

によっては規制措置の必要性について結論に達していない時点で情報を発信することもある。当局による新たな医薬品安全性情報の発信は、公衆衛生における積年の目標達成に寄与するであろう。それは、このような情報により医療専門家が医薬品の安全性の観察に相当の注意を払い、FDA への報告件数が増えることで薬剤監視能力が向上するといったことなどである。一方、FDA は新たな医薬品安全性情報を発信することが公衆衛生に与える影響についても十分に認識しており、特に、そのような情報が原因で、有用な治療に不適切な変更が加えられたり、そのような治療が中断されるといった結果を招く可能性については懸念される。そのため、FDA はリスクコミュニケーションを通じてこのような影響の可能性を予測し、対策を講じるようにしており、安全性に関わる懸念の詳細内容、さらにはある特定の医薬品との関連性について把握できていることについて説明し、医療専門家および患者に対し、当該懸念事項をどう監視し、管理していくのかについて勧告を行うようにしている。できるだけ早い段階で重要となる可能性のある情報を発信すること、そしてできるかぎり実証された情報を発信することを両立させるのは難しい。FDA は、新たな医薬品安全性情報を、バランスのとれた公平な形で人々に向けて発信することによって、医療専門家や患者がそういった情報を考慮し、データに不確実性がある状況下でも医療に関する意思決定が下せるよう導くことを目標として据える。当局は、医薬品の安全性に関する正確で明瞭な、信頼のおける有用な情報を発信することに全力をあげて取り組んでいる。

FDA は、医薬品の安全性に関して新たに浮上した懸念について評価し、その情報を人々に提供すべきかどうかを判断する過程で、次にあげるような数多くの要因を考慮する（ただしこの限りではない）。

- データの信頼性
- リスクのレベル
- 治療しようとしている疾患に関連した当該事象の重篤度（例：重症度および可逆性）
- 医薬品の使用と有害事象との因果関係の妥当性⁹
- 患者の曝露の程度（例：当該医薬品の使用範囲）
- 患者集団において当該リスクを予防または緩和できる可能性（例：モニタリング）
- 診療への影響
- ある特定の集団（例：子供や高齢者）への過度な影響

医薬品の安全性に関する新たな問題についての情報を発信したからといって、問題となっている医薬品とその有害事象との間に因果関係があると結論付けられたわけではない。また、医薬品の安全性に関する問題を発信したからといって、FDA は決して医療専門家に対してそういった医薬品の処方制限を勧告しているわけではなく、むしろ、そういった医薬品の処方についてより多くの情報提供を目的としている。

VI. FDA による医薬品の安全性に関する重要な情報の提供について

FDA は、様々な方法を通して医薬品の安全性情報を公衆向けに提供している。その中にはある特定の対象者（例：医療専門家または患者）に特化した提供形式もあれば、医薬品の重要な

安全性問題（新たな医薬品安全性情報を含む）についての情報をより広く配信することを目的とした複数の対象者向けの提供形式もある。FDA は、自らの情報提供への取り組みを継続的に評価し、アクセシビリティおよび有効性を向上させるための変革を行おうとしている。そのため FDA は、医薬品の安全性に関するコミュニケーションを改善するための提案についての一般からのコメントを常に募集している。以下の表は、このセクションで説明している、医薬品の安全性情報の提供のために FDA が活用している手法についてまとめたものである。

表: FDA の医薬品安全性情報に関する情報提供方法の概要

提供形式	内容	対象者
	医薬品の安全かつ有効な使用のために必要な重要な情報の概要	医療提供者
処方薬の患者向ラベリング (患者用添付文書および医薬品ガイド (Medication Guides) 処方薬の専門家向ラベリング)	医薬品の安全かつ有効な使用のために必要な重要な情報の概要	患者
OTC 薬 "Drug Facts" ラベリング	医薬品の安全かつ有効な使用のために必要な重要な情報の概要	消費者
公衆衛生勧告 (Public Health Advisory)	医薬品の安全性に関する新たな問題、または重要な公衆衛生情報に関する情報およびアドバイス	公衆
患者情報シート (Patient Information Sheet)	ある特定の医薬品に関する最も重要な情報を、わかりやすい言葉で簡潔にまとめたもの。医薬品の安全性に関わる重要な問題 (新たに浮上した問題であることが多い) を発信した方がよい場合には、「アラート (Alert)」が含まれる。	患者および消費者 (またはその両方)、介護者 (プロではない)、および公衆における関係者
医療専門家シート (Health Professional Sheet)	医薬品の安全性に関する重要な情報 (新たに浮上した問題であることが多い) を簡潔にまとめたもので、問題発見に関わる背景情報や、臨床上の意思決定において検討すべきポイントについても記載したもの	医療専門家
患者情報シートおよび医療専門家シート上のアラート	医薬品の安全性に関する重要な情報 (新たに浮上した問題であることが多い) をまとめたもの。アラートは、情報シートの種類に応じて、主要な	医療専門家、患者および消費者 (またはその両方)、介護者

	対象者のニーズに合わせた内容となっている。	(プロではない)、および公衆における関係者
--	-----------------------	-----------------------

A. ラベリング (患者用添付文書および医薬品ガイドを含む)

FDA が承認した医薬品ラベリングは、医薬品の安全性および有効性に関する主要情報であり、医薬品の安全かつ有効な利用に必要な不可欠な科学的情報の概要である。近年施行された、処方薬の医師ラベリング規定 (physician labeling rule)⁹ への準拠は、製品ラベリングの有用性をさらに高め、処方薬の安全かつ最適な使用が促されるものと期待される。

処方薬のラベリングは医療専門家向けのものであるが、患者向けの項目を含む場合もあり、そのような項目もまた FDA の承認を得る必要がある。経口避妊薬やエストロゲンなどといった一部の処方薬について、FDA はかなり前から、これらの医薬品の安全かつ有効な使用のためには専門的ではない平易な用語で記載された追加のラベリングを医療提供者または薬剤師から直接患者に手渡す必要があると判断していた (21 CFR 310.501 および 310.515)。このような患者用ラベリングは、その他の医薬品用に製薬会社から任意で提供される場合もあり、医薬品ラベリングとして FDA の規制対象となる。

近年、医薬品の適切な使用のための患者向ラベリングの必要性が認識されたことを受け、FDA は医薬品ガイド (MedGuides) 形式にて、専門的でない用語で記載された患者用ラベリングを提供するよう要求してきた。こういった要求の対象となったのは、公衆衛生上深刻かつ多大な懸念があり、患者による医薬品の安全かつ有効な利用のためには FDA が承認した患者向情報が必要であると判断される一部の処方薬である。FDA により、以下の状況がどれか 1 つでもあてはまると判断された場合は MedGuides が必要となる。

- 患者向ラベリングが重篤な有害事象の防止につながる場合
- 医薬品に患者が知っておくべき重篤なリスク (ベネフィットと比較した場合) があり、そのリスクに関する情報が当該医薬品の使用、または使用継続に関わる患者の判断を左右すると考えられる場合
- 健康にとって重要な医薬品で、患者が用途を守るかどうか医薬品の有効性を決定的に左右する場合¹⁰

