

Items of Concern Associated with Source Document Verification of Clinical Trials for New Drugs

Risa TAKAYANAGI,^{*,a} Kaori WATANABE,^b Ayako NAKAHARA,^b
Hitoshi NAKAMURA,^a Yasuhiko YAMADA,^a Hiroshi SUZUKI,^a
Yoshihiro ARAKAWA,^b Masao OMATA,^b and Tatsuji IGA^a

*Departments of Pharmacy,^a and Clinical Research Center,^b The University of Tokyo Hospital,
Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo,
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan*

(Received July 10, 2003; Accepted November 26, 2003)

In the present study, we analyzed concerns of the sponsors of clinical trials regarding source document verification (SDV) procedures performed at the University of Tokyo Hospital during April 1999 and March 2001, with special focus on the differences in description between the source document and case report form (CRF). Of 132 SDV procedures (78 protocols, 496 cases), the sponsors had problematic concerns with 348 cases (70.2%) totalling 693 items, which consisted of description inconsistencies between the source documents and the CRF (41.4%), lack of description in the CRF (39.8%), and lack of description in the source documents (8.8%). The most frequently found inconsistencies between the source documents and CRF were concerning items regarding observations, laboratory examinations, and compliance, which were associated with misdescription of clinical data and/or items for evaluation in the CRF. It was also revealed that the frequent lack of description in the CRF was associated with patient history and/or complications, adverse events, and concomitant drugs and/or therapy. In contrast, the frequent lack of description in the source documents was associated with items concerning patient background, observations, and informed consent. Further, we found that submission of a report of deviation from the protocols was required for 4.0% of the claims. These results suggest the necessity of better data management during the practice of clinical trials for the purpose of maintaining the quality of clinical trials.

Key words—clinical trials; source document verification; SDV; case report form; CRF

INTRODUCTION

Clinical trial of new drug is the final and most important step through new drug development process. It provides clinician and pharmacist with the basic information on the use of drug in patient with disease, such as target indication and disease symptom, dosage regimen and cautions for use, at the time of general clinical and dispensing practice. Therefore, clinical trial of new drug needs to be conducted under a qualified manner with well designed clinical study protocol. Clinical trial also has to be conducted under an ethically acceptable condition.

For ensuring the above, the new GCP introduced by the amendment of Japanese Pharmaceutical Affairs Law in 1997 requests a sponsor for clinical trial to monitor trial to ascertain that they are performed (or conducted) in an accurate and verifiable manner. For this purpose, source document verifica-

tion (SDV) is performed, by which the sponsor inspect both the case report form (CRF), submitted by the doctors, and source documents, including medical records. At the University of Tokyo Hospital, we established a system in April 1999 to consolidate the management of such inspections, which are associated with SDV procedures, with the Clinical Research Center.¹⁾

For the present study, we analyzed concerns pointed out by sponsors during the early stages of operation of this system, particularly focusing on the differences in content between the CRF and source documents. We also discuss problems experienced with the management of data obtained in clinical trials at our hospital.

METHODS

We focused on SDV procedures performed from April 1999 to March 2001, and analyzed the difference in content between the source documents and CRF by checking the monitoring/inspection report submitted

e-mail: risa-tky@umin.ac.jp

by the sponsors to our hospital following each SDV.

The concerns pointed out by the sponsors were divided into 4 categories; lack of description in either the source documents or CRF, inconsistency between the source documents and CRF, and miscellaneous. In addition, the same concerns were also divided into 9 categories, which were use of concomitant drugs and/or therapy, patient history and/or complications, laboratory examinations, patient background, adverse events, matters regarding observation, compliance, informed consent, and miscellaneous. Both sets of classifications were subjected to analysis. We also analyzed how the doctors responded to the claims of differences between the source documents and CRF raised by the sponsors, and, based on the frequency of each kind of claim, discuss methods to solve these problems that can be implemented in the future.

RESULTS

Analysis of concerns pointed out by the sponsors :

We analyzed sponsor reports regarding 496 cases, which originated from 132 SDV procedures based on 78 protocols. Among them, concerns were pointed out by the sponsors for 348 cases (70.2%), which totalled 693 individual problematic matters. These consisted of inconsistencies between the source docu-

ments and CRF (287 items, 41.4%), lack of description in the CRF (276 items, 39.8%), lack of description in the source documents (61 items, 8.8%), and miscellaneous matters including failure to obtain patient data (69 items, 10.0%).

These concerns were also classified into 9 categories, which consisted of use of concomitant drugs and/or therapy (145 items, 20.9%), patient history and/or complications (118 items, 17.0%), laboratory examinations (110 items, 15.9%), patient background (91 items, 13.1%), adverse events (68 items, 9.8%), matters regarding observation (67 items, 9.7%), compliance (39 items, 5.6%), informed consent (39 matters, 5.6%), and miscellaneous (16 matters, 2.3%) (Fig. 1). Each of these was analyzed based on the lack of description in either the source documents or CRF, inconsistency between the source documents and CRF, and miscellaneous, and the results are summarized in Table 1.

The most frequently found inconsistencies between the source documents and the CRF were concerning matters regarding observation (43 items, 64.2%), laboratory examinations (63 items, 57.3%), and compliance (22 items, 56.4%), which were associated with misdescription of clinical data and/or items for evaluation in the CRF. It was also revealed that the frequent lack of description in the CRF was associat-

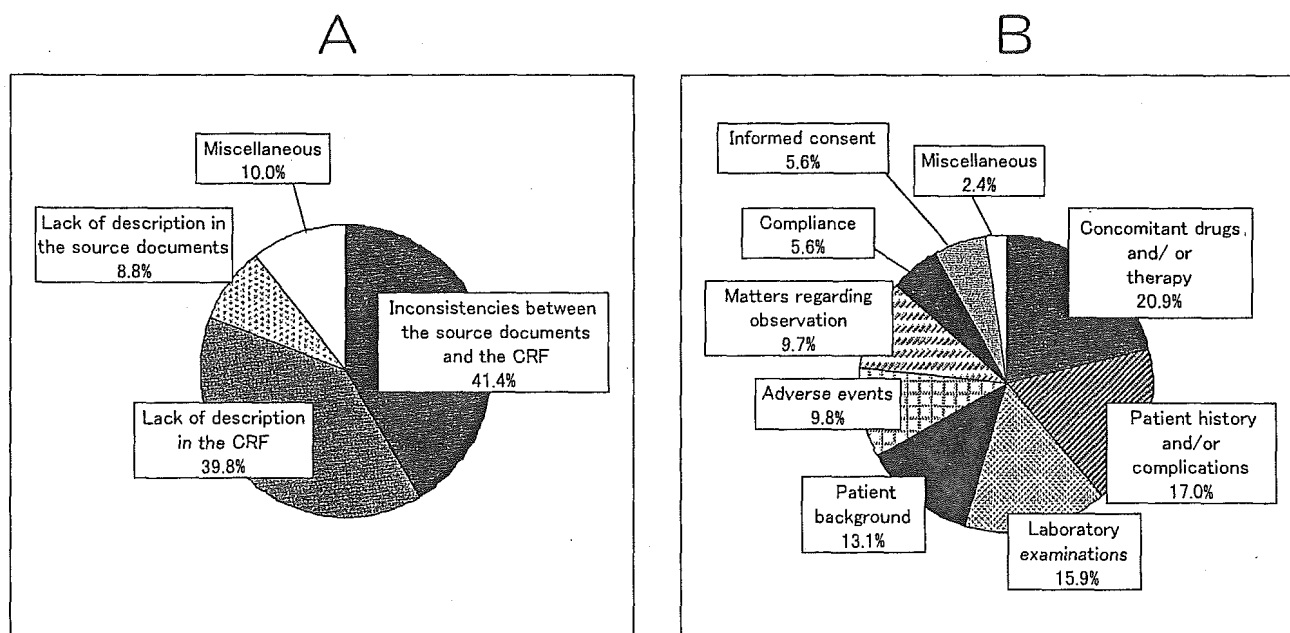


Fig. 1. Problematic Items Pointed out by Sponsors of Clinical Trials

Six hundred ninety-three separate items pointed out by the sponsors of clinical trials regarding our SDV procedures were analyzed. The concerns were analyzed from the viewpoint of consistency of the descriptions between the source documents and CRF (A), and also from the viewpoint of incorrect information entered into the source documents and/or CRF (B).

Table 1. Classification of Concerns Pointed out by Sponsors Regarding SDV Procedures.
Number of items of concern (%)

	Inconsistency between the source documents and the CRF	Lack of description in the CRF	Lack of description in the source documents	Miscellaneous	Total
Patient background	38 (41.8)	33 (36.3)	18 (19.8)	2 (2.2)	91 (100)
Patient history and/or complications	25 (21.2)	78 (66.1)	11 (9.3)	4 (3.4)	118 (100)
Concomitant drugs and/or therapy	68 (46.9)	67 (46.2)	4 (2.8)	6 (4.1)	145 (100)
Matters regarding observation	43 (64.2)	13 (19.4)	11 (16.4)	0 (0.0)	67 (100)
Laboratory examinations	63 (57.3)	29 (26.4)	6 (5.5)	12 (10.9)	110 (100)
Compliance	22 (56.4)	6 (15.4)	2 (5.1)	9 (23.1)	39 (100)
Adverse events	16 (23.5)	41 (60.3)	2 (2.9)	9 (13.2)	68 (100)
Informed consent	7 (17.9)	3 (7.7)	5 (12.8)	32 (61.5)	39 (100)
Miscellaneous	5 (31.2)	6 (37.5)	32 (12.5)	3 (18.8)	16 (100)
Total					693

Six hundred ninety-three separate items pointed out by the sponsors of clinical trials regarding our SDV procedures were analyzed. The concerns were first analyzed from the viewpoint of incorrect information entered into the source documents and/or CRF. Then, each entry was further analyzed to determine consistency between the source documents and CRF. Numbers in parentheses represent the percent of total number of problematic items for each entry.

