(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
資 料
25(2) 187 — 195 (1999)

旧 GCP 下での治験薬受託状況の解析†¹

寒河江喜紀, 保坂朋芳, 手塚剛彦, 富野昭子, 鈴木敏夫

秋田大学医学部附属病院薬剤部†²

Practical Analysis on the Trial Drugs under the Previous GCP†¹

YOSHINORI SAGAE, TOMOYOSHI HOSAKA, TAKEHIKO TEZUKA, AKIKO TOMINO and TOSHIO SUZUKI

Akita University Hospital, Department of Pharmaceutical Science†²

(Received July 16, 1998
Accepted December 24, 1998)

The practical management regarding trial drugs according to the previous GCP system was analyzed between 1992 and 1996 to provide important information regarding the developmental status of new drugs or preparations under a newly revised revised system in our hospital. These findings helped to clarify the present status regarding the management of trial drugs especially regarding each specific drug.

Key words — GCP, trial drug, database, phase II, Phase III, new compound, new indication, new preparation

緒 言

当院では、1996年度から新 GCP ガイドラインを念頭に置いて治験薬の審査および管理規定の改訂を進めてきた。さらに、1997年度より治験薬の受託研究の規定を全面的に改訂し、これまで医師が管理を行っていた治験薬の管理も全面的に薬剤部へと移行した。それとともに新方式による治験オーダーシステムを開始し、処方オーダーならびに医事システムの運用についての検討と改善を行い新体制をスタートさせた。

他方、薬剤部では従来から院内の治験薬審査委員会で承認・実施された治験薬について、独自に

データベース (DB) 管理を行ってきた。この DB は新薬購入の申請時に治験の実施有無を確認したり、新規剤形の開発状況を把握するための資料としてきた。この資料から必要時に年度ごとの件数・実施試験相ごとの一覧表を作成するなど、あくまでも内部資料としての利用であった¹⁾。GCP の改訂によって薬剤部内での DB も再検討が迫られ、1997年度からは共通ソフトの導入をも踏まえて、新規規定に従った治験薬 DB および治験患者 DB へ改訂を行い、オープンネットワークに対応できるシステムへの更新を行った。

今回、この治験薬 DB システムの変更にあたり、当院で1992年から1996年までの過去5年間に受託された治験薬取扱い状況とその内容について詳細な分析を試みた。本分析により、新 GCP での治験薬の受託を解析する上での基礎的な比較資料を作成することが可能となった。旧 GCP のデー

†¹ 本論文の一部は第7回日本病院薬学会 (名古屋, 1997年9月) にて発表。

†² 秋田市本道1-1-1; 1-1-1, Hondo, Akita, 010-8543 Japan

タ5年分を抽出して詳細な解析を行った結果、各年において第2相の治験が第3相よりわずかに多く実施されていること、ならびに治験薬が市販された後にはその大部分が当院で採用申請されていること、さらに当院での治験を薬効分類により比較した結果、全国での実施状況と類似した分布で実施されていること等の興味ある知見を得たので報告する。

解 析 方 法

当院では審査委員会にて承認された治験薬に対して1983年度よりDB管理を実施し、治験受託状況の把握に努めてきた。DB管理のソフトウェアとしてはMS-DOS上で作動するCreo社のOn Time™を用いてきた。その後、Windowsへの移行によりMicrosoft Access™へ変換してデータの管理を行っている。しかし、実際の治験薬管理と受け払い状況は各担当医師に委ねられており厳密性を持たない管理であった。今回は、このデータを見直しそのDBから1992年度より1996年度までの内容を抽出後そのデータをMicrosoft Excel™へ変換し解析を行った。

全国での治験実施状況はトライアルドラッグズ(ミクス社)のデータを用いることとした²⁾。

結果および考察

1. 年度別の治験受託件数

表1は当院で治験薬審査委員会を通して取扱った治験のプロトコル数(件数)を年度単位で示

したものである。従来、院内では原則、月に1度治験審査委員会が開催され、各診療科の責任で管理運用されてきた。1996年度からは新GCPに対応するために年度の後半より治験薬の受託を中断し、院内で受託研究の内部規定の見直しを行い、薬剤部での受入れ準備と整備を実施した。そのために年度前半に限定して受託を進めた結果、その受け入れ件数は1995年度の75%に止まった。調査を実施した5年間での受託総件数は860件であり、年度単位での推移を見た結果、1995年度までは徐々に増加傾向を示した。

