

大規模データから得られた市販後医薬品 安全性のエビデンス (2011年度)

日本薬学会第132年会(札幌)シンポジウム
2012年3月29日
(一部改訂)

国立衛研

天沼喜美子, 青木良子, 太田有子, 森川 馨

はじめに

- 医薬品には、市販後に様々な背景を持つ多くの人々に使用されるようになって初めて見出される有害事象がある。このような有害事象のリスクを評価するには大規模データの解析が必要である。
- 2011年に発表された論文を中心に、大規模データの解析で明らかにされた医薬品安全性に関するエビデンスを紹介する。

国立衛研「医薬品安全性情報」

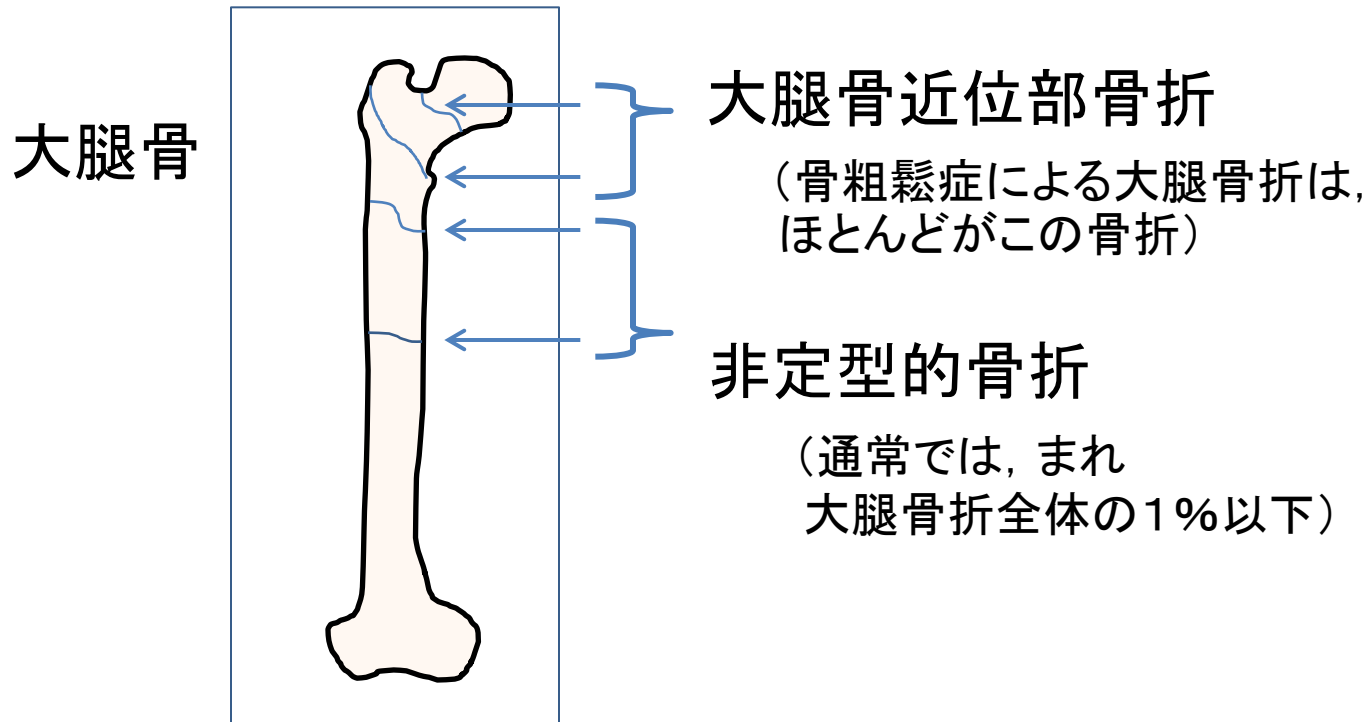
- ・海外規制機関からの市販後の医薬品安全性情報を収集
- ・隔週発行

1. ビスホスホネート系骨粗鬆症薬と大腿骨幹部の非定型的骨折
2. 注意欠如・多動性障害(ADHD)治療薬と心突然死などの心血管系事象
3. 2型糖尿病治療薬 Rosiglitazoneと心血管系リスク
4. 2011年全体のまとめ

