

# 琉球大学学術リポジトリ

## [話題]琉球大学医学部附属病院における治験と市販後調査の受入状況

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): acceptance situation, Clinical Trial, PMS, re-examination, Special Investigation 作成者: 比嘉, 保, 芳原, 準男, 比嘉, 小百合, 砂川, 敦子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016025">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016025</a>

## 琉球大学医学部附属病院における治験と市販後調査の受入状況

比嘉 保, 芳原準男, 比嘉小百合, 砂川敦子

琉球大学医学部附属病院薬剤部

(1996年9月12日受付, 1997年6月24日受理)

### Clinical Trials and Post Marketing Surveillance in Ryukyu University Hospital

Tamotsu Higa, Norio Hobara, Sayuri Higa and Atsuko Sunagawa

Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

#### ABSTRACT

We analysed acceptance situation of Clinical Trial and Post Marketing Surveillance (PMS) from 1990 to 1995 in our hospital. Average acceptance number of Clinical Trial was 148 cases per year. Fifty-eight percent (58%) of new Clinical Trial was occupied by both the 1st and 3rd Department of Internal Medicine. Fifty-four percent (54%) of the trials was on antihypertensive agents and antimicrobial agents. Twelve cases were accepted in PMS from November 1995 to March 1996. Seven cases were accepted for Special Investigation II upon manufacturers request. Two Orphan Drugs were accepted for re-examination. In conclusion, less re-examination and more Special Investigation II is requested from the academic and economic standpoints. *Ryukyu Med. J.*, 17(2)115~118, 1997

Key words: acceptance situation, Clinical Trial, PMS, re-examination, Special Investigation

#### はじめに

1990年10月「医薬品の臨床評価の実施に関する基準」(GCP)が施行され<sup>1)</sup>, さらに1991年6月に「市販後調査の適正な実施, 再審査申請資料の信頼性確保のための基準」(GPMS)が制定<sup>2)</sup>, 1993年4月に施行された<sup>3)</sup>. 琉球大学医学部附属病院においては, 薬剤部が中心となり GCP マニュアルにそって内規の見直しを行い, 治験審査委員会 (Institutional Review Board, IRB) にて検討を重ね医療器具機械を含めた新しい治験内規が1993年に制定された. 市販後調査についても, 薬剤部が内規の見本を作成し事務部などとの協議により医薬品市販後調査取扱内規を1995年9月に制定した. 今回, 琉球大学医学部附属病院において, 1990年4月から1996年3月までに受け入れた治験について調査したので報告する.

#### 方 法

治験申請の書類審査は薬剤部医薬品情報室で行った. 治験委託者, 診療科からの申請書, 契約書, 治験資料など申請手続きに必要な書類などを受け付け不備の無いことを確認した. 治験資料の内容説明は委託業者より聴取し, 治験実施計画書, 治験薬の副作用, 毒性, 効果の検討, 評価の内容の適切性を検討した. また, 同意書の内容については, プロトコールの

内容と記載が異なっていないか, 計画内容が曖昧にされていないか, 平易な文章になっているか, 副作用の記載が正しいか, など内容の適切性を検討した. 以上の申請書類, 資料に不備がなければ治験審査委員会提出書類資料として担当事務部へ送付した. 事務部は, 委員会提出書類の準備, 資料配布, 委員会設定, 委託者への書類の発送を担当した.

市販後調査も, 治験薬と同様の要領で受入れることとした. ただし, 盲検性を有する試験や特別な検査を必要とする調査のような日常の診療範囲を越えるものに限って IRB での審査対象とし, その他は薬事委員会で審査した.

IRB は医学部附属病院臨床科長のなかから内科系教授3名と外科系教授3名および病院長が必要と認めた教授1名, 法文学部教授, 薬剤部長の計9名より構成されている. IRB 構成員の2分の1(5名)以上の出席をもって成立とする. 本委員会は8月を除き毎月開催されており, 治験薬の安全性, 倫理, 患者への同意について審議の対象としている. 例えば安全性については, すでに市販されている同等の効力を持つ薬物を使用した場合におこる患者の不利益(副作用発現頻度や重症度)と比較することとした.

薬事委員会は, 医薬品の適切な運用を図るための委員会であり, 診療科から内科系3名, 外科系3名の医師, 医局長代表, 薬剤部長, 管理課長, 薬剤部薬品管理主任の10名で構成されており, 委員会の成立には7名以上の出席が必要である. 2カ月に1回開催し, 主に医薬品の採用, 評価及び削除そし

Table 1 The yearly acceptance number of Clinical Trials

Year	New Trial	Continued Trial	Total
1990	97	46	143
1991	90	69	159
1992	104	47	151
1993	91	73	164
1994	76	69	145
1995	62	63	125

Table 2 Trial level and yearly acceptance number of Clinical Trials (New Trial)

Year	Level					Total
	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV	Others (Medical instrument)	
1990	0	51	46	0	0	97
1991	2	52	32	4	0	90
1992	1	68	34	1	0	104
1993	1	52	37	0	1	91
1994	0	35	40	1	0	76
1995	1	34	22	5	0	62
Total	5	292	211	11	1	518

Table 3 New Clinical Trial performed in each Clinical Department

Clinical departments	Year						Total
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	
First internal medicine	25	28	39	28	23	16	159
Third internal medicine	43	22	37	21	13	11	147
Second internal medicine	9	12	2	2	5	4	34
Dermatology	6	12	2	2	5	4	34
Neuropsychiatry	1	3	5	5	7	6	27
Obstetrics/Gynecology	2	5	1	10	1	4	23
Second Surgery	0	5	4	2	5	1	17
Orthopedic surgery	2	2	1	5	5	2	17
First Surgery	2	4	0	1	0	6	13
Dentistry/Oral surgery	3	0	5	1	4	0	13
Radiology	2	1	4	1	2	1	11
Others	2	3	0	11	4	3	23
Total	97	90	104	91	76	60	518

て医薬品の管理、使用及び安全などに関する審議を行う。

本研究の対象は、1990年度から1995年度までに実施された6年間の治験とし、年度別受入数、試験の種類を調査した。市販後調査は、1995年11月から1996年3月までの5ヵ月間に受入れた調査について検討を加えた。

## 結 果

治験の受入数は1990年度143件、1991年度159件、1992年度151件、1993年度164件、1994年度145件、1995年度125件で年平均148件であった。治験の契約は年度毎に行われる。新たに受け付ける「新規治験」と前年度から引き続き治験を行う「継続治験」に分けて各年度の受入総数を (Table 1) に示した。

治験の段階別にみると、第I相5件、第II相292件、第III相211件であった。第IV相は市販後調査であって、厚生省の指導により GCP に準拠した臨床試験により実施する試験で、その受入は11件であった。別に医療用器具の治験が1件であった (Table 2)。

新規治験受入数が受入状況を把握できるものと判断し、それについて解析した。新規治験受入数を診療科別にみると、感染症、喘息などの呼吸器疾患、消化器 (潰瘍) などを専門とする第一内科が159件、高血圧症など循環器疾患を専門とする第三内科が147件と多く、他の診療科は白血病などの血液疾患、糖尿病などの内分泌疾患を専門とする第二内科が34件、皮膚科34件、精神科神経科27件、産科婦人科23件、その他11診療科合計94件であった (Table 3)。第一内科、第三内科と

Table 4 A number of Clinical Trials on antihypertensive agents and antimicrobial agents

