

2

8. 再び使用した場合、事象はまた現れましたか？

1 はい いいえ 当てはまらない

2 はい いいえ 当てはまらない

9. NDC または ID

E.疑われる医療機器

省略

F.その他、使用していた医薬品やサプリメントなど

製品名および治療期間（日時）

（ただし、事象の治療については除く）

G.報告者（守秘義務の項を参照）

1. 名前および住所

電話 E-メール

2. 医療従事者ですか？

はい いいえ

3. 職業（記述）

4. また、以下にも報告した

製造業者

User Facility

販売業者/輸入業者

5. もしあなたの身元を製造業者に公開したくない場合はチェックを入れてください。

その他

印刷物での報告用紙のダウンロード

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

Adverse Medicine Events(AME)の電話ホットラインを用いて、消費者がADRを報告するシステムとして18ヶ月間試行した。このAMEは医療従事者による間接報告であるので、患者自発報告の基準から外れる。

初年度は、1909件の電話があり、その半分はADRが疑われた。電話全体の20%はAustralian Drug Reaction Advisory Committee(ADRAC)に正式に報告されたが、30%はADRACの報告基準を満たさなかった等、ADRACのデータベース報告には入らなかったとしている(Australian Council for Safety and Quality in Health Care. 2005)。報告基準とは、重篤で新規のADRで、因果関係が強く示唆されるものまたは最近上市された医薬品に関連したものであった。

カナダでは、患者がADRを報告するために、2001年に、非営利の患者擁護団体が設立された。ヘルスカナダは、その2年後、フリーダイアルの消費者用のラインを開設した。現在は、Canada Vigilance Program²⁵⁾の一環として、ヘルスカナダのサイトから、FDAのMedWatchと同様の形式で、食品からワクチン、化粧品、医薬品に至るまでのADRを報告する²⁶⁾。国内7か所にCanada Vigilance Regional Office²⁷⁾が設けられ、医療従事者および患者は直接ADRを報告し、わからないことがあれば照会することが可能である。各Regional Officeで収集された報告はそこで一旦レビューされた後、Canada Vigilance National Officeに送られ評価されるシステムである。

2008年4月に発行されたCanadian Adverse Reaction Newsletter²⁸⁾によれば、2006年における全報告数は10,518例で、

2007年では12,294例に増加した。企業報告は2006年では6,937件(全報告数の66.0%)であったが、2007年では7,573例と数は増加したが割合としては61.6%となり減少した。また、Canada Vigilance Regional Officeへの報告数(医療従事者および患者)は、2006年では3,370例(32%)、2007年では4,507例と36.7%に増加した。また、報告者の内訳として患者からの報告数は2006年では2,544例(24.2%)、2007年では3,592例(29.2%)となり、3割に迫る勢いである。ただし、この患者報告は企業への報告分も含む。また、薬剤師からの報告数は2006年では22.8%であったが、2007年では17.9%に減少していた。ヘルスカナダは、全体としては副作用報告数が増加したことに対し、Canada Vigilance Programの運用が功を奏しているとの見解を示している。

3. 副作用報告制度における地域センターの役割

各国の副作用報告制度において、本部とのパイプ役、また、医療従事者や患者からの情報の取得、交換、フィードバックに貢献している施設として、地域センターがある。この地域センターは英国、オランダ、カナダ等に設置されており、特に医療従事者にとって重要な役割を果たしている。

3-1. 英国 Yellow Card Centre

MHRAは、Yellow Cardシステムの中で、5つのRegional Monitoring Centreを擁している²⁹⁾。名称が現在はYellow Card Centreに変更されており、センターは報告者とのコンタクトポイントとして重要な役

割を担っている。なお、センターは報告を受け付けておらず、報告者は MHRA へ直接報告する。MHRA は副作用報告に対しさらなる情報が必要な場合、報告者から詳細な情報を得るためにセンターに依頼する。センターはそれぞれの地域で報告の追跡を主な業務とし、実際に報告の追跡率が上がっている（報告者は希望により、MHRA のフォローアップを要請することができる）。

センターは、医療従事者の質問に答えることができるが、報告者は、MHRA と直接コンタクトすることも選ぶことも可能である。

センターはそれぞれの地域において、医療従事者および国民に対して疑わしい副作用報告を出すよう奨励しており、教育的またコミュニケーションのサポートにも重きを置いている。センターは、地域の医療従事者と綿密な関係を保ち、医療従事者は地域センターでトレーニングされる機会を得、それは ADR 報告の改善に役立ち、結果としてシグナル検出を助けることに貢献しているとしている。

Drug Safety 誌（2009; 32 (12): 1135-1140）に、センターによる副作用自発報告における追跡率の改善について報告があった。英国 West Midlands のセンターは、副作用報告に加え簡便に回答できるフォローアップを目的としたリクエストレターを作成していたが、2001年1月、チェックボックスを追加したレターに変更した。レター変更前の5年間（1996-2000年）と、変更後の5年間（2001-2005年）で、報告率を調査した。フォローアップレターの変更は、回答率の年間平均について、変更前の5年間での36.4%から導入後5年間で

60.5%まで増大することに関連した（ $p < 0.0001$ ）。全ての追跡の回答のうち50%が70日以内に得られた。70日で情報の追跡を終了しても、跡情報の78%が収集されていることも示された。2001-2005年間で7,629件の報告のうち、1168件（15%）についてフォローアップを要請し、導入前の5年間では、報告数6065件の報告のうち、614件（10%）を要請した。フォローアップレターの変更は、追跡成功率の増加に関連していたとしている。