1. ビスホスホネート系骨粗鬆症薬と 大腿骨幹部の非定型的骨折

非定型的な大腿骨折とは

【英MHRA】 2009年3月:アレンドロン酸の長期使用者で, 大腿骨の非定型的な骨折に関する症例報告があることから, 注意喚起



ビスホスホネート系薬と非定型骨折に関するこれまでの主なエビデンス

著者	内容	結果の概要
Shane E et al. (ASBMR report)	1990年1月～2010年4月の公表文献, 前臨床試験のレビュー (310症例)	症例集積研究・症例報告では, 関連を示す報告が多数。 因果関係は明らかでない。
<p>FDA:ビスホスホネート系骨粗鬆症薬使用患者での非定型的な大腿骨折のリスク:添付文書の「警告および使用上の注意」の項に追加 (2010年10月)</p>		
Rizzoli R et al.	1994年～2010年5月の公表文献のレビュー	同上
Black DM et al.	3つの無作為化試験の二次解析	有意な関連は見られていない。

全患者での非定型骨折発生は10例(12件) : **10,000人・年あたり2.3件**
・非定型骨折の頻度がまれであるため統計的検出力が非常に弱い

Park-Wyllie らの研究

Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al.

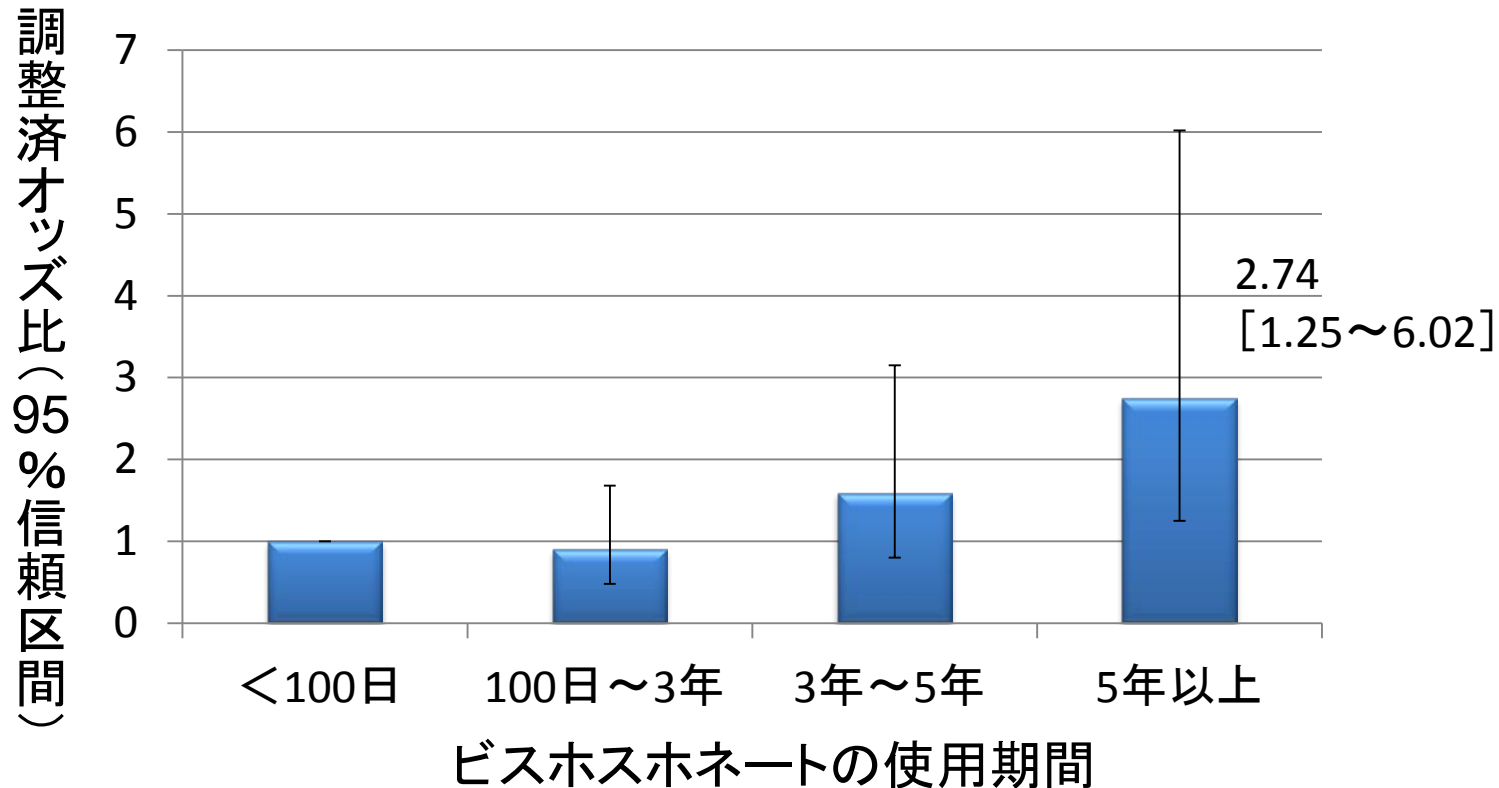
Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women.

