

事 務 連 絡
平成 17 年 3 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「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

「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）については、平成 17 年 3 月 28 日付薬食安発第
0328007 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により通知したところ
あるが、今般、これに関連して、別添のとおり Q&A を作成したので、御了知
の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方御配慮願いたい。

なお、本事務連絡の適用に伴い、平成 15 年 8 月 21 日付事務連絡「副作用
等報告に関する Q&A について」の別紙 2 の A 2 2 を、本事務連絡別添の A 6
に改める。

(別添)

「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

「2.2 副作用」について

Q 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のあるものをいう (ICH E2A ガイドラインを参照のこと)」とはどういうことか？

A 1 : ICH E2A ガイドラインに「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」とあるように、当該医薬品と有害事象との因果関係が否定できるもの以外のものを「医薬品に対する反応」と考えるべきであり、因果関係が不明なものも含まれる。

なお、ICH E2A ガイドラインでは、因果関係の考え方に関して、その評価の重要性も含め述べられているので参照されたい。

「2.3 重篤な有害事象又は副作用」について

Q 2 : 「(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」とあるが、ガイドラインの原文は、“requires inpatient hospitalisation...”であり、「治療のための入院」という内容は記載されていない。どのように考えたらよいか？

A 2 : 従来の取扱いと同様に、副作用治療のために入院又は入院期間の延長が必要となった事例について報告を求めるという趣旨に鑑み、翻訳に当たってその旨を明確にした。したがって、「治療のための入院」には、検査を行うための入院及び副作用が治癒又は軽快しているものの経過観察をするための入院は含まれない(平成15年8月21日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課・審査管理課事務連絡「副作用等報告に関するQ&Aについて」のQ&A33を参照のこと)。

「2.4 予測できない副作用」について

Q 3 : 「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」とあるが、医療用医薬品の場合、添付文書のどの欄にどのような記載がある場合に予測できる副作用と判断できるのか？

A 3 : 「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等の項において、当該副

作用により致命的な転帰をたどることがある旨が明記されている場合は、予測できる副作用と判断してよい。

「3.1.1 自発報告」について

Q 4 : 「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」とあるが、具体的にどのような対応が求められるのか？

A 4 : 一般使用者からの情報しか得られない場合であっても、医師等からの情報も得られている場合 (= 「医学的な裏付け」がある場合) と同様に、自発報告として適切に評価するとともに、薬事法施行規則第 2 5 3 条第 1 項各号に該当する場合には、定められた報告期限内に報告すること。

「3.1.2 文献」について

Q 5 : 共同開発品等の場合には、各々の製造販売業者から独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) に個別症例安全性報告を行うのか？

A 5 : そのとおりである。なお、各々の製造販売業者が機構への個別症例安全性報告の責任を有する。

Q 6 : 「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」とあるが、製造販売業者が商品名を特定できないような副作用等情報を入手した場合は、当該情報を入手した時点から報告期限が起算されると解釈すべきか？

A 6 : 商品名等が特定できない場合であっても、自社の製品として取り扱い、当該情報入手日を起算日として、薬事法施行規則第 2 5 3 条第 1 項に定める報告期限内に個別症例安全性報告を行うこと。

なお、追加情報により他社の製品と判明した場合には、当該個別症例安全性報告について取り下げ報告を行うこと。

「3.1.3 インターネット」について

Q 7 : 「インターネットから知った自発的な報告は、自発報告として取り扱うべきである」とあるが、「2.2 副作用」の項の「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」との記述からすると、インターネット上で知り得た報告はすべて副作用として取り扱うべきか？

A 7 : インターネットから知った自発報告についても、それ以外の手段で得られた自発報告と同様に取り扱うこと。その際、Q & A 8 にもあるように、

報告者の特定に留意する必要がある。

なお、自発報告については、副作用報告の目的からして、因果関係が疑われていることを示唆しているものとみなされる点に留意されたい。

Q 8 : 「インターネット、例えば電子メールから得られた症例に関して、報告者の特定とは実際に人が存在すること、すなわち、患者と報告者の存在を確認することが可能であるということの意味する」とあるが、報告者が実際に存在することの確認は、電子メールのアドレスやインターネットの URL が判明しているだけでも可能と考えるべきか、又は報告者の名前（イニシャル）等が判明している場合に可能と考えるべきか？

A 8 : 電子メールのアドレスやインターネットの URL が判明している場合は、それを利用することにより報告者に対する確認が可能という意味で、報告者が実在していると考えべきである。

「3.2 依頼に基づく非自発的な情報源 (Solicited Sources)」について

Q 9 : 日本の「使用成績調査」、「特定使用成績調査」及び「市販直後調査」は、「依頼に基づく非自発的な情報源」に該当するか？

A 9 : 「使用成績調査」及び「特定使用成績調査」は、「依頼に基づく非自発的な情報源」に該当する。

一方、「市販直後調査」は、医療機関に対し、新医薬品の適正使用に関する理解を繰り返し促すとともに、重篤な副作用等が発生した場合の速やかな報告を依頼するものであり、通常、特定の症例や特定の副作用を対象として系統的に副作用情報の収集を行うものではないため、「自発的な情報源」に該当する。

「3.3 企業間の契約に基づく情報」について

Q 10 : 「契約上の取決めがどうであろうとも、製造販売業者が最終的に規制当局への報告の責任を負う」とはどういう意味か？

A 10 : 同一製品を販売提携等により複数の企業を取り扱う場合であっても、副作用等の報告については、当該医薬品の製造販売業者（又は外国特例承認取得者）に責務があるという意味である。

なお、この場合、製造販売業者又は販売提携等に関わる企業のうち、いずれかが最初に報告対象となる情報を入手した日が報告起算日となる。

「4.1.1 重篤な副作用」について

Q 1 1 : 「臨床試験その他の依頼に基づく非自発的な情報源から得られる報告の場合は、報告者である医療専門家又は製造販売業者により、当該医薬品との因果関係の可能性があると評価された症例はすべて副作用とみなされる」とあるが、因果関係が不明な場合は副作用と考えなくてよいのか？

A 1 1 : 因果関係が不明な場合も因果関係が否定できないので、副作用として取り扱うべきである。

「4.1.2.1 有効性の欠如」について

Q 1 2 : 「特定の地域における特定の状況下では、有効性の欠如に関する個別症例報告が緊急報告の対象とみなされる場合もある。これらの例としては、致命的又は重篤な疾患の治療に使用される医薬品、ワクチン及び避妊薬がある」とあるが、日本ではどのように取り扱うのか？

A 1 2 : 個々の症例における有効性の欠如の情報は、承認時等に特に求められた場合を除き、通常、個別症例安全性報告を行う必要はないが、疫学調査等ある一定の集団で見た場合にそのような知見が得られた際には、研究報告として報告すること。

「4.3 起算日」について

Q 1 3 : 「以前に報告した症例について、追加の医学的に重要な情報を入手した場合、追加報告の提出には、規制上の報告期限が再度起算される」とあるが、具体的にどのような場合が該当するか？

A 1 3 : 例えば、以前に報告した副作用とは別の重篤な副作用に関する情報を追加で入手した場合、初回報告時に「不明」であった転帰が「死亡」、「回復したが後遺症あり」又は「未回復」であることが判明した場合、当該医薬品の再投与後の臨床経過等を入手した場合、その他医薬品との因果関係を含め、症例の臨床的評価に重大な影響を及ぼす可能性のある情報を入手した場合等が該当する。

なお、既知・重篤の副作用症例として30日以内に報告した症例について、未知・重篤の副作用の追加等、本来は15日以内の報告対象となる情報を追加で入手した場合には、当該追加情報を入手後15日以内に追加報告を行うこと。

「4.4 重篤でない副作用」について

Q 1 4 : 「重篤でない副作用については、ICH E2C ガイドラインに従って定期的安全性最新報告において報告すべきである」とあるが、「依頼に基づく非自発的な情報源」から得られた「重篤でない副作用」はどのように取り扱えばよいか？

A 1 4 : 「依頼に基づく非自発的な情報源」から得られた「重篤でない副作用」は、定期的安全性最新報告（PSUR）におけるラインリストに記載する症例の対象とはされていないが、製造販売業者として、安全対策の面から集積及び検討が必要である。また、国内の未知・非重篤の副作用については、薬事法施行規則第 2 5 3 条第 1 項第 3 号の規定に基づき、定期報告を行う必要がある点にも留意されたい。

「5.4.1 妊娠中の曝露」について

Q 1 5 : 「製造販売業者は、自社の医薬品に胚 / 胎児が曝露されていた可能性がある場合、医療専門家又は一般使用者から得られた、そのような妊娠に関するすべての報告を追跡調査することが期待される」とあるが、どのように対応すべきか？

A 1 5 : 可能な限り、生まれた児に対する当該医薬品の影響の有無が確認できるよう、各社において、具体的な手順を定めておくこと。