薬剤疫学研究のトレンドの分析

浜 田 知久馬*

＜抄録＞ 1996 年 3 月に会誌「薬剤疫学」Vol. 1 No. 1 が発行され、以後毎年 2 号を目標に定期的に発行されてきた。最新号は 2013 Vol. 18 No. 1 となる。原著論文はそれほど多くはないが現在までに 43 報が掲載されている。この原著論文 43 報に基づいて、これまで我が国において、どのような薬剤疫学研究が行われ、研究のデザインがどのように変化したかを分析した結果について報告する。データベース・方法論に関する研究、医療経済評価はほぼ一定の割合で存在した。有用性評価、薬剤使用実態調査は当初は多かったが、現在では減少している。安全性評価は当初はあまり行われなかったが、最近では増加している。また研究デザインではコホート研究、文献調査、アンケート調査はほぼ一定の割合で存在するが、最近では、ハイブリッドなデザインであるケースクロスオーバー研究、ネステッドケース・コントロール研究等によって安全性評価を行った研究もみられる。

(薬剤疫学 2014 ; 19(1) : 75-80)

キーワード: 薬剤疫学研究, 研究デザイン, ハイブリッドデザイン

1. 序 論

1995 年 7 月に、日本薬剤疫学会が発足し、第 1 回学術総会 (東京 国立公衆衛生院, 会長: 楠正先生) でシンポジウム「薬剤疫学と安全性評価」が行われた。一方、1996 年 3 月に会誌「薬剤疫学」Vol. 1 No. 1 が発行され、以後毎年 2 号を目標に定期的に発行されてきた。最新号は 2013 年の Vol. 18 No. 1 となる。現在までに 43 報の原著論文が掲載されている^{1) - 43)}。この原著論文 43 報に基づいて、これまで我が国において、どのような薬剤疫学研究が行われ、研究のデザインがどのように変遷したかを分析した結果について報告する。

研究目的については、データベース・方法論に関する研究、医療経済評価、有用性評価、薬剤使用実態調査、安全性評価、その他に分類した。研究デザインについては、症例報告、文献調査、ア

ンケート調査、横断研究、コホート研究、ケース・コントロール研究、メタアナリシス ケースクロスオーバー研究、ネステッドケース・コントロール研究、ランダム化研究、他に分類した。

2. 年度と原著論文数

図 1 に年度ごとの原著論文数を示した。

原著論文数は 18 年間で計 43 報と、平均 2.4 報/年で数自体は多くないが、「薬剤疫学」は特集記事、総説等が多いためである。1996 年から 2003 年までは、3 報前後で比較的安定していたが、2004 年～2008 年は 1 報前後で低迷した。2009 年以降は増加傾向になることが期待される。

3. 研究目的とトレンド

図 2 に研究目的について集計した結果を示す。薬剤疫学研究の基礎となるデータベース・方法

* 東京理科大学工学部経営工学科 〒162-8601 東京都新宿区神楽坂 1-3
E-mail : hamada@ms.kagu.tus.ac.jp

図1 全原著論文の年度ごとの割合と論文数

図2 研究目的の度数

論に関する研究が28% (12報) で最も多い。これは、学会の発足当初は薬剤疫学研究用のデータベースがなかったため、我が国に適した薬剤疫学の研究の方法論自体の研究を行う必要があったためと思われる。具体的には次のような研究が行われた。以下では、典型的な研究のみについて示す。

- ・副作用検出のためのデータソースの比較検討
- ・日本の病院データベースを用いた薬剤疫学研究の方法論について
- ・保険薬局において収集可能な医薬品安全性情報の分析および評価
- ・降圧薬の臨床試験大規模データベースの構築
- ・ハザード関数を用いた有害事象の好発時期の推定
- ・Subgroup Analysis in Meta-Analysis : a comparison of different methods

