

臨時  
増刊号

2004.02

NPO日本医薬品安全性研究ユニット

# DSRU Japan News

J-PEM NEWS No.2 との特別合併号

## ●DSRU Japan News 臨時増刊号 発行にあたって

### ●I 本来事業

#### I-A J-PEM

I-A-1 ロサルタンPEMパイロットスタディの報告

**論文** 「ロサルタンとACE阻害薬及びジヒドロピリジン系Ca拮抗薬との比較：日本版処方イベントモニタリングのパイロットスタディ」

I-A-2 J-PEM2000の現状

I-A-3 PEM方式の使用成績調査（特別調査）の提案

I-A-4 **資料** 「薬剤師と薬剤疫学」（日本病院薬剤師会雑誌 シリーズ「薬剤疫学」⑤）

#### I-B シグナルデータ研究事業

**学会発表** 「日本の自発報告を用いたシグナル検出の方法の比較」

#### I-C 医師主導治験における副作用等報告研究・支援事業

**事業計画** 「医師主導治験における副作用等報告研究・支援事業」

### ●II その他の事業

#### II-A NSAIDs潰瘍疫学研究

**学会発表** 「日本におけるNSAIDsと上部消化管出血の関連に関するポピュレーションベースのケース・コントロール研究：パイロット期間からの方法論的教訓」

#### II-B 前立腺肥大症治療研究

**概要** 「前立腺肥大症における $\alpha$ 1遮断薬投与症例長期予後調査」

## DSRU Japan News 臨時増刊号 発行にあたって

本冊子は、特定非営利活動法人(NPO)日本医薬品安全性研究ユニット(Drug Safety Research Unit Japan, DSRU Japan)がその会員を対象にこれまで不定期に発行してきた「DSRU Japan News」の増刊号である。同時に本冊子は、東京大学医学部薬剤疫学講座によって発行された「J-PEM News No.1」(2001.02 発行)に続く「J-PEM News No.2」としての性格をあわせもつ特別合併号でもある。

本 NPO は、厚生科学研究として実施された日本版処方-イベントモニタリング(Prescription-Event Monitoring in Japan, J-PEM)パイロットスタディとこれに続く J-PEM2000 の事務局を母体として、2001 年 6 月に設立された。「医薬品の安全性の向上に寄与する事業を行い、もって社会福祉の増進に寄与する」ことを目的とし、「市販後医薬品の安全性に関して製薬企業から独立して行う調査および研究事業」を特定非営利活動(本来事業)とし、同時に収益を本来事業に充てるために「その他の事業(収益事業)」を実施することが定款に定められている。設立当初、J-PEM 事務局業務のみであった本来事業はその後拡大され、平成 15 年度上半期から「シグナルデータ研究事業」、さらに平成 15 年度下半期から「医師主導治験における副作用等報告研究・支援事業」を開始した。また、企業から受託した「NSAIDs 潰瘍疫学研究」と「前立腺肥大症における 1 遮断薬投与症例長期予後調査」を「その他の事業」として実施している。

J-PEM については「J-PEM News No.1」で報告したトログリタゾン(ノスカール) 本冊子(J-PEM News No.2)で報告論文の和訳を掲載するロサルタン(ニューロタン)を「テスト薬」とする 2 つのパイロット研究実施後、関係団体の合意の下、より本格的な研究(J-PEM2000)が開始された。しかし、患者登録数の低迷に示される通り、J-PEM は大きな困難に直面している。企業から独立した第三者機関による J-PEM の今後については、J-PEM にご協力をいただいている団体との話し合いなどを経て最終決定される事項であるが、本冊子では企業から委託された第三者研究機関が調査に関与する「PEM 方式の使用成績調査(特別調査)」を、市販後調査の質を高めるための当面の現実的方策として提案した。また、本冊子では、J-PEM を実施する上で浮き彫りになった問題点のうち、薬剤疫学研究に関与する薬剤師が留意すべき事柄と薬局のデータを薬剤疫学研究に効率的に使用するためのインフラ整備にふれた一文を参考資料として掲載した。

医師主導治験が法制化されたが、本 NPO の試みは、戦後 30 年以上にわたって、法にもとづき企業が実施する市販後調査が市販後医薬品の観察研究のほとんど全てであったわが国において、研究者主導で行う市販後医薬品の観察的研究・市販後調査の可能性・意義を問うものである。今後も、これまでと同様の協力・支援を賜ることができれば幸いである。

最後に、PEM パイロット研究ならびに J-PEM2000 にご協力いただいた医師・薬剤師の先生方に心より御礼申し上げます。

平成 16 年 2 月

NPO 日本医薬品安全性研究ユニット

理事長 久保田 潔

(東京大学大学院医学系研究科

薬剤疫学講座 助教授)

# 目 次

DSRU Japan News 臨時増刊号 発行にあたって .....	1
<b>I 本来事業</b> .....	3
I-A J-PEM	
I-A-1 ロサルタン PEM パイロットスタディの報告 .....	4
論文 「ロサルタンと ACE 阻害薬及びジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬との比較： 日本版処方-イベントモニタリングのパイロットスタディ」	
I-A-2 J-PEM2000 の現状 .....	14
I-A-3 PEM 方式の使用成績調査(特別調査)の提案 .....	17
I-A-4 資料 「薬剤師と薬剤疫学」(日本病院薬剤師会雑誌 シリーズ「薬剤疫学」⑤) .....	23
I-B シグナルデータ研究事業	
学会発表 「日本の自発報告を用いたシグナル検出の方法の比較」 .....	27
I-C 医師主導治験における副作用等報告研究・支援事業	
事業計画 「医師主導治験における副作用等報告研究・支援事業」 .....	29
<b>II その他の事業</b> .....	31
II-A NSAIDs潰瘍疫学研究	
学会発表 「日本における NSAIDs と上部消化管出血の関連に関するポピュレー ションベースのケース・コントロール研究:パイロット期間からの方法論的教訓」	32
II-B 前立腺肥大症治療研究	
概要 「前立腺肥大症における $\alpha 1$ 遮断薬投与症例長期予後調査」 .....	34

# I 本来事業

## I-A J-PEM

ロサルタン PEM の成果と J-PEM2000 の現状を報告するとともに、市販後医薬品の安全性向上の為の一方策として、企業による市販後調査に PEM 方式を取り入れることを提案する。また、参考資料として、日病薬誌掲載の小論を転載する。

### I-A-1 ロサルタン PEM パイロットスタディの報告

**論文** 「ロサルタンと ACE 阻害薬及びジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬との比較：  
日本版処方-イベントモニタリングのパイロットスタディ」

パイロット研究として実施したロサルタン PEM の報告として、Drug Safety 2002;25:811-821 に掲載された英文論文を和訳した。

### I-A-2 J-PEM2000 の現状

現在進行中の J-PEM2000 の経過と現状を紹介する。

### I-A-3 PEM 方式の使用成績調査(特別調査)の提案

J-PEM とは別に、製薬企業の使用成績調査(または特別調査)を PEM 方式で実施することを提案する。

### I-A-4 **資料** 「薬剤師と薬剤疫学」(日本病院薬剤師会雑誌 シリーズ「薬剤疫学」⑤)

薬剤疫学研究において薬剤師に期待される役割を論じ、研究の基盤としてミニデータウェアハウスを構築することを提案する。

## I-B シグナルデータ研究事業

シグナルデータ研究事業は、医薬品の副作用に関する自発報告データから、データマイニングの方法を適用して得られた「シグナルデータ」に関する研究事業であり、当 NPO の会員(とくに団体賛助会員)への新しいサービス事業として、平成 15 年度から実施している。厚生労働省が医薬品機構を通じて Web 上に公開している副作用に関する自発報告データ(報告副作用一覧)を用いて、米国 FDA、英国 Medicines Control Agency(MCA、2003 年 4 月から Medicines and Healthcare products Regulatory Agency:MHRA)、WHO Uppsala Monitoring Centre(UMC)で用いられているデータマイニングの方法を適用して得られた結果を冊子「Signals」としてまとめている。

**学会発表** 「日本の自発報告を用いたシグナル検出の方法の比較」

感度と特異度を指標にシグナル検出の 3 つの方法を比較した研究の成果について、第 19 回国際薬剤疫学会(19th International Conference on Pharmacoepidemiology、2003 年 8 月 21-24 日、フィラデルフィア)で発表したポスターの内容を和訳して紹介する。

## I-C 医師主導治験における副作用等報告研究・支援事業

本事業は、医師主導治験において厚生労働大臣に提出する副作用・感染症症例報告書(以下、副作用等報告書)の効率的作成手順を研究し、治験を実施する医師の求めに応じて副作用等報告書の作成を支援することを目的に、平成 15 年度に新たに開始した事業である。医師主導治験では副作用等報告書の提出は各医療機関の治験責任医師の責務であるが、報告すべき項目は電子的報告を前提に ICH で合意された項目に基づいており、この報告書を定められた期間(7日または15日)内に医師自らが作成するのは困難と思われる。そこで、副作用等報告書作成のため主に担当医から情報を得るための記入シートを新たにデザインし公表するとともに、実際の治験において副作用等報告書の作成を支援する予定である。

**事業計画** 「医師主導治験における副作用等報告研究・支援事業」

本事業を開始した背景と事業の構想についての概観を示す。

# ロサルタンと ACE 阻害薬及びジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬との比較： 日本版処方-イベントモニタリングのパイロットスタディ

Comparison of Losartan with ACE Inhibitors and Dihydropyridine Calcium Channel Antagonists:  
A Pilot Study of Prescription-Event Monitoring in Japan

三溝 和男<sup>1)</sup>, 河辺 絵里<sup>1)</sup>, 樋之津 史郎<sup>1)</sup>, 佐藤 嗣道<sup>1)</sup>,  
景山 茂<sup>2)</sup>, 浜田 知久馬<sup>3)</sup>, 大橋 靖雄<sup>4)</sup>, 久保田 潔<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学, <sup>2)</sup> 東京慈恵会医科大学薬物治療学, <sup>3)</sup> 東京理科大学工学部,

<sup>4)</sup> 東京大学大学院医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学

## 要約

序論： 日本版処方-イベントモニタリング (J-PEM) の2つのパイロットスタディは、1997年と1998年に開始された。この報告で、我々はロサルタンを ACE 阻害薬及びジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬と比較した2つ目の J-PEM のパイロットスタディで報告された有害事象に関するデータを示す。

研究デザイン： 同時期に特定されたコントロール群をもつコホート研究。

方法/患者集団： 病院または地域の薬局で処方せんを用いて、ロサルタン、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬が処方された患者から研究対象者を特定した。イベントおよびその他の事項に関する情報は質問票を医師と薬剤師に郵送して収集した。イベントは、ICH 国際医薬用語集 (Medical dictionary for regulatory activities terminology :MedDRA) を用いてコード化し、分析した。ロサルタンで治療された患者群とコントロール薬で治療された患者群で、粗イベント発生率を計算して比較した。粗発生率の差が有意であるイベントについては、追跡調査、ロサルタンに関する英国 PEM のデータとの比較など、複数の方法によってさらに検討した。

結果： 薬剤師には、4344 通の質問票が送られ、3591 通 (83%) が返送された。医師には、3517 通の質問票が送られ、1380 通 (39%) が返送された。医師から得られたデータにおいて、ロサルタン群における有害事象発生率が ACE 阻害薬 and/or Ca 拮抗薬の有害事象発生率より大きかったのは、次の7つのイベントである：「頭痛」、「動悸」、「貧血」、「不眠症」、「異常感 (feeling abnormal)」、「血圧上昇」、「喘息」。このうち、「血圧上昇」と「喘息」以外は、ロサルタンの副作用 (ADRs) として知られている有害事象であった。

薬剤師から得られたデータで、ロサルタン群のイベント発生率がコントロール薬のそれより有意に大きかったのは「ほてり」、「肝機能異常」、「浮腫」、「末梢腫脹」、「血圧低下」、「血圧上昇」、「鼻炎」、「接触性皮膚炎」、「皮膚乾燥」と「紅色汗疹 (あせも)」の10のイベントである。このうちロサルタンの副作用として知られているのは、「ほてり」、「肝機能異常」、「浮腫」、「末梢腫脹」、「血圧低下」の最初の5つのみである。医師から得られたデータと薬剤師から得られたデータを合わせて解析することにより、上記に加え、ロサルタンの既知の副作用である「血中クレアチンホスホキナーゼ上昇」のイベントの発生率が、ロサルタン群でコントロール薬群より有意に大きいことが見出された。医師または薬剤師からのデータにおいて粗発生率がロサルタンで有意に高かったが、ロサルタンの副作用としては記載されていない6つのイベントについては、追跡調査とロサルタンに関して実施された英国 PEM との比較の結果、副作用であるとは判断されなかった。ロサルタンによる咳の粗発生率は、Ca 拮抗薬の粗発生率と同程度であったが、ACE 阻害薬の粗発生率より有意に小さかった。

結論： ロサルタンに関するこの観察的コホート研究において、新たな安全性の問題は発見されなかった。いくつかの既知の副作用のイベント発生率は、ロサルタン群とコントロール薬群の間で有意に差があった。

Drug Safety 掲載の英文論文を NPO 日本医薬品安全性研究エッセイが和訳した。訳文の掲載については、Drug Safety 誌に確認した。

## 背景

処方-イベントモニタリング (PEM) は、観察的なコホート研究の方法を用いて実施する市販後調査 (PMS) である。英国では 1980 年代前半から、新たに認可された医薬品の一部に関する安全性研究が PEM の方法を用いて実施されている。日本における PEM (J-PEM) の 2 つのパイロットスタディは、英国の PEM と同様な観察研究の可能性を検討するために 1997 年と 1998 年に開始された。

J-PEM パイロットスタディでは、研究に参加することを希望した病院の薬局または地域の薬局において、薬、患者、処方した医師を処方せんを用いて特定した。この処方せんを用いた特定はテスト薬とコントロール薬の両方について実施した。

1997 年から 1999 年の間に行われた最初の J-PEM パイロットスタディでは、トログリタゾンを他の抗糖尿病薬と比較した [1-4]。本論文において我々は、1998 年に開始し、ロサルタンを ACE 阻害薬とジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬と比較した 2 番目のパイロットスタディの結果を報告する。

いくつかのイベントについて特に注目して解析した。例えば、ACE 阻害薬による空咳は軽微な副作用であるが、報告によっては 39% にも及ぶ患者がこの副作用を経験するとされており、この副作用のためにしばしば治療が継続できなくなるという点で重要である [5]。複数の臨床試験の結果をまとめた総説によれば、アンジオテンシン II (Ang II) 受容体拮抗薬による咳の発生率は、ACE 阻害薬による咳の発生率より低く、プラセボと同程度であった [5]。しかし、咳や気管支攣縮が Ang II 受容体拮抗薬使用中に認められたとする症例報告も散見される [6, 7]。英国で行われたロサルタンに関する PEM でも、「咳」はロサルタン中止の理由として頻繁に報告された。このことは、臨床試験で咳との関連性に否定的な結果が出ていても、Ang II 受容体拮抗薬と咳の関連性について懸念をもっていた医師が多かったことを示す [8]。

ロサルタンに関する英国 PEM では、ロサルタン使用中の咳が報告された症例の多くはロサルタンに先立って ACE 阻害薬で治療されており、ACE 阻害薬投与中に既に経験していた咳の「持ち越し効果」(carry over effect) が疑われている [9]。

## 研究デザイン

ロサルタンの J-PEM は同時期に特定されたコント

ロール群をもつコホート研究として、ロサルタンが 1998 年の 8 月下旬、日本で最初の Ang II 受容体拮抗薬として発売された直後に実施された。

## 方法と患者集団

1998 年 9 月から 1999 年 12 月の間の登録期間中に、病院内の薬局または地域の薬局において 1998 年 8 月以降にテスト薬 (ロサルタン) またはコントロール薬 (ACE 阻害薬とジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬) の 1 つを処方された患者を薬剤師が登録した。薬剤師によるコントロール患者の登録では、まず薬局の記録からその薬局で初めてコントロール薬が処方された患者をコントロールの候補として選びだした。薬剤師は、コントロールの候補に対して以前コントロール薬を使用したことがあるかどうかを尋ね、以前にコントロール薬が処方されていないことが確かであったときにだけ、その患者をコントロールとして登録した。

