

IRB による審議を円滑に推進するためのサポート —琉球大学医学部附属病院における治験を分析して—

池原尋子*¹, 糸嶺 達², 芳原準男², 西田幹夫¹

名城大学薬学部¹

琉球大学医学部附属病院薬剤部²

Pharmacists Assist the IRB through Preliminary Sorting of Adverse Event Data —Analysis of Adverse Event Reports at Ryukyu University Hospital—

Tazuko Ikehara*¹, Tatushi Itomine², Norio Houbara² and Mikio Nishida¹

Faculty of Pharmacy, Meijo University¹

Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus²

{ Received August 20, 2003
Accepted December 29, 2003 }

The Institutional Review Board (IRB) examines the propriety of continuing clinical trials based on adverse event reports. However, since such a large number of adverse events are reported, both in Japan and other countries, it is a tremendous amount of work for a member of IRB to examine all the reports provided and it takes much time. In order to help the IRB be as efficient as possible in its activities, we conducted an investigation into the management of adverse event information at the University Hospital, Ryukyu University, between April 2002 and March 2003. The number of adverse events reported was 829 and among them, new, previously unknown adverse events accounted for 30.9 percent, and those from outside Japan for 96.6 percent. This indicates that examination could be more efficient and quicker if preference were given to such new adverse events from outside Japan. Thus, in order to assist the IRB, pharmacists should prepare a table of adverse events, in which they are categorized as known or unknown and also according to source, depending on whether they occurred in Japan or overseas.

Key words — IRB, adverse events, clinical trial, information from overseas

目 的

これまでに幾度となく薬害を経験してきたわれわれは、安全性に関する問題に特に敏感である。Zbinden はかつて、前臨床試験の段階では有害作用に関する今後の予測性はかなり低いと述べる一方、治験、特に第IV相試験の試験結果からの有害作用の予測性はかなり高くなると評価している¹⁾。治験は、医薬品がより安全で使いやすい薬としての地位を確立するために重要な段階である。この治験が、新 GCP に基づいた倫理的および科学的に妥当な試験であるか否かを審査する重要な組織が治験審査委員会 (IRB) である。IRB の主要な業務として、有害事象情報を基にした治験継続可否の審査がある。こ

の審査は新しく得られた情報を基に、被験者に治験継続意思の確認をするか否かの決定を行う重要な作業である。琉球大学医学部附属病院では毎月 IRB を開催し、治験依頼者からの報告を基に治験継続の適否を検討している。しかし、治験薬に関連した有害事象が治験依頼者から多数報告されている。そのため、IRB 委員にとって会議の開催に先立って配布される資料すべてを査読することは大きな負担となる。また、IRB 委員が限られた審議時間内で報告内容に対して公正な判断を下すことは非常に困難である。治験に関する有害事象報告の問題点については、すでに古川らがいくつかを報告しているが²⁻⁵⁾、問題点はその範囲に留まらない。現在本院では、治験依頼者から提供された有害事象に関する報告内容については、まず治験責任医師に送られ判断を仰いでい

¹ 愛知県名古屋市中区八事山150; 150, Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya-shi, Aichi, 468-8503 Japan

² 沖縄県中頭郡西原町字上原207; 207, Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa, 903-0215 Japan

る。その後、治験管理室の主任薬剤師によって治験責任医師の判断を追加した資料が作成される。この資料は、治験依頼者の提出資料とともに IRB 開催の1週間前に委員へ配布される。審査当日は、IRB の委員長が治験薬名、有害事象名、治験責任医師の判断を読み上げ、異議がないか確認を取るという形式で進められている。この審議の際、どの有害事象にも強弱がなく、淡々と審議が進められている。しかし、IRB では報告症例を十分に検討し、被験者の安全を確保する義務がある。そこで、会議に提出する資料作成段階にて、従来報告された問題点²⁾を本院についても適用し、さらに2~3新たな視点で調査し、委員が閲覧しやすいような IRB 支援方策を考案しようと試みた。

方 法

治験依頼者から報告された有害事象症例数に関する年間比較の調査期間は、平成12年度~平成14年度の3年間である。1症例の審議にかかる時間の概算は、平成14年4月~平成15年3月までの1年間に開催された IRB を対象とした。報告症例数については、すでに報告されている同じ症例の追加報告は1症例とみなし、報告取り消しはカウントしなかった。また、1種類の薬剤でも適応症の試験タイトルが複数ある治験薬に関しては、1つにまとめて集計した。

