

<第4回 提言>

わが国の医薬品安全対策を科学的なものにするために
—当局及び企業への提言—

はじめに

平成24年4月に、待望されていた「医薬品リスク管理計画」（以下「RMP」という。）に関する通知が発出され、平成25年4月から施行され、既に30件以上のRMPがPMDA（(独)医薬品医療機器総合機構）医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載されている。

制度的には、わが国の医薬品安全性監視計画も、ようやくICH E2Eガイドライン（医薬品安全性監視の計画）に基づく国際的な水準に達したように見えるが、ホームページで公開されている内容から判断する限り、質的には欧米の水準にはまだまだ及ばないというのが真の姿である。

このような現状を改善することを目指して、当財団市販後・データサイエンスアドバイザーグループ有志が、財団機関誌「医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス」2014年1月号から3月号まで3回にわたって、「科学的な安全対策への転換をめざして」¹⁻³⁾と題して執筆し、さらに、これらに基づき、当財団のレギュラトリーサイエンスエキスパート研修会においても、3回にわたり議論を重ねた。

その内容をかみ砕き、一部加筆したのが本提言である。本提言では、わが国の医薬品安全対策の根本の問題である①ICHガイドラインと大きく異なるわが国の「副作用」の定義の問題点、②効果的に機能していない市販後の使用成績調査の問題点、そして③これらを国際的な水準のものにするための方策 という3つの点を取り上げ、提言することとする。

世界初の新薬承認例は未だ少ないとはいえ、開発・審査関係では、欧米と質的には大差ないレベルに達している一方で、安全対策の分野では、グローバルハーモナイゼーションがすすめられているにもかかわらず副作用の定義や解釈、市販後の調査等、欧米とは異なるわが国に独特な安全対策が現在も行われている。このため、欧米水準の科学的な安全対策と日本の安全対策で異なる内容が求められ、企業の安全対策担当者の一部は板挟みで対応に苦慮している。

RMPが施行された今こそ、この提言が、真に患者さんのために、日本の安全対策が国際水準に基づいたものに生まれ変わる一助になれば幸いである。

平成26年9月2日

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
会長 寺尾 允 男

わが国の医薬品安全対策を科学的なものにするために
—当局及び企業への提言—
＜提言＞

1. 「副作用」の定義の見直しの必要性

(1) ICHガイドラインと異なる「副作用」の定義

一部の専門家の間では知られていることだが、そもそも安全性情報の報告に用いられている「副作用」という用語の定義が、欧米と日本の中で大きく異なっている。すなわち、ICHガイドラインの邦訳と原文の英語との間に大きな相違が見られるのである。

ICH E2Aガイドライン（治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて）の原文⁴⁾では、「副作用」は以下のように定義されている（翻訳筆者）。

「2. 安全性情報の報告に関連する用語と定義

1) 基本用語

(2) 副作用 (Adverse Drug Reaction)

病気の予防、診断もしくは治療、又は生理機能を変える目的で投与された（投与量にかかわらず）医薬品に対応する反応のうち、有害で意図しないもの。

医薬品に対する反応とは、医薬品と有害事象の因果関係に、少なくとも合理的可能性があること、つまり、因果関係を否定できないことを意味する（下線筆者）。」

しかしながら、厚生労働省の公式の翻訳⁵⁾においては、上の下線部分が正しく翻訳されず、次のように記載されている。

「・・・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言う。」

また、ICH E2Dガイドライン（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）⁶⁾においては、「副作用」は以下のように定義されている。

「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。

「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的からすれば、副作用の定義を満たすことになる。」

しかも、上のE2Dガイドラインの翻訳中の「(ICH E2Aガイドラインを参照のこと)」は原文に忠実だが、原文にはない訳注2が付され、以下のように説明されている。

「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、その取り扱い

に変更はない。」

すなわち、E2Aガイドラインの忠実な翻訳及びE2Dガイドラインの翻訳にある「少なくとも合理的（な因果関係の）可能性がある」との表現は全て消えてしまっている。ここに、緊急報告対象に用いられた「副作用の定義」（それもICHガイドラインの一部を採用したものだが）が、安全対策にまで波及していった「日本の安全対策の根本的な問題」が存在する（表1）。

表 1. ICHガイドラインとわが国の副作用の定義の比較

日本における副作用の定義			ICH ガイドラインにおける副作用の定義	
市販後(「ICH E2D: 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」の翻訳が基)	治験時(「ICH E2A: 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」の翻訳が基)	GCP「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイドランスについて(薬食審査発1228第7号 平成24年12月28日)	ICH E2D: POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING	ICH E2A: CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING
「医薬品に対する反応」とは、医薬品と有害事象との間に、 <u>少なくとも合理的な因果関係の可能性</u> 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)} 。 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。	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 ものを言う。	投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む）。すなわち、当該治験薬と有害事象との間の 因果関係 について、 <u>少なくとも合理的な可能性</u> があり、 因果関係を否定できない 反応を指す。	The phrase “responses to a medicinal product” means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is <u>at least a reasonable possibility</u> (refer to the ICH E2A guideline). A reaction, in contrast to an event, is characterized by the fact that a causal relationship between the drug and the occurrence is suspected. For regulatory reporting purposes, if an event is spontaneously reported, even if the relationship is unknown or unstated, it meets the definition of an adverse drug reaction. (医薬品に対する反応とは、医薬品と有害事象との間に、 <u>少なくとも合理的な因果関係の可能性</u> があるものをいう (ICH E2Aガイドラインを参照のこと)。 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	The phrase "responses to a medicinal products" means that <u>a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility</u> , i.e., the relationship cannot be ruled out. (医薬品に対する反応とは、医薬品と有害事象の因果関係に、 <u>少なくとも合理的可能性</u> があること、つまり、因果関係を否定できないことを意味する。)

			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。）	
--	--	--	---------------------------------------------	--

なお、日本の規制では、平成24年末に通知されたGCPガイダンス⁷⁾が唯一、「少なくとも合理的な可能性があること」に正面から向き合っている。同ガイダンス中では、「因果関係の判定を行う際には、投与中止後の消失、投与再開後の再発、既に当該被験薬又は類薬において因果関係が確立、交絡するリスク因子がない、曝露量・曝露期間との整合性がある、正確な既往歴の裏付けにより被験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能、併用治療が原因である合理的な可能性が見られない等を参考にすることができる」と記載され、CIOMS（国際医学団体評議会）VI（臨床試験からの安全性情報の取り扱い）のAppendix 7（開発中核安全性情報に安全性データを記載するための因果関係基準及び閾値の検討事項：翻訳筆者）⁸⁾に記述されている”Evidence from Individual Cases”の趣旨を活かしている。