また、OTC 薬には「Drug Facts」のラベルが貼られ、患者が適切な医薬品を自分で選び、消費者が医薬品を安全かつ有効に使用できるように、明確で標準化された形式で情報が提供されている¹¹。

B. 公衆衛生勧告

FDA は、患者および医療専門家を含む公衆に対して公衆衛生に関わる重要な問題についての情報提供を行う目的で公衆衛生勧告(PHA)を発行している。公衆衛生勧告の内容は次のとおりである。

- 医薬品の重要な安全性問題に焦点をあてる
- 医薬品安全性に関する新たな問題について FDA が実施している評価の進捗状況を公衆に向けて発信する
- 医薬品の RiskMAP 実行について公表する
- 安全面での懸念が原因で製薬会社が販売を停止した医薬品について公衆に知らせる
- 公衆衛生に関わるその他の重要な情報を提供する

新たな医薬品安全性情報は、何年にもわたって 公衆衛生勧告に掲載され、発信されてきた。公衆衛生勧告には、潜在的リスクを緩和するための勧告が含まれる場合がある。公衆衛生勧告は、患者情報シートや医療専門家シートに記載されるアラート等の、医薬品の安全性のための別の発信形式と組み合わせて発行されることがある。公衆衛生勧告は CDER のウェブサイトから入手可能で、MedWatch パートナーズプログラム (MedWatch Partners Program) 経由で配信される。

C. 患者情報シート

1998 年、FDA は新規化合物 (これまでに、米国で上市されたことのない有効活性成分を含む) が医薬品として承認されたことを受け、消費者向けに情報シートの提供を開始した。このコミュニケーションは、消費者にとって、安全かつ有効な使用についての医薬品の承認されたラベルにおける、わかりやすい言葉で書かれた重要な情報である。2005 年、FDA は患者情報シート (Patient Information Sheets) の掲載を開始した。患者情報シートは、FDA が市販された医薬品の新たな安全性情報を確認したタイミングで掲載される¹²。患者情報シートには、新たな医薬品安全性情報を発信する上で適切であると考えられた場合にはアラートが含まれる (以下のアラートに関するセクションを参照すること)。情報シートは、現在 FDA の医薬品別情報インデックス (Index to Drug-Specific Information) ページ (<http://www.fda.gov/cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm>) に掲載されている。

患者情報シートは、詳細な情報を得るために医療提供者と話をしよう患者に促している。さらに患者情報シートには、具体的な質問に対応するための窓口として、FDA の医薬品情報ラインの電話番号およびメールアドレスが提示されている。FDA は、集団インタビュー、調査、市民集会などといったフィードバック機能を用いて、こういった消費者向け情報発信の有用性に関するデータ収集を継続し、今後も消費者向けの情報発信がさらなる発展を遂げるものと期待している。

D. 医療専門家シート

医療専門家シート (Health Professional Sheet) は、ある特定の医薬品あるいは医薬品分類の安全性に関する重要な情報 (新情報であることが多い) の概要を提供する。医療専門家シートは、

FDA の医薬品別情報インデックスページにも掲載されている。医療専門家シートには、まずアラートの概要を示したパラグラフが記載され（以下のアラートに関するセクションを参照すること）、次に、アラートの具体的内容を説明したセクションが続き、医療専門家向けの臨床的考察または推奨、データの概要、また適切であれば、アラートの持つ意味などが示される。

医療専門家シートは、患者からの質問への対応を可能とし、医療専門家による医薬品の安全性の検討を促すために、事実に基づいた適切な情報を提供することを目的とする。患者情報シートと同様、FDA は、様々なフィードバックを通じて、こういったコミュニケーションの有用性に関する情報の収集を継続し、今後も医療専門家向けの情報発信がさらなる発展を遂げるものと期待している。

E. 患者情報シートおよび医療専門家シートにおけるアラート

FDA は、医薬品の安全性に重要な影響をもたらさう新たな情報について認識した場合は、たとえまだ評価段階であってもその情報を患者および医療専門家に知らせるべきであると判断したときは、それを「アラート(Alert)」として、患者情報シートおよび医療専門家シートに掲載するようにしている。アラートは、医薬品ラベリング上に記載される重要な新情報や、リスクマネジメントプログラムにおける重要な変更事項への注意を促す目的のために使用される場合もある。たとえば、アラートには次のような説明が記載される。

- 新たに発見された重篤な有害事象で、医薬品の使用と関連性があると考えられるもの
- 適切な患者選択、患者のモニタリング、または当該療法の使用もしくは回避による重篤な有害事象の発生防止に関する情報
- 過去に当該医薬品の研究を実施した際に対象となった集団とは異なる集団における医薬品の使用と関連性があると考えられる重篤な有害事象についての情報

場合によっては、アラートおよび/またはその他の安全性情報に、海外の規制機関が米国でも販売されている医薬品に対し取った措置、または市販された医薬品の新たな安全性情報について報告した公表文献に関するコメントが含まれることがある。

アラートに記載される重要な情報は、患者情報シートと医療専門家シートとの間で相違があってはならない。ただし、患者情報シートにおいては専門的な用語の意味を明らかにすることによって消費者の理解を促し、また医療専門家シートにおいては医療専門家向けのより詳細な情報を提供するようにしている。

アラートは、それとわかるように明確に記載され、規制機関による意思決定プロセスの一環として実施される分析が現在どういった段階にあるのか、もしくは、医薬品の安全性情報を解釈する上でのその他の可能性として考えられる限界などに関するステートメントが併記される。たとえば、新たな医薬品安全性情報についてのステートメントの中には、次のような説明が含まれる。

この情報は、当該医薬品に関し現在入手可能なデータに基づき、FDA が実施した分析の現状を反映したものである。この情報の掲載は、FDA が当該医薬品と医薬品の安全性に関す

る新情報との間に因果関係があることを結論づけたことを意味するわけではない。また、FDA が一般開業医に対し、当該医薬品の処方を行わないよう勧告するものでもない。FDA は、本情報が規制措置の適用の妥当性について検討中であり、まだ結論には達していない。この情報は、新情報が入り次第更新される予定である。

第 V 章でも述べたように、FDA は、新たな医薬品安全性情報を、バランスのとれた公平な形で人々に向けて提供することによって、医療専門家や患者がそのような情報を吟味し、データに不確実性がある状況下でも医療に関する意思決定が下せるよう導くことを目標として据える。当局は、医薬品の安全性に関する正確で明瞭な、信頼のおける有用な情報を提供することに全力をあげて取り組んでいる。

F. その他の提供形式

既存のコミュニケーションチャネルを拡大し、目標とする医薬品の安全性情報を公衆に発信するという当局の使命の一環として、FDA は簡潔な勧告やインターネットサイトへの掲載、詳細を記した短い記事、および背景資料などといった、様々な情報発信形式を模索している。文字での情報発信に加え、FDA は、放送や電話会議などといった情報発信ツールを使って医薬品の安全性情報を配信することについても検討している。新たな情報発信ツールが採択された場合、FDA は適宜このガイダンスを更新する予定である。

