

必ずしもこれらに限定されない) :

- ・小児
- ・高齢者
- ・妊婦又は授乳婦
- ・肝障害又は腎障害等と関連のある併存疾患の患者
- ・罹患している疾患の重症度が臨床試験において検討された重症度とは異なる患者
- ・既知及び関連する遺伝多型を有する部分集団
- ・人種及び/又は民族的背景の異なる患者

#### c. 有害事象 (AE) / 副作用 (ADR)

この項では、更なる特徴付け又は評価が必要な重要な特定されたリスク及び潜在的リスクを列挙する。具体的な臨床安全性データが記載されている箇所への参照は、審査担当者が把握できるようにすべきである (例えば、CTD 2.5.5及び2.7.4の関連する項)。

特定された有害事象/副作用に該当するリスク因子及び推定機序について検討する際には、CTDの任意パート (非臨床及び臨床) からの情報、及び他薬の添付文書、科学的文献、市販後の使用経験等、他の関連情報を利用すべきである。

#### 更なる評価を必要とする特定されたリスク

最も重要な特定された有害事象/副作用に関するより詳細な情報を含むべきであり、それには重篤又は高頻度で起こるもの及び医薬品のベネフィットとリスクのバランスに影響を及ぼすと考えられるものも含むべきである。この情報には、因果関係、重症度、重篤性、頻度、可逆性、及びリスク集団に関するエビデンスを、入手可能ならば含むべきである。リスク因子及び推定機序についても検討すべきである。これらの副作用については、通常、医薬品安全性監視計画の一部として更なる評価が要求される (例えば、通常の使用状況下での頻度、重症度、転帰及びリスク集団等)。

#### 更なる評価を必要とする潜在的リスク

重要な潜在的リスクは、この項に記述すべきである。潜在的リスクが存在するとした根拠について提示すべきである。いかなる重要な潜在的リスクについても、関連性を特徴付けるための更なる評価が行われるべき

と考えられる。

#### d. 特定された相互作用及び潜在的な相互作用

(食物-薬物相互作用及び薬物間相互作用を含む)

特定された及び潜在的な薬物動態学的及び薬力学的相互作用について検討すべきである。それぞれについて、相互作用を裏付ける証拠及び推定機序を要約し、異なる適応疾患及び異なる集団に対する潜在的な健康リスクについて検討すべきである。

#### e. 疫学的特徴

適応疾患の疫学的特徴を検討すべきである。この検討には発現率、有病率、死亡率及び関連のある併存疾患を含み、また、可能な限り、年齢、性別、及び、人種及び/又は民族的背景による層別化を考慮すべきである。情報が得られる場合、(地域により適応疾患の疫学的特徴が異なる場合があるため) 異なる地域における疫学的な差について検討すべきである。

また、更なる調査を必要とする重要な有害事象については、医薬品が適応となる患者におけるこれらの事象の発現率 (すなわち、自然発生率、背景発現率) をレビューすることが有用である。例えば、病態Xが、医薬品Yによって治療している疾患Zの患者にみられる重要な有害事象である場合、医薬品Yによる治療を受けていない疾患Zの患者における病態Xの発現率をレビューすることは有用であり、この発現率が疾患Zの患者における病態Xの自然発生率である。情報が得られる場合には、有害事象 (病態X) に対するリスク因子に関する情報を記載することも有用と思われる。

#### f. 薬効群共通の作用

安全性検討事項は、当該薬効群に共通すると考えられるリスクを特定すべきである。

## 2.2 要約

安全性検討事項の最後に、次の項目に関する要約を示すべきである :

- ・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

企業には、当該の問題点に関連する非臨床及び臨床データを含めて、特定の安全性に関する継続検討課題を課題別に要約することが望まれる。

### 3. 医薬品安全性監視計画

本項では、医薬品安全性監視計画の構成に関するガイダンスを示す。医薬品安全性監視計画は、安全性検討事項に基づいて作成する。安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は、一文書中の2つの部分とすることが可能である。医薬品安全性監視計画は、通常、企業が作成し、医薬品の開発中、新医薬品の承認前（すなわち、販売承認申請時）あるいは市販後に安全性の懸念が生じた場合に規制当局と協議することができる。医薬品安全性監視計画は、独立した文書としうるが、CTDにその要素を組み込むこともできる。

特別な懸念が生じていない医薬品では、3.1.2項に記載されている通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置（安全性試験等）は必要ないものと考えられる。しかし、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を考慮すべきである。

文書の長さは、医薬品及びその開発プログラムによって異なるであろうと考えられる。医薬品安全性監視計画は、安全性に関する重要な情報が得られた場合や評価の節目に達した時点では更新されるべきである。

#### 3.1 医薬品安全性監視計画の構成

以下に示した概要は、医薬品安全性監視計画の構成の参考例である。この構成は、当該医薬品及び安全性検討事項において特定された問題点によって異なる可能性がある。

##### 3.1.1 安全性に関する継続検討課題の要約

医薬品安全性監視計画の最初に、以下の点に関する要約を記載すべきである：

- ・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

この要約は、医薬品安全性監視計画が安全性検討事項と別の文書になる場合には重要である。

##### 3.1.2 通常の医薬品安全性監視活動

医薬品安全性監視計画の一環として追加の対策をとることが適切と考えられるかどうかに関係なく、通常の医薬品安全性監視は全ての医薬品に対して実施すべきである。この通常の医薬品安全性監視には、以下に記載する内容を含むべきである：

- ・当該企業の担当者に報告された全ての疑われる副作用に関する情報が、利用できるように収集され、利用可能なように整備されていることを保証するシステム及びプロセス
  - ・規制当局に対する以下の報告書の作成：
    - 副作用（ADR）の緊急報告
    - 定期的安全性最新報告（PSURs）
  - ・既存医薬品の安全性プロフィールの継続したモニタリング（シグナル検出、課題の評価、添付文書記載内容の改訂、及び規制当局との連絡を含む）
  - ・地域の規制当局により規定されたその他の要件
- 一部のICH地域では、医薬品安全性監視計画の中に医薬品安全性監視活動のための企業の組織と活動の概要を提示することが規制上の要件となっている場合がある。このような要件がない場合、企業の通常の医薬品安全性監視活動に、上記の箇条書きで概説された要素を含んでいれば十分である。

##### 3.1.3 安全性の課題に対する行動計画

重要な安全性の課題それぞれに対する行動計画を以下の構成で根拠をもって示すべきである：

- ・安全性の課題
- ・提案された安全対策の目的
- ・提案された安全対策
- ・提案された安全対策の論理
- ・安全性の課題及び提案された安全対策に対する企業によるモニタリング
- ・評価及び報告に関する節目となる予定日

