

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評価研究事業

国際的動向を踏まえた医薬品の新たな
有効性及び安全性評価等に関する研究

平成16年度～平成18年度総合研究報告書

主任研究者 上 田 慶 二

平成19(2007)年3月

目 次

I. 総合研究報告

| | |
|--|-------|
| 国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等に関する研究 …上田 慶二 | P. 1 |
| 資料 1 非臨床安全性毒性問題一般に関する研究 ……井上 達 | P. 5 |
| 資料 2 非臨床有効性評価一般に関する研究 ……豊島 聰 | P. 11 |
| 資料 3 臨床有効性部門一般に関する研究 ……開原 成允 | P. 15 |
| 資料 4 医薬品安全性監視 (Pharmacovigilance) の有用性について—経済効果分析— ……………谷川原祐介 | P. 20 |

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
国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び
安全性評価等に関する研究
平成16年度～18年度総合研究報告

主任研究者：上田 慶二（財団法人東京都保健医療公社 多摩北部医療センター 名誉病院長）
分担研究者：井上 達（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長）
三森 国敏（東京農工大学農学部 教授）
林 真（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部長）
澤田 純一（国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部長）
本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部）
大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部）
藤森観之助（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 治験指導部 顧問）
中澤 憲一（国立医薬品食品衛生センター 安全性生物試験研究センター 薬理部室長）
豊島 聰（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事・審査センター長）
奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）
開原 成允（国際医療福祉大学 副学長）
笠貫 宏（東京女子医科大学 循環器内科 主任教授）
大江 透（国立大学法人岡山大学大学院歯歯学総合研究科循環器内科 教授）
加藤 貴雄（日本医科大学内科第1 教授）
中村 秀文（国立成育医療センター 治験管理室 室長）
内藤 周幸（東京通信病院 参与）
谷川原祐介（慶応義塾大学医学部 教授 薬剤部長）
佐々木康綱（埼玉医科大学臨床腫瘍科腫瘍薬理学 教授）
長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長）
久保田 潔（東京大学大学院 医学系研究科 薬剤疫学 教授）
藤田 利治（国立保健医療科学院 疫学部疫学情報室 室長）
研究協力者：岡田美保子（川崎医療福祉大学医療技術学部医療情報学科 教授）
大塚 邦明（東京女子医科大学付属第2病院内科 教授）
嶋澤るみ子（同志社女子大学薬学部 専任講師）

研究要旨

現在優れた医薬品の迅速な供給が急務と考えられ、医薬品開発についての国際的な協力体制の設立が望まれている。かかる世界規模での医薬品開発を促進するためには日、米、EU 3極をメンバーとするICHにおいて、医薬品の同時開発、同時申請・承認などの体制を整備することが重要と考えられている。これらの時代の要請に対応するため、医薬品の有効性及びに安全性評価法について、非臨床的並びに臨床的観点から多岐にわたる課題につ

いて総合的な研究を計画した。これらの研究の実施に際して多くの研究者の協力を得て3年間に以下の如き研究を実施したが、これらの成果に基づき新医薬品の世界規模での迅速な開発と審査・承認が可能となることが期待されている。

これらの本研究に基づくICHにおける討議により多くの、日、米、EU共通の非臨床的、ならびに臨床的ガイドラインが成立し、実際に活用されており、医薬品の開発、申請・承認に活用されている。

キーワード：ICH、国際協調、安全性評価、有効性評価

A. 研究目的

新医薬品の有効性ならびに安全性を評価するために必要な非臨床的試験ならびに臨床的試験のガイドラインを、ICHの討議をへて国際的に通用するものとするを研究目的とするとともに、そのガイドラインの諸疾患における適用のありかたに関する研究をも目的とした。

B. 研究方法

研究方法に関しては、研究班を非臨床部門と臨床部門に分け、下表のごとくそれぞれの分担研究者の研究主題を決定して研究を実施した。分担研究者と研究協力者の所属と分担領域は以下の如くである。

1) 非臨床安全性部会

井上 達 (幹事)、三森国敏、林 真、本間正充、澤田純一、中澤憲一、大野泰雄

2) 非臨床有効性部会

豊島 聰 (幹事)、奥田晴宏、嶋澤るみ子

3) 臨床有効性部会

開原成允 (幹事)、岡田美保子、笠貫宏、大塚邦明、大江 透、加藤貴雄、中村秀文

4) 臨床安全性部会

谷川原祐介 (幹事)、長谷川隆一、久保田 潔

倫理面への配慮；本研究のうち臨床的研究に際しては、研究開始前に各医療機関等の倫理委員会または臨床研究審査委員会（IRB）において研究方法等について審議し、倫理上の問題点がないように配慮した。また動物実験に際しても、それぞれの該当委員会などの審査を経た後動物愛護の精神に則り実験を実施した。

C. 研究結果

1) 非臨床安全性部会

①遺伝子改変マウスを用いた短期発癌試験についての情報収集

rasH12、p53^{+/+}、Tg.Ac、Xpa^{-/-}、トランスジェニックマウスなどの発がん性に関する情報を収集し、分析した。またFDAにおけるPPARアゴニストのがん原性評価の現状についての情報の収集を実施した。これらの発がん性試験については、陽性結果の解釈に注意を要すると考えられる。

②ヒト型in vitro遺伝毒性の確立と評価に関する研究並びに遺伝毒性ガイダンスの改訂について

染色体異数性の誘発に関してヒトリンパ芽球細胞株を用いた異数性誘発機構の解析を行った。WOEに基づく新たな遺伝毒性試験系の確立を目的として研究を実施した。

③免疫毒性試験法の標準化に関する研究並びにガイドラインとアルゲン性試験に関する研究

免疫毒性に関する文献情報を収集し、分析した。またICHにおいては免疫毒性試験法ガイドライン（S8）を作成した。また皮膚感受性試験としてLLNA（Local Lymph Node Assay）が必要である事を示した。

