

Recommend” というスタンスでスムーズな移行を目指す。具体的には、安全性薬理試験とりわけCore Battery試験はGLPで実施する旨を当局として通知するが、省令GLPに安全性薬理試験は追加記載せず、弾力的な運用の可能性を残す方向で検討している。また、S7A施行後、一定の猶予期間をおく予定であり、その期間はガイドライン通知に記載する予定である。

iv) 厚生科学研究班の次年度以降の活動:現在の研究班は今年度で予算が終了し解散することになっているが、S7Bサポート班として継続することを期待するとされた。またS7Bサポートのための研究班として、S7AのGLP運用等の議論もこの研究班で継続するとの提案があった。

v) S7BのEWG活動:製薬協Topic leaderである橋本宗弘がラポーターとして推挙され、ICH-Steering Committeeでもラポーターは日本が担当することと認識された。

## E. 結論

安全性薬理試験ガイドラインは本年度でICH-Step 4 (S7A) となり、ICHでのガイドライン作成の作業は完了した。国内で通知を予定されている日本の「ヒト医薬品に対する安全性薬理試験ガイドライン」は、ICHガイドライン「安全性薬理試験ガイドライン」を和訳したものであり、「医薬品に対する一般薬理試験ガイドライン」に代わるものであり、以下の点で基本的な考え方、試験実施上の留意点や結果の評価等が変更される。i) 安全性薬理試験を生理機能に対して望ましくない薬力学的作用を検討する試験として、副次的薬理試験の範囲と区別し、定義している。ii) 生命維持機能の重要度に従って器官系の格付けをし、安全性薬理試験をコアバッテリー、フォローアップ試験および補足的試験に分類している。iii) 配慮すべき要因、論理的選択、妥当性をより考慮するものとし、試験項目を特記していない。iv) 安全性薬理試験に再構築を保証することを要求している。安全性薬理試験のコアバッテリー試験については、通常、GLPに従って実施することとし、そのFollow up 試験及び補足的試験については、出来る限りGLPに従って実施することとなっている。GLPに適合しない場合にはその不適合部分

および試験全体に及ぼす影響について陳述する必要がある。一方、コアバッテリーにおける心機能に関して重篤な不整脈と電気生理学的手法に関する問題がガイドライン実行において将来重要になるとの認識から3極で十分討議すべきであるとして、新トピックS7B Guideline: Non-clinical approaches for predicting Torsade de Pointes) としてICHでの討議が継続することとなった。

## GUIDELINE ON SAFETY PHARMACOLOGY STUDIES FOR HUMAN PHARMACEUTICALS (S7A) (Step 4)

### 1. INTRODUCTION

#### 1.1 Objectives of the Guideline

This guideline was developed to help protect clinical trial participants and patients receiving marketed products from potential adverse effects of pharmaceuticals, while avoiding unnecessary use of animals and other resources.

This guideline provides a definition, general principles and recommendations for safety pharmacology studies.

#### 1.2 Background

Pharmacology studies have been performed worldwide for many years as part of the non-clinical evaluation of pharmaceuticals for human use. There have been, however, no internationally accepted definitions, objectives or recommendations on the design and conduct of safety pharmacology studies. (Note 1)

The term "safety pharmacology studies" first appeared in the ICH topics, "Timing of Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (M3)" and "Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (S6)" as studies that should be conducted to support use of therapeutics in humans (1, 2). Details of the safety pharmacology studies, including their definition and objectives, were left for future discussion.

#### 1.3 Scope of the Guideline

This guideline generally applies to new chemical entities and biotechnology-derived products for human use. This

guideline can be applied to marketed pharmaceuticals when appropriate (e.g. when adverse clinical events, a new patient population, or a new route of administration raises concerns not previously addressed).

#### 1.4 General Principle

It is important to adopt a rational approach when selecting and conducting safety pharmacology studies. The specific studies that should be conducted and their design will vary based on the individual properties and intended uses of the pharmaceuticals. Scientifically valid methods should be used, and when there are internationally recognized methods that are applicable to pharmaceuticals, these are preferable. Moreover, the use of new technologies and methodologies in accordance with sound scientific principles is encouraged.

Some safety pharmacology endpoints can be incorporated in the design of toxicology, kinetic, clinical studies, etc., while in other cases these endpoints should be evaluated in specific safety pharmacology studies. Although adverse effects of a substance may be detectable at exposures that fall within the therapeutic range in appropriately designed safety pharmacology studies, they may not be evident from observations and measurements used to detect toxicity in conventional animal toxicity studies.

#### 1.5 Definition of Safety Pharmacology

Pharmacology studies can be divided into three categories: primary pharmacodynamic, secondary pharmacodynamic and safety pharmacology studies. For the purpose of this document, safety pharmacology studies are defined as those studies that investigate the potential undesirable pharmacodynamic effects of a substance on physiological functions in relation to exposure in the therapeutic range and above. (See Note 2 for definitions of primary pharmacodynamic and secondary pharmacodynamic studies.)

In some cases, information on the primary and secondary pharmacodynamic properties of the substance may contribute to the safety evaluation for potential adverse effect(s) in humans and should be considered along with

the findings of safety pharmacology studies.

## 2. Guideline

### Objectives of Studies

2.1 The objectives of safety pharmacology studies are: 1) to identify undesirable pharmacodynamic properties of a substance that may have relevance to its human safety; 2) to evaluate adverse pharmacodynamic and/or pathophysiological effects of a substance observed in toxicology and/or clinical studies; and 3) to investigate the mechanism of the adverse pharmacodynamic effects observed and/or suspected. The investigational plan to meet these objectives should be clearly identified and delineated.

### 2.2 General Considerations In Selection And Design Of Safety Pharmacology Studies

Since pharmacological effects vary depending on the specific properties of each test substance, the studies should be selected and designed accordingly. The following factors should be considered (the list is not comprehensive):

- (1) Effects related to the therapeutic class of the test substance, since the mechanism of action may suggest specific adverse effects (e.g., proarrhythmia is a common feature of antiarrhythmic agents);
- (2) Adverse effects associated with members of the chemical or therapeutic class, but independent of the primary pharmacodynamic effects (e.g., anti-psychotics and QT prolongation);
- (3) Ligand binding or enzyme assay data suggesting a potential for adverse effects;
- (4) Results from previous safety pharmacology studies, from secondary pharmacodynamic studies, from toxicology studies, or from human use that warrant further investigation to establish and characterize the relevance of these findings to potential adverse effects in humans.

During early development, sufficient information (e.g., comparative metabolism) may not always be available to rationally select or design the studies in accordance with the points stated above; in such circumstances, a more

general approach in safety pharmacology investigations can be applied.

A hierarchy of organ systems can be developed according to their importance with respect to life-supporting functions. Vital organs or systems, the functions of which are acutely critical for life, such as the cardiovascular, respiratory and central nervous systems, are considered to be the most important ones to assess in safety pharmacology studies. Other organ systems, such as the renal or gastrointestinal system, the functions of which can be transiently disrupted by adverse pharmacodynamic effects without causing irreversible harm, are of less immediate investigative concern. Safety pharmacology evaluation of effects on these other systems may be of particular importance when considering factors such as the likely clinical trial or patient population (e.g. gastrointestinal tract in Crohn's disease, renal function in primary renal hypertension, immune system in immunocompromised patients.).

## 2.3 Test Systems

### 2.3.1 General Considerations On Test Systems

Consideration should be given to the selection of relevant animal models or other test systems so that scientifically valid information can be derived. Selection factors can include the pharmacodynamic responsiveness of the model, pharmacokinetic profile, species, strain, gender and age of the experimental animals, the susceptibility, sensitivity, and reproducibility of the test system and available background data on the substance. Data from humans (e.g., in vitro metabolism), when available, should also be considered in the test system selection. The time points for the measurements should be based on pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations. Justification should be provided for the selection of the particular animal model or test system.

### 2.3.2 Use of In Vivo and In Vitro Studies

Animal models as well as ex vivo and in vitro preparations can be used as test systems. Ex vivo and in vitro systems can include, but are not limited to: isolated organs and tissues, cell cultures, cellular fragments,

subcellular organelles, receptors, ion channels, transporters and enzymes. In vitro systems can be used in supportive studies (e.g., to obtain a profile of the activity of the substance or to investigate the mechanism of effects observed in vivo).

In conducting in vivo studies, it is preferable to use unanesthetized animals. Data from unrestrained animals that may be chronically instrumented for telemetry, other suitable instrumentation methods for conscious animals, or animals conditioned to the laboratory environment are preferable to data from restrained or unconditioned animals. In the use of unanesthetized animals, the avoidance of discomfort or pain is a foremost consideration.

### 2.3.3 Experimental Design

#### 2.3.3.1 Sample size and Use of Controls

The size of the groups should be sufficient to allow meaningful scientific interpretation of the data generated. Thus, the number of animals or isolated preparations should be adequate to demonstrate or rule out the presence of a biologically significant effect of the test substance. This should take into consideration the size of the biological effect that is of concern for humans. Appropriate negative and positive control groups should be included in the experimental design. In well-characterized in vivo test systems, positive controls may not be necessary. The exclusion of controls from studies should be justified.

#### 2.3.3.2 Route of Administration

In general, the expected clinical route of administration should be used when feasible. Regardless of the route of administration, exposure to the parent substance and its major metabolites should be similar to or greater than that achieved in humans when such information is available. Assessment of effects by more than one route may be appropriate if the test substance is intended for clinical use by more than one route of administration (e.g. oral and parenteral), or where there are observed or anticipated significant qualitative and quantitative differences in systemic or local exposure.

## 2.4 Dose Levels or Concentrations of Test Substance

### 2.4.1 In Vivo Studies

Safety pharmacology studies should be designed to define the dose-response relationship of the adverse effect observed. The time course (e.g., onset and duration of response) of the adverse effect should be investigated, when feasible. Generally, the doses eliciting the adverse effect should be compared to the doses eliciting the primary pharmacodynamic effect in the test species or the proposed therapeutic effect in humans, if feasible. It is recognized that there are species differences in pharmacodynamic sensitivity. Therefore, doses should include and exceed the primary pharmacodynamic or therapeutic range. In the absence of an adverse effect on the safety pharmacology parameter(s) evaluated in the study, the highest tested dose should be a dose that produces moderate adverse effects in this or in other studies of similar route and duration. These adverse effects can include dose-limiting pharmacodynamic effects or other toxicity. In practice, some effects in the toxic range (e.g., tremors or fasciculation during ECG recording) may confound the interpretation of the results and may also limit dose levels. Testing of a single group at the limiting dose as described above may be sufficient in the absence of an adverse effect on safety pharmacology endpoints in the test species.

#### 2.4.2 In Vitro Studies

In vitro studies should be designed to establish a concentration-effect relationship. The range of concentrations used should be selected to increase the likelihood of detecting an effect on the test system. The upper limit of this range may be influenced by physico-chemical properties of the test substance and other assay specific factors. In the absence of an effect, the range of concentrations selected should be justified.

#### 2.5 Duration of Studies

Safety pharmacology studies are generally performed by single dose administration. When pharmacodynamic effects occur only after a certain duration of treatment, or when results from repeat dose non-clinical studies or results from use in humans give rise to concerns about safety pharmacological effects, the duration of the safety pharmacology studies to address these effects should be

rationally based.

#### 2.6 Studies on Metabolites, Isomers and Finished Products

Generally, any parent compound and its major metabolite(s) that achieve, or are expected to achieve, systemic exposure in humans should be evaluated in safety pharmacology studies. Evaluation of major metabolites is often accomplished through studies of the parent compound in 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 endpoints should be considered. Additionally, if metabolites from humans are known to substantially contribute to the pharmacological actions of the therapeutic agent, it may be important to test such active metabolites. When the in vivo studies on the parent compound have not adequately assessed metabolites, as discussed above, the tests of metabolites can 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 an isomeric mixture.

Safety pharmacology studies with the finished product formulation(s) should be conducted only for formulations that substantially alter the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of the active substance in comparison to formulations 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 should be supplemented (see section 2.8) or need not 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) can 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 vivo, in vitro and/or ex vivo evaluations, including methods for repolarization and conductance abnormalities, 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 other measures of respiratory function (e.g., tidal volume (6) or hemoglobin oxygen saturation) should be evaluated. Clinical observation of animals is generally not adequate to assess respiratory function, and thus these parameters should be quantified by using appropriate methodologies.

## 2.8 Follow-up and Supplemental Safety Pharmacology Studies

Adverse effects may be suspected based on the pharmacological properties or chemical class 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 effects raise concern for human safety, 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 subsections provide lists of studies to further

evaluate these organ systems for potential adverse pharmacodynamic effects. These lists are not meant to be comprehensive or prescriptive, and the studies should be selected 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 during the conduct of other non-clinical and/or clinical studies.

#### 2.8.1.1 Central Nervous System

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

#### 2.8.1.2 Cardiovascular System

Cardiac output, ventricular contractility, vascular resistance, the effects of endogenous and/or exogenous substances on the cardiovascular responses, etc.

#### 2.8.1.3 Respiratory System

Airway resistance, compliance, pulmonary arterial pressure, blood gases, blood pH, etc.

### 2.8.2 Supplemental Safety Pharmacology Studies

Supplemental studies are meant to evaluate potential adverse pharmacodynamic effects on 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 renal parameters should be assessed. For example, urinary volume, specific gravity, osmolality, pH, fluid/electrolyte balance, proteins, cytology, and blood chemistry determinations such as blood urea nitrogen, creatinine and plasma proteins can 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, functional responses to agonists or antagonists in vivo or in vitro, direct stimulation of autonomic nerves and measurement of cardiovascular responses, baroreflex testing, and heart rate variability can 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 can 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 or skeletal muscle, immune and endocrine functions can be investigated.

### 2.9 Conditions under Which Studies are not Necessary

Safety pharmacology studies may not be needed 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 other organs or tissues is demonstrated to be low.

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

For biotechnology-derived products that achieve highly specific receptor targeting, it is often sufficient to evaluate safety pharmacology endpoints as a part of toxicology and/or pharmacodynamic studies, and therefore safety pharmacology studies can be reduced or eliminated for these products.

For biotechnology-derived products that represent a novel therapeutic class and/or those products that do not achieve highly specific receptor targeting, a more extensive evaluation by safety pharmacology studies should be considered.

There may be additional exceptions where safety pharmacology testing is not needed, 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 recommended.

#### 2.10.1 Studies 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 appropriate, based on a cause for concern, should also be conducted. Information from toxicology studies adequately designed and conducted to address safety pharmacology endpoints can result in reduction or elimination of separate safety pharmacology studies.

#### 2.10.2 Studies during Clinical Development

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

#### 2.10.3 Studies before Approval

Safety pharmacology effects on systems listed in section 2.8 should be assessed prior to product 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, can support this assessment and replace safety pharmacology studies.

### 2.11 Application of Good Laboratory Practice (GLP)

It is important to ensure the quality and reliability of non-clinical safety studies. This is normally accomplished through the conduct of the studies in compliance with GLP. Due to the unique design of, and practical considerations for, some safety pharmacology studies, it may not be feasible to conduct these in compliance with GLP. It has to be emphasized that data quality and integrity in safety pharmacology studies should be ensured even in the absence of formal adherence to the principles of GLP. When studies are not conducted in compliance with GLP, study reconstruction should be ensured through adequate documentation of study conduct and archiving of data. Any study or study component not conducted in compliance with GLP should be adequately justified, and the potential impact on evaluation of the safety pharmacology endpoints should be explained.

The safety pharmacology core battery should ordinarily

be conducted in compliance with GLP. Follow-up and supplemental studies should be conducted in compliance 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 compliance with GLP.

Primary pharmacodynamic studies do not need to be conducted in compliance with GLP.

Generally, secondary pharmacodynamic studies do not need to be conducted in compliance with GLP. Results from secondary pharmacodynamic studies conducted during the compound selection process may contribute to the safety pharmacology evaluation; when there is no cause for concern (e.g., there are no findings for the safety pharmacological endpoint or the chemical or therapeutic class), these studies need not be repeated in compliance with GLP. In some circumstances, results of secondary pharmacodynamic studies may make a pivotal contribution to the safety evaluation for potential adverse effects in humans, and these are normally conducted in compliance with 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 international 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 part of general pharmacology studies).

3. There is no scientific consensus on the preferred approach to, or internationally recognized guidance on, addressing risks for repolarization-associated ventricular tachyarrhythmia (e.g., Torsade de Pointes). A guideline (S7B) will be prepared to present some currently available methods and discuss their advantages and disadvantages. Submission of data to regulatory authorities 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 Albee, 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).
- 6) Murphy, D.J.: Safety Pharmacology of the Respiratory

System: Techniques and Study Design. Drug Dev. Res. 32: 237-246 (1994).

#### List of Topic S7 EWG Members (.2000)

MHW(Topic Leader, Rapporteur: Kannosuke Fujimori, D. Topic Leader :Yoichi Sato), EU-CPMP (Topic Leader: Klaus Olenjack), US-FDA (Topic Leader:Joseph DeGeorge) ,JMPA (Topic Leader, Former rapporteur: Munehiro Hashimoto, D. Topic Leader: Toshiyasu Honbo), EFPIA (Topic Leader: Gerd Bode, D. Topic Leader: Andrew Sullivan:), PhRMA (Topic Leader: James B. Moe, D. Topic Leader: Richard T. Robertson:), EFTA(:Expert: Juerg P. Seiler ), Canada (Expert: Peter Grosser)

#### F. 参考文献

1. W. Haverkamp et al. Eur. Heart J. 21, 1216-1231 (2000)
2. 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, 橋本宗弘 : 安全性薬理試験ガイドラ

イン (S7) について。医薬品研究31, 744-761 (2000)

2. 藤森観之助、馬屋原宏、橋本宗弘、橋本敬太郎、柳田知司、東純一；セミナー1：安全性薬理試験の考え方。第27回日本トキシコロジー学会（平成12年6.28）
3. 藤森観之助：ICHにおける新しい安全性薬理試験の展望：日本実験動物学会部会、（平成12年12.7）
4. 藤森観之助：安全性薬理試験ガイドライン（S7A）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13.1.22）
5. Kannosuke Fujimori, Munehiro Hashimoto et al.: Safety Pharmacology Studies Guideline (S7A and S7B); Section of Safety, The 4th ICH Meeting (2000, 11.10, San Diego)

#### 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12年度第1、2、3、4回研究会議事録
1. Guideline for Safety Pharmacology Studies: ICH- S7 (Step 2)
2. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals: ICH-S7 (Step 4)
3. S7B Guideline: Non-clinical approaches for predicting Torsade de Pointes.



#### **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）**  
**平成12年度分担総括研究報告書**  
**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（医療情報システム開発センター理事長）  
辻本 豪三（国立小児病院小児薬理研究部長）  
福原 俊一（京都大学大学院医学研究科医療システム情報学教授）  
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）

**研究要旨**

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（E11）、臨床試験におけるQOL測定（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、これに関連した研究推進事業として米国から2名、オランダから1名の研究者を招いて、eCTD及び新薬電子申請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。

キーワード：小児用医薬品、対照群選定、降圧薬、QOL測定、安全性報告、eCTD

**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や、そのガイドラインを実施した場合に日本の臨床試験に与える影響などを調査する必要がある。また、第二に、まだ実施段階に達しつつあるものに対しては、その日本語訳を作成したり、その実施への体制を整えるなどのことが必要となる。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（E11）（辻本豪三）、② 臨床試験におけるQOL指標使用の動向（E8）（福原俊一、中山健夫）、③ 対照群選定のガイドラインが日本の臨床試験に与える影響（E10）（長沢俊彦）、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。2000年11月、ICH 5においてこの文書は最終的に各極の合意を得るに至った。それに連動して、日本語訳、Q&Aの作成、実施体制の整備などが本研究班によって行われた。

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。

しかし、米国では最近ではすべての医薬品について成人の申請時に小児の試験を求めるようになってきているが、日本と欧州では、事情が異なるために、一般原則の中で詳細については、各極の当局や学会がさらなるガイダンスを作成するべきであるとしている。

但し、開始の時期について特に言及し、成人の適用申請時に開始することが望ましいが、それができない場合には、流行度合い、疾患の重症度、他の治療の有無などによって開始の時期を決めるべきであるとして、その条件などに細かく言及している。

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データと同時にさ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、第三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。

小児は、年齢によって薬剤に対する反応が異なることが考えられるため、細かい配慮が必要であるが、年齢区分としては、このガイドラインでは、早産児、新生児、乳児、小児、思春期に分けている。

現在このガイドラインは日本語に翻訳され、Q&Aも作成され、今後日本での実施体制を整備していくべき段階にある。今後学会などとともに、日本でもPediatric Pharmacology Research Unitのような治験ネットワークを作っていく必要がある。

### 2 臨床試験におけるQOL指標使用の動向について

臨床試験におけるQOL測定は世界的な趨勢として受け入れられているが、その使用状況を日本と欧米の文献について文献計量的に調査した。

方法は、MEDLINEを用いQOL測定法としては、SF-36, Nottingham Health Profile(NSP), Karnofsky Performance Status, Sickness Impact Profile, European Organization for Research on the Treatment of Cancer, Quality adjusted life years, Visual Analog Scale, EuroQol の7つについて調査した。

結果は、1970年から2000年の間に報告された臨床試験論文は全体で281,232件あったが、この中のランダム化比較臨床試験に限ると、135,383件であり、この中で日本からの論文は3,145件であった。

この中で、QOLに言及しているものは、全体では1.32%、日本では0.73%であった。

経年的には、QOLに言及した論文は年々増加しているが日本ではまだ言及が少なかった。

方法論的には、SF-36がもっとも多く、ついでNSPであった。

日本では、信頼性、妥当性が検証されているこれらのQOL測定法がほとんど用いられずに、単なる症状スケールや独自に構成された方法などが用いられる場合が多く、今後は国際的な動向をよく見極めて研究を行うことが必要と考えられた。

### 3 対照群選定のガイドラインが我が国の臨床試験に与える影響

「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は4年間の討議を経て、2000年7月のICH EWGで三極が合意して step 4 に到達した。このガイドラインは日本語版の完成を待ってまもなく、わが国の臨床試験において活用されるようになる。

このガイドラインの目的は、対象群選定の一般原則を記述し、各地域での規制上の要求事項ではなく、各デザインを用いた試験で何を証明できるかを議論するものとされている。

しかし、今後はこれが日本の臨床試験に影響を与えることは明白であり、この研究はそれを考察することが目的である。

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。ついで「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。

この中では、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・統計学的観点から考慮。
- 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。

我が国でいままでに新薬の有効性の証明にもっとも多く利用されてきた対照試験は、既知の有効な薬に対して同等か、あるいは劣らないことを示す同等/非劣性試験であった。その理由は我が国では、プラセボ対照試験が倫理的観点から実施が難しいこと、臨床保険制度のもとに臨床治験が行われていることの二つである。

ところが、E10ガイドラインは、優越性の証明は既有効性証拠になるが、同等性/非劣性の証明は、必ずしも有効性の証拠にはならず、非劣性によって有効性を証明したい場合には、①実薬対照が当該試験の条件下で確かに有効であることを確認し、②その実薬対照に対して劣る薬が誤って劣らないと結論されることがないように、分析感度の確保が重要であることを示した。

従って、今後我が国で非劣性試験を実施する上で重要な過程は、①対照とする実薬の感度を調査確認すること、②試験のデザインを過去の試験と類似させること、③適切な非劣性マージンを統計的裏付けと臨床的判断から決定すること、④治験の質が高いことが要求されることになる。

一方プラセボ対照試験の倫理問題については、十分なインフォームドコンセントをとることを条件に、対照疾患が生命の危険がさしやまない慢性疾患などでは、プラセボ対照は必ずしも非倫理的でないとしている。このために具体的にとるべき方法も述べてあり、今後我が国においても、これらのデザインを用いたプラセボ対照試験を行うようになることが予想される。

### 4 降圧薬の国際的臨床評価のガイドライン作成の研究

1998年、Washington DCにおいて開催された日米EU医薬品規制整合化国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) において、治療領域での新薬開発と相互承認を円滑するための探索的作業として、降圧薬臨床評価のICHガイドラインの作成が提案された。1999年3月から会議が3回開催され、合意事項は“Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs (降圧薬臨床評価の原則)”としてICH運営委員会に提出された。しかし、治験の被験者の条件、新しい降圧薬と標準的治療薬との比較等、なお合意に達していない事項がある。

最近、国際的高血圧診療指針である米国高血圧学会第6次報告 (JNC VI) および国際保健機関 (WHO) および国際高血圧学会 (ISH) の協議によるガイドライン1999年版 (WHO-ISHガイドライン) が刊行され

た<sup>2,3)</sup>。

また、高血圧に対する大規模介入試験の成績が逐次報告されつつある。これらの診療指針ならびに大規模介入試験の成績を検討すると、新しい降圧薬の臨床評価のガイドライン作成に関して、下記の事項が提案される：

- (1) 収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上を高血圧と定義されるが、心血管疾患の危険因子がなければ血圧が150/95mmHg未満の境界域高血圧に対しては、ライフスタイルの適正化を継続するとの意見が提唱されている。降圧薬の治験の被験者には血圧が150/95mmHg以上の軽・中等症高血圧患者が適していると考えられる。
- (2) 無拘束下血圧測定および家庭血圧測定は高血圧患者の病態の把握と診断に有用である。降圧薬の治験に応用することにより白衣効果を回避し、より適切な薬効評価が行なえる可能性がある。
- (3) 確実な降圧薬を達成し、かつ副作用を回避するため、併用療法を考慮すべきである。配合降圧薬の開発は服薬遵守を高め、医療経済を改善すると考えられる。
- (4) 脳・心血管疾患予防に関し、Ca拮抗薬あるいはACE阻害薬と従来の降圧薬（利尿薬とβ遮断薬）との間に明らかな差異は認められない。しかし、冠動脈疾患予防については、ACE阻害薬はCa拮抗薬より優れている可能性がある。
- (5) 新しい降圧薬と標準薬との比較に際しては、利尿薬とβ遮断薬、あるいはACE阻害薬を選択することが適切である。

#### 5 個別症例安全性報告仕様とeCTDアーキテクチャ

ICHでは、安全性報告に関して、E2B個別症例安全性報告データ要素ガイドラインと、M2個別症例安全性報告電子的伝送仕様書が作成されているが、2000年11月に開催されたICH5においてこれが改訂された。また、医薬品承認申請資料作成のための共通様式であるCTDを電子的に支援するeCTDの仕様開発が進められている。欧米諸国においては申請の電子化がすすみつつある現在国内においても国際的に整合性のある電子的仕様を整備し、電子申請の推進を図る必要がある。この

ため、この研究と平行して、研究推進によって、米国及びヨーロッパから電子申請に携わっている規制当局の担当者を招いてシンポジウムを開催した。

以下にこれらについて述べる。

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ICSRDTD Version 2.0を開発した。

E2Bが各地域でパイロット的に実施された結果いくつかの問題点が明らかになり、E2Bのメンテナンスグループが組織され、E2B及びM2が改訂された。この改訂版は、最新情報をICHのホームページからダウンロードできる。

今回の改正点は、MedDRAとの関係、十得度の記述、ユニークIDの導入などである。現在、この様式の国内における導入に向けた実験が行われつつある。

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の概念が定められた。これは、Module 1-5の5つのモジュールで構成される。また、これを実現する技術基盤としては、XMLを採用することとし、XMLDTDの開発が進められた。これによれば、申請者が提出する個々のeCTDについては、SMLインスタンスとして、その論理構造を表現し、そこからリーフへのナビゲンを可能とする。また、機能的要件として、薬剤のライフサイクル管理ができることが必要とされている。

現在、この案はまだ最終案となっていないために、今後詳細な点は変更されることはあるが、大きな流れは確定しており、これに基づいた電子申請が次第に普及していくものと思われる。

## 6 新薬の電子申請に関するシンポジウム

5で述べたことの進展に伴って、日本においても新薬の電子申請を準備しておく必要があると考えられたことから、FDAから2名、オランダの規制当局から1名の担当官を招いて、2000年12月11日に東京においてシンポジウムを開催した。多くの関心を集め、遅くまで熱心に討議が続いたが、日本で電子申請を普及させるためには、審査センターなどの体制を整えることの必要性も明らかになった。産業界は、個々の企業によって準備状況が大きく異なっており、最初は一律ではなく、紙と電子媒体による両者の申請を認めつつ、電子化を次第に普及させていくことが必要であると思われた。

## D. 考 察

ICHの効果に関連した問題については、既にSTEP5に達したものも多くあり、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。既に「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)」は日本語訳も完成して実施段階にある。

それに伴った、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STEP4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残されているといえよう。

また、STEP4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。

また、eCTDの問題も、これが新薬の電子申請に使われてこそ意味がある。しかし、そのためには、eCTDは決まっても、国内の実施体制が整備されなければ不可能である。従って、本研究班としても、ICHに協力してその開発を進める一方で、その実施についても考えておく必要があり、本年度に開かれたシンポジウムは関係者の関心を高める上で大変有用であった。

## 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、対象群選定の日本に与える影響、降圧薬、電子的安全性報告、eCTDなどについて、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多くの問題があるガイドラインもある。特にM2の安全性報告やeCTDに関する問題については、今後実施体制の検討が必要である。

## 文 献

開原成允他

ICH医薬品安全性情報電子的標準 —国内への導入に向けて— (連載)

医学のあゆみ 193: 911-912, 1025-1034, 2000

# 小児の治験のための国際的治験ガイダンスの作成

分担研究者：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ダンスの作成を提案し、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、1999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。2000年11月ICH 5にて最終的に各極の合意に至った。それに連動して邦訳、Q & A作成、更には我が国に於ける小児臨床治験ガイダンスの策定、実施体制の整備等が急速に固まりつつあるこの分野について報告する。

キーワード：小児臨床治験、国際的治験ガイダンス、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ダンスの作成を提案し、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、1999年10月ワシントン会議でStep 2のサインアップを行い、各極における意見聴取がなされ、2000年7月Brussels会議でステップ3の調印、

更には2000年11月米国サンジェゴICH 5にて最終的に各極の合意に至った。それに連動して邦訳、Q&A作成、更には我が国に於ける小児臨床治験ガイダンスの策定、実施体制の整備等が急速に進行しつつある。

## 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ダンスが作成された（邦訳添付資料）。

## C. 研究結果

ガイダンス名は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の原則に、ガイダンス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、本ガイダンス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。背景には本ガイダンスは他のICHガイダンス、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では本ガイダンスは倫理的問題を含めて、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ダンス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り、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るかと考えられるが、化合物によってほぼ無数の選択肢があるため、ガイダンス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す。その場合は、小児のPKデータと同時にさ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で検討されていますが、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に詳述されていますが、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

小児臨床治験ガイドランスは2000年11月米国サンジェゴICH 5にて最終的に各極の合意に至った。それに連動して邦訳、Q & A作成、更には我が国に於ける小児臨床治験ガイドラインの策定、実施体制の整備等が急速に進行しつつある。その目的のため、報告者はホームページ (<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ICHワシントン会議より始まり、2000年11月ICH 5にて最終的に各極の合意に至るという非常に短期間で小児臨床治験ガイドランスが作成された。現在、邦訳、Q & A作成が終了し、我が国に於ける小児臨床治験ガイドランスの策定、実施体制の整備等が急速に固まりつつある。今後、例えば米国に於けるPPRU (Pediatric Pharmacology Research Unit) の様な治験ネットワークを我が国に於いても成育医療センター(仮称)を中心として早急に整備構築する必要がある。

#### G. 研究発表

##### 【研究業績】

##### 1. 論文発表

[原著論文(欧文)]

- 1) Kikuchi S, Tanoue A, Endo F, Wakasugi S, Matsuo N, Tsujimoto G.  
A novel nonsense mutation of the PEPD gene in a Japanese patient with prolidase deficiency.  
*J. Human Genetics* 45: 102-104, 2000.
- 2) Shinoura H, Take H, Hirasawa A, Inoue K, Ohno Y, Hashimoto K, Tsujimoto G.  
Key amino acids of vasopressin V1a receptor responsible for the species difference in the affinity of OPC-21268.  
*FEBS Letters* 466: 255-258, 2000.
- 3) Nakayama Y, Takano Y, Shimohigashi Y, Tanabe S, Fujita T, Kamiya H, Tsujimoto G.  
Pharmacological characterization of a novel AVP4-9 binding site in rat hippocampus.  
*Brain Research* 858: 416-423, 2000.
- 4) Irie T, Oshida T, Hasegawa H, Matsuoka Y, Li T, Oya Y, Tanaka T, Tsujimoto G, Kambara H.  
Automated DNA fragment collection by capillary array gel electrophoresis in search of differentially expressed genes.  
*Electrophoresis* 21: 367-374, 2000.
- 5) Homma N, Hirasawa A, Shibata K, Hashimoto K, Tsujimoto G.  
Both  $\alpha 1A$ - and  $\alpha 1B$ -adrenergic receptor subtypes couple to the transient outward current ( $I_{TO}$ ) in rat ventricular myocytes.  
*Br. J. Pharmacol.* 129: 1113-1120, 2000.
- 6) Nakamura S, Yamamura Y, Itoh S, Hirano T, Tsujimae K, Aoyama M, Kondo K, Ogawa H, Shinohara T, Kan K, Tanada Y, Teramoto S, Sumida T, Nakayama S, Sekiguchi K, Tsujimoto G, Mori T, Tominaga M.  
Characterization of a novel nonpeptide vasopressin V2-agonist, OPC-51803, in cells transfected human vasopressin receptor subtypes.  
*Br. J. Pharmacol.* 129: 1700-1706, 2000.
- 7) Onishi S, Iikura Y, Tsujimoto G, et al.  
Survey of the current state of pediatric drug use in Japan (1994-6).  
*Pediatrics International* 42: 109-113, 2000.
- 8) Shimokata H, Yamada Y, Nakagawa M, Okubo R, Saido T, Funakoshi A, Miyasaka K, Ohta S, Tsujimoto G, Tanaka M, Ando F, Niino N.  
Distribution of geriatric disease-related genotypes in the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA).  
*J. Epidemiol.* 10(1 Suppl): S-46-S-55, 2000.
- 9) Koshimizu T, Goor F.V., Tomic M, Wong A.O., Tanoue A, Tsujimoto G, Stojikovic S.S.  
Characterization of calcium signaling by purinergic receptor-channels expressed in excitable cells.  
*Mol Pharmacol.* 58: 936-945, 2000.
- 10) Homma Y, Hamada K, Nakayama Y, Tsujimoto G, Kawabe K.  
Effects of castration on contraction and  $\alpha(1)$ -

adrenoceptor expression

in rat prostate.

Br J Pharmacol.131:1454-60, 2000

- 11) Takei Y, Swietlik M, Tanoue A, Tsujimoto G, Kouzarides T, Laskey R.  
MCM3AP, a novel acetyltransferase that acetylates replication protein MCM3.  
EMBO Reports. 2: 119-123, 2001.

## 2. 学会発表

[海外]

- 1) Tsujimoto G.  
An approach to functional genomics: the alpha1-adrenoceptor as a model.  
Seminar, Universite de Lausanne, Swiss, July,21, 2000.
- 2) Richardson J, Hirasawa A, Tsujimoto G, Evans P.D.  
A comparison of agonist-specific coupling of cloned human  $\alpha$ 1-adrenergic receptor subtypes.  
The Society of Neuroscience, New Orleans, Nov. 2000.
- 3) Ning LU, Tadahiro OSHIDA, Weiran TANG, Hirohisa SAITO, Toshio TANAKA, Gozoh TSUJIMOTO, Yuji

SUGITA (ポスター)

Gene expression profiling of peripheral T lymphocytes stimulated with mite extracts using high density oligo-nucleotide arrays.

FASEB Experimental Biology, 2001

- 4) Chalothorn D, McCune D.F, Edelman S.E, Tsujimoto G, Benovic J.L, Piascik M.T.

Differences in the cellular localization and agonist mediated internalization properties of the alpha 1- adrenoceptor subtypes.

FASEB G Protein Coupled Receptors, Orlando, Fl. Mar 30-Apr. 4, 2001.

## H. 参考資料

ICH Topic E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population

(日本語訳)

注：報告者（辻本豪三）は厚生省医薬安全総合研究事業、小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究、の分担研究者であり、平成12年度分担研究課題：小児薬物治験ガイドランス設定に関する国際動向の調査、の分担研究報告書でもICH Topic E11を中心に報告した。

# 臨床試験におけるQOL指標使用の動向： 世界の趨勢と日本の現状

分担研究者：福原 俊一（京都大学医学研究科社会健康医学系専攻教授）

研究協力者：中山 健夫（京都大学医学研究科社会健康医学系専攻助教授）

## 要旨

背景：臨床試験におけるQuality of life (QOL) 測定の実状について報告は乏しい。とりわけ日本国内の状況はほとんど明らかにされていない。

目的：1. 臨床試験の論文中、QOLが言及されている割合の経年変化を日本と世界で比較する 2. 上記の各論文中で採用されているQOL測定法の種類と頻度を明らかにする 3. 日本の臨床試験、特にランダム化比較試験 (RCT) でQOLがどのように言及されているか明らかにする

方法：PubMedを用いた文献計量学的方法。MeSHとPublication Typeを利用して臨床試験論文を検索し、“QOL”や代表的なQOL測定法と掛け合わせて論文数を絞り込む。著者所属、言語などから日本からの論文を検索し、そこからQOL評価法を抽出する。

結果：臨床試験論文の中でQOLに言及している割合（全期間）は全体0.96%、日本0.72%、ランダム化比較試験については同様に1.32%に対して0.73%であった。ランダム化比較試験論文では近年、日本と世界の差が拡大していた。頻用されている測定法はSF-36、Nottingham Health Profile、Performance Statusの順であった。日本からのランダム化比較試験論文のうちQOLへ言及のあった23件をレビューした結果、信頼性・妥当性が検証されている測定法がほとんど用いられておらず、単なる症状スケールや独自の方法の使用が多かった。

結論：世界的に臨床試験におけるQOL測定の重要性の認識は広まりつつある。日本の現状は世界の趨勢に遅れており、近年その差は開きつつある。以上より、国内でも臨床試験におけるQOL測定のあり方を議論すべき時期にあると言える。

キーワード：臨床試験、ランダム化比較試験、文献計量学、PubMed

## 研究目的：

近年、臨床試験におけるQuality of life (QOL) 測定は世界的な趨勢として受け容れられている。代表的な研究としては降圧薬の有効性に関するCroog<sup>1)</sup>やTesta<sup>2)</sup>らの報告、心臓ペースメーカーの様式の違いとQOLへの影響を検討したLamasらの報告 (PASE trial)<sup>3)</sup>などがある。前者では降圧程度だけではなくQOL測定が重要な役割を担っており、ACE阻害薬 (カプトプリル) が他の降圧薬に比してQOLを低下させないとして世界の注目を集めた。心臓ペースメーカーによって

SF-36で測定されたQOLは有意に改善するが、2つの異なるモード (Ventricular chamber と Dual chamber) で差が無かったことを報告している。わが国では臨床試験におけるQOL測定の必要性は認識されつつあるが、質問票やインタビューに依拠する主観的指標の妥当性に対する臨床医・研究者の疑念も根強く、測定における実際的な課題の検討や標準的な方法論の共有などは十分に進んでいない<sup>4)</sup>。

本稿では臨床試験論文におけるQOLの測定について、その世界的な動向と日本の現状を記述し、わが国