

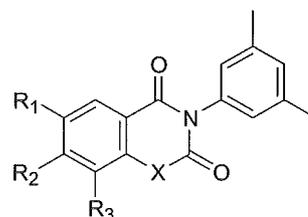
Figure 2. COX-Inhibiting activities of homophenylphthalimide derivatives.

X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RA1	RA2
O	O	NO ₂	H	H	H	—	—
O	O	H	NO ₂	H	H	—	<1
O	H ₂	NO ₂	H	H	H	—	—
O	H ₂	H	H	NO ₂	H	1.0	4.2
O	H ₂	H	H	H	NO ₂	—	—
H ₂	H ₂	NO ₂	H	H	H	<1	1.4
H ₂	H ₂	H	NO ₂	H	H	46.7	61.8

Figure 3. COX-Inhibiting activities of 3,5-dimethylphenylphthalimide analogs.

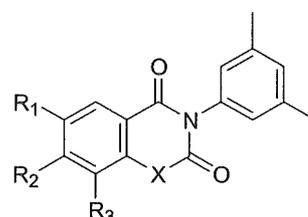
X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RA1	RA2
O	O	NH ₂	H	H	H	—	—
O	O	H	NH ₂	H	H	<1	<1
O	H ₂	NH ₂	H	H	H	1.6	<1
O	H ₂	H	NH ₂	H	H	38.8	2.4
O	H ₂	H	H	NH ₂	H	—	—
O	H ₂	H	H	H	NH ₂	<1	—

Figure 4. COX-Inhibiting activities of 3,5-dimethylphenylphthalimide analogs.



X	R ₁	R ₂	R ₃	RA1	RA2
NH	NO ₂	H	H	—	—
NH	H	NO ₂	H	<1	—
NH	H	H	NO ₂	—	—
H ₂	NO ₂	H	H	<1	2.0

Figure 5. COX-Inhibiting activities of 3,5-dimethylphenylhomophthalimide analogs.



X	R ₁	R ₂	R ₃	RA1	RA2
NH	NH ₂	H	H	<1	—
NH	H	NH ₂	H	<1	<1
NH	H	H	NH ₂	<1	1.2
H ₂	NH ₂	H	H	12.3	14.4

Figure 6. COX-Inhibiting activities of 3,5-dimethylphenylhomophthalimide analogs.

D. 考 察

アスピリンより約100倍強力なCOX阻害活性をもつことが見出されたホモフタルイミド誘導体（昨年度報告）の構造を基に今回新たに合成したフタルイミド誘導体及びホモフタルイミド誘導体においては、COX-1/2選択性の向上は認められなかったものの、アスピリンより強いCOX阻害活性を有する新たな誘導体が見出され、さらにフタルイミド及びホモフタルイミド骨格上の置換基がCOX阻害活性に与える影響についての知見も得られた。今回合成した誘導体から得られた構造活性相関の情報を適用すれば、COX-2選択性の高い新規COX阻害化合物が開発可能と考える。高い

COX-2選択性を有する新規COX阻害化合物は、COX-2の物理的・化学的・生物学的・免疫学的性質の評価・分析における新たなツールとして有用であると考えられる。

E. 結 論

本年度は、上記「A. 研究目的」欄に記載した内容のうち、基礎的な部分の検討を継続した結果、「C. 試験結果」欄及び「D. 考察」欄に記載した内容の知見が得られた。

昨年度までにヒト大腸がん等の株化細胞を用いて、発現細胞の違いや培養条件の変更により発現するCOX-2の構造の違いが生じることを示唆する結果が得られていることから、今年度はデータの報告を行わないが、種々の培養条件下での培養により得られたヒトCOX-2糖鎖構造の解析と並行して、異なる培養条件下で発現させた個々のCOX-2における新規合成COX-2阻害剤の阻害活性の違いに関する検討を行っている。

また、COX-2選択的な新規阻害剤の探索については、これまでに得られた結果を踏まえて、今後更なる構造展開を図り、より選択的にCOX-2を阻害する化合物を見出す予定である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項は無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

Noguchi T., Shimazawa R., Nagasawa K., Hashimoto Y.: Thalidomide and Its Analogues as Cyclooxygenase Inhibitors (2002) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12: 1043-1046.

2. 学会発表

今年度は無し。

IV. 分担研究報告 (臨床有効性部門)

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究推進事業）

分担研究報告書

臨床有効性評価一般

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）
 笠貫 宏（東京女子医科大学教授）
協力研究者：内藤 周幸（東京通信病院参与）
 中村 秀文（国立成育医療センター）
 大江 透（岡山大学医学部）

研究要旨

医薬品の「有効性」に関連した国際的に関連した問題について、「外国臨床データの受入に関するE5のガイドライン」、「小児治験ガイドライン」、「QT延長の基礎的研究」並びに「同臨床的研究」の4つの班に分けて研究を行った。外国臨床データの受入に関するE5のガイドラインでは、これができる以来既に5年を経過しているため、ICH三極で専門家委員会を設けて検討した結果、Q&Aを作成してその後の状況に対処することになり、Q&Aを作成中である。また、小児治験ガイドラインについては、平成12年12月に「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」として発出されて以来既に適用されているが、実際には対象年齢、薬物動態試験、アセントの取り方など多くの実務上の未解決の問題がある。この研究ではこれらの実状を調査し、今後の解決の方向性を考察した。QT延長の基礎的研究並びに臨床的研究では、それを来たる素因については、年齢、性、基礎疾患、責任遺伝子の検査などを行った。基礎疾患を持つ女性に多くQT延長が見られたが、責任遺伝子の異常は発見されなかった。臨床的には、日本ではまだガイドラインがないことから、米国FDAのガイドライン、欧州、カナダのガイドラインなどを比較検討し日本のガイドライン作成についての基本的な考え方をまとめた。

キーワード：ブリッジング・スタディ、小児用治験、QT時間測定、E5

A. 研究目的

医薬品の有効性に関する研究は、国際的な課題を多くもっているが、本研究は、このような問題の中の解決が緊急に求められている課題をとりあげて研究することが目的である。本年は、「外国臨床データの受入に関するE5のガイドライン」、「小児治験ガイドライン」、「QT延長の基礎的研究」並びに「同臨床的研究」の4つについて研究を行なったが、これらの問題はいずれも、国際的な視点で問題の解決を図る必要がある。

B. 研究方法

4名の研究協力者を依頼し、以下の4項目について研究を行った。即ち、①E5の拡大にかんする3極間の会議について（内藤周幸）、②小児治験ガイドラインに関する研究（中村秀文）、③薬剤誘発性QT延長症候群の素因および増悪因子（大江透）、④心毒性（QT間隔延長）の臨床評価にかんする研究（笠貫 宏・大塚 邦明）である。各、研究協力者は、それぞれのテーマにそった方法で研究を行なったが、E5の拡大にかんする3極間の会議においては、三極間に新たに専門家

委員会が作られ、三極における外国臨床試験データの受入状況を調査し、新たにガイドラインを作成するかどうかが討議されたが、結論としては、Q&Aを作成して対処することとなった。このため、三極・6グループからQ&Aが提出されたが、わが国では、医薬品機構治験指導部の協力をえて日本の資料を入手して分析をおこなった。また、世界的な国際共同第Ⅲ相臨床試験が可能か否かについても調査した。

小児治験の研究では、すでに平成12年12月に「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が厚生労働省から公表されていることから、この紹介、啓蒙活動がさしあたり最も重要であることから、シンポジウムやワークショップを開催した。特に、アメリカ小児科学会の倫理委員会の委員長を務めるフィラデルフィア小児病院のロバート・ネルソン教授を招いて、小児臨床試験の倫理面について議論と解決策の模索を行った。