④臨床試験との関係における非臨床試験のタイミングに関する研究

非臨床試験のタイミングについて検討し、単回投与毒性試験はPhase IIIまでに、遺伝毒性試験はPhase IIまでに、生殖毒性試験はPhase IIIまでに実施すべきであると結論された。マイクロドーズ試験についても検討し、我が国においても早期実施が必要であると結論された。

⑤ヒト医薬品の心室再分極遅延の潜在性可能性に関する非臨床的試験ガイドラインに関する研究

薬剤の心電図QT延長の可能性を検出するための非臨床試験について検討し、非臨床試験ガイドライン(S7B)を作成した。

2) 非臨床有効性部会

①製剤開発ガイドラインに関する研究

製剤開発のありかたについて討議し、ICH品質ガイドラインQ8を作成した。製剤開発の研究により品質保持が保証されるプロセスパラメータとパラメータ幅が明らかになった場合には、柔軟な審査・査察が可能になると考えられる。さらに経口固形製剤についてガイドライン補遺を作成することとした。

②キラル医薬品の開発・審査の国際的動向に関する研究

キラル医薬品について欧米で使用されているガイドラインを調査した。またキラルスイッチ医薬品の現状について、米国における承認状況と我が国における承認状況を比較、検討した。

3) 臨床有効性部会

①心毒性(QT間隔延長)の臨床評価に関する研究

ICH E14における医薬品の心毒性の評価には心電図上でのQT間隔の延長への影響の評価法が用いられ、その試験法として新医薬品と陽性対照薬を用いるThorough QT studyが提案されている。しかし我が国においては、陽性対照薬となる医薬品が乏しく、また健常例にQT間隔の延長をきたす薬物を投与することについての倫理的な問題があり、その試験の実施は容易ではない。そのためE14ガイドラインにも記載されている非薬理学的方法として、健常人を対象として臥位から座位への体位変換に際するQT間隔の変化を検討した。健常男子98例を対象として、臥位から座位への体位変換を実施した際のQT間隔の短縮は、Friderecia、Framinghamの補正法において平均6-10msの短縮を示し、非薬理学的方法として応用が可能であることが示された。

②イオンチャンネル抗体および遮断薬に関する研究

QT間隔延長の機序を検討するため電極カテーテル接触法を用いて、monophasic action potential (MAP) を記録し、薬剤誘発性QT間隔延長症候群の症例において、MAPが延長し、humpが認められることを証明した。またこれらの症例の1例において、抗HERG抗体が産生

され、HERG電流が低下することが原因であることを証明した。またBrugada症候群の症例においてSCN5Aの異常例があり、かかる症例においてナトリウムチャンネル遮断薬であるPilsicanideの投与に際して心室内伝導が遅延し、QT間隔が延長するので注意を要することを示した。

③心電図QT間隔詳細解析システムに関する研究

心電図上でのQT間隔の測定に際してはT波の終点の決定が重要であるが、接線法を用いる方法が確実な方法である事を示した心電図の記録法として50mm/secの記録法を用いて半自動法により3名の専門家によりQT間隔の測定を反復したが、測定の精度は良好であり、測定の差は 0.2 ± 1.4 秒であった。またウェブレット変換法を用いて時間と周波数を解析することにより、T波の終点を明確にすることが出来る事を示した。

④小児治験ガイドラインの研究

小児における治験に際してのインフォームドアセントの現状についてアンケートを実施して検討した。またその内容や言葉遣いなどについて検討し、各施設間の連絡のあり方についても検討した。また小児臨床研究の実施や支援のあり方についても検討した。

⑤医薬品情報の標準化に関する研究

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叙法の共通化に関する研究を実施した。M2の電子標準についてXMLを取り入れた標準化について検討した。またSDO (Standard Development Organization) の導入について検討を行った。

4) 臨床安全性部会

①医薬品安全性監視 (Pharmacovigilance) に関する研究

医薬品の審査に際してBridging法により承認された医薬品の例としてロバスタチンを例に取り、従来の方法で各相の試験を実施した場合をモデルとして採択し、simulationによりコスト削減効果と期間短縮の効果を比較検討した。

②市販後医薬品の安全性研究

日、米、EU3極における新有効成分医薬品の承認状況を比較、検討した。また日本においてはロバスタチン カルシウムとエタネルセプトの市販後調査を実施した。

③市販後医薬品の安全性と有効性に関する疫学的研究モデル疫学的調査を実施するための体制を整備した。そのため日本薬剤疫学会と日本病院薬剤師会との共同研究体制を作り、研究法を検討した。研究方法としてコンピュータ上でのデータを活用し、スタチン投与後のコレステロール値と有害事象の出現について検討することとした。

D. 考 察

医薬品の発がん試験、遺伝毒性試験ならびに製剤開発などについては十分な検討の後ICHガイドラインを作成することが出来た。またQT間隔の延長についての非臨床的試験法についても信頼に足る指針を示す事が可能となった。臨床的にもQT間隔の延長についてもICHガイドラインの作成に大きく貢献することが可能な成績が得られた。またPharmacovigilanceについて我が国において初めて新規の医薬品についてその有効性を示す事が出来たことは大きな貢献である。

E. 結 論

安全で有効な医薬品の供給には、迅速な開発とそれに即した審査体制の確立が必要であり、そのためには日、米、EUを中心として世界規模で医薬品の開発と承認に関する指針が必要である。我々の研究班の成績はICHを中心とした医薬品の開発と申請に関するガイドラインの作成に大きく貢献し得た。

F. 研究発表

各年度において、1月に総会を開催して各研究者が研究成績を発表し、討論を行った。

資料1 非臨床安全性問題一般に関する研究

資料2 非臨床有効性評価一般に関する研究

資料3 臨床有効性部門一般に関する研究

資料4 医薬品安全性監視 (Pharmacovigilance) の有用性について—経済効果分析—

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

－非臨床安全性毒性問題一般に関する研究－

分担研究者：井上 達（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長）
 三森 国敏（東京農工大学 農学部 教授）
 林 真（国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長）
 本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 室長）
 澤田 純一（国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部 部長）
 大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所 副所長）
 中澤 憲一（国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 部長）

研究要旨

共同研究により主として動物及び細胞を用いる試験研究およびそれらに関する調査を行い、前臨床毒性試験、安全性薬理試験に係る各方法論の国際的な確立並びにハーモナイゼーションを図ることを目的とする。本年度は3年計画の最終年度にあたる。本年度は下記の課題の研究を遂行するため、共同研究を行うと共に、国内において班会議を開催し、かつ海外における専門家会議等に参加した。

- ・ 遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験についての情報収集
- ・ ヒト型*in vitro*遺伝毒性試験系の確立と評価に関する研究
- ・ ICH免疫毒性ガイドラインとアレルギー性試験に関する研究
- ・ 臨床試験との関係における非臨床実施タイミングに関する研究

キーワード：国際動向、有効性評価、安全性評価、ハーモナイゼーション、ICH

A. 研究目的

新医薬品承認審査資料の国際的ハーモナイゼーションならびにガイダンス等のメンテナンス推進のための検討が進められてきている。日・米・欧三極間の医薬品規制にかかる障壁を科学的な裏付けのもとに取り除くために、国内外の共同研究を実施するとともに、新医薬品の研究開発の促進と優れた新医薬品の患者への迅速な提供を図る。また、毒性発現のメカニズムの解明と解釈の統一を図ると共に、それらの成果を行政に反映させるため、基準値やガイドラインの設定を目指す。

(1) 医薬品のがん原性評価には、遺伝子改変動物の使用が認められており、ヒト型*c-Ha-ras*遺伝子導入ト

ランスジェニックマウス (*rasH2*マウス) モデル、がん抑制遺伝子*p53*の片側アレル (*exon5*) を欠損させた*C57BLp53*ノックアウトマウス (*p53^{+/−}*マウス) モデル、活性型*v-Ha-ras*遺伝子を胎児型 γ -globinプロモーターとSV40と共に導入した*Tg.AC*トランスジェニックマウス (*Tg.AC*マウス) モデル及び色素性乾皮症修復遺伝子を欠損させた*Xpa*ノックアウトマウス (*XPA^{+/−}*マウス、以下*Xpa*マウス) モデルが推奨されている。これらの遺伝子改変マウスにおける発がん感受性や発がんメカニズムに関する文献を収集し、その有用性や問題点について考察した。

(2) *Weight of Evidence (WOE)* に基づき、発がん性化学物質を適切に検出する系の構築を目指し、ヒト

型in vitro試験系の開発と、その評価に関する研究を行った。ここで言うヒト型試験系とは、1) ヒト細胞、ヒト代謝系を基礎として(生物学的妥当性)、2) 妥当な遺伝毒性検出エンドポイントからなる(遺伝毒性物質の広域スクリーニング)、3) 同一条件下での試験(試験結果の比較によるメカニズムの解析)をコンセプトとする新しいin vitro遺伝毒性試験系である。本年度は、遺伝毒性検出エンドポイントのうち、特にDNA損傷試験であるコメット試験に注目し、その検出能力を既存の遺伝毒性試験と比較した。

- (3) 免疫毒性試験法に関する文献調査及び国内外の動向調査等を行い、ICHにおける調和ガイドラインの作成を目的とした免疫毒性試験データの収集及び解析を行う。得られた情報を基に、医薬品等に関する免疫毒性に関連する試験ガイドラインを作成した。
- (4) 非臨床試験に関する国際的にハーモナイズしたガイドラインの作成を行っている。心臓の致死的不整脈であるTorsade de Pointes (TdP) 誘発を予測的に評価するための非臨床試験法のガイドライン (S7B) については、臨床部門であるE14に整合した形で昨年度最終案 (Step 4) 合意に達した。本年度は実施のためのワーキンググループ (IWG) を新たに作り、このガイドライン実施における問題点に対応することを目的とした。また、非臨床試験のタイミングについてのガイドライン (M3) に現状にそぐわない点が見いだされたため、これを新たな議題として取り上げるための専門ワーキンググループ (EWG) をスタートさせ、修正案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

本年度は、がん原性、遺伝毒性、免疫毒性、安全性薬理試験に関する各々のガイドラインについてさらなる科学的根拠を得るための研究を行った。なお、これらの作業は、これまで通り産官学の研究者の密接なる協力を得て行った。研究成果を厚生労働行政に反映させるため、班員による定期的な会合の他に、海外での会議にも参加し、日米欧の専門家との討議を行った。

各研究課題の具体的研究方法は以下の通りである。

- (1) rasH2マウス、p53^{+/+}マウス、Xpaマウス、Tg.ACマウスマウスに関する文献を調査し、これらトランス

ジェニックマウスの発がん特性に関連した成績をまとめた。また、医薬品のがん原性評価におけるトランスジェニックマウスの有用点や留意点、がん原性評価における本モデル動物の利用可能性に関する成績をまとめた。

- (2) ヒトリンパ芽球由来のTK6細胞を用い、DNA損傷(コメット試験)、染色体異常(小核試験)、遺伝子突然変異(TK遺伝子突然変異試験)からなるマルチエンドポイントのin vitro遺伝毒性試験により遺伝毒性の評価を行った。In vitro遺伝毒性試験で陽性の報告がある18の化学物質を試験し、各試験の結果間、および既存の遺伝毒性試験の結果と比較した。
- (3) 医薬品等の皮膚感作性及び光皮膚感作性試験に関する文献調査及び国内外の動向調査等を行った。また、ICH S8 Expert Working Group (EWG) により作成された英文ICH免疫毒性試験法ガイドラインの邦文化を行った。
- (4) S7Bについては最終案の合意に伴いEWGがなくなり、規模を縮小したIWGにより実施上の問題点に対応した。M3に関しては、この部門を含む安全性のガイドラインのすべての見直しが行われ、6月の横浜会議において修正の必要性について協議が行われた。このガイドライン修正をスムーズに進めるため、研究協力者を含めた班会議を行い意見交換した。