個別症例に基づくエビデンス（Evidence from Individual Cases）とは

1. リチャレンジ陽性（訳注；再投与による再発）
2. 疑いの余地がない（明確に特徴づけられ、文書化された症例の病歴が存在する）
3. 事象発現までの時間に説得力がある
4. デチャレンジ陽性（訳注；投与中止で消失）
5. 交絡するリスク因子がない
6. 曝露量や曝露期間から原因と効果の一貫した説得力のある説明が可能
7. 正確な病歴が裏付けられている
8. その症例の場合疑いの余地がなく容易に評価できる
9. 併用治療が原因である可能性が低い
10. その他の治験責任(分担)医師による判断
11. 他に説明できる原因がない

（2）「副作用」と「副作用の疑い」との混乱

本項では、この意図的な、根本的な定義の誤りが、具体的にどのような問題を生み出しているかを述べる。

わが国では、「医師が有害事象のうち因果関係を否定できない症例」がすべて「副作用」とされているが、比較的最近の成書⁹⁾では、「副作用」について以下のように明確に説明している。

「副作用（ADR, Adverse Drug Reaction）の疑い」（Suspected ADR）という用語は、医療従事者あるいは研究者が個々の症例において薬がイベントに関連するかもしれないと判断したときに用いる。定義上、企業や行政に自発報告される症例報告は、「副作用（ADR）の疑い」である。

一方、「副作用（ADR）」という用語は、薬xが作用yを引き起こしうるということが広く認められている場合に用い、個々の症例に関して用いられるべきでない。

そもそも「副作用」と「副作用の疑い」は、エビデンスのレベルが異なり、前者は集積された情報を加味して医薬品と有害事象との間に合理的な因果関係が存在する可能性、

あるいはこの可能性を支持するエビデンスレベルがかなり高まったときに用いるべきである⁹⁾。両者を混同してはならない。

しかしながら、わが国では、安全性情報の報告に用いられている「副作用」という用語が、薬事法上では「副作用の疑い」の扱いであるにもかかわらず、安全対策の対象となる「副作用」と同じように扱われ、安全対策に混乱をもたらす原因となっている。

(3) 個別症例の有害事象が「副作用の疑い」及び「副作用」になるまでの流れ

「副作用」と「副作用の疑い」を峻別する欧米型の安全対策では、この検討プロセスが重要な意味をもってくる。科学に基づいた安全対策を実行するために必須であるからである。しかし、これらがきちっと区別されていない場合には、同じ名前の副作用（の疑い）報告が〇例たまつたから、添付文書に「副作用」として記載するという運用に陥りがちである。

因果関係を見極めるための古典的基準は、Austin Bradford Hillが提唱したもの¹⁰⁾で、CIOMS VIワーキンググループは、Hillの基準をより実用的にした因果関係の判断材料を、以下に示すとおり提案している（図1）。

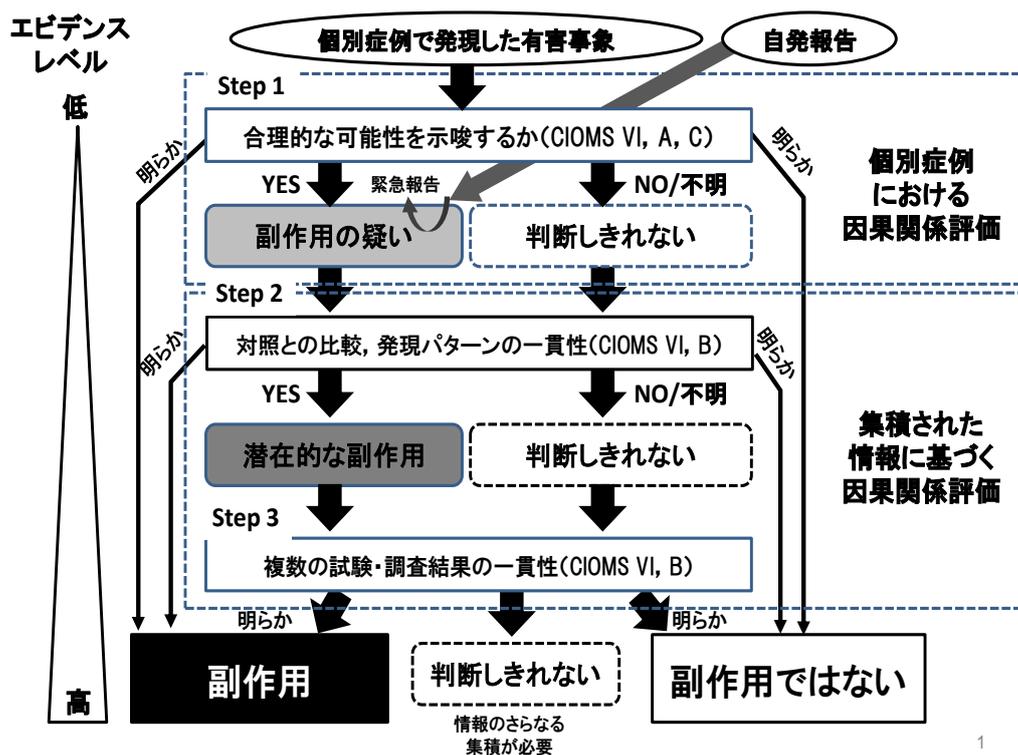


図 1. 個別症例の有害事象が副作用になるまでの流れ

1) 個別症例における因果関係評価 (Step 1)

個別症例で発現した有害事象には、因果関係評価においてエビデンスレベルが高く、「副作用」であること、「副作用」でないことがほぼ確実に言える場合がある（例：ある医薬品の副作用であることが十分に知られている場合、治療対象の患者集団で背景疾患に関連して発現することが極めて稀である場合（横紋筋融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、好中球減少など））。

これら以外の場合は「副作用の疑い」になり、該当するエビデンスが多ければ多い程、因果関係が存在する可能性は高まる。これは、因果関係の合理的な可能性が説明できるかという視点で判断することを求めている。因果関係を否定できるエビデンス（併用治療など他の原因）を示せない場合は、「因果関係を判断しきれない」有害事象とみなされる。

