

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

目 次

課題番号		
20000989A 990A 41156	テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究	小川雄之亮 …… 1
986A 41203	門脈血行異常症（門脈圧亢進症）に対する適応外使用医薬品（塩酸プロプラノロール）の臨床研究に関する研究	杉町 圭蔵 …… 4
987A 42003	潰瘍性大腸炎およびクローン病緩解維持に対するアザチオプリンの有効性に関する臨床研究	日比 紀文 …… 11
988A 42020	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するシクロスポリン療法に関する研究	宮坂 信之 …… 18
991A 42140	難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究	津谷喜一郎 …… 23
992A 42204	輸入熱帯病・寄生虫症に対するオーファンドラッグの臨床評価に関する研究	大友 弘士 …… 34
42230	脊髄小脳変性症に対する適応外使用医薬品「ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液製剤（ノイロトロピン）」の開発研究	米田 良三 …… 37

難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用の エビデンスに関する調査研究

所 属 東京医科歯科大学難治疾患研究所
情報医学研究部門（臨床薬理学）
研究者 津谷 喜一郎

分担研究者

大西 鐘壽 香川医科大学医学部小児科

要 旨

全 821 のリサーチクエスチョンが同定された。そのうち 351 が小児科領域である。リサーチクエスチョン全体の整理の段階で 372 が重複その他の理由で除外された。PDR 上で適応のあるものが 56 件あり、今後の作業のプライオリティが高いものと考えられた。CDSR において関連あるものが検索されなかったものが 733 件、さらに、CDSR、DARE、CCTR の 3 つのデータベースの検索がすべて 0 件のものはエビデンスレベルが低いものでプライオリティは低いものであると考えられた。

1. 研究目的

「医薬品の適応外使用」とは、すでに他の適応をもち国内で市販されているが、企業による薬事行政当局への申請がなく、ある適応について日本では未承認の状態であり、日本国内あるいは海外における有効性・安全性の情報にもとづき日本で使用されているものである。ただし、その使用にあたっての情報のエビデンスのレベルには高低がある。ここで、適応外使用は、異なる用法・用量によるものも含まれる。

このうち、本研究においては、難治疾患・稀少疾患を主として、これらの疾患に対する医薬品の使用について、その根拠となっているエビデンスについて全世界より広く情報収集、評価、統合するシステマティックレビューを行う。これにもとづいて、リサーチクエスチョンのプライオリティ・セッティングを行い、①エビデンスの高いものについては、必要に応じて、ブリッジング・スタディなどを経て承認申請へ、②エビデンスが十分ではないものの有効性について有望なものについては臨床試験の実施への情報支援に、③エビデンスが低いものは基礎研究の振興、など、行政当局や企業へ情報を提供し、合理的な意志決定の材料とし、さらに他の関連諸機関へも情報提供を行い、今後の医薬品の適正使用に供することを目的とする。

ヒューマンサイエンス振興財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業の一環としての本研究（以下「HS 財団研究」と略記）は、平成 9 年度厚生科学研究・オーファンドラッグ開発研究事業において実施した「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」（以下、「平成 9 年度研究」と略記）を引き継ぎ、さらに情報を収集し、評価の質をより高めるとともに、対象とする医薬品と疾病を拡大し、平成 10 年度より 3 ヶ年計画で進行するものである。

研究対象は、難治疾患・稀少疾患を中心とするものの、社会的ニーズ等を考慮し、必要に応じ、小児領域の疾病など一般的な疾病へも対応した。

すなわち、本研究は医薬品の適応外使用に関する行政的活動や臨床研究の戦略作りのための情報インフラストラクチャーを作り、そのアウトカムを合理的な意志決定に資することを旨とするものである。

2. 研究方法

(1) 研究方法の基本的骨格

本研究はその全体のプロジェクト進行の方法として、コクラン共同計画によってなされるシステマティックレビューをモデルとし、以下の step からなる基本的骨格をもつ。

Step1. リサーチクエスションの明確化と数の同定（日本語と英語で）

Step2. システマティックレビューのデータベースである The Cochrane Library の CDSR を用いて以下のいずれかの検討を加える。①すでにレビューが完了しているか、②レビューのためのプロトコルができ、現在レビューが進行中か、③まだトピックとしてとりあげられていない

Step3. Physicians' Desk Reference (PDR) にその適応が記載されているかのチェック。

Step4. The Cochrane Library の CENTRAL を用いランダム化比較試験 (RCT) や臨床比較試験 (CCT) の検索と、JMED の臨床研究の検索。

Step5. 上記 Step3 と Step4、さらに患者数、エビデンスの有無の予備的解析をもとに、重点リサーチクエスションと普通リサーチクエスションにわけける。

Step6. 下記のデータの収集と一元的データベースを作成する。ここには、①特定疾患調査研究班各分科会、②製薬企業からの情報、③医学情報サービス機関によって検索される、前記の①と②を補足する情報が含まれる。

Step7. 文献のエビデンスのレベルのグレーディングと要約化

①各特定疾患調査研究班員などの協力を得て本研究班協力員が行う。

②作業の効率的運用のために、エビデンスとは何か、またはシステマティックレビュー(質評価を含む)についての、本研究班関係者対象のワークショップなどを開催する

Step8. リサーチクエスションそれぞれのエビデンスのレベルを表わした表の作成（一部、評価中も含まれる）

Step9. 関連文献の日本語訳

Step10. 成果の CD-ROM 化/Web による公開

平成 9 年度研究では、①厚生省により平成 7 年度と平成 9 年度前半になされた調査、②日本臨床薬理学会による調査、③日本小児臨床薬理学会による調査をもとに、特定疾患調査研究班の分科会や医薬品の開発企業へのアンケート調査がなされた。その結果の分析により、リサーチクエスションは 408 と判明した。さらにこれについて、一元的データベース構築へ向けての情報の入力、エビデンスのグレーディングの一部の明確化と、行政当局への報告などがなされた。

(2) 平成 12 年度に行われた研究方法

平成 10 年度より 3 年計画で始まった本「難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデ

「HS財団研究のレビューに関する調査研究」プロジェクトの第3年度である平成12年度は、平成9年度研究と、平成10年と平成11年度に収集されたHS財団研究のリサーチクエスションの分類整理を中心的な作業とした。

本作業は、5段階からなる。

第1は、MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) を用いたSOC分類である。

ここで、MedDRA を用いた理由は、本研究の医薬品行政との調和と、将来の国際的交流を考慮したためである。MedDRA は、日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション会議 (International Conference on Harmonization Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH) によって、作成され、1999年度から日本語版である「ICI 国際医薬用語集日本語版」(MedDRA/J, この日本語名は、1999年12月28日の厚生省通知による)も使用可能となったものである。

小児科領域については、別途まとめ、SOC分類を行った。

第2は、個々のリサーチクエスションの整理である。

リサーチクエスションは、(1) その情報源が特定疾患研究分科会、各種学会、企業など多様であり、(2) 本来システマティックレビューを目的として収集されたものに限らない。このため多様な質のリサーチクエスションが混在する。

一方、本プロジェクトの最後のゴールはリサーチクエスションのエビデンスを明らかにし、各種の意思決定へ導こうとするものである。

そこで、種々の検討の後、エビデンス調査の対象としない除外リサーチクエスションをつくることとした。そして、それらは、以下のような13通りの理由によるものである。

除外理由		
abbreviation	full	日本語
DUP	duplicate	重複
DIN	disease name	疾患名が不明、不特定
DIB	disease name too broad	疾患名が広すぎる
DRN	drug name	薬剤名が不明、不特定
DRB	drug name too broad	薬剤名が広すぎる
WIT	withdrawal	承認取消された薬剤
UAP	unapproved	未承認薬剤
APR	approved	承認*
OPD	orphan drug	オーファンドラッグ指定済**
GLS	guidelines	ガイドライン作成対象疾患***
VAC	vaccine	ワクチン
TST	test	検査・診断薬など
MDV	medical devices	医療機器など

