

ロン酸抱合化についての研究や議論はあまり行われていない。さらに、Prueksaritanontら (2002)¹³⁾の研究ではacid型のグルクロン酸抱合化の測定のみで、それらの代謝物の抱合化については検討されていない。今後、さらに詳細な研究が必要であると共に、現時点では非臨床データからは臨床でのgemfibrozilとスタチンの相互作用を予測することは困難であると考えられる。

D. 考察

スタチンと他の薬剤との相互作用に関して、非臨床、臨床ともに近年著しく研究が進展し、多くの報告がなされてきた。その結果、非臨床データから臨床での相互作用のかなりの部分を予測できる状況にあると考えられる。しかし、相互作用の強さの予測のためには代謝酵素やトランスポータ以外にも、血中蛋白結合率、初回通過効果、疎水性、acid型とlactone型との変換率などの複雑な要素が含まれることから、最終的には非臨床データからの予測結果を臨床研究で確認する必要がある。最後に、現在、7番目のスタチンとしてrosuvastatin (RV)の臨床研究が進行中である。RVはPVと同様に親水性が高く、またほとんど代謝を受けないため^{16,17)}、臨床相互作用は少ないと推定される。実際、臨床研究でketoconazole¹⁸⁾、fluconazole¹⁹⁾、digoxin²⁰⁾との相互作用を受けないことが報告されている。OATP2との相互作用についての報告はまだないが、cyclosporineとの併用投与で血中濃度の増加が予測され、また、最近本邦で承認されたpitavastatinについては、臨床相互作用に関する研究報告はないが、生体内で代謝を受けないことやCYP3A4反応に影響を与えないこと²¹⁾から、PVやRVと同様の体内動態特性を有していると推定される。

E. 結論

Statinと他剤との臨床薬物動態相互作用については、主要代謝酵素であるCYPおよび薬剤トランスポータのMDR1、OATP2に対する非臨床相互作用のデータから予測可能性は高いと判断されたが、その程度についての予測は難しいと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

長谷川隆一、小泉睦子、浦野 勉：スタチン系薬剤と他剤との臨床薬物動態学的相互作用の非臨床データからの予測可能性について、医薬品研究に投稿中。

H. 参考資料

1. Williams, D., Feely, J.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.*, 41(5), 343-370 (2002).
2. Asberg, A.: Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs*, 63(4), 367-378 (2003).
3. Quion, J.A., Jones, P.H.: Clinical pharmacokinetics of pravastatin. *Clin. Pharmacokinet.*, 27(2), 94-103 (1994).
4. Cohen, L.H., van Leeuwen, R.E., van Thiel, G.C., van Pelt, J.F., Yap, S.H.: Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes. *Biopharm. Drug Dispos.*, 21(9), 353-364 (2000).
5. Transon, C., Leemann, T., Dayer, P.: In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 50(3), 209-215 (1996).
6. Jacobsen, W; Kuhn, B; Soldner, A; Kirchner, G; Sewing, K-F; Kollman, P-A; Benet, L-Z; Christians, U Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab. Dispos.*, 28(11), 1369-1378 (2000).
7. Fischer, V., Johanson, L., Heitz, F., Tullman, R., Graham, E., Baldeck, J.P., Robinson, W.T.: The 3-Hydroxy-3-Methyl -glutaryl Coenzyme A Reductase

- Inhibitor Fluvastatin: Effect on Human Cytochrome P-450 and Implications for Metabolic Drug Interactions. *Drug Metab. Dispos.*, 27, 410-416 (1999).
8. Wang, E., Casciano, C.N., Clement, R.P., Johnson, W.W.: HMG-CoA reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. *Pharm. Res.*, 18(6), 800-806 (2001).
 9. Sakaeda, T., Takara, K., Kakumoto, M., Ohmoto, N., Nakamura, T., Iwaki, K., Tanigawara, Y., Okumura, K.: Simvastatin and lovastatin, but not pravastatin, interact with MDR1. *J. Pharm. Pharmacol.*, 54(3), 419-423 (2002).
 10. Smith, P.F., Eydeloth, R.S., Grossman, S.J., Stubbs, R.J., Schwartz, M.S., Germershausen, J.I., Vyas, K.P., Kari, P.H., MacDonald, J.S.: HMG-CoA reductase inhibitor-induced myopathy in the rat: cyclosporine A interaction and mechanism studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 257(3), 1225-1235 (1991).
 11. Hsiang, B., Zhu, Y., Wang, Z., Wu, Y., Sasseville, V., Yang, W.P., Kirchgessner, T.G.: A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J. Biol. Chem.*, 274(52), 37161-37168 (1999).
 12. Shitara, Y., Itoh, T., Sato, H., Li, A.P., Sugiyama, Y.: Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 304(2), 610-616 (2003).
 13. Prueksaritanont, T., Zhao, J.J., Ma, B., Roadcap, B.A., Tang, C., Qiu, Y., Liu, L., Lin, J.H., Pearson, P.G., Baillie, T.A.: Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 301(3), 1042-1051 (2002).
 14. Wang, J.S., Wen, X., Backman, J.T., Taavitsainen, P., Neuvonen, P.J., Kivisto, K.T.: Midazolam alpha-hydroxylation by human liver microsomes in vitro: inhibition by calcium channel blockers, itraconazole and ketoconazole. *Pharmacol. Toxicol.*, 85(4), 157-61 (1999).
 15. Prueksaritanont, T., Subramanian, R., Fang, X., Ma, B., Qiu, Y., Lin, J.H., Pearson, P.G., Baillie, T.A.: Glucuronidation of Statins in Animals and Humans: A Novel Mechanism of Statin Lactonization. *Drug Metab. Dispos.*, 30(5), 505-512 (2002).
 16. Nezasa, K., Takao, A., Kimura, K., Takaichi, M., Inazawa, K., Koike, M.: Pharmacokinetics and disposition of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in rat. *Xenobiotica*, 32(8), 715-727 (2002).
 17. White, C.M.: A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J. Clin. Pharmacol.*, 42(9), 963-970 (2002).
 18. Cooper, K.J., Martin, P.D., Dane, A.L., Warwick, M.J., Raza, A., Schneck, D.W.: Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 55(1), 94-99 (2003).
 19. Cooper, K.J., Martin, P.D., Dane, A.L., Warwick, M.J., Schneck, D.W., Cantarini, M.V.: The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 58(8), 527-531 (2002).
 20. Martin, P.D., Kemp, J., Dane, A.L., Warwick, M.J., Schneck, D.W.: No effect of rosuvastatin on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 42(12), 1352-1357 (2002).
 21. Fujino H., Saito T., Tsunenari, Y., Kojima J: Interaction between several medicines and statins. *Arzneimittelforschung*, 53(3), 145-153 (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

医薬品の安全性評価における欧米の最近の動向と データベース構築の試み

分担研究者：藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部 疫学情報室長）

研究要旨

次の2点についての検討を行った。

1. 欧州及び米国の安全性確保にかかわる最近の動向：

欧州においては、EMA（欧州医薬品審査局）から「Pharmacovigilance Guideline」（1999.1.29）に基づいてEUでのPMSが実施されている。このガイドライン中には英国のSAMM（Safety Assessment of Marketed Medicines）ガイドライン（1993年）がそのままの形で取り入れられ、企業がスポンサーとなる承認後の安全性研究の指針が示されている。この指針はコホート研究やケース・コントロール研究といった薬剤疫学の方法論が明示され、また公表の際にはこれに基づいた報告である旨を明記することも触れられている。その後、SAMMガイドラインに基づく対照群を持った科学的に適切な研究デザインによる安全性研究が公表されて、科学的根拠に基づく安全性確保が推進されつつあった。

米国においては、2003年の春に「Risk Management Programs」をはじめとするいくつかの案が公表され、意見聴取を終え米国でのガイドライン化が進められている。有効性は高いが安全性リスクも極めて高い医薬品についても、安全性リスクに応じた個別化されたリスク管理を的確に実施し、リスクを回避しながら有益性を保証していくという新しい基本方針が示されている。医薬品のリスク管理の考え方については国際学会でも議論されており、2003年11月に大阪で開催されたICH6においてトピックスとして取り上げることが正式に決定され、国際的ハーモナイゼーションの俎上に上がった。わが国においても相当する実例はあることから、リスク管理プログラムの具体的事例を紹介し、その実施可能性について報告した。

2. 使用成績調査等による適正使用推進のためのデータベース構築の試み：

使用成績等にかかわる情報は、各製薬企業に散在して十分な活用がなされてこなかった。しかし、未知・重篤な有害作用検出ではなく、頻度の比較的高い有害作用の発現を軽減した適正使用推進のために、これらの情報を有効利用することが期待できる。そこで、製薬企業から使用成績調査等のデータ提供を受けてデータベース構築を進める方針で、まず降圧薬についてのデータベース構築に着手した。現在までに12万件を超える使用経験の情報を蓄積し、薬剤疫学の立場から探索的な検討を行った。

キーワード：安全性評価、市販後監視、薬剤疫学、リスク管理、データベース

A. 研究目的

医薬品は市販前の臨床試験（実験研究）によって適応症に対する定められた用法・用量での候補物質の有効性や安全性がかなりの精度で保証され、市販が許可されることになる。しかし、市販後には市販前と比べて格段に大規模に医薬品が使用され、しかも市販前の臨床試験での使用経験の乏しい患者（例えば、肝・腎機能障害などの合併者、高齢者、小児、妊婦など）に投与され、他の医薬品と併用され、長期間使用される間に予期せぬ重篤な副作用が明らかになることがある。市販前の第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までの過程で候補物質の作用の全貌を明らかにすることは不可能であり、市販後において引き続き安全性監視や臨床研究が続けられる必要がある。

現在、日米欧三極を中心とする国際的ハーモナイゼーション（ICH）においても、医薬品の開発から市販後までの境目のない安全性確保対策が俎上にのぼり、国際的に一層推進されようとしている。

市販後の医薬品の安全性評価においては、日常診療での医薬品使用実態を反映した観察研究（調査）が主要な役割を果たす。市販後の観察研究等の市販後監視（Post Marketing Surveillance）は、わが国では市販後調査と呼ばれている。市販後監視との関連からわが国においても薬剤疫学という新しい学問領域が注目され始めているが、欧米では既に薬剤疫学は社会的に大きな機能を担っている。

本研究では、第一には、米国及び欧州の安全性確保にかかわる最近の動向について整理し、第二には、欧米諸国においては医薬品の安全性評価に必須とされている薬剤疫学に利用可能なデータベース構築の試みについて報告する。

B. 研究方法

医薬品の安全性評価のための薬剤疫学の活用という視点から、2つの検討を行った。

第一は、欧州及び米国の安全性確保にかかわる最近の動向についての薬剤疫学との関連からの検討である。欧州及び米国について、それぞれ次の資料を中心にして検討を行った。欧州での医薬品の安全性監視は、EMA（欧州医薬品審査局）が1999年1月29日付で通

知されたPharmacovigilance Guideline（市販後監視ガイドライン）に基づいて実施されている。このガイドラインの内容は、副作用報告に関する規定、定期的安全性最新報告（PSUR）、企業がスポンサーとなる承認後の安全性研究、承認後の継続的医薬品監視等からなっている。このうち、薬剤疫学、あるいはICHの枠組みの中で検討が進められている「Pharmacovigilance Planning」と最も関連するのは、企業が主体で実施する承認後の安全性研究であろう。この部分は、実は英国の「The SAMM Guidelines: Guidelines for Company-Sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines」（Br J Clin Pharmacol 1994; 38: 95-97）（SAMM：臨床診療において行なわれる市販後医薬品の臨床的安全性を評価するための正式の研究）をほとんどそのまま取り入れたものであり、既に通知されてから10年間ほどの期間が経過している。そこで、このSAMMガイドラインについて紹介するとともに、これに基づいて実施された安全性研究についての文献を検索した。

一方、米国については、医薬品の安全性確保に向けた新しい提案が今春にFDAから提案され、これに基づくリスク管理プログラムが実施に移されようとしている。3つの提案とは、「Risk Management Programs」「Premarketing Risk Assessment」「Risk Assessment of Observational Data: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment」である。この内、Risk Management Programsが中心と考えられることから、リスク管理プログラムの要点を整理した。また、この提案はこれまでの米国での医薬品のリスク管理の経験に基づいてなされたものであるが、同様の事例はわが国にも存在する。この内、塩酸イリノテカンを先行事例として検討した。

第二は、薬剤疫学に利用可能なデータベース構築の試みである。医薬品等安全性情報報告制度などの自発報告制度は未知の重篤な副作用を検出するための必須のシステムではある。しかし、自発報告制度のみでは安全性にかかわる定量的評価を行うことは困難であり、それを補完するシステムもまた必要とされている。欧米諸国においては、自発報告の強化とともに、大規模データベースは医薬品の安全性評価・確保に不可欠な

ものとされている。これらの大規模データベースはそれぞれの国の保健医療システムを基盤としたものである。日本には医薬品の再審査という欧米諸国にない独自の制度がある。しかし、この制度の下での使用成績等にかかわる情報は各製薬企業に散在して蓄積されているままで、日本における市販後監視に利用可能なデータベースにはなっていない。そこで、市販後の医薬品の安全性・有効性評価を科学的根拠に基づいて推進するために、製薬企業が所有している使用成績等にかかわる情報（連結不可能匿名化された情報）の提供を受け、これらを集積して医薬品の適正使用に利用可能な情報基盤を作る試みを、「くすりの適正使用協議会」とともに開始した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、個人情報あるいはヒト生体資料を扱うことはなく、倫理面の特段の配慮は該当しない。

C. 研究結果および考察

1. 欧州及び米国の安全性確保にかかわる最近の動向 1) 欧州

英国での「The SAMM Guidelines: Guidelines for Company-Sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines」は1993年に通知され、欧州でのPharmacovigilance Guideline（市販後監視ガイドライン）にほとんどそのまま取り入れられ、市販後の安全性研究の指針となっている。SAMMとは、臨床診療において行なわれる市販後医薬品の臨床的安全性を評価するための正式の研究の意味であり、適用範囲は製薬企業自身が実施するもののみでなく、スポンサーとなる安全性研究も含んでいる。

このガイドラインでは、安全性研究の研究デザインを観察的コホート研究、ケース・コントロール研究、症例サーベイランス及び臨床試験の4つに分類されており、薬剤疫学の方法論が明示されている。特に実施されることの多いコホート研究については、通常は適切な対照群を含まなければならないことを明確に記載している。また、規制当局（英国は旧Medicines Control Agency、現Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）との連絡について、①安全性研究の実施を計

画している企業に対して、初期の段階で規制当局と研究計画案について議論するよう勧奨、②遅くとも研究開始予定の1ヶ月前までに、企業は研究計画と医師に提供される最初の情報を規制当局に提出、③開始後には少なくとも6ヵ月ごとあるいはそれ以上の頻度で規制当局に進捗状況を報告、④研究（追跡調査）完了後には簡略な報告を3ヵ月以内に、完了報告を多くの場合に6ヵ月以内に提出、そして、研究結果の公表などが指摘されている。

このSAMMガイドラインなどに基づく安全性研究が実施され、既にいくつかが公表されている。文献検索で容易に把握できたものは、次のとおりである。

- Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 146-153.
- Comparison of the safety of drug delivery via HFA- and CFC-metered dose inhalers in CAO. *Eur Respir J* 2000; 15: 663-669.
- Adverse events in users of sertraline: results from an observational study in psychiatric practice in Netherland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 655-662.
- Postmarketing surveillance of the safety of cyclic etidronate. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1121-1128.
- Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. *JAMA* 1996; 275: 376-382
- A postmarketing study of flunarizine in migraine and vertigo. *Pharm World Sci* 1997; 19: 269-274.
- Postmarketing surveillance study of a non-chlorofluorocarbon inhaler according to the safety assessment of marketed medicines guidelines. *BMJ* 1998; 317: 926-930.
- A prospective follow-up study of 5669 users of lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 887-897.
- Paradoxical pressor effects of β -blockers in standing elderly patients with mild hypertension; a beneficial side effect. *Circulation* 2002; 105: 1669-1671.

これらの研究の半数以上は対照群のある通常のコホート研究であり、わが国の使用成績調査や特別調査のほとんどが対照群を持たない当該薬剤使用例のみの調

査であるのとは大きな乖離がみられた。多くの場合に使用経験結果についての解釈に終始しているのが国の状況と比べて、対照群を設けて比較可能な基準を持つ健全な科学的デザインによる実施が推進されている。

2) 米国

医薬品にかかわる市販後の安全性確保に関して、米国FDAから次の3つのconcept paperが2003年3月に提案された。そして、公衆からの意見聴取を終え、ガイドライン化が進められようとしている。すなわち、「Risk Management Programs : 案 (i)」、「Premarketing Risk Assessment : 案 (ii)」及び「Risk Assessment of Observational Data: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment : 案 (iii)」である。この内、案 (i) のリスク管理プログラム (以下、RMP) の提案がその中核をなすものといえる。

毎年開催される国際薬剤疫学会が主催する薬剤疫学国際会議 (19th International Conference on Pharmacoepidemiology) がフィラデルフィア (21-24 August, 2003) で開かれたが、この国際会議は第1回治療上のリスク管理にかかわる国際会議 (1st International Conference on Therapeutic Risk Management) をも兼ねるものであった。米国発の医薬品の新しいリスク管理 (Risk Management) の提案が国際的な検討の俎上に登場してきたといえる。以下では、案 (i) について述べる。

リスク管理とは、医薬品のベネフィット/リスクのバランスを最適化するため、医薬品のライフサイクルを通してリスクを最小化する「全ての連続的なプロセス」をさしている。連続的なプロセスとは、①医薬品のベネフィットとリスクを知り、解釈し、②医薬品のリスクを最小化するため、介入を企画・実行し、③入手した新しい知見に照らして、介入の評価を行い、④必要な場合には、介入を改訂する、という一連のプロセスをさしている。有効性は高いが安全性リスクも極めて高い医薬品についても、能動的なリスク管理を的確に実施することにより、回避可能なリスクを最小化して医療現場での有益性を保証していくという、画期的な、しかし当然の方針が打ち出されている。なお、案 (ii) は上記の①に関係し、案 (iii) は②及び③に

関連するものである。リスク管理の関係からは、「ICH E2E」は、Pharmacovigilance活動の計画、特に医薬品承認時からの早期のPMS期間の計画準備に有用なものと考えられる。

FDAは、製薬企業は医薬品の使用によるリスクを如何にすれば最小化できるか検討し、RMPを申請すべきことを提案している。このRMPとは、(1つないし複数の) 介入や添付文書以上のツールの使用によって、製品リスクを減少させるためにデザインされた戦略的な安全性確保プログラムである。また、医薬品のライフサイクルの中で同定されたリスク低減ニーズに応じて、RMPは計画・申請・変更されるべきものである。したがって、リスク評価 (risk assessment) とリスク管理 (risk management) は表裏一体の関係にあり、リスクを検出した場合に迅速にそのリスクをどう管理して行くかが強調されている。

RMPで使用される介入やツールの例として、段階的な戦略は提示されている。

- ① 医療専門家や消費者/患者に対する一般化した教育やアウトリーチ (添付文書以上のもの)
医療専門家へのレター、訓練プログラム、CME・CE (continuous medical education)、広報、患者向けの説明文書、薬物療法ガイド…
- ② 個々の処方、調剤および使用の環境へ導くシステム
患者の合意/インフォームド・コンセント、開業医のための認定プログラム、安全性プログラムへの医師・薬剤師ないし患者の登録、製品の制限した供給や補充、特別化した製品の包装、安全性対策が満足された状態にあることを証明する特別なシステムや記録…
- ③ プログラム遵守を強化するためにデザインされた制限したアクセス・システム
登録された医師のみによる処方、登録された薬局や開業医のみによる調剤、安全な使用状態にあることの根拠や他の文書のある患者に限定した調剤…
- ④ 市販の中止
こうした戦略的なリスク管理ツールに対応して、FDAは医薬品の個々の安全性リスクに応じたレベルを

提案し、RMPの申請においてレベルを明示してリスク管理計画を申請するよう求めている。レベルとは、

- ・レベル1：添付文書のみ
- ・レベル2：レベル1に加えて、上記の①に相当するもの
- ・レベル3：レベル2に加えて、上記の②に相当するもの
- ・レベル4：上記の②及び③の医薬品に特別化された必要なプログラムの厳密な実施による医薬品へのアクセス

である。医薬品によって安全性リスクは当然のことながら異なり、画一的な規制は理に適っていないことは自明である。個別化されたリスク管理の提案の背後にはFDAはこれまでに実施してきた経験の積み上げがある。

例えば、この11月5-6日にBethesdaで開催された米国製薬工業協会（PhRMA）とFDA共催によるワークショップ「Risk Detection, Management and Communication: Quantitative Perspective」において、Mosholder, AD（FDA）は米国でのリスク管理の経験例として次の医薬品の経験を報告している。

- ・ Bosentan (Tracleer): Severe pulmonary arterial hypertension
- ・ Dofetilide (Tikosyn): Atrial fibrillation/flutter
- ・ Actiq (Fentanyl lozenges): Refractory cancer pain
- ・ Troglitazone (Rezulin): Thiazolidinedione antidiabetic drug
- ・ Clozapine (Clozaril): Atypical antipsychotic drug effective in refractory cases

さらに、RMPにおいて、リスク管理のための介入が効果的であるかをモニターするため、科学的な評価が必須であり、プログラムに含めなければならないことが強調されている。すなわち、

- ・ 本格実施の前に、RMPが適切に機能する可能性を予測するため
- ・ 実施後に、各RMPが所期の目的に合致しているか否かを判断するため

とされている。定期的な評価は、RMPのレベルの高低に応じて、RMPの変更や再計画へと導く可能性がある。また、複数の評価方法がおそらく必要であり、また、

代替イベントやプロセス評価よりも健康アウトカムそれ自身を測定することが望ましいことが指摘されている。

案（i）においてRMP申請の際に必要なとされる要点は、次の4点である。

- ① リスク低減ゴールにかかわる背景と計画されたアプローチの合理性
- ② 標的であるゴール、目的及びRMPレベル
- ③ 合理性のある（1つあるいは複数の）ツールの選択とそれぞれの実施計画
- ④ 構成要素であるツールと全体のRMPの目的ないしゴールについての評価計画（解析計画を含む）、そしてFDAへの評価結果の報告予定

以上、述べた医薬品ごとの安全性リスクに応じた画一的ではない、個別のリスク管理の考え方は、国際協調下での検討の俎上に上がってきた。すなわち、2003年11月に大阪で開催されたICH6においてトピックスとして取り上げることが正式に決定された。わが国においても実際的な検討が求められている状況である。

3) わが国でのリスク管理の事例

わが国においても、実際的にはリスク管理プログラムに相当する経験が皆無であったわけではない。そのいくつかの経験に基づいて、実際的な検討を行うことが必要と考えられる。今回はそのひとつとして「塩酸イリノテカン」を取り上げ、販売企業の㈱ヤクルト本社ならびに第一製薬㈱の協力を得て、リスク管理の事例を簡単に報告する。

塩酸イリノテカン（カンプト[®]注：ヤクルト本社、トポテシン[®]注：第一製薬）は、トポイソメラーゼⅠ阻害により抗腫瘍効果を発揮する本邦で開発された世界初のカンプトテシン骨格を有する抗悪性腫瘍薬であり、1994年1月に承認、1995年9月に効能追加承認され、現在9癌腫に適応を有している。今日では、欧米においても転移性結腸・直腸癌に対する第一選択薬と位置づけられ、癌化学療法における世界的に重要な役割を果たしている。

開発治験での情報から「重篤な骨髄機能抑制および下痢が発現、致命的となる場合がある」ことが懸念され、行政指導もあって、申請者は次の内容からなる市

販後安全対策の実施計画を提出した。すなわち、①添付文書・製品情報概要に安全対策についての具体的なかつ詳細な記載、②癌化学療法の専門施設のみへの納入、③安全性情報を中心としたDI活動の強化、④全投与症例の登録、投与後の追跡調査、調査票による情報収集、である。さらに、効能追加承認の際、薬事法の規定に基づく承認条件として「再審査期間の終了（平成12年1月18日）までの間、本剤が投与された全症例を市販後調査の対象とすること、ならびに投与症例の登録にあたっては、投与を行う医師に適切な情報提供を行うとともに、投与に際してのチェックリストを作成し配布すること。」が義務付けられたこともあり、一層の厳格なリスク管理が履行された。

具体的には、安全性情報の伝達については、添付文書で明確に記載するのは当然のこととして、適正使用情報伝達資材「ご使用に際してのお願い」を作成して、使用する医師等への十分な情報伝達を行った。特に適正使用のための最重要事項は次の4点であり、確実に十分な理解を得るよう努めた。これは、FDAのRMPのツール①にあたる。

・投与患者の慎重な選択

適応癌腫であること。投与禁忌の患者への投与を避けること。

・投与時の患者状態の把握と投与可否判断

白血球数、血小板数、下痢・腸管麻痺等の有無、Performance Status、肝腎機能等々

・投与後の患者状態の把握

各回投与後の検査値と、消化器症状と感染の徴候の有無

・副作用に対する迅速かつ適切な処置

白血球減少⇒G-CSF・感染症対策等、下痢⇒ロペミン、輸液による水分補給等

また、FDAのRMPのツール②に相当するものとして、適格な患者への処方を確実にを行うために次のチェックリストが作成された。

・症例選択時のチェックリスト（医師用）

患者登録用紙、投与開始前の記入、投与開始の可否判断

・各回投与時のチェックリスト（医師用）

登録センターにて登録情報に基づいて患者毎に印刷、

MRに郵送。

MRが週1回以上訪問し、投与前の可否判断に用いる。1クール終了毎に回収。

・症例フォローチェック表（MR用）

各回投与時のチェックリストとともに登録センターで患者毎に印刷され、MR宛郵送。

3クール毎に回収。

・PMS登録症例一覧表（MR用）

1カ月に一回、施設・診療科毎に一覧表を作成し、MRに郵送。現在の投与状況、投与終了日、調査票依頼・入手状況、最終投与開始1カ月後の転帰等々記入し、本社に報告

単にチェックリストが作成されたのみではなく、適格な患者に適切に使用されることを確実にするため、厳密な運用が併せて実施されたことが分かる。

癌化学療法の専門施設のみへの納入、つまりFDAのRMPのツール③に相当するリスク管理も実施された。専門施設とは、緊急措置の対応が可能な施設、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のいる施設であり、具体的には開発治験参加施設（肺癌・婦人科癌）、第Ⅲ相臨床試験参加予定施設、当時の厚生省班研究参加施設、肺癌・婦人科癌に関する全国研究会参加施設とされた。

製品の流通についても、不特定多数の医療機関への納入を回避するために、次の措置が講じられた（RMPのツール③）。すなわち、卸店には本剤の在庫を置かない、医療機関にも在庫を置かないことにした。製造販売会社は、卸店が医療機関から本剤の発注を受けた場合、医療機関が専門施設として登録されていること、処方医師の確認、医師への本剤使用にかかわる適正使用の情報伝達、投与予定患者の適格性確認のための情報入手が完了していることを確認した上で患者登録を行い、使用患者分のみを医療機関へ納入する、という厳格な流通システムをとった。

さらに、投与された全症例を対象とする調査は承認時から製造販売会社の自主的な対応として実施してきたが、効能・効果の追加承認の際に、薬事法第79条第1項の規定に基づく承認条件とされたことから、再審査期間中（平成12年1月18日まで）はその調査への参加を前提とした契約が可能な医療施設等に制限した納入が実施された。

図1 塩酸イリノテカンの使用成績調査の概要

調査施設数	1,204施設
投与症例数	14,802例
調査票回収症例数 (=調査例数)	13,935例
調査票回収率	94%

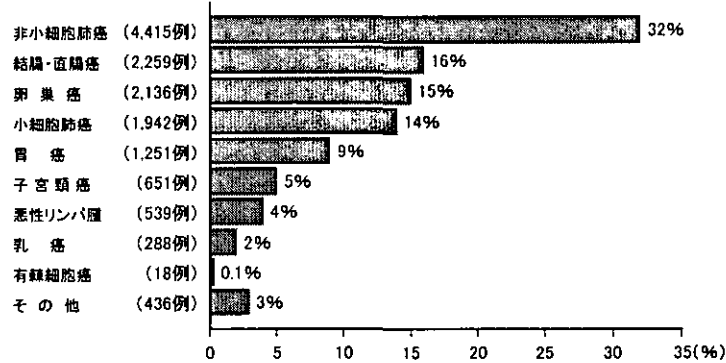


表1 重篤な白血球減少、血小板減少及び下痢の開発時と市販後の比較

	開発時の臨床試験	市販後の使用成績調査	
	単独	単独	併用
白血球減少 ($<2,000/\text{mm}^3$)	33.5% (343/1,025)	24.4% (891/3,651)	38.4% (3,954/10,284)
血小板減少 ($<50,000/\text{mm}^3$)	7.0% (72/1,025)	6.5% (237/3,651)	14.5% (1,492/10,284)
下痢*	20.4% (231/1,131)	10.1% (369/3,651)	10.1% (1,035/10,284)

* : 水様便5日以上、出血・脱水・電解質異常を伴う

以上のように、本邦においてもFDAのRMPのレベル3に相当するリスク管理が再審査期間中に実施されたといえる。

その結果、使用成績調査として次のような概要が報告されている。14,802例の投与症例数のうち、94%にあたる13,935例についての調査票が回収された(図1)。開発時から問題とされていた重篤(グレード3以上)な白血球減少、血小板減少及び下痢の開発時と市販後の発生頻度を比較したものが、表1である。治験という極めて管理された医療環境の下で実施された開発時における単独使用での発生と比べても、市販後の単独使用では白血球減少及び下痢の頻度が明らかに減少し、血小板減少も同等かやや減少気味であった。一方、開発時には使用経験のない併用使用については、併用薬の影響や複雑な病態への使用とも勘案されるが、開発時の単独使用と比べて、下痢は減少、白血球減少はや

や増加、血小板減少は発生増加という成績であった。

こうした使用成績調査の成績は、開発時の情報に基づく厳格なリスク管理プログラムの成果をFDAのいう健康アウトカムで明らかにしたものと見える。また、開発時にはなかった併用使用にかかわる新たな情報は、リスク管理プログラムの改訂の必要性を示しているのかもしれない。

2. 使用成績調査等の活用による適正使用推進のためのデータベース構築の試み

降圧薬の使用成績調査のデータ提供について、「くすりの適正使用協議会」(海老原格理事長)から製薬企業各社市販後管理責任者に対して提供依頼がなされた。現時点までに提供を受けた降圧薬の使用成績調査データは、表2のとおり、19薬剤計125,657人についてのものであった。

表2 提供を受けた降圧薬の使用成績調査

提供された降圧薬	人数	小計
1 ACE阻害薬	7,063人	48,801人
2 ACE阻害薬	6,779人	
3 ACE阻害薬	14,021人	
4 ACE阻害薬	5,462人	
5 ACE阻害薬	3,473人	
6 ACE阻害薬	12,003人	
7 Ca拮抗薬	2,139人	17,437人
8 Ca拮抗薬	3,293人	
9 Ca拮抗薬	8,826人	
10 Ca拮抗薬	3,179人	
11 α 遮断薬	3,351人	10,167人
12 α 遮断薬	6,816人	
13 β 遮断薬	4,574人	41,602人
14 β 遮断薬	3,838人	
15 β 遮断薬	2,871人	
16 β 遮断薬	5,638人	
17 β 遮断薬	15,318人	
18 β 遮断薬	9,363人	
19 利尿薬	7,650人	
総計		125,657人

降圧薬の使用成績調査データの提供様式については、当初は厚生省への再審査データの提供様式である「再審査品目に係る再審査データ入力ファイルの提出について」（厚生省薬務局安全課長通知：平成8年3月27日薬安第25号）に準じ、降圧薬にかかわる必要項目を追加した初期様式を作成して提供を依頼した。しかしながら、提供製薬企業の便宜を優先することになり、必要な情報を含むのであれば様式を問わずに提供を求めた。そのため、図2に示した手順の概要のように、提供された使用成績調査ごとにデータ処理を行い、降圧薬データベースとしての共通の様式への加工を行なった。すなわち、まず、識別番号を新たに付与した上で、患者背景、調査前の降圧薬、合併症、アレルギー、併用薬、併用療法、血圧および副作用といった項目種類ごとに提供データを分解した。そして、異常値の点検・修正、重複情報の削除、コード変換、複数回答項目の2値（0，1）データ化などのデータ処理を、提供データに応じて適宜実施した。併せて、合併症、血圧、併用薬については、統計解析を簡便に実施可能な要約データセットを作成した。合併症については、第9回修正国際疾病分類の補助分類とともに各合併症の頻度を点検した上で、合併症をグループ化した。併用

薬については、降圧薬を作用機序ごとに細分するとともに、医薬品コードの2桁を参考にして、併用薬のグループ化を行なった。血圧については、投与開始時、開始1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後および12ヵ月後の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍からなるデータセットを作成した。副作用については、J-ARTでのコードとともに、MedDRAに基づくコードを追加した。

こうして試作した降圧薬のデータベースを用いて、いくつかの探索的な統計解析を実施した。詳細は省略するが、降圧薬治療に伴う作用機序別の副作用種類による発生頻度の違い、副作用種類による治療開始からの発生時期の違い、ACE阻害薬による頻度の高い副作用である咳嗽についての患者背景、合併症及び併用療法などによる発生リスクの違いといった副作用ごとの発生リスクの違いの明確化、あるいは血圧管理における同様の関連要因の解析など、降圧薬の適正使用推進に直結する情報を整理した。

現在、12万人を超える使用経験からなる降圧薬のデータベースの様式が整い、様々な活用が可能な状態になった。その有効活用にかかわる方法論の開発に本格的に取り組める状態になったともいえる。今後、使用成績調査等のデータの提供を受けて、さらに大規模なデータベースへ発展していくことにより、様々な需要に対する降圧薬の適正使用を推進する役割を担って行く予定である。また、製薬企業が今後実施する市販後調査に加えるべき必須項目の標準化がデータベース構築を進める過程で提示できるとともに、個々の医薬品の市販後調査の成績と対照しえる基準情報源にもなりえると考えられる。

D. 結論

欧州においては、EMA（欧州医薬品審査局）から「Pharmacovigilance Guideline」に含まれる「企業がスポンサーとなる承認後の安全性研究」に基づいて、対照群を持った科学的に適切な研究デザインによる安全性研究が公表されて、科学的根拠に基づく安全性確保が推進されつつあった。わが国の使用成績調査や特別調査のほとんどが対照群を持たない当該薬剤使用例のみの調査であるのとは大きな乖離がみられた。今後、

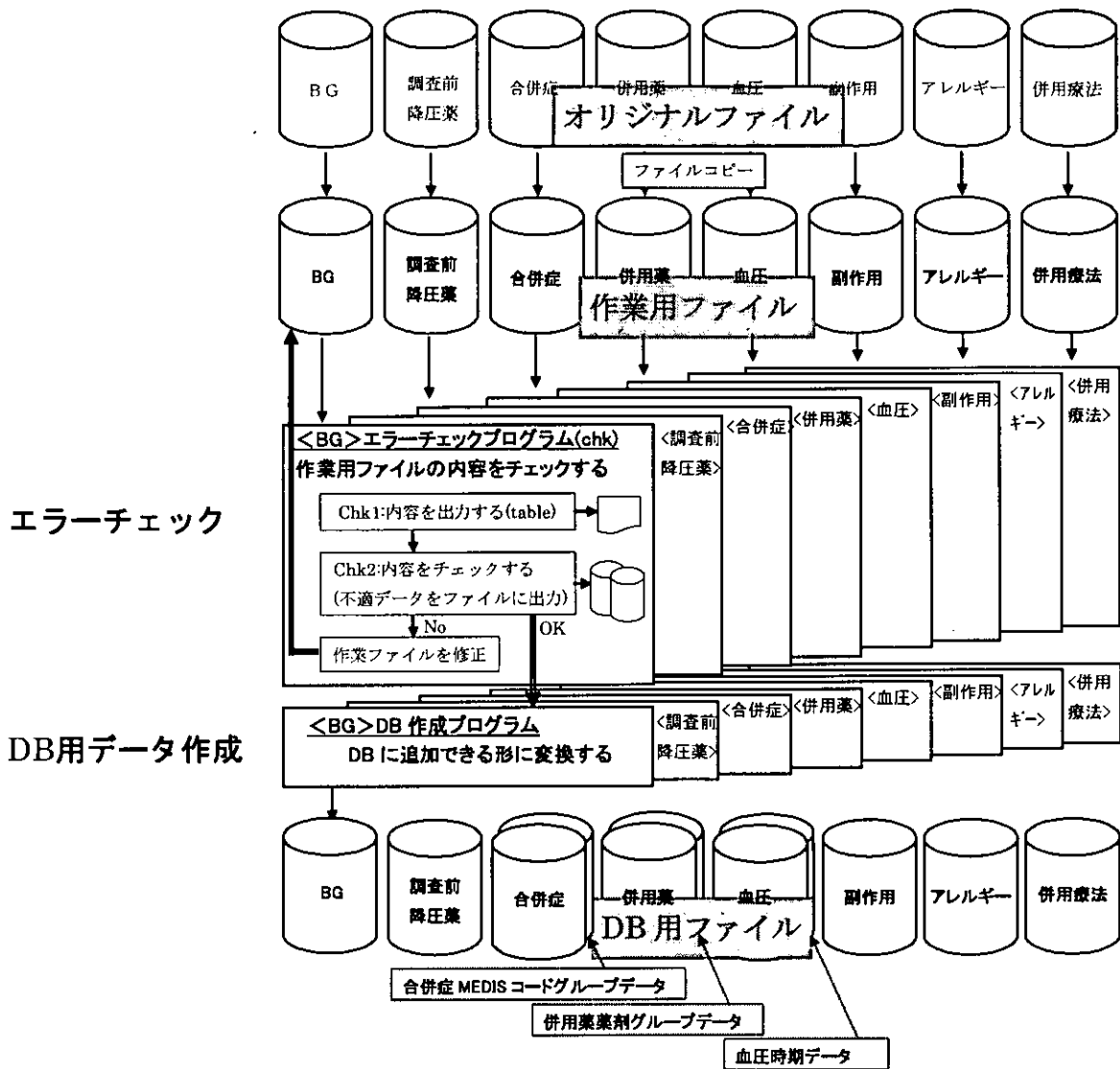


図2 降圧薬のデータベース構築の手順

多くの場合に使用経験結果についての解釈に終始するのみでなく、適切な対照群を設けて比較可能な基準を持つ健全な科学的デザインによる実施が図られる必要があると考えられた。

米国においては、2003年の春に「Risk Management Programs」をはじめとするいくつかの案が公表され、意見聴取を終え米国でのガイドライン化が進められている。有効性は高いが安全性リスクも極めて高い医薬品についても、安全性リスクに応じた個別化されたリスク管理を的確に実施し、リスクを回避しながら有益性を保証していくという新しい基本方針が示されている。医薬品のリスク管理については、2003年11月に大阪で開催されたICH6においてトピックスとして正式

に取り上げることが決定されて、国際的ハーモナイゼーションの俎上で検討が進められることになった。わが国においても相当する実例はあることから、リスク管理プログラムの実施可能性について具体的に検討を進める必要があると考えられた。

使用成績等にかかわる情報は、各製薬企業に散在して十分な活用がなされてこなかった。しかし、未知・重篤な有害作用検出ではなく、頻度の比較的高い有害作用の発現を軽減した適正使用推進のために、これらの情報を有効利用することが期待できる。そこで、製薬企業から使用成績調査等のデータ提供を受けてデータベース構築を進める方針で、まず降圧薬についてのデータベース構築に着手した。現在までに12万件を超

える使用経験の情報が蓄積され、薬剤疫学の立場から探索的な検討を行いつつあることを報告した。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表等

- 1) 藤田利治. 臨床試験の質にかかわる事項. 内藤周幸編. 臨床試験2003. 東京:薬事日報社, p91-129,

2003.

2. 学会発表

- 1) Fujita T, Miura Y, Mayama T. Database Using Post-Marketing Surveillance Data. 19th International Conference on Pharmacoepidemiology, Philadelphia, USA. Pharmacoepidemiology and Drug Safety Suppl. 1: S175, 2003.

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

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13年度～平成15年度

総合研究報告書

主任研究者 上田 慶二

平成16(2004)年3月

**厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業ならびに医薬品
等医療技術リスク評価研究事業）
国際的動向を踏まえた医薬品等の有効性
および安全性の評価に関する研究
平成13年度～平成15年度総合研究報告書**

- 主任研究者：上田 慶二（東京都多摩老人医療センター 名誉病院長）
分担研究者：井上 達（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター所長）
三森 国敏（東京農工大学農学部 教授）
林 真（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部長）
澤田 純一（国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部長）
藤森観之助（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 治験指導部 顧問）
中澤 憲一（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター 薬理部室長）
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 センター長）
奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）
高仲 正（昭和大学薬学部 客員教授）
開原 成允（医療情報システム開発センター 理事長）
笠貫 宏（東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所循環器内科 所長 教授）
大江 透（岡山大学大学院医歯学総合研究科機能制御学講座 教授）
加藤 貴雄（日本医科大学内科学 第1教授）
中村 秀文（国立成育医療センター 治験管理室 室長）
内藤 周幸（東京通信病院 参与）
谷川原祐介（慶応義塾大学医学部 教授 薬剤部長）
佐々木康綱（埼玉医科大学臨床腫瘍科腫瘍薬理学 教授）
長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長）
藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部疫学情報室 室長）
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）
苗木 修（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）
協力研究者：岡田美保子（川崎医療福祉大学医療技術学部医療情報学科 教授）
大塚 邦明（東京女子医科大学付属第2病院内科 教授）

研究要旨

新医薬品の開発、承認申請が世界規模で実施される傾向が強くなり、世界規模で通用する前臨床試験法ならびに臨床的試験法の実施が望まれている。これらの要請を踏まえて諸外国とも協調しうる有効性ならびに安全性評価の方法を検討するための研究を継続して実施した。これらの研究はわが国において独自の研究を進めたが、一部の課題については欧州、米国とともにICHを中心に共同研究を実施した。

主要課題は下記の如くに分類することが可能であるが、いずれもICH（International

Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) 運営委員会において取り上げられた課題、もしくはそれに関連する事項である。即ちそれらは1) 非臨床安全性部門、2) 非臨床有効性部門、3) 臨床有効性部門、4) 臨床安全性部門 に分類した。

これらに関連する研究は、平成4年より9年間実施された後、平成13年よりさらに3年間継続された。

この期間の本研究に基づくICHの討議により多くの日、米、欧共通のガイドラインが成立したことは本研究の大きな成果である。これらの成果は新医薬品の世界規模での迅速な承認を可能とすることに大きく貢献することが期待される。

A. 研究目的

新医薬品の有効性ならびに安全性を評価するために必要な非臨床試験ならびに臨床試験ガイドラインをICHにおける討議を通じて国際的に適応し得るガイドラインとすることを目的として研究を実施した。各研究部門においてそれぞれ国内において研究を実施し、さらにICHの作業部会ならびに総会の討議を経て国際的に承認されるガイドラインの作成を目指した。

B. 研究組織と研究分野

研究班を非臨床研究部門と臨床研究部門に大別し、さらにそれぞれを下表の如く有効性評価部門と安全性評価部門に分けて研究を実施した。それぞれの研究班員は各部会の分担研究者(幹事)の指導監督下にて担当した研究課題につき自主的に研究を実施した。各自の所属と分担課題は以下のごとくである。

1) 非臨床有効性部門

豊島 聡(幹事)、奥田 晴宏、高仲 正、楠 博文

2) 非臨床安全性部門

井上 達(幹事)、三森 国敏、林 真、澤田 純一、中澤 憲一、藤森観之助、長谷川隆一

3) 臨床有効性部門

開原 成允(幹事)、笠貫 宏、大江 透、加藤 貴雄、中村 秀文、内藤 周幸

4) 臨床安全性部門

谷川原祐介(幹事)、佐々木康綱、長谷川隆一、藤田 利治

(各研究者の研究題目は研究結果欄に記載あり)

C. 研究計画

3年間を通じ、非臨床有効性部門、非臨床安全性部門、臨床有効性部門、臨床安全性部門の4部門に分け、それぞれの幹事のもとで分担研究を実施した。

研究費については、中央費を除き、残りは幹事会の討議を経た後各部門に配分した。各部門内での配分はそれぞれの部門担当の幹事に委任した。各部門の研究計画は別記の如くであるが、研究結果は毎年12月または1月に開催された班会議総会において発表され、かつ報告書に取りまとめて刊行された。

D. 研究費と研究活動状況

本研究班については、平成13年度より厚生労働科学研究補助金として毎年4000万円の補助を受けた。本研究班では毎年度5月、7ないし8月に研究計画策定、研究費配分、業績報告書作成、総会運営のため、研究班長ならびに各部門が参集して幹事会を開催した。この幹事会には厚生労働省及び日本製薬工業協会より担当者が出席した。

本研究を支援するため(財)日本公定書協会長のご配慮により、平成14年度に米国フィラデルフィア小児病院よりロバート ネルソン 準教授を招聘し、小児の治験推進のためのシンポジウムを開催した。

E. 研究結果と考察

1) 非臨床安全性部門

① In Vitro小核試験の確立と評価に関する研究(担当 林)

研究目的; 遺伝子改変したrasH2、p53+/-、Tg.AC、Xpaマウスの発がん物質に対する発がん感受性について文

献調査を実施し、医薬品の発癌性評価におけるこれらのモデル動物の利用可能性について考察する。

研究方法；rasH2、p53+/-、Tg.AC、Xpaマウスに関する研究状況を文献調査した。

結果と考察；rasH2マウスでは遺伝子障害性の化合物では導入遺伝子の点突然変異があり、発癌のプロセスに入っていくのが主体であろうと思われた。p53+/-マウスでは、ニトロソアミン類のDBNの成績により、本モデルが遺伝子障害物質の検索に有用であることを補強する知見が得られた。

Tg.ACマウスでは、glucocorticoid receptorや青色光照射は、皮膚腫瘍発生に対して抑制的に働くこと、v-Ha-rasを介した皮膚腫瘍発生にKSRIが必須であるが、cytokineであるIL-1 α は抑制的に働くことが示唆された。Xpaマウス及びXpa/p53+/-マウスでは、NERはbulkyなDNA障害を修復する重要な機序であるが、NER欠損マウスは、GGR或いはTCRのいずれの過程が欠損するかにより発癌感受性や毒性発現に差を生じることがわかった。

結論；遺伝子改変マウスにおける発癌増強機序の一部が解明されたが、医薬品の発がん性評価に対して利用を推進していくためには、ここで取りあげた各モデルの生物学的特性や、遺伝的背景、環境要因に関する情報の整備を更に進める必要があると考えられた。

②遺伝子改変マウスを用いた短期発がん性試験に関する研究（担当 三森）

研究目的；発がんや、遺伝性疾患における、遺伝的異常の一つである染色体の異数性を検出する系を確立する目的で、染色体動原体特異的プローブを用いたFISH法を組み合わせた小核試験法のプレバリデーションを目的とした共同研究を行う。

研究方法；rasH2、p53+/-、Tg.AC、Xpaマウスに関する研究状況を文献調査した。

結果と考察；モデル化合物として用いたtrichlorfonとcarbendazim両物質とも小核も誘発するとともに、分裂細胞の数も増加させたが、それらの結果から異数性と倍数性を区別することはできなかった。FISH法でシグナル陽性となった小核の頻度は、小核含有細胞を指標にすると濃度依存的に増加したが、小核自身を指標にした場合には明確な濃度依存性は認められず、どちら

の指標でも異数性と倍数性を区別できなかった。一方、FISH法で間期核の特定染色体の数を計数する方法は、染色体数の分析が比較的簡便であり、しかも染色体の消失と付加を区別して解析することにより、異数性誘発物質と倍数性誘発物質を区別できる可能性も示唆されたことから、染色体の数的異常の検出系としては最も有力であることが明らかとなった。

結論；染色体の数的異常を検出するための細胞遺伝学的技術に関する共同研究を行った。染色体異数性検出のための細胞遺伝学的手法としては、FISH法を用いる間期核における染色体数計数が有力であった。

③免疫毒性試験の標準化の研究（担当 澤田）

研究目的；免疫毒性試験法ガイダンス案の作成および、ICH調和ガイドライン作成に向けた免疫毒性試験データ収集を行う。

研究方法；モデル化合物として異数性誘発物質（trichlorfon）と、倍数性誘発物質（carbendazim）を用い、ヒトリンパ芽球WTK-1細胞における小核誘発率、分裂細胞の数、染色体数の分布、突然変異誘発率を検討した。また、FISH法により小核中の動原体シグナルを解析し、遺伝毒性との関連を比較検討した。

研究方法；免疫毒性試験に関する国内外の動向の調査、関連資料収集を行った。

結果と考察；免疫毒性試験法ガイダンス（案）を作成し、免疫毒性試験データの収集を行った。今後のデータ収集及びガイドラインの作成は、ICHのトピックS8のワーキンググループとして継続することとなった。

結論；免疫毒性試験法ガイダンス案の作成及びICHによる免疫毒性試験データ収集を行った。ICHにおいて免疫毒性試験ガイダンスの調和がトピックS8として承認された。

④心毒性を評価するための安全薬理に関する研究（担当 藤森）

研究目的；致死的不整脈Torsade de Pointsの前兆であるQT間隔延長リスクを予測的に評価するためのICH非臨床試験ガイドラインを開発する。

研究方法；QT評価試験法に関する調査、並びに収集データの解析を行った。

結果と考察；S7BのワーキンググループにおいてIn vivo QTアッセイおよびIn vitro ion channelアッセイ

(hERG/I_{Kr}またはAPD30-90)の組み合わせにより陽性物質に関しては、ほぼ100%近くQT/TdPリスクを予測しうることが明らかとなった。ワーキンググループでは非臨床QTリスク評価法を用いれば、必ずしも全ての被験物質に対して臨床Thorough QT/QTc試験が必要でない薬物候補があることを主張したが、予測の信頼性に関してFDAから更に検討を要求された。

結論；非臨床QT評価アッセイ系として採用されたIn vivo QTアッセイ、およびIn vitro ion channelアッセイに関して、これまでに報告されたデータの解析を行ったところ、これらアッセイの組み合わせにより陽性物質に関しては、ほぼ100%近くQT/TdPリスクを予測しうることがわかった。

⑤安全性薬理の国際的ハーモナイゼーションに関する研究 (担当 中澤)

研究目的；QT延長を伴う致死性の心室性不整脈の誘発する医薬品を的確に評価するためのin vitro試験方法を検討し、評価法の国際的なハーモナイゼーションを行なう。

研究方法；QT延長をin vitroで評価するための国際的ワーキンググループを組織し、試験法の検討を行なった。また、必要に応じて実際に試験を行なって、各試験法の適否を判定した。

結果と考察；in vitroの電気生理学的測定法について検討を行なった結果、活動電位再分極相で流れるカリウム電流 (I_{Kr}) の測定および活動電位幅 (APD) の測定が候補となった。この2つの試験法についてポジティブ・コントロールを用いた試験を実際に行なった結果、I_{Kr}測定では確実に判定が可能であることが判明した。

結論；I_{Kr}電流測定法では確実な判定が可能であり、これとin vivoの心電図測定を組合せることにより非臨床試験でQT延長作用が確実に予見できる可能性が示された。

⑥医薬品の残留溶媒基準値の改正に関する研究 (担当 長谷川)

研究目的；残留溶媒ガイドラインの維持管理文書の完成およびガイドライン値改訂の検討を行う。

研究方法；残留溶媒専門家による文献等の解析を行い、それに基づいて専門家会議を行った。

成績と考察；残留溶媒ガイドラインの維持管理文書の

完成・合意が得られた。また、2溶媒のガイドライン値改訂が合意され、1溶媒の改訂案が却下された。

結論；残留溶媒ガイドラインの改訂手法の確立と、2つのガイドライン値の改訂を行った。

2) 非臨床有効性部門

①国際的審査協力のための医薬品の評価法の確立 (担当 豊島、高仲、奥田)

(i)非臨床的薬剤応答性評価に基づく医薬品有効性評価法の検討

1,2-ジフェニルエチレンジアミンを用いた尿中遊離カテキンの分離・定量法の基礎的研究：有効性の明らかでない薬物が不純物として微量の誘導体（生物活性を有するもの）を含む医薬品について、不純物を正確に定量することにより、その有効性を非臨床的に予測することが可能と考えられる。そこで、カテキンをモデルとして、微量定量のための高感度蛍光分析法を確立し、尿中遊離カテキンの分析を行い、含有されるカテキンの定量に成功した。すなわち、カテキンの微量定量法を確立し、カテキンの構成比から有効性の推測を可能にした。

緑膿菌の感受性推移について：抗菌薬の審査において、感受性評価は有効性評価の重要な指標の一つであることから、他の菌種に比較すると耐性を獲得しやすい緑膿菌をモデルとして選択し、新鮮臨床分離株である緑膿菌520株の感受性について検討を行うとともに、その緑膿菌が分離された患者の抗菌薬使用歴について検討を行った。その結果、抗菌薬の感受性を評価する際には、被験薬投与以前の抗菌薬投与歴についても考慮した上での検討が重要であることが示唆された。

(ii) バイオテクノロジー医薬品の効力比較法の基礎的検討

本研究の目的は、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である。そのためのモデル糖タンパクとしてはヒトCOX-2を選択した。ヒトCOX-2糖鎖構造の解析を目的として、ヒトCOX-2大量発現可能な細胞種の検討と大量発現を可能にする細胞への分化を誘導する薬剤の検討を行った。その結果ヒト白血病細胞HL-60が選択された。また、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フェニルフタルミド誘導体を種々合成して行い、合成した誘導体から構造活性相関の情報が得られ、これを適用することによりCOX-2選択性の高い新規COX阻害化合物の開発の可能性が示唆された。

②医薬品等の有効性評価法の生物統計学的検討（担当 奥田、大森、荒戸、志村）

薬効薬理試験では、一つの薬剤について異なる用量を投与することで得られる反応を経時的に測定することがよく行われる。本研究では、この用量と時間に対する反応の関係を、時間-用量-反応関係と呼ぶことにし、このようなデータの解析方法を検討した。

通常、時間-用量-反応関係の検討を行うために実施されるデータ解析では検定が用いられ、反応の経時推移の図とともに星印やp値が示される。しかし、報告の考察では、上記の統計処理として行われている検定があまり役に立っているとは思えない。

吉村ら（1997）は、時間-用量-反応データの解析方法として、用量と時間の関数を用いた曲線あてはめのアプローチを提唱した。この方法は、データにあてはめた曲線に基づき検討が行えるため、上述した考察を行うのに適していると思われる。彼らはある事例のデータにガンマ関数型の数学曲線のあてはめを行ったが、時間-用量-反応データは様々な試験により得られ、その反応のパターンも多様である。曲線あてはめのアプローチを他の時間反応型データに適用していくためには、彼らの検討したガンマ関数型モデルですべてを表現できない。そこで、本研究では、このアプローチを一般に用いることができるための方法論の構築を目指した。

当初の計画では、さまざまな種類の関数を用意し、その中からデータに合うような関数を選ぶという方針であった。このためには、関数のセットを準備してそれを選ぶガイドが必要になる。しかし、研究を進めるなかで、柔軟に時間-用量-反応関係を説明できる一つの関数が見つかった。この関数は、ある状態の反応とその状態がとりうる確率を用いて表現できる。柔軟さは状態の数を増やすことで得ることができる。そこで、本研究ではこの関数に着目し、具体的な事例への適用を試みることで実用可能性を検討した。

はじめに、用量ごとに、時間-反応データへのあてはめを行った。あてはめは良好であったため、用量を含めた、用量-時間-反応データへのあてはめを行った。この検討であてはめは可能であり、この関数を用いることができることがわかったが、状態数の選択を客観的に行う方法と、薬効を評価するための指標の構築が課題となった。そこで、状態数の選択をAIC基準で行うこととし、データへの適合を検討した結果、この基準で選択された状態数でのモデルのあてはめは良好であり、適用可能であることがわかった。さらに、このモデルを用いた場合の薬効評価の指標として、初期状態が変化していく程度の時間が指標になることを見出した。最後にこのモデルの限界についてふれ、拡張すべき点を考察した。この点はここで検討した方法を否定するものではなく、より多くの時間-用量-反応データに適用できる可能性を見出している。

本研究で検討した柔軟な関数による曲線あてはめのアプローチは実用可能であり、この方法はデータの解釈を行う上で有用である。

3) 臨床有効性部門

①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（担当 開原、岡田）

研究目的；ICHで開発されてきたコモン・テクニカル・ドキュメント（Common Technical Document: CTD）の電子化仕様であるeCTD（Electronic Common Technical Document）について、妥当性の検証、問題点の抽出、解決策の提案を行い、国内における医薬品承認申請の電子化への移行を支援することを目的とする。研究方法；ICHにおけるeCTDの開発の経緯を図1に示す。本研究は、これに並行して、国際協力の下で実施されるテストに参加し、仕様の検証を行うことにより、国際標準としての問題と、国内固有の問題を検討し、見出された問題に対する改訂の提案を行う。

研究結果；平成13年度は、国際協力の下に実施された基礎テストであるeCTD for testingに参加し、基本的には、実装可能であることを確認した。平成14年度は、プログラムを作成し、模擬資料により仕様の詳細を検証した。国内のコンピュータ環境固有の問題があり、この点を仕様で明確にした。平成15年度は、長期的な安定した運用管理において解決すべき課題と、次期改

訂に向けての方向性を検討した。

考察および結論；最終的に確立されたeCTDは大量の申請資料を体系的に管理し、利用を支援する上で優れた仕様であると考えられる。同仕様はモジュール1については規定しておらず、現在の暫定案を検証し、確立する必要がある。また、特に長期的運用にあたって検討すべき課題も多く残っている。次期仕様の改訂に向けて、今後とも継続して検討する必要がある。

関連して、電子化された資料は、紙の書類とは根本的に性質を異にするため、電子記録に関する基準が必要と考えられる。国内では検討会が組織され、指針(案)が作成されているが、今後、電子記録の実施にあたり、具体的なガイダンスが必要であると考えられる。

②心毒性の臨床評価に関する研究

一 心毒性 (QT間隔延長) の臨床評価に関する研究 (担当 笠貫、大塚、久保)

研究成績と考察；QT間隔延長を来す多くの薬剤が知られている。QT間隔延長により生じるtorsades de pointesなどの重症心室性不整脈は、医薬品による致命的な心毒性として極めて重要である。医薬品市場のグローバル化が進む昨今、米・欧と協調できるQT間隔延長評価基準が必要であり、そのようなわが国の「QT間隔延長の評価ガイドライン」を作成することを本研究班の目的とし、研究を進めてきた。

初年(平成13年)度は製薬会社の協力により臨床試験における心電図評価の実態調査を施行した。また、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)から出されたガイドラインを検討した。さらに2002年11月に発表された米国食品医薬品局(FDA)からQT間隔臨床評価concept paperが発表され、2年目の平成14年度にCPMP、TDPのガイドラインと比較検討した。3者には共通点が多かった。臨床試験のデザインでは、(i)僅かなQT間隔延長を検出可能な十分な標本数を用いること(ii)血中濃度の他の薬物動態や日内変動を十分考慮し、頻回の心電図記録を要求したこと(iii)高齢者、女性、肝・腎機能障害者など薬物代謝の低下が予想される集団にも十分配慮すること(iv)薬物相互作用にも留意すること

などが挙げられる。また、心電図評価法では、25mm/秒で記録された標準12誘導を用い、デジタル化可能な計測装置上で心臓専門医が用手法でQT間隔計測を行うことを勧めている。特にFDAの試案では5-10ミリ秒程度のQT間隔延長を検出可能な臨床試験システムと、その評価のため5-10ミリ秒程度の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。一方、本邦ではQT間隔延長自体よりQT dispersion (QTD)の方が催不整脈性を予測できる可能性がある注目されているが、米・加・欧の評価基準ではQTDにはあまり価値を置いていないように思われた。

上記検討から、(i)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、対照薬の提供や被験者の心情・リスクの増大等を考慮すると極めて困難といわざるを得ない。(ii)また、必要な標本数や心電図記録回数から、QT計測回数は膨大になると予想され、用手法では計測者内、計測者間変動があるため、手動的QT間隔計測には限界があると考えられる。

3年目(平成15年度)では、坐位・立位といった体位変換によりQT間隔が変化するという報告を参考に、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。若年男性40名を対象に仰臥位、半坐位、坐位、立位におけるQT間隔を計測した。仰臥位から半坐位への変換に伴うQT間隔および仰臥位から坐位、坐位から立位でのFridericia法で修正したQT間隔が5-10ミリ秒程度の有意な延長を来すという結果が得られ、体位変換が「陽性対照」になりうると思われた。

2年目の年度ではフィールドワークにおいてQT間隔計測ソフトウェアによる自動計測を行い、その有用性が示唆された。さらに3年目では2種類のQT間隔計測ソフトウェアを用いて比較検討した。一方は各誘導別に、もう一方は各誘導の心電図を重ね合わせQT間隔を計測する。前者ではQTDが計測可能であり、後者では計測値のばらつきが少なかった。2名の心臓内科専門医が手動的にQT間隔を修正計測した値の検討では、QT間隔には1拍毎に25-40msec程度のばらつきがあり、このばらつきは誘導間で差があることや計測者間でも5ミリ秒程度の計測値差がみられた。また、立位等の計測では手動的修正が必要であるが、安静臥位ではQT間隔の自動計測はかなりの信頼性があると思われ、自

動計測と用手的修正法の併用により、効率・信頼性の両者とも高いQT間隔計測が可能と思われる。

③薬剤誘発性QT延長症候群の素因および増悪因子(担当 大江)

研究目的；薬剤誘発性QT延長症候群は、素因(薬剤に対する再分極過程の過剰反応)および増悪因子の両者が関与して、著明なQT延長を来してtorsades de pointesが発生すると考えられている。本研究の目的は、薬剤誘発性QT延長症候群の素因および増悪因子を明らかにすることにある。

研究方法；素因の検討として、薬剤誘発性QT延長症候群患者(11名)におけるチャンネル蛋白の責任遺伝子の変異の有無と遺伝子多形を東大医科学研究所に依頼して調査した。解析の対象遺伝子は、KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、ECNE2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。Torsades de pointes発生に関与する増悪因子の検討は、薬剤誘発性QT延長症候群患者(16名)の薬剤投与前、投与後、発作時、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増悪因子(電解質、心拍数など)を検討した。

結果と考察；チャンネル蛋白の責任遺伝子の異常の有無と遺伝子多形の検討。KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、KCNA10、KCNA5、KCNB1、KCNB3、DCNIP2、KCNH11、KCNK1、KCNK6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。②増悪因子の検討。QTc間隔は、薬剤投与前:0.47±0.05、薬剤投与後: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。Torsades de pointes発生する増悪因子として、徐脈が考えられた患者は3名、電解質異常(低カリウム)が考えられた患者は4名であった。他の9名の増悪因子は不明であった。

結論；薬剤性QT延長症候群は素因と増悪因子の双方が複雑に関与して発生していた。素因としてはイオンチャンネル責任遺伝子の多形性が関与している可能性が示唆された。また、増悪因子としては、徐脈と低カリウム血症が最も重要な因子であった。

④小児治験のガイドラインに関する研究(担当 中村)

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、さまざまな問題点があると考えられる。本研究においては、本邦における小児治験の方法論、小児科領域の治験推進のために必要と考えられる法体系やインフラの整備、インフォームドアセントの内容、国内での実施状況などについての調査を行い、またICH E-11の国内への啓発を行った。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。

研究方法；各種学会における紹介活動、情報収集を行い、学会発表、シンポジウム参加などによる啓発活動、討論を行った。また国内外の専門家と、ICH E-11遂行のための問題点の洗い出しを行い、特に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。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ューブスビルバーグ氏