特定の試験に関する実施計画書は、CTDの5.3.5.4項（その他の臨床試験報告書）又は適切と思われる他の項（例えば、非臨床試験の場合はモジュール4）に含

むことができる。

### 3.1.4 完了すべき安全対策(節目となる予定日を含む)の要約

ここでは、当該医薬品に関する全ての安全性の課題に対処する施策を統合した総括的な医薬品安全性監視計画を記載すべきである。3.1.3項では、継続検討する安全性課題毎の実施計画の提示を示しているが、本項では、当該医薬品に対する医薬品安全性監視計画を実施される施策毎に節目となる予定日とともに整理されるべきである。この理由は、一つの提案された安全性監視策(例えば、前向き安全性コホート研究)により複数の特定された課題に対処できる場合があるからである。

安全性試験の完了や他の評価の節目となる予定日及び安全性評価結果を提出する節目となる予定日を医薬品安全性監視計画に含めることを推奨する。これらの節目となる予定日を策定するにあたり、以下の点を考慮すべきである：

- ・当該医薬品の使用量(使用患者数)が、問題としている有害事象/副作用を特定/特徴付ける或いは特定の懸念が解決したことを確認できるために十分な水準にいつ達するか、及び/又は、
- ・進行中又は提案された安全性試験の結果がいつ入手できるか

これらの節目となる予定日は、例えば、定期的安全性最新報告(PSURs)、年次毎の評価(annual reassessment)、承認更新のような規制の節目となる予定日と整合させ、医薬品安全性監視計画の改訂に用いることも考えられる。

## 3.2 医薬品安全性監視の方法

特定の状況に取り組む最良の方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団及び取り組むべき課題によって異なる。また、選択した方法は、特定されたリスク、潜在的なリスクあるいは不足情報が課題となっているのか、或いは、シグナル検出、評価あるいは安全性の立証が研究の主目的であるのかによって異なる。安全性の課題に対処するための方法を選択する際には、企

業は最も適切なデザインを使用すべきである。医薬品安全性監視で用いられる主要な方法の要約を別添に記載する。これは、企業が安全性検討事項によって特定された個々の問題に対処するための方法を検討する一助となるものである。このリストは、全て含んでいるものではないので、企業は適宜、最新の方法を使用すべきである。

### 3.2.1 観察研究の計画及び実施

慎重に計画され実施された薬剤疫学研究、特に観察(非介入、非実験的)研究は、医薬品安全性監視の重要な方法である。観察研究では、研究者は「通常の治療の範囲を超えてしまうような『管理』は行わずに継続している医療の結果を観察し評価する」<sup>1)</sup>。

医薬品安全性監視計画の一環としての観察研究を開始する前に、実施計画書を完成すべきである。関連分野の専門家(医薬品安全性監視の専門家、薬剤疫学の専門家、生物統計の専門家等)に助言を求めるべきである。研究を開始する前に、規制当局と実施計画書について協議することが推奨される。また、研究を早期中止すべき状況についても規制当局と協議し、事前に文書化しておくことが提案される。完了後の研究報告書及び該当する場合の中間報告書は医薬品安全性監視計画における節目となる予定日に従って規制当局に提出されるべきである。

研究の実施計画書には、最低限、研究の目標及び目的、使用する方法及び解析計画を含めるべきである。総括報告書には、研究の目的、方法、結果及び主研究者による結果の解釈を正確且つ完全に記載すべきである。

企業は、観察研究について「Good epidemiological practice」(疫学研究の実施に関する基準)及び国際薬剤疫学会(ISPE)ガイドライン<sup>2)</sup>等、国際的に承認されたガイドラインに従うことを推奨する。一部のICH地域では、地域の法律及びガイドラインが、観察研究の計画及び実施にも適用されるため、遵守すべきである。

可能な限り、最高水準の専門的な研究の実施及び秘密保持を常に維持し、個人情報保護に関する国内関連法規を遵守すべきである。

#### D. 考 察

市販後に安全性が問題となり販売中止・回収に至った薬剤は多い。直近では、米国において、COX2選択的阻害剤バイオックス（ロフェコキシブ）が心血管系副作用のため販売中止となった。

本邦においても、ユースビル（ソリブジン：抗ウイルス薬）、トリルダン（テルフェナジン：抗アレルギー薬）、アセナリン（シサプリド：逆流性食道炎）、ノスカール（トログリタゾン：インスリン抵抗性改善剤）、バイコール（セリバスタチン：抗脂血症薬）などが記憶に新しい。一方、販売中止に至らなくても市販後に安全性が問題となり使用量が激減した薬剤もある。例えば、ウインセフ（セフォセリス：第4世代セフェム）、ラジカット（エダラボン：脳梗塞時のラジカル消去）、パナルジン（チクロピジン：血小板凝集抑制薬）、ジブレキサ（オランザピン：抗精神病薬）、ガチフロ（ガチフロキサシン：抗菌薬）、イレッサ（ゲフィチニブ：抗がん剤）などが該当する。

いずれも重大な副作用や相互作用など潜在的安全性情報が治験中に得られず、市販後に顕在化したために多くの患者が副作用被害に遭遇した。もしも、より早期に安全性に関する問題点が抽出され、副作用回避のための方策が講じられていれば、副作用被害は拡大せず、よって治療上有用であったかもしれない薬剤の市場から脱落という事態は避けられたかもしれない。すなわち、市販後安全対策は、患者を健康被害から守る

のみならず、有用な薬剤を守る役割をも有している。

このように、医薬品の市販後安全対策に対する社会的要請は高まっている。本研究は、日米欧三極を中心として国際的な医薬品安全性監視に関する枠組みを構築した。市販後安全対策に関する初めての包括的ICHガイドラインを生み出した点で、本研究は大きな成果を得た。今回の成果を踏まえて、次の課題を克服するためさらなる臨床安全性研究を継続的に遂行することが、国民の健康福祉と医療のために重要と考える。

#### E. 結 論

日米欧三極の規制当局および製薬業界関係者により、医薬品安全性監視に関する国際協調について討議した。その結果、“E2E: Pharmacovigilance Planning”という新たなICHガイドラインを策定した。これは、市販後安全対策に関する初めての包括的ICHガイドラインであり、本研究による大きな成果と言える。今回の成果を踏まえて、さらなる臨床安全性研究を継続的に遂行することが、国民の健康福祉と医療のために重要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

