

医薬安全総合研究事業（H10-医薬-020）

抗狭心症薬の臨床評価法に関する研究

主任研究者 岸田 浩

研究要旨

抗狭心症薬の効果判定は、臨床症状の他、運動負荷試験、ホルター心電図などの検査によって行われているが、狭心症の病態によって臨床症状が一定でないこと、虚血誘発の再現性に問題が多いこと、薬剤の種類によって画一的効果判定が困難なことなど、狭心症病態の複雑さから薬剤効果判定には問題が多い。現行の抗狭心症薬効果判定ガイドラインは現状の狭心症診療の実態に合わない点があるので、本研究の目的は、最近の知見を元にして、現行の抗狭心症薬の効果判定ガイドラインを改訂することであり、とくに、患者選択基準と薬効判定基準の改訂が必要である。今年度は、全体会議と実務者会議を各2回開催し、現行のガイドラインの問題点、修正点を明らかにするために、最近国内で実施した治験のデータベースを作成し、さらにわが国の抗狭心症薬のカイドラインをFDA（米国）とCPMP（ヨーロッパ）のガイドラインと比較し、以下の結論を得た。国外では、安定労作狭心症を対象とし、運動負荷試験法が症例選択基準と評価方法に使用されていることが明白となった。わが国の治験データを分析したところ、自覚症状改善度と運動負荷試験改善度の評価に差がないため、臨床症状を中心とした試験方法から、運動負荷試験への変更は可能であると判断した。さらに、対象を安定労作狭心症に限定することで、薬剤の種類によって効果判定法を変える必要性はないと判断した。これらの決定に沿って、最終年度には、患者選択基準と薬効判定基準を具体的に作成し、ICHによるブリッジングスタディの利用も考慮し、わが国の狭心症診療の実態に見合った抗狭心症薬効果判定法のガイドラインを作成する。

分担研究者

村山正博 聖マリアンナ医科大学第2内科教授
齋藤宗靖 自治医科大学附属大宮医療センター
心臓血管科教授
川久保清 東京大学健康科学、看護学助教授
折笠秀樹 富山医科薬科大学医学部統計情報学教授

判定が有用であり、この方法により客観的な薬効判定も可能である。運動負荷試験検査法は、狭心症の評価法として国外のガイドラインではもっとも重視されている方法である。本研究は狭心症病態及び治療法に関する最近の知見を元にした抗狭心症薬の臨床評価法を新しく開発しガイドラインを作成する。

A. 研究目的

1985年には、厚生省循環器病委託研究班（主任研究員：加藤和三）により「抗狭心症薬の臨床評価法に関するガイドライン」が出され、これまで多くの治験はこれに準拠して判定されてきた。しかし、ガイドラインが出されてから13年経過し、狭心症の診断法及び治療法は当時とはかなり様相を異にしてきたため、現行のガイドラインを改訂する必要性が生じてきた。当時の狭心症の治療目標は、狭心症状を改善させることであつたが、近年の治療目標の中心は、症状の消失のみならずその原因である冠動脈狭窄病変の治療へと進歩し、その治療法として経皮的冠動脈形成術が定着した。このような狭心症の医療の現状を考慮すると、現行のガイドラインの中で、患者選択基準として、狭心症発作回数を主要評価項目としている。発作回数4回以上/1週間、観察期間を実薬投与なしで2週間として症例をリクルートとすることは極めて困難であり、より有効な治療法が確立された中で現行の基準を使用することは倫理的にも問題がある。このような背景から、労作狭心症患者の選択には運動負荷試験による

B. 研究方法

現行のガイドラインの問題点、修正点を明らかにするために、最近国内で実施した治験のデータベースを作成し分析した。さらにわが国の抗狭心症薬カイドラインをFDA（米国）新ガイドライン（Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-anginal Drug）、およびCPMP（ヨーロッパ）ガイドライン（Note for Guidance on the Clinical Investigation of Anti-anginal Medical Products in Stable Angina Pectoris）と比較検討した。

C. 研究結果 および D. 考察

国外のガイドラインの特徴として、FDAでは主に狭心症の診断基準ならびに症例選択基準に重点が置かれているのに対し、CPMPでは薬効評価基準に関する記載が主であるが、わが国では両者の利点を合わせもった満足できるガイドラインの作成を検討している。わが国におけるこれまでの抗狭心症薬治験に関して、治験対象のエントリー基準としての臨床症状に客観性が乏しいこと、虚血誘発法としての運動負荷試験プロトコールと判定法に確立した基準が