続いて、医療経済評価に関する研究が21% (9報) で2番目に多く、次のような研究が行われた。

- ・HMG-CoA還元酵素阻害薬 (Statins) による虚血性心疾患の一次予防の経済的評価
- ・日本におけるジェノタイプ1b・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するコンセンサス・インターフェロンの費用対効果
- ・禁煙治療の経済評価
- ・Willingness to Pay for Over-the counter Pravastatin in Self-medication for the Primary Prevention of Myocardial Infarction
- ・末梢性神経障害性疼痛に対する Pregabalin の費用対効果分析
- ・Cost-Effective Analysis of Bevacizumab for Breast Cancer in Japan

表 1 研究目的の経時的変化

年度	データベース・方法論に関する研究	安全性評価	有用性評価	薬剤使用実態調査	医療経済評価	その他	合計
1996	1	0	0	2	0	0	3
1997	1	0	0	1	1	0	3
1998	2	1	0	0	0	0	3
1999	1	0	1	2	1	1	6
2000	1	0	2	0	0	0	3
2001	0	0	1	0	1	0	2
2002	0	0	1	0	1	0	2
2003	1	0	1	0	0	1	3
2004	0	0	1	0	0	0	1
2005	1	0	0	0	0	0	1
2006	1	0	0	0	0	0	1
2007	2	0	0	0	0	0	2
2008	0	0	0	0	0	1	1
2009	1	0	0	0	1	1	3
2010	0	3	0	0	1	0	4
2011	0	1	0	0	2	0	3
2012	0	0	0	1	0	0	1
2013	0	0	0	0	1	0	1
合計	12	5	7	6	9	4	43

有用性評価は 16% (7 報) で、次のような研究が行われた。

- ・日本における C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の肝臓予防効果観察研究のメタアナリシス
- ・血管拡張性 β 遮断薬 Carvedilol の Quality of Life (QOL) に及ぼす影響
- ・高血圧者における脳出血発症と高血圧治療状況との関連についてのケース・コントロール研究
- ・Denopamine (カルゲート®) の臨床効果と安全性—東京内科医会における市販後調査の成績—

薬剤使用実態調査は 14% (6 報) あり、次のような研究が行われた。

- ・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
- ・外来処方箋における過去 10 年間の処方内容の推移

- ・降圧薬の処方パターンと合併疾患の関係—院内データを用いた薬剤使用調査—
- ・小児の急性気管支炎におけるベータ 2 刺激薬の処方実態

安全性評価は 12% (5 報) と少なく、次のような研究が行われた。

- ・重篤な副作用発生要因の分析と予防対策の検討
- ・ACE 阻害薬使用による高カリウム血症・血中カリウム上昇の関連要因の検討
- ・インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連についての薬剤疫学研究
- ・高齢者におけるベンゾジアゼピン系薬の服用量変更と転倒との関連：急性期病院入院患者を対象にした解析

表 1 に、研究目的の経時的変化を示した。

全体の原著論文数が 43 報と少ないので評価は難しいが、データベース・方法論に関する研究、医療経済評価の研究は 18 年間でほぼ一定の割合

図 3 研究デザインの度数

表 2 研究デザインの経時的変化

年度	研究デザイン											合計
	ランダム化研究	コホート研究	横断研究	ケース・コントロール	メタアナリシス	ネステッド	ケースコントロール	文献調査	症例報告	アンケート調査	他	
1996	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
1997	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	3
1998	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3
1999	0	0	3	0	0	0	0	1	0	2	0	6
2000	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	3
2001	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
2002	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
2003	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
2004	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
2005	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2006	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2007	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
2008	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
2009	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	3
2010	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	4
2011	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3
2012	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2013	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
合計	1	14	5	1	3	1	1	9	1	5	2	43

で存在した。有用性評価、薬剤使用実態調査は当初は多かったが、現在では減少している。安全性評価は全体の数が少なく、当初はあまり行われなかったが、最近では増加傾向にあることがわかる。

4. 研究デザインとトレンド

次に研究デザインについての集計結果を図3に

示す。また表2に、研究デザインの経時的変化を示した。

研究デザインでは、何らかのコホートを設定しているコホート研究が1/3 (33%, 14 報) で最も多かった。次いで文献調査が21% (9 報) と多いのは、経済性研究を文献調査に分類しているためである。疫学研究の代表的デザインであるケース・

