

EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究

所 属 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部
研究者 森 川 馨

医薬品の安全性・有効性を確立するために、大規模な無作為化比較試験、コホート研究に関する学術文献及び海外規制機関情報の解析・評価方法を検討すると共に疾患別に、循環器疾患、精神神経疾患、癌、呼吸器疾患などについて安全性、有効性を評価、検討した。

分担研究者

- | | |
|------------------------------|------|
| (1) 冲中記念成人病研究所 | 竹村玲子 |
| (2) エーザイ(株)臨床研究センター | 小枝正暢 |
| (3) グラクソ・スミスクライン(株) 開発本部 | 犬山里代 |
| (4) 参天製薬(株) 研究開発本部 | 西畑利明 |
| (5) 塩野義製薬(株) 解析センター | 田崎武信 |
| (6) シミック(株)戦略薬事コンサルティング部 | 佐藤 昇 |
| (7) 第一製薬(株) 学術業務部 | 吉富恭助 |
| (8) 帝国臓器製薬(株) 研究開発統括本部 | 奥村 一 |
| (9) 日本ベリンガーインゲルハイム(株) 医薬開発本部 | 古来啓蔵 |
| (10) ファイザー(株)メディカルアフェアーズ | 今村恭子 |
| (11) 山之内製薬(株) 信頼性保証本部 | 岩元憲治 |
- 研究協力
- | | |
|--------------|------|
| (1) (株)アーム | 山本典子 |
| (2) メルシャン(株) | 松藤素子 |

A. 研究目的

現在、EBM(臨床現場における医療の科学的評価)は、医学、医療の分野で最も重要な考え方になっている。特に、医薬品の安全性、有効性に関して医薬品を取り巻く世界の状況は大きく変わってきている。EBMはもはやいくつかの臨床試験のメタアナリシスではなく、医療現場における医薬品の有効性、安全性を客観的に評価する現実となってきた。現在、欧米から数万人規模の大規模無作為化比較試験、コホート研究の成果が報告され、医薬品の有効性と安全性について、我々は従来になかったレベルでの有効性と安全性の情報を手にすることが出来る時代に入っている。また、WHO, FDA, MHRAなど欧米各国の規制機関はこれらの研究結果に基づいて勧告、規制、安全情報を出している。このよう

な状況の中で、海外の学術情報及び海外の規制機関で発信される医薬品情報をどのように解析・評価し、いかに日本国内での医薬品の安全性、有効性に役立てていくかは、日本における医薬品の安全性、有効性を考える上において最も重要な課題となっている。

本研究では、国立医薬品食品衛生研究所・安全情報部との官民共同研究により、海外で得られている大規模無作為化比較試験、コホート研究などの臨床データ及び海外規制機関情報をもとに、これらの臨床データをどのように医学的にまた統計学的に評価し、日本の医薬品の安全性・有効性に役立てていくか検討を行うと共に、具体的にも各疾患毎に医薬品の安全性、有効性の評価を行うことを目的とした。

B. 研究方法

検討に当たり、米国・保健省の政策と評価を行っているAHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality)のエビデンスレポートに加え、直近の学術文献及び日本における治療法と比較しながら、報告されたデータに基づいてEBMの立場から医薬品の安全性・有効性について検討を行った。

以下に参照したエビデンスレポートを示す。

- B.1. 心房細動患者の初期治療法 No.12: Management of New Onset Atrial Fibrillation, 2001
- B.2. 女性冠動脈疾患の薬物療法による予防 No.80: Results of Systematic Review on Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease in Women, 2003
- B.3. 少数集団におけるアンジオテンシン変換酵素阻害剤とβ遮断薬の有効性と日本人心不全患者に対する薬物療法 No.82: Pharmacologic Management of Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: Effect in Female,

Black, and Diabetic Patients, and Cost-Effectiveness, 2003

B.4. 安定狭心症の薬剤治療 No.10: An Evaluation of Beta-Blockers, Calcium Antagonists, Nitrates, and Alternative Therapies for Stable Angina, 1999

B.5. 早産管理における治療薬剤等の検討 No.18: Management of Preterm Labor, 2000

B.6. 白内障及び緑内障併発患者の手術 No.38: Surgical Treatment of Coexisting Cataract and Glaucoma, 2000

B.7. 抗うつ薬の有効性と安全性 No.7: Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies, 1999

B.8. うつ病、変形性関節症、肝疾患に対するS-アデノシルメチオニンの有効性 No.64: s-Adenosyl-L-Methionine for Treatment of Depression, Osteo-arthritis, and Liver Disease, 2002

B.9. 認知症に対する薬物療法 No.97: Pharmacological Treatment of Dementia, 2004

B.10. 癌における諸症状-痛み, うつ, 疲労-の治療 No.61: Management of Cancer Symptoms: Pain, Depression, and Fatigue, 2002

B.11. 進行前立腺癌に対する内分泌療法 No.4: Relative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Methods of Androgen Suppression in the Treatment of Advanced Prostate Cancer, 1999

B.12. 癌性貧血または癌化学療法により出現した貧血に対するエポエチン治療 No.30: Uses of epoetin for Anemia in Oncology, 2001

B.13. 慢性腎不全貧血に対するEpoetin治療 No.29: Use of Epoetin for Anemia in Chronic Renal Failure, 2001

B.14. 慢性C型肝炎の治療・管理 No.60: Management of Chronic Hepatitis C, 2002

B.15. 慢性喘息の管理 No.44: Management of Chronic Asthma, 2001

B.16. 就業年齢層におけるアレルギー性鼻炎の治療・管理 No.7: Management of Allergic Rhinitis in the Working-Age Population, 2003

B.17. COPD急性増悪の管理 No.19: Management of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2001

C. 研究成果及び考察

C.1. 心房細動患者の初期治療法

心房細動は日常診療でよく遭遇する不整脈であり、加齢とともに増加し、今日の高齢化社会でその治療法の重要性が増している。80~89歳

での年間発症率は2%以上であり、罹患率は約9%である。心房細動患者では、動悸等の自覚症状を伴うことが多く、発作に対する不安、恐怖はストレスをもたらすこと、QOLの著しい低下をもたらすこともある。また、心房細動は、脳梗塞の独立した危険因子であり、心房細動患者では脳卒中中のリスクが増加する。本研究では、心房細動患者の治療方針に関し、抗不整脈薬の発作停止効果、洞調律維持効果とレートコントロール、及び抗血栓療法の有効性等について検討した。

(1) 抗不整脈薬による発作停止効果

46報の無作為化臨床試験、18種の抗不整脈薬についての評価の結果、「Strong evidence」として評価された薬剤は、flecainide OR 24.7 (95%CI 9.0, 68)、ibutilide 29.1 (9.8, 86)及びpropafenone 4.6 (2.6, 8.2)であった。

(2) 抗不整脈薬による同調律維持効果

29報の無作為化臨床試験、10種の抗不整脈薬についての評価の結果、「Strong evidence」として評価された薬剤は、quinidine OR 4.1 (2.5, 6.7)、disopyramide 3.4 (1.6, 7.1)、flecainide 3.1 (1.5, 6.2)、propafenone 3.7 (2.4, 5.7)及びsotalol 7.1 (3.8, 13.4)であった。また、薬剤間での効果の強さの違いについては、明確でなかった。

(3) 抗不整脈薬によるレートコントロール

45報の臨床試験、17種の抗不整脈薬について評価が行われたが、メタアナリシスのためには試験デザイン及び結果に統一性がないため、十分なエビデンスは得られていない。しかし、diltiazem及びverapamilは、安静時及び運動負荷時のレートコントロールに有効であり、また、 β -blockerは運動負荷時のレートコントロールに有効であった。

(4) 抗血栓療法による脳卒中発現抑制

11報の抗血栓療法に関する臨床試験、4種の薬剤についての評価の結果、「Strong Evidence」として評価された薬剤は、warfarin OR 0.30 (0.19, 0.48)であった。なお、その時の出血のリスクは、OR 1.90 (0.89, 4.04)であった。また、aspirin OR 0.65 (0.43, 0.99)は、「Moderately Strong Evidence」として評価され、その時の出血のリスクは、OR 0.81 (0.37, 1.77)であった。

(5) その他の検討結果

外来で安全に心房細動を治療するための方針に関しては、適切な報告はレビュー対象中には見出せず評価はできていない。また、心房細動の治療における心エコーの有用性について直接評価した結果はなかった。しかし、心エコーを

用い左房径を測定した報告が9報あり、左房径と除細動成功率とに関連があることが示唆されていた。

(5)費用対効果

新規に心房細動を発症した患者の初期治療にあたっては、電氣的除細動又は、flecainide又は ibutilideによる抗不整脈剤による除細動と、その後、抗不整脈剤を用いた洞調律維持療法が、費用対効果が高かった。また、抗血栓療法薬剤の選択に関しては、年齢（55歳、65歳、75歳）と脳卒中中のリスク（高血圧、糖尿病、塞栓症の既往）の有無から6つに区分し評価したところ、低リスク患者に対してはAspirinが、高リスク患者に対してはWarfarinが費用対効果の高かった。

