

平成 31 年 3 月

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）では、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の最終提言（平成 22 年 4 月、以下「薬害肝炎検証検討委員会提言」という。）や「厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会」の報告書（平成 24 年 1 月）において、患者から直接副作用報告を集める仕組みを設けることについて指摘されたことを受け、平成 24 年 3 月、試行的に患者からの医薬品の副作用報告の受付事業（以下「患者副作用報告」という。）を開始した。

PMDA では、第三期中期計画中に患者副作用報告について正式に受付を開始する計画のもと、試行期間中に判明した課題等を整理して報告の収集方法、フォローアップ調査方法等について検討を行った。

1. これまでの経緯

患者からの情報を安全対策に活かす仕組みの創設については、薬害肝炎検証検討委員会提言でその必要性が述べられ、厚生労働省の厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会の報告書でも、患者から得られた副作用情報を活用すべきとされた。

これらの提言に基づき、平成 21 年度～平成 23 年度厚生労働科学研究「患者から副作用情報を受ける方策に関する調査研究」（主任研究者：慶應義塾大学薬学部 望月眞弓教授）（以下「望月班」という。）の成果を参考にしながら、平成 24 年 3 月 26 日に PMDA のホームページに患者副作用報告 web システムを開設し、インターネットを介して、試行的に患者副作用報告の受付を開始した。患者副作用報告では、医薬品により副作用を発現した本人又はその家族から副作用報告を収集し、医薬品による副作用の発生傾向を把握する等、医薬品の安全対策を進めることを目的としている。

PMDA の第三期中期計画では、「副作用を報告した患者、家族等からの意見等を踏まえ、報告しやすい仕組みを構築し、一般用医薬品及び要指導医薬品の副作用報告を含めて、正式に受付を開始し、評価する。」としている。

2. 試行のまとめ

(1) 患者副作用報告の報告数、報告の内容について

平成 24 年 3 月 26 日～平成 30 年 3 月 31 日までに受け付けた報告を対象として集計を実施した。

< 報告数の推移 >

報告数の推移については下表のとおりで、合計 717 件の報告があった。年間およそ 100 件

前後で推移している。報告された症例の約8割は発生から2年以内であったが、平成27年度は3分の1が3年以上前の症例であった。平成27年度については、186件中117件がHPVワクチンに関する報告であり、患者副作用報告は報道等の影響を受けやすく、また、その場合には過去の症例の報告が増える可能性が考えられる。

	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度
報告数※	30	154	122	91	186	50	84

※報告数については各年度末時点の数であり、その後、報告者からの申出により取り下げられる場合もある。また、患者副作用報告の対象外である品目（医療機器、医薬部外品、健康食品等）についての報告は除いている。

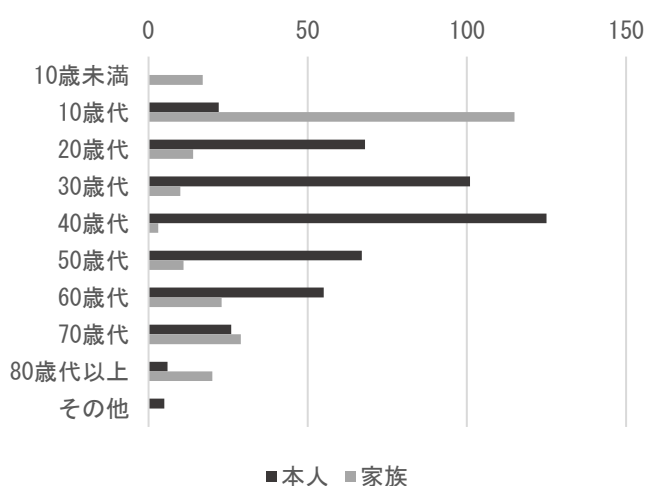
<報告者と患者の年代>

20歳代～60歳代においては本人からの報告が多く、10歳代以下や70歳代以上では家族からの報告が本人からの報告よりも多くなる傾向が認められた。10歳代以下については自ら報告することが難しいため、70歳代以上については自らweb入力することが難しいために家族からの報告が多いと考えられる（グラフ1参照）。

