

PMS 検討会の 1 年（経過報告）

Progress Report of the Working Group on “Future Postmarketing Surveillance (PMS) in Japan”

PMS 検討会座長 大橋靖雄

(東京大学医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学)

2001 年の第 7 回学術総会は、「これからの PMS」を全体テーマとして開催され、「市販後臨床試験と市販後の臨床試験」と題する会長講演、「PMS の今後のあり方」に関するシンポジウムに関心が集まった。会員からは、これをきっかけとして PMS のあり方に関する討議を続けたいという要望があり、どのように進めるべきかが拡充委員会によって検討され、理事会の承認を得て PMS 検討会は 2002 年 5 月に発足した。ほぼ毎月 1 回のペースで会合をもち、2003 年 7 月 10 日の 11 回目の会合まででこの報告書をまとめることになった。

第 7 回学術総会の会長講演のテーマが示すように、市販後には製薬企業による臨床試験だけではなく研究者主導型の臨床試験が必要であるが、これは臨床試験だけではなく市販後研究一般の問題であり、PMS を企業による市販後調査という従来の狭い意味ではなく、研究者や公的組織が主導する市販後研究を含む広い概念で考えることにした。PMS では市販後医薬品の使用者集団における疫学研究が主であり、薬剤疫学の方法論をどのように PMS に展開すべきかを重要なテーマとしたが、医療関係の研究者と企業、さらには行政がこのような PMS の発展方向を共通に理解することが前提と考えられることから、研究者の PMS への関心、企業の姿勢、制度の問題なども取り上げるようになった。第 7 回学術総会のシンポジウムで取り上げられた安全性に関するテーマは PMS の重要課題であることから、安全性監視で欠かせない要素も討議の対象とした。このように広範な PMS の問題を取り上げたが、薬剤疫学を知り、啓蒙していくことを学術活動の活性化と会員増加の基本方針とする拡充委員会の考えにも合致すると考えた。

2002 年 5 月から 2003 年 7 月に至る中間時点の 2002 年の 11 月に開かれた第 8 回学術総会では、シンポジウム「PMS と薬剤疫学」の中で中間報告を行い、その内容は 2003 年 1 月に本学会のホームページに掲載した。PMS 検討会による討議の結果は、「PMS の今後のあり方」に関する提言にまとめる方針を取り、2003 年 5 月までの結果をその草案としてホームページに掲載して会員各位の意見を求めた。

2 特集／わが国における PMS の今後のあり方

会員からは、PMS の問題を薬剤疫学の対象として幅広く検討した意義を認める意見と、検討不十分な点を指摘する意見があり、内容が広く総花的に過ぎるとの意見の反面で、当然取り上げるべき重要な問題が欠けているという批判もあった。会員からの意見がこのような分かれる現状について慎重に検討し、理事会の判断を仰いだ結果、学会としての提言ではなく、PMS 検討会「検討結果報告書」の形をとって会員の意見とともに会誌に掲載し、さらに会員の討論を待つことになった。会員の意見はとりあえず当検討会が要約して掲載するが、すでに意見を提出された会員のみならず、その他の会員にも「読者から」の欄を利用した意見の提出をお願いする。

今しばらくは会員からの意見を待つ期間とし、その後の扱いはいずれ定まると思われるが、学会として初めて PMS の問題を幅広く検討したことにも、批判を含めて多くの意見が出たことにも意義があったと考えている。今後活かせる部分は活かし、検討が不十分、あるいは欠けていたテーマについてはさらに学会としての検討を継続することを前提としてこの報告書の成果を評価していただきたい。

検討不十分なテーマには、自発報告が増えない問題の分析と対策、レセプトの活用、データベース実用化の具体策、使用成績調査の反省とコホート研究の問題、倫理の問題などがある。一方、新たに取り上げるべきテーマには、リスク・ベネフィット評価、薬剤経済性、リスク管理、それらに伴う意志決定の問題があり、今回の検討で欠如していた患者、社会、消費者の視点を加えなければならない。とくに安全性、リスク許容の問題ではこの視点は不可欠であり、社会、国民を相手とする情報公開と説明責任の問題が含まれる。数多いテーマを適切に小分けし、別個に検討する進め方が望ましく、全体として数年が必要と考えられるが、今後の進め方は拡充委員会を中心とする検討を待ちたい。

PMS 検討会による報告

Report from the Working Group on “Future Postmarketing Surveillance (PMS) in Japan”

PMS 検討会

目 次

まえがき	4
総 論	5
1. 必要性への各界の共通認識	
2. 研究の主体性	
3. 企業の姿勢	
4. 行政の制度と組織	
5. 医療側の認識と教育の充実	
6. 薬剤疫学の方法論の活用	
7. 自発報告と安全性の監視	
8. リスク・ベネフィットのバランスと総合評価	
9. 倫理の原則	
提 言	7
各 論	10
1. 研究者主導型研究と公的研究の問題	
2. 企業の問題	
3. 行政の制度と組織等の問題	
4. 医療従事者の PMS への関心を高める問題	
5. 薬剤疫学の方法論の活用	
6. 自発報告の問題	
7. シグナル検出と仮説の強化・検証 (シグナル検出と症例対照研究の問題)	
8. コホート研究の問題	
9. データベース整備の問題	
10. 臨床試験の問題	
11. メタアナリシスの問題	
12. 倫理の問題	
あとがき	33

まえがき

薬が市販される前の臨床試験はモデル的な患者集団を対象とし、いわば「理想の世界」で行われるが、市販後の薬は「現実の世界、医療の現場」で使われる。したがって、予期しない有害事象や相互作用が発生することがあり、キノホルムによるスモンのように、予期しない副作用が社会問題になったこともあるが、PPA (phenylpropanolamine) による出血性脳卒中¹⁾のように、薬と関連する有害事象の発見が適切な市販後研究に結びつき、適正使用の確立に役立ったこともある。一方、心筋梗塞等の心事故の再発を予防するアスピリンの効果は市販後ほぼ1世紀を経て明らかにされ²⁾、利尿薬や β 遮断薬が高血圧患者において脳・心血管系事故を抑制する1次予防効果も、市販後の研究によって明らかにされた³⁾。

これらはすべて市販後の出来事、市販後にわかったことであり、医療社会にとって市販後の研究がいかに大切かが改めて認識される。よりよき適正使用の確立には、1人の医師の注意深い観察も、よく組織された市販後研究も重要であり、製薬企業による市販後調査ばかりではなく、医療機関や公的機関による研究も必要である。最近では、市販直後調査の導入、製造承認から製造販売承認への変更を含む薬事法の改正、ICHがPMSを新テーマとするなど、市販後を重視する動きが相次いでいるが、20世紀の中頃から新薬の時代に入ったとして、21世紀になってようやく市販後への関心も高まりつつある状況かと思われる。

このような状況を踏まえた日本薬剤疫学会では、「PMS検討会」を組織して「わが国におけるPMSの今後のあり方」に関する討議を学会内で進め、この報告書にまとめた。PMSを発展させるための提言と関係各方面への要望を検討したので、関係する各方面におかれては、以下の内容をご検討いただき、ご批判もいただきながら活かせる部分は今後の参考としていただきたい。

総 論

PMS (postmarketing surveillance) とは、企業による市販後調査であるという理解があったかもしれないが、ここでは、研究者の組織、公的機関などが主導する市販後研究をも含む広義の概念とする。PMS は、市販後の薬(医療用の医薬品を指す)について安全性を監視し、有効性のエビデンスを追加するために必要であり、薬が市販される限り継続すべきものとする。科学的側面をおもにとりあげるが、制度等の問題についても検討する。この総論では全般的な問題について述べ、各論では現状の問題を検討し、解決・改善策についての提言事項をまとめる。

1. 必要性への各界の共通認識

PMS の目的は薬の適正な使用法を確立することにある。薬物療法はその疾病、その患者に適切かどうかという有効性、安全性の証拠、すなわち EBM (evidence based medicine) のエビデンスに基づいて選択すべきである。市販後に得られるエビデンスは多いから、PMS は市販後の薬を監視し、よりよいものに育て、適正使用を確立するために必要である。しかし、以下に検討するように、わが国の現状には少なからず改善の余地があり、短期の改善が難しい問題では、将来あるべき姿を想定し、長期的に改善を図る方向性が大切である。あらゆる改善策の前提として、企業側、医療側、行政側などの各界が、PMS の必要性を共通に認識し、協力することが大切である。

2. 研究の主体性

PMS といえば、薬事行政の制度に従って企業が行う市販後調査を指していた。しかし、医療現場で多くの薬を相互に比較したり、併用効果を評価する有効性の研究は企業の枠を越え、薬効群に共通する安全性の課題が公衆衛生上重要な意味をもつ場合もあるから、企業ではなく研究者や公的機関が主体性をもつ PMS も必要である。

現状ではこうした PMS は十分には行われていないので、企業外の組織が行う PMS への支援を

強めることを提言する。行政、公的組織、企業等の団体が、財政その他の面で支援することは、企業外 PMS を発展させるために必須である。

3. 企業の姿勢

企業の一部には、制度的な要求の範囲でよいとする雰囲気があり、市販前の研究より軽視されてきた。

開発から市販後に至るライフサイクルを通してさらにより薬に育てるという考えに立ち、研究課題に一貫性を持たせて PMS を重視し、人材の育成と組織の拡充を図るべきである。市販後に発生する課題には適切に対応し、研究者主導型など企業外の研究を支援し、適正使用情報を医療界に伝えるという体制のさらなる充実が必要であり、これらの活動を社内外から評価する仕組みをはっきりさせることが望ましい。

4. 行政の制度と組織

日本の制度は副作用・感染症報告、再審査、再評価を中心としており、医療機関からの副作用等の報告では一部のモニター施設だけではなくすべての医療機関に協力を求める、一律 3,000 例の使用成績調査の義務を廃止して市販直後調査を新設する、などの変更が加えられてきた。副作用等の報告制度は諸外国に共通するが、再審査、再評価の制度は欧米にはみられず、企業が実施してきた使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験は科学的方法論に沿った分類ではない。

PMS の今後のあり方に合わせ、諸制度の目的と機能、国際的な整合性、方法論と制度との区別を考慮して諸制度、および諸制度を運用する組織と体制を見直すことを要望する。

5. 医療側の認識と教育の充実

エビデンスを「つくる」のも「つかう」のも医療側である。PMS のデータはすべて医療現場から来るので、PMS を重視する医療従事者の認識なくしてよき PMS はありえない。しかし、医療従事者の関心は高いとはいえず、薬事法第 77 条の 3 が PMS への協力を求めていることは、よく理解

6 特集／わが国におけるPMSの今後のあり方

されていない。その背景には、医学、薬学教育の過程で薬物療法が重視されてこなかったという問題があると考えられる。総論2で述べたように、PMSへの財政的な支援が増えたとしても、エビデンスをつくる研究を志す人材が増えなければ、PMSは発展しないであろう。

PMSへの関心を高め、薬物療法の改善を担う人材を育成するために、医師、薬剤師、看護師、その他の医療関係者を養成する教育・研修・実習の薬物療法に関する内容をさらに充実させることを要望する。

6. 薬剤疫学の方法論の活用

医療現場での薬の評価はPMSで初めて可能となる。市販前の臨床試験は実験的要素をもつ介入研究であるが、PMSでは患者治療への介入はできるだけ控え、現場での評価に近づけることが望ましい。薬を使う人、患者の集団を自然のままに対象とする研究は疫学では観察研究と呼ばれており、PMSは薬に関する疫学である薬剤疫学を基礎におくべきである。

各論5では、研究課題に応じてどの研究方法を選択すべきかというPMSの科学的原則を検討したが、現状では、薬と有害事象の因果関係の検証方法、観察研究の方法論、市販前とPMSの臨床試験の違い、などへの理解は十分ではなく、正しい方法によるPMSの実施経験は不足している。各論5から各論11では現状の問題と改善策を検討したが、ここではそれらをまとめ、PMSの今後のあり方について次のように提言する。

各論5に整理した方法論の体系により、企業あるいは企業外のすべてのPMSに共通する「PMSの科学的ガイドライン」を各界の協力によって起草することが望ましい。PMSの制度と方法論は区別し、従来は制度によって使用成績調査と呼んだ方法は、科学的ガイドラインでは観察研究の1つの方法として位置付けること、医療現場のデータを研究用に整備し、データベースを利用する観察研究をPMSの有力な手段として発展させること、日本人で長期使用のエビデンスを得るための長期大規模臨床試験は“simple large”の原則に

従って適切に計画・実施すること、施設環境の整備を進めること、などが必要である。

7. 自発報告と安全性の監視

未知・重篤な副作用 (adverse drug reaction, ADR) の発見はPMSの重要課題であり、有害事象 (adverse event, AE) が発生した症例、またはADRが疑われた症例の報告が不可欠である。医療従事者からの報告には、自発的報告 (spontaneous reporting) と、試験、調査等に関係した依頼による報告があり、行政への直接報告と企業を経由する企業報告に区別される。以下ではそのすべてを「自発報告」とするが、報告数は伸び悩んでいる (各論6の付録を参照)。薬との因果関係は従来症例ごとに判定されていたが、現在世界で自発報告の膨大な蓄積データを利用する統計的方法の研究が始まっており、シグナル検出 (signal detection) と呼ばれている⁴⁾。

安全性の問題は増えており、副作用等の自発報告を質量ともに充実させる必要がある。市販直後調査では、企業側に報告強化を求めるのみならず、医療側の関心を喚起すべきである。安全性の監視に重要な意味をもつシグナル検出については、行政等に蓄積されたデータを何らかの形で活かす方法論の研究を進め、行政またはその周辺組織が中心となる体制、企業その他機関もデータを共用できる体制、などの構想を作ることを提案する。

8. リスク・ベネフィットのバランスと総合評価

PMSは適正使用情報をしだいに充実させるが、EBMの証拠、適正使用の条件としては、安全性と有効性のバランス、および経済性が大切である。長期予後のエビデンスは薬物治療の選択に影響し、安全性の問題は製品寿命にも使用者の生命にも影響する。安全性の確保はPMSで最も重要な課題であるが、国際的に使われる薬では海外データをもっと利用すべきであるし、安全性データだけで安全対策をとるべきではない。健康危害を受けるのは薬の使用者、患者であり、その影響は親族等の周辺に及び、リスクを負うのは社会であるから、今後は患者と社会の視点がより重要に

なろう。

適正使用の意志決定に当たっては、常に公平性と客観性をもってリスクとベネフィットを秤にかけ、疾病の種類、医療における必要性、推定使用患者数、類薬の存在、経済性に、患者と社会の視点を総合した判断が求められる。行政と企業は、それらを含めた説明責任を十分に果たして結論し、対策をとらなければならない。