治験中に得られる安全性情報の緊急報告や、市販後に得られる自発報告に基づく緊急報告においては、欧州の規制当局である European Medicines Agency (EMA) で SUSAR (**Suspected**, Unexpected, Serious Adverse Reaction)、米国 FDA で SAR (**Suspected** Adverse Reaction) と呼称される、未知で重篤な副作用の疑いが緊急報告対象となっている。これは、下記の Step2、Step3 を経て当該医薬品との因果関係が確立するまで待つのではなく、緊急性の観点から、因果関係のエビデンスレベルが「疑い」の段階にある情報の収集を意図したものである。

ICH E2D の記載、「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とも、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ので、当局に報告する必要がある。」は、副作用の定義について誤解を与えかねない。そこで、私たちは以下のように解釈すると、「副作用」、「副作用の疑い」についての今日概念とも矛盾がなくなると考える。

「有害事象が自発的に報告された場合は、よく管理された臨床試験とは異なり、通常の医療において有害事象のさまざまな原因候補がある中で、当該医薬品が原因であると報告者が考えたからこそ報告がされていると考えられる。つまり自発報告は、報告された時点で『副作用の疑い』の要件を満たすこととなる。規制当局への緊急報告では、緊急性を重視し『副作用の疑い』を報告対象としている。」

2) 集積された情報に基づく因果関係評価 (Step 2)

個別症例における因果関係評価 (Step 1) の結果によらず、原則的に全ての有害事象が Step 2 の検討対象となる。Case Series (症例集積) の検討もここで行われる。この段階で CIOMS VI の Appendix 7 に記述のある "Evidence from Multiple Cases" に合致するものを「潜在的な副作用 (Potential Adverse (Drug) Reaction)」と呼び、エビデンスレベルが一段高まった状態にあることを示し、個別症例における因果関係判断の結果である「副作用の疑い」と、明確に区別する。この条件に合致しないものは「因果関係を判断しきれない」有害事象とみなされる。

複数の症例に基づくエビデンス (Evidence from Multiple Cases) とは

1. 安全性に的を絞った試験でのポジティブな結果
2. 発現割合がプラセボや対照薬に対して一貫して高い (統計的に有意であるかは問わない)
3. 用量反応関係が認められる (固定用量あるいは漸増法の試験)
4. その事象による中止症例の割合が対照群より高い
5. 対照群に比較して、より早期に発現している、あるいは重症度が高い
6. 関連する症状のパターンに一貫性がある
7. 発現までの時間に一貫性がある
8. 異なる試験間で一貫した傾向が観察される
9. 臨床的状态や潜伏のパターンが一貫している

1.は、特定の安全性上の課題に対して検証的な臨床試験が行われている場合である。2.～5.は対照（群）との比較に基づいた評価である。対照（群）との比較を行う無作為化臨床試験と異なり、ヒストリカル・コントロール等に頼る場合は、一般にバイアス混入の可能性が高い。6.～9.は複数の試験・調査の結果が一貫していること、あるいは複数症例で共通のパターンが観察されていることを意味している。

3) 複数の試験・調査結果の一貫性 (Step 3)

Step 2までが一つの試験、調査結果をまとめる段階で行える評価であるのに対し、本Stepは複数の試験、調査、研究の結果で同様な傾向が認められているかを評価する段階である。「同じ方向を指し示すClue(てがかり)が多いほどエビデンスは高まっていく」という原則に従い、「副作用」であるのか、「副作用でない」のかのエビデンスレベルを高める¹¹⁾。

この段階になっても、ポジティブ/ネガティブの結果が混在し、「判断しきれない」ことも考えられる。最終判断は保留せざるを得ず、情報の更なる蓄積を待つ必要がある。

治験や使用成績調査等の依頼に基づく非自発的な報告 (solicited report) において、副作用ではなく有害事象が収集されるのは、まさに Step 2、Step 3 の検討を行うためである。個別症例において因果関係の存在を明確に説明できる、あるいは否定できるような、極めて稀なケースを除き、個別症例に対する医師の因果関係判断によらず、Step 2、Step 3 のような因果関係評価を行い、エビデンスレベルを上げていくのである。

なお、これらの判断は臨床試験からの安全性情報の取り扱いに関してではあるが、市販後の自発報告を中心とした安全性評価にも大筋は該当する。ただし市販後における安全対策では、緊急を要する場合には最終判断が決定されるまで待つわけにはいかず、判断保留の場合にも「副作用の可能性」として注意喚起すべき場合はある。

(4) 個別症例の因果関係評価に依存せず、集積情報で因果関係評価を行う意義及び欧米のプラクティス

1) 個別症例の因果関係評価に依存せず、集積情報で因果関係評価を行う意義

その意義は以下のようにまとめられる。

- ① 因果関係を否定するための道筋がある（個別の有害事象に対する医師の因果関係評価のみに基づいて「副作用」を定義してしまうと、製造販売後はリスクのみが単調増加していくようにすら見えるかもしれないが、これでは使用者の増加によるものかどうかは区別できない）。
- ② 医薬品リスク管理計画 (RMP) における安全性検討事項の特定ができる（「(重要な) 特定されたリスク」と「(重要な) 潜在的なリスク」を分ける因果関係のエビデンスレベルを理解することができる）。
- ③ 個別の因果関係判定を重要視すべきなのはどのような場合かどこまで必要かを理解できる（今まで述べたように、因果関係評価は重層的に行われるもので、医師による個別の因果関係評価が期待されるのは、Step 1で「副作用」、「副作用でない」に直接つながる場合のみである）。
- ④ エビデンスレベルに応じたリスクコミュニケーションができる (Step 3までの流

れで特定された副作用は、因果関係のエビデンスレベルがかなり高い。従来の添付文書「使用上の注意」並びにそれを補完する資材や安全性定期報告などの単純な副作用集計表は、エビデンスレベルの低い、本当に副作用かどうかもわからないノイズに溢れている)。

「添付文書に情報を漏れなく記載することで責任を果たしたことにしている」という批判は、製薬企業において医薬品開発や安全対策に関わる人々はもとより、当局で製造販売承認のための審査を行う人々や安全対策を行う人々にも向けられるべきである。Step1,2,3の様々な段階の情報が混在し、ノイズの多い添付文書は、医療関係者に対する最適なリスクコミュニケーションの手段とは言えないのではないだろうか。

薬事法改正で添付文書の届出が義務化されたこともあり、リスク（情報）がどの段階のものであるか、あるいはどの情報源かを明示することにより、RMPに対応した、医療現場で使いやすい真に患者のリスク最小化に資する添付文書の記載内容に改めるべきである。つまり、安全性情報を①事象自体の臨床的な重要性と、②因果関係のエビデンスレベルの2つの軸で整理するのである。

