

## 特集 臨床試験における被験者の安全確保 —真のリスクコミュニケーションとは— オーダーリングシステムにおける治験薬処方への取扱いと設定

昭和大学病院薬剤部

白井 敦

### はじめに

臨床試験実施に際しては、実施計画書を熟読し、依頼者（製薬企業）への十分な確認の上、各職種が専門性を活かし、連携して業務に当たらなければならない。今回は薬剤師の職域から、試験薬調製に関わる「処方せん」の取扱いとして、処方設定や運用の現状、および併用禁止・制限薬に関するシステムによるチェック方法等を取りまとめ報告する。

### 1. 治験薬の処方せんによる取扱い

#### 1) 処方せん（注射せん）による調製

当院では、医師が交付した「処方せん」による医薬品の取り揃え、用法・用量の指示、患者さんへの「くすり」に関する情報の説明・指導といった一連の薬剤師の業務を「処方せん薬業務」と呼び、患者服用後の効果、副作用発現の有無等による適正使用の確認までを調剤として捉え薬物治療に積極的に関与している。

「治験薬」は「未承認の試験薬」であり、保険診療における薬価収載医薬品の取扱いとは異なるものの、GCPを順守し、実施計画書に基づき適正に使用する点では添付文書に基づいた「医薬品」の使用と何ら変わらない。医師法第22条では「医師による処方せんの交付」、医療法施行規則第21条では「処方せんの記載項目」が定められており、処方せんにより治験薬を取り扱うことは、実施計画書に基づく実施には必然と考えられる。処方せん薬業務の流れに沿った治験ごとの運用、および「処方」を確立し、内用（経口）剤であればさらに服用日数を、外用剤であれば1回の使用量と回数を明確に指示することとなる。一方注射剤は、「注射せん」によらなければならない。投与経路（用法）、投与時間、投与速度、投与間隔等注射剤特有の指示がさらに

必要となる。

#### 2) オーダーリングシステム上の処方設定

現在はコンピュータによるオーダーリングシステムを介した処方せん、注射せん発行指示が主流であり、医師はPC画面上で必要な情報の入力操作により、患者ごとに適切な医薬品を処方することができる。臨床試験においても同様に「処方せん」「注射せん」による試験（治験）薬の取り揃え、調製、施行を実施している。薬剤師が医薬品同様、管理、安全対策の観点から各臨床試験に応じた処方例を提案し、関係者が集う実施検討会で承認される。

#### (1) 処方名称の設定

処方名を決定する上では、同一のⅠ、Ⅱ、Ⅲ相試験の実施や検証的試験と長期試験、条件の異なる試験の並行実施（例：リウマチ患者を対象としたMTX併用、非併用試験）などの区別、治験薬の複数の規格・投与群を考慮した処方名称としている。具体的な例として、①区別する部分（試験デザイン）に括弧を付けたり、②MTX併用試験とMTX非併用試験の並行実施では、非併用試験を「単剤」とするなど取扱い上の間違いを防止する名称とした。

① MNL456（Ⅲ）、OPQ0713（検証）とOPQ0713（長期）

② RST829 MTX併用とMTX非併用 ⇒ MTX併用と単剤

その他には、割付番号（組番号、薬剤番号等）などの盲検試験特有の情報も指示できるよう設定しなければならない。（処方例1参照）

#### (2) 処方単位、コメント情報の設定

処方例2のように、体重1kg当たり8mgの治験薬を100mLの生理食塩液に溶解して点滴静注する試験では、医師が計算値（8mg/kg × 45kg = 360mg）をそのまま入力するよう成分量（mg）表示



現在当院のオーダーリングシステムにおいては、品目（医薬品、臨床試験）ごとの処方医師限定、処方の補助となる基本処方のセット化、併用禁止薬設定などが可能である。かつては、医師限定は不可、診療科ごとの限定しかできず、各試験の責任医師、分担医師以外の同一診療科の医師でも事実上処方可能な状態であったが、臨床試験ごとに医師限定をシステム設定することにより現在は回避できている。また基本処方のセット化とは、試験ごとに用法・用量などを含む基本処方を予め当該診療科のフォルダに準備し、処方時には処方日数や割付番号などの最小限度の追加入力で対応可能な設定である。セット化対応により併用必須薬の同時処方忘れ、静脈注射と点滴静注などの指示間違いや投与時間などの指示漏れ防止はもとより、進行に応じて用量変更となる試験でも、投与時期ごとのフォルダに基本処方を準備することで確実な選択入力が可能となっている。