9. 倫理の原則

PMSが倫理的、科学的に適切に行われるべきことはいままでのない。文科省と厚労省による「疫学研究に関する倫理指針」はすでに実施に移され、PMSを適確に計画するとともに、対象者・患者の人権保護を十分に配慮して実施すべきことはよりいっそう重要になった。

疫学研究に関する倫理指針と整合性をもつようにPMSの倫理の原則を定め、総論6の科学的原則と合わせて「PMSのガイドライン」を作成することを提案する。

提 言

総論で述べたそれぞれの問題については、各論において、現状、阻害要因、改善の方向などについて分析し、改善策を検討した。各論を経て提言する事項をここに取り出し、続く各論では、それぞれの問題について検討した内容について述べる。

1. 研究の主体性について：総論2

社会的な影響が大きい安全性研究、多くの薬や薬効群をとりあげる有効性研究には、企業外の組織が主体性をもつべき課題があるが、企業外のPMSは十分には行われていない。

<各論1より：研究者主導型、公的PMSの育成策>

- ① 企業から独立して活動しているPMS組織、新規に始まる個別の研究または研究組織に対して、公的組織、企業、その他団体による財政支

援を強める。企業が売上高に応じて拠出する資金をプールして支援する形も考えられる。

- ② 審査センターと医薬品機構を統合して設立される独立行政法人には、医薬品の研究開発だけではなく、PMSへの支援事業を行う仕組みを確立し、財政面から支援することを要望する。
- ③ 企業外PMSの研究課題の選定、研究の組織化と実行の支援、委受託の調整などの機能を担当する公的組織を作り、将来的には直接に研究を担当する組織を含めることを要望する。可能なら②の独立行政法人に含めることが望ましい。
- ④ PMSの研究者、コーディネーター、研究の管理者などを育成する薬剤疫学のコースを国立保健医療科学院、新設予定の1年制の職業人養成大学院などに設置することを要望する。
- ⑤ 希少疾病、小児など、社会性が高く適応の拡大が望まれる課題については、企業の協力を前提とする公的研究の体制と、公的資金による助成システムの確立を要望する。
- ⑥ 再審査申請資料として研究者主導のPMS研究成果を使用できるようにし、企業からの独立性を前提として、透明性のある資金を企業から提供できるようにすることを要望する。
- ⑦ 健康保険制度の見直しなど、適応外のエビデンスを医療現場に反映させる道を模索する。

2. 企業の姿勢について：総論3

企業は、開発から市販後の研究課題に一貫性を持たせてPMSを重視し、市販後に発生する課題に適切に対応しなければならない。

<各論2より：企業に今後求められる姿勢>

- ① 制度に従うという消極性から脱皮し、市販前後を一貫してよい薬に育てるという積極性をもって十分にPMSを実施し、随時発生する課題にも対応する。
- ② 安全性情報には透明性と科学性をもたせ、安全性の問題に対しては、説明責任を十分に果たして迅速に対応する。
- ③ 薬剤疫学の重要性、必要性への認識を高め、人材の育成に努め、十分な人員を配置してPMS

8 特集／わが国におけるPMSの今後のあり方

の組織を拡充する。改正薬事法の総括製造販売責任者や安全性管理責任者の資格要件の1つとして、日本薬剤疫学会が企業の安全性担当者認定制度を検討することも考えるべきである。

- ④ 企業外のPMSが各論1のように発展するとして、売上高に応じた支援組織への資金の拠出、企業から独立した研究への薬剤と情報の提供、透明性のある資金の提供などを行う。

3. 行政の制度と組織等について：総論4

PMSの今後のあり方に合わせ、制度、および制度を運用する組織等を見直すことを要望する。

〈各論3より：見直しの方向〉

- ① 諸制度については、目的と機能、国際的な整合性、方法論と制度との区別を考慮する。
- ② 組織については、業務目的との整合性、および組織の単純化を考慮する。
- ③ 恒久的にPMSを担当でき、専門性をもつ中立的な人材を育成し、PMS専門の部署を設置することを要望する。将来的には安全性監視の研究組織を含めることが望ましい。
- ④ 行政が保有する副作用等の自発報告、安全性定期報告、使用成績調査、特別調査などのデータは逐次データベース化し、一定の条件下に企業その他の研究機関が利用できるように整備することを要望する。

4. 医療側の認識と教育について：総論5

PMSへの関心を高め、薬物療法の改善を担う人材を育成するために、医師、薬剤師、看護師を養成する教育・研修・実習の薬物療法に関する内容を、さらに充実させることを要望する。

〈各論4より：人材を育成するための要望〉

- ① 医師の卒前教育では、各臓器・器官作用薬に関する薬理作用のみならず、薬の開発過程や市販後に適正使用を確立するために行うPMSに関する教育を充実させる。
- ② 医師国家試験では、薬物療法に関する設問は30問程度であり、薬の作用機序から適切な薬を選ばせる設問が多いが、治療効果と安全性を含めて、薬物療法全般を見渡した設問を増やす。

- ③ 医学部の卒後の研修・実習には、臨床薬理学、臨床疫学、薬剤疫学を中心に、介入研究と観察研究の方法論、EBM、医薬品の開発過程、市販後の有効性と安全性(副作用)の評価法を含め、実地経験の蓄積を図る。

- ④ 薬学教育についても、6年制への移行に伴う日本薬学会のモデルカリキュラムの考え方を早期に実現し、薬物治療、臨床研究の方法、PMSの制度などを専門教育に含めて充実させる。

5. 薬剤疫学の方法論の活用：総論6

薬の使用実態で薬を評価するPMSでは、薬剤疫学の方法論を基礎に置くべきである。

〈各論5より：研究課題により、観察研究と介入研究を図2のように使い分けるべきである。〉

- ・図2(p.15)(各論5)の科学的原則に各論12の倫理の原則を加え、企業によるPMSと企業外のPMSに共通する「PMSのガイドライン」を、各界の協力によって作成することを提言する。

現実問題への図2の適用は今では難しいかもしれないが、ガイドラインではなるべく現状に妥協せず、少しずつ理想に近づけていく努力が必要であろう。

〈各論8より：使用成績調査には国際的に通用する観察研究の用語「コホート研究」を用いてガイドラインに位置付け、PMSの有力な手段として発展を図る。〉

- ① コホート研究では、介入と選択バイアスを避け、可能なら比較群をおくことを指針とする。
- ② 使用実態から他薬の使用者を抽出し、比較群とする研究を企業が計画する際には、第三者との委受託などによってバイアスを避ける仕組みを設定する。

〈各論9より：医療現場のデータをデータベースに整備し、PMSの観察研究に利用する。〉

- ① 行政またはその周辺に主導母体を設置し、財政的裏付けを付して行政、医療機関、健康保険の保険者、学会、企業など各界が協力できる体制を作り、データベース化に当たる。
- ② データベースの維持・改良には、公的資金を含めて非営利の中立的な組織が当たり、一定の条

件下に企業を含む外部からの利用申込みを受け付けるように運営する。

〈各論 10 より：PMS が必要とする臨床試験を進展させるためには、各論 1 で提言した ①～④ に加えて次の対策が必要である。〉

- ① 試験の運営と、データ品質の確保などを担当する職種（臨床試験コーディネーター）を確立し、教育の充実と人材の育成、施設への配置と施設での経験の蓄積に努める。
- ② 長期大規模の試験では、計画、実施、管理、分析に“simple large”の考え方を徹底させる。とくにデータの品質保証と査察については、コストとのバランスに注意し、主要評価項目、ベースラインの重要な変数、重篤な有害事象などに関係する必須のデータに重点を置いた手続きの標準化が望ましい。

6. 副作用等の自発報告と安全性の監視について：総論 7

安全性の問題は増えており、副作用等の自発報告を質量ともに充実させ、世界的な潮流を見定めて安全性監視の体制を検討すべきである。

〈各論 6 より：自発報告を質量ともに充実させるための方策〉

- ① 2002 年の薬事法改正により、自発報告が医療従事者の職業的義務となったこと（第 77 条の 4 の 2 第 2 項）を関係者に徹底し、このことがよく理解されるように意識改革と啓蒙を進める。
- ② 直接報告と企業報告の様式と書き方は、できるだけ共通になるように標準化して簡便化を図り、何をどのように報告すべきかを医療従事者および企業の関係者によく教育し、重篤症例と未知副作用の報告がとくに重要であることを強調する。
- ③ 直接報告の主な報告者は医師、歯科医師、薬剤師となっているが、看護師に協力を求めることも検討する。
- ④ 企業報告は行政に提出されるが直接報告は企業に転送されない現状を改め、相互に連携する形を検討する。すべての報告が集まる行政またはその周辺組織を中心とし、WHO との情報交

換、各論 7 のシグナル検出を含む総合的な仕組みを構築できるように将来構想を立てる。ただし、個人情報保護などの処置は必要になろう。

- ⑤ 市販直後調査の半年の期間は短すぎ、企業だけに報告強化を求めるのではなく、① を踏まえて直接報告を増やす対策を平行させ、この制度の内容と強化期間を見直す。

〈各論 7 より：安全性問題のシグナル検出と、仮説を強化・検証する研究を進展させる。〉

- ① 行政が統計的なシグナル検出の重要性を理解してシグナル指標の採用を検討し、実用化の研究を主催、または支援、助成する。
- ② 仮説を強化・検証する観察研究、とくに症例対照研究を進展させる。そのため各論 1 の ③（公的組織が企業外 PMS の研究課題を選定し、組織化する機能）にこの種の安全性研究を含める。
- ③ 各論 4 の ③④（教育、卒後研修・実習の内容）にシグナル検出と症例対照研究を含める。

7. PMS における倫理の原則について：総論 9

〈各論 12 より：「疫学研究に関する倫理指針」と整合性をもつように倫理の原則を定めることを提案する。〉

- ① 一般住民を対照群とする症例対照研究では、個人の同意を必要とするが、自発報告、シグナル検出など安全性を監視する活動および研究、前向きのコホート研究、データベースを用いる研究では個人の同意は不要とする。
- ② 倫理審査は必要とするが、類似のシステムで異なる薬をとりあげる研究では不要とする。
- ③ 前項 ①② について、疫学研究に関する倫理指針の見直しを要望するが、その際、癌のような疾患別システムのように適応除外とする、もしくは全体として整合性を失わないように記載を追加する、などの考慮が必要と考えられる。
- ④ 倫理の原則と各論 5 の科学的原則とを合わせて「PMS のガイドライン」を作成する。

各 論

各論 1. 研究者主導型研究と公的研究の問題

薬が医療現場で使われるようになると、供給する企業側だけでなく、使う医療側、あるいは行政がそれぞれの立場による研究課題を必要と感じ、PMSを企画、実施して当然である。

1) 必要性和重要性

医療現場では、企業が個別の薬について蓄積するエビデンスとは別に、同種同効薬や近縁の薬効群を比較した特徴や、併用効果を明らかにする研究の結果が求められ、適正使用に重要な意義をもつ。研究者または公的機関が主導する研究は、このようなエビデンスを得るために必要である。以下では、研究者、公的機関などが主体となるPMSを「企業外PMS」とする。

2) もつべき特徴

企業外PMSがとりあげるべき研究課題には次のような課題がある。

- ① 薬効群や同種同効薬に共通な安全性の課題：インフルエンザ脳炎・脳症とNSAIDsとの関連性に関する厚生科学研究のように社会的に重要な安全性の課題。
- ② 薬効群や同種同効薬に共通な有効性の課題：降圧効果という surrogate endpoint ではなく、脳・心血管系事故の発生抑制という true endpoint による評価が必要な有効性の課題など。
- ③ 併用薬物療法、あるいは他の治療法に薬物療法を併用する課題：抗癌剤の併用療法、癌の補助療法に関する研究のように、新たな治療法を開発、ないし海外で標準となっている治療法を日本で評価する課題など。
- ④ 承認された適応の範囲外でエビデンスを求める課題

公共性がある公衆衛生に影響する①、長期大規模試験となって企業の手にも余る②、企業の枠を越えて複数の薬をとりあげる③などは、企業外PMSにふさわしいが、自社がもつ薬だけをとりあげて企業がPMSを計画する④もあろう。④は通常は企業の課題であるが、希少疾病や小児を対象とする課題は、診療の場で問題であっても企

業はとりあげにくい。PMSの主体によって一線を画すことは難しいが、企業外PMSは①～④のような特徴をもち、企業によるPMSとは役割を分担すべきであろう。また、医療に携わる研究者が日常診療の中で課題を探索する研究も、PMSとして重要である。

3) 企業との関係

研究者は、企業から薬剤と薬剤に関する情報の提供、経済的な支援、協賛などを受けてもよいが、計画から結論付けまでの運営は企業から独立させ、公正かつ透明でなければならない。公表は積極的に行うべきであるが、公表に際して企業との利害関係を“conflict of interest”として明らかにすることが求められる。一方、適応外のPMSで事故が起こった場合の補償は難しい。

4) 現状の問題

企業による個別薬のPMSは数多く行われてきたが、企業外PMSは十分には行われていない。「臨床研究の指針に関する専門委員会」、「大規模治験ネットワーク懇談会」は始まったが、タイムリーに適切なPMSの研究課題を設定し、組織し、助成し、実行に移す体制が整っているとはいえず、財政的支援は不十分で乏しい資金は適正に使えず、成果は上がらない現状にある。

欧米で実施されてきた多くの長期大規模臨床試験は、適正使用のためのエビデンスとして高血圧治療のガイドラインなどに基礎を与えてきたが、日本ではこうした研究の経験も不足している。

5) 成果の活用

困難な状況の中で貴重なエビデンスが得られても、適正使用に活用できない場合があるという問題は、以前から医療関係の研究者によって指摘されてきた。企業は全世界の安全性研究に注目する義務をもつから、安全性研究の成果は研究主体の如何を問わずに適正使用に活用されよう。有効性研究の結果は適応範囲内なら活用できるが、適応外の結果は効能効果、用法用量の変更が承認されないと活用できない。企業が企業外PMSを利用して申請する場合には、データ品質の保証が必要であるが、この問題は臨床試験に関する各論10で検討する。一方、企業が申請しないときの活用は

難しく、何らかの対処策が望ましい。

6) 改善の方向

現状を次のように改善しないと企業外 PMS は発展しない。すなわち、研究者が PMS を必要と感じ、実践に努力すること、PMS を企画し組織する管理者、コーディネーターおよび実施する研究者の人材を育成すること、実施環境と財政的基盤を整備すること、などが必要である。

7) 提言：研究者主導型、公的 PMS の育成策

- ① 企業から独立して活動している PMS 組織、新規に始まる個別の研究または研究組織に対して、公的組織、企業、その他団体による財政支援を強める。企業が売上高に応じて拠出する資金をプールして支援する形も考えられる。
- ② 審査センターと医薬品機構を統合して設立される独立行政法人には、医薬品の研究開発だけでなく、PMS への支援事業を行う仕組みを確立し、財政面から支援することを要望する。
- ③ 企業外 PMS の研究課題の選定、研究の組織化と実行の支援、委受託の調整などの機能を担当する公的組織を作り、将来的には直接に研究を担当する組織を含めることを要望する。可能なら②の独立行政法人に含めることが望ましい。
- ④ PMS の研究者、コーディネーター、研究の管理者などを育成する薬剤疫学のコースを国立保健医療科学院、新設予定の1年制の職業人養成大学院などに設置することを要望する。
- ⑤ 希少疾病、小児など、社会性が高く適応の拡大が望まれる課題については、企業の協力を前提とする公的研究の体制と、公的資金による助成システムの確立を要望する。
- ⑥ 再審査申請資料として研究者主導の PMS 研究成果を使用できるようにし、企業からの独立性を前提として、透明性のある資金を企業から提供できるようにすることを要望する。
- ⑦ 健康保険制度の見直しなど、適応外のエビデンスを医療現場に反映させる道を模索する。

各論 2. 企業の問題

従来 PMS は、ほとんどすべて企業によって行われてきた。今後は課題によって企業外 PMS

と役割を分担すべきであるが、製品に関する責任はあくまでも企業にあり、とくに安全性を確保する責任は重い。

1) 企業の姿勢にみられる問題

従来、開発には力を入れるが、承認を得て市販した後は制度に従えばよい、という消極性が一部にみられ、PMS は開発に比べて軽視されてきた。市販前の臨床試験の症例数は少なく、対象患者、投与方法と投与期間、併用薬などの条件が市販後の使用実態と異なることは当然である。医療の現場で適正使用を確立するためには、開発から市販後に至る一貫した考えで PMS を計画し、実施しなければならないが、PMS を通してさらによい薬に育てるという積極性がみられない企業もあった。

市販前後の一貫した計画性が求められる一方で、市販後に発生する課題への適切な対応も必要であるが、薬剤疫学に関する経験も知識も不足している。安全性の問題は増えており、予期せぬ問題にも迅速な対応が求められるが、行政への報告、社外への説明などが遅れる場合がある。安全性情報については、高い透明性と科学性が必要であり、説明責任を十分に果たし、問題に対してさらに適切に対処する姿勢が求められる。

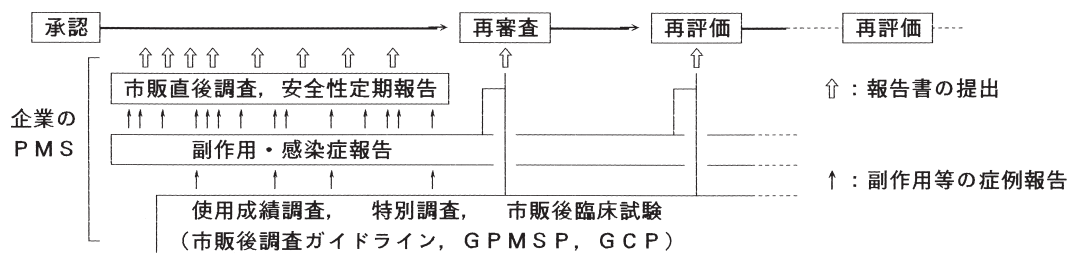
2) 今後の方向

重要な安全性の課題では、各論 1 に述べた公的組織との協力が望ましい。有効性についても、企業には困難、もしくは医療の現場が必要とする新規効能の課題があれば、研究者主導型の企業外 PMS との協力を含めて、できる限り追加申請する姿勢が望まれる。

PMS を重視して人材を教育・育成し、十分な人員を確保して組織を拡充する方向に努力すべきである。一律 3,000 例の使用成績調査の実施義務はなくなったので実施しない、ということではなく、研究課題に対する方法という原点に帰った計画性、新しい方法を取り入れる意欲、PMS の質を高める努力、なども必要である。

3) 提言：企業に今後求められる姿勢

- ① 制度に従うという消極性から脱皮し、市販前後を一貫してよい薬に育てるという積極性をもって十分に PMS を実施し、随時発生する課



注) 企業外の制度：医薬品等安全性情報報告制度：すべての医療機関の協力 → 行政に副作用等を報告
行政 → 重篤なものはWHOに送付 ~ WHOから評価結果等を受け取る仕組み

図1 行政と企業間のPMS制度

題にも対応する。

- ② 安全性情報には透明性と科学性をもたせ、安全性の問題に対しては、説明責任を十分に果たして迅速に対応する。
- ③ 薬剤疫学の重要性、必要性への認識を高め、人材の育成に努め、十分な人員を配置してPMSの組織を拡充する。改正薬事法の総括製造販売責任者や、安全性管理責任者の資格要件の1つとして、日本薬剤疫学会が企業の安全性担当者認定制度を検討することも考えるべきである。
- ④ 企業外のPMSが各論1のように発展するとして、売上高に応じた支援組織への資金の拠出、企業から独立した研究への薬剤と情報の提供、透明性のある資金の提供などを行う。

各論3. 行政の制度と組織等の問題

1967年の副作用モニター制度に始まる日本の制度は、その後の新しい要素と改正によって複雑化しており、ICHで医薬品行政の国際調和が図られつつある現在、制度を運営する組織とともに、見直しの時期にきているのではないかと思われる。

1) 諸外国および日本の制度

欧米諸国の制度は安全性の監視に的が絞られてきた。米国では、副作用の企業報告が主であったが、MEDWatchによって患者、消費者からの報告も加わり、薬剤師からの報告が増えている。英国では、イエローカードによる医師からCSM(Committee on Safety of Medicines, 医薬品安全性委員会)への副作用報告が主であるが、市販後2年程度は副作用と疑われるすべてを報告する強化期

間とし(その後は未知・重篤なものを報告)、医薬品集で当該薬に▼印を付して表示する特徴がある。フランスでは、医療関係者からの副作用報告を全国30カ所ほどの地区センターから全国センターに集めて評価する監視システムが特徴となっている。

日本の企業は、PMSの制度に従って副作用・感染症報告、市販直後調査、使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験などを行い、市販直後調査、安全性定期報告、再審査、再評価のための報告書を行政に提出するように定められている。

2) 制度および組織の問題

図1は日本の制度の概要であるが、各制度、調査、報告等の関係は複雑であり、正確な表現は難しい。たとえば、市販直後調査は市販直後の副作用を集中評価して報告する位置付けで表示したが、別の側面として、医療機関への情報提供と注意の喚起が求められている。安全性の監視は重要であるが、市販直後調査、安全性定期報告、再審査のために繰り返し報告書を提出することは、提出する側も審査する側もたいへんであり、定期的な報告への一本化も1つの案であろう。

図1で副作用等の報告が行政に集中する形は諸外国でも同様であり、医療機関からの直接報告(医薬品等安全性情報報告)も行政に集まる。WHO Uppsala Monitoring Center, 英国のMCA(Medicines Control Agency, 医薬品庁), 米国のFDA(Food and Drug Administration, 食品医薬品局)では、集まった報告のデータを利用した「シグナル検出」(各論7)をルーチン化する研究を

始めている。安全性の監視に関するこの仕事は、データが集中する行政またはその周辺の機関で行うことが望ましく、FDA では各論 9 で触れるようなデータベースの所有者と契約して観察研究を実施しているし、英国のデータベース GPRD は MCA の管理下にある。

再審査と再評価は欧米にはみられない制度であるが、承認に 5 年程度の期限をつけて再申請を要求する国もあり、有効性は再申請の形で審査する考えもありうる。各論 1 でも触れたように、企業外の主体が実施する長期大規模試験、併用薬物療法などの有効性研究では、成果として得られるエビデンスが適正使用に活用できない場合があるという問題は、制度に関係している。

再審査、再評価のために、企業はガイドラインが定める方法に従って PMS を実施してきたが、制度が定める使用成績調査、特別調査は日本独自の名称であって国際的には通用しない。各論 5 で示すように、研究方法は薬剤疫学の方法論に従って選択すべきであり、制度が方法論を規制する必要はないと思われる。PMS の計画について規制当局と企業が協議し、研究方法について合意することは有益であるが、方法論は制度から切り離れたほうがよい。

組織については新薬承認の審査に比べて PMS が軽視される傾向があり、PMS の今後のあり方を考慮した見直しが必要かと思われる。PMS の窓口は、承認事項の再確認的な性格をもつ再審査と再評価は審査管理課、副作用・感染症報告と使用上の注意の改訂を中心とする安全管理の業務は安全対策課に分かれているが、PMS に関する業務を 1 つにまとめるのも一案であろう。安全性情報は開発から市販後まで一貫して管理する考えもあり、添付文書(案)に反映させるシステムの確立が望まれる。また、再審査、再評価を含む審査業務は審査センター、医薬品機構にアウトソーシングされ、業務組織の複雑さから運用の不一致がみられる場合がある。

3) 行政が保有するデータの利用

図 1 のように、副作用等、使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験など多くのデータが行政に

集中するが、適正使用情報として役立つデータは広く公開すべきであるし、各論 7, 8 で述べるように、多くは PMS にとって有用なデータと考えられる。安全性定期報告もシグナル検出に利用すべきであり、使用成績調査、特別調査のデータも観察研究のデータ源、または比較対照の参照データとなりうるから、当該品目の評価に使った後、その後の PMS に利用できるように整備すべきである。

4) 提言：次の諸点を考慮して行政の制度と組織等を見直すことを要望する。

- ① 諸制度については、目的と機能、国際的な整合性、方法論と制度との区別を考慮する。
- ② 組織については、業務目的との整合性、および組織の単純化を考慮する。
- ③ 恒久的に PMS を担当でき、専門性をもつ中立的な人材を育成し、PMS 専門の部署を設置することを要望する。将来的には安全性監視の研究組織を含めることが望ましい。
- ④ 行政が保有する副作用等の自発報告、安全性定期報告、使用成績調査、特別調査などのデータは逐次データベース化し、一定の条件下に企業その他の研究機関が利用できるように整備することを要望する。

各論 4. 医療従事者の PMS への関心を高める問題

単に PMS を重視すべきことを医療従事者に強調しても、関心は容易には高まらないであろう。背後には、PMS だけではなく、臨床研究全般に共通する研究および教育の問題がある。歴史にさかのぼって改善の方向を考え、長い目で努力することが PMS の発展につながるであろう。

1) 背景の問題

診断がつかなければ治療は始まらないということで、臨床医学における治療学の比重は診断学より低かった。基礎的な研究を重視する伝統も残り、患者を対象とする臨床研究の地位は低くみられていた。薬学においても薬物治療の研究は基礎研究に比べて重視されず、薬剤師については薬物療法に関する知識や経験が十分でないなどの問題も存

在した。薬物療法の研究は、診断学に対しては治療学、基礎研究に対しては臨床研究であるという二重のハンディキャップを背負ってきたが、とくにPMSへの関心は市販前の研究に比べて低かった。これらの問題は教育に影響し、医学部の学生教育では症候・病態・診断の把握に精一杯で治療学までは手が回らず、薬学部でも薬物療法の教育は十分ではなかった。

2) 最近の情勢

昨今EBMが強調される時代となり、ようやく患者を対象とした臨床研究の重要性が認められるようになってきた。薬物療法についても、医療従事者が自らエビデンスを求める研究を実施したり、参加したり、あるいは他者の研究を批判的に吟味する機会は増えるであろう。2002年には、薬事法の改正によって副作用が疑われる疾病、死亡等の報告が医療従事者の義務とされ、2004年からは臨床医に2年間の卒後研修が義務付けられる、などの最近の情勢は、薬物療法に関心をもつ医療従事者の増加を促し、薬物療法の研究を目指す人材育成を強化するきっかけと考えられ、ひいてはPMSへの関心を高め、PMSの充実につながる動きとして期待される。

医療薬学が確立しつつあり、病院薬剤師の関心が集まっているが、医薬分業の進展によって医療における薬剤師の役割はさらに重要になり、薬剤師の受験資格としての教育期間は6年になろうとしている。

3) 提言：PMSへの関心を高め、薬物療法の改善を担う人材を育成するための要望事項

- ① 医師の卒前教育では、各臓器・器官作用薬に関する薬理作用のみならず、薬の開発過程や市販後に適正使用を確立するために行うPMSに関する教育を充実させる。
- ② 医師国家試験では、薬物療法に関する設問は30問程度であり、薬の作用機序から適切な薬を選ばせる設問が多いが、治療効果と安全性を含めて薬物療法全般を見渡した設問を増やす。
- ③ 医学部の卒後の研修・実習には、臨床薬理学、臨床疫学、薬剤疫学を中心に、介入研究と観察研究の方法論、EBM、医薬品の開発過程、市販

後の有効性と安全性(副作用)の評価法を含めて実地経験の蓄積を図る。

- ④ 薬学教育についても、6年制への移行に伴う日本薬学会のモデルカリキュラムの考え方を早期に実現し、薬物治療、臨床研究の方法、PMSの制度などを専門教育に含めて充実させる。

各論5. 薬剤疫学の方法論の活用

PMSでは、薬剤疫学の方法論に従い、観察研究と介入研究である臨床試験を使い分けるべきである。以下では、すべてのPMSに共通する科学的原則について考える。PMSの研究課題はさまざまであるが、研究課題を一般的に①～④に整理してみると、研究課題と選択すべき研究方法・デザインとの対応関係は図2のように考えられる。

1) 安全性研究の課題と方法

発生率が低く重篤な副作用(ADR)は未知のまま市販される場合が多い。その発見はPMSの重要課題であり、①の症例の発見が出发点となる。自発報告は研究方法ではないが、因果関係を問わない有害事象(AE)の報告データは課題①に欠かせないので図2に含めた。

症例が集積されると使用した薬との因果関係が疑われる。②の因果関係仮説の生成はこのことを表し、仮説の統計的な強化と検証に進むと未知ADRの発見となる。課題①～③は連続的であるが、仮説の生成～強化には記述疫学(descriptive study)に属する次の方法が用いられる。

すなわち、症例集積検討(case series)は特定の地域や施設において症例を一覧表や症例チャートに表す研究方法である。現在世界では集積症例に自発報告の蓄積データを併用し、AEと薬の関連性を探索する統計的方法の研究が始まっており、図2ではこれを「シグナル検出(signal detection)」と表した。傾向分析(secular trend)は、AEの頻度と薬の生産量や使用量を集計して相関を調べる方法である。年度を単位とすれば経年傾向分析、地域集団を単位とすれば地域相関研究(ecologic study)となるが、必ずしも症例単位のデータを必要とせず、集団単位のデータが利用できる。経年傾向分析は、課題④のAE/ADRの経