有害事象情報の内容調査は、平成14年4月~平成15年3月までの1年間に受け入れた治験薬(Ⅱ・Ⅲ相)26剤中、治験依頼者15社から提出された治験薬19剤についての有害事象829症例を対象とした。調査項目は古川らの報告²⁾を一部参考にした。その項目は、(1)有害事象報

告の未知・既知分類、発生場所の分類、発生段階(治験段階・市販後段階)の分類:本論文で述べる市販後段階は、日本国内では治験中であるが海外ではすでに市販されている薬剤や、国内で適応拡大の治験中である治験薬の市販後段階で発生した有害事象のことを示す。(2) IRB に挙げられた事象の因果関係について報告医師の見解調査、(3)有害事象が報告されたことによる治験依頼者作成の治験概要書および患者への同意説明文書の改訂の有無、(4)有害事象症例数の治験薬毎の分類の4項目である。支援策として書き換えた有害事象に関する表は、これまで治験管理室の主任薬剤師が作成し、IRB の添付資料の一部として委員12人に配布されている有害事象報告一覧表である。

結 果

1. 有害事象症例数の増加

平成12年4月から平成15年3月までの調査期間中、治験依頼者から報告された有害事象症例数の年度毎の変動傾向を調べた(Fig. 1)。本院の治験受け入れ件数は、41件から26件と年々減少しているが、有害事象の報告は、485症例から829症例と右肩上がりに増加している。このため、通例月一回の IRB で審議される有害事象も平成12年度では平均44.1症例であったのに対し、平成14年度では82.9症例と約2倍に増えている。

2. 1症例の審議にかかる時間

有害事象報告数が829症例と最も多かった平成14年度の IRB で審議された症例数および審議所用時間を Table 1 に示した。審議所要時間は40分から70分、平均57.5分

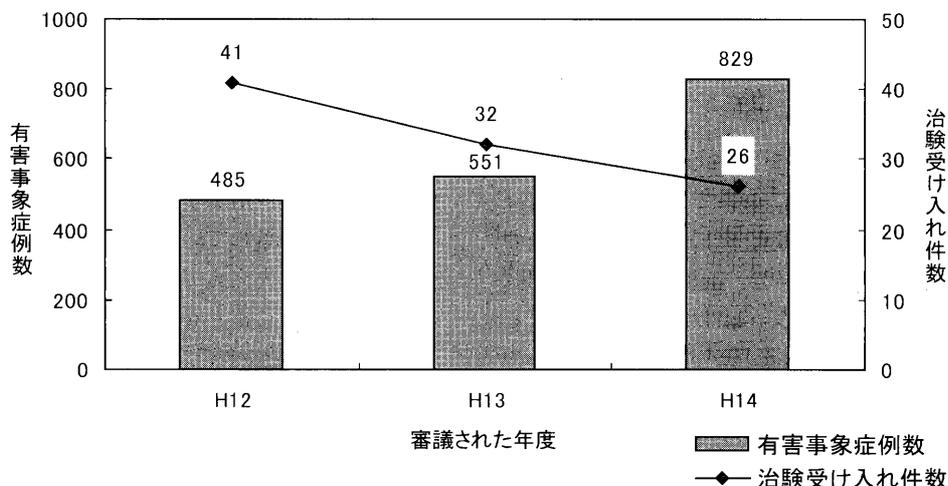


Fig. 1. 受託治験薬および有害事象報告症例数の年間比較

調査期間:平成12年4月~平成15年3月

有害事象症例数は、調査期間中に本院治験管理室に報告された症例数であり、他施設での発生、本院での発生、文献記載報告での発生すべてを含む。

Table 1. 1度のIRBで審議された有害事象症例数と審議所要時間

IRB開催月	審議された治験薬数	審議された有害事象症例数	審議所要時間
H14. 4月	9剤	96症例	65分
5月	4剤	15症例	45分
6月	4剤	69症例	50分
8月	4剤	18症例	65分
10月	10剤	344症例	65分
11月	3剤	37症例	70分
12月	4剤	52症例	55分
H15. 1月	6剤	91症例	60分
2月	4剤	12症例	40分
3月	8剤	95症例	60分