Classification	1990	1991	1992	1993	1994	1995	Total
Antihypertensive agents							
Calcium channel antagonists	20	15	15	7	6	4	67
Angiotensin converting enzyme inhibitors	15	6	4	3	0	1	29
Angiotensin II receptor antagonists	0	0	3	8	3	2	16
$\alpha$ -Blockers	5	0	4	0	0	0	9
Potassium channel openers	0	0	3	0	0	2	5
Diuretics	2	0	1	0	0	0	3
Renin inhibitors	0	0	2	1	0	0	3
$\beta$ -Blockers	1	1	0	0	0	0	2
Others	0	0	4	2	4	0	10
Total	43	22	36	21	13	9	144
Antimicrobial agents							
New quinolones	4	6	11	11	6	3	41
Cephems	8	7	4	5	6	2	32
Penems	2	4	8	3	0	0	17
Carbapenems	5	2	2	1	4	1	15
Macrolides	0	0	2	1	3	3	9
Azalides	0	0	6	3	0	0	9
Glycopeptides	1	1	0	0	0	0	2
Others	0	1	2	1	0	1	5
Total	20	21	35	25	19	10	130

Table 5 New Products of antihypertensive agents and antimicrobial agents in Japan, 1990-1994<sup>5,9)</sup>

Classification	1990	1991	1992	1993	1994
Antihypertensive agents					
Calcium channel antagonists	21	22	17	13	13
Angiotensin converting enzyme inhibitors	9	8	7	5	1
Angiotensin II receptor antagonists	0	0	1	7	6
Potassium channel openers	0	3	2	4	2
Renin inhibitors	0	2	1	1	0
Total	30	35	28	30	22
Antimicrobial agents					
New quinolones	6	6	10	9	10
Cephems	12	12	9	7	2
Penems	3	4	4	4	1
Carbapenems	1	1	1	1	1
Total	22	23	24	21	14

他診療科との新規治験受入数の割合は第一内科31%、第三内科28%で両方で59%をしめた。さらに他診療科と第一内科、第三内科の新規治験受入数の年度推移では、他診療科の受入数には大きな変化はなかったが、1992年度の第一内科39件、第三内科37件を最高に共に以後減少していた。治験薬の薬効分類別には降圧薬144件で全体の29%を占めた。次いで抗菌薬130件で25%、両剤で54%を占めた。降圧薬と抗菌薬の小分類別調査を行うと表4のようであった。降圧薬の中ではジヒドロピリジン系を中心としたCa拮抗薬が最も多く、次にAngiotensin converting enzyme (ACE)阻害薬、Angiotensin II (Ag II)受容体拮抗薬であった。抗菌薬ではニューキノロン薬が一番多く、つづいてセフェム系、ペネム系、カルバペネム系抗生物質の順であった (Table 4)。

市販後調査は12件受け入れており、製造業者が自主的に行う特別調査Ⅱの依頼が7件、特別調査Ⅰが3件、そのうち2件は承認時における厚生省からの課題調査で臨床試験を必要

とした調査であった。使用成績調査Ⅰの2件は、いずれも稀用薬であり全症例厚生省への報告義務のある医薬品であった。

## 考 察

薬剤の開発は、患者数の多い慢性疾患や感染症などをターゲットに行われるのは、経済原理として理解できる (Table 5)。本学の第一内科、第三内科は感染症や高血圧症を専門とし、入院患者数も多い。Ca拮抗薬、ACE阻害薬、Ag II受容体拮抗薬は従来の降圧薬に比べ安定した降圧作用と副作用の少ない薬剤である<sup>4)</sup>。高齢化社会が進むなかさらに使用量が増えると思われるこのような薬剤が積極的に開発が行われているのは理解できる。

しかし、新規受入件数をみると1993年より減少してきている。これはすでに多くのジヒドロピリジン系Ca拮抗薬とACE阻害薬が開発されたので、市場への新規参入が困難と考

えられたからに他ならない (Table 5)。また、Ag II 受容体拮抗薬は、ACE 阻害薬の副作用を軽減し ACE 阻害薬とはほぼ同等の降圧効果を示すといわれており海外で評価の高い薬剤である。ACE 阻害薬にかわる臨床的有用性の高い降圧薬として有望視されており、現在激しい開発競争が行われている。

