

III-1 第I相試験（臨床薬理試験）

1. 目的

第I相試験（臨床薬理試験）は、非臨床試験成績をふまえて、治験薬をはじめてヒトに適用する段階であり、当該治験薬のヒトにおける安全性に関する情報収集を主たる目的としている。また、外国データの再現性や人種差の検討が目的に含まれる。

2. 試験担当者と実施医療機関

臨床薬理学の専門医と抗狭心症薬について十分な経験を有する専門医が協同し、試験を遂行するのに必要な機器が完備された医療機関において行う。

3. 対象

原則として健常男子志願者を対象とする。

4. 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

適切な間隔において、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。

5. 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の治験薬反復投与時の妥当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、あらためて非臨床試験に立ち戻る必要もある。

III-2 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。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。

1. 運動負荷方法

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、そのプロトコールとしては標準Bruceプロトコールを用いる。

2. 対象

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。

2) 除外を要するものあるいは好ましくないもの。

(1) 試験遂行の安全性に問題を生じるおそれのあるもの。例えば、

a. 病態が重篤、不安定なもの。

b. 妊娠している可能性のある女性、妊婦、授乳中の婦人など。

(2) その他試験の対象として不適格と思われるもの。

3. 観察項目

1) 運動耐容量（最大運動時間）

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。

2) 抗心筋虚血効果を示す指標

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）を検討する。

3) 狭心症発作状況および即効性硝酸薬使用量

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変化を観察期と治療期で検討する。

4) 身体所見および臨床検査

心拍数（脈拍数）、血圧などの身体所見を記録する。胸部X線（心胸比）、安静時（非発作時）心電図、必要な血液、尿検査を実施する。異常が生じた場合には、必要な処置をとり追跡検査および観察を行う。

5) 安全性

有害事象発現の有無、程度や臨床検査所見により安全性を検討する。

6) 薬物動態

治験薬の血中濃度を経時的に測定し、薬物動態と狭心症に対する有効血中濃度を推定する。

7) 製剤試験

a. 治験薬、標準薬のそれぞれの製剤について、含有量、崩壊性、溶出性などについて試験を行うとともに、必要に応じて生物学的同等性試験を行う。

b. 無作為化二重盲検法による場合には、試験の開始時および終了時に使用薬剤の識別不能性を検討する。

4. 評価

治験薬の有効性は、運動負荷試験による運動耐容量（最大運動時間）および抗心筋虚血効果を示す指標を主要評価項目として評価する。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、即効性硝酸薬の使用量の変化を副次的評価項目として使用できる。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。

III-3 第II相試験

第I相試験で、ヒトについての安全性を確認した後、安定労作狭心症患者を対象とし、治験薬の抗狭心症薬としての有効性、安全性、用法、用量などについて検討することを目的とする。第II相試験は、初めて治験薬を狭心症患者に投与し、効果の有無、用量反応の初期的推測、安全性を検討する前期試験（探索的試験）と、用量の検討を主とする後期試験（用量反応試験）に分けられる。

1. 第II相前期試験（探索的試験）

1) 目的

第II相前期試験は、第I相試験終了後に初めて治験薬を狭心症患者に投与する段階であり、治験薬の有効性、用量反応の初期的推測、投与回数、安全性についての検討を行う。

2) 試験担当者

狭心症に関して十分な臨床経験を有し、また抗狭心症薬の薬効評価に精通している専門医が担当する。

3) 対象

前記の狭心症診断基準および対象患者選択基準をみたす安定労作狭心症患者を対象とする。なお、初期の試験であるため、十分な情報を得られるよう頻回に観察できる患者であることが必要である。

4) 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よそ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

前記の観察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。

2. 第II相後期試験（用量反応試験）

1) 目的

第II相後期試験（用量反応試験）では、用量反応関係を明確にし、第III相試験（検証的試験）で用いる用量を決定する。また、より多くの患者について治験薬の有効性と安全性を明らかにする。

2) 試験担当者

狭心症に関して十分な臨床経験を有し、また抗狭心症薬の薬効評価に精通している専門医が担当する。

3) 対象

前記の狭心症診断基準および対象患者選択基準をみたす安定労作狭心症患者を対象とする。

4) 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

前記の観察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。

III-4 第III相試験（検証的試験）

1) 目的

第III相試験（検証的試験）は、第II相後期試験（用量反応試験）により明確にされた用量、用法にもとづいて、治験薬の有効性、安全性を評価する。

2) 試験担当者

狭心症に関して十分な臨床経験を有し、また抗狭心症薬の薬効評価に精通している専門医が担当する。

3) 対象

前記の狭心症診断基準および対象患者選択基準をみたす安定労作狭心症患者を対象とする。

4) 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

前記の観察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。

（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。

III-5 追加試験

以下の臨床試験を必要に応じて第II相後期（用量反応試験）以降に計画し実施することがある。

1) 高齢者における試験

高齢者における薬剤の用量、用法の設定は非高齢者と同一でないことも考えられるので、

必要に応じて高齢者に対する推奨用量、用法を検討することが望ましい。（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参照）

