

福岡大学病院における臨床研究用試験薬の調製

池内忠宏^{*1,4}, 高比良誠也^{2,5}, 高橋三津雄^{3,4}, 山田達夫³,
二神幸次郎¹, 細井 薫^{2,5}

福岡大学病院薬剤部¹, 同臨床研究支援センター², 福岡大学医学部神経内科学³
福岡大学大学院臨床薬物治療学⁴, 福岡大学大学院臨床研究科学⁵

Preparation of Investigational Agents for Translational Research at Fukuoka University Hospital

Tadahiro Ikeuchi^{*1,4}, Masaya Takahira^{2,5}, Mitsuo Takahashi^{3,4},

Tatsuo Yamada³, Koujiro Futagami¹ and Kaoru Hosoi^{2,5}

*Department of Pharmacy¹, Clinical Research Assist Center²,
Fukuoka University Hospital*

Department of Neurology, Faculty of Medicine³,

Department of Clinical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences⁴,

Department of Clinical Research and Science,

Graduate School of Medical Sciences⁵, Fukuoka University

[Received May 30, 2007
Accepted October 18, 2007]

In Fukuoka University Hospital, the Clinical Research Assist Center and Department of Pharmacy provide support for clinical studies with a view to ensuring the ethical soundness, reliability, and scientific precision of investigator-initiated clinical research as well as commercially-based clinical trials. For an investigator-initiated comparative clinical study conducted according to a randomized, placebo-controlled design using the double dummy method, pharmacists from the Dept. of Pharmacy prepared the placebo and packaged it and commercially available medicines in blister package sheets. The Institutional Review Board of Fukuoka University Hospital approved this study based on the assumption that the preparation of the investigational agents fulfilled the quality control guidelines of Good Manufacturing Practice. In conclusion, we were able to contribute to improving the quality of translational research through the preparation of investigational agents.

Key words — translational research, placebo, Institutional Review Board (IRB), Good Manufacturing Practice (GMP), pharmacist

緒 言

創薬・育薬の一端を担う医療機関において、トランスレーショナルリサーチを含む臨床研究の推進は薬剤師にとっても重要な使命である。その臨床研究を推進するにあたり、臨床研究はGCPによる規制対象外であるが、その信頼性保証はGCPに準拠すべきである。また、被験者に対する十分な倫理的配慮と科学的に適切な方法で実施されなければならない。

福岡大学病院(以下、当院と略す)では、薬剤部が治験および臨床研究における試験薬管理を実施している。医薬品製造施設を持たない医療機関において、臨床研究に

使用される試験薬は、その品質管理の観点から既承認薬を直接使用する場合が多い。また、試験薬の有効性評価には、プラセボ対照とした二重盲検比較試験が有用であるものの、既承認薬の包装形態ではプラセボ錠との盲検性が保てないため実施困難であると思われる。

これまでわが国において、試験薬管理に関する報告¹⁾はあるものの、臨床研究実施施設の薬剤師が臨床研究用試験薬の調製に関与した報告は少ない。そこでわれわれは、プラセボ錠の製造および実薬とプラセボ錠のダブルダミー・ブリスター包装による試験薬調製に関与し、臨床研究が科学性を保って実施可能となった事例について報告する。

なお、臨床研究の対象疾患は、慢性炎症性過程が関与

* 福岡市城南区七隈7丁目45番1号; 7-45-1, Nanakuma, Jyounan-ku, Fukuoka-shi, 814-0180 Japan

すると考えられるアルツハイマー病であり、試験薬はわが国において1991年に皮膚疾患、ハンセン病の治療薬として承認されているジアフェニルスルホンである。本薬剤は抗菌作用の他に抗炎症作用を有する²⁾ことから、本臨床研究ではアルツハイマー病における認知機能の改善を評価項目として、有効性について用量依存的に探索することを目的とする。

方 法

図1に薬剤師による臨床研究支援の概要を示す。

臨床研究支援センターは臨床研究責任者(以下、責任医師と略す)から支援要請を受け、薬剤部と共同で試験デザインの設計および臨床研究用試験薬の調製に関する契約を締結した。必要経費は、実薬とプラセボ錠の原材料の購入費用、製造設備の賃借料、出張費を算出し、責任医師より資金提供を受けた。一方、臨床研究に使用する実薬の入手は、当該製薬企業と秘密保持契約を締結した上で、市場から500錠包装として29個(14500錠)購入した。プラセボ錠製造にあたり、乳糖(DMV(株))、トウモロコシデンプン(日本コーンスターチ(株))、タルク(林化成(株))、ステアリン酸マグネシウム(太平化学産業(株))は、製造設備を借用した企業から購入した。プラセボ錠は、賦形剤、結合剤を混和し、造粒、乾燥した湿式造粒法を経て、ロータリー打錠機(菊水製作所(株))を用いて製造した。プラセボ錠の配合・製法は、色・形態・径・厚さ・重量が実薬と同じになるように設計して製造した(図2)。プラセボ錠は、包装工程において実薬との混入を防ぐため独自の刻印を付加した(図3)。打錠したプラセボ錠の検査には、硬度測定器(富山産業(株))を用いた。実薬とプラセボ錠のPTP包装作業には、半自動PTP包装機K200型式KS(大和化成工業(株))を用いて、

