

科学的な安全対策への転換をめざして (2) — 個別の有害事象が副作用になるまで —

市販後・データサイエンスアドバイザーグループ 有志*

Leap Toward Much Better Safety Measures in Japan (2)

Post-marketing Data Science Advisory Group*

医薬品と有害事象の因果関係評価は、安全性評価科学の最も重要な目標の一つである。連載の第2回は、医薬品と有害事象の因果関係評価一点に絞って解説を行う。

1. まったく不十分な医薬品と有害事象の因果関係評価

本連載の前号で触れたように、わが国では個別症例において、医師による医薬品との因果関係判定の結果に基づき「因果関係を否定できない」とされた有害事象、副作用報告(緊急報告)対象、医薬品が原因であると結論づけられた事象など、医薬品との因果関係のエビデンスレベルが異なる事象を全て「副作用」と呼ぶことが慣例となっている。これが誤った慣例であり、いかに多くの弊害を生むか、そして本来はどうあるべきなのかを理解していただくことが、本稿の狙いである。

医薬品リスク管理計画(RMP; Risk Management Plan)の出発点となる安全性検討事項(Safety Specification)の設定にも、大きく関わってくる。このような慣例は、定型化が進んでしまった現在の製造販売後安全対策に関わる業務だけでなく、医薬品の開発段階においても、規制当局の対応においても蔓延してしまっている。病巣は相当に深いのである。

2. 因果関係評価は定型化に向かない非常に難しい課題である

「副作用」と分類された事象の非常に長い集計表を目にする機会は多い。使用成績調査等の報告書、添付文書、製品情報概要などの適正使用を目的とした情報、いやもっと以前に製造販売承認を得るための申請資料であるCTD(Common Technical Document)においてもそうである。このような「副作用」の氾濫の原因は、医師が個別症例を対象に因果関係の評価した結果、「因果関係を否定できない」とされた有害事象をすべて「副作用」として取り扱ってきたことにある。

医師が個別の調査票や症例報告書あるいは重篤な有害事象報告書などに記載・記入した因果関係判断の結果は、個別症例における医師による判断である。個別症例において、医薬品と有害事象の因果関係があることをほぼ確実に説明できる場合はごく限られている。当該医薬品の副作用であることが十分に知られている事象が当該患者でも発現した場合、治療対象となる患者集団において背景疾患に関連して発現することが極めて稀である場合(横紋筋融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群[SJS]、好中球減少症など;これらは歴史的に薬剤性であることが知られている重篤な副作用である)、患者が今までに経験したことがない症状(水を口に含まなければ痛みを凌げないほどの口内乾燥、長く続く回転性のめまい、経験したことがない

* 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 東京都渋谷区渋谷2-12-15(〒150-0002)
小宮山 靖, 酒井 弘憲, 松下 泰之, 青木 事成, 大場 延浩

知覚過敏など)が当該医薬品の使用開始直後に現れた場合などである。

因果関係をほぼ確実に否定できる場合もまた限られている。ある医薬品投与開始後数週間で見つかった固形癌の原因がその医薬品であることは生物学的にありえないし、医薬品との因果関係を既往歴から明確に否定できる場合などである。

このように、個別症例における因果関係判断をこれほど明確に行える場合は限られている。多くの場合、因果関係評価の対象となる事象は治療対象となる患者集団においてある程度の割合で発現する事象であり、その事象の発現リスクをある医薬品が高めるのか、つまりその医薬品の副作用(Mayboomらが定義するタイプCの副作用; Table 1を参照)であるのかは、対照(群)との比較など集積された情報に基づかなければ判断できないはずである。しかし、実際には医師一人が経験する、評価対象の事象を発現した症例はごく限られており、その因果関係評価は集積症例に基づくものではないのである。個別症例の報告をする医師たちが、一例を見て因果関係が判断できると思っていないことを示したアンケート結果も公表されている¹⁾。

任意の医薬品の添付文書等で“副作用”の一覧や集計表を見てほしい。もし、その医薬品の投与がなくても、その患者集団では一定の頻度で発現しうる事象が、容易に見つかるはずである。そのような事象が「タイプCの副作用」、あるいは本稿で述べる評価を経ていない「タイプCの副作用の候補」である。更に、そのような事象は多く、“副作用”のかなりの割合を占めることも理解できるだろう。