抗菌薬では、抗菌活性が強く、抗菌スペクトルが広く、副作用の少ない薬剤が望まれている<sup>11)</sup>。その中でニューキノロン薬は、選択毒性が高く、組織移行に優れ、抗菌スペクトルも拡大し、従来入院を必要とした感染症を、外来での治療も可能とした意義の大きい薬剤で繁用されている。そして、副作用、相互作用の少ない新しい世代の薬剤や注射薬の開発も行われている<sup>12)</sup>。セフェム系は他薬に比べ副作用が少なく、注射薬において主流となる薬剤であり黄色ブドウ球菌や緑膿菌に対する抗菌力の改善を目的とした開発が行われている。カルバペネム系は、強い抗菌力と広い抗菌スペクトルにより臨床評価が高い薬剤であり安定性がよく副作用の少ない薬剤の開発が進められている。しかし、その開発件数は減少してきており、それに従い本院の受入数も減少している。

GPMS 運用は市販後調査を充実させるための制度であり、薬の最適使用のために必要な情報を収集、評価、伝達し、これらを適正に実施するための基準である。治験研究だけの医薬品の有用性、安全性は充分とは言えず、そのためには市販後様々な形で使用される医療機関での情報を正しく収集し、その有用性、安全性を正しく評価、検討して最適使用を目指さなければならない。よって、市販後調査は製薬企業と医療機関にとって不可欠な情報であり、医療機関の早い対応が待たれるところであった。本院では、1995年11月に市販後調査の受け入れを開始し、1996年3月までに12件受付けている。市販後調査には、再審査を目的とした調査（使用成績調査Ⅰ、特別調査Ⅰ）と再評価や製造業者が自主的におこなう調査（使用成績調査Ⅱ、特別調査Ⅱ）がある。市販後調査には臨床試験を必要とするものもあり、この場合は治験薬と同様に被験者の保護を目的として GCP に則った同意書を作成し使用した。

本院では、まだ市販後調査のうち特別調査Ⅱが積極的に受入れられ、医薬品の再審査のための調査の受入は少ない。これは調査票の記入など煩雑な作業が多いうえ受入側には情報のフィードバック以外には大きなメリットがない等の理由によると思われる。

## おわりに

薬は開発臨床試験によって承認され、市販後の審査、評価によって医療上の有用性が確立される。ヘルシンキ宣言に基づいて GCP、GPMS が作成され、実施により受託研究に携わる医療機関などが守るべき基準が新たに示された。全てが患者を対象とした調査・研究であるので、決して人権を侵すようなことがあってはならない。本院においても開発臨床試験や市販後調査にあたって GCP が遵守されているか否か監視が必要となる。

## 文 献

- 1) 黒川達夫：GCP の目指すところと国際性。医療機関における GCP の実際(株)ミクス, 16-30, 1992.
- 2) 海老原格：GPMS の経緯と概要。月間薬事 34: 255-259, 1992.
- 3) 三宅真二：医薬品情報のあるべき姿, 改定 GPMS と市販後調査ガイドライン。薬事新報 1801: 602-606, 1994.
- 4) 徳島祐子：ACE 阻害薬, Ca 阻害薬, 医薬ジャーナル。31 (S-1): 57-64, 1995.
- 5) 株式会社ミクス編集：薬効別治験薬一覧。TRIAL DRUGS 最新治験薬 '91, 10-32, ミクス, 東京, 1991.
- 6) 株式会社ミクス編集：薬効別治験薬一覧。TRIAL DRUGS 最新治験薬 '92, 13-36, ミクス, 東京, 1992.
- 7) 株式会社ミクス編集：薬効別治験薬一覧。'93 トライアルドラッグス, 6-27, ミクス, 東京, 1993.
- 8) 株式会社ミクス編集：薬効別治験薬一覧。'94 最新治験薬集。8-32, ミクス, 東京, 1994.
- 9) 株式会社ミクス編集：薬効別治験薬一覧。'95-96 最新治験薬集。11-32, ミクス, 東京, 1996.
- 10) 猿田享男：アンジオテンシン受容体拮抗薬。JJSHP 30: 1419-1422, 1994.
- 11) 松本行雄：抗生物質。医薬ジャーナル 31 (S-1): 130-134, 1995.
- 12) 小島康生：ニューキノロン薬。医薬ジャーナル 31 (S-1): 135-143, 1995.