

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。初年度は、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ない、小児の治験に必要なインフォームドアセントの雛形を作成し試用した。また、本邦においてはICH E-11後小児治験への製薬企業の取り組む姿勢に変化はみられつつあるものの、インセンティブの欠如から開発されていない医薬品の数はかなりの数にのぼると考えられる。さらに本邦では個人輸入で用いられているジアゾキサイドのような医薬品や、実験用試薬が患者に投与されている例などもあり、これらの医薬品の承認をも念頭に置いた包括的な法体系と小児治験体制の整備が必要である。具体的には、1) 製薬企業へのインセンティブ、2) 小児治験の要請権の規制当局への付与（小児治験の義務化）、3) 小児医薬品開発のための専門家委員会の設置、4) 特許切れの医薬品などの治験のための公費投入（大規模治験ネットワークで一部実現された）、5) 小児治験インフラ整備のための投資、6) 個人輸入医薬品や試薬の開発のための支援、7) 市販後の情報収集の強化とデータの活用、などが全て行われれば、ほとんどの小児適応外使用は解決される。

第四は、eCTDに関する研究である。CTDの作成、審査、利用を支援するため、その電子的仕様であるeCTD (Electronic Common Technical Document) がICHで開発されてきた。本研究は、これと並行して進められ、平成13年5月には、XMLに基づいたeCTD仕様の暫定案がICHにより公開されたことから、国際的な検証テストに参加し、仕様の基本的機能を検証した。同仕様は平成14年2月にステップ2に達したことから、平成14年度は、模擬資料を用意し、eCTD仕様案に基づいてプログラムを作成し、細部にわたる検証を行った。国内においては、日本語固有の問題があるため、この点を仕様に反映した。平成14年9月にeCTDはステップ4に達した。実運用に向けては課題が残り、平成15年度は長期的な運用の上で生じ得る問題点と、次期改訂時における方向性を検討した。

結 論＝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4つのテーマについて研究し、国際的な動向と日本の実情との間のハーモナイゼーションを図るために、国際的にも意見を述べまた国内的にも啓蒙活動も行った。その結果これらの問題に対する理解は深まった。

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

## 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）  
久保 豊（東京女子医科大学附属第二病院 内科 准講師）

### 研究要旨

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、個人差が大きいため、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、従来の用手方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。

キーワード：QT間隔、非薬物的陽性対照、体位変換、QT自動計測

### 研究目的

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）はたたき台になると思われるが、そのまま適用するには幾つかの問題点があると思われる。

まず、容認できる延長の程度は未知なため、FDA試案ではQT間隔測定系が5msecの延長を検出できる精度を要求している。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が、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。

また、5msecのQT間隔延長を検出するには従来の治験に比べ数倍も多い症例が必要となる上、QT間隔に対する薬剤の血中濃度の変化や自律神経系の日内変動の影響を考慮すると各症例に対し頻回のQT間隔計測が必要となる。一方、従来からQT間隔の自動計測はその信頼性に問題があるとされ、FDA試案でも専門医の用手的な計測を求めている。しかし、臨床治験時のQT間隔計測数は非常に多くなるため、従来の専門医による用手的計測には限界がある。また、QT間隔計測において特にT波終末部の決定が困難な症例が多く、このような症例では専門医であってもQT間隔計測値に測定

者内、測定者間のばらつきが多い。

起立負荷によりQT間隔が短縮するという報告から、体位変換に伴うQT間隔の変化を計測することにより心電計のQT間隔計測システムの精度検査に利用できる可能性がある。また、アルゴリズムは年々改善されており、近年開発されたQT間隔の自動計測プログラムは用手法による測定値とかなり良い相関が見られる上、用手法における測定者内、測定者間のばらつきに相当するばらつきは少ない。新たなQT間隔自動計測プログラムの計測精度や臨床治験における有用性を明らかにすることは意義深いと思われる。

従って、本研究では①「陽性対照薬」に代わり、体位変換など非薬物的手法のQT間隔計測における「陽性対照」としての有用性を評価すること ②2つ以上のQT間隔自動計測プログラムの測定精度を比較検討しその有用性を評価するとともに、現時点での限界を明らかにし、QT間隔自動計測プログラムを臨床治験に安全に組み込むための指針を提案することを目的とする。

#### I. QT間隔計測における「陽性対照」としての体位変換など非薬物的手法の有用性の評価

##### 方法

調査対象者は、年齢：20～50歳、体重：40kg以上、肥満度（BMI）：17.0～28.0の健常男性を募集し、問診（現在の健康状態、運動歴、既往歴、家族歴、嗜好）・医師の診察・生理学的検査（体温、血圧・脈拍、標準

12誘導心電図）にて健康と診断された20～24歳の40名を抽出した。体位変換は朝（9～11時）と夕（17～19時）に以下の順に施行した。①10分間の臥位安静②4分間の半坐位③4分間の立位④10分間の臥位安静⑤4分間の坐位⑥4分間の立位。それぞれの体位のままで各々標準12誘導心電図を記録し、いずれもデジタルデータとして保存した。保存された各心電図記録はQT間隔自動計測プログラム（フクダ電子社製QTD-1）を用いて、自動解析で判定されたQ波開始部とT波終末部をパソコン画面上でx軸y軸を拡大し最も測定判別しやすい状況にて用手的な修正によりQT間隔を計測した。II誘導とV5誘導のQT間隔計測からBazettおよびFridericiaの式により修正QT（QTc）間隔を算出した。結果（表）

どの体位においても誘導間（IIとV5）でQT、QTc間隔計測値にほとんど差を認めなかった。また、朝と夕の比較では朝の方が徐脈傾向であったが、体位変換に伴うQT/QTc間隔の変化は同様であった。体位変換により5msec付近の変化を示したのは仰臥位→半坐位におけるQT間隔の短縮、仰臥位→坐位、坐位→立位におけるFridericia法によるQTcであった。Fridericia法では仰臥位→坐位、坐位→立位でQTcは短縮し、逆にBazett法では延長し、補正式の違いにより異なった振る舞いがみられた。また、Bazett法による補正值のばらつきが大きい傾向にあった。