該当なし

## 抗悪性腫瘍薬の市販後調査： Gefitinibの治験および市販後調査研究から学ぶこと

分担研究者：佐々木康綱（埼玉医科大学臨床腫瘍科）

### 研究要旨

Gefitinibは、経口投与が可能である新規分子標的抗悪性腫瘍薬である。本剤の開発過程の問題点を治験と市販後調査の観点から解析した結果、以下の結論を得た。①第Ⅲ相試験による延命効果が世界的にも検証されていない段階で、新規薬剤を承認することには問題がありガイドラインの改編が求められる、②治験中には問題とされず市販後になって明らかになった重篤な薬物有害反応に対するモニター体制や、要求すべき市販後臨床研究についての適格かつ迅速な指導と当該企業内での意識改革が必要である。③薬物動態学的もしくは薬力学的民族差が示唆される薬剤では、日本人を対象とした検証的試験が必須である。④分子標的薬剤において効果予測因子が明らかにされた場合には、これらの要因に基づいた対象症例の絞り込みによる臨床評価が求められる。

キーワード：Gefitinib、分子標的薬、薬力学的民族差、第Ⅲ相試験、効果予測因子

### A. 研究背景と目的

癌に対する新規抗悪性腫瘍薬の開発は、高い優先順位を伴う医学上、医療行政上の重要課題である。わが国では、現行の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において、「延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績は、承認後に提出することも認められるが、承認時までにはその試験計画書を提出することが求められる」と記載され、有望な新規薬剤の速やかな臨床使用を可能とするために、第Ⅱ相試験の腫瘍縮小効果によって認可してきた。さらに大規模第Ⅲ相試験を短期間にわが国で実施することが困難な背景もあり、成功した欧米の第Ⅲ相試験の結果を“ブリッジング”の手法を用いてわが国へ外挿することにより「ガイドライン」の要件を満たしてきた。

近年いわゆる分子標的薬剤が抗悪性腫瘍薬の分野でも開発され高い関心を集めている。これらの新規薬剤の特徴は、必ずしもすべての薬剤が単剤で高い腫瘍縮小効果を示すものではなく、従来にも増して第Ⅲ相試

験による生存期間を主たる評価項目とした有用性の評価の比重が高まりつつある。Gefitinib（ZD1839, Iressa<sup>TM</sup>）は、epidermal growth factor receptor（EGFR）のATP結合部位に作用してチロシン・キナーゼ活性を阻害することにより抗腫瘍活性を発揮する小分子製剤であり、経口投与が可能である新規分子標的抗悪性腫瘍薬である。本報告では、本剤の開発過程の問題点を治験と市販後調査の観点から解析することによって新たに明らかになった問題点を上げると共に、分子標的薬剤に特徴的な評価項目である、分子薬理学的手法を用いた「臨床効果が期待される患者群の同定」に関してわれわれが行った成果を提示する。

### B. 研究方法

Gefitinibについて行われた治験、臨床研究、企業からの報告について文献的なレビューを行った。またEGFRの変異については、埼玉医科大学病院臨床腫瘍科においてgefitinibの投与を受けた非小細胞肺癌症例

の中で1年以上に涉り病状が安定している症例4例を対象にしてその肺癌細胞のEGFRの変異について解析した。なお本解析については、埼玉医科大学倫理審査委員会の承認を得た上で施行した。

## C. 研究結果

### 1. Gefitinibの治験

Gefitinibの第I相試験は、国内外でほぼ同時期に行われた。これらの治験を総合すると、総計で252名の各種癌患者が第I相試験に参加し、最大耐量は800-1000 mg/day、用量規制毒性は、下痢と報告された (Baselga J, Kris M, Negoro S)。さらに、内服開始後1-2ヶ月間には多数の症例でgrade 1-2の紅班も認められた。第I相試験における増量の過程において、gefitinibの広い用量での腫瘍縮小効果を認めたことから、本剤の第II相試験は、「比較第II相試験」のデザインによりIDEAL 1およびIDEAL 2の2試験が世界で実施された。両試験共に、腫瘍縮小が認められた最低用量である250 mg/dayと長期間にわたり内服が可能な最大用量である500 mg/dayとの腫瘍縮小を主たる評価項目とした比較試験であった。この背景には、分子標的抗悪性腫瘍薬においては、生物学的至適用量と最大耐量が一致せず、最大耐量以下に存在する可能性があるとする仮説が存在する。IDEAL 1およびIDEAL 2では、登録条件として前治療レジメン数をそれぞれ1-2レジメンもしくは2レジメン以上として実施された。わが国の施設も参加して国際共同試験として企画されたIDEAL 1では、Complete response (CR) およびpartial response (PR) が18.4%、stable disease (SD) を含めたdisease control rate (DCR) は、54.4%であった (Fukuoka)。一方、IDEAL 2では、CRおよびPRが11.8%であり、DCRは、42.2%と報告された (Kuris)。さらに1年生存率は、30%であり、IDEAL 1とIDEAL 2の生存期間中央値は、それぞれ7.6ヶ月と7.0ヶ月であった。また当初の検討対象であった250 mg/day群と500 mg/day群の間には奏効率で差がなく、薬物有害反応は、500 mg/day群に高い傾向を認めた。以上の結果に基づいてわが国では、本剤250 mg/dayを推奨用量として非小細胞肺癌に対して本剤が世界に先駆けて承認された。

### 2. Gefitinibの市販後に明らかになった間質性肺炎

2002年秋gefitinibがわが国で認可されて以来、本剤は経口投与が可能で初回化学療法に奏効しなかった症例においても高い腫瘍縮小効果が期待され、さらに薬物有害反応が少ないという風評もあり、爆発的に使用された。しかしながら本剤が市販された後、本剤による致死的な間質性肺炎が認識されはじめ、昨年までにおよそ590人の本剤投与との関連が疑われる間質性肺炎などにより死亡し、大きな社会問題となった。この背景の一部には、通常抗がん剤投与の禁忌と思われる全身状態の不良症例や、元々間質陰影を有した症例にも本剤が投与されたこと、がん薬物療法の非専門医による安易な使用、企業による販売促進活動が影響したものと考えられる。また、全くの新規薬剤でありしかも世界に先駆けてわが国で承認されたにもかかわらず市販された段階で規制当局が、全例調査の指示を怠ったことも状況を悪化させた要因であると推定される。

