

科学的な安全対策への転換をめざして (1)

市販後・データサイエンスアドバイザーグループ 有志*

Leap Toward Much Better Safety Measures in Japan (1)

Post-marketing Data Science Advisory Group*

製造販売後の安全対策に関わる業務は科学的な学習過程にしたがっているか？

日本の再審査制度は、昭和54年(1979年)10月の薬事法改正により新設され、昭和55年(1980年)4月に施行された。その後、平成8年(1996年)、平成14年(2002年)の薬事法改正において条文の改正を受け、今日に至っている。再審査の目的は、承認時以降に集積された情報により更新された知見に基づき、新医薬品などの品質、有効性、安全性を再確認することにある。

しかし、製造販売後にどのような情報を集積するか、その情報に基づいてどのように知見を更新するか、その知見に基づいて製薬企業や規制当局がどのように判断し、アクションを取るかによって、この制度は真に科学的な再審査にもなりうるし、「これで責任を果たしたことにする」という形式的な対応や事なかれ主義が折り重なった結果の、“見せかけの再審査”にもなりうる。大橋は成書¹⁾の推薦文において以下のように述べている。

製造販売後も継続して評価される安全性に関しては、再評価・再審査にみられるように「制度」としては充実したシステムが確立され、製薬業界のコンプライアンスも極めて高かったものの、半ば形骸化し、「科学」としては疑問符がつけられる状態にあった。これは、(しばしば)単一の指標を用い単純化した意思決定

の判断基準が事前に設定できる有効性評価と異なり、多面的かつ複雑、そして継続的であり常に探索的側面を含むという安全性評価科学の難しさに起因するのであろう。

安全性情報は情報の種類も量も多く、整理が困難な雑多な情報に見える場合が多い。医薬品の投与を受けた患者に起こる「意図していない望ましくない事象」には、発現割合が高く、多くの患者に共通に発現する事象もあれば、非常に稀で少数の患者にしか発現しない事象もある。医薬品との因果関係が確立されている場合もあれば、まだエビデンスが十分ではなく医薬品との因果関係が不明である場合もある。

安全性評価科学の目標は、特定の医薬品が投与された患者集団全体として何が起きるかの全体像(安全性プロファイル)を知り、当該医薬品との因果関係を見極めること、防ぐことができたはずの重大な副作用によるリスクを最小化する方策を講じ、医薬品の適正使用につなげることである。この目標に至る道程は険しく長い。ある時点の安全性プロファイルから優先順位の高い検討課題を選択し、その課題に回答やヒントを与える研究を計画し(帰納)、研究結果を精査し安全性プロファイルの更新が必要であるかを検討すること(演繹)を繰り返していく科学的な学習過程があつてしかるべきである。

Fig. 1には、科学的な学習過程における演繹-帰納の繰

* 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 東京都渋谷区渋谷2-12-15(〒150-0002) 小宮山 靖, 酒井 弘憲, 松下 泰之, 青木 事成, 大場 延浩
Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan 2-12-15 Shibuya, Shibuya-ku, Tokyo 150-0002, Japan

