

〈特集：医薬品の品質，有効性，安全性の確保〉

## 新医薬品の臨床評価

森 和 彦

### はじめに

新医薬品が医療現場で患者に使用されるためには、薬事法に基づく厚生大臣の製造（輸入）承認を受ける必要があり、承認申請に際しては資料を添付し、審査を受ける必要がある。添付資料には臨床試験成績に関する資料が含まれており、この資料に基づき有効性、安全性を市販前に評価することが新医薬品の臨床評価の大きな目的である。

科学技術の進歩に伴い、医薬品の研究開発は大きな進歩をみせ、今まで考えられなかったような新しい作用の医薬品や、従来のものと比べると飛躍的に作用の強力な医薬品が続々と登場しつつある。また、副作用の軽減のための様々な工夫がなされ、より安全な医薬品や、他の医薬品の副作用を著しく軽減するための医薬品等も登場するようになってきている。病に苦しむ人々のかけがえのない命を守るために画期的な新医薬品の登場が待ち望まれている今日、新医薬品の臨床評価に課せられた使命は極めて重い。本稿では、新医薬品の臨床評価とはどのようなものなのか、その前提となる医薬品の臨床試験に関する諸制度を含めて解説を試みたい。

### 1. 医薬品の臨床評価

#### 1) 医薬品の研究開発における位置付け

新医薬品の臨床評価は市販前の研究開発の最終段階に位置づけられる。

新しい生理活性物質が *in vitro* 及び *in vivo* の試験系でスクリーニングされた後で、臨床評価を行なうに足る候補物質が選出され、第Ⅰ相から第Ⅲ相までの段階的な臨床試験によりヒトでの有効性、安全性が調べられる。これらの資料を添付して医薬品としての

(厚生省薬務局審査課)

承認申請がなされ、審査のうえ問題がなければ承認され市販される。

新医薬品の開発から許認可までの一般的なプロセスを図1に示す。

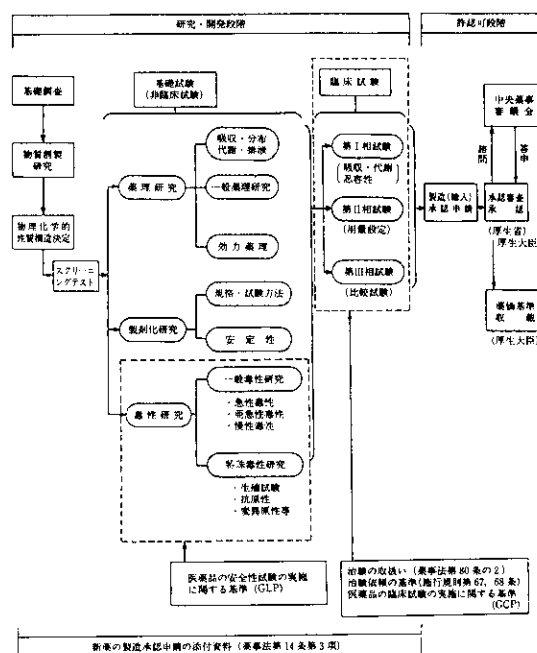


図1 新医薬品の研究開発から許認可のプロセス

#### 2) 臨床評価の対象

臨床評価の対象となる新医薬品としては以下のものがあり、臨床試験成績の評価により有効性、安全性が確認されることが求められている。

##### (1) 新有効成分含有医薬品

既承認医薬品に有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品。

##### (2) 新医療用配合剤

既承認の配合剤とその有効成分又はその配合剤

合が異なる医療用医薬品たる配合剤、

(3) 新投与経路医薬品

既承認医薬品と有効成分は同一であるが、その投与経路が異なる医薬品、

(4) 新効能医薬品

既承認医薬品と有効成分及び投与経路は同一であるが、その効能、効果が異なる医薬品、

(5) 新用量医薬品

既承認医薬品と有効成分及び投与経路は同一であるが、その用量が異なる医薬品、

(6) 新剤型医薬品

既承認医薬品等と有効成分、投与経路、効能効果が同一であるが、徐放化等の薬剤学的変更により原則として用法等が異なる医薬品、

必要とされる臨床試験の症例数は、昭和55年5月の薬務局長通知により5ヵ所以上150例以上とされている。しかし、この症例数はあくまで目安であり、患者数が少ない疾患等に用いられる医薬品の場合等はこの限りではないとされている。

3) 関連する制度・基準

我が国の薬事法では、医薬品の臨床試験のうち承認申請に際して添付資料として提出することを目的として行なうものを「治験」と呼び、実施に際して守べき基準を定めている。「治験」に関する法律上の規定としては、薬事法第80条の2（治験の取扱い）、薬事法施行規則第67条（治験の依頼の基準）、第68条（治験の計画の届け出）等が定められており、新医薬品の臨床評価を行なうための臨床試験すなわち治験の実施を計画し、医療機関に依頼を行なう製薬企業等は、この規制に従っている。

さらに、治験に関する手続き論として、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）が、科学的方法論としての臨床評価ガイドライン等が定められており、この二つは車の両輪に例えることができる。新医薬品の臨床評価はGCPと臨床評価ガイドラインとの両方に支えられていることから、これらについてまず解説を試みたい。

## 2. GCP

### 1) 目的と制定の経緯

医薬品の臨床評価は、よく計画された臨床試験によ

り行なわれるものであるが、臨床試験は人間を対象として行なわれるものであることから、被験者の人権に最大限の配慮をし、かつ被験者の安全確保に十分な対策がとられていることが必要である。

臨床試験の科学性と倫理性の高いレベルでの調和を目指して、厚生省では「新薬の臨床試験の実施に関する専門家会議（座長：熊谷洋東京大学名誉教授）」を設置し、昭和60年12月に「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（案）」（いわゆるGCP案）を公表した。このGCP案に対する関係者からの意見・要望等を踏まえ、専門家会議において若干の改訂を行ない、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（GCP：Good Clinical Practice）がとりまとめられ、平成元年10月2日薬務局長通知として各都道府県知事宛通知された。この通知により、平成2年10月1日以降に開始される臨床試験は、このGCPに従って実施されることとされている。

### 2) GCPの骨子

#### (1) 目的

医薬品の承認申請資料の収集のために行なわれる臨床試験（治験）が倫理的な配慮のもとに、科学的に適正に実施されるように治験に携わる医療機関、医師、企業等の遵守すべき基本的ルールを定めること。

#### (2) 治験の契約

治験を実施する際には、治験を実施する医療機関と治験依頼者である企業という組織の間で、文書をもって契約すること。

#### (3) 治験審査委員会

1) 治験を実施する医療機関に治験審査委員会を設置し、治験の実施の妥当性及び治験参加の妥当性及び被験者の治験参加の同意が適切に得られていることの確認を行なうこと。

2) 治験審査委員会は、医学、歯学又は薬学の専門家の他、少なくとも1人の専門家以外の委員から構成されること。

#### (4) 被験者の同意

治験担当医師は、被験者に治験の内容等を説明した上で、自由意志による治験参加の同意を得ること。

#### (5) 記録等の保存

各種報告書、記録、生データ等について、一定

期間<sup>(4)</sup>保存すること。

(注)：治療依頼者においては、承認取得後5年間もしくは、再審査期間の終了までのいずれか長い期間。

治験を実施する医療機関においては、承認時まで。

### 3) GCP マニュアル

GCPは、治験に関わるすべての人々の十分な理解と自主的遵守が得られてはじめてその実効を挙げると考えられている。GCP マニュアルはこのようなGCPの性格を踏まえ、医療機関等におけるGCPの円滑な実施と定着を図るため「医薬品の臨床試験の実施に関するマニュアル研究班（班長：廣川浩一国立精神・神経センター国府台病院名誉院長）」において原案を作成し、「新薬の臨床試験の実施に関する専門家会議」の検討を経て平成2年5月に公表されている。GCP マニュアルの特徴はGCPの主要項目に関して、内容の解説と例示を行なっている点にあり、概要は次のとおりである。

- (1) GCP実施の際、必要とされる契約手続きや文書、記録、記載項目等について解説し、また、必要となる様式について例を示している。
- (2) 治験に関係する医療機関の長、治験審査委員会、治験総括医師、治験担当医師及び治験依頼者の役割について解説し、加えてそれぞれのGCP実施のうえでの関係について、治験の流れに沿って解説した図を示した。
- (3) 治験審査委員会(IRB)の構成、治験担当医師等の取扱い、審議事項や委員会の独立性などについて解説した。
- (4) 被験者の人権保護と治験参加への同意の取得(インフォームド・コンセント)について解説した。
- (5) 治験薬の管理について解説した。
- (6) 解説内容について、根拠や参考となる薬事法及び薬事法施行規則がある場合には、その内容を示した。

### 4) GCP 査察

GCP 本文の第25条(記録等の確認)には「医薬品の製造(輸入)承認審査に際し、本基準において保存することを求められている記録等について、必要に応じ調査、確認を行なう」と規定がされており、保存する

事を求められている記録等について、必要に応じ調査、確認を行なうことが予定されている。具体的には、GCPに従って実施された臨床試験成績を添付資料として新医薬品の承認申請がなされた際に、承認審査の一環として治験依頼者である企業と治験を実施する医療機関との両方に厚生省の職員が出向いて保存されている記録等に基づきGCPの遵守状況を確認している。これがGCP査察とよばれるものであり、査察の結果、GCPに不適合であるとされた場合は、その臨床試験成績は、承認審査の評価資料として採用しないこととされている。

平成5年3月に開始してから、平成6年9月までに治験依頼者である企業としては延べ45社、医療機関としては延べ76機関に対してGCP査察が実施されている。

### 3. 臨床評価ガイドライン

臨床評価を行なうための方法論と考え方を示し、具

#### 臨床評価全般に共通するガイドライン

1. 新医薬品の臨床評価に関する一般指針(1992年6月)
2. 臨床試験の統計解析に関するガイドライン(1992年3月)
3. 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン(1993年12月)

#### 個別薬効群、分野別のガイドライン

##### 薬効群別ガイドライン

1. 抗不整脈剤(1984年)
2. 抗狭心症薬(1985年)
3. 鎮痛消炎剤(1985年：1982年に作成されていたものの改訂)
4. 経口避妊薬(1987年4月)
5. 脳循環・代謝改善薬(1987年10月)
6. 抗高脂血症薬(1988年1月)
7. 抗不安薬(1988年3月)
8. 睡眠薬(1988年7月)
9. 抗心不全薬(1988年10月)
10. 降圧系(1989年3月：1979年に作成されていたものの改訂)
11. 抗悪性腫瘍薬(1991年2月)

##### その他の臨床評価関連ガイドライン等

1. 徐放性製剤(経口投与製剤)の設計及び評価(1988年3月)
2. 悪性腫瘍に対する免疫療法剤の評価法に関する研究(1980年)
3. 抗菌薬の適応に関するガイドライン(1982年)
4. 小児医薬品開発のためのガイドライン(1982年)
5. 血液製剤特に血漿分画製剤の評価法に関する研究(1984年)
6. インターフェロン製剤総合評価に関する研究(1984年)

図2 臨床評価ガイドライン等の名称と作成時期

体的な臨床試験実施計画の策定や試験の実施の参考とするため、臨床評価ガイドラインが示されている。

臨床評価ガイドラインは臨床試験の科学的に妥当な一般的方法論を記述したものとして「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」、「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」が定められており、個別の薬効群の医薬品については今までに17ガイドライン等が作成され公表されている。

各ガイドラインの名称と作成時期は図2のとおりである。

新医薬品全般に共通する臨床評価ガイドラインと個別の薬効群の臨床評価ガイドラインの両方を定める方法は米国FDAの臨床評価ガイドライン、ECの臨床評価ガイドラインの構成と共通のものとなっており、国際的にもガイドライン作成の考え方は共通している。

臨床評価ガイドラインのうち最も基本的な指針である「一般指針」に示されている具体的な項目は以下のとおりである。

#### (1) 総論

- 第1 段階的進め方
- 第2 計画と結果の分析
- 第3 被験者の選択
- 第4 医療機関及び治験担当医師
- 第5 治験組織について
- 第6 被験者数
- 第7 被験者の無作為割付け
- 第8 臨床試験の管理と留意点
- 第9 被験者の治験薬等の使用状況の調査
- 第10 投薬量に関する検討
- 第11 安全性の検討
- 第12 妊婦及び妊娠している可能性のある女性における検討
- 第13 小児における検討

#### (2) 薬物動態学的検討及び製剤学的検討について

- 第1 薬物動態学的検討について
- 第2 製剤学的検討について

#### (3) 非臨床試験の実施について

- 第1 毒性試験について
- 第2 薬理学的検討について

#### (4) 臨床試験の進め方

#### 第1 GCPの遵守

#### 第2 第I相試験

#### 第3 第II相試験

#### 第4 第III相試験

### 4. 臨床試験成績の評価

#### 1) データの質と統計解析

新医薬品の開発は、新規の生理活性物質の創製であるが、この物質がヒトに対してどのような作用を示すかの様々なデータの収集・解析・提供を行なう過程でもある。

データの種類は多岐にわたり、かつその量も豊富であるが、質の良いデータを効率良く生産し、かつそれを適切に分析評価しなければならない。従って、生産物としての科学的データに関する品質管理の思想が確立される必要があり、またその思想に沿った実践も重要である。