その後企業による専門家会議、西日本胸部腫瘍研究機構および市販後調査などにより、男性、喫煙者、全身状態不良例、特発性肺線維症合併症例などがgefitinibによる間質性肺炎の危険因子として明らかになり、これまで以上に臨床医が注意して本剤を処方する状況になり、死亡者数は減少しつつある。

### 3. Gefitinibの第III相試験

皮肉なことに、わが国でgefitinibが認可された直後に海外で行われた2つの第III相試験の“negative study”の結果が報告された。これらの試験では、未治療の臨床病期III B期およびIV期症非小細胞肺癌症例を対象としてgemcitabineとcisplatinの併用化学療法後 (INTACT 1 : 1093例) もしくは、paclitaxelとcarboplatinの併用化学療法後 (INTACT 2 : 1037例) にgefitinib 250 mg/day もしくはplaceboを内服させ、生存を比較した。いずれの試験でもgefitinib投与群とplacebo投与群との間に生存曲線で有意差がなく、“negative study”に終わった。

さらに最近企業主導による第III相試験の結果の中間報告が発表された (ISEL trial)。本試験は、1-2レジメンの前治療歴を有する全身状態良好な (PS 0-2) 臨床病期III B期およびIV期症非小細胞肺癌症例を対象とし、gefitinib投与群とplacebo投与群との生存を比較する

目的で施行された。全症例および腺がん症例において生存期間中央値で有意差を認めなかった。またsubset analysisとして行われた日本人を含まない東洋人を対処とした解析では、hazard ratio 0.66でgefitinib投与群がplacebo投与群と比較して生存期間中央値で延長していることが示唆されたが、これはあくまでも参考成績の意義しかない。

一方国内では、市販後第Ⅲ相試験として、一次治療が無効となった非小細胞肺癌症例を対象とし二次治療としてdocetaxelとgefitinibの非劣勢を証明する臨床試験が進行中である。Gefitinibを用いた第Ⅲ相試験は、いずれも本剤の生存に対する優位性を証明するには至らなかった。わが国における最近の新規抗がん剤の承認状況を概観すると国内第Ⅱ相試験における腫瘍縮小効果と共に海外で行われた第Ⅲ相試験による延命効果の検証によってつじつまが合い、必ずしも「ガイドライン」で要求されている国内第Ⅲ相試験の実施が形骸化していようと、大きな問題とは認識されなかった。しかしながら少なくともこれまでにgefitinibによる非小細胞肺癌に対する延命効果は示されず、国内試験で二次治療としてdocetaxelに劣らないことが証明されても、非劣勢試験そのものの結果の解釈の問題点や延命効果に対する直接的なエビデンスではないことを考えると実地医療に対する影響は限定されたものとなる。

#### 4. Gefitinibの感受性を規定する因子

分子標的薬剤において当該薬剤の反応を予測する要因を検討することは重要な研究課題である。薬剤疫学的な解析では、これまでに、①肺腺がん症例、②女性、③日本人、④非喫煙者がgefitinib高感受性群として明らかにされてきた。一方分子薬理学的な解析では、EGFRの変異が重要な効果予測因子として報告された。われわれもgefitinibによって著効を示し1年以上病状の進行を認めていない4例に対してEGFRの解析を行った結果、1例においてのみEGFRの変異を認めた(図1)。また、他施設からの報告では、EGFRの変異は認めても臨床効果を認めない症例の存在も明らかにされている。EGFRの変異は、gefitinibの感受性を予測する重要な要因である可能性は高いものの、現時点では、EGFRの変異の有無のみによって本剤の感受性を判断するこ

とは、時期尚早である。一方薬剤疫学的な解析と分子薬理学的な解析の共通因子としてEGFRの変異が日本人もしくは東洋人でも多いことが示されつつある。そのため、これらgefitinibの感受性因子を層別化した前向き臨床評価を行うことが今後の研究では重要になるものと思われる。

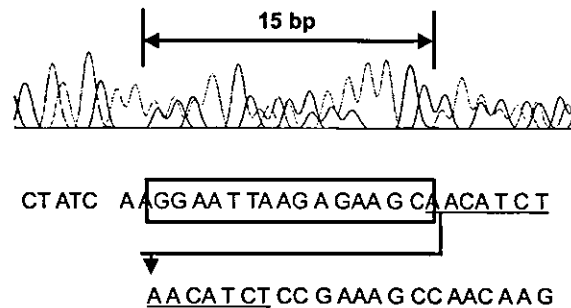


図1 肺がん症例で検出されたEGFRの変異

#### D. 考察と結論

これまでの抗悪性腫瘍薬の開発的治療研究と比較してgefitinibの治験および市販後研究において提起された課題に対して、①第Ⅲ相試験による延命効果が世界的にも検証されていない段階で、新規薬剤を承認することには問題がありガイドラインの改編が求められること、②治験中には問題とされず市販後になって明らかになった重篤な薬物有害反応に対するモニター体制や、要求すべき市販後臨床研究についての適格かつ迅速な指導と当該企業内での意識改革が必要であること、③薬物動態学的もしくは薬力学的民族差が示唆される薬剤では、日本人を対象とした検証的試験が必須であること、④分子標的薬剤において効果予測因子が明らかにされた場合には、これらの要因に基づいた対象症例の絞り込みによる臨床評価が望まれることがその対応策として考えられる。とりわけ本剤は、抗悪性腫瘍薬において人種間で奏効率が異なることが示唆された最初の事例と思われる。そのため、市販後研究もしくは治験としてgefitinibの延命効果を日本人肺癌症例を対象に検証を試みることは、今後の分子標的薬の適正な評価を行う上でも避けては通れない重要な課題である。

## F. 健康危険情報

Gefitinibの投与は、実地医療として行われ市販後調査研究の対象となった。使用に当たりすべての患者より署名による同意を確認した。今回対象となった患者では重篤な薬物有害反応は、観察されなかった。

## G. 研究発表

### 1. 学会発表

なし

### 2. 論文発表

① 山本亘、長島文夫、佐々木康綱：全身状態の悪い

患者および高齢者に対する胃がん化学療法.消化器の臨床, 7(6) ; 647-652, 2004.