ないこと、さらに抗狭心症薬の種類によって効果判定法は異なる方が良いとする意見など多くの問題点が挙げられている。従来わが国のガイドラインは、当時の本邦の医療水準に見合った狭心症の診断と効果判定基準を考慮したため、胸痛を主たる診断、評価の指標とした。その後、胸痛による判定法のみでは、主観的な面があり、狭心症の診断、薬効評価に疑問がもたれた。我々は客観的な指標としてトレッドミル運動負荷試験の利用を検討し、治験実施症例を元に薬効評価に有用な判定項目、判定基準、再現性を調査し（心臓 23：110, 1991. 心臓 24：6, 1992）、日本心電学会「抗狭心症薬判定小委員会」が1996年に運動負荷試験及びホルター心電図による新しい判定基準を提唱した。その後、同学会「運動負荷心電図の標準化に関する委員会」（委員長：村山正博）が、そのうちの運動負荷判定基準の実地応用を試み、抗狭心症薬判定の問題点として判定された運動耐容時間の長さや心電図ST下降度の判定基準によって薬効判定に差が生ずることを指摘した（心電図17：393, 1997）。

わが国の治験結果の分析により、臨床症状に客観性が乏しい一因として、労作兼安静狭心症患者における胸痛発作の信頼性が低く、本来の冠動脈疾患由来の患者との鑑別が困難であるため、労作兼安静狭心症を対象から除外し、安定労作狭心症のみを対象とすることにした。一方、不安定狭心症例について、病態や発症機序が均一でないため、単一のガイドラインで評価はできないため、この委員会では取り扱わないこととした。国外のガイドラインにおいても不安定狭心症は除外対象疾患に含まれている。なお、異型狭心症は、その発症機序が冠攣縮であり、病態の均一性から胸痛発作回数やホルター心電図から評価可能であり、わが国に多い疾患であることより別途ガイドラインの作成を検討することとした。

国外では、安定労作狭心症を対象とし、運動負荷試験法が症例選択基準と評価方法に使用されている。わが国の治験データを分析したところ、自覚症状改善度と運動負荷試験改善度の評価に差がないため、臨床症状を中心とした試験方法から、運動負荷試験への変更は可能であると判断した。安定労作狭心症患者の選択基準は、労作狭心症の病歴、運動負荷試験での中等度以上の胸痛を必須条件として、ST下降、冠動脈病変の存在の確認、心筋梗塞の既往、負荷心筋シンチ場性などの基準の組み合わせが提案された。なお、冠動脈造影検査は必須としないことにした。運動負荷試験方法は、標準ブルース法によるトレッドミル運動負荷試験方法が最も普及しており、これを標準としているFDAのガイドラインが実践的であり参考にすることにした。対象選択におけ

る運動負荷試験基準として、トレッドミル法（標準ブルース法）を用い、1）運動負荷時に中等度の胸痛、2）1mm以上のST下降、3）再現性は運動時間の±15%（CPMPは±20%以内）、4）運動時間は3～7分の負荷が妥当と考えられる。

薬効評価における運動負荷試験プロトコールと判定法の基準についても、本邦の治験における試験方法の調査などにより、トレッドミル法（標準ブルース法）を用いて実施可能と判断された。また、抗狭心症薬の種類と効果判定法について、これまでの治験成績調査では、運動負荷試験改善度と自覚症状改善度の関係は、運動負荷試験改善度はβ-遮断薬で優位、硝酸薬は自覚症状改善度が優位であり、カルシウム拮抗薬はその中間であった。しかし、これらの対象は労作兼安静狭心症が含まれており、安定労作狭心症を対象とするならば、薬剤の種類とは無関係に運動負荷試験による科学的客観性をもった判定方法の作成ができると考えられる。運動負荷試験による評価項目では、プライマリー効果の評価は胸痛を伴う運動時間が良いとの提案があった。その他の項目における3極間の前臨床、第1～3相試験、再現性、併用薬、長期試験に関する比較、検討がなされ、その中で、用量設定試験は今回のガイドラインで十分検討する必要があると提案された。長期試験については、プライマリーエンドポイントとして、生命予後、心事故を用いるのは安定労作狭心症の場合には現実的でないとの意見が大勢を占めた。評価に関する統計学的手法について、クロスオーバー法は日本の状況では困難が多いため、二重盲検群間比較試験を推奨した。運動負荷試験の評価法について、従来の改善度判定やパラメーターによるスコア化よりも数値による表現が良いと報告した。しかし、新薬が既存の薬とほぼ同等か、有用性が高く優れているとの評価にはスコア使用もありうることを補足した。有害事象の取扱いや被験者の同意取得に関する内容や安全性評価に関する問題点については、今年度は取り上げなかったが、現行ガイドラインの改定によって倫理性、科学性、信頼性はさらに向上するものとする。

E. 結論

現行の抗狭心症薬効果判定ガイドラインの問題点、修正点を明らかにするために、最近国内で実施した治験のデータベースを作成し、さらにわが国の抗狭心症薬のガイドラインをFDA（米国）とCPMP（ヨーロッパ）のガイドラインと比較し、以下の結論を得た。