(倫理面への配慮)

本研究班においては培養細胞を用いる試験研究、文献調査等が主として行われ、倫理面で問題となるようなものではない。一部動物を用いた研究がなされたが、それぞれ実験動物倫理規範の精神をくみ取り、十分問題の無いよう慎重に行った。また、本研究班においては「提供されたヒト試料を用いる」および「人を対象とする」研究は行われていないので、ヒトへの倫理面で問題となることはなかった。

C. 研究結果

- (1) rasH2マウス：rasH2マウスの9週間投与試験においてbutylhydroxytoluene (BHT) をプロモーターとして用い、遺伝子障害性肺がん物質の発がん性が短期間に検出し得るか否かを検証した結果、rasH2/BHT

モデルは遺伝毒性肺発がん物質を検索する有力な手段であることが示唆された (Umemuraら)。

p53^{+/-}マウス : がん化学予防物質について、p53^{+/-}マウスを用いたがん原性試験が実施された。大豆イソフラボン混合物、大豆由来のセリンプロテアーゼ阻害物、ポリフェノールであるResveratrol腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。また、ビタミンE暴露によっては発がんの早期化が認められ、生存率が有意に低下した。また文献では、ILSI HESIの国際共同研究の一環として、PPAR α アゴニストであるclofibrateのp53^{+/-}マウスにおけるがん原性試験の結果が報告され、陰性であることが確認された。発がん感受性に関する研究においてはN-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamineを用いた実験でp53^{+/-}マウスの発がん感受性は、被験物質の発がん標的性よりも本マウスの発がん臓器特異性に依存している可能性が示唆された。肝臓発がんの感受性に関する研究では、p53遺伝子欠損とテロメア遺伝子の機能不全との関連性について検討した。テロメア機能不全のp53^{+/-}マウスにおいても肝臓発がん頻度は同程度であったが、テロメア機能不全のp53^{+/-}マウスでは、肝臓発がんの頻度は減少した。他に、DNA修復時の非相同末端結合における重要な補因子であるXRCC4遺伝子について、p53^{+/-}マウスにおけるコンディショナルノックアウトでは髄芽腫が高頻度に発生すること観察した。

Tg.ACマウス : 20週齢の雌Tg.ACマウスにおける背部皮膚創傷後の皮膚乳頭腫発生に伴う遺伝子発現を、同様の処置を施した野生型マウス (FVB/N) と比較して経時的に解析した。ケラチン関連タンパク遺伝子は、非腫瘍性の過形成と腫瘍性過形成の鑑別に役立つ可能性が示唆された。TPAとイニシエーターとしてDMBA投与後、皮膚乳頭腫の発生を経時的に解析した。Tg.ACマウスでは乳頭腫の発生が早期に認められ、また発生した乳頭腫の数も多かった。DNAマイクロアレイ解析により、DMBAはInvolucrinやFilaggrin遺伝子発現を低下させることから、角化細胞の分化を減弱させることが示された。

XPAマウス : Xpa及びXpa/p53^{+/-}マウスにヒト腎臓がん物質であるphenacetinを36週間投与しても明ら

かな腫瘍発生はみられないが、腎尿細管上皮の核巨大化が多発性に認められた。lacZ遺伝子変異の頻度は両マウスとも腎臓で経時的に増加したが、肝臓及び脾臓ではlacZ遺伝子変異の増加はみられなかったことから、phenacetinはXpaマウス腎臓において弱いmutagenとして作用することが示唆された。

各NER欠損マウスの特徴 : GGR欠損マウスでは、野生型マウスと比較して自然発生腫瘍が増加し、Xpaマウスでは、肝臓腫瘍の増加と共に肝臓及び腎臓におけるlacZレポーター遺伝子変異の増加が認められた。Xpc^{+/-}マウスでは、加齢に伴い肺腫瘍が増加し、脾臓におけるHprt遺伝子変異の増加が認められるが、リンパ腫は増加しなかった。TCR欠損マウスでは、成長抑制、老化促進、短命化等がみられるが自然発生腫瘍は増加しなかった。XPG遺伝子に関しては、欠損部位の大きさによりその影響が異なった。XPDを完全に欠損マウスは、胎児は着床前期に死亡した。ERCC1^{+/-}マウスは、多彩な老化病変(倍数性肝細胞、運動失調、脊柱後彎、骨減少、体重減少、皮膚萎縮等)を示し、生後4週間以内に死亡するが、ヘテロ接合体(Ercc1^{+/-}マウス)では寿命が数ヶ月に延長された。

(2) 18の試験化合物について、TK6細胞を用いて、コメット試験、小核試験、TK突然変異試験を行った。3つのエンドポイントの陽性率を比較すると、小核、TK突然変異、コメットの順であった。しかしながら、これはそれぞれの試験の感度を反映するものではない。試験化合物18種類のうち、代謝拮抗剤、細胞分裂毒が7種類も含まれている。これら化合物は非DNA損傷性に基づく染色体の構造異常や、数的異常を引き起こすため小核試験で容易に検出しやすいためと考えられる。DNA損傷性に起因する典型的なmutagenに関しては、理論的にはコメット>小核>TK突然変異の順の感度と予想される。事実、エームス陽性を示すbleomycine、glycidamide、MNNG、4NQO、quercetinはコメット陽性を示す。エームス試験陽性を示す発がん性物質は遺伝毒性発がん物質とされ、DNAに直接作用し発がんを引き起こすと考えられている。DNA損傷試験であるコメット試験とエームス試験の結果の一致率は83%であり、これは染色体

