

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  
学助教授

**研究要旨** 平成 10 年度から 3 年間の予定で実施中の「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」の平成 11 年度の研究結果を報告する。研究は概ね平成 10 年度の研究計画書に沿って実施されており、既に平成 10 年度中に「I. 対象薬剤の決定と質問票デザイン」、「II. 患者の特定方法の確立」、「III の患者 ID 登録」それぞれについて必要な事項を決定・実施した。患者 ID 登録は計画書通り、平成 11 年 12 月末日に締め切った。患者 ID 登録数は目標数（1 万件）の 7 割強に達した。平成 11 年度終了時点においては、質問票発送作業が進行中であり、平成 12 年度終了時までには最終結果をもとに解析結果を出すことは可能と考えられる。現時点では中間集計に基づく粗発生率の比較を行うにとどめざるをえないが、いくつかのイベントについてモニター対象薬群とコントロール薬群におけるイベント発生率の間に統計学的有意差を認めている。ただし、現時点ではどのイベントを「シグナル」として検出すべきかに関する結論を導くことはできない。

一方、既に結論の得られた本研究に関連する事項もあり、それらについては論文化し、国際医学雑誌に受理されたか投稿中である。第一に J-PEM における ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)の使用に関する問題点についてまとめた論文が国際医学雑誌に受理されており、第二に本パイロットスタディに先行するトログリタゾン进行测试薬とする PEM の結果の解析から導かれた J-PEM におけるシグナル検出の基本の方法論に関する論文を投稿中である。後者は本パイロットスタディの最終結果の解析においても重要な役割を果たすことが期待される。現時点で J-PEM の活用について最終的に論ずることは時期早尚であるが、平成 11 年 11 月には我が国で長年にわたって市販後医薬品の観察研究として製薬企業に義務づけられてきた「使用成績調査」の有用性について厚生省の審議官が疑問を呈示し、実質廃止の方向を示唆するなど、我が国の市販後調査のあり方が大きな転換点にさしかかっていることを考えると、J-PEM が今後の市販後調査の一つの礎となることが期待される。

★本厚生科学研究には分担研究者はおかれていない。

A. 研究目的

本厚生科学研究「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」ではパイ

[2] 上記結果のうち、医師と薬剤師からの集計結果に関する粗発生率の差の検定結果を相互に比較し、両方で共通に有意差が認められるか、医師と薬剤師からの集計結果のうち、一方で有意差を認め、他方で同様の傾向( $p < 0.2$ )を

認めたものを“strong primary signal”とし、一方のみで有意差を認め、他方では全く有意差も傾向も認めないものを“weak primary signal”とする。

ロットスタディでモニター対象となる医薬品（新医薬品）に関する安全性のデータを得ることを一つの目的とするが、J-PEM 自体を確固としたシステムとして確立することをも目的とする。J-PEM の確立により、我が国の市販後調査の水準の向上に寄与し、我が国の医薬品に対する国際的な信頼性を増し、さらに我が国の医療に対する内外からの信頼をより高めることに寄与することが究極的目標である。

## B. 研究方法

研究方法については平成 10 年度の研究計画書に記述されているほか、国際薬剤疫学会の会誌 *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* に掲載された論文[1]に報告されており、また、詳細なプロトコールはインターネット上に公開されている (<http://square.umin.ac.jp/~pe//>)。要約すると、PEM では患者 ID 登録は日常診療下で医師が処方決定した後に、処方医以外のものが行う。処方した医師自らがモニター対象の患者 ID を登録する方式は我が国の「使用成績調査」で長年にわたって採用されているところであるが、1994 年に発表された英国の SAMM Guidelines (Guidelines for company-sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines) などでも強調されている通り、日常診療下で行われる観察研究において、医師による処方決定のプロセスとモニター対象の患者選択のプロセスを明確に分離することは「調査のための処方」が患者からの同意を得ることなく行われることを防止する上で重要である。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班」報告書では我が国における PEM (J-PEM) は「診療報酬明細書 (レセプト) を介した実態把握のための研究」と「保険薬局を介した比較研究」の 2 本立てで施行すべきであると結論しているが、前者 (レセプトを介した研究) は関係者の合意形成がえられておらず、本研究では患者 ID 登録方法として後者 (保険薬局を介した研究) のみが用いられている。但し、本研究では保険薬局以外に病院内薬局・薬剤部 (科) が直接患者 ID を登録する方法のほか、一部の医療機関において、院内の処方に関するコンピュータ上の記録から院内の情報担当者が該当する患者 ID コードを登録する方法も併用している。