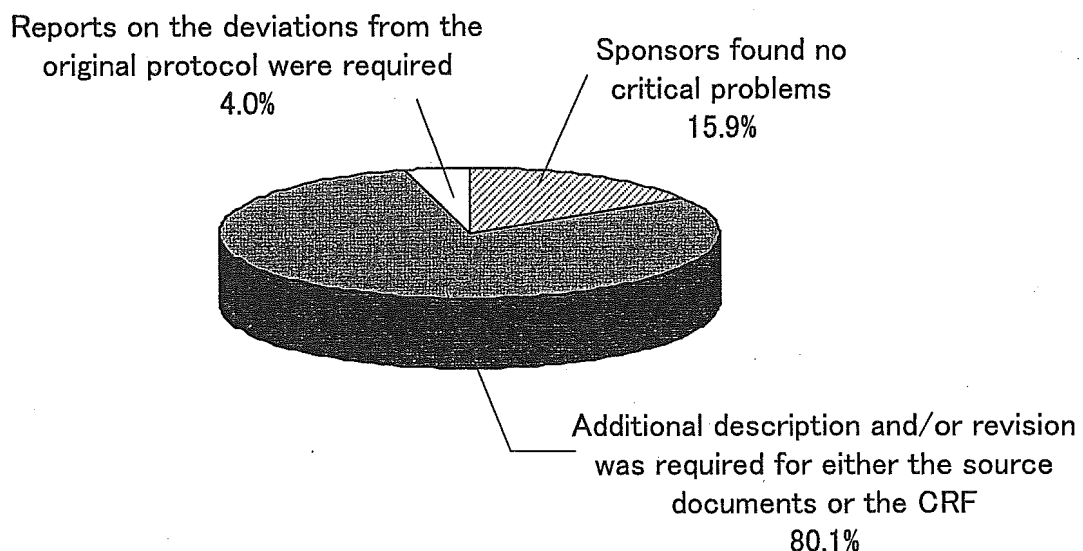


Fig. 2. Responses from Doctors to Claims from the Sponsors

We analyzed the responses from doctors regarding the 693 items pointed out by the sponsors of clinical trials regarding SDV procedures at University of Tokyo Hospital.

ed with patient history and/or complications (78 items, 66.1%), adverse events (41 items, 60.3%), and concomitant drugs and/or therapy (67 items, 46.2%). In contrast, the frequent lack of description in the source documents was associated with items concerning patient background (18 items, 19.8%), matters regarding observation (11 items, 16.4%), and informed consent (5 items, 12.8%).

Concerning the 693 individual items, we surveyed each doctor responsible for the respective clinical trial regarding the claims raised by the sponsors. For 110 i-

tems (15.9%), the sponsors found no critical problems (Fig. 2). However, for 555 items (80.1%), additional description and/or revision was required for either the source documents or the CRF, and for 28 items (4.0%), reports on deviations from the original protocol were required (Fig. 2).

DISCUSSION

From the present survey results, we found that an item of concern was pointed out for 70.2% of the examined cases. Most were about an inconsistency be-

tween the source documents and CRF, regarding the description or lack of description in either the source documents or CRF (Fig. 1A).

The classification most frequently pointed out by the sponsors as problematic was use of concomitant drugs and/or therapy (Fig. 1B and Table 1), and we considered that one of the important factors for this result might be related to the CRF forms.²⁾ We considered that many of the claims could be ascribed to the variety of types of information required on the CRF forms to describe the use of concomitant drugs and/or therapy, which was dependent on the sponsors and protocols utilized for clinical trials. It is proposed that application of uniform CRF forms for this information is required in order to maintain the quality and consistency of data presented.

Concerning the content of the problematic concerns pointed out by the sponsors, inconsistencies between the source documents and CRF were most frequently found for matters regarding observations, laboratory examinations, and compliance (Fig. 1B and Table 1). These inconsistencies were associated with misdescription of clinical data and/or items for evaluation in the CRF. Since it is possible that differences of description between the documents and CRF may have a large effect on the evaluation of cases, greater attention must be paid to accurately describe these items in the CRF.

It was also revealed that the frequent lack of description in the CRF was associated with items regarding patient history and/or complications, adverse events, and concomitant drugs and/or therapy. The fact that these points were described in the source documents indicates that the doctors did not elaborate on them in the CRF. In contrast, the frequent lack of description in the source documents was associated with items regarding patient background, observations, and informed consent. It is possible that the doctors described these items on the CRF, however, did not transcribe them to the source documents.

Our results showed that 96.0% of the concerns raised by the sponsors were not associated with serious problems or could be rectified by additional description and/or revision. However, for 4.0% of the claims, submission of a report regarding a deviation from protocol was required. These deviation cases, which were associated with such problems as a lack of patient data, alerted us to potential inaccura-

cies in the results of clinical trials.

In order to assure ethical and scientific aspects as well as the reliability of clinical trials, it is important to perform precise trials and give accurate data back to the sponsors, thus, a properly completed CRF is required. Ohashi et al.³⁾ noted that it is necessary for hospitals to examine the verification rate, inconsistency rate, and deviation occurrence rate involved with SDV procedures, in order to evaluate the quality of data management in medical institutions. In the present study, we analyzed recent clinical trials performed by our institution by examining feedback reports submitted by sponsors. As a result, we found it necessary for our hospital staff to compare descriptions between the source documents and CRF in order to evaluate the quality of clinical trials.

The results of the present analysis suggest the necessity of good data management, including the accuracy of the various pieces of information required by sponsors, as well as consistency between the source documents and CRF. Recently, it was suggested that the involvement of clinical research coordinators would be effective for maintaining the quality of clinical trials.⁴⁾ Since clinical research coordinators have begun to support the preparation of CRF forms in our hospital, it will also be necessary to examine their contribution toward solving the problems raised in the present study.

REFERENCES

- 1) Takayanagi R., Ito K., Nakajima Y., Yamada Y., Nakamura H., Iga T., Nakahara A., Kimura K., Omata M., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**, 157S–158S (2001).
- 2) Ito K., Takayanagi R., Miyake E., Nakamura H., Yamada Y., Iga T., Nakahara A., Omata M., Abstracts of papers, the 11th Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences, Tokyo, 2001, 197.
- 3) Ohashi K., Aso R., Osuga E., Nara H., Ota S., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**, 295–312 (2001).
- 4) Kamei H., Ando S., Kato K., Naruse Y., Ichino M., Shiraki H., Katada S., Kato J., Miyazawa K., Niide C., Kato E., Doi C., Uno M., Kuzuya T., Muraoka I., Ito S., Ohhara Y., Yamada K., Ishiguro N., Nabeshima T., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **34**, 19–23 (2003).

Analysis of Information Submitted by Clinical Trial Sponsors regarding the Safety of Investigational Drugs

Risa TAKAYANAGI,^{*,a} Yuko NAKAMURA,^a Yuko NAKAJIMA,^a Akemi SHIMIZU,^a
Hitoshi NAKAMURA,^a Yasuhiko YAMADA,^a Hiroshi SUZUKI,^a Yoshihiro ARAKAWA,^b
Masao OMATA,^b and Tatsuji IGA^a

*Departments of Pharmacy^a, Clinical Research Center^b, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine,
The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan*

(Received October 8, 2003; Accepted December 25, 2003)

During performance of clinical trials in medical institutions, information regarding the safety of investigational drugs is submitted by trial sponsors according to guidelines for good clinical practice. In the present study, reports of clinical trials conducted at the University of Tokyo Hospital were examined, focusing on the safety information provided to the Institutional Review Board (IRB). Two hundred two reports (52 protocols) of safety information were submitted to the IRB by clinical trial sponsors between April 2000 and March 2001, of which 185 contained a total of 3021 cases of adverse events. Of those, 194 reports were judged by clinical investigators/physicians not to be associated with any significant problems and the trials were continued. For 157 of those 194 reports, it was considered unnecessary to inform the test subjects of the report contents, including the adverse events. The decision of whether or not the test subjects should be informed of such contents tended to depend on the causal relationship between the adverse events and drug intake, as well as the predictability of the adverse events. For 8 of those 194 reports, the IRB recommended that the clinical investigators/physicians provide information to the test subjects and/or submit detailed information on the status of these subjects to the IRB. From these results, we suggest that establishment of a system to unify and evaluate drug safety information is necessary to provide safe and efficient clinical trials.

Key words—investigational drugs; safety information; clinical trials; IRB

INTRODUCTION

During performance of clinical trials in medical institutions, information regarding the safety of investigational drugs is submitted by the trial sponsors according to guidelines for good clinical practice. Investigators/physicians working at the University of Tokyo Hospital are required to submit their opinion in addition to relevant safety information to the Institutional Review Board (IRB). Based on the submitted materials, continuation of the clinical trials of the corresponding investigational drugs is discussed and determined by the IRB.

In the present study, reports of clinical trials conducted at the University of Tokyo Hospital were examined, focusing on the safety information provided for the examined drugs to the IRB. We also analyzed the correspondence submitted by the investigators along with the final judgment by the IRB regarding continuation/discontinuation of the respective study.

Based on the information obtained, the current status and problems associated with the management of safety information regarding investigational drugs are discussed.

METHODS

Contents of the Safety Information Provided to the IRB All cases considered by the IRB regarding new safety information offered by the sponsors of clinical trials in fiscal year 2000 (April 1, 2000 to March 31, 2001) were reviewed. For the protocol used for the investigational drugs, the report contents were classified as either an adverse event report or other. Further, the difference in number of reports of adverse events was compared between those associated with foreign developed investigational drugs and those associated with domestic development. We investigated the reported adverse events of each case and classified them based on the kind of information source, which included foreign and domestic post-marketing data, foreign and domestic clinical trial data, and published reports.

Correspondence of investigators regarding safety information and decision by the IRB We examined the contents of comments by the investigators/physicians attached to each report and determined whether they had informed the subjects who were receiving administration of the investigational drugs regarding the content of the respective report. The decision of the IRB regarding the continuation of clinical trials based upon the submitted reports was also examined.