薬剤誘発性QT延長症候群の素因および増悪因子の研究では、心臓急死研究会のメンバーの施設を中心にアンケート調査し、回答が得られた68名の後天性QT延長症候群のデータを解析した。この中の、薬剤誘発性に関してはtorsades de pointes を起こした責任薬剤を検討した。薬剤に対する素因（再分極過程の過剰反応）の検討は、チャネル蛋白の責任遺伝子の異常の有無を東大医学研究所に依頼し、遺伝子異常以外の素因（再分極過程の過剰反応）の検討は、患者の性、年齢、および基礎心疾患の内訳を調査した。Torsades de pointes 発生に関与する増悪因子の検討は、薬剤投与前、投与後・発作前、発作時（torsades de pointes）、投与中止後におけるQT時間およびQTc時間を測定し、各々の時期における電解質および心拍数を検討した。

なお、遺伝子解析に際しては、岡山大学倫理委員会にて承諾を得た書式に沿って患者に説明し、同意を得た。

心毒性（QT間隔延長）の臨床評価にかんする研究は、二つの方法で行った。

第一は、米国FDAのQT間隔臨床評価ガイドラインの検討である。

2002年11月に発表された米国食品医薬品局（FDA）のQT間隔臨床評価ガイドラインをすでに作成された欧州（Committee For Proprietary Medicinal Products:

CPAP）、カナダ（Therapeutic Products Directorate（TDP）Guidance Document: Assessment of the QT Prolongation on Non-Antiarrhythmic Drugs）のガイドライン比較検討した。

第二は、QT間隔自動計測である。

このための方法は、北海道A町（高齢化率30%）における75歳以上の住民検診受診者135名（平均年齢80.5歳、男61名）の心電図記録を検討した。標準12誘導心電図をフクダ電子社製QT間隔自動計測プログラムQTD-1で各誘導のQT間隔（QT）、補正QT間隔（QTc）を計測した。また、最大QT（QTc）と最小QT（QTc）の差QT（QTc） dispersion（QTD、QTcD）を求めた。これらの値と心エコー図での各パラメータと左室重量係数（LVMI）、血清脳性利尿ペプチド（BNP）値、認知機能等との相関性を検討した。

C. 研究結果 及び D. 考察

以下に4つの研究について分けて記す。

1 E5の拡大にかんする3極間の会議について（内藤周幸）

研究結果の第一は、わが国のブリッジングで承認された薬剤の検討で、どのような場合にブリッジングが成功したかが明らかになった。

検討された薬剤は、バイアグラ、Arimidex、Alendronateなどである。バイアグラの場合は、血中濃度は日本人の方が低値であったが、PK、用量、効果などは平行しており、安全性にも民族差はみられなかった。

Arimidexは、PKプロフィールその他は類似性がみられ、エストロゲン抑制効果もるいじであった。

Alendronateは、PKプロフィールをようちゅうへの排泄率で評価したが、日本人は約2倍高かった。しかし、骨塩量の変化と用量との関係が生物学的利用率についての成績と矛盾せず、また、日本人における1年間のこっせつの発生傾向が非日本人の骨折の発生傾向と同じであったことから、海外の2分の1の用量でブリッジングが成功したと判断された。

研究結果の第二は、FDAのまとめたQ&Aである。質問の例としては、臨床的イベントを予防する薬に関して、その発生病理が同じであれば地域間の発生率の差

は問題にならないのではないかという質問に対しては、問題になる場合もあるという答えである。

また、類似薬がすべての地域でおなじ活性を示しており、民族的要因の影響を受け難い薬の場合、臨床試験のエンドポイントなどが受け入れ難い臨床試験であっても、いいのではないかという質問に対しては、答えは受け入れられないとしている。

2 小児の治験のためのガイドラインに関する研究 (中村秀文)

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、その後このガイドラインは、「Clinical investigation of medicinal product in pediatric population」としてまとめられ、わが国でも正式な日本語訳が発表されて平成13年以降の小児の治験に適用されている。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。

今回は、特に小児臨床試験における生命倫理について啓蒙活動を行ったが、米国においても施設間、地域間で考え方におおきな違いがあることが明らかになった。ICH E-11のQ&Aにあるように、おおむね小学校就学児童以上に対してはインフォームドアセントをとらねばならないと考えられている。その内容については、保護者や成人への説明と異なり、実際に臨床試験に参加した場合にどのようなことが起きるか、例えば投薬の仕方、採血が何回くらいある、どのような処置があるなど、こどもに理解できる範囲で説明を行う、というのがネルソン教授の考え方であった。

平成14年の日本臨床薬理学会総会では、アセントに関連する発表が、シンポジウムで1題、ポスター発表で1題あった。アセントの取得率は80%以上ときわめて高く、またポスターでは、保護者に対するアンケート調査を行っているが、アセント取得については約80%が、好意的に受け止めているという結果であった。

以上から考察すると、小児臨床試験における生命倫理、特にアセントについては、これまで具体的にどのようにやればよいか、どのような点に現場で気をつけ

るべきであるかという実戦的な議論を行うことがあまりなかった。ICH E-11の議論の際には、日本ではアセントを取ることは難しい、アセントの導入により小児治験はますます進まなくなるという意見も聞かれた。

しかし、実際にはアセントの取得率はかなり高く、また保護者からも好意的に受け入れられていることが明らかとなった。アセント取得率が高い場合、説明内容が適切かどうかの議論も検討せねばならないが、少なくともアセントにより小児治験が難しくなることはないであろうという印象を受けた。今後さらに情報収集が必要であると考えられる。

3 薬剤誘発性QT延長症候群の素因および増悪因子 (大江透)

① 責任薬剤の内訳

後天性QT延長症候群の原因の内訳は、薬剤投与が原因と考えられた患者：31名、徐脈が原因と考えられた患者：18名、電解質異常が原因と考えられた患者：8名、その他が原因と考えられた患者：11名、であった。薬剤誘発性QT延長症候群の責任薬剤の内訳は、ジソピラミド：14名、プロカインアミド：5名、キニジン：3名、その他：9名であった。その他としてはIkrブロッキング作用がある薬とそれらの薬剤代謝に関与する薬剤が主で、漢方薬で起こったと考えられる患者が1名あった。

Torsades de pointes時に原因薬剤の血中濃度が検討できた7例中、一例で治療域以上の高値であった。この症例は腎機能が低下している患者で、自覚症状が強い心室期外収縮に対してプロカインアミドを一日1000mgが投与されていた。投与開始後7日目で心室期外収縮は激減したが、QT間隔は0.52秒と延長した。開始後21日目QT間隔は0.62秒と著明に延長し、torsades de pointes 発生した。この時のプロカインアミドの代謝物質であるNAPAの血中濃度は40ug/mlと治療域濃度の10-24ug/mlよりも高値を示した。プロカインアミド中止後、NAPA濃度の低下に比例してQT間隔は短縮し、torsades de pointes は消失した。

プロカインアミド中止後14日のQT間隔は0.40秒で、QTcは0.47となった。Torsades de pointes 発生時に責任薬剤の血中濃度が測定された他の6名の患者（キニジ

ン2名、ジソピラミド5名)の血中濃度は全例において治療域以下であった。

② 素因の検討

薬剤誘発性QT延長患者におけるtorsades de pointes発作時のQTcは0.62と著明に延長していた。この延長(0.47→0.62)は、抗不整脈剤投与による生理的QTcの延長の0.04を遙かに越えていた。この薬剤に対する再分極過程の過剰反応(異常なQT延長)の原因として、イオンチャンネル蛋白の遺伝子変異(KVLQT1, HERG, SCN 5A, KCNE1, KCNE2KVLQT1, HERG, SCN 5A, KCNE1)が関与している可能性を9名の患者に於いて調査した。上記の遺伝子変異はいずれの症例にも認められなかった。

次に、遺伝子変異以外の素因として年齢、性、基礎心疾患の有無を検討した。発症年齢は20-40才:1名、41-60才:2名、61-80才:18名、81歳以上:1名であった。性別では、男性:5名、女性:26名であった。基礎疾患では、心筋症:6名、弁膜症:6名、虚血性心疾患:3名、高血圧:3名、基礎疾患なし:5名、不明:9名、であった。

③ 増悪因子の検討

増悪因子が検討できた16名のQTc間隔は、薬剤投与前:0.47±0.05、薬剤投与後でtorsades de pointes発作以前:0.51±0.1、torsades de pointes発作時:0.62±0.01、薬剤投与中止後:0.45±0.08であった。薬剤投与時にQT間隔をさらに延長し、torsades de pointes発生する引き金(増悪因子)としては、徐脈が増悪因子と考えられた患者は3名、電解質異常(低カリウム)が増悪因子と考えられた患者は4名であった。他の9名の増悪因子は不明であった。

以上から考察すると、心臓急死研究会が調査した結果では、後天性QT延長症候群の内訳は薬剤誘発性QT延長症候群が90%以上を占めていた。また、原因薬剤の内訳では抗不整脈剤が最も多かったが、約30%の患者では抗不整脈剤以外のIkrブロック作用を有する薬剤とそれらの薬剤代謝に関与する薬剤が責任薬剤であった。薬剤性QT延長症候群が起こる状況としては、1)薬剤が中毒量(高用量や排泄・代謝の低下)、2)肝Cytochrome P450酵素の代謝阻害による薬剤濃度の増加、3)イオンチャンネルなどの遺伝子異常、遺伝的

多型の存在などがある、4)イオンチャンネル遺伝子変異(先天性)以外の後天性の薬剤に対する感受性の増大、5)責任薬剤に加えて種々の再分極異常を増長する因子の合併、などが考えられる。今回の結果では、1)薬剤が中毒量が疑われたのは1例のみであった。他の6例における発作時の薬物血中濃度は通常の有効血中濃度以下であった。従って、薬物の中毒による可能性よりも薬剤に対して心室再分極過程の異常反応が関与していると考えられた。最近、薬剤誘発性QT延長症候群患者の遺伝子解析と家族歴の調査から、実際は先天性QT延長症候群であったとの報告が散見される。これらの症例は、先天性にイオンチャンネル遺伝子変異を有し、薬剤が引き金となって発作が発生したいわゆる潜在性先天性症候群(formus fruste)ある。今回、遺伝子解析した9名ではいずれも今日報告されている先天性QT延長症候群の遺伝子変異(KVLQT1, HERG, SCN 5A, KCNE1, KCNE2)は認められなかった。しかし、遺伝子多型が薬剤に対する再分極異常に関与した可能性があり、今後遺伝子変異のみならず遺伝子多型の検討が必要と考えられる。

薬剤に対する心筋再分極の過剰反応の後天性の素因として年齢、性、基礎心疾患を検討した。性別では、男性:5名、女性:26名、と女性患者が多かった。これは、女性のQT間隔が男性に比べて長いことが影響していると考えられる。また、基礎疾患の検討では、心筋症:6名、弁膜症:6名、虚血性心疾患:3名、高血圧:3名、基礎疾患なし:5名、とほとんどが基礎心疾患を有していた。これは、心筋肥大および心不全で心筋の再分極過程が延長しているとの基礎研究の結果と整合性があると考えられる。基礎疾患患者と女性に多いことは、薬剤誘発性QT延長症候群における薬剤投与前のQTc間隔が0.47±0.05投与前から軽度延長していること関係があると考えられる。しかし、女性と器質的心疾患を有する患者の心室筋の再分極が薬剤に感受性が高いかは不明で今後の検討が必要と考えられる。素因としての年齢の検討では、患者の年齢は61-80才が大部分であった。これは、年齢それ自体が薬剤に感受性が高いのか、器質的心疾患に関与している結果(高齢に伴器質的心疾患の頻度は増加する)なのかは今後の検討が必要である。

薬剤投与でQT延長を来すがtorsades de pointes は発症しないが、何らかのきっかけで発作が起こりやすくなることは臨床経験する。このことは、QT延長を起こす複数の因子が複雑に関与してtorsades de pointes を発生させている可能性が考えられる。今回、薬剤投与開始と発作の発症時との時間的に期間があった症例の検討では、徐脈がQT異常の増悪に関与し発作を発生させたと考えられる症例が5名、低Kが関与したと考えられる症例が3名あった。しかし、残りの9名の患者では、明らかな増悪因子が判明できなかった。今後、増悪因子としての期外収縮、自律神経の関与などを検討する必要がある。

4 心毒性 (QT間隔延長) の臨床評価にかんする研究 (笠貫 宏・大塚邦明)

① 米国FDAのQT間隔臨床評価ガイドラインの検討方法

ICH S7Bに沿った非臨床試験の結果に基いた臨床試験の方針を示したが、非臨床試験でQT延長のリスク有無に関わらず第1相試験はIntensiveを必要としている。非臨床試験の結果は第2・3相試験でQT延長がみられ

表1 FDAの臨床試験各相におけるQT間隔の評価法 (草案)

	Routine	Intensive (routineに加えて)
第1相		量-濃度-反応関係時間経過 最大QT/QTc間隔延長薬剂量・濃度とQT/QTc間隔延長の関係の勾配量・濃度依存性の線形・非線形性 QT/QTc間隔延長の時間経過と血中濃度との関連性 baselineで多数回 (> 1日)のECG 投薬下では血中濃度の最大予想時刻+それ以外の時刻のECG初回、増量、長期効果、中止の影響
第2、3相	baseline、治療中の定期的な来院時のECG、最高血中濃度やその後のECGを含むこと	量-反応関係、濃度-反応関係の完全な評価 長期間の最大投与量での探索

著明なQT/QTc延長 (≥500msec)やTdPの患者では徹底的な評価をする	時間経過の十分な評価 アウトライアを解釈するための集団での薬物動態
--	--------------------------------------

なかった場合に反映される。非臨床試験でQT延長がみられなかった場合はRoutineの第2相試験、みられた場合は第2相もIntensiveとなる。一方、第1相でQT延長がみられた場合は第2・3相ともIntensiveとなる。第1相試験および第2・3相試験のRoutine, Intensiveの評価内容を表1に示す。

臨床試験に必要な標本数もCPMPは非臨床試験でQT延長がみられなかった場合に100例、みられた場合に200例程度という目安を示しているのに対し、FADは5msec以上のQT延長が検出できる標本数とし、更にpositive control studyが必要であるとしている。Altmanのノモグラムによれば例えば個人間QT間隔の標準偏差を15msecとし薬剤投与でも不変とすると、約40例の標本数が必要である。必要症例数はQT間隔の標準偏差の2乗に比例するため、上の例で個人間QT間隔の標準偏差が30msecとなると約160例必要になる。

FDAのガイドラインの中で心電図記録・計測法およびQT延長の評価法の主な内容を表2に示す。

② QT間隔自動計測

QT、QTc、QTD、QTcDはいずれも正規分布に近い分布を示し、各平均値 (msec) は406.2±31.9、434.6±22.2、45.9±11.7、49.3±12.0であった。自動計測後用手法による訂正を試みたが、計測位置の変更を必要としなかった。LVMIはQTD (r=0.343, p<0.001)、QTcD (r=0.313, p<0.001) とは有意な相関を認めたが、QTcとは相関を認めなかった。BNPも同様 (vs. QTD (r=, p<0.001)、vs. QTcD (r=, p<0.001)) であった。

また、身体・認知機能のうち非言語性空間認知機能であるKoh' s testがQTcと逆相関 (r=-0.277, p=0.003) した。

以上から考察すると、米国FDAでのQT間隔臨床評価ガイドラインはCPMP、TDPそれぞれのガイドラインに沿ったものであったが、いくつかの相違点がみられた。第一に非臨床試験でのQT延長有無にかかわらず第1相試験はIntensive評価を行う点である。これは薬剤安全性の評価の向上に対する貢献度は高い反面、製薬

企業の経済的・時間的負担はかなり厳しくなる。このような評価戦略はまた、非臨床試験の意義づけに関して疑問を投げかける。次に必要標本数が挙げられる。CPMPは非臨床試験でQT延長がみられなかった場合に100例、みられた場合に200例程度という目安を示しているのに対し、FADは5msec以上のQT延長が検出できる標本数とした。

表2 心電図記録・計測およびQT間隔延長の評価法

- 1) 心電図記録法と計測法
 - a) 標準12誘導心電図記録法
 - デジタルで記録、保存
 - 紙送り速度は25mm/秒、5msecの分解能をもつこと
 - 多チャンネル同時記録が望ましい
 - 必要な心周期最低でも3-5心周期
 - U波の扱い
 - T波と分離可能な場合はU波を含めないように測定
 - T-Uが分離不可能な場合はU波を含んでQT/QTcを測定
 - 自動計測の是非
 - 用手法：(自動計測の場合は用手法による再計測が必要)
 - デジタル化法がcaliper法より望ましい
 - 心電図判読者数名
 - (できれば1、2名)の心臓内科医がすべてのデータを判読
 - 時間経過、治療、患者の情報に対して盲検化
 - 一部のデータを再判読で判読者内・間の信頼性を評価
 - b) ホルター心電図有用性
 - QT間隔の日内変動や安静時と運動時の相違が評価可能
 - QT/RRにより個々のQT補正が可能
 - 問題点
 - 十分な標準化がされていない
 - 標準12誘導心電図での計測値と直接比較は出来ない
- 2) QT間隔の補正法
 - Bazett法とFridericia法の両方を用いる
 - その他、直線回帰法や個別の補正法 (Holter心電図による)
- 3) QT/QTc間隔延長の解析法
 - a) Central Tendency
 - (平均、中央値など集団としての代表値) の評価
 - QT/QTc間隔の最大変化
 - 時刻を合わせたQT/QTc間隔の変化
 - 時間平均QT/QTc間隔
 - QT/QTc間隔-時間曲線下の面積 (QT/QTc AUC)
 - b) カテゴリー別・個別評価 (以下に層別化する)

QT/QTcの絶対値	QT/QTcの変化量
≥450msec	≥30msec
≥480msec	≥60msec
≥500msec	
 - c) QT dispersion
 - 絶対値で100msec以上、または
 - ベースラインの100%以上増加した場合に有意
 - QT/QTc間隔の代わりとはならない
 - d) T波の形状の変化、異常なU波の出現

一方、QT間隔計測についてのFDAの見解はデジタルで同時多チャンネルで記録された心電図を用手法 (ただしデジタル化法) で測定するというもので、QT間隔

の自動計測は採用されなかった。わが国ではすでにQT間隔を自動計測可能な装置が市販されている。今回使用した装置は自動計測値が専門医の計測値とよく一致する。その上自動計測後、専門家によりその妥当性が確認でき、必要なら用手法で計測位置を変更できる。QT間隔計測は計測者が専門家であっても、計測値に計測者間・計測者内変動がみられることが知られている。このためFDAは1名ないし2名の心臓内科医がQT間隔を計測した上で、再計測で計測者間・内変動を改めて調べるよう求めている。

また、QTD (QTcD) についてもFDAは慎重な立場をとっている。理論的には心室再分極の空間的な不均一性の指標となるQTDがQT間隔よりも催不整脈の予知因子となると考えられる。医薬品の安全性を評価する上でのQTDの有効性については十分に証明されていないためであろう。また、用手法によるQTD計測はさらに煩雑である。

今回の高齢者における疫学的調査でも、左室肥大の影響はQT (QTc) 間隔よりもQTD (QTcD) に反映された。これもQTDの有用性について期待がもてる結果である。また、認知機能が生命予後の指標となることが知られており、Koh's testとQTcに相関がみられたことは興味深い。認知機能と心臓自律神経機能の関連性が示唆されるものの機序は不明であり、今後の検討が必要である。

薬剤性QT延長による不整脈発生を予測する確立された方法はないため、臨床試験におけるFDAのガイドラインのようになりかなり厳しいものである。製薬市場が国際化し、日米欧が協調した臨床試験が必要な現状を鑑みるとわが国のガイドラインもFDAの考え方を基盤とせざるを得ないであろう。QT間隔自動計測は計測者間・内変動をなくしQTD等が簡便に計測できる。心室再分極過程を測定するパラメータを増やすことにより、薬剤の催不整脈性のより優れた指標がわかれば、今後の臨床試験の信頼性・経済性の両立が可能と思われる。

E. 結論

医薬品の「有効性」に関連した国際的に関連した問題について、「外国臨床データの受入に関するE5のガイドライン」、「小児治験ガイドライン」、「QT延長

の基礎的研究」並びに「同臨床的研究」の4つの班に分けて研究を行った。外国臨床データの受入に関するE5のガイドラインでは、これができて以来既に5年を経過しているので、ICH三極で専門家委員会を設けて、Q&Aを作成した。また、小児治験ガイドラインについては、平成12年12月に「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」として発出されて以来既に適用されているが、実際には対象年齢、薬物動態試験、アセントの取り方など多くの実務上の未解決の問題がある。これらの実状を調査し、今後の解決の方向性を考察した。QT延長の基礎的研究並びに臨床的研究では、それを来たす素因については、年齢、性、基礎疾患、責任遺伝子の検査などを行った。基礎疾患を持つ女性に多くQT延長が見られたが、責任遺伝子の異常は発見されなかった。臨床的には、日本ではまだガイドラインがないことから、米国FDAのガイドライン、欧州、カナダのガイドラインなどを比較検討し日本のガイドライン作成についての基本的な考え方をまとめた。

F. 健康危険情報

本分担研究の中には特に健康危険情報に関連した研究はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・石川洋一、中村秀文：電子カルテを活用した治験業務。月刊薬事。2002 44(11):2099-2105
- ・中村秀文：治験責任医師から薬剤師への期待。月刊薬事。2002 44(6):1055-1058
- ・H. Nakamura, J.L. Blumer, M.D. Reed: Pemoline ingestion in children: a report of five cases and review of the literature. J Clin Pharmacol. 2002 42:275-82.
- ・中村秀文：小児用医薬品開発の留意点。医薬品研究 2002 33:248-255
- ・中村秀文：治療の原則。私はこう考える：適応外医薬品の使用。小児科診療。2002 65(suppl.):24-26.
- ・大江透。QT延長症候群。今日の診断指針 第5版;; 亀山、高久編 ; 893-895;2002
- ・Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, Inagaki M, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG and Kamakura S. Differential Effects of Beta-Blockade on Dispersion of Repolarization in the Absence and Presence of Sympathetic Stimulation Between the LQT1 and LQT2 Form of Congenital Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol;39;12;1984-1991;2002

2. 学会発表

- ・中村秀文：ICH E-11と小児臨床試験の現状。「小児臨床試験のあり方」。第4回臨床薬理試験研究会。アクトシティ浜松コンgresセンター、2002年6月22日
- ・中村秀文：小児臨床試験の現況。「エビデンス収集のための小児多施設共同臨床試験の推進」。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月19日
- ・中村秀文：治験責任医師の立場から。「治験責任医師の立場からみたグローバルプロトコールの問題点」。第7回医薬品開発基礎研究会学術集会。昭和大学上條講堂、2002年11月1日
- ・中村秀文：小児臨床試験の現況と国立成育医療センターを中心とした取り組み。「小児臨床試験の現況とこれから - 総論から各論へ - 」。第23回日本臨床薬理学会年会。大阪国際会議場。2002年12月10日
- ・中村秀文：臨床試験の基盤整備をどうするか。第2回小児がん学術講演会。ホテル虎ノ門パストラル。2002年12月21日
- ・中村秀文：臨床試験における小児の特性。小児がん学術講演会 - 小児がん臨床試験 - 。笹川記念会館。2002年6月29日
- ・中村秀文：小児における適応外使用解決の方法論。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月19日
- ・中村秀文：薬物中毒の初期治療。第10回小児集中治療ワークショップ。国立成育医療センター。2002年10月5日
- ・中村秀文：新薬誕生を促進する治験コーディネーター：薬剤師としての職能を生かして。日本薬学会関東支部シンポジウム。2002年12月14日
- ・中村秀文：小児用医薬品適応外使用の現状と未来。第22回 Hongo Health Economic Forum東京大学薬学

図書館。2003年1月15日

- ・相良眞一、飯島道生、石川洋一、山口正和、吉野信次、中村秀文、櫛田賢次、本村恭一：処方オーダーと治験管理システム。日本病院薬剤師会関東ブロック学術大会。2002年8月17日。
- ・石川洋一、中村秀文、清水裕子、相良眞一、本村恭一：国立成育医療センターにおける小児治験の電子化への取り組み。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月20日
- ・蟻川勝、花満裕、中村秀文、石川洋一：小児及び妊婦・授乳婦に対する医薬品情報。第29回日本小児臨床

薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月20日

- ・山口正和、石川洋一、中村秀文、加藤裕久、寺門宏之、渋谷昌彦、櫛田賢次、岩崎利信：小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について。第29回日本小児臨床薬理学会。東京慈恵会医科大学、2002年9月20日

H. 参考資料

- ・外国で実施された医薬品等の臨床試験データの取り扱いについて 昭和60年6月29日 薬発第660号

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書 心毒性（QT間隔延長）の臨床評価に関する研究

分担研究者：笠貫 宏（東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所 循環器内科主任教授）
研究協力者：大塚 邦明（東京女子医科大学附属第二病院 内科教授）

研究要旨

わが国における「QT延長の臨床評価ガイドライン」を作成する基礎研究として、米国FDAのガイドライン案の内容を既に作成された欧州（CPMP）、カナダ（TDP）のガイドラインと比較検討し、また、QT間隔の自動計測についての有用性についても検討した。FDAのガイドライン案は概ねCPMP, TDPの内容に沿ったものであったが、非臨床試験の結果にかかわらずIntensiveな第1相試験を行う点や5 msecのQT間隔の変化を検出できる標本数やpositive control studyを必要とした点が異なり、より厳しい内容であった。高齢者の疫学調査におけるQT間隔の自動測定では、用手法による測定値の訂正を殆ど必要とせず、QT dispersionなどを簡便に計測可能であった。これらに沿った内容でわが国のガイドライン作成を検討することが必要であり、また臨床試験におけるQT間隔の自動計測やQT dispersionの有用性の評価も必要であろう。

キーワード： QT間隔、QT延長、自動計測、QT dispersion

A. 研究目的

QT間隔延長を来す多くの薬剤が知られている。QT間隔延長によるtorsades de pointesなどの重症心室性不整脈は、医薬品による致死的な心毒性として極めて重要である。わが国における医薬品によるQT間隔延長の評価基準は確立されていない。

本研究班の目的は本邦における「QT延長の臨床評価ガイドライン」を作成することであり、昨年度は①臨床試験における心電図評価の実態調査、②欧州とカナダのQT間隔臨床評価ガイドラインの比較検討、③わが国におけるQT間隔計測の現状について報告した。本年度は2年目として、最近（2002年11月）発表された米国食品医薬品局（FDA）のQT間隔臨床評価ガイドライン案の検討する。

QT間隔の自動計測はまだ十分な信頼性がないとされているが、用手法では計測値に計測者内・計測者間におけるばらつきがあり、計測時間もかかる。最近わ

が国で標準12誘導心電図の各誘導のQT間隔自動計測が可能でソフトが開発された。このソフトの使用経験につき報告する。

B. 研究方法・結果

I. 米国FDAのQT間隔臨床評価ガイドライン案の検討方法

2002年11月に発表された米国食品医薬品局（FDA）のQT間隔臨床評価ガイドライン案をすでに作成された欧州（Committee For Proprietary Medicinal Products: CPMP）、カナダ（Therapeutic Products Directorate (TDP) Guidance Document: Assessment of the QT Prolongation on Non-Antiarrhythmic Drugs)のガイドラインと比較検討した。

結果

ICH S7Bに沿った非臨床試験の結果に基づいた臨床試験の方針を示されたが、非臨床試験でQT延長のリスク

の有無に関わらず第1相試験はIntensiveを必要としている。非臨床試験の結果は第2・3相試験でQT延長がみられなかった場合に反映される。非臨床試験でQT延長がみられなかった場合はRoutineの第2相試験、みら

れた場合は第2相もIntensiveとなる。一方、第1相でQT延長がみられた場合は第2・3相ともIntensiveとなる。第1相試験および第2・3相試験のRoutine、Intensiveの評価内容を表1に示す。

表1 FDAの臨床試験各相におけるQT間隔の評価法(草案)

	Routine	Intensive (routineに加えて)
第1相		量-、濃度-反応関係 時間経過 最大QT/QTc間隔延長 薬剤量・濃度とQT/QTc間隔延長の関心の勾配 量・濃度依存性の線形・非線形性 QT/QTc間隔延長の時間経過と血中濃度との 関連性 baselineで多数回(>1日)のECG 投薬下では血中濃度の最大予想時刻+それ以 外の時刻のECG 初回、増量、長期効果、中止の影響
第2、3相	baseline、治療中の定期的な来院時のECG、 最高血中濃度やその後のECGを含むこと 著明なQT/QTc延長(≥500msec)やTdPの 患者では徹底的な評価をする	量-反応関係、濃度-反応関係の完全な評価 長期間の最大投与量での探索 時間経過の十分な評価 アウトライアを解釈するための集団での薬物 動態

臨床試験に必要な標本数もCPMPは非臨床試験でQT延長がみられなかった場合に100例、みられた場合に200例程度という目安を示しているのに対し、FDAは5msec以上のQT延長が検出できる標本数とし、更にpositive control studyが必要であるとしている。Altmanのノモグラムによれば例えば個人間QT間隔の標準偏

差を15msecとし薬剤投与でも不変とすると、約40例の標本数が必要である。必要症例数はQT間隔の標準偏差の2乗に比例するため、上の例で個人間QT間隔の標準偏差が30msecとなると約160例必要になる。

FDAのガイドラインの中で心電図記録・計測法およびQT延長の評価法の主な内容を表2に示す。

表2 心電図記録・計測およびQT間隔延長の評価法

1) 心電図記録法と計測法	
a) 標準12誘導心電図	
記録法	デジタルで記録、保存 紙送り速度は25mm/秒、5msecの分解能をもつこと 多チャンネル同時記録が望ましい
必要な心周期	最低でも3-5心周期
U波の扱い	T波と分離可能な場合はU波を含めないように測定 T-Uが分離不可能な場合はU波を含んでQT/QTcを測定
自動計測の是非	用手法：(自動計測を用いる場合は用手法による再計測が必要) デジタル化法がcaliper法より望ましい
心電図判読者	数名(できれば1, 2名)の心臓内科医がすべてのデータを判読 時間経過、治療、患者の情報に対して盲検化 一部のデータを再判読で判読者内・間の信頼性を評価
b) ホルター心電図	
有用性	QT間隔の日内変動や安静時と運動時の相違が評価可能 QT/RRにより個々のQT補正が可能
問題点	十分な標準化がされていない 標準12誘導心電図での計測値と直接比較は出来ない
2) QT間隔の補正法	
Bazett法とFridericia法の両方を用いる その他、直線回帰法や個別の補正法(Holter心電図による)	
3) QT/QTc間隔延長の解析法	
a) Central Tendency (平均、中央値など集団としての代表値) の評価	
QT/QTc間隔の最大変化 時刻を合わせたQT/QTc間隔の変化 時間平均QT/QTc間隔 QT/QTc間隔-時間曲線下の面積(QT/QTc AUC)	
b) カテゴリー別・個別評価(以下に層別化する)	
QT/QTcの絶対値	QT/QTcの変化量
≥450msec	≥30msec
≥480msec	≥60msec
≥500msec	
c) QT dispersion	
絶対値で100msec以上、または ベースラインの100%以上増加した場合に有意 QT/QTc間隔の代わりとはならない	
d) T波の形状の変化、異常なU波の出現	

II. QT間隔自動計測方法

北海道A町(高齢化率30%)における75歳以上の住民検診受診者135名(平均年齢80.5歳、男61名)の心電

図記録を検討した。フクダ電子社製で記録された標準12誘導心電図を同社製QT間隔自動計測プログラムQTD-1で各誘導のQT間隔(QT)、補正QT間隔(QTc)を計測した。また、最大QT(QTc)と最小QT(QTc)

の差QT (QTc) dispersion (QTD, QTcD) を求めた。これらの値と心エコー図での各パラメータと左室重量係数 (LVMI)、血清脳性利尿ペプチド (BNP) 値、認知機能等との相関性を検討した。

結果

QT, QTc, QTD, QTcDはいずれも正規分布に近い分布を示し、各平均値 (msec) は 406.2 ± 31.9 、 434.6 ± 22.2 、 45.9 ± 11.7 、 49.3 ± 12.0 であった。自動計測後用手法による訂正を試みたが、計測位置の変更を必要としなかった。LVMIはQTD ($r=0.343$, $p<0.001$)、QTcD ($r=0.313$, $p<0.001$) とは有意な相関を認めたが、QTcとは相関を認めなかった。BNPも同様 (vs. QTD ($r=$, $p<0.001$), vs. QTcD ($r=$, $p<0.001$)) であった。

また、身体・認知機能のうち非言語性空間認知機能であるKoh's testがQTcと逆相関($r=-0.277$, $p=0.003$)した。

C. 考 察

米国FDAでのQT間隔臨床評価ガイドライン案はCPMP、TDPそれぞれのガイドラインに沿ったものであったが、いくつかの相違点がみられた。第一に非臨床試験でのQT延長有無にかかわらず第1相試験はIntensive評価を行う点である。これは薬剤安全性の評価の向上に対する貢献度は高い反面、製薬企業の経済的・時間的負担はかなり厳しくなる。このような評価戦略はまた、非臨床試験の意義づけに関して疑問を投げかける。次に必要標本数が挙げられる。CPMPは非臨床試験でQT延長がみられなかった場合に100例、みられた場合に200例程度という目安を示しているのに対し、FADは5msec以上のQT延長が検出できる標本数とした。

一方、QT間隔計測についてのFDAの見解はデジタルで同時多チャンネルで記録された心電図を用手法(ただしデジタル化法)で測定するというもので、QT間隔の自動計測は採用されなかった。わが国ではすでにQT間隔を自動計測可能な装置が市販されている。今回使用した装置は自動計測値が専門医の計測値とよく一致する。その上自動計測後、専門家によりその妥当性が確認でき、必要なら用手法で計測位置を変更できる。QT間隔計測は計測者が専門家であっても、計測値に計

測者間・計測者内変動がみられることが知られている。このためFDAは1名ないし2名の心臓内科医がQT間隔を計測した上で、再計測で計測者間・内変動を改めて調べるよう求めている。

また、QTD (QTcD) についてもFDAは慎重な立場をとっている。理論的には心室再分極の空間的な不均一性の指標となるQTDがQT間隔よりも催不整脈の予知因子となると考えられる。医薬品の安全性を評価する上でのQTDの有効性については十分に証明されていないためであろう。また、用手法によるQTD計測はさらに煩雑である。

今回の高齢者における疫学的調査でも、左室肥大の影響はQT (QTc) 間隔よりもQTD (QTcD) に反映された。これもQTDの有用性について期待がもてる結果である。また、認知機能が生命予後の指標となることが知られており、Koh's testとQTcに相関がみられたことは興味深い。認知機能と心臓自律神経機能の関連性が示唆されるものの機序は不明であり、今後の検討が必要である。

薬剤性QT延長による不整脈発生を予測する確立された方法はないため、臨床試験におけるFDAのガイドライン案のようにかなり厳しいものである。製薬市場が国際化し、日米欧が協調した臨床試験が必要な現状を鑑みるとわが国のガイドラインもFDAの考え方を基盤とせざるを得ないであろう。QT間隔自動計測は計測者間・内変動をなくしQTD等が簡便に計測できる。心室再分極過程を測定するパラメータを増やすことにより、薬剤の催不整脈性のより優れた指標がわかれば、今後の臨床試験の信頼性・経済性の両立が可能と思われる。

D. 結 論

FDAのガイドライン案は薬剤性QT延長を評価する上で臨床試験の信頼性を高める反面、より厳しいものとなった。今後、科学的根拠等を加えてわが国における倫理性の問題を十分検討した上で、国際的なハーモナイゼーションをはかるべく、わが国のガイドライン作成を積極的に推進させることが必要であると考えられる。なお本年2月ICH東京会議が開催され、expert working groupにてFDAガイドライン案について検討が行われている。

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書 薬剤誘発性QT延長症候群の素因および増悪因子

分担研究者：大江 透（岡山大学大学院医歯学総合研究科教授）

要旨

薬剤誘発性QT延長症候群の著明なQT延長を来す素因（薬剤に対する再分極過程の過剰反応）およびQT延長をさらに増幅しtorsades de pointesを来す増悪因子を検討した。薬剤誘発性QT延長症候群（31名）における素因の検討では、イオンチャンネル蛋白の責任遺伝子の解析が可能であった9名では変異を認めなかった。他の素因の検討では、器質的心疾患を有する女性患者が多く、先天的素因（女性）に加えて後天的素因（器質的心疾患）が関与している可能性が示唆された。増悪因子の検討では、徐脈および低カリウムがtorsades de pointes発症に関与したと考えられる症例が多かった。

キーワード： QT延長、torsades de pointes

A. 研究目的

先天性QT延長症候群は、チャンネル病として認識されイオンチャンネルの異常に基づいて数種類のタイプに分類されており、異常を有するイオンチャンネルの違いで病態、臨床像、治療も異なっていることが報告されている。

一方、後天性QT延長症候群は臨床的には先天性と同様にQT延長を来してtorsades de pointesを発生する。その原因、素因、病態は不明な点が多いが、薬剤性が最も多いと報告されている。本研究は、本邦に於ける薬剤誘発性QT延長症候群の責任薬剤を調査し、各々の症例に於ける誘因と増悪因子を検討することを目的とする。