3. そもそも「副作用」とは？

比較的最近出版されたファーマコビジランスの基本原則を解説した成書³⁾では、「副作用」という用語の一般的な使用方法を明確に説明している。

「副作用(ADR*)の疑い」(Suspected ADR)という用語は、医療従事者あるいは研究者が個々の症例において薬がイベントに関連するかもしれないと判断したときに用いる。定義上、企業や行政に自発報告される症例報告は、「副作用(ADR)の疑い」である。

一方、「副作用(ADR)」という用語は、薬xが作用yを引き起こしうる事が広く認められている場合に用い、個々の症例に関して用いられるべきではない。

医療従事者あるいは研究者が個々の症例において薬がイベントに関連するかもしれないと判断した時点で用いる

Table 1 Mayboomらによる副作用の分類²⁾

タイプAの副作用	医薬品の既知の性質に起因、予測可能、高頻度、用量依存性
タイプBの副作用	特異体質的、予測困難、低頻度
タイプCの副作用	薬の治療対象となる集団で元々ある程度の頻度で発現する事象であり、薬がそのリスクを高めるタイプの副作用。対照群との比較でしか因果関係が特定できない。薬の関与が大きくない場合も多く、個別症例の因果関係判定は困難

べきは「副作用の疑い」であって、「副作用」ではない。「副作用」という用語は、集積された情報を加味して医薬品と有害事象との間に因果関係が存在する可能性、あるいはこの可能性を支持するエビデンスレベルがかなり高まったときに用いるべきであることを述べている。

つまり、「副作用である」と宣言するまでには、因果関係を示唆する情報のエビデンスレベルの見極め、集積された情報を加味してエビデンスを高めていくという検討のプロセスが必要であることを示唆しているのである。この説明はまさに的を射ており、ICHガイドライン、米欧の規制当局が発出している指針等、WHO、CIOMSなどの提言とも本質的に矛盾しない。日本の規制を含め、これらどの定義においても、医療従事者あるいは研究者が個々の症例において薬がイベントに関連するかもしれないと判断したものをすべて「副作用」とせよとは述べていない。

【重要な注意点】

承認後の自発報告に基づく規制当局への緊急報告は、緊急性の観点から、因果関係が確立した「副作用」ではなく、因果関係が確立する前段階の「副作用の疑い(Suspected ADR)」のうち予測できない(Unexpected)、重篤なもの(Serious)を報告対象としていること⁴⁾に留意していただきたい。この点は、治験段階の緊急報告対象⁵⁾とも整合性がある。緊急報告を行ったのちに、製薬企業においても、規制当局においても、因果関係を示唆する情報のエビデンスレベルの見極め、集積された情報を加味してエビデンスを高めていくという検討のプロセスが続くのである。

本稿の提言が焦点を当てているのは、この検討プロセスや用語の使い分けであり、緊急報告の報告対象や報告手順の変更を要請することは意図していない。

自発報告に基づく安全性シグナルの検出は、「干し草の山から1本の針を見つける; Looking for a needle in the haystack」ようなもので、その後の評価方法は定型化には不向きである。因果関係判断が当初は不明瞭であっても、その後の検証により、上述の定義による「副作用」となる

*ADR: Adverse Drug Reaction

こともあれば、単なるノイズであったと結論されることもある。

らえるべきである。

4. 医薬品と有害事象の因果関係の「合理的な可能性」を判断するとは？

因果関係を見極めるための古典的な基準は、Austin Bradford Hillが提唱したものである⁹⁾。CIOMS VI ワーキンググループは、CIOMS III / V ワーキンググループからの提言を基に臨床試験において発現した有害事象を、開発時中核安全性情報 (DCSI; Development Core Safety Information) へ追記する場合には、因果関係の頑健な結論付けを行い、可能な限り集積データの分析を行うべきであると述べた上で、Hillの基準をより実用的にした因果関係の判断材料を提案している (Table 2)。

Table 1はDCSI更新のための判断材料としてまとめられたものであるが、因果関係判断の本質は、開発時であっても製造販売後であっても変わることはない。同ワーキンググループの報告書第4章では、合理的な可能性に基づく因果関係評価についての一般的な解説を行っており、因果関係の判断材料としてTable 2を参照している。これらは、あらゆる場面に適用可能な因果関係の判断材料であると

CIOMS VI ワーキンググループの因果関係の判断材料についての補足説明 (Table 2)

A. 個別症例に基づくエビデンス

1. リチャレンジ陽性 (再投与による再発)

