

タイトル：患者の安全面からみたリスクマネジメントの標準化

著者：Mark Cupryk

翻訳：山内由紀枝 (Yukie Yamauchi)

臨床試験依頼者は、今日の競争の激しい環境で多種多様な難題に対処しなければならないが、包括的な“to do”リスト（しなければならないことの一覧表）の第1位を占めているのは、常に自らの医薬品の安全性を維持することである。医薬品（薬剤、生物学的製剤、医療機器を含む）を使用することは、患者のリスクとベネフィットのバランスをとることと関連している。医薬品の開発及び製造工程を通じての検証から、患者への送達及び患者管理に至るまで、患者に対する安全面でのリスクは継続して管理されなければならない。

数多くの医薬品に対する患者への安全面からみたリスクマネジメントは、図1に示されるように、四つの主要グループ、(1) 規制当局 FDA (the US Food and Drug Administration; 米国食品医薬品局)、(2) 臨床試験依頼者、(3) 医療提供者、(4) 患者、に分けて考えることができる。各グループ特有の目的及び制約によって、患者の安全面からみたリスクマネジメントに対するアプローチ法は一様ではない。しかし、患者の安全性についての意見の一致が急ピッチで進められており、それぞれの利害関係者は、新規及び確立済みの情報伝達経路を通じて、患者の安全性についての情報伝達を増加させている。

規制当局による監査は、臨床試験依頼者の品質マネジメント戦略における重要プロセスであり、価値のあるコンプライアンスデータを抽出して、患者の安全面からみたリスクを最初から低減するにあたっての有用なプロセスである。本論文の目的は、患者、FDA、医療提供者、臨床試験依頼者の立場から、患者の安全面からみたリスクマネジメントの難題について比較検討すること、特定のリスクマネジメントツールを検討することによって、臨床試験依頼者の立場から、監査をどのように利用することで、更なる患者の安全性に関して焦点を当て、医薬品サプライチェーンを通じた一貫性を担保することができるのかを示すこと、という二点である。

患者の安全性とは具体的にどのようなものか？

患者の安全性という領域は、ある治療法の有効性についての、良識ある意見の一致という性質を帯びており、これらの治療法が安全に行われているか否かということに焦点を当てている。たとえば、患者の安全性の定義としては、患者に対する危害、危害を引き起こす可能性のあるインシデント、インシデントの可能性を増大させるプロセス、危害に対する保護の一助になり得る特性やリスクが増大する際に迅速に回復させ得る特性、という四つの事項が挙げられる。

患者の安全性の定義があまりにも多くありすぎるため、そして更に、これらの定義には違いがあるため、患者の安全性の主要な部分に対して焦点があいまいになっていることは、残念なことではあるが、たとえそうであったとしても、患者を保護する戦略を提供するにあたって、リスクマネジメントは統括的な役割を有している。

2009年には、先進国、過渡期にある国、発展途上国における50の優先研究分野の一覧表が、

WHO (World Health Organization; 世界保健機関) の患者安全性グループによって編集された。図 2 に、先進国における上位六番目までの優先研究分野を示したが、これらの分野は大いに改善が必要な分野に等しいとみなすことが出来る。たとえば、主要優先研究分野（情報伝達、プロセスの改善、明確な安全対策、有害事象など）は、すべて米国で、現在、変革目標となっている典型例である。更には、潜在的な組織的欠陥（特定の要素に対する適切なリスクマネジメント戦略の欠落など）が優先研究分野で数多く認められるが、これはおそらく手順、及び（又は）、訓練が標準以下であることが原因であるため、これを改善目標とする機会になると思われる。

次なる問題は、組織自体をどのようにして最もよい状態に構築し、数多くの患者の安全面からみたリスク事象を戦略的に管理するか？ということである。十分に調整されたリスクマネジメントプログラムは、継続的モニタリング、様々な程度の内部・外部監査、及びリスク事象の許容限度の再評価によって、適切なインフラストラクチャを提供することができる。このような枠組みの例を以下に論じていく。

現在では、利害関係者である四者（FDA、臨床試験依頼者、医療提供者、患者）それぞれが、表 A で示されるような、数多くの紙面・電子的な患者リスクについての情報伝達ツールを利用して、患者の安全性をより巧みに管理している。これらのプロセスと要求事項は特殊であるため、各利害関係者は患者の安全性に関する様々な側面に焦点を当てており、自らが影響を及ぼしている範囲内での関連リスクの低減・モニタリングにあたって、様々なアプローチ法を採用している。たとえば、FDA と臨床試験依頼者は、実施された様々な臨床試験データ報告書を通じて、市販前フェーズでの患者の安全性を評価している。最近では、市販後フェーズの最中に、情報伝達が各利害関係者間でより活発に行われているだけでなく、数多くの媒体へも広がっている。たとえば、ソーシャルネットワークは、利害関係者である四者それぞれによって推進され、これらの複雑な提携は更に構築され続けており、患者に膨大な安全性データを提供している。ネットワークをより多く構築することは、将来の患者安全性データの宝庫を構築することになると思われる。

患者にとってのチャレンジ

我々ひとりひとりが、患者の安全性に個人的に関与している。今日、「この医薬品の中には何が入っているのか?」、「この作用は本当にベネフィットに値するのか?」、「本当に効果を発揮するのか?」、「混合物がないということはどうしてわかるのか?」といった質問に対する答えとして、依然としてごく一部しか直ちに回答はできない。

患者は自らの安全性のモニタリングにあたって、積極的な役割を担っている。現時点での、患者による、FDA、臨床試験依頼者、医療提供者からの安全性情報の入手手段としては、インターネットが好まれている。患者は、治療法の利用機会、償還法の選択肢、疾患の複雑さについての教育だけではなく、情報伝達面での努力（たとえば、ネットワーク上の患者フォーラムなど）もまた、病態それ自体の対処に好ましい影響を及ぼすのではないかとの認識を持っているため、各利害関係者は、様々なネットワーク上のハブを介して、自らの勢力範囲を拡大している。

その一方で、患者からより多くの安全性情報を入手することも、依然として重要な問題である。患者が治療中に何らかの作用を発症している場合、症状を軽視している可能性や、その作用に他の要因（ストレス、疲労、食事など）が関連している可能性が常にある。実際に、医師や病院を

受診するほど重篤な副作用が発現した患者は、薬剤を処方された経験のある米国人の6例中1例であるが、これらの副作用をFDAに報告できるということを認識している患者はわずか35%であり、また、実際そのようにすることに言及する患者は7%にすぎない。堅実にデザインされた技術的な改善、及び効果的な教育キャンペーンによって、このような報告の統計値は確実に改善していくと思われる。しかし、患者グループの主なチャレンジは、患者グループの安全面からみた有効性と事象に関する情報伝達を標準的かつ綿密な手法で確保し、患者グループだけでなく、他の利害関係者にとってもより多くのベネフィットが得られるようにすることである。患者の秘密保持、動機付け、教育に由来する障壁は取り除く必要がある。

医療提供者にとってのチャレンジ

最近10年間、医療提供者の活動は、根本的な原因を模索することによって、また戦略的かつ戦術的対策をとることによって、患者の安全面からみたより深刻な問題を理解することに焦点を当ててきた。1999年、“To Err is Human (過ちは人の常)”の発表がきっかけとなって、口では言い表せない医療制度のリスクに焦点が当てられた。「約10万人/年が予防可能な医療過誤によって病院で死亡している」という恐るべき数字が耳に響きわたる。このことは、大型航空機の墜落事故が隔日に起きることと同じであることが、おぼろげながら心に思い浮かぶ。特定されている重大な根本的原因のひとつは、情報管理活動のお粗末さ、すなわち、口頭指示の未確認、判読不能の処方せん、電話に応答がないこと、医療記録の紛失などである。

一方、2010年3月の文献による指摘では、患者の安全面からみたインシデントは、2006年から2008年にかけて、100万件から減少しておらず、その結果として、これらのインシデントの10%が死亡をもたらしている。過ちを減らすために数多くの責任ある決断が下されてはいるものの、改善の機会は依然として明らかに存在する。これらの重い課題への対処にあたって、医療は利用可能な看護・医学の専門的知識の欠如、及びHIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act; 医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律) のような規制の増加に直面している。

これらの難題を克服するには、医療データ情報システムの全国的標準化によって、継続的に改善することが必要である。医療提供者の場合、三つの主要分野において、患者の安全面からみた情報技術が進展している。

第一に、用語についてみると、診断及び手順の分類にあたっては、ただひとつの標準は存在しないものの、ICD-9-CM (International Classification of Disease, 9th edition, Clinical Modification; 国際疾病分類第9版、臨床修正版)、CPT (Current Procedural Terminology; 医師診療行為用語) および診断群分類が最も幅広く使用されている。第二に、データ交換標準 (医療申請書類において、データをいつ、どのようにして交換・統合するかについての標準) は、HL7 (Health Level Seven; ヘルスレベル7) 標準によってもたらされている。最後に、医療記録内容の標準は、HL7のEHR (Electronic Health Record; 電子健康記録) の機能モデル、及びASTM (American Society for Testing and Materials; 米国材料試験協会) 医療情報科学小委員会のCCR (Continuity of Care Record; 診療経過記録) 標準によっても進展している。

更にまた、図2でWHOが特定しているように、先進国の場合、適切な検出・観測を目的とし

て、正確な患者の安全性についての指標を明らかにすることが、最上位の優先研究分野のひとつである。過去の定性的な様式から、患者の安全性の測定可能な計量値を伴う定量的システムへと注意深く移行することによって、医療の歩みは期待されるよりは遅いものの、前進し続けている。McGlynnによると、医療の質を評価する際には、見通しのバランスをとること、説明責任を明確にすること、基準を確立すること、報告要件を特定すること、財政的目標と質的目標との不一致を最小限に抑えること、情報システムを開発すること、という六つの難題がある。

表 B に示した患者の安全性についての指標である 21 項目の例は、OECD (Organization for Economic Cooperation and Development; 経済協力開発機構) の活動の一環として行われたプロジェクトに由来している。これらの指標は、処置関連の合併症、分娩時外傷、投与過誤といった管理の落ち度として認識されている重大な患者の安全性に関する事象である。医療レベルでは、医薬品自体に起因するリスク (欠陥など) を最小限に抑えることについての、患者の安全性に関する指標は少なく、予防可能な過誤を減少させることに対してより多くの注意が払われている。AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality; 米国医療研究品質局) もまた、OECD プロジェクトの一環として、複合基準の利用などによって、重大な患者の安全性についての指標の研究を行っている。しかし、欠陥についての指標は優先順位が依然として低く、患者の安全面からみたりスクを継続して全般的に概観する際の障壁になっている。更に、病院内の有害事象を確実に特定できる患者の安全性指標を獲得するために、病院の診断データと診療報酬データとを一致させることも難題として挙げられる。

Lean Six Sigma の数多くの構想では、予防可能な過誤を減らして、より優れた情報伝達を提供するという医療提供者の優先順位に焦点が当てられている。データ主導型アプローチ法を利用して、問題の理解を深めると、責任指向型プロセスが減少する。事象の情報を循環させて、一般市民に戻すことも、政府は軽視しているわけではない。たとえば、カリフォルニア州では、一般市民が必要な時に有害事象情報を入手できない場合の違約条項が既に実施されている。

臨床試験依頼者にとってのチャレンジ

定められた規格を満たしている高品質の医薬品を配布する際、臨床試験依頼者は患者の安全面からみたりスクの低減にあたって、独自の障害に直面する。

第一に、不正医薬品が著明に増加することが挙げられ、その総額は 750 億ドル～2000 億ドルと推定されている。この対策としては、医薬品の「工場から患者の手元にわたるまで」のサプライチェーンの各段階の保護に対して極めて大きな注意を払うことが挙げられる。正統派の解決法としては、高周波装置を巧みに組み入れたデータベースソフトウェアが機能する。このような革新的な技術は、偽物のリスクを低減するだけでなく、各サプライチェーン関係者からのデータ転送 (患者の安全性情報収集など) を可能にする。

