市区町村役場に住民票照会をすることにより最終的に累積返送率84%、生死判明99%を達成しえた。住民票照会では53市区町村のうち22（44%）から本人が署名した同意書の写しの提出を求められた。また、死亡診断書上の情報の利用については、その結果を表2に示す。表2に示す方法のうち、対象者が全国に散在する薬剤疫学研究の場合、本籍地の役場に死亡診断書の閲覧を申し出るのが最も現実的と考えられる。ただし、本籍地の役場に死亡診断書が保管されるのは2ヶ月間だけであり、この期間に閲覧を申し出ることが可能となる形態で追跡が行われていることが必要である。また、本人の研究参加への同意書も必須である。

表2 死亡診断書上の情報の利用

利用したいデータ	保管場所	保管期間	利用のための申請方法
人口動態調査死亡票	厚生労働省（統計情報部）	紙媒体は1年間のみ。磁気化データとして保管	人口動態調査を実施している厚生労働省（統計情報部）を通じて、総務省（統計局統計基準部）による審査を受ける。目的外利用の申請を行い、総務大臣の承認を得る。
人口動態調査死亡小票	死亡者の住所を管轄する市区町村の保健所	3年間	人口動態調査を実施している厚生労働省（統計情報部）を通じて、総務省（統計局統計基準部）による審査を受ける。目的外利用の申請を行い、総務大臣の承認を得る。
死亡診断書	本籍地市役所	前月分と当月分の2ヶ月分のみ保管	市役所戸籍課に写しの交付申請を行う。（郵送可）
	本籍地を管轄する法務局又は支局	市役所から送付を受けた年度の翌年から27年間保管	管轄する法務局を通じて法務省に認容申請をする。審査を受け、許可されれば民事局長から通達が出される。その通達（コピー）を添付し、管轄する法務局に写しの交付申請を行う。（郵送可）

#### D. 考察

##### 1. 「旧来の調査の吟味」:

わが国における最近の「審査概要」を見る限り、E2E

ガイドラインの求める「安全性検討事項」の明確化については既に相当程度実施されていると判断された。

今後は、規制当局および企業ともに、明確化された問

題の究明に「最も適切なデザイン」として旧来採用されてきた研究デザインに加えてE2Eガイドラインで掲げられている研究デザイン、特に比較観察研究を候補の1つとして検討することが望まれる。たとえばFDAの“Premarketing Guidance”<sup>6)</sup>のIV「D 安全性に関わる比較データの検討」にある「治験薬群と他の薬剤群との安全性の比較データは一般に必要ではないが」

「適応患者群のもともとの有害事象発生率が高いなどの場合には比較データが必要である」との指摘は、デザイン選択の上での参考になると考えられる。すなわち「安全性検討事項」明確にされた重要なリスクの「背景発現率」(E2Eガイドライン<sup>6-9)</sup>の2.1e「疫学的特徴」参照)が高ければ比較観察研究を実施する必要性が高く、化学療法開始後の重度の白血球減少など「背景発現率」がほとんどゼロと考えられる有害反応が重要と判断されれば比較観察研究を実施する必要性は(上記FDAの“Premarketing Guidance”<sup>6)</sup>のIV「D 安全性に関わる比較データの検討」でも挙げられている「企業が安全性や有用性で優位性を主張した場合」などを除いて)低いと考えられる。

また、旧来型の調査についてもその解析においては「背景因子」「時間的関連性」についてE2Eガイドライン<sup>4, 5)</sup>やFDAのガイダンス<sup>6-9)</sup>などを参考にした改善が十分可能と考えられる。

## 2. 「E2Eに沿った比較観察研究」:

比較観察研究のうち、断面研究は、有害事象と薬との関係など因果関係の検討に果たす役割は通常副次的とされているデザインである。また、一般住民をコントロールとする通常の症例対照研究が実際の選択肢になりうる薬は限られている。したがって、比較観察研究のデザインとしては、コホート全員について同等に詳細な調査を行うコホート研究、あるいはコホート研究の要素をあわせもつ「ハイブリッド型」の比較観察研究が占める割合が多くなると考えられる。比較をする上で重要なのは比較される2群間で使用する薬以外の因子については共通性が多く、比較の結果、妥当な結論が得られるような集団を特定することである。ある疾患を有する患者を特定し、その患者集団の中で比較研究を行う方法は薬の適応症の種類が限られているときに有効である。これに対し消炎鎮痛薬や抗生物質