異常試験 (56%)、MLA (47%) よりはるかに高い。従って、コメット試験はエームス試験の代替、またはエームス陽性の場合の確認試験として利用できる可能性が示された。一方、既存の染色体異常試験と小核試験の一致率は78%、MLAと、今回のTK6遺伝子突然変異の一致率は65%に留まった。特に前者では、不一致の化合物の数、及び割合が同程度 (各2化合物) であることから、染色体異常試験と小核試験の検出能力は同程度と評価される。後者に関しては、MLA陽性を示しながらTK突然変異陰性を示したものが6種類もあったにも係わらず、逆にTK突然変異陽性でMLA陰性を示す化合物は1つもなかった。このことは、MLA試験は一般に陽性反応を引き起こしやすいとされているが、その原因は突然変異試験の性質によるものではなく、MLA試験の細胞に起因することを示唆するものである。

(3) ICH免疫毒性試験ガイドライン (英文) ガイドラインを、邦文化する作業を行った。また、Step 2ガイドラインに対するパブリックコメントへの回答を作成した。ICHガイドラインの対象から除外された薬物アレルギー関連の試験法に関しては、即時型アレルギーの誘発能を予測する方法としてモルモットを用いる所謂抗原性試験がかつて提案されたが、本試験法はヒトにおける薬物アレルギーの予測率が極めて低いことが示された。ICHガイドラインの背景の項目に記述されたように、ICH S8 EWGにおける議論においても、そのことは、再確認されている。皮膚感作試験及び皮膚光感作性試験に関する内外の情報を収集・調査し、国際的な整合性のとれたガイドラインの改訂に向けての方策を検討した。その結果、光毒性の枠のなかで将来再検討することが適切であるため、取りあえず、皮膚感作性試験ガイドラインのみを改定すべきとの立場で改訂を検討すべきであるとされた。

(4) S7B部門:臨床のE14部門との整合性が図られた。ガイドラインを実施する上で、問題が生じやすいのはE14であり、S7BのIWGメンバーはE14で生じた問題がS7Bとの整合性に影響する場合に、意見を述べる立場にある。本年度はそのような問題はなく、よって、IWGメンバーとしての活動はなかった。

M3部門: 6月の横浜会議の前に、安全性に関する各ガイドラインの見直しの必要性が各局で検討された。M3について厚生労働省側からは、“(前回の) M3合意後、臨床試験を早めに行うことが肝要であることから、ヨーロッパではマイクロドーズ試験が承認されており、米国ではこれに加えて探索的臨床試験が認められている。一方、日本ではM3ガイドラインに従った非臨床試験が行われているのみであり、地域間の隔たりは大きい。また、単回投与毒性試験をヒトに初めて投与する前に行うことの必要性も論ずる必要がある。さらに、モノクローナル抗体の第1相試験で大きな事故が最近起こった。これらの状況から考えて、M3の再検討は必要であり、また、それは低分子医薬品だけではなく、タンパク質のような大きな分子量を持つ医薬品を含めた形を取るべきであろう。”との提案がなされた。

D. 考察

(1) rasH2マウスを用いた研究では、本マウスモデルが遺伝毒性肺発がん物質の検索に有用であることが示され、今後、肺以外の臓器を標的とした遺伝毒性発がん物質のスクリーニングにおいても有力な手段と成り得る可能性が示唆された。

p53^{+/+}マウスを用いた短期発がん性試験は、米国においては、医薬品の評価以外の分野への応用が進みつつあることが確認された。今後、省資源タイプの発がん性評価手法として、どのように利用が拡大されるか注目される。

Tg.ACマウスの皮膚創傷モデル及び皮膚二段階発がんモデルでは、DNAマイクロアレイを用いた皮膚発がん過程における遺伝子解析が実施され、皮膚二段階発がんモデルではGsto1、Txn1、Car2遺伝子の発現増強が皮膚の乳頭腫形成に関与していることが示唆された。

Xpaマウス及びXpa/p53^{+/+}マウスでは、phenacetinに対して弱い変異原物質として作用することが示唆された。TCR欠損により老化促進あるいは寿命短縮を示すトランスジェニックマウスでは、寿命の短縮と遺伝子変異の蓄積には明確な関連が認められなかった。またApc^{+/+}/Xpaマウスを用いた研究から、

PhIP-DNA付加体の修復にはNERが関与し、XPA遺伝子はAPC遺伝子と共にPhIPによる小腸腫瘍発生を抑制することが考えられた。NERに関与する種々の遺伝子欠損マウスにおける自然発生腫瘍及び化学発がん感受性並びに突然変異の発生頻度の比較研究からは、GGR遺伝子欠損により自然発生腫瘍や化学発がん感受性が増加することが明らかとなった。NERの共通経路に関わるXpd、Ercc1、XpfあるいはXpg遺伝子が欠損したマウスでは、顕著な短命化や胎児致死、部分的な早老症、発がん高感受性の消失が認められた。

(2) 3つのエンドポイントを既存の遺伝毒性試験と比較すると、小核試験は染色体異常試験、TK遺伝子突然変異試験はMLAに相当する。コメット試験はDNAの初期損傷を検出し、これまでないユニークな試験として注目されている。

3つのエンドポイントの陽性率を比較すると、小核、TK突然変異、コメットの順であった。しかしながら、これはそれぞれの試験の感度を反映するものではない。DNA損傷性に起因する典型的なmutagenに関しては、理論的にはコメット>小核>TK突然変異の順の感度と予想される。コメット試験とエームス試験の結果の一致率は、83%であり、これは染色体異常試験(56%)、MLA(47%)よりはるかに高い。従って、コメット試験はエームス試験の代替、またはエームス陽性の場合の確認試験として利用できる可能性が示された。