特に厳しい経済状況下では、訴訟に至る製造工程・デザインの欠陥も懸念のひとつである。2009 年、米国市場における訴訟の上位五番目までの評決は、総額の 52% (6 億 2 千万ドル) にまで上昇し、原告にとってより望ましい結果が得られる傾向が示されている。

生命科学系企業 538 社を対象とした調査に基づくと、医薬品製造における主要な問題は、プロセスデータを処理・分析することである。記録の 46%は依然として紙フォーマットである。デー

タのバラツキもまた、関係者の 60%によって製造工程上のハイリスク問題として特定されており、現時点で積極的に処理されているところである。

最近 5 年間、より優れたリスクマネジメントに寄与した因子のひとつは、ICH Q8 製剤開発、ICH Q9 品質リスクマネジメント、及び ICH Q10 品質システムを整備した、ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 日米 EU 医薬品規制調和国際会議) である。ICH Q9 は継続的改善のための科学的ツール・指針を提供して、製造工程及び開発由来の患者の潜在的リスクを軽減する。図 3 に示すように、製造工程と開発過程はそれぞれ ICH Q10, ICH Q8 によっても支援されている。

特に、ICH Q9 は品質リスクマネジメントプロセス「全体」の確固たる枠組みを提供している。ICH Q9 は特定、分析、評価の観点からみたリスクアセスメント、低減と受容の観点からみたリスクコントロール、リスクレビュー、リスクコミュニケーション、リスクツールを通じて、明確なプロセスを確立している。ICH Q9 付属書 I は「手段」を提供している（品質リスクマネジメントの方法と手法）。実際に、ICH Q9 付属書 I は、Lean Six Sigma のツールセットと方法論（事例を含む）を採用している。ICH Q9 付属書 II（品質リスクマネジメントの潜在用途）は、リスクマネジメントの努力を払う「場所」についての考察を提供している。ICH Q10 の指針は、ISO 標準の品質システムに基づいており、医薬品サイクル全体を網羅している。ICH Q8 は医薬品開発の背景にある科学技術を支援している。

臨床試験依頼者主導の紙面申請から電子申請への技術的変化は、CDISC (Clinical Interchange Standards Consortium; 臨床データ交換標準コンソーシアム) による SDTM (Study Data Tabulation Model; 申請臨床試験データモデル) の開発をもたらした。一般に SDTM の内容は ASCII, HL7 v3, SAS Transport ファイルによってやり取りされ、FDA に提出される。したがって、市販前に認められた有害事象も、臨床試験依頼者によって電子的に列記・分析され、FDA に提出される。

製造工程では、プロセスパラメータは一般に PLC (Programmable Logic Controllers; プログラムラブル論理制御装置) 及び DCS (Distributed Control Systems; 分散制御システム) によってモニタリングされる。ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering; 国際製薬技術協会) の GAMP 5 は、医薬品の品質保証についての指針となる原則と実施方法を提供している。これらの工場現場でのコントロールシステムは、一般に ANSI/ISA-88 (S88) 標準及び IEC 61131 によって開発・設定されている。S88 はモデル、専門用語、データ構造、及びガイドライン（言語、製法、生産記録、設備の状態について）を提供している。更に、ISA-95 と IEC 62264 は、共に企業のコントロールシステム統合の国際標準であり、企業と製造システムとの間の連絡、情報伝達、オペレーショナルモデルに関する一貫性のある専門用語を提供している。製造業者は異なるものから構成される内部情報システムを統合し、原料に対するロットのトレーサビリティ、使用した設備、関与した人物、及び物流管理システムを通じて、製品の欠陥に効果的に対処する能力をリアルタイムで提供する。

