

した解析した検定結果では、グラフで見える用量間の効果の違いをうまく表現できていないためであると思われる。このことは有意差なしという結果を、用量間で差がないというように解釈することに起因していることから生じているが、この論理的な矛盾を解決したとしても解釈を行う上で検定結果は役に立たないであろう。

我々は上記のような問題を解決するための時間-用量-反応型データの解析方法として、データに滑らかな曲線をあてはめるというアプローチを検討してきた。昨年の報告では、Holzhütterら（1995）の導出した特定の関数に限定しない滑らかな曲線を描く関数のあてはめを試みた。この関数は状態数というパラメータの数を事前に設定する必要があるが、実際にこの方法を用いる場合にはこの数を決める必要がある。そこで本検討では、状態数の決定方法を検討する。また、この方法を用いたときに、どのように薬効を評価すべきかについて、さらにこの方法の限界について考察を行なう。

B. 研究方法

1. 検討するための事例

本検討で用いる事例を説明する。この例は、ある薬剤の効果を調べるために、18匹のイヌを6匹ずつ3つの群に分け、vehicle、0.03mg/kg、0.3mg/kgを投与し、経時的に脳血流量が測定した実験を例として用いることにする。各投与群について、0時点を100%とする率に変換した脳血流量の平均値の推移を図1に示す。エラーバーは標準誤差を表している。

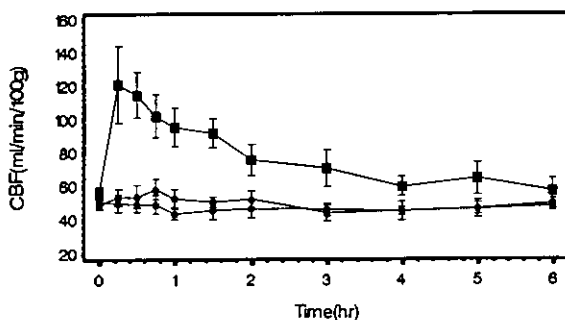


図 1

2. 検討する時間-用量反応曲線

本検討では、時間-用量-反応関係を表現する関数としてHolzhütterら（1995）の提案する関数を用いる。彼らのモデルは、薬剤の投与による生体の反応を、状態を表すパラメータと用量と時間より変化する確率で表現される。

投与初期の状態を S_1 とし、その反応を R_1 とする。そして、投与によりある時点で何らかの影響が生じ、状態は S_2 という状態に推移しはじめ、それに伴う反応 R_2 が R_1 とともに現れるとする。状態 S_1 と S_2 がとる確率をそれぞれ p_1 、 p_2 とした場合、我々がある時点で測定したは $p_1R_1+p_2R_2$ となっているはずである。とりうる状態は二つとは限らないので、一般化し N 個の状態を考えることにすると、測定される反応は、 $p_1R_1+\dots+p_iR_i+\dots+p_NR_N$ となる。彼らは、ある状態 S_i の確率に p_i が用量と時間の関数となるモデルとして

$$p_i(D,t) = \frac{1}{(i-1)!} (ktD^n)^{(i-1)} \exp(-ktD^n) \quad i=1, \dots, N-1$$

$$p_N(D,t) = 1 - \sum_{i=1}^{N-1} p_i(D,t) \quad (1)$$

を導いた。この式で D は用量、 t は時間、 N はモデルに含める状態の数、 k と n はそれぞれパラメータである。(1)を用いたとき、用量 D 、時点 t の反応の関数 $R(D,t)$ は $R_i(D,t) = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{R_i - R_N}{(i-1)!} (ktD^n)^{(i-1)} \exp(-ktD^n) \quad (2)$ とあらわされる。

彼らは、用量反応曲線としてこの式を用いるために、時点 t を固定した曲線を利用したが、時間と用量の両方のデータを考慮する本検討では、時点 t や用量 D を特に固定せずに(2)式に直接データにあてはめる。

2. パラメータの推定方法

解析に用いるデータは、用量 D 、時点 t 、測定値 R である。よって、(2)式において推定すべきパラメータは k 、 n の他に各状態における反応 $R_1 \sim R_N$ である。これらのパラメータの推定は非線形最小二乗法を用いる。

データの解析にはSASバージョン8.2を用い、非線形最小二乗法のあてはめにはNLINプロシジャを用いた。

3. 検討方法

データに(2)式をあてはめるためには、各状態の数 N を事前に決める必要がある。しかし、これを事前に設定

することは難しい。そこで、Nの数について複数の候補を用意しておいて、データへの適合という観点からNの数を決めることにした。このことを客観的に行うために、統計的モデル選択の方法論を適用することにした。統計的モデル選択法は多数の方法が提案されているが、ここでは、AIC（坂元ら（1983））に基づきNを選択することにした。そして、この指標で選択したNを採用した場合のデータへの適合といくつかの他の数を用いた場合のデータへの適合を調べることにした。

Nの候補は1～10とした。

C. 研究結果

1. AIC基準による最適な状態数N

AIC基準を用いた場合、AICの値が最も小さい値のものを選択することになる。表1に事例のデータの状態

表 1

N	AIC	N	AIC
1	1306	6	1125
2	1261	7	1127
3	1260	8	1129
4	1131	9	1289
5	1140	10	1132

数が1から10までのAICの値を示す。このデータでは、N=6のときが1125となって、最小値となっている。

他のNの値では、AICはN=4では1131に、N=8では1129に、N=10では1132となっており、それほどN=6の場合と違いはなさそうである。N=3では1260、N=9では1289となってこれらの場合には少し離れていることがわかる。

2. データのあてはまり

図2は、データとAICで選択された状態数N=6での予測値を示している。この図を見る限りあてはまりは良好である。

図3、4、5は、それぞれN=2、4、10のときのあてはまりを示している。N=2ではあてはまりは十分によいとはいえず、特に0.03mg/kgはデータと乖離している。パラメータの数が少なくモデルの柔軟性が欠けている。しかし、N=4のあてはまりはかなりよくなっており、あてはまりは十分であるようである。N=10となるとパラメータが増えた分、多少データの変動に影響を受けているように見えるが、この場合もあてはまりは良好である。