であった。すなわち、82.9症例を57.5分で審議しなければならず、1症例にかかる時間は約0.7分である。IRB委員は、前もって資料を閲覧しているとはいえ、この57.5分の中で、さらに治験実施計画書や同意説明文書も審議するため、実際に有害事象1症例の審議にかかる時間は0.7分より短い。

3. 治験薬の有害事象分類

IRB支援策を考案するため、平成14年度に報告された有害事象を基に、従来の審議資料に記載されていた内容を予測性・発生場所・発生状況に分類した(Fig. 2)。①予測性について：審議の重点を今までに報告されていない有害事象の内容の精査に置くために、全有害事象を未

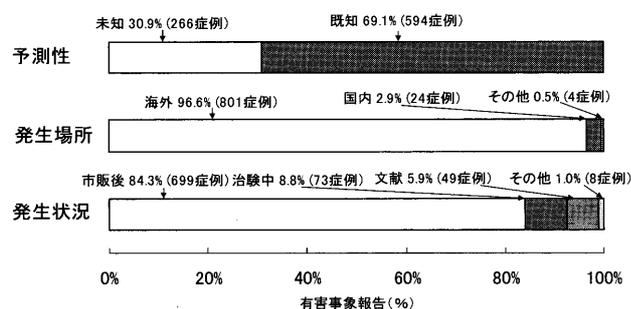


Fig. 2. 治験薬の有害事象分類

調査期間：平成14年4月～平成15年3月

表中、発生状況に関して市販後、治験中、文献、その他と分類した。

市販後：わが国では治験中であるが、海外ではすでに市販されている薬剤や、国内での適応拡大の治験薬があり、それらの薬剤で市販後に発生した有害事象のことを表している。

その他：研究報告や添付文書改訂はこの項に分類した。

知と既知に分けた。新たに登場した有害事象は、今後の発生頻度等把握できない要素が含まれているので、ここではこれを有害事象に内在する予測性と定義した。その結果、未知の有害事象は266事象(30.9%)、かつて報告された有害事象(既知)は594事象(69.1%)であった。②発生場所について：国内と海外に分類した。海外の報告は、発生前後の詳細や因果関係の情報が入手しづらいため、取り扱いが難しい。海外からの報告は未知・既知両方を併せて801症例(96.6%)、国内からの報告は24症例(2.9%)であり、海外からの報告が9割以上を占めていた。③発生の時期について：提供された資料が治験段階での報告であるか、市販後段階での報告であるかを分類した。限られた数の患者に治験薬が投与される第1相から第3相までの治験とは異なり、市販後はさまざまな背景を持った患者に薬剤が投与される。そのため治験薬と有害事象との因果関係が評価しづらい報告が多い。治験中に発生した有害事象は73症例(8.8%)であったのに対し、市販後に発生した有害事象は699症例(84.3%)であり、市販後の報告が8割以上を占めていた。

4. 治験薬と有害事象の関連性

治験依頼者から報告される有害事象のうち、治験薬と有害事象との因果関係が明らかにされている事象がどの程度であるか、平成14年度に報告された有害事象について、報告医師の所見で因果関係の記載があったかどうかを調べた。その結果、「因果関係あり」が180症例(13.0%)、「因果関係が否定できない」が555症例(40.2%)、「因果関係を否定できる」が19症例(1.4%)、「因果関係不明」が626症例(45.4%)であった(Fig. 3)。

5. 有害事象を通達する資料内容の書き換え

有害事象が報告された後、被験者に対する治験を継続するか否かの判断に役立つ資料がどの程度追加変更等記載に影響を与えているか、平成14年度の報告について調べた。その結果、調査対象のべ86件中、治験薬概要書の書き換えが行われたのは治験薬 G の 1 剤であった。同意説明文書の改訂は、治験薬 A の 1 剤のみであった (Table 2)。