RESULTS

Contents of Safety Information Examined by the IRB During the survey period, 202 reports (52 protocols) concerning safety information were submitted to the IRB by the sponsors of clinical trials, of which 185 (91.6%) contained a total of 3021 cases of adverse events, with each report containing from 1 to 120 cases (Fig. 1). The average number of adverse events per protocol was 69 for drugs with foreign development and 4 for those with domestic development (Fig. 2). Foreign post-marketing data, foreign clinical trial data, domestic post-marketing data, domestic clinical trial data, and published reports accounted for 80.6, 13.8, 2.6, 2.6, and 0.4%, respectively, of the sources of information (Table 1).

Correspondence of investigators regarding safety information and decisions by the IRB The opinions of the investigators/doctors included in the 202 reports on safety information are shown in Fig. 3. One hundred ninety four (96.0%) of these reports were judged by the investigators/physicians not to be

associated with any significant problems and the trials were continued. For 157 of those 194 reports, it was considered unnecessary to inform the test subjects of the contents, including the adverse events. Seven (3.5%) reports led to an alteration of the testing protocol and/or consent explanatory documents (Table 2).

Further investigation revealed that "an unknown or weak causal relationship between adverse events and drug intake", "known events with drugs that were described in the consent explanatory docu-

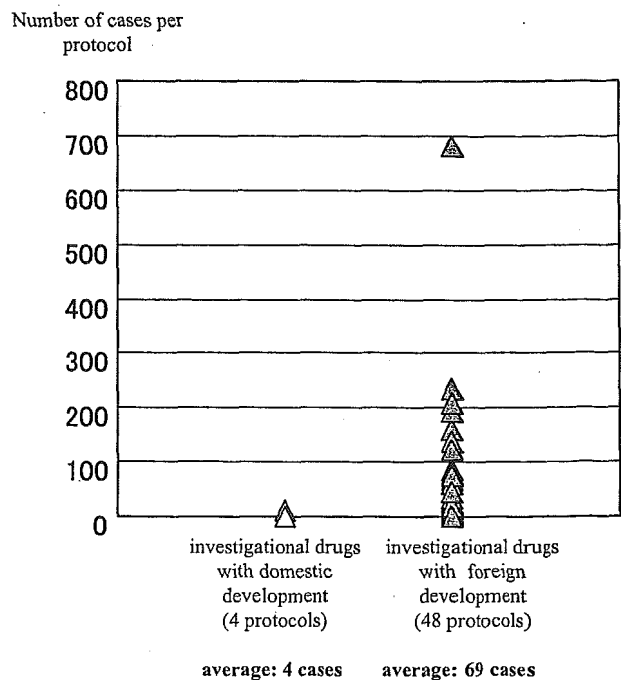


Fig. 2. Number of Cases of Adverse Events per Protocol

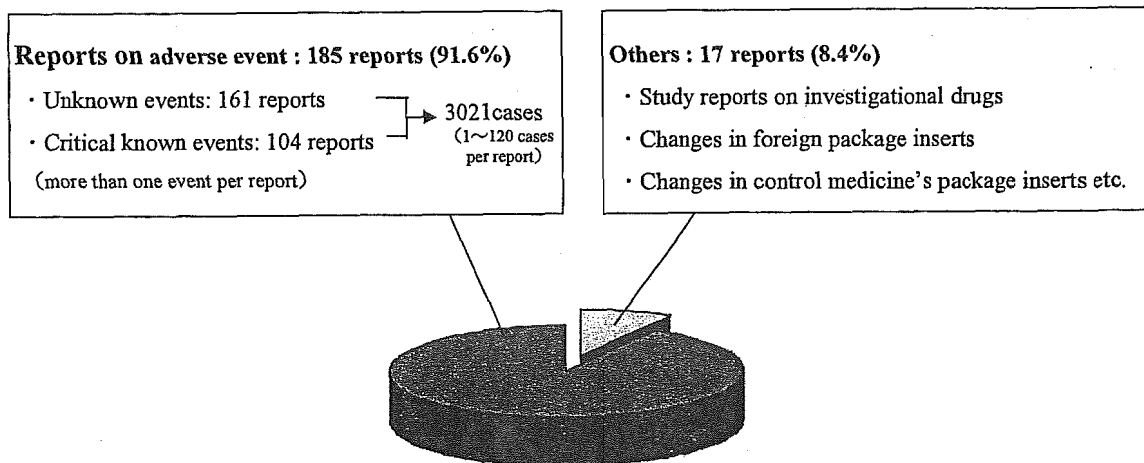


Fig. 1. Contents of Safety Information Examined by the IRB
Two hundred and two reports for 52 protocols were analyzed.

ments”, and “insufficient information regarding the adverse event” were most often listed as reasons by the investigators/physicians for not informing the test subjects of the respective report contents, while “unknown severe adverse events or unknown adverse events whose causal relationship with drugs cannot be denied”, “unknown adverse events related with drugs”, and “known, but severe adverse events related with drugs” were most often given as reasons for informing. In addition, reasons given for alterations of protocol and/or consent explanatory documents included “changes in foreign package inserts” and “appearance of reports of severe adverse events regarding the corresponding investigational drug”.

Among the 202 reports examined in the present study, continuation of clinical studies was approved by the IRB for 194 (96.0%), whereas conditioned approval was given for the remaining 8 (4.0%). As for those given conditioned approval, the IRB recommended that the investigators/doctors provide information regarding the drugs to the test subjects and submit detailed information on the status of the subjects (Fig. 4).

Table 1. Sources of Information on 3021 Cases of Adverse Events

Source of information	Number of cases	(%)
Foreign post-marketing data	2436	80.6%
Foreign clinical trial data	416	13.8%
Domestic post-marketing data	78	2.6%
Domestic clinical trial data	79	2.6%
Published reports	12	0.4%
Total	3021	100.0%

Table 2-1. Reasons Investigators Considered it Unnecessary to Inform the Test Subjects of Safety Information

Contents	Number of matters
Unknown or weak causal relationship	63
Known events	62
Insufficient information	48
No influence on occurrence frequency of adverse events	26
Difference in target disease	17
Others	7

One hundred and fifty seven reports were analyzed, some containing more than one reason.

Table 2-2. Reasons the Investigator Considered it Necessary to Inform the Test Subjects of Safety Information

Contents	Number of matters
Unknown severe adverse events or unknown adverse events whose causal relationship cannot be denied	14
Unknown events	10
Known, but severe adverse events	5
Known event influencing the patient’s life	5
Others	3

Thirty seven reports were analyzed, some containing more than one reason.

Table 2-3. Reasons that Led to an Alteration of the Testing Protocol and/or Consent Explanatory Documents

Contents	Number of matters
Changes of foreign package inserts	4
Report of severe adverse reactions on investigational drugs	2
Changes of control medicine’s package inserts	1

Seven reports were analyzed.

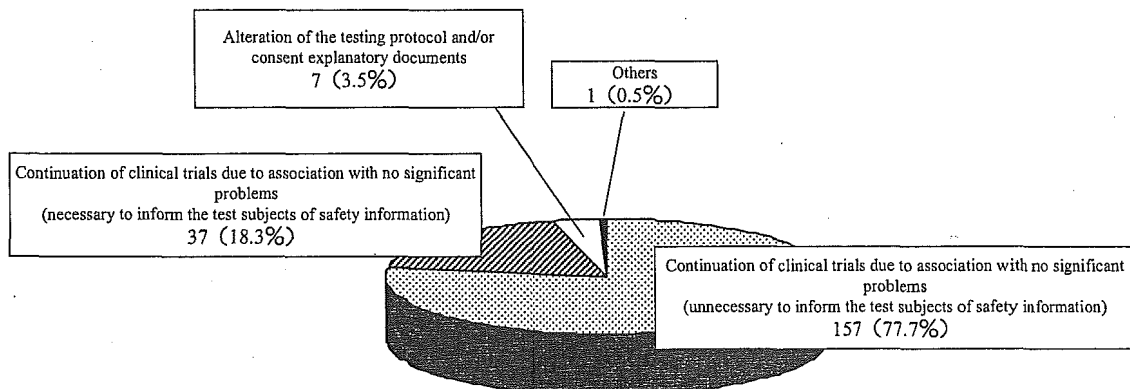


Fig. 3. Opinions of Investigators/Doctors on Safety Information (n=202)

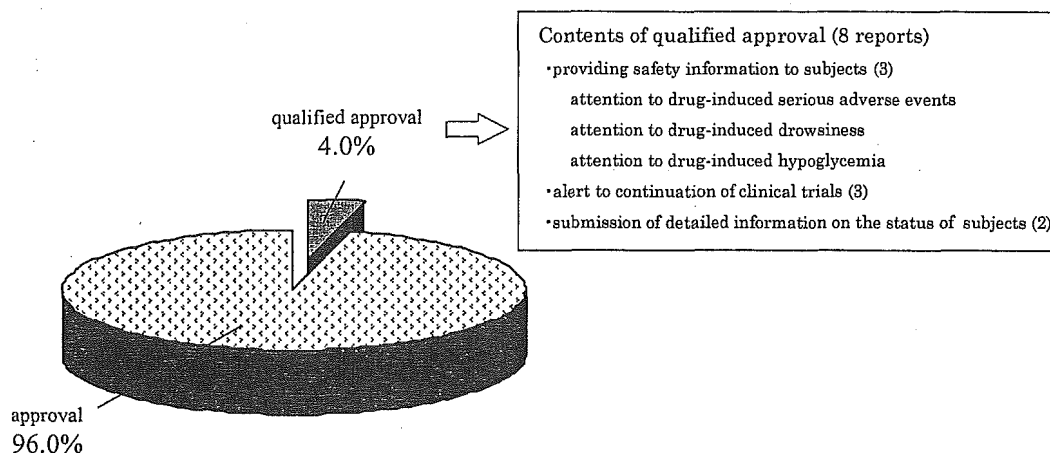


Fig. 4. Final Decisions of IRB on the Continuation of 202 Clinical Trials
IRB examined 202 safety information reports and considered the investigator's opinion.

