

## Products

Generally, any parent compound and its major metabolite(s) that achieve systemic exposure or are expected to reach the systemic circulation in humans should be evaluated in safety pharmacology studies. Evaluation of such effects of major metabolites is often accomplished through studies of the parent compound in intact animals. If the major human metabolite(s) is (are) found to be absent or present only at relatively low concentrations in animals, assessment of the effects of such metabolite(s) on safety pharmacology functions should be considered. When metabolites from humans are known to substantially contribute to the pharmacological actions of the parent compound, it may be important to test such active metabolites. When the *in vivo* studies on the parent compound have not adequately assessed metabolites, the tests of metabolites may often use *in vitro* systems based on practical considerations.

*In vitro* or *in vivo* testing of the individual isomers should also be considered when the product contains the mixture.

Safety pharmacology studies with the finished product formulation(s) are only necessary for formulations that substantially alter the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of the active substance in comparison to those previously tested (i.e. through active excipients such as penetration enhancers, liposomes, and other changes such as polymorphism).

### 2.7 Safety Pharmacology Core Battery

The purpose of the safety pharmacology core battery is to investigate the effects of the test substance on vital functions. In this regard, the cardiovascular, respiratory and central nervous systems are usually considered the vital organ systems that should be studied in the core battery. In some instances, based on scientific rationale, the core battery may need to be supplemented (see also section 2.8) or may not need to be implemented (see also section 2.9).

The exclusion of certain test(s) or exploration(s) of certain organs, systems or functions should be scientifically justified.

#### 2.7.1 Central Nervous System

Effects of the test substance on the central nervous system should be assessed appropriately. Motor activity, behavioral changes, coordination, sensory/motor reflex responses and body temperature should be evaluated. For example, a functional observation battery (FOB) (3), modified Irwin's (4), or other appropriate test (5) may be used.

#### 2.7.2 Cardiovascular System

Effects of the test substance on the cardiovascular system should be assessed appropriately. Blood pressure, heart rate, and the electrocardiogram should be evaluated. *In vitro* and/or *ex vivo* methods including electrophysiology should also be considered. (Note 3)

#### 2.7.3 Respiratory System

Effects of the test substance on the respiratory system should be assessed appropriately. Respiratory rate and depth should be evaluated. In most cases, clinical observation of animals to assess these parameters should be adequate, while in other instances (e.g. pharmaceuticals targeting or directly delivered to the respiratory system) instrumented methods may be preferable.

### 2.8 Safety Pharmacology Studies Conducted as Necessary

Adverse reactions may be suspected based on the pharmacological properties of the test substance. Additionally, concerns may arise from the safety pharmacology core battery, clinical trials, pharmacovigilance, experimental *in vitro* or *in vivo* studies, or from literature reports. When such potential adverse reactions raise concern for human safety, then these should be explored in follow-up or supplemental safety pharmacology studies, as appropriate.

#### 2.8.1 Follow-up Studies For Safety Pharmacology Core Battery

Follow-up studies are meant to provide a greater depth of understanding than, or additional knowledge to, that provided by the core battery on vital functions. The following lists are not meant to be comprehensive or prescriptive, and the test systems are decided on a case-by-case basis after considering factors such as existing non-clinical or human data. In some cases, it may be more appropriate to address these effects in the conduct of other

non-clinical and/or clinical studies.

#### 2.8.1.1 Central Nervous System

Behavioral pharmacology, learning and memory, specific ligand binding, neurochemistry, visual, auditory and/or electrophysiology examinations etc.

#### 2.8.1.2 Cardiovascular System

Cardiac output, ventricular contractility, vascular resistance, the effects of endogenously released and/or exogenously administered neurotransmitters on the cardiovascular responses etc.

#### 2.8.1.3 Respiratory System

Tidal volume, bronchial resistance, compliance, pulmonary arterial pressure, blood gases etc.

### 2.8.2 Supplemental Safety Pharmacology Studies

Supplemental studies are meant to evaluate organ system functions not addressed by the core battery or repeated dose toxicity studies when there is a cause for concern.

#### 2.8.2.1 Renal/Urinary System

Effects of the test substance on relevant renal parameters should be assessed. For example, urinalysis including data for volume, specific gravity, osmolality, pH, fluid/electrolyte balance, proteins, cytology and blood chemistry determinations such as BUN, creatinine and plasma proteins may be used.

#### 2.8.2.2 Autonomic Nervous System

Effects of the test substance on the autonomic nervous system should be assessed. For example, binding to receptors relevant for the autonomic nervous system, agonist or antagonist responses in vivo or in vitro, direct stimulation of autonomic nerves and measurement of cardiovascular responses, baroreflex testing, and heart rate variability may be used.

#### 2.8.2.3 Gastrointestinal System

Effects of the test substance on the gastrointestinal system should be assessed. For example, gastric secretion, gastrointestinal injury potential, bile secretion, transit time in vivo, ileal contraction in vitro, gastric pH measurement and pooling may be used.

#### 2.8.2.4 Other Organ Systems

Effects of the test substance on organ systems not

investigated elsewhere should be assessed when there is a reason for concern. For example, dependency potential, skeletal muscle, immune and endocrine functions may be investigated.

### 2.9 Conditions Under Which Studies Are Not Necessary

Safety pharmacology studies may not be necessary for locally applied agents (e.g. dermal or ocular) where the pharmacology of the test substance is well characterized, and where systemic exposure or distribution to the vital organs is demonstrated to be low.

Safety pharmacology studies prior to the first administration in humans may not be necessary for cytotoxic agents for treatment of end-stage cancer patients. For cytotoxic agents with novel mechanisms of action, there may be value in conducting safety pharmacology studies.

Safety pharmacology core battery studies may be reduced or eliminated for biotechnology-derived products that achieve highly specific receptor targeting. In this case, relevant safety pharmacology endpoints should be evaluated in toxicology and/or pharmacodynamic studies.

There may be additional exceptions where safety pharmacology testing is not necessary, for example, in the case of a new salt having similar pharmacokinetics and pharmacodynamics.

### 2.10 Timing Of Safety Pharmacology Studies In Relation To Clinical Development

When planning a safety pharmacology program Section 2.9 should be reviewed to determine whether or not specific studies are necessary.

#### 2.10.1 Prior To First Administration In Humans

The effects of a test substance on the functions listed in the safety pharmacology core battery should be investigated prior to first administration in humans. Any follow-up or supplemental studies identified as necessary based on a cause for concern should also be conducted. Information from toxicology studies adequately designed and conducted to address safety pharmacology endpoints may reduce or eliminate the need for separate safety pharmacology studies.

### 2.10.2 During Clinical Development

Additional investigations may be warranted to clarify observed or suspected adverse effects in animals and humans during clinical development.

### 2.10.3 Before Approval

Safety pharmacology effects on systems listed section 2.8 should be assessed prior to approval unless not warranted, in which case this should be justified. Available information from toxicology studies adequately designed and conducted to address safety pharmacology endpoints, or information from clinical studies, may support this assessment and replace safety pharmacology studies.

### 2.11 Application Of Good Laboratory Practices

It is important to ensure the quality and reliability of the studies. This is normally accomplished through the conduct of the studies according to GLP. Due to the unique design of some safety pharmacology studies it may not be feasible to conduct these in accordance with GLP. It has to be emphasized that data quality and integrity in safety pharmacology studies should be assured even in the absence of formal adherence to the GLP Principles. When studies are not conducted in accordance with GLP, study reconstruction should be assured through adequate documentation of study conduct, including archiving of data. Any study or study component not conducted according to GLP should be adequately justified and the potential impact on evaluation of the endpoint should be explained.

The safety pharmacology core battery is normally conducted under GLP. Follow-up and supplemental studies should be conducted in accordance with GLP to the greatest extent feasible. Safety pharmacology investigations can be part of toxicology studies; in such cases these studies would be conducted in accordance with GLP.

Primary pharmacodynamic studies do not need to be conducted according to GLP.

Secondary pharmacodynamic studies, where their objectives differ from safety pharmacology studies, do not need to be conducted according to GLP.

Safety pharmacology studies conducted as general screens

in the absence of specific cause for concern do not need to be conducted according to GLP.

### 3. NOTES

1. General pharmacology studies have been considered an important component in drug safety assessment. General pharmacology studies were originally referred to as those designed to examine effects other than the primary therapeutic effect of a drug candidate. Safety pharmacology studies were focused on identifying adverse effects on physiological functions. All three regions have accepted data from general pharmacology studies (Japan and EC) or safety pharmacology studies (USA) in the assessment of a marketing application. The Japanese Ministry of Health and Welfare (MHW) issued the "Guideline for General Pharmacology" in 1991. In this MHW guideline, general pharmacology studies include those designed to identify unexpected effects on organ system function, and to broaden pharmacological characterization (pharmacological profiling). However there has been no internationally accepted definition of the terms "primary pharmacodynamics", "secondary pharmacodynamics" and "safety pharmacology". The need for harmonization of the nomenclature and the development of an international guideline for safety pharmacology has been recognized.

2. Studies on the mode of action and/or effects of a substance in relation to its desired therapeutic target are primary pharmacodynamic studies. Studies on the mode of action and/or effects of a substance not related to its desired therapeutic target are secondary pharmacodynamic studies (these have sometimes been referred to as general pharmacology studies).

3. More specific detailed guidance may follow as an Annex to this document as the science progresses. Submission of data to support the use of these methods is encouraged.

### 4. REFERENCES

- 1) ICH Harmonized Tripartite Guideline (M3) "Timing of Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals" (1997)

- 2) ICH Harmonized Tripartite Guideline (S6) "Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals" (1997)
- 3) Mattsson, J. L., Spencer, P. J. and Albec, R. R.: A performance standard for clinical and Functional Observational Battery examinations of rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 15, 239 (1996).
- 4) Irwin, S.: Comprehensive observational assessment: 1a. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioural and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl.)* 13, 222-257(1968).
- 5) Haggerty, G.C.: Strategies for and experience with neurotoxicity testing of new pharmaceuticals. *J. Am. Coll. Toxicol.* 10:677-687 (1991).

#### F. 参考文献

1. Guideline for the format and content of the nonclinical/pharmacology/toxicology section of an application. US-FDA (1987)
2. CTD Guidance notes: ICH CTD format for non-clinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology written summaries. (1998)
3. Points to consider: The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular

medicinal products. Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP/986/96. (1997)

#### G. 研究発表

1. 藤森観之助；安全性薬理試験に対する考え方と取り組み方。神経行動毒性研究会第4回医薬品開発基礎研究会，（平成11年11.26）
2. 藤森観之助；安全性薬理試験：ICHの現状。日本QA研究会第5回GLP部会総会、（平成12年2.23）
3. 藤森観之助；安全性薬理試験ガイドライン（S7）に関する研究。医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究総会（平成12.1.31）
4. 藤森観之助、橋本宗弘；安全性薬理試験ガイドライン（S7）について。第3回ICH即時報告会（平成12年3.22, 3.27）

#### H. 参考資料

1. 一般/安全性薬理試験ガイドラインのハーモナイゼーション推進のための研究：平成11年度第1, 2, 3, 4回会議議事録
2. Guideline for Safety Pharmacology Studies: ICH-S7 (Step 1 Draft 1, Draft 2)
3. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals: ICH-S7 (Step 2)

#### IV. 分担研究報告（有効性部門）

# 厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書 医薬品等国際ハーモナイゼーション促進に関する研究 －有効性に関する総括－

分担研究者：開原 成允（国立大蔵病院長）  
研究協力者：辻本 豪三（国立小児病院小児薬理研究部長）  
福原 俊一（東京大学大学院医学系研究科講師）  
長澤 俊彦（杏林大学医学部第一内科教授）  
石井 當男（横浜船員保険病院院長）  
岡田美保子（川崎医療福祉大学医療情報学科教授）

## 要旨

医薬品国際ハーモナイゼーションの中の「有効性」に関連した問題について、5つの班に分けて研究を行った。各班は5つのICHの専門家WGに関連したテーマ即ち、小児用医薬品評価のためのガイドライン（E7B）、医薬品臨床評価に関する一般指針（E8）、対照群選定のガイドライン（E10）、降圧薬の国際的臨床評価ガイドライン（E12）、電子媒体による情報交換に関する基準（M2）について研究した。一般指針と対照群選定の問題は、既に合意に達した問題であり、今後の普及に関する問題が研究され、小児用医薬品、降圧薬、電子媒体は、今後日本で合意に達するための問題が研究され、その解決方法が示された。また、これに関連した事業として、E7BのレポートであるSpilberg氏を招いて、小児医薬品の臨床試験に関するシンポジウムを開催し、この問題の啓蒙に努めた。

## A. 研究目的

新医薬品承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション（ICH）に関連して、日本における「医薬品の有効性」の中で検討すべき課題がまだ多く残っている。第一に、過去のICH活動の成果として、すでに日本において実施される段階まで到達したガイドラインも多くあるが、これらについては、その実施上の問題点を検討してその実施が容易に行えるようにすることがまだ必要な課題もある。また、第二に、まだ実施段階に達しないものに対しては、その原案を作成するためのさまざまな調査研究などが必要である。有効性に関連するこれらの課題について研究することが本分担研究班の目的であった。

## B. 研究方法

8名の研究協力者を依頼し、以下の5項目について研究を行った。即ち、① 小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成（E7B）（辻本豪三）、② 医薬品の臨床評価に関する一般指針（E8）（福原俊一、松村真司、黒川清）、③ 臨床試験における対照群選定のガイドライン（E10）（長沢俊彦、野崎稔）、④ 降圧薬の国際的臨床評価ガイドライン（E12）、⑤ 電子媒体による情報交換に関する基準（M2）（岡田美保子、小出大介、開原成允）である。