個々の患者に研究対象薬 (ロサルタンまたはコントロール薬のいずれか 1 つ) に関する最初の処方せんが発行された日から 6 ヶ月以上経過した時点で、薬剤師用 1 通と処方医用 1 通の 1 組の質問票を郵送した。質問票は本研究に登録された患者の約 3 分の 2 に対して発行した [1-4]。医師と薬剤師には、対象薬が患者に処方された後に発生したイベント、その他関連する情報について報告することを求めた。薬剤師には、テスト薬またはコントロール薬が処方される前の 3 ヶ月以内に処方された (テスト/コントロール薬を含む) 薬のいくつかの詳細を明らかにするように求めた。医師への質問票に与えられているイベントの以下の定義は英国 PEM で使用される定義と全く同じである [10]:

「イベントとは、新たな診断、専門医への紹介または入院の理由、原疾患における予期せぬ悪化や軽快、副作用が疑われた事柄、臨床検査値の異常のほか、カルテに記載することが重要と考えられる患者の訴え全てである。」

英国 PEM と同様、医師は質問票を受け取るまで、どの特定の患者が選ばれたかについて知らされていなかった。したがって医師が報告したイベントは既に患者のカルテに記載されていたものであった。医師によって報告されたほとんどのイベントは、英国 PEM と同様、比較的重要なイベントであったと考えられる。

薬剤師への質問票に与えられているイベント定義

は「原疾患における予期せぬ悪化や軽快」が「原疾患の悪化や軽快」に変更されている点を除き、医師用質問票と同じである。この点を変更したのは、「悪化または軽快」が予期されたか予期されなかったかを薬剤師に尋ねるのは実際的ではないと判断したためである。

医師または薬剤師には、イベントが研究対象薬を中止する理由となったか薬の副作用を疑った時には、その旨記載するように質問票の中で求めた。さらに患者が報告者の属する病院、診療所または地域の薬局を現在も訪れているか否かについても医師/薬剤師に記載を求めた。現在すでに訪れていない場合患者をみた最後の日付を記載するように求めた。

また、患者が現在もまだ薬を使用しているか否かの報告を求めたが、患者が既に病院、診療所または地域薬局を訪れていない場合には患者が最後に観察された日現在において、薬を使用中であったか否かを報告することを求めた。現在、または最終観察日において薬が中止されている場合には、患者が薬を最後に使用した日がいつであったかの報告を求めた。

研究全体を通じて、データの機密性保持のために、この研究のために特別に創られた患者の ID コードを使用した[1-4]。

薬剤師と医師によって報告されたイベントは、ICH 国際医薬用語集 (Medical dictionary for regulatory activities terminology) の日本語版 (MedDRA/J)V3.3J(2000年12月)の下層語(Lowest level terms :LLTs)を用いてコード化した。データを分析するときには、LLT コードを相当する基本語(Preferred term :PT)コードに変換した[11]。

## 統計解析

ロサルタン治療群と、ACE 阻害薬またはジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬で治療されたコントロール群間の基本情報の有意差は、カイ二乗検定や分散分析 (ANOVA) などでテストした。

観察期間における(すでに薬を中止したか否かに無関係に考えた)イベント発生率(発生の密度)の計算に用いる個々の患者の観察期間は、処方開始日から最終観察日までの期間と定義した。最終観察日は、患者がまだ病院、診療所または地域薬局を訪れている場合は質問票の返送日、すでに訪れていない場合は報告者によって指定された最終観察日と定義した。

薬の使用期間におけるイベント発生率の計算に用

いる個々の患者における曝露期間は、処方開始日から薬を(観察期間中に)最後に使用した日までの期間と定義した。患者が薬を使用した最終日は、患者が最終観察日においてもまだ薬を使用していた場合には最終観察日、それ以外の場合、医師または薬剤師によって報告された最終日と定義した。イベント発生率は観察期間と曝露期間の両者について計算したが、解析では主に後者(薬使用期間中におけるイベント発生率)を用いた。

医師によって報告されたイベントデータと薬剤師によって報告されたイベントデータを用いることができたので、以下の3つの異なる方法で使用期間中のイベントの粗発生率を計算した。テスト薬の粗発生率とコントロール薬の粗発生率の比較は指数分布を仮定する尤度比検定(likelihood ratio test)を用いて行った[11]。

第一に、医師によって報告されたイベント数を相当する人・年の期間で割って計算された粗発生率。第二に、薬剤師によって報告されたイベントについての粗発生率。最後に、医師 and/or 薬剤師によって報告されたイベントについてのイベント粗発生率。必要と判断した場合には、イベント粗発生率の比較に続いて、曝露因子以外の因子について調整した発生率をポアソン回帰分析(GENMOD プロシージャ SAS Release 6.12)によって求め比較した[12]。

治療グループ間で粗イベント発生率に有意差があったイベントなどの幾つかの重要なイベントについて、詳細な情報を求める追加質問票の郵送による追跡調査を行った。

さらに、英国 Drug Safety Research Unit(DSRU)の厚意により提供されたロサルタンの英国 PEM のデータ[6]を検討し、本 J-PEM における薬といくつかの有害事象の関係を検討した。

## 結果

日本の47都道府県の650の医療機関(37の大学病院、230の他の病院、および383の医院)の2026人の医師によって発行された処方せんを使用して合計7452人の患者が登録された。1999年6月から2000年10月の間に、合計4344人の患者(ロサルタン2779とコントロール薬1565)に関する質問票が、患者を登録した薬剤師に郵送された。

このうち合計3517人の患者(ロサルタンで治療された2233とコントロール薬の1284)に関する質問票が、処方した医師に対して薬剤師から転送された。

2001年2月までに、587の薬局の薬剤師が3591の質問票(4344の83%)を返送し、その内98の質問票が無効と判断されたが、そのほとんどで「1998年9月以前に薬が処方されていた」ことが無効の理由であった。残りの3493(ロサルタンが2205、コントロール薬が1228)から有用な情報が得られた。

医師に関しては、331の医療機関の699人の医師が1380の質問票(3517の39%)を返送した。その内、49が無効と判断され、1331から有用な情報が得られた(ロサルタンが835とコントロール薬が496)。

Table 1に患者集団の性別、年齢およびその他の基本的な情報を示した。コントロール患者の3分の2には、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬が処方され、残りの3分の1の患者には、ACE阻害薬が処方されていた。

性別と年齢に関する分布は、3つの薬のグループ間でおおよそ同じであったが、ロサルタン群の患者の平均年齢は、コントロール薬を服用する患者群に比較してわずかに高かった。ロサルタンの用量は、患者の半数以上では50mg/日であり、患者の4分の1では25mg/日であった。

ロサルタン群では、コントロール薬群に比べて高血圧の罹病期間がより長く、これまでのいずれかの降圧薬による薬物治療期間がより長く、ロサルタンまたはコントロール薬の処方開始時に使用していたその他の降圧薬の種類がより多く、虚血性心疾患や心不全などの合併症をより多く有していた。したがって、ロサルタン群の患者は、コントロール薬群の患者にくらべて、より進行した高血圧症を有していたと考えられる。

薬剤師から返送された質問票から、Table 1に示す通り、患者がロサルタンまたはコントロール薬を処方される前に使用していた降圧薬を特定しえた。ロサルタンを処方された患者の約20%は、以前にACE阻害薬で治療されていた。ロサルタンが処方された2人の患者は、日本で2番目のAII拮抗薬として1999年中頃に発売されたカンデサルタンで以前に治療されていた。

有効性に関する医師の個人的な判断は、3つの薬物グループ間で異なっていた。医師が有効と判断したのはロサルタンの治療患者で77.2%(645/835)、ACE阻害薬で78.7%(129/164)、Ca拮抗薬で87.0%(289/332)においてであった。(P<0.001カイ2乗検定)

調査対象薬(ロサルタンまたはコントロール薬)による副作用の疑い、および調査対象薬の中止の理

由として医師または薬剤師によって報告されたイベントをMedDRAのPTとしてTableに示した。この中には、めまい、頭痛、倦怠感、および浮腫など、ロサルタンの添付文書に副作用として記載されているもの(記載された副作用:labelled ADRs)が含まれていた。咳は、薬剤師によってモニターされた患者の0.3%(2205人中6人)、医師によってモニターされた患者の0.2%(835人中2人)で副作用または投与中止の理由として報告された。

Tableにロサルタンの粗イベント発生率をACE阻害薬単独、Ca拮抗薬単独、両者を合わせたコントロール薬全体における粗イベント発生率と比較し、いずれかで有意差があったイベントを示した。ロサルタンまたはコントロール薬使用期間中におけるイベントの数と対応する人-年が示されている。

薬剤師によって集められた情報は、医師によって集められたそれと異なっていた。薬剤師が報告したイベントは、主に「ほてり」や(部位を特定しない)「浮腫」などであるが、「肝機能異常」のような臨床検査結果に関する報告も散見された。

医師のデータでロサルタン群における粗発生率がACE阻害薬and/orCa拮抗薬群の粗発生率との間に有意差を認めたのは10イベントについてであり、以下の7つのイベントではロサルタン群の粗発生率はコントロール薬群の粗発生率より有意に高かった:「頭痛NOS(not otherwise specified)」、<sup>1)</sup>「動悸」、<sup>2)</sup>「貧血NOS」、<sup>3)</sup>「不眠NEC(not elsewhere classified)」、<sup>4)</sup>「異常感(直接コードされていたこのPTに属するLLTはほとんど通常『浮遊感』)」、<sup>5)</sup>「血圧上昇」、<sup>6)</sup>「喘息NOS」。これらのイベントは、最後の2つのイベント、即ち「血圧上昇」と「喘息NOS」を除いて添付文書に副作用として記載されていた。

薬剤師のデータでは、ロサルタンのイベント発生率は、21のイベントについてコントロール薬との間に有意差を認めた。以下の10のイベントについて、ロサルタンのイベント発生率は、コントロール薬のそれより有意に大きかった:「ほてりNOS」、<sup>1)</sup>「肝機能異常」、<sup>2)</sup>「浮腫NOS」、<sup>3)</sup>「末梢腫脹」、<sup>4)</sup>「血圧低下」、<sup>5)</sup>「血圧上昇」、<sup>6)</sup>「鼻炎」、<sup>7)</sup>「接触性皮膚炎」、<sup>8)</sup>「皮膚乾燥」、<sup>9)</sup>「紅色汗疹」。このうち、「ほてりNOS」、<sup>1)</sup>「肝機能異常」、<sup>2)</sup>「浮腫NOS」、<sup>3)</sup>「末梢腫脹」、<sup>4)</sup>「血圧低下」の5つは、添付文書に副作用としての記載があるが、皮膚に関する3つのイベントを含む「血圧上昇」、<sup>6)</sup>「鼻炎」、<sup>7)</sup>「接触性皮膚炎」、<sup>8)</sup>「皮膚乾燥」、<sup>9)</sup>「紅色汗疹」の5つは添付文書上、副作用として記載されていないイベントである。



**Table I.** Demographic data and base-line characteristics

	Pharmacist-reported data			Doctor-reported data		
	test drug	control drug		test drug	control drug	
	losartan	ACE-I	calcium channel antagonist	losartan	ACE-I	calcium channel antagonist
Number of Patients	2205	432	856	835	164	332
<b>Demographic data[n(%)]</b>						
Males	1008(46)	214(50)	399(47)	387(46) <sup>*a</sup>	90(55) <sup>†##a</sup>	139(42)
Females	1197(54)	218(50)	457(53)	448(54)	74(45)	193(58)
Age (Years)	64±12 <sup>**b</sup>	62±13 <sup>††c</sup>	62±12 <sup>††c</sup>	64±12 <sup>**b</sup>	61±14 <sup>††c</sup>	63±12
<b>Daily dose[n(%)]</b>						
25mg	568(26)			221(26)		
50mg	1347(61)			461(55)		
100mg	58(3)			34(4)		
Others, unknown	232(11)			119(14)		
<b>Indication<sup>d</sup> [n(%)]</b>						
Hypertension	1628(74) <sup>**e</sup>	325(75) <sup>††##e</sup>	667(78) <sup>†e</sup>	767(92) <sup>**e</sup>	144(88) <sup>##e</sup>	320(96) <sup>††e</sup>
Heart failure	6(0.3)	3(0.7)	0(0)	21(3)	2(1)	0(0)
Others	38(2)	18(4)	16(2)	30(4)	12(7)	8(2)
Unknown	533(24)	86(20)	173(20)	17(2)	6(4)	4(1)
<b>Duration of disease and drug therapy(years)</b>						
Duration of disease	3.9±7.0 <sup>**b</sup> (n=899)	2.4±6.0 <sup>††c</sup> (n=212)	1.6±4.2 <sup>††c</sup> (n=480)	6.2±8.0 <sup>**b</sup> (n=686)	4.5±6.5 <sup>†c</sup> (n=136)	3.8±6.4 <sup>††c</sup> (n=275)
Duration of drug therapy	2.9±5.7 <sup>**b</sup> (n=1004)	1.1±2.9 <sup>††c</sup> (n=241)	1.0±3.1 <sup>††c</sup> (n=547)	4.7±6.9 <sup>**b</sup> (n=689)	3.1±5.8 <sup>††c</sup> (n=142)	2.8±5.7 <sup>††c</sup> (n=285)
<b>Number of other antihypertensives when test or control drug is administered[n(%)]</b>						
0	868(39) <sup>**f</sup>	220(51) <sup>††##g</sup>	593(69) <sup>††g</sup>	309(37) <sup>**f</sup>	72(44) <sup>†##g</sup>	220(66) <sup>††g</sup>
1	825(37)	137(32)	174(20)	289(35)	57(35)	71(21)
2 or more	457(21)	55(13)	44(5)	177(21)	21(13)	17(5)
Unknown	55(2)	20(5)	45(5)	60(7)	14(9)	24(7)
<b>Concomitant disease[n(%)]<sup>h</sup></b>						
Ischaemic heart disease	165(7) <sup>**a</sup>	27(6) <sup>##a</sup>	30(4) <sup>††a</sup>	105(13)	18(11)	34(10)
Heart failure	61(3) <sup>**a</sup>	9(2)	8(1) <sup>††a</sup>	95(11) <sup>**a</sup>	15(9) <sup>##a</sup>	13(4) <sup>††a</sup>
Hyperlipidaemia	301(14)	65(15)	97(11)	261(31)	61(37)	101(30)
Diabetes mellitus	214(10) <sup>*a</sup>	49(11) <sup>##a</sup>	59(7) <sup>†a</sup>	150(18)	33(20)	53(16)
Cerebrovascular disease	113(5)	22(5)	33(4)	78(9) <sup>**a</sup>	16(10) <sup>##a</sup>	13(4) <sup>††a</sup>
<b>Previous antihypertensive drugs[n(%)]</b>						
Angiotensin II-receptor blocker	2(0.1)	1(0.2)	3(0.4)	1(0.1)	1(0.6)	2(0.6)
ACE-I	422(19)	32(7)	29(3)	155(19)	18(11)	12(4)
Calcium channel antagonist	137(6)	18(4)	74(9)	48(6)	4(2)	35(11)
Other drug(s)	128(6)	14(5)	23(3)	48(6)	8(5)	10(3)
No drug	1461(66)	347(80)	682(80)	523(63)	119(73)	249(75)
Unknown	55(2)	20(5)	45(5)	60(7)	14(9)	24(7)

a Chi-squared test.

b Analysis of variance.

c T-test.

d One major indication per patient is classified into four categories.

e Fisher exact test.

f Kruskal-Wallis test.

g Wilcoxon rank sum test.

h The difference was tested for each concomitant disease.

