

厚生科学研究研究費補助金

医療技術評価総合研究事業

医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究 (13180801)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 川合 眞一

平成14 (2002) 年4月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究 川合眞一	----- 1
II. 分担研究報告書	
1. システマティック・レビューを支援するソフトウェアの現状調査研究 津谷喜一郎	----- 2
2. 医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究 －精神神経疾患でのモデル調査実施－ 神庭重信	----- 4
3. 医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究 －代謝・内分泌疾患－ 景山 茂	----- 5
4. 医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究 －リウマチ膠原病領域－ 赤真秀人	----- 6
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 7
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 8

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
総括研究報告書

医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究  
主任研究者 川合眞一 聖マリアンナ医科大学教授

研究要旨：

医薬品の適応外使用はさまざまな問題点があり、本来適切なエビデンスがあれば適応症を拡大すべきである。このことを目標に、日本臨床薬理学会や創薬等 HS 総合研究事業において調査が行われてきた。しかし、これらの情報を具体的に行政および国民福祉に役立てるには、適応外使用情報の標準化とその評価法の確立が必須である。すなわち、こうした情報に一定の様式を設定することにより、臨床現場などから適応外使用の実態把握に関する情報収集や、適応外使用のエビデンスの有無に関する評価を含めた情報提供を促進し、また行政に提言する資料作成を容易にすることができる。そこで今回の研究では、従来の調査で得られた医薬品と適応症の組み合わせについてのエビデンスにつき、それらを評価・検証する手法を標準化することを主な目的とした。モデル調査としては、適応外使用があり、原因療法が確立していない疾患領域として、精神神経疾患、内分泌代謝疾患、およびリウマチ膠原病疾患について取り上げ、各々の領域で適切な研究協力者を選任した。また、今回の研究班で検討すべき医薬品と適応症の組み合わせについて、具体的に候補を挙げた。さらに、標準化手法をまとめるために、メタアナリシスなどの方法論についても具体的に検討した。

分担研究者氏名・所属機関名・職名：

津谷喜一郎・東京大学大学院薬学系研究科  
医薬経済学講座客員教授、神庭重信・山梨  
医科大学精神神経医学講座教授、景山  
茂・東京慈恵会医科大学総合医科学研究セ  
ンター薬物治療学研究室助教授、赤真秀  
人・東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風  
センター講師

A. 研究目的：

従来の調査で得られた医薬品と適応症の組み合わせについてのエビデンスにつき、それらを評価・検証する手法を標準化することを主な目的とした

B. 研究方法：

各分担研究者は、各領域の適応外使用について評価するために、数名の研究協力者を選任した。各分担研究者は、研究協力者とともに、その領域における検討すべき医薬品と適応症の組み合わせについて検討を開始した。また、主任研究者と分担者の津谷は、これらの検討すべき適応外使用の候補を評価する手法について研究を開始した。それらにつきメタアナリシスなども含めた評価も試みる。

（倫理面での配慮）

本研究は患者などを対象とした研究ではな

いため特別な配慮は不要である。

C. 研究結果

分担研究者の津谷は、本研究の基となった従来の調査の総括を行い、その情報を背景に標準化手法の分析を行っている。また、神庭、景山、赤真の各分担研究者は、各々が専門とする疾患領域である精神神経疾患、内分泌代謝疾患、およびリウマチ膠原病疾患のモデル調査を開始した。本年度は未だ初年度であり、まずは本研究体制の構築とモデル調査の一部を行ったが、未だ十分な結果は出ていない。

D. 考察

本年度は研究体制は十分整備された。この体制を利用して平成 14 年度以降には多くの成果が期待される。

E. 結論

適応外使用情報の標準化手法を検討する目的で研究を開始した。本研究の研究期間は 3 年間であり、研究終了時には適応外使用情報の標準化マニュアルを作成する予定である。

F. 研究発表

平成 13 年度に関しては、別添 6 に挙げたように従来の研究成果の発表のみであった。

システマティック・レビューを支援するソフトウェアの現状調査研究

分担研究者 津谷 喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科 客員教授

研究要旨: 現在、システマティック・レビューやメタアナリシスのための約 10 種のソフトが入手可能である。有料と無料とがある。コクラン共同計画としてシステマティック・レビューを行なうには無料の RevMan の作用ということになる。それ以外では Comprehensive Metaanalysis がお勧めである。StatsDirect の日本語 Windows 対応版の開発が望まれる。

