

市販後安全性研究に 関するガイドライン

改訂 第二版

(平成 18 年 9 月改訂)

(平成 17 年 3 月初版)



くすりの適正使用協議会
薬剤疫学部会
海外情報研究会

市販後安全性研究に関するガイドライン

目次

はじめに	1
第一部 ガイドライン全体について	
第一章 ガイドライン総論	
1-1 ガイドラインの定義と目標	2
1-2 適用範囲	2
1-3 研究目的と研究デザイン	2
1-3-1 課題と研究デザイン	2
1-3-2 副作用のタイプと予備的な検出に適した研究デザインについて	3
第二章 市販後安全性研究に共通な基本的事項	
2-1 プロトコル（研究実施計画書）	7
2-2 安全性確保、倫理性と科学性の保証について	7
2-3 情報の公開	9
2-4 資料の保存	9
2-5 医薬品のプロモーション	10
2-6 契約・経費	10
2-7 同意について	10
参考文献	11

第二部 コホート研究及び

ネステッド・ケース・コントロール研究の実施上の詳細について

第一章 コホート研究のプロトコル作成について

1-1 プロトコルの作成上の注意	12
1-1-1 研究目的、実施スケジュール	12
1-1-2 研究背景	13
1-1-3 研究方法	13

1-2	研究実施時の留意点.....	17
1-2-1	施設選定	17
1-2-2	倫理審査	18
1-2-3	規制当局への報告.....	18
1-2-4	進捗管理、プロトコルの改訂.....	18
1-3	研究終了・報告時の留意点.....	18
1-3-1	データ管理	18
1-3-2	統計解析の実施.....	18
1-3-3	報告書作成	18
 第二章 ネステッド・ケース・コントロール研究のプロトコル作成について		
2-1	プロトコルの作成上の注意.....	20
 参考文献		
		24

第三部 補遺

第一章 研究デザインの概略		
1-1	症例集積検討 (Case series)	25
1-2	観察的コホート研究 (Observational cohort study).....	25
1-3	ケース・コントロール研究 (Case Control study).....	28
1-3-1	ネステッド・ケース・コントロール研究.....	29
1-3-2	ケース・コホート研究.....	30
1-4	処方せんイベントモニタリング (Prescription event monitoring).....	31
1-5	断面的研究 (Cross-sectional study)	31
1-6	生態学的研究 (Ecological study)	31
1-7	医薬品使用実態研究 (Drug Utilization Study).....	32
 第二章 ケース・コントロール研究の参考事例		
		33
 参考文献		
		39

はじめに

科学の発展に伴い、市販後医薬品の安全性監視についても、自発報告や症例集積検討のみで評価・検証できない状況が増加しており、最近の ICH E2E や FDA の Risk Management に関するガイドラインの動きからも自発報告や症例集積といったこれまでの受動的なサーベイランスに加え、特に重大な安全性に係わる様々なリスクについては市販後に積極的なサーベイランスである薬剤疫学研究の必要性が指摘されている。しかしながら、わが国においては、特に市販後の薬剤疫学研究の歴史は浅い。さらに市販後の安全性に関する薬剤疫学研究は観察研究が主体であることから、使用したデータの質、研究デザインの適切性、実施プロセスを含めた結果の解釈については科学的議論がしばしば生じる。

「くすりの適正使用協議会・薬剤疫学部会・海外情報研究会」では、これまで海外での市販後安全性観察研究及び海外の種々のガイドラインの精査を行った上で、日本の現状を踏まえた市販後の医薬品の安全性を評価するための実務的なガイドラインの策定を試みた。

このガイドラインは、今後各関係団体で検討をお願いし、更に実現に向けたよりよいものにしていくとともに、わが国における薬剤疫学研究が市販後の安全対策に貢献することを期待したい。

検討メンバー

くすりの適正使用協議会

薬剤疫学部会 部会長 真山 武志*

海外情報研究会

神田 誠一 (ノバルティスファーマ)	古閑 晃* (日本イーライリリー)
今井 啓之 (ファイザー)	松下 泰之* (三共)
佐藤 裕幸* (協和発酵)	村川 和弥* (三菱ウエルファーマ)
奥田 昌樹 (アベンティスファーマ)	北川 高志 (藤沢)
小管 美樹仁 (日本イーライリリー)	新美 慶展 (ノバルティスファーマ)
松本 利彦 (ゼリア新薬)	三谷 みちよ (アストラゼネカ)
山田 英樹* (興和)	

* 改訂第二版作成委員を兼任

アドバイザー

浦島 充佳 (東京慈恵会医科大学)	三溝 和男 (株式会社 望星薬局)
-------------------	-------------------

第一部 ガイドライン全体について

第一章 ガイドライン総論

1-1 ガイドラインの定義と目標

市販後安全性観察研究とは、「実地診療における市販後の医薬品の臨床的安全性を評価することを目的として実施される科学的な観察研究」と定義し、市販前後に係わらず、リスクが特定された場合、重要な潜在的リスクが判明した場合、あるいは重要な不足情報が存在する際に、安全性観察研究を問題解決の方法の1つとして考慮すべきである。

本ガイドラインの目標は次の通りである。

- 企業がすぐれた疫学研究を実施できるような原則論を提示する。
- 良質のデータの収集と解析を推奨することによって健全な薬剤疫学研究の促進を図る。
- 研究プロトコルを適切に文章化するために検討すべき最小限の手続きと実施について提案する。

1-2 適用範囲

市販後医薬品の安全性評価のため企業が自ら実施する観察研究、あるいは企業が主体(資金・研究費の提供)となって実施するすべての安全性観察研究に適用される。使用する研究デザインは取り組むべき課題に合わせて選択される必要があるが、本ガイドラインでは多様な状況に適用できるように、基本原則のみを示した。なお、特に企業において実施の機会が多いコホート研究やネステッド・ケース・コントロール研究については、第二部で詳細を示した。

1-3 研究目的と研究デザイン

1-3-1 課題と研究デザイン

研究目的や医薬品、適応疾患、治療対象の集団等の特徴に応じた研究デザインを選択することを原則とする。通常市販後安全性研究を進めるに当たっての研究デザインとしては、自発報告を含む症例集積検討、コホート研究、ケース・コントロール研究(ネステッド・ケース・コントロール研究、ケース・クロスオーバー研究を含

む)、処方せんイベントモニタリング、断面的研究、生態学的研究、医薬品使用実態研究を含めて様々な観察研究デザインが考えられる。

企業での実施の可能性や日本での実情を踏まえ求められる課題に応じて図1のように研究デザインを選択することができる。

図1. 実践上の課題と研究デザインの選択について

○：必須 △：必要に応じて設定

市販後調査の課題	特殊背景を有する患者の安全性情報の把握					
	使用実態の把握					
	副作用のプロファイル・発現頻度					
	シグナル*の検証					
	シグナルの創生(探索)					
研究のデザイン	自発報告を含む症例集積検討	○	△			○
	観察的コホート研究	△	○	○	○	○
	ケース・コントロール研究	○	○			
	処方イベントモニタリング	△	△	○	○	○
	断面的研究	△	△**			
	生態学的研究	△				
	医薬品使用実態研究				○	△

* シグナルとは、未知の副作用や、既知の副作用の頻度上昇の可能性を示唆する情報を示す。

** 通常は有病率研究であるので検証は困難であるが、本デザインで実施した研究結果に基づき国内外の規制措置がとられた事例^{1, 2)}も存在する。またSNPsが関与する疾患の発病に関する断面研究では検証は可能である。

観察研究とされるデザインについての概略は第三部に示す。また、具体的な事例については参考文献を参照のこと。

1-3-2 副作用のタイプと予備的な検出に適した研究デザインについて

図1では、実践上の課題と研究デザインに言及したが、ここでは副作用のタイプと適した研究デザインについて述べる。通常は市販後の自発報告や症例集積研究で未知の副作用である可能性がシグナルとして報告されるが、自発報告や症例集積研究では見つからないものがある。

表1はMeyboomらによる副作用をタイプA、BとCに分類した際^{注1)}に予備的な検出に適した研究デザインを示している(海外の論文からの引用で、考え方として参照された

い)。タイプAは薬理学的に生じるもの、タイプBはいわゆる特異体質的反応によって生じるといった教科書的にもよく知られた副作用の分類であるが、タイプCというものは、重篤で、時に比較的頻繁に生じる、薬剤があくまで何らかの影響を与えて背景発生率を高めるといった副作用のことである。例えば、ホルモン補充療法（HRT）におけるがん発生や血栓症や、治療されている疾患の一部である有害事象（吸入喘息薬による喘息の悪化、突然死）といったものである。こういったタイプCの副作用（有害事象といったほうが適切である）においては、あくまで対照群を設定したデザインでのみ検討可能であるといえよう。

表 1. 副作用のタイプと予備的な検出に適した研究デザイン³⁾

タイプA	タイプB	タイプC
必要で十分な原因 (Necessary & Sufficient)	必要な原因 (Necessary)	寄与原因 (Contribution)
例		
<ul style="list-style-type: none"> 鎮静剤における眠気 抗がん剤による脱毛 	<ul style="list-style-type: none"> アナフィラキシーショック Stevens-Johnson 症候群 再生不良性貧血 	<ul style="list-style-type: none"> ステロイドによる白内障 経口避妊薬による血栓症・乳癌 β 刺激剤吸入による突然死等
•特徴		
<ul style="list-style-type: none"> 比較的高頻度 高用量でより頻繁で重症 薬理学的作用 時間的関連性あり 特異性あり 実験的に確かめられる 予見できる 	<ul style="list-style-type: none"> 低頻度 他の発症要因あり 自然発生率は低い 機序不明 時間的関連性あり 特異的、特徴的、重篤だが、可逆的 	<ul style="list-style-type: none"> 自然発生率の増加 発症までの期間が長い様々 しばしば特徴的、重篤、持続的 機序は不確か 薬剤が寄与する割合は小さい
•検討に適した方法		
<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験（フェーズⅢ、Ⅳ） コホート研究 処方イベントモニタリング 自発報告・症例文献報告 動物実験 	<ul style="list-style-type: none"> 自発・症例文献報告 処方イベントモニタリング ケース・コントロール研究 疾患登録^{注2)} 大規模情報源（レコードリンケージを含む）^{注3)} 	<ul style="list-style-type: none"> ケース・コントロール研究 長期コホート研究 大規模情報源（レコードリンケージを含む） 長期間の処方イベントモニタリング

(Meyboom R.H, Egberts A.C.G, Edwards R. et al. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Safety 1997;16:355-365 より、改編)

注 1 : Edwardsらは、タイプA, Bに加え、さらにタイプC=Dose-related and time related, タイプD=Time-related, タイプE=Withdrawal, タイプF=Unexpected failure of therapyに分類しており、このタイプCとDがMeyboomのタイプCに相当すると考えられる⁴⁾

