

## 個別症例安全性報告の因果関係評価基準の問題点

高月公博<sup>1</sup>, 古川裕之<sup>\*1,2</sup>, 宮本謙一<sup>1,2</sup>金沢大学大学院自然科学研究科<sup>1</sup>金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター<sup>2</sup>

## Problems with Causality Assessment Criteria for Individual Case Safety Reports

Masahiro Takatsuki<sup>1</sup>, Hiroyuki Furukawa<sup>\*1,2</sup> and Kenichi Miyamoto<sup>1,2</sup>Department of Clinical Pharmacy, Graduate School of Natural Science and Technology,  
Kanazawa University<sup>1</sup>Center for Clinical Trial Management, Kanazawa University Hospital<sup>2</sup>〔 Received January 17, 2008 〕  
〔 Accepted May 27, 2008 〕

The purpose of this study was to clarify the causality assessment information items necessary to improve the usefulness of individual case safety reports (ICSRs) from medical facilities as adverse drug reaction (ADR) information. To do this, we investigated standard causality assessment items used by pharmaceutical companies. The number of the companies responding was 76, 93.8% of all Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) member companies.

We found that the use of algorithms for causality assessment, the grades and expressions used to describe causality, and criteria for determining whether reactions were ADRs or not varied among the companies as well as their divisions (whether they conducted clinical trials or post-marketing surveillance). Having such a variety of assessment criteria is inconvenient for the reporters who have to judge it and also lowers the validity of judgments. It also hampers the overall assessment of ADR information and may cause great differences in ADR frequencies. We therefore feel that it is desirable to agree on international criteria for causality assessment as soon as possible.

**Key words** — adverse drug reaction, individual case safety report, causality assessment, standardization

## 緒 言

医療現場で生じた副作用(Adverse Drug Reaction : ADR)と疑われる有害事象(Adverse Event : AE)は、個別症例安全性報告(Individual Case Safety Report : ICSR)として厚生労働省および当該医薬品の製薬企業に報告される。製薬企業は得られた情報から医薬品とAEの因果関係等を評価する。そのため、医療現場から報告される情報の質は、評価の質、およびその後の安全対策に影響するといえる。

したがって、医療機関から報告されるICSRをより有用な情報とするためには、製薬企業が因果関係等の評価のために必要としている情報項目を明確にする必要がある。そこで、個々の症例における因果関係等の評価方法

として製薬企業が現在使用している方法の実態を把握するために調査を行い、標準的な因果関係の評価方法について検討した。

## 方 法

## 1. 対象

調査対象企業は、日本製薬工業協会会員会社および同協会医薬品評価委員加盟会社の計81社(2007年7月現在、製薬協ホームページ <http://www.jpma.or.jp/>より)とした。

## 2. 調査票の作成

今回の調査では、因果関係の評価における、①治験と製造販売後での同異、②判定アルゴリズムの使用状況、

\* 石川県金沢市宝町 13-1 ; 13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-8641 Japan

③評価段階数とその表現, ④報告者意見の関与, に重点をおいて調査票(図1)を作成した。調査は記名式で行い, 回答者氏名および連絡先の記入を求めた。回答方法は, 調査票に記入, または該当資料を添付し返送することとした。

### 3. 調査票の送付・調査期間

調査対象企業の臨床開発部門宛に調査用紙を送付した。回収方法はFAXまたは郵送とした。調査を行った期間は2007年9月1日～10月26日であった。

### 4. データ解析・集計方法

因果関係評価の段階数において, 平均値間の有意差を比較する際には対応のないt検定を用いた。各企業で用いている関連性の表現を正しく比較するには, 因果関係を「評価できない・わからない」とする表現(不明等)以外, つまり, 純粋に因果関係の程度の濃淡を示す表現を比較すべきである。そこで, 不明等の区分と分けて集計し, 必要に応じて不明等の区分を設けることを考慮した。また, 治験と製造販売後で異なる段階数・表現を使用している可能性があるため, 治験または製造販売後に専用とされている表現もすべてあわせて集計した。

## 結 果

### 1. 調査用紙の回収

81社のうち76社(93.8%)から回答が得られた。なお, 本稿では, 因果関係評価に関する調査結果に絞って報告する。

### 2. 因果関係評価基準

#### 1) 治験と製造販売後での同異

治験と製造販売後で因果関係の評価基準が“異なる”と回答した企業は37社(48.7%)であった。治験・製造販売後で評価基準は“同じ”であると回答した企業は33社(43.4%)であった(図2)。“その他”を選択した4社のうち, 3社は治験の実施がないため“その他”を選択したと記載があった。

