

201034034A

平成 22 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 「患者から副作用情報を受ける方策に関する調査研究」

(H22-医薬-一般-021)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 望月 眞弓
慶應義塾大学薬学部 教授

2011 年 3 月 31 日

平成 22 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)

総括報告書

研究課題 「患者から副作用情報を受ける方策に関する調査研究」

(H22-医薬-一般-021)

研究代表者 望月 眞弓 慶應義塾大学薬学部 教授

研究要旨

Web による患者からの副作用報告システム (以下、本システム) の開発を行い、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の協力の下、平成 23 年 1 月より試行的な本システムによる調査を開始した。集積データを解析した結果、本システム上の入力での問題点、副作用と被疑薬との関連性を検討する際の問題点・改善点などが明らかとなった。報告者に対する本システムの使用感に関するアンケート調査結果では、入力方法、入力時間、入力の面倒さ、いずれにおいても特に問題はなく、また、報告者全員が今後も本システムを利用して副作用を報告したいと思っていたことから、本システムは簡便で有用な方法であると考えられた。

次年度は、本システムの問題点・改善点を修正するとともに、より多くの副作用報告症例を集積して、本システムの有用性を検証する。また、副作用と被疑薬との関連性を解析するためのデータ解析方法についても検討していく。

研究総括

A. 研究目的

現在、我が国は企業、医薬関係者からの副作用情報報告制度を有しているが、医師等にとって、既知の副作用報告を行うインセンティブは低く、一方、未知の副作用は経験する機会が少ないため、場合によっては副作用と認識されない可能性もある。諸外国では 2000 年代に入り、患者の医療参加意識の向上とともに、患者からの副作用報告を直接収集する制度が広く導入されてきている。患者にとっては、既知・未知を問わず副作用として認識され、選択バイアスなしに報告される可能性があり、安全対策を講じてもおお発生する既知の重大な副作

用の検出や、未知の重大な副作用の早期発見に有効な手段の一つとして期待される。とくに、ドラッグラグの解消にともない販売前の安全性情報がより少なくなると想定されるなかで、副作用報告を様々なルートから収集することは有用な方法となろう。さらに、患者が医師等には相談したくない副作用の疑いについて、患者に報告の機会を与えることにも繋がる。以上のように、患者からの副作用報告の収集は医薬品の安全対策に重要な情報を提供できる可能性が大きいと考えられ、米国では 1993 年から、英国、オランダ等では 2000 年代に入って、患者の直接報告を収集する制度が導入され

ているが、日本においては導入に向けての研究も開始されていない。そこで我々は患者から副作用情報を受ける仕組みとその導入における課題と解決策を提案すべく本研究を行うこととした。

本年度は、Web による患者からの副作用自発報告を収集するシステムを構築し、試行的なシステムにより患者から副作用情報を収集した。集積データを解析し、システムならびに副作用と被疑薬との関連性を検討する際の問題点・改善点などを検討した。また、報告者に対する本システムの使用感についても検討した。

B. 研究方法

平成 22 年度は、下記の 4 課題について調査研究を分担して実施した（研究方法の詳細は各分担研究報告書を参照）。本研究で構築した「一般の方からの医薬品の副作用報告 Web サイト」は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページのトップページから報告サイトに移動するバナーリンクを作成して、一般の方からの副作用情報を試行的に収集した。それらの副作用情報をもとに、総括検討会において副作用報告システムの質問項目等の改善点について検討した。

- ① 海外での患者副作用報告制度の調査ならびに集積された副作用情報の基礎的検討（担当：望月眞弓、橋口正行）
- ② 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（担当：久保田 潔）
- ③ インターネットによる副作用報告収集システムの開発（担当：岡崎光洋、土橋朗）

- ④ 収集したデータ（副作用情報）の処理・解析方法の検討（担当：土橋 朗）

C. 研究結果

①「海外での患者副作用報告制度の調査ならびに集積された副作用情報の基礎的検討」では、昨年度の欧米における患者からの副作用報告システムの調査に引き続き、本年度はデンマーク、スウェーデン、カナダ、オーストラリア、中国における患者からの副作用報告システムを Web から調査した。各国の副作用報告書において、患者、副作用、医薬品に関する記載項目は、各国間で違いがみられたが、副作用と被疑薬の関連性の評価に必要な項目は、基本的にはすべての国の報告書で共通に設定されていた。

Web による副作用報告システム（以下、本システム）に平成 23 年 1 月 11 日から 3 月 7 日までに報告された 97 件の副作用情報の基本統計量および個々の副作用事例の特徴等、および報告者の本システムの使用感について検討を行った。副作用症状が発現した自身からの報告は 74.2%であり、副作用症状発現時から報告までの期間は、1 か月～1 年以上が 78.4%と多かった。報告者 1 人あたりの副作用症状の記載件数は、平均で 4.4 件であった。使用していた医薬品は、医療用医薬品が圧倒的に多く、一般用医薬品の使用による報告は少なかった。使用していた医療用医薬品 405 件の薬効分類では、中枢神経系用薬が 226 件（55.8%）と半分以上を占めていた。また、中枢神経系用薬 226 件中 134 件（59.3%）が原因と思われる医薬品であると報告していた。副作用報告者に対する連絡とその手段につい

ては、ほとんどが電話またはメールでの連絡を希望していたが、約 6 割の報告者が副作用の症状について、検査データなどの詳細情報を確認できる医療機関を有していないことが明らかとなった。

本システムの利用者に対するアンケートから得られた本システムの使用感については、入力法、入力時間、入力の面倒さ、いずれにおいても特に問題はないものと考えられた。また、全患者が今後も本システムから副作用を報告したいと思っていたことから、本システムが副作用を報告したいと考えている患者にとって簡便で有用なシステムであることが考えられた。