スポンサーもまた、様々な手法を用い医薬品の安全性情報を提供している。たとえば、「医療専門家の皆様へ (Dear Healthcare Professional)」レター (「医師の皆様へ (Dear Doctor)」レターとも称される) の配布を通じて、市販された医薬品に関する重要な情報を配信するスポンサーもいる。この場合、スポンサーが自発的に「医療専門家の皆様へ」レターを発行する場合もあれば、FDA からの要請に応じて発行する場合もある。このレターは、健康への重大な害に関する情報を発信したり、製品ラベリングの重要な改訂について発表したり、処方薬の広告やラベリングへの訂正事項への注意を促したりするために使用される。

VII. FDA が提供する医薬品の安全性情報の掲載場所について

これまでのセクションで説明してきた、医薬品の安全性情報の発信形式はすべて FDA ウェブサイトに貼られたリンク (医薬品別情報インデックス, Drugs@FDA, および MedWatch のウェブページへのリンク) からアクセス可能となっている。FDA のウェブサイトからは医薬品別情報インデックスに簡単にアクセスできるようになっており (<http://www.fda.gov/cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm>)、公衆は医薬品の安全性に関する確立した情報に加え、公衆衛生勧告および/またはアラートの対象となっている医薬品の重要な安全性問題 (新たに浮上した問題であることが多い) に関する情報にアクセスすることができる。医薬品別情報インデックスには、医薬品別の情報 (商品名または一般名で記載) が掲載された医薬品情報ページ (Drug Information Page) へのリンクが貼られており、そのページには、承認された医薬

品ラベリング、消費者にわかりやすい情報シート、ならびにその他の情報が掲載されている。医薬品情報ページには、通常の場合、(1) 新規化合物、(2) 既存の消費者/患者情報シート、医療専門家シート、またはその他の消費者情報資料が揃っている、または (3) 最近の安全性に関わる情報提供の対象となった医薬品が掲載されている。FDA の安全性のアラートが現在有効となっている医薬品については、アスタリスクで印が付いており区別可能である。医薬品情報ページに掲載されていない医薬品の場合、消費者はウェブページ上のリンクから Drug@FDA にアクセスし、承認薬の医薬品ラベリングやその他の規制情報を閲覧できるようになっている (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda> を参照すること)。

「医療専門家の皆様へ」レター、公衆衛生勧告、プレスリリース、市場撤退などといった、医療品(医薬品、生物学的製剤、医療機器、栄養補助食品など)の安全性に関する情報は、MedWatch 安全性アラート (MedWatch Safety Alerts) から入手可能となっている。MedWatch プログラムは、個々の登録者への MedWatch 安全性アラートの発信、および独自の MedWatch パートナーズ プログラムを通じて、FDA および製薬会社による医薬品の安全性に関する情報発信を支えている。一般の人々も、MedWatch ウェブサイト (<http://www.fda.gov/medwatch/safety>) からこの情報にアクセスすることができる。このサイトには、1996 年以来集積されたデータが掲載されている。

VIII. FDA による機密情報の取り扱いについて

現在、医薬品別情報インデックスページに掲載されている情報のほとんどは情報公開法 (FOIA, Freedom of Information Act) の要求に従って一般に公開されるようになった情報である。医薬品の安全性に関する新情報は、医療専門家にとっても患者にとっても重要であることから、FDA は、商業上の機密情報や個人のプライバシーに関する情報については適宜修正した上で、FOIA の要求を待たずして医薬品安全性に関する新情報を一般公開するための措置を講じることを決定した。情報は、適用可能な情報開示の方法や FDA 規定に沿って掲載される。

IX. 医薬品安全性情報の更新について

既述のとおり、FDA は、医薬品安全性監督委員会 (DSB, Drug Safety Oversight Board) を設立した。DSB には、CDER 長に対して医薬品の安全性に関する新たな問題の管理に関わる勧告を行う責任がある。DSB は、医薬品の安全性に関する新情報の発信に向けた CDER の取り組みを調整するスタッフによって支えられている。

公衆は、医薬品別情報インデックスページから医薬品の安全性に関する最新の情報にアクセスすることができる。FDA は、このウェブページの掲載情報を定期的に更新することによって、最新情報を反映してゆく予定である。

新たな医薬品安全性情報がアラートとして出された場合、その情報には、医薬品別情報インデックスページにおける掲載年月が提示される。FDA は、患者情報シートおよび医療専門家シートに掲載されるアラートを更新することによって、医薬品の安全性に関わる新たな問題に関する重

要な最新情報を反映していく。また、医薬品ラベリングの改訂、流通の制限、市場からの自発的撤退要求、またはその他の規制措置によって医薬品の安全性に関する新たな問題への対策が実施された場合には、アラートを削除する。規制措置の実行、または新たな医薬品安全性情報がそれほど重要な問題ではないことが明らかになったことによって、医薬品の安全性に関する新たな問題への対策が終了した場合、FDA は、患者情報シート、医療専門家シート、および FDA ウェブサイトにおけるその他の発信情報に修正を加えるか、またはアーカイブに保存する（またはその両方）。これらの情報については、次に示すように、過去の履歴情報へのリンクからアクセスできるようにする。

患者情報シート: 医薬品ラベリングの改訂によって、医薬品の安全性に関する新たな問題への対策が完了した場合は、患者情報シートからアラートを削除し、新たなラベリング情報を掲載する。

医療専門家シート: アラートの解消を受けて医薬品ラベリングが改訂されることになった場合は、その継続性を確保するために、改訂された医薬品ラベリングが広く普及するまでの間は医薬品安全性ウェブサイトから医療専門家シートを参照できるようにする。普及後は FDA のウェブサイトのアーカイブに医療専門家シートを保存する。

公衆衛生勧告: 医薬品の安全性に関する新たな問題への対策として規制措置が適切かどうかの決定が下された場合は、当該安全問題に関わる公衆衛生勧告が FDA ウェブサイト上のアーカイブに保存される。

医薬品の安全性に関する重要な情報が、規制措置が取られなくとも有用な場合がある。たとえば、スポンサーが医薬品の安全性に関する新たな問題について、長期にわたる研究を実施することに合意した場合などがこれにあてはまる。このような場合、新たな医薬品安全性情報は、当該問題が解決するまで掲載され続ける。

FDA は、医薬品の安全性に関する新たな問題の中には、短期間では解決できないものがあることを認識している。これは、問題が複雑であることや、長期間にわたる臨床研究を実施して発現までの期間の長い潜在的リスクを評価する必要があることなどに起因していると考えられる。このような場合、安全性問題に決着が付くまでは患者情報シートや医療専門家シートなどといった新たな医薬品安全性情報の発信を継続し、なおかつ、これらの情報については、当該問題の継続的評価を反映すべく適宜更新していく。このようにして、医療専門家が薬を処方するかどうか、そして患者もしくは消費者が医薬品を使用するかどうかの決断に影響を与えられ、重要な未解決の安全問題に関する情報発信の継続を確実にすることができる。更新情報は、ウェブサイト追加された年月、またはその他の形式で発信された年月によって認識される。