治験と製造販売後で評価基準が異なると回答した37社について, 本調査における回答内容から判断できる範囲で, 治験と製造販売後で異なる点を抽出した。最も多くみられたのは因果関係の程度(関連性)の区分段階数の違いであった(51.4%: 段階数)。また, 段階数は同じでも因果関係の程度を示す表現が異なるという企業もあった(10.8%: 表現)。評価基準自体を別々に用意している

**個別症例ごとの副作用評価に使用している基準に関するアンケート**

個々の症例における医薬品と有害事象の因果関係の確からしさに関する評価において, 現在貴社で用いられている方法に関してお尋ねします。因果関係の評価に関するSOP(標準業務手順書)を参照可能な場合は資料の添付をお願いします。(添付可能な場合は該当する以下の質問への回答は不要です)。社外秘等で添付不可の場合は以下の質問へ回答願います。

**Q1. 治験と製造販売後における因果関係評価基準の違い【選択】**

治験と製造販売後では異なる点がある(全以下の質問では関連点があるように回答して下さい)

治験・製造販売後で同じ評価基準

その他  違いの有無は不詳

その他などに関して

**Q2. 因果関係評価におけるアルゴリズムの使用について【選択】**

アルゴリズムのみ使用  アルゴリズムも使用  アルゴリズムの使用なし  不詳

その他  その他に関して

**Q3. 因果関係の評価基準について(例:○○のアルゴリズム, 起算論文の情報など)【自由回答】**

※企業独自の基準の場合は可能であれば資料の添付を, 複数の既存の評価基準を組み合わせて使用している場合などは全ての起算に関する情報をお願いします。

**Q4. 因果関係の確からしさの区分【選択】**

段階に区分【数字を記入】  不詳

**Q5. 各区分の表現(例:Definite, Probable, Possible, Remoteに区分)【自由回答】**

※因果関係ありの可能性が高いほうから順に記載してください

※副作用(ADR)として扱う区分が明確化されている場合は, その表現に下線を付して下さい

1/2

**Q6. 貴社で用いられている因果関係の確からしさの区分は, 2段階区分(関連あり/なし, 可能性あり/なし etc)との対応は可能と思われるか?【選択】**

可能  不可能  分からない  その他

「意見及びその他」について

**Q7. 当該副作用が未知か既知かの判断基準【選択(複数可)】**

・製造販売後の場合:  添付文書  医薬品インタビューフォーム  製品情報概要

学術論文・発表  貴社が独自で有している情報  その他

・治験の場合:  治験実施要書  有害事象報告データベース

学術論文・発表  貴社が独自で有している情報  その他

その他に関して

**Q8. 重篤度および重症度の判断基準**

・重篤度【選択】

薬事法施行規則 第253条及び第273条  ICH E2A

その他  その他に関して

・重症度【自由回答】※情報源がありましたらその記載又は添付をお願いします

**Q9. 因果関係評価における報告者(医師等)の意見の関与(評価への影響)について【選択・自由回答】**

関与あり  関与なし  不詳

関与ありの場合, その扱いを記載して下さい

記載者名: \_\_\_\_\_ 記載日: 2007年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

連絡先住所: \_\_\_\_\_

電話: \_\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_