②「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」では、平成 22 年度に開始された、患者からの医薬品副作用報告のための試行的なシステムに平成 23 年 3 月 1 日までに入力された 89 例の症例報告を検討し、平成 21 年度の研究結果をもとに設定した質問項目が、正確な情報の取得につながるかを検討した。

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、原疾患などアウトカムに影響を与える交絡要因、その他）について検討した。販売薬を特定しえなかった 1 例を除く 88 例の症例を検討し、適切な情報が取得されているか、また今後どのような改善が必要かを考察した。

報告された被疑薬には向精神薬が多く、副作用にも精神神経系のイベントが多く含まれていた。また、複数の薬と複数の副作用を報告する例が多かった。被疑薬については、本年度試行されたシステムでは画像情報を活用することは困難であったが、薬

の名称を特定するために必要な情報は概ね正確に取得されていた。アウトカム情報に関しては、88 例から報告された副作用のコード化は概ね可能であるものの、適切にコードすることが困難な例が散見され、専門家による定期的チェックの体制確立が必要であると考えられた。

最大の問題点として、副作用発現後に使用が開始された薬剤が相当程度存在する点が今回の検討結果で明らかになった。それらの理由としては、[1]単純な入力ミス（例：年を 1 年間間違えている可能性がある）、[2]副作用発生後の薬使用の報告は通常不要であることを理解していない、[3]現在のシステムでは、異なる時期に発生した複数のイベントを入力することが想定されていない、などが考えられた。原疾患を含めた副作用として疑われた有害事象の原因となりうる被疑薬以外の交絡要因に関する質問項目については、概ね意図は理解されており、評価の上で有用な情報が得られていた。今後、特に複数のイベントが異なる時期に発生した症例について、その報告が報告者に大きな負担をかけることなく、曝露開始の時期と整合性をもつ有用な情報が得られるようにシステムを改変することが必要と考えられる。

③「インターネットによる副作用報告収集システムの開発」では、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し、入力された内容を集計分析することを目的とした。本年度は Web サイトからの報告に絞り、その機能とインターフェースの改修を行った。

平成 21 年度の研究結果の基づき、医薬品名の入力時の簡便化、日付関連データの入力に関する仕様変更、個人情報の取り扱いに関する揭示、ならびに報告内容の集計と研究班による管理サイトの機能改修を主に行った。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の協力の下、平成 23 年 1 月より報告調査を開始した。3 月 9 日までの中間集計では、99 件の報告が得られた。今後は、収集された報告を基に、報告サイトの入力項目・内容の修正を検討し、さらに正確かつ入力しやすいサイト作りと共に、多様な入力デバイスへの対応が必要であると考えられた。

④「収集したデータ（副作用情報）の処理・解析方法の検討」では、患者自らが医療用医薬品に関わる副作用発症を報告するための副作用自発報告システムを開発することを目的とした。研究テーマとしては、インターネット等を介する電子的な副作用報告受理システムが構築された後、収集されたデータをテキストマイニング等の手法を用いて解析し、患者報告の有効活用の可能性について検討した。

本年度は食物アレルギー (FA) をテーマにした Web アンケートを実施し、その自由記述文を解析し、FA の症状に関する自発的発話は、男性よりも女性で情報量が多く、かつ、家族に FA がいない方が多くなる傾向を明らかにした。情報の含有率の比較では、原因食物 (97.6%) や症状 (87.8%) に比べ、調理加工 (23.6%)、発症年齢 (22.8%)、その他のアレルギー疾患の有無 (3.3%) などの内容が含まれにくいことを明らかにし

た。

患者の自発的発話の中に含まれる情報を効率良く収集するために、形態素解析により単語の意味を加味した抽出法を先述の Web アンケートの自由回答文に対して検討し、目視による分類と比較した。情報の含有率は、アレルギー疾患の有無 (4.7%) については、目視を少しだけ上回る含有率となった。食品調理加工状態 (70.1%)、検査結果 (15.6%) に関しては、検索用語の見直しにより改善する可能性が示唆されたが、その他の分類では検索用語の見直しによる改善は困難であった。

上記の問題を克服するために、少量サンプルより作成した手本をもとに出現用語とその頻度から分類用スコアを算出するナイーブベイズモデル (ベイズ学習法) の利用による自動分類法を検討した。先述の Web アンケートの必要な FA 情報に関する自由回答文 150 件を用いて、8 つの分類を行うための手本を作成し、学習を行い、正解率 92.7% のモデルを構築した。質問投稿サイトである Yahoo! 知恵袋に投稿された「食物アレルギー」に関する質問文を収集し、得られたモデルを用いて分類したところ、病院や専門医、検査についてなどの診断 (50.6%) に関するニーズが最も大きく、啓蒙活動 (31.9%)、原因因子などについての機序 (13.8%) に関するものが続いた。

D. 考察

本年度は Web による患者からの副作用報告システムの開発を行い、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の協力の下、平成 23 年 1 月より試行的なシステムによる調査を開始した。集積データを解析した結果、シ

システム上の入力での問題点（日付、医薬品名の記載ミス、患者の理解不足による副作用症状発生後の医薬品名の記載等）、副作用と被疑薬との関連性を検討する際の問題点・改善点（発現した副作用症状を MedDRA でコードするのが困難な用語の存在、専門家によるチェック体制などの必要性）が明らかとなった。一方、使用者に対するアンケートから得られた本システムの使用感については、入力法、入力時間、入力の面倒さ、いずれにおいても特に問題はなく、また、報告者全員が今後も本システムを利用して副作用を報告したいと思っていた。以上のことから、本システムから副作用を報告したいと考えている患者にとって簡便で有用な副作用報告システムであることが考えられた。