今まで述べてきたプロセスは、有害事象を軽視するものではない。因果関係を問わない有害事象の報告があつてこそ、集積された情報に基づく適切な因果関係評価が行える。まだ因果関係が確立していない、「副作用」とは断言できない検討段階の事象を、「副作用の疑い（個別症例における因果関係判断に基づく）」、「潜在的な副作用（集積された情報に基づく）」、「因果関係を判断しきれない」と明確に区別し、エビデンスレベルをあげるための“次なる一手”を検討したり、効果的にリスク対策を行なったりするために活用するのである。欧米（特にEMA）ではPV査察により、会社内のデータベースの調査等とともにこれらのプロセスに問題点がないかを、厳しくチェックしている。

2) 欧米のプラクティス

EMAは、ICH E2Aに合意した当初から因果関係の合理的な可能性を重視してきた。これはICH E2A合意直後の1995年の通知¹²⁾、2001年の通知¹³⁾からも明らかで、EMAのGood Pharmacovigilance Practiceについてのガイダンス¹⁴⁾でも、明確に「少なくとも合理的な可能性があること」を因果関係判定の基準として採用している。「因果関係を否定できない」の記述はない。

FDAは、臨床試験における緊急安全性報告をFDAに対して行うための規制を2011年に大転換している¹⁵⁾。「従来の”因果関係を否定できない”ことを基準とする個別症例の因果関係判定に基づく報告は、安全性シグナルを検出しようとする我々のシステムにノイズを混入させるだけだった。」と述べ、関連ガイドラインを改定し、「合理的な可能性に基づく因果関係（当該治験薬とイベントの因果性を示唆する証拠があること）がある場合」、あるいは「特定のイベントが、集計情報の結果から同時比較群あるいはヒストリカルな群より治験薬投与群でより多く生じるような場合」（この評価はスポンサーの責任）を、緊急安全性報告を行うための判断基準とした。これはまさに、上述の（3）のプロセスを規制の一部に盛り込んだものである。

ICH E2A合意以降のEUの立場、FDAの方針転換を振り返ると、ICH E2Aが合意された時点（1994年10月合意）では、日米欧3極の規制当局も副作用の定義あるいは因果関係の評価の在り方について、本質的な部分まで共通の理解がなかったのではない

かと思えてくる。日米欧3極において異なった運用がされたり、方針を転換したりしてきたのである。CIOMS VIワーキンググループが報告書を公表し、ICH E2Aの問題点を指摘したのは、ICH E2A合意から10年余り経過した2005年であった。

下図は、因果関係評価における日本の現状と、あるべき姿（EMAおよび方針転換後のFDA）を対比した概念図である。日本が異なった運用をしていることに注目していただきたい（図2）。

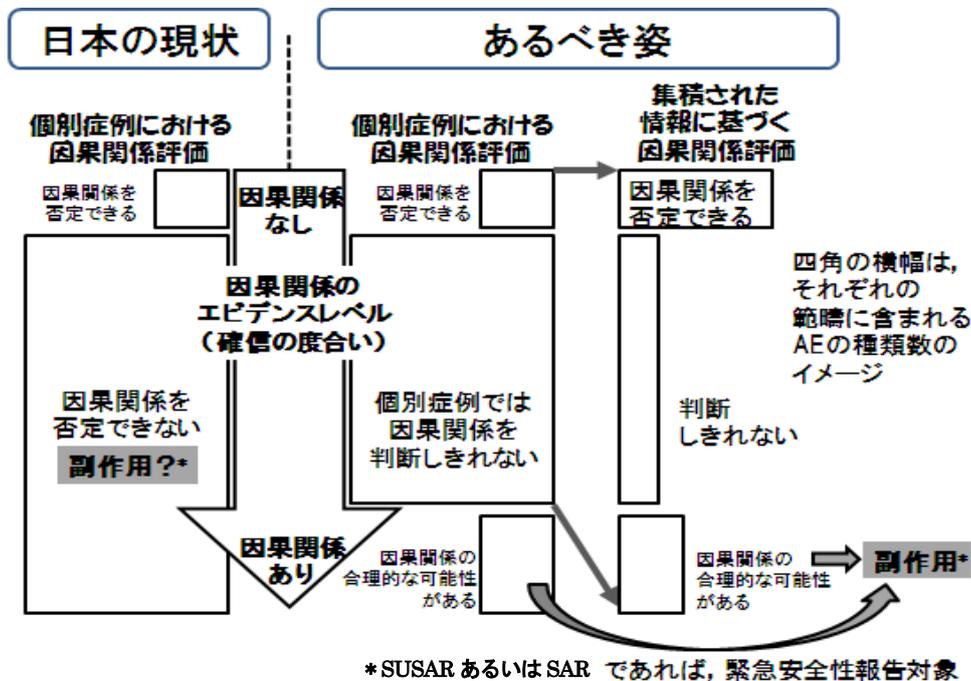


図2. 因果関係評価の現状とあるべき姿

2. 市販後の使用成績調査の見直しの必要性

(1) 使用成績調査の大きな問題点

薬事法第14条の4の再審査に関しては、同条第4項に規定されているように、再審査の申請者は「使用成績に関する資料」等を提出する必要がある。(2)にも述べるように、使用成績調査を完全に否定するものではない。しかし、現状の使用成績調査に対しては大きな批判がある¹⁶⁾が、なかなか改善されていない。主な問題点は以下に示すとおりである。

- 1) 使用成績調査が、科学的なリサーチ・クエスチョンに基づいていない。
- 2) 背景因子の検討が誤っている。
- 3) 膨大な人的・金銭的成本をかけているが、使用成績調査の結果が、当該医薬品のリスク管理にほとんど役立っていない。
- 4) 有害事象の過少報告の問題が認識されていない。
- 5) 調査の方法が画一的で、選択肢が限られている。
- 6) 収集する情報に無駄が多い。
- 7) 現在の使用成績調査は、新しいリスクを発見するためには効果的ではない。

(2) 使用成績調査の利点

これまで半ば習慣付けられていた使用成績調査を全面否定するわけではない。世界の

安全性の歴史を振り返っても、最初は自発報告制度から始まり、それでは不十分であることから系統的に薬剤使用患者をモニターするような仕組みが必要となり、それが英国におけるGuidelines for Company-Sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMMガイドライン) を経て現在のEMAの”Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII-Post-authorisation safety studies”が出来上がった。さらに英国では、1980年代より開始されたPrescription Event Monitoring (PEM)はModified PEMとなり、現在でも実施されている。これらには使用成績調査と類似の単群コホート研究も含まれている。