注 2 : 疾患登録：関心のある疾患の患者データを標準化された質問票を用いて一連の情報を前向きに収集することにより、1つのデータベースが成立する。

注 3 : 大規模情報源（レコードリンケージを含む）：海外では健康保険請求のための大規模なデータベースがいくつか存在する。またある地域における住民の基本情報と疾病や使用薬剤の情報が1つの識別子によってリンクさせることが可能である。

リスクを検証する上での注意点

表1はあらかじめ候補となった未知の副作用を予備的に検出するための手段を述べたが、ICH E2EにおけるSafety specificationとして重要な特定されたリスク、重要な潜在的なリスク、あるいは重要な不足情報に対して、それらを検証する方法は一律ではない。さきほどの表1では検出に主体を置いたものであるが、予備的な検証（仮説の強化）についても含まれている。ただし、タイプCのようなシグナルの検証のためには一つの研究だけで結論付けることは困難である。

また検証するためには比較群が必要なのか、不要なのかをまず最初に考えた上で、そのデザインを選択することになるが、FDAが提示したリスクマネジメントに関する企業向けのガイダンス中では、比較群の必要性については、特定された問題の種類、とるべき対処の種類によって異なり、基本は背景発現率が高い場合、治療集団でAEが治療対象の疾患の一部や適応による交絡がある場合、延命治療や不可逆性の疾患に対する効果が十分確立されている治療薬が存在している（既存薬との比較が必要）場合、また企業が安全性や優位性を主張したい場合であり、不要な場合とは薬剤なしでは発生することが稀なイベントといった場合には比較群は不要であるとしている。

更に、発生頻度に対する投与量と発現までの時間との関連を、患者自身の要因別に3次元プロットすることにより、医薬品の安全性監視の計画のヒントになるという論文も公表されている⁵⁾。

なお、表1や図1には示していないが、FDAのリスクマネジメントに関する企業向けガイダンスには大規模で単純な安全性試験（Large Simple Safety Study: LSSS と略）の実施についての記述が以下のとおりある。LSSSは本来無作為化比較試験（RCT）というよりは、無作為割付の手法を使った疫学研究というべきものであり、現在の規制のもとでは実施はむずかしいが、今後の規制当局の理解、企業の姿勢によってはLSSSも市販後の安全性検証の1つの選択肢となる事を期待したい。

〈FDA Guidance for Industry のPre-marketing Risk Assessment より抜粋〉

LSSSは多数の患者において、ある限定された特定のアウトカムを評価するために目標を絞った、有効性および安全性の両エンドポイントを標的としてデザインされるランダム化試験である。開発段階で重大な安全性上の問題点（例えば、肝毒性や筋毒性）が指摘され、それまで入手されているデータから、また、そのまま開発計画を進行させても、解決の糸口が見えてこないような状況である場合、LSSSが適切である。更に、健康な集団に対する予防薬を開発中の場合は、その予防薬の安全性を確認するための

大規模試験を実施することが可能であろう。このようなケースでは、曝露集団に対するベネフィットは一般的に小さいので、大規模試験によって、ベネフィット-リスクのプロフィールが受け入れられることを示す機会が増える可能性がある。

なお、本書 第三部補遺にコホート研究およびケース・コントロール研究で考えられるメリットとデメリットを示しており、研究デザインの選択にはこれらも参照されたい。

第二章 市販後安全性研究に共通な基本的事項

2-1 プロトコル（研究実施計画書）

本ガイドラインで述べている自発報告及び症例集積検討以外のすべての観察研究については、研究実施前にプロトコルの作成が必要である。

プロトコルの内容としては、以下の内容が考えられるが、特に「6. 研究方法」、及び「7. 研究対象患者保護のための方策」については研究デザインによって異なる。

1. 研究の名称
2. 研究責任者氏名、職名、住所、共同研究者、すべての関連する委員会、組織
3. プロトコルの概略(要約)
4. 研究目的、実施スケジュール
5. 研究背景
6. 研究方法
 - 研究対象患者
 - 対象施設
 - 研究デザイン
 - 登録、データ収集方法
 - 評価項目
 - 症例数と設定根拠
 - 統計解析
7. 研究対象患者保護のための方策
8. データの保管、公表、品質保証
9. 参考文献

2-2 安全性確保、倫理性と科学性の保証について

研究を実施する上で、安全性確保、科学性と研究対象患者への倫理性を保証するという観点から以下を原則とする。

1. 企業における安全確保業務の一環であることから、実施に関しては円滑に遂行しうる能力を有する人員を十分有すること、安全確保業務の適切な遂行に影響を及ぼす部門から独立している必要がある。そのため安全管理統括部門が実施に関して全ての責任を有する。

2. 実施するに当たっては、公式機関との協議や、外部団体(第三者組織)との協議なども考慮すること。
3. 医学的な問題について適切な助言を行う医学専門家、プロトコルの作成、データの取扱い、統計解析の実施、報告書の作成等において、専門家の活用が必要である。
4. 観察研究の透明性及び信頼性の確保の点から、実施するデザインによっては報告された重要なイベントについてプロトコルに規定された基準を満たしているか、あるいは研究が適切に実施されているか等を判断する機能が必要である。

上記 3、4 を満たすために、次のような機能を担う委員会、組織を備えることも 1 つの方法である。ただし、このような種々の委員会、組織が必須というわけではなく、大切なことは機能である。

- 1) 報告された情報の中での有害事象の診断の適切性や薬剤との因果関係を客観的に判定する機能
→ 安全性評価委員会
- 2) 報告された重要なイベントについてプロトコルに規定された基準を満たしているかどうかをレビューする機能
→ イベント判定委員（会）
- 3) 研究が適切に実施されていることを検証・保証するために「研究の継続、変更、または中止を勧告する」役割を果たす機能
→ 独立データモニタリング委員会

研究デザイン別の専門家・委員会の必要性についての例を表2に示す。

表2 研究デザイン別の専門家・委員会の必要性について

○：必須 △：必要に応じて設定

	医学専門家	疫学・統計 専門家	社内 IRB	安全性評価 委員会	イベント判定 委員(会)	独立データ モニタリング 委員会
自発報告・症 例集積検討	△	△		○		
コホート研究 (探索目的)	△	○	○	○	△	△
コホート研究 (検証目的)	△	○	○	○	○	○
ケース・コン トロール研究 (探索目的)	△	○	○	△	○	△
ケース・コン トロール研究 (検証目的)	△	○	○	○	○	○
処方イベント モニタリング	△	○				
断面的研究	△	○	△	○		
生態学的研究	△	○				
医薬品使用 実態研究	△	○				

2-3 情報の公開

透明性確保の点から、研究終了までに学会・論文等へ研究デザインの公表を行う。

研究結果に関しても速やかな公表を行うことが望ましい。

研究対象患者を含む、研究参加者へのフィードバックが望まれる。なお、患者へのフィードバックは同意の取り方にもよるが参加医師に委ねる方法も考えられる。

2-4 資料の保存

すべての研究関係資料には安全な保管場所が必要である。保管物の内容や関連を明確にするためのインデックスを作成することが望ましい。

保管場所へのアクセスを管理し、アクセスはあらかじめ定められた者のみに限定する。保存期間は最終報告書または研究結果の最初の報告結果発表のいずれか遅い方より少なくとも5年間は保存する必要がある。

2-5 医薬品のプロモーション

本研究はプロモーションを目的として実施してはならない。また、医薬情報担当者はプロモーション活動とみなされるような方法で本研究に係わってはならない。

2-6 契約・経費

当該研究を実施するに当っては、依頼する各施設の長と契約し、研究の実施に必要な経費を支払う必要がある。

契約は対象となる施設の基準に準じて行われる。国立系の場合は、市販後調査にかかる受託研究契約算定基準(文部科学省高等教育局医学教育課長通知 11 高医第 20 号に準ずる;2002 年)を有するところがあるので、それぞれの施設の基準に従う。特に基準が定められていない施設においては、経費の一部として該当研究、調査に参画した医師に、費やした時間及び支出に対する対価として、医療機関等に対して謝礼を支払うことができる。

医療機関のデータベース使用に当っては、医師または所属する機関に本研究に参画するための誘因となるような金銭の提供を申し出たり、支払ってはならない。

2-7 同意について

研究対象患者の個人の尊厳及び人権を尊重し、可能な限り最高水準の医療行為と機密性が常に保持されなければならない。研究に係わる文書中での患者の特定情報は機密にされ、主治医などを含めてあらかじめ定められた者のみが閲覧できるようにしなければならない。

個人データを利用する場合、参加医師は個人データの利用目的や内容を研究対象患者本人が知り得るよう配慮しなければならない。

<同意の取得について>

以下の場合、同意を得ることは必須ではないが、研究対象患者に研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、自らのデータが研究に利用されることを拒否できる機会を与えるようにしなければならない。

- ① 法律の規定に基づき市販後の適正使用情報の把握、検出または確認のための研究を実施する場合
- ② 資料として既に連結不可能匿名化されている情報を企業が入手して観察研究に利用する場合
- ③ 観察研究の計画時にすでに存在するデータまたはその後診療を目的として収集するデータを利用する場合

＜情報公開及び同意の方法＞

研究対象患者に研究に関して情報提供する場合、以下の方法などが考えられ、研究対象患者のプライバシーへの影響の度合いを考慮して用いる方法を検討する。

- ① 病院や薬局等の医療施設における研究への協力依頼のポスターの掲示やパンフレットの配布により簡略的に協力を呼びかける方法
- ② 集団に対して協力を呼びかける方法
- ③ 個別に口頭または文書により協力を依頼し同意を得る方法

個別に面談する方法にて協力依頼を行わない場合、当該研究の実施についての情報を公開し確実に研究対象患者に情報が伝わるように努める。そして、観察研究の対象となる患者の個人の情報が研究に利用されることを認知してもらうことにより研究対象者となることを拒否できる機会を与える。

参加医師は研究の内容に応じて、研究対象患者に以下の情報提供を行う。

- ① 参加者の個人情報に関しては、主治医などあらかじめ定められた者しか閲覧できないこと。
- ② 研究参加者であるかについては、主治医などあらかじめ定められた者しか知り得ないこと。
- ③ 研究への協力は研究対象者の任意であること。
- ④ 研究に協力しない場合であっても、不利益を被ることがないこと。
- ⑤ 一旦了解した後であっても、後にそれを撤回することが可能であること。
- ⑥ 研究対象者の個人の情報を利用すること及び個人情報の範囲
- ⑦ 研究の目的、意義、方法及び期間
- ⑧ 研究結果の公表の可能性

参考文献

- (1) Reilly JG , Ayis SA , Ferrier IN , et al. QTs-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-1052
- (2) Cumming RG , Mitchell P , Leeder SR , et al. Use of inhaled corticosteroids and risk of cataracts. *N Eng J Med.* 1997; 337: 8-14
- (3) Meyboom RH, Egberts ACG, Edwards R. et al. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; 16: 355-365
- (4) Edwards et al. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259
- (5) Callreus T. *Drug Safety* 2006; 29: 557-566

