

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17年度総括分担研究報告書

## 臨床有効性部門

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（東京女子医大教授）  
大江 透（岡山大学医学部）  
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）  
研究協力者：岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

### 研究要旨

医薬品の「有効性」に関連した国際的な問題について、QT間隔延長（「臨床評価」、「イオンチャネル抗体によるQT症候群」、「ウェーブレット変換解析によるT波とU波の判別」、「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」の三つの課題についての5つの班に分けて研究を行った。最初の三つの研究は臨床治験時の心電図QT延長に関連した研究で、QT延長症候群の原因がイオンチャネル抗体による場合があることを実証したものの、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しU波との判別を可能にした研究である。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。

キーワード：QT延長症候群、QT時間測定、小児治験、eCTD、電子標準

### A. 研究目的

医薬品の有効性に関する研究は、国際的な課題を多くもっているが、本研究は、このような問題の中の解決が緊急に求められている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17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、について5つの班に分けて研究を行った。

### B. 研究方法

15名の分担研究者及び研究協力者が、以下の5つの課題について研究を行った。即ち、「心毒性（QT間隔延長）の臨床評価に関する研究（笠貫宏）」、「国際的動向をふまえた医薬品等の新たな有効性および安全性の評価に関する研究 イオンチャネル抗体によるQT延長症候群（大江透）」、「ウェーブレット変換解析による心電図T波とU波の判別（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）」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、に加えて遺伝子解析の方法が使われ、またT波とU波の判別では工学的的方法論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。

## C. 研究結果 及び D. 考察

以下に5つの研究を3つに分けて記す。

### 1 心電図上のQT延長に関連する諸問題の研究

第一の臨床評価に関する研究では、ICHのガイドラインの特徴である「Thorough QT/QTc試験」及びその判定基準である5msec、また体位変換による変化を感度試験に用いることの妥当性について心電図の専門家にアンケート調査を行った。その結果、ICHのガイドラインについてはほぼ妥当であるとの意見が60%であったが、体位変換についてはまだ十分の理解が得られなかった。

第二の「国際的動向をふまえた医薬品等の新たな有効性および安全性の評価に関する研究 イオンチャネル抗体によるQT延長症候群（大江透）」では、後天性QT延長症候群（50名）におけるQT延長の原因を研究したものである。まず収集されたQT延長群の内訳は、薬剤：23名、徐脈：6名、電解質異常；3名、薬剤・徐脈・電解質のうち2つ以上が関与：16名、であった。QT延長の原因が不明は2名で、このうちの1名はシグレン症候群であった。この患者におけるQT延長の原因をさらに精査したところ、患者の血清およびIgGはHERG電流を著明に減少させた。また、患者の血清から抗HERG抗体が検出された。この患者のQT延長はHERG抗体産生よりHERG電流の低下が原因であることが判明した。

第三の「ウェーブレット変換解析による心電図T波

とU波の判別（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波とU波を識別するために有用であると思われる。

### 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。

インフォームドアセントの現状について日本小児総合医療施設協議会施設及び大学病院等の小児治験実施施設の治験審査委員会委員長（もしくは委員）と事務局責任者に対するアンケートを実施した。

調査項目は、1）知見における説明ならびに意思確認の実態について、2）治験委員会におけるアセント関連の審査について、3）小児への説明内容と年齢の関係についてであった。

結果は、アセントの取得年齢や、文書の使用、署名の年齢などについて、概ねICH E-11のQ&Aの内容は周知されているようであったが、説明の方法、意思確認の方法等については、年齢によって説明文書が異なる、署名を得る年齢にばらつきがあるなど、施設によってあり方に違いがみられた。より良い小児アセントのあり方のためには更なる検討が必要であると考えられた。

また、第二に、小児医薬品開発関連の今年度の動向については、未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法根拠情報収集事業、欧米との連携会議等、様々な動きがあり、ジアゾキサイドなどでは早期治験実施や早期承認等の具体的道筋が示された。しかし根本的に小児治験を進め適応外使用を解決するためには、インフ

ラ強化や新規インセンティブの導入等更なる検討が必要であると考えられた。今後数年の働きかけが重要である。

### 3 医薬品情報の標準化 — 診療情報との共通利用性に関する検討 — (開原成允・岡田美保子)

ICH M2においては、現在、主要な作業項目として、M2勧告、個別症例安全性報告、eCTD、M5がある。各地域における標準として定着させることと、様々な要因による変化に対応して改訂をはかることは、互いに相容れない要件であるが、いかなるタイミングでいかに改訂をはかり、システムへの影響を最小限にとどめ、改訂によるメリットを最大限活かすかは、ICH標準開発に伴う課題である。また、近年、医療の情報化が国の内外で進み、診療情報と医薬品情報における標準の整合性が議論されている。さらにはICHにおける標準開発の過程で、HL7などの標準化組織との連携をはかることが議論されている。専門的な標準化組織による開発と限定された時間だけの様々なメンバによる開発、ハーモナイゼーションと投票、長期的にみた仕様維持の安定性など、各種要因に基づいた議論の上で今後のICHにおける電子的標準の維持・開発の方向性を見極めなければならない。

以上のような背景から、本研究では、主としてM2で行われた活動を概観し、それが日本の環境でどのような影響を与えるかを考察した。

第一に、M2の電子標準に関する勧告は、既に10年を経過しているため時代に合わなくなっているところがあった。このため、その改定が行われ、電子書式としてXMLが取り入れられるなど時代に則した改定があった。この改定の内容は日本でも十分受け入れられる内容である。

第二に、eCTDの改定が行われた。この改定は非常に技術的なものであり、これまで指摘された問題点を改めるものであるが、既に現在の仕様が定着しているところでは、その移行に苦勞する点があると思われる。

第三にE2Bの改定が行われた。これは、従来指摘されていた点を改めるものであるが、日本では既に現在の様式での報告が定着しているために、今後の改定の動向を見守る必要がある。

なお、この他に、これらの仕様を今後時代の変化に応じて維持管理していく方法について議論されており、米国に本部をおくHL7などの関与が議論されている。

## E. 結論

医薬品の「有効性」に関連した国際的に関連した問題について、「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」、についての4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。

## 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
- Kubo Y, Murakami Y, Otsuka K, Shiga T, Irie S, Kasanuki H. Postural change-associated alterations in QT/QTc intervals on electrocardiograms. *J Arrhythmia* 2005; 21(5) 528-535
- 中村秀文：医師主導の治験による小児への適応拡大。月刊薬事、47(7)：1149-1154, 2005.
- 中村秀文、藤村正哲：特集 動き出した小児薬物治療の適正化 薬の知識、57(1)：1-13, 2006.
- 中村秀文、清水裕子：小児患者に対する倫理的配慮とインフォームド・アセント。GCPハンドブック 医薬品の臨床試験の実施の基準 第3版。じほう pp79-90, 2005年7月.

