

### 薬剤疫学研究における自己対照研究デザインの妥当性について

医薬品の安全性評価（副作用評価）を行う薬剤疫学研究は、臨床現場に近い情報が必要とされることや倫理的な側面などから、レセプトデータや病院情報システム（電子カルテ）データなどの既存の医療情報データを2次的に利用して実施されることが多い。このようなデータは、大規模な情報を低コストかつ短期間に得ることができるため、稀な副作用の検出や迅速な行政措置に対しても有用なデータソースとして注目されている。一方、これらの医療情報データは特定の研究を目的として収集されていないため、患者のBMIや生活習慣、遺伝学的情報など、疾患の重要なリスク因子の情報を必ずしも得られないという限界が指摘されている。

自己対照研究手法（Self-Controlled Study Design）は、興味のある疾患を発症した患者（ケース）のみを解析対象とする研究デザインであり、ケースにおける異なった時点の情報を対照として扱うことで、疾患と曝露（医薬品）の関連を評価する手法である。ケース自身を対照としていることから、性別や遺伝的要因、生活習慣などの時間非依存性変数の影響を排除することができる。そのため、重要なリスク因子の情報を得ることができないという医療情報データの限界をカバーできると期待されている。自己対照研究デザインとして、Self-Controlled Case Series (SCCS), Case-Crossover (CCO), Sequence Symmetry Analysis (SSA) などが提案されており、実際にこれらを用いた多くの薬剤疫学研究が実施されている (Hallas & Pottegard, 2014)。

しかし、これら手法の推定の妥当性やバイアスの影響などは、その手法が提案された文脈（例：SCCSであればワクチンの安全性評価、CCOであれば環境疫学など）において主に行われており、一般的な薬剤疫学研究で想定されうるバイアスの影響等は十分に評価されていない。また、自己対照研究デザインの最大の長所とされる、「時間非依存性因子の影響を排除できる」という性質についても、必ずしも保証されない状況があることが指摘されている (Greenland, 1996)。本抄読会では、薬剤疫学研究において自己対照研究デザインを用いる場合に、生じるバイアスや留意すべき事項について整理し、解説を行いたい。

#### 文献

Hallas J, Pottegard A. Use of self-controlled designs in pharmacoepidemiology. *J Intern Med.* 2014;275(6):581-9.

Greenland S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology.* 1996;7(3):231-9.