2) 有効性研究の課題と方法

有効性の課題には図2の⑤～⑧が考えられ、症状の変化だけではなく結果 (outcome) としてQOLなどを評価する⑤や、長期予後の⑥が課題となる。未知ADRの発見と同様に未知の有効性に関する⑦⑧も課題であり、症例集積検討は新しい有効性を発見するきっかけにもなりうる。

安全性研究ではAEの発生を調査する形でコホート研究を説明したが、合併症の発生、死亡などのAEではなく、治療の中間結果、治癒、QOLなどの最終的な結果を調査してもよく、コホート研究は有効性の課題にも広く適用できる。合併症の発生、死亡などのAEを指標とする研究でも、薬による増加の検出は安全性研究であるが、減少を期待する研究は有効性研究であるから、コホート研究のみならず症例対照研究も有効性の課題に適用できる。

観察研究から生まれる仮説を検証する⑧の課題では、介入を伴う臨床試験、とくにランダム化比較試験 (randomized controlled trial, RCT) が第1選択である。課題⑥の長期予後の研究では、脳・心血管系事故などの希少事象の減少 (有効性)、または増加 (安全性) を評価するので、いわゆる surrogate endpoint ではなく true endpoint が評価指標となる。介入を避けたい安全性問題の研究では、観察研究を選択し、その結果によって対策を講ずるべきであろう。

3) その他の研究課題と方法

その他の課題として、小児、高齢者、合併症など特殊背景をもつ患者での⑨、併用薬がある場合の⑩、使用実態を把握する⑪があり、⑨⑩には観察研究またはRCTを選択できる。

PMSの目標は①～⑩の諸課題についてエビデンスを追加し、適正使用上の問題があれば対策をとることにある。使用実態を把握する課題⑪に対しては、薬剤使用実態研究が必要であり、薬効群、あるいは品目別に、投与対象の年齢、疾患、合併症など、使用薬剤、投与量、投与期間などを調査する研究は、DU (drug utilization)、さらに①～⑩から得られる適正使用条件と対比して適正性を評価する研究は、DURまたはDUE (drug

utilization review/evaluation) などと呼ばれているが、DUの方法は横断研究に当たる。

適正性の評価は、品目ごとには添付文書、疾病や薬効の領域別には治療ガイドラインの変更に結びつき、製品寿命にかかわる問題もある。リスクとベネフィットの総合評価が必要で、類薬との比較が求められるのでPMSの結果はすべて公開が望ましい。複数の研究結果は常に一致するとは限らず、メタアナリシスは複数の研究を総合評価してエビデンスを強化するために用いられる。

4) 方法論からみたPMSの現状と問題

PMSは薬剤疫学の方法論の上に展開すべきであるが、企業による使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験は制度による分類であり、方法論への考慮は少なかった。使用成績調査と特別調査はコホート研究に当たるが、観察研究の原則は十分に理解されず、PMSの臨床試験がもつ性格の理解は不足し、安全性研究に欠かせない症例対照研究の経験は少ないという現状にある。

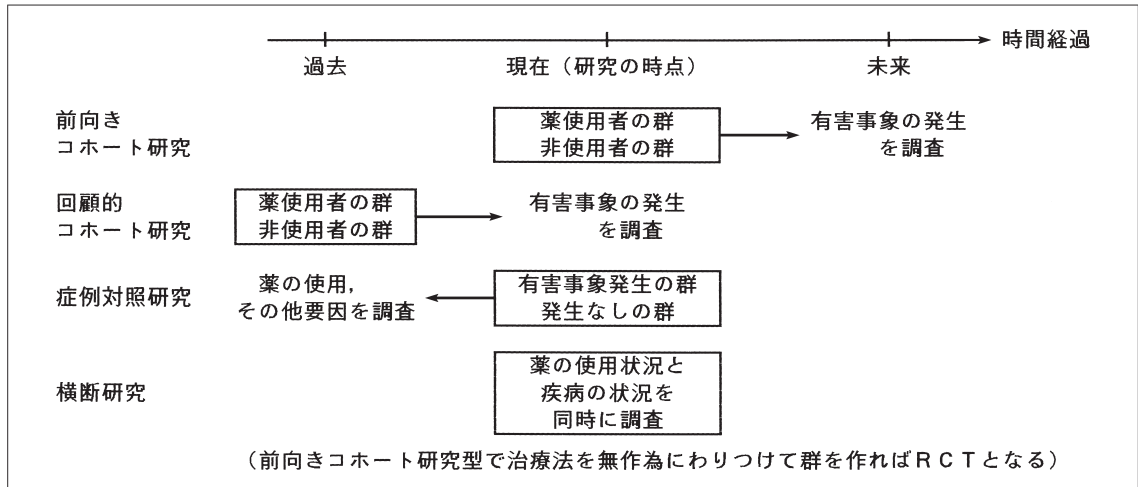
これらの問題と改善策は以下に続く各論で議論することとし、ここではまず市販後の研究課題を整理してどの課題にはどの方法を用いるべきかを総合的にまとめて図2に示した。

制度は必要であるが、企業には制度があるからではなく課題があるからPMSを行うのだという考えが求められる。また、各論1に述べたように、企業外の主体は企業による実施が難しい課題に対してPMSを行うべきである。現在のPMSガイドラインは行政による指導であるが、現状を改善するためには、すべてのPMSに共通な科学的ガイドラインが求められる。

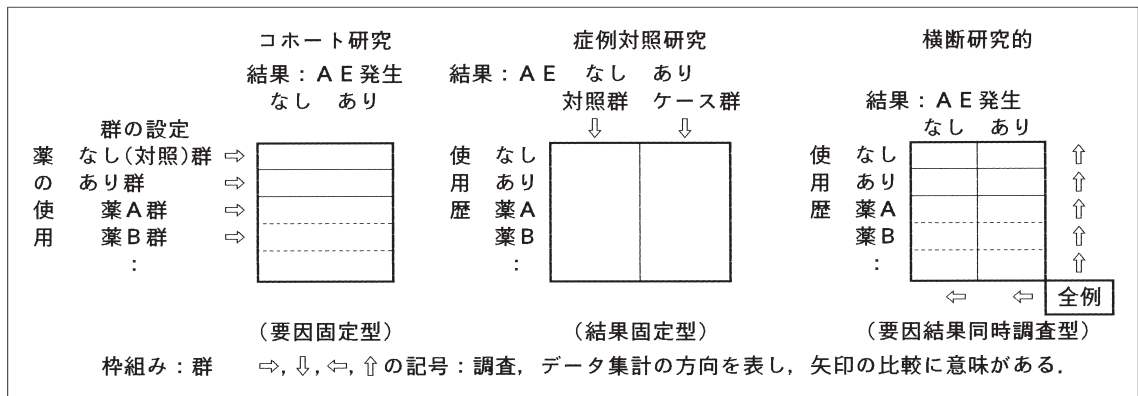
5) 提言：PMSに薬剤疫学の方法論を活用するために

・図2の科学的原則に各論12の倫理の原則を加え、企業によるPMSと企業外のPMSに共通する「PMSのガイドライン」を各界の協力によって作成することを提言する。

現実問題への図2の適用は今では難しいかもしれないが、ガイドラインではなるべく現状に妥協せず、少しずつ理想に近づけていく努力が必要であろう。



付図 1 観察研究, 分析疫学研究の型と時間の関係



付図 2 分析疫学の方法

各論 5 への付録. 薬剤疫学の方法論の活用:

本文の説明を若干補足する

<傾向分析: 集団単位のデータを利用する方法について>

- 薬の使用量, 生産量: 重量 (kg, トン), 処方数 (Rx) などの単位で得られる. 重量のデータは 1 日用量によって何日分という使用量に変換でき, 1 日用量としては WHO が薬剤別に標準的に定めて管理する DDD (defined daily dose) を用いることもできる.
- AE, ADR の発生: 所定期間における発生件数, または発生率で記述する.
- 件数: 国, 地域, 病院など, 集団の範囲と期間を

定めた件数で表す.

発生率: 何人中の何人に発生したかという発生率 (% , または千人, 1 万人当たりの件数), または, 何日分 (何月分, 何年分など) という使用量当たりの件数で表す.

データは自発報告数, 国, 地域の死亡統計, 疾病統計などからとり, 件数または発生率とする.

<分析疫学に属する観察研究とその分類>

- 本文では前向き, 後ろ向きのコホート研究, 症例対照研究, 横断研究の 4 通りに分類した.
- 付図 1: 群の作り方と調査の時間的関係によって 4 通りの方法の特徴を示す.

付図2：コホート研究，症例対照研究，横断研究の群と調査，データ集計の方向の関係を示す。矢印に従って群別に集計した結果を群の間で比較し，薬とAEの関連性を推論する。

＜コホート研究：群別に結果を追跡するので follow-up study, incidence study ともいう＞

- 群の大きさ，サイズ：群の構成人数，または総観察期間（各対象を追跡した期間の総計）。
- 総観察期間：何人年，何人月，何人日など，人×時間を単位として表す。
- AEの頻度：研究期間で何人中何人という発生率（％，または千人，1万人当たりの件数），または，件数を総観察期間で割り，単位期間（人年など人×時間）当たりの発生率で表す。
％などの発生率は「累積発生率」(cumulative incidence rate)，人×時間当たりの件数は単に「発生率」(incidence rate) ということがあり，発生速度の意味もある。
- リスクの定量的表現：発生率を群別に求め，2群の発生率を比，差などの形で比較して表す。
相対リスク (relative risk)：2群の発生率の比
非使用群を対照として使用群を割る：薬によりリスクが何倍，何分の1になるかを表す。使用群をA薬，B薬，・・・，または用量別に分け，それぞれの相対リスクを出してもよい。対照は非使用とは限らず，標準薬や低用量を対照として相対リスクを出してもよい。
リスク差 (risk difference)：2群の発生率の差。
超過リスク (excess risk) ともいう。
(使用群－非使用群の発生率の差)/使用群の発生率：寄与分画 (attributable fraction)

＜症例対照研究：ケース・コントロール研究，患者対照研究ともいう＞

- AE発生の有無という結果を固定して群とするので，発生率は求められないが，稀なAEの研究では，オッズ比という指標によって相対リスクを近似的に推定でき，コホート研究の結果とも比較できる。
- 病院の中でケースと対照を選択すれば病院ベース (hospital-based)，地域集団から選択すれば地域集団ベース (population-based) の症例対照研究となる。

＜集団の中で行う症例対照研究（新しい方法）＞

- 1つの集団を追跡する中から対照を抽出する方法であり，コホート研究的な側面を併せ持つ。
- nested case control study (コホート内症例対照研究)：ケースの発生時点で事象が発生していない (at risk) 対象から時点を一致させて対照を選ぶ。
- case-cohort study (ケース・コホート研究)：集団の中であらかじめ決めた部分集団から対照を抽出する方法。

＜横断研究：1つの時点，1つの集団で関心をもつ変数間の関連を調べる研究方法＞

- 付図2では，事象発生と薬の使用を同時に調査する場合を（要因結果同時調査型）とした。
- 縦に薬の使用状況，横に人口統計の変数や疾患に関する変数をとれば，対象を薬の種類，用量，投与期間などで分けて記述する横断研究となるが，これは使用実態研究 (DU) である。

＜デザインの特徴，選択＞

- 稀にしか使わない薬の全使用者を使用者群とするコホート研究は，希使用薬の研究に適する。
- 稀に発生するAEのすべてをケース群とする症例対照研究は，稀なAEの研究に適する。
- 横断研究は記述的，探索的な研究に用いられる。

各論6. 自発報告の問題

一医師による症例報告はサリドマイド事件の発端となり，自発報告による安全性の監視制度が発足した。安全性の監視はPMSの出発点である。自発報告の収集，評価に加えて対応策が肝要であるが，日本の報告数は多いとはいえ，ここではまず自発報告の問題をとりあげる。

報告には，医師，薬剤師等による自発的報告 (spontaneous reporting) と，試験，調査などに関係した依頼による報告とがあるが，以下ではそれらを合わせて「自発報告」とし，医療機関から企業への報告を企業報告，行政への直接報告を直接報告として区別する（付録を参照）。

1) 必要性，重要性和限界

発生率が1/1,000以下の副作用 (ADR) には重篤なものがあり，市販前には発見されない場合が

多い。自発報告は低頻度の未知 ADR を見逃さないために不可欠である。重篤 ADR の発見が遅れると、多くの人命が失われて社会問題となり、製品寿命にかかわる場合があるので、自発報告による安全性の監視は PMS の最重要課題である。自発報告は、既知 ADR の発生状況およびその変化を把握するためにも必要であるが、以下ではおもに未知 ADR を発見する問題を考える。

Rechallenge test がある場合などを除いて使用薬との因果関係を症例ごとに明らかにすることは難しく、観察研究による統計的な推論を待たなくてはならない場合が多い。個々の報告が「ADR の疑い」とどまることは、自発報告の限界であるが、安全性の緊急問題では、症例ごとに因果関係を判定する必要がある。一方、観察研究では、有害事象 (AE) としての報告に基づき、因果関係を各論 7 のように分析する必要がある。

自発報告が集積されても、薬が投与された対象の数が把握されなければ ADR/AE の発生率を求めることは不可能であり、各論 8 のコホート研究を必要とする。ただし、生産量、出荷量などから使用者数を割り出すことができれば、記述疫学的な推定は可能である (各論 5 を参照)。

2) 現状の問題と改善の方向

付録には、日本の報告数の推移、および人口 100 万人当たりの報告数を用いて米英仏の諸国と比較した結果を示した。日本の報告数の 1995 年以降の増加傾向は、GPMS の実施、医薬品等安全性情報報告制度への切り替えなどによると思われるが、最近では横這いとなっている。諸国のデータには国情の違いがあって単純な比較は難しく、やや古い 1995 年のデータではあるが、日本の報告数は少ないようである。

報告数が少ないという問題 (under reporting) は諸国に共通しており、その要因の調査結果を付録に例示した。解決が難しい法的問題などが含まれるが、各論 4 で問題とした医療従事者の理解がないと報告数は増えないであろう。医療従事者から何を報告すればよいのかという疑問が提起される場合があるが、啓蒙活動の中で説明して理解を求めることが大切である。薬によるかもしれない、

重篤、見たことがない、普通ではない、などの場合は報告すべきであろう。報告数の多い施設を適正使用協力施設として表示することも、1 つの方法であろう。

因果関係の判定では、患者情報、事象の時間的推移、診断、薬の使用タイミング (併用を含む) などについて、評価に当たる第三者にわかるデータが必要であり、数だけではなく質のよい報告が求められる。問合せには時間がかかり、対応が遅れる場合がある。企業報告でも直接報告でも、調査に用いる症例報告書に含める内容の標準化を進め、製品に特有の注目すべき重点副作用については、独自の項目を追加する形が望ましい。