1）国外では、安定労作狭心症を対象とし、運動負荷試験法が症例選択基準と評価方法に使用されている。

2) わが国の治験データを分析したところ、自覚症状改善度と運動負荷試験改善度の評価に差がないため、臨床症状を中心とした試験方法から、運動負荷試験への変更は可能であると判断した。

3) 対象を安定労作狭心症に限定することで、薬剤の種類によって効果判定法を変える必要性はないと判断した。これらの決定に沿って、最終年度には、患者選択基準と薬効判定基準を具体的に作成し、ICHによるブリッジングスタディの利用も考慮し、わが国の狭心症診療の実態に見合った抗狭心症薬効果判定法のガイドラインを作成する。

厚生科学研究補助金（医薬安全総合）
（分担）研究報告書

抗狭心症薬の臨床評価方法に関する研究(H10-医薬-020)

日本、米国、およびヨーロッパの抗狭心症薬臨床評価方法における
ガイドラインの比較（診断基準、対象選択基準を除く）

分担研究者 村山正博 聖マリアンナ医科大学 内科学Ⅱ 教授

我が国の現行の抗狭心症薬効果判定ガイドラインを改訂することを目的として、我が国の現行ガイドラインと米国およびヨーロッパのガイドラインについて3極間の比較を、狭心症診断基準、症例選択基準以外の部分について行った。その結果、第2、3相試験における用量設定試験と薬効評価デザインを日本の現状に即して再検討する必要がある。

A. 研究目的

我が国の現行の抗狭心症薬効果判定ガイドラインを改訂することを目的として、我が国の現行ガイドラインと米国およびヨーロッパのガイドラインについて3極間の比較を行った。

B. 研究方法

厚生省の協力により得られた最新の抗狭心症薬に関する米国(FDA)のガイドラインと1994年のヨーロッパ(CPMP)のガイドラインについて、狭心症の診断基準、症例選択基準を除いた部分について、日本の治験フェーズにあわせ比較検討した。

C. 研究結果

1. 前臨床試験

日本: 治験薬の化学的、物理的安定性など、ヒトにおける有効性および安全性を予測する基礎的資料の必要性について要求している。

CPMP: Strategy-Design の Initial study の中に記載されている。

FDA: Preclinical considerations として動物実験、critical evaluation の完了を要求している。

2. 第Ⅰ相試験

日本: 治験薬のヒトにおける安全性情報を収集することを主たる目的とし、研究者、対象、試験方法を規定している。試験方法においては、用法、用量、観察項目、評価について規定している。

CPMP: 活性構造物と活性代謝物の薬力学的薬物動態、相互作用について検討するように規定している。

FDA: 治験薬の用量依存効果、時間-効果関係（治療効果、薬力学的動態、治験薬処方としての

特徴、血中濃度との関係など)を検討することが要求されている。

3. 第Ⅱ相試験

日本:

1) 第Ⅱ相前期試験

一定の観察期間(例えば、2週間)の後に、推定最小量から用量反応関係が得られるまで増量し薬理学的、あるいは薬物動態的特性により投薬期間(1回投与、または適当な期間の連続投与)を定める。

2) 第Ⅱ相後期試験

用量は前期試験により適当と判断された用量とし、投薬期間は特性により決定する。長期投与は数カ月以上で有効性と安全性を確認する。

CPMP: dose-response study として最低2週間 placebo で観察し、疾患の安定性を確認した後に randomized, placebo-controlled and double-blind にて最低限3用量で至適用量を検討する。この試験は parallel group で最低6週間行うこととする。

FDA: 用量依存効果と時間-効果関係を患者と健常人にて、parallel-group, fixed dose design で行い、単回、あるいは複数回投与により有効性を判定する。最小と最大の用量を求め、薬力学的特性も検討する。この際、4 dose level で1群50例以上の placebo controlled trial で求め、観察期2週間、実薬2週間で実施する。dose-response 関係が確立している場合、placebo controlled trial を efficacy trial として実施する。

4. 第Ⅲ相試験

日本: 治験薬の有用性をより客観的に評価する為、二重盲検法にて比較試験を行う。投薬期間は治験薬の薬理学的、薬物動態特性により定めるが、通常は2週間以上。製剤試験も実施する。

CPMP: 主要な薬効と安全性の確立を目的として randomized, double blind, controlled parallel-group design で行う。Active controlled study は12週間以上で、副作用の調査も長期間で行う。