② 藤田健一、安藤雄一、奈良林至、宮敏路、長島文夫、山本亘、佐々木康綱：抗がん薬の適正かつ安全な使用に向けて 臨床薬理in press (2004)

③ Fumiyoshi Ohyanagi, Yuichi Ando, Fumio Nagashima, Masaru Narabayashi and Yasutsuna Sasaki. Acute gefitinib-induced pneumonitis. Int J Clin Oncol 9: 406-409, 2004



厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
平成16年度分担研究報告書

## Pharmacovigilanceの日米欧比較検討

分担研究者：長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長）

研究協力者：鹿庭なほ子（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第3室長）

### 研究要旨

新規のICHガイドラインとしてPharmacovigilance Planning (E2E) が成立したことを受けて、日米欧3極におけるPharmacovigilance (PV) 活動の現状を比較検討した。通常のPVである緊急報告及び定期的安全性最新報告については、一部の報告内容や時期を除いて、3極で概ね共通していた。それ以外のPVとして、個別医薬品に特化した市販後調査・研究にはいくつかの違いが見られた。米欧では特別のサブ集団あるいは相互作用にしばしば薬物動態学的手法が要請されていたが、日本ではその頻度が低かった。また、日本では殆どすべての新薬を対象とした市販後調査及び使用成績調査が要請されているが、米欧ではこれらの調査制度そのものがなかった。米国では市販後調査・研究について、方法、計画書及び結果の提出時期が承認書に明記されており、その点は日欧より優れていた。E2Eガイドラインが各極で施行されれば、市販後調査・研究のよりシステム化された計画と実施により公衆衛生への貢献が期待される。

キーワード： Pharmacovigilance、市販後調査・研究、日米欧3極比較

### A. はじめに

医薬品は、リスクとベネフィットのバランスを考慮して承認される。医薬品の開発中に実施される臨床試験は、規模が小さいこと、被験者の選択・除外基準による制約等の理由で、医薬品の承認時においてはその有効性と安全性に関する情報は必ずしも十分ではない[1]。しかし、一旦医薬品が承認されると、服用する患者の数も格段に増え、また、患者の背景因子が多様となることから、医薬品の持つ有効性・安全性のプロファイルの全体像が明らかになる。このため、市販後の特に早い時期は、医薬品のリスク／ベネフィット・バランスを適正化するための時期と言える。このように、審査・承認時までには準備される非臨床及び臨床試験の結果と、市販後に収集される情報は、医薬品の有効性・安全性を確保するための車の両輪とすることができる。

安全性に関する議論を続けてきたCIOMSにおける

議論の成果 [2] は International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) に引き継がれ、製薬企業が重篤な副作用を規制当局へ緊急に報告する制度を取り扱ったICH E2D [3]、及び、安全性・有効性の情報を製薬企業が定期的に規制当局へ更新報告する制度を取り扱ったICH E2C [4]とそのaddendum [5]のガイドラインへ反映されることになった。これらの副作用緊急報告及び定期的安全性最新報告はすべての新医薬品を対象とするもので、企業が行う通常のPV活動に含まれる。

一方、プロファイルが明らかとなっていない重要な既知のリスク、他の医薬品との類似性などから懸念される重要な潜在的リスク、小児や長期投与における安全性のように重要な欠損情報などは、医薬品が承認される段階において、医薬品ごとに個別の市販後対応が

迫られる安全性上の問題である。これら安全性の問題は解明が必要な有効性の問題と合わせて承認時の付帯事項とされ、規制当局との協議により製薬企業が実施計画書を作成し、規制当局の了解の下に市販後調査・研究が行われることになる。このような医薬品ごとに個別の計画書に従って実施される市販後調査・研究には、製薬企業が自発的に行う調査・研究も含まれる。ICHでは、特定のリスク又は不足情報に特化した市販後調査・研究に関するガイドライン (ICH E2E) [6]を作成し、2004年の後半にstep 4となった。本稿においては、重要な市販後医薬品のPV活動のうち、製薬企業に課せられている通常のPV活動と市販後調査・研究について、日米欧における現状を比較し、3極におけるPV活動に及ぼすICH E2Eガイドライン施行の波及効果について検討することにした。

## B. 研究方法

副作用緊急報告制度と定期的安全性最新報告に関して、日本については、薬事法施行規則第1号、第64条5-2[7]及び同第21条4-2[8]を、EUについては、Volume 9-Pharmacovigilance, The rules governing medicinal products in the European Union [9]を、米国についてはGuidance for industry, Guideline for post-marketing reporting of adverse drug experiences [11]及び21CFR314.80 [12]を参照した。また、市販後調査・研究の制度に関しては、日本については、厚生省令第10号「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」(1997) [13]及び医薬安第166号、医薬審第1810号、「医療用医薬品の市販直後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」(2002) [14]を、EUについては、上記のVolume 9-Pharmacovigilance [9]を、米国については、Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 356b) sec. 506B. [356b] Reports of post-marketing studies [15], Draft Guidance for Industry Reports on the Status of Post-marketing Studies - Implementation of Section 130 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 [16] 及び21 CFR Parts 314 and 601 “Post-marketing Studies for Approval Human Drug and Licensed Biological Products; Status Reports(2000)[17]を参考にした。また、日米欧の規制当局が、2002年1月～2003年12月の間に

承認された新有効成分を含む新医薬品(同一成分について複数の申請者が申請した場合も1医薬品と数えた)に対して要求した臨床的な市販後調査・研究について、厚生労働省[18]、EMA [19]及びFDA [20]の新薬承認に関するホームページを調査した。なお、EUでは1998年1月より、医薬品の承認は、EMAへ申請を行って承認を得るCentralized procedureと、EUのメンバー国間による相互承認 (Mutual Recognition procedure) の2本立てで行われているが[21]、本稿ではCentralized procedureで承認を受けた医薬品の市販後安全対策に限って調査を行った。

## (倫理面への配慮)

本研究は、公開情報の調査・収集・解析を行うもので、非臨床あるいは臨床実験を行わないため、倫理面での問題はない。

## C. 研究結果

### 1. PV活動の3極の制度

#### ①製薬企業による通常のPV活動

全ての医薬品に一律に課せられる市販後医薬品のPVシステムには、ICH E2D [3]に定める副作用の緊急報告制度と、ICH E2C [4]とそのaddendum [5]に規定する定期的安全性最新報告とがある。両者の内容について、3極間で比較した結果を表-1に示した。

表-1 副作用緊急報告及び定期的安全性最新報告制度に関する日・米・欧の比較

	分類	対象	EU	US	日本
緊急報告	重篤未知な副作用	域内	15日以内	15日以内	15日以内
		域外	15日以内	15日以内	15日以内
	重篤既知の副作用	域内	15日以内	定期報告	30日以内
		域外	—	—	—
	中程度未知な副作用	域内	—	—	30日以内
重篤な副作用の変化		15日以内	—	15日以内	
	外国行政措置		—	—	15日以内
	報告頻度		EU	US	日本
定期報告			3ヶ月毎	—	開始-3年
			6ヶ月毎	開始-2年	—
			1年毎	2年～	市販中
			5年毎	再登録	～再審査

