

医薬品の非臨床有効性および安全性評価に係わる有機化学的研究 基質および阻害剤構造からの新規リード骨格の設計と評価

分担研究者：豊島 聰（医薬品医療機器総合機構 理事）
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

分子標的薬創製の基盤となるリード化合物の設計・評価方法を確立することを目的として、標的分子としてCdc25Aを選択し、それに作用する化合物を設計・合成・評価した。

既存のCdc25A阻害剤の情報から「Cdc25A阻害剤はリン酸ミミックな親水性骨格と疎水性骨格を適切な位置と距離に配置することにより設計できる」との作業仮説をたて、複素環を有する新規Cdc25Aを設計、評価した。作業仮説に基づき設計したイサチン骨格カルボン酸誘導体は、基盤となった阻害剤dysidiolideより強い阻害活性を示した。よって今回の作業仮説は、Cdc25A阻害剤設計の方針として適切であることが示せた。また、基質または阻害剤の構造から新たな阻害剤を設計する方針が、Cdc25A阻害剤の設計に使用できることが明らかとなった。

キーワード：医薬品開発、標的分子、医薬品設計

A. 研究目的

医薬品開発において、その標的に作用する化合物を効率的に設計・評価することは非常に重要な課題である。現在使用されている医薬品の多くは、偶然あるいはランダムスクリーニングなどによる発見により得られたものであり、純粹に理論的方法によりリード化合物をデザインして期待通りの生理活性を得る成功率は極めて低い。一方、近年ではコンビナトリアルケミストリー、標的分子構造をもとにしたコンピュータによる理論的な化合物設計、あるいはゲノム創薬など、創薬に関する大きな技術、方法論の進歩があった。しかし、新たな技術・方法論が全ての標的分子において利用できるわけではなく、標的分子により適切な方法を考えなくてはならない。

本研究においては、実際の標的分子に対して作用する化合物を設計・合成・評価することにより、分子標

的薬創製の基盤となるリード化合物の設計・評価方法の確立することを目的とする。

B. 研究方法

1. 標的分子の選択

標的分子はCdc25Aとした。Cdc25Aはプロテインチロシンホスファターゼ（以下PTP）の1種であり、ヒトではA、BおよびCの3種のアロマーが存在する。Cdc25Aは細胞周期G1期からS期の移行を制御する脱リン酸化酵素であり、また様々な癌細胞で遺伝子発現異常が検出され、抗癌剤開発における標的の1つとされている。

Cdc25Aは酵素活性部位単独の結晶構造が報告されている。その構造はPTP触媒活性部位に共通のアミノ酸配列を有するが、立体構造は他のPTPと共通性が低く、阻害剤との相互作用は不明なままである。よって

Cdc25A阻害剤に関する研究は、天然物の発見をきっかけとしたものがほとんどであり、Cdc25Aの構造に基づく理論的な阻害剤設計は行われていない。

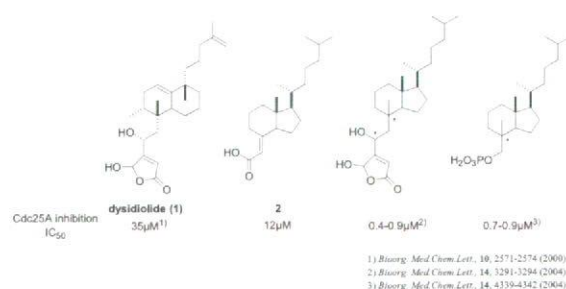
よってCdc25Aに対しては、基質あるいは阻害剤の情報をもとに設計、評価を行う方法を検討することとした。

2. 阻害剤の設計

阻害剤の構造設計の基盤として阻害剤dysidiolide (1) を選択した。

Dysidiolideは1996年に海綿から単離・構造決定されたCdc25A阻害剤であり、ビシクロ環に親水性の γ -hydroxybutenolideと疎水性のアルケニル側鎖が結合した構造を有している。この構造上の特徴から、 γ -hydroxybutenolideはリン酸ミミックとして酵素触媒部位に、アルケニル側鎖は触媒部位近傍の疎水性ポケットにそれぞれ結合し、阻害活性を示すとの仮説が提唱された。

これらの情報をもとに、筆者らは「Cdc25A阻害剤は親水性骨格と疎水性骨格を適切な位置と距離に配置することにより設計できる」との作業仮説を立てた。これまで合成された立体異性体を含むdysidiolide類縁体あるいはビタミンD₃のperhydroindan骨格をもつCdc25A阻害剤 (figure 1) などから、疎水性骨格および親水性骨格は必須であるが、その相対的な位置はかなり自由度が高いと予想した。



今回は、これまでほとんど報告のない複素環を含む阻害剤を設計することとした。複素環は疎水性骨格と親水性骨格のリンカー部分に組み入れることとした。

3. Cdc25A阻害活性の測定

Cdc25A活性測定は、論文等で報告されている方法に準じ、ヒトCdc25A (触媒活性部位リコンビナント) を用い、*O*-methylfluorescein monophosphateを基質として行った。

阻害剤の基準物質としては、dysidiolide (1) より強

い阻害活性を有するビタミンD₃のperhydroindan骨格をもつカルボン酸誘導体 2 (figure 1) を用いることとした。

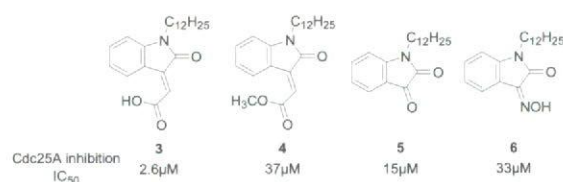
C. 研究結果

1. イサチン骨格誘導体の設計と親水性骨格の探索

種々の複素環化合物を設計・合成した結果、疎水性骨格として炭素数12の直鎖アルキル基、親水性骨格としてカルボン酸を有するイサチン誘導体 3 に強い阻害活性を見いだした。そこで、イサチン骨格カルボン酸誘導体 3 の構造を基にして、①親水性骨格の探索、および②リンカー構造の探索を行った。

①親水性骨格の探索 (figure 2)