JAMA. 2011 Feb 23;305(8):783-9.

高齢女性でのビスホスホネート使用と大腿骨転子下 または大腿骨幹部の骨折リスク

- カナダ, オンタリオ州の住民データベースを用いたコホート内症例対照研究
- 対象
 - ・ 2002年～2008年に経口ビスホスホネート薬による治療を開始した68歳以上の女性205,466人がコホート
 - ・ 症例: 大腿骨の非定型骨折による入院 (主要評価項目)
 - ・ 対照: 症例1名に対して年齢とコホート登録日をマッチさせた非定型骨折のない対照(最大5名)を選択
- 症例として非定型骨折を起こした女性716人を特定

Park-Wyllie らの研究: ビスホスホネートの使用期間と非定型骨折



(Park-Wyllie LY et al. JAMA. 2011;305(8):783-9 より作成)

➤ 結論:

- ・5年以上のビスホスホネート使用と非定型骨折の関連が見られた
- ・絶対リスクは低い(5年治療した後に続く1年で0.13%)

Schilcherらの研究

Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P.
Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft.
Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P.
N Engl J Med. 2011 May 5;364(18):1728-37.

ビスホスホネート使用と大腿骨幹部の非定型(ストレス)骨折

➤ スウェーデンの全国患者登録, 処方薬登録などを使用

1) コホート研究

- ・2008年にスウェーデン在住の55歳以上の女性: 約**150万人**
ビスホスホネート使用, 非使用での**非定型ストレス骨折**の発生

2) コホート内症例対照研究

- ・上記約**150万人**から大腿骨折を起こした女性: 約**13万人**
 - 大腿骨転子下または大腿骨幹部の骨折を起こした女性1271人
 - **症例: 非定型ストレス骨折(59人); 対照: 通常の骨折(236人)**

デジタルのX線画像
で確認

Schilcher らの研究①: 2008年にスウェーデン在住の 55歳以上の女性約150万人でのコホート研究

	人数	非定型骨折		相対リスク 調整済 [95%CI]
		症例数	発生率 (1万人・年あたり)	
ビスホスホネート 使用歴				
なし	1, 437,820	13	0.09	1.0 (reference)
あり	83,311	46	5.5	47.3 [25.6~87.3]
ビスホスホネート 使用期間				
<1.0 年	15,672	3	1.9	18.4 [5.3~64.3]
1.0-1.9 年	21,406	4	1.9	17.0 [5.7~50.7]
≥2.0 年	46,233	39	8.4	67.0 [35.8~125.8]

