

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

平成17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1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

目 次

第1分野

課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

第2分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析;癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤 由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍兒 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ー ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（平 成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・ 細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	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（総合 研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	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（平成 17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込細胞チップとナノセンサーによる 新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサ ーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬 効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤 の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺 伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的 評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性・安全性に関する研究

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（平成17年度報告）

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および海外規制機関情報の解析・評価方法を検討すると共に眼科疾患、癌、循環器疾患、精神神経疾患など疾患別に安全性、有効性を評価、検討した。

分担研究者

- | | |
|---------------------------|------|
| (1) (株)アームシステックス | 山本典子 |
| (2) あすか製薬(株)研究開発統括本部 | 奥村 一 |
| (3) アステラス製薬(株)ファーマコウイングス部 | 岩元憲治 |
| (4) エーザイ(株)臨床研究センター | 小枝正暢 |
| (5) 参天製薬(株) 研究開発本部 | 西畑利明 |
| (6) 塩野義製薬(株) 解析センター | 田崎武信 |
| (7) シミック(株)戦略薬事コンサルティング部 | 佐藤 昇 |
| (8) 第一製薬(株)製品情報管理部 | 吉富恭助 |
| (9) ファイザー(株)開発推進部 | 簀原一雄 |
| (10) ボシュロムジャパン(株)開発・薬事本部 | 大橋 彰 |

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ている。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

B.1. 大規模臨床試験データの統計的解析に基づいた医薬品の安全性評価

nesiritideの腎機能と死亡リスク、およびmuraglitazarの主要心血管系有害事象と死亡のリスクの増加を検討した。この2つの事例に関して、承認時の資料として公開されている有効性・安全性のデータ、文献に公開されている有効性・安全性のデータを検討した。メタアナリシスでの統計解析の追試には、R統計プログラムのr.metaパッケージのmeta.MHを用いた。

B.2. メタアナリシス比較研究における間接比較

治療法の比較評価法としての間接比較を以下の方法により検討した。①1994年～1999年の間に公表されたシステマテックレビューにおける間接比較の利用状況、②使われていつ解析手法、③19,435名のstroke患者を対象とした大規模臨床試験(International Stroke Trial)を用いて、アスピリンとヘパリンの2x2試験とし、4群いずれも100例以上有する国のみ、国と地域で分割し16の小さな研究を構築し、6ヶ月以内の死亡リスクについて分割された集団での無作為再サンプリングによる1,000回の直接比較と間接比較のシ

ュミレーション実験、④直接比較と間接比較を併記したメタアナリシスにおける2つの比較の一致性の検討を検討した。

B.3. 交絡調整法としての共分散分析と一般化加法モデル

交絡因子調整法として線形モデルを規定する共分散分析(ANCOVA)と交絡因子と応答変数の関係が柔軟な一般化加法モデル(GAM)をシミュレーションにより検討した。交絡因子と応答変数の間の真の関係として、曝露群と非曝露群で共通の4係数ロジスティックモデルを想定した。交絡因子の平均値、共通の標準偏差、モデルの誤差の標準偏差をそれぞれ3通り計27通りを設定し、各々1000組のデータセットを生成した。これらのデータセットにANCOVAおよびGAMを適用し、27通りの条件それぞれで群効果が有意となった(誤って差を検出した)回数から検討を行った。

B.4. リピトール使用成績調査

高コレステロール血症または家族性高コレステロール血症に対してリピトールで治療を開始した患者を調査対象とし、目標症例数を3,000例以上とした。観察期間はリピトール投与開始から12週間とし、患者背景、前治療、投与状況、併用薬剤・療法、脂質検査、効果、臨床検査、有害事象等について調査を行った。

B.5. アブニション注の未熟児無呼吸発作に対するエビデンス

アブニション注(アミノフィリン)の未熟児無呼吸発作に対する有効性、安全性に関するエビデンスを検討するため、Cochrane Library、国際的に標準とされる教科書、医薬品集、外国文献、日本の臨床報告について調査、検討した。また、市販後調査は使用実態下における安全性、有効性、併用薬剤との相互作用等、他のアミノフィリン製剤との誤使用等を確認することを目的として100例を対象に実施した。

