

において今後取り組むべき課題の整理を行う。

具体的には以下の3つの課題について文献計量学的手法を用いた接近を試みる。

1. 臨床試験論文におけるQOLへの言及の頻度：世界と日本のトレンドの比較
2. 世界の臨床試験論文に記載されているQOL測定法の種類と頻度
3. 日本のランダム化比較試験論文におけるQOL測定の実態

方法：

MEDLINE (PubMed) を用いた文献計量学的検討。上記の課題1については、PubMedで以下の指定を行わないヒットする文献数を確認した。

Publication type [pt] … clinical trial または randomized controlled trial

MeSH [mh] … human, Quality of life

Date of publication [dp] … 1970年以降2000年まで5年区切りに指定。

日本から発表された論文は、第一著者の所属施設の所在地 [ad] と、記述されている言語 [la] の指定を行い検索した (式はJapan [ad] OR Japanese [la])。臨床試験またはランダム化比較試験でQOLへの言及がある文献を検索する場合には下記のいずれかの検索式を用いた。

Clinical trial [pt] AND Quality of life [mh] または randomized controlled trial [pt] AND Quality of life [mh]

臨床試験、またはランダム化比較試験の報告全体を検索する場合はMeSHのQuality of lifeは除外した。以上より検索された文献数をもとに、全体で臨床試験またはランダム化比較試験のうちでQOLに言及している報告の割合を経年的に把握した。日本からの文献についても同様の方法でその数と動向を把握し、全体の傾向との比較を行った。

課題2については臨床試験またはランダム化比較試験報告において、普及度の高いとされているQOL測定法への言及の有無を調べた。具体的にはShort form 36 (SF-36)⁵⁾、Nottingham Health Profile (NHP)⁶⁾、

Karnofsky Performance Status (KPS)、Sickness Impact profile (SIP)⁷⁾、European Organization for Research on the Treatment of Cancer (EORTC) -QLQ-C30⁸⁾、Quality-adjusted life years (QALYs)、Visual Analog Scale (VAS)、EuroQol (EQ5D)⁹⁾の7つである。

SF-36はバリエーションとしてSF-20とSF-12があるので、これらも検索に際して追加した。またテストサーチにより“SF”が“saturated fatty acid”と解釈される場合が判明したため、検索に際して、quality of life [mh] を追加し、不適切な文献を除外するように試みた。Karnofsky Performance Status (KPS)、Sickness Impact profile (SIP)、Quality-adjusted life years (QALYs)の3つはMEDLINEのMeSHとして認識されていた。他の4つについてはdouble quotationで指定したテキストワード検索を行った。臨床試験論文全体を対象とした場合の検索式を次に示す (ランダム化比較試験に限定する場合は、Clinical trial [pt] をrandomized controlled trial [pt] に変更した)。

Clinical trial [pt] AND (“SF-36” OR “SF36” OR “SF-20” OR “SF20” OR “SF-12” OR “SF12”) AND quality of life [mh]

Clinical trial [pt] AND human [mh] AND Karnofsky performance status [mh]

Clinical trial [pt] AND human [mh] AND “Nottingham health profile”

Clinical trial [pt] AND human [mh] AND Sickness impact profile [mh]

Clinical trial [pt] AND human [mh] AND EORTC AND quality of life [mh]

Clinical trial [pt] AND human [mh] AND Quality-adjusted life years [mh]

Clinical trial [pt] AND human [mh] AND “visual analog scale” AND quality of life [mh]

Clinical trial [pt] AND human [mh] AND “EuroQol” OR “EQ-5D”

課題3については上記の検索で把握された日本からの発表論文 (英文・邦文) の抄録をレビューし、QOL測定法の記述状況を検討した。

結果：

課題1 …… 1970年から2000年の間に報告された臨床試験論文は全体で281,232件、日本からの論文は英文・邦文合わせて11,892件であった。そのうちQOLへの言及がある論文は全体で2,689件（0.96%）であるのに対して、日本からの論文では86件（0.72%）であった。ランダム化比較試験の論文に限ると、全体では135,383件のうち1,785件がQOLに言及し、その割合は1.32%であるのに対して、日本からの論文3,145件のうちQOL

に言及していたのは23件、0.73%であった。経年的な動向を図1・2に示す。1990年以降、臨床試験全体においてもランダム化比較試験に限定しても、世界的な趨勢に比べて日本の論文はQOLへの言及が少ない。その傾向は特にランダム化比較試験の報告について顕著である。1995年以降、全体ではランダム化比較試験の2.2%がQOLに言及しているのに対して、日本の論文では0.8%に留まった。

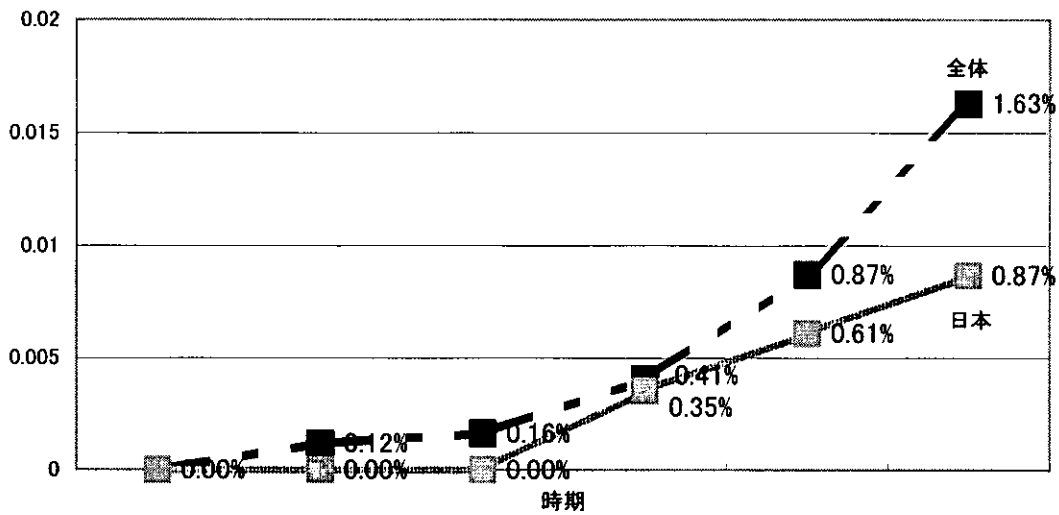


図1. 臨床試験におけるQOLの報告

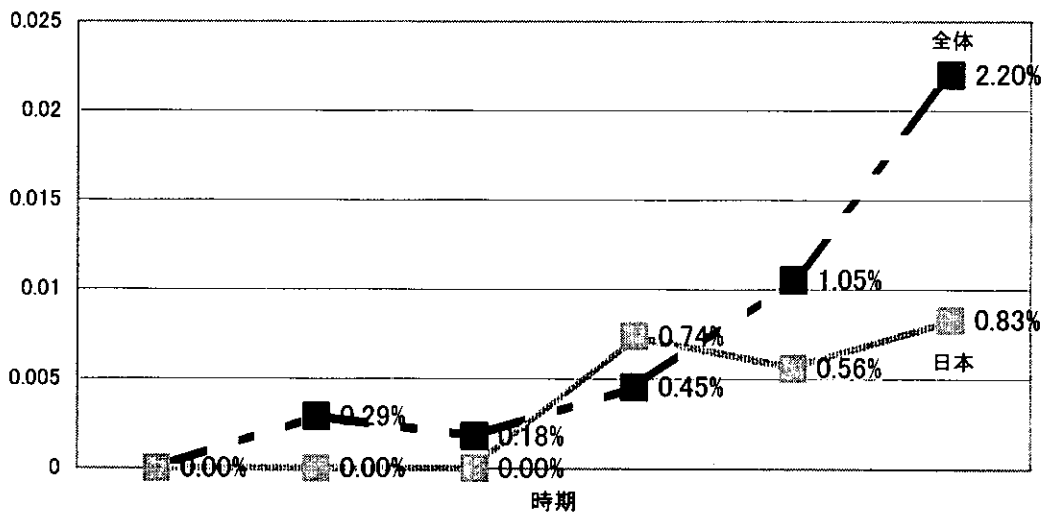


図2. ランダム化比較試験におけるQOLの報告

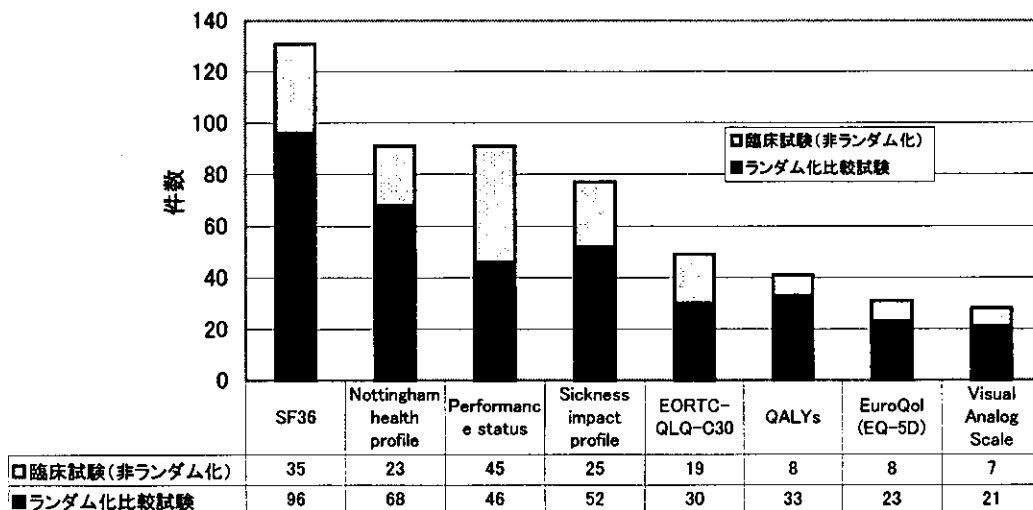


図3. 海外の臨床試験におけるQOL測定法 (1990-2000)