FDA: 上市されている薬剤との比較試験を行う。それらと併用する場合の有効性、相互作用、副作用についても検討する。

5. 狭心症状の再現性

日本: 狭心症状が2週間以上安定し、運動負荷に関しては規定無し。

CPMP: 狭心症状は placebo にて2~4週安定していればよい。運動負荷試験においては運動耐容能が20%以内であればよい。

FDA: 運動時間の±15%以内にて狭心痛が再現する症例としている。

6. 併用薬

日本: 即効性硝酸薬のみ。background therapy 無し。

CPMP: 日本と同様。

FDA: background therapy でも可。

6. 長期試験

日本: 規定はないが、6ヵ月以上。

CPMP: 最低300例以上で6ヵ月以上、または、100例で1年の試験が必要。

FDA: 長期にわたり副作用を調査する必要があり、300例以上で行う。

D. 考察

日本、米国、ヨーロッパの3極間における抗狭心症薬の臨床評価では、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験ともに日本に比し、CPMP や FDA のガイドラインが厳しいプロトコルになっている。さらに長期試験についても同様である。薬剤投与量は民族間で違うことを考慮すると、用量設定試験方法を今回のガイドラインで十分検討する必要がある。また、臨床評価の際の対象選択条件、治験環境を考慮すると、今後の Study design としては placebo controlled double blind study が必要と判断される。Cross-over 試験の実施は困難が多いであろう。さらに placebo, active control の選択、併用薬の問題についてはさらなる検討が必要である。

E. 結論

日本の抗狭心症薬の臨床評価においては、第2, 3相試験の用量設定試験と薬効評価デザイン、および長期試験についてを再検討する必要がある。

参考文献

1. Committee for proprietary medical products (CPMP)
2. Guideline for the clinical evaluation of anti-anginal drugs (FDA)
3. 厚生省循環器病委託研究班. 抗狭心症薬評価法に関するガイドライン. 1985年

研究要旨

現行の抗狭心症薬の効果判定ガイドライン改訂のため、狭心症の診断基準と患者選択基準を検討した。現行のガイドラインの問題点、修正点を明らかにするために、最近国内で実施した治験のデータベースを作成し分析した。さらにわが国の抗狭心症薬ガイドラインをFDA（米国）新ガイドライン、およびCPMP（ヨーロッパ）ガイドラインと比較検討し、1）安定労作狭心症、冠れん縮性狭心症、不安定狭心症、各々の診断基準を提案した。2）労作兼安静狭心症を対象から除外し、安定労作狭心症のみを対象とする。3）不安定狭心症については、病態や発症機序が均一でなく、今回の検討では取り扱わない。4）異型狭心症は発症機序が冠攣縮であり、病態の均一性から別途ガイドラインの作成を検討する。5）安定労作狭心症を対象とした症例選択基準として、運動負荷試験にはトレッドミル運動負荷試験（標準ブルース法）を用い、運動負荷試験における胸痛、虚血性ST変化の再現性を重視した方法を提案した。

A. 研究目的

現行の抗狭心症薬の効果判定ガイドライン改訂のため、狭心症の診断基準と患者選択基準を検討した。

B. 研究方法

現行のガイドラインの問題点、修正点を明らかにするために、最近国内で実施した治験のデータベースを作成し分析した。さらにわが国の抗狭心症薬ガイドラインをFDA（米国）新ガイドライン（Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-anginal Drug）、およびCPMP（ヨーロッパ）ガイドライン（Note for Guidance on the Clinical Investigation of Anti-anginal Medical Products in Stable Angina Pectoris）と比較検討した。

C. 研究結果 および D. 考察

I. 患者選択について注意すべき点

1）患者の安全性（プラセボ投与によっても危険がないこと）、2）狭心症の型を統一し、その診断基準を明確にすること、3）運動負荷試験反応の再現性があること（少数例で有効な結果を得るため）。

II. 診断基準

1）安定労作狭心症 胸骨裏面または前胸部の不快感（痛み、圧迫、不快）の発作が運動や情動ストレスによって比較的良く再現され、ニトログリセリン舌下または労作の中断、情動ストレスの除去によって消失する病歴がある。狭心症発作の持続は短く、通常は動作中止あるいは情動ストレスの中断により、5～10分以内に速やかに消失する。狭心症症状は少なくとも2カ月以上安定している。

2）冠れん縮性狭心症 典型的には安静時に胸痛が発生し、胸痛発作の頻度、持続は一定ではない。胸痛は一過性のST上昇（あるいは下降）を伴うが、

心筋梗塞の所見はない。発作は通常ニトログリセリン舌下によって消失する。冠れん縮性狭心症患者は器質的な冠動脈病変を有することもあるが、発作は冠れん縮により発生する。

3）不安定狭心症 不安定狭心症は、単一の病態ではなく、冠れん縮、器質的冠狭窄、冠動脈血栓の複数の要素が関与している。病型には、安静時に繰り返すST上昇（下降）を伴う発作が最近出現した場合、これまでの安定狭心症が最近増悪したもの、新規発症の労作狭心症が含まれる。

III. 患者選択基準

国外のガイドラインでは、安定労作狭心症を対象とし、運動負荷試験が症例選択基準に使用されている。わが国の治験データを分析したところ、自覚症状改善度と運動負荷試験改善度の評価に差がないため、臨床症状を中心とした試験方法から、運動負荷試験への変更は可能であると判断した。また、労作兼安静狭心症患者においては胸痛発作の信頼性が低く、冠動脈疾患に由来する胸痛との鑑別が困難場合もあるため、労作兼安静狭心症を対象から除外し、安定労作狭心症のみを対象とすることで客観性をもった判定方法が作成できると考えられる。不安定狭心症については、病態や発症機序が均一でなく、評価方法、エンドポイントも多様となるため、一定のガイドラインで評価はできないとの意見が強く、今回の検討では取り扱わないこととした。不安定狭心症は国外のガイドラインにおいても除外対象疾患に含まれている。一方、異型狭心症（冠れん縮性狭心症）は、その発症機序が冠攣縮であり、病態の均一性から胸痛発作回数やホルター心電図により評価可能であり、わが国に多い疾患であることより別途ガイドラインの作成を検討することとした。以上より、今回の研究では安定労作狭心症を対象としたガイドラインにおける患者選択基準を検討した。

安定労作狭心症を対象とした症例選択基準には、以下の条件が必要と考えられる。

- 1) 虚血性心疾患患者であることの証明
運動負荷試験における胸痛を伴う虚血性ST偏位冠動脈造影による器質的冠動脈病変の証明
心筋梗塞の既往
負荷心筋シンチグラムまたは負荷エコー陽性
負荷RIアンギオで局所的な収縮異常と運動時駆出分面の低下など
- 2) 過去2ヶ月間安静狭心症発作がなく、発作回数に増悪傾向がない
- 3) 過去3ヶ月以内の急性心筋梗塞、CABG、PTCA実施症例ではない
- 4) 標準的運動負荷試験（トレッドミル運動負荷試験）が施行できる
- 5) 患者の狭心症発作の安定性と運動負荷試験における胸痛、虚血性ST変化に再現性がある
- 6) 狭心症症状の軽快に速効性ニトログリセリン製剤が有効である
- 7) インフォームドコンセントが得られること
- 8) 治験プロトコールに協力する能力と意志を有する

患者エントリーの実際：運動負荷試験にはトレッドミル（標準ブルース法）を用いる。運動開始後3～7分以内に典型的な中等度の胸痛（中等度の胸痛：日常生活において患者が動作を止めようとする強さ）を示し、かつ1mm以上のST下降を示す患者はエントリー可能。ST下降がみられない場合でも、運動開始後3～7分以内に典型的な中等度の胸痛のために運動を終了し、かつ以下の1項目以上を満たす患者はエントリー可能である。

- 1) 冠動脈造影による器質的冠動脈病変の証明
- 2) 心筋梗塞の既往
- 3) 負荷心筋シンチグラムまたは負荷エコー陽性
- 4) 負荷RIアンギオで局所的な収縮異常と運動時駆出分面の低下など

さらに、運動負荷試験における胸痛、虚血性ST変化の再現性を保証するため、試験薬剤の使用開始前に2回目のトレッドミル運動負荷試験を行い、中等度胸痛発現時間が1回目の運動負荷試験の±15%以内であることをエントリー条件とする。

E. 結論

現行の抗狭心症薬の効果判定ガイドラインを改訂するため、狭心症の診断基準と患者選択基準を検討し、1) 安定労作狭心症、冠れん縮性狭心症、不安定狭心症、各々の診断基準を提案した。

2) 労作兼安静狭心症を対象から除外し、安定労作狭心症のみを対象とする。

3) 不安定狭心症については、病態や発症機序が均一でなく、今回の検討では取り扱わない。

4) 異型狭心症は発症機序が冠攣縮であり、病態の均一性から別途ガイドラインの作成を検討する。

5) 安定労作狭心症を対象とした症例選択基準として、運動負荷試験にはトレッドミル運動負荷試験（標準ブルース法）を用い、運動負荷試験における胸痛、虚血性ST変化の再現性を重視した方法を提案した。

平成10年度厚生科学研究費補助金（医薬安全研究事業）
（分担）研究報告書

抗狭心症薬の臨床評価方法に関する研究（H10-医薬-020）

抗狭心症薬の臨床評価における運動負荷心電図検査

分担研究者 川久保 清 東京大学健康科学、看護学専攻助教授

他極のガイドラインとの整合性を持ち本邦に適した新たな抗狭心薬評価のガイドラインを作成することを目的に、運動負荷心電図を用いた抗狭心症薬の臨床評価法を、従来の治験成績と他極のガイドラインの解析により検討し、運動負荷方法、対象選択基準、負荷中止理由、運動負荷試験の指標についての提案を行った。

