

経時的な変化を調べた。ペーシング周期をCL1=1400～1000msecからCL2=400msecに突然短縮した時のMAPdの経時的変化は指数関数的に短縮し100拍前後で安定した。同様に、ペーシング周期をCL2=400msecからCL1=1000～1400msecに突然延長した時のMAPdの経時的変化は指数関数的に延長し100拍前後で安定した。

2) QT延長症候群に於けるMAPの意義

Disopyramide 50-100mg投与前後でMAPを計測した。MAPdの測定は患者一人に原則として右室2-4箇所、左室1箇所で行なった。disopyramide投与前は、後天性QT延長患者群:299±24msec、対象群:298±28msec、と両群で差はなかった。投与後は、後天性QT延長患者群:333±27msec、対象群:317±25msec、と後天性QT延長患者群で有意に延長していた。また、後天性QT延長群では3箇所に早期遅延脱分極が記録された。

次に、TdP発生時のMAPdのバラツキを検討した。TdPを起こしている急性期ではバラツキは75.±17.3msecと増大していた(正常は50msec以内)。

最後に、QT延長症候群患者のTdP発生時のMAPの記録が可能であった患者について心室期外収縮とMAPで記録される早期後脱分極との関連性を検討した。Disopyramide投与後早期後脱分極が出現し、早期後脱分極の電位の大きさと期外収縮出現とに密接な関連性が認められた。尚、期外収縮の発生起源部位付近でのMAPで記録された早期後脱分極の頂点と期外収縮の始まりは一致していた。

D. 考 察

QT延長症候群患者に於ける多形性心室頻拍(心室細動)の電気生理学的方法による機序の検討は主にMAPを記録して行われる。この方法は早期後脱分極、遅延後脱分極などが関与している非リントリ性頻拍の場合に有用である。今回、MAP法を用いて再分極過程の延長や異常が体表面心電図のQT延長とTU波異常の原因であることが確認された。特に、QT間隔が著明に延長した時に早期後脱分極が認められ、引き金となる心室期外収縮は早期後脱分極が関与している可能性が考えられた。また、この早期後脱分極が一部の心筋に限局していたことより、心筋不応期のバラツキを生じリエントリが起こる可能性が考えられた。この場合、早期後脱分極は直接的でなく間接的に多形性心室頻拍に関与している事になる。

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, Towbin 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
- Emori T, Ohta K, Kusano K, Morita H, Matsubara H, Sano S, Ohe T. Clusters of ventricular fibrillation in a patient with an implantable cardioverter defibrillator treated with amiodarone. Circ J. 2003 ;67(2):163-5.

高分解能心電図の記録・解析に関する研究

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：

医薬品による心電図QT間隔の変化をより正確に評価するため、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を試みる。

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

医薬品による副作用の中で、特に心電図QT間隔の延長が大きな問題となっているが、このQT間隔を正確に計測・評価する方法は確立していない。通常的心電図波形からQT間隔を計測するには、T波の終了点を目視的に決定する方法とデジタル心電図で自動計測する方法があるが、いずれもその精度は不十分であった。そこで本研究では、通常的心電図波形を時間周波数変換したデータを基にしてT波の終了点を決定することを目的とした。医薬品の副作用を早期発見するため、薬剤投与前後のQT間隔の変化をミリセカンドレベルで正確に評価することが求められており、本法による正確なQT間隔計測が期待される。

B. 研究方法

1. さまざまな形態のT波の記録

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波ならびに陽性、陰性U波を有する症例の心電図を記録・蓄積する。

2. ウェーブレット変換最適関数の決定

種々の周波数特性を持ったマザーウェーブレット関数を用いてT波、U波の解析を行い、それぞれの最適関数を決定する。

3. QT間隔の計測

上記による正確なT波終了点の特定、U波との鑑別を

行い、それを用いてQT間隔を計測する。

4. QT間隔変動の評価

薬剤投与前後に上記ウェーブレット変換法によるQT計測を行い、QT間隔に対する薬剤の影響を詳細に評価する。

C. 研究結果

初年度の研究として、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つつある。またマザーウェーブレットとしてGabor関数、Morlet関数、Mexican hat関数などを用いた解析を行ったところ、目視的に決定不可能なT波の終了点を、Morlet関数低周波部分の解析によって明瞭に特定することができた。

D. 考察

従来は、キャリパーを用いて心電図記録波形から目視によりQT間隔を計測するのが一般的であったが、人間の目には限界があり、ミリセカンド単位の詳細な計測は不可能であった。また最近デジタル心電計が普及し、心電図記録とともにコンピューターによりQT間隔を自動計測することが可能になっているが、ノイズに弱くこれも必ずしも信頼性が高いとはいえない。そこで本研究では、われわれが独自に開発し心室遅延電位の検出・解析などに一定の成果が得られつつあるウェ

ーブレット変換解析心電計を用い、正確な時間周波数解析を行って心電図T波の終末部を特定することによりQT間隔の計測を試みた。心電図波形の時間周波数分布という、従来とはまったく異なった視点での独創的なQT間隔計測法で、通常の方法に比して時間分解能・周波数分解能ともに優れており、より正確なQT間隔計測が可能になると考えられる。

E. 結 論

心電図のウェーブレット変換解析によりQT間隔の

正確な計測が可能になり、医薬品によるQT延長の危険性を早期に把握することができると期待される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュ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

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

分担研究者：内藤 周幸（東京通信病院 参与）

要旨

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った。彼らもこの研究に興味・関心を示し、共同研究に賛同が得られた。そこでまず、彼らが既に行っていた“多国多中心”臨床試験のリストの入手を試みた。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考慮して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。

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へ送る（日本語のまま）と共に、現在翻訳（英語への）を試みている。先方よりの具体的な成績はまだ得られていない。

キーワード：Non-ICH地域における臨床試験；“多国多中心”臨床試験；台湾のCDE；比較検討のためのモデル；ペグインターフェロン α -2b・リバビリン併用療法