6. 有害事象が頻発する特定治験薬の存在

治験薬の中で有害事象が他より多く報告された場合、その治験薬を選び出し、入念な審議を行うことにより被験者の安全を図ることが重要である。平成14年度の報告

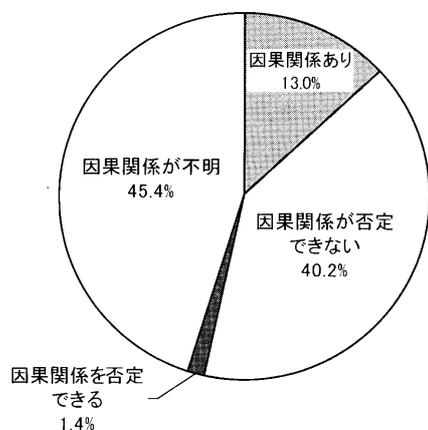


Fig. 3. 有害事象報告症例の因果関係の分類
調査期間：平成14年4月～平成15年3月
全有害事象数は1380事象である。資料中に現れた因果関係を表す言葉は次のように分類した。
「因果関係あり」：因果関係あり，可能性あり，たぶん因果関係あり，(英文表現の場合)likely, probable⁹⁾
「因果関係が否定できない」：否定できない，疑われる，疑わしい，関係あるかもしれない，関連ないとも言えない，possibly⁹⁾
「因果関係が否定できる」：否定できる，関連ないらしい，関連なし，unlikely, not related
「因果関係が不明」：不明，関連不明，評価不可能，評価困難，未入力，未記載，未判定，not reported

Table 2. 有害事象を通達する資料内容書き換えの有無

	無	有
治験薬概要書	85 剤	1 剤 (治験薬G)
治験実施計画書	86	0
同意説明文書	82	(すべて治験薬A)
治験概要書次回書き換え時に情報追加	76	10

各項目の合計数は、有害事象報告のあった治験薬ののべ数86剤である。

では、受け入れた治験薬26剤中19剤で有害事象の報告があった。この19剤に関連して報告された有害事象829症例のうち治験薬 A による報告が483症例(58.2%)，治験薬 B が86症例(10.4%)，治験薬 C が74症例(9.0%)を占めており，特定の治験薬で有害事象の報告が多く認められた。その他の186症例(22.4%)は，残り16剤の治験薬に関連して報告されたものである (Fig. 4)。

7. IRB 会議資料「有害事象一覧表」の改良

Fig. 1 に示したように，有害事象の報告数は増加傾向であり，その報告の約半数は治験薬と有害事象との因果関係が不明の症例であった (Fig. 3)。このように判断が難しい報告を 1 症例あたり平均0.7分で審議している。この状況に対する支援策として，本院治験管理室で作成する有害事象に関する一覧表に注目し，書き換えることにした (Fig. 5)。平成14年4月～平成15年3月の有害事象に関する表と同じデータで，比較対照例を作成したので，その改善点について以下に述べる。

従来，本院で作成されてきた有害事象に関する表の内容(フォーム)は，① 受付番号，② 会社名，③ 治験薬名，④ 治験題目，⑤ 診療科，⑥ 有害事象，⑦ 症例数，⑧ 国内・海外，⑨ 治験責任医師の判断の9項目であった。この中で新しい有害事象に注目した審議を提案しようとした際，現行の表では情報の処理が最適とはいえず，審議対象を抽出しやすい表に書き換える必要があった。改善が必要と考えられた点は，Ⅰ. 「等」と省略されている症例がある，Ⅱ. 過去に同じ作用の報告があったかわからない，Ⅲ. 国内と海外のどちらで発生した有害事象であるか症例毎にはわからない，Ⅳ. 1 カ月に同じ作用が複数回報告されている場合はまとめて記載されていた (Fig. 5-a)。この4箇所について，次のように資料内容を表記する項目を書き換えた (Fig. 5-b)。Ⅰ. 省略していた症例もすべて記載するようにした，Ⅱ. 事象ごとに未知・既知の区別が一目でわかるようにした，Ⅲ. 事象

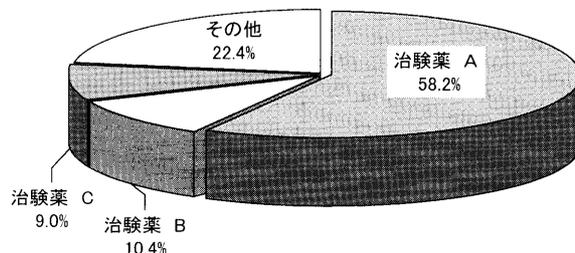


Fig. 4. 有害事象が頻発する治験薬の存在
調査期間：平成14年4月～平成15年3月
全有害事象症例数は，事象発現治験薬19剤に関連した829症例である。その他の項目には，治験薬 A, B, C を除く16剤で報告された有害事象186症例(22.4%)が該当する。