絶対リスク:
1万人・年あたり 5 [4~7]

Schilcher らの研究②: コホート内症例対照研究

2008年に55歳以上の女性約150万人のうち大腿骨折を起こした約**13万人**

→大腿骨転子下または大腿骨幹部の骨折を起こした女性**1271人**

→デジタルX線画像

→**症例**: 非定型ストレス骨折 (**59人**); **対照**: 通常の骨折 (**236人**)

	症例 (N=59)	対照 (N=263)	調整済オッズ比 (95%CI)
ビスホスホネート使用歴			
なし	13	237	1.0 (reference)
あり	46	26	33.3 [14.3~77.8]
ビスホスホネート使用期間			
<1.0 年	3	7	9.8 [1.9~49.9]
1.0-1.9 年	4	6	9.5 [2.1~43.3]
≥2.0 年	39	13	51.1 [20.3~128.2]

2. 注意欠如・多動性障害(ADHD) 治療薬と心突然死などの心血管系 リスク

2005年:カナダでADHD治療薬Addrerall XR (アンフェタミン塩類)の販売一時停止

Advisory

2005-01
February 9, 2005
For immediate release

Health Canada suspends the market authorization of ADDERALL XR® , a drug prescribed for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children

OTTAWA - Health Canada is informing Canadians that it has instructed Shire BioChem Inc., the manufacturer of ADDERALL XR® to withdraw the drug from the market. Health Canada has suspended the market authorization of ADDERALL XR® based on information concerning the association of sudden deaths, heart attacks and strokes in children and adults taking usual recommended doses of ADDERALL XR®. The immediate release form of ADDERALL XR® is still available in Canada.

Health Canada is advising patients who are currently being treated with ADDERALL XR® to consult their physician immediately about use of the drug and safe alternatives.

Health Canada's decision comes as a result of a thorough review of safety information provided by the manufacturer, which indicated there were 20 international reports of sudden death in patients taking either ADDERALL® (sold in the United States, not in Canada) or ADDERALL XR® (sold in Canada). These deaths were not associated with overdose, misuse or abuse. Fourteen deaths occurred in children, and six deaths in adults. There were 12 reports of stroke, two of which occurred in children. None of the reported deaths or strokes occurred in Canada.

20症例の心突然死の報告

- ・小児14例
- ・成人6例

ADHD治療薬と心血管系事象に関する 主な規制機関情報（2005年～）

2005.2	Health Canada	Adderall XR(アンフェタミン塩類)使用に伴う突然死の報告(全世界)により同薬の販売を一時停止
	米FDA	心臓に構造的な欠陥を持つ小児や成人でAdderallを使用しないよう勧告
2006.2	英MHRA	Atomoxetineに関連するQT延長について注意喚起, 処方情報改訂
2006.9	Health Canada	全てのADHD薬について, 処方情報に重篤な心有害事象に関する記載を追加
2007.2	米FDA	全てのADHD薬について, 患者向け医薬品ガイドに重篤な心有害事象に関する記載を追加
2007.9	米FDA	FDAとAHRQ(医療研究品質局)は共同で, ADHD治療薬と心血管系リスクに関する大規模な研究を実施すると発表

- ADHD治療薬を使用した成人および小児での心血管系有害事象報告:
患者は潜在的な心血管系のリスク因子を保有していた可能性がある。
- 『ADHD治療薬の使用と心血管系有害事象』との因果関係は確立されていない。
➤より詳しい情報を得ることを目的とした研究が必要

米国での注意欠如・多動性障害 (ADHD)治療薬に関する背景

- 小児(4~17歳)の約9.5%が、1度はADHDの診断を受けている(2007年)。
- 1年間に270万人以上の小児に処方されている。
- 1年間に150万人以上の成人に処方されている。
- 近年での処方数の多さは、ADHDと診断される件数の増加によると考えられている。