市販後の使用成績調査や特別調査は改訂GPMSPが施行された1994年の翌年から一挙に増加した。

さらに、個別に治験薬を解析した結果、1つの治験薬であっても複数のプロトコルが実施されており、同じ治験相内でも多様性のあることが認められた。そこで市販後の調査(4相)を除外した800件の治験について以下に述べる解析を実施した。

2. 治験薬品目数

表2は各年度および治験相ごとに取り扱われた治験薬数(品目数)を示したものである。解析した結果257品目が実施されており、実施件数の32%であった。これは品目で約3件の治験プロトコルを実施してきたことを示すものである。治験の件数としては年度が進むにつれて増加傾向が認められたが、第2相だけを実施したものは48—68品目、第3相だけを実施したものは32—56品目

表1. 年度と治験相別の治験薬受託件数

年度 治験相	1992	1993	1994	1995	1996	計
Ⅱ	77	88	92	94	63	414
Ⅲ	61	73	84	89	79	386
Ⅳ	3	2	3	30	19	57
器具試薬	1	0	0	1	1	3
計	142	163	179	214	162	860

Ⅱ：第2相試験、Ⅲ：第3相試験 Ⅳ：市販後調査

表 2. 年度と治験相別の治験薬受託品目数

年度 治験相	1992	1993	1994	1995	1996	計
Ⅱ	53	63	68	60	48	292
Ⅲ	32	44	55	56	56	243
Ⅱ & Ⅲ	7	8	4	9	5	33
計	92	115	127	125	109	568

表 3. 年度と治験相別にみた全国での治験薬品数

年度 治験相	1992	1993	1994	1995—1996	1997
I	277	142	104	83	70
Ⅱ	590	329	297	304	249
Ⅲ	302	180	164	142	118
申請	276	156	158	156	194

ミクス社の最新治験薬集より著者らが独自に集計した結果を示す。なお1995—1996年には合併号として出版されている。

であり年度の進行による品目数の増加傾向は認められなかった。従来は単独試験，併用試験，ならびに長期試験を区別せずに1治験として受託されていた例もあったが，近年はこれらが明確に区別されて別々のプロトコールとして受託されていることから件数が増加していた。

各年度ごとの取扱い状況をさらに解析すると，1つの治験薬が複数の治験相に亘って平行して実施されている例が認められた。長期投与試験では特に1つの治験相であっても複数年度にわたって実施された例も認められた。全体の推移では第2相試験だけを実施したのが109品目で全体の42.4%を占め，第3相試験だけを実施したものが46品目で12.9%であった。第2相は小規模でしかも有効性・安全性をオープンに調査する前期試験と用量・投与方法をより広い患者数で調査する後期試験とに分けられている。第2相試験を実施した160品目には①前期第2相，②後期第2相，③前期後期の区別のない一般第2相があり，第2相内での重複治験を含めると①が49品目，②が104品目，③が44品目受託されていた。したがって，後期第2相試験が前期第2相試験や一般第2

相試験の2倍の品目で実施されていた。

当院で第2相を実施した160品目中第2相から第3相へ継続されたのが51品目であり，約1/3に減少していた。これにより第2相から第3相への継続性を持った治験を実施することの難しさが示唆された。トライアルドラッグズで収載された治験薬を第1相，第2相，第3相，および申請の4段階に区分した結果，各年とも第2相の品目数が第3相の品目数の2倍多く実施されていた²⁾。

3. 治験薬の投与剤形

治験薬を剤形別に分類した結果を図1に示した。治験薬の61%から70%が内用剤で占められていた。しかし，年度が進むに従い注射剤の占める比率は19%から31%と上昇し，内用剤の比率は減少傾向がみられた。なお，外用剤では既存の薬剤をテープ剤や貼付剤としたものが，内用剤では徐放性製剤や腸溶性製剤等の剤形変更が認められた。全治験薬257品目中241品目は1品目1剤形の治験であり，1つの治験薬が複数の剤形について治験されていたのは16品目だけであった。

