

D. 考察

I. 登録・質問票の発送と回答に関する考察

結果の項に記述した通り、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件であり、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)とほぼ同じであった。登録を担当した薬局1軒あたりの登録数が2つのパイロットスタディでほぼ等しかった事実が何を示すかは明らかではないが、登録対象候補の患者のうち、薬局が扱いきれる人数のみを登録した可能性もあり、今後、それぞれの薬局ごとに登録期間における登録対象候補の患者総数に占める実際に登録された患者の割合、また、登録対象候補の患者の性・年齢・基礎疾患や合併症の分布が実際に登録された患者におけるそれらの因子の分布と一致しているかなどを調べる必要がある。

本厚生科学研究では、登録薬局-医師コードごとに発送対象の患者リストをその都度作成し、そこから乱数を発生させ、無作為に調査票の発送対象の患者を抽出することにより、質問票送付段階でもちこまれるバイアスを最小限にすることを意図した。結果のIIに示したように、医師回答例と薬剤師回答例の性・年齢分布はよく一致しており、質問票送付対象の選択方法には大きな問題はなかったと判断される。一方質問票発送にあたっては「図表方法-5[H12 総括]」に示した質問票発送制限または発送中止に関するいくつかのルールを定め、医師と薬剤師の回答率(特に医師回答率)を一定程度以上に保つことを意図した。このルールによって発送対象外となったのは3088例であり、その7割にあたる2151例が「ルール2」(1165例)と「ルール3」(986例)のために送付対象外となった。3通連続して送付しても全く回答しない医師への送付を中止する「ルール2」の変更にメリットは見出しがたく、また、また、「ルール3」を廃止し、「1通でも回答されれば、その医師には送付可能な質問票をすべて送付する」という選択をとっても「1人の医師への送付数は10通以上」という「ルール1」を変更しない限り、4344通に上乗せできるのは410通にとどまり、送付総数は実際に送付された4344通にこの410通を足した4754通(登録総数7452の64%、5%増)と計算される。医師による回答対象の患

者の恣意的選択の可能性も否定できないことから、今後「ルール3」を変更することも有用な選択肢とは考えられない。本厚生科学研究でとられた質問票発送における送付対象者の選択のプロセスには大きな問題はなく、送付対象者数を増加させるためには登録数を増やすことが最も重要と考えられる。

薬剤師の回答率83%は医師の回答率39%を2倍以上上回ったが、この回答率の差を生み出した最大の要因は、薬剤師はみずからJ-PEMに参加し患者登録を実施する意思をもつものが対象になったのに対し、医師の多くは予期せず質問票を受け取ったという調査への参加の経緯の違いであると考えられる。平成9年3月の厚生省薬務局安全対策課長からの「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドラインについて」(薬安第34号)で使用成績調査で満たされるべき条件としてあげられている「日常の診療における医薬品の使用実態下」における調査であるためには、調査対象の医療機関または医師を限定しないことが望ましい。GPMSFはその第十条で「使用成績調査又は特別調査の目的を十分に果たしうる医療機関」で使用成績調査などを実施することを求めているが、この規定が全体を代表しない偏った種類の医療機関の選択(特に診療所の排除)に帰結するのなら、「使用実態下」の調査という性格が損なわれる可能性も存在する。むしろ、種々の医療機関で行うことが可能であると同時に調査研究のデザインが疫学的に正しいものであることがより重要と考えられる。しかし、回答に全く非協力的な医療機関や医師を調査対象に含めることは正しい選択とはいえない。調査対象集団が、医薬品の使用者全体を代表し、結果の一般化が可能であること(外部妥当性)も重要であるが、調査で相互に比較される集団の曝露因子以外の背景因子に偏りがなければ当該調査自体の結果が信頼できること(内部妥当性)はより重要である。回答率の低さは内部妥当性を損なう大きな因子である。

本厚生科学研究では、医師の回答率が薬剤師の回答率が低かった最大の要因は患者の登録に参加の意志をもつ薬局で行われたことにあると考えられるが、医師の回答率を高める努力は重要である。医師回答率の分析によれば、医師回答率は医療機関の種類によっても左右されるが、図表結果-I.8[H12 総括]に示すように大学病院以外の病院の医師回答率が登録担当者が院外保険薬局の薬剤師の場合は25%と低いのに

場合 55%と 2 倍以上の差を認めた点は興味深い。

同一院内の薬剤部の薬剤師が登録した場合に医師回答率が高い理由としては、[A]回答の可能性の高い医師の患者を選択的に登録する[B]医師が回答しやすい環境を院内薬局の薬剤師が保証している[C]医師が転勤した場合など、回答ができない医師についての情報をより早く得て事務局に通知し、回答される可能性のほとんどない質問票の発送を未然に防ぐ、などの理由が考えられる。この点をさらに究明するために、患者登録の段階でどの医師の患者かを登録基準にすることが困難と考えられる。院外保険薬局が登録を担当した場合、院内薬局の仲介作業の有無を比較すると[C]はあまり大きな要因となっていないと結論しうる。即ち図表 結果-I.12[H12 総括]に示す通り、医師からの回答以外の理由で医師への発送中止の手続きがとられた医師の割合に仲介の有無は大きな影響を与えていない。図表 結果-I.11[H12 総括]に示した通り、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ことは、[B] 医師が回答しやすい環境を院内薬局の薬剤師が保証することが、医師回答率の差として明確にその効果を表すことを示している。しかし、これだけではに大学病院以外の病院の登録担当者が院外保険薬局か院内薬局薬剤師かで 2 倍以上異なる説明にはなりえず、[A] 回答の可能性の高い医師の患者を選択的に登録する、も医師回答率を左右する大きな要因と考えられる。

医療機関の種別を特定せずに集計すると院外保険薬局が患者を特定した場合の医師回答率は 35%であり、院内薬局が特定した場合の医師回答率 54%より低いが、これは上にみた通り、主に大学病院以外の病院における医師回答率に患者を特定した薬局の種別が影響を与えるためであり、院外保険薬局が患者を特定した場合も回答医師が診療所に属する場合医師回答率が 48%に達した事実は重要である。院外保険薬局が患者を特定し回答医師が診療所勤務である場合には調査への参加そのものが医師が協力的であることが確認された場合であることが多いことが医師回答率が高かった一因と考えられるが、調査への不参加の理由についてのデータはなく実証することは困難である。しかし、いずれにしても、院外保険薬局の場合、院内薬局が患者登録をする場合に比べて、薬剤師が医師が回答し

やすい環境を整えるためになしうることに限界がある。それにもかかわらず、48%という回答率は院内保険薬局が患者を特定した場合の医師回答率 54%に近いものであり、診療所が市販後調査の場として適切であることを示していると考えられる。使用成績調査などを「使用成績調査又は特別調査の目的を十分に果たしうる医療機関」で実施することを求める GPMSP の第十条はただちに診療所を調査の場から除外するものではないが、市販後調査における診療所の役割を正しく評価することは重要と考えられる。

一方、大学病院の医師回答率は患者特定を担当した薬局によらず 35%程度であった(結果-I.8[H12 総括])。一医療機関あたりの処方医師の数を薬局一医師コードの平均で計算すると診療所 1.2 人、大学病院以外の病院 3.7 人、大学病院 7.7 人であり、一般に大学病院は医師数が多く、移動も激しいが、図表 結果-I.12[H12 総括]に示す通り、転勤などのために発送中止の手続きをとるべき医師を把握することも困難である。東大病院については医師回答率は 53% (49/93)であるが、薬剤疫学講座が一人一人の医師に電話で依頼し、通院中の患者についてはカルテに質問票を挟み込むなどの仲介作業を行っており、大学病院でもこの程度まで回答率を上げることは可能とは考えられる。ただし、同様の仲介作業を他大学病院の院内薬剤部に要求することは難しく、この意味で大学病院で高い回答率を得ようとすれば担当医師グループが「調査のための処方」によって回答可能な症例を確保する方法以外困難と考えられ、日常診療下の実態をモニターする市販後調査の場として大学病院は必ずしも理想的ではないと考えられる。