## C. 研究結果

### 1. 小児の治験のためのガイドラインの作成

1998年2月のICHワシントン会議で初めてEUがSteering Committee に小児の治験のための国際的治験

ガイドラインの作成を提案し、9月の東京会議で Concept Paper が提案された。これを受けて、1999年1月にロンドンで第1回EWG会議が開催され、Draft 1a が作成され、更に3月ブリュッセルでDraft 2が作成された。これを各極で持ち帰り、学会、当局、製薬業界の意見聴取の後、1999年10月のワシントン会議でStep 2のサインアップが行われた。

このガイドライン名は、「Clinical investigation of medicinal product in pediatric population」である。内容は、まず Introduction の部分で「目的」と「一般的原则」を述べ、ついで本文の部分で、「臨床試験の開始時期」、「試験の種類」、「年齢区分」、「倫理」について述べている。

目的の中で述べられていることは、小児で使用できる医薬品が限られている現状において、本ガイドラインのゴールは、小児の臨床試験の枠組みをハーモナイズすることによって、国際的な小児の医薬品開発を促進するということである。

臨床試験のタイプは薬物の種類によって大きく三つに分けている。第一は、成人と比較して疾患が類似で同様の製剤である場合、成人における有効性データの外挿が可能としている。その場合は、小児PKデータと同時に行われる安全性の検討のみで申請可能としている。第二は、小児と成人で疾患の過程や治療の結果が異なる場合で、成人のPK/PDと小児PK/PDが比較できれば、第Ⅲ相の検証的試験は不要と考えている。第三に、成人と小児で疾患が異なるか小児特有の場合は、当然有効性の証明が必要になる。

現在このガイドラインは日本語に翻訳され、国内で意見を求めている段階であり、来年度にはStep 4になる予定である。

また、これに関連して、E7Bのラポータである Spielberg氏を招いて、国内研究者と共にシンポジウムを開催した。米国においては、FDAが現在この問題に大きな関心を寄せて、小児用医薬品の認可の促進を図る施策を行っているが、日本における小児医薬品の取り扱いについて参考になった。

## 2. 臨床試験に関する一般国民の態度について

医薬品の臨床評価に関する一般指針に関連して、本

年度の研究では、わが国の住民がこれらの臨床検査についてどのような態度を持っているのかを明らかにすることを目的とした調査を行った。1997年11月に行われた「第3回日本人の健康と暮らしに関する調査（以下 JNHS-Ⅲ）」のデータの一部を使用した。日本全国より二段層化無作為抽出法によって得られた一般住民総計4500名を対象に、郵送法による自己記入式アンケート調査が行われた。まず臨床試験について説明をした後、過去の臨床試験への参加経験を尋ね、引き続きこのような「臨床試験」というものを知っているかどうかを尋ねた。その後、臨床試験がもたらす利益について尋ね、さらに臨床試験に参加したいかどうかの希望を尋ねた。最後に、もし臨床試験に協力するとした場合どのようなことをして欲しいかを尋ねた。

（結果）有効回答数は2187名、有効回答率は48.6%であった。これまで、新薬の臨床試験に参加したことがあると答えたものは36名、(1.7%)に過ぎなかった。また、「臨床試験」というものを知っているかどうか、の問いに対して、71.2%の回答者が「聞いたことはあるが良く知らない」と答えていた。73.2%の回答者が「新しく有効な薬が開発されることは、社会全体の利益」と答えた。臨床試験へ参加したいかどうかについて「参加したい」あるいは「どちらかというに参加したい」と答えた回答者は癌や難病などの重い病気の場合で18.7%、高血圧や高脂血症などの一般的な病気の場合では13.8%にすぎなかった。「どちらともいえない」と答えたものがどちらの場合でも約4割存在した。もし臨床試験に協力するとした場合してほしいこととして、ほとんどすべての回答者が「医師が現在のあなたの病状について詳しく説明してくれること」および「使われる薬についてその効能や副作用を詳しく説明してくれること」の両項目については「してほしい」あるいは「どちらかというとしてほしい」と望んでいた。「人間ドックを無料で受けられること」に関しては67.9%の回答者が希望した。「VIPルームで待つなど特別な患者として大切に扱ってくれること」には35.2%、「謝礼をくれること」には17.2%の回答者のみが希望したにすぎなかった。多くの回答者が臨床試験について知識不足を訴え、臨床試験への参加への態度を保留していることから、今後臨床試験を推進するには一般住

民への啓発が重要であると考えた。また、金銭的なインセンティブよりも被験者の医療サービスでの拡充が臨床試験を社会に定着させるためには重要であると考えた。

### 3. 臨床試験における対照群選定のガイドライン

ここでは、過去3年にわたって行われてきた「比較・検証試験における対照群選定」の三極ハーモナイゼーション (ICH-E10) に関するガイドラインの最近の状況を日本の対応とあわせて概説する。このガイドラインは現在Step 2の段階にあり、現在これをStep 4にするべく作業が行われている。

このガイドラインは、「1 総論」がまずあり、その中で、「一般的枠組みとガイドラインの目的」、「対照群の目的と種類」、「非劣性/同等性を証明するための薬剤効果に対する感度と分析感度」を示す。ついて「2 各種の対照の詳細な説明」を行い、「3 対照群の選定」を述べ、付録として「強化試験」について述べている。

最近特に問題になったことは、目的の明確化である。このために、本ガイドラインのタイトルをより明確にすることとなり、Step 4を目前にE-10ガイドラインのタイトルは「Choice of Control Group in Clinical Trial」から「Choice of Control Group and Related Design and Conduct Issues」に変更された。

また、非劣性/同等性を示すことを目的とした試験の分析感度の問題が特に議論され、非劣性試験を成功させるために必要な4つのステップが提案された。

すなわち、

- a 薬剤効果に対する感度の過去の証拠の決定。
- b 試験のデザイン：薬剤効果に対する感度を示したデザインと酷似していること。
- c マージン（いわゆるデルタ $\Delta$ ）の決定：過去のデータとの臨床的・統計学的観点を考慮。
- d 試験の実施：試験実施が過去の試験と同様かつ高品質に行われること。

以上のように、今回のEWG東京会議の議論によって、有効性の証明法としてのプラセボに対する優越性試験の重要性を認めつつも、特に本邦やEUでは依然として主要な比較・検証方法となるであろう非劣性試

験のより確実な計画・実施に關しての説明・記述が強化され、統計学的には統計ガイドライン (E-9) の内容を補完するものとなった。

### 4. 降圧薬の国際的臨床評価のガイドライン作成の研究

現在、新しい降圧薬の開発を国際的な規模で効率的に進めるために共通のガイドラインの作成が進行中である。

1999年3月のBrussels会議では3極の降圧薬開発のガイドラインが詳細に比較検討され、3極間には基本的事項にいくつかの違いがあることが明確にされた。さらに、この違いを完全に解消することは困難であろうとの認識から、EWG E12Aでは降圧薬開発に関する必要事項をdocumentとしてまとめることで一致し、Draft Core Document Version 1が作成された。その改訂が進み現在はVersion 3.2となっている。このガイドライン案は“Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs (新しい降圧薬の臨床評価の原則)”としてSteering Committeeに提出され、Consensus Draft Step 2として承認された。

今後、このガイドライン案に対する各局の高血圧専門家の意見を収集し、推敲を重ね、EWG E12Aの作業がStep 4として承認されることを目指す予定である。

### 5. 電子媒体による情報交換に関する基準

本研究班では、医薬品規制情報の電子的交換の標準化の実施に向けての課題と新しい局面について研究した。

ICH-M2 EWGは、医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準 (Electronic Standard for the Transfer of Regulatory Information) をトピックとして活動を行っている。これまでの中心課題の一つにE2Bガイドラインに基づいた症例安全性報告の電子的伝送がある。M2では交換書式としてSGMLを採用し、ICSRDTD (Individual Case Safety Report Document Type Definition) Version 1.0を開発した。1998年度は、DTD Version 1.0の改定を図り、日米欧の各極における実装に耐えるICSR DTD Version 2.0を開発した。

本年度は、このICSR DTD Version 2.0を基礎として、



国内における安全性報告の電子的仕様について、実装レベルの問題点を検討した。国際的な電子的標準との整合性をはかりながら、今後は、国内向けの詳細な仕様を整備すると共に、入力支援ツールなど、ユーザ支援についても具体策を検討することが必要と考えられる。

更に、もうひとつのテーマとして、CTD (Common Technical Document) に対する電子的支援の問題が研究された。このeCTDについてはM2 EWGにおいて、その作成、伝達、審査、管理支援に必要な機能的要件を整理し、これに基づいてeCTDの技術基盤、データ構造の検討が進められている。現在、世界各地において申請の電子化の動きがあり、それぞれ独自の仕様が定められつつある。今後、国内においても各種規制情報の電子化が進むものと考えられるが、電子化のメリットを最大限に活かすためには、共通の仕様を導出し、国際的な標準を確立することが必須と考えられる。Electronic CTD に対する支援は、M2の今後の活動の中心として計画されている。

#### D. 考察

ICHの効果に関連した問題については、既にStep 5に達したのもも多くあり、今後の活動は、より具体的な個別的な問題に移行しつつある。昨年までに「外国臨床データ受け入れにおける人種的要因 (E5)」、「臨床試験のための統計的原則 (E9)」は合意に達したために、本年は特に研究を行う必要がなくなった。

これに対し、小児用医薬品や降圧薬のように非常に具体的な疾患別のガイドラインの作成に活動が移りつつあり、今後は、このようなより具体的な問題が重要

なテーマとなっていくことが予想される。

また、電子化に関する活動については、これまでの安全性報告の問題もStep 4に達したために、その対象は、電子的な新薬申請の様式の問題 (eCTD) に移行しつつある。

このような問題は、これからの重要なテーマであり、その意味ではICHの対象となる問題はまだまだ多くのこざれているといえよう。

また、Step 4に達したものの国内における実施について考えてみると、まだまだ多くの問題が残されている。安全性報告の電子化の問題にしても、現在はほとんどが紙の形で報告されているものを、ICHで合意に達した様式に変更し、その様式に従って電子的に報告が行われるようになるまでには、まだまだ多くの問題が残っている。特に医療機関からの報告をこの様式で行わせるにはまだまだ多くの困難がある。今後、本研究班は、こうした問題についても研究を重ねていくことが必要であろう。

#### E. 結論

新医薬品の効果判定などに関し研究を要する問題の中で、本年度は、小児医薬品、一般国民の臨床試験に対する態度、対象群選定、降圧薬、電子媒体という5つの問題について、研究を行い、ICHでの活動の国内における支援を行った。

ICHの対象は、より具体的な問題へ移行しつつあり、その対応が今後重要になろう。また、合意に達したものの中でもその実施までにはまだまだ多くの問題があるガイドラインもある。特にM2の電子媒体に関する問題については、検討が必要である。

## (附) 研究実績報告書 (外国人研究者招へい事業)

### 1. 招へいされた外国人研究者

所属・職名 (和文): ジョンソン医薬品研究所・部長

(英文): R.W. Johnsonn Pharmaceutical Research Institute, Director

氏 名 (和文): ステファン P スピルバーグ

(英文): Stephen P. Spielberg M.D., Ph.D.

### 2. 招へい申請者

所属・職名: 東京都多摩老人医療センター・名誉院長

氏 名: 上田 慶二

### 3. 受入研究者

所属・職名: 国立大蔵病院・病院長

氏 名: 開原 成允

### 4. 招へい期間: 平成11年11月2日～平成11年11月9日 (8日間)

### 5. 研究課題: 小児に於ける医薬品使用および医薬品臨床試験のガイドラインの国際ハーモナイゼーション

### 6. 研究活動の概要

平成11年11月3日から11月4日までの間は国立小児病院、国立小児医療研究センターにおいて日本小児科学会薬事委員のメンバーを交えて、小児に於ける医薬品使用および医薬品臨床試験のガイドラインの国際ハーモナイゼーションに関して意見交換を行った。

11月5日は国立ガンセンター・国際会議場において講演会、ワークショップを開催した。(参加者約200名)

11月6日から9日間での間は国立小児医療研究センター・小児薬理研究部において、小児臨床治験システム構築に関する研究に従事した。具体的には、我が国で問題になっている小児のオフラベル使用の医薬品のリストを基に、米国で現在進行中の臨床治験のスタディデザインについて検討した。

### 7. 研究課題の成果

最近特に米国FDAを中心に、小児臨床においては既承認医薬品が添付文書に基づかない使用、いわゆる“off-label使用”が問題とされてきている。この問題のみならず広く小児の医療の改善(特に薬物治療)の行政的な対応が大きく変化してきている。具体的な取り組みとして、米国の小児薬理研究ユニットのネットワーク“The Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU)”を調査し、日本でもこのようなネットワークの構築が急務であるとの結論を得た。小児臨床においては既承認医薬品が添付文書に基づかない使用、いわゆる“off-label使用”が常態であるという、非常に不可思議な状態が続いてきている。現場の小児科医たちは自己責任のもと、保健適応外の処方余儀なくされ、また患児の側からはその薬剤に関しての小児に於ける詳細な情報を欠いた危険な状況が続いている。この問題は、日本だけではなく、米国、欧州においても、その保険制度の相違はあるものの、存

在してきている。しかし、ここ数年、特に米国FDA、米國小児科学会を中心として、正面からこの問題に取り組む努力が行政的にもなされ、大きく変化しつつある。その背景には、米国政府の政策として小児の医療の改善が大きく柱として取り上げられ (pediatric plan)、更に1997年11月21日、米国クリントン大統領が1997年のFDA近代化法に署名し、法律となった (Pub.L.105-115) 近代化法の成立に依るところが大きい。近代化法 (21 U.S.C.355a(b)) に基づき、小児研究専門家と相談の上、小児情報の追加が小児患者に対して保健上の有益性をもたらすと思われる既承認医薬品のリスト (以下リストと表示) を作成し、優先順位を付け、公表することがFDAに求められ、それをうけFDAは“小児情報の追加が小児患者に対して保健上の有益性をもたらすと思われる既承認医薬品のリスト” (ドケット番号98N - 0056) を作成した。このリスト作成は、FDAを中心とし、米國小児科学会 (AAP)、米国製薬工業協会 (PhRMA)、国立予防衛生研究所 (NIH)、小児薬理研究ユニットのネットワーク (PPRU)、全米ジェネリック医薬品企業連合 (NPA)、ジェネリック薬産業界協会 (CPIA)、全米医薬品工業協会 (NAPM) および米国薬局方 (USP) からの勧告に基づき編纂された。

FDAは小児に起こる適用について成人で既承認のあらゆる医薬品についての情報が、小児患者に保健上の有益性をもたらすことができるとされると結論づけ、したがって、医薬品評価研究センターおよび生物製剤評価センターによる既承認医薬品で小児に起こる適応について成人使用の既承認医薬品のすべてをリストに載せるべきであり、かつFDAはリストに優先順位をつけることを行っている。FDAはリスト案およびリスト案に対して提出されたコメントを審査して優先医薬品のリストを作成した。特定の医薬品の追加または削除を要請するコメントは、その裏付け情報と共に、その医薬品が基準に適応しているか否かを定めるため、該当する審査部門により審査が行われた。審査部門の評価に基づき、リスト案に対する変更がなされた上、優先リストは作成された。

米国衛生研究所における“*The Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU)*”は小児の適切な薬物治療の目的のため、*the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)* が構築したものである。PPRUの目的は新薬、もしくは既に (大人で) 承認済みの薬物の小児における安全かつ効果的な使用を開発、促進することである。その為、基礎、臨床両面から情報を収集、統合化する。具体的目標としては

- (1) FDA、企業、NICHDと協力して、新薬、や既承認薬の小児における臨床薬物動態、薬効 (薬物感受性)、の調査のための臨床治験を実施する。
- (2) 既に現在発表されている小児における臨床薬物動態、薬効 (薬物感受性) の調査、分析評価を行い、小児薬物療法の情報充実を図る。
- (3) 新しい薬効評価技術 (分子生物学、ゲノムテクノロジー、ゲノム薬理学的的手法など) を導入し、これら技術革新が従来の臨床薬物動態、薬効 (薬物感受性) に与える影響等を検討する。特に、小児の場合は発達、成長が与える影響により薬効、安全性は大きく変化するのでこれらのアプローチは極めて重要である。また、これらの具体的目標を完遂し、evidence-basedな小児臨床薬理を確立することにある。既に、1997年約1,000人の小児が60のプロトコールの臨床治験に参加しており、54種の異なる薬物が検討されるという実績を上げている。今後このシステムはますますその実績をあげるとともに、更に新たな新薬開発時の規定一例えば、患者の遺伝子多型によるresponderや non-responderの区別、といったゲノム薬理学的パラメータの導入といった、新たな展開も予測させる。現在米国衛生研究所における“*The Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU)*”は一つのtherapeutic orphanの解決法であると考えられ、至急日本でもこのような体制が必要となると予測される。このような示唆のもと、国立小児病院・小児薬理研究部は国立唯一の小児薬理研究部であることの責務より、準備室としてホームページを立ち上げた (<http://pharmac.nch.gov.jp/child.html>)。主としてICH関係の作業の進捗に関して情報を公開したが、至急米国のようなネットワーク整備の必要性を痛感した。

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりである。

# A U.S. PERSPECTIVE ON PEDIATRIC DRUG DEVELOPMENT

Stephen P. Spielberg, MD, PhD  
Vice President, Pediatric Drug Development  
Janssen Research Foundation  
Titusville, NJ

My talk today will focus on three aspects of current pediatric drug development activities in the United States:

1. Impacts of the FDA Modernization Act (FDAMA) and the 1998 FDA Pediatric Rule
2. Function of the Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) Network established by the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)
3. Ethical issues in pediatric clinical trials

## FDAMA and the Pediatric Rule

The FDAMA legislation, passed by Congress in 1997, provides an incentive (6 months extension of marketing exclusivity) for pediatric studies done by drug manufacturers. The underlying rationale for this approach is that: pediatric studies are complex and often costly; the market for most drugs in the pediatric population is small; a financial incentive would raise the priority of pediatric programs within companies and encourage competition among companies to do pediatric studies, and to have their drugs labeled for children. The FDA first established a list of marketed drugs for which pediatric information was lacking and needed in the drug label. Companies then were asked to submit proposed pediatric studies that would provide meaningful new information about their drugs. The FDA then issues formal "request letters" specifying the details of studies, which, if completed prior to the time of expiration of market exclusivity for the drug, would qualify for the incentive.

The details of the request letters can be negotiated and the final requests form the basis of assuring that the studies provide meaningful clinical information for pediatric use of the drugs. The requests specify the age ranges of patients to be studied (based on therapeutic need for the drug), and the types of studies required, e.g., pharmacokinetic, PK/PD studies, efficacy studies, safety studies. Recognizing that the traditional approach of 2 well-controlled studies is generally not possible in the pediatric population, the extrapolation of efficacy from adult studies to the pediatric population where the disease being treated and outcome of therapy are expected to be sufficiently similar in children and adults could allow for labeling based on PK and safety studies. Bridging PK/PD studies might also be needed to assure that dosing and serum concentrations achieved are producing the desired therapeutic outcome.

The impact of FDAMA has been enormous. To date, companies have submitted proposals for 155 marketed drugs, and the FDA has issued 95 written requests. The 95 requests included 214 studies: 82 efficacy/safety studies; 64 PK/safety studies; 25 PK/PD studies; and 37 safety studies. Age ranges, based on therapeutic need have included all the way down to newborn for approximately 20% of studies, and nearly 1/3 of requests included children down to 2 years of age. Often, this has

required the development of new formulations suitable for the accurate and palatable administration of the medication to younger children. Drugs in nearly all therapeutic categories are being studied, and FDAMA is thus addressing many unmet therapeutic needs in children.

The 1998 FDA Pediatric Rule was established to fill in gaps which might not be filled by FDAMA. While FDAMA is a voluntary program on the part of companies with an incentive as the “driver”, the Rule is mandatory, based on public health concerns when the FDAMA doesn’t apply or has not produced needed results. The Rule also deals with drugs under development, requiring early and periodic discussion between the company and FDA to assure that a pediatric development plan is in place. Depending on the indication and nature of the drug, the hope is for pediatric studies to be initiated as early as is consistent with safety and effectiveness considerations, with a process for deferrals or waivers of pediatric studies under limited circumstances.

FDAMA has a sunset provision for 5 years, terminating in January, 2002. Discussion is already underway in Congress to extend the legislation given its remarkable success and contribution to the health of sick children. FDA has been working towards an integrated approach using both FDAMA and the Rule; no company has yet been approached with a mandatory requirement for studies and FDAMA indeed appears to be working very well. Currently, FDAMA does not cover certain biologic products and older antibiotics due to technical reasons in US patent provisions, and this is being addressed in Congress.

### The PPRUs

None of this increased pediatric research activity would be possible without research centers with in-depth experience in pediatric investigation. In the US and elsewhere, there is a real shortage of well-trained pediatric clinical investigators. In response to the need, the NICHD established a PPRU network. Initial funding began 6 years ago with 6 units around the country. The funding was to provide basic infra-structure to conduct clinical trials, particularly PK and PK/PD studies. On competitive renewal of the program last year, a total of 13 centers were funded, and some additional funding was provided to help fund fellowship training in pediatric clinical pharmacology. The centers vary in expertise; many have both clinical and basic research components, the latter often focusing on developmental pharmacology and pharmacogenetics. The centers often work on joint protocols, although they also can do studies at 1 or a few of the units. Patient numbers frequently require collaborative studies. Companies may approach one or another of the units who will then introduce the study to the network or centrally through the NICHD. Each unit has its own IRB and protocols are thoroughly reviewed through each participating unit for scientific and ethical considerations. There has been some discussion between the PPRUs and the European Society for Developmental Pharmacology. One of the long-term goals, based on ICH, will be to increase communication among pediatric investigators in Japan, the US, and Europe. Ultimately, the goal should be to do protocols internationally, based on the same study designs and ethics.

### Ethical Considerations

As has been pointed out by the American Academy of Pediatrics Committee on Drugs “The lack of drug studies in children presents the treating physician with an ethical dilemma... Nonvalidated drug treatment may not provide optimal benefit to

the individual child and usually does not generate new information to identify the optimal use of the medication. In fact, such nonvalidated administration of medications may place more children at risk than if drugs were administered as part of well-designed clinical trials.” [Pediatrics 95: 286-294, 1995] Clinical studies in children need to be conducted to provide physicians with critical data to decide on appropriate use of medications. The ethical imperative to obtain such data then has to be balanced against the ethical imperative to protect each child in a clinical study. The ethical issues in the US surrounding pediatric clinical investigation are discussed in several documents (including the above statement from the AAP Committee on drugs and include: The Declaration of Helsinki standards, the Department of Health and Human Services (DHHS) Policy for Protection of Human Research Subjects (45 CFR 46), informed consent (21 CFR 50), IRBs (21 CFR 56), all relevant ICH documents, and the new ICH E-11, Step 2 document.

We will discuss critical issues of investigation in vulnerable populations, the roles of the IRB and investigator, consent/assent of parents and patients, and particularly issues of minimizing risk and distress in children participating in clinical studies. Benefit, direct and indirect to the patient, and optimizing risk/benefit ratio for each patient in a clinical study will be discussed in a US context and hopefully stimulate discussion of how these concepts apply and differ in Japan. We will focus on how we can work together, hopefully using the ICH process as a basis, to assure that needed studies in children can be performed using similar ethical guidelines with maximum protection and benefit of children through the world.

# 小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成

研究協力者：辻本 豪三（国立小児病院・小児医療研究センター・小児薬理学研究部長）

## 要旨：

1998年2月のICHワシントン会議で初めてEUがSteering Committeeに小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成を提案し、1998年9月の東京会議でConcept Paperが提案された。これを受けて1999年1月にロンドンで第一回EWG会議が開催され、Draft 1aが作成された。更に、1999年3月Brussels会議で非常に集中した検討を行い、Draft 2が作成された。本Draft 2を各局で持ち帰り、学会、当局、製薬協の意見徴集の後、本年10月のワシントン会議でStep 2 のサインアップを行った。現在日本語訳も作成し意見を聴取している（ステップ3）。急速に固まりつつあるこの分野のガイドラインについて報告する。

キーワード：小児臨床治験、国際的治験ガイドライン、倫理的配慮、年齢区分

## A. 研究目的

本トピックがICHで取り上げられた背景は、小児の疾患が特殊なものを除いては成人と同じものが多く、成人と同様の薬剤が使用されることが多いにもかかわらず、使用される薬剤の安全性や有効性が検討されない、もしくはそういった情報の無いまま使用されたり、また有効であることが予想されても使用されなかったりしているという状況が、日本においても適応外使用が問題になっているが、他の2極も同様の状況であった。世界的に小児における臨床試験の実施が困難であることは同様の状況で、小児における適用を持たない薬剤が多いため、特に小児科学会と規制当局から要望が出された。1998年2月のICHワシントン会議で初めてEUがSteering Committeeに小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成を提案し、1998年9月の東京会議でConcept Paperが提案された。これを受けて1999年1月にロンドンで第一回EWG会議が開催され、Draft 1aが作成された。更に、1999年3月Brussels会議で非常に集中した検討を行い、各局の状況を加味したDraft 2の作成を行い、更に1999年10月ワシントン会議でStep 2 のサインアップを行った。現在日本語訳も作成し意見を聴取している（ステップ3）。

## B. 研究方法

ラポーターはPhRMAのSpielberg氏で、その他、日本側は医薬品機構、厚生省、日本製薬協が、EUはMedicines Control Agency、EFPIAが、その他カナダ当局、世界大衆薬協会等のオブザーバーが参加し討議を重ね、小児の治験のための国際的治験ガイドラインが作成された（添付資料）。

## C. 研究結果

ガイドライン名はClinical investigation of medicinal product in pediatric population である。その内容について少し詳しく解説する。内容はIntroductionの部分が目的と一般的原則に、ガイドライン本文が臨床試験の開始時期、試験の種類、年齢区分、倫理の各項に分かれている。

目的としては、小児で使用できる医薬品が限られている現状において、本ガイドラインのゴールは小児の臨床試験の枠組みを調和することによって、国際的な小児の医薬品開発を促進するものである、というものである。背景には本ガイドラインは他のICHガイドライン、E6のGCPはもとより、M3の非臨床試験のタイミング等と関連したものであることを述べている。Scope of the Guidelineでは本ガイドラインは倫理的な問題を含めて、小児の臨床試験を促進することを目的

に作成されたもので、小児臨床試験の開始のタイミング、PK/PDを含めた試験の種類を述べているが、個々のさらに詳細については、各極の当局や学会がさらなるガイドラインを作成するべきであるとしている。これはFDAのように、すべての医薬品について成人の申請の時に小児の試験を求める国と、日本、EUの対応がかなり異なることからこのような文面が入った。

General Principlesは小児の安全で効果のある薬物治療には各年齢に対して適正な使用の為の情報が必要で、そのためには小児製剤の開発も必要である。臨床試験で正確なデータを得ることと、倫理的問題はバランスを持つことが大切で、その責任は、スポンサーと当局と学会が三位一体となって、科学的に安全性・有効性をタイムリーに評価する必要があることを述べている。

2.1 Issues when initiating a pediatric medicinal product development programでは一般的に小児の臨床試験はいつはじめるかを述べている。成人と比較した具体的なタイミングは次の2.2で述べている。小児の臨床試験は、成人の適用承認後速やかに開始することが望ましいが、これは地域の保健行政や薬物の要求度によって異なるものと考えられる。考慮すべきファクターは流行の度合、疾患の重症度、他の治療の有無、非臨床を含めた安全性、小児製剤の適切性である。早い段階から当局と臨床試験について相談することが有益である点。また、小児製剤は経口薬だけでなく、注射薬でも新生児では濃度の異なる製剤を考慮する必要がある、多くの時間がかかるだけに事前の検討が必要と考えられる。

小児臨床試験の開始の時期は、疾患や薬物の安全性を考慮して柔軟に対応すべきである。具体的な薬物のタイプごとの開始時期に関しては、実施出来る最速の時期と考え、以下のように分けて考えている。

Medicinal products for diseases affecting pediatric patients mainly or exclusively：これは新生児のサーファクタントのような薬剤を想定した分類で、成人の使用がない薬剤である。基本的には小児の投与が最初になるわけで、特に代謝や遺伝病の場合はそう考えられる。しかしワクチン等で成人での安全性を検討出来るものがあれば、そうすることが望ましいと述べている。

Medicinal products intended to treat serious or life-

threatening diseases occurring in adults and pediatric patients for which there is currently no or limited therapeutic options：重症疾患でしかも代替え薬剤がないもしくは限られている場合は、成人において初期の安全性・有効性が類推された時点で開始することができる。重症疾患でも治療薬がある場合やその他の疾患の場合は治療法、薬物の有効性・安全性、抗感染症薬では耐性菌の問題等、によって臨床試験開始の時期がさまざまになる。すなわち成人での治験において、安全性や有効性がある程度わかった段階から、市販後の調査後など化合物によって判断する必要がある。

開始時期については以上の3分類がなされている。大まか過ぎるとの批判もあろうかと考えられるが、化合物によってほぼ無数の選択肢があるため、ガイドラインで記述するには困難と判断している。

次に、臨床試験のタイプを、大きく薬物の種類によって3つに分けている。まず第一は、成人と比較して疾患が類似で、同様の製剤である場合、成人における、有効性データの外挿が可能である。その場合は、小児のPKデータと同時にに行われる安全性の検討のみで申請可能と考えている。成人と小児で疾患が異なる、もしくは小児特有の場合、これは当然有効性の証明が必要になる。

薬物動態試験は、小児のPKパラメータを理解するだけでなく、小児製剤の検討にも必要である。成人と大きく異なることは、健康成人ではなく、患者に投与されることで、大きなバラツキを生む原因にもなるが、より臨床に即したデータが得られるメリットにもなっている。PK試験において小児患者の数は最小限にとどめるべきで、薬剤の使用量についても、有効と考えられる量を絞って検討すべきであると、記されている。成人においてPKが線形であれば、小児においては適切と考えられる1容量で十分である。吸収・排泄が線形でない場合は、小児において固定容量での検討が必要になる。これらの小児の検討はいずれの場合も、成人のPKパラメータが、腎臓などのクリアランスを理解したうえで、小児の検討を容易にする。小児のPK studyで特に注意すべきは、採取できる血液の量が限られていることである。これに対処する方法は少量のサンプルですむ、感度の良いMassスペクトル等の機



器、処理装置を使用することや、通常の検査にあわせて採取する、Population Pharmacokineticの手法を用いる等が考えられている。

有効性については、後で述べる小児の区分けのうち、大きな患児から行うことになるが、疾患と治療が同様であれば、この区分けも大きな患児から小さな患児への外挿が可能である。この場合も安全性を含めたPKデータがあれば申請に十分と考えている。有効性の外挿が困難な場合は、それを証明する試験を実施しなければならない。この時の対照薬についてはE10で検討されているが、小児ではやはり active control が中心になると考えられ、ただし倫理的に許される場合、これは現在治療薬が無い場合とかであれば、プラセボの実施が可能になってくると考えられる。この場合でも add on 試験とかの工夫が可能である。

小児の場合安全性の検討が中心となる薬剤が多くなると思われるが、小児患児も成長の過程で、薬剤によって副作用の異なる場合も考えられ、成人以上に慎重な検討が必要になって来る。ホルモン、growth factor や非臨床で成長に影響のあることが懸念される薬剤、中枢に作用するとか、慢性投与の薬剤は特に、短期だけでなく長期投与での慎重な検討が必要である。長期投与では骨格、中枢、性成熟、免疫系の成熟発達に対する配慮が必要である。市販後調査が今後ますます重要になる、というのは共通の認識であるが、小児においては特に重要で、治験段階だけで見いだせなかった正確な安全性の検討を実施することが重要である。

基本的に薬物代謝の変化や薬剤によっては end point が異なってくるところから、年齢を区分した考えが必要である。ただ多岐にわたる、小児の薬剤について年齢区分を決めることは困難で、また柔軟な対応が必要である。現在、

早産児  
新生児  
乳児  
小児  
思春期

と区分されている。思春期は日本でいままで無かった区分であるが、欧米では従来からある区分である。但し、年齢区分の上限は各国の成人の定義が異なるため

地域によるとしている。これらの区分は薬剤の種類によってプロトコールによって科学的な妥当なものが必要になる。

最後に、弱者である小児には、特に倫理的な配慮が必要であることが強調されている。基本的には小児の治験参加は患児に何らかの benefit があるような観点にたって設計すべきと考えている。IRBに関しては E6 に詳述されているが、小児では特にIRBメンバーかコンサルタントに小児臨床の専門家に実施計画書の妥当性について検討していただくことが望ましいと考えられる。治験募集ですが、小児に対して高圧的にならない様に注意が必要で、また来院等に必要な経費をスポンサーが支払うのは当然であるが、過度の提供は却って不適切と考えられる。同意は両親もしくは保護者にGCPで定められた方法で取得するのは当然ですが、治験の種類や地域差があることから、患児本人からも同意の取得が必要である。また同意説明に小児の中の弱者に配慮すべきで、特別な場合を除けば、障害者や施設の小児の参加は制限すべきである。

治験のリスクを最小限にするためには治験の開始前に、非臨床や成人の安全性の検討を通じて薬剤の評価ができる、小児臨床試験に精通した治験責任医師に依頼をすべきであること。また予期しない副作用等が発生した場合、直ちに治験を終了されるシステムも必要になる。またリスクだけでなく、小児の場合は苦痛や恐怖心を最小限にする配慮も必要である。このためには単純に成人の実施計画書の焼き直しをするのではなく、病院の環境や食事に配慮したり、頻回の採血ではカテーテルを考慮することも必要になる。いずれにしろ、小児の権利を最優先に治験の実施をすべきであると明記されている。

#### D. 考 察

このガイドラインは現在関係各位に公表され現在日本語訳も作成し意見を聴取している（ステップ3）。その目的のため、報告者はHP (<http://pharmac.nch.go.jp/child.html>) を開設し、広く情報公開と意見徴集を行っている。

## E. 結論

1998年2月のワシントン会議で初めてEUがSteering Committeeに提案し、9月の東京会議でConcept Paperが提案された。これを受けて本年、1月にロンドンでEWG会議がもたれ、ドラフト1aが作成され、Brussels会議で4日間に渡り、非常に集中した検討を行い、ドラフト2を作成した。本ドラフトを各局で持ち帰り、学会、当局、製薬協の意見聴取の後、本年10月のワシントン会議でStep 2 のsign-upをした。現在日本語訳も作成し意見を聴取している段階である (ステップ3)。

## G. 研究発表

### 【研究業績】

#### 1. 論文発表

##### [原著論文 (欧文)]

Nezu J, Tamai I, Oku A, Ohashi R, Yabuuchi H, Hashimoto N, Nikaido H, Sai Y, Koizumi A, Shoji Y, Takada G, Matsui T, Yoshino M, Kato H, Ohura T, Tsujimoto G, Hayakawa J, Shimane M, Tsuji A. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nature Genet.* 21: 91-94, 1999.

Moriyama N, Yamaguchi T, Takeuchi T, Sakamoto E, Ueki T, Tsujimoto G, Kawabe K. Semiquantitative evaluation of  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtype mRNA in human hypertrophied prostate and non-hypertrophied prostate: regional comparison. *Life Sciences* 64 (3): 201-210, 1999.

Takei Y, Yamamoto K, Tsujimoto G.

Identification of the sequence responsible for the nuclear localization of human Cdc6.

*FEBS Letter* 447: 292-296, 1999.

Takei R, Ikegaki I, Shibata K, Tsujimoto G, Asano T.

Naftopidil, a novel  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human  $\alpha_1$ -adrenoceptors.

*Jpn. J. Pharmacol.* 79: 447-454, 1999.

Ohmi K, Shinoura H, Nakayama Y, Goda N, Tsujimoto G.

Characterization of  $\alpha_1$ -adrenoceptors expressed in a novel vascular smooth muscle cell line cloned from p53 knock out mice, P53LMAC01 (AC01) cells.

*Br. J. Pharmacol.* 127: 756-762, 1999.

Xu J, Hirasawa A, Shinoura H, Tsujimoto G.

Interaction of  $\alpha_1B$ -adrenergic receptor with  $g_{Clq-R}$ , a multifunctional protein.

*J. Biol. Chem.* 274(30): 21149-21154, 1999.

Tanabe S, Shimohigashi Y, Nakayama Y, Makino T, Fujita T, Tsujimoto G, Yokokura T, Naito M, Tsuruo T, Terasaki T.

In vivo and in vitro evidences of blood-brain barrier transport of a novel cationic arginine-vasopressin fragment 4-9 analogue.

*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290(2): 561-568, 1999.

Tanabe S, Shishido Y, Nakayama Y, Furushiro M, Hashimoto S, Terasaki T, Tsujimoto G, Yokokura T.

Effects of arginine-vasopressin fragment 4-9 on rodent cholinergic systems.

*Pharmacol Biochem Behav.* 63(4): 549-553, 1999.

Arai K, Tanoue A, Goda N, Takeda M, Takahashi K, Tsujimoto G.

Characterization of the mouse  $\alpha_1D$ -adrenergic receptor gene.

*Jpn. J. Pharmacol.* 81, (3): 271-278, 1999.

Koike M, Awaji T, Kataoka M, Tsujimoto G, Kartasova T, Koike A, Shiomi T

Differential subcellular localization of DNA-dependent protein kinase components Ku and DNA-PKcs during mitosis.

*J Cell Sci.* 112(Pt 22): 4031-4039, 1999.

Kikuchi S, Tanoue A, Goda N, Matsuo N, Tsujimoto G.

Structure and sequence of the mouse VIa and VIb vasopressin receptor genes.

Jpn. J. Pharmacol. 81, (3): 388-392, 1999.

Kataoka M, Kosono S, Tsujimoto G.

Spatial and temporal regulation of protein expression by bldA within a *Streptomyces lividans* colony.

FEBS Letters 462(3): 425-9, 1999

[総説 (和文)]

田中利男、辻本豪三 (連載監修)

マイクロアレイが知りたい! ゲノム医学の新テクノロジー<序文>機能ゲノム科学へのフロンティア: DNAマイクロアレイ

実験医学 (4月号) 17(6): 795、(1999) 羊土社

西村有平、田中利男、平澤明、辻本豪三 (翻訳)

マイクロアレイが知りたい! ゲノム医学の新テクノロジー<第1回>DNAマイクロアレイによるゲノム新世界の探検

実験医学 (4月号) 17(6): 796-803、(1999) 羊土社

菊池信太郎、辻本豪三

特集・小児への薬物投与: 小児の薬用裏はどう決められるか

月刊薬事 (4月号) 41(5): 29-37、(1999) 薬業時報社

平澤明、辻本豪三

マイクロアレイが知りたい! ゲノム医学の新テクノロジー<第2回>マイクロアレイ関連機器の現状と問題点

実験医学 (5月号) 17(7): 886-888、(1999) 羊土社

菊池信太郎、辻本豪三

分子薬理学の小児疾患への応用特集: 小児アレルギー疾患の診断と治療の最前線 (1) - 気管支喘息、アレルギー性鼻炎を中心に -

現代医療 Vol.31 増刊II: 7-13、(1999) 現代医療社

平澤明、辻本豪三

INTERNET: DNAマイクロアレイに関する情報

細胞工学 Vol. 18 (7): 938-939、(1999) 秀潤社

桑原雅明、辻本豪三

研修会プロシーディング: 小児臨床試験ガイドライン (E11) について

医薬品研究 Vol.30 (7): 342-350、(1999) (財)日本公定書協会

辻本豪三

21世紀のテーラーメイド医療

メディカル朝日10月号: 64-65、(1999) 朝日新聞社

塩島聡、鈴木康仁、平澤明、辻本豪三

マイクロアレイが知りたい! ゲノム医学の新テクノロジー<最終回>マイクロアレイにより拓かれるポストゲノム

実験医学 (11月号) 17(17): 2308-2311、(1999) 羊土社

辻本豪三

交感神経  $\alpha 1$  アドレナリン受容体; 遺伝子構造から機能へ

血管 Vol.22 (3): 125-131、(1999) 日本心脈管作動物質学会

平澤明、辻本豪三

マイクロアレイ研究支援情報: ラボオートメーション、マイクロアレイ研究会と各種Web情報

DNAチップワークショップ、動物遺伝研究会、1999.11.25

平澤明、辻本豪三

受容体タンパク質の細胞内輸送におけるソーティング生体の科学 50 (6): 560-564、(1999) (財)金原一郎記念医学医療振興財団/医学書院

辻本豪三

交感神経  $\alpha 1$ -アドレナリン受容体の薬理ゲノミクス

メディカル・ビューポイント(MVP) 20(12) : 5-6、  
1999.12.20.

#### H. 参考資料

ICH Topic E11: Clinical Investigation of Medicinal Pro-  
ducts in the Pediatric Population

(原本と日本語訳)