第二部 コホート研究及び ネステッド・ケース・コントロール研究の実施上の詳細について

第二部では企業で最も実施の機会が多いコホート研究及びネステッド・ケース・コントロール研究について、主にプロトコル作成上の注意を中心に記述する。企業ではこれまで制度として使用成績調査、特定使用成績調査を実施しており、これを基盤としたプロトコルとした。なお、プロトコル作成に当っては、第一部第二章も併せて参照願いたい。

第一章 コホート研究のプロトコル作成について¹⁻⁸⁾

1-1 プロトコルの作成上の注意

プロトコルの内容については、第一部 2-1 で述べた通りである。研究計画の実施上の詳細を「4.研究目的、実施スケジュール」と「6.研究方法」で述べる必要があるため、本章では主にこの部分に関して詳細に記述する。

1-1-1 研究目的、実施スケジュール

- 本研究を実施する背景、理由、目的を明確に記載する必要がある。特に探索的研究か、検証的研究かを区別する。
探索的研究：従来の使用成績調査のような仮説生成のための研究
→未知の副作用の把握
検証的研究：何かしらの研究仮説に対する証明を目的とした研究
→副作用発現率を他剤と比較を行う研究
- 実施スケジュールに関して、登録期間、研究実施期間を明記する。
- 研究実施期間は登録開始から調査票回収終了までの期間を記載する。研究実施時期は、デザイン検討期間、登録期間、研究期間、調査票回収～再調査、データ入力～データ固定、解析及び報告書作成の時期を考慮して設定すべきである。対照群のあるコホート研究の場合、1群コホート研究と比較してデザイン検討に時間がかかる点も留意すべきである。

例：症例数、研究期間によってスケジュールは異なるが、全体で5,000例、個々の症例の研究期間（観察期間）が3ヶ月である研究の実施スケジュールの例を表3に示す

表 3 全体で 5,000 例、個々の症例の研究期間（観察期間）が
3 ヶ月である研究の実施スケジュール（例）

スケジュール	期 間	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
デザイン検討期間	2005/1～2005/6	←→			
登録期間	2005/7～2006/12	←→			
研究実施期間	2005/7～2007/6	←→			
研究期間終了	2007/3/31			★	
調査票回収終了	2007/6/30			★	
再調査終了	2007/12/31				★
データ固定、解析	2008/1～2008/4				←→
報告書作成	2008/5～2008/6				↔

1-1-2 研究背景

研究実施に当り、これまで何が判明しているかの調査が必要である。ここにはこれまで得られている承認申請時のデータも含める必要がある。ICH E2E で提唱された安全性検討事項(Safety Specification)が該当する。文献調査には人口統計、疾病調査等も含まれる。

1-1-3 研究方法

研究対象患者

- ・ 特別な背景を有する患者（例えば、高齢者についての研究）に関する研究の場合を除き、研究対象患者はできる限り制限せず、除外基準は添付文書に記載されている禁忌に限定すべきである。
- ・ 対照群は主たる研究対象薬剤に相応する疾患/適応を持つ患者が選択され、通常この患者は代替療法で治療されている。

対象施設

- ・ 必要症例数と 1 施設当りの契約予定症例数から対象施設数を算出する。
- ・ 外的妥当性を確保するため、多施設で実施することが好ましいが、調査施設数が少ない場合は、対象施設で登録される患者が母集団を代表しているかどうか事前に検討すべきである（外的妥当性の確認）。

研究デザイン

- ・ 対照群のあるコホート研究の場合、一般的な研究デザインは「前向きコホート研究」である。
- ・ 研究デザインの候補にはケース・コントロール研究や断面的研究も含まれるため、他のデザインに対し、本デザインを選んだ根拠を提示する。
- ・ また、特定の副作用と処方薬剤との関連を詳細に検討したい場合、本コホートを用いたネステッド・ケース・コントロール研究を実施し、本研究で得られなかった情報を追加調査することにより検討することも考えられる。その場合は、別途プロトコルを作成する必要がある。

登録・データ収集方法

- ・ 医薬品は通常の方法(使用実態下)で処方されるべきである(処方→登録)。併用薬の制限を加えないため、研究薬剤と対照薬を併用した場合も研究薬剤群に含める。
- ・ 研究データの収集方法を検討する際には、研究データの精度を高め、バイアスを最小限に抑える方法を検討すべきである。バイアスには選択バイアス、誤分類バイアス、面接者バイアス等の測定バイアスがあり、研究方法検討時にこれらを考慮しなければならない。
- ・ 中止・脱落について、中止・脱落が有害事象によるものかどうか研究可能な内容とする。
- ・ 登録方法の考慮

主な登録方法としては、中央登録方式、連続調査方式が存在する。各方式とも利点、欠点があるため、目的によって、登録方法をどの方式にすべきか検討すべきである。また、状況によっては両者を併用した登録方法も実施可能である。表3に各方式の利点・欠点を示した。

登録期間1年の研究であれば、1施設あたり月に1例程度、登録期間中に10例以上の登録が望ましい。また、施設間差を考慮し、登録症例が研究対象薬剤群、対照群一方に偏らないような登録を依頼する必要がある。

表 4 中央登録方式、連続調査方式の利点・欠点

	中央登録方式	連続調査方式
対象疾患	慢性疾患（高血圧症など）	急性疾患（感染症など）
方法	登録センター等の中央管理施設へ FAX、電話等で対象となる薬剤投与患者あるいは投与予定患者の登録を行う。 投与後ある一定の期間内（投与開始後 14 日以内、等）に登録した後、薬剤の評価を行う。	各施設契約例数に基づき、一定例数に達するまで連続して登録する。 また、例数に上限を設けず、一定期間、連続して登録する方法も考えられる ^(注) 。
利点	群毎に一定例数を確保可能であり、進捗状況を把握しやすい。 高血圧症に対する降圧剤の調査など、薬剤の評価に一定時間を要する調査に適している。	中央管理施設不要。 感染症に対する抗生物質の調査など、投与開始後数日で評価が必要となる調査に適している。 選択バイアスを生じる可能性は低い。
欠点	感染症に対する抗生物質の調査など、投与開始後数日で評価が必要となる調査には不向きである（薬剤評価前の登録が困難であるため）。 選択バイアスを生じる可能性がある。	管理が不完全であると連続登録についてプロトコル違反が発生する可能性がある。 契約方法によっては、群毎に一定例数を確保することが難しい。 進捗状況の把握が困難。
留意点	参加医師へ患者を選択して登録しないよう、説明しておくことが望ましい。	連続登録した根拠を示す書類が必要である。

注：施設に対し、一定期間（1 年間等）内に対象薬剤が処方された全例を登録する。選択バイアスなく症例を確保できる一方で、群毎の症例のアンバランスが生じる可能性が高い。また、各群毎の症例数の見積もりが困難であるため、契約上の問題から対象施設が限定され、対象集団が母集団を代表していない（外的妥当性を保証できない）可能性もある。

調査症例数及び設定根拠

・ 症例数設定

主要評価項目に対して、検出したい相対リスクを設定する。研究薬剤群（曝露群）に対する対照群（非曝露群）の比（K）、有意水準（両側） α 、検出力

$(1 - \beta)$ 、脱落率を設定し症例数設定を行う。表 5 に α （両側）を 5% 及び検出力を 80% として、検出したい相対リスクが R であり、研究薬剤群での副作用発現率 p と K 倍の対照薬剤群を用いることを指定した場合に、必要とされる研究薬剤群の症例数を示した。

また、本研究が再審査用調査であれば、比較群一群で特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）の抽出やリスク要因分析が可能な症例数設定をしておくことが望ましい。この場合、特別な背景を有する患者を比較群（曝露群）、特別な背景を有しない患者を対照群（非曝露群）とみなした症例数設定を行うことが可能である。

・ 症例数設定の例

研究薬剤群に対する対照群の比 (K) を 1 とし、2.5%程度発現する重要な副作用について、副作用発現リスク 1.5 の違いを、有意水準 (両側) $\alpha=0.05$ 、検出力 80%で検出するためには、各群 3,040 例、合計で 6,080 例必要である。初回以降来院せずなどで副作用が評価できない症例が若干発生すると考え、脱落率を 2%と考えると、各群 3,100 例、合計 6,200 例必要である。

同様な条件で、副作用発現リスク 2 の違いを検出するには各群 905 例必要である、よって、対象集団のうち半数が高齢者であれば、研究薬剤群 3,100 例を用いた分析を行うことにより、2.5%程度発現する重要な副作用について、高齢者において 2 倍のリスク上昇が生じるかどうかを検討可能な症例数となっている。

表 5 コホート研究で必要とされる研究薬剤群 (曝露群) の症例数

$\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$					
発生頻度	K	R (検出したい相対リスク)			
P		0.5	1.5	2.0	4.0
0.2	1	199	293	81	10
	2	154	216	59	7
	4	131	177	48	5
0.15	1	277	424	120	17
	2	215	311	87	12
	4	184	254	70	9
0.1	1	434	686	199	31
	2	338	502	143	22
	4	289	409	115	17
0.075	1	591	947	277	46
	2	461	693	199	32
	4	394	565	160	24
0.05	1	905	1,471	434	75
	2	706	1,074	312	52
	4	604	875	249	40
0.025	1	1,847	3,040	905	162
	2	1,442	2,219	648	112
	4	1,235	1,806	517	85
0.01	1	4,673	7,750	2,318	424
	2	3,650	5,654	1,658	290
	4	3,127	4,599	1,322	220

藤田利治、楠正. 薬剤疫学への第一歩―事例と方法―(2001) p114 より一部改変

評価項目

- ・ 主要評価項目、副次評価項目を設定する。研究薬剤群と対照群間のどのような違いを見たいのかが重要である。

統計解析

- ・ 主要評価項目、副次評価項目の解析方法を記載する。
- ・ 安全性解析対象は原則として研究薬剤又は対照薬を投与された症例全例となるため、承認適応外に使用された場合でも、安全性解析対象に含める必要がある。
- ・ 副作用の有無を指標として、安全性に影響を与えると思われる要因（患者背景、併用薬等）を分析する場合（要因別副作用発現状況の分析）、仮説検定だけで判断するのではなく、推定結果を含めて検討することも重要である。つまり、有意差の有無のみで判断するのではなく、副作用発現率の差（リスク差）や発現率の比（リスク比）、信頼区間も含めて検討すべきである。
- ・ なお、通常用いられている副作用発現率は、疫学の分野での累積発生率（cumulative incidence rate）と同義であり、観察期間を考慮した発生率（incidence rate）とは異なる指標である。症例毎に観察期間が大きく異なる場合は、発生率を用いた方が良いと言われている。
- ・ 薬物相互作用の検討を行う場合は、副作用の有無と併用薬との関連を分析することになるが、厳密な検討を行う場合は、併用薬の定義（処方期間など）を明確にする必要がある。例えば、副作用発現後の処置薬が併用薬に含まれているかどうかについても吟味すべきである。

1-2 研究実施時の留意点

1-2-1 施設選定

- ・ 施設選定を行う場合においては外的妥当性を考慮した施設選定が望まれる。
- ・ 例えば、開業医での処方が多い降圧剤の調査を行う場合、対象施設を大学病院などの専門病院に限定すると、合併症を複数有する患者など、開業医が処方している患者と異なる背景を持つ患者が多数登録される可能性がある。このようなケースでは、施設選定時に開業医も含めるなどの考慮が必要となる。