## 2. 学会発表

- Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- Hidefumi Nakamura: The International Scene. The Japanese experience. Pediatric Clinical Pharmacology -Challenges & Opportunities. 2<sup>nd</sup> Canadian Therapeutics Congress. Vancouver, 2005.4.14.
- 河本晃宏、岡田美保子、玉井恭子、内田昌宏、小出大介、開原成允：電子副作用報告処理システムの開発ーデータモデルに基づいた検索機能を中心として。第25回医療情報学連合大会論文集、p.475-476, 2005.

## 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（東京女子医科大学東医療センター 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（東京女子医科大学東医療センター 内科 准講師）

### 研究要旨

薬剤誘発性不整脈を防ぐため、臨床治験時にQT間隔延長の有無を評価することは重要である。日米欧医薬品規制調和国際会議の薬剤性QT間隔延長評価ガイドラインは「Thorough QT/QTc試験」の実施を勧告し、わずかに平均5msecのQT/QTc延長を試験陽性とするが、その根拠は必ずしも明確でない。また5msecのQT/QTc延長を検出可能な試験系の精度を確認するため陽性対照群の使用を推奨している。しかし陽性対照薬を本邦で使用することは容易ではない。そのため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QTc間隔の変化を提案し、その有用性を報告してきた。また、昨年度から行ってきた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まとめたところ、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いものの、「Thorough QT/QTc試験」や5msecを陽性基準とすることに関しては約60%で妥当という意見であった。体位変換では仰臥位から坐位するとき7-11msecのQTc間隔の変化がみられ、非薬理的陽性対照群として使用可能と思われた。しかし、アンケート調査から体位変換を非薬理的陽性対照群として用いることは心電図学の専門家の理解は十分ではなく、今後の課題である。

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に心電図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。

日米欧医薬品規制調和国際会議（以下ICH）のE14「非抗不整脈薬における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」は2005年5月ブリュッセル会議で3極合意ガイドラインStep 4（最終案）が示された。このガイドラインの特徴は「Thorough（綿密な）QT/QTc試験」の実施を強く推奨

していることである。

「Thorough QT/QTc試験」は健常人を対象に、薬剤のQT/QTc間隔に及ぼす影響のみを検討する無作為二重盲検臨床試験である。この試験の結果により、その後の臨床試験における心電図検査の取り扱いが異なる。図1はガイドラインStep 4における薬剤性QT/QTc間隔延長の評価を目的とした臨床試験の概要を示したものである。

このガイドラインでは生体に全身的作用をもつ新医薬品および既承認薬でも薬剤の曝露量が高くなるような新用量、新投与経路が設定される場合に概ね適応される。薬物動態や忍容性を含めた基礎的臨床データが

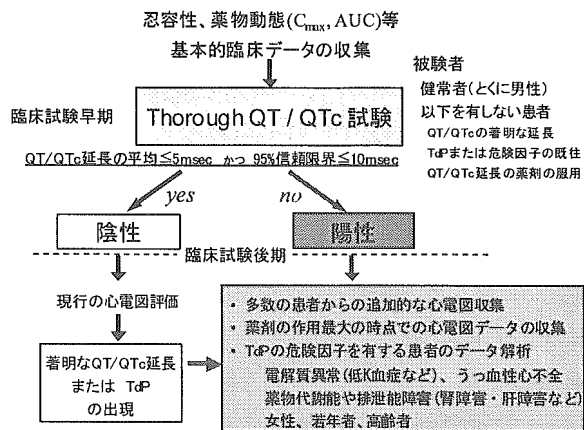


図1 ICHガイドライン (Step 4) による臨床試験の概要

存在する段階の臨床試験早期に健常者を対象とした「Thorough QT/QTc試験」を行うことが勧告されている。この試験の特徴として、①最大曝露量の数倍量を投与②薬剤のQT間隔への影響が最大となる時期の心電図記録を行い、QT間隔の概日リズムや食事摂取の影響を考慮する。そのため頻回の心電図記録を要する③平均QT/QTc延長が約5msec以下かつ片側95%信頼限界が10msec未満を陰性と判定し、それ以外は全て陽性と判定することが挙げられる。

さらに、5msec程度のわずかなQT/QTc延長を検出するためには、臨床試験系が5msec程度のQT/QTc延長を検出可能な精度を有していることが必要である。当初、あらかじめ5msec程度QT/QTc延長をきたすことが既知である薬剤を「陽性対照薬」として二重盲検臨床試験に組み入れ、「陽性対照薬」群で5msec程度のQT/QTc延長をきたすことを確認することにより、試験系の感度を保証することを推奨してきた。これに対し、本邦では①「陽性対照薬」の入手が困難と考えられること②安全性への懸念・倫理的問題があるなどの点で「陽性対照薬」の使用は容易ではないと思われる。2004年6月発表の合意ガイドラインStep 2では、「陽性対照薬」から「薬理学的あるいは非薬理学的陽性対照群」という記載になったが、「非薬理学的陽性対照」となりうる具体的な方策についての記載はない。本研究班では、これまで体位変換におけるQT/QTc間隔の変化が「陽性対照薬」の代用となりうるかを検討してきた。今後日本国内で「Thorough QT/QTc試験」を実施する