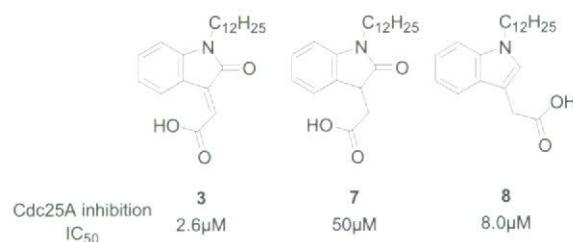
イサチン骨格カルボン酸誘導体 3 のカルボン酸部分を変更した化合物のCdc25A阻害活性を検討した。



3 のカルボン酸部分のメチルエステル体 4、3 の原料であるイサチン 5、およびイサチン 5 のオキシム誘導体 6 のいずれも 3 より阻害活性は低く、親水性骨格としてはカルボン酸が適していると判断し、カルボン酸誘導体でリンカー構造の探索を行うこととした。

②リンカー構造の探索 (figure 3)

イサチン骨格カルボン酸誘導体 3 の二重結合還元体 7 とインドール誘導体 8 の阻害活性を検討した。



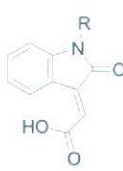
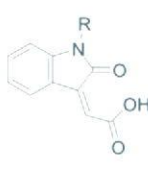
リンカー構造のわずかな違いでもかなり阻害活性が異なり、イサチン骨格カルボン酸誘導体 3 が最も強い阻害活性を示した。よってイサチン骨格カルボン酸誘導体を基盤として疎水性骨格の検討を行うこととした。

2. 疎水性骨格の探索 (figure 4)

疎水性骨格の探索として、直鎖アルキル基の炭素数

を6～16の範囲で2つずつ変化させた誘導体を合成した。イサチン骨格カルボン酸誘導体の α 、 β -不飽和カルボン酸構造は、加熱により、*E*体から*Z*体への変換が可能で、*E*体と*Z*体の単離、精製もシリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により可能なため、*E*、*Z*体それぞれを合成し(3*aE*～3*fE*、3*aZ*～3*fZ*)、Cdc25A阻害活性を測定することとした。

疎水性骨格に芳香環を導入した誘導体3*gE*、および疎水性骨格の必要性を検討するためのエーテル誘導体3*hE*の検討も併せて行った。エーテル誘導体3*hE*は、*E/Z*比4/1の油状混合物質として得られ、*E*体と*Z*体の分離が困難であったため、そのままCdc25A阻害活性の測定を行った。

Cdc25A inhibition IC ₅₀		
	3 <i>E</i>	3 <i>Z</i>
a: R=C ₆ H ₁₃	3 <i>aE</i> >100μM	3 <i>aZ</i> >100μM
b: R=C ₈ H ₁₇	3 <i>bE</i> 84μM	3 <i>bZ</i> 39μM
c: R=C ₁₀ H ₂₁	3 <i>cE</i> 13μM	3 <i>cZ</i> 12μM
d: R=C ₁₂ H ₂₅	3 <i>dE</i> 2.6μM	3 <i>dZ</i> 2.9μM
e: R=C ₁₄ H ₂₉	3 <i>eE</i> 2.3μM	3 <i>eZ</i> 1.7μM
f: R=C ₁₆ H ₃₃	3 <i>fE</i> 1.9μM	3 <i>fZ</i> 1.6μM
g: R=(CH ₂) ₃ Ph	3 <i>gE</i> >100μM	
h: R=C ₂ H ₄ (OC ₂ H ₄) ₃ H	3 <i>hE</i> ¹ >100μM	

直鎖アルキル基誘導体(3*aE*～3*fE*、3*aZ*～3*fZ*)では、炭素数6～12の誘導体(3*aE*～3*dE*、3*aZ*～3*dZ*)は、炭素鎖が長くなるにしたがい、より強いCdc25A阻害活性を示した。炭素数12～16の誘導体(3*dE*～3*fE*、3*dZ*～3*fZ*)でも、炭素鎖が長くなるにしたがい、より強力なCdc25A阻害活性を示す傾向が認められたが、その変化量は小さかった。*E*体、*Z*体の阻害活性に及ぼす影響は、3*dE*および3*dZ*を除き、*Z*体がより強いCdc25A阻害活性を示す傾向が認められた。

疎水性骨格として芳香環導入の効果(3*gE*)は、認められず、また、エーテル誘導体3*hE*にも阻害活性は認められなかった。

D. 考 察

イサチン骨格カルボン酸誘導体3、その二重結合還

元体7およびインドール骨格誘導体8の結果からは、親水性骨格(カルボン酸)と疎水性骨格(アルキル基)の位置関係は当初の予想に反し、かなり厳密であると考えられる結果であった。それに対し炭素数10～16のアルキルイサチン骨格カルボン酸誘導体の*E*体(3*cE*～3*fE*)および*Z*体(3*cZ*～3*fZ*)の間では、阻害活性の差はほとんどなかった。親水性骨格と疎水性骨格の位置関係については、さらに別の親水性および疎水性骨格を導入した誘導体を用いて確認して行く必要がある。

疎水性骨格の探索では、イサチン誘導体のアルキル疎水性基としては炭素数12～16が適していた。アルキル疎水性基の炭素鎖が短いほど阻害活性が弱くなり、また疎水性骨格を持たないエーテル誘導体3*hE*に阻害活性が認められなかったことから、疎水性骨格が必須であることも改めて確認できた。

E. 結 論

今回、阻害剤の情報から「Cdc25A阻害剤は親水性骨格と疎水性骨格を適切な位置と距離に配置することにより設計できる」との作業仮説をたて、その仮説に基づき、複素環を有する新規Cdc25Aを設計、合成、評価した。作業仮説に基づき設計したイサチン骨格カルボン酸誘導体は、基盤となった阻害剤dysidiolideより強い阻害活性を示した。よって今回の作業仮説は、Cdc25A阻害剤設計の方針として適切であることが示せた。また、基質または阻害剤の構造から新たな阻害剤を設計する方針が、Cdc25A阻害剤の設計に使用できることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