1-2-2 倫理審査

- ・ 選定施設へ依頼書を提出後、施設でのプロトコル倫理審査を依頼することが望ましい。開業医等、施設の倫理審査機能を持たない施設の場合、第三者機関にプロトコル審査を諮ることが望ましい。

1-2-3 規制当局への報告

- ・ 研究実施中に生じた安全性情報のうち、規制要件に当てはまるものについては、社内の GVP 手順書に従って規制当局へ報告しなければならない。

1-2-4 進捗管理、プロトコルの改訂

- ・ 症例登録、調査票回収状況は適宜進捗管理を行う必要がある。
- ・ 予定症例数に満たないことが想定される場合や新たな知見からプロトコルを改訂する必要がある場合は専門家との検討の上、適切な措置をとる。

1-3 研究終了・報告時の留意点

1-3-1 データ管理

- ・ 研究用に集められたすべてのデータは、適切な電子データ処理システムを用いて正確に処理する必要がある。そのため、データ処理に用いる手続きを文書化しておく。

1-3-2 統計解析の実施

- ・ プロトコルに記載された解析項目・方法に基づき実施する。
- ・ 統計解析の詳細については、統計解析計画書を作成することが望ましい。

1-3-3 報告書作成

報告書の作成に当たっては下記の主要項目を含むことが望ましい。

- ・ タイトル
- ・ 抄録
- ・ 背景・目的
- ・ 方 法
 - ☆ 研究デザイン
 - ☆ 研究対象患者（選択基準、除外基準）
 - ☆ 登録・データ収集方法

- ☆ 研究期間
- ☆ 主要評価項目、副次評価項目
- ☆ 症例数
- ☆ 統計解析
- ☆ 倫理
- ・ 結 果
 - ☆ 症例構成
 - ☆ 患者背景
 - ☆ 結果要約
- ・ 考 察
 - ☆ 解釈・一般化可能性
 - ☆ 本研究の限界
- ・ 研究組織
- ・ 研究依頼者
- ・ 引用文献

第二章 ネステッド・ケース・コントロール研究のプロトコル作成について¹⁻⁸⁾

本項では、製薬企業が現在行っているコホート研究（使用成績調査等）を有効に活用する方法として、コホート内ケース・コントロール研究の一形態であるネステッド・ケース・コントロール研究を取り上げる。本デザインではいくつかある要因から最も関与するリスク要因を見つけ出すといった探索的検討が可能であり、稀な疾患と曝露要因の解析などの検証的研究にも応用可能である。

ここでは本デザインに特別なことのみを記述することとし、共通部分は第一部及び第二部第一章を参照願いたい。

2-1 プロトコルの作成上の注意

プロトコルの内容については、第一部 2-1 で述べた通りである。ここではネステッド・ケース・コントロール研究特有の注意点のみ記述した。

研究対象患者

対象集団・コホートの時間軸の設定

- ・ 対象集団はコホート研究で定義されているが、ケース及びコントロールの適格性に関係するため、明確に定義するのが望ましい。
- ・ 研究目的によりコホート研究で対象とした患者集団を限定する場合は、特にバイアスの介入に注意を要する。
- ・ 研究の目的となっている曝露（薬剤の服用）、有害事象、基礎疾患の特性に応じて適切なコホートの時間軸を設定する。

ケースの定義

- ・ ケース（有害事象発現例）は発生時点で定義される。有害事象（診断）の定義は明確でなければならないため、あらかじめ規定しておく場合によっては外部にケース判定のための組織を設ける。

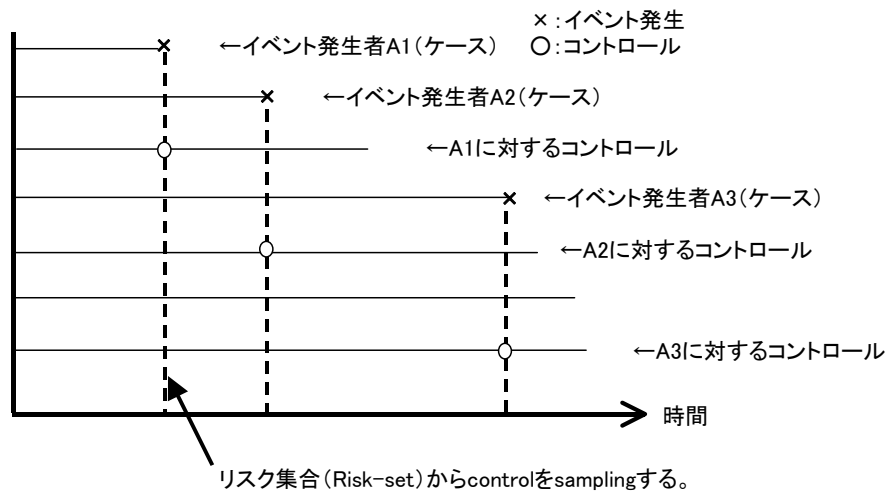
ケースの選定

- ・ 通常は、コホート内で発生した有害事象発現例はすべてケースに組入れる。現在、行われている使用成績調査等のコホート研究のサンプルサイズからは、全ケース（有害事象発現例）を組入れることは可能と考えられる。

コントロールの選定

- ・ コントロールは、ケースが発生した時点毎に、そのケースに対応したコントロールを時点マッチングする（リスクセットサンプリングともいう）。

図2 時点マッチング（リスクセットサンプリング）



- ・ 既存の研究から交絡因子が同定されている場合、施設、性、年齢等の潜在的交絡因子への対処の一方法として、各種マッチング手法を用いることも検討すべきである。

対象施設

- ・ コホート研究と同様であるが、検討対象としている薬剤が処方される可能性のある施設でなければならない。施設選定時に、この点を確認しておく必要がある。

研究デザイン

- ・ 研究デザインにはコホート研究や横断研究も含まれるため、他のデザインに対し、提案したデザインを選んだ根拠を提示する。

データ収集方法

- ・ 研究データの収集方法を検討する際には、研究データ精度を高め、バイアスを最小限に抑える方法を検討すべきである。バイアスには選択バイアス、誤分類バイアス、面接者バイアス等があり、研究方法検討時にこれらを考慮しなければならない。

薬剤服用状況に関する情報の収集

- ・ 薬剤の服用状況は、可能な限り詳細に把握しなければならない。
- ・ 服用量のみならず、服薬時期については厳密な収集を要する。

患者背景・併用薬等の情報収集

- ・ 潜在的交絡因子についてマッチング等デザイン上で対処しない場合は、それらに関するデータは詳細に収集しなければならない。
- ・ 合併症・併用薬等有害事象発現に影響を及ぼす可能性のある因子（リスクファクター）に関する研究を行う場合は、それらに関するデータは詳細に収集しなければならない。
- ・ 必要に応じて、詳細情報の追加調査を検討すべきである。

症例数及び設定根拠^{9), 10)}

- ・ 症例数設定

評価項目に対して、コントロール群における曝露割合 P_0 、検出したい効果の大きさ（最小の相対危険 R ）、統計学的検出力（ $1-\beta$ 、例：80%）、第一種の過誤（ α 、例：両側 5%）、ケース・コントロール比（ $\text{case:control}=1:m$ ）を設定し、マッチングの有無に応じた症例数設計を行う

表 6 ケース・コントロール研究（マッチングなし）で
必要とされるケース群の症例数

$\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$

P	Po (コントロール群に おける曝露割合)	m (ケース・コント ロール比)	R (検出したい相対リスク)					
			0.5	0.75	1.5	2.0	4.0	10.0
0.4		1	152	819	387	132	35	15
		2	115	617	289	99	26	12
		4	97	516	240	82	22	9
0.3		1	186	963	425	141	34	14
		2	142	728	316	104	25	10
		4	120	610	261	86	21	8
0.2		1	260	1,300	535	171	38	13
		2	200	986	395	126	28	10
		4	170	829	325	102	22	8
0.1		1	492	2,376	911	283	58	17
		2	382	1,809	669	205	41	12
		4	326	1,525	547	165	32	9
0.075		1	648	3,103	1,169	360	72	21
		2	504	2,365	857	260	50	14
		4	431	1,994	700	209	39	11
0.05		1	962	4,564	1,689	515	100	27
		2	749	3,481	1,236	371	70	19
		4	640	2,937	1,008	297	54	14
0.025		1	1,903	8,955	3,255	985	187	48
		2	1,484	6,835	2,378	706	129	32
		4	1,271	5,771	1,937	565	99	24
0.01		1	4,728	22,138	7,963	2,397	449	112
		2	3,692	16,906	5,811	1,716	308	74
		4	3,163	14,280	4,729	1,369	234	53

藤田利治、楠正．薬剤疫学への第一歩－事例と方法－(2001) p119 より一部改変

統計解析

- ・ 効果の大きさについて区間推定することが望ましい。
- ・ 時点マッチングを踏まえた解析手法を選択しなければならない。
- ・ 交絡因子の存在が想定される場合は多変量解析等により、交絡の調整を行う。

ただし、交絡因子のイベントへ与える影響を調べる必要のある場合は、マッチングせず解析上で交絡因子自体を別の要因として解析することも検討すべきである。

参考文献

- (1) くすりの適正使用協議会編. 藤田 利治, 楠 正監修. 薬剤疫学への第一歩
ー事例と方法ー エルセビア・サイエンス ミクス, 2001
- (2) Strom BL ed. *Pharmacoepidemiology 3rd ed.* New York, NY:
John Wiley & Sons Ltd, 2000
- (3) Joint Committee of ABPI, BMA, CSM, and RCGP. Guidelines for Company-Sponsored
Safety Assessment of Marketed Medicines. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety* 1994; 3:1-6
- (4) Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) , 2004 Sep [online].
Available from URL: http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm
[Accessed 2005 Feb 22]
- (5) 「薬剤疫学における研究倫理」に関する検討報告書（案）, 2004 Nov [online]
<http://www.jspe.jp/taskforce.html> [Accessed 2005 Feb 22]
- (6) PMS 検討会. PMS 検討会による報告. 薬剤疫学 2003 ; 8 : 3-34
- (7) ヘルシンキ宣言（2000 年エジンバラ）：ヒトを対象とする医学研究の
倫理的原則(日本医師会訳)
- (8) 疫学研究に関する倫理指針：文部科学省・厚生労働省, 2004 Dec [online]
http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/epidemiological/04122801.htm#top
[Accessed 2005 Feb 22]
- (9) Strom BL: Sample Size Considerations for Pharmacoepidemiology Studies. Chapter 3 In:
Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology 3rd ed.* New York, NY:
John Wiley & Sons Ltd, 2000; 31-39
- (10) Schlesselman JJ. 重松逸造[監訳] 疫学・臨床医学のための患者対照研究
ー研究計画の立案・実施・解析ー ソフトサイエンス社 1985; 136-161