コントロール研究は1報のみ(2%)であった。

数が少ないので評価は困難だが、研究デザインの経時的変化については、コホート研究、文献調査、アンケート調査はほぼ一定の割合で存在した。これに対し、横断研究は当初は多かったが、現在では減少している。これは薬剤使用実態調査が当初は多かったが、現在では減少しているためである。ケース・コントロール研究は2000年の1報のみであるが、最近では、ケース・コントロール研究を発展させたハイブリッドなデザインであるネステッドケース・コントロール研究(2010年)、ケースクロスオーバー研究(2011年)がみられる。ようやく、我が国でも、薬剤疫学のデータベースが整備され、また方法論も進歩し、我が国の薬剤疫学も新たな発展の階段を上りつつあると考えられる。

文 献

- 1) 小出大介, 開原成允, 大江和彦, 浜田知久馬, 矢船明史, 植村晶. 副作用検出のためのデータソースの比較検討. *薬剤疫学* 1996; 1 (2): 97-105.
- 2) 三溝和男, 浜田知久馬, 石倉千代治, 楠正. 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 (2): 107-115.
- 3) 下堂蘭権洋, 熊本一朗, 松崎聖一, 本屋敏郎, 山田勝士. 外来処方箋における過去10年間の処方内容の推移. *薬剤疫学* 1996; 1 (2): 117-124.
- 4) 向出智美, 大橋靖雄, 中谷矩彰, 三溝和男. 患者用説明書とくに副作用情報によるコミュニケーション効果. *薬剤疫学* 1997; 2 (2): 69-81.
- 5) 山本祐香理, 折笠秀樹, 佐藤均, 井上博, 林隆一. 降圧薬の処方パターンと合併疾患の関係—院内データを用いた薬剤使用調査—. *薬剤疫学* 1997; 2 (2): 83-9.
- 6) 濱島ちさと, 池田俊也, 池上直己. 日本における医薬品経済評価の現状. *薬剤疫学* 1997; 2 (2): 91-101.
- 7) 宮地典子, 奥隅貴久美, 古川広志, 佐竹尚子, 片平冽彦. 重篤な副作用発生要因の分析と予防対策の検討. *薬剤疫学* 1998; 3 (1): 39-45.
- 8) 大山良治, 小出大介, 浜田知久馬ら. 日本の病院データベースを用いた薬剤疫学研究の方法論について. *薬剤疫学* 1998; 3 (1): 47-59.
- 9) 町田充, 加賀谷肇, 佐川賢一, 島田慈彦, 望月真弓. 新規採用時における医薬品の評価法に関する研究. *薬剤疫学* 1998; 3 (2): 95-102.
- 10) 後藤伸之, 佐藤和生, 白波瀬正樹ら. 適応外使用医薬品に関する実態調査—ヘパリン生食液—. *薬剤疫学* 1999; 4 (1): 1-8.
- 11) 後藤伸之, 佐藤和生, 白波瀬正樹ら. 院内製剤(適応外使用医薬品)に関する実態調査—肝細胞癌の経皮的エタノール注入療法に用いる無水エタノール注射剤—. *薬剤疫学* 1999; 4 (1): 9-19.
- 12) 片山貴文, 久繁哲徳, 三笠弘明. HMG-CoA還元酵素阻害薬(Statins)による虚血性心疾患の一次予防の経済的評価. *薬剤疫学* 1999; 4 (1): 21-35.