これらの世界的に使用成績調査と類似する調査形態も合わせて使用成績調査の利点を挙げると、次のようになる。

- ① 調査のために一次データを収集すること：すでにあるデータを用いるデータベース研究における大きな欠点である欠測値や Validate されていないデータを用いることに比較して、特定の目的のためデータを収集することから正確である。
- ② オーフアンドラッグにおける全例調査は市販後の安全性評価に有用であること：承認時までのデータが少ない薬剤においては、単群のコホートであっても得られる情報は有用である。
- ③ 抗がん剤における全例調査からは有用な情報が得られること：賛否両論はあるが、市販後に最終アウトカムまで追跡するような研究は、有用な情報を与える。
- ④ PEMに類する解析はシグナル検出に有用であること：PEMでは最初の1か月における Incidence Density (発生密度) と 2 から 6 か月までの期間における発生密度の比較をおこなうことにより、シグナル検出の手がかりとしている。これを使用成績調査に活かすためには、薬剤曝露情報を人-時間で算出できると、何より重要なことは薬剤投与後に生じた事象については、有害事象ベースで収集することが不可欠である。

以上のように、これまでの枠組みを活かした使用成績調査も方法を工夫することにより、市販後安全性評価に有用なものになり得る。

(3) 個々の問題点について

(2) のように使用成績調査にも利点はあるものの、(1) で指摘した問題点について以下に個別に説明する。

1) 使用成績調査が、科学的なリサーチ・クエスチョンに基づいていない。

RMPが施行されている現在、最も重要なリサーチ・クエスチョンは、①重要な特定されたリスク、②重要な潜在的なリスク、③重要な不足情報に関するものであるべきである。この観点から、現在でも最も多いとされている「市販後に0.1%以上の頻度で発現する未知の副作用を95%以上の信頼度で検出するための3,000例の使用成績調査」はリサーチ・クエスチョンとはなり得ないことは明らかで、まずは研究目的を示し、具体的な目標を示した上で、この目標に達するための最も適切な調査デザインを選択すべきであろう。RMPの枠組みにおいては、市販後の調査はまず、開発段階で得られた「安全性検討事項」に基づく必要がある。リサーチ・クエスチョン設定の解説については、日本製薬工業協会データサイエンス部会が公表している¹⁷⁾。

2) 背景因子の検討が誤っている。

安全性に影響を及ぼす背景因子の検討は、再審査申請資料概要の(5)イに位置づけられている^{18,19)}。この検討のために最も広く行われている手順は以下のようなものである。

- ① 少なくとも1件副作用を発現した症例を集計し、安全性評価対象症例に対する副作用発現割合(%)を算出する。
- ② 少なくとも1件副作用を発現した症例の集団について、様々な背景因子を用いて層別集計する。
- ③ χ^2 検定などの検定を背景因子ごとに実施する。
- 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する。
- ⑤ 多くの場合の結論は、「臨床的に重要な差ではない」、「もともと当該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は一見妥当に見えるが、4)の有害事象の過少報告の問題が潜んでいる。さらに、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、そのようなことは医学的にも、安全性評価科学的にもあり得ない。この流れは、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)」によるところが大きいと考えられる。このようなガイド的資料は、制度の黎明期には有益な場合もあるが、成熟期には、その通りやりさえすればよいと考えがちとなり、本来の目的が忘れられてしまう危険性がある。

3) 膨大な人的・金銭的コストをかけているが、使用成績調査の結果が、当該医薬品のリスク管理に殆ど役立っていない。

使用成績調査には、膨大な人的・金銭的コストがかけられていることに異論はないであろう。ところが、最近の研究によると²⁰⁾、2001年4月～2010年3月の9年間に承認された新薬に関する使用成績調査で得られた情報に基づく対応151件のうち、緊急安全性情報/安全性速報が出されたのは0件、警告/禁忌の改訂が1件、効能・効果/用法・用量関連使用上の注意の改訂7件、慎重投与/重要な基本的注意の改訂4件、重大な副作用の改訂6件と安全性に関する重要な情報の改訂に結び付いたものは1割程と少なく、特段の対応なし43件、副作用の発現率の改訂38件など、かけたリソースの割には医薬品のリスク管理にはほとんど役立っていないのが現状である。

4) 有害事象の過少報告の問題が認識されていない。

さらに使用成績調査に関する問題として重要なのが、有害事象の過少報告の問題であり、文献で報告されている^{21,22)}以外に、実際の業務に携わっている方々にはなじみのあることと思う。そもそも処方医のみから情報を得ようとするデザインの問題、処方医が有害事象の意味を理解していないこと、想起バイアス等様々な原因が考えられる。特定の医薬品との因果関係があるとの判断が前提となっている自発報告とは異なり、この場合、「依頼に基づく非自発的な安全性報告」であることが期待されている。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前提でなければ、科学的な考察・議論の妨げとなり、本調査等の科学的な価値を失わせることになる。

5) 調査の方法が画一的で、選択肢が限られている。

これもいろいろなところで指摘されているが、改善は見られていない。大腿骨頸部骨折抑制効果を非治療群と比較したりセドロネートに関する使用成績調査²³⁾のような若干の例外を除いては、従来からの非対照、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のが現状である。これには特に当局の責任が大きい。承認条件として義務付けられている市販直後調査の目的（早期に実地医療において発現する重篤な副作用を収集し、適正使用情報の提供に役立てる）と、使用成績調査や特定使用成績調査の目的とのすみ分けをする必要があると考える。

製造販売承認を取得するための開発・薬事の過程であれば、当局側と意見を戦わせるケースは多いと思われるが、市販後の調査に関しては、当局の指導・指示がないと、担当部署が合理的なデザインの試験・調査を提案しようとしても、社内の理解を得にくいのが現状である。

また、このような調査では、最近世界で問題となったCOX-2阻害剤による心血管系リスクの増大や糖尿病薬によるヒトの発癌リスクの増大のような発生頻度の極めて低いリスクを調べることはできない。