※ありがとうございました。返送はFAX又は郵送をお願いします。宛先は同封の書類を参照下さい。 2/2

図1. 調査票

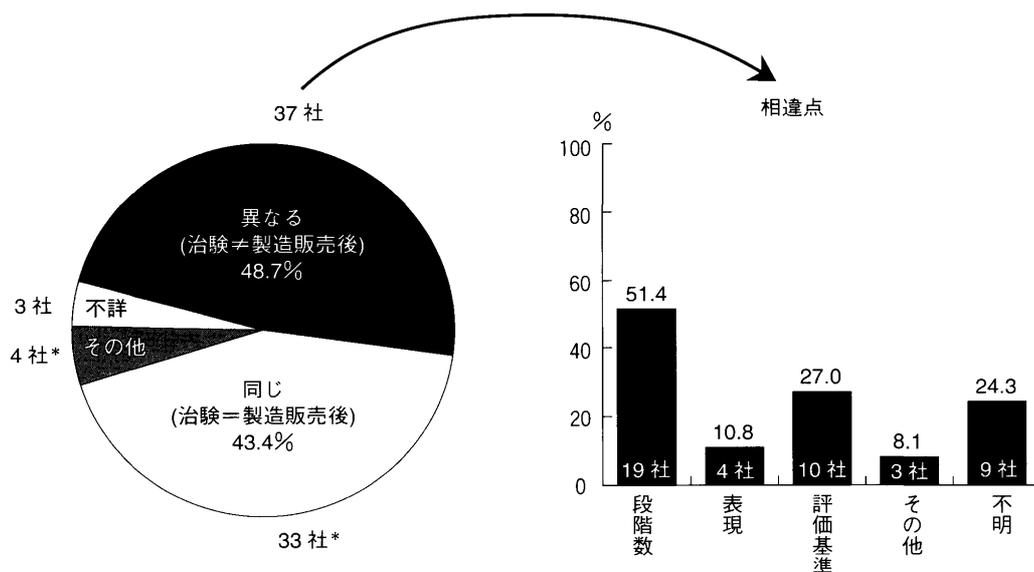


図2. 治験と製造販売後における因果関係評価基準(複数回答)

\*1社は重複回答

(例えば、治験では全般的観察評価、製造販売後はアルゴリズムを使用する)企業は27.0%(評価基準)であった。その他として、重症度判定の有無、副作用(ADR)として扱う区分が異なる(関連性の表現は同じだが、ADRとする範囲が異なる)、医師判断の取り扱いが異なる、があった。

## 2) 判定アルゴリズムの使用

因果関係評価においてアルゴリズムの使用があると回答した企業は、“アルゴリズムのみ使用”の3社と“アルゴリズムも使用”の19社をあわせて22社(28.9%)であった。“アルゴリズムの使用なし”と回答した企業は52社(68.4%)であった。

アルゴリズムの使用ありと回答した企業において使用されているアルゴリズムの内訳を、過去に行われた調査結果とともに表1<sup>10)</sup>に示す。既存のアルゴリズムとしては5種類のもが使用されていた。表1の「使用限定のある企業数(2007年)」に示すように、アルゴリズムの使用を治験または製造販売後のどちらかに限定している企業が8社あり、このうち7社が製造販売後においてのみの使用であった。過去に行われた調査結果と比較すると、アルゴリズムを使用している企業の割合は減少していた。特に、過去の調査で多く使用されていた武田方式、FDA方式、企業独自方式の使用が大きく減少している。

アルゴリズムの使用なしと回答した企業52社においては、評価基準を作成することで全般的観察評価による因果関係評価に統一性を与えようとする企業が15社と最も多かった。評価基準の内容に関して記載(一部のみの記載も)があったのは8社、資料の添付があったのは

4社と少なかったが、すべての評価基準に含まれていた情報項目は、時間的關係(投与中止・再投与が明記されていたのは半数)、医薬品以外の要因(特に合併症、併用薬)に関してであった。また、評価のポイントを提示している企業や医師等の判断に委ねている企業、具体例を提示しているという企業などもあった。

## 3. 因果関係評価の段階数と表現

### 1) 段階数

各企業で使用している因果関係の程度(関連性)の段階数を集計した結果を図3-Aに示す。「総計」には得られた回答すべての集計を示す。「治験」、「製造販売後」には治験または製造販売後の専用として使用されている段階数の集計を示し、「共通」には治験・製造販売後で共通して使用されている段階数の集計を示す。ただし、総計には企業判定用の区分(3社分)を含んでいる。この他、区分を“決めていない”と回答した企業が1社あった。

治験または製造販売後において専用の段階数を比較すると、平均値は治験が3.48段階、製造販売後が4.68段階(総計は3.95段階、共通は3.93段階)で、製造販売後の段階数のほうが多い傾向にあった( $p < 0.01$ )。また、治験・製造販売後とも段階数にバラツキがあるが、治験における段階数のバラツキの方が大きかった。

次に、“不明、Unknown、評価不能、評価材料不足”等(以下、不明等と略す)の因果関係は「評価できない・わからない」とする区分を除いて集計した結果を図3-Bに示す。不明等を除外すると6、7段階は0となり、5段階は半減し、4段階が全体の半数に増加した(図3-B: 総計)。不明等を含む場合に5段階であったものは、不

表1. 使用されているアルゴリズムの内訳および過去に行われた調査との比較(単位:社数)

