

製造販売後調査におけるインフォームド・コンセントの在り方に関する研究（19-36）

主任研究者 脇之菌 真理 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター
研究倫理支援室（室長）

研究要旨

新医薬品の開発過程で実施される治験では厳格な適格基準が設けられており、高齢者が除外されている場合も多い。その結果、治験が対象としている患者層と日常診療下で薬剤が投与される患者層に乖離が発生し、実臨床の場で初めて多くの高齢者へ新医薬品が投与される現状がある。

一方、本邦では、新医薬品の再審査制度による製造販売後調査（以下、PMS）が実施されており、2018年4月の医薬品の製造販売後の調査及試験の実施の基準に関する省令

（以下、GPSP省令）の改正によってリアルワールドデータベースによる調査も可能となった。また、医薬品リスク管理計画の導入や早期条件付承認制度の開始により、製造販売後の安全性を確保するためにPMSの実施がますます重要視されていくことが予想される。PMSの一つである使用成績調査は、「医薬品等の製造販売業者（以下、企業）が、医薬品等の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査である」と規定されており、日常診療下で得られる情報の収集に重きを置いている。そのため、承認申請の段階で得られていない高齢者などの患者層における新医薬品の安全性を確保する上でも、この使用成績調査は重要な意味を持っている。

ただし、使用成績調査では日常診療を超える来院頻度や検査実施を求めるものも少なくない。また、医中誌WEBでキーワード「使用成績調査」で検索すると実に6,000件近い報告がヒットする。これは、本来の使用成績調査の目的である再審査申請以外に学術論文・学会発表に情報が使用されている実情を反映しているものである。臨床研究であれば説明文書によるインフォームド・コンセント（以下、IC）の取得が必須である内容であっても、「PMS」はIC取得を経ることなく調査を実施することが可能であり、必ずしも十分な倫理的配慮が行われていないという指摘もある。

そこで本研究では、PMSの実施経験のある企業と治験審査委員会を有する全国の医療機関に対してPMS全般におけるICに関する双方の意見、特に高齢者を対象とする調査実施時のIC、IC時の懸念事項、代諾者へのICについて複合的に調査・解析した。

主任研究者

脇之菌 真理 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター
研究倫理支援室（室長）

分担研究者

平島 学 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター
治験・臨床研究推進室（主任）

A. 研究目的

PMS は、2004 年に公布された GPSP 省令に規定される通り、再審査・再評価の際に提出すべき情報収集のために日常診療下において実施される使用成績調査が一般に多く実施されている。使用成績調査は「製造業者等が、承認を有している医薬品についての有効性及び安全性に関する情報を医薬関係者から収集」する調査と規定されており、倫理的配慮についての概念は存在しない。近年、倫理的配慮が必要となる使用成績調査、つまり、日常診療の範囲を逸脱した調査が増加している。これは、GPSP 省令が制定された当初の使用成績調査で想定されていた範疇を超えており、患者への倫理的配慮及び個人情報への配慮が必要であると考えられる。しかし、GPSP 省令は、製薬企業及び規制当局に関する規定であり、使用成績調査における IC に関する規定は存在しない。そのため、製薬企業・医療機関毎で認識・対応に差異が発生しており、使用成績調査の内容によっては組み入れられる患者への倫理的配慮が十分に行われていない可能性がある。

一方で、日常診療下の情報収集を目的としている使用成績調査において同意取得による行為自体がバイアスとなり、調査結果に影響を与える可能性が懸念されている。また、全ての使用成績調査において同意取得や倫理審査を実施することは、医療機関及び製薬企業双方に相当の時間と労力を必要とする。

そのため本研究において、医療機関及び製薬企業に対して使用成績調査における IC に関するアンケート調査を実施し、使用成績調査の調査内容による違いや高齢者を対象とすることによる倫理的配慮に対する差異を明らかにし、必要十分であると双方が納得でき、実現可能性のある IC の方法を検討することを目的として調査を実施した。

B. 研究方法

（1）概要

医薬品及び医療機器の企業及び医療機関を対象としたアンケート調査票（以下、調査票）を作成した。その際、先行研究に基づき調査票原案を作成し、エキスパートによるレビューを経て調査票最終版とした。調査対象として、企業は医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医薬品等の情報検索システムを利用して、使用成績調査を実施した医薬品

等及び企業名称を抽出し、選定した。また、医療機関は、PMDA に治験審査委員会を登録している医療機関を選定した。調査方法は、郵送による無記名自記式アンケート調査法にて実施した。得られた集計結果より、企業及び医療機関における研究倫理に対する認識の差異を比較した。

(2) 方法の詳細

①調査票原案作成

先行研究を参考に、PMS における同意・審査の取り扱い方及び高齢者を対象とした調査の経験・懸念事項等を企業と医療機関との間で比較できるよう調査票原案を作成した。また、自由意見を収集するために設問毎に自由記載欄を設けた。

②エキスパートレビュー

調査票原案を臨床研究、生命倫理、法哲学 の専門家によるエキスパートに提示し、表現及び内容の妥当性を検討いただいた。なお、事前に調査票原案を各エキスパートへ送付後、研究者会議（レビュー）を開催した。また得られた意見については議事録として作成・保管している。指摘事項を踏まえ、修正を経て以下の通り合意された調査票を暫定版とした。

< 調査票の概要（企業用） >

設問	内容
企業情報	資本主体、資本金、従業員数、調査件数、調査依頼件数、依頼した調査の種類、自由記載欄
調査の同意	同意取得の依頼について、同意の取得方法、同意を依頼する根拠 同意取得の対象とする際に考慮する事項、同意を依頼しない理由、自由記載欄
調査への理解度	調査に対する患者における現状の理解度（9項目）、自由記載欄
調査内容	調査内容についての疑問の有無、疑問を感じた理由、自由記載欄
高齢者対象の調査について	高齢者が対象となる調査の依頼の経験、高齢者が対象となる調査の同意の依頼の経験、同意を依頼時の懸念事項、認知機能低下患者における代諾者への同意の依頼の経験、同意取得時の支援の必要性、自由記載欄
審査について	調査依頼時の審査等の対応方法について、審査の方法、審査を依頼する根拠、審査依頼時に参考にする法令及びガイドライン、審査依頼を考慮するデザイン・調査内容について、審査を依頼しない理由、自由記載欄

< 調査票の概要（医療機関用） >

設問	内容
医療機関情報	所在地、設立形態、病床数、調査受託件数、受託した調査の種類、自由記載欄
調査の同意	同意取得の体制について、同意の取得方法、同意を取得する根拠 同意取得の対象とする際に考慮する事項、同意を取得しない理由、自由記載欄
調査への理解度	調査に対する患者における現状の理解度（9項目）、自由記載欄
調査内容	調査内容についての疑問の有無、疑問を感じた理由、自由記載欄
高齢者対象の調査について	高齢者が対象となる調査の実施の経験、高齢者が対象となる調査の同意取得の経験、同意を取得時の懸念事項、認知機能低下患者における代諾者への同意取得の経験、同意取得時の支援の必要性、自由記載欄
審査について	調査受託時の審査等の対応方法について、審査の方法、審査を実施する根拠、審査実施時に参考にする法令及びガイドライン、審査実施を考慮するデザイン・調査内容について、審査を実施しない理由、自由記載欄

③調査対象の選定

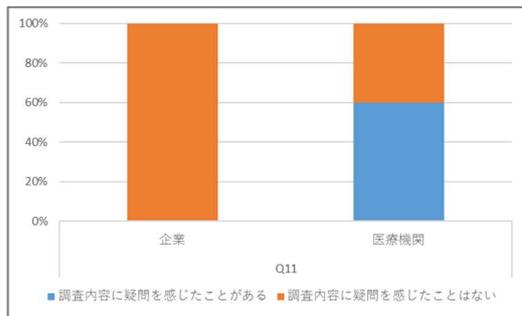
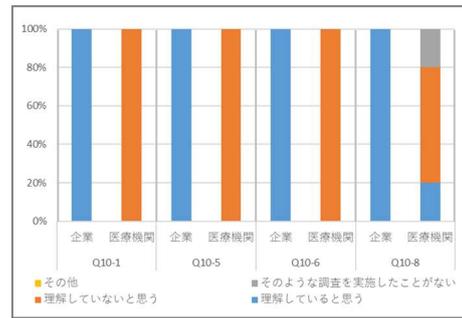
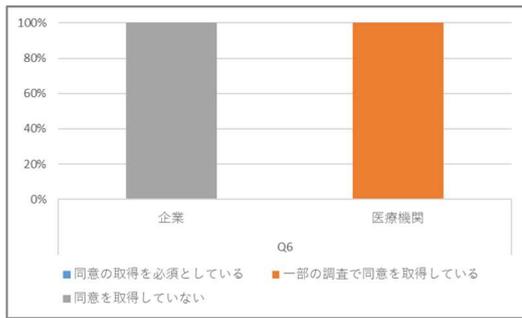
企業：PMDAの医薬品等の情報検索結果の登録されている情報を利用して、過去3年間の審査報告書等の資料より使用成績調査を実施している企業を抽出し、複数の医薬品・医療機器に関してPMSを実施している企業に関しては重複を削除した結果、医薬品87企業、医療機器26企業（2016年4月から2019年4月）を選定した。なお、医薬品・医療機器で重複した4企業を削除し、合計で109企業を選定した。企業の調査票の回答者としては、製造販売後調査等管理責任者とした。

医療機関：PMDAに治験審査委員会を登録している医療機関として、1280施設（2019年6月30日時点）を選定した。医療機関の調査票の回答者としては、治験審査委員会事務局担当者とした。

④予備調査の実施及び調査票の修正

本研究で実施したエキスパートレビューにおける指摘を受け、予備調査を実施した。対象として企業のPMS経験者及び医療機関の治験実務担当者とした。

企業3社、医療機関6施設を対象に、実施時点での調査票案をEメールにより送付し、調査を行った。いずれの対象からも回答が得られ、回収率は企業：33%（1件）、医療機関：83%（5件）であった。本予備調査結果のうち企業と医療機関で意見に相違がみられた設問は以下の通りである。



Q6 : 同意取得の体制について
 Q10-1 : 自分が服用している薬剤について調査が実施されていることへの患者の理解度
 Q10-5 : 病院から製薬企業へ自分の診療情報が提供される調査に参加していることへの患者の理解度
 Q10-6 : 調査結果が公表(学会・論文等)される調査に参加していることへの患者の理解度
 Q10-8 : 将来の研究に自分の情報が使用される(外部提供含む)調査に参加していることへの患者の理解度
 Q11 : 調査の内容について

予備調査の結果や、予備調査において得られた表現方法等についての指摘事項を参考に調査票を修正し、最終版として確定した。

⑤調査実施

調査票最終版を用いて企業及び医療機関に対して郵送による無記名自記式アンケート調査法にて実施した。調査票・封筒の印刷及び発送業務については、外注業者へ委託することとし、有限会社アルプス PPS を選定し委託した。

⑥調査結果集計/データ解析

調査結果を集計し、その結果から、企業及び医療機関における研究倫理に対する認識の差異を比較した。統計解析には SPSS for Windows ver.26 を用いた。

⑦成果物の公開

治験・臨床研究に関連する学会において発表、論文化を予定している。

(倫理面への配慮)

本研究は、PMS の実施経験のある企業と治験審査委員会を有する全国の医療機関の担当者に対して企業・個人名共に記載のない状態で IC 取得に関する実態を調査するものであり、倫理の各指針は該当しない。しかし、個人情報等の取扱い等、倫理面には十分に配慮して研究を進めた。

C. 研究結果

企業より 63 件（回答率 58%）医療機関より 362 件（回答率 28%）の回答を得た。そのうち PMS の経験のある企業 58 件、医療機関 341 件を解析対象とした。調査対象の企業及び医療機関の基本情報を Table 1、2 に示す。

Table 1. PMSの経験のある企業の基本情報

PMSの経験のある企業	
	No. (%) (n=58)
資本の主体	
内資系企業	30 (51.7)
外資系企業	27 (46.6)
N/A	1 (1.7)
資本金の額	
1億円未満	9 (15.5)
1億円以上3億円未満	7 (12.1)
3億円以上10億円未満	4 (6.9)
10億円以上	36 (62.1)
N/A	2 (3.4)
従業員数	
1-20人	1 (1.7)
21-100人	4 (6.9)
101-300人	7 (12.1)
301人以上	45 (77.6)
N/A	1 (1.7)

