

〈特集：医薬品の品質，有効性，安全性の確保〉

医薬品評価と薬剤疫学

藤田 利 治

1. はじめに

薬剤疫学 pharmacoepidemiology は臨床薬理学と疫学の合成語である。人間集団における医薬品の使用実態と作用を主な研究対象とし、医薬品の適切な使用の推進を目的としている。以前にも薬剤疫学研究といえるものは数多くあったが、薬剤疫学という用語が使用され始めたのは欧米においても1980年代に入ってからと比較的最近である¹⁾。限定されたモデル的な人間集団（生物学的なヒト）での医薬品研究に加えて、実社会での人間集団・日常的な医療状況での医薬品評価の必要性の認識が高まり、疫学的アプローチに大きな期待が寄せられている。

薬剤疫学の研究領域には市販前の医薬品研究も含まれるが、市販後の医薬品評価での役割が大きいことから、本稿では市販後監視（Post Marketing Surveillance）に関わる薬剤疫学に限定する。まず、ソリブジン禍での安全性確保の問題点を簡単に触れ、市販前の医薬品評価の限界、医薬品の市販後監視での薬剤疫学の役割について述べる。薬剤疫学が十分に機能するためには大規模データベースが必須であることを例で示し、大規模データベースの欧米での状況を説明する。また、延命効果や合併症発症予防などの医薬品の長期投与による本来の効果についての薬剤疫学研究の可能性について述べる。

2. ソリブジン禍

抗ウイルス剤ソリブジン sorivudine とフルオロウラシル系の抗腫瘍剤との併用投与での医薬品の相互作用による国内最大規模の死亡事故（発売後の1992年9月から11月までに15人が死亡）は、医薬品の安全性確保でのいくつかの問題点を明らかにした。

第1には、市販前の不十分・不適切な医薬品評価の問題である。初期第II相臨床試験（1987年6～12月）での1例の死亡、用量設定試験（1988年4～11月）での2例の死亡、社内のマウス実験での相互作用の確認（1989年3月～7月）といった事実があったにもかかわらず、臨床試験関係者がこれらの情報を適切に評価しなかったり、臨床試験の担当医師の全てに適切に伝達しなかったという問題が指摘されている。ベルギーでの動物実験²⁾では同剤とフルオロウラシル系薬剤との相互作用が判明しており、この評価の問題もある。このような（当該）製薬企業などの新医薬品開発体制の体質的問題とともに、厚生省での新医薬品の審査・承認体制などの市販前評価に関わる問題が指摘されている。第2には、重大な安全性情報が把握された際の製薬企業の対応の問題がある。1993年9月3日の発売後の9月20日に最初の死亡例が製薬企業に伝えられたが、それ以降の安全性情報の収集、評価、管理、情報伝達、対策の不適切さが、インサイダー取引等とも絡んで、大きな社会問題となっている。第3には、添付文書等での安全性情報の伝達の問題がある。添付文書には「併用投与を避けること」との記載があり、相互作用への注意としては最も強い表現になっていたが、この意味が医師に適切に認識されていなかったことが明らかにされている³⁾。フルオロウラシル系抗腫瘍剤との併用が同一医師によってなされていた症例があったことも報道されており、添付文書による伝達が不十分であったことを示している。これに対して厚生省は、添付文書の相互作用を明確にすること、パンフレットの表紙に警告、禁忌を記載することなどを指示している（1993年11月）。第4には、服薬管理に関わる一般的な問題がある。一部の病院において処方オーダーシステム機能を利用した投与量や相互作用などに関する処方箋の点検が実施されているが、病院を越えての個々人の服薬管理はなされていないのが現状である。

