

### 臨床試験・治験と医薬品開発

ライフ・プランニング・クリニック  
(聖路加国際病院サテライトクリニック) 所長

久代 登志男  
(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 医薬品関連のことでしょうか。医薬品というのはどういうものなのでしょうか。

**久代** 通常、薬は病気や傷を治したり、心身の苦痛を癒やしたりするために使われるものです。そのうちの医薬品というのは、日本薬局方に記載されていることが条件になります。薬局方というのは、薬事法に則り医薬品の性状や品質の適正化を図るために厚生労働大臣が定めた医薬品の規格基準書です。社会において医薬品と認められるためには、品質、有効性と安全性の3つの要素を一定のレベルで満たして、社会に役立つであろうということが必要です。

**齊藤** それを認めるために臨床試験と治験があるということでしょうか。

**久代** はい。有効性、安全性、および有用性を客観的に評価するために、規制当局による承認審査が制度化されています。

**齊藤** 治験を進めるための体制はどのようなものなのでしょうか。

**久代** 日本では独立行政法人医薬品・医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)、通常PMDAと呼ばれる組織が担当しています。2004年に設立されて、医薬品や医療機器の品質・有効性・安全性の評価、および医薬品の副作用救済が適切に行われるように、相談にのったり、承認をする組織です。日本ではPMDAに申請し、その審査結果は厚生労働省に報告され、最終的に厚生労働大臣から承認されることになります。

**齊藤** そこには国際的な枠組みがあるということですか。

**久代** 承認申請のために実施される臨床試験のことを特に治験と呼びます。優れた医薬品は人類が共有すべき財産であるという理念があり、また治験が、どの国で実施されても被験者の人権保護と科学的信頼性を確保することが必要です。

そのために臨床試験の実施基準について日本、アメリカ、およびEUの規制当局と製薬団体によりICH (日米EU医

薬品規制調和国際会議：International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) が結成されています。ICHには、WHO、カナダ、およびEUに参加していないヨーロッパの諸国もオブザーバーとして参加しています。

それぞれの国が異なる承認基準で審査を行ってしまうと、新薬を開発する製薬企業は承認申請する国ごとに治験を実施して資料を作成しなければならなくなります。どこの国でもガイドラインに従って試験が実施されていれば、外国の臨床データを活用することができるので、認可の遅れ、いわゆるドラッグ・ラグを改善するのにも役立ちます。

**齊藤** 統一基準があるのでしょうか。

**久代** はい。ICHは審査に関するガイドラインを示しています。

また、多くの地域で臨床試験が行われるので、質を担保するための基準も必要になります。これはGP (Good Practice) 基準と呼ばれています。1969年にアメリカで提唱された概念で、最初はGood Manufacturing Practice (GMP) と呼ばれ基準が作成され、その後、承認申請資料作成や、試験の信頼性を確保するためのGP基準がいろいろな国で導入されています。日本ではGMPのほかに、例えば動物実験のGLP (Good Laboratory Practice)、

GCP (Good Clinical Practice) など、Good ○○ Practiceと呼ばれているのが、6つほど法制化されています。

**齊藤** さて、実際に医薬品の開発を進める場合、どういう順番になるのですか。

**久代** まずは候補物質が上がった場合に、ヒトの投与に先立つ非臨床試験として動物実験が行われます。薬剤の基本的な薬理学的特徴を確認し、ヒトでも有用性が期待できるかが検討されます。

**齊藤** まず臨床の前ということですね。

**久代** はい。非臨床試験でヒトに役立つ可能性が高いと考えられると臨床試験が行われます。これにはそれぞれプロセスがあります。

その前に、ここで確認しておきたい幾つかの概念があります。薬物動態 (Pharmacokinetics) は、生体における薬物の吸収、分布、代謝、排泄などについて扱い、薬力学 (Pharmacodynamics) は、薬物の血中や組織濃度と薬効の関係を扱うもので、通常、両者の頭文字を取ってPK/PDと呼ばれます。

それから、有害事象でありますけれども、これは治験薬が投与された被験者に生じたすべての疾病またはその徴候で、薬剤との因果関係を問いません。

薬物有害反応 (Adverse Drug Reaction) は、ADRと略されますけれど

も、有害事象のうち合理的理由によって因果関係を否定できないものは、すべてADRとされます。

少しわかりにくいのは、副作用には2つあり、薬事法での副作用は、薬物有害反応も含めています。ところが、薬理学では、主作用以外のものはすべて副作用 (side effect) になります。例えば、高血圧の薬で血圧が過度に下がった場合、薬理的には、血圧を下げるのは主作用なので、副作用にはならないのですが、臨床試験では副作用、あるいは薬物有害反応になります。

**齊藤** 実際、開発を進める場合に、どういったことになるのでしょうか。

**久代** 時系列的に幾つかの相に分けられています。通常、臨床開発は4つの相、I相からIV相に分けて行われています。しかし、I相に該当する試験がIII相が行われている最中に行われたりするので、必ずしも時系列に沿っているわけではありません。各相の目的は何かということを知って、IからIV相に分けて考えるのがいいかと思います。

