

製造販売後調査における調査票の現状と標準化の提案

高月公博¹, 古川裕之^{*1,2}, 松嶋由紀子², 宮本謙一^{1,2}金沢大学大学院自然科学研究科¹, 金沢大学附属病院臨床試験管理センター²Present Situation of Post Marketing Surveillance Survey
Sheets and Proposal for Their StandardizationMasahiro Takatsuki¹, Hiroyuki Furukawa^{*1,2}, Yukiko Matsushima² and Kenichi Miyamoto^{1,2}Department of Clinical Pharmacy, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University¹Center for Clinical Trial Management, Kanazawa University Hospital²〔Received February 21, 2008〕
〔Accepted September 5, 2008〕

Post Marketing Surveillance (PMS) is conducted to obtain information on the frequency of adverse events, quality, efficacy, and safety of medicines when used in medical care. Rules for PMS are established in GPSP (Good Post marketing Study Practice) departmental regulations, and companies are required to determine the design of the survey sheets and survey items as well as the procedures for PMS in compliance with them. However, there are no rules for the design of the survey sheets and survey items.

With this in mind, we studied the standardization of survey sheets by investigating the information items and response choices used by pharmaceutical companies for PMS. The results of our investigation revealed that survey sheets lacked unity; for example, the types and titles of survey items and the number of choices varied among companies. There was also variation among companies as regards the format of survey sheets (layout of information items and coloration).

We felt that there would be benefits from standardizing sheets by eliminating these variations. First of all, there would no longer be the need to conform to a particular survey sheet for each company which would decrease mistakes in filling them out as well as the time required, enabling more safety- and efficacy-related information to be collected. In addition, the co-operation of physicians with PMS would be likely to increase. The extra information obtained would contribute to further raising the quality of medical care provided to patients.

Key words — post marketing surveillance, survey sheet, adverse event, standardization, information item

緒 言

新薬の製造販売後には、使用される患者数の激増・患者背景の多様化により、治験では検出できなかった重大な薬物有害反応(ADR: Adverse Drug Reaction)が発生することがある。そのため、製造販売後における安全確保のために、安全性情報の迅速な収集が重要となる。また、育薬の観点からも製造販売後における安全性・有効性等に関する情報収集は重要である。さらに、国際共同試験を活用した海外治験データのブリッジングにより国内での使用症例がきわめて少ない新薬が増加しているため、製造販売後における安全性情報収集の重要性がますます高まっている。

製造販売後の医薬品について、「診療において、副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出または確認を行う調査」として、使用成績調査・特定使用成績調査(以下まとめて、PMS(Post Marketing Surveillance: 製造販売後調査)とする)が行われている¹⁾。「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令(GPSP(Good Post marketing Study Practice)省令)」では、PMSの際に求められる遵守事項が定められており、使用成績調査の手順に調査票の様式および調査票に盛り込むべき事項を定めることが求められている²⁾。しかし、調査票の様式や調査項目に基準はない。

そこで企業がPMSにおいて使用している調査票の情報項目・各項目記入基準等の現状を把握し、調査票の標準

* 石川県金沢市宝町 1-13; 1-13, Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-8641 Japan

化に関して検討した。また、現在医療関係者から厚生労働大臣への副作用報告に使用されている医薬品安全性情報報告書(以下、医療機関用様式と略す)と比較し、医療機関用様式にはない重要な情報項目の有無を検討した。

方 法

調査対象は2005年11月～2007年10月に金沢大学附属病院(以下、本院と略す)において開催されたIRB(Institutional Review Board: 審査委員会)で審議・承認された医薬品のPMS 55件とした。各調査で使用される調査票(登録票含む)において、個別症例の情報を記入する項目の内容・選択肢・記入方法(基準)を比較した。必要に応じて調査実施要綱、ヒアリング記録等を参照した。

対象の調査票を一通り確認し、表1に示す情報項目を集計の対象とした。主に特定使用成績調査において認められる、疾患に特異的な診断・治療など、各調査に特異的で比較する意義のないと考えられる項目(標準化の必要性がない項目)に関しては調査の対象としなかった。