FDA にとってのチャレンジ

米国の場合、患者の安全面からみた医薬品関連リスクは、市販前の包括的審査と一連の市販後

プログラムを通じて、FDA がモニタリングする。医薬品関連リスクの原因としては、表 C に示されるように、伝統的に四つのカテゴリー、つまり、製品の欠陥、既知の副作用（回避可能なものと避けがたいものの双方）、投薬過誤又は機器の障害、原因不明、で特定される。

FDA は医薬品（開発、製造、処方、調剤、及び（又は）、使用されたもの）関連した事象の情報伝達にあたって、医療提供者、臨床試験依頼者、患者に大いに依存している。FDA にとっての患者の安全面からみたリスクモニタリングの難題は、断片化データシステムであり、このシステムは数多くの医薬品の見通しの一部しか提供しない。現時点で FDA は有害事象についての様々な医薬品の安全性構想に焦点を当てており、2010 年の医薬品の安全性に関する FDA の目標を示した一覧表（表 D）においても、これらの構想は最初に記載されている。

2009 年、FDA は自らの AERS（Adverse Event Reporting System; 有害事象報告システム）に有害事象を 490835 件入力した。AERS は承認済みの薬剤、及び治療用の生物起源由来医薬品に関する、すべての市販後安全性サーベイランスを支援するよう指定されている。有害事象関連のデータ収集は、様々な障害によって妨げられている。より重篤な、及び（又は）、より一層破滅的な状況をもたらす原因の検出にあたって、この種の「ニアミス」データは有益である。AERS 及び Form 3500（FDA が規制している薬物、生物学的製剤、医療機器）を利用した市販後報告の能力は、FDA 主導の MedWatch プログラムによって改善している。一方、VAERS（Vaccine Adverse Event Report System; ワクチンの有害事象報告システム）では、ワクチンの有害事象情報が管理されている。FDA と臨床試験依頼者の双方がタイミング良く必要な措置をとって、他の患者集団を保護できるように、これらのシステムは患者と医療提供者の双方によって利用されている。

患者の安全面からみたリスクマネジメントの標準化

QbD（Quality by Design; クオリティ・バイ・デザイン）は、設計による品質の作り込みであり、臨床試験依頼者の形勢を一変させる次なる科学的な取り組みと想定されている。各プロセスパラメータの範囲が医薬品の品質特性とどのように定量的に相関しているかを理解することによって、開発の限度であるデザインスペースは大きくなる。

臨床試験依頼者は、製造面での柔軟性が増大するとの見通しから、この相関関係についての理解を改善しているところである。その代表例としては、製造業者のプロセス操作領域がより幅広くなるようにプロセスパラメータを入力した多変量予測分布は、多種多様な品質応答を定量化するにあたって有用と思われることが挙げられる。

次なる革命的飛躍に際して、臨床試験依頼者はデザインスペースを拡張し、双方のマーケティング段階において、実際の患者の作用と事象をリアルタイムでモニタリングしたり、関連付けたりする必要がある。図 4 に示されるように、このようなデザインスペースの大幅な拡張は、創薬から治療に至るまでの患者の安全性に関する認識についての安全性工程管理モデルを提供すると思われる。

これらのインフラストラクチャの大半は、利害関係者レベルで既に進行中であるが、この種の変換に際しては、臨床試験依頼者とそのサプライチェーンである医療提供者の情報システムとの間に、患者の安全性情報の語彙についての意見の一致、データ交換の標準化などといった、リア

リアルタイムでの確実な情報伝達用としてのインターフェースを構築する計画モデルが必要である。

患者の安全面からみたリスクマネジメントの監査

FDA 査察の結果と同様に、医薬品サプライチェーンの特定の段階において、臨床試験依頼者が規制当局の監査から検出・収集したデータポイントは、臨床試験依頼者の内部及び受託者側の臨床試験、臨床検査、製造工程の性能に対する見識を提供する。収集した監査データを利用すると、関連する規制要件に対する各臨床試験依頼者の受託者側のコンプライアンスレベルを評価できるのみならず、将来の医薬品開発・製造時の事象を予測する一助にもなる。先に記載したように、現時点の重要事項は、患者の安全面からみたリスクマネジメントに移行する必要がある。