今後は、本システムにより多くの副作用報告症例を集積して、本システムの有用性を検証するとともに、副作用と被疑薬との関連性を解析するための集積データの解析方法についても検討していく必要がある。

さらに、本システムの活性化には、双方向性（副作用相談、安全対策）の患者支援についても検討していく必要がある。

E. 結論

Web による患者からの副作用自発報告を収集するシステムを開発し、試行的な本システムによる調査を行った結果、幾つかの改善点は残されているが、報告者の使用感に関するアンケート調査から本システムは簡便で効率的で有用な方法であることが明らかとなった。

平成 22 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「患者から副作用情報を受ける方策に関する調査研究」

海外での患者副作用報告制度の調査ならびに集積された副作用情報の基礎的検討

研究代表者 望月 眞弓 慶應義塾大学薬学部 教授

分担協力者 橋口 正行 慶應義塾大学薬学部 准教授

研究要旨

平成 21 年度に実施された欧米における患者からの副作用報告システムの調査に引き続き、平成 22 年度もデンマーク、スウェーデン、カナダ、オーストラリア、中国における患者からの副作用報告システムを Web から調査した。各国の副作用報告書において、患者、副作用、医薬品に関する情報の記載項目には、各国間で違いがみられた。しかし、副作用情報として重要な基本項目である副作用症状、副作用発現日、医薬品名、用量、服用開始日・終了日、併用薬は、すべての国の報告書で共通に設定されていた。また、報告者の氏名、電話番号、メールアドレスの記載項目もすべての国の報告書に設定されていた。

本研究班で構築した副作用報告システム（以下、本システム）は、①患者情報、②症状について、③医薬品情報、④予後、⑤過去の副作用、⑥報告者情報、⑦医療機関情報に関する 7 つの大項目から構成されている。平成 23 年 1 月 11 日から 3 月 7 日までに試行的な副作用報告システムに報告された 97 件の副作用情報の基本統計量および個々の副作用事例の特徴等、および報告者の Web システムの使用感について検討を行った。副作用症状が発現した自身からの報告は 74.2%であり、副作用症状発現時から報告までの期間は、1 か月～1 年以上が 78.4%と多かった。報告者 1 人あたりの副作用症状の記載件数は、平均で 4.4 件であった。使用していた医薬品は、医療用医薬品が圧倒的に多く、一般用医薬品の使用による報告は少なかった。使用していた医療用医薬品 405 件の薬効分類では、中枢神経系用薬が 226 件 (55.8%) と半分以上を占めていた。また、中枢神経系用薬 226 件中 134 件 (59.3%) が原因と思われる医薬品であると報告していた。副作用報告者に対する連絡とその手段については、ほとんどが電話またはメールでの連絡を希望していたが、約 6 割の報告者が副作用の症状について、検査データなどの詳細情報を確認できる医療機関を有していなかった。

本報告システムの使用者に対するアンケートから得られた本システムの使用感については、入力方法、入力時間、入力の面倒さ、いずれにおいても特に問題はないものと考えられた。また、全患者が今後も本システムから副作用を報告したいと思っていたことから、本システムが副作用を報告したいと考えている患者にとって簡便で有用なシステムであることが示唆された。

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において、昨年度実施された欧米における患者からの副作用報告システムの調査¹⁾に引き続き、「海外における患者からの副作用報告システムの調査」を行うことによる質問項目の検討を行った。

また、患者からの副作用情報収集の方策として、本研究班で構築した副作用報告システム（以下、本システム）の有用性の確認ならびに改善点の検討をするために、平成23年1月11日から試行的に稼働している本システムに報告された事例の基本統計量および個々の特徴等、本システムの報告者の使用感について基礎的検討を行った。

B. 研究方法

①**検討Ⅰ**．平成21年度に実施された欧米における患者からの副作用報告システムの調査に引き続き、平成22年度はWeb調査により、デンマーク³⁾、スウェーデン⁴⁾、カナダ⁵⁾、オーストラリア⁶⁾、中国⁷⁾における患者からの副作用報告システムの概要を調査した。

②**検討Ⅱ**．平成23年1月11日から3月8日までに試行的な本システムに報告された副作用情報の基本統計量および個々の副作用事例の特徴等の検討を行った。

③**検討Ⅲ**．本システムの報告者の使用感について検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究での検討結果は、個人が特定できない形でデータの要約を行った。

なお、本研究は慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会に研究計画書を提出し、その内容が承認されたものである。

C. 研究結果

検討Ⅰ．欧米における患者からの副作用報告システムの調査～デンマーク、スウェーデン、カナダ、オーストラリア、中国～

Web調査により、デンマーク、スウェーデン、カナダ、オーストラリア、中国における患者からの副作用報告書の項目の概要を表1に示す。

各国の副作用報告書において、「1. 患者情報（①副作用発現者（あなた、あなた以外）、②患者識別（氏名、イニシャル等）、③性別、④副作用発現時の年齢、⑤生年月日、⑥体重、⑦身長、⑧アレルギー、妊娠、喫煙・飲酒等、⑨連絡先、⑩人種）」については、各国間で記載項目に違いがみられた。また、項目間でも必須項目と任意項目の違いもみられた。③性別はすべて国の報告書で記載項目が設けられていた。①副作用発現があなた自身であるが、あなた以外であるかについては、デンマーク、スウェーデンの報告書で項目が設けられていた。④副作用発現時の年齢、⑥体重、⑦身長はデンマーク、スウェーデン、カナダの報告書で項目が設けられていた。⑧アレルギー、妊娠、喫煙・飲酒等は、デンマーク、カナダ、オーストラリアの報告書に存在した。⑨連絡先、⑩人種はオーストラリアと中国の報告書に設けられていた。

