

医薬品の副作用等報告症例の評価手法の調査研究
(海外規制当局等の公表情報、国内外の文献等の因果関係評価
に係る調査及び国内の因果関係評価における課題抽出)

研究分担者 廣瀬 誠 明治薬科大学薬学部教授

研究要旨

現在、医薬品の副反応疑い報告症例の因果関係評価の手法として、 α （因果関係が否定できない） β （因果関係が認められない） γ （情報不足等により評価不能）の3つの指標に分類し、個々の症状（死亡の場合は症例）についてその該当性が評価されており、因果関係が否定できない症例が複数集まった場合等に、必要性が認められれば、添付文書の改訂等を行うなどの注意喚起が行われる。副反応疑い報告においては、報告された情報を踏まえて、医薬品医療機器総合機構やワクチン合同部会の専門家による因果関係の評価が行われるが、ワクチン接種後に死亡として報告された症例を含め、ワクチン接種後に生じる有害事象の因果関係は評価困難とされることも多く、因果関係評価手法の見直しの必要性が示唆された。

このため、WHO-UMC Causality Categories の内容の確認、国内外の公表文献等について可能な範囲で検索を行い内容について分析した。それらの結果は、研究班会議での検討のための情報として提示し、副作用疑い報告の評価手法の今後の在るべき方向性の検討に活用した。

A. 研究目的

現在、医薬品の副反応疑い報告症例の因果関係評価の手法として、 α （因果関係が否定できない） β （因果関係が認められない） γ （情報不足等により評価不能）の3つの指標に分類し、個々の症状（死亡の場合は症例）についてその該当性が評価されており、因果関係が否定できない症例が複数集まった場合等に、必要性が認められれば、添付文書の改訂等を行うなどの注意喚起が行われる。副反応疑い報告においては、報告された情報を踏まえて、医薬品医療機器総合機構やワクチン合同部会の専門家による因果関係の評価が行われるが、ワクチン接種後に死亡として報告された症例を含め、ワクチン接種後に生じる有害事象の因果関係は評価困難とされることも多く、WHO は以下の考え方を示している。

・通常、因果関係の評価は、有害事象と予防接種との関連性を証明したり否定したりするものではなく、因果関係評価は、そのような関連性の確実性のレベルを決定するためのものであり、因果関係があるか

ないかは、個々の事象では確定できないことが多い。

・不十分または不完全な症例の情報により適切な因果関係の評価を行うことができず、評価を試みたとしても、情報不足のため有害事象を分類不能または評価不能と判断されることがある。一方で、十分な情報があっても、因果関係を示す明確な証拠がない、あるいは矛盾する証拠があるなどの理由で有害事象として評価困難に分類されることがある。しかし、より多くの症例が報告されることで、より強いシグナルと尤もらしい仮説、あるいは何らかの関連性に対する強い反論が得られる可能性があるため、これらの評価は記録されていくべきである。

・因果関係の評価とは、有害事象の事例に関する個人及び集団のデータを系統的に検討し、有害事象とワクチンの因果関係の可能性を見極めていくものである。

そこで本研究では、副作用疑い報告の集団の系統的な評価の在り方など評価の精度を高めるための基礎的な知見を得て、副

作用疑い報告の評価の手法の今後の在るべき方向性を見出すことを目的とする。

海外では、例えば、WHO-UMC Causality Categories¹⁾が公表されており、Certain、Probable/Likely、Possible、Unlikely、Conditional/Unclassified、Unassessable/Unclassifiableに分類して因果関係の評価を行う事例が提示されている。そこで、公表情報をベースに類似の海外の規制当局等の評価に関する考え方を整理する。また、国内外の公表文献等から因果関係がどのように評価されているか、可能な限りで探索する。

B. 研究方法

1. WHO-UMC Causality Categories¹⁾

WHOの情報についてWeb上の公開情報から内容の確認を行う。

2. 国内外の公表文献等の検索

Web上で、因果関係評価に関する国内外の文献等について、可能な範囲で検索し内容を分析する。

3. 研究班での検討

上記の調査内容について、研究班での検討のための情報として提示し、副作用疑い報告の評価手法の今後の在るべき方向性の検討に活用する。

C. 研究結果

1. WHO-UMC Causality Categories¹⁾

Web上で公開されているWHOの情報を入力して翻訳した(資料1)。

2. 国内外の公表文献等の検索

Web上で、因果関係評価に関する国内外の文献等について検索した^{2) - 5)}。

副作用情報の評価の仕組みとして、欧州は個別症例安全性報告の分析とシグナルの統計的手法による分析の双方を行い、米国は個別症例安全性報告の分析は実施せず、シグナルの統計的手法による分析により評価を実施している²⁾。これらの評価の結果は添付文書の改訂などに反映されている。

3. 研究班での検討

上記の情報について、必要に応じ研究班での検討のための参考情報として提示し、今後のあるべき方向性の議論に活用した。

D. 考察

米国は個別症例安全性報告の分析は実施していないが、我が国は個別症例安全性報告の分析とシグナルの統計的手法による分析を実施しており欧州と同様である。

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³⁾との考え方も示されており、添付文書の改訂のための情報の評価という視点からは、それなりの確からしさが必要であると言える。

個別症例の評価について、WHOの分類は我が国の分類に比べ確かに細分化されているが、確からしさのあるものを α と分類する現行の3つの指標の分類はそれなりに妥当性のある方法と考えられる。

現行の評価手法に対する理解を深めるためには、添付文書の改訂のための情報の評価であるという目的の明確化と、 α (因果関係が否定できない) β (因果関係が認められない) γ (情報不足等により評価不能)の3つの指標の標語表現の見直しが重要と考えられる。

E. 結論

個別症例の評価について、WHOの分類は我が国の分類に比べ確かに細分化されているが、確からしさのあるものを α と分類する現行の3つの指標の分類はそれなりに妥当性のある方法と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 引用文献

- 1) 「The use of the WHO-UMC system for Standardized case causality Assessment」
<https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>
2024 年 1 月 12 日アクセス
- 2) 医薬品等行政評価・監視委員会における海外調査の状況，医薬品等行政評価・監視委員会，資料 1-1，令和 4 年 3 月 18 日
- 3) 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リーグループ 有志，医薬品医療機器レギュトリーサイエンス，PMDRS，45 (2)，98 ～ 105 (2014)
- 4) 通常の医薬品安全性監視，特にシグナル管理に関する欧米の考え方について
大賀圭子，杉田誉子，関頭洋，本多輝行，川口源太，Jpn J Pharmacoepidemiol，26(2) July 2021 : 115
- 5) An Algorithm for the Operational Assessment of Adverse Drug Reactions，Michael S. Kramer, John M. Leventhal, Tom A. Hutchinson, et al, JAMA, 242:623-632, 1979

標準化された症例因果関係評価のためのWHO-UMCシステムの使用

因果関係評価を行う理由

ファーマコビジランスに内在する問題は、ほとんどの症例報告が医薬品副作用の疑いに関係していることである。副作用が医薬品に特異的であることはまれであり、診断検査は通常行われず、再投与が倫理的に正当化されることはあまりない。実際には、副作用が「**Certain**（明らかに関連あり）」または「**Unlikely**（おそらく関連なし）」とされることはほとんどなく、大部分はこれら両極の間、すなわち「**Possible**（関連があるかもしれない）」または「**Probable**（おそらく関連あり）」とされる。この問題を解消するため、構造化され調和の取れた因果関係評価を行うための多くのシステムが開発されてきた⁽¹⁾。しかし、これらのいずれのシステムでも、関係性の確度について正確で信頼できる定量的な推定値が得られることは示されなかった。それでも、因果関係評価はファーマコビジランスにおいて一般的な通常の手順となっている。因果関係評価の進歩と限界を表1に提示する⁽²⁾。

表1. 標準化された症例因果関係評価の進歩と限界

因果関係評価で可能なこと	因果関係評価で不可能なこと
評価者間の不一致の低減	関係性の確度の正確な定量的測定の提供
関係性の確度の分類	有効な症例と無効な症例の区別
個別の症例報告の標識	医薬品と事象との間の関係の証明
科学的評価の改善、教育	有害事象発現に対する医薬品の寄与の定量化
	不確実性から確実性への変換

WHO-UMC因果関係評価システム

WHO-UMCシステムは、国際医薬品モニタリング制度に参加している国立センターと協議の上で開発され、症例報告の評価のための実際的なツールであることが意図されている。これは基本的に、病歴の臨床・薬理学的側面および観察の記録の質を考慮した、複合評価である。ファーマコビジランスは特に未知および予期されない副作用の検出に関連しているため、これまでの知識および統計学的確率などのその他の基準が本システムで果たす役割は大きくない。定義の意味論が非常に重要であり、そのため個々の判定は異なることが認識されている。他のアルゴリズムもあるが、非常に複雑であるか、一般的使用にはあまりに特異的すぎるかのいずれかである。本法は、他のカテゴリーではなくあるカテゴリーを選択するために使用すべき一般的論点に対するガイダンスを提供する。

様々な因果関係のカテゴリーを表2に示す。UMCトレーニングコースでの実践的トレーニングのために開発されたとおり、様々なカテゴリーの評価基準は項目ごとに示している。

表2. WHO-UMC因果関係カテゴリー

因果関係用語	評価基準*
Certain （明らかに関連あり）	- 事象または臨床検査異常であり、医薬品投与との妥当な時間的関係がある - 疾患または他の医薬品では説明できない - 休薬に対する反応が妥当（薬理学的、病理学的に） - 事象は薬理学的または現象学的に明らかに関連がある（すなわち、客観的かつ特異的な医学的障害または認められた薬理学的現象） - 必要な場合は、再投与による十分な情報
Probable/ Likely （おそらく関連あり）	- 事象または臨床検査異常であり、医薬品投与との合理的な時間的関係がある - 疾患または他の医薬品に起因する可能性が低い - 休薬に対する反応が臨床的に合理的である - 再投与は必要ない
Possible （関連があるかもしれない）	- 事象または臨床検査異常であり、医薬品投与との合理的な時間的関係がある - 疾患または他の医薬品でも説明できる - 休薬に関する情報が欠落している、または不明な場合がある
Unlikely （おそらく関連なし）	- 事象または臨床検査異常であり、医薬品投与までの時間により関連がありそうもない（ただし不可能ではない） - 疾患または他の医薬品により妥当な説明がつく
Conditional/ Unclassified （条件付き／未分類）	- 事象または臨床検査異常 - 適正な評価にはより多くの情報が必要、または - 追加のデータを検討中
Unassessable/ Unclassifiable （評価不能／分類不能）	- 副作用を示唆する報告 - 情報が不十分または矛盾しているため判定できない - データを補足または検証できない

*すべての項目は合理的に準拠する必要がある

WHO-UMCシステムの使用

システムが運用される方法を示すため、最初に基準と「Probable（おそらく関連あり）」および「Certain（明らかに関連あり）」の用語の比較を行う。第一に、このカテゴリー「Certain（明らかに関連あり）」にはもう1つ、4番目の基準がある：「事象は薬理学的または現象学的に明らかに関連がある」、すなわち、客観的かつ特異的な医学的障害または認められた薬理学的現象（例えば、「グレイベビー症候群」とクロラムフェニコール、または以前に投与されたことがある医薬品の投与直後のアナフィラキシー）。これは、他の事象は自動的に除外され、「Certain（明らかに関連あり）」には決して該当しないこと（再投与の観察で認められる場合であっても）を意味する。「Certain（明らかに関連あり）」については、報告中のエビデンスが再曝露なしでも既に確信できる場合を除き、判定に十分な転帰がある再投与の情報が必要である（すなわち、医薬品が最初に中止され、後に再開された際に何が生じたか）。

一方、「Probable（おそらく関連あり）」については、再投与は必要ない。「Certain（明らかに関連あり）」と判定するには、医薬品の投与開始と事象の発現との間隔が「妥当」でなければ

ならい。これは、薬理学的または病理学的に医薬品が原因として関与していることを支持する十分詳細な肯定的論点があることを意味する。「Probable（おそらく関連あり）」については、時間的關係が「合理的」である必要がある。これは、不合理ではないものをすべて網羅する、より中立的な用語である。さらに、2番目の基準である「別の原因」に関して、「Probable（おそらく関連あり）」では用語が異なっている。「Certain（明らかに関連あり）」では、事象の発現は、患者が有する既知のあらゆる疾患または服用した他の医薬品では説明できない。一方、「Probable（おそらく関連あり）」では、事象は別の原因に対して「Unlikely（おそらく関連なし）」とされる。さらに、投与中止の状況（すなわち、中止後に何が生じたか）が異なる。「Certain（明らかに関連あり）」の症例報告では、事象の経過は、薬理学的または病理学的観点から疑われる原因医薬品の中止を支持する肯定的論点となるが、「Probable（おそらく関連あり）」の症例では、「臨床的に合理的」である（すなわち不合理ではない）か否かで十分である。

「Probable（おそらく関連あり）」と「Possible（関連があるかもしれない）」の本質的な区別は、後者では事象について別の等しく可能性がある説明が存在する、および／または中止後に何が生じるかに関して情報がないか不確実であることである。

医薬品との関係を「Unlikely（おそらく関連なし）」とすることができる基準は、まず時間的關係がありそうにない（その時点の情報による）こと、および／または別の説明の方が可能性が高いことである。「Conditional/Unclassified（条件付き／未分類）」の用語は、予備的な性質のものであり、適正な評価のため、より多くのデータが必要であり、そのようなデータが収集されつつあるか、既に検討されている場合に適切である。最終的に、報告された情報が不完全または矛盾しており、補足または検証できない場合は、「Unclassifiable（分類不能）」とする。

症例報告において圧倒的に頻度の高いカテゴリーは「Possible（関連があるかもしれない）」および「Probable（おそらく関連あり）」であるため、本システムを使用する通常のアプローチは、これらのカテゴリーの1つを選択し（評価者の印象による）、様々な基準が症例報告の内容に適合するか否かを検討することである。報告の確実性が強いと考えられる場合は、一段階「上位」へ（例：「Possible（関連があるかもしれない）」から「Probable（おそらく関連あり）」へ）進むことができ、エビデンスが弱いと考えられる場合は「下位」カテゴリーとすべきである。そのカテゴリーが適切であるか否か、またはそれが適合しないように思われるか否かを調べるため、次のカテゴリーを検討する。

薬物-薬物相互作用について、WHO-UMCシステムは患者の医療において、他の薬剤（通常は長期にわたり投与される）の動態または動力学に影響を及ぼす作用薬を評価することにより使用することができる。

運用方法

WHO-UMC因果関係評価システムを使用する方法を、いくつかの実際の症例報告を用いて説明する。これらは近い将来UMCウェブサイトでも利用可能となる。

1. Meyboom RHB, Royer RJ .Causality Classification in Pharmacovigilance Centres in the European Community. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1992; 1:87-97.
2. Meyboom RHB. Causal or Casual? The Role of Causality Assessment in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 17(6): 374-389, 1997.
3. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 10(2): 93-102, 1994.

因果関係評価の概要

用語	説明	コメント
Certain （明らかに関連あり）	臨床検査値異常を含む臨床事象であり、医薬品投与との妥当な時間的關係において生じ、併存疾患または他の医薬品や化学物質では説明できない。休薬（投与中止）に対する反応は臨床的に妥当である必要がある。必要な場合は十分な再投与手順を使用し、事象が薬理学的または現象学的に明らかに関連していなければならない。	この厳格な定義では基準を満たす報告はほとんどないことが認められているが、そのような報告は特別な価値があるため、これは有用である。医薬品投与と有害事象の発現および経過との時間的關係は、因果関係評価において重要であるとみなされている。そのため、交絡する特徴の検討も重要となるが、検討中の医薬品の既知の薬理学的およびその他の特徴に正当な重み付けを行わなければならない。 時に、記載された臨床的現象も十分に具体的であり、交絡する特徴なしに、適切な時間的關係によって、確実な因果関係評価を行うことができる（例：ペニシリンアナフィラキシー）。
Probable/ Likely （おそらく関連あり）	臨床検査値異常を含む臨床事象であり、医薬品投与との合理的な時系列があり、併存疾患または他の医薬品や化学物質に起因する可能性が低く、休薬（投与中止）による臨床的に合理的な反応に従う。この定義を満たすために再投与の情報は必要ない。	この定義は「Certain（明らかに関連あり）」の定義よりも厳格ではなく、医薬品の特徴または臨床的副作用現象の事前知識を必要としない。記載のとおり、再投与の情報は必要ないが、基礎疾患に対する交絡する医薬品投与があってはならない。
Possible （関連があるかもしれない）	臨床検査値異常を含む臨床事象であり、医薬品投与との合理的な時系列があるが、併存疾患または他の医薬品や化学物質によっても説明することができる。 休薬に関する情報は欠落している、または不明な場合がある。	これは、医薬品の因果関係が、記載された臨床事象のその他の可能性のある原因の1つである場合に使用する定義である。
Unlikely （おそらく関連なし）	臨床検査値異常を含む臨床事象であり、因果関係がないと考えられるような医薬品投与との時間的關係があり、他の医薬品、化学物質または基礎疾患による説明が妥当である。	この定義は、臨床事象と医薬品との因果関係の除外が最も妥当と考えられる場合に使用することを意図している。
Conditional/ Unclassified （条件付き／未分類）	臨床検査値異常を含む臨床事象であり、副作用として報告され、それに関する適正な評価のため、より多くのデータが必須であるか、追加データが検討中である。	
Unassessable/ Unclassifiable （評価不能／分類不能）	副作用を示唆する報告であり、情報が不十分または矛盾しているため判定できない、および補足または検証することができない。	