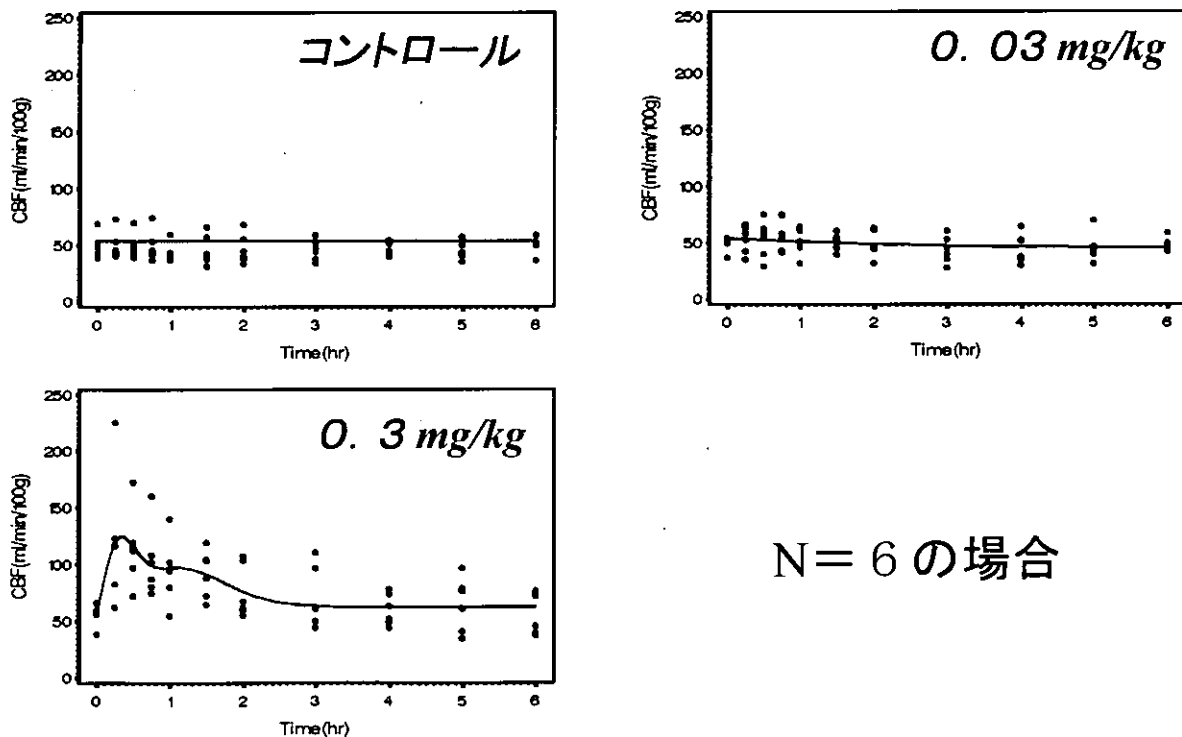


図 2

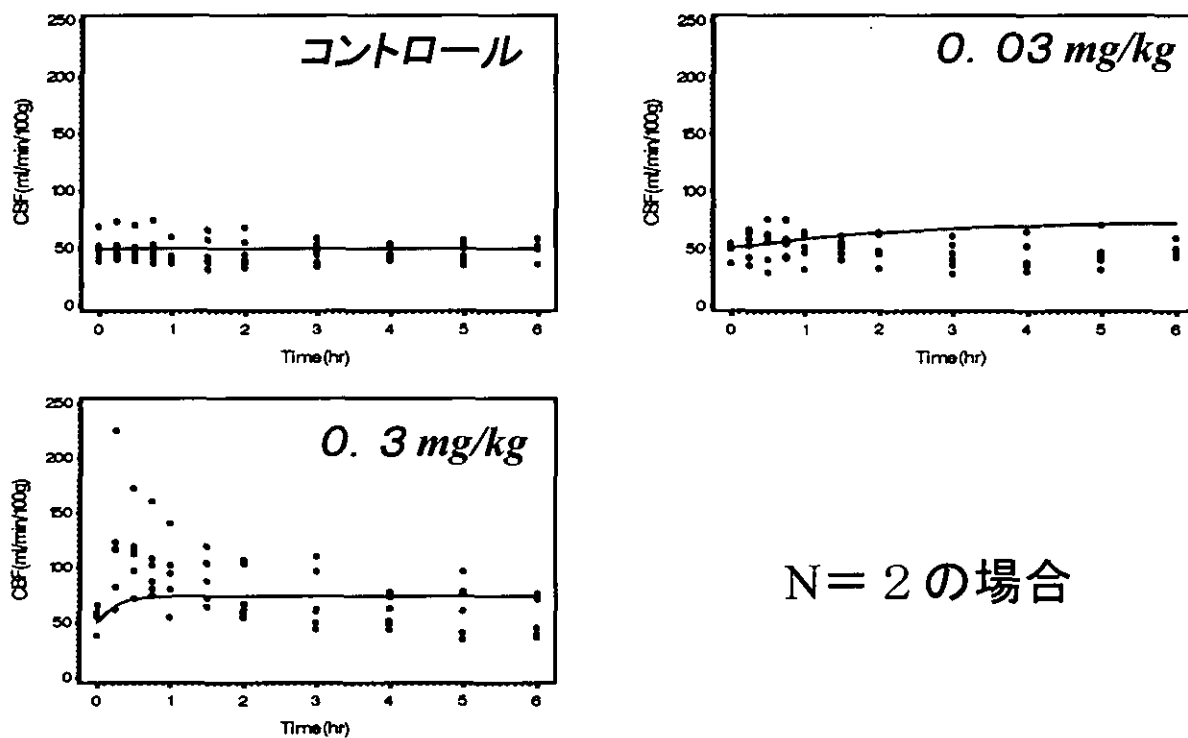


図 3

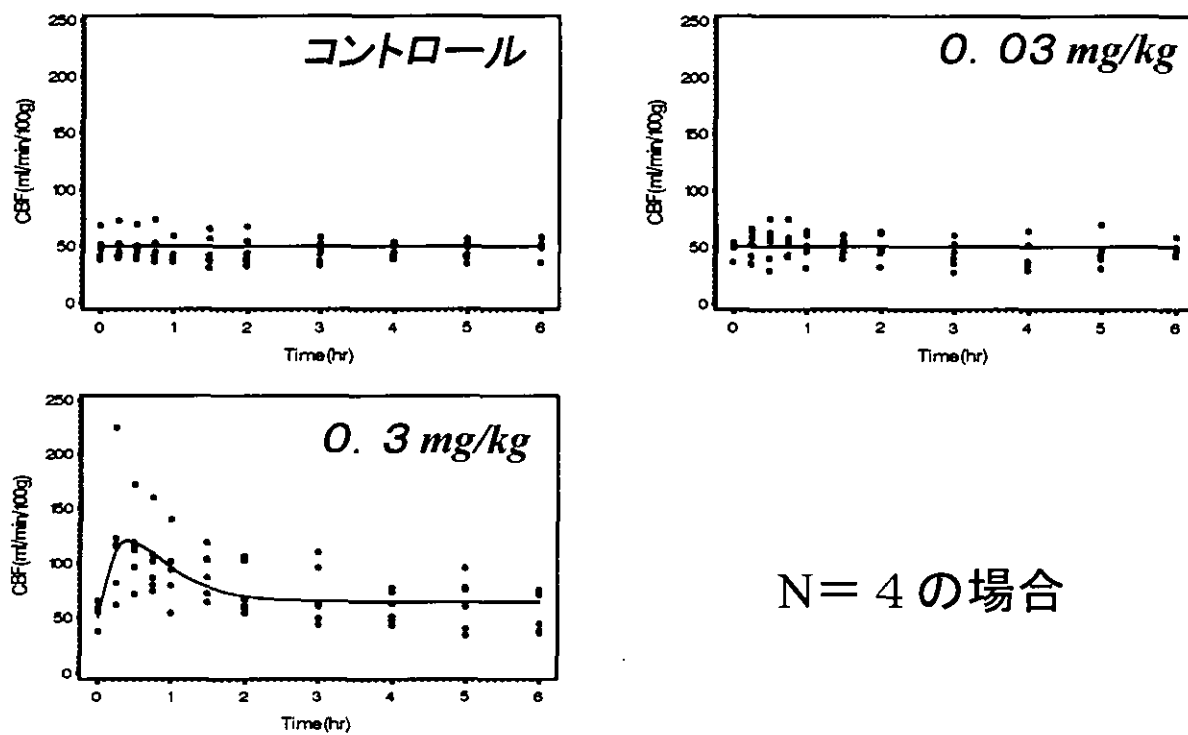
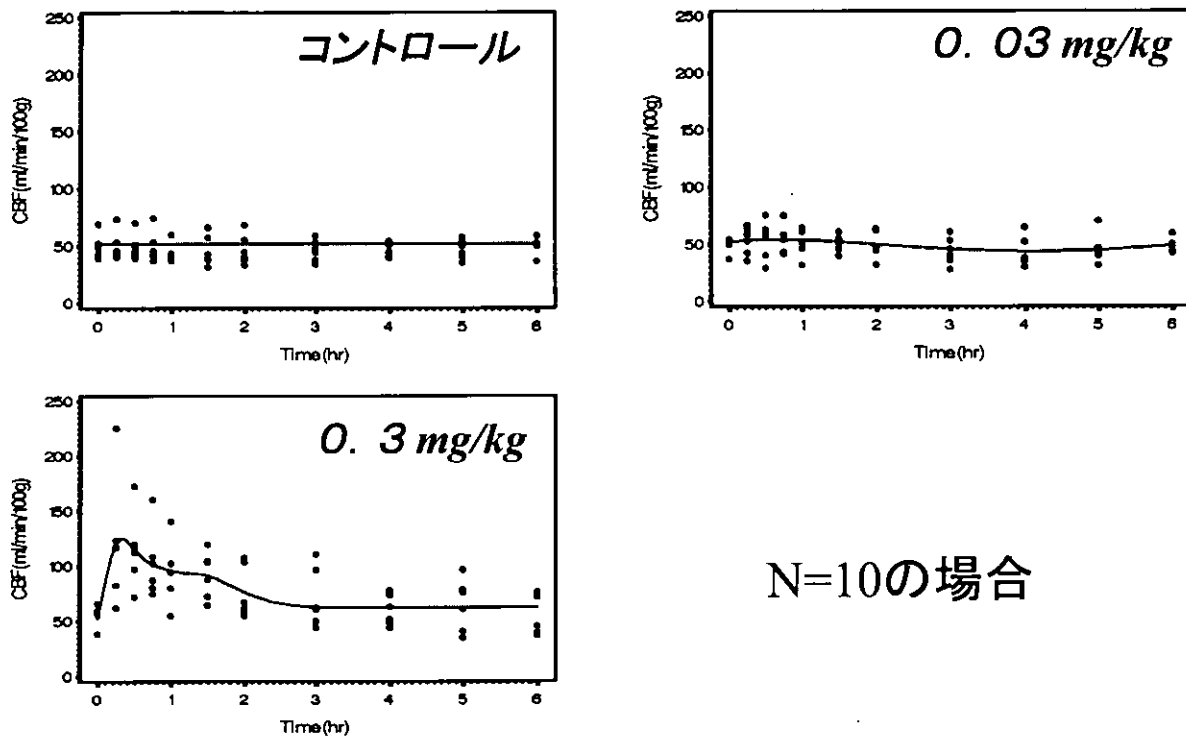