今年度はなし。

2. 学会発表

嶋澤るみ子 他 「親水性基と疎水性基の組合せによる新規Cdc25A阻害剤」日本薬学会第128年会

基質および阻害剤構造からの 新規リード骨格の設計と評価

分担研究者 奥田 晴宏(国立衛研)
研究協力者 嶋澤るみ子(同志社女子大)

医薬品のリード化合物創製

- リード化合物の発見
 - 偶然の発見—Serendipity—
 - ランダムスクリーニング
 - 天然資源からの有効成分の分離
- リード化合物の創製
 - 内因性生理活性物質からのデザイン
 - コンビナトリアルケミストリー
 - コンピュータ支援医薬品デザイン
 - レセプターマッピング
 - ゲノム創薬

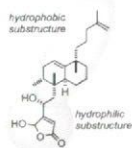
研究の目的と進め方

- 研究の目的
 - 実際の標的分子を使って、それに作用する化合物を設計・合成・評価する
- 研究の進め方
 - 標的分子の選択
 - リード化合物の設計
 - 設計・合成した化合物の評価

標的分子の選択—Cdc25A—

- プロテインチロシンホスファターゼ(PTP)の一種
- 細胞周期のG1期からS期への移行を制御
- 様々な癌細胞で遺伝子発現異常
 - 抗癌剤の標的分子の1つ
- 酵素活性部位の結晶構造が報告
 - 一他のPTPとの共通性が低い
- 阻害剤との相互作用は不明
- 阻害剤は天然物の発見をきっかけとしたもの

リード化合物の設計 Dysidiolideの構造を基にした設計

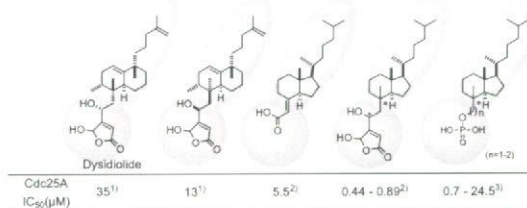


inhibitor of cdc25A: $IC_{50}=9.4\mu M$
(dephosphorylation of 4-nitrophenyl phosphate)
A-549(human lung carcinoma): $IC_{50}=4.7\mu M$
P388(murine leukemia): $IC_{50}=1.5\mu M$

Sesterterpenoid isolated from the Caribbean sponge *Dysidea etheria* de Laubenfels
S. P. Gunasekera, P. J. McCarthy, M. Kelly-Borges, E. Lobkovsky, J. Clardy,
J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 8759.

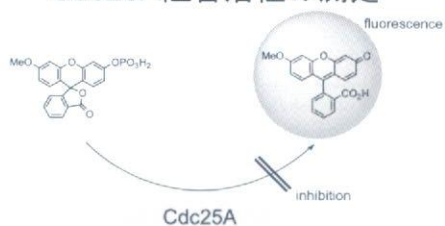
Cdc25A阻害剤は親水性骨格と疎水性骨格を適切な位置と距離に配置することにより設計できる

リード化合物の設計 既知Cdc25A阻害剤の構造



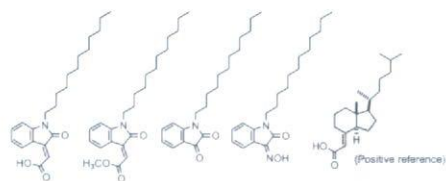
1) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 2571-2574 (2000)
2) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 3291-3294 (2004)
3) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 4339-4342 (2004)

Cdc25A阻害活性の測定



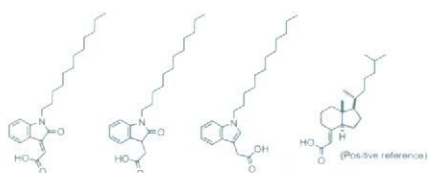
Cdc25A phosphatase assay protocol
Human Cdc25A (catalytic domain)
40 μM O-methyl fluorescein monophosphate (substrate)
10 mM HEPES (pH 8.0)
50 mM NaCl
1 mM dithiothreitol

設計した化合物の評価 親水性骨格の探索



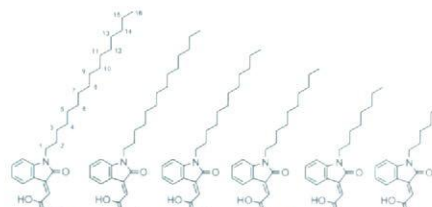
Cdc25A IC ₅₀ (μM)	2.6	37	15	33	12
---------------------------------	-----	----	----	----	----

設計した化合物の評価 リンカー構造の探索



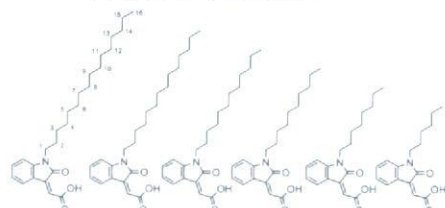
Cdc25A IC ₅₀ (μM)	2.6	50	8.0	12
---------------------------------	-----	----	-----	----

設計した化合物の評価 疎水性骨格の変換(E体)



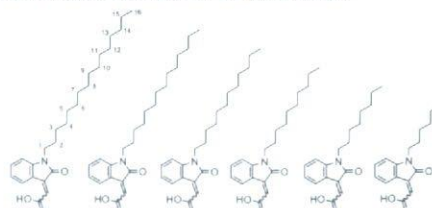
Cdc25A IC ₅₀ (μM)	1.9	2.3	2.6	13	84	> 100
---------------------------------	-----	-----	-----	----	----	-------

設計した化合物の評価 疎水性骨格の変換(Z体)



Cdc25A IC ₅₀ (μM)	1.6	1.7	2.9	12	39	> 100
---------------------------------	-----	-----	-----	----	----	-------

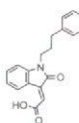
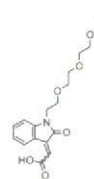
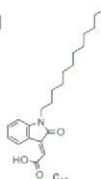
設計した化合物の評価 疎水性骨格の変換(E体、Z体の比較)



Cdc25A IC ₅₀ (μM)	E-form	1.9	2.3	2.6	13	84	> 100
	Z-form	1.6	1.7	2.9	12	39	> 100

設計した化合物の評価

疎水性骨格の変換(芳香環、エーテル基の導入)

