

# 一般病院における患者を対象とした臨床薬理(薬物動態)試験の取り組み

○久米田靖郎<sup>1</sup>、宇津典明<sup>2</sup>、川口祐司<sup>1</sup>、中島大成<sup>2</sup>、津久田享三<sup>2</sup>、佐久間知子<sup>1</sup>、  
上田航平<sup>2</sup>、宮越一穂<sup>2</sup>、柳田聡子<sup>3</sup>、渡辺直紀<sup>3</sup>、吉田真規子<sup>3</sup>、末正洋<sup>3</sup>

所属：南大阪病院内科<sup>1</sup>、南大阪病院循環器内科<sup>2</sup>、株式会社プログレス<sup>3</sup>

## 背景・目的

治験において、薬物の有効性や安全性の探索・検証は、合併症や併用薬の影響を受けにくい、比較的純粋な基礎疾患患者群で実施されることが多い。しかし、新薬として承認・許可され、治療の現場で汎用されると、様々な合併症を有する患者に使用され、必然的に複数の薬剤と併用されることになる。しかし肝機能低下患者においては、薬物による肝機能の悪化のみならず、肝機能障害による薬物の生物学的利用率の変化や薬物相互作用による血中濃度の変動範囲の変化により、有効性や安全性の悪化を招くことがある。また腎障害患者では糸球体濾過率や尿細管再吸収を悪化させ、薬のクリアランスに大きな影響を与え、血中濃度を変動させ、有効性の低下のみならず、基礎疾患や合併症の悪化等、治療上大きな問題をきたす可能性が報告されている。これらのリスクを事前に予測し、市販後の医薬品の「適正使用」を図るために、適応患者での薬物動態試験を、適切な計画のもとに実施することが義務付けられている。

社会医療法人景岳会 南大阪病院では、ここ3年間は常時10試験程度進行している。中でも患者数の多さと治験に対する経験から、薬物動態試験を依頼されることが多くなっている。直近3年間で、内科と循環器内科において4件の患者を対象とした薬物動態試験を実施した。薬物動態試験は、被験者の組入れ、病棟との連携、時間管理、記録の整備、入院を伴う難易度の高い試験である。当院では、時間外の対応も含め医師や看護師と密に連携を取り、ツールなどの活用により、円滑な組入れと品質管理への取り組みを行ってきた。今回、これらの取り組みと今後の課題を報告する。

## 方法

### 施設紹介

- 開設 昭和26年5月1日  
住所 大阪市住之江区東加賀屋1丁目18番18号  
病床数 400床  
診療科目 内科(呼吸器・消化器・腎臓・内分泌・代謝・糖尿病・神経・人工透析)、リウマチ科、循環器内科、外科(消化器・内視鏡・がん)、乳腺外科、胸部外科、整形外科、泌尿器科、耳鼻咽喉科、眼科、皮膚科、放射線科、麻酔科、リハビリテーション科、病理診断科
- 特徴
1. 急性期医療の提供
  2. 救急医療の提供  
大阪市南部医療圏における二次救急を中心とした救急医療の役割を担っている。
  3. 専門医療の提供  
大阪府がん診療拠点病院として、がん診療体制を強化するとともに循環器疾患、消化器疾患、腎代謝疾患などの高度な専門医療を提供する。
  4. 研修教育病院
  5. 地域との融和、地域に開かれた病院

### 被験者リクルートの工夫

当院は、通院中の糖尿病患者が約2,000人おられ、該当患者さんに如何にしてアクセスするかが重要である。以下に示したいくつかの方法を併用して、候補患者さんにアクセスし、カルテスクリーニングはCRCに依頼した。

- データベース調査 研究用の疾患データベースから抽出した候補者リスト
- 院内パネリスト これまで治験に参加或いは打診した患者さんのリスト
- 診療時のピックアップリスト/外来診療中に医師がピックアップした患者リスト
- 予約診療リスト
- 関連施設からのリクルート
- 患者さんからの紹介

### インフラ

以下の通りGCP省令においては、治験に関する品質管理の観点から、機器の精度管理が求められる。当院では、マニュアルにより、点検と保守を1年以内の間隔で定期的に行ってきた。

