

タイトル：患者宅への治験薬配送と返却プロセスの確立と管理

著者：Massimo Eli, Catherine Hall, Marianne Oth, PhD, Adrian Peskett, and Esther Sadler-Williams

(Pharmaceutical Engineering, 2014, Vol 34, No 6, 1-7)

翻訳：京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 今中崇博 (Takahiro IMANAKA)

本稿では、治験薬の患者宅への直送について、規制環境と考える供給手順を概説する。

## はじめに

治験を取り囲む環境は拡大し続けている。規制要件に適合させるために、より多くの試験が「グローバル化」して治験参加国も増えていると、多くの書籍で述べられている。試験期間はますます長くなり、患者が治験に参加している期間も長期化している。さらに、開発品の構成も変化してきており、バイオ製品の割合が増えてきている。

しかしながら、グローバルに実施される試験数が増えている一方、治験実施施設の数はいまもあまり変化していないというデータもある。さらに、アメリカの83%の治験実施施設がたった一度しか治験へ参加しておらず、このことから、新たな試験において「良い治験実施施設」を組み入れようとする重圧が高まっていると考えられる。加えて、プロトコールにおける臨床評価の多くあるいは一部を治験実施施設から離れて行う、「リモート治験」あるいは「e 治験」への関心が高まっている。

患者自身は、医学知識が増えてきている一方で融通がきくことも求めている。最近のISPEの調査では、78%の患者が治験薬を受け取りに医療機関を訪れるのではなく、自宅で受け取ることを望んでいた。面白いことに、より忙しい若者世代で、その傾向が顕著であった。

国によっては、患者が治験実施施設に通うのに長距離移動が必要で、規定来院やプロトコールの順守に影響を及ぼしうる。また、このような状況では、特に温度管理が重要な治験薬の場合に治験薬の安定性が問題になる。治験薬運搬用のコンテナを患者に提供しない限りは、持ち帰る間に治験薬の品質が低下するリスクがある。

本稿への寄稿者からの情報では、すでに多くの治験実施施設が要望に応じて治験薬を患者宅に送付していることが示されている。これは、治験プロセスを適切に文書化しておく必要がある治験依頼者にとって、懸念点であり考慮すべきことである。それゆえ、統制のとれた解決法の実装が求められている。

患者への直送 (Direct to Patients; DTP) を活用する利点を表 A に示す。

## 定義

治験薬を患者宅に直送するには二つの方法がある。

- 治験実施医療機関から患者へ；治験薬は治験実施医療機関を經由して患者宅へ送付され、専門的な宅配業者が配送を管理する。
- 治験薬保管施設（デポ）から患者へ；治験薬は包装施設や配送施設あるいは地域や国のデポから患者宅へ直送される。

地域や国の規制によっては、治験実施医療機関から患者宅への直送が認められていても、デポから患者宅への直送は許可されていない場合がある。しかし、本稿ではいずれの方法についても解説する。

## 規制面の概観

DTP について参考にできる明確な規制はほとんど無く、当局や倫理委員会に対して、治験で適用する手順についての透明性を確保しておくことが最良の手段である。すべての状況に適用できる一つの方法が無いことは明らかだが、適用する方法の選択あるいは除外基準はある。例えば、自宅で投与する薬剤の場合は、その薬剤の危険性による制約を受ける。規制薬剤では適切とはいえない。現在、少数の企業のみが、限られた国でこの配布方法を採用している。

多くの国において、DTP 手法をとる治験依頼者に対して寛容になってきており、規制当局や保健省（Ministry of Health; MOH）と早期に相談することが推奨されている。この手法が認められるかどうかは、プロトコルや計画されるサプライチェーンによって異なる。ある国が最初は治験に関する情報不備で認めなかったとしても、患者に対する利点が認識されると、その後には許可されることもある。

## アメリカの規制

治験責任医師の責務がアメリカの法規（例えば、21CFR312.60-312.69）に明記されており、そこには、「被験者の権利、安全および福祉を治験責任医師の保護の下で守るため、署名された研究者声明、研究計画および適用される規制要件に沿って研究を実施することに、治験責任医師が責任を負わなくてはならない」と記載されている。この内容は、治験薬を被験者に直送することが可能とも解釈できる。一方で、21CFR312.61 には、「治験責任医師は、自身もしくは治験分担医師の管理下にある被験者に対してのみ治験薬を投与すべきである」との記載があり、被験者への直送が困難とも読み取れる。

FDA は治験責任医師に対して次のような懸念を持っている。

- 治験薬とその品質を適切に管理できないかもしれない。(例えば、保管温度の管理)。
- 投与すべきでない人に治験薬を交付するかもしれない。
- 適切な文書記録を保管できないかもしれない。