医薬品と、当局が当初発表していた安全問題との間に関連性がないことを立証する十分なエビデンスを示すデータが入手できた場合、FDA は適宜アラートを更新する。この場合、FDA は患者情報シートや医療専門家シートなどといった、医薬品の安全性に関する情報を改正し、当該新

情報を反映すべく、それまでの情報と同程度の重要性を持つ更新情報を提供する。安全問題の解決につながった更新情報は、掲載の開始から適切な期間、ウェブサイト上で掲示される。

X. 新たな医薬品安全性情報の一般公開にいたるまでの FDA およびスポンサー間とのやり取りについて

FDA は関係スポンサーに対し、当該スポンサーの新たな医薬品安全性情報が FDA ウェブサイト上に掲載される旨を、当該情報が最初に掲載される少なくとも 24 時間前までには通知する。FDA 発信の新たな医薬品安全性情報は、FDA が独立した立場から当該情報を分析した結果、ならびに当該情報の一般向け配信のための適切な情報発信形式についての FDA の科学的判断を反映したものである。FDA は、適宜、スポンサーからの情報提供を求める場合もある(たとえば、事実情報が正しいかどうかを確認するためなど)。

本ガイダンスでいう関連スポンサーとは、アラートが掲載された患者情報シートまたは医療専門家シートに掲載されている医薬品、もしくは医薬品の安全性に関わる重要な問題に関する公衆衛生勧告の対象となった医薬品の 新薬承認申請(NDA, new-drug application) または医薬品簡略承認申請(ANDA, Abbreviated New Drug Application) 保有者のことを指す。NDA または ANDA に従って承認されるのではなく、1 つまたは複数の最終 OTC モノグラフの対象となっている OTC 薬は、複数の会社によって製造されていることがあり、その場合はスポンサーが複数存在することになる。FDA は OTC 薬を販売する関連会社にタイムリーな通知を行うための仕組みについて検討を続けており、コメントを募集している。

スポンサーは、FDA 規定¹³ に従い、医薬品の有害事象について FDA に報告することが求められる。さらに当局に対し、随時医薬品の安全性に関わる追加情報についても提出する。スポンサーは、根拠となる追加情報を当局に提供することにより、当局が発信した新たな医薬品安全性情報を修正するよう要請することができる¹⁴。

XI. 医薬品の安全性情報発信が処方薬のプロモーションに与える影響について

FDA は、プロモーション活動の一環として一部のスポンサーが自社の製品と、当局提供の新たな医薬品安全性情報で取り上げられた医薬品との比較を行おうとする可能性について認識している。スポンサーは、処方薬のプロモーションの一環としてその安全性と有効性について主張する場合は¹⁵、医薬品別情報インデックスページから得られる政府資料に基づく主張を含め、必ず実質的証拠または実質的な臨床経験に立脚している必要があり、誤った情報や誤解を生むような情報を提示するようなことがあってはならない(21 U.S.C. 355 および 352; 21 CFR 202.1 (e))。

通常の場合、当局によって新たな医薬品安全性情報が発信されること、あるいは特定の医薬品についての詳細な情報が掲載されることは、それ単独もしくは併用のいずれでも、比較に基づく安全性や有効性の主張を支持する相当の根拠または相当の臨床的経験としてみなされることはない。そのため、当局が発信した新たな医薬品安全性情報に基づき、処方薬のプロモーションの一環として比較に基づく主張がなされた場合(例:「競合他社の医薬品に対しては FDA によ

て安全性に関する新たな情報が提示されているため、自社の医薬品の方が優れている)、それは誤った情報、または誤解を招く情報とみなされる場合がある。

当局発信の新たな医薬品安全性情報を示唆する内容をできる限り軽視しようとするような説明も、誤った情報、または誤解を招く情報とみなされる場合がある。医療専門家に対し、医薬品の安全性に関する新情報が示唆する内容について説明したい場合は、新たな医薬品安全性情報を配布する目的、および医薬品別情報インデックスページに掲載される情報の内容について説明したセクションを参照するとよい。

¹ このガイダンスは食品医薬品局 (FDA) 医薬品評価・研究センター (CDER)の規制政策部(ORP)によって作成された。

² このガイダンスで使用される「Drug」という用語は、CDER の規制対象となる全医薬品および生物学的製剤を含む。医薬品別情報インデックス (Index to Drug-Specific Information) のウェブページに掲載されている市販後薬に関する情報には、適応または適応外使用の承認薬、あるいは未承認薬の情報が含まれる。

³ このガイダンスのドラフト版は『新たな医薬品安全性情報を監視する FDA の Drug Watch (FDA's 'Drug Watch' for Emerging Drug Safety Information)』と称される。

⁴ 2005 年 3 月に出版された次のガイダンスを参照すること。『市販前のリスクアセスメント (Premarketing Risk Assessment)』、『リスク最小化行動計画の作成および活用 (Development and Use of Risk Minimization Action Plans)』、『薬剤監視実施基準および薬剤疫学的評価 (Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment)』いずれも次のサイトからアクセス可能である。
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

⁵ FDA ファクトシート (FDA Fact Sheet) (2005 年 2 月 15 日)

⁶ Docket No. 2005D-0062 を参照すること。

(アクセス先: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05d0062/05d0062.htm>)

⁷ 医薬品の重篤な有害事象は、次のように定義される。

投与量にかかわらず、死亡、命を脅かす有害事象、入院、入院期間の延長、継続的または重大な障害/不能、または先天異常/先天的欠損症などのアウトカムに至るあらゆる有害事象を指す。

死亡、命を脅かす、または入院には至らない重大な医学的事象でも、適切な医療上の判断に基づき、患者または被験者を危険にさらし、なおかつ本定義において列挙されるアウトカムを回避するために内科的または外科的介入を必要とする場合には、重篤な有害事象とみなされる場合がある。このような医学的事象の例としては、救急処置室または自宅にて集中的な治療を要するアレルギー性気管支炎、入院には至らない血液疾患や痙攣、または薬物依存症もしくは薬物乱用等があげられる。(21 CFR (Code of Federal Regulations)314.80(a))

⁸ 例として、『薬剤監視実施基準および薬剤疫学評価 (Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment)』を参照すること。

訳者注 参照 URL:<http://www.fda.gov/cder/guidance/6359OCC.pdf>

⁹ 『ヒトに処方される医薬品および生物学的製剤のラベリングの内容および形式に関する要求事項 (Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products) 』 71 FR 3922 (2006 年 1 月 24 日)。詳細については次のサイトを参照すること。

<http://www.fda.gov/cder/regulatory/physLabel/default.htm>

¹⁰ 21 CFR 208.1 を参照すること。

¹¹ 21 CFR 201.66 (OTC 薬の製品ラベリングの形式および内容に関する要求事項) を参照すること。

¹² 医薬品としての新規化合物に関する情報を発信するために作成された消費者向けの情報シートは、従来は「消費者情報シート (Consumer Information Sheet)」と呼ばれており、現在徐々に患者情報シート形式へと移行しつつある。そのため、この医薬品で患者情報シートについて言及している場合は、消費者情報シートにも同様のことが当てはまるものとして適宜解釈するものとする。