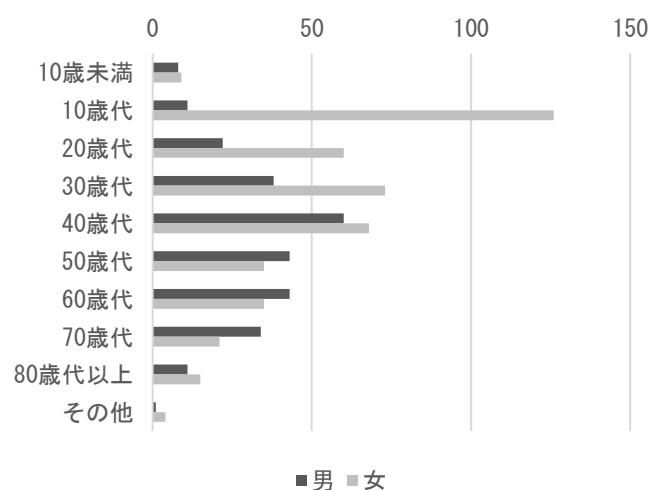
<患者の年代と性別>

全体として男女比に大きな差はないが、10歳代では患者が女性である報告が多かった（グラフ2参照）。これはHPVワクチンの報告が多かったことが影響している（10歳代女性126件中118件がHPVワクチンの報告）と考えられる。

グラフ1：患者の年代と報告者の種別（例）



グラフ2：患者の年代と性別（例）



<報告された医薬品^{※1}>

医療用医薬品を1つでも含む報告は676件あり、一般用・要指導医薬品を1つでも含む報告は43件であった。

報告が多い医療用医薬品の薬効分類は、ワクチン類(155件)、精神神経用剤(113件)、催眠鎮静剤、抗不安剤(52件)、解熱鎮痛消炎剤(48件)であった。

報告が多い一般用・要指導医薬品の薬効分類は、鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤(8件)、総合感冒剤(5件)、鎮咳去たん剤(5件)であった。

報告が多い医療用医薬品(成分名)は、HPVワクチン(141件)^{※2}、インフルエンザHAワクチン(13件)、プレドニゾロン(12件)、アセトアミノフェン(10件)、ロキソプロフェンナトリウム水和物(10件)、リスペリドン(10件)、ロラゼパム(10件)であった。

報告が多い一般用・要指導医薬品(販売名)はネオシーダー(2件)、リアップ(2件)であった。

※1 医薬品名統一のため、報告いただいた内容に基づき「医薬品名データファイル」(医薬情報研究所)又は「医薬品銘柄コード」(厚生労働省医政局経済課)に基づき、成分名又は販売名に置き換えて集計を行った。ただし、個別の医薬品名が報告されていない場合(21例)は薬効分類等の適切な用語に置き換えて集計を行った。

※2 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)(107件)及び組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)(34件)の合計。

<報告された副作用>

報告された内容に基づき報告された症状をICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)に記載されている用語(Preferred Term(PT):基本語)に置き換えて集計を行ったところ、報告の多かった副作用は、頭痛(127件)、倦怠感(83件)、浮動性めまい(69件)、悪心(60件)、医薬品ごとに報告の多かった副作用は、HPVワクチンの頭痛(89件)、倦怠感(54件)、記憶障害(38件)、疼痛(35件)、非ピリン系感冒剤の聴覚障害(5件)であり、患者の自覚症状に関する報告が多かった。

(2) 患者副作用報告に関する情報の公表

患者副作用報告にてどのような医薬品でどのような副作用が報告されているのかを広く周知するために、平成26年2月より、副作用報告を症例ごとにまとめた「患者副作用報告(症例ごと)」及び医薬品ごとにまとめた「患者副作用報告(医薬品ごと)」の2種類(医療用、一般用・要指導)のラインリストをPMDAのホームページで公表している。「患者副作用報告(症例ごと)」では、報告時期(四半期ごと)、副作用発生時期(年単位)、報告者(本人又は家族)、性別、年齢(10歳代ごとに表示)、医薬品名、副作用名、転帰(報告された副作用の中で最も重篤とされた副作用の転帰)について公表している。また、「患者副作用報