（国立公衆衛生院疫学部）

服用している医薬品の十分な点検がなされていない状況下では、相互作用による薬禍の可能性は依然として残っている。

3. 市販前の医薬品評価の限界

医療用医薬品については市販前にその有効性と安全性が厳しく評価されている。しかし、市販前には予期されなかった副作用が市販後に発生し問題となることがある。

市販前の臨床試験の限界としては、まず医薬品を投与された症例数がせいぜい数千人であり、稀で重篤な副作用が検出されない可能性がある。「3倍の法則 rule of three」といって、大雑把には1,000人に1件の頻度で発生する副作用を95%の確率（検出力）で発見するためには3倍の約3,000人の症例が必要である。（この数字から、稀で重篤な副作用に関わる安全性の保証を過度に厳密に市販前に求めることは非常に大規模な臨床試験実施を意味し、その実施可能性、倫理的問題、有用な医薬品の市販の遅滞を考慮すれば、現実的には極めて困難な要求であることが理解されよう。）さらに、市販前の臨床試験は、重篤な副作用が発生しにくい症例群を対象として実施されている。倫理的な要請や有効性を明確にする必要性から典型的な症例が選択され、腎・肝機能障害などの合併症を持った複雑な症例が除外され、小児・高齢者での使用経験が少なく、また、妊婦への使用経験もほとんどない。市販後の臨床診療と比べて、投薬方法も単純で制限されたものである。投薬用量や併用薬が制限されており、投与期間も短い。ソリブジンについても臨床試験の最終段階の第Ⅲ相試験では併用薬の制限を徹底したことにより、重篤な副作用は発生していない。

市販前の臨床試験・非臨床試験により医薬品の有効性・安全性はかなり確立し保証されているが、その評価は人工的なモデル的環境下でのものであり、市販後に発現する副作用の全貌を市販前に明らかにすることは困難なのである。なお、ソリブジンの代謝物がフルオウラシル系薬剤の代謝を阻害し重篤な問題を起こす可能性については臨床試験での死亡例や動物実験結果から市販前に当然予期したものであり、市販後監視で新たに検出すべき副作用、相互作用ではなかったと考えられる。

4. 薬剤疫学の必要性

医薬品の市販後の安全性評価では、医師などからの副作用自発報告が歴史的に大きな役割を果たしてきた。しかし、自発報告には、いくつかの問題点がある。医師などの十分な参加が得にくいこと、副作用と認知されないために過少報告になること、医療訴訟の恐れや報告の煩雑さなどから認知されても過少にしか報告されないこと、市販後間もない医薬品や関心の高い疾病の医薬品の副作用が選択的に報告されやすいことなど、報告頻度に影響する多くの問題がある。さらに重要なことは、全体の投与例数が不明なために副作用発生率の算出が不可能であり、定量的情報に基づく適切な評価（他の医薬品との相対的評価）ができないことがある⁴⁾。一方、自発報告の長所としては、全ての人口および全ての医薬品を対象にしていること、通常の臨床現場を反映していること、そして何よりも稀で重篤な未知の副作用発見の糸口となり得ることがあげられる。

自発報告のみで医薬品の安全性の問題を明らかに判断可能な場合もあるが、多くの場合は他の医薬品との相対的評価が必要とされる。自発報告はこうした究明すべき安全性に関する仮説構築の役割が大きいと考えられ、仮説を迅速に確認する手立てを別に持つことの必要性の認識が国際的には進んできている。なお、わが国の自発報告は主に医薬品副作用モニター制度と企業報告からなっているが、その報告が少ないことについては従来から多くの指摘があり、また死亡診断書への医薬品関連の死因の記載が少ないことも指摘されている⁵⁾。

薬剤疫学の市販後監視における役割としては、次のようなものがある⁴⁾。ひとつの側面は、市販前の医薬品評価での情報を補うことである。たとえば、多数の使用経験に基づく既知の副作用の頻度や有効性についての精度の高い定量化、市販前には検討が不十分であった高齢者・小児・妊婦における検討、他の薬剤や合併症による作用の修飾（相互作用）、同じ効果を持つ他剤との相対的関係の検討などがある。いまひとつの側面は、新しい情報の提供である。未知の副作用や有益な作用の発見（特に、稀な作用や遅発作用）、医薬品の使用実態の把握（投与量、投与期間、併用投与など）、過

