

問38. 下記の担当者の任命時期、所属部署、等についてお尋ねします。

①総括製造販売責任者

任命時期 平成  年  月  
所属部署   
職位

②安全管理責任者

任命時期 平成  年  月  
所属部署   
職位

⑤自己点検担当者

任命時期 平成  年  月  
所属部署   
人数  名

⑥教育訓練担当者

任命時期 平成  年  月  
所属部署   
人数  名

⑦記録の保存担当者

任命時期 平成  年  月  
所属部署   
人数  名

問39. 下記の部門の設置時期、体制変更状況についてお尋ねします。

①安全管理統括部門

設置時期 平成  年  月  
設置状況  
回答番号  1. 独立した部門として設置  
2. 他部門の中に設置 (部門名: )

②製造販売後調査等管理部門

設置時期 平成  年  月  
設置状況  
回答番号  1. 独立した部門として設置  
2. 安全管理統括部門の中に設置  
3. 安全管理統括部門以外の部門(例:開発部門)に設置  
(部門名: )

問40. 下記の安全対策業務<GVPIによるもの>の状況についてお尋ねします。

①製造販売後安全管理業務手順書の作成

開始時期 平成  年  月  
担当部署

②情報収集

開始時期 平成  年  月  
担当部署

③市販直後調査

開始時期 平成  年  月  
担当部署

④自己点検

開始時期 平成  年  月  
担当部署

⑤教育訓練

開始時期 平成  年  月  
担当部署

⑥業務記録の保存

開始時期 平成  年  月  
担当部署

問41. 副作用・感染症等の情報収集についてお尋ねします。

【対応窓口】

	対応窓口(例:〇〇センター)
①医師・医療機関	
②調剤薬局	
③一般消費者	

問42. 下記の事例に対する基準についてお尋ねします。

問42-1. 情報の「未知・既知」の判断基準はどのように定めていますか？

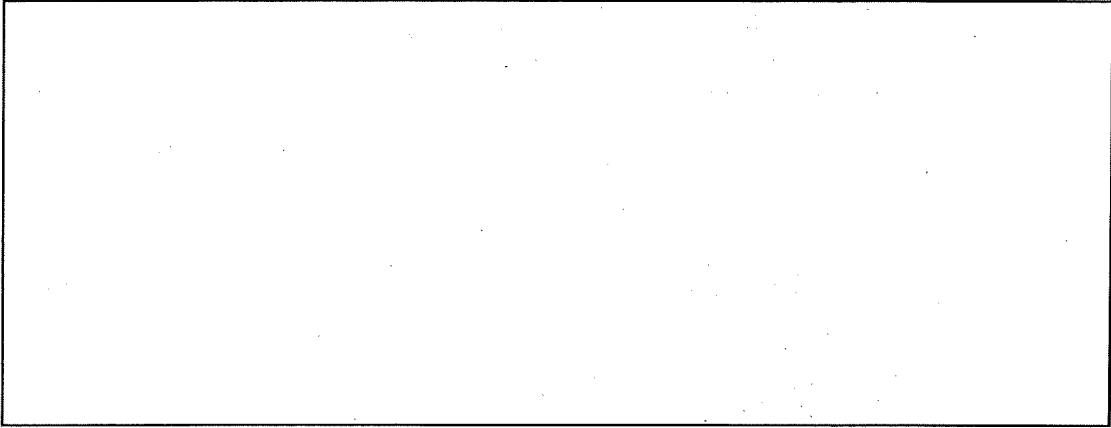
問42-2. 重篤性の判断基準はどのように定めていますか？

問42-3. 個別症例の経過観察・追跡調査手順はどのように定めていますか？

問42-4. 厚生労働省への報告手順はどのように定めていますか？

問43. その他、市販後安全対策のために講じた社内体制、留意点等などがございましたら、ご記入ください。

Ⅸ. 制度全般に関する意見などを自由にお書きください。



\*\*\*\*\* ご協力ありがとうございました \*\*\*\*\*

別添 1

厚生労働科学研究  
「医薬品、医療機器等の安全性情報の提供・収集・解析方法及び  
企業による市販後安全管理のあり方に関する研究」

## 市販後調査制度導入後の取り組みに関するアンケート調査(案)

平成 16 年 3 月

主任研究者 幸田 幸直

### 調査票についての注意

1. この調査は、医薬品の市販後安全管理体制を調べるための調査です。
2. 回答は市販後調査ご担当の方にお願います。
3. 調査に際しては、ご担当者がアンケート調査用紙に直接回答を記入していただきます。
4. 調査票は回答記入が完了しましたら、○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○にご返送下さい。
5. 調査票回収締め切り

平成 16 年 月 月までにご投函ください。

---

問合せ先：筑波大学臨床医学系臨床薬剤学 幸田幸直  
電話：029 (853) 3830 ファックス：029 (853) 3216

---

I. 回答者基本情報についてお尋ねします。

[ ] 内にご記入、または該当する項目に○をつけてください。

問1. 会社名・営業所

[  
]

問2. 営業所数

[ ]

問3. MR数

① 全社 [ ] 名

② 営業所内 [ ] 名

問4. 回答者(記入内容に対するお問合せ先)

① 氏名 [ ]

② 所属部署  
[ ]

③ 役職 [ ]

④ 連絡先

電話: [ ( ) ] FAX:

[ ( ) ]

電子メール: [ @ ]

II. 市販後調査の実施体制についてについてお尋ねします。

[ ] 内にご記入、または該当する項目に○をつけてください。

問5. 市販後調査を現在実施していますか?

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問5-1. 「はい」の場合、リマインド率(実施回数/実施義務回数)はどのくらいですか?

- ① 納入後2ヶ月時点 [                    %]  
 ② その後                    [                    %]

問5-2. 「いいえ」の場合、今後実施予定があれば開始予定時期をご記入ください。

1. 平成15年度中	(平成16年3月31日まで)
2. 平成16年度	(平成16年4月1日～平成17年3月31日まで)
3. 平成17年度以降	(平成17年4月1日以降)

問6. 調査担当部署名を教えてください。

①本社 ・ 営業所 (どちらかに○)	
② 部	③ 課

問7. 市販後調査の責任者の職位・職名を教えてください。

	職位・職名
①実施責任者	
②管理責任者	
③有害事象の管理責任者	

問8. 市販後調査制度導入(平成13年10月)に伴い、社内組織の改編を実施しましたか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問9. 市販後調査実施のための、新たなIT化への取組みまたはシステム構築等を実施しましたか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問10. 調査結果の収集には電子媒体を利用していますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問11. 市販後調査に関する制度及び実施方法に関する教育研修は実施しましたか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問11-1. 「はい」の場合、それはいつから開始しましたか？

1. 平成12年度以前	(平成13年3月31日以前)
2. 平成13年度	(平成13年4月1日～平成14年3月31日まで)
3. 平成14年度	(平成14年4月1日～平成15年3月31日まで)
4. 平成15年度	(平成15年4月1日～平成16年3月31日まで)

問12. 訪問状況等のモニタシステムはありますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問12-1. 「はい」の場合、その管理はどちらでおこなっていますか？

--

III. 市販後調査の調査範囲についてお尋ねします。

[ ] 内にご記入、または該当する項目に○をつけてください。

問13. 調査対象医薬品の品目数は？

①新医薬品	[ ] 品目
②一変承認	[ ] 品目

問14. その医薬品の剤形別の品目数は？

①注射	[ ] 品目
②内服	[ ] 品目
③外用	[ ] 品目
④その他	[ ] 品目

問15. その医薬品の予測症例数は？

1. 1000未満	2. 1000以上～5000未満	3. 5000以上
-----------	------------------	-----------

問16. その医薬品の対象医療機関数は？

1. 500 未満	2. 500 以上～1000 未満	3. 1000 以上
-----------	-------------------	------------

問17. 市販後調査を実施した医薬品についてお尋ねします。

①適用疾患は？	1. 限定	2. 非限定
②使用が予想される医師は？	1. 限定（専門医）	2. 不特定
③使用が予想される医療機関は？	1. 大学病院	2. 開業医

問18. 対象医薬品ごとに調査方法の変更や工夫をしていますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問19. 一変承認があった場合の調査は具体的にどうしていますか？

--

問20. 一部変更の市販直後調査を実施した対象医薬品の変更内容は？

1. 効能追加	2. 用法・用量追加
3. 剤形追加	4. その他 [ ]

問21. 一部変更の市販直後調査を逃れた経験はありますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問21-1. 「はい」の場合、その合理的理由は何ですか？

--

問21-2. 「はい」の場合、その対象医薬品は？

①新医薬品	[ ] 品 目
②一変承認（効能追加など）	[ ] 品 目





問27. 処方（医療機関）医の特定に独自の方法を実施していますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問28. 「処方医への訪問」で困難な点、問題と思われる点がありますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問29. 保険調剤薬局への対応はどのようにしていますか？

--

問30. 保険調剤薬局から提供される情報は、どのように利用していますか？

--

問31. 保険調剤薬局から提供される情報は、貴社で実施している調査への影響  
はありますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

## V. 市販後調査の調査結果についてお尋ねします。

[ ] 内にご記入、または該当する項目に○をつけてください。

問32. 重篤な副作用情報を収集し、緊急に適正使用等確保措置を講じた経験が  
ありますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問33. 重篤な副作用情報を収集し、「使用上の注意」などの改訂を行ったことがあ  
りますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問34. 重篤な副作用の場合の対応は、どのようにしていますか？

--

問35. 市販直後調査の対象医薬品で、使用成績調査・特別調査・市販後臨床を経験しましたか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

## VI. 市販後調査における医療機関との関係についてお尋ねします。

[ ] 内にご記入、または該当する項目に○をつけてください。

問36. 医療機関側の協力は得られていると思われますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問36-1. 「いいえ」の場合、どのような困難な点、問題点がありますか？以下の選択肢から該当するものを全て選んでください（複数回答可）。

1. 協力を得るまでに時間がかかり、調査期間が終了してしまう
2. 訪問拒否または頻回訪問への抵抗がある
3. 医療機関としての協力体制が得られない
4. 薬剤部の協力体制が得られない
5. 医療機関から契約（または覚書）を求められる
6. その他
[ ]

問37. 市販後調査の対象医療機関における当該医薬品の納入状況は？

①事前説明後に納入された	[ ] 件
②調査期間終了後納入された	[ ] 件
③納入されなかった	[ ] 件

問38. 重篤な副作用情報を収集し、緊急に適正使用等確保措置を講じた経験がありますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問39. 医療機関から（対価の発生しない契約）覚書などを求められたことがありますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

VII. 市販後調査の制度・法的規制についてお尋ねします。

[ ] 内にご記入、または該当する項目に○をつけてください。

問40. 市販直後対象である旨の事前訪問説明と事前宣伝規制に対して、どのように対処していますか？

--

問41. 副作用報告義務化（改正薬事法第77条の4の2第2項）は、本調査に影響しましたか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問42. 都道府県の査察対策（記録の5年保管）にはどのように対応していますか？

--

問43. 重み付けした実施基準（対象医薬品、調査期間、説明頻度等）が必要と考えますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問44. 当該医薬品を使用した患者情報が医療施設から製薬会社へ提供されることに対する契約締結の制度化（守秘義務、経費負担）は必要であると思いますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問45. 患者のプライバシー保護の確保（守秘義務）について、明確な説明が必要だと思いますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問46. 調査期間を延長すべきだと思いますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

問47. 保険薬局を対象施設として取り込むべきと考えますか？

1. はい	2. いいえ
-------	--------

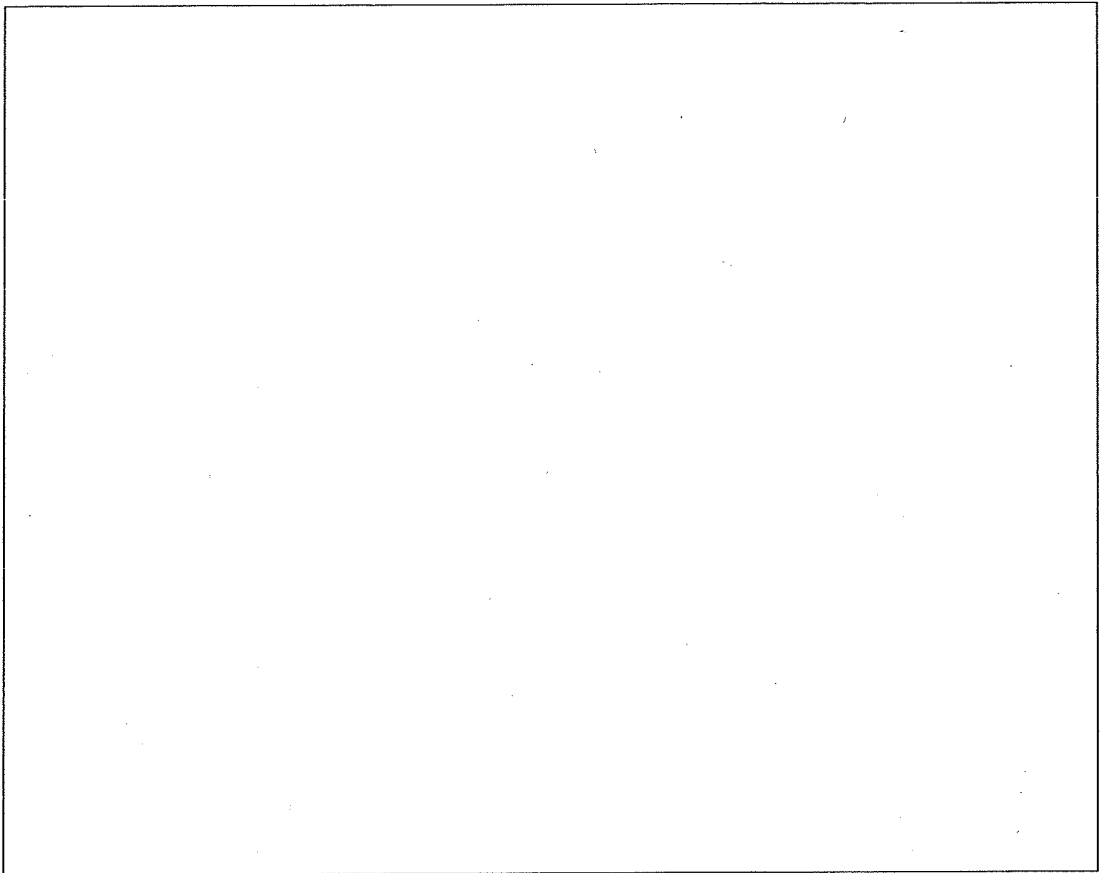
問48. 保険薬局を対象施設として取り込んだ場合の問題点として何が考えられますか？

--

問49. 一部変更の許認可手続きにはどのような問題があると思いますか？

--

VIII. 制度全般に関する意見などを自由にお書きください。



\*\*\*\*\* ご協力ありがとうございました \*\*\*\*\*

## 5. 医薬品の適正使用のためのデータベース構築の試み

分担研究者：藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部 疫学情報室長）

研究協力者：真山 武志（くすりの適正使用協議会 薬剤疫学部長）

### 研究要旨

使用成績等にかかわる情報は、各製薬企業に散在して十分な活用がなされてこなかった。しかし、未知・重篤な有害作用検出ではなく、頻度の比較的高い有害作用の発現を軽減した適正使用推進のために、これらの情報を有効利用することが期待できる。そこで、製薬企業から使用成績調査等のデータ提供を受けてデータベース構築を進める方針で、「くすりの適正使用協議会」（理事長：海老原格）とともに、降圧薬についてのデータベース構築に着手した。現在、12万人を超える使用経験からなる降圧薬のデータベースの様式が整い、様々な活用が可能な状態になった。

試作した降圧薬データベースを用いて、いくつかの探索的な統計解析を実施した。その結果、降圧薬治療に伴う作用機序別の副作用種類による発生頻度の違い、副作用種類による治療開始からの発生時期の違い、ACE阻害薬による頻度の高い副作用である咳嗽についての要因（患者背景、合併症及び併用療法など）による発生リスクの違いといった副作用ごとのリスク要因の分析、あるいは血圧コントロールにおける同様の関連要因の分析など、降圧薬の適正使用推進に直結する可能性のある成績が得られた。今後、使用成績調査のデータベースの有効活用にかかわる方法論の検討・開発に、さらに取り組む予定である。

### A. 研究目的

医薬品は市販前の臨床試験（実験研究）によって適応症に対する定められた用法・用量での候補物質の有効性や安全性がかなりの精度で保証され、市販が許可されることになる。しかし、市販後には市販前と比べて格段に大規模に医薬品が使用され、しかも市販前の臨床試験での使用経験の乏しい患者（例えば、肝・腎機能障害などの合併者、高齢者、小児、妊婦など）に投与され、他の医薬品と併用され、長期間使用される間に予期せぬ重篤な副作用が明らかになることがある。市販前の第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までの過程で候補物質の作用の全貌を明らかにすることは不可能であり、実際、市販後医薬品による副作用についてはマスコミでもしばしば取り上げられている。市販後において引き続き医薬品の安全性監視や臨床研究が続けられる必要があり、特に安全性についての迅速な科学的評価システムの強化が強く求められている。

医薬品等安全性情報報告制度などの自発報告制度は未知の重篤な副作用を検出するための必須のシステムではある。わが国では医薬品等安全性情報報告制度および企

業報告制度といった自発報告制度により副作用情報収集の努力が重ねられているが、こうした副作用情報に基づく重篤な副作用のシグナル検出の方法についての検討がなされ、自発報告制度に基づく副作用情報のさらなる有効活用が求められている。

一方、自発報告制度のみでは安全性にかかわる定量的評価を行うことは困難であり、それを補完するシステムもまた必要とされている。薬剤疫学が機能している欧米諸国では大規模なデータベースが構築されて、市販後サーベイランスのための情報基盤として自発報告制度を補完する役割を果たしている。欧米諸国で機能している薬剤疫学に利用可能な大規模データベースは、それぞれの国での保健医療システムを基盤としたものであり、それを単純に模倣して日本に導入するには現実的な障害が大きい。一方、日本には医薬品の再審査という欧米諸国にない独自の制度があるが、そのための使用成績等にかかわる情報は各製薬企業に散在して蓄積されているままで、日本における市販後サーベイランスに利用可能なデータベースが不十分な状態にあり、安全性評価を科学的方法論に基づいて行うための整備が強く求められている。

そこで、本分担研究では、市販後の医薬品の安全性・有効性評価を科学的根拠に基づいて推進するために、製薬企業が所有している使用成績等にかかわる情報を集積して評価する情報基盤を作る試みを、「くすりの適正使用協議会」（理事長：海老原格）とともに実施することにした。使用成績調査については、平成9年3月の「市販後調査ガイドライン」（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。従前は、平成5年6月の「医薬品の市販後調査の実施に関する基準」および「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」）に基づき、中央登録方式などによる無作為に抽出した症例を集積して実施されている。最近この方式による質の高い調査が再審査資料として申請されつつあり、製薬企業からのデータ提供を得やすい時期でもある。

本分担研究の目的は、医薬品の市販後評価のために利用可能な薬効群ごとのデータベースを試行的に構築し、それをういた医薬品の安全性等についての薬剤学的検討を行うことである。薬効群ごとの使用成績調査等（使用成績調査および特別調査）のデータベース化の推進によって、薬効群ごとの個々の副作用の発現頻度についての精度の高い推定が可能になり、また個々の副作用についてのリスク要因を明らかにすることで患者ごとの安全性の高い治療のための情報提供が期待できる。また、使用成績調査等での薬効群ごとの必須調査項目の標準化を推進することで、今後、新規に上市された医薬品についての使用成績等の評価を定量的に行い得る基盤が形成される。

本報告では、これまでに製薬企業から提供された降圧薬の使用成績調査データ（125,657件）を用いて構築したデータベースの概要及び統計解析の例を報告する。

（倫理面への配慮）

本研究においては、個人情報あるいはヒト生体資料を扱うことはなく、倫理面の特段の配慮は該当しない。

## B. 研究方法

### 1. 資料

降圧薬の使用成績調査のデータ提供について「くすりの適正使用協議会」から製薬企業各社市販後管理責任者

に対して提供依頼がなされた。データ提供にかかわる機密保持契約の上で、平成15年度までに17社から19の使用成績調査のデータの提供がなされた。

本分担研究では、くすりの適正使用協議会からこれらのデータの提供を受け、十分な機密保持の下でデータベース構築にかかわる方向論的検討を実施した。提供を受けた降圧薬の使用成績調査データは、19プロジェクトの125,657人についてのものであった（表1）。

### 2. 降圧薬データベースの様式

降圧薬の使用成績調査データについては、必要な情報を含むのであれば様式を問わずに提供を受けた。そのため、図1に示した手順の概要のように、提供された使用成績調査ごとにデータ処理を行い、降圧薬データベースとしての共通の様式への加工を行なった。

まず、識別番号を新たに付与した上で、患者背景、調査前の降圧薬、合併症、アレルギー、併用薬、併用療法、血圧および副作用といった項目種類ごとに提供データを分解した。そして、異常値の点検・修正、重複情報の削除、コード変換、複数回答項目の2値（0,1）データ化などのデータ処理を、提供データに応じて適宜実施した。併せて、合併症、血圧、併用薬については、統計解析を簡便に実施可能な要約データセットを作成した。合併症については、第9回修正国際疾病分類の補助分類とともに各合併症の頻度を点検した上で、合併症をグループ化した。併用薬については、降圧薬を作用機序ごとに細分するとともに、医薬品コードの2桁を参考にして、併用薬のグループ化を行なった。血圧については、投与開始時、開始1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後および12ヵ月後の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍からなるデータセットを作成した。副作用については、J-ARTでのコードとともに、MedDRAに基づくコードを追加した。

データ処理にはSAS（Statistical Analysis System）を用いたが、SAS専用のデータセットで保管するとともに、カンマ区切りの「csv形式」のファイルも作成し、他の統計解析ソフトによっても容易に利用可能な状態にした。

## C. 研究結果および考察

### 1. 集積データの概要

各使用成績調査の調査方法は別紙1の通りであるが、



共通のプロトコールや調査票に基づいたものではないため収集された情報の種類に差異がみられた。ここでは多くの使用成績調査で収集された情報を用いて、現状の125,657人分の降圧薬使用症例からなる降圧薬データベースの集積データの概要を示す単純集計の結果を、β遮断薬(41,602人)、α遮断薬(10,167人)、利尿薬(7,650人)、Ca拮抗薬(48,801人)、ACE阻害薬(17,437人)の別に提示する。

#### ① 患者背景(表2)

性別については、女が51.6%とわずかに多くなっていた。年齢については、60-64歳が最も多く、50歳から74歳までの年齢の症例で69%を占めていた。入院・外来の別では9割が外来であった。WHO高血圧分類ではI期が約60%と多く、何らかの合併症を持つ症例が57%であった。

調査前から降圧薬を使用していた症例は56%であり、調査期間中に降圧薬や他の医薬品を併用した症例は70%を越えるものであった。これらは検討に際して、調査降圧薬と他の降圧薬との併用の影響を分析する必要性を示していると考えられる。

調査降圧薬の使用期間は、12週未満までが22%、24週未満までが72%であり、およそ半数については16週までに調査がなされていた。

#### ② 合併症(表3)

合併症は上述のように56.6%の症例にみられたが、そのグループ化した頻度を表3に示した。脂質代謝異常(12.4%)と糖尿病(11.6%)は、10%を超える症例が合併しており、いずれの機序の調査降圧薬においても高頻度であった。次いで、虚血性心疾患(7.4%)、肝障害(5.8%)、脳梗塞(4.0%)、その他の脳血管疾患(4.4%)、不整脈(3.2%)などが比較的多くみられた。

#### ③ 調査前降圧薬(表4)および併用薬(表5)

調査前に使用されていた降圧薬としてはCa拮抗薬が最も多く、全症例の23%で使用されていた。また、それぞれの調査降圧薬と同じ機序の降圧薬がやや多く使用されていた傾向がみられた。

調査期間中の併用薬については、降圧薬の併用では、Ca拮抗薬が32%と多く、次いでACE阻害薬が11%、β遮断薬が9%であった。調査降圧薬と同じ機序の降圧薬の併用は概して少なかった。

降圧薬以外で併用されることの多い医薬品としては、高脂血症用剤(9.4%)、中枢神経用剤(9.2%)、血管拡張剤(8.4%)、消化性潰瘍剤(5.6%)、糖尿病用剤(3.7%)などであった。

#### ④ 血圧(表6)

調査降圧薬を使用開始した後の血圧の推移を、表8に示した。収縮期血圧の平均値は開始時の168mmHgから1ヵ月後には20mmHg程度低下し、以降も平均値は142~146mmHgの範囲でコントロールされていた。拡張期血圧についても、平均値は開始時の96mmHgから1ヵ月後には10mmHg程度低下し、以降も82~84mmHgの範囲でコントロールされていた。

#### ⑤ 副作用

「因果関係なし」を除く有害事象についてのMedDRAに基づく器官別大分類ごとの発現状況については、表7のとおりであった。器官別大分類のレベルで5,037件の副作用の報告があった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は2,174件と極めて多く発現したが、これはACE阻害薬での「咳嗽および関連症状」の発現が2,049件であったためである。基本語をベースにグループ化した場合の副作用発現の詳細を、表8に示した。咳嗽および関連症状の他に200件以上の発現がみられた副作用は、浮動性めまい、表皮および皮膚異常、頭痛、ほてりであった。100件以上の副作用は、不整脈、動悸、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、無力症、血中尿素増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、悪心・嘔吐症状、電解質・水分バランス異常、咽喉刺激感、コレステロール上昇、プリン体代謝障害であり、さらに50件以上のものは血圧低下・非特異的血圧障害・ショック、血中クレアチニン増加、肝・肝胆道系障害、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、消化管徴候・症状、血中乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ増加、意識障害であった。

#### 2. 副作用の発現時期

ACE阻害薬で極めて多く発現した「咳嗽および関連症状」は、使用開始直後の4週間では1,000人当たり17.0人に発現したが、その後次第に発現頻度が少なくなり、使用開始12週間以降の4週間での発現頻度は3.5人未満に低下した(表9)。「咽喉刺激感」についても、同様に時

間に従って発現頻度が少なくなっていた。

降圧薬すべてについて、100 件以上発現した副作用について、発現時期について示したのが表 10 である。ACE 阻害薬での「咳嗽および関連症状」と同様に使用開始直後に発現が多く、時間とともに減少する副作用には、浮動性めまい、頭痛、不整脈、動悸、ほてり、悪心・嘔吐症状、表皮・皮膚異常、無力症などであり、いずれも臨床検査以外による症状であった。一方、臨床検査による電解質・水分バランス異常、コレステロール上昇、プリン体代謝障害、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (GPT) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT) 増加、血中尿素増加については、副作用の発現が時間にともなって明らかな減少がみられず、降圧薬使用において比較的長期間の監視が必要であることが示唆された。

### 3. 副作用の関連要因の探索

#### ① 咳嗽および関連症状

ACE 阻害薬での「咳嗽および関連症状」(以下、「咳」とする)の発現は、2,000 件を超える高頻度であったが、その発現を可能な場合に未然に予防して適正使用を推進するために、関連要因を探索的に検討した。分析対象は、ACE 阻害薬を調査降圧薬としている 6 つのプロジェクトに限定し、使用開始 1 年後までに新規に発現したものとした。検討した要因は比較的多くのプロジェクトで情報が収集されているものであり、患者背景 (性別、年齢、入院・外来、WHO 高血圧病期分類、アレルギー要因)、調査前降圧薬、合併症および併用薬とした。

統計解析は、まず新規発生件数を観察した人・時間の合計で除した発生率を発現頻度の指標とした。副作用発生率と各要因との関連については、要因ごとに定めた基準カテゴリに対する他のカテゴリの相対リスクを指標として、単変量解析および多変量解析により検討した。統計解析の手法には、人年法による発生率にかかわる解析の標準的な手法であるポアソン回帰モデルを用いた。要因の関連を相対的に評価するために、多変量解析では有意水準 5% を基準として変数選択を行なった。

単変量解析においては、患者背景について咳の発現リスクの高い症例として、女、若年齢、外来受療、WHO 高血圧病期分類がⅡ期といった特徴があげられた (表

11)。調査前の降圧薬については、 $\beta$  遮断薬、 $\alpha$  遮断薬、利尿薬および Ca 拮抗薬が事前に使用されていた場合に咳の発症リスクが増大していたが、一方、ACE 阻害薬の事前使用があった症例では発症リスクは低いものであった。ACE 阻害薬に適合していた症例が、事前に ACE 阻害薬を使用継続していたと推察される。

合併症に関して咳の相対リスクが高い症例の特徴として脂質代謝異常、呼吸系のその他および先天異常があげられ、逆に精神障害、脳内・くも膜下出血、脳梗塞、その他の脳血管疾患および泌尿器系のその他については咳の相対リスクが低いという結果であった。

併用薬のうちの降圧薬については、ACE 阻害薬と併用された場合には Ca 拮抗薬および ACE 阻害薬の併用では咳の相対リスクは低い傾向にあり、他の機序の降圧薬については相対リスクの増大等と強い関連はなかった。その他の併用薬について咳の相対リスクの増大と関連する医薬品には、高脂血症用薬、呼吸器官用薬 (咳に結果として使用された可能性が高い)、脂質代謝異常、呼吸系のその他およびの先天異常、病原生物に対する医薬品などであった。一方、咳の相対リスクの低下と関連する併用薬には、中枢神経系用薬、糖尿病用薬があげられた。

多変量解析では他の要因との相対的な関連の強さが配慮されていないことから、変数選択法による多変量解析を行なった。この結果、咳の発現の相対リスクの増大に有意に関連する症例の特性として、女、若年齢、外来受療、WHO 高血圧病期分類がⅡ期、調査前降圧薬として  $\beta$  遮断薬、 $\alpha$  遮断薬、利尿薬ないし Ca 拮抗薬の使用、合併症として脂質代謝異常、呼吸系のその他およびの先天異常、併用薬として脂質代謝異常、呼吸系のその他およびの先天異常および血液・体液用薬が選択された。一方、咳の発現の相対リスクの低下に有意に関連する症例の特性として、調査降圧薬が ACE 阻害薬、合併症が糖尿病、精神障害、脳内・くも膜下出血および泌尿器系のその他が選択された。併用薬としては、 $\beta$  遮断薬、Ca 拮抗薬および中枢神経系用薬は咳の相対リスクの低下を関連し、血液・体液用薬と生薬・漢方製剤は相対リスクの増大と関連していた。

以上の統計解析は発生率にかかわる常套的な手法によるものではあるが、さらに臨床における適正使用につなげていくためには臨床的な専門的な考え方を組み込んだ

統計解析の改善が必要である。

## ② 浮動性めまい

同様の統計解析を、すべてのプロジェクトを解析対象として、「浮動性めまい」(以下、「めまい」という)について実施した(表 12)。

単変量解析においては、患者背景についてめまいの発現リスクの高い症例として、女、アレルギー素因ありがあげられた。調査降圧薬については、 $\alpha$ 遮断薬での相対リスクが顕著に高く、次いで Ca 拮抗薬および利尿薬での相対リスクの増大が認められた。調査前の降圧薬については、 $\alpha$ 遮断薬、ACE 阻害薬および Ca 拮抗薬が事前に使用されていた場合にめまいの発症リスクが増大していた。

合併症に関してめまいの相対リスクが高い症例の特徴として脂質代謝異常、不整脈、呼吸系のその他および生殖器系の疾患があげられ、逆に肝障害についてはめまいの相対リスクが低いという結果であった。

併用薬のうちの降圧薬については、ACE 阻害薬の併用ではめまいの相対リスクが高い傾向にあり、Ca 拮抗薬については相対リスクの低い傾向であった。その他の併用薬についてめまいの相対リスクの増大と関連する医薬品には、解熱鎮痛消炎剤、その他の循環器官用薬、消化器官用薬、消化性潰瘍薬、血液・体液用薬、通風治療薬、病原生物に対する医薬品があげられた。

多変量解析の結果において、めまいの発現の相対リスクの増大に有意に関連する症例の特性として、女、外来受療、アレルギー素因ありであり、調査降圧薬では $\alpha$ 遮断薬、Ca 拮抗薬および利尿薬、合併症では不整脈と脳内・くも膜下出血、併用薬では解熱鎮痛消炎剤、消化器官用薬、通風治療薬、病原生物に対する医薬品が選択された。

## 4. 血圧コントロールについての関連要因の探索

血圧管理は、脳・心疾患発症にかかわる J カーブ現象などの指摘もあり、適正な範囲内にコントロールすることが重要と考えられる。すなわち、高血圧領域に血圧が留まるのは血圧の制御が不十分であることは言うまでもないことであるが、急激な低下もまた問題である。

そこで、治療開始 3 ヶ月後(それ以前に終了している場合には最後の時点)での血圧レベルにかかわる関連要

因の検討を行なった。収縮期血圧については、過度の低下として 120mmHg 未満を基準とし、また低下不十分として 165 mmHg 以上を基準として、それぞれの割合を指標とした。同様に、収縮期血圧については、過度の低下として 70mmHg 未満、低下不十分として 95 mmHg 以上を基準とした。それぞれの指標と各要因との関連については、要因ごとに定めた基準カテゴリーに対する他のカテゴリーの相対リスクを指標として、単変量解析および多変量解析により検討した。統計解析の手法には、割合にかかわる解析に汎用されているロジスティック回帰モデルを用いた。要因の関連を相対的に評価するために、多変量解析では有意水準 5%を基準として変数選択を行なった。

治療開始 3 ヶ月後までの収縮期血圧について、120mmHg 未満の過度の低下は 3.3%(3,302 人)にみられ、165 mmHg 以上の低下不十分は 9.8%(9,670 人)に認められた(表 13)。多変量解析による過度の血圧低下にかかわる特徴として、調査降圧薬が Ca 拮抗薬ないし $\beta$ 遮断薬であり、患者背景では入院、WHO 高血圧病期分類がⅢ期、開始時の収縮期血圧が 165 mmHg 未満であり、合併症としては内分泌・栄養・代謝疾患・免疫障害のその他、精神障害、虚血性心疾患、不整脈、脳内・くも膜下出血、筋骨格系・結合組織のその他があげられ、降圧薬の併用では $\beta$ 遮断薬、利尿薬ないし Ca 拮抗薬であり、その他の併用薬では中枢神経系用薬、消化性潰瘍剤、ホルモン剤ないし血液・体液用薬があげられた。一方、165 mmHg 以上の低下不十分にかかわる特徴としては、調査降圧薬では利尿薬ないし ACE 阻害薬であり、患者背景では女、65 歳以上の高齢者、外来、WHO 高血圧病期分類が重篤、開始時の収縮期血圧が 165 mmHg 以上があげられ、合併症については糖尿病、脳内・くも膜下出血、喘息、肝障害ないし腎炎・ネフローゼであり、降圧薬の併用ではすべての機序の降圧薬についてリスクが増大(コントロール不十分であることから併用、と推察される)しており、その他の医薬品については中枢神経系用薬、解熱鎮痛消炎剤ないし糖尿病用剤があげられた。

一方、治療開始 3 ヶ月後までの拡張期血圧について、70mmHg 未満の過度の低下は 6.5%(6,414 人)にみられ、95 mmHg 以上の低下不十分は 12.2%(12,091 人)に認められた(表 14)。多変量解析による過度の血圧低下にか

かわる特徴として、調査降圧薬が Ca 拮抗薬ないし  $\alpha$  遮断薬であり、患者背景では女、65 歳以上の高齢、入院、WHO 高血圧病期分類がⅢ期、アレルギー素因なし、開始時の収縮期血圧が 95mmHg 未満であり、合併症としては糖尿病、虚血性心疾患、脳内・くも膜下出血、腎炎・ネフローゼ、皮膚・皮下組織の疾患、関節症があげられ、降圧薬の併用では  $\alpha$  遮断薬、利尿薬ないし Ca 拮抗薬であり、その他の併用薬では不整脈用剤、消化性潰瘍剤、ホルモン剤ないし血液・体液用薬があげられた。合併症において資質代謝異常と脳梗塞では過度の血圧低下リスクは低下していた。一方、95 mmHg 以上の低下不十分にかかわる特徴としては、調査降圧薬では利尿薬ないし ACE 阻害薬であり、患者背景では男、若齢者、外来、WHO 高血圧病期分類が重篤、開始時の収縮期血圧 95mmHg 以上があげられ、合併症については脂質代謝異常、内分泌・栄養・代謝障害・免疫障害のその他、精神障害、喘息、肝障害ないし泌尿器系のその他であり、降圧薬の併用ではほとんどの機序の降圧薬についてリスクが増大（ただし、コントロール不十分であることから併用、と推察される）していた。合併症でのその他の脳血管疾患と併用薬での呼吸器用剤は低下不十分のリスクが低下していた。

以上の結果において血圧管理に関連して注目しておくべきことは、年齢との関連であり、高齢者においては収縮期血圧では低下不十分のリスクが増大しているのに対して、拡張期血圧では逆に過度の低下のリスクが増大している点である。高齢者の血圧管理においてどちらを重視すべきであるかは、心・脳血管疾患の発症予防などの血圧管理の真のエンドポイントとの関連からの科学的根拠が強く求められていると考えられる。

以上、12 万人を超える使用経験からなる降圧薬のデータベースを試作的に構築し、探索的な検討を行った結果を示した。現状のデータベースの規模においても、かなりの活用が可能な状態になったといえ、その有効活用にかかわる方法論の開発に本格的に取り組める状態になったと考えられる。今後、使用成績調査等のデータの提供を受けて、さらに大規模なデータベースへの発展していくことにより、様々な需要に対する降圧薬の適正使用を推進する役割を担って行く予定である。また、製薬企業が今後実施する市販後調査に加えるべき必須項目の標

準化がデータベース構築を進める過程で提示できるとともに、個々の医薬品の市販後調査の成績と対照しえる基準情報源にもなりえると考えられる。

#### D. 結論

使用成績等にかかわる情報は、各製薬企業に散在して十分な活用がなされてこなかった。しかし、未知・重篤な有害作用検出ではなく、頻度の比較的高い有害作用の発現を軽減した適正使用推進のために、これらの情報を有効利用することが期待できる。そこで、製薬企業から使用成績調査等のデータ提供を受けてデータベース構築を進める方針で、まず降圧薬についてのデータベース構築に着手した。現在、12 万人を超える使用経験からなる降圧薬のデータベースの様式が整い、様々な活用が可能な状態になった。

試作した降圧薬データベースを用いて、いくつかの探索的な統計解析を実施した。その結果、降圧薬治療に伴う作用機序別の副作用種類による発生頻度の違い、副作用種類による治療開始からの発生時期の違い、ACE 阻害薬による頻度の高い副作用である咳嗽についての要因（患者背景、合併症及び併用療法など）による発生リスクの違いといった副作用ごとのリスク要因の分析、あるいは血圧コントロールにおける同様の関連要因の分析など、降圧薬の適正使用推進に直結する可能性のある成績が得られた。今後、使用成績調査のデータベースの有効活用にかかわる方法論の検討・開発に、さらに取り組む予定である。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表等

- 1) 藤田利治. 臨床試験の質にかかわる事項. 内藤周幸編. 臨床試験 2003. 東京: 薬事日報社, p91-129, 2003.

##### 2. 学会発表

- 1) Fujita T, Miura Y, Mayama T. Database Using Post-Marketing Surveillance Data. 19th International