ためには、心電図学を専門とする循環器医の理解と協力が必要である。そのため前年度は日本心電学会評議員を対象にStep 2ガイドラインに沿って「Thorough QT/QTc試験」を本邦で行うことの妥当性を検討するためにアンケート調査を行い、中間集計結果を検討し報告した。

本年度においてはE14 3極合意ガイドラインがStep 2から最終案Step 4に到達したことを鑑み、Step 4における変更点を踏まえてアンケート調査結果を再検討し、また対象者を男性に絞り体位変換に伴うQT/QTc間隔の変化を検討することを目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 「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ICH E14ガイドラインStep 2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。

## 2. 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72名(22.6±2.0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。各体位の最後の時間帯でその体位を保ったまま標準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、Framingham補正式により修正QT(QTc)間隔(それぞれQTc<sub>B</sub>、QTc<sub>Fr</sub>、QTc<sub>Fram</sub>)を算出した。(※QTc<sub>B</sub>=QT/(RR)<sup>0.5</sup>、QTc<sub>Fr</sub>=QT/(RR)<sup>0.33</sup>、QTc<sub>Fram</sub>=QT+0.154×(1-RR)いずれも単位は秒)循環器専門医2名のうち1名の計測値を採用し、計測者間一致度を評価するためもう1名の計測値と比較検討した。

## C. 研究結果

### 1. 「Thorough QT/QTc試験」に関するアンケート調査

アンケート回収率は35%であった。図2に各設問に対する回答の割合を示す。

Step 2ではほぼ全例に「Thorough QT/QTc試験」を実施することを推奨しており(設問①)、非臨床試験の結果に関係なく実施することの妥当性については60%程度が、また、設問⑥非臨床試験の結果に関係なく「Thorough QT/QTc試験」を実施することの妥当性については50%程度が妥当あるいは仕方がないとの意見である反面、20%程度が非臨床試験で必要性を判断すべきとの意見であった。これに関してガイドラインStep 4では「体内分布が非常に限定的な医薬品、および局所的に投与され、吸収されない医薬品には適用されない場合がある」や「非臨床試験の成績などによっては、この種の試験を行う必要性は軽減され得る」という文言に変更された。

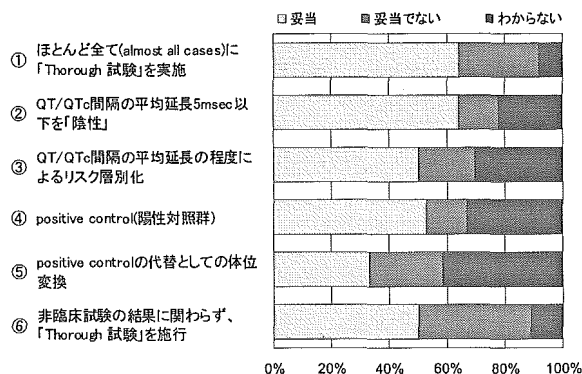


図2 「Thorough QT/QTc試験」に対するアンケート結果のまとめ

また、設問②の陽性基準を平均QT/QTc間隔延長5msec以上とすることに関して、60%程度において妥当あるいは仕方がないという意見であった。一方、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や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がみられた。Step 4では陰性とする平均QT/QTc延長の片側95%信頼限界が8msecから10msecに引き上げられた。

設問③平均QT/QTc延長の程度によりリスクを層別化することに関して反対意見はないものの、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があり、妥当とする意見は50%程度に留まった。Step 4でも5および20msecでリスクを層別化する点に関して変更ない。この層別化は「Thorough QT/QTc試験」で評価されるものではなく、規制当局の承認プロセスにおいて評価される事項である。

設問④の陽性対照群を設けることに関しては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の意見があり、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が、50%以上で妥当あるいは仕方がないという意見であった。この事項に関してはStep 4においても全く変更はない。

しかし、設問⑤の非薬理的陽性対照として体位変換時のQT/QTc間隔変化を観察することに関しては、妥当とするものは30%程度に留まり、十分な理解を得ていない。主な反対意見は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ないとする意見もみられた。

## 2. 体位変換に伴うQT/QTc間隔の変化 (図3)

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。

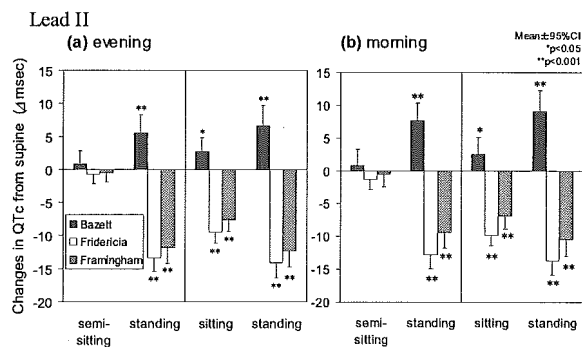


図3 仰臥位から半坐位、坐位、立位への体位変換に伴うQTc間隔の変化

QTc間隔の変化を図に示す。臥位→半坐位ではどの補正式でも有意なQTc間隔の変化はみられなかった。

臥位→坐位ではQTcFridは8.8-11.1msec、QTcFramは6.9-8.3msec統計学的に有意に短縮し、QTcBは延長傾向

であった。臥位→立位ではQTcFridは10.7-13.6msec、QTcFramは7.3-12.0msec有意に短縮し、QTcBは5.6-10.4msec有意に延長した。また、坐位→立位ではQTcBのみが6.4-9.3msec有意に延長した。

各体位をあわせたQT間隔計測値の計測者間差異は平均で0.3-4.6msecで標準偏差は6.6-9.4msecであった。体位変換に伴うQTc間隔の計測者間差異において、臥位→坐位では2.5-2.9msecと小さいものの、臥位→立位ではいずれも5msecを越えていた。

## D. 考察

「Thorough QT/QTc試験」に関するアンケート調査は十分な回収率が得られておらず、結果はい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ると思われる。