結 果

1. 調査対象の背景

調査対象55件のうち1件は、患者から採取された検体を対象とした調査であったため、本調査の対象から除外した。調査実施企業数は35社で、1社あたりの調査件数は最大4件、平均1.5件であった(図1)。

2. 情報項目

1)患者背景(図2-A)

患者基本情報に関して医療機関用様式にはない項目と

して、患者識別番号(カルテ番号を含む)、生年月日、診療区分が80%以上の調査に認められた。投与開始時の肝腎および心機能に関する項目のある調査は少なく、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」¹⁾(以下、薬安第80号と略す)の基準による記入が2件、その他はクレアチニンクリアランスや腎生検の結果を記入するものであった。

2)投与前(図2-B)

投与開始後の臨床検査値とは別に、投与前の臨床検査値専用の項目が8件(15%)の調査に認められた。前治療として、薬物治療以外に実施された治療に関する項目が22件(41%)、前治療薬剤の項目が41件(76%)の調査に認められた。

3)投与状況(図2-C)

投与状況とは別に、初回投与日の記入欄が41件(76%)の調査に認められた。用法・用量等の変更の有無に関しては、変更があった場合に、次の記入欄に移る調査が41件(76%)と多く、変更の有無についてのチェック欄がある調査は7件(13%)であった。変更(中止を含む)の理由を記入または選択する項目は39件(72%)の調査に認められた。

点滴静注や肝動注などの持続注入を行う医薬品の調査が54件中20件あり、実際に投与に要した時間についての項目が11件(55%)にあった。内用剤や自己注射が可能な製品に関する調査は54件中26件あり、このうち服薬状況に関する項目のある調査は6件(23%)であった。

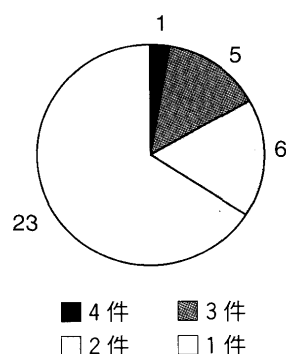
併用薬記入欄の項目名は、「薬剤名」と表示されている調査が30件(57%)と最も多かった(図3)。併用療法に関しては39件(72%)の調査において項目があった。

4)有効性評価

効果判定に関する項目は39件(72%)の調査にあり、

表1. 情報項目

患者背景	投与状況	有害事象(AE)
患者識別番号 生年月日 診療区分 合併症・既往歴 手術歴 家族歴 授乳 本剤の使用経験 疾患の重症度とその判定 PS(Performance status) 投与開始時の肝腎心等の機能評価	初回投与日 変更の有無 治療の継続・中止 変更(中止)理由 投与時間 服薬状況 血中濃度 製造番号 併用薬名 併用療法	発現の有無 重点調査のAE AEの確定診断 発現時期 重篤の基準 非重篤の細分化 Grade・重症度 因果関係 (判定段階数、判定基準の明記、本剤以外の要因との因果関係) 処置 (本剤の処置、AEに対する処置(治療)) 転帰
投与前	有効性評価	臨床検査
投与前臨床検査値 前治療 前治療薬剤 皮内反応	効果判定 効果判定理由・方法 病勢の増悪	臨床検査値 施設基準値

1社あたりの調査件数別
企業数(単位:社)

各調査の実施要綱作成日

実施要綱作成日*	調査件数
2007年	13
2006年	17
2005年	13
2004年	2
2000年	1
表示なし	8
・調査票作成 2006年	2
2005年	1
・EDC説明書作成 2006年	2
・調査開始 2006年	2
2005年	1

*改訂ありの場合は最新改訂日

調査種別・目的・
対象薬の剤形

調査種別	調査件数
使用成績調査	22
特定使用成績調査	32
調査目的	調査件数*
全例調査	15
承認条件	11
再審査資料	14
独自調査	15
剤形	調査件数*
注射剤	35
内用剤	19
外用剤	1

※複数該当含む

図1. 調査対象の背景

その判定の理由・方法や判定に関連する情報の記入を求めている調査は32件(59%)あった。病勢の増悪に関して、効果判定とは別に記入欄を設けている調査は2件(4%, ただし同社の調査)であった。

