

副作用の定義について 国際調和の必要性

第 65 回

■ タミフルの副作用問題

わが国における副作用の定義・判断が、欧米とは大きく異なることは広く内外に知られている。典型的な例としては、2005 年頃から世界を震撼させた日本発の「タミフル* 副作用問題」がある。厚生労働省は、タミフルを服用した患者に精神・神経症状（意識障害、異常行動、せん妄、幻覚、痙攣等）の副作用があらわれたとの報告を十数例受けて、タミフルの副作用だと断定して添付文書の改定を指示した。

しかしながら FDA は、日本でタミフルの副作用の疑いとされて報告された 14 歳以下の子供 12 人の死亡例について諮問委員会で、企業が提出したバックグラウンドデータとの比較などの因果関係を評価し、因果関係を否定し、精神・神経症状の副作用を使用上の注意に表示する必要はないと結論した。その直後、EMA（現 EMA）も精神・神経症状とタミフルの因果関係を否定した。

■ 統計的な判断か、報告件数による判断か

欧米においては、ある有害事象が副作用か否かの判断には通常、問題となった医薬品を服用した群と、服用していない群を比較するというやり方を用いており、このやり方は、先進国では新薬の有効性や安全性を評価する場合には科学的常識として用いられる方法である。

FDA の諮問委員会における判断には、開発段階を含むタミフル服用群と対照群との有害事象の発生率データの統計的な比較が厳密に行われ、その結果は公表されている。

しかし、厚生労働省が判断した時には、そのような科学的なプロセスを経た判断が行われた形跡はない。

このような違いがなぜ起きるかが重要な点である。すなわち、インフルエンザの特効薬が承認されたとなれば、わが国では多くの患者に投与される。しかし、インフルエンザには一定の割合でインフルエンザ脳症が起きるため、原疾患による有害事象も含めて医薬品の副作用として報告される。報告された有害事象が原疾患によるものなのか、投与した医薬品によるものなのかを、1 例だけで判断することは通常、非常に困難である。

このような違いは、内外の安全対策の専門家の間ではよく知られていることだ。そもそも「副作用」という用語の定義が、欧米と日本との間で大きく異なっている。すなわち、3 極が合意して作成したはずの ICH ガイドラインの邦訳と原文の英語との間に大きな相違が見られる。そのことが、日本では副作用らしきものを熊手で集めて、科学的な評価も十分せずに添付文書に次々書かせている、きちんとした評価をすべきである—と欧米等から指摘される原因の一つとなっている。

すなわち、医療機関から報告された「副作用報告」がある程度蓄積すると、「副作用」と判断されるわが国のプロセスと、報告された有害事象について、副作用と判断できる合理的な理由があるか等を評価してから副作用かどうかを判断する欧米のやり方の違いである。

もちろん、通常は起こり得ないような、横紋筋融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、好中球減少等の有害事象が起きた場合や、過去の蓄積から、当該医薬品や同類

* 一般名；オセルタミビルビルビン酸

の医薬品において一定頻度で発生することが知られている有害事象が起きた場合には、1例の発生でも、当該医薬品との因果関係を強く疑うことはできる。

しかし、原疾患でも一定頻度で起きる有害事象が、医薬品を服用して同じような有害事象が起きた場合には、その因果関係を科学的に明らかにするためには一定のステップを踏む必要がある。このステップを踏むことなく、副作用だと判断することには多くの問題がある。

■ ICH E2A ガイドラインの翻訳から混乱が

なぜわが国と欧米とで副作用の定義が大きく異なるのか。それについては、以下のようなことが原因と考えられている。すなわち、3極でまとめられた ICH E2D ガイドライン（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）においては、副作用について、次のように定義している。

「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。また「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）」とされている。また、ここで引用されている E2A ガイドライン（治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて）では、「副作用」とは、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）医薬品に対応する反応のうち、有害で意図しないもの。また、「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。」と定義している。

これが国際的にハーモナイズされた「副作用」の定義であるが、このガイドラインが厚生労働省により日本語に翻訳されると、極めて重要な「少なくとも合理的な因果関係の可能性がある」の表現が消えてしまい、欧米とは異なる定義になってしまっている。そのため、わが国では、医療の現場から報告された副作用報告（副作用の疑い報告）が、当該医薬品との因果関係の評価、特に、「少なくとも合理的な因果関係の可能性

がある」かどうかの評価が十分に行われることなく、「副作用」または「副作用の疑い」に分類され、更には、先のタミフルの例に見られるように、「副作用」と「副作用の疑い」が同じように扱われ、安全対策に混乱をもたらす大きな原因となっている。

■ リスク最小化に資する添付文書記載へ

本来、医療機関等から報告される個別症例である有害事象が「副作用の疑い」及び「副作用」になるまでには、一定のステップを踏んで科学的に評価されるべきものである。すなわち、ある医薬品の副作用であることが十分に知られている場合や、治療対象の患者集団で疾患に関連して発現することが極めて稀な場合は「副作用」であることがほぼ確実に判断できる場合もあるが、それ以外は集積された情報や、複数の試験や調査結果等と併せて評価しなければ、当該医薬品が原因かどうかは判断できない。

このようなステップが踏まれず、同じ名前の副作用（の疑い）報告が何例か蓄積したので添付文書に「副作用」として記載させるというやり方は科学的とはいえない。科学的な評価を経ずに、可能性のある全ての情報を添付文書に漏れなく記載することは、ノイズの多い添付文書となり、医療関係者に対する適切なリスクコミュニケーションの手段とはなりえない。

薬事法の改正で添付文書の届出が義務化されたこともあり、リスク（情報）がどの段階のものであるか、あるいはどの情報源かを明示することにより、RMP に対応した、医療現場で使いやすい、真に患者のリスク最小化に資する添付文書記載内容に改めるべきである。

開発・審査関係では、欧米と質的には大差ないレベルに達している一方で、安全対策の分野では、グローバルハーモナイゼーションがすすめられているにもかかわらず、欧米とは異なるわが国独特な安全対策が現在も行われている。日本の安全対策が、国際水準に基づいたものに生まれ変わることが必要である。

（土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長）