

## 新 GCP 後の抗菌薬開発の現況と問題点

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学\*

(平成 12 年 2 月 22 日受付・平成 12 年 3 月 27 日受理)

医薬品の臨床試験（治験）は、有効性と安全性を最終的にヒトで確認する試験であり、倫理性、科学性、信頼性が確保されていなければならない。わが国では 1997 年 3 月に新 GCP が制定され、翌年の 4 月から完全実施に移行された。抗菌薬開発におよぼす新 GCP の影響については完全実施後まだ日が浅く、今後の動向を見届ける必要があるが、現時点では製薬企業、医療機関がともに新 GCP に則した治験環境の整備や、その効率的な運用法の模索に終始しているのが現状である。今後医療機関側としては、①治療環境の整備、②責任医師の責務、業務の増大、③同意説明取得の困難性、④資料閲覧への理解と協力、⑤治験コーディネーター制度の確立、⑥チーム医療の重要性、⑦一般市民への啓蒙、⑧被験者への利益の提供などの諸問題を逐次解決しながら、新 GCP のもとで治験が適正かつ円滑に実施されるよう努めることが肝要である。わが国の治験をとりまく環境はきわめて厳しく、抗菌薬といえどもその例外ではない。このような水河期から早く脱出するためにも、日本化学療法学会には抗菌薬開発への意欲向上、治験環境の整備に向けての積極的な支援、指導をお願いしたい。

**Key words:** 臨床試験（治験）、GCP、治験責任医師、同意説明、治験コーディネーター（CRC）

医薬品の臨床試験（治験）は、有効性と安全性を最終的にヒトで確認する試験であり、医薬品評価のうえできわめて重要なステップの 1 つである。したがって、治験が倫理的な配慮のもとに行われ、その成績が科学的かつ信頼性に足るものでなければならないのはいうまでもない。これらの点から、治験が適正に実施されるための基準として、1989 年 10 月に「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（Good Clinical Practice; GCP）が通達され、1990 年 10 月からは完全実施に移行された（旧 GCP）。しかし、わが国の治験はまだ欧米諸国の水準に達していないとの声も聞かれ、被験者の人権保護、安全性および資料の信頼性確保などについて、より一層の質の向上が求められているのが現状である。

1996 年 5 月に開催された医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（International Conference on Harmonisation; ICH）において日米欧三極間で最終的な合意が得られ、わが国の GCP も国際的に遜色ないものとするのが求められるようになった。そこで 1997 年 3 月に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（新 GCP）が制定され、1998 年 4 月からは完全実施されるに至った<sup>1)</sup>。

以下、新 GCP 制定後におけるわが国の抗菌薬開発の現状を紹介するとともに、今後、解決されなければならないいくつかの問題点について、私見を交えながら述べることにする。

### I. 新 GCP の特徴

新 GCP が旧 GCP と大きく異なる点は、旧 GCP が厚生省薬務局長通知による行政指導であったのに対して、

新 GCP は薬事法に法制化された基準であり、治験依頼者（製薬企業）、医療機関ともにこれを遵守しなければならない義務が生じたことである<sup>2)</sup>。

新 GCP の内容的な特徴を要約すると、①被験者の人権保護と安全性の確保（倫理性）、②治験の質の確保（科学性）、③資料の信頼性の確保、④責務、役割分担の明確化、⑤記録類の保存ということになる。

### II. 抗菌薬開発の現状

抗菌薬開発治験の年次推移を旧 GCP および新 GCP が施行された時期との関連でみたのが Fig. 1 である。

1989 年に 38 件を数えた抗菌薬の開発治験件数は、旧 GCP の完全実施に伴い 1990 年には 7 件に激減した。以後、若干の変動がみられるものの、新 GCP 発令後には年間 3~4 件に止まっている。抗菌薬開発治験におよぼす新 GCP の影響については今後の動向をみる必要があるが、現時点では旧 GCP 適用時と同様に、製薬企業、医療機関がともに新 GCP に則した治験環境の整備や、その効率的な運用法の模索に多くの労力と時間が費やされているように見受けられる<sup>3)</sup>。その結果、治験の空洞化が生じたり、たとえ治験が開始されても承認申請までには長い年月を要するであろうことが十分に予知される。このような治験の停滞は新抗菌薬の開発そのものに支障をきたすだけでなく、感染症領域における多くの基礎的・臨床的研究の進歩、発展を妨げる結果にもなりかねない。

