

厚生科学研究研究費補助金

医薬安全総合研究事業

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

平成12年度 総括研究報告書

主任研究者 久保田 潔

平成 13 年 4 月

目 次

I.	総括研究報告書	
	日本版処方イベントリッパ (J-PEM) のパイロットスタディに関する研究	----1
	久保田 潔	
	(図表)	
	図表 方法-I-1-5[H12 総括]: [1]患者登録票 (院外薬局用)	
	[2]質問票 (医師用) [3]質問票 (薬局用) [4]質問票 (院内薬局用)	
	[5]質問票発送制限または発送中止に関するルール	
	図表 結果-I.1-11[H12 総括]: [1]参加薬局・登録数などのまとめ	
	[2]一人の医師コードごとの患者登録数[3]登録と発送[4]テスト薬と	
	コントロール薬:登録数と発送数[5]質問票の発送と回答	
	[6]薬剤師用質問票の回答率処方箋発行医療機関別	
	[7]医師用質問票の回答率処方箋発行医療機関別	
	[8]質問票送付を受けた医師と回答医師数	
	[9]医師への依頼状送付対象の医療機関における医師回答率	
	[10]院内薬局の仲介協力の有無と医師回答率	
	[11]仲介業務の有無と医師以外の情報源により発送を中止した	
	医師の割合	
	図表 結果-II.1.1-5.2[H12 総括]: [1.1]解析対象および Void の数	
	[1.2]Void の理由[3]総投薬期間[2.1]性・年齢分布	
	[2.2]薬剤師の報告した処方理由[2.3]医師の報告した処方理由	
	[2.4]背景因子[3.1]薬剤師報告イベント一覧	
	[3.2]医師報告イベント一覧[4.1]医師が報告した副作用	
	[4.2]薬剤師が報告した副作用[5.1]ロサルタン群と	
	コントロール群における薬剤師または医師から報告された	
	イベント:粗発生率に有意差を認めたイベント[5.2]CPK 上昇例	
	図表 結果-III.1-4[H12 総括]: [1]ポスター[2]患者さんへの説明文書	
	[3]インフォームド・コンセント実施に関するアンケート	
	[4]インフォームド・コンセント実施に関するアンケート結果	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----104
III.	研究成果の刊行物・別刷	-----別添

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究研究事業）
（総括・分担）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

研究要旨 平成10-12年度の3年間にわたって行われた、新医薬品の安全性（一部有効性）をモニターする日本版処方-イベントモニタリング（J-PEM）のパイロットスタディの最終年度である平成12年度の研究結果について報告した。薬剤師と医師・医療機関との協力関係の構築のために、日本医師会総合政策研究機構、日本病院薬剤師会、日本薬剤師会が相互協力し、また、特に国立病院に対しては厚生省からも協力依頼が行われたが、回答率の分析から、これらの協力体制が一部で医師回答率上昇に寄与したことを明らかにしえた。平成10年8月に発売されたロサルタンを「テスト薬」とし、ACE阻害薬、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬と比較した。患者の登録総数は7452件であり、薬剤師については4344人分の質問票を送付し回答率83%、医師については3517人分を送付し回答率は39%であった。テスト薬使用群とコントロール薬使用群の間でモニター対象薬使用中のイベントの粗発生率をLog Likelihood Ratio Testで比較した結果、「紅色汗疹」「浮腫」「不眠症」「動悸」「喘息」「異常感」「血中クレアチン・ホスホキナーゼ（CPK）増加」の8イベントで有意差を認めた。さらに多変量解析の手法を用いて薬以外の因子の関与について検討し、追跡調査の結果を含めて薬との関係を総合的に判断する方法が有効と考えられる。平成13年7月までに国際雑誌に最終結果を投稿する予定であるが、平成13年4月現在、解析は完全には終了しえていない。そのほか、個人情報保護の気運の高まりを受けて、患者のプライバシー保護・インフォームドコンセント実施の是非についても検討を加え、改善を図ってきたが、その経緯と今後の問題点についても論及した。現在、行政は市販直後におこる稀で重篤な副作用の発見に重点をおき、医薬品の安全性調査に疫学的手法を用いることに後る向きの姿勢をとっているが、慢性疾患の増加など疾病構造の変化と長期に使用する薬の増加に伴い、遅発性の副作用などについての疫学的手法を用いた安全性モニターのための体制作りが早晚必要になると考えられる。対照群をもち、疫学的方法を介して未知の副作用の発見を可能とするJ-PEMは、21世紀における我が国の医薬品の安全性調査に重要な役割を果たしうると考えられる。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属施設における職名

（今回は該当しない）

A. 研究目的

本パイロットスタディは、日本で初めてのAngiotensin II Receptor

Blockerとして平成10年8月28日に発売された降圧薬ロサルタン（ニューロタン、萬有）に関する安全性（一部有効性）のデータを得るとともに、本研究を通じてJ-PEM自体を確固としたシステムとして確立することを目的として開始された。新薬発売後、市販前には十分予測されていなかった安全性に関する新たな問題が生ずることはしばしば経験される。このうち、クロラムフェニコールによる不可逆的で重篤な再生不良性貧血の

ように数万例に1例程度の頻度でしかおこらないが、反応のおこる患者では薬を使用後比較的短期間に出現し、薬以外の原因は考えにくい副作用（重篤な反応を含む）の発見に最も力を発揮するのは自発報告制度（我が国では医薬品等安全性情報報告制度）などへ報告される症例報告である。

しかし、歴史的には遅発性の副作用などほとんどの医師が薬との因果関係に気づかなかつたため、頻度はそれほど低くないにもかかわらず自発報告制度で長期間見落とされた副作用が少数存在するのは事実であり、市販後の医薬品の安全性の確保の方策として自発報告制度のみに頼ることは正しい選択とはいえない。さらに、未知の副作用（の疑い）について警鐘を鳴らすにとどまらず、医療現場での適切な対応を促すためには、情報伝達手段の改良とともに、問題となる副作用のリスクの大きさ（頻度）についての情報が不可欠である。一般にマスコミなどによるセンセーショナルな副作用報道は、薬の使用者に必ずしも合理的とはいえない過剰な反応をひきおこすことが多いが、リスクの大きさについての情報が不十分な場合、より強い不安感・恐怖感を結果する。このような不安感や恐怖感は、医療への不信感を増大させ、必ずしも望ましい結果を生み出しえない。平成12年12月に厚生省医薬案全局は「医薬品の市販後安全対策の改善について」で「市販直後調査」の新設と「使用成績調査」の一律実施の廃止を決定し、市販後医薬品の安全性に関して頻度を推定することが可能な調査を行うことには消極的とも思われる方向性を打ち出した。本研究は、平成12年度の研究計画書の「研究の目的、必要性及び期待される成果」にも記述したように、我が国における医薬品の適正使用を推進し、我が国の医薬品に対する国際的な信頼性を増すために、薬物相互間の比較を可能にする科学的に妥当な疫学調査の可能性と必要性を示すことをもその課題とした。

B. 研究方法

本研究は英国で1980年代から開始さ

された処方-イベントモニタリング（PEM）の手法を用いた同時コントロール（concurrent control）を有する前向きのコホート研究（prospective cohort study）として実施された。本パイロットスタディの研究方法については平成10-12年度の研究計画書、平成10・11年度の研究報告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も公開された（<http://square.umin.ac.jp/pe/pemhome.html>）。

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を決定した後に、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、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」が行われることを防止する上で重要である。本厚生科学研究に先立つ平成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班」報告書（厚生科学研究成果データベース<http://webabst.iph.go.jp:8890/>）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）のみが用いられた。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患者コードを登録する方法も併用した。

