

表3 | 医療提供者による医薬品関連の過去2年間のおもな犯罪事例

報道日	報道内容
2009年4月9日	医師。同僚のIDとパスワードを使って勝手に処方せんを作り睡眠薬を不正入手。錠剤をすりつぶして、後輩女性の缶入り茶に混入。お茶を飲んだ女性は意識喪失
2010年2月2日	看護師。投与の必要ない入院患者に対して、故意にインスリン投与
2010年4月30日	医師。鎮静薬「ドルミカム®」を無断で持ち出し、自分で使用
2010年5月19日	医師。不要の患者に子宮収縮薬を処方して不正入手。交際相手の女性に墮胎目的で投与
2010年6月10日	医師。自分や妹の名前を名義に使ってうそのカルテを作成し、病院内の薬局から睡眠薬200錠を不正入手
2010年11月26日	麻酔医。麻薬「フェンタニル」を、投与前にブドウ糖注射液とすり替え、自分用に違法使用
2011年2月18日	看護師。医師がICカードを差したまま席を空けたすきにパソコンを操作。自分が所属する病棟に届くようにして、向精神薬を不正入手
2011年2月20日	薬剤師。調剤室から睡眠導入剤「レンドルミン®」約3万4,000錠を不正入手

ては性善説が取られていたが、事件報道の内容を見ると、計画的な事例やかなり悪意のある事例も報告されている。犯罪拡大防止に向けて、新たな視点からの医薬品管理体制整備に取り組むことが緊急課題である。

### 「ストレッサー」というエラー要因： 最大のストレッサーは、一番身近な所に いる

人にエラーを起こしやすくする因子（環境、ソフトウェア、ハードウェア、周囲の人、個人的要素）はストレス原因（ストレッサー）でもあるが、特に、周囲の人（上司、同僚、家族、友人など）との相互作用による精神的影響が業務への集中力を低下させ、エラーを誘う。エラー防止のためには、ストレス原因を除去することが基本である。しかし、周囲の人がストレッサーである場合、原因除去は難しい。最大のストレッサーは、一番身近な所にいる。つまり、“薬剤師”の最大の敵は、医師でも看護師でもなく、“薬剤師”である。

少なくとも、上司は、自分の存在が部下のストレッサーであることを十分認識する必要がある。上司は、スマイルで仕事をしなければならない。また、同僚への対応は、以下のように考えることで精神的影響を軽減することを提案する。

10人で会議する場合、10人のうちの1人は、たとえ内容的に不十分な提案であっても、好意的に受け入れてくれる（肯定的な人）。逆に、10人のうちの1人は、どんなに的確な提案であっても、拒否感情が働き、受け入れようとする気持ちは乏しい（否定的な人）。そして、残りの8人は、“その場の空気”によって影響され、その時々で受け入れ姿勢が変化する（その場の空気に影響される人）。つまり、「肯定的な人」:「その場の空気に影響される人」:「否定的な人」の比は、ほぼ1:8:1と見ている（“Furukawa's 1:8:1 Rule”）。内容そのものではなく心理的因子に支配されている「否定的な人」を「肯定的な人」に変えるには、相当のエネルギーが必要である。そして、費やしたエネルギーの割には、得られる改善効果は乏しい。しかし、「その場の空気に影響される人」は、共通の不利益回避や共通の利益追求を具体的に示すことで、肯定的な方向に誘導することが可能である。エネルギーは限られている。「その場の空気に影響される人」のほうにエネルギーを向けるほうが賢明である。このように理解し、気持ちを落ち着かせてほしい。

### リスク評価に基づいて、メリハリをつける

インシデント報告書の「原因」と「再発防止策」

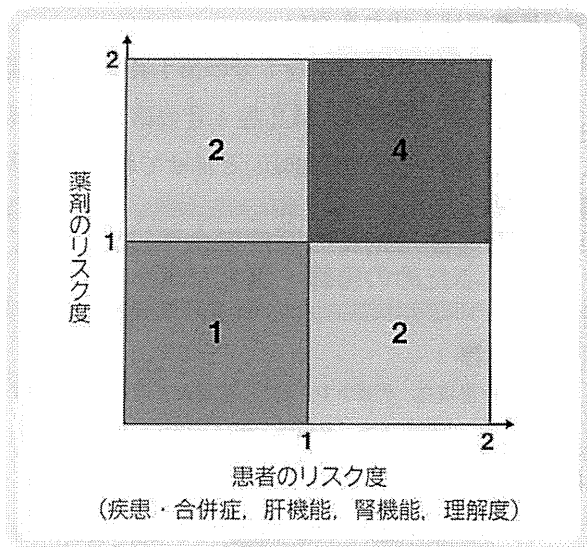


図1 | リスク評価に基づく業務ウエイト

の部分には、「原因」として「確認不足」や「注意不足」という用語がよく使用されている。そして、その「再発防止策」には、「十分な確認を行う」、「十分に注意する」あるいは「集中して調剤する」というような表現が多い。

しかし、「確認」、「注意」や「集中」という行為には限界がある。注意深く仕事をするといっても、勤務時間中、緊張状態をずっと持続することは不可能である。そこで、予想されるリスクレベルに基づいて「注意ウエイト」を評価し、注意のウエイトを変えて業務を行うことを提案する。

薬物治療におけるリスク評価は、「患者のリスク度」と「薬のリスク度」から行う。「患者のリスク度」は、疾患や合併症、薬の体内動態に影響を与える肝機能と腎機能や患者の理解度などから評価する。また、「薬のリスク度」は、誤って投与したときの健康被害（心停止、出血や極度の低血糖など死亡に至る可能性）の大きさから評価する。安全性データが少ない新薬も、リスク度は高い。

図1に示すように「患者のリスク度」と「薬剤のリスク度」がともに小さい場合は緑地の部分に相当し、注意ウエイトは1ということになる。「患者のリスク度」か「薬剤のリスク度」のどちらかがハイリスクの場合は黄色の部分に相当(ウエイト2)し、

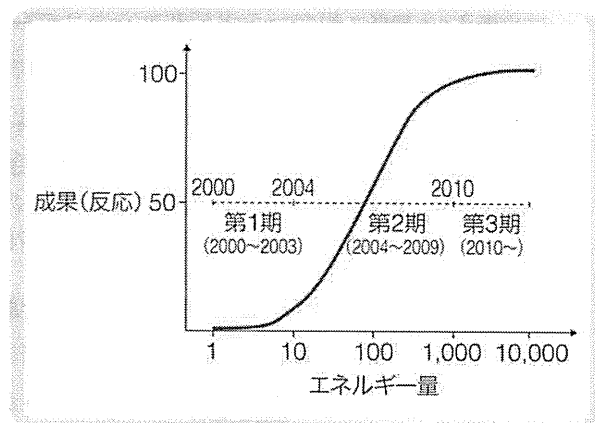


図2 | 取り組みにかかるエネルギー量と成果(反応)の関係

2倍の注意を行う。また、「患者のリスク度」と「薬剤のリスク度」がともに大きい場合は赤色の部分に相当(ウエイト4)し、4倍の注意を行う。この2倍と4倍というのは、具体的に確認回数や患者訪問回数として考えることもできる。