WOEに基づく試験系としてはヒト細胞であると同時に、p53正常細胞の利用も重要であることが示唆された。P53正常を用いることにより、突然変異試験の陽性率は下がり、偽陽性の頻度が下がるのが明らかとなった。ヒト型試験法は、WOEに基づきヒトに対するリスクを正當に評価する試験系としてだけでなく、従来の遺伝毒性試験、齧歯類発がん性試験と整合性の高い、有用な試験と評価できる。

(3) 現在、欧米においては、Maximization法、Buehler法、Local Lymph Node Assay (LLNA) が共通して受け入れられている方法である。Maximization法は、アジュバントを使用する最も検出感度がよいとされる方法であるが、擬陽性の場合もあるとされる。Buehler法はアジュバントを用いない方法で、実際の

適用条件に最も近い方法とされるが、検出感度は劣るとされる。一方、LLNAは感作能のみを調べる方法であるが、その予測率はmaximization法に劣らないとされ、Maximization法の代替試験法としても認知されるに至っている。そのため、これら3つの試験法を改定案に一般的な試験法としてまず明示した。FDAにおいては、他にモルモットを用いるDraize法やSplit Adjuvant法も受け入れられるとされている。現行のガイドラインで試験法が示されているもののうち、Adjuvant and Patch法を除く他の試験法は使用される実績が少ないため、明示例からは削除した。Adjuvant and Patch法は、わが国において、固体の外用剤の試験に使われることがあるため、本研究班の改定案に残すこととした。

(4) M3に関しては、半ば慣例化している毒性試験の内容およびタイミングを考え直すことが問われており、用量、試験期間などの設定の実際的な根拠が会議では求められることになるであろう。また、非臨床のガイドラインでありながら、会議には臨床の専門家のメンバーの出席が求められており、これは、臨床試験で調べることができるもの、あるいは臨床試験を始めるにあたり必要でない非臨床データに関して、厳しい洗い直しが行われ、簡略化を狙っていると推察される。その簡略化が正當と言えるかどうか、あるいは、実際的であるかどうか留意して今後の協議を進めていくことが肝要と思われる。

E. 結論

(1) rasH2マウスについては、プロモーターとしてBHTを使用することにより、特に肺を標的とする遺伝毒性発がん物質を検索する有力な手段となりうることが示唆された。p53^{+/+}マウスモデルに関しては、少なくとも米国においては医薬品以外の領域でも短期発がん性試験に利用されており、米国での今後の動向に注目する必要があると思われる。Tg.ACマウスについては、皮膚創傷モデル及び皮膚二段階発がんモデルを用いたDNAマイクロアレイによる遺伝子発現解析により、幾つかの遺伝子が皮膚発がん過程に関与することが示唆された。Xpaマウスモデルについては、TCR欠損による短命化と遺伝子変異の蓄積

には明確な関連がみられなかった。また、 $Apc^{+/+}/Xpa^{-/-}$ では、XPA遺伝子がAPC遺伝と共に腫瘍抑制に関与していることが示唆された。また、XpaマウスはTCR欠損を併せ持つために、GGRのみが欠損したマウスと比較して発がん感受性の低下及び老化病変発生の促進等が認められることが再確認された。

- (2) ヒトリンパ芽球細胞株TK6を用いて、コメット試験、小核試験、TK遺伝子突然変異試験からなるヒト型*in vitro*遺伝毒性検出系を構築した。試験化合物として6種類のエームス試験陽性物質を含む18の化学物質について試験した。試験結果から、DNA損傷試験であるコメット試験はエームス試験の代替になりうる可能性があると同時に、エームス試験が陽性であった場合のフォローアップ試験として利用できる可能性が示された。また、このヒト型*in vitro*遺伝毒性検出系は、従来のほ乳類細胞遺伝毒性試験に比べ、陽性率が低く、エームス試験、齧歯類発がん性試験との相関性も高かった。今後、この試験系をガイドラインに取り入れることにより、WOEに基づきヒト

に対する遺伝毒性リスクを正当に評価し、医薬品開発を促進しうる試験系なるものと期待できる。

- (3) ICHの免疫毒性試験ガイドラインの邦文化をおこなった。また、パブリックコメントへの回答を作成した。
- (4) S7Bとしての活動は本年度は特になく、新しく発足したM3改正の活動を中心に行った。改正の採否の判断の段階から専門メンバーとしてブレンストーミングに参加し、その後、M3のEWGのメンバーとして活動した。第1回目の会議となったシカゴ会議でガイドラインの改正に着手し、今後、5月のブリュッセル会議において、修正案第1稿の完成を目指す。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

各分担研究者の報告書を参照。

非臨床有効性評価一般

分担研究者：豊島 聡（医薬品医療機器総合機構 理事・審査センター長）

奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）

研究協力者：嶋澤るみ子（同志社女子大学薬学部 専任講師）

研究要旨

本研究では、国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価等を検討するため、1. 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（製剤開発非臨床研究）と2. キラル医薬品の品質、有効性と安全性評価に関する非臨床研究（キラル医薬品非臨床研究）を遂行した。

1. 製剤開発非臨床研究：Q8ガイドラインが平成18年12月1日より国内通知されたことから、本研究では国内での運用を論じると共に、Q8補遺作成の検討過程を紹介し、Q8ガイドラインの円滑な施行に資することを目的として行った。Q8ガイドライン補遺は錠剤に関する2通りの製剤開発（ベースラインおよび拡張的（enhanced）な取り組み）に関して検討がなされ、Quality by design (QbD) に基づく製剤開発の要素がかなり明確に打ち出された。そのポイントは、コアガイドラインによって既に示されているが、製剤開発の進むべき方向が示されており、我が国の医薬品産業も対応が必要と考えられた。