本厚生科学研究では調査担当者間の相互協力を促すために日医総研および日病薬からの依頼状を患者登録を担当する薬剤師からの要請にそって送付した。図表 結果-I.10[H12 総括]に示す通り、医師への依頼状は医師の回答率には直接反映されていないが、これは依頼状が逆効果をもったと解すべきではなく、むしろ、医師の協力が得にくい医療機関に多く医師への依頼状が送付されたと考えらるべきであろう。同様に厚生省からの「事務連絡」についても、調査そのものの実施に関する合意には寄与したと考えられるが、医師回答率を左右するほどの影響力はもてななかった可能性が高い。いずれにしても、医療機関・医師への依頼状は質問票を送付された医師の回答を保証

するものではなく、医師回答率を上げるためには、回答をする意思がないか転勤などの理由で回答ができない場合などをいち早く把握し、また、院内薬局の協力を得るなどの方策が必要と考えられる。

II 質問票の集計結果と解析について

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) と判断されたが、Void の率は英国 PEM では 8%前後であり、これより少ない。日本では、回答の意思がない場合その他求められた回答ができない場合、白紙回答などでその意思表示をすることよりも、無回答という形で意思表示をすることが多いことを示しているかもしれない。

14522 例のロサルタン使用者を対象とした英国 PEM による調査では心不全を適応症としたものが 7.2%に上っていた (Mann RD et al. J Hum Hypertens 13:551-7, 1999)。心不全をもつ患者は成人の 2%程度であり、全世界で比較的一定していることが知られている (Heart 84(suppl 1): i8-i10, 2000) が、我が国でロサルタンの適応症として認められているのは高血圧だけであるが、この点は英国でも同様であり (たとえば BNF40, September 2000)、英国 PEM との差を生じた理由は不明である。

図表 結果-II.2.4[H12 総括]に示した患者の罹病期間がロサルタン使用者 (医師からの報告で 6.2 年) の方がコントロール薬使用者 (医師からの報告で 4.0 年) より長かった。また、薬物治療期間についても、ロサルタン使用者 (医師からの報告で 4.7 年) の方がコントロール薬使用者 (医師からの報告で 2.9 年) より長かった。この結果は新薬であるロサルタンが罹病期間が長く他の薬でコントロールできなかった患者に選択的に使用されたことをうかがわせる。また、本調査では、コントロール使用者について、1998 年 9 月以後に初めてコントロール薬を使用したことを確認した上で登録を行った。これは、単純に現在コントロール薬を使用している患者を選ぶと長期間その薬を使用しつづけている患者 (使用の継続が必要で、かつ使用によって益を受けている人) が選ばれる "survivor bias" を避け、いわゆる "inception cohort" を得るために必要と考えられたからである。ロサルタン使用者の方がコントロール薬使用者より罹病期間も薬物治療期間も長い患者が含まれていたとの結果は、コントロール使用者が適切に選択されていた

ことを反映すると考えられる。

薬剤師と医師を比較したとき、薬剤師が報告した罹病期間は医師より 2 年程度短かった (図表 結果-II.2.4[H12 総括]) が、この傾向は本調査に先立つトログリタゾン进行测试薬とする J-PEM パイロットスタディでも同様であった。罹病期間については医師の方がより正確な情報をもっていると考えられるが、薬剤師が罹病期間を短く報告する理由としては、処方記録から判断したり、来局開始前の患者の状態について十分把握できていないためであろう。

図表 結果-II.4.1[H12 総括] と図表 結果-II.4.2[H12 総括]に示す通り医師は 49 件 (うちロサルタン 11 件)、薬剤師は 209 件 (うちロサルタン 34 件) の報告イベントを副作用 (疑) と考えた。このうち、厚生省または企業に報告されたのは医師では 0 件、薬剤師で 3 件にすぎなかった。東京大学医学部が行った企業報告に関する調査 (薬剤疫学 2: 111-130, 1997) では主要製薬会社 96 社のうちアンケートに回答した 91 社が 1996 年前後の 12 ヶ月間に厚生省に報告した自発報告は 13012 件 (1996 年の全企業報告数 16381 件の約 8 割) のうち、3303 件 (25%) が使用成績調査を含む製薬メーカーが依頼した調査に由来していたことが明らかにされているが、本厚生科学研究の、質問票を送付して回答を求めた場合に副作用 (疑) と考えた報告されるイベントのごく一部しか厚生省などに報告されないとの上記の結果とよく一致する。英国 PEM でも医師が副作用 (疑) と考えたイベントの 5%以下しか CMS に報告されていないことが知られている。本来自発報告の対象となるべき副作用 (疑) 症例を「ほりおこす」という意味では使用成績調査は未知の副作用の発見に寄与したと評価しうるかも知れないが、使用成績調査の未知の副作用の発見が本来自発報告されるべき症例の「ほりおこし」というメカニズムによってのみ行われるのなら、この機能は自発報告制度の整備によって必要性が減弱すると考えられる。

J-PEM におけるデータ解析の方法として、ロサルタン进行测试薬とする本厚生科学研究に先立つトログリタゾン进行测试薬とするパイロットスタディでは、医師と薬剤師の報告症例を別々に解析し、有意差が医師からの報告と薬剤師からの報告のいずれか一方のみで有意差をもつか両者でもにも有意差を認めるかに着目した [3]。本厚生科学研究の結果をみる限り、両者で有意

差を認めるもののうちテスト薬で発生率が高いものは存在しなかった。ただし、咳嗽などコントロール薬（咳嗽の場合とくに ACE 阻害薬）の粗発生率がテスト薬より高いものに関しては、両者に共通するものを認めた。

本厚生科学研究で新たに試みたのは、薬剤師と医師のいずれかから報告されれば1件と数える集計であり、この方法により CPK 上昇がテスト薬で有意差のあるイベントとして浮かび上がった。このうち2例は臨床症状脱力・筋肉痛などを伴っていた。CPK 上昇と筋肉痛については添付文書にも記載されているところであるが、平成 13 年 2 月に横紋筋融解症についての自発報告例が複数あったため、添付文書の改訂が行われている。本調査結果はこの添付文書の改訂とは独立に得られたものであり、「未知の副作用」ではないが、日常診療下で注目すべき反応であることを示唆すると考えられる。

多数のイベントについて粗発生率を比較すると、偶然で発生率の差に有意差を認めるイベントも当然存在する。この意味で、粗発生率に有意差があるイベントを即副作用であるとするのではなく、追跡調査によって一例ごとの因果性を吟味することが必要である。たとえば図表 結果 II.5.2[H12 総括]に示すように、CPK 上昇については、一例で中止後に CPK が正常にもどり、他の要因も考えにくいことから“probable”と判断されるケースを認め、偶然粗発生率に有意差がでた可能性は低いと考えられる。

英国 PEM についても同様であるが、イベントをモニタリングし、発生率の差の検討をシグナル生成に役立てる方法は一例ごとの因果性の判断を排除するものではない。むしろ、一例ごとの因果性の判断を発生率の差の検討と組み合わせ、最終的に総合的な判断を下してシグナルを生成しようとするものである。

また、薬以外の因子が関与して粗発生率がテスト薬とコントロール薬間で異なる可能性もあり、この点については交絡因子についての多変量解などを用いた検討が有用である[3]。本報告書には含めることができなかったが今後ポアソン回帰分析などで、薬以外の因子の関与についての検討を行う予定である。

図表 結果-II.5.1[H12 総括]で粗発生率に差がある8つのイベントのうち、浮腫、動悸の二つのイベント以外は、図表 結果-II.4.1[H12 総括]または図表 結果-II.4.2[H12 総括]の医師または薬剤師が副作用（疑）と考