図 4



N=10の場合

図5

D. 考察

1. AICの値の非単調性

AICの値はN=1から4までは徐々に減少しているがN=5では増加している。また、最小値であるN=6の後には、N=7、8、9と値は増加しているが、N=10で再び減少している。AICはデータ数とパラメータ数で決まるために、単調に減少し最小値をとった後に単調に増加していくことが期待されるが、ここではそうはなっていない。これは非線形関数のあてはめによる収束の仕方にあると思われる。

本検討では、Nの数は1から10までしか調べていないため、Nの数をより多くした場合に、N=6の場合よりもAICの小さい値が得られる可能性はあるが、Nの数が増えることはパラメータが増えることになるのでより柔軟性が増してしまう。その場合によりデータのばらつきに影響されるだけである。この研究の背景を考慮すれば、データにあてはまるより単純な形が望ましい。したがって、この事例ではこれ以上Nの数を増やすことに意味があるとは思えない。

2. 薬効の評価

本研究では、データへの曲線のあてはめという点を

重視している。現実はこの方法を用いる場合、あてはめた後に薬効についての評価が必要なるであろう。著者らは、あてはめたグラフを提示し、あてはめた曲線に基づき考察を行うことを最も重視すべきことと考えるが、あてはめた曲線に基づきなんらかの薬効評価のパラメータに得ることができれば、そのパラメータで薬剤の特徴について客観的な推論を行うことが可能となる。例えば薬物動態試験のデータにコンパートメントモデルでは、あてはめた曲線からCmaxや $t_{1/2}$ を求めることができる。コンパートメントモデルのようなかなり関数形が定まったモデルでは、このようなパラメータは求めやすいが、ここで検討しているモデルはより柔軟な関数であるため、そのような指標を求めることは困難である。状態の反応としているパラメータは、現実にはそのような状態があるわけではなく、実質的には曲線の滑らかさを規定しているパラメータである。その数がいくつであるべきかさえわからないのであるから、これらのパラメータについて薬効の具体的な意味を解釈することは不可能である。

もちろん、あてはめている曲線は数式で表現可能な関数であるから、用量と時点を与えればその反応の予

測値を得ることは可能である。つまり、ある用量についてある時点の値を求めることは、ここで検討している方法でも十分に得ることができる。よって、曲線下面積のような要約指標を求めることも可能である。

上記の値は関数をあてはめるアプローチ全体で行えるが、それ以外にここで検討しているモデルの特徴を生かした指標を構成することができるであろうか。先に記載したように、本検討で用いている柔軟な曲線を表現する関数ではこれを行うことは難しい。しかし、状態数の反応を示すパラメータの中で R_1 だけは意味を持っている。このパラメータは初期の状態の反応を表現している。あてはめているモデルは、コントロールである0用量の反応は初期状態の反応 R_1 のまま不変であるというモデルを表している。つまりコントロールのデータはすべてこのパラメータの推定に用いられることになる。 p_1 は初期状態の反応 R_1 をとる確率である。コントロールは時間が経っても初期状態を維持するので、この確率 p_1 はどの時点でも1となる。一方、他の用量群では、時点0では初期状態の反応は R_1 となるが、時間の経過とともに他の状態に変化していくことになる。これは p_1 をとる確率が徐々に低下していくことを意味している。用量が少なく変化が小さいところでは、初期状態の反応 R_1 をとる確率 p_1 は時間の経過とともにゆるやかな減少となるであろう。一方、高用量で急激な変化が生じた場合には、初期状態の反応 R_1 をとる確率 p_1 は急激に減少するはずである。この減少度合いは薬剤の効果を表すパラメータとなりうるはずである。

図6は状態数 $N=6$ としたときの各状態をとる確率 $P_1 \sim P_6$ の経時推移を示している。時点0で1を取っている実線が各用量の p_1 の推移である。コントロールでは無変化、0.03mg/kgでは徐々に、0.3mg/kgでは急激に

減少している様子が見てとれる。

用量による薬効の速さを示す尺度として、ある確率の値をとる時間は指標となりうるであろう。例えば、その確率を0.5としたときには、この関数を用いた場合に

$$t = \frac{\ln 2}{kD^n} \quad (3)$$

として求めることができる。

3. 検討した方法の限界

検討した関数は、Holzhütterら(1995)の提案した時間-用量-反応曲線である。この曲線は状態数を適当に選ぶことにより柔軟な曲線のあてはめを可能にしている。しかしながら、この関数にはかなり制約がある。我々が理想とする関数は、用量と時間の変化によって変わる反応を表現する関数である。すなわち用量と時間の間の関係を柔軟に表現できることが望ましいが、検討した関数では、用量と時間の関係はすべて(1)式に集約されてしまう。つまり、用量と時間の関係はたった2つのパラメータ k と n に規定されてしまっている。このことがこの関数の欠点となってしまっている。データによっては滑らかさのパラメータである状態数を多く用いても、見たい反応の関係を表現できないことがある。それは(1)式がかなり制約された形をしてしまっているためである。

状態数をとりうる確率を用量と時間の関数として、その状態数の期待値で反応を表現するというHolzhütterら(1995)のアプローチはこの検討で示したように適用可能な場面があることは確かであろうが、より広い範囲のデータを扱うためには、用量と時間の関数である状態数をとりうる確率のモデルを柔軟にする必要があるであろう。本検討ではそこまでの検討はできなかった。

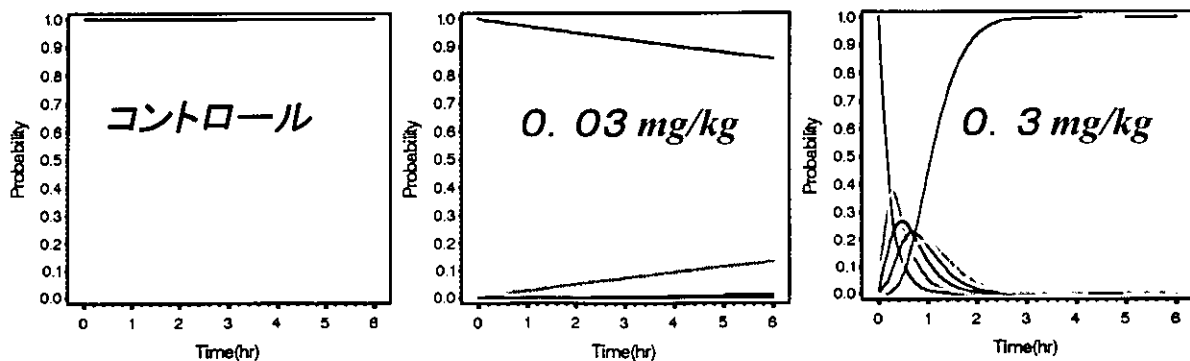


図6

E. 結 論

本検討では、AIC基準によりHolzhütterら（1995）の提案する時間-用量-反応曲線のあてはめにおける状態数の選択の検討を行った。AICにより選択された状態数のモデルは良好なあてはまりを示した。このモデルを用いるには状態の選択が必要である。適用した事例は多くはないが、AICは一つの選択の基準となるであろう。

また、この検討では、状態数とその確率で反応を表現するモデルでの薬効を示す指標について考察を行った。検討に用いたモデルでは、初期状態をとる確率が減少する度合いを薬効の指標として用いることが可能である。

さらに、検討したモデルの限界について述べた。この点についてはさらなる拡張が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 参考資料

- (1) Holzhütter H., G. and Quedenau J., Mathematical modeling of cellular responses to external signals. J. Biologocal Systems, Vol3 (1995) pp.127-138.
- (2) 久保田和彦、神谷大雄、木皿憲佐、佐々木健一編 基礎薬理学実験. 南江堂 (1987) .
- (3) 坂元慶行、石黒真木夫、北側源四郎 情報量統計学. 共立出版株式会社 (1983) .
- (3) 松本一彦、橋本修二、吉村功 薬効薬理データの統計解析Q&A. 日薬理誌108 (1996) pp.186-188.
- (4) 吉村功、大森崇 薬理試験における統計解析のQ&A -反復測定データの解析法への一提案-. 日薬理誌110 (1997) pp.333~340.

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
平成15年度分担研究報告書

国際的審査協力のための医薬品の評価方法の確立
ーバイオテクノロジー医薬品の効力比較法の基礎的検討ー

分担研究者：豊島 聰（国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター長）
研究協力者：鹿野 真弓（国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 審査管理官）
嶋澤るみ子（国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 審査官）
永田 龍二（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 主任研究官）
楠 博文（国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 主任審査官）

研究要旨

近年、バイオテクノロジー医薬品開発の技術は目覚ましい発展を続けており、医薬品としての有効性・安全性の向上や製造工程の効率化を目的として、研究開発段階や承認・上市後に製造方法の改良が行われる場合が少なくない。そのような製造方法の変更を審査当局が承認/許可する際には、変更前の製造方法により製造された製品と変更後の製造方法により製造された製品との間において、医薬品としての有効性・安全性のcomparability（同等性/同質性）を確認することが必須である。また、製造者においても、このような比較評価は当該医薬品開発の方向性を決定する際に重要な判断根拠を与える。Comparabilityについては、2002年2月の日米EU医薬品規制調和会議（ICH）においてガイドライン策定のための専門家グループの設定が正式に提案され、2003年11月にはステップ2の合意に至った。

本研究においては、ICHガイドラインの策定に先立つ複数のモデルデータの収集、それらデータの類型化及びcomparabilityに関する科学的評価方法の確立を目的とする。バイオテクノロジー医薬品のモデルとしては、構造上の不均一性が発生しやすい特質を有する糖たん白を選定し、製造方法スキームの変更又は製造方法中、細胞培養工程、精製工程等、各工程における具体的な製造方法・製造条件の変更の内容及び程度が、当該モデルたん白の物理的・化学的性質・生物学的性質・免疫学的性質に及ぼす影響を評価・分析することとした。検討するモデル糖たん白としては、シクロオキシゲナーゼ（COX）-2を選択した。今年度は、種々の株化細胞及び培養条件から得られたヒトCOX-2糖鎖構造の解析を目的としたヒトCOX-2を大量発現可能な細胞種及び培養条件の検討と、昨年度に引き続き、さまざまな培養条件や精製方法により得られたCOX-2の特性を評価する新たな手段の開発を目的として、COX-2を選択的に阻害する新規化合物の探索を行った。

ヒトCOX-2糖鎖構造の解析を目的としたヒトCOX-2を大量発現可能な細胞種及び培養条件の検討については、より大量培養を行いやすい浮遊細胞であるヒト白血病細胞HL-60をCOX-2産生細胞に選択し、添加する分化誘導剤の種類等の検討を行った。今後、培養量と精製の過程の検討を行い、糖鎖構造の解析を行っていく予定である。

COX-2を選択的に阻害する新規化合物の探索においては、昨年度までに得られた構造活

性相関の情報を基に、さらにサリドマイドのフタルイミド骨格部分を基本骨格としたフタルイミド誘導体及びホモフタルイミド誘導体を各種合成し、アスピリンをコントロール化合物としてCOX-1/2阻害活性を測定した。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の構造を基に、昨年度までに検討していなかったフェニルホモフタルイミド誘導体のフェニル基上の置換基の影響について検討したところ、3,5-二置換体が、COX-2阻害活性を増強することが明らかになり、フェニル基上の置換基がCOX阻害活性に与える影響について確認できた。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。

キーワード： 医薬品、Comparability、シクロオキシゲナーゼ、COX-2、サリドマイド

A. 研究目的

医療現場で広く用いられているバイオテクノロジー医薬品の大半は、遺伝子組換え微生物細胞あるいはヒトまたは動物由来の組換え（または非組換え）培養細胞を医薬品製造用基材として、細胞大量培養技術を用いて製造されるペプチド・タンパク質性の医薬品である。わが国では1983年以後このカテゴリーに属する種々の医薬品が承認されている（表1）。通常、バイオテクノロジー医薬品は培養工程・精製工程を経て製造されるが、その過程において多様な手法が用いられ、その種類や組み合わせの選択により、最終的に採用される製造工程には、化学合成医薬品の通常の製造工程と比べて非常に幅広い選択の余地がある（表2）。

近年、バイオテクノロジー医薬品開発の技術は目覚ましい発展を続けており、医薬品としての有効性・安全性の向上や製造工程の効率化を目的として、研究開発段階や承認・上市後に製造方法の改良が行われる場合が少なくない。そのような製造方法の変更を審査当局が承認/許可する際には、変更前の製造方法により製造された製品と変更後の製造方法により製造された製品との間において、有効成分である目的物質の分子特性・品質特性が目的物質関連物質を含めてみた際に同等/同質であるか、不純物の種類・混在量にどの程度の変化があり、それが製品にどのような影響を与えるか等について、科学的かつ合理的に比較評価した上で、最終的には、製造方法変更前後での製品間における医薬品としての有効性・安全性のcomparability（同等性/同質性）を確認することが必須である。また、

表1 本邦で承認された細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品の分類（ワクチン・抗毒素類は除く。2003年8月現在）

分類	製造過程での遺伝子組換え技術応用の有無	製造用細胞基材
<酵素>		
ウロキナーゼ（組織培養）	×	ヒト培養細胞
ウロキナーゼ前駆体	×	ヒト培養細胞
グリコセレブロシダーゼ	○	動物培養細胞
組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA)	○/×	動物培養細胞 /ヒト培養細胞
<ホルモン>		
インスリン	○	大腸菌/酵母
グルカゴン	○	大腸菌
成長ホルモン	○	大腸菌/ 動物培養細胞
ソマトジンC(インスリン様成長因子:IGF)	○	大腸菌
ナトリウム利尿ペプチド	○	大腸菌
<サイトカイン>		
インターフェロン-α、β、γ	○/×	大腸菌/ ヒト培養細胞
インターロイキン-2	○	大腸菌
エリスロポエチン	○	動物培養細胞
顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF)	○	大腸菌/ 動物培養細胞
G-CSF誘導体	○	大腸菌
塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF)	○	大腸菌
<血液凝固因子>		
血液凝固第VII因子（活性型）	○	動物培養細胞
血液凝固第VIII因子	○	動物培養細胞
<抗体>		
キメラ抗CD20モノクローナル抗体	○	動物培養細胞
キメラ抗CD25(インターロイキン-2受容体α)	○	動物培養細胞
モノクローナル抗体		
キメラ抗腫瘍壊死因子 (TNF) αモノクローナル抗体	○	動物培養細胞
ヒト化RS (Respiratory Syncytial) ウイルス抗体	○	動物培養細胞
ヒト化抗上皮成長因子 (EGF) 受容体 (HER2)	○	動物培養細胞
モノクローナル抗体		
マウス抗CD3モノクローナル抗体	×	動物培養細胞

製造者においても、このような比較評価は当該医薬品開発の方向性を決定する際に重要な判断根拠を与える。米国食品医薬品庁 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) から comparability の考え方を示したガイドライン (FDA=FDA Guidance Concerning Demonstration of

表2 遺伝子組換え技術を応用して細胞基材より生産される
ペプチド・タンパク質性医薬品の製造方法におけるシナリオの多様性

- 宿主細胞の選択
- 目的タンパク質（第1次発現産物）の構造遺伝子（アミノ酸を実際にコードする遺伝子配列）の由来や塩基配列の選択
例・アミノ酸配列のデザインを人為的に改変するかどうかの選択。
・前駆体や融合タンパクとして産生させるか、単純タンパク質とするか、あるいは、翻訳後修飾を受ける複合タンパク質とするかどうか、などの選択。
- 発現ベクター（目的タンパク質を発現させる目的で宿主細胞に導入されるベクター）の種類や構築方法の選択
- 構造遺伝子の発現を調節する塩基配列（プロモーターなど）の選択
- 組換え体（宿主細胞に発現ベクターが導入された細胞）の作製・選抜方法、および選抜された組換え体のバンク化（単一の性質をもつ細胞を分注した複数のバイアル/アンプルからなるセルバンクーこれが医薬品製造用基材にあたる）の作製の方法の選択
- 培養方法や目的タンパク質の発現条件の選択
- 培養後の精製/処理方法や製剤化の方法の選択

Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutics Biotechnology-derived Products (1996)、Guidance for Industry-Changes to an Approved Application: Biological Products- (1997)、Guidance for Industry-Changes to an Approved Application for Specific Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products-(1997)、EMA=Note for Guidance on Comparability of Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance (2001)) が発表されているものの、日米欧の審査当局間の考え方は未だ統一されておらず、2002年2月にBrusselsにおいて開催された日米EU医薬品規制調和会議 (ICH) においてcomparabilityに関するガイドライン策定のための専門家グループの設定が提案され、2003年11月にStep2の合意が得られているところである。

バイオテクノロジー医薬品は、人為的に完全に制御することが不可能な細胞の生合成過程を用いて生産されるために、生産物において分子間で構造面での不均一性が発生することが多い。特に翻訳後修飾として糖鎖付加を受ける糖たんぱく質性医薬品では、たんぱく質性医薬品全体に共通するプロセッシング等による1次配列の多様性のみならず、糖鎖結合部位への糖鎖の付加の有無、糖鎖の種類・構造・存在割合等の要因により、分子種として極めて多様な成分（グリコフォーム）から構成される。本研究においては、ICHガイドラインの策定に先立つ複数のモデルデータの収集、それらデ

ータの類型化及びcomparabilityに関する科学的評価方法の確立を目的とする。バイオテクノロジー医薬品のモデルとしては、構造の不均一性の面で上記の特質をもつ糖たんぱく質を選定し、製造スキームの変更又は製造方法中、細胞培養工程、精製工程等、各工程における具体的な製造方法・製造条件の変更の内容及び程度が、当該モデルたんぱく質の物理的・化学的性質・生物学的性質・免疫学的性質に及ぼす影響を評価・分析することとした。

検討するモデル糖たんぱく質として、シクロオキシゲナーゼ (COX、プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ) のアイソザイムの1つであるCOX-2を選定した。COXは、細胞膜等に存在するリン脂質からホスホリパーゼA2によって切り出されたアラキドン酸をプロスタグランジン (PG) H₂に変換する酵素で、各種PGやロイコトリエンの産生において重要な酵素である。COXには、体内の多様な組織に広く分布し構成的に発現しているCOX-1、及び腎臓などで発現している他は、リポ多糖などの炎症性刺激やホルモン等の刺激により一過性に誘導され、炎症、血液凝固系、がん化等にも密接に関連するCOX-2の2つのアイソザイムが知られている。共に約600アミノ酸より成る糖たんぱく質で、両者のアミノ酸配列の相同性は約70%である。また、各分子内のN-糖鎖付加部位は、それぞれ3カ所及び4カ所であることが知られている。COX-1及びCOX-2に対する阻害活性を有する非ステロイド性抗炎症

症薬 (NSAIDs) は古くから医療現場で広く用いられているが、近年、NSAIDsによる胃粘膜障害等の副作用はCOX-1の阻害により引き起こされることが示されたことから、より副作用の少ない抗炎症薬開発を目的としたCOX-2選択的阻害剤の探索の他、大腸がんへのCOX-2の関与メカニズム解明及びCOX-2をターゲットとした抗がん剤の開発など、COX-2は医薬品開発のターゲットとして注目を集めている。

今年度は、昨年度に引き続き、さまざまな培養条件や精製方法により得られたCOX-2の特性を評価する新たな手段の開発を目的として、COX-2を選択的に阻害する新規化合物の探索を行った結果を報告する。また発現細胞及び培養条件の違いによるCOX-2の構造の違いを示唆する結果が得られていたことから、ヒトCOX-2糖鎖構造の解析を目的としたヒトCOX-2を大量発現可能な細胞種及び培養条件の検討を行った結果を報告する。