- 13) 渋谷典子, 奥村真紀, 近藤芳子, 登坂紀一郎, 秋嶋徹郎. 保険薬局において収集可能な医薬品安全性情報分析および評価. *薬剤疫学* 1999; 4 (1): 37-45.
- 14) 松本佳代子, 福島紀子, 小林静子, 津谷喜一郎. 経口避妊薬(低用量ピル)に対する薬学生のイメージと知識. *薬剤疫学* 1999; 4 (1): 47-57.
- 15) 橋本ひろ美, 小宅正, 池田壽雄ら. 血管拡張性 β 遮断薬 Carvedilol の Quality of Life (QOL) に及ぼす影響. *薬剤疫学* 1999; 4 (2): 133-48.
- 16) 藤田利治, 平良セツ子, 国吉秀樹, 恩河尚清. 高血圧者における脳出血発症と高血圧治療状況との関連についてのケース・コントロール研究. *薬剤疫学* 2000; 5 (1): 1-10.
- 17) 三溝和男, 樋之津史郎, 青山美砂子ら. 日本版処方イベントモニタリング(J-PEM)で保険薬局の薬剤師からの情報を病院薬局の薬剤師からの情報で補う必要性について—J-PEMパイロットスタディにおける検討—. *薬剤疫学* 2000; 5 (1): 11-24.
- 18) 手良向聡. 日本におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の肝癌予防効果—観察研究のメタアナリシス—. *薬剤疫学* 2000; 5 (2): 49-58.
- 19) 相馬雅明, 佐々木実, 酒巻道夫, 田中晋介, 清水勲, 國廣靖之. C型慢性活動性肝炎に対する天然型IFN- β 製剤の市販後調査成績. *薬剤疫学* 2001; 6 (1): 5-28.
- 20) 坂巻弘之, 広森伸康, 油谷由美子, 久保田健, 中村景子. わが国の新薬価値算定における薬剤経済学資料の現状と政策利用における課題—1997~2000年に収載された114品目における日本製薬工業協会加盟会社への調査—. *薬剤疫学* 2001; 6 (2): 83-100.
- 21) 手良向聡, 石田博, 井上裕二. 日本におけるジェノタイプ1b・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するコンセンサス・インターフェロンの費用対効果. *薬剤疫学* 2002; 7 (1): 1-11.
- 22) 望月紘一, 川上忠志, 倉井亮, 山口いづみ, 原俊夫, 川邊兼美. Denopamine (カルグート®)の臨床効果と安全性—東京内科医会における市販後調査の成績—. *薬剤疫学* 2002; 7 (1): 13-20.
- 23) 福島彰, 広岡慎, 柏木渉, 佐野正樹, 伊藤国夫, 大橋靖雄. ハザード関数を用いた有害事象の好発時期の推定. *薬剤疫学* 2003; 8 (1): 37-43.
- 24) Okamoto F. Reduction of influenza-related outpatient visits among community-dwelling elderly who received influenza vaccination. *薬剤疫学* 2003; 8 (2): 55-60.
- 25) 高嶋泰之, 馬場泰行, 本間真人, 大野国弘, 長澤勲, 幸田幸直. 注射剤規格選択の最適化プログラムの試