エビデンスレポートの検討により、心房細動に対する抗不整脈薬の効果、及び抗血栓療法の有効性等が示された。十分なエビデンスがなく、評価できない項目もあったが、心房細動の治療方針に関する有用な情報が得られた。心房細動の治療に関しては、エビデンスレポートの報告後、2001年に本邦及び欧米でガイドラインが発表されている。医療現場での現状を考慮し、臨床試験のエビデンスを踏まえ作成され、各不整脈薬の電気生理学的作用並びに対象患者の基礎疾患を考慮した治療方針が示されているが、まだ十分なエビデンスが得られている訳ではない。今後必要なエビデンスとしては、積極的な除細動・洞調律維持療法と抗血栓療法を伴うレートコントロールのどちらが有用であるか、また、以下に示すような評価を含む無作為化比較試験の成績が必要と考えられる。①QOLを組み入れた評価、②複数の抗不整脈剤を用いた有効性及び安全性の直接比較、③外来患者での安全な薬物療法の情報、④脳卒中中の低リスク、中間のリスクを有する患者でのaspirin及びwarfarin、その他の抗血栓剤の比較データ、⑤経胸部超音波検査及び経食道超音波検査の有用性に関する情報、などである。洞調律維持療法とレートコントロールとの比較に関しては、米国で実施されたAFFIRM study（両者の治療法の優劣を比較した無作為化比較試験）の結果が2002年に報告され、両者の治療法間に有意な差は認められず、同等の効果を有する治療法であることが示されている。しかし、基礎疾患や人種差、薬物の使用法等の違いもあり、海外で得られた結果をそのまま本邦の臨床に当てはめて良いのかという問題もある。本邦では、AFFIRM studyの結果を受け、現在、J-RHYTHM試験が進行中であり、その結果が待たれている。

以上、メタアナリシスにより心房細動に対す

る治療薬の発作停止効果、洞調律維持効果とレートコントロール、及び抗血栓療法の有効性等が評価した。心房細動患者像は多様であることから、本検討結果が全ての心房細動患者にあてはまるというわけではないが、患者特性及び各薬剤の特徴（電気生理学的作用、QOL、催不整脈作用など）を考慮したエビデンスの収集・解析が今後も継続的に必要であると考えられる。

C.2. 女性冠動脈疾患の薬物療法による予防

冠動脈疾患(CHD)は重要な成人病であり、かつ性差があると考えられる重要な疾患のひとつである。女性では閉経後に増加し、症状や経過が男性と異なる。男性CHDに関しては多くの臨床試験が実施され、その結果、診断、治療、予防の科学的根拠が確立されてきたが、女性に関しては欧米でも科学的根拠の確立が十分でないと言われる。我国でも生活習慣の欧米化と社会の高齢化に伴い今後女性CHDの増加が予想される。そこで、本研究では女性CHDの薬物療法による予防の有効性と安全性に関する既存の科学的根拠について解析と評価を行い、さらに今後CHDのような明らかな性差のある疾患における科学的根拠をどのように得ればよいかについて検討した。

CHDの二次予防では、男性で有効性が示されているアスピリン、 β 遮断薬、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬について女性でもほぼ同様の効果を示すデータが存在すると考えられる。統計的に有意な結果を得ているデータの例として、アスピリンはCHDの既往又は同程度の高リスク患者に対し薬剤対プラセボの相対リスク(Relative Risk, RR) 0.81($p < 0.0001$)で統計的に有意に血管事象を減少させ、ほぼ男性(RR 0.78, $p < 0.0001$)と同様の効果である。又同様に β 遮断薬は心不全女性患者に対しRR(95%信頼区間)が0.62(0.40, 0.97)で死亡を減少させ、全参加者 0.71(0.60, 0.83)とほぼ同様である。ACE阻害薬は心不全女性患者に対しオッズ比(OR)(95%信頼区間)が0.79(0.67, 0.93)で死亡と入院(心筋梗塞又は心不全による)の複合評価項目を減少させ、男性 0.71(0.65, 0.77)とほぼ同様の効果であり、又CHDの既往又は同程度の高リスク患者に対し、RRが0.77(0.62, 0.96)で心事故と脳卒中の複合評価項目を減少させ、全参加者 0.78(0.70, 0.86)とほぼ同様の効果である。カルシウム拮抗薬については男女共に長期服用の予防効果を示すデータは存在せず、硝酸薬については予防効果のないことが示されている。現在、CHDの治療、予防に使用される薬剤で明らかな性差が示唆されているものは日本ではまだ使用されていないが血小板糖蛋白IIb/IIIa

阻害薬である。本薬は再狭窄予防を目的として経皮的冠動脈治療 (percutaneous coronary intervention, PCI) に使用した際には、女性で男性と同様にOR 0.62 ($p < 0.03$)で統計的に有意に1年後の死亡を減少させるが、急性冠症候群の治療に使用した際には、30日後の死亡が男性ではOR 0.83 (0.71, 0.96)で減少するのに対し女性では1.08 (0.89, 1.33)と増加する。

男性CHDの主要なリスク因子は女性でもリスク因子となっているが、その程度には性差が示唆され、糖尿病、HDLコレステロール低値、トリグリセリド高値は女性では男性より高いリスク因子であることが示唆されている。これらのリスク因子に介入する予防的薬物療法としては、高血圧治療薬は女性で心事故を15%、死亡を9%減少させる。糖尿病治療薬によるCHD予防効果はまだ示されていない。HMG-CoA還元酵素阻害薬によるLDLコレステロール低下は一次予防と二次予防を合わせたシステマティックレビューで女性の心事故をRR 0.71 (0.58, 0.87)で減少させ、全参加者 0.69 (0.64, 0.74)と同様であるが、全参加者で明らかな死亡の減少RR 0.79 (0.72, 0.86)が女性では観察されていない。また、他の高脂血症治療薬の女性での有効性に関してはデータが示されていない。なお、CHDの一般的な一次予防では、男性では抗血小板薬としてのアスピリンの服用により約30%の心事故減少が示されているが、女性に関してはデータが存在せず、現在4万人の閉経後女性を対象とした無作為化比較試験が進行中である。

CHDに関連する臨床試験の女性参加者は典型的には全参加者の20%程度であるため、有効性・安全性について1つの試験のデータから統計的に信頼性のある評価を得ることは難しく、複数の試験のシステマティックレビューが必要である。しかし、現状では欧米でも、試験に女性が参加していても層別化された女性のデータが報告されず、システマティックレビューを実施する際に障害となっている。CHDのように明らかに性差が知られている疾患の臨床試験では、女性について層別無作為化し、エビデンスの統合ができるよう前向きに計画しておくことが必要である。

EBMに基いた女性CHDの薬物療法による予防を実施するにあたっては、現状では欧米でも科学的根拠が十分に得られていない。女性の臨床試験の参加者が少なく、かつ層別化した女性のデータが報告されていないことが解析の障害となっており、今後我国で臨床試験の実施を推進するにあたり、層別化されたデータが報告されるようあらかじめ方策をとる必要があると考えら

れる。

C.3. 少数集団におけるアンジオテンシン変換酵素阻害剤と β 遮断薬の有効性と日本人心不全患者に対する薬物療法

先進諸国において慢性心不全(CHF)は重要な公衆衛生の問題である。CHFに対するアンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)や β 遮断薬(BB)の有効性は、主として白人CHF男性を中心とした、placeboとの無作為化比較試験(RCT)により立証されてきた。日本人CHF患者の生命予後も同様に不良であることが報告されているが、薬物療法が予後を改善するか否かの情報は十分ではない。欧米の臨床試験より得られた少数集団の情報は、これらの結果を、日本人CHF患者に外挿することの適否を判断する上において重要と考えられる。本研究では、海外臨床試験のメタアナリシスによる少数集団(女性、黒人、糖尿病(DM)患者)での薬剤の有効性の問題と日本人CHF患者に対する治療について考察した。

女性におけるACEIによる死亡リスクの減少は、RR 0.92 (0.81, 1.04)と明らかでなかった。これは、予防試験においてRR 0.96 (0.75, 1.22)とリスクの減少が認められなかったためであるが、より明確な立証が必要である。一方、DMの有無、黒人白人にかかわらずACEIは死亡リスクを減少させた。BucindololのRCTを除く4RCTをBBの評価対象とした(全て症候性の左室機能不全患者)場合、男女、DMの有無で死亡リスクの低下効果に明らかな差はなかったが、除外された1RCTでBBによる黒人の死亡リスクの有意な増加が観察され、すべてのBBが同等でないと考えられた。

本邦の慢性心不全治療ガイドライン(2001)では、患者が耐えうる限り欧米の大規模臨床試験で用いられた用量を目標としたACEIの投与と、有症状のCHF患者に、ACEIに加えBBをできるだけ投与することを勧めている(NYHA III以上には原則入院下で投与)。直近においても、CHF患者の3年間の死亡率は20%を超え(NYHA分類III以上の患者では35.5%)、さらなる生存率とQOLの改善が必要であることが報告されている。ガイドラインの発表以降、日本人における薬物療法と心血管系疾患発症との関連を検証した試験として、candesartanによる心不全の進展および心不全による入院リスクの67%低下(Matsumori A et al., 2003)とcarvedilol 20 mgによるEF \leq 40%のNYHA II/IIIのCHF患者の、死亡と心血管系疾患による入院リスクの80%低下(Hori M et al., 2004)が報告された。また、コホート研究より登録時のACEI/AIIA服薬者の死亡リスクが28%低

いことが報告されている。

欧米における大規模臨床試験を統合した分析において、黒人／白人間でACEIの生命予後改善効果に明らかな差がみられないことから、人種差の影響は少なく、これらの結果を日本人に外挿することは可能であることが示唆された。ただし、無症候性心不全女性に対してはACEIがその生命予後を改善するか否かは明らかではなく、これらの患者における新たなRCTが欧米または日本で考慮されなければならない。一方、BBは症候性CHF患者のいずれの副次的集団においてもその生命予後を改善し、日本人においても、死亡および心血管系疾患による入院リスクを低下させることが報告されており、日本人への外挿は妥当と考えられる。しかしながら、BBが無症候性心不全患者の生命予後に与える影響は明らかではなく、今後の検証が必要である。

心不全に対する多くの薬剤が臨床応用されているが、いまだCHF患者の生命予後は十分ではない。今後、他の薬剤の検証も必要であろう。資金・人的資源は有限であり、全ての小数集団で薬剤の有用性を直接検証することは困難である。メタアナリシスは、小数集団に関する情報の取得のみならず、日本人への外挿性の考察上にも有用と考えられる。