5)有害事象(AE: Adverse Event)(図2-D)

①発現の有無, 重点調査のAE, 発現時期

PMSではAEが発生していなくとも定期的な調査票の記入が求められるため, 初めにAEの有無をチェックする形式となっていた(100%)。重点的に調査したいAEが設定されている調査があり, その発生の有無に関する項目が設けられている調査は16件(30%)であった。その他のAEと同形式の記入欄としている調査のほか, 特別な形式を用いている調査も認められた。医薬品の投与からAE発現までの詳しい時間の記入欄(例: 投与後30分)がある調査は5件(9%)で, 大半の調査は発現日のみであった。

②重篤の基準, 非重篤の細分化

重篤度についての項目はすべての調査に認められた。「重篤か, 非重篤か」の区別のための調査が1件あった。この他は, 薬事法施行規則253条(以下, 規則と略す)またはICH E2Aガイドライン⁴⁾(ICH E2Dガイドライン⁵⁾も同様。以下まとめて, E2Aと略す)の基準に沿って「重篤」を設定し選択式となっていた。その内訳は, 規則が31件, E2Aが21件の調査で基準とされていた。規則に沿ったものには5~8区分の形式があり, 規則の基準と同じ6区分が16件と最も多いが, 7区分も11件あった。E2Aに沿ったものは5区分が1件あるのみで, 残り20件はすべてE2Aの基準と同数の6区分であった。

「非重篤」に関しては, 「重篤以外」を「非重篤」とす

る調査が36件(67%)と最も多かった。「非重篤」を細分化している調査もあり, 2区分が15件(28%), 3区分が2件(4%)であった。

③因果関係

因果関係の程度(関連性)の選択項目がすべての調査票に認められた(不明1件除く)。因果関係の程度の段階数は2~6段階のものがあった。これらを「不明, 不詳, 情報不足」等の因果関係を「評価できない・わからない」とする区分を除いて集計すると, 4段階が60%であった。各区分の表現等については, 製薬企業を対象に行った調査結果と同様の傾向であったため本稿では省略する^{6,7)}。

因果関係を判定するための基準が明記されている調査は16件(30%)であった。16件(10社)すべてが関連性の表現それぞれの定義を示したものであった。これらの判定基準における情報項目を表2に示す。

本剤以外の因果関係に関しては, 「関連あり」の場合にその内容を記入する調査や, 各因子について因果関係の程度を選択する調査があり, 合計48件(89%)に本剤以外の要因との因果関係に関する項目が認められた。

④処置

AE発現の際の処置に関する項目として, 本剤の処置(中止, 継続等)が33件(61%), その他の処置(治療薬剤の投与, 併用薬の投与中止等)が38件(70%)の調査に認められた。本剤の処置は33件中29件(88%)が選択式で, 選択肢は2~7区分が使用されていた(表3)。選択肢の内容は, 6種類の処置と「その他, 不明等」の7つに分けられた。一方, その他の処置についてはほとんどが処置ありの場合その内容を記入する形式で, 選択式は5件のみであった。