ICH E14ガイドラインがStep 4に至り、Step 2に比べ「Thorough QT/QTc」試験を行う時期が比較的明瞭となった。また、本邦から多数の意見がみられた非臨床試験の扱いについても、非臨床試験の結果にかかわらず「Thorough QT/QTc」試験を行うという記載から、非臨床試験の結果によっては「Thorough QT/QTc」試験を行う必要性は軽減されるという記載に変更された。しかし、これらについて明確な基準はなく、QT/QTc間隔の基準をどこにとるのかなど「Thorough QT/QTc」試験を実施する上で明確にすべき点は多く、今後国内で議論を重ね本邦のガイドラインを練り上げる必要がある。また、アンケート調査から陽性対照群を設けることに関してはある程度の賛同が得られたものの、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。

体位変換によるQT/QTc間隔の変化を観察した結果、臥位→坐位におけるQTcFrid、QTcFramの変化および坐位→立位におけるQTcBが5-10msecの変化を示すと思われた。試験系の感度を評価する目的であれば、5msec程度のQT/QTc変化に高い再現性がみられればどの補正式でも問題ないと思われる。しかし、Bazzetの補正式は心拍数の影響を受けやすい、すなわち心拍数が高いとQTc間隔は大きい値を、心拍数が低いと小さい値をとることが知られている。また、立位ではT波の平低化など形状の生じることや筋電図の混入も多い。以上から臥位→坐位におけるQTcFridまたはQTcFramが非薬理的陽性対照に適していると思われる。

体位変換を陽性対照として用いる場合に問題となるのは以下の点である。①陽性対照薬はQT/QTc間隔を延長させるのに対し、体位変換では補正式によってはQTc間隔が短縮する。②陽性対照薬を使用する場合、実薬、プラセボ、陽性対照薬の3群を同時に臨床試験を行いことにより、実薬の効果と同時に試験系の感度を知りうる。一方、体位変換を用いる場合、実際の臨床試験とは別に試験系感度の評価だけを目的とした臨床試験を行う必要がある。

## E. 結 論

アンケート調査の結果から、「Thorough QT/QTc試験」を特徴とするICHのガイドラインの方針に関して賛同する意見は約60%とかなり多いものの、QT間隔計測の難しさから同ガイドラインが要求する試験系の感度等にたいして、これを疑問視する意見もかなりみられた。体位変換では仰臥位から坐位のとき7-11msecのQTc間隔の変化からがみられ、非薬理的陽性対照群として使用可能と思われた。しかし、アンケート調査から体位変換を非薬理的陽性対照群として用いることは心電図学の専門家の理解は十分ではなく、今後の課題である。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kubo Y, Murakami Y, Otsuka K, Shiga T, Irie S, Kasanuki H. Postural change-associated alterations in QT/QTc intervals on electrocardiograms. *J Arrhythmia* 2005; 21(5)528-535

### 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

## 国際的動向をふまえた医薬品等の新たな有効性 および安全性の評価に関する研究 イオンチャネル抗体によるQT延長症候群に関する研究

分担研究者：大江 透（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授）

### 研究要旨

後天性QT延長症候群（50名）におけるQT延長の原因の内訳は、薬剤：23名、徐脈：6名、電解質異常；3名、薬剤・徐脈・電解質のうち2つ以上が関与：16名、であった。QT延長の原因が不明は2名で、このうちの1名はシェグレン症候群であった。この患者におけるQT延長の原因精査を施行したところ、患者の血清およびIgGはHERG電流を著明に減少させた。また、患者の血清から抗HERG抗体が検出された。この患者のQT延長はHERG抗体によるHERG電流の低下が原因であることが示唆された。

キーワード：抗HERG抗体、torsades de pointes、QT延長

### A. 研究目的

先天性QT延長症候群は、チャネル病として認識されイオンチャネルの異常に基づいて8種類のタイプに分類されている。一方、後天性QT延長症候群の原因として、1) 薬剤、2) 徐脈、3) 電解質異常、4) 脳血管障害、5) 内分泌疾患、6) 心筋炎・心筋梗塞、7) 栄養障害、などが報告されている。しかし、後天性QT延長を来す原因はその他にもあると考えられる。そこで、後天性QT延長症候群の原因を心臓急死研究会のデータベースをもとに検討し、原因不明と診断された症例を多角的に検討してQT延長の原因究明を試みた。

### B. 研究方法

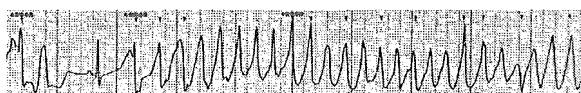
#### 1) 後天性QT延長症候群の原因

心臓急死研究会でのアンケート調査により、後天性QT延長症候群と診断された50名を調査対象とした。著明なQT延長の原因の内訳は、薬剤：23名、徐脈：6名、電解質異常；3名、薬剤・徐脈・電解質のうち2つ以上が関与：16名、原因不明：2名、であった。このう

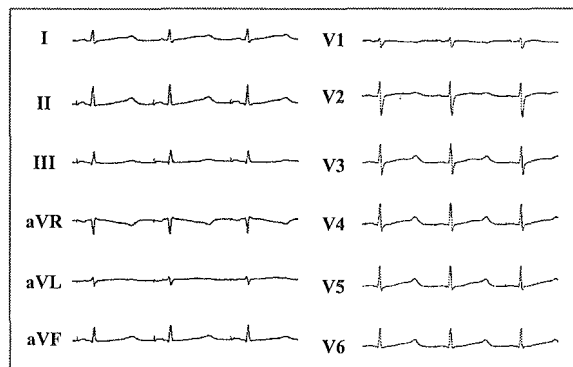
ち原因不名の1例において詳細の原因調査を施行した。

#### 2) 症例

症例は42才女性。生来健康であった。入院3ヶ月前から失神を繰り返していた。入院時の心電図では失神を伴うtorsade de pointesを認めた。



心電図では著明なQT延長を認めた（QTc=0.7）



心房ペーシング（70/分）とマグネシウムを開始し、torsade de pointesは消失したが、著明なQT延長は持続

した。QT延長の原因に関して詳細に調べたが、今日まで報告されている原因は認めなかった。また、冠動脈、左室造影、右室造影、左室機能、心筋生検はすべて正常であった。過去5年間の健康診断時に記録された心電図ではQT延長を認めなかった。家族歴では突然死やQT延長症候群を疑わせるものは無く、またチャネル蛋白 (SCN5A、KCNH2、KCNQ1、Mink、MiRP1) の責任遺伝子には変異を認めなかった。以上の結果から原因不明の後天性延長症候群と診断され、原因の検索を行なった。