本パイロットスタディではテスト薬とコントロール薬の比較対照を可能とするためテスト薬 (本研究では我が国で初めて市販されたアンギオテンシン II 阻害薬のロサルタン [ニューロタン、萬有]) とともに、テスト薬市販開始日以後にコントロール薬 (ジヒドロピリジン系カルシ

[3] 薬以外の要因についてテスト薬群とコントロール薬群における分布に差があるものを見出し、薬物ではなく、薬以外の要因の分布差が両群における粗発生率の見かけ上の差を生み出した可能性がないかを Poisson 回帰分析などで検討し、可能性の否定されたものを "final sigal" ("strong primary signal" で他の要因の関与が考えにくい場合は "strong fial signal"、"weak primary signal" で他の要因の関与が考えにくい場合は "weak fial signal") とする。

上記のうち [2] と [3] で意図されているのは、副作用であるイベントについて正しくシグナルを検出する「感度」と副作用ではないイベントについてはシグナルを検出しない「特異性」のうち、後者の「特異性」を高めることである。誤差が起こるメカニズムとしては、テスト薬とコントロール薬を処方されている両患者群で薬以外の要因が系統的に異なるためにおこる「系統的 (Systematic) な誤差」と全くの偶然による「非系統的な誤差」に分類されるが、上記 [2] で意図されているのは、非系統的な誤差のうち、イベント発生頻度そのものではなく、カルテなどへの記録や質問票への報告の段階において偶然、テスト薬とコントロール薬で記載される頻度に差が生じる (従って、医師と薬剤師で同一イベントについて同様な誤差がおこるのは極めて稀である) ような誤差の除去であり、[3] で意図されているのは系統的な誤差のうち交絡因子によるものについて事後的に統計学的な調整を行うことである。

## D. 考察

中間報告で粗発生率に差があるイベントが最終集計において差を認めなくなる可能性は存在し、また、現時点で全く問題としていないイベントが最終集計で粗発生率に差があるイベントとして浮上する可能性は否定しえない。また「結果」の第三項に述べたシグナル検出の手順のうち [3] は多数の因子について徹底的な検証を行うものであり、手間と時間がかかるため、中間段階で行うことは適切でない。従って、ニューロタン PEM において何をシグナルとして検出すべきかに関する最終結論は現時点では呈示しえない。

さらに「結果」の第三項にのべたシグナル検出の手順はトログリタゾン PEM の結果の検討によるものであるが、この方法自体の修正が必要になることもありうる。これらの点を勘案しても議論可能な点は以下の通りである。

上記「C. 研究結果」の第三項に概略を呈示した J-PEM の方法に特長的なのは、報告された

ウム拮抗薬または ACE 阻害薬) を初めて処方された患者も登録対象とした。個々の患者に対するモニター対象薬(テスト薬とコントロール薬)処方開始日以後 6 ヶ月以上経過後に 1 人の患者に対して患者 ID を登録した薬剤師と医師に対して各 1 通、合計 2 通の質問票が送付された。医師に対する質問票は、まず薬剤師に送付され、薬剤師は保管してあった登録原票上の患者 ID コードと質問票上の ID コードを照合し、患者名を質問票を入れた封筒上に記入し医師へ転送し、医師は封筒を破棄して患者名を匿名化した上で回答した質問票を返送した。

質問票においては、医師と薬剤師両者に対してモニター対象薬処方開始後に患者が経験したイベントの報告を求めたが、その他医師に対しては処方開始時の合併症、検査値などについての記載を求め、薬剤師に対しては併用薬などの詳細に関する記載を求めた。

返送された質問票の内容は全てコンピュータ上に記録し、さらに報告されたイベントについては ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) を用いてコード化した。本研究はパイロットスタディであり、解析の方法自体も研究対象事項であるが、その解析は、本パイロットスタディに先行するトログリタゾンテスト薬とする J-PEM の最終結果の解析において有望と判断された方法を基礎にして解析が進められることになる。トログリタゾン PEM における解析方法については「C. 研究結果」の項に記述した。

(倫理面への配慮)

本研究における患者 ID 登録にあたっては患者本人の特定に結びつく項目(氏名、成年月日など)は登録せず、コード番号のみが登録される。また、「患者さんへの説明パンフレット」を作成し、可能な限り患者本人に対して説明と同意を得るよう努めている。

### C. 研究結果

平成 12 年度が終了時まで本研究で直接の調査対象となったテスト薬(ニューロタン)に関するデータの最終集計結果は得られないと考えられるが、以下、現時点で言及可能な 3 点(①本研究の中間集計結果、②本研究と関連する MedDRA/J の使用にあたっての問題点に関する検討結果、③本研究に先行するトログリタゾン PEM の最終結果の検討にもとづいて得られた J-PEM における結果の解析とシグナル検出の基本方法)について記載する。

①平成 12 年 4 月 7 日現在の中間集計では、登録総数は 7417 (ニューロタン 4970、コントロール 2447)、このうち質問票が発送されたのは薬剤師 2811 例、医師 2717 例である。医師に対す

個々のイベントに関する因果性の判断によってではなく、発生率の比較と、交絡因子の調整という疫学本来の方法によってシグナルを検出する点である。我が国で長年にわたって行われてきた「使用成績調査」では薬とイベントとの関係に対する判断は、もっぱら担当医、もしくは企業内の医師などによって症例ごとに行われてきた。このうち、因果関係が否定しえない特定の範疇に該当する症例については、製薬企業は知るに至った経緯によらず、所定の期日内に行政に報告することが義務づけられているため、「使用成績調査」からは切り離され、他の医師からの自発的な申し出に基づく副作用の疑いに関する報告症例とともに行政に報告される。従って、「使用成績調査」の集計によって新たに得られるのは既知または行政に報告済みの副作用(の疑い)の頻度だけであって、新たな副作用は論理上発見しえない。平成 11 年 11 月に厚生省の審議官が「使用成績調査」の有用性に疑問を投げかけたが、同様の疑問は米国の FDA からもしばしば投げかけられているところであり、FDA によって指摘されている市販後に行う“Phase IV Study”の問題点は“Phase IV Study”が新たな副作用を発見しえない”ところにある(例えば FDA の Temple による JAMA 281: 841-844, 1999 の論文参照)。多額の費用を費やし、多数の患者をモニターする「使用成績調査」や“Phase IV Study”で特に期待されているのは既知の副作用の市販後における発生頻度の推定とともに、自発報告とは異なる疫学的方法によってしか発見しえない副作用の発見である。しかし、対象群をもたず、薬とイベントとの因果関係判断を症例ごとに行う方法でこれらの期待に応えることは不可能である。J-PEM についても検出された(されなかった)シグナルの妥当性については今後検証作業が必要であるが、症例ごとの因果性の判断以外に評価方法をもちえない「使用成績調査」と異なり、J-PEM は疫学的方法によるシグナル検出を目指した調査方法として、さらに改良を加えることを前提に今後有望な方法と考えることができる。

### E. 結論

現在、本パイロットスタディでは質問票が発送されつつあり、現時点では中間集計とそこから計算される粗発生率の有意差の検定以上の結果は示しえない。しかし、本パイロットスタディに関連する事項である MedDRA/J の活用方法や、ニューロタン PEM に先行するトログリタゾン PEM の最終集計結果にもとづ

る発送数が薬剤師に対する発送数より少ないのは、質問票発送後に薬剤師に送付した段階で患者が「登録対象外」と判明するケースや、医師と薬剤師のうち、薬剤師のみからしか調査への協力を得られないケースが存在するなどのためである。最終的に発送対象となるのは4000から5000例の間と考えられる。回答数は薬剤師1632(58%)、医師666(25%)であるが、回答率は時間の経過とともに上昇するので、最終的にはトログリタゾン PEM における回答率(薬剤師87%、医師36%)前後に達すると推定される。返送された質問票のうちコード化作業が終了しているのは医師562例(テスト薬361、コントロール薬201)、薬剤師1508例(テスト薬925、コントロール薬583)である。MedDRA/JのPreferred Term Code(PTコード)を用いた集計で現時点でテスト薬(ニューロタン)における粗発生率がコントロール薬におけるそれより有意に高いイベントは薬剤師報告例において「呼吸困難 NOS」「浮腫 NOS」の2つ、医師報告例において「感覚減退」「嘔気」の2つである。