「2. 副作用に関する情報（⑪副作用症状、⑫転帰、⑬重篤度、⑭副作用発現日、⑮副作用に対する治療の有無、⑯過去の副作用の有無、⑰家族の副作用の有無）」については、⑪副作用症状の項目はすべての国の報告書で必須項目として設定されており、⑭副作用発現日は必須項目でない国もあつ

たが、すべての国の報告書で設定されていた。⑫転帰は、デンマークとオーストラリアを除き、⑬重篤度は、デンマークを除き、すべての国の報告書で設定されていた。⑮副作用に対する治療の有無は、オーストラリアを除き、すべての国の報告書で設定されていた。

「3. 医薬品に関する情報 (⑮医薬品名、⑯製造業者、⑳用量、㉑投与方法、㉒使用した理由、㉓服用開始日・終了日、㉔副作用発現後の服用 (中止、用量変更、変更なし)、㉕再投与による副作用の発現、㉖その他の被疑薬、㉗併用薬、㉘その他の可能性、㉙医薬品の購入先、㉚医薬品番号、㉛有効期限)」については、⑮医薬品名、⑯製造業者、⑰服用開始日・終了日、㉗併用薬の項目は、すべての国の報告書に設定されていた。㉒使用した理由については、カナダを除くすべての国の報告書に設定されていた。㉔副作用発現後の中止、用量変更、変更しなかったかの項目は、スウェーデン、カナダ、オーストラリアで設けられていた。

「4. 報告者に関する情報 (㉜氏名、㉝住所、㉞電話番号・メールアドレス、㉟製造業者等への報告の有無)」については、㉜氏名と㉞電話番号・メールアドレスはすべての国の報告書に設定されていた。「5. その他に関する情報」については、デンマークの報告書には、医療機関の名称・住所・電話番号・担当医師の氏名、スウェーデンの報告書には報告者への連絡の可否、カナダの報告書には、臨床データなどの項目が設けられていた。

検討Ⅱ. 報告された副作用情報の基礎的検討

本システムは、患者情報、症状について、医薬品情報、予後、過去の副作用、報告者情報、医療機関情報に関する7つの大項目から構成されている。

平成23年1月11日から3月7日までに本システムに副作用報告が完了した件数は97件であった。

副作用報告者で、副作用症状が発現した自身での報告は、97件中72件(74.2%)であった。報告者の性別では、男性44件、女性53件であった。副作用出現時での年齢については、30～39歳が15件(15.5%)、40～49歳が14件(14.4%)、50～59歳が13件(13.4%)、10～19歳が12件(12.4%)と多かった(図1)。なお、20件(20.6%)に年齢の記載がなかった。

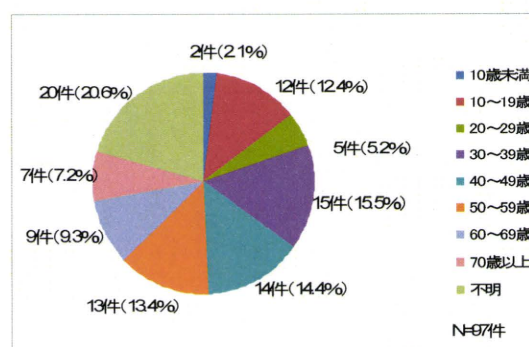


図1 副作用出現時の年齢

報告された副作用症状の一覧を表2に示す。副作用症状の中では、神経系障害、精神系障害、消化管障害、代謝・栄養障害に関する症状の報告が多かった。

副作用症状の発現時から報告までの期間については、1か月～1年以上が97件中76件(78.4%)と最も多く、1週間以内が10

件 (10.3%)、1 週間～1 か月以内が 8 件 (8.2%) であった (図 2)。なお、3 件 (3.2%) は不明であった。

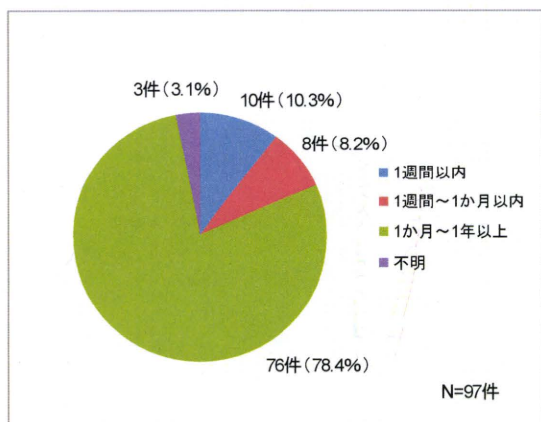


図 2 副作用症状の発現時から報告までの期間

報告者 1 人あたりの副作用症状の記載件数については、1～39 件までとかなり幅があったが、平均で 4.4 件 (SD3.7) であり、6 件以下が大多数であった (図 3)。