告（医薬品ごと）」では、報告された医薬品の成分名ごと（一般用・要指導医薬品は販売名ごと）に副作用名別の報告件数を公表している。公表に当たっては、報告された医薬品名を「医薬品名データファイル」（医薬情報研究所）又は「医薬品銘柄コード」（厚生労働省医政局経済課）に基づき、成分名又は販売名に置き換え、個別の医薬品名が報告されていない場合は薬効分類等の適切な用語に置き換えた。副作用名は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）に記載されている用語（Preferred Term(PT)：基本語）に置き換えた。

平成 26 年 2 月に第 1 回の公表を実施し、その後、年に一度のペースで前年度受付分の公表を行い、平成 30 年 7 月現在、平成 30 年 3 月末までの報告についてホームページに掲載している。

(3) 安全対策への活用について

PMDA は、報告された全ての症例に対して、入手後速やかに重篤性及び添付文書の記載からの予測性を評価し、必要に応じて製造販売業者又は医薬関係者からの副作用報告の集積状況を確認し、安全対策措置の必要性について検討した。なお、試行開始から平成 30 年 3 月末までに報告された症例のうち、専門的観点からの分析・評価を行うために更に詳細な情報が必要と判断した 10 例について、報告に「詳しい情報を聞くことができる医療機関」として記載された医療機関に対してフォローアップ調査を実施した。

フォローアップ調査の結果、詳細情報が得られた症例が 1 例、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）（以下「医薬品医療機器等法」という。）第 68 条の 10 第 1 項に定める製造販売業者からの副作用報告及び同条第 2 項に定める医薬関係者からの副作用報告が提出されていた症例が 1 例、医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項に基づき医薬関係者から副作用報告を提出する旨の回答が得られた症例が 1 例あった。また、医薬品と副作用との因果関係が否定された症例が 2 例、過去にフォローアップ調査を実施した症例と同一であることが確認できた症例が 2 例、詳細情報が得られなかった症例が 3 例であった。

試行開始から平成 30 年 3 月末までに報告された症例のうち、副作用の転帰が死亡であると報告された症例は 26 例であった。このうち、PMDA が医療機関に対してフォローアップ調査を実施した症例は 2 例あり、うち医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項に定める医薬関係者からの副作用報告を提出する旨の回答が得られた症例が 1 例、医薬関係者により医薬品と副作用との因果関係が否定された症例が 1 例であった。その他の症例は、副作用の治療を行った医療機関が不明である等の理由により、フォローアップ調査ができなかった。副作用の転帰が死亡であると報告された症例のうち、医薬品の新たな安全性の懸念を示唆する症例はなかった。

患者副作用報告により得られた情報は、副作用の診断に関する情報や医薬品と副作用との時間的経過等の情報が不足しており、医薬品と副作用との因果関係が評価困難な症例が多かったが、報告された症例の約 4 割で、副作用の治療が行われておらず、不足している

情報について問い合わせる医療機関が確認できなかった。また、フォローアップ調査を実施した結果、治療を実施した医療機関では、医薬品と副作用との因果関係について否定的であった事例も認められた。

PMDA における評価の結果、患者副作用報告及びフォローアップ調査の情報から、添付文書改訂等の安全対策措置が必要と判断した事例はなかった。

(4) 試行期間中の改善点

① 報告の利便性の改善

報告者に患者副作用報告の目的の理解を得るため、また、報告者の利便性の向上のため、問合せ頻度の高い質問について、FAQ に取り纏め、平成 26 年 2 月にホームページに掲載した。本 FAQ についてはその後も必要に応じ改訂を行っている。

さらに、試行期間中、報告完了時に任意でアンケートを実施し、「どのようなことを記載したらよいかわからない」「入力画面が見にくい」等の要望があったことから、平成 26 年 10 月に web システムの入力画面の改善を行った。主な改善点は以下のとおり。