*2001年3月1日現在での承認状況

** 2000年12月1日時点でのオーファンドラッグ指定の状況

***厚生科学研究費補助金による、平成11年度より診療ガイドライン作成が開始された5疾患、平成12年の7疾患がカバーするリサーチクエスション

第 3 は、Physicians' Desk Reference2000 年版による、米国における適応の状況のチェックである。

以下に示す 5 つに分類することとし、各々チェックされた。

- A : 適応あり
- B : 医薬品あるが適応なし
- C : 医薬品そのものが非収載
- D : PDR が商品名収載のため探せず
- E : その他の理由により対応する PDR での薬剤不明

第 4 は、The Cochrane Library 2000 issue 2 による、システマティックレビューと RCT の有無の確認である。以下の 3 つのサブセットデータベースを検索した。

The Cochrane Database Systematic Reviews (CDSR)

Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)

The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR)

The Cochrane Library は、英文で作成されているため、各リサーチクエスチョンを英訳し (text)、これらから MeSH を探し、これを用いることによってなされた。

しかし、この検索では、直接リサーチクエスチョンに関係がないものも、MeSH がシステマティックレビューのどこかに用語としてあらわれると拾ってきてしまう。そこで、実際のレビューを読み、リサーチクエスチョンとの関連の有無を確認し、「総数」と「関連あり」と 2 種の数値を得ることにした。

第 5 に、小児科領域においては、分担研究者により、インターネットで PubMed を用いて、evidence based medicine と pediatrics の検索式で調査した。それらの論文につき内容の吟味、さらに小児適応外使用医薬品に対する権威者の臨床経験によるものの検討を行った。具体的には、日本小児科学会 17 分科会の小児薬品調査研究班からの Priority List に基づき小児の適応外使用医薬品をリストアップし、分類したリサーチクエスチョンに対しアウトカム・エンドポイントを設定し、エビデンスとしてはあまり高くないが、その治療法が一般化されているかどうかの目安として、定期的に改定される小児治療法の教科書 (日本 1、海外 4) における認識の有無を調べ、そのエビデンスを検討した。

3. 研究成果

(1) MedDRA による SOC 分類

以下に示すリサーチクエスチョン(RQ)数となった。そのうち小児科領域の RQ 数とともに示す。

SOC No.	SOC 名	RQ 数	うち小児	除外 RQ 数	
1	感染症および寄生虫症	70	46	45	
2	良性および悪性新生物（嚢胞およびポリープを含む）	92	21	28	
3	血液およびリンパ系障害	19	16	9	
4	免疫系障害	11	2	5	
5	内分泌障害	6	5	3	
6	代謝および栄養障害	10	8	10	
7	精神障害	23	5	11	
8	神経系障害	132	45	35	
9	眼障害	41	4	22	
10	耳および迷路障害	15	0	7	
11	心臓障害	49	36	13	
12	血管障害	47	8	22	
13	呼吸器、胸郭および縦隔障害	43	2	34	
14	胃腸障害	55	35	26	
15	肝・胆道系障害	23	23	17	
16	皮膚および皮下組織障害	25	8	11	
17	筋骨格、結合組織および骨障害	25	13	10	
18	腎および尿路障害	39	37	13	
19	妊娠、産褥および周産期の状態	26	8	14	
20	生殖系および乳房障害	11	0	5	
21	先天性および家族性／遺伝性障害	7	7	5	
22	全身障害および投与局所の状態	0	0	0	
23	臨床検査	4	4	2	
24	傷害および中毒	2	1	0	
25	外科および内科処置	45	17	6	
26	社会環境	1	0	1	
		total	821	351	354

