

厚生労働科学研究研究費補助金

厚生労働科学研究事業

治験推進研究事業

医師主導型治験の実施計画に関する研究

平成16年度 総括報告書

主任研究者 矢崎 義雄

平成17(2005)年4月

目 次

研究事業総括報告書

1. 小児科領域における医薬品の適応外使用データベース作成研究.....	1
2. 神経難病の患者及び治療実態のデータベース作成研究.....	6
3. 国立病院機構における治験のための調査研究.....	13
4. 欧米では承認されているが国内では承認されていない医薬品 のデータベース作成研究.....	17
5. 国立病院機構大規模臨床試験研究の臨床データの品質保証の ための研究.....	20
6. 国際共同治験実施のためのデータベース作成研究.....	34
7. 国際共同治験実施のための体制構築研究.....	39

厚生労働科学研究費補助金

治験推進研究事業

小児科領域における医薬品の適応外使用データベース作成研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 矢崎 義雄

平成17（2005）年 4月

研究要旨

国立病院機構において、小児医療を専門的に実施している医療機関において、処方に基づき医薬品使用の実態調査データベースを作成する。このデータベースを元に、小児科領域における医薬品の適正使用・薬物療法の質の向上に向け、適応外薬剤の検討を行うため、あわせて海外における小児薬の承認状況及び使用の実態を調査する。

A. 研究目的

小児領域における医薬品の適正使用・薬物療法の質の向上に向け、処方に基づく医薬品使用の実態調査データベースを作成し、小児科領域において適応を持っていない薬剤について検討する。また、処方に基づく医薬品使用の実態調査データベースのシステムを構築する。

また、欧米における「小児領域における医薬品の適応外使用」の実態について、特に米国の医療機関の現状が日本の現状とどのように異なるか、また、米国においてどのような問題点を抱えているのかを情報収集する。

B. 研究方法

1) 処方箋調査

研究参加病院(11施設)において、16歳以下(小児科)の患者に処方された入院処方、外来院内処

方及び外来院外処方の処方箋（注射薬処方箋を含む）における薬剤名、剤型、年齢、用法用量及び剤型変更等について調査する。

剤型変更による使用実績調査については、錠剤粉砕、脱カプセル、院内製剤（坐薬、注射薬の投与経路変更、特殊倍散、液剤調整）等を調査する。

2) データベースの構築、データの集積・解析

小児領域の医薬研究（特に処方に関するデータ収集を含む研究）に関するシステム開発若しくは保守・運用経験を有するシステム開発会社（シミック株式会社）に委託して、小児処方に基づく医薬品使用の実態調査の内容についてデータベースを構築し、処方された薬剤の小児領域における適応外使用を解析する。

3) 実地調査

米国のコロンビア大学臨床研究センター及びスローン大学 (Sloan-Kettering Cancer Center) における治験等臨床研究の実態を把握し、小児領域の治療において使用される医薬品の適応外使用等の使用実態について調査研究する。

C. 研究結果

小児科を標榜している国立病院機構の病院11施設で、平成16年10月の1ヶ月間に発行された処方箋及び入院処方箋計79,061枚を抽出し、記載されていた864種類の薬剤（一般名）について、本邦における小児適応の有無を製剤別に検討し、小児領域における適応外使用の実態について検討した。

全施設における処方件数上位10薬剤を、入院処方箋、入院注射処方箋、重心病棟入院処方箋、重心病棟入院注射処方箋、外来処方箋（院内）、外来処方箋（院外）、外来注射処方箋に集計した結果は別添1に示したとおりである。経口薬の場合、入院、外来ともに呼吸器疾患治療薬と鎮痛・解熱薬の処方件数が多く、重心病棟ではこれらの薬剤のほかに下剤及び抗けいれん薬が多く処方されていた。注射薬の場合には、入院では輸液用製剤、抗菌薬、アミノフィリン、ヘパリンナトリウム、副腎皮質ステロイド、外来では輸液用製剤、ワクチン、減感作用薬剤、アミノフィリン、副腎皮質ステロイドなどの処方件数が多かった。

処方された薬剤の小児適応の有無に関しては、小児に対する用法・用量の記載がなく小児適応そのものが認められていない場合（適応状況リストの×印、以下カテゴリー×）、一部の疾患

・症状に対して適応が認められていない場合及び年齢区分により一部の小児に対して適応が認められていない場合（適応状況リストの△印、以下カテゴリー△）、小児に対する用法・用量が明記されていて小児適応が認められている場合（適応状況リストの○印、以下カテゴリー○）の3つのカテゴリーに分け、処方件数の多い順に別添2に示した。

小児に対する適応そのものが認められていないカテゴリー×に含まれる薬剤で、もっとも処方件数の多かったのはヘパリンナトリウム注射液の826件で、以下アセトアミノフェンの顆粒および錠剤の454件、塩酸ブロムヘキシシン吸入剤の366件、塩化リゾチームの顆粒および錠剤の318件、スピロラク톤の顆粒および錠剤の219件、ブルンカスト水和物のカプセルの213件、ミダゾラム注射液の167件、臭化水素酸デキストロメトルファン141件、ファモチジンの散剤および錠剤の129件、塩化マンガン・硫酸亜鉛配合剤の120件、プロピオン酸フルカチゾン点鼻液の112件、注射用ファモチジンの111件などであった。