近年 DDS に関する研究が多方面から推進されている。そこで剤形変更に関する治験についてそ

図1. 剤形別治験品目数

表4. 剤形変更による治験品目数

治験 市販	内用剤	外用剤	注射剤	計
内 用 剤	3	11	6	20
外 用 剤	3	1	3	7
注 射 剤	2	3	4	9
計	8	15	13	36

の内容を解析した。その結果内用剤では錠剤・カプセル剤から持続性製剤が、外用剤では点眼剤、坐剤等から薬剤の吸収や作用発現を調整できる貼付剤・噴霧剤が、そして注射剤では凍結乾燥製剤からシリンジ溶解液付きの複合製剤への変更が特徴的であった。剤形の基本分類としては、表4に示したように本来、注射剤や内用剤で市販された薬剤が外用剤での治験例が多く認められた。外用剤の治験では年度の進行とともに剤形の種類が多くなり多様化が進んでいることが期待されたが、各年6—9種類が治験実施されており、この5年間で剤形の多様化傾向は認められなかった。

4. 治験契約の年数

1 治験薬が複数の治験相に重複して実施されたり、年度当初には前年度からの継続契約されたデータも認められた。これは各プロトコルが単一年度で終了せず、複数の年度に延長して実施されたことを示すものである。そこで各プロトコ

表5. 治験相別にみた治験品目数とその実施年数

治験相	薬 剤 数	実 年 数	平均年数
Ⅱ	109	223	2.0
Ⅲ	97	166	1.7
Ⅱ & Ⅲ	51	179	3.5

ルの受託実施期間の解析を行った。受託契約は各月ごとに実施されていたため、その開始時期はDB上でも明確に把握できた。一方、終了時期は年度単位での契約であるためすべて年度末となっていた。そのため実際の終了時期は不明確であり前年度から継続する場合には年度終了まで1年間契約されているのがほとんどであった。その結果各プロトコルの実施期間は年単位で集計せざるをえなかった。結果を表5に示した。

治験実施期間は単一治験では1.9年であり、2つの治験相を実施した品目では3.5年（1つの相で平均1.8年）であった。したがって1つの治験に関しては約2年間にわたって受託されていることが明らかとなった。第2相だけの単独治験では2.0年、第3相単独治験では1.7年であり、第2相の期間が第3相よりわずかに長かった。第2相では前期と後期があり、多数の試験が各々組み合わせられて有効性・安全性が評価されるために、第3相での評価に比べて長期間を要するものと思われる。

た。

5. 治験薬の新規性

治験薬の投与剤形の結果でも明らかにしたように、257品目中には既存成分の新規投与剤形として治験がなされる場合や、適応拡大の治験がなされる例も含まれていることが考えられた。そこで治験薬の中で新規に導入された品目の占める比率を明らかにするために、各治験プロトコルを新規成分 (C)、既存薬剤の新規剤形 (P)、既存薬剤の新規適応 (I)、既存薬剤の新規剤形でかつ新規適応 (IP) の各カテゴリーに区分し、各治験相との比較検討結果を表 6 に示した。

257品目中新規化合物あるいは配合剤に属するものが183品目で71%を占めていた。受託された治験件数800件の中で新規成分に該当するものが584件で68%を占めていた。これを年度平均で見た場合、1年に当院で治験される新規成分・新規配合薬は約37品目であった。Cの場合、1品目あたりの治験は3.2件であったのに対して、既存成分による治験ではIは3.1件、Pは2.3件であった。新規成分の治験件数が最も多かったが有意な差は認めなかった。既存成分の同一剤形でのIの治験が42品目、既存成分のPが30品目、既存薬剤の新規適応新規剤形 (IP) が6品目であった。この5年間で受託された治験品目中29%が既存成分

の新規適応、または既存成分の新規剤形による治験であった。

6. 治験実施後の市販状況

第2相と第3相との間で治験の継続が難しいこと、あるいは治験薬が薬価収載に至っていない品目が多数認められることから、各治験の市販導入状況の解析を行った。1998年6月現在における各品目の現状を再確認して、開発中断 (S)、治験継続 (P)、申請 (A)、市販 (M) に分類した結果を図2に示した。

調査期間内で第2相を実施した治験薬中申請・市販された品目の割合は約50%であるのに対して、第3相の割合は72.2%と高く、第2相と第3相ともに実施した治験では77.5%であった。また、治験が継続されている比率は1992年から1996年と年度の進行により高くなり、1996年に受託された第2相の治験では51%がいまだ継続中であった。第2相を実施した後開発中断された治験薬は第3相の場合より約2倍の比率で推移していた。第2相と第3相とで21.2%も差が認められることから、第2相から第3相へ進む段階では各開発担当側でもかなりの検討が行われ、有用性の厳しい評価がなされていることが示唆された。