C.4. 安定狭心症の薬剤治療

安定狭心症は、罹患率の高さ、死亡率への影響の大きさから重大な健康問題となっている。狭心症患者は、心臓死あるいは心筋梗塞の危険性が高く、治療は症状の緩和や心臓死と心筋梗塞の発症を減少させることを目指す。安定狭心症の予防的な長期治療は、β遮断薬、カルシウム拮抗薬および硝酸薬が単独あるいは併用で使用されるが、これらの薬剤に関する個々の相対的な有効性と安全性に関しては論議がある。また、これらの薬剤を使用した際の長期的な予後(心臓死や心筋梗塞の発症)は重要な課題である。本研究では、安定狭心症の長期的治療と予後についてβ遮断薬、カルシウム拮抗薬、硝酸薬を比較検討した。

(1) β遮断薬とカルシウム拮抗薬との比較

72文献より、心筋梗塞の履歴を持った患者は35%であり、患者の平均年齢は57歳、男性が84%であった。心臓死あるいは心筋梗塞の発症に関してβ遮断薬とカルシウム拮抗薬とで差はみられなかった(オッズ比OR 0.97 (95%CI 0.67, 1.38))。β遮断薬はカルシウム拮抗薬より狭心症発症回数が少なく(平均値の差MD -0.31 (-0.62, 0.00))、ニフェジピンとの比較でも少なかったが(MD -0.63 (-1.0, 0.21))が、ニフェジピン以

外のカルシウム拮抗薬との比較では差はなかった。1週間あたりのニトログリセリン舌下錠の使用回数は、β遮断薬と、カルシウム拮抗薬あるいはニフェジピンとの比較で有意な差は見られなかった(MD -0.14 (-0.41, 0.32), -0.14 (-0.46, 0.19))。運動時間はβ遮断薬で、短縮し(MD -0.10 (-0.20, 0.00))、1mmST低下時間では、差がみられなかった(MD 0.06 (-0.06, 0.18))。試験が中止となる有害事象は患者全体の8%で発現しており、β遮断薬はカルシウム拮抗薬と比較して少なく(OR 0.72 (0.60, 0.86))、ニフェジピンとの比較でも少なかった(OR 0.60 (0.46, 0.77))が、ニフェジピン以外のカルシウム拮抗薬との比較では有意な差はみられなかった。副作用に関しては、20文献で、β遮断薬では1175人中118人(10%)、カルシウム拮抗薬では1155人中161人(14%)に副作用の発症がみられた。頭痛(27人対48人)、胃腸障害(38人対60人)、周辺浮腫(2人対24人)でカルシウム拮抗薬で副作用が多く発症した。

(2) カルシウム拮抗薬と硝酸薬の比較

12文献あり、治療結果には有意な違いはみられなかった。

(3) β遮断薬と硝酸薬の比較

6文献あり、治療結果には有意な違いはみられなかった。

以上の結果より、安定狭心症患者の治療において、カルシウム拮抗薬では、β遮断薬に比べ、狭心症発症回数および有害事象の発現数が多いことが示された。これらの差はニフェジピンによって大部分が説明される。一方、ニフェジピン以外のカルシウム拮抗薬とβ遮断薬では、狭心症発症回数および有害事象の発現数に違いはなかった。また、試験期間が短かかったので、薬剤間の生存率などの長期的な差を決定することはできなかった。

安定狭心症の薬剤治療について、米国のACC/AHAガイドライン(2002)ではβ遮断薬を第一選択薬とし、β遮断薬の重大な禁忌(心不全、心臓ブロック、あるいは、重篤な肺疾患など)が存在する場合は、カルシウム拮抗薬の投与を推奨している。しかし、本邦では欧米に比べ狭心症などの原因として冠動脈攣縮(スパスム)が多く、スパスムを抑えることからカルシウム拮抗薬の使用頻度が高いと言われており、本エビデンスの結果をそのまま外挿することができない。本邦においては、器質的狭窄患者と冠動脈攣縮性狭心症患者を区別し薬剤治療を慎重に検討する必要があると考えられる。今後、安定狭心症の発症機序(冠動脈攣縮性、器質的狭窄)の診断方法

を明確に定義し、適確な層別解析を実施、検討することが重要である。また、長期試験による心臓死や心筋梗塞の発症といった長期予後に関する検討が必要である。

C.5. 早産管理における治療薬剤等の検討

早産率は近年増加傾向にあり、早産の防止は社会的にも大きな課題となっており、早産の治療薬剤及び診断等について検討を行った。

子宮収縮抑制薬の有効性について、急性期療法では、妊娠期間維持効果をプラセボ群と比較した結果、 β 刺激薬(オッズ比(OR)1.6 (95%CI 1.22, 2.16))、 $MgSO_4$ (1.87 (1.19, 2.94))、Ca拮抗剤(2.49 (1.56, 3.96))及びNSAIDs(4.95 (1.65, 14.89))で統計的有意差が認められたが、エタノール(0.95 (0.57, 1.59))では有意差が認められなかった。維持療法では、妊娠日数の平均値の差をプラセボと比較した結果、 β 刺激薬(平均値の差 -0.68 (95%CI -4.68, 3.33))及び $MgSO_4$ (-3.31 (-9.67, 3.06))で有意差が認められなかった。子宮収縮抑制薬は急性期療法において妊娠期間維持効果を有するが、維持療法においては効果がないことが示唆された。しかし、急性期療法の妊娠期間維持効果は、コルチコステロイド投与や3次医療機関への母体搬送を可能にする。

安全性に関しては、 β 刺激薬は母体側有害事象において、重度心血管系、軽度心血管系、代謝系及び消化器系有害事象において、他剤と比較して生命を脅かさない副作用で発現頻度に有意な差が認められたが、胎児/新生児側では有意な差が認められなかった。 $MgSO_4$ 、Ca拮抗剤、オキシトシン拮抗薬、NSAIDs及びエタノールは母体側及び胎児/新生児側いずれにおいても他剤と比較して発現頻度に有意な差が認められなかった。従って、 β 刺激薬は他剤と比しその使用方法に注意を要すると考えられる。

抗生剤の有効性については、非投与群と比較した結果、妊娠日数の平均値の差(6.42日 (1.27, 11.6))において効果を認めたが、出生児体重の平均値の差(0.068kg (-0.0194, 0.156))では統計的に有意な効果を認めなかった。米国では、抗生剤の妊娠期間の延長効果には異論があり、胎児のB群連鎖球菌の感染を防ぐことを目的とした投与が推奨されている。胎児性フィブロンネクチン(cut off値:50ng/mL)は7日以内の出産に対する予知能として感度が89.4%、特異度が83.3%、陽性予測値(PPV)が22.9%、陰性予測値(NPV)が99.3%であり、経膈超音波測定(羊膜腔下方の膨隆状形態/内子宮口の楔状形態)の37週未満の出産に対する感度、特異度、PPV及びNPVはそれぞれ60.

2、79.2、56.7及び81.4%であった。これら2つは、NPVが高いことから、単独もしくは併用が診断に有用と考えられ、妊娠期間を延長させることが児の予後の改善につながると期待され、児の予後の改善を予測する代替指標となり得ると考えられた。

子宮収縮抑制剤の投与はコルチコステロイドを投与する時間あるいは第三次医療施設へ母体搬送する時間を確保すること、抗生剤の投与は胎児のB群連鎖球菌感染を予防することから、いずれも有用性が示されている。現在、米国では切迫早産治療薬のエンドポイントとして新生児の予後の改善が求められている。日本において、早産の頻度は、1990年には4.5%であったのが、1995年では4.9%、2000年には5.4%、2002年には5.3%と上昇してきており、高年妊娠の増加等に伴い、早産の防止は社会的にも大きな課題である。米国では、米産婦人科学会の報告書やガイドラインが作成されているが、日本では早産の管理に関する明確な治療指針が出されていない。日本においても医療現場における早産治療に関するエビデンスの蓄積・評価による治療法・ガイドラインの確立が望まれる。

C.6. 白内障及び緑内障併発患者の手術

白内障は水晶体構成蛋白の混濁により、視力低下及び羞明が症状として現われる。これらの症状改善のため白内障手術が行われる。白内障発症の危険因子は加齢及び紫外線と考えられる。

緑内障は、眼圧が上昇し視神経に圧迫萎縮が起り、初期の段階で視野異常が発現し末期には視力障害となり失明に至る。治療法としては薬物療法及び手術療法があり、主に薬物療法では眼圧がコントロールできない場合に緑内障手術が行われる。緑内障発症の危険因子は高眼圧があげられ、加齢に伴い発症率は高くなる。

「開放隅角緑内障における短期及び長期間の眼圧コントロールへの白内障手術の影響について」の調査結果として、白内障摘出術単独では眼圧を約4mmHg下降させ、緑内障手術を追加することでより眼圧を下降させ、将来的に薬物療法の必要性を減少させていた。「白内障の発達と進行に対する緑内障手術の影響について」の調査結果からは、緑内障手術は手術をしない場合と比べて後発白内障を有意($p=0.0075$)に発症させていた。「手術の組み合わせのリスクとベネフィットについて」の調査結果からは、線維柱帯切除術及び超音波乳化吸引術(白内障摘出術)の中で角膜輪部と円蓋部からの結膜切開の違いによる眼圧下降に差はなく、いずれの切開部でも平均眼圧が6.1mmHg又は8mmHg下降していた。

