

平成11年度厚生科学研究費補助金  
(医薬安全研究事業)

抗狭心症薬の臨床評価法に関する研究  
(H10-医薬-020)

主任研究者 岸田 浩 (日本医科大学)

平成11年度厚生科学研究費補助金（医薬安全研究事業）  
 総括研究報告書  
 抗狭心症薬の臨床評価法に関する研究（H10-医薬-020）  
 主任研究者 岸田 浩 日本医科大学第1内科教授

### 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。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る。

平成10年度に作成した国内での治験データベースの分析結果、本邦の抗狭心症薬ガイドライン、FDA（米国）新ガイドライン（Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-anginal Drug）、CPMP（欧州）ガイドライン（Note for Guidance on the Clinical Investigation of Anti-anginal Medical Products in Stable Angina Pectoris）およびICHガイドラインを検討し、抗狭心症薬効果判定法のガイドラインを作成した。

安定労作狭心症を対象とすることにし、不安定狭心症は、病態や発症機序が均一でなく、単一のガイドラインで評価はできないため、本ガイドラインでは取り扱わないこととした。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安定労作狭心症とは別の臨床試験を行うこととした。安定労作狭心症に対する抗狭心症薬の薬効評価には、運動負荷試験を用い運動耐容量（最大運動時間）改善効果、抗心筋虚血効果を検討し、これらを主要評価項目として薬効評価を行う。抗狭心症薬の効果判定するための運動負荷方法には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標準Bruceプロトコールを用いる。異型狭心症にも有効と考えられる薬剤は、異型狭心症を対象として、安定労作狭心症とは別の臨床試験を行う。薬効評価には自覚症状による自然発作回数、ホルター心電図による一過性ST上昇の回数を用いる。

### 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  
 循環器科教授  
 川久保清 東京大学大学院医学科研究科健康科学  
 助教授  
 折笠秀樹 富山医科薬科大学医学部統計情報科学  
 教授

### 研究協力者

加藤和三 心臓血管研究所名誉院長  
 上田慶二 東京都多摩老人医療センター院長  
 武者春樹 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院  
 内科助教授  
 齋藤 勉 日本医科大学第1内科  
 福間長知 日本医科大学第1内科  
 草間芳樹 日本医科大学第1内科講師

生じてきた。当時の狭心症の治療目標は、狭心症状態を改善させることであったが、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。このような狭心症に対する医療の現状を考慮すると、現行のガイドラインの患者選択基準である、狭心症発作回数4回以上/1週間を満たし、観察期間を2週間として実薬投与なしで症例をリクルートとすることは極めて困難となっている。また、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、本研究では狭心症の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検討しガイドラインを作成する。

### B. 研究方法

平成10年度に作成した国内の治験データベースの分析結果、本邦の抗狭心症薬ガイドライン、FDA（米国）新ガイドライン（Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-anginal Drug）、CPMP（欧州）ガイドライン（Note for Guidance on the Clinical Investigation of Anti-anginal Medical Products in Stable Angina Pectoris）およびICHガイドラインを検討し、抗狭心症薬の臨床評価法に関するガイドラインを作成した。

### A. 研究目的

厚生省循環器病委託研究班（1985年、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

## C. 研究結果 および D. 考察

我が国における抗狭心症薬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は、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点と判断された。従って、労作兼安静狭心症を対象から除外し、安定労作狭心症を対象とすることにした。一方、不安定狭心症については、病態や発症機序が均一でなく、単一のガイドラインで評価はできないため、本ガイドラインでは取り扱わないこととした。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安定労作狭心症とは別の臨床試験を行うこととした。

労作狭心症患者の選択には運動負荷試験による判定が有用であり、この方法により客観的な薬効判定も可能である。運動負荷試験法は、国外で狭心症の評価法としてガイドラインでもっとも重視されている方法であり、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。我が国の治験成績分析では、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、運動負荷試験を中心とした試験へ変更した。また、抗狭心症薬の種類と効果判定法について、運動負荷試験改善度と自覚症状改善度の関係を分析すると、運動負荷試験改善度は $\beta$ -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が可能である。

### 狭心症各群の診断基準

#### 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、情動ストレスの消失によって軽快する。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) 異型狭心症

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上昇を伴うが、急性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。異型狭心症には有意な冠動脈病変の無いことが多いが、器質的

な冠動脈病変を有することもある。発作は冠攣縮により発生する。

#### 3) 不安定狭心症

不安定狭心症は、単一の病態ではなく、冠攣縮、器質的冠狭窄、冠動脈内血栓形成など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下降あるいは上昇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。通常ニトログリセリン舌下による発作軽快効果は不十分である。急性心筋梗塞の所見はない。

### 安定労作狭心症に対する抗狭心症薬の薬効評価

安定労作狭心症に対する抗狭心症薬の薬効評価には、以下の選択基準を満たす安定労作狭心症患者を対象として、運動負荷試験を用い運動耐容量（最大運動時間）改善効果、抗心筋虚血効果を検討し、これらを主要評価項目として薬効評価を行う。抗狭心症薬の効果を判定するための運動負荷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、そのプロトコルとしては標準Bruceプロトコルを用いる。