第三部 補遺

第一部第一章で述べた通り、市販後安全性観察研究においては、研究目的に応じた研究デザインが必要となる。これらの研究デザイン¹⁾について、第一章で概略とともに実際に市販後の安全性研究の参考例として文献を紹介する。さらなるデザインの詳細については、成書を参照のこと。

また、ケース・コントロール研究の研究デザインを検討する上で、これまで海外で実施されたケース・コントロール研究の公表論文が参考となる。第二章ではこれらの論文のうちから、日本の現状を踏まえた研究デザインを検討する上で有用と思われる論文の要約を紹介する。

第一章 研究デザインの概略

1-1 症例集積検討 (Case series)

症例集積検討とは、特に自発報告の集積により、安全性シグナルを創生する役割を果たすが、特異体質的反応(Idiosyncratic reaction)によって生じる事象や薬剤特異的に発生することが多い事象、あるいはごく稀にしか発生しない事象(例えばアナフィラキシーショック、再生不良性貧血や中毒性表皮壊死症、スティーブンス・ジョンソン症候群)については、一連の症例報告により、薬剤と有害事象との関連性の証拠が得られる場合がある。

1-2 観察的コホート研究 (Observational cohort study) ²⁻⁸⁾

追跡研究、縦断研究などとも呼ばれる。コホート研究は、研究対象となる個人が問題のリスク要因(薬剤)に曝露(投与)しているか否かを調べるところから始まる。これらの個人をある期間にわたって追跡し、事象が新たに発生するか否かを観察する。各個人(人・時間)を曝露群(要因あり群)か非曝露群(要因なし群)に分類し、両群での事象発生頻度(発生率ないし累積発生率)を比較する。コホート研究の短所は、費用がかかることであり、事象発生まで長い期間がかかる場合には長期間の追跡が必要になる。また、稀な事象についての検討のためには、非常に多数の研究対象者を追跡しなければならない。わが国における使用成績調査は調査組み入れのために処方されている可能性も排除は出来ないものの、一群コホート研究に近い位置付けであるといえる。

市販後における仮説検証的な検討事例としては、

- ①ACE阻害剤が上市されるに際してある既発売のCa拮抗剤を対照薬として有効性、安全性について比較した研究²⁾
- ②吸入剤としてフロンガスからノンフロンガスへの切り替えに際して両群を比較して有効性、安全性に問題が生じないかについて検討した報告³⁾
- ③新薬を発売する際に既発売の同効薬使用患者(薬剤を特定せず)を対照群として安全性プロファイルを比較した研究⁴⁾

などがある。一方リスクの探索などのような検討事例としては、

- ④海外で副作用が問題となって一時期販売が停止されたことに対して、対照群を用いたコホート研究にて比較を行い、リスク要因を特定した報告⁵⁾
- ⑤日本の使用成績調査のように薬剤投与群のみで日常診療下で発売後2年間に亘って症例を収集して使用パターン、安全性、有効性を検討した報告⁶⁾
- ⑥EUの数カ国で新薬発売の際に日常診療下で2万人を超える大規模な使用患者からの有効性を含む情報を収集して有効性、患者満足度、忍容性を検討した報告⁷⁾
- ⑦英国の開業医データベースであるGPRDを用いて、研究対象の薬剤を投与していないが同じ疾患を有する対照とさらに一般患者を対照として安全性を評価した後向きのコホート研究⁸⁾ (データベースを用いると後向きの研究の場合は、処方バイアスが除外できる)

などがある。

本デザインはわが国において、最も実施の可能性が高いと考えられる。そこでさらにコホート研究に関してメリット、デメリットを整理しておく。なお、本ガイドラインでは企業がコホート研究を実施する場合は、対照群を研究対象薬の同効薬あるいは対象薬以外の薬剤処方群と想定している。

対照群のあるコホート研究	
メリット	デメリット
☆ 安全性プロファイルを比較したいときに有用なデザイン。特に、新薬の場合のようにデータの集積が十分でない場合、リスクの高い医薬品の安全性プロファイルを検証するにはコホート研究が適している。	☆ 1群コホート研究よりも経費がかかる。ケース・コントロール研究よりも、経費、時間がかかる。
☆ 有害事象及び通常発現する副作用の発現率(累積発生率)、区間毎の発現率、群間のリスク比、リスク差を推定することが可能。	☆ 例数にもよるが、稀な副作用の比較は困難
	☆ ケース・コントロール研究と比較すると薬物相互作用の詳細な検討は困難
	☆ 使用実態下の研究であり、治験との比較は対象患者、デザインが異なるため、注意深く解釈する必要がある

<p>☆ 有害事象全体の比較やある程度発現する副作用の比較に適している。</p> <p>☆ サブグループ解析として、比較群に絞った副作用発現の要因分析や特別な背景を有する患者における安全性の検討が可能であり、再審査申請資料に必要な項目をある程度カバー可能。</p> <p>* 無効率の検討、要因分析、肝機能障害患者、腎機能障害患者、高齢者</p> <p>☆ 当局へ報告する要因分析のアプローチを変えることができる</p> <p>* 対照群と比べて発現率の高い有害事象を検討するなど</p>	<p>☆ 市場に2種類の薬剤しかない場合、一方を対照群としたコホート研究をすることは困難であるなど、対照群をおくことに不向きな場合がある。</p>
--	---

一群コホート研究(使用成績調査)	
メリット	デメリット
<p>☆ 通常発現する副作用の発現率の推定や特別な背景を有する患者集団を捕捉するのに有用なデザイン。他剤との優越性を検証するのでなければ十分有用である。</p> <p>☆ 有害事象及び通常発現する副作用の発現率、区間毎の発現率、要因間のリスク比、リスク差を推定することが可能。</p> <p>☆ 対照群のあるコホート研究よりも経費が安く済む</p> <p>副作用発現の要因分析や特別な背景を有する患者における安全性の検討が可能であり、再審査申請資料に必要な項目をある程度カバー可能。</p> <p>*無効率の検討、要因分析、肝機能障害患者、腎機能障害患者、高齢者</p>	<p>☆ 他剤との比較は、調査時期が異なる点や患者背景調整が行えないため、対照群のある調査と比べて比較精度は劣る</p> <p>☆ 対照群が存在しないため、癌や糖尿病など加齢とともに発現・悪化する有害事象と薬剤との関連を見たい場合、発現した有害事象が加齢によるものなのか、薬剤によるものなのかを分離することができない。いわゆる超過リスクの推定の際、ヒストリカルデータとの比較になり、対照群のあるコホート研究と比べて精度が劣る。ケース・コントロール研究よりも、経費、時間がかかる。例数にもよるが、まれな副作用の比較は困難</p> <p>☆ ケース・コントロール研究と比較すると薬物相互作用の詳細な検討は困難。また、対照群のあるコホート研究よりも比較精度は劣る。</p> <p>☆ 使用実態下の研究であり、治験との比較は対象患者、デザインが異なるため、注意深く解釈する必要がある。</p>

1-3 ケース・コントロール研究 (Case Control study) ^{1), 9-17)}

ケース・コントロール研究では、事象を発生した個人（ケース）の群と事象を発生しなかった個人（コントロール）の群の設定がまず行われる。そして、両群に属する各研究対象者について、問題のリスク要因への曝露が起こったか否かについて過去の状況が研究される。比較の目的はコントロール群と比べてケース群で特定の曝露歴が多いか否かを明らかにすることである。

従って、ケース・コントロール研究の欠点の1つとして発生率や累積発生率といった事象の発生頻度を直接的には測定することができないといったことが挙げられる。このため事象と曝露との関連性を検討する指標としてオッズ比が使用される。

ケース・コントロール研究の欠点の2つ目として、情報収集の方法や制約によっては、バイアスやその他の誤差が混入しやすく、方法論的に見ても、コホート研究に比べて配慮すべき複雑な点が多い。

こうした短所があるにも拘わらず、ケース・コントロール研究は曝露と事象との関連を検討する疫学研究で頻繁に用いられる。これは、実施費用が相対的に安いこと、追跡の必要がないこと、そして、稀な事象の検討のための最も現実的な研究デザインであることなどによる。

ケース・コントロール研究も、コホート研究と同じく、データ収集時点を基準として、「前向き」、「後ろ向き」という区別が可能である。具体的には、前者は、ケース（有害事象発生例）の発生を待ち構えるものであり、後者は、既に発生したケース（有害事象発現例）を用いるものといえる。また、病院の中でケースとコントロールを選択する「病院ベース」ケース・コントロール研究や、地域集団からケース及びコントロールを抽出する「地域ベース」ケース・コントロール研究という区別もある。

ケース・コントロール研究	
メリット	デメリット
☆ コホート研究では把握が困難な稀なイベント（有害事象）に関する因果推論に適している。 ☆ 一般的にはコホート研究より短時間で実施できる。また、コホート研究より、少ない労力・費用で実施できる可能性がある。但し、研究テーマとなる有害事象の種類や薬剤の種類によっては、ケース及びコントロールの選択、曝露（薬剤）情報の収集上、多大な労力・費用を伴う場合も想定される。	☆ 有害事象発現率の推定ができない。 ☆ 一般には、コホート研究に比べ、セレクションバイアス等、種々のバイアスの介入を受ける可能性が高い。

1-3-1 ネステッド・ケース・コントロール研究

第二部第二章にプロトコル作成について述べているが、この研究の概要を再度確認する。ネステッド・ケース・コントロール研究は、比較対照群のあるコホートについてイベントを起こすリスクファクターを求めるために行う。多くのイベントは薬がなくても起る可能性があるため、比較対照群を設けて実施することを原則とすべきである。

定義されたコホートでケースが発生した時点で、ケース以外のコホートからコントロールを1人以上選ぶ。ケースが発生した時点で潜在する交絡因子をマッチングしてコントロールを選ぶこともある。通常、ケースは全部用いる。ここで定義されたコホートとはいくつか考えられる。製薬企業によって実施の可能性がある例を示す¹⁴⁾。

1、現在行っている使用成績調査などの（対照群がない）コホート研究

本来、使用成績調査は調査対象薬の全体像の把握や特殊な背景因子の患者での使用状況の把握をするために行われるものである。なお、調査対象薬が曝露因子とならないため、ネステッド・ケース・コントロール研究の枠組みに含めることに関しては異論もあるが、このガイドラインでは含めて述べる。このような対照群のないコホートでネステッド・ケース・コントロール研究の手法を用いるときには、対象のイベントについて薬なしでも起るのかをよく検討する。その結果、起り得ないときにリスクを修飾する因子（相互作用または交互作用）が解析できる。但しこの場合、背景因子で対象のイベント説明がつかない事が前提となる。

2、使用成績調査に比較対照群を設けたコホート研究

比較群は薬の性質や種類、治療対象の患者群にもよるが、基本は背景発現率が高い場合に必要であり、適応による交絡がある場合には適切に交絡因子に関する情報を収集し解析すれば対処が可能である。比較対照群に何を選ぶか十分に検討しなければならない。比較対照群として、使っている薬以外は全く同じ集団を選ぶことが理想であるが、実際は困難であるため、通常は研究対象のイベントの発生に関する因子が似ている集団（類似薬使用群など）を選ぶことになる。