3-2 オランダ Regional Office

オランダの Lareb も国内に5か所の Regional Office を配置し、各オフィスには医師または薬剤師のオフィサーが配属されている³⁰。Lareb に集積した副作用報告は ZIP コードで各地域に振り分けられる。オフィサーの仕事は、該当地域の ADR の報告についての評価を行うが、中でも医師、薬剤師が ADR について報告するよう奨励することである。本部と Regional Office の一つは s-Hertogenbosch に置かれているが、それ以外の Regional Office は、地域の中核病院の中に設置されている。各 Regional Office のオフィサーは、地域の医師、薬剤師にコンタクトしやすい環境におかれ、医療従事者に対して教育やトレーニングの機会を持ち副作用報告に対する啓蒙に努めている。報告に対して、オフィサーは医師、薬剤師と連絡を取り合い、医師、薬剤師は提供した情報に対する対処や検討評価のフィードバックを受けることができる。Lareb は臨床的アドバイスを直接医療者に行うことを重視しているとしている。患者も医薬品と ADR との因果関係について希望すれ

ば結果を知らせてもらうことが可能である。

まず、提出された報告は、オフィサーにより一次評価を受け、CIOMS 基準に沿った重篤度で分類されて、さらにスタッフ（本部）により最終的な評価を受ける。副作用報告システムには、自動でチトクローム CYP450 による薬物相互作用のチェック、Naranjo のアルゴリズムの評価等が組み込まれている。さらに、医師、薬剤師の報告に、患者報告を加えた場合・加えない場合、企業報告を加えた場合・加えない場合での評価も可能である。

4. 患者からの直接報告の意義と必要性

医師は患者からの関係が強く示唆される ADR の報告を受けても、報告しようとならない傾向にあるとの調査がある。2007 年の報告で、米国において、HMG-CoA 還元酵素剤の治療を受けた患者が、副作用症状の基準に合致した副作用報告を医師に伝えても、医師は多くの症例で MedWatch に報告しようとしなかった³¹⁾。

英国でも、Jarernsiripornkul らの報告によると、副作用症状を患者の 54% が医師に報告したが、医師はそのうちの 22% のみしか記録しておらず、CSM に報告したのは 0.4% のみであった³²⁾。また、C. Medaear らの報告では、英国において、テレビ番組に抗うつ薬 SSRI の安全性が取り上げられ、消費者から約 1300 通のメールが寄せられたが、このメールを解析した結果、消費者の報告は、的確で新たな知見を示すことができたとしている³³⁾。Paroxetine を開始時のみならず、用量変更後または中止期間中に問題が発生したことが示された。しかし、Yellow Card の報告の解析では暴力的

なまたは自傷の行為や念慮が起こることを示すことはできなかった。Yellow Card は医師の言葉で書かれ、患者の言ったことを医学用語に置き換える際に、しばしば誤解や誤解釈が生じる。患者報告は、医師の予想や何が報告する価値があるかというフィルターを通されることで、患者の真意が伝わらなくなることがおこる可能性がある。このような医師からの報告が、Yellow Card システムではコーディング（往々にしてミスコーディング）されデータベースに組み込まれることになるとしている³⁴⁾。

また、MHRA では、NHS Direct を利用した看護師による電話聞き取り調査形式の副作用報告のパイロットを行ったが、報告数も非常に少なく不成功に終わったとみられている。最も批判されたことは、患者の経験を看護師が解釈した間接報告であった点である。患者から患者自身の言葉で語られた経験、副作用に関する表現は生かされなかった。また、このシステムは、MHRA へ報告するかどうか決定するのは看護師であったため、看護師の判断で報告されないケースも数多く見られる結果であった³⁵⁾。

このような研究報告等から、間接報告ではミスリーディングされる可能性があり、患者自身が体験した副作用のことを患者自身の言葉で語ることに価値や意味があり、登録される医薬品の副作用の情報の質にもさらなる価値がつくであろう。

オランダでの研究では、paroxetine の上市以来、同じ ADR の報告に関して、患者の方が医療従事者より平均 273 日早いという結果であった³⁶⁾。

IT の普及により、インターネット等で患者自身が病気や薬のことを調べることがで

きるようになり、患者の経験はADRを同定するばかりでなく、医療従事者が報告しなかったADRの特徴を報告するようになってきた。例えば、英国でのハーブ薬に関する重篤なADRの第一報は患者からであった。患者報告は副作用報告制度の認知度をあげ、ひいては医療従事者による報告率の改善に寄与する可能性もある。

その他、近年、OTC薬への移行が進んでおり、セルフメディケーションの観点からも消費者からの直接の報告により安全性がより確保されると思われる。

5. 患者からの副作用報告における利点と欠点

患者からの副作用報告における利点と欠点の可能性について表4にまとめた。患者からの副作用報告の利点としては、患者は、患者の体験を、自分の言葉で報告できる“Expert”である。患者が伝えたいことが、報告として生かすことができる。ひいては、副作用の早期発見につながり、患者からの副作用報告が増えれば、医療従事者の認識も高まると思われる。

また、欠点として考えられるのは、軽微なよく知られた副作用報告があまりに多くなされると、“background noise”が多くなり新たなシグナルの検出を困難にする。システムに負荷がかかりすぎる。また、データが不十分または質が落ちる。副作用報告の二重登録が増大する。患者団体やキャンペーングループがシグナルを作り、患者報告はそれに利用されるなどである。

各国とも重篤な症例を報告して欲しいため、啓蒙活動に力を入れている。しかし、軽微、重篤、既知、未知を問わず、副作用

を収集することには意義がある。それぞれの副作用発生頻度の推定に役立ち、既知の副作用でも、発生頻度が上昇すれば場合によっては未知扱いになることもある³⁷⁾。データが不十分なことに関しては、Web入力でも必須のところを記入していないと進められないような形式や、プルダウンメニューから選ぶ方式など報告者の負担を減らす工夫が必要である。また、キャンペーンでの報告数の増大などのバイアスに対しては、医療従事者の報告に患者報告を入れた場合と入れない場合など集計方法等で対応可能である。また、患者からの直接報告の方法が確立するまで、医師等からの報告システムと切り離して運営するなどの選択肢の検討も必要かと思われる。