#### GCP省令 第二章 第4条 第一項

- 4 治験依頼者は、治験に係る検体等の検査機関(実施医療機関の検査室等を含む。)において、検査が適切に実施されて治験に係るデータが信頼できることを保証するため、当該検査機関における**精度管理**等を保証する記録等を確認すること。

### ● 主な検査機器の保守点検

機器分類	点検	保守	機器分類	点検	保守
遠心分離機(常温/冷却)	○	○	心電計(ホルター)	○	○
冷蔵庫	○	○	血圧計(自動)	○	○
冷凍庫(-20℃)	○	○	血圧計(水銀)	○	○
温度計(標準)	○	○	身長体重計(手動)	○	○
心電計(12誘導)	○	○	体温計	○	○

### ● 被験者への配慮

- 蓄尿もあるため、ストレスも考慮して個室に入院いただいた。冷蔵庫も蓄尿用と食事用と別のものを使用した。CRCが30分ごとに声掛けをして、様子の確認を行った。
- 夜間対応の申し送りや、緊急時の対応ができるようにマニュアルを作成し、CRC及び治験医師と連絡が取れる体制を取った。



患者さんの状況を治験責任医師へ報告

### ● 看護部・検査部との連携

看護部は、ベッドの確保、入院時の採血・検査、記録等の面で、運営の要である。看護部の師長が治験審査委員会の委員の1人でもあるため、治験がある程度浸透している。そのため、開始前に徹底的に運用を打合せ、役割を決め、マニュアルを作成した。



セッティングされた採血セット



採血に関連した役割分担表



尿検査のマニュアル



ナースステーションで看護師とCRCの連携

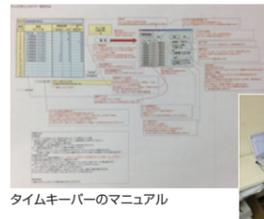


ナースステーションにて病棟師長とCRC

### ● 運用の工夫及び記録の工夫

#### <時間管理>

薬物動態試験は、時間の前後関係が重要であるため、時間の記録には慎重を期した。標準時計を1つ定め、1日1回記録に使用する時計を合わせた。採血に関しては、以下のタイムキーパーを使用した。薬剤の投与後の所定の時間を算出し、アラームや呼び鈴を鳴らすソフトウェアである。これをその日のリーダー(原則は主担当者)が管理し、スケジュール管理を行った。



タイムキーパーのマニュアル



タイムキーパーを運用するCRC

#### <チェックシート及びCRCメモの活用>

スケジュールが分刻みで進行するため、看護部と連携して詳細なスケジュール表を作成した。これを看護記録の一部として、CRCのファーストメモと統合したマスター記録として、記録上の必要事項を余白に書き込んだ。修正した場合、修正日と修正理由を記載し、後追いで記録とした。これが後にALCOR対応で役立つ。



看護記録の一部にしたチェックシート

#### <ヒヤリハットツール>

現場では、準備を周到にしても不測の事態が起きることがある。CRCと看護部、検査部、薬剤部とは、共通のヒヤリハットのシートを置いて運用した。できる限り当日に作成し、関連部署に回覧して情報の共有と再発防止に努めた。



ヒヤリハットシート

## 結果・考察

### ● 実施状況

組入れられた患者背景は以下の通りであった。内科では腎障害を伴う糖尿病患者を対象とした3試験を実施し、実施症例数は、9例、12例、4例(本症例以外の7例は薬物動態なし)であった。登録までに要した期間は、それぞれ3ヵ月、3ヵ月、4ヵ月であった。循環器内科は、冠動脈疾患患者を対象とした1試験15症例を対象とした1試験15症例を実施し、登録には5ヵ月を要した。

	対象疾患	主な選択基準	登録例(初回)	実施例数	組入期間
A	腎障害合併糖尿病	・eGFRで腎機能障害 正常、軽症、中等症 ・PK/PDは入院5泊6日間	9例	9例	3ヵ月
B	腎障害合併糖尿病	・eGFRで5群 ・PK/PDは入院5泊6日間	12例	12例	3ヵ月
C	腎障害合併糖尿病	・eGFRで2群 ・PK/PDは入院3泊4日	4例	4例	4ヵ月
D	急性冠症候群安定期	・PCIから3ヶ月以上経過 ・PK/PDは入院は1泊2日 投与初日と4週間後の2回	9例	15例	5ヵ月

