

## フォーラム

## 後発医薬品会社における個別症例安全性報告の因果関係評価基準

高月 公博\*<sup>1</sup> 古川 裕之\*<sup>1,2</sup> 宮本 謙一\*<sup>1,2</sup>

## 1. はじめに

医療現場で生じた薬物有害反応（ADR：Adverse Drug Reaction）と疑われる有害事象（AE：Adverse Event）は、個別症例安全性報告（ICSR：Individual Case Safety Report）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、評価およびその後の安全対策に影響する。

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。そこで先だって、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（先発医薬品会社）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、その結果をまとめた<sup>1)</sup>。

現在、国民医療費は社会の急速な高齢化とともに30兆円以上に増加し、その軽減が求められている。薬剤費はこのうち約2割（6兆円強）を占めており、後発医薬品の使用促進による軽減が期待されている<sup>2)</sup>。2002年度の診療報酬改訂における後発医薬品調剤加算、医薬品品質情報提供料<sup>3)</sup>（現、後発医薬品情報提供料<sup>4)</sup>の新設等により、後発医薬品の使用は上昇傾向にある<sup>5)</sup>。処方箋様式の変更により後発医薬品の使用量が今後さらに増加することが予想される。また、2007年6月には、政府方針として、2012年度までに後発医薬品の使用を数量ベースで30%以上にすることが目標とされた<sup>6)</sup>。そこで今回、後発医薬品会社を対象として先発医薬品会社と同様の調査を行い、ICSRに対する標準的な因果関係の評価方法について検討した。

## 2. 調査の内容

調査対象企業は、後発医薬品会社の団体である医薬工業協議会の会員会社39社（2007年9月現在医薬協

ホームページ <http://www.epma.gr.jp/index.htm> 会員一覧より）とした。

今回の調査では、因果関係の評価における①判定アルゴリズムの使用状況、②評価段階数とその表現、③報告者意見の関与、に重点を置いて調査票（Fig. 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。

調査対象企業の安全管理部門宛に調査票を送付した。回収方法はFAXまたは郵送とした。調査期間は2007年10月1日～11月9日であった。

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・分からない』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。

## 3. 調査結果

39社のうち35社（89.7%）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。

## 1) 因果関係評価基準

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”4社と“アルゴリズムも使用”7社を合わせて11社であり、全体の31.4%であった。

アルゴリズムの使用ありと回答した企業11社において使用されているアルゴリズムの内訳を、先発医薬品会社を対象とした調査結果と併せてTable 1<sup>6~14)</sup>に示す。後発医薬品会社では、既存のアルゴリズムとして4種類のものが使用または参考とされていた。ただ

**Key words** : adverse drug reaction, individual case safety report, causality assessment, standardization, generic pharmaceuticals

\*<sup>1</sup> 金沢大学大学院自然科学研究科 \*<sup>2</sup> 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター

別刷請求先：古川裕之 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター 〒920-8641 金沢市宝町 13-1

（投稿受付 2008年2月5日，第2稿受付 2008年3月18日，第3稿受付 2008年5月20日，掲載決定 2008年5月20日）

**06. 当該副作用が未知か既知かの判断基準【選択（複数可）】**  
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  
先薬品の情報 貴社が独自で有している情報 その他  
 その他などについて

**07. 重症度および重症度の判断基準**  
 ・重症度【選択】  
薬事法施行規則 第253条 ICH E2A  
その他 その他について

・重症度 ※情報源があまりましたらその記載又は添付をお願いします

**08. 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※

**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**  
 ～ジェネリック医薬品～

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願ってお尋ねします。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に回答願います。

**01. 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

**02. 因果関係の評価基準について（例：〇〇のアルゴリズム、起算論文の情報など）**  
 ※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。

**03. 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

**04. 各区分の表現（例：Definite, Probable, Possible, Remoteに区分）**  
 ※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。

**05. 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）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  
 ご意見及びその他について

Fig. 1 調査票

Table 1 因果関係評価におけるアルゴリズム使用の有無とその内訳 (単位:社)