課題2 … 臨床試験論文またはランダム化比較試験論文において、7つのQOL測定法が言及された頻度を図1に示す(図ではランダム化比較試験と非ランダム化比較試験に分けて表示)。最も頻度の多かったQOL測定法は131件のSF-36(SF-20とSF-12を含む)であり、それに続いてNHPとKPSが91件であった。次いでSIP、EORTC-QLQ-C30、QALYs、EuroQol(EQ-5D)、VASの順であった。

課題3 … QOLに言及しているランダム化比較試験の報告22件(1件は抄録が無かったため除外)をレビューした結果を表1に示す。22論文のうち、タイトルにQOLを明記していたものは6件であった。前立腺がんの治療に関するIsakaの報告以外、確立されたQOL測定法を用いていた論文は見られなかった。他の報告では症状を中心とした症状スケールあるいは独自のQOLスコアが11件で使用されていた。また運動耐容量をQOLの尺度として捉えているものも3件あった。

考察:

本調査では、臨床試験とランダム化比較試験論文の検索にMEDLINEのpublication typeを用いている。publication typeは臨床試験に関係する研究デザインから文献を効率よく検索するために1991年から採用されている。それ以前の論文についても遡及的にタグが付与されている(back maintenance)ので、全期間に渡りpublication typeでの関連論文の検索が可能であった。

また1969年の文献からMeSHとしてQuality of lifeが見られている。

今回の文献計量的検討結果を解釈する際にいくつかの留意点がある。一つは日本のランダム化比較試験論文の検索にMEDLINE(PubMed)を用いたことである。津谷ら¹⁰⁾は複数の日本語医学論文データベースの検索により日本には約1万件のランダム化比較試験があると推測しているが、MEDLINEで得られたのは3千件余りであった。代表的な日本語医学論文データベースとして医学中央雑誌があるが、現時点ではMEDLINEのpublication typeにあたるタグが付与されておらず、今回の目的に添う検索が困難な状況である。そのため今回はMEDLINEを用いたが、本来、日本独自の医学情報の蓄積とその活用は、わが国における問題解決に当たっては不可欠であろう。今後、関連データベースの質・量・機能の充実が切望される¹¹⁾。

2点目はQOL測定法の検索が抄録に依存している点である。Karnofsky performance status、Sickness impact profile、Quality-adjusted life yearsはMeSHとなっているが他の測定法はテキストワード検索のみになっており、抄録に示されていなければヒットしない。この点は今回のautomatic searchの限界である。また日本語論文についても今回は抄録のみのレビューであるため、同様の問題が生じている。今後、日本語論文については本文も含めた検討を行いたい。

3番目は課題2で検討対象とした7つのQOL測定

表 1. 日本からのランダム化比較試験論文におけるQOL測定 (PubMed, 1989-2000)

著者	発表年	内容	QOL測定に関する記述	タイトルでのQOL記述
1 Tamura H, et al.	2000	乳がんに対する術後アジュバント化学療法	化学療法の副作用の評価(悪心・嘔吐、頭髪喪失、食欲、睡眠、PS、幸福度、食欲不振などを自己評価)	-
2 Oghara T, et al.	2000	老年高血圧に対する長期降圧療法	独自のQOLスコア(全般的な症状、睡眠尺度、性功能、認知機能など)	-
3 Masaoka T, et al.	1999	骨髄移植	入院期間、医療費	-
4 Nakano H, et al.	1999	切除不能胃がんに対するレンチナン	独自のQOLスコア(食欲、睡眠の質など)	+
5 Kobayashi K, et al.	1999	抗がん剤服用時の制吐剤の効果	日記型QOL自己評定質問票(身体的、精神的、機能的な良好状態、全般的なQOLスコア)	+
6 Akakura K, et al.	1999	前立腺がんに対する全摘術と外部放射線照射・ホルモン療法	独自のQOL質問票	-
7 Yamamoto A, et al.	1999	心筋梗塞患者における有酸素運動	運動耐容量	-
8 Setoguchi M, et al.	1998	脳卒中合併老年高血圧者におけるカルシウム拮抗薬と α 遮断薬	独自のQOLスコア	-
9 Ishihara Y, et al.	1998	非小細胞肺癌に対する化学療法	日記型QOL自己評定質問票(5段階評定13項目)、フェイス・スケール	+
10 Teshima T, et al.	1996	腫瘍骨転移例の疼痛軽減に対する放射線とブレドニゾロン	独自のQOLスコア	-
11 Kobayashi A, et al.	1996	食道摘出後の経口摂取に対する幽門形成術	経口摂取能力	+
12 Isake S	1996	前立腺がん治療	EORTC質問票	+
13 Teramoto S, et al.	1995	老年慢性閉塞性肺疾患患者に対する抗コリン薬	運動耐容量、呼吸困難	-
14 Kurihara M, et al.	1995	進行胃がんに対するメテオニフリーの静注用アミノ酸製剤	11項目質問票(5段階評定9項目、VAS、フェイス・スケール)	+
15 Imai Y, et al.	1995	β 遮断薬による筋虚脱と血清CPK	記述のみ("No complaints were made by subjects")	-
16 Yamada Y, et al.	1994	進行消化器がんに対する化学療法	下痢など消化器系の毒性	-
17 Sasagawa T, et al.	1994	進行胃がんに対する化学療法	QOLの記述のみ	-
18 Sasayama S, et al.	1994	うっ血性心不全に対するピモベンダンの長期投与	運動耐容量	-
19 Iwadate Y, et al.	1993	肺がん脳転移例に対する動中化学療法	合併症(虚脱、神経毒性など)の有無	-
20 Handa K, et al.	1991	健康者におけるカプトプリルの運動中オピオイドペプチドに対する影響	独自のQOLスコア	+
21 Sasaki T, et al.	1989	進行胃がんに対する化学療法	副作用	-
22 Adachi I, et al.	1989	進行乳がんに対する支持療法	独自のQOLスコア(身体状態、食欲、四肢冷感など)	-

法が恣意的であった点である。これまでの知見から使用頻度が多いと思われる測定法を選定したが、系統的調査によるものではなかったため、他にも頻用される測定法があった可能性がある。この点はより広く情報を収集して、検討を進めたい。

結論:

1. 日本の臨床試験においてはQOLへの関心が世界の状況に比べて低いレベルに留まっている。その傾向はランダム化比較試験に限定するとより顕著である。時期的には1990年以降に世界との差が広がっている。
2. MEDLINEに収載されている臨床試験報告で最も頻用されていたのはSF-36 (バリエーション含む)であり、Nottingham Health Profile と Karnofsky Performance Statusがそれに次ぐ。

3. 日本のランダム化比較試験論文では信頼性・妥当性が検証されているQOL測定法がほとんど用いられておらず、単なる症状スケールや当該研究のために独自に構成された方法の使用が多かった。

参考文献:

1. Croog SH, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N Engl J Med 1986;314 (26):1657-64
2. Testa MA, et al. Quality of life and antihypertensive therapy in men. A comparison of captopril with enalapril. The Quality-of-Life Hypertension Study Group. N Engl J Med 1993;328 (13):907-13
3. Lamas GA, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker

- Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med* 1998;338 (16) :1097-104
4. Ware JE, et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30 (6) :473-83
 5. Hunt SM et al. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health* 1980;34 (4) :281-6
 6. Aaronson NK, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85 (5) :365-76
 7. de Bruin AF, et al. Assessing the responsiveness of a functional status measure: the Sickness Impact Profile versus the SIP68. *J Clin Epidemiol* 1997;50 (5) :529-40
 8. The EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16 (3) :199-208
 9. 津谷喜一郎、他. 日本にR C Tはいくつあるか? *臨床薬理* 1999;30 (1) :95-96.
 10. 津谷喜一郎. JMEDICINEと医中誌における臨床試験論文の質評価のためのセンサーの歴史的変遷. *臨床薬理* 1997;28 (1) :93-94
 11. Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B: Psychometric and clinical testes of validity of the japanese SF-36 Health Survey. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51, 11, 1045-1053, 1998
- Disease Quality of Life instrument for use in Japan, *Quality of Life Research* 37:987-996, 2001
3. Miura Y, Asai A, Nagata S, Ohnishi M, Shimbo T, Hosoya T, and Fukuhara S: Dialysis Patients' Preferences Regarding Cardiopulmonary Resuscitation and Withdrawal of Dialysis in Japan, *American Journal of Kidney Diseases* (in press)
 4. Tsuji-Hayashi Y, Fitts S S , Takai I, Nakai S, Shinzato T , Miwa M, Green J , Young B , Hosoya T, Maeda K , Blagg C R, and Fukuhara S: Health-Related Quality of Life among Dialysis Patients in Seattle, USA, and in Aichi, Japan, *American Journal of Kidney Disease* (in press)
 5. Suzukamo Y, Fukuhara S, Ohishi A, Shiigai T: Development and validation of "Diet-related QOL Scale" *Quality of Life Research*, 9 (3), p322, 2000
 6. Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, Akiyama Y, Hoshi Y, Morishima Y, Tsuchida M, Fukuhara S, Kodera Y. Quality of life after bone-marrow donation. *Quality of life research* (9) 3, pp.291, 2000
 7. E.W. Young, D.T. Meredith, K.P. McCullough, A. Saito, S. Fukuhara, F. Valderrabano, S.F. Leavey, B. Gillespie : Hospital Readmissions and Length of Stay: The Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS), *Journal of American Society of Nephrology*, Volume 11, 248A, A1306, 2000
 8. D.L. Mapes, L.J. Bodfish, F. Marumo, M.L. Keen, S. Fukuhara, E. Holzman, P.J. Held: International Variation in the Disability Status of Hemodialysis Patients: Results from the DOPPS, *Journal of American Society of Nephrology*, 236A, A1246, 2000
 9. 池上直己、福原俊一、他 : 臨床のためのQOL評価ハンドブック、医学書院、東京 2001
 10. 福原俊一. 健康関連QOL : もうひとつのアウトカム指標. *薬剤疫学* 2000 ; 5 (2) : 59-69
- (学会) 中山健夫. General Well-Being Schedule (GWBS) 日本語版の妥当性・信頼性の検討 日本公衆衛生学会総会 (前橋) 2000年10月
- 研究発表 :**
- (論文)
1. Nakayama T, et al. Validity, reliability and acceptability of the Japanese version of the General Well-Being Schedule. *Quality of Life Research* 2000;9:529-539.
 2. Green J, Fukuhara S, Shinzato T, Miura Y, Wada S, Hays R, Tabata R, Otsuka H, Takai I, Maeda K, and Kurokawa K: Translation, cultural adaptation, and initial reliability and multitrait testing of the Kidney

E10（対照薬）ガイドラインが我が国の臨床試験に与える影響

分担研究者：長澤 俊彦（杏林大学医学部第一内科学教授）

要旨

E10ガイドラインは2000年7月ICH EWG（Brussels）においてstep 4になった。日本語版の完成を待って、まもなく我が国の臨床試験における「対照群の選定と関連する諸問題」において活用されるようになる。我が国の新薬の臨床試験におけるE10ガイドラインのimpactsは、(1)特に実薬対照非劣性試験における分析感度の確保と、(2)倫理性を保持しつつ、デザインを工夫して、今よりも積極的にプラセボ対照試験を取り入れる必要のあることの二つである。この二項目を中心にE10の履行が我が国の臨床試験に与える影響について分析を試みた。

キーワード：分析感度、薬剤効果に対する感度、非劣性マージン、3群比較試験

A. 研究目的

1995年ICH3で提案された対照薬選定のガイドラインの作成（E10）は4年間の討議を経て、2000年7月のICH EWGで3極が合意してstep 4に到達した。このガイドラインの目的は対照群選定の一般原則を記述し、各地域での規制上の要求事項ではなく、各デザインを用いた試験で何を証明できるかを議論するものと明記されている。しかし、すでに完成されているE10と密接に関係する他のトピックス（E3-6, E8, 9）をみても、これらのガイドラインは我が国の臨床治験のあり方に大きな影響を与えている。E10についても、その例外ではないであろう。本研究は、まもなく日本語に翻訳されて発行されるE10ガイドラインが我が国の、特に新薬の臨床治験にどのようなimpactを与えるのか考察することを研究の目的とした。

B. 研究方法

Step 4のsign offをしたE10ドラフトを詳細に分析し、これが現在実施されている我が国の臨床治験の中で、特に多く実施されている実薬対照非劣性試験と実施されることが極めて少ないプラセボ対照試験にどのような影響を与え、かつE10ガイドラインを踏まえて対照薬選定とそれに関連する諸問題をどう変えてゆかねばならないか検討した。

C. 研究成果

我が国で今までに新薬の有効性の証明に最も多く利用されてきた対照試験は、既知の有効な薬に対して同等か、あるいは劣らないことを示す同等／非劣性試験であった。その主な理由は我が国では、①プラセボ対照試験が特に倫理の視点から実施が難しいこと、②健康保険制度のもとに臨床治験が実施されている、との二つである。ところが、E10ガイドラインは優越性の証明（試験薬が対照；プラセボ、低用量、実薬に優ることを示す）は、即有効性の証拠になるが、同等性/非劣性の証明は、必ずしも有効性の証拠にはならず、非劣性によって有効性を証明したい場合には、①実薬対照が当該試験の条件下で確かに有効であることを確認し、②その実薬対照に対して劣る薬が誤って劣らないと結論されることがないように、つまり無効同等と結論されないように「分析感度assay sensitivity」の確保が重要であることを示した。従って、今後我が国で非劣性試験を計画し、かつ実施する上での重要な過程は、①対照とする既知実薬の薬剤効果に対する感度（sensitivity to drug effects）の既存の証拠を試験開始前に調査し、かつ過去の同様な試験が分析感度をもっていることを確認すること、②試験のデザイン（対象集団、エンドポイント、組み込み期間等）を①の過去の試験と類似させること、③適切な非劣性マージン（非

劣性 Δ)を統計的裏付けと臨床的判断から決定すること、④治験の質(良好なコンプライアンス、ドロップアウトの少ないこと等)が高いことが要求される。これらの条件を満たす試験を実施する時には、非劣性試験は従来の試験に比較して費用が高むことになる。分析感度を直接証明する方法として、E10ガイドラインはプラセボと既知実薬の治験薬による3群比較試験(3-arm trial)の実施を提唱している。我が国でも、このタイプの試験を必要とする場面が出てくることが予想される。一方、プラセボ対照試験の倫理の問題について、十分なインフォームドコンセントをとることを条件に、対象疾患が生命の危険がさしさまっていない慢性疾患等では、プラセボ対照は必ずしも非倫理的ではないことを述べている。また、E10ガイドラインは、プラセボ対照デザイン上の工夫として上記3群比較試験の他に、①上乗せ試験、②置き換え試験、③早期離脱、④ランダム化治療中止、⑤強化、あるいは濃縮があり、これらのデザインを用いることにより倫理性を確保しながらプラセボ対照試験を実施できる可能性を指摘している。今後、我が国においては、これらのデザインを必要に応じて用いたプラセボ対照試験が増えることが予測される。

D. 考 察

E10ガイドラインが日米欧3極の臨床試験に与える影響は各極で同様ではなく、恐らく日本の臨床試験の実施に対して最も大きな影響を与えるものと思われる。それは、我が国の臨床試験の計画、実施、評価が欧米とかなり異なる慣習のもとに行われてきたからである。このガイドラインの目的は、各極での規制上の縛りを要求するものではなく、対照群選定の一般原則を記載したものだけとしているが、それでも今後の新薬の治験の計画と実施、評価に大きな影響を及ぼすことになる。特に非劣性試験については、対照とする既知の標準薬が有効と判断するプラセボ対照の成績が我が国ではほとんどないことがE10ガイドラインの履行に際して最大の問題点となろう。また、分析感度を減らす原因としてガイドラインは、①服薬不遵守、②薬剤の作用に反応しにくい被験者集団の組み入れ、試験薬の作用を妨げたり、示しうる反応の大きさを小さくするよ