¹³ 承認された NDA または ANDA のスポンサー、承認された NDA または ANDA を持たないヒト用の上市された処方薬の製造会社、および生物学的製剤許可申請の承認がおりた認可製薬会社は、21 CFR 310.305, 314.80, 314.98 および 600.80 に基づき、FDA に有害事象の報告が要求される。

¹⁴ こういった要請については、所定の医薬品に関する情報を当局に提出するための標準的な手順に従って行うものとする (例: 新薬審査部 (Office of New Drugs)、ジェネリック薬審査部 (Office of Generic Drugs)、または OTC 薬審査部 (Office of Nonprescription Products) 内の適切な部門宛てに提出する)。

¹⁵ 連邦取引委員会 (FTC, Federal Trade Commission) は、OTC 薬の広告を規制する主要な責任を負う。

^A 訳者注: Public, general public の訳として公衆を用いた。米国 FDA は、米国民を主眼にしているが、世界に情報を発信している性格があるため公衆とした。なお、米国民の場合 US citizens という呼称がある。

^B 訳者注: Communication の訳として日本語に適切なものがなく、場合によって、コミュニケーション、提供、伝達、発信などとした。

^C 訳者注: リスクマネジメント計画として、RiskMAPs に代わり、FDA 改革法 FDAAA (FDA Amendment Act) のもと、2008 年 3 月にリスク評価・緩和計画 REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) が発効された。FDA が必要と認めた新薬等に対し、医薬品及び生物製剤のスポンサーは REMS の提出が義務づけられた。REMS には、医薬品ガイド、患者用添付文書、コミュニケーションプラン等が含まれる。

参考 URL http://www.fda.gov/cder/regulatory/FDAAA/FR_QA.htm

腹腔鏡下虫垂切除術と開腹虫垂切除術のランダム化比較試験の累積メタアナリシス、 医学テキスト・レビューによる記述の変遷

研究協力者 里 輝幸 京都市立京北病院外科

研究協力者 四方 哲 蘇生会総合病院外科、

京都大学大学院医学研究科健康情報学

研究代表者 中山 健夫 京都大学大学院医学研究科健康情報学

要約

【目的】現在までに腹腔鏡下虫垂切除術と開腹虫垂切除術とを比較したランダム化比較試験は数多く報告され、今後も実施されつつある。これに関するメタアナリシスも報告されているが、この件に関する累積メタアナリシスはない。教科書記述や専門家の推奨はゴールドスタンダードとなりうる累積メタアナリシス結果と相違があるのか否かを検証する。【方法】1991年から2007年までに実施された急性虫垂炎に対する腹腔鏡下虫垂切除術(以下LA)と開腹虫垂切除術(以下OA)の治療効果を比較したRCTをMedlineやCochrane Libraryを用いてシステマティックに収集し、累積メタアナリシスを行った。オッズ比を評価指標とし、母数効果モデルにてデータを統合した。主要評価項目は創感染率と腹腔内膿瘍発生率とした。これらに関する医学テキストやレビューにおける記述の変遷についても検討した。各RCTの質評価は、四方らの外科論文質評価表を用いた論文の質評価で評価した。【結果】検索にて985論文の中から57RCTが採用され、16アウトカムが比較可能であった。主要評価項目である創感染率に関して、1996年以降、LA群に有効性ありのまま結果は不動であり、その後のRCTで95%信頼区間がわずかに縮小しているだけであり、その後の35RCTは、このアウトカムを検証する目的としては不要であった。腹腔内膿瘍発生率は2001年以降、OA群に有効性ありとなり、再度徐々にオッズ比1に近づいている。教科書記述や専門家の推奨は累積メタアナリシスの結果と比べ記述内容は妥当であり、時代的な遅れをとっていなかった。【結論】このテーマに関する累積メタアナリシスにより、新たなRCTを計画する際に、RCTをする必要がない評価項目が事前にわかることが示唆された。本テーマに関する医学テキスト・レビューなどのエキスパートオピニオンは初期から正しい記述を行われていた。

【はじめに】

開腹虫垂切除術は1894年にMucBurneyによって導入されて以来¹⁾、外科医の中では、標準化された術式となっている。開腹虫垂切除術は右下腹部小斜切開を行い、術後合併症も少ないとされている。一方、腹腔

鏡下虫垂切除術は、1983年にSemmによって初めて報告されて以来²⁾、安全性や合併症率に関して施設格差もあり、未だ標準術式とはいえない。このことは胆嚢疾患のGold Standardとなった腹腔鏡下胆嚢摘出術と対照的である。1992年にJoseph Lauらに

よって心筋梗塞に対する streptokinase の有効性を検証した RCT の累積メタアナリシスが行われたのが累積メタアナリシスの始まりである。Joseph Lau らの研究では心筋梗塞に対する 15 の治療と予防方法についての臨床試験を累積メタアナリシスした結果、総死亡率において、1973 年に 8 研究(患者数 2432 人)にて有意性が示され(オッズ比 0.74, 95%信頼区間 0.59-0.92)、その後の 25 研究(1988 年まで、患者数 34542 人)でオッズ比にはほとんど影響をおよぼさず、95%信頼区間を狭めただけという結果が得られた³⁾。同年 Antman らにより、心筋梗塞に対する治療に関する累積メタアナリシスと教科書記述の研究が行われ⁴⁾、教科書記述がメタアナリシスの結果の報告にかならずしも基づいていないという結果が示された。外科領域に関しては RCT の実施が困難であるという事情から、累積メタアナリシスや教科書レビューとの比較などは未だ行われていない。外科領域でも同様の傾向は認められるのか否かは不明である。今回我々は、開腹虫垂切除術と腹腔鏡下虫垂切除術を比較した RCT のメタアナリシスと累積メタアナリシスを用いて RCT 実施の妥当性を検証するとともに、教科書記述や専門家の推奨が、時代遅れになっていなかったか、内容は妥当であったか、を外科領域において初の検証を行うこととした。

【方法】

検索方法とデータの抽出

“appendectomy”、“appendectomy”などの Text term と MeSH term を用いてランダム化比較試験とメタアナリシスを広く捕捉できる検索式を組み合わせ、Cochrane Library,

Medline および EMBASE などのデータベースを検索した。主要な各研究論文、過去のメタアナリシス論文、学会発表論文の参考文献リストからの入手検索も追加した。発表演語による制限は行わなかった。メタアナリシスには以下の 3 つの基準を含む研究を選択した。研究のデザインが RCT であること、主要目的が腹腔鏡下虫垂切除術と開腹虫垂切除術の効果を比較したもの、対象が人間であることとした。虫垂腫瘍に対する虫垂切除や RCT ではない研究は除外した。2007 年 5 月に検索を行い、1991 年より 2007 年 5 月までを検索論文の対象とした。主要アウトカムは虫垂切除術に関連した創感染率と腹腔内膿瘍発生率とした。副次アウトカムは手術時間、術翌日の痛み、入院日数、日常動作、手術料金などとした。検索は TS と SS が個別に行い、論文の採用に関して、意見の相違は議論により解決し最終判断は TN がおこなうこととした。データの抽出は各論文からアウトカムに関するデータを TS が抽出し SS がそれをチェックした。