A. 研究目的

新薬の開発にあたり、民族差の問題を考慮して、non-ICH地域を含んだ国際的な多施設共同臨床試験を行い得るか、もし行う場合にはどのような問題点を検討する必要があるかについて研究するために、台湾を中心とした東南アジア地域における医薬品の有効性・安全性を同一医薬品についてのわが国における有効性・安全性についての成績と比較検討することを目的とした。

B. 研究方法

まず、台湾のCDE（Center for Drug Evaluation）の責任者（副所長、Dr. Heng-Der Chern）に連絡を取り、当方の計画と希望を伝えた。Dr. Chernは内部での検討の結果、CDEとして興味と関心を示し、共同研究を行うことに同意した。

台湾を中心として、東南アジア地域や韓国を含めた“多国多中心”の共同臨床試験を既に幾つか行っているとの事であったので、それら臨床試験のリストの提供を求めた。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相臨床試験及び

第IV相臨床試験も含めて、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考慮して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、有効性を判定する際に用いたエンドポイント、有効率、有害事象の内容と頻度、重篤ないし重症有害事象の内容などの観点から、比較検討する事にした。

比較検討事項を具体的に示すために、これら品目のうち、現時点で審査報告書が利用できる4品目と既に専門誌に第III相臨床試験の詳細が発表されていた1品目についてモデルを作成した。

C. 研究結果

CDEから入手したリストには120の臨床試験が記載されていたが、同一薬物の相の違う臨床試験や、同一薬物について同じ相の臨床試験を繰り返し行っているものもあり、薬物の観点からは実際には120よりは少なかった。その中から19の臨床試験に関連した薬物を選んだが、薬物の観点からは同様に同じ薬物が含まれており、実際には16品目であった。この中から、①ペグインターフェロン α -2b・リバビリン併用療法、②塩酸パルデナフィル水和物、③アレンドロン酸ナトリウム水和物、④モンテルカストナトリウム、⑤リスペリドンの5品目についてモデルを作成した。

表1にペグインターフェロン α -2b・リバビリン併用療法の場合のモデルを、表2にリスペリドンの第III相試験の場合のモデルを示した。

表1 ペグインターフェロン α -2b・リバビリン併用療法の場合の例

<p>(①) 目的：ペグインターフェロンα-2b・リバビリン併用投与（以下PEG/R）とインターフェロンα-2b・リバビリン併用投与（以下IFN/R）との比較</p> <p>(②) 対象患者：genotype1で、かつ高ウイルス量（アンプリコア・モニター法（RT-PCR）でHCV-RNA量が100KIU/mL以上）のC型慢性肝炎患者</p> <p>(③) デザイン：非盲検、多施設共同無作為化並行群間比較試験</p> <p>(④) 用法・用量：PEG群は1.5 μg/kgを週1回48週間の皮下投与 IFN群は6 MIU週6回2週間、その後週3回46</p>

週間、筋肉内投与

リバビリンは両群とも600～1000mg/日（体重60kg未満600mg、体重60～80kg 800mg、体重80kg以上1000mg、分2経口投与）試験薬の減量・中止規定あり（省略）

(⑤) 試験期間：投与期間48週間、経過観察期間24週間

4回の中間解析（集計）が行われている。

(⑥) 成績：無作為化登録全症例数514例（PEG/R群258例、IFN/R群256例）

FAS解析対象集団506例（PEG/R群254例、IFN/R群252例）

PPS解析対象集団429例（PEG/R群219例、IFN/R群210例）

FAS解析対象集団における投与終了後24週時点のHCV-RNA陰性化率

PEG/R群 47.6%（121/254例）

IFN/R群 44.8%（113/252例）

FAS解析対象集団における投与24週時、投与終了時、及び投与終了後12週時におけるウイルス陰性化率

PEG/R群 66.9%（170/254）

71.7%（182/254）

47.6%（121/254）

IFN/R群 65.5%（165/252）

69.4%（175/252）

45.6%（115/252）

(⑦) 安全性：(a) 試験薬の減量、休薬又は中止を要した患者

PEG/R群 71.7%（182/254）

IFN/R群 68.3%（172/252）

しかし、減量・休薬を伴いながらも全体の

PEG/R群 79.5%（202/254）

IFN/R群 78.6%（198/252）

は48週間の投与を完了した。

安全性については、PEG/R群及びIFN/R群とも全症例に有害事象がみられた。特に多かったのは、共に発熱、倦怠感、頭痛；リンパ球数減少、白血球数減少、好中球数減少などであった。

重篤な有害事象は、PEG/R群で12.2%（31/254例、54件）

IFN/R群 11.1%（28/253例 35件）

死亡例は共に認められなかった。

表2 リスペリドン（錠剤）の場合の例

- (①) 目的：リスペリドン（RIS）とハロペリドール（HPD）との比較試験（第III相試験）
- (②) 対象患者：精神分裂病患者（ICD-9及びDSM-III-Rによる）（主に破瓜型 44%、妄想型、残遺型、これら3型で80%以上）
（除外基準あり）
- (③) デザイン：多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
RISとHPD各々の1mg錠とプラセボ錠を用いたダブルダミー法
- (④) 用法・用量：初日投与量を2mgとし、2日目以降は1～12mgの範囲で適宜増減を行うFix-Flexible schedule
- (⑤) 試験期間：8週間
- (⑥) 成績：
解析対象 192例（RIS 97例、HPD 95例）（総症例数 193例）
評価方法：
（a）週別評価
症状評価：投与開始時、1、2、3、4、6及び8週後に、Brief Psychiatric Rating Scale（BPRS）を用いて、7段階で評価全般改善度：投与開始時の状態と比較して、1、2、3、4、6及び8週後に8段階で評価（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化、判定不能）
（b）最終全般改善度：試験終了時（8週後または中止時）に試験開始時の状態と投薬後の全般改善度の推移を総合的に比較し、8段階で判定
- 結果：著明改善：
RIS 8例（8%）
HPD 9例（9%）
中等度改善以上：
RIS 35例（36%）
HPD 43例（45%）
軽度改善以上：
RIS 65例（67%）
HPD 65例（68%）
軽度悪化以下：
RIS 9例（9%）
HPD 10例（11%）
精神症状に対する効果：
改善の高かった項目：
RIS：心氣的訴え、感情的引きこもり
HPD：誇大性、見当識障害
- (⑦) 安全性：
概括安全度：副作用あり：
RIS：54例（56%）
HPD：59例（62%）
副作用全体の発現率：
RIS：66%