6) 収集する情報に無駄が多い。

このような画一的な調査は、医療機関側から見ると、併用治療や病歴などの詳細情報の記載が一律に求められ、大きな負担となっている。収集された詳細な背景情報の主な用途は、2) で述べた誤った背景因子の検討であり、科学的にはほとんど意味を成さない。詳細な情報が必要な場合は限られており、重要な組入れ基準に関わる場合、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（併用治療の情報は、あるかもしれない薬物相互作用の検討に用いると考えられているが、薬物相互作用が問題となるのもこれらの重要な有害事象に関連する場合である）。したがって、これら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的を絞り、必要に応じて収集する調査票の設計、あるいは記入の運用を工夫すべきである。

7) 現在の使用成績調査は、新しいリスクを発見するためには効果的ではない。

使用成績調査は、たった1回の大規模なものである場合が多い。大規模ゆえ、これにより当該医薬品の安全性プロファイルが適切にアップデートされたと取り扱われがちである。しかし、大部分の調査デザインは非介入、無対照であり、過少報告の危険も大きい。したがって、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。

以上7つの問題点を挙げたが、使用成績調査には上述したように利点もあり、要は長所を活かして如何に使いこなすかが重要である。そのためには最初に挙げたリサーチ・クエスチョンを科学的に吟味し、それに見合った安全性監視計画として、正しい研究方法を選択することが重要である。対照（群）との比較を必要としないリサーチ・クエスチョンに対しては、単群の使用成績調査を行うことで、研究目的を達成できる可能性もある。

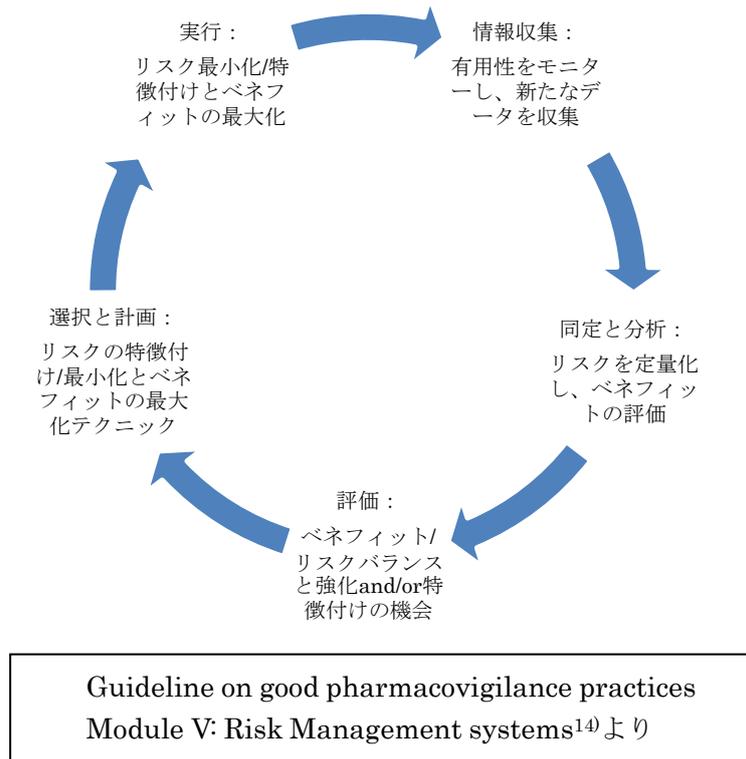


図3. 市販後の医薬品のリスク管理サイクルとは

RMPの枠組みは、図3を反映したもので、知見を更新し、更新された情報に基づき次なる一手を打っていくサイクルを構成している。このサイクルは、ある医薬品のすべての安全性情報に対して一緒に回していくものではなく、課題ごとにサイクルがあり、別々に回していくものである。歴史的に、副作用であることが結論づけられた重大な副作用は、因果関係が確立するまでの評価プロセスにおいて、さまざまな情報源（自発報告、症例集積、（大規模データベースを用いた）コホート研究やケース・コントロール研究、臨床試験、メタアナリシスなど；これらには外国で行われた研究も含まれる）を用いて重層的に行われてきた。長期間に及び、限られた数の使用成績調査等を実施し、再審査申請までにサイクルを1度や2度回すだけでは、遅すぎる。課題ごとにもっと小刻みにサイクルを回していくことを考えるべきである。それに合わせてRMPの改訂ももっと頻繁に行われるべきではないだろうか。製薬企業は「そんなにたくさんの研究を行うことになれば、お金や人的リソースが無尽蔵に必要となる。到底承服できない。」と考えるかもしれないが、そのような無尽蔵な出費を強いることは意図していない。研究課題によっては、外部情報（自発報告、海外の情報、類薬の情報など）の蓄積を待つという戦略もありうる。情報の蓄積を待つことは製薬企業が何もしないのではなく、新たな情報を入手するたびに逐次評価を行うことを意味する。従来型の使用成績調査に投じてきた巨額の資金を、より低コストのデータベース研究や薬剤疫学的研究に使ったり、国際共同の研究に使うことも考えられる。遺伝的要因を検索するためにGWAS（Genome-wide Association Study）を行うことも考えられるし、特定の遺伝的要因が特定されつつある場合には、より少数例の遺伝子解析を行うことも考えられる。海外でも使用される医薬品については、わが国の情報が世界共同で行うエビデンス創出にどのように役立てられるかの視点を常に持つべきである。世界同時開発が行われた革新的な医薬品であり、人類全体で使用経験が十分でない場合には、日本の市販直後調査は、世界に向けた最速の情報発信ツールになりうる。

欧米では、政府関連研究機関、製薬企業、アカデミアがそれぞれ独立に、あるいは協働して、検討課題に合わせてさまざまな研究を行なっている。特定のドラッグクラス横断的な比較効果研究（CER；Comparative Effectiveness Research）が行われることもある。日本の薬事行政を見直し、社会全体で、世界全体で安全性監視や因果関係のエビデンスレベルを上げるための研究を行える国内の環境を醸成すべきであろう。

3. 当局及び企業への提言

(1) 当局への提言

1) 「副作用」の定義の見直しとPV査察の強化

1. で述べたように、わが国の医薬品行政における「副作用」の定義はICH-E2A時代の理解を踏襲したままであり、欧米のその後の変遷に合わせて、国際的にみて妥当な定義に変更すべきである。また、「副作用の疑い」や「有害事象」との関係を整理すべきである。市販後の自発報告を除き、治験時や市販後の臨床試験において因果関係を否定できないすべての有害事象を行政に報告させ、行政が添付文書への記載根拠となる因果関係評価を最終的に行っている現状は、改める必要がある。