A. 研究目的

本研究では、他極のガイドラインと整合性を持たせつつ、本邦に適したより実践的なガイドラインを作成することを目的に、従来の自覚症状を主体とした抗狭心症薬の薬効評価のガイドラインから、運動負荷試験を中心とした客観的なガイドラインへ変更を考慮し、抗狭心症薬の臨床評価における運動負荷心電図検査法、評価に用いる指標、判定を検討した。

B. 研究方法

従来、わが国での抗狭心症薬の薬効評価判定は、臨床症状を中心に、運動負荷試験、ホルター心電図などの所見を総合的に評価し、最終的には治験担当医師の判断に任せられたスコア化された指標により為されてきた。我々は、より客観的な指標としてトレッドミル運動負荷試験の利用を検討し、治験実施症例を元に薬効評価に有用な判定項目、判定基準、再現性を調査し（心臓 23：110, 1991. 心臓 24：6, 1992）、日本心電学会「抗狭心症薬判定小委員会」が1996年に運動負荷試験及びホルター心電図による新しい判定基準を提唱した。その後、同学会「運動負荷心電図の標準化に関する委員会」（委員長：村山正博）が、そのうちの運動負荷判定基準の現地応用を試み、抗狭心症薬判定の問題点として判定された運動耐容時間の長さや同一運動時間の心電図 ST 下降度の判定基準によって薬効判定に差が生ずることを指摘した（心電図 17：

393, 1997）。以上の報告を考慮し、現行のガイドラインの問題点、修正点を明らかにするために、最近国内で実施した治験のデータベースを作成し分析した。また、わが国の抗狭心症薬ガイドラインを FDA（米国）新ガイドライン（Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-anginal Drug）、および CPMP（ヨーロッパ）ガイドライン（Note for Guidance on the Clinical Investigation of Anti-anginal Medical Products in Stable Angina Pectoris）と比較検討した。

C. 結果 および D. 考察

我が国における治験データの解析により、以下の所見を得た。

I) 自覚症状による薬効評価と運動負荷による薬効評価の比較

有効率はともに、著明改善が約 30%、中等度改善が約 25%、軽度改善が約 30%、不変が約 10%、悪化が 0~1%と、ほぼ一致していた。従って、自覚症状による評価から運動負荷試験による薬効評価への変更は可能と考えられた。

II) 運動耐容能による有効率の差異

観察期に施行された運動負荷試験の運動耐容能の分布は、運動時間が 3 分未満の症例が 3%、3~7 分が 64%、7 分以上が 33%であった。中等度改善以上例の占める割合は、3~7 分の症例の 62%、7 分以上の例では 49%であった。

III) 運動負荷試験による有効率の薬剤種による差異

中等度改善以上は、硝酸薬が 31%、Ca 拮抗薬が 50%、 β 遮断薬が 67%と薬剤間により差がみられた。

IV) 運動負荷試験評価基準の施設間差異

特に中止理由が施設間で大きく異なった。中止理由として自覚症状を用いている施設と、血圧および心拍の反応や ST 偏位を重視している施設があり、運動負荷試験成績の判定に大きく影響を与えているものと考えられる

以上の結果を考慮した上で、他極のガイドラインを考慮し、以下の項目を検討した。

I) 運動負荷方法

抗狭心症薬の効果を判定するための運動方法には様々な方法があるが、最も一般的なトレッドミル法を用い施行し、そのプロトコールとしては広く普及している標準ブルース法に基づき行うことが、安定した成績を得るために良い方法であると考えられる。

II) 対象選択基準

適切な評価が得られる症例を治験の対象に選ぶことも重要である。対象選択基準として、1) 運動負荷時の中等度の胸痛、2) 1mm 以上の ST 下降、3) 運動負荷試験の再現性（運動時間の変動が $\pm 15\%$ 以内）、4) 3~7 分間の運動時間が挙げられる。これらの指標は他極のガイドラインにも記載されている点であり、運動負荷により薬効評価する場合に sensitivity と specificity を良好に保つための必要な基準と考えられる。

III) 負荷中止理由

他極のガイドラインと同様に、運動負荷試験の end point は中等度の胸痛とすべきである。しかし、運動負荷に伴い血圧や心拍数が過大に反応する症例や、強度の心筋虚血が起こった時のみに胸痛が出現する症例などにおいて胸痛のみを中止理由とし得るか否か、また、観察期の運動負荷試験では胸痛が出現したが、治療期においては消失した症例における運動負荷中止理由が問題として残されている。