3、研究対象薬剤の適応症の患者を全て登録したコホート研究

下記のような事例が報告されている。『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』が医薬ジャーナルに実例として掲載されているので参照の事¹⁵⁾。

通常行われるコミュニティーベースのケース・コントロール研究では発生率の低いイベントを研究対象とするとき対照群の薬の曝露が非常に少なく実施が困難であったり、非効率的であったりする。コホート内ケース・コントロール研究であるネステッド・ケース・コントロール研究では、薬の曝露が多いコホートを特定してその中で行うので、詳細調査などが効率的で安価となる。

久保田がカウンターマッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究を提案している¹⁶⁾。上述した2のコホートのように比較対照群のある使用成績調査などで、例えば1:1カウンターマッチングのとき、研究対象薬剤の曝露ありのケースに対するコントロールは曝露なしから選び、逆に曝露なしのケースに対しては曝露ありのコントロールをカウンターマッチングする。本デザインの意義は特に曝露の分布が偏っている時に、詳細調査については比較的少数のサンプルに限定できる。効率がよいことになる。今後、この研究デザインでの研究事例が発表され具体的に検討されることを期待したい。

1-3-2 ケース・コホート研究¹⁷⁾

全コホートの中から予め定められた大きさのサブコホートが無作為に抽出・設定し、調査期間内のケースと比較検討する。全コホートの大きさはイベントの予測発生率から考え、サブコホートの大きさは主に検出力によって決める。また、サブコホートの中には将来ケースになることもある。

ケースは全て用いる。従ってケース・コホート研究は、全コホートから縮小したコホート（サブコホート）に全てのケースを追加したものでもある。コントロールの選択のタイミングで考えると、コホートの観察終了時の非ケースからコントロールを選択するのが古典的なケース・コントロール研究に対応し、調査期間中のケース発生毎に非ケースからコントロールを選択するのがネステッド・ケース・コントロール研究である。また調査開始時に全コホートからコントロールを選択するのがケース・コホート研究となる。コホート内の全ケースと一部の非ケースについて詳細に調査するのが特徴である。

ケース・コホート研究は、同一の非ケース群（サブコホート）を複数のイベントの評価に使用できることが利点であり効率がよい（ネステッド・ケース・コントロール研究はイベントが発生する毎にコントロールを設定するので予めターゲットのアウトカム（イベント）を決めておく必要がある）。またケース・コホート研究では、イベントとは関係なく最初に無作為にサブコホートを設定するので、想定外の複数のイベントも解析でき効率的である。対照群のある使用成績調査などのコホート研究において、「未知の副作用の検出・検討」として利用できる可能性もある。

1-4 処方イベントモニタリング (PEM; Prescription event monitoring) ¹⁸⁻²⁰⁾

PEMは英国において提唱された市販後の安全性監視方法である。通常は新薬発売後に実施され、日常診療下で医師が処方した後、処方せんデータが保険請求のために送られてくるが、そこから処方された患者を特定し、元の処方医に対して質問票が送付される。質問票には患者背景、適応症、治療期間（治療開始日を含む）、投与量、臨床上の事象及び中止の理由に関する情報が含まれる。通常 PEM の場合は約 60% の医師から質問票が回収できる。この方法により、月毎の事象の報告割合を求めることにより、投与初期のシグナルや長期投与後のシグナルを検出すること、また妊婦に対する追跡調査も可能である。さらに同じ薬効群（キノロン系薬剤、カルシウム拮抗薬、SSRI、鎮静剤、PPI 等）間での比較研究にも活用されている。

日本においても医師、薬剤師を対象に同様の薬剤イベントモニタリング（J-PEM）が進められており、最近ではWebを用いた「PEM方式を用いた使用成績調査・特別調査」についても提案¹⁹⁾されている。

1-5 断面的研究 (Cross-sectional study) ^{1), 21-22)}

横断研究とも呼ばれている。定義された対象集団について、一時点でのある事象の状態と曝露の状態との関連を検討する。コホート研究のように追跡を行うことも、ケース・コントロール研究のように発生率の有無で研究対象者を選択することも、断面研究では行わない。分析的な断面研究の長所は、迅速かつ比較的安く実施できることである。短所は、ある事象と曝露との時間的な前後関係を確かめることが困難な点がまず挙げられる。さらに、同じ事象を有病として持っている場合は発生ケースとともに含まれ、発生に係わるリスク要因と罹病期間を長期化させる要因との混乱をもたらす。断面研究による因果関係についての検討は、特殊な状況を除いて行わない。

市販後の事例では、UKにおける精神病院から得た 500 例近い心電図からQTc延長を来した例について、薬剤別にQTc延長のオッズ比を求めたところ、ある種の薬剤では用量相関性にオッズ比が高いことが確認されたことから、海外ではBox Warning、あるいは自主的販売停止措置が取られた例も存在する²¹⁾。同様にオーストラリアで白内障発症例について、ステロイドの使用状況を調査し、用量依存性が認められたことから、日本でも使用上の注意記載の根拠となった事例も存在する²²⁾。これらはいずれも疾患発生と薬剤投与との時間的な関係については考慮されていないことに注意すべきである。

1-6 生態学的研究 (Ecological study) ^{1), 23), 24)}

生態学的研究においては、観察の単位が個人ではなく、集団である。複数の集団での

曝露の測定値と複数の集団でのアウトカムの測定値との相関が検討される。使用されるデータは、多くの場合、日常業務として収集される情報である。生態学的研究の長所は、データは既に他の目的のために収集されているので、安価で簡単に実施できることである。

しかし、個人レベルのデータを収集していないことから、因果関係を検討するためには相対的に弱い研究デザインである。例えば、「集団の特性に基づく変数間の相関は、固体の特性に基づく変数においても再現されるとは限らない」という生態学的過誤（ecological fallacy）という問題がある。また、交絡の影響を制御する情報が欠如しており、観察された関連は他の要因による影響による見かけ上のものに過ぎないかもしれないという限界がある。日本における事例として再生不良性貧血による死亡率の低下と血小板濃縮製剤の生産量の経年推移により、血小板濃縮製剤が再生不良性貧血の治療に有効に働いた可能性を示唆した報告がある²³⁾。

1-7 医薬品使用実態研究 (Drug Utilization Study) ^{1), 25 - 27)}

医薬品使用実態研究は、市販後の実際の使用状況下で問題点を探し出し、それらについて重要性や原因と転帰について分析するもので、通常は定量的ないし定性的研究に分かれる。定量的研究では全国、地域、地方や団体を問わず、健康保険システムのいろいろな側面での医薬品使用法の現状、進展傾向、及び時間的推移を定量化することである。結果は定期的に統計資料あるいは使用実態データに編集され、集団内の医薬品使用実態を年齢、性、社会階級、罹患率、及びその他の特性別に推定するのに利用される。これらの研究から、副作用の発現率を計算するための分母となるデータが得られる。薬剤費用の経済的負担の推定とともに、薬剤使用に関連する規制措置やメディアの注目の影響をモニターするために用いられてきた。定性的研究とは通常処方データと処方理由を連結することにより医薬品使用の適正性を評価する研究で、Drug Utilization Reviewとも呼ばれている。例えば、処方せんデータベースを利用して降圧剤を薬効別に区分した上で、使われ方の経年変化、海外との使用実態の違いを検討した報告²⁶⁾、あるいは複数診療科受診の実態と重複処方や薬物相互作用の危険性について処方実態調査が実施された例²⁷⁾が知られている。

これらの研究は薬剤のリスク最小化計画の一環として何らかの措置が講じられた際に、その有用性を評価するツールとしてこの後とも益々重要性が増していくことは明らかで、企業と医療現場が一体化して取り組む必要性がある。

第二章 ケース・コントロール研究の参考事例

文 献	ベンゾジアゼピン使用と交通事故との関連性 ⁹⁾
目 的	向精神薬と交通事故との関連性を検討する
デザイン	ケース・クロスオーバー法
投与群、対照群の 選択方法・ 除外、選択基準	調査対象薬剤：ベンゾジアゼピン、三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、その他の向精神薬に分類。ゾピクロンはベンゾジアゼピンに含め、ベンゾジアゼピンは抗不安薬と催眠薬とに分類。 調査対象集団：UK の Tayside 地域に居住し、1992 年 1 月から 1995 年 1 月までの間に一般開業医に登録された 410,306 例 ケース：1992 年 8 月 1 日から 1995 年 6 月 30 日までの間に初回交通事故を経験した 18 歳以上の運転者で、1992 年 8 月 1 日から事故日までに向精神薬を使用したことがある者 分析方法：交通事故日における薬剤使用と事故 18 週間までの各週の同一曜日における薬剤使用を比較検討
例 数	1731 例
観察期間	1992 年 8 月 1 日～1995 年 6 月 30 日
調査期間	記載なし
実 施 者	Medicines Monitoring Unit(MEMO)が Tayside 警察の協力を得て実施
諮問グループ	記載なし
スポンサー	SmithKline Beecham Pharmaceuticals
どんな結果が報告 されたか	初回交通事故を経験した 19,386 例のうち 1731 例が調査対象薬剤のいずれかの使用経験があった。 交通事故のオッズ比は、ベンゾジアゼピン 1.62 (1.24-2.12)、三環系抗うつ剤 0.93 (0.72-1.21)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 0.85 (0.55-1.33) であった。 ベンゾジアゼピンによるリスクは、30 歳未満で最も高く、年齢が上がるとともに低下した。警官が運転者の過失を認めた交通事故や、呼気からアルコールが検知された運転者でリスクが上昇した。また、半減期が長い薬剤でリスクが高く（抗不安薬：intermediate 1.59 (0.71-3.57)、long 2.22 (1.47-3.37)、催眠薬：short (いずれもゾピクロン) 4.00 (1.31-12.2)、intermediate 1.10 (0.73-1.64)、long 0.88 (0.41-1.87)）、明らかな用量相関性が認められた。 抗不安薬の 1000 曝露年あたりの事故発生率は、18-29 歳で 36.99、30-44 歳で 18.28、45-64 歳で 11.66、65 歳以上で 3.75 であった。
結果のポイント	半減期が長いベンゾジアゼピン系抗不安薬及びゾピクロン使用者では、交通事故のリスクが増大することが示された。これらの薬剤の使用者は運転しないよう注意すべきである。
その他（背景）	特になし