ACE-I = ACE inhibitor; \* p &lt; 0.05 when compared among three groups with losartan and two control drugs; \*\* p &lt; 0.01 when compared among three groups with losartan and two control drugs; † p &lt; 0.05 when compared with losartan;

†† p &lt; 0.01 when compared with losartan; # p &lt; 0.05 when compared between ACE-I and calcium channel antagonist;

## p &lt; 0.01 when compared between ACE-I and calcium channel antagonist.

医師のデータと薬剤師のデータの 2 つのセットを結合し「医師 and/or 薬剤師から報告されたイベント」のデータを作って検討したところ、上記に加え、ロサルタンの添付文書に記載されている副作用である「血中クレアチンホスホキナーゼ上昇」のイベントの発生率が、コントロール薬の発生率より有意に大きかった。

Table で医師または薬剤師から報告され、いずれかの比較で粗発生率に有意差を認めた 6 つの PT、「喘息 NOS」、「血圧上昇」、「鼻炎」、「接触性皮膚炎」、「皮膚乾燥」および「紅色汗疹」は、添付文書に記載されていなかった。それらの 6 つの PT が記録された患者について質問票原票を再検討し、また追跡調査で検討した結果、WHO の“Index case”の定義を満たす確実または可能性のあるケース [14] は見出されなかった。例えば、医師によって

「喘息 NOS」を報告されたロサルタンによる 5 例のうち 2 例は心不全であり、残りの 3 例のうちの 2 例は、ロサルタン治療の前から喘息の既往歴があり、喘息の最後のケースはロサルタン治療継続中に改善した。

さらに、それら添付文書に記載はないが発生率に有意差を認めた有害事象をロサルタンに関する英国 PEM 研究のデータ [8] と比べて検討した。MedDRA と DSRU において使用されるイベント辞書 [15, 16] との違いを考慮に入れると、2 つのイベント「接触性皮膚炎」と「皮膚乾燥」が J-PEM と英国 PEM の両研究間で同等と判断された。ロサルタンに関する英国 PEM において、それら 2 つのイベントの発生密度 (Incidence Densities, IDs) は、1000 人・月当たり 0.3 またはそれ以下であり、これらのイベントがシグナル (すなわち、これまで知

**Table II.** Events reported as suspected reactions, reported as a reason for stopping the drug. The number shown is the number of reports where the event was reported as a suspected reaction; the number in parentheses is the number of events where the event was reported as the reason for stopping the drug.

System organ class	Preferred term	Pharmacist-reported data			Doctor-reported data		
		losartan (n=2205)	ACE-I (n=432)	calcium channel antagonist (n=856)	losartan (n=835)	ACE-I (n=164)	calcium channel antagonist (n=332)
Nervous	Dizziness(excluding vertigo)	6 (13)	0 (0)	1 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (0)
	Dizziness postural	0 (1)	0 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	Headache NOS	2 (4)	0 (2)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	2 (2)
	Insomnia NOS	0 (1)	1 (2)	0 (1)	0 (1)	0 (0)	0 (0)
Cardiac	Palpitation	0 (0)	0 (0)	2 (1)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
	Tachycardia NOS	0 (1)	0 (0)	0 (1)	2 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascular	Flushing	0 (0)	0 (0)	0 (2)	0 (1)	0 (0)	0 (0)
	Hot flushes NOS	0 (1)	0 (0)	3 (2)	1 (0)	0 (0)	1 (1)
Respiratory	Cough	6 (4)	22 (32)	0 (1)	0 (2)	6 (18)	0 (0)
Gastrointestinal	Abdominal pain upper	0 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Nausea	0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Sore throat NOS	1 (2)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)
Skin	Dermatitis NOS	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Eczema NOS	0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Face oedema	1 (1)	0 (0)	0 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Renal	Renal impairment NOS	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (2)	0 (0)	0 (0)
General	Oedema NOS	0 (5)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Malaise	1 (1)	0 (0)	0 (2)	0 (2)	0 (0)	0 (0)
	Thirst	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (2)	0 (0)	0 (0)
Investigation	Blood pressure decreased	0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Blood pressure increased	0 (3)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (0)	0 (2)

ACE-I = ACE inhibitor; NOS = not otherwise specified.

**Table III.** Preferred terms with a statistically significant difference in crude event rate between losartan and control drugs<sup>a</sup>

System organ class	Preferred term	Pharmacist-reported data				Doctor-reported data				Classification	
		losartan	control drugs	RR	p-value	losartan	control drugs	RR	p-value	losartan >control <sup>b</sup>	>losartan <sup>c</sup>
<b>Losartan vs ACE-I</b>											
	No. of patients	2186	428			816	163				
	Patient-years	1729	280			652	120				
Nervous	Headache NOS	113	25	0.7	0.17	30	1	5.5*	0.03	D	
Cardiac	Palpitations	30	8	0.6	0.23	13	0	*	0.04	D	
Vascular	Hot flushes NOS	15	0	*	0.03	2	0		0.41	P	
Respiratory	Cough	111	87	0.2**	<0.001	18	28	0.1**	<0.001		DP
Gastrointestinal	Sore throat NOS	47	18	0.4**	0.004	9	3	0.6	0.40		P
	Vomiting NOS	13	6	0.4*	0.05	1	0		0.56		P
Hepatic	Hepatic function abnormal NOS	13	0	*	0.05	13	2	1.2	0.81	P	
Skin	Dermatitis contact	20	0	**	0.01	0	1	0	0.053	P	
	Dry skin	13	0	*	0.05	0	1	0	0.053	P	
General	Oedema NOS	33	0	**	0.002	0	0			P	
Investigation	Blood pressure decreased	13	0	*	0.05	1	1	0.2	0.26	P	
	Blood pressure increased	60	3	3.2*	0.02	14	0		0.03*	DP	
	Protein urine	7	6	0.2**	0.005	0	1	0	0.053		P
<b>Losartan vs calcium channel antagonists</b>											
	No. of patients	2186	848			816	326				
	Patient-years	1729	629			652	251				
Blood	Anaemia NOS	8	2	1.5	0.62	6	0	*	0.05	D	
Metabolic	Hyperlipidaemia NOS	30	20	0.5*	0.04	7	3	0.9	0.87		P
Nervous	Insomnia NEC	53	25	0.8	0.29	8	0	*	0.02	D	
	Headache NOS	113	66	0.6**	0.003	30	9	1.2	0.50		P
Ear	Tinnitus	6	7	0.3*	0.04	1	1	0.4	0.50		P
Vascular	Hot flushes NOS	15	14	0.4*	0.01	2	5	0.2*	0.02		DP
Respiratory	Rhinitis NOS	7	0	*	0.04	1	0	*	0.42	P	
	Rhinitis seasonal	18	14	0.5*	0.04	0	1	0	0.11		P
Gastrointestinal	Haemorrhoids	6	7	0.3*	0.04	1	1	0.4	0.51		P
General	Oedema NOS	33	4	3.0*	0.02	0	0			P	
<b>Losartan vs all control drugs (ACE-I+calcium channel antagonists)</b>											
	No. of patients	2186	1276			816	489				
	Patient-years	1729	909			652	370				
Metabolic	Hyperlipidaemia NOS	30	28	0.6*	0.03	7	4	1.0	0.99		P
Nervous	Headache NOS	113	91	0.7**	0.003	30	10	1.7	0.13		P
	Insomnia NEC	53	38	0.7	0.15	8	0	*	0.008	D	
Eye	Cataract NEC	2	5	0.2*	0.05	1	0	*	0.34		P
Cardiac	Palpitations	30	22	0.7	0.24	13	2	3.7*	0.05	D	
Respiratory	Asthma NOS	10	4	1.3	0.64	5	0	*	0.03	D	
	Cough	111	120	0.5**	<0.001	18	32	0.3**	<0.001		DP
	Rhinitis NOS	7	0	*	0.02	1	0		0.34	P	
Gastrointestinal	Diarrhoea NOS	48	25	1.0	0.97	5	9	0.3*	0.03		D
Skin	Heat rash	5	0	*	0.04	0	0			P	
General	Feeling abnormal	7	1	3.7	0.16	5	0	*	0.03	D	
	Oedema NOS	33	4	4.3**	<0.001	0	0			P	
	Peripheral swelling	6	0	*	0.02	1	0		0.34	P	
Investigation	Blood creatine phosphokinase increased	2	0		0.19	4	0		0.06	D+P	

a Events with at least five reports on one of two drugs (drug groups) compared are shown.

b Events rate in losartan is significantly greater than that in control drug(s).

c Event rate in control drug(s) is significantly greater than that in losartan.

**ACE-I** = ACE inhibitors; **D** = significant difference of the crude rates in doctors' data; **DP** = significant difference in both doctors' and pharmacists' data; **D+P** = significant difference found when doctors' data and pharmacists' data are combined; **NEC** = not elsewhere classified; **NOS** = not otherwise specified; **P** = significant difference in pharmacists' data; **RR** = relative risk; \*P<0.05(likelihood ratio test); \*\*P<0.01(likelihood ratio test).

られていないか不完全にしか証拠づけられていない、有害事象と薬物の間に因果関係が存在するかも知れないとする情報[14])であることを示唆する結果はえられなかった。

### 特に検討すべきいくつかのイベント

#### 肝機能異常

「肝機能異常 NOS」が薬剤師によって報告されている 14 人の患者を追跡調査し、7 人の患者について臨床検査値の詳細が報告された。正常値の上限 (ULN) の 3 倍を超えた血清 ALT レベルが見られたのは、これら 7 人の患者のうち 1 人だけであった。この例ではロサルタン治療は継続され、ALT レベルはロサルタン治療の継続中に減少した。

#### 皮膚のイベント

薬剤師のデータで、ロサルタンの 3 つの皮膚イベント(「接触性皮膚炎」、「皮膚乾燥」、および「紅色汗疹」)の発生率は、コントロール薬の発生率より有意に高かった(Table )。興味深いのは、それらのイベントは、もっぱら薬剤師から報告され、医師からは 1 件も報告されなかった点である。「接触性皮膚炎」に関する 20 件の報告は、異なる 20 の薬局から、「皮膚乾燥」に関する 13 件の報告は、異なる 13 の薬局から、「紅色汗疹」に関する 5 件の報告は、異なる 5 つの薬局から報告された。

#### 咳

ロサルタンに関する英国 PEM と同様、「咳」は本 J-PEM でもロサルタンで治療された患者について頻繁に報告された。医師のデータでは、ロサルタンの「咳」の発生率は、27.6/1000 人・年であり、Ca 拮抗薬のそれ (15.9/1000 人・年) と同等であった。しかし、ACE 阻害薬の咳の発生率 (233/1000 人・年) より有意に小さかった。薬剤師のデータでは、ロサルタンの「咳」の発生率は、52.5/1000 人・年であり、Ca 拮抗薬のそれ (64.2/1000 人・年) と同等であった。しかし、ACE 阻害薬のそれ (311/1000 人・年) より有意に小さかった [Table の咳の数と人・年参照]。

咳の発生率を、年齢、性、心不全、呼吸器感染症、および喘息 / 慢性気管支炎で調整する検討も行ったが、結果は、実質的には同じであった。

Table に示したように、ロサルタンを処方された 2186 人の患者のうち 111 人について薬剤師によって咳が報告された。また、ロサルタンを処方された 816 人の患者のうち 18 人について咳が医師によって

報告された。医師と薬剤師の両者から回答された 756 人の患者で医師と薬剤師の両者から報告されたものを差し引くと、ロサルタンが処方された 2246 人の患者のうち合計 125 人について、薬剤師か医師のどちらかによって咳が報告された。

ロサルタンが処方されている 2246 人の患者のうち 96 人を除いた全てにおいて、患者が以前に何らかの降圧薬によって治療されたかどうかに関する情報を得ることができた。以前の薬物に関する情報が無い 96 人の患者を除いて、ロサルタンを処方された患者で、咳があった 125 人の患者のうち 31 人 (25%)、また咳の無かった患者 2025 人中 392 人 (19%) が以前に ACE 阻害薬で治療されていた。(p>0.05 フィッシャーの直接確率法)

合計 6 人の患者が咳によりロサルタンの投与が中止になったと報告されていたが (Table II)、そのうち 5 人は以前に ACE 阻害薬によって治療されていた。

#### 考察

Table に示すように、ロサルタンのいくつかの既知の副作用のイベント発生率は、2 つのコントロール薬群 (ACE 阻害薬及びジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬) のひとつと比べるか、2 つをあわせたデータと比べて、ロサルタン群で有意に高かった。

有意差を認めた既知の副作用は、医師のデータでは「頭痛 NOS」、「動悸」、「貧血 NOS」、「不眠 NEC」と「異常感」、薬剤師のデータでは「ほてり NOS」、「肝機能異常」、「浮腫 NOS」、「末梢腫脹」と「血圧低下」であった。さらに医師と薬剤師のデータを結合すると、既知の副作用である「血中クレアチンホスホキナーゼ上昇」の発生率に有意差を認めた。

Table に示すように、ロサルタンの既知の副作用のいくつかについては、ロサルタン群を ACE 阻害薬群またはジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬群のいずれか一方と比較した場合にのみ有意差を認めた。したがって、J-PEM でルーチンに少なくとも 2 種類の薬物クラス (例: ACE 阻害薬とジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬) をコントロール薬群として設定するのは有用であるかもしれない。

同時コントロールの考えは、J-PEM に特有ではない。英国で PEM をデザインする時、Inman は以下のように記している [17]。

「テスト薬と、コントロール薬とは対比されるべきである。テスト薬は、製品としての承認を最近受けたものである。コントロール薬は、通常、同じ適応で既に市販されている化学的または薬理的にテス

ト薬と同系統の薬である。コントロール薬を処方された患者の一部は、何年も前から処方を受けていた患者であり、その他は、最近治療を開始した『新規』の患者と考えられる。モニタリングにおける最初の課題は、新薬と比較できるように、新薬と同時期にコントロール薬を開始した患者を選びだすために、コントロール薬についての処方せんを整理することである。」

「同時期の治療」(同時コントロール)を特定するという構想は、英国の PEM では多くの理由で実現しなかったが[13]、J-PEM でコントロール群のコホートを選んだ理由は、英国 PEM のオリジナルデザインにおけるそれと完全に同じである。

本研究の結果は、テスト薬の既知の副作用のいくつかは、コントロール薬と比べイベント発生率が有意に高いイベントとして明らかになることを示した。未知の副作用はこの研究では検出されなかったが、同時コントロールを用いたコホートのデザインの使用は、シグナル生成のツールとして機能するかもしれない。

副作用でないイベントのテスト薬における発生率がコントロール薬より有意に高い例(疑陽性例)もいくつか観察された。しかしながら、真のシグナルをみかけのシグナルから区別することは、追跡調査や J-PEM のデータと英国 PEM のデータとの比較のような様々な手段を用いれば比較的簡単である。

本研究ではロサルタンの咳の発生率がジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬のそれと同様であることが示された。ロサルタンの英国 PEM において、咳は、14522 人のうち 1418 人も患者について報告されたが、この観察結果の主な理由は、以下の 2 つの理由から「持ち越し効果」であると考えられた。

第一に、投与開始後 1-7 日の間に報告された咳の報告を除くと、咳の発生率はロサルタンと比べて ACE 阻害薬が有意に高かった。第二に、咳を理由にロサルタンを中止した 101 人の患者の 91%が、以前に ACE 阻害薬で治療されていた[9]。

本 J-PEM 研究においても英国 PEM と同様に、咳を理由にロサルタンを中止した 6 人の患者のうち 5 人(83%)は以前に ACE 阻害薬で治療されていた。にも係らず、咳が「持ち越し効果」による報告であるということを示す有力な証拠は本研究では見出せなかった。すなわち、ロサルタンが処方された患者のうち以前に ACE 阻害薬で治療されていた患者は、咳(+)の 125 人の患者のうち 31 人(25%)、咳(-)の 2025 人のうち 392 人(19%)で、その割合に有意差を認め

なかった。これは、咳のためにロサルタンを中止した一部の患者を除いて、ロサルタン群のうち咳が報告された患者のほとんどについては、咳が「持ち越し効果」によるのではないことを示唆している。

J-PEM には、将来解決されるべきいくつかの問題がある。例えば、医師のデータを補完するために薬剤師のデータをどのように使うべきかはいまだ明確ではない。Table に示すように、5 つの既知の副作用については、ロサルタンとコントロール薬における発生率の有意差が、薬剤師からのデータのみで見出された。さらに、既知の副作用の「血中クレアチンホスホキナーゼ上昇」の有意差は、薬剤師と医師のデータを結合したときのみ認められた。したがって、医師のデータに薬剤師のデータを加えて使用することは有用であると考えられる。しかし、疑陽性のシグナルが医師のデータより薬剤師のデータの方により多く含まれていたことは、重要視すべきかもしれない。特に皮膚に関する 3 つのイベントでは、医師からと薬剤師からの報告の差は際立っていた。同様に、「浮腫 NOS」と「末梢腫脹」が薬剤師から主に報告された理由も明らかではない。