以下に抗菌薬開発治験において、各相ごとに要した期

間の実例を呈示する。

Fig. 2 は同系統の2種類の抗菌薬について、各相試験の開始から終了までの期間を比較した成績である。抗菌薬 A は GCP 適用前に各相の試験が終了した薬剤、抗菌薬 B は新 GCP 適用下で臨床第Ⅲ相比較試験が現在進行中の薬剤である。開発企業、医療機関数などの相違により各相の期間を単純には比較できないが、臨床第Ⅰ相試験、用量設定試験ならびに臨床第Ⅲ相試験において、GCP の適用を受けている抗菌薬 B での開発期間が明らかに長い。

抗菌薬 B の臨床第Ⅱ相試験以降の開発経緯を Figs. 3, 4 に示す。

前期第Ⅱ相オープン試験は 1993 年 9 月に開始された。第 1 例目のエントリーは、1993 年 11 月、最終エントリーは 1994 年 5 月で、同年 7 月に最終症例の固定を済ませたものの、総括報告書の完成までにはさらに 1 年を要した。また、後期第Ⅱ相オープン試験と用量設定試験においても、治験開始から総括報告書の完成まで共に 2 年 8 か月を要したことになる (Fig. 3)。

第Ⅲ相比較試験は 1997 年 11 月に治験説明会が開か

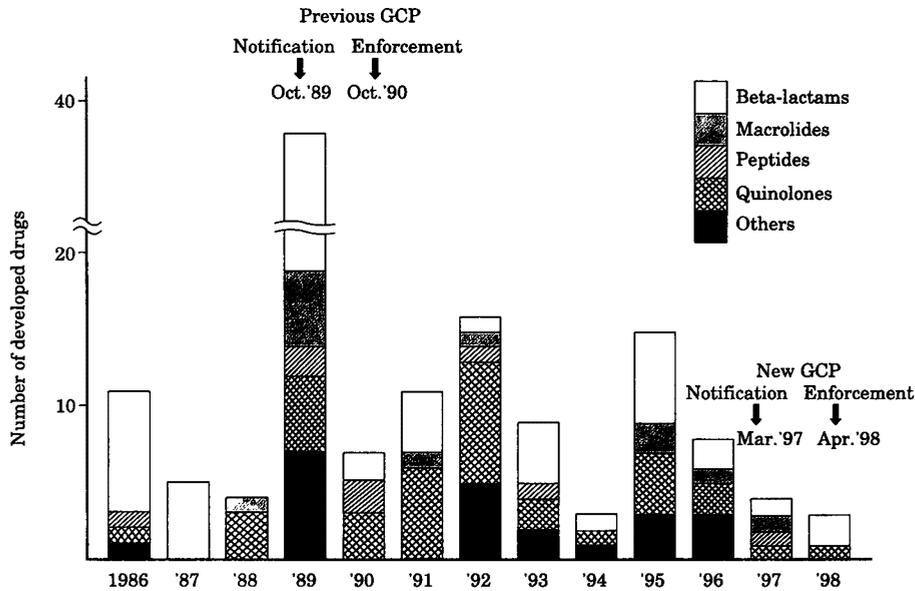


Fig. 1. Changes in the development of antimicrobial agents (phase I study~).

Antimicrobial agent A (prior to enforcement of GCP)			Trial phase	Antimicrobial agent B (The previous GCP ~ after enforcement of the new GCP)					
Month	30	20		10	Month	10	20	30	Month
			Single, Repeated	phase I study	Single				
					Repeated				
		823 patients		Open study	Early phase II	243 patients			
					Late phase II		1,612 patients		
	1,432 patients				Phase III				
		138 patients	Respiratory	Dose finding study	Respiratory		120 patients		
		192 patients	Urinary		Urinary		115 patients		
		318 patients	Respiratory	Phase III comparative study	Respiratory		74 patients (target: 260 patients)		
		323 patients	Urinary		Urinary		128 patients (target: 260 patients)		

Fig. 2. Comparison of the development period for antimicrobial agents.

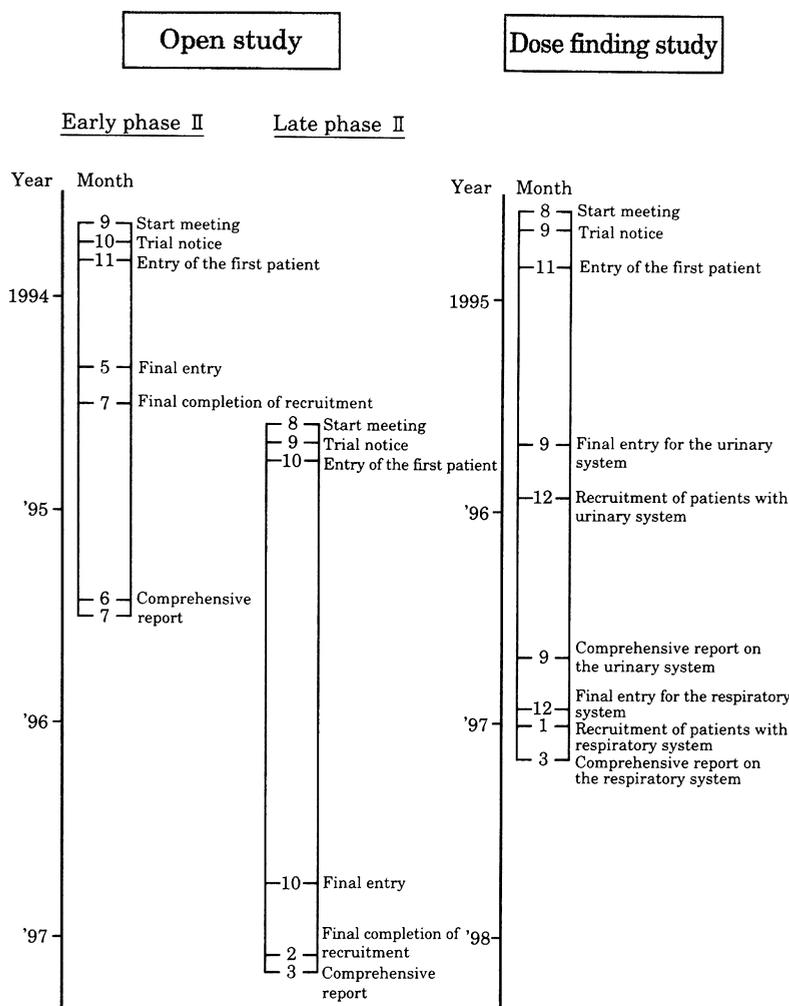


Fig. 3. Current status of the development of antimicrobial agent B (1).

れた。以後、呼吸器系プロトコルの調整、医薬品医療機器審査センターとの疑義の調整、医療機関ごとの新GCP整備状況を確認しながらの治験手続きなど、さらには被験者の同意取得の困難性とも相俟って、1998年8月ようやく第1例目がエントリーされた。その後、薬剤搬入医療機関を順次増やしながらかも1999年8月現在、呼吸器系では目標症例数の1/3未満(74例)、泌尿器系でも128例が集積されているに過ぎず、本試験が終了するまでにはまだ相当期間を要しよう。