時間と人的資源には限りがある。そこで、業務分析を通して、仕事の標準化を進めること、さらに、リスク評価に基づいて注意のウエイトを変えることにより仕事にメリハリを付けることが安全管理の面で効果的と考える。

※ハイリスク薬に関しては、本稿末尾の書籍リストをご参照ください。

**これからの10年を、どうするか? : 「見直し」と「進化」と「挑戦」**

薬理学で登場する用量反応曲線を参考に、2000年以降の Medikation Error 防止への取り組みに費やすエネルギー量とその成果の関係を図2に示した。2000年から2003年の第1期は、先駆者と呼ばれる人たちが霧の中を突き進んでいる時期であった。当然、目立った成果を実感できなかった。ところが、第2期の2004年に入ると、安全管理への取り組みは全国規模に拡大し、成果が手に取るように実感できるようになった。この時期に安全管理に取り組めた人はラッキーだった。そして、2010年からの第3期に入ると、一定の成果を実感できるものの、「体制

は整っているが、相変わらず同じようなエラーが発生する。一体、これから何をすればよいのか?という低迷期に、再び突入した。これは、どのような領域にも共通することなので、そう理解して受け入れるしかないと思う。

では、これからどうするか?

まず、過去10年の取り組み(病院全体と薬剤部門)を振り返り、効果的でないとと思われる対策を取り止めて、業務手順をスッキリさせることに取りかかる。この際、「利便性(例:一包化調剤)」と「危険性」、「経済性(例:持参薬の使用)」と「危険性」のバランスを再考することが重要である。続いて、効果的であり継続すべきと評価された対策は、状況の変化に合わせて進化させる。しかし、これらは、エネルギーの割には得られる成果が少ない地味な仕事である。これだけでは物足りないから、薬が投与されている現場に出かけ、医師、看護師、そして患者が抱えている新たな問題を検出することが必要である。臨床現場では、「感染」と「薬物有害反応」がキーワードと考えている。

新たなニーズは、必ず生まれている。挑戦を続けないと、仕事への情熱は持続しない。また、1年後

に充実感も味わえない。

※本稿は、本誌第1巻2号の第1特集「医薬品使用時の安全管理」、第2巻4号の第2特集「医薬品使用時の安全管理2010」と併せてお読みください。

### 医薬品使用時の医療安全管理について 学ぶための書籍・論文リスト

#### ◆書籍

- 1) 古川裕之, ナビトレ 絶対に間違えてはいけないハイリスク薬. 大阪, メディカ出版, 2011, 144p.

#### ◆論文

- 1) 小松原明哲ほか, 医療用輸液バッグ製剤の表示デザイン-医療事故防止のためのデザインリニューアルとその効果検証-. 人間生活工学, 6 (2), 2005, 28-35.
- 2) 古川裕之, 医薬品使用時の安全管理に必要な新しい視点-報道事例から学ぶ-. Clinical Pharmacist, 1 (2), 2009, 120-5.
- 3) 古川裕之, 医療提供者間のコミュニケーション-コミュニケーション・トラブルは、なぜ起きるのか?-. Clinical Pharmacist, 2 (1), 2010, 21-4.
- 4) 古川裕之, 「散剤」は、キケンがいっぱい!! 月刊薬事, 52 (4), 2010, 553-6.
- 5) 古川裕之, 患者安全管理の基本知識: エラー報告と分析-安心で安全な薬物治療を提供するために-. Clinical Pharmacist, 2 (4), 2010, 372-6.

## メディカの書籍

Smart nurse Books 04


ナビトレ 絶対に間違えてはいけない

# ハイリスク薬

薬剤・疾患別アセスメントと患者対応

山口大学大学院医学系研究科教授 古川 裕之 著  
山口大学医学部附属病院薬剤部長

「患者さんに薬を聞かれてギクッとした」「投与量の計算がいまいちよくわからない」など……そんな臨床ナース向け。絶対に間違えてはいけないハイリスク薬や薬剤・疾患別に現場でよく使う薬剤のアセスメントや患者対応、作用機序をイラストや図を使ってわかりやすく解説する。

定価2,625円 (本体2,500円+税) B5判/144頁 ISBN978-4-8404-3689-2  T270100 (メディカ出版WEBサイト専用検索番号)

MC メディカ出版

www.medica.co.jp

お客様センター  0120-276-591 または 06-6385-9696 FAX 06-6385-0880

本社 〒564-8580 大阪府吹田市広芝町18-24

# 病態から読み取る! 褥瘡治療

古田勝経 Furuta Katsunori

国立長寿医療研究センター薬剤部副薬剤部長

## 第9回 湿潤環境に着目した褥瘡の薬物療法

創傷被覆材の受動的吸水：褥瘡の治療には湿潤環境が重要と考えられている。そのために創傷被覆材（ドレッシング材ともいう）を使用したウェットドレッシング法が開発され、現在に至っている。その目的は創を覆うことと湿潤環境をつくることであり、それにより治療環境が生まれるということである。創傷被覆材は原材料や厚さなどによりさまざまな種類があり、吸水性も異なり、基本的に吸水保持能を有する。吸水した水分はそのまま保持されるために創に対しては本当の意味で吸水したことにはならない。つまり、積極的な吸水ではなく、創面上に出てきた余分な滲出液を吸収するものである。これを受動的吸水と考えることができる。簡単にいえば、滲出液が出ている創の上から濡れたガーゼで覆うようなものである。

軟膏基剤の能動的吸水：では創傷治療に適した局所環境は、創傷被覆材でなければ保持することはできないのか、創を覆うという点では軟膏基剤も同様である。褥瘡治療に用いる外用剤はそのほとんどが軟膏剤であり、<sup>おの</sup>自ずと創に外用して用いるため、創を覆うことになる。その時に創面と直接接触するのは軟膏基剤（以下、基剤）であるため、基剤の特性の重要性は明らかである。従って、基剤自体を創傷被覆材と考えることができる。