Table 2. PMSの経験のある医療機関の基本情報

PMSの経験のある医療機関	
	No. (%) (n=341)
設立形態	
国立大学（附属）病院	31
私立大学（附属）病院	22
公立病院	56
国立高度専門医療研究セン	4
独立行政法人	92
医療法人・財団法人	76
その他	58
N/A	2
病床数	
病床なし	17
1-19床	1
20-49床	4
50-99床	11
100-299床	54
300-499床	118
500床以上	130
その他	1
N/A	5

使用成績調査におけるICの依頼／取得状況について回答のあった58企業及び338医療機関において、ICを一部でも依頼している企業が60.3%、ICを一部でも取得している医療機関が77.5%に対して、ICを全く依頼していない企業が39.7%、ICを全く取得していない医療機関が22.5%であった（Fig 1）。

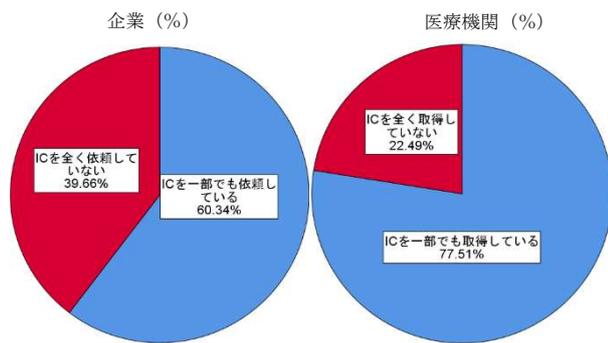


Fig 1. 企業・医療機関別にみた IC の依頼／取得状況

IC を一部でも依頼／取得している企業及び医療機関のうち、IC を考慮するデザインについて回答のあった 26 企業及び 199 医療機関において、無治療患者の比較対照群を設定している調査について考慮する企業 7.7%、医療機関 15.1% (Fisher's exact test, $p=0.548$ 、以下同じ検定を使用)、同種・同効薬の比較対照群を設定している調査について考慮する企業 3.8%、医療機関 18.1%

($p=0.089$)、調査のデザインは特に考慮しないが企業 84.6%、医療機関 76.9%

($p=0.460$) であった (Table 3)。

また、IC を考慮する調査内容について回答のあった 26 企業及び 203 医療機関において、調査結果の公表がある調査が企業 84.6%、医療機関 31.5% ($p<0.001$)、日常診療の範囲を超える調査が企業 38.5%、医療機関 54.2% ($p=0.148$)、将来の研究に情報使用される調査が企業 30.8%、医療機関 35.5%

($p=0.827$)、製薬企業が自主的に実施する調査が企業 11.5%、医療機関 31.0%

($p=0.040$)、調査内容は特に考慮しないが企業 15.4%、医療機関 33.0% ($p=0.075$) であった (Table 4)。

IC を全く依頼／取得していない企業及び医療機関のうち、理由について回答のあった 49 企業、283 医療機関において、GPSP 省令で求められていないが企業 91.8%、医療機関 69.6% ($p=0.001$)、実施計画書に規定がないが企業 22.4%、医療機関 58.0%

($p<0.001$)、同意取得によるバイアスを避けるが企業 24.5%、医療機関 4.6%

($p<0.001$)、企業／医療機関 (相手) から求められないが企業 8.2%、医療機関 45.6%

($p<0.001$)、社内／院内に規定がないが企業 12.2%、医療機関 31.8% ($p=0.006$)、研究対象に説明しても理解されないが企業 0%、医療機関 1.1%、マンパワー不足が企業 0%、医療機関 9.9% であった (Table 5)。

Table 3. ICを考慮するデザイン

無治療患者の比較対照群を設定している調査			
	医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	169 (84.9%)	24 (92.3%)	193
考慮している	30 (15.1%)	2 (7.7%)	32
合計	199	26	225

同種・同効薬の比較対照群を設定している調査			
	医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	163 (81.9%)	25 (96.2%)	188
考慮している	36 (18.1%)	1 (3.8%)	37
合計	199	26	225

調査のデザインは特に考慮しない			
	医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	46 (23.1%)	4 (15.4%)	50
考慮している	153 (76.9%)	22 (84.6%)	175
合計	199	26	225