市販直後の医薬品は、投与された患者の数や通常の臨床の場での使用経験が少なく、安全性に関する情報は極めて乏しい状況にある。このような時期には、予

期されない重篤な副作用の発生に、特に注意が向けられなければならない。ICH E2Dガイドラインでは、死に至るあるいは生命を脅かす予期していなかった副作用について、製薬企業はそれを知り得た日から15暦日以内に規制当局に連絡すべきであると規定している。表-1に示すように地域内外で発生した重篤で予期していない副作用については、製薬企業が発生を知り得た日から15暦日以内に規制当局に報告を行うことで、3極間で一致している。一方、重篤な副作用であっても既知の場合については、米国では緊急報告をする必要はないが、EU及び日本においては地域内で発生したときには、それぞれ15日、30日以内に緊急報告する必要がある。重篤な副作用の発生頻度や発生条件などの発生傾向が変化したときには、日欧では、15日以内に緊急報告が要求される。日本では、中程度の予期していない副作用の発生、及び、その発生傾向が変化したときには、30日以内に緊急報告が要求される。

承認前の非常に限られた臨床経験に比べて、市販後には医薬品は大規模に使用されるようになり、承認前には確認できなかった長期投与、他の医薬品との併用投与などでの安全性プロファイルが次第に明らかになってくる。定期的安全性最新報告は、主として安全性に関する情報を製薬企業から規制当局へ定期的に報告する制度である。定期報告の目的は、適切に行われた調査研究から当該医薬品の安全性に関する全ての新規の情報を報告する、医薬品の暴露量と関連づける、諸外国における承認状態及び安全性に関する措置をまとめる、全体的な安全性に関する再評価の機会を定期的に設ける、当該医薬品の使用の最適化のための情報に変更を加えるべきかの判断を行う、などである[4]。ICH E2Cは主として、定期報告のフォーマットの統一に焦点を当てており、定期報告の間隔については各極に任せているので、表-1に示すように、日米欧間で定期報告の間隔が異なる。米国では、初めの3年間は四半期ごとに定期報告を行い、その後は規制当局に年次報告を提出するという制度があるので、この中で安全性の情報も報告される。従って米国では、承認後3年を過ぎた後は医薬品の販売が継続する限り、毎年、定期的安全性最新報告がなされることになる。一方、日本では、医薬品が承認された後に一定期間の再審査

期間があり、承認後2年までは半年ごとに、その後は再審査が行われるまでは毎年定期的安全性最新報告がなされる。再審査期間は、新有効成分含有医薬品では原則として6年、オーファンドラッグに指定されているものは10年が適用される。EUでは、承認後2年までは半年ごとに、その後は承認5年後に行われる再登録までは毎年定期報告を行う。その後は、5年ごとの再登録に連動させて定期的安全性最新報告の間隔が延びる。

## ②個別医薬品のPVシステム

この節では、ICH E2Eのガイドラインと関わりが深い、通常の活動以外のPV活動、すなわち個別の医薬品ごとにその内容が異なる市販後調査・研究に焦点を当てて、3極で比較をしてみたい。

市販後調査・研究の目的には、例えばQT延長などのように承認前に検出された特別に懸念されるリスクの特性や頻度の把握、他の医薬品との類似性から懸念される潜在的リスクが発生するかどうかの確認、副作用と暴露量や併用薬との関連の解明、長期投与や承認前の段階では検討が不十分であった集団(小児、高齢者、妊婦、腎又は肝機能障害、民族、遺伝子多型など)における有効性・安全性の確認などが含まれる。市販後調査・研究は医薬品の特性や開発プログラムに依存し、探索的な目的で実施されることもあれば、得られた推定を検証する目的で実施されることもある。なお、市販後調査・研究は、承認された用法・用量、効能・効果に従って行われる試験であって、新用量や効能・効果を追加するために行われる臨床試験とは区別される。

### i. 日本

1997年から厚生省令第10号「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」(新GPMSP)が施行され、製薬企業は市販後調査管理責任者を置いて市販後調査に取り組むことになった[13]。市販後調査には(a)市販直後調査、(b)使用成績調査、(c)特別調査、及び、(d)市販後臨床試験の4種類があり、いずれの調査又は試験も、調査の目的、調査を予定する医療機関数、調査の方法、調査の実施期間など必要な事項を盛り込んだ計画書を作成し、市販直後調査を除いては規制当局の了承の下に実施される[13、14]。(a)の市販直後調査は、ほとんどの新医薬品を対象としており、医療機関に新

医薬品の適正使用に関する注意を喚起し、重篤な副作用の情報を収集することを主たる目的としており、調査期間は6ヶ月間である。(b)の使用成績調査は、全ての医療用医薬品を対象として、未知の重要な副作用及び医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握、並びに、安全性又は有効性等に影響を与えられ考えられる要因の把握を目的としており、予め症例数を設定して調査を行うが、必要な場合には追跡調査も行う。(c)の特別調査は、(1)小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害者など特別な患者集団における有効性及び安全性の調査、(2)長期使用の患者における有効性及び安全性等の調査、(3)特別に懸念される副作用を有する医薬品の有効性及び安全性等に影響を与えると思われる要因の検出又は確認、(4)因果関係が特定できない副作用について集中的に情報を収集することによる当該医薬品との因果関係の確認、を目的としている。「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)[22]に基づいて実施されるのが(d)の市販後臨床試験であり、これには薬剤疫学的手法による調査も含まれている。市販後臨床試験は、市販後調査・研究の過程で得られた推定を検証する目的で、また、診療においては得られない適正使用情報を収集するためなどに、実施される。市販直後調査の結果は、調査期間終了後2ヶ月以内に規制当局へ報告するとガイドラインの中で規定されており、その他の調査・試験の結果の報告は定期的安全性最新報告を通じて報告され、最終報告は再審査までに報告される。

## ii. EU [9]

Volume 9は企業をスポンサーとして実施されるpost-authorisation safety studiesのためのガイドラインを提供している。これらの研究には観察コホート研究、患者対照研究及び臨床研究などの薬剤疫学研究が含まれる。GCPガイドライン[10]は観察薬剤疫学研究には適用されないが、臨床研究の場合は遵守されなければならない。研究デザインを明確にプロトコールに記載する必要があり、また研究すべき安全性に関わるすべての内容並びに方法をプロトコールで明確にされなければならない。製薬企業はConsultationを受けるために研究の実施方法を規制当局に提出しなければならない。

