

別添2

厚生労働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

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 川合 眞一

平成15（2003）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	-----	1
川合 眞一		

II. 分担研究報告書

1. 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	-----	3
－医薬品の適応外使用から適応内使用への変化に関する経済分析－		
津谷 喜一郎		

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	-----	6
－精神神経疾患でのモデル調査実施－		
神庭 重信		

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	-----	8
景山 茂		

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	-----	10
赤真 秀人		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	12
---------------------	-------	----

厚生労働科学研究費補助金（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。一方、これらの動きに対して、行政は、平成 11 年 2 月 1 日（研第 4 号、医薬審第 104 号）に旧厚生省の健康政策局研究開発振興課長と医薬安全局審査管理課長による「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」とする通知（所謂 2 課長通知）を出して前向きに対応を行ってきた。しかし、これらの情報を具体的に進めるためには、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。平成 13 年度はメタアナリシスなどの方法論を検討し、モデル調査のための精神神経疾患、内分泌代謝疾患、およびリウマチ膠原病疾患の各分科会を立ち上げた。平成 14 年度は、エビデンスを検討するための方法論をさらに検討した。また、これらの領域における適応外使用の具体例についてメタアナリシスなどの手法による分析を試みた。また、海外特にアジア諸国における適応拡大の実際につき調査した。これらの成績の一部は、平成 14 年の日本臨床薬理学会のシンポジウム「適応外使用のエビデンス」として主任および分担研究者が発表し、議論した。

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・山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学教授

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

的な成果については平成 14 年 12 月の日本臨床薬理学会において発表した。また、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さらに研究を進めた。それらについても同学会で発表し、学会の参加者と共に議論した。

（倫理面での配慮）

本研究はヒトを直接対象とした研究ではないため、倫理面の配慮が必要な研究ではない。

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、平成 13 年度に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した。平成 14 年度は、これらの研究を進め、各分担領域における具体例についてメタアナリシスなどを行った。具体

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に基づき、その情報を背景に標準化手法の分析と医療経済学的分析を行った。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。各々、以下の報告書にあるような具体的な成果が示されている。具体的には、神庭からはパニック障害に対する抗うつ薬、景山からは高脂血症に対する抱合型エストロゲン、赤真からは全身性エリテマトーデスに対するシクロホスファミドのメタアナリシスなどを利用した解析が

示された。

D. 考察

今回、各疾患群のメタアナリシスによる解析からは、それぞれの適応外使用医薬品の一定の有用性を示す結果が得られている。しかし、それらには温度差もあるため、今後はこれらの分析に加えて何が必要かについて検討する必要がある。

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。平成13年度・平成14年度の研究で、3つの疾患群におけるメタアナリシスなどの検討により、本法による分析には一定の有用性があることが示された。しかし、具体的な適応外使用の例によって結果の解釈は単純ではないことも判明した。最終年度である平成15年度には、適応外使用情報の標準化マニュアルを作成する予定で進めている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1)川合眞一：SMOの活用とその問題点。臨床薬理 33(4):138, 2002 (7月)

2) 川合眞一, 神谷 晃：治験の現状と将来：国際化時代に向けて。臨床医薬 18(11):1121, 2002 (11月)

3) 川合眞一：はじめに：臨床試験・治験・研究者主導の臨床試験・トランスレーショナルリサーチ・市販後臨床試験。医学のあゆみ 203(11):955-957, 2002 (12月)

4) 川合眞一：IRBの最新事情。医学のあゆみ 203(11):984, 2002 (12月)

2. 学会発表

1) 川合眞一：「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」、平成13年度厚生科学研究-研究成果報告会（主催：厚生労働省医政局研究開発振興課）、2002年8月2日、東京（厚生労働省）

2) 川合眞一：「日本における臨床試験の現状と問題点」、第38回日本赤十字社医学会総会/ランチョンセミナー「全国赤十字病院における治験の将来」（共催：日本赤十字社医学会など）、2002年9月26日、横浜（パシフィコ横浜）

2) 川合眞一：「医療用医薬品の適応外使用：その現状と対処法の提言」、第57回東京薬科大学卒後教育講座（共催：東京薬科大学など）、2002年9

月28日、東京（東京医科大学病院講義講堂）

3) 川合眞一：「EBMと大規模臨床試験-患者さんに優しい医療・医学研究を目指して-臨床医の立場からの発言-II」、製薬協シンポジウム（主催：日本製薬工業協会、日本臨床薬理学会）、2002年12月5日、東京（経団連会館）

4) 川合眞一：「医療機関からみた治験（臨床試験）の現状と問題点 1) 私立大学病院」、第23回日本学術会議薬理学研連臨床薬理シンポジウム（主催：日本学術会議薬理学研究連絡委員会、日本臨床薬理学会）、2002年12月9日、大阪（大阪国際会議場）

5) 川合眞一：「医薬品の適応外使用：厚生省研究班の目的と方向性」、第23回日本臨床薬理学会年会/シンポジウム6（東 純一会長）、2002年12月10日、大阪（大阪国際会議場）

6) 川合眞一：「臨床研究推進の立場から」、日本メディカルライター協会第1回シンポジウム（主催：日本メディカルライター協会[JMCA]）、2002年12月11日、東京（アルカディア市ヶ谷）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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
－医薬品の適応外使用から適応内使用への変化に関する経済分析－

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：

WHO によって使用が推奨されている ATC-DDD を用いて使用実態調査（drug utilization study: DUS）を行うと、アスピリンは、2001 年の「血栓・塞栓形成の抑制」の適応が得られた後も、使用はそれほどには増えていない。抗血小板剤として、DDD ベースで約 70%の割合を占めるが、金額ベースだと約 3%になる。低薬価が大きく影響している。適応外から適応内になったときの医薬品使用の動向には、従来の 205 円ルール、低薬価、競合品との関係など、薬事行政システムそのものの関与を考える必要がある。

A. 研究目的

ある適応について承認がなされ、医薬品の適応外使用から適応内使用に変わったとき、医薬品の使用がどのように変化するか、そこでの経済的な状況はどのようなもので経済的要因はどう働いているかを、2000 年 9 月に「血栓・塞栓形成の抑制」の適応の承認がなされたアスピリンを case study として、ATC-DDD（Anatomical Therapeutic Chemical-Defined Daily Dose）を用いて解析する。

B. 研究方法

- (1) 医薬品使用状況を記述するための ATC-DDD system についての基礎調査。
- (2) アスピリンと、それと同じ抗血小板作用を持つ医薬品の日本での生産状況データの入手。
- (3) 上記データの ATC-DDD と金額の両方を用いての比較分析。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象としておらず、倫理面で

の配慮は特にない。

C. 研究結果

(1) ATC-DDD system

ATC-DDDは、1981年にWHOヨーロッパ地域事務局が医薬品使用実態調査（drug utilization study: DUS）にその使用を推奨したのに始まる。翌1982年には、ノルウェー・オスロのNorwegian Medicinal Depotに、WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodologyが指定され、ATC-DDDの作成運用を行うようになった。資金はノルウェー政府より提供されており、現在は、Norwegian Institute of Public Healthに所属している。1996年からWHO本部がその使用を推奨している。毎年2回、WHOの6つの地域事務局に所属する加盟国から、地域ごとにそれぞれ2人が参加して、ATC-DDDの設定作業を行っている。

ATC（Anatomical Therapeutic Chemical）分類は、医薬品を、解剖学的、治療的、化学的に系統的に5段階に分類したもので、7桁のコードが付与される。DDD（Defined Daily Dose）はATC

コードを持つ医薬品に対し「主適応に対する成人の想定1日平均維持量を示す計測単位」(a unit of measurement, metrics)である。

ATC-DDDを用いて、薬物使用量の概算推定をする事ができ、異なる薬間の比較、薬効群間の比較、国や地域間の比較、経時的比較などができる。

ATC-DDDはヨーロッパで広く使われている。それは第1に、医薬品の合理的使用に対する関心が高くそのための基礎データになる使用実態に対するニーズが高いこと、第2は、ヨーロッパは社会経済的状況がよく似たレベルにあり、比較しやすいこと、が背景にある。ATC-DDDはヨーロッパ以外の米国やアジアではあまり使われていないが、WHOやOECDなどの国際比較データではしばしば使われている。世界的な市場調査の会社であるIMS社でも使われている。

ヨーロッパから始まった歴史的経緯もあり、DDDはCaucasianに対するものが使われることが多く、日本を含めてアジアから見ると若干高めに決められていることが多い。