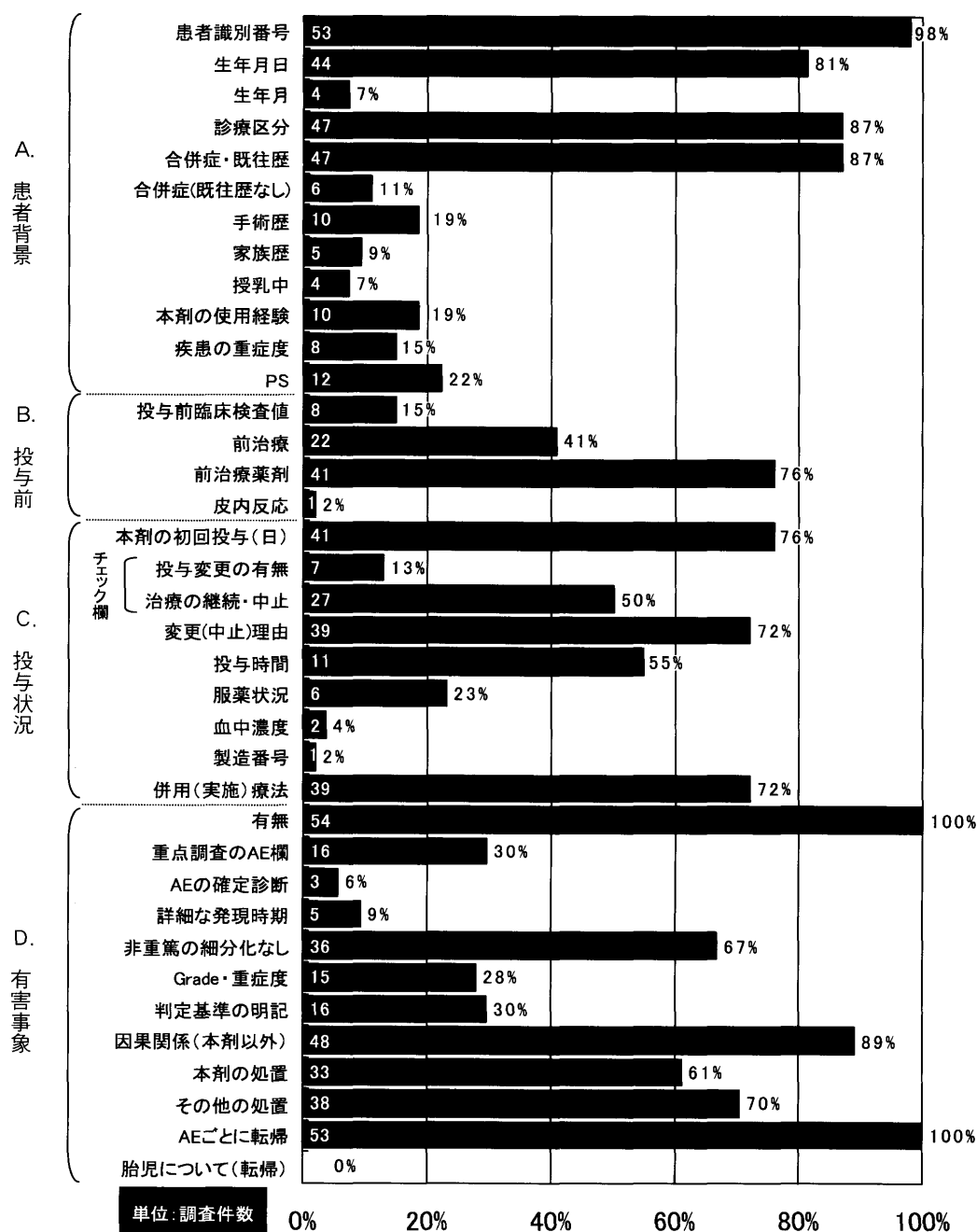


図2. 各情報項目の集計

AE: Adverse Event, PS: Performance Status

⑤転帰

転帰に関する記入欄は、53件(98%)の調査に認められ、52件は選択式であった(1件は不明)。52件中39件(72%)は医療機関用様式と同じ選択肢であった(表4)。

転帰に関する項目のある調査票すべてにおいて、AEごとに転帰を選択する記入欄が用意されていた。医療機関用様式では、転帰記入欄に胎児についての選択肢が用意されているが、このような項目のある調査は1件もなかった。

6)臨床検査

臨床検査値の記入欄は検査項目名が表示されており、

行われた検査の日付と結果を記入する形式の調査が多かった。その検査項目の種類は、最も多い調査票で60項目用意されており、平均すると19項目であった(検査項目名も記入する形式を除く)。34件(63%)の調査では検査項目名が6種類以上用意されていた。また、「AEに関連する検査結果」の専用記入欄がある調査が29件(54%)あり、そのうち22件は検査項目名も記入する(記入できる検査項目が限定されていない)形式であった。臨床検査値の施設基準の記入欄は、43件(80%)の調査に認められた。