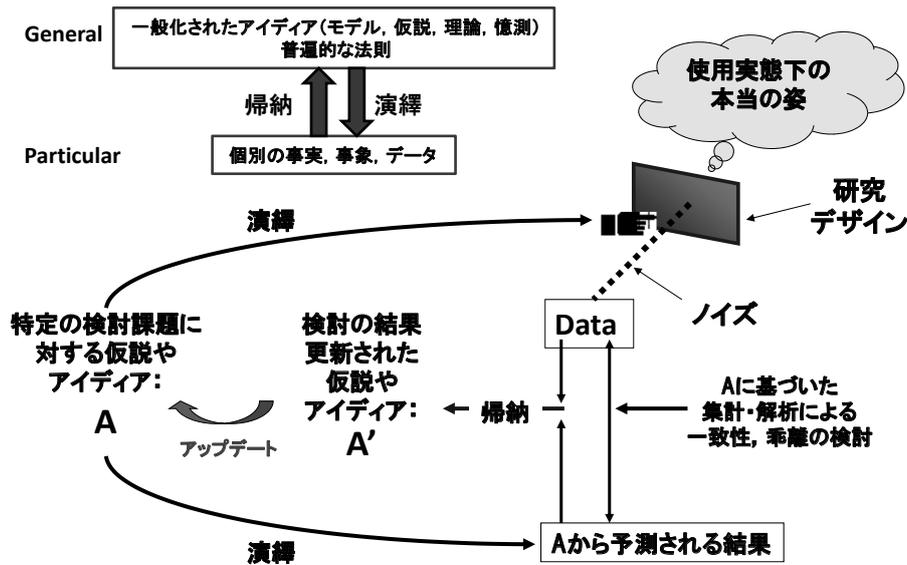


Fig.1 市販後安全対策の科学的な学習過程

り返しがループの形で描かれている。最初の考え(安全性プロファイルにおける特定の検討課題に対する仮説やアイデア)は、AとしてFig.1の左側に示されている。演繹によって、あなたは「Aが正しければ何が起こるのだろうか?」「Aが間違っていた場合には何が起きるのだろうか?」のようにAから期待される結果を考える。また、あなたはAを調べるためにどのようなデータが必要なのかについても演繹を行うだろう。

Fig.1では、あなたが決定した研究デザインがグレーの窓として描かれており、医薬品の使用実態下の本当の姿の一面が、この窓を通して観察されることになる。窓はあなたが自由に選択できる。Fig.1で窓を持っている手はあなたの手である! 研究の結果得られたデータは本当の姿の一面を表しているが、いつも適切であるとは限らない。多かれ少なかれ“ノイズ”,つまりバラツキやバイアスによって曖昧なものに、あるいは系統的に真実からずれたものにさせられている。データの解析結果は、期待されたAの結果と比べられ、それらが一致するなら、あなたの検討課題は答えが得られ、検証されたということになるだろう。もし一致しなかった場合には、元の仮説やアイデアが間違っていたとか、少なくとも大幅に修正しなければならないということがはっきりするかもしれない。その場合には、新しい仮説やアイデアであるA'を設定することになる。

研究デザインが良くなかったために予想とは一致しない結果が得られた可能性もある。本当の姿を映し出すために、あるいは本当の姿のさらなる側面、あるいは異なった側面を説明するために新しい研究デザイン、より拡大したデザインが必要になるかもしれない。このようなフィード

バックループを続けることで、満足のいく答えが得られたり、どう進めていくべきかの糸口が見つかるのである²⁾。

医薬品の安全性や有効性のプロファイルを更新していくという仕事は、本来このようなフィードバックループに従う学習過程であるべきである。ところが、再審査申請を行う企業では、再審査申請自体が第一義的な目的となり、業務の定型化が著しく進んでしまっている。規制当局も、再審査申請を受け入れ、再審査期間中の企業の責務が果たされたことを確認し、大きな問題を指摘することもなく再審査の責務を果たしたと考えるという側面があるのではないだろうか。ある程度の規模の使用成績調査、特定使用成績調査が実施されたことで、再審査の段階までに、まるで安全性プロファイルが適切にアップデートされたかのような自己満足に陥っていないだろうか。特定の安全性検討課題に対して、調査等が繰り返されることはおよそない。Fig.1に示した科学的な学習過程のフィードバックループが大雑把過ぎはしないだろうか。

医薬品リスク管理計画が導入されても、従来から持っている「部品」の組み換えに終始し、検討課題に答えるための選択肢は、従来から行われてきている、非対照、非介入の使用成績調査と特定使用成績調査しか持ち合わせていないということになっていないだろうか。特定の安全性検討課題に的を絞ったり、収集されるデータ項目を限定したりすることなく、利用価値の低い情報までを網羅的に収集し仕事の山を築いていないだろうか。