(2)除外 リサーチクエスチョン

以下の結果を得た。

abbreviation	full	日本語	件数	
DUP	duplicate	重複	123 + 2 =	125
DIN	disease name	疾患名が不明、不特定	29 + 2 =	31
DIB	disease name too broad	疾患名が広すぎる	37 + 6 =	43
DRN	drug name	薬剤名が不明、不特定	3 + 4 =	7
DRB	drug name too broad	薬剤名が広すぎる	1 =	1
WIT	withdrawal	承認取消された薬剤	7 =	7
UAP	unapproved	未承認薬剤	0 =	0
APR	approved	承認済***	76 =	76
OPD	orphan drug	オーファンドラッグ指定済*	12 =	12
GLS	guidelines	ガイドライン作成対象疾患**	45 =	45
VAC	vaccine	ワクチン	12 =	12
TST	test	検査・診断薬など	12 =	12
MDV	medical devices	医療機器など	1 =	1
			358	372

*2000年12月1日時点でのオーファンドラッグ指定の状況

**2001年3月1日現在での承認状況

***厚生科学研究費補助金による、平成11年度から診療ガイドライン作成が開始された5疾患、平成12年からの7疾患がカバーするリサーチクエスション

上記(1)の表の右の所に、これら除外されたリサーチクエスションのSOCによる内訳の数を示す。

(3)PDRによるチェック

以下の結果を得た。

	RQ数
A: 適応あり	56
B: 医薬品あるが適応なし	448
C: 医薬品そのものが非収載	279
D: PDRが商品名収載のため探せず	25
E: その他の理由により対応するPDRでの薬剤不明	13
total	821

(4) The Cochrane Library 2000 issue 2によるシステマティックレビューとRCTのチェック

以下にCDSRの検索によるヒットの件数などのリサーチクエスション数を、総数と関連ありについて、それぞれ示す。

ヒット件数	CDSR		DARE	
	総数 RQ 数	関連あり RQ 数	総数 RQ 数	関連あり RQ 数
0	647	733		
1	97	58		
2	34	14		
3	10	7		
4	7	1		
5	6	4		
6	3	1		
7	3	1		
8	4	0		
9	1	0		
10	0	0		
11	1	0		
12	1	0		
13	2	0		
14	0	0		
15	1	0		
23	1	0		
空白セル	3	2		
total	821	821	821	821

また、CDSR、DARE、CCTR の 3 つがすべて 0 のものの RQ 数は、311 であった。

(5)小児科領域

1986 年代より、小児科領域における Evidence Based Medicine (EBM)に関する論文が発表されるようになり、その数は年々増加した。

年	論文件数
1996	4
1997	7
1998	10
1999	23
2000	23

内容的には、EBM に関する一般的総説から周生期、新生児期、小児の健康管理、精神的ケア、小児疾患のガイドラインや小児外科などに関するものと多岐にわたっていた。

ついで、小児適応外使用医薬品に対する権威者の臨床経験によるものの検討を行った。リサーチクエスションつまり疾患名と薬剤名の組み合わせに対して、目的とする結果であるアウトカム・エンド

ポイントを設定した。

エンドポイントには、真のエンドポイントと代理エンドポイントがあり、たとえば糖尿病と血糖降下薬のリサーチクエスチョンであれば、血糖値が代理で、糖尿病の合併症の発症率が真になる。これを SOC（器官別大分類）毎に分類されたリサーチクエスチョンのそれぞれについて設定した。この1つ1つについて先に挙げた小児治療法の教科書に記載があるか否かを調べた。小児科領域のリサーチクエスチョン 140 のうち 29 がすべて記載なしであった。これらについて、The Cochrane Library において、疾患名と薬剤名と小児での検索をした。すると 29 のうち 7 つについては見いだすことができ、エビデンスとして質の高い RCT のものも多く含まれていた。

上記は、単に全体の数で示したものであるが、本報告書とは別に、以下のテーブルを作成中である。

Table 1	医薬品適応外使用全リサーチクエスチョン・リスト（SOC 分類別）
Table 2	小児科関連医薬品適応外使用リサーチクエスチョン・リスト（SOC 分類別リスト）
Table 3	削除リサーチクエスチョン・リスト
Table 4	除外を含む医薬品の適応外使用全リサーチクエスチョン・リスト（薬剤名順）

なお、Table1 については、英語の分を除き、簡略版としたものを HTML 化し、Web 上で公開する作業を準備中である。

4. 考察

(1)SOC 分類について

SOC 分類の結果、リサーチクエスチョン全 821 のうち、リサーチクエスチョンが多い SOC は、No. 8 神経系障害(132)、No. 2 良性および悪性新生物(92)、No. 1 感染症および寄生虫症(70)、No. 14 胃腸障害(55)、No. 11 心臓障害(49)、No. 12 血管障害(47)、No. 13 呼吸器、胸郭および縦隔障害(48)、などであった。一方、リサーチクエスチョン数が少ない SOC は、No. 22 全身障害および投与局所の状態(0)、No. 26 社会環境(1)、No. 24 傷害および中毒(2)、である。この数の多寡は、おおよそは予想されたものではあったが、神経系傷害が 132 リサーチクエスチョンとして多いのが注目される。他に PDR の薬品名の記載法、例えば商品名などによるために探せないものがあった。医薬品の適応外使用の問題は世界的なものであり、PDR においても一般名からより検索しやすくするなど、国際化への方向が望まれる。

(2)除外リサーチクエスチョン

あわせて、372 件が今回のエビデンス検索の対象から除外となった。

第 1 に、「重複」によるものが 125 件（33.6%）で最も多かった。これは複数の情報源からリサーチクエスチョンを収集したためである。

ついで「承認済」が 76 件（20.4%）であった。これは本研究が平成 9 年度の研究の結果を引きつぎ、その平成 9 年度の研究はさらに平成 7 年度からのものを含んでいたためである。すなわち、平成 7 年から平成 12 年までの 6 年間において、76 件の適応が承認されていたということになる。

第 3 は、診療ガイドライン作成対象疾患で 45 件 (12.2%) ある。これらは、日本における EBM 推進の方針にもとづき、厚生科学研究費を用いて、診療ガイドラインが作成中の以下の 12 の疾患からなる。

平成 12 年度より診療ガイドライン開始

1. 糖尿病
 2. 高血圧
 3. 泌尿器科領域
 4. 急性心筋梗塞及び他の虚血性心疾患
 5. 喘息
-

平成 12 年度より治療ガイドライン作成開始

6. 胃潰瘍
 7. 脳梗塞
 8. 白内障
 9. 腰痛症
 10. 慢性関節リウマチ
 11. クモ膜下出血
 12. アレルギー性鼻炎
-

これらの疾患については、それぞれ十分な資金と人的リソースが投入されているため、そこにおいてエビデンスについての調査がなされると期待するため、本年の研究のエビデンスの対象とするリサーチクエスチョンから除外したものである。

(3) PDR でのチェックについて

全 821 の RQ のうち、PDR 上で、「適応あり」のものが 56 件 (6.8%) あった。これらは、日本において、さらなるシステマティックレビューにより、適応取得へ向けての活動を行うべきプライオリティーが高いものである。

また、「医薬品あるが適応なし」が 448 件 (54.5%) で、約半数が日米ともに適応ないことになる。

他の 317 (821-56-448) 件は、PDR に掲載されたもので、そのうち 279 件 (88.0%=279/317) は、医薬品そのものが PDR に掲載がなかった。

(4) The Cochrane Library によるチェック

CDSR で関連がないものが 733 件 (89.3%) あった。医薬品の適応外使用という領域は、世界的に見ても、システマティックレビューが未発達分野があらためて明らかになった。