## iii. 米国

米国では、1997年にFDA近代化法[23]が施行され、医薬品の承認審査の迅速化が図られることになった。その見返りとして、臨床的恩恵を優先させて承認を早めた医薬品に対してはFDAが製薬企業に対して市販後調査・研究を要求することになった。例えば、小児に使用される可能性のある医薬品や、承認時までには安全性、有用性、使用方法などの調査が必ずしも十分ではなかった医薬品について、製薬企業はFDAと協議後に市販後調査・研究を実施することになっている[16]。

以上、法律や通知、ガイドラインに照らしあわせて日欧米3極の市販後調査・研究の制度面を見てきた。法律や通知、ガイドラインを読んだだけでは必ずしも制度の実態を把握できないが、米国やEUには、日本における市販直後調査及び使用成績調査はないようで、日本に特有の制度のように見受けられる。

## 2. 現在のPV活動の解析

日本における特別調査と市販後臨床試験が、EUのpost-authorisation safety studies及び米国のpost-marketing studiesに相当すると考えられる。その内容については、日欧米いずれにおいても医薬品の審査報告書に記述されているので調査可能である。そこで、2002年1月～2003年12月の間に承認された新有効成分を含む新医薬品の審査報告書に記載されている臨床的な市販後調査・研究の内容を表-2にまとめた。

表-2 2002年及び2003年に承認された新有効成分含有医薬品の市販後調査・研究要請に関する日・米・欧の比較

	EU	US	日本
新有効成分含有新医薬品数	37	38	39
市販後調査・研究対象医薬品数	27	27	31
市販後調査・研究医薬品数比	0.73	0.71	0.79
市販後調査・研究毎の医薬品数			
有効性・安全性確認試験	24	19	31
薬物相互作用研究	3	9	6
サブ集団の薬物動態学的研究	13	10	5
生物学的同等性試験	0	1	0
不適性使用時報告	0	3	0
その他	0	1	0
承認時に進行中の試験	9	34	0

### ① 3極における活動比較

この期間に承認された新有効成分を含む新医薬品の数は、日米欧ではほぼ同程度で、いずれも70%以上の新医薬品で市販後調査・研究が要請されていた。なお、3極間の新医薬品全体に対する市販後調査・研究要請比率の差は、 $\chi^2$ -検定によれば有意ではなかった。

市販後調査・研究の内容における際だった差としては、欧米では、薬物動態的手法を用いて特別なサブ集団における有効性や安全性の確認を行うようにという指示が40%以上に達するのに対して、日本においては頻度が低いことであった。欧米では、医薬品の相互作用に関する調査も薬物動態的手法で確認するようという指示がかなりあったので、市販後に薬物動態試験を行う頻度の差はもっと大きいと考えられる。しかし、日本では2003年初頭に、医薬品の臨床薬物動態研究、及び薬物相互作用研究の手法のガイダンス、並びに母集団薬物動態研究の解説が出版されたこと[24-26]から、今後は市販後調査・研究に薬物動態学的手法が使われるようになると思われる。なお、米国では34、EUでは9の臨床研究が承認時進行中で、これらを完遂することが指示されていたが、これらの試験は承認審査以前に開始された試験であることから、本稿における市販後調査・研究の対象からは除外した。

### ② 米国での活動の透明性

審査報告書の中での市販後調査・研究に関する記述方式は、米国とその他の領域とは次の点で非常に異なっていた。米国では、審査報告書の中で、要求する市販後調査・研究は箇条書きされており、その1件ごとにプロトコルの提出時期、調査・研究の開始時期、及び、最終報告の提出時期が明確に示されていたことである。これに対して、EU及び日本においては、審査報告書の中に市販後調査・研究のスケジュールに関する記述は、ほとんどなかった。特に、日本では、当該医薬品と相互作用が懸念される医薬品が複数ある場合にも、1つの文章の中でそれらとの相互作用の検討が要請されているために、何本の試験が要求されているのか判然としないこともある。

米国では、FDA近代化法の発効に伴い、製薬企業は市販後研究の進捗状況に関する年次報告をFDAに提出し、FDAはそれをまとめてFederal Registerで報告しな

ければならないと、21 CFR Parts 314 and 601に規定されているので、審査報告書の中で上記の重要な区切りの時期が明確に示されていると考えられる。この法律に基づいて、FDAは実務的な規定を作り、それが2001年4月26日から執行された。現在までに市販後調査・研究の進捗状況は2002年9月30日及び2003年の9月30日の時点での2回のまとめがFederal Register [27、28]に掲載された。それによれば、両時点での市販後調査・研究の実施が公約され、それがまだ完了していない医薬品数（申請者数）はそれぞれ126及び122であり、市販後調査・研究（研究）の総数は、それぞれ1339件及び1338件であった（表-3）。ここには試験実施を公約した全ての新医薬品（効能追加、投与量変更、新投与経路、新剤形等）が含まれ、また試験には臨床以外のものも含まれるため、表-2の値とは隔たりがある。両時点共に未開始試験の割合が60%を越え、完了確認試験数は第1回時点に比べて第2回時点で著しく減少している。それに比べ、年次報告数は10分の1以下に減ったことがわかる。

表-3 米国におけるFederal Registerに掲載された市販後調査・研究（試験）の進捗状況

	02.09.30時点		03.09.30時点	
	総数	%	総数	%
公約未完了の医薬品(申請者)数	126		122	
公約未完了試験総数	1339		1338	
未開始試験数	820	61	864	65
実施中の試験数	285	21	268	20
遅延試験数	25	2	21	2
終了試験数	8	1	5	0.4
最終報告書の提出試験数	201	15	180	13
FDAが完了を確認した試験数	349		79	
公約実施試験数	240	69	74	94
公約未実施試験数	0	0	0	0
実施不要と判断された試験数	109	31	5	6
年次報告が未提出の公約試験数	289	22	22	6

### ③ 日本の活動の添付文書への反映

日本において2002及び2003年度に再審査結果の通知があった品目について、市販後調査・研究結果が添付文書にどのように反映されているかについて調査した（表-4）。両年に再審査が終了して通知された品目は全部で155品目あったが、有効成分数としては53品目であった。1品目は調査時既に市場から撤退しており、

