

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
総括研究報告書

日本版処方イベントモニタリング（J-PEM）のパイロットスタディに関する研究

主任研究者 久保田 潔 東京大学医学部薬剤疫学講座客員助教授

研究要旨 平成 10 年度から 3 年間の計画でロサルタンをテスト薬とする日本版 PEM のパイロットスタディを開始した。主たる結果は平成 11 年度以後にならないと明らかにすることはできないが、研究の実施方法に関連して明らかになった事柄として、調査の施行に不可欠の保険薬局と医療機関との合意形成、医療機関内の合意形成の円滑化に本厚生科学研究にその代表が参加している日本医師会総合政策研究機構、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会の相互協力が大きく寄与することが上げられる。また日常診療に対して与える影響を最小限度にとどめ、患者を匿名化しても患者データを第三者に提供する以上、できる限り患者本人からの同意を得るべきであるとの意見が調査に直接関与する者から提出されており、今後本研究に適した患者からの同意取得方法を明らかにする必要がある。その他本研究に先立つトログリタゾン PEM の結果を解析し PEM でえられる情報の性格を明らかにするとともにイベントをコード化するための用語の運用方法について検討中である。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属施設における職名：本研究は主任研究者と研究協力者のみによって施行されており、分担研究者はいない。

A. 研究目的

我が国における第三者研究機関による医薬品の市販後調査の一方法としての日本版 PEM（J-PEM）のパイロットスタディを実施し、実施方法に関わる問題、達成可能な調査の規模、えられるデータの性格などを明らかにし、今後の本格的実施の可能性やその詳細を検討する際に必要な資料を得る。パイロットスタディのテスト薬である平成 10 年 8 月末に販売が開始された降圧薬ロサルタンの安全性に関する情報を得ること自体も副次的な目的とする。

B. 研究方法

参加を希望する保険薬局、診療所・病院内薬局・薬剤科（部）、医療機関は自らパイロットスタディを主催した東京大学医学部薬剤疫学講座に参加の意志を表明するか、本厚生科学研究班にその代表が研究協力者として参加している日本医師会総合政策研究機構（日医総研）、日本薬剤師会（日

した質問票への回答から、報告されたイベントに用語コードを割り当てるコード化作業に関連する問題点を検討した。我が国で広く使用されてきた副作用用語集は必ずしも用語が十分整理し切れておらず例えば「咳」と「咳嗽」のようにあえて区別する

必要のない用語が複数存在するためコード化にあたってはいずれか一方の用語を選択すればよいものがある。これに対し、「浮腫」と「顔面浮腫」のように、区別することが必要だが解析にあたっては一つのグループにまとめられることもありうるような 2 つまたはそれ以上の用語に互いに全く相異なる基本語コードが割り当てられているなど、効率的な解析を行うためには種々の問題があることが明らかとなり、その結果を報告する論文が「医療情報学」に受理され、印刷中である。結果は本研究におけるコード化作業にも利用されるだけでなく、更に本研究で質問票の回答のコード化に MedDRA を使用する際の基礎資料としても利用される。日本語版の MedDRA/J は平成 11 年 3 月に公定書協会からリリースされ、現在本研究に MedDRA/J を利用するために必要な事項を検討中である。MedDRA/J の本研究への利用にあたって問題となった点などについては結果が出次第報告する。