一方、医薬品である外用剤は創治療を促進する。薬効成分が含まれているが、創傷被覆材には含まれない（含まれているとしても薬効を<sup>うた</sup>謳うことができない程度である）。軟膏剤は基剤で創を覆うだけでなく、薬効成分を含む薬剤としての位置づけである。創傷被覆材のように単なる湿潤環境の保持ではなく、基剤の種類によってそれぞれの特性を活用し、積極的に水分をコントロール（図1）することができる。吸水性や保湿性、補水性という3つの機能を有し、薬効成分の効果を得ることができる。基剤は、基剤が溶けきるまで滲出液を吸収し続けることが特徴であるため積極的な吸水性と考え、創傷被覆材の受動的吸水に対して能動的吸水と考える。創面上に乾いたガーゼを置くイメージとなる。

吸水能：各創傷被覆材の吸収能をどこで判断するのかは材料の種類や滲出液量により大きく左右される。基剤の吸水能は種類により違いがあり、各社が独自に行った吸水試験の結果は公表されている。薬剤は統一した試験法の採用によって比較ができるようになり、そこが強みでもある。たとえば、吸水性薬剤にはユーバスタコーワ軟膏、カデックス<sup>○</sup>軟膏、ヨードコート<sup>®</sup>軟膏、デブリサンペースト（医療用材料）がある。これらは滲出液の多い時に吸水性を利用して創の滲出液を吸収するとともに浮腫を抑制する。しかし、実際には同じような効果は得られない。なぜか、それは吸水能が薬剤ごとに異なるからであり、それが薬剤選択の重要なポイントとなる。図2のようにユーバスタコーワ軟膏は吸水速度が高いためグラフが立っている。一方、カデックス<sup>○</sup>軟膏はビーズ（カデキソマーは創傷被覆材と同類）を含むため吸収した滲出液をビーズ間に保持するために吸水力は早い段階で

# 製造販売後調査における問題事例の分析

有馬 秀樹<sup>a), b)</sup>, 篠崎 寛一<sup>a), b)</sup>, 幸田 恭治<sup>b)</sup>, 古川 裕之<sup>a), b)</sup>

## 1. はじめに

わが国では、市販された新薬には再審査が義務づけられており、製薬企業は「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」(GPSP)に従い製造販売後の調査を実施している<sup>1)</sup>。最近ではドラッグ・ラグの解消のために、世界同時開発を行う国際共同治験による国内症例の減少や、開発期間・審査期間の短縮により、市販後に課題を残して承認される医薬品が増えている。さらに、「医薬品安全性監視の計画」(ICH E2E)により市販後の安全性に関するデータ収集の強化が国際的に謳われてきている<sup>2)</sup>。そのため、製造販売後の調査の重要性が一段と増している。このように、新薬のデータ収集のウエートが製造販売後にも拡大化していることから、治験から製造販売後まで一貫した新薬のデータ収集の計画、実施体制が必要となってきた。

一方、わが国のGPSP下では、当該医薬品の承認の範囲内で行う「製造販売後臨床試験」と、日常診療下で得られた情報を収集する「使用成績調査(特定使用成績調査を含む)」が実施されている。前者は治験と同様にGCP下で実施されるが、後者においては患者に対する同意取得や倫理審査の規定がない。また、国内の「臨床研究に関する倫理指針」や「疫学研究に関する倫理指針」の適用外であるため<sup>3), 4)</sup>、GPSP下調査の実施内容は、事実上、製薬企業に委ねられている。

このような状況下において、製薬企業は使用成績調

査を充実化させるあまり、調査を受託する医療機関側に混乱が生じている。

そこで、これまでに経験した使用成績調査の問題事例を5グループに分類し、それらの要因を製薬企業からの聞き取り情報も含めて解析し、製造販売後調査制度の現状を分析した。

## 2. 問題事例のグループ化

これまでに山口大学医学部附属病院に依頼のあった使用成績調査の問題事例を、①「日常診療下」を超えた調査項目・介入行為、②特定使用成績調査の臨床研究化、③使用成績調査の国際化、④GPSPとGVPの再融合、⑤個人情報・守秘義務関連の5グループに分類し(表1)、それらの要因を解析した。

### 2-1. 「日常診療下」を超えた調査項目・介入行為

使用成績調査は「日常診療下=保険診療下」で行われる調査であるが、保険適用外検査が規定されている場合は混合診療の可能性も否定できない。また、承認時の規制当局からの照会事項により行われる日常診療を超えた症状評価項目もある。さらに、調査専用の調査用紙(アンケート用紙、服薬日誌等)を使用するだけでなく、調査用紙原本を製薬企業が直接回収するものもある。この場合、医療機関にその記載内容が残らないが、医療機関に記録のない情報は日常診療下で得られた情報とは言い難い。これらのように介入行為が行われる調査は、GPSPの定義からは本来、製造販売後臨床試験に分類される。

a) 山口大学医学部附属病院 臨床試験支援センター

b) 山口大学医学部附属病院 薬剤部

## 2-2. 特定使用成績調査の臨床研究化

現状の特定使用成績調査は、「特定の患者群に対する調査」から「特定の目的を持った調査（研究）」へと意味合いが曖昧になっている。製薬企業の意図だけでなく、研究者グループ・学会の関与が全面的に表れている調査や、規制当局からの要請で行われる調査もあり、さまざまな背景を持つ。これらの調査では倫理的配慮から同意取得を求める場合が多いが、適切な倫理審査の手順が必ずしもあるとはいえない。本来は製造販売後臨床試験、あるいは「臨床研究に関する倫理指針」下の臨床研究として行うべき調査もみられる。一部の製薬企業からは「ICH E2Eにより観察研究が特定使用成績調査で実施可能となった」との意見も聞き、実際にGPSP下調査を観察研究と位置づけている<sup>5)</sup>。確かに、本ガイドラインは観察研究のさまざまな手法を解説してはいるが、本ガイドラインは世界的には臨床研究フィールドで行われているものに対し、日本のみがGPSP下調査という例外的手法であることを認識しておく必要がある。

また、費用面や厳しい規制・指針の回避という面から、実施が容易な特定使用成績調査という手法がとられる場合も認められる。適切な手法で行われていない臨床研究は国際的には評価されないことが予想されるため、このような規制・指針の隙間的手法は日本の臨床研究の評価を下げる原因にもなり得る。

さらに、治験実施中にもかかわらず、治験終了患者の病状確認を再審査用調査として行うものもある。この調査に関しても複雑な背景があるものの、結果として治験と調査との境界線が不明瞭となっている。

なお、特定使用成績調査は使用成績調査に含まれるものであるため、使用成績調査に係る規定が適用される<sup>6)</sup>。

## 2-3. 使用成績調査の国際化

世界同時開発によるドラッグ・ラグの消失から、市販後データも世界同時収集の時代が訪れている。その協調のためのICH E2Eであるが、前述したように世界では臨床研究として実施されているのに対し、わが国ではGPSP規制下であるため、この乖離から生じる