#### 対象患者選択基準

(1) 安定労作狭心症の診断基準に適合する。

(2) トレッドミル運動負荷試験（標準Bruceプロトコル）において、運動開始後3～7分で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、かつ心電図に有意なST下降を示す。有意なST下降がみられない場合、脚ブロックなどによりST偏位の評価が困難な例でも、運動開始後3～7分で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4項目中1項目以上を満たす場合は対象とし得る。

a. 冠動脈造影による有意な器質的冠動脈病変の証明。

b. 心筋梗塞の既往。

c. 負荷心筋シンチグラムにて再分布を認める。

d. 負荷心エコー図または負荷心プールシンチグラフィにて局所的な壁運動異常が出現する。

なお、対象群の選択に際しては、運動耐容量（最大運動時間）改善効果の他に、治験薬の抗心筋虚血効果を評価するため、運動負荷試験の指標（同一運動時間のST下降度、1mmST下降到達時間など）の評価が出来るよう考慮する。(3) 運動負荷試験における中等度胸痛の発現時間に再現性がある。試験薬剤の使用開始前の観察期に2回トレッドミル運動負荷試験を行い、中等度胸痛発現時間の差が $\pm 15\%$ 以内であることが望ましい。

試験方法としては、クロスオーバー法は日本の状況では困難が多いため、無作為化二重盲検法による用量の決定ならびに対照薬との比較試験を行う。なお、治験薬の有効性、安全性を示し、さらに試験方法の妥当性を検討するため、第II相後期試験（用量反応試験）または第III相試験（検証的試験）のいずれかにおいてプラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験を行う。薬効評価に際しては、従来の改善度判定やパラメーターのスコア化による比較ではなく、運動耐容量（最大運動時間）、同一運動時間のST下降度、1mmST下降到達時間など数値による比較を用いる。安全性の評価のため、有害事象発現や身体所見、臨床検査所見を検討する。

#### 異型狭心症を対象とする試験

異型狭心症にも有効と考えられる薬剤は、異型狭心症を対象として、安定労作狭心症とは別の臨床試験を行う。対象患者選択基準は

(1) 異型狭心症の診断基準に適合する。

(2) aおよびbの基準を満たすものを対象とする。

a. 狭心症発作時にST上昇が確認された症例。あるいは冠攣縮誘発試験にて胸痛とともに一過性ST上昇を伴う冠攣縮が証明された症例。

b. 1日1回以上の発作が1週間以内に3日確認できた症例。

薬効評価には自覚症状による自然発作回数、ホルター心電図による一過性ST上昇の回数を用いる。試験方法としては標準薬を対照として無作為化二重盲検法を用いた用量漸増デザイン、または固定用量並行群間比較デザインによる比較試験を行う。安全性の評価のため、有害事象発現や身体所見、臨床検査所見を検討する。

#### 長期試験

長期投与試験では、治験薬の長期投与の安全性、有効性の確認が重要で、発作回数、経過中の心血管系イベントの有無、安全性などを観察項目とする。

#### E. 結論

1) 最近の国内での抗狭心症薬治験データベースの分析結果、本邦の抗狭心症薬ガイドライン、FDA（米国）新ガイドライン（Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-anginal Drug）、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）およびICHガイドラインを検討し、抗狭心症薬効果判定法のガイドラインを作成した。

2) 安定労作狭心症を対象とすることにし、不安定狭心症例については、病態や発症機序が均一でな

く、単一のガイドラインでは評価できないため、本ガイドラインでは取り扱わないこととした。

3) 異型狭心症は、発症機序が冠攣縮であり、病態の均一性から胸痛発作回数やホルター心電図から評価可能であり、我が国に多い疾患であることより安定労作狭心症とは別の臨床試験を行うこととした。

4) 安定労作狭心症に対する抗狭心症薬の薬効評価には、運動負荷試験を用い運動耐容量（最大運動時間）改善効果、抗心筋虚血効果を検討し、これらを主要評価項目として薬効評価を行う。抗狭心症薬の効果を判定するための運動負荷方法には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標準Bruceプロトコールを用いる。

5) 異型狭心症にも有効と考えられる薬剤は、異型狭心症を対象として、安定労作狭心症とは別の臨床試験を行う。薬効評価には自覚症状による自然発作回数、ホルター心電図による一過性ST上昇の回数を用いる。

6) 現行のガイドラインの改訂により抗狭心症薬の臨床評価法の倫理性、科学性、信頼性はさらに向上し、医薬品の安全性、国民の保健医療の向上に寄与するものと考えられる。

平成11年度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）  
抗狭心症薬の薬効評価判定法  
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

## 研究要旨

我が国の現行の抗狭心症薬の臨床評価法に関するガイドラインを改訂することを目的として、本邦、FDA（米国）新ガイドライン（Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-anginal Drug）、CPMP（欧州）ガイドライン（Note for Guidance on the Clinical Investigation of Anti-anginal Medical Products in Stable Angina Pectoris）およびICHガイドラインを検討し、抗狭心症薬の薬効、安全性の評価方法を作成した。