規制当局の監査に対する臨床試験依頼者の努力を最大限に活用する際には、臨床試験依頼者の組織は以下のような様々な困難を伴う問題に直面する。

- どのような戦略及び戦術を企業レベル及び規制当局レベルで実施すべきか？
- 様々なリスク領域を通じて、資源をどの程度まで、またどのように水平的かつ垂直的に割り当てるべきか？
- サプライチェーンは、いつどこに強調部分を置くべきか？
- どの文書について内容の詳細を強調すべきか、またどの程度まで深く検証すべきか？
- どの方法を用いて、検証を遂行・報告すべきか？

企業のリスクマネジメントの粗調整

患者の安全面からみたリスクマネジメントに対する監査に焦点を当てるに先立って、粗調整によって、企業のリスクマネジメントプロセスの全体像を際立たせる必要がある。COSO (Committee of Sponsoring Organizations of the Treadway Commission; 米国トレッドウェイ委員会組織委員会)によると、企業のリスクマネジメントとは、ある概念を通じて継続・循環するプロセスであり、企業全体にわたる全てのレベル・構成単位の戦略背景に適用され、その概念に悪影響を及ぼし得る潜在的な事象を特定できるようデザインされている。また、許容されるリスクの範囲内でリスクを管理できるようデザインされており、その概念の目的の到達についての、妥当な保証を提供する。

企業のリスクマネジメントの目的到達についての COSO の枠組みは、以下の 4 項目に分類されている。

- 戦略：企業の使命に従い、また企業の使命を支援するハイレベルの目標
- 運用：資源の効果的かつ効率的な使用
- 報告：財政情報及び財政以外の情報の双方に関する報告の信頼性
- コンプライアンス：該当する法律及び規則の遵守

効果的な監査プログラムは、目標とする患者の安全面からみたリスク領域を特定するが、一歩離れて全体像の枠組みを構成することは、その目的の調整と明確化を保証することになると思わ

れる。調整は、組織全体に伝達される明確な使命や役割を定義することはもちろん、ビジネスの目的やリスクに対するオーディットプランの定期的な評価を通じて実施される。

企業にとって、リスクとは過誤、不正、非効率性、ノンコンプライアンス、あるいは、他の種類の措置によってもたらされる損失、障害、損傷の確率のことである。経営陣は企業全体のリスクアセスメントを行って、評価した成果を優先順位付けして、様々な利害関係者の理解を共有する必要がある。ICH Q9の品質リスクマネジメントの付属書IIには、表Eに記載されている勘案事項が取り入れられている。医療提供者及び患者に関する追加の因子も考慮に入れる必要がある。

患者の安全面からみたリスクマネジメントの緻密な調整

企業のリスクマネジメントが調整され、焦点が定められたならば、臨床試験依頼者は、患者の安全面からみたリスクの標的に対する自らの見解を調節することになる。監査は規制要件であるだけでなく、ビジネスとして採算が合うようにするためのものでもあるため、成果と手法の観点から注意深く計画を立て、医薬品サプライチェーンから意思決定情報を引き出すべきである。更に、監査コストが急速に膨らんだ場合、立案によって患者の安全面からみたリスクを効率的に低減することができる。

リスクマネジメントは、最近の技術、提携の増加、更なる規制当局の指針、商業上の経済的圧力によって推進されており、規制上のコンプライアンスとして注目を集めている。監査要件は、典型的なGxPのリスク領域の伝統的抽出、及び、是正措置・予防措置計画から、洗練されたアプローチ法（予測分析論、継続的改善、パターンアセスメント、リスク優先度数を組み入れた事実上のリアルタイムモニタリングなど）へと移り変わっている。リスクマネジメントにおいて、図5に示されるように、古典的な診断、検出の監査を統合して、コストとベネフィットに対する成果のバランスをとると、正しいツールを利用した体系的な監査戦略がタイミング良く構築される。