2. キラル医薬品非臨床研究：近年、キラルスイッチと呼ばれる手法で開発される単一エナンチオマーの医薬品が増えている。本研究では、今後のキラルスイッチ医薬品の適切な検討事項の設定に役立てることを目的として、キラルスイッチ医薬品の開発・審査の国際的動向を、欧米ガイドラインの要求事項、米国での承認状況、及び本邦での承認状況から調査した。その結果、①ガイドライン間で要求事項に違いはなく、いずれのガイドラインでもキラルスイッチ医薬品は、原則新規物質としての試験結果が要求される、②米国のキラルスイッチ医薬品は、臨床試験は単一エナンチオマーで新たに実施され、その結果に基づく効能・効果及び用法・用量が決定されている、③本邦のキラルスイッチ医薬品は数が少ないが、従来のラセミ医薬品の局方規格を新たなキラルスイッチ医薬品が満たしてしまう状態にある、などが明らかとなった。

キーワード：製剤開発、デザインスペース、管理戦略、製造プロセス、キラル医薬品、ラセミ体、エナンチオマー

A. 研究目的

1. 製剤開発非臨床研究：2005年10月ワシントンで開催されたICH EWG（専門家作業グループ）会合で「製剤開発」に関するガイドラインが合意され、我

が国においては平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」として通知され12月1日より施行された。平成17年度分担研究報告書ではコアガイドラインステップ4文書を

分析し、日本の承認審査システムと比較した。本研究報告書では、ステップ4文書が国内通知されたことから、国内での運用を論じると共に、補遺作成の検討過程を紹介し、Q8ガイドラインの円滑な施行に資することを目的とする。

2. キラル医薬品非臨床研究：近年、従来ラセミ体として承認・使用されてきた医薬品を単一エナンチオマーとして開発し直す動きが出てきた。これらは、キラルスイッチあるいはラセミスイッチと呼ばれる。キラルスイッチは、ラセミ医薬品の有効性、安全性上の問題点を解決するだけでなく、開発販売企業にとってもメリットがあるため、欧州及び北米のキラル医薬品に関するガイドラインにおいては、キラルスイッチ時の検討事項についても言及されている。今年度は、日本において、今後キラルスイッチにより医薬品開発する場合の適切な検討事項の設定に役立てることを目的として、①現在の国際的な規制の状況、②米国の承認状況、③日本の承認状況、について調査を行った。

B. 研究方法

1. 製剤開発非臨床研究：下記の文書を対象として分析した。

Q8 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT guideline (step 4) :

http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q8/q8_060901_e.pdf
平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」

・ http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q8/q8_060901_j.pdf

Q8補遺Ver3.1およびVer 5

2. キラル医薬品非臨床研究：キラルスイッチが扱われている米国、欧州及びカナダのガイドラインを調査対象とした。

C. 研究結果

1. 製剤開発非臨床研究：平成18年9月1日薬食審査発第0901001号「製剤開発に関するガイドライン」の性格は、以下の様に基本的に承認申請資料に記載する推奨事項を示しているものであること、そして新薬承認申請企業に対して規制当局に対して申請者の

理解を提示する機会を提供するものであることがわかる。(1)本ガイドラインは、CTD通知により提出される承認申請資料のうち、3.2.P.2「製剤開発の経緯」の項において推奨される記載内容を示すものであること。(2)本ガイドラインは、上記「製剤開発の経緯」の項において、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会を提供するものであること。(3)本ガイドラインに従い検討が行われたデザインスペースを適用し承認申請を行う場合には、当該デザインスペースを製造販売承認申請書の対応する箇所に記載すること。記載に際しては平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」に準拠すること。

Q8補遺作成は、本ガイドラインに関して2006年5月の横浜会合で各極からコメントを求め、検討したところ以下のような課題が明らかとなり作成された。

(1)本ガイドラインの最終目的は科学かつリスクベースな判断に基づく製剤開発により、規制の弾力化をもたらすことにあるが、ベースラインとして実施すべき事項の記載が多く、むしろ企業に対して指示的なガイドラインとなっている（企業からの指摘）。(2)コアガイドラインと補遺の記載に関して重複が多い。(3)ベースラインとして実施する製剤開発研究にかんしても適切なガイダンスが必要である。本ドラフトの製剤開発に関するベースラインの記載は必ずしも実体を反映していない（欧州）。(4)ベースラインは各極の規制に係わっていることから、慎重な対応が必要（日本）。このようなドラフトVer.3.1へのコメントを踏まえてEWGは作成方針を修正した。ドラフトVer.3.1では3剤形を平行して取り扱ったために、個々の剤形に関して十分な議論が出来なかったとの認識の基に、経口固形製剤からまず着手することとした。また、CTD-Qに準じた項目毎の記載は行わないこととし、構成を大きく変更した。さらに各項目の起草グループは異なる極から構成されることとした。作成に関しては先行して欧州製薬協（EFPIA）が作成したMock P2 document（最新の科

学とリスクベースな製剤開発研究を実施したことを想定して作成されたCTD様式文書(3.2.P.2)のモックアップ)を資料として用いることとした。2006年10月シカゴICH会合における検討を経て、2006年12月に新方式による補遺、ドラフト5が完成した。