DISCUSSION

The method of safety information management regarding investigational drugs in clinical trials is determined by good clinical practice, as safety information is one of the most important factors for test subjects to determine their entry into or continuation of the trial. Safety information is also important for the IRB of each medical institution to discuss the continuation of clinical trials. However, the methods used by trial sponsors to report such information and medical institutions to manage these data have not been unified in Japan. For this reason, medical institutions have been attempting to determine how to point out problems associated with safety information of drugs, as well as manage such information, provide the appropriate information to test subjects, and judge whether or not the clinical trials should be continued based upon the submission of safety information.¹⁻⁶⁾

Two hundred two reports regarding drug safety information were provided by clinical trial sponsors from April 2000 to March 2001, most of which included cases of adverse events that amounted to a total of 3021. The number of cases in each report ranged from 1 to 120. Further, the number of case reports for drugs with foreign development was 69, while there were 4 case reports for those with domestic development. Ninety percent or more of the sources of safety information had foreign origin, resulting from the fact that our hospital accepts many clinical studies of drugs that have been developed in foreign countries. In addition, since some of the

drugs with foreign origin have already been used in clinical practice in foreign countries, many pieces of safety information are available in foreign countries. The same situation has been reported by other Japanese institutes performing the clinical trials. Studies in Kanazawa University Hospital revealed that 82.4% of 1907 case reports on safety information submitted between April 1999 and November 2000 originated from foreign countries.²⁾ In addition, in the International Medical Center of Japan, the survey of 140 case reports on safety information submitted between April 2000 and March 2001 revealed that 71, 8, 9 and 11% originated from foreign post-marketing data, foreign clinical trial data, domestic post-marketing data and domestic clinical trial data, respectively.⁶⁾

The investigators/physicians determined that most of the problems regarding safety information were not serious enough to consider discontinuation of clinical trials. However, approximately 20% of the submitted safety information was communicated to test subjects, of which a portion was associated with alterations in the consent explanatory documents. The final determination of whether or not the test subjects should be informed of such information tended to depend on the causal relationship between the adverse events and drug intake, as well as the predictability of adverse events. The important role of the IRB to perform safe clinical trials was suggested from the finding that for 4% of the reports the IRB recommended that the test subjects be informed of reported contents and the investigators/physicians reconsider the continuation of the clinical trials.

The results of the present study revealed that many pieces of safety information were submitted to our hospital, however, there is no unified system available in Japan to effectively manage such information. Without such system, it is difficult for the IRB to review all safety information in detail during the limited term and consequently, it is possible that test subjects can receive only limited pieces of safety information. In addition, it is possible that the IRBs in each institution may make a different judgement for the same safety information. In order to establish a high quality and uniform review system for the evaluation of investigational drugs, it is considered necessary to construct a system that uniformly manages and evaluates reports submitted to each medical institution, and/or to prepare national guidelines for such uniform evaluation.

REFERENCES

- 1) Kawai E., Furukawa H., Asahi M., Matsushita R., Ichimura F., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **25**, 196-203 (1999).
- 2) Furukawa H., Uchikata M., Ishizaki J., Matsushima Y., Osada S., Matsuda S., Yokoyama E., Shimizu S., Bunko H., Miyamoto K., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**, 287-294 (2001).
- 3) Furukawa H., Uchikata M., Matsushima Y., Osada S., Yokoyama E., Matsuda S., Ishizaki J., Shimizu S., Bunko H., Miyamoto K., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **33**, 281-286 (2002).
- 4) Furukawa H., Uchikata M., Matsushima Y., Osada S., Matsuda S., Yokoyama E., Ishizaki J., Shimizu S., Kamiya A., Miyamoto K., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **34**, 7-12 (2003).
- 5) Terada J., Koike N., Fukutomi J., Ishii K., Kawai S., Kobayashi S., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**, 269-274 (2001).
- 6) Kondo N., Shirotani M., Kubota A., Izumi K., Mishima M., Kishi Y., *J. Tokyo Hospital Pharmacists Association*, **51**, 425-428 (2002).

ICU/CCUにおける薬剤業務の展開と他の医療スタッフからの評価及び問題点の解析

宮崎智雄,^a 関根祐子,^b 青山隆夫,^{*,b} 安野伸浩,^b
中村 均,^b 山田安彦,^c 伊賀立二^b

Development and Evaluation of Pharmaceutical Services in the ICU/CCU by Medical Staffs

Norio MIYAZAKI,^a Yuko SEKINE,^b Takao AOYAMA,^{*,b} Nobuhiro YASUNO,^b
Hitoshi NAKAMURA,^b Yasuhiko YAMADA,^c and Tatsuji IGA^b

*Kyoritsu College of Pharmacy,^a 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512 Japan, Department of Pharmacy,
University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo,^b 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8655 Japan, and Tokyo University of Pharmacy and Life Science,^c
1432-1 Horinouchi, Hachioji City, Tokyo 192-0392 Japan*

(Received November 21, 2003; Accepted February 9, 2004)

Questionnaires were sent out to the staffs (13 physicians, 52 nurses and 5 medical engineers) of the ICU/CCU at the University of Tokyo Hospital, to evaluate pharmaceutical services by analyzing problems in the services offered. Four components of pharmaceutical services were evaluated: inventory control of drugs, check of drug usage and doses, mixing of injections, and offering drug information. Almost all responses from medical staffs evaluated pharmaceutical services overall as "good". The high response rate (96%) from the nursing staff was attributed to the fact that they were familiar with the pharmacist's role with drug inventory, and mixing injections, when nursing was not available for these tasks. Although 50% of physicians rated the pharmaceutical services of providing drug information as "good", this value was lower than responses on other items of the questionnaires, which suggests some dissatisfaction. The occurrences of drug information obtained by passive offering (121 subjects) was 4 times as common as drug information obtained by active offering (30 subjects). From this finding, and comments on the questionnaires from physicians, it suggests that physicians require more drug information for dosage regimens, and prefer the drug information to be provided more actively. Further, an important comment from physicians and nurses was that the services of pharmacists are not available on all shifts/all days of the week to provide consultation for drug information and mixing of injections. Although having a pharmacist available daily around the clock is desirable and ideal to the medical team, the number of pharmacists under the present system cannot support this. As a solution, we think that it is crucial that pharmacists educate medical staff when they are present to in order to optimize therapy and patient care over time.

Key words—ICU/CCU; pharmaceutical service; medical staff; drug inventory control; mixing of injection; drug information offering

緒 言

診療報酬における救命救急入院料算定に要する算定基準には薬剤師配置の記載はなく、薬剤管理指導料の算定も認められていない現状では、救急医療の現場に薬剤師を配置することは困難であると考えられる。¹⁾しかし、救急医療では疾患が多岐に渡り、個々の重症度も様々であるため、使用される薬品の種類が多く、その使用方法及び投与量も広範囲に渡

っている。²⁾また、症状の変化も急激であるため医薬品の確保と薬品情報提供は重要であり、正確さと同様に迅速さも要求される。これらのことから、救急医療の現場では薬剤師が医療チームの一員として患者の治療に関与する必要がある。平成13年9月に竣工した東京大学病院新入院棟には、重症入院患者の治療を集中的に行うICU(8床, Intensive Care Unit)/CCU(6床, Coronary Care Unit)が新設された。薬剤部では本病棟の開設当初から運営に参画するとともに薬剤師2名が常駐して、1) 薬品管理(主に注射薬)、2) 指示書のチェック(用法・用量など)、3) 注射薬の混合、4) 他の医療スタッ

^{a)} 共立薬科大学, ^{b)} 東京大学医学部附属病院薬剤部,
^{c)} 東京薬科大学
e-mail: aoyama-ky@umin.ac.jp

への薬品情報提供を中心とした種々の薬剤業務を展開しており、その概略については既に報告している。³⁾本研究では、ICU/CCUにおける薬剤業務について医師及び看護師などの他の医療スタッフを対象にアンケート調査を行い、問題点を解析することによりICU/CCUにおける薬剤業務を確立することを目的とした。

方 法

1. 東京大学病院 ICU/CCU への入室患者の調査
入室患者は、三次救急により入院した患者、手術後のリカバリー患者（生体肝移植手術、心臓外科手術など）と HCU (High Care Unit) 病棟や一般病棟で重症化した患者が対象となっており、症状の改善とともに HCU や一般病棟に退出するか、あるいは退院する。そこで、平成 13 年 9 月 22 日—14 年 1 月 31 日における入室患者の対象診療科、疾患名、在室日数、年齢、入室元、退出先を調査した。

2. 薬剤業務の内容と業務量の調査 本病棟では、原則として薬剤師 2 名が常駐して（平日 8:00—17:00）薬剤業務を行っている。ICU/CCU での薬物療法に用いる注射薬は主に病棟在庫を使用するため、本病棟での薬品管理は注射薬が対象となる。薬品管理の対象である在庫薬品の種類は、注射薬 244 品目、外用薬 65 品目、内用薬 10 品目であり、薬品毎に発注点を設定して、在庫量を確認の上、薬品倉庫に請求している。平日は 3 日分、休日前は 5 日分の在庫量を目安としているが、患者の疾患やその重篤度に応じて大量に使用する薬剤については、薬品倉庫と連絡をとって臨機応変に対応している。薬剤師が不在の時間帯（平日 17:00—翌 8:00、休日）には、看護師又は医師が薬品棚から薬品を取り出して使用することから、配列は薬効別にするとともに同一成分—規格を原則とするなどして取り間違いがないようにしている。