表1. 使用成績調査の問題事例のグループ化

①「日常診療下」を超えた調査項目・介入行為
A) 保険適用外検査を調査項目に規定
B) 経口DM薬において自己血糖測定を行う（測定器は依頼者から貸与）
C) 添付文書以上の併用薬・併用療法の制限
D) 治験データと比較するための日常診療を超えた症状評価の規定
E) 長期投与時のQOL評価
F) 調査用の服薬日誌・患者アンケートの使用
G) 調査対象者の情報を非契約医師・医療機関からアンケート形式で直接収集
②特定使用成績調査の臨床研究化
A) 同意取得が規定されている
B) 対象薬剤と同効薬とのグループ間比較を行う
C) コントロール群として対象医薬品を使用していない患者も調査対象
D) 代表世話人（医学部教授）が臨床研究と宣言し、イベント発現頻度を検討
E) 少数例の臨床研究で得られた結果を、調査として多くの症例で確認する
F) 遺伝子型による投与量減量による有効性の非劣性の検証
G) 剤型追加によるアドヒアランスに関連した治療効果の検討
H) 治験実施中なのに治験終了後の病状確認を再審査用調査として実施
I) 調査参加者に健康関連グッズを提供
③使用成績調査の国際化
A) 全世界共通プロトコルを世界では臨床研究として行うのでSDVを規定
B) オプションとして別途同意取得患者に限り海外研究へデータを挿入
C) 世界では臨床研究でのデータ収集なので、全例調査にも関わらず前治療歴での登録考慮の記載
D) 重篤な有害事象に対して治験同様の報告を規定
E) 原資料の保管期間を規定
④GPSPとGVPの再融合
A) 市販直後調査的なMR活動の協力依頼を調査担当医師の要件としている
B) 全例調査の実施要項で流通管理（納品制限）を規定
C) 全例調査登録終了後も患者登録を継続（投与患者把握のため）
⑤個人情報・守秘義務関連
A) 医療機関にとっての個人情報（イニシャル・カルテ番号等）の収集
B) 患者の転院先情報の収集
C) 患者転院先へ調査データ（調査票の写し）を製薬企業が提供
D) 患者の住所（町名まで）を収集
E) 全例調査登録終了後も患者登録を継続

問題が噴出している。つまり、GPSP下の調査のままでは海外臨床試験にデータを挿入することができない。特にSDVに関しては、GPSP下調査での法的根拠がない。さらに、EU臨床試験指令における非介入的試験の定義では「処方と研究対象の明確な分離」とあることから<sup>7)</sup>、わが国の全例調査との歪みも生じている。このような状況において、使用成績調査の国際化への対応こそ、わが国の製造販売後調査制度の改善の鍵の一つとなると思われる。

#### 2-4. GPSPとGVPの再融合

もともとは「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」(GPMS)が、製薬企業の製造販売製品への責任強化と安全確保業務の充実化のためのGVPと、再審査再評価のための調査・試験業務に特化したGPSPにそれぞれ分離された<sup>1), 8)</sup>。しかし、最近では、全例把握・流通管理等の安全確保業務はGPSP下調査、特に全例調査を盛り込んだ実施内容となっている。これにより、医師の処方権への影響、投与症例把握のための全例調査エントリー終了後の患者登録のみの継続(守秘義務へも影響、登録のみでは報酬も発生しない)、および薬剤部への登録・流通管理の協力要請など、法的根拠のない要求が使用成績調査の一部として発生している。

最近では、全例調査における患者登録の継続が増加

の一途をたどっているが、患者登録のみを行う期間からの新規契約は、調査報告対象外症例であることから対価が発生しないため契約行為自体が難しい。その結果、流通制限により医薬品が使用できない医療機関や、調査契約を行わないまま患者登録を実施している医療機関もあるとのことである。以上のことから、GPSP下調査の範疇というのは難しい調査が増加している。

規制・省令が分かれても、医療現場に来るものは、結局のところ調査という形でGVPとGPSPが一体となっている(図1)。製薬企業はGPSP下調査もGVP下の情報収集の一環と捉えているが、医療機関は企業責任・MR活動のGVPと、再審査・再評価のための契約業務のGPSPと区別して考えているため、双方の認識に違いが生じる。

#### 2-5. 個人情報・守秘義務関連

製薬企業に向けられた「医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」に記載された調査項目の中には、医療機関では個人情報とされる「患者イニシャル」「生年月日」「カルテ番号」が上がっている<sup>9)</sup>。個人情報保護法では入手した製薬企業ではなく、情報を提供した医療機関が罰せられることになる。

さらに、患者管理の目的で、必要以上の患者情報の収集を求めている場合があるが、医療機関からみれば、

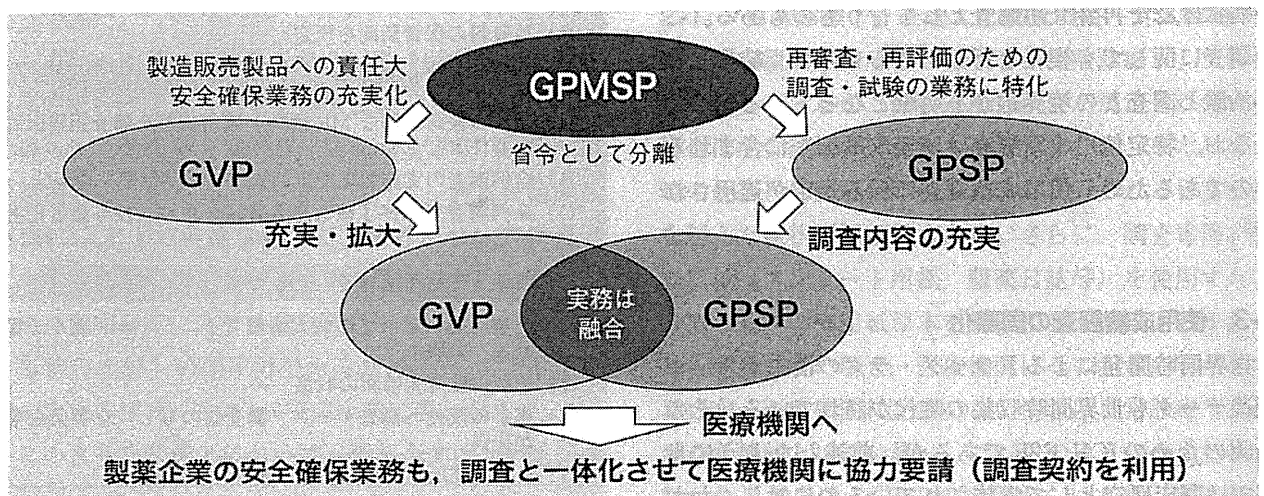


図1. 医療機関におけるGVPとGPSPの再融合

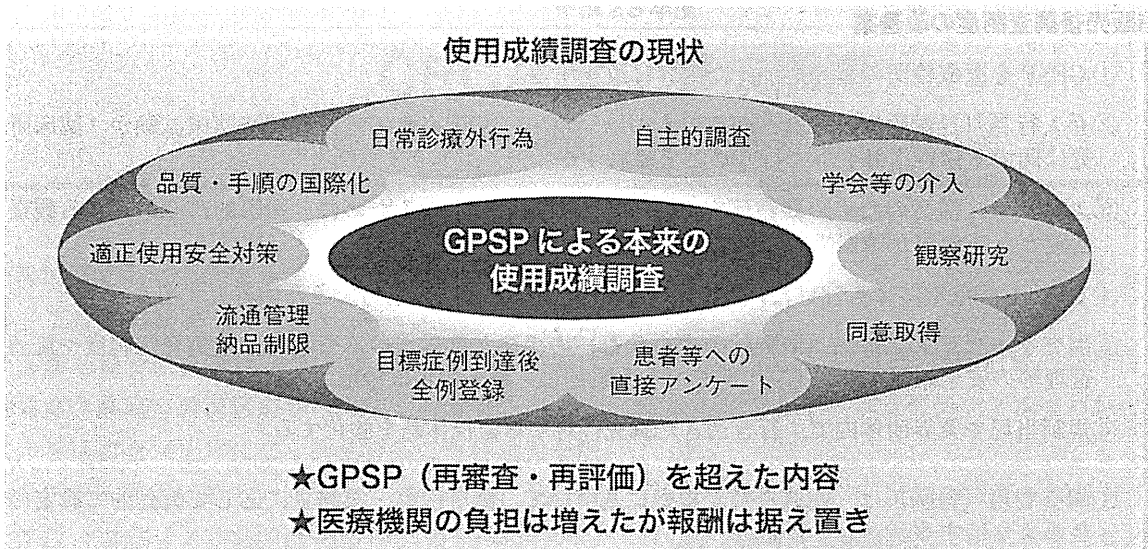


図2. GPSPによる本来の調査と実際に行われている調査内容

これらは医療法・刑法上の守秘義務に抵触する可能性が否定できない。

また、全例調査エントリー終了後の患者登録の継続に関しては、契約数以上の患者情報を提供することになる。医療機関にとっては法的根拠がないため、守秘義務違反に抵触する危険性がある。

### 3. 現行制度の現状と改善点

医療現場に協力依頼される現在の使用成績調査は、その目的・定義が曖昧となっている。本来の再審査・再評価のための調査に、安全確保業務、エビデンス収集のための臨床研究的要素、同意取得、国際的手法等、さまざまな要素が付加されており（図2）、運用でのみ肥大化し、法令と制度の整備が伴っていない。現行制度下の使用成績調査は、日常診療下調査なのか、安全確保業務なのか、臨床研究なのか、さらに国際的にみて臨床研究として認められる手順なのか、改めて整理する必要がある。

このように、現行のGPSPやそれを取り巻く環境は、すでに制度としての限界を超えており、個々の医療機関ごとの対応で解決できる状況ではない。混乱を起こしている大きな要因を2点挙げる。

第1点は、抑止力が事実上存在していないことである。①規制当局にはあくまでも届出制であること、②

実施医療機関では審査が義務づけられていないこと、③再審査期間外の調査も認められているが、それらは規制当局にも届出がされないこと（一部、規制当局の要請によるものは例外的に届出）など、制度としての抑止力が存在しない（図3）。さらに、調査内容の充実化に向けた規制当局の積極的な関与・照会も見受け

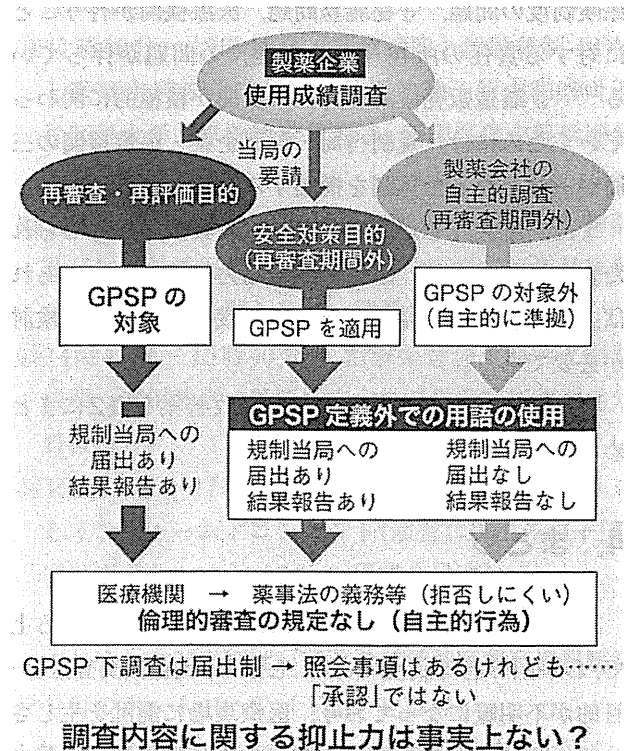


図3. 使用成績調査における調査内容のチェック機能



表2. 製造販売後調査制度の改善案

制度面	<p>① GPSP を医療機関の責務を加えた内容に改正する。</p> <p>② 介入行為（日常診療外行為）があるものは、GCP で規定される製造販売後臨床試験か「臨床研究に関する倫理指針」下で行うことを徹底する。</p> <p>③ エビデンス構築のための観察研究や多国間調査にも対応するために、国際的に認められる観察研究としての質が確保できる区分を GPSP 下に新設する。</p> <p>④ GVP も医療機関にも向けた内容とし、医療機関が積極的に協力できる内容とする。</p> <p>⑤ 調査をエビデンス構築（研究的要素を含む）の手法と位置づけるならば、全例登録制度や流通管理等の安全確保手順は GVP 下で行う手順とし、調査からは分離する。</p> <p>⑥ 規制当局や業界団体内で、行き過ぎた調査に対する監視体制を強化する。</p>
費用面	<p>① 調査費用（報酬）は、明確な算定根拠に基づいて、調査内容・業務量に応じて流動的に設定できるようにする。</p> <p>② GVP 下の医療機関の協力に対しても契約による対価を発生させるか、対象医薬品の管理業務としての施設基準を作成し、保険点数を付加する。</p>