Drugs

Home Drugs Drug Safety and Availability

Drug Safety and Availability

Drug Alerts and Statements

Importing Prescription Drugs

Medication Guides

Drug Safety Communications

Drug Shortages

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Information by Drug Class

Medication Errors

FDA Drug Safety Newsletter

Drug Safety Podcasts

Safe Use Initiative

Drug Recalls

Drug Integrity and Supply Chain Security

FDA Drug Safety Communication: Safety Review Update of Medications used to treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children and young adults

This update is in follow-up to the [FDA Communication about an Ongoing Safety Review of Stimulant Medications Used in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder \(ADHD\)](#)

Safety Announcement

[Additional Information for Patients](#)

[Additional Information for Healthcare Professionals](#)

[Data Summary](#)

Safety Announcement

[11-01-2011] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is updating the public that a large, recently-completed study in children and young adults treated with medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) has not shown an association between use of certain ADHD medications and adverse cardiovascular events. These adverse cardiovascular events include stroke, heart attack (myocardial infarction or MI), and sudden cardiac death.

2007年～のFDAとAHRQ
のADHD治療薬と心血管
リスクに関する共同研究

結果:2011年11月に発表

➤ Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al.
‘ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults.’
N Engl J Med. 2011 Nov 17;365(20):1896-904.

➤ Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) :
Research Report-Final-Nov.1, 2011 Number 35
‘Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medications and Risk of Serious Cardiovascular Disease in Children and Youth.’

ADHD治療薬

一般名	作用	海外での販売	日本での販売	日本でのADHDへの適応
メチルフェニデート塩酸塩	中枢神経刺激	○	○	○
アンフェタミン	中枢神経刺激	○	なし	—
ペモリン	中枢神経刺激	米国では販売中止	○	なし
アトモキセチン	SNRI	○	○	○
Dexmethylphenidate Dexamfetamine Lisdexamfetamine Metamfetamine	中枢神経刺激	○	なし	—

SNRI: 選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬

Cooperらの研究:小児と若年成人における ADHD治療薬と重篤な心血管事象

N Engl J Med. 2011 Nov 17;365(20):1896-904

➤ 4つの電子医療保険データ

- Tennessee Medicaid
- Washington State Medicaid
- Kaiser Permanente California
- OptumInsight Epidemiology

– 地理的, 人口統計的に多様

– 年間2,240万人

– 1986~2002年から2005年まで追跡調査

➤ 州の死亡証明書や全国死亡インデックスとリンケージして使用

➤ 対象者: 計約120万人、総追跡期間約260万人・年

➤ 対象

- 研究期間中にADHD治療薬を使用歴のある**2歳～24歳**の患者
- 対照者：ADHD薬非使用者
 - ADHD薬使用歴のある**患者1人につき**，使用開始時点で暦年，年齢，性別がマッチする非使用者を同一保険プランから**最大2人**選択

計約120万人 平均年齢11.1歳，追跡期間の平均値2.1年
総追跡期間**約260万人・年**

➤ 主要評価項目：**重篤な心血管事象**

- 心突然死
- 急性心筋梗塞
- 脳卒中
- 医療保険データや死亡記録から特定
- 医療記録をレビューすることにより確認

ADHD治療薬使用と 重篤な心血管事象の発生率

ADHD薬の 使用	人・年	発生事 象数	10万人・年あ たりの発生率	ハザー ド比	95% 信頼区間
非使用者	1,597,962	49	3.07	1.00	Reference
過去の使用者	607,475	25	4.12	1.03	0.57-1.89
現在の使用者	373,667	7	1.87	0.75	0.31-1.85

➤ 結論

- ADHD治療薬の現在の使用と重篤な心血管リスクが関連するというエビデンスは示されなかった
- 95%信頼区間の上限から、ADHD治療薬使用により約2倍リスクが高まる可能性は否定できない
- 2～24歳の小児～青年での重篤な心血管事象の発生率は**10万人・年当たり3.1件**であり、リスク上昇があったとしても、絶対リスクは低い