なおWHOはinternational nonproprietary name (INN)を用いており、“acetyl salicylic acid”の名称が使われている。本報告書では、より一般的なアスピリンの名称を使う。

(2) アスピリンの ATC-DDD

アスピリンは、抗血小板作用の他に、内服としては疼痛や発熱に用いられるほか、口腔内に外用として塗布する剤形が存在する。抗血小板作用としては、ATC-DDDとしては通常の重量ではなく例外的に“1 tablet”と決められている。これは、アスピリンには1 tabletの用量が、75、81、100、150、、、325などと世界各国で多様であることによる。低用量アスピリンとして、1 tabletがDDDになるのである。疼痛や発熱に対してのDDDは3gである。口腔内外用に対してはDDDは決まっていない。

(3) 使用データと金額のデータソース

医薬品使用の日本全体をカバーするデータソ

ースは存在しない。そこで、代用として生産数量や出荷数量を用いることになる。厚生労働省が毎月・毎年、公表している「薬事工業生産動態統計」は、低用アスピリンに関するデータは十分でない。「薬事工業生産動態統計」は、原則としてある医薬品が3社以上から生産されているときに公表されている。生産数量はbusiness secretに属するためである。

そこで今回は、アスピリンに関しては、2000年まで小児用バファリンとして販売し、2001年からはバファリン81mg錠として発売しているライオン株式会社、2001年からバイアスピリン錠、として発売しているバイエル株式会社から生産数量と各年度の薬価を入手した。類似の薬効を持つチクロピジンについては、第一製薬株式会社から入手した。しかし同じく類似の薬効を持つシロスタゾールについては、この製品を生産している製薬会社が、株を公開しておらず、このため生産数量を公開していないため、『薬事ハンドブック』（じほう）の「推定市場」を用いた。

(4) アスピリンと他の抗血小板剤の生産量の推移

アスピリンは小児用バファリンとして1990年に3DDDであったものが毎年、約20%の上昇をしている。適応外使用の最後の年である2000年は14DDDである。

適応内になった2001年は16DDDとそれほど大きい増加はない。また、先に述べたように、この年からバファリン錠81mgとバイアスピリン錠100mgの2種の製剤が製造されている。

チクロピジンは、1990年に3DD、その後、例年若干増加し、2001年には5DDDである。2002年は9月までのデータではあるが、若干低下傾向が見られる。これは副作用の報告にもとづくものと考えられる。

シロスタゾールは1990年に0.5DDD、2001年に2DDDである。

以上、アスピリンは、例年約20%の上昇をし、

2001年で、抗血小板剤の約85%を占める。

チクロピジンのDDDは500mgであり、日本の通常用量の200mgとしても、アスピリンは2001年で約70%を占めている。

(5) アスピリンと他の抗血小板剤の生産金額の推移

ところが金額で表示すると、アスピリンは3%を占めるに過ぎない。アスピリンの薬価は6円40銭と低く、他の1日の薬価がアスピリンの30日分を占めることが影響している。

D. 考察

(1) 日本でも、ATC-DDDは、使用実態を把握し合理的使用に結びつけるためにさらに広く使われるべきである。

(2) 医薬品の使用状況、また生産数量のデータについてよりaccessibilityの高いシステムが開発されるべきである。

(3) 医薬品の適応外使用には、薬価が関係する。従来の205円ルールでは、医薬品の名前を収載しなくてよかったため、適応外であっても使っていた。

(4) 製薬企業の立場にすれば、薬価はプロモーションにどの程度、熱意をいれるかに関わってくる。

(5) 適応外が適応内になったとしても、すでに適応を持っている既存薬との競合が起きる。

E. 結論

ATC-DDDを用いて使用実態調査 (drug utilization study: DUS) をすると、アスピリンは、2001年の「血栓・塞栓形成の抑制」の適応が得られた後も、それ以前の適応外使用の時から使用はそれほどには増えていない。医薬品によっては、従来の2056円ルール、低薬価、競合品との関係など、薬事行政システムそのものが、適応外から適応内になったときの使用の動向に作用影響を与える。

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

(1) 津谷喜一郎. メタアナリシスのグラフの容易な書き方と医薬品適応外使用の経済評価へのプレリユード. 第23回臨床薬理学会年会・シンポジウム「医薬品の適応外使用のエビデンス」. 大阪, 2002. 10. 10

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（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
－精神神経疾患でのモデル調査実施－