られる。

第2点は、現行制度は患者データを提供する医療機関自身に目を向けられた制度ではないことである。その結果、同意取得を含めた対象患者への倫理的問題、保険制度の問題、守秘義務問題、医療機関が行うことに対する責任の所在（法的根拠）の問題が伴っている<sup>10), 11)</sup>。製造販売後調査に医療機関が積極的に関わっていくためには、規制当局・製薬企業・医療機関の三局が一体となった体制を構築する必要がある。

また、肥大化した調査内容や、製薬企業に課せられた安全確保業務を、医療機関に協力要請するのであれば、その業務量に見合った対価を設定できるよう検討が必要である。

具体的な製造販売後調査制度の改善案を表2にまとめる。

#### 4. まとめ

製造販売後調査制度は、医薬品を安全に使用する上で、わが国の誇る制度である。しかし、現在は調査区分・目的が不明瞭になっており、医療現場に混乱を生じさせている。その背景には、国内治験症例の減少、強力な作用の新薬の増加、薬害回避のための安全対策の強

化、臨床研究の手順の厳格化、市販後データ収集の国際化など、製造販売後調査をめぐる環境の激変がある。これらに対応するには医療機関の積極的な協力は欠かせない。そのための制度・環境を見直す時期に来ている。

#### ■引用文献

- 1) 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（2004.12.20）
- 2) 医薬品安全性監視の計画について、薬食審査発第0916001号、薬食安発第0916001号（2005.9.16）
- 3) 臨床研究に関する倫理指針、平成20年7月31日全部改正
- 4) 疫学研究に関する倫理指針、平成20年12月1日一部改正
- 5) 西 利通：使用成績調査・特定使用成績調査に関する規定（シリーズ「使用成績調査・特定使用成績調査」の現状と課題②）、Clinical Research Professionals No.7：12-16（2008）
- 6) 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（2004.12.20）
- 7) 栗原千絵子：EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則、臨床評価31（2）：351-422（2004）
- 8) 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令、厚生労働省令第135号（2004.9.22）
- 9) 医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて、薬食審査発第1027001号（2005.10.27）
- 10) 有馬秀樹：同意取得の必要性に関する考察—問題事例を中心に（シリーズ「使用成績調査・特定使用成績調査」の現状と課題③）、Clinical Research Professionals No.8：54-58（2008）
- 11) 寺田 淳：使用成績調査の概要と「同意の必要性」の判断—使用成績調査チェックリストの活用—（シリーズ「使用成績調査・特定使用成績調査」の現状と課題①）、Clinical Research Professionals No.6：23-29（2008）

医薬品研究開発と臨床試験専門職のための総合誌

# Clinical Research Professionals

クリニカルリサーチ・  
プロフェSSIONALズ

■論文・フォーラム

## 製造販売後調査における 問題事例の分析

有馬 秀樹, ほか

■論文・フォーラム

## 「緊急の危険回避を除く併用禁止薬の逸脱」 経験調査とその要因解析

宮中 桃子, ほか

■寄稿

## 日本臨床試験研究会 第2回学術集会総会 in 大阪

樽野 弘之

■寄稿

## 「第5回まんなか治験拠点医療機関 実務担当者連絡協議会 in 静岡」 に参加して

石川 祐子

■Report

## 日本CRO協会 2010年 年次業績報告会

■Trial

## 西部CRCの会

■Series

「製薬医学: Pharmaceutical Medicine」って、  
何だ? ⑤

佐藤 裕史

■連載

米国治験事情 ②

小河 貴裕

■連載

21世紀臨床開発の新たなアプローチ ⑤

小宮山 靖

■連載

いきいきとプロの仕事をする! ④

瓜生原 葉子

■連載

がん臨床試験と患者の視点 ⑮

片木 美穂

■連載

こころ, からだ, いのち ⑩

中野 重行

# No. 23

## 2011/4

株式会社 メディカル・パブリケーションズ  
MEDICAL PUBLICATIONS

# 国際化が及ぼす製造販売後調査への影響

有馬 秀樹<sup>a), b)</sup>, 篠崎 寛一<sup>a), b)</sup>, 幸田 恭治<sup>b)</sup>,  
梅本 誠治<sup>a)</sup>, 坂井田 功<sup>a)</sup>, 古川 裕之<sup>a), b)</sup>

## 1. はじめに

近年、国際共同治験による医薬品の世界同時開発が推進されている。この流れによりドラッグ・ラグの消失が期待されるが、次は世界同時市販後データ収集が行われる時代の到来が予想される。そのためのガイドラインであるICH E2Eの手法を適合させるべきフィールドは、世界は臨床研究であるのに対し、日本では相変わらず独自システムの製造販売後調査（特に使用成績調査、特定使用成績調査）である<sup>1), 2)</sup>。この製造販売後調査においてもすでに国際化の波が押し寄せてきており、その国際的手法の流入が調査実施要項に影響し始めている<sup>3)</sup>。

日本のみが世界的に例外な調査手法をそのまま継続すれば、過去の治験と同様に市販後分野においても日本除外の動きも出かねない。そこで国際化という観点から、現行制度下での不調和という背景をもとに、世界的手法と日本の調査制度との違いを分析し、日本で実施されている製造販売後調査制度の国際調和の方向性を考察した。

## 2. 日本と海外との市販後安全性情報収集の違い

ドラッグ・ラグと製造販売後調査の関係を図1に示す。ドラッグ・ラグのある状態では、日本での発売時期には

世界ではある程度の市販後安全性情報が集積されているため、製造販売後調査は国内だけを見ていればよかった。

しかしドラッグ・ラグ解消により、海外でも市販後安全性情報がないことから、日本のデータも必要とされるようになる。

日本と海外とのICH E2Eのフィールドにおける違いであるが（図2）、日本では製造販売後調査（特に使用成績調査、特定使用成績調査）であるのに対し、海外では臨床研究として実施される。前者