主に薬剤師からのみ報告されたイベントの大部分は、異なった薬局から報告された。したがって、特定の少数の薬剤師がこれらのイベントを好んで報告したわけではない。J-PEM パイロットスタディにおいて、薬剤師は、個々の患者の質問票を受け取る以前から、患者を登録した時点ですでにどの患者がモニター対象となりうるかを知っていた。J-PEM に参加した薬剤師には、日常の薬局業務の中で情報を収集するよう依頼したが、一部の薬剤師は、モニター対象となる可能性の高い患者について些細なものを含むあらゆるイベントに関する情報を得ようとつとめたようである。このことは、いくつかのマイナーなイベントが、薬剤師のみから報告された理由を説明するかも知れない。しかしながら、これらのイベントがなぜロサルタンを処方された患者のみに報告されているかは説明できない。したがって、将来、J-PEM 研究において、薬剤師からのみ報告され有意差を認めたイベントのいくつかがロサルタンの効果と関連づけられる可能性を排除することはできない。

J-PEM には解決すべきいくつかの問題が残っているが、日本で新たに発売された医薬品の安全性情報の向上に J-PEM は貢献しうる。2 つのパイロットスタディを基礎に、我々は、恒常的な J-PEM のシステム作りを開始した。それらの研究の結果は、将来いずれかの形で報告されよう。

## 謝辞

本研究は、厚生労働省 (MHLW) からの厚生科学研究費 (日本版処方-イベントモニタリングのパイロットスタディ: 1998.4-2001.3) により行われ、特定企業との間の関係は有しない。日本薬剤師会 (JPA)、日本病院薬剤師会 (JSHP)、日本医師会総合政策研究機構 (JMARI) が、この研究に参加している。我々は、ロサルタンの PEM 研究で得られたデータを調べる機会を提供した英国の The Drug Safety Research Unit (DSRU) の厚意に感謝する。

## 文献

1. Kubota K. A design for prescription-event monitoring in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8: 447-56
2. Kubota K, Kawabe E, Hinotsu S, et al. Pilot study of prescription-event monitoring in Japan comparing troglitazone with alternative oral hypoglycaemics. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56: 831-8
3. Tanaka K, Morita Y, Kawabe E, et al. Drug use investigation (DUI) and prescription-event monitoring in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 653-8.
4. Kubota K. Prescription-Event Monitoring in Japan (J-PEM). *Drug Saf* 2002; 25: 441-4
5. Pylypchuc GB. ACE-inhibitor-versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1060-6
6. Conigliaro RL, Gleason PP. Losartan-induced cough after lisinopril therapy. *Amer J Health-Sys Pharm* 1999; 56: 914-5
7. Dicpinigaitis PV, Thomas SA, Sherman MB, et al. Losartan-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1128-30
8. Mann RD, Mackay F, Pearce G, et al. Losartan: a study of pharmacovigilance data on 14522 patients. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 551-7
9. Makay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 111-4
10. Mann RD. Prescription-event Monitoring. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. New York (NY): John Wiley & Sons, 2000: 231-46

11. Yokotsuka M, Aoyama M, Kubota K. The use of medical dictionary for regulatory activities terminology (MedDRA) in prescription-event monitoring in Japan (J-PEM). *Int J Med Inf* 2000; 57: 139-53
12. Kalbfleish JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data*. New York: Wiley, 1980
13. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9
14. Kubota K, Inman WHW. Terminology in prescription-event monitoring. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994; 46: 497-500
16. Inman WHW. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. II: Prescription-event monitoring at the University of Southampton. *BMJ* 1981; 282: 1216-7
17. Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV. Prescription-Event Monitoring. In: Inman WHW editor. *Monitoring for Drug Safety*. 2nd ed. Lancaster, MTP Press, 1985: 213-35

---

別刷請求: 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1  
 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 久保田潔  
 E-mail: kubotape-tky@umin.ac.jp

## J-PEM2000 の現状

## [a] J-PEM2000 の経過と各 PEM スタディの現状

## &lt;J-PEM2000 の経過&gt;

## 2000 年

- 6 月 ・「実務者連絡会議」第 1 回会議によりパイロットスタディに引き続き J-PEM2000 を実施する旨決定
- ・ J-PEM2000 モニター薬局募集
- ・「新薬取り扱い状況 No.1 アンケート」実施
- 10 月 ・「実務者連絡会議」第 2 回会議で「新薬取り扱い状況 No.1 アンケート」の結果を参考にモニター対象となるテスト薬を決定
- ・ H12-高脂血症治療薬 PEM、H12-糖尿病治療薬 PEM への参加募集
- 12 月 ・第 1 回倫理審査委員会で研究対象として患者を登録する際、個々の患者に拒否の権利を保証する事を検討
- ・「J-PEM2000 患者コード番号登録時の患者さんからのインフォームド・コンセント実施に関するアンケート」実施

## 2001 年

- 1 月 ・「実務者連絡会議」第 3 回会議で倫理審査委員会での検討に基づきインフォームド・コンセントについて個々の患者に拒否の機会を保証する方向で合意
- ・第 2 回倫理審査委員会で以下の事を決定
  - 対象候補患者に患者説明用リーフレットを渡すことにより拒否の権利を保証
  - モニター薬局は J-PEM 実施を示すポスターを掲示する
- 3 月 ・ H12-高脂血症治療薬 PEM、H12-糖尿病治療薬 PEM の患者登録開始
- 10 月 ・「J-PEM のインフォームド・コンセント登録担当者のための手引き」作成・配布
- 12 月 ・情報紙「J-PEM 通信」の発行開始

## 2002 年

- 1 月 ・「第 1 回 J-PEM2000 参加薬剤師のための講習会」を開催
- 4 月 ・「J-PEM の今後の方向性と改善策についてのアンケート」実施
- ・メーリングリスト「J-PEM ネット」の送信開始
- 11 月 ・「J-PEM2000 モニター薬局登録と参加のご案内」作成・配布
- PEM の概要を説明し J-PEM2000 への参加を呼びかけるリーフレット

## 2003 年

- 4 月 ・「J-PEM2000 資料集」作成・配布
- J-PEM 全体の流れをフローチャートで示し、手順が分からなくなった時に役立つ資料集

## &lt;各 PEM スタディの現状&gt;

## H12-高脂血症治療薬 PEM

## H12-糖尿病治療薬 PEM

参加薬局数		参加薬局数	
保険薬局	464 軒	保険薬局	399 軒
院内薬局	66 軒	院内薬局	62 軒
合計	530 軒	合計	461 軒
患者 ID 登録数	997 例	患者 ID 登録数	585 例
質問票回答率		質問票回答率	
保険薬局	70.9%	保険薬局	73.9%
	(返送数 398 / 送付数 561)		(返送数 266 / 送付数 360)
院内薬局	78.6%	院内薬局	76.4%
	(返送数 44 / 送付数 56)		(返送数 42 / 送付数 55)
医師	27.8%	医師	30.3%
	(返送数 140 / 薬局からの転送又は配布の最大数 503)		(返送数 111 / 薬局からの転送又は配布の最大数 366)

(2003 年 12 月末現在)

## [b] J-PEM2000 に関する活動の記録

### 実務者連絡会議

- 第 1 回 : 2000 年 6 月 7 日  
出席者 : 日医総研:岡田武夫;日薬:漆畑稔、木村隆次、井上章治、堀美智子、河野行満;  
日病薬:加野弘道;主催者/研究者:久保田、森田、重見、河辺  
決定事項:パイロットスタディの成果を受けて、日医総研・日薬・日病薬の協力のもと日本版 PEM (J-PEM) を継続し、J-PEM2000 を実施することを決定。
- 第 2 回 : 2000 年 10 月 5 日  
出席者 : 日医総研:岡田武夫;日薬:漆畑稔、井上章治、堀美智子、安部好弘、河野行満;  
日病薬:藤上雅子、金子達也;主催者/研究者:久保田、森田、重見、河辺  
決定事項: J-PEM2000 新薬取り扱いアンケート結果よりテスト薬を決定。倫理審査委員会の設置を決定。
- 第 3 回 : 2001 年 1 月 18 日  
出席者 : 日医総研:岡田武夫;日薬:漆畑稔、堀美智子、七海朗、安部好弘、河野行満;  
日病薬:藤上雅子、金子達也;J-PEM2000 倫理審査委員会:吉村功;  
主催者/研究者:大橋、小出、久保田、森田、重見、河辺  
決定事項: インフォームド・コンセントについて第 1 回倫理審査委員会からの意見を受け、個々の患者に拒否の機会を保障する方向で合意。コントロール薬の決定。質問票の承認。
- 第 4 回 : 2001 年 9 月 28 日  
出席者 : 日医総研:五味晴美;日薬:井上章治、木村隆次、七海朗、安部好弘、河野行満;  
日病薬:藤上雅子、金子達也;主催者/研究者:大橋、久保田、佐藤、重見、河辺  
決定事項: インフォームド・コンセント取得上の問題解決の為「登録担当者手引き」の作成・配布。  
J-PEM2000 への参加・患者登録を日薬・日病薬・日医総研の協力のもとさらに進めていくことを確認。
- 第 5 回 : 2002 年 3 月 13 日  
出席者 : 日医総研:五味晴美;日薬:漆畑稔、井上章治、七海朗、林誠一郎、河野行満;  
日病薬:藤上雅子、金子達也;主催者/研究者:大橋、小出、久保田、佐藤、河辺  
決定事項: 患者登録の低迷と対策について検討し、各薬局で患者登録の障害となっている問題点を明確にとらえる為のアンケート実施を決定。
- 第 6 回 : 2002 年 6 月 10 日  
出席者 : 日医総研:五味晴美;日薬:七海朗、原明宏、笠原伸元、栗野信子、三浦洋嗣、椋木隆行、山口佳久、林誠一郎、河野行満;日病薬:藤上雅子、金子達也;  
主催者/研究者:大橋、小出、久保田、佐藤、河辺  
決定事項: 「J-PEM の今後の方向性と改善策についてのアンケート」の集計結果の報告。患者登録数の低迷打破のための今後の対策として、手順の見直し、分かりやすいマニュアルの作成、日薬の PEM・DEM 委員会の活動強化を確認。インフォームド・コンセントは現状のまま実施。

### J-PEM2000 倫理審査委員会

#### 倫理審査委員会メンバー:

佐藤 恵子(国立がんセンター中央病院臨床試験コーディネーター、現・和歌山県立医科大学医療福祉学講師)、玉腰 暁子(名古屋大学大学院医学系研究科医学推計・判断学助教授)、中川 久嗣(東海大学助教授、財団法人いしずえ理事長)、別府 宏圀(都立北療育医療センター院長、現・新横浜ソーワクリニック院長)、吉村 功(東京理科大学工学部教授) 倫理審査委員長

第 1 回会議: 2000 年 12 月 8 日

研究対象として患者を登録する際、個々の患者に拒否の権利を保障する事を検討

第 2 回会議: 2001 年 1 月 24 日

対象候補患者に患者説明用リーフレットを渡すことにより拒否の権利を保障する  
モニター薬局は J-PEM 実施を示すポスターを掲示する



**第 1 回 J-PEM2000 参加薬剤師のための講習会**

日 時：2002 年 1 月 27 日（学士会館：87 名参加）

主 催：東京大学医学部薬剤疫学講座、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会

後 援：日本医師会総合政策研究機構

講 演：「J-PEM のインフォームド・コンセントについて」

景山茂 先生（東京慈恵会医科大学 薬物治療学）

「患者登録の実際」

杉田八重子先生（台場薬局）、小松富美男先生（小北会営小諸薬局）、戸張裕子先生（美浦診療所）

報 告：「J-PEM パイロットスタディの報告と J-PEM2000 / イベント報告の仕方」

久保田潔、佐藤嗣道、河辺絵里（東京大学医学部薬剤疫学）

**J-PEM 通信**

J-PEM2000 参加薬局・医療機関の担当者など J-PEM2000 を支える方々を対象に不定期に発行する情報紙

No.	発行日	タイトル
No. 1	2001 年 12 月 26 日	ロサルタン J-PEM に対する外国からの反応
No. 2	2002 年 1 月 27 日	カナダと WHO が注目する J-PEM の行末
No. 3	2002 年 2 月 26 日	J-PEM2000 参加薬剤師のための講習会 開催
No. 4	2002 年 4 月 8 日	J-PEM2000 で成果を出すために
No. 5	2002 年 10 月 10 日	「J-PEM の今後の方向性と改善策についてのアンケート」結果

**J-PEM ネット**

J-PEM2000 モニター薬局および J-PEM を直接・間接に支えて下さる方々のためのメーリングリスト

No.	配信日	タイトル
No. 1	2002 年 4 月 26 日	J-PEM ネット開設のご挨拶
No. 2	2002 年 4 月 30 日	J-PEM ホームページのご紹介
No. 3	2002 年 5 月 10 日	日本版 PEM の特徴 1 - 自発報告制度との比較 -
No. 4	2002 年 5 月 10 日	アンケート返送のお礼とお願い
No. 5	2002 年 5 月 17 日	日本版 PEM の特徴 2 - 薬剤疫学における日本版 PEM の位置づけ -
No. 6	2002 年 6 月 11 日	過去ログのホームページ掲載のお知らせ
No. 7	2002 年 6 月 14 日	日本版 PEM の特徴 3 - コホート研究の鍵は？ -
No. 8	2002 年 7 月 20 日	患者 ID 登録を引き続きお願いします
No. 9	2002 年 7 月 20 日	質問票の発送・回答状況
No.10	2002 年 10 月 11 日	J-PEM 通信 No.5 発行のお知らせ
No.11	2002 年 11 月 1 日	J-PEM ホームページをリニューアルしました
No.12	2003 年 1 月 17 日	J-PEM のインフォームド・コンセント(IC): IC 簡略化の可能性(1)
No.13	2003 年 1 月 24 日	J-PEM のインフォームド・コンセント(IC): IC 簡略化の可能性(2)
No.14	2003 年 1 月 31 日	J-PEM のインフォームド・コンセント(IC): IC 簡略化の可能性(3)
No.15	2003 年 2 月 7 日	J-PEM のインフォームド・コンセント(IC): IC 簡略化の可能性(4)
No.16	2003 年 2 月 14 日	J-PEM のインフォームド・コンセント(IC): IC 簡略化の可能性(5)
No.17	2003 年 2 月 24 日	「疫学研究に関する倫理指針」と J-PEM: 研究成果の公表
No.18	2003 年 4 月 18 日	資料集を作成しました: ご希望の薬局はご連絡下さい
No.19	2003 年 6 月 20 日	質問票記入の簡略化のために: 研究デザイン変更の提案(その 1)
No.20	2003 年 6 月 30 日	質問票記入の簡略化のために: 研究デザイン変更の提案(その 2)
No.21	2003 年 7 月 7 日	質問票記入の簡略化のために: 研究デザイン変更の提案(その 3)
No.22	2003 年 7 月 25 日	PEM 方式を利用した企業からの委託研究実施の提案(その 1)
No.23	2003 年 8 月 1 日	PEM 方式を利用した企業からの委託研究実施の提案(その 2)

## PEM 方式の使用成績調査(特別調査)の提案

平成 16 年 2 月 NPO 日本医薬品安全性研究ユニット

### 市販後調査の主体

英国サザンプトンの「Charity」(非政府組織) Drug Safety Research Unit(DSRU)が 20 年以上にわたって実施してきた処方-イベントモニタリング(Prescription-Event Monitoring, PEM)は、企業から独立した市販後医薬品のコホート研究である(表 1)。ニュージーランドの Centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM)も企業から独立した PEM タイプのモニタリングである Intensive Medicines Monitoring Programme (IMMP)を 20 年以上にわたって実施してきた。日本では日本版 PEM (J-PEM)のパイロットスタディが 1997 年から厚生科学研究として糖尿病治療薬トログリタゾンと降圧薬ロサルタンを対象として実施されたが、その研究費の大半は厚生科学研究費でまかなわれ、J-PEM も企業から独立した調査として開始された<sup>1,2)</sup>。パイロットスタディ終了後、J-PEM に対する厚生科学研究費は打ち切られたが、パイロットスタディを支えた 3 団体(日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、日本医師会総合政策研究機構)の合意に基づき、引き続き J-PEM の実施が試みられた。しかし、患者登録数の低迷や資金が当初の予定通りには調達し得ないなど、困難な状況に見舞われているのが実情である。