医師が作成した注射・処置指示書における注射薬については、担当薬剤師が用法・用量、配合変化などをチェックした後、病棟に設置されたクリーンベンチを用いて混合を行っているため、その混合業務量を調査した（平成 13 年 10 月—平成 14 年 1 月）。なお、注射薬の混合手順は、混合準備、混合、最終チェックの 3 行程からなる。

ICU と CCU 各々、朝 8:30 からカンファレンス

が開かれ、患者の入室経緯と病態が説明されたのちに治療方針がディスカッションされる。担当薬剤師が 1 名ずつ両カンファレンスに出席し、薬剤についての質問に対応するとともに、薬剤の選択や用法・用量、副作用などについてコメントする。カンファレンスで決定された治療方針を把握し、薬品管理と注射薬の混合業務にリアルタイムで反映させる。他の医療スタッフへの薬品情報提供は、薬剤師が病棟にいる時間帯に随時行っている。そこで、平成 14 年 1 月の 1 ヶ月間に提供したカンファレンス以外での薬品情報提供について、提供したスタッフの職種、提供方法（能動、受動）、内容などに分類した。TDM 対象薬品については、薬剤部の薬物動態解析室で測定・解析した TDM のデータと患者の腎・肝機能などから TDM 担当薬剤師と協議した上で、必要に応じて医師に対して処方設計の助言を行う。平成 14 年 1 月の 1 ヶ月間の TDM における測定薬剤と件数について調査した。

3. 薬剤業務についての他の医療スタッフへのアンケート アンケートの内容を Fig. 1 に示した。ICU/CCU の医療スタッフの人数は、医師は、ICU 13 名（救急部常勤医師 8 名、非常勤医師 2 名、研修医 3 名）、CCU 10 名（心臓外科常勤医師 5 名と循環器内科常勤医師 5 名）の計 23 名、その他のスタッフは、ICU と CCU 共通で、看護師 54 名（師長 1 名、副師長 3 名、技官・非常勤職員 50 名）、薬剤師 2 名、ME（メディカルエンジニア）2 名となっている。そのうちアンケートを依頼したスタッフは、医師は ICU の 13 名、看護師 52 名、ME 5 名（定期的に交替するため常駐する人員より多い）であった。なお、CCU の医師は専属ではないため対象から削除した。アンケートは職種のみで無記名とした。内容は、1) 病棟在庫薬の管理、2) 指示書のチェック、3) 注射薬の調製、4) 薬剤情報の提供、5) 薬剤師に期待することの 5 項目で、1)—4) の設問は、a. 良い、b. どちらともいえない、c. 改善の余地がある、d. わからない、の選択肢から選び、5) の設問は具体的な内容について記載できるように設定した。アンケートは、平成 14 年 3 月の月上旬に配付し、配付してから 1 週間以内に病棟に設置したアンケート箱に投函するか、薬剤師に手渡すことにより回収した。

ICU/CCUのスタッフの皆様へ

ICU/CCUにおける薬剤師の業務について、皆様の御意見をお聞かせ願います。
今後の業務改善の資料として使用させていただきます。よろしくお願いたします。

薬剤部 ●●●●

あなたの職種をお答え下さい。

a.医師 b.医師(研修医) c.看護師 d.ME

薬剤師が現在病棟で行っている下記の業務についてどのように思いますか？

1. 病棟在庫薬の管理(在庫の補充、使用期限のチェック、在庫品目の調整など)
 - a. 良い 特にとどのようなところですか？(あればお書き下さい)
 - b. どちらともいえない
 - c. 改善の余地がある
 - d. わからない
2. 指示書のチェック(用法・用量、相互作用、書き忘れ・消し忘れなど)
 - a. 良い 特にとどのようなところですか？(あればお書き下さい)
 - b. どちらともいえない
 - c. 改善の余地がある
 - d. わからない
3. 注射薬の調製
 - a. 良い 特にとどのようなところですか？(あればお書き下さい)
 - b. どちらともいえない
 - c. 改善の余地がある
 - d. わからない
4. 質問への対応、薬剤情報の提供
 - a. 良い 特にとどのようなところですか？(あればお書き下さい)
 - b. どちらともいえない
 - c. 改善の余地がある
 - d. わからない
5. 薬剤師にこれから期待すること
(例：薬の使い方についてもっと意見を言って欲しい、注射薬の調製をもっとたくさん行って欲しい、などご自由にお書き下さい。)

なお、結果につきましては、集計後にお知らせいたします。

どうもありがとうございました。

Fig. 1. The Contents of Questionnaire for Pharmaceutical Services in ICU/CCU to Other Medical Staffs

結 果

1. 東京大学病院 ICU/CCU への入室患者

Table 1 に ICU/CCU 入室患者の対象診療科と主な疾患名を示した。約 4 ヶ月間の入室患者は ICU 156 名、CCU 121 名であった。ICU の対象診療科は 23 科であり、疾患も多岐に渡っていた。高い割合を占めていた診療科は脳神経外科(くも膜下出血、硬膜

下出血など) 35 名 (22.4%)、移植外科(生体肝移植など) 20 名 (12.8%)、精神神経科(薬物中毒など) 13 名 (8.3%) であった。一方、CCU では 7 診療科で、心臓外科(大動脈瘤術後、大動脈解離術後など) 83 名 (68.6%)、循環器内科(急性心筋梗塞、心不全など) 34 名 (28.1%) でほとんどを占めていた。入室患者の平均年齢は ICU 54 歳 (1—91 歳)、CCU 64 歳 (17—91 歳) であり、CCU で

Table 1. The Clinical Division and Disease of the Patients in ICU and CCU (September 22, 2001—January 31, 2002)

(a) ICU		
Clinical division	Patients	Main disease
Neurosurgery	35 (22.4%)	Subarachnoidal bleeding, subdural bleeding
Transplantation surgery	20 (12.8%)	Post-living liver transplantation
Neuropsychiatry	13 (8.3%)	Poisoning by drug
Gastroenterology	10 (6.4%)	Hemorrhage of digestive tract, alcohol poisoning
Orthopedic surgery	8 (5.1%)	Traffic injury
Section of vascular surgery	8 (5.1%)	Post-operation of abdominal aortic aneurysm
Respiratory medicine	8 (5.1%)	Consciousness disorder, drowning
Others (16 divisions)	54 (34.6%)	Burn
Total	156 (100.0%)	

(b) CCU		
Clinical division	Patients	Disease
Cardiovascular surgery	83 (68.6%)	Dissecting aneurysm, post-operation of thoracic aortic aneurysm
Cardiovascular medicine	34 (28.1%)	Acute myocardial infarction, cardiac failure
Others (5 divisions)	4 (3.3%)	
Total	121 (100.0%)	

は50歳以上が約90%であった (Fig. 2(a)). 平均在室日数はICU 5.8日 (1—31日), CCU 5.3日 (1—30日) であり, 両セクションともに一般病棟の平均15日以上に比べて短かった (Fig. 2(b)). Figure 3には, 平成13年9月—14年1月の本病棟への入室元と退室先を示した. ICU入室患者の入室元は救急外来が約60%, 退室先は外科系HCUが約60%を占めた. CCU入室患者の入室元は救急外来 (43%) とともに心臓外科術後の患者が40%, 退室先は心臓外科病棟が約60%, 内科系HCUが20%であった.

2. 薬剤業務の内容と業務量 平成13年10月—平成14年1月における, 1日当たりの混合件数は10月 36.4 ± 23.5 件 (mean \pm S.D., $n=20$), 11月 53.1 ± 18.7 件 ($n=21$), 12月 62.3 ± 17.1 件 ($n=20$), 1月 61.7 ± 18.2 件 ($n=19$) であった. 生理食塩液又は5%ブドウ糖液ボトルに溶解する注射薬

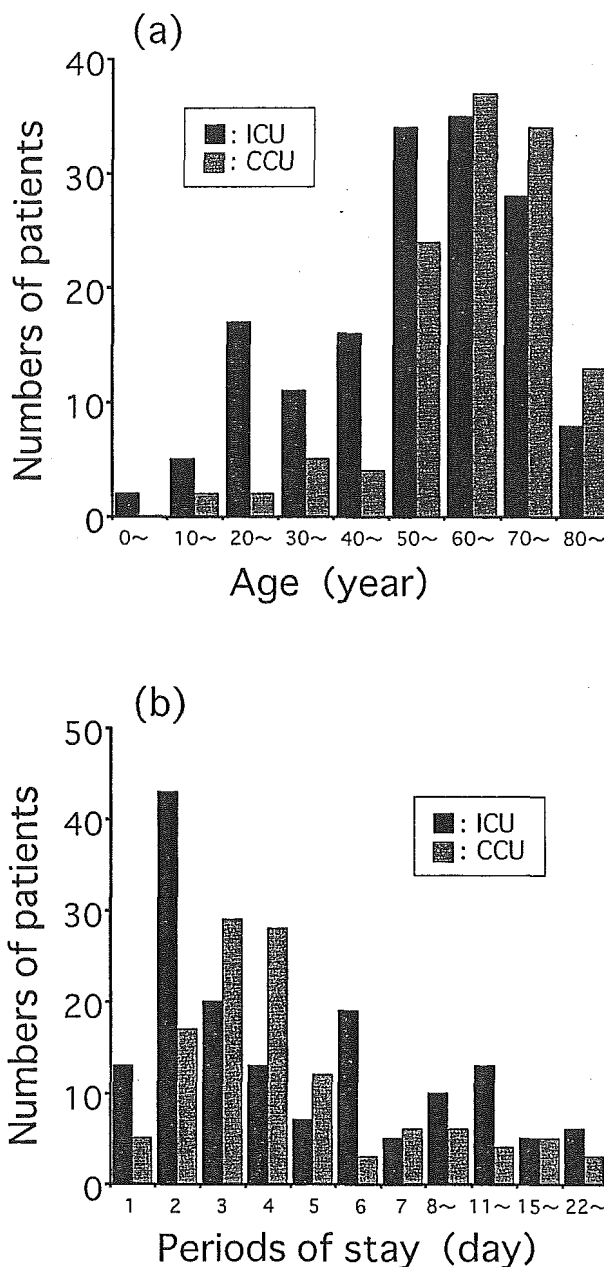


Fig. 2. Classification of the Patients in ICU/CCU by (a) Age and (b) Periods of Stay

Total patients in ICU: $n=156$ and CCU: $n=121$, September 22, 2001—January 31, 2002.