2. キラル医薬品非臨床研究：現在の国際的な規制の状況は、次のようなものであった。米国、欧州及びカナダのガイドラインは、いずれも光学活性な化合物を医薬品として開発する場合の検討事項の指針であり、既承認(あるいは試験済)ラセミ体の単一エナンチオマーを開発する場合について記載している。いずれのガイドラインにおいてもキラルスイッチ医薬品に対する基本的な方針は、①原則として、新規化合物を開発する場合に要求される内容を検討すること、②①の例外として、ラセミ体と比較可能な適切な試験(bridging study)を実施することにより、ラセミ体のデータを使用し、エナンチオマーでの試験を省略できる場合があること、③②の範囲、内容は、開発される医薬品ごとに判断されるものであることである。①に関しては、特に臨床試験は、新規化合物として新たに臨床試験が実施され、その結果に基づいて効能・効果、用法・用量が決定される。②に関して、いずれのガイドラインも、毒性試験はラセミ体をコントロールとして、1)急性毒性試験、2)反復投与毒性試験(3ヶ月間)、3)生殖毒性試験(感受性が最も高い種によるsegment II)を行うこととしている。

さらに、ラセミ体を比較対照とした試験が実施されるべきとされているものは、1)薬理・薬力学試験、2)薬物動態試験などである。これらに関しては、非臨床試験だけでなく、ヒトを対象とした試験で得られた結果もラセミ体のものと比較し、エナンチオマー同士での相互作用や他方のエナンチオマーへの変換の有無を確認することが求められている。③に関しては、毒性試験などで追加試験がどの程度必要か、個々の医薬品の試験結果に基づいて、判断されるべきものとされている。

各国のガイドラインにおける要求事項に大きな違いが見られなかったので、キラルスイッチが最も行われていると予想される米国の現状について調査し

たところ、キラルスイッチによる単一エナンチオマーは、1999～2006年に5組承認されていた。5組の単一エナンチオマー対ラセミ体の効能・効果、用法・用量を比較した。米国のキラルスイッチ医薬品は、エナンチオマー及びラセミ体で同一の薬理作用に基づく薬剤として開発されているが、その効能・効果の範囲は、それぞれ実施された臨床試験の結果に基づき設定されていることが明らかとなった。

次に日本の承認状況を調査した。近年の米国で承認されたキラルスイッチ医薬品のうち、本邦で承認されているものがなかったため、まず単一エナンチオマーとラセミ体の双方が承認されている医薬品を、一般名から調査したところ4組存在した。調査の結果、日本のキラルスイッチ医薬品は、エナンチオマーを開発する段階で対象とする疾患自体が大幅に見直されていることが明らかとなった。

D, E. 考察・結論

1. 製剤開発非臨床研究：Q8ガイドラインが我が国においても通知され、運用されるに至った。Q8は規制当局に申請者が知識を規制当局に伝達する機会を与えるものであるとされ、本ガイドラインにもとづいて承認申請書を作成することが奨励されている。一方、現在作成中の本補遺ではQbDに基づく製剤開発の要素がかなり明確にされつつあると評価する。そのポイントは、コアガイドラインによって既に示されていたことであるが、徹底した原材料および処方特性及び工程に関する理解にある。管理戦略では「変動の伝搬過程」の特定が挙げられ、根本原因を明らかにすることが拡張的な管理戦略では求められている。単に実験計画法を用いて、パラメータの製品(中間体)の特性に及ぼす影響を評価するだけでは根本原因の特定に至らない場合も想定され、おそらくPATの利用による詳細な工程のモニターが必要となろう。

まだこれらの概念は検討段階ではあるものの、製剤開発の進むべき方向が示されており、我が国の医薬品産業も対応が必要と考える。

2. キラル医薬品非臨床研究：キラルスイッチに対する要求事項は各国ガイドライン間で差がみられず、

原則として、臨床試験に関しては通常の新規物質での要求事項と同様であるが、主に非臨床試験ではラセミ体での結果を可能な限り使用できるように配慮されていた。米国におけるキラルスイッチは2年に1品目程度承認されていた。ガイドラインの要求事項に沿った形で臨床試験が単一エナンチオマーで新たに実施され、その結果に従って効能・効果、用法・用量が決定されていた。一方、本邦のキラルスイッチ医薬品は例が少なく、その内容も米国と異なり、ラセミ体と異なる疾患を対象とした開発が行われていた。またラセミ体の一部は既に局方収載品となっているが、それらの規格には旋光度などキラリティーに関する規格がなく、単一エナンチオマーがラセミ体の規格を満たしてしまう状況となっている。規格はエナンチオマーとラセミ体が正しく識別されるものであることが望まれることから、本邦でも局方などの公定規格においては、少なくとも単一エナンチオマー医薬品が存在するラセミ医薬品には、旋光度などのキラリティーに関する規格を設定する必要があると考える。

以上の結論として、今回キラルスイッチに関して分析した結果、1) 各国のガイドラインにおける要求事項は類似しており、臨床試験は原則新規物質と同じ内容が要求されるが、特に非臨床試験に関しては、ラセミ体の結果を利用し省略できる試験もあること、2) 米国のキラルスイッチ医薬品はガイドラインの要求に従った形で開発され、エナンチオマー

とラセミ体に共通した薬理作用に基づき、同様の疾患を対象とした開発がなされているが、効能・効果及び用法・用量は単一エナンチオマーの臨床試験結果に基づいていること、3) 日本のキラルスイッチ医薬品は例が少なく、またエナンチオマーが対象とする疾患自体、ラセミ体とは異なっている場合が多いことならびにラセミ体にはそのエナンチオマーとの区別が可能な規格が設定されていないことがあきらかになった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shimazawa R.; Ando Y.; Hidaka S.; Saito K.; Toyoshima S.; Kobayashi F., Development of triptans in Japan: Bridging strategy based on the ICH-E5 guideline, *Journal of Health Science*, 2006, 52 (4), 443-449.

2. 学会発表

Haruhiro OKUDA, Present State of new chiral drug review in Japan

18th International Symposium on Chirality (ISCD-18), Busan, Korea, June, 2006.

H. 知的財産の出願登録情報

なし

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、健康者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5 msec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的あるいは非薬理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性は悪い、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。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もちい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 Seikyo International Symposium. Advancing clinical research for children and families. Tokyo. Oct 21, 2006.