

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18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・大学院長）

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、「心毒性（QT間隔延長）の臨床評価」、「Brugada症候群におけるナトリウムチャンネル遮断薬の影響」、「心電図QT間隔の詳細計測」、「小児治験ガイドライン」、「医薬品情報の標準化」についての5つの班に分けて研究を行った。最初の3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、遺伝子レベルでQT延長のメカニズムを研究したものの、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。医薬品情報の標準化については、最近のICHのStandard Development Organization（SDO）との協力関係構築の動向について述べたものである。また、小児治験ガイドラインについては、インフォームドアセントの改訂と、小児医薬品の開発の遅れの解決と開発推進について研究を行ったものである。

キーワード：QT延長症候群、QT時間測定、小児治験、SDO、医薬品情報の標準化

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18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、医薬品情報の標準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

13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（笠貫宏）」、「SCN5A遺伝子変異を有するBrugada症候群におけるナトリウムチャンネル遮断薬の影響（大江透）」、「心電図QT間隔の詳細計測（加藤貴雄）」、「小児治験ガイドライン（中村秀文）」、「医薬品情報の標準化（開原成允・岡田美保子）」である。各分担研究者及び研究協力者は、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、疾患の遺伝子解析、電

気生理学的な方法、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、小児未承認医薬品など小児医薬品の開発の遅れをどのように解決するかについて調査を行った。

医薬品の標準化に関する研究では、標準開発団体(Standard Development Organization)と連携して医薬品情報の標準化を図ろうとする最近のICHの動向について研究した。

C. 研究結果 及び D. 考察

以下に5つの研究を3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。

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、健常者72名の協力を得てその有用性を評価した。

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」を特徴とし、測定時間を一致させたQT/QTc間隔の平均効果の最大値に対する95%信頼区間上限が10msecを超える場合、試験結果は陽性と判断される。この僅かな差を確認するには約5msecのQT/QTc間隔延長を検出可能な試験系の精度を保証する必要があり、その方法として薬理学的あるいは非薬理学的陽性対照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。

このため本研究班では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間隔の変化を用いることを提案してきた。本年度は体位変換によるQT/QTc間隔の変化について「Thorough QT/QTc試験」における非薬理学的陽性対照として用いることが可能であるのか検討することを目的とした。その結果、同一測定者が計測を行ったところ、体位変換(臥位→坐位)にて、Fridericia、Framingham補正式によるQTc間隔は平均6

ー10msec程度の短縮がみられ、差の標準偏差も8ー10msec程度であった。以上から、体位変換によるQTc間隔の変化を非薬理学的陽性対照群として用いることは可能と思われた。

第二の「心電図QT間隔の詳細計測に関する研究(加藤貴雄)」では、まず著者らが開発した詳細な用手計測法とコンピュータによる自動計測法によってQT間隔を測定し、その精度を比較した。用手計測法であっても、詳細に行うことによってコンピュータと変わらない精度が得られた。しかし、これらの手法を用いても、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波に関しては計測が困難であったが、これらの症例に、ウェーブレット解析を行った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「SCN5A遺伝子変異を有するBrugada症候群におけるナトリウムチャンネル遮断薬の影響(大江透)」は、Brugada症候群においてナトリウムチャンネルの異常があることを実証した研究である。Brugada症候群は心電図で右胸部誘導のJ波とST上昇を特徴とし、主に若年～中年男性に多形性心室頻拍や心室細動を起こす特殊な不整脈疾患である。Brugada症候群患者の約20%に心筋ナトリウムチャンネル蛋白の責任遺伝子であるSCN5Aに変異が報告されている。これを実証するために、ナトリウムチャンネル遮断薬であるPilsicainideを投与し、遺伝子変異陽性群と陰性群を比較したところQRS幅QT間隔、QTc間隔の延長の程度が陽性群で有意に延長していることを明らかにした。

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国立成育医療センターで用いられている説明文書を元にCRCが検討して改訂を行った。

また、小児治験の問題点を明らかにするために、小児治験を行っている小児医療施設のCRCとの間で意見交換を行った。その結果、施設内の理解度の問題として、1) 各部門が治験業務は余計な仕事と認識している、2) 業務の伝達がうまくいかない、等の指摘があった。治験の啓発については、1) 医師の支援者が少なく理解度にも大きな差がある、2) IRBの教育が不足している、3) 啓発方法の検討が必要、等の指摘・意見があった。モチベーション・インセンティブの問題としては、1) 地方自治体の病院では治験をやるとその収益の分だけ補助金が減らされる、2) 治験が業績として認められない、3) 治験管理費などがすべて臨床研究部に入っている、等の指摘があった。さらに小児治験全体の問題として、1) 希少疾病が多く、症例数が少なく、手間がかかるため効率は悪い、2) 治験の依頼がなかなか来ない、3) ネットワークでの受託ができないか、との指摘・要望があり、現在の小児治験がさまざまな困難に直面していることが明らかになった。

また、第二に、小児医薬品のドラッグラグ（開発・使用の遅れ）と小児医薬品開発推進方策について研究した。

厚生労働省の取り組みとして、未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法検討会議が実施されている。これらにより、10品目以上について早期承認への動きが開始され、ラロニダージェについては承認された。これは問題解決の一步ではあるが、未承認薬使用問題検討会議での検討品目では、症例数の少ない国内治験のみで承認されるケースが多く、国内における小児治験の質の低下が懸念される。また、小児薬物療法検討会議の検討品目では新たな治験を実施しないこととなっており、むしろ長期的にはドラッグラグが助長される可能性もある。

厚生労働省の治験の中核・拠点病院構想により、現在、国立成育医療センターでは、臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究が実施されており、若手医師の教育・研修、データマネジメント体制整備、生

物統計支援体制整備、臨床試験支援体制整備、臨床試験・治験の審査・管理体制整備、有害事象報告体制の確立等が行われていて、これも一歩前進である。今後、他の小児医療施設なども中核病院・拠点病院となることが期待される。

3 医薬品情報の標準化（開原成允・岡田美保子）

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電子伝達をトピックとするM2 EWGがある。ICH M2は他のEWG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を担っている。近年、特に米国、EUにおいては国レベルあるいは地域レベルで、医療情報の相互運用性を高めるための標準化が強く推進されており、こうした流れを背景として、ICHにおいては標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携して仕様開発を進めることが検討されている。これは、ICHにこれまでになかった考え方であり、その動向を調査した。

SDOとして想定されているのは、ISO（International Organization for Standardization）である。しかし、ISOは156カ国の団体が加盟していて規格制定の厳格な基準を持っている。これとICHの規格を整合させるためには、多くの課題がある。

仕様策定にあたって、従来ICHでは当該EWGが要件定義を行い、これに基づいて電子仕様が策定された。しかしSDOの世界では、ICH以外の様々な団体の要件が導入される。ISOで定めた要件定義に基づいて規格を開発した場合、ICHの要件に基づいたICHガイドラインを作成するという考え方があるが、ICH内でも地域によってはISO規格を採用する必要があるなど要件が異なっている。国内においても、ISO規格は医療分野を網羅する任意規格となるが、ICH仕様を別途設けるのか、またISO規格との整合性をどう考えるかなど明らかでない。

またSDOプロセスはコンソーシアムを構成する、すべての組織で規格を採択することを想定しているが、ICHのプロセスとSDOのプロセスをいかにシンクロナイズできるか、また多数の利害関係組織が関わる中で、コンソーシアムのプロジェクトとしてどう進捗管理をはかるのか緻密な検討が必要である。

米国では医療情報分野のANSI認定標準化団体(SDO)として、HL7、IEEE (Institute of Electrical and Electronic Engineers)、DICOM (Digital Image Communications)、ASTM (American Society for Testing and Materials) などがある。具体的な規格開発はSDOが行っており、SDO規格をANSI規格として申請するかどうかはSDOの判断による。我が国では「医療情報」の標準化は、日本医療情報学会、保健医療福祉情報システム工業会、(財)医療情報システム開発センタなどが貢献している。一方、ISOの参加団体はJISCであるが、JISCには「医療情報」の専門委員会がない。国際標準への対応にあたり国の窓口としての「医療情報専門委員会」が必要と考えられる

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、「心毒性 (QT間隔延長) の臨床評価」、「Brugada症候群におけるナトリウムチャネル遮断薬の影響」、「心電図QT間隔の詳細計測」、「小児治療ガイドライン」、「医薬品情報の標準化」についての5つの班に分けて研究を行った。QT延長を医薬品の毒性の指標として用いることは日本ではICHガイドラインをそのままちるにはまだ問題がある。また、小児医薬品開発については、ICHのガイドラインの公表以来大きな改善をみているが、まだ多くの課題が残されている。医薬品情報の標準化においては、最近ICHでSDOとの協力が提唱されているがわが国ではまだ複雑な団体間の関係を整理する必要があるように思われた。

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

- Kubo Y, Murakami Y, Otsuka K, Shiga T, Irie S, Kasanuki H. Postural change-associated alterations in QT/QTc intervals on electrocardiograms. *J Arrhythmia* 21:528- 535, 2005
 - Watanabe A, Fukushima Kusano K, Morita H, Miura D, Sumida W, Hiramatsu S, Banba K, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Sakuragi S, Ohe T. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(13): 1579-83.
 - 中村秀文：医師主導治験と企業治験。臨床試験のABC。日本医師会雑誌臨時増刊号 135：185-190, 2006.
- ### 2. 学会発表
- Banba K, Kusano KF, Nakamura K, Nagase S, Miura D, Nishii N, Watanabe A, Hiramatsu H, Iwasaki J, Kimura H, Taniyama M, Urakawa S, Sumida W, Miura A, Sakai Y, Sakuragi S, Ohe T. [Pure sodium channel blocker provokes significant depolarization abnormalities in patients with Brugada syndrome with SCN5A mutations] *Heart Rhythm* 2006
 - Banba K, Kusano K, Nakamura K, Nagase S, Miura D, Miura A, Sumida W, Taniyama M, Urakawa S, Iwasaki J, Hiramatsu S, Watanabe A, Nishii N, Sakuragi S, Sakai Y, Ohe T. [Pilsicainide provokes significant depolarization abnormalities in patient with Brugada syndrome with SCN5A mutation] 第70回日本循環器学会 2006
 - 中村秀文：小児医薬品開発に関する最近の動向と非臨床試験。第17回関西生殖発生毒性フォーラム。大阪 2006年4月15日。
 - 中村秀文：指定発言。分野別シンポジウム1「小児科における薬剤の適応外使用と治験推進のためのアクションプラン」。金沢 2006年4月21日。
 - 中村秀文：新生児薬物療法の未来—より良い医薬品を子どもたちに—。新生児医療連絡会総会特別講演。金沢 2006年4月22日
 - Hidefumi Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 25, 2006.
 - Hidefumi Nakamura: Current status of clinical research for children and families at NCCHD and Japan. 2006 Seiiku International Symposium. Advancing clinical research for children and families. Tokyo. Oct 21, 2006.

- ・ 中村秀文：報告書作成の際の用法、用量、有効性、安全性の評価。小児医薬品エビデンス評価セミナー。東京 2006年11月 3 日

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 講師）
久保 豊（東京女子医科大学東医療センター 内科 講師）

研究要旨

薬剤誘発性不整脈を防ぐため、臨床試験時に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」を特徴とし、測定時間を一致させたQT/QTc間隔の平均効果の最大値に対する95%信頼区間上限が10msecを超える場合、試験結果は陽性と判断される。この僅かな差を確認するには約5 msecのQT/QTc間隔延長を検出可能な試験系の感度を保証する必要がある、その方法として薬理学的あるいは非薬理学的陽性対照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ない。このため本研究班では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間隔の変化を用いることを提案してきた。本年度は体位変換によるQT/QTc間隔の変化について「Thorough QT/QTc試験」における非薬理学的陽性対照として用いることが可能であるのか検討することを目的とした。その結果、同一測定者が計測を行ったところ、体位変換（臥位→坐位）にて、Fridericia、Framingham補正式によるQTc間隔は平均6～10msec程度の短縮がみられ、差の標準偏差も8～10msec程度であった。以上から、体位変換によるQTc間隔の変化を非薬理学的陽性対照群として用いることは可能と思われた。

キーワード：QT間隔、陽性対照薬、非薬理的陽性対照、体位変換

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試験時に心電図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Step4の要点は、新規の非

抗不整脈薬（暴露量増加や新投与経路を含む）に適応されるガイドラインで、その特徴は心電図QT間隔に対する薬剤の影響を調査することだけを目的とした「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」は臨床試験早期に実施され、薬剤のQT/QTc間隔に及ぼす影響のみを目的とした無作為二重盲検臨床試験である。この試験の結果により、治験後期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。

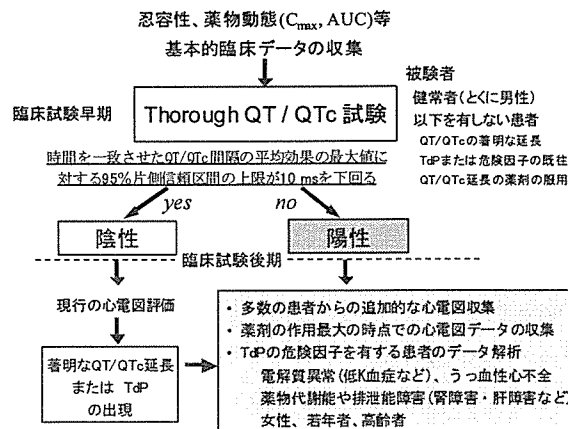


図1 ICHガイドライン (Step 4) による臨床試験の概要

この試験の特徴として、①最大曝露量の数倍量を投与すること、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こと、③平均QT/QTc延長が約5 msec以下かつ片側95%信頼限界が10 msec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。また、QT間隔の計測は少数の熟練者によるデジタル化した手法を用い、1人に判読者が1人の被験者の心電図データを全て判読することが勧められている。さらに修正QT (QTc) 間隔の方法として従来用いられてきたBazett法は心拍数により値が左右されるため不適で、Fridericia法あるいは線形回帰法 (Framinghamの補正式など) が適しているとされている。

「Thorough QT/QTc試験」では5 msec程度のわずかなQT/QTc延長を検出するために、この試験系が5 msec程度のQT/QTc延長を検出可能であることが前提となる。よってこの試験系の精度を保証するために、あらかじめ5 msec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5 msec程度のQT/QTc延長をきたすことを確認することが必要とされる。しかし、本邦では①安全性への懸念・倫理的問題があり被験者の理解を得るのが困難ではないか、②日本人に相応しい「陽性対照薬」として何を用いるのか、③製薬

会社から「陽性対照薬」に選ばれた薬の提供が得られるかなどの問題がある。本研究班では「陽性対照薬」に代わって僅かに約5 msec程度QT/QTc間隔を変化させる方法 (非薬理的陽性対照) を考えてきた。そのなかで起立負荷などの体位変換がこのような役目を果たせないかと考え、体位変換時のQT/QTc間隔変化を用いる方法が非薬理的陽性対照となりうるかという提案を行ってきた。

昨年度本研究班では日本心電学会評議員を対象として「Thorough QT/QTc試験」に関するアンケート調査を行い、本邦で実施することの妥当性、問題点についての検討を行った。¹⁾ この結果、ほぼ全例に「Thorough QT/QTc試験」を実施し、非臨床試験の結果に関係なく実施することの妥当性に関しては60%程度が、また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った。さらに、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、通常用量の陽性対照薬を使用することで実際に5 msec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。また、陽性対照として「陽性対照薬」を用いるのではなく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、十分な理解を得られていない印象だった。その主な反対意見は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。

海外ではmoxifloxacinが「陽性対照薬」として用いられることが多い。しかし、日本人の健常成人男性20例を対象にmoxifloxacin投与時のQTcFrid (Fridericia法) の変化を検討したところ、200mg単回投与でQTcFridは 3.5 ± 11.6 msec延長 (95%信頼区間上限8.9 msec)、400mg単回投与でQTcFridは 8.2 ± 14.5 msec延長 (95%信頼区間上限15.3 msec) という結果であった。²⁾ これは海外で用いられているmoxifloxacinが日本人において試験系の感度の保証として求められているQT/QTc間隔を約

5 msec延長しうる「陽性対照薬」になりうるかという疑問が出てくる。

Step4では、非薬理的陽性対照を用いてもよいとなっており、その方法は運動負荷心電図でも体位変換（tilt法）でも可能であり、試験系の感度の検討が必要とされている。

このような背景から、本年度は体位変換によるQT/QTc間隔の変化について「Thorough QT/QTc試験」における非薬理的陽性対照として用いることが可能であるのか検討し、またその提案を英文誌に公表することを目的とした。

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QTcB、QTcFrid、QTcFram）を算出した。（※QTcB=QT/(RR)^{0.5}、QTcFrid=QT/(RR)^{0.33}、QTcFram=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. 体位変換に伴うQT/QTc間隔の変化（図2）

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3-4 msec程度、半坐位→立位では45 msec程度のQT間隔の短縮が観察された。また、臥位→坐位では32 msec程度、坐位→立位では20 msec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比べ12～13 msec程度長く、坐位・立位では午前中では夕刻に比べ8～10 msec程度長かった。

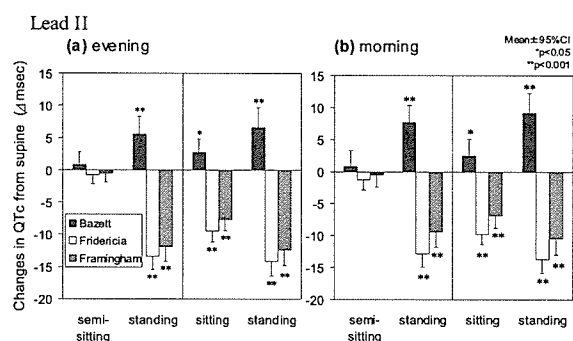


図2 臥位から半坐位、坐位、立位への体位変換に伴うQTc間隔の変化

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8.8～11.1 msec、QTcFramは6.9～8.3 msec統計的に有意に短縮し、QTcBは延長傾向であった。臥位→立位ではQTcFridは10.7～13.6 msec、QTcFramは7.3～12.0 msec有意に短縮し、QTcBは5.6～10.4 msec有意に延長した。また、坐位→立位ではQTcBのみが6.4～9.3 msec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0.3～4.6 msecで標準偏差は6.6～9.4 msec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2.5～2.9 msecと小さいものの、臥位→立位ではいずれも5 msecを越えていた。

D. 考察

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5～10 msecの変化を示すと

思われた。試験系の感度を評価する目的だけでは、5 msec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く、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。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が非薬理学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群で同時に臨床試験を行うことにより、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

同一測定者が計測を行ったところ、体位変換（臥位→坐位）にて、Fridericia、Framingham補正式によるQTc間隔は平均6～10msec程度の短縮がみられ、差の標準偏差も8～10msec程度であった。以上の結果から、体位変換によるQTc間隔の変化を非薬理学的陽性対照群

として用いることは可能と思われた。

F. 参考文献

- 1) 笠貫 宏、大塚邦明、志賀 剛、久保 豊。心毒性（QT間隔延長）の臨床評価に関する研究。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、2006
- 2) 武藤貴雄、安井健二、植田典浩、堀場 充、神谷香一郎、児玉逸雄。ICH E14に基づいた心毒性治験のためのQT計測システム。心電図27：83～92、2007

G. 健康危険情報

H. 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 21:528-535, 2005

2. 学会発表

特になし

I. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

SCN5A遺伝子変異を有するBrugada症候群における ナトリウムチャンネル遮断薬の影響

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）

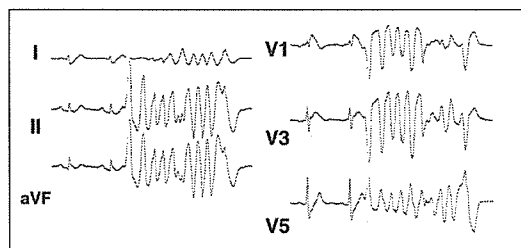
研究要旨

Brugada患者49名を、SCN5A遺伝子変異陽性患者10名（陽性群）と陰性患者39名（陰性群）に分類した。両群にpilsicainide 1 mg/Kgを5分かけて静注し、投与前後の心電図の変化を比較検討した。投与前では、SCN5A遺伝子変異陽性群のQRS幅は陰性群に比べて有意に延長していた（ 116 ± 23 vs 103 ± 15 msec, $P < 0.05$ ）。Pilsicainide投与による心電図変化のうちSCN5A遺伝子変異陽性群と陰性群の両者の違いが最も著明であったのは、QRS幅の延長率（SCN5A遺伝子変異陽性群 = $169 \pm 34\%$ 、陰性群 = $131 \pm 11\%$ ）であった。ナトリウムチャンネル遮断薬投与によるQRS延長の程度の違いにより、SCN5A遺伝子変異陽性患者を予測できる可能性が示唆された。

キーワード：SCN5A遺伝子変異、QRS幅、HV間隔、Pilsicainide

A. 研究目的

Brugada症候群は心電図で右胸部誘導のJ波とST上昇を特徴とし、主に若年～中年男性に多形性心室頻拍や心室細動を起こす特殊な不整脈疾患である。Brugada症候群患者の約20%に心筋ナトリウムチャンネル蛋白の責任遺伝子であるSCN5Aに変異が報告されている。SCN5A遺伝子に異常が存在すると、心筋の脱分極電流が低下して、心室伝導時間が延長することが考えられる。さらに、これが原因となって心室頻拍・心室細動が発生することが考えられている。実際、Brugada患者にナトリウムチャンネル遮断薬を投与すると右胸部誘導（V1～V2）ST上昇が著明となり、一部の患者で多形性心室頻拍が発症することが報告されている（下図にpilsicainide投与後に発生した多形性心室頻拍をしめす）。



しかし、この変化がSCN5A遺伝子変異を有する患者に特有なものかは不明である。

SCN5A遺伝子変異の診断は、通常、限られた施設でしか施行できず、また結果が出るまでに時間がかかる。従って、SCN5A遺伝子変異陽性の予測が、ナトリウムチャンネル遮断薬に対する心電図変化から可能ならば、臨床的に有意義であると考えられる。

B. 研究方法

Brugada患者49名を、SCN5A遺伝子変異を有する患者10名（SCN5A遺伝子変異陽性群：平均年齢 = 46 ± 14 才、全例男性）とSCN5A遺伝子変異を認めない患者39名（SCN5A遺伝子変異陰性群；平均年齢 = 49 ± 12 才、

全例男性)に分類した。両群にpilsicainide 1 mg/Kgを5分かけて静注し、投与前後の心電図を比較検討した。PQ間隔、QRS波間隔、QT時間、JT時間、RR間隔、V1およびV2誘導でのST上昇、を投与前後で計測した。

C. 研究結果

Pilsicainide投与前のSCN5A遺伝子変異陽性群と陰性群における心電図の計測項目を以下に示す。

心電図	陽性群	陰性群	P値
PR (msec)	189±27	174±21	0.058
QRS (msec)	116±23	103±15	0.032
QT (msec)	366±20	359±20	NS
QTc (msec)	407±26	408±26	NS
JT (msec)	250±18	256±18	NS
RR (msec)	826±102	779±102	NS
ST-V1 (mm)	1.7±1.1	1.6±1.1	NS
ST-V2 (mm)	2.4±1.09	3.3±1.9	NS

投与前は、QRS幅が有意に陽性群で延長していた。一方、Brugada症候群の特徴であるST上昇の程度には両群で差はなかった。

Pilsicainide投与後のSCN5A遺伝子変異陽性群と陰性群における心電図の各項目における変化率(%)を以下に示す。

心電図	陽性群 (%)	陰性群 (%)	P値
PR (%)	135±24	126±9	NS
QRS (%)	169±34	131±11	0.001
QT (%)	123±10	109±4	0.001
QTc (%)	127±12	110±6	0.002
JT (%)	102±5	99±6	NS
RR (%)	826±102	779±102	NS

Pilsicainide投与後の変化では、QRS幅、QT間隔、QTc間隔の延長の程度が陽性群で有意に延長していた。

考察

Brugada患者の約20%にナトリウムチャンネル蛋白の責任遺伝子であるSCN5Aに変異が報告されている。今

回の検討でも、同様に、Brugada患者49名のうち10名にSCN5A遺伝子の変異を認めた。以前、SCN5A遺伝子変異を有する患者の臨床的特徴を検討した結果では、失神、家族歴、心室細動誘発率、年齢、性などの臨床的指標からは、陰性患者との鑑別は出来なかった。一方、SCN5A遺伝子変異陽性患者における心電図の特徴では、PR間隔とQRS幅が陰性患者に比べて有意に長いと報告されている。今回の結果でも、SCN5A遺伝子変異陽性患者のQRS幅は、陰性患者に比べて有意に長かった。また、QRS幅はナトリウムチャンネル遮断薬の投与により両群とも延長したが、延長の程度が陽性群において著明であった。このナトリウムチャンネル遮断薬によるQRS幅の変化率は、他の心電図変化(PR間隔の延長、RR間隔の変化)よりも両者を鑑別するのに有用であることが判明した。一方、QT間隔・QTc間隔もSCN5A遺伝子変異陽性の患者は陰性の患者に比べて有意に延長していたが、JT間隔の延長に有意差がないことより、これはQRS幅による結果であると考えられた。

ナトリウムチャンネル遮断薬投与でQRS幅がSCN5A遺伝子変異陽性患者において著明に延長する機序は、心筋脱分極を担っているナトリウム電流の低下がSCN5A遺伝子に変異がある患者でより顕著になる結果と推定され、理論的にも整合性があると考えられた。

文献

1. 文献

Watanabe A, Fukushima Kusano K, Morita H, Miura D, Sumida W, Hiramatsu S, Banba K, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Sakuragi S, Ohe T. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2006 Jul;27(13):1579-83.

2. 学会発表

Banba K, Kusano KF, Nakamura K, Nagase S, Miura D, Nishii N, Watanabe A, Hiramatsu H, Iwasaki J, Kimura H, Taniyama M, Urakawa S, Sumida W, Miura A, Sakai Y, Sakuragi S, Ohe T. [Pure sodium channel blocker provokes significant depolarization abnormalities in patients with Brugada

syndrome with SCN5A mutations] Heart Rhythm
2006

Banba K, Kusano K, Nakamura K, Nagase S, Miura
D, Miura A, Sumida W, Taniyama M, Urakawa S,

Iwasaki J, Hiramatsu S, Watanabe A, Nishii N,
Sakuragi S, Sakai Y, Ohe T. [Pilsicainide provokes
significant depolarization abnormalities in patient
with Brugada syndrome with SCN5A mutation] 第
70回日本循環器学会 2006

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18年度分担研究報告書

心電図QT間隔の詳細計測に関する研究

分担研究者：加藤 貴雄（日本医科大学内科学・教授）

研究協力者：淀川 顕司（日本医科大学内科学・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のシステムを確立することを目的に、客観的詳細用手計測法の精度評価を行うとともに、ウェーブレット変換解析を応用した心電図二次解析法を用いたT波とU波の鑑別を試み、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

心臓病薬、非心臓病薬を問わず医薬品の開発に際して、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のリスクを正確に評価することが求められている。しかし、このようなQT間隔の微細な変化をミリ秒レベルで正確に計測・評価する方法は確立していない。

1. 用手計測法の精度評価：QT間隔を計測するには、T波の終了点を微分法や接線法で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。実際の臨床開発の現場で広く対応可能な計測システムを確立することを目的に、われわれが用いている客観的詳細用手計測法とコンピューターによる自動計測法の計測精度を比較した。

2. ウェーブレット変換解析を用いた心電図二次処理によるT波とU波の判別：T波が平坦な場合やU波と重畳する場合は、いずれの方法を用いても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間隔を正確に計測するシステムを構築することを本研究の第二の目的とした。

B. 研究方法

1. 用手計測法の精度評価：健康者20例のそれぞれ連続3心拍、計60心拍を用い、3名の循環器専門医の詳細計測とコンピューターによる自動計測を日を空けて2回行い、再現性を比較検討した。

2. ウェーブレット変換解析を用いた心電図二次処理によるT波とU波の判別：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・蓄積し、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解析結果を検討し、最適関数を決定した。これを用いてT波終了点の特定、U波との鑑別を行い、QT間隔を計測した。さらに、QT間隔に対する薬剤の影響を詳細に評価することができるかを検討した。

C. 研究結果

1. 用手計測法の精度評価：用手法、自動法とも再現性はきわめて良好で、2回の差は用手法で 1.1 ± 5.3 msec、自動法で 0.2 ± 2.3 msecであった。3名の計測者間のばらつきもきわめて小さかった。

2. ウェーブレット変換解析を用いた心電図二次処理によるT波とU波の判別：マザーウェーブレットとし

て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相関した。多相性T波や平低T波でも終末部の特定が可能で、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

従来手法では、ICHの要求するQT間隔計測精度（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。われわれが開発した客観的詳細用手計測法はコンピューター自動計測法と遜色なく、QT間隔を5 msec前後の計測精度で詳細に計測することができた。また多相性T波や平低T波に対しては、独自に開発したウェーブレット変換解析法を用い、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間隔を計測することが可能であった。従来とは異なった視点でのQT間隔計測法を用いること

によって、より客観的で正確なQT間隔計測が可能になり、さらにウェーブレット変換解析の結果をフィードバックすることにより、目視計測の精度がさらに向上することも期待される。

E. 結 論

心電図QT間隔を詳細に計測するシステムを確立することによって、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18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：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）

宮前由理恵（国立成育医療センター治験管理室CRC）

横田 益美（国立成育医療センター治験管理室CRC）

研究要旨

インフォームドアセントの具体的説明内容の妥当性についての検討と、他施設の小児治験CRCとの連携・意見交換を行った。また、小児のドラッグラグ解決と小児医薬品開発推進に向けての取り組みを継続した。

インフォームドアセントの具体的説明内容の妥当性についての検討については、検討項目を決定した上でその説明内容を再検討し、案としてまとめる作業を行った。今後、他施設のCRCや、国立成育医療センターの治験審査委員会委員等に意見を求めるための資料として活用可能である。

他施設の小児治験CRCとの話し合いでは、現場CRCのおかれた厳しい状況が明らかとなった。今後も継続的に解決策の検討を行っていく必要がある。

未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法検討会議、日本小児科学会薬事委員会の活動など、小児のドラッグラグ解決と小児医薬品開発推進に向けての取り組みは進んでいるが、国際共同治験の実施に向けてさらなる治験推進策の策定、治験インフラ・審査体制の強化が行われる必要があると考えられた。中核・拠点病院構想を活用したインフラ整備も重要であると考えられる。

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。今年度はインフォームドアセントの具体的な説明内容について検討を開始した。また、小児治験CRCとの連携を行い、現場における問題点の把握を試みた。さらに他研究班の活動とリンクして、小児のドラッグラグ解決と小児医薬品開発推進に向けての取り組みも継続して行った。

B. 研究方法

インフォームドアセントについては、以下の手順で小児への説明内容の妥当性についての検討を行うこととした。

1. 検討項目の決定
2. 検討項目ごとの説明内容の再検討
3. 他施設の小児CRCとの意見交換を経て、治験審査委員会委員による検討
4. 内容案の確定
5. 実際の内容を保護者・患児に提示し、妥当性・必要性について調査

1、2を行い、案を作成した。

小児治験CRCとの連携については、2006年10月7日に「第一回小児CRCの会」を、「第6回CRCと臨床試験のあり方会議」の小児関連シンポジウムの後に開催し、8施設14名での情報交換・意見交換を行った。

小児のドラッグラグ解決と小児医薬品開発推進に向けての取り組みについては他の研究班での活動とリンクして行われたが、本研究と密接に関連するため本報告書にも記載する。

(倫理面への配慮)

個人情報保護には十分な配慮がなされた。今回は調査研究は行われていない。

C. 研究結果

インフォームドアセントの具体的説明内容の妥当性についての検討

現在、国立成育医療センターでインフォームドアセントの取得の際に用いている説明文書の内容のひな形を元に、研究協力者である3名のCRCによって、検討項目が決定された。検討項目・説明内容としては以下のようなものがあげられた。

言葉遣いについては、治験薬と薬の違いについてで、例えば治験薬を「あたらしいくすり」としてよいか、また製造販売後臨床試験の場合には、すでに市場あることからどのような説明を行うか、等。

無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験については、何歳以上に説明するか、プラセボをどう説明するか、無作為化の理由の説明をどうするか、等。

予期される不利益で説明するべき内容については、来院回数や検査回数が増えること、使用薬剤が制限されること、プラセボに当たる可能性、等。

他施設の小児治験CRCとの連携・意見交換

事前アンケートにより、体制・CRC活動で直面する困難・現在の問題点・今後の目標・課題等についての調査を行い、その内容を元に、施設で抱えている問題点についての意見交換・討論を行った。

雇用形態・所属・組織の問題としては、1) 併任のために作業が大変・指揮命令系統が2系統ある、2) 非常勤は雇用が安定しない(来月から給料を払えない

かもしれないといわれたこともある等)、3) 倫理委員会の事務局もやっており作業が膨大、等の指摘があった。施設内の理解度の問題として、1) 各部門が治験業務は余計な仕事と認識している、2) 業務の伝達がうまくいかない、等の指摘があった。治験の啓発については、1) 医師の支援者が少なく理解度にも大きな差がある、2) IRB委員の教育が不足している、3) 啓発方法の検討が必要、等の指摘・意見があった。モチベーション・インセンティブの問題としては、1) 地方自治体の病院では治験をやるとその収益の分だけ補助金が減らされる、2) 治験が業績として認められない、3) 治験管理費などがすべて臨床研究部に入っている、等の指摘があった。さらに小児治験全体の問題として、1) 希少疾病が多く、症例数が少なく、手間はかかるため効率は悪い、2) 治験の依頼がなかなか来ない、3) ネットワークでの受託ができないか、との指摘・要望があった。今後、メーリングリストで情報共有・意見交換を行い、学会などの機会を利用して会合も開催し、連携と問題点解決策の検討を行うこととした。

小児のドラッグラグ解決と小児医薬品開発推進に向けての取り組み

厚生労働省の取り組みとして、未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法検討会議が実施されている。これらにより、10品目以上について早期承認への動きが開始され、ラロニダゼについては承認された。しかし、未承認薬使用問題検討会議での検討品目では、症例数の少ない国内治験のみで承認されるケースが多く、国内における小児治験の質の低下が懸念される。また、小児薬物療法検討会議の検討品目では新たな治験を実施しないこととなっており、むしろ長期的にはドラッグラグが助長される可能性も指摘されている。

厚生労働省の治験の中核・拠点病院構想により、現在、国立成育医療センターでは、臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究が実施されており、若手医師の教育・研修、データマネジメント体制整備、生物統計支援体制整備、臨床試験支援体制整備、臨床試験・治験の審査・管理体制整備、有害事象報告体制の確立等が行われている。今後、他の小児医療施設なども中核病院・拠点病院となることが期待されている。

D. 考 察

インフォームドアセントの具体的な説明内容の妥当性についての検討

小児への具体的な説明内容の妥当性についての、十分な検討はこれまで行われていない。国立成育医療センターの治験審査委員会委員からも、アセント文書の内容についてこれまで様々な指摘を受けてきた。これを踏まえて、本格的な内容の検討を行う必要があると考えられ、現場ベースでの検討を実施することとした。案の策定を行うことはできたが、今後の課題として、他施設CRCとの検討を行った上で、治験審査委員会委員にも意見を求め、臨床現場での評価も行うこととしたい。

他施設の小児治験CRCとの連携・意見交換

数年前まで、小児治験に主に従事するCRCはほとんど存在しなかったが、小児医療施設などにおけるCRCの設置に伴い、小児治験の経験の多いCRCが増えてきたことは喜ばしい限りである。今回初めて、実際に顔を合わせて、問題点の提示、議論を行うことができたが、多くの施設でCRCは非常に厳しい状況で治験支援を行っていることが明らかになった。今後、問題点を共有し、その解決策についての検討も引き続き行うと同時に、関係者に改善に向けてアピールしていきたいと考えている。また将来的には、同意説明文書・アセント文書の共同作成や共同作成した文書の多施設での評価、等についても活用できればと考えている。

小児のドラッグラグ解決と小児医薬品開発推進に向けての取り組み

未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法検討会議では、画期的な厚生労働省の取り組みであるが、海外で承認されて初めて検討されるために、根本的にはドラッグラグは解決されず、また質の高い治験の実施にもつながらないと考えられる。根本的な小児治験推進策の策定と治験インフラ・審査体制の強化が同時進行で行われ、国際共同治験が実施されるようになる必要があると考えられた。日本小児科学会薬事委員会においても「迅速検討会」に意見書を提出したところであるが、引き続き、各方面に働きかけを行う必要がある。

E. 結 論

インフォームドアセントの具体的な説明内容について検討を開始し、案をほぼ確定した。今後の課題として、CRCや治験審査委員会委員からの評価を得たうえで、内容を確定し、実際の臨床現場での検討を行う必要がある。

小児治験CRCとの連携を行い、現場における問題点の把握を行うことができた。今後さらに継続的な問題点の集約と解決策の模索を行っていく必要があると考えられる。小児のドラッグラグ解決と小児医薬品開発推進に向けての取り組みは進んでいるが、国際共同治験の実施に向けてさらなる治験推進策の策定、治験インフラ・審査体制の強化が行われる必要があると考えられた。

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：医師主導治験と企業治験。臨床試験のABC。日本医師会雑誌臨時増刊号 135：185-190, 2006。

2. 学会発表等

・中村秀文：小児医薬品開発に関する最近の動向と非臨床試験。第17回関西生殖発生毒性フォーラム。大阪 2006年4月15日。

・中村秀文：指定発言。分野別シンポジウム1「小児科における薬剤の適応外使用と治験推進のためのアクションプラン」。金沢 2006年4月21日。

・中村秀文：新生児薬物療法の未来—より良い医薬品を子どもたちに—。新生児医療連絡会総会特別講演。金沢 2006年4月22日

・Hidefumi Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 25, 2006.

・Hidefumi Nakamura: Current status of clinical research for children and families at NCCHD and Japan. 2006 Seiiku International Symposium. Advancing clinical research for children and families. Tokyo. Oct 21, 2006.

- ・中村秀文：報告書作成の際の用法、用量、有効性、安全性の評価。小児医薬品エビデンス評価セミナー。東京 2006年11月3日
- ・中村秀文：海外におけるワークショップ・会議、その他国際状況の報告。第33回日本小児臨床薬理学会年会。東京 2006年12月1日。
- ・中村秀文：小児医療レベル向上のための臨床試験拠点病院の必要性－新小児医療センターへ期待すること－。清瀬小児病院レクチャー。2006年12月25日
- ・中村秀文：小児臨床試験推進に向けたインフラ整備の展望。第26回臨床研究・生物統計研究会。東京 2006年12月16日。
- ・中村秀文：我が国の医薬品開発の現状と治験・臨床試験－より良い小児医療の確率のために－。久留米大学医学部小児科グランドラウンド2006年1月9日
- ・中村秀文：追加発言。小児科領域の現状と取り組み：ドラッグラグをなくすために。国際共同治験推進会議 in Beppu。大分 2006年1月13日。
- ・中村秀文：小児医薬品適応外使用の解決と医療レベル向上のために。第20回近畿小児科学会。和歌山 2006年3月18日。

医薬品情報の標準化－欧米の動向とICH標準に関する考察－

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

近年、米国、EUにおいては国レベルあるいは地域レベルで、医療情報の相互運用性を高めるための標準化が強く推進されており、様々な行政機関で横断的に医療情報を共有する必要から、国家レベルの規格を行政上の要件として指定する方向にある。これを背景として、ICHでは標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携して仕様開発を進めることが検討されており、医薬品規制ハーモナイゼーションにおける仕様の要件と調和のとれたSDOとの連携が求められている。本分担研究報告では、医療情報の国際的な標準化の動向を調査し、ICH仕様開発におけるSDOとの連携プロセスについて考察する。

キーワード：ICH M2、個別症例安全性報告（E2B）、HL7、ISO/TC215、SDO

A. 研究目的

近年、国の内外で診療録等の医療記録の電子化（いわゆる電子カルテ）が進んでいる。電子カルテは、従来、英語でElectronic Medical Record（EMR）あるいはElectronic Patient Record（EPR）と称されてきたが、最近ではElectronic Health Record（EHR）という表現が普及している。EMRやEPRが施設内の電子カルテを指すことが多いのに対し、EHRは生涯1患者1カルテといった先進的な電子カルテのニュアンスを含み、国内では「生涯電子保健医療記録」のように訳されることがある。医療施設内だけでなく、広く医療福祉分野を視野に入れて、地域医療連携を支援、居住地を移動しても医療を継続でき、生涯継続可能な医療記録を目指して、医療情報標準化の努力が世界各地で展開している。

一方、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電子伝達をトピックとするM2 EWGがある。ICH M2は他のEWG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を担っている。近年、特に米国、EUにおいては国レベルあるいは地域レベルで、医療情報の相互運用性を高める

ための標準化が強く推進されており、こうした流れを背景として、ICHにおいては標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携して仕様開発を進めることが検討されている。

本報告では国際的標準化団体における「医療情報」専門委員会の動向を調査し、ICH仕様開発におけるSDOとの連携について考察する。

B. 研究方法

2006年度におけるICH M2 EWGの主な議論としては以下がある（図1）。

- ①標準開発団体（SDO）との連携
- ②医薬品安全性報告E2BMの改訂（E2BR）
- ③医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（M5）
- ④eCTD仕様改訂の議論（Study Tagging Files等）

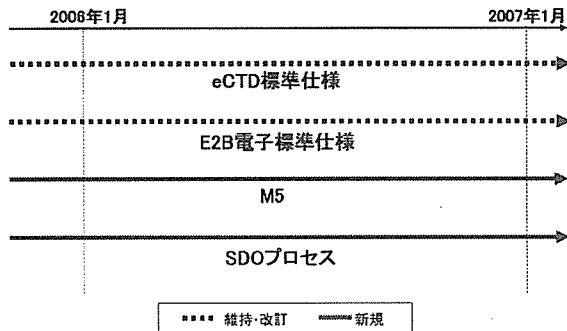


図1 ICH M2 EWGの活動の概要

本報告では「標準開発団体 (SDO) との連携」の問題に焦点をあて、医療情報標準化の動向を調査し、ICHにおける仕様開発の方向性について考察する。

C. 結果

1. ISO/TC215「保健医療情報」

1) ISOの組織

ISO (International Organization for Standardization) は工業分野の国際規格を策定するための組織であり、2006年1月現在、156カ国の団体が参加し、うち正規会員団体は100カ国である。正規会員団体としては、日本工業標準調査会 (JISC)、米国規格協会 (ANSI)、英国規格協会 (BSI)、フランス規格協会 (AFNOR) など各国の標準化団体が参加している (1カ国から1団体)。ISOでは192の専門委員会 (TC: Technical Committee)、541の分科委員会 (SC: Sub-Committee)、2188の作業グループ (WG: Working Group) が設置されている。各委員会への参加ステータスにはPメンバ (Participation member、積極参加) とOメンバ (Observer) がある。

2) ISOの規格制定手順

ISOの規格はIS (International Standard) とよばれる。以下にISの通常の手順の概要を示す (図2)。

①新作業項目提案: NP (New Work Item Proposal)

NPはTC/SC委員会の投票でPメンバの過半数の賛成と、5ヶ国以上の審議参加があれば承認される。

②作業原案作成: WD (Working Draft)

NP承認後3ヶ月以内にWGで作業原案を作成し、TC/SCに提出する。

③委員会原案: CD (Committee Draft)

WDを委員会原案 (CD) として登録し、TC/SCのP

メンバに照会する。必要に応じて修正し、総会でのコンセンサスまたは、Pメンバの投票で2/3以上の賛成を得た場合にCDが成立する。

④国際規格原案: DIS (Draft International Standard)

CDを国際規格原案 (DIS) として登録し、全メンバー国の投票にかける。投票したTC/SCのPメンバの2/3以上が賛成で、反対が投票総数の1/4以下の場合にDISが成立する (NP承認後24ヶ月以内)。

⑤最終国際規格案: FDIS (Final Draft International Standard)

DISを最終国際規格案 (FDIS) として登録し、全メンバー国の投票にかける。投票したTC/SCのPメンバの2/3以上が賛成で、反対が投票総数の1/4以下の場合にFDISを承認する (NP承認後33ヶ月以内)。

⑥国際規格 (IS) の発行

最終国際規格案 (FDIS) の承認後、国際規格 (IS) として発行する (NP承認後36ヶ月以内)。

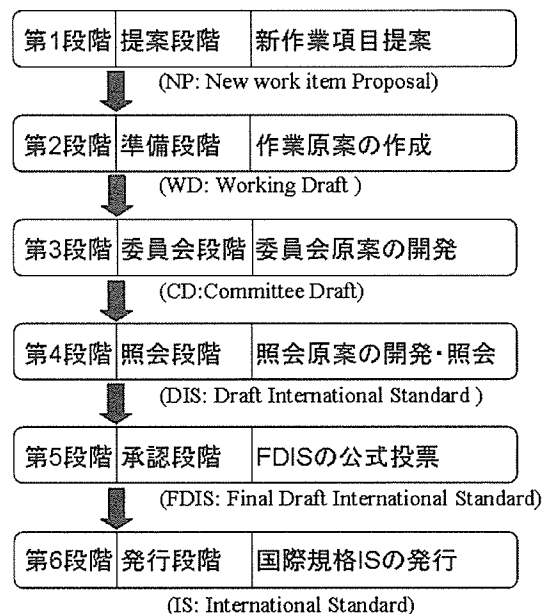


図2 国際規格ISの制定手順

通常の手順では、ISの登録は新作業項目の登録から36ヶ月以内となっているが、ISOには迅速手続 (Fast-track procedure) とよばれる制度がある。迅速手続では各国で一定の実績のある規格を、第1段階実施後に、第4段階のDIS登録から開始できる。図3に通常手続と迅速手続の開発期間の概略を示す。