

様式A(4)

厚生科学研究費補助金研究報告書

平成 年 月 日

厚生大臣 宮下 創平 殿

住所

フリガナ ハヤシノ エカキ

研究者 氏名 早川 弘一

(所属施設 日本医科大学)

平成 10 年度厚生科学研究費補助金 ( 医薬安全 ) 研究事業) に係る研究事業を完了したので次のおり報告する。

研究課題名 (課題番号) : 抗不整脈薬の臨床評価方法に関する研究 H10 医薬 006

国庫補助金精算所要額 : 金 5,000,000 円也

1. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク (別添1のおり)
2. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書 (別添2のおり)
3. 厚生科学研究費補助金分担研究報告書 (別添3のおり)
4. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名

5. 研究成果による特許権等の知的財産権の取得状況

(作成上の留意事項)

1. 「4. 研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
2. その他
  - (1) 手書きの場合は、楷書体で記入すること。
  - (2) 氏名は、自署又は記名押印で記入すること。
  - (3) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

別添1

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

(作成上の留意事項)

総括研究報告書概要版は、別紙1「総括研究報告書概要版作成要領」に基づき作成すること。

別添2

厚生科学研究費補助金総括研究報告書

(作成上の留意事項)

総括研究報告書は、別紙2「研究報告書レイアウト」を参考に作成すること。

別添3

厚生科学研究費補助金分担研究報告書

(作成上の留意事項)

分担研究報告書は、別紙2「研究報告書レイアウト」を参考に作成すること。

## 別添1

研究費の名称＝厚生科学研究費補助金

研究事業名＝医薬安全総合研究事業

研究課題名＝抗不整脈薬の臨床評価方法に関する研究

国庫補助金精算所要額＝7,000,000

研究期間（年度）＝1997-1998

主任研究者＝早川弘一（日本医科大学）

分担研究者＝なし

研究目的＝臨床電気生理学的手法の進歩により、不整脈の診断法・治療法が進歩した今日では、抗不整脈薬の臨床評価法においても、その催不整脈作用や生命予後に対する影響などを明らかにすることが要求される。すなわち、実際の臨床的需要に適合した臨床試験が必要であり、1984年に示された『抗不整脈剤の臨床評価法に関するガイドライン』を今日の国際的医療レベルに対応したものに改訂することを目的とする。また、この改訂されたガイドラインに基づき施行されるであろう臨床治験の成績も国際的に通用するものにする。

研究方法＝国内外の臨床試験評価法、特にICHに対応して作成されたものを参考とし、臨床試験の段階別に検討した。また、9名の研究協力者の協力を仰ぎ、個別の作業をすめながら全体会議を開催し合意をはかる方式により改訂作業を行った。主任研究者の早川弘一（日本医科大学）はガイドライン原案作成に参加するとともに研究の統括を行った。研究協力者とその役割分担は以下のごとくである。飯沼 宏之（心臓血管研究所）、松尾博司（埼玉医科大学）、小川 聡（慶応義塾大学）は不整脈の実験的、臨床的評価法の原案作成を担当。宮原英夫（北里大学）は統計解析の立場から原案作成に参加。また、先のガイドライン作成時の主任研究者であった春見建一（昭和大学）、杉本恒明（関東中央病院）は再審査、再評価、井上 博（富山医科薬科大学）は臨床試験実施上の問題を担当し、新 博次（日本医科大学）は主任研究者早川弘一の補佐の役割で研究協力者として参加した。また、わが国の代表的な不整脈関連学会である日本心電学会より学会を代表して平岡昌和（東京医科歯科大学）の協力を得た。

結果と考察＝平成9年度として3回、平成10年度として9回、計11回の全体会議を開催した。ICHの合意をふまえ、1995年公示されたヨーロッパ（EU）のガイドラインCPMP "NOTE FOR GUIDANCE ON ANTIARRHYTHMICS" (The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Human Medicine Evaluation Unit)、また、国内の他領域のガイドラインを参考とし、新ガイドラインの骨子を組み立て、各研究協力者に専門的立場か

らの助言を求める方式により改訂作業を行った。具体的には第Ⅰ相試験は早川弘一、新博次、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験では、主薬効の評価で重要となる電気生理学的検査について飯沼宏之、小川 聡、井上 博、ホルター心電図について早川弘一、新 博次、心血行動態評価法は松尾博司、第Ⅳ相試験について杉本恒明、春見建一、統計に関しては宮原英夫先生が中心となり原案を作成し、順次、全体会議で作業を進めた。その結果、わが国で従来行われている有用度判定は非客観的であるとの判断がなされ、客観的指標のみにより有効性と安全性を評価することに改めた。第Ⅱ相後期試験ないし第Ⅲ相試験でプラセボを対照とした比較試験が必要であることを明記し、さらに『効能・効果の記載』では、第Ⅲ相試験で「有効性と安全性が認められた対象不整脈に限り記載するのが適当である。」との記載に改訂した。また、市販後調査（第Ⅳ相）終了までに生命予後についても評価することなどが明記された。以上のごとく、評価の客観性を高めるとともに、生存試験などを追加して平成9年度から引き続いた『抗不整脈薬の臨床評価法に関するガイドライン』改訂作業を終了した。不整脈の臨床電気生理学的診断法・治療法の進歩により、抗不整脈薬の薬効評価法も対応可能なものとしなければならない。また、ICHの合意にみるごとく評価の客観性を高め、長期予後への影響を評価する臨床試験を視野に入れた改訂が必要であることが認識されつつある。今回改訂された『抗不整脈剤の臨床評価法に関するガイドライン』では、ICHをふまえ、わが国ではまだ実績のない生存試験の必要性が明記された。今後、この改訂ガイドラインに準拠して行われる臨床試験が国際的に評価されることを期待したい。