うな治験実施計画書外の併用薬や治療の使用、③自然回復する傾向があり、薬剤によるそれ以上の改善の余地のない患者集団の組み入れ、④診断基準の不適切な適用をあげているが、これらを排除した質の高い試験実施が必要である。また、非劣性マージンは実薬とプラセボの信頼のおける最小の差より小さく設定されることが要求される。一方、プラセボ対照に対する倫理性についてE10ガイドラインは、研究対象集団において死亡や回復不可能の障害のような重大な障害を防ぐ治療が利用できることが知られている場合には、プラセボ使用は不相当であるが、それ以外の場合、即ち重大な障害を生じない場合には、たとえ患者が結果として不快を経験する可能性があるとしてもインフォームドコンセントが十分にとられていれば、プラセボ対照試験への参加を患者に依頼することは、一般的に非倫理的ではないと考えられると明白に述べている。さらに、既知の有効な治療が知られている場合に、ある新薬のプラセボ対照試験が被験者と治験医師に受け入れられるか否かは、治験医師、患者、IRB/IECの判断の問題としている。今後我が国では、デザインの工夫を踏まえた上でのプラセボ対照試験が確実に増えてゆくことが予測されるし、また真の有効性を確認するためには可能な限りプラセボ対照試験を増やしてゆくべきであろう。

E. 結 論

我が国における新薬の臨床試験において、対照薬の選定とそれに関係する諸問題はE10ガイドラインを尊重して実施されるべきである。非劣性試験における分析感度の確保、プラセボ対照試験の積極的な導入等により、我が国の臨床試験の質が確実に上昇して、無効、もしくは有効性の乏しい新薬が承認認可されて市場に出現することが減ることは、社会的に極めて有益なことと思われる。

F. 参考文献

1. Temple R et al: Placebo-Control Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatment. *Ann. Int. Med.* 133:455-463, 2000.
2. Strand V et al: Treatment of active Rheumatoid

- Arthritis with Leflunomide compared with Placebo and Methotrexate. Arch.Intern.Med. 159:242-250, 1999.
3. Ono S et al: Clinical Trials and the New Good practice Guideline in Japan-An Economi Perspective. Pharmacoeconomics. 18:125-141, 2000.
 4. Hwang IK and Morikawa T: Design Issues in Noninferiority/Equivalence Trials. Drug Information J. 33:1205-1218, 1999.
 5. 森川敏彦：エビデンスをつくる臨床試験④統計ガイドラインと対照薬の選択. EBMジャーナル 5:678-683, 2000.
 6. 小野俊介、森川敏彦：臨床試験における対照薬選定のガイドライン（E10）について. 医薬品研究 31:603-622, 2000.
- G. 研究発表**
1. Nagasawa T: Impact of the E10 Guideline on Product Development. The Fifth International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Requisition of Pharmaceuticals for Human Use. 10 Nov.2000. San Diego California, USA.
- H. 参考資料**
1. 第4回ICH即時報告会要旨集（主催 日本公定書協会）2000年9月

医薬品等国際ハーモナイゼーション促進に関する研究 —最近の診療ガイドラインと 大規模介入試験成績から ICHガイドラインを考える—

分担研究者：石井 當男（横浜船員保険病院長）

要旨

1998年、Washington DCにおいて開催された日米EU医薬品規制整合化国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）において、治療領域での新薬開発と相互承認を円滑にするための探索的作業として、降圧薬臨床評価のICHガイドラインの作成が提案された。1999年3月から会議が3回開催され、合意事項は"Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs（降圧薬臨床評価の原則）"としてICH運営委員会に提出された¹⁾。しかし、治験の被験者の条件、新しい降圧薬と標準的治療薬との比較等、なお合意に達していない事項がある。

最近、国際的高血圧診療指針である米国高血圧学会第6次報告（JNC VI）および国際保健機関（WHO）および国際高血圧学会（ISH）の協議によるガイドライン1999年版（WHO-ISHガイドライン）が刊行された^{2,3)}。また、高血圧に対する大規模介入試験の成績が逐次報告されつつある。これらの診療指針ならびに大規模介入試験の成績を検討すると、新しい降圧薬の臨床評価のガイドライン作成に関して、下記の事項が提案される：

- (1) 収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上が高血圧と定義されるが、心血管疾患の危険因子がなければ血圧が150/95mmHg未満の境界域高血圧に対しては、ライフスタイルの適正化を継続するとの意見が提唱されている。降圧薬の治験の被験者には血圧が150/95mmHg以上の軽・中等症高血圧患者が適していると考えられる。
- (2) 無拘束下血圧測定および家庭血圧測定は高血圧患者の病態の把握と診断に有用である。降圧薬の治験に応用した場合白衣効果を除くことにより、より適切な薬効評価が行なえる可能性がある。
- (3) 確実な降圧効果を達成し、かつ副作用を回避するため、併用療法を考慮すべきである。配合降圧薬の開発は服薬遵守を高め、医療経済を改善すると考えられる。
- (4) 脳・心血管疾患予防に関し、Ca拮抗薬あるいはACE阻害薬と従来の降圧薬（利尿薬とβ遮断薬）との間に明らかな差異は認められない。しかし、冠動脈疾患予防については、ACE阻害薬はCa拮抗薬より優れている可能性がある。
- (5) 新しい降圧薬と標準薬との比較に際しては、利尿薬とβ遮断薬、あるいはACE阻害薬を選択することが適切である。

キーワード：高血圧、降圧薬、日本、米国、ヨーロッパ

A. 研究目的

1989年、日本、米国およびヨーロッパ（EU）3極における医薬品開発の効率化を図るため、日米EU医薬品規制整合化国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）が発足した。ICHでは、これまで主として新薬開発のための基本的問題について調和が図られてきた。1998年、Washington DCにおいて開催されたICHの専門家委員会（Expert Working Group, EWG）において、治療領域での新薬開発と相互承認を円滑にするためのICHガイドライン作成が提案された。そのための探索を目的とした「降圧薬の臨床評価ガイドライン作成の委員会（EWG E12A）」が設置された。1999年3月から会議が3回開催され、現存するガイドラインの3極間の違い、およびガイドライン作成のための基本方針の検討が行なわれ、2000年10月、合意事項は「Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs（降圧薬臨床評価の原則）」としてICH運営委員会に提出された¹⁾。しかし、試験対象を選ぶための条件、新しい降圧薬と標準的治療薬との比較の是非等については、必ずしも合意に達してはいない。

最近、高血圧診療の国際的ガイドラインである米国高血圧合同委員会第6次報告（JNC VI）および世界保健機関と国際高血圧学会の共同による高血圧診療指針の1999年版（WHO-ISHガイドライン）が刊行された^{2,3)}。また、長期降圧薬治療の効果を検証するための大規模介入試験の成績が明らかになりつつある。本研究の目的は、最近の国際的な高血圧診療ガイドラインおよび大規模介入試験の成績を概括し、新しい降圧薬の臨床評価のためのICHガイドライン作成に際して討議されている諸問題に対して、いかに対処すべきかを考察することである。

B. 研究方法

(1) 最近の高血圧診療ガイドラインの検討

1960年代前半に開始された米国在郷軍人協会の協同研究により、降圧薬治療は、脳卒中、心不全、腎不全を防止しうることが初めて立証された。高血圧の分野における「事実」に立脚した医学（EBM）の幕開けで

ある。この研究結果を受け、1977年に米国高血圧合同委員会（JNC）は最初の診療指針を発表した。JNCの診療指針は、新たな研究成果を取り入れるべく3～4年毎に修正され、1997年にはJNC第6次報告（JNC VI）が発表された²⁾。一方、1959年、世界保健機関（WHO）専門家委員会は最初の高血圧診断指針を提案したが、後年この委員会は国際高血圧学会（ISH）と協議し、1983年には軽症高血圧治療のための最初のガイドラインが発表された。このガイドラインも数年毎に見直され、1999年2月には新たなWHO-ISH高血圧診療ガイドライン1999年版（WHO-ISHガイドライン）が刊行された³⁾。これら二つの国際的診療指針はEBMに基づく高血圧診療の拠り所といえる。わが国では1980年に厚生省と日本医師会編集による「高血圧診療のてびき」が刊行され、2000年、日本高血圧学会からわが国の臨床医のための診療指針である「高血圧治療ガイドライン2000年版」が刊行された⁴⁾。この診療指針は基本的には二つの国際的診療指針に準拠し、わが国国民の民族的特徴を考慮して作成された。

これらの高血圧診療指針を検討し、高血圧治療のこれからの動向を探り、そして降圧薬臨床評価のガイドライン作成のための参考事項を検索した。

(2) 長期降圧薬治療効果に関する大規模介入試験成績の検討

1970年から1990年中頃にかけて実施された大規模介入試験により、利尿薬およびβ遮断薬あるいはレセルピン系薬剤を基礎薬とする長期治療は脳・心血管合併症を予防しうることが確認され、この効果は虚血性心疾患に対するよりも脳卒中に対して顕著であることが判明した⁵⁻⁸⁾。1980年に入ってから登場したCa拮抗薬およびACE阻害薬は、短期間の間に広く使用されるようになった。特にわが国におけるCa拮抗薬の使用頻度は高く、治療下の高血圧患者の約80%は本薬を服用していると推定されている^{9,10)}。Ca拮抗薬、ACE阻害薬が頻繁に使用されるようになった理由は、確実な降圧効果を発揮することに加え、ユニークな作用機序を持つこと、そしていずれも従来の降圧薬に比べ副作用が少ないことが挙げられる。しかし、脳・心血管疾患予防に関し、Ca拮抗薬およびACE阻害薬が従来の降圧薬に比べ果たして優れた予防効果を発揮するか否か

は、高血圧診療における関心事の一つである。

最近、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、あるいは α 遮断薬と従来の降圧薬との効果を比較した長期大規模介入試験の成績が明らかにされつつある。本研究では、それらの研究のうち代表的な試験を取り上げ、それらの成績を降圧薬の臨床評価ガイドライン作成に如何に反映させるべきかを考察した。

C. 研究結果

(1) JNC VIおよび1999年WHO-ISH高血圧診療ガイドラインに共通なメッセージ

(i) 新しい血圧分類とより低くなった治療開始血圧値と治療目標

JNC VIならびに1999年WHO-ISH高血圧診療ガイドライン（WHO-ISHガイドライン）では^{2,3)}、JNC Vあるいは1993年のWHO-ISHガイドラインに示されたように^{11,12)}、正常血圧は収縮期血圧130mmHg未満かつ拡張期血圧85mmHg未満であり、高血圧は収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧は90mmHg以上と定義された。注目すべきことは、JNC VIおよびWHO-ISHガイドラインにおいて「至適血圧」の基準が初めて提案され、それは収縮期血圧120mmHg未満かつ拡張期血圧80mmHg未満と定義されたことである。血圧分類に関して二つの診療指針が異なる点は、WHO-ISHガイドラインにおいてはグレード1高血圧（収縮期血圧140-159mmHgまたは拡張期血圧90-99mmHg）にサブグループ（収縮期血圧140-149mmHgまたは拡張期血圧90-94mmHg）を設け、また収縮期高血圧（収縮期血圧140mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg未満）についてもサブグループ（収縮期血圧140-149mmHgかつ拡張期血圧90mmHg未満）を設けていることである³⁾。このことは、WHO-ISHガイドラインは当初軽症高血圧の診療指針を目指した経緯を反映しているためと考えられる。

(ii) 高血圧重症度と心血管危険因子・臓器障害とを考慮した治療方針の決定

心血管疾患の発症には高血圧の他に多くの要因が関係することは周知のことである。JNC VIおよびWHO-ISHガイドラインの診療指針は、細部に関しては若干の差異があるが、降圧薬治療の決定に際しては、高血

圧の重症度と心血管疾患の危険因子あるいは主要臓器障害の有無を考慮することについては基本的に一致している^{2,3)}。JNC VIでは危険因子がない場合でも血圧が140/90mmHg以上であれば、最終的に降圧薬により血圧を140/90 mmHg未満に下げるという見解である²⁾。一方、WHO-ISHガイドラインでは、150/95mmHg未満の境界域高血圧でも危険因子がなければ、ライフスタイルの適正化の継続を提唱している³⁾。WHO-ISHガイドラインは心血管疾患の予防に関し、高血圧よりも危険因子・臓器障害の有無をより重視していると考えられる。

(iii) 合併症を考慮した降圧薬の選択

初期治療に関しては、JNC VIでは1993年に発表されたJNC Vと同様、心血管疾患に対する予防効果が実証されている薬剤は他にないという理由から、利尿薬または β 遮断薬を優先させている²⁾。これに対し、WHO-ISHガイドラインでは選択する薬剤に幅を持たせている³⁾。しかし、合併症の有無とその特徴に考慮して降圧薬を選択するという方針に関しては、二つの診療指針は類似しているといえる。

(iv) 無拘束下血圧測定および家庭血圧測定の応用

これまでの高血圧の病態の解析と診断および治療方針は、診察室で極めて限られた時間帯で測定された血圧に基づいて検討されてきた。血圧は精神・身体的活動により刻々に変化することに加え、大きな日内変動を示す。最近、無拘束下血圧測定(Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM) および家庭血圧測定のための精度の高い装置が開発された¹³⁻¹⁶⁾。JNC VIおよびWHO-ISHガイドラインでは、白衣性高血圧、治療抵抗性高血圧あるいは強い血圧変動が疑われる場合には、無拘束下血圧測定(Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM) および家庭血圧測定の実施を勧めている^{2,3)}。

(iv) 強調される併用療法

確実な降圧効果を達成するには複数の薬剤の併用が有効であり、また特定の薬剤を多量服用することによりもたらされる副作用を回避することができる。JNC VIおよびWHO-ISHガイドラインでは併用療法の重要性が強調されている^{2,3)}。WHO-ISHガイドラインにおいて推奨されている組み合わせは、利尿薬と β 遮断薬、

利尿薬とACE阻害薬またはアンジオテンシンⅡ(AⅡ)受容体拮抗薬、Ca拮抗薬とβ遮断薬、Ca拮抗薬とACE阻害薬、およびα遮断薬とβ遮断薬の5通りである³⁾。

欧米では複数の降圧薬を配合した多種類の配合降圧薬が使用されているが²⁾、わが国では独自に開発された配合薬は極めて少ない¹⁷⁾。配合降圧薬の有用性と必要性に注目することが大切である。

2. 降圧薬の長期効果の比較

従来の大規模介入試験結果のメタ分析により、拡張期血圧が5-6 mmHg下降することに伴い脳卒中は35-40%、冠動脈疾患は20-25%減少することが示されている^{5,8)}。従来介入試験において心血管疾患予防効果が実証された薬剤は利尿薬とβ遮断薬であり、JNC VIが初期治療にこれらの薬剤を優先させている所以である²⁾。現在広く使用されているCa拮抗薬、ACE阻害薬およびAⅡ受容体拮抗薬であるが、これらの新しい降圧薬と利尿薬あるいはβ遮断薬との差異の有無は、今日の高血圧診療における関心事の一つである。

最近、長期治療の心血管疾患発症に及ぼす効果を、従来の治療薬（利尿薬とβ遮断薬）とα遮断薬とで比較したALLHAT研究（The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT）¹⁸⁾、Ca拮抗薬あるいはACE阻害薬と比較したSTOP-Hypertension-2研究（The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study）¹⁹⁾、Ca拮抗薬のジルチアゼムと比較したNORDIL研究（The Nordic Diltiazem study）²⁰⁾、およびジヒドロピリジン系Ca拮抗薬と比較したINSIGHT研究（The International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment）²¹⁾が報告された。いずれも無作為割り付け比較試験により長期効果を検討した大規模介入試験である。

それぞれの研究結果の概要は下記の通りである：

①ALLHAT研究は“high-risk”の高血圧患者を対象に、脂質代謝を是正する治療を行ないながら、作用機序の異なる4種類の降圧薬、クロルサリドン、ドキサゾシン、アムロジピンおよびリシノプリルの長期効果を比較することを目指したものである。最近、ドキサゾシン群とクロルサリドン群との比較を行った中間解析結果が発表された¹⁸⁾。24335例についての

中間解析では、ドキサゾシン群ではクロルサリドン群に比べ脳・心血管疾患の発症率が有意に高いことが判明し、当初6年間の調査が予定されていたが、これら2薬についての調査は平均3.3年間で中止された。

②STOP-Hypertension-2研究は70-84歳の高血圧患者6614例を対象とし、通常の降圧薬（利尿薬とβ遮断薬）あるいはCa拮抗薬またはACE阻害薬による治療が4年間継続された。この研究では血圧下降は両群で等しく、脳・心血管疾患の死亡率および発症率にも有意な差異はみられなかった（脳・心血管疾患死亡率は両群で共に19.8/1000人・年）¹⁹⁾。ただし、興味あることは層別解析において、心筋梗塞および心不全の発症率はACE阻害薬群ではCa拮抗薬群に比べ有意に低いことであった。

③NORDIL研究では50-74歳の高血圧患者10881例を対象とし、ジルチアゼムあるいは通常の降圧薬（利尿薬とβ遮断薬）による治療が平均4.5年間継続された²⁰⁾。収縮期血圧の下降はジルチアゼム群よりも通常の降圧薬群において、僅かではあるが、有意に大きかった。脳・心血管合併症の発症率はジルチアゼム群で16.6/1000人・年、通常の降圧薬群で16.2/1000人・年と類似していたが、脳卒中の発症率はジルチアゼム群において低い傾向がみられた。

④INSIGHT研究では55-80歳の高血圧患者6321例を対象とし、ニフェジピン消化管内徐放製剤（GITS）あるいは利尿薬のコアミロザイド（ハイドロクロロサイアザイド25μgとアミロライド2.5mgの配合薬）により治療を開始し、増量しても効果が見られない場合には、アテノロールが追加された。全症例についてみると、血圧は平均173/99mmHgから138/82mmHgへと、顕著な下降が観察された。脳・心血管合併症の発症率はニフェジピン群では18.2/1000人・年、利尿薬群では16.5/1000人・年であった（ $p=0.35$ ）²¹⁾。

D. 考察

従来、高血圧の重症度評価には主として拡張期血圧が指標となっていたが、MRFIT（Multiple Risk Factor Intervention Trial）やフラミンガム研究のような長期

疫学調査^{22,23)}、および収縮期高血圧を対象とした長期介入試験により²⁴⁾、収縮期血圧は拡張期血圧と同様、心血管疾患の重要な危険因子であることが認識されるに至った。この見解は1993年に刊行されたJNC VおよびWHO-ISHガイドラインの血圧分類と治療方針に示された^{11,12)}。さらに、JNC VIおよび1999年のWHO-ISHガイドラインでは至適血圧は140/90mmHgよりもはるかに低いレベルにあるとの見解が示されたことに注目すべきであろう²³⁾。

血圧は連続変量であり、高血圧診断のための基準設定にはなお問題があるが、JNC VIおよびWHO-ISHガイドラインにより、収縮期血圧140mmHgおよび拡張期血圧90mmHgを高血圧診断の基準値とすることが確認された。しかし、この血圧レベルを治療開始あるいは治療目標の基準とすべきかについては、若干の意見の違いがある。JNC VIでは、140/90mmHg以上であれば、早晚薬物治療を開始すべきとされているが²⁾、一方、WHO-ISHガイドラインでは危険因子がなく収縮期血圧が150mmHg未満かつ拡張期血圧が95mmHg未満であれば生活習慣の適正化を続けるとの方針が示されている³⁾。

現在検討が進められている降圧薬臨床評価のICHガイドラインでは、被験者選択の規定は決められていないが、境界域高血圧についてのWHO-ISHガイドラインの治療方針、および降圧薬の効果は治療前の血圧が高いほど大きいことを考慮すると、試験には収縮期血圧が150mmHg以上かつ拡張期血圧が95mmHg以上の軽症・中等症高血圧の患者が適していると思われる。

ABPMおよび家庭血圧測定が普及するにつれ、白衣高血圧を示す高血圧患者は決して少なくないこと、臓器障害を合併した患者では血圧日内変動パターンが変化すること等、高血圧の診断および病態解析に関する重要な知見が明らかにされつつある²⁵⁻²⁷⁾。診察室血圧に基づいて新しい降圧薬の効果を評価する際、白衣現象が適切な評価を妨げる可能性が指摘されている²⁸⁾。ABPMおよび家庭血圧測定は、高血圧の診断のみならず、降圧薬の臨床評価に積極的に応用されるべきであると思われる。すでにABPMおよび家庭血圧測定を降圧薬の治験に応用し、試験の精度を高めることが可能であることが示唆されている²⁸⁻³¹⁾。

降圧薬の併用は確実な効果を達成するためのみならず、副作用を回避するためにも考慮すべき治療法である。欧米では多くの種類の配合降圧薬が臨床に供されているが²⁾、わが国では専門家ならびに行政が関心を持たなかったなどの理由で、1970年以降に開発された配合薬は皆無である¹⁷⁾。医療経済および治療遵守の面からも、配合薬の開発を進めるべきであろう。

現在、高血圧治療における関心事の一つは、短い期間に広く使用されるようになったCa拮抗薬およびACE阻害薬が、心血管疾患の予防に関し、果たして従来の利尿薬あるいはβ遮断薬に勝るか否かということである。ALLHAT研究ではα遮断薬のドキサゾシンは利尿薬に劣るという成績であった¹⁸⁾。この理由は明らかではないが、α遮断薬のもつ循環血液量増加作用および血中ノルエピネフリン上昇作用による可能性がある^{32,33)}。

Ca拮抗薬あるいはACE阻害薬と従来の降圧薬の効果を比較したSTOP-Hypertension-2研究、NORDIL研究およびINSIGHT研究は、いずれも6000例以上の症例について平均4年以上の追跡調査を行なった研究である¹⁹⁻²¹⁾。これらの研究で明らかになったことは、脳・心血管合併症発症に関し、Ca拮抗薬およびACE阻害薬と従来の降圧薬との間に有意な差異が認められないこと、およびACE阻害薬はCa拮抗薬に比べ心筋梗塞および心不全に対する予防効果が優れている傾向があることである。

最近、Ca拮抗薬あるいはACE阻害薬とプラセボまたは他の降圧薬との効果を、無作為割り付け法により比較した大規模介入試験結果についてのメタ分析研究が2報紹介された。シドニー大学グループの報告は、Ca拮抗薬およびACE阻害薬はいずれも脳・心血管疾患を防止しうること、そしてこの効果はより強力な治療の場合ほど大きいことを示した³⁴⁾。これに対し、Furberg教授のグループは、Ca拮抗薬により治療された場合の急性心筋梗塞、心不全、および心血管疾患の発症率は、ACE阻害薬等他の降圧薬で治療された場合に比べ有意に高いことを示した³⁵⁾。従って、わが国において最も使用頻度が高いCa拮抗薬についての評価はいまだ定まっていないといえる。

以上の報告を総合すると、新しい降圧薬と標準薬と

の比較が必要な場合には、標準薬としては利尿薬、 β 遮断薬およびACE阻害薬を選ぶことが適切であろう。

E. 結論

新しい降圧薬の臨床評価のガイドライン作成に際し、国際的高血圧診療指針であるJNC VIおよび1999年のWHO-ISHガイドライン、および最近の高血圧を対象とした大規模介入試験から示唆される事項は次の通りである：

- (1) 収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上が高血圧と定義されるが、心血管疾患の危険因子がなければ血圧が150/95mmHg未満の境界域高血圧に対しては、ライフスタイルの適正化を継続するとの意見が提唱されている。降圧薬の治療の被験者には血圧が150/95mmHg以上の軽・中等症高血圧患者が適していると考えられる。
- (2) ABPMおよび家庭血圧測定は高血圧患者の病態把握と診断に有用であり、降圧薬の治療に応用した場合白衣効果を除くことにより、より適切な薬効評価を行なえる可能性がある。
- (3) 確実な降圧効果を達成し、かつ副作用を回避するため、併用療法を考慮すべきである。配合降圧薬の開発は服薬遵守を高め、医療経済を改善すると考えられる。
- (4) 脳・心血管疾患予防に関し、Ca拮抗薬あるいはACE阻害薬と従来の降圧薬（利尿薬と β 遮断薬）との間に明らかな差異は認められない。しかし、冠動脈疾患予防については、ACE阻害薬はCa拮抗薬に勝っている可能性がある。
- (5) 新しい降圧薬と標準薬との比較に際しては、利尿薬と β 遮断薬、あるいはACE阻害薬を選択することが適切である。

F. 参考文献

1. ICH Expert Working Group 12A: Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. Draft ICH Consensus Principles, ICH Steering Committee, 2000 (unpublished).
2. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The

sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-2446, 1997.

3. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 17: 151-183, 1999.
4. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2000年版。日本高血圧学会、日本学会事務センター、東京、2000.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335: 827-838, 1990.
6. Collins R, MacMahon S: Blood pressure, Antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 50: 272-298, 1994.
7. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel J-P, et al: Effect of Antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 126:761-767, 1997.
8. Psaty B, Smith N, Siscovick D, et al: Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 277: 739-745, 1997.
9. 村谷博美、終山幸志郎：わが国におけるCa拮抗薬の現状。治療学 32: 179-182、1998.
10. 長寿科学総合研究班：荻原俊男編、老年者高血圧の治療指針、先端医学社、東京、1996.
11. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 153: 154-183, 1993.
12. Guidelines Sub-Committee: 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of