さらに、市販された治験について当院での採用状況を確認した結果、稀用薬として市販された1品目とOTCの1品目が申請採用されていないだけで、それ以外の品目は市販後に申請採用されていた。治験依頼側でも治験実施後市販された薬剤は、当院での申請・採用に努力が払われている結果と思われた。新GCPの下でなされる新薬の申請・採用を検討する際においても治験を実施した薬剤が優先的に申請採用されていることが示唆された。

7. 治験薬の適応症

治験薬のDBから適応疾患について解析を行った。DBには各プロトコルにある患者の適応疾患名を入力してきたが、これを10改訂版のICD分類によりコード化を行い、各治験プロトコルと対応させその結果を図3に示した³⁾。その結

表 6. 治験薬の新規性の分類

新 規 性	品 目 数
C	181
I	40
IP	6
P	26
C&P	2
I&P	2
計	257

C：新規成分・配合薬，
I：新規適応症，P：新規
剤形，IP：新規剤形でな
かつ新規適応症

第Ⅱ相実施治験の市販状況

第Ⅲ相実施治験の市販状況

図2. 治験実施後の市販状況

M：市販，A：申請，P：継続，S：中断

果，全体の78%にあたる202品目は1つの適応症についての治験であり1：1の対応が認められた。それに対して2つ以上の適応症についてなされたのが22%であった。この調査対象となった治験薬のなかでは1薬剤で4つの適応について治験されたものが2品目認められた。

今回の解析では造影剤の使用は「検査及び診査のための保健サービスの利用(Z)」に，自己血貯血は「患者への医学的処置(Y)」に，そして臓器移植や末梢幹細胞輸血のドナーは「外科的ケアの

合併症(T)」に分類した。その結果，治験の適応としてはI-循環器疾患，J-呼吸器疾患，K-消化器疾患に分類されるものが多く，全体の48%を占めていた。他方，悪性腫瘍(C)に対する抗癌剤や感染症(A又はB)に対する抗生物質は10品目にも満たない結果であり，特に第3相でのCへの適応は第2相から著しく減少しており，抗癌剤の開発の難しさを示唆するものであった。

個別の適応としては気管支喘息に対してが28品目，胃潰瘍に対してが18品目，原発性・二次性を

図3. 治験薬の適応症

含めた各種高血圧症に対してが15品目、上部消化器疾患（胃炎等）に対してが12品目、それにアレルギー性鼻炎・鼻アレルギーに対してが10品目の順となっていた。骨髄移植後のGVHD拒絶反応や同種骨髄移植・末梢幹細胞輸血のドナー等、現在最先端の治療を進めるための治験も含まれていた。これらの治験は件数こそ少ないが、将来市販導入される薬剤の動向をあらかじめ知る手がかりとして重要である。この点からも最先端の治療を目的とする治験や新規の薬効の治験には注意深くフォローすることが重要である。

8. 薬効分類による全国との比較

次に治験薬の薬効分類について解析を行った。治験薬の適応症で示した結果から予想されたように21の循環器官用剤、22の呼吸器官用剤、23の消化器官用剤に分類される品目が多く認められた。ここでは調査期間における全国規模での治験実施状況との比較検討を行った。ミクス社の資料から第2相、第3相だけを抽出して各年ごとに治験薬の薬効分類一覧表を作成した。当院で受託した治験についても年度ごとの薬効分類一覧を同様に作成し、図4に示す結果を得た。

全国での治験品目数では第2相が第3相のほぼ2倍の品目が実施されていた。当院では2相から

受託されたものと第3相から受託されたもののが混在しており、第2相と第3相の治験品目数との間に大きな差は認めなかった。我々は品目数での比較は難しいと考え、全体に対する各薬効分類番号の比率を示した。図4から明らかなように最も多く治験がなされているのは循環器官用剤であり、当院では第2相で18%、第3相で21%を占めていた。全国では第2相・第3相ともに20%で、当院とほぼ同じ比率で実施されていた。治験相に係わりなく11の中樞神経系用薬剤や42の抗悪性腫瘍用剤では全国より低い比率であり、消化器用剤・呼吸器官用剤や抗アレルギー用剤では当院での比率の方が高い傾向にあった。第2相、第3相での薬効分類別比率について χ^2 検定を行い分布の比較を行った。その結果いずれの相でも有意差は得られず(第2相:P=0.43, 第3相:P=0.49)、当院での治験が全国での実施を縮小した規模で進められてきたことが明らかとなった。

以上、当院における旧GCPの下で進められた治験薬についての解析結果を紹介した。調査期間での結果では治験契約件数・薬剤の品目数いずれの場合でも第2相が第3相よりわずかに上回っていた。当院では2相の治験受託が相対的に少なく、第3相になってからの受託が多いことが反映

第Ⅱ相の実施状況

第Ⅲ相の実施状況

図4. 全国の治験状況との薬効分類別比率
第Ⅱ相・第Ⅲ相の χ^2 検定：いずれも N.S.

されたものと考えられた。全国における治験薬一覧の資料を基にその治験段階を解析した結果や当院で2相から3相へと継続された品目が1/3に減少していることから、第2相から第3相へ進む段階では、有用性に対する厳しい評価がなされていると思われる。他方、第3相から実施した場合には第2相の結果より有効性、安全性の点で評価に値する治験だけが実施されるために市販される比

率も高いものと推測される。なお、新GCPの運用が開始された1997年度では院内の事情により年度の後半から治験の受託を行ったため契約件数は125件に止まった。これは1996年度の件数と比較してもその77%に止まっており、2年連続しての減少となった。文部省による全国調査の結果では、1997年度に実施された治験の件数は前年度の70%であったと報告されている⁴⁾。これからは全

面的に新 GCP に準じた治験として受託されるために大幅な件数の減少が予想される。現段階では今回得られた内容を基に新 GCP での治験薬に関する問題点を考察するに時期尚早であり、新 GCP のシステムが確立し適正な運用が進められた時期に、改めて受託状況を比較して評価と考察を行う必要があると考えている。

旧 GCP の治験では契約時の患者数は把握できたが、実際の治験実施症例数は把握できなかった。1997年度からは全面的に薬剤部での管理に移行したことにより、治験実施症例数まで明確に把握することができるようになった。新 GCP の場合、患者本人に十分な説明を行った後、文書による同意を取得することはかなりの時間と労苦が必要とされる。さらに、投与開始後であっても副作用等による中途脱落する症例も考えられる。これらはいずれもプロトコルどおりに治験を終了することの難しさを示すものである。アメリカでは治験の被験者をオープンに募ることもなされている⁵⁾。日本国内でもこれからは新 GCP システム下においていかに患者数を確保するかが大きな問題になることは間違いないものと考えられる。

現在、医薬分業が進行する中であって病院薬剤師がこの治験薬の管理を行うだけではなく、院内治験実施のコーディネーターとしての役割を担うことへの期待が高まりつつあり、薬剤管理指導業務と同様に臨床薬学的知識が求められる重要な業務となろう。また、患者への個別的な配慮と治験

に対する啓蒙に努めることはもちろんのこと、医師や看護婦等とのチームワーク医療技術を習得することが必要である。旧 GCP の解析結果から見ても当院で実施される治験薬については市販後に申請・採用される可能性が高い。その意味でも当院の薬剤師が果たす役割は重要である。この点から当院では、1996年来治験薬納入時に3者（薬剤師・担当医師・企業担当者）間で協議会を開催して治験のプロトコルを明確に理解するとともに、処方発行の時の注意点や確認照合事項を検討する機会を持っている。これは時間を要するといった問題があるものの、プロトコルを理解した上で治験薬を管理できることから大変有益である。今後我々は、新 GCP での治験受託状況を的確に把握し、新システムに対する明確な評価が得られるよう適切な治験薬の管理を実践したいと考えている。

引用文献

- 1) 富野昭子, “医薬品臨床試験の基準: GCP について”, 第27回秋田県病院薬剤師全総会, 秋田, 1991年5月.
- 2) “トライアルドラッグズ”, '92年, '93年, '94年, '95-'96年, ミクス社.
- 3) 厚生省大臣官房統計情報局, “死亡診断書・出生証明書・死産証書記入マニュアル”, 平成7年版, 厚生統計協会, 東京, 1995, pp. 81-261.
- 4) 薬事日報「国立大学病院の治験が激減」, 1998年6月1日号.
- 5) 井草千鶴, 山崎由実, 大泉京子, 小林真一, 臨床と薬物治療, 17, 304-309 (1998).