- ・ 入力項目の順番を入力しやすいよう工夫した
- ・ 入力の進捗状況がわかりやすいようなデザインとした
- ・ 各項目にどのような内容を入力したらいいのか、何文字入力できるのか等の疑問に対応するヘルプ機能を追加し、適宜、入力中に参照してスムーズに入力できるようにした
- ・ 記載いただいたメールアドレス宛に、報告完了後に受領メールを自動送信できるようにした

なお、本改修後も引き続きアンケートを実施している（結果については別添を参照）。

② フォローアップ調査実施手順等の見直し

フォローアップ調査は、専門的観点からの分析・評価を行うために更に詳細な情報が必要な場合に、PMDA から医療機関に対して実施するものである。報告者には、あらかじめフォローアップ調査を実施することがある旨を示した上で報告いただいていたが、試行開始時には、より慎重に実施するため、フォローアップ調査を実施する際にあらためて当該患者等の承諾を得る手順としていた。しかしながら、本手順では、迅速な安全対策措置が必要とされた場合に支障が生じるおそれがあることから、「患者副作用報告システム利用規約」及び「患者副作用報告のフォローアップ調査実施要領」を改訂し、平成 29 年 3 月以降は、あらかじめ本報告にかかる個人情報の取扱いに同意した上で副作用報告を行っていただくことで、フォローアップ調査時にあらためて患者等から承諾を得ずとも個人情報の取扱いに十分配慮して円滑にフォローアップ調査を実施できる手順に変更した。

また、フォローアップ調査を実施する場合の条件を見直し、平成 29 年 3 月に、PMDA のホームページに掲載している実施条件を以下のとおり改訂した。

- ・ 試行開始時には、実施条件の 1 つに「報告いただいた副作用について、患者からの副

作用報告での発生傾向が製造販売業者からの副作用報告で把握しているものよりも多い可能性がある」を設定していたが、患者副作用報告の報告件数等の状況を踏まえると、発生傾向をとらえることが困難であることから、患者副作用報告での集積状況にかかわらず、PMDAが必要と判断した場合にフォローアップ調査を実施できるよう「PMDAが専門的観点からの分析・評価を行うために、更なる情報が必要である」と変更。

- ・ 医療機関における診療録の保存期間を考慮して「副作用が生じた日が最近である（概ね5年以内）」を設定していたが、電子カルテの普及により、比較的古い症例であっても医療機関から情報を得られる可能性があると考え、当該条件を廃止。

なお、フォローアップ調査の可否を円滑に判断できるよう、副作用の重篤性に関する情報を入手するため、「副作用に対する治療の有無」を入院治療と外来治療にわけて報告されるように患者副作用報告システムの入力項目を変更した。

3. 試行の評価と正式受付の開始

報告方法は、望月班による検討及びパイロットテストを経て、webシステムによる報告としてきた。試行により、webシステムにより報告を問題なく受付可能であることが確認できた。また、試行期間中に収集した報告及びアンケート結果を基にwebシステムを改修することにより、利便性を高めてきた。しかし、報告数は年間100例程度と少なく、webを利用できない方からは報告方法の拡大を要望する意見もあった。

フォローアップ調査の結果、既に製造販売業者、医薬関係者又は患者から副作用報告が行われていることが確認された症例が3例、因果関係が否定された症例が2例であった一方、詳細な情報が得られた症例が1例、医薬関係者から副作用報告を提出する旨の回答が得られた症例が1例であり、試行調査中の限られた症例ではフォローアップ調査により安全対策につながり得る新たな情報が得られた事例は少なかった。患者副作用報告が医療専門家を介さない報告であることから、個々の症例につき詳細な情報の入手が困難であることはやむを得ないと考えられる。

米国、英国、オランダ等の海外の国又は地域でも患者から直接副作用報告を受け付ける制度が導入されている。EUでは、指令2010/84/EUにて、患者副作用報告制度を2012年7月までに各国の規制に取り込むことが指示された。英国では、バレニクリンによる攻撃性、スコポラミンによる幻覚、アムロジピンとグレープフルーツジュースの相互作用、オランダでは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬中止後も継続する性機能不全、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデュロキセチンによる電気ショック様感覚等のシグナル検出に患者副作用報告が寄与したとの報告がある¹²。

これらのことから、安全対策への活用方法としては、製造販売業者や医薬関係者からの報

¹ van Hunsel F *et al.*, *Drug Saf*, 35(1): 45-60, 2012.