A. 研究目的

システマティック・レビューやメタアナリシスを効率的・合理的に行うことを支援するソフトウェアの世界の現状について調査する。

B. 研究方法

ソフトウェアのレビュー論文を含む文献調査と、実際のソフトウェアの使用調査による。

(倫理面への配慮)

本研究はソフトウェアの調査であり、倫理面での配慮は特にない。

C. 研究結果

ソフトウェアは大きく、Commercial (市販されているもの)と、public domain (無料で用いることができるもの)に分けられ、以下のものがある。

(1)Commercial

Fast\*Pro, STATA, True Epistat, DSTAT, DESCARTES, Comprehensive Metaanalysis, Stats Direct

(2)Public domain

RevMan, Easy MA, Meta-Analyst

これらを、データの入力しやすさ、統計モデル、出力形式、操作の容易性、などの点から評価した。

このうち、評価の高いものは、RevMan である。Rev

Man はコクラン共同計画 (The Cochrane Collaboration) のシステマティック・レビューをサポートするために作成されたもので、問題の設定、文献整理、bullbogram の描出、など一式を含む。

D. 考察

RevMan は、Public domain に属するが、コクラン共同計画として用いられるものであり、これを他のプロジェクトで用いることは若干の道義的問題が含まれる。

Comprehensive Metaanalysis は、RevMan をより単純化したもので、市販である分、自由に使用できる。

StatsDirect は、2000 年に release された最新のもので、内容は強力で操作が安易であるが、現在のところ日本語 Windows 上では bullbogram が描出できないのが難点である。

E. 結論

現在、約 10 種のソフトが入手可能である。有料と無料とがある。コクラン共同計画としてシステマティック・レビューを行なうには無料の RevMan の作用ということになる。それ以外では Comprehensive Metaanalysis がお勧めである。Stats Direct の日本語 Windows 対応版の開発が望まれる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
分担報告書

医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究  
精神神経疾患でのモデル調査実施  
神庭重信

医薬品の適応外使用はさまざまな問題点があり、本来適切なエビデンスがあれば適応症を拡大すべきである。そのためは、適応外使用情報の標準化とその評価法の確立が必須である。すなわち、こうした情報に一定の様式を設定することにより、臨床現場などから適応外使用の実態把握に関する情報収集や、適応外使用のエビデンスの有無に関する評価を含めた情報提供を促進し、また行政に提言する資料作成を容易にすることができる。そこで今回の研究では、従来調査で得られた医薬品と適応症の組み合わせについてのエビデンスにつき、それらを実証・検証する手法を標準化することを主な目的とした。本研究では、適応外処方が多く、原因療法が確立していない精神神経疾患について取り上げる。その過程で標準化手法のガイドラインをまとめていく計画である。一方、新たな検討すべき医薬品と適応症の組み合わせについても、それらを取り上げるシステムについて検討し、合わせて医療経済学の側面からも分析する。

A. 研究目的

医薬品の適応外使用はさまざまな問題点があり、本来適切なエビデンスがあれば適応症を拡大すべきである。そのためは、適応外使用情報の標準化とその評価法の確立が必須である。すなわち、こうした情報に一定の様式を設定することにより、臨床現場などから適応外使用の実態把握に関する情報収集や、適応外使用のエビデンスの有無に関する評価を含めた情報提供を促進し、また行政に提言する資料作成を容易にすることができる。そこで今回の研究では、従来調査で得られた医薬品と適応症の組み合わせについてのエビデンスにつき、それらを実証・検証する手法を標準化することを主な目的とした。本研究では、適応外処方が多く、原因療法が確立していない精神神経疾患について取り上げる。