ある薬の投与後に発現した有害事象が、再投与後に再び発現したことをいう。リチャレンジ情報は因果関係の強いエビデンスを与えるが、この情報が得られる状況は限られている。ある有害事象が発現し、薬の投与を中断し、その後投与を再開したときに、不幸にも同じ有害事象が起きてしまった場合のように、リチャレンジ情報がたまたま得られることがある。月1回投与の抗体薬など投与間隔が長い薬や頓服薬では、リチャレンジ情報が得られる機会は増えるかもしれない。

3. 事象発現までの時間に説得力がある

生体内の反応過程を考えて、薬の投与開始から有害事象発現までの時間の長さに説得力があることを意味する。薬の投与を1か月受けた時点で肺がんが発見されたとしても、肺がんが年単位で進行することを考えれば、生物学的に説得力がない。一般には、薬の投与開始後すぐに、又は短期間で発現するような有害事象では、投与開始から有害

Table 2 CIOMS VI ワーキンググループが提案した因果関係の判断材料⁷⁾

A. 個別症例に基づくエビデンス	<ol style="list-style-type: none"> 1. リチャレンジ陽性 (訳注; 再投与による再発) 2. 疑いの余地がない (明確に特徴づけられ、文書化された症例の病歴が存在する) 3. 事象発現までの時間に説得力がある 4. デチャレンジ陽性 (訳注; 投与中止で消失) 5. 交絡するリスク因子がない 6. 曝露量や曝露期間から原因と効果の一貫した説得力のある説明が可能 7. 正確な病歴が裏付けられている 8. その症例の場合疑いの余地がなく容易に評価できる 9. 併用治療が原因である可能性が低い 10. その他の治験責任(分担)医師による判断 11. 他に説明できる原因がない
B. 複数の症例に基づくエビデンス	<ol style="list-style-type: none"> 1. 安全性に的を絞った試験でのポジティブな結果 2. 発現割合がプラセボや対照薬に対して一貫して高い (統計的に有意であるかは問わない) 3. 用量反応関係が認められる (固定用量あるいは漸増法の試験) 4. その事象による中止症例の割合が対照群より高い 5. 対照群に比較して、より早期に発現している、あるいは重症度が高い 6. 関連する症状のパターンに一貫性がある 7. 発現までの時間に一貫性がある 8. 異なる試験間で一貫した傾向が観察される 9. 臨床的狀態や潜伏のパターンが一貫している
C. 有害事象、薬剤 (薬効群) についての既知の知見	<ol style="list-style-type: none"> 1. 過量投与の結果として知られている 2. 対象となる患者集団では (その薬なしで) 起こることは稀な事象である 3. 歴史的に、薬剤性の事象であることが知られている (SJS, 好中球減少症など) 4. 薬物相互作用などの臨床薬理学的エビデンス 5. 既知の作用機序 6. 既知の同種同効薬効果 7. 動物モデル, in vitro モデルでの同様な所見 8. その事象を引き起こす他の薬剤との特性の類似性

事象発現までの時間が短いほど、因果関係のエビデンスは高まる。

4. デチャレンジ陽性(投与中止で消失)

デチャレンジ陽性は因果関係を示唆するが、リチャレンジ陽性ほど強固なエビデンスではない。有害事象を引き起こした他の原因が考えられる場合には、注意が必要である。例えば、ある薬を服用した患者に悪心・嘔吐が発現し、その薬の投与を中止して24時間以内に悪心・嘔吐が治まったとする。一見、デチャレンジ陽性であるように思われるが、時期を同じくして、その地方で急性感染性胃腸炎が流行していたのならば、同じ患者が胃炎を患っており、その結果、悪心・嘔吐が発現したとしても24時間以内に治まったかもしれない。

5. 交絡するリスク因子がない / 11. 他に説明できる原因がない

有害事象の原因は、注目している薬だけとは限らない。合併症、併用治療、既往歴、疾患の自然経過で見られる当然の帰結などさまざまな可能性が考えられる場合が多い。それらの他の原因の可能性が非常に低い場合には、注目している薬が原因であることを合理的に説明できる。

他の原因の可能性が払拭できないことも多い(複数の原因が考えられ、どれが本当の原因であるか分離できない状態を交絡という)。そのような場合に、薬と有害事象の因果関係を、その患者の情報に基づいて結論を下すことはできない。集積されたデータ(集団のデータ)による因果関係評価が必要である。