Cooper WO et al. N Engl J Med. 2011;365(20):1896-904

-
- 成人(25～64歳)を対象として同様の解析が行われ、リスク上昇との関連はみられないという結論が得られている

Habel LA et al. JAMA. 2011;306(24):2673-83



Home

Food

Drugs

Medical Devices

Vaccines, Blood & Biologics

Animal & Veterinary

Cosmetics

Radiation-Emitting Products

Drugs

Home Drugs Drug Safety and Availability

Drug Safety and Availability

FDA Drug Safety Communication: Safety Review Update of Medications used to treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children and young adults

This update is in follow-up to the FDA Communication about an Ongoing Safety Review of Stimulant Medications used in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Safety Announcement

[Additional Information for Patients](#)

[Additional Information for Healthcare Professionals](#)

[Data Summary](#)

Safety Announcement

[11-01-2011] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is updating the public that a large, recently-completed study in children and young adults treated with medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) has not shown an association between use of certain ADHD medications and adverse cardiovascular events. These adverse cardiovascular events include stroke, heart attack (myocardial infarction or MI), and sudden cardiac death.

The medications studied include stimulants

ADHD medications involved in this safety review

Stimulants

- methylphenidate (Concerta, Daytrana, Metadate CD, Metadate ER, Methylin, Methylin ER, Ritalin, Ritalin-LA, Ritalin-SR)
- dexamethylphenidate HCl (Focalin, Focalin XR)
- dextroamphetamine sulfate (Dexedrine, Dexedrine Spansules, Dextroamphetamine ER, Dextrostat)

Stimulant Medications used in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - Communication about an Ongoing Safety Review

Products involved include: Focalin, Focalin XR (dexamethylphenidate HCl); Dexedrine, Dexedrine Spansules, Dextroamphetamine ER, Dextrostat (dextroamphetamine sulfate); Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate); Desoxyn (methamphetamine); Concerta, Daytrana, Metadate CD, Metadate ER, Methylin, Methylin ER, Ritalin, Ritalin-LA, Ritalin-SR (methylphenidate); Adderall, Adderall XR (mixed salts amphetamine); Cylert (pemoline) and generics.

[UPDATED 12/12/2011] A large, recently-completed study, that included one study that evaluated heart attacks and sudden deaths in a sample of adults, and a second study that assessed strokes in these adults, has not shown an increased risk of serious adverse cardiovascular events in adults treated with ADHD medications. Patients should continue to use their medicine for the treatment of ADHD as prescribed by their healthcare professional.

Stimulant products and atomoxetine should generally not be used in patients with serious heart problems, or for

FDA Drug Safety Communication:

先頃終了した大規模研究において特定のADHD治療薬と心血管有害事象との**関連が示されなかった**ことを通知する。

- 重篤な心臓障害を有する患者、あるいは血圧上昇や心拍数増加が問題となる患者には、一般に、中枢神経刺激薬およびatomoxetineを使用すべきではない。
- ADHD治療薬による治療を受けている患者に対し、**心拍数と血圧の変化の定期的なモニターを行うこと。**

3. チアゾリジン系2型糖尿病治療薬 Rosiglitazone と 心血管系リスク

Rosiglitazone (Avandia)

2010年9月：心血管系リスクのため
EMAは販売一時停止
FDAは大幅に使用制限

Press release

23/09/2010

European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim

Anti-diabetes medication to be taken off the market

The European Medicines Agency has recommended the suspension of the marketing authorisations for the diabetes drugs Avandia, Avandamet and Avaglim. These drugs have been on the market for several months.

Patients who are currently taking these drugs should consult their doctor to discuss suitable alternative treatment without delay.