また、同様の手術の組み合わせでの切開サイズの比較では3mm及び6mmとも約8mmHgの眼圧下降が認められていた。合併症として「前房出血」は線維柱帯切除術単独又は線維柱帯切除術を伴った白内障手術において10%未満から50%以上の割合で報告され、切開サイズに関らず多く発現していた。「低眼圧」はthermosclerostomyと線維柱帯切除術の緑内障手術で20%と10%の高い発現率が報告され、白内障手術/線維柱帯切除術の併用手術において角膜輪部と下円蓋部フラップの比較では30%と8%と角膜輪部で多く発現していた。「併用手術における線維芽細胞抑制剤のリスクとベネフィットについて」の調査結果から、マイトマイシンC(MMC)の使用は未使用に比べより低い眼圧を得ていた。また、5-フルオロウラシル(5FU)の使用は眼圧下降につながらなかった。合併症として「線維柱帯切除術における手術創からの房水漏出」が5FUを使用しない場合は8~19%発現し、5FUが白内障手術/線維柱帯切除術と共に使用された場合は25~59%発現していた。「上皮欠損」は5FUによる抗線維化作用により大部分の試験で発生しており、超音波乳化吸引術による白内障摘出術との併用手術では5FU処置群で10眼に発現し、コントロール群での発現は無く、また他の試験では5FUの処置を受けた眼の67%に発現し、コントロール群では35%発現していた。

以上の結果は、白内障と緑内障の併用手術の妥当性を眼圧下降の効力結果から支持していると考えられた。なお、術後の結果を評価するうえで重要とされるQOLについては、調査されてはいたが、現在の段階では十分なデータが得られておらず、エビデンスとして取り上げられていなかった。

C.7. 抗うつ薬の有効性と安全性

1950年代に三環系抗うつ薬(TCA)イミプラミンが開発され、うつ病の薬物療法は大きく変化した。続いて、第1・第2世代といわれる種々の抗うつ薬(「旧」抗うつ薬と略記)が開発・臨床応用され、1970年代初めには、薬物療法のベネフィットが確立したといわれる。1980年代以降に、安全性を謳った選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)等の第3・第4世代の抗うつ薬(「新」抗うつ薬と略記)の開発が始まり、80年代の後半に臨床応用されることになった。米国では、この時期に「うつ病性障害の診療ガイドライン」が公表され、抗うつ薬の処方量が飛躍的に増え、「新」抗うつ薬について、公表エビデンス(統計学的根拠)に基づいて、有効性と安全性を検討

する必要性が強まった。

有効性の主要な指標として、うつ病評価尺度上の評点でみた50%以上の低下、あるいは総合評価尺度による「改善」以上の判定が得られた割合である反応率を使用し、各試験について反応率から算出されたリスク比が、メタ・アナリシスの方法で併合された。「新」抗うつ薬とプラセボを比較した81試験での反応率は、「新」抗うつ薬群51%に対してプラセボ群32%で、「新」抗うつ薬がプラセボに有意に優っていた(RR[リスク比]1.6 (95%CI 1.5, 1.7))。薬剤クラス別にみても、その殆どがプラセボに有意に優っていた(SSRIは、25試験でRR 1.6 (1.5, 1.7))。「新」、「旧」の抗うつ薬を比較した150試験での反応率は、どちらも54%であり(RR 1.0(0.97, 1.06))、SSRIとTCA間に差はみられなかった(38試験でRR 1.0 (0.9, 1.1))。32試験で「新」抗うつ薬同士、またSSRIと他の「新」抗うつ薬で差はみられなかった。

安全性では、高頻度に発現する有害事象の発現率がSSRIとTCA間で比較され、SSRIでの発現率はTCAと比べて、吐き気(19%:9%)、下痢(12%:3%)、頭痛(15%:11%)、不眠(13%:6%)で高く、口渇(18%:48%)、便秘(8%:21%)、めまい(8%:19%)、目のかすみ(6%:10%)、震え(7%:11%)、排尿障害(3%:8%)で低かった。不安(11%:9%)では、差がみられなかった。SSRIにおける重篤な副作用として、徐脈、出血、顆粒球減少症、急発作、低ナトリウム血症、肝毒性、セロトニン症候群、錐体外路の作用、単極性うつ病の躁転がみられた。本レポートの検討範囲では、自殺との関連については、明確なエビデンスは示されていない。

最近の抗うつ薬治療の現状を探るため、1998年以降の「うつ病の治療」に関する試験をPubMedで検索した。その結果、大うつ病を対象にした試験と「旧」抗うつ薬をとりあげた試験の割合が減り、小児・青年の患者を対象にした試験の割合が増加し、治療法では、認知行動療法に関する試験が増加していた。

日本では、SSRIとSNRIが、それぞれ1999年と2000年に発売され、作成過程にある「診療ガイドライン」では、軽度から中等度のうつ病に対して、それらを第1選択薬とする方向が示されている。しかしながら、SSRIを投与された患者、特に小児患者において自殺のリスクが増加したとの報告もあり、解明すべき課題も多い。うつ病の治療法は、急性期、継続期、維持期の各治療期において予想される副作用や患者の意向を総合して選択されるが、確かなエビデンスで裏づけていくことが重要だと考えられる。

C.8. うつ病、変形性関節症、肝疾患に対するS-

アデノシルメチオニンの有効性

S-アデノシルメチオニン(S-adenosyl-L-methionine、以下SAmE)は、生体内においてメチオニンとアデノシン三リン酸から合成され、神経伝達物質やリン脂質などのメチル化反応におけるメチル基供与体としての生理活性をもつ。

SAmEは、1952年イタリアでその構造式が明らかにされ、1974年に注射剤が開発され、以後欧州ではうつおよび関節炎の医薬品として販売されている。近年、腸溶コーティングの経口製剤が開発されたことにより、米国では1999年、サプリメントとして認可・販売された。一方、本邦においては、1980年代、脳卒中急性期治療薬として開発が進められた記録が残っているが、販売には至っていない。

SAmEの服用により、気分の向上、肝機能の正常化、関節痛の軽減など、様々な効果が期待されている。そこで本研究では、うつ病、変形性関節症、肝疾患の治療におけるSAmEの有効性に関して検討した。

(1) うつ病

プラセボとの比較については、11試験を用いてEffect sizeの評価が行われた。結果は-0.65 (95%CI -1.05, -0.25)であり、SAmEはプラセボに比べ有意に効果があった。また、イミプラミンなどの標準治療薬との比較については、HRSDでの50%改善および25%改善のリスク比はそれぞれ0.93 (0.82, 1.07)、0.99 (0.95, 1.03)、effect sizeは0.08 (-0.17, 0.32)であり、いずれの評価においても統計的な差はなく、SAmEは標準治療薬と同等の効果であった。

(2) 変形性関節症

プラセボとの比較について、評価対象となった3試験のうち、大規模で無作為化された1試験(症例数: 458例)において、effect sizeは-0.20 (-0.39, -0.02)であり、変形性関節症の痛みを軽減した。また、イブプロフェンなどの非ステロイド性抗炎症薬との比較については、SAmEによる治療は統計的に十分な差は示されていない(effect size -0.11 (-0.56, 0.35))。

(3) 妊娠による胆汁うっ滞

プラセボとの比較について、掻痒感の軽減効果に関するeffect sizeは-0.95 (-1.45, -0.45)、血清ビリルビン値の低下作用に関するeffect sizeは-1.32 (-1.76, -0.88)であり、いずれにおいてもSAmEはプラセボに比べ効果があった。また、標準治療薬であるウルソデオキシコール酸(以下UDCA)との比較については、掻痒感の軽減効果に関しては評価対象が2試験と少なかったためプール解析は行われていない。うち1試験は

effect sizeが-1.52 (-2.50, -0.54)であり、SAmEがUDCAに比べ統計的に有意($p=0.02$)であった。血清ビリルビン値の低下作用に関してもプール解析は行われていない。評価対象となった3試験のうち、1試験においてSAmEはUDCAと同等、他の2試験ではUDCAがSAmEより有効との結果であり、結論には至っていない。

(4) 肝疾患による胆汁うっ滞

プラセボとの比較について、掻痒感の軽減効果に関するリスク比は0.45 (0.37, 0.55)であり、血清ビリルビン値の低下作用に関するeffect sizeは-0.63 (-1.16, -0.10)であり、いずれにおいてもSAmEはプラセボに比べ効果があった。なお、標準治療薬であるUDCAとの比較については評価対象となる試験がなかった。

エビデンスレポートでは、3つの疾患(うつ病、変形性関節症、肝疾患)においてSAmEの有効性が示されたが、評価対象となった試験は、①SAmEを用いた介入試験は、投与経路も投与量も様々であった、②ほとんどの試験において、症例数が小さかった、③試験の質には、非常にばらつきがあった、④特に肝疾患の試験において、対象患者集団も非常にばらつきがあった等の問題が含まれていた。したがって、今後さらなるSAmEのレビュー研究や薬理学的特性を解明する臨床試験を実施する必要がある。また、SAmEの経口投与における適切な用量増加試験が実施されていないことから、将来SAmEの至適用量が明らかとなれば、うつ病、変形性関節症、胆汁うっ滞に関するさらなる大規模臨床試験が実施されることが望ましい。胆汁うっ滞以外の肝疾患症状に対しては、SAmEがより効果を示す患者集団、投与経路・投与量について明らかにするためにさらに臨床試験を実施する必要がある。

エビデンスレポートの発刊以降にSAmEに関する臨床試験結果が公表されており、変形性関節症の痛みについては最新治療薬であるCOX-2阻害剤に比べて、SAmEは勝るとも劣らない効果が報告されている。また、現在、うつ病の治療薬であるSSRIやSNRIとの比較試験も進められている。

以上、SAmEはうつ病の症状、変形性関節症の痛み、妊娠または肝疾患による胆汁うっ滞の掻痒感並びに血清ビリルビン値低下作用について、プラセボに比べ効果があることが示唆された。また、うつ病および変形性関節症については、SAmEは標準治療薬と同等の効果であることが示唆されたが、肝疾患においては結論は得られていない。今後、SAmEのリスクとベネフィットをさらに明らかにするために、安全性の検討も含めた標準治療薬との大規模な無作為化比較試験の