問合せ、評価には専門知識を必要とし、報告数が増えれば負荷も増えるので、重要問題に労力を集中するシステム化が必要である。重要度のランクは、未知、重篤性などによって決まり、CIOMSV が提言する追跡調査の基準⁹⁾は、効率化のために有効と考えられる。

報告が集積されれば因果関係が問題となるが、集まったすべての報告を利用して判断すべきである。将来的には、企業報告、直接報告、さらには WHO に集まる海外データの相互連携システムが理想であり、各論 7 で述べるように、理想に近づける研究は世界で始まっている。

医療記録、死亡登録などと処方データとのレコードリンクがとれれば、低頻度で重篤な ADR の検出が考えられる。これはデータベースの整備によって可能となる方法であり、各論 9 でさらに議論するが、ごく低頻度の ADR/AE については自発報告がいつまでも必要と考えられ、将来の安全性の監視は、付録に示す諸方法をミックスする姿になると考えられる。

3) 提言：安全性の問題は増えており、次のように自発報告を充実させることを提案する。

- ① 2002 年の薬事法改正により、自発報告が医療従事者の職業的義務となったこと (第 77 条の 4 の 2 第 2 項) を関係者に徹底し、このことがよく理解されるように意識改革と啓蒙を進める。
- ② 直接報告と企業報告の様式と書き方は、できるだけ共通になるように標準化して簡便化を図

り、何をどのように報告すべきかを医療従事者および企業の関係者によく教育し、重篤症例と未知副作用の報告がとくに重要であることを強調する。

- ③ 直接報告の主な報告者は医師、歯科医師、薬剤師となっているが、看護師に協力を求めることも検討する⁶⁾。
- ④ 企業報告は行政に提出されるが直接報告は企業に転送されない現状を改め、相互に連携する形を検討する。すべての報告が集まる行政またはその周辺組織を中心とし、WHO との情報交換、各論7のシグナル検出を含む総合的な仕組みを構築できるように将来構想を立てる。ただし、個人情報保護などの処置は必要になる。
- ⑤ 市販直後調査の半年の期間は短すぎ、企業だけに報告強化を求めるのではなく、①を踏まえて直接報告を増やす対策を平行させ、この制度の内容と強化期間を見直す。

各論6への付録。自発報告の問題：用語の定義、関連データ

＜自発報告に関する定義＞

- ・ADR、AEの症例報告は下記に大別されるが、本文では下記のすべてを「自発報告」とした。医薬品等安全性情報報告制度による医療機関から行政への報告：「直接報告」

副作用・感染症報告制度による医療機関から企業への報告：「企業報告」

- ・症例報告には、自発的報告とそうではない報告があるが、本文ではいずれも「自発報告」とした。自発的報告：医師、薬剤師等による自発的な報告 (spontaneous reporting)。自発的ではない報告：試験、調査、その他で依頼された報告 (solicited reporting)。(自発的報告は“unsolicited”な報告ということになる)
- ・ICH/E2「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告 (PSUR) について」に記載されていた定義 (step 3で削除されたが) 自発報告または自発通告：1つ以上の医薬品が投与された患者における医薬品による副作用を記載したもので、会社、行政、あるいはその他の機関が依頼したものではなく、かつ調査研究あるいは何らかの組織化されたデータ収集方法から導かれたものでない報告。以上より、本文の「自発報告」とは、付表1のすべてを含むものである。

＜何を報告するのか＞

- ・企業に対する規定 薬事法：「既知で軽微なもの」を除き、何らかの方法で行政に報告する義務がある。重篤症例、未知で軽微でない症例：副作用感染症症例報告 (15日以内)

付表1 本提言における「自発報告」の構成

自発報告	企業報告	spontaneous, unsolicited
		solicited
	直接報告	spontaneous, unsolicited
		solicited

付表2 最近数年の国内報告数

年度	企業報告	直接報告	合計
1995	14,288	1,859	16,147
1997	17,504	3,723	21,227
1999	20,031	5,502	25,533
2000	22,326	5,297	27,623
2001	22,451	4,094	26,545

付表3 報告数の国際比較 (1995)

	企業報告		直接報告		合計	
	総数	百万人当り	総数	百万人当り	総数	百万人当り
日本	14,288	117	1,859	15	16,147	132
英国	2,300	39	15,500	265	17,800	304
仏国	14,000	239	13,670	233	27,670	472
米国	120,000	447	30,000	112	150,000	558

付表 4 報告(率)に影響する因子 (FDA への報告に関する調査)

重症度, 重篤度, どんな患者か, 法的な問題, 以前に見た反応, 普通ではない反応, 医師の年齢, 専門, 経験, 累積処方数, 規制を知っているか, 宗教, 市販後年数 (Weber curve), メディア, 公知度, 地域の規則, 地域的健康度
--

出典: Stephens MDB. Introduction. In: Stephens, editor. *Detection of New Adverse Drug Reaction. 4th ed.* Macmillan Reference LTD, 1999.

付表 5 発現頻度と発見の可能性

方法\発現頻度	1/10000 以下	1/1000~1/10000	1/100~1/1000	1/100 以上
自発報告 (国際モニタリングを含む)	+	+	+	+
大規模レコードリンケージ	-	+	+	+
PEM	-	±	+	+
コホート研究	-	±	+	+
臨床試験 (市販前)	-	-	±	+

+ : 可能, - : 不可能, ± : 難しい Meyboom et al.による表を改変。
Meyboom RH, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997 ; 16 : 355-65.

未知・軽微な症例: 副作用感染症症例報告 (30 日以内)

既知・中等度の症例: 上記とともに安全性定期報告 (PSUR) に含める。

市販直後調査: 市販直後の積極的な情報収集を促すものである。

以上のまとめ: 企業報告は, 重篤か否か, 未知か既知か, 市販直後か否かでメリハリがつけられている。

- 医薬品等安全性情報報告制度 (直接報告) における「報告をお願いしたい情報」

医薬品 (大衆薬を含む) や医療用具の使用の結果見られた, 副作用, 不具合および感染症の情報であり, 医薬品などとの関連が明確でないものを含めすべての情報 (良く知られている軽微なものを除く) が報告の対象とされている。

- 薬事法上の記載 (第 77 条の 4 の 2 第 2 項より):
……医師, 歯科医師, 薬剤師その他の医薬関係者は, 当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病, 障害, 死亡の発生……に関する事項を知った場合において, 保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは, その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

- 直接報告を増やす方策の 1 つとして, 直接報告も企業報告と同様に, 重篤な症例と未知副作用の報告がとくに重要であることを強調すべきであろう。

各論 7. シグナル検出と仮説の強化・検証 (シグナル検出と症例対照研究の問題)

重篤な ADR を疑う症例報告が続き, 薬の使用との時間的關係が明確, かつ他の原因を考えにくい症例が多ければ, 薬との因果關係が疑われる。旧来, 症例ごとの判定を集積して緊急安全性情報など行政上のアクションがとられてきたが, 近年, 自発報告の中から優先的に検討すべき重要な ADR (の疑い) を, 統計的に選び出すシグナル検出法の研究が世界で進んでいる⁴⁾。

WHO Uppsala Monitoring Center (UMC) は, シグナルを「それまでに知られていなかったか不完全にしか証拠づけられていなかった AE と薬との因果關係の可能性に関する情報」と定義している。

1) 必要性和重要性

サリドマイド事件などの歴史が示すように, 個々の医師による注意深い観察もシグナル検出に

なりうる。病院、企業、行政が組織的に行う努力は安全性の監視に不可欠であり、これからの時代では、データマイニングと呼ばれる統計的なシグナル検出法が重要な手段になろう。

シグナルは、因果関係がありうるという仮説の情報であり、実は因果関係はないかもしれない。シグナル検出に続いて仮説を強化・検証し、薬によるリスクを定量化してどのような対象でリスクが高いのかを明らかにする研究は、適正使用を確立するために重要であり、観察研究が必要となる。ADR (の疑い) の頻度が低ければ、とくに症例対照研究が有効な手段と考えられる。

2) 現状と問題

日本では、シグナル検出の方法は未発達であり、症例対照研究を中心とする観察研究による検証もほとんど行われていない。欧米では、1990年代に蓄積された大量の自発報告データを用い、シグナルの検出に統計的な方法を適用する試みが始まり、英国 MCA の PRR (proportional reporting ratio)、米国 FDA の Signal Score、UMC の IC (information component) などのシグナル指標が実用に移されている。すなわち、英国 MCA は企業との間で、UMC は外部のレビュー担当者との間で、シグナル指標を日常的なコミュニケーションに使用しはじめている。規模が大きい製薬企業には、自ら保有する自発報告データによってシグナル検出を試みる動きはあるが、現在この方法に最大の関心をもつのは行政である。因果関係を考えるべきかどうかを表すシグナル指標は、行政と企業に共通する指標になりつつある。一方、日本の行政には、現時点でこの種の方法によるシグナル指標を実用化しようとする動きはみられない。

UMC は、特定薬の特定 ADR についてのシグナル指標を有料で企業に提供するサービスを実施しており、米国では、FDA から得たデータを整理し、シグナル指標値を付加して情報提供する企業が出現している。日本では、厚労省が医薬品機構を通じて website に公開している自発報告のデータに上記の方法を適用し、結果を冊子として提供する事業を日本医薬品安全性研究ユニットが始めようとしている。

ライ症候群の問題のように、欧米ではシグナル検出に続いて症例対照研究が行われている。各論 9 の付録に例示するような観察研究は数多く行われているが、日本での実施は、浅木らが出血性消化管潰瘍の発生と NSAIDs の関連について行った研究⁷⁾などごく少数にとどまる。欧米の症例対照研究は、研究者主導型で実施される場合が多く、日本でも各論 1 と各論 4 のように研究を実施できる環境を整え、医療側が安全性の監視に関心をもつことが望ましい。

欧米にはデータベースを利用する安全性研究が多く、「日本ではデータベースが未整備なので症例対照研究を実施できない」という見方があるが、各論 9 に述べるようにデータベースは完全ではなく、データベースは常に欠点を補いつつ使われている。最近では、日本でも Okaishi らによる ACE 阻害薬と老人性肺炎に関する研究⁸⁾、Ohyama らによる Ca 拮抗薬と心筋梗塞に関する研究⁹⁾など、病院の電子化データを利用する研究が始まっており、今後このような実施が増えることが期待される。病院ベースの研究では診療科間の、地域ベースの研究では住民の協力がなく円滑な実施は難しく、このような研究への医療側のみならず社会的、国民的な理解が必要となる。

3) 今後の方向

今までの安全性に関する観察研究では、「何故その問題を取りあげたか？」という理由が必ずしも明確といえない場合があったが、シグナル検出の統計的な方法が実用化されると、仮説の強化・検証、リスクの定量化に向かう研究の筋道は明確になり、計画は適切になろう。行政・企業・研究者の間のコミュニケーションにおいて、シグナル指標を共通利用すれば、安全性の監視体制は今とは違う形に発展し、透明性は上がり、社会的な要求にもよく応えられるであろう。情報公開の内容、対象の範囲、方法なども今後の課題であろう。

4) 提言：安全性の監視を充実させるため、各論 6 の①～⑤とともに次のように要望する。

① 行政が統計的なシグナル検出の重要性を理解してシグナル指標の採用を検討し、実用化の研

究を主催，または支援，助成する。

- ② 仮説を強化・検証する観察研究，とくに症例対照研究を発展させる。そのため各論 1 の ③(公的組織が企業外 PMS の研究課題を選定し，組織化する機能) にこの種の安全性研究を含める。
- ③ 各論 4 の ③④ (教育，卒後研修・実習の内容) にシグナル検出と症例対照研究を含める。

各論 8. コホート研究の問題

使用成績調査は，使用実態下で作為的な症例の抽出を避けて行う追跡調査とされており，比較群はないがコホート研究であると考えられる。特殊な対象での同様な調査が特別調査であるなら，これもコホート研究である。そのような意識はなかったかもしれないが，コホート研究は仮説を強化・検証する有力な手段であり，今後も科学的，合目的的に実施していく必要がある。

1) 必要性

日本の臨床試験の進行速度は，さまざまな促進・改善策にもかかわらず欧米より遅い。そのため国際開発が進み，海外データとのブリッジングを利用した開発が増えると，日本人の症例数は少なくてすむことになる。市販後に症例の追加が必要となり，海外の臨床試験の結果が同様の背景をもつ国内の集団にもあてはまることの確認がコホート研究の課題となる場合もあるから，企業は市販前と市販後を一貫した考えで全体の計画を立て，PMS ではコホート研究を実施する必要がある。

開発の臨床試験では，小児，高齢者，合併症等の特殊背景をもつ患者は除外されることが多く，併用療法での有効性・安全性情報も十分には得られない。このような情報を得るためには，適切に計画したコホート研究が有効に用いられる。また，市販後早期に薬の使用実態を把握し，そこから課題を見出して適正使用情報に結びつけることは，企業のみならず医療従事者にとっても大切な責務であるから，目的にふさわしい内容でコホート研究を実施する必要がある。

未知・重篤 ADR の検出には，自発報告の拡大充

実が望まれるが，既知を含む ADR/AE の発生率を求めるためには，コホート研究を用いて投与対象の数を把握する必要がある。

2) 現状の問題

英国で，SAMM ガイドライン (Guidelines for company-sponsored safety assessment of marketed medicines) が策定される際には，薬の使用者を登録して追跡するコホート研究の種々の問題が議論された。議論の背景には，比較群なしの臨床試験との混同と，観察研究の性格，目的，方法への理解不足があると考えられる。英国での指摘は付録に引用したが，次のような問題を含んでおり，日本の状況にも当てはまる点があると思われる。

- 比較群を含む研究は少ないが，有害事象と薬の因果関係を検証するためには比較が必須であり，不特定の ADR/AE の発生率を把握する研究でも比較は望ましい。どの ADR/AE がどの薬に多いか少ないか，という発生率プロファイルの比較は，因果関係の検討材料になり，薬物治療を選択するための適正使用情報としても役に立つ。
- 研究のために薬を使う (処方する) と，治療への介入となる。使用実態下の研究としては，「処方後の登録」を徹底して介入を避け，除外は禁忌に限って選択・除外基準は避けるべきである。使用成績調査の連続登録方式等は選択バイアスへの配慮であるが，想定どおりに実施されているか，適切に実施されればバイアスは排除できるか，などの実状を調べる必要があろう。
- 企業が行うコホート研究の結果は滅多に公表されず，公表されたとしても遅い。積極的に学会誌等に発表し，各方面からの批判を受けることもないので，研究方法の改善も進まない。

使用成績調査，特別調査の調査表のクリーニングと再審査の準備には，膨大な時間と労力を要している。さらに，内容が総花的に過ぎ，存在意義がぼやけているという問題は公表されない原因につながると考えられる。目的に対する方法という原点に帰り，いかにあるべきかを改めて検討すべ