D. 考察

患者からの副作用の直接報告がファーマコビジランスの観点から注目されてきており、患者からの直接報告制度を導入している国は、増加傾向にある。

国内においては、2008年度の国内の副作用症例数約3.2万件のうち企業報告が圧倒的に多く医療関係者からは約3800件と1割強を占める程度であった。2004年は医療関係者からは4600件の報告、2005年は約4000件の報告であり、減少傾向にある。これは、米国の副作用報告のパターンに近い。英国やオランダは、もともと企業報告より医師・薬剤師等医療従事者の個人報告を重視してきた経緯があり、その延長線上に患者報告があるといえる。患者は患者という専門家の立場から自らの情報を発信する役割も担いつつあり、それは同時に患者の権利ともいえる。医療従事者からの副作用報告が

表 4. 患者報告についての利点と欠点の可能性

	利点	欠点
副作用の特定	患者は、医療従事者に比較し、症状や徴候を副作用の疑いとして特定しやすい	患者報告では、症状を適切でない薬剤に特定する
副作用報告の質		患者報告の質は、医療従事者による報告に比較し低い
新たな副作用の報告	患者が既存の製品情報で大きく扱われていない新規の副作用を報告する	患者が副作用を疾患の症状と勘違いして報告する可能性があり、医学的に正当性が立証されず、報告の有用性がより低下する
報告数の増加によるノイズ		患者報告について、原因薬剤の特定が正しくても、重篤でない副作用や既知の副作用の割合が高い
報告の選択肢	直接関わっている医療従事者に相談したくない副作用の疑いについて、患者が報告できる	患者報告が主治医との関係に悪い影響を与える
患者の経験の重視	医療従事者の選別や“解釈”を経ずに副作用が報告されるため、患者の経験がより重視される	
副作用症状の表現・記述	患者は、副作用の表現・記述において、副作用を理解する際に、生のわかりやすい的確な語彙を使用	患者報告での副作用の記述が医療従事者の報告での記述と異なるため、患者報告を処理するのに時間がかかる
患者の生活での副作用	患者による情報が、生活の中で何が“耐え難い”副作用かという問題を投げかける	
報告の迅速性	医療従事者に比較して患者の副作用報告が早い場合あり	
報告の重複		医療従事者からと患者からと2重に報告される可能性あり
報告の促進	患者報告が、結果として医療従事者による報告を増加させる(影響を与える)	医療従事者が副作用の疑いを報告しなくなる
対象となる医薬品(OTC薬、ホメオパシー薬)の拡大	OTC薬、ホメオパシー薬など広範な医薬品の安全性について直接患者から受けることができる	
報告数の増加	患者報告数が増加した場合、医療従事者により報告されない副作用(underreporting)を補う。	患者報告数の増加が“ノイズ”を増加させ、シグナル検出を妨害し結果としてシステムの過負担となる

減少する傾向にあり、患者からの副作用報告はますます重要性を帯びてくると思われる³⁸⁾。

患者からの副作用報告において、その評価・解析手法についても今後さらなる検討が必要であろう。また、患者が報告しやすいような環境作り、アクセスしやすいような利便性の向上や啓蒙活動も必要であろう。オランダや英国等のように、地域センターを設け、報告に対して、その検討結果をフィードバックできるシステムは今後の報告システムの充実につながるであろう。患者からの副作用報告は、相応の負担も増えると考えられているが、患者の安全性を第一に考えた場合、また、副作用拡大や回収に至る対価を考えた場合、十分に役割を果たすと考えられる。

また、制度面と同時に、医師と患者がパートナーシップに基づいた情報を共有した上で治療を決定する”Shared Decision Making”の考え方、患者のリテラシー能力の向上など、意識、教育面での環境整備も課題となるだろう。

医療従事者からの副作用報告が減少する中、患者からの副作用報告はますます重要性を帯びてくると思われる。患者からの副作用報告において、報告にアクセスしやすいような利便性の向上、基本的な項目に答えやすいように、また、患者が体験した副作用を患者の言葉で表現し、それをうまく引き出せるようにする工夫や啓蒙活動も必要であろう。患者という“Expert”としての情報をファーマコビジランスに生かすことは、今後、大きな意義を持つてくると思われる。オランダや英国等のように、地域センターを設け、報告に対して、その検討

結果をフィードバックできるシステムは今後の報告システムの充実につながるであろう。

患者からの情報は、それなりの人手や手間がかかると考えられているが、患者の安全性を第一に考えた場合、また、副作用拡大や回収に至る対価を考えた場合、それをかけることは十分に役割を果たすのではないかと考える。

E. 結論

今回、患者からの副作用報告において、海外での副作用報告の状況を調査・検討した結果、患者からの直接の副作用報告は、意義が大きく有用であると結論する。国内においても、パイロットスタディを行うなど、基盤整備に向けて試験的な方法での導入を試みる方策も検討する必要がある。