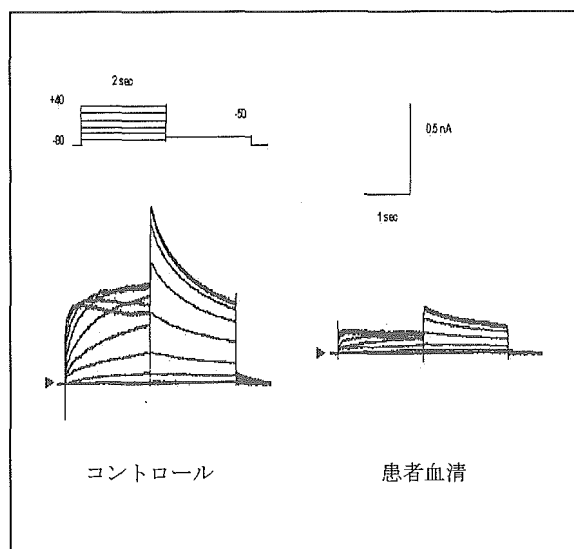
### C. 研究結果

#### 1) 血清検査

抗SSA/Ro抗体は141.3と陽性であった。また、IgG血中濃度は1783mg/dlと高値を示した。

#### 2) 患者血清によるIkr電流の低下。

HERGチャネルを発現させた細胞株を用いて、患者血清を加えて培養した場合のIkr電流を測定した。患者血清を加えて培養した細胞株では、血清を加えなかった場合に比べて、Ikr電流は著明に減少した ( $0.56 \pm 0.14 \text{ nA}$  vs  $0.12 \pm 0.01 \text{ nA}$ )。



#### 3) 患者IgGによるIkr電流の低下

HERGチャネルを発現させた細胞株を用いて、患者IgGを加えて培養した場合のIkr電流を測定した。患者

IgGを加えて培養した細胞株では、血清を加えなかった場合に比べて、Ikr電流は著明に減少した ( $0.64 \pm 0.27 \text{ nA}$  vs  $0.16 \pm 0.03 \text{ nA}$ )。

#### 4) 抗HERG抗体の証明

ウェスタンブロットでHERG蛋白と結合する抗体の存在を検討した。患者血清にHERG蛋白と結合する抗体の存在を認めた。

### D. 考察

後天性QT延長症候群と診断された患者 (50名) のうち2名が原因不明であった。その一人にHERG蛋白に対する抗体を認めた。患者の血清およびIgGはIkr電流を著明に減少させた。従って、QT延長はIkr電流の低下が原因で、その機序は患者の血清に存在する抗HERG蛋白抗体と考えた。種々の膜蛋白に対する抗体は報告されているが、イオンチャネル蛋白に対する抗体がQT延長の原因であることは今まで報告が無く、後天性QT延長症候群の新しい原因の一つとして加える必要があると考えられる。今後、原因不明の後天性QT延長症候群患者の場合は、イオンチャネル抗体によるQT延長の可能性を検討する必要があると考えられる。

### E. 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

#### 2. 学会発表

Katayama Y, Tani Y, Nakamura K, Morita H, Emori T, Matsubara H, Ohe. T. Immunoglobulin F from a Patients with Acquired Long QT Syndrome Reduced HERG and Ikr Current. 第67回日本循環器学会学術集会2003

## ウェーブレット変換解析による心電図T波とU波の判別

分担研究者：加藤 貴雄（日本医科大学内科学第一・教授）

研究協力者：淀川 顕司（日本医科大学内科学第一・助手）

### 研究要旨

医薬品による心電図QT間隔の変化を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T波とU波の判別法を用いたより精度の高い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、T波、U波、ウェーブレット変換

### A. 研究目的

医薬品の副作用による心電図QT間隔の延長とそれに続く重症不整脈の発生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。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、特にT波が平坦な場合やU波と重畳する場合は判別が極めて困難である。そこで、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波とU波の判別を行い、それに基づいてT波の終了点を決定してQT間隔を精確に計測するシステムを構築することを本研究の目的とした。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

初年度に続き、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波を有する症例を集積し、解析を行った。マザーウェーブレットとしてそれぞれGabor関数、Morlet関数、Mexican hat関数を用いた解析を行って比較したところ、Morlet関数を用いた解析が体表心電図と最もよく関連した。特に10Hzを中心とした低周波部分の解析によって、T波とU波の判別が容易になったほか、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。

### D. 考察

目視により心電図QT間隔を計測する場合、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

可能である。またデジタル心電計による自動計測もノイズやドリフトに弱く、必ずしも信頼性が高いとはいえない。従来の方法では、ICHの要求する計測精度（QT延長の基準として5 msec、95%信頼限界8 msec）を確実にクリアするのは困難である。そこで本研究では、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波とU波を判別し、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間隔計測が可能である。さらにウェーブレット変換解析の結果を、体表心電図にフィードバックすることにより、目視計

測の精度が向上することも期待される。

#### 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

なし

#### 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・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
平成17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  
治験管理室リサーチナース（CRC））  
坂本なほ子（順天堂大学医学部 公衆衛生学教室）  
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師）

### 研究要旨

インフォームドアセントの現状について日本小児総合医療施設協議会施設及び大学病院等の小児治験実施施設の治験審査委員会委員長（もしくは委員）と事務局責任者に対する質問紙調査を実施した。アセントの取得年齢や、文書の使用、署名の年齢などについて、概ねICH E-11のQ&Aの内容は周知されているようであったが、説明の方法、意思確認の方法等については、年齢によって説明文書が異なる、署名を得る年齢にばらつきがあるなど、施設によってあり方に違いがみられた。より良い小児アセントのあり方のためには更なる検討が必要であると考えられた。

また、小児医薬品開発関連の今年度の動向については、未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法根拠情報収集事業、欧米との連携会議等、様々な動きがあり、ジアゾキサイドなどでは早期治験実施や早期承認等の具体的道筋が示された。しかし根本的に小児治験を進め適応外使用を解決するためには、インフラ強化や新規インセンティブの導入等更なる検討が必要であると考えられた。今後数年の働きかけが重要である。

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。この中では、これまで日本で馴染みのなかった「小児患者に理解できる範囲で臨床試験についての説明を行い、臨床試験参加の了解を得る」インフォームドアセントの概念が紹介されたが、ICH E-11導入後早期は、その運用方法等

について混乱があったように見受けられる。そこで、平成16年度より、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調査表を作成し質問紙調査を実施した。また、これまでに引き続き、小児治験推進と適応外使用解決のための方策についても検討した。

### B. 研究方法

インフォームドアセントの質問紙調査については生命倫理専門家である掛江、CRCの清水が中心となって

作成し、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、その後データ集計ならび解析を行った。

調査項目は、1. 治験における説明ならびに意思確認の実態について（年齢群別に）、2. 治験審査委員会（以下IRB）におけるアセント関連の審査について、3. 小児への説明内容と年齢の関係についてとした。対象は、日本小児総合医療施設協議会施設及び大学病院等の小児治験実施施設159施設であり、これら施設におけるIRB委員長（もしくは委員）と事務局責任者に対して別個に郵送法による自記式調査を行った。

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、国内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。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。

（倫理面への配慮）

質問紙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

有効回答数はIRB委員が67通（42.1%）、治験事務局が85通（53.5%）と、調査票提出の再依頼をしたにも関わらず回収率は低かった。

回答者の属性は、IRB委員もしくは委員長では、小

児科医師38.8%、小児科以外の医師35.8%、その他医療職23.9%、治験事務局では医師14.3%、CRC42.9%、事務職15.5%等であった。回答者の治験への関与年数は4年以上が事務局で43.9%、IRB委員では67.7%であり、比較的治験への関与期間が長い施設が多かった。

アセント文書作成への治験事務局の関与は、32.1%が関与あり、また23.5%が場合により関与すると回答しており、半数以上には治験事務局がある程度アセント文書作成にかかわっていることが明らかとなった。

小児被験者への説明についてどのような形で説明を行っているか（図1）については、小学生には大半が子ども用説明文書により説明していると回答しているが、中学生となると3-4割が親と同じ説明文書で説明すると回答しており、一方高校生に対しても小児用説明文書を使用する施設もあるなど、説明文書の使用方法などには施設差が大きいことが明らかとなった。また、小児被験者の意思確認の方法（図2）については、概ね小児に対する意思確認は行っており、本人署名を求める施設数は年齢が上がると共に増えていることが明らかとなり、小児アセントの考え方はかなり浸透していることが明らかになった。しかし、高校生に対しても意思確認をしていない施設、学齢期前にまで署名を求めている施設などもあった。

アセント文書の審査については、必ず審査するとする施設が62%（IRB委員長もしくは委員による回答）及び77%（治験事務局による回答）をしめたが、審議しない施設もある（IRB委員長もしくは委員による回答で15%、治験事務局による回答で13%）ことが明ら

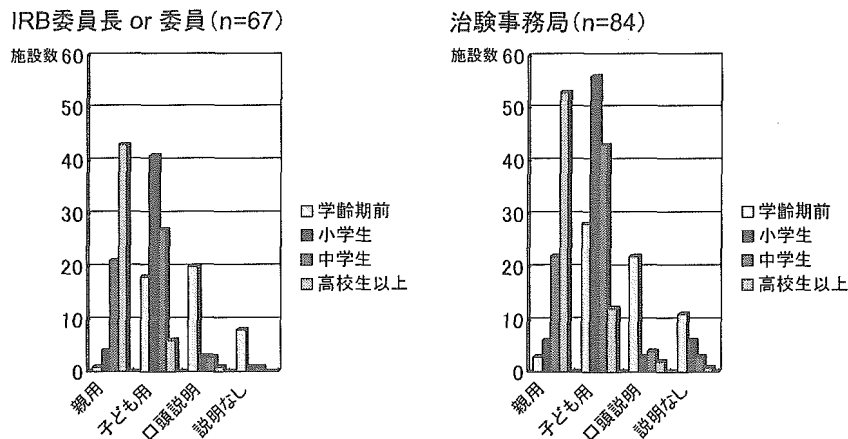


図1 小児被験者への説明方法

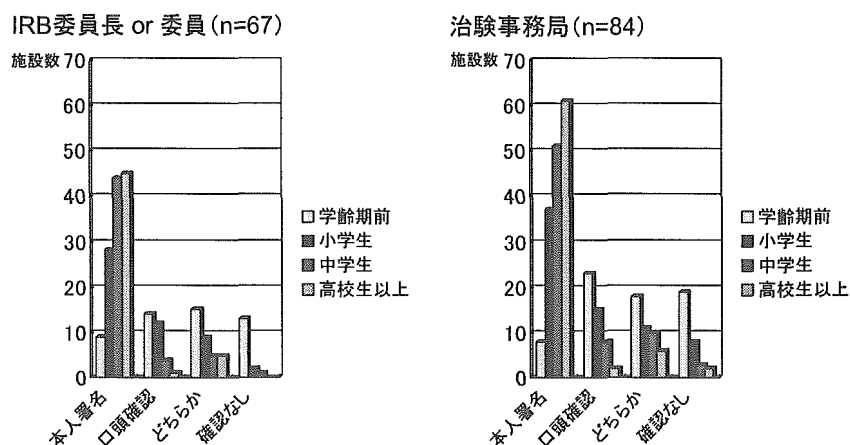


図2 小児被験者の意思確認方法

かとなった。アセントにおける説明内容については、質問した各項目について概ね、55-70%が必要と答えており（表）、プラセボを用いる治験の治験デザインなどについてもIRB委員で62.7%、事務局で63.5%が必要と答えていた。その年齢については、小学生以上と回答する施設も半数弱あり、年齢ごとに説明内容をどう変えるかについては施設間で考え方にばらつきがあるようであった。

#### 小児医薬品開発関連の今年度の動向

##### 1) 未承認薬使用問題検討会議

厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議において、国内に成分がなく、海外で承認されている医薬品のうち、医療上特に必要性が高いもの、については治験の実施と早期承認に向けて検討が行われている。今年度は、ジアゾキサイド、ラロニダージェ、ガルサルファージェ、オクスカルバゼピン、フェニル酪酸ナトリウム、

ネララビン、クラファラビン、ペグアスパラギナーゼ等について、早期承認に向けての方向性が決定された。さらに日本小児科学会薬事委員会では、未承認薬使用問題検討会議の検討品目のリストアップが進行している。

##### 2) 小児薬物療法根拠情報収集事業について

厚生労働省の新規事業としての小児薬物療法根拠情報収集事業にむけて、以下の各カテゴリーごとに、プライオリティの高い医薬品の選別が進められている。

- ・ 剤形が不足している医薬品
- ・ 国内で十分な適応がない医薬品
- ・ 国内で用量の記載が不十分な医薬品
- ・ 小児での安全性が確立していない、とされる医薬品

この小児薬物療法根拠情報収集事業は、国、学会、医療機関及び製薬企業が連携して、可能な限り新たな臨床試験を実施せずに、①用法用量の明確化、②「使

表 アセントにおける説明内容項目の必要性について

説明内容	IRB委員 or 委員長		事務局	
	必要	不要	必要	不要
内容 1. 疾患について（被験者に選ばれた理由）	66.7%	31.3%	70.8%	29.4%
内容 2. 治験が研究であること（または研究的要素を含むこと）	64.2%	35.8%	65.9%	34.1%
内容 3. 治験はなぜ必要であるのか（目的と意図）	67.2%	32.8%	70.6%	29.4%
内容 4. 治験に参加することによってどうなるか？（通常治療を選択した場合との相違点）	67.2%	32.8%	69.4%	30.6%
内容 5. 治験デザイン（比較試験、プラセボを用いない治験）	64.2%	35.8%	62.4%	37.6%
内容 6. 治験デザイン（比較試験、プラセボを用いる治験）	62.7%	37.3%	63.5%	36.5%
内容 7. 治験スケジュール（期間）	66.7%	31.3%	68.2%	31.8%
内容 8. 痛みを伴う処置があるかどうか（リスク）	67.2%	32.8%	67.1%	32.9%
内容 9. 通常の治療に比べ、来院回数や検査回数が増えるかどうか（リスク）	62.7%	37.3%	64.7%	35.3%
内容 10. 治験参加は任意（自由意思）であること、同意しなくても不利益は生じないこと	67.2%	32.8%	65.9%	34.1%
内容 11. 治験参加はいつでもやめられること（撤回の保障）	67.2%	32.8%	69.4%	30.6%
内容 12. 相談窓口・連絡先	56.7%	43.3%	58.8%	41.2%



用上の注意」への記載を通じた使用成績に関するエビデンスの提供、③効能効果等の追加等を行うため、小児薬物療法に関する処方実態についての情報収集及び使用法の評価整理を行うというものであり、平成17年度からの新規予算（一般経費）事業として、5年間で100品目の適応外使用解決を目指している。平成18年3月に第一回検討会が開催予定であり、日本小児科学会の各分科会ではその準備としてのエビデンス評価などの作業が進行中である。

### 3) 小児医薬品開発のための世界的連携

米国のNICHD主導で、PhRMA、EMA、FDA、日本の規制当局などを巻き込んで、より良い小児剤形開発をスムーズに進めるための策を模索するPediatric Formulation Initiativeの活動が開始されつつあり、それと連動して、NICHD Meetings of Pediatric Consortium on Pediatric Clinical Pharmacologyが米国のBaltimore, Marylandにて平成18年3月6日に、また中国の上海にて6月29日と30日に開催予定である。また欧州では、EFGCP Medicines for Children WGが設立され、平成17年10月20日にBrusselsにて第一回会議が開催された。

## 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、その具体的な内容や説明方法、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、

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）。

ICH E-11のQ&Aでは、中学生未満の小児に対してもできる限り小児被験者本人が同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましいとされているが、今回の調査から、その内容がある程度周知されていることが推測された。しかしながら、説明の形式について、中学生に親と同じ説明文書で説明する施設があるが、どの程度中学生に理解できるのか、また高校生に対して小児用文書で説明する施設については、高校生に対して十分な説明がなされていると考えられるか等については、具体的な説明文書の内容もふまえて、より適切な説明のあり方についての検討が必要であると考えられた。

意思確認の方法にもばらつきが認められた。署名するに十分な理解をすることが困難な年齢の被験者に対してまで署名を求めることについては、法曹界関係者などからも疑問視する声もあがっており、治験参加の了解のあり方についてはさらに慎重な検討が必要であろう。署名を得ることが目的ではなく、子ども本人に可能な限り理解してもらった上で了解していただくための十分な配慮が必要と考えられる。

説明内容の詳細については、さらに詳細なデータの解析を行う必要があるが、小児への説明内容について十分な検討が行われているとは考えにくく、子どもの年齢相応の理解度に応じて、どのような内容を説明していくべきか、また現状でどの程度理解できているのか等についての調査が今後必要であろう。

半数以上の施設ではアセント文書作成に事務局が関与しており、アセント文書の内容も臨床現場の視点から改善されていることが期待される。今後、アセント文書作成に積極的に関与している施設の事務局との意見交換等を進めることも有効であろう。

### 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

似た法令が議会で審議中である。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。

未承認薬使用問題検討会議と小児薬物療法根拠情報収集事業により、ジアゼキサイドをはじめとする医薬品については、治験実施あるいは早期承認の道筋が作られたが、根本的には小児治験の実施しやすい環境整備がない限り根本的に適応外使用の解決は出来ない。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)、4) 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)、5) ウルトラオーファンドラッグや試薬の開発のための支援、6) 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。欧米との協調の動きも急加速する中、世界的な医薬品開発の動きに乗り遅れないように、また先進国として発展途上国の医薬品開発の助力もできるような強力な医薬品開発力を持てるよう、更なる体制・環境整備が必要であろう。

## E. 結論

インフォームドアセントの必要性について、ある程度は小児治験実施施設の関係者に浸透していることが明らかになった。しかし、各論では適切な説明の方法、意思確認の方法等今後の更なる具体的検討を行う必要がある。他施設の事務局との意見交換も含め、更なる活動を行っていきたい。

日本における小児適応外使用解決に向けての動きは加速しているが、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. 論文発表等

- ・ 中村秀文: 医師主導の治験による小児への適応拡大. 月刊薬事, 47(7): 1149-1154, 2005.
- ・ 中村秀文、藤村正哲: 特集 動き出した小児薬物治療の適正化 薬の知識, 57(1): 1-13, 2006.
- ・ 中村秀文、清水裕子: 小児患者に対する倫理的配慮とインフォームド・アセント. GCPハンドブック 医薬品の臨床試験の実施の基準 第3版. じほう pp79-90, 2005年7月.

### 2. 学会発表等

- ・ Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- ・ Hidefumi Nakamura: The International Scene. The Japanese experience. Pediatric Clinical Pharmacology -Challenges & Opportunities. 2nd Canadian Therapeutics Congress. Vancouver, 2005.4.14.
- ・ 中村秀文: 海外における取り組みの現状、第108回日本小児科学会学術集会シンポジウム「小児医薬品のオフラベル問題-現状と解決への道」東京、2005年4月23日.
- ・ 中村秀文: 研究結果を臨床応用するために一適切な臨床試験の重要性について一. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会ワークショップ「病巣感染と小児腎疾患」、仙台、2005年5月12日.
- ・ 中村秀文: 小児薬物療法の問題点と解決の方策. 製薬協・医薬品評価委員会 第30回PMS部会総会、東京、2005年5月20日.
- ・ 中村秀文: こどもの治験と臨床試験ー適応外使用の解決と小児医療の改善のためにー. 第106回熊本小児科学会特別講演、熊本、2005年6月12日.
- ・ Hidefumi Nakamura: The Development of a Clinical Research Framework for Children's Medicines in Japan. 41st Drug Information Association Annual Meeting. Washington DC, 2005.6.29.
- ・ 中村秀文: 小児薬物療法の現状と将来展望. 第24回

城南地区薬剤師セミナー特別講演、東京、2005年7月9日。

- 中村秀文：適応外使用解決、小児治験・安全性情報収集の推進と非臨床試験。第45回日本先天異常学会学術集会シンポジウム3「小児医薬品開発のための安全性評価」、東京、2005年7月16日。
- 中村秀文：小児の未承認薬・適応外使用問題解決の進捗状況と問題点一分科会の取り組みと具体的事例を踏まえて。第32回日本小児臨床薬理学会・ランチョンセミナー2、東京、2005年10月22日。
- 中村秀文：小児薬物療法改善に向けての具体的な方向性と活動方針。厚生労働科学研究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「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手

法に関する研究（H16-医薬-001）」（主任研究者：松田一郎）普及啓発事業「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」Ⅰ。小児薬物療法の充実に向け関係者の密接な連携を目指して。2005年12月9日。

- 中村秀文：クエン酸フェンタニル治験開始後の状況と問題点を中心に。厚生労働科学研究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「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究（H16-医薬-001）」（主任研究者：松田一郎）普及啓発事業「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」Ⅱ。医師主導治験への取り組み、これまでの進展と企業側の対応、東京、2005年12月9日。

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17年度分担研究報告書

医薬品情報の標準化  
— 診療情報との共通利用性に関する検討 —

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

ICH M2においては、現在、主要な作業項目として、M2勧告、個別症例安全性報告、eCTD、M5がある。各地域における標準として定着させることと、様々な要因による変化に対応して改訂をはかることは、互いに相容れない要件であるが、いかなるタイミングでいかに改訂をはかり、システムへの影響を最小限にとどめ、改訂によるメリットを最大限活かすかは、ICH電子的標準開発に伴う課題である。また、近年、医療の情報化が国の内外で進み、診療情報と医薬品情報における標準の整合性が議論されている。さらにはICHにおける標準開発の過程で、国際的標準化組織との連携をはかることが議論されている。専門的な標準化組織による開発と限定された時間だけのM2メンバによる開発、ハーモナイゼーションと標準化、長期的にみた仕様維持の安定性など、各種要因に基づいた議論の上で今後のICHにおける電子的標準の維持・開発の方向性を見極めなければならない。本稿ではICHにおける電子標準の開発のあり方について検討する。

キーワード：M2勧告、eCTD、個別症例安全性報告、標準化組織

A. 研究目的

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）には、医薬品規制情報の電子伝達をトピックとする専門家会議（M2 EWG）がある。図1はICH M2における標準開発の概要である。ICH M2は、他のトピックスにおいて電子化の必要性が生じた場合に、その仕様を開発する役割を担う。1990年代前半は、まだ具体的な仕様開発の要求はなく、電子媒体やネットワーク伝送など、一般的な標準を中心に議論され、ICH M2勧告がまとめられた。1990年代後半は医薬品の個別症例安全性報告（E2B）のための電子仕様が策定され、2000年以降は電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）の仕様開発を中心に活動が行われた。

ICH M2勧告は策定されて以来すでに10年が経過し

ており、実態に合わなくなっている部分も少なくないことから、2005年11月のICHで改訂がなされた。また、個別症例安全性報告についてはICH E2Bガイドラインの改訂がなされることとなり、電子仕様の改訂と共に、実験的検証を行うこととなった。eCTDについてはステップ5に達した後も「試験報告に関する情報」を記載する補足的な仕様に関する検討が続いている。さらに2005年11月ICHでは、「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」（ICH M5）の電子仕様の開発に取り組むことが合意された。

電子的標準については、いつの時点で完全に終了するというのではなく、維持・開発の作業が継続していくことになる。このような流れの中で、ISOやHL7などの標準化組織との連携が議論されている。