同時に、医薬品の製造販売承認を有する企業に対して、「有害事象」の把握から「副作用」評価に至るまでの流れ・プロセスが適切に行われているかどうかをチェックするための、合理的なPV査察を行えるよう、行政の体制を整備すべきである。

2) 3,000例調査などの定型化された調査の廃止とリサーチ・クエスチョンに基づいた調査の実施

新しく導入されたRMP制度の趣旨に則り、また、欧米規制当局のプラクティスに倣い、科学的意義の乏しい3,000例等の「使用成績調査」をなくし、申請者との議論を通じて、調査等が必要な場合はその目的や手法を明確化した上で、調査の実施を求めべきである。

なお、リサーチ・クエスチョンがオーファンドラッグのように市販後の使用実態下で探索的に安全性プロファイルを検討するということが正当であるならば、対応する調査が使用成績調査であることも考えうる。そのためにはこれまでの使用成績調査の枠組みを活かしたうえで、創意工夫することにより、価値を見出すことも十分可能である。

例えば営業部門が参加施設あるいは参加医師を選択したり、MR(医薬情報担当者)が症例票収集に関わることにより、第三者から恣意性を指摘される恐れのある点については改善の方策の検討が必要であり、このためには処方と患者の調査への登録は区別しておくことが不可欠である。抗がん剤の全例調査についても最終アウトカムまで追跡することによって有用な情報を得ることができ、またデータ収集方法や解析方法を工夫することで PEM のようにシグナル検出も可能となる。さらに MIHARI Project でも利用している SS-MIX データを用いる²⁴⁾ ことになれば、上記のいくつかの懸念は解消できる。

3) RMP通知の改正等

現行のリスク管理計画と使用成績調査の関係は、RMP通知発出時には全く整理されていなかった。例えば、平成24年4月11日厚労省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長連名通知「医薬品リスク管理計画指針について」²⁵⁾には医薬品安全性監視計画

の項があるが、「使用成績調査」の文字はない。

また、平成24年4月26日厚労省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知「医薬品リスク管理計画の策定について」²⁶⁾では、「製造販売後調査等基本計画書」の案に代えてRMPの案を提出することとされているが、「製造販売後調査等基本計画書」中の中心項目として「使用成績調査」が位置づけられていたにもかかわらず、それはただ記3. (2)の「追加の医薬品安全性監視活動についての個別の製造販売後調査等実施計画書は、別添に掲げる事項を記載し. . .」中の別添に、1. 使用成績調査実施計画書、2. 特定使用成績調査実施計画書として記されているのみである。この点は一応、約1年後の平成25年3月11日に公布された「改正GVP省令及び改正GPSP省令」のうち、後者の第6条（使用成績調査）第1項が改正され、「使用成績調査の実施は医薬品リスク管理計画書に基づくこと」とされたことで改善されたと思われた。

しかし、「使用成績調査」がRMP通知(上記平成24年4月26日付)において明確に「追加の医薬品安全性監視活動」に位置づけられているということは、通常の場合は実施する必要はないことを意味しているが、薬事法第14条の4第4項は、再審査申請の際には当該医薬品の「使用成績に関する資料等」を添付することを規定しており、また、通常の場合は「使用成績に関する資料等」の中で「使用成績調査」が中心を占めているにもかかわらず、その位置づけは曖昧である。また、GPSP省令第3条（製造販売後調査等業務手順書）においても「使用成績調査」は通常行うべきものと理解される。

速やかに、「使用成績調査」に代わる新たな「使用成績に関する資料等」に関するガイダンスを発出すべきである。

(2) 製薬企業への提言

1) 規制当局への働きかけ

上の(1)に示したとおり、わが国の安全対策行政は、副作用の定義や使用成績調査等に大きな問題を抱え、その状況はRMPの施行によっても改まっていない。欧米等海外規制当局の定める医薬品市販後安全対策を経験している企業であれば熟知しているように、欧米は近年安全対策を質的に大きく転換しており、今やわが国の安全対策は、世界的な流れから大きく遅れてしまっている。

したがって、海外の動向に通じている製薬企業は率先して、欧米にも通用する国際的なレベルの安全対策への転換を図るとともに、わが国規制当局に働きかけるべきである。さもないと、海外に展開している製薬企業内においては、欧米向けの安全対策のプラクティスと国内向けのプラクティスの乖離は深まるばかりであり、日本国民の安全を国際レベルで守ることができない恐れがある。

2) 使用成績調査の抜本的見直し

各方面からの改善を求める意見があるにもかかわらず、依然としていわゆる3,000例調査や類似の定型化した調査が行われ続けている。また、MR（医薬情報担当者）が関与している点も、国際的には問題視されている。したがって、製薬企業はリサーチ・クエスチョンがはっきりしない使用成績調査等は止め、真にRMPの安全性検討事項に基づく、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動のみを行うという大転換を図るべきである。また、従来の使用成績調査等に代わる再審査で要求されている「新たな使用成績に関する資料等」のあるべき姿を、アカデミア等と協力して示すべきである。おそらく、現在PMDAがすすめているデータベースを用いた調査もその検討対象となるものと考えられる。

3) 市販後安全対策における各種制度の更地からの見直しに向けた提案

わが国の安全対策の一つの欠点としてよく指摘されることに、次々と新しい制度や措置を講じるが、その見直し、スクラップ・アンド・ビルドにはあまり注力しないというものがある。制度もそうであるし、一度講じた特定の医薬品に対する安全対策についても、それが言える。また、添付文書についても、今回の薬事法改正で届出制となったが、制度改正を活かすためには、添付文書の内容を如何に医療現場において理解しやすいものにするかについて速やかに検討し、当局に対して提案していくべきである。

今まで述べてきた使用成績調査や特定使用成績調査、市販直後調査や承認条件としての全例調査等、いずれも制度が設けられてから長い年月が経過している。この間の安全対策に関する世界の知見等の集積には、目を見張るものがある。従来制度にとらわれることなく、国際的に通用する新たな制度の構築を求め、当局に対し積極的に提案していくべきである。

おわりに

わが国は、承認条件制度や市販直後調査制度を世界でいち早く導入し、また、ICHにおいても開発・審査段階から市販後段階に至るライフサイクルリスクマネジメントの重要性を提唱した歴史もある。そのような実績を考えると、わが国は世界レベルの安全対策に追いつき、日本から新しい安全対策のあり方を発信するなど、安全対策の分野においても世界と協働して取り組むべきである。