製造販売医薬品の分類	後発医薬品	先発医薬品
対象企業数	39	81*
<b>アルゴリズムの使用あり</b>	<b>11 (31%)</b>	<b>22 (29%)</b>
武田方式 <sup>6)</sup>	3	4
判定アルゴリズム FDA方式 <sup>7)</sup>	3	3
ロチェスター方式 <sup>8,9)</sup>		1
チバガイギー方式 <sup>10,11)</sup>		1
エール方式 <sup>12)</sup>	1	
トロント方式 <sup>13)</sup>	1	2
企業独自方式	1	2
その他	3 (記載なし)	7
<b>アルゴリズムの使用なし</b>	<b>21 (60%)</b>	<b>52 (68%)</b>
評価基準を作成(表現の定義付け含む)	8	15
武田方式を参考	2	
評価 評価のポイント	2	4
方 担当医師の判断	1	
報告者の判断	3	
法 有害事象の診断学 薬の副作用チェックマニュアル	1	1
記載なし	6	27
<b>アルゴリズムの使用は不明・その他</b>	<b>3 (9%)</b>	

\*日本製薬工業協会(製薬協) 会員会社 及び 同協会 医薬品評価委員加盟会社

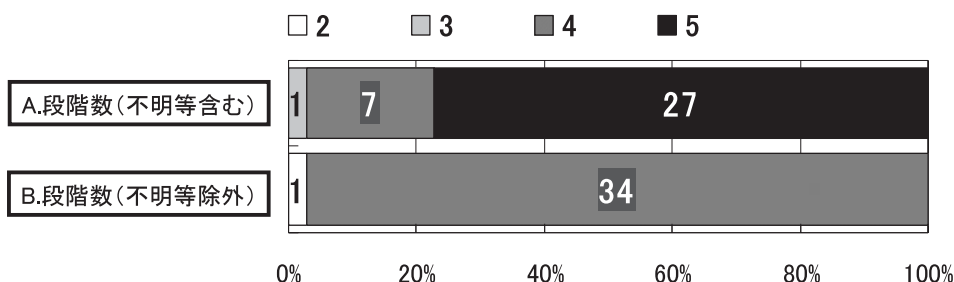


Fig. 2 因果関係の程度の段階数 (単位:社)

し, FDA方式とエール方式を基に, アルゴリズムではない評価基準(各関連性の表現の定義)を作成している企業が1社含まれていた. 一方の“アルゴリズムの使用なし”と回答した企業においては, 先発医薬品会社の調査結果と同様に, 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最も多かった. このうち5社より評価基準に関する資料の添付があった.

## 2) 因果関係評価の段階数と表現

各企業で使用している因果関係の程度の区分を, 段階数ごとに集計した結果を Fig. 2-A に示す. 5段階評価を使用している企業が27社(77.1%)と最も多かった. 先発医薬品会社では使用されていた2, 6, 7段階

評価を使用している企業はなかった. 段階数の平均値は4.74で, 先発医薬品会社における製造販売後に専用の段階数の平均値(4.68)と差はなかった.

次に, “不明, Unknown, 評価不能, 評価材料不足”等(不明等)の因果関係を『評価できない・分からない』とする区分を除いて集計した結果を Fig. 2-B に示す. 不明等を除外すると5段階評価はすべて4段階となった. 4段階評価(不明等除外前)には不明等を含むものがなかったため, 不明等の除外により35社中34社(97.1%)が4段階となった. また, 3段階評価であったものも不明等を含んでおり, 35社中28社(80.0%)が不明等の区分を設けていた. 以下, 段階数について記述する際は, 不明等の区分を除いたものを指す.

Table 2 4段階評価 (34社利用分)

区分	関連性の表現	社	区分	関連性の表現	社
①	確実	14	③	可能性小	7
	Definite	6		Possible*	6(*2)
	関連あり	6		否定できない	5
	明らかに関連あり	4		関連ないともいえない	4
	明らかに関連あり(確実)	2		関連あるかもしれない	2
	関連あり(確実)	1		おそらく関連なし*	2(*1)
	definite(確実)	1		関連ないとはいえない	1
②	可能性大	8	関連ないともいえない(疑問)	1	
	多分関連あり	7	関連ないとも言えない(否定できない)	1	
	Probable	6	関連あるかもしれない(可能性小)	1	
	疑われる	5	多分関連なし	1	
	関連があるかもしれない	2	疑い	1	
	おそらく関連あり	1	可能性あり	1	
	おそらく関連あり(可能性大)	1	possible(否定できない)	1	
④	関連あり	1	関連なし	18	
	多分関連あり(疑いあり)	1	否定できる	7	
	多分関連あり(多分)	1	Remote	6	
	probable(疑われる)	1	関連なし(否定できる)	1	
			関連性ないらしい	1	
			remote(関連なし)	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し、各表現の使用企業数(社)のうち、これに該当する企業数を括弧内に示す。

次に、関連性の表現に関して示す。先発医薬品会社の場合にみられた“関係”(例：関係あり)という表現を用いた企業は1社もなかったが、“因果関係”(例：因果関係あり)という表現を用いている企業が2社あった。一方、“関連”という表現を使用している企業は16社(45.7%)であった。

1社のみが使用していた2段階評価では、不明等の区分を加えて「因果関係あり、因果関係不明、因果関係なし」という表現が使用されていた。

4段階評価で使用されていた表現を完全一致で集計したところ、企業間の表現の相違点として、“関連”や“因果関係”の有無(例：関連あり⇔あり⇔因果関係あり)、大文字・小文字や漢字・ひらがな等の違いが認められた。これらの違いは表現の印象に対して影響が少ないものであると判断し、同一のものとみなして再集計した結果をTable 2に示す。Table 2において\*の付してある表現は、ADRとして扱わないとする企業があったことを示し、Table 2で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たことを示す。なお、因果関係の程度(関連性)が高いほうから順に数字を振って区分①、区分②、・・・と示す。なお、Table 2では“関連”や“因果関係”の有無を無視して再集計したが、各表現の使用企業数は“関連”が16社(45.7%)と最も多かったため、Table 2では“関連”を用いて表記した。

区分④で“関連なし”が18社(52.9%)、区分①で“確実”が14社(41.2%)と使用頻度が高かった。しかし、区分②、区分③はバラツキが大きく、使用頻度がとくに高い表現はなく、使用頻度20%前後の表現が複数あった。実際に使用されている表現の組合せは19種類であった(Table 2の表現の組合せ)。使用企業が多かった表現の組合せとしては、『Definite, Probable, Possible, Remote』と『確実, 可能性大, 可能性小, 関連なし』がそれぞれ6社(17.6%)、『確実, 疑われる, 否定できない, 否定できる』が5社(14.7%)で使用されていた。この他の組合せとしては、2社使用が1種類、1社のみ使用が15種類であった。

不明等の表現は、大きく分けて3種類であった。“不明”、“関連不明”など(以下、まとめて“関連不明”)の『I. 因果関係は分からないとする表現』、“評価不能”、“情報不足”などの『II. 因果関係の評価ができないとする表現』、“判定不能・不明”、“不明=評価材料不足”の『III. IとIIの両者を含む表現』の3種類である。前述のようにこれら不明等の区分を設けている企業は28社(80.0%)あり、その表現としては先発医薬品会社の結果と同様に“関連不明”が半数以上の17社(60.7%)で使用されていた。

### 3) 因果関係評価における報告者意見の関与

未記入であった1社以外の34社全社が“関与あり”を選択していた。34社中33社において、報告者意見

Table 3 因果関係評価における報告者意見の関与

企業評価を行うにあたって、報告者から得られた意見よりダウングレードしない(評価を下げない)	8社	企業評価を行うにあたって、報告者から得られた意見を尊重・優先する	18社
医師意見を: ・「医師が関与あり」⇒「因果関係あり」 ・医師が「関連なし」とした症例以外は報告対象(企業評価に関わらず) 報告者(医師等)意見を: ・報告者・企業両者が否定した症例以外は副作用として取り扱う。 ・因果関係の高い方を採用(報告者評価又は企業評価) ・医師等の判断で否定されていない⇒「否定できる」以外から選択		医師意見を: ・医師の意見・評価を尊重 ・評価に迷った場合⇒医師評価を採用する場合あり ・全て担当医師の評価に基づく(ダウングレードする場合あり) 報告者(医師等)意見を: ・実際に患者をみて結論を出されているので、報告者意見が一番に尊重 ・社内評価よりも報告者の意見を尊重 ・報告者の意見を尊重し評価	
「関連なし」の場合は、企業評価も「関連なし」とする	1社	企業評価を行うにあたって、報告者から得られた意見は参考とする	5社
・医師が因果関係「無し」と判断すれば、そのまま採用して調査は中止。「無し」をくつがえすことはない。(医師の評価は薬局の薬剤師の評価よりも重視)		・必要により参考としている ・手順書に確認事項として明記あり	

Table 4 因果関係評価における情報項目

情報項目	判定アルゴリズム						評価基準(5社分)				
	武田	FDA	ロチェスター	チバガイギー	エール	トロント	I	II	III	IV	V
時間的関係など	発現時期	A	○	○	○	○	○	○			
	体内濃度	B			○		○	○			
	中止	C	○	○	○	○	○	○			
	減量	D			○		○	○			
	再投与	E	○	○	○	○	○	○			
未知既知	薬物	F	○		○	○	○	○			
	患者	G				○		○			
他の要因	病態	H	○	○	○	○	○			○	
	他の治療・診断	I	○		○	○	○			○	
	併用薬	J	○	○		○				○	
検査	薬剤感受性試験	K	○							○	

分類に関して  
 F: 薬物・薬理作用からの推定、類似化合物における過去の報告  
 G: 患者・副作用歴  
 H: 病態・原疾患、合併症、既往歴

の関与について記載があった。Table 3 にその要約を示した。

#### 4. まとめ

##### 1) 因果関係評価方法の統一性

アルゴリズムの使用割合は先発医薬品会社の結果(28.9%)とほぼ同じであり、武田方式、FDA方式の割合が比較的高いことも先発医薬品会社の結果と同様であった。先発医薬品会社と同様にアルゴリズムの使用は企業独自に決めており、使用の有無および使用する

アルゴリズムに統一性がないといえる。

“アルゴリズムの使用なし”と回答のあった企業において多くみられた、“評価基準を作成している”とする企業において使用されている評価基準について検討した。Table 4 の A~K のように、因果関係評価に用いられていた情報項目を分類し、評価基準の添付があった5社の評価基準の内容を検討した。5社ともに評価基準の中に Table 4 の D, F, G 以外をすべて含んでおり、うち3社は F も含まれていた。ただし、薬剤感受性試験に関しては偽陽性・偽陰性のことも多いた

め、参考としての利用とする企業も含まれていた。Table 4 に示すように、製薬企業（先発および後発医薬品会社）において使用されていたアルゴリズムすべてに含まれる情報項目は A, C, E, H のみであることから、使用するアルゴリズムによっては評価が十分でない可能性がある。

アルゴリズムによって因果関係の評価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>15)</sup>や、医師、薬剤師等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に差があるとする報告<sup>16)</sup>もある。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指摘されている。よって、判定アルゴリズムの使用は因果関係評価における参考情報とするか、評価しきれない場合に用いるなどの補助的な手段とするほうが妥当であると考えられる。

## 2) 関連性の段階数・表現

後発医薬品会社では不明等を含めて4または5段階評価の使用が多く、4段階と5段階の違いは不明等の区分を設けるかどうかの違いであった。4段階評価（不明等除外）の区分①に関して、先発医薬品会社の場合は使用頻度が高い表現が3種類（「明らかに関連あり」、「確実」、「関連あり」）あった。この結果と同様に後発医薬品会社では「確実」という表現が多かったが、「関連あり」、「明らかに関連あり」はこれに比べて少なかった。ただし、先発医薬品会社の製造販売後専用の表現を集計したところ、16社中10社が「確実」を区分①において使用していたため、製造販売後に使用されている表現としては同様の傾向があるといえる。これは他の区分においても同様であった。

後発医薬品会社における表現の統一性に関しては、区分①、④において使用頻度の高い表現があったが、区分②、③は表現の種類も多く、バラツキが大きかった。また、表現の組合せとして集計すると、最も多い組合せでも6社（17.6%）が使用するのみで、1社のみが使用する組合せが多かった。さらに、異なる区分に同様の表現がみられることから、先発医薬品会社と同様に各企業で使用している関連性の表現には統一性がないことが明らかである。不明等の表現に関しては、『I. 因果関係はわからないとする表現』のほうが『II. 因果関係の評価ができないとする表現』よりも多く使用されていたが、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と考えられる。

ADRとして扱うかどうかの区別に関しては、“関連なし”等の最も否定的な評価（4段階評価では区分④）のみ ADRとして扱わず、他の区分は ADRとして扱う企業が多かった。しかし、4段階評価において区分④以外においても ADRとして扱わないとする区分がある企業があった。この点も先発医薬品会社と同様である。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>17)</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として扱っていると、“おそらく関連なし”等の否定的な 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“関連なし”等の区分⑤だけでなく、“おそらく関連なし”等の区分④も ADRとして扱わないとすることが適当であるとの提言もある<sup>18)</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、早急な統一化が必要である。

先発医薬品会社の結果（製造販売後）も併せて、関連性の段階数としては「4段階評価+不明等」を用いている企業の割合が高かった。とくに、後発医薬品会社はほとんどの企業が「4段階評価+不明等」を用いていたことから、製造販売後の関連性の段階数を統一するならば、この方法が最も妥当であるといえる。ただし、先発医薬品会社では、治験において2段階評価を行うという流れもある。そのため、治験と製造販売後に得られた情報の一元的評価を可能とするために、治験における評価と製造販売後における評価を橋渡しする基準を定めることも必要であると考えられる。ただし、治験と製造販売後で統一された段階数・表現が使用されることが最も理想的であることは明らかである。

報告者意見の関与については、先発医薬品会社よりも“関与あり”とした企業の割合が高く、因果関係の評価における報告者意見の重要さが窺えた。Table 3 に示した関与の程度からも、報告者の意見は不可欠であるといえる。したがって、医薬品安全性情報報告制度による報告においても、報告者による評価を示すことは貴重な情報となると考えられる。しかし、先発医薬品会社の場合も含め、関連性の段階数や表現、評価基準が企業ごとに異なることは、報告者（医師等）が因果関係を判定する際に不便であり、判定の妥当性を低下させてしまうことにもなると考えられる。よっ

て、報告者の判定にバラツキが生じにくい判定基準・選択肢に統一するためにも、先発医薬品、後発医薬品に関係なく、因果関係の評価方法について世界的な統一が早急になされることが望まれる。

### 謝辞

本調査にご協力いただいた医薬工業協議会会員各社の皆様に心より感謝申し上げます。

### 文 献

- 1) 高月公博, 古川裕之, 宮本謙一. 個別症例安全性報告の因果関係評価基準の問題点. *医療薬学* 2008; **34**(9): 838-46.
- 2) 医薬工業協議会. ジェネリック医薬品について—ジェネリック医薬品を取り巻く環境—. [http://www.epma.gr.jp/something\\_text/something\\_parts\\_6.pdf](http://www.epma.gr.jp/something_text/something_parts_6.pdf)
- 3) 飯嶋久志. ジェネリック医薬品における情報の価値評価. *Jpn J Drug Inform* 2003; **5**(2): 79-82.
- 4) 厚生労働省. 診療報酬の算定方法を定める件. 厚生労働省告示第92号. 平成18年3月6日.
- 5) 医薬工業協議会. 平成18年度ジェネリック医薬品シェアについて. [http://www.epma.gr.jp/H18\\_GE\\_Share080111.pdf](http://www.epma.gr.jp/H18_GE_Share080111.pdf)
- 6) 内閣府経済財政諮問会議. 経済財政改革の基本方針2007. <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizai/kakugi/070619kettei.pdf>
- 7) 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* 1983; **14**(6): 980-92.

- 8) Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Fam Community Health* 1982; **5**(2): 58-67.
- 9) Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions, a critical review. *JAMA* 1975; **234**: 1236-41.
- 10) Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; **21**: 247-54.
- 11) Venulet J, Ciucci A, Bernecker GC. Standardized assessment of drug-adverse reaction associations—rationale and experience. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980; **18**: 381-8.
- 12) Venulet J, Ciucci AG, Bernecker GC. Updating of a method for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; **24**: 559-68.
- 13) Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. *JAMA* 1979; **242**: 623-32.
- 14) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **30**: 239-45.
- 15) 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—. 株式会社臨床評価刊行会, 2003: 15-20.
- 16) Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. 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 Saf* 2005; **14**: 885-90.
- 17) 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて. 厚生省薬務局審査課長通知, 薬審第227号. 平成7年3月20日.
- 18) 原田和博, 畑中薫, 笈隆子, 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* 2003; **34**: 91S-2S.

## FORUM

### Criteria for Causality Assessment of Individual Case Safety Report Used in Pharmaceutical Manufacturers of Generic Drugs

Masahiro TAKATSUKI\*<sup>1</sup> Hiroyuki FURUKAWA\*<sup>1,2</sup> Kenichi MIYAMOTO\*<sup>1,2</sup>

\*<sup>1</sup> Department of Clinical Pharmacy, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University 13-1 Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8641, Japan

\*<sup>2</sup> Center for Clinical Trial Management, Kanazawa University Hospital

The purpose of this study was to determine the items necessary for causality assessment in order to improve the usefulness of the individual case safety report (ICSR) from medical institutions as adverse drug reaction (ADR) information. Thus, we evaluated the standard items for causality assessment by surveying the items used in pharmaceutical manufacturers of generic drugs.

The number of respondents was 35, which was 89.7% of the member companies of Japan Generic Pharmaceutical Manufacturers Association. The use of algorithms for causality assessment, terms for causal relation, and criteria for assessing whether or not ADR were varied among the companies. These findings were similar to the previous results in a survey of pharmaceutical companies of original drug.

The variety of assessment criteria is inconvenient for reporters to judge and also lowers the validity of judgment. Additionally, it will be inappropriate to assess ADR information all together. And these variations may cause wide differences in the frequency measurement of ADR. Therefore, it is crucial to immediately derive consensus on international assessment criteria for causality assessment.

**Key words**: adverse drug reaction, individual case safety report, causality assessment, standardization, generic pharmaceuticals