F.健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

I. 参考文献

- 1) van Grootheest. et al. Consumer adverse drug reaction reporting: a new step in pharmacovigilance? Drug Saf. 2003;26(4):211-7.
- 2) ISCB EU 2005. Berlin declaration on pharmacovigilance. Berlin: ISDB
- 3) EMEA/CHMP Working Group with Healthcare Professionals' Organisations (HCP WG) FINAL RECOMMENDATIONS AND PROPOSALS FOR ACTION Final Recommendations and Proposals for Action <<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hcpwg/18503608enfin.pdf>>
- 4) Pirmohamed M. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004; 329 (7456):15-9.
- 5) Wiffen P. et al. Adverse drug reactions in hospital patients: A systematic review of the prospective and retrospective studies. Bandolier. 2002; Extra (June):1-15.
- 6) Report of an Independent Review of Access to the Yellow Card Scheme. April 2004 <<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/s/comms-ic/documents/websiteresources/con2015008.pdf>>
- 7) MHRA Drug Safety Update: Volume 1, Issue 1, August 2007 <<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>>
- 8) MHRA Patient reporting of suspected adverse drug reactions. <<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reportingsafetyproblems/Medicines/Reportingsuspectedadversedrugreactions/Patientreporting/index.htm>>
- 9) MHRA annual statistics 2006/2007 RM05/JH30 - EVALUATION OF PATIENT REPORTING TO THE YELLOW CARD SYSTEM. April 2006 <<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2023599.pdf>>
- 10) MHRA annual statistics 2007/08
- 11) MHRA annual statistics 2008/09
- 12) Press release: Yellow Card Scheme first anniversary for patient reporting - reports from the public up 50% <<http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/PressReleaseSP/CON038803>>
- 13) RM05/JH30 - EVALUATION OF PATIENT REPORTING TO THE YELLOW CARD SYSTEM. April 2006 <<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2023599.pdf>>
- 14) Yellow Card 6 weeks campaign by pharmacist <http://www.pjonline.com/Editorial/20080216/news/news_yellowcard.html>

- 15) オランダ Lareb Jaarbericht 2006 .
<<http://www.lareb.nl/documents/jaarverslag2006.pdf>>
- 16) オランダ Lareb 患者用副作用報告フォーム.
<<http://www.lareb.nl/meldformulier/patient/melden.asp>>
- 17) van Grootheet AC. Ned Tijdschr Geneeskd 2005
- 18) Meldpunt Medicijnen. Summary of First Year's Reports.
<<http://www.meldpuntmedicijnen.nl/>>
- 19) Ernst & Grizzle J Am Pharm Assoc. 41: 192(2001)
- 20) Lazarou J. et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998 15;279(15):1200-5.
- 21) FDA MedWatch
<<http://www.fda.gov/medwatch/>>
- 22) CDER Report to the Nation: 2004
<<http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2004/rtn2004.htm>>
- 23) Herxheimer A. et al. Antidepressants and adverse effects in young patients: uncovering the evidence. CMAJ. 2004;170(4):487-9.
- 24) CDER Report to the Nation: 2005.
<<http://www.fda.gov/CDER/reports/rtn/2005/rtn2005.htm>>
- 25) Canada Vigilance Program.
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/me deff/vigilance_e.htm>
- 26) Health Canada Adverse Reaction Reporting.
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/me deff/report-declaration/index_e.html>
- 27) Canada Vigilance Regional Office.
<http://www.hc-sc.gc.ca/home-accueil/contact/hpfb-dgpsa/cvro-brev_e.html>
- 28) The Canadian Adverse Reaction Newsletter (CARN).2008;18(2) .
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v18n2_e.pdf>
- 29) MHRA Yellow Card Scheme Yellow Card Centre.
<<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/index.htm>>
- 30) オランダ Lareb Regional offices
<<http://www.lareb.nl/contact/regio.asp>>
- 31) Golomb BA. et al.Physician response to patient reports of adverse drug effects: implications for patient-targeted adverse effect surveillance.Drug Saf. 2007;30(8):669-75.
- 32) Jarernsirikornkul N. et al. Patient reporting of potential adverse drug reactions: a methodological study. Br J Clin Pharmacol. 2002;53(3):318-25.
- 33) Medawar C. et al. Paroxetine,Panorama and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug

- surveillance. *Int J. of Risk & Safety in Medicines*. 2002 ;15:161-69
- 34) Herxheimer A. et al. Antidepressants and adverse effects in young patients: uncovering the evidence. *CMAJ*. 2004; 170 (4) 487-9.
- 35) Report of an Independent Review of Access to the Yellow Card Scheme April 2004 London.
<<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con2015008.pdf>>
- 36) Egberts TC. Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ*. 1996;313(7056):530-1.
- 37) 鈴木伸二. 新しい理念としてのファルマコビジランス. 医薬ジャーナル社. 2007
- 38) 山本 美智子,中山 健夫. 欧米における患者と医薬品情報:患者からの副作用報告. *薬学図書館*. 2008;53(3):190-202
(last accessed 2010.3.17)

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

より正確な副作用情報を患者から取得するための質問項目の検討

分担研究者 久保田潔 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 特任教授

研究要旨

患者から副作用情報を受ける上で、より正確な情報を取得するための質問項目を検討した。個別の症例を評価し、有用な情報を得るために必要な事項を、曝露（被疑薬）に関する情報、アウトカム（副作用として疑われた症状・疾患）、その他の要因（時間的前後関係、アウトカムに影響を与える交絡要因、その他）について考察した。また、同種類の副作用に関する一連の症例報告（ケースシリーズ）を検討する上で有用な項目についても検討した。

被疑薬については、どの薬であるかを正確に知るための工夫が必要であり、薬の画像情報の活用が有用と考えられるが、画像情報の活用に関する研究はこれまでほとんど実施されておらず、その有用性の検討方法を含めて慎重に計画すべきである。アウトカム情報に関しては、患者自身による記述表現を尊重することが重要であるが、集計のためには何らかのコード化作業は不可欠であり、原記載が適切にコードされたか否かを定期的に専門家がチェックする仕組みの確立が望まれる。その他の要因については、薬と副作用との因果関係の推定に必要な情報の取得を第一義とすべきである。個別の症例における薬と副作用との因果関係の推定に必要な情報には、薬の使用開始・中止と副作用発現時点との時間的前後関係に関する情報が含まれる。個別症例における因果関係の推定のために、薬使用後の副作用の軽快（dechallenge）、薬再開後の副作用の再出現（rechallenge）などが重要とされてきたが、これらは薬の使用開始・中止と副作用発現時点の時間的前後関係に関する情報に含まれると考えることもできる。そのほか、アウトカムの原因となりうる被疑薬以外の交絡要因に関する情報取得が重要である。交絡要因には合併症、併用薬が含まれる。同様の一連の症例（ケースシリーズ）を検討する上では副作用の type A から type F へのタイプ分けとともに、最近提唱されている「Dose, Time, Susceptibility 分類 (DoTS 分類)」も有用とされている。タイプ分け、DoTS 分類に必要な情報はおおむね[1]薬投与（開始/中止）と副作用発現との前後関係、[2]他の原因の可能性[3]背景となる疫学的/臨床的情報のほか[4]投与量に関する情報の 4 点にまとめることができる。これらの情報を的確に得るためには、時間関係や合併症・併用薬、投与量などに関する質問項目を特別に設定することは有用である。しかし、その他の詳細情報については自由記載で得ることが適切であり、フローチャート方式にする必要はない。最後に、医療専門家、特に医師から追加情報を得ることに関する報告者からの同意を得るべきである。