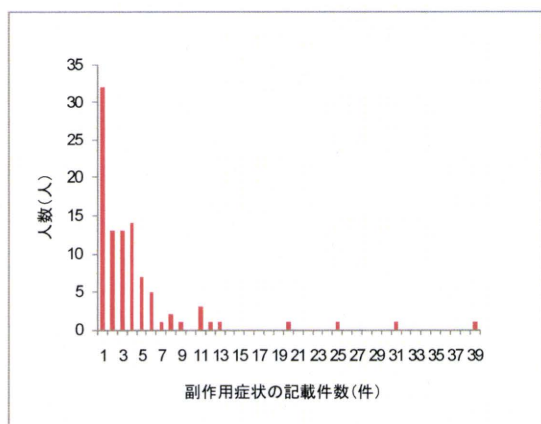


図 3 報告者 1 人あたりの副作用症状の記載件数

副作用発現時に使用していた医薬品の一覧を表 3 に示す。使用していた医療用医薬品 405 件の薬効分類は、20 薬効に分類でき

た (不明 2 件を含む)。それらの中で、中枢神経系用薬が 405 件中 226 件 (55.8%) と半数以上を占めた。次に、消化器官用薬 27 件 (6.7%)、循環器官用薬 26 件 (6.4%)、その他の代謝性医薬品 21 件 (5.1%) であった。使用されていた一般用医薬品は 8 件であり、4 薬効に分類でき、中枢神経系用薬が 4 件と多かった。

原因と思われる医薬品については、中枢神経系用薬では医療用医薬品の 226 件中 134 件 (59.3%) と 6 割を占め、一般用医薬品では 4 件中 3 件 (75.0%) と圧倒的に多かった。

記載されていた 1 人あたりの使用薬数については、平均 4.3 剤 (SD3.7) で、1～18 剤までとかなり幅があった (図 4)。

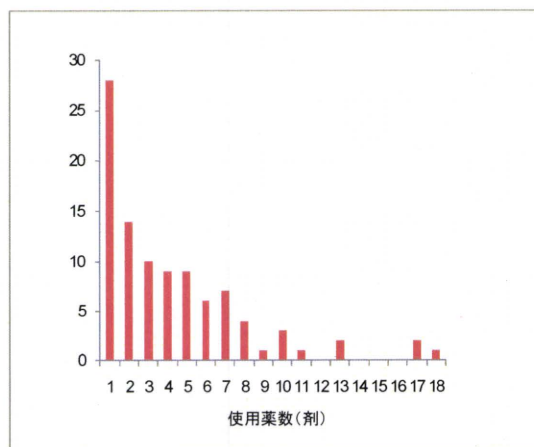


図 4 1 人あたりの使用薬数

副作用発現後の転帰については、97 件中「回復していない」40 件 (41.2%) と最も多く、「回復した」26 件 (26.8%)、「ほぼ回復した」17 件 (17.5%)、「回復したが後遺症が残った」9 件 (9.3%)、「死亡した」2 件 (2.2%)、「わからない」3 件 (3.1%) であった (図 5)。

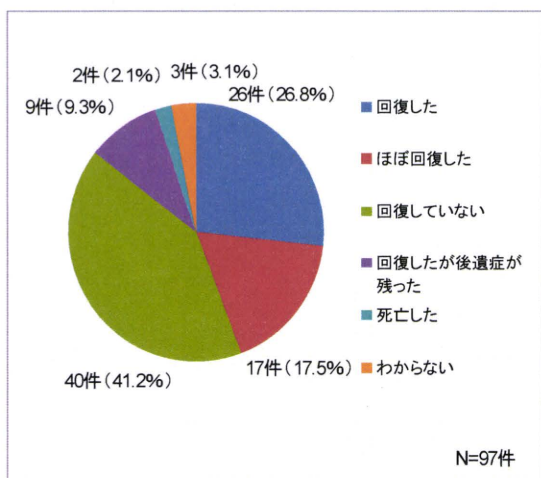


図5 副作用発現後の転帰

過去に医薬品を使用して、今回と同じか、類似する副作用が現れたことがあるかの過去の副作用経験の有無に関する質問では、97件中「あった」12件(12.4%)、「なかった」63件(64.9%)、「わからない」22件(22.7%)であった(図6)。

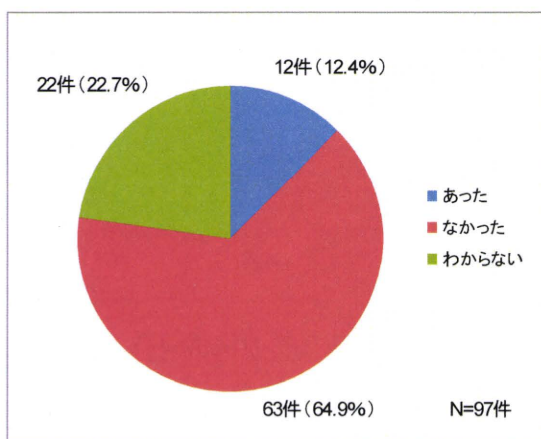


図6 過去の副作用経験の有無

副作用報告者に対する連絡とその手段に関する質問では、97件中「連絡してほしい」5件(5.2%)と非常に少なかった。連絡してもよい人での連絡手段としては、

「メール」58件(59.8%)と最も多く、「電話またはメール」23件(23.7%)、「電話」11件(11.3%)であった(図7)。

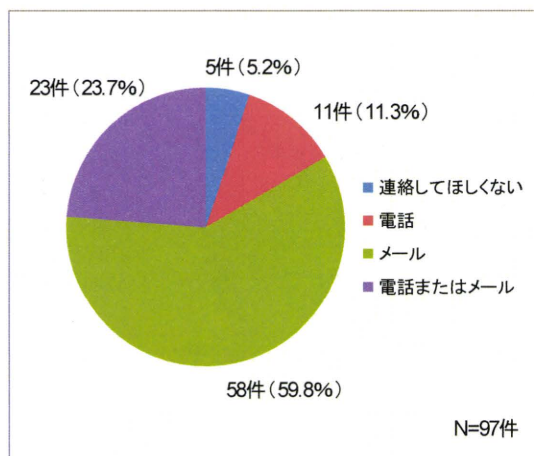


図7 副作用報告者に対する連絡と手段

副作用の症状について、検査データなどの詳細情報を確認できる医療機関の有無については、97件中「ある」40件(41.2%)、「ない」57件(58.8%)であった。

検討Ⅲ. 副作用報告システムの使用感

本システムの使用感に関する質問で、入力の難しさについては、回答した69人中「難しかった」5人(7.2%)、「ふつう」48人(69.6%)、「簡単だった」16人(23.2%)であった。