IV) 運動負荷試験の指標

運動耐容能（時間）を最も重要な所見とすべきである。しかし、他の虚血の程度を示す指標（同一運動時間の ST 下降度、1mmST 下降時間など）を判定基準に如何に含めるかは重要な課題であり、スコア化の問題も含め、次年度では統計学的観点からの検討を行いさらに議論を深める予定である。

E. 結論

他極のガイドラインと整合性を持たせつつ、本邦に適したより実践的なガイドラインを作成することを目的に、抗狭心症薬の臨床評価における運動負荷心電図検査法、評価に用いる指標、判定を検討し以下の点を提案した。

I) 運動負荷方法：トレッドミル法（標準ブルース法）を用いる。

II) 対象選択基準：1) 運動負荷時の中等度の胸痛、2) 1mm 以上の ST 下降、3) 運動負荷試験の再現性（運動時間の変動が $\pm 15\%$ 以内）、4) 3~7 分間の運動時間が挙げられる。

III) 負荷中止理由：運動負荷試験の end point は中等度の胸痛とすべきである。

IV) 運動負荷試験の指標：運動耐容能（時間）を最も重要な所見とすべきである。他の虚血の程度を示す指標（同一運動時間の ST 下降度、1mmST 下降時間など）を判定基準に如何に含めるかは重要な課題であり、スコア化の問題も含め、さらに議論を要する。

抗狭心症薬の臨床評価法に関する研究

分担研究者 折笠秀樹 富山医科薬科大学医学部教授

研究要旨

抗狭心症薬の臨床評価法について統計学的に考慮すべき点について整理した。その際に、既存のガイドライン類や具体的な臨床試験論文を参照した。ここでは具体的な数字や方法についてはなるべく避け、考慮したり注意すべき点を指摘するとどめた。実施可能性を考えて、さらに精査する必要がある。

A. 研究目的

抗狭心症薬の臨床試験を実施するに際して、その計画及び解析に当たり統計学的に考慮すべき点を整理することが本研究の目的である。

B. 研究方法

主としてEUの臨床評価ガイダンス、MEDLINEで検索した狭心症の臨床試験論文を土台にして、適宜「臨床試験のための統計的原則」（本邦）も参照した。

取り上げた内容としては、デザイン型、評価のためのエンドポイント、用量反応関係、解析データセット、結果の提示法、質の確保、有害事象の評価法、長期試験の実施についてである。計画法や解析法よりも、基本的に考慮すべき点を整理した。

C. 研究結果

C 1. デザイン型

デザインの型としては平行群間（パラレル）比較が最良のことは間違いない。ただ外国では、少数例による2期のクロスオーバー試験が多く実施されている。施設を絞ってよく管理すれば、クロスオーバーを頭か

ら否定する必要はないかもしれない。漸増法についても必要な場合には、漸増基準等を明確にして慎重に実施すれば問題ないかと思われる。

比較群がプラシーボのときには優越性を示すことになるが、実薬であると非劣等性を示すのが主となる。この際でも、何らかの副次的項目で優越性を証明することが望まれる。

プラシーボ群といっても、ベース薬を使わないのは非倫理的のこともあろう。その際には、ベース薬の使用を認めたとうえで、ベース薬の有無または種類によって層化した割付け法も考えるべきであろう。

C 2. エンドポイント

大別すると、エンドポイントとしてよく用いられるものには、運動耐用能（最大運動時間など）、虚血症状（20分以上持続した発作の回数、2錠以上ニトロ舌下を必要とした回数など）、心電図所見（ST低下までの時間など）がある。そのいずれにおいても妥当性と信頼性を十分検討することが肝要である。初めて使うエンドポイン

トにおいては、そうした性能を点検する試験を行うべきである。そうでなければ、中間での評価を慎重に行い試験を進めることが肝要である。

症状の評価においては、QOL質問票を開発して行うことも考えられる。海外では、いくつかの試験でQOL質問票が使われていた。その際には、患者の評価が中心となるので、日記帳などを原資料とするような工夫も必要となろう。もちろん、QOL質問票のバリデーションも求められる。

有効性をいくつかの観点から総合化する試みは価値がある。運動耐用能といっても測定値がいくつかあり、それらは相関しあっていることがおおい。この時、相関を考慮して総合化するような合成変数を定義することは可能である。また、いわゆるスコア化で総合するアルゴリズムを定義することも可能である。しかし、これには主観が入りがちなので、慎重に定義されたい。機械的になりすぎたり、そのものの意味が不明瞭のときには、特に注意が必要である。

C 3. 用量反応関係

薬物が効くということと、何らかの用量反応関係を示すことは新薬の必要条件である。用量反応試験にプラシーボ群を含めておけば、上の2つは1試験で満たされることもある。用量反応関係は、少なくとも主要なエンドポイントで証明しておくことが求められる。運動耐用能であれば、そのためには1群50例程度が必要と思われる。群の数については3～4群が適切かと思われる。