分担研究者 神庭 重信 山梨大学大学院医学工学総合研究部 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。そのためには、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。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。本年度は、パニック障害に対する抗うつ薬のメタアナリシスを試みた。抗うつ薬は、精神療法に併用すると効果があるといえた。せん妄に対するハロペリドールの使用は、極めて一般的に行われており、米国ではガイドラインに採用されているが、十分なRCTは無くメタアナリシスはできなかった。

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。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。二つの適応外処方についてメタ解析を試みた。

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

解析結果 1

パニック障害に対する三環系抗うつ薬の効果に関して、MEDLINE 上で RCT を検索し、合計 13 の RCT を同定した。これらのデータに基づいて ReviewManager4.1.1 を用いてメタアナリシスを行った。二値データについては、ランダム効果モデルによるリスク比とその 95%信頼区間を求めた。769 人を対象とした、抗うつ薬と精神療法を併用した治療と、精神療法単独とを比較した RCT のメタアナリシスの結果、

- 1) 抗うつ薬を併用すると急性期治療における「反応率」が 27% (95%信頼区間:13 から 43%、 $p=0.00008$) 向上することがわかった。
- 2) 異質性検定の $p=0.28$ であり、グラフの視覚的検討からも非常に小規模の研究以外は等質であったと認められる。

解析結果 2

せん妄に対するハロペリドールの効果に関して、MEDLINE 上で RCT を検索した。ハロペリドールと非抗精神病薬との RCT は一本しかなく、メタアナリシスは施行できなかった。ハロペリドールとその他の抗精神病薬との RCT は数本あったが、効果の差はみられなかった。米国精神医学会のガイドラインではハロペリドールの使用が推奨されており、日本の学会のアンケートでも精神科医の 97% が第一選択と考えている。しかしその根拠となるデータが乏しいことがわかった。これは、薬物が古く、すでに臨床現場で慣用的に用いられていたからであろう。

D. 考察

- 1) 精神科領域では数多くの適応外処方が行われている
- 2) 15 の適応外処方について、データを検索した。
- 3) パニック障害に対する抗うつ薬のメタアナリシスを試みた。抗うつ薬は、精神療法に併用すると効果があるといえた。
- 4) せん妄に対するハロペリドールの使用は、極めて一般的に行われており、米国ではガイドラインに採用されているが、十分な RCT は無くメタアナリシスはできなかった。

E. 結論

さらに新たな適応外処方のエビデンスの収集と解析を行うとともに、エビデンスの乏しいものについては、早急にエビデンスを得る必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

神庭重信、古川壽亮、塩江邦彦、比江島欣慎、山田和男：医薬品の適応外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、第 23 回日本臨床薬理学会年会、シンポジウム、大阪、2002.12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（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 教授

研究要旨：

高脂血症に対してわが国では適応として認められていない抱合型エストロゲンの高脂血症に対する効果に関する文献を収集し、構造化抄録を作成した。また、これらのメタ分析を行い、抱合型エストロゲンの高脂血症に対する作用を検討した。

A. 研究目的

高脂血症において、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抱合型エストロゲンの実態を明らかにすることが本研究の目的である。

B. 研究方法

1990年から2001年までの12年にわたり、女性ホルモンHRTの血清脂質に及ぼす影響を検討したランダム化比較試験(RCT)をMEDLINEにて検索した。論文の使用言語は英語、試験デザインはRCT、試験期間は2年間以内に限定し、血清脂質データについてはTC, LDL-C, HDL-C, TGの全てが評価されている論文成績を対象とした。また、HRTの処方内容については、経口結合型エストロゲンとプロゲステロンの併用療法を用いた研究を対象とした。プロゲステロンの併用の方法には連続投与や間欠周期的投与などあるが何れも調査対象とし、薬剤としてはメチルプロゲステロンに限定した。メタアナリシスは、STATA (Ver.7)を用いて、random effect estimationで評価した。

C. 研究結果

HRTによりLDLCは有意に約16%低下した。報告の一部にLDLC低下率が0%のものがあるが

HRTによりLDLCが有意に低下することは明らかであり、このグループではHRTの服薬コンプライアンスが不良であった可能性もあるが、論文中には明らかな記載も考察も認められない。投与期間が8～52週の順でならべて解析した結果、投与期間が長くなるとHRTのLDLC低下作用が減弱する可能性が示唆された($r=-0.462$, $p=0.011$)。同様な結果がTCでも認められ、メタアナリシスの結果、HRTによりTCが約10%有意に低下し、LDLCと同様に文献の一部を削除すると、HRTのTC低下作用が減弱していた($r=-0.346$, $p=0.034$)。また、TCおよびLDLCともに、全グループを対象とした場合は、投与観察期間の長短による影響は認められなかった。

HRTによりHDLCは約7%有意に低下した。また、1993年以降の成績では明らかにHDLCの上昇効果が認められるが、HRTの処方内容による相違もなく、原因については不明である。また、TGについては、HRTにより約15%増加していた(14.8%, $p<0.001$)。とくに、1990年の文献を除けばその傾向は著明である。この1990年報告の文献2点はその他との間に、HRTの処方内容などについて明らかな相違はなく、TGに対するHRTの効果の差異を説明できる要因は認められない。

D. 考察

以上の結果から、HRT には TC および LDLC の低下と HDLC の上昇から、心血管病リスクの軽減作用が期待できると考えられるが、TG の増加については注意を要する。

今後エストロゲン単独療法 (ERT) との比較検討や心血管病などの真のエンドポイントの成績に関するメタアナリシスを行い、HRT の臨床的有用性についてさらなる検討が必要とされる。

E. 結論

HRT は血清脂質プロファイルを改善することにより心血管病リスクの軽減作用が期待できる。ただし、TG の増加については注意を要する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

第 23 回日本臨床薬理学会年会シンポジウム「医薬品適応外処方のエビデンス」において報告した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（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。ここで従来の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て検討する。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。将来は、これら評価・検証の標準化、エビデンスの確立やガイドライン作成を試みる。

B. 研究方法：

昨年度の報告書に記載したが、文献調査後、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、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の代表として全身性エリテマトーデス（SLE）におけるシクロホスファミド（CY）内服および静注治療をまず選択した。SLEのうち、頻度が高く、重篤な臓器病変であるループス腎炎について以下の手順でメタ解析を試みる。

1966年から2002年3月までの英文（独仏西露文も含む）、和文による報告中、エビデンスレベルが比較対照試験以上のものを検索する。各文献を複数の膠原病専門医（研究協力者）で評価後、抄録フォームに要約する。絞り込まれた論文をメ

タ解析ソフト（Copenhensive Meta Analysis program; BioStat社, USA）を用いて分析する。エンドポイントは、（1）腎機能悪化抑制と（2）末期腎不全（透析導入）または死亡、とする。

（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

SLEに対するCY療法に関し、比較対照試験以上の文献として726件、うちコホート試験以上は137件抽出された。重複症例の報告、英文以外の外国語論文、ループス腎炎以外（精神症状など）に対する治療報告を除外し、86件が候補文献として残った。このうち日本からの報告は皆無であった。妥当性を評価後、抄録フォーム30件を作成、さらに吟味し、最終的に分析に利用可能とpreliminaryながら判定された論文は19件となった。19件をメタ解析した。

腎機能悪化抑制に対し、CY療法はステロイド単独療法と比較しodds比0.38（95%信頼区間0.25-0.53）と有意に効果面で優れていた。末期

腎不全への移行と死亡に関しても 0.72 (0.47-1.09) と優れている傾向を示した。

D. 考察

外国の報告から、CY 療法の有効性を強く示唆する結果が得られた。本邦でも有効である可能性は高いと期待される。ただし、メタ解析に用いた文献が真に信頼できるものか、安全性に対するメタ解析がなされていないこと、などいくつかの問題点も残されている。適応追加に向け、さらに慎重な解析を進め、判断する必要があるだろう。

E. 結論

CY 療法はループス腎炎に対して有効な治療法と考えられた。今後、仮に本邦で適応症拡大を推進する場合において、役立つ結果の一つである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

以上を学会シンポジウムで発表した。

赤真秀人. リウマチ膠原病疾患における適応外使用情報. 第 23 回日本臨床薬理学会年会, 大阪, 2002 (12 月) (プログラム・要旨集 93 ページ)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) 本年中に発刊される「臨床薬理」（臨床薬理学会雑誌）にシンポジウム記録として概要が掲載される予定である。
- 2) 「臨床医薬」に、議論も含めた詳細な記録が掲載される予定である。

<いずれも in press のため、今回の報告書には添付できなかった。>