カテゴリー△に含まれる薬剤における適応外使用は、適応のある年齢区分以外の年齢の小児に対して使用された場合と、適応が認められた疾患・症状以外に使用された場合があるため、それぞれの場合に分けて適応外件数の多い順に表2に示した。適応が認められた疾患・症状以外への適応外使用の件数は、全体で174件と少なく、薬剤別では、アモキシシリンの71件、硫酸アトロピンの30件、塩酸グラニセトロン注射液の

24件、タクロシムス水和物の18件、塩酸アミトリプチリンの15件などであった。適応年齢以外への適応外使用については新生児・未熟児用医薬品とそれ以外の医薬品に分けて集計した。新生児・未熟児用医薬品は、エポエチン α （遺伝子組み換え）のエスポー注射液750、アミノフィリンのアプニション注15mg、インドメタシンナトリウム静注用のインダシン静注用の3製剤があるが、適応外と考えられる乳児、幼児に使用されている場合が少数認められた。それ以外の薬剤における年齢区分別にみた適応外使用件数は、4歳以下の乳幼児に対するプロピオン酸フルカチゾン吸入剤の使用が最も多くて214件認められ、以下塩酸アゼラスチンの乳幼児への使用74件、ブルンカスト水和物の乳児への使用56件、ツロブテロール貼付剤の6ヶ月未満の乳児への使用39件、モンテルカストナトリウムの6歳未満の幼児への使用27件、プロピオン酸フルカチゾン点鼻薬の4歳以下の幼児への使用22件、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム静注用の新生児への使用20件、エバスチンの幼児への使用20件などであった。気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患に使用される薬剤が多かった。

カテゴリー○、カテゴリー△及びカテゴリー×の薬剤を薬効分類別にまとめ、別添3、4及び5に示した

一方、海外の調査において、米国の臨床研究は我が国のそれと様相は大きく異なり、企業による開発目的の研究もあるが、研究者個人による研究が非常に多い。また、それを行

なう1施設（病院）、1研究に対し多額なGrant（寄附；数千億円～数兆円）が企業のみならず個人から寄せられる。豊富な財源は研究者に必要な環境、そして人員が与えられると共に、リサーチを支えるに十分なバックアップ体制まで潤わせている。

リサーチの結果如何では、直接的なベネフィットを授かることができるため、必然的に研究者のモチベーションは高く維持され、質の良いデータ、スピードも確保されるのだと思われる。

米国における小児に対する処方75%についてはいわゆる適応外使用であると報告されている。この問題点は、小児用製剤がないこと、保険の適応外であること、被害救済の対象とならないことなどがあげられる。そして、医師の経験により用法用量を判断するため、処方医師がその一切の責任を負わなければならない。欧米の小児学会では適応外で使用される小児薬物である“Therapeutic Orphan”についての調査が行われ、1998年のICH東京会議で小児用医薬品開発と適応外使用のための制定法が協議され、採択されている。

この適応外使用のガイドライン施行後、製薬企業にとっては未だ子児用薬品開発に市場メリットが無いことと、効率的な小児治験を実施できる環境が十分に整備されていないことなど小児を対象とした調査を行うことは大変難しいのが現状である。FDA行政保健関係者はその担うべく社会的責務から適応外使用される全ての医薬品を対象とした調査の実施を目指している。

今後開発される新薬と適応外使用医薬品の適

応拡大については、小児科学会や規制当局も現状を認識して、子児を対象とした治験を推進するだけでなく適応外使用の問題解決に乗り出している。その中で The Office of Orphan Drug Development (OOPD) は、製薬関連企業に対して奨励金などいろいろな包括案を提案しており、新薬開発を助長するに当たって、臨床検査に関する優遇税措置、小児用医薬品に関するその取得手数料の放棄、小児用を対象とした生成物や薬品の適応外使用の特権を得ることができるなどの包括案を製薬企業に対して認めている。指定された小児用医薬品の対象グループとなる子児数が20万人以下の場合、国からの適外使用薬に関する治験の費用の負担が受けられ、小児用を対象とした市場販売の特許権利が7年間与えられる。

D. 考察

今回の調査の結果、小児における医薬品の適応外使用の実態が明らかとなり、日常の小児診療の現場において、いかに多くの適応外使用が行われているかということに改めて感じさせられた。これらのうち、本来は適応が認められていない疾患・症状に対する適応外使用に関しては件数も少なく、多くの場合は処方医の不注意によるものではないかと考えられるため、適応を見直す必要性は少ないと考えられる。一方、年齢区分による適応外使用、小児適応のない薬剤の適応外使用に関しては、特に後者の場合において、適応の見直しが検討されるべきであろう薬剤が散見される。それらの薬剤は、特に使用される頻度の高い薬剤と、使用頻度はそれほど