入力に要した時間については、回答した67人中「長かった」20人(29.9%)、「ふつう」40人(59.7%)、「短かった」7人(10.4%)であった。

入力が面倒であったかの質問では、回答した68人中「はい」23人(33.8%)、「いいえ」45人(66.2%)であった。

今後も本システムから副作用を報告したいかの質問については、回答した69人の全

員が「はい」と回答した。

入力が難しい、入力に要した時間が長かった、入力が面倒であったの3つ全てを回答したものは67人中4人(6.0%)であった。

D. 考察

平成21年度に実施された欧米(米国、英国、オランダ)における患者からの副作用報告システムの調査¹⁾に引き続き、平成22年度は、デンマーク、スウェーデン、カナダ、オーストラリア、中国における患者からの副作用報告システムの調査をWeb調査により実施した。

各国の副作用報告書において、「1. 患者情報」、「2. 副作用に関する情報」、「3. 医薬品に関する情報」については、各国で報告書の記載項目に違いがみられた。しかしながら、個別症例における医薬品と副作用症状の因果関係の説明に必要な情報は、すなわち、用量、時間、感受性(年齢・性・疾患)に関する項目は、疾患を除き、すべての国の報告書でほぼ共通に設定されていた。²⁾

次に、本システムに報告された副作用情報の基本統計量および個々の副作用事例の特徴等の検討、本システムの報告者の使用感について検討を行った。

検討は平成23年1月11日から3月7日までの試行的な期間に報告され、副作用報告が完了した97件について検討した。

報告は、副作用症状が発現した自身によるものが97件中72件(74.2%)と多かった。また、副作用症状の発現時から報告までの期間は、1か月~1年以上が97件中76件(78.4%)と最も多かったことは、副作

用発現後の直近ではなかったにも関わらず、患者が直接国に副作用情報を報告するシステムを望んでいた事が推察される。

副作用出現時での年齢には、どの年代層に多く副作用が発現しているという傾向はみられなかった。

報告者1人あたりの副作用症状の記載件数については、1~39件までとかなり幅があり、平均で4.4件と複数の副作用症状を報告していた。しかしながら、これらの副作用が同時に発現したもののか、または別の時期に発現したものであったかは、「2. 副作用症状(2)」の自由記載欄に報告者が詳細に記入していない場合には、解析は不可能である。この点は、本システム上での入力方法などにおいて検討すべき課題と考える。使用していた医療用医薬品405件の薬効分類では、中枢神経系用薬が405件中226件(55.8%)と半数以上を占めており、その中の約6割が原因医薬品と考えられていた。一般用医薬品の使用による報告は8件と少ないとはいえ、その中の4件が中枢神経系用薬であり、うち3件(75.0%)は原因医薬品と考えられていた。中枢神経系用薬の使用は医学的、社会的問題にもなっているが、今回の本システムの報告からもそうした傾向があると考えられた。

副作用発現後の転帰については、「回復していない」が41.2%と最も多く、回復していない患者での使用薬ならびに症状は多様であった。患者自身が副作用による問題や不安を抱えていることが推察された。副作用報告者に対する連絡とその手段については、「連絡してほしい」は少なく、ほとんどが電話またはメールでの連絡を希望していることが明らかとなり、本システム実

装後で副作用報告の追跡調査上の問題はないものと考えられた。また、副作用の症状について、検査データなどの詳細情報を確認できる医療機関を約 6 割の患者が有していないことも明らかとなった。一般用医薬品のみ使用していた 4 人においても 3 人は、詳細情報を確認できる医療機関を有していなかった。このことは患者が個人情報について知られたくないことも考えられた。

本システムの使用感について、入力方法は約 93% の患者で入力が容易であり、入力時間は、約 70% の患者で長いとは感じておらず、入力の面倒さにおいても約 66% の患者が、面倒でないと感じていた。さらに全患者が今後も本システムから副作用を報告したいと思っていた。

これらのことから、本報告システムを薬剤疫学研究に利用するためにはさらなる改善が必要であるかもしれないが、患者からの副作用情報収集の方策として本システムが有用であることが示唆された。

E. 結論

患者からの副作用報告システムの調査をデンマーク、スウェーデン、カナダ、オーストラリア、中国について Web 調査により実施した結果、各国の報告書の記載項目に違いがみられた。しかしながら、個別症例における医薬品と副作用症状の因果関係の説明に必要な情報は、一部の項目を除き、すべての国の報告書で共通に設定されていることが明らかとなった。

次に、平成 23 年 1 月 11 日から 3 月 7 日までの試行的な期間に副作用報告が完了した 97 件について、副作用情報の基本統計量および個々の副作用事例の特徴等を検討し

た結果、本システムから収集できる副作用情報（副作用症例）の特徴を大まかに把握できたと考える。

本システムの使用感について、入力方法、入力時間、入力の面倒さにおいても特に問題はないものと考えられた。全患者が今後も本システムから副作用を報告したいと思っていたことから、患者からの副作用情報収集の方策として本システムが有用であることが示唆された。

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. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金報告書（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「患者から副作用情報を受ける方策に関する調査研究」 研究代表者 望月眞弓

2. Aronson JK, Ferner RE Joining the

DoTS: new approach to classifying
adverse drug reactions. BMJ.
2003;327(7425):1222-5.