PEM や IMMP のような企業から独立した市販後調査はむしろ異色であり、多くの市販後調査は企業によって、MR が自ら調査に関与するなど直接的に、また

は委託研究として間接的に実施されてきた。特にわが国は新たに承認された医薬品に関する再審査制度をもち、再審査資料には内外の医療従事者などからの安全性に関する自発報告や文献調査のまとめだけでなく、使用成績調査や特別調査の成績を含めることが義務付けられてきた。使用成績調査は、新薬の使用者 3000 例以上を対象とする対照群をもたないコホートタイプの調査であり、これまでに行われた使用成績調査は、平成 12 年度までに報告されたものに限っても 800 以上を数え、調査の対象となった患者数はのべ 700 万人を超えている<sup>3)</sup>。1 つの使用成績調査にかかる調査費用は数億～数十億円とされている。使用成績調査の手順は各社ほぼ標準化されており、また、使用成績調査を受け容れてきた医療機関でも定型的な手順を確立させてきているなど、わが国には市販後調査が企業によって実施されることを前提にした体制が成立している。

### これまでと異なる新たなデザインによる調査の必要性

使用成績調査は概ね標準的スタイルで実施されており、法令上も「比較的多くの医薬品に用い得ると考えられる標準的な調査方法」として、「中央登録方式、連続調査方式、全例調査方式等、作為的に症例を抽出しない方法」によることや「承認時に把握されている副作用及び類薬で知られている副作用等を調査票の欄外等に目につくように一覧表などにし

表 1 市販後医薬品に関して実施される調査・薬剤疫学研究

- 
1. 企業から独立した機関による調査・研究  
 地域/職域/女性/疾患コホートにおける医薬品に関する研究  
 特定の医薬品の使用と効果に特化したコホート研究：PEM、IMMP  
 医師主導治験
  2. 企業が自ら直接実施する調査・研究  
 法令にもとづく調査・研究：使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験  
 企業自らの判断にもとづく調査・研究
  3. 企業が企業外の研究機関に委託して実施する調査・研究  
 法令にもとづく調査・研究の委託  
 企業自らの判断にもとづく調査・研究の委託
-

て示し、副作用の検出率を高めるようにする」などが細かく規定されているが、基本的には「使用成績調査の方法は、医薬品ごとに検討されるべきである」(平成12年安全対策課長通知「医療用医薬品の市販直後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」別添三の(二))とされており、一定の要件が満たされていれば、新たなデザインの調査を試みることは可能と考えられる。

2001年の厚生労働省への移行が目前に迫った2000年12月に、当時の厚生省は「医薬品の安全対策の改善について」を発表し、「市販直後調査」の導入を決めるとともに、「これまで3000例について調査することを原則として運用してきた使用成績調査については、一律に症例数を限定せず、医薬品の特性に応じて実施する」ことを決めた([http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1227-1\\_15.html](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1227-1_15.html)、アクセス2003年10月)。後者の使用成績調査について、同年6月厚生省が示した「医薬品の市販後安全対策の改善について(案)」では、自発報告数の増加や治験規模の増加を理由に「3000例程度の情報を市販後に集める意義が乏しくなっている」との認識が示されている(表2)。同年12月27日の医薬安全局長による「医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて」(医薬発第1324号)でも「副作用等に関する企業報告制度、安全性定期報告制度、治験規模の増大及び承認審査体制の強化等の安全対策上の諸制度の定着等の状況を踏まえ、一律に症例数を3000例に限定するのではなく、特定の副作用に焦点を当てた安全性の把握、希少疾病用医薬品等治験の症例数の収集が困難な場合の安全性の把握等に重点を置いた仕組みに見直す」旨が記述されている。しかし、欧米諸国ですでに承認されてい

る薬が「ブリッジング」により日本で承認される場合には、市販前に調査対象となる日本人の被験者数が100名程度であることなどを考えると、相当数の日本人を対象とする市販後調査の重要性は以前よりも増していると考えられるべきである。

### 今後のコホートタイプの市販後調査で考慮されるべき事柄

2003年4月9～11日に米国FDAは医薬品のリスクマネジメントに関するワークショップを開催し、これに先立って[1] Premarketing Risk Assessment、[2] Risk Management Programs、[3] Risk Assessment of Observational Data: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessmentの3つの「Concept paper」を発表した(<http://www.fda.gov/cder/meeting/riskManagement.htm>、アクセス2004年1月)。表3に、上記[3]Risk Assessmentに含まれる「薬剤疫学研究のプロトコルに記載されるべき事項」を抜粋した。FDAはここで研究プロトコルに「何を研究するのか」、「目的に適した集団、データソース、研究のサイズは何か」を明確にすることを要求している。「文献の批判的レビュー」や「研究サイズの算出」を要求していることから表3の「何を研究するか」で求められているのは、「未知の副作用の把握」といった一般的目的の記述ではなく「フェニルプロパノールアミン含有医薬品は脳出血のリスクを増すか?」などのより具体的な問題の特定と考えられる。すなわち、FDAが要求しているのは、新たな問題の発見(仮説の検出)というより、疫学研究を特に必要とするような問題が既に存在する場合に限って、それぞれの問題解決に適したデータソースやサンプルサイズを考慮

表2 使用成績調査の問題点に関する行政の認識(2000年6月現在)<sup>#</sup>

#### 「3000例程度の情報を市販後に集める意義が乏しくなっている」

- (ア) 企業報告制度の法制化(平成9年4月施行)及びGPMSP省令の施行企業による副作用情報(30日報告、15日報告等)の収集がより強化され、重篤な副作用症例の把握やその動向に関する情報の把握の精度が向上している。
- (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: ICH-E1ガイドラインにより治験の症例数は1500例程度と規定され、概して治験規模が大型化し、治験段階での副作用検出・分析の精度が向上してきている。

<sup>#</sup> 「医薬品の市販後安全対策の改善について(案)」平成12年6月 厚生省医薬安全局安全対策課

表3 米国FDAが求める薬剤疫学研究プロトコールに記載されるべき事項

- 
1. 明確な研究目的
  2. 文献の批判的レビュー
  3. 研究方法の詳細な記載
    - ・ 研究対象集団
    - ・ 使用されるデータソース
    - ・ 研究サイズの算出
    - ・ データ収集、データマネジメント、データ解析の方法
- 

Concept Paper: Risk Assessment of Observational Data: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment, March 3, 2003

<http://www.fda.gov/cder/meeting/riskManagement.htm> (アクセス: 2004年1月)

表4 英国SAMM Guidelines<sup>a</sup>とEUのガイドライン<sup>b</sup>

- 
1. 比較群の設定の重要性
    - 「観察的コホート研究では比較群を設定すべきである」
  2. 対象者特定方法における倫理性の問題
    - 「処方決定はその患者を調査対象とする決定から明確に区別しなければならない」
    - 「調査の対象とするために特定の薬を処方することは非倫理的であるので、これを行ってはならない」
- 

a Guidelines for company-sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines, Br J Clin Pharmac 38: 95-7, 1994 (コホート研究に関する項目3-d参照)

b Notice to Marketing Authorisation Holders Pharmacovigilance Guidelines, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, January 1999

[http://www.ottosen.com/reporting/eu/notice\\_mah\\_jan99.pdf](http://www.ottosen.com/reporting/eu/notice_mah_jan99.pdf) (アクセス: 2004年1月)(項目5.3.1参照)

した計画を立て、これにもとづいて調査を実施すること(仮説の検証)である。このためにはケース・コントロール研究や対照群をもつコホート研究などの分析疫学的手法をより積極的に応用することが重要となる。

英国のSAMMガイドラインと1999年に発表された欧州のガイドライン(表4)でも、コホート研究を実施する場合に対照群をおくことの重要性が強調されている。また、これら欧州のガイドラインでは倫理上の理由から「処方決定とその患者を調査対象とする決定との明確な区別」の必要性が強調されている。この区別の明確化のためには診療の過程で患者に処方を行う医師以外のものが調査対象を特定するPEM方式が最良であろう。ただし、医師が処方しながら調査対象を選ぶ調査であっても、医師が「調査の対象とするために特定の薬を処方すること」を避け、「処方決定」と「その患者を調査対象とする決定」を明確に区別すれば問題はないし、PEM方式

を採用したからといって医師が「調査の対象とするために特定の薬を処方する」可能性を完全にゼロにすることは不可能である。しかし、PEM方式を採用することにより、「調査の対象とするために特定の薬を処方する」可能性は相当低くなると考えられる。

#### PEM方式の使用成績調査(特別調査)の提案(表5、図1)

使用成績調査の自発報告を補完する役割の低下(表2)とブリッジングの時代にふさわしい市販後調査のあり方の確立の必要性が増加していることに鑑み、使用成績調査または特別調査にPEM方式を必要に応じてとりいれることを提案したい。「患者に処方を行う医師以外のものによる調査対象者の特定」(対象者特定の段階におけるPEM方式の採用)とともに、分析疫学的手法をより積極的にとりいれ、テストすべき仮説を明確化し、比較対照群をにおいて

表5 使用成績調査へのPEM方式の提言

- 
1. 分析疫学的手法をより積極的にとりいれ、自発報告とは異なる性格を明確化する
    - 自発報告を補完する役割は減少(表2ア)
  2. テストすべき仮説の明確化
    - 研究目的の明確化(表3の1)
  3. 比較群の設定(表4の1)
    - 他社医薬品を対象とするには委託研究に利点(表6)
    - 個別品目でなく Drug Class 全体を対照群とすることも可能  
(ロサルタン J-PEM パイロットスタディ<sup>2)</sup>参照)
  4. 研究の対象とするための処方の可能性を排除(表4の2)
    - 研究の対象者は処方の記録によって処方医以外のものが特定(PEM方式)
  5. 現行の使用成績調査からの移行/共存が容易な調査とする
    - 旧来の調査とのハイブリッド型としての研究デザイン(図1)
- 

欧米規制当局の求める調査の性格を満たすよう配慮すべきである。比較対照といっても、複数の薬を相互比較して順位付けすることは必須ではない。比較対照によりデータの解釈が容易になり、比較対照群がない場合に比べると得られたデータの価値が格段に上がる点が重要である。たとえばロサルタンを「テスト薬」とする J-PEM パイロットスタディでは、テスト薬を使用した患者を Ca 拮抗薬群(複数の Ca 拮抗薬のいずれかを使用した患者)、ACE 阻害薬群(複数の ACE 阻害薬のいずれかを使用した患者)と比較対照した<sup>2)</sup>。また、特に当面は従来の使用成績調査からの移行/共存が容易な調査とすべきであろう。PEM方式を用いた調査では、処方を行った医師以外のものが患者登録を実施するため、手続きが若干煩雑になる。しかし、J-PEM で得たこれまでの経験からは、処方を行った医師以外の者が患者登録をする調査を、患者名を匿名化しながら実施することは、紙媒体による場合であっても十分可能である。また、以下に記述するように、Web を用いた方法も有用性が高いと考えられる。

### PEM方式の調査におけるWebを用いた技術の有用性

GPMS 省令第10条には使用成績調査などに「電磁的方法」を用いることができる旨の規定がある。また紙を用いた患者登録・症例報告書(Case Report Form, CRF)による情報収集に代わって Web 上のフォームを利用する使用成績調査がすでに開始されている。Web による情報収集の手法を用いることにより、回答した医師への疑義照会が速やかに実施でき、Web

上のフォームへの情報入力段階で行われる論理チェックに伴いエラーが減るなど、効率化と低コスト化が実現可能である。しかし、Web の使用に難色を示す医師・医療機関も存在するため調査対象が限られるなどの欠点も存在する。「患者に処方を行う医師以外のものによる調査対象者の特定」を前提にした PEM方式では、調査対象の患者の特定が院外薬局で行われ、CRF への記入は病院や診療所の医師が行うなど、患者の特定の場と調査の場が異なりうるが Web で調査対象者を登録し、医師が Web 上で回答する方法を用いることにより、手順の簡便化が実現される。このため Web の利用は、PEM方式を採用する上では特に大きな利点があると考えられる。ただし、上述の通り Web の利用は必須ではなく、紙媒体を用いた PEM方式の調査も十分実施可能である(図1)。

### 研究機関への委託のメリット(表6)

PEM方式の調査を実施する上では、調査を外部の研究機関に委託することが有用と考えられる。GPMS 省令第14条では、企業は使用成績調査や特別調査の業務を「その業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力のある者」に委託することができる旨が規定されている(GPMS 第14条)。研究機関へ委託することが企業にもたらす利点としては、対照群をおくために必要な他社製品の調査が実施しやすくなること、再評価終了前の結果の公表が容易になることが挙げられよう(表6)。研究機関にとってのメリットは研究費の確保と企業のもつ情報力や組織力を活用するチャンスを得ることを挙げることができる。一方企業側が

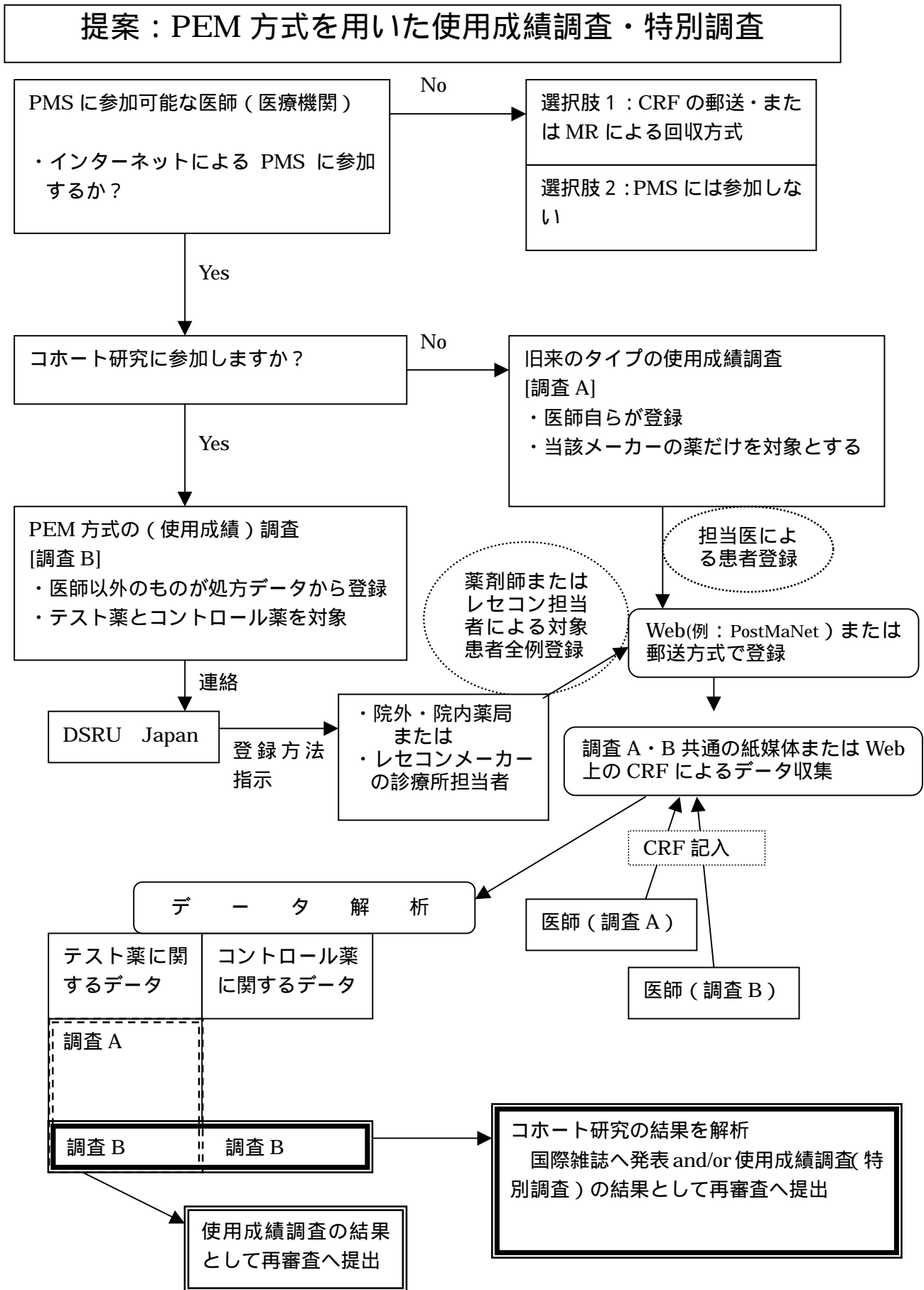


図1 提案:PEM方式を用いた使用成績調査・特別調査

表6 委託研究の利点と欠点/問題点

## 利点

## 企業にとっての利点

- ・ 自社以外の医薬品を対象とする調査が比較的容易
- ・ 市販後比較的早い時点での結果の公表が容易
  - 再評価前の公表は禁止されているわけではないが、実際には通常困難