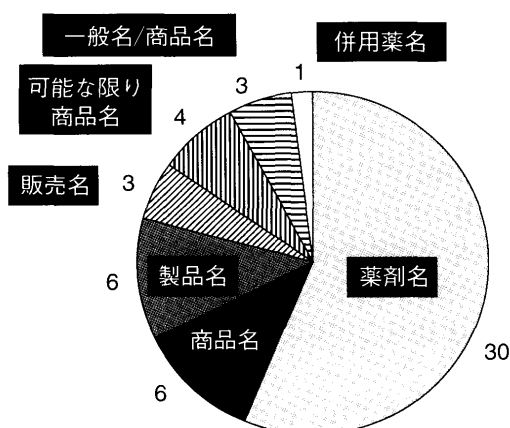


図3. 併用薬記入欄の項目名(単位：調査件数)
※併用薬記入欄なしの調査が1件あったため、母校は53件

考 察

1. 調査票の統一性

PMSと治験の違いの一つとして、調査票(治験でいうCRF(Case Report Form: 症例報告書))の記入内容とカルテ上の情報が一致しているかの確認の有無がある。PMSではこの確認作業が行われないため、記入内容に間違いがあってもわからない。また、確認作業がないために、企業としては収集したいAEであっても医師によってはAEとして報告するほどの事象ではないとして、「AEなし」として報告されている可能性もある。

本調査の結果からも明らかなように、現状の調査票は統一性がなく、調査項目の種類・名称・量や選択肢の数・表現、さらには項目の配置・配色、説明書きの記載方法など企業ごとに異なり多種多様である。

このような企業間・調査間での違いを統一することに利点があると考えられる。まず、統一することにより調査票ごとの形式への対応が不要になるため、記入手順や構成の把握が容易になり、記入ミスが減少すると考えられる。また、調査票の形式に慣れることで記入時間の短縮が期待できる。多忙な業務の合間での記入であることに加えて、調査票が煩雑で不明瞭なものであっては記入意欲がそがれる。特に、「AEなし」の場合に比べて「AEあり」の場合は記入すべき情報が増加するため、AEかどうか微妙な場合に“この事象はAEとはいえないだろう”と判断したくなる可能性がある。調査票の統一化によって、記入方法が明瞭になり、記入時間が短縮すれば、より多くの情報記入につながるのではないかと考えられる。また、医師の調査受け入れの増加も期待される。さらに、情報項目の統一化によってデータベース化も可能となる。これにより、データベース化された多くの情報が得られ、安全対策・有効性情報が充実し、質の高い医療の提供につながるものと考えられる。

ただし、各調査に特異的な調査項目があり、有意義な調査を行うためにはそのような項目が必要であることは否定できない。そこで多くの調査で収集されている情報項目に関して標準的な調査票を確立し、調査ごとに必要な項目を加えて用いることが妥当であると考えられる。

以下、本調査結果に基づき、医療機関用様式との比較を交えつつ、調査票の情報項目を標準化の際の提案を行う。

2. 調査票の標準化のための提案

1) 患者背景

本院では患者個人が特定されないように、生年月日の

表2. 因果関係の判定基準における情報項目

情報項目		評価基準 (10社分)										
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X-1	X-2
時間的関係など	発現時期	A	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	体内濃度	B	○	○			○				○	
	中止	C	○	○	○	○	○		○	○	○	
	再投与	D	○	○	○	○	○		○	○	○	○
未知	薬物	E	○							○	○	
他の要因	病態	F	○	○	○	○	○		○	○	○	○
	他の治療・診断	G	○		○		△	○	△		○	
	併用薬	H	○	○	○	○				○	○	○
検査	薬剤感受性試験	I	○				○				○	

○：評価項目として記載あり △：ひとまとめに“他の要因”として記載あり

*分類に関して

A：発現時期…投与後にAEが発現したか等

E：薬物 …被疑薬の薬理作用からの推定、類似化合物における過去の報告

F：病態 …患者の原疾患、合併症、既往歴

日は記入しないこととしている⁸⁾。2006年に製薬企業から規制当局への副作用等報告について通知⁹⁾がなされて

選択肢の数

選択肢数	2	3	4	5	6	7
調査件数	2	4	9	9	4	1

選択肢の内容

投与中止	計 28	一時中断	計 16	増量	計 4
中止	21	休業	9	増量	4
投与中止	3	中断	3		
本事象による中止	2	一時中断	2		
途中で中止した	1	一時中断したが完了した	1		
永続的に中止	1	投与中止後・投与再開	1		