えたイベントが含まれていないことに留意する必要がある。粗発生率に差があるが、医師または薬剤師が副作用（疑）と考えなかったイベントの中には、偶然粗発生率に有意差がでたものまたは薬以外の要因がテスト薬使用者群とコントロール薬使用者群の間で分布の異なる薬以外の要因のために有意差が出たものも含まれるが、副作用であるものも含まれる。たとえば、血中クレアチン・ホスホキナーゼ（CPK）増加については、副作用（疑）として報告された例はなかった（ただし、図表 結果-II.5.2[H12 総括]の症例6では薬剤師が CPK が上昇したために薬が中止になったと報告している）。CPK 上昇自体は既知の副作用であるが、既知の副作用として知られているイベントであっても、個別の症例での因果性の判断が困難であることはしばしば経験される。CPK は少なくとも個別の症例では因果性が疑われなかったにもかかわらず、粗発生率に有意差のあるイベントとして取り上げられた例であり、J-PEM が報告者の疑いというメカニズム以外の方法で、副作用を発見しうることを示唆する。本厚生科学研究では該当例はないが、未知の副作用が発生率の比較で発見される可能性は十分あると考えられる。ただし、頭痛やめまいなど、コントロール薬とテスト薬に共通する副作用で、発生率が同程度である場合には粗発生率に差は見出しえない。この意味で、医師または薬剤師が副作用と疑って症例についての検討も粗発生率に差を認めたイベントについての検討と同様に重要であろう。

以上をまとめると粗発生率の比較で有意差の見られたイベントや医師または薬剤師が副作用と疑った症例を中心に追跡調査と多変量解析などで検討し、薬との関係について総合的な判断を下す方法が有効と考えられる。

III. J-PEM におけるインフォームド・コンセントなど倫理に関する問題について

III-1 我が国における疫学における倫理基準と倫理審査委員会などに関する制度的不備

本厚生科学研究における「倫理面への配慮」について「歯切れの悪さ」が付きまとっていたことは否定できない事実である。この問題については、第一に本厚生科学研究を開始した時点における疫学研究における倫理面に関する基準の不明確さと、疫学研究の倫理面について一定の基準を保持するために必要な制度的な不備をあげなければならない。疫学研究における倫理面への配慮に関する論議では、登録対象候

補へのインフォームド・コンセントの実施の是非がとりあげられることが多いが、それ以前の問題として、一般に広く認められている基準の存在、その基準に沿って個別の疫学研究における倫理面への配慮が適切であるかを審査する倫理審査委員会などの制度的な整備の程度が問題がとりあげられなければならない。

本研究を開始したのは平成10年4月であるが、その時点で、我が国における疫学研究における倫理に関する研究としては、平成8年の厚生省がん研究助成金「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」班による「地域がん登録における情報保護」(<http://www.kantei.go.jp/jp/it/privacy/houseika/dai7/7siryou2-2.html>)などを除いては見るべきものは存在していなかったと言っても過言ではない。同研究報告では「本事業では、登録に際して患者から同意を得ることが事実上極めて困難な状況にある。」との認識に立ち、患者から同意を得ることなく地域がん登録事業を実施する上で、個人情報収集の制限、個人情報保護を保護する手段の確立、登録情報の利用目的の制限などについての地域がん登録に携わる者が負う責任について言及したものであった。同研究は、疫学研究一般に関しての基準というより、地域がん登録に特化した基準であり、また地域がん登録が地方自治体からの要請を受けて実施されているなどの事情から、倫理審査委員会の役割などについては言及されていない。

広く受け容れられた疫学研究における倫理基準が我が国に存在していなかった事情と関連して、個別の疫学研究の倫理性を審査する倫理審査委員会の在り方についての基準も欠落していた。したがって臨床試験などに関する倫理審査を行う個別の医療機関のIRBが当該医療機関が関与する疫学研究についても審議する場合を除いては疫学研究の倫理面を審査するための委員会そのものも存在していなかった。

一般に倫理に関する基準は国や伝統によって異なるため、欧米の倫理基準をそのまま適応することは不適切ではあるが、結果のIIIに示した通り、欧米の疫学研究における倫理基準では、個人からのインフォームド・コンセントの取得を条件にしているものはむしろ少ないこと、また、日本で30年以上にわたって実施されてきた「副作用調査」「使用成績調査」でもインフォームド・コンセントは実施されてこなかったことから、本厚生科学研究では「インフォームド・コンセントは不

要」との立場をとってきた。ただし、欧米の疫学研究に関する倫理基準の多くでは、個人からのインフォームド・コンセントの取得を疫学研究実施の必須条件としていなくとも、個別の疫学研究におけるインフォームド・コンセントの実施の可否その他の倫理面については、倫理審査委員会の承認を得ることが必要とするものがほとんどであり、その意味で正式の倫理審査委員会による承認を得ていない本厚生科学研究における「倫理面への配慮」は欧米の基準から考えても十分とはいいがたい。

III-2J-PEMにおけるインフォームド・コンセント実施のメリット

平成12年4月の玉腰研究班によるガイドラインは我が国における疫学研究一般に関する事実上最初の倫理基準であったと考えられる。同ガイドラインは、研究の実施の事実を広く知らせ、調査対象候補となる者の拒否の権利の保証を全面に打ち出したものであり、欧米の基準よりもむしろ厳しいと評価できるかも知れない。

同ガイドラインで求めている研究の実施の事実を広く知らせ、研究への理解を求めることはしかし、J-PEMの推進にとっては重要である。製薬メーカーのMRが医療機関との間にモニター対象者の目標数に応じた契約を結び、回答を担当する医師自らが患者を登録する「使用成績調査」と異なり、J-PEMは、医師・薬剤師の自発的協力の下に、処方した医師以外のものが患者登録を担当する。このため、1人の調査対象者あたりの調査に関与する者の人数は「使用成績調査」よりも多く、調査の実施の事実を調査対象者に知らせず調査を実施することは困難である。むしろ、調査の実施の事実を広く知らせ、必要な協力を求めることができれば、それは調査の円滑な実施に寄与すると考えられる。

III-3J-PEMにおけるインフォームド・コンセント実施のデメリット

J-PEMはコホート研究であり、患者の特定は研究対象のイベントが発生する前に行われる。その意味で、J-PEMにおける患者登録には、告知されていない患者の登録などのがん登録に伴うような困難性は存在しない。しかし、平成12年末から平成13年初めにかけて行われた薬局対象のアンケート結果(図表結果-III.4[H12総括])に示されている通り、「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」などの事情はJ-PEMへの参加者を減らし、その存立の基盤

自体を危うくする可能性もはらんでいる。

III-4 J-PEM におけるインフォームド・コンセントなど倫理基準の確立

本厚生科学研究では、ポスターの作成・配布、患者向け説明文書の作成などを試みたが、J-PEM において満たされるべき倫理基準が何かについて十分な結論を得ることは残念ながらできなかった。これには厚生省によって平成12年4月に設置された「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」による検討作業が必ずしも円滑に進んでいないことに象徴されるように、疫学研究一般において守られるべき公的な倫理基準が未だ整備されていない事実が強く影響している。

本厚生科学研究の成果を受けて、現在特設の倫理審査委員会による審査の結果「口頭によるインフォームド・コンセントの実施」を患者登録の条件とする J-PEM が、薬剤師・医師を代表する団体の参加・協力の下に開始されているが、その調査の実施に与える影響や、今後明らかにされるであろう公的な倫理基準の内容との整合性など、検討すべき課題は多い。今後も引き続き、可能な限り J-PEM 実施上のインフォームド・コンセントなどの倫理の問題を一つの焦点とする厚生科学研究として研究を実施することが必要である。

IV 我が国の医薬品の安全性の確保に疫学的研究の果たすべき役割

平成12年12月27日付けの厚生省からの「医薬品の市販後安全対策の改善について」http://www.mhw.go.jp/houdou/1212/h1227-1_15.html で、GPMSP を改正し厚生労働省に変わる直前厚生省は「市販直後調査」の導入することを決めると同時に使用成績調査の一律実施の廃止を決定した。この使用成績調査の一律実施の廃止についてはそもそも平成11年11月13日の日本薬剤師会学術大会における土井審議官（当時）の「『3千症例収集』（使用成績調査）を廃止し、『3カ月間の重点チェック』を導入する」との発表に端を発しており、使用成績調査の廃止については平成12年1月には「販売開始後3カ月間に重点的副作用情報などを収集する『新たな市販後調査体制』を導入するとし、3千例調査を廃止し、国内での臨床試験症例の少ない外国承認データを活用して承認された医薬品については1千例程度のプロスペクティブな使用成績調査を求める」（化学工業日報、平成12年1月20日）との土井審議官（当時）の発現が報道されている。また、