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Home

Food

Drugs

Medical Devices

Vaccines, Blood & Biologics

Animal & Veterinary

News & Events

Home News & Events Newsroom Press Announcements

FDA NEWS RELEASE

For Immediate Release: Sept. 23, 2010

Media Inquiries: Karen Riley, 301-796-4674; karen.riley@fda.hhs.gov

Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

FDA significantly restricts access to the diabetes drug Avandia

Makes regulatory decisions on RECORD and TIDE trials

The U.S. Food and Drug Administration today announced that it will significantly restrict the use of the c

Grahamらの研究：心血管リスクに関する RosiglitazoneとPioglitazoneの比較

JAMA. 2010 Jul 28;304(4):411-418

➤ 米国全国規模の後ろ向きコホート研究

➤ 対象

- メディケア受給者
- Rosiglitazoneまたはpioglitazoneの治療を開始した65歳以上の**227,571人**

➤ 主要評価項目：**急性心筋梗塞、脳卒中、心不全、
およびこれらの複合**

Rosiglitazoneをpioglitazoneと比較

平均年齢74.4歳，各評価項目に関して平均**10万人・年**追跡

Grahamらの研究：Rosiglitazoneの 心血管リスク（Pioglitazoneとの比較）

主要評価項目	発生率（100人・年あたり）		ハザード比 [95%信頼区間]
	Rosiglitazone	Pioglitazone	
急性心筋梗塞	1.83	1.68	1.06 [0.96-1.18]
脳卒中	1.27	0.95	1.27 [1.12-1.45]
心不全	3.94	3.00	1.25 [1.16-1.34]
全死亡	2.85	2.40	1.14 [1.05-1.24]
上記4つの複合	9.10	7.42	1.18 [1.12-1.23]

Graham DJ et al.: JAMA. 2010;304(4):411-418

これらの観察研究や無作為化比較試験のメタアナリシス等によりRosiglitazoneの心血管リスクが支持されたことから、2010年9月、EMAは販売一時停止、FDAは大幅に使用制限（REMSにもとづいた使用のみ可能）。

4. 大規模データを用いた医薬品の副作用に関する主な論文

- N Engl J Med
 - JAMA
 - Lancet
 - BMJ
- (2011年～)

大規模データを用いた医薬品の副作用に関する 主な論文（2011年4大医学雑誌掲載）

◆システマティックレビュー，メタアナリシス






（↑:リスクと関連有り，N:関連なし）

雑誌 筆頭著者	タイトル	研究の種類	対象者数
JAMA Ranpura V	癌患者でのbevacizumab治療に関連した死亡	無作為化比較試験 (RCT)	16のRCTから 約1万人 ↑
BMJ Singh S	慢性閉塞性肺疾患患者におけるtiotropiumミスト吸入に関連した死亡	RCT	COPD患者 約6,600人 N
JAMA Preiss D	強化用量スタチン治療と中等量スタチン治療の糖尿病発症リスクの比較	大規模RCT	スタチン治療患者:計(強化用量, 中等量あわせて) 約3.3万人 ↑
BMJ Bangalore S	アンジオテンシン受容体拮抗薬と心筋梗塞のリスク	RCT	RCT37試験から 約15万人, 約50万人・年 N
BMJ Bauer T	Clopidogrelによる抗血小板治療の有効性へのCYP2C19変異遺伝子型の影響	多くは後ろ向きの遺伝子解析試験	15の観察研究とRCTの遺伝学的サブ試験 1.8万人以上 N
JAMA Holmes MV	CYP2C19遺伝子型, Clopidogrel代謝, 血小板機能, および心血管系事象	無作為化試験, 治療群単独試験	臨床転帰を報告した32試験からの患者計 4.2万人 N
JAMA Maher AR	非定型抗精神病薬:成人での適応外使用による有効性と安全性	適応外使用の臨床試験。有害事象の評価には, 観察研究も採用。	↑