減量、減速、投与間隔延長	計 25	投与継続	計 27
減量	21	継続	19
減量・投与間隔延長	2	投与量変更なし	3
減速したが完了した	1	投与継続	1
減量/減速	1	中断することなく完了した	1
		不変	1
		継続投与	1
		なし	1

投与終了後に有害事象発現	計 14	その他・不明等	計 14
終了	1	その他	6
終了後	3	その他()	1
投与終了後	3	他の理由による中止	1
本剤投与終了後の事象	1	その他の理由による中止	1
投与終了後発現	2	該当しない	1
投与終了後に発現	1		
有害事象発現前に終了	2	用法・用量変更	1
有害事象前に投与終了	1	中止・中断	1
		不明	2

表3. 本剤の処置：選択肢の数と内容
(単位：調査件数)

いる(以下、二課長通知と略す)。二課長通知は医療機関から製薬企業への報告を規制するものではないが、医療機関からの情報を基に規制当局へ報告するため、二課長通知における報告分類を参考とした。二課長通知では個別症例安全性報告のデータ項目として、患者の「生年月日」は“記載してはいけない項目”，「患者の年齢群」および「副作用/有害事象発現時の年齢」は“第一報から必ず記載する項目”とされている。よって生年月日は不要であり、AE発現日と発現時の年齢について項目があれば良い。

また、二課長通知では「患者の診療記録番号およびその情報源」も“記載してはいけない項目”とされている。患者識別番号は、患者を同定できる診療記録番号と必ずしも同一ではなく、診療記録と連結せず任意に付番できる。ただし、この場合は医療機関で対応表を作成しなければならい。よって、多くの調査票で認められた患者識別番号は、標準項目としては適当ではない。しかし、患者識別番号の記入欄が、提出時に取外し可能であれば問題はなく、このような調査票もある。記入する医師が患者と調査票の組み合わせを誤ることのないように、このような工夫は有用であると考えられる。PMSにおいても患者の個人情報(個人を特定できる情報)の取り扱いに注意していくべきである。

合併症のみで既往歴についての項目のない調査が少数認められたが、既往歴は合併症とともに多くの調査にあるため標準項目とすべきである。本剤の使用経験の有無によって、調査対象となるかどうか分かれる調査もあるため、本剤の使用経験の有無という記入欄がみられたが、少数であった。この項目は調査票ではなく登録票で

表4. 転帰の選択肢

医療機関用様式との差	選択肢の項目							調査件数
	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	その他	
同じ	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明	-	39
-死亡					-		-	4
+死亡 (本事象によらない)					死亡	不明	死亡 (本事象によらない)	2
+その他			未回復				その他	1
+悪化							悪化	1
+その他 -死亡、不明		軽快		後遺症あり	-	-	その他	1
未回復→持続・悪化	回復		持続・悪化				-	1
未回復→不変 +悪化					死亡			1
未回復→不変 -死亡、+悪化			不変		-	不明	悪化	1
未回復→継続中 -軽快、死亡 +悪化、生命を脅かした		-	継続中	後遺症が残ったが回復	-		悪化 生命を脅かした	1

記入する項目に統一すべきである。

2)投与前

前治療薬剤の項目は多くの調査にあり、前治療(薬物治療以外)の項目は前治療薬剤の項目に比べ少なかった。前治療、前治療薬剤については安全性のみでなく、有効性評価のためにも貴重な情報であると考えられる。よって両者とも標準項目とすべきであるが、どの程度前までに行われた治療を記入するのか明記が必要になる。

3)投与状況

①変更の有無

用法・用量等の変更があった場合には、次の記入欄に移動する調査がほとんどであり、変更の有無のチェックを求めている調査は4件(7%)のみであった。一方で、治療の継続・中止についてはチェック式が半数であった。そこで、変更は記入欄の移動(改行等)、中止・継続はチェック式を標準とすべきである。