**齊藤** I相はどんなことをやるのでしょうか。

**久代** これは臨床薬理試験とも呼ばれ、動物実験で効果が想定される薬を初めてヒトに投与する試験になります。治療効果の評価というよりは、副作用が現れない最大投与量を決めたり、ヒ

トでのPK/PDを調べます。通常は成人男子ボランティアを対象にしますが、悪性腫瘍に対する薬などで、毒性が高い場合には、適応となる患者さんが対象となる場合もあります。

**齊藤** どんなことを調べますか。

**久代** 安全性を見ながら投与量を徐々に増やし忍容性が検討されます。また、治験薬のクリアランス、未変化体や代謝物の蓄積の可能性、経口薬では吸収率に対する食事の影響なども検討されます。

また、この時期にちょっと特殊な試験なのですが、心電図のQT延長をもたらす薬剤が少なからずあります。QT延長は、突然死の原因となるので、確認することが重要になります。先ほどのICHでは、QT延長に関する臨床試験の実施法を規定しています。QT延長作用が認められる場合に、以後の開発を断念するかを決める必要があるため、通常この時期に実施されません。しかし、臨床用量がまだ明確でない時期に実施することにもなるので、後の相が実施されているときに並行して実施されることもあります。ICHでは、健常者を対象にして、治験薬、プラセボ、および既承認薬でQT延長作用が確認されている薬剤の3種類を用いて行うことを勧めています。既承認薬を加えるのは、試験が適切に行われたかどうかを確認するためで、既承認薬で予想される程度にQTが延長して

いなければ、試験の方法に問題があることになります。適切に実施されると判断されれば、被験薬とプラセボの比較を行うことになります。

**齊藤** 次はどういうことになりますか。

**久代** その次はⅡ相です。これは探索試験と呼ばれ、その後に実施される第Ⅲ相試験での用法や用量、および評価項目を探索します。通常、前期と後期に分かれていて、前期ではⅠ相で求められた量の範囲内で、少数の患者さんを対象にして、投与方法や投与量に関する予備検討を行い、後期では比較的多数の患者さんでプラセボとの比較試験が行われます。

**齊藤** プラセボが用いられることが多いのですか。

**久代** はい。通常、プラセボを用いますが、プラセボが投与される期間は、無治療になるので、患者さんが不利益を受けないということがヘルシンキ宣言で求められています。したがって、有用性が証明された治療が存在しない場合が原則になります。有用性が確認されている薬があるにもかかわらずプラセボを投与する場合には、プラセボ効果が予想され、被験薬の効果を確認するために、プラセボ群との比較が必要で、さらに、プラセボ投与期間中に患者さんに重篤な障害が起らないということが前提になります。

**齊藤** 実薬を対照とすることもあ

るのですか。

**久代** あります。悪性腫瘍に対する試験、あるいは有効性が証明されている既存薬がある場合には、実薬を陽性対照薬にした試験がここで行われることになります。

**齊藤** 日本の場合は日本人を対象にということになりますか。

**久代** 原則はそうです。ただ、先ほど述べたICHの基準に則って実施された試験結果を日本での申請資料に外挿したい場合があります。その際、体格、代謝酵素の人種差、あるいは生活習慣の違いがあるので、海外データを日本人に当てはめていかどうかを検証することが必要になります。PK/PDなどが、海外データと日本人の間に臨床的に問題になるような違いがない場合には、海外で実施された第Ⅲ相試験を利用できます。海外データの外挿可能性を検討するので、ブリッジング試験と呼ばれます。

**齊藤** 次はどうなりますか。

**久代** 次は第Ⅲ相試験です。Ⅱ相で得られた予備的な治療上の利益を証明または確認します。通常、数百人規模の患者さんについて、Ⅱ相で決められた用法と用量について、プラセボ、あるいは同種同効の既存薬との無作為化二重盲検比較試験によって有効性と安全性の評価が行われます。

**齊藤** そしてうまくいけば、そこで承認ということですか。

**久代** そうなります。

**齊藤** その次はどうなりますか。

**久代** 今度はIV相で、製造・販売後の臨床試験になります。医薬品の有用性は、ある程度確認されていますけれども、数百、多くても1,000例程度が対象になっているので、実臨床で数万の患者さんに使われた場合、どうなるかを調べる必要があります。また、治験の被験者は厳しい選択基準と除外基準が適用されます。そのため高齢者や合併症を有する例は含まれていないことが多いので、実臨床でそのような方々についてはどうなのかも調べることになります。

それから最も重要なのは、例えば高血圧や高コレステロール血症に対する有効性は確認されているけれども、本来の治療目的である心臓血管系疾患発症を抑制できるか、ある意味で真のエ

ンドポイントに対する有効性はIV相で評価することになります。

**齊藤** 非常に重要な試験ということですが、それを誰がやるのでしょうか。

**久代** 製薬企業の支援で実施する場合と、医師主導で行う場合があります。今後、真のエンドポイントを減らすことができる優れた医薬品は、日本のみならず世界共通の財産であるという理念を国民全体が共有し、患者さんと医療者、そして国が協力して、医師主導による前向き無作為化比較試験が日本でも数多く実施され、優れた医薬品と医療のあり方を世界に発信できるようになれば素晴らしいと思います。

**齊藤** これはこれからの課題ということになりますか。

**久代** そうですね。

**齊藤** ありがとうございます。