7. 正確な病歴の裏付け / 8. その症例の場合明らかで容易に評価できる

例えば、ピーナッツアレルギーの既往のある患者がある薬を3か月間投与されており、その間、何の有害事象も報告されていなかったとする。彼が飛行機に乗っているとき、隣の人が、ピーナッツの袋を開けたら、1分以内にアナフィラキシーショックを起こした。この場合には、アナフィラキシー反応はその薬が原因ではなく、ピーナッツが原因であると容易に説明できる。

B. 複数の症例に基づくエビデンス

COX-2阻害剤における心血管イベントのように、検討の対象となっている有害事象について、「1. 安全性に的を絞った試験でのポジティブな結果」が得られているケースは稀であろうが、もし得られているならば最強のエビデンスである。

1.を含め、2, 3, 4, 5.はいずれも対照群との比較に基づいている。「3. 用量反応関係が認められる」は、例えば低用量(L), 中用量(M), 高用量(H)について単調増加の傾向が観察されたときには、 $L < M$, $M < H$, $L < H$ という

複数の傾向が一貫性を持って観察されたことを意味する。

2, 6, 7, 8, 9.の基準はいずれも「一貫性」という側面を述べている。一貫性には、エビデンスレベルを高めていくために重要な考え方が含まれている。エビデンスレベルを高めるための原則は「同じ方向を指し示すClue(手がかり)が多いほどエビデンスは高まっていく」という基本的な考え方である⁸⁾。一人の患者、一つの試験・調査で得られた所見は、有害事象の原因が当該医薬品であることを支持する十分なエビデンスを与えておらず「手がかり」である場合が多い。そのようなときに、一人の患者よりも二人の患者、二人よりは三人、一つの試験・調査よりは二つ、三つの試験・調査の結果が同じ方向を指し示すかどうかを判断するのである。

複数の情報源から得られた情報の一貫性、整合性、再現性を確認することで人は確信の度合いを高めていくのである。2, 6, 7, 8, 9.の基準に示された所見は、統計学的に有意差があるかどうかではなく、微妙な差である場合もある。たとえ差が小さくても、そのような傾向が繰り返し観察されるならば、エビデンスレベルは徐々に高まっていると考えるべきである。成書「くすりの安全性を科学する」⁸⁾には、当初重要とは考えられていなかったクレアチニンにおける対照群との微妙な差が、複数の試験で繰り返し観察され、ついには重大な腎障害の副作用の発見に至った事例が紹介されている。

C. 有害事象、薬剤(同種同効薬)についての既知の見

ここに列挙されたようなエビデンスが既に得られている場合に、ある患者でこのような有害事象の発現が認められたならば、その時点で、副作用であることを支持するエビデンスのレベルはかなり高まっているといえる。2, 3.に関連する重大な副作用については、厚生労働省医薬食品局安全対策課が公表している重篤副作用疾患別対応マニュアル⁹⁾も参照されたい。

5. 個別症例の有害事象が副作用になるまでの流れ

これまで述べたことをまとめるとFig. 1のような流れになる。

【個別症例における因果関係評価】

Step 1: 臨床試験や使用成績調査等において、「依頼に基づく非自発的な安全性報告(Solicited report)」を医師が行う時点で、個々の有害事象の因果関係評価を依頼者から求められている。「自発報告(Unsolicited report)」を行う場合は、医師が報告を行う時点で、当該医薬品との因果関