②併用薬名

併用薬では、被疑薬の一つとされた場合、その製剤が自社のものであるかが企業にとって必要な情報となる。そのため販売名で記入されたほうが、製造販売業者が特定できるため、その後の調査はスムーズに進み、医療機関側の業務(再調査、製品名の確認への対応)も軽減される。最も多かった“薬剤名”という項目名でも一般名ではなく販売名を記入する報告者が多いと予想されるが、明確に“商品名、製品名、販売名”とするほうがわかりやすいと考えられる。“併用薬名”や“一般名だけでも良いとする項目名”は避け、販売名が不明の場合のみ一般名で記入することを明記すべきである。

以上のことから、医療機関用様式では「被疑薬」、「その他使用医薬品」の項目において括弧書きで“商品名でも可”と表記されているが“一般名でも可”とするべき

であると考えられる。

4)AE

①因果関係判定基準の明記

70%(38件)の調査において、判定基準の明記がなく、医師の判断と用語に対する個人の感覚任せといえる。統一された判定根拠によるデータを収集するためにも必ず明記すべきであり、このためにも判定基準の統一化が求められる^{6,7)}。

②重篤

基準として規則のみでなくE2Aの使用も約40%の調査で認められたため、標準としては両者に対応できることが必要である。図4のように規則とE2Aの基準の対応が示されている¹⁰⁾。図4のようにE2Aの区分から規則の区分には正確に対応できず、規則の区分も③と④をわけなければE2Aの区分には正確に対応できない。よって規則を7区分(図4のように③と④を別にする)に分けたものを選択肢の標準とすることが最も柔軟性があり適当である。

③非重篤

非重篤を細分化しない調査が多かった。個別症例安全性報告(ICSR: Individual Case Safety Report)を伝送するためのデータ項目についてのE2Bガイドライン(以下、E2Bと略す)¹¹⁾においても重篤かどうかの選択があるのみで、非重篤の細分化はされていない。よって標準としては細分化の必要はないと考えられる。

④本剤以外の要因

本剤以外の要因の因果関係に関する項目は多くの調査にあった。また、本剤以外の寄与に関する情報は表2(他の要因)にもあるように因果関係の評価基準として採用されている。よって本剤以外の要因についての項目は標準項目にすべきと考えられる。