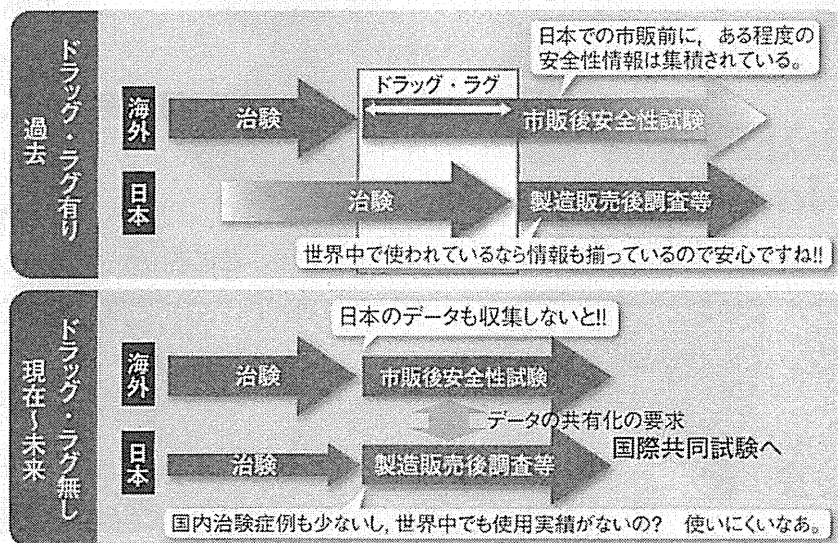


図1. ドラッグ・ラグと製造販売後調査との関係

a) 山口大学医学部附属病院 臨床試験支援センター  
b) 山口大学医学部附属病院 薬剤部

では「薬事法の義務等」として「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」(GPSP)下で行われ、倫理審査・同意取得の規定がなく<sup>1)</sup>、全例調査では「処方=調査対象」の図式である。一方、海外では臨床研究で実施しており、ICH E2Eでも「国際的に承認されたガイドラインを参考」としている。実際にはヘルシンキ宣言<sup>2)</sup>、国際薬剤疫学会ガイドライン(Good Pharmacoepidemiology Practice, GPP)<sup>3)</sup>、各国の倫理指針(EU臨床試験指令<sup>4)</sup>等)等で行われており、倫理審査・同意取得の規定があり、試験参加と処方の分離、SAE対応、妊娠対応、データ品質保証などが行われている。実際に、ヘルシンキ宣言、GPP等が外資系企業の社内SOPに盛り込まれてきており、製造販売後調査の実施要項に影響し始めている。

このように新薬の市販後のデータ収集は、日本においてのみ例外的手法で行われており、GPSP調査データは海外臨床研究としては挿入できない。その結果、市販後のデータ収集において、日本だけ除外されてしまうことが危惧される。

### 3. 製造販売後調査の国際化がもたらした不調和事例

国際的背景を持つ製造販売後調査の不調和事例を紹介する。

#### 3-1. SDVを行う特定使用成績調査

全世界共通プロトコルで実施される臨床研究(多期間非介入調査試験)を、日本においては特定使用成績調査として行われることになっており、本調査にはSDVが規定されていた。治験や製造販売後臨床試験とは違い、GPSP下の調査においては、患者の診療録を第三者に提示できる法的根拠はない。本調査を製造

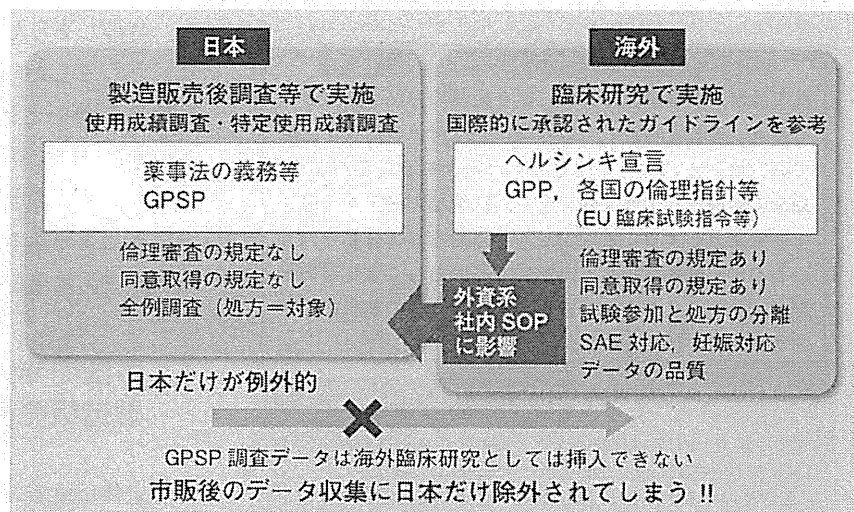


図2. 日本と海外とのICH E2Eのフィールドの違い

販売後調査等として実施するならば、SDVが可能な製造販売後臨床試験として実施していれば、問題はなかったはずである。

#### 3-2. 患者登録に注文の付いた全例調査

承認条件で「全例調査」の特定使用成績調査において、調査対象患者には「登録に際しては可能な限り本剤以外の生物学的製剤未使用例の登録を考慮」との記載があった。この背景は、①他の生物学的製剤投与例では当該医薬品の正しい評価ができない、②グローバルの試験の手順書を和訳するときに適切な表現ができなかった、③グローバルでは全例調査ではないため、このような意図が可能となる(試験として実施し、他の生物学的製剤投与例は除外)、というものであった。

#### 3-3. その他の不調和事例

その他の事例として、特定使用成績調査でSAE報告を24時間以内、その詳細を5日以内に求めるものがあつた。これは、外資系企業において社内SOPに則つたものであるが、日本のGPSP下調査にはSAE緊急報告の概念はない。

また、特定使用成績調査(全例調査)のオプションとして、別途同意取得できた患者に限り海外研究へデータを挿入するものがあつた。海外では大規模共同

**非介入的試験 (non-interventional trial) の定義**

医薬品が、市販承認の条件に従う通常の方法で処方される研究。患者を特定の治療戦略に割り付けることが試験の研究計画書によって前もって決定されることがなく、通常の診療行為の範囲内にあり、医薬品の処方が、患者を研究対象とすることの決定からは明らかに分離されているもの。患者に対して追加的な診断もしくは観察の手順が加わることがなく、収集されたデータの解析に疫学的方法が使われるもの。

→ EU 臨床試験指令は適用しない

栗原千絵子：EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則。臨床評価 31 (2) : 351-422 (2004)  
 「人に使用する医薬品製造物の臨床試験の実施におけるGCPの履行に関する加盟国の法令および行政規則の調和についての2001年4月4日欧州議会および欧州連合理事会指令2001/20/EC」 翻訳内より

図3. EU 臨床試験指令における非介入的試験の定義

研究のため同意取得が必要となっている。しかしこの場合、同意取得ができなくても日本での特定使用成績調査は実施される。

**3-4. 今後の不調和候補事例**

ある全例調査に添付されていた治療に対する同意書において「……調査について説明を受け、説明書を読

み、納得しましたので、〇〇〇による治療に対して同意いたしました。」との記載があった。つまり、調査に同意しないと治療してもらえないということである。本同意書で明確になっていることは、全例調査は海外の非介入的試験の定義 (図3) からは外れているということである。このように国際化という視点では、全例調査の濫用は次の新たな不調和候補と考える。

**4. 多国間非介入調査試験に学ぶ製造販売後調査の改善点**

特定使用成績調査として行われている多国間非介入調査試験は、現行の製造販売後調査制度を超えたものとなっている。しかし、逆を考えるならば、製造販売後調査を世界的なエビデンスにするための鍵は、多国籍間非介入調査試験に隠されている。そこから学ぶ製造販売後調査の改善点は、倫理面、安全面、データの品質、個人情報に関する事項である (図4)。