			
Cdc25A IC ₅₀ (μM)	> 100	> 100*	2.6

* The mixture of *E*- and *Z*-form (*E/Z*=4/1)

* The mixture of *E*- and *Z*-form (*E/Z*=4/1)

まとめ

- 作業仮説「Cdc25A阻害剤は親水性骨格と疎水性骨格を適切な位置と距離に配置することにより設計できる」に基づき、複素環を有する新規Cdc25Aを設計、合成、評価した。
- 作業仮説に基づき化合物を設計・合成し、作業仮説の基となった阻害剤dysidiolideより強力な阻害剤を見いだした。よって作業仮説は、Cdc25A阻害剤設計の方針として適切であることが示せた。
- 基質または阻害剤の構造から新たな阻害剤を設計する方針が、Cdc25A阻害剤の設計に使用できる。

V. 分担研究報告（臨床有効性部門）

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）
平成19年度小括研究報告書

－臨床有効性に関する研究－

小児治験ガイドラインについての研究および
医薬品規制情報の電子伝達－世界標準規格の開発方策の検討

小括担当者代理：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）
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 治験リサーチナース）
林 良子（神奈川県立こども医療センター薬剤部・治験管理室CRC）
分担研究者：岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

研究要旨

小児治験ガイドラインについての研究は引き続き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。すでに強調しているとおり他施設の小児治験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ている。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の重要性についても改めて強調したい。

医薬品規制情報の電子伝達－世界標準規格の開発方策の検討については近年、欧米で国レベルあるいは地域レベルでの、医療情報の相互運用性を高めるための標準化が強力に推進されており、様々な行政機関で横断的に医療情報を共有する必要性から、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）と連携して仕様を開発するSDOプロセスのパイロットを開始した。医療情報分野では多様な領域にわたる共通性のため、情報を抽象化するモデリング技術が導入され一般性の高い標準が研究開発されている。国際的SDOが目指す方向は、実装の自由度をできるだけ損なわない汎用性の高い標準化である。この報告ではSDOプロセスを中心として報告し、医療情報の国際的標準化の流れの中でのICHメッセージについて考察する。

キーワード：小児、ICH E-11、アセント、治験、体制整備、ICH M2、HL7、ISO、CEN、
モデリング、SDO

A. 研究目的

小児治験ガイドラインについての研究では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すすめ、小児治験CRCとの連携を行い、現場における問題点の把握、引き続いて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引き続いて継続した。

医薬品規制情報の電子伝達－世界標準規格の開発方策の検討については日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における医薬品規制情報の電子伝達をトピックとするM2 EWGにおける課題にふれ、米国、EUにおける国レベル、地域レベルでの医療情報の相互運用性を高める標準化の推進施策に注目してSDOプロセスとよばれる仕組みについて調査研究を行った。

B. 研究方法

小児治験ガイドラインについての研究についてはインフォームドアセントの小児への説明内容の妥当性について以下の手順で検討した。すなわち 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すること、などである。小児治験CRCとの連携については、シンポジウムを企画し、8施設14名での情報交換・意見交換を行った。

医薬品規制情報の電子伝達－世界標準規格の開発方策の検討については、2007年度におけるICH M2の次の2点の主要な議論が行われ、これに沿って当該研究の検討をすすめた。

C. 研究結果

小児治験ガイドラインについての研究については以下のような結果を得た。（表題等のみ以下に列举する。詳細については当該本文を参照されたい。）

(1) 小児治験実施上の問題点と各施設の取り組みについての調査

1. 小児アセントについて、2. 診察について、3. 採血・採尿について、4. 服薬コンプライアンス、5. 保護者からの相談・有害事象への対応

(2) 他施設の小児治験CRCとの連携・意見交換

1. 治験の認識を高めスタッフの適正配置を受けるための各種アピール、2. 院内での事務手続きなどの役割分担、3. 緊急時のエントリーにどう対応しているか、4. DPCなどへの対応、5. かかりつけ医との連携、6. 対応の遅い・不十分なモニターにどう働きかけるか、7. エントリー期間が長期にわたる場合のモチベーションの維持のための工夫、等について情報交換・意見交換が行われた。

(3) 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

医薬品規制情報の電子伝達－世界標準規格の開発方策の検討については、得られた諸情報を次のようにまとめた。1. 標準化開発団体、2. ICHにおける標準化（SDO）プロセス、3. 医療情報の標準化の動向、の3点にわけて個別報告に略述した。

D. 考 察

小児治験ガイドラインについての研究については以下の3点について考察した。1. 小児治験実施上の問題点と各施設の取り組みについての調査、2. 他施設の小児治験CRCとの連携・意見交換、3. 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

また医薬品規制情報の電子伝達－世界標準規格の開発方策の検討については、ISOで定めた要件定義に基づいて規格をICHに適用するためのICHガイドラインの作成、これにかかる規格開発の技術的側面での評価ステップの設定、そうした仕様の互換性の保障、さらにデータ処理から知識処理へ、そして用語（terminology）からオントロジーへの標準化の概念の高度化などについて考慮した。

E. 結 論

小児治験ガイドラインについての研究については小児治験実施上の問題点と各施設の取り組みについての調査を実施し、それぞれの工夫の内容をとりまとめて、第7回CRCと臨床試験の在り方を考える会議で林が発表し、参加した治験関係者と情報共有した。また、小児治験CRCとの意見交換・情報交換を行い、メーリン

グリスト作成やアセント文書などのひな形の共有などから、連携を行っていくこととした。今後も連携を継続し、作業の分担、問題点の集約や解決策の模索を行っていきたいと考えている。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。

医薬品規制情報の電子伝達―世界標準規格の開発方策の検討については、医療情報の標準化の国際的動向を調査し、これを背景とするICHのSDOプロセスについて報告するとともに、ICHのメッセージ開発のあり方について考察した。各国においては行政機関で横断

的に医療情報を共有する必要性から、国家レベルの規格を採用する方向にあり、EUではCEN規格が、米国ではHL7が行政上の要件となっている。また、生涯電子医療記録への取り組みを中心とする医療情報の標準化の大きな流れの中で、医療情報全体にわたる一貫した標準が求められている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

各分担研究者の報告書を参照。

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19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・治験リサーチナース）