き時期にきていると思われる。

3) 改善の方向

企業が一律 3,000 例の使用成績調査を実施する義務はなくなったが、適切なコホート研究の必要性はなくなったわけではない。企業は、制度によって行うのではなく、研究課題によってはコホート研究の方法を選択し、実施しなければならない。当面は企業による実施が主となろうが、企業外の実施も考えられ、いずれにしても上記に指摘される現状の問題には注意すべきであろう。

介入と選択バイアスの問題については、回顧的な実施(各論 5)が解決策の 1 つであり、それを可能とするためには各論 9 のようなデータベースが 1 日も早く整備されることが望ましい。前向き研究では、処方後の対象選択を原則とすべきであり、PEM の方法が参考となる。

結果を公表、公開すべきことはコホート研究だけの問題ではないが、各分野でデータが蓄積され、誰でも利用できるように整備されれば適正使用の参考になる。使用成績調査については、すでに 800 以上の薬、700 万人を超える症例数が蓄積されており、RAD-AR 協議会がいくつかの降圧薬の使用成績調査のデータを集積した研究によると、適正使用の参考となる有用な情報が得られる可能性がみられるとのことである。今後、他の薬効群でも同様の手法が通用することを確認するとともに、再審査終了後のデータが逐次利用できるようなデータベース化が望まれる。

公表、公開が原則になると、研究の質が問われて質の向上につながるし、分野ごとの標準化も進むであろう。結果が公開されれば、その後の研究の“historical control”としての利用が考えられ、比較群のない研究にとっても有用になろう。

4) 提言：コホート研究を PMS の有力な手段とするために。

使用成績調査、特別調査は制度上の用語で国際的には通用しない。各論 5 では方法論の用語として「コホート研究」を用い、次のように PMS の有力な手段として発展を図ることを提言する。

① コホート研究では、介入と選択バイアスを避け、可能なら比較群をおくことを指針とする。

② 使用実態から他薬の使用者を抽出し、比較群とする研究を企業が計画する際には、第三者との委受託などによってバイアスを避ける仕組みを設定する。

各論 8 への付録。コホート研究の問題：SAMM ガイドライン策定前後の議論

英国では、企業による PMS のための PMS ガイドラインが 1988 年に制定された¹⁰⁾が、その後の状況について種々の問題が指摘され、議論を積み重ねた改訂版として、SAMM ガイドラインが 1994 年に策定された¹¹⁾。1999 年には EU の EMEA によって Pharmacovigilance Guideline が作られた¹²⁾が、その中の承認後安全性研究に関する章には、SAMM ガイドラインがそのまま組み込まれている。1988 年の PMS ガイドラインでは英国の CSM, ABPI, RCGP, BMA の 4 者が、1994 年の SAMM ガイドラインではさらに MCA が加わった 5 者が作成に協力している。

CSM：Committee on Safety of Medicines (医薬品安全性委員会)

ABPI：Association of British Pharmaceutical Industry (英国製薬工業協会)

RCGP：Royal College of General Practitioners (王立一般医師協会)

BMA：British Medical Association (英国医師会)

MCA：Medicines Control Agency (医薬品庁)

EMA：European Agency for Evaluation of Medical Products (欧州医薬品審査局)

PMS ガイドラインと SAMM ガイドラインの間の 1992 年には、MCA と CSM に所属する研究者が PMS の実情を調べたレビュー¹³⁾を公表しており、その前後に公表されたいくつかの PMS の研究報告にも同様の問題指摘が引用されている。付表 6 はその一例であり、原著者が SAMM ガイドラインを引用してまとめた問題点の表である。

以下にはコホート研究とコホート研究らしき研究を例示するが、PMS は滅多に公表されないと指摘されながらも、かなりの数の研究結果は公表されている。() 内はスポンサー企業名である。

<コホート研究の例>

① Strom BL, et al. フィラデルフィア近郊 35 病院での回顧的研究(Syntex). Parenteral ketorolac

付表 6 コホート研究に関する問題指摘

Main criticisms	Safety assessment of marketed medicines recommendations
Prospective identification of patients for inclusion in the study	Patients to be enrolled prospectively, but this must not influence the decision to prescribe, that is : Drug to be prescribed in usual manner Drugs must be prescribed solely for the normal clinical indication Patients must be true candidates for the medicine being evaluated
Lack of comparator group makes it difficult to assess causal relation between drug and event	Include appropriate comparator group (s) (with the same disease/indication, receiving the usual care)
Slow recruitment results in inadequate study population and delay in identifying any hazards	Adherence to a clearly defined study plan so that recruitment is not drawn out, for example : Minimal selection criteria, so that study population is representative of the general population of users Exclusion criteria limited to contraindications specified in the data sheet/summary of product characteristics
Results of postmarketing surveillance studies are seldom published	All suspected adverse reactions to be reported in the usual way Serious adverse reactions to be reported to the MCA within 15 days Provision of brief progress report to the MCA every 6 months Final report to MCA within 3-6 months of completing follow up Study results to be submitted for publication Other guidelines for good practice : Studies should not be conducted for promotional purposes Highest standards of professional conduct and confidentiality must be maintained

Ayres JG, et al. Postmarketing surveillance study of a non-chlorofluorocarbon inhaler according to the safety assessment of marketed medicines guidelines. *BMJ* 1998 ; 317 : 926-30. から引用。(SAMM ガイドラインの指摘を要約している)

and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A PMS study. *JAMA* 1996 ; 275 : 376-382.

Ketorolac (KR) は米国で 1990 年 3 月に上市された (非経口 NSAIDs (筋注, 静注) では初めて) が, GIB, 術中出血の死亡例が出て独仏で販売中止されたことから, GIB, 術中出血に焦点をしばった研究が行われた. KR が使われ, 研究に同意し, データがとれる 35 病院の入院例で 1991~1993 年に実施された. 調査は訓練された看護師が手作業で行い, 所定様式で計算機に入力, チェックした. KR の全使用例の全コースを採用し, 病院, 医療等をマッチした麻酔薬のみ使用例を対照とした.

KR 群 : 9,900 例 (83.4% は麻酔併用) の 10,272 コース, 対照群 : 10,247 例の 10,247 コース

結果 : KR/対照のオッズ比 OR (95%CI) : GIB で 1.30 (1.11~1.52), 術中出血で 1.02 (0.95~1.10) など.

・研究方法 : 回顧的コホート研究. 介入はないが, KR 使用例, 麻酔薬のみ使用例には偏りがあるのではないかと考えられる.

② Ayres JG, et al. (3 M Health Care). PMS study of a non-chlorofluorocarbon inhaler according to the SAMM guidelines. *BMJ* 1998 ; 317 : 926-930.

Hydrofluoroalkane (HFA : salbutamol 与圧吸入剤) と, 旧型の chlorofluorocarbon inhaler (CFC) を比較した研究. 英国の 11,300 GP に招待状を送り, 応答のあった 1,223 GP のうち 1,096 GP が同意し, 646 GP が参加した. 6,614 例の患者が登録された (計画は 6,468 例). CFC 使用中の閉塞性気道疾患患者連続 6 例のうち, 最初 1 例は CFC, 続く 5 例は HFA に切り替える方法を用いている. 1995 年 5 月~1996 年 10 月に, HFA 5,402 例, CFC 1,212 例を 3 カ月追跡し, GP がカルテからデータ採取し, 呼吸器疾患による入院, 有害事象の発生, 中止などをロジ

スティック回帰で比較している。

- ・研究方法：切り替えは介入に当たり、非ランダムと比較臨床試験と見られる。HFAの優越性ならRCT, 実態下での比較ならコホート研究とすべきかと思われる。

③ Leufkens H, et al. (HMR・Janssen). A prospective follow-up study of 5669 users of lansoprazole in daily practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 887-897.

Lansoprazole (LA) はオランダで1993年末に許可され、1994～1995年に実施された研究。全オランダから595 GPと166 専門医が参加し、LAを処方した5,741例を登録した。評価可能は5,669例であった。平均120日追跡(平均服用日98日)し、処方医と薬局からデータを収集した。用量等の使用状況、処方理由の症状による有効性評価、有害事象発生率、プロフィールなどを調査している。

- ・研究方法：比較群なし、使用成績調査的なコホート研究と思われる。処方が先行した点が特徴。

各論9. データベース整備の問題

すでに蓄積された医療記録を利用すれば、PMSの観察研究を回顧的に実施することができ、欧米では地域や病院で整備されたデータベースを利用する研究が盛んに行われている。

1) 必要性和利用性

前向き研究では、対象を追跡し、データを収集する期間を必要とするが、すでに蓄積されたデータを利用する回顧的研究では、追跡は必要ない。医療の記録が研究用のデータベースに整備されており、病名等の入力に正確で質がよく、データの収集効率が高ければ、回顧的研究の期間は短縮され、安全性研究で答えを急ぐ場合にはとくに有効である。

薬の使用実態をよく反映するデータベースを使い、データの抽出に注意すれば、介入のない観察研究を実施できる。多くの患者、多くの地域住民を含んで規模が大きければ、有効性についても安全性についても精度の高い質のよい観察研究が可能となり、滅多に起こらない重篤 AE の症例対照研究にはとくに有利である。

2) 過去と現状の問題

1993年から1996年にかけてデータベースに関する厚生科学研究が行われたが、データベースの整備には結びつかず、残念な結果となった。その背景には、観察研究の実施経験は乏しく、データベースへのニーズも高くはない当時の状況があり、機は熟していなかったと考えられる。しかし、その後は少しずつ観察研究の実施が始まり、機は熟しつつあると思われる。

すなわち、病院情報システムの利用については、Okaiishi ら⁸⁾はACE阻害薬と老人性肺炎について、Ohyama ら⁹⁾はCa拮抗薬と心筋梗塞について症例対照研究を行い、本学会のワークショップ委員会は降圧薬と抗菌薬について使用実態研究¹⁰⁾を行っている。しかし、いずれも1施設の研究であって規模は小さく、症例対照研究のケースの数は少ない。地域でのデータ整備も進んでいない。

3) データベース整備の阻害要因

付録に例示するように、欧米では公的医療保証(Medicaid)、健康保険組織(HMO)、一般医の協力などを基礎として地域や病院の医療データがデータベース化され、PMSに貢献している。しかし、いずれにも作成上の苦労や欠点があり、理想的なデータベースは存在しない。作成上、またはできたうえでの問題を次に例示するが、日本でも同様であり、データベースは困難を克服して作成、維持し、欠点を承知したうえで欠点を補って利用する必要がある。

- ・病院情報システムでは複数病院の連携が望ましく、各病院におけるデータの内容やデータのもち方の標準化がまず必要である。複数の病院、一般医のデータ統合では、データの標準化、または統合での標準化に苦労するが、データが併合されれば実用性は高くなる。
- ・元々研究用ではなく、日常診療、支払い、保険業務などの効率化を目指す個別システムの統合に当たっては、データ様式、管理主体間の壁など、乗り越えなければならない問題が多い。
- ・診療と薬局のデータを統合するに当たり、個人情報保護の制限がある場合には、年齢、性、一般医などをキーとするレコードリンケージが試

みられるが、完璧を期すことは難しい。

- ・情報システムの統合には、単一システムでの IT 利用技術を超える飛躍が必要である。
- ・データベースの構成員と住民集団全体との間には、多かれ少なかれ偏りが存在する。
- ・保険病名などすべてのデータが正確とは限らず、適切な研究とするためには、カルテなどの一次データを調査し、データを確認したり、補ったりする作業を必要とする場合がある。
- ・病院データには重篤事象のデータは含まれるが、症状は含まれない場合が多い。
- ・保険契約者は保険に出たり入ったりするから、データベースの構成員は変化する。追跡不能も発生するから、国、地域の死亡・疾患登録とリンクするなどの努力を必要とする場合がある。

これらはデータベース整備の阻害要因になりうるが、関係する組織、機関がデータベース整備の重要性を共通に認識して協力し、解決に向けて努力すべきであろう。欠点の改良は永遠の課題であり、付録に挙げた GPRD は VAMP として 1987 年に創成され、その後数次の大幅改訂を経て現状の GPRD に至っている。GPRD の維持、改良には行政組織 (MCA) が当たり、研究目的であれば一定の条件下に企業も利用でき、海外からの利用も受け付けている。

4) 今後の方向

日本の病院情報システムは急速に発展しており、複数の病院システムの統合は最も早く実現可能な方向と考えられる。地域のデータについては、医療情報システム開発センターの協力で国際医療センターと新宿区、千葉県立東金病院と山武地区、熊本大学と熊本市などで病院と地域診療所を電子カルテで結ぶ試みがなされており、地域のデータベースへの発展と PMS への利用が期待される。

薬の使用データを広く含むレセプトは、PMS のデータ源として貴重である。ここ数年でデータの電子化が進み、包括医療に関係して病名記載が正確になるとともに、PMS のデータベースとしての整備に向けた体制作りが望まれる。

- 5) 提言：データベースの整備に向けて医療現場のデータをデータベースに整備し、PMS の観察研究に利用する。
- ① 行政またはその周辺に主導母体を設置し、財政的裏付けを付して行政、医療機関、健康保険の保険者、学会、企業など各界が協力できる体制を作り、データベース化に当たる。
 - ② データベースの維持・改良には、公的資金を含めて非営利の中立的な組織が当たり、一定の条件下に企業を含む外部からの利用申込みを受け付けるように運営する。

各論 9 への付録。データベース整備の問題：欧米のデータベース、利用した研究の例

本文のとおり、欧米ではデータベースを利用した観察研究が盛んである。ここではデータベースの概要を付表 7 にまとめ、データベースを利用した研究を例示する。いずれも 2001 年にカナダのトロントで開催された第 17 回国際薬剤疫学会の演題であり、抄録集である *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2001; 10 suppl. 1 から引用した。データベース名、研究方法、演題番号、研究者名に続けて概要を記載した。企業が関係する研究では企業名も示した。

<データベースを利用した観察研究の例>(第 17 回国際薬剤疫学会の演題より)

- ① GPRD を用いた nested case control (nCC) study. ベーリンガー

42 (Lanes SF ら：ベーリンガー・インゲルハイム、米、スペイン)

呼吸器薬と喘息死の関連、高リスク者への投薬内容の問題をとりあげ、GPRD データを用いて行った nCC 研究である。10~79 歳で 2 年以上の喘息患者 96,258 人を、1994 年 1 月 1 日~1998 年 10 月、もしくは喘息死、もしくは癌診断まで追跡 (375,430 人年)し、喘息死のケース 1 に対して対照 20 を抽出し、1 年間の薬歴などを調査した。喘息死は 43 人、発生率は 12.5/100,000 人年であった。

多くの薬でリスクが上昇し、とくに short acting β agonist (β) の 13 回以上処方では、RR=52 であったが、吸入ステロイド 7 回以上処方では相対リスク RR=0.7 (0.2~2.8) で減少方向にあり、 β の月 1 回以上処方と吸入ステロイド常用者では RR=0.4 (0.2~1.0) に減少していた。