## 研究機関にとっての利点

- ・ 研究費
- ・ 企業のもつ組織/情報の活用

## 欠点/問題点

## 企業にとっての欠点/問題点

- ・ 法令との関係（例：再審査資料として認められるか？）が不透明
- ・ 社内における協力/対応のための体制の整備/調整

## 研究機関にとっての欠点/問題点

- ・ 研究実施プロセスの透明性の確保
- ・ 受委託の条件となるノウハウ/品質管理/効率性の実現

解決すべき問題としては、新しい調査方法による調査結果が再審査資料として認められるよう当局へ働きかけること、社内の新たな体制作りなどがあげられる。研究機関側にも、実施プロセスを透明化し、第三者からの評価が容易になるような体制を作りあげること、さらに行政の査察への対応を含めた手順書作成や手順書通りの実施とその記録の作成など、品質管理や効率性のレベル向上を実現するなどの問題をクリアする必要がある。

### 第三者機関によるコホートタイプのモニタリング

企業からの受委託によらない、公費によって実施されるコホートタイプの安全性に関する研究は依然として理想である。しかし、1つの使用成績調査に投じられてきた研究費が数億～数十億円であることにも示されるとおり、コホートタイプの研究の実施には莫大な費用がかかる。特に英国やニュージーランドと異なり均質なGP制度のないわが国では、PEMに類似する調査を低コストで実施することは現時点では困難である。わが国における市販後医薬品の第三者機関によるコホートタイプのモニタリングの定着には、比較的低コストで質の高い調査を可能とするインフラ整備とともに、安全性確保のためにどの程度の費用を社会が負担すべきかの議論と合意形成が必要と考えられる。

将来的論議とともに、「ブリッジング」で承認される薬が増加している現時点で必要とされる市販後調査のあるべき姿を示すことも重要であり、当面、わが国の市販後調査の質の向上と時代の要請にこたえる現実的方策として、PEM方式の使用成績調査（特別調査）を当面の現実的選択肢の1つとして提案したい。

### 参考文献

- 1) Kubota K, Kawabe E, Hinotsu S, Hamada C, Ohashi Y, Kurokawa K. Pilot Study of Prescription-Event Monitoring in Japan Comparing Troglitazone with Alternative Oral Hypoglycemic. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56: 831-838.
- 2) Kazuo samizo, Eri Kawabe, Shiro Hinotsu, Yasuo Ohashi, Kiyoshi Kubota. Pilot Study of Prescription-Event Monitoring in Japan Comparing Losartan with Other Antihypertensives. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 8 (Suppl 2): S81-S82, 2001.
- 3) Tanaka K, Morita Y, Kawabe E, Kubota K. Drug Use Investigation (DUI) and Prescription Event Monitoring in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 10: 653-658, 2000.

## 薬剤師と薬剤疫学

東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座  
久保田 潔

### はじめに

シリーズ「薬剤疫学」最終回の本稿では、コホート研究やケース・コントロール研究等、標準的な疫学的手法を用いる薬剤疫学研究において薬剤師に期待される役割を論ずる。

### データの「質」—薬剤疫学研究に参加した時の留意点

中央集中型の巨大データベースの存在しない(成しにくい)わが国で、薬剤疫学研究を実施するためには、調査対象者の特定やデータ収集に多数の病院・保険薬局の薬剤師の関与を求めることがしばしば必要となる。研究のレベル向上のためには、参加する薬剤師が薬剤疫学研究におけるデータの「質」の確保に何が必要かを理解することは有用である。データの「質」は、適切な研究デザインやわかりやすい手順書の作成とともに、現場における調査対象者一例一例の特定方法や、そのデータの収集方法に依存するからである。

薬剤疫学研究においてデータの「質」を高めるために必要な事項は臨床試験とは若干異なる。特に同意取得後に薬の割りつけが行われる臨床試験では、

被験者は適格基準を満たし、十分説明を受け、十分納得して試験に参加しなければならないが、疫学研究では「協力してくれそうな患者のみ選んで対象とする」ことは時に重大なバイアスを結果し得る。表1にデータ収集に直接関与する者自身がチェックをすることが望ましい事柄を簡単にまとめた。

表1の「A」はシリーズ「薬剤疫学」「薬剤疫学とは」において説明した疫学研究を歪める原因となるバイアスを担当者自らが持ちこんでいないかに関するチェックである。「1」の選択バイアスについて説明すると、コホート研究では、比較対照される2群を(自己流の解釈等にもとづいて恣意的に)選択していないか?をチェックする。例えば、最近日本版処方イベントモニタリング(J-PEM)に参加する薬局を対象に実施したアンケートでは、大多数の薬局が「同意のえられやすそうな人」「協力してくれそうな人」を調査の対象に選ぶ傾向にあり、選択バイアスが持ちこまれている可能性が高いことが判明している<sup>1)</sup>。ただし、J-PEMにおける選択バイアスの問題は担当者が選択バイアスの問題を理解していないためというよりも調査対象者の候補に「拒否の権利」を保証することを求めるJ-PEMの倫理委員会の決定によるところが大きい。

表1 薬剤疫学研究のデータの質向上に必要なチェック項目

A. バイアスを持ちこんでいないか?
1: 選択バイアス (Selection Bias) を持ちこんでいないか?
プロトコルにはない、恣意的基準で選択していないか
選択された患者が特殊 ... 一般化可能性(代表性・外部妥当性)が失われる
比較される2つのグループが異なった基準で選択されていないか?
比較することの妥当性(内部妥当性)が失われる
2: 情報バイアス (Information Bias) を持ちこんでいないか?
比較される2つのグループで情報収集のしかたが異ならないか?
比較することの妥当性(内部妥当性)が失われる
B. 情報の正確性
1: 可能な限り正確な情報を得る
例: 患者さんから聞取る場合、不正確な情報に関しては質問し、あいまい性を除く
2: 不正確な情報を正しく処理する
正確な情報を得られない場合、正確にしえない理由や関連する事項を情報に含める
誤分類が結果に与える影響を認識する(表2参照)



ケース・コントロール研究でも、ケースの適格基準を満たす患者が全員もれなく特定されているかのチェックは重要である。理論上は、適格基準を満たす患者を「無作為抽出」する方法も許容されるが、通常、適格基準を満たす患者は「全例」登録すべきである。「ケース」の特定にあたってしばしば見られるのは「特定の薬と疾患（イベント）との関係を調べる研究だから、その薬を使用してイベントをおこした人を登録すればよい」とする誤解である。この誤解は単なる「可能性」ではなく、十分な説明を受けずにケース・コントロール研究に参加した臨床医は、研究対象の疾患を経験した「ケース」のうち、その疾患との関係が疑われる薬を使用した例を選んで登録しようとする傾向がある。「コントロール」に関してコントロールの「候補」となる患者や一般住民に研究への協力を依頼し、研究の概要を説明すると「私は薬を全然使っていないので……」と協力の辞退を申し出る方は少なくない。

情報バイアス（表1A「2」）に関しても、情報収集に直接あたる薬剤師が自らバイアスを持ちこんでいないか？をチェックすることは有用である。例えばコホート研究では、比較される2群間で、研究対象のイベントに関する情報の収集の仕方が異なれば結果は歪んでしまう。ケース・コントロール研究では、ケースかコントロールかによって、曝露因子（薬の使用）に関する情報の収集の仕方や得られる情報の種類や精度が異なるのなら結果は歪む。例えば病

院で特定されるケースからの情報取得が医師・薬剤師等によって行われ、一般住民から特定されるコントロールからの情報がインタビューのための訓練を受けた看護師によって行われれば、ケースとコントロールから得られる情報には系統的な差が生じてしまう。

表1「B」に挙げたのは情報の正確性と誤分類の問題である。多数の調査対象をもつ疫学研究では不正確な情報を扱うことがある程度避けられないことが多い。従って誤分類を減らす努力とともに、誤分類が最終結果に及ぼす影響に配慮して不正確な情報に対処することが必要である。例えばコホート研究におけるイベントの誤分類では、イベント（観察開始時にはなかった特定の病気の新たな発生など）「あり」を「なし」とする誤分類とイベント「なし」を「あり」とする誤分類では結果に与える影響が異なる。表2では診断の評価に使用される「感度」と「特異度」の概念を用いてイベント発生に関する誤分類が結果に与える影響を示した。「特異度」は高いが「感度」が低い場合には「実害」は比較的少ないのに対し、「感度」は高いが「特異度」が十分高くない場合、リスク比は1に近くなる（曝露とイベントの関係が否定される）もともとのサンプルサイズにもよるが、リスク比が1に近い値として誤って推定されれば、本来検出されるべき有意差が認められなくなり、曝露とイベントに関する推論が逆転する可能性がある。

表2 コホート研究でイベントの有無に関する誤分類が結果に与える影響

【「あり」を「なし」とする誤分類はリスク比を変えないが、「なし」を「あり」とする誤分類はリスク比を1に近づけ、曝露とイベントの関係を否定する方向に働く】

1. 真の値（または疾患（イベント）の診断に関する感度 = 1.0 特異度 = 1.0）
曝露群：人数=100,000人 イベント発生：あり=300人 なし=99,700人 リスク=0.003
非曝露群：人数=100,000人 イベント発生：あり=100人 なし=99,900人 リスク=0.001
リスク比=0.003/0.001=3.0
2. イベント「あり」を「なし」とする誤分類が与える影響：感度=0.5 特異度=1.0
曝露群：人数=100,000人 イベント発生：あり=150人 なし=99,850人 リスク=0.0015
非曝露群：人数=100,000人 イベント発生：あり=50人 なし=99,950人 リスク=0.0005
リスク比=0.0015/0.0005=3.0
3. イベント「なし」を「あり」とする誤分類が与える影響：感度=1.0 特異度=0.99
曝露群：人数=100,000人 イベント発生 あり=300+997=1297人* なし=98,703人 リスク=0.01297
非曝露群：人数=100,000人 イベント発生 あり=100+999=1099人* なし=98,901人 リスク=0.01099
リスク比=0.01297/0.01099=1.2

\* 特異度（イベント「なし」の人のうち「なし」と判断される割合）=0.99なので、イベント「あり」の人（曝露群300人、非曝露群100人）のほか、「なし」の人の1%（曝露群997人、非曝露群999人）が誤って「あり」と判断される。

## 標準多目的ミニデータウェアハウスの提案

シリーズの締めくくりとして、「標準多目的ミニデータウェアハウス Standard Multi-Purpose Mini-Data-Warehouse」構築を薬剤師（薬剤師会）の薬剤疫学への貢献事業として提唱したい（図1）。

提案の背景については省略するが、ここで提案する多目的ミニデータウェアハウス（ミニデータ倉庫）は、各保険薬局または医療機関内薬局が当該薬局・医療機関を利用する患者に関する処方記録を標準的形式で電子的に保存・管理するものである。中央で管理される巨大データベースと異なり、個別の薬局や医療機関が保管するミニデータウェアハウスは単独では無力だが、保管されるデータの保存の仕方を標準化し、複数が連動して運用されることにより、大きな力を発揮し得る。以下、レセコンメーカーなどの理解と協力を前提にしたミニデータウェアハウス構想（図1）を説明する。

ミニデータウェアハウスに保存されるデータはテキスト形式（例えば CSV 形式）等単純なものとし、各薬局・医療機関固有の患者 ID、処方日、薬剤名、剤型、処方量等の基本的データ項目について標準化する。レセコンまたは医療機関内のオーダーエントリーシステム(OES)は新たな処方データ 1 件を追加する際に、同時にミニデータウェアハウスにも 1 件のレコードを追加するが、レセコン(OES)本来の作業にはこのデータを使用しない。

ミニデータウェアハウスに蓄積されるデータの個人情報としては各薬局・医療機関で新たに作成した固有の患者 ID 番号、性、年齢を記録するとともに、患者名や生年月日と各薬局固有の ID 番号との対応関係はレセコン(OES)内に別ファイルとして保存する（図1）。

ミニデータウェアハウスの用途は多目的とし限定しないが、以下を含む。

第1は、「電子的お薬手帳」の発行である。「電子的お薬手帳」はデータウェアハウスに蓄積されたデータのうち、当該の患者に関する部分である（図1）。処方情報が単純なテキストとして保存されていれば、1 人の患者についての一生分の全処方記録をフロッピーディスク 1 枚に収めることも十分可能である。その他、最近では軽量小型の手ごろな価格の様々な汎用メディアが出現してきており、患者の希望に応じて複数の汎用メディアを用いて「電子的お薬手帳」を発行することが望ましい。患者は自宅のパソコンで自分の処方内容を確認するほか、適当なソフトの

使用により、薬をより有効に使うための様々な情報を得ることができよう。

第2の用途として処方の実態調査への利用が挙げられる。複数の薬局であらかじめ必要な集計（例えば性・年齢層ごとの集計）を実施しておけば、複数の薬局からのデータ収集に伴う倫理上の問題はほとんど発生しない。処方データが標準的形式で蓄積されていれば、これを例えば厚生労働省による「緊急安全性情報」がもたらした処方パターンへの影響の調査に活用したり、薬剤経済学（シリーズ 参照）調査の基礎データとすることもできよう。シリーズの「薬剤疫学とは」でも簡単に解説したが、アイデア次第では処方データだけでも興味深い調査・研究が可能である。

第3に J-PEM その他の薬剤疫学研究へ利用が可能である。バイアスのない調査対象者の特定や曝露情報の取得の効率化に大きな力を発揮し得る。

## おわりに

市販前の臨床試験に関する合意形成が先行した「医薬品規制のハーモナイゼーション国際会議」（ICH）でも、2002 年に入ってから次第に市販後に関するテーマに焦点が移りつつある。これまで、自発報告の収集一本槍だったアメリカ FDA の市販後対策も“Passive Monitoring”から疫学的評価・検証をめざす“Active Assessment”に軸を移しつつある<sup>2)</sup>。近い将来、日本が薬剤疫学的手法による調査・研究の日本国内における実施体制の確立を欧米諸国から繰り返し求められるようになるのは必至である。しかし、一朝一夕に薬剤疫学の効率的実施体制を確立することはできない。一時的ブームに乗るのではなく長期的視野に立って日本の風土に適した薬剤疫学の基盤を地道に構築していくことが求められている。その基盤構築において日本の薬剤師に期待するところは大きい。

## 引用文献

- 1) 佐藤剛道、河邊絵里、久保田潔 . インフォームド・コンセントに関する手続きが J-PEM の患者登録に与える影響 . 薬剤疫学 7 (Suppl): S48-S49, 2002.
- 2) Nelson RC. Patient Safety Initiatives in the USA. Drug Information Association. The 2nd Annual Workshop in Japan for Global Pharmacovigilance. Tokyo, October 17-18, 2002.