林 良子（神奈川県立こども医療センター薬剤部・治験管理室CRC）

研究要旨

小児治験実施上の問題点と各施設の取り組みについての調査を実施し、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行った。

調査結果から小児治験をスムーズに進めるために行うことができる様々な工夫があきらかとなり、それらを取りまとめて、第7回CRCと臨床試験の在り方を考える会議で林が発表し、参加した治験関係者と情報共有し意見交換を行った。

他施設の小児治験CRCとの話し合いでは、各施設における取り組み・工夫などについて情報交換・意見交換が行われ、メーリングリストを活用した情報共有と、各施設におけるアセント文書などのひな形の共有等を手始めに、より具体的な取り組みを進めていくこととした。

未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法検討会議、医師主導治験などの成果が徐々に始まっており、また治験の中核病院・拠点医療機関として小児関連施設の整備も始まっている。これらインフラ整備と平行して、欧米で導入されているような治験推進策の策定、審査体制の強化が行われる必要がある。

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。今年度は小児治験実施上の問題点と各施設の取り組みについての調査を実施し、他施設の小児治験CRCとの連携・意見交換を行った。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行った。

B. 研究方法

小児治験実施上の問題点と各施設の取り組みについての調査は、小児医療施設5施設及びその他の小児治験経験のある2施設のCRCに対して行った。以下の項目について、小児治験実施上の問題点と取り組みについてまとめた。

1. インフォームドアセント
2. 診察
3. 採血・採尿
4. 服薬コンプライアンス
5. 保護者からの相談・有害事象対応

小児治験CRCとの連携については、2007年9月15日

に「第2回小児CRCの会」を、「第7回CRCと臨床試験のあり方会議」の際に開催し、8施設20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行われた。

C. 研究結果

小児治験実施上の問題点と各施設の取り組みについての調査

1. 小児アセントについて

対象年齢や疾患に応じて、説明の仕方も変わり、年齢層ごとに説明内容や表現が異なり、口頭での説明が難しい。

これに対して、多くの施設でアセント文書を使用しており、イラストや写真・表を活用、解りやすい言葉・表現の検討を行っていた。ひな形をもとに年齢・疾患に応じて作成し、説明する内容・表現に統一性をもたせ、また使用する言葉・漢字を決めておくなどの工夫をしている施設もあった。また日常診療での説明とずれないように注意が必要との指摘もあった。

本人への説明については、1) 反応・理解度を確認しながら説明、2) 疾患や理解力を考慮してアセント文書を選択、3) 幼児にはアセント文書の表やイラストを使って説明、4) ツール(人形や塗り絵)を使用、などの工夫が行われていた。

2. 診察について

1) 保護者の来院が必要、学校を休ませたくないなどの理由もあり、予約変更が多く、スケジュール管理が難しい、2) 年齢や疾患によっては長時間じっとしてられないため診察が中断しやすいなどの問題点が指摘された。

スケジュール管理については、1) 本人の通学・保護者の予定に配慮、2) 診察枠以外での受診、3) 朝一番や夕方、土曜日の受診、4) 他科受診日と同日にする、5) 早めにスケジュール調整を行う、などの工

夫が行われていた。

診察・説明時の工夫としては、1) おもちゃ・絵本・DVDなどを用意、2) CRCが本人の相手をする、3) 年齢・疾患によっては複数で対応、4) 治験参加中は優先的に診察、5) 来院前日に医師・看護師・関連部署と打ち合わせを行う、等の工夫が行われていた。

3. 採血・採尿について

採血量の確保が困難、採血が難しい、採血を嫌がる、集中測定では必要採血量が多い、採尿が必要なタイミングでできない、等が指摘された。

1) 納得して採血に臨めるように、絵本を使った説明や保護者からの説明も行うこと、2) 採血担当者への情報提供、3) 薬物動態試験では採血方法の検討、4) 集中測定では、最低採血量を事前確認し、採血量不足時は再度採血が必要か確認、5) 自宅での採尿等の工夫が行われていた。

4. 服薬コンプライアンス

コンプライアンスの確保が困難(両親が共働きの場合、モチベーション低下、幼稚園や学校での服薬、外泊時、吐き出す・こぼす等)であることが多くの施設から指摘された。

それに対する対応として、1) 来院毎の服薬説明、2) 祖父母への説明(在宅自己注射含む)、3) 服薬管理にシールやチェック表、服薬日誌を使用、4) 声かけだけでなく服薬を見届けてもらう、5) 中学生以上でも保護者による服薬確認、6) 服薬に失敗した場合の対応の説明、7) 予備薬を処方、8) 学校での服薬方法を相談(服薬時間、保健室の利用・先生からの声かけ、教師用の説明資料作成等)、9) 外泊時は1回分ずつ小分けする、等の工夫が行われていた。

5. 保護者からの相談・有害事象への対応

有害事象の発生が多く、保護者からの問い合わせも多く、1) 夜間・休日の連絡体制整備が不可欠、2) 緊急対応が必要、3) 併用禁止薬を使用する危険が高いことが指摘された。また自分で症状を訴えられないという点も指摘された。

これらについても様々な工夫がなされており、夜間休日の相談も受けつけている施設も多くあり、1) 緊急時は当直者から担当医・CRCへ連絡する体制を整備、2) CRCが院外PHSにて対応する、3) メールによる

対応を行う、等が行われていた。

救急・他科受診時の逸脱防止策としては、1) カルテに注意事項を記載した資料をはさむ、2) 治験参加中は診察券の色を変える、3) CRCが立ち会う、等の工夫がなされていた。

併用禁止薬の使用防止策としては、1) 特によく使用する薬について併用可能か説明、2) 併用可能薬剤のリストの作成等が行われていた。また、副作用を見逃さないよう注意喚起の重要性を指摘する施設も多かった。

この調査結果は林により、平成19年9月16日に、第7回CRCと臨床試験の在り方を考える会議のワークショップ「できることから始めよう！治験の活性化のために」において発表され、参加された300人前後の治験関係者と情報共有された。