としては抗生物質が多く, シリンジに充填して持続投与するものは, 鎮静剤のドルミカム®, インシュリンのヒューマリン®Rが多かった. 強心剤のドパミンとドブタミン, 麻酔薬のプロポフォールなどはシリンジに詰め替えずに市販容器にそのままラインをつけて投与するため混合の操作はなかった.

薬品情報提供については, 薬剤師が常駐することにより, 医師, 看護師及びMEからの薬剤に関する

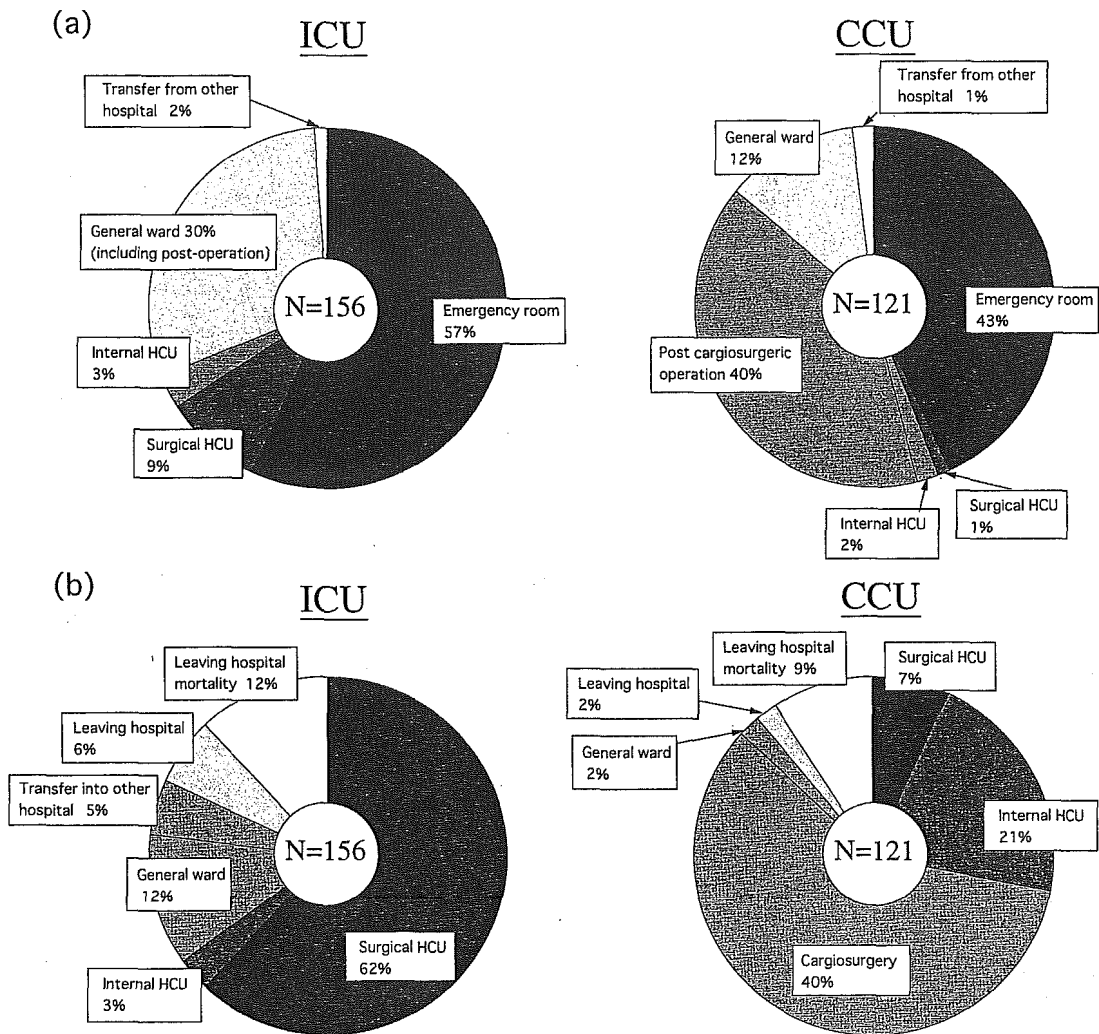


Fig. 3. The Places (a) from where the Patients Enter and (b) into where Leave in ICU ($n=156$) and CCU ($n=121$), September 22, 2001—January 31, 2002

る質問は随時受けることが可能となり、即座に回答できない場合には薬品情報室や調剤室などの他の部署の支援を受けて対応した。平成14年1月の情報提供の件数151件について、薬剤師が能動的に情報提供したもの(30件)と、他の医療スタッフから質問を受けて情報提供を行った受動的なもの(121件)に分けて分類した(Fig. 4)。能動的情報提供の対象スタッフはほとんどが医師であり(97%)、その内容は用法・用量が36%と最も多く、TDM・投与設計が26%でついで多かった。一方、受動的情報提供の対象スタッフは医師が全体の約2/3(64%)、看護師が約1/3(35%)であり、能動的情報提供で多かった用法・用量(11%)、TDM・投与設計(14%)のほかに、配合変化・安定性・混合方法は25%、在庫や採用薬についてが13%、効能・効

果、副作用、相互作用は11%であった。平成14年1月の入室患者におけるTDMを行った患者は11名で測定件数は83件であり、その主な薬物はタクロリムスが55件(66%)、バンコマイシンが19件(23%)であった。

3. 他の医療スタッフへの薬剤業務についてのアンケート ICU/CCUにおける薬剤師業務について他の医療スタッフへのアンケート調査の結果をTable 2に示した。回収率は、医師が13名中8名(62%)で低かったが、看護師(52名中50名:96%)とME(5名中5名100%)は高かった。「病棟在庫薬の管理」では、「良い」が医師75%(6名)、看護師74%(37名)であり、「改善の余地あり」が看護師で4%(2名)、MEで20%(1名)であった。「用法・用量などの指示書のチェック」、及び

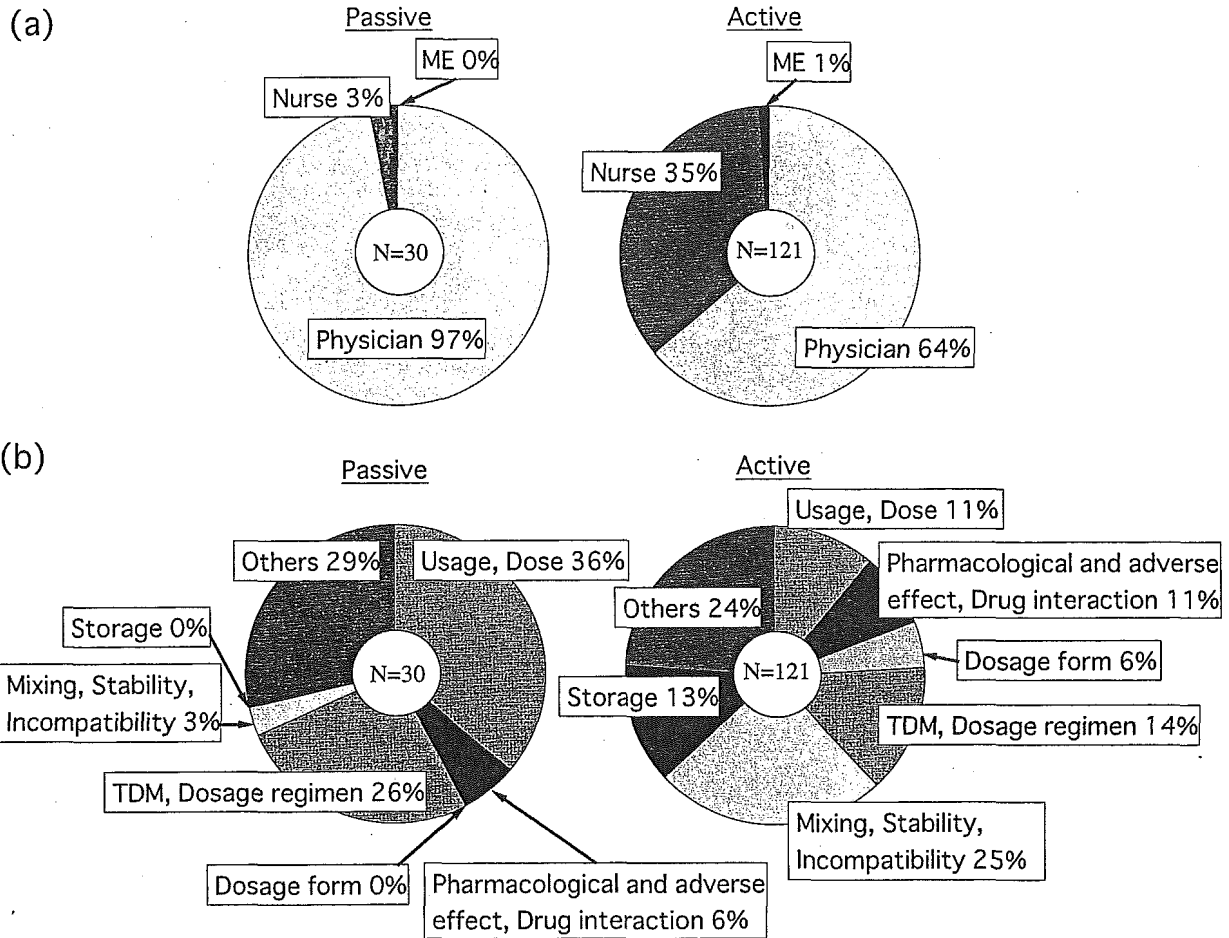


Fig. 4. Classification of (a) Medical Staffs and (b) Contents of Passive (n=30) and Active Offering of Drug Information (n=121) at January 2002

Table 2. The Answers of Questionnaire for Pharmaceutical Services in ICU/CCU to Other Medical Staffs

Answers*	Physician (ICU) n=8 (recovery rate : 62%)					Nurse n=50 (96%)					ME n=5 (100%)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Drug inventory control	6	2	0	0	0	37	5	2	3	1	3	0	1	1	0
Check of usage, dose, drug interaction	6	0	0	1	1	38	6	1	5	0	4	0	0	0	1
Mixing of injection	7	0	0	0	1	41	5	1	3	0	5	0	0	0	0
Offering of drug interaction	4	2	1	1	0	40	5	1	4	0	3	0	1	1	0

* 1 : good, 2 : normal, 3 : subjects to improve, 4 : no judgement, 5 : no answer.

