

Congress Report

第24回日本薬剤疫学会学術総会

邸 士韓・弘田紗瑛子・田中 大樹・鎌田 悠太
(東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野)

第24回日本薬剤疫学会学術総会が、東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野・山口拓洋大会長のもと、2018年10月13日から14日にかけて仙台で開催された。今回の学術総会は、「薬剤疫学研究の新たな方法論」のテーマに沿って、招待講演、セミナー、7シンポジウム、2ワークショップ、一般口頭演題13題、ポスター演題19題、2ランチョンセミナーの構成で進められた。

改正GPSP省令の施行とMID-NET (Medical Information Database Network)の本格運用開始を迎えて、近年、データベースを用いた観察研究が注目を集めており、会期中、産官学の各分野から450名以上の参加があったことからその注目度の高さが伺われた。非ランダム化試験のデザイン・解析や薬剤疫学研究における交絡調整の方法論、臨床研究法や患者報告アウトカム(PRO)に関する内容など、幅広いプログラム構成のもと、会場からも多くの意見や質問が上がり、2日間を通して活発な議論がなされた。本学術総会について、シンポジウムの内容を中心に報告する。

●セミナー 非ランダム化比較試験のデザインと解析

【演者：菅波秀規 (興和株式会社)、川原拓也 (東京大学)、田栗正隆 (横浜市立大学)、郡司良治 (興和株式会社)】

ランダム化は臨床試験結果の比較可能性を高めるための強力な方法として知られているが、すべての試験でランダム化が許容できるわけではなく、非ランダム化試験をせざるをえない場合が多くある。その際、治療選択に患者・医師の判断を許容しているため、比較可能性を高めるために特別な工夫が、統計デザイン・解析両方に必要となる。まず、最初に本セッションの概要が紹介され、未測定の影響因子がないと仮定した傾向スコアや未測定の影響因子があると仮定した操作変数法について、それぞれ薬剤疫学の事例を交えつつ、方法論の説明がなされた。最後に、非ランダム化試験の実例について、実施が計画されている市販後調査を題材にして説明がなされた。そのなかで、生物統計部門と市販後部門との協力が

重要と強調していたことが特に印象的であった。生物統計部門は一般に通じる言葉で粘り強く伝える努力をする、市販後部門は統計を学ぼうとする努力をするべきとのことだった。今回の事例では、統計部門が提案した交絡因子のアンケートを市販後部門が快諾したことで、試験計画が円滑に進んだのは上記の努力の賜物だといえる。会場からは、医療機関との契約手続きや具体的な費用に関する質問が上がった。

●シンポジウム2 未承認薬へのアクセスに関する制度を考える

【演者：藤原康弘 (国立がん研究センター)、児玉謙太郎 (小野薬品工業株式会社)、寺岡章雄 (東京大学)、宮路天平 (東京大学)】

欧米などで導入されているコンパッショネート・ユース(CU)は、生命に関わる疾患や身体障害を引き起こす恐れのある疾患を有する患者の救済を目的として、代替療法がないなどの限定的状況において未承認薬の使用を認める制度である。2016年に日本で導入された拡大治験および患者申出療養は、CUの要素を持つ制度として運用が開始されている。しかしながら、2017年(平成29年)6月30日時点の患者申出療養実施数は4件、2018年(平成30年)8月31日時点の拡大治験数は8件と、十分な運用がなされていないのが現状である。患者申出療養実施数が伸びない主たる原因として、費用が高額、臨床中核病院への過度な負担、薬事承認・保険収載への道筋が不適切、ドラッグラグなどの助長の4つがあげられた。また、拡大治験では、患者個人を対象とできないこと、体外診断薬との連動が困難であることの2つの問題が指摘された。今後、患者の未承認薬へのアクセスを改善するには、米国や欧州に存在する一人の患者を対象とするCUを導入することが必要であると述べられた。

国内で実施された数少ない拡大治験の事例として、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜脾腫の患者を対象としたニボルマブの治験が紹介されたほか、海外のCU制度の動向について報告がなされた。また、海外では、医療目的での

大麻の使用が認められているが、日本では法的な問題からあまり議論がされていない。米国で実施された医療用大麻に関する疫学研究においても、効果を示す結果が報告されており、今後日本においても法整備を含めた議論が進められることを期待したい。