本連載の目的は、科学的な視点から製造販売後の安全対策に関わる業務の足元を見つめなおし、安全性プロファイルを描いていくための仕事を、より科学的に、世界で協力して貢献できる体制に転換していくための議論を日本にお

いて醸成することにある。製造販売後の安全対策に関わる業務を担当する多くの方々に興味を持っていただけるように、まずは、我々の日常の業務で目にする機会の多い使用成績調査の結果のまとめ方を中心に見ていくことにしよう。

A. 目的に対する対応方法の提案

1. 安全性に影響を及ぼす背景因子の検討

安全性に影響を及ぼす背景因子の検討は、再審査申請に際し添付すべき資料の再審査申請資料概要の中で、(5)のイに位置づけられている^{2,3)}。リスクが高い患者集団を特定することができれば、リスク最小化の方策を講じることができるためである。この検討のためにもっとも広く行われている手順は以下のようなものである。

- 1) 副作用の種類によらず、少なくとも1件副作用^(注1)を発現した症例を集計し、安全性評価対象症例数に対する副作用発現割合(%)を算出
- 2) 副作用の種類によらず、少なくとも1件副作用を発現した症例の集団について、さまざまな背景因子を用いて層別集計
- 3) χ^2 検定などの検定を背景因子ごとに実施
- 4) 検定のp値が0.05未満となった背景因子について、層ごとに個別の副作用の発現割合を集計し考察
- 5) 多くの場合の結論は「臨床的に重要な差ではない」、「もともと当患者集団が有していた特徴によることが推察される」などの定型文が用いられる

1)は、当該医薬品の投与を受けた患者集団のうち、どの程度の割合の患者が副作用を経験したかを示すものであり、安全性プロファイルを把握するための入口の情報として、一見妥当であるように思えるかもしれない。しかし、本稿B.1に述べる、有害事象の過少報告というデータの収集段階の大きな問題が潜んでいるのである。医師による報告が使用実態下における真の姿を反映しているのであれば、1)で計算された発現割合に基づき、過去に検討対象となった患者集団との反応性の違いや、有害事象報告プロセスに問題がなかったかなどの検討が意味を持つが、それもままならない。

更なる問題が2)～4)の解析方針である。2)～4)の検討の流れが妥当であるためには、あらゆる副作用の要因が共通であり、全ての要因が互いに影響を及ぼすことなく、

副作用に影響を及ぼすという前提が必要であるが、そのような前提は医学的にも、安全性評価科学的にもありえない。例えば、肝機能系の副作用と中枢神経系の副作用は発現に至るメカニズムが異なり、反応経路に関わる要因が異なることは十分考えられる。また、年齢と性別、喫煙歴には相関関係があることが知られており、女性の高齢者には喫煙歴のある人が比較的少ない⁴⁾。真の要因が喫煙歴であるときに、年齢や性別でリスク要因を説明することは誤ったメッセージを医療現場に伝えることになってしまう。また、2)～4)の検討の流れは、臨床開発段階でも知られているはずの発現割合の高い副作用とその要因が全体の結果を左右し、リスクの新たな要因の発見に役立つ可能性は低い。統計的有意差検定も誤った検討に加担させられてしまっている。

上に示した検討の流れは、日本製薬工業協会・医薬品評価委員会・PMS部会継続課題対応チームが編集、公表している「再審査申請の手引き—平成22年改訂版—(通称、グリーンブック)」の患者背景別副作用発現状況一覧表(47ページ)によるところが大きいと考えられる。グリーンブックは、再審査制度の概要の解説、具体的な手続きの手順、再審査資料の作成手順、GPSP実地調査や資料適合性調査への対応を網羅的に解説したものであり、再審査申請を行う多くの企業を支援する役割を担ってきた。このような資料は制度の黎明期には暗闇を照らす燈台のように有益なものであるが、制度の成熟期においてはクックブックとなり(事実、グリーンブックを遵守されるべき指針のように位置づける人々が企業にも規制当局にも存在する)、そのとおりやっていたら問題ないという思考停止に陥る危険性がある。現在では、事実上、「(記載例:副作用発現状況)患者背景別副作用発現状況一覧表」に従った集計と考察が、再審査資料中「安全性に影響を与えると考えられる要因の検討」の基礎資料となってしまっている。

・リスク要因の検討は本来どうあるべきか?

特定の副作用、あるいは関連する副作用を例えば「低血圧関連事象」などのようにグループ化^(注2)した上で、事象ごとにリスク要因を探索していくべきである。特定の副作用(あるいは関連事象)の発現割合が高いか低いかによって、実施可能な検討方法は異なる。

発現割合が高い副作用であれば、開発段階の治験でも十

(注1) 個別症例における、医師による医薬品との因果関係判定の結果に基づき「因果関係を否定できない」とされた有害事象を副作用と呼ぶことが慣例となっている。これは本来、誤った用語の使い方である。詳細は本連載次号にて解説する。

(注2) MedDRAには、標準MedDRA検索式(SMQ; Standardised MedDRA Query)、個別対応検索式(AHQ; Ad Hoc Query)など、関連する事象をグループ化するための仕組みが用意されている。Klepper, Cobertは、有害事象の意味のあるグループ化を行うために企業が独自に定義する複合用語(Combined Term)の利用を提案している¹⁾。

分に検出されているはずであり、リスク要因(あるいはリスク要因である可能性が高い背景因子)も特定されている場合がある。そのような場合には、既に知られているリスク要因で層別集計を行い、得られている知見と大きな乖離がなく、予想どおり影響を与えているかをまず確認すべきである。その後、知られていなかった要因がないか、交互作用がないかなどが探索的に検討できる場合もあるだろう。

リスク要因が事前に特定されていないならば、少なくとも数十例の発現が見られる副作用に対しては、Classification & Regression Tree (CART) と呼ばれる解析手法やロジスティック回帰分析などを探索的に適用し、どの背景因子の違いが副作用の発現を最も説明できるかを優先順位付きで提示できる場合もある。解釈可能な背景因子をCARTやロジスティック回帰分析などで発見することができない場合は、背景因子で層別集計を行い、層ごとの発現割合を比較し、最高の発現割合をもつ層の発現割合が最低の発現割合をもつ層の発現割合の、例えば2倍以上の発現割合となっている背景因子を探す。このような場合にも、 χ^2 検定などの統計的有意差検定を用いることは推奨されない。本当は差がないのに偶然のいたずらで統計的有意差があるという結果が得られる確率や、本当は差があるのに偶然のいたずらで統計的有意差がないという結果が得られる確率、各層における有害事象の真の発現割合、総症例数、情報の収集方法によって統計的有意差検定の結果は左右され、臨床的に重要な差とも関連付けられていないからである。統計的有意差検定が何か客観的な基準を常に与えてくれると盲目的に信じることは間違っている。

発現割合の低い副作用においても、明らかなリスク要因が開発段階で知られている場合はあるかもしれない。そのような場合は、その確認が検討の第一歩になろう。他の発現割合の低い副作用については、その副作用を経験した患者に共通する背景因子がないかをラインリストなどを用いて探ることが基本である。

発現割合が高い場合も低い場合も、これらの検討を行うためには因果関係を判断するために必要な他の情報(リスク要因の候補となる情報)が十分に収集されていることが必要である。あらゆる副作用について、このような情報を収集し検討することは効率的でないし、有意義でもない。安全性検討事項(Safety Specification)に取り上げられている臨床的に重要な副作用に絞って、探索を試みるべきである。

このような検討によって、新たなリスク要因が発見されたとしても、それが真であるといえるエビデンスのレベルがこの時点では決して高くないことを認識すべきである。患者の同意を得た上で、併用治療や日常生活の過ごし

方などにも制限が加えられ、よく管理された臨床試験とは異なり、非介入の調査である使用成績調査等ではさまざまな要因が交絡している可能性がある。他の調査、薬剤疫学的研究、臨床試験でも同様な所見が繰り返し認められるに従い、エビデンスのレベルは上がっていくのである。

2. 有効性のまとめ

有効性についても安全性と同様に、背景因子ごとの統計的有意差検定を行い、p値が0.05未満になったときに、考察を加えるという手順で、有効性に影響を与える要因が探索される場合が多い。よく管理された臨床試験に比べて、さまざまなバイアスが混入している使用成績調査等の結果から、有効性に影響を与える新たな要因を発見しようとすることは無謀である。開発段階で主要評価項目、副次評価項目に影響を及ぼす背景因子は共変量として検討されているはずである。特定されている共変量で層別解析などを行い、得られている有効性プロファイルから大きな乖離はないかを確認すべきである。

製造販売後の調査等で有効性の結果をまとめることの意義があるのは、有効性評価項目の結果を示し、期待されている有効性プロファイルと大きな乖離がないか、開発段階で調べられていない患者集団において有効性が著しく低下していないか(例えば有効率が半分以下)を確認できたときである。有効性評価項目が経時的に収集されているならば、その経時的な変化を図表で示すことは、有効性プロファイルにおける時間反応関係の確認に役立つ。

開発段階でプライマリーエンドポイント、あるいは重要なセカンダリーエンドポイントとされた有効性評価項目(サロゲートエンドポイントを含む)が使用成績調査等で収集されているならば、それをそのまま上記の確認に用いるべきである。客観的な基準(第三者による評価が必要な場合もある)なしに、有効、無効、不明などのカテゴリー分けして調査票で収集されたデータは、有効性を科学的に裏付けるために有用ではない。

3. 個別の有害事象の集計結果の提示方法

個別の有害事象の集計は、MedDRAの階層構造に沿って並べた集計を行う場合が多い。調査全体として何が観察されたかを示す基礎資料としての価値はあるが、その調査が検討課題にどのような回答を与えたかをわかりやすく提示したものとはいえない。安全性リスク管理計画の中で安全性検討事項として示された「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」、「重要な不足情報」に対応させ、重要なリスクと考えられた事象がどのように発現したかを示す提示方法を工夫するべきである。そこで以下のような集計が考えられる。

1) 「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」に該当する有害事象の集計。PT(基本語; MedDRA)やLLT(下層語; MedDRA)だけでなく、関連する事象をグループ化することも考えられる。

2) 安全性検討事項に示されていない他の有害事象については、重篤な有害事象、治療の中止や用量変更に至った有害事象、他の重要な有害事象^(注3)、これら以外の有害事象の順に提示し、それぞれの中で発現割合でソートした提示を行う。

3) 「重要な不足情報」に該当する患者集団を特定し、上にあげた事象の重要度、発現割合に基づきソートした提示を行う。「重要な不足情報」を特定するためには、開発段階の臨床試験の組入基準を参照することが必要である。

B. 認識しておくべき限界点

1. 使用成績調査等で収集される有害事象の過少報告

製造販売後の調査等で確認すべきことがあるとすれば、開発段階で発現割合が既知である有害事象が市販後において予想に反して大きく異なることはないか、特に高くなることはないか、開発段階で調べられていない患者集団において特段のリスクがないか、開発段階で検出されていなかった新たな重要なリスクはないかを調べることである。ところが、このような検討の大きな障害になるのが、使用成績調査等で収集される有害事象の過少報告である^{8,9)}。筆者らの経験でも、開発段階で既知であるより高い発現割合が使用成績調査で観察された例は多くない。

患者は全ての事象を対象薬剤の処方医に告白するとは限らないし、医師も疑っていない事象まで患者に尋ねることはない。そもそも薬剤によらず処方医からのみ情報を得ようとする典型的な使用成績調査のデザインの問題、有害事象が発現してから処方医が早期に知るための仕組みがない、あるいは機能していないこと、有害事象報告に対する患者や医師の認識不足(他の原因があると思込んでいる

(注3) どの安全性情報も同様に重要なのではない。公表されている指針、報告書、成書などから、他の重要な有害事象は以下であると整理できる^{1, 5, 6, 7)}。