「注射薬の調製」については、すべての職種で「良い」が80%以上を占め、「改善の余地がある」は看護師の2% (1名) のみであった。「薬剤情報提供」においては、「良い」が看護師で82% (40名) であったが、医師50% (4名) とMEは60% (3名) であり、特に医師では25% (2名)、MEで20% (1名) 「改善の余地あり」であった。以上の選択式設

問においては各職種から、すべての薬剤業務に対して、おおむね「良い」という評価を得たが、何名かにおいて「改善の余地あり」の意見が見られた。また、薬剤師に期待することとしては、現状の業務に満足をしながらも、「薬の使用については、気付いた点は遠慮なく指摘して欲しい (医師)」、「薬の相互作用、副作用、特に注射薬の指示書のチェックを

して欲しい (医師)」、*「いつでも薬品情報を問い合わせできるようにして欲しい (医師)」、*「注射薬の配合変化の一覧表を作って欲しい (看護師)」、*「夜間・休日にも病棟に常駐して注射薬の混合調製や在庫のチェックをして欲しい (看護師)」、*「内服薬の残薬のチェックをして欲しい (看護師)」、*「他の部署 (手術部) における混合調製を行って欲しい (ME)」*などの意見があった。

考 察

現在のところ、ICU/CCU における薬剤師による病棟活動には保険点数が認められていないため、薬剤師が ICU/CCU に常駐して薬剤業務を実施する施設は極めて少ない。当院においては ICU/CCU の新入院棟への移転の際に、病院側から薬剤部に対して薬剤師のチーム医療への参画を求められたことから、常駐による薬剤業務を開始した経緯がある。救急医療は患者の救命という意味で医療の原点とも言われ、チーム医療が最も必要とされているセクションであり、薬剤師が、薬品管理、注射薬の混合及びリアルタイムの薬品情報提供を行うことにより、救急医療における質の高い薬物療法を実現することが可能となると考えられる。このことから、ICU/CCU における薬剤業務の構築とその評価は、今後、病院薬剤師の業務を展開する上で非常に重要であると考えられる。

ICU/CCU 入室患者の調査 (Table 1, Fig. 2, Fig. 3) では、対象診療科は ICU 23 科、CCU 7 科で併せるとほとんどすべての診療科に渡っていたことから、ICU/CCU は薬剤師が常駐することにより特定診療科に偏ることなく医療に貢献できる病棟であると言える。患者の年齢は CCU では 50 歳以上の患者が約 90% を占めており、高齢者に循環器系疾患が多いことが伺える。患者の入室元は救急外来から搬送された患者が約半数、CCU では特に手術室からの患者が約 40% であり、また病棟在室日数は ICU, CCU ともに平均 1 週間以下であることから、本病棟が重篤な患者を対象としているが、病態がある程度回復すると他の病棟に速やかに移動していることが分かる。

入室対象患者の多くは Table 1 に示したように重篤で病態が変動し易いため、注射薬については追加や変更が多い。このことから ICU/CCU への注射

薬の供給方法は、前日に患者毎に薬剤部にオーダーして病棟に搬送する一般病棟で実施している方法では問題があるため、必要時に病棟在庫から使用する方法を多くの施設で採用している。したがって、常駐する薬剤師には、必要なときに必要な量の医薬品を提供することが求められる。医薬品の品質確保と適正な在庫数量の確保は、救急医療における薬剤師の大きな役割であるとともに病院経営からも重要である。注射薬の投与は、ICU/CCU 専用の注射・処置指示書より行われるが、その内容については病棟に常駐する薬剤師がチェックすることにより適正なものになると考えられる。注射薬の混合については、現在、高カロリー用輸液と抗悪性腫瘍剤以外には、無菌製剤処理加算 (40 点) は認められていないが、注射薬の混合を薬剤師が行うことで配合変化や溶解後の安定性など薬剤の物理化学的性質を考慮した品質の高い注射薬を患者に供給できると考えられる。夜間や休日の混合は看護師が行うため、薬剤師が行う混合件数はすべて注射薬の約半数であるが、従来はこれらの混合業務を看護師が行っていたことを考慮すると、看護師の業務を軽減して患者ケアに専念することを可能にしたと言える。混合件数は平均で 60 件/日前後であったが、重症度による変動が大きく、ICU/CCU における注射薬混合業務量は患者に依存して変化することが分かった。

薬品情報提供 (Fig. 4) は、薬剤師からの能動的提供 (30 件) については薬剤師が指示書をチェックしたときの医師への疑義照会がほとんどであった。これは、本病棟では処方せんによる注射薬の供給をしていないため注射薬調剤室での処方鑑査がないこと、さらに本病棟における薬物療法に適応外使用が多いことが理由として挙げられる。⁴⁾ 一方、他の医療スタッフからの質問による受動的提供件数 (121 件) は、能動的提供 (30 件) の約 4 倍であり、薬剤師が常駐したことによって気軽に質問できる環境が整ったと思われる。また、受動的提供を行った医療スタッフには看護師が 1/3 を占めており、その内容は医師が投与設計に関するものが多かったのに対し、注射薬の混合方法や配合変化に関するものが多いという結果であった。薬剤師がいない夜間や休日には、看護師が混合業務を行うことからこれらの情報が必要となってくると考えられる。

以上の薬剤業務についての評価をアンケートによ

り調査した結果、各項目において各医療スタッフから全体的には好評価を得ていることが分かった (Table 2)。看護師のアンケート回収率が96%と医師に比べて(62%)高かった理由は、従来、看護師が行っていた薬品管理と注射薬の混合業務を薬剤師が行ったことにより、その存在が強く認識されたものと考えられる。薬品情報の提供においては、医師で「良い」が50%であり、他の項目に比べて、若干、不十分であることが分かった。これは、受動的提供件数が能動的提供の4倍であったことから、薬剤師に期待するコメントにあったように積極的に提供して欲しいと言うことであると思われる。

コメントにおいては、医師、看護師が24時間体制で病棟に常駐しているのに対し、薬剤師は平日夜間と休日は不在であるため、その時間帯における注射薬混合と薬品情報提供ができないことが問題点として挙げられた。24時間体制で常駐することは本来のチーム医療の姿であるが、現状では薬剤師の勤務体系とマンパワーの面から困難である。対策としては、薬剤師が不在の時間帯においても他の医療スタッフが治療や看護に十分に対応できるように、平素からの薬剤師による他のスタッフに対する教育を充実させることが重要であると考えられる。看護師からの問い合わせの多い注射薬の配合変化の情報

は、一覧表や小冊子などを作成していつでも参照できるようにすることが必要である。

以上のことから、ICU/CCUにおける薬剤業務の重要性はおおむね評価されているが、若干の問題点があることが分かった。これは勤務体系とマンパワーに起因するが、現状の勤務帯の中で薬剤業務の質を上げることが重要であると言える。今後、さらに救急医療における薬剤師の必要性が認められれば、救命救急の施設基準に薬剤師の配置が明記されるところを考える。

REFERENCES

- 1) Hirano M., Nishizawa K., *The Pharmaceutical Monthly*, **41**, 2519-2526 (1999).
- 2) Asayama S., Tsubone K., Kawahara S., Ishimoto K., Kamiya A., *Bull. Pharm. Soc. Kyusyu*, **51**, 77-82 (1997).
- 3) Aoyama T., Sekine Y., Iga T., *J. Practical Pharm.*, **53**, 2581-2589 (2002).
- 4) Yasuno N., Aoyama T., Sekine Y., Nakamura H., Yamada Y., Iga T., *The Proceeding of 12th Annual Meeting of Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, Fukuoka, 2002, p. 180.

