治験実施における薬剤師の係わりと その重要性に関する検討

杉 山 正* 安 田 浩 二* 後 藤 千 寿*
片 桐 義 博*

(受付：1999年3月4日)

A Study on the Importance of Clinical Trial Management by Pharmacists

Tadashi SUGIYAMA * Koji YASUDA * Chitoshi GOTO*
and Yoshihiro KATAGIRI*

* Department of Pharmacy, Gifu University Hospital
40, Tsukasa-machi, Gifu, 500-8705 Japan

Under the new GCP, pharmacists should manage investigational new drugs. In Gifu University Hospital, pharmacists began to manage clinical trials in April 1997. The items of management at the registration of patients for clinical trials were follows : 1) content of consent forms, 2) number of registered patients, 3) presence of contraindicated medicine in patient's medication history, etc. The items of management at dispensing were follows : 1) accuracy of administration and dosage, 2) presence of contraindicated medicine on prescription, 3) presence of a consent form signed by patients, 4) prescription by registered investigators, etc.

From April 1997 to March 1998, pharmacists managed twenty-six clinical trials that included 122 patients. Pharmacists checked 46 incidences of contravention of the protocol in this period. Items of the contravention were : prescription of a medicine that is contraindicated for the investigational drug during the study, error in administration and dosage, excess of the number of patients registered, and prescription by non-registered investigators. Physicians corrected 42 contraventions following the instructions given by pharmacists. Pharmacists checked 38 items with questions about the procedure of clinical trials in this period. The contents of the question were prescription of the medicine that is limited to use during the study, imperfection of consent forms, imperfection of prescription, and doubtful standards for registration of patients. Physicians corrected 23 items in question following the recommendations given by pharmacists.

By this investigation, it became clear that the management of clinical trials by pharmacists is very important to ensure the quality of clinical trials in a hospital.

Key words : GCP, clinical trials management, pharmacist

* 岐阜大学医学部附属病院薬剤部 〒500-8705 岐阜市司町 40

緒 論

1997年4月から施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（新GCP）」の特徴は、治験に係わるスタッフおよび組織の責務を明確化したことである¹⁾。それに伴い治験責任医師のみならず、治験分担医師、治験協力者の役割も明確化されることになった。新GCPには、「治験薬管理者には薬剤師を当て、実施医療機関で実施される全ての治験の治験薬を管理させることを原則とする」と規定されている。この規定に従って、岐阜大学医学部附属病院では1997年4月より治験薬の一元管理を薬剤部で行うこととなった。

薬剤部では、“GCPおよび治験実施計画書の規定に従って、被験者に対して治験薬が正しく投与されること”を目標に掲げ、治験薬管理を通して治験への積極的な関与を開始した。その後、実際の治験薬管理の過程で治験実施計画書に違反する処方などが多く認められた。今回、1997年度に実施された治験について、薬剤部での管理によって明らかとなった治験実施上の問題点とそれに対する薬剤師の対応状況を調査した。調査結果をもとに薬剤部による治験薬管理の意義を評価し、治験を円滑かつ適正に実施するうえでの薬剤師の役割および活動内容について考察を加えた。

方 法

1. 岐阜大学医学部附属病院での治験管理

本院には治験に係わる業務を行うために治験管理室が設置されている。治験に関する事務および審査委員会に関する事務は治験管理室の事務官が担当している。治験管理室には専任および兼任の薬剤師が配置されており、薬剤部において治験薬の管理に関する業務を行っているほかに、モニタリングへの対応などを担当している。

2. 薬剤部での治験薬管理の項目

薬剤部での治験薬管理は、被験者の同意文書が医師から薬剤部に提出された時点で、同意文書の記載内容のチェック、被験者の過去の薬歴から併用禁止薬と併用制限薬の有無のチェック、および

予定症例数と登録された被験者数とのチェックを行っている。処方箋が発行された時点では、同意文書が提出された被験者であることの確認、治験責任医師あるいは治験分担医師による処方であることの確認、治験薬の用法・用量・処方日数等のチェック、および他科からの処方を含め全ての処方箋および注射箋を対象に併用禁止薬および併用制限薬の処方のチェックを行っている。このほかに、投薬記録の作成および在庫管理を実施している。

3. 治験実施上の問題点の調査

1997年4月から1998年3月に薬剤部において管理した45治験について、実施された治験の件数、実施症例数、被験者に発行された処方箋および注射箋の枚数を調査した。また、治験薬管理の過程で検出された問題点について、その内容および問題点に対する薬剤師の対応、それに伴う治験実施上の変更状況について調査した。

結 果

1. 治験実施の件数と実施症例数

薬剤部で管理した45治験のうち実施された件数は26治験（57.8%）であった。全45治験の契約症例数251症例のうち実施された症例は122症例（48.6%）であった。19治験に関しては、特殊な疾患を対象とした治験であり症例が認められなかった、あるいは被験者の同意が得られなかったために治験が全く実施されなかった。

2. 被験者に対する処方

本院においては治験薬は単独の処方とすることとなっている。被験者に対する治験薬の処方は、処方箋が300枚、注射箋が103枚であった。また、治験期間中に被験者に対して治験薬以外の処方箋が379枚、注射箋が166枚発行された。これらの中には治験実施診療科以外の診療科から発行された処方箋45枚および注射箋4枚が含まれていた（Table 1）。実施症例のうち、治験薬のみが処方されていた症例は27例（22.1%）、他剤が併用されていた症例は95例（77.9%）であった（Table 2）。

Table 1 治験実施期間中の処方箋と注射箋の枚数

	治験薬の処方	治験薬以外の処方
処 方 箋	300	379 (45)*
注 射 箋	103	166 (4)
計	403	545 (49)

* 治験実施診療科以外の処方 (内数)

Table 3 違反の内容と対応 (11 治験)

違反の内容	件 数	修 正	
		有	無
併用禁止薬の処方	27*	25*	2
治験担当医師以外の処方	12	12	0
投与量・投与期間の違反	6	4	2
症例数超過	1	1**	0
計	46	42	4

* 他科からの処方 4 件含む

** 治験中止

3. 治験実施上の問題点と薬剤師の対応

1) 治験実施計画書違反

実施された 26 治験のうち治験実施計画書違反が 11 治験 (42.3%) において延べ 46 件に認められた。その内訳を Table 3 に示す。

被験者の登録時には予定症例数の超過が 1 件認められた。医師への連絡によって治験が中止となった。

処方箋が発行された時点では、併用禁止薬の処方が 15 症例で 27 件に認められた。併用禁止薬の処方全てについて医師への確認が行われ、そのうち 25 件において併用禁止薬は処方中止となった。他の 2 件は治験薬の評価に影響を与えることがない外用剤との判断からそのまま処方が継続されたため、医師にはその旨と理由を記録に残すよう指示した。治験責任医師あるいは治験分担医師ではない医師による処方が 12 件に認められた。医師へ確認した結果、全て治験責任医師あるいは治験分担医師による処方に修正された。治験実施計画書で定められた投与量あるいは投与期間を逸脱した処方が 6 件に認められた。違反が認められた全ての処方について医師への確認が行われ、4 件については治験実施計画書のとおりに修正された。

Table 2 被験者の治験薬以外の併用状況

治験薬以外の使用	症例数 (%)
な し	27 (22.1)
あ り	95 (77.9)
計	122 (100.0)

Table 4 治験実施上の疑問と対応 (13 治験)

項 目	件 数	修 正	
		有	無
同意文書の不備	17	17	0
処方の記載不備	6	6	0
併用制限薬の処方	5	0	5
被験者選定の疑問	10	0	10
計	38	23	15

他の 2 件は受診日の都合上やむをえずそのまま処方が継続されたため、医師にはその旨と理由を記録に残すよう指示した。

2) 治験実施上の疑問点

治験実施計画書違反ではないが、治験実施上の疑問点が 13 治験 (50%) において延べ 38 件に認められた。その内訳を Table 4 に示す。

同意文書が提出された時点で被験者を登録するが、同意文書に代諾者の署名のみで被験者名の記載漏れあるいは日付の記載漏れなどの不備が 17 件に認められた。医師に連絡を行った結果、全ての同意文書が修正された。被験者の登録時にその時点までの投薬歴を参照したところ、併用制限薬が 2 症例に 5 件処方されていることが判明した。医師への確認の結果、そのまま処方を継続して治験を開始することとなったが、医師には治験の開始前から併用制限薬を継続して投与している旨を症例報告書に記載するよう指示した。

処方箋が発行された時点では、治験薬の組番の記載漏れなどの処方の記載不備が 6 件に認められた。医師に連絡を行い全てが修正された。

被験者として、治験実施診療科の研修医、看護師あるいは治験依頼者の MR などの「社会的に弱

い立場にある者」と考えられる者が選定されていた治験が10件認められた。当該者の同意が自発的に行われたのか確認できなかったが、いずれも治験薬の投与開始後に判明したために治験はそのまま継続された。薬剤部からIRBへ報告し、IRBから全診療科に対して被験者の選定にあたっては十分に配慮するように注意された。

考 察

新GCPでは、治験の原則として倫理性、科学性および信頼性の確保を求めている¹⁻³⁾。治験薬の適切な管理は、治験が「治験の原則」に基づき治験実施計画書に従って確実に実施され評価を受けるうえで重要であり、質の高い治験が行われるための前提である。「新GCP普及定着総合研究」の「治験管理・事務機能充実策検討作業班（班長：中島新一郎 山梨医科大学教授）」では、治験薬管理者の業務として同意文書の確認、調剤、投薬管理表の作成、在庫管理および記録の保管などを挙げている⁴⁾。これらのうち調剤時の処方監査は、治験の質を保証するうえで極めて重要な役割を担うと考えられる。

本院では、治験薬の投与法が治験実施計画書に従って正しく行われていることを調剤時に確実に確認するために、コンピュータに登録された治験薬の情報から用法・用量・投与日数、治験薬の規格、組番などを治験薬取扱説明書として出力し治験薬とともに保管している。調剤時には治験薬取扱説明書の内容を確認して処方監査を実施している。この結果、多くの治験において治験実施計画書で定められた投与量あるいは投与期間を逸脱した処方が検出されており、これらの処方監査は確実に実施することが必要であると考えられる。検出された違反の中では、検査日と被験者の受診日との都合から、規定された投与期間を数日延長して治験薬が投与された症例が2例あった。これらは、治験薬の投与前に投与スケジュールおよび検査スケジュールを被験者に十分説明していれば回避できた可能性があり、医師と被験者とのコミュニケーションが不十分であったことが推察された。

今回の調査では、治験薬のみを処方されている

被験者はわずかであり、約80%の被験者が治験薬以外にも薬剤を投与されていることが明らかとなった。これに伴って、被験者に対して治験薬以外の処方箋が治験実施診療科および他の診療科から多く発行されている。したがって、被験者の投薬管理では治験薬の処方時のみならず、治験薬以外の薬剤が処方された場合も併用禁止薬の処方確実にチェックする体制が必要である。本院では、処方オーダリングシステムから処方データを薬剤部内に取り込んで全患者の薬歴データベースを作成している⁵⁾。被験者の登録時には薬歴データベースを利用して併用禁止薬の処方の有無をチェックしている。また、治験薬の処方および治験薬以外の処方にかかわらず被験者に対して処方箋が発行された場合には、コンピュータシステムによって併用禁止薬の処方のチェックを行っている。この結果、併用禁止薬の処方が治験実施診療科以外から処方された場合においてもチェックされ、併用禁止薬が投与されるのを未然に防止することができた。本院の処方オーダリングシステムには、他科から処方された薬剤との組合せに関する処方監査機能、および患者に治験が実施されていることを知らせる機能は含まれていない。したがって、薬剤部での投薬管理は治験の適正な実施において極めて重要な役割を担っていると考えられる。

本院では、IRBに履歴書を提出して審査された治験責任医師あるいは治験分担医師のみが治験薬を処方することになっているにもかかわらず、実際の処方では治験責任医師あるいは治験分担医師以外に医員あるいは医員（研修医）による処方が多く認められた。これらの医師はGCPおよび治験実施計画書等に十分に精通しているかは疑問であり、これらの医師による治験薬の投与は治験の倫理性、科学性および信頼性を損なう可能性がある。薬剤部では、同意文書が提出された被験者およびIRBにおいて承認された治験責任医師および治験分担医師をコンピュータに登録し管理している。調剤時には患者が同意文書を提出している被験者であること、および処方医が治験責任医師あるいは治験分担医師であることの確認を行って

いる。このことは治験の倫理性、科学性および信頼性の確保に繋がると考えられる。

被験者の選定時の問題として、被験者として「社会的に弱い立場にある者」が選択されていると考えられる治験、あるいは同意文書に不備がある治験が認められた。これらの原因の1つに、本院では被験者の選定および同意文書の取得が治験責任医師あるいは治験分担医師に一任されていることが挙げられる。今後は、同意文書を取得する際には治験コーディネーターが立ち会い、同意文書の記載内容や被験者の選定方法についてもチェックするとともに、被験者に対して治験に関する説明を行うことが必要になると考える^{6,7)}。

日本の治験では用法・用量違反、あるいは併用薬違反などの重大なプロトコル違反が多いことが報告されている⁸⁾。今回の調査では、実施された治験の40%以上において何らかの治験実施計画書上の違反が発生していることが明らかとなった。これらの違反は、被験者の安全性に重大な影響を及ぼすだけでなく治験薬の評価にも重大な影響を及ぼすものである。今回明らかとなった違反の多くは、治験責任医師あるいは治験分担医師がGCPおよび治験実施計画書を遵守して被験者を選択し処方を行っていれば発生していなかったと考えられる。川上らは、薬剤部における治験薬の一元管理によって治験実施上の不備あるいはプロトコル違反を検出することができ、薬剤師が新GCPの遵守に果たす役割の大きいことを報告している⁹⁾。本院においても、薬剤師が本来の職能を治験薬管理に発揮することによって治験実施上の不備を検出することができた場合も多く認められた。これらのことは治験の倫理性、科学性および信頼性の確保に繋がり、薬剤師による治験薬管理が新GCPを遵守した治験実施に不可欠なことを示すものと考えられる。

結 論

今回、我々は1997年度に実施された治験について、薬剤部での管理によって明らかとなった治験実施上の問題点とそれに対する薬剤師の対応状況を調査した。この調査により、治験薬管理におい

て薬剤師の担う役割の重要性が実証された。治験責任医師との実施手順に関する十分な打合せ、被験者の同意の確認、全診療科にわたる併用薬の確認などの治験実施計画書遵守のチェック、被験者に対し治験に関する説明、さらに治験薬の服用状況の確認などを行うことは薬剤師の重要な責務であり¹⁰⁻¹⁴⁾、薬剤師はこれらを通して治験の円滑かつ適正な実施に貢献する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 中野重行：新GCPによる新薬開発と医療従事者・臨床薬理学者の役割。臨床薬理，29(1・2)：7-14 (1998)。
- 2) 大須賀恵美子，阿曾亮子，大橋和史ほか：薬物治験審査委員会(IRB)による治験実施状況の調査に関する検討—新GCP下の治験におけるIRBの役割—。臨床薬理，29(6)：843-853 (1998)。
- 3) 田中 慧：新GCPの実施と薬剤師職能への期待。月刊薬事，40：2241-2244 (1998)。
- 4) 中島新一郎ほか：治験管理・事務機能充実策検討作業班最終報告書。平成9年度厚生科学研究「新GCP普及定着総合研究」最終報告書，ミクス，東京，pp. 65-100 (1998)。
- 5) 杉山 正，柴山朋子，高野泰幸ほか：処方監査支援システムの構築と運用—調剤支援システムの一環として—。病院薬学，25：88-97 (1999)。
- 6) 井部俊子ほか：治験支援スタッフ養成策検討作業班最終報告書。平成9年度厚生科学研究「新GCP普及定着総合研究」最終報告書，ミクス，東京，pp. 101-124 (1998)。
- 7) 末廣 勉，藤戸 博，森 昌斗：治験被験者用説明文書の問題点の検討。医薬ジャーナル，34：3059-3065 (1998)。
- 8) 水島 裕：新しい治験の試み。臨床薬理，29(1・2)：1-6 (1998)。
- 9) 川上英治，二神幸次郎，定金典明ほか：治験薬の一元管理。病院薬学，25：69-75 (1999)。
- 10) 黒山政一，横田慎一，野中美和ほか：北里大学東病院における治験実施体制と薬剤師の役割。月刊薬事，40：2271-2276 (1998)。
- 11) 村田正弘：治験で薬剤師が果たすべき役割と責任。月刊薬事，39：1991-1995 (1997)。
- 12) 伊賀立二，高柳理早，中村幸一ほか：新GCPに対応した治験実施体制と薬剤師—21世紀の医薬品開発に向けて—。薬局，49：1695-1701 (1998)。
- 13) 朝倉俊成，山岡秀人，野崎征支郎：治験薬管理における薬剤師の役割。日病薬誌，34：191-195 (1998)。
- 14) 神谷 晃：薬剤師治験コーディネーターの役割。日病薬誌，34：1293-1299 (1998)。