

The Administrative Management Division of Clinical Drug Trials (ACDT) at Fukuoka University Hospital —Recent Laboratory Examinations for Clinical Drug Trials

Etsuko SAKIYAMA, Hisamitsu TAKASE, Keita NODA,
and Keijiro SAKU*

*The Administrative Management Division of Clinical Drug Trials,
Fukuoka University Hospital, Fukuoka 814-0180, Japan*

Abstract: Laboratory examinations are an essential part of clinical drug trials to obtain scientific data. This study was designed to evaluate the performance of laboratory examinations in all clinical drug trials from April 2001 to March 2003 at Fukuoka University Hospital. The laboratory examinations were classified into three types: in-hospital type, where all laboratory examinations were performed by the Department of Laboratory Medicine of Fukuoka University Hospital, out-of-hospital, where all laboratory examinations were performed by an outside laboratory, and mixed, where laboratory examinations were performed both in-house and by outside laboratories. From 2001 to 2003, the percentage of in-hospital examinations decreased from 27.3% to 14.8%, and 14.3%, respectively. On the other hand, the number of out-of-hospital examinations in 2003 was three times greater than that in 2002. When the pharmaceutical company that provided the clinical drug trial was classified as either domestic or foreign, the number of out-of-hospital and mixed examinations involving a foreign company significantly changed over the three year period. With regard to the nature of laboratory examinations, out-of-hospital biochemistry examinations increased significantly year by year. Both out-of-hospital and in-hospital examinations of white blood cell morphology decreased, and there was also a significant increase in the complete omission of such examinations. Out-of-hospital laboratory examinations related to the main evaluation or a sub-evaluation of a clinical drug trial increased, and the number of in-hospital or mixed examinations for this purpose decreased, but these changes were not significant. As a result, the administrative management division of clinical drug trials in Fukuoka University Hospital has summarized the recent trends and problems associated with laboratory examinations for clinical drug trials performed from 2001 to 2003.

Key words: Laboratory examination, Laboratory company, Clinical drug trial, Administrative management division of clinical drug trials

福岡大学病院の治験における臨床検査の実態調査

【治験管理室—第四報】

崎山 悦子 高瀬 久光 野田 慶太
朔 啓二郎

福岡大学病院治験管理室

要約：治験における臨床検査は、科学的なデータを確保するうえで不可欠なものである。福岡大学病院の治験における臨床検査の現状を明らかにすることを目的として、平成12年度・13年度・14年度新規受入治験について調査した。年度別に臨床検査依頼先を院内型と院外型および混合型に分類して、検査依頼先との関連性を企業別、フェーズ別、臨床検査項目別に検討した。また、有効性を評価する主要評価項目・副次的評価項目に臨床検査項目が含まれる治験の検査依頼先を検討した。

過去3年を年次推移で見ると、院内型は平成12年度27.3%、平成13年度14.8%、平成14年度14.3%と減少傾向にあった。院外型は平成14年度に前年度の3倍に増加していた。企業別では、外資系企業で院外型と混合型に有意な変動が認められた。臨床検査項目別では、生化学において年度毎に院外型が有意に増加し、血液像では院内型、院外型が減少し、検査不要が増加していた。有効性を評価する主要評価項目・副次的評価項目に関連した検査依頼先は、院外型が多かったが、院内型と混合型に比較し、有意な変化はなかった。

これらの結果より、治験管理室として院外型の臨床検査への対応が円滑にできるよう関連部署との連携を密にとり、体制を整えることが必要である。

索引用語：臨床検査、検査依頼先、治験、治験管理室

はじめに

福岡大学病院では平成13年7月に治験管理室が設置され、治験実施体制の整備に取り組んでいる^{1)~4)}。なかでも臨床検査を院外の検査会社に依頼する場合、検体の遠心分離操作や回収方法など、円滑に運用するには当該診療科と臨床検査部との連絡調整が常に必要である。臨床検査は科学的なデータを確保するうえで不可欠なものであり、施設間のデータのばらつきを防ぐために院外で実施される一括集中測定を依頼する製薬会社が増加してきた。しかし、検査データの結果を基に開始する治験や有害事象に対しては、早急な対応が要求されるため、院外検査のみでなく院内検査も必要とされ、検査依頼先は複雑化している。そこで治験管理室として臨床検査に対する実施体制を整備するために、過去3年の臨床検査について検査依頼先の動向を検証した。また、治験の有効性を評価する主要評価項目・副次的評価項目に臨床検査項目を含む検査依頼先との関連性を検討した。

対象と方法

対象は平成12年4月1日から平成15年3月31日に新規で受け入れた市販後臨床試験を含む治験88件で、調査項目は件数および症例数、治験薬名、製薬会社、フェーズ、臨床検査項目、検査依頼先、主要評価項目、副次的評価項目とした。検査依頼先は院内型、院外型、混合型に分類し、検査依頼先が院内のみを院内型、院外のみを院外型、両者が混在する場合は混合型とした。臨床検査項目はプロトコルの必須項目のみを対象とした。過去3年の年次推移については年度別に検査依頼先を院内型、院外型、混合型に、製薬会社を国内企業と外資系企業に分類した。国内企業とは外国資本が全く入っていない企業とし、外国資本が数%でも入れば外資系企業と定義した。また、治験のフェーズ別、臨床検査項目別で検査依頼先を検討し、さらに主要評価項目または副次的評価項目に臨床検査項目を含む件数および検査依頼先を検討した。検査会社は当院と契約のある会社と契約のない会社の割

合を算出した。統計解析は、Stat View Ver. 5 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いて、検査依頼先については年次推移で χ^2 検定を行った。p<0.05 を有意差ありとした。

結 果

新規受入治験（市販後臨床試験を含む）は、平成12年度33件176症例、平成13年度27件171症例、平成14年度28件252症例であった。臨床検査のない治験は平成12年度1件のみであった。過去3年の年次推移については有意差がみられ、院内型と混合型の減少、院外型では平成14年度が平成13年度に比較して約3倍に増加していた（表

1）。製薬会社を国内企業と外資系企業に分類して検査依頼先を検討した結果、院内型・混合型は国内企業・外資系企業とも年次変化に有意な変化はみられなかった（図1）。院外型は、国内企業において過去3年で大きな変化はなかったが、外資系企業では平成14年度において増加していた（図2）。治験フェーズ別で検査依頼先を分類した結果、Ⅱ相、Ⅲ相では混合型が全体的に多くの割合を占めていたが有意差はみられなかった（表2）。臨床検査項目別で検査依頼先を検証した結果、血液像と生化学において有意差がみられた。血液像は平成13年から14年にかけて院内型が低下し、検査不要の件数が増加していた。生化学は平成13年から14年にかけて院内型が低下し、院外型が有意に増加していた（表3）。主要評

表1 検査依頼先の件数と症例数

年 度	院 内 型		院 外 型		混 合 型		臨 床 検 査 無	
	件 数	症例数	件 数	症例数	件 数	症例数	件 数	症例数
平成12年度	9 (27.3)	47	9 (27.3)	65	14 (42.4)	60	1 (3.0)	4
平成13年度	4 (14.8)	21	4 (14.8)	20	19 (70.4)	130	0 (0.0)	0
平成14年度	4 (14.3)	20	13 (46.4)	112	11 (39.3)	120	0 (0.0)	0

() 内は各年度での割合を示す

表2 治験フェーズ別にみた検査依頼先の件数

年 度	依 頼 先	第 I 相	第 II 相	第 III 相	市販後臨床	医療用具	計
平成12年度	院内型	0	2	3	4	0	9
	院外型	0	4	5	0	0	9
	混合型	0	5	5	3	1	14
	臨床検査無	0	0	0	1	0	1
平成13年度	院内型	0	3	1	0	0	4
	院外型	0	0	3	1	0	4
	混合型	0	7	11	1	0	19
	臨床検査無	0	0	0	0	0	0
平成14年度	院内型	0	1	1	2	0	4
	院外型	0	3	10	0	0	13
	混合型	1	3	7	0	0	11
	臨床検査無	0	0	0	0	0	0

表3 年度別の臨床検査項目の依頼先件数

年 度	依 頼 先	血 算	血液像	尿	尿沈渣	生化学	薬物濃度	細 菌	免 疫	内分泌	妊娠反応	腫 瘍
平成12年度	院内型	21	17	20	9	21	0	0	1	0	1	1
	院外型	11	10	9	1	11	15	5	4	4	1	1
	なし	1	6	4	23	1	18	28	28	29	31	31
平成13年度	院内型	19	16	16	4	17	0	0	3	3	4	1
	院外型	8	5	6	0	10	9	3	4	3	0	1
	なし	0	6	5	23	0	18	24	20	21	23	25
平成14年度	院内型	14	7	9	3	9	0	0	1	1	5	1
	院外型	14	4	11	2	19	7	3	5	7	7	5
	なし	0	17	8	23	0	21	25	22	20	16	22

価項目または副次的評価項目に臨床検査を含む件数は、平成14年度に増加し、臨床検査を含まない件数は過去3年で減少傾向 ($p=0.07$) にあった。検査依頼先は、院内型に比較して院外型が増加傾向 ($p=0.07$) にあり、とくに平成14年度は院外型が53.6%を占めていた (表4)。ただし、過去3年の年次推移では、有意な変化はみられなかった。薬物血中濃度の検査依頼先はすべて院外型であった。検査会社で当院と契約のない会社を割合でみると、平成12年度48.0%、平成13年度43.5%、平成14年度37.0%を占めていた (表5)。

考 察

治験における臨床検査は、治験薬投与による生体への影響を観察することを目的としており、有効性および安全性の評価において欠かすことができない。とくに薬剤の代謝器官である肝臓、腎臓系の臨床検査は安全性を評価するうえで最も重要である。臨床検査のない治験は平成12年度に1件あり、これは癌術前内服補助療法の治験で抗腫瘍効果のみを問うもので、安全性については臨床検査値を必須としていなかった。

表4 主要・副次的評価項目に関連した検査依頼先件数

年 度	院内型	院外型	臨床検査無	計
平成12年度	4	6	23	33
平成13年度	1	8	18	27
平成14年度	1	15	12	28

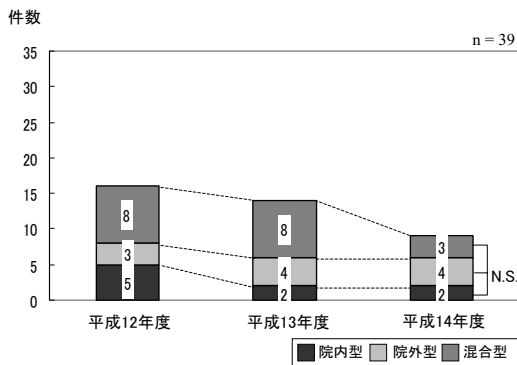


図1 企業別検査依頼先件数 (国内企業)

Chi-square test for independence

N.S.: No significant difference among groups

国内企業は外国の資本が参入していない企業を示す。

過去3年の検査依頼先を年次推移でみると有意差がみられ、平成13年度から14年度にかけて、院外型は増加していた。院外型が増加していた背景を調べるために企業別で検査依頼先を検証した結果、国内企業と外資系企業では、外資系企業で院外型が有意に増加していた。平成14年度の治験が国内企業9件、外資系企業19件であったことが、平成14年度の院外型増加の一因と考えられる。外資系企業は、臨床検査に関して一括集中測定のための海外のプロトコルをそのまま国内で適用したため院外型を採用したものとする。フェーズ別で検査依頼先を分類して検討したが、有意差はなく、治験のフェーズは検査依頼先の変動要因としては考えにくい。そこで、臨床検査項目別に検証した結果、血液像と生化学に有意差がみられた。しかし、血液像において有意差がみられたのは、治験の性質により、検査項目に血液像の検査を不要とする治験が有意に増加していたためであり、院外型増加の原因とは関係なかった。生化学においては、平成14年度に院外型が急増しており、院外型増加の一因として考え

表5 院外型の検査依頼先件数

年 度	A社	B社	C社	その他	計
平成12年度	8	5	7	5	25
平成13年度	7	6	8	2	23
平成14年度	11	6	9	1	27

その他は治験を依頼した製薬会社で測定

A社、B社は当院と契約している検査会社を示し、C社、その他は当院と契約していない検査会社を示す。

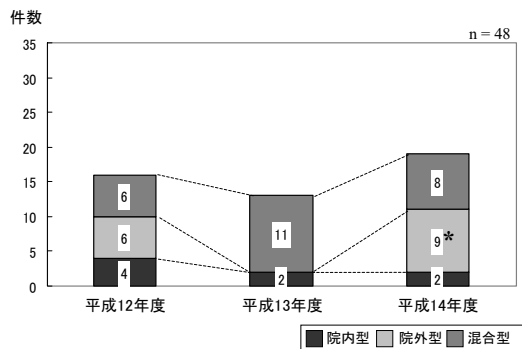


図2 企業別検査依頼先件数 (外資系企業)

Chi-square test for independence

外資系企業の件数は49件であるが、平成12年度に臨床検査無が1件のため、 $n=48$ とした。

外資系企業は外国の資本が参入している企業を示す。

られた。次に、主要評価項目と副次的評価項目に関連した臨床検査に着目したところ、過去3年では院外型が増加傾向にあった。したがって、外資系企業から依頼された治験、外資系企業の治験の増加、臨床検査に生化学を含む治験、主要評価項目または副次的評価項目に臨床検査が含まれる治験の増加は、院外型増加の変動要因と考える。

院外型は、一括集中測定する事により施設間のばらつきをなくし、測定方法と検査基準値が一定した条件で評価できる。また、検査伝票と検体容器がセットされているために、治験担当医師にとっては院内オーダに比較して検査項目の入力の手間が省け、検査項目と検体採取の欠落がない。ただし、治験コーディネーターにとっては検査伝票の準備、検体作成の手間がかかる。また、院内型に比較して検査結果の入手に時間を要し、異常値への対応が遅くなるため、安全性の確認に問題が生じる場合がある。検査値を即時に必要とする場合や保管状態に制限がある場合は、院内検査への変更が必要である。

院外型・混合型で製薬会社が当院と契約していない外注検査会社に依頼する治験は、過去3年で治験件数の約4割を占めており、遠心分離操作を行う担当者、保管・回収方法など多面的に確認しなければならず煩雑である。その他、院外型・混合型の場合、症例数が多くなると、検査資材の保管場所の確保も重要な問題である。

院内型は減少傾向にあるが、検査結果を当日に入手でき、有害事象や異常値に対して臨機応変に対応できるのが利点である。しかし、検査項目を手入力操作で行うと、必須検査項目の欠落の可能性を避けられず、プロトコル違反にもなり兼ねない。そこで、来院毎に評価項目が異なる治験は、治験担当医師と治験コーディネーターおよび治験管理室医師によるオーダ入力確認が必要とされる。また、院内型は、測定する機器によって施設間のばらつきがあるため、施設の基準値を製薬会社に提出し、検査異常値への対応すなわち安全性の確認を行っている。機器や試薬の変更によって測定環境が変わると基準値も変更されるため、治験期間の基準値の取り扱いを確認する必要がある。

以上、臨床検査の最近の動向より、治験を実施するうえでの臨床検査に対する新たな対応が必要である。治験管理室が検討すべき事項として、患者の立場からは1回採血量、採血回数、所要時間、費用負担の割合などであり、運用面では検査依頼先が院内型の場合、基準値の確認、オーダ入力方法、コメント入力の語句の統一を図り、院外型の場合は遠心分離操作の確認、回収されるまでの検体の安定性を考慮した保管および回収方法などの確認

が重要だ。尿沈渣検査が院外型になっている治験で、院外型の必要性を製薬会社に確認したが明確な回答は得られなかった。尿は成分が変化しやすいため、採取後2時間以内に検査することが望ましい。また、放置することにより、血球類の減少、細菌増殖、塩類析出により他の成分を見落とす原因につながる⁵⁾。有効性や安全性を重視する治験では、プロトコルを遵守しなければ逸脱として取り扱われるが、科学的なデータを信頼性のあるものとするには、検査項目も適正な選択と取り扱いがされるべきである。また、貴重な検体を無駄にしない努力が必要である。近年、臨床検査依頼先は院外型が増加しており、それに伴い検体処理業務も急増しており、人的物的補充が望まれる。臨床検査部の協力体制のもとで適正に実施されているが、関連部署との連携を密にとり、円滑な運用ができるよう常に実施体制を見直していくことが必要である。

ま と め

1. 平成12年度・平成13年度・平成14年度の臨床検査依頼先は院外型が増加していた。
2. 企業別では、外資系企業の臨床検査依頼先は院外型が増加していた。
3. 臨床検査項目別では血液像と生化学に有意な年次変化を認め、血液像では検査不要が増加し、生化学は院外型が増加していた。
4. 主要評価項目・副次的評価項目に臨床検査が含まれる検査依頼先は院外型が増加していた。
5. 年次推移で院外型が増加していた要因としては、生化学、外資系企業、主要評価項目・副次的評価項目に含まれる臨床検査があげられる。

お わ り に

最近では、臨床検査の中で遺伝子学的検査も加わっている。遺伝子学的検査は、患者個人の診断・治療に大きな利益をもたらす反面、様々な倫理的・法的・社会的問題を招くことが危惧されるため、検査データなど管理面でも十分な配慮が必要である。今回の調査で当院の治験における臨床検査の実態を明らかにすることができた。治験は病院全体で行うものであり、治験管理室として臨床検査においても適正な運用を行うために関連部署との連携をとり、今後も治験実施体制を整備していきたい。

引用・参考文献

- 1) 崎山悦子, 朔啓二郎: 治験管理室と治験コーディネーターの役割と分担について— [第一報]. 福岡大学医学紀要, 29(2): 101-105, 2002.
- 2) 高瀬久光, 崎山悦子, 野田慶太, 小野信文, 朔啓二郎: 福岡大学病院治験管理室における事前ヒアリングの実際— [第二報]. 福岡大学医学紀要, 29(4): 221-229, 2002.
- 3) 高瀬久光, 崎山悦子, 井上知子, 野田慶太, 小野信文, 朔啓二郎: 治験実施率に経時的要素を考慮した新たな指標—充足指数その意義と応用— [第三報]. 福岡大学医学紀要, 30(2): 91-96, 2003.
- 4) 野田慶太, 高瀬久光, 崎山悦子, 朔啓二郎: 臨床治験の実際 Part 1. 内科専門医会誌, 15(2): 264-267, 2003.
- 5) 北村 聖: 検体の採取・提出上の注意事項. 高久史磨, 黒川清, 春日雅人, 北村聖 (編): 臨床検査データブック 2003-2004, 第4版, pp19 医学書院(東京), 2003.

(平成15. 8. 8受付, 15.10. 1受理)