さらに、The Cochrane Library の 3 種のサブセット・データベースである、CDSR、DARE、CCTR とともにヒット件数が 0 の RQ は 311 件 (37.9%) あった。これらは、適応外使用はされているもののエビデンスレベルの低い研究デザインである、case report、case reviews、case-control study、cohort study などによるものと思われる。

(5) 小児科領域について

小児科領域における EBM について報告している論文は、PbMed で検索するかぎりでは 1996 年より

見出され、その重要性は最近になって認識されるようになったと考えられる。しかし、最近の論文 (Zhang B, Schmidt B. J Pediatr 2001; 138: 76-80)では、過去の論文評価を行い「それらの多くの論文が真のエンドポイントを証明していない」との欠陥を指摘している。このように、小児の場合、長期の経過観察を要し真のエビデンスを得るのが困難である。よって、真のエンドポイントにより近似した代理のエンドポイントを見出す小児を対象とした研究が望まれる。

①小児の適応外使用医薬品は計 140 リストアップされ、うち 29 についてはいずれの小児治療法の教科書においてもその記載がなかった。

②そのうち 22 のリサーチクエスチョンについては The Cochrane Library にて検索を行っても該当するものがなかった。

③しかし 7 のリサーチクエスチョンについては The Cochrane Library において少ないながら該当するものがあり、clinical trial かつ randomized control study のものもあり、一般的な教科書に記載がなくてもその使用にエビデンスがあるものが見出された。

複数の教科書のいずれにも記載のない場合には、やはり、そのおよそ 3/4 には使用にエビデンスも認められないことがわかった。しかし残りの 1/4 は教科書に記載がないにもかかわらず、The Cochrane Library では、エビデンスが認められた。今後、The Cochrane Library のさらに広範な使用により、質の高いエビデンスを求め、薬の使用の根拠とする必要がある。また、権威者の臨床経験から得られたリサーチクエスチョンに関しては、その薬物療法の重要性（致命的か予後に影響する薬物療法）との関係で検討されるべきと考えられた。

5. 結論

全 821 のリサーチクエスチョンが同定された。そのうち 351 が小児科領域である。リサーチクエスチョン全体の整理の段階で 372 が重複その他の理由で除外された。PDR 上で適応のあるものが 56 件あり、今後の作業のプライオリティが高いものと考えられた。CDSR において関連あるものが検索されなかったものが 733 件、さらに、CDSR、DARE、CCTR の 3 つのデータベースの検索がすべて 0 件のものはエビデンスレベルが低いものでプライオリティは低いものであると考えられた。

6. 研究発表

(1) 論文

- 1) 津谷喜一郎. 医薬品の適応外使用のエビデンスの調査. 臨床薬理 2001 ; 31(1) : 80-5
- 2) 伊藤進. 小児に使用できる薬剤. 日本医事新報 2000 ; 3982 : 121
- 3) 伊藤進, 大久保賢介, 大西鐘壽. 新生児の薬物療法. 小児科 2000 ; 41 : 1477-86
- 4) 大西鐘壽, 伊藤進, 磯部健一. 2. 日本小児臨床薬理学会の調査と活動. 臨床薬理 2000 ; 31 : 495-6
- 5) 大西鐘壽. 特集もう少し何とかならないのか薬の添付文書. 日経メディカル 2000 ; 46-55
- 6) 大西鐘壽. 小児の医療用医薬品の「捨て子 : therapeutic orphan」の状態について. メディカル朝日 2000 ; 20 : 60-2

(2) 口演発表

- 1) 難波正則ら. 難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する研究. 第 27 回日本小児臨床薬理学会、久留米、2000 年 9 月 8-9 日
- 2) 伊藤進ら. 小児適応外医薬品に対する対策に関する研究. 第 47 回日本小児保健学会. 高知、2000

年 11 月 15-17 日

- 3) 大西鐘壽. 今日の医学「求められている小児用医薬品の安全性」. 2000 年 7 月 16 日 18:15~18:35、
ラジオ第 2 放送

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社