FDA は稀な状況下（例えば、治験実施施設が遠方、移動が困難）では、かかりつけ医や地元薬局を通じての薬剤処方許可している。しかし、この場合であっても、治験責任医師の指示下でなければならない。

加えて、医療保険の相互運用性と責任に関する法律（Health Insurance Portability and Accountability Act; HIPAA）における解釈も慎重である。HIPAA では個人の健康情報のプライバシー保護に関する手順を定めており、これは患者や被験者にも適用できる。

しかし、アメリカ国内での DTP 実施は広く受け入れられつつある。治験責任医師が治験薬を交付する必要があるが、DTP プロセスが治験実施計画書に記載され、倫理委員会での審査とインフォームドコンセントがされれば、その治験の承認機関としての FDA の規制は州法よりも優先される。しかし、特に治験実施施設を介さずに治験薬を交付する場合は、適用できるアメリカの法律はすべて考慮したほうが良い。例えば、治験依頼者は、治験薬交付に関与する治験実施施設が所属する州の州法を考慮する必要があり、治験薬の配送先の州法も同様である。

### *EU の規制*

ヨーロッパにおいて、最新の EU 治験規制 536/2014（Clinical Trial Directive 2001/20/CE の廃止に伴う新たな規制）には、DTP について言及されていない。そこでは、治験薬の追跡性を確保しなくてはならないとされている。しかしながら、EU には、製造者や販売者による医療製品の患者への直送を規制する法律があり、それらを考慮する必要がある。

MHRA の GCP ガイドにおける保管と配布の章では、患者の利便性や治療コンプライアンスの向上を目的とする場合であって、予め計画したものと特殊事例のいずれの場合においても、「郵送による治験薬交付」の可能性が明確に述べられている。このガイドでは、治験薬が患者宅に配送あるいは郵送される場合の注意について、以下の点があげられている。

- 保存要件の遵守
- 文書化された過程管理手順の保証
- 治験薬の GCP 遵守責任の手順

治験で DTP を実施した場合、治験実施施設や治験依頼者における MHRA による GCP 監査の一部となるため、これらの詳細と手順は監査対象となる。DTP が治験責任医師の施設を使用しない場合は、薬剤交付に関して適用しうる法律や規制を遵守することが特に重要である。

<P3 のボックス内の翻訳>

多くの臨床試験の規模が拡大し続けており、治験依頼者は革新的な患者の組み入れと引き留め策を導入する方向に舵を切っている。患者は、自身のライフスタイルにあった治験環境を求めて、治験への参画方法について要望するようになっている。

治験薬の患者宅への直送は比較的新しい概念ではあるが、医薬品供給の挑戦と環境の変革を支えるために、この手段の利用は拡大すると思われる。最近まで、この手段は緊急時あるいは付加的な方法として、場合によっては文書化された手順書や治験依頼者の管理もなく、用いられてきた。患者、治験実施施設および患者への直送を採用する治験全体への利点に加えて、家庭看護師による自宅での投与などの「バーチャル」あるいは自宅での治験参加への転換が加速することで、この手法への要求も活性化するだろう。

本稿では、規制環境および可能な供給手段と患者宅への治験薬の直送の実際について、概説する。

これらの規制に合わせて、医学部のウェブサイトや国営医療サービス（National Health Service; NHS）の病院と施設では、特に同じ施設が治験依頼者である治験において DTP を利用できると記載されている。一般的には、薬剤の「処方」行為とは、その薬局に別の事前合意が無い限り、通常は薬剤師（あるいは他の条件を満たした個人）によって履行されるもの、と理解されている。

ISPE IP COP グローバル委員会が集積したベンチマーク情報から、DTP の解釈に、かなりの違いがあることがわかった。以下にいくつかの例をあげる。

- 治験薬は医師の保護下でのみ投与され、被験者に薬剤を投与する「行為」は治験責任医師によってなされるべきである、としている国がある。
- いくつかの国では、法律の逸脱である限りプロトコルへの記載と承認が必要ではあるが、治験施設から患者宅への配送は許可される可能性がある。
- ある国では、該当しないサプライチェーンを禁止する目的で、治験依頼者から治験薬を受け取る際は、治験責任医師あるいは治験実施施設の薬剤師からでなければならない、と法律で定められている。