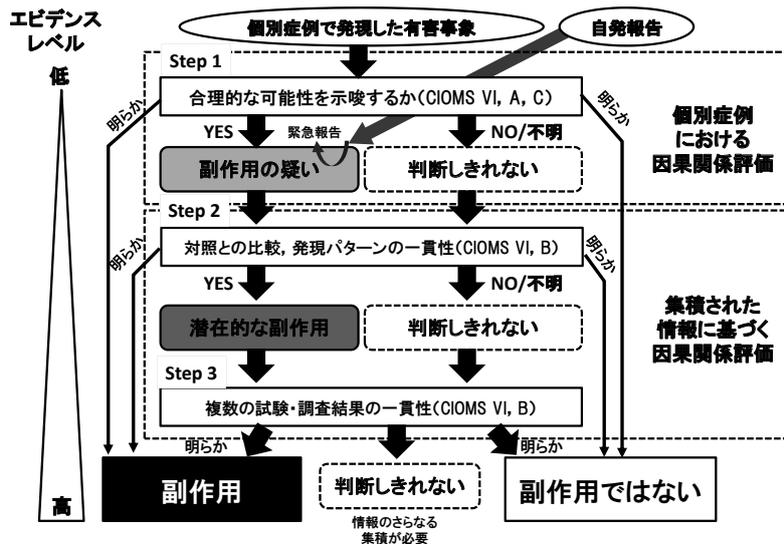


Fig.1 個別症例の有害事象が副作用になるまでの流れ

係を疑っている。上述のように、個別症例の因果関係評価においてエビデンスレベルが高く、「副作用」であること、「副作用でない」ことがほぼ確実に言える場合がある。そのような場合の流れを示すために“明らか”と示し、「副作用」、「副作用でない」に直接つなげた矢印を描いた。

これら以外の有害事象のうち CIOMS VI の判断材料 A, C を満たすものは「副作用の疑い」となる²⁾。該当するエビデンスが多ければ多いほど、因果関係が存在する可能性は高まる。これら個々の判断材料は、当該医薬品と有害事象との因果関係を積極的に支持するエビデンスがあるかという視点で判断すること、別の言い方をすれば、因果関係の合理的な可能性が説明できるかという視点で判断することを求めている。これは、因果関係を否定できるエビデンス(併用治療など他の原因)を示すことができないときに、医師から「不明」や「因果関係を否定できない」として報告するよう医師に求めてきた従来の考え方とは異なる。

CIOMS VI の判断材料 A, C を明確に満たさないが、因果関係を否定する強いエビデンスも示すことができない場合は、因果関係を「判断しきれない」有害事象とみなされる。

「副作用の疑い」も「判断しきれない」有害事象も、この個別症例の評価段階では、いずれも副作用の予備軍であり、副作用か否かの最終的な判断は保留されていることに注意してほしい。「副作用の疑い」はまだ十分なエビデンスが得られていないし、「判断しきれない」有害事象も Step2 以降の集積された情報に基づく因果関係評価で副作用であることのエビデンスが得られる可能性があるからである。

【集積された情報に基づく因果関係評価】

Step 2: CIOMS VI の基準 B の 2, 3, 4, 5 のような視点で対照(群)との比較を行う。無作為化臨床試験では同時対照群との比較が行えるが、対照群や対照コホート、自己対照を持たない使用成績調査等では、他の疫学データ、他の研究結果などに由来するヒストリカル・コントロールとの比較に頼らざるをえない。ヒストリカル・コントロールとの比較は一般にバイアス混入の可能性が高く、差を検出する力も高くない。

CIOMS VI の基準 B の 6, 7, 9 のような視点で、同じ有害事象を発現した患者に対して共通するパターンを探す(つまりケース・シリーズ Case Series: 症例集積検討)ことも、Step 2 の役割である。発現割合が高くない重要な有害事象において、ラインリスト等を用いた検討を行うことも含まれる。

Step 2 の検討においても、明らかに「副作用」、あるいは「副作用でない」と結論できる場合がある。これを示すために、Step 1 と同様に、“明らか”と示し、「副作用」、「副作用でない」に直接つなげた矢印を描いた。これら以外の有害事象で、CIOMS VI の基準 B に合致するものを「**潜在的な副作用 (Potential Adverse (Drug) Reaction)**」と呼び^{8,9)}、副作用であることのエビデンスレベルが一段高まった状態にあることを示している。個別症例における因果関係判断の結果である「副作用の疑い」と、明確に区別されるべきである。

「潜在的な副作用」も「判断しきれない」有害事象も、Step 2 の段階では、いずれも副作用の予備軍であり、副作用か否かの最終的な判断は保留されていることに注意してほしい。「潜在的な副作用」はまだ十分なエビデンスが

得られていないし、「判断しきれない」有害事象も Step 3 において副作用であること、あるいは副作用でないことのエビデンスが得られる可能性があるからである。

Step 3: Step 2 までの評価は、一つの試験、調査結果をまとめる段階で行える因果関係評価である。Step 3 は、複数の試験、調査、研究の結果で同様な傾向が認められているかを評価する段階である。「同じ方向を指し示す Clue (手がかり)が多いほどエビデンスは高まっていく」という原則に従い、「副作用」であるのか、「副作用でない」のかのエビデンスレベルを高めるのである。

この段階になっても、ポジティブ/ネガティブの結果が混在し「判断しきれない」ことも考えられる。そのような場合の最終的な判断は保留せざるを得ず、情報の更なる蓄積を待つ必要がある。