B.6. 緑内障治療薬の有効性・安全性

緑内障の治療法に関わるこれまで行われた3つの大規模臨床試験から、眼圧下降と視野進行、薬物療法と手術療法および眼圧下降と緑内障発症について調査した。また、緑内障を対象とした無作為化試験27試験から眼圧のピーク値とトラフ値を算出し、薬剤ごとの眼圧下降を評価したメタアナリシスをもとに、主な緑内障治療薬の特徴と治療法を検討した。

B.7. 加齢黄斑変性に関する長期間観察による大規模多施設無作為化臨床試験

加齢黄斑変性(AMD)に関する長期間観察大規模多施設無作為化臨床試験、Age-Related Eye Disease Study (AREDS)の評価法を特に医学的に

検討した。有効性の評価に用いたWisconsin Drusen Grading Systemに基づいたAREDS Grading Systemが適切なものであるか、またAREDSの結果が加齢黄斑変性の病態の進展の理解に役立つか検討した。

B.8. 閉経後女性のAromatase Inhibitorによる乳癌治療

閉経後女性の乳癌治療として、近年Tamoxifenに代わりAromatase Inhibitor(AI)の投与による初期乳癌の補助療法の検討が行われている。本研究では、これまで国外で行われたAIの大規模臨床試験の結果より、AIの用法を比較し安全性及び有効性の検討を行った。

B.9. 癌疼痛の管理

癌疼痛に利用されている管理方法の有効性と安全性のエビデンスをAHRQエビデンスレポートNo.35 Management of Cancer Pain(2001)を中心に調査した。1966年から1998年12月までに公表された文献から採択基準に適合した24件の疫学調査、188件の無作為化比較試験、100件の無作為化されていない試験から、さらに質の高い複数の試験が同一の問題に関連しメタアナリシスが実施可能な場合には、結果を併合し評価した。

B.10. 関節リウマチの薬物療法

関節リウマチの薬物療法、特にレフルノミド、インフリキシマブ、エタネルセプトの有効性、安全性についてSeminars in Arthritis and Rheumatism 34, No.1(2004)及び海外で報告されている文献をもとに検討を行なった。治療効果判定基準は、アメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology, ACR)が設定した疼痛関節数、腫脹関節数、患者による身体機能評価、血沈値、X線等画像診断などによる改善基準を用いた。薬剤の改善の目安としてACR20は有効性を示し、ACR50は著効を示し、ACR70はほぼ寛解に近い状態を示す。

B.11. 更年期関連症状の管理

AHRQのエビデンスレポートNo.120 Management of Menopause Related Symptoms(2005)を中心に、更年期症状、発現時期、発生率、程度、継続期間、症状に影響を与える因子について検討した。また、更年期症状の治療法の有効性および安全性、さらに治療法決定の際の留意事項について検討した。有効性のメタアナリシスでは、オッズ比(OR)あるいは重み付き平均値の差(Weighted Mean Difference)を用いて評価した。

B.12. 外傷後の静脈血栓塞栓症の予防

AHRQエビデンスレポートNo.22 Prevention of Venous Thromboembolism After Injury(2000)をもとに、73文献を検討対象としてメタアナリ

シスを行った。有効性の指標として外傷患者のDVTおよびPE発生率、安全性の指標として、抗凝固作用あるいは抗血栓作用をもつ低用量ヘパリンや低分子量ヘパリンなどの予防薬剤を使用した場合の合併症の発症率を使用した。患者グループの特性としては、年齢、外傷の程度を表すISSスコア、輸血量を用いた。

B. 13. 肥満2型糖尿病に対するメトホルミンの有効性と安全性

肥満2型糖尿病に対するメトホルミンの有効性と安全性を検討するため、MEDLINE、EMBASE、LILACSを利用して、1966～2003年9月までの論文1747文献から、2型糖尿病患者に対するメトホルミンの使用に関連する研究として215文献、さらに本研究の選択基準に合致した29文献(5259例)が研究対象とした。主要な評価項目としては、UKPDS34で示されたClinical Endpoint Analyses(死亡、心筋梗塞、脳梗塞、微小血管障害等の発現に対する解析)の結果を利用した。メタアナリシスのEffect Sizeはオッズ比、死亡などのNegative Eventの場合はRelative Risk (RR)を使用した。また、NNT(Number Needed to Treat)を算出するためRisk Difference(RD)を算出した。

B. 14. 心筋梗塞後のうつ病治療に関するエビデンスの調査・検討

AHRQエビデンスレポート/Technology Assessment No. 123 (2005)を踏まえ、JMEDPlusより過去10年間の検索を行った。エビデンスレポートではMEDLINE、Cochrane CENTRAL等のデータベースおよび雑誌(2003年10月～2004年4月、16誌)から318文献、更に国内文献データベースJMEDPlusより過去10年間の検索を行い、加えて引用文献(海外)を調査・検討した。

B. 15. 高齢者における抗精神病薬による死亡のリスク

抗精神病薬の死亡リスクに関して、非定型抗精神病薬及び従来型抗精神病薬の高齢者への使用時の安全性に関する臨床試験および臨床試験に関わる安全性情報に関して、海外規制機関(米国FDA、英国MHRRA、カナダHealth Canada)のWebサイトで公開されているデータ、及び主要医学雑誌(JAMA, N Engl J Med)等の文献より、抗精神病薬の死亡リスク増加に関連する安全性データを検討した。

B. 16. 不眠症の薬物療法

不眠症の薬物療法として、我国ではベンゾジアゼピン系とその類縁化合物が主に用いられているが、その有効性、安全性に関してエビデンスに基づいた総合的な評価を行った研究報告は見あたらない、そこでAHRQエビデンスレポー

ト No.125 Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults(2005)をもとに検討を行った。有効性に関する主要評価項目は、①眠ろうと意識した時(床に入って)から寝付く(入眠)までの時間(Sleep Onset Latency:SLO,単位:分)と②入眠後から起床するまでの睡眠途中で目覚めた時間の合計(Wakefulness After Sleep Onset:WASO,単位:分)とし、無作為化比較試験における各評価項目の測定値のプラセボ群との差を比較した。安全性については、プラセボ群との副作用発現率のリスク差(RD)として評価した。

C. 研究成果及び考察

C. 1. 大規模臨床試験データの統計的解析に基づいた医薬品の安全性評価

新しい医薬品開発における市販後の安全性情報の収集は、従来アレルギー反応や過敏症等の個人の特性を反映する重篤で稀な副作用が主であった。しかし、近年市販後の心血管事象や死亡等を評価項目とした大規模臨床試験での統計的な評価による安全性の問題が議論されている。市販前の臨床試験の有効性の評価法は多くの分野で確立されているが、安全性の評価については、統計的な評価法を含めて検討課題が多い。本研究では、米FDA等の規制機関の安全性情報、JAMA、New England Journal of Medicine等の主要医学雑誌より、大規模臨床試験の安全性データの統計的解析またはメタアナリシスにより、安全性が問題とされた事例(nesiritide, muraglitzar)をとりあげ、安全性評価の問題点を検討した。

Nesiritideは、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の遺伝子組換え製剤で、2001年にFDAでうっ血性心不全の急性増悪〔急性非代償性うっ血性心不全(acute decompensated congestive heart failure)〕において肺うっ血と呼吸困難を解消する有効性に基づき承認された。肺うっ血は、肺毛細管楔入圧(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)で測定され6～9 mmHgの減少が示され、この薬理作用は動脈に対する血管拡張作用によると考えられた。しかし、承認後の2005年に、公開されている承認データに基づいたメタアナリシスにより、nesiritideはコントロールと比較して、血清クレアチニン0.5 mg/dl以上の増加の相対リスク[95%CI]が1.54[1.17～2.03]で腎機能悪化の可能性が示唆され、30日以内の死亡の相対リスクも1.74[0.97～3.12]であることがCirculation誌とJAMA誌に発表された。FDAではこれに基づき、添付文書の改訂と安全性報告を行い、専門家委員会による検討が行われた。

その結果、30日以内と180日以内の死亡の相対リスクは1.31[0.82~2.10]と1.04[0.8~1.34]であるが、データは統計的な解析には不十分であるとし、今後30~90日の心腎関連の事象と死亡、180日以内の死亡について十分な検出力を持つ臨床比較試験で確認することが必要であるとされた。

Muraglitazarは、2型糖尿病治療薬に対するPPAR二重作用薬で、PPAR γ による血糖降下作用とPPAR α による高脂血症治療作用を持ち、承認申請では、血糖降下と脂質改善の有効性にに基づき、諮問委員会で承認が勧告された。しかし、勧告直後に承認データに基づいた解析で全死亡と非致死的心筋梗塞と非致死の卒中発作の複合評価項目でmuraglitazarのコントロールに対する相対