患者からより正確な副作用情報を取得するためには、これらの点を考慮して質問票をデザインすることが望ましい。

A. 研究目的

患者から副作用情報を受ける方策に関する調査研究 (H21・医薬一般・021、以下「本研究」と略す) において本分担研究者は「より正確な情報を取得するための質問項目の検討」を担当する。患者からの副作用の報告はすでにアメリカ、オランダ、デンマーク、英国、スウェーデン、オーストラリア、カナダで実施されている¹⁾。患者からの副作用報告の有用性に疑問を提示する専門家もいるが²⁾、患者からの副作用報告には特に神経症状、精神症状、生殖器・乳房疾患として現れる副作用が相対的に多く、医師などからの報告と異なる側面をもち、固有の価値があるとする報告もある^{1,3)}。本分担研究者は患者からの副作用情報が有用であるとの立場から、その有用性を増すために、どのような工夫が必要であるかについて考察する。

B. 研究方法

患者からの副作用報告における曝露情報とイベント情報取得に関するこれまでの知見を得るために、PubMedにおいて、“Drug Reaction Reporting Systems, Adverse” と “Consumer Participation” の二つの MeSH を “AND” で結んで検索した。また、特に OTC 薬の曝露に関して、薬を特定することの困難さの程度を推定するために、国内で総合感冒薬として販売されている OTC 薬 3 種類を任意に選び、当該メーカーのウェブサイトを検索した。患者から報告されたイベントの扱いに関しては、上記の検索とは別に SSRI に関連する患者からの副作用報告に関する報告⁴⁾も検討した。

個別症例の因果関係評価に必要な項目については、最近の Drug Safety 誌のレビュー

一⁵⁾を参照に必要に応じてその引用文献を検索した。通常複数の同様の症例 (ケースシリーズ) の検討が必要な Type A から Type F までの副作用の分類については、WHO Uppsala Monitoring Centre からの報告⁶⁾を、「Dose, Time, Susceptibility 分類」 (DoTS 分類) については、Aronson らの原論文⁷⁾と、DoTS モデルの応用に関する Callreus の論文⁸⁾を参照した。

(倫理面への配慮)

本分担研究は、文献検索によって実施しており、倫理上問題になる事項を含まない。

C. 研究結果

I. 患者からの副作用報告における曝露情報とイベント情報取得における問題点

“Drug Reaction Reporting Systems, Adverse” と “Consumer Participation” を AND で結んで PubMed で検索した結果、17 文献が得られたが、本分担研究に直接関連しないと考えられる文献を除き、何らかの関連があると考えられる文献は 7 文献^{2, 9-14)}にすぎなかった。これら 7 文献には含まれないが、上記用語以外に “patient”、“self report” などの語を使って文献検索をした結果を 2006 年に報じた Blenkinsopp らも「関連する文献はわずかであった」と報じており、そこで挙げられている患者からの副作用情報に関する情報ソースのほとんどが Web 上のインフォメーションである¹⁵⁾。特定のアウトカムに焦点を絞り、特別の調査票による調査と電話による追跡調査を実施した Weingart らの研究⁹⁾などの特殊な調査を除くと、今回検索した 7 文献を含めて、検索対象の情報源から曝露とアウトカム情報の取得方法に関しては、特段参

考になると考えられる記述は見られなかった。

任意に選択した総合感冒薬の OTC 薬については 2010 年 2 月現在「ルル」(第一三共ヘルスケア)については 13 種類(医薬部外品まで含めると 21 種類)、「コンタック」(GSK)については 7 種類、「パブロン」(大正製薬)については 8 種類(剤型の異なりも含めると 15 種類)を数えた。これらの中には、アセトアミノフェンを含むものと含まないものが混在している例もあり、異なる成分を含む薬が共通の名称を有していた。

患者から報告された副作用の扱いに関する一考察として、Medawar らは、パロキセチン中止後の“electric head”など“severe electric shock sensations”に関する患者からの 7 つの報告が、“Injury and Poisoning”に分類される“electric shock”としてコードされており、誤った結論に結び付いたと指摘している⁴⁾。

II. 個別症例の因果関係評価に必要な情報

Agbabiaka ら⁵⁾によれば 1970 年後半から 1980 年代半ばにかけて盛んに実施された個別症例の因果性評価に関する研究によって提唱された因果性評価の方式は、34 種類に上る。これらの方法は大きく「専門家による/全般的判断 (expert judgement/global introspection)」「アルゴリズム (algorithms)」、「確率論的方法 (probabilistic methods)」に分類される。「専門家による/全般的判断」は、専門家の過去の知識と経験を用いて特別なツールを用いずに因果性を判断するものとされている。「確率論的方法」はベイズ理論を用いた Bayesian Adverse Reactions Diagnostic Instrument (BARDI)を用いる方法である。

本分担研究に最も関連が深いのが「アルゴリズム」である。アルゴリズムを用いる方法では、因果関係を判断する上で重要ないくつかの要素に関して当該の個別症例を検討し、フローチャット方式で因果関係に関する判断に結び付ける。Agbabiaka ら⁵⁾によれば、これまでに提唱されたアルゴリズムは 26 種類あり、以下の 13 要素のいくつかが用いられる。