薬)、日本病院薬剤師会(日病薬)によって募集される。特に日薬に関しては組織だった全国的な募集が行われ、各都道府県薬剤師会が当該都道府県内の全保険薬局の1割を目標に参加薬局を募集中である。調査対象の患者の特定にあたっては調査が日常診療に与える影響を最小限にとどめるため、モニター対象の患者は薬を処方した医師が自ら選択するのではなく、処方箋を扱った保険薬局が医師から独立に登録するか、コンピュータ上の処方記録などから処方した医師以外のものが登録する。登録にあたっては患者名、医師名はコード化する。テスト薬のほか、テスト薬と比較されるコントロール薬をモニターの対象薬とする。本厚生科学研究では、テスト薬はロサルタン、コントロール薬は患者に新規に処方されたACE阻害薬、またはジヒドロピリジン系Ca拮抗薬とする。それぞれの患者に対して初めての処方箋が発行されてから6ヵ月以上経過後に主催者は患者コード番号を印刷した質問用紙を、保険薬局の薬剤師など患者ID登録を担当したものに送付し、患者ID登録を担当した者は薬処方後に発生したイベントなどについて質問する医師用質問票を入れた封筒表面に患者名を手書きで記入した上で医師に質問票を転送または配布する。医師は回答後、患者名を匿名化して返送する。患者ID登録を担当した薬剤師などに対しても質問票を発行し、薬処方後に発生したイベントや併用薬などに対する情報の提供を求める。

C. 研究結果

本研究は平成10年度からの3年計画で実施されているが研究の性格上、研究の主たる結果は質問票の発送後回収、集計が終了しないと得ることはできず、質問票の発送が未だ開始されていない平成10年度末の時点においては主たる結果を示すことは不可能である。研究実施経過についてふれると、参加者の大半を占める保険薬局の募集についてはこれを担当する都道府県薬剤師会によってとりまとめ作業には差があり、参加薬局の新規登録は平成11年3月末現在においても進行中である。既に登録済みの参加薬局の一部では患者コード登録が開始されている。平成11年3月29日現在において1855の薬局・薬剤科(部)が自ら参加を申し出たが所属薬剤師会によって参加薬局または参加の可能性のある薬局として登録された。このうち参加の意志の再確認をかねた参加時アンケートが返送されたのは759

また、本研究に先立つトログリタゾンのPEMの中間集計結果は日本薬剤疫学会の会誌「薬剤疫学」に掲載した。悪心・嘔吐(3.5対0.9%)、肝機能障害(5.6対2.6%)、浮腫(2.2対0.9%)、体重増加(3.4対0%)の4つのイベントに関してトログリタゾンではコントロール薬より発生率が高かった。これまで正確なデータは入手していないが、以上4つのイベントのうち、体重増加については企業の使用成績調査での頻度はPEMでえられた頻度の10分の1程度であり、いずれ厳密な比較が可能になれば、個々の症例で因果性の判断が困難なイベントの検討においてPEMが力を発揮することを明らかにしうるものと考えられる。トログリタゾンPEMの最新の中間集計結果はインターネットで公開しており、本研究についても中間集計結果をインターネット上にリアルタイムで公開する予定である。

D. 考察

研究の性格上、平成10年度報告書で研究目的として掲げた項目のうち、実施方法に関わる問題以外はその結果についての考察は困難ないし不可能である。実施方法に関わる問題としては日医総研、日薬、日病薬などの医師・薬剤師を代表する団体の相互協力が保険薬局と医療機関の間の合意形成、医療機関内の合意形成の円滑化に寄与している点は重要である。我が国の市販後調査はこれまで製薬企業が医療機関と個別に契約を結ぶ形態で施行され、その結果得られるデータは最終的に製薬企業の所有物となり、6年間の再審査期間に使用成績調査の全容が明らかにされることは稀であるなどデータ公開のあり方にも問題があった。PEMパイロットスタディ実施にあたっての医師・薬剤師を代表する団体の相互協力は、医療従事者自らがデータを収集しそのデータを蓄積するという21世紀に求められる市販後調査の新しいあり方の萌芽をなすものであり、今後集計データのリアルタイムでの公開など、PEMのより開かれた性格が浸透すれば医療従事者の市販後調査への理解と協力の度合いの向上に資することが期待される。

PEM施行上問題となっている患者からの同意取得の問題も市販後調査を実施する必要性を広く知らしめ、国民的理解と協力の下に市販後調査を施行するためには避けて通ることのできない問題である。GPMSPの規定する使用成績調査のモニター対象となった患者はこれまで延べ数百万人に上ると