表 若年男性 (20-24歳) 40名の体位変換とQT間隔、修正QT (QTc) 間隔の変化

誘導 補正の種類 体位	mean RR (msec)	II			V			
		QT (msec)	QTc (msec)		QT (msec)	QTc (msec)		
			Fridericia	Bazett		Fridericia	Bazett	
夕	仰臥位	961.2 ± 140.4	407.5 ± 27.0	413.9 ± 17.4	417.6 ± 19.2	408.8 ± 27.8	415.2 ± 17.0	418.9 ± 18.2
	半坐位	929.0 ± 127.5	403.1 ± 27.0	414.0 ± 18.0	419.9 ± 19.1	403.2 ± 27.5	414.0 ± 17.5	419.9 ± 18.0
	立位	721.7 ± 96.9	359.3 ± 23.0	401.2 ± 14.2	424.3 ± 14.7	360.9 ± 24.6	402.9 ± 15.4	426.0 ± 14.8
	仰臥位	981.1 ± 131.6	412.7 ± 27.2	416.2 ± 16.8	418.4 ± 17.7	413.8 ± 27.8	417.3 ± 16.1	419.4 ± 16.1
	坐位	805.6 ± 106.4	379.1 ± 23.3	408.2 ± 14.7	423.8 ± 15.9	379.2 ± 23.9	408.1 ± 14.3	423.7 ± 14.6
	立位	716.1 ± 93.5	359.5 ± 21.7	402.6 ± 13.8	426.3 ± 15.3	361.4 ± 24.3	404.6 ± 15.5	428.4 ± 15.3
朝	仰臥位	1089.2 ± 126.3	431.9 ± 22.6	420.8 ± 16.6	415.6 ± 19.0	433.7 ± 22.9	422.4 ± 14.9	417.2 ± 16.7
	半坐位	1050.9 ± 123.2	424.1 ± 22.2	418.1 ± 17.5	415.4 ± 20.7	425.8 ± 23.3	419.7 ± 17.0	417.0 ± 19.4
	立位	810.3 ± 114.0	378.2 ± 22.2	406.6 ± 12.1	421.9 ± 15.0	381.4 ± 24.2	409.9 ± 12.6	425.3 ± 13.8
	仰臥位	1085.1 ± 130.6	431.5 ± 21.2	420.9 ± 15.9	416.1 ± 19.2	434.3 ± 21.8	423.6 ± 15.4	418.7 ± 18.3
	坐位	908.6 ± 112.6	397.7 ± 20.4	411.5 ± 13.6	418.8 ± 16.7	398.3 ± 22.6	411.9 ± 13.0	419.2 ± 14.2
	立位	785.2 ± 112.2	374.0 ± 20.4	406.5 ± 14.0	424.2 ± 19.0	377.4 ± 22.0	410.1 ± 12.5	427.9 ± 16.0
体位変換による差								
夕	仰臥位-半坐位	32.2 ± 58.4**	4.4 ± 6.3**	-0.1 ± 7.3	-2.3 ± 10.9	5.6 ± 6.0#	1.2 ± 6.4	-1.1 ± 10.2
	半坐位-立位	207.2 ± 76.4#	43.8 ± 15.5#	12.8 ± 11.6#	-4.3 ± 13.7*	42.3 ± 16.2#	11.2 ± 12.2#	-6.1 ± 13.9**
	仰臥位-立位	239.4 ± 95.5#	48.2 ± 16.4#	12.7 ± 9.9#	-6.7 ± 12.7*	48.0 ± 17.9#	12.3 ± 11.3#	-7.2 ± 13.2**
	仰臥位-坐位	175.5 ± 80.9#	33.5 ± 15.3#	8.0 ± 7.6#	-5.5 ± 8.7#	34.6 ± 14.3#	9.1 ± 6.4#	-4.3 ± 8.0**
	坐位-立位	89.5 ± 55.1#	19.6 ± 9.7#	5.6 ± 8.3**	-2.5 ± 11.5	17.7 ± 10.7#	3.5 ± 8.4*	-4.6 ± 10.9
	仰臥位-立位	265.0 ± 98.4#	53.1 ± 17.2#	13.6 ± 12.0#	-8.0 ± 15.6**	52.3 ± 16.8#	12.7 ± 10.2#	-9.0 ± 13.8**
朝	仰臥位-半坐位	38.3 ± 79.4**	7.8 ± 5.7#	2.7 ± 8.8*	0.2 ± 13.6	7.9 ± 4.9#	2.7 ± 9.7*	0.2 ± 14.6
	半坐位-立位	240.6 ± 114.7#	45.9 ± 17.1#	11.5 ± 10.1#	-6.5 ± 14.6**	44.4 ± 16.7#	9.8 ± 9.9#	-8.3 ± 14.7#
	仰臥位-立位	278.9 ± 98.9#	53.8 ± 17.1#	14.2 ± 9.9#	-6.3 ± 12.1*	52.3 ± 17.1#	12.5 ± 9.8#	-8.1 ± 12.0**
	仰臥位-坐位	176.6 ± 101.8#	33.8 ± 12.2#	9.5 ± 8.1#	-2.8 ± 12.9	36.0 ± 13.2#	11.7 ± 8.3#	-0.5 ± 12.5
	坐位-立位	123.4 ± 59.6#	23.7 ± 11.5#	5.0 ± 10.0	-5.3 ± 12.5**	20.9 ± 11.3#	1.8 ± 8.1	-8.6 ± 10.4#
	仰臥位-立位	300.0 ± 120.4#	57.5 ± 17.8#	14.4 ± 12.6#	-8.1 ± 17.8*	56.8 ± 18.0#	13.5 ± 10.6#	-9.2 ± 15.5**

計測値はいずれも平均値±標準偏差 \*：p<0.05, \*\*：p<0.01, #：p<0.001 (paired t検定)

仰臥位ではT終末の決定に迷う例はほとんどなく、自動解析によるQ波開始部とT波終末部に修正が必要な例は少なかった。一方、立位では筋電図の混入とT波の平低化のため、自動解析が困難かつ手動的にもT終末の決定が困難な例が多かった。

## II. QT間隔自動計測プログラムの測定精度の評価方法

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140名の心電図記録を検討した。心電図記録用ベッド2つを用意して、フクダ電子心電計、日本光電心電計の順に、各々2回心電図を記録した。記録した140名中、心房細動例、右脚ブロック例、筋電図等のノイズ混入の多い例を除き、71例を対象として下記項目の解析を行った。

(1) 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-I(以下A法)で各12誘導毎の連続15~25拍のQT(QTc)間隔を計測

した。また、連続15~25拍のQT計測値の中で最大QT(QTc)と最小QT(QTc)の差ΔQT(QTc)を求め、計測値のばらつきの程度を評価した。

(2) 日本光電社平井氏作成のQT間隔自動計測プログラムで12誘導の重ね合わせ法(以下B法)によるQT(QTc)間隔計測を試みた。また、連続15~25拍の最大QT(QTc)と最小QT(QTc)の差ΔQT(QTc)を求め、計測値のばらつきの程度を評価した。

(3) 上記の2つの自動診断ソフト・装置の長短を評価することにより、臨床治験への応用における注意点・有用性につき考察した。

## 結果

A法で手動的にQT解析を実施し、12誘導間の比較を行った。各12誘導の連続15~25拍のQTc(Bazett)から求めた測定値の差(最大値-最小値)は、心拍毎にQTc値が変動し(平均34.2msec)、aVLで最大(41.3msec)、V3で最小(25.2msec)と、誘導毎に変動の大きさが異

なっていた ( $p < 0.001$ )。一方、B法では、連続10~15拍のQTc (Bazett, Fridericia, Framingham, Van de Water) 値の差 (最大値-最小値) は、いずれの補正式においても、25msec程度であった。次いで解析ソフトBを用いて、測定者間による測定値の相違を検討した。その結果、測定者2名間で心拍にともなうQT/QTc測定値 (単位は全てmsec) の変動幅は、QT: 27.2 vs. 21.9, QTc (Bazett) : 29.9 vs. 26.0, QTc (Fridericia) : 27.7 vs. 23.6, QTc (Framingham) : 26.8 vs. 22.7 msec, QTc (Van de Water) : 25.7 vs. 21.5であり、統計上有意の差 ( $p < 0.01$ ) が観察された。

## 考 察

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付近でかつ有意な変化を示したのは仰臥位→半坐位でのQT絶対値と仰臥位→坐位、坐位→立位でのQTc (Fridericia) であった。しかしながら、個人差が大きいため、今回の検討の如く、40名とある程度対象例数が多いことが必要である。サンプル数が小さい場合には、統計上有意にならないことが懸念される。体位変換でのQTの評価における注意点として、筋電図の混入により微妙なT終末部の評価が困難 (特に肢誘導) な場合があること、体位変換によりT波が平低化しT終末部の評価が困難となる例があること、半坐位により逆に徐脈となる例があること、Tが平低な例のほうがT終末部をより手前に (QTを短く) 読む傾向が有るなどがあげられ、今後の課題と考えられた。以上の点を考慮すれば、体位変換により陽性対照薬と同等の安定したデータが得られると判断できる。

次いで、わが国で使用可能な2つのQT間隔自動計測プログラムソフトA、Bの比較検討では以下の点が考察された。(1)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。その後、医師の判断により然るべき位置に移動補正することができるため、従来の用手方に比し、はるかに優れた測定手法であると言える。(2) A、B 2つの解析ソフトによる結果の相違について、以下のことが考察された。QT測定のアロリズムが全く異なるため、その差の意味を単純に考察することはできないが、12誘導を重ね合わせたQT評価法 (解析ソフトB) は、心拍にともなう測定値の変動が統計上有意に小さく安定しており、この点において優れた手法と言えるが、QT dispersionを評価することはできないことが欠点である。自動計測装置の認識点を医師の確認により丁寧に補正することにより、10~25拍の連続心拍のQTを計測した結果では、(1)QT間隔は心拍ごとに変動すること、(2)その変動幅は誘導で異なり、aVLで最大、V3で最小であった。しかしながら、熟練した医師により、きわめて慎重にかつ丁寧に計測した場合でも、測定者間に測定値の相違が観察された。この背景には、誘導毎のT波終末部の相違 (すなわち、QT dispersion) が関与しているためと推察され、QT dispersionの評価も欠かすことのできない指標との印象を受けた。最近、心拍にともなうQT値の変動は、例えばQT Variability Index (QTVI) として、心拍変動とともに生命予後を表す、すぐれた指標として最近注目され、評価されている。心拍にともなう測定値のあり方、変動の多少の解釈については、今後の課題と言えるかも知れない。

## 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

分担研究者：大江 透（岡山大学大学院医歯学総合研究科）  
研究協力者：中村 一文（岡山大学大学院医歯学総合研究科）  
清水 渉（国立循環器病センター）  
田中 敏博（東京大学医科学研究所ゲノム解析センター）  
千葉 寛（千葉大学大学院薬学研究院）

### 要旨

薬剤誘発性QT延長症候群は、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延長をさらに増幅させる増悪因子の両者が関与してtorsades de pointesが発生すると考えられている。本研究では、薬剤誘発性QT延長症候群における素因の検討として、イオンチャネル蛋白の責任遺伝子（KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、KCNE2）の解析を11名の薬剤誘発性QT延長症候群を対象に行った。遺伝子変異は1例も認めなかったが、KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、KCNE2の遺伝子多形は全例に認めた。現在、各々の遺伝子多形の薬剤に対する機能解析をしている。

キーワード：QT延長、torsades de pointes、遺伝子多形

### A. 研究目的

先天性QT延長症候群は、チャネル病と認識されイオンチャ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。後天性QT延長症候群も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。後天性QT延長症候群の原因として薬剤性が最も多いが、どの患者に起こるかは不明である。本研究は、薬剤誘発性QT延長症候群のチャネル蛋白の責任遺伝子の変異と多形を検討し、薬剤に対する感受性の亢進を検討する。

### B. 研究方法

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。

### C. 研究成果

#### 1. 患者の内訳

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。全例女性で、年齢は28-79才（平均年齢62.6才）であった。薬剤投与の目的は、心房細動3名、上室性期外収縮1名、心室期外収縮および心室頻拍8名であった。責任薬剤の内訳は、ジソピラミド：7名、シベンゾリン：2名、ピメノール：1名、ニフェカラント：1名であった。

#### 2. 遺伝子解析

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。

#### D. 考察

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、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。

#### E. 結論

薬剤性QT延長症候群の素因としてイオンチャネルの遺伝子多形が関与している可能性が考えられた。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 森田宏、小川愛子、大江透。チャネル異常による致死的不整脈とは（QT延長症候群、Brugada症候群）Heart View ; 6;1;42-50;2002
- (5) Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Horie M, Napolitano C, Towbin J. A., Priori S.G., and Shimizu W. Gene-specific response of dynamic ventricular reolarization to sympathetic stimulation in LQT1,LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. Eur Heart J;23;975-983;2002
- (6) 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
- (7) Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin AW, Priori GS, Shimizu W. Sympathetic Stimulation Produces a Greater Increase in Both Transmural and Spatial Dispersion of Repolarization in LQT1 Than LQT2 Forms of Congenital Long QT Syndrome J Am Coll Cardiol; 37; 3; 2001
- (8) 江森哲郎、大江透。QT延長症候群における異常T波および期外収縮の成因。心臓;33;44;330-339;2001
- (9) 森田宏、大江透。QT延長症候群の臨床像と諸検査の意義。循環器科;46;288-296;1999
- (10) 森田宏、大江透。QT延長の危険性とその管理。集中治療-Intensive&Critical Care Medicine-; 9; 12; 1395-403; 1997



## 薬剤によるQT延長の高分解能心電図を用いた分析に関する研究

分担研究者：加藤 貴雄（日本医科大学内科学第一・教授）

### 研究要旨

心電図QT間隔の変化をより正確に評価することを目的に、ウェーブレット変換を用いた詳細な心電図計測システムの開発を目指す。

キーワード：医薬品安全性、心電図、QT間隔、ウェーブレット変換

### A. 研究目的

医薬品の安全性に関連して、心電図QT間隔の変化が注目されているが、QT間隔の計測法そのものに未だ統一を見ず、その精度に関しても多くの問題点が指摘されている。欧米ではデジタル心電計で記録し、コンピューターによる自動計測を行うシステムが導入されているが、ノイズに弱く必ずしも信頼性は高くない。そこで本研究では、独自に開発したウェーブレット変換心電図解析装置を用い、時間周波数解析によるQT間隔計測システムの構築を目的とした。

### B. 研究方法

分担研究者らは、心電図QRS内に存在する異常高周波成分である心室遅延電位の検出・評価を目的にウェーブレット変換心電図解析を行っており、すでに一定の成果が得られつつある。本研究ではこのシステムを応用し、デジタル化した心電図信号をウェーブレット変換する際の周波数特性を、T波の主要な周波数成分である低周波部分を含めて種々に変更しながら解析することにより、T波終末点を正確に特定し、それを用いてQT間隔を計測する。従来とは全く発想の異なる時間分解能・周波数分解能ともに優れた計測法である。

### （倫理面への配慮）

本研究で用いるウェーブレット変換心電図解析法は、

通常の12誘導心電図記録と同様に四肢および前胸部体表に電極を装着するのみで、患者には全く侵襲がない。また時間分解能の高い解析法であるので、心電図を加算平均することもなく、患者からの記録も極めて短時間で終了する。

### C. 研究結果 D. 考察

現在基礎データの収集を行っており、T波の形態が正常な例に加えて、平低T波、二相性T波、二峰性T波、陰性T波などの異常T波およびU波が存在する場合などの心電図を集積している。一部の例でMorlet関数によるウェーブレット解析をいくつかの周波数で行った結果、特に低周波解析によってT波の終末点を明瞭に特定することができることが分かってきたが、広く適用するには、さらに症例数を増し、さまざまな種類の関数を用いての検討が必要である。

### E. 結論

ウェーブレット変換解析により心電図QT間隔のより正確な計測が可能である。

### F. 健康危険情報

### G. 研究発表

なし

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

## 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

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」の、各極におけるその実施状況を調査し、その活用の促進を図る為に、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。専門家委員会では、最近製薬企業において特に関心が高まってきた「グローバルな同時開発第III相臨床試験」及びそれに関連して「ICH外地域における臨床試験の受け入れの問題」などが中心となって議論され、新ガイドライン作成の必要性などが提案されたが、結局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。10問の質問が作成され、それに対して3極の規制当局で回答を作成し、3極・6グループ間で、e-mailやtelephone conferenceなどの手段を用いて検討し、最終的な合意に達し、2003年11月にE5 Q&Aガイドラインとして公表された。

グローバル同時開発臨床試験については、第III相臨床試験よりは寧ろ、グローバル同時開発第II相用量反応臨床試験を行う方がより理に適っていると思われる。

キーワード：ブリッジング・スタディー； 我国におけるブリッジング・スタディー利用の実態； グローバル同時第III相臨床試験； グローバル同時用量反応臨床試験

### 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外地域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グローバルな国際共同第III相臨床試験の条件などを明らかにするためにQ&A形式のガイドラインを作成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質問及びFDAが中心となって3極の規制当局が作成した回答について検討した。また、厚生労働省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より資料を入手

して、我国においてブリッジング・スタディーで承認された薬品について行われたブリッジング・スタディーの内容について調査した。

### C. 研究結果

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、ICH外地域における臨床試験の受け入れの問題については、今回のQ&Aガイドラインでもこの問題は正面からは取り上げられなかった。しかし、本ガイドラインの質問4、5、及び10などの回答の中にこの問題に対しても参考となる事項が述べられている。

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

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。

図1及び2はクエン酸シルденаフィルの成績を示しているが、図1に見られるように、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、用量に対するPKは欧米人と平行関係にあった。しかし、図2に見られるように、有効性については、欧米人では100mgが50mgよりもより有効であったが、日本人では50mgと100mgの有効性に差が見られなかった。もしこの場合、欧米人及び日本人におけるPKデータと欧米人における有効性データのみに基づいて、グローバル第III相臨床試験を計画したとすると、PKの成績や欧米人における有効性の成績から考えて、第III相臨床試験の用量として恐らく100mgが選択されたものと思われる、日本人にとっては適正用量ではない第III相臨床試験が行われる事になったものと思われる。

- Similar regression line for AUC and Cmax
- Same food effect on AUC and Cmax
- Similar protein binding rate
- Similar urinary excretion rate

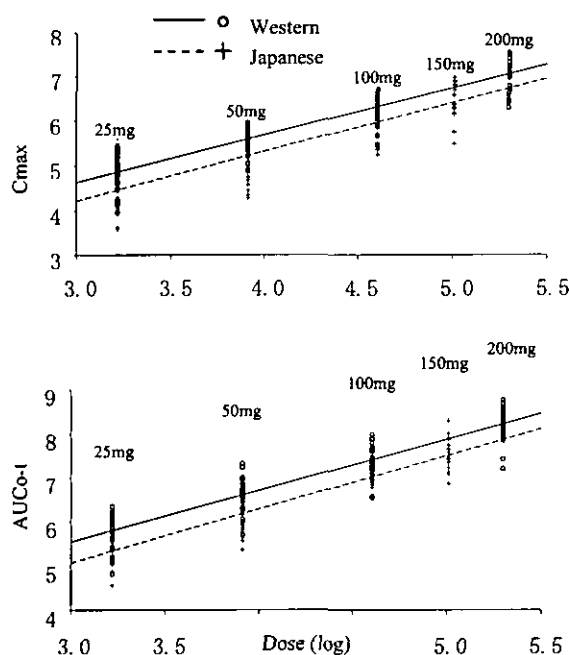


図1 Pharmacokinetics Descriptive Analysis

## J data is comparable to W data

### – Primary Endpoints

- IIEF Question 3 “achievement”
- IIEF Question 4 “maintain”