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取り除いた上で回答した質問票を返送した。

平成10年度の研究計画書では本研究の実施の手順として、I. 対象薬剤の決定と質問票デザイン、II. 患者の特定方法の決定、III. 患者ID登録、IV. 質問票の発送、V. 結果の解析と公表の5つのステップを想定し、平成10年度中にIとIIについて結論を出し、さらに平成10年度中にIIIの患者登録を開始し、登録は平成11年度後半に終了、IVの質問票発送を平成11年から12年度前半にかけて行い、平成12年度中に結果の解析と公表を行うとした。IとIIのステップについては予定通り平成10年度内に終了した。すなわち、対象薬剤のうち平成10年8月27日に我が国で初めてのアンギオテンシンII阻害薬として市販されたLosartanを「テスト薬」とし、同じく平成10年8月27日以後に当該患者にとっては初めて処方されたACE阻害薬またはジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬を「コントロール薬」と定義した。IIIの患者ID登録はLosartan市販直後の平成10年9月から開始され、「テスト薬」と「コントロール薬」を使用した患者を主に院外保険薬局または院内薬局・薬剤部(科)の薬剤師が登録した。平成10年9月の登録開始後、登録数が伸び始めるには6ヶ月以上を要し、全登録症例のうち約94%が平成11年4月以後に登録された。これは主に新薬が医療機関で採用され、実際に処方されるまでに

要する時間間隔を反映していると考えられる。登録期間については予定通り平成11年12月末日までとしたが、登録された患者の多くはその後半に集中して登録された。

登録された患者の多くが登録期間の後半に集中して登録されたことを反映し、平成11年6月から開始したIVの質問票の発送を終了し得たのは平成12年10月であった。

患者登録票のうち院外保険薬局用のものを「図表 方法-1[H12総括]患者登録票(院外薬局用)」に示す。患者登録票は必要事項を記入後、中央で切り離し、上半分を登録原票として薬局などが保管し、下半分を事務局に提出する。上下ともに薬局番号5桁+患者番号5桁からなる10桁の患者コード番号が上下にあらかじめ印刷されており、このほか提出する下半分に薬局の担当者が、薬剤名、処方医コード番号、年齢、性別、処方日、処方箋発行医療機関名と所在地、医療機関の種類、薬剤部(科)の有無を記載する。上半分の薬局が保管する登録原票には患者名、医師名を記載する。院内薬局および日医総研が依頼した医療機関で使用された患者登録票もほぼ同様の形式のものが用いられ、患者名、医師名は登録原票として登録担当者が保管し、事務局には患者コード番号のみを登録した。

本厚生科学研究では郵送法式の質問票を用いた。「図表 方法-2[H12総括]質問票(医師用)」に医師用質問票を示す。A4版裏おもてで構成され、おもて面では、モニター対象薬(テスト薬またはコントロール薬)の投与開始後に発生したイベントのほか、処方開始日、処方理由、患者さんの現状、転院・治療終了・治療中断・死亡日とその理由、合併症の記載を求めた。裏面では有効性についての主観的判断、他の医療機関への受信状況、モニター対象薬の投与の現状と変更・中止の場合その理由、投与開始前後の代表的血圧と投与中の代表的血圧、投与開始日直前の電解質、血清脂質、クレアチニン、血糖値、体重、身長、服薬等に関するコンプライアンス、今後の調査へ

の協力の意思の有無、薬剤師のみがモニターすることに関する意向を質問した。

「図表 方法-3[H12総括]質問票（薬局用）」に院外保険薬局用の質問票を、「図表 方法-4[H12総括]質問票（院内薬局用）」に院内薬局用の質問票を示す。両者とも質問項目の種類としては医師用質問票とほぼ同等であるが、合併症などについては、医師用質問票ではあらかじめ主要なものについては記載しておき、丸をつけてもらうのに対し、薬剤師用質問票では自由記載とした点がことなる。薬局の所在場所の違いを考慮して院外保険薬局用の質問票と院内薬局用の質問票とでは、「患者さんの現状」に関する質問項目を若干変えたが、それ以外は質問項目内容は同等である。また裏面では医師用質問票では血圧の値や検査値などの記載を求めたが、薬剤師用質問票では併用薬についての記載を求めた。

上述のごとく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、医師と薬剤師両者に対して求めたが、PEMは特定のイベントに関する仮説を強化・検証するより、仮説を生成するためのものであるという性格が強いことを考慮し、イベント記載欄については医師用の質問票においても薬剤師用の質問票においても報告するイベントを特定しない形式とした。報告すべきイベントが特定されないため、報告されたイベントの検討に要する交絡因子についての情報も事前には明確に定義しえないが、医師が薬を処方する時に考慮することが予想される併用薬や合併症、処方開始時の腎機能や血清脂質などの検査値、治療に関する指示の遵守状況などを、報告されるイベントの多くで交絡因子となりうる事項と考え、質問項目に含めた。

質問票の発送では図表 方法-5[H12総括]に示す「医師用質問票発送制限または発送中止に関するルール」を用い、医師回答率を不必要に下げないよう留意した。登録時におこるバイアスを減らすために、登録段階では対象者を全例登録することが望ましいが、一人の医師に過剰な負担をかけることは

回答率の低下を招く原因となるため、本パイロットスタディでは「ルール1」として一人の医師に対して送付する質問票数には「調査全体を通じて10枚」という上限を設定した。

医師用質問票の送付の除外規定の「ルール2」は「同一の登録担当機関-医師コードに関して登録された患者数が3人以上の場合、回答の有無にかかわらず3通までは連続して送付するが、回答がない限り4通目を送付しない」というものである。このルールは、回答の意思がないなどの理由のため回答しないか、既に転勤しており回答者が当該医療機関にいないなどの理由で全く回答できない医師に対して送付を続けても回答率の低下しか結果しないとの判断にもとづいている。

以上の「ルール2」に関連する「ルール3」として本厚生科学研究では「未回答の質問票が1通の場合に限り、4通目以後の質問票を送付する」という除外規定を設けた。このルールは、質問票の送付順には回答されず、後に送付された質問票を優先的に回答する医師は、回答対象とする患者を何らかの恣意的基準で選んで回答している可能性が高く、質問票送付を制限しないと、事後的に調整のできないバイアスを調査結果に持ち込まれることが懸念されたために設けられた。

さらに「医師が転勤となり回答できない」などが明らかになった場合（ルール4）、薬局薬剤師が負担が過大になったなどの理由で送付中止となった場合（ルール5）についても発送を中止した。

なお、医師の中には回答の際に「これ以上は協力できない」との意思表示をする者がおり、薬剤師だけに質問票を送付する方式に切り替えた（図表方法-5[H12総括]の「ルール6」）。また、この切り替えに伴うトラブルを最小限に抑えるため、薬剤師だけによるモニタリングへの切り替えは医師の了解の下に行うこととし、医師の了解を得やすくするため、「これ以上は協力できない」場合、その意思を表示するための質問項目を医師用質問票に含め、あわせて薬剤師だけのモニタリン

グへ異議がある場合はその旨記載するように求めた。また、「自分は質問票の回答には協力できないが、薬剤師がモニタリングに参加することはさしかえない」との意思表示をした。このような場合、「医師の了解はとれている」旨の薬剤師からのファクスでの確認など記録を残した上で初めから薬剤師のみのモニタリングを実施した。

質問票を送付する際の送付対象患者の決定にあたっては以下の通り、バイアスが入りこまないよう注意した。即ち、送付対象者の決定は登録担当医療機関-医師コードごとに行い、特定の登録担当医療機関-医師コードをもつ患者で処方開始日から6ヶ月以上経過しており、送付可能な患者のリストをその都度作成し、それまでにその登録担当医療機関-医師コードに送付したテスト薬とコントロール薬についての質問票数をその都度集計して比較し、少ない方の患者リストから送付対象を乱数を発生させて無作為に抽出した。たとえば、既にテスト薬1通、コントロール薬2通を発送した登録担当医療機関-医師コードについては、その時点でテスト薬についての送付可能な患者のリストを作成し、そのリストから無作為に対象者を抽出した。ただし、送付可能な患者がテスト薬またはコントロール薬のいずれかを使用している者しかいない場合は、その中から無作為に抽出した。特定の登録担当医療機関-医師コードに初めて質問票を送付する場合、または既に送付したテスト薬とコントロール薬に関する質問票の数が同数の場合は、それまでにいずれかの登録担当医療機関-医師コードに送付されたテスト薬とコントロール薬についての質問票の総数を計算し、少ない方の種類の薬についての該当登録担当医療機関-医師コードに対応する患者リストから無作為に送付対象を抽出した。この場合も送付可能な患者がテスト薬またはコントロール薬のいずれかを使用している者しかいない場合は、その中から無作為に抽出した。登録担当医療機関-医師コードごとの送