- ・有害事象がきっかけで併用治療をかなり必要とする事象 (significant additional concomitant therapy)
- ・治療上コントロールが困難であった事象(反応を未然に防いだり最小化したりできなかった)
- ・反応が不可逆的、あるいはなかなか回復しなかった事象
- ・当該医薬品において「特に注目すべき有害事象」として規定されている事象
- ・がん領域ではCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)のGrade 3, Grade 4, 生命の維持に直結する臓器(心臓、肝臓)に関するGrade 2に相当する事象

場合、患者は医師に報告しないし、医師が調査票に記入しない場合もある。このような認識不足の背景には企業側のコミュニケーション不足もある)、各症例の観察期間終了後に調査票に最後にまとめて記入することによる想起バイアスの混入など、さまざまな原因が考えられる。

電子的に調査票を入力する仕組み(いわゆるEDC; Electronic Data Capture)が実装されても、観察期間終了後に紙の調査票に最後にまとめて記入していた習慣が改められていなければ、リアルタイムに近いデータ収集が行える電子化の利点は生かされていないことになる。

もしも「これは使用成績調査等の限界であり、その制限のもとで我々は評価しなければならない。」という主張があるとしたら、それは責任回避、仕事のあり方を変えないための方便でしかない。個別症例において特定の医薬品との因果関係があると判断されたことが前提となっている自発報告(Unsolicited report)とは異なり、使用成績調査等で有害事象を収集する以上、「依頼に基づく非自発的な安全性報告(Solicited report)」であることが期待されている¹⁾。少なくとも重要な有害事象については漏れなく報告されることが前提になれば、科学的な考察・議論の妨げになり、使用成績調査等の科学的な価値をおとしめることになる。製薬業界のみならず規制当局も協力して、この問題に取り組むべきである。

2. 収集する情報に無駄が多い

米国食品医薬品局(FDA; Food and Drug Administration)は、開発後期あるいは市販後の臨床研究等において安全性関連情報がどの程度収集されるべきかの指針案を公開している⁴⁾。この指針案によれば、発現割合が高く、非重篤で治療中止の原因にもならない有害事象は、追加で情報を収集しても新たな知見が得られる可能性は低い。データ収集の優先順位は低い。また、調査票に記入する医師の負担が大きい併用治療や病歴などの詳細情報が重要である場合は限られている。重篤な有害事象、治療の中止に至った有害事象、他の重要な有害事象の因果関係判定において重要である場合のみである。薬物相互作用が問題になるのも、重要な有害事象に関わるときのみである。

これらの周辺情報を網羅的に収集するのではなく、重要な有害事象の因果関係判定に関わる場合に絞りを絞る、必要に応じて収集する調査票の設計を工夫するべきである。

3. 使用成績調査等が新しいリスクを発見する無力さ

使用成績調査がたった1回の大規模な調査である場合が少なくない。多大なコストと労力を注ぎ込んだ調査結果のまとめであるからであろうか、再審査の段階までに、まるで安全性プロファイルについて適切なアップデートが行わ

れたかのように使用成績調査等の結果が取り扱われがちである。しかし、非介入、無対照のデザインであり、過少報告の危惧も大きい使用成績調査等が、新しいリスクを発見する力は非常に小さく、エビデンスレベルも低いと言わざるを得ない。

市販後調査の調査デザインが定形化し、安全対策の直接の情報源としてあまり活用されていないことは日本の規制当局にも認識されている¹⁰⁾。報告された有害事象であっても、対照群がないことにより、「起きたそれぞれの事象は医薬品が原因であるのか」の検討も十分には行えない。副作用の多くは、医薬品使用の対象となる患者集団において、当該医薬品が使用されずとも少なからず発現し、医薬品がそのリスクを高めるようなタイプの副作用(タイプCの副作用)¹¹⁾であるからである。タイプA、タイプBの副作用において個別症例の因果関係判定により当該医薬品との因果関係が明らかな場合もあるが、それは限られている。当該医薬品との因果関係が確立されている副作用、当該医薬品の使用なしには起こりえないような副作用、即時型の反応で他の医薬品の使用では患者が経験したことがないような副作用、歴史的にあるいは蓄積された情報から当該医薬品の副作用であることが明らかな副作用である場合などである。対照(同時対照あるいは他のデータソースからのヒストリカルコントロールなど)を有する調査・研究を常に選択肢の一つとして検討すべきである。研究デザインの選択肢については本連載第3回で解説する。