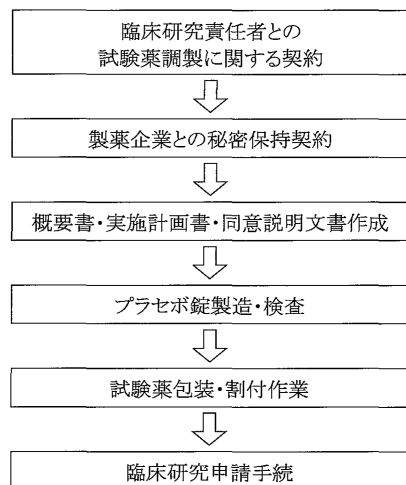


図1. 薬剤師による臨床研究支援の概要

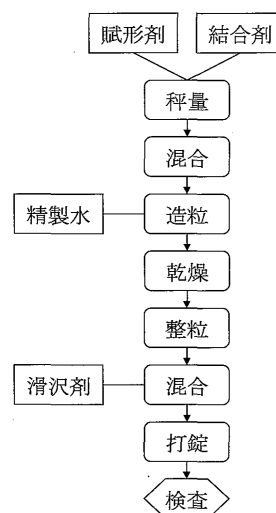


図2. プラセボ錠製造工程

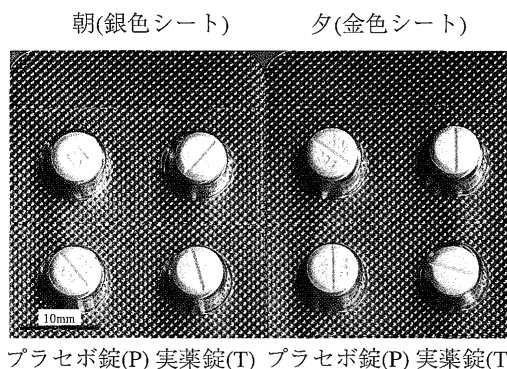


図3. 実薬錠とプラセボ錠の拡大図

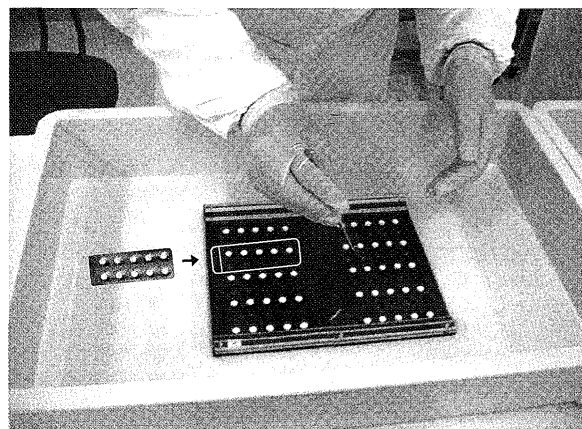


図4. 充填シャッターを用いた試験薬の配置作業

シート化には150℃、2.5秒の条件下で打抜および熱着を行った。試験薬はデザイン上、3用量の観察期、漸増期、治療期において盲検性を維持するために、1シートあたり100ポケットの充填シャッター(図4)を用いて行った。PTPシートのリーク検査は、0.055 MPa、3分間の条件下にて実施した(図5)。また、PTP包装作業における異物混入検査は、複数の薬剤師による目視にて実

施した。

なお、プラセボ錠製造および実薬とプラセボ錠の包装に関しては、GMPの品質管理基準、構造設備基準を満たす製薬企業の治験薬製造施設にて調製した。

結 果

試験薬として6種類のPTPシートを40症例分調製できた(図6)。この試験薬の服用は、全試験期間を通じて朝服用分として銀色シート(以下、銀と略す)より2錠、夕服用分として金色シート(以下、金と略す)より2錠とし視覚的に区別した。具体的には実薬錠25mg(T)、プラセボ錠(P)として、1日に服用する試験薬用量を0mg(PP銀, PP金), 25mg(PT銀, PP金), 50mg(PT銀, PT金), 100mg(TT銀, TT金)とすることでプラセボ対照比較試験デザインを可能とした。用量設定は安全性を考慮

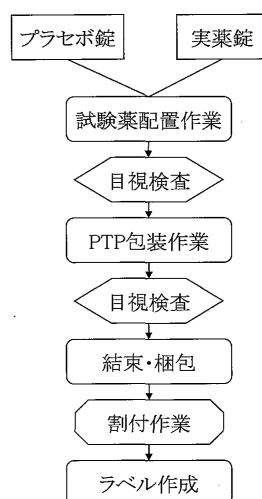


図5. 試験薬の包装工程

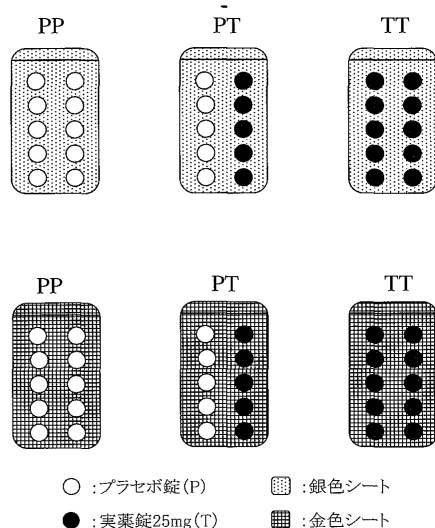


図6. 薬剤師が調製した試験薬の概要

し、実薬の添付文書上の用法用量である、通常成人1日50～100mgを2～3回に分けて経口投与するに準じて設定した。調製したPTPシートは100錠ずつ結束し、ユニパックにて密封したのち、4群間の症例ごとに梱包した。なお、プラセボ錠の使用期限については、実薬に準じて設定した。作製時間は、プラセボ錠製造として29.5時間、PTP包装作業として38.5時間を要した。また、薬剤師を製造品質管理者とし、プラセボ錠製造および試験薬の包装作業における全工程の製造記録書をロットごとに作成して品質管理を確保した。記録内容は、各試験薬の製造番号、工程名、使用機器、作業内容、作業者、確認者とした。製造工程で生じる不良品については、不備理由、個数を工程ごとに記録した。試験薬として作製した10錠PTPシートのうち1カ所でも不備があるものは、不良品として除外した。その結果、作製したPTPシート3970枚のうち24枚(0.6%)が除外された。不備理由は、①プラセボ錠の破損(4カ所)、②PTPポケットの形成不良(7カ所)、③PTPシートの接着不良(9カ所)、④異物混入(14カ所)であった。

試験薬割付責任者は、臨床研究支援センターの職員が担当し、乱数表を用いてランダム化割付を行った後、緊急開錠用のエマージェンシーキーを作成した。重篤な有害事象への対応は、実施計画書中に有害事象の定義、発現した場合の措置、報告手順、試験薬投与中止基準等の研究者の責務を明記した。また、症例報告書に有害事象報告用紙を作成し、当院における対応は「福岡大学病院における臨床研究に関わる標準業務手順書」に準拠した。IRB審査資料としての試験薬概要書は、インタビューフォームを基に非臨床試験および臨床試験成績を総括して作成した。また、実施計画書の試験薬および試験デザインに関する項目を作成した。これらは、IRBの事前調査・支援機関である臨床研究支援倫理検討部会による調査後、試験薬の審議も含めてIRBによる承認を得た。

考 察

本臨床研究は、責任医師から開発治験へのトランスレーショナルリサーチを可能とする品質管理を依頼された試験である。既承認薬である実薬と製剤化したプラセボ錠を再包装することにより、可能なかぎり盲検性を確保した用量反応試験を実施することができた。いわゆる製薬企業が実施する治験薬の盲検化は、識別不能性試験において識別不能を確認して実施される。しかし、そのような試験薬の製造は多くの費用と時間を必要とする。本試験薬の製造工程は、薬剤費・製造設備賃貸費と68時間の製造時間で約4千枚の品質管理された試験薬を製造可能とした。また、本臨床研究の評価項目はADAS-Jcog

(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version), MMSE(Mini-Mental State Examination)であり、特に評価者のバイアスを除く必要がある。評価者側への盲検性は、第三者によるコントローラーによってランダム割付が実施され、試験薬の交付、被験者からの回収、服薬指導等の管理を薬剤師が介入することで可能となった。一方、被験者側への盲検性は、試験薬の刻印によって識別は可能であるものの、組合せ包装とすることで実薬とプラセボ錠の判別を困難としており、二重盲検性に近い形態での評価が可能であると思われた。

実施施設内で使用するプラセボ錠は、製薬企業に製造を依頼する場合、薬事法上の承認が必要であるため現実的ではない。しかし、平成7年7月以降、治験薬や院内特殊製剤を含む医薬品については被験者保護の観点から製造物責任法(Product Liability, 以下、PL法と略す)が適応され、薬剤師は被験者に被害が発生した場合に、製剤の欠陥によるものかの判断が求められる^{3,4)}。そのため、プラセボ錠の調製に関しては、少なくともIRBによる科学的、倫理的妥当性が検討され、製剤に対する汚染および品質変化の防止、さらに品質を保証するシステムを備える必要がある。本臨床研究における試験薬調製および試験薬の品質管理は、バリデーションを確保した治験薬製造施設を借用し、製造工程記録書等を作成することによりPL法および治験薬GMPに準拠することができた。通常、簡便な盲検性の調製には、実薬を粉碎するなどの加工を行い、不透明のカプセルに充填するなどの外観上識別不能な方法が考えられる。しかし、そのような実薬への介入は、粉碎などの形態変化による品質保証を損なう可能性や、プラセボ錠の調製中における実薬とのコンタミネーションの可能性も否定できない。今回、実薬と外見上ほぼ同一のプラセボ錠(25000錠)を治験薬GMPに準拠し製造することで実薬の品質保証を損なうことなく試験薬が調製できた。その結果、IRB審議においても、本試験薬と試験デザインは、科学的小および倫理的に妥当であるとの見解を得ることができた。製造工程は、一般的な湿式造粒法であるが、薬効のないプラセボ錠のため主薬は乳糖を賦形剤として使用し、崩壊剤は結合剤であるトウモロコシデンプンにて兼ねることとした。また、製造した薬剤はプラセボ錠であるため、実薬との比較崩壊試験は実施しなかった。調製上の問題点としては、プラセボ錠の不備よりもPTPシートに関する不備が多かった。これは包装作業に半自動包装機を用いた人為的な介入工程が多いためと思われた。作製時間や検査工程においても、症例数や試験期間に依存して増大すると考えられた。

なお、本臨床研究の試験薬は既承認薬を非加工にて再包装しているため、試験薬概要書として必要な、有効成分、製剤、治療、薬効薬理、薬物動態などの品質に関す

る項目は実薬のインタビューフォームを基に作成した。実施計画書は、試験薬概要書・文献等を情報源とし、対象疾患に対する安全性、有効性の面から考察したデザインを基に作成した。具体的には、実薬の副作用発現を考慮し、薬剤師主導にて漸増期を設定した。また、被験者のコンプライアンス確保のため、全服用期間を通して内服する試験薬錠数を統一した。

臨床研究については、被験者の人権を尊重しつつ臨床研究の適正な推進を図るために、研究者等が遵守すべき倫理規範(厚生労働省：医学研究に係る厚生労働省の指針一覧、<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)の策定が整備されている。臨床研究は、研究者個人での企画、実施は困難であり、他職種からなる専門スタッフによる支援が必要である⁵⁾。評価者である研究者と試験薬の間に薬剤師が介在することは、試験デザインを煩雑にし、円滑な実施の妨げとなるかもしれない。しかしながら、薬剤師の介入は、製剤学、薬事法規、品質管理学などの創薬・育薬に必要な知識の提供と、臨床研究をマネジメントする能力を活用して、プラセボ錠を始めとする製剤業務からの支援も可能であり、よりエビデンスレベルの高い臨床研究を実施できると考えられる。また、試験薬調製はCMO(Contract Manufacturing Organization)的な製薬企業とタイアップすることでより品質が向上し、将来的に採算性や特殊性などの問題により適応取得を躊躇される医薬品開発を促進できると思われる。つまり、十分に品質管理された試験薬による研究成果は、橋渡しの開発治験への譲渡も可能となる。今後、薬剤師が試験薬調製の側面から寄与することで、実施計画におけるデザインの選択幅がさらに拡大し、科学的な臨床研究を効率よく実施することが可能であると考えられた。

引用文献

- 1) 二神幸次郎, 定金典明, 西原茂樹, 三牧祐一, 荒木博陽, 五味田裕, 岡山大学病院における自主臨床研究の現状と薬剤師の関与, 医療薬学, **28**, 630-636 (2002).
- 2) レクチゾール錠®25 mg, 医薬品インタビューフォーム, 三菱ウェルファーマ株式会社, 2006.
- 3) 黒山政一, 島田慈彦, PL法立法と薬剤師の対応 院内製剤とPL法, 月刊薬事, **37**, 1039-1043 (1995).
- 4) 大坪泰昭, 石光淳, 坪根香織, 吉田久博, 神谷晃, PL法施行前後における院内製剤の動向と業務評価, 病院薬学, **26**, 188-197 (2000).
- 5) 小瀧一, 福田直子, 今野嘉子, 小野寺公枝, 大木桃代, 稲沢健志, 山崎知子, 中岡隆志, 濱尾房子, 山下直秀, 浅野茂隆, 探索型臨床研究におけるトランスレーショナル・リサーチ・コーディネーター体制の確立, 医療薬学, **27**, 113-122 (2001).