論文の質的評価

採用された RCT は四方らの外科論文質評価表⁵⁾によって質評価を行った。これは CONSORT 声明⁶⁾を基にした外科手術論文に特化した質評価法であり、点数は CONSORTscore22 点と original score6 点で評価し、合計最低 0 から最高 28 点である。CONSORTscore :1. 患者はどのように割付けたか 2. 患者の適格条件 3. 患者の属性 4. 意図された治療内容 5. 実施された治療内容 6. 明確に定義されたアウトカム 7. 目標症例数の設定根拠 8. 割付けの順番を作成した方法 9. 割付けの実施・順番

の陰蔽 10. 誰が割付けを実施したか 11. 盲検化したか 12. 盲検化達成の評価方法 13. アウトカム評価の統計方法 14. 患者の流れを図示 15. 逸脱患者数と逸脱理由 16. 患者の募集・追跡期間(日付) 17. 患者のベースライン特性 18. 各群の患者数(実数) 19. ITT解析か否か 20. 結果の要約と精度(95%CIなど) 21. サブグループ解析の方法など 22. 各群での有害事象の有無 original score :23. 倫理委員会の承認 24. 利害の衝突 25. 周術期の薬物治療(抗生物質など) 26. 周術期の非薬物治療(絶食など) 27. 著者に解析の専門家は含むか 28. 外科医の経験(年数、地位)である。

統計解析

すべての統計解析は STATA statistical software version SE9.2 (Stata Corporation, College Station, TX, USA)によって行った。オッズ比を評価指標とし、母数効果モデルであるMantel Haenzel法⁷⁾にてデータを統合した。結果は95%信頼区間(CI)を用い、P値は0.05未満を有意差ありとした。 I^2 統計量を用い¹⁰⁾、試験間の異質性を推定した。一般に、値が50%を上まわる場合は試験間の異質性が大きいことを示唆し、値が25~50%の場合は中等度の異質性を示し、25%未満の場合は異質性が小さいことを表していると判断される。

累積メタアナリシス

累積メタアナリシスは Joseph Lau et al (1992)によって提案され、新しいRCTの報告がでる度にメタアナリシスを繰り返しその結果を図示していく方法である。これを利用

すれば初めて優位な効果に達した年代を遡って同定できる利点がある。急性虫垂炎に対する腹腔鏡下虫垂切除術(以下 LA)と開腹虫垂切除術(以下 OA)の治療効果を比較したRCTをMedlineやCochrane Libraryを用いてシステムティックに収集し、累積メタアナリシスを行った。

医学テキスト・レビューによる記述の変遷

医学テキストおよびレビュー論文をMEDLINE検索、ほかのレビューの参考文献のリスト、などから引用した。エキスパートの意見は以下のように分類した。1. LA有用:各々のアウトカムに対して腹腔鏡下虫垂切除に有意差をもって有用性が認められる。2. OA有用:各々のアウトカムに対して開腹虫垂切除術に有意差をもって有用性が認められる。3. Controversial:各々のアウトカムに対してどちらが有用かは有意差がない。4. Not Mentioned:論文に記述が認められない。これらは、5年ごとに分類を行った。

【結果】

電子検索の結果、985件の論文が検索された。このなかで、適格基準を満たしていない論文を除外し、その結果、全体的な検討対象として適格と判断された57件の試験が残された。57件⁹⁻⁶⁵⁾の試験は、1991年10月より2008年3月に発表されたものであり、延べ患者数6519人、腹腔鏡群患者3301人、開腹群患者3200人から構成されていた。大部分(52論文)が大人の腹腔鏡下虫垂切除術と開腹虫垂切除術の比較で、5論文が小児の腹腔鏡下虫垂切除術と開腹虫垂切除術の比較であった。(Lejus1996; Yeung1997;

Lavonius2001; Little2002; Lintula2004) 四方らの外科論文質評価表を用いた論文の質評価では、平均 17.9 点で Max26 点から Min9 点までの分布がみられた。

以下の 16 アウトカムが比較可能であった。創感染率、腹腔内膿瘍、手術時間、麻酔時間、術後疼痛、入院日数、飲水開始日、経口開始日、排便開始日、日常動作開始日、仕事開始日、運動開始日、創部痛、手術料金、入院料金、外来料金。

創感染率 (figure1)

統合オッズ比と 95%CI

創感染率においては、腹腔鏡下虫垂切除術と開腹虫垂切除術を比較した 48 件の試験があり、figure1 に従来のメタアナリシスと累積メタアナリシスを示す。従来のメタアナリシスでは、1992 年以降オッズ比の推定値が中央の左に位置し、95%信頼区間は、中央線を跨いでいる、つまり両群に差がない結果となっている。また統計学的に有意差があるのは 4 つだけである。しかしながら、figure2 にしめすとおり、累積メタアナリシスでは、1996 年以降、腹腔鏡下虫垂切除術群に有効性ありのまま結果は変わらず、95%信頼区間の幅が縮小しているだけである (統合オッズ比は 0.49、95%CI: 0.381, 0.640)。累積メタアナリシスでは、約 10 年前より、創感染率においては、腹腔鏡下虫垂切除術の方が、開腹虫垂切除術よりも有効であることが示されている。

創感染率に関する医学テキスト・レビューによる記述の変遷の結果

MEDLINE 検索により、18 の教科書と 13 のレビュー、5 つのメタアナリシスが検索さ

れた。メタアナリシスの隣に 5 年ごとの区画で推奨度を分けた。M の文字は少なくとも一つのメタアナリシスとその年に出版されていることを示す。1990 年以降に出版された消化器外科学の教科書やレビュー文献において、この件の創感染リスクに関して言及したものの中で開腹虫垂切除が有用と結論づけているものはなかった。この件に関する RCT は 1992 年が最初であり 1995 年までに 8 件の RCT が検索された。この時まで各 RCT は統計学的有意な結論を得ておらず、この当時、メタアナリシス文献も存在しなかった。にもかかわらず、当時もそれ以降も、この件に関する専門家の意見は妥当なものであったことが検証された。

消化器外科における教科書記述やレビュー文献は累積メタアナリシスの結果に類似していた。すなわち専門家のレビュー論文や教科書記述は当初から正しい推奨をおこなっていたといえる。

腹腔内膿瘍発生率 (figure2)

腹腔内膿瘍発生率においては、腹腔鏡下虫垂切除術と開腹虫垂切除術を比較した 43 件の試験があり、figure3 に従来のメタアナリシスと累積メタアナリシスを示す。従来のメタアナリシスでは、1992 年以降オッズ比の推定値が中央の左に位置し、95%信頼区間は、中央線を跨いでいる、つまり両群に差がない結果となっている。また統計学的に有意差があるのは 1 つ (Pedersen2001) だけである。累積メタアナリシスでは、2002 年以降、開腹虫垂切除術群に有効性ありとなるが、2005 年に再度、有意差が無くなった (統合オッズ比: 1.478、95%CI : 0.978, 2.214)。創感染率と同様に、腹腔内膿瘍で