それぞれの場所の各プロセスの各段階において、あらゆる医薬品の患者の安全面からみたリスクを検証することは現実的ではない。したがって、図6に示されるように、設備、関連プロセス、医薬品によって、各概念についての患者の安全面からみたリスクを最先端のやり方で検証することがより実用的である。FMECA RPN (Failure Mode and Effects Criticality Analysis Risk Priority Number; 欠陥モード影響致命度解析・リスク優先度数) は、この種の優先順位決定の確立にあたっての優れた定量的手法である。臨床試験依頼者グループは、既にこの種の活動に関与しているが、臨床試験依頼者の注目の的は依然として自らの医薬品のリスクである。臨床試験依頼者は、自社内の患者の安全面からみたリスクの知識基盤を強化することを目的として、医療提供者と患者の安全性事象データを抽出・評価する能力を拡大し、指標及び（又は）他の種類の患者の安全性データを収集する必要がある。たとえば、医療提供者の段階で予防可能なものとして特定されたある種の過誤は、臨床試験依頼者がポカヨケ (Poka-yoke) 又は過誤予防対策機能によって再デザインできると思われる。こうして最終的には、患者から入手した事象及び作用データに基づいた、規則正しいリアルタイムの調整が製造工程に対して成されることになる。

患者の安全面からみた「リスク事象」に対する「リスク重要度」の決定

リスク重要度は、患者の安全面からみたリスク事象が発現する可能性によって、またそのリス

ク事象の影響の重篤性によって決定される。図 7 に特定のリスク事象に対する患者の安全面からみたリスク重要度の割付け（極度、高度、中等度、低度）に使用するツールの例を示した。

リスク重要度の評価にあたっては、数多くのバラツキが生じるため、影響の重篤性に関する基準を開発し、医薬品サプライチェーンを通じて、患者の安全面からみたリスク重要度に対して使用することが不可欠と思われる。MedWatch の Form 3500 基準を若干修正すると、転帰と作用を記録する標準的な評価尺度になると思われる。現時点の書式は、チェックボックスを利用することによって、有害事象の事実上の重篤転帰（死亡、生命を脅かすもの、入院など）を記録するようになっている。影響の重篤性に関する 10 点の評価尺度を確立することは、アプローチ法の標準化の一助となり、またこの評価尺度の確立によって、リスクマネジャーがデータを自動的に統合して、リスク重要度の評価とリスク優先度数の割付けの双方を行うことができると思われる。

患者の安全面からみたリスク事象の一例（インフォームドコンセント獲得不成功）について考えてみよう。すなわち、2 カ国の二つの施設の試験（患者 1000 例）の特定の臨床試験実施施設（組織）における規定に従って、インフォームドコンセントが得られなかった場合の例を考えてみる。表 F に、特定のリスク事象が起こる可能性を評価するにあたって、リスクマネジャーが使用し得る多数の異なるガイドを示した。これらのガイドは、記述、時間、又は確率に基づいていると思われる。種々の組織にわたる可能性についても、この種の実践的な指針を利用することによって、組織ごとの様々なリスクマネジャーが一貫性のある評価を行うことができる。この種の指針を利用しないと、リスクマネジメントのプロセスは、バランスを失って、成果が適切な優先順位に従って配分されないと思われる。リスクマネジャーは、図 7 を参照することによって、患者の安全性に対するインフォームドコンセントが獲得できない場合のリスクの重篤性を「無視できる程度」、又は「2」の評価として割り付けることができる。次に、インフォームドコンセントが獲得できない可能性を、表 F に記載されている「インフォームドコンセント獲得不成功」の指針例に従って、「8」と評価したとすると、患者の安全面からみたリスク重要度は中等度(M)であり、総スコアは $2 \times 8 = 16$ になる。

リスク優先度数 (RPN) の決定

患者のリスク事象の重要度が決定した場合、次の段階は、図 8 に示されるように、その検出性を立証することである。コントロール、及び（又は）指標によって検出される割合が高いほど、検出スコアは低くなる。すなわち、表 G にあるように、検出スコア「1」は、事象がある種の重要指標によって検出されることがほぼ確実であることを示し、スコア「10」は、事象検出が不可能又は事象が検出されないであろうことを示している。インフォームドコンセントが獲得できない事例の場合、インフォームドコンセントの実施が紙面を基盤としていたならば、臨床試験依頼者は事象を検出できない。事象が検出できない場合、その検出性はスコア「10」にランク付けされるため、インフォームドコンセントが獲得できない特定のリスク事象の総 RPN は、（リスク重要度）×（検出スコア）であり、 $16 \times 10 (=160)$ に等しくなる。