実施が望まれる。加えて、本邦においてもSAmEが医薬品としての使用価値があるかどうか検討する必要があると考える。

C.9. 認知症に対する薬物療法

本研究では認知症に対する無作為化比較試験(RCT)による薬物療法研究が現在までにどのような薬剤について実施され、どのようなエビデンスが存在するかについて検討した。また、米国、欧州および日本において既に医薬品として承認されているDonepezil、Tacrine、Galantamine、Rivastigmine及びMemantineについては、有効性と安全性の評価結果について調査し、今後の認知症に対する薬物療法について考察した。

エビデンスレポートでは、①コリン作動性神経伝達修飾物質(CNMA)、②非コリン作動性神経伝達/神経ペプチド修飾物質(NCNMA)および③その他の物質と大きく3種類の薬剤に区分し、各系統のRCTおよび薬剤の種類は、CNMAが70試験で16種類、NCNMAが50試験で35種類、その他が72試験で46種類であった。Donepezilでは、11試験で計3,239人の軽度から中等度の認知症患者(AD、VaD、進行性変性性痴呆:PDD)に対して5~10mgを12週~1年間投与した場合、MMSE:Mini-Mental Status Exam.、ADAS-cog:Alzheimer's Disease Assessment、CIBIC+:Clinician's Interview Based Impression of Change plus Caregiver、CDR:Clinical Dementia Ratingの評価項目についてメタ解析した結果、偽薬群に比べ認知症の改善効果があった。また、Galantamineについても、6試験で計3,530人の軽度~中等度のAD、VaDに対して24~32mgを3~6か月間投与した場合、ADAS-cog、CIBIC+およびDAD:Disability Assessment for Dementiaの評価項目でメタ解析した結果、偽薬投与群に比べ改善効果を示していた。さらに、Donepezilについては2003年にVaD:616人、2004年にAD:486人に対する有効性評価結果が公表されており、いずれも軽度~中等度の患者に対し、偽薬投与群よりも若干の改善が認められたが、3年間のフォローアップ期間でみると施設収容性社会不適応や日常活動性という面での偽薬との違いは無かった。Tacrineについては計994人の軽度から中等度のAD、PDDに対する偽薬との有効性について比較した6試験について1試験のみで偽薬投与群との比較でADAS-cogについて80mg、120mg、160mgの3用量で比較した場合、120mgと160mgで偽薬投与群との間で平均で2ポイントの改善が認められ、他の5試験では偽薬投与群との間での統計的有意差は認められていない。Rivastigmineは、計2,071人の軽度から中等度のAD、アルツハイマー型認知症:DAT、

Lewry小体脳症、PDDに対する有効性について偽薬と比較した6試験のデータがあり、そのうちの3試験をADAS-cogの評価項目で、また、4試験についてCIBIC+の評価項目でメタ解析した結果、いずれの解析結果もRivastigmine投与群が偽薬投与群に比べ改善効果を示していた。Memantineに関しては、計1,066人の軽度から中等度および高度のVaD、DAT、PDDに対する偽薬との有効性を比較した3試験および2003年、2004年に公表された試験結果について、ADAS-cog、CIBIC、ADCS-ADLsev:Alzheimer Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for more severe dementiaで偽薬群よりも有意な改善が認められている。

安全性に関して、Donepezylで下痢、嘔吐の消化器系症状で偽薬群に比べ有意に高い発現率が認められたが、入院を要する重篤な有害事象の発生の報告はなかった。また、Tacrineは、投薬量の増大に伴って有害事象による投薬中止率も上昇し、6試験とも肝障害の発生を報告している。その他の薬剤で偽薬群と比べ発現率に有意差の認められた有害事象は無かった。

いずれの薬剤も偽薬投与群との比較においてADを主体とした認知症患者の認知機能障害の改善効果を有していた。ただし、Memantineを除いて軽度~中等度の認知症が対象で、観察期間も薬剤の投与期間(1年未満)に限られていた。さらに、殆どの薬剤で、認知機能において偽薬投与群よりも統計的に有意な改善効果があったという結果であった。従って、今後の認知症に対する薬物療法の評価において、薬剤投与中止後のフォローアップ期間を含めた12ヶ月以上の長期観察期間の設定による評価および認知症の症状進行遅延の評価、認知症の種類別および重症度別による評価、介護者の負担とQOLを含めた尺度による評価、実薬同士の比較試験等のエビデンスを充実していくことが重要であると考えられた。さらに、降圧剤や抗高脂血症剤といった循環器疾患に対する医薬品が認知機能障害発症の危険性を下げる効果があることが臨床における観察研究で示されていることから、循環器疾患の医薬品の認知症に対する有効性についてRCTによる評価検討が望まれる。

C.10. 癌における諸症状-痛み、うつ、疲労-の治療

がんにおいて最も頻繁に認められる臨床症状は痛み、うつ、疲労であり、QOLを維持するためにもこれらの副作用等をコントロールすることは非常に重要である。しかしこれらは種々の要素が複合した症状であり、しかもその症状はがんの症状と類似することが多く、評価について

は時に困難を伴う。本研究ではこれらの症状に関する有症率、治療法等について検討した。

(1) 痛み

進行がん患者の約75%が痛みを経験しているといわれており、その一方で、痛みのある患者の約3分の1に十分な治療が行われていないという報告がある。エビデンスレポートでは痛みの有症率について29の研究について取りあげ、有症率は最も低かった報告では14%、最高は100%と広い範囲にわたっていた。

治療の一例としてNSAIDsであるケトロラックとジクロフェナックについて進行がん患者138名を対象とし、医療従事者と患者双方が痛みに対する効果の有無についてそれぞれ判定した。7日間の連続投与で疼痛緩和効果が認められ、医療従事者による判定では、ケトロラックについて効果ありとの判定は73% (95%CI 65%, 80%)、ジクロフェナックで71% (63%, 78%)、一方患者ではケトロラックが65% (57%, 73%)、ジクロフェナックが57% (49%, 66%)であったが、両薬剤の効果に有意差は認められなかった。

また化学療法剤治療による痛みの研究として制癌剤による試験が行われていた。対象患者は骨転移により痛みの持続する前立腺癌患者460名、痛みの抑制、鎮痛剤の使用量についてプラセボ群と比較し、制癌剤投与による痛みの抑制はスラミン投与群：プラセボ群で43%：28%； $p=0.0001$ 、鎮痛剤投与量は16.5 mg：37.5 mg； $p=0.001$ 、痛みの抑制持続時間（中央値）が240 days：69 days； $p=0.0027$ であり、スラミン投与群で痛みの抑制効果が認められ、鎮痛剤の使用量が有意に減少、さらに痛みの抑制が持続した。これらの結果は制癌剤スラミンの投与によりがんによる疼痛が抑制され、鎮痛剤の使用量が減るという結果をもたらしたものと考えられた。

(2) うつ

大うつ病の診断を行った試験において、うつの症状は全がん患者の10～25%に出現した。一方健常人での発生率は約2.2%といわれておりがん患者ではうつの発症が健常人に比べ少なくとも4倍以上である。がん患者のうつに関する薬物療法の効果について効果があることが幾つかの試験から明らかにされているが薬の効果が見れるまでには通常4～6週間程度かかるため、評価時期などの試験の設定には注意を払う必要がある。

(3) 疲労

乳癌患者を対象とした疲労に関する研究から、有症率は約10～90%と幅広くなっている。この理由として疲労の定義やその重篤度が各試験で異なっているためであり、多くの研究で疲労の

基準が曖昧であることが原因の一つであると考えられる。試験の大部分は小規模な試験であり、これらの試験の多くは、エンドポイントや適格性の基準、ランダム化の方法などに矛盾が認められており、試験方法の質、信頼性などに多少問題がある試験が見られた。

うつと疲労については評価方法や定義が不明確であることが大きな問題であり、今後評価のための明確なコンセンサス基準を設定すること重要である。うつの試験では多くが成人を対象としており、小児に関する情報はあまり得られていない。うつは一般に女性に起こりやすいといわれており、さらに既往歴の有無も重要となるため、今後性別や患者のバックグラウンド等を考慮した研究が重要である。また痛みとうつ、疲労は高頻度で重複して起こり、これらの相互作用の評価も今後重要となる。この他制癌剤の投与方法による副作用の軽減に関する研究も行われており、今後発展が期待される。

C. 11. 進行前立腺癌に対する内分泌療法

米国の男性における癌死亡の原因として前立腺癌は肺癌に続き第2位（罹患率は第1位）であり、高齢化や癌の早期発見等に伴い、今後も増え続けると考えられている。また日本においても罹患率が上昇することが予想されている。本研究では、進行前立腺癌を対象とした内分泌療法の有効性及び安全性に関するエビデンスについて検討した。

(1) 内分泌療法の有効性

Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) agonist及びNonsteroidal Antiandrogens (NSAA)の2年生存率について睾丸摘除術又はDiethylstilbestrol (DES)をコントロール群として比較した結果、LHRH agonist（ハザード比1.13 (95%CI 0.915, 1.39)）、NSAA (1.22 (0.988, 1.50))共に有意差は認められなかった。併用アンドロゲン遮断療法 (Combined Androgen Blockade ; CAB) は睾丸摘除術、LHRH agonistのいずれかに、NSAA又はCyproteroneを併用した療法である。CABについては、睾丸摘除術をコントロール群として比較した結果、2年生存率では有意差は認められなかったが (0.970 (0.866, 1.09))、5年生存率では差が認められた (0.871 (0.805, 0.942))。ただしこの差が臨床的効果として認められるか否かは結論は出ていない。