6. 再訪：ICH ガイドラインと関連通知

ICH E2D ガイドライン¹¹⁾では、副作用を以下のように定義している。

2.2 副作用

各地域の規制、行政指導及び慣例によって確立されているように、副作用とは医薬品に対する有害で意図しない反応をいう^{訳注1)}。

「医薬品に対する反応」とは、医薬品と有害事象との間に、少なくとも合理的な因果関係の可能性があるものをいう(ICH E2A ガイドラインを参照のこと^{訳注2)})。

有害事象とは異なり、副作用とは、医薬品と事象の発生との因果関係が疑われるという事実を特徴とする。有害事象が自発的に報告された場合は、たとえ因果関係について不明又は明確に述べられていなくても、規制当局への報告目的からすれば、副作用の定義を満たすことになる。

この定義の最終段落には、自発報告の重要な側面が記載されている。臨床試験のような管理下でない医薬品の使用実態下では、当該医薬品以外にもさまざまな交絡するリスク因子が存在しうる。そのような状況にあっても報告され

訳注 1) 日本では、投与量にかかわらず、医薬品に対する有害で意図しない反応を副作用という。

訳注 2) ICH E2A ガイドラインでは「医薬品に対する反応とは、有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものをいう」とあり、また、因果関係の評価の重要性が述べられている。承認後においても以前よりこの考え方を適用してきており、本ガイドラインにおける表現は ICH E2A ガイドラインと異なるが、その取り扱いに変更はない。

た自発報告は、当該医薬品との因果関係を示唆する合理的な説明が可能であるもの、つまり「副作用の疑い」として扱われる。この定義の最後に記された「副作用」を「副作用の疑い」と読みかえれば、本稿の論旨に矛盾しない。

日本においては、ICH ガイドライン原文の訳注として、ICH E2A ガイドライン¹²⁾における副作用の定義と表現が異なることを指摘し、E2A ガイドラインに記載された考え方を E2D ガイドラインの通知後も踏襲することが述べられている。同様の説明が E2D ガイドラインの Q&A¹³⁾でも繰り返されている。E2A ガイドラインにおける記載は以下である。

2. 安全性情報の報告に関連する用語と定義

1) 基本用語

(2) 副作用 (Adverse Drug Reaction)

病気の予防、診断もしくは治療、又は生理機能を変える目的で投与された(投与量にかかわらず)医薬品に対する反応のうち、有害で意図しないもの。

医薬品に対する反応とは、有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものをいう。

ところが、「医薬品に対する反応とは」以下の文章は、ICH E2A Step 4 の原文では次のとおりである。

The phrase "responses to a medicinal products" means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e., the relationship cannot be ruled out.

【筆者らの訳】医薬品に対する反応とは、医薬品と有害事象の因果関係に、少なくとも合理的な可能性があること、つまり因果関係を否定できないことを意味する。

ICH-E2A Step 4 では、「少なくとも合理的な可能性があること」と「因果関係を否定できないこと」が並列に述べられていたが、日本における Step 5 である通知では「合理的な可能性があること」が記載されなかった。

CIOMS VI ワーキンググループは、個別症例の有害事象における因果関係の収集に関する論述の中で、「因果関係を否定できない」として収集される情報は、過剰な報告(ノイズ)を新たなリスクを発見しようとするシステムにもたらすだけでほとんど価値を与えてこなかったと述べ、合理的な可能性に基づく因果関係評価とは明確に区別されるべきであると説いている。筆者らも CIOMS VI の意見に 100% 賛同する。FDA も CIOMS VI の意見に賛同していると考えられる。FDA は臨床試験における緊急安全性報告を FDA に対して行うための規制を 2011 年に大転換している¹⁵⁾。「因果関係を否定できない」ことを基準とす

る個別症例の因果関係判定に基づく報告は、安全性シグナルを検出しようとする我々のシステムにノイズを混入させるだけだった。」と CIOMS VI と同様の見解を述べた上で、米国連邦規則 21 条 312 や関連するガイドラインを改定し、「合理的な可能性に基づく因果関係」を、緊急安全性報告を行うための判断基準とした。FDA の新しいルールは、個別症例の因果関係判定に基づく「副作用の疑い」だけでなく、Fig. 1 の「潜在的な副作用」も緊急報告対象としているところに注意されたい¹⁶⁾。