### A. 研究目的

他極のガイドラインと整合性を持たせつつ、本邦に適した抗狭心症薬の臨床評価法に関するガイドラインを作成するため、抗狭心症薬の薬効、安全性評価方法を検討する。

### B. 研究方法

本邦の抗狭心症薬ガイドライン、FDA（米国）新ガイドライン（Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-anginal Drug）、CPMP（欧州）ガイドライン（Note for Guidance on the Clinical Investigation of Anti-anginal Medical Products in Stable Angina Pectoris）およびICHガイドラインを検討し、抗狭心症薬の薬効、安全性の評価方法を作成した。

### C. 研究結果および考察

#### I. 非臨床試験

「臨床試験の一般指針」に基づき毒性試験および薬理的検討を行うが、下記の項目を中心に検討し、臨床試験を行う前に必要な資料が整備されている必要がある。

##### 1. 基礎的資料

1) 治験薬の起源または発見の経緯

2) 外国での使用状況

外国で開発された薬物の場合には、動物実験のほかに、外国における臨床成績、市販の有無または使用状況に関する情報。

##### 2. 理化学的資料

1) 治験薬の化学構造、物理化学的性質

2) 治験薬の安定性

##### 3. 動物実験に関する資料

以下の動物試験では、適切な対照薬との比較を行うとともに、複数の動物種を用いて検討することが望ましい。

1) 一般毒性試験および特殊毒性試験

2) 薬効薬理試験

a. 冠循環に対する作用

b. 摘出冠血管標本に対する作用

c. 心筋虚血モデルに対する作用

d. 心機能、血行動態に対する作用

e. 心筋代謝に対する作用

3) 一般薬理試験

4) 薬物動態試験

a. 薬物の吸収、分布、代謝、排泄

b. 主要な代謝産物の毒性および薬理試験

c. その他

### II. 第I相試験（臨床薬理試験）

#### 1. 試験方法

入院監視下に、単回投与試験および反復投与試験により、薬理作用、薬物動態、有害事象を調べる。抗狭心症薬の場合は健常者でも薬理作用が認められる為、薬理作用も目的とすることがある。その際は、必要に応じてプラセボないし対照薬を用いて無作為化二重盲検法を利用した比較試験を実施すれば、より適確な情報を得ることができる。また、被験者の安全性確保のための試験計画書に試験中止基準を明示しておく。

##### 1) 投与量

非臨床試験成績から推定された安全な最低用量（例えば、亜急性「反復使用」毒性試験での無影響量の1/60）の1回投与から開始し、安全性を確認しながら用量を漸増した1回投与を行う。ついで将来予想される用法・用量を考慮し、少なくとも血中濃度がプラトーに達するまで反復使用試験を行う。一般的には、1週間程度であるが、特別な場合にはより長期の使用が必要となる。

##### 2) 観察項目

適切な間隔をおいて、自覚症状、他覚所見、検査所見につき異常の有無を詳細に検討する。非臨床試験において、毒性の標的臓器が示唆されている場合には、この点に関して特に注意深い観察が必要である。早期の1回投与における薬物動態学的、薬力学的諸指標の検討は、増量並びに反復投与試験の計画を容易にする。反復投与時の薬物血中濃度の測定は治験薬の薬物動態学的、薬力学的な特性を知るため

に役立つ。心拍数、血圧、心電図、心エコー図、その他の循環動態の諸指標を詳細に観察することは、非臨床試験の成績と対応させて、治験薬の薬理学的特性を明らかにするために役立つ。

## 2. 評価

第 I 相試験（臨床薬理試験）から第 II 相試験（探索的試験、用量反応試験）に進むにあたり、病態を考慮したうえで治験薬反復投与時の適切な投与方法と用量の予想、発現する可能性のある副作用および臨床検査値異常変動の種類と程度、薬物動態学および薬力学的指標の概要などについての情報が必要である。非臨床試験成績と第 I 相試験成績（臨床薬理試験）とが大きく相違する場合には、あらかじめ非臨床試験に立ち戻る必要もある。

## III. 安定労作狭心症に対する抗狭心症薬の薬効評価

安定労作狭心症患者を対象として、運動負荷試験を用い運動耐容量（最大運動時間）改善効果、抗心筋虚血効果を検討し、これらを主要評価項目として薬効評価を行う。また、狭心症発作回数と発作状況およびそれに関連した生活習慣の変化、即効性硝酸薬の使用量の推移に関する検討は副次的評価項目として使用できる。安全性の評価のため、有害事象発現や身体所見、臨床検査所見を検討する。

試験方法としては、無作為化二重盲検法による用量の決定ならびに対照薬との比較試験を行う。なお、治験薬の有効性、安全性を示し、さらに試験方法の妥当性を検討するため、第 II 相後期試験（用量反応試験）または第 III 相試験（検証的試験）のいずれかにおいてプラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験を行う。

## IV. 第 II 相前期試験（探索的試験）

### 【試験方法】

用量漸増デザインを用いた用量比較試験を行う。一定の観察期間（原則として 1～2 週間）をおいた後、治験薬を投与し、必要な項目を観察する。

#### 1) 投与量

第 I 相試験の結果にもとづいて、推定最小有効量から開始し、個々の症例につきおおその用量反応関係が得られるまで増量する。最大用量は第 I 相試験で検討された用量を超えない。必要な場合は第 I 相試験に戻り試験を追加する。もし安全性の面から健常者には投与出来ないが、患者では有効性が期待出来るより高い用量まで増量したい時は、第 I 相試験と同様な体制で慎重に患者に投与する。

#### 2) 投与期間

投与期間は治験薬の薬理学的および薬物動態的特性により定める。

#### 3) 症例数

統計的に妥当な結果を導きだせる例数とする。

#### 4) 観察項目

前記の評価項目を参考として検討する。

#### 5) 併用薬

治験薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす薬剤は併用しない。

## V. 第 II 相後期試験（用量反応試験）

### 【試験方法】

無作為化二重盲検法を用いた固定用量並行群間比較デザインによる比較試験を行う。

一定の観察期間（原則として 1～2 週間）をおいた後、治験薬を投与し、必要な項目を観察する。

#### 1) 投与量

第 II 相前期試験（探索的試験）の成績にもとづいて、適当と推定された範囲の用量（3 用量以上の比較試験が望ましい）、用法を用いる。必要に応じてプラセボを対照薬として用いる。

#### 2) 投与期間

投与期間は治験薬の薬理学的および薬物動態的特性により定める。

#### 3) 症例数

統計的に妥当な結果を導きだせる例数とする。

#### 4) 観察項目

前記の評価項目を参考として検討する。

#### 5) 併用薬

治験薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす薬剤は併用しない。

## VI. 第 III 相試験（検証的試験）

### 【試験方法】

標準薬または必要によりプラセボを対照として、無作為化二重盲検法を用いた固定用量並行群間比較デザインによる比較試験を行う。一定の観察期間（原則として 1～2 週間）をおいた後、治験薬を投与し、必要な項目を観察する。

#### 1) 投与量

第 II 相後期試験（用量反応試験）の成績にもとづいて、適当と推定された用量、用法に従う。

#### 2) 投与期間

投与期間は治験薬の薬理学的および薬物動態的特性により定める。

#### 3) 症例数

統計的に妥当な結果を導きだせる例数とする。

#### 4) 観察項目

前記の評価項目を参考として検討する。

#### 5) 対照薬

標準薬または必要によりプラセボをも用いる。標準薬の選択にあたっては、わが国で広く用いられ、

臨床評価が確立しているものとする。また、化学的、薬理的類似性および臨床的適応の類似性についても考慮する。

#### 6) 併用薬

治験薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす薬剤は併用しない。

### VII. 長期試験

長期投与試験では、治験薬の長期投与の安全性、有効性の確認が重要である。長期試験は、第II相後期試験（用量反応試験）以降に実施される。

#### 【試験方法】

治験薬を投与し、一般的には非盲検法により必要な項目を観察する。

#### 1) 投与量

第II相後期試験（用量反応試験）で有効と判定された用量、用法を用いる。

#### 2) 投与期間

6ヶ月以上の投与期間が必要である

#### 3) 症例数

6ヶ月以上の投与例が少なくとも300例、あるいは1年以上の投与例が少なくとも100例が望ましい。（致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間についてのガイドライン参照）

#### 4) 観察項目

発作回数、経過中の心血管系イベントの有無、安全性などを観察項目として観察する。自覚症状は、少なくとも4週間間隔で評価し、適当な間隔で臨床検査を行い異常の有無を調査する。

#### 5) 併用薬

他の抗狭心薬を基礎治療薬として使用することはできるが、併用薬の種類、用法、用量を記載する。

#### 6) 評価

発作回数、経過中の心血管系イベントの有無、安全性などを評価する。途中中止例、脱落例について十分な検討を行う必要がある。

### D. 結論

我が国の現行の抗狭心薬の臨床評価法に関するガイドラインを改訂することを目的として、抗狭心薬の薬効、安全性の評価方法を検討し示した。

## 研究要旨

現行の抗狭心症薬の臨床評価法に関する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。最近国内で実施された抗狭心症薬の治験データベースを作成、分析し、また、本邦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（欧州）ガイドラインと比較検討した。安定労作狭心症、冠攣縮性狭心症、不安定狭心症の各々の診断基準を示した。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した。不安定狭心症については、病態や発症機序が均一でなく、本ガイドラインでは取り扱わない。異型狭心症は発症機序が冠攣縮であり、病態の均一性から安定労作狭心症とは別の臨床試験を行う。安定労作狭心症の症例選択には、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用いる。

### A. 研究目的

現行の抗狭心症薬の臨床評価法に関する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

平成10年度に作成した最近国内で実施された抗狭心症薬の治験データベースを分析した。さらに本邦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（欧州）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

#### 1. 狭心症各群の診断基準

##### 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、情動ストレスの消失によって軽快する。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) 異型狭心症

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上昇を伴うが、急性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。異型狭心症には有意な冠動脈病変の無いことが多いが、器質的な冠動脈病変を有することもある。発作は冠攣縮により発生する。

##### 3) 不安定狭心症

不安定狭心症は、単一の病態ではなく、冠攣縮、器質的冠狭窄、冠動脈内血栓形成など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下降あるいは上昇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。通常ニトログリセリン舌下による発作軽快効果は不十分である。急性心筋梗塞の所見はない。

#### 2. 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な場合もあるため、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。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、今回のガイドラインでは取り扱わないこととした。一方、異型狭心症（冠攣縮性狭心症）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安定労作狭心症とは別の臨床試験を行うこととした。以上より、今回の分担研究では安定労作狭心症を対象とした臨床試験における患者選択基準を作成した。



## 安定労作狭心症に対する抗狭心症薬の薬効評価における患者選択基準

前記の狭心症診断基準および、以下の対象患者選択基準をみたすものを対象とする。

### 1) 対象患者選択基準

(1) 安定労作狭心症の診断基準に適合する。

(2) トレッドミル運動負荷試験（標準Bruceプロトコール）において、運動開始後3～7分で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、かつ心電図に有意なST下降を示す。

有意なST下降がみられない場合、脚ブロックなどによりST偏位の評価が困難な例でも、運動開始後3～7分で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4項目中1項目以上を満たす場合は対象とし得る。

- a. 冠動脈造影による有意な器質的冠動脈病変の証明。
- b. 心筋梗塞の既往。
- c. 負荷心筋シンチグラムにて再分布を認める。
- d. 負荷心エコー図または負荷心プールシンチグラフィにて局所的な壁運動異常が出現する。

なお、対象群の選択に際しては、運動耐容量（最大運動時間）改善効果の他に、治験薬の抗心筋虚血効果を評価するため、運動負荷試験の指標（同一運動時間のST下降度、1mmST下降到達時間など）の評価が出来るよう考慮する。

(3) 運動負荷試験における中等度胸痛の発現時間に再現性がある。試験薬剤の使用開始前の観察期に2回トレッドミル運動負荷試験を行い、中等度胸痛発現時間の差が±15%以内であることが望ましい。

## E. 結論

現行の抗狭心症薬の臨床評価法に関する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、冠攣縮性狭心症、不安定狭心症の各々の診断基準を示した。

2) 安定労作狭心症に対する抗狭心症薬の薬効評価における患者選択基準を示した。

## 研究要旨

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症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、従来の抗狭心症薬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、評価に用いる運動負荷試験の指標を示した。

## A. 研究目的

他極のガイドラインと整合性を持たせつつ、本邦に適した抗狭心症薬の臨床評価法に関するガイドラインを作成する。従来の自覚症状を主体とした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抗狭心症薬の治験データベースを分析した。また、本邦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（欧州）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

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はほぼ一致していた。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。

運動耐容量（最大運動時間）による有効率の差異に関しては、観察期に施行された運動負荷試験の運動耐容量（最大運動時間）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%であり、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。

運動負荷試験評価基準の施設間差異では、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た。

以上の分析および他極のガイドラインを検討し以下の結果を得た。

### （1）運動負荷試験

抗狭心症薬の効果を判定するための運動負荷試験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、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。

### （2）対象選択基準

トレッドミル運動負荷試験（標準Bruceプロトコール）において、運動開始後3～7分で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、かつ心電図に有意なST下降を示す。有意なST下降がみられない場合、脚ブロックなどによりST偏位の評価が困難な例でも、運動開始後3～7分で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4項目中1項目以上を満たす場合は対象とし得る。

- a. 冠動脈造影による有意な器質的冠動脈病変の証明.
- b. 心筋梗塞の既往.
- c. 負荷心筋シンチグラムにて再分布を認める.
- d. 負荷心エコー図または負荷心プールシンチグラフィにて局所的な壁運動異常が出現.

運動負荷試験における中等度胸痛の発現時間に再現性がある。試験薬剤の使用開始前の観察期に2回トレッドミル運動負荷試験を行い、中等度胸痛発現時間の差が±15%以内であることが望ましい。

これらの基準は他極のガイドラインにも記載されており、運動負荷により薬効評価する場合に感度、特異度を良好に保つための必要である。

### (3) 負荷中止理由

他極のガイドラインと同様に、運動負荷試験の中止理由は中等度の胸痛とした。運動耐容量（最大運動時間）改善効果を検討するため、治療期においても中程度の胸痛を運動負荷中止理由とすることを原則とする。しかし、治療期の運動負荷試験にて胸痛の発現以前に、息切れ、下肢疲労などの症候限界が認められた場合には負荷を中止し得る。

### (4) 運動負荷試験の指標

運動耐容量（最大運動時間）改善効果、抗心筋虚血効果を検討し、これらを主要評価項目として薬効評価を行う。試験薬の抗心筋虚血効果を評価するため、運動負荷試験の指標（同一運動時間のST下降度、1mmST下降到達時間など）を検討する。なお、薬効評価に際しては、従来の改善度判定やパラメーターのスコア化による比較ではなく、運動耐容量（最大運動時間）、同一運動時間のST下降度、1mmST下降到達時間など数値（連続変数）による比較を用いる。

## E. 結論

現行の抗狭心症薬の臨床評価法に関するガイドラインを改訂するため、運動負荷方法、対象選択基準、負荷中止理由、評価に用いる運動負荷試験の指標を示した。

## 研究要旨

抗狭心症薬の臨床評価に関するガイドラインの改訂に際して、臨床試験の計画および解析に当たり統計学的に考慮すべき点を検討した。EUの臨床評価ガイダンス、狭心症の臨床試験論文、臨床試験のための統計的原則（本邦）参照し、試験デザイン、評価のためのエンドポイント、解析データセット、結果の提示法、安全性の評価法などについて考慮すべき点を検討し提言した。