調査時期		1996年 <sup>9)</sup>	1999年 <sup>10)</sup>	2007年	使用限定のある企業数(2007年)	
調査対象企業数 (解析対象企業数)		93 (89)	92 (92)	81 (76)	治験	製造販売後
判定アルゴリズム	武田方式 <sup>1)</sup>	11	15	4		3
	FDA方式 <sup>2)</sup>	11	8	3	1	2
	トロント方式 <sup>3)</sup>			2		1
	ロチェスター方式 <sup>4,5)</sup>	3	1	1		1
	チバガイギー方式 <sup>6,7)</sup>	2	3	1		
	エール方式 <sup>8)</sup>	1	1			
	企業独自方式	9	9	2		
	その他	5	9	10		
利用あり		42(47%)	40(44%)	22(29%)		
利用なし		42(47%)	47(51%)	52(68%)		
不明		5(6%)	5(5%)	2(3%)		

A. 段階数(不明等含む)

B. 段階数(不明等除外)

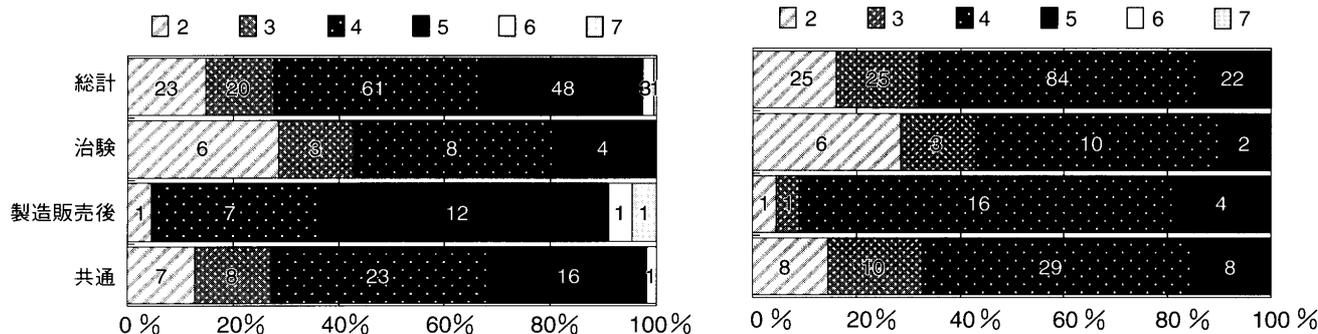


図3. 因果関係の程度の段階数(単位:件)

「治験」, 「製造販売後」には, 治験または製造販売後の専門として使用されている段階数, 「共通」には治験・製造販売後で共通して使用されている段階数の集計を示す。「総計」には企業判定用にのみ用いられている段階数を含んでいる(3社).

明等を除外すると32中21(65.6%)が4段階になった。2段階評価では“Yes/Unknown”という形で不明等を併記するものがあつた。不明等を除外した段階数を比較すると, 平均値は治験が3.38段階, 製造販売後が4.05段階(総計は3.65段階, 共通は3.67段階)となり, 製造販売後の段階数のほうが多い傾向にあつた( $p < 0.05$ ).

2) 関連性の表現

関連性の表現として, “関連性あり”, “関連あり”, “あり”, “関係あり”などの相違や大文字・小文字, あるいは漢字・ひらがな表記の相違などが認められたが, これらは表現上の本質的な差異ではないことから, 同一の表記とみなして集計した(表2~5)。なお, “関連”を用いている企業数が41社(53.9%)と最も多く, “関係”は5社(6.6%)であつたため, 集計上は“関連”という用語に統一して表記した。以下, 因果関係の程度(関連性)が高

表2. 関連性の表現: 2段階評価(16社利用分)

区分	関連性の表現	社
①	関連あり	8
	否定できない	3
	合理的な関連あり	2
	可能性あり	1
	Yes/Unknown suspected	1
②	関連なし	10
	否定できる	3
	合理的な関連なし	1
	No	1
	Not related	1

いほうから順に段階区分を区分①, 区分②・・・と示す。

3) 2段階評価の表現(表2)

“関連あり/関連なし”で評価する企業が最も多く, 次

いで“否定できる/できない”の企業が多かった。実際に使用されている表現の組合せは6種類であった。

4)3段階評価の表現(表3)

3段階評価では、各区分で1種類ずつ使用頻度の高い

表3. 関連性の表現：3段階評価(14社利用分)