文 献	Acetaminophen、Aspirinと慢性腎不全 ¹⁰⁾																																																																																						
目 的	非麻薬性鎮痛薬の使用と慢性腎不全の発症について明確にする																																																																																						
デザイン	population-based ケース・コントロール研究																																																																																						
投与群、対照群の 選択方法・ 除外、選択基準	<p>スウェーデンの 530 万人分の出生人口が登録されているデータベースを使用。 調査対象薬剤：非麻薬性鎮痛薬、主にアスピリン、アセトアミノフェンの投与データを調査し、使用状況で対象者を区分(投与情報の収集には、全薬剤(非麻薬性鎮痛薬 174 製品)の写真入カタログを使用)。</p> <p>常習者：2 ヶ月間で最低 2 週間使用 使用経験者：累積 20 錠を超えるが常習ではない 非使用者：生涯で、20 錠以下 調査対象集団：スウェーデンに居住し、1996/5/20～1998/3/31 までに 18 才～74 歳であった者。</p> <p>ケース：初期慢性腎不全患者 918 人と対照群：年齢(10 歳区切り)、性の頻度マッチでデータベースから選択 980 人を選出。しかし、以下を除外した。 除外条件：腎不全の診断を確実にするために血中クレアチニン(Cr)値のカットオフ値を高め設定し、重症患者を除いた。 分析方法：無条件ロジスティック解析にてオッズ比を算出。</p>																																																																																						
例 数	ケース 918 例、対照 980 例																																																																																						
観察期間	1996 年 5 月 20 日から 1998 年 3 月 31 日																																																																																						
調査期間	記載なし																																																																																						
実 施 者	Dept. Medical Epidemiology、Karolinska Institute																																																																																						
諮問グループ	倫理委員会、Swedish Data Inspection Board																																																																																						
スポンサー	記載なし																																																																																						
どんな結果が報告 されたか	<p>①アセトアミノフェン、アスピリンの常習者は、非使用者に比較し、それぞれ慢性腎不全のリスクは 2.5 倍となり、生涯投与用量を増やすほどリスクは高まる。 (アセトアミノフェンの方がリスクを上げやすい)</p> <table><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">アセトアミノフェン</td><td colspan="2">アスピリン</td></tr><tr><td colspan="2">非使用者</td><td>1.0</td><td></td><td>1.0</td><td></td></tr><tr><td colspan="2">経験者</td><td>1.3</td><td>1.0～1.6</td><td>1.5</td><td>1.2～1.8</td></tr><tr><td colspan="2">常習者</td><td>2.5</td><td>1.7～3.6</td><td>2.5</td><td>1.9～3.3</td></tr><tr><td rowspan="3">累積 使用量</td><td><100g</td><td>1.2</td><td>0.9～1.5</td><td>1.4</td><td>1.1～1.7</td></tr><tr><td><500g</td><td>1.3</td><td>0.9～1.8</td><td>1.6</td><td>1.2～2.1</td></tr><tr><td>≥500g</td><td>3.3</td><td>2.0～5.5</td><td>1.9</td><td>1.3～2.9</td></tr></table> <p>②使用期間は関連しない。 ③併用しても同様の傾向あり。 ④その他の非麻薬性鎮痛薬では関連無し。 ⑤いずれのタイプの腎不全でもリスクは高まる。(常用者における調整オッズ比)</p> <table><tr><td colspan="2">基礎疾患名</td><td colspan="2">アセトアミノフェン</td><td colspan="2">アスピリン</td></tr><tr><td colspan="2">糖尿病性腎炎</td><td>3.6</td><td>2.1～6.0</td><td>2.9</td><td>1.9～4.5</td></tr><tr><td colspan="2">糸球体腎炎</td><td>1.6</td><td>0.9～3.0</td><td>2.6</td><td>1.4～4.8</td></tr><tr><td colspan="2">高血圧性腎硬化症</td><td>1.7</td><td>0.8～3.7</td><td>2.1</td><td>1.3～3.5</td></tr><tr><td colspan="2">遺伝性腎症</td><td>2.2</td><td>0.8～5.9</td><td>3.1</td><td>1.6～6.0</td></tr><tr><td colspan="2">全身障害または血管炎</td><td>2.8</td><td>1.2～6.5</td><td>1.1</td><td>0.4～2.8</td></tr><tr><td colspan="2">その他の腎障害</td><td>2.1</td><td>0.9～4.6</td><td>3.7</td><td>1.8～7.7</td></tr></table>							アセトアミノフェン		アスピリン		非使用者		1.0		1.0		経験者		1.3	1.0～1.6	1.5	1.2～1.8	常習者		2.5	1.7～3.6	2.5	1.9～3.3	累積 使用量	<100g	1.2	0.9～1.5	1.4	1.1～1.7	<500g	1.3	0.9～1.8	1.6	1.2～2.1	≥500g	3.3	2.0～5.5	1.9	1.3～2.9	基礎疾患名		アセトアミノフェン		アスピリン		糖尿病性腎炎		3.6	2.1～6.0	2.9	1.9～4.5	糸球体腎炎		1.6	0.9～3.0	2.6	1.4～4.8	高血圧性腎硬化症		1.7	0.8～3.7	2.1	1.3～3.5	遺伝性腎症		2.2	0.8～5.9	3.1	1.6～6.0	全身障害または血管炎		2.8	1.2～6.5	1.1	0.4～2.8	その他の腎障害		2.1	0.9～4.6	3.7	1.8～7.7
		アセトアミノフェン		アスピリン																																																																																			
非使用者		1.0		1.0																																																																																			
経験者		1.3	1.0～1.6	1.5	1.2～1.8																																																																																		
常習者		2.5	1.7～3.6	2.5	1.9～3.3																																																																																		
累積 使用量	<100g	1.2	0.9～1.5	1.4	1.1～1.7																																																																																		
	<500g	1.3	0.9～1.8	1.6	1.2～2.1																																																																																		
	≥500g	3.3	2.0～5.5	1.9	1.3～2.9																																																																																		
基礎疾患名		アセトアミノフェン		アスピリン																																																																																			
糖尿病性腎炎		3.6	2.1～6.0	2.9	1.9～4.5																																																																																		
糸球体腎炎		1.6	0.9～3.0	2.6	1.4～4.8																																																																																		
高血圧性腎硬化症		1.7	0.8～3.7	2.1	1.3～3.5																																																																																		
遺伝性腎症		2.2	0.8～5.9	3.1	1.6～6.0																																																																																		
全身障害または血管炎		2.8	1.2～6.5	1.1	0.4～2.8																																																																																		
その他の腎障害		2.1	0.9～4.6	3.7	1.8～7.7																																																																																		
結果のポイント	アセトアミノフェン、アスピリンが慢性腎不全の悪化を引き起こすことが判明。しかし、慢性腎不全になりやすい状態が鎮痛薬の使用を高めているといった関連性については解析できなかった。																																																																																						
その他 (工夫したこと等)	以前のケース・コントロール研究では、患者同定、薬剤の投与に関するデータ、病態の診断等が不十分であったので、この点を改善した。																																																																																						

文 献	妊娠中の葉酸拮抗薬と先天的欠損のリスク ¹¹⁾
目 的	妊娠中の総合ビタミン剤の栄養補給と先天奇形リスクの低下の関連性の検討
デザイン	Population-based ケース・コントロール研究
投与群、対照群の 選択方法・ 除外、選択基準	<p>調査対象薬剤：葉酸拮抗薬をジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬（トリメトプリム、トリアムテレン、スルファサラジン）と、他の葉酸拮抗薬（抗てんかん薬（フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、カルバマゼピン）、スパスモフェン、コレスチラミンが含まれる）に分類した。</p> <p>調査対象集団：ボストン、フィラデルフィア、トロント及びアイオワの一部の 80 の病院で先天異常を有する出産児の母親から分娩後 6 ヶ月以内にスタディナースによりインタビュー形式で調査された。</p> <p>ケース群：先天異常を有する出産児の母親 6932 人を心血管系障害、口蓋裂、尿路奇形の 3 タイプ別でグループ選択。しかし、複数の神経管欠損及び症候群に伴う障害は除外した。</p> <p>コントロール群：上記 3 タイプの先天欠損以外の形成異常を有する出産児の母親 8387 人を選出。</p> <p>分析方法：ロジスティック回帰分析にて相対危険度を算出。</p>
例 数	ケース 6,932 例、コントロール 8,387 例
観察期間	1976 年～1998 年
調査期間	記載なし
実 施 者	The Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study
諮問グループ	関与している全ての医療機関の治験審査委員会
スポンサー	記載なし
どんな結果が報告 されたか	<p>最終月経周期後 2～3 ヶ月の期間に、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬に曝露した母親から産まれた児の心血管系欠損と口蓋裂の相対危険度は、曝露しなかった母親から産まれた児に対して、それぞれ 3.4（95%信頼区間、1.8～6.4）及び 2.6（95%信頼区間、1.1～6.1）であった。母親が抗てんかん薬に曝露した後の心血管系欠損、口蓋裂及び尿路奇形の相対危険度は、それぞれ 2.2（95%信頼区間、1.4～3.5）、2.5（95%信頼区間、1.5～4.2）及び 2.5（95%信頼区間、1.2～5.0）であった。</p> <p>総合ビタミン栄養補助薬の服用なしでジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬に曝露した母親の心血管系欠損の相対危険度は 7.7（95%信頼区間、2.8～21.7）、総合ビタミン栄養補助薬の服用ありでジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬に曝露した場合の相対危険度は 1.5（95%信頼区間、0.6～3.8）であった。</p> <p>口蓋裂の場合、総合ビタミン栄養補助薬の服用なしでジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬に曝露した場合の相対危険度は 4.9（95%信頼区間、1.5～16.7）であった。</p> <p>葉酸拮抗薬は、トリメトプリム、トリアムテレン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール及びプリミドンのような一般的な薬剤であるが、神経管欠損のリスクだけでなく、心血管系の欠損、口蓋裂、及び尿路奇形のリスクも上昇させる可能性がある。逆に、複合ビタミン剤に含まれている葉酸は、これらの欠損のリスクを低下させる可能性がある。</p>
結果のポイント	葉酸を含有している総合ビタミン栄養補助薬の服用は、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬の有害作用を減少させたが、抗てんかん薬にはこのような作用は認められなかった。
その他（工夫したこと等）	特になし