軒の薬局からであり、これらの薬局には登録票が順次発送され、3月29日現在において、このうち58軒の薬局からロサルタン276人分、コントロール薬169人分、計445人分の登録を受け付けた。またこれとは別に日医総研の依頼で参加した医療機関が11軒あり、このほとんどで患者登録は病院内のコンピュータ上の処方記録から平成11年5月頃以後に一括して行われる。

以下、現時点で記述可能な研究の実施方法に関連する事項について言及する。本パイロットスタディではこれに先立つトログリタゾン PEM と異なり、参加薬局・医療機関からの同意取得が比較的円滑になった点が特記される。これは平成10年9月の第2回会議で本研究を日医総研、日薬、日病薬が相互協力をしながら進めることが確認されたことと密接に関係している。研究方法の項に述べた通り PEM では調査が日常診療に与える影響を最小限にとどめるため、モニター対象の患者は薬を処方した医師が自ら選択するのではなく、処方箋を扱った保険薬局が医師から独立に登録するか、院内の薬剤師など処方した医師以外のものがコンピュータ上の処方記録から登録する。このため、関連する薬局、医療機関、医療機関内の医師及び院内薬局・薬剤科（部）の意志疎通と相互協力が不可欠であるが、本パイロットスタディでは院外保険薬局が参加をまず申し出るケースが多く、この場合、関連する医療機関との合意形成は必ずしも容易ではない。医療機関と保険薬局の関係または医療機関内における医療従事者間の関係は多様であり、合意形成をいかに進めるかは参加の意志を表明した者の意向が尊重され、保険薬局が参加を申し出るケースでは各保険薬局の判断に委ねられる。ただし、保険薬局が要請すれば関連する医療機関・医師に対し主催者から PEM を説明し、これに協力を求める依頼状を発行する。本パイロットスタディでは、日医総研、日薬、日病薬の相互協力体制が確立したため、この際に主催者からの医療機関・医師への依頼状とともに日医総研からの依頼状を添えることが可能となり、このことが合意形成の円滑化に寄与している。また医療機関内に薬局・薬剤科（部）がある時は当該薬局・薬剤科（部）に対しても協力依頼状を送付しているが、相互協力体制が確立したため、この際に主催者から薬局・薬剤科（部）への依頼状とともに日病薬からの依頼状を添えることが可能となり、この点も関係する医療機関と院外保険薬局の合意形成過程、

考えられるが、その実施をモニター対象になった患者は全く知らされておらず、製薬企業と一部の医療従事者を除くとその存在自体が国民には全く知られていない。市販後調査の円滑な実施には医療従事者同志の協力関係だけでなく、国民的な理解と協力が必要であり、調査の実施の告示と同意取得の問題はそのための重要な要素として今後更に真剣に議論されるべきであろう。

PEM でえられるデータの性格については本研究ではいまだ質問票が発送されておらず、本研究の結果からこの問題を論ずることはできない。しかし、先行するトログリタゾン PEM パイロットスタディの中間集計結果の検討から、報告される全てのイベントについて因果性判断が求められる使用成績調査と異なり、因果性の判断を求めずにイベントの報告を求める PEM では個々の症例で因果性の判断の困難な糖尿病における「体重増加」などのイベントの報告率が高まることが示唆されている。企業による市販後調査でえられたデータの全容が明らかになるのが通常再審査後であることを考慮すると、本厚生科学研究の実施期間内に PEM のデータと使用成績調査の結果の厳密な比較検討を行い、PEM でえられるデータの性格を使用成績調査と対比させて明らかにすることが可能となるか否かは不明である。

また、用語コード上の問題について、本調査に先立つトログリタゾンの PEM の結果をもとに検討を進めているが、これまで企業が行う調査において広く用いられてきた「医薬品副作用用語集」の用語運用上の問題点に関する論文が皆無に近いことを考えると、用語運用上の問題を系統的に検討することも本厚生科学研究における重要な課題と考えられる。今後は MedDRA に関する検討を深め、効率的な解析に役立つ用語運用方法の検討を行いたい。