量投与での作用の把握、医薬品使用の経済的意義についての検討などである。

これらの市販後監視によって、市販後医薬品による悲劇の発生防止を期待することはできないが、十分早期に問題を検出・確認して影響を被る人数を少なくすることは可能である。

5. ビタミンK筋肉内注射と小児癌

市販後監視での安全性確保での薬剤疫学研究に対する最も大きな期待のひとつは、長期間の潜伏期の後に発現する稀で重篤な副作用研究であろう。この一例として、新生児へのビタミンK筋肉内注射による小児癌の発症リスク増大を取上げる。

新生児の頭蓋内出血の予防としてのビタミンK筋肉内注射とその後の小児癌発生リスク増大の報告がなされ、最近、国際的に大きな関心を生んだ。最初の報告は、英国の全国出生コホート研究 National birth cohort study で対象となった16,193人をベースにして、癌登録などを利用して10歳まで追跡したケース・コントロール研究⁹⁾である。無痛分娩のための塩酸ペチジンや小児出血予防のためのビタミンKなどの薬剤使用が小児癌の発生リスクを増大させている可能性が、1990年に報告された。この成績は種々の探索的検討の後に浮び上がった仮説と考えられ、この仮説を検証する目的で、同じ著者によるケース・コントロール研究がブリストルの産院での出生児を対象に実施された(1992年8月)⁷⁾。小児癌の癌登録をされた195人のケース群と出産台帳から系統抽出した558人のコントロール群とについて盲検下でカルテから情報収集を行った結果、ペチジンでのリスク増大は認められなかったが、「経口ビタミンK又はビタミンKなし」に比べて「筋注ビタミンK」での小児癌(特に、白血病)の発生リスクが1.97倍(95%信頼区間:1.3~3.0)に増大していることが再確認された。

このケース・コントロール研究は精度の高いものであり、問題が新生児出血の予防薬として広く使用されている筋注ビタミンKであったことから、大きな反響を生んだ。この報告に対して、英国、ニュージーランド、ドイツ、米国、スイスなどの学会や行政当局が対応を表明している。「通常の場合は経口によるビタミンK投与とし、新生児出血のリスクの高いものに限って筋注

を実施」といった対応も表明されているが、使用禁止などの強い行政的決定を下すためには根拠は決定的ではないと評価され、筋注ビタミンKによる小児癌発生をさらに確認する研究が待たれた。

英国の報告⁷⁾から1年を経ない1993年7月に、スウェーデンで実施されたコホート研究での「筋注ビタミンKと小児癌は関連なし」とする報告⁸⁾がなされた。1973~89年出生児についての医療出生登録 Medical Birth Registry と癌登録 Swedish Cancer Registry を国民識別番号を用いてレコードリンケージしたコホート研究であり、精度の高い登録制度を活用した信頼性の高い研究である。スウェーデンでは新生児へのビタミンK投与は全員に実施されており、筋注ビタミンK(1,085,654人)と経口ビタミンK(272,080人)が比較された。その結果、経口ビタミンKに対する筋注ビタミンKの小児癌発生の相対危険は1.01倍(95%信頼区間:0.88~1.17)であり、白血病に限ってもリスク増大は認められなかった。さらに、1993年9月には、米国での周産期共同プロジェクト Collaborative Perinatal Project での1959~66年出生児54,795人から発生した48人の癌をケース群とした研究が報告され、筋注ビタミンKにより小児癌発生の相対危険は増大していないことが示された⁹⁾。

わが国での筋注ビタミンKの使用は近年減っていると聞く。この問題がわが国で検討されたかは不明であるが、このような遅発的で稀で重篤な安全性問題について効率的で迅速な検討を可能にする情報源は皆無に等しい状態といえる。

6. 薬剤疫学の特徴

薬剤疫学に期待されている役割から、他の分野での疫学と比べて、薬剤疫学にはいくつかの相対的な特徴がある。第1は、副作用発生や合併症の発症予防といった稀な事象を対象とすることから、大規模な投薬例数を必要とすることである。これは、医薬品相互作用、あるいは医薬品と患者特性との相乗効果を検討するためにも必要である。第2には、重篤な健康影響に対する迅速な安全対策の必要性から、早さが要求される。コホート研究で前向きに情報を収集する、あるいは、ケース・コントロール研究で服薬歴を改めて調査するという従来の疫学的方法では、間に合わないことも