### 3) 臨床試験調製に関わる処方せん・注射せんの保管

このように臨床試験薬の調製、施行は医薬品と同様「処方せん」「注射せん」により実施しており、実施後の「処方せん」「注射せん」はGCPで定める必須文書に相当、あるいは準じた取り扱いをしなければならないと考えられる。関係法規で定める「処方せん」の保存については資料の通り（薬局：3年、病院2年）であるが、病院では3年間の保存義務が妥当とされている。一方、GCPに定める「必須文書に関する保管義務」規定を順守すると、臨床試験の調製に関わる「処方せん」「注射せん」は3年以上の保存が必須と考えられ、当院では調製済み当該処方せん、注射せんの原本は治験薬出納表、管理表、交付書、回収書等と共に治験薬管理部門で保管し、調製部門にはその写しを保管している。

## 2. 併用禁止・制限薬への対応

臨床試験の実施においては、当該試験薬の効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤の試験期間中の併用が禁止される。1日量、継続使用日数など一定の条件下での併用が認められる場合（併用制限薬）や代謝酵素による影響（効果増強、減弱）を十分確認しながらの通常量の併用を可能とする（併用注意薬）場合などがある。試験実施計画の上では、様々な併用条件があるため、いくつかの具体的な例を挙

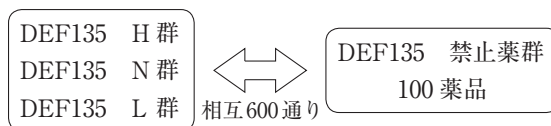
げ、システムによる併用禁止薬、制限薬への対応方法を示す。

各臨床試験の併用禁止薬・制限薬リストは、試験実施計画書や依頼者作成の禁止薬リストに基づき、まず当院採用医薬品一覧から該当薬を選択した一覧を作成し、依頼者の確認後のリストを最終版として院内関係者へ配布している。

### 1) システム管理と具体的な禁止チェック設定方法

#### (1) 基本設定

システムによる基本設定は、試験薬（群）と禁止薬群を設定し、コンピュータによる両群の相互確認により、該当薬の選択時に「併用禁止薬です。+（相手の薬品名）」と表示され、入力不可とする設定である。治験薬の規格3種と併用禁止薬が100種ある場合を例にすると、システム上相互を掛け合わせた600通りの組み合わせが瞬時に確認され、該当すれば入力不可となる。



試験薬が内服・外用薬であれば、処方された日数の期間、このシステムによる併用禁止チェックが継続することとなる。したがって、試験薬開始前、または終了後の期間は原則チェックがかからない。また、外用剤の全量処方、回数処方、および1日、1回施用ごとのオーダとなる注射剤については、処方せん発行日または当該施用日のみが併用禁止チェックの対象日となる。従って、例えば治験薬が2週ごとに施行の注射剤の場合、施行日以外の日に禁止薬が処方されてもシステムチェックはかからない。

#### (2) 内服薬のボトル処方への対応例

グローバル化している最近の治験では、内服薬がボトル入りのパラ錠（カプセル）の場合があり、ボトルの本数による処方では（基本設定の項で前述したように）、処方日数期間での併用禁止チェックがなされない。対策としては以下の2通りの方法がある。

一つは、ボトル入り試験薬でも通常通り1日量および処方日数により処方する方法である。もう一つは、「併用禁止チェック用コード」を用意し、ボトル

の本数で処方する試験薬と同時に処方し、このコードを対象とした任意の期間禁止チェックをかける方法である（処方例4）。この方法の応用として、試験薬服用終了または中止後の14日間までを禁止期間となる試験において、チェック用コードの処方日数を試験薬の処方日数+14日として同時処方する運用とした。

#### 処方例4

Rp1) GHI789 (28 Cap 入) 1日1回 1回1Cap	1本
Rp2) GHI789 併用禁止薬チェック用コード (1瓶28日分)	1ST 28日分

#### (3) 試験期間中での対象薬変更例

リウマチ患者を対象とした試験において、試験薬開始24週まで（未満）と24週以降で対象となる禁止薬が変わる事例があり、24週未満と24週以降の名称を付記した試験薬名と禁止薬群を各々準備し、当該期間同志の相互チェックの設定を行った。

#### (4) 治験薬投与終了後の禁止薬継続例

前述iiで例示したチェック用コードの同時処方では対応ができない事例を示す。慢性C型肝炎患者を対象とした試験の3剤併用（治験薬、リバビリン、インターフェロン）で、試験薬服用終了後の検査結果によってはリバビリン・インターフェロンの併用療法のみ標準治療として継続するという事例である。この標準治療継続中も対象の禁止薬継続が条件であったため、試験薬ではなく、リバビリンを対象に禁止チェックを設定した。

#### 2) 制限薬の設定方法

併用制限薬の設定は、薬剤部内調剤支援システムにより管理している。オーダーリング情報をこの支援システムで受信し、併用禁止チェックと同様の設定下でチェックされる。ただし、制限薬については一定の条件下での併用が認められているため、試験薬処方中の被験者に制限該当薬が処方されている場合、処方せん、注射せん上に「注意喚起のコメント」が印字される設定としている。この注意コメントを確認した上で、併用制限薬リストおよび併用条件内であることをわれわれ薬剤師が確認している。

#### 3) システム設定解除（試験終了時、中止時の対応）

試験薬の服用終了後に標準治療としてそれまで禁止薬としていた医薬品を処方する場合、システムチェックの対象範囲であれば同然処方不可である。例として抗血小板薬である試験薬が28日前に28日分処方され、本日から禁止薬であったクロピドグレル錠を処方したい場合、28日前の当該処方の処方日数を-2日となる26日分に変更し、システム（PC端末）を再起動させると当日のシステムチェックが解除され、クロピドグレル錠が処方可能となる。内服・外用薬の処方日数は「朝・昼・夕・寝る前」の1サイクルで1日としているため、処方開始が28日前の昼であれば、29日後の朝までが禁止チェック対象期間となる。よって、システム解除には-1日ではなく-2日に変更する必要がある。

#### 4) メンテナンス

システム設定、新規マスタ登録等については、担当者を決め、業務手順書に基づいた対応を実施している。試験実施期間中の設定変更についても同様である。

当院では2か月ごとに薬事委員会が開催され、毎回10～20品目ほどの医薬品が新規採用となる。これに合わせて、試験ごとに禁止薬、制限薬の対象となるか否かを確認し、対象となる新規採用薬についてはリストおよびシステムチェック上の追加・更新作業を行う。また、異動による分担医師の一部変更や試験期間の延長などがあった場合も、都度システム上の設定変更を行っている。

#### 5) 設定、リスト作成の注意点

##### (1) 他の医療機関による処方薬への対応

前述の併用禁止・制限薬のシステムチェックは、当院のオーダーリングシステム、および薬剤部内の支援システムによる設定下で実施される内容である。当然のことながら、他の医療機関の処方薬については、被験者からの医師、CRCへの情報提供がなければ併用可否のチェックはできない。カード型の治験参加証にて実施中の治験に関する情報を被験者に携帯していただいているものの、一般大衆薬やサプリメントについても同様である。同意説明時、診察時等での問診による情報収集が不可欠であり、実施計画書、併用禁止・制限薬リストを確認の上、対応しなければならぬ。



(2) 薬効分類、作用機序による判断

これまで経験した中で、注意すべき事例をここで挙げておきたい。

一つは、オピオイド作用薬を対象とした禁止薬について、依頼者が作成したリストに止瀉薬であるロペラミドが漏れていた事例である。オピオイド鎮痛薬に焦点が当たったがための結果ではないかと思われる。もう一つの事例は、乳癌患者を対象とした試験における閉経後骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェンである。抗エストロゲン作用を有することから、試験実施中に骨粗鬆症と診断されて処方される可能性も考慮し、併用禁止薬とした事例である。いずれも依頼者へ照会した結果禁止対象となりリストアップされたが、依頼者作成の禁止薬リストも万全ではなく、専門的知識や情報があっても漏れてしまうことも常に念頭に入れ、何重にも確認する体制が不可欠であることを強調しておきたい。

最後に

今回示した併用禁止・制限薬の設定においても、盲点があり、決して万全ではない。システムの設定や使用するわれわれ自身が、長所と共に短所や欠点を十分把握した上で適正に臨床試験を実施しなければならない。処方や薬に関しては薬剤師の職能を発揮すべき領域であるが、処方例やセット化など初期設定の段階から多職種で共に安全対策を考えることが重要であり、リスク防止につながるはずである。今回示したシステムに関連する内容は概要として臨床試験に関わる全ての職種で把握していただければ幸いである。多くの視点で臨床試験に関わる運用やシステム設定の改善を重ねることが結果として共に安全な臨床試験実施に関与できることと考える。