有害事象報告一覧表

一覧表 a

No	受付番号	会社名	治験薬名	治験題目	診療科	有害事象		症例数	国内・海外	治験責任医師の判断
						事象名	計			
1	H14年度13	会社 f	治験薬 F	治験薬 F の深在性真菌症に対する臨床試験<第 II 相段階>	第一内科	1. アナフィラキシーショック 2. 酸素飽和度低下、めまい、胸痛、腹痛 3. 肝機能悪化、胆汁うっ滞、呼吸不全 4. 腎不全、無尿、高カリウム血症 5. アンモニア増加 6. 代謝性アシドーシス、薬物相互作用疑い 7. 息詰まり、低血圧、呼吸困難 8. 乳酸アシドーシス、肝機能異常、代謝性アシドーシス 9. 急性浮腫性肺炎、腎不全 10. 心停止 等	11	国内・海外	安全性に留意し継続する	
2	H14年度20	会社 a	治験薬 A	治験薬 A のアルツハイマー型痴呆に伴う妄想・幻覚に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験	精神科神経科	1. 心臓発作 2. 死亡 3. 複視 4. 白血球減少、血小板減少、肺炎 5. アナフィラキシー反応 6. アナフィラキシー様反応 7. 肺炎、敗血症 8. アルツハイマー病 9. 糖尿病悪化 10. 心停止 11. 薬物相互作用 12. 卒中発作 等	21	海外	安全性に留意し継続する	

有害事象報告一覧表

一覧表 b

No	受付番号	会社名	試験薬名 試験題目	診療科 (情報入手日)	有害事象		症例数	試験責任医師の判断	
					国内・海外 予測性	事象名			
1	H14年度13	会社 f	治験薬 F 治験薬 F の深在性真菌症に対する臨床試験<第 II 相段階>	第一内科 (2003/2/17)	国内・既知	1. 腎不全、無尿、高カリウム血症	1	11	安全性に留意し継続する
					海外・未知	1. アンモニア増加 2. 代謝性アシドーシス、薬物相互作用疑い	10		
2	H14年度20	会社 a	治験薬 A 治験薬 A のアルツハイマー型痴呆に伴う妄想・幻覚に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験	精神科神経科 (2003/1/9)	海外・既知	1. アナフィラキシーショック 2. 酸素飽和度低下、めまい、胸痛、腹痛 3. アナフィラキシーショック 4. 肝機能悪化、胆汁うっ滞、呼吸不全 5. 息詰まり、低血圧、呼吸困難 6. 乳酸アシドーシス、肝機能検査異常、代謝性アシドーシス、薬物相互作用疑い 7. 急性浮腫性肺炎、腎不全 8. 心停止		21	21
					海外・未知	1. 複視 2. 薬物相互作用			
					海外・既知	1. 心臓発作 2. 死亡 3. 死亡 4. 死亡 5. 死亡 6. 死亡 7. 白血球減少(症)、血小板減少(症)、肺炎 8. アナフィラキシー反応 9. アナフィラキシー様反応 10. 死亡、肺炎、敗血症 11. 死亡 12. アルツハイマー病 13. 死亡 14. 糖尿病悪化 15. 死亡 16. 死亡 17. 死亡 18. 心停止 19. 卒中発作			

Fig. 5. IRB に提供される有害事象一覧表

本記載は、a：平成15年3月の資料を従来の表記で作成した改善前の例である。b：上記 a と同じ資料を新しい分類を用いて書き換えた改善後の例である。

a. 改善前

- *「等」と省略されている事象がある。
- *未知・既知の区別がない。
- *各症例に国内・海外の区別がない。
- *治験薬 A の「死亡」は、実際には11事象あったが、この表では1事象分のみ記載し、他は省略している。

b. 改善後

- *報告された事象を省略することなく、すべて記載した。
- *未知・既知の区別を加えた。
- *国内・海外いずれからの報告であるか事象毎に区別した。
- *治験薬 A の「死亡」の報告を全回数記載した。

ごとに国内・海外いずれの報告か一目でわかるようにした。Ⅳ. 1カ月に同じ作用が複数回報告されていてもすべて記載するようにした。

考 察

治験依頼者から報告される有害事象の症例数は年々増加しており、一度のIRBで審議される症例数も増加している。この傾向は本院だけではなく、他施設でも増加傾向にあり³⁾、有害事象症例数は今後も増加すると推測される。このためIRBが処理すべき負担もさらに増大の一途を辿っている。しかしながら、新たな有害事象の情報を入手した際、被験者を保護し、治験継続の適否を審議する責務を有するIRBでは、報告症例の十分な検討が望まれる。そのため、増大した書類を整理して審議をやりやすいように支援するところに薬剤師の任務がある。本調査報告では、IRBの審議支援のための問題点を検討した。