現在治験が進行中の他の薬剤においても、既述のような遅延理由が挙げられているが、その他、企業内チェック機構の変革に伴う渋滞なども指摘されている。

### III. 抗菌薬開発の問題点

著者の経験をふまえながら、医療機関側の問題点のいくつかを以下に述べることにする。

#### 1. 治験環境の整備

まずは新GCPへの理解を深め、これに適正かつ円滑に対応できるよう、医療機関の治験環境を早急に整備することである。

医療機関の長は治験実施体制を整備するとともに、治

験審査委員会の審議結果をもとに治験実施の指示、決定を行い、依頼者と契約を締結する。治験が開始されてからは資料閲覧に協力し、終了したなら治験審査委員会と依頼者に通知し、必須文書は規定期間保存する。

治験に関する費用算定の基準化も治験環境整備の一環である。受託研究費についてはポイント制が導入され、従前に比べれば透明性が増してはいるが、まだ十分とはいえない。治験にかかわる研究業績を正当に評価(診断学に比べて治療学の評価が低いのが通例)し、研究者が治験業務にも邁進できるような研究費の配分法が工夫されてもよいのではないかと考える。

#### 2. 責任医師の責務、業務の増大

旧GCPの時代は総括医師が依頼者からの委嘱を受け、各種の業務を行ってきた。しかし、総括医師が特定者に集中する傾向にあったり、総括医師が膨大な治験業務を一人で遂行するにはおのずと限界があったのが実情であった<sup>2,4)</sup>。そこで新GCPでは総括医師制度を廃止し、各医療機関にそれぞれ責任医師を配置して治験実施上の責務および業務を明確にすることとなった。

責任医師には十分な臨床経験、GCPの熟知、遵守な

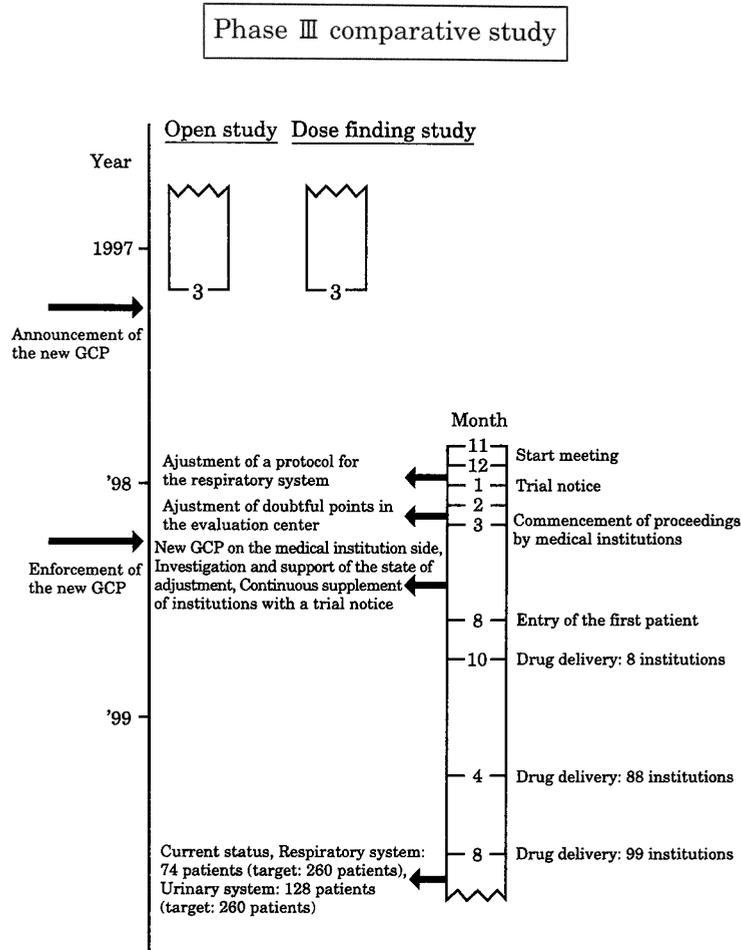


Fig. 4. Current status of the development of antimicrobial agent B(2).