他施設の小児治験CRCとの連携・意見交換

昨年度に引き続き、小児治験に関わるCRCと率直な意見交換を行った。今年度は、参加施設のうち3施設（大阪府立母子、清瀬小児、神奈川こども）が治験の拠点医療機関として新たに選定されたこともあり、その3施設では新規スタッフの採用等の対応が進んでいた。

1) 治験の認識を高めスタッフの適正配置を受けるための各種アピール、2) 院内での事務手続きなどの役割分担、3) 緊急時のエントリーにどう対応しているか、4) DPCなどへの対応、5) かかりつけ医との連携、6) 対応の遅い・不十分なモニターにどう働きかけるか、7) エントリー期間が長期にわたる場合のモチベーションの維持のための工夫、等について情報交換・意見交換が行われた。

今後とも、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。各施設が同じような準備に時間がかかっていることから、共有できる業務を分担して、効率化をめざすために、今後取り組んでいくことが議論された。今後の具体的な検討課題としては、アセント文書の統一化、子どもへの説明資料・ツールの共有、後進者育成のための教育プログラムの構築、等が挙げられ、まずはメーリングリストを活用した情報共有と、各施設におけるアセント

文書などのひな形の共有を行うことが決定された。

このような会の開催により、情報交換が行えること、また各施設が行っていることの方向性の確認にもなるという意見が多く、今後とも継続して会・活動を開催することが決定された。

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。未承認使用問題検討会議では、小児科関連で14品目について早期承認への動きが開始され（平成20年2月現在）、ラロニダージェ、ネララビン、イデュルスルファージェが承認され、ジアゾキサイドとガルスルファージェが審査中である。残りの多くの医薬品では、承認申請・治験実施に向けて進んでいるようであるが、一方、システムイン、ベタイン、スチリペントール等のように、未だ開発企業の見つかっていない医薬品もあり、希少疾病医薬品開発に、なかなか企業が興味を示さない状況が伺われる。

小児薬物療法検討会議では、アセトアミノフェンが2007年9月28日に一部変更承認が、関連する21社の製剤について一斉に行われた。また、平成20年2月8日に行われた第5回会議において、メトトレキサート及びA型ボツリヌス毒素について、検討を終了しており、薬事食品衛生審議会における部会事前評価が行われることとなる。

医師主導治験は小児科領域で2治験が終了し、クエン酸フェンタニルは平成19年8月に、我が国における医師主導治験の成果として初めて承認され、フェノバルビタールは審査中である。また、1治験が進行中で、2治験について開始準備中である。

インフラ整備については、治験の中核病院として、国立成育医療センターが、また拠点医療機関として、東京都立清瀬小児病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川こども医療センターが選定され、体制整備が進行中である。

海外では、米国の小児治験推進のための飴と鞭と称される、Best Pharmaceuticals for Children Act及びPediatric Research Equity Actが平成19年10月に更新され、またEUでは、平成19年1月から実効となった小児治験

推進のための法令が、いよいよ本格的に効果を示し始め、多数のPediatric Investigation PlanがEMAに提出され、EMAでは小児医薬品のためのスタッフの充実を図っている。さらにWHOにおいても、平成19年5月にBetter Medicines for Childrenという議題が採択され、加盟各国において小児医薬品の開発と承認を奨励することが決定された。

D. 考 察

小児治験実施上の問題点と各施設の取り組みについての調査

小児治験をスムーズに進めるために各施設のCRCが様々な工夫を行っていることが明らかとなった。このようなノウハウを共有し、小児治験の経験の乏しい施設に対しても情報発信を継続的に行っていくことが必要であると考えられた。また、同一治験のアセント文書の作成等については、経験の豊富な施設が交代で担当して行うことにより、他の施設の作業量を減らすことができると考えられることから、このような作業分担も今後積極的に行っていきたい。

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が増えつつある。それに伴い、小児治験に特化したノウハウの必要性は「CRCと臨床試験の在り方を考える会議」などでも認識されつつある。アセント文書作成における連携や、各施設で遭遇した問題点と解決策などについての情報共有など、今後さらに進めていきたいと考えている。また将来的には、共同作成したアセント文書の多施設での評価、等も行っていきたいと考えている。
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可能性があると考えられる。このため後述のように根本的な治験推進策の策定が必要である。

治験の中核病院・拠点医療機関構想により、小児治験インフラの整備は進みつつある。また、医師主導治験の成果も出始めており、小児医薬品開発の重要な一手段として、今後とも積極的に医師主導治験が進められることを期待したい。

小児治験インフラの整備は本格的に開始されたが、欧米で行われているような、根本的な小児治験推進策の策定がない限り、インフラのランニングコストもまかなえないことから、今後小児治験のインセンティブや義務化についての法令化等に向けての働きかけが必要不可欠であると考えられる。小児のドラッグラグの解決には国際共同治験への参画が必須であり、根本的な治験推進策の策定とインフラの整備等がシンクロして行われていく必要がある。

E. 結 論

小児治験実施上の問題点と各施設の取り組みについての調査を実施し、それぞれの工夫の内容をとりまとめて、第7回CRCと臨床試験の在り方を考える会議で林が発表し、参加した治験関係者と情報共有した。また、小児治験CRCとの意見交換・情報交換を行い、メーリングリスト作成やアセント文書などのひな形の共有などから、連携を行っていくこととした。今後も連携を継続し、作業の分担、問題点の集約や解決策の模索を行っていきたいと考えている。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：国際共同治験の現状と問題点. 追加発言(1)：小児科領域の現状と取り組み. 臨床評価 35：237-246、2007.