種々のリスク事象の RPN は、組織、プロセス、製品、組織の種類、利害関係者などによって統合・分析される。重要工程パラメータによる工程管理システムと同様に、アラームを RPN に関連付けて、優先順位が最新のものであることを確実にすべきである。検出の改善は、より高額

な典型的監査などのような、特定の活動の優先順位を下げるにあたっても有用と思われる。この種の RPN 構造は、臨床試験依頼者のみに適用されるのではなく、医療提供者及び患者にも拡張して適用される。

結論

現代の技術に伴って、医薬品の利害関係者の情報の境界線は徐々にあいまいになってきているが、患者の安全面からみた情報伝達に関する意見の一致が得られるようになってきている。患者の安全性データをまず効果的に利用し、次なる段階では医薬品サプライチェーンを通じてリスクマネジメントの一貫性を確実にする。患者の安全性情報の説得力を高めるにあたって、患者、FDA、医療提供者、臨床試験依頼者はそれぞれ重要な役割を担っている。

患者の安全面からみたリスクマネジメントの理論的枠組みを一定の基準に基づいて具体化するためには、以下の活動を行う必要がある。

1. 患者には、自らが使用している医薬品関連の有害事象を正確かつタイミング良く報告する意欲を持たせなければならない。
2. FDA は、医薬品中心から患者中心に転換するよう臨床試験依頼者を規制しなければならない。
3. 臨床試験依頼者は、患者と医療提供者の双方に由来する患者安全性データの共有に意欲を持たなければならない。これを可能にするためには、医療提供者と臨床試験依頼者が、様々な種類の情報ネットワークを通じて、患者の安全性についての情報伝達を行うための基準を確立する必要がある。
4. 無秩序に広がっているソーシャルタイプネットワークを取り入れて、顧客主導型モデルを構築すると共に、より信頼のおける患者の安全性に関する情報伝達を促進しなければならない。
5. 臨床試験依頼者は、医薬品の開発から目的とする用途に至るまで、患者の安全面からみたリスクを低減させるようモニタリングするために、規制当局の様々な種類の戦略的な監査を応用し活用すべきである。
6. 考え得る手法として、比較の基盤としてリスク優先度数を利用し、重篤性の影響、可能性、及び検出性の観点から、患者の安全面からみたリスクを共通した一定の基準に基づいて管理できるように、患者の安全性データの指標及び事象を収集する権限を標準的方法論に付与すべきである。

本文ここまで

<図表の説明>

- 図 1 患者の安全性を高める 4 つのステークホルダー
 - 図 2 WHO による先進国における患者の安全性についての優先研究分野
 - 図 3 リスクマネジメントに関する ICH Q9 ガイダンス
 - 図 4 患者の安全面からみたリスクマネジメント
 - 図 5 監査データの収集, 分析, 検出の戦略における 3 区分
 - 図 6 患者の安全面からみたリスク優先順位
 - 図 7 患者の安全面からみたリスク重要度の評価
 - 図 8 患者の安全面からみたリスク優先度数 (FMECA RPN)
-
- 表 A ステークホルダーと患者の安全性に関する情報伝達ツール
 - 表 B OECD プロジェクトによる患者の安全性についての指標
 - 表 C 医薬品 (薬剤, 生物学的製剤, 医療機器を含む) に関連したリスクの分類
 - 表 D 2010 年 FDA の医薬品の安全性に関する目標
 - 表 E ICH Q9 による監査の範囲と頻度を決定する因子
 - 表 F 事象の起こる可能性をスコアリングするためのさまざまな例
 - 表 G 事象が検出される可能性をスコアリングするための順位付け

以上