(2) 内分泌療法の安全性

各内分泌療法に共通な有害事象としては、インポテンツ、ホットフラッシュ、女性化乳房等がみられた。有害事象の発現による中止率はLHRH agonistが0～4.2%、NSAAが4.0～9.8%、Cyprot

eroneが1.2(250mg/日)~4.2%(300mg/日)、CABが2.9%~14.0%であり、CABが単独アンドロゲン遮断療法に比し高かった。有害事象の発現率の数値については評価方法や集計方法が論文間で統一されていないため、中止率に比べ信頼性は低いと考えられた。

(3) 内分泌療法開始時期の違いによる5年生存率

前立腺癌の初診患者では、「診断後直ちに治療を行なった群」と「症状発現後に治療を行なった群」では有意差が認められなかった(0.914(0.815, 1.03))。一方、放射線療法後のアジュバント療法について、「放射線療法と同時に内分泌療法を開始した群」では、「放射線療法後癌が進行した後に内分泌療法を開始した群」に比し有意差が認められた(0.631(0.479, 0.831))。

(4) 内分泌療法のCost-Effectiveness

睾丸摘除術は費用が安く(Lifetime Cost \$7000)、効果は5.1QALYsと他の内分泌療法に比し劣らないため、費用効果の面で最も推奨されると考えられた。しかしQOLについてはデータが不足しており、今後の集積検討が必要である。米国では平均寿命の伸びによる高齢化や癌の早期発見等により、前立腺癌の罹患率は今後も上昇し続けると考えられ、これに伴う医療費の増大が懸念されている。今後の治療法の選択に際して、効果だけではなく治療費用及びQOL等の情報も考慮に入れ、医師と患者が共に決定していく必要がある。患者の治療選択の際の重要な情報となるQOLのEBMを確立していくことが重要である。

現在CABの単独アンドロゲン遮断療法に対する優位性については賛否両論となっている。2004年のAmerican Society of Clinical Oncologyのガイドラインでは、CABの選択については、医師は患者にメリット(生存率が僅かに増加する可能性があること)、デメリット(単独アンドロゲン遮断療法に比し有害事象発現率が上昇すること及び高価な治療費用)をしっかりと説明した上で、医師と患者の統一見解のもとに決定すべきであるとしている。

睾丸摘除術の効果は他の内分泌療法と比し劣らず、また費用が安いことから最も推奨できる治療法であったが、QOLについてのデータは不足しており、今後の集積、評価が必要である。CABの効果については賛否両論があり、その選択については十分な情報のもとに患者と医師が協議して決定することが重要と考えられた

日本においても、高齢化や生活習慣の欧米化に伴い前立腺癌の罹患率が将来上昇すると予想されている。日本と欧米では治療薬に若干の相

違があり、またCABが主要な治療方法の一つとなっている状況のなかで、わが国においてもデータを蓄積し、日本のEBMを確立する必要がある。

C. 12. 癌性貧血または癌化学療法により出現した貧血に対するエポエチン治療

癌性貧血または癌化学療法等により生じる貧血の治療・管理は、治療法の進歩とともに臨床上の重要な課題となっている。これらの貧血に対するエポエチンの適応がない国内では使用されることは少ないが、FDA、EMAはエポエチンアルファ、ダーベポエチンについて癌化学療法により発現した貧血に対する適応を承認しており、欧米では標準的治療法のガイドラインも公表されている。しかしながら、その有効性、安全性については未だ不明確な部分も多い。本研究では、癌性貧血または癌化学療法等により発現した貧血に対するエポエチン治療・管理に関する有効性・安全性を調査、検討した。

主として癌化学療法等により発現した貧血については22研究 約1900例が検討・評価された。主な評価項目は血液学的応答率(ヘモグロビン値回復についてのpartial+complete response%)であり、多くの研究では2mg/dL以上のヘモグロビン値の回復を応答の基準とした。治療開始時ヘモグロビン値が ≤ 10 g/dLの時は血液学的応答率が改善したが、 >10 g/dLでは明確な効果が示されないと結果が得られ、小児を対象とした2研究においても同様の傾向がみられた。また、エポエチンは1週間当たり300~450U/kgの投与量でヘモグロビン値を上昇させた。安全性については、エポエチン使用に関連する重要な有害事象は生じていなかった。

主として悪性腫瘍が原因で発現した貧血(癌性貧血)については、造血器腫瘍の患者を対象とした6研究 約700例が検討・評価された。エポエチンはこれらの患者で血液学的応答率を有意に改善した。また、エポエチンは多発性骨髄腫および非ホジキンリンパ腫患者において、血液学的寛解を促進し、ヘモグロビン値を増加させた。安全性については、エポエチン投与群で高血圧症の発生率については対照群に対し有意な差が認められた。

高濃度化学療法による骨髄除去、同種幹細胞移植時に発現した貧血については、治療開始時ヘモグロビン値(7~10g/dL)群において赤血球の生着時間の有意な減少(1~2週間)が示され、また、エポエチン投与期間を6週以上とした場合に赤血球生着時間に有意な差が認められた。安全性については、エポエチン使用に関連する重要な有害事象は生じていない。高濃度化学療法

による骨髄除去、自家幹細胞移植時に発現した貧血については有意性を示すエビデンスは示されなかった。

現在、癌性貧血、癌化学療法等に対して、新たな治療法の開発が試みられているが、医療現場での意志決定に役立つエビデンスを提供することは重要であり急務であると考えられる。

C. 13. 慢性腎不全貧血に対するEpoetin治療

Erythropoetinは腎臓で作られる内因性ホルモンで赤血球の増殖に関与しているが、これを有効成分とする薬剤epoetinが開発され、慢性腎不全患者での貧血予防に使用されている。使用においては、ヘマトリット(Hct)を「36%以下」にすることが普及しているが、本研究では、Hctの正常化がさらに患者の健康状態を改善するかについて検討した。

成人慢性腎不全患者で「Hct33%~36%」を維持した場合と「Hct36%超」を維持した場合の比較において、死亡率や通院回数に関し、「Hct36%超」が優れていることを示すエビデンスは十分ではなかった。小児の慢性腎不全患者における、「Hct30%超」と「Hct27~30%」の比較ならびに「Hct33%超」と「Hct27~33%」の比較において、試験1(n=20)では、ベースが高血圧の患者ではepoetin高用量群で血圧増加、薬剤使用量増加がみられた。試験2(n=44)では、「Hct30%超群」で高血圧およびその悪化がみられた。試験3(n=23)では、正常血圧小児4名がepoetin投与で中程度の高血圧になり、治療を必要とした。試験4(n=51)では、新たに16%が高血圧になり、投与前から高血圧であった小児は薬剤治療を必要とした。試験5(n=15)では、患者の半数が薬剤使用量の増加を伴い、血圧が上昇した。部分母集団(慢性腎不全罹患または非罹患患者)においては、心血管疾患を有する患者での無作為コントロール試験(n=1,233)で、死亡率はHct正常値目標群で低値目標群より高かったが、有意差はなく、この試験から、心疾患のある慢性腎不全患者でHctを増加させて酸素供給すれば、心イベントや死亡率を低下させることができるとの結論は得られなかった。非無作為化コントロール試験(n=1,958)では、手術死亡率(手術後30日以内の死亡率)および罹患率/死亡率比は、術前Hctが低いほど増加し、「Hct 36%超群」と「Hct33~36%群」に有意差はなかったが、「Hct30~33%群」と比べると有意に改善していた。脳血管障害を有する患者での試験(n=27)では、脳血流量はHct値と逆相関し、動脈血中の酸素濃度はHctと高い相関関係がみられた。

以上、成人慢性腎不全患者で「Hct33%~36%」

を維持した場合と「Hct36%超」を維持した場合の比較において、「Hct36%超」が優れていることを証明するにはエビデンスは十分ではなかった。小児の慢性腎不全患者において、30%を超える群で、血圧は上昇し、薬剤使用量が増加した。部分母集団(慢性腎不全罹患または非罹患患者)において心血管疾患を有する患者では、手術死亡率(手術後30日以内の死亡率)および罹患率/死亡率比は、術前Hctが低いほど増加し、脳血管障害を有する患者では、脳血流量はHct値と逆相関し、動脈血中の酸素濃度はHctと高い相関関係がみられた。

C. 14. 慢性C型肝炎の治療・管理

C型肝炎ウイルスの感染者は日本では約70万人、米国では約300万人と言われている。発症すれば肝硬変、肝癌へと進行し、特に一般的な血液感染症となっている米国では今後、慢性C型肝炎から発症する肝癌等の増加が予測されている。慢性C型肝炎に対する治療薬、治療方法の有効性・安全性について、また、C型肝炎発症時の検査結果と肝疾患進行の相関について検討を行った。

ERでは、1996年1月から2002年3月までの医学研究等のデータベースより486文献を抽出し、グレードに分けた後、エビデンスを評価していた。慢性C型肝炎に対する治療薬及び治療方法に関しては無症候性あるいは再発患者を対象に22試験を抽出し、生化学的、ウイルス学的及び組織学的改善度について評価し、ウイルス学的改善度(ETR: End of treatment response)において、PEG-インターフェロン α とリバビリンの併用はPEG-インターフェロン α 単独投与に対し(58~81% : 50~63%)、インターフェロン α とリバビリンの併用はインターフェロン α 単独投与に対し(35~59% : 11~34%)、また、PEG-インターフェロン α (単独投与)はインターフェロン α (単独投与)に対し(30~69% : 12~28%)、一貫した改善傾向を認めた。安全性については重要な知見は得られていない。

慢性C型肝炎に対する治療薬、治療方法の長期臨床効果については、研究期間が5年以上の40文献を抽出し、肝細胞癌及び肝硬変の発現率等を主な評価項目としたが、効果を定義する基準や患者対象が異なる等、研究デザインの不整合性等により、得られた結果は各研究間でばらつきがあった。C型肝炎発症時の生検等の検査結果と肝疾患の進行との相関については特定の血液学的線維化マーカー(ヒアルロン酸)による検査結果との比較的高い相関性が認められている(15試験中8試験)。また、肝細胞癌(HCC)のマーカーである血清AFPについては、調査された23研究

より、慢性C型肝炎患者における基準ライン（Cutoff値）は10～400ng/mLにおいて十分なHCC特異性を示し、また、200ng/mLにおいて十分な感度が得られている。

今後、慢性C型肝炎の既存の治療薬、治療方法及び長期臨床効果について、さらに最適の投与量、治療期間、特定のサブグループについての検討を目的とした均一性の高い研究デザインが必要である。また、C型肝炎発症時の生検等の検査については繊維症の予測を目的に含めること、そのための、より標準化された評価方法（ウイルス学的、組織学的）及び研究デザインによってエビデンスを収集することが重要である。

肝硬変、肝細胞癌患者発生を減少させるための目標は慢性C型肝炎患者からのC型肝炎ウイルスの消失である。そのためには新たな慢性肝炎の治療薬を開発するとともに既存医薬品の使用結果や検査結果に係るより確かなエビデンスを収集、評価し、医療現場に治療方針決定のためのエビデンスを提供することが必要である。

C. 15. 慢性喘息の管理

慢性喘息は年々増加する傾向にあり、小児では最も一般的にみられる慢性疾患のひとつである。その治療は、管理による発作の防止という側面と、肺機能の低下の改善・抑止という側面から計画される。本研究では、慢性喘息の管理に最も有用といわれる吸入ステロイド剤（ICS）に焦点をあて、とくに小児に対するICSの長期投与時の有効性と安全性、さらにICSと他の長期管理薬併用の有効性のエビデンスを調査・検討した。

(1) 小児喘息に対するICSの有効性

5歳以上の小児を対象としてICSとプラセボ（頓用β2刺激薬）が6試験（のべ1142例）で比較し、1年以内では全6試験で、ICSがプラセボより喘息管理を有意に改善させた。しかし、1年を超えた追跡を行った1試験（3アームで計1041症例、最長追跡期間224週）試験終了時では、気管支拡張剤投与後FEV1変化量の差は統計的に有意でなかった。なお、この試験は規模・追跡期間ともに米国最大のものであった。一方、5歳未満の小児で肺機能を計測した試験はなかった。

(2) 小児喘息に対するICSの安全性

4種の有害事象（身長抑制、骨密度への悪影響、目に対する毒性、副腎/脳下垂体軸の抑制）が注目されるが、推奨用量でのICSの長期使用で、これらの事象は頻繁に発現しないことが示唆された。ただし、安全性の評価に十分な追跡期間と患者数を有した試験はなかった。

(3) ICSと他の長期管理薬の併用の有効性

長期作用型β2刺激薬、theophylline、leukot

riene拮抗薬がのべ42試験で検討されたが、小児を対象とした試験はわずかだった。成人を対象とした16試験での長期作用型β2刺激薬の上乗せ効果のメタ分析の結果から、併用治療はICS単独治療より、FEV1で0.17 Liter（95%CI 0.12, 0.22）または3.71% predicted（2.67, 4.75）、PEFで24.68 Liter/min（17.70, 31.65）または7.26% predicted（5.21, 9.31）改善させた。theophyllineとleukotriene拮抗薬の上乗せ効果についてのエビデンスは得られていない。

日本では、小児を対象として『日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002（2004年改訂版）（JPGL2002）』が公表されている。JPGL2002では、年齢層が2歳未満、2～5歳、6～15歳にわけて、重症度が4stepに分類され、年齢層とstep毎に薬物療法プランが規定されている。最も軽度にあたるstep 1での薬物プランは、全年齢層で「発作に応じた薬物療法、経口抗アレルギー薬」とされ、step 2では、5歳以下でICSより先に、経口抗アレルギー薬、DSCG+β2刺激薬、テオフィリン徐放製剤が挙げられている。このような記載からも、ICSの安全性についての疑念が残されていることがわかる。step 3～4では全年齢層でICSが第一選択薬とされている。世界的には、GINA（NHLBI/WHO workshop report: Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2002, update 2004）が各国の実情に応じたガイドラインとして利用されている。JPGL2002とGINAでは重症度分類が若干異なり厳密な比較は難しいが、JPGL2002のstep 2はGINAのstep 1に相当すると考えられる。GINAのstep 1では「none necessary」、step 2～4ではICSが第一選択薬とされている。なお、JPGLは2005年中にも改訂版が出る予定である。

2000年時点で、小児に対するICSの有効性と安全性のエビデンスは脆弱であった。長期試験は1つしか実施されておらず、小児を対象とした試験は少なく小規模で不揃いであった。ICSと他の長期管理薬の併用は、ICS単独治療より優っていた。しかし、管理薬物のどのような組み合わせが最善かについてのエビデンスは確立されていなかった。ICSの広範な使用を進めるためにはより確かなエビデンスが必要であると考えられる。

C. 16. 就業年齢層におけるアレルギー性鼻炎の治療・管理

米国においては、年間2～4千万人もの患者がアレルギー性鼻炎（以下、ARとする）を患っており、これは成人人口の10～30%、小児人口の約40%に相当している。また、このうち1/2～1/3の

患者では、過去に通年性ARの既往歴を持っているか、季節性と通年性の両方を併発している患者であり、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、喘息などの他のアレルギー性疾患を併発している場合もしばしばである。また、約1,900万人程度の就業者層がARを有していると推測され、このうち1,700万人程度が通院治療を受けており、その医療費は45億ドルにも達すると考えられている。一方、わが国においては、ARとしてのスギ花粉による季節性ARがある。ARの好発年齢は20～40歳程度であり、今や全人口の15%以上が罹患しているとされており（都市部での有病率は約30%）、重症度や罹患率から考慮しても、本邦においても重要なアレルギー性疾患となっている。本研究では、18～64歳までの就業年齢層における通年性及び季節性アレルギー性鼻炎の治療と管理について検討した。

ARは人の作業能力に明らかなマイナスの影響を及ぼし、患者の自己申告よれば33～41%の低下を引き起こし、アレルギー性鼻炎の治療によって7～9%の改善が見られた。これは改善度合いとしては大きくなく、今後の検討方法の改善の余地があると考えられる。

環境因子として、チリダニのコントロールは鼻炎症状を低下させることが示されており、アレルギー性鼻炎における環境的要因の重要性が示唆された。「室内塵1gあたりのDer1量」という客観的な指標を用い、種々の評価が行われた結果、ダニによる室内環境汚染は、単に感作のみならず気管支喘息をはじめとするアレルギー性疾患の発症や増悪にも密接な関連性のあることが明らかになっている。特に寝具の汚染がDer1量 $2\mu\text{g/g dust}$ を超えるとダニに感作されるリスクが著しく高まることが種々の各国における調査で確認されており、この数値が室内環境の改善をする場合の努力目標としてのグローバルスタンダードとなっている。Lauらは何らかのアレルギー症状を有した小児55名をダニの感作の有無でグループ分けし、そのDer1量を比較しているが、その汚染レベルには大きな差異が認められ、感作の閾値が約 $2\mu\text{g/g dust}$ であることを明確に示している。

免疫療法（特異的減感作療法）については、Ewanら、Corradoら、McHughらをはじめとした数多くの試験検討があり、通年性アレルギー性鼻炎や季節性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の有効性が二重盲検比較試験で確認されている。McHughらの検討では、免疫療法がplaceboに比較してよく改善していた。また特に重篤な有害事象も認められず、良好な忍容性を示していた。

アレルギー性鼻炎に対する薬物療法については、グルココルチコイド（ステロイド剤）、抗ヒスタミン剤、血管収縮剤とともにPlaceboと比較して明らかな有効性を示した。また、抗ヒスタミン剤と血管収縮剤の併用療法は、各々単剤での療法に比較して明らかな有効性の向上を示し、抗ヒスタミン剤とグルココルチコイドの併用療法に関しても、抗ヒスタミン剤単剤での治療に比較して明らかな有効性を示していた。ただし、抗ヒスタミン剤とグルココルチコイドの併用療法とグルココルチコイド単剤での治療を比較した場合には明確な差は示されていない。

ARにおいて人種や民族間の間に治療パターンや予後に差はないこと、また専門医と一般開業医の間には治療方法に差のあることが示唆されたが、十分なデータは存在していなかった。

ARは作業能力に明らかにマイナスの影響を与えていたが、その影響の大きさに関しては今後測定・評価法の検討が必要であり、医療費の観点からも今後更なる検討が必要であると考えられた。治療面では、環境因子としてチリダニといった抗原を低下させることがAR症状低減に有効であることは確認できなかったが、特異的減感作療法あるいは血管収縮剤と抗ヒスタミン剤との併用療法、抗ヒスタミン剤とグルココルチコイドの併用療法はAR症状のコントロールに一樣に有効であることが確認された。

C.17. COPD急性増悪の管理

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD）は有毒な粒子やガスの吸入によって生じた肺の炎症反応に基づく進行性の気流制限を呈する疾患である。COPDは緩徐な経過をとるが、細菌感染などを契機として急性増悪を起こすことがある。急性増悪はCOPDの経過中に、①呼吸困難の増悪、②膿性痰の増加、③喀痰量の増加などの症状が急性に出現することである。COPDに関してはWHO/NHLBIによる国際ガイドラインGOLDや本邦の呼吸器学会が発表したガイドラインなど、いくつかのガイドラインが知られている。本研究ではCOPD急性増悪の管理に関するエビデンスレポート（ER）について、本邦の学会ガイドラインとの比較を中心に検討した。