2. 学会発表等

- ・ 中村秀文：日本における小児臨床研究の現状. シ

- ンポジウム「Evidenceとなる臨床研究を行うために」, 第42回日本小児腎臓病学会学術集会, 横浜, 平成19年6月29日.
- ・ 中村秀文: 小児適応外使用解決の進捗状況と今後の課題-薬剤師との共同作業として-, 第26回城南地区薬剤師セミナー, 東京, 平成19年7月7日.
 - ・ Hidefumi Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 10, 2007.
 - ・ 中村秀文: 小児臨床試験の今後の展望と取り組み, ワークショップ「できることから始めよう! 治験の活性化のために」, 第7回CRCと臨床試験の在り方を考える会議, 横浜, 平成19年9月16日
 - ・ Hidefumi Nakamura: Strategic thoughts on global paediatric research. Stimulation of paediatric research in Japan. The EFGCP Children's Medicines Working Party 3rd Annual Conference. EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook. Brussels. Oct. 6, 2007.
 - ・ 中村秀文: 小児医薬品開発の現状と臨床研究審査, 第4回臨床研究審査を考える会議, 静岡, 平成19年11月9日
 - ・ 中村秀文: 小児腎疾患領域における臨床試験の現状と留意点, 第31回小児腎疾患懇話会, 名古屋, 平成19年12月1日
 - ・ 中村秀文: 小児領域の治験・臨床試験の活性化に向けて, 平成19年度治験推進地域連絡会議, 東京, 平成20年2月16日

平成20年2月22日
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

小児治験ガイドライン についての研究

神奈川県立こども医療センター
林 良子
国立成育医療センター病院 治験管理室
清水裕子、中村 秀文

平成19年度の活動

- 2007年6月 小児治験実施上の問題点と各施設における取り組みについての調査(林CRCによる)
 - 5小児医療施設、その他2施設(小児治験経験のある施設)
- 2007年9月16日に「第7回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2007 in 横浜」にて発表
 - 会議10「できることから始めよう！小児治験の活性化のために」：小児治験の実施上の問題点と工夫
- 第2回小児CRCの会
 - 2007年9月15日 パシフィコ横浜
 - 9施設20名の参加
 - 各施設での工夫、ノウハウ(アセント文書)の共有などについて議論
- 日本医師会治験促進センターアセント文書案作成に協力
- 治験・臨床試験の推進のための働きかけ・インフラ整備
- 海外における情報収集

小児治験の実施上の問題点

小児医療は困難な点が多い
じっとしていられない・採血が困難
1人で来院できない・薬の管理ができない
成長に合わせて投与量変更が必要

治験では
GCP遵守・アセント文書遵守が必須
様々な問題が発生

小児医療を十分に理解したうえでの
取り組み・工夫が必要

小児治験の実施上の問題点と工夫

- インフォームドアセント
- 診察
- 採血・採尿
- 服薬コンプライアンス
- 保護者からの相談・有害事象への対応

インフォームドアセント 工夫

アセント文書

- イラストや写真・表を活用
- わかりやすい言葉・表現
- ひな型をもとに年齢・疾患に応じて作成
 - 説明する内容、表現
- 使用する言葉・漢字を決めておく
- 日常診療での説明とずれないように注意

1か11月	2か11月	3か11月	4か11月
ピークフロー メーターのせ つめい	しんらう たいにゆう	おくすりまも らう	はいきのう けんき
にっきのせつ めい	はいきのう けんき		ちのけんき おしっこ けんき
	ちのけんき おしっこ けんき		
	おくすりまも らう		

診察

工夫(1)

スケジュール管理

- 本人の通学・保護者の予定に配慮
- 診察枠以外での受診
- 朝一番や夕方、土曜日の受診
- 他科受診日と同日にする
- 早めにスケジュール調整

診察

工夫(2)

診察・説明時

- おもちゃ・絵本・DVDなどを用意
- CRCが本人の相手をする
- 年齢・疾患によっては複数で対応
- 治験参加中は優先的に診察
- 来院前日に医師・看護師・関連部署と打ち合わせ

採血・採尿

工夫

- 納得して採血に臨めるように配慮
 - 絵本を使った説明
 - 保護者からも説明
- 採血担当者への情報提供
- 薬物動態試験：採血方法の検討
- 集中測定：最低採血量を事前確認
 - 採血量不足時：再度採血が必要か確認
- 自宅での採尿

服薬コンプライアンス

工夫(1)

- 来院毎の服薬説明
- 祖父母への説明(在宅自己注射含む)
- 服薬管理にシールやチェック表、服薬日誌を使用
- 声かけだけでなく服薬を見届けてもらう
- 中学生以上でも保護者による服薬確認
- 服薬に失敗した場合の対応の説明
- 予備薬を処方

服薬コンプライアンス

工夫(2)

- 学校での服薬方法を相談
 - 服薬時間
 - 保健室の利用・先生からの声かけ
 - 教師用の説明資料作成
- 外泊時：1回分ずつ小分け

保護者からの相談・有害事象への対応

工夫

- 夜間休日の相談
 - 緊急時は当直者から担当医・CRCへ連絡
 - CRCが院外PHSにて対応
 - メールによる対応
- 救急・他科受診時の逸脱防止策
 - カルテに注意事項を記載した資料をはさむ
 - 治験参加中は診察券の色を変える
 - CRCが立ち会う



✓ 今後の作業

- 小児CRCの会をプラットフォームとした活動と情報発信
- アセント文書作成作業の分担、共通文書の利用
- 小児治験のノウハウの共有・発信
- 迅速な治験実施のための連携
- 倫理的配慮などについてNIHの専門家などとも連携

欧米では、小児治験が進んでいる

- 米国
 - Best Pharmaceuticals for Children Act(インセンティブ:特許期間延長あるいはデータプロテクション)
 - Pediatric Research Equity Act(小児治験の義務化)
 - 2012年10月まで延長
- EU
 - 米国類似の法令(Regulation (EC) No. 1901/2006)が2007年1月26日発効
 - 2006年12月Draft Guideline on the Ethics of Clinical Trials in Children
- EMEAとFDAは小児や希少疾病についても連携を強化することを決定(2007年6月14-15日)
 - 双方の法令・ガイドライン案の内容について
 - 審査、GCP調査等の内容について

有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 報告書 平成19年7月27日

小児医薬品については、必要な医薬品がなかなか開発されない、既存の医薬品についても小児への用法用量が明確でない、使用上の注意に「小児への安全性は確立していない」等の記載が多くみられる状況にある。

このため、既に講じられている再審査期間の延長等の施策に加え、行政は製薬企業による小児用医薬品の開発推進に資するインセンティブや保健衛生上の必要な方策について検討すべきであり、医療関係者・製薬企業は必要な協力を行うべきである。