区分	関連性の表現	社
①	関連あり	7
	あり(Related)	1
	明らかに関連性あり	1
	おそらく関連あり	1
	<u>多分(おそらく)関連あり(Probable)</u>	1
	<u>Probably related 多分関連性あり</u>	1
	<u>Probable(多分関連あり)</u>	1
②	Highly probable	1
	関連あるかもしれない	6
	可能性あり	2
	関連あるかもしれない(Possible)	1
	Possibly related 関連あるかもしれない	1
	多分関連あり	1
	Possible(可能性あり)	1
③	疑い(Suspected)	1
	Possible	1
	関連なし	9
	なし(Unrelated)	1
	Not related(関連なし)	1
	Unlikely related おそらく関連性なし	1
	否定できる(not related)	1
Remote	1	

下線の付してある表現は、区分を隔てて同様の表現があることを示す。

表現があった。また、1社のみが使用している表現が多くみられた。実際に使用されている表現の組合せは10種類であった。表3において下線の付してある表現は、区分を隔てて同様の表現が使用されていることを示す。区分③には、“関連なし”などの関連性を否定する表現が主に使用されていたが、“Unlikely related おそらく関連性なし”という関連性を否定し切れないとも取れる表現を使用している企業もあった。

5)4段階評価の表現(表4)

4段階評価では、区分④で“関連なし”が37(72.5%)と最も多く、区分③で“関連あるかもしれない”が17(33.3%)と使用頻度が高かった。区分①、②では使用頻度の高い表現でも、その使用頻度は拮抗していた。実際に使用されている表現の組合せは26種類であった。表4において\*の付してある“多分関連なし”は、4段階評価の区分④以外で唯一 ADR として扱わない企業がある表現であった(ADR の範囲が明確にされていた表現中)。表4において下線の付してある表現は、区分を隔てて同様の表現が用いられていたことを示す。4段階評価では5種類の表現が区分を隔てて使用されていた。

6)5段階評価の表現(表5)

5段階評価では、区分⑤の“関連なし”が7(58.3%)と使用頻度が高かった。他の区分では特に使用頻度の高い表現はみられなかった。実際に使用されている表現の組

表4. 関連性の表現：4段階評価(51社利用分)

区分	関連性の表現	社	区分	関連性の表現	社
①	明らかに関連あり	15	③	<u>関連あるかもしれない</u>	17
	确实	15		可能性小	8
	関連あり	14		否定できない	5
	Definite	4		Possible	4
	明らかにあり(Highly probable)	1		関連ないともいえない	4
	Probable	1		多分関連なし*	2
	Probably related	1		関連ないともいえない(Possible)	1
②	多分関連あり	13	関連ないとはいえない	1	
	おそらく関連あり	10	関連ないかもしれない	1	
	可能性大	8	関連性は否定できない	1	
	疑われる	5	あるかもしれない(関連なしとはいえない)	1	
	Probable	4	関連あるかもしれない(可能性あり)	1	
	多分(おそらく)関連あり	3	可能性あり	1	
	多分関連あり(Probable)	1	可能性は低い	1	
	おそらく関連があると考えられる	1	疑問	1	
	関連あるかもしれない	1	Unlikely	1	
	<u>可能性あり</u>	1	Probably not related	1	
	あり	1	④	関連なし	37
	多分	1		否定できる	5
	Possible	1		Not Related	4
Possibly related	1	関連なし(Not related)		1	
		関連がないと考えられる		1	
		否定できる(ADR ではない)		1	
		Unrelated		1	
		None	1		

下線の付してある表現は、区分を隔てて同様の表現があることを示す。

\*の付してある表現は、区分④以外で ADR として扱わない企業があることを示す。

表5. 関連性の表現: 5段階評価(12社利用分)

区分	関連性の表現	社
①	明らかに関連あり	4
	関連あり	2
	確実	1
	Definite	1
	Definitely	1
	Highly probable	1
	Very likely	1
②	Related	1
	多分関連あり	4
	Probable	3
	おそらく関連あり(多分あり)	2
	可能性大	1
③	Probably	1
	Probably related	1
	関連あるかもしれない	4
	Possible	3
	関連あるかもしれない(可能性あり)	1
	可能性あり	1
④	可能性小	1
	Possibly	1
	Possibly related	1
	多分関連なし*	3
	関連ないらしい	2
	Unlikely*	2
	おそらく関連なし(きわめて少ない)	1
極小	1	
⑤	Probably not*	1
	Doubtful	1
	Unlikely related	1
	関連なし	7
	Not related	3
⑥	None	1
	Definitely not	1