今回、琉球大学医学部附属病院に治験依頼者から報告される有害事象情報の内容と本院IRBの現状を明らかにし、IRB作業を円滑に推進する目的で、(1)有害事象症例数の増加の実態、(2)1症例あたりの審議時間の概算、(3)有害事象情報の内容分析、(4)治験薬と有害事象の関連性、(5)有害事象を通達する資料内容の書き換え、(6)有害事象発生が多い特定治験薬の存在、(7)「有害事象報告一覧表」の改善について検討した。これらの現象やそれに対応した対策の分類項目はすでに古川²⁾や長谷川⁶⁾らも検討しており、文献上の報告内容と本調査結果と比較してみると、本院のIRB活動の傾向は全国的な傾向とほぼ一致していることが明らかになった。今回の調査における新規検討項目は(2)、(6)、(7)の3項目である。ただし、(6)の項目は古川らの報告⁴⁾より一歩深く追求したものである。以下従来の報告にない新しい検討項目についてまず考察を加え、最後にIRBの業務を円滑にする目的で有害事象報告一覧表の新しいフォームを提示した。

全体的な傾向として、受諾治験薬数は平成12年～平成14年の間では減少傾向であったものの、有害事象報告症例数はこの間で2倍に増加してきた。その増量には、治験期間中より市販後調査の結果や海外情報が多く報告されるようになった現実があり、この対応が今後の焦点である。

Table 1で示されたように、IRBは通例月一回の頻度で行われているが、有害事象数の増加に伴って審議所要時間を延長した経緯はなかった。審議時間の延長が行われない理由としては、医療機関の人員の問題や過大な業務量が推察される。この審議を有効に本来の目的を達するためには、支援する治験管理室のより一層の活動が重

視される。本院で、有害事象の審議にかかる時間は現在、1症例当たり約0.7分と概算された。これは、すべての有害事象を審議することは不可能であるという事実を現している。有害事象に優先順位をつけ、この順位の高い有害事象により多くの審議時間を割り当てることによってIRBの充実化が図れる。われわれ治験管理室からは、未知の有害事象を最も優先的に審議することを提案する。未知の有害事象は、治験への参加継続という被験者の意思に影響を及ぼす因子である。したがって、さらなる検討が被験者の安全を確保する方策と考えられる。治験依頼者が用意する実施計画書や同意説明文書についても、治験管理室で事前に十分分析し、内容が至適であるか否かをグレードを付記してIRBに提出する等の協力体制も視野に入れるべきである。

Fig. 4で示されたように、特定の治験薬が著しく多くの有害事象の発生原因をなしていることが明らかである。すなわち、平均的なIRBの審議活動が至適ではなく、特定の症例を集中的に審議すべきことを示している。現実には、比較的平坦な審議がされている現状である。こうした現状のもと、治験管理室では、特定治験薬に関する事前情報の取り扱いに注目すべきである。本調査期間中に際立って有害事象が多く報告された治験薬Aは、その483症例中223症例(46.2%)が死亡と報告されている。この治験薬は、海外で「Patient Assistance Program (低所得者のための患者支援プログラム)」が適応される薬剤である⁷⁾。このプログラム対象者は、定期的な来院を求めても実際には来院に至らず、支援ボランティアを通して薬が供給されている。そのため、死亡に至る詳細は入手できなかった。

治験薬Aは、統合失調症の適応ですでに承認・市販されており、世界的に広く使用されている。しかし、本疾患は自殺の危険性が高いことが知られている⁸⁾。一方、治験薬Bおよび治験薬Cはともに、年度内報告のあった有害事象症例のそれぞれ約10%を占めていたが、これらの場合は、多彩な症例が生じていた例であった。そのような症例には広範囲な資料収集と検討が必要である。既知の有害事象についても有害事象報告症例数の多い治験薬は慎重に調査し、審議対象として取り上げることによって、被験者の安全性に配慮し、治験継続の可否を審議するIRBの責務を果たせるよう支援する体制が必要である。