- Hypertension. *J Hypertens* 11: 905-918, 1993.
13. 石井當男、後藤英司：家庭血圧計の精度管理. *Ther Res* 19: 56-59, 1998.
 14. 今井 潤：家庭血圧・自由行動下血圧の標準値. *Ther Res* 19: 72-79, 1998.
 15. Imai Y, Sasaki S, Minami N, et al: The accuracy and performance of the A&D TM2421, a new ambulatory blood pressure monitoring device based on the cuff-oscillometric method and the Korotkoff sound technique. *Am J Hypertens* 5: 719-726, 1992.
 16. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M: Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multi-biomedical recorder. *Hypertension* 27: 1318-1324, 1996.
 17. Ishii M: Outlook for the development of fixed combination Antihypertensive agents in Japan. *Drug Inform J* (in press).
 18. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 283: 1967-1975, 2000.
 19. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al: Randomised trial of old and new Antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 354: 1751-1756, 1999.
 20. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 356: 359-365, 2000.
 21. Brown M, Palmer C, Castaigne A, et al: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: International as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 356: 366-372, 2000.
 22. Stamler J, et al: Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 153: 598-615, 1993.
 23. Franklin SS, et al: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 96: 308-315, 1997.
 24. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265: 3255-3264, 1991.
 25. Pickering TG, James GD, Boddie C, et al: How common is white coat hypertension? *JAMA* 259: 225-228, 1988.
 26. Weber MA, Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF: Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 90: 2291-2298, 1994.
 27. White WB, Schulman P, McCabe EJ, Dey HM: Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA* 261: 873-877, 1989.
 28. Coca A: The placebo effect in ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 3: 195-199, 1998.
 29. Staessen JA, Thijs L, Mancia G, et al: Clinical trials with ambulatory blood pressure monitoring: fewer patients needed? *Lancet* 344: 1552-1556, 1994.
 30. Mancia G, Zanchetti A, Agebiti-Rosei E, et al: Ambulatory blood pressure is superior to clinical blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 95: 1464-1470, 1997.
 31. Vaur L, Dubroca I, Dutrey-Dupagne C, et al: Superiority of home blood pressure measurements over office measurements for testing antihypertensive drugs. *Blood Press Monit* 3: 107-114, 1998.
 32. Ibsen H, Rasmussen K, Jenssen HA, Leth A: Changes in plasma volume and extracellular fluid volume after addition of prazosin to propranolol treatment in patients with hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 38: 425-429, 1978.

33. Leenen FHH, Smith DL, Faraks RM, et al: Vasodilators and regression of left ventricular hypertrophy: hydralazine versus prazosin in hypertensive patients. *Am J Med* 82: 969-978, 1987.
34. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356: 1955-1964, 2000.
35. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al: Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line Antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 356: 1949-1954, 2000.
- G. 研究発表**
1. 石井當男 : 1999 WHO-ISHガイドラインをどう読むか. *Ther Res* 20 (R4): 1-10, 1999.
2. 石井當男 : 高血圧の診断基準. *NHK 今日の健康*. 別冊 : 18-23, 2000.
3. 石井當男 : 降圧薬の薬効評価ガイドライン(E 12A)について. *医薬品研究* 31: 170-174, 2000.
4. 石井當男 : 本態性高血圧. *臨床医薬* 16: 1481-1486, 2000.
5. 石井當男 : 高齢者高血圧の治療. *治療学* 34: 644-645, 2000.
6. 石井當男 : 降圧薬の上手な併用法. *Medical Practice* 17: 847-851, 2000.
7. Miyajima E, Shigemasa T, Yamada Y, Tochikubo O, Ishii M: Angiotensin II blunts, while an angiotensin-converting enzyme inhibitor augments, reflex sympathetic inhibition in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26: 797-802, 1999.
8. Tamura K, Chiba E, Yokoyama N, Sumida Y, Yabana M, Tamura N, Takasaki I, Takagi N, Ishii M, Horiuchi M, Umemura S : Renin-angiotensin system and fibronectin gene expression in Dahl Iwai salt-sensitive and salt-resistant rats. *J Hypertens* 17 : 81-89, 1999.

E2B/M2個別症例安全性報告仕様の改訂と eCTDアーキテクチャに関する研究

分担研究者：岡田美保子（川崎医療福祉大学医療情報学科教授）

研究協力者：小出 大介（東京大学医学部附属病院中央医療情報部助手）

分担研究者：開原 成允（医療情報システム開発センター理事長）

要旨

ICHでは安全性報告に関して、E2B個別症例安全性報告データ要素ガイドラインと、M2個別症例安全性報告電子的伝送仕様書が作成されている。2000年11月に開催されたICHにおいてE2Bガイドラインが改訂となり、これに伴いM2仕様書も改訂がなされた。本稿では、その主要な改訂点について報告する。またICH M2では、医薬品承認申請資料作成のための共通様式であるCTD（Common Technical Document）を電子的に支援するeCTD（electronic CTD）の仕様開発が進められている。欧米各国において申請の電子化が進みつつある現在、国内においても国際的に整合性のある電子的仕様を整備し、電子申請の推進をはかる必要があると考える。ここではeCTDの概念を説明し、eCTDに必要とされる機能的要件を分析・整理し、それを支えるeCTDの情報技術基盤およびeCTDの情報構造（アーキテクチャ）について報告する。

キーワード： Individual Case Safety Report (ICSR), Common Technical Document (CTD),
Electronic CTD (eCTD), Electronic Submission, XML

A. 研究目的

ICH M2は医薬品規制情報の電子的標準をトピックとするEWGである。これまでのM2のテーマとして個別症例安全性報告の電子的伝送がある。これについてはE2B個別症例安全性報告データ要素ガイドラインに準拠したM2仕様書を開発しているが、2000年11月ICHにおいてE2Bガイドラインが改訂となり、これに伴いM2仕様書も改訂されたので、主要な改訂点について報告する。

また現在M2ではCTD（Common Technical Document）の作成、伝達、審査、管理を支援することを目的とした、eCTD（electronic CTD）の仕様開発を進めている。eCTDは、CTDの電子的支援を目的とするが、対象とする範囲は資料全体に渡り、また最初の申請だけでなく、その後の追加や変更の申請も含むものとしている。本報告においては、eCTDの概念を説明し、現時点でのICH M2におけるeCTD仕様の開発

状況について報告すると共に、電子申請の国際的動向、eCTD仕様開発における課題等について考察する。

B. 研究方法

個別症例安全性報告については、E2Bガイドラインがステップ4に達した後、各地域においてパイロット等を通じて幾つかの問題点が明らかとなった。これによりE2BM（Maintenance）グループが組織され、特に重要と考えられる問題を分析し、E2Bガイドラインおよび対応するM2仕様書の改訂がなされるに至った。

CTDを電子的に支援するeCTDの仕様開発については、現在欧米を中心とする各国で医薬品承認申請の電子化が進められていることから、各地における電子申請について調査し、当局側、企業側それぞれの立場からみたeCTDの機能的要件を分析・整理した。またeCTDのデモンストレーションを作成して、広くeCTDに対する意見を集めた。さらにeCTDの基盤となりうる複

数の情報技術について評価を行い、基盤技術を選択した。これに基づいてeCTDの構造の表現をはじめとする標準仕様の開発を進めている。

なおICH M2に関する資料は以下のM2公式サイトで公開され、最新情報をダウンロードすることができる。

<http://www.ifpma.org/m2-main.html>

C. 研究結果

1. E2B/M2個別症例安全性報告の改訂

① E2Bガイドラインの改訂

以下にE2Bガイドラインの主な改訂点を示す。これに応じて、M2電子的伝送仕様書も改訂されている。

i) MedDRAの記載

- ・副作用／有害事象の記載について「B.2.i.0第一次情報源により報告された副作用/有害事象」には報告者の言葉（Verbatim）を記入し、MedDRA用語としてはB.2.i.1にLLT（Lowest Level Term）を、B.2.i.2にはPT（Preferred Term）を記入することとした。
- ・MedDRAの用語とコードのいずれを用いるかについては2003年1月までにコードで統一することとした。
- ・事象、適応症はMedDRAで記載することとした。
- ・MedDRAを用いる項目にはMedDRAのバージョンも記載することとし、M2の電子的書式にバージョンを記載するための項目を追加することとした。

ii) 重篤度の記述

従来は症例レベルの重篤度の記載のみであったところ、事象レベルでの重篤度も記述することとし、「B.2.i.3報告者によって重要とされた副作用/有害事象」の値の選択肢を改訂した。

iii) ユニークID

- ・項目「A.1.0.1個別症例安全性報告のユニーク識別子」を新たに導入した。同一送信者が同一症例を伝送する場合はこの値は同じとし、転送者はこれを自らのユニークIDで置き換える。ユニークIDは「国コード-企業名又は規制当局名-報告書番号」で表す。
- ・項目「A.1.10世界的にユニークな症例識別番号」では、最初の送信者が規制当局の場合はA.1.10.1を、規制当局以外の場合はA.1.10.2を使用する。一旦記入された値は以降の転送で決して変更しない。
- ・追加報告については「A.1.7最新情報入手日」で判

断する。

② E2B/M2仕様の国内への導入について

ICH E2B/M2に準拠した国内安全性報告の電子的仕様を確立するため、E2Bガイドライン（MedDRA/Jの使用を含む）、およびM2電子的伝送仕様の検討を行い、実験的に検証を進めている。電子的交換実験は小規模、中規模、大規模の三段階で実施する計画であり、本年度は小規模テストを実施した。