\*の付してある表現は、区分⑤以外でADRとして扱わない企業があることを示す。

合せは11種類であった。表5において\*の付してある表現は、5段階評価の区分④でADRとして扱わないものとされていた。区分を隔てて使用されている表現はなかった。

#### 7) 不明等の表現

不明等の表現は、大きく分けて2種類であった。“関連不明”などの「因果関係はわからないとする表現」と、“評価材料不足”や“評価不能”などの「因果関係の評価ができないとする表現」である。使用頻度は“関連不明”が53.3%を占めていた。1社のみで使用のあった7段階評価では、“不明”と“評価材料不足”という二つの表現が含まれていた。

#### 4. 因果関係の2段階評価との対応

2段階評価との対応は“可能”が56社(73.7%)、“不可能”と“わからない”がそれぞれ8社(10.4%)であった。“可能”であるとした企業では、関連なし以外をまとめて関連ありとすることで分類可能であるためという

意見が多かったが、「合理的な可能性がある/ない」や「関連あり/なし」など、企業によって適当であるとする表現に違いがみられた。“不可能”とする理由として、「2段階評価では添付文書改訂のための十分な検討が行えない」、「報告により情報量に差があるため断定できない」、「医師が2段階区分で評価できるか疑問」が挙げられていた。

#### 5. 因果関係評価における報告者意見の関与

報告者(医師等)の意見は因果関係評価に“関与あり”とする企業は68社(89.5%)であった。そのうち13社は報告医の評価をグレードダウンしない(因果関係の程度を下げない)としていた。また、11社は報告医の意見を企業評価として採用していた。“不詳”との回答はなかった。

## 考 察

#### 1. 因果関係評価

##### 1) 評価方法の統一性

治験と製造販売後で因果関係の評価方法(関連性の区分・表現や評価基準)に違いがみられたが、これらは治験において得られた情報と製造販売後に得られた情報を一元的に評価する際の障害になると考えられる。さらに、アルゴリズム使用の有無も含めて企業によって評価基準はさまざまであったが、企業間でも統一性がないことは、同一成分医薬品の一元的評価や製剤間の安全性比較を行う際には支障をきたすであろう。また、報告者にとっては企業ごと、部門ごと(治験と製造販売後)で判定基準が異なることになり、因果関係判定を選択する際に不便であり、判定の妥当性も低くなると考えられる。次項で評価基準の一部である関連性の段階数と表現の統一性に関して考察する。

アルゴリズムに関しては過去に行われた調査との比較より、使用が減少している可能性が明らかになった。アルゴリズムによって因果関係の判定を客観化できる利点がある一方で、医師討論会による判定結果のほうが信頼性が高かったとの報告<sup>11)</sup>や、医師、薬剤師などの討論会による判定結果との一致率が低く、アルゴリズムにより一致率の差も大きいとする報告<sup>12)</sup>がある。また、臨床検査値の経時的推移を反映しにくいという問題もあり、アルゴリズムの使用を控える企業が増えたのではないかと考えられる。

##### 2) 関連性の段階数・表現

関連性の段階数は不明等以外の区分を4段階に区分する企業が最も多く、不明等の区分を設けるかどうかで4段階評価と5段階評価に分かれている。しかし、最も多い4段階でも使用率は54.5%であり、段階数の比較だ

けでも、統一性がないことが良くわかる。また、治験と製造販売後の段階数にも差があることが明らかになった。くわえて、製造販売後では不明等を除外することによる段階数の平均値の減少が大きいことからわかるように、不明等の区分を設ける場合が多いことが明らかになった。

最も単純な2段階評価は、「ADRである・ADRではない」の正反対の評価に分けるだけであるが、その表現にはさまざまなものがみられた。因果関係が“あり”と“否定できない”では医師等が判定するとなると、その表現から受ける印象の違いにより判定が異なることがあるのではないかと考えられる。4段階評価は最も多くの企業で使用されていることもあり、各区分で用いられている表現はきわめて多彩であった。区分③は、「関連はありそうかどうか?」という視点と、「否定できるかどうか?」という視点の2種類の表現(ex. 関連あるかもしれない⇔関連ないともいえない)がみられ、同一の区分であっても、その表現から受ける印象には大きな違いがある可能性が考えられる。以上のような表現の違いにより、ADRの発生頻度に違いが生じる可能性がある。