◆コホート内症例対照研究

雑誌, 筆頭 著者	タイトル	使用データベース (DB)	対象者数
NEJM Schilcher J	ビスホスホネート使用と大腿骨 幹部の非定型的骨折	スウェーデンの全国 患者登録	55歳以上の 約13万人 の大腿骨折患者か ら非定型骨折患者59人と対照骨折患者263人で のビスホスホネートの使用。(55歳以上の女性 約1500万人の後ろ向きコホート研究も実施) ↑
JAMA Park-Wyllie LY	高齢女性でのビスホスホネート 使用と大腿骨転子下または大 腿骨幹部の骨折リスク	カナダ・オンタリオ州 DB	ビスホスホネート治療を開始した68歳以上の女 性 約21万人 から 非定型大腿骨折(716 人), マッチした対照(3,580人)(1:5), 定型大腿 骨折(9,723人) ↑
BMJ Turner MR	高齢者でのlevothyroxineの服 用量と骨折のリスクとの関連	カナダ・オンタリオ州 DB	70歳以上のlevothyroxine使用者 約21万人 ↑
BMJ Antoniou T	Spironolactone治療を受けている 高齢患者でのTrimethoprim/ sulfamethoxazole合剤による高 カリウム血症	カナダ・オンタリオ州 DB	Spironolactone治療を受けたことのある66歳以 上の住民 約17万人 対象 ↑
JAMA Bohnert ASB	オピオイド鎮痛薬の処方パター ンとその過量服用による死亡と の関連	米国退役軍人保健局 DB	オピオイド薬で疼痛治療を受けた 約16万人 ↑

◆後ろ向きコホート研究

NEJM Schilcher J	ビスホスホネート使用と大腿骨幹部の非定型的骨折	スウェーデンの全国患者登録	55歳以上の女性 約150万人 コホート内症例対照研究も実施 
JAMA Mølgaard-Nielsen D	新世代の抗てんかん薬と先天性奇形のリスク	デンマーク全国DB (出生登録を含む)	生産児 約84万人 を対照としたコホート研究 
BMJ Charlot M	初回心筋梗塞後のアスピリン治療患者でのプロトンポンプ阻害薬の使用と心血管有害事象のリスク	デンマーク全国DB	心筋梗塞を発症し、その後アスピリン治療を受けた患者 約2万人 
BMJ Lidegaard Ø	プロゲステロゲンの種類やエストロゲン用量の異なる経口避妊薬使用によるVTEのリスク	デンマーク全国DB	1995年～2009年に15歳～49歳であった全てのデンマーク女性, 約130万人 (800万人・年) 
BMJ Coupland C	高齢者での抗うつ薬使用と有害アウトカムのリスク	QResearchDB	うつ病高齢者 約6万人 

◆後ろ向きコホート研究(続き)

BMJ Li DK	妊娠第1三半期での アンジオテンシン変換酵素阻害薬 使用と先天性奇形のリスク	カイザーパーマネンテ医療保険データ	約47万組 の母子 N
JAMA Grijalva CG	自己免疫疾患患者での TNF阻害薬 の使用開始と入院を要する感染症のリスク	米国の複数の電子医療保険データ	自己免疫疾患患者で、対象とするTNF阻害薬または比較対照の医薬品を使用した患者 約24万人 N
NEJM Cooper WO	小児と若年成人における ADHD治療薬 と重篤な心血管事象	米国の4つの電子医療保険データ	小児～青年(2～24歳) 約120万人 (260万人・年) を追跡。 N
JAMA Laurel A	若年成人および中年成人における ADHD治療薬 と重篤な心血管事象のリスク	米国の4つの電子医療保険データ	25歳から64歳までの成人 約44万人(81万人・年) を追跡。 N

まとめ

➤ 市販後の医薬品の安全性の評価には、



- 頻度の低い副作用の検出
- ベネフィット・リスクの検討のための定量的な評価
- 臨床試験の対象になりにくい多様な人々での
- 実際の使用 (real world) でのリスクの評価

が必要であることから、

大規模なデータを用いることのできる、

- システマティックレビュー・メタアナリシス (主にRCTの)
- 電子医療データを用いた後ろ向きコホート研究
- 電子医療データを用いたコホート内症例対照研究

といったタイプの研究が多数行われていた。

➤ 市販後の医薬品安全確保のために、このような研究は今後も重要であると考えられる。