ある。最も精度の高い無作為比較試験(Randomized Controled Trial)は規模や早さの点でさらに不適切であるのに加えて、不利益を与える事象についての実験は倫理的にも許容されない。第3には、無作為ではない人為的な曝露(投薬)を扱うことから、薬剤の処方論理を組込んだ因果関係評価が要求される。特に、有効性研究については処方論理によるバイアスは結果を左右する大きな問題であり、固有領域としての方法論的な経験の蓄積が必要である。

7. 利用可能な欧米のデータベース

これらの薬剤疫学の特徴は、従来の他の領域での疫学以上に既存のデータベースの活用や新たな構築が不可欠であることを示している。ここでは、開発が進んでいる北米と英国の代表的なデータベースについて簡単に紹介する^{10,11)}。

1) 自発報告システムのデータベース化

米国の副作用自発的モニタリングシステムは、特定の医療施設ではなく国内のすべての医師に対して副作用の報告を依頼する形をとっている。食品・医薬品局(FDA)では、1970年からFDA Drug Bulletinを国内の全ての医師などの関係者に配付して医薬品の副作用に関する情報や警告、FDAの措置などを迅速に知らせるとともに、副作用報告のための報告様式が挟み込んできた。1985年の国内の医師等の専門家からの自発報告の総数は、26,381件に達している。1992年6月からはMedWatch (Medical Product Reporting Program)というシステムになり、より効率化・迅速化がはかられたという。1981年以降の自発報告はオンラインでの利用がなされている。

英国にもイエロー・カード・システムという有名な自発報告システムがあり、1989年には15,016件の報告があり、1964年以降の20万件を越える報告が蓄積されている。

2) 継続的データ収集システム

初期の代表は、米国のBoston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)での入院治療についての集中モニター制である。これでは、入院患者における医薬品の有効性および安全性の定量化が主な目的とされた。訓練された看護婦や薬剤師を専門モニターとして、入院患者の人口学的特性、生活習慣、入院前

の治療薬剤歴などを調べ、入院後の処方薬剤、疾病の経過、副作用の発現状況などの継続的情報を収集し、退院時所見が調査された。1966年から1983年まで実施され、約5万人のデータが蓄積されている。これに基づき入院で比較的使用される医薬品の短期間の効果・副作用についてのコホート研究が数多く実施された。

英国には、第2の国家的な医薬品の市販後監視システムとして、Southampton大学に設置されたDrug Surveillance Research Unit (DSRU)によるPrescription-Event Monitoring (PEM)がある¹²⁾。処方箋審査機関(PPA)に通じて集められた医薬品の処方情報(prescription)に基づいて、1年後にgreen formとして知られる質問票が処方した一般医に郵送される。一般医は医薬品との関連を判断することなく投薬中および投薬終了(中止)後の健康事象発生(event)を報告することになっており、これによって医薬品の安全性監視を行っている。このシステムは国民保健事業(National Health Service)という公営の医療制度のもとで実施可能なものである。すなわち、処方箋がPPAに一括して集められること、すべての住民はいずれかの一般医と契約をかわし、一般医は登録住民の健康管理・医療を請け負い、その生涯の健康情報を患者診療録に記録し把握しているといった医療制度の寄与が大きい。PEMは1981年から開始され、最近では英国で市販されるほとんど全ての新医薬品のモニターを行っている。調査症例数は医薬品によって異なるが、2万~18万症例が設定されるという。

