

新 GCP 下の臨床試験における 服薬コンプライアンスに関する調査

古川 裕之^{*1,*2} 陶山 和明^{*3} 河原 昌美^{*1,*2}
石崎 純子^{*1,*2} 松嶋 由紀子^{*1,*2} 長田 幸恵^{*1,*2}
松田 静枝^{*2} 清水 栄^{*3} 宮本 謙一^{*1,*2}

(受付：2000年7月10日)

Questionnaire Survey on Medication Compliance in Clinical Trials under New-GCP

Hiroyuki FURUKAWA^{*1,*2} Kazuaki SUYAMA^{*3} Masami KAWAHARA^{*1,*2}
Junko ISHIZAKI^{*1,*2} Yukiko MATSUSHIMA^{*1,*2} Sachie OSADA^{*1,*2}
Shizue MATSUDA^{*2} Sakae SHIMIZU^{*3} and Ken'ichi MIYAMOTO^{*1,*2}

^{*1} Department of Pharmacy, Kanazawa University Hospital
13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-8641, Japan

^{*2} Clinical Trial Control Center, Kanazawa University Hospital

^{*3} Division of Pharmacy and Health Science, Graduate School of
Natural Science and Technology, Kanazawa University

To attain good medication compliance is the major premise in well-controlled clinical trials. We conducted a questionnaire survey on 40 clinical investigators, 25 sponsors and 20 trial subjects during Oct.-Dec. 1998 to investigate the correlation among actual circumstances of medication compliance in trial subjects and the evaluation of medication compliance by clinical investigators and sponsors, and to determine effective measures to improve medication compliance. Whereas almost all clinical investigators and sponsors evaluated or expected over 70% of medication compliance, the trial subjects answered over 90%.

The clinical investigators (95%) and the sponsors (96%) thought in actuality that the primary means to maintain good compliance was for the clinical investigator to individually interview the trial subjects. The sponsors proposed possible adoption of clinical research coordinator's (CRC) support, a specific dispenser device or container, the use of medication diary, etc. However, only a few beneficial medication devices and medication diaries have been provided by the sponsors to date.

This survey suggests that the medicine dispenser device and the interview by CRC

^{*1} 金沢大学医学部附属病院薬剤部 〒920-8641 金沢市宝町 13-1

^{*2} 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター

^{*3} 金沢大学大学院自然科学研究科医療薬剤学

are very effective to attain good medication compliance.

Key words : medication compliance, GCP, CRC, device of medicine device

緒 言

1996年5月にアメリカ合衆国で開催された「医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)」で臨床試験の実施基準 (GCP: Good Clinical Practice) について最終合意に達し, ICH-GCPとしてアメリカ, ヨーロッパ, 日本間相互の臨床試験データの共同利用化を目指す国際的な基準が提示された¹⁾. これを受けて, わが国では薬事法改正(1996年)に続いて「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」が定められ(1997年3月), 新しいGCPに基づく臨床試験(以下, 治験)が開始された(1997年4月).

新GCPの完全実施(1998年4月)以後, 治験依頼者と治験実施施設の双方で治験実施環境の整備が急速に進んでいる. 一部の大学病院では, 治験管理室を大きく発展させた“治験管理センター”を設置し, 病院全体としての取組み姿勢を強化している. また1999年10月からは, これまで課題とされてきた“被験者負担の軽減”対策として, 被験者(外来通院者に限定)への協力費支給が認められることになった.

新GCPの基本理念は倫理性と科学性の確保である. 具体的には, 治験における患者の人権の保護と安全性の確保, 治験実施計画(以下, プロトコル)の科学性および試験結果の信頼性を確保することにあるが, どんなに優れたプロトコルを作成しても, 被験者の服薬コンプライアンスが保証されなければ治験自体が成立しない. 被験者にプロトコルで定められた手順に従った服薬を徹底することが, 科学的な臨床研究の前提となる²⁾. しかしながら, 新GCP下での治験における服薬コンプライアンス状況およびその対策について検討した報告はない. そこで, 治験担当医師, 治験依頼

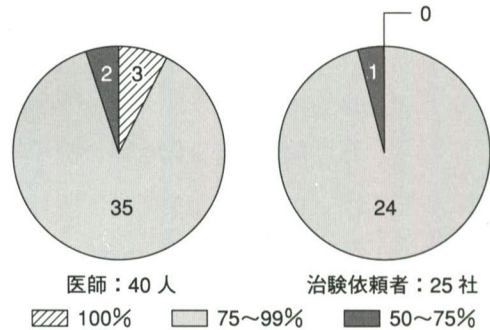


Fig. 1 服薬コンプライアンスの評価
(1998年10月調査)

者および被験者を対象に治験薬の服薬コンプライアンスについての調査を行い, 服薬コンプライアンスの現況およびコンプライアンス向上のための方法についてアンケート調査を行ったので報告する.

方 法

1) 治験を実施した経験のある本院医師と治験依頼者を対象に, ①被験者の服薬コンプライアンス状況の予測と, ②現在実施している服薬コンプライアンス対策, および ③被験者の服薬コンプライアンス確保に有効な方法についてアンケート方式による調査を行った. 調査は, 医師40名と治験依頼者25社を対象に1998年10月に実施した. 治験依頼者の回答については, ファクシミリ送信による回収とした.

2) 被験者に対しては, 直接聞き取り方式により服薬状況を調査した. 被験者への聞き取り調査は1998年10~12月に実施し, 20名に達した時点で終了することとした.

3) アンケートと並行して, 1998年9月~2000年2月に実施した50プロトコルの事前ヒアリング時に, 治験依頼者が工夫している服薬コンプライアンス対策を調査した.

4) 本院で工夫を試みた薬袋を実際の治験に導

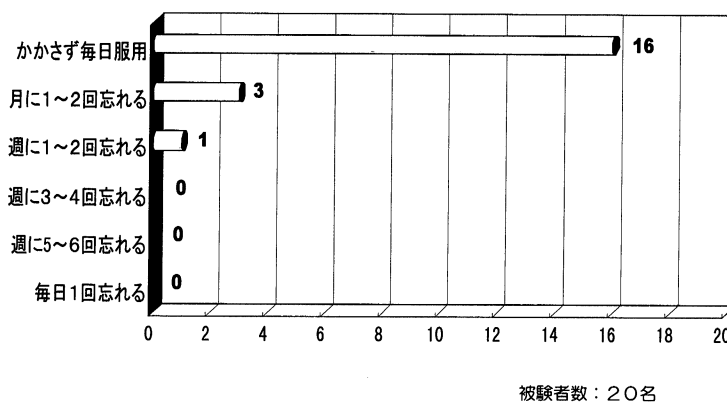


Fig. 2 被験者の服薬コンプライアンス状況
(1998年10~12月調査実施)

入し、服薬コンプライアンス対策としての有用性について検討した。

結 果

アンケートの回答率は、治験実施経験を持つ本院医師(40名)と治験依頼者(25社)の両者とも100%であった。

1. 被験者の服薬コンプライアンスの評価

コンプライアンス100%との回答は、医師で7.5%(3/40)、治験依頼者で0%(0/25)であった。コンプライアンス率を75~99%とする回答が最も多く、医師で87.5%(35/40)、治験依頼者で96%(24/25)であった。また、コンプライアンス率を50~74%とする回答は、医師で5%(2/40)、治験依頼者で4%(1/25)に認められた(Fig. 1)。医師に比較して、治験依頼者の方が予測コンプライアンス率を低めに評価する傾向にあった。

治験における服薬コンプライアンスの重要性に対して、「非常に重要である」との回答が、医師80%(32/40)、治験依頼者92%(23/25)、「重要である」との回答が医師20%(8/40)、治験依頼者8%(2/25)であり、医師に比較して治験依頼者のほうが服薬コンプライアンスをより重要視している傾向が認められた。

2. 被験者の服薬コンプライアンス状況

被験者20名に対する直接聞き取り調査の結果、80%の被験者(16/20)が「忘れることなく服用している」と回答した。また「月に1~2回程度忘れる」との回答が15%(3/20)、「週に1~2回程度忘れる」との回答が5%(1/20)であった(Fig. 2)。

「忘れることなく服用している」と答えた被験者に対し、飲み忘れを防ぐための工夫について質問したところ、①時間割を作り服用する薬をばらして分けている、②朝・昼・夕と3つの引き出しのある容器に薬を入れている、③毎日触れるものの近くに保管しているなどの回答が得られた。

また「飲み忘れることがある」と回答した被験者に対し、「どのような時に飲み忘れてしまうのか?」と質問したところ、①急いでいる時、②夜飲みに行った時や、③休日ピザなどを食べて飲み物が変わったりした時など、日常生活に変化が認められたときに「つい、“うっかり”忘れやすい」との回答が得られた。

3. 現在実施している服薬コンプライアンス対策

被験者の服薬コンプライアンス確保のために現在実施している対策について、医師と治験依頼者の両者に調査した結果をFig. 3に示す。

1) 医師の対策

医師の回答は多いもの順に、「来院時に医師が確認(口頭)」95%(38/40)、「服薬日記の記録を確

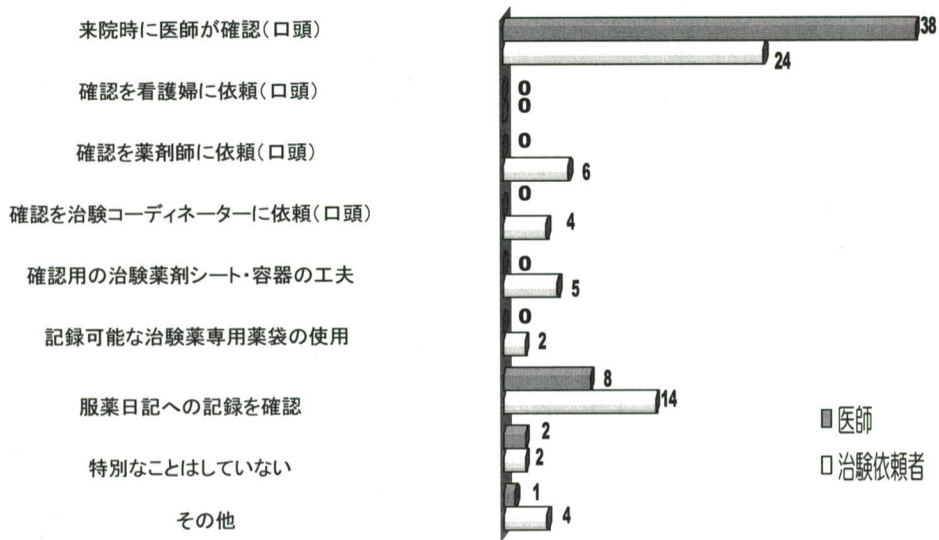


Fig. 3 実施している服薬コンプライアンス対策 (1998年10月調査)
調査対象：医師40名，治験依頼者25社

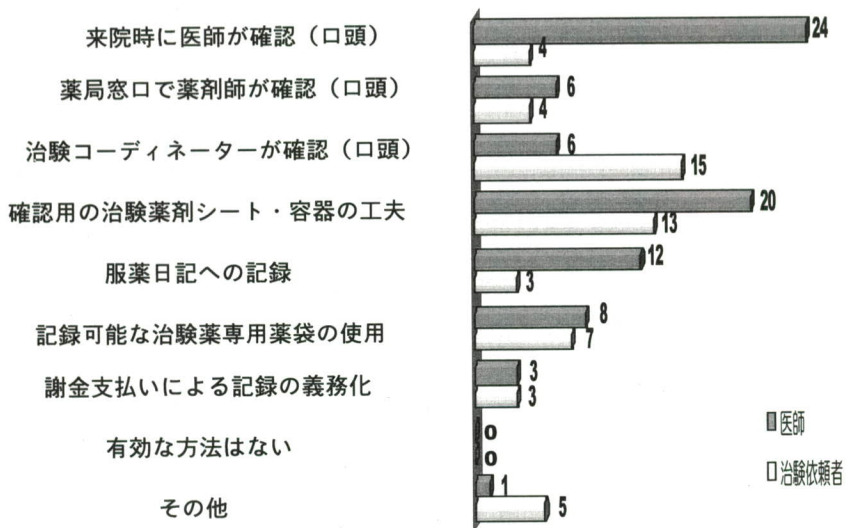


Fig. 4 有効と思われる服薬コンプライアンス対策 (1998年10月調査)
調査対象：医師40名，治験依頼者25社

認」20% (8/40)，「特別なことをしていない」5% (2/40) であった (複数項目選択)。また「来院時の確認 (口頭) を薬剤師や治験コーディネーターに依頼」との回答は0% (0/40) であった。

2) 治験依頼者の対策

治験依頼者の回答は多いもの順に、「来院時の確認 (口頭) を医師に依頼」96% (24/25)，「服薬日記の記録で確認」56% (14/25)，「薬局窓口での確認 (口頭) を薬剤師に依頼」24% (6/25)，「試験



Fig. 5 容器の工夫例 (1)

薬剤シート、容器の工夫」20% (5/25) との結果が得られた。また「来院時の確認(口頭)を治験コーディネーターに依頼」との回答が16% (4/25) 認められた(複数項目選択)。

4. 服薬コンプライアンス確保に有効と考える方法

現在実施している対策とは別に、被験者の服薬コンプライアンス対策として有効と考える方法について、医師と治験依頼者の両者に調査した結果を示す (Fig. 4)。

1) 医師が有効と考える方法

医師の回答は多いもの順に、「来院時に医師が確認(口頭)」60% (24/40), 「試験薬剤シート、容器の工夫」50% (20/40), 「服薬日記の記録で確認」30% (12/40), 「薬局窓口での確認(口頭)を薬剤師に依頼」と「来院時の確認(口頭)を治験コーディネーターに依頼」との回答がともに15% (6/40) あった(複数項目選択)。

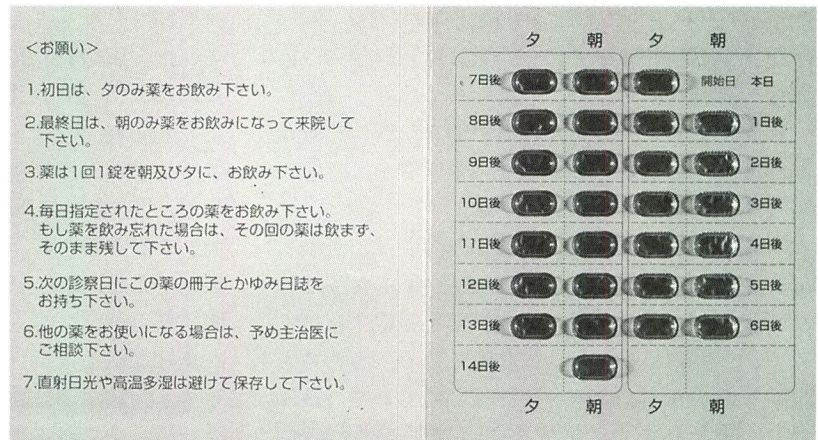


Fig. 6 容器の工夫例 (2)

2) 治験依頼者が有効と考える方法

依頼者の回答は多いもの順に、「治験薬コーディネーターが確認(口頭)」60% (15/25), 「確認用の治験薬剤シート、容器の工夫」52% (13/25), 「記録可能な治験薬専用薬袋の使用」28% (7/25), 「薬局窓口での確認(口頭)を薬剤師に依頼」と「来院時の確認(口頭)を治験コーディネーターに依頼」との回答がともに16% (4/25), 「謝金支払いによる記録の義務化」12% (3/25) であった。また、「服薬日記の記録で確認」との回答は12% (3/25) であった(複数項目選択)。

5. 専用容器の工夫

医師と治験依頼者の両者で共通した回答が「服薬コンプライアンス確認用の試験薬剤シート、容器の工夫」であった。そこで、「試験薬剤シート、容器を工夫している」または「試験専用薬袋を用意している」と回答した治験依頼者 (5/25 社) と1998年9月～2000年3月に本院で治験依頼のあった50プロトコル(内服薬は25プロトコル)を対象に、事前ヒアリングを通して実物を確認した。

1) 治験依頼者の工夫

重複を除く調査対象32社のうち服薬コンプライアンス対策として有効であると思われる容器の工夫は3件のみであった。このうち、特に有効であると判断できる2種類の容器を Fig. 5 と Fig. 6

に示した。Fig. 5 の容器は1週間分で1シート、4週間分で1箱となっており、それぞれのシートは容器から取り出せないようになっている。服薬コンプライアンスの確認も容易であり、飲み忘れがあればすぐに気付くようになっているが、容器に厚みがあり携帯には不便である。

一方、折りたたみ型の容器 (Fig. 6) は、被験者に渡す前に日付をシールで貼るようになっており、開くといつどの部分の治験薬を服用すればよいのかがすぐわかるようになっている。こちらも服薬コンプライアンスの確認が容易であり、飲み忘れがあればすぐに気付くように工夫されている。本容器はピンク色と色彩的にも良いことと携帯にも便利であることから、被験者の反応も良好である。被験者のよく目に付く所に立てて置けたり、人前でも服用しやすいようなデザインが加われば、よりいっそうの服薬コンプライアンス対策が期待できる。

2) 本院の試み

ある治験薬について、服薬コンプライアンスの把握および向上を目的として、治験コーディネーター (CRC : Clinical Research Coordinator) が関与して薬袋の後ろにチェック表とシールを取り付けるといった試みを行った。被験者には服用するごとにチェック表にシールを貼ってもらい、次回来院日にまず薬剤部カウンターでCRCがチェック表から服薬状況を確認することとした。70歳前後の2名の被験者に協力を得て検討した結果、すべての欄にシールが埋められており、「シールを貼るのは面倒ではない。飲んだという実感があってよい」との結果と感想が得られた。

考 察

今回の調査結果に基づき、① 治験における服薬コンプライアンス状況と、② 有効な服薬コンプライアンス対策の2点について考察を行う。

1. 服薬コンプライアンス状況

被験者の服薬コンプライアンス状況については、医師と治験依頼者の約95%が「コンプライアンス率を75~99%」と評価していたが、被験者の

80%が「忘れることなく服用している」と回答していた。服用を忘れることがあると回答した被験者の場合も「月に1~2回程度」あるいは「週に1~2回程度」であり、「1日3回の服用」と仮定すると「月に1~2回程度の忘れ」で約98~99%の服用率、「週に1~2回程度の忘れ」で92~95%の服用率と推測される。同様に、「1日2回の服用」と仮定すると、それぞれ約96~98%、約87~93%の服用率と推定される。

良好な服薬コンプライアンス率の理由の1つとして、治験薬が被験者にとって本当に必要で欠かせないものである場合が多いことが考えられる。聞き取り調査中の「この薬がないと私は生きていけないんです。だから絶対に飲み忘れなどありませんよ」や、「飲み忘れないように保管方法を工夫している」との被験者の生の声が、それを示している。しかしながら、調査対象の被験者のすべてが100%のコンプライアンス率ではないこと、また直接聞き取り方式では優等生的回答をする傾向がみられることから³⁾、100%の服薬コンプライアンスを達成するために対策や工夫を行う必要がある。

2. 有効な服薬コンプライアンス対策

1) 治験コーディネーターの活用

新GCP完全実施後、臨床試験の実施環境の整備が急速に進み、治験の円滑な実施を推進するスタッフとしてCRCに期待が寄せられている⁴⁻⁹⁾。厚生省、日本看護協会、日本病院薬剤師会や文部省は、それぞれ研修会を開催しCRC養成に努めている。CRCの業務領域は、事前打ち合わせ、被験者適格性の確認、同意取得サポートからスケジュール管理、同種同効・併用薬剤チェック、コンプライアンス確保と有害事象の検出、依頼者のモニターと監査への対応、症例報告書作成のサポートまで広範囲にわたっているが、大学病院や国立病院を中心に急速な業務拡大が認められ、専任CRCの配置が進められている¹⁰⁾。

しかし、医師は自分自身での服薬確認が患者の服薬コンプライアンス確保の最も有効な方法であるとし、CRCへの期待は少なかった。一方、治験

依頼者のCRCへの期待は大きく、コンプライアンス対策の最も有効な方法として「CRCによる確認」をあげている。この両者間の認識のズレは、重要な問題である。

本院では1999年10月のCRC正式任命後、協力依頼があった治験について、CRCが被験者に面談し、服薬方法の説明から服薬状況の確認、有害事象発現の有無の確認を行いながら治験薬を直接手渡すなど、被験者に対して全治験期間を通じた継続的なフォローを行っている。このCRCの働きかけが、本調査での被験者の良好な服薬コンプライアンスにつながっている一因であると思われる。今後、CRC業務の拡大を通して、治験担当医師のCRC業務への理解とCRCの積極的な活用を促進する働きかけを強化する必要がある。

2) 専用容器の工夫

専用容器の工夫は、医師と治験依頼者の両者で有効なコンプライアンス対策としているにもかかわらず、実際には積極的に取組まれていないことが明らかになった。しかしながら、被験者対象の調査結果から、自分で治験薬専用容器を用意し、飲み忘れをなくすよう工夫している被験者が複数存在していること、また本院で試みた治験専用薬袋の工夫が服薬の励みになり好評であったことから、治験薬の専用容器の工夫を進める必要があると思われる。

1999年秋に発売になった経口避妊薬では、飲み忘れを防止するために携帯に便利な専用容器が用意されている。経口避妊薬専用容器のように、携帯に便利でどの部分を服用すればよいかすぐわかるような容器の工夫は、服薬コンプライアンス確保のための有効な例であり、治験薬の専用容器の工夫時の参考になると思われる。

3) 服薬記録日記

医師は、「治験薬剤シート、容器確認」に次いで、「服薬日記への記録」も、有効なコンプライアンス対策の1つとしてあげていた。プロトコルによっては「服薬日記」を準備し、毎日の服薬状況と主観的な身体異常についての記録を被験者に求めているものもあるが、治験依頼者側の評価は低かった。この理由として、被験者の負担増があげられ

ている。しかしながら、「服薬日記」記録への協力を被験者に求め、来院時に「服薬日記」の確認を行うことは、プロトコル違反防止だけでなく、有害事象の早期発見および被験者への継続したケアの手段としても有効であると考えられる。被験者への負担は大きいですが、せっかく参加した臨床試験が無意味なものとならないためにも、服薬コンプライアンス遵守についての理解を深めてもらうことが重要であり、治験依頼者には可能な限り簡単に記入できる「服薬日記」を全プロトコルに備えることを希望する。

また、「服薬日記」記入時の被験者の負担をできるだけ軽減するために、治験担当医師とCRCが相談して記入方法の改良や不必要な項目を削除するよう治験依頼者に求める必要があると思われる。

結 論

1. 服薬コンプライアンス状況

今回の調査結果は、医師と治験依頼者の予測以上に被験者のコンプライアンスは良好であることを示している。その理由の1つとして、治験薬が被験者にとって本当に必要で欠かせないものである場合が多いことが考えられる。しかしながら、調査対象の被験者のすべてが100%のコンプライアンス率ではないこと、また直接聞き取り方式では優等生的回答をする傾向がみられることから、100%の服薬コンプライアンスを達成するために対策や工夫は重要であると思われる。

2. 有効な服薬コンプライアンス対策

被験者の服薬コンプライアンスを確保するための有効な方法として、①CRCの関与、②専用容器の工夫、および③服薬日記の記録があげられる。これらは、服薬コンプライアンス確保や被験者への継続したケアを可能にし、有害事象の早期発見など安全性確保のために有効であると考えられる。また治験担当医師、薬剤師やCRCが共同でコンプライアンス対策に取り組み、信頼性の高い科学的な治験の前提条件を保証する必要がある。

文 献

- 1) 厚生省薬務局審査課：ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) のガイドライン。臨床評価, **24** (suppl. X) : 8-16 (1996).
- 2) 原田和博, 山崎晶司, 和田直美ほか：文書による患者への医薬品情報提供に関する多施設共同研究 (その 1) - 医療従事者および患者による評価 -。臨床薬理, **28** (3) : 683-691 (1997).
- 3) 古川裕之：治験実施計画書の読み方・見方, 大学病院治験コーディネーターの養成を目指して, ミクス社, 東京, pp. 80-104 (1999).
- 4) 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」, pp. 101-124, 1998 年 3 月 (主任研究者：中野重行).
- 5) 平成 10 年度厚生科学研究「医薬品の臨床試験の基盤整備に関する研究最終報告書」, pp. 31-50, 1999 年 3 月 (主任研究者：中野重行).
- 6) 古川裕之：治験審査委員会 (IRB) から見た治験実施計画書の問題点, 薬剤師治験コーディネーター養成研修会講義録, じほう, 東京, pp. 69-87 (2000).
- 7) 上田慶二ほか：治験を円滑に推進するための検討会, 臨床医薬, **15** (8) : 1331-1339 (1999).
- 8) 古川裕之, 河原昌美, 市村藤雄：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, 大阪, pp. 45-60 (1999).
- 9) 今西一郎：本邦臨床試験における治験コーディネーター (CRC) 導入の現況と将来の方向 - 臨床試験推進を担う米国 CRC の役割を参考に -。臨床医薬, **16** (5) : 629-640 (2000).
- 10) 神谷 晃, 古川裕之, 長谷川満吉ほか：治験実施体制の整備状況に関する調査. 第 21 回日本臨床薬理学会年会要旨集, 札幌, pp. 180 (2000).