近年の生物統計学の進歩により、新医薬品の臨床評価は試験成績の精密な統計解析結果を用いて行なわれることが当然ようになってきているが、統計解析は質の良いデータを前提として行なわれるものであり、解析対象となる患者データの背景因子が綿密に把握されておらず、未知の因子の存在により試験結果の解釈が誤ったものとなったり、解釈不能となったりすること等がないよう、臨床試験の実施計画（プロトコル）の設計段階から臨床試験の実施まで細心の注意が必要である。

#### 2) 非臨床試験成績との関連性

新医薬品の臨床評価にあたっては、臨床試験によりヒトに薬物を投与した際の効果と副作用を観察し、有効性と安全性が評価されているが、非臨床試験の成績も評価の助けになることを忘れてはならない。臨床試験の実施に先立って、十分な実験データが積み重ねられなければ、効率良くかつ安全に試験を行なうことはできない。また、臨床試験の最中に、予想外の現象を発見した場合は、試験管内の試験（in vitro）や動物実験等（in vivo）の非臨床試験によりその現象の再現に努めたり、原因解明を行なう必要に迫られることもある。非臨床試験の成績と臨床試験の成績を有機的に関連づけて分析し、臨床試験のいかなる段階でもいつでも立ち止まって振り返り、時には前の段階に戻ってや

り直す勇気と謙虚さが必要であり、かつその手間と時間を惜しんではならない。

非臨床試験の成績の種類別に臨床試験との関連をあげると以下のとおりである。

#### (1) 物性及び製剤の特性

ヒトの体内で薬物がどのような挙動を示すかを理解するために、化学物質としてどのような性質を持つのか、また、製剤としてどのような薬物放出特性を示すのかが非常に役立つ。

例えば、様々な溶媒に対する溶解性から、脂溶性であるか水溶性であるかが判り、体内での分布の特性を良く予測することができる。

また、製剤の薬物放出特性のデータから、薬物の吸収性や血中濃度の持続性を予測することができる。

#### (2) 毒性試験成績

各種の毒性試験の成績から、どのような組織、器官に対して薬物が毒性を示し、どのような変化をもたらす性質があるのかを予測することができる。また、臨床試験において観察される各種の副作用の薬物投与との因果関係を明らかにするために臨床試験の途中で特別な毒性試験を行なう場合もある。

#### (3) 薬理試験成績

ここには効力を裏付ける効力薬理試験と幅広く薬理作用を検索する一般薬理試験が含まれる。

効力薬理試験では、目的とする臨床効果を発揮する根拠となる主要な薬理作用はどのようなもので、どの程度の投与量や薬物濃度で効果を発揮するのかを調べており、用法・用量を体内動態のデータと併せてより正確に理解するのに役立つ。

一般薬理試験は、その薬物がどのような薬理作用を持つのか幅広く検索することによりヒトでの

副作用を正しく理解したり、予測するのに役立つ。

#### (4) 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験成績

薬物がヒトという生物の体内にどのようにして取り込まれ、どのような動きをし、体内での存在部位や存在量が時間とともにどのように変化し、その際に化学的にどのような変化を遂げてゆくのか、そして、最終的にどのような経路でどのくらいの速度で体外に排出されるのかを調べており、目的とする組織や器官にどのくらいの時間どの程度の量の薬理活性を持つ物質が存在し、どのくらいの時間で消失するのかを考慮して最適な用法・用量を設定することが理論的には可能と考えられる。また、効果を期待する以外の組織や器官での分布や代謝の情報から、副作用の予測や防止・軽減方策の手がかりが得られることもある。

#### ま と め

新医薬品の臨床評価は、例えば生物学の実験結果を評価するのは大きく異なり、評価を行なうための前提が正しく整えられることが非常に重要であり、しかも単に科学的な条件のみならず、データ収集がヒトを対象とした臨床試験によっているため、社会的にも倫理的にも妥当な方法で適切に行なわれなければならない。臨床評価にとって、科学性と倫理性は不可分の要素であり、手続き論と方法論がGCPと臨床評価ガイドラインによって示されていることは既に述べたとおりである。更に、臨床評価の実践にあたっては、すべての関係者がこれらの事柄を十分に理解し、臨機応変に行動することも大切である。

新医薬品の臨床評価は、科学的作業である一方でヒューマニズムにあふれた社会的事業でなくてはならないことを関係者は肝に銘じておくべきではないだろうか。