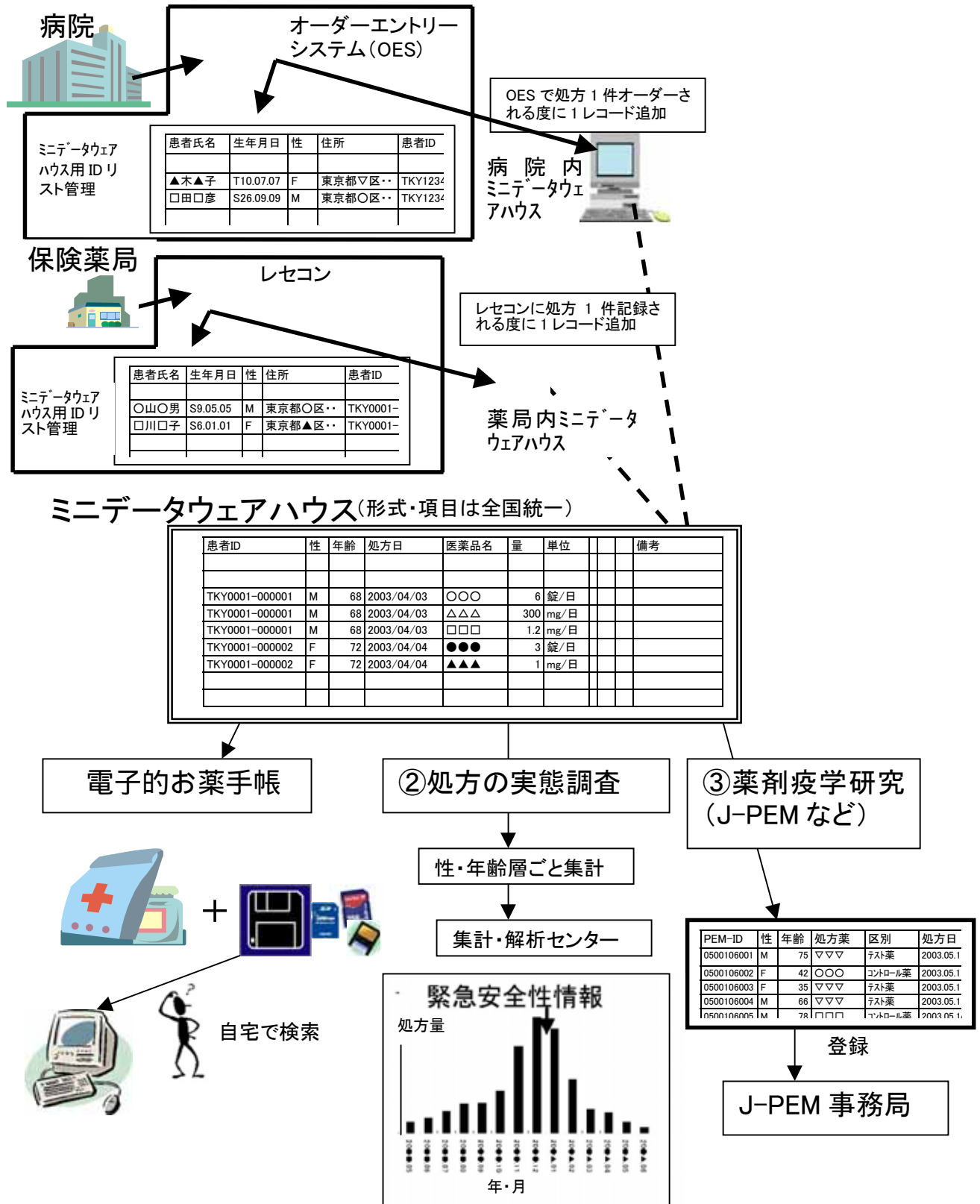


図1 標準多目的モニタータウェアハウス構想

## 日本の自発報告を用いたシグナル検出の方法の比較

Comparison of methodologies for signal detection using Japanese spontaneous reports

河辺 絵里<sup>1</sup>, 佐藤 嗣道<sup>2</sup>, 久保田 潔<sup>1</sup><sup>1</sup> 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学, <sup>2</sup> NPO 日本医薬品安全性研究ユニット

## 背景

- 副作用に関する自発報告の膨大なデータからシグナルを検出するためのデータマイニングの手法が使われ始めている。
  - Gamma Poisson Shrinker (GPS) program
  - Proportional Reporting Ratio (PRR)
  - Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)
- 副作用をコードするための用語集としてICH国際医薬用語集 (MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities) が最近使われるようになってきた。
  - しかしながらシグナル検出におけるMedDRAの果たす役割は十分に検討されていない。

## 目的

- 日本の自発報告 (副作用が疑われる症例に関する報告) の情報からGPS、PRR、BCPNNの手法を用いて検出されたシグナルの感度・特異度を比較・検討する。またグループ化の検討として、副作用用語あるいは同一系統の薬のグループ化前後で検出されたシグナルの感度・特異度を検討する。

## 方法

- 日本の自発報告の情報をを用いて検討した。
  - 副作用が疑われる症例に関して医療従事者 (医療機関、薬局及び製薬企業) が平成10-13年に厚生労働省へ報告した情報
  - 我々は平成14年12月に「医薬品情報提供ホームページ」から取得 (<http://www.pharmasys.gr.jp/>)
- 取得情報
  - 医薬品名
  - 副作用用語: ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の基本語 (PT: Preferred Term)
  - 報告数
  - 報告年度 (平成10, 11, 12, 13年度)
- データ解析
  - ・ 全ての薬-副作用の組合せについて、GPS、PRR、BCPNN の3手法を用いシグナル基準を満たすか (Yes) 否か (No) を調べた。
  - ・ シグナル基準
    - GPS: EB05 (シグナルスコア) > 2
    - PRR: PRR > 2、カイ2乗値 > 4、報告数 > 2

- BCPNN: Information Componentの95%信頼区間の下限 > 0

## ● 感度と特異度

- ・ 医薬品の添付文書に記載されている副作用 (既知の副作用) の情報をGold Standardとした。
  - 我々は添付文書上の副作用にMedDRA (Ver5.1) のPTを割り当てた。
- ・ Gold Standardと比較し、3手法におけるシグナルYes/No (Y/N) の“診断”の感度・特異度を求めた。
  - 感度 =  $a / (a+b)$ 、特異度 =  $d / (c+d)$

		シグナル		
		Yes	No	
添付文書の副作用	Yes	a	b	a+b
	No	c	d	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d

a+b+c+d=2, 136PTs : 1, 883剤の副作用

## ● 検討した9薬剤

- ・ NSAIDs、スタチン、カルシウム拮抗薬の3系統において自発報告数の多い上位3剤ずつについて検討した。(経口薬のみ)

## NSAIDs

- ロキソプロフェン
- ジクロフェナク
- メフェナム酸

## スタチン

- セリバスタチン
- フルバスタチン
- プラバスタチン

## カルシウム拮抗薬 (CCBs)

- アムロジピン
- ニフェジピン
- ジルチアゼム

## 結果

[1] 検討対象: 平成10-13年度に報告された副作用の疑われる症例

- 報告数 163,497件
- 薬 1,883剤
- 副作用 2,136PT (MedDRA 全PTの13%)
- 薬-副作用の組合せ 55,764組

[2] シグナルとして検出された割合

- GPS: 7.3% (4,089/55,764)
- PRR: 11.9% (6,648/55,764)
- BCPNN: 10.8% (6,038/55,764)

[3] 感度と特異度

- 3手法の比較
  - 感度：NSAIDs、スタチン、CCBsの何れにおいても  $GPS < PRR, BCPNN$
  - 特異度：NSAIDs、スタチン、CCBsの何れにおいても  $GPS > PRR, BCPNN$
- McNemar検定
 

2手法間のシグナルY/Nの不一致がMcNemar検定で有意(P<0.05)であった薬の割合

	既知の副作用	未知の副作用
GPS vs. PRR	7/9剤	8/9剤
GPS vs. BCPNN	7/9剤	6/9剤
PRR vs. BCPNN	0/9剤	1/9剤

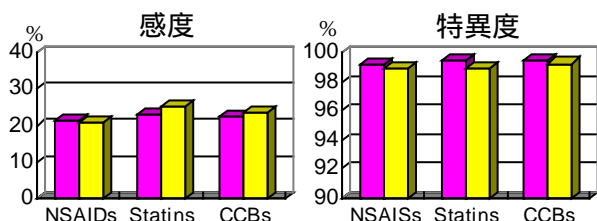
[4] シグナル検出における用語/薬のグループ化

[4-1] 副作用の用語のグループ化による影響

- PTをMedDRAの高位語(HLT:High Level Term)でグループ化した。
- 副作用報告のグループ化前後の数:PT HLT
  - 薬-副作用：55,764 44,216
  - 薬：1,883 1,883
  - 副作用：2,136 723
- シグナルとして検出された割合
 

グループ化前:PT 後:HLT

  - GPS：7.3 7.1%(3,131/44,216)
  - PRR：11.9 13.8%(6,109/44,216)
  - BCPNN：10.8 12.5%(5,548/44,216)
- 用語のグループ化前後 (PT:3剤の平均値、HLT:3剤の平均値)の感度と特異度 <PRR>



・用語のグループ化前後のシグナルY/N <PRR>

既知の副作用に関するシグナルY/N

前	後	NSAIDs			スタチン			CCBs		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C
Y	Y	13	17	8	9	12	12	14	12	10
Y	N	7	3	2	3	1	2	5	1	1
<b>N</b>	<b>Y</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
N	N	28	64	41	24	37	36	47	34	34

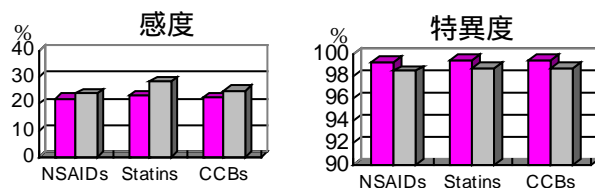
未知の副作用に関するシグナルY/N

前	後	NSAIDs			スタチン			CCBs		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C
Y	Y	14	4	4	9	5	5	8	5	2
Y	N	4	2	2	0	4	0	3	1	0
<b>N</b>	<b>Y</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
N	N	657	633	666	675	663	667	646	669	676

グループ化後、初めて検出されたシグナル数：0~2

[4-2] 同一系統の薬のグループ化による影響

- 薬のグループ化前後 (PT:3剤の平均値、グループ化後)の感度と特異度 <PRR>



・薬のグループ化前後のシグナルY/N <PRR>

前	後	既知の副作用			未知の副作用		
		NSAIDs	スタチン	CCBs	NSAIDs	スタチン	CCBs
Y	Y	27	20	24	26	21	19
Y	N	10	10	6	5	6	6
<b>N</b>	<b>Y</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
N	N	96	46	76	1961	2025	1996

グループ化後、初めて検出されたシグナル数：2~6

- 個々の薬剤ではシグナルNであったが、薬のグループ化後に新しくシグナルYとして検出された例 <PRR>
  - 既知の副作用：メレナ、消化性潰瘍
  - 未知の副作用：喘息発作重積、薬物過敏症

結論

- 感度はGPSにおいて最も低く、PRRとBCPNNでは同程度であった。
- 特異度はGPSにおいて最も高く、PRRとBCPNNでは同程度であった。
- PTをHLTでグループ化しても、新しくシグナルとして検出された副作用は少なかった。
- 同一系統の薬をグループ化すると、単剤では検出されなかった新しいシグナルを検出した。

このポスター発表の抄録は「Pharmacoepidemiology and Drug Safety 12 (suppl 1) : S169, 2003」に掲載

## 事業計画

## 「医師主導治験における副作用等報告研究・支援事業」

医師主導治験の法制化に伴い、平成 15 年度の新しい事業として「医師主導治験における副作用等報告研究・支援事業」を開始した。本事業は、「治験薬副作用・感染症症例報告書」(以下「副作用等報告書」)の効率的作成手順を研究する事業(研究事業)と、治験を実施する研究者(医師)の求めに応じて実際に「副作用等報告書」作成を支援する事業(支援事業)の2つからなる。

## 背景

## 医師主導治験の法制化

医師主導治験は、研究者(医師)が主体となって実施する治験で、既承認医薬品の小児等への適用拡大のための治験、未承認の難病治療薬や海外医薬品の承認を目的とする治験など、必要とされながらこれまで不採算などを理由に製薬企業が実施し得なかった治験を促進することを期待して法制化された(平成 14 年 7 月 31 日薬事法改正、法律第 96 号。平成 15 年 7 月 30 日施行)。表 1 に医師主導治験法制化の内容を示す。医師主導治験においては、企業による治験で企業に課せられる責務と同様の責務が各医療機関の治験責任医師に課せられる。

表 1. 医師主導治験法制化の内容

- ・ 治験成績が承認申請の資料として認められる。
- ・ 各医療機関の治験責任医師の責務
  - 治験計画の厚生労働大臣への届出
  - 副作用等の厚生労働大臣への報告
  - GCP(平成 15 年 6 月 5 日に医師主導治験についての定めを加え改正)の遵守

## ICH での副作用報告の標準化と医師主導治験における副作用報告

ICH(International Conference on Harmonization

of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)では、医薬品の承認申請に関わる科学的データ作成についての日米欧共通のガイドライン作成を目的とするプロジェクトの一環として、副作用報告に関して図 1 に示すような標準化が進められてきた。それに伴い、わが国の企業による治験では既に個別症例安全性報告(Individual Case Safety Report: ICSR)の電子的伝送または電子媒体の提出が求められている。医師主導治験においては、電子媒体の ICSR 提出は求められていないものの、提出すべき紙媒体の「治験薬副作用・感染症症例報告書」(以下「副作用等報告書」)の項目は平成 15 年 8 月 5 日に ICSR に準拠して定められた。

医師主導治験における副作用報告で予想される問題点

治験薬の副作用症例のうち死亡例、重篤例については、定められた期間内に治験責任医師が厚生労働大臣(審査センター)に「副作用等報告書」を提出しなければならない。医師主導治験用の「副作用等報告書」の様式は、企業による治験用の様式と一部異なる項目はあるが基本的に同じである。しかし、医師主導治験の実施環境は、企業による治験でモニターなど企業の担当者が種々の業務を行うのと比べ

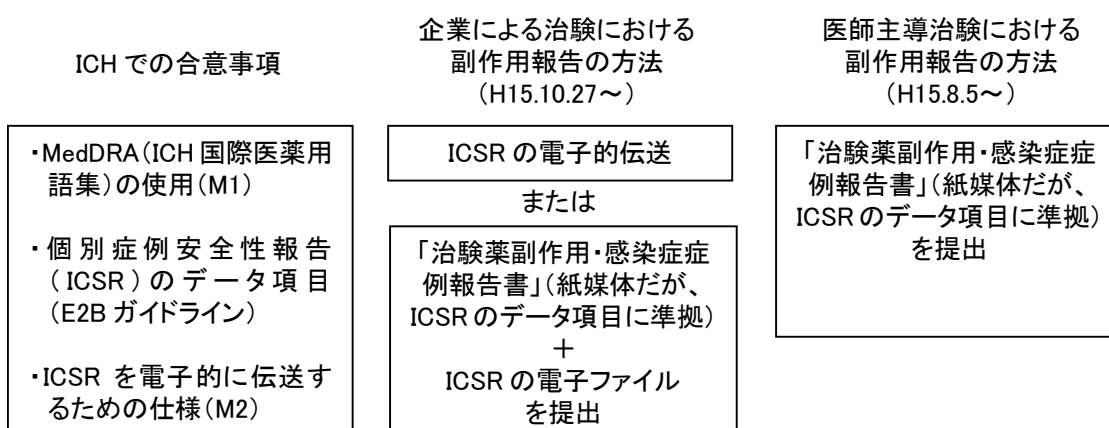


図 1. ICH での副作用報告の標準化とそれに準拠した医師主導治験における副作用報告

表 2. 医師主導治験における副作用報告で予想される問題点

報告に関する規定	予想される問題点
<ul style="list-style-type: none"> <li>・定められた期間内に報告                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 予測できない死亡例等 7日以内</li> <li>- 予測できない重篤例等 15日以内</li> </ul> </li> <li>・「治験薬副作用・感染症症例報告書」(紙媒体)を提出                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 治験責任医師が提出</li> <li>- ICHのICSRに準拠した項目からなる</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用症状の治療など被験者への対応が最優先事項である医師には、時間的余裕がない。</li> <li>・ICSRを熟知していないと作成できない。</li> </ul>