高くなくても、小児医療にとって是非必要な薬剤に分けられる。

適応外使用の頻度が高い薬剤のうち、ヘパリンナトリウムは、主として輸液ラインの凝固防止の目的で使用されていると考えられるので、特に小児の用法・用量が定められてはいないが、厳密な意味での適応外使用とはいえ、現在の添付文書のままでも、通常の使用は可能であると考えられる。アセトアミノフェンや塩化リゾチームなどの顆粒や錠剤に小児適応がない点については、実際に使用していても、投与量に問題がなければ、保険審査で査定されることは少ないと考えられるが、現実には乳幼児で顆粒を使用したり、年長児で錠剤を使用する頻度は高く、小児への適応がないことは実際に医療の現場で行われていることと乖離がある。これらの薬剤では、剤型による体内動態の同等性が裏付けられていれば、小児用製剤と同様の用法・用量を明記した上で、新たな臨床試験を行うことなく小児適応を追加しても差し支えないように思われる。プラナルカスト水和物をはじめとする各種抗アレルギー薬、各種抗菌薬等においても、小児用製剤以外の剤型の小児への適応が認められていない場合が多いが、年長児に関しては同様の理由で、適応を追加しても良いのではないかと思われる。塩酸ブロムヘキシンの吸入剤及び経口剤については、実際に小児に対して使用される頻度は高く、これまでの使用経験から小児での有用性、安全性に特に問題はないと考えられるが、やはり何らかの形での適応追加の処置が望まれる。また、ミダゾラムは抗けいれん

作用及び鎮静作用を目的に、ファモチジン[®]は重症例での消化性潰瘍の予防及び治療、小児の急性胃炎や消化性潰瘍の治療を目的に、それぞれ使用される頻度は高く、必要性も高いことから、早急に小児に対する用法・用量を決定し、小児適応の追加を行う必要があると考える。

使用頻度はそれほど高くなくても、小児医療にとって是非必要な薬剤としては、フルコナゾール、ミカファンギンをはじめとする抗真菌薬が上げられる。小児で真菌症が問題となる頻度は少ないが、実際に全身性真菌症を発症した場合に、現在本邦で小児適応が認められている有用な抗真菌薬はなく、早急な適応追加が求められている。また抗真菌薬も含めて、新生児に対する有効性・安全性が確立された抗微生物薬も数少ないため、適応追加に関する今後の対応が望まれている。

E. 結論

以上のような小児適応が必要と考えられる医薬品に対して、小児適応を追加するためには、これまでの使用実績や海外データなどから臨床試

験を省略できる場合もあるであろうが、やはり適応追加のために新たなデータが求められる場合が多いと考えられる。そのためには、製薬会社への官民からの働きかけ、製薬会社の適応追加への意欲、適応追加のための臨床試験を実施しやすいような環境の整備等が必要であると考えられるが、医師や学会が主導する形の臨床試験の活用も有用な手段のひとつである。

F. 結論

1. 論文発表

未定

2. 学会発表

未定

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金

治験推進研究事業

神経難病の患者及び治療実態のデータベース作成研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 矢崎 義雄

平成17（2005）年 4月

研究要旨

国立病院機構内の病院を対象として、神経難病の患者層、治療実態に関する調査を行い、データベースを作成した。これにより、国立病院機構の管下において、神経難病を専門的に扱う体制をとっている病院が多く、神経難病に対する医薬品の治験を実施するにあたり、十分な基盤があることがわかった。

A. 研究目的

現在、神経難病の領域については、一部の研究班の調査資料はあるが、全国を対象とした診療状況、受け入れ患者数等のデータがない。全国の国立病院機構の病院を対象として、患者及び治療実態について調査を実施してデータベースを作成することにより、神経難病の治療研究の発展及び神経難病への適用を目的とした医薬品の治験の推進を目指した。また、海外での状況を調査し、本邦との違いや問題点を明らかにすることにより、治験の推進の基礎とする。

B. 研究方法

1 研究デザイン

(1) 調査研究

1) 対象 国立病院機構 149 病院

2) 調査項目

① 病院の概要（病床数、医師数、紹介率、

MSW数等）

② 病院で可能な検査、治療

③ 神経難病に関連する研究参加状況

④ 神経難病患者数（入院中、新規入院、外来患者数）

3) データ取得方法 記述式

国立病院機構 149 病院において、病院内で神経難病を担当する医師が責任者となって、調査票に病院の状況を記述し、国立病院機構において、調査票を集計分析

（倫理面への配慮）

調査においては、患者個人が特定できる情報を対象としていない。

この点につき、国立病院機構本部に設置した中央倫理審査委員会において、議論・確認を行った。

2) 実地調査

Northwick Park Hospital PI unit
ロンドン大学 The Whittington Hos-
pital
Chaterhouse Research Clinical U-
nit, Ravenscourt Park Hospital P-
lunit

C. 研究結果

1) 調査研究

○ 診療の実態

国立病院機構149病院中93病院が何らかの神経難病の診療を行っていることがわかった。また、93病院のうち、常勤の神経内科医師が診療を担当している病院は、77病院、総計253名が勤務していた。また、学会専門医資格を有している神経内科医が勤務している病院は72病院、総計218名であった。1病院あたり、神経内科常勤医師は平均2.8名であった。2名で診療を担当している病院が一番多く20病院となっている一方で、9名以上の神経内科常勤医師を有する病院も2病院あった。(グラフ1参照) MSWを配置している病院は、46病院であり、都道府県における神経難病ネットワークの拠点病院となっている病院は17病院であった。また、神経難病ネットワークに関し何らかの位置づけをされている病院は、68病院であった。

ネットワークにおける位置づけは、拠点病院が17施設、準拠点病院が4施設、基幹施設が8施設、協力病院が39施設となっていた。

○ 検査体制

神経難病の患者を受け入れて診療を行っている病院に対して、神経疾患の診断等に必要な特異的な検査や治療体制等について、当該病院での実施(検査を外注する場合であっても可)が可能かどうかを調査した結果は、以下のとおりであった。

1 遺伝子検査について

神経疾患については、遺伝的背景を持つものが多く、診断においても有力な情報となるため、その検査体制について調査を行った。筋ジストロフィー症の遺伝子(DNA)診断については、41病院が可能であった。脊髄小脳変性症については、50病院が可能であった。ハンチントン舞踏病については45病院が、遺伝性パーキンソンについては、34病院が可能であり、神経難病の代表的な遺伝性疾患について、相当数の病院が遺伝子診断が可能であることがわかった。遺伝子診断カウンセリングについては、21病院が整えていると回答があった。

1 抗体測定等の検査について神経疾患の診断・治療において重要な判断の要素となる抗体検査について、調査を行った。抗アセチルコリン受容体抗体を検査可能な病院は56病院、抗MuSK抗体を検査可能な病院は33病院、抗神経抗体を検査可能な病院は37病院、VGCO, VGKOを測定可能な病院は33病院、サイトカイン、ケモカイン測定が可能な病院は26病院、プリオン蛋白、タウ蛋白測定が可能な病院は40病院、HLA型判定が可能な病院は43病院であった。

2 病理検査について、病理検査が可能な病院

は61病院、末梢神経病理検査が必要な病院は58病院、中枢神経病理検査が可能な病院は53病院であった。また、電子顕微鏡検査についても尋ねたところ、神経筋接合部についての検査が可能な病院は26病院、末梢神経についての検査が可能な病院は35病院であった。

3 筋電図検査について筋電図検査のうち、針電極筋電図検査が可能な病院は76病院、誘発筋電図を測定可能な病院は73、末梢神経伝導速度を測定可能な病院は78病院、中枢神経伝導速度（VEP、ABR）を測定可能な病院は73病院、微小電極検査が可能な病院は13病院、単線維筋電図が検査可能な病院であった。

4 その他の検査について神経内科で主に実施されているその他の検査について尋ねたところ、重心動揺計検査について実施可能な病院は、38病院、経頭蓋磁気刺激検査（中枢神経伝達速度）について実施可能な病院は、27病院、終夜睡眠ポリソムノグラフィについて実施可能な病院は3病院であった。

○ 治験及び臨床研究の実績について 治験の受託にあたっては、患者数、検査体制の重要であるが、既に、治験を実施した経験を有するか等が重要な意味を有しているため、病院の治験実績、神経内科の治験実績について調査を行った。また、これまでに神経内科分野における臨床研究に関し、どの程度、実績を有するかについても、併せて調査を実施した。

1 治験の受託状況について

治験について、平成16年度の契約状況を尋ねたところ、54病院が治験を受託していた。ま

た、うち、神経内科が治験に参加していたのは、30病院であった。さらに、一番多く治験を引き受けている神経内科では、8種類の治験を引き受けていた。

2 研究実績について

国立病院機構管下の病院が、何からの形で参加した神経難病に関する研究は、51研究課題であった。うち、主任研究者として研究を実施していたのは、18課題であった。課題名からのみの情報によれば、パーキンソン病、ALS、難治性てんかん、筋ジストロフィ、スモン等の疾患に関する研究のほか、QOLの向上のための研究等が実施されている。

○ 患者数について 神経難病の診療を実施できる病院に対し、平成17年2月1日現在の疾患別入院患者数、平成17年2月14日から3月14日までの4週間の延べ外来患者数、平成17年2月の新規入院患者数等を調査した。

1 入院患者数について（平成17年2月1日現在）

① パーキンソン病 パーキンソン病については、入院患者がいる病院は66病院、66病院総計で入院患者は567名、入院患者の一番多い病院では、68名が入院していた。

② パーキンソン病関連疾患については、入院患者がいる病院は、42病院、42病院総計で入院患者は144名、入院患者の一番多い病院では、12名が入院していた。

③ 筋萎縮性側索硬化症(ALS)については、入院患者がいる病院は53病院、53病院総計で入院患者は393名、入院患者の一番多い病院では、

20名が入院していた。

④ 脊髄小脳変性症（遺伝性）については、入院患者が居る病院は41病院、41病院総計で入院患者は174名、入院患者の一番多い病院では21名が入院していた。

⑤ 脊髄小脳変性症（非遺伝性）については、入院患者がいる病院は30病院、30病院総計で入院患者は103名、入院患者の一番多い病院では13名が入院していた。

⑥ 多系統萎縮症については、入院患者がいる病院は47病院、47病院総計で入院患者は225名、入院患者の一番多い病院では、13名が入院していた。

⑦ 多発性硬化症については、入院患者がいる病院は44病院、44病院総計で入院患者は133名、入院患者の一番多い病院では、26名が入院していた。

⑧ 家族性対麻痺については、入院患者がいる病院は16病院、16病院総計で入院患者は33名、入院患者の一番多い病院では、8名が入院していた。⑨ ハンチントン舞踏病については、入院患者がいる病院は、20病院、20病院総計で入院患者は33名、入院患者の一番多い病院では5名が入院していた。