HPD：80%
錐体外路症状全体の発現率：
RIS：52%
HPD：62%

D. 考 察

海外臨床データの受け入れについてはICHのE5で議論され、いわゆるブリッジング試験という新しいコンセプトのもとに3極間で合意に達し、更にその後、新薬承認時の海外臨床データの受け入れを促進するために、E5 documentに対するQ & Aも作成されたが、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おらず、Q & Aで僅かに触れられているに過ぎない。最近の新薬開発の国際化に鑑み、新薬の開発に当たって、民族差の問題を考慮しながら、non-ICH地域、特に東南アジア地域における臨床試験成績も利用できる事になれば、新薬開発の迅速化、開発費用の低減化に貢献するものと思われる。その基礎となる資料を集め、問題点を明らかにするために、第一歩として、既に台湾を中心として東南アジア地域で行われた、多国間多施設共同臨床試験の成績とわが国における同一薬物についての臨床試験の成績との比較を試みた。効率的な比較のために、幾つかの薬物についてモデルを作成し、フォーマットを作成した。

このようなデータを集める際、わが国でもそうであるが、台湾では更に、企業の秘密、いわゆるconfidentialityの壁の為に情報を集め難いとの事で、この報告書作成の時点では先方からのデータが得られておらず、まだ比較検討は行われていない。しかし、この一歩が将来アジア地域での共同研究や共同前向き臨床試験へ発展するものと期待している。

E. 結 論

新薬承認に当たっての臨床試験データとしてNon-ICH地域、特にアジア地域での臨床試験データの利用の可能性、利用に当たっての問題点を探るための第一歩として、台湾を中心とした多国間多施設間共同臨床試験データと、同一薬物についてのわが国における臨床試験データの比較を行う為に、台湾のCDE（Center for Drug Evaluation）と連絡を取り、先ず、比

比較検討する薬品を定めた。次いで、比較方法を定めるために、5品目の薬物について、承認審査の際最も重要（pivotal）と考えられた臨床試験（第III相臨床試験またはブリッジング試験）の報告を基にしてモデルを作成し、比較のためのフォーマットを定めた。今後、このフォーマットに従い、必要な場合には欠点を直しながら、有効性・安全性についての比較検討を行う予

定である。

F. 健康危険情報

特に問題になることはない。

G. 研究発表

現時点ではまだ研究発表できる成果はない。

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

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）

石川 洋一（国立成育医療センター病院薬剤部・
治験管理室治験主任）

土田 尚（国立成育医療センター病院総合診療部医員）

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と考えられている。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概念の実態や運用上の問題点についての調査内容を検討し調査を本年度実施・データ解析中である。また、本邦における本格的な適応外使用解決と治験推進に向けて、今後本邦で必要と考えられるインフラ整備についても検討した。今後のインフラ整備については、日本小児科学会薬事委員会ではアクションプラン作成を提言、平成16年度版が作成され、要望書の提出、規制当局や製薬企業との話し合いなどに向けての働きかけを積極的に行っている。

キーワード：小児、ICH E-11、アセント、治験、体制整備

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現状や運営上の問題点についてアンケート調査表を作成し

アンケートを実施した。また、小児治験推進のために今後本邦で必要と考えられるインフラ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アンケート調査については生命倫理専門家である掛江、CRCの清水、石川が中心となって作成し、専門家などからのフィードバックを得た後に、国立成育医療センター倫理委員会で承認

され、平成17年2月から3月にかけて実施・データ解析中である。

本邦における治験推進のためのインフラ整備については、海外の専門家との情報交換を基に、中村が委員を務める日本小児科学会薬事委員会や厚生労働科学研究大西班・石川班などと連携し、土田と共に検討を行った。

(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。アンケート調査については国立成育医療センター倫理委員会に諮り承認された後に、実施された。

C. 研究結果

インフォームドアセントについての実態調査

インフォームドアセントについては、これまでの検討から、十分な理解をしていない治験関係者も多く、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のではないかという危惧もたれている。

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、大学病院医療情報ネットワーク参加施設、日本小児総合医療施設協議会施設、成育医療ネットワーク施設及び厚生労働科学研究大西班（実質上の小児科関連の治験推進と適応外使用解決のタスクフォース）にの各小児科分科会代表からの推薦施設のうち、厚生労働科学研究石川班の調査によって平成12年度、13年度の小児治験実施施設及びに、小児治験受託を希望する施設に対して行うこととし、185施設に対してアンケート調査を実施、年度内には一次の解析を終了する予定である。アンケートはIRB委員長あるいは委員向けのものと、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別別に、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、調査を行うこととした。アンケート調査結果は集計し、必要に応じ

て追跡調査を行った後に、まとめる予定である。

日本におけるインフラの整備や治験支援策について

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。

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。この法令案には1) EMEA内にPaediatric Board (PB) を設立すること、2) FDAのWritten Requestと極めて似た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半年延長、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、などが盛り込まれており2006年頃の成立が見込まれている。

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。

日本小児科学会薬事委員会、大西班、石川班等は連携し、アクションプランの内容に沿って来年度に向けての対応準備を進めており、適応外使用医薬品のプライオリティリストの見直しなどについても急ピッチで進めるよう各分科会に働きかけている。

D. 考 察

インフォームドアセントについての実態調査

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。

松田らによる調査によると平成13年までの過去10年間の治験 (注: 臨床試験のことではないかと考える) でインフォームドアセントを取得した、あるいは年齢により取得した施設は、全国211施設中56施設 (44.1%) であったとされているが、その説明内容や具体的方法については不明である (松田一郎他: インフォームド・アセント実施マニュアル作成に関する研究—小児治験での倫理問題研究—厚生労働省医薬局13年度委託研