英国では、さらに、最近では民間調査会社の後援のもとで一般診療所での登録住民の患者診療録などのコンピュータ化が進み、VAMPやAAH Meditelなどの新たなデータベースが稼働を始めている。VAMPデータベースは1987年から始まり、680の診療所の一般医と契約し、440万人についての経時的診療情報が蓄積されているという¹³⁾。一般医は、コンピュータのハードおよび診療管理ソフトウェアの貸与を受け、標準化された形式で人口学的特性・健康情報(傷病経過、検査結果、病院への紹介記録、退院時サマリー、妊娠、死亡)・処方などをコンピュータ化された患者診療録に入力し、診療・健康管理に役立てている。同時に、登録住民の匿名性を保ちつつ、これらの診療情報は毎月フロッピーディスクで回収され、VAMPデータベース

に蓄積されつつある。これも NHS 下ならではのシステムである。

3) 自動化データベース

北米には、他の目的のためにコンピュータ化された種々のデータを結合した自動化データベース automated database と呼ばれるものがあり、薬剤疫学研究に活用されている。これらのデータベースは、一般に、患者の人口学的特性・外来での処方薬剤・病院退院時診断のデータが、患者識別子で結合されている。場合によっては、入院での処方薬剤、外来での診断、ナーシングホームでのケアなどの情報が含まれている。

米国の低所得者層の医療保障であるメディケイド Medicaid 制度の医療費支払データを用いたデータベースは、最大規模なものである。Computerized On-Line Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance (COMPASS) には、1980年よりミシガン州およびミネソタ州など11州の800万人についての医療情報が蓄積されている。その他に、テネシー(40万人)、ニュージャージー(100万人)のデータベースがある。これらは、地域ベースで、規模が大きく、入院および外来の診断を持っていることが長所である。しかし、欠点としては、集団が低所得層に歪んでいること、診断の妥当性がよく問題とされるが、元の医療記録に戻るのに時間・費用をかなり要すること、また、メディケイドの適格性を失ったり得たりする者が多く、経時的追跡には特別な対策を要することなどが問題とされている。

また、HMO (Health Maintenance Organization : 医療費の前払いを通じて一定の地域の住民・会員に包括的な医療を提供する民間健康保険組織) を利用したデータベースがあり、そのひとつは Group Health Cooperative of Puget Sound である。シアトル地域では1976年から薬局データが自動化され、35万人のデータが蓄積されている。また、北および南カリフォルニア Kaiser Permanente には、それぞれ100~200万人規模のデータベースがある。入院・外来の医薬品および診断が同じ医療記録上にあるが、現在のところ完全にコンピュータ化されているのは退院時診断のみのようで、薬剤疫学のための利用にはかなりの手作業が必要とされる。しかし、徐々に薬局データのコンピュータ

化が進められている。これらは、人数規模が若干小さいが、会員の入れ替りは Medicaid よりも少なく、また、元の医療記録に容易に戻って診断などの確認が可能な質の高いデータベースである。

カナダのサスカチュワン州には Saskatchewan Health Plan での100万人の住民の10年間の支払記録のデータベースがある。代表性のある入れ替りの極めてわずかな一般人口についてのものであり、しかも住民に追加調査を改めて実施することも可能である。問題点としては、人数規模が若干小さいこと、外来および入院の診断数が限られた数であること、そして医療費償還が診断に依存しているため診断が歪んでいることが指摘されている。

以上のように欧米ではそれぞれの医療制度の特質を活かした大規模なデータベースの開発されて、これらを基盤として薬剤疫学研究が進められ、市販後の医薬品の安全性を効率的に迅速に確認する方向に進行している。

8. 市販後の有効性研究

これまでは主に安全性研究について述べてきたが、事情は有効性についても同様である。様々な患者に使用された場合に期待される効果を同様に発揮するかを含め、適切な使用方法についての市販後の検討が必要である。また、1993年の薬事法の改正により、サロゲートエンドポイント(代替評価指標)を用いて有効性 efficacy が評価され認可された医薬品について、長期使用による延命効果・QOL 改善・合併症の予防効果などの医薬品本来の効果 effectiveness の検証が求められる時代になってきている(平成5年8月25日厚生省薬発第725号薬務局長通知)。例えば、抗高脂血症薬での血清総コレステロールや降圧薬での血圧のコントロールなどがそれであり、短期的なサロゲートエンドポイントでの有効性が本来の投与目的である脳血管疾患・心疾患などの発症予防や生存率改善に対して効果があるかが問題になっている。(つまり、これら本来の効果がわが国で検証された医薬品はほとんどない)。本来の効果を検証する市販後の特別調査が認められた場合、再審査期間が通常の6年から10年に延長され、その間は特許期間にかかわらず後発品は許可されないことになっている。この特別調査が最近開始されつつ

ある。

こうした本来の効果の検証には、無作為化比較試験 (RCT) が最も信頼性が高いことに異論はなからう。しかし、虚血性心疾患や脳血管疾患の発症予防などの稀な事象を検討するためには大規模な試験が必要であり、費用や期間などの実施上の困難が大きい。また、市販前の短期間の臨床試験でもかなりの受療中断が発生しその追跡精度が問題となっている状況で、しかも追跡を支援する社会的システムが確立していない現状において、長期間にわたる精度の高い追跡研究を臨床家任せで実施し得るには大きな危惧がある。さらに、市販後医薬品の臨床試験といえども実際の臨床と比べて単純な研究計画にならざるをえないことから、モデル的な患者・環境での医薬品の有効性と臨床現場での使用実態下での医薬品の効果との乖離についての懸念もある (一般化、外的妥当性の問題)。

一方、疫学的な観察研究は妥当な比較対照群の設定の問題 (内的妥当性) があり、これまでは無作為化比較試験で検証すべき仮説を作るものと位置付けられてきた。本来の効果을期待して医薬品処方なされることから、長期の有効性研究は処方論理に基づくバイアスなどによる歪みが大きく、妥当な成績を得るために克服すべき方法論上の問題が多くある⁹⁾。次に、バイアスを巧く克服していると考えられる観察研究の例を紹介する。

Psaty, BM ら¹⁴⁾は、HMO のデータベースを用いて冠動脈疾患と β 遮断薬治療の有無に関するケース・コントロール研究を実施している。この研究は HMO に加入し降圧剤が投与されているものの中から、1982-84 年の間での初回の冠動脈疾患発症 (入院・死亡) 者を確実な情報源に基づき同定し、性別・年齢をマッチさせて 3 倍のコントロールを選んでいる。また、 β 遮断薬の処方の有無・量を薬局データベースより把握し、外来医療記録から冠動脈疾患のリスク因子 (交絡因子) の十分な情報を収集している。つまり、ケース群、コントロール群とも同一集団からのもので比較可能性が高い標本設定であり、過去の確かな記録からの情報収集となっている。そして、米国合同委員会の高血圧治療のガイドラインにより当時は β 遮断薬は第 2 選択 (降圧利尿薬が第 1 選択) であり、HMO の医師はこれに従って処方していたことから重篤な高血圧に対して

β 遮断薬が使用されていたこと、冠動脈疾患既往ありのものは除外しているが、 β 遮断薬にはこの適応があるため冠動脈疾患が疑われる高血圧に使用される可能性が高いこと (protopathic bias) を上げて、 β 遮断薬群の患者が冠動脈疾患のリスク要因を持つ可能性が高いことを勧告している (バイアスの方向)。結果は、予想されるバイアスの方向とは逆に、 β 遮断薬服用での (主に降圧利尿薬と比べた) 相対危険が低いことを明らかにしている。

この研究は、上述のひとつの自動化データベースの豊富な情報を活用したものである。この成績は、逆方向のバイアスが想定される状況下のものであることから、 β 遮断薬の冠動脈疾患予防効果を定量的に推定することはできないが、予防効果の有無を定性的に推論することは可能である。信頼性の高い大規模な情報の蓄積がある場合には、臨床的な処方論理を考慮して研究デザインを工夫することができ、観察研究によって日常的な臨床における医薬品使用による本来の効果の検討が高い確度をもって可能なことを示唆しているといえよう。

著名な薬剤疫学者のひとつである Spitzer, WO¹⁵⁾ は、1990 年代の薬剤疫学の挑戦のひとつとして研究方法の改善、特にコンピュータ化された大規模データベースのより効率的で妥当な使用をあげ、もうひとつの挑戦として利益 benefit を扱うことを挙げている。これまでの市販後研究は主に安全性の問題を扱ってきたが、今後の薬剤疫学はリスクとベネフィットのバランスをとる必要があることを指摘している。また、英国のイエロー・カード・システムの発展に長年において寄与し、PEM (Prescription-Event Monitoring) を創始した Inman, B¹⁶⁾ も、市販後監視において医薬品の真の長期的有効性 (特に、延命効果、QOL 改善など) の評価に不十分であったとし、PEM の将来的発展の方向として有効性により多くの注意を払う必要性を指摘している。

9. おわりに

以上のように、欧米では大規模データベースに支えられて、薬剤疫学が機能しつつある。そして、薬剤疫学による医薬品評価の公衆衛生における意義が強調されている⁹⁾。医薬品は全て好ましからざる作用 (副作

用)を持つものであり、問題が発生した時の公衆衛生的インパクトは大きなものがある。薬禍を最小限に食い止め、真に有用な医薬品の適切な使用を推進して行くことが今日的には求められているが、適切な評価を迅速に行うためにはそれを可能にする基盤が必要である。「情報を蓄積して公衆のために積極的に役立てる」必要性が公衆衛生の多くの領域で求められており、また公衆衛生関係者はこの情報基盤の整備に大きな貢献を果たすべき立場にあると考える。医薬品についても臨床医学・薬学・公衆衛生などが協力して、医薬品使用に係わるデータを公衆のために蓄積し、医薬品の生涯にわたる評価への活用を図って行くことが必要である。その中で、わが国にも薬剤疫学と呼べる学問領域が根付いてくると期待される。

文 献

- 1) Lawson DH. Pharmacoepidemiology: new discipline. *Br Med J* 1984;289: 940-941.
- 2) Desgranges C, et al. Effect of (E)-(2-bromovinyl) uracil on the catabolism and antitumor activity of 5-fluorouracil in rats and leukemic mice. *Cancer Res* 1986; 46: 1094-1101.
- 3) 浜田知久馬, 他. Sorivudine の相互作用情報の伝達に関する実態調査. *臨床薬理*1994; 25: 583-596.
- 4) Strom BL ed. *Pharmacoepidemiology*, 2ed. Churchill Livingstone Inc., New York, 1994.
- 5) 藤田利治. 医薬品等による不慮の中毒および有害作用での死亡の年次推移とその日米比較. *日本公衛誌* 1989; 36: 813-822.
- 6) Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer* 1990; 62: 304-308.
- 7) Golding J, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ* 1992; 305: 341-346.
- 8) Ekelund H, Finnstrom O, Gunnarskog J, et al. Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer. *BMJ* 307: 89-91.
- 9) Klebanoff MA, Read JS, Mills JL, Shiono PH. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. *N Engl J Med* 1993; 329: 905-908.
- 10) Stolley PD, Strom BL. Evaluating and monitoring the safety and efficacy of drug therapy and surgery. *J Chron Dis* 1986; 39: 1145-1155.
- 11) Strom BL, Carson JL. Use of automated databases for pharmacoepidemiology research. *Epidemiologic Reviews* 1990; 12: 87-107.
- 12) Rawson NS, Pearce GL, Inman WHW. Prescription-Event Monitoring: Methodology and recent progress. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 509-522.
- 13) Hall G. Pharmacoepidemiology using UK database of primary care record. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; 1: 33-37.
- 14) Psaty BM, Koepsell TD, LoGerfo JP, et al. Beta-blockers and primary prevention of coronary heart disease in patients with high blood pressure. *JAMA* 1989; 261: 2087-2094.
- 15) Spitzer WO. Drugs as determinants of health and disease in the population: an orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 823-830.
- 16) Inman B. 30 years in postmarketing Surveillance. A personal perspective. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1993; 2: 239-258.