### A. 研究目的

抗狭心症薬の臨床評価に関するガイドラインの改訂するに際して、臨床試験の計画および解析に当たり統計学的に考慮すべき点を検討する。

### 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、臨床試験のための統計的原則（本邦）参照し、試験デザイン、評価のためのエンドポイント、解析データセット、結果の提示法、安全性の評価法などについて基本的に考慮すべき点を検討した。

### C. 研究結果および考察

#### 1) 試験デザイン

試験デザインとしては、平行群間比較が最良である。外国では、クロスオーバー試験が多く実施されているが、本邦の現状では臨床試験の管理体制などから信頼性の高いクロスオーバー試験を行うのは困難が多いと思われる。漸増法については必要な場合には、漸増基準等を明確にして慎重に実施すれば問題ない。対象群については、プラセボを対照薬として用いる場合には優越性を示すことになる。実薬を対象とする場合には非劣等性を示すのが主となるが、何らかの副次的評価項目で優越性を証明することが望まれる。また、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。群数については3～4群が適切かと思われる。併用薬に関しては、治験薬の有効性および安全性の評価に影響を及ぼす薬剤は併用しない。正しい妥当な結果を得るためには、試験の質を確保することが肝要である。それには試験をランダム化、盲検化し、服薬状況、計画遵守率の確認も必要である。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。

#### 2) エンドポイント

安定労作狭心症患者を対象とした試験では、運動負荷試験を用い運動耐容量（最大運動時間）改善効

果、抗心筋虚血効果を主要評価項目として薬効評価を行う。また、狭心症発作回数と発作状況およびそれに関連した生活習慣の変化、即効性硝酸薬の使用量の推移に関する検討は副次的評価項目として使用できる。異型狭心症を対象とする臨床試験では、自覚症状による自然発作回数の推移を主要評価項目とする。ホルター心電図におけるST上昇回数の推移は副次的評価項目として使用できる。狭心症発作回数と発作状況およびそれに関連した生活習慣の変化の評価は、QOL質問票を作成して行うことも考えられる。その際には、患者自身による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が必要で、QOL質問票のバリデーションも求められる。

#### 3) 解析データセット

解析データセットは、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) を選択し、症例の取り扱いを定めておくことが必要である。たとえPPSを主たる解析データセットとしても、結果の安定性を確認するためにFASも行うのは有用な場合も多い。

#### 4) 結果の提示法

結果の提示法は、従来の改善度判定やパラメーターのスコア化を用いず、運動耐用量（最大運動時間）、同一運動時間のST下降度、胸痛発作回数など絶対的効果指標を用いる。

#### 5) 安全性の評価法

有害事象についても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。多重性については安全性では考慮せず、問題があれば誤りなく取り上げるべきである。

以上の検討よりガイドラインの改訂に際し下記のごとく提言した。

### 第I相試験（臨床薬理試験）

入院監視下に、単回投与試験および反復投与試験により、薬理作用、薬物動態、有害事象を調べる。抗狭心症薬の場合は健常者でも薬理作用が認められ

る為、薬理作用も目的とすることがある。その際は、必要に応じてプラセボないし対照薬を用いて無作為化二重盲検法を利用した比較試験を実施すれば、より適確な情報を得ることができる。また、被験者の安全性確保のための試験計画書に試験中止基準を明示しておく。投与量としては、非臨床試験成績から推定された安全な最低用量（例えば、亜急性「反復使用」毒性試験での無影響量の1/60）の1回投与から開始し、安全性を確認しながら用量を漸増した1回投与を行う。ついで将来予想される用法、用量を考慮し、少なくとも血中濃度がプラトーに達するまで反復使用試験を行う。一般的には、1週間程度であるが、特別な場合にはより長期の使用が必要となる。

#### 安定労作狭心症に対する抗狭心症薬の薬効評価法

安定労作狭心症患者を対象として、運動負荷試験を用い運動耐容量（最大運動時間）改善効果、抗心筋虚血効果を検討し、これらを主要評価項目として薬効評価を行う。また、狭心症発作回数と発作状況およびそれに関連した生活習慣の変化、即効性硝酸薬の使用量の推移に関する検討は副次的評価項目として使用できる。

試験方法としては、無作為化二重盲検法による用量の決定ならびに対照薬との比較試験を行う。治験薬の有効性、安全性を示し、さらに試験方法の妥当性を検討するため、第II相後期試験（用量反応試験）または第III相試験（検証的試験）のいずれかにおいてプラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験を行う。有害事象、臨床検査所見により治験薬の安全性を判定する。

#### 第II相前期試験（探索的試験）

用量漸増デザインを用いた用量比較試験を行う。一定の観察期間（原則として1～2週間）をおいた後、治験薬を投与し、必要な項目を観察する。第I相試験の結果にもとづいて、推定最小有効量から開始し、個々の症例につきおおよその用量反応関係が得られるまで増量する。最大用量は第I相試験で検討された用量を超えない。必要な場合は第I相試験に戻り試験を追加する。もし安全性の面から健常者には投与出来ないが、患者では有効性が期待出来るより高い用量まで増量したい時は、第I相試験と同様な体制で慎重に患者に投与する。

#### 第II相後期試験（用量反応試験）

無作為化二重盲検法を用いた固定用量並行群間比較デザインによる比較試験を行う。一定の観察期間（原則として1～2週間）をおいた後、治験薬を投与し、必要な項目を観察する。投与量は、第II相前

期試験（探索的試験）の成績にもとづいて、適当と推定された範囲の用量（3用量以上の比較試験が望ましい）、用法を用いる。必要に応じてプラセボを対照薬として用いる。

#### 第III相試験（検証的試験）

標準薬または必要によりプラセボを対照として、無作為化二重盲検法を用いた固定用量並行群間比較デザインによる比較試験を行う。一定の観察期間（原則として1～2週間）をおいた後、治験薬を投与し、必要な項目を観察する。投与量は第II相後期試験（用量反応試験）の成績にもとづいて、適当と推定された用量、用法に従う。対照薬として標準薬または必要によりプラセボをも用いる。標準薬の選択にあたっては、わが国で広く用いられ、臨床評価が確立しているものとする。また、化学的、薬理学的類似性および臨床的適応の類似性についても考慮する。

#### 異型狭心症を対象とする試験

標準薬を対照として無作為化二重盲検法を用いた用量漸増デザイン、または固定用量並行群間比較デザインによる比較試験を行う。数日間～1週間の観察期間をおいた後、治験薬を投与して、必要な項目を観察する。標準薬の選択にあたっては、わが国で広く用いられ、臨床評価が確立しているものとする。また、化学的、薬理学的類似性および臨床的適応の類似性についても考慮する。

投与量は、安定労作狭心症に対する試験の成績にもとづいて、適当と推定された範囲の用量（3用量以上の比較試験が望ましい）、用法を用いる。最大用量は第I相試験（臨床薬理試験）で検討された用量を超えない。もしそれ以上の用量が必要と思われる場合は、第I相試験に戻るが、健常者では安全性の面で倫理的に投与出来ない場合は、第I相試験と同様の体制で慎重に患者に投与する。

評価には、自覚症状による自然発作回数の推移を主要評価項目とする。ホルター心電図におけるST上昇回数の推移は副次的評価項目として使用できる。安全性の評価のため、有害事象発現や身体所見、臨床検査所見を検討する。

#### 長期試験

長期投与試験では、治験薬の長期投与の安全性、有効性の確認が重要である。長期試験は、第II相後期試験（用量反応試験）以降に実施される。治験薬を投与し、一般的には非盲検法により必要な項目を観察する。投与量は、第II相後期試験（用量反応試験）で有効と判定された用量、用法を用いる。

6ヶ月以上の投与例が少なくとも300例、ある

いは1年以上の投与例が少なくとも100例が望ましい。観察項目としては、発作回数、経過中の心血管系イベントの有無、安全性などを観察項目として観察する。自覚症状は、少なくとも4週間間隔で評価し、適当な間隔で臨床検査を行い異常の有無を調査する。併用薬として他の抗狭心薬を基礎治療薬として使用することはできるが、併用薬の種類、用法、用量を記載する。途中中止例、脱落例について十分な検討を行う必要がある。

#### 結論

抗狭心薬の臨床評価に関するガイドラインの改訂するに際して、臨床試験の計画および解析に当たり統計学的に考慮すべき点を検討し、試験デザイン、エンドポイント、解析データセット、結果の提示法、安全性の評価法などに関して提言した。

# 抗狭心症薬の臨床評価法に関するガイドライン

2000年3月

## 抗狭心症薬の臨床評価法に関する研究班

### 主任研究者

岸田 浩 日本医科大学

### 分担研究者

村山正博 聖マリアンナ医科大学

齋藤宗靖 自治医科大学

川久保清 東京大学

折笠秀樹 富山医科薬科大学

### 研究協力者

加藤和三 心臓血管研究所

上田慶二 東京都多摩老人医療センター

武者春樹 聖マリアンナ医科大学

齋藤 勉 日本医科大学

福間長知 日本医科大学

草間芳樹 日本医科大学

# 目次

## I 序論

1. 狭心症各群の診断基準
  - 1) 安定労作狭心症
  - 2) 異型狭心症
  - 3) 不安定狭心症

## II 非臨床試験

1. 基礎的資料
  - 1) 治験薬の起源または発見の経緯
  - 2) 外国での使用状況
2. 理化学的資料
  - 1) 治験薬の化学構造、物理化学的性質
  - 2) 治験薬の安定性
3. 動物実験に関する資料
  - 1) 一般毒性試験および特殊毒性試験
  - 2) 薬効薬理試験
  - 3) 一般薬理試験
  - 4) 薬物動態試験

## III 臨床試験

### III-1 第I相試験（臨床薬理試験）

1. 目的
2. 試験担当者と実施医療機関
3. 対象
4. 試験方法
  - 1) 投与量
  - 2) 観察項目
5. 評価

### III-2 安定労作狭心症に対する抗狭心症薬の薬効評価法

1. 運動負荷方法
2. 対象
  - 1) 対象患者選択基準
  - 2) 除外を要するものあるいは好ましくないもの
3. 観察項目
  - 1) 運動耐容量（最大運動時間）
  - 2) 抗心筋虚血作用を示す指標