3. デンマーク : Danish Medicines Agency
<http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/>
4. スウェーデン : The Medical Products
Agency (MPA)
[http://www.lakemedelsverket.se/
english/](http://www.lakemedelsverket.se/english/)
5. カナダ : Medeffect Canada
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/
medeff/report-declaration/index-eng.
php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php)
6. オーストラリア : AME (adverse
medicine evens line)
[http://www.tga.gov.au/adr/bluecard.
htm](http://www.tga.gov.au/adr/bluecard.htm)
7. 中国 : state food and drug
administration (SFDA)
<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0001/>

表1 各国の報告書の比較

	デンマーク	スウェーデン	カナダ	オーストラリア	中国
1. 患者情報					
薬に副作用発現がみられたか (あなただ、あなた以外)	○	△	-	-	-
患者識別(氏名、イニシャル等)	△	-	-	-	-
性別	△	△	-	-	-
副作用発現時の年齢	△	△	-	-	-
生年月日	△	△	-	-	-
体重	△	△	-	-	-
身長	△	△	-	-	-
アレルギー、妊娠、喫煙・飲酒等	△	△	-	-	-
連絡先	-	-	-	-	-
人種	-	-	-	-	-
その他	-	-	-	-	-
入院の有無	-	-	-	-	-
2. 副作用					
副作用発現日	○	△	○	○	○
副作用症状	○	△	○	○	○
軽快	-	△	○	○	○
重症度	-	△	○	○	○
副作用発現日	○	△	○	○	○
副作用に対する治療の有無	△	△	○	○	○
過去の副作用の有無	-	-	-	-	-
家族の副作用の有無	-	-	-	-	-
現在の副作用症状の有無	-	-	-	-	-
3. 医薬品					
医薬品名	○	○	○	○	○
製造業者	○	○	○	○	○
用量	○	△	○	○	○
投与方法	○	△	○	○	○
使用理由	○	△	○	○	○
服用開始日・終了日	○(服用開始日) △(服用終了日)	△	○	○	○
副作用発現後の服用 (中止、用量変更、変更なし)	-	△	○	○	-
寛投写による副作用発現	-	△	○	○	-
その他の被疑薬	-	△	○	○	-
併用薬	△	△	○	○	○
その他の原因の可能性	-	△	○	○	-
医薬品の購入先	-	△	△	△	○
医薬品番号	-	-	△(ロット番号、DIN/NPN)	-	-
有効期限	-	-	○	-	-
4. 報告者					
氏名	○	△	○	○	○
住所	○	△	△	○	○
電話番号、メールアドレス	○(電話番号) △(メールアドレス)	△	△	○	○
製造業者等への報告の有無	-	△	△	-	-
5. その他					
医療機関の名称、住所、電話番号、担当医師の氏名	-	連絡の可否 追加情報 報告日	臨床データ	追加情報	因果関係の評価 報告日

*報告手段
 デンマーク、オーストラリア：電子報告、電話
 スウェーデン：電子報告、郵送
 カナダ：電子報告、FAX、電話、郵送
 中国：郵送

○：必須項目 △：任意項目

表3 副作用発現時に使用していた医薬品と報告件数

薬効分類(日本標準商品分類番号)	医療用医薬品		一般用医薬品	
	件数	原因薬と思われる医薬品	件数	原因薬と思われる医薬品
中枢神経系用薬	226	134	4	3
ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	13	8	0	0
循環器官用薬	26	6	0	0
化学療法剤	8	6	0	0
その他の代謝性医薬品	21	6	0	0
外皮用薬	7	5	1	1
呼吸器官用薬	9	4	0	0
アレルギー用薬	14	5	0	0
腫瘍用薬	2	3	0	0
生薬及び漢方処方に基づく医薬品	9	3	0	0
生物学的製剤	4	2	0	0
消化器官用薬	27	2	0	0
その他の治療を主目的としない医薬品	2	2	0	0
感覚器官用薬	7	1	1	1
末梢神経系用薬	2	1	0	0
抗生物質製剤	2	1	0	0
ビタミン剤	9	1	0	0
血液・体液用薬	5(7)	0	0	0
泌尿生殖器官及び肛門用薬	5	0	0	0
滋養強壮薬	1	0	1	0
不明	2	2	0	0
合計	405	194	8	5

平成 22 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

平成 22 年度に開始された、患者からの医薬品副作用報告のための試行的なシステムに平成 23 年 3 月 1 日までに入力された 89 例の症例報告を検討し、平成 21 年度の研究結果をもとに設定した質問項目が、正確な情報の取得につながるかを検討した。

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、原疾患などアウトカムに影響を与える交絡要因、その他）について検討した。販売薬を特定しえなかった 1 例を除く 88 例の症例を検討し、適切な情報が取得されているか、また今後どのような改善が必要かを考察した。

報告された被疑薬には向精神薬が多く、副作用にも精神神経系のイベントが多く含まれていた。また、複数の薬と複数の副作用を報告する例が多かった。被疑薬については、平成 21 年度の研究結果では、薬の画像情報の活用が有用であることが示唆された。平成 22 年度に試行されたシステムでは画像情報を活用することは困難であったが、薬の名称を特定するために必要な情報は概ね正確に取得されていた。アウトカム情報に関しては、平成 21 年度の研究結果では、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重要であることを指摘したが、88 例から報告された副作用のコード化は概ね可能であるものの、適切にコードすることが困難な例が散見され、専門家による定期的チェックの体制確立が必要であるとの平成 21 年度の研究結果の結論は適切であると考えられた。