②J-PEMにおけるMedDRA/Jの使用上の問題の検討結果[2]を記す。MedDRA/JはMedDRAに日本語訳を付加したものであり、それ以外はMedDRAと同一である。MedDRAはICHで承認された医薬品などの規制などに関連して使用されるべき国際的用語集である。MedDRAは5層構造をなすが、Lowest Level Term(LLT)と呼ばれる最下位の用語は用語数が多いという利点があり、J-PEMでもこれを用いてデータ入力することとした。LLTは単一のPreferred Term(PT)に属し、1つのPTは1つまたはそれ以上のLLTをもつ。1つのPTに属する複数のLLTは全くの同義語である場合、臨床的には通常異なる概念であるがMedDRAでは1つのPTに属している場合などがある。シグナル検出を行うためには一般にはLLTは細かすぎる。一方PTの上位に位置するHigh Level Term(HLT)は大雑把すぎて、これもシグナル検出には不向きであり、シグナル検出はPTレベルで行うのが一般には妥当と判断される。しかし、現在のMedDRAをそのまま使用した場合、PTレベルでシグナル検出を行うと種々の問題が起こる可能性がある。例えば同一のイベントが複数の報告者によって異なった記載のしかたで報告され、それぞれの記載内容に最も合致するLLTが複数の異なるPTに属していることがある。この場合、ある種のLLTには異なるLLT(J-PEMでは“Suggested LLT”と定義)を割り当てておき、該当LLTコードをコード化のための候補として選択すると“Suggested LLT”がコンピュータのモニター上に表示されるようシステムをデザインし、データを入力する者は、特別の理

くシグナル検出方法の検討結果などが出始めており、その一部は論文化され、国際医学雑誌に受理されつつある。ニューロタンをテスト薬とする本研究では患者ID登録数が本研究に先行するトログリタゾン PEM における登録数の2倍以上になるなど、調査規模の拡大も実現されてきており、J-PEMは我が国の「使用成績調査」で期待されながら、方法論上の根本的問題ゆえに実現することが不可能であった「疫学的方法によるシグナル検出」を可能にするものとして、我が国における市販後調査の今後を議論する上での重要な礎として機能することが期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kubota K. A design for Prescription-Event Monitoring in Japan (J-PEM). *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 8: 447-456, 1999.
- 2) Yokotsuka M, Aoyama M, Kubota K. The Use of a Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) in Prescription-Event Monitoring in Japan (J-PEM). *International Journal of Medical Informatics*, in press.
- 3) Kubota K, Hinotsu S, Hamada C, Morita Y, Aoyama M, Yokotsuka M: Japanese Version of Prescription-Event Monitoring (J-PEM): Preliminary Results of the First Pilot Study on Troglitazone. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 8 suppl2: S123, 1999
- 4) 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* 19 (1): 85-88, 1999
- 5) 久保田潔, 黒川清: ノスカル副作用死亡報道の影響を検証する. *日本医事新報*第3917: 69-72, 1999.

### 2. 学会発表

- 1) 第5回日本薬剤疫学会学術総会: 三溝 和男、樋之津 史郎、横塚 美規、青山 美砂子、森田 康子、浜田 知久馬、久保田 潔: 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おける院外保険薬局と院内薬剤部への質問票に対する回答の比較. H11.11.13 山口県宇部市
- 2) 第19回医療情報学連合大会: 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(J-PEM)のイベントコード化に使用される用語集の検討 -- J-ARTからMedDRAへの移行とMedDRAの運用. H11.11.26 横浜

由がない限り”Suggested LLT”をコードするなどの工夫が必要である。その他、報告された全イベントを表示するリスト作成においてもいくつかの工夫が必要である。また必要であれば、解析の段階で複数の PT を組み合わせた Special Search Category (SSC)を新たに作成する。

③トログリタゾン PEM の最終結果の解析によって得られた J-PEM に適すると考えられるシグナル検出の方法について述べる。本件については現在、論文を国際医学雑誌に投稿中であるが、以下のような手順によりシグナルを検出することが比較的有効と判断される。

[1] 最終集計結果に基づくイベント粗発生率の計算とその差についての有意差の統計的検定を行う。

3) 第20回日本臨床薬理学会年会：河辺 絵里、青山 美砂子、久保田 潔、小出 大介、大江 和彦：市販後調査における死亡症例報告率の評価：日本版処方-イベントモニタリング(J-PEM)パイロットスタディと病院情報システムの比較検討。H11.12.03 横浜

#### 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