このように、どの段階数においても使用されている表現は多彩でありまったく統一性がないといえる。さらに、表現の違いに加えてADRとする区分の違いがみられた。ADRとして扱う範囲に関しては、因果関係が否定できない場合、つまり“関連なし”といえる場合以外はADRとして扱う企業が多いなか、結果3の5)、6)で示したようにADRとして扱わない場合のある企業があった。ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 日米EU医薬品規制調和国際会議)において合意されているE2Aガイドライン<sup>14)</sup>において、因果関係の否定できないAEはADRとして扱うことが記されている。一方で、“関連なし”以外をADRとして扱うと、否定的なAEも否定できないとされ、ADRの

過大評価となる可能性がある。そのため、5段階評価では区分④と⑤をADRとして扱わないことが適当であるとの提言もある<sup>15)</sup>。同様の表現で、ADRとして扱う場合と扱わない場合では、ADRの発生頻度に大きな差が生じてしまう可能性があり、早急な統一化が求められる。

関連性の表現を統一するうえで、用語の使用頻度を指標としたところ、表6のようになった。なお、結果3-2)より、“関連”と“関係”のどちらかの表現に統一するならば“関連”を用いるほうが妥当と考え、表6の表現とした。しかしながら、4段階評価と5段階評価では、結果3に示すように使用頻度上位の表現でも拮抗しているため、一つに絞ることができない区分があった。このため、使用頻度の高い表現一つに絞ることができなかった区分に関しては、表6において複数の表現を記載した。不明等に関しては、いずれの場合でも、企業による再調査・再評価が行われるものと考えられるため、“関連不明・評価不能”など、ひとまとめにしてもよいのではないかと考えられる。後述の判定アルゴリズムの提案(2. 自発報告における提案)において、表現を設定する際には用語の使用頻度を勘案した。

### 3)2 段階評価との対応

CIOMS(Council for International Organizations of Medical Sciences: 医科学国際組織委員会)のワーキンググループVIでは、治験において2段階評価を使用することを提案している<sup>14)</sup>。今回の調査では、2段階評価との対応を可能とする企業が大半であった。ただし、治験または製造販売後のどちらか一方においては可能、もう一方においては不可能とする意見や、社内評価は2段階とするが医師等の判定は4段階とする企業などさまざまであった。不可能のなかには、添付文書改訂を検討するためには、2段階評価では十分な検討が行えないとする意見もあり、治験と製造販売後では段階数を統一できない一因が窺えた。

表6. 使用頻度の高い表現

		段階数				不明等
		2	3	4	5	
区分	①	関連あり	関連あり	明らかに関連あり ----- 確実 ----- 関連あり	明らかに関連あり	関連不明 (評価不能)
	②	関連なし	関連あるかもしれない	多分関連あり ----- おそらく関連あり	多分関連あり ----- Probable	
	③		関連なし	関連あるかもしれない	関連あるかもしれない ----- Possible	
	④			関連なし	多分関連なし	
	⑤				関連なし	

\*\* 原田和博, 畑中薫, 寛隆子, 嶋田甚五郎, 有害事象の評価—合理的判定への提言—, 臨床薬理, 34, 91S-92S(2003).

## 4) 報告者意見の関与

医師以外の医療従事者の意見は評価の参考とはしないとする企業もあったが、実際に患者を診ている報告者の意見は重要な情報とする企業が多かった。したがって、医療機関からの副作用報告において、当該患者の情報を最も有している報告者による評価を示すことも大切な情報になると考えられる。このためにも、報告者の判定にバラツキが生じにくい判定基準や選択肢を設けることが重要であるといえる。そこで、医療機関からの自発報告における因果関係判定について次項のように提案する。

## 2. 自発報告における提案

現在、医療関係者から厚生労働省への個別症例安全性報告(自発報告)のために用いられている医薬品安全性情報報告書には、報告者の因果関係判定欄はないが、今回の調査結果のように報告者の意見は重要な情報とする企業が多い。しかし、企業間で統一性のない現状ではこの欄を設けたとしても各企業の評価基準との連結が難しく、まずは企業で共通の評価基準の確立が望まれる。ただし、今回の結果からでは、単純に使用頻度の高さから共通の評価基準の候補を見出すことはできないと考えられる。世界的にみても、WHO(World Health Organization: 世界保健機構)は6段階評価(<http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>)、CIOMSは2段階評価を提案しているように統一されていない。これら組織の枠を超えて、各国・各企業の代表者により議論が行われ、評価基準について国際的な合意が早急に実現することが望まれる。