大きく異なると思われ、おもに表2に挙げた理由から医師自らが「副作用等報告書」を期限内に作成するのは困難と考えられる。そこで、医師主導治験においては「副作用等報告書」作成を支援する体制を構築する必要があると思われる。治験薬を提供する企業が支援する場合もあると予想されるが、企業に頼らない支援体制が必要な場合もあるだろう。

事業の構想(図2)

以上の背景から、医師主導治験における副作用報告に関して、次の事業を計画した。

医師主導治験における「副作用等報告書」の効率的作成手順に関する研究(平成15年度に開始)

「副作用等報告書」(案)の作成者が医師に記入を求める「副作用等症例記入シート」(仮称)を新たにデザインし公開する(図2-[a])

医師主導治験における副作用等報告書の作成支援(図2-[b])(平成16年度以降に開始予定)

支援にはいろいろな形があると思われるが、例えば、当NPOが医師主導治験の実施者からの依頼に応じて「副作用等報告書」(案)を作成し、各医療機関に送付することが想定される。このとき、表3に示すように、電子的報告のためのICSR作成ツールが医師主導治験用の「副作用等報告書」作成に利用可能と考えられる。ICSR作成ツールをベンダーと協力して修正すれば医師主導治験用の「副作用等報告書」の効率的な作成に有用であろう。

表 3. ICSR 作成ツールの利用可能性

<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用の電子的報告のためのICSR作成ツールをいくつかのベンダーが市販。</li> <li>・ICSR作成ツールは、企業による治験用の「副作用等報告書」を出力する機能をあわせもつ。</li> <li>・医師主導治験用の「副作用等報告書」の項目は、企業による治験用のそれとほぼ同じ。</li> <li>・ICSR作成ツールをカスタマイズすれば、医師主導治験用の「副作用等報告書」の出力が可能に。</li> </ul>
---

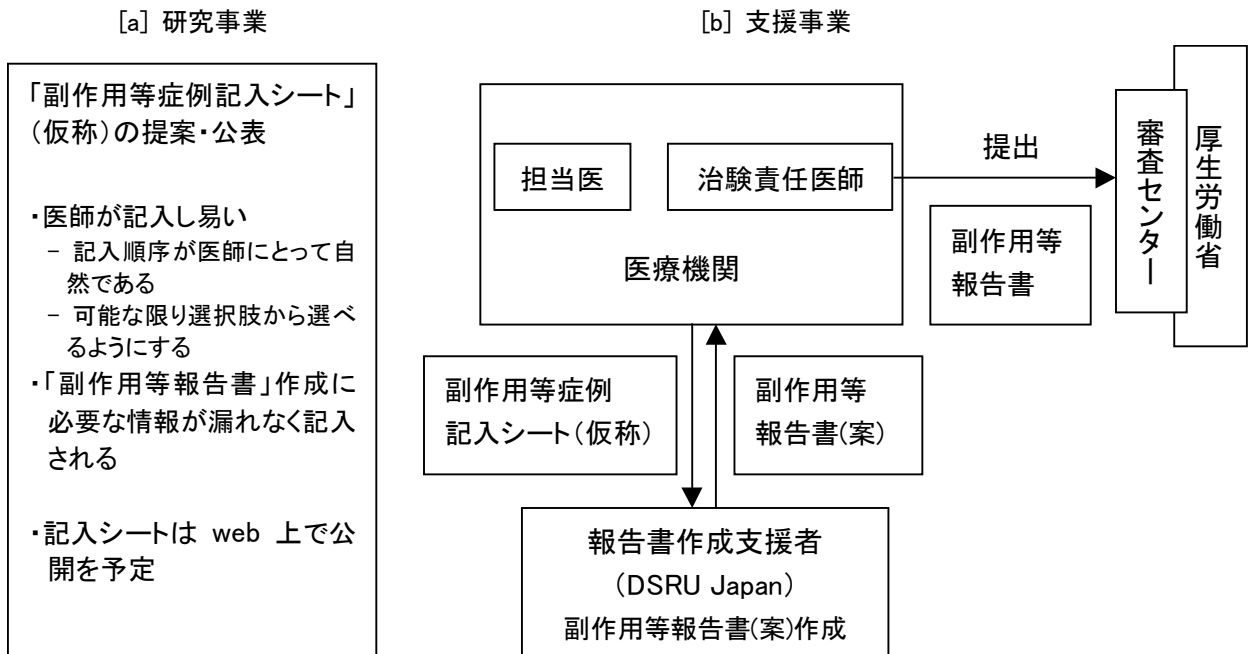


図 2. 医師主導治験における副作用等報告研究・支援事業の構想

## Ⅱ その他の事業

### Ⅱ-A NSAIDs 潰瘍疫学研究

この研究は、NSAIDs 潰瘍疫学研究班による「日本における上部消化管出血と非ステロイド抗炎症薬( NSAIDs ) の関係に関するケース・コントロール研究」(胃腸の健康と薬に関する調査)であり、薬剤疫学研究としては日本で初めての一般住民ベース(Population-based)のケース・コントロール研究である。米国ボストン大学 Slone Epidemiology Center (SEC)のD Kaufman教授をメンバーに含む運営委員会(委員長:獨協医科大学 寺野彰教授)が運営し、全国14の大学・病院が参加している。当DSRU Japan は、研究資金を提供する企業からの委託を受けてこの研究の事務局として研究実務(ケース登録の受付、コントロール候補の無作為抽出、コントロール候補へのアプローチ、電話インタビューによるデータ取得、データ入力とデータマネジメント)を担当するとともに、研究の計画・運営、データの集計・解析、論文執筆を含めた研究活動に研究者として直接加わっている。平成14年9月からのパイロット研究を経て、本試験を平成14年12月より実施しており、平成16年中にはデータの取得を終了する予定である。

**学会発表** 「日本における NSAIDs と上部消化管出血の関連に関するポピュレーションベースのケース・コントロール研究:パイロット期間からの方法論的教訓」

パイロットスタディの結果を、第19回国際薬剤疫学会(19th International Conference on Pharmacoepidemiology、2003年8月21-24日、フィラデルフィア)でポスターの演題として発表した。この内容を和訳して紹介する。

### Ⅱ-B 前立腺肥大症治療研究

この研究は、前立腺肥大症治療研究グループ(代表:東京逓信病院院長 河邊香月先生)による「前立腺肥大症における $\alpha$ 1遮断薬投与症例長期予後調査」(前立腺肥大症の治療法に関する調査)であり、過去に塩酸タムスロシンを開始した前立腺肥大症患者を対象に、経尿道的前立腺切除術などの侵襲的治療への移行を指標にその予後を調査する、対照群のないコホート研究である。前立腺肥大症治療研究グループが運営し、全国約20の病院が参加している。当DSRU Japan は、この研究の事務局業務(主にCRF入力とデータマネジメント)を受託している。

**概要** 「前立腺肥大症における $\alpha$ 1遮断薬投与症例長期予後調査」

本調査の目的、デザイン、および経過について簡潔に紹介する。



## 日本におけるNSAIDsと上部消化管出血の関連に関する ポピュレーションベースのケース・コントロール研究： パイロット期間からの方法論的教訓

A Population-Based Case-Control Study of the Association between NSAIDs and Upper Gastro-Intestinal Bleeding in Japan: Methodological Lessons from the Pilot Phase

Tsugumichi Sato PhD<sup>1</sup>, Kiyoshi Kubota MD, PhD<sup>2</sup>,

David W Kaufman, ScD<sup>3</sup>, Susana Perez-Gutthann MD, MPH, PhD<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Drug Safety Research Unit Japan, <sup>2</sup> Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, <sup>3</sup> Slone Epidemiology Center, Boston University School of Medicine, <sup>4</sup> Worldwide Safety & Risk Management, Pfizer Spain

### 背景

非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) と上部消化管出血 (UGIB) の関連に関するポピュレーションベースのケース・コントロール研究は、日本では実施されていない。

### 目的

NSAIDs と UGIB の関連に関するポピュレーションベースのケース・コントロール研究の、日本における実施可能性を決めること。

### 方法

#### デザイン:

ポピュレーションベースのケース・コントロール研究 (パイロット研究)

ケース: UGIB のため 4 つの病院に入院した患者。

コントロール: ケース 1 人につきマッチさせた 2 人の住民コントロールを住民登録の記録から選ぶ。

#### セッティング:

#### ケースの定義:

#### 適格基準

- 吐血、メレナを伴う相当程度の量の UGIB を初めて経験し、このために入院した患者 (死亡を除く)

最終的な適格性の判断には、出血が胃潰瘍、十二指腸潰瘍または胃炎によることを内視鏡、手術、または放射線学的に確認することが必要。

- 年齢  $\geq 40$  歳

#### 除外基準

- 入院に先立つ 3 週間以上前から兆候、症状を呈していた患者
- UGIB の既往をもつ患者
- すでに消化性潰瘍を有しているか、3 ヶ月以内に有していた患者
- 最近 1 ヶ月以内に抗凝固剤による治療を受けている患者
- がんのうち、最近 1 年以内の診断または現在治療中の症例、および胃がんの既往歴がある患者

- UGIB をおこす病態を有する患者 (例: 出血性疾患、食道静脈瘤)
- 認知障害その他のため、インタビューを実施しえない患者

#### ケースの特定:

- 参加施設 (東京および近隣) の医師は、急性消化管出血 (以下の ICD-9 コードの 1 つ) による入院患者を候補として見出し全例記録する
  - 531.0 胃潰瘍 - 急性、出血を伴うもの
  - 531.2 胃潰瘍 - 急性、出血及び穿孔を伴うもの
  - 532.0 十二指腸潰瘍 - 急性、出血を伴うもの
  - 532.2 十二指腸潰瘍 - 急性、出血及び穿孔を伴うもの
  - 533.0 部位不明の消化性潰瘍 - 急性、出血を伴うもの
  - 533.2 部位不明の消化性潰瘍 - 急性、出血及び穿孔を伴うもの
  - 578.0 吐血
  - 578.1 メレナ
  - 578.9 詳細不明の胃腸管出血
- 実務の責任医師は、新たな候補について、適格性とインフォームド・コンセントの結果を毎週報告した。

#### コントロールの選択:

ケースと性・年齢 ( $\pm 5$  歳) をマッチさせた一般住民 10 人を、ケースが居住する市町村の役場でランダムに記入した。

#### コントロール候補へのアプローチ:

- 依頼状を NPO 日本医薬品安全性研究ユニット (本研究の事務局: 以下 NPO) の封筒に入れ、コントロール候補へ郵送した。
- その後、NPO の封筒の代わりに研究に参加している 2 つの大学のいずれかの封筒に入れ、依頼状が郵送された。

電話インタビュー：

- ケースについては入院前4週間の、ケースに対する2人のコントロールについてはインタビュー日より前の4週間の薬剤使用を含む情報を、各々のセット(ケース1人とコントロール2人)について同一のインタビューによる電話インタビューにより得た。
- 上記のほかに次の情報を電話インタビューにより収集した：
  - 性、年齢、身長、体重、学歴等
  - 本人が自己申告した疾患・不調
  - 消化器の疾患および不調の病歴
  - コーヒー、お茶類の摂取
  - 喫煙
  - アルコール摂取

結果

ケース登録：

表. ケースの適格の割合と協力率

候補者 <sup>#1</sup>	不適格 <sup>#2</sup>	適格	
52	33	19 (19/52=37%)	
		登録されず <sup>#3</sup>	登録
		4	15
		(15/19=79%)	

- #1 平均59日/病院の期間に4病院で特定された。
- #2 不適格患者の内訳：痴呆などによりインタビュー不可能(6)、3ヶ月以内の胃/十二指腸潰瘍の診断または治療(4)、潰瘍以外からの出血(4)、出血性潰瘍の既往(3)など。
- #3 適格だが登録されなかった患者の内訳：不同意(3)、依頼前に退院した(1)。

コントロールの協力率：

図は、NPOの封筒または大学の封筒を用いて依頼状を送付したときのコントロールの協力率を示す。

サンプルサイズの推定：

- コントロールにおけるインタビュー日前1週間以内のアスピリン以外のNSAIDsの使用：3\*/37 (8.1%)。
  - \* プラノプロフェン(2)、ロキソプロフェン(1)
- NSAIDsの使用率を8.1%と仮定すると、相対リスク3を検出するのに必要なケースの最少数は84と推定された(1:2 マッチング、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.2$ )
- 個々のNSAIDsについての相対リスクを検出するためには、より多くの例数が必要であろう；予定されたケースの例数200例は調整すべき。

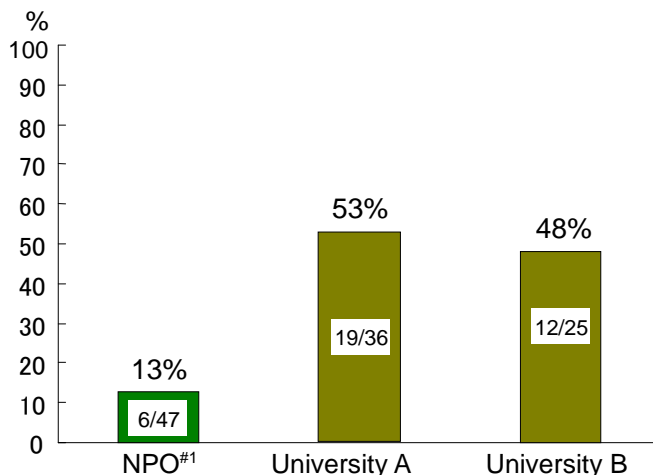


図. 依頼状を異なる封筒で送付したときのコントロール候補の協力率

#1 NPO 日本医薬品安全性研究ユニット(研究事務局)

結論

- 病院からの集計表により、ケースの適格の割合と協力率に関する数字が提供される。パイロット研究はケースの協力率が良好であることを示した。
- コントロール候補は市町村役場でサンプリング可能である。よく知られた大学の封筒を用いることが協力率に好ましい影響を及ぼす。
- 本試験のサイズに関する最終的な結論にはより多くのデータが必要だが、ケース200例、コントロール400例の予定症例数は、NSAIDsとの関連を立証するのに十分かもしれない。

展望

パイロット研究での4施設に新規10施設が加わり本試験が進行中である。最重要課題の一つはコントロール候補から高い割合で協力が得られることである。

研究費の出所

本研究の資金はファイザーから提供されている。

このポスター発表の抄録は「Pharmacoepidemiology and Drug Safety 12 (suppl 1) : S101, 2003」に掲載

## 概要

「前立腺肥大症における $\alpha 1$ 遮断薬投与症例長期予後調査」

前立腺肥大症治療研究グループ（代表：東京通信病院院長 河邊香月先生）による「前立腺肥大症における $\alpha 1$ 遮断薬投与症例長期予後調査」（前立腺肥大症の治療法に関する調査）の事務局業務を受託している。本研究の概要を表に示す。

表. 前立腺肥大症治療研究の概要

目的	前立腺肥大症における経尿道的前立腺切除術などへの移行を指標として塩酸タムスロシンの適正な使用のあり方を明らかにする。特に塩酸タムスロシン投与開始時における前立腺肥大症の重症度が経尿道的前立腺切除術移行の有無と移行時期に与える影響を明らかにする。
研究デザイン	過去の記録を用いた対照群のないコホート研究
調査対象	1993年から96年にかけて塩酸タムスロシンを新規に単独投与開始した症例
目標症例数	550人
経過	平成15年度に研究が開始され、調査票の回収とデータマネジメントが進行中である。本研究の中間報告が2003年9月27日に「ハルナール発売10周年記念学術講演会」において発表された。

発行日 2004年2月

発行 〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13-4F  
特定非営利活動法人（NPO）  
日本医薬品安全性研究ユニット  
電話：03-5297-5860 FAX：03-5297-5890  
URL：<http://www.dsrujp.org/>  
E-mail：[dsruj-adm@umin.ac.jp](mailto:dsruj-adm@umin.ac.jp)

印刷 株式会社 キタ・メディア

## *DSRU Japan News*

NPO日本医薬品安全性研究ユニット

NPO日本医薬品安全性研究ユニット

Drug Safety Research Unit Japan (DSRU Japan)

〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13-4F

Tel.03-5297-5860 fax.03-5297-5890

顧問 黒川 清

理事長 久保田 潔

副理事長 大橋 靖雄

理事 小出 大介

事務局長 佐藤 嗣道