どが求められ、その責務が一段と重くなると同時に、業務内容も従来の担当医師に比べて著しく増大した。そのため責任医師に時間的余裕はなくなり、強いては治験への意欲の低下を招く一因にもなっている。

### 3. 同意説明取得の困難性

旧 GCP では説明時の必須事項が 6 項目であったのに対して、新 GCP では記録類の閲覧、被験者の秘密保全、補償措置など新たに 9 項目が追加され、医師が同意説明にかかる労力と時間は並大抵ではない<sup>1)</sup>。

慢性疾患と異なり急性感染症を対象とすることが多い抗菌薬治験の場合、発熱、その他の全身徴候が強く、しかも病状経過の早いことを考えると、対象者に膨大な説明文書を自宅で検討していただく時間的余裕はない。またたとえ、外来で説明を行っても、一刻も早い治療を求めている者にその内容を理解、納得していただくのは容易ではない。

実際に同意説明をしていて、GCP 遵守のみにとらわれている自分自身に、新 GCP の掲げる人権保護の観点からも若干疑問に感じることもさへある。今後、説明事項の規制要件をふまえながらも、対象疾患の特殊性をも勘案して、より現実に則した同意取得のあり方を探求する

必要であろう。

### 4. 資料閲覧への理解と協力

新 GCP には依頼者の責務として、治験が正確に実施されていることを確保するための品質管理業務（モニタリング）と、これとは分離、独立して治験により収集された資料の信頼性を確保するための品質保証業務（監査）の実施が明記され、医療機関にも閲覧に協力しなければならない義務が課せられた<sup>2)</sup>。しかし、モニタリングや監査制度自体が従来のわが国の医療機関にはなじみが薄く、現時点で本制度への協力体制は十分とはいえない。

閲覧が円滑に実施されない要因としては、他にも医療機関のシステム上の問題点、通常診療業務への支障、閲覧者の資質の欠如なども挙げられている。これらは規制と医療の現場との狭間で生じるギャップに多くの根源を求めることができよう。

### 5. 治験コーディネーター制度の確立

新 GCP では治験業務が適正かつ円滑に運用されるよう医師を支援する看護婦、薬剤師、その他の医療関係者を治験協力者として正式に位置づけている。

治験協力者が専門的な立場で治験に参画するためには、専門職としての治験コーディネーター (Clinical Re-

search Coordinator; CRC) 制度を確立することが急務である。

CRC は医師を直接補助するだけでなく、被験者の人権、安全、福祉を保証するなど諸種の治験関連業務に携わり、製薬企業・医師・被験者間の協調を図らなくてはならない。

CRC を治験の現場に定着させるには、養成機関の確保、資格認定制度の導入、雇用管理体制の明確化などの早急な実現が望まれている。さらに、治療開始の迅速性が求められる抗菌薬治験の場合には、慢性疾患（特に精神神経科領域）の際のような CRC による初期段階での被験者のリクルート・スクリーニングや被験者との信頼関係の構築<sup>5)</sup>はあまり期待できない。事実、感染症領域においては、慢性疾患を対象とした治験ほどには CRC に活躍の場が与えられていないのが実状である。本領域に適した CRC の活用法の確立が待たれる。

#### 6. チーム医療の重要性

治験の体制および運用法が細かく規制された新 GCP のもとでは、医療機関内においても責任医師、分担医師、CRC が緊密な協力体制をとり、チーム医療に徹することが治験を円滑に進めるための重要なポイントとなる。

#### 7. 一般市民への啓蒙

治験に対する誤解や偏見を多分に持っている一般市民に治験参加への理解と協力を促す方法として、小冊子、ビデオ、インターネットなどの利用が叫ばれている。これらの広報活動は一製薬企業や医療機関にだけ負わせずに、行政当局やマスメディアの協力を得ながら当該学会においても積極的に取り組むべきであろう。日本化学療法学会では 1999 年 4 月からホームページを設けている。その有効利用を期待したい。