Table 4. ICを考慮する調査内容

調査結果の公表がある調査			
	医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	139 (68.5%)	4 (15.4%)	143
考慮している	64 (31.5%)	22 (84.6%)	86
合計	203	26	229

日常診療の範囲を超える調査			
	医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	93 (45.8%)	16 (61.5%)	109
考慮している	110 (54.2%)	10 (38.5%)	120
合計	203	26	229

将来の研究に情報が使用される調査			
	医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	131 (64.5%)	18 (69.2%)	149
考慮している	72 (35.5%)	8 (30.8%)	80
合計	203	26	229

製薬企業が自主的に実施する調査			
	医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	140 (69.0%)	23 (88.5%)	163
考慮している	63 (31.0%)	3 (11.5%)	66
合計	203	26	229

調査内容は特に考慮しない			
	医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	136 (67.0%)	22 (84.6%)	158
考慮している	67 (33.0%)	4 (15.4%)	71
合計	203	26	229

Table 5. ICを依頼/取得しない理由

GPSP省令で求められていないから				社内/院内に規定がない			
	医療機関	製薬企業	合計		医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	86 (30.4%)	4 (8.2%)	90	考慮していない	193 (68.2%)	43 (87.8%)	236
考慮している	197 (69.6%)	45 (91.8%)	242	考慮している	90 (31.8%)	6 (12.2%)	96
合計	283	49	332	合計	283	49	332

実施計画に規定がない				研究対象者に説明しても理解されない			
	医療機関	製薬企業	合計		医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	119 (42.0%)	38 (77.6%)	157	考慮していない	280 (98.9%)	49 (100%)	329
考慮している	164 (58.0%)	11 (22.4%)	175	考慮している	3 (1.1%)	0 (0%)	3
合計	283	49	332	合計	283	49	332

同意取得によるバイアスを避ける				マンパワー不足			
	医療機関	製薬企業	合計		医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	270 (95.4%)	37 (75.5%)	307	考慮していない	255 (90.1%)	49 (100%)	304
考慮している	13 (4.6%)	12 (24.5%)	25	考慮している	28 (9.9%)	0 (0%)	28
合計	283	49	332	合計	283	49	332

企業・医療機関(相手)から求められない			
	医療機関	製薬企業	合計
考慮していない	154 (54.4%)	45 (91.8%)	199
考慮している	129 (45.6%)	4 (8.2%)	133
合計	283	49	332

高齢患者対象調査の経験について回答のあった57企業、328医療機関において、調査を依頼したことがある企業が94.7%、実施したことがある医療機関が60.1%、依頼したことがない企業が5.3%、実施したことがある医療機関が39.9%であった (Fig 2)。

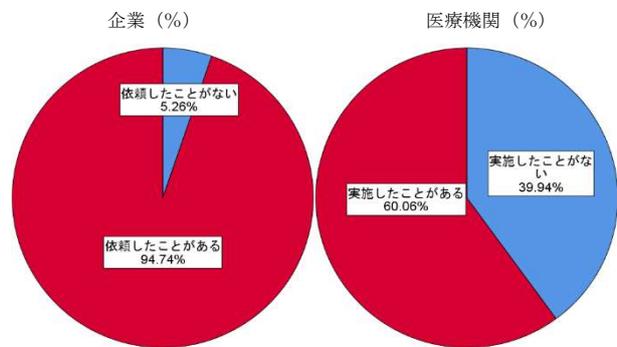


Fig 2. 企業・医療機関別にみた高齢者対象調査の依頼/実施経験

高齢者へのICの依頼/取得経験について回答のあった57企業、189医療機関において、ICを依頼したことがあるが企業42.6%、取得したことがある医療機関が55.6%、依頼したことがない企業が57.4%、取得したことがない医療機関が44.4%であった (Fig 3)。