このように世界基準に適合する手法とは、ほぼGCPの適用と考えてもよい。特に介入行為を伴う調査は、EU臨床試験指令を参考にすればGCP対応にすべきである。

さらに、調査担当医師 (症例報告者) を Investigator (研究者) にすべきであり、研究者と

倫理面	①試験開始前に全参加施設は、適切な倫理委員会 IRB より承認を得る。 ②医薬品の処方と患者を研究対象とすることの明確な分離。 ③倫理審査委員会で承認された同意説明文書を用いて、全参加患者から文書同意を得る。
安全面	①重篤な有害事象発生時は、責任医師/分担医師は速やか (24時間以内) に報告する。
データの品質	①モニタリング (症例が多い場合はサンプリング可) を行い、原資料とのデータの照合/検証を行うことができる。 ②医療機関にもすべての原資料に対して、一定期間の保管義務を課すことができる。
個人情報	①依頼者への提出物に対し、患者イニシャル等は使用しない。 ②責任医師/担当医師は患者の記録が同定できるよう、一覧表 (スクリーニング名簿等) を作成し保管しておく。

世界基準に適合する手法で行う → ほぼ GCP の適用と考えてもよい  
 特に介入行為を伴う調査は GCP 対応 (EU 臨床試験指令を参考)

さらに

調査担当医師 (症例報告者) を Investigator (研究者) へ → 研究者としての責務、共同研究者としての実績の付与

図4. 多国間非介入調査試験に学ぶ製造販売後調査の改善点

**A案（現行制度厳格運用案）**

エビデンスの確立を目的とするもの（たとえば臨床研究として結果を公表するもの）は製造販売後臨床試験（GCP下）として行う。

→ 目的を明確にし、現行 GPSP の定義を厳格に守る。

**B案（区分新設案）**

GPSP 下調査・試験に、特別非介入研究（仮称）を新設し、エビデンスを確立するための観察研究（非介入的試験）、同意取得が必要な調査（多国籍間調査を含む）を行う。

特別非介入研究は国際的に研究として認められる、倫理性、データ品質、研究者の責務等（図4）を担保させる。

→ 観察研究としての品質を向上させる制度とする。

**A案・B案共通して**

介入行為を伴うものはすべて製造販売後臨床試験で行う。

全例調査は極力避け、実施する場合は研究目的を排除する。

監視・監督するシステムも必要。それは現状が証明している。

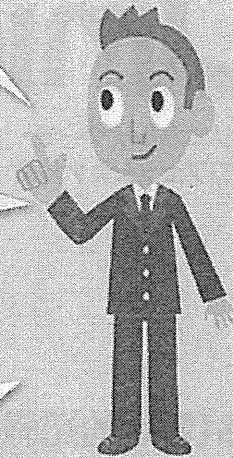


図5. 国際化に対応するための GPSP の改善案

しての責務、共同研究者としての実績を付与すべきである。

**5. 国際化に対応するための GPSP の改善案**

国際化に対応するための GPSP の改善案を提案する（図5）。A案は現行制度を厳格に運用するものであり、B案は観察研究としての品質を向上させるために、現行制度において新区分を創設するものである。ただし、どちらの場合も介入行為を伴うものは製造販売後臨床試験で行うべきである。また、全例調査は極力避け、実施する場合は研究目的を排除する。これらに加えて、調査・試験の進行を監視・監督するシステムも必要である。

**6. まとめ**

製造販売後調査の国際化で明らかになった問題は、①使用成績調査・特定使用成績調査が国際的な臨床研究としての要素を満たしていないこと、②製造販売後臨床試験が活かされていないこと、である。

最近では、エビデンス構築のために調査を利用する動

きもある<sup>3)</sup>。そこにCRCを動員しデータ収集力を高めたとしても、観察研究としての質を高めなければ、得られた結果もエビデンスとして国際的には認められない可能性が高い。

しかし、製造販売後調査制度はわが国が誇る素晴らしい医薬品安全監視システムである。ICH E2Eを本制度に当てはめるには、制度の解釈・運用や医療機関の努力による実施ではなく、新薬の安全監視体制と臨床研究としての国際的評価が両立できる製造販売後調査制度の早急な再構築が必要である。

\*本原稿の主たる内容は、日本臨床試験研究会第2回学術集会総会（2011年2月4～5日）でポスター発表したものである。

**■引用文献**

- 1) 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（2004.12.20）
- 2) 医薬品安全性監視の計画について、薬食審査発第0916001号、薬食安発第0916001号（2005.9.16）
- 3) 有馬秀樹、他：製造販売後調査における問題事例の分析、Clinical Research Professionals No.23：14-18（2011）
- 4) ヘルシンキ宣言、2008.10、WMAソウル総会にて修正
- 5) Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP)、Pharmacoepidemiology and drug safety Vol.17：200-208（2008）
- 6) 栗原千絵子：EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則、臨床評価 31(2)：351-422（2004）

医薬品研究開発と臨床試験専門職のための総合誌

# Clinical Research Professionals

クリニカルリサーチ・  
プロフェSSIONナルズ

■寄稿

**ER/ES(電磁的記録/電子署名)通知への  
対応がなぜ必要なのか？**

足立 武司

■寄稿

**臨床腫瘍薬学研究会 (JASPO)の  
設立と活動内容について**

近藤 直樹, ほか

■論文・フォーラム

**国際化が及ぼす製造販売後調査への影響**

有馬 秀樹, ほか

■Report

**日本CRO協会「業界説明会」**

■Guide

**第11回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議  
2011 in 岡山/事前案内**

■Series

「製薬医学: Pharmaceutical Medicine」って、  
何だ? ⑥

西馬 信一

■連載

「私のキャリアパス」②

齋藤 裕子

■連載

米国治験事情 ④

小河 貴裕

■連載

がん臨床試験と患者の視点 ⑱

片木 美穂

■連載

こころ, からだ, いのち ⑱

中野 重行

No. **25**  
2011/8

株式会社 メディカル・パブリケーションズ  
MEDICAL PUBLICATIONS

---

情報の構造化による医療事故・  
ヒヤリハット情報の利活用に関する研究

厚生労働科学研究費補助金  
地域医療基盤開発推進研究事業  
平成22年度～平成23年度 総合研究報告書

発行日 平成 24 年 3 月  
発行者 秋山昌範  
発行所 東京大学政策ビジョン研究センター  
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1  
電話 03-5841-1708  
印刷所 キンコーズ上野店  
03-5246-9811

---