B. 研究方法

本年度は、臨床精神薬理学を専門とする立場の研究者が意見を交換し、現状で頻繁に行われている適応外処方を列挙し、そのエビデンスをコクランライブラリーなどで収集した。

C. 研究結果

精神科領域でよく行われる適応外処方として、以下のものが挙げられた。

1. 躁病急性期治療のバルプロ酸

2. 双極性障害維持治療のバルプロ酸やカルバマゼピン
3. 分裂病のベンゾジアゼピン
4. パニック障害に対する三環系抗うつ薬
5. 強迫性障害に対するクロミプラミン
6. 難治性うつ病に対するリチウム増強
7. 難治性うつ病に対する甲状腺ホルモン増強
8. 身体表現性障害（somatoform disorder）に対する抗うつ剤
9. 過食に対する抗うつ剤
10. ADHDに対するリタリン
11. チックに対するハロペリドール
12. せん妄に対するハロペリドール
13. アルコール離脱症に対するベンゾジアゼピン
14. 社会恐怖に対する抗うつ剤とベンゾジアゼピン

現在、これらの治療効果に関するエビデンスを収集し、解析を行っている。文献の量としてどのくらいあるか、調べる。メタアナリシスに入る前に、情報を手に入れて、論文としては2つのテーマに絞ろうと考えている。

D. 研究発表

今年度は行っていない。

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
分担研究報告書

医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究

分担研究者 景山 茂 東京慈恵会医科大学助教授

研究要旨：代謝・内分泌疾患において、わが国では適応症として認められていないが、外国では用いられている薬物療法の実態を明らかにし、かつ、このための客観的評価・検証方法を検討することを目的とした。抱合型エストロゲンと高脂血症、メトホルミンと糖尿病、およびスタチン系薬と骨粗鬆症に関する文献収集をおこなった。これらに関して構造化抄録を作成し、海外の状況の概略を明らかにした。

A. 研究目的

代謝・内分泌疾患において、わが国では適応症として認められていないが、外国では用いられている薬物療法の実態を明らかにして、わが国の今後の医療に役立つ情報を提供し、かつ、このための客観的評価・検証方法を検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究班の前身とも言うべき津谷班でとりあげられた research question を参考にして、代謝・内分泌疾患領域でわが国では適応症として認められていないが、外国では用いられている例として、抱合型エストロゲンと高脂血症、およびメトホルミンと糖尿病をとりあげた。また、海外でも適応とはされていないが、興味ある報告としてスタチン系薬と骨粗鬆症をとりあげた。

各論文の構造化抄録を作成し、海外の状況を把握し、論文内容がメタ分析を行うことが可能な場合にはこれを行う。メタ分析に適さない場合には従来の narrative な総括を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、既に報告された論文を対象にした研究で、個人情報に含まれていないので、該当しない。

C. 研究結果

抱合型エストロゲンに関する無作為化比較試験の論文の構造化抄録を作成中であり、

メタ分析を行うべく検討中である。

メトホルミンは現在わが国では、他の薬剤が無効のとき、1日 750 mg の用量で認められている。これらの用法・用量に関して検証してみる予定である。

スタチン系薬と骨粗鬆症に関しては海外の論文も限られており、メタ分析の対象とはなり得ないので、narrative な総括を行う予定である。

D. 考察

本年度は初年度のため未だ十分な結果は得られていないが、3つの薬剤に関する海外の使用状況の概略が明らかになった。

E. 結論

研究体制は整備され、研究が進行中である。本研究の期間は3年間である。この間に代謝・内分泌疾患領域の適応外使用の実態を明らかにする目的がたった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

初年度のため本研究に関する報告は行っていない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
分担研究報告書

医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究  
分担研究者 赤真秀人 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター講師

研究要旨：

リウマチ膠原病領域では難治症例において、医師の裁量により医薬品の適応外使用がなされているわが国の現状がある。これには、有害事象発症時の対応、保険診療上の制約など、問題が少なくないことも事実であるが、適切なエビデンスがあれば適応症を拡大すべきとも考えられる。平成13年度に発足した川合眞一主任研究者を筆頭とした「医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究」班において、原因療法が確立していないリウマチ膠原病分野における研究を担当する。ここで、従来調査で得られた医薬品と適応症の組み合わせを評価・検証する手法の標準化を試みる。実際に本邦でしばしば実施されている医薬品適応外使用を中心とし、具体的に適応外使用の候補を挙げる。将来は評価法を含めガイドラインとしてまとめ、行政や国民福祉に役立てることも可能と期待される。

A. 研究目的：

リウマチ膠原病領域の实地臨床の場で無視できない医薬品適応外使用について、有効性と安全性などに関する報告を重要性を加味した上で収集する。その後、これら評価・検証の標準化、エビデンスの確立、ガイドライン作成を試みる。