一方、欧州の規制当局 EMA は、ICH E2A に合意した当初から因果関係の合理的な可能性を重視してきた。そのことは 1995 年の通知¹⁷⁾、2011 年の通知¹⁸⁾からも明らかである。また、EMA の Good Pharmacovigilance Practice についてのガイダンス¹⁹⁾でも、明確に「少なくとも合理的な可能性があること」を因果関係判定の基準として採用している。「因果関係を否定できない」の記述はない。

ボタンの掛け違いを産んだのは、「因果関係を否定できない」と「少なくとも合理的な可能性があること」を i.e.(つまり)で結んだ、ICH E2A Step 4 の曖昧な表現である。ICH-E2A が合意された 1994 年当時は、3 極の規制当局間ですら、概念の整理が不十分だったのではないかと筆者らは考えている。しかし、ここまでの議論を見ていくとわかるように、「(医薬品と有害事象との因果関係に、) 少なくとも合理的な可能性があること」と「つまり、因果関係を否定できないことを意味する。」が、たとえ「つまり」で結ばれていても、前者を省略した場合としない場合とでは、全く意味が異なって受け取られると考えられる。

世界の潮流は ICH E2A の時代からは大きく変わっている。米国も欧州もそれぞれの通知で「少なくとも合理的な可能性があること」を因果関係の判断基準に採用してきているにもかかわらず、ICH-E2A、E2D は改定が行われないうままである。これらのガイドライン改定は、ICH-E2C (R3) のような大きな改定ではないので、ICH においてトピック化があまり前向きに議論されていない。ICH 3 極(日・米・EU)以外のすべての国に周知してもらうためにも、用語の定義を含め、因果関係評価のあり方すべてを見直し、よく整理されたガイドラインを再構築する必要があると考える。日本の規制では、2012 年末に通知された GCP ガイダンス²⁰⁾が唯一、「少なくとも合理的な可能性があること」に正面から向き合い、CIOMS VI の基準 A を引用している。筆者らはこれを大きな一歩であると評価するが、日本のすべての関係者にその意図が伝わっているかについては疑問を持たざるをえない状況である。

ICH ガイドライン自体もそうであるが、“建て増しを続ける温泉旅館”のような規制構造は周知することが非常に難しい。教育訓練の観点からも望ましくない。あらゆる臨

床試験、製造販売後の調査や研究の安全性情報の取り扱いのみならず、緊急安全性報告、安全性定期報告、自発報告にも大きく影響する因果関係評価のあり方の問題である。欧米の規制とも整合性のとれた 2 課長通知(審査管理課、安全対策課)の発出を期待したい。

7. 個別症例の因果関係評価に依存せず、集積された情報でも因果関係評価を行うことの意義

1) 因果関係を否定するための道筋がある

Fig. 1 において、Step 1 から Step 3 までのいずれの段階においても、因果関係を確立するための道筋と同様に、因果関係を否定する道筋も明確かつ重層的に用意されていることに注目していただきたい。個別の有害事象に対する医師の因果関係評価のみに基づいて「副作用」を定義してしまうと、製造販売後はリスクのみが単調増加していくようにすら見えるかもしれない。

2) 医薬品リスク管理計画(RMP)における安全性検討事項の特定

本稿の Fig. 1 を傍らに置いて、医薬品リスク管理計画指針²¹⁾の「3.1 節 安全性検討事項の特定」をじっくり読み返してほしい。「(重要な)特定されたリスク」と「(重要な)潜在的なリスク」を分けるための重要な要素は因果関係のエビデンスレベルであることが理解できるであろう。「潜在的なリスク」と分類されたものが、情報の蓄積によって「特定されたリスク」に“格上げ”されるか、「潜在的なリスク」のままとするのか、リスクではないとして除外されるのかを決定するのもエビデンスレベルである。

安全性検討事項の特定は RMP の出発点であるが、これを適切に行うためには、製造販売承認前(開発段階)に、少なくとも CTD において Fig. 1 のような評価が行われていなければならない。

3) 個別の因果関係判定はどこまで必要か、再考すべきではないか

Fig. 1 に示したように因果関係評価は重層的に行われるものである。医師による個別の因果関係評価が期待されるのは、「副作用」、「副作用でない」に直接つながる矢印の判断を行う場合、CIOMS VI の基準 A,C に合致する場合である。これら以外の、あらゆる有害事象について、個別の因果関係を医師に求めることは本質的に無理があり、また有用性も低い。この点は CIOMS VI ワーキンググループも指摘しており、非重篤で、治療の中止にも至らない、重症度が中程度以下の有害事象について因果関係結果を収集することを止めるべきという提案もしている³⁾。