### ● リクルート状況

カルテスクリーニングをした後に、入院の可否については外来診療時に適性を考慮して医師から打診したが、同意いただけた患者さんは3分の2程度であった。組入れられた被験者は、腎障害合併糖尿病患者の試験では男性が若干多いものの、ほぼ男女同数であった。ACS安定期の患者対象の試験は、全員が男性であった。年齢層は、70~74歳が最も多く、次に60~69歳の年齢層が多く、全体の80%以上を占めていた。職業については、65%が職についておられなかった。糖尿病領域や冠動脈領域においては、何度も治験を実施し調査している領域であることや、医師側からも打診を治験コーディネーターに行う流れが治験の浸透により確立していることが、迅速な組入れにつながっていた。

### ● 被験者背景

疾患名	分類	腎障害合併糖尿病				急性冠症候群安定期	合計
		A	B	C	D		
性別	男	5	7	2	15	29	
	女	4	5	2	0	11	
年齢	~59	0	1	1	1	3	
	60~64	2	3	1	1	7	
	65~69	3	3	0	2	8	
	70~74	4	3	2	9	18	
	75~79	0	1	0	2	3	
職業	なし	7	9	2	8	26	
	あり	2	3	2	7	14	

### ● プロトコル逸脱

種々のツールを活用し逸脱を防止したが、逸脱は発生した。A試験の検体保管温度のミスは、検査科のスタッフに治験のプロセスの理解が不十分のため、通常業務との手技と混同したことによる逸脱であった。通常診療と異なるプロセスとなっていることの注意喚起が必要と思われた。C試験における逸脱は、朝食時間の統一性を守るためのマニュアルがなく、時間管理が不十分であったことによるものであった。時間の前後関係に関して、より精緻なマニュアルを作成する必要がある。また、C試験、D試験では、併用薬に関する逸脱であった。併用禁止薬リストに記載していない薬剤は別として、持参薬のチェックは必須である。徹底するためには、入院前の外来診療時に把握する必要があり、入院受入れ時のマニュアルに盛り込む必要がある。

試験	逸脱項目	内容
A	・検体保管温度のミス	・冷蔵庫の検体を、冷凍保管していた。通常診療では、測定結果に影響しない血糖値等の検体は、冷凍保管とする手順としていたため。
B	なし	なし
C	・食事時間の逸脱 ・併用禁止薬の使用 ・併用制限薬の追加投与	・Day 1とDay 2の夕食の時間が同じ時間に摂取できていなかった。 ・併用禁止薬リストに記載されていなかった輸液を投与した。 ・併用制限薬(用法用量の原則禁止)の高脂血症治療薬が、追加投与された。
D	・併用禁止薬の使用	・持参薬に併用禁止薬(高脂血症治療薬)が含まれており、投与された。



演者とCRC

### ● 考察と課題

組入れられた被験者の、各試験毎の特徴を多変量解析(等質性分析)により分析を行った。各試験毎の背景を見ると、糖尿病性腎障害を対象としたA試験、B試験はともに、「70~74歳」「職業なし」及び「65~69歳」の背景の被験者が多く認められた。疾患の罹病期間や入院がしやすい環境が理由と考えられた。同様の疾患でもA試験、B試験より入院期間が短く6ヵ月の外来治療期間を含むC試験においては、他の試験に比べ「職あり」、「~59歳」の現役世代に近い患者層が認められた。一方「急性冠症候群安定期」対象のD試験では、「75~79歳」「男性」が多く、疾患の特徴が反映されていた。今後は、このように入院期間や疾患の性質によって候補患者の絞り込みを行う必要がある。

薬物動態試験は、手技の前後関係が重要であることから、フローチャートやマニュアルを作成し、関連部署とリハーサルを綿密に行うことにより、ある程度逸脱を防止することが出来た。今後はマニュアルだけでなく、教育研修面にも取り組む必要がある。