また、調査した2年間に2回の再審査結果が公表されているために、あるいは、再審査結果通知後添付文書が2回以上改訂されているために、再審査結果に基づいて改訂された結果が不明の医薬品が6品目あった。添付文書の追跡が可能であった46品目のうち43品目で何らかの添付文書の改訂が行われていた。ほとんどは使用上の注意の変更であったが、禁忌、用法・用量の改訂もあった。禁忌の改訂は、市販後調査で腎機能障害患者での特別調査を行い、この集団に対する投与が禁忌から慎重投与へ変更になったものである。

表-4 2002年及び2003年に再審査が終了した医薬品の添付文書への再審査結果の反映状況

	医薬品数
再審査された医薬品	53
再審査後添付文書が改訂された医薬品	43
再審査後添付文書が改訂されなかった医薬品	3
再審査による結果の反映を判断できなかった医薬品	6
再審査後市販中止となった医薬品	1
<b>添付文書の改訂項目</b>	
禁忌	2
用法・用量(投与速度)	3
使用上の注意	
副作用発現状況の概要	37
新たな副作用・頻度の変化	10
その他	11
臨床成績	6

#### D. 考 察

通常のPV活動については、ICHで国際調和がなされている部分については日米欧の3極間でその現況に差はなかったが、ICHのガイドラインには盛り込まれていない部分、例えば、重篤ではあるが既知の副作用、未知の中程度の副作用、重篤な副作用の発生傾向の変化の緊急報告、あるいは、定期的安全性最新報告の報告間隔などについては、3極間で差が認められた。

一方、通常のPV活動には含まれない市販後調査・研究についてはその内容に若干の違いがみられたものの、3極間でほぼ同じようになりかなり高い頻度で市販後調査・研究の要請がなされていた。市販後調査・研究では、開発や使用の初期の段階で特別に懸念されたリスクや潜在的リスクの特性、副作用発生と暴露量や併用薬との関連、承認前には十分検討できなかった長期投与や特定患者集団における有効性・安全性などを明らかにすることが目的である。このような市販後調査・研

究による成果は、既に述べたように添付文書の改訂に反映され、また、リスク/ベネフィット・バランスを適正にする際の判断材料とされる。現在、少なくとも審査報告書の中に記述されている市販後調査・研究の計画、即ち、実施方法、計画書の提出期限、試験の実施時期、報告書の提出期限に関する具体的な記述には、3極間で若干の隔たりが認められる。ICH E2Eは、上記のような市販後調査・研究の計画書作成にあたって考慮すべき事柄について述べられている。ICH E2Eの合意の後には、共通した認識の下で市販後調査・研究の実施計画が立てられ、実施水準の統一が図られることが期待される。このような共通の認識の基に実施された市販後調査・研究の成果の利用は地域内だけに留まらず、遅れて申請する他極の新薬承認審査における有用なデータとなり得る。これは、ICHの活動の成果として今後は新医薬品が各極でほぼ同時期に承認される可能性があることから、市販後調査・研究の成果を3極間で共有できることを意味する。地域を問わず、新有効成分を含む医薬品の大部分で市販後調査・研究が実施されている現状を考慮すると、ICH E2Eの合意は大変価値が高いと考えられる。

PVの過程で得られた安全性の情報は、副作用の発生を最小とするためのリスクコミュニケーションやリスクマネジメントのプログラムの設定にも大きく寄与し、市販後医薬品のリスク/ベネフィット・バランスの改善への寄与が期待できる。

#### E. 結 論

日米欧の製薬企業よって行われている現在のPV活動を比較した。緊急報告や定期的安全性最新報告のような通常のPVは、既知の重篤な副作用及び他地域で行われた行政措置の報告要請についてはいくらかの違いがあったが、概ね共通していた。通常以外のPVでは、個別の医薬品に特化した市販後調査・研究に3極間で違いが見られた。さらに、日本の市販後調査・研究には、欧米で要求されていない市販直後調査及び使用成績調査が殆どの新薬に要求されていた。ICH E2Eの合意は、近年、新有効成分を含む新薬の殆どに各極で市販後調査・研究が実施されていることから非常に価値のあるものであると考えられる。

## F. 健康危機情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kaniwa N, Saito M, Miyake S, Tanigawara Y, Hasegawa R, Comparison of current pharmacovigilance activities performed by pharmaceutical companies in the EU, US and Japan. 投稿中

## H. 参考文献

1. K Martin, B Begaud, P Latry, et al., Differences between clinical trials and post-marketing use. *Br J Clin Pharmacol*, 2004. 57(1): 86-92.
2. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. (Report of CIOMS Working Group V). Council for the International Organization of Medicinal Sciences, 2001, Geneva: CIOMS.
3. Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting, ICH Harmonised Tripartite Guideline draft. 2003.
4. Guidance for Industry, E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs. 1996: FDA.
5. ICH harmonised tripartite guideline addendum to ICH E2C clinical safety data management periodic safety update reports for marketed drugs. 2003.
6. ICH E2E Guideline Pharmacovigilance Planning. 2004. ([http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@\\_ID=276&@\\_TEMPLATE=254](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254))
7. 薬事法施行規則第1号, 第64条5-2, 1961年2月1日.
8. 薬事法施行規則第1号, 第21条4-2, 1961年2月1日.
9. Volume 9 - Pharmacovigilance: Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products, The rules governing medicinal products in the European Union.
10. Clinical Trials Directive (2001/20/EC).
11. Guidance for industry, Guideline for post-marketing reporting of adverse drug experiences, Center for Drug Evaluation and Research, 1992: FDA.
12. 21CFR314.80.
13. 厚生省令第10号「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」(1997).
14. 医薬安第166号, 医薬審第1810号, 「医療用医薬品の市販直後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」(2002).
15. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 356b) sec. 506B. [356b] Reports of post-marketing studies.
16. Draft Guidance for Industry Reports on the Status of Post-marketing Studies - Implementation of Section 130 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. 2001.
17. 21 CFR Parts 314 and 601 "Post-marketing Studies for Approval Human Drug and Licensed Biological Products; Status Reports. 2000.
18. [http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html).
19. <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>.
20. <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm>.
21. Commission Communication on the Community marketing authorization procedures for medical products. Official Journal of the European Communities, C 229/4 22.7.98.
22. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号), 1997年3月27日.
23. The Food and Drug Administration Modernization Act. 1997.
24. 医薬品の臨床薬物動態研究のガイダンス, 2003.
25. 薬物相互作用研究手法のガイダンス, 2003.
26. 母集団薬物動態研究の解説, 2003.
27. Federal Register, 2003. 68(No. 98, May 21): p. 27822.
28. Federal Register, 2004. 69(No. 50, May 21): p. 22162.