- (1)副作用発現までの時間・前後関係 (time to onset/ temporal sequence) (17/26)
- (2)過去の経験または情報(previous experience or information on drug) (11/26)
- (3)他の原因の可能性 (alternative aetiological candidates) (15/26)
- (4)薬物のレベルまたは過剰投与の証拠 (drug level/evidence of overdose) (14/26)
- (5)薬物を開始してからの時間 (challenge) (6/26)
- (6)投与中止後の軽快/消失 (dechallenge) (11/26)
- (7)投与再開後の再発(rechallenge) (17/26)
- (8)反応のパターン (response pattern to drug) (17/26)
- (9)臨床検査による確認 (confirmed by lab evidence) (10/26)
- (10)併用薬 (concomitant drugs) (4/26)
- (11)背景となる疫学/臨床的情報 (background epidemiological/clinical Information) (7/26)
- (12)副作用の特徴・メカニズム (ADR characteristics/mechanisms) (4/26)
- (13)その他 (Others) (3/26)

Agbabiaka ら⁹⁾も強調しているように、これらの方法のうち、何が最良であるのかに関する合意は形成されておらず、また、全ての副作用にあてはまる方法も存在しない。

上記の 13 の要素のうち、「反応のパターン」(8)「副作用の特徴・メカニズム」(12)の内容は多様である。また、患者からの副作用報告では、薬物レベル(4)または臨床検査による確認(9)について情報が得られる可能性は低いと考えられる。

患者からの副作用報告で情報が得られることが期待できるのは、[1]薬投与(開始/中止)と副作用発現との時間的前後関係(1, 5, 6, 7)、[2]他の原因の可能性(3, 10)、[3]背景となる疫学的/臨床的情報(性・年齢など)(11)の3種類であろう。合併症や併用薬については、[2]他の原因の可能性(交絡要因)に含まれることもあるが、薬と副作用の関係に影響を与える因子(効果修飾因子)として働くのなら、[3]背景となる疫学的/臨床的情報に含まれる。過去の(同様の)経験(2)については、投与再開後の再発(7)と同様の情報であるが、投与中止後の軽快/消失(6)と同様[1]薬投与(開始/中止)と副作用発現との前後関係に関する情報と見なすこともできる。

Agbabiaka ら⁹⁾の論文では「専門家による/全般的判断」に区分されている WHO の方法¹⁰⁾は、要素の数の少ないアルゴリズムと考えることもできる。すなわち、[1]時間的前後関係があることを前提に[2]他の原因による可能性の強さで、因果性が分類されている。

III. 複数の症例(ケース・シリーズ)の検討に必要な情報

1977 年に出版された”Textbook of adverse drug reactions”において Rawlins と Thompson は、薬理作用の増強による(augmented)と考えられる Type A の副作用と、いわゆる「特異体質」による副作用として区分されるような奇妙(bizarre)な Type B の二つに分類した¹⁶⁾。現在、さらに、薬の慢性的(chronic)蓄積によって起こる Type C、催奇形性や、発がん性など、イベント発現が薬の使用から相当期間遅れる(delayed) Type D、薬の中止(end of use)に伴って起こる Type E、期待されるべき薬の効果が代謝の亢進などによって得られない(failure) Type F を含めた 6 種類のタイプが知られている⁹⁾。

Type A の副作用特徴の一つとして Type B の副作用と異なり、用量依存性が認められることが挙げられている。糖尿病治療薬における低血糖などでは、個別の症例においても用量依存性が確認できる場合があるが、多くの場合タイプ分けには、複数の症例の検討を必要とする。タイプ分けは、たとえば Type A では通常用量を下げることで対処可能だが、Type B では使用を中止し、今後一生涯にわたり当該の薬を使用しないように注意を喚起することが必要であるなど、対処方法に直接結びつくこともある。同様に、中止に伴う Type E では、薬を再開した上でゆっくりと減量することが対処方法として通常有用である。また、副作用と疑われる薬と有害事象の関連に関する複数の症例が、Type A から F のパターンの一つにあてはまることを確認することにより、薬とイベントとの因果関係の推定と新規の副作用であることの確認にも貢献しうる。

Aronson と Ferner は、副作用のパターンがこれら Type A から F の 6 種類に集約しきれないことから、薬投与開始から副作用発現までの時間 (Time)、副作用が薬の通常投与量で起こったのか、それより低い、あるいはそれより高い投与量で起こったのか (Dose)、遺伝的要因、年齢、性、妊娠などの生理的条件、併用薬や合併疾患など異なる背景因子を含む薬とイベントとの関係を増強または減弱する要因 (Susceptibility) が何かの 3 要素について、それぞれの薬・イベント固有のタイプを確立する Time、Dose、Susceptibility 分類 (DoTS 分類) を提唱した。DoTS 分類は診断の確立、治療、予防方法、診断に関する情報を作成とともに、薬剤監視計画の作成にも有用であるとの提案もみられる⁸⁾。

これらのタイプ分けに必要な情報には、個別の症例における因果関係に必要な[1]薬投与 (開始/中止) と副作用発現との前後関係、[2]他の原因の可能性[3]背景となる疫学的/臨床的情報のほか[4]投与量に関する情報が含まれる。

D. 考察

患者からの副作用報告に関する論文は少数であり、そこに含まれる曝露情報とイベント情報をいかに取得すべきかに関する検討も見るべきものは少ない。しかし、特に OTC 薬の中には、「ルル」「パブロン」「コンタック」などの基幹となる名称が同一の多くの商品を持ち、そこに含まれる成分が同一でないものが見られるなど、患者からの副作用報告にあたって、薬の画像情報を参考にどの薬を使用したかを選択できるようなシステムは有用と考えられる。ただし、