B. 研究方法

サリドマイドがリポ多糖誘導によるCOX-2の発現誘導を抑制するとの報告 (Clin. Cancer Res. (2001) 7, 3349-3355) が発表されたことから、サリドマイドがCOX-2選択的阻害剤の新たなリード化合物になることを期待し、サリドマイドのフタルイミド骨格部分を基本骨格としたフタルイミド誘導体及びホモフタルイミド誘導体を各種合成し、アスピリンをコントロール化合物としてCOX-1/2阻害活性を測定した。

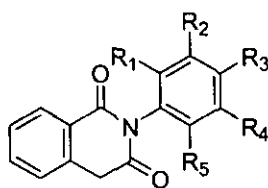
ヒトCOX-2糖鎖構造の解析を目的としたヒトCOX-2を大量発現可能な細胞種及び培養条件の検討については、より大量培養を行いやすい浮遊細胞であるヒト白血病細胞HL-60をCOX-2産生細胞に選択し、添加する分化誘導剤の種類等の検討を行った。

C. 研究結果

これまで、3,5-ジメチルフェニルフタルイミド誘導体及び3,5-ジメチルフェニルホモフタルイミド誘導体 (Figure 2) がアスピリンに比べて強力なCOX阻害活性を有することが明らかとなっており、フタルイミド骨格及びホモフタルイミド骨格上の置換基のCOX阻害

活性に与える影響、フェニルフタルイミド誘導体のフェニル基上の置換基がCOX阻害活性に与える影響を検討し、その結果を報告した。今年度はフェニルフタルイミド誘導体のフェニル基上の置換基がCOX阻害活性に与える影響を検討することを目的に、フェニルホモフタルイミド誘導体のCOX-1/2阻害活性を評価し、アルキル置換基の与える影響を検討した。その結果、3,5-ジメチルフェニルホモフタルイミドのCOX-2阻害活性が最も強く、フェニルフタルイミドの場合と同様の傾向がみられた。また、3,4-ジメチルフェニルホモフタルイミド及び4-エチルフェニルホモフタルイミドにアスピリンより約4倍強いCOX-2阻害活性が認められたのに対し、2-アルキルフェニルホモフタルイミド誘導体は阻害活性を全く示さないか、もしくはアスピリンと同程度の阻害活性しか示さなかった。以上から、メタ位へのアルキル置換基の導入が、COX-2阻害活性を増強するのに対し、オルト位へのアルキル置換基の導入はCOX-2の阻害活性を減少させる方向に導くことがうかがえた (Figure 1)。

ヒトCOX-2糖鎖構造の解析を目的としたヒトCOX-2を大量発現可能な細胞種及び培養条件の検討については、より大量培養を行いやすい浮遊細胞であり、分化誘導が比較的簡便で、使用する誘導剤の種類によって顆粒球、単球、マクロファージの3通りの分化方向性を有しているヒト白血病細胞HL-60をCOX-2産生細胞に選択した。これまでヒト白血病細胞においては、分化誘導剤の添加などによる分化誘導によりCOX-2発現が誘導されることがmRNA発現の上昇で確認されているが (Prostaglandins (1995) 49, 371-382, Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids (2002) 67, 405-410)、蛋白発現に関しては確認されていないことから、各種分化誘導剤をHL-60に添加した際のCOX-2発現量をELISAで評価することとした。分化誘導剤は、12-o-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA、マクロファージ様に分化)、活性型ビタミンD (単球様に分化)、レチノイン酸、DMSO (共に顆粒球様に分化) を選択し、培養期間を2~4日間として検討した。その結果TPA 1nM存在下、3日間培養の条件でCOX-2の発現量が最も高かった。



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	RA1	RA2
H	H	H	H	H	0.945	3.53
Me	Me	H	H	H	0.578	0.783
Me	H	Me	H	H	0.680	—
Me	H	H	Me	H	0.641	—
Me	H	H	H	Me	—	—
H	Me	Me	H	H	0.657	4.15
H	Me	H	Me	H	0.840	4.83
Et	H	H	H	H	0.628	1.10
H	Et	H	H	H	0.927	4.58
H	H	Et	H	H	0.935	3.97
H	H	Me	H	H	0.956	2.64
H	H	i-Pr	H	H	0.884	2.63

Figure 1. COX-inhibiting activities of phenylphthalimide derivative. Inhibitory activity of the compounds on COX-1 and COX-2 was assayed by the use of Colorimetric COX (ovine) Inhibitor Screening Assay Kit (Cayman, No. 760111) according to the protocol recommended by the supplier. The activities [RA values (RA1 and RA2, for COX-1 and COX-2 inhibiting activities, respectively)] defined as $IC_{50}(\text{aspirin}) / IC_{50}(\text{test compounds})$.

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（13年度報告）の構造を基に、昨年度までに検討していなかったフェニルホモフタルイミド誘導体のフェニル基上の置換基の影響について検討したところ、3,5-二置換体が、COX-2阻害活性を増強することが明らかになり、フェニル基上の置換基がCOX阻害活性に与える影響について確認できた。

ヒトCOX-2の糖鎖構造の解析を目的としたヒトCOX-2を大量発現可能な細胞種及び培養条件の検討に

ついては、ヒト白血病細胞HL-60をCOX-2産生細胞に選択し、添加する分化誘導剤の種類、培養期間の検討を行った。ELISAでCOX-2の発現量の評価をおこなった結果、TPA1nM存在下3日間の培養で、最も良好なCOX-2の発現が認められた。今後、培養量と精製の過程の検討を行い、糖鎖構造の解析を行っていく予定である。

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。

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

今年度は無し。

2. 学会発表

AIMECS03: Fifth AFMC International Medicinal Chemistry Symposium

(2003.10.14-17 Abstracts p148)

Issues related to quality evaluation of new drug substances and drug products

Shimazawa R, Nagata R, Okuda H, Toyoshima S

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（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
平成15年度分担総括研究報告書

臨床有効性部門

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）
分担研究者：笠貫 宏（東京女子医科大学教授）
研究協力者 大塚 邦明（東京女子医科大学教授）
分担研究者 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室長）
 " 大江 透（岡山大学医学部教授）
 " 加藤 貴雄（日本医科大学教授）
研究協力者 岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

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」、「新薬の電子申請に関する研究」の5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しては、日本におけるブリッジング・スタディで承認された薬剤について実情を調査した。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、素因については、遺伝子の変化はみられなかったが遺伝子多形がみられた。臨床的には、QTの測定精度を求めめるために体位変化によるQT延長を利用する可能性について研究を行うと共にQT時間をコンピュータを用いて自動測定することの妥当性も検討した。新薬の電子申請については、eCTDのガイドラインについて日本で適用された場合の問題点を調査分析した。

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。平成15年度は、昨年度に引き続き「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

なうと共に、新薬の電子申請に関する問題点の調査を行った。これらの問題はいずれも、国際的な視点で日本の状況との整合性を図る必要がある、それを行うことが本研究の目的である。

B. 研究方法

7名の分担研究者及び研究協力者が、以下の5項目について研究を行った。即ち、①ブリッジング試験の

立場から見たグローバルな同時開発第III相臨床試験について(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延長症候群におけるイオンチャネル遺伝子多形の検討(大江透)、④心毒性(QT間隔延長)の臨床評価に関する研究(笠貫 宏・大塚邦明) ⑤医薬品承認申請書類の電子化に関わる諸問題に関する研究(岡田美保子)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、まずE5に関しては、医薬品機構治験指導部の協力をえて日本のブリッジングスタディによって承認された医薬品の分析を行ない、現在関心の高い世界的な規模での国際共同第III相臨床試験が可能か否かについても考察した。

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、その普及のためにインフォームドアセント、法体系の整備などが必要でその調査を行った。

薬剤誘発性QT延長症候群の病因の研究では、薬剤誘発性QT延長症候群患者11名におけるチャネル蛋白の責任遺伝子の異常の有無と遺伝子多形を東京大学医科学研究所ゲノム解析センターに依頼した。解析の対象遺伝子は、KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、KCNE2である。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。

QT時間測定精度と自動化に関する研究は、体位変換によるQT時間の変化を測定すると共に、コンピュータによるQT時間の自動測定の妥当性を検討した。また、ウェーブレット変換心電図解析法の応用も検討した。

新薬の電子申請に関する研究では、eCTDを実装した場合の問題点を検討した。

C. 研究結果 及び D. 考察

以下に5つの研究について分けて記す。

1 ブリッジング試験の立場から見たグローバルな同時開発第III相臨床試験について(内藤周幸)

我国では1998年8月にE5のガイドラインが施行され、医薬品機構治験指導部では1999年よりブリッジング・スタディーについての相談を受け付けているが、

ブリッジング・スタディーに基づいて承認された医薬品は年々増加しており、1999年には2品目であったが、2002年には11品目となり、2003年には11月始めの時点で9品目が承認されており、計30品目がブリッジング・スタディーの成績で承認されている。

ブリッジング・スタディーの内容(タイプ)としては用量反応試験が約70%で行われていた。この用量反応試験の大部分は無作為化二重盲検試験として行われていたが、一部は無作為化非盲検試験で行われていた。また一部は、無作為化プラセボ対照二重盲検第III相試験として行われており、更に一部ではシングルアームの非盲検試験で行われたものもあった。

グローバル同時遂行第III相臨床試験が最近増加する傾向にあり、その新薬開発における有用性が考えられているが、しかし我国で用量反応試験を行わないで、海外での用量反応試験に基づいてグローバル同時第III相臨床試験を行うことは、時に極めて危険であると思われる。

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。

しかし、その普及のためには、まだ多くの問題の解決が必要であり、その一つはインフォームドアセントである。そのため、今年度は、その雛形を作成した。

インフォームドアセントの説明文書の雛形作成の準備として、まず年齢ごとにどのような漢字を学習しているか等の情報収集を行い、年齢相応の理解できる言葉を使うことに配慮した。説明内容については生命倫理の専門家とも相談の上で、小学生用のものや中学生用のものを作成した。実際に治験が実施された経口抗生物質と喘息治療薬のアセント説明文書は、国立成育医療センター治験審査委員会で評価、修正を受け実際に試用した。これを公表した結果、アセントについて

理解していない学会参加者も多く見受けられ、また多くの施設の治験審査委員会ではその内容などについて検討されていないこと等が明らかとなった。

第二に、欧米における小児治験推進のための法体系整備について調査を行った。

米国においては、Best Pharmaceuticals for Children Act (2002年)、Pediatric Research Equity Act of 2003 (2003年) という2つの法令によって、1993年以降進められてきた小児治験推進のための製薬企業へのインセンティブ付与やFDAからの治験要請権などに、すべて法令による後ろ盾が出来ることとなった。これにより、小児治験を実施した場合の6ヶ月の特許権の延長、FDAによる製薬企業への小児治験の要請権（小児治験の製薬企業への義務化）、米国食品医薬品庁（FDA）内の小児関連の全ての活動をコーディネート・促進するためのOffice of Pediatric Therapeuticsの設立、すでに特許権が切れた古い医薬品に対する治験実施のための研究費投下、などが法の後ろ盾のもとに強力に行なわれることとなった。これにより2004年1月9日の時点で245の小児治験の要請がFDAから製薬企業あてに出され、また特許期間の切れた19医薬品についても（研究費投下も念頭においた）治験実施の要請が行われている。上述の2法令とも2007年10月1日まで期限付きで有効とされているが、この法体系整備により米国は小児治験においてまさに世界をリードしているといえよう。

EUでも米国の動きを受けて、1997年のEMAでのRound Table Discussionを皮切りに、2002年2月には、EMAからBetter Medicines for Childrenが公表された。さらに2003年10月から専門家間で非公式な法令案の検討が開始され、2004年3月には一般に法令案が公表されるとされている。2004年1月19日の時点での情報では、この法令案には1) 内にPaediatric Board (PB) を設立すること、2) FDAのWritten Requestと極めて似たPaediatric Investigation Plan (PIP) により、小児治験の要請権をEMAが持ち、その内容についてはPBが検討すること、3) 特許権を1年間延長すること、4) 特許切れの医薬品については製薬企業へのインセンティブとして10年間のデータプロテクションを行うこと、5) 小児治験支援の基金を作ること、6) PBなどによる小児プロトコル作成支援体制を作ること、7) 小児

医薬品の市販後調査体制やデータベースを強化すること、などが盛り込まれている。

これらの状況を踏まえると本邦においても同様の法整備が、小児治験の推進と根本的な適応外使用解決のために必要であると考えられる。

3 薬剤誘発性QT延長症候群におけるイオンチャネル遺伝子多形の検討（大江透）

KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、KCNE2における遺伝子変異は11名の患者では認めなかった。遺伝子多形としては、KCNQ1の1927（アレル頻度G：91%、A：9%）の多形は、A：2名、G：9名、A/G：1名で、アミノ酸変化は、G：9名、S：1名、G/S：1名であった。KCNH2の2690（アレル頻度A：98%、C：2%）の多形は、A：10名、A/C：1名で、アミノ酸変化では、K：10名、K/T：1名、であった。SCN5Aの1673（アレル頻度A：92%、G：8%）の多形は、A：8名、A/G：3名であった。アミノ酸変化では、H：8名、H/R：3名であった。KCNE1の112（アレル頻度A：81%、G：19%）の多形は、A：0名、G：7名、A/G：4名であった。アミノ酸変化では、G：7名、G/S：4名であった。KCNE1の253（アレル頻度G：98%、A：2%）の多形は、G：11名、A/G：1名であった。アミノ酸変化では、D：11名、D/N：1名であった。なお、KCNE2の多形は認めなかった。

心臓性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。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、遺伝的多型の存在などがある、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。昨年度5) の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の可能性を検討した結果、約半数の患者においてtorsades de pointesの発生に上記が関与している可能性を認めた。今回は3) のイオンチャネルなどの遺伝子異常・遺伝的多型の存在を検討した。実際、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、薬剤誘発性QT延長症候群患者と考えられた患者の約5%に遺伝子変異を認められたと報告されている。今回検討した11名の患者では遺伝子異常は1例も認めなかったが、KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、ECNE2の遺伝子多形は全例に認めた。特に、KCNE1の112の多形は11例全員に認めたが、この多形が実際薬剤に対する感受性を亢進させているかは不明であり、機能解析および薬物による影響を検討中である。

4 心毒性（QT間隔延長）の臨床評価にかんする研究 （笠貫 宏・加藤貴雄）

薬剤誘発性不整脈を防ぐ上で臨床治験時の心電図QT間隔延長の有無を評価することは重要であり、国際的に一定の評価法で行われるべきである。米国FDAのQT間隔臨床評価concept paper（以下FDA試案とする）ではQT間隔測定系が5msecの延長を検出できる精度を要求し、そのため、あらかじめ5msec程度のQT間隔延長を来すことが知られている「陽性対照薬」を用いた臨床治験でのQT計測精度の評価を要求している。しかし、これを国内で行うことは安全性その他の事由から極めて困難と言わざるを得ないため、何らかの「陽性対照薬」に変わりうる方法が必要である。

QT間隔計測における陽性対照薬に代わる「非薬物的陽性対照」として、体位変換の応用を試み、その有用性を評価した。その結果、5msec付近の変化を示したのは臥位→半坐位、臥位→坐位、坐位→立位であった。しかし、個人差が大きいこと、対象例数が多いことが必要である。体位変換を用いる場合の注意点として、筋電図の混入、体位変換によるT波の平低化する場合があること、半坐位により逆に徐脈となる例があること等がある。体位変換は陽性対照薬と同等の安定したデータが得られ、非薬物的陽性対照になり得ると期待される。

次いで、QT間隔自動計測プログラムソフトの有用性を評価した。その結果、自動計測装置は心電図波形が拡大され、コンピュータが自動的に認識した部位を容易に確認することができること、医師の判断により然るべき位置に移動補正すること等のため、従来の用手法に比しはるかに優れた測定手法であることが推察さ

れた。一方、プログラムソフトのアルゴリズムの相違により、心拍にともなうQT値の変動測定値が異なること、誘導毎の計測法と12誘導重ねあわせによる同時計測法の長所と欠点等が抽出された。今後の課題と言えるかも知れない。また、ウェーブレット変換法もT波の終末点を識別するために有用であることが分かってきている。

5 医薬品承認申請書類の電子化に関わる諸問題に関する研究

現在提案されているeCTDには、まだ次のような問題点が残されている。

第一は粒度の問題で、現在の仕様では、コンピュータ上の物理ファイルと、人が考える「一つの文書」という概念が必ずしも一致しない。文書とは、抽象的な概念であり、タイトル、本文、図表、参考文献、付録等の要素で、柔軟に構成される。第1部、第2部それぞれが、これらの要素で構成され、両者を併せて一つの文書とみる場合もあれば、また付録も一つの文書を構成している場合もある。XMLを用いることにより、複数の要素の集まりである文書という概念を柔軟に表すことが可能になると考えられるが、汎用性をもたせるため、さらに研究を深める必要がある。

第二は、ライフサイクル管理の問題で、長期的に申請資料を管理していく上で、資料の追加、変更等の処理が問題となる。初回の申請から、その後続く、追加、変更等の処理をサポートする機能をライフサイクル管理機能とよんでいる。eCTD仕様においては、ファイルレベルでのライフサイクル管理の標準仕様が定義されているが、これが実装された場合の問題点は今後検討しなければならない。

国内においても、資料の電子化は、早い速度で進んでおり、eCTDの概念は、医薬品承認申請以外の領域でも、応用可能と考えられる。eCTDは、標準的なパソコンに備わっている機能だけで、簡単に動作することから、本格的な情報システムがない組織でも、運用の工夫で実務に利用することが可能である。しかし、書類の本格的電子化は、始まったばかりであり、特に長期的に運用する上で、検討すべき課題も多い。特に大きな改訂を要する問題については、どの時点で改訂をは

かるのがよいか、必ずしも明らかではない。情報技術は、早い速度で進展しており、標準として定着させることと、改訂をはかり、さらに良い仕様とすることは、常に互いに相反する要件となっており、そのバランスを、いかにはかるかが、もっとも重要なところと考えられる。

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」、新薬の申請の電子化の5つの班に分けて研究を行った。いずれの問題でも既に大きな流れは定着しつつあるが、それを実施していく上での細かい問題はまだまだ多く残されている。こうした問題のいくつかについて本研究では、回答を与えることができた。

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

- ・ Naito, C.: Implementation of the bridging study strategy and extension of the "bridging" concept: Current status. *Drug Information J.* 37 (S) :154(S), 2003.
- ・ 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.
- ・ 中村一文、三浦大志、森田宏、大江透。LQT/Brugada 症候群での遺伝子解析の意義。CARDIAC PRACTICE;14;4;335-341;2003
- ・ 片山祐介、大江透。自律神経活動とQT延長症候群。循環器科;54;2;150-156;2003
- ・ Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Echigo S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Napolitano C, Priori SG. Epinephrine Unmasks Latent Mutation Carriers With LQT1 Form of Congenital Long-QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*; 41;633-642; 2003
- ・ 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
- ・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、榊田賢次、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
- ・Mihoko Okada, Kihira Tetsunari : E-submission and eCTD- regulatory updates from Japan, DIA, EDM, Philadelphia, Feb., 2004.

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
- ・外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について。平成10年、医薬審第672号
- ・E 5 Final Q&A, September 22, 2003.

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書概要版

研究費の名称＝厚生労働科学研究費補助金

研究事業名＝医薬品等医療技術リスク評価研究事業

研究課題名＝国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究(臨床有効性部門全般)

研究期間(西暦)＝2001-2003

研究年度(西暦)＝2003

主任研究者名(所属機関)＝上田 慶二(東京都多摩老人医療センター)

分担研究者名(所属機関)＝開原 成允(医療情報システム開発センター)

笠貫 宏(東京女子医科大学)

研究協力者名(所属機関)＝大塚 邦明(東京女子医科大学)

分担研究者名(所属機関)＝内藤 周幸(東京逓信病院)

中村 秀文(国立成育医療センター)

大江 透(岡山大学医学部)

加藤 貴雄(日本医科大学)

研究協力者名(所属機関)＝岡田美保子(川崎医療福祉大学)

研究目的＝国際的な動向が日本にも影響を与える臨床有効性に関するテーマについて日本の実情を調査し、国際的なハーモナイゼーションを図ることが本研究の目的である。

研究方法＝上記の目的に適合する5つのテーマにて分担者または協力者を設けて研究を行った。

結果と考察＝第一のテーマは、外国の臨床データの受け入れの問題である。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1998年に施行されてからほぼ4年経過したため、新たに専門家委員会(EWG)が2002年の2月に作られ、現行のE5ガイドラインにQ&Aが作成された。その結果、3極の規制当局間のE5ガイドラインについての解釈のハーモナイゼーションが得られたことは、3極の製薬企業にとってのみならず、規制当局にとっても有益なことであった。我国では1998年8月にE5ガイドラインが施行され、ブリッジング・スタディーに基づいて承認された医薬品は年々増加しており、1999年には2品目であったが、2002年には11品目となり、2003年には11月始めまでの時点で9品目が承認されており、これまでに合計30品目が承認されている。また、製薬企業において関心の高いグローバルな同時遂行第III相臨床試験についても、望ましい臨床試験のあり方を考察した。

第二のテーマは、QT間隔延長に関する研究であり、遺伝子レベルでの素因の研究と臨床的な診断に関する問題が研究された。その結果、チャンネル蛋白の責任遺伝子に遺伝子多形が認められた。

臨床的には、初年(平成13年)度は臨床試験における心電図評価の実態調査を施行した。2002年11月に米国食品医薬品局(FDA)からQT間隔臨床評価concept paperが発表されたが、この中では、5-10ミリ秒程度のQT間隔延長が検出可能な臨床試験システムと、その評価のためQT間隔延長を来すことが既知の「陽性対照薬」の使用を要求した。しかし、本邦において医薬品の臨床試験における「陽性対照薬」の使用は極めて困難といわざるを得ないため、3年目では、体位変換が薬物に代わる「陽性対照」になりうるか検討した。また、コンピュータソフトウェアによるQT間隔の自動計測を行い、その有用性が示唆された。

第三のテーマは、小児の治験である。1998年2月のICHワシントン会議で初めてEUがSteering Committeeに小児