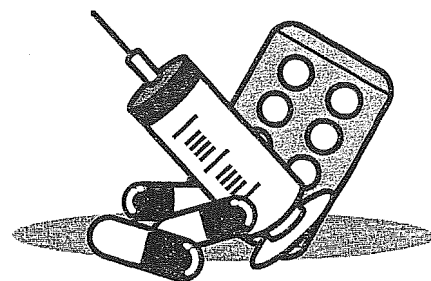
エビデンスをつかう① 医師にとっての パーソナルドラッグ (P-drug)

内田英二

本誌に「くすりとエビデンス」が連載されてから、4年半の月日が流れた（2000年1月から）。根拠に基づく医療（EBM：evidence-based medicine）には何らかのエビデンスが必要となるが、エビデンスには「つくる」、「つたえる」、「つかう」の段階が存在する。「つくる」と「つたえる」の重要性は今までの連載の中に詳細に記載されている。今回、「つかう」段階のトップバッターを拝命したことは大変光栄である。エビデンスを「つかう」段階はまさに医療の最終段階であり、目的とするところである。しかし、エビデンスを「つかう」段階であっても、「つくる」と「つたえる」は常にアップデートされ続けていることを念頭におく必要がある。

EBMの定義は1999年に、「リサーチから得られたエビデンスと臨床現場の状況と患者の価値観を統合したもの」と修正された。この意味は、同じエビデンスに基づいていても「臨床現場の状況」と「患者の価値観」により、最終的な医療行為の内容には相違がであることを示唆している。重要な点は、医療行為に至る過程で「エビデンス」、「臨床現場の状況」および「患者の価値観」を考慮した意思決定がなされたかどうか、という点にあるものと考える。

医療行為にはさまざまな方法と手段が存在するが、本章では医薬品の適正処方の実践のためのパーソナルドラッグ（P-drug）について紹介させていただ



く。

P-drug の現状

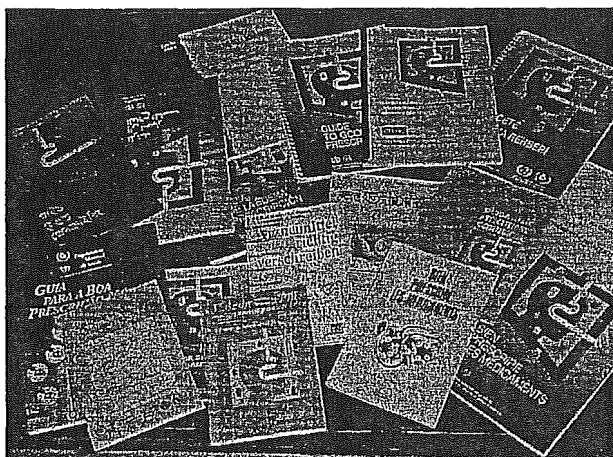
医薬品の適正処方の考え方を推奨するP-drugの概念は、WHO（世界保健機関）により1995年にGuide to Good Prescribing（GGP）として出版された。日本語版は、「P-drug マニュアル、WHOのすすめる医薬品適正使用」として医学書院から1998年に出版されている¹⁾。GGPは2004年8月の時点で世界20の言語で翻訳されている（2004年8月現在、Hans V. Hogerzeil, chief officer, Department of Essential Drugs and Medicines Policy, WHOによる）。いくつかの表紙を①に示す（WHOから提供）。そこにも見られるが中国語訳は『規範処方指南』である。世界のいくつかの地域でWHO共催のもとで、英語、フランス語、スペイン語を用いたワークショップが開催されている。さらにこれらとは別に、各国独自に普及活動がなされている。

日本ではP-NET-J（P-drug Network in Japan）を中心として、1998年から2～3日のコースで毎年1回ワークショップを開催している。ワークショップの参加者が、各病院、各大学に戻り医師あるいは医学生に教育に反映させている。詳しくは<http://p-drug.umin.ac.jp/>を参照していただきたい。

P-drug の考え方

P-drug は単なる薬の名前ではない。疾患を定義し、治療目的を設定し、処方薬の選択を4つのクライテリア（有効性・安全性・適切性・費用）で吟味し、患者に与える情報を含めて自分の処方集を作成する、という薬物選択の一連の過程を含む概念である。P-drug の選択はエビデンスに基づいたものでなければならず、その過程はEBMのステップと関連する (2)。

P-drug の選択とP-drug による患者の治療とは異



① GGP の各国翻訳本

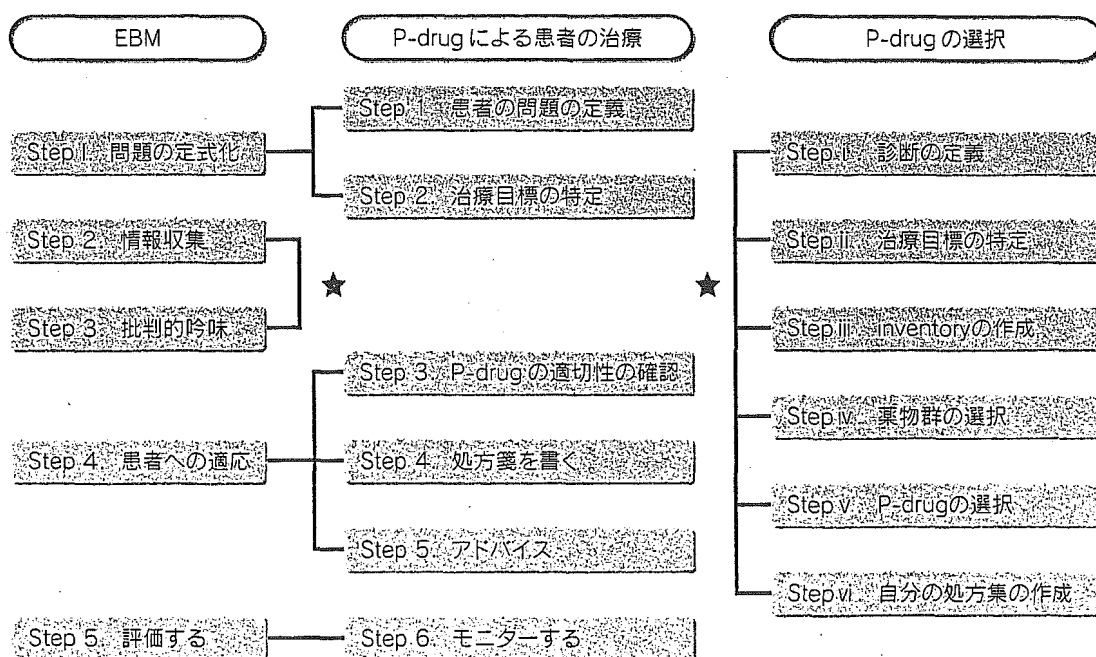
なる過程であることを認識していただきたい (3)。P-drug の選択は患者の治療の前に行っておく作業である。P-drug の選択がなされていても、それが目の前の患者に適合するかどうかの吟味は適正治療の必須条件である。

P-drug は患者の薬であると考えている方もいるかもしれない。P-drug は上述の一連の過程の結果から選択されたものであり、各ステップでの意思決定は処方者の責任で収集された情報に基づく。したがって、P-drug は処方者の薬（言いかえると医師の薬）であるといえる。各ステップでの意思決定がどのようになされたかを説明できるのは処方者以外にいない。処方者はP-drug がどのように選択されたかを他者に説明でき、不確定要素はあるかもしれないがそれなりの納得を得ることができなければならない。

P-drug の選択と情報源

P-drug の選択は③の順に行われる。各ステップでの詳細は、文献1および拙著を参考にさせていただければ幸いである²⁻¹¹⁾。

P-drug の選択は、時間のかかる作業でそのよう



② EBM のステップとP-drug の関連

④ P-drug の選択と患者の治療

P-drug の選択	患者の治療 (P-drug による)
Step i. 診断の定義	Step 1. 患者の問題の定義
Step ii. 治療目標の特定	Step 2. 治療目標の特定
Step iii. 適応薬物リスト作成	Step 3. P-drug の適切性の確認
Step iv. 薬物群の選択	Step 4. 処方箋を書く
Step v. P-drug の選択	Step 5. アドバイス
Step vi. 自分の処方集の作成	Step 6. モニターする

な過程に費やす時間はとれないという意見がある。確かに、ワークショップや学生実習で実際にP-drug 選択の作業をしてもらうとかなりの時間がかかっている。どの段階で時間がかかっているかという、選択のクライテリアである有効性・安全性・適合性・費用の情報を得る段階およびそれらを比較検討する段階である。

薬理学では、薬の作用機序や副作用は教えても、実際の臨床現場での有効性の程度（なにを評価項目にしているかも問題）や安全性の結果を提示することはほとんどない。臨床実習は診断学中心であり、なぜ特定の治療法が選択されたかの議論が中心となることは少ない。したがって、どこを探せば有用な情報に行き着くかの教育がなされていないことが時間のかかる原因ではないかと考えている。もちろん、すべての情報を網羅することは不可能である。ワークショップや実習では、少なくともどの情報に基づいて意思決定を行ったかを明確にすることを求めている。こうすることで、その情報がいつどのように「つくられた」ものであるかを認識し、どのくらい信頼性があるかを吟味することができる。

1人の医師が長期間の日常診療で使用する医薬品の数は40～50種類といわれておりそれほど多いものではない。それらの長所・短所を自分でまとめることは、患者への適切なアドバイスや医薬品による医療事故の防止にもつながることと思われる。自分の処方集は新しいエビデンスにより定期的に更新される必要があり、自分自身の情報源をもつことは、自分の処方集のアップデートに欠かせないことである。

医学教育とP-drug

日本の医学生教育カリキュラムには適正処方の項目が存在しない。医学部教育でのコアカリキュラム（コアカリ）が全国的に実施されつつあるが、コアカリは治療学を含めない、ということである。コアカリは医学教育のなかの60%を目安にしたガイドラインであり残りの40%は各大学に任せる、というスタンスをとっているが、実際に授業時間の割り振りをを行うとほとんどがコアカリの項目で満たされてしまう。

また、5年生からの臨床実習（クリニカルクラークシップ）に進むためには、CBT（computer based testing）をパスする必要が来年度（平成17年度、2005年度）から義務づけられる。CBTの問題作成のガイドラインでは治療学は作問対象外とされている。適正処方の過程を学ぶシステムティックな教育は医学部の最初の4年間にはできないということである。クリニカルクラークシップが診断学中心に陥らないことを祈るばかりであるが、1診療科を回る時間はきわめて短期間であり治療学に時間を費やすことができるかどうかは疑問である。

P-drug 選択の過程はプロセスの明確化と妥当性の検討であり、自らの情報源を探しだしその長所と短所を理解し処方集を作成することは初めは時間のかかる作業である。医学教育のなかの何処かでこの作業を行っておくことは、将来の適正治療の実施にとって不可欠であると個人的に考えるが、その教育に時間を割く土壌は現在の医学教育の現場にはないといっていだらう。私自身は、今まで自分に割り振られた実習および講義時間をP-drug の教育に利用してきたが、コアカリのUnit 制のなかでは対応は非常に難しいと考えている。

P-drug の普及活動

GGPはDr. Hogerzeilの言葉を借りると、WHOの刊行物として普及したものはNo.1にランクされる、ということである。P-drug の概念が普及した