も 1990 年以降に出版された消化器外科学の教科書やレビュー文献において、この件の腹腔内膿瘍発生リスクに関して言及したもののなかで腹腔鏡下虫垂切除が有用と結論づけているものはなかった。

その他のアウトカムに関しては、パラメーターが連続変数であるため、累積メタアナリシスの解析不可能であった。Table1 にその結果を示す。5つのアウトカム(手術時間、入院日数、飲水開始日、経口開始日、日常動作開始日)で有意差が出ており、手術時間は開腹虫垂切除術が有用であり、入院日数、飲水開始日、経口開始日、日常動作開始日は腹腔鏡下虫垂切除術が有用という結果であった。

有意差の出ているアウトカムでは、80% (4/5)で専門家のレビュー論文や教科書記述が当初から正しい推奨をおこなっていた。

【考察】

今回の我々の研究では、開腹虫垂切除術と腹腔鏡下虫垂切除術を比較した RCT のメタアナリシスと累積メタアナリシスを用いて RCT 実施の妥当性を検証するとともに、教科書記述や専門家の推奨が、時代遅れになっていなかったか、内容は妥当であったか、を外科領域において初の検証を行なった。結果、創感染率においては、累積メタアナリシスで、有意差ありとなった 1996 年以降の 35RCT は、このアウトカムを検証する目的としては不要であった可能性が高い。本テーマに関し、少なくとも創感染率は RCT をする必要はないことが示された。腹腔内膿瘍においては、累積メタアナリシスで、一度有意差があったが、再度有意差が無くなった。各施設における手術の習熟度が上が

り、より一般的な手術となってきたためと考えられる。このように一度有意差が出たとしても、再度オッズ比が中央値に近づく場合は、新たな RCT を実施する意義はあるかもしれない。

医学テキスト、レビューによる専門家の意見において、外科領域では、少なくとも有意差が出ているアウトカムについては、最初から、正しい意見が記述してあることがわかった。当時の医学テキスト、レビューは RCT ではないため、コホート研究や症例対照研究の結果を参照にしたと推測できるが、このようなエキスパートオピニオンとゴールドスタンダードである累積メタアナリシスの結果は類似していた。四方らの消化器外科領域における RCT と観察研究との結果比較研究では、「外科領域では観察研究は RCT に比べて結果がばらつきやすいが、メタアナリシスした統合値は両研究デザイン間で差がなかった」ということも上記の推測と結果を説明できる⁶⁶⁾。

【参考文献】

- 1) McBurney C. The incision made in the abdominal wall in cases of appendicitis, with a description of a new method of operating. *Ann Surg* 1894 20;38
- 2) Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*. 1983 Mar;15(2):59-64.
- 3) Joseph Lau, Elliot M, et al. Cumulative-analysis of therapeutic for myocardial infarction *The New England Journal of Medicine* 1992
- 4) E M. Antman, Joseph Lau, et al. A Comparison of results of Meta-analyses

- of randomized control trials and recommendations of clinical experts
JAMA 1992
- 5) Satoru Shikata, Takeo Nakayama et al. Quality of surgical randomized controlled trials for acute cholecystitis: Assessment based on CONSORT and additional check items HBP Surgery. 2008 Sep 4 :15: 297-303
 - 6) Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001 Apr 14; 357(9263): 1191-4.
 - 7) Mantel, N. and Haenszel, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001,20,641-654
 - 8) Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21:2313-24
 - 9) de Wilde RL. Goodbye to late bowel obstruction after appendectomy. *Lancet*. 1991; 338:1
 - 10) Attwood SE, Hill AD, Murphy PG, et al. A prospective randomized trial of laparoscopic versus open appendectomy. *Surgery*. 1992; 112: 497-501.
 - 11) Kum CK, Ngoi SS, Goh PM, et al. Randomized controlled trial comparing laparoscopic and open appendectomy. *Br J Surg*. 1993; 80:1599-1600.
 - 12) Schippers E. Appendectomy-laparoscopic vs open. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1993; 110: 142-145.
 - 13) Tate JJT, Dawson JW, Chung SC, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: prospective randomised trial. *Lancet*. 1993; 342: 633-637.
 - 14) Eichen R, Heuser H, Nitschke B, Laparoscopic or conventional appendectomy; a prospective study. *Langenbecks arch Chir Suppl Kongressb* 1994; 111: 223-225
 - 15) Frazee RC, Roberts JW, Symmonds RE, et al. A prospective randomized trial comparing open versus laparoscopic appendectomy. *Ann Surg*. 1994; 219: 725-728.
 - 16) Hebebrand D, Troidle H, Spangenberg W, Neugebauer E, Schwalm T, Gunther MW. Laparoscopic or classical appendectomy? A prospective randomized study. *Chirurg* 1994; 65: 112-20
 - 17) Jadallah FA, Abdul Ghani AA, Tibblin S. Diagnostic laparoscopy reduces unnecessary appendectomy in fertile women. *Fur J Surg* 1994; 160: 41-5.
 - 18) Martin LC, Puente I, Sosa JL, et al. Open versus laparoscopic appendectomy: a prospective randomized comparison. *Ann Surg*. 1995; 222: 256-261.
 - 19) Olsen JB, Myren CJ, Haahr PE, Randomized trial on the value of diagnostic laparoscopy before appendectomy. *Ugeskr Langer* 1995; 157:584-585.
 - 20) Ortega AE, Hunter JG, Peters JH, et al. A

- prospective, randomized comparison of laparoscopic appendectomy with open appendectomy. *Am J Surg.* 1995; 169: 208-212.
- 21) Settmacher U, Manger T, Liebenthal C, Neuhaus K, Volk HD. Immunological modifications after open and laparoscopic surgery. *Minimal Invasive Chirurgie* 1995; 4: 95-102.
- 22) Cox MR, McCall JL, Toouli J, et al. Prospective randomized comparison of open versus laparoscopic appendectomy in men. *World J Surg.* 1996; 20: 263-266.
- 23) Hansen JB, Smithers BM, Schache D, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: prospective randomized trial. *World J Surg.* 1996; 20: 17-20.
- 24) Hart R, Rajgopal C, Plewers A, Sweeney J, Davies W, Gray D, Taylor B. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized trial of 81 patients. *Can J Surg* 1996; 39: 457-62.
- 25) Henle KP, Beller S, Rechner J, Zerz A, Klingler A. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized trial. *Chirurg* 1996; 67: 526-530.
- 26) Lejus C, Delile L, Plattner V, Baron M, Guillou S, Heloury Y, Souron R. Randomized, single-blinded trial of laparoscopic versus open appendectomy in children: effects on postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 801-6.
- 27) Mutter D, Vix M, Bui A, et al. Laparoscopy not recommended for routine appendectomy in men: results of a prospective randomized study. *Surgery.* 1996; 120: 71-74.
- 28) Williams MD, Collins JN, Wright TF, Fenoglio ME. Laparoscopic versus open appendectomy. *South Med J.* 1996 Jul; 89(7): 668-74
- 29) Kazemier G, De Zeeuw GR, Lange JF, et al. Laparoscopic vs. open appendectomy: a randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 1997; 1: 336-340.
- 30) Laine S, Rantala A, Gullichsen R, et al. Laparoscopic appendectomy: is it worthwhile? a prospective, randomized study in young women. *Surg Endosc.* 1997; 11: 95-97.
- 31) Macarulla E, Vallet J, Abad JM, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized trial. *Surg Laparosc Endosc.* 1997; 7: 335-339.
- 32) Minne L, Varner D, Burnell A, et al. Laparoscopic vs. open appendectomy: prospective randomized study of outcomes. *Arch Surg.* 1997; 132: 708-711.
- 33) Reiertsen O, Larsen S, Trondsen E, et al. Randomized controlled trial with sequential design of laparoscopic versus conventional appendectomy. *Br J Surg.* 1997; 84: 842-847.
- 34) Sezeur A, Bure-Rossier AM, Rio D, Savigney B, Tricot C, Martel P, Baubion O. Does laparoscopy increase the bacteriological risk of appendectomy?