究)。また、例えばアメリカ小児科学会倫理委員会のポリシーステートメント (Pediatrics 1995;95:314-317) でも、具体的な説明内容については明示されておらず、最近the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP) の倫理検討グループから出されたステートメントにおいても、何を説明すべきかについての概略が記載されているのみであり、より具体的な内容や説明の仕方、方法などについては明示されていない (Eur J Ped 2003;162:629-633)。

今回行った調査についてはその内容を検討し、希望者にはフィードバックを行い、また可能であれば海外での状況との比較調査などにも発展させる予定である。日本におけるインフラの整備や治験支援策について

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、非常に似た法令が議会にかかることが決定された。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と考えられる。この1年間で、小児関連の検討会の設置、未承認薬使用問題検討会議の設置が決定され厚生労働省によるより具体的な対策が期待されるものの、根本的には欧米と類似の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) 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 (特に全国の小児病院での治験体制整備)、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、などが必要であると考えられ、今後の更なる働きかけと関係各者との意見交換を進めて行きたいと考えている。その結果小児治験が推進され、治験のノウハウが蓄積した段階で、ICH E-11の見直しも可能となろう。

E. 結論

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施設に対して実施、年度内には集計を終了し、来年度さらにその詳細な内容の検討を行いたい。日本における小児適応外使用解決に向けての動きはこの1年で大きくなったものの、欧米と同様の小児治験推進のための法体系整備については、まだ具体的な検討は行われていない。日本の子ども達をTherapeutic Orphanの状態から救い、小児治験を推進するためにも、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：「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.

2. 学会発表

- ・中村秀文：TDM研究、現状の留意点（倫理性）。第20回日本TDM学会学術集会（シンポジウム）。大阪。2004.6.5.

- ・中村秀文：治験と臨床試験－小児医療の質の向上のために－。第39回日本小児腎臓病学会学術集会（特別講演）、熊本、2004.7.1
- ・Hidefumi Nakamura: Pediatric Research in Children. International Course on Research Ethics. 長崎 2004.7.27
- ・中村秀文：EBMと治験・臨床試験を通じた小児医療の改善－科学から臨床へ－。第34回JAEPO特別講演。東京。2004.8.12
- ・中村秀文：EBMと治験・臨床試験を通じた適応外使用の解決と小児医療の改善。第31回日本小児臨床薬理学会年会（会長講演）。静岡。2004.9.18.
- ・中村秀文、土田尚：小児薬物治療適正化のための方向性。第20回新薬審査部門定期説明会。東京。2004.10.22
- ・中村秀文：小児適応外使用の現状と解決のための方策。第36回日本小児感染症学会（ワークショップ「オフラベルの薬をどうするか」）。2004.11.13.
- ・中村秀文：成育領域における治験と臨床試験－適応外使用解決と医療レベルの向上のために－。成育医療研修会 2004.11.18.
- ・Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- ・中村秀文：小児科学会薬事委員会アクションプランと今年度の大西班の活動について。適応外使用からの脱却の道 その3：本格的解決の開始に向けて。東京。2005.1.28.
- ・中村秀文：医師主導治験取り組みの現状：フェンタニル。適応外使用からの脱却の道 その3：本格的解決の開始に向けて。東京。2005.1.28.

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

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

分担研究者：開原 成允（国際医療福祉大学副学長）

研究協力者：岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

研究要旨

日米EU医薬品規制調和国際会議（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。1990年代半ばは、一般的な電子標準としてICH M2勧告がまとめられた。1990年代の後半は医薬品の個別症例安全性報告のための電子仕様が開発され、その後、CTDの電子化仕様である「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）」が策定された。ICH M2勧告は、策定されてすでに10年近くが経過し、見直しが必要となっている。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。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」を記載するための補足的な仕様が検討されている。本分担研究では、ICHで策定されてきた電子的標準・仕様について、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考察する。

キーワード：eCTD、個別症例安全性報告、XML、医療情報の標準化

A. 研究目的

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）においては、医薬品規制情報の国際的な伝達には標準が必須であるとの考えから、電子的標準をテーマとする専門家会議（M2 EWG）を組織している。1990年代の半ばは、電子媒体、ネットワーク等の一般的な電子標準に関する検討がなされ、複数のICH M2勧告としてまとめられた。1990年代後半は、医薬品の個別症例安全性報告のための電子仕様の開発が行われ、その後、コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の電子化仕様である「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）」が開発されている。

ICH M2勧告は、策定されて以来、すでに10年近くが経過し、情報技術の進展と共に、その内容は古いもの

となっている。また当初は一般的な標準として定めた勧告であるが、その後、個別症例安全性報告やeCTDといった具体的な応用固有の仕様が定まることにより、ICH M2勧告の目的、範囲、さらには必要性について、見直しが必要となっている。

個別症例安全性報告については、国内では平成15年10月からICH準拠の、製薬企業から厚生労働省への電子副作用報告が開始している。しかし安全性報告の発生源である医療機関には、まだICH標準は導入されていない。今後の安全性情報の有効利用には製薬企業、行政機関、医療機関等にわたる安全性報告の共通化が求められる。

eCTDについては仕様で規定されていない、「試験報告に関する情報」を記載するための補足的な仕様が検

討されている。eCTDのように、大規模な資料を電子化し、長期的に管理していくといった試みは他の領域でもほとんどみられず、どこまで詳細な仕様を定めるべきか、極めて重要な課題となっている。

本稿では、ICHで開発されてきた電子的標準・仕様について問題点を整理して検討し、今後の標準化のあり方を考察する。

B. 研究方法

1. eCTD仕様の問題

「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (Electronic Common Technical Document: eCTD)」(国内では平成15年1月に通知)、およびICH M2 EWG (eCTD IWG) で議論されているStudy Tagging Fileとよばれる仕様に基づいて検討する。

①eCTD仕様

eCTDは、申請にかかわる資料をCTDに準じて、申請者から審査当局に電子的に提出する場合の標準を定めたものである。eCTDによる申請では、個々の文書は基本的にPDFファイルとして作成し、フォルダ(ディレクトリ)の構造で格納する。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とよばれる。

多くのファイルを整理してCTD目次との対応付けをするため、eCTDではXML (eXtensible Markup Language) とよばれる技術が用られている。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おり、平坦なテキストのみで情報構造を記述できるところに大きな利点がある。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の格納場所やファイルの属性をテキストファイルで記述する。このファイルをeCTDインスタンスとよぶ。

ファイル属性としては、ファイルが新規か差し替えか等をあらわすoperation属性や、チェックサムなどがある。チェックサムとは、一定の計算手続きにしたがって、与えられたファイルから導出される文字列であり、ファイルの中の一文字でも変わるとチェックサムの値が異なってくることから、ファイルの整合性の確認に利用される。eCTDインスタンスは一定の文法規則にしたがって記述される。eCTD DTD (Document Type

Definition) は、その記述の仕方の約束事を定めるものである。

②Study Tagging File (STF)

eCTDの仕様では規定していない「試験報告に関する情報」を記述することを目的として、ICH M2 EWGでは、Study Tagging Files (STF) とよばれる補足的な仕様が開発されているところである。STFは第4部、第5部の試験に関係するファイルを記述する。

2. 医薬品個別症例安全性報告の問題

国内では平成12年度～14年度の厚生科学研究「国際的動向を視野に入れた医薬品安全性情報の電子的伝達システムに関する研究」(主任研究者: 開原成允)において、ICH医薬品安全性報告の国内への導入のための大規模テストが実施され、実証実験に基づいた国内仕様の確立と、導入の準備が行われた。

同研究の結果に基づいて、平成15年10月より、製薬企業から当局への電子副作用報告が開始したが、安全性情報の発生源である医療機関では、まだICH仕様は導入されていない。電子化された安全性情報が有効に活用されるためには安全性報告の共通化が必要である。そこで、平成15年度から厚生労働科研「製薬企業及び医療機関における日米EU医薬品規制調和会議 (ICH) 医薬品規制用語集の適用に関する研究」において、医療機関、製薬企業、行政における医薬品安全性情報の共有化の推進を目的とした研究が進められている。

国内における現状、ICH M2における議論、さらに国際的な医療情報標準化の動向に基づいて、安全性報告の標準の問題について検討する。

C. 研究結果

1. eCTD仕様を補足するSTF

eCTDに関しては、試験報告に関する情報を記述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。STFは、第4部、第5部の試験ごとに関連ファイルをまとめ、eCTDで記述できない補足情報を記述する仕組みである。基本的な情報として、文書の種類(ファイルが、どのような文書であるかを表す)があり、pre-clinical-study-report、synopsis、study-report-body、protocol-or-amendment、

sample-case-report-form、などの値を記述する。また、“study-identifier”とよばれる試験の識別情報があり、試験のタイトル、申請者側で付与する試験の識別コード、試験のカテゴリを記述する。カテゴリとしては、mouse、rat、hamster、other-rodent、rabbit等の動物種や、oral、intravenous、intramuscular、intraperitoneal等の投与経路を記述する。さらにICHで合意された値の場合は“ich”、いずれかの地域固有の値の場合は“jp”、“eu”、“ca”、“us”等を記述する。試験の「カテゴリ」は、以下のセクションだけで利用される。

4.2.3.1 単回投与毒性試験（動物種、投与経路順に）

4.2.3.2 反復投与毒性試験（動物種、投与経路、投与期間順に）

4.2.3.4.1 長期がん原性試験（動物種順に）

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

たとえば、タイトルが長期がん原性試験、試験の識別子がabc123xyz789、動物種がマウスで、投与期間がlongの場合は、以下のように記述される。

```
<study-identifier>
  <title>Long term carcinogenicity study</title>
  <study-id>abc123xyz789</study-id>
  <category name="species" info-type="ich" >
    mouse</category>
  <category name="duration" info-type="us" >
    long</category>
</study-identifier>
```

2. 医薬品安全性情報の共通性の向上のために

① ICH電子標準に関する勧告の改訂

ICHにおいては様々な医薬品規制情報を国際的に交換するため、ICH M2勧告が作成された。勧告には「一般」、「物理媒体」、「ネットワーク」、「セキュリティ」、「フォーマット」の範疇があり、各々の範疇で、いくつかの勧告がある。勧告は1996年～1997年にかけて定められているが、特に「セキュリティ4.1：インターネット（SMTP/MIME）上での安全なEDI伝送」等は、個別症例安全性報告の伝送に直接関わり、新しい時代に対応するため、改訂が検討されているところである。

② 国内における動向

国内では平成12年度～14年度の厚生科学研究「国際的動向を視野に入れた医薬品安全性情報の電子的伝達システムに関する研究」において、E2B/M2医薬品安全性報告仕様の国内への導入のための3年間にわたる実証実験を通じた仕様の確立と国内実施準備が行われた。その後、平成15年10月から製薬企業からの電子副作用報告が開始され、現時点では全報告のおよそ70%が電子的に送付されている。

安全性情報の発生源である医療機関では、まだICH仕様は導入されていない。診療施設を中心とする医療情報の標準と、医薬品領域における標準は相互に密接に関連するものの、相互の互換性については、ほとんど検討されずに標準開発がなされてきた。用語として、ICH標準ではMedDRAが策定され、国内においても製薬企業による医薬品安全性報告にはMedDRAの利用が推奨されている。一方、国内の医療機関ではICD10対応電子カルテ用標準病名マスター（標準病名集）が普及しているが、両用語集については対応関係が検討されていない。またICHの安全性報告様式は医療機関には導入されていないが、国内の関係組織の間で、安全性報告に共通性をもたせることは必須と考えられる。

そこで、平成15年度からは厚生労働科研「製薬企業及び医療機関における日米EU医薬品規制調和会議（ICH）医薬品規制用語集の適用に関する研究」において、医薬品安全性情報の医療機関、製薬企業、行政における共有化に関する研究が進められている。標準病名集とMedDRA/Jの関連や、医療機関等からの電子的安全性報告の具体的方法が検討されており医療分野で広く普及しているネットワークUMINを用いた実験が予定されている。

D. 考 察

1. eCTD申請について

eCTD仕様では、製品のライフサイクル管理については既定されておらず、ファイルレベルでの更新支援だけが考慮されている。eCTD申請ではファイルごとに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。“append”は、既提出のファイルに物理的に結合す

るのではなく、審査時に前のファイルとともに参照してもらうことを意図している。"replace"は置換を表し、修正前のファイルを物理的に置き換えるのではなく、その後の審査に前のファイルは使用しないことを意図する。

STFにおいてもoperation属性を指定し、初回の提出では"new"とすることとしている。その後のSTFの提出では、

- ・Cumulative アプローチの場合は"replace"
- ・Accumulative アプローチの場合は"append"

とする。ここで、Cumulativeとは新規または差替えのファイルだけでなく、以前に提出したすべてのファイルも提出する方法をいう。Accumulativeとは、今回の提出で新たに提出するか、あるいは差替えるものだけを提出する方法を指す。

STFは、ファイルの管理情報（メタデータ）が、eCTDの末端のリーフファイルとして現れるという構造になっており、eCTD全体のメタデータと、二重構造になっているため、仕様が不必要に煩雑なものとなっている。CumulativeとAccumulativeについては、さらなる検討と明確化が必要である。好ましい形でないことは、認識されているが、その解消は、eCTD仕様の大幅な改訂を待たなければならない。当面、STFは必要な地域のみ利用することとしている。

大量の文書をXMLで体系的に整理して関連を表現するeCTDの概念は、優れたものであり、今後、医薬品承認申請以外の領域でも応用可能と考えられるが、他に類似の例がなく、長期的な運用を考えた場合には、限界があることがわかっている。現在の実運用を支えながら、どのような時点で、どのようなレベルの改訂をはかるべきか、大規模書類をともなう申請の先駆的な事例として重要な挑戦である。

2. 医薬品安全性情報の流通について

近年の医薬品領域における標準化と、医療情報の標準化の関連付けについてはISOをはじめ、国際的にも議論となっている。

医療情報分野では、診療機関を中心とした医療情報

の標準開発が進んでいる。代表的な国際的標準としてHL7がある。HL7は、医療情報交換のための標準規約で、オーダ、照会、検査報告、財務、マスタファイル、予約、等の情報交換を取り扱う。また医用画像と通信の標準規格としてDICOMがある。

近年、医療の情報化が急速に進む中で、医薬品情報の標準化との相互の連携の必要性が指摘されている。HL7は広く診療情報全般にわたる交換をスコープとしていることから、ICH個別症例安全性報告のHL7への取り込みも進んでいる。

医薬品添付文書については国内ではSGML書式（XMLとして扱うことも可能）があり、米国ではラベリングのためのXML標準としてSPL（Structured Product labeling）が、EUではPIM（Product Information Management）が開発されている。これらについても製薬企業、医療施設の間の円滑な流通の必要性と同時に、国際的な標準化の検討が必要と考えられる。

E. 結論

ICHにおける電子標準として、M2勧告、個別症例安全性報告、eCTDについて、現状の問題点を検討した。ICH標準では、ただちに利用可能な具体的仕様が必要となるため、詳細な実装仕様が混在している。このため早い速度で進展する情報技術に対し、仕様が古くなりがちである。しかし頻繁な改訂は標準仕様の定着を妨げるため、改訂時期の判断が問題となる。標準として定着させることと、時代に即した仕様とするため改訂をはかることは、互いに相反する要件であるが、ICHの電子標準には常に伴う課題である。標準化は重要であるが負担を伴う。特にICHの要件を満たす標準を考える上では、minimal requirementsとは何かという議論を詰める必要があると考える。

近年、医療の情報化が、国の内外で進み、標準開発も、著しく進展している。診療分野と医薬品分野では、密接な関係があるものの、直接的な情報交換の検討がなされていなかった。病院情報システムや電子カルテが急速に普及する今日、医療情報との相互接続性を考慮した標準開発が必要である。

V. 分担研究報告 (臨床安全性部門)

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年度分担研究報告書

医薬品安全性監視（Pharmacovigilance）の計画に関する国際協調

分担研究者：谷川原祐介（慶應義塾大学医学部 教授・薬剤部長）

研究要旨

医薬品の市販後安全対策に対する社会的要請の高まりを受け、特に新医薬品の市販後早期の安全性リスクを科学的且つ実効性ある方法で監視するための「医薬品安全性監視（Pharmacovigilance）」の計画について検討した。併せて、その国際協調についても検討した。

分担研究者は、日米欧三極の規制当局担当者および各製薬業界関係者とともに、医薬品安全性監視の方法、並びにその国際協調について討議した。医薬品市場のグローバル化が進む中、市販後の医薬品安全性監視に関する国際協調は今や必要不可欠である。本研究では、①未知の重大な副作用、因果関係が確立されていない副作用、治験で試験対象としなかった患者集団における安全性など、安全性検討事項の洗い出し、②それぞれのリスクに対する具体的な医薬品安全性監視計画の立案、③医薬品安全性監視の方法、とくに非介入試験の実施、という観点から、国際協調しうる方法論並びに実施上の留意点について整理した。国際協調下での医薬品安全性監視活動を確立することにより、重大な副作用を早期に発見し、且つその安全対策を講ずることによって、副作用被害を最小限に抑えられると期待できる。

本研究課題について、各地域での検討および日米欧三極間の協議を踏まえて、“E2E: Pharmacovigilance Planning”という新たなICHガイドラインを策定した。これは、市販後安全対策に関する初めての包括的ICHガイドラインであり、本研究に基づく成果と言える。

キーワード： pharmacovigilance、市販後調査、市販後安全対策、pharmacoepidemiology

A. 研究目的

日米欧三極の規制当局と製薬団体の協力により、新医薬品の治験並びに承認申請要件がハーモナイズされ、新薬開発期間の短縮と地球規模でのリソースの効率的運用が可能となった点はICHの大きな成果とされる。しかしながら、医薬品市場のグローバル化に伴い、市販後とくに市販後早期の安全対策が従前以上に求められるようになってきた。

一般に、新薬の治験症例は数百例～数千例規模であり、市販後の使用規模に比べるとはるかに少なく、且つ治験対象症例は種々の選択基準で絞り込まれるのに

対し市販後ではより広範な患者層に用いられる。従って、新薬が承認される時点で得られている安全性データは限られており、未知の重大な副作用、因果関係が確立されていない副作用、治験で試験対象としなかった患者集団（超高齢者、重症患者、併用療法等）における安全性など、未知のリスクを有している。

そこで本研究では、市販後医薬品の安全性リスクを監視する“医薬品安全性監視（pharmacovigilance）”の、科学的且つ実効性のある実施に向けての方法論を研究する。併せて日米欧三極を中心とする国際的ハーモナイゼーションについても検討した。国際協調の下で、

医薬品安全性監視を適正に遂行することにより、重大な副作用を早期に発見し、その安全対策を講ずることによって、副作用被害を最小限に抑えられると期待できる。

B. 研究方法

平成16年度のICH専門家会議は11月に横浜で開催され、日米欧三極の規制当局および製薬業界関係者を中心に、WHO、カナダ、スイスのオブザーバーも加えて、医薬品安全性監視の国際協調、並びに市販後安全対策の課題について討議した。また、それに向けて、各国での審査・規制当局担当者および製薬企業関係者とともに、医薬品安全性監視の実施に関する諸問題を検討した。その結果、“E2E: Pharmacovigilance Planning”という新たなICHガイドラインを日米欧三極で最終合意した（ステップ4）。本報告書ではその検討内容を要約し、新ICHガイドラインの骨子を報告する。

（倫理面への配慮）

本研究においては、患者の個人情報、血液あるいは組織等のヒト生体試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

市販後の医薬品安全性リスクを監視するための日米欧三極ガイドライン（E2E）内容を下記に報告する。

1. 緒言

1.1 目的

本ガイドラインは、特に新医薬品（本文中、「医薬品」とは化学物質、バイオテクノロジー応用医薬品、ワクチンを指す）の市販後早期における医薬品安全性監視（pharmacovigilance）活動の準備を支援することを意図したものである。本ガイドラインでは、承認申請の時点で提出される場合がある安全性検討事項（Safety Specification）及び医薬品安全性監視計画（Pharmacovigilance Plan）に主たる焦点を当てている。

本ガイドラインは、独立した文書の作成を望む地域ではその作成のガイダンスとして、あるいは安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画の要素をコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）に組み込む場合のガイダンスとして企業が使用することができる。

本ガイドラインは、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、及び承認前に検討されていない潜在的なリスク集団及びその医薬品が使用される可能性のある状況等の重要な不足情報を要約する方法について記述する。本ガイドラインは、医薬品安全性監視計画の構成を提案し、観察研究の計画及び実施に関する規範的な実施方法の原則を示す。本ガイドラインは、リスクに関する情報提供等リスクを低減するための方法については記載しない。本ガイドラインは、これらの事項に関するICH三極及びそれ以外で進行中の活動全般を考慮して作成されている。

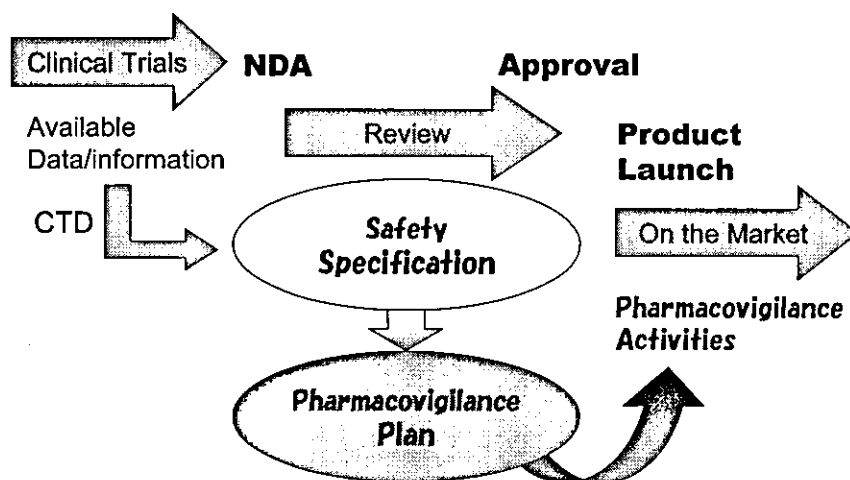


図1 “ICH E2E: Pharmacovigilance Planning” ガイドラインの概念

本ガイドラインは、医薬品安全性監視の全範囲を網羅するものではない。“医薬品安全性監視”とは、「医薬品の有害作用又は関連する諸問題の検出、評価、理解及び防止に関する科学及び活動」というWHOの定義を用いている。この定義には、薬剤疫学研究の使用も含まれる。

1.2 背景

医薬品の承認決定は、医薬品の添付文書に特定された条件下でベネフィットとリスクのバランスが満足すべきものであることに基づいて行われる。この決定は、承認時点における入手可能な情報に基づいて行われる。医薬品の安全性プロフィールに関連する知見は、患者背景の拡大及び使用症例数の増加に伴い、時間の経過とともに変化する。特に市販後早期においては、臨床試験とは異なる状況下で使用され、比較的短期間にはるかに多くの患者集団に使用される可能性がある。

医薬品が上市されると新たな情報が生まれ、それは医薬品のベネフィット又はリスクに影響し得る。これらの情報の評価は、規制当局との協議の下に行われる継続的なプロセスであるべきである。医薬品安全性監視活動を通じて生み出された情報の詳細な評価は、すべての医薬品にとって、その安全な使用を保証するために重要である。医薬品使用者への時機を得た情報のフィードバックを可能にする効果的な医薬品安全性監視を通じて、患者のリスクを低減することによってベネフィットーリスクバランスを改善することができる。

企業及び規制当局は、より優れた且つより早期の医薬品安全性監視活動の計画を、医薬品の承認又は販売許可を受ける前に作成する必要性を認識している。その際、地球レベルで医薬品安全性監視活動の調和と一貫性を進め、各地域間での重複や不整合を回避することも必要である。本ガイドラインは、世界各国において新医薬品を使用する際、国民健康・公衆衛生に対し有益となることが期待される。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、新規化学物質、バイオテクノロジー応用医薬品及びワクチンに対して最も有用であるだけでなく、既存医薬品における重要な変更(例えば、

新剤型、新投与経路又はバイオテクノロジー応用医薬品における新製造方法)及び既存医薬品の新規集団への導入又は重要な適応追加、あるいは重要な安全性の懸念が新たに生じた場合に対しても同様に有用である。

本ガイドラインの目的は、“医薬品安全性監視計画”の構成及び計画の中で取り上げるべき特定されたリスク及び潜在的リスクについて要約する“安全性検討事項”を提案することにある。

本ガイドラインは、以下の項目に分かれている：

- 1) 安全性検討事項
- 2) 医薬品安全性監視計画
- 3) 別添－医薬品安全性監視の方法

医薬品開発の初期段階から、企業内の医薬品安全性監視専門家の参画が推奨され、計画及び規制当局との協議は、承認申請のかなり前から開始すべきである。安全性検討事項及び医薬品安全性監視計画は、既存医薬品(例えば、新規適応疾患又は重要な新たな安全性の懸念のあるもの)に対しても作成することができる。本計画は、他のICH地域及び非ICH地域における規制当局と医薬品安全性監視活動について協議する際の基礎となり得る。

重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報のある医薬品については、これらの懸念に対処するように計画された追加の安全対策を医薬品安全性監視計画に含めるべきである。一方、特別な懸念がない医薬品については、3.1.2項に記載されている通常の医薬品安全性監視が市販後の安全性のモニタリングとして十分であり、さらなる追加措置(安全性試験等)は必要ないものと考えられる。

計画の種々の項目を実施する過程において、新たに得られたあらゆる重要なベネフィット又はリスク情報について検討し、それを計画の改訂に盛り込むべきである。

本ガイドラインは、以下の原則による：

- ・ 医薬品のライフサイクルを通じた医薬品安全性監視活動の計画
- ・ 科学的根拠に基づくリスクの文書化
- ・ 規制当局と企業との効果的な協力
- ・ 医薬品安全性監視計画のICH三極全てにおける適用可能性

2. 安全性検討事項

安全性検討事項は、医薬品の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報を要約したものとすべきである。また、医薬品が使用されそうな潜在的リスク集団、また、承認後にベネフィット・リスク・バランスに関する理解を深めるための更なる調査を要する重大な安全性の問題についても述べるべきである。この安全性検討事項は、企業及び規制当局が特定のデータ収集の必要性を明確にすることを支援し、且つまた、医薬品安全性監視計画の作成を容易にすることを意図したものである。安全性検討事項は承認前の段階で作成することができるが、承認を申請する時点で、開発の過程で検討してきた課題の状況を反映する必要がある。

コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)、特に安全性の概括評価 [2.5.5項]、ベネフィットとリスクに関する結論 [2.5.6項] 及び臨床的安全性の概要 [2.7.4項] の各項目は、医薬品の安全性に関連する情報を含んでいるので、安全性検討事項で特定する安全性課題の基礎とすべきである。企業は、安全性検討事項の作成に際して、CTDの関連ページ又は他の関連文書への参照を明記すべきである。安全性検討事項は、通常、医薬品安全性監視計画と組み合わせて独立した文書とすることができるが、CTDにその要素を組み込むこともできる。文書の長さは一般に医薬品及びその開発プログラムによって変わる。重要なリスク又は分析結果について、より詳細な説明を提供することが重要であると考えられる場合は付録を追加する。

2.1 安全性検討事項の要素

企業は、安全性検討事項を取りまとめる際、以下に示された要素の構成に従うことが推奨される。ここに含まれる安全性検討事項の要素はあくまでもガイドである。安全性検討事項には、当該医薬品の特性及び開発プログラムによって付加的な項目を含むことができる。逆に、既に市販されている医薬品に安全性の懸念が新たに生じた場合は、項目の一部のみが関連することもある。

安全性検討事項の焦点は、特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に当てられるべき

である。その際、以下の要素を含むように考慮すべきである。

2.1.1 非臨床

安全性検討事項の中で、この項では臨床データによって対応できていない非臨床上の安全性に関する所見について示す。例えば：

- ・ 毒性（反復投与毒性、生殖/発生毒性、腎毒性、肝毒性、遺伝毒性、がん原性等を含む）
- ・ 一般薬理（心血管系（QT間隔延長を含む）、神経系等）
- ・ 薬物相互作用
- ・ 他の毒性関連情報又はデータ

医薬品が特殊な集団における使用を意図したものである場合、特定の非臨床データの必要性があるかどうか考慮すべきである。

2.1.2 臨床

a. ヒトにおける安全性データベースの限界

ヒトにおける安全性データベースの限界（例えば、試験対象集団の規模、試験における被験者の選択/除外基準等に関する制約）を考慮する必要がある、市場における医薬品の安全性の予測に関するこのような限界が何を示すかは明確に議論すべきである。医療現場で意図される又は予測される医薬品の使用において使用の対象となると考えられる集団については、特に検討する必要がある。世界的な使用経験について、以下の点などについて簡単に議論すべきである：

- ・ 世界における使用量
- ・ 新たに明らかとなった、或いは異質と特定された安全性上の問題点
- ・ 安全性のための規制上の措置

b. 承認前の段階で検討されなかった集団

安全性検討事項では、承認前の段階でどの集団について試験されなかったか、あるいは限定的にしか試験されなかったかを議論すべきである。市場における医薬品の安全性の予測について、これが意味するところを明確に記載すべきである（CTD 2.5.5項）。検討すべき集団として、次のようなものが含まれる（但し、