結論＝現在の国際的レベルに対応したガイドラインを目指し改訂作業を重ねた結果、客観的評価法を導入し、生命予後に対する影響を検証する生存試験の必要性が明記された『抗不整脈剤の臨床評価法に関するガイドライン』（別添）がまとめられた。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
総括研究報告書

抗不整脈薬の臨床評価方法に関する研究

主任研究者 早川弘一 日本医科大学

研究要旨：主観的評価法の廃止と長期予後評価を行うことを基本とし、『抗不整脈剤の臨床評価法に関するガイドライン』を改訂した。第Ⅱ相後期試験または第Ⅲ相試験でプラセボを対照とした比較試験を行うこと、生命予後に対する影響につき生存試験を行うことが明記された。

A. 研究目的

臨床電気生理学的手法の進歩により、不整脈の診断法・治療法が進歩した今日では、抗不整脈薬の臨床評価法においても、その催不整脈作用や生命予後に対する影響などを明らかにすることが要求される。すなわち、実際の臨床的需要に適合した臨床試験が必要であり、1984年に示された『抗不整脈剤の臨床評価法に関するガイドライン』を今日の国際的医療レベルに対応したものに改訂することを目的とする。また、この改訂されたガイドラインに基づき施行されるであろう臨床試験の成績も国際的に通用するものにする。

B. 研究方法

国内外の臨床試験評価法、特に ICH に対応して作成されたものを参考とし、臨床試験の段階別に検討した。また、9名の研究協力者の協力を仰ぎ、個別の作業をすすめながら全体会議を開催し合意をはかる方式により改訂作業を行った。

主任研究者の早川弘一（日本医科大学）はガイドライン原案作成に参加するとともに研究の統括を行った。研究協力者とその

役割分担は以下のごとくである。飯沼 宏之（心臓血管研究所）、松尾博司（埼玉医科大学）、小川 聡（慶応義塾大学）は不整脈の実験的、臨床的評価法の原案作成を担当。宮原英夫（北里大学）は統計解析の立場から原案作成に参加。また、先のガイドライン作成時の主任研究者であった春見建一（昭和大学）、杉本恒明（関東中央病院）は再審査、再評価、井上 博（富山医科薬科大学）は臨床試験実施上の問題を担当し、新 博次（日本医科大学）は主任研究者早川弘一の補佐の役割で研究協力者として参加した。また、わが国の代表的不整脈関連学会である日本心電学会より学会を代表して平岡昌和（東京医科歯科大学）の協力を得た。

C. 研究結果

平成9年度として3回、平成10年度として9回、計11回の全体会議を開催した。ICHの合意をふまえ、1995年公示されたヨーロッパ（EU）のガイドライン CPMP "NOTE FOR GUIDANCE ON ANTIARRHYTHMICS"（The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Human Medicine Evaluation Unit）、

また、国内の他領域のガイドラインを参考とし、新ガイドラインの骨子を組み立て、各研究協力者に専門的立場からの助言を求める方式により改訂作業を行った。具体的には第Ⅰ相試験は早川弘一、新 博次、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験では、主薬効の評価で重要となる電気生理学的検査について飯沼宏之、小川 聡、井上 博、ホルター心電図について早川弘一、新 博次、心行動態評価法は松尾博司、第Ⅳ相試験について杉本恒明、春見建一、統計に関しては宮原英夫先生が中心となり原案を作成し、順次、全体会議で作業を進めた。その結果、わが国で従来行われている有用度判定は非客観的であるとの判断がなされ、客観的指標のみにより有効性と安全性を評価することに改めた。第Ⅱ相後期試験ないし第Ⅲ相試験でプラセボを対照とした比較試験が必要であることを明記し、さらに『効能・効果の記載』では、第Ⅲ相試験で「有効性と安全性が認められた対象不整脈に限り記載するのが適当である。」との記載に改訂した。また、市販後調査（第Ⅳ相）終了までに生命予後についても評価することなどが明記された。以上のごとく、評価の客観性を高めるとともに、生存試験などを追加して平成9年度から引き続いた『抗不整脈薬の臨床評価法に関するガイドライン』改訂作業を終了した。

#### D. 考察

不整脈の臨床電気生理学的診断法・治療法の進歩により、抗不整脈薬の薬効評価法も対応可能なものとしなければならない。また、ICHの合意にみるごとく評価の客観性を高め、長期予後への影響を評価する臨床試験を視野に入れた改訂が必要であることが認識されつつある。今回改訂された『抗不整脈剤の臨床評価法に関するガイドライン』では、ICHをふまえ、わが国ではまだ

実績のない生存試験の必要性が明記された。今後、この改訂ガイドラインに準拠して行われる臨床試験が国際的に評価されることを期待したい。

#### E. 結論

現在の国際的レベルに対応したガイドラインを目指し改訂作業を重ねた結果、客観的評価法を導入し、生命予後に対する影響を検証する生存試験の必要性を明記した『抗不整脈剤の臨床評価法に関するガイドライン』（別添）がまとめられた。

#### F. 研究発表

該当する論文発表、学会発表なし。

#### G. 知的所有権の取得状況

該当事項なし

（研究協力者：飯沼宏之、松尾博司、小川 聡、宮原英夫、春見建一、杉本恒明、井上 博、新 博次、平岡昌和）