#### 8. 被験者への利益の提供

せっかくボランティア精神で治験に参加されても、時間的、肉体的、精神的、経済的な不利益を被験者に負わせているのが、今日までのわが国における治験の実態である。

そこで、感染症・化学療法専門医による治験の担当、治験専門外来の設置、予約診療の活用、治験関連情報や経過観察体制の充実など診療体系を見直すこと、代替薬がない場合には治験終了後でも継続して治験薬を提供できること、社会常識の範囲内で治験協力費を支給するなど被験者への利益の提供方法が種々提案されている。

費用負担の軽減に関しては、1999 年 10 月より被験者 1 名、来院 1 回あたり 7,000 円が支給されることになり、従前より一歩前進したといえよう。ただし、金銭支給によって生じる悪影響、たとえば、副作用情報の信頼性低下、職業的被験者の出現、金銭管理上のトラブル、社会的批判などの可能性を指摘する向きもある。今後、支給額の妥当性も含めて注意深く見守る必要があるが、あくまでも前向きな姿勢で被験者への利益提供を図るべ

きであろうと考える。

### IV. 日本化学療法学会の責務

ここでは、新抗菌薬の開発にあたり、本学会が果たすべき役割の 2, 3 について触れておきたい。

#### 1. 国際協調の緊密化

新 GCP が ICH-GCP を基盤として成り立っている以上、国際協調を視野に入れて抗菌薬の開発がなされなければならないのは当然である。

わが国での抗菌薬の臨床評価は、「抗菌薬の適正の標準化に関する研究」(1982 年) 改正案、すなわち、「抗菌薬の適用のガイドライン(案)」(1987 年) に準拠して実施されてきた。その後、新抗菌薬開発の一層の円滑化、迅速化を目的に、従来のガイドライン(案)による諸種の問題点を整理、解決し、しかも、海外のガイドラインとも調和するよう「抗菌薬臨床評価のガイドライン」(1998 年) が公表された<sup>6,7)</sup>。

一方、本学会内には呼吸器系、泌尿器系、術後感染予防などに関して、抗菌薬臨床評価制定委員会が設けられている。熊澤理事長<sup>8)</sup>も指摘されているように、わが国で用いられているこれらの臨床評価法が国際的にも適用されるよう、関係学会、団体との情報交流の継続をお願いしたい。

#### 2. 臨床試験委員会の活性化

従来の新薬委員会を発展的に解消し、1997 年新たに臨床試験委員会が組織された。本委員会は製薬企業の要請にもとづいて、抗菌薬の治験を含む研究開発に関する相談、治験実施医療機関および責任医師の推薦と評価、GCP 遵守やガイドラインの周知、治験実務についての教育・啓蒙、製薬企業への専門的意見の具申などを主な活動内容としている。今後とも本委員会が規制当局と製薬企業との意見、運用の調整を図り、治験が円滑かつ迅速に進捗するよう支援、指導されることを期待したい。

#### 3. 抗菌薬臨床試験指導者制度の定着化

1998 年に発足した本制度は、治験の質の向上と抗菌薬化学療法の指導者育成とを目的としている。1999 年度までに 381 名が指導者として認定されており、専門別内訳は臨床部門 79.3%、製薬企業 13.6%、基礎部門 7.1% である。次年度からは資格認定試験が実施されるが、有資格者の奮っての挑戦を望みたい。

### V. おわりに

医療機関側からみた抗菌薬開発の現状と医療の現場が現在かかえている問題点の一端について述べた。

わが国の治験をとりまく環境はきわめて厳しく、抗菌薬も例外ではない。今日のような治験氷河期から一刻も早く脱出するためにも、日本化学療法学会には抗菌薬開発への意欲向上、治験環境の整備に向けての積極的な支援、指導をお願いするとともに、われわれ会員一同も新 GCP を遵守した抗菌薬の臨床研究に真摯に取り組むべきであることを強調しておきたい。