4) エビデンスレベルに応じたリスクコミュニケーション

Fig. 1 に示された流れで特定された副作用は、当該医薬品との因果関係があることのエビデンスレベルがかなり高まったものである。従来の副作用の集計表は、エビデンスレベルの低い、本当に副作用かどうか分からないノイズに溢れている。「副作用」、「潜在的な副作用」など、因果関係のエビデンスレベルによって分類し、重要度や発現頻度でソートした形で、調査報告書、研究報告書はもとより、添付文書などで提示することによって、ノイズを最小化し整理されたリスクコミュニケーションを行うことができる。2) で述べたように、現状では開発段階においても十分な因果関係評価ができておらず、このようなリスクコミュニケーションの思想が根付いていないのではないだろうか。

「情報を漏れなく伝えることで責任を果たしたことにしている」という批判は製薬企業で医薬品開発に関わる人々はもとより、製造販売承認のための審査を行う人々にも向けられるべきである。ノイズで溢れかえった添付文書は、リスクコミュニケーションの手段としては不適切であり、訴訟対策の基礎資料の意味のほうが大きい。更に今回の薬事法改正で、添付文書が届出義務化されたこともあり、添付文書の記載内容については真剣に見直すべきである。ノイズを最小化し、エビデンスレベルを考慮したリスクコミュニケーションこそ、本稿が究極的に目指しているゴールであり、適正使用にも資するはずである。

文 献

- 1) 日本製薬医学会. 製薬医師の視点でとらえた本邦の医薬品安全性調査の現状-日本製薬医学会アンケート調査結果-。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2010, 41 (11), p.848-853.
- 2) Mayboom, RHB, *et al.* Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Safety*. 1997, 16 (6), p.355-365.
- 3) 医薬品安全性監視入門-ファーマコビジランスの基本原理解, 監訳 久保田潔, じほう (2011)
Introduction to Pharmacovigilance, Patrick Waller (2010).
- 4) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 承認後の安全性情

- 報の取扱い: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準について, 平成 17 年 3 月 28 日, 薬食安発 0328007 号
- 5) 厚生省薬務局審査課長通知, 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて, 平成 7 年 3 月 20 日薬審第 227 号.
 - 6) Hill, AB. The environment and disease: association or causation?. *Proc R Soc Med*. 1965, 58, p.293-300.
 - 7) CIOMS VI Working Group. Management of Safety Information from Clinical Trials, Appendix 7, (2005).
 - 8) くすりの安全性を科学する. 小宮山, 酒井, 木村, 東, 照井監訳. サイエントリスト社, 2012 年.
 - 9) <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>
 - 10) Manual Of Policies And Procedures, Mapp 6010.3 Rev. 1 Attachment B: Clinical Safety Review of an NDA or BLA FDA CDER, (Dec.10, 2010).
 - 11) 日本における Step 5 は, 「承認後の安全性情報の取扱い: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準について」(厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知, 薬食安発 0328007 号, 平成 17 年 3 月 28 日).
 - 12) 日本における Step 5 は, 「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」(厚生省薬務局審査課長通知, 薬審第 227 号, 平成 7 年 3 月 20 日).
 - 13) 厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡, 「承認後の安全性情報の取扱い: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準」(ICH E2D ガイドライン)に関する Q&A について, 平成 17 年 3 月 28 日.
 - 14) http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf
 - 15) Investigational New Drug Safety Reporting Requirements for Human Drug and Biological Products and Safety Reporting Requirements for Bioavailability and Bioequivalence Studies in Humans (Final Rule), FDA (2011).
 - 16) Christina Reith, M.B. *et al.* Randomized Clinical Trials-Removing Unnecessary Obstacles. *N. Eng. J. Med.* 2013, 369 (11), p.1061-1065.
 - 17) Note for E2A (CPMP/ICH/377/95).
 - 18) EC 通知 2011/C 172/01.
 - 19) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp
 - 20) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて. 薬食審査発 1228 第 7 号, 平成 24 年 12 月 28 日.
 - 21) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 審査管理課長. 医薬品リスク管理計画指針について. 薬食安発 0411 第 1 号, 薬食審査発 0411 第 2 号, 平成 24 年 4 月 11 日.