付対象候補者のリストは、新たな患者登録や、既に登録されていた患者についても「処方開始日から6ヶ月以上経過したものが送付対象候補となる」という条件によって、発送作業を実施した日によって変化する。登録担当医療機関-医師コードに初めて質問票を送付する場合、または既に送付したテスト薬とコントロール薬に関する質問票の数が同数の場合は、それまでにいずれかの登録担当医療機関-医師コードに送付されたテスト薬とコントロール薬についての質問票の総数を計算し、少ない方の種類の薬についての該当登録担当医療機関-医師コードに対応する患者リストから無作為に送付対象を抽出した。この場合も送付可能な患者がテスト薬またはコントロール薬のいずれかを使用している者しかいない場合は、その中から無作為に抽出した。登録担当医療機関-医師コードごとの送付対象候補者のリストは、新たな患者登録や、既に登録されていた患者についても「処方開始日から6ヶ月以上経過したものが送付対象候補となる」という条件によって、発送作業を実施した日によって変化する。登録担当医療機関-医師コードごとの最新のリスト作成や乱数の発生は、リレーショナルデータベースソフトであるマイクロソフトアクセスによって構築したシステムによって行った。

返送された質問票の内容はすべ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平成11年度総括研究報告書に記載されている通り、平成11年3月にV2.1Jが一般にリリースされて以来改訂が続けられているICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) を用いてコード化した[2]。

質問票の受け取りは平成13年2月で打ち切り、この時点までに返送された質問票を用いて最終集計を行った。登録が登録期間の後半に集中したことを反映し、Vの解析と公表の時期も若干の遅れを余儀なくされており、本研究報告書作成時点では解析は完全には終了しえていない。

解析にあたっては、まず、イベント粗発生率を計算し、特に投薬期間中のイベント発生率に注目した。投薬期間中のイベント発生率は人・年あたりの率で表わすため、投薬期間を計算することは重要である。投薬期間を計算するためには、まず処方開始日を確定することが必要である。処方開始日については、既に登録の段階で登録票から情報が得られるが、重要な情報であるため、医師用質問票（「図表 方法-2[H12総括]質問票（医師用）」）でも薬剤師用質問票（「図表 方法-3[H12総括]質問票（薬局用）」および「図表 方法-4[H12総括]質問票（院内薬局用）」）でも再度質問した。同一患者の「処方開始日」について複数の情報が得られるとき、はこれらの情報を総合して最も適切と考えられる日を採用した。一方投薬期間最終日については、まず、最終観察日を確定し、最終観察日におけるモニター対象薬の使用状況を確定した。最終観察日については、回答日において通院・入院中の場合は回答日を最終観察日とし、それ以外は最終来院・来局日または死亡日を最終観察日とした。最終観察日においてモニター対象薬（テスト薬またはコントロール薬）を継続中の場合は最終観察日を投薬最終日とし、最終観察日において既に使用が中止されていた場合は使用中止日を投薬期間最終日とした。

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。上述のようにPEMの特徴として、「仮説生成」"hypothesis-generating"がその最重要の目的の一つとして設定されており、質問票においても報告を求めるイベントを特定しない点を挙げることができる。したがって解析方法も効率のよい仮説生成が可能となる方法を見出すことが求められる。さらに英国PEMと比較したとき、J-PEMには同時コントロール群が設定されていることと、同一患者についてのデータが医師のみからでなく薬剤師からも得られるという特長があり、解析方法はこれらの特長を最大限に活かすことが必要がある。これまでの検討

で、解析の手順として、医師から得られたデータのみ解析、薬剤師から得られたデータのみ解析、医師または薬剤師からえられた情報を総合したデータの解析の3通りの分析方法を組み合わせるべきことが結論づけられつつある。

これら3通りのデータについて、粗発生率の比較を行い、指数分布を仮定しLog Likelihood Ratio Test (LLR Test)によって検定した[3]。即ちテスト薬とコントロール薬使用者群における特定のイベント発生数をNT、NCこれに相当する使用期間の総計である人-年(Patient-Years)をPYT、PYCとし、

$$RT = NT/PYT$$

$$RC = NC/PYC$$

$$R = (NT+NC)/(PYT+PYC)$$

と定義し、統計量

$$-2LLR = 2[NT \log(RT) + NC \log(RC) - (NT+NC) \log(R)]$$

が近似的に自由度1のカイ2乗分布に従うことを利用して有意差を検定する。

以上の検定により粗発生率の差が統計的に有意であるイベントを見出し、さらに有意差を認めたイベントについて追跡調査による情報の追加を行い一例ごとの因果性の評価を行い、また多変量解析 (Poisson回帰分析) により交絡因子を調整することによって薬以外の因子の関与について検討し、これらを総合的に判断して薬との因果関係に関する判断を行うプロセスが有効と考えられる。

現時点では解析は完全には終了していないが、平成13年6~7月までに、最終結果を国際雑誌に投稿することは十分可能と考えられる。ただし、中間集計についてはインターネットでリアルタイムで公開してきたほか、平成13年2月に発行した「J-PEM News No1」にも掲載し、また、平成12年11月の第6回日本薬剤疫学会学術総会で中間集計を発表するなど、本研究で得られた結果についてはその迅速な還元を努めた。

(倫理面への配慮)

平成10-12年度の研究計画書にも記述されているように、本パイロットスタディにおいては、患者のプライバシー

一保護のために、患者名との照合が登録した薬局や医療機関内のみで行える、調査のために特別に作られたID番号に患者名を変換し、事務局には患者名ではなく、該当患者ID番号を登録するものとした。

このようにプライバシー保護には十分な配慮は行われたが、登録した薬局や医療機関において患者名との照合が可能である以上、J-PEMで扱われている情報は完全には匿名の情報とみなすことはできない。一方、我が国の使用成績調査ではインフォームド・コンセント（IC）の実施は長年不必要であるとされてきており、英国の企業による市販後調査に関する”SAMM Guidelines”でもICの実施は必須とされていない。これらの既存の調査やガイドラインにおける規定を参考に本パイロットスタディでもICの実施は必須ではない、との立場を基本とした。しかし、個人情報保護の重要性の認識の高まりと、ICを必要とする調査の範囲が時代の流れとともに変遷しつつあることに踏まえ、本研究では調査の実施を告示するポスターを作製し、可能な場合は薬局・医療機関に掲示することを求めた。また、平成11年度には患者向け説明文書を作成配布し、可能な限り患者からの了解を得るよう務めた。J-PEMを含む疫学的手法を用いた市販後調査における倫理の問題については、本パイロットスタディと平行して行われた研究でも取り扱われているところであるが、「C研究結果について」のVでは特に本厚生科学研究に関連した問題について明確になった問題点などを記述する。

C. 研究結果

平成12年度の本厚生科学研究の総括研究報告書では①本パイロットスタディにおける最終的な患者登録数・質問票の発送と返送数および回答率に影響を与える諸要因、②J-PEMに適切な解析方法とニューロタンJ-PEM本パイロットスタディで得られた結果、③本パイロット研究と平行して行われたインフォームド・コンセントなどの倫理に関する問題の検討結果について記述す

I. 本パイロットスタディにおける最終的な患者登録数・質問票の発送返送数

I-1. 登録目標数と実際に登録された患者数および登録された患者の内訳

「図表 結果-I.1[H12総括]」にLosartan（ニューロタン、萬有）を「テスト薬」（T）、ACE阻害薬またはジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を「コントロール薬」（C）とする本研究の患者ID登録数を示した。登録目標数は平成10年末にインターネットで公開した詳細なプロトコルや本厚生科学研究の平成11年度実績報告書にも明らかにされている通り1万件に設定したが、実際に平成11年12月末までに登録されたのはその75%の7452（T:4987 C:2465）名であった。

登録された「テスト薬」（T）と「コントロール薬」（C）の比率（T:4987対C:2465）は約2：1、即ちTがCの2倍であった。本パイロットスタディに先立つ新しい経口糖尿病薬のトログリタゾンを「テスト薬」とするJ-PEMパイロットスタディでは、「テスト薬」と「コントロール薬」の比率は約1：1であった。2つのパイロットスタディ間でT対Cの比率の差が生じた原因は不明であるが、トログリタゾンの適応症である糖尿病に比べてロサルタンの主たる適応症である高血圧はその経過が比較的安定しており、高血圧では糖尿病に比べて全体の患者に占める治療薬の変更を要する患者の割合が少ないことが関係しているためとも考えられる。

「図表 結果-I.1[H12総括]」に示す通り、登録総数7452のうち、院外保険薬局による登録が約80%の5947、院内薬局・薬剤部（科）による登録が16%の1219、残りの4%の286は日医総研が依頼した医療機関からの直接の登録であった。ただし、日医総研が依頼した医療機関が院外処方箋を受け付けている場合があり、日医総研が依頼した医療機関が発行した院外処方箋を使って院外保険薬局が登録した症例が292件あった。この292件を日医総研が依頼した医療機関の登録数に含めると、日医総研が依頼した医療機関の登録数は578件（8%）である。

登録を担当した薬局1軒あたりの

登録数は院外薬局10.6、院内薬局10.9件で、ともに約11件であったのに対し、日医総研からの登録は1医療機関あたり28.6であった、薬局1軒あたりの登録数は本パイロットスタディに先立つトログリタゾン「テスト薬」とするJ-PEMパイロットスタディにおける値（1軒あたり9.4件）とほぼ同じである。

「方法」の項に記述した通り、患者登録にあたっては、登録を担当した薬局・医療機関は処方した医師に関するプライバシー保護のために医師氏名については登録しなかった。ただし、以下に記述する通り、回答率を下げないために一人の医師に対して送付する質問票の枚数を制限することが必要であり、処方した医師の異同を判別することは必要と考えられた。このため、処方医師ごとに異なる医師コード番号を登録を担当した薬局・医療機関が任意に割り当て、患者登録にあたっては、処方した医師の医師コードを登録した。質問票の発送にあたっては、登録担当機関（薬局・医療機関）番号-医師コードの組み合わせを用いて、医師を区別した。

同一の病院からの処方箋を複数の院外保険薬局が受付けている場合など、複数の登録担当機関-医師コード（薬局-医師コードまたは医療機関-医師コード）が単一の医師に対応する可能性は否定できないが、「図表 結果-I.2 [H12総括]」に示す通り、登録担当機関-医師コードの延べ数で数える限り、登録された7452人分の患者に薬を処方した医師は2026人であり、一人の医師について平均3.7（範囲：1-118）人の患者が登録されていた。登録担当機関別の医師数（医師コード数）と1医師コードあたりの登録患者数は、院外保険薬局：医師1588人、登録された患者数平均3.7（範囲：1-118）人、院内薬局：医師372人、登録された患者数平均3.3（範囲：1-34）人、日医総研依頼医療機関：医師66人、登録された患者数平均4.3（範囲：1-50）人であった。1医師あたりの登録患者数を

医療機関別に集計すると、診療所（全て院外保険薬局が登録）では1医師あたりの登録患者数は7.0（範囲：1-118）人で最も多かった。大学病院以外の病院は3.0（範囲：1-61）人であったが、院内薬局が登録した場合の1医師あたりの登録数3.5（範囲：1-34）人の方が、院外保険薬局が登録した場合2.7（範囲：1-61）人より若干多かった。大学病院の1医師あたりの登録数は最も低く1.7（範囲：1-44）人であった。

I-2. 質問票の発送と発送対象患者の選択

質問票は全登録数の6割弱にあたる4344通が発送された。登録された患者全てについて質問票が発送されなかった理由は以下の通りである。本厚生科学研究では図表 方法-5[H12総括]に示した「医師用質問票発送制限または発送中止に関するルール」を用い、医師回答率を不必要に下げないように留意した。「ルール1」として一人の医師に対して送付する質問票数には「調査全体を通じて10枚」という上限を設定したが、10人を超す患者が一人の医師（一つの登録担当医療機関番号-医師コードの組み合わせ）について登録されていた例が相当数あった。

同一の医師コードに対して10人を超える患者が登録されていたのは163医師について3332人であり（院外保険薬局135医師・2842人、院内薬局22医師・361人、日医総研依頼医療機関6医師・129人）であり、「ルール1」によって、10人を超えて登録されていた163医師3332人分のうちの10人を超える分に相当する1702人分（ $3332 - 163 \times 10$ ）は、いずれしても質問票発送の対象にはなりえなかった。しかし、10人分の質問票を送付したのは7人の医師に対する72通（このうち1人には手違いで12通送付）にすぎず、「1人の医師に最大10枚」という医師用質問票発送制限または発送中止に関する「ルール1」によって実際に送付対象外になった患者数はこれら7人の医師の処方した患者112人から実際に送付された72人を除く40人分にすぎなかった。

「1人の医師に最大10枚」という「ルール1」によって11人以上の患者が登録されていた163医師に対応する患者の超過分が1702人分であったにもかかわらず、送付数が10枚に達したために送付対象とならなかった患者数が7医師に対応する40人にすぎなかったのは、「1人の医師に最大10枚」という送付上の「ルール1」以外の除外規定によって送付対象外となった患者が多かったことを意味する。図表 方法-5[H12総括]の「ルール2」は「同一の登録担当機関-医師コードに関して登録された患者数が3人以上の場合、回答の有無にかかわらず3通までは連続して送付するが、回答がない限り4通目を送付しない」というものであるが、3通（一部手違いで4通）連続して送付し、その全てが回答されず、それ以外の質問票が送付されなかったのは158医師であり、1165人分の質問票がこのために送付されなかった。

そのほか「ルール3」「未回答の質問票が1通の場合に限り、4通目以後の質問票を送付する」に関しては1通以上返送したが未返送の質問票が2通（一部手違いのため3通）あるためそれ以上の質問票送付が打ち切りになった医師は101人おり、これらの医師は合計192通（平均1.9通、範囲：1-6通）を返送したが、これら101人の医師が処方した986人の患者については「ルール3」によって質問票は送付されなかった。

送付対象外の3088例の7割にあたる「ルール2」と「ルール3」のために送付対象外となった2151例を除く残り3割にあたる937例は、1通または2通送付時点で、薬剤師からの通知で「医師が転勤となり回答できない」などが明らかになり、発送中止の手続きがとられたり（ルール4）、薬局薬剤師が負担が過大になったなどの理由で送付中止となった（ルール5）。

以上の理由で送付対象外となった質問票以外の4344通の質問票が薬剤師または医師に送付された質問票の登録数に占める割合は院外保険薬局・院内保険薬局ともに58%であった。しかし、送付された質問票の登録数に占める割

合は処方箋が発行された医療機関によって異なり、大学病院73%、病院65%、診療所51%であった。前述のごとく、1医師あたりの登録数は大学病院では1.7人であり、病院では3.0人、診療所では7.0人であり、図表 方法-5[H12総括]に示したルールにしたがって質問票が発送されたことから容易に予想される通り、1医師あたりの登録数が少ないほど実際に送付対象となった患者の割合は多かった。

図表 方法-5[H12総括]の「ルール6」に示した通り「これ以上は協力できない」との意思表示をした医師に対しては薬剤師だけに質問票を送付する方式に切り替えた。医師用質問票で「これ以上は協力できない」旨の意思表示をした医師は172人に上ったが、薬剤師だけのモニタリングへの切り替えに異議を唱えた医師は皆無であった。また、これとは別の134人の医師は、いずれかの時点で薬剤師に対し、「自分は質問票の回答には協力できないが、薬剤師がモニタリングに参加することはさしつかえない」との意思表示をした。以上の事情で薬剤師のみに送付した質問票は773通に上った。また、質問票を受け取った後に、受け取った薬剤師が対象外であることに気づいたために送付した質問票をそのまま事務局に返送し、医師へ転送されなかったものが53通ある。この内訳は、質問票送付後に処方開始日が平成10年8月以前であることが判明したか、使用開始日が不明で処方開始日が平成10年8月以前である可能性を否定できないもの43例、患者の協力拒否7例、処方された薬を全く使用していなかった事実の判明2例、二重登録1例である。もともと薬剤師のみに送付した774通と、薬剤師が対象外であることに気づき医師に転送することなく返送した53通を足した計827通の質問票については薬剤師のみが質問票を受け取った。送付数の4344通からこの827通をひいた3517通が医師へ転送されたと考えられる（図表 結果-I.3[H12総括]）。ただし、医師へ転送するように求めて薬剤師に送付した質問票が実際には転送されていない可能性も否定できず、医

師に送付された実際の質問票の総数が3517通より少ない可能性もある。

方法の項で記述した通り、登録票送付対象患者は最終的に各医師コードごとに送付されるテスト薬とコントロール薬の比率が1に近づくことを第一義とし、さらに、全体としてもテスト薬とコントロール薬の比率が1に近づくよう配慮しながら、乱数を発生させ無作為に選択したが、図表 結果-I.4 [H12総括]に示すように登録されたテスト薬(4987)とコントロール薬(2465)の比2.0に対し、送付されたテスト薬(2779)とコントロール薬(1566)に比は1.8であり、上記の発送対象者の選択方式により若干の補正が行われたと判断される。医師に発送された質問票では比は1.7であるが、この差は薬剤師のみに送られた質問票は、医師がある程度回答したあとに「今後は協力できない」旨を表明した場合であることが多い。登録開始直後はどの医師コードについてもテスト薬とコントロール薬使用者の両方が登録されており、比率は比較的1に近いものが、登録終了に近づくにつれ、発送可能な質問票がテスト薬に関してのものが多くなるために、生じたものと考えられる。

I-3 質問票の回答

平成11年6月から開始した質問票の発送を終了したのは平成12年10月であり、平成13年2月末日を質問票の最終受け取り日とした。図表 結果-I.5 [H12総括]に示す通り薬剤師に送付した質問票4344通(T:2779 C:1565)のうち3591(回答率83%; T:2232, 80% C:1359, 87%)通が回答され、医師に送付した質問票3517通(T:2233 C:1284)のうち1380(回答率39%; T:849, 38% C:531, 41%)の回答を得た。薬剤師の回答率83%、医師の回答率39%はロサルタンPEMに先立つトログリタゾンPEMにおける回答率(薬剤師87%、医師36%)とほぼ同程度であった。

I-3-1 薬剤師用質問票の回答(図表 結果-I.6 [H12総括])

薬剤師による薬剤師用質問票の回答率を、登録を担当した薬剤師の所属する薬局が院外保険薬局か院内保険薬局かに分けて(日医総研が依頼した医療

機関でコンピュータ担当者などが特定したものを含む)比較すると、院外薬局において登録を担当した薬剤師からの回答率が85%(2909/3426)であったのに対し、院内薬局において登録を担当した薬剤師からの回答率は74%(682/918)であり、院外薬局からの回答率の方が若干高かった。処方箋を発行した医療機関を診療所(無床または20床未満の医療機関)・病院・大学病院の3つに分けると、院外保険薬局の薬剤師の回答は処方箋発行機関がいずれであるかにかかわらず、85~87%と一定しているのに対し、院内薬局では大学病院の場合、薬剤師回答率は69%であるのに対し、その他の病院では薬剤師回答は74%と若干の差を認めた。

I-3-2 医師用質問票の回答(図表 結果-I.7 [H12総括])

図表 結果-I.7 [H12総括]に医師質問票の発送数と回答数を処方箋を発行した医療機関別に示した。医師回答率を登録を担当したのが院外保険薬局であった場合を登録を担当したのが院内薬局であった場合と比較すると、図表 結果-I.7 [H12総括]に示すように患者登録を院外保険薬局が担当した場合医師回答率は35%(938/2693)であったのに対し、院内薬局経由の場合、医師回答率は54%(442/824)と院内薬局経由で医師に質問票が配布された場合の方が医師回答率は高かった。医師回答率を医師の所属する医療機関で分類すると、診療所の医師回答率は48%と高く、病院と大学病院の医師回答率はほぼ同等で登録担当機関に無関係に集計すると35-36%程度であった。しかし、病院の医師回答率は登録担当者が院外保険薬局の場合は25%と低いのに対し、登録担当者が同一院内の薬剤部の薬剤師の場合55%と登録担当機関が院外保険薬局の場合と登録担当機関が院内薬局の場合とでは2倍以上の差を認めた。大学病院の医師回答率は登録担当医療機関が院外保険薬局の場合34%、大学病院内の院内薬剤部が登録を担当したとき39%であった。

回答した医師数の質問票を送付した医師数に占める割合を比較すると、図表 結果-I.8 [H12総括]に示すよう

に、送付を受けた医師のうち1通以上を回答したのは、診療所で52%、大学病院とその他の病院36-37%であったが、その他の病院については院外保険薬局から転送した場合、27%（回答したのは4人に1人）であるのに対し、院内薬局の場合、57%（回答したのは6割）であった。大学病院以外の病院について回答した医師1人あたりの回答数は、院外保険薬局の場合1.5通に対し、院内薬局の場合2.0通で、それほどの差は認められず、院内薬局が登録を担当した場合の病院における医師の回答率55%と院外薬局が担当した場合の25%の差は、回答した医師の一人あたりの回答数よりも、最低限1通は回答した医師の割合の比率57%と27%の差を反映している。

以上をまとめると、診療所の患者を院外保険薬局が登録した場合と院内薬局が患者の登録を担当した場合に医師回答率は最もよく5割前後に達したが、病院が発行した処方箋をもとに院外保険薬局が登録した場合、医師回答率は25%と最も悪い。

医師回答率は今後のJ-PEMの質を左右する重要な事項なので、以下、医師回答率に影響を与える因子について考察する。

1-4 医師用質問票回答率に影響を与える要因

本厚生科学研究では日医総研および日病薬からの依頼状を発行し、日病薬から院内薬局に対し依頼状を発行した院内薬局については協力の意志の有無を事前に確認した。

このうち、東京大学医学部薬剤疫学講座からの院長・医長あての依頼状または担当医あての依頼状に日医総研から医師に対する協力依頼状を付した手紙による依頼状が医師への回答に与えた影響を直接検討することは、以下の事情によって困難である。即ち、患者登録を担当する薬局から事務局（東京大学医学部薬剤疫学講座）に対する医師への依頼状送付に関する要請は、患者登録を担当する薬局が患者登録を開始する時期前後に行われることが多い。したがって、協力依頼対象となった医師の患者が実際に登録されるかど

うかは不明であることも少なくない。そのため、協力依頼状送付対象の医師から1通以上回答されれば、質問票上の医師署名欄から依頼状送付対象となった医師との異同が判明するが、協力依頼状送付を受けた医師が全く回答していない場合、患者登録にあたっては医師氏名は医師コードに変換されるため、依頼状を送付対象の医師が質問票を受け取ったにもかかわらず全く回答しなかったのか、その医師の患者が実際には登録されなかったのかを識別することは不可能である。

このため、間接的な方法ではあるが、医師への依頼状送付対象の医師が所属する医療機関における回答率を依頼状送付対象の医師が全くない医療機関における回答率と比較した結果図表 結果-I.9[H12総括]に示した。図表 結果-I.9[H12総括]の「D」の「合計」欄に示すように、医師への依頼状を送付した医療機関における回答率35.4%は送付しなかった医療機関における回答率44.2%よりむしろ低い傾向が認められた。この傾向は院外保険薬局からの要請による場合も院内薬局からの要請による場合も同様であった。図表 結果-I.9[H12総括]の「A」に示す通り、院長・医長だけに依頼状送付が行われている医療機関からの回答率は最も悪く、院外保険薬局が患者登録を担当した場合は20%を下回った。これに対し、担当医だけ、または院長・医長及び担当医への依頼状を送付した医療機関では、送付対象となった医療機関とならなかった医療機関との間の医師回答率の差は小さかった。医師への依頼状が送付されなかった医療機関は、依頼状送付を必要としない医療機関であるとも考えることもでき、図表 結果-I.9[H12総括]に示した結果は、依頼状送付が回答率に与えた影響というよりも、登録を担当した薬局・薬剤師と処方箋を発行した医療機関・医師との間に良好な関係があるかどうかを示したものとも考えることも可能である。いずれにしても、医師への依頼状は医師回答率を上げるという点ではそれほどの効果は持ち得ないと考えられる。

院内薬局・薬剤部（科）への依頼状送付は、登録票または、医師への依頼状送付先から判明した医療機関名から院内薬局・薬剤部（科）が存在する時にはすべて送付することを旨とし、その協力の意志について回答を求め、Iに記述した通り、院内薬局・薬剤部（科）283軒の41%にあたる116軒から協力の意思表示がえられた。

大学病院またはその他の病院が発行している院外処方箋を受け付けている院外薬局が患者登録を担当している場合の院内薬局・薬剤部（科）が仲介作業の有無の医師回答率への影響を図表

結果-I.10[H12総括]に示した。仲介がある場合の医師回答率が31%であるのに対し、ない場合は22%と仲介がある場合の方が有意差をもって医師回答率は高かった。

仲介作業の有無が医師回答率へ影響する理由の一つとして、転勤その他の理由で回答が不可能または困難な医師を仲介業務を担当する院内薬局の薬剤師が保険薬局またはPEM事務局に通知し、図表 方法-5[H12総括]の「ルール4」によって発送中止の手続きがとられ、回答が不可能な医師への質問票の送付が、未然に防止されるメカニズムも考えられるので、この点を検討したのが図表 結果-I.11[H12総括]である。患者登録票では登録担当医療機関-医師コードの組み合わせは延べ2027人いたが、このうち254人が医師による質問票上の回答以外の情報源によって発送中止の手続きがとられた。院外保険薬局が患者登録を担当し、処方箋発行医療機関が大学病院の場合、中止の手続きがとられた医師の割合は、仲介作業が行われていた場合に高かったが、発送中止の手続きがとられた16例中15例は東京大学医学部附属病院（東大病院）において薬剤疫学講座自らが仲介作業を行って明らかにした場合であり、やや特殊である。これに対し、その他の病院では大きな差は認めず、むしろ仲介作業が行われていない場合に中止の手続きがとられた医師の割合が多かった。

II. J-PEMに適切な解析方法とニューロタンJ-PEM本パイロットスタディで得られ

結果

II. 1 無効と判断された回答と投薬期間不明例

上述の通り（結果II本パイロットスタディにおける最終的な患者登録数・質問票の発送返送数）、薬剤師からは3591通が回答され、医師からは1380通が回答されたが、薬剤師については回答された3591通のうちの3%にあたる98通が、医師から回答された1380通のうち4%にあたる49通が無効（void）と判断された（図表 結果-II.1.1[H12総括]）。

無効（Void）の内訳を図表 結果-I.1.1.2[H12総括]に示すが、薬剤師では、回答後、患者登録を担当した回答薬剤師自身、または仲介業務に協力した院内薬局の薬剤師または医師いずれかからの情報によって使用開始日が1998年8月以前であるか、使用開始日が不明であることが判明した例がもっとも多く、医師回答例では白紙が最も多かった。

結果有用な情報が得られた回答は薬剤師からは3493（テスト薬2205、コントロール薬1288）、医師からは1331（テスト薬835、コントロール薬496）人の患者についてであった。

このうち投薬期間が不明の例は図表 結果-II.1.3[H12総括]に示す通り、薬剤師で31例、医師で26例であり、薬剤師報告の3462例、医師報告の1305例について投与中のイベント発生率を計算した。

II. 2 処方開始日におけるBase-lineの状態について

図表 結果-II.2.1[H12総括]に、Voidの質問票を除いた症例の性・年齢分布とコントロール薬の種類を示した。医師・薬剤師の報告ともにロサルタン（テスト薬）とコントロールともに女性の割合が52-54%とやや多く、平均年齢はロサルタンで64才、コントロールで62才であった。また、コントロール薬のうち3分の2はCa拮抗薬であり残り3分の1がACE阻害薬を使用していた。

図表 結果-II.2.2[H12総括]と図表 結果-II.2.3[H12総括]に薬剤師と医師の処方理由を示した。薬剤師では

不明のものがロサルタンで24%、コントロールで21%に上るに対し、薬剤師では不明例は2%程度であった。ロサルタン・コントロールともに処方理由が高血圧のものが90%をこえ、ロサルタンの2.5%に心不全が挙げられていた。

図表 結果-II.2.4[H12総括]に患者の罹病期間・薬物治療期間・コンプライアンス・有効性に関する主観的判断を示した。ロサルタン使用者は罹病期間と薬物治療期間がコントロール薬より長いことが認められた ($p < 0.001$, t -test) ことが認められたがそれ以外についてはロサルタンとコントロールに差を認めなかった。ただし、統計的には薬剤師に関するコンプライアンスの分布と有効性に関する医師の主観的判断では有意差を認めた ($p < 0.01$, カイ2乗テスト)。

II.3 イベントの集計

図表 結果-II.3.1[H12総括]にMedDRA/Jを用いて薬剤師が報告したイベントを集計しコード化した集計結果を、図表 結果-II.3.2[H12総括]にMedDRA/Jを用いて医師が報告したイベントを集計しコード化した結果を示す。

II.4 医師または薬剤師が副作用を疑ったイベント

図表 方法-2~4[H12総括]に示したように医師用質問票においても薬剤師用質問票においてもイベント記載にあたっては、いずれかの薬に対する副作用または副作用疑のイベントについては、その旨記述するように求め、さらに厚生省または企業へ報告した場合もその旨記載することを求めた。図表 結果-II.4.1[H12総括]に医師が副作用(疑)と考えたイベントを、図表 結果-II.4.2[H12総括]に薬剤師が副作用(疑)と考えたイベントを表示した。ロサルタンによる副作用(疑)のイベントは医師報告例では「めまい」「ほてり」「視覚異常」(目がぼやけて異和感)「動悸」「顔面浮腫」が各1件「頻脈」2件であった。薬剤師報告例では「蕁麻疹」「口渇」「倦怠感」「咽喉痛」「口内炎」「胃腸出血」「そう痒症」「湿疹」「頸部痛」「胸

痛」「顔面浮腫」「味覚障害」(味覚の変化)「眼刺激」(医師報告と同一症例)「傾眠」「喀痰喀出困難」が各1件、「頭痛」「皮膚炎」3件、「咳嗽」6件、「めまい」7件が挙げられた。

II.5 粗発生率の比較と追跡調査の結果(一部)

図表 結果-II.5.1[H12総括]に薬剤師によって報告されたイベント、医師によって報告されたイベント、薬剤師and/or医師によって報告されたイベントの粗発生率をテスト薬とコントロール薬で比較し、粗発生率に有意差を認めたイベントを示した。このうち、テスト薬における粗発生率がコントロール薬における粗発生率より有意に高いイベントを太字で示した。薬剤師では「鼻炎NOS」「紅色汗疹」「浮腫」の3イベントが、医師では「不眠症」「動悸」「喘息」「異常感」の4イベントが薬剤師and/or医師から報告されたイベントでは「鼻炎NOS」「紅色汗疹」「異常感」「血中クレアチン・ホスホキナーゼ(CPK)増加」の4イベントでテスト薬における粗発生率がコントロール薬における粗発生率より有意に高かった。薬剤師、医師、薬剤師and/or医師のいずれかで報告され、テスト薬における粗発生率がコントロール薬における粗発生率より有意に高いイベントは「鼻炎NOS」「紅色汗疹」「浮腫」「不眠症」「動悸」「喘息」「異常感」「血中クレアチン・ホスホキナーゼ(CPK)増加」の8イベントであった。このうち、これらのイベントの詳細については現在追跡調査が進行中であるが、これら8イベントのうち5イベント「浮腫」「不眠症」「動悸」「異常感」(LLTはすべて「浮遊感」)「血中クレアチン・ホスホキナーゼ(CPK)増加」はロサルタンの添付文書上副作用として知られている反応である。他の3つのうち、「鼻炎」については2001年度版のPhysicians Desk Referenceに、「因果関係は不明だがロサルタンの使用に伴って報告された有害事象」としてあげられている。