² Härmark L *et al.* *Drug Saf*, 38(4): 337-347, 2015.

告とは異なった視点からの情報であることを念頭に、患者副作用報告において発生傾向の多い副作用に注目して、添付文書改訂等の安全対策措置を検討する際の情報のひとつとして活用することが有用であると考え。また、副作用の発生傾向の把握につなげるためには、より多くの報告数が必要であり、報告数を増加させるための取組みを検討する必要があると考えられた。

正式な受付開始にあたっては、現行の web システムによる報告に加え、郵送による紙報告の受付を開始する。引き続き、個人情報の管理等も考慮し報告方法の検討を行い、より報告者が報告しやすい環境整備に努めていくとともに、本制度の周知を図ることにより報告数の増加を目指す。患者副作用報告により得られた情報は、今後とも、安全対策への活用を行っていく。

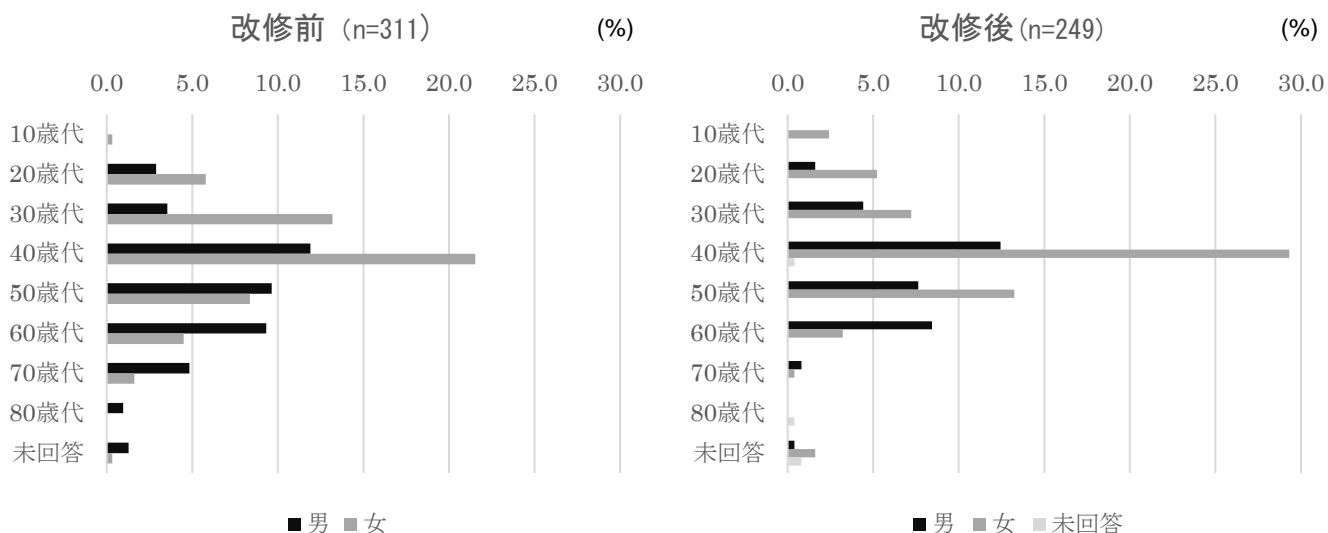
別添：患者副作用報告 web システムについての報告後アンケート結果

集計期間 改修前：2012/3/26～2014/10/17

改修後：2014/10/18～2018/3/31

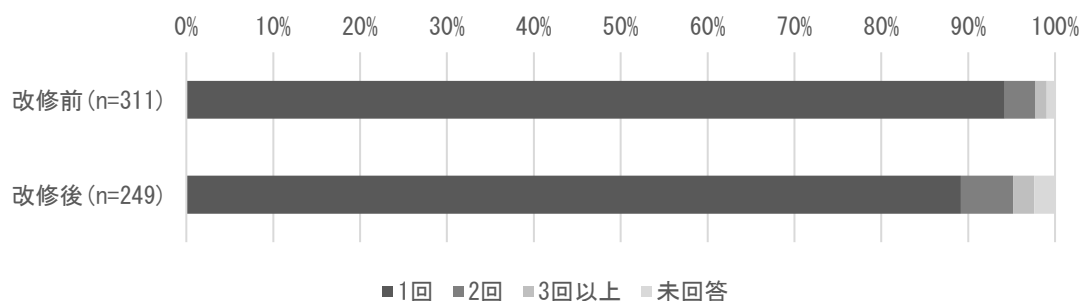