参考にしたすべての事例は、DTP が治験実施施設から被験者への交付であり、治験薬が治験実施施設を経由するという条件は常に満たされていた。

調査チームが、各国の法律で「薬剤師」の巻き込みが常に要求されていることを確認しており、治験依頼者のデポから被験者に治験薬を直送するという方法は未だに取られていないようだ。しかしながら、薬剤師が治験依頼者のデポから患者宅へ書面で交付請求する場

合でも、各治験実施施設の治験責任医師は患者に対する全体的な責任を負っているため、リスクアセスメントおよび治験実施施設とデポ所属の薬剤師との間で公的な合意が必要となるだろう。

適用される一般的な規制要件に適合させるため、以下の点も考慮する必要がある。

- DTP 交付手段はプロトコールに適切に記載されなくてはならない。また、GCP 違反とプロトコール逸脱に該当しないことを、所轄の規制当局から最初に確認を得ておく必要がある。
- 被験者への正しい情報提供と計画する交付方法が許容されることを保証しておく（倫理委員会承認とインフォームドコンセント）。
- 患者の住所や連絡先の詳細など個人情報の適切な管理と、GCP を確実に順守する。
- 地域の法律と規制を確実に順守する。

### DTP 治験薬マネジメントの実際

これまで述べてきたように、直送には主に 2 つのサプライチェーンのルートがある。最初は治験実施施設から患者宅へのルート、次はデポから患者宅へのルートである。いずれの場合も、治験依頼者のサプライチェーンは、治験責任医師による処方オーダーから患者宅への配送までの過程管理手順が明確である必要がある。ルートに関わる人材は GMP と GCP 手順および過程管理手順の教育を受ける必要があり、デポから患者宅へのルートの場合は特に重要である。

一般的に、患者は最初の処方のために治験実施施設を来院し、その後の再処方でのみ患者宅への直送が行われる。以前に述べたように、デポから患者宅への直送は、地域の薬剤師法や規制あるいは倫理委員会の GCP 解釈が禁止しているからか、あまり事例がない。実際には、治験実施施設の治験責任医師が患者宅へ交付するように発注する必要がある。この発注はデポで受け取られ、治験責任医師からの発注であると記録される。治験実施施設から患者宅への配送では、治験実施施設は通常の処方来院として処理するが、配布業者や専門運送業者が治験薬を受け取って患者へ届けるように連絡される。いずれの場合も、流通網が治験薬の直送について患者と直接調整する必要があり、文書記録と患者による受領記録を含めた過程管理手順を確立しておかなくてはならない。

それらに加えて、要求される必要な手順を特定するため、配布方法に基づいて流通網のリスクアセスメントを保証することが必要になる。試験の盲験性が破れるのを防ぐために、治験薬が良好な状態で到着していたことを患者に提供する前に証明しておくとともに、製品の安定性の文書記録が必要である。最終的には、治験責任医師と治験依頼者へ文書記録が提供される。治験依頼者への文書記録では、個人情報保護規制を順守するために患者を特定できる情報はすべて削除される。

使用済みあるいは使用期限の切れた治験薬に対処するため、サプライチェーンの逆行分析

を検討する必要がある。患者宅からデポあるいは治験実施施設まで、同じ過程管理手順が適用される。もし、デポで処分する場合、治験実施施設にすべてを説明した文書記録を提供する。

補遺 1 に、DTP 手法が効果的と考えられる試験の型の概要を示す。

DTP 手法の管理や実行面でのよくある質問としては：

*結局のところ、管理を維持するためには、どのようにサプライチェーンを構成すればよいのか？*

規制当局への提出前に、サプライチェーンを明確に設計し文書化しておく必要がある。規制当局はこれらを重点的にレビューする。回収手順がどのように運用されるのか、どのように時間通り患者に届けられるのか、患者における順守状況はどのように保証されるのか、は特に重要である。地域の規制当局による査察に対応するため、治験依頼者、デポや治験実施施設での明確な文書管理体制が必要であり、これはすべての GxP と関連する。

*誰が搬送するのか？どのような搬送業者か？*

DTP 流通網およびサプライチェーンの重要な部分は配送業者に委託する必要があり、これは治験の成功と適切な実施に重要な点である。訪問看護やケアネットワークと共同運用あるいは調整することも可能であろう。配送業者や、それらを管理する医薬品開発業務受託機関（Clinical Research Organization; CRO）と、明確な契約と品質についての合意が必要である。関与する配送業者には特定の訓練が必要である。配送業者は患者宅に入ってはいけなく、他覚所見や自覚症状など試験について話してもいけないが、プロトコルで要求されれば、指定された患者が治験薬を受け取るまで待機することや、データロガーの回収、余分な治験薬のデポへの返却手順についての訓練も必要である。プロトコルで利用されている自動応答技術（Interactive Response Technology; IRT）システムでは、さらに手順が追加されるかもしれない。

配送業者が GxP 標準で運用することや、すべての搬送の側面において GDP の要求を最低限順守することが重要である。これには、すべての関連する文書が適切に治験必須文書として保管されることを保証することも含まれる。配送業者は、良く設計された明確な SOP を持つ必要がある、SOP には不測の事態への対処方法も記載される必要がある。例えば、温度逸脱があったのであれば、何が発生したのか、いつ配送できなかったのか、あるいは患者以外の誰かに配送してもよいのか、などを含める。また、これらのサービスを提供するために、配送業者は地域の法律と規制の順守を保証する必要がある（たとえば、要求される適切な許可や免許の取得や更新）。

*患者へ治験資材を郵送することは適切か？*

イギリスでは、王立薬剤師協会（Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; RPSGB）

が患者への治験薬の配送と郵送についてガイダンスを出している。治験実施施設によるリスクアセスメントが求められており、未配送品の適切な返送や受領証の保証がある郵送サービス利用をサポートすることに加え、患者による薬剤の安全使用や治験薬の包装形態について、多くの病院薬局はより負担の少ない方法を検討するだろう。一般的には、これらの郵送方法は、治験薬が高度に安定な非規制薬物（非分類薬物）や非危険薬物である場合に適用される。

#### *配送要請の手順*

多くの場合、配送要請は IRT システムを通じて行われ、その後、治験責任医師により記録された来院として処方が発生し、その情報が IRT システムにアップロードされる。あらゆるレベルの人為的な見過ごしは、治験依頼者やプロトコールデザインとシステム要求に依存している。記録されるべき重要な要素は、治験責任医師の患者評価と患者ごとの治験薬の割り当て、治験薬が適切に保管されていたことの保証、有効期限内であること、すべてのプロトコールの要求事項が満たされるまで発送されなかったこと、である。

#### *患者側では何が求められるのか？*

これらの手順における、患者の教育は重要である。患者は、配送業者との対応において、本人の特定など何が行われるか知っておく必要がある。さらに、患者は配送されたパッケージについて何をすべきで、配送業者に何を返却すべきか知っておかなくてはならない。治験薬の使用方法を指導される必要があり、プロトコールによっては、治験責任医師に IRT システムや他の仕組みを使って報告することが求められている場合もある。患者における負担を考えると、DTP に適合させた試験デザインは限られるかもしれない。

#### *返却と調整方法*

先の章で述べたように、理想的には配送業者が配送したのと同じ方法で（事前の電話や他の調整）返却物を回収できるように、逆行もできるサプライチェーンを構築する必要がある。一度回収されたら、返却物は中央に集められ、そこでプロトコールの判断に基づいて適切に処理される。中央集積所は、CRO や CMO、配送業者のデポ、主要な治験実施施設や治験依頼者の施設が考えられるが、試験開始前に明確にしておく必要がある。

#### *治験実施施設にとっての意義*

DTP における役割や治験薬管理の中で、治験実施施設が期待されていることは明確である。通常のプロセスとは異なるため、適切な訓練が必要であり、また、期待されていることや、患者とサプライチェーンがどのように動くのか、それぞれのタイミングや責任と共に明確な図解やプロセスフローを作成することは有用である。

### *IRT* システムとのやり取りの管理

*IRT* システムは、それがプロトコール用に上手く設計されていれば、治験薬のリアルタイムのモニタリングに役立つ。しかし設計が不十分であれば、プロトコールの実行に逆効果である。再発注期限がどのようにシステムでセットアップされるか、誰が患者宅で治験資材の領収を承認するのか、そして、在庫リストを管理する目的で中央施設を設置する必要があるかという、より根本的な質問についても、明確にしておくことが必要である。

### まとめ及び結論

治験薬を直接自宅に送付してほしいという患者の要望と同様に、治験依頼者や治験実施施設のニーズも拡大してきている。規制環境は変化しているが、GCP が普及しているにも関わらず、多くの国では未だに「地図の無い領域」である。

選択肢とフレームワークはこの手法をサポートするためにあり、リスクアセスメントと早期の規制当局や MOH との対話は成功への鍵である。本稿では、この可能性に対する、現時点の我々の理解を述べた。しかしながら、エンドユーザーの要望と産業界の経験の蓄積とともに、将来的にはアップデートした詳細な解説が必要となるだろう。

本文以上

<図表の説明>

表 A Direct to Patient (DTP) 発送手法の利点

図 1 治験実施施設からの DTP 流通網

図 2 治験実施施設を介さない DTP 流通網