なお、高齢者の安定労作狭心症患者を対象として抗狭心症薬の薬効評価を行う場合には、必要に応じて標準Bruceプロトコール以外の運動負荷試験プロトコールを用いるなど試験方法の一部を変更することができる。

2) その他

- (1) 臨床で頻回に併用されると予想される薬物との併用試験。
- (2) 心機能低下、腎機能障害、肝機能障害などの合併症を有する患者での臨床試験。

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

安定労作狭心症を対象とした試験に付随して、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。

1) 目的

安定労作狭心症に対する臨床試験により明確にされた用量、用法にもとづいて、異型狭心症を対象として治験薬の有効性、安全性を客観的に評価する。

2) 試験担当者

狭心症に関して十分な臨床経験を有し、また抗狭心症薬の薬効評価に精通している専門医が担当する。

3) 対象

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。

『対象患者選択基準』

以下の 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 S T 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 S T 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。

4) 試験方法

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。

(1) 投与量

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。

(2) 投与期間

観察期に発作が 1 週間以内に 3 日確認されれば直ちに治療期に入って良い。治療期は 1 週間以上とする。

(3) 症例数

統計的に妥当な結果を導き出せる例数とする。

(4) 観察項目

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 上昇の回数を観察する。

(5) 併用薬

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。

(6) 評価

- a. 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。
- b. 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。
また、一過性 ST 上昇の出現時間によって治験薬の薬物動態との関連性が推測できる。
- c. 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。

2. 不安定狭心症を対象とする試験

不安定狭心症の患者は病状が急速に進展して急性心筋梗塞、急性心不全、突然死などを生ずる危険が大きく、単一な病態でないため安定した状態にある患者と同じ試験の対象とすることに問題がある。試験にあたっては、対象患者を入院させて行い、治験薬にも様々な特性を有する薬剤の有効性が考えられるため、個々の薬剤の特性に応じた試験方法、観察項目および評価法で実施することが妥当である。無作為化二重盲検法による比較試験が望ましい。

III-7 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。

1) 目的

治験薬の安全性、有効性をより多数例において、また長期にわたって検討する。

2) 試験担当者

正しい評価をなし得る能力を持つ医師であることが必要である。

3) 対象

前記の狭心症診断基準をみたし、主治医が長期試験に適していると判断した患者を対象とする。

4) 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1000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。

5) 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。

III-8 市販後調査（第IV相試験）

承認、市販後には、対象を広げた多くの患者で薬剤の有効性と安全性を評価する。

1. 使用成績調査

薬剤が使用された患者について有効性と安全性に関する情報を得る。その際、多数の症例について十分な期間の長期使用による経験が重要である。

なお、必要により特別調査、市販後臨床試験を実施する。

IV 効能、効果の記載

治験薬の効能、効果は第 III 相試験（検証的試験）を行い有効性と安全性が認められた狭心症の病型に限り記載するのが適当である。安定労作狭心症の他に、異型狭心症、不安定狭心症に対する試験を行ない、それらに対する有効性と安全性が確認された場合には、効能・効果に「異型狭心症」、「不安定狭心症」を追加できる。

文献

- 1) 抗狭心症薬の臨床評価法に関するガイドライン。抗狭心症薬の臨床評価法に関する研究班 1985。5。新薬臨床評価ガイドライン。日本公定書協会編、薬事日報社 1985；144-156。
- 2) Guidelines for the clinical evaluation of anti-anginal drugs. 1977. HEW (FDA)78-3047.
- 3) Guidelines for the clinical evaluation of anti-anginal drugs. (Draft, 1989, FDA.)
- 4) Note for guidance on the clinical investigation of anti-anginal medical products in stable angina pectoris. 1996. CPMP/EWP/234/95.
- 5) 厚生省令 第28号 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。平成9年3月27日
- 6) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第380号 「臨床試験の一般指針」について。平成10年4月21日。
- 7) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第1019号 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて。平成10年11月13日
- 8) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第1047号 「臨床試験のための統計的原則」について。平成10年11月30日。
- 9) 厚生省薬務局審査課長通知 薬審第494号 「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」について。平成6年7月25日
- 10) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第592号 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。平成7年5月24日。
- 11) 厚生省薬務局新医薬品課長通知 薬新薬第104号 「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」について。平成5年12月2日。