

1. はじめに

承認後の安全性情報の品質向上を図り、また、情報の収集及び報告方法を整合させるために国際的に標準化された手順を確立することが重要である。ICH E2A ガイドライン（平成7年3月20日付薬審第227号厚生省薬務局審査課長通知）では、承認前における医薬品の安全性情報の取扱いに関する指針が示されている。多くの関係者がICH E2A ガイドラインの考え方を承認後の医薬品についても適用してきたが、承認後における医薬品の安全性情報の緊急報告を行うための用語の定義と基準について、症例の取扱いに関する基準とともに、更なる指針を示す必要が生じている。本ガイドラインはICH E2A ガイドラインの内容に基づいており、これらの用語と定義が製品ライフサイクルにおける承認後の段階にどのように適用し得るかを解説するものである。

2. 承認後における医薬品の安全性情報の報告に関する用語と定義

2.1 有害事象

有害事象とは、医薬品が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係があるもののみを指すわけではない。すなわち、有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（例えば、臨床検査値の異常）、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

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

^{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、その取扱いに変更はない。

的からすれば、副作用の定義を満たすことになる。

2.3 重篤な有害事象又は副作用

ICH E2A ガイドラインと同様の考え方に基づき、重篤な有害事象又は副作用とは、投与量にかかわらず、医薬品が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものをいう：

(1)死に至るもの

(2)生命を脅かすもの

(注：ここでいう「生命を脅かすもの」とは、その事象の発現時点において患者が死の危険にさらされている場合をいい、仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。)

(3)治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの

(4)永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

(5)先天異常・先天性欠損を来すもの

(6)その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

この場合において、直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも、患者を危機にさらすおそれがあったり、又は上記の定義に挙げられているような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象は重篤であると判断すべきであり、そのような状態か否かについては医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要がある。このような事象の例として、救急処置室等又は自宅において集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害又は痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用等が挙げられる。

2.4 予測できない副作用

副作用のうち、その性質、重症度、特異性又は転帰が各国又は地域の添付文書（例えば、Package Insert 又は Summary of Product Characteristics 等）の記載内容に一致しないものは、予測できない副作用とみなすべきである。製造販売業者（Marketing Authorisation Holder (MAH)）がある副作用について予測できるか否か確信が持てない場合は、当該副作用は予測できないものとして取り扱われるべきである。

当該国又は地域の添付文書に記載されている副作用でも、致命的な転帰となるおそれがあることが明記されていない限り、致命的な転帰を伴う当該副作用は予測できない副作用と判断すべきである。

「同種同効薬共通の副作用」として添付文書に記載されているからといって、対象となる医薬品について、自動的に当該副作用が予測できるものとなると考

えるべきではない。「同種同効薬共通の副作用」は、当該国又は地域の添付文書に、当該医薬品によって生じることが明確に記載されている場合にのみ、予測できると考えるべきである。以下にそのような例を示す。:

- ・ 「この系統の他の医薬品と同じく、医薬品 X では以下の望ましくない作用が生じる」
- ・ 「医薬品 X を含むこの系統の医薬品は、・・・を引き起こす」

その副作用が医薬品 X について記載されていない場合、下記のような記載が添付文書に見られることが多い:

- ・ 「この系統の他の医薬品では・・・を引き起こすことが報告されており」
- ・ 「この系統の医薬品では・・・を引き起こすことが報告されているが、医薬品 X についてはこれまで報告されていない」

このような状況では、当該副作用は医薬品 X について予測できると判断すべきではない。

注: 企業中核安全性情報 (Company Core Safety Information) で用いられる副作用の「記載/未記載 (listedness)」という概念は規制当局への緊急報告の判断には適用しない (定義に関しては ICH E2C ガイドライン (平成9年3月27日付薬安第32号厚生省薬務局安全課長通知) を参照のこと)。

2.5 医療専門家

医療専門家とは、医師、歯科医師、薬剤師、看護師、検死官、その他各国の規制で定められた医学的資格を有する者をいう。

2.6 一般使用者

一般使用者とは、患者本人又は患者の弁護士、友人、家族・親戚等、医療専門家以外の者をいう。

3. 個別症例安全性報告の情報源

3.1 自発的な情報源 (Unsolicited Sources)

3.1.1 自発報告

自発報告とは、企業、規制当局又は他の組織 (例えば、WHO、地域の副作用モニタリングセンター (Regional Center)、中毒管理センター等) に対する医療専門家又は一般使用者による自発的な報告であり、1種類又は複数の医薬品を投与された患者における1件又は複数の副作用を記述するものであって、臨床試験又は何らかの系統的な方法で収集された症例は自発報告に当たらない。

医療専門家向けの注意喚起文書（ドクターレター等）、報道記事、又は企業の医薬情報担当者（MR）による医療専門家への質問によって報告が喚起される（stimulated reporting）場合があるが、このような報告は自発報告とみなすべきである。

一般使用者からの報告は、「医学的な裏付け」の有無とは関係なく、自発報告として取り扱うべきである。規制当局が緊急報告の目的に照らして、「医学的裏付け」を求める場合もある。重要なのは、報告自体の質であり、情報源ではない。一般使用者からの報告が、規制上の報告対象とはならない場合であっても、その報告を保存すべきである。

3.1.2 文献

各製造販売業者は、広く使われている系統的な文献論評又は参照データベースを用いることにより、世界的に広く読まれている科学文献を定期的に検索することが期待される。文献検索の頻度は各国の規制要件に従うか又は少なくとも2週間に1回行うべきである。関連のある公表された学会抄録集及び論文の草稿を含め、科学文献及び医学文献の副作用症例報告には規制当局への緊急報告の要件を満たすものもある。特定される患者ごとに、適切な医学的情報を記載した報告書を提出すべきである。その際、参照文献名等を情報源として付記すべきであり、国によっては、文献の写しを求められる場合もある。企業の本社及び各国支社は、自国内の学術誌に掲載される発表を認識し、適宜、自社の安全対策を担当する部門に注意を促すことが求められる。

規制当局への報告期限は、製造販売業者が当該症例について報告に必要な最低限の情報が得られたと認識した時点から起算する。

製造販売業者は、当該医薬品の製造販売業者、商標又は商品名が特定されない場合、明確になるまでは自社の製品と想定すべきである。ただし、報告書には、具体的な商標が特定されていないことを記載する必要がある。

文献中に複数の製品が記載されている場合、被疑薬とされた製品の製造販売業者のみが報告を提出すべきである。被疑薬とは文献の著者によって有害事象との因果関係が疑われるとして特定された製品のことをいう。

3.1.3 インターネット

製造販売業者は、潜在的な副作用症例を見落とさないために、自社が管理する、又はその内容に責任を持つウェブサイトを定期的に検索すべきである。製