B. 研究方法：

赤真はリウマチ膠原病分野の責任者として、適応外使用について評価するため、多施設のリウマチ科専門医師 計5名に研究協力を依頼した。住田孝之・筑波大教授、高崎芳成・順天堂大助教授、赤星透・北里大助教授、滝沢健司・東京女子医大助手、長坂憲治・東京医科歯科大院生である。赤真を含めた6人の医師は、会合の開催などを通じ、リウマチ膠原病領域における分析すべき医薬品と適応症の組み合わせに関する検討を開始した。適切な文献調査の方法や文献の内容吟味、メタアナリシスの方法論なども含めた評価も試みる。なお、主任研究者(川合眞一教授)や他の分担研究者とも常に連絡を取りつつ研究を進めていく。(倫理面への配慮)

本研究は実際の患者などを対象とした研究ではなく、特別な配慮は不要である。

C. 研究結果

リウマチ膠原病疾患のモデル調査を開始した。全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発筋炎などについて、医薬品の適応外使用に関する文献調査を施行した。

その中で、わが国で頻繁に使用されているものの、その有用性についてのエビデンスの詳細が未確定で、さらに現時点において本邦で臨床試験が予定されていない医薬品と適応疾患組合せ(代表として全身性エリテマトーデスとシクロホスファミド内服および静注治療)を選択し、解析中である。その他の疾患と医薬品の組合せについても検討している。しかし、本年度は初年度であり、本研究体制の構築とモデル調査の一部を施行中であり、十分な結果は出ていない。

D. 考察

リウマチ膠原病領域に関し、未だ十分な成果は得られていないが、文献調査とその評価に着手するなど研究体制は整ってきた。平成14年度以降、全身性エリテマトーデスとシクロホスファミド治療に関する有用性のメタアナリシスを始めとし、様々な解析結果を明らかにできると考えている。

E. 結論

本研究の研究期間は3年間であり、研究終了時には、難治疾患であるリウマチ膠原病領域における適応外使用情報の標準化マニュアルの作成も予定している。

F. 研究発表

平成13年度に関しては、下記のごとく、従来の研究成果の論文発表のみであった。

赤真秀人、山中寿. 最近使用されつつある抗リウマチ薬について. *BIO Clinica*, 16巻, 28-32, 2001 (11月)



## 研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) 川合眞一： わが国の臨床試験のあり方と進め方. 日本臨床麻酔学会誌 21:125-127, 2001 (4月)
- 2) 川合眞一： 適応外使用の実際と適応症拡大の進め方. 日本臨床麻酔学会誌 21:134-138, 2001 (4月)
- 3) 川合眞一： 臨床試験の日米比較. あいみつく 22:4-7, 2001 (4月)
- 4) 川合眞一, 黒川 清, 福井次矢： 薬の上手な使い方. 臨床医 27(5):738-750, 2001 (5月)
- 5) 川合眞一： 新世紀の内科学－医学から医療への展開－ 3.創薬から実践医薬へ. 日内会誌 90:1778-1783, 2001 (9月)
- 6) 川合眞一： 膠原病治療薬開発の現状と展望. 日内会誌 90:2317-2324, 2001 (11月)
- 7) 川合眞一, 越智隆弘, 近藤啓文, 西岡久壽樹, 宮坂信之, 吉野槇一： メトトレキサートおよびサラゾスルファピリジンの慢性関節リウマチ患者における臨床用量調査. リウマチ 42(1):76-79, 2002 (3月)
- 8) 景山 茂:情報の臨床への応用. 診療と新薬 2001; 38: 107-109. (2月)
- 9) 景山 茂:臨床試験のエンドポイントのあり方. 日臨麻会誌 2001;21:128-129. (4月)
- 10) 景山 茂:薬の上手な使い方－糖尿病治療薬－. 臨床医 2001; 27: 647-648. (5月)
- 11) 景山 茂:各分野のブリッジング試験－糖尿病治療薬－. 臨床薬理 2001; 32: 149-150. (7月)
- 12) 景山 茂:糖尿病－治療薬の現状と ICH を踏まえた臨床試験－. 新薬開発評価の基礎と臨床. 新薬開発評価の基礎と臨床 研究会編. デジタルプレス, 東京 2001:149-156. (5月)