テストは平成12年12月に実施した。27件の安全性報告テストサンプルを用意し、企業2社から当局側実験サイトに暗号化を施した上で、メール添付により送信した。暗号化にはPGPを用いた。（サンプルはコントロールされたエラーを含むもので、実験に先立ち、フロッピーディスクにより受け手側に郵送されている。）受信したサンプルは、復号化した後、フロッピーディスクのサンプルとプログラムにより比較照合した。全サンプル27件のうち2件を、データ作成の不備と、実験環境との不適合を理由として除外した。残り25件については問題なく受信し得たことを確認した。

2. eCTDの仕様開発

以下、eCTDの構造の表現方法について述べる。

① eCTDの概念

図1にeCTDの構造の概念図を示す。CTDはModule IからModule Vまでの5つのモジュールで構成される。このうちModule Iは各極における行政情報を表し、CTDの対象外となっている。概念的には最上位に各モジュールの目次があり、各モジュールには、それぞれの目次があり、さらに場合によって、その下位の目次がある、といったように目次が階層化されている。階層の最下位の要素をリーフとよぶ。リーフは個々のドキュメントやデータセットなどを表す。基本的eCTDの構造としては、パソコンに通常備わっているブラウザを用いて、容易に上位レベルの目次から下位レベルへ、そしてリーフへと、ナビゲートすることができる、ということが想定されている。

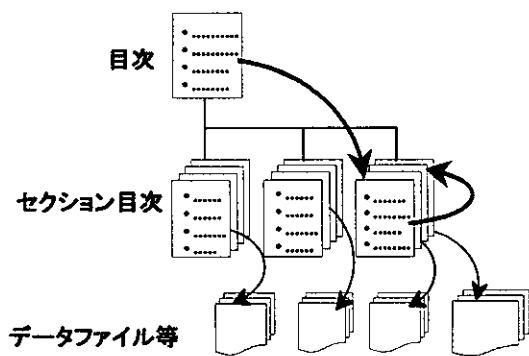


図1 eCTDの構造の概念図

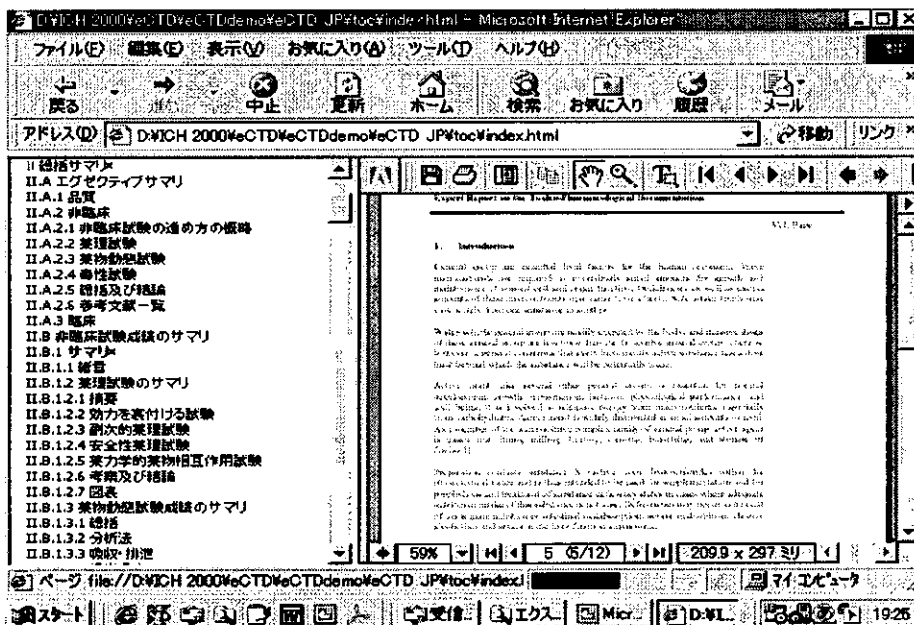


図2 eCTDのデモンストレーションの画面

また、M2 EWGでは機能的要件について意見を求める目的で、eCTDのデモンストレーションを作成した。図2はこれを日本語化してブラウザ表示した例である。左側にはCTDの項目が並び、適当な項目をクリックすると、対応する文書（たとえばPDF文書）が画面右側に表示される。デモンストレーションはブラウザを用いてどのようにeCTDの操作ができるか、およそのイメージを示すだけのものであり、M2で開発を進めているeCTDの仕様を実現しているものではない。

② eCTDの構造の表現

eCTDの技術基盤、およびeCTDの情報構造（アーキテクチャ）について、以下に基本的な考え方を示す。ただし以下の事項は現段階での案であり、今後変更される可能性がある。

i) eCTDアーキテクチャ

eCTDの構造を記述する技術の候補としてXML、PDFを取り上げプロトタイプの実成も含めて評価を行った。その結果として、技術基盤としてはXMLを採用することとし、eCTDのためのXML DTDの開発を進めることとした。XML DTDは、すべての階層の目次を表現すると同時に、各極ごとの付加的な階層レベルの追加や管理が可能となるように柔軟に設計することとしている。申請者が提出する個々のeCTDについては、XMLインスタンスとして、その論理構造を表現する。XMLインスタンスは目次からリーフへのナビゲーションを可能とする。

ii) リーフ要素

eCTD階層構造のリーフ要素はドキュメントに相当

し、1ドキュメントは1ファイルに対応すると考えられる。現時点ではリーフ要素が構造的データの場合はXMLで記述することとし、構造を持たない文書の場合は基本的にPDFを用いることとしている。また地域により準備がある場合は、文書についてもXMLの利用が可能である。またModule IIについては地域により適切であるならばRTF、XLSなどのファイルの使用もありうる。

画像（グラフィックス）についてはPDFを基本とするが、必要に応じてJPEG、GIF、PNGを用いる。

iii) ディレクトリ

物理的にリーフ要素を整理して格納するため、ディレクトリ構造を導入する。ディレクトリ構造はナビゲーションのために用いるものではない。ディレクトリに格納されたリーフ要素の構造はXMLのインスタンスにより表現され、ナビゲーションが支援される。またディレクトリ名、フォルダ名、ファイル名についても詳細仕様を定義している。

iv) スタイルシート

単純な機能でeCTDをブラウザに表示し、eCTDの内容を確認するためのツールとして、簡単なスタイルシートをM2 EWGにより提供することを検討している。ただし同ツールは内容確認程度を目的とするものである。

v) eCTDライフサイクル管理支援

eCTDに対する機能的要件としてライフサイクル管理支援、すなわち最初のeCTD提出から以後の追加・変更等の全ての申請に対し、整合性ある一貫した管理を可能にする仕組みを持たせることが要求されている。このため、各当局の申請の手続きを検討し、各極の制度に依存しない一般的な操作・処理を特定し、これを支えるためのメタデータ（どのようなデータであるかを記述するためのデータ）の導出を進めている。

D. 考 察

eCTDの仕様開発にあたってはeCTDの果たすべき役割、すなわちeCTDの範囲を明確にする必要がある。議論の末、現時点においては「申請者から当局へ申請を搬送するための電子的入れ物」、あるいは「申請のための電子的メッセージ」という捕らえ方で合意

されている。

従来検討してきた機能的要件に基づいて、eCTDの構造を表現するための基盤技術としてXMLを採用した。現在eCTDのためのXML DTDの開発が進められており、CTDドキュメントを反映したDTDを早急に確定することとしている。

申請のライフサイクル管理については、各極の制度に依存することなく一般に適用可能な仕組みを持たせる必要があることから、要件分析を行い、これを満たす仕組みを開発中である。これについては実際の場面で適用・検証し、改良を重ねていく必要があると思われる。また当面は紙の資料が混在した形が想定されるため、eCTDには、こうした管理情報の把握も必要とされている。さらに今後、CTDの改訂が生じた場合は、それに伴いeCTDの仕様改訂をはかる必要が生じる。情報技術は著しく変化・進展するため、eCTDの仕様としては、その時点での詳細定義を可能としつつも全体構造は細部の変化に柔軟に対応できるようにすることが重要であり、このことが大きな研究課題となっている。

E. 結 論

医薬品規制情報の電子的標準として、E2B/M2個別症例安全性報告電子的伝達の仕様改訂と、eCTDの仕様開発について述べた。

個別症例安全性報告については、E2B/M2準拠の国内仕様を実験的に検証するため、段階的に実験を進めているところである。今年度は簡単な小規模テストを実施した。今後、さらに規模を拡大した交換実験を実施する計画である。本実験を通じて国際的標準と整合性のある国内標準を整備し、国内安全性情報電子的伝達システムを確立していきたい。

またM2 EWGでは、CTDの作成、伝達、審査、管理を支援するeCTDの仕様開発が進められている。現在、世界の各地域において規制当局による医薬品等の電子申請が始まりつつある。各国の制度の相違はもちろんのこと、情報技術面においても各国・各組織では採用されている仕様に相違がある。それぞれの地域、組織で独自に電子化が進めば進むほど国際的な標準化を達成することは困難となる。国際的に調和され、情報技