B. 研究方法

後天性QT延長症候群の原因は、心臓急死研究会のメンバーの施設を中心にアンケート調査し、回答が得られた68名の後天性QT延長症候群のデータから解析した。

また、薬剤誘発性に関してはtorsades de pointes を起こした責任薬剤を検討した。責任薬剤血中濃度の検討

はtorsades de pointes 発生時に測定された値で検討した。薬剤に対する素因（再分極過程の過剰反応）の検討は、チャンネル蛋白の責任遺伝子の異常の有無を東大医科学研究所に依頼し、遺伝子異常以外の素因（再分極過程の過剰反応）の検討は、患者の性、年齢、および基礎心疾患の内訳を調査した。Torsades de pointes発生に関与する増悪因子の検討は、薬剤投与前、投与後・発作前、発作時（torsades de pointes）、投与中止後におけるQT時間およびQTc時間を測定し、各々の時期における電解質および心拍数を検討した。

なお、遺伝子解析に際しては、岡山大学倫理委員会で承諾を得た書式に沿って患者に説明し、同意を得た。

C. 研究成果

1. 責任薬剤の内訳

後天性QT延長症候群の原因の内訳は、薬剤投与が原因と考えられた患者：31名、徐脈が原因と考えられた患者：18名、電解質異常が原因と考えられた患者：8名、その他が原因と考えられた患者：11名、であった。薬剤誘発性QT延長症候群の責任薬剤の内訳は、ジソピラミド：14名、プロカインアミド：5名、キニジン：

3名、その他：9名であった。その他としてはIkrブロッキング作用がある薬とそれらの薬剤代謝に関与する薬剤が主で、漢方薬で起こったと考えられる患者が1名あった。

Torsades de pointes時に原因薬剤の血中濃度が検討できた7例中、一例で治療域以上の高値であった。この症例は腎機能が低下している患者で、自覚症状が強い心室期外収縮に対してプロカインアミドを一日1000mgが投与されていた。投与開始後7日目で心室期外収縮は激減したが、QT間隔は0.52秒と延長した。開始後21日目にQT間隔は0.62秒と著明に延長し、torsades de pointes 発生した。この時のプロカインアミドの代謝物質であるNAPAの血中濃度は40ug/mlと治療域濃度の10-24ug/mlよりも高値を示した。プロカインアミド中止後、NAPA濃度の低下に比例してQT間隔は短縮し、torsades de pointes は消失した。プロカインアミド中止後14日のQT間隔は0.40秒で、QTcは0.47となった。Torsades de pointes 発生時に責任薬剤の血中濃度が測定された他の6名の患者（キニジン2名、ジソピラミド5名）の血中濃度は全例において治療域以下であった。

2. 素因の検討

薬剤誘発性QT延長患者におけるtorsades de pointes発作時のQTcは0.62と著明に延長していた。この延長(0.47→0.62)は、抗不整脈剤投与による生理的QTcの延長の0.04を遙かに越えていた。この薬剤に対する再分極過程の過剰反応(異常なQT延長)の原因として、イオンチャネル蛋白の遺伝子変異(KVLQT1, HERG, SCN 5A, KCNE1, KCNE2)が関与している可能性を9名の患者に於いて調査した。上記の遺伝子変異はいずれの症例にも認められなかった。

次に、遺伝子変異以外の素因として年齢、性、基礎心疾患の有無を検討した。発症年齢は20-40才：1名、41-60才：2名、61-80才：18名、81才以上：1名であった。性別では、男性：5名、女性：26名であった。基礎疾患では、心筋症：6名、弁膜症：6名、虚血性心疾患：3名、高血圧：3名、基礎疾患なし：5名、不明：9名、であった。

3. 増悪因子の検討

増悪因子が検討できた16名のQTc間隔は、薬剤投与

前：0.47±0.05、薬剤投与後でtorsades de pointes発作以前：0.51±0.1、torsades de pointes発作時：0.62±0.01、薬剤投与中止後：0.45±0.08であった。薬剤投与時にQT間隔をさらに延長し、torsades de pointes 発生する引き金(増悪因子)としては、徐脈が増悪因子と考えられた患者は3名、電解質異常(低カリウム)が増悪因子と考えられた患者は4名であった。他の9名の増悪因子は不明であった。

D. 考 察

心臓急死研究会が調査した結果では、後天性QT延長症候群の内訳は薬剤誘発性QT延長症候群が90%以上を占めていた。また、原因薬剤の内訳では抗不整脈剤が最も多かったが、約30%の患者では抗不整脈剤以外のIkrブロッキング作用を有する薬剤とそれらの薬剤代謝に関与する薬剤が責任薬剤であった。薬剤性QT延長症候群が起こる状況としては、1) 薬剤が中毒量(高用量や排泄・代謝の低下)、2) 肝Cytochrome P450酵素の代謝阻害による薬剤濃度の増加、3) イオンチャネルなどの遺伝子異常、遺伝的多型の存在、4) イオンチャネル遺伝子変異(先天性)以外の後天性の薬剤に対する感受性の増大、5) 責任薬剤に加えて種々の再分極異常を増長する因子の合併、などが考えられる。今回の結果では、薬剤中毒が疑われたのは1例のみであった。他の6例における発作時の薬物血中濃度は通常の有効血中濃度以下であった。従って、薬物の中毒による可能性よりも薬剤に対して心室再分極過程の異常反応が関与していると考えられた。最近、薬剤誘発性QT延長症候群患者の遺伝子解析と家族歴の調査から、潜在性先天性QT延長症候群であったとの報告が散見される。これらの症例は、先天性にイオンチャネル遺伝子変異を有し、薬剤が引き金となって発作が発生したいわゆる潜在性先天性QT延長症候群(formus fruste)である。今回、遺伝子解析した9名ではいずれも今日報告されている先天性QT延長症候群の遺伝子変異(KVLQT1, HERG, SCN 5A, KCNE1, KCNE2)は認められなかった。しかし、遺伝子多型が薬剤に対する再分極異常に関与した可能性があり、今後遺伝子変異のみならず遺伝子多型の検討が必要と考えられる。

薬剤に対する心筋再分極の過剰反応の後天性の素因

として年齢、性、基礎心疾患を検討した。性別では、男性：5名、女性：26名、と女性患者が多かった。これは、女性のQT間隔が男性に比べて長いことが影響していると考えられる。また、基礎疾患の検討では、心筋症：6名、弁膜症：6名、虚血性心疾患：3名、高血圧：3名、基礎疾患なし：5名、とほとんどが基礎心疾患を有していた。これは、心筋肥大および心不全で心筋の再分極過程が延長しているとの基礎研究の結果と整合性があると考えられる。基礎疾患患者と女性に多いことは、薬剤誘発性QT延長症候群における薬剤投与前のQTc間隔が 0.47 ± 0.05 と投与前から軽度延長していることと関係があると考えられる。しかし、女性および器質的心疾患を有する患者における心室筋の再分極が薬剤に感受性が本当に高いかは不明で今後の検討が必要と考えられる。素因としての年齢の検討では、患者の年齢は61-80才が大部分であった。これは、年齢それ自体が薬剤に感受性が高いのか、器質的心疾患が関与している結果（高齢に伴って器質的心疾患の頻度は増加する）なのかは今後の検討が必要である。

薬剤投与でQT延長を来たすがtorsades de pointesは発症しない。この患者が何らかのきっかけで発作が起りやすくなることは臨床経験する。このことは、QT延長を起こす複数の因子が複雑に関与してtorsades de pointesを発生させている可能性が考えられる。今回、薬剤投与開始と発作の発症時にある程度期間があった症例の検討では、徐脈がQT異常の増悪に関与し発作を発生させたと考えられる症例が5名、低Kが関与したと考えられる症例が3名あった。しかし、残りの9名

の患者では、明らかな増悪因子が判明できなかった。今後、増悪因子としての期外収縮、自律神経の関与などを検討する必要がある。

E. 結論

薬剤誘発性QT延長症候群の原因薬剤は抗不整脈剤が最も多かったが、約30%の患者では抗不整脈剤以外のIkrブロッキング作用を有する薬剤とそれらの薬剤代謝に関与する薬剤によるものであった。素因（薬剤に対する再分極過程の過剰反応）としては、先天性因子（女性）に加えて後天性因子（器質的心疾患）が関与している可能性が示唆された。増悪因子（再分極過程がさらに異常となり、torsades de pointesが発生する）としては、徐脈、電解質異常の関与を認めた症例が多かった。

G. 研究発表

1. 大江透。QT延長症候群。今日の診断指針 第5版;; 亀山、高久編 ; 893-895;2002
2. Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, Inagaki M, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG and Kamakura S. Differential Effects of Beta-Blockade on Dispersion of Repolarization in the Absence and Presence of Sympathetic Stimulation Between the LQT1 and LQT2 Form of Congenital Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol;39;12;1984-1991;2002

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書 E5の拡大に関する3極間の会議について

分担研究者：内藤 周幸（東京通信病院 参与）

要旨

3極間でハーモナイズした「外国臨床データの受け入れに関するE5のガイドライン」が出来てからほぼ5年経過したので、各極におけるその実行状況を調査し、その促進を図り、更にこのガイドライン施行後の経験を踏まえて、ガイドラインに加筆、訂正或いは新ガイドライン作成の必要性が在るかどうかを検討する為に、3極間に新たに「外国臨床データ受け入れに関する」専門家委員会（EWG）が作られた。これまで2回の会合が持たれた。3極（6グループ）から、各々経験や調査結果が報告され、また新たに「世界同時第III相臨床試験」に関する新ガイドライン作成の必要性などが提案され、議論の結果、現行のガイドラインにQ&Aを作成して対応することとなった。3極・6グループから提出されたQ&AをFDAが中心となって3極の規制当局が編集し、現在各グループ毎に検討中である。

キーワード：ブリッジング・スタディー； 3極におけるブリッジング・スタディー利用の実態； 世界同時第III相臨床試験

A. 研究目的

外国臨床試験データの受け入れによる新薬開発・承認を更に促進することを目的として、3極における外国臨床試験データの受け入れの実態を調査し、ICH周辺国における臨床試験データの受け入れの可能性や受け入れ可能なglobalな国際共同第III相臨床試験の条件などを検討することを目的とした。

B. 研究方法

我国でブリッジング・スタディーで承認された実例及び、更に3極・6グループから提出されたQ&Aについて検討した。また、医薬品機構治験指導部より資料を入手して、globalな国際共同第III相臨床試験について調査した。

C. 結果

E5ガイドラインの序文に述べられている如く、E5はICH地域における医薬品の承認を促進するという観点

から作られたものであるので、第一回目の会合の時に議題の一つとして提案された、日本以外の東南アジアの国々における臨床試験の受け入れの問題については“beyond the scope”として議論されない事となった。我国でブリッジング戦略で承認された薬剤の中から幾つかの例を示すと以下の様である。

バイアグラについては、各用量に対する血中濃度は日本人の方が常にやや低値を示しているが、用量に対するPKは欧米人と平行関係にあり、また、用量・効果関係もほぼ平行しており、安全性にも明らかな民族差は見られなかった。

Arimidexについては、ブリッジング・スタディー成功の理由の第一として企業側は“効果的な、適切な時期の医薬品機構との相談”を挙げているが、本薬のPKプロフィールは日本人と白人との間で類似性を示しており、サロゲートエンドポイント即ちPD（エストロゲン抑制効果）も日本人と白人との間で類似性を示し、更に乳がんに対する抗腫瘍効果にも類似性が見られた。

Alendronateの場合は、本薬の生物学的利用率が非常に低く、血漿中の濃度は測定出来ないのが、PKプロフィールは尿中への排泄率で評価しているが、尿中排泄率は日本人の方が非日本人に比して約2倍高く、日本人の方が生物学的利用率は大きいと思われた。しかし、日本人と非日本人についての骨塩量の変化と用量との関係が生物学的利用率についての成績と矛盾せず、その上、日本人における1年間の骨折の発生傾向が非日本人における骨折の発生傾向と同じであったことから、骨折に関して通常要求されている2年間の臨床試験を我国で行わないで、海外の2分の1の用量で、ブリッジングが成功したと判断され、骨折に関する海外の2年間の成績を用いて承認された。

3極・6グループから提出されたQ&Aについては、ラポルターを引き受けているFDAが、同一ないし類似の質問を一つの質問に纏め、その各々に彼らの考えによる答えを付けて、配布された。それらの内、質問が多かったもの及び医薬品機構の対面相談時にも時々議論になる事項について幾つかの例を示す。

臨床的イベントを予防する薬についての質問であるが、その発生病理が同じであれば、イベントの発生率の地域による違いは問題にならないのではないか、従って新地域での新たな臨床試験は不必要ではないかという趣旨の質問に対して、答えは、必ずしも問題にならないという事はない。新地域での臨床試験が必要となるかも知れないというものである。

類似薬が全ての地域で同じ様な活性を示しており、民族的要因の影響を受け難い薬の場合、新地域で受け入れられないエンドポイント或いは対照薬を用いて行った他の地域での臨床試験の成績を新地域でも受け入れるべきではないかという趣旨の質問であるが、答え

は“否”である。その理由として、E5のガイドラインは個々の地域の規制要件に向かって述べているものではなく、新地域の規制要件を全て満たす時にE5のガイドラインは適切であるに過ぎないと答えている。

医療習慣の違いの影響に関する質問では、医療習慣以外の民族的要因の影響を受け難い薬であっても、他の地域で有効性を示したデータを新地域で必ずしも受け入れる必要はなく、多分pivotal studyが要求されるだろうと答えている。

民族的要因の影響を受け易い薬についての場合であるが、一地域で行った有効性に関する臨床試験成績は新地域への申請の際全く価値はないかという質問であるが、価値がないということはない。新地域でおそらく比較対照試験が要求されるであろうが、もし臨床試験の結論が同じであるならば、用量や効果の程度は必ずしも同じである必要はないと答えている。

今回の“E5のextension”の議論に関連して企業側が最も関心を持っていた問題の一つは所謂 global development即ちmultinationalの臨床試験の受け入れの問題であるが、FDAはpotentially beyond our scopeとしながらも、E5のガイドラインでも最後にその可能性について述べていることもあり、Q&Aの形で、一つの地域から次の地域へと順番に開発して行く場合でも、世界同時開発の時でも、E5ガイドラインに述べられている、各地域における内因性及び外因性要因が違う可能性については常に考慮する必要がある、各地域の規制要件についても計画段階で十分に検討しておく必要があると答えている。

Globalな新薬同時開発方法として、医薬品機構における相談業務などを通して得られた企業側の考え方を表1に示した。

表1 Globalな新薬同時開発方法として
相談された試験デザイン

- | |
|--|
| <p>1) 3地域で別々の相の試験を行う（例えば、第I相を日本、第II相を欧州、第III相を米国で行う）</p> <p>2) 3地域で第III相試験を行い全体の症例数は必要数を確保するが日本の症例数は少なくする（全体で100数十例であるが、日本の症例は3例というデザインの相談を受けたことあり）</p> <p>3) 3地域で第III相試験を行う。全体の症例数のみならず、日本の症例数もかなりの程度解析可能な数である</p> <p>①日本において用量反応試験が行われている</p> <p>②日本において用量反応試験が行われず、海外での用量試験成績に基づいて定められた一用量で臨床試験を行う。</p> |
|--|