⑩ クロイツフェルトヤコブ病については、入院患者がいる病院は27病院、27病院総計で入院患者は38名、入院患者の一番多い病院では3名が入院していた。

⑩ 重症筋無力症については、入院患者がいる病院は、20病院、20病院総計で入院患者は34名、入院患者の一番多い病院では7名が入院していた。

⑫ ギランバレー症候群については、入院患者がいる病院は、21病院、21病院総計で入院患者は29名、入院患者の一番多い病院では3名が入院していた。

⑪ 慢性炎症性脱髄性多発神経炎については、入院患者がいる病院は、20病院、20病院総計で入院患者は28名、入院患者の一番多い病院では、4名が入院していた。強皮症については、入院患者がいる病院は、21病院、21病院総計で入院患者は28名、入院患者の一番多い病院では、3名が入院していた。

2 のべ外来患者数について（平成17年2月14日から3月14日までの4週間に来院した患者）

① パーキンソン病 パーキンソン病については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は79病院、79病院総計でのべ外来患者は4,062名、平均47.7名、一番多い病院は4週間に455名の外来患者を診察していた。

② パーキンソン病関連疾患については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は54病院、54病院総計でのべ外来患者は303名、平均3.4名、一番多い病院は4週間に41名の外来患者を診察していた。

③ 筋萎縮性側索硬化症については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は51病院、51病院総計でのべ外来患者は808名、平均10.0名の外来患者を診察していた。

④ 脊髄小脳変性症（遺伝性）については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は52病院、52病院総計でのべ外来患者は453名、平均5.3名、一番多い病院は4週間に36名の外来

患者を診察していた。

- ⑤ 脊髄小脳変性症（非遺伝性）については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は52病院、52病院総計でのべ外来患者は317名、平均3.8名、一番多い病院は4週間に50名の外来患者を診察していた。
- ⑥ 多系統萎縮症については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は46病院、46病院総計でのべ外来患者は363名、平均4.3名、一番多い病院は4週間に40名の外来患者を診察していた。
- ⑦ 多発性硬化症については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は61病院、61病院総計でのべ外来患者は507名、平均6.0名、一番多い病院は4週間に76名の外来患者を診察していた。
- ⑧ 家族制対麻痺については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は29病院、29病院総計でのべ外来患者は72名、平均0.8名、一番多い病院は4週間に14名の外来患者を診察していた。
- ⑨ ハンチントン舞踏病については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は21病院、21病院総計でのべ外来患者は49名、平均0.6名、一番多い病院は4週間に12名の外来患者を診察していた。
- ⑩ クロイツフェルトヤコブ病については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は4病院、4病院総計は4名、平均1名であった。
- ⑪ 重症筋無力症については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は58病院、58病院

総計でのべ外来患者は508名、平均6.0名、一番多い病院は4週間に76名の外来患者を診察していた。

- ③ ギランバレー症候群については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は34病院、34病院総計でのべ外来患者は76名、平均0.9名、一番多い病院は4週間に8名の外来患者を診察していた。
- ④ 慢性炎症性脱髄性多発神経炎については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は36病院、36病院総計でのべ外来患者は109名、平均1.3名、一番多い病院は4週間に11名の外来患者を診察していた。

⑭ 強皮症については、調査期間内に1名以上の外来受診のあった病院は52病院、52病院総計でのべ外来患者は508名、平均2.9名、一番多い病院は4週間に20名の外来患者を診察していた。

2) 実地調査

臨床試験を担当している研究者は研究室での分子遺伝学的研究が優先され政府は臨床研究には冷たいという印象をもっている。大きな収入になるので受託については競争が激しい。大学の研究者が開発する薬剤は企業の立場からは商品価値がないことが多い。患者のリクルートは説明をよく理解してというよりは、医師を信頼して参加するという印象をうけた。一方、製薬業はイギリスの重要な産業であり、臨床試験もイギリスが発祥の地であるという認識がされている。日本の治験に対しては日本の治験はコストが高く、患者のリクルートまでに時間がかかるという印象をもっている。日本では患者も医師

も治験に対するインセンティブが低いようにみえる。国際治験は基本的に同じプロトコールであればコストは同じはずという考えをもっている。Phase1治験については、1996年頃から製薬企業はCROにアウトソーシングする傾向がある。CROのPhase1 unitは設備の整った大学関連病院の中にある。イギリスではPhase1治験には倫理委員会による審査に加え、2004年4月から政府（MHRA）の1年ごとの審査が必要になった。審査に適合するために高額のコストが必要であり、小規模の会社では対応ができなくなっている。日本でのPhase1の実施は難しいという見方をしており、現に日本の製薬企業も同様に考え海外でPhase1を行っているケースもある。治験を実施する施設にとって経済的メリットがあるという考えが必要である。Phase1の開始に当たっては、2種類の動物での毒性試験を実施し、動物安全料の100分の1の量から投与を開始している。CROと依頼企業の医師が安全性について討議しながら投与量を増やしている。

日本人を対象とするPhase1治験： 基本的にコーカシアンに投与してわかっている量で行っており、日本人に対して初めての薬剤を投与することはない。日系2世3世などは人種的には日本人であっても生活習慣、文化は日本人とは合わないで、日本人対象の治験にならず、本来日本で実施すべきである。日本でのPhase1は遅いが、質は高く値段は安くなってきている。日本人留学生をリクルートしてPhase1を実施しているCROもある。その中には倫理的に問題があると思われる方法で被験者を集めているところもある。

る。

D. 考察

- 1 国立病院機構管下の病院において、神経難病に関する診療状況及び治験等の実態調査を行った。
- 2 国立病院機構管下においては、神経内科が常勤して、神経難病の診療にあたる病院は77病院であるが、その医療体制は、医師数、検査体制等に相当のばらつきがみられた。
- 3 神経難病の診療を行っている神経内科のうち、54の病院においては、平成16年度に治験を実施しており、治験を実施する基盤は整っていると考えられた。
- 4 神経難病の患者数の調査を行ったところ、国立病院機構病院管下の病院だけで、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄小脳変性症、多系統性萎縮症は、100症例以上を有していた。また、平成17年2月、1ヶ月間の新規入院患者数をとったところ、20症例以上となっており、治験を実施するにあたり、これらの5疾患については、十分な症例を国立病院機構管下病院は有することがわかった。
- 5 疾患別の外来患者数及び入院患者数のグラフを詳細に検討したところ、疾患により、外来診療に比重が高いものがあつた。重症筋無力症や強皮症、後縦靭帯骨化症、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎がこれにあたり、外来診療における治験を含めて考えるのであれば、十分な症例の確保が見込めることがわかった。
- 6 ベーチェット病、HAM、広範脊柱管狭窄症、クロイツフェルトヤコブ症、スモンについては、国立病院機構管下のみでは、症例の確保

が難しいが、他の病院グループ協力があれば、一定の症例数を確保できるのではないかと考える。7 亜急性硬化性全脳炎やファブリー病、副腎白質ジストロフィー、ウイルス動脈輪閉塞症、ルイス・サムナー症候群、クロウ・フカセ症候群については、入院・外来を合わせても、十分な症例がなく、他の病院グループと協力しても、治験の実施が相当に困難ではないかと考えられる。8 神経難病のうち、病院により患者数に偏りがあることも多く、病院によって、難病のうち、特に、重点をおいて取り組んでいることがわかった。

E. 結論

国立病院機構管下の病院において、神経難病に関する診療状況、治験実施状況等を調査し、神経難病に関する治験実施可能性について検討を行ったところ、神経難病のうち、主な疾患については、十分に実施可能であることがわかった。ただし、一部の疾患については、国立病院機構の枠を越えて、症例を集めたとしても治験を実施することが難しいことがわかった。

神経難病の治験推進にむけては、1) 国立病院機構病院でもPhase1治験はbig businessであり、実施は十分可能であるという印象をもった。問

題は医師のインセンティブである。2) 神経・筋疾患政策医療ネットワークの規模と診療の質の高さを直接、国際的に宣伝する場を作る必要性も痛感した。
とが難しいことがわかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

未定

2. 学会発表

平成17年度国立病院総合医学会において発表予定

国立病院機構ホームページにおいて、研究結果を一般にわかりやすくしたデータとして掲載することとしている。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金

治験推進研究事業

国立病院機構における治験のための調査研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 矢崎 義雄

平成17(2005)年 4月

研究要旨

結核、その他呼吸器、内分泌、代謝、腎臓、リュウマチ、アレルギー、眼、耳鼻、血液、肝臓、骨・運動器、てんかん、循環器、精神、重心の分野から30疾病を選び、各疾患の患者について年齢、性別、使用薬剤の種類等治療状況や患者の状態など数項目ずつ調査を行い、各項目における分布を解析し、治験の実施に有用なデータベースを作成した。

A. 研究目的

149病院からなる国立機構病院のネットワークを活用して、診療領域毎の臨床データ等を収集整理し、治験を実施するために必要なデータベースを作成する。

B. 研究方法

○病院調査 31疾患について国立病院機構149医療機関の担当者に集計票を配布し、該当する患者について調査項目を報告してもらい、収集した調査項目の分析をおこなった。

○実地調査 米国退役軍人病院 (US Department of Veterans Affairs:以下VA) 視察及び米国退役軍人管理庁 (Veterans Health Administration:VHA) に、国立病院機構において臨床試験、治験実施経験者で臨床試験、治験に精通した医療従事者からなる調査員を米国に派遣し、日本の治験への要望、国立病院機構におけるネット

ワーク機能等について情報収集及び調査を行った。

(倫理面への配慮)

国立病院機構本部の中央倫理審査委員会において倫理面に関する審査を行い、個人情報を持定できる情報は収集しないことを確認した。また院内に「研究についてのお願い」を掲示し、研究の目的や調査内容、患者様が研究に参加しなくても不利益になることはないことや、病院の問い合わせ窓口について周知することとした。

C. 研究結果及び考察

○病院調査結果

1. 多剤耐性結核の入院例に関する調査

新規入院の109例が報告され、平均耐性薬剤数は4.1で、患者に対し3.6薬剤での治療が実施されていた。治療薬の中に一般抗菌薬、特にニュー

一キノロン剤が使われている例が多かった。

2. 菌陽性結核の入院例に関する調査

55施設から1448例が報告され、全体の96%が呼吸器単独結核で、肺外結核は63例であった。

3. リンパ脈管筋腫症(LAM)に関する調査

21施設から肺LAM23例を含む73例が報告された。

4. レジオネラ肺炎に関する調査：8施設から

新規入院患者13例の報告があった。

5. 内視鏡的副腎腫瘍摘出術施行例の実態調査

：18施設から46例が報告され、半数は原発性アルドステロン症、約1/4が非機能性腫瘍で、褐色細胞腫、クッシング症候群の順であった。

6. 下垂体疾患の診療実態調査：48施設から

約1,200例が報告され、約1/3が下垂体機能低下症、約1/4が下垂体機能亢進症であった。

7. 退院時処方で糖尿病薬を投与された患者

に関する調査：1,606人中1,142人が経口糖尿病薬を服用し、その中1,054人は経口薬のみを使用し、残りの88人はインスリンと併用していた。

8. 新規透析導入患者に関する調査

720名の平成16年の新規血液透析導入患者について報告があった。

9. 腎生検に関する調査：37施設から652例が報告された。

10. 外来受診した関節リュウマチ患者に対

する調査：機能障害について調査を行い、14%の患者は食事動作に、22.8%の患者は歩行動作に障害が生じていることがわかった。

11. 再発性多発性軟骨炎に関する調査

9施設から14例が報告され、希な疾患であることから診療ガイドラインの作成などに有用な情報

となった。

12. 小児気管支喘息に関する調査研究

77施設より計4,152例の報告があり、急性発作で入院した患者の β_2 刺激薬吸入療法以外の薬物療法の実態がわかった。

13. 成人喘息における吸入ステロイド使用

状況調査：77施設1,426例が報告され、吸入ステロイド治療が普及していた。

14. 白内障手術に関する調査：登録された

732例1,043眼の白内障手術患者の術式の96.5%は超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術であった。

15. 術後眼内炎に関する調査：9施設から19

例の報告があり、原因となった眼手術は白内障手術が12例と多かった。

16. 突発性難聴に関する調査：36施設から286例が報告された。

17. 慢性副鼻腔炎に関する調査：手術適用

となる症例が34施設267例が登録され、手術範囲等の状況を分析した。

18. 急性白血病患者（新規未治療患者、再

発患者）に関する調査：38施設から550例の登録があり、急性骨髄性白血病432例、急性リンパ性白血病114例、その他4例であった。

19. 骨髄異形成症候群に関する調査：

40施設より646例の報告があり、51歳以上の患者が577例で89%を占めていた。

20. C型肝炎に対するインターフェロン治療

に関する調査：67施設から1024例が報告された。

21. B型肝炎に対するラミブジン治療に関する調査：57施設から530例が報告された。

2 2. 人工関節置換術に関する調査：59から1,243関節の置換術が報告され、原疾患や手術時間・出血量について分析を行った。

2 3. 腰椎椎間板ヘルニアに対するヘルニア摘出術に関する調査：50施設から811例が報告された。

2 4. 外来受診てんかん患者に関する調査：104の病院から20,303例が報告され、新薬により恩恵を受ける患者数の1割以上と見積もられた。

2 5. 希少てんかん症候群を有する外来患者に関する調査：42施設で約700症例の存在が確認された。

2 6. 心房細動と診断され、外来を受診した患者に関する調査：3,097例の報告あり、抗血栓療法を受けている者は88.9%（内、ワルファリン使用例は7割以上）

2 7. 原発性肺高血圧症と診断され、外来を受診した患者に関する調査：11病院より38例の報告があった

2 8. 退院時処方少量アスピリンが投与された患者に関する調査：85施設から1467例について薬剤の使用目的や併用剤の情報が集められた。

2 9. 上部消化管内視鏡検査において、食道癌、逆流性食道炎、胃癌、胃潰瘍、または十二指腸潰瘍をみとめた患者に関する調査：2,904例が報告された。

3 0. 精神病棟に入院した患者の実態調査：回答のあった32施設で約10,000人の入院が報告された。

3 1 重症児(者)病棟入所者の状況調査約6,300例に対して調査を行った。超（準超）重症児の割合は増加しており、今後ますます医療的需要（対応）が増加する事が予想された。

実地調査

（1）対象施設

- 1) サンフランシスコVA医療センター
- 2) VAシカゴ医療センター
- 3) VAワシントン医療センター
- 4) VA本部

（2）調査結果

複数の米国退役軍人病院および本部で、現地の診療形態、特に臨床研究・治験の実施手順及びデータベースの作成手順、統合集積方法の実際を視察し、現地の幹部職員及び職員と米国退役軍人病院における共同治験の優れた手法と問題点を討議し、国立病院機構への移植の可能性と利点及び米国退役軍人病院と国立病院機構での国際共同治験の可能性と実現に向けた具体的手順を明らかにした。全米の米国退役軍人病院で共通の電子カルテシステムが稼動していた。同システムは施設間で若干の差異が存在するものの、概ねの使用法は統一され、入院中の患者の基礎データや注射薬の実施等の自動入力機能や患者の症状、診断名に応じた検査の実施や症状の確認がプログラム機能に組み込まれていた。全米の米国退役軍人病院各施設の代表者から成る、電子カルテの機能拡張のための委員会が設置され、さらなる機能追加と完全な一体化への作業を継続している。

D. 結論

31疾患についての調査より得られたデータベースから各疾患の国立病院機構内での分布が把握でき、疾患によっては治験を行うために十分な基盤があることが分かった。また、各疾患毎の治療状況や重症度分布等が把握でき、治験を計画する上で有用な情報収集ができた。今後こ

のデータベースを活用して治験を進めてゆく予定である。

E. 研究発表

未定

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金

治験推進研究事業

欧米では承認されているが国内では承認されていない医薬品のデータベース作成研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 矢崎 義雄

平成17（2005）年 4月

研究要旨

日本国内で推進が期待される医師主導治験において、国立病院機構においてもその推進を検討していく上で、日本国内の医薬品の承認状況を把握することは重要であり、欧州では承認されているが国内では承認されていない医薬品のデータベースの作成し役立てるものである。

(1) 欧州（イギリス、フランス、ドイツ、アメリカ）4カ国において、過去2年間、医薬品市場において売り上げが確認され、日本国内において売り上げのない医薬品について、リサーチ会社を用いて調査を行う。(2) 欧州で売り上げが確認され、日本で売り上げのない医薬品について、日本製薬工業協会加盟の製薬企業の協力により国内未承認についての確認と可能な限り、欧州での適応、作用機序、薬理作用の確認できる文献等を収集する。(3) これにより、得られたデータを欧州で承認され国内で未承認とした。また、欧州の中でも、今回は英国の治験実施主要医療機関、製薬企業等依頼者を対象として、国立病院機構において臨床試験、治験実施経験者で臨床試験、治験に精通した医療従事者からなる調査員を英国に派遣し、国内未承認の医薬品の実態等について調査実施した。

A. 研究目的

日本国内で推進が期待される医師主導治験において、国立病院機構においてもその推進を検討していく上で、日本国内の医薬品の承認状況を把握することは重要であり、欧州では承認されているが国内では承認されていない医薬品のデータベースを作成し役立てるものである。

1) 委託調査

(1) 欧州（イギリス、フランス、ドイツ、アメリカ）4カ国において、過去2年間、医薬品市場において売り上げが確認され、日本国内において売り上げのない医薬品について、リサーチ会社を用いて調査を行う。(2) 欧州で売り上げが確認され、日本で売り上げのない医薬品について、日本製薬工業協会加盟の製薬企業の協力により国内未承認についての確認と可能な限り、

B. 研究方法

欧州での適応、作用機序、薬理作用の確認できる文献等を収集する。(3)これにより、得られたデータを欧州で承認され国内で未承認とされる医薬品と位置づけ、17領域(結核、呼吸器、内分泌、代謝、腎、アレルギー、リウマチ、眼科、耳鼻科、血液、肝臓、骨・運動器、てんかん、精神、循環器、重心、消化器)に分類し製薬企業より得られた文献等とともに国立病院機構に勤務する17領域の各専門医師を中心に、個々の医薬品の認知度と日本国内への承認後の有用性について調査を行う。

2) 実地調査

欧州の中でも、今回は英国の治験実施主要医療機関、製薬企業等依頼者を対象として、国立病院機構において臨床試験、治験実施経験者で臨床試験、治験に精通した医療従事者からなる調査員を英国に派遣し、国内未承認の医薬品の実態等について調査実施した。

C. 結果

○委託調査

今回の市場調査において、欧州で承認されているが国内では承認されていない医薬品は、評価対象領域として掲げた17領域において77品目確認された。それぞれの領域において、国内未承認としてあげられた医薬品数は1品目から19品目と各領域間にて治療薬開発の現状に大きな差があることがわかった。(結核、代謝、腎臓領域の薬剤は今回の国内未承認されるものは少なく、精神科、循環器領域は数多く確認された。)この国内未承認薬を国立

病院機構に勤務する17領域の専門医師(297名)を中心に評価を行うと、各専門領域における医師が60%以上の臨床上有用性が期待できると考えられた医薬品は10品目(13%)に止まり、その10品目が該当する領域は血液-4品目、てんかん-3品目、結核、眼科、循環器-各1品目であった。ここで血液領域でその有用性評価の高かった2品目は抗腫瘍薬でほか抗腫瘍治療剤解毒剤、抗真菌剤とがん治療領域としての新薬開発が求められる現状がうかがえる。また、呼吸器領域においても、最も国内承認意義がありそうと考えられる薬剤に抗腫瘍薬が上げられている。循環器領域における肺高血圧症治療薬は他に有効な治療薬のないことから早急な導入が期待されている。ほかりウマチ領域においては、抗リウマチ薬がすべての患者に有効でないという特殊性と薬効の現弱現象が見られることから、また、抗てんかん薬においては、てんかん領域、重心領域の各医師とも国内の治療薬に乏しい現状を指し、著効例が少数であっても新薬として国内導入を求める声が高い。耳鼻科領域でも調査により確認された薬剤は同種同効薬の多いアレルギー性鼻炎に対するステロイド吸入剤も患者の使用感、効果差などの違いにより圧倒的なシェアを持つものがないことより、新規に開発される薬剤にも大きな期待が寄せられている。しかし、肝臓領域に上げられたインターフェロンの様に、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法が満足できる段階に達していることから、本剤の積極的な国内承認を必要をしないとする意見や循環器領域で未承認薬として上げられたβ遮