などのように適応疾患が多岐にわたる薬に関する調査では、コンピュータ上の処方記録を活用して比較対照される2つ以上の薬の使用者を特定する方法がより有用と考えられる。後者については、病院薬局の8割までが、「前の月」に特定の薬を使用した全ての患者の検索が可能と回答しており、コンピュータ上の記録の比較観察研究への活用は今後の課題である。また大規模なデータベースをもたないわが国で、比較的大きな集団における調査、あるいは長期追跡が必要な調査を実施する場合には、比較的調査費が低いネステッド・ケース・コントロール研究やケース・コホート研究など、ハイブリッド型の調査方法が重要な役割を果たすと考えられる。

ハイブリッド型の研究でも、通常のコホート研究と同様、発生したケースをもれなく特定することが重要であり、脱落を最小限に抑えることが重要である。このために、長期の追跡が必要な調査では住民票照会や死亡診断書を活用することも今後試みられるべきであろう。

比較観察研究では、自社製品以外の製品使用者も対象にすることが必要であり、また長期間の追跡では本人からの同意書が重要な役割を果たすことから、比較観察研究では、大学などの研究機関が研究事務局を務めるなど、対象者と直接の接点を有する業務を担当することが有用と考えられる。E2Eガイドラインでは、比較観察研究の実施にあたって「関連分野の専門家に」「助言を求める」ことが推奨されているが<sup>4, 5)</sup>、「助言」にとどまらない専門家の研究への積極的な関与が有用な場合も考えられる。GPSP省令では「製造販売後調査等業務の一部の委託」が認められており、これまでにContract Research Organization (CRO) への委託は実際に行われてきているが、CROのみならず、大学などの研究機関の積極的な関与を可能とし、さらに関与を促すような仕組み作りが重要と考えられる。

## E. 結論

E2Eガイドラインの求める「安全性検討事項」の明確化についてはわが国では既に相当程度実施されているが、その検討のための「最も適切なデザイン」の選択については十分とは言い難く、今後比較観察研究を

も候補の1つとしたデザイン選択を推進することが重要と考えられる。また、旧来型の比較群のない調査についても解析項目に「背景因子」「時間的関連性」を加えるなどの改善が可能である。

わが国で可能な比較観察研究としては、「ネステッド・ケース・コントロール研究」や「ケース・コホート研究」などのコホート研究と症例対照研究の「ハイブリッド型」の研究デザインの有用性が高いと考えられる。また、対象集団の特定においては、保険薬局や病院薬局のコンピュータ上の処方記録を利用する方法、特定の疾患の患者を実際に選択される治療薬に関係なく登録する方法などが有用である。長期の調査での脱落を減らす方法としては住民票照会や死亡診断書上の情報の利用などが可能であり、かつ有用と考えられる。また、これらの方法を利用するためには、大学などの研究機関の調査への積極的な関与を可能とする枠組みを促進していくことが重要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表

1) 大場延浩、佐藤嗣道、久保田潔。日本においてPopulationベースの症例対照研究は可能か？一般住民における薬剤の使用頻度に基づくサンプルサイズに関する考察。第11回日本薬剤疫学会学術総会、2005年11月。

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

#### I. 参考文献

1. 日本製薬工業協会医薬品評価委員会・PMS部会タスクフォース2. 新医療用医薬品の再審査に係る市販後調査基本計画書の作成の手引き。医薬出版センター、平成15年。  
2. 日本製薬工業協会医薬品評価部会・PMS部会。「新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料」

作成の手引き。医薬出版センター、平成13年。

3. 医薬品医療機器情報提供ホームページ。新薬の承認に関する情報。

[http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html)  
(2006.02アクセス)

4. E2E Pharmacovigilance Planning (2004)

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/ichpvp.htm>. (2006.02アクセス)

5. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長。医薬品安全性監視の計画について。薬食審査発第0916001号 薬食安発第0916001号 平成17年9月16日。

6. FDA. Premarketing Risk Assessment.

<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm#prem> (2006.02アクセス)

7. FDA. Development and Use of Risk Minimization Action Plans.

<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm#minim> (2006.02アクセス)

8. FDA. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment.

<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm#pharma>  
(2006.02アクセス)

9. FDAのリスクマネジメントプラン—製薬企業のためのガイダンス

監訳：くすりの適正使用協議会 レーダー出版センター 2005年10月

10. EMEA. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use.

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf> (2006.02アクセス)

11. 福岡正博、工藤翔二、加藤治文、中田紘一郎、西脇裕 (2005). ゲフィチニブ投与および非投与での急性肺障害・間質性肺炎に対するコホート内ケースコントロールスタディについて。医薬ジャーナル。41:158-163.

12. 佐藤嗣道、河邊絵里、久保田潔 (2004). 日本版処方イベントモニタリング (J-PEM) における患者への長期追跡調査の実施可能性：ロサルタンPEMの経験から。薬剤疫学。9:S48-S49.