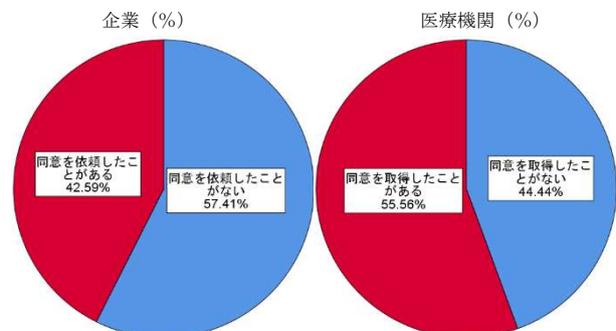


Fig 3. 企業・医療機関別にみた高齢者へのIC依頼/取得経験

高齢者へのICを依頼/取得したことがある企業及び医療機関のうち、IC時の懸念事項について回答のあった23企業、99医療機関において、理解してもらえるか不安だったが企業39.1%、医療機関53.5% (p=0.252)、説明に多くの時間・マンパワーが必要だったが企業17.4%、医療機関55.6% (p=0.001)、認知機能低下による同意能力への影響の判断が難

Table 6. 高齢者へIC時の懸念事項

理解してもらえるかへの不安について			
	医療機関	製薬企業	合計
不安ではない	46 (46.5%)	14 (60.9%)	60
不安だった	53 (53.5%)	9 (39.1%)	62
合計	99	23	122

時間・マンパワーについて			
	医療機関	製薬企業	合計
必要ではない	44 (44.4%)	19 (82.6%)	63
必要である	55 (55.6%)	4 (17.4%)	59
合計	99	23	122

認知機能低下による同意能力への影響について			
	医療機関	製薬企業	合計
判断は難しくなかった	75 (75.8%)	20 (87.0%)	95
判断が難しかった	24 (24.2%)	3 (13.0%)	27
合計	99	23	122

しかつたが企業 13.0%、医療機関 24.2% (p=0.402) であった (Table 6)。

代諾者への同意について回答のあった 20 企業、95 医療機関において同意を依頼したことがある企業が 50.0%、取得したことがある医療機関が 38.9%、依頼したことがない企業が 50.0%、取得したことがない医療機関が 61.1%であった (Fig 4)。

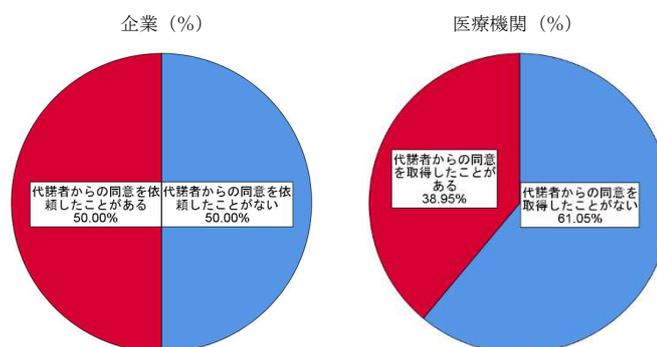


Fig 4. 企業・医療機関別にみた代諾者への IC 依頼／取得経験

D. 考察と結論

個人情報保護が叫ばれている昨今、6割以上の企業・医療機関が PMS においても IC を依頼／取得している (Fig 1)。再審査・再評価の際に提出すべき情報収集の目的外の調査結果の公表がある調査に関しては、医療機関に比べ企業がより IC に関して慎重に対応しており、医療機関においても調査において患者の個人情報調査後どのように取り扱われるかを再度認識する必要がある (Table 3)。また、IC を取得しない理由に関して、企業は医療機関と比べ、より IC による使用実態下の調査へのバイアスを懸念している (Table 4) など、医療機関と企業の間で、PMS における IC 取得の必要性に関する認識に差異がある。GPSP 省令において IC が求められていない以上、すべての調査で IC を取得すればよいというわけではなく、調査の内容に応じて企業及び医療機関の認識をすり合わせ、IC の取得方法を検討すべきである。

また、高齢者が対象となる調査に関しては、高齢者の IC に対する理解力への不安を多くの企業及び製薬企業が感じており、医療機関では、半数以上がより多くの IC に要する時間・マンパワーが必要と考えている一方、必要と考える企業は2割を下回っており

(Table 6)、企業及び医療機関で認識に差異が生じている。企業が高齢者の IC に関して想定している以上に医療機関では負担が生じている可能性があり、過度な負担とならないような倫理的配慮方法を検討する必要がある。以上より、企業と医療機関双方の共通認識の下で、高齢者の理解力の特性に配慮した PMS の必要十分な IC のあり方を早急に検討する必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし