

図4 新化学合成医薬品の内訳

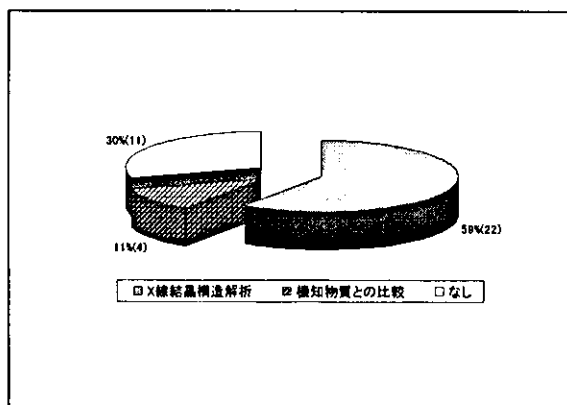


図6 キラル医薬品のキラリティーに関する構造決定の方法

3. キラル医薬品37品目の検討内容

① 製造方法 (図5)

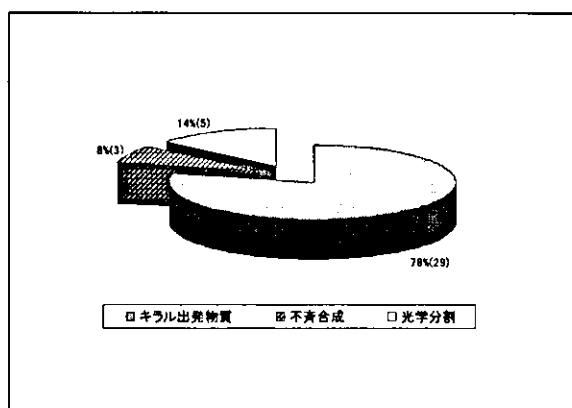


図5 キラル医薬品の製造方法

不斉合成によるもの、カラムクロマトグラフィーや再結晶による光学分割を用いた製造は全体の2割程度であり、ほとんどは光学活性な出発物質を用いて合成されていた。なお出発物質は、原則としてGMPによる規制を受ける最初の工程に用いられている化合物を指し、キラル出発物質としては、培養で得られる抗生物質及びその類縁物質、アミノ酸、糖、ビタミンなどの誘導体であった。

② キラリティーに関する構造決定の方法 (図6)

機知物質との比較は機器分析データにより行われていた。キラリティーに関する構造決定が行われていない11品目は、キラル出発物質を用いて製造され、その後の合成ルートを検討しても立体構造が明らかかなものであった。

③ キラリティーに関する規格 (図7)

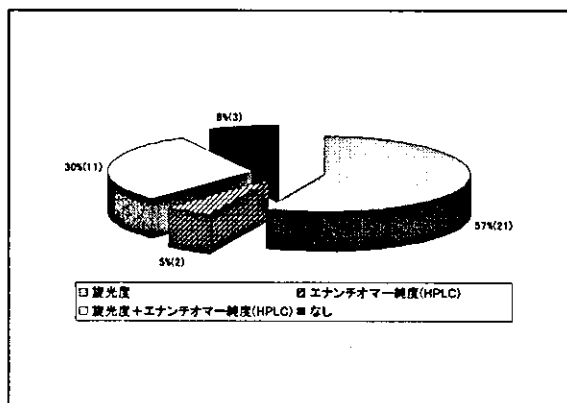


図7 キラル医薬品のキラリティーに関する規格

旋光度が設定されているものが最も多く、他はHPLC等によるエナンチオマー純度が設定されていた。キラリティーに関する規格が決定されていない3品目は、製造工程におけるキラル出発物質のキラリティーが保持されているために、必要ないと判断されたものであった。

④ キラリティーに関する薬物動態評価 (図8)

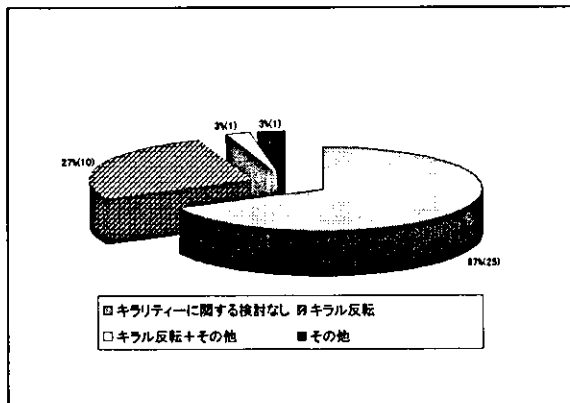


図8 キラル医薬品の薬物動態評価の内容

キラル反転の有無の確認が最も多く評価されている事項であった。その他の検討内容は代謝物生成時のキラリティーに関する評価であった。

4. ラセミ医薬品10品目の検討内容

① ラセミ体であることの確認方法 (図9)

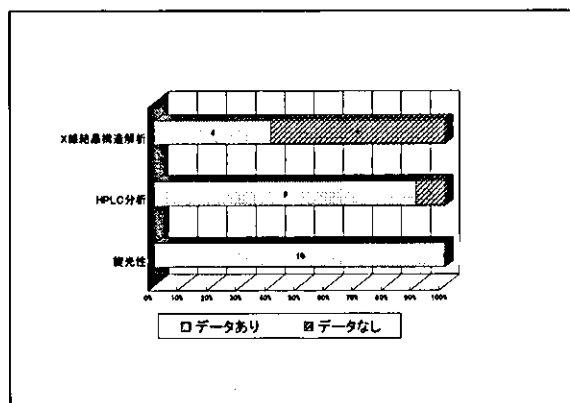


図9 ラセミ医薬品の構造確認

全ての品目において旋光性を示さないことが確認されていた。2つのエナンチオマーの1:1混合物であることは、X線結晶構造解析及びHPLC分析によって検討されていた。

② 薬効薬理評価 (図10)

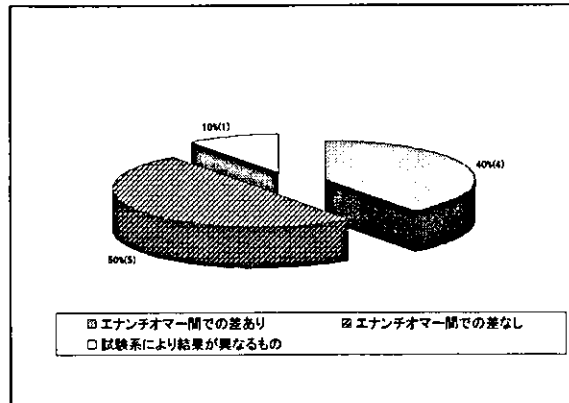


図10 ラセミ医薬品の薬効薬理評価

全10品目でエナンチオマーごとの薬効薬理試験が実施され、うち4品目でエナンチオマー間の薬理作用に差があった。4品目中3品目は薬理作用の強いエナンチオマーが、毒性試験においてより強い毒性を有するエナンチオマーであったため、ラセミ体として開発されたと考えられる。残りの1品目は、一方のエナンチオマーがほとんど薬理活性を示さなかったため、ラセミ体が選択されたと考えられる。試験系により結果が異なった1品目は、*in vitro*での受容体結合に関しては一方のエナンチオマーがより強力な活性を示したものの、*in vivo*のモデル動物では、両エナンチオマーに差がなかったためラセミ体が選択されたと考えられる。

③ 単回投与毒性評価 (図11)

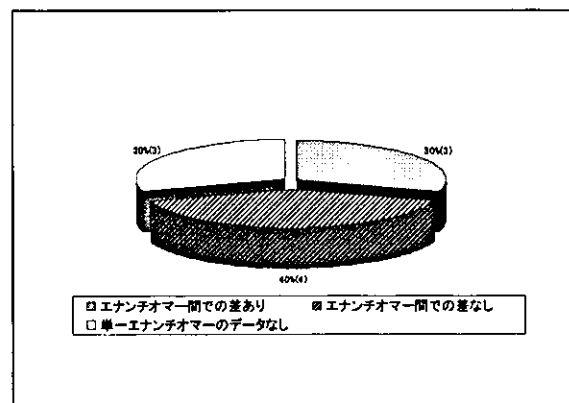


図11 ラセミ医薬品の単回投与毒性評価

各エナンチオマーの毒性試験が実施されているのは7品目であり、うち3品目ではエナンチオマー間で毒性に差があった。この3品目はいずれも毒性の強いエナンチオマーが主な薬効薬理活性を有するエナンチオ

マーであったため、ラセミ体として開発されたと考えられる。エナンチオマーごとの毒性試験が実施されていない3品目は、薬効薬理試験で両エナンチオマーに差が認められていないものであった。

④ キラリティーに関する薬物動態評価 (図12)

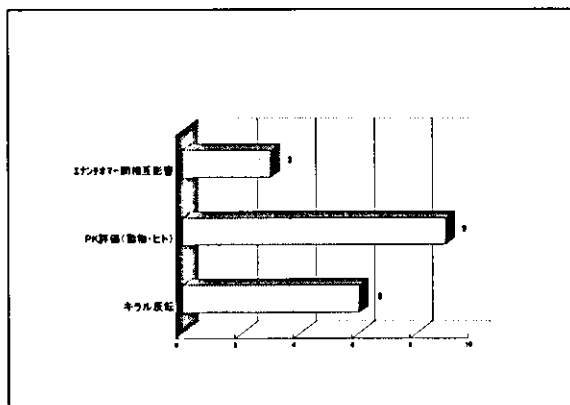


図12 ラセミ医薬品の薬物動態評価の内容

エナンチオマーごとに何らかの薬物動態評価が9品目で実施されていた。エナンチオマー間の相互作用は3品目、キララル反転に関しては6品目で検討されていた。

エナンチオマーごと薬物動態評価が動物で行われていたのは8品目であり、結果は以下のものであった。

(図13)

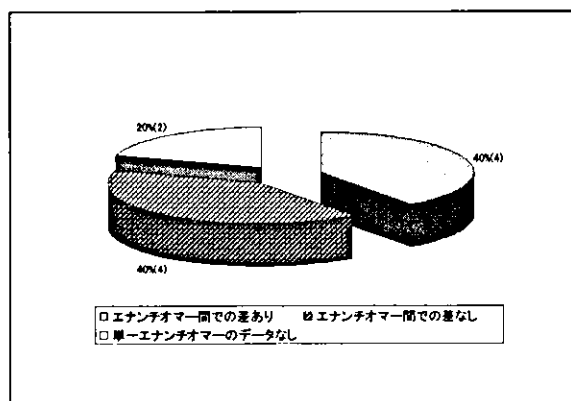


図13 ラセミ医薬品における動物での薬物動態評価

ヒト (in vitro ヒト試料を含む) での薬物動態評価が行われていたのは7品目であり、結果は以下のものであった。(図14)

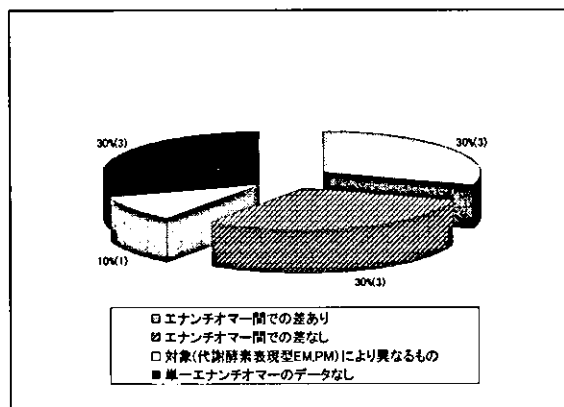


図14 ラセミ医薬品におけるヒトでの薬物動態評価 (in vitro ヒト試料での評価を含む)

D. 考察

キララル医薬品については品目によって、検討内容に差が認められた。特にキラリティーに関する構造決定や規格設定は、その製造方法によって検討・設定の有無に差がみられた。キララル医薬品には天然物(抗生物質など)を原料とした半成品もかなり含まれることから、検討すべき内容に品目毎の差が生じると考える。キラリティーに関する検討の内容は、それぞれの物性や製造方法などにより適宜選択されるものであり、キララル医薬品の開発は今後も増加が予想されることから、適切な検討事項の設定はより重要になると考える。

ラセミ医薬品に関しては、調査対象が10品目ではあったが、ラセミ体として開発することの妥当性を説明する必要があることから、エナンチオマーごとの生物学的作用(薬理作用、毒性、薬物動態評価)に関しての検討がかなりなされていたと考える。

E. 結論

医薬品既承認新化学合成医薬品に関する調査から、ラセミ医薬品の承認数は減少し、キララル医薬品の承認数が増えてきていることが明らかになった。キララル医薬品及びラセミ医薬品とも、それぞれ単一エナンチオマー及びラセミ体として開発することの妥当性を説明するための検討が実施されていた。検討内容をより適切なものにしていくためには、医薬品のキラリティーに関する研究状況の把握が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

嶋澤るみ子、奥田晴弘、永井尚美、豊島聡。新化学合成医薬品のキラリティーに関する検討事項について。日本薬学会第124年会（大阪）

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成16年度分担研究報告書

製剤開発における品質・有効性と安全性評価に関する非臨床研究
－設計領域の概念と我が国の承認制度－

分担研究者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構理事）

研究協力者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長）

研究協力者：嶋澤るみ子（医薬品医療機構主任審査員）

研究要旨

高品質の医薬品を継続的に製造するために、新薬の開発過程において、製剤開発研究が実施される。ICHにおいて製剤開発研究のありかたが検討され（ICH Q8）、2004年横浜EWG会合でステップ2に達した。本ガイドラインは、製剤開発研究の一般原則についても検討し、製剤開発研究によって、品質保持が保証されるプロセスパラメータのセットとそのパラメータ巾（設計領域）が明らかになった場合には、柔軟な審査・査察が可能となることを意図している。一方、国内においては、2005年4月より改正薬事法が完全施行になり、製造方法・工程管理が承認要件に組み込まれ、さらに品質に影響を与える可能性の小さい製造方法の変更は届出でよいとする制度に変更される。この制度の変更によって、Q8ガイドラインを活用することが可能になるとともに、軽微変更届の範囲を決定する際の有力なツールに本ガイドラインになることが期待される。

キーワード：製剤開発研究、薬事法、規制緩和

A. 研究目的

高品質の医薬品が継続的に生産・市場に供給されることは、医薬品の有効性と安全性が確保されるための必須条件である。そのため、医薬品製造メーカーは新薬開発時に各種の製剤開発研究を行い、医薬品の品質と製造の頑健性を確認する必要がある。近年、ICHで定められた医薬品承認申請のための国際共通化資料（CTD）の品質ガイドラインにおいても、製剤開発研究の資料の様式が定められ、承認申請時に規制当局に製剤開発研究結果の提出が求められるようになった。

具体的な製剤開発研究に関するあり方がICHガイドラインQ8として2003年11月の大阪会合から開始され、昨年秋の横浜での専門家作業グループ（EWG）会合でステップ2に達した。

一方、我が国においても医薬品品質に関する規制状

況は大きく変化しつつある。様々な変革がなされつつあるが、一つは、2002年7月からCTD様式における新薬承認申請が義務化されたことである。またより大きな変化は薬事法が2002年に改正され、2005年4月から完全施行になることである。改正薬事法施行下では、製造方法、工程管理も承認事項となる。

本研究では、ICHガイドラインQ8のステップ2文書を対象にして、その内容を分析し、特に重要な概念である設計領域についてその意義を明らかにすることを目的とする。さらに、2005年4月より完全施行される改正薬事法について、大きく変化する承認書記載事項について分析し、Q8ガイドラインの我が国に及ぼす影響に関して考察する。

B. 研究方法

2004年11月横浜ICH EWGでステップ2に達したQ8ガイドライン（Pharmaceutical Development：http://www.ich.org/MediaServer.jsr?@_ID=1707&@_MODE=GLB）および第3回医薬品質フォーラム 国際シンポジウムにおけるQ8EWGラポーターJohn Berridge氏による講演（<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>）を調査検討した。また、我が国における承認審査の改正薬事法下でのあり方については、平成16年7月9日薬食発0709005号「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」および平成16年8月2日厚生労働省食品局審査管理課「改正薬事法に基づく医薬品の承認申請書における製造方法等に係る記載要領及び記載変更に関する取扱い（案）」に関する意見募集について」を調査検討の対象とした。

C. 研究結果

1. Q8ガイドライン（ステップ2）の概要

本ガイドラインの構成を図1に示す。2. の「製剤開発」項では、製剤開発研究の一般原則を記述した後、2.1～2.6項では製剤開発研究を実施する時の考慮すべき事項に関してハイレベル（即ち何を研究すべきかを取り扱う、如何に研究すべきかについては本ガイドラインでは取り扱われない）で論じている。

本報告書では、本ガイドラインの目的、背景、適用範囲及び製剤開発の一般原則について取扱う。

1. 序
1.1 目的
1.2 背景
1.3 適用範囲
2. 製剤開発
2.1 製剤成分(品名、剤型)
2.1.1 原薬; 2.1.2 添加剤
2.2 製剤
2.2.1 製剤設計; 2.2.2 過量仕込み; 2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質
2.3 製造工程の開発の経緯
2.4 容器及び施設系
2.5 微生物学的観点からみた特徴
2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性
3. 用語集

図1 Q8製剤開発の目次

① 目的及び背景

本ガイドラインの直接的な目的は、CTD様式で規制当局に承認申請をする際の添付資料3.2.P2「製剤開発」の項の内容を明確にすることである。従って、本ガイドラインはCTD 3.2.P2と基本的に同一の構成となっている。

本ガイドラインは、この3.2.P2の位置付けを「科学的方法およびリスク管理手法を製剤と製造プロセスに適用し、得られた総合的な知識(knowledge)を記述する項」であるとしている。即ち、3.2.P2は単に個々の製剤開発研究試験を記述することではなく、当該医薬品の品質及び製造方法に関して広範な知識を審査あるいは査察当局に示すためのものであり、そのことにより、医薬品科学や製造科学に理解が十分に行き届いているような領域では、柔軟な方法の規制が可能となることを本ガイドラインは目指している。

② 適用範囲

本ガイドラインの適用範囲は、ICHCTDの適用範囲即ち、新薬の規格及び試験方法に関するガイドラインICHQ6AおよびQ6Bの範囲に適用される。したがって、治験薬には適用されないが、本ガイドラインで示される原理は治験薬の開発過程においても重要であるとしている。

③ 製剤開発の一般原則

製剤開発の目的は「高品質な医薬品を設計し、継続的に医薬品を供給する製造方法を確立すること」である。この考えの背景には、医薬品の品質は最終製品を試験することによっては保証し得ず、設計（製剤設計および製造プロセスの設計）によって築き上げられるものであるという認識がある。このため製剤開発時の処方変更や製造プロセスの変更は、後述する設計領域を確立するためのより深い体系的な知識を得る機会とみなすべきであるとし、ネガティブデータも品質及び製造方法の確立に有用であるとしている。

製剤開発研究のありかたとして、本ガイドラインは最小限必要な事項と追加的に実施する事項に分類している。

最小限必要な事項は、原薬、添加物の特徴、重要工程を特定し、考察すること。そして重要な処方特性やプロセスパラメータに関しては、変更時の医薬品の品

質に与える影響の程度を評価し、特定することが必要であるとしている。

一方、追加的に実施する事項として、本ガイドラインは、一層深い知識を得るための製剤研究について論究している。そこでは、さらに広範な原薬や添加物の特性、選択しうる様々な工程やプロセスコントロールにおける製品の機能に関する知識が求められる。そして、製造工程と工程管理に関して高次元の理解を示すことにより、設計領域が確立し、柔軟な規制システムが構築されると本ガイドラインは強調している。

柔軟な規制の例としては、

- ・リスクに基づく柔軟な規制
- ・設計領域内における無審査での製造工程の改善
- ・リアルタイムな品質管理と最終製剤の出荷試験の削減

が示されている。

製剤の品質や機能、製造科学に関する深い知識は、実験計画法やPAT (process analytical technology) を適用することによって得られること、またリスク管理の原理を導入することが製剤開発研究の優先順序の決定に有用であることを強調している。

2. 設計領域

設計領域 (design space) は本ガイドラインの用語集では以下のように定義されている。即ち、

- ・品質を保証することが明らかなプロセスパラメータの領域である。
- ・設計領域は処方特性に関しても適用可能な場合もある。
- ・設計領域内における値の更新はプロセスパラメーターや処方特性に関する承認値の変更とはみなさない。
- ・設計領域外への値の移動は変更とみなし、規制当局による承認事項変更の手続きがとられる。

この設計領域の概念はQ8レポートのJohn Berridge氏が昨年11月に開催された医薬品品質フォーラム国際シンポジウムで詳細に解説している。即ち、ある単位工程を図2 (John Berridge氏講演スライドより、一部改変) で示すように2個の変数X、Yで管理されている状況を仮定する時、変数X、Yが変動しても品質、機能に影響のない範囲が四角形の範囲である場合に、この四

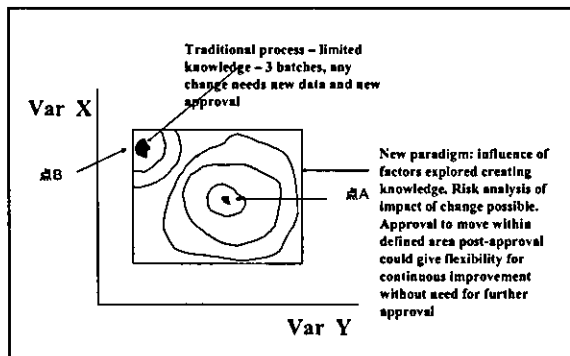


図2 Design Space facilitates regulatory flexibility

角形が設計領域に相当する。工程に関する十分な理解とリスク分析により、この領域を示し、製造メーカーが選択したパラメータのセットは十分に設計領域の中 (A点) にあることを規制当局に示すことが出来れば、その後のパラメータの更新は設計領域の中であれば、製造メーカーが任意に行える。

従来の製剤開発研究では設計領域が不明のため、申請者が選択したパラメータのセットは設計領域のはずれ (B点) に存在する危険がある。従って、パラメータを変更するには、再度、全てのデータを取得し、規制当局に提出確認を求める必要があった。

勿論、設定した設計領域外にあるプロセスパラメータのセットを用いる場合は、そのプロセスパラメータにおける品質保証が規制当局に示されていないために、再度データを取得し、規制当局に新しい製造方法の妥当性を示す必要がある。

Q8EWGは、柔軟な規制を可能にする方策を検討する必要性を各極の規制の違い及び人的資源の観点から議論した。

世界各地の承認を得ている医薬品は、各極における承認後変更手続きの違いから、製造方法の変更は容易ではない。即ち、ある地域で変更が可能となっても他地域では変更が認められないという状況が存在する。この事実は、製造メーカーによる製造方法の改善を阻害し、患者サイドから見れば、最新の科学の成果を利用できないということとなる。

また、現行の規制方法は、承認後変更の審査・査察のために膨大な人的資源を要している。したがって、リスク管理の視点を取り入れ、適切な製剤開発研究を実施し、当該医薬品に関する十分な処方特性と製造工

程に関する体系的知識を有していることが示された場合には、自由度のある変更管理を可能にすることにより、規制当局にとっては資源の節約とリスクの高い医薬品に関する集中した管理を可能にするメリットがある。

3. 国内における状況

我が国は欧米とはかなり異なる承認制度を有している。我が国の承認制度で特徴的なことは以下の3点である

- ・欧米では、審査当局に提出された製造方法や品質に関する事項が、程度の差こそあれ、全て規制の対象となるのに対して、我が国では、提出された事項の内、品質保持に特に重要な事項のみが承認申請書に記載され、承認事項となること。
- ・承認事項からの逸脱は許されないこと。
- ・我が国は最終製剤の品質を最終製剤の規格を厳格に設定することで保証していること。

2002年の薬事法改正で製造承認から最終的に市場に医薬品を供給する会社が責任を持つ製造販売承認制度に移行するとともに、製造管理が承認要件とされ、2005年4月から施行されることとなった。そのため、申請者は最終製剤の製造方法を、プロセスパラメータ、重要工程及び重要中間体の管理値を含め承認申請書に記載することとなる。その一方で、品質に影響を与える危険性の少ない製造方法の軽微な変更は、承認事項一部変更（一変）承認申請を要せず、届出でよいとされる。またプロセスパラメータに関しては、目標値/設定値を承認書に記載し、パラメータの許容巾は製造標準手順書に記載することとし、実製造時にパラメータが逸脱したときにも、直ちに出荷停止等の措置にならない柔軟な対応が可能になる。

D. 考察

Q8ガイドラインは、十分な製剤開発研究が実施された場合の規制緩和を意図している。一方、従来我が国は最終製剤の規格を厳重に管理することで品質の恒常性を保証する方策をとる反面、製剤の製造方法に関しては、殆ど承認要件となっていなかったため、製剤開

発研究の成果を規制制度に活用する道がなかった。今回の薬事法の改正で、製造方法が承認要件化したことと、承認事項が、その変更の程度によって、一変承認申請対象と軽微変更届出対象とにわけられたことから、Q8を実質的に運用する基本的な条件が整ったといえよう。

また、プロセスパラメータの変更が軽微変更届出の範囲内か一変承認申請の対象事項かの切り分けに今後製剤開発研究の成果が利用できることが期待される。

しかし、Q8ガイドラインは設計領域内での極めて広範な製造メーカーの裁量を認める可能性がある。現在我が国では最終製剤の承認規格の変更は一変承認申請が必要であるなど、処方特性に関して設計領域の運用が困難な問題もある。各極においても、それぞれの規制制度により、想定している運用が異なっている部分もあると思われる。お互いの規制制度の違いを十分に認識してQ8ガイドラインの検討をすることが今後一層必要である。

E. 結論

高品質の医薬品を継続的に製造するために、新薬の開発過程において、製剤開発研究が実施される。ICHにおいて製剤開発研究のありかたが検討され、Q8ガイドラインとしてまとめられつつある。本ガイドラインは、十分な製剤開発研究の結果、各極における医薬品承認審査・査察に関わる規制が軽減されることを目的としている。我が国も改正薬事法で品質に関する規制のフレームワークを変更しつつあり、今後Q8ガイドラインの成果を適格に取り入れて、効果的な薬事規制の運用を図ることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成16年度分担総括研究報告書

臨床有効性部門総括報告

部門総括：開原 成允（国際医療福祉大学副学長）
分担研究者：笠貫 宏（東京女子医科大学教授）
大江 透（岡山大学大学院医歯学総合研究科教授）
加藤 貴雄（日本医科大学教授）
中村 秀文（国立成育医療センター室長）
内藤 周幸（東京通信病院参与）
研究協力者：大塚 邦明（東京女子医科大学教授）
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」に関連した国際的な問題について、「心毒性（QT間隔延長）の臨床評価」、「後天性QT延長症候群における臨床電気生理学的検査的検討」、「ウェーブレット変換解析を応用したQT間隔計測システム」、「小児治験ガイドライン」、「eCTDに求められる電子的標準と医療機関等を含む医薬品安全性情報」、「東南アジア地域における薬剤の有効性・安全性とわが国との比較」の6つの班に分けて研究を行った。最初の三つの研究はいずれも臨床治験時の心電図QT延長の有無の判定に関連した研究で、ICHの提案している陽性薬による感度確認に対し体位変換を感度確認に利用することの可能性を検討したもの、薬剤誘発性QT延長症候群に見られる心室性期外収縮の電気生理学的発生機序を検討したもの、QT計測に必要なT波の終了点を新しいウェーブレット変換によって正確に見出そうとする研究で、いずれもまだ十分な成果を得てはいないが今後の発展が期待される。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すると共に、安全性情報の電子的な収集報告システムについて特に医療機関から報告する方法について研究した。また、小児治験ガイドラインについては、ICHガイドラインの国内での啓蒙を図ると共に、小児治験の改善に関するさまざまな問題点、特にアセントの問題などを研究し、次第に小児の医薬品使用の問題が理解されるようになった。外国臨床データの受入に関しては、非ICH諸国における臨床試験の受け入れの問題が次第に重要になっているが、その一つの例として台湾における有効性、安全性が日本と異なっているか否かについて具体的な医薬品について検討を開始した。

キーワード：QT延長症候群、QT時間測定、小児治験、eCTD、電子的安全性報告、
非ICH国

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で解決が緊急に求められているレギュラトリーサイエンスの課題をとりあげて研究することが目的である。平成16年度は、治験時の医薬品の評価にQT延長を用いることの妥当性、小児医薬品の治験に関連した諸問題、eCTDや医薬品安全性情報の電子的報告など電子化に関連した諸問題、東南アジア地域など非ICH国における治験に関連する諸問題についての6つの班に分けて研究を行った。

B. 研究方法

14名の分担研究者及び研究協力者が、以下の6つの課題について研究を行った。即ち、「心毒性（QT間隔延長）の臨床評価（笠貫宏）」、「後天性QT延長症候群に於ける臨床電気生理学的検討（大江透）」、「ウェーブレット変換解析を応用したQT間隔計測システム（加藤貴雄）」、「小児治験ガイドライン（中村秀文）」、「eCTDに求められる電子的標準と医療機関等を含む医薬品安全性情報（開原成允・岡田美保子）」、「東南アジア地域における薬剤の有効性・安全性とわが国との比較（内藤周幸）」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、QT延長に関連した研究では、臨床的な方法、電気生理学的な方法、工学的方法がそれぞれの研究で駆使された。

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、小児治験を行なうための環境などについて調査を行った。

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すると共に、安全性情報の報告では、実際に臨床の場でのシステムを開発することを目指した実践的な方法が採用された。

東南アジア諸国の治験は、台湾を中心とした国際調査が行なわれた。

C. 研究結果 及び D. 考察

以下に6つの研究を4つの分野に分けて記す。

1 心電図上のQT延長に関連する諸問題の研究

第一の「心毒性（QT間隔延長）の臨床評価に関する研究（笠貫宏）」では、感度測定独自の方法を模索した。米国FDAのQT間隔臨床評価concept paper ではQT間隔測定系が5 msecの延長を検出できる精度を要求し、そのため、あらかじめ5 msec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、5 msec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。また、体位変換によるQT間隔計測ではQT/QTc間隔の午前中と夕方の差は計測者間の差異より大きく、5 msecより精密に平均QT/QTc間隔変化を検出可能な測定システムが要求されていることを考慮すると、QT/QTc間隔の午前中と夕方の差は無視できないことが明らかになった。

また、ICHの提案に関して①「Thorough QT/QTc試験」を非抗不整脈薬の新薬開発段階でほとんどすべてに実施することの妥当性、②QT/QTc間隔の平均延長5msec以下を「陰性」とすること、8msecを片側95%信頼区間上限とすることへの妥当性、③QT/QTc間隔の平均延長を～5msec、5～20msec、20msec～とするrisk categorizationの妥当性、④試験系の感度を検出するために陽性対照群をおくことの妥当性、⑤positive controlの代替として、体位変換によるQT/QTc間隔の変化を測定することの妥当性、⑥非臨床試験の結果に関わらず、「Thorough QT/QTc試験」を導入するということについての妥当性についてアンケート調査を行なったが、その結果ではQT間隔計測の精度や基準値の妥当性を問題視する意見が多かった。

第二の「ウェーブレット変換解析を応用したQT間隔計測システムの開発（加藤貴雄）」では、心電図T波の

形態が正常な例のみならず、平低T波、二相性T波、二峰性T波、陰性T波などの異常T波ならびにU波に関して症例を集積し、それに、ウェーブレット解析を行った。その結果目視的に決定不可能なT波の終了点を、明瞭に特定することができた。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と思われる。

第三の「後天性QT延長症候群に於ける臨床電気生理検査的検討（大江透）」では、薬剤誘発性QT延長症候群で認められる著明なQT延長を来す機序を電気生理学的に研究した結果、その機序はイオン電流の異常で説明されることが明らかになった。一方、薬剤誘発性QT延長症候群で認められるtorsade de pointes やその引き金となる心室期外収縮の発生機序は不明である。この機序を電極カテーテル接触法を用いてmonophasic action potential (MAP) を記録して検討したところ、MAPの電気整理学的性質が活動電位のものと同様していることが確認された。次に、薬剤誘発性QT延長症候群患者でMAPを記録し検討した結果から、心室期外収縮の発生機序は撃発活動で、torsades de pointesの発生機序は不応期のばらつきによるリエントリの可能性が考えられた。

2 小児治験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。そこでインフォームドアセントについての概念が治験の現場でどのように位置付けられているか、またその運用にあたってどのような問題があるかについての調査票を作成し、185施設に対してアンケート調査を実施した。アンケートはIRB委員長あるいは委員向けのもの、治験事務局用のものの2種とし、1) 背景情報、2) 治験実施状況、3) 治験の説明・意思

確認の実態についての実態について年代別に、4) 治験審査委員会におけるアセント審査の実態について、5) 治験審査委員会における審査においてどの程度の内容の説明が求められるか等について、調査をおこなったが、現時点ではまだ調査を回収中である。

また、第二に、小児医薬品の治験に関して日本におけるインフラの整備や治験支援策について啓蒙活動を行なった。

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。

EUでも2004年12月には極めて似た法令案について議会に諮られることが決定した。

本邦においては、このような具体的な動きはないが、そのための第一歩として日本小児科学会薬事委員会においてアクションプラン平成16年度版が作成された。その中に同様の法令化について厚生労働大臣に要望書を提出することを謳っており、来年度前半には要望書を提出する方向で準備中である。

このアクションプランの素案は中村が作成したが、1) 網羅的に適応外使用医薬品全体をカテゴリーわけし、それぞれの解決策を模索、2) 抗がん剤併用療法の適応拡大スキームのような枠組みの活用、3) プライオリティリストの内容の吟味・更新と整理、4) 試薬、化学合成医薬品、剤形変更、輸入医薬品の問題解決の枠組みづくり、実態把握、解決の方策をさぐる(関係機関との話し合い、規制当局への対応見直しの要請)、5) 小児治験の体制整備(大規模治験ネットワークを成功させる、小児治験体制整備の支援への関係機関への働きかけ)、6) 製薬企業へのインセンティブや小児治験要請権(義務化)の法令化についての働きかけ(要望書)、7) 市販後調査、使用実態調査の活用、8) 小児・妊婦・授乳婦の医薬品使用情報収集の枠組みづくり、などが盛り込まれている。

また厚生労働省は、成長段階に応じた安全な医薬品の使用量を明確にする制度作りの検討を開始し、2005年度予算案に小児医薬品の対策費を盛り込むこととし

た。検討会を設置し5年間で100薬剤について、情報収集と使用法の評価・整理を行うこととしている。この際の用量の解析は国立成育医療センターで行うとされている。また混合診療問題に関連して未承認薬使用問題検討会議も立ち上がっており、ジアゾキサイドなどの個人輸入医薬品についてはこの検討会に早急に対応を依頼するべく、日本小児内分泌学会における準備を働きかけた。

3 eCTDに求められる電子的標準と医療機関等を含む医薬品安全性情報の共通性に関する考察（開原成允・岡田美保子）

ICHにおいては、各種医薬品規制情報の国際的な伝達をはかる上で標準が必須であるとの考えから、電子的標準の専門家会議（M2 EWG）を組織しているが、これまで二つの分野で成果をあげてきた。第一は、1990年代の後半に行なわれた医薬品の個別症例安全性報告のための電子仕様であり、第二は、その後開発されたCTDの電子化仕様「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）」である。

この二つに対する国内の対応について解決すべき問題を研究したが、第一の個別症例安全性報告については、国内では、すでにICH標準に準拠した製薬企業から当局への電子副作用報告が開始しているが、今後の安全性情報の活用をはかるには、発生源である医療機関も含めた安全性報告の共通化が求められる。このためには、医療機関から安全性報告も容易に電子化した形で行い得るようにすることが必要であるが、今後解決すべき問題としては、MedDRAを医療機関のシステムと整合性をもたせること、電子カルテなどの病院情報システムと安全性報告システムの整合性を持たせることなどが必要で、現在その検討を行なっている。

eCTDについては、仕様で網羅されていない「試験報告に関する情報」を記載することを目的として、Study Tagging Files（STF）とよばれる補足的な仕様が検討されている。本研究では、ICHで策定されてきた電子的標準・仕様について、これを国内で適用した時の問題点を整理して検討すると共に、ICHにおける電子的標準のあり方について検討中である。

4 台湾を中心とした東南アジア地域における薬剤の有効性・安全性とわが国における同一既承認薬剤の有効性・安全性についての比較検討について（内藤周幸）

海外臨床データの受け入れによる新薬開発の促進化についてはICHのE5で議論され、3極間で合意に達したが、E5のコンセプトには国際的な“同時”開発の為の臨床試験についての考え方は含まれていない。最近の新薬開発の国際化に鑑み、特に最近注目されてきているnon-ICH地域における薬物の有効性・安全性について、台湾を中心とした東南アジア地域における複数国間・多施設協同・大規模臨床試験の成績と同一薬物のわが国における第III相臨床試験の成績との比較検討を試みた。まず、台湾のCDE（Center for Drug Evaluation）の責任者と連絡を取り、既に台湾で行われていた“多国多中心”臨床試験のリストの入手し、検討した。入手したリストによると、主として第III相臨床試験を中心として、少数の第II相及び第IV相臨床試験をも含めて、既に120の臨床試験が行われていた。その中から、わが国の現状や薬物の特性を顧慮して19の臨床試験に関連した品目の薬物を選択し、それらについて有効性・安全性を比較検討する事にした。

現在、具体的な比較方法を示すために、5品目についてモデルを作成し、それを台湾のCDEへ送付すると共に、英語への翻訳を行なっているが、現段階ではまだ具体的な成果は得られていない。

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、「治験と関連したQT延長測定の問題」、「小児治験ガイドライン」、「規制文書の電子化に関する問題」、「東南アジア地域における薬剤の有効性・安全性とわが国との比較」についての6つの班に分けて研究を行った。小児治験ガイドラインについては、ICHガイドラインの国内での啓蒙と共に小児医薬品治験の環境整備が必要である。医薬品の規制文書などの電子化についてはICHの勧告を国内で実施するための環境整備が必要である。外国臨床データの受入に関しては、非ICH諸国における臨床試験の受け入れの問題が今後重要な課題になることが予想される。

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

- Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towvbin JA, Priori SG, Kamakura S.

Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT

syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;3:276-283

- 中村秀文：「小児のくすり」の開発と治験の現況－医師主導体制の重要性－. *小児内科*. 2004;36:707-712.
- 中村秀文：治験と臨床試験：適応外使用を含めて。*小児外科*. 2004;36:839-845.
- 荻原正嗣、中島研、中村秀文：妊婦および小児の薬のnot to do. *レジデントノート*2004;6:1299-1303.
- 中村秀文：適応外使用を解決しよう. *メディカル朝日*. 2005 Jan, 42-43.

H. 参考資料

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 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）
志賀 剛（東京女子医科大学 循環器内科 准講師）
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

薬剤誘発性不整脈を防ぐため、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る。「Thorough QT/QTc 試験」を特徴とするICHの薬剤性QT間隔延長評価ガイドライン草案はQT延長の判断基準が5msecと厳しい上、その根拠は必ずしも明確でない。特に試験系の感度を確認するための陽性対照薬を本邦で使用することは困難である。これまで陽性対照薬に代わる非薬物的手法として体位変換によるQT間隔計測の有用性を報告した。今年度はこの体位変換試験を日内変動の立場から検討するとともに、心電図学の専門家への「Thorough QT/QTc 試験」に対するアンケート調査を行った。体位変換によるQT間隔計測ではQT/QTc間隔の午前中と夕方の差は計測者間の差異より大きく、5msec以下の平均QT/QTc間隔変化の検出が必要な状況では無視できない値であることが判明した。アンケート調査ではQT間隔計測の精度や基準値の妥当性を問題視する意見が多く、「Thorough QT/QTc試験」や陽性対照群の使用に関して貴重な意見が寄せられた。

キーワード：QT間隔、非薬物的陽性対照、体位変換、アンケート調査

A. 研究目的

torsade de pointes (TdP) を代表とする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る。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る。

日米EU医薬品規制調和国際会議（以下ICH）のE14、Step 2合意ガイドライン草案は2004年6月発表分が最新であり、米国FDAのQT間隔臨床評価concept paperをほぼ踏襲している。この中で注目すべき点は抗不整脈薬を除くほぼ全ての薬剤に「Thorough（綿密な）QT/QTc試験」を要求していることである。「Thorough QT/QTc試験」は開発早期に実施する健常人を対象としたプラセボ対照・二重盲検臨床試験であり、その特徴を以下

に示す。

- ①実際の治療において想定される最大暴露量の数倍まで投与すること。
- ②薬物動力学・動態特性さらにはQT/QTc間隔の日内変動を考慮し、頻回の心電図検査を行うこと。
- ③時間を一致させた当該薬物の平均QT/QTc間隔とプラセボの平均データとの差異の最大値が約5msec以下かつ片側95%信頼上限が8.0msec以下の場合を「Thorough QT/QTc試験」陰性と定義し、それ以外は全て陽性とする。
- ④この平均5msecのQT/QTc間隔延長を検出できるassay sensitivity（試験系の感度）を確認するため、変化の平均値が5msec以下であることが既知である薬物的あるいは非薬物的陽性対照群が必要であるこ

と。

さらに、この「Thorough QT/QTc試験」で得られた知見をもとに、承認プロセスにおいてQT/QTc間隔延長が5msec以下であればTdP等の「催不整脈リスクなし」、5msecより大きく20msec未満であれば「催不整脈リスクあり」、20msec以上であれば「催不整脈リスクが高い」とするカテゴリー分類をしている。

本邦でこれを適用する場合幾つかの問題点がある。まず、陽性対照群の設定である。「陽性対照薬」の使用は本邦では①対照薬の入手が困難と考えられる。②安全性への懸念・倫理的問題がある点で憂慮される。次にQT/QTc間隔延長の評価に用いる5msecあるいは20msecという閾値の妥当性への疑問である。特に5msecという値はQT計測の精度ならびにQT間隔の日内変動を考慮すると極めて小さな値である。陽性対照薬の使用に対して、非薬物的「試験系の感度」検出法として体位変換が有用であることを前回報告した。本年度はこの体位変換によるQT/QTc間隔の日内変動を検討するとともに、「Thorough QT/QTc試験」を本邦で行うことの妥当性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

1. 体位変換に伴うQT/QTc間隔の変化

調査対象者は、20～36歳の健常者98名（男72名、23.3±3.4歳）である。

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。

各心電図記録から2名の循環器専門医が以下のようにQT間隔を計測した。まずQT間隔自動計測プログラム（フクダ電子社製QTD-1）を用いて自動解析し、その後Q波開始部とT波終末部を手動的に修正した。手動的に計測した誘導はII誘導とV5誘導でQT間隔計測からBazettおよびFridericia補正式により修正QT（QTc）間隔を算出した。（※Bazett補正式 $QTc = QT/(RR)^{0.5}$ 、Fridericia補正式 $QTc = QT/(RR)^{0.33}$ ）

2. 「Thorough QT/QTc試験」に関するアンケート調査
日本心電学会評議員に「Thorough QT/QTc試験」についての概略を説明する文書ならびに「非抗不整脈薬の開発におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（ICH E14ガイドライン）案」を添付した上、アンケート調査を実施した。設問は以下の6つである。

- ①「Thorough QT/QTc試験」を非抗不整脈薬の新薬開発段階でほとんどすべて（almost all cases）に実施することの妥当性
- ②QT/QTc間隔の平均延長5msec以下を「陰性」とすること、8msecを片側95%信頼区間上限とすることへの妥当性
- ③QT/QTc間隔の平均延長を～5msec、5～20msec、20msec～とするrisk categorizationの妥当性
- ④assay sensitivity（試験系の感度）を検出するためにpositive control（陽性対照群）をおくことの妥当性
- ⑤positive controlの代替として、体位変換によるQT/QTc間隔の変化を測定することの妥当性
- ⑥非臨床試験の結果に関わらず、「Thorough QT/QTc試験」を導入するということについての妥当性

設問⑤に関しては本研究「体位変換に伴うQT/QTc間隔の変化」における要約データも添付した。

各設問について「妥当」、「妥当でない」、「わからない」のいずれかを選択してもらい、設問①から⑤では「妥当でない」を選択した場合にはその根拠または提案等のコメントを求めた。設問⑥では回答に関わらず、非臨床試験の評価・位置づけに関してコメントを求めた。

C. 研究結果

1. 体位変換に伴うQT/QTc間隔の変化 (図)

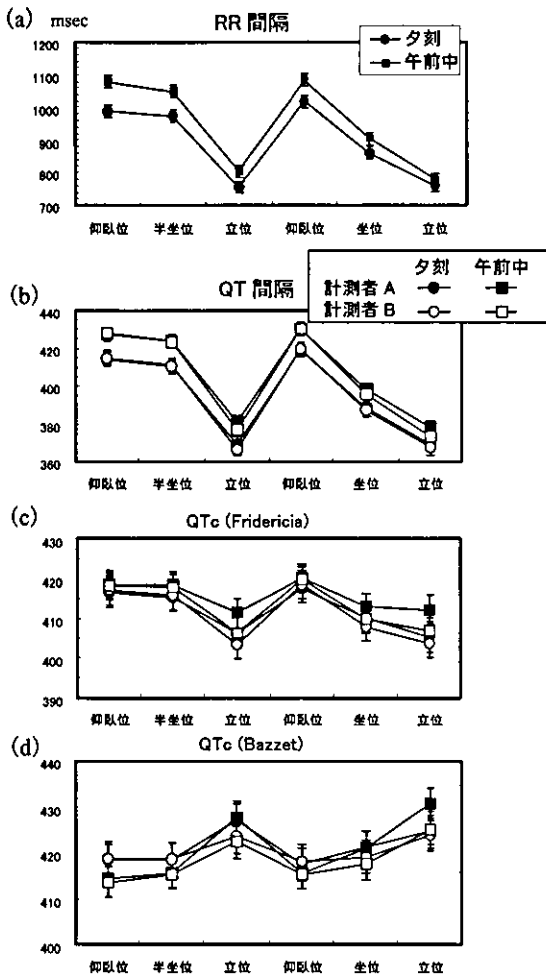


図 体位変換に伴う (a)RR間隔 (b)QT間隔 (c)Fridericia補正式によるQTc間隔 (d)Bazett補正式によるQTc間隔の変化。平均±標準誤差。円は夕刻、四角は午前中を示す。

RR間隔はいずれの体位でも午前中が夕刻に比べ長く、すなわち徐脈傾向であった。この差は臥位、半坐位、坐位、立位の順で大きかった。臥位→半坐位ではRR間隔短縮の程度は小さく、臥位→坐位→立位ではほぼ直線的に短縮した。

QT間隔はRR間隔と同様な変化を示した。臥位→半坐位では3-4msec程度、半坐位→立位では45msec程度のQT間隔の短縮が観察された。また、臥位→坐位では32msec程度、坐位→立位では20msec程度のQT間隔の短縮が観察された。午前中と夕刻の比較では、臥位・半坐位のQT間隔は午前中では夕刻にくらべ12-13msec程

度長く、坐位・立位では午前中では夕刻にくらべ8-10msec程度長かった。

Fridericia補正式によるQTc間隔は臥位→半坐位では統計学的に有意な変化を示さず、半坐位→立位では7-12msec程度短縮した。臥位→坐位では7-10msec程度短縮し、坐位→立位では3-5msec程度短縮した。Bazett補正式によるQTc間隔は臥位→半坐位では有意な変化を示さず、半坐位→立位では5-12msec程度延長した。臥位→坐位では4-5msec程度延長し、坐位→立位では6-10msec程度延長した。午前中と夕刻の差異をみると、Fridericia法によるQTc間隔は午前中の方が夕刻に比べ臥位では1-2msec程度、立位では3-7msec程度長かった。一方、Bazett法によるQTc間隔は臥位では午前中の方が3-5msec程度短く、立位では午前中の方が逆に1-5msec程度長かった。

98名のQT間隔平均値を2名の計測者間で比較すると、臥位では0.1-0.8 msec、半坐位では0.4-0.7msecとその差は小さく、坐位では1.9-2.4msec、立位では1.8-4.9msec程度の差がみられた。

2. 「Thorough QT/QTc試験」に関するアンケート調査

平成17年1月20日現在、36名からアンケートの回答が得られている。アンケート対象者の20%程度に留まるため、本報告ではそれぞれの設問に対する回答の比率には触れず、設問①から⑤および非臨床試験の評価・位置づけについてのコメントを検討した。

設問①に対する主なコメントは1) 現実的でない。2) 治療で想定される最大暴露量の数倍までの投与することによる被験者への危険性、倫理性の問題がある。3) 非臨床試験の結果を考慮し、リスクありとされた薬剤のみ「Thorough QT/QTc試験」を行うなどであった。

設問②に対する主なコメントは1) 計測精度を保つためにデジタル心電計による自動計測を必要としながら自動計測自体の精度が十分検証されていない、あるいはT波の形状等で計測値の再現性がなく、QT間隔自体の精度に対する疑問といった計測精度の問題2) 臨床的根拠や計測精度の問題から閾値としての5msecの根拠に対する疑問であった。

設問③に対する主なコメントは設問②に関連したもので、計測精度や層別化に用いる閾値への根拠の欠如

を問題とするものであった。また、QT/QTc間隔5msecより10msecあるいは20msecのほうが臨床的には受け入れられるという意見もあった。ただ、リスク層別化自体への反対意見はみられなかった。

設問④に対する主なコメントは1) 陽性対照薬の使用は倫理的に問題がある2) 非臨床試験で陽性の薬剤のみ陽性対照群をおけばよい などであった。通常投与量の陽性対照薬を使用することで実際に5msecという僅かな差が検出できるのか疑問視する意見もみられた。

設問⑤に対する主なコメントは1) 体位変換によるQT間隔の変化はあくまで機械の精度をみるのみである。2) 体位変換と薬物によるQT間隔の変化では機序が異なる。などであった。その他、新薬の安全性のためは臨床試験の時間・費用の負担増や被験者への危険性の増加を考慮しても陽性対照薬の使用は仕方がないとする意見もみられた。

非臨床試験の評価・位置づけに関しては、大多数の回答者が非臨床試験の重要であると認識していた。しかし、その位置づけについては、非臨床試験は臨床試験の代用がある程度可能であり非臨床試験でリスクが極めて低い薬剤における「Thorough QT/QTc試験」は不要とする意見から、非臨床試験はQT間隔延長メカニズムの解明や理論の発展に適しており臨床試験の代用には向かない、あるいは動物種の異なる実験データをそのままヒトに当てはめることには無理があるといった意見まで様々であった。今後データを蓄積し非臨床試験と臨床試験を対比することにより非臨床試験の有用性を検討する必要があり、それまでThorough QT/QTc試験を行うことはやむを得ないとする意見もみられた。

D. 考察

本年度解析対象者を98名まで増やして行った体位変換に関するQT/QTc間隔の変化は、前年度40名のデータで行った検討とほぼ同じであった。体位変換に伴うQT間隔の変化はRR間隔の変化に呼応するものであり、RR間隔の変化が小さい臥位→半坐位でQT間隔は4-5msec程度短縮し目標とする変化を得た。QTc間隔は臥位→坐位および坐位→立位で、Fridericia法ではそれ

ぞれ7-10msecおよび3-5msec程度短縮したのに対し、Bazett法では4-5msecおよび6-10msec程度延長し、陽性対照として用いるためには適当な変化の幅ではあるものの補正式によって変化の方法が逆であった。Bazettの補正式は心拍数の影響を受けやすい、すなわちQTc間隔は心拍数が高いと大きく、心拍数が低いと小さい値をとることが知られている。Bazett法によるQTcは臥位では午前中の方が、立位では夕刻の方が長くなったことは、心拍数が補正值により影響していることを示唆している。Fridericia法によるQTcは少なくとも安静臥位では午前中と夕刻で差は僅かであり、Bazett法に比べ心拍数の影響を受けにくい補正式のように思われる。

QT間隔の午前中と夕刻の差は臥位で20msec程度、立位で10msec程度と5msecという僅かなQT間隔延長の検出系においてはかなり大きな値であり、QT間隔の日内変動に細心の注意を払った計測を行わなければ得られたデータの信頼性が失われることを示唆している。

計測者間の差は臥位ではごく僅かであるが、立位では最大5msec程度の差を生じた。本検討の被験者は健康者であり、臥位ではT波終末部の同定は容易であったが、立位ではT波は平低化など形状が変化しT波終末部の同定が難しい症例もみられた。このことが計測者間の差を大きくしたと考えられる。

「Thorough QT/QTc試験」に関するアンケート調査結果はまだ予備的なものであるが、貴重な意見が寄せられた。わが国に非臨床試験ではin vitroでのAPD（活動電位持続時間）アッセイを含む検討を行い、その信頼性が期待されている一方で動物種差の問題、動物のデータが必ずしもヒトの代替にはならないという非臨床試験での限界を指摘する意見もあった。今回の調査では非臨床試験の重要性を挙げる意見とともに、「Thorough QT/QTc試験」をほぼ全ての非抗不整脈薬剤に行うことに疑問をもつ意見が比較的多く見られた。しかし、非臨床試験が臨床的リスクを確実に予想できるデータがない現在、非臨床試験と臨床試験の相互のデータを蓄積し、非臨床試験の位置づけを新たに作っていくことも必要であろうと思われる。

また、アンケート調査から体位変換によるQT間隔の変化を「陽性対照薬の代用」として利用する意義につ

いて、十分な理解を示していない専門家が少なからず存在することが示唆された。今後新薬開発治験時のQT間隔の評価方法ならびに体位変換時のQT間隔変化の利用について、多くの専門家の方法・意義への理解度を増し、議論を重ねることが重要である。

E. 結論

体位変換によるQT間隔計測ではQT/QTc間隔の午前中と夕方の差は計測者間の差異より大きく、5msecより精密に平均QT/QTc間隔変化を検出可能な測定システムが要求されていることを考慮すると、QT/QTc間隔の午前中と夕方の差は無視できない。アンケート調査ではQT間隔計測の精度や基準値の妥当性を問題視す

る意見が多く、「Thorough QT/QTc試験」や陽性対照群の使用に関して貴重な意見が寄せられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

後天性QT延長症候群に於ける臨床電気生理検査学的検討

分担研究者：大江 透（岡山大学大学院医歯学総合研究科教授）

要旨

薬剤誘発性QT延長症候群で認められる著明なQT延長を来す機序はイオン電流の異常で説明される。一方、薬剤誘発性QT延長症候群で認められるtorsade de pointes やその引き金となる心室期外収縮の発生機序は不明である。この機序を電極カテーテル接触法を用いて monophasic action potential (MAP) を記録して検討した。まず、MAPの電気生理学的性質が活動電位のもと類似していることを確認した。次に、薬剤誘発性QT延長症候群患者でMAPを記録し、1) MAP持続時間が延長している、2) 早期後脱分極様のhumpが認められる、3) 心室期外収縮はhumpから発生している、4) 心室各部位間のMAP持続時間のバラツキが大きい、などの所見を得た。この結果から、心室期外収縮の発生機序は撃発活動で、torsades de pointesの発生機序は不応期のばらつきによるリエントリの可能性が考えられた。

キーワード： monophasic action potential、torsades de pointes、QT延長

A. 研究目的

慢性持続性単形性心室頻拍の臨床電気生理検査の意義は確立され、心室頻拍の機序解明、有効薬剤の決定、カテーテルアブレーションの至適部位の決定、などに有用である。一方、QT延長症候群における臨床電気生理検査の意義は不明である。最近、電極カテーテル押しつけによる monophasic action potential (MAP) 記録法を用いて、QT延長症候群の機序を解明する方法が報告された。ここでは、まずMAPが活動電位を反映しているかを検討する。次に、MAPを用いてQT延長症候群に於けるQT延長、心室期外収縮、torsades de pointes (TdP)の発生機序を検討する。

B. 研究方法

1) MAPと活動電位の関連性の検討

洞機能不全症候群患者4名を対象に右室心尖部からMAPを記録した。右室中隔からペーシングし、ペーシング周期 (CL) とMAP持続時間 (MAPd) の関係を調

べた。各CL時のMAPdの計測はCL変化後MAP-d が安定する2分後とし、CL=600msec時のMAPd値を100%としてその変化率で各CL時のMAP-dの値で表現した。

2) 薬剤誘発性QT延長症候群のMAP記録

6名の後天性QT延長症候群 (IA抗不整脈剤が原因) にdisopyramide 50-100mgを静注し (心拍数は心房ペーシングで心拍数80/分に一定)、その前後のQT間隔 (体表面12誘導心電図で最も長いQT間隔) を測定し、QT延長を認めない6名の対象群と比較検討した。

C. 研究結果

1) MAPと活動電位の関連性。

MAPdは、CL=1200msec、1000msec、800msec、600msec、500msec、400msec時では、各々129.8±9.2%、121.0±5.5%、108.9±6.9%、100%、90.7±4.3%、83.0±6.3%、と心拍数の増加に対し順次短縮した。また、MAP記録部位である右室心尖部の各CL時での不応期はMAPdと正相関していた。次に、心拍数の突然の変化に対するMAPdの