本文の要旨は第48回日本感染症学会東日本地方会総会、第46回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会での特別講演で報告した。この機会をお与え下さった木村 哲、相川直樹両会長に深甚の謝意を表す。

#### 文 献

- 1) 厚生省薬務局 GCP 研究会 (監修): 医師のための治験ハンドブック, p5~95, ミクス, 東京, 1998
- 2) 中野重行: 新 GCP による新薬開発と医療従事者・臨床薬理学者の役割. 臨床薬理 29: 7~14, 1998
- 3) 野村由美子: 国内における治験数の動向. ファルマシア 35: 463~465, 1999
- 4) 中野重行: 治験責任医師の役割と範囲. 臨床薬理 29: 727~730, 1998
- 5) 大泉京子: 新 GCP 下の治験 医療機関の現状 CRC/SC (看護婦) 業務の実際. 薬理と治療 27: 33~37, 1999
- 6) 砂川慶介, 山口恵三, 柴 孝也, 他: 抗菌薬臨床評価のガイドライン作成の経緯. 日化療会誌 46: 408~409, 1998
- 7) 厚生省医薬安全局審査管理課: 抗菌薬臨床評価のガイドライン. 日化療会誌 46: 410~437, 1998
- 8) 熊澤浄一: 日本化学療法学会の展望. 日化療会誌 47: 435~439, 1999

## Current status of the development of antimicrobial agents after enforcement of the new GCP

Atsushi Saito

The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

Clinical trials are conducted to finally demonstrate the efficacy and safety of new agents in humans. The results of these trials are extremely important for evaluating new agents. Therefore, clinical trials should be conducted based on an ethical consideration, and the results must be scientific and reliable. In October 1989, the Good Clinical Practice (GCP) was published as the standard for conducting clinical trials. GCP has been completely enforced since October 1990 (previous GCP). However, according to some investigators, the level of clinical trials in Japan has not yet reached that in the United States and Europe. To further improve the quality of clinical trials in Japan, the human rights of subjects should be protected, and safety and data reliability should be ensured. In May 1996, the final agreement among Japan, the United States, and Europe (ICH-GCP) was obtained at the International Conference on Harmonization (ICH). Enforcement of GCP in Japan at the international level was required. In March 1997, the new GCP was established. In April 1998, it was completely enforced. The new GCP was prepared to establish compliance matters with respect to planning, monitoring conducting surveillance, maintaining records, analyzing, and reporting clinical trials, which are conducted to collect materials for new drug application for manufacturing, and to ensure the scientific quality of clinical trials and data reliability, while protecting the human rights of subjects, safety and welfare. Concerning the influence of the new GCP on the development of antimicrobial agents, the interval after complete enforcement is still short, and future tendencies must be carefully examined. However, pharmaceutical companies and medical institutions are trying to make internal changes to meet the new GCP, and are developing an efficient operating method. In Japan, clinical trials of new drugs may be delayed in the near future. Furthermore, even if clinical trials are started, a prolonged period may be required for development compared to that previously needed. Such a delay in clinical trials will influence not only the development of new drugs but also promotion of clinical research on antimicrobial agents, thus preventing improvement in the national welfare. In the future, clinical trials at medical institutions should be adequately and smoothly conducted according to the new GCP, while resolving issues such as (1) internal changes for clinical trials, (2) increased responsibility and work for attending physicians, (3) difficult acquisition of informed consent (4) understanding and cooperation regarding inspection of materials, (5) education and utilization of clinical research coordinators, (6) importance of team medical practice, (7) enlightenment regarding enrollment in clinical trials, and (8) supply of advantages for subjects. In Japan, the environment surrounding clinical trials is extremely poor. Even antimicrobial agents are not exceptional. To resolve the current situation earlier, a motivation toward the development of antimicrobial agents should be improved in the Japan Society of Chemotherapy, and further efforts for the environmental arrangement should be made. In addition, we emphasize that all members of this society must aggressively promote a clinical research of antimicrobial agents according to the new GCP.