E. 結論

平成10年度から3年間の計画でロサルタンをテスト薬とする日本版 PEM のパイロットスタディを開始した。平成10年度は患者登録が一部終了した段階で、主たる結果は平成11年度以後にならないと明らかにすることはできないが、参加薬局登録数などから、研究規模が本調査に先立つトログリタゾンの PEM を上回ることが期待される。また、今後平成11年3月にリリースされた MedDRA/J の用語運用上の検討などを実施しその結果を発表することが必要と考えられる。

ならびに院内の合意形成過程の円滑化に寄与している。

その他パイロットスタディの施行過程で問題となったのは、調査対象となる患者からの同意取得の問題である。英国 PEM では調査対象の患者からの同意取得は全く行われておらず、また、我が国で GPMS の規定に従って製薬企業が行う使用成績調査でも調査対象の患者からの同意取得は全く行われていない。本パイロットスタディでも処方した医師以外のものによる登録など、日常診療への介入は最小限度にとどめられること、また患者名がコード化され主催者の元に集まるデータは匿名化されていることから、モニター対象の患者からの同意取得は必須とはしていない。しかし、「たとえ患者名が匿名化され、日常診療への介入を最小限度にとどめても、患者データを第三者に提供する以上、患者本人からの同意取得を怠ることは倫理的に問題がある」とする意見が調査開始当初から本パイロットスタディを支える団体の中から提出されてきた。この点については登録時に患者一人一人から同意をとることは、とくに院内のコンピュータ上の処方記録から患者 ID を登録する場合困難であり、また登録した患者すべてについて質問票が発行されるとは限らないなどの理由から、調査の実施を告示するポスターを作成し、参加薬局、医療機関が適当と認める場合には各薬局、医療機関に当該ポスターを掲示することに決定した。しかし、これまでに「ポスターを見た者にとって自分が実際にモニター対象となるか否かが不明であるためポスターは患者に不安感を与え、刺激的である」との評価が参加・協力する医療機関や薬局から寄せられており、登録または回答の時点でモニター対象の患者またはモニター対象となる可能性のある患者一人一人からの同意を可能な限りとる方法に変更するなど、患者からの同意取得についての問題は今後さらに研究班での検討を要する。

その他、本研究から直接えられた結果ではないが、本研究に先行するトログリタゾンの PEM パイロットスタディにおいて収集

F. 研究発表

1. 論文発表

1)横塚美規、青山美砂子、久保田潔、日本版処方-イベントモニタリングにおけるイベントのコード化、医療情報学 18: 1999 印刷中。

2)東京大学医学部薬剤疫学講座。

<http://square.umin.ac.jp/~pe//>

PEM ホームページ (イベント中間集計の速報など)

参考

3)薬剤疫学,3(Suppl):S50, 1998. 日本版処方-イベントモニタリング(PEM)の中間集計^{注1)}

4)薬剤疫学,3:121, 1998. 我が国における英国 PEM 類似のイベントモニタリングを実施するための条件に関する研究班 平成 9 年度総括研究報告書^{注1)}

5)ファルマシア, 35: 150, 1999. 日本版処方-イベントモニタリング (J-PEM)について^{注1)}

^{注1)} 本厚生科学研究に先立つ本研究と密接な関係をもつ平成 8-9 年度厚生科学研究「我が国における英国 PEM 類似のイベントモニタリングを実施するための条件に関する研究」に関するものであるが、これまで厚生科学研究報告書で報告する機会がなかったため参考のために掲載する。

^{注2)} 本厚生科学研究の施行を告示するためのものであり研究成果の刊行物とは言い難いが、本研究の実施経過の記録として資料的価値があり、掲載する。

2. 学会発表

日本版処方-イベントモニタリング(PEM)の中間集計^{注1)} 第 4 回日本薬剤疫学会学術総会 1998 年 11 月 7 日、

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし