

新GCPに基づく医療機関における  
治験実施体制の構築に関する研究

—治験薬の管理及び安全性確保における薬剤師の役割—

高柳 理早

# 目次

	頁
【1】 序論	1
【2】 当院における治験実施体制の構築	2
【3】 薬剤師による治験管理体制の構築と評価	3
1. 治験実施前の治験管理体制の構築	3
(1) 事前審査システムの構築	3
(1) - 1. 事前審査システムにおける薬剤師の役割とその評価	3
(1) - 2. 事前審査における検討内容の解析	10
[小括]	16
2. 治験実施中の治験管理体制の構築	17
(1) 治験薬管理体制の構築	17
- 適正な治験実施のための治験薬管理システム -	
(2) 治験実施中における治験依頼者からの治験薬安全性情報の解析	22
(3) 薬剤師による治験コーディネーター（CRC）業務の構築	28
(4) 直接閲覧を伴うモニタリング・監査への対応方法の構築と問題点	31
- 治験依頼者からの指摘事項の解析と対応 -	
(5) 症例報告書（CRF）における併用薬関連事項の記載に関する問題点	36
[小括]	41
【4】 適正な治験実施のための教育に関する検討	42
1. 治験管理のための教育	42
- 新卒薬剤師の治験に対する意識調査を基にした薬剤師研修内容の検討 -	
2. 治験コーディネーター（CRC）教育における薬剤師の関わり	49
[小括]	53
【5】 総括	54

【6】 今後の展望	・ ・ ・ ・ ・ 55
【引用文献】	・ ・ ・ ・ ・ 56
【謝辞】	・ ・ ・ ・ ・ 58

## 【1】 序論

ICH-GCP（日米EU医薬品規制調和国際会議で合意した医薬品の臨床試験の実施に関する基準）を受け、本邦で平成10年に完全実施となった新GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準）は、治験を受託する医療機関の体制整備をも必要とするものであった。さらに新GCPでは、薬剤師が治験薬を管理すること、および治験協力者として治験実施に参画することが求められていた。

東京大学医学部附属病院（以下当院）は、診療のみならず教育・研究を推進する機関であることから治験の受託件数も多く、整備の推進が不可欠となった。そこで、新GCPに対応すべく全国に先駆けて医師、薬剤師、看護師、事務職員からなる「治験管理センター」を発足させ、治験を適正かつ円滑に実施するための種々のシステムを構築し運用した。

本研究は、新GCPに基づく当院における治験実施体制を構築し、その中で治験薬の管理及び安全性確保における薬剤師の役割を確立することを目的とした。

## 【2】 当院における治験実施体制の構築

当院では、平成6年より薬剤部内に「治験管理室」を設置し薬剤師による治験の一元管理を開始していた。薬事法が改正され、新GCPが一部施行された平成9年4月からは、治験審査委員会（IRB）の改組および治験に関わる院内規則の見直しが行われたが、新GCPに基づく業務の多様性や複雑性が認識され、病院全体としての体制整備が切望された。そこで平成10年5月、IRBの下に「円滑な治験実施のためのワーキンググループ」が設置され、その答申をもとに同年9月に「治験管理センター」（以下センター）が発足した。

センターは、新GCPで定める治験事務局および治験審査委員会事務局を兼ねており、当院における治験実施を支援・管理する組織として位置づけられ、4部門が設置された。院内措置の組織のため定員は配置されず、院内各部門から医師、薬剤師、看護師、事務職員が出向する形態で運営された。その業務分担組織図を示す(図1)。

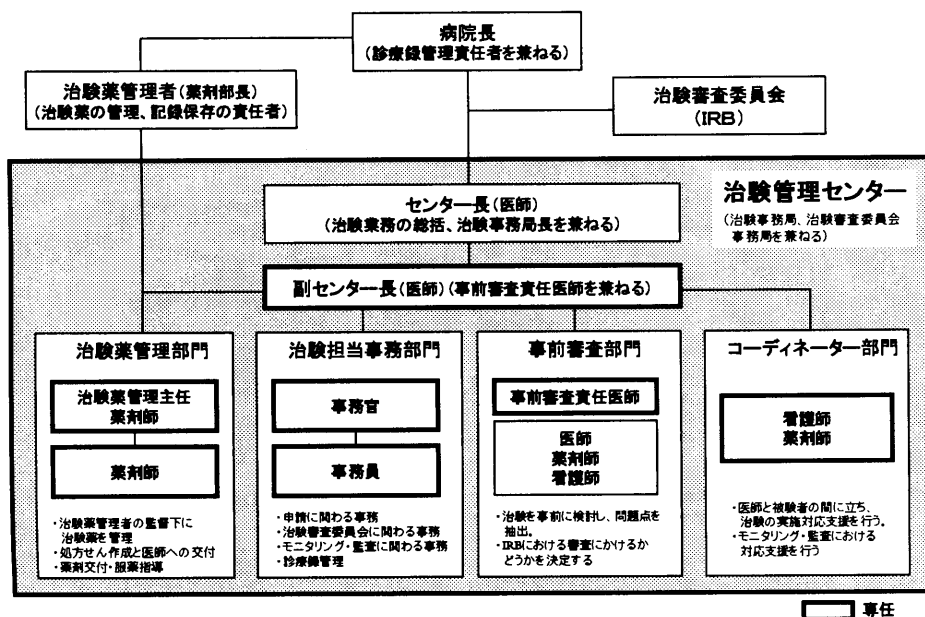


図1. 東京大学医学部附属病院 治験実施体制業務分担組織図

この中で薬剤師は、事前審査、治験薬管理、および治験コーディネーター（CRC）の各部門に関与すべきとして、適正な治験薬の管理及び安全性確保を目的とした治験実施体制の構築を行った。薬剤師による治験管理体制には、治験実施前の治験審査の充実と効率化のための事前審査システム、および治験実施中の治験薬の管理、安全性情報の管理、CRC業務、治験依頼者によるモニタリング・監査対応、症例報告書（CRF）における薬剤情報の管理を統合して行うことが不可欠であると考え、実施体制の検討を行い業務体系を確立した。さらに、適正な治験実施のための薬剤師教育に関して検討を加えた。

### 【3】 薬剤師による治験管理体制の構築と評価

#### 1. 治験実施前の治験管理体制の構築

##### (1) 事前審査システムの構築

##### (1) - 1. 事前審査システムにおける薬剤師の役割とその評価

まず、治験実施前における治験管理体制については、事前審査のシステムが必要と考えた。新GCPの施行に伴い、医療機関のIRBでは、新規申請された治験の審査のみならず、治験実施終了まで継続的に審査することになり、その責任と業務量が増大した。中でも、新規に申請された治験の審査は、新GCPに定められた多くの資料に基づいて行う必要があるため、IRBのみで十分かつ円滑な審査を行うことは困難であると考えられた。そこで、適正かつ円滑な治験実施を行うための一環として、IRB審議の円滑化等を目的として、平成11年度より正式申請（本申請）前に仮申請された新規治験および市販後臨床試験を対象とした、事前審査のシステムを構築した。事前審査は、事前審査会において、申請者（治験依頼者、治験責任医師）、事前審査官（医師、薬剤師、看護師）が参加して行われる。事前審査会とIRBの関係等について(図2)に示した。

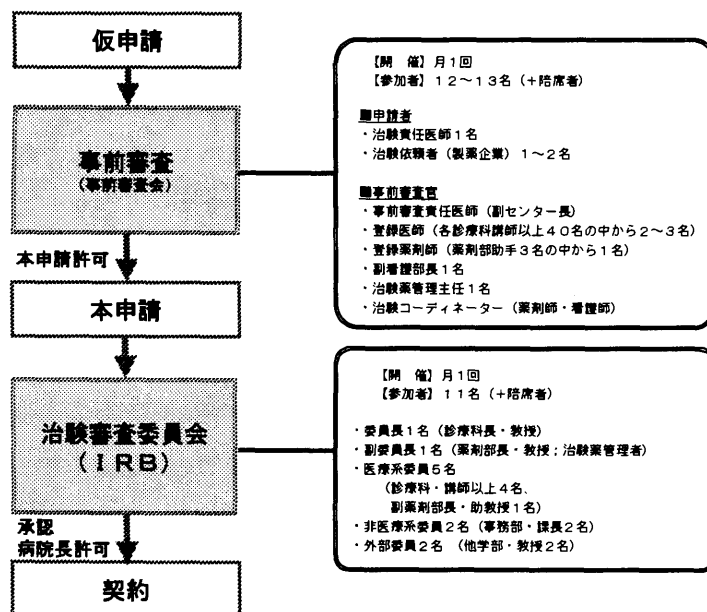


図2. 事前審査とIRBとの関係

事前審査会では、プロトコル毎に①『治験を行う意味』(医学的・薬学的妥当性)、②『治験の方法の妥当性』(プロトコル内容の妥当性)、③『同意説明文書の適切性』(記載内容、表現方法の適切性)、および④『当院での実施の可能性』の面から、申請者と事前審査官との質疑応答形式で検討がなされる。そして、審査会で結論が出ないものに関しては、検討内容に基づき、プロトコル

変更や見解提出などの正式な回答を求めるものとして、指示事項が申請者に対して提出される。

このなかで薬剤師は、事前審査官として登録された薬剤師（助手）、治験薬管理主任、および治験コーディネーターの3名が出席し、薬学的な見地からの審査を行うこととした。ここでは事前審査の導入によるIRBへの効果と、事前審査における薬剤師の役割を調査し、その評価を行った。

## 【方法】

### 1) 事前審査の導入によるIRBへの効果

事前審査導入前の平成10年度と、導入後の平成11年度において、本申請からIRBでの承認までの期間を調査した。また、IRBから申請者に対して出された「指示事項」、および事前審査会から出された「指示事項」をそれぞれ調査し、その内容の検討を行った。

### 2) 事前審査の検討内容に関する解析

事前審査で検討された内容の全ては、「指示事項」とされたか否かを問わず、当院様式の「事前審査概要」にまとめて記載され、申請者からの回答文書と共にIRB審査の資料となる。ここでは「事前審査概要」に記載された全項目と、それらの指摘を行った事前審査官について調査を行い、審査の現状について検討した。

### 3) 他の職種からの薬剤師に対する評価

事前審査に2回以上参加した医師6名、看護師4名および陪席した事務職員2名に対して、薬剤師が事前審査に参加することについての必要性とその理由、および医師、薬剤師、看護師が事前審査においてどのような事項をチェックするのが良いかに示した項目に関するアンケート調査を行い、これらの結果を基に、薬剤師の役割について考察した。

## 【結果】

### 1) 事前審査の導入によるIRBへの効果

プロトコール1件あたりの本申請からIRB承認までの平均期間は、事前審査導入前の平成10年度で $2.3 \pm 0.5$ ヶ月（48件）、導入後の平成11年度で $1.7 \pm 0.5$ ヶ月（42件）であり、事前審査の導入により有意に短縮した（ $p < 0.001$ ； $t$ 検定）。一方、導入後の仮申請からIRB承認までの平均期間は、 $2.4 \pm 0.5$ ヶ月であった。

またIRBから申請者への指示事項は、10年度で82件、11年度で40件と減少した。一方指示事項の総数は、11年度の前審査とIRBとを合計した値は220件であり、10年度のIRBのみの場合と比較して約2.8倍であった（**図3**）。

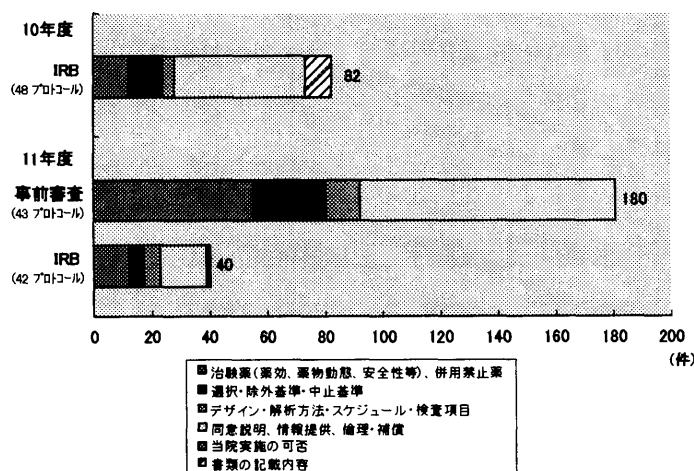


図3. 申請者に出された指示事項の件数と内容

## 2) 事前審査の検討内容に関する解析

対象期間に事前審査を行った医薬品の治験および市販後臨床試験のプロトコルは 43 件、検討された項目は 484 項目であった。その内容の内訳は、①『治験を行う意味』が 33%、②『治験の方法の妥当性』が 35%、③『同意説明文書の適切性』が 21%、④『当院での実施の可能性』が 11%であった。

これらの検討項目の指摘を行った職種の内訳は、①では、薬剤師が 56%、看護婦が 1%、医師が 43%、②ではそれぞれ 45%、24%、31%、③ではそれぞれ 32%、43%、25%、④では医師が 100%であった。薬剤師からの指摘は全体の 41%を占めた(図4)。

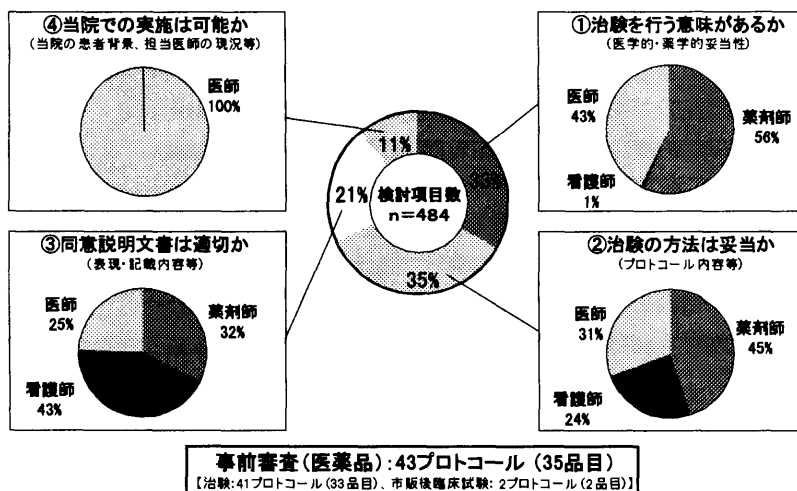


図4. 事前審査の検討内容とその指摘を行った職種の内訳



次に、①『治験を行う意味』において検討された内容を(図5)に示した。薬剤師からの指摘は、薬効・薬理が58.3%、薬物動態が100%、および安全性については64.7%などで、他の職種よりも多い割合を占めた。一方、適応・疾患等については、医師からの指摘が87.9%を占めた。

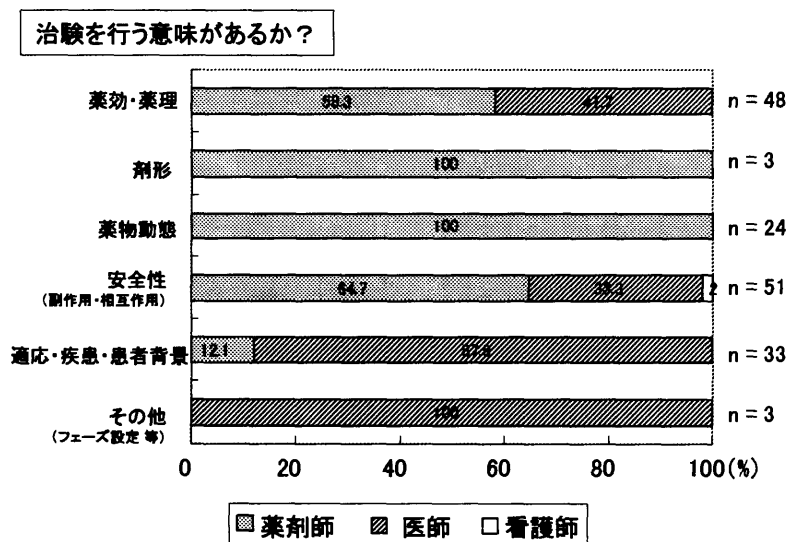


図5. 『治験を行う意味』において検討された内容と指摘した職種の内訳

次に、『治験の方法の妥当性』において検討された内容を(図6)に示した。薬剤師は、投薬時期84.6%、投与方法60%、および併用薬・併用禁止薬93.3%など、治験薬関連項目において他の職種よりも指摘した割合が高かった。

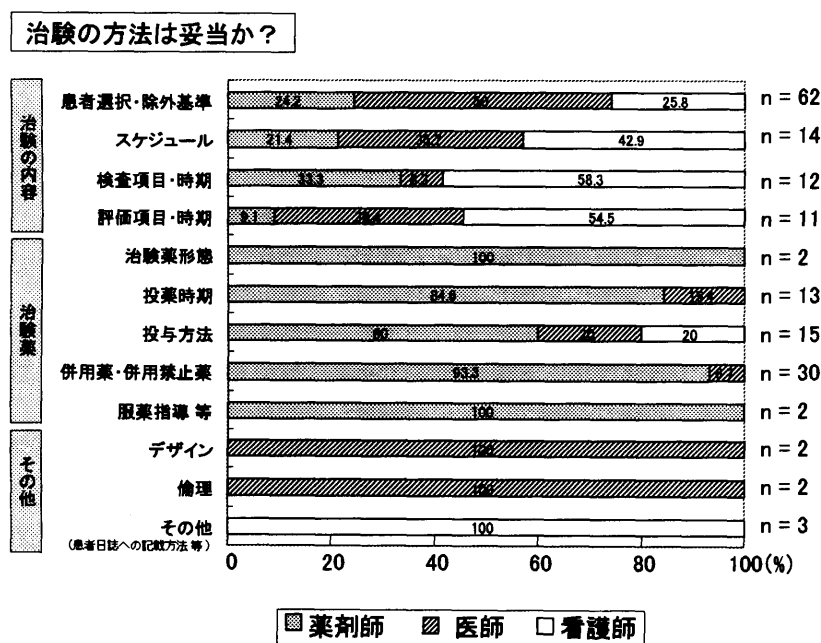


図6. 『治験の方法の妥当性』において検討された内容と指摘した職種の内訳

更に、これらの検討内容の中から「指示事項」として出された内容について、①『治験を行う意義』においては検討された 162 項目のうち「指示事項」となったのは 22%であった。その内訳は、薬剤師から指摘されたものが多かった。一方、②『治験の方法の妥当性』において検討された 168 項目のうち、「指示事項」とされたのは 35%であった。その内訳において、併用薬・併用禁止薬に関わる事項は、薬剤師からの指摘によるものだけで占められていた(図 7)。

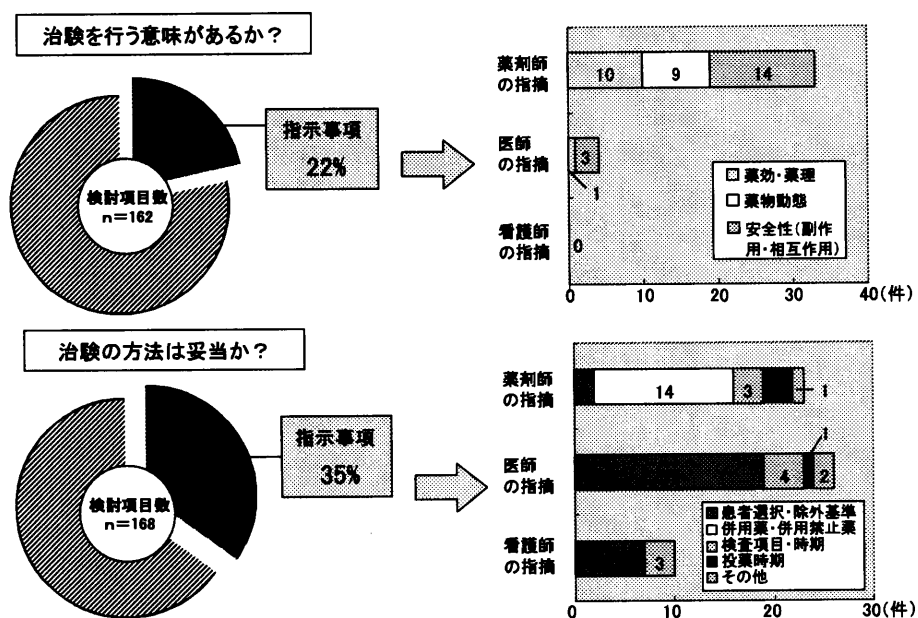


図 7. 「指示事項」として申請者に回答を求めた割合とその内容

### 3) 他の職種からの薬剤師に対する評価

アンケート調査の結果では、全ての回答者が、薬剤師は事前審査に参加すべきであると回答し、その理由として、治験を薬学的に評価しているという認識が多かった。また事前審査において、薬剤師、医師、および看護師がチェックすべきであると考えられる項目において、回答者の 80%以上がチェックすべきと回答したものを(図 8)に示した。薬剤師に対しては、治験薬概要書の内容やプロトコールにおける治験薬関連事項など、薬学的知識を要するものが挙げられた。

(※回答者の80%以上がチェックすべきと考えたもののみ記載。N=12)

	薬剤師	医師	看護師
治験審査要項	物理化学的性質・剤形 (100%)		
	安全性(副作用・相互作用) (100%)		
	薬理作用・効果 (100%)		
	薬物動態 (100%)		
治験実施計画書(プロトコル)	選択基準・除外基準 (83.3%)	適応症・疾患背景 (91.7%)	選択基準・除外基準 (83.3%)
		選択基準・除外基準 (100%)	
		治験デザイン・解析方法 (100%)	
		スケジュール (91.7%)	スケジュール (91.7%)
		観察・検査項目 (100%)	観察・検査項目 (83.3%)
		評価方法 (100%)	
	治験薬形態(包莖等) (100%)		
	投薬時期 (100%)		投薬時期 (83.3%)
	投与方法 (100%)	投与方法 (91.7%)	投与方法 (83.3%)
	併用薬・併用禁止薬 (100%)	併用薬・併用禁止薬 (83.3%)	
	服薬指導等 (100%)		服薬指導等 (91.7%)
	倫理・健康被害補償 (83.3%)	倫理・健康被害補償 (83.3%)	倫理・健康被害補償 (91.7%)
	同意説明文書 (83.3%)	同意説明文書 (91.7%)	同意説明文書 (91.7%)

図 8. 事前審査で各職種がチェックすべきと考える主な項目

#### 【考察】

新GCPに基づいて治験を適正に実施するために、医療機関では原則としてIRBを設置し倫理的および科学的観点から十分に審議を行うことが求められている。しかし審議すべき事項は多岐に渡るため、その円滑な遂行は容易ではないなどの問題点が指摘されていた。そこで、IRBの審査の前にヒアリングの実施などが求められ<sup>1)</sup>、種々の施設において事前検討などの試みがなされている<sup>2, 3)</sup>。

当院ではIRBによる審査の前に、仮申請された治験を検討する事前審査を導入し、事前審査会として組織的なシステムを構築した。事前審査は決定機関として審査を行うのではなく、IRBの審議をサポートするために予め問題点を指摘し、IRBがより高度な判断に専念することで、総体的に医療機関としての審議を充実させるためのシステムである。委員が固定制であるIRBと異なり、当該治験に関して専門性を有する登録医師および登録薬剤師などが出席するため、種々の専門的立場から、より多面的な問題点の抽出が可能となっている点が特徴である。

当院のIRBは、事前審査の導入前より、新規申請の治験および市販後臨床試験の審査において殆どのプロトコルに指示事項を出していた。IRBには申請者が出席しないため、指示事項に対する回答は全て次回開催日に審議することとなり、新規申請のプロトコルが承認されるまでに多くの時間を要していた。IRBでは新規申請のみならず、プロトコル等の一部変更申請、安全性情報、および院内自主臨床試験の審査等を行っており、平成11年度の審査総件数は670件(会議1回につき平均55.8件)となっている。申請者がIRBに出席することに関しては、内容を把握し直接指摘できるという利点と、人間関係による客観性の低下等の欠点が考えられる。当院での現状を

鑑みるとその場での質疑応答を行うことは時間的に困難であり、IRBでは文書による質疑応答を行っている。一方、直接の質疑応答の場としては事前審査があり、その審査内容は全てIRBに提示されているため、本システムにおいて問題はないと考えられる。

調査結果より、事前審査の導入でIRBからの指示事項が減少し、各治験の本申請から承認までの期間が有意に短縮したことが示された。一方、仮申請から承認までの期間については、導入前の本申請から承認までの期間と差はなく、事前審査の導入により申請に関わるトータルの期間が延長することはなかった。また、事前審査の導入によりIRBでの指示事項の内容に変化が見られ、治験薬や治験の内容に関する指示が多く出されたことから、より本質的な部分での審査に時間を利用できるようになったと考えられる。また申請者に出された指示事項において、事前審査とIRBとを合計した値は、導入前のIRBのみの値と比較すると、プロトコール数が少ないにもかかわらず約2.8倍に増加した。指示事項は、種々の検討が行われた結果として出されるため、総体的に審議が充実化されていることが示唆された。

なお、調査対象期間において事前審査およびIRBで却下された申請はなかったが、事前審査からの指示事項に対する回答を保留して本申請の許可が得られないうちに、当該治験全体が中止された事例があった。この中止理由の一つに事前審査での指摘事項があり、事前審査の有用性が示されたといえる。

事前審査の検討項目においては、薬物動態、安全性、治験薬関連事項、および併用薬・併用禁止薬などの項目で、薬剤師からの指摘が他の職種よりも大きい割合を占めた。さらにこれらが申請者に対して出される指示事項に反映されていた。これは、薬剤師が専門性を生かした審査を行っており、事前審査における薬剤師の必要性を示すものである。

これらの状況を背景に行われた、他の職種を対象としたアンケート調査の結果では、薬剤師が薬学的な見地から審査を行っていることと、その必要性についての認識が得られていた。また、各職種がチェックすべき項目として挙げた結果から、薬剤師は治験薬概要書の内容やプロトコールにおける治験薬関連事項など、薬学的知識を要する項目の審査への貢献が求められていることが示された。これらは事前審査における検討内容の解析で薬剤師が指摘していた事項に概ね該当しており、求められている役割を果たしていることが裏付けられたといえる。

治験実施に際しては種々の専門性を有する医療スタッフがチームとして取り組む必要があり、今回事前審査における薬剤師の役割とその評価について検討した。その結果、薬剤師が事前審査に参画することについて他の職種から高い評価が得られ、医療機関での治験実施に関する審査において、薬剤師の専門性が不可欠であることを示すものと考えられた。

## (1) - 2. 事前審査における検討内容の解析

事前審査における検討内容について、更に詳細に解析を試みることを目的として、検討内容を「治験薬関連」、「プロトコール関連」、「同意説明・倫理・補償」、および「当院での実施手順など」により分類した。このうち治験薬関連およびプロトコール関連については、各項目の審査において抽出されている問題点と、それに対して申請者がどのような対応を行っているかを解析し、各項目における審査の留意点と薬学的評価の重要性について検討した。

### 【方法】

事前審査において検討された内容は、「事前審査概要」により、全てIRBに報告される。平成11年度および12年度に事前審査が行われた73プロトコール（治験：65、市販後臨床試験：8）を対象に「事前審査概要」に記載された検討内容を調査するとともに、その中から申請者に出された指示事項の内容に関して、以下の点から解析を行った。

#### 1) 検討内容の分類

対象プロトコールの事前審査における検討内容を、「治験薬関連事項」、「プロトコール関連事項」、「同意説明・倫理・補償関連事項」、および「当院での実施関連事項」の4つに分類した。更に、そのうち「治験薬関連事項」については(表 1)、「プロトコール関連事項」については、(表 2)に示した項目により分類を行った。

**表 1. 治験薬関連事項の分類項目**

- 
- ・薬効・薬理
  - ・製剤・剤形
  - ・薬物動態、
  - ・安全性・副作用
  - ・相互作用、
  - ・用法・用量
  - ・疾患・適応
- 

**表 2. プロトコール関連事項の分類項目**

- 
- ・デザイン
  - ・選択・除外基準
  - ・中止基準
  - ・スケジュール
  - ・検査項目
  - ・評価項目
  - ・投薬方法、
  - ・併用禁止等
- 【併用薬（療法）、併用禁止薬（療法）】
-

## 2) 申請者（治験依頼者および治験責任医師）への指示事項の分類とその対応

事前審査では、検討内容の中から特に重要と考えられた項目について、申請者に対する「指示事項」を出し、文書回答を求める。そこで、指示事項の内容について、「治験薬関連事項」および「プロトコール関連事項」について、先の(表 1)および(表 2)に基づき分類するとともに、申請者に要請した内容を、①プロトコール等修正、②不足データ・資料提出、および③申請者の見解提出の 3 種類に分類した。更に、プロトコールの修正等を求めた場合については、その後の申請者の対応について調査した。

### 【結果】

#### 1) 検討内容の分類

対象プロトコールにおける検討内容は、全部で 955 項目であった。そのうち、治験薬関連項目は 325 項目、プロトコール関連項目は 252 項目であり、それぞれ全体の 34.0%および 26.4%を占めていた。治験薬関連項目の内訳では、安全性・副作用に関する事項が最も多く 325 項目のうちの 33%、ついで薬効・薬理が 27%、薬物動態に関する事項が 17%であった。一方、プロトコール関連事項の内訳では、被験者の選択・除外基準に関する事項が最も多く 252 項目のうちの 34%、次いで併用禁止薬等に関する事項が 19%、および投薬方法に関する事項が 12%であった(図 9)。

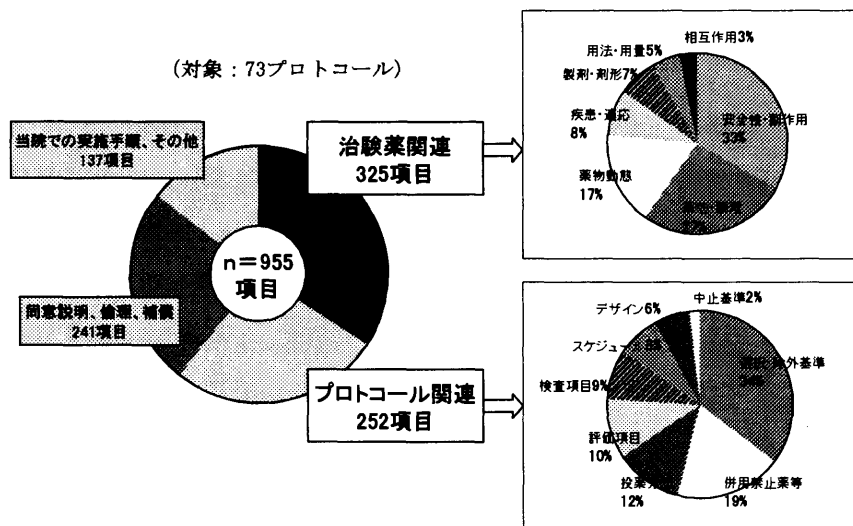


図 9. 事前審査における検討内容の分類

## 2) 申請者（治験依頼者および治験責任医師）への指示事項の分類とその対応

治験薬関連において指示事項が出されたのは、前述した検討内容 325 項目のうち 111 項目 (34.2%) であった。その内訳は安全性・副作用 41 件、薬物動態 30 件、薬効・薬理 25 件、製剤・剤形 9 件等となった。安全性・副作用および薬効・薬理に関する事項においては、7 割以上が申請者に対して見解を求めるものであった。一方、薬物動態については、不足データ・資料の追加提出を求めた割合が多かった。なお、プロトコール等修正を求めた事例はなかった(図 10)。

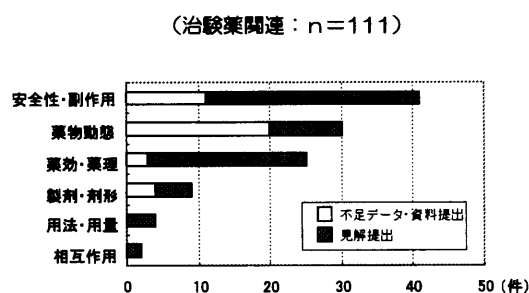


図 10. 治験薬関連における指示事項の項目別件数と申請者への要請内容

また、指示事項の概略に関しては、安全性・副作用においては、前臨床試験や前相試験の安全性、高用量・連続投与の安全性、同一成分他剤形や同効薬との比較などが指摘された。薬物動態については、投与量と薬物血中濃度との関係、薬物の分布と蓄積性の問題、代謝物のデータ不足などがあげられた。薬効・薬理については、作用機序、*in vitro* と *in vivo* データの対応、用量と効果の関係等に関する内容であった(表 3)。

表 3. 治験薬関連事項の指示事項の概略

安全性・副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・前臨床試験、前相試験における安全性</li> <li>・高用量投与時、連続投与時の安全性</li> <li>・同一成分の他剤形等との比較</li> <li>・既存の同効薬との比較</li> <li>・副作用のメカニズム</li> </ul>
薬物動態	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与量と薬物血中濃度との関係</li> <li>・薬物の分布と蓄積性の問題</li> <li>・代謝物のデータ不足</li> <li>・種差、人種差、個体間等の変動要因</li> <li>・既存の他剤形との比較</li> </ul>
薬効・薬理	<ul style="list-style-type: none"> <li>・作用機序 (<i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> データの対応)</li> <li>・用量と効果の関係</li> <li>・代謝物の薬理作用</li> <li>・臨床における有効性</li> <li>・既存の同効薬との比較</li> </ul>
製剤・剤形	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製剤の形態 (PTPシート、ボトル等)</li> <li>・製剤の安定性 (注射薬における溶解後のデータ等)</li> <li>・当該剤形とした理由 (配合剤、徐放剤、腸溶性)</li> <li>・メリット・デメリット</li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・設定根拠</li> <li>・海外における用法・用量との比較</li> </ul>
相互作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体内動態学的相互作用</li> <li>・併用時の体内動態の変化</li> <li>・薬力学的相互作用</li> <li>・臨床データ</li> <li>・同種同効薬における相互作用</li> </ul>

次に、プロトコル関連において指示事項が出されたのは、検討内容 252 項目のうち 92 項目 (36.5%) であった。選択・除外基準が 40 件、併用禁止薬等が 20 件、および投薬方法が 13 件、検査項目 8 件、評価項目 6 件等となった。選択・除外基準、および検査項目に関する事項においては、その 8 割以上がプロトコル等の修正を求めたものであった(図 11)。

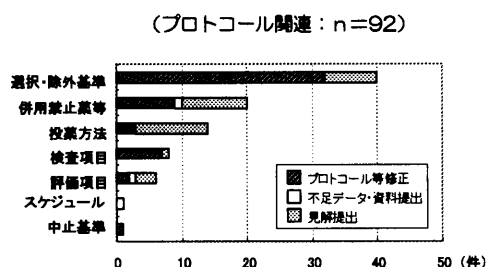


図 11. プロトコル関連における指示事項の項目別件数と申請者への要請内容



また、指示事項の概略について、選択・除外基準においては、用語、基準、および設定根拠が不明瞭な点が指摘され、項目追加などの指示があった。また、併用禁止薬等については、具体性の欠如や、必要項目の追加に関する指摘がなされた。投与方法については設定根拠の不明瞭な点等が、また検査項目については、安全性を鑑みた追加や設定根拠に関わる指示がなされた。評価項目、スケジュールについては、設定根拠が問われていた(表 4)。

表 4. プロトコル関連事項の指示事項の概略

選択・除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・用語や診断基準が不明瞭</li> <li>・設定根拠</li> <li>・治験薬の特性をもとに、懸念される事項を基準に追加</li> </ul>
併用禁止薬等	<ul style="list-style-type: none"> <li>・具体性の欠如</li> <li>・必要項目を追加 (同効薬、作用点が同様のもの、既存の同効薬における併用禁忌薬等)</li> </ul>
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・設定根拠が不明瞭</li> <li>・投与タイミング、投与後の処置方法の追加</li> </ul>
検査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性確保のための検査追加(項目、回数)</li> <li>・検査ポイントの設定根拠</li> </ul>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価方法が曖昧</li> <li>・評価方法の根拠、裏付けとなる文献資料の提出</li> </ul>
スケジュール	<ul style="list-style-type: none"> <li>・設定根拠</li> </ul>
中止基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中止基準項目の追加</li> </ul>

次に、プロトコル修正等の指示に対する申請者の対応内容について、指示事項に基づきプロトコルの追記・修正がなされたものは、選択・除外基準の項目において 84%、併用禁止薬等において 78%、検査項目において 57%、その他の項目においては 100%であった(図 12)。

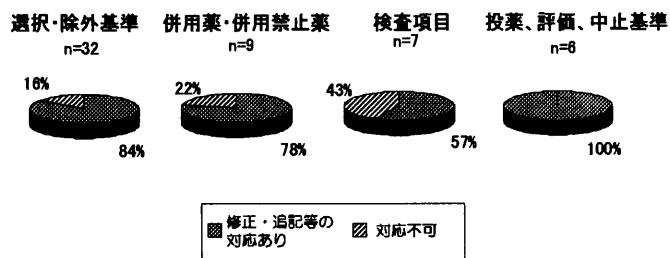


図 12. プロトコル修正等の要請に対する申請者の対応

## 【考察】

I R B 審査を支援する目的で、現在種々の医療機関において事前審査、あるいはそれに類するシステムが運用され、有用性が報告されている<sup>4) 5)</sup>。当院の事前審査では、医師、薬剤師、看護師が事前審査官として専門的な立場から質疑応答を行うと共に、申請者に対して文書回答を求め、その結果を I R B の審査資料に反映させている。

今回調査対象とした「治験薬関連事項」は、主に治験の妥当性に関する検討の中から、また「プロトコール関連事項」は、治験内容あるいは実施計画に関わる検討の中から出てきた問題点である。それぞれ検討内容全体の 34.0% および 26.4% を占めていたことから、治験の内容を検討する際に重要な要素であることが示された。

次に検討内容をもとに申請者に出された指示事項において、治験薬関連事項では安全性・副作用、薬物動態、および薬効・薬理に関する内容が多く、治験薬評価において薬学的見地からの留意点が多いことが示唆された。この中で安全性や薬効については、既に得られている *in vitro* データ、前臨床試験床、および前相試験のデータ等をもとに、臨床における安全性と有効性について見解を求める割合が多かった。一方、薬物動態についてはデータ不足の傾向が認められ、検討に際して注意すべき事項と考えられた。

次に、プロトコール関連事項においては、患者選択に関する指示が多かった。これは、設定が曖昧、設定根拠が不明瞭などの問題がある一方で、被験者の安全性確保のために基準の追加を求めた事例があったためと考えられる。また併用禁止薬等については、選定不十分、具体性の欠如などの問題点が、更に投与方法、検査、および評価などについては、設定根拠が不明瞭な点や、記載不十分な点などが指摘されていた。これらの中には、治験薬の特性を考慮して指摘された問題点も認められた。

一方、プロトコール等の修正に関するの指示事項を受け、選択・除外基準、併用禁止薬等においては 75% 以上で何らかの修正・追記が行われたが、検査項目については 57% と低かった。検査に関する指示は、安全性をモニターするために検査項目や回数追加を求めた内容であったが、申請者側は現在の内容で十分であるとして、修正が行われない例が見られた。

事前審査が行われる段階では、既にプロトコールが固定されているため、根幹に関わる修正・追加などが困難であることは否めない。しかし、医療機関においては、治験実施前に予め考えられる問題点と、それに対する申請者の見解を明確にしておくことは、重要であると考えられる。

今回の結果から、事前審査における治験薬の評価に基づいて多くの指示事項が申請者に出されていることから、薬学的な見地からのチェックが重要であることが明らかとなった。更に、この薬学的評価をもとに選択・除外基準や併用禁止薬等に関する指摘も行われ、これらの審査がプロトコール等の修正に反映されることが示された。以上より、事前審査における薬学的評価の重要性が示され、治験の安全な実施のために、薬剤師が積極的に事前審査に参画すべきであると考えられた。

[小括]

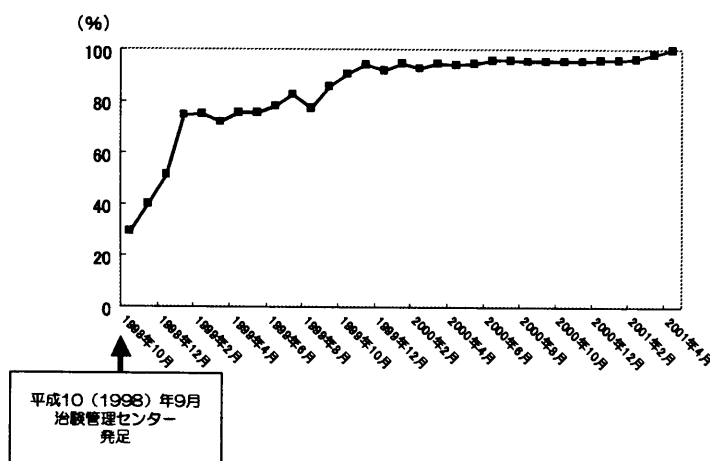
- 1) 事前審査の導入により I R B 審議の円滑化と充実化が図られた。
- 2) 薬剤師による薬学的な見地からの事前審査は、申請者への指示事項に大きく反映され、他職種から求められる役割を果たすとともに安全性確保に貢献できる体制が整備できた。

## 2. 治験実施中の治験管理体制の構築

### (1) 治験薬管理体制の構築 —適正な治験実施のための治験薬管理システム—

治験実施においては、治験依頼者から提供された治験薬が被験者に適正に投与されることが必須であり、またそれらを証明するための記録を正確に残すことが不可欠である。このため新GCPでは、治験依頼者が治験薬の管理手順書や保管・管理方法を定めた文書を作成し、治験を受託する医療機関の治験薬管理者に交付することとなっている。一方、医療機関においては、医療機関の長により設置された治験薬管理者が、治験薬が適正に保管・管理されていること、および被験者に投与されたことを治験薬管理記録として残し、適正な治験薬管理を行わなくてはならない。そして治験薬管理者としては、原則として薬剤師を充てることとなっている。当院では、センター発足以前より薬剤師による治験薬管理業務が行われていたが、新GCPに基づくシステムの再構築が必要と考えられた。

(図13)に、センター発足時の平成10年9月から平成13年4月までの期間における月毎の治験薬投与症例のうち、新GCP対応治験の症例が占めた割合の推移を示した。当院では、平成10年9月には、新GCP対応治験の症例は全体の3割程度であったが、その後急速に上昇し、平成13年4月までに全てが新GCP対応となっている。このように、センターの運用開始時は、旧GCPから新GCPへの切り替えが急速に進んだ時期であり、適切な治験薬管理の必要性が増大していた。



(平成10年9月～平成13年4月、1ヶ月あたりの平均のべ症例数：58.8±8.1)

図13. 治験薬投与症例に見る新GCP対応治験の割合の推移

そこで、治験薬管理におけるシステムの構築を行い、適正な治験実施のための取り組みを開始した。治験薬管理部門においては、治験薬管理者（薬剤部長）の監督のもと、治験に関する種々の薬剤業務を薬剤師が担当することとした。その内容は、治験薬および関連文書の管理のみならず、適正な治験薬投与を行うための調剤、服薬指導、及び関連情報等の処理であり、包括的な管理を行った。ここでは、そのシステムの構築と評価について述べる。

【方法】

構築した治験薬に関する業務体制と、薬剤師が実施した事項について、(図 14)に示した。

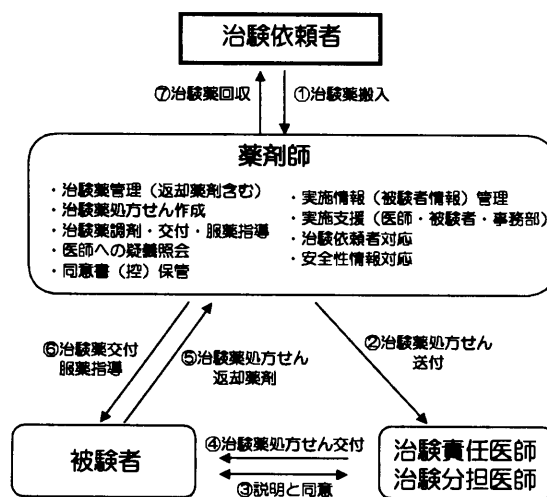


図 14. 治験薬管理の流れと薬剤師の役割

治験実施に際しては、まず治験依頼者との契約が締結された後、治験薬が搬入され、薬剤師が治験専用の処方せんの作成、および処方方法について医師等との調整を行った。また、治験薬の調剤および服薬指導のシステムを確立して通常業務へ取り込み、被験者や医師への対応を行った。薬剤師は、治験薬投与開始時に同意書の控によるインフォームド・コンセントの確認を行った上で、治験薬調剤、および服薬指導を行うとともに、被験者からの未使用薬剤等の返却窓口となって対応した。そして治験終了時には、被験者からの返却薬剤を含めた治験薬を、センターから治験依頼者に返却する流れとした。

本システムの運用において、薬剤師は、プロトコルからの逸脱が生じないように、処方せんの記載内容、他診療科を含めた併用薬、および当該被験者の来院スケジュールなどをチェックし(図 15)、疑義が生じた場合は、担当医師への問い合わせを実施した。

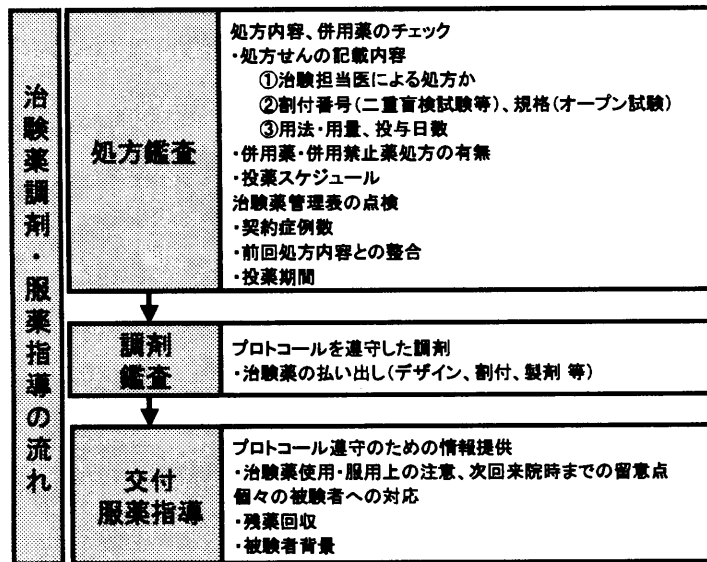


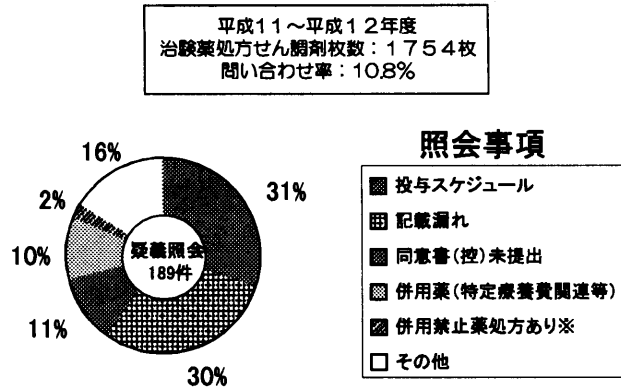
図 15. 治験薬調剤・服薬指導の流れと薬剤師によるチェック内容

平成 11 年度および 12 年度実施分の治験を対象として、調剤した治験薬処方せんの枚数と、調剤時の医師への問い合わせ件数およびその内容について調査を行った。

一方、治験薬を適正に管理するには、契約関係に基づく治験依頼者との連携が必須である。治験依頼者が各種手続等を行う場合は、治験事務局であるセンターが窓口となって対応したが、このうち治験薬関連事項については全て薬剤師が対応し、調整・処理を行うこととした。そこで、平成 11 年度および 12 年度におけるセンターへの治験依頼者の来訪記録を調査し、治験薬関連事項の対応件数とその内容について検討を行った。

#### 【結果】

対象期間中における治験薬処方せんの調剤枚数は 1754 枚であり、うち問い合わせは 189 件、問い合わせ率は 10.8%であった。その内容は、次回来院予定日と処方日数との不整合など投薬スケジュール関連 31%、治験薬の組番や投与日数などの記載漏れ 30%、同意書控の未提出 11%、特定療養費に関する併用薬の不適切処方 10%、および併用禁止薬の処方 2%、などであった。その他の 16%は、治験薬投与終了届の未提出など、事務的な手続きに関する事項であった(図 16)。



※併用禁止薬の処方が6例(2%)に見られた。  
このうち1例は治験開始時であり、問い合わせにより当該被験者のエントリーが中止。  
他の2例については、治験薬処方の開始以前に処方されたものであり、既に服用を中止している旨医師に確認をとった。  
残りの3例については、やむを得ず頓用を用いるなどの措置で処方されたものであり、いずれも担当医師および治験依頼者の了承を得て交付。

図 16. 治験薬調剤・服薬指導時における治験担当医師への疑義照会に基づく治験実施の適正化

次に、対象期間における治験依頼者のセンターへの来訪件数は2822件であり、うち治験薬関連事項で薬剤師が対応したものは1076件(38%)であった。その内容は、安全性情報の報告への対応が39%、治験薬搬入が16%、治験薬回収が15%、治験薬管理表の確認が7%、その他治験運用に関するヒアリング等が23%となった(図17)。

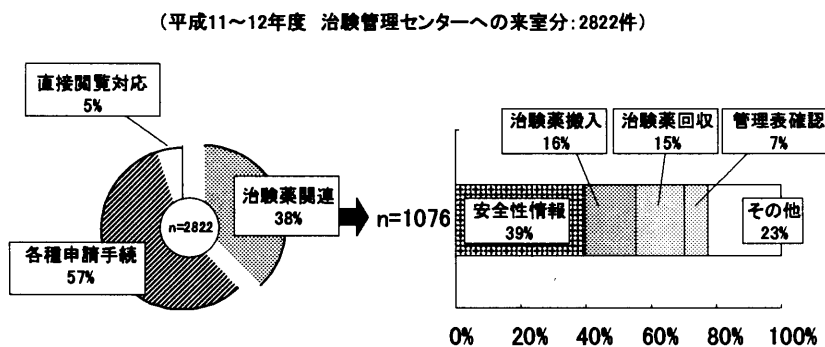


図17. 治験依頼者との対応に見る薬剤師の役割

## 【考察】

構築したシステムの運用により、治験薬処方に関する問い合わせが10.8%に発生した。内容の約3割が投薬スケジュールに関する事項であったことについて、当院では、診療システム画面で来院予定日の確認ができ、調剤時のスケジュールチェックが可能であるため、これらの問題点が抽出できたと考えられる。この問い合わせの結果、併用薬を含めた投与日数の変更や、来院予定日の変更等が行われ、プロトコル逸脱を防止することができた。一方、併用禁止薬の処方が6例(2%)に見られたが、このうち1例は治験開始時であり、問い合わせにより当該被験者のエントリーが中止された。また、他の2例については、治験薬処方の開始以前に処方されたものであり、既に服用を中止している旨、医師に確認をとった。更に残りの3例については、やむを得ず頓用に用いるなどの措置で処方されたものであり、いずれも担当医師および治験依頼者の了承を得た上で交付した。これらのことから、適切な治験薬の臨床評価のために薬剤師の役割が重要であることが示された。

また、治験依頼者対応の約4割を薬剤師が行っており、治験実施における治験薬関連業務の重要性が示された。センターは治験事務局と治験審査委員会事務局とを兼ね、当院の治験実施に関する対外的な窓口となっているため、薬剤師が専門知識を必要とする部分を担当することで、存在意義を明らかにすることができると考えられた。



## (2) 治験実施中における治験依頼者からの治験薬安全性情報の解析

治験の実施中には、新GCPに則り治験依頼者から当該治験薬に関わる安全性情報が随時提供される。安全性情報は、被験者が治験への参加や継続の意思決定を行う重要な情報源であり、また、IRBが治験実施の可否を判断するために重要な要素である。そこで、適切な情報管理が必要と考え、新たな安全性情報の報告として提供された資料に、治験責任医師の見解を記載した文書を添付して、IRBで治験の継続に関する審査を行うシステムを構築した(図18)。

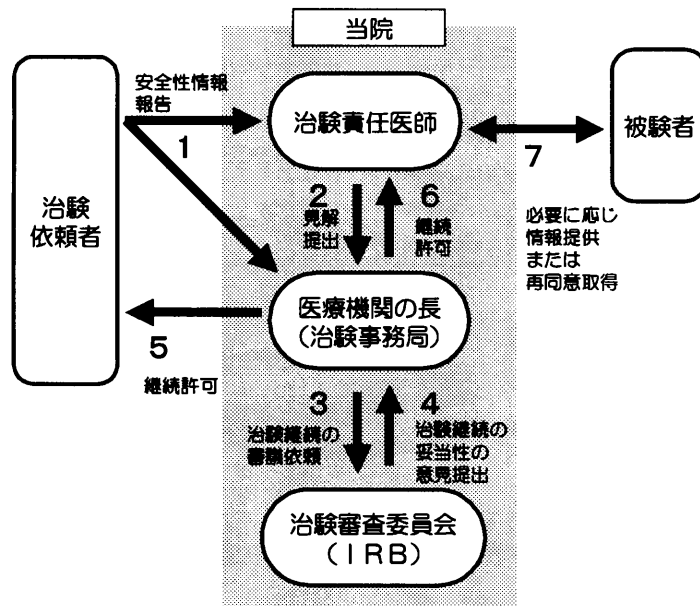


図18. 当院における治験依頼者からの安全性情報に関する処理

これらの情報に適切に対応するため、ここでは、IRBで審査された医薬品治験の安全性情報に関する報告状況および内容を調査した。そして当院における治験責任医師の対応とIRBの審査結果について解析を行い、安全性情報に関する現状と問題点について検討した。

### 【方法】

まず、平成12年度のIRBにおける、安全性情報に関する審議件数を調査した。そのうち医薬品の治験依頼者からの報告内容を「有害事象報告」および「その他」に分類した。また、治験薬の海外開発の有無による報告数の相違について検討を行った。更に有害事象報告に関しては、個々の症例について調査を行い、その情報源（海外市販後データ、海外治験データ、国内市販後調査データ、国内治験データ、および報告論文）に関して分類を行った。

次に、各報告に添付された治験責任医師のコメント内容を調査し、被験者への情報提供の有無とその理由について分類した。さらに、これらに関するIRBでの審査結果を調査した。そして、当院における安全性情報への対応について考察を行った。

【結果】

対象期間において、治験依頼者からの安全性情報は、52 プロトコール、202 件分が審査された。その内訳は有害事象報告が 185 件 (91.6%) であった。有害事象報告の症例は総計 3021 例にのぼり、1 件あたりの報告症例数は、1 例～120 例であった(図 19)。

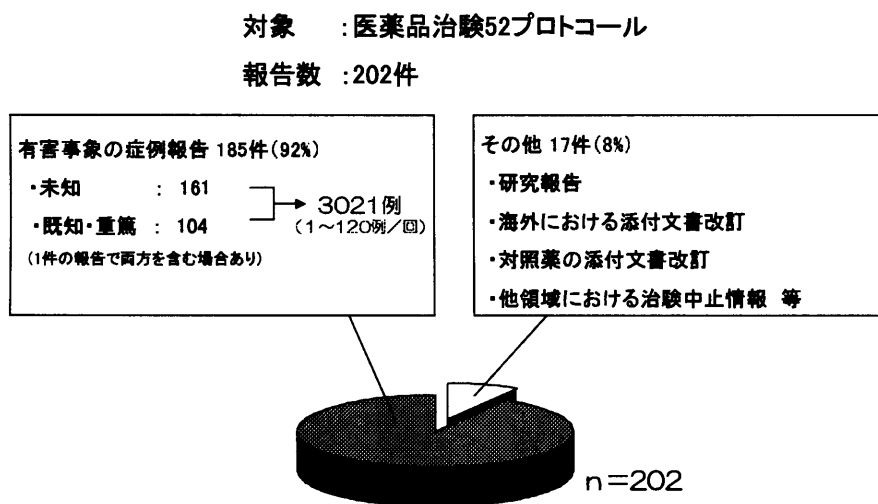


図 19. 当院のIRBで審査された医薬品治験に関する安全性情報の内容

次に、対象期間内におけるプロトコール毎の報告症例数について、「海外開発なし」の治験薬 4 プロトコール分と「海外開発あり」の治験薬 48 プロトコール分との比較を行った。「海外開発なし」では、1 プロトコールあたり平均 4 症例、「海外開発あり」では平均 69 症例であった(図 20)。

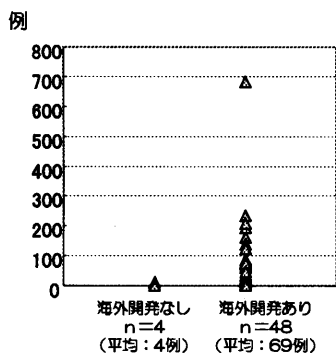


図 20. 対象期間におけるプロトコール毎の報告症例数

次に、各症例の情報源については、海外市販後調査データの報告が全体の80.6%を占め、ついで海外治験データでの報告が13.8%、国内市販後調査データ、および国内治験データでの報告が各々2.6%、報告論文が0.4%であった(表5)。

表5. 有害事象症例報告(3021例)における情報源の内訳

情報源	症例数	割合
海外市販後調査データ	2436	80.6%
海外治験データ	416	13.8%
国内市販後調査データ	78	2.6%
国内治験データ	79	2.6%
報告論文	12	0.4%
合計	3021	100.0%

対象期間内の医薬品治験の安全性情報202件について、治験責任医師の見解の内容は、「治験継続問題なし」とされたものが194件(96.0%)であり、このうち被験者への情報提供必要なしとされたものは157件、被験者への情報提供必要ありとされたものは37件であった。また、プロトコル・同意説明文書の変更が必要とされたものが7件(3.5%)、その他(追加情報待ち)が1件(0.5%)であった(図21)。

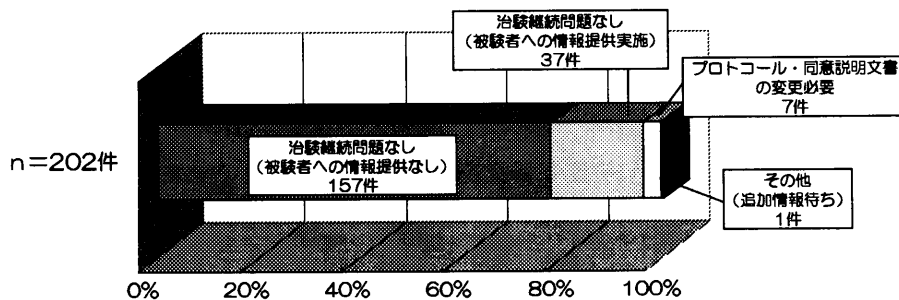


図21. 安全性情報に対する治験責任医師の見解

被験者への情報提供必要なしの理由としては、「因果関係が不明または薄い」が最も多く、次いで「既知の事象であり同意説明文書に記載済み」、「情報不足」などが挙げられた(表 6)。

**表 6. 被験者に情報提供を行わない理由(複数回答あり)(n=157)**

内容	件数
因果関係不明または薄い	63
既知の事象のため	62
情報不足	48
発現頻度に影響無し	26
対象疾患が異なる	17
その他	7

一方、被験者への情報提供必要ありの理由として「未知の有害事象で重篤または因果関係が否定できない」、「未知の有害事象」、「既知の有害事象で重篤」、「既知の有害事象で患者生活に影響がある」などが挙げられた(表 7)。

**表 7. 被験者に情報提供を行う理由(複数回答あり)(n=37)**

内容	件数
未知の事象で重篤または因果関係否定できない	14
未知の事象	10
既知の事象で重篤	5
既知の事象で患者生活に影響を与える	5
その他	3

「プロトコール・同意説明文書の変更必要」の理由は、海外の添付文書変更によるもの、および重篤な副作用の発現によるものであった(表 8)。

**表 8. プロトコール・同意説明文書変更を行う理由(n=7)**

内容	件数
海外の添付文書変更(副作用追加)	4
重篤な副作用発現	2
対照薬の添付文書変更(副作用追加)	1

報告された安全性情報と医師の見解とを併せてIRBで審査した結果は、そのまま承認されたものが194件(96%)、指示が出たものが8件(4%)あり、指示内容は、被験者への情報提供についての提言、および詳細情報の提出要請などであった(図22)。

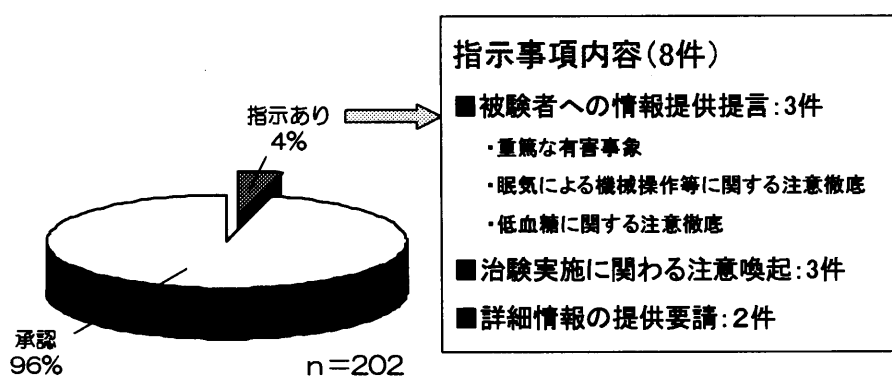


図 22. IRBの対応内容

#### 【考察】

医薬品治験に関する安全性情報の取り扱い、新GCPで定められている。しかし、治験依頼者による報告方法や医療機関での処理手順については統一化されておらず、各機関に委ねられているのが現状である。このため、各医療機関において治験薬有害事象報告の問題点の指摘、有害事象報告の情報管理・提供およびIRBでの審査等に関するシステムが検討されている<sup>1)~6)</sup>。

当院において、対象とした1年間のうち、医薬品治験のプロトコルにおける治験依頼者からの安全性情報は202件あった。その殆どが有害事象の症例報告であった。その数は3021症例と、多くの事例が報告されていた。しかし、安全性情報1件あたりの症例数は1~120例とバラつきが大きいことが明らかとなった。一方、海外開発を行っている治験薬のプロトコルでは、国内開発の治験薬4プロトコル分と海外開発の治験薬48プロトコル分との比較を行った。国内開発の治験薬では、1プロトコルあたり平均4症例、海外開発の治験薬では平均69症例であった。調査の結果、当院では海外開発の治験薬のプロトコルを多く受け入れており、報告症例における情報源は、9割以上が海外のデータであったことが示された。同様の状況が他の医療機関でも報告されている。金沢大学病院では、1999年11月~2000年11月に提出された1907症例の安全性報告のうち82.4%

が海外で発生した情報であることを報告している<sup>2)</sup>。また、国際医療センターでは、2000年4月～2001年3月の安全性情報の140症例において、海外の市販後情報、海外の治験情報、国内の市販後情報、および国内の治験情報の割合がそれぞれ71%、8%、9%および11%であることを報告している<sup>6)</sup>。

次に、安全性情報を受けた治験責任医師は、多くの場合、治験継続に問題なしとしていたが、被験者に新たに情報提供を行ったケースは、同意説明文書等の変更を含めて全体の20%に見られた。被験者への情報提供必要なしの理由としては、「因果関係が不明または薄い」、「既知の事象」、「情報不足」などが挙げられた。一方、被験者への情報提供必要ありの理由として「未知の有害事象で重篤または因果関係が否定できない」、「未知の有害事象」、「既知の有害事象で重篤」、などが挙げられた。その判断は、主に因果関係や情報の予測性（未知・既知）に依存する傾向が見られた。

一方、全体の約4%については、治験責任医師の判断に対しIRBから指示が出されていた。その内容は、被験者への情報提供に関する提言、治験実施への注意喚起などであり、安全性情報に対する管理体制が整備できた。

今回の結果から、当院に多くの安全性情報が報告されていることが明らかとなった。それらは個々に治験責任医師およびIRBによって検討がなされていた。しかし、本来は、同一の治験を行っている全国の医療施設において等質の判断が行われなくてはならない。また医療機関のIRBは限られた時間の中で全ての安全性情報を詳細に審査するのは困難である。更に、情報を治験実施施設で各々評価しているためその内容に差異が生じる可能性がある。今後は、これらの安全性情報を統合して評価するシステムの構築、あるいは評価における指針等の作成が必要であると考えられた。

### (3) 薬剤師による治験コーディネーター（CRC）業務の構築

当院では、平成11年4月より専任のCRCが薬剤師、看護師各1名ずつ配置され、治験の適正な実施のための支援を開始した。そこで、薬剤師CRCは、看護師CRCとの共通業務を行うとともに、専門的立場からの活動も行うことも必要と考え、(図23)に示した業務分担を構築した。そして、薬剤師の役割を調査するとともに、治験を実施した医師からの評価について検討した。

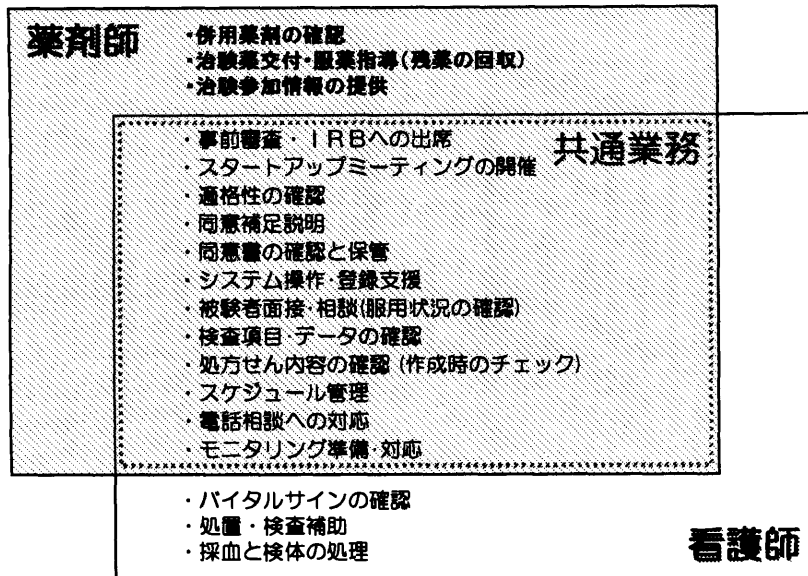


図 23. 当院におけるCRCの主な業務内容

#### 【方法】

CRC導入時の平成11年4月～平成12年3月の期間における、専任薬剤師CRCの被験者対応件数の集計し、その内容を分類した。

更に、治験を実施した医師に対して、CRC業務に関するアンケート調査を行い、その結果を解析した。アンケート対象は、CRCがスタートアップミーティングからモニタリングまで支援した治験の治験責任医師ならびに治験分担医師(計11名)とし、無記名方式で記入後は郵送にて回収した。質問内容は、①治験を行う際に有用と思ったCRC業務は何か(複数回答可・CRC業務17項目を提示しその中から丸印にて選択。さらに、特に有用と思うものには二重丸を付す)、および②薬剤師と看護師でどの様な業務分担をしたら良いと思うか?(複数選択可)とした。

【結果】

薬剤師CRCの業務内容は、対応件数の増加に伴い、服薬指導のみの対応から、服薬指導を含むCRC業務としての対応件数が増加した(図24)。

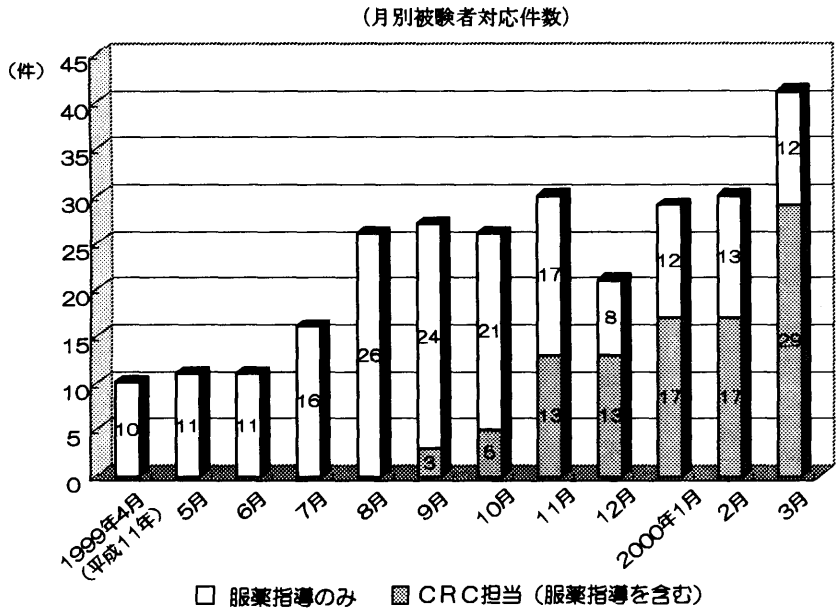


図24. 専任薬剤師CRCの業務展開

次に、アンケート調査においては、CRC業務に関して「被験者面接・相談」が最も多く90%を占めた。ついで「併用薬剤の確認」が有用であるとの回答が82%を占めた。また、「治験薬交付・服薬指導」と回答した全ての医師が「特に有用」という認識を有していた(図25)。

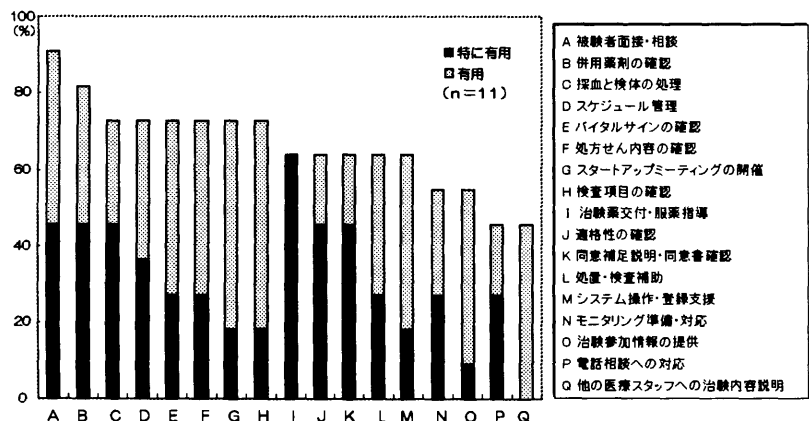


図25. CRC業務に対する医師の評価



業務分担に関しては、80%以上の医師が、薬剤師は「処方せん内容の確認」、「併用薬剤の確認」および「治験薬の交付・服薬指導」を行うべきとした(図 26)。

業務内容	薬剤師	看護師
スタートアップミーティングの開催	◎	◎
他の医療スタッフへの治験内容説明	◎	◎
適格性の確認	△	△
同意補足説明・同意書確認	○	○
システム操作・登録支援	○	○
被験者面接・相談	○	○
バイタルサインの確認		◎
処置・検査補助		○
採血と検体の処理		○
検査項目の確認	○	○
処方せん内容の確認	◎	
併用薬剤の確認	◎	
治験薬の交付・服薬指導	◎	
スケジュールの管理	○	○
カルテへの治験参加情報の提供	◎	◎
電話相談への対応	◎	◎
モニタリングの準備・対応	◎	◎

n=11

80%以上が回答: ◎

60%以上が回答: ○

40%以上が回答: △

図 26. 薬剤師と看護師のCRC業務分担に関する医師の認識

#### 【考察】

当院では、専任CRCとして薬剤師、看護師各1名が配置され治験実施支援を開始した。このため、共通業務の確立の他、各々の専門性を活かした業務の推進が必要と考え、業務分担の構築を行った。薬剤師CRCは、薬剤に関わる部分を担当し、専門的立場からの活動をも行った。この結果、平成11年度における薬剤師CRCの業務は、従来の服薬指導のみの業務から、服薬指導を含めた被験者および医師への対応を行うCRC業務へと移行したことが示された。

一方、治験を実施した医師に対して行ったアンケート調査では、CRC業務に関して「併用薬剤の確認」が有用であるとの回答が82%を占め、「被験者面接・相談」の次に高い評価が得られた。また、「治験薬交付・服薬指導」と回答した全ての医師が「特に有用」という認識を有していたことから、CRCの薬剤関連業務に関する重要性が示された。

また、薬剤師CRCに関しては、80%以上の医師が「処方せん内容の確認」、「併用薬剤の確認」および「治験薬の交付・服薬指導」を行うべきと回答し、薬剤師が専門性を活かして関わることの必要性が示された。

(4) 直接閲覧を伴うモニタリング・監査への対応方法の構築と問題点

－治験依頼者からの指摘事項の解析と対応－

新GCPに基いて実施される治験では、質の高いデータの確保を目的として、治験依頼者による医療機関へのモニタリング・監査が実施される。治験実施医療機関ではこの治験依頼者によるモニタリングや監査を受け入れ、原資料等の直接閲覧（SDV；Source Document Verification）に対応することが求められるようになった。

このため、SDVの実施管理を行うことが必要と考え、SDVの受け入れ手順を定めた。その後実施に伴い、治験依頼者からの指摘事項の解析を行い、状況把握と問題点の抽出を行った。

【方法】

まず、当院におけるSDV対応手順を構築した。治験依頼者よりSDVの申し込みがなされた後、日程等の調整、原資料の収集と確認等の準備を行い、実施に際しての対応を行う。SDVの申し込みは、原則として実施予定日の1ヶ月前までに治験依頼者から行われることとした。なお、被験者エントリー時の確認等で緊急性を要する場合はこの限りではなく、その都度調整を行った。実施日決定後の準備期間においては、診療記録等のオーダーと搬送、および原資料の収集の調整と内容の確認が行われ、CRC、治験担当医師、治験薬管理薬剤師、および事務職員が関わることとした。実施前日には各職種が資料を確認すると共に、CRCが診療記録等において被験者の個人情報記載されている部分のマスキング作業を行い、被験者のプライバシーの保護に努めた。また実施当日は、CRCが原則として実施開始時から終了時まで立ち合い、医師との連絡や治験依頼者との対応など、種々の調整を行った。このようにSDVの実施にあたっては、準備から実施当日まで、CRCを中心として、治験実施に関わるほとんどの職種が関与するシステムとした(図27)。

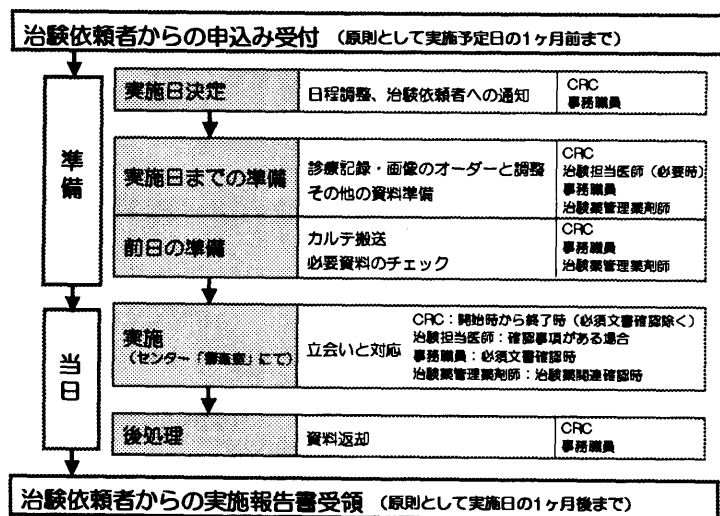


図 27. 当院におけるSDV対応の流れ図

次に、運用開始時の対応状況を調査した。平成11年度および12年度に対応したSDVについて、センターにおける実施記録を用いて、対応件数を調査した。

更に、SDVにおいて治験依頼者から指摘された事項を解析し、当院における治験データの取り扱いに関する問題点について検討するため、治験依頼者より提出された「モニタリング・監査報告書」を調査し、特に患者関連記録に関わる治験依頼者からの指摘事項の抽出を行った。そしてその内容を、患者背景、既往歴・合併症、併用薬・併用療法、観察・所見、検査、治験薬投与、服薬状況、有害事象、およびインフォームド・コンセント等により分類し、検討を行った。

### 【結果】

平成11年4月から平成13年3月に実施されたSDVで、原資料として患者関連記録（診療録等）を必要としたものは132件（78プロトコール）、のべ496症例であった。

1ヶ月あたりの対応件数は1～18件、症例数は1～47症例と月毎に大きく差が見られた（図28）。

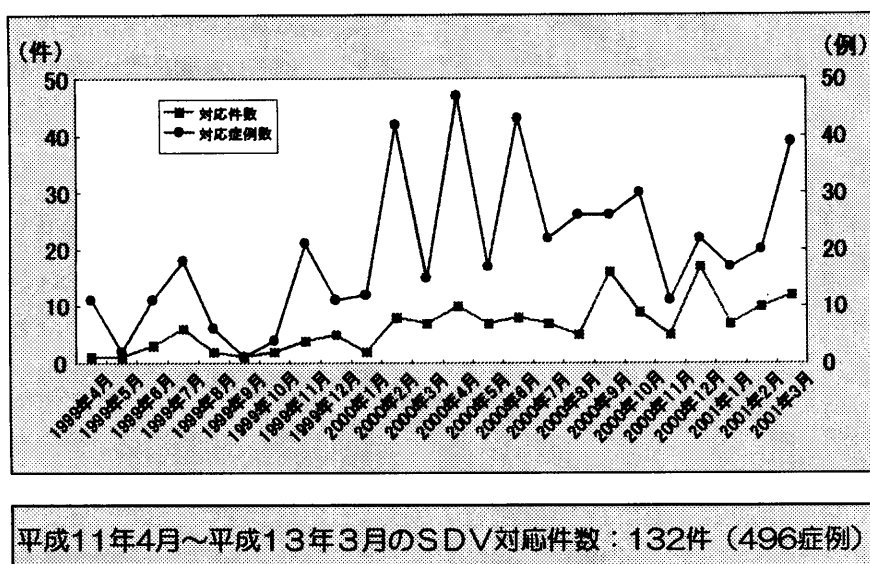


図 28. SDV対応件数および症例数の推移

132件の内訳は、モニタリング目的127件、監査目的5件であった。同一プロトコールに対して実施された回数は、殆どが1回であったが、最大7回のSDVが実施されたものもあった。132件のSDVのうち、当院での治験実施終了後に行われたものが67%、治験実施中に行われたものが33%であり、実施中は患者エントリー時、有害事象発生時、および対象症例終了時などに行われていた（図29）。

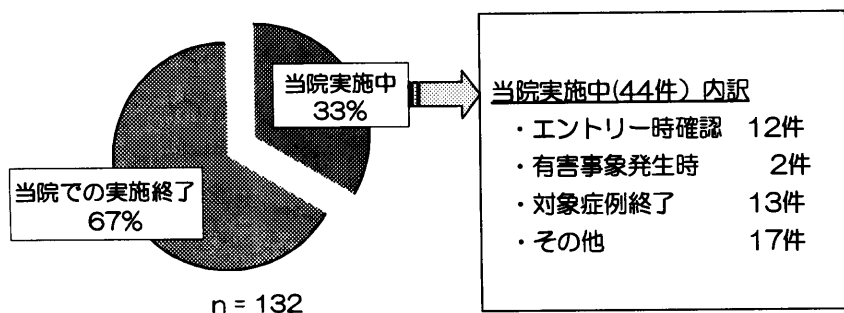


図 29. 対象期間内に対応したSDVの内訳

次に、調査対象となった 496 症例のうち、348 症例 (70%) については、治験依頼者より何らかの指摘があった。指摘事項の合計は 693 件であり、原資料 (カルテ等) と症例報告書 (CRF) との不整合が 41.4%、CRF の記載不足が 39.8%、カルテ等の記載不足が 8.8%、およびその他 (データ欠測等) が 9% となった。指摘事項の内容としては、「併用薬・併用療法」に関する事項が最も多く全体の 20.9% を占め、次いで「既往歴・合併症」17.0%、「検査」15.9%、「患者背景」13.1%、「有害事象」9.8%、および「観察・所見」9.7% 等であった (図 30)。

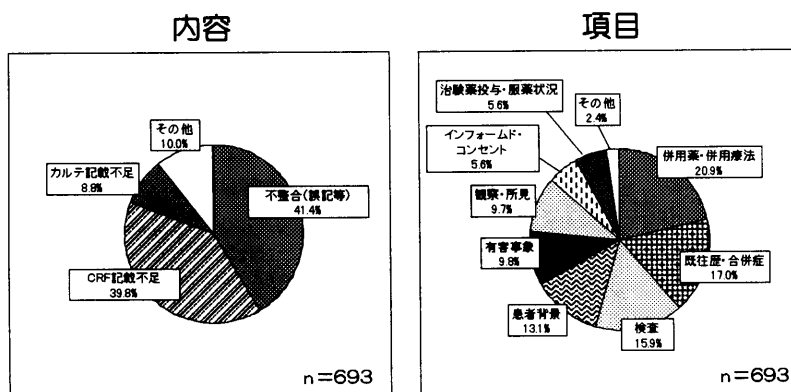


図 30. 治験依頼者からの指摘事項

各々の項目における指摘内容の割合は、「併用薬・併用療法」（145 件）においては、誤記による不整合が 46.9%、CRF の記載不足が 46.2% を占めた。「既往歴・合併症」（118 件）では、CRF の記載不足が 66.1% であった。「検査」（110 件）では、誤記による不整合が 57.3% を占め、「患者背景」（91 件）では、誤記による不整合が 41.8%、CRF の記載不足 36.3% となった。更に、「有害事象」（68 件）では、CRF の記載不足が 60.3% となり、「観察・所見」（67 件）では、誤記による不整合が 64.2% を占めていた(表 9)。

表 9. 分類項目ごとの指摘内容(n=693)

	件(%)				計
	不整合	CRF 記載不足	カルテ等 記載不足	その他	
患者背景	38 (41.8)	33 (36.3)	18 (19.8)	2 (2.2)	91 (100)
既往歴・合併症	25 (21.2)	78 (66.1)	11 (9.3)	4 (3.4)	118 (100)
併用薬・併用療法	68 (46.9)	67 (46.2)	4 (2.8)	6 (4.1)	145 (100)
観察・所見	43 (64.2)	13 (19.4)	11 (16.4)	0 (0.0)	67 (100)
検査	63 (57.3)	29 (26.4)	6 (5.4)	12 (10.9)	110 (100)
治験薬投与、服薬状況	22 (56.4)	6 (15.4)	2 (5.1)	9 (23.1)	39 (100)
有害事象	16 (23.5)	41 (60.3)	2 (2.9)	9 (13.2)	68 (100)
インフォームド・コンセント	7 (17.9)	3 (7.7)	5 (12.8)	24 (61.5)	39 (100)
その他	5 (31.2)	6 (37.5)	2 (12.5)	3 (18.8)	16 (100)
					計 693

これらの指摘への対応については、治験依頼者の確認の結果、問題なしと判断されたものが 16%、追加記載や訂正を行うことで対応が可能であったものが 80% であったが、残りの 4% においては、逸脱報告や原資料との矛盾内容に関する文書等の提出を求められていた(図 31)。

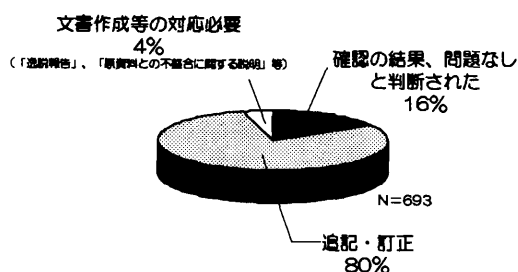


図 31. 治験依頼者からの指摘事項への対応

## 【考察】

SDV対応件数は月毎にバラツキが見られたものの、件数は増加傾向にあった。また、治験実施中に行われたものが全体の33%に認められ、必要に応じてSDVが行われていることが示された。

次に、今回の調査においては、対象症例の70%に何らかの指摘がなされていた。それは殆どが原資料とCRFとの不整合、およびCRFや原資料への記載不足によるものであった。

指摘された項目の中では、「併用薬・併用療法」に関する事項が145件(20.9%)と最も多かった。この要因の一つとして、CRFの形式に問題があると考えられる。CRFの併用薬の項目に関しては、記載が必要とされる情報が企業毎およびプロトコル毎に大きく異なっており、これが指摘の増加につながった可能性があると考えられる。

項目ごとの指摘内容について、まず、不整合に関しては、「観察・所見」、「検査」、「治験薬投与・服薬状況」などが多い傾向にあった。これらは、データや評価項目に関わる誤記であった。症例評価に大きな影響を与える可能性があるため、CRF作成の際に十分な注意が必要と考えられる。

次に、CRFへの記載が不足している項目として、「既往歴・合併症」、「有害事象」「併用薬・併用療法」などが多い傾向にあった。これらは、医療記録などの原資料に記載はあるが、CRFに抽出されていない傾向がある可能性が示された。

また、原資料への記載が不足している項目として「患者背景」、「観察・所見」、および「インフォームド・コンセント」が多い傾向にあった。CRFに記載された情報が、原資料には十分に記載されていない可能性が示された。これは、治験担当医師らが直接CRFに記載して、原資料へのフォローがなされていなかったことが考えられる。

今回の指摘事項のうち、96.0%は、問題なし、あるいは追記、訂正などを行うことで対応可能だったが、残りの4.0%は、逸脱報告などの文書等の提出を求められた。これらはデータ欠測などによるプロトコル逸脱例であり、治験の実施段階における正確性を指摘されたものであった。

治験の倫理性、科学性、および信頼性を確保するためには、医療機関において適正な実施を行い、得られたデータを正確に治験依頼者にフィードバックすることが重要である。そのためには正確なCRFの作成が不可欠である。大橋ら<sup>1)</sup>は、医療機関におけるデータ管理のクオリティを評価するために、SDVによる「verification rate」、「inconsistency rate」、および「occurrence state of deviation」の調査の必要性を報告している。今回、我々は治験依頼者からの報告書をもとに解析を行ったが、今後はこのような指標に基づく評価を実施する必要があると考えられた。

本解析により、必要情報の正確な記録、および原資料とCRFとの整合性の確保を始めとする、データ管理の必要性が示唆された。このような問題に対しては、CRCの関与による有用性が報告されている<sup>2)</sup>。当院でもCRCによるCRFの作成支援業務を展開しているため、今回示された問題点への効果について検討する必要があると考えられた。

## (5) 症例報告書 (CRF) における併用薬関連事項の記載に関する問題点

SDVで「併用薬・併用療法」の記載に関する指摘が多かったこと、またCRC業務の一つとして開始したCRF作成支援において、その記載欄の内容が煩雑であったことから、CRFにおける問題点を検討する必要があると考え、CRFの併用薬関連事項の記載に関する調査を行った。

### 【方法】

平成11年度および12年度に当院に申請された医薬品治験プロトコルの67件を対象とした。

各プロトコルのCRFにおいて、治験薬以外の被験者使用薬剤に関する記載欄の項目を抽出するとともに、どのような名称が用いられているかを調査した。

次に、治験実施前の使用薬剤（以下、前治療薬）については、記載欄の有無とその内訳を調査した。更に、プロトコルに規定された被験者選択基準、除外基準、および併用禁止薬などの薬剤使用に関する制限条件との整合性を調査した。

一方、治験実施中の使用薬剤（以下、併用薬）の記載欄については、各記載内容がどの程度の割合で求められているかを調査した。

### 【結果】

対象としたプロトコル67件について、対象診療科の内訳は、内科系46.3%、外科系16.4%であり、その他は麻酔科、眼科、皮膚科などであった。治験段階では、第I/II相と第II相が47.8%、第II/III相と第III相が34.3%であった。またCRF形式は、visitタイプではない冊子型、複写型がそれぞれ70.1%、16.4%を占め、visitタイプの冊子型、複写型は9.0%および4.5%であった(図32)。

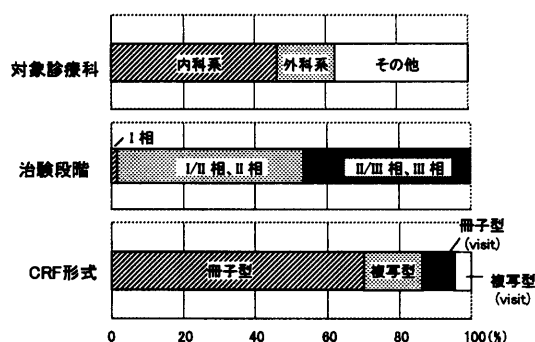


図 32. 対象プロトコルの内訳 (n=67)

CRFにおける治験薬以外の被験者使用薬剤に関する記載は、前治療薬および併用薬の項目で薬名、分量、用法、投与期間等が求められていた。また、その他として薬物アレルギー、治験薬投与終了後の使用薬剤等の記載が求められていた(表 10)。また、薬名、分量、用法、投与期間、および投与経路については、CRFによって名称が異なっており、(表 11)に示す表現が使用されていた。

**表 10. CRF における治験薬以外の使用薬剤に関する記載欄が求めている内容**

項目	内容
前治療薬 (治験実施前の使用薬剤)	薬名、剤形、分量、用法・用量、投与期間、 投与経路、使用理由
併用薬 (治験実施中の使用薬剤)	薬名、剤形、分量、用法・用量、投与期間、 投与経路、使用理由、中止理由
その他	薬物アレルギー 治験薬投与終了後使用薬剤 等

**表 11. 治験薬以外の使用薬剤(前治療薬および併用薬)の記載内容に関する名称**

内容	名称
薬名	薬名
	薬剤名
	薬剤名 (商品名)
	薬剤名 (一般名)
	併用薬剤名
	販売名
	薬剤商品名
	商品名あるいは一般名 使用薬剤
分量	1 日量
	投与量
	1 日投与量
	1 日用量
	1 日使用量
用法	1 回量
	用法
	1 日投与回数 使用回数
投与期間	投与期間
	使用期間
	治療期間
	期間 開始日・終了日
投与経路	投与経路
	経路
	部位
	投与方法



前治療薬の記載欄があるCRFは、67件中56件(83.6%)であった。その内訳は、治験の対象疾患に対する使用薬剤のみ記載する形式が25件、対象疾患に関わらず全ての使用薬剤を記載する形式が31件であった。一方、記載欄がない場合は、その理由として、併用薬の項目に含まれているか、継続試験のプロトコルであることがあげられた(図33)。

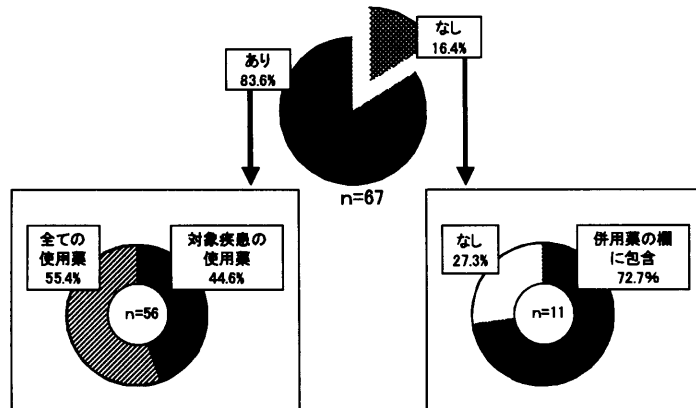


図 33. 前治療薬記載欄の有無とその内容

前治療薬の調査期間では、プロトコル上の薬剤使用に関する制限条件と合致していたものが32件(57.1%)、合致していないものが24件(42.9%)であった。合致していない場合は、薬剤以外(症状、データ採用、および他の治験参加に関する事項等)の制限条件の期間に合わせている例や、対象疾患の使用薬剤を全期間に渡って調査する例などがあったが、合致項目がない例も13件あった。(表12)。

表 12. 前治療薬の記載期間がプロトコルの薬剤使用に関する制限条件と合致しない場合の理由 (n=24)

・プロトコルに記載なし(合致項目なし)	… 13件
・プロトコルの他の条件と合致	… 4件
(内訳) 症状発現の調査期間	: 2
評価データの採用期間	: 1
他の治験参加に関する除外期間	: 1
・対象疾患の使用薬剤について全期間の記載が必要	… 4件
・プロトコルは継続試験だが、CRFは前試験と同一	… 3件

次に、併用薬の記載内容において、「薬名」は67件中全てのCRFで記載が求められ、「分量」、「投与期間」についてはそれぞれ94.0%、95.5%で記載が必要とされていた。一方、「用法」および「投与経路」については半数程度であった(図34)。

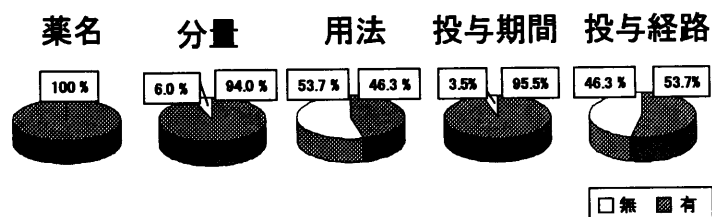


図34. 併用薬記載欄における記載項目の有無 (n=67)

#### 【考察】

治験の症例報告書(CRF)は、医療機関で得られたデータを治験依頼者に報告するものであるため、作成に際しては適切な対応が必要となる。新GCPにおいても、プロトコルに従いCRFを正確に記載することが定められている。

当院で平成11~12年度に実施された治験依頼者によるモニタリング・監査においては、原資料とCRFとの不整合が指摘されており、その内容として併用薬・併用療法に関する指摘事項の割合が多いことが示されている。この段階ではまだCRCが関与したCRFはほとんどない状態であった。しかしCRCによる作成支援開始後も、被験者の使用薬剤の記載に関しては治験依頼者へ判断を仰ぐ事例が多かったため、その要因を検討するため本調査を行った。

今回の結果より、CRFにおける使用薬剤の記載については、前治療薬および併用薬において薬名、分量、用法、投与期間等が求められていたが、これらを表現するために種々の名称が使われており、統一されていないことが明らかとなった。

また、前治療薬の記載欄は、調査対象となったCRFの83.6%に存在したが、求められている内容は、治験の対象疾患に対する使用薬剤のみの場合と、対象疾患に関わらず全ての使用薬剤を調査する場合とに大きく分かれていた。一方、記載欄がないCRFもあり、その理由として、併用薬の項目の中で治験実施前の情報を求めていることが多く、前治療薬の定義が明確になっていない可能

性が示された。

次に前治療薬の調査期間については、被験者選択基準、除外基準および併用禁止薬等による使用薬剤の制限条件と合致していない例が 42.9%あった。その理由として薬剤以外の制限条件に準じた等があげられたが、プロトコールとの合致項目がない例も 13 件あったことから、根拠が不明確な記載が求められており、CRF 作成時に混乱を招いている可能性があると考えられた。

更に、併用薬の記載内容のうち、「分量」および「投与期間」は 90%以上で記載が求められていたが、「用法」および「投与経路」については半数程度であり、必要とされる情報に差があることが示された。

CRF に記録すべき情報の範囲はプロトコールに規定されていることになっているが、今回の調査期間においては、被験者の使用薬剤についてその内容が必ずしも同一ではなく、作成時に個別の対応を要していることが明らかになった。治験の対象疾患や評価方法等の背景により差異は生じると考えられるが、今後は用語の統一化をはじめ、情報収集の意義・根拠を明確にし、治験担当医師が同一の対応をとれるような改善を行う必要性が認められた。

近年、CRC による CRF の作成支援等が治験の品質管理に貢献することが報告されているが<sup>1)</sup>、業務の効率化を図る上でも、今回報告した問題点の解決が急務であると考えられた。なお、本調査は新 GCP の完全実施から 1～2 年後に行ったものであるため、今後は現段階における状況を調査して比較を行うことなどにより、改善点をより明確にできるものと考えられる。

[小括]

- 1) 薬剤師が包括的な治験薬管理を行うことにより、プロトコール逸脱を防止でき、治験依頼者対応を含めた薬剤師による治験薬管理体制の重要性が示された。
- 2) 医療機関への安全性情報 202 件に対し、被験者に情報提供を行ったのは約 20%あり、さらに全体の約 4%には治験責任医師の判断に対し I R B から情報提供に関する指示が出され、安全性情報に対する管理体制が整備できた。
- 3) 薬剤師 C R C は専門的立場から活動を行い、従来の服薬指導のみから C R C としての薬剤業務を体系化できた。
- 4) S D V の解析で、原資料と C R F との整合性確保等のデータ管理の必要性が示され、特に薬剤情報管理の必要性が示唆された。
- 5) C R F の併用薬関連事項については、記載すべき情報内容が同一ではないという問題点が示された。今後は用語の統一をはじめ、情報収集の根拠を明確にし、同一の対応がとれるよう改善する必要性が認められた。

#### 【4】 適正な治験実施のための教育に関する検討

##### 1. 治験管理のための教育

—新卒薬剤師の治験に対する意識調査を基にした薬剤師研修内容の検討—

新GCPには、薬剤師が「治験薬管理者」、および「治験協力者」として治験に関わることが明記され、専門の職能を発揮して治験に参画することが求められている。このため医療現場においては治験薬管理や治験コーディネーター業務が推進され、治験チームを通じた取り組み方などについて実践されるようになった<sup>1)</sup>。今後は、薬剤師業務の一つとして研修等について検討する必要があると考えられる。

ここでは、新GCP導入期に当院薬剤部で研修生として受け入れた新卒薬剤師に対して、治験、および治験における薬剤師業務に関する認識について調査・検討を行い、医療機関における治験業務の研修のあり方について考察した。

##### 【方法】

平成10年度研修生（研修期間：平成10年4月～平成11年3月）および平成11年度研修生（研修期間：平成11年4月～平成12年3月）に対し、各2回ずつ、合計4回のアンケート調査を実施した。10年度研修生は、在籍33名（国立大学出身8名、私立大学出身25名）、11年度研修生は、在籍23名（国立大学出身6名、私立大学出身17名）である。10年度研修生の初回調査は、新GCP施行1年半後（平成10年9月）、11年度研修生の初回調査は新GCP施行2年後（平成11年4月）に行った。

アンケートは無記名式で行い、「治験に関わる情報の入手先」、「治験の印象」、「GCP改正」、「新GCPにおける薬剤師に関する記載」、「治験コーディネーターに関する認知」、および「治験における薬剤師の業務展開」についての設問(表13)に対して得られた回答を集計して検討を行った。

各年度の初回調査後には、研修生に対し当薬剤部内で約1時間の講義を行った。講義では、GCP改正の経緯、新GCPの基本骨子、医療機関における治験の実施体制、および当院における治験管理業務の内容（治験事務局、治験審査委員会事務局、治験薬管理、治験コーディネーター、および事前審査）に関する教育を行った。その2ヶ月後に、初回と同様の項目について第2回目の調査を実施した。なお第2回目調査時には、就職等に伴い人数の減少があった（10年度研修生22名、11年度研修生23名）。10年度研修生と11年度研修生の結果を $\chi^2$ 検定で解析するとともに、各年度初回と2回目の結果を比較検討した。

表13. アンケート調査内容

■ 治験に関する情報は、どこから入手しますか？（複数回答可）

- ①新聞、テレビ等の一般報道
- ②医薬系の雑誌、学会誌など
- ③当薬剤部での勉強会や連絡
- ④大学の講義で聞いた
- ⑤情報に接する機会はない
- ⑥その他（                                 ）

■ 治験について、どのような印象がありますか（複数回答可）

- ①新しい情報が収集できる
- ②新しい動きが起こっている
- ③秘密めいていてわからない
- ④暗い
- ⑤あまり関わることのない領域
- ⑥深く立ち入れない
- ⑦特に印象がない
- ⑧その他（                                 ）

■ 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）についてお聞きします。

GCP が、平成9年4月に施行となり、平成10年4月に完全実施となったことはご存じですか？

- ①知っている
- ②知らない

■ 新 GCP で、薬剤師の役割が記載されていることはご存じですか？

- ①知っている
- ②知らない

■ 今後 GCP にそった治験を実施するために、東大病院では「治験コーディネーター（CRC）制度」を導入します。

「治験コーディネーター」をご存じですか？

- ①知っている
- ②知らない

「②知らない」と回答した方へ。「治験コーディネーター」という用語を聞いたことはありますか？

- a) ある
- b) ない

■ 東大病院で実施する治験への薬剤師のかかわりについてお聞きします

今後、東大病院においては、治験に関わる業務を医師、薬剤師、看護師、事務職員等が分担して行うことになっています。薬剤師はどのような業務を行うことが良いと考えますか？（複数回答可）

- ①製薬企業との連絡・協議（対応窓口）
- ②治験に関する文書の管理と院内の手続き
- ③治験審査委員会（IRB）に関する文書の作成・管理と院内の手続き
- ④被験者の相談窓口
- ⑤カルテ、臨床検査データなど被験者の記録管理
- ⑥被験者への服薬指導（情報提供）
- ⑦治験のスケジュール管理
- ⑧被験者からの質問への対応
- ⑨治験を行う医師が書類を作成する際の補助
- ⑩被験者の同意取得の際の立会いと説明の補助
- ⑪治験薬管理
- ⑫医師への情報提供
- ⑬治験薬の安全性の評価
- ⑭治験薬の有効性の評価
- ⑮その他（                                 ）

【結果】

治験に関わる情報の入手先に関する調査では、一般報道や大学での講義が多く、大学での講義は、10年度研修生の30.8%に比較して、11年度は95.8%と有意に高い値であった。また11年度研修生は、「その他」として「実習先の病院で教わった」、「情報誌を見た」などの回答が25%あり、有意に高かった。10年度研修生に比較して11年度研修生の方が情報に接する機会が増大していることが示された(図35)。

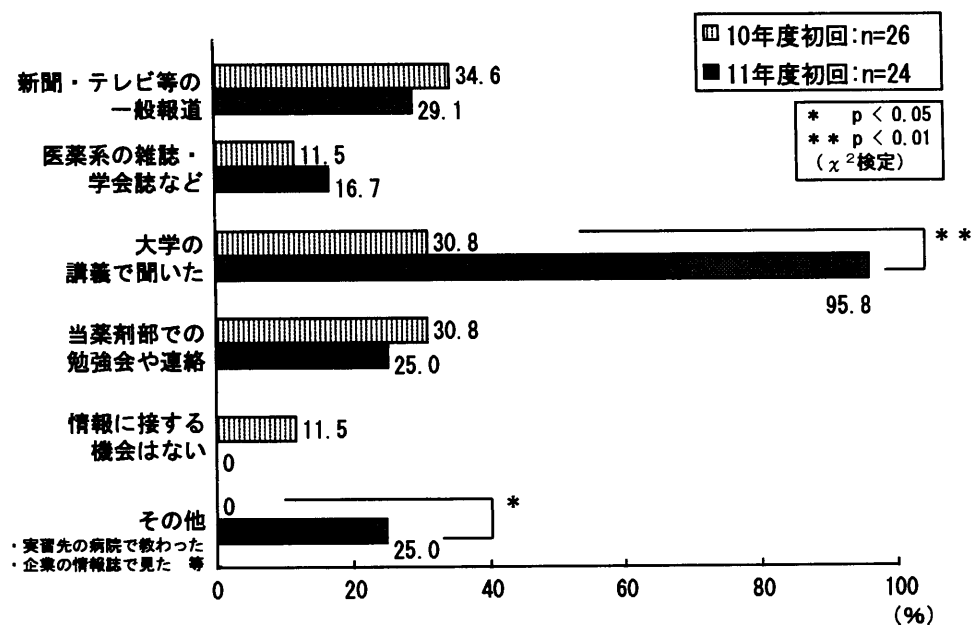


図35. 治験に関わる情報の入手先

次に、治験に対する印象では、初回調査において、11年度研修生の45.8%が「①新しい情報が収集できる」、83.3%が「②新しい動きが起こっている」、と回答した。これに対して、10年度研修生はそれぞれ30.8%、23.1%であった。①については、11年度研修生との間に有意差が見られた。一方、「③秘密めいていてわからない」、および「④暗い」の回答は、11年度研修生でそれぞれ、29.2%と0%、10年度研修生は57.7%と7.7%であった。また、治験への関わりについては、「⑤あまり関わることのない領域」という回答が、11年度研修生が8.3%であったのに対し、10年度研修生は42.3%と有意差が見られた。しかし、「⑥深く立ち入れない」という回答については差は見られなかった。

一方、各項目における2回目の結果において、①は10年度、11年度研修生とも増加、②においては10年度研修生に増加が見られた。また、③、④では10年度、11年度研修生ともに減少した。一方、⑤、⑥の治験への関わりについては、いずれも大きな変化は見られなかった(図36)。

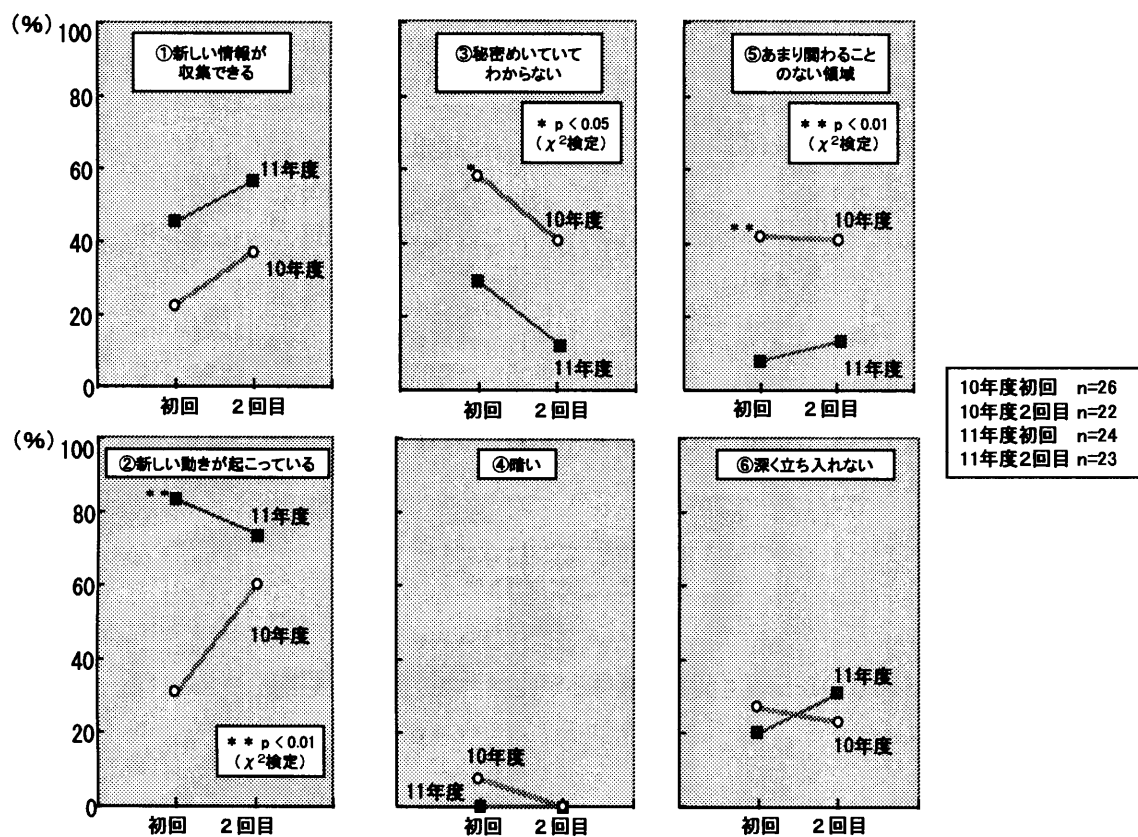


図36. 治験の印象と講義前後の変化

次に、GCPの改正とその時期について、初回調査で「知っている」と回答したのは、10年度研修生が65.4%、11年度研修生が79.2%であった。また各年度2回目の調査では、初回に比較してその値は各々上昇した。

一方、薬剤師の役割が新GCPに記載されていることについて、初回調査で「知っている」と回答した11年度研修生は25.0%であり、10年度研修生の3.8%に対し有意に高かった。また2回目の調査では、10年度、11年度ともに初回に比較してその値は上昇した(図37)。



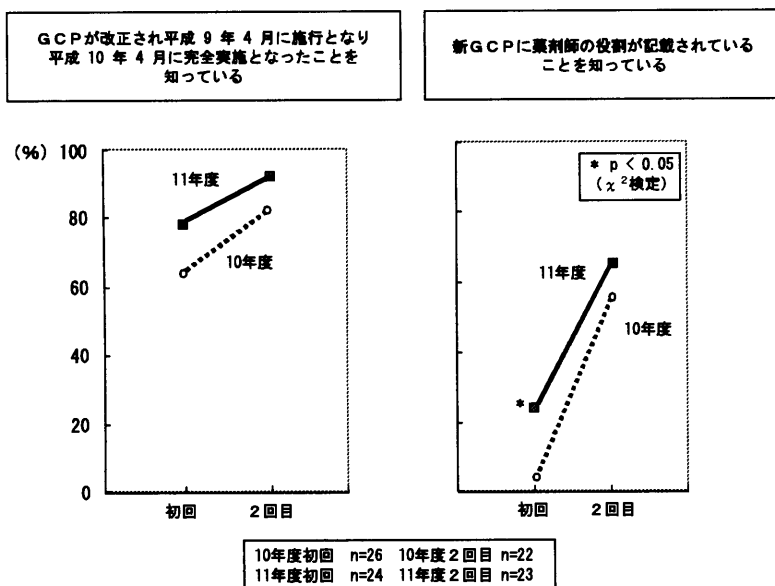


図37. GCP 改正および新 GCP における薬剤師に関する記載の認識と講義前後の変化

次に、治験コーディネーターについては、10年度研修生の初回調査では「知っている」が0%、「知らない」が70%以上であったが、2回目には「知らない」が9.1%まで減少した。更に、11年度では初回から50%が「知っている」と回答し、2回目では、「用語は聞いたことがある」という回答を含め、全員が認識を有していた(図38)。

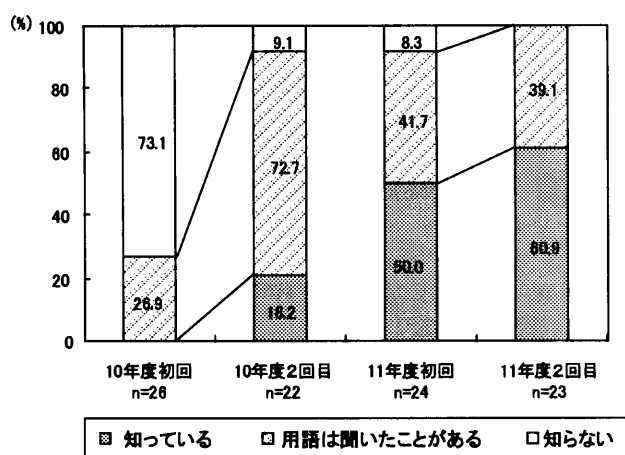


図38. 治験コーディネーターに関する認知

薬剤師業務の認識に関しては、(表14)に示したように、10年度および11年度研修生の双方とも、90%以上が「⑥被験者への服薬指導(情報提供)」と「⑪治験薬管理」をあげた。次いで、双方の50%以上があげた項目として「⑫医師への情報提供」、「⑬治験薬の安全性の評価」、「④被験者の相談窓口」、「⑭治験薬の有効性の評価」があり、これらは10年度と11年度研修生の間に大きな差は見られなかった。一方、「①製薬企業との連絡・協議」、「⑧被験者からの質問への対応」、および「⑩同意取得の際の立会いと説明の補助」については、11年度研修生の50%以上があげたものの、10年度研修生は50%に満たなかった。

表 14. 治験における薬剤師業務に関する意識(網掛けは 50%以上)

	10年度2回目 n=22 (%)	11年度2回目 n=23 (%)
① 製薬企業との連絡・協議(対応窓口)	25.0	56.5
② 治験に関する文書の管理と院内の手続き	20.8	17.4
③ 治験審査委員会(IRB)に関する文書の作成・管理と院内の手続き	4.2	13.0
④ 被験者の相談窓口	54.2	60.9
⑤ カルテ、臨床検査データなど被験者の記録管理	25.0	13.0
⑥ 被験者への服薬指導(情報提供)	95.8	91.3
⑦ 治験のスケジュール管理	20.8	17.4
⑧ 被験者からの質問への対応	45.8	56.5
⑨ 治験を行う医師が書類を作成する際の補助	0.0	21.7
⑩ 被験者の同意取得の際の立会いと説明の補助	29.2	52.2
⑪ 治験薬管理	91.7	95.7
⑫ 医師への情報提供	75.0	82.6
⑬ 治験薬の安全性の評価	75.0	69.6
⑭ 治験薬の有効性の評価	54.2	60.9

#### 【考察】

新GCPが施行され、医療機関においても治験体制の整備等を通じて種々の取り組みがなされてきた。この中で薬剤師は、治験薬管理や治験協力者の面から携わることが求められているため、今後治験に関する教育や研修の必要性が増すことが予想される。我々は、新GCP導入時に、新卒薬剤師がどの程度の認識を有しているかについて調査を実施し、医療機関の研修における治験業務のあり方について検討した。

治験に関わる情報の入手先においては、10年度研修生に比較して11年度研修生の方が、大学での講義、実習先の病院、および情報誌で見た、などの回答が多く、治験に関わる事項が新GCP施行後比較的早急に大学の講義や実習等に取り入れられており、情報に接する機会が増大していることが示唆された。

治験の印象については、10年度研修生に比較して11年度研修生の方が、「①新しい情報が収集できる」、「②新しい動きが起こっている」といったポジティブな回答や、自分自身への関わりの意識については高い値であった。これに対して、「③秘密めいていてわからない」、「④暗い」のネガティブな回答は10年度研修生に比較して低い値であった。この要因の一つとして、先に述べたように情報に接す

る機会が増大していることが挙げられると考えられる。一方、各年度初回と 2 回目の調査結果を比較すると、ポジティブな印象は増加し、ネガティブな印象は減少したが、治験への関わりについて大きな変化は見られず、講義のみでは、自分との関わりについては実感として捉えにくいものと思われた。

GCP 改正や、新GCPでの薬剤師に関する記載については、全員が熟知しているわけではないことが示されたが、講義により認識の向上を図ることができた。また、新たな業務として重要視されている治験コーディネーターについては、時間の経過および講義によりその認知が高まっていることが示された。

薬剤師が展開すべき業務内容については、新GCPに記載された治験薬管理や被験者の服薬指導が多く、また、医師への情報提供、治験薬の安全性や有効性の評価、および被験者の相談窓口については、半数以上が薬剤師が行うべきであると回答した。この結果については、既存の薬剤師業務として薬品管理、服薬指導および情報評価などがあることから必要性を認識しやすかったと考えられる。一方、製薬企業との連絡・協議、被験者からの質問への対応、および同意取得の際の立会いと説明の補助については、11年度研修生の半数以上が挙げたが、10年度研修生では低い値となった。治験への認識が高い11年度研修生の方が、より幅広く治験業務を捉えていると考えられた。

以上より、新GCP施行時には、大学の講義や病院実習などに治験に関する内容が取り入れられていたが、新卒薬剤師においては治験の認識度は増加しているものの、その内容を把握するまでには至っていないことが示唆された。また当院での講義により認識は向上するが、自分自身との関わりについては実感として捉えにくい傾向があった。このため、治験業務については、講義のみならず実習を含むカリキュラムが必要と考えられた。

一方、卒前から治験情報に接する機会の多かった11年度研修生が、10年度研修生に比較して総体的に高い意識を有し、薬剤師業務をより幅広く捉えていたことから、治験に関わる教育・啓発を卒前から行う必要があると考えられた。学部教育においても臨床試験等に関する実習カリキュラムなどを導入する必要性が指摘されており<sup>2)</sup>、治験に関する薬剤師業務を認知させるためにも、卒前および医療現場における教育・研修を推進することが必要であると考えられた。

(2) 治験コーディネーター（CRC）教育における薬剤師の関わり

新GCP施行後、CRC養成の必要性が指摘され種々の研修が開始された。このうち、平成11年度CRC養成研修（厚生労働省主催、文部科学省等後援）では、当院が国立大学病院で初めての実習施設として研修生11名（薬剤師7名、看護師4名）を受け入れた。実習は平成11年11月～平成12年3月までの間、1コースを3週間として5コース《A～E》が実施された(表15)。