「医薬品の市販後安全対策の改善について」http://www.mhw.go.jp/houdou/1212/h1227-1_15.html に先立って厚生省から製薬企業の意見を求めて平成12年5月付けの「医薬品の市販後安全対策の改善（案）について」によれば「しかしながら、以上の目的の達成のために求められてきた3000例調査については、次に掲げるような安全対策上の諸制度の定着による状況の変化から、その必要性は乏しくなっており、また、市販直後調査制度が導入されれば、市販直後における情報の収集が一層強化され、驕アとが期待されることから、今後は原則として不要とする。」とし、使用成績調査を廃止する理由として（ア）企業報告制度の法制化（平成9年4月施行）及びGPMSP省令の施行により企業を介した医師からの自発報告例が増加していること、（イ）ICH合意に基づく「安全性定期報告」の定着（国内外の安全性に関する膨大な情報が入手可能となっており、安全性に関する情報の集積的な把握、解析が定期的に行われている。）（ウ）治験の規模の増大（エ）特別調査等の必要性の早期判断（特別調査、市販後臨床試験の必要性は、本来、承認審査時の知見に基づき判断されるべきものであり、また、企業報告や安全性定期報告により、特別調査等の必要性を早期に判断できるようになっている。）をあげている。このうち（ウ）と（エ）は市販後調査をしなくとも承認時に今後明らかにすべき問題は概ね明らかになっているという立場である。また、（イ）の「国内外の安全性に関する膨大な情報」を使えば使用成績調査で新たに発見される問題はないとするものであり、（ア）は疫学的方法を用いなくとも自発報告で新たな問題は判明可能とするものである。明示的には記述されていないが、「使用成績調査で新たな問題が発見されることがなかった」点が使用成績調査を廃止しようとするといつてよい。

1960年代後半におこなわれた「副作用調査」に類似する「Phase IV Study」がアメリカで行われたことがあり、これに対する1983年のFDAのRossiらによる評価（JAMA 249:2226-2228, 1983）およびこれを追認する1999年のFDAのTempleの評価（JAMA 281:841-844, 1999）ではより明確に「企業による「Phase IV Study」が『新しい副作用の発見につながっていない』」点を強調している。

平成12年5月付けの「医薬品の市販後安全対策の改善（案）について」

で記述されているように、頻度が高く使用開始後早期に発生する副作用の多くは市販開始時において通常把握可能である。例外は臨床試験において対象となる患者群と日常診療において対象となる患者群の背景因子が大きく異なり、この異なりによって高頻度の使用開始後早期に発生する副作用の出現頻度が異なる場合であろう。一方、稀で重篤な反応は市販前には偶然による以外発見されることはなく、その多くは自発報告によって把握される。しかし、遅発性の副作用など少数ではあるが、市販前の臨床試験でも市販後の自発報告でも見落とされる可能性が高い副作用が存在することも事実であり、疫学的方法を用いた安全性調査はそのような、市販前の臨床試験でも市販後の自発報告でも見落とされる可能性が高い副作用の発見が可能となるものでなければならない。

FDA の Rossi や Temple らが批判した 'Phase IV Study' および、我が国の「副作用調査」や「使用成績調査」は対照群を欠いているため、既存の副作用の「使用実態下」での頻度を求めることは可能であるが、新しい副作用の発見については、求められた頻度が高いか低いかを判断することが困難であり、未知の副作用発見のために使えるロジックは自発報告と同様の一例ごとの因果性の評価のみである。したがって対照群をもたない調査を前提にする限り自発報告制度の方が「未知の副作用の発見」という意味ではより効率的である。対照群のない調査が「新しい副作用の発見につながっていない」のは当然であり、対照群をもたないというデザインを改善すべきであって、疫学調査そのものを否定することは誤りである。本厚生科学研究でも、発生率に差のあるイベントの因果性の検討において一例ごとの因果性の評価は重要な役割を果たすことが示唆された。しかし、「未知の副作用の発見」のためのロジックとして、発生率の差の比較という方法を用いることのできる点は、使用成績調査にも自発報告にもない利点である。「未知の副作用」とはいえませんが、本厚生科学研究ではロサルタンの添付文書などで特に強調されていたとはいえない CPK 上昇などが発生率の差が統計的に有意であるイベントとして浮かびあがった。実際に「未知の副作用の発見」がなければ実証されたとはいえない、との立場もありうるが、対照群をもつ調査方法のもつ J-PEM の方法のもつ利点

は、対照群をもたず、「新しい副作用の発見につながらない」'Phase IV Study'、'副作用調査'、'使用成績調査'の弱点を克服しうる可能性を示唆する。

'Phase IV Study'、'副作用調査'、'使用成績調査'に費やされた費用は膨大であり、一つの使用成績調査における費用は直接経費だけでも数億円かかるとされている。J-PEM では質問票への回答への謝礼が一枚につき 500 円であるなど、直接経費はそれほど多くはかかっていない（本厚生化学研究補助金は 3 年間で合計 3400 万円であった）。しかし、調査に協力した医師・薬剤師の費やした労力など、間接費用まで加えれば経費は軽微な額とはいえない。J-PEM の方法は既知の副作用の日常診療下での頻度の確定や、一部有効性に関する情報を含めて「未知の副作用の発見」以外の機能も果たしうるが、「未知の副作用の発見」という点に絞るのなら、比較的少数の副作用の発見に相当の費用を投資することの是非は、最終的には安全性をどの程度重要視するか、という安全性管理上のスタンスによって決定されるべき事柄であろう。

慢性疾患の増加に伴う治療期間の延長、治療手段となりうる薬剤の種類増加などから、医薬品の安全性についても、自発報告制度が最も力を発揮する投与直後、あるいは市販直後に判明しうる稀で重篤な急性の反応にもつばら焦点を絞るのではなく、少数であっても既存の方法で発見が困難な安全性上の問題を究明しうる疫学的方法にある程度の投資をすることに対する社会的要請は今後強まりこそすれ、弱まることはありえないであろう。平成 12 年 12 月に導入が決まった市販直後調査も本来自発報告の対象となる市販直後の急性の反応を企業がいち早く捉えることを求めるものであり、その基本性格は自発報告の強化である。平成 11 年末以来行政により「3000 例調査の廃止」が繰り返し強調されたが、21 世紀の医薬品の安全性調査の在り方として、市販後の未知の副作用の発見をもつばら自発報告に依存する体制の強化が正しいかは疑問である。

しかし、未知の副作用の発見に対して後ろ向きともとれる現在の行政の基本の方向性が大きく変更されることは当面期待しがたく、将来市販後医薬品の安全性調査における疫学調査の役割が行政上正しく評価された際に、本厚生科学研究で明らかにされた諸点が有用な資料として利用されることを期待したい。

E. 結論

平成10年度から平成12年度の3年間にわたって行われた日本版処方-イベントモニタリング (J-PEM) の平成12年度の研究についての成果を報告し、考察を加えた。

我が国で30年以上にわたって行われてきた「副作用調査」「使用成績調査」では処方医が同時にモニター対象の患者を特定する方式がとられてきたが、この方法では「調査のための処方」を排除することは困難である。平成8-9年度の同研究において、我が国でPEMを実施するためには、「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本立てで行うべきであると結論されたが、レセプトの使用については関係者の合意形成にいたらず、後者の方法のみを用い、保険薬局のみならず、院内薬局、病院内のコンピュータ上の処方の記録利用を通じて患者を登録する方式を採用した。これらの方法では回答率を上げるための様々の工夫が必要であるが、薬の日常診療下での使用者を代表する集団を特定することが可能になると関がえらる。

処方の決定とモニター対象者の選択の仮定を分離し、患者登録が処方箋を扱う薬剤師によって行われたことに関連し、患者登録を担当した薬剤師と医師・医療機関との協力関係の構築が必要となり、本研究に参加・協力した日本医師会総合政策研究機構 (日医総研)、日本病院薬剤師会 (日病薬)、日本薬剤師会 (日薬) がこの協力関係の構築に助力することに合意し、日医総研、日病薬から関係者に協力を依頼する依頼状を発行した。また、特に国立病院に対しては厚生省からも「事務連絡」の形で依頼状が送付された。これらの相互協力の結果、院外保険薬局で特定した患者に関する医師用質問票の仲介作業に対し、院内の薬局の協力が可能となり、院内薬局の仲介作業は医師回答率の上昇をもたらした。