- Results of a randomized prospective study. *Ann Chir* 1997; 51: 243-7.
- 35) Yeung CK, Yip KH, Lau WY. The role of minimally invasive surgery in the management of acute appendicitis in children: a prospective randomized trial of laparoscopic vs conventional appendectomy. *Asian J Surg* 1997; 20: S55
 - 36) Bauwens K, Schwenk W, Bohm B, Hasart O, Neudecker J, Muller JM. Convalescence and time to return to work after laparoscopic and open appendectomy; a prospective randomized study. *Chirurg* 1998; 69: 541-5
 - 37) Birth M, Witten I, Gadzevkin E, Weiser HF. Laparoscopic vs open appendectomy for acute appendicitis: a prospective randomized trial. *Br J surg* 1998; 85 (Supple.2):39.
 - 38) Heikkinen TJ, Haukipuro K, Hulkko A. Cost-effective appendectomy: open or laparoscopic? a prospective randomized study. *Surg Endosc.* 1998; 12: 1204-1208..
 - 39) Stare R, Koeman I, Povsic Cevra Z, Zgrebec Z, Kovacic D. Results of a prospective randomised study of laparoscopic appendectomy in community hospital. *6th World Congress of Endoscopic Surgery.* Rome. Italy: Monduzzi, 1998:441-5.
 - 40) Sun XI, Xu HB. Comparative study among open laparoscopic and video-assisted appendectomies. *World Chinese Journal of Digestion* 1998; 6:710-711.
 - 41) Zhang WF, Xu CX, Liu YH, Huang GJ. A randomized control study on the appendectomy of 103 cases with laparoscopic or mini-incision. *Modern Journal of Physicians (Current Physician)* 1998; 3: 8-9
 - 42) Hellberg A, Rudberg C, Kullman E, et al. Prospective randomized multicentre study of laparoscopic versus open appendectomy. *Br J Surg.* 1999; 86: 48-53.
 - 43) Kald A, Kullman E, Anderberg B, Wiren M, Carlsson P, Ringqvist I, Rudberg C. Cost-minimisation analysis of laparoscopic and open appendectomy. *Eur J Surg* 1999; 165:579-82.
 - 44) Maynaud-Kraemer L, Colin C, Vergnon P, Barth X. Wound infection in open versus laproscopic appendectomy. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15(2):380-91
 - 45) Ozmen MM, Zulfikaroglu B, Tanik A, Kale IT. Laparoscopic versus open appendectomy: prospective randomized trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 1999 Jun;9(3):187-9.
 - 46) Perner A, Bugge K, Lyng KM, Schulze S, Kristensen PA, Bendtsen A. Changes in plasma potassium concentration during carbon dioxide pneumoperitoneum. *Br J Anaesth* 1999; 82: 137-9.
 - 47) Bruwer F, Coetzer M, Warren BL. Early results of a randomized control study of laparoscopic vs open surgical exploration in premenopausal women with suspected

- acute appendicitis. *Surg Endosc* 2000; 14 (suppl.1):S110
- 48) Nordentoft T, Bringstrup FA, Bremmelgaard A, Stage JG. Effect of laparoscopy on bacteria in acute appendicitis: a randomized controlled study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10: 302-4.
- 49) Long KH, Bannon MP, Zietlow SP, Helgeson ER, Harmsen WS, Smith CD, Ilstrup DM, Baerga-Varela Y, Beal AL, Devine RM, Donohue JH, Farnell MB, Grant CS, Nelson H, Que FG, Thompson GB, Sarr MG. A prospective randomized comparison of laparoscopic appendectomy with open appendectomy: Clinical and economic analyses. *Surgery*. 2001 Apr; 129(4): 390-400.
- 50) Haung MT, Wei PL, Wei CC, Lai IR, Chen RJ, Lee WJ. Needleoscopic, laparoscopic, and open appendectomy; a comparative study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 306-312
- 51) Helmy MA. A comparative study between Laparoscopic versus open appendectomy in men. *J Egypt Soc Parasitol* 2001; 31(2); 555-62.
- 52) Larsson PG, Henriksson G, Olsson M, et al. Laparoscopy reduces unnecessary appendectomies and improves diagnosis in fertile women: a randomized study. *Surg Endosc*. 2001; 15: 200-202.
- 53) Lavonius MI, Liesjarvi S, Ovaska J, Pajulo O, Ristkari S, Alanen M. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a prospective randomized study. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 235-238.
- 54) Pedersen AG, Petersen OB, Wara P, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open appendectomy. *Br J Surg*. 2001; 88:200-205.
- 55) Al-Mulhim AS, Al-Mulhim FM, Al-Suwaygh AA, Al-Masaud NA. Laparoscopic versus open appendectomy in females with a clinical diagnosis of bappendicitis. *Saudi Med J* 2002; 23:1339-42
- 56) Little DC, Custer MD, May BH, Blalock SE, Cooney DR. Laparoscopic appendectomy: an unnecessary and expensive procedure in children? *J Pediatr Surg* 2002; 37: 310-317.
- 57) Navarra G, Ascanelli S, Turini A, Carcoforo P, Tonini G, Pozza E. Laparoscopic appendectomy versus open appendectomy in suspected acute appendicitis in female patients. *Ann Ital Chir* 2002; 73: 59-63.
- 58) Karadayi K, Turan M, Canbay E, Topcu O, Sen M, Laparoscopic versus open appendectomy: analysis of systemic acute phase responses in a prospective randomized study. *Chir Gastroenterol* 2003; 19: 396-400.
- 59) Vallribera Valls F, Sala Pedrus J, Aguilar Teixedor F, Espin Bassany E. Influence of laparoscopic surgery on perception of quality of life after appendectomy. *Chir Esp* 2003; 73: 88-94.
- 60) van Dalen R, Bagshaw PF, Dobbs BR,