C 4. 解析データセット

対象、主要エンドポイント、目的に応じてPPS (Per Protocol Set) または FAS(Full Analysis Set) の選択をすべきである。さらに細かく、症例の取り扱いを定めておくことも肝要である。たとえPPSを主たる解析

データセットとしても、結果の安定性(Robustness)を確認するためにFASも行うのは有用のことがおおい。

C 5. 結果の提示法

結果を提示する際にも、一工夫をすることが必要である。絶対的な効果指標と相対的な効果指標を適宜取り入れたい。連続変数の場合でも、適切な方法によってそれらを定義することは可能である。有効・無効のように二値変数で定義されるときには、有効率の差が示されるが、NNT(その逆数で定義される)などで効果を提示することも考えたい。特に、全試験を統合した解析結果を示すときには、このNNTと信頼区間は有用である。

C 6. 質の確保

正しい妥当な結果をえるためには、試験の質を確保することが肝要である。それにはいろいろあるが、ここまで述べなかった点としてランダム化、盲検化、妥当な服薬状況、妥当な計画遵守率も確認しておきたい。20%以上大きな違反があるような試験は、その質が疑われることもある。

さらに、試験の質を上げる方法として、Run-in periodを使うことも考えるべきである。そこでは、不遵守になりがちな症例をスクリーン(事前除外)できるからである。効果の有無を少数例で証明したいときには、レスポンドーに限定して証明する計画も必要なことがあるかもしれない。目的に応じてRun-in periodを積極的に取り入れることも考えてもらいたい。

C 7. 有害事象の評価法

有効性の指標として従来のような全般指標に要約するよりも、基本姿勢としてそれぞれの意味を有した評価項目で示すことの重要性を述べた。有害事象についても同じように概括的なものではなく、各有害事象を挙げて、それらの出現率と信頼上限を示

すほうが分かりやすい。多重性については安全性では考慮せず、問題あれば誤りなくピックアップする方針を優先すべきである。

C 8. 長期試験の必要性

8週間～12週間といった短期の試験で証明可能な評価としては、いわゆるサロゲイトエンドポイント（運動耐用能、症状、心電図）といったものにならざるをえない。しかし、本来は長期的に服用される薬剤という性格から、また本来の目的である死亡、心筋梗塞、難治性虚血といったエンドポイントに良好な成績が期待される。これらのエンドポイントで結果を出すためには、少なくとも各群千例は必要になるであろう。現に、不安定狭心症を対象とした試験（PRISM）では、Aspirin+TirofibanとAspirin+Heparinの両群で3,232例を組み入れていた。同様のPRISM-PLUS試験（Tirofiban, Heparin, Tirofiban+Heparin）でも、全体で1,915例を組み込んでいた。

D. 考察

できるだけ具体的な計画法や解析法については明言を避けた。それらの決定は、研究者が目標とした仮説によって異なるからである。それらの選択に当たっては、その根拠を科学的に述べることができなければならない。その理由が正当であれば、ここで述べたことと異なる方法を用いることも可能である。結果解釈性と証拠の強さも十分考慮して、臨床評価をすることが重要であろう。

E. 結論

抗狭心症薬の臨床評価においては平行群間比較法が最適であり、プラシーボを含めた試験は必要であろう。それは用量反応試験の1群に組み入れて行うことも可能であろう。エンドポイントは意味のある評価項目ごとに示すほうが分かりやすいが、妥当性・信頼性が確保されれば総合スコア等の

合成変数を用いることもできる。短期試験はサロゲイトエンドポイントに対して数百例で行われるが、真のエンドポイントに対しては数千例での長期メカトリアルが必要となる。それは多分市販後に、必要があれば実施すべきであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

-折笠秀樹：臨床試験の有すべき条件、循環器科、43: 277-283, 1998.

-折笠秀樹：科学的な研究へ向けての統計学、脂質栄養学、7: 31-40, 1998.

-久繁哲徳（監訳）一鎌江伊三夫、折笠秀樹、山本和利、岡本高宏（訳）：根拠にもとづく医療—第2章：最善の根拠を探す、pp. 37-78, オーシーシー, 1998.

-折笠秀樹（監訳）：臨床試験とは何か、南江堂、1998.

2. 学会発表

-折笠秀樹：最近の臨床試験とその問題点、第26回日本行動計量学会・特別セッション、東京、September 16-18, 1998.

-折笠秀樹：医薬品の臨床試験のデザイン（シンポジウム「臨床試験の国際化：質の向上を目指して」）、第19回日本臨床薬理学会、大分、November 20-21, 1998.

-Origasa H.: Simulation study of the efficiency of tests with few subjects per center in multicenter trials. The 19th Meeting of the International Biometric Society (IBS), Cape Town, December 13-18, 1998.