本研究ではテスト薬として平成10年8月27日に我が国で初めてのアンギオテンシン II 阻害薬として発売されたロサルタンをテスト薬としてとりあげ、ACE 阻害薬、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とした。患者の登録総数は7452件であり、薬剤師には4344人分の質問票が、医師には3517人分の質問票が送付された。回答率は薬剤師の83%、医師39%であり、院内薬局が患者登録を担当した場合と院外保険薬局が診療所の患者を登録した場合に医師回答

率が高かった。診療所は市販後調査の場として重要な役割を果たしうると考えられる。

医師は49件 (うちロサルタン11件)、薬剤師は209件 (うちロサルタン34件) の報告イベントを副作用 (疑) と考えた。このうち、厚生省または企業に報告されたのは医師では0件、薬剤師で3件にすぎなかった。

テスト薬使用群とコントロール薬使用群の間で薬使用中のイベントの粗発生率を Log Likelihood Ratio Test で比較した。医師からの報告、薬剤師からの報告についての検討に加え、医師 and/or 薬剤師からの報告をそれぞれ検討する方法が有効と考えられる。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高く、有意差を認めた。このうち5つのイベントは添付文書上、副作用として記載されているものである。粗発生率で有意差を認めたものの中には副作用ではなく、テスト薬使用群とコントロール薬使用群の曝露因子 (モニター対象となった使用薬剤の種類) 以外の因子のこともあり、または確率誤差のため偶然に有意差が出たものが含まれる可能性があり、多変量解析の手法を用いて、薬以外の因子の検討を行い、また、追跡調査により、個別の症例における因果性の評価を行い総合評価によって最終的な結論を下す方法が有効と考えられる。しかし、同時に個別の因果性評価では副作用 (疑) と考えられなかった副作用が粗発生率で有意差のあるイベントとして浮かびあがることもありうる。本厚生科学研究ではCPK上昇がこれに該当し、個別の報告をみるとCPK上昇について副作用 (疑) である旨言及したものはなかったにもかかわらず、粗発生率に有意差のあるイベントとして浮かび上がった。ただし、CPK上昇自体は既知の副作用であり、本厚生科学研究で「未知の副作用」が発見されたわけではないが、個別の症例では副作用 (疑) と考えられなかった副作用を発生率の差の比較によって捉えることが可能であることを示すものであり、今後J-PEMが報告者の疑いというメカニズム以外の方法で未知の副作用を捉える可能性を示唆するものと考えられる。ただし、患者登録が登録期間の後半に集中したことを受けて、解析は完全に終了しえていない。平成13年6-7月には、解析を終了し国際雑誌に結果を投稿する予定である。

そのほか、個人情報保護の高まりを受けて、本厚生科学研究では患者のプライバシー保護・インフォームドコンセントの是非についても継続的に検討を加え、改善をはかってきたが、その経緯と今後の問題点についても論及した。

平成12年12月の使用成績調査の一律実施の廃止など現在行政は医薬品の安全性調査に疫学的手法を用いることに後ろ向きとあってよい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など、市販直後におこるまれで重篤な副作用にのみ着目するのではなく、遅発性の副作用など、疫学的手法が有効な問題をも究明する体制作りがいずれ問われることは必至と考えられる。使用成績調査は既知の副作用について発生率を求めることは可能だが、対照群をもたないため、未知の副作用の発見という点では自発報告と比べて特に有利な点も持っているとはいえない。21世紀における我が国の疫学的手法を用いた医薬品の安全性調査においてJ-PEMは重要な役割を果たしうると考えられる。

F. 健康危険情報

本研究では中間集計結果を検討する限り、緊急に厚生省に報告すべき健康危険情報は得られなかった。また本研究における医薬品の有害作用に関する最終結論は最終集計の解析を通じてえられる。現在、解析の最終段階にあり、最終結論によっては、厚生省に健康危険情報として報告する。

G. 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) Yokotuka M, Aoyama M, Kubota K. The use of a medical dictionary for regulatory activities terminology (MedDRA) in prescription-event monitoring in Japan (PEM). *Int J Med Informatic* 57 : 139-153, 2000.
- 3) Kubota K, Kawabe E, Hinotu S, Hamada C, Ohashi Y, Kurokawa K. Pilot Study of Prescription-Event Monitoring in Japan (J-PEM) Comparing Troglitazone with Alternative Oral Hypoglycaemics. *Eur J Clin Pharmacol* 56 : 831-838, 2001.
- 4) Tanaka K, Morita Y, Kawabe E, Kubota K. Drug Use Investigation

(DUI) and Prescription-Event Monitoring in Japan (J-PEM). *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, in press.

- 5) Kubota K, Kawabe E, Hamada C, Yokotuka M, Morita Y, Hinotu S, Ohashi Y. Improving Special Associated with Signal Generation in Prescription-Event Monitoring (J-PEM). *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 9(suppl 1) : S41, 2000.
 - 6) Yokotuka M, Aoyama M, Kubota K, Kawabe E, Morita Y, Hamada C, Hinotu S. The use of a Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) for Signal Generation in Prescription-Event Monitoring (J-PEM). *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 9(suppl 1) : S40, 2000.
 - 7) 三溝和男, 樋之津史郎, 青山美砂 他: 日本版処方-イベントモニタリング (J-PEM) で保険薬局の薬剤師からの情報を病院薬局の薬剤師からの情報で補う必要性について-J-PEMハロッドスタディにおける検討-. *薬剤疫学* 5(1) : 11-24, 2000.
 - 8) 佐藤嗣道, 樋之津史郎, 河邊絵里 他: 日本版処方-イベントモニタリング (J-PEM) で報告されたイベントの医師-薬剤師間の一致性とそのシグナル生成における重要性. *薬剤疫学* 5 : S51, 2000.
 - 9) 溝越恵美子, 横塚美規, 河邊絵里 他: 日本版処方-イベントモニタリング (J-PEM) における Med-DRA の効率的利用. *臨床薬理* 32(2) : 397S, 2001.
 - 10) 河邊絵里, 森田康子, 重見千恵子 他: 日本版処方-イベントモニタリング (J-PEM) ハロッドスタディ (トリグライゾンの) の解析結果とシグナル生成の方法. *臨床薬理* 32(2) : 395S, 2001.
 - 11) 久保田潔: 日本版処方-イベントモニタリング (J-PEM) ハロッドスタディの成果と J-PEM2000 の展望. *日本薬剤師会雑誌* 53:105-109, 2001.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 16th International Conference on Pharmacoepidemiology : Kubota K, Kawabe E, Hamada C, et al : Improving specificity associated with signal generation in Prescription-Event Monitoring in Japan (J-PEM). 2000.8. Barcelona, Spain.
 - 2) 16th International Conference on Pharmacoepidemiology : Yokotsuka M, Aoyama M, Kubota K, et al. : The use of a Medical Dictionary for

Regulatory Activities Terminology (MedDRA) for signal generation in Prescription-Event Monitoring in Japan (J-PEM). 2000.8 Barcelona, Spain.

- 3) 第21回日本臨床薬理学会年会：河辺 絵里，森田 康子，重見 千恵子
他：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(トログリタゾン)の解析結果とシグナル生成の方法。2000.9.札幌。
- 4) 第21回日本臨床薬理学会年会：溝越 恵美子，横塚 美規，河辺 絵里，森田 康子，樋之津 史郎，久保田 潔：日本版処方-イベントモニタリング(J-PEM)における MedDRA の効率的な使用。2000.9.札幌。
- 5) 第20回日本医療情報学連合大会：横塚 美規，溝越 恵美子，久保田 潔
日本版処方-イベントモニタリング(J-PEM)における ICH 国際医薬用語集(MedDRA)の活用－MedDRA のアップグレードがイベントのコード化、イベント集計表における表示法に与える影響－。2000.11.浜松。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

処方イベントモニタリング
Prescription Event Monitoring (PEM)



△△△△△薬局

患者登録票(薬局控)

患者さんが生まれてはじめて使用開始した対象薬剤を1剤登録して下さい。
他の降圧剤で治療されていた(治療されている)患者さんでも対象薬剤を新規に開始した患者さんは登録対象になります。
処方医は医師用質問票送付先として最も適当と思われる方を1名選択して下さい。
詳しくは「薬局における業務手順」を参照して下さい。

薬剤名 :	
患者コード番号 : 0500100321	
患者名 :	
貴薬局での患者ID番号 :	
処方医療機関名 :	
処方医師名 :	処方医コード番号 :
送付・問合わせ先 : 久保田 潔(東京大学医学部薬剤疫学講座) 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 電話: 03-5297-5860 FAX: 03-5297-5890	

キリトリ線より上の部分は薬局の記録として保存し、下の部分のみFAX又は郵送でご返送ください。

キリトリ線

処方イベントモニタリング Prescription Event Monitoring (PEM)
患者登録票(送付用)

薬剤名 :	
患者コード番号 : 0500100321	処方医コード番号 :
年齢 : 歳 (下記処方日現在)	性別: 男・女 (どちらかに○をつけて下さい)
処方日 : 19 年 月 日 (上記薬剤が初めて患者さんに処方された日) (貴薬局以外で患者さんが上記薬剤を既に処方されていた場合には、その処方日を わかる範囲でご記入下さい)	
★医療機関の種類や規模ごとの医師回答率などを検討するため、以下にもご記入下さい。(※院内薬局の場合は必要ありません。)	
☆処方せん発行医療機関について: (該当するものに○印をして、下線部をご記入下さい)	
1. 医療機関名*: _____ 所在地: _____ 都・道・府・県 (※医療機関名を記載すると不都合がある場合には、イニシャルでも構いません。但し、異なる医療機関を判別できるイニシャルをお付け下さい。)	
2. 医療機関内の薬剤部(科)の有無: 有 ・ 無	
3. 医療機関の種類:	
A. 診療所* ア. 個人 イ. 企業 勤務する医師数: _____ 人	
B. 病院 ア. 国公立 _____ 立 _____ 床 イ. その他 _____ 床	
C. 大学病院	
* 厳密には診療所は20床未満または無床の施設、病院は20床以上	
担当者名(必要がある場合のみで結構です)	



00/02/25

△△△△△薬局

処方-イベントモニタリング

Prescription-Event Monitoring (PEM)

患者名は封筒おもて面をご参照ください。

質問票

患者コード番号△△△△△△△△△△

☆患者名が照会できる番号や略号など（後日この番号か略号で問い合わせをすることがあります）。
性・生年月日については封筒おもて面の記載を確認し、誤りがあればカルテ番号のあとに記入して下さい。

カルテ番号 [☆] ：	患者さんは現在：
〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇をはじめて処方した日 年 ^a 月 日（以下処方開始日▲）	ア.入院中 イ.通院中 ウ.転院 エ.治療終了 オ.治療中に患者が来なくなった カ.死亡 ウ～カの場合
処方開始日に患者さんは：ア 通院中 イ 入院中 ウ 不明	最終来院日： 年 月 日 （または転院・死亡日）
処方理由（病名等）： 1. 本態性高血圧 2. その他 []	その理由：
その発症日： 年 ^a 月 その疾患に対する薬物治療開始日： 年 ^a 月 ^a 平成、昭和はH9、S52などと記載。西暦も可。以下同じ	

処方開始時(上記▲)の基礎疾患・合併症・心血管の危険因子：(アからタの該当する項目を○で囲む)

高血圧の合併症・心血管の危険因子 (JNC VI)

ア 左室肥大 イ 狭心症 ウ 心筋梗塞 エ PTCAまたは血栓溶解剤による治療の既往

オ 心不全（呼吸困難・疲労・動悸などの愁訴： I なし II 強労作時(階段上昇) III 軽労作時 IV 安静時にも出現）

カ その他の心血管疾患 [] キ 一過性脳虚血発作 ク 脳卒中 ケ 高血圧性網膜症

コ 腎疾患 [] サ 末梢動脈疾患 []

シ 糖尿病 ス 高脂血症[§]（§検査値は裏面に記載） セ 喫煙（ ____年前から a 現在も b ____年前まで）

ソ 両親兄弟に若年発症(♂<55, ♀<65才)の心血管疾患

タ その他の合併症 []

処方開始日(上記▲)以後のイベント ※イベントの定義は封筒に貼ってある別紙参照。

年月日	投与量 (mg/日)	〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇の投与中に 発生したイベント [※]	年月日	〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇の投与中止・終了 後に発生したイベント [※]
/ /			/ /	
/ /			/ /	
/ /			/ /	
/ /			/ /	
/ /			/ /	
/ /			/ /	
/ /			/ /	
/ /			/ /	

※イベントのうち投与中のいずれかの薬による副作用と疑われるもの（副作用である可能性が副作用でない可能性を上回る場合）は、「...による副作用（疑い）」と付記して下さい。さらに、製薬企業、厚生省等に報告した場合は、「厚生省（又は製薬会社名）に副作用として報告」と付け加えて下さい。

※ 検査値の正常範囲は各施設で異なるため、検査値の異常は「GPT42↑」「WBC4600↓」など異常であることを明示して下さい。

医療機関名称：

医師名：

住所：〒

記入日： 年 月 日

(裏面へつづく)

電話：

Fax:

性・年齢の記載（特に年齢は処方開始日のものであることを）を再確認し、誤りがあれば記載をご訂正下さい。

<p style="text-align: center;">処方イベントモニタリング Prescription-Event Monitoring (PEM) 質問票</p> <p style="text-align: center;">[] 薬局御中</p> <p>・薬剤（○○○○○○○○○○）を使用した下記の患者さんについてご記入下さい。</p> <p>患者コード番号：△△△△△△△△△△ 性：◆ 年齢：◆◆ (1990年 ○月 ○日の処方開始日現在)</p>	<p>これはイベントを集めるための質問票です。</p> <p>・ <u>イベントとは？</u></p> <p>○○○○○○○○○○の使用後に</p> <ul style="list-style-type: none"> -新たに起きた症状・疾患に関する患者の訴え（病名がわかる場合は、患者からの聞き取りにより記載） -医師または薬剤師が副作用と疑った事象 -入院または新たな医療機関への受診の理由 -その他薬歴に記載すべき患者の訴えなどをすべて含みます。 <p>・ <u>イベントの例：胃潰瘍、胸やけ、不安感、頻脈、肝機能異常、下肢骨折のため○○病院に入院など</u></p>
--	--

#患者さんからの聞き取りによる診断名。不明の場合は患者さんの言葉を使って症状、訴えをそのままお書きください。患者さんに直接問い合わせていない場合は、推測せずに空欄のままとしてください。

<p>○○○○○○○○○○の処方開始日： 年^a 月 日（以下処方開始日▲）</p> <p>処方開始日に患者さんは： ア 通院中 イ 入院中 ウ 不明</p> <p>処方理由（病名等）#： その発症日： 年^a 月 その疾患に対する薬物治療開始日： 年^a 月</p> <p><small>^a平成、昭和はH9、S52などと記載。西暦も可。以下同じ</small></p> <p>他の基礎疾患、合併症#：</p>	<p>来局状況：</p> <p>ア.定期的に来局 イ.ときどき来局 ウ.来局しなくなった エ.現在入院中 オ.死亡</p> <p>最終来局日： 年 月 日</p> <p>最終来局日における患者の状態： ア.とくに変わりなし イ.その他（具体的に）：</p>
---	---

処方開始日（上記▲）以後のイベント

※イベントの定義は上記および別紙「イベントの定義」参照。

年月日	○○○○○○○○○○の投与中に発生したイベント*	年月日	○○○○○○○○○○の投与中止・終了後に発生したイベント*
/ /		/ /	
/ /		/ /	
/ /		/ /	
/ /		/ /	
/ /		/ /	
/ /		/ /	
/ /		/ /	

※イベントのうち投与中のいずれかの薬による副作用と疑われるもの（副作用である可能性が副作用でない可能性を上回る場合）は、「…による副作用（疑い）」と付記して下さい。さらに、製薬企業、厚生省等に報告した場合は、「厚生省（又は製薬会社名）に副作用として報告」と付け加えて下さい。

薬局名：

住所：〒

電話：

Fax:

記入者名：

記入日： 年 月 日

（裏面へつづく）

〇〇〇〇の服薬状況:

ア 指示どおり服用 イ だいたい飲んでいる ウ 飲まないことが多い エ ほとんど又は全く飲まない オ 不明
イ-エの場合 服用しない理由(わかれば):

〇〇〇〇の1日投与量とその用量の継続期間: 各期間の最初~最終服用日(調剤日ではない)まで

現在も継続して服用中の場合は、□の中に「○」と記入して下さい。
また、その期間後中止あるいは一時中止された場合は、□の中に「×」を記入して下さい。

年 月 日~ 年 月 日 mg/日 中止の理由:
年 月 日~ 年 月 日 mg/日
年 月 日~ 年 月 日 mg/日
年 月 日~ 年 月 日 mg/日 中止後他剤への変更: あり・なし

★現在来局していない患者さんについては最終来局日までの期間内でご記入ください。

<併用薬について> 同一薬剤については、投与量の変更に関係なく、処方された期間を一行にお書き下さい。

A. モニター対象薬以外の降圧薬: (なしの時は「なし」、不明の時は「不明」とご記載下さい。)

添付文書中の適応に「高血圧症」がある薬剤を降圧薬とします。

対象薬と同時期に服用している薬剤だけでなく、対象薬の服用時点まで服用していた薬剤、対象薬中止後変更した薬剤名等についてご記入下さい。(※別紙「記入方法」を参照の上、御記入下さい。)

薬剤名	処方開始日	最終服用日
	(/ /) A・B・始・C・終・D	(/ /) B・始・C・終・D・現
	(/ /) A・B・始・C・終・D	(/ /) B・始・C・終・D・現
	(/ /) A・B・始・C・終・D	(/ /) B・始・C・終・D・現
	(/ /) A・B・始・C・終・D	(/ /) B・始・C・終・D・現
	(/ /) A・B・始・C・終・D	(/ /) B・始・C・終・D・現

B. その他の併用薬: (なしの時は「なし」、不明の時は「不明」とご記載下さい。)

対象薬の処方開始時点から現在までの期間に使用された薬剤について、薬剤名とその使用期間についてご記入下さい。屯用薬、外用薬、不定期処方薬は薬剤名の前(＃の欄)にレ印をつけて下さい。(※別紙「記入方法」を参照の上、御記入下さい。)

＃	薬剤名	期間	＃	薬剤名	期間
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現

「〇〇〇〇〇〇の1日投与量」と「併用薬」欄にご記載いただいた内容には患者さんが当該期間に入手した薬(他の薬局や〇〇〇〇〇〇を処方した医療機関以外の病院・診療所で入手した薬を含む)が全て含まれていますか?

全て ほぼ全て かなり欠落がある ごく一部 不明

この患者さんについての「医師用質問票(青)」の転送または持参日: 年 月 日

ア. 医師に直接転送または持参 イ. 院内薬剤部に転送または持参

ありがとうございました

性・年齢の記載（特に年齢は処方開始日のものであることを）を再確認し、誤りがあれば記載をご訂正下さい。

<p>処方イベントモニタリング Prescription-Event Monitoring (PEM) 質問票 病院内薬剤部(科)・薬局薬剤師殿</p> <p>・薬剤（○○○○○○○○○○）を使用した下記の患者さんについてご記入下さい。</p> <p>患者コード番号：△△△△△△△△△△ 性：◆ 年齢：◆◆ (1990年 ○月 ○日の処方開始日現在)</p>	<p>これはイベントを集めるための質問票です。</p> <p>・ <u>イベントとは？</u></p> <p>○○○○○○○○○○の使用後に</p> <ul style="list-style-type: none"> -新たに起きた症状・疾患に関する患者の訴え（病名がわかる場合は、患者からの聞き取りにより記載） -医師または薬剤師が副作用と疑った事象 -入院または新たな医療機関への受診の理由 -その他薬歴に記載すべき患者の訴えなどをすべて含みます。 <p>・ <u>イベントの例：胃潰瘍、胸やけ、不安感、頻脈、肝機能異常、下肢骨折のため○○病院に入院など</u></p>
--	--

#患者さんからの聞き取りによる診断名。不明の場合は患者さんの言葉を使って症状、訴えをそのままお書きください。患者さんに直接問い合わせていない場合は、推測せずに空欄のままとしてください。

<p>○○○○○○○○○○の処方開始日： 年^a 月 日（以下処方開始日▲）</p> <p>処方開始日に患者さんは： ア 通院中 イ 入院中 ウ 不明</p> <p>処方理由（病名等）[#]： その発症日： 年^a 月 その疾患に対する薬物治療開始日： 年^a 月 <small>^a平成、昭和はH9、S52などと記載。西暦も可。以下同じ</small></p> <p>他の基礎疾患、合併症[#]：</p>	<p>患者さんは現在：</p> <p>ア.入院中 イ.通院中 ウ.転院 エ.治療終了 オ.治療中に患者が来なくなった カ.死亡</p> <p>ウ～カの場合 最終来院日： 年 月 日 （または転院・死亡日）</p> <p>その理由：</p>
---	--

処方開始日（上記▲）以後のイベント ※イベントの定義は上記および別紙「イベントの定義」参照。

年月日	○○○○○○○○○○の投与中に発生したイベント [*]	年月日	○○○○○○○○○○の投与中止・終了後に発生したイベント [*]
/ /		/ /	
/ /		/ /	
/ /		/ /	
/ /		/ /	
/ /		/ /	
/ /		/ /	
/ /		/ /	

※イベントのうち投与中のいずれかの薬による副作用と疑われるもの（副作用である可能性が副作用でない可能性を上回る場合）は、「…による副作用（疑い）」と付記して下さい。さらに、製薬企業、厚生省等に報告した場合は、「厚生省（又は製薬会社名）に副作用として報告」と付け加えて下さい。

病院および薬剤部（科）名：

住所：〒

電話：

Fax:

記入者名：

記入日： 年 月 日

（裏面へつづく）

〇〇〇〇の服薬状況:

ア 指示どおり服用 イ だいたい飲んでる ウ 飲まないことが多い エ ほとんど又は全く飲まない オ 不明
イ-エの場合 服用しない理由(わかれば):

〇〇〇〇の1日投与量とその用量の継続期間: 各期間の最初~最終服用日(調剤日ではない)まで

現在も継続して服用中の場合は、□の中に「○」と記入して下さい。
また、その期間後中止あるいは一時中止された場合は、□の中に「×」を記入して下さい。

年 月 日~	年 月 日	mg/日	中止の理由:
年 月 日~	年 月 日	mg/日	
年 月 日~	年 月 日	mg/日	
年 月 日~	年 月 日	mg/日	

中止後他剤への変更: あり ・ なし

★現在来局していない患者さんについては最終来局日までの期間内でご記入ください。

<併用薬について> 同一薬剤については投与量の変更に関係なく、処方された期間を一行にお書き下さい。

A. モニター対象薬以外の降圧薬: (なしの時は「なし」、不明の時は「不明」とご記載下さい。)

添付文書中の適応に「高血圧症」がある薬剤を降圧薬とします。
対象薬の処方開始時点まで服用していた薬剤、対象薬投与中に追加された薬剤、対象薬中止後変更した薬剤名等についてご記入下さい。(※別紙「記入方法」を参照の上、御記入下さい。)

薬剤名	処方開始日	最終服用日
	(/ /) A・B・始・C・終・D	(/ /) B・始・C・終・D・現
	(/ /) A・B・始・C・終・D	(/ /) B・始・C・終・D・現
	(/ /) A・B・始・C・終・D	(/ /) B・始・C・終・D・現
	(/ /) A・B・始・C・終・D	(/ /) B・始・C・終・D・現
	(/ /) A・B・始・C・終・D	(/ /) B・始・C・終・D・現

B. その他の併用薬: (なしの時は「なし」、不明の時は「不明」とご記載下さい。)

対象薬の処方開始時点から現在までの期間に使用された薬剤について、薬剤名とその使用期間についてご記入下さい。屯用薬、外用薬、不定期処方薬は薬剤名の前(井の欄)にレ印をつけて下さい。(※別紙「記入方法」を参照の上、御記入下さい。)

井	薬剤名	期間	井	薬剤名	期間
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現
		A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現			A・B・始・C・終・D ~ 始・C・終・D・現