平成14年度に本院治験管理室が把握した未知の有害事象は30.9%であり、既知の有害事象の約1/2であった。しかし、古川らは未知の有害事象が53.2%と報告していた²⁾。両施設間の未知有害事象の報告比率にはやや傾向の異なりがあるが、未知の事象が少ないとは一概にいけない。今回、われわれは、未知の有害事象に重点を置いたIRB審議を提案して、出所を国内・海外に分けた。

有害事象報告の出所は、海外からの報告と市販後の報告が多い。この傾向は、全国的にはほぼ同様である^{2,6)}。有害事象と治験薬の使用による因果関係の有無も、「因果関係不明」と判定された症例が本報告で45.4%を占めており、この傾向は他施設からの報告²⁾でもほぼ同じであった。治験薬の安全性を審査するIRBの負担は大きいものがあり、十分な審査を行えるように治験依頼者の情報収集能力、整理能力、さらには治験管理室の能力が問われる。治験依頼者専任の因果関係評価医師の配置や存在はすでに調査されているが⁵⁾、本論文ではその必要性を再度指摘した。

被験者に有害事象を通達する同意説明文書の変更は、本院の調査期間中1剤であった。一方、古川らの報告では一定の基準に従い35剤で同意説明文書が改訂され²⁾、長谷川らの報告でも28剤で同意説明文書が改訂されていた⁶⁾。現在本院では、同意説明文書改訂の標準的基準は設けられていない。そのため、治験実施施設によって患者に提供される有害事象の情報が異なるおそれがあり、基準の設定が望まれる。

以上の論点を踏まえ、IRBの作業をより円滑にし、かつ物理的・人的な資源を有効に配分するために有害事象報告一覧表の改善を試みた(Fig. 5-a→Fig. 5-b)。この表の作成は、現在、法的には義務付けられてはいない。平成15年5月から使用し始めた新しいフォームの表は、審査内容の全貌を容易に把握することができるので、多忙を極めるIRB委員にとって役立つと、一部の委員から見やすいという評価を得ている(有用性に関するアンケート調査による。結果未記載)。

最後に、治験依頼者からの情報提供量が増すにつれて、IRBの作業を支援する治験管理室の活動をより効率的にする必要が生じてくる。現在、有害事象一覧表は薬剤師の手入力により作成されている。しかし、平成15年9月から金沢大学附属病院で試験的に開始された電子

データによる治験依頼者からの情報提供が可能となれば、その加工により表作成の一層の効率化につながると思われる。短時間での一覧表作成が可能となれば、薬剤師がさらに積極的なIRB支援活動に時間を割り当てることができる。そのためにも電子データでの情報提供の早期実施が望まれる。

引用文献

- 1) G. Zbinden, The problem of the toxicologic examination of drugs in animals and their safety in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **10**, 537-545(1964).
- 2) 古川裕之, 内潟将宏, 石崎純子, 松嶋由紀子, 長田幸恵, 松田静枝, 横山英子, 清水栄, 分校久志, 宮本兼一, 臨床試験における有害事象報告の問題点の分析, *臨床薬理*, **32**, 287-294(2001).
- 3) 古川裕之, 有害事象と補償, *臨床薬理*, **34**, 201-204(2003).
- 4) 古川裕之, 治験センターの立場から, *臨床薬理*, **34**, 462S-463S(2003).
- 5) H. Furukawa, Y. Matsushima, Y. Osada, E. Yokoyama, Y. Yokoi, J. Ishizaki, and K. Miyamoto, Management of information about adverse events in clinical trials, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 140-146(2003).
- 6) 長谷川満吉, 谷川原祐介, 治験管理センターからみた治験の実際と問題点, *医学のあゆみ*, **203**, 963-967(2002).
- 7) National Foundation For Depressive Illness, Inc.: *NAFDI NEWS*, **28**, Spring/Summer (2000).
<http://www.depression.org/NnewsFolder/v28/v28ip1.html>, 2003年7月22日アクセス。
- 8) 鳥井望, 精神疾患による自殺の病理, *医学のあゆみ*, 別冊, **1**, 28-33(2003).
- 9) The New England Ophthalmological Society: Drug-related adverse effects of clinical importance to the ophthalmologist, April 25(2003).
<http://piodr.sterling.net/staticContent/ACF7D9.pdf>, 2003年11月17日アクセス。