今回の検討結果で明らかになった最大の問題点は、副作用発現後に使用が開始された薬剤が相当程度存在する点である。理由としては、[1]単純な入力ミス（例：年を 1 年間間違えている可能性がある）、[2]副作用発生後の薬使用の報告は通常不要であることを理解していない、[3]現在のシステムでは、異なる時期に発生した複数のイベントを入力することが想定されていない、などがあげられる。原疾患を含めた副作用として疑われた有害事象の原因となりうる被疑薬以外の交絡要因に関する質問項目については、概ね意図は理解されており、評価の上で有用な情報が得られていた。

今後、特に複数のイベントが異なる時期に発生した症例について、その報告が報告者に大きな負担をかけることなく、曝露開始の時期と整合性をもつ有用な情報が得られるようにシステムを改変することが必要と考えられる。

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2011年1月11日に医薬品医療機器総合機構(PMDA)において本研究班が作成したWeb上の報告システムが紹介されて以後このシステムを介して報告され、全ての項目の入力を終了した89例について内容を検討し、今後より正確な情報を取得するために改良すべき点を明かにする。

B. 研究方法

2011年1月11日から2011年3月1日までの約2ヶ月間に試行的な副作用報告システムに報告され、報告完了までのWeb上の操作を完了した89例(女性47例[年齢中央値:41歳、範囲:18-86歳]、男性42例[年齢中央値:42.5歳、範囲:15-82歳])について以下の項目を検討した。

曝露については、被疑薬またはイベント発生時に使用していた薬として入力された医薬品について、入力内容から当該医薬品を正しく特定できるかを検討した。検討にあたっては医薬情報研究所(MT協議会)の「医薬品名データファイル(コード表)平成21年8月版」などを利用した。

イベント情報については、上記89例について報告されたイベントをコードする上で本分担研究者が最良と考える用語を2011年3月1日にリリースされたICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)のVer14.0から選択することを試みた。

さらに、得られた副作用報告には被疑薬が精神神経用薬である例が多いことから、医療用医薬品については、被疑薬または、イベント発生時に使用していた薬のMT協議会コードの左4桁が"1124"(ベンゾジアゼピン系製剤)、"1179"(その他の精神神経用剤)、"1174"(イミプラミン系製剤)、"1129"(その他の催眠鎮静剤、抗不安剤)、"4413"(フェノチアジン系製剤)、"1171"(クロルプロマジン製剤)の薬剤を"psychotropic drug"として区別した。その他の薬についてもMT協議会コードの左4桁に対する分類名が記載されているものは左4桁で分類し、存在しない場合、左3桁、または左2桁(漢方製剤)で分類した。

報告された副作用についてもMedDRA/Jで「精神障害」または「神経系障害」に区分されるイベントが多いことから、最も適切と考えられる下層語(LLT)が属する基本語(PT)が所属する器官別大分類(SOC)のうち、重複をさけて集計するために利用するSOCである"Primary SOC"が「精神障害」または「神経系障害」であるものを"Psycho-neurotic event"として他の副作用から区別した。

また、患者からの副作用報告の特徴を明らかにするために、医薬品医療機器総合機構(PMDA)のWebページ(<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku.html>)から1998年から2008年に報告された「副

作用が疑われる症例報告に関する情報」を取得した。

曝露とイベントの時間関係については、イベントの発生時（「副作用症状が最初にあられたのはいつ頃ですか？」）と薬の「使用期間」の開始日との前後関係を検討した。

また薬と副作用との因果関係を検討する上で有用な情報が「かかっていた病気」（「副作用の症状があらわれた時に、かかっていた病気、もっていた症状を全て記入してください。ほかに、副作用と関連する可能性のある特記すべき身体・精神的事項（妊娠、近親者の不幸など）についても可能な範囲で記入してください。」）の項目で得られているかについて考察した。

（倫理面への配慮）

本分担研究では、個別の症例報告ごとの集計を避け、個人が特定できない形で検討を実施した。

C. 研究結果

I. 曝露情報に関する検討

検討対象とした 89 例から報告された医薬品は累計 367 剤であった。「資料紛失の為記載不能」の 1 剤を含め、医薬品名を特定しえないものが合計 3 剤（367 剤の 0.8%）存在したが、残りの 364 剤については、医薬品名を特定することが可能であった。医薬品名を特定しえなかった 3 剤のうち 2 剤は同一の報告者からの報告であり、この報告者からは特定しうる医薬品名は全く報告されていなかったため、副作用名や医薬品と副作用との関連などを含む以下の集計からは該当報告者からの報告は除外した。医薬品名が明かになった 364 剤のうち市販薬は 10 剤（2.7%）であり、97%までが医療用医薬品であった。市販薬 10 剤は 8 名によ

て報告されていたが、これら 8 名が報告した医薬品は累計 45 剤であり、市販薬のみの報告は 5 例（88 例の 5.7%）であった。表 1-1 に市販薬、表 1-2 に 3 名以上から報告された医療用医薬品を、表 1-3 に MT 協議会コードの左 2～4 桁に該当する医薬品グループで集計した際に 2 剤以上が該当するグループと報告数を示した。

	販売名	N
1	コフチール鼻炎スプレーCool	1
2	リアップレディ	1
3	パブロンS小児液	1
4	リゲイン	1
5	ロートCキューブアクアチャージ	1
6	新ルルAゴールド	1
7	新ルル-A錠	1
8	イブA錠(イブA錠)	1
9	リコリプラスエース	1
10	バファリンA330	1

表 1-1 市販薬