他院でも投薬を受けていますか?
受けている 受けていない 不明

他院でも投薬を受けている時上記の併用薬についての記載に、他院での薬剤が含まれていますか?
全て含まれている 一部含まれている 含まれているが全てか一部かは不明 含まれていない

この患者さんについての「医師用質問票(青)」の医師への配布日: 年 月 日
ありがとうございました

図表 方法-10[H10-12総合] 質問票発送制限または発送中止に関するルール

ルール1	1人の医師に調査全体で送付する質問票は最大10枚に制限する
ルール2	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
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
ルール4	転勤などの理由で回答できないことが明らかになった医師には回答ができないことが判明した時点で送付を中止する
ルール5	患者登録を担当した薬局への負担の大きさなどの理由によって、患者登録を担当した薬局から質問票送付中止が要請された場合には、送付可能な医師用質問票があっても質問票送付を中止する
ルール6	医師が医師用質問票において「今後は協力できない」との意志表示をした場合には医師への質問票送付を中止する

参加薬局数・登録数などのまとめ 01/03/01 現在

都道府県	分業率 (%)	参加登録薬局数 ^{a)}		参加時アンケート返送薬局数 ^{b)}		患者ID登録をした薬局数		患者ID登録総数	
		(院外)	(院内)	(院外)	(院内)	(院外)	(院内)	(院外)	(院内)
北海道	38	102	(99, 3)	73	(70, 3)	27	(27, 0)	543	(543, 0)
青森	42.9	21	(21, 0)	15	(15, 0)	7	(7, 0)	44	(44, 0)
岩手	26.7	28	(27, 1)	15	(14, 1)	5	(4, 1)	27	(26, 1)
宮城	37.3	31	(28, 3)	20	(17, 3)	7	(6, 1)	54	(44, 10)
秋田	50.8	59	(49, 10)	39	(31, 8)	13	(11, 2)	72	(50, 22)
山形	30.7	52	(51, 1)	40	(39, 1)	16	(16, 0)	94	(94, 0)
福島	30.2	22	(19, 3)	21	(18, 3)	10	(9, 1)	118	(103, 15)
茨城	31.5	66	(63, 3)	46	(44, 2)	10	(9, 1)	75	(70, 5)
栃木	18.2	9	(6, 3)	8	(5, 3)	5	(3, 2)	109	(76, 33)
群馬	23.4	29	(29, 0)	14	(14, 0)	6	(6, 0)	34	(34, 0)
埼玉	31.9	57	(52, 5)	32	(27, 5)	18	(16, 2)	247	(239, 8)
千葉	37.3	74	(46, 28)	49	(26, 23)	30	(17, 13)	261	(203, 58)
東京	43.3	261	(249, 12)	156	(146, 10)	78	(73, 5)	944	(919, 25)
神奈川	45.1	166	(157, 9)	70	(61, 9)	36	(31, 5)	510	(388, 122)
新潟	33.7	68	(58, 10)	33	(23, 10)	9	(5, 4)	97	(51, 46)
富山	8.5	17	(17, 0)	3	(3, 0)	0	(0, 0)	0	(0, 0)
石川	6.4	24	(18, 6)	14	(9, 5)	5	(5, 0)	76	(76, 0)
福井	8.2	0	(0, 0)	0	(0, 0)	0	(0, 0)	0	(0, 0)
山梨	29.1	2	(2, 0)	1	(1, 0)	0	(0, 0)	0	(0, 0)
長野	23.8	35	(29, 6)	26	(20, 6)	16	(12, 4)	151	(102, 49)
岐阜	19.2	65	(55, 10)	51	(41, 10)	21	(13, 8)	218	(74, 144)
静岡	28.6	153	(145, 8)	85	(79, 6)	32	(29, 3)	343	(308, 35)
愛知	16.9	256	(238, 18)	127	(110, 17)	35	(26, 9)	240	(149, 91)
三重	21.8	60	(52, 8)	43	(35, 8)	18	(14, 4)	214	(136, 78)
滋賀	20.9	18	(16, 2)	13	(11, 2)	6	(5, 1)	40	(37, 3)
京都	10.4	35	(27, 8)	25	(18, 7)	13	(9, 4)	78	(44, 34)
大阪	15.4	32	(28, 4)	26	(22, 4)	8	(7, 1)	64	(63, 1)
兵庫	30.1	89	(83, 6)	73	(67, 6)	34	(32, 2)	232	(226, 6)
奈良	15.7	16	(16, 0)	13	(13, 0)	7	(7, 0)	42	(42, 0)
和歌山	8.3	3	(3, 0)	3	(3, 0)	2	(2, 0)	31	(31, 0)
鳥取	33.1	36	(36, 0)	22	(22, 0)	7	(7, 0)	77	(77, 0)
島根	25.8	36	(28, 8)	19	(12, 7)	9	(6, 3)	84	(74, 10)
岡山	22.4	56	(45, 11)	50	(39, 11)	21	(14, 7)	398	(356, 42)
広島	35.2	91	(90, 1)	60	(59, 1)	19	(19, 0)	130	(130, 0)
山口	41.5	41	(39, 2)	33	(31, 2)	17	(17, 0)	154	(154, 0)
徳島	9.8	17	(11, 6)	15	(9, 6)	5	(2, 3)	29	(10, 19)
香川	20.2	65	(52, 13)	51	(38, 13)	19	(11, 8)	196	(111, 85)
愛媛	18.2	6	(5, 1)	6	(5, 1)	2	(2, 0)	17	(17, 0)
高知	13.5	32	(31, 1)	20	(19, 1)	7	(7, 0)	82	(82, 0)
福岡	45	115	(102, 13)	57	(45, 12)	29	(24, 5)	305	(250, 55)
佐賀	52.7	92	(91, 1)	47	(47, 0)	16	(15, 1)	210	(190, 20)
長崎	39.8	28	(19, 9)	20	(12, 8)	9	(5, 4)	137	(92, 45)
熊本	34.7	40	(37, 3)	26	(24, 2)	11	(10, 1)	86	(66, 20)
大分	34.7	43	(33, 10)	34	(26, 8)	8	(6, 2)	120	(36, 84)
宮崎	44.2	74	(72, 2)	49	(47, 2)	9	(8, 1)	95	(91, 4)
鹿児島	37	16	(8, 8)	14	(8, 6)	9	(5, 4)	73	(24, 49)
沖縄	42.1	3	(3, 0)	3	(3, 0)	3	(3, 0)	15	(15, 0)
日医総研 c)		10						286	

合計 2651 (2385, 256) 1660 (1428, 232) 674 (562, 112) 7452(5947, 1219, +日医総研 286)

a) 参加登録薬局: 参加薬局として自ら登録したか所属する薬剤師会または病院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薬局数(自ら辞退した薬局を除く)

b) 参加時アンケート返送薬局: 主催者からのアンケートに回答し参加の意志が確認された薬局

ロサルタン
コントロール

4987(3960, 762, +日医総研 265)
2465 (1987, 457, +日医総研 21)

c) 日医総研については「参加登録薬局数」の欄に示してあるのは「参加登録医療機関数」。参加医療機関の内、患者ID登録を院外の保険薬局が担当している場合には、この表では院外薬局による登録として集計されているので、日医総研を通じて参加した医療機関の患者ID登録数は表示されている数よりも多

図表 結果-12[H12総括]一人の医師コードごとの患者登録数

登録担当機関	処方箋発行医療機関	医師数	1医師あたりの患者登録数	平均	最小	最大	合計
院外保険薬局	不明	38	1.8	1	5	68	
院外保険薬局	診療所	449	7.0	1	118	3154	
院外保険薬局	大学病院	282	1.7	1	44	488	
院外保険薬局	その他の病院	819	2.7	1	61	2237	
院外小計		1588	3.7	1	118	5947	
院内薬局	大学病院	47	1.8	1	9	86	
院内薬局	その他の病院	325	3.5	1	34	1133	
院内小計		372	3.3	1	34	1219	
日医総研依頼病院		66	4.3	1	34	286	
合計		2026	3.7	1	118	7452	

不明		38	1.8	1	5	68
診療所		449	7.0	1	118	3154
大学病院		329	1.7	1	44	574
その他の病院		1210	3.0	1	61	3656
合計		2026	3.7	1	118	7452