安全対策の国際化を求める声は既に各方面から上がっており、今回の当財団の提言と同じ方向の内容は、すでに日本薬剤疫学会から「よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト」²⁷⁾が公表されている。さらには日本製薬工業協会のデータサイエンス部会からは、「科学的な医薬品リスク管理計画（RMP）実践のための安全性検討事項・研究課題（リサーチ・クエスチョン）の設定」¹⁷⁾が、またPMS部会・臨床評価部会からも「医薬品リスク管理計画（RMP）策定の手引き－暫定版（平成26年8月改訂版）－」²⁸⁾が公表されている。

さらに当財団からは、RMP導入に際してのパブリックコメント募集に際して、平成23年10月25日付で「『医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）』に対する意見と要望」²⁹⁾として、欧米との調和にも留意した既存の各種制度の見直し等の要望を提出している。すなわち、現在のわが国の市販後安全対策は根本的な転換点に直面しているといえる。

わが国は世界でも数少ない継続的に新薬を世界に送り出すことのできる国の一つである。そして、欧米においても多くの新薬の承認を得てきた。現在わが国は、新成長戦略や健康・医療戦略、先駆けプロジェクト、ライフ・イノベーション等の各種施策により、日本発の革新的医薬品の創出、実用化を目指し、既にその成果が上がり始めている。その際、創薬とともに、世界で使われるようになった医薬品のベネフィット・リスク・プロファイルを常に責任を持ってアップデートし、適正使用に結びつける「育薬への貢献」の視点もわが国には必須である。

医薬品開発・審査から市販後安全対策に至るまでの諸規制がグローバル化し、企業活動もグローバル化する中で、本提言が、欧米と同様にわが国も科学的な安全対策への切り替えをすみやかに行うことにより、わが国が3極の一つとして、医薬品の開発・審査のみではなく、安全対策においても世界をリードできるようになるための一助となることを期待したい。

最後に、本提言はできるだけ平易な内容を心がけたが、そのため一部不正確な表現となっている可能性がある。当財団市販後・データサイエンスアドバイザーグループ有志が執筆した「科学的な安全対策への転換をめざして（１）～（３）」本文¹⁻³⁾を、是非ご一読いただきたい。

文献

- 1) 市販後・データサイエンスアドバイザーグループ有志. 科学的な安全対策への転換をめざして（１）. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2014, 45(1), 4-9.
- 2) 市販後・データサイエンスアドバイザーグループ有志. 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—. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2014, 45(2), 98-105.
- 3) 市販後・データサイエンスアドバイザーグループ有志. 科学的な安全対策への転換をめざして（３）. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2014, 45(3), 172-179.
- 4) ICH Steering Committee. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. ICH Harmonised Tripartite Guideline. 1994 http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2a_95_3_20e.pdf
- 5) 厚生省薬務局審査課長. 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて. 薬審第227号. 平成7年3月20日.
- 6) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長. 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について. 薬食安発0328 007号. 平成17年3月28日.
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて. 薬食審査発1228第7号. 平成24年12月28日
- 8) Report of CIOMS Working Group VI. Causality Criteria and Threshold Considerations for Inclusion of Safety Data in Development Core Safety Information (DCSI). Management of Safety Information from Clinical Trials, Appendix 7, 275-277, 2005
- 9) 久保田潔 監訳. 医薬品安全性監視入門—ファーマコビジランスの基本原則. じほう, 2011
Waller, P. An Introduction to Pharmacovigilance, 2010
- 10) Hill, AB. The environment and disease: association or causation?. Proc R Soc Med. 1965, 58, 295-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/>
- 11) 小宮山靖, 酒井弘憲, 木村友美, 東浩, 照井佳子 監訳. くすりの安全性を科学する. サイエンティスト社, 2012.
Klepper, MJ. and Cobert B. Drug Safety Data, 2011
- 12) European Medicines Agency. Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf.
- 13) European Commission. Communication from the Commission — Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (‘CT-3’)

- (2011/C 172/01)
<http://www.kme-nmec.si/Docu/ct-3.pdf>
- 14) European Medicines Agency. Good Pharmacovigilance Practices.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp
- 15) Food and Drug Administration. Investigational New Drug Safety Reporting Requirements for Human Drug and Biological Products and Safety Reporting Requirements for Bioavailability and Bioequivalence Studies in Humans (Final Rule). FR 75(188), 59935-59963, 2010.
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm226358.htm>
- 16) 久保田潔. 日本と欧米での規制措置に見る安全性評価の違い. 第156回レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会「科学的な安全対策への転換を目指して(その1) —製造販売後調査—」. 平成26年3月18日
- 17) 日本製薬工業協会データサイエンス部会. 科学的な医薬品リスク管理計画 (RMP) 実践のための安全性検討事項・研究課題 (リサーチ・クエスション) の設定.
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/research_question.html
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 成川衛. 医薬品の使用成績調査の実施状況及び意義に関する調査研究 (アンケート調査に基づく考察). レギュラトリーサイエンス学会誌. 2014, 4 (1), 11-19
- 21) 斎藤一文字ら. 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), 540-547
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjphcs1975/18/5/18_5_540/_pdf
- 22) 後藤伸之ら. アンジオテンシン変換酵素阻害薬服用患者の咳発生頻度に及ぼす調査方法の影響. 臨床薬理. 1996, 27(4), 725-730.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jscpt1970/27/4/27_4_725/_pdf
- 23) Osaki, M. et al. Beneficial effect of risedronate for preventing recurrent hip fracture in the elderly Japanese women. Osteoporos Int. 2012, 23, 695-703.
- 24) 多田詠子ら. SS-MIXを基盤とした電子診療情報等の医薬品安全対策への活用. 薬剤疫学. 2013, 18(1), 23-29
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/18/1/18_23/_pdf
- 25) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長・同審査管理課長. 医薬品リスク管理計画指針について. 薬食安発0411第1号、薬食審査発第0411第2号. 平成24年4月11日
- 26) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・同安全対策課長. 医薬品リスク管理計画の策定について. 薬食審査発0426第2号、薬食安発0426第1号. 平成24年4月26日
- 27) 久保田潔ら. 「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」報告書 よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト. 薬剤疫学. 2014, 19(1), 57-74.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/19/1/19_57/_pdf
- 28) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会PMS部会・臨床評価部会. 医薬品リスク管理計画 (RMP) 策定の手引き—暫定版(平成26年8月改訂版)—

<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/rmp.html>

29) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団. 「医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）」に対する意見と要望. 平成23年10月25日

http://www.pmrj.jp/teigen/PMRJ_comment_RMP.pdf