上述のように、画像情報の利用が有用であるか否かを検討した報告はこれまで見受けられず、その有用性の検証方法も含めて、画像情報などを曝露の的確な特定に利用するための方策が検討されるべきであろう。

患者からの副作用報告のイベントの扱いについても、見るべきものは少ないが、“electric head”を“electric shock”とコードする誤りが問題を引き起こした例が報告されている⁴⁾。報告された副作用を解析して有用な情報を得る上でコード化は必要不可欠なプロセスではあるが、患者からの副作用報告では、医療従事者からの報告以上に適切なコード化が困難な例もありうる。コード化プロセスに関連する問題を明確にするためには、患者からの原報告と、コード化された副作用名を容易に対比できるようなシステム開発などが必要であろう。また、患者からの副作用の記載内容が意味することを適切に判断するためには、医療従事者からの報告以上の高度な知識と判断が必要になることから、臨床薬理学の専門家や、各臨床分野の専門科が、原報告が適切にコードされているかを定期的にチェックすることを確実にする仕組みを作ることも重要と考えられる。

曝露とイベントとの因果関係を個別の症例レベルで、また複数のケースシリーズのレベルで適切に判断するために必要な情報のうち、患者からの報告から得ることが期待できるのは、[1]薬投与 (開始/中止) と副作用発現との前後関係、[2]イベントの原因となる被疑薬以外の因子 [3]性別、年齢、併用薬、合併症など、副作用発現の背景因子 [4]投与量に関する情報の 4 つと考えられる。これらの情報を、報告者にとってわかりや

すく、かつ取得可能な情報を可能な限り正確に取得するために、特別の項目立て（たとえば、時間的前後関係、合併症、併用薬、被疑薬の投与量に特化した項目の設定）などは有用であろう。これらは、これまでに提唱された多数のアルゴリズムでも用いられているが、現在に至るまで他に比べて有用とされるアルゴリズムは確立されていない。また、全ての副作用にあてはまるアルゴリズムも存在しない。この意味で、質問票をアルゴリズムに準じたフローチャートの方式にする必要はなく、症状の経過などの詳細については、自由記載方式が適切と考えられる。また、記載内容については、主治医などへの確認が望ましい場合もあると考えられることから、医療専門家、特に医師からの追加情報を得ることに関する報告者からの同意を得ることも有用であろう。

E. 結論

患者からの副作用報告については、これまでその特性を活かすために必要な事項については十分に検討されてきているとはいえず、多くが今後検討されるべき事項として残っている。

曝露情報を正確に取得することは重要であるが、特にインターネットを通じた情報入手において、薬の画像情報の利用などが期待される。しかし、その有用性はこれまで十分に検討されておらず、有用性をいかに検討すべきかの方法論も含めてさらなる究明が必要である。

イベントに関しては、患者からの副作用報告のコードの問題が誤った結論に結び付きうるとの指摘がある。患者からの副作用報告のコード化は、医療従事者からの報告

よりも困難であることを理解し、医療従事者からの報告以上に原報告をどのように扱うかに関して専門家の関与を求めるべきである。

薬とイベントとの因果関係の判断に必要な事項については、[1]薬投与（開始/中止）と副作用発現との前後関係、[2]イベントの原因となる被疑薬以外の因子 [3]性別、年齢、併用薬、合併症など、副作用発現の背景因子[4]投与量に関する情報を適切に取得できる方策の検討が必要である。これらの情報を的確に得るための質問項目を特別に設定することは有用であるが、フローチャート方式にする必要はなく、その他の詳細情報は自由記載で得ることが適切である。最後に、医療専門家、特に医師から追加情報を得ることに関する報告者からの同意を得ることが有用と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

I. 参考文献

1. deLangen J, vanHunsel F, Passier A, deJong-van den Berg L, vanGrootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherland: three years of experience. *Drug Saf* 2008; 31: 515-524.
2. Waller P. An introduction to pharmacovigilance. Wiley-Blackwell .Oxford, 2010.
3. Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf* 2009; 32: 1067-1074.
4. Medawar C, Herxheimer A, Bell A, Jofre S. Paroxetine, Panorama and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int Journal Risk Saf Med* 2002; 15: 161-169.
5. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2008; 31: 21-37.
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356:1255-9, 2000.
7. Aronson JK and Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions *BMJ* 327:1222-5, 2003.
8. Callreus T. Use of the dose, time, susceptibility (DoTS) classification scheme for adverse drug reactions in pharmacovigilance planning. *Drug Saf* 29: 557-566, 2006.
9. Weingart SN, Gandhi TK, Seger AC, Seger DL, Borus J, Burdick E, Leape LL, Bates DW. Patient-reported medication symptoms in primary care. *Arch Intern Med*. 2005; 24:165:234-240.
10. van Grootheest K, de Jong-van den Berg L. Patients' role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2004; 3:363-368.
11. Choonara I. Direct reporting of suspected adverse drug reactions by patients. *J R Soc Med*. 2004; 97: 316-317.
12. Williams K. Patients will be able to report drugs' side effects. *BMJ*. 2004; 328:1095.
13. Fernandopulle RB, Weerasuriya K. What can consumer adverse drug reaction reporting add to existing health professional-based systems? Focus on the developing world. *Drug Saf*. 2003;26:219-25.
14. van Grootheest K, de Graaf L, de Jong-van den Berg LT. Consumer adverse drug reaction reporting: a new step in pharmacovigilance? *Drug Saf*. 2003;26:211-217.
15. Blenkinsopp Am Wilkie P, Wang M,

Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions:a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 148–156.

16. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions.In; Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford:Oxford University Press, 1977: 10.