文 献	ニトロ系血管拡張薬、低用量アスピリン及びその他の非ステロイド系抗炎症薬と上部胃腸管出血のリスク ¹²⁾				
目 的	ニトロ系血管拡張薬、低用量アスピリン及びその他の非ステロイド系抗炎症薬と上部胃腸管出血のリスクを検証する。				
デザイン	ケース・コントロール研究				
投与群、対照群の 選択方法・ 除外、選択基準	ケース：消化性病変による出血のために、本研究に参加した 4 つの病院のいずれかに連続して入院した 1,122 例の患者 コントロール：他の理由で入院していた 1,109 例の患者と、同一地域の外来患者 1,122 例の計 2,231 例 [解析方法]：ロジスティック回帰分析にてオッズ比を算出				
例 数	ケース：1,122 例 対照：2,231 例（他理由での入院患者： 1,109 例、 同一地域の外来患者：1,122 例）				
観察期間	記載なし				
調査期間	1995 年 11 月～1998 年 2 月				
実 施 者	University Hospital and Hospital Miguel Servet,Zaragoza;Hospital San Jorge,Huesca;and Hospital San Millán,Logroño				
諮問グループ	各医療機関の倫理委員会				
スポンサー	Schering-Plough (Madrid)				
報告結果	1) 出血患者が入院する前の週に服薬していた薬剤				
	薬 剤	ケース (N=1,122)	コントロール (N=2,231)	補正オッズ比 (95%CI)	χ^2 検定
	低用量アスピリン以外の 非ステロイド系抗炎症薬	520 (46.3)	229 (10.3)	7.4 (4.5-12.0)	P<0.001
	低用量アスピリン単独 (□ 300 mg /日)	120 (10.7)	206 (9.2)	2.4 (1.8-3.3)	P<0.001
	ニトロ系血管拡張薬	60 (5.3)	137 (6.1)	0.6 (0.4-0.9)	P=0.03
	H ₂ 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬のような分泌抑制薬	135 (12.0)	206 (9.2)	0.6 (0.4-0.8)	P=0.01
	・ 低用量アスピリン以外の非ステロイド系抗炎症薬の使用は、低用量アスピリンの単剤使用と同様に、消化性潰瘍からの出血のリスク上昇との独立した関連性が認められた。 ・ ニトロ系血管拡張薬の使用は、分泌抑制薬と同様に、出血のリスク低下との関連性が認められた。				
2) また、どんな種類の非ステロイド系抗炎症薬を服薬していた患者でも、ニトロ系血管拡張薬や分泌抑制薬の治療により、出血のリスク低下との独立した関連性が認められた。					
結果のポイント	非ステロイド系抗炎症薬の使用により、消化性潰瘍からの出血のリスクが上昇した。また、どんな種類の非ステロイド系抗炎症薬を服薬していた患者でも、ニトロ系血管拡張薬や分泌抑制薬で治療することにより、出血のリスクが低下した。				
その他（工夫したこと等）	特になし				

文 献	食欲抑制剤と心臓弁逆流のリスクに関する人口ベースの研究 ¹³⁾
目 的	食欲抑制剤（dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine）投与後に発現する原因不明の心臓弁障害の発現リスクを評価する。
デザイン	Population-based nested ケースコントロール研究
投与群、対照群の 選択方法・ 除外、選択基準	イギリスの General Practice Research Database（GPRD）を使用。 ケース群：1988年1月1日以降、dexfenfluramine、fenfluramine、phentermine を1回以上処方され、初回処方時に70歳以下の症例。 初回処方以前に、心血管障害、薬物濫用、アルコール依存症の既往がある症例、GPRD にデータ提供する医師の診察を中止した症例を除外した。 対照群：食欲抑制剤 未投与の肥満患者（未治療群）。 年齢（2歳以内）、性、開業医、体重（5kg 以内）でマッチ。
例 数	Dexfenfluramine 投与群 6,532 例 Fenfluramine 投与群 2,371 例 Phentermine 投与群 862 例 食欲抑制剤未投与群（対照）9,281 例
観察期間	食欲抑制剤投与開始日（未治療群に割り当てられた日）以降、心臓弁異常の発現日、死亡日、調査期間終了日（1996年7月31日）の何れかの日まで。
調査期間	1988年1月1日～1996年7月31日
実 施 者	Boston Collaborative Drug Surveillance Program
諮問グループ	—
スポンサー	—
どんな結果が報告 されたか	11例で特発性の心臓弁障害が新たに発現した。 曝露→dexfenfluramine 投与群 5例、fenfluramine 投与群 6例。 （対照群と phentermine 投与群は発現なし） 症状→大動脈弁閉鎖不全 6例、僧帽弁閉鎖不全 2例、 大動脈弁閉鎖不全と僧帽弁閉鎖不全の併発 3例。 5年累積発生数 ・対照群、phentermine 投与群；0例/10,000例（95%CI 0–15.4, 0–76.6） ・fenfluramine、dexfenfluramine 投与群； →投与4ヵ月未満 7.1例/10,000例（95%CI 3.6–17.8; P=0.02）、 →投与4ヵ月以上 35.0例/10,000例（95%CI 16.4–76.2; P<0.001）。
結果のポイント	4ヶ月以上にわたる fenfluramine、dexfenfluramine 投与は、大動脈弁閉鎖不全発症のリスクを高める。
その他（工夫したこと等）	特になし

文献	ブラジルにおける零歳児の肺炎による入院と母乳栄養の影響 ¹⁴⁾
目的	母乳栄養が乳児肺炎を予防するか？ その予防効果は年齢によるか？について検討。
デザイン	nested case control study ^{注)}
投与群、対照群の選択方法・除外、選択基準	<p>Study population : 1993 年、ブラジルのPelotas市病院で出産した全ての女性に対してインタビュー（市の出産の 99%は市の病院）。655 人を抽出し生後 1, 3 ヶ月時に家庭訪問。他に生後 1 ヶ月時 5256 人（市全体の 99.1%）、3 ヶ月時 5214 人（市全体の 98.3%）にインタビュー。生後 6 ヶ月時にもインタビュー。</p> <p>Case の定義 : 1993 年生まれの小児で生後 28 日から 364 日の間に市の病院に肺炎で入院したものをcase。2 人の小児科医が可能な限りの情報を入院カルテより個別に収集。肺炎の診断は臨床症状（呼吸促拍、呼吸音の異常）、検査、レントゲン所見による。2 人の意見が異なった場合は、もう 1 人の別の小児科医が診断を下す。</p> <p>Control の定義 : cohortの中からControlを選ぶ。生後 28 – 89 日のCaseに対しcontrolは生後 1 ヶ月の家庭訪問から、生後 90 – 179 日のCaseに対しcontrolは生後 3 ヶ月の家庭訪問から、生後 180 – 364 日のCaseに対しcontrolは生後 6 ヶ月の家庭訪問から抽出。個々に年齢をマッチさせてはいないが、年齢層は一致。最初control で、後にcase になる場合もある。</p>
例数	調査対象例数は 5,304 例。Case は 152 人の乳児、Control は 2391 人
観察期間	1993 年
調査期間	1993 年
実施者	Professor J A César, Maternal and Child Epidemiology Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London.
諮問グループ	
スポンサー	The European Community, World Health Organisation, and Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Brazil.
どんな結果が報告されたか	母乳栄養以外の乳児は母乳栄養乳児と比較して 17 倍肺炎に罹患しやすく、3 ヶ月未満に限ると 61 倍であり、それ以降の 10 倍と比較して大きな相違があった。固形食では全ての乳児で 13.4 倍肺炎のリスクが上がり、3 ヶ月未満に限ってみれば 175 倍であった。
結果のポイント	母乳は乳児を肺炎から守る。特に乳児期の初期には重要であると思われる。
その他（背景）	

注：これは疫学の例であるが、手法は同じで母乳を薬剤に置き換えた時に薬剤疫学となる。

参考文献

- (1) くすりの適正使用協議会編. 藤田 利治,・楠 正監修.薬剤疫学への第一歩
ー事例と方法ー エルゼビア・サイエンス ミクス, 84-89, 2001

<観察的コホート研究>

- (2) Fallowfield JM, Blenkinsopp J, Raza A, et al. Post-marketing surveillance of lisinopril in general practice in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 47: 296-304
- (3) Ayres JG, Frost CD, Holmas WF, et al. Postmarketing surveillance study of non-chlorofluorocarbon inhaler according to the safety assessment of marketed medicines guidelines. *Br Med J* 1998; 317: 926-930
- (4) Meijer WEE, Heerdink ER, van Eijik JTHM, et al. Adverse events in users of sertraline : results from an observational study in psychiatric practice in the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 655-662
- (5) Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996; 275: 376-382
- (6) Leufkens H, Claessens A, Heerdink E, et al. A prospective follow-up study of 5669 users of lansoprazole in daily practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11: 887-897
- (7) Lemmel EM, Leeb B, DeBast J, et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac : Results of European observational cohort study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 146-153
- (8) Van Staa TP, Leufkens H, Abenhaim L, et al. Postmarketing surveillance of the safety of cyclic etidolone. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1121-1128

<ケース・コントロール研究>

- (9) Barbone F, McMahon AD, Davey PG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998; 352: 1331-1336
- (10) Ford CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Eng J Med* 2001; 345: 1801-1808
- (11) Hernandez-Diaz S, Weller MH, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and risk of birth defects. *N Eng J Med* 2000; 242: 1608-1614
- (12) Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Eng J Med* 2000; 343: 834-839

- (13) Jick H Vasilakis C , Weinrauch LA , et al. A population-based study of appetite-suppressant drugs and risk of cardiac-valve regurgitation.
N Eng J Med 1998; 339: 719-724

<ネステッド・ケース・コントロール研究>

- (14) Juraci A César, Cesar G Victora, Fernando C Barros,et.al. Impact of breast feeding on admission for pneumonia during postneonatal period in Brazil: nested case-control study
Br Med J 1999; 318: 1316-1320
- (15) 福岡正博, 工藤翔二, 加藤治文 他. ゲフィチニブ投与および非投与での急性肺障害に対するコホート内ケース・コントロール・スタディーについて.
医薬ジャーナル 2005; 41: 790-795
- (16) 久保田 潔. カウンターマッチングによるネステッド・ケース・コントロール研究と PMS. *薬剤疫学* 2004; 9: 27-36

<ケース・コホート研究>

- (17) 久保田 潔. ケース・コホート研究と PMS. *薬剤疫学* 2006; 11: 23-34

<処方イベントモニタリング>

- (18) <http://square.umin.ac.jp/pe/j-pem/index2.html>
- (19) <http://www.dsru.org/main.html>
- (20) Mann RD : Prescription-event Monitoring. Chapter 14 In : Strom BL, editor.
Pharmacoepidemiology, 3rd ed. Chichester : John Wiley & Sons Ltd, 2000

<断面的研究>

- (21) Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. QTs-interval abnormalities and psycotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-1052
- (22) Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR, et al. Use of inhaled corticosteroids and risk of cataracts. *N Eng J Med.* 1997; 337: 8-14

<生態学的研究>

- (23) Hamajima N, Sasaki R, Aoki K, et al. A notable change in mortality of aplastic anemia observed during the 1970s in Japan. *Blood* 1988; 72: 995-999
- (24) Lindberg G, Binglefors K, Ranstam J, et al. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *Br Med J* 1998; 316 741-745

<医薬品使用 実態研究>

- (25) 三溝 和男, 浜田知久馬, 石倉千代治ら. 望星薬局における薬歴データを利用した降圧薬の使用実態研究. *薬剤疫学* 1996 ; 1: 107-115
- (26) 飯田 真彦, 福田義哉, 脇靖男ら. 複数診療科受診の実態と薬物相互作用の危険性. *病院薬学* 1997; 23: 256-262
- (27) Lee D, Bergman U: Studies of Drug Utilization. Chapter 29 In : Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed. Chichester : John Wiley & Sons Ltd, 2000

改訂履歴

版番号	改訂点		
初版 (平成 17 年 3 月)	—	—	—
改訂第二版 (平成 18 年 9 月)	第一部	1-3-2	項目の追加
	第三部、第一章	1-3-1、1-3-2	研究デザインの追加
	第三部、第二章		事例の追加: ネステッド・ケース・コントロール ¹⁴⁾