- 3) 臨床所見
- 4) 臨床検査
- 5) 安全性
- 6) 薬物動態
- 7) 製剤試験

#### 4. 評価

### III-3 第II相試験

#### 1. 第II相前期試験 (探索的試験)

- 1) 目的
- 2) 試験担当者
- 3) 対象
- 4) 試験方法
  - (1) 投与量
  - (2) 投与期間
  - (3) 症例数
  - (4) 観察項目
  - (5) 併用薬

#### 2. 第II相後期試験 (用量反応試験)

- 1) 目的
- 2) 試験担当者
- 3) 対象
- 4) 試験方法
  - (1) 投与量
  - (2) 投与期間
  - (3) 症例数
  - (4) 観察項目
  - (5) 併用薬

### III-4 第III相試験 (検証的試験)

- 1) 目的
- 2) 試験担当者
- 3) 対象
- 4) 試験方法
  - (1) 投与量
  - (2) 投与期間
  - (3) 症例数
  - (4) 観察項目

(5) 対照薬

(6) 併用薬

### III-5 追加試験

1) 高齢者における試験

2) その他

### III-6 その他の狭心症に対する抗狭心症薬の薬効評価法

#### 1. 異型狭心症を対象とする試験

1) 目的

2) 試験担当者

3) 対象

4) 試験方法

(1) 投与量

(2) 投与期間

(3) 症例数

(4) 観察項目

(5) 併用薬

(6) 評価

#### 2. 不安定狭心症を対象とする試験

### III-7 長期試験

1) 目的

2) 試験担当者

3) 対象

4) 試験方法

(1) 投与量

(2) 投与期間

(3) 症例数

(4) 観察項目

(5) 併用薬

5) 評価

### III-8 市販後調査 (第 IV 相試験)

#### 1. 使用成績調査

## IV 効能、効果の記載

# I 序論

抗狭心症薬の臨床試験の目的は、その医薬品の有効性と安全性を患者集団において客観的に評価し、その臨床的有用性を確認することにある。本ガイドラインは1985年に作成されたガイドラインを改訂することを目的として、平成10年度および平成11年度の2年間にわたり、厚生科学研究費補助金の交付を受けて行った研究成果をまとめたもので、抗狭心症薬の臨床的有用性を検討するための臨床試験の進め方について、現段階における概要を述べたものである。

临床上、狭心症はその発作様式、状態、経過などにより種々の病態に分類されるが、ここでは狭心症を安定労作狭心症、異型狭心症、不安定狭心症の3群に分けて考えることとする。抗狭心症薬の臨床的有用性は、これらの各々について検討する必要があると考えられる。ただし、異型狭心症、不安定狭心症の患者を安定労作狭心症患者と同じ試験の対象とすることには問題があるため、それらに対する臨床的有用性の検討は、安定労作狭心症に対する試験とは別の試験により行うべきである。

## 1. 狭心症各群の診断基準

### 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、情動ストレスの消失によって軽快する。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) 異型狭心症

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上昇を伴うが、急性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。異型狭心症には有意な冠動脈病変の無いことが多いが、器質的な冠動脈病変を有することもある。発作は冠攣縮により発生する。

### 3) 不安定狭心症

不安定狭心症は、単一の病態ではなく、冠攣縮、器質的冠狭窄、冠動脈内血栓形成など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下降あるいは上昇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。通常ニトログリセリン舌下による発作軽快効果は不十分である。急性心筋梗塞の所見はない。

## II 非臨床試験

「臨床試験の一般指針」に基づき毒性試験および薬理学的検討を行うが、下記の項目を中心に検討し、臨床試験を行う前に必要な資料が整備されている必要がある。

### 1. 基礎的資料

- 1) 治験薬の起源または発見の経緯
- 2) 外国での使用状況

外国で開発された薬物の場合には、動物実験のほかに、外国における臨床成績、市販の有無または使用状況に関する情報。

### 2. 理化学的資料

- 1) 治験薬の化学構造、物理化学的性質
- 2) 治験薬の安定性

### 3. 動物実験に関する資料

以下の動物試験では、適切な対照薬との比較を行うとともに、複数の動物種を用いて検討することが望ましい。

- 1) 一般毒性試験および特殊毒性試験
- 2) 薬効薬理試験
  - a. 冠循環に対する作用
  - b. 摘出冠血管標本に対する作用
  - c. 心筋虚血モデルに対する作用
  - d. 心機能、血行動態に対する作用
  - e. 心筋代謝に対する作用
- 3) 一般薬理試験
- 4) 薬物動態試験
  - a. 薬物の吸収、分布、代謝、排泄
  - b. 主要な代謝産物の毒性および薬理試験
  - c. その他

## III 臨床試験

非臨床試験の成績に基づき、治験薬が人において許容される安全性の枠内で有効性を示すものと期待される場合に限って、臨床試験に進むことができる。

治験薬の承認申請のための臨床試験は、「臨床試験の一般指針」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）を遵守し、臨床薬理試験、探索的試験、用量反応試験、検証的試験などを実施する。薬効評価は客観的指標を用いた有効性評価と安全性評価から行われる。なお、いずれの相または段階においても、安全性または有効性に疑問が生じたならば、非臨床試験までを含めて、前段階へ立ち戻って再検討を行う。