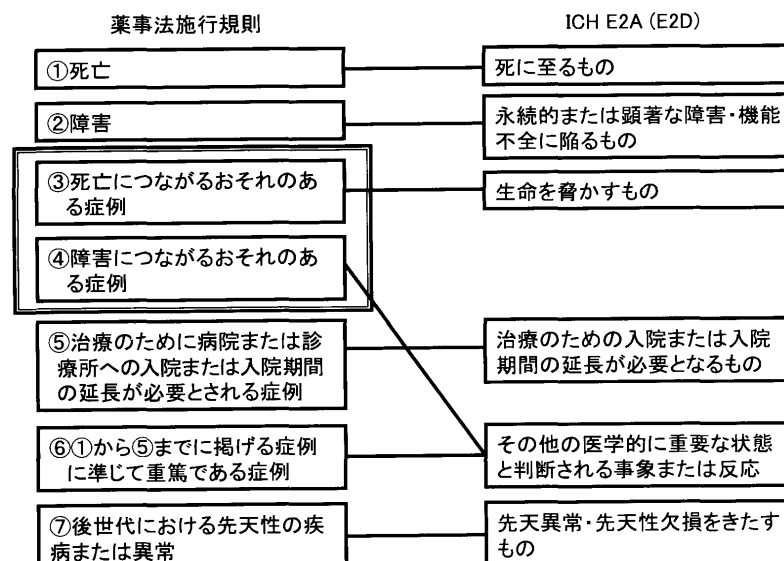


図4. 重篤性の基準

⑤処置

二課長通知では「医薬品に対して取られた処置」は“完了報告の際に必ず記載する項目”とされ、選択肢は「投与中止/減量/増量/投与量変更せず/不明/非該当」の6区分が示されている(E2B)。本調査の結果ではこの6区分の他に「一時中断」の選択肢があり「投与中止」として扱うのか迷うところである。また、E2Bの「非該当」は“患者が死亡したり、副作用/有害事象が起こる前に投与が終了したような場合に選択”とされている。調査票には、有害事象発現前に投与終了した場合の選択肢は個別に用意しているものもあった。そこで、本調査の結果から「①投与中止/②一時中断/③増量/④減量(減速、投与間隔延長含む)/⑤投与継続/⑥投与終了後に有害事象発現/⑦その他/⑧不明」とすることが多くの企業の現状に対応でき、報告者も選択しやすいと考えられる。

⑥転帰

医療機関用様式、E2B等と同じ6区分の調査が多かったが、「死亡(本事象によらない)」などの選択肢に対応できるように「その他」を加えることも有用であると考えられる。E2Bでは、“死亡(本事象によらない)”とされる場合は「死亡」を選ぶべきでなく、他の項目で報告すること”とされているが、選択肢を一つ増やすだけでわかりやすくなると考えられる。

すべての調査でAEごとに転帰の記入欄があり、E2BにおいてもAEごとに転帰等の情報を報告することが示されている。よって標準項目として必須といえる。また、医療機関用様式もAEごとに転帰の記載ができるようにすべきである。

医療機関用様式にあるような、胎児についての選択肢はまったく認められなかった。E2Bでは、転帰欄に胎児についての選択肢はないものの、“親-子/胎児報告”として胎児に影響があった際の情報を記入できる項目が設定されている。よって対象患者が妊婦である可能性のある調査専用として、胎児についての項目を標準化することも必要ではないかと考えられる。

5)臨床検査

①検査項目数

医療機関用様式では、検査項目名から記載する欄が5検査分用意されている。記入欄が不足する場合は「別紙(裏面)に記載し添付」することとなっている。PMSにおいて、調査票にある検査項目すべてに検査値を記入する必要があるわけではないが、本調査では6種類以上の検査項目を用意している調査が多かった。このことから、医療機関用様式はほとんどの場合、検査値に関して十分な情報を記入できず、別紙の添付を行う必要があるのではないかと考えられる。

②施設基準

臨床検査値の施設基準の項目は、二課長通知において

“報告の内容によっては完了報告の際に記載が必要な項目”とされている。多くの調査にこの項目があり「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」¹²⁾の使用を提示してある調査もあり、この他に薬安第80号やCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events:有害事象共通用語規準 v3.0)の基準を使用する際などにも臨床検査値の施設基準が必要となる。よって標準項目とすることが適当であると考えられる。また同様に、医療機関用様式にも臨床検査値の施設基準値についての項目を設けるべきである。

引用文献

- 1) 厚生労働省令、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令、厚生労働省令第171号、2004年12月20日。
- 2) 厚生労働省医薬食品局長通知、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の施行について、薬食発第1220008号、2004年12月20日。
- 3) 厚生省薬務局安全課長通知、医薬品等の副作用の重篤度分類基準について、薬安第80号、1992年6月29日。
- 4) 厚生省薬務局審査課長通知、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、1995年3月20日。
- 5) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知、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0328007号、2005年3月28日。
- 6) 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、**34**、838-846 (2008)。
- 7) 高月公博、古川裕之、宮本謙一、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、臨床薬理、**39**、173-179 (2008)。
- 8) 佐藤美佳、古川裕之、松嶋由紀子、横井祐子、宮本謙一、臨床データ利用における個人非特定化に潜む危険性—イニシャルは非特定化のために有効か?—、医療薬学、**33**、245-250 (2007)。
- 9) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知、市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について、薬食審査発第0331022号・薬食安発第0331009号、2006年3月31日。
- 10) 厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課事務連絡、副作用等報告に関するQ&Aについて、平成18年5月31日。
- 11) 厚生労働省医薬局安全対策課長・審査管理課長通知、個別症例安全性報告を送送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について、医薬安発第39号・医薬審発第334号、2001年3月30日。
- 12) 日本化学療法学会、抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準案、*Chemotherapy*、**39**、687-689 (1991)。