新たな治験活性化5カ年計画の概要

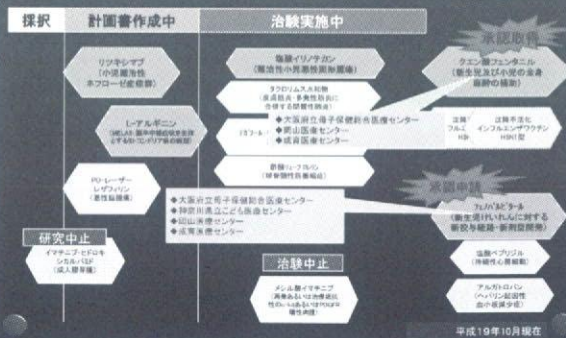
文部科学省・厚生労働省 平成19年3月30日

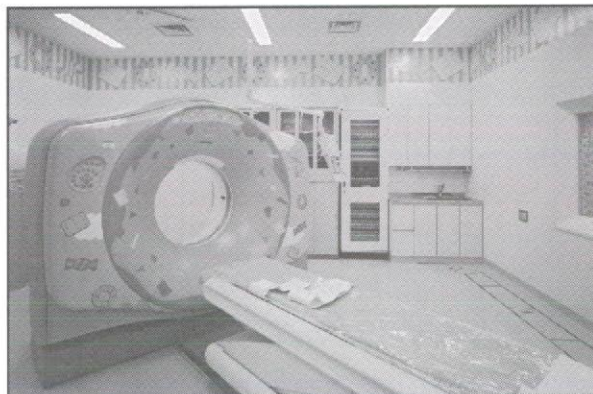
- (1) 治験・臨床研究を実施する医療機関を整備
 - 治験や臨床研究を企画・運営出来る中核病院を10カ所整備
 - 治験・臨床研究を円滑に実施できる拠点医療機関を30カ所整備
- (2) 治験・臨床研究を実施する人材を育成し、確保する
 - 医師、コーディネーター(GRC)、生物統計家、データマネージャーの養成・確保 等
- (3) 国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加を支援する
 - 患者の治験・臨床研究への参加しやすい方向 等
 - 患者の治験・臨床研究へのインセンティブの向上 等
- (4) 治験・臨床研究の効率的な実施と、企業負担を軽減する
 - 治験契約に係る様式の統一化や企業と医療機関の役割分担の明確化 等
 - 治験・臨床研究実施体制の公表 等
- (5) その他の課題
 - 省令やガイドラインの見直し(国際基準との整合、被験者保護の仕組み) 等

治験中核病院・拠点医療機関の整備



治験推進研究事業における医師主導治験の状況





WHO Agenda item 12.18 Better Medicines for Children

第60回 WHO総会(2007年5月)にて採択

URGES Member States:

- 適切な剤形・力価の小児医薬品を明らかにし、その製造及び承認を奨励(encourage)する
- 既存の医薬品の小児用剤形の開発が可能か調査を行う
- 抗菌薬の耐性についてのサーベイランスを行う
- 適切な小児医薬品の開発・研究を奨励(encourage)し、質の高い臨床試験が倫理的に行われるよう保証(ensure)する
- 質が高く購入可能な適切な小児医薬品と、その医薬品の安全性をモニターするための革新的方法の、タイムリーな承認を推進(facilitate)し、新規医薬品の販売と同時に適切な小児剤形の販売を奨励(encourage)する
- エッセンシャルメディスンに対するアクセスを促進する
- 成人では承認されているが小児で承認されていない医薬品の、製造、承認、適切かつ迅速な情報提供、適正使用のための革新的研究や開発を推進するために協力する
- エッセンシャルメディスンに子どもたちがアクセスできるよう必要な行政的・立法的対応を行う

30 Years of Essential Medicines
WHO

Where is my essential medicine?

- ✓ 世界的な小児医薬品開発推進の動きは加速している！
 - 欧米専門家との連携
 - IUPHAR Paediatric Pharmacology Subcommittee
 - NICHDとPPRU Network
 - アジア・環太平洋における連携の準備中
 - WHOのイニシアチブ
 - FDAとEMAの推進策・連携
 - MHLW・PMDAは??
- ✓ 今後、国際ガイドライン作成(ICH E-11見直しも含む)なども視野に連携

医薬品規制情報の電子伝達－世界標準規格の開発方策の検討

分担研究者：岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

研究要旨

近年、欧米で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性から、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）と連携して仕様を開発するSDOプロセスのパイロットを開始した。医療情報分野では多様な領域にわたる共通性のため、情報を抽象化するモデリング技術が導入され一般性の高い標準が研究開発されている。国際的SDOが目指す方向は、実装の自由度をできるだけ損なわない汎用性の高い標準化である。これに対しICHの求めるメッセージは実装仕様である。本稿ではSDOプロセスを中心として報告し、医療情報の国際的標準化の流れの中でのICHメッセージについて考察する。

キーワード：ICH M2、HL7、ISO、CEN、モデリング、SDO

A. 研究目的

近年、国の内外で医療記録の電子化（いわゆる電子カルテ）が進んでおり、最近では特にElectronic Health Record（EHR）という表現が広まっている。EHRは当該医療施設内だけでなく、地域医療連携を支え、さらには広く医療福祉分野を視野に入れて最終的には生涯継続可能な医療記録を目指すもので、国内では「生涯電子保健医療記録」と訳されている。このEHRをコアとして医療情報標準化の努力が世界各地で展開している。

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。近年、米国、EUにおいては国レベル、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、ICHにおいては標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携してメッセージ開発を行うSDOプロセスとよばれる仕組みがパイロットとして実施されている。本稿ではICH SDOプロセスの取り組みについて報告し、医療情報の

国際的標準化活動を背景とするICHのメッセージ開発のあり方について考察する。

B. 研究方法

2007年度におけるICH M2の主要な議論としては、大きく以下の二つがある。

- ① SDOプロセス－標準開発団体との連携によるICHメッセージ開発のあり方
- ② eCTD－仕様改訂の議論

まず国際的な医療情報の標準化活動の動向を調査し、標準化に伴う課題、ICHと医療情報の国際標準との関わりについて考察する。またeCTDの改訂について簡単に述べる。

C. 結果

1. 標準開発団体

医療情報分野で顕著な活動をしている標準化団体としてISO、CEN、HL7がある。

1.1 CENとHL7