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
研究課題「患者から副作用を受ける方策に関する調査研究」
分担研究報告書

インターネットによる副作用報告収集システムの開発

分担研究者 岡崎光洋 北海道薬科大学社会薬学系医薬情報解析学分野 准教授

研究要旨

患者自らが報告する医療用医薬品に関わる副作用を、効果的かつ効率的に収集できる副作用自発報告システムを開発することを目的とする。本年度の研究においては、Web サイトを利用した報告システム、紙面及び FAX での報告に対応する方法について検討した。また、Web サイトの使用性についても検討を行った。

収集方法の検討として、①紙面及び FAX で報告を受けることを想定したデータ入力の方法と、②Web サイトから直接入力する方法を想定し検討した。副作用自発報告システムを運用するオペレーションとして、効果的かつ効率的に収集できる副作用自発報告システムの開発という視点では、紙面及び FAX による旧来からの手法による情報収集は、必要性があると考えられるが、受け取った報告書の入力作業の簡便化には限界があり、運用コストの負荷が懸念された。また、Web サイトからの報告においては、一般人による入力調査の結果から、報告しやすい入力インターフェースの開発が必須であることが示唆された。期待されるインターフェース機能としては、医薬品名の特定及び入力を写真から実施してはどうかという提案もあり、Web サイトに搭載する機能の高頻度のメンテナンスの必要性が考えられた。また、各入力項目の入力内容の調査からは、入力内容を適切に入力できるようにするために、ヘルプや入力例の提示が必須であると考えられた。また、Web システムの機能として、必須入力項目の入力漏れを許さない仕様としていたが、紙面での報告書と異なり、入力の曖昧さを許さない場合にはそこで入力を中止してしまう可能性も考えられた。

報告者が、正確にかつ入力しやすいインターフェースの開発をするためには、入力機能に関するさらなる検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究は、患者自らが報告する医療用医薬品に関わる副作用を、効果的かつ効率的に収集できる副作用自発報告システムを開発することを目的とする。今回の研究においては Web サイトを利用した報告システムを基本として検討する予定であるが、紙面及び FAX での報告についても、現時点で検討は必要と思われる (Figure 1)。副作用報告の副作用報告の初年度は、収集方法の検討として、副作用報告情報収集手段の構築とインターネットを利用した報告 Web サイトの使用性に関して検討を行った。

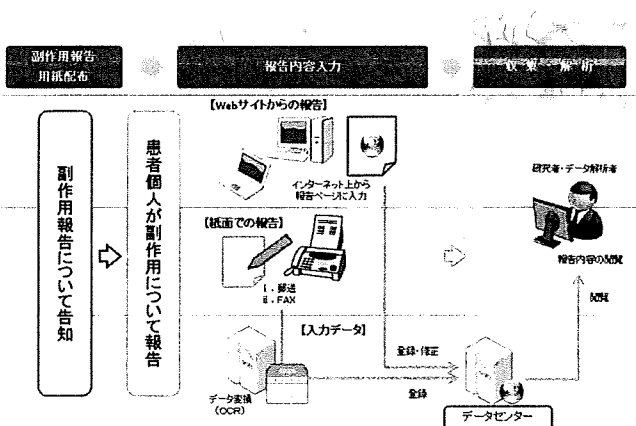


Figure 1 医療用医薬品副作用情報収集システムの概要

B. 研究方法

1. 副作用報告情報収集手段の構築

医療用医薬品に関わる患者用副作用報告様式に基づき、以下の情報収集手段の構築を行った。

1-1. 紙媒体での報告用紙からの情報収集手段の構築

OCR 読み取り帳票 (FormOCR、メディアドライブ (株) 社製) を用いて、患者用副作用報告様式に基づいて読み取る帳票を作成した。

1-2. Web からの情報収集手段の構築

患者用副作用報告様式に基づき、Mongrel を用いたウェブサーバと MySQL を用いたデータベースサーバを Ruby on Rails 上で作成した CGI により連結して作成した。本システムは、入力された報告データを、解析に係わる研究者が一括してダウンロードできる仕様とした。

2. Web サイトの利用に係わる調査

2-1. 入力調査

構築した Web サイトへのデータ入力における、入力時間や入力内容について調査した。入力者には、薬学の専門知識を持たない、インターネットを使用した経験のある一般の方 8 名 (Table 1) の協力を得た。入力者には、Web サイトの使用マニュアル (別紙 1) を用いて使用を説明した。入力用テストデータは、北海道薬科大学における薬局業務ロールプレイ実習に用いている患者シナリオを用い、処方せん内容と副作用情報を見ながら、報告内容を入力者の言葉で入力していただいた。1 人あたり 100 件の副作用報告を入力していただき、入力総数は 800 件である。

Table 1 入力者属性

	男	女	1枚入力時間 平均/偏差(分)
20歳代	0	1	12.99±3.03
30歳代	1	2	11.55±3.16
40歳代	2	1	13.19±3.04
50歳代	1	0	13.51±3.36

no	性別	年齢	1枚入力時間 平均/偏差(分)	備考
1	女	30歳代	12.93±3.09	
2	女	40歳代	13.18±3.03	
3	男	40歳代	13.00±2.97	
4	男	30歳代	13.23±3.02	
5	男	50歳代	13.51±3.36	全項目入力
6	男	40歳代	13.37±3.13	
7	女	30歳代	8.495±3.36	必須項目のみ入力
8	女	20歳代	12.99±3.03	
		全体	12.59±3.12	

2-2. Web システムの使用性に関する検討

データ入力後に、構築した Web サイトの使用感について、アンケート調査を行った。

C. 結果考察

1. 紙媒体での報告用紙からの情報収集手段の構築

平成 21 年度は、医療用医薬品に関わる副作用報告様式の初案が作成された。この患者用副作用報告様式に基づいて、OCR 読み取りソフトウェア、FormOCR で読み取ることのできる帳票を作成した。帳票は、異なるアンケート用紙ごとに作成することで、スキャナーで読み取ったアンケートの画像データから、決められた位置に配置された回答欄を読み取り、文字データとして保存する事が可能となる。