前述のように、単純に使用頻度の高さから共通の評価基準の候補を見出すことはできないと考えられ、国際的な評価基準の合意が実現することが最も望まれるが、今回の調査結果を踏まえ、自発報告において次のように提案する。

AEを報告する米国のMedWatchとは違い、日本の安全性情報報告はADRと疑われる症例を報告する制度である(因果関係が必ずしも明確でない場合も報告対象となりえる)。また、自発報告のきっかけは因果関係を疑うことに始まる。よって、「関連なし」や「否定できる」などの、医薬品によるADRではないとする判定区分は安全性情報報告には不適といえる。そのため、「関連あり/なし」などの2段階評価を適用することに意味はなく、関連性の濃淡を設けることが適当であると考えられる。そこで、今回の調査結果より「4段階区分-関連なし等+不明等」(つまり、4段階区分から関連なし等の区分を除き、不明等の区分を設ける)を提案する。表現の例を一つ挙げるとすれば、結果3および表6より「明らかに関連あり/多分関連あり/関連あるかもしれない/関連不明(評価不能)」が適当と考えられる。「関連あるかもしれない」を区分②に使用している企業が1社あった

が、区分③において使用頻度が17(33.3%)と高かったため妥当であると考えられる。ただし、同時に各区分の定義付けおよびADRとする区分を明確にすることが必須である。表現を統一しただけで、各区分の定義を統一・明記しなければ、報告者間の判定の不一致を是正することにはつながらない。また、副作用の情報源である医療機関からの報告において、評価基準の不統一による報告者の混乱を防ぐことが、質の高い情報の収集につながると考えられる。今回の調査結果および現在までの因果関係評価に関する研究を集約し、評価基準について国際的な合意が早急に実現することが望まれる。

謝辞 本調査にご協力いただいた日本製薬工業協会会員会社および同協会医薬品評価委員加盟会社の皆様に心より感謝申し上げます。

## 引用文献

- 1) 北口正, 野尻務, 鈴木重量, 吹田忠純, 川名敏夫, 市販後医薬品監視における安全性情報の評価について, *医薬品研究*, **14**, 980-992 (1983).
- 2) J.K. Jones, Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting, *Fam. Community Health*, **5**, 58-67 (1982).
- 3) C.A. Naranjo, U. Busto, E.M. Sellers, P. Sandor, I. Ruiz, E.A. Roberts, E. Janecek, C. Domecq, D.J. Greenblatt, A method for estimating the probability of adverse drug reactions, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**, 239-245 (1981).
- 4) F.E. Karch, L. Lasagna, Adverse Drug Reactions, A Critical Review, *JAMA*, **234**, 1236-1241 (1975).
- 5) F.E. Karch, L. Lasagna, Toward the operational identification of adverse drug reactions, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **21**, 247-254 (1977).
- 6) J. Venulet, A. Ciucci, G.C. Bernecker, Standardized assessment of drug-adverse reaction associations—rationale and experience, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **18**, 381-388 (1980).
- 7) J. Venulet, A.G. Ciucci, G.C. Bernecker, Updating of a method for causality assessment of adverse drug reactions, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **24**, 559-568 (1986).
- 8) M.S. Kramer, J.M. Leventhal, T.A. Hutchinson, A.R. Feinstein, An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions, *JAMA*, **242**, 623-632 (1979).
- 9) 久保田潔, 小出大介, 浜田知久馬, 矢船明史, 副作用「企業報告」の現状と企業報告の公開問題などに関する企業の認識: 製薬企業96社に対するアンケート調査結果, *薬剤疫学*, **2**, 111-130 (1997).
- 10) 川名敏夫, 副作用症例の評価の実際—企業において—, *医薬品研究*, **31**, 483-501 (2000).

- 11) 清水直容, 越川昭三, 野村武夫, 戸田剛太郎, 有害事象の診断学—医薬品と有害事象との因果関係判定の手引—, 臨床評価刊行会, 2003, pp.15-20.
- 12) A.F. Macedo, F.B. Marques, C.F. Ribeiro, F. Teixeira, Causality assessment of adverse drug reactions : comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, *Pharmacoepidemiol. Drug Safe.*, **14**, 885-890 (2005).
- 13) 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, 薬審第 227 号, 平成 7 年 3 月 20 日.
- 14) くすりの適正使用協議会 薬剤疫学部会 海外情報研究会, “臨床試験からの安全性情報の取り扱い CIOMS Working Group VI 報告”, 松田偉太郎, レーダー出版センター, 2007, pp.53-54.