**表15. 平成11年度CRC養成研修の実習概要**

(厚生労働省主催、文部科学省後援)

研修名称	平成11年度治験コーディネーター養成研修
日程	<講義>：平成11年10月25日～平成11年11月5日
	<実習>：平成11年11月8日～平成12年3月17日 1コース：3週間（計5コース《A～E》実施）
実習受入れ施設 (5施設)	①東京大学医学部附属病院 : 計11名
	②私立大学病院 : 計4名
	③私立大学病院 : 計8名
	④都立病院 : 計8名
	⑤私立大学病院 : 計10名
対象 (41名、24施設)	薬剤師 : 22名、看護師 : 18名、検査技師 : 1名

ここでは、当該実習の受け入れにあたり当院で作成したカリキュラム(表16)の実施内容を調査し、研修生からの評価をもとに、実習受け入れの状況について検討した。

**表16. 実習カリキュラム(1コース)**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. オリエンテーション</li> <li>2. 病院概要（外来、病棟、中央診療棟 等の見学）</li> <li>3. 当院の治験体制と治験管理センターの概要 SOP、書式の内容 当院における治験の流れ 治験管理センターの経緯・概要と今後の展望</li> <li>4. 治験管理センターの業務内容 治験事務局（治験審査委員会事務局を兼ねる） 治験薬管理 事前審査</li> <li>5. 治験コーディネーター業務実習 被験者対応 スタートアップミーティング モニタリング ヒアリング</li> <li>6. 治験管理に関わる院内の部門とその役割 事務部（管理課監理掛、医事課）、薬剤部、看護部</li> </ol>
--

【方法】

当院で実習を行った研修生11名（薬剤師7名、看護師4名）を対象に、医療従事年数、治験業務の経験年数、および治験業務の経験内容の背景調査を行った。次に、CRC業務実習の実施状況と研修生からの評価を確認するため、研修生に対して各コースの終了日に、実習の内容、時間、評価等に関するアンケート調査を実施し、その内容を解析した。更に、CRC業務以外の受け入れ体制に関しては、実習期間中において、CRC業務以外で研修生の対応に要した人員と時間を調査し、検討を行った。

【結果】

CRC研修生の平均医療従事年数は薬剤師8年11ヶ月、看護師14年9ヶ月であり、治験業務経験年数は、薬剤師が1年11ヶ月、看護師が5ヶ月であった。また、治験業務の経験内容については、薬剤師は全員が何らかの形で治験に関与していたが、看護師の半数は経験が無かった(図39)。

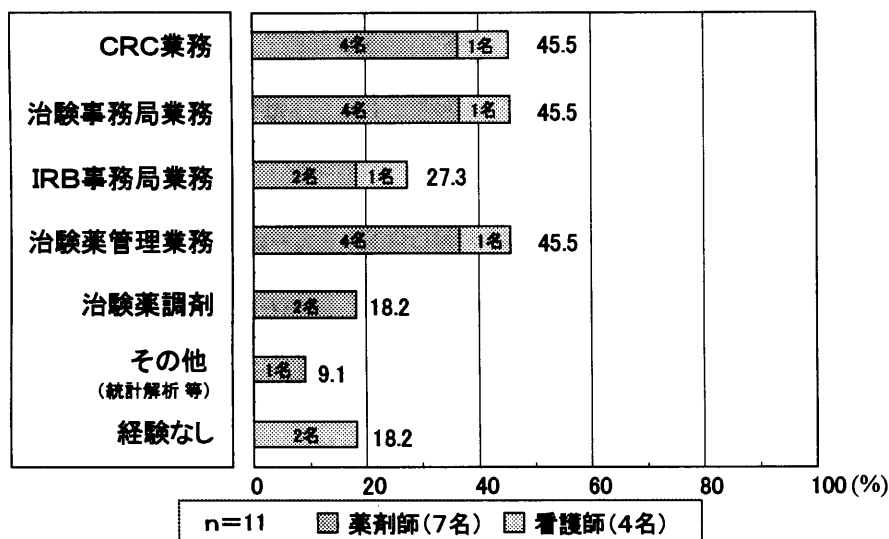


図39. CRC研修生の治験業務の経験内容

対象期間におけるCRC業務の実習については、(図40、表17)に示すように、コースにより件数・時間共にバラツキを生じた。

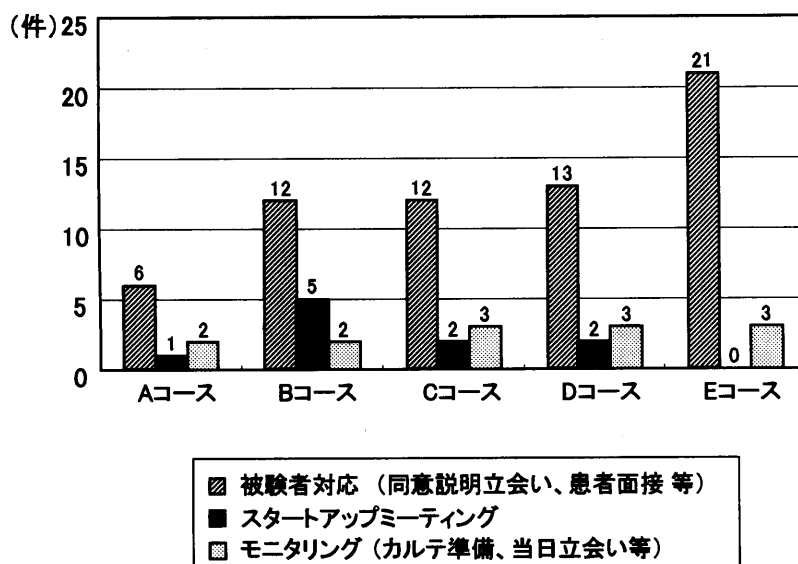


図40. 各コース毎のCRC業務実習の内容とその件数

表17. 各コース毎のCRC業務実習の担当者と所要時間

内容	実習担当者	所要時間 (1コース当り)
被験者対応 (同意補足説明を含む)	CRC (薬剤師・看護師)	4.5時間～13時間
スタートアップミーティング	CRC (薬剤師・看護師)	0時間～5.5時間
モニタリング	CRC (薬剤師・看護師)	6時間～11.5時間
ヒアリング (治験依頼者の対応)	CRC (薬剤師・看護師)、 治験担当薬剤師	0時間～5時間

一方、CRC業務実習以外の講義と施設見学は、治験管理センターの職員（8名）および他部門の職員（4～5名）が業務時間内に調整して対応した。

1コースの平均所要時間は、講義8.4時間、施設見学6.3時間、その他の部門3.2時間であった。また、院内の他部門とその役割の理解は重要であるが、それらの講義の日程調整や依頼に配慮が必要であった(表18)。

表 18. CRC業務実習以外の講義および施設見学担当者と所要時間

	内容	担当者あるいは担当部署	所要時間 (1コースあたり)
講義 平均所要時間：8.4時間	・治験事務局 ・IRB事務局	事務局員	3.5時間～5時間
	・治験薬管理関連	治験薬管理主任	2時間～4時間
	・治験体制、事前審査関連	副センター長	1時間～2時間
施設見学 平均所要時間：6.3時間	・院内	看護婦CRC	3時間
	・調剤室	薬剤師CRC	2時間～2.5時間
	・病歴室	医事課	1時間
その他 平均所要時間：3.2時間	・治験管理に関わる院内の部門とその役割	監理掛、医事課、 薬剤部、看護部、 その他	3時間～3.5時間

実習終了後の研修のCRC研修生からは、内容と所要時間については、「治験事務局、IRB事務局」、「治験薬管理」、「治験管理センターの現状と今後」および「院内各施設の見学」などの全項目において妥当という意見が得られた。また、「本研修により実務の体験ができ、業務のイメージができた」という感想が得られた。実習全体を通しての評価は、全員が「非常に有意義」(91%)あるいは「有意義」(9%)と回答した。

#### 【考察】

CRC研修生の医療従事年数は平均11年7ヶ月(2年7ヶ月～16年9ヶ月)であったのに対し、治験の経験年数は平均1年5ヶ月(0ヶ月～3年11ヶ月)と浅かった。また、現在所属している施設における治験の業務内容は、薬剤師はCRC業務の他に治験薬管理業務が多く、看護婦はCRC業務のみであった。本研修は、実習前に講義期間が設けられているものの、治験業務の経験については研修生毎に背景が異なることから、それらを加味した実習内容が必要と考えられた。

当院での実習に関しては、実際の業務と並行して行われたため、1クールあたりの対応件数においてバラツキが見られた。IRBの事前審査が行われなかったクールもあり、「実際の場面を見学したかった」との意見もあった。しかし研修全体を通しての評価は、全員が「非常に有意義だった」あるいは「有意義だった」と回答し、実習の有用性が示唆された。

治験を実施する医療機関がこのような実習を受入れることは、CRC養成を推進する上で重要であると考えられる。また薬剤師が関わることは、治験における役割や、他職種CRCとの連携に関する認識を得る上で重要であり、充実化すべきと考えられた。

[小括]

- 1) 講義により新卒薬剤師の治験への認識は向上するが、実感として捉えにくい傾向が認められ、実習を含むカリキュラムが必要と考えられた。
- 2) CRC研修に薬剤師が関わることは、薬剤師の治験における役割や、他職種CRCとの連携に関する認識を得る上で重要であり、充実化すべきと考えられた。



## 【5】 総括

新GCPには、薬剤師の役割として「治験薬管理者」や「治験協力者」が明記されており、専門性を活かした治験実施への関与が求められている。本研究では、新GCPに基づく治験実施体制として設置された「治験管理センター」の業務展開に伴い、薬剤師による治験管理体制および治験教育に関して薬学の専門性を生かした業務体系を構築した。ついで薬学的見地から実施体制の検討を行い、治験薬および治験実施管理を通じた安全性確保において、薬剤師の治験への役割を明確にすることができた。本研究の結果、治験業務を新たな薬剤師業務分野の一つとして確立でき、適正な治験薬の管理および安全性確保に貢献できたと考える。

## 【6】 今後の展望

平成10年9月に発足した治験管理センターは、平成13年4月に改組され臨床試験部となった。臨床試験部では、治験のみならず自主臨床試験等にも対応しうる体制が整備されつつある。自主臨床試験においても基盤となるのは新GCPであるため、本研究で構築された治験実施システムを現状に即した形に発展させながら業務展開が行われている。

本研究では、新GCPに基づいた治験実施体制の構築を行うとともに、薬剤師の役割の確立を目的とした業務体系を構築した。従って、自主臨床試験の実施における業務推進の際にも、本研究の検討結果に準じた対応が可能であると考えられる。そして、臨床試験部での新たな試験実施体制においても、本研究で明らかにしたように、薬剤師が包括的な薬剤管理や安全性確保に貢献することで、試験の適正かつ円滑な実施が推進できるものとする。

## 【引用文献】

### 【3】 薬剤師による治験管理体制の構築と評価

#### 1. 治験実施前の治験管理体制の構築

##### (1) 事前審査システムの構築

- 1) 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」1998年3月
- 2) 野中美和、横田慎一、弟子丸紀子、澤田実花、廣瀬美紀、熊谷雄二、黒山政一、矢後和夫:  
IRB審査資料の事前検討とその有用性  
第9回日本病院薬学会年会講演要旨集: p. 423 (札幌、1999) .
- 3) 二神幸次郎、定金典明、西原茂樹、出石通博、井上真由美、豊田倫子、荒木博陽、五味田裕:  
治験センターにおける事前審査  
日本薬学会第120年会要旨集2: p. 200 (岐阜、2000)
- 4) 二神幸次郎、荒木博陽、辻孝夫、五味田裕:  
岡山大学医学部附属病院における事前審査の有用性  
臨床薬理, 32(2): 81-86 (2001)
- 5) 松嶋由紀子、長田幸恵、松田静枝、石崎純子、古川裕之、分校久志、宮本謙一:  
事前審査により抽出された治験実施上の問題点  
臨床薬理, 32(1): 165S-166S (2001)

#### 2. 治験実施中の治験管理体制の構築

##### (2) 治験実施中における治験依頼者からの治験薬安全性情報の解析

- 1) 川井絵美、古川裕之、旭満里子、松下良、市村藤雄:  
治験薬有害事象に関する標準的情報項目の検討.  
病院薬学, 25(2): 196-203 (1999)
- 2) 古川裕之、内潟将宏、石崎純子、松嶋由紀子、長田幸恵、松田静枝、横山英子、清水栄、分校久志、宮本謙一:  
臨床試験における有害事象報告の問題点の分析  
臨床薬理, 32(6): 287-294 (2001)
- 3) 古川裕之、内潟将宏、松嶋由紀子、長田幸恵、横山英子、松田静枝、石崎純子、清水栄、分校久志、宮本謙一:  
治験依頼者における有害事象の管理体制に関する調査  
臨床薬理, 33(6): 281-286 (2002).
- 4) 古川裕之、内潟将宏、松嶋由紀子、長田幸恵、横山英子、石崎純子、清水栄、神谷晃、宮本謙一:  
臨床試験における有害事象情報の効率的な提供システムの構築  
臨床薬理, 34(1): 7-12 (2003)

- 5) 寺田淳、小池典子、福富純也、石井克弘、川合眞一、小林眞一:  
聖マリアンナ医科大学病院における治験審査委員会の現状  
*臨床薬理*, 32(5): 269-274 (2001)
- 6) 近藤直樹、城谷真理、久保田篤司、和泉啓司郎、三島正彦、岸洋一:  
治験依頼者から提出される重篤な有害事象報告の内容検討と国立国際医療センターにおける審議方法について  
*東京都病院薬剤師会雑誌*, 51(5): 425-428 (2002)

(4) 直接閲覧を伴うモニタリング・監査への対応方法の構築と問題点  
ー治験依頼者からの指摘事項の解析と対応ー

- 1) Ohashi K., Aso R., Osuga E., Nara H., Ota S.:  
An Attempt to Evaluate the Quality of Clinical Trial Data by the Investigational Medical Institution itself; Survey of Quality of Clinical Trial Data from the Source Documents Verification (SDV) Viewpoint  
*Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 32(6):295-312 (2001)
- 2) 亀井浩行、安藤幸子、加藤経子、成瀬由香理、市野真弓、白木比奈子、堅田早紀子、加藤純子、宮澤憲治、新出千聡、加藤英里、土井千香子、宇野雅子、葛谷孝文、村岡勲、伊藤幸代、大原洋子、山田清文、石黒直樹、鍋島俊隆:  
治験の品質管理における治験コーディネーターの役割  
*臨床薬理*, 34(1):19-23 (2003)

(5) 症例報告書 (CRF) における併用薬関連事項の記載に関する問題点

- 1) 亀井浩行、安藤幸子、加藤経子、成瀬由香理、市野真弓、白木比奈子、堅田早紀子、加藤純子、宮澤憲治、新出千聡、加藤英里、土井千香子、宇野雅子、葛谷孝文、村岡勲、伊藤幸代、大原洋子、山田清文、石黒直樹、鍋島俊隆:  
治験の品質管理における治験コーディネーターの役割  
*臨床薬理*, 34(1):19-23 (2003)

【4】 適正な治験実施のための教育に関する検討

(1) 治験管理のための教育  
ー新卒薬剤師の治験に対する意識調査を基にした薬剤師研修内容の検討ー

- 1) 奥村勝彦、神谷晃・編:  
治験コーディネーターと治験管理室業務実例集  
医薬ジャーナル社 (1999)
- 2) 野村守弘、桑野寛行、家田正子、石田定廣、高橋光雄、西田升三、入交清博:  
近畿大学薬学部生に対する意識調査 ～臨床試験と医療倫理に関する意識～  
*日本病院薬剤師会雑誌*, 38(7): 29-32(2002)

## 【謝辞】

本研究に際し、ひとかたならぬご指導ならびにご鞭撻を賜りました東京大学医学部伊賀立二教授に謹んで深甚なる感謝の意を表します。

本研究にあたり、ご指導ならびに多大なるご助言を頂きました東京大学医学部小俣政男教授、聖マリアンナ医科大学木村健二郎教授（前東京大学大学院医学系研究科講師）、東京薬科大学薬学部山田安彦教授（前東京大学医学部助教授）、昭和大学薬学部佐藤均教授（元東京大学医学部助教授）、東京大学医学部荒川義弘助教授、ならびに東京大学医学部鈴木洋史助教授に深謝の意を表します。

本研究に労を惜しまず有益なご助言とご協力を頂きました中原綾子先生、渡部（旧姓・伊藤）歌織先生、仲村裕子先生、中島裕子先生、河野真理子先生、ならびに清水暁美先生に深く感謝いたします。

さらに、薬剤部中村均副部長をはじめ、多くのご教示を頂きました薬剤部の諸先生方ならびに臨床試験部の諸先生方に厚く感謝いたします。

平成 16 年 2 月 13 日

高柳 理早