現在粗発生率に有意差が見られたイベントについては追跡調査を実施中であり、追跡調査票はすべて回答されていないため、最終報告を出すことはできないが、特にCPK上昇についての現時点までの追跡調査でえられた情報を含めた詳細と因果性に関する判断を図表 結果-II.5.2[H12総括]に示す。因果性の判断については、いわゆるFDAアルゴリズム (Drug Info J 18: 259-266, 1984)、すなわち、イベント発生が時間的薬の投与に先立つ場合は”remote”とし、薬中止後軽快し、ほかに代替の説明となる因子がなければ”Probable”、再投与で再現されれば”highly probable”とし、それ以外はすべて”possible”とする判断基準にしたがった。症例1については、CPK上昇は、ロサルタン投与前から始まっており、因果性の判断は”remote”であり、症例6については、薬中止後CPKが正常化し、ほかの要因は考えにくいいため”probable”、それ以外は”possible”と判断した。症例2,4,5ではCPK上昇をおこしうる薬剤が併用されており、症例4では医師はbezafibrateを原因として疑ったが、いずれもロサルタンが原因であることを否定すること、あるいはCPK上昇をおこしうる薬剤との相加的または相乗的な作用である可能性を否定することは難しく、”possible”と判断した。症例2では握力低下を来しており、症例5では筋肉痛を認めた。

III. 本パイロット研究と平行して行われたインフォームド・コンセントなどの倫理に関する問題の検討結果

III. 1 使用成績調査における倫理基準

本厚生科学研究と平行して、使用成績調査とJ-PEMにおけるインフォームド・コンセントの問題を含む倫理基準に関する研究が行われた[4]。本項では、この研究結果に、その後明らかにされた事項などを付加してJ-PEMに関連する倫理上の問題に言及する。

そもそも薬剤疫学研究を含む疫学研究における倫理基準に関する問題が我が国で大きくクローズアップされたのは、ここ数年のことであるが、この背景として、情報化社会の進展に適合し

た個人情報保護のあり方を定める必要性が高くなったことが挙げられる。たとえば、平成13年に国会への上程が予定されている個人情報保護法の制定について検討を続けてきた個人情報保護法制化専門委員会は、政府の高度情報通信社会推進本部の下に設置されている。平成12年3月の第7回個人情報保護法制化専門委員会では日本疫学会の代表者が疫学研究を個人情報保護法の適用除外とすることを求めたが、遺伝子情報の解読技術の進歩などに伴う医学・生物学研究に特有の個人情報保護に関連する問題が存在することも事実であり、平成12年4月に厚生省は「疫学的手法を用いた研究等の在り方に関する専門委員会」を開催し、疫学的手法を用いた研究等における生命倫理問題及び個人情報保護の在り方に関する基準に関する検討を開始した。

一方、新薬を販売した企業に課せられてきた医薬品の安全性に関する疫学的手法を用いた調査は既に昭和40年代から開始されており、30年以上の歴史をもつ。即ち、昭和40年代に我が国では当時米国において実施されていた市販後調査に類似する新たに市販された医薬品を使用した患者1万人程度をモニターし、副作用の発現の有無を調べる「副作用調査」が開始された。「副作用調査」は昭和54年の薬事法改正後、昭和55年に導入された「再審査制度」で再審査請求にあたって提出を義務づけられるようになった「使用成績調査」の前身であり、昭和48年から平成12年までに結果が報告された合計874の「副作用調査」と「使用成績調査」では累計7,180,188人を対象とした市販後モニタリングが実施された(1調査あたりの対象者数：平均8,215人、範囲37-111,810人)[4]。

「使用成績調査」を含む再審査に関する規定は平成3年には「医薬品の市販後調査の実施に関する基準」(Good Post-Marketing Surveillance Practice, GPMSP)としてまとめられ、この基準の中で、再審査にあたって、製薬メーカーは使用成績調査の結果に加え、特定のリスクグループの患者を対象とする「特別調査」の結果と、必要に

じて行う市販後臨床試験の結果を提出することが求められるようになった。また、「使用成績調査」の目標症例数は3000例に引き下げられた。GPMSPは平成8年の薬事法改正に伴い平成9年に厚生省通知から厚生省令に改められた。同じく平成9年に厚生省令に改められた「医薬品の臨床試験の実施基準」(Good Clinical Practice, GCP)では施設内審査委員会(Institutional Review Board, IRB)による承認と、患者からのインフォームドコンセント(Informed Consent, IC)の取得が義務づけられたが、GPMSPとこれに関連する通知では、IRBによる承認もICの実施も求められていない。また、平成9年に先立つ期間においても「副作用調査」「使用成績調査」ではIRBによる承認やICの取得は義務づけられておらず、これらの調査で調査の実施の事実は調査の対象患者には通知されない。ただし、現行の薬事法は市販後調査に従事する者の守秘義務を規定しており、調査に関わったものがこれに違反した場合には、違反者と違反者が所属する法人には罰金が科せられ、必要な行政的措置が講じられる。

III. 2 欧米における倫理基準

疫学における倫理に関する取組みが我が国より進んでいる欧米において、これまで発表されている基準や指針では、その多くで観察型の疫学研究の実施にあたっては「研究倫理審査委員会」(ethics review boardなど)による審査を求め、データの機密性の保持が重要であることが強調されている。個人からのICについてはその実施は必ずしも求められていない。以下に欧米における基準のいくつかを例示する。

米国保健社会福祉省「個人特定可能医療情報のプライバシー基準」(Department of Health and Human Services, "Standards for Privacy of Individually Identifiable Health Information", November 3, 1999, <http://aspe.hhs.gov/admsimp/>): 本基準ではそのII E. Uses and disclosures permitted without individual authorization.の1. Uses and disclosures for public health activities.

で「個人の同意(individual authorization)を必要要件とすると、多数の重要な公衆衛生活動が不可能になる[many important public health activities would not be possible if individual authorization were required]とし、また、「同意したものだけを含めるとある疾患または状態をもつ患者全体を代表しなくなるおそれがある」ことを理由に"individual authorization" = 「個人の同意」を疫学研究実施に必要な要件とすることを否定している。

CIOMSとWHO共同による「被験者に対する生物医学研究についての国際的倫理指針」(International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subject, 1993, <http://www.oecd.org//dsti/sti/it/secure/prod/PRIV-EN.HTM>): 指針9「疫学研究におけるインフォームド・コンセント」で「カルテなどの文書または血液、尿、唾液もしくは組織片などの匿名の「残り物」の調査を必要とする疫学研究は、関係する諸個人の秘密に対する権利が研究の方法によって保証される限り、彼らの同意なしに実施することができる」が「疫学研究が研究者と被験者個人の間の個人としての接触を伴う場合、インフォームド・コンセントの一般的な要求事項が直接適用される。」としている。ただし、後者に関連してはこの記述に引き続き、「疫学研究が主として個人を母集団の一員として対象とするとき、それぞれの個人からインフォームド・コンセントを得ないことは受け入れられるだろう」とのべている。

国際薬剤疫学会(ISPE)による「データのプライバシー、医療上の記録と公衆衛生に寄与する研究」(Data Privacy, Medical Record Confidentiality, and Research in the Interest of Public Health, 1997年, 1998年に修正版, <http://www.pharmacoepi.org/resources/privacy.htm>): この基準では「個人を特定可能なデータを用いる薬剤疫学研究はその実施に先立ってIRB(institutional review board)の承認をえなければならない」が「IRB

は公益にかない、個人に有害な事柄がおこる可能性が極めて少なく、個人を特定可能なデータが公にされない場合には文書でのインフォームド・コンセントを求めることを差し控える（べき）かもしれない[*may waive a requirement for written informed consent*]]とのべている。