付表 7 観察研究に用いられている種々のデータベース

名称, 構成員数, 規模	含むデータ	特徴	開設年	文献引用, 公開
GPRD (General Practice Research Database : 英) 約 5000 万患者・年のデータ	人口統計, 疾患, 薬剤, 入退院, 症状経過, 処置	開業医からのデータ 現在 MCA が管理	1987 年, VAMP として 開設	文献引用 200 以上 一定条件下で公開
MEMO (The Medicine Monitoring Unit : 英) 約 500 万人のデータ	人口統計, 疾患, 薬剤, 入退院, 症状経過, 処置	Tayside の Dundee 大学中心にリンク		一定条件下で公開
PHARMO (オランダ) 50 万人以上のデータ	人口統計, 疾患, 薬剤, 入退院, 症状経過, 処置	Tiburg 地方の全ての 医療施設のリンク 個人情報保護に苦勞	1990 年開設 1987 年まで 週及可	文献引用 50 以上 一定条件下で公開
Health Database in Saskatchewan (カナダ) 住民 110 万人データ	人口統計, 疾患, 薬剤, 入退院, 症状経過, 処置	Saskatchewan 州の 全住民登録 移動は少ない	1962 年開設 癌は 1932 年 まで週及	一定条件下で公開
Kaiser Permanente HMO (米) 810 万人登録	疾患, 薬剤, 入退院, 処置, 検査等	カリフォルニア等 9 州 中間収入層 性年齢の偏りは小さい 高齢者は移動が少ない	1993 年開設	
GHC (Group Health Cooperative, HMO : 米) 約 60 万人登録	疾患, 薬剤, 入退院, 処置, 検査等	ウィスコンシン州 移動は少ない (15%/年)	1947 年開設	
HCHP (Harvard Community Health Plan, HMO : 米) 約 75 万人登録	疾患, 薬剤, 入退院, 処置, 検査等	マサチューセッツ等 7 州 州全体よりやや年齢 若く, 学歴低い	1984 年開設	
Medicad (米) 約 4120 万人のデータ	疾患, 薬剤, 入退院, 処置, 検査等	母子リンク 全米より, 子供, 女性, 非白人, 低所得者が多い	1965 年開設	

② GPRD を用いた nested case control study. オルガノンとシエーリング

180 (Nightingale AL, Farmer RDT ら : 英)

GPRD を用い, 虚血性脳卒中 (IS) と経口避妊薬 (OC) などのリスク因子の関係を調べた nCC 研究であり, 190 件のケースを同定している. 100,000 人年あたり発生率は, 15~19 歳女性での 0.15 から 44~49 歳での 11.01 に年齢と共に上昇し, 全体では 3.2 であった. nCC の結果でリスクを上げた因子 (オッズ比, OR) は, アルコール (8.5), 喫煙 (3.3), 高血圧 (4.6), 糖尿病 (4.7), 心疾患 (10.5), OC (2.3) などであった.

③ PHARMO を用いた nested case control study. 山之内

192 (Souverein PC ら : オランダ)

良性前立腺肥大 (BPH) の治療は手術から α 遮断

薬 (α) を中心とする薬物治療に変化しつつあるが, 虚血性心疾患 (IHD) のリスク上昇の危惧がある. PHARMO DB の 1992~1998 年で BPH 薬歴のある 4,414 人の男性を cohort とし, 220 人の IHD 入院ケースと 515 人の対照で nCC を行った結果, リスク上昇はなく安全と考えられた. OR は α で 1.0, finasteride で 0.3 (0.1~1.4).

④ GPRD による回顧的コホート研究 (nested case control 型でも分析). 山之内

169 (Farmer RDT ら : 英)

192 と同じ BPH と α 遮断薬の研究であるが, event は IHD ではなくうつ病である. GPRD から抽出した 754,047 人男性の 2,909,741 人年で 51,608 人のうつ病が発生 (抗うつ薬使用開始で検出). (finasteride : 6,336 人年, α : 16,629 人年, 症候性 BPH : 303,902 人年)

付表 8 比較に用いた群

前の A \ 追跡中の A	—	low	high
—	①	②	×
+	×	③	④

うつ病発生率比 (IRR) : BPH 有/無で 2.17 (2.12~2.22), α 使用有/無でリスク上昇なし。(BPH は QOL に影響する~うつの状態?)

nCC 解析の結果, BPH 既往 (OR=2.09) と GP 来院数はうつに影響していたが, α にはリスクの上昇を認めなかった。

⑤ Saskatchewan (117), Medicaid (245) を用いたコホート研究。ファイザー (117), 山之内 (245) 117 (Curkendall SM, Jones JK ら: 米), 245 (Hennesy S, Strom BL ら: 米)

ともに QT 延長, 不整脈, CV 死と向精神薬との関連を調べた研究 (117 は 6,371 人, 245 は Medicaid の 95,474 人) で, risperidone, thioridazine, clozapine (245 のみ), haloperidol の使用者をとりあげている。

117 は不整脈/ペースメーカー/抗不整脈薬使用/CV 死, 245 は心停止/不整脈の発生率を調査。

245 では 73,308 人年で 91 events を認め, 発生率は 1.2 件/1,000 人年であった。117 はポアソン回帰, 245 は時間依存変数を用いた Cox 回帰で分析し, haloperidol を対照として他の薬にリスク上昇を認めなかった。

⑥ PHARMO を用いた case control (CC) study.

162 (Movig KL ら: Utrecht, オランダ)

PHARMO を用い, 抗うつ薬の種類別に低 Na 血症のリスクを非使用者と比較した CC 研究であり, 低 Na 血症で入院したケースは 204 人, 地域での対照は 814 人である。RR は, serotonergic 抗うつ薬で 3.2 (1.4~7.4) (調整後 1.5 (0.5~4.2)), 利尿薬併用で 15.8 (1.5~162) で, SSRI 使用開始後 2 週間のリスクが高い。Non-serotonergic 抗うつ薬ではリスク上昇はない。

⑦ MEMO を使ったコホート研究。

116 (Donnan PT, MacDonald TM ら: Dundee)

Tayside の MEMO から抽出した CHF 患者 1,760 人で行った回顧的研究である。付表 8 の 4 群 ①~④ を 1993~1999 年追跡し, allopurinol (A) が CV event を減らすかどうかを解析している。Cox

回帰によるハザード比 RH は, ①/② で 2.04, ④/③ で 0.59 であった。

各論 10. 臨床試験の問題

新薬の開発で主役であった臨床試験は, PMS でも主としてランダム割り付けを伴う RCT の形で有効性研究に用いられ, ここでは RCT をおもにとりあげるが, 市販後の RCT は市販前と異なる性質をもつ場合が多い。

1) 必要性と重要性

薬を長期に使用したり, 他の薬剤と併用するときの有効性は市販前には証明されていない場合が多い。PMS における RCT は, 有効性の仮説を統計的に検証するために必要であり, その結果は適正使用のための参考情報として重要である。

2) 疫学的な性格

RCT における群間の比較可能性 (comparability), 内的妥当性はランダム割り付けによって満たされるが, PMS ではさらに検証結果を一般的な医療の現場に当てはめようという一般化可能性 (generalizability), いわゆる外的妥当性 (各論 5 を参照) をも考慮すべきである。そのため, 対象は病院や地域などの元の集団をよく代表するように選択することが大切である。

3) 長期大規模という特徴

降圧薬による循環器系合併症の予防効果を検証する研究を例にとると, 主要評価項目は市販前に用いた降圧効果という “surrogate endpoint” から, 合併症の発生という “true endpoint” に変わるため, PMS の RCT では市販前に比べてはるかに長い追跡期間を必要とする場合が多い。合併症の発生など AE の減少を期待すれば予防研究となるが, 多くの場合発生率は低いから多数例を必要とし, 長期大規模の特徴をもつことになる。例えば, 米国で行われた ALLHAT¹⁵⁾ は 33,357 人の対象を平均 4.9 年, WHI¹⁶⁾ は 16,608 人を平均 5.2 年追跡している。

市販前の RCT の対照薬は多くの場合 1 つであるが, 医療現場では多くの薬を相対比較したり, 癌や生活習慣病を予防, 治療する研究では, 薬を組み合わせる比較したい場合があり, 単一の企業

による実施は難しい。無治療やプラセボを含めれば群の数は増え、症例数は多くなって大規模化する。

長期大規模試験の計画は、なるべく簡素にして“simple large”の性格をもたせ、一般化可能性を強めるとともに実施可能性を確保することが大切である。一方、PMSのRCTのすべてが長期大規模ではなく、企業による効能追加のための試験など、市販前と同様のRCTも行われるが、一般化可能性への配慮は必要になろう。

4) 安全性評価との関係

安全性、とくに重篤なAEの研究では、観察研究が第1選択と考えられるが、RCTとの使い分けについてはさらに経験を積み重ねた合意が必要であろう。AEの減少を期待する1次予防または2次予防の有効性研究では、RCTの選択が考えられるが、減少を期待する仮説は確かとは限らず、研究方法の選択は難しい。RCTでは、期待に反する可能性を考えて中間解析を行い、その結果によって続行の可否、計画の変更などを検討することが大切である。

長期大規模試験では、有効性に関する主要な結果に関心が集まるが、主要評価項目とともに安全性のデータによく注意する必要がある。有効性の評価項目は試験ごとに違っても、安全性データは共通化できるので、今後は他の試験との比較や総合的な評価が可能となるように、AEのグレード評価などを標準化することが望ましい。

5) 研究の質およびデータの品質

長期大規模試験の質は、研究課題はPMSとして適切か、一般化可能性と比較可能性をもつか、“simple large”に計画しているか、計画に従って実施し、データはITT(intent-to-treat)の原則に沿って分析しているか、などによって評価される。

企業が行う効能追加の試験では、データの品質はGCPの理念に基づいて標準化した品質保証システムと、実施中の品質管理活動によって保証されており、データに対しては実施施設での査察が行われる。現状において企業外の試験にこのような標準はないが、承認申請との関係はなくても、計画と実施、データの収集と分析、などを管理す

る手順と記録文書を整備して運営すべきであろう。施設には研究のコーディネーターが必要であるが、配置すべき人材は不足している。

長期大規模試験でもGCPの理念には準拠すべきであるが、詳細なGCPの手続きは“simple large”の性質に適切ではなく、コストとのバランスを考えた品質保証の方法が必要である。

6) 日本の現状と改善の方向

日本の長期大規模試験は最近になって始まったところであり、経験に乏しいが、米国ではNIH、SWOG、英国ではMRCなどの公的機関や第三者組織が主体となって計画、実施の管理から結果の分析、評価、公表までの運営がなされている。長期予後のエビデンスは国民医療の向上に欠かせないが、日本人で脳・心血管系事故や生活習慣病の予防、癌の治療などで薬の有効性を評価するためには、日本でPMSの臨床試験を進展させることが必要である。

7) 提言：PMSが必要とする臨床試験を進展させるため、各論1で提言した①～④に加えて次の対策をとることを提言する。

- ① 試験の運営と、データ品質の確保などを担当する職種(臨床試験コーディネーター)を確立し、教育の充実と人材の育成、施設への配置と施設での経験の蓄積に努める。
- ② 長期大規模の試験では、計画、実施、管理、分析に“simple large”の考え方を徹底させる。とくにデータの品質保証と査察については、コストとのバランスに注意し、主要評価項目、ベースラインの重要な変数、重篤な有害事象などに関係する必須のデータに重点を置いた手続きの標準化が望ましい。

各論 11. メタアナリシスの問題

ひとつひとつの臨床研究では、統計的な精度や検出力が不十分であったり、研究間で結果が異なるなど、明確な結論が得られないことがある。メタアナリシスは、この状況において既存の研究結果を併合し、その時点で結論をまとめようとする分析の方法であり、適切に用いれば薬の適正使用を目標とするPMSで有効性、安全性のエビデン

スを確認する有効な手段になりうる。

1) 現状

メタアナリシスは、公衆衛生学的観点では医療の技術評価 (technology assessment)、臨床疫学的観点では個々の患者の診断治療における意志決定に利用されている。適切なエビデンスに基づいて患者の薬物療法を選択する考えは臨床疫学であり、最近では EBM と呼ばれているが、この考え方は適正使用に結びつく。主として有効性を評価する RCT に適用されてきたが、最近では安全性の評価や観察研究にも応用されている。たとえば、冠動脈疾患の 2 次予防研究として行われた RCT を併合し、Ca 拮抗薬ニフェジピンが用量依存的に死亡リスクを高めるという安全性の問題を提起した研究¹⁷⁾、経口避妊薬やホルモン補充療法と乳癌リスクの関連をとりあげ、多数の観察研究を併合解析した研究^{18,19)}などが挙げられるが、いずれも海外の例である。

2) 問題点と改善の方向

メタアナリシスを観察研究に適用する際には、
 ① 薬と有害事象の関連性、リスクの増減を表す概括的指標の推定に過度に期待してはいけない、
 ② 概括的指標の推定より研究間の比較や各種要因による結果の違いの分析に利用すべきである、
 ③ 分析対象とする研究の選択に研究の質を評価するスコアを用いるべきではない、
 などへの注意が必要であるが、これは介入研究の場合にも同様に当てはまり、メタアナリシスの事後的な性格に由来する問題と考えられる。

①②は、公表論文が与える解析結果を定型化された手順によって併合し、絶対の真実と考えてしまう危険性を言っている。すなわち、類似の結果を併合すれば併合結果に見当がつくのは当然で、むしろ研究による対象集団の地域的な違いや、サブ・グループによって結果がどう違うか、どこまで併合可能か、エビデンスとして不十分でさらに研究を必要とする部分はどこか、などに注目すべきことを指摘している。個々研究の方法と結果の等質性と異質性を吟味すれば、研究課題について単一の研究より深い洞察が得られ、将来の研究

企画に重要な示唆が与えられる。

メタアナリシスは、後ろ向きに既存の研究を利用するが、適正使用情報をしだいに充実しようとする PMS では、将来の研究方向を前向きに定める点の意義が大きい。公表論文の併合では、②の分析は不十分になりがちであるが、研究の実施者が生データを持ち寄れば、その後の研究方向を定めるうえで意義のある分析が可能となり、研究者の集団がメタアナリシスを間に挟みながらそれぞれの研究を進める姿が理想であろう。

③は研究を選択するときの選択バイアスに関係している。未公表の研究は入手できないという出版バイアスは常に指摘されており、質のよい研究だけを選択すると新たなバイアスを招くという③の評価バイアスの問題は、US Preventive Services Task Force²⁰⁾も指摘している。