- 作と適用. *薬剤疫学* 2003 ; **8** (2) : 61-6.
- 26) Origasa H, Ikeda Y, Shimada K, Shigematsu H. Oral beraprost sodium as a prostaglandin I₂ analogue for vascular events in patients with peripheral arterial disease : meta-analysis of two placebo-controlled randomized trials. *薬剤疫学* 2004 ; **9** (2) : 45-51.
 - 27) 岡本悦司, 木村真也. レセプトデータを使用した医薬品有害事象検出データマイニング手法の開発. *薬剤疫学* 2005 ; **10** (1) : 15-23.
 - 28) Fukushima A, Kashiwagi W, Sano M, Hamada C, Yoshimura I. Estimating a hazard function for each of four items of adverse event induced by the anti-cancer drug TS-1. *薬剤疫学* 2006 ; **11** (1) : 9-21.
 - 29) 河邊絵里, 三溝和男, 佐藤嗣道, 久保田潔. 薬剤疫学のコホート研究における追跡不能を最小化する方法の検討〜ロサルタン PEM パイロット長期調査の経験から〜. *薬剤疫学* 2007 ; **12** (1) : 1-12.
 - 30) Nakanishi Y, Toyozumi S, Nakajima A, Hamada C. Subgroup analysis in meta-analysis : a comparison of different methods. *薬剤疫学* 2007 ; **12** (2) : 13-24.
 - 31) 北澤京子. メディア・ドクター指標を用いた日英医学記事の評価. *薬剤疫学* 2008 ; **13** (2) : 71-8.
 - 32) 安田浩美, 池田俊也. 禁煙治療の経済評価. *薬剤疫学* 2009 ; **14** (2) : 61-8.
 - 33) 恩田光子, 櫻井秀彦, 早瀬幸俊, 坂巻弘之, 荒川行生, 安川文朗. 成人気管支喘息治療における吸入指導の課題. *薬剤疫学* 2009 ; **14** (2) : 69-77.
 - 34) 藤井陽介, 柴山和弘, 藤田利治, 椿広計. 降圧薬の臨床試験大規模データベースの構築. *薬剤疫学* 2009 ; **14** (2) : 79-88.
 - 35) Hashiguchi M, Matsumoto R, Watanabe N, Mochizuki M. Willingness to pay for over-the-counter pravastatin in self-medication for the primary prevention of myocardial infarction. *薬剤疫学* 2010 ; **15** (1) : 1-9.
 - 36) 細田真理, 藤田利治, 橋口正行, 藤井陽介, 望月真弓. ACE 阻害薬使用による高カリウム血症・血中カリウム上昇の関連要因の検討. *薬剤疫学* 2010 ; **15** (2) : 49-59.
 - 37) Matsushita Y, Sugihara M, Kawasugi K. Integration of Drug Use-Results Survey (DUS) Data of a pharmaceutical manufacturer. *薬剤疫学* 2010 ; **15** (2) : 61-71.
 - 38) 藤田利治, 藤井陽介, 渡辺好宏. インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬との関連についての薬剤疫学研究. *薬剤疫学* 2010 ; **15** (2) : 73-92.
 - 39) 池田俊也, 小川節郎, 細川豊史. 末梢性神経障害性疼痛に対する Pregabalin の費用対効果分析. *薬剤疫学* 2011 ; **16** (1) : 1-9.
 - 40) 高橋佳苗, 長尾能雅, 足立由起. 高齢者におけるベンゾジアゼピン系薬の服用量変更と転倒との関連 : 急性期病院入院患者を対象にした解析. *薬剤疫学* 2011 ; **16** (1) : 11-20.
 - 41) 葛西美恵, 白岩健, 池田俊也. 原価計算方式で薬価算定された新薬を対象とする経済評価論文のレビュー. *薬剤疫学* 2011 ; **16** (2) : 41-53.
 - 42) 神垣有美, 大森崇, 小田嶋博, 佐藤俊哉. 小児の急性気管支炎におけるベータ 2 刺激薬の処方実態. *薬剤疫学* 2012 ; **17** (1) : 1-12.
 - 43) Mouri M, Fukuda T, Taira N, Ohashi Y, Kasanuki H. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab in combined chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer in Japan. *薬剤疫学* 2013 ; **18** (1) : 1-12.

Analysis for Trend in Pharmacoepidemiological Studies

Chikuma HAMADA*

*Tokyo University of Science, Japan

〈Abstract〉

Since the Vol.1 No.1 was published in March 1996, the journal of "Pharmacoepidemiology" has been published approximately two times per year. The current issue is Vol.18 No.1 in 2013. The number of original articles in total was forty-three. Based on these original articles, what type of pharmacoepidemiological studies were performed and the trend of study designs are demonstrated. The studies for database and methodology of pharmacoepidemiology have been constantly conducted. The number of the studies for evaluating drug usefulness and drug utilization is decreasing. In contrast, the studies for evaluating drug safety is increasing, especially, hybrid designs, such as a case-crossover study or nested case-control study are recently conducted.

(*Jpn J Pharmacoepidemiol* 2014 ; 19(1) : 75-80)

Keywords: pharmacoepidemiological study, study design, hybrid design