<回答者>

回答者の年代と性別については改修実施前後で大きな違いはなかった。



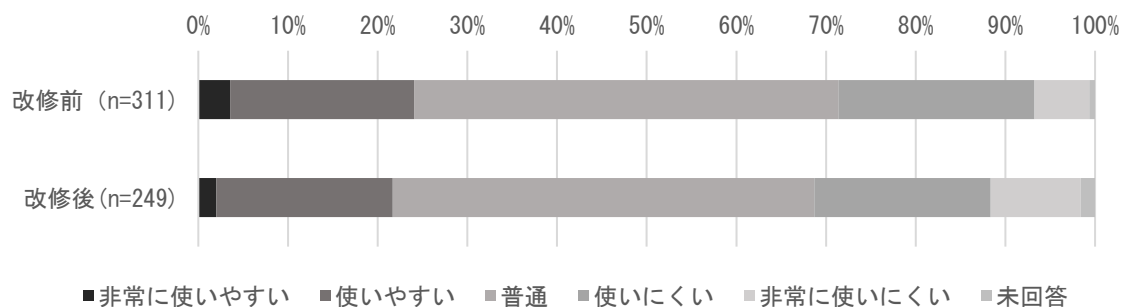
<報告回数>

報告回数については改修実施前後で大きな違いはなかった。



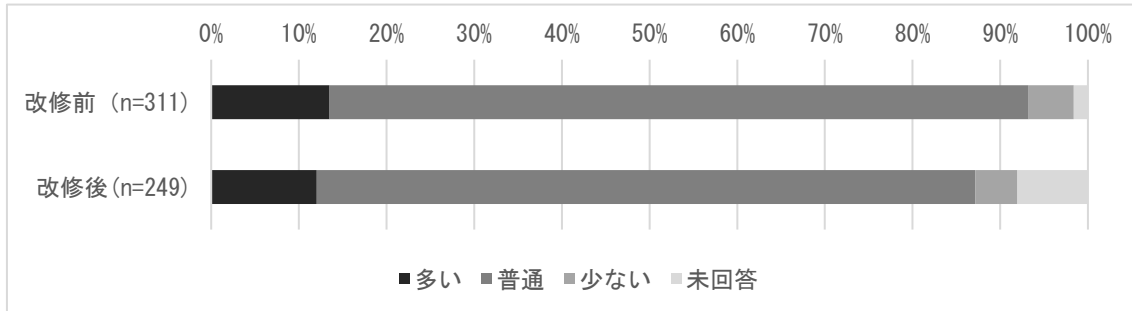
<使い心地>

使い心地については改修前に比べて改修後において、「非常に使いにくい」と回答した割合が増えている。n数が少ないことも影響していると考えられるので引き続きアンケート結果を注視すべきと考える。



<項目数の多さ>

項目数については改修前に比べて改修後の方が多いと感じている方が少なくなった。ページデザインを見やすいものとした、質問の順番を「副作用の原因と考えられる医薬品」を記載してから「副作用」について回答する流れとしたことで医薬品と副作用の関連付けがやすくなったなど改善を行った成果と考えられる。



<項目の理解度> ※「普通」は改修後から加わった項目

項目の理解度については、改修前に比べて改修後の方が「わかりにくかった」と回答した割合が減少していた。ヘルプ機能をつけたことで入力内容がわかりやすくなったものと考えられる。