結果が期待に反したり、結果が明確ではなく中途半端になった研究は公表されにくいという傾向があれば、出版バイアスの原因となるが、研究者と研究主宰者の良心にかかわるこの問題の解決は難しい。中途半端な結果を生む原因は、メタアナリシス以前に個々の研究の質の問題 (各論 5 と 10 を参照) にあり、症例数その他の計画の問題にさかのぼる。

出版バイアスの問題は、透明性が求められる安全性の研究でとくに重要である。メタアナリシスは、主として薬物療法の効果を明らかにする目的で行われてきたが、むしろ発生件数の少ない AE の研究で、安全性情報を評価する手段としてより多く用いられるべきである。安全性の評価に役立つさせるためには、各研究で AE などの安全性データを標準化すること、研究結果を広く公表すること、などが必要である。

③に関係して研究の質が問題なら、選択範囲を変えたときの併合結果の変化を調べる感度分析は考えられるが、これは後ろ向きである。研究者の集団が前向きに質のよい研究を実施し、標準化されたデータを持ち寄れば、選択バイアスに対しても抜本的な対策になる。

3) 展望

降圧薬、抗血小板薬などについては、海外でメ

タアナリシが行われ、日本でも薬の使い方に影響を与えたと思われるが、日本の研究はほとんど含まれていない。日本で海外の研究結果をどうみるかについて、薬の種類、用量などの使い方、代謝酵素の民族差などに違いがあれば注意すべきことは当然であるが、本来は日本のデータを含まない併合結果の日本への当てはめには無理があり、日本でも有意義な研究を数多く実施すべきことはメタアナリシ以前の問題である。

日本の研究が増えれば、海外のメタアナリシにも含まれるし、日本のデータにより、または海外データと合わせたデータによるメタアナリシを日本で行うことも可能になろう。前項2)の①～③の問題に注意したメタアナリシは、PMSでエビデンスを求める重要な手段になり、安全性研究にも適用すべきである。研究の併合は研究の質を向上させ、標準化を進める機会となるから、個々研究とメタアナリシとのフィードバックはPMSの発展に寄与するであろう。

各論 12. 倫理の問題

医学研究では患者など対象者の健康危害を避け、個人の尊厳と人権、およびプライバシーを守るべきであるという倫理の原則は、ヘルシンキ宣言に述べられ、ICH-GCPは薬に関する臨床試験での原則について述べている。

これは個人に関する原則であるが、適正使用の確立を目指すPMSには国民医療への還元という社会的な倫理性があり、PMSにおける倫理の問題は、社会に正しい情報を還元する側面と、個人を守る側面の接点にあると考えられる。すなわち、適正使用のために必要な研究課題をとりあげ、科学的に適切な研究方法を用いて計画、実施し、結果を公表または公開することは、個人において倫理の問題を考える前提となる。

1) 現状

2002年6月には、文科省と厚労省による「疫学研究に関する倫理指針」が施行され、臨床研究に関する専門委員会は「臨床研究に係わる倫理指針(仮称)」を検討中である。PMSでの原則は未確立であるが、各論5に従って、研究方法を疫学的な

観察研究と介入を伴う臨床試験に大別すると、臨床試験にはICH-GCP、あるいは臨床研究にかかわる倫理指針が適用可能と考えられる。一方、薬剤疫学を基礎とするPMSの観察研究に疫学研究に関する倫理指針を適用する際には、薬剤疫学、あるいはPMSの性格が問題となるので、以下で検討を加える。

2) 他の疫学研究と対比したPMSの性格

疫学研究に関する倫理指針の主たる対象と思われる前向きの地域コホート研究、疾患発症に関する症例対照研究の評価対象は、ライフスタイル、環境因子あるいは遺伝子といったリスク因子であり、多施設の病院情報を収集する臨床疫学研究の主な関心は、治療効果あるいは長期予後といった治療の有効性である。

これに対して、とくに医療用の市販薬を対象とする前向きの薬剤疫学研究、データベースを用いる薬剤疫学研究などのPMSについては、疫学研究に関する倫理指針は強く意識していないように思われる。PMSがとりあげるリスク因子は、行政の規制対象となる市販薬であり、上記のような一般的な疫学研究と比較して次のような特徴をもっている。

- ・リスク因子である市販薬は、行政の判断によって市場からの撤収が可能である。
- ・効果を期待する専門家、医師が意識的に処方し、投与することがリスク因子への曝露となる。
- ・リスク因子である市販薬は、日本では健康保険の枠内で投与されることが通常である。
- ・指針は、既存資料のみを利用する観察研究では必ずしも同意取得を要しないとしているが、「既存資料」という概念は、PMSではしばしば曖昧である。データベース中に存在するデータは当然既存であるが、前向きのPMSで日常診療の中で収集するデータ、調剤薬局による服薬管理の中で日常的に収集されるデータは、PMSがなくても存在するものであり、既存とする考えもあろう。
- ・薬事法の改正によって副作用等の報告は医療関係者の義務となった。

なお、倫理委員会による審査、および氏名、生年月日、性別、住所などの個人情報の保護については、一般の疫学研究と同様の注意が必要である。データベースでは連結不可能匿名化が望ましく、再調査がありうる研究では、中立的な人を連結者とする匿名化が適切と考えられる。

3) 提言：以上の観点から、PMS に関する倫理の原則を次のように定めることを提言する。

- ① 一般住民を対照群とする症例対照研究では、個人の同意を必要とするが、自発報告、シグナル検出など安全性を監視する活動および研究、前向きのコホート研究、データベースを用いる研究では個人の同意は不要とする。
- ② 倫理審査は必要とするが、類似のシステムで異なる薬をとりあげる研究では不要とする。
- ③ 前項①②について、疫学研究に関する倫理指針の見直しを要望するが、その際、癌のような疾患別システムのように適応除外とする、もしくは全体として整合性を失わないように記載を追加する、などの考慮が必要と考えられる。
- ④ 倫理の原則と各論5の科学的原則とを合わせて「PMSのガイドライン」を作成する。

あとがき

「PMSの今後のあり方」に関する提言の草案をホームページに掲載し、会員から数々の意見をいただいた。以上は修正を加えた検討結果であるが、意見には検討が不十分である、とりあげるべき問題が欠落している、などの批判が含まれていた。そこで、学会としての提言ではなく、「PMS検討会の報告書」の形をとって会員の意見の要旨とともに会誌に掲載し、さらに会員の討論を待つことになった。

一方、PMSの問題を薬剤疫学の対象として幅広く検討した意義は大きいとの意見があり、さらに討議を発展させるたたき台として意義があったと考えている。今後活かせる部分は活かし、検討が不十分、あるいは欠けていたテーマについては検討を継続すべきであろう。各論のうち、自発

報告を増やす対策、データベース実用化の具体策、倫理の問題などは検討を継続すべきであり、新しいテーマにはリスク・ベネフィット評価、薬剤経済性、リスク管理、それらに伴う意志決定の問題などが考えられる。今後はこれらのテーマを順次とりあげ、今回欠如していた患者、社会、消費者の視点を加えながら討議を深める必要があろう。

文 献

- 1) Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropranolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000 ; **343** : 1826-32.
- 2) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; **324** : 71-86.
- 3) Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure : overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; **335** : 827-38.
- 4) 久保田潔. 自発報告からのシグナル検出—英国MCA, 米国FDA, WHOの新しい方法. *薬剤疫学* 2001 ; **6** : 101-8.
- 5) Report of CIOMS Working Group V. *Current Challenges in Pharmacovigilance : Pragmatic Approaches*. Geneva : CIOMS, 2001 : 124.
- 6) Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 ; **11** : 647-50.
- 7) 浅木茂ら. 上部消化管出血性病変の発生要因に関するケースコントロール研究 : 非ステロイド性抗炎症剤との関連について. *医学と薬学* 1991 ; **26** : 865-74.
- 8) Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, et al. Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens* 1999 ; **12** : 778-83.
- 9) Ohyama Y, Funao K, Kawabe E, et al. Calcium channel blockers and myocardial infarction : a case -- control study in a Japanese hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 ; **11** : 487-92.
- 10) Joint Committee of ABPI, BMA, CSM, and RCGP. Guidelines on PMS. *BMJ* 1988 ; **296** : 399-400.
- 11) MCA, CSM, RCGP, BMA, ABPI. The SAMM Guidelines. Guidelines for company-sponsored safety assessment of marketed medicines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1994 ; **3** : 1-6.

- 12) EMEA. Notice to Marketing Authorisation Holders Pharmacovigilance Guidelines. London : 29 Jan 1999, CPMP/PhVWP/108/99 corr.
- 13) Waller PC, Wood SM, Langman MJ, Breckenridge AM, Rawlins MD. Review of company post-marketing surveillance studies. *BMJ* 1992 ; **304** : 1470-2.
- 14) 信友浩一, 北添康弘, 折井孝男ら. 医薬品適正使用評価の薬剤疫学研究 : 第1報一病院情報システムによる降圧薬・抗菌薬の長期臨床データ解析一. *薬剤疫学* 2002 ; **7** : 21-36.
- 15) The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002 ; **288** : 2981-97.
- 16) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigation. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2002 ; **288** : 321-33.
- 17) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995 ; **92** : 1326-31.
- 18) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996 ; **347** : 1713-27.
- 19) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 ; **350** : 1047-59.
- 20) US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. New York : William & Wilkins, 1996.

PMS 検討会

座長：大橋靖雄（東京大学）

委員：有馬康雄（くすりの適正使用協議会²⁾）

白杵浩志（製薬協，中外製薬）¹⁾

折井孝男（NTT 東日本関東病院）

景山 茂（東京慈恵会医科大学）

神谷 晃（山口大学）

北澤式文（日本大学）

久保田潔（東京大学）

古閑 晃（くすりの適正使用協議会²⁾，日本イーライリリー）

酒井弘憲（三菱ウェルファーマ）

佐久間昭（医薬品機構）

清水直容（医薬品機構）

白井 隆（くすりの適正使用協議会²⁾）

鈴木英明（製薬協，協和発酵）

中村 健（日本大学）

西 利道（製薬協，大鵬薬品）

野嶋 豊（くすりの適正使用協議会²⁾）

真山武志（くすりの適正使用協議会²⁾，明治製菓）

望月真弓（北里大学）

渡辺素子（ファイザー）

事務局：楠 正（日本薬剤疫学会）

¹⁾現在 DIA 日本事務局

²⁾旧 日本 RAD-AR 協議会

（五十音順）

PMS 検討会草案に対して提出された意見の要約

Summary of Comments to the Draft from Society Members

PMS 検討会

「PMS の今後のあり方」に関する提言の草案に対しては、10 名の方から、連名によるもの 1 つを含む 9 つの意見が提出された。貴重な意見をいただいた方々にはこの場を借りて心から御礼申し上げたい。草案に対しては、これらの意見をふまえて可能な限り修正を加え「PMS 検討会による報告」として本誌に掲載するが、すべての意見に十分に対応することはできなかった。PMS 検討会における話し合いの結果、対応し切れなかった意見についてはこの報告と同時に発表することが望ましいと結論された。ただし、提出された意見は公表を前提にしたものではなく、そのまま掲載することは不相当と判断されたので、PMS 検討会が要約して掲載することになった。

要約の仕方が適切でない可能性もあるから、今回意見を提出された方も提出されていない方も「読者から」欄に直接投稿いただくなど、自らの意見を今後より明確にし、議論の活発化へご助力いただければ幸いである。

以下の要約については、提出者の了解を求め、必要に応じて修正を加えてある。

コメント A

- 薬の受容可能な安全と不安全の境界を決めるのは専門家ではなく、患者と社会であるという観点が「あり方」には欠けている。
- 薬の安全性に関する問題が開発段階に起こった場合には企業内の責任問題ですむが、市販後だと企業は社会全体に責任を負うという現実に触れるべきである。
- 今後の課題とすればよいが、企業が副作用問題をリスクマネージメント的視点から取り組むことが必要。

コメント B

- 現状認識が浅薄で洞察が不十分である。
- 総花的で抽象論に終始しており、実効性のある

具体的提案になっていない。

- 臨床医学の基礎のない者が研究のための研究的発想から記述したものである。
- わが国の PMS 上の緊急を要する問題が以下の 2 点に集約されることへの認識がない。
 - ・医薬品承認審査の科学的水準と客観性の確立
 - ・医薬品による副作用被害拡大を防止するための意思決定の原則の確立と実践
- さまざまな薬害事件が同じパターンで繰り返されつづけていることへの反省・洞察・論述・解決への展望がない。
- すべての有害事象の記述集計を全面的公開すべきであるという薬剤疫学上の原則が理解できていない。

- 制度と研究の関係の認識が表面的である。
- 自発報告へのデータマイニングの手法の応用に関する「7」は抽象的で実効性は期待できない。
- 不十分な認識に基づく本「提言」に反対である。

コメント C

- 「あり方」で提唱されているコホート研究は規制の範囲内では困難。規制の範囲内で有益な PMS は何かについての考察が必要である。
- 副作用報告から行政が見出したシグナルを国民へ開示することが必要である。
- 2003 年の国会で 2001 年度の副作用による死亡例が 1,239 例であることを初めて厚労省が明らかにしたが、行政は十分な情報開示をしていない。
- 2003 年 7 月に義務化された医療従事者による副作用報告に関する普及・啓蒙などをより強く提言すべきである。
- 「あり方」では自発報告のほか前向きコホート研究で個人の同意を不要とすべきとしているが、そのためには、調査の実施と結果の開示など国民の理解を得る活動が必要。
- PMS のグローバル化についても方向性の提言を加えるべきである。

コメント D

稀で予想しにくい薬剤の有害現象を検出するためには、企業報告や医療機関からの自主報告ではおのずと限界がある。わが国では薬剤の処方状況

はすべてレセプトとして保険者に提出され、しかも調剤レセプトではすでに 3 分の 1 が電子化される等電子化は急激に進行している。それゆえ医薬品機構のような第三者的公的な機関に、薬事法や健康保険法上の法的権限を付与し、年間 12 億件ののぼる電子レセプトを匿名化してデータマイニングを行うシステムを整えることが望ましい。

コメント E

- 企業と研究者の関係については、当面は「計画から結論付けまでの運営を企業から独立させるべきである」とする理想論よりも、特に社会的な影響が大きい安全性研究では企業と研究者が協力して研究を実現させようとするのが重要である。
- 一律 3,000 例の使用成績調査の廃止後も、ブリッジングで日本人のデータが少ないまま承認された場合、行政は以前と同様の 3,000 例調査を要求し、科学的な疫学研究が進まないのが実情である。
- リスク・ベネフィットのバランスと総合評価について（総論 8）
 - ・国際的に使われている薬では適正使用の意思決定にあたって海外規制当局との情報交換を行うべき。
 - ・社会的に大きなインパクトを与えるような大切な意思決定には受益者の関与が可能な仕組みが必要、また意思決定の過程を公開すべきである。