●シンポジウム 4 臨床研究法

【演者：近藤直樹（国立国際医療研究センター）、渡邊達也（北里大学）、吉田浩輔（日本臨床試験学会）、伊藤国夫（日本製薬工業協会）】

2013年に発覚した降圧薬ディオバンの研究不正をきっかけに、臨床研究の質および透明性を確保するための法規制の必要性が指摘された。2018年4月の臨床研究法施行により、従来倫理指針のもとに実施されていた承認申請を目的としない臨床研究であっても、特定臨床研究に該当するものは法的規制が課されることとなっている。本シンポジウムでは、臨床研究法の施行に伴う課題や留意点が、医療機関、企業、およびCROの各立場から共有された。法律の施行後間もない現時点においては、臨床研究法を実行するうえでの課題も多く、臨床研究実施の手順が複雑化したことにより、医療機関において混乱が生じたケースなどが報告、議論された。

●シンポジウム 5 薬剤疫学研究におけるデータ解析上の課題とその対処法

【演者：隈丸 拓（東京大学）、篠崎智大（東京大学）、田中司朗（京都大学）、竹内由則（東京大学）】

近年、急速な医療情報の電子化に伴い、電子カルテやレセプトなどの大規模医療情報データベースを用いた疫学研究が増加している。医療情報データベースを用いた観察研究は、対象集団の大きさやデータ収集のスピードなど、多数の魅力を持つ一方で、研究目的で収集されたデータを一次利用する場合と比べて、交絡や欠測データの影響が問題となりやすく、その取り扱いには十分な注意が必要である。本シンポジウムでは、傾向スコア法や操作変数法による交絡調整、および多重補完法による欠測共変量の補完について議論が行われた。

疫学研究で頻繁に用いられる交絡調整の手法である傾向スコア法と操作変数法は、しばしば併用され両者の結果が併せて報告される。しかし、交絡調整方法により結果が異なった場合、どう解釈し、どちらの結果に基づいて結論するべきかについては、個別の状況に応じた判断が必要となる。本セッションでは、傾向スコア法と操作変数法が併用された海外の研究事例に基づき、結果解釈時に押さえるべきポイントが示された。一方、日本においては、データベースの限界などの理由から、前提条件

を満たす操作変数を見つけることが困難な場合も多い。適切な操作変数が存在しない場合は、本手法を用いるメリットは少ないことも併せて述べられた。

●シンポジウム 7 科学的・効率的な製造販売後調査のあり方とは？

【演者：小濱萌衣（医薬品医療機器総合機構：PMDA）、南 博文（PMDA）、丹羽新平（日本製薬工業協会）、佐藤俊哉（京都大学）】

改正 GPSP 省令施行に伴い、市販後の医薬品安全性監視活動（PV）に関わる薬事規制が大きく変わり、製造販売後調査のあり方の見直しが必要となっている。本シンポジウムでは産学官それぞれの立場から、現在抱えている課題について講演がなされた。まず、行政の立場から、改正 GPSP 省令の概要について説明があり、省令改正前後において、安全性検討事項や追加 PV の割合の変化などをまとめた調査の中間報告が行われた。医薬品リスク管理計画（RMP）の導入後は疫学担当者が審査チームに加入し、疫学的視点から RMP の審査が行われるようになっている。行政側から審査期間短縮のため、企業には RMP の素案を承認申請時までにとまとめてほしいとの要請があった。次に、日本製薬工業協会により行われた医療情報データベースを用いた製造販売後調査に関するアンケート結果が報告された。多くの企業で人材不足などの問題点は感じているものの、社内インフラや手順書の整備など、各社検討を進めていることが推測される。アカデミアの立場から、テトラビックやクアトロバックなどの審査を例にし、製造販売後調査のサンプルサイズは、統計学的根拠に基づき算出するべきことなどの説明がなされた。最後に、提示されたディスカッションポイントをもとに、改正 GPSP 施行後の追加の PV の策定状況や、薬剤疫学の人材育成について議論がなされた。

第24回学術総会は2会場で並行して開催され、例年よりも多くのシンポジウムが組まれたほか、初めての試みとして統計解析ソフトウェアを用いたワークショップや、東北メディカルメガバンク機構の施設見学会が企画され、充実したプログラム内容であった。

2019年度の学術総会は、第12回国際薬剤疫学会アジア会議（ACPE）との併催が予定されている。京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野の川上浩司教授を大会長として、京都市勧業館「みやこめっせ」にて2019年10月11～13日の日程で開催される予定である。日本でのACPEの開催は2010年以来9年ぶりであり、アジア太平洋地域における薬剤疫学研究やデータの利活用の現状について、最新の報告が聞けることを楽しみにしたい。