今後へ向けて

臨床開発は国際化の荒波にもまれ、十余年という歴史の見れば極めて短期間に科学的にも効率的にも飛躍的な進歩を遂げた。一方、サリドマイド事件やスモン事件などを教訓として30年以上前に導入された日本の再審査制度は、導入当時は斬新な仕組みであった。しかし、時代を重ねるごとに、自己防衛的な体制となり、その結果として国際化の波にも耐えて生き残っている。定型化を好む働き蟻たちが作り上げた蟻塚のように思えてならない。

医薬品リスク管理計画の解説がされる機会が多くなっているが、追加の安全性監視計画として使用成績調査が堂々と記載された概念図¹²⁾で説明されることが多い。おそらく企業の多くの人々は、概念図に記載された使用成績調査が従来どおりの使用成績調査そのものであると受け取るだろう。また、「医薬品リスク管理計画が実装されても企業が行うことは今までと何も変わらない。従来から行ってきたことを見える化しただけ。」とも解釈可能な説明

すら行われることがある。我々は、このような説明は、蟻塚の中において何ら危機感を持っていない人々に迎合するだけであり、科学に軸足を置いた安全対策に資するはずの医薬品リスク管理計画を骨抜きにするものであると考えている。

今後は、本連載の第3回で述べるように、従来どおりの使用成績調査等に依存するのではなく、「医薬品リスク管理計画指針」¹³⁾にも明確に述べられているように、ICH-E2Eを真摯に踏まえ、検討課題に応じたさまざまな研究デザインの選択肢を持ち、利用可能なあらゆる情報も使い、総合的に新たなリスクの発見を行っていく体制に移行しなければならない。

(本連載は3回で完結の予定)

文 献

- 1) 小宮山, 酒井, 木村, 東, 照井監訳. くすりの安全性を科学する. サイエントリスト社, 2012.
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について. 薬食審査発1027004号, 平成17年10月27日.
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料の別紙様式3の変更について. 薬食審査発0313007号, 平成18年3月13日.
- 4) 平成22年国民健康・栄養調査報告, 第3部 生活習慣調査の結果. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h22-houkoku-09.pdf>.
- 5) Manual Of Policies And Procedures, Mapp 60103 Rev. 1 Attachment B: Clinical Safety Review of an NDA or BLA FDA CDER, (Dec.10, 2010).
- 6) CIOMS VI Working Group Report, Management of Safety Information from Clinical Trials, (2005).
- 7) DRAFT Guidance for Industry: Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late Stage Pre-market and Postapproval Clinical Investigations, FDA CDER/CBER, (Feb 2012).
- 8) 斎藤ら. 新医薬品等の副作用集計データの検討—承認時迄と承認時以降の副作用発現症例率の比較. 病院薬学. 1992, 18(5), p.540-547 (https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjphcs1975/18/5/18_5_540/_pdf).
- 9) 後藤ら. アンジオテンシン変換酵素阻害薬服用患者の咳発症頻度に及ぼす調査方法の影響. 臨床薬理. 1996, 27(4), p.725-730.
- 10) 磯崎. 市販後安全対策におけるBenefit-Risk評価. 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2013.
- 11) Mayboom RHB, et al. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Safety. 1997, 16(6), p.355-365. http://www.info.pmda.go.jp/rmp/to_company.html
- 12) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 医薬品リスク管理計画指針. 薬食安発0411第1号, 薬食審査発0411第2号, 平成24年4月11日 (<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h240411-001.pdf>).