III. 3 本厚生科学研究における倫理基準

本厚生科学研究においては「本研究においてインフォームドコンセントは不要である」との立場をとってきた。たとえば平成10年度の厚生科学研究費補助金交付申請書では「インフォームドコンセントが必要なのは①調査がなかったら行われなかったであろう検査・治療などが行われる可能性がある（日常診療への介入の可能性）and/or ②患者名が第三者に明らかになる場合である。J-PEMでは①については患者の特定が医師の処方後に行われるため非介入性は徹底される。②については患者ID登録にあたって、薬剤師は医師・患者名をコード化して登録、主催者は医師・患者名を空欄にした医師用質問票を登録した薬剤師に発送し、薬剤師は登録原票のID番号を参照し医師・患者名を記入して質問票を完成させて医師に転送、医師は患者名を匿名化して回答する方式がとられ、プライバシー保護は徹底される。」との理由から「患者からのインフォームドコンセントは必須ではない」とした。しかし、実施にあたっては、特に本研究を支える3団体の一つである日医総研から「何らかの方法で患者からのインフォームドコンセントの取得、またはこれを代替するものが必要である」との意見が提出され、「インフォームドコンセントを代替するもの」との考えにもとづく、ポスターが作成された（図表 結果-III.1[H12総括]）。さらに、登録を担当した薬局の一部から「患者登録の際に説明するためのパンフレットが望ましい」との意見がよせられた。平成11年度の厚生科学研究費補助金交付申請書の「倫理面への配慮」における「本研究は患者名を匿名化して日常診療下でのイベントを調査

するものであり、患者からのインフォームドコンセントは必須ではない。我が国の使用成績調査や英国の企業による市販後調査に関する”SAMM Guidelines”でもIC取得は必須とされていない。しかし、本研究では調査の実施を告示するポスターを作成し可能な場合は薬局・医療機関に掲示する。また平成11年度には患者向け説明文書を作成配布し、可能な限りの情報開示と患者からの了解取得に務める」との記載にある通り、平成11年度には患者向け説明文書が作成され、配布された（図表 結果-III.2[H12総括]）。平成12年度の厚生科学研究費補助金交付申請書の「倫理面への配慮」でも「本研究は新薬使用後のイベントを日常診療下で調査するものである。患者名は匿名下され、日常診療への介入の程度は極めて低く、患者からのインフォームドコンセント（IC）は必須ではない。我が国の「使用成績調査」や英国PEMでも患者からの同意取得は行われていない。しかし、患者名が匿名化されてもICが必要とする意見も根強い。本研究では患者用説明パンフレットを作成し、参加薬局・薬剤部には、登録時に可能な限り患者に説明し同意を求めるよう要請している」とし、患者用説明パンフレットが作成され既に使用されている点に関する記述以外は基本的に平成10年度と平成11年度と同様の記述が行われている。

なお、以上の平成10年から12年の本厚生科学研究費補助金交付申請書の「倫理面への配慮」における記述の上で語法上適切といえない表現が存在する。すなわち、疫学研究における倫理に関する議論において「匿名」(anonymous)という語は、患者本人を特定することが全く不可能である場合にのみ使用するのが適切であり、J-PEMでは患者IDコードにより、登録を担当した機関（薬局・医療機関）までいけば、患者IDコードと患者名を連結することが可能であるため「連結可能」(linkable)という語を用いるのが適当である。

III. 4 玉腰研究班ガイドラインと「疫学的手法を用いた研究等の在り方に関する

専門委員会」

平成10・11年度の玉腰暁子名古屋大学助教授を主任研究者とする厚生科学研究班が平成12年4月に発表した「疫学研究におけるインフォームド・コンセントに関するガイドライン (Version 1.0)」、<http://www.jichi.ac.jp/usr/publ/ethics/>では、「生体由来試料を含まない情報を新たに収集する場合」口頭のみならず、文書でも個別に説明・同意をとることを原則として求めている。ただし、「対象候補者集団の窓口(担当者)から、個別のインフォームド・コンセント実施について了解が得られない研究」などにおいて「個々の対象候補者にインフォームド・コンセントのプロセスを経ずに研究を実施することがありうるのか」については「引き続き検討が必要な課題」とした。

一方、前述の通り、平成12年4月から厚生省は「疫学的手法を用いた研究等の在り方に関する専門委員会」を設置し、疫学的手法を用いた研究等における生命倫理問題及び個人情報保護の在り方に関する基準に関する検討を開始した。本専門委員会の議事録は7月25日に実施された第4回会合についてのものが公開されているが(http://www.mhlw.go.jp/search/mhlwj/mhw/shingis/s0007/txt/s0725-2_6.txt)、第5回会合については平成12年11月20日に開かれ、ここで「疫学の研究等に関する倫理指針(仮称・案)たたき台(未定稿)」が配布されたことが公表されているが、この倫理指針(仮称・案)自体は公開されておらず、議事録も公開されていない。第6回会合については平成12年12月22日の第29回先端医療技術評価部会における「事務局からの報告」の中で、12月14日に「疫学的手法を用いた研究等の在り方に関する専門委員会」の第6回会合が開かれ、

「議論の内容はインフォームド・コンセント、あるいは倫理審査委員会における審査などを中心とするものであったが「専門委員会の中においてもこの適用の対象、あるいは定義をより明確にした方がいいのではないかというような根本からの議論がまだ交わされ

ておりますので、この件につきましては厚生科学審議会は既に御報告したとおり改組されるわけですが、改組された後においても引き続き御議論いただいたらよろしいのではないかと情報が公開されているにとどまっている(http://www.mhlw.go.jp/search/mhlwj/mhw/shingi/s0012/txt/s1222-2_6.txt)。

III. 5 本厚生科学研究以後のJ-PEMにおける倫理基準

本厚生科学研究自体の調査として行われたものではないが、本厚生科学研究に引き続くJ-PEM (J-PEM2000)における倫理基準を作成するために、平成12年末から平成13年1月にかけて、図表結果-III.3[H12総括]として掲げたインフォームド・コンセントなどに関するアンケートをJ-PEM2000における登録担当施設としてJ-PEM事務局に登録されていた927薬局(796院外薬局と131院内薬局)を対象に実施した。このアンケートには本厚生科学研究において調査に参加した薬局も相当数含まれているので、その結果を本厚生科学研究報告書に含めるのは適切と考えられる。このアンケート調査は、J-PEM2000のために特別に組織された5名からなる倫理審査委員会(ethics review board)がJ-PEMにおける倫理基準を作成する上で有用と考えられたために実施され、927薬局の68%にあたる630軒から回答がえられた。図表結果-II.4[H12総括]に示す通り、回答した薬局の70%近くが「インフォームド・コンセントは必要である」としたにもかかわらず、登録の際に必ずインフォームド・コンセントの実施を求められた場合「登録しにくくなる」との回答が52%から、「参加自体が困難になる」との回答が6%からえられ、「影響なし」としたのは37%にすぎなかった。登録あるいは参加自体が困難である主たる理由として130軒が「説明して理解してもらうのが困難・面倒がられる」あるいは「場所的・時間的余裕がない・業務が煩雑になる」ことを挙げた。

回答した薬局の中には本厚生科学研究and/orこれに先立つトログリタゾン

を「テスト薬」とするパイロットスタ
ディに参加していた薬局が387軒含ま
れていた。参加薬局でICが必要と回答
したのは51%であったが不必要と回答
したのは29%であったのに対し、参加
したことのない薬局ではICを必要とす
るもの77%、不必要とするものが17%で
あった。またICの実施を義務づけたと
きに、登録しにくくなるまたは参加自
体が困難になると回答したのはパイロ
ットスタディに参加していた薬局では
65%であったのに対し参加したことの
ない薬局では48%であり、実際にPEMを
経験した薬局ほど、IC取得に否定的で
あるとの結果が得られた。

なお、このアンケート結果にもかかわらず、平成13年1月18日の第3回実務者連絡会議（日医総研・日薬・日病薬代表者の集まる会議）では、個人情報保護を求める時代の流れを無視することはできないとして、インフォームド・コンセントの実施を求める倫理審査委員会の要求を原則的に受け容れることが決定した。その後開かれた倫理審査委員会会議は上記アンケート調査の結果でインフォームド・コンセント実施の困難性が強く訴えられた点などを考慮し、第3回実務者連絡会議出席者から要望のあった「口頭によるインフォームド・コンセントの実施」を受け容れ、協力したくないと考える登録対象候補者にその口頭での意思表示の機会を保障する方式を了承した。