(1) 臨床評価と予後について

臨床評価に関する主要なエビデンスとしては、i) COPDの急性増悪を起こした患者では、気管支喘息など他の疾患と比較して、胸部X線で異常を呈することが多い、ii) COPDの急性増悪を来した患者では、増悪している間の一秒量は炭酸ガス分圧やpHと相関するなどがあった。また予

後に関する主要なエビデンスとしては、i)現時点で予後を正確に予測するモデルは存在しない、ii)生理学的指標（動脈血液ガス、増悪中の一秒量、APACHEスコアなど）、増悪前の健康状態の指標（BMIなど）、経年的な臨床経過（過去の増悪の回数や頻度、過去の増悪事の治療への反応性など）などが急性増悪による死亡と関連するなどがあった。

(2)薬物療法について

薬物療法に関する主要なエビデンスとして、i)抗生剤は呼吸機能を改善したが、とくに膿性痰などの明らかな感染の徴候を有する患者や、より呼吸機能が低下している患者で有効である、ii)気管支拡張薬（抗コリン薬、 β -刺激薬）は、COPD急性増悪に対する有効な治療であり、両者の間に気管支拡張効果において有意な差異はない、iii)アミノフィリンの静脈内投与は呼吸機能も改善せず、また入院の回避においても有効でない、iv)去痰薬、胸部理学療法ともに短期間の換気機能の改善をもたらさないなどがあった。

(3)NPPVについて

NPPVに関する主要なエビデンスとして、i)NPPVは高炭酸ガス血症および呼吸性アシドーシスを補正し、また酸素吸入と併用した場合、低酸素血症にも有効である、ii)NPPVは気管内挿管を回避し、侵襲的器械換気に関連した合併症（人工呼吸関連肺炎など）や死亡率を低下させる、などがあった。

以上のように欧米を中心とした大規模臨床試験で得られたエビデンスと本邦の学会ガイドラインとの間にはいくつか相違点が見られた。とくに、急性増悪の評価における胸部X線検査の有用性、予後予測因子としてのAPACHEスコアは本邦のガイドラインでは強調されておらず、また本邦のガイドラインではアミノフィリン静脈内投与が推奨されているなどの相違が目立った。これらの相違の原因として、①COPDの病型に関する人種間の差（欧米では気道病変優位型が多いのに対し、日本では気腫優位型が多いとされている）、②臨床的エビデンスに現れない基礎研究データの存在（テオフィリンにおける抗炎症作用など）、③日本の患者意識（経口薬への嗜好、ステロイド剤への抵抗感など）などが考えられた。こうした相違点に関して今後の検討が必要であるとともに、継続的なエビデンスの収集・解析の必要性が示唆された。

D. 結論

医薬品の安全性・有効性を確立するための海外の大規模臨床データの解析、評価として、米

国・保健省の政策と評価を行っているAHRQのエビデンスレポートに加え、直近の学術文献及び日本における治療法と比較しながら、報告されたデータに基づいてEBMの立場から医薬品の有効性・安全性について以下の項目について研究を行った。(1)循環器疾患に関しては、心房細動患者の初期治療法、女性における冠動脈疾患のリスク因子と予防、心不全に対する薬物療法：小数集団（性、人種、糖尿病患者）におけるACE阻害剤と β 遮断薬の有効性、安定性狭心症治療について、(2)精神神経疾患に関しては、抗うつ薬の有効性と安全性、うつ病、変形性関節症、肝疾患に対するS-アデノシルメチオニンの有効性、認知症に対する薬物療法について、(3)癌については、癌性貧血または癌化学療法等により発現した貧血に対するエポエチン治療、癌における諸症状（痛み、うつ、疲労）治療について、(4)呼吸器疾患に関しては、慢性喘息の管理、就業年齢層におけるアレルギー性鼻炎の治療・管理、COPD急性増悪の管理について、(5)他に早産管理における治療薬、白内障を伴う緑内障手術と薬物療法、慢性C型肝炎の治療・管理について、安全性・有効性に関する研究を行うと共に、EBMに基づく医薬品の安全性・有効性評価のための評価手法に関する研究を行った。

これからの医療、特に医薬品を考える上で最も重要なことは、臨床現場での真の医薬品の安全性・有効性に基づいた医療（EBM）を行うことである。今やEBMは、医療現場における医薬品の有効性、安全性を客観的に評価する世界の標準となっている。本研究では、海外で得られている大規模無作為比較試験、コホート研究などの臨床データを検討したが、これらの多くの臨床研究は、国際共同研究で実施されており、今後日本も積極的に参加していく必要があると考える。本研究では、これらの海外で得られている大規模無作為比較試験、コホート研究の臨床データを日本の医薬品の安全性・有効性に役立てていくには、どのように臨床的にまた統計学的に評価したらよいか、また具体的に各疾患毎にどのように安全性、有効性を評価したらよいか、官民共同研究、グループ研究のメリットを生かし、臨床、薬学、統計など多くの領域の専門家と共同で研究を推進した。

本研究で得られた研究成果は、医薬品の安全性・有効性に関わるだけでなく、直接今後の医薬品開発のあり方、方向に関係すると考えられる。また、高齢化社会を目前にした日本において、EBMに基づく臨床データに裏付けられた医薬品の有効性、安全性の評価結果は、日本におけ

る医療政策、医療経済の立場からも、重要な研究成果であると考えます。

最後に、本研究では多くの共同研究者、協力研究者の協力を得、毎月の班会議での活発な研究討論を通じ、研究を推進することが出来た。関係各位の皆様には深く感謝すると共に、本研究目的である医薬品の安全性・有効性の確保と評価という大きな社会的な使命と重要性を考えながら今後も研究を続けていきたい。

E. 研究発表

1. 本研究で行った研究成果の詳細は書籍として刊行予定である。

1) M. Yamamoto, R. Onodera, N. Yamamoto, K. Morikawa. Journal of Applied Therapeutic Research, 5(2), Consumption of prescription drugs for gastroduodenal ulcer, gastroesophageal reflux disease and other gastrointestinal disorders in Japan during 1996-2000: A comparative study with Norway: 31-36, 2004

2) 津谷喜一郎, 五十嵐中, 森川馨. 薬剤疫学, 9(2), ATC/DDDとは何か-医薬品の合理的使用を目指すものさし-: 53-58, 2004

3) 竹村玲子, 山本美智子, 村瀬敏郎, 森川馨. 医学のあゆみ, 208(8), 成人病予防のためのホルモン補充療法と副作用: 703-716, 2004

4) 竹村玲子, 山本美智子, 村瀬敏郎, 森川馨. 医学のあゆみ, 210(11), 小児大うつ病への薬物療法の有効性と安全性: 943-960, 2004

5) 竹村玲子, 山本美智子, 村瀬敏郎, 森川馨. 医学のあゆみ, 211(4), アメリカにおける小児臨床試験への取り組み: 333-346, 2004

2. 学会発表

1) 小川利明, 土屋 裕, 小枝正暢, 森川 馨. 心房細動患者の初期治療の検討-我が国の抗不整脈薬ガイドラインを踏まえた考察-. 日本薬学会第125年会, (2005)

2) 松村智恵子, 土屋佳英, 田崎武信, 大崎能伸, 森川 馨. 慢性喘息のコントロールについてのエビデンスの検討. 日本薬学会第125年会, (2005)

3) 長尾康治, 野江克英, 林 武史, 奥村 一, 森川馨. 早産管理において使用されている治療薬剤の安全性及び有効性に関するエビデンスの調査・検討. 日本薬学会第125年会, (2005)

4) 岡本 厚, 佐藤 昇, 森川 馨. 癌性貧血または癌化学療法等により発現した貧血に対するエポエチン治療のエビデンス. 日本薬学会第125年会, (2005)

5) 土屋佳英, 松村智恵子, 田崎武信, 森川 馨. 抗うつ薬を用いた「うつ病性障害」の治療に関するエビデンスの調査・検討. 日本薬学会第125年会, (2005)

6) 森川 馨, 町田光陽, 田中知子, 田崎武信. 医薬品の有効性・安全性評価におけるベイズ推定の有用性と重要性. 日本薬学会第125年会, (2005)

7) 竹村玲子, 田崎武信, 森川 馨. 女性と冠動脈疾患-リスク因子と予防に関するシステマティックレビュー. 日本薬学会第125年会, (2005)

8) 嶋本公司, 片田 淳, 平河 威, 森川 馨. 心不全と左室収縮不全の薬物療法: 女性、黒人、糖尿病患者におけるアンジオテンシン変換酵素阻害剤とβ遮断薬. 日本薬学会第125年会, (2005)

9) 田坂定智, 石坂彰敏, 仲村秀俊, 森川 馨. AHRQエビデンスレポートに見るCOPD急性増悪の管理-日本呼吸器学会ガイドラインとの比較検討-. 日本呼吸器学会, (2005)

10) 森川 馨, 田崎武信, 竹村玲子他. EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための海外の大規模臨床データの解析、評価に関する研究. 平成16年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業、研究成果等普及啓発事業(2005)

F. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

なお、本研究は分担研究者に加え、以下の方々の協力を得て実施したものである。

エーザイ(株)臨床研究センター 小川利明、
阪田幸則、土屋 裕
グラクソ・スミスクライン(株) 開発本部
井尻章吾
参天製薬(株) 研究開発本部 歌田直人
塩野義製薬(株) 解析センター 松村智恵子、
土屋佳英、小笠原博幸
シミック(株) 戦略薬事コンサルティング部
岡本 厚、野津昭子
第一製薬(株) 学術業務部 谷川雅俊
帝国臓器製薬(株) 研究開発統括本部
長尾康治、野江克英、林 武史
日本バーリンガー・インゲルハイム(株) 医薬開発本部
田坂定智
ファイザー(株) メディカルアフェアーズ
嶋本公司、片田 淳、平河 威
旭川医科大学医学部 大崎能伸
埼玉県衛生研究所 只木晋一