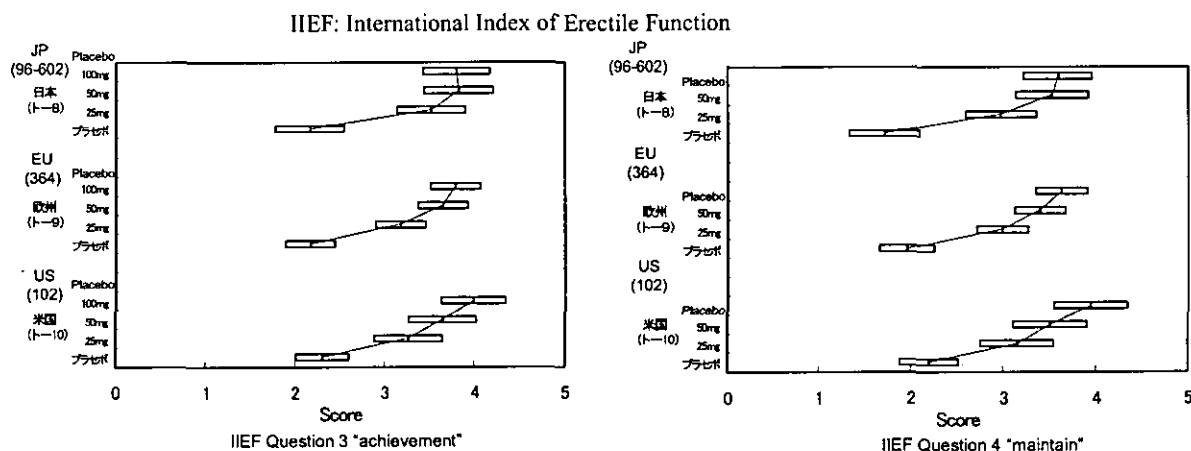


図2 Efficacy / Dose Response

また、最近経験したある薬の用量反応試験の場合、白人での有効性はプラセボ群、低用量群及び高用量群がほぼ直線的な反応性を示していたにも拘らず、日本人については、プラセボに対する有効性は白人より弱く、低用量群では有効性は白人より大きく、高用量群では有効性は白人とほぼ同程度であり、その上、日本人では低用量群と高用量群では有効性に差は見られなかった。このように用量反応性が日本人と白人とで違っており、低用量群と高用量群の反応直線が日本人についての成績と海外のデータとで交差する場合を時々経験している。従って、もしこの場合白人についての用量反応試験成績に基づいて、高用量を選択してグローバル第III相臨床試験が行われたならば、日本人については誤った情報が得られる事になった可能性がある。

グローバル同時遂行第III相臨床試験については今回のQ&Aガイドラインで取り上げられているが、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

があると回答している。

#### D. 考察

E5ガイドラインが作成された当時は、既に海外で開発され、使用されている医薬品を、科学的な観点から不必要な重複を避け、必要最小限の臨床試験で如何に速やかに我国において承認するかという事を考えていた時代であった。しかし、いまや時代は変化し、グローバルな世界同時開発を考えて新薬の開発が計画される時代となってきている。

3極の規制当局の内ブリッジング・スタディーの成績を基にかなりの数の新薬を承認した経験を持っているのは我国のみであった。従って我国における経験例はE5ガイドラインの真の評価に当たって非常に重要なものではあったが、我国においてもまだブリッジング・スタディーに基づいて承認した薬についての遠隔成績が出ていない為に、このE5ガイドラインの真の評価にはまだ時間が必要であると思われる。

Q&Aによって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と思われる。

製薬企業において、最近特に関心が高まっているグローバルな同時遂行第III相臨床試験を行う利点としては、①臨床試験の迅速化（対象のリクルートが速やかに行い得る）、②症例数の確保（特に希少疾患の場合有用である）、及び③大きな宣伝効果などが考えられるが、承認を出来るだけ速やかに得るといふだけの目的であれば、むしろ、用量反応試験を同一プロトコルで世界の各地域で同時に行い、もしそれらの成績でブリッジが架かることが明らかになったら、そのブリッジが架かる地域の第III相試験の終了を待って、それを我国に持ち込む方が速いのではないかとと思われる。そして、もしも用量反応性が他の地域と異なるようなら、速やかに我国での第III相臨床試験の遂行を考えるようにした方が能率的であるように思われる。

用量反応試験成績はグローバル同時遂行第III相臨床試験の際のみならず、地域的に第III相臨床試験を行う際にも必ず必要な情報である。第II/III相臨床試験として、用量反応試験と第III相検証的臨床試験とが同時に行われることもあるが、多くの場合、より非効率的であり、また用量反応試験としては不十分な場合が多いように思われる。

## E. 結論

1998年に3極・6グループ間で合意に達したE5ガイドラインの各極における施行を促進する目的でE5のQ&Aガイドラインを作成した。

E5Q&Aガイドラインでは、今回中心議題の一つとなっていたグローバル同時施行第III相臨床試験について

は、世界的規模での開発の一環として、時間的に、同時に複数の地域で必要な臨床試験データを収集するか、順次に行うかの違いであって、原則的には両方法の間に違いはなく、E5ガイドラインは適用できることを説明した。

白人と日本人とについての過去の幾つかの薬物についての経験で、薬物の用量と薬物の血中濃度の関係、即ちPKのみからでは薬物の用量と有効性・反応性の関係の推定は困難である場合があることを示した。

グローバル同時施行第III相臨床試験よりは、グローバル同時施行第II相用量反応試験を行うことの方がむしろ理に適っていることを述べた。

## F. 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 : 149(S) - 154(S), 2003.

### 2. 学会発表

第6回ICH大会、2003年11月12日、大阪；Topic Breakout Session 3、「Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data」で口頭発表

## G. 参考資料

- 1) 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
- 2) E5 Final Q&A、September 22, 2003.

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

## 小児治験ガイドラインについての研究

分担研究者：中村 秀文（国立成育医療センター治験管理室長）

研究協力者：掛江 直子（国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部  
成育保健政策科学研究室長）

清水 裕子（国立成育医療センター病院看護部副看護師長 治験管理室CRC）

### 研究要旨

ICH E-11は実効となったものの、小児治験数はこれだけでは激増はしないであろう。本邦で小児治験を本格的に推進するためには、小児治験の方法論のみならず、小児科領域の治験推進のための法体系やインフラの整備、インフォームドアセントの普及など、さまざまな課題が残されている。本研究ではICH E-11の国内への啓蒙を行い、またインフォームドアセントの説明文書の試案を作成し、治験審査委員会や、学会での発表により評価いただいた。また、欧米における治験推進の法体系の現状調査を行い、今後本邦で必要と考えられる法体系整備について検討した。インフォームドアセントについては、その説明内容、治験審査の際の位置付けなどについて今後の検討が必要であると考えられる。また法体系については、本邦でも米国やEUと同様の小児治験推進のための整備が早急に必要であると考えられた。

キーワード：小児、ICH E-11、生命倫理、アセント

### A. 研究目的

ICH E-11は「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」（医薬審第1334号）として平成12年12月15日に発出され、平成13年4月1日以後に開始される治験に対して適用されている。しかし、本邦で小児治験を本格的に推進するためには、小児治験の方法論のみならず、小児科領域の治験推進のための法体系やインフラの整備、インフォームドアセントの普及などの検討が必要である。本研究ではICH E-11の国内への啓蒙を行い、またインフォームドアセントの説明文書の雛形を作成し、治験審査委員会や、学会での発表により評価いただいた。さらに、欧米における治験推進の法体系の現状調査を行い、今後本邦で必要と考えられる法体系整備について検討した。

### B. 研究方法

ICH E-11の普及については引き続き学会や学術雑誌等を活用した。

インフォームドアセントの説明文書の試案作成については、昨年度招聘したロバートネルソン氏、生命倫理専門家である国立成育医療センター研究所の掛江直子氏の協力により、研究協力者である国立成育医療センター病院治験管理室副看護師長の清水裕子氏が中心となって行った。

欧米における治験推進のための法体系の現状調査については、米国FDAのホームページ、ICH E-11のラポーターであったスティーブスビルバーグ氏からの情報を参考とし、また平成15年11月に行われたEFGCP Forum Discussion on International Collaboration in Paediatrics（London）、平成16年1月に行われた2nd

Annual Regulatory, Legislative and Practical Aspects of Global Paediatric Drug Development (London) において収集した情報を元に行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、患者を対象とした研究でないことから、特段の配慮は必要ないと考えている。

### C. 研究結果

#### インフォームドアセントの説明文書の試案作成とその評価について

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、小学校低学年については「まいにちすること」、「びょういんにくる日の予定」、「(治験薬の) よいこと・よくないこと」など、児に直接関係する事がらを児に解る範囲で説明することとし、出来る限り短い内容とすることを心がけた。また、中学生程度になると、「治験て何?」、「病気について」、「治験に参加すると」、「治験スケジュール」、「治験薬の良いこと・良くないこと」等の項目立てをすることとした。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を作成し、国立成育医療センター治験審査委員会で評価、修正をいただいた。内容的には理解しやすい内容であるとの評価をいただいている。この修正版にマスキングをかけたものを製薬企業の許可を得て、平成15年9月の日本小児臨床薬理学会、CRCと臨床試験のあり方を考える会議、11月の日本生命倫理学会等で紹介し、参加者との討論を行った。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。

#### 欧米における小児治験推進のための法体系整備

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EMEAでのRound Table Discussionを皮切りに、2002年2月には、EMEAからBetter Medicines for Childrenが公表された。さらに2003年10月から専門家の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EMEAが持ち、その内容についてはPBが検討すること、3) 小児治験実施のインセンティブとして特許権を1年間延長(あるいはペナルティとしての短縮)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) 米国と同様の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。今後内容はさらに検討されるであろうが、数年以内には実際の法令化が行われると考えられている。

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。

#### D. 考 察

##### インフォームドアセントの説明文書の試案作成とその評価について

インフォームドアセントについては、ヘルシンキ宣言の2000年改訂にも盛り込まれており、またICH E-11でも取得すべき、と位置付けられている。しかしながら、その具体的内容や説明方法、誰がどのタイミングで説明するかなどについての具体的な議論はほとんどなされてこなかった。今回作成した説明文書の試案は、日本製薬工業協会の臨床評価部会の関係者などにも提示し、今後さらにインフォームドアセントのあり方についての議論を進めていきたいと考えている。説明文書の情報量・質をどうすべきか、子どもへの説明に医師・治験コーディネーター・親がどのように関われば最も被験者保護の観点から適切であるか、いつ・どのように説明すべきか、等検討課題は多く残されている。本邦の研究者はインフォームドアセントについての理解度はまだ不十分であり、被験者保護のための重要な砦とも言うべき各施設における治験審査委員会においても子どもにどう説明されるべきかというインフォームドアセント文書の審議もなされていない施設が大部分のようであり、さらに今後インフォームドアセントについての普及啓発が重要であると考えられた。

##### 欧米における小児治験推進のための法体系整備

米国において、法体系の整備により小児治験が強力に推進されており、EUもそれに追従する形で、非常に似た法令を策定しようとしている。本邦においてはICH E-11後小児治験への製薬企業の取り組む姿勢に変化はみられつつあるものの、インセンティブの欠如から開発されていない医薬品の数はかなりの数にのぼると考えられる。

さらに本邦では個人輸入で用いられているジアゾキサイドのような医薬品や、実験用試薬が患者に投与されている例などもあり、これらの医薬品の承認をも念頭に置いた包括的な法体系と小児治験体制の整備が必要であると考えられる。具体的には、1) 製薬企業へ

のインセンティブ、2) 小児治験の要請権の規制当局への付与(小児治験の義務化)、3) 小児医薬品開発のための専門家委員会の設置、4) 特許切れの医薬品などの治験のための公費投入(大規模治験ネットワークで一部実現された)、5) 小児治験インフラ整備のための投資、6) 個人輸入医薬品や試薬の開発のための支援、7) 市販後の情報収集の強化とデータの活用、などが全て行われれば、ほとんどの小児適応外使用は解決されるのではないかと考えている。

#### E. 結 論

インフォームドアセント取得のための説明文書の試案を作成し評価を行った。本邦の研究者や治験審査委員会にはインフォームドアセントに対する理解がまだ不十分であり、今後の普及啓発が必須である。またインフォームドアセントの取得方法などについての具体的な検討が今後さらに必要であると考えられた。

欧米における小児治験推進のための法体系整備は着実に進行している。日本の子ども達をTherapeutic Orphanの状態から救うために、本邦においても薬事法改正を含めた根本的な対策が行われるべきである。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・ 中村秀文: 知っておきたい用語の解説 トランスレーショナルリサーチ、小児科臨床2003; 56 (8): 1724-1726
- ・ 蟻川勝, 花満裕, 中村秀文: 小児薬物療法の留意点, Pharma vision, 2003 April;7 (4): 41-45
- ・ 中村秀文: 臨床試験の現況とこれから—総論から各論へ—「2. 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」、臨床薬理Jpn J Clin Pharmacol Ther 2003 May;34(3)
- ・ 中村秀文: 「医師主導治験の実施と小児臨床試験の動向について」、臨床評価, 2003 Sep;30(2,3):321-327
- ・ 中村秀文: 「35. 適応外使用と治験—臨床試験—よりよい薬物治療のために」、医学のあゆみ, 2003.8.30;



206(9):701-706

## 2. 学会発表

- Nakamura H: Pediatric Drug Research and Development: Japanese Situation. 3rd Congress on Child & Youth Health, Vancouver, Canada. 2003. 5.14
- Nakamura H: Research in Children and Other Vulnerable Population. Ethics in Practice and Policy for Japanese-American Clinical Trials, Tokyo. 2003. 5.29
- Nakamura H: The Development of a Specialised Approach to Clinical Research in Children: The Japanese Experience of a Regulatory and Scientific Approach to Convergence. Forum Discussion on International Collaboration in Paediatric Research, London. 2003. 11.19
- Nakamura H: Ethics as a Bridge Between Research and Practice in National Healthcare. An International Conference on Ethical Review in Asia & Western Pacific, Bangkok, 2003. 11.15
- Nakamura H: Japanese Perspective on Paediatric Drug Development. 2nd Annual Regulatory, Legislative and Practical Aspects of Global Paediatric Drug Development, London, 2004. 1. 19
- 中村秀文: 薬剤師生涯教育講座, 「小児の薬物治療の考え方—より良い医薬品情報提供のために」, 朱鷺メッセ, 2003. 5.17
- 中村秀文: 医薬品機構技術研修, 「小児医療における薬物治療」, 医薬品医療機器審査センター内 医薬品機構分室, 2003. 5.21
- 中村秀文: 「適応外使用の解決と治療・臨床試験」, 神奈川県立こども医療センター講堂, 2003. 5.27
- 中村秀文: 「治験支援体制(事務・CRC)に望まれること」, 平成15年度治験研修会, 国立国際医療センター, 2003. 7. 3
- 中村秀文: 「医師主導治験と小児臨床試験」, COTEC/市販後臨床試験の情報交換会総会, 塩野義製薬株式会社 東京支店 レクチャーホール, 2003. 7.18
- 中村秀文: EDCの可能性を考える 「電子カルテとEDCとの可能性について」, MOSS EDCセミナー, 水天宮ロイヤルパークホテル, 2003. 7.30
- 中村秀文: 「ICH E-11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」, 第3回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2003 in東京, 簡易保険ホールゆうぼうと, 2003.9.5
- 中村秀文: 「小児適応外使用解決の方策」, 小児への適応外(off-label)医薬品使用上の問題点について, 日本小児麻酔学会第9回大会, あいれふホール, 2003.9.13
- 清水裕子, 石川洋一, 中村秀文: 小児治験におけるインフォームド・アセント取得の試み, 第30回日本小児臨床薬理学会, 高槻現代劇場, 2003. 9.26
- 清水裕子: 小児治験におけるインフォームド・アセント取得の試み, 日本生命倫理学会第15回年次大会, 上智大学 2003. 11.15

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

## 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

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）

研究協力者：岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

### 研究要旨

新薬の承認申請資料の調和をはかる「コモン・テクニカル・ドキュメント（Common Technical Document: CTD）」がICHで合意され、さらに、CTDの作成、審査、利用を支援する「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（Electronic Common Technical Document: eCTD）」の仕様が策定された。eCTDは、XMLを応用してCTDの構造を表現し、CTD目次の末端に配置される資料の格納場所や、各種の属性を記述することにより、資料全体を体系的に把握できるようにしている。XMLは、近年の基本情報処理技術であり、標準的な機能を備えたパソコンがあれば、eCTDを利用することができる。今後、国の内外で、紙による申請は、次第に電子申請に置き換わることが予想される。しかし、「一つの資料」の概念が、物理ファイルの単位に一致しないことや、初回申請後の追加、変更、削除などのファイルライフサイクル管理の仕様が必ずしも明確でないなど、解決すべき問題も多い。そこで大量の資料を電子化し、長期的に管理・利用していく上で生じる得る問題点について検討した。

キーワード：CTD、eCTD、XML、電子申請、ライフサイクル管理

### A. 研究目的

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、医薬品の承認審査資料の国際的なハーモナイゼーションが推進されている。平成12年11月には、新薬の承認申請資料の調和を図る「コモン・テクニカル・ドキュメント（Common Technical Document: CTD）」がICHで合意され、さらに、CTDの作成、審査、管理、申請者と当局間の連絡を支援するため、「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（Electronic Common Technical Document: eCTD）」の仕様が策定され、国内では平成15年1月に通知されている。

今後、国の内外で、紙による申請は、次第に電子化された申請に置き換わることが予想される。しかし、新薬承認申請のように、大量の資料を電子化し、長期的に管理していくといった応用は、過去、他の

領域でもほとんど例がない。机上の議論だけで策定された仕様が、完全に実運用に耐えることは難しく、長期的な運用では、様々な問題が予想される。本研究では、申請資料が電子化され、これを長期的に利用管理していく場合に生じる得る問題点を明らかにし、対応策を検討することを目的とする。

### B. 研究方法

ICHで合意された、「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（Electronic Common Technical Document: eCTD）」の仕様を基本として、医薬品承認申請資料の電子化に関わる問題について検討する。

同仕様は、申請に係る資料を、申請者から審査当局に電子的に提出する場合の標準仕様を定めたものである。eCTDで申請する場合は、すべての資料を電子的に

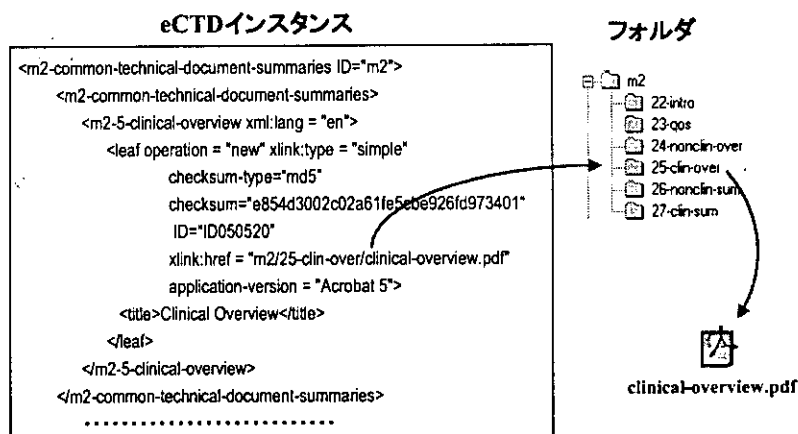


図1 eCTDインスタンスとフォルダ、ファイルの関係

提出しなければならない。ただし電子署名に関しては言及されておらず、各国のガイダンスにより、当面は具体的対応策が示されることになる。以下、eCTDの仕様について、概要を述べる。

### 1. eCTDの概要

eCTDによる電子申請の仕様は、大きく以下の要素から成り立っている。

- ① フォルダ構造
- ② ファイル（リーフファイル）
- ③ eCTD XMLインスタンス
- ④ eCTD DTD
- ⑤ スタイルシート

eCTD申請は、フォルダとファイル、eCTDインスタンスから構成される。図1にこれらの関係を図示する。個々の文書は、特殊な場合を除いて基本的にPDFで提出する。ファイルはCTDの階層にならったフォルダ（ディレクトリ）構造に格納する。ファイルは階層的なフォルダ構造の末端に配置されることから、リーフファイルとよぶことがある。フォルダ構造の中にあるファイルの利用を支援するため、eCTDではXML（eXtensible Markup Language）が応用されている。XMLは、近年、ウェブ上の情報処理、情報交換などに広く利用されているが、本応用ではCTDの構造を表現し、目次の末端に配置される資料（ファイル）の格納場所や、ファイルの属性を記述するのに用いられている。一つのeCTD申請について、これらの情報を記述したファイルをeCTDインスタンスとよぶ。ファイル属性としては、作

成に利用したソフト、ファイルが新規か否か、チェックサムなどが記述される。

チェックサムとは、数学的な手続き（eCTDではMD5とよばれるアルゴリズムを用いている）にしたがって、与えられたファイルから導出される、そのファイル固有の文字列である。ファイルの中の一文字でも変わると、チェックサムの値は異なってくる。

したがって、申請者側にてチェックサムを事前に計算して、eCTD申請に含めておき、受領者側で、ファイルのチェックサムを計算することにより、ファイルが（途中で改竄や破損などがなく）同一のものであることを確認できる。

### 2. eCTD DTDとスタイルシート

eCTDインスタンスは、ある一定規則にしたがって記述される。その記述の仕方の約束事を定めるのがeCTD XML DTD（Document Type Definition）である。eCTDインスタンスは申請ごとに作成されるのに対し、eCTD DTDはICHにおいて、ただ一つだけ存在する。eCTDインスタンスは、ブラウザを用いて、ホームページを表示するのと同じようにして、画面に表示することができる。ただし、どのように表示するかをブラウザに指示する必要がある。この指示を表すのがスタイルシートである。ICHによる標準スタイルシートや、各地域による標準的なものが提供されている。また申請者が作成したスタイルシートをeCTD申請に含めることも可能とされている。

## C. 研究結果

### 1. 粒度の問題

コンピュータ処理上では「一つの文書」という概念の捕らえ方を、明確にしておく必要がある。一般には、CTD目次の末端の文書を、PDFファイルで表すこととされているが、極端にファイルサイズが大きい場合は、画面表示や印刷速度などに問題が生じる可能性があることから、ファイルを分割することが推奨されている。また画像を別ファイルとして、文書ファイルとまとめて一つの資料として扱う場合もある。すなわち、一つの文書が、複数の物理的ファイルから成ることがある。

またCTD目次の末端項目を、個々のファイルとするとき細かすぎる場合があり、このときは一つ上の項目でまとめて一ファイルとすることが考えられる。その場合、CTD階層のどのレベルで一ファイルとするのがよいか問題となる。このためICHではどのレベルでまとめるのが適切かを記した、Granularity Documentとよばれる文書が提案されている。

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。たとえば第1巻、第2巻それぞれが、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には、さらに研究を深める必要がある。

### 2. ライフサイクル管理の問題

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、その後に続く、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。ただし、eCTD仕様では製品のライフサイクル管理については、地域により制度が異なることから仕様は既定されておらず、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だけである。

eCTD申請では、受付番号が最上位のフォルダの名前

となる（ただし初回は不明であるため、任意の名称）。変更、追加、削除が必要な場合は、改訂版を提出する際の提出連続番号0001, 0002, ... を名前とするフォルダを用意して、最上位のフォルダのすぐ下におく。さらに各提出番号のフォルダごとにm1, m2, m3, m4, m5, utilというフォルダが用意され、それぞれの申請資料が格納される。

eCTDインスタンスでは、個々のファイルごとにoperationとよばれる属性を記述する。Operation属性は、new, append, replace, deleteのいずれかの値をとる。値“new”はファイルが新規であることを表す。値“append”は、既提出のファイルに付け加えることを表す。実際にファイルを結合するという意味ではなく、修正前のファイルとともに参照・検討してもらうことを意図する場合に用いる。“replace”は置換を表す。ただし、修正前のファイルはそのまま残し、以降の審査には使用されないことを意図する。“delete”は参照不要になったことを表し、実際にファイルを削除する、という意味ではない。

たとえば、Aというファイルに、Bというファイルをappendしたとき、その後に、Bだけを置換したり、あるいはAだけ削除することが可能かどうかは定義されていない。eCTDの処理システムによって、append操作により、実施される処理が異なる可能性がある。こうしたことから、append操作の利用は避ける方がよいと考えられる。

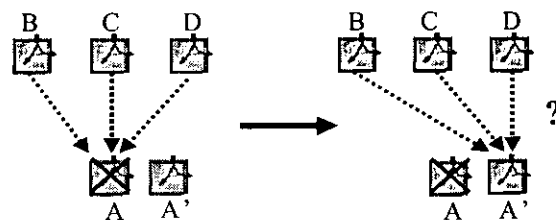


図2 ファイルライフサイクル管理とリンク

またeCTD仕様では、ファイル間の参照が可能である。たとえばファイルAが、ファイルB、C、Dから参照されているとき（図2）、ファイルAが置き換えられたり、あるいは削除されると、B、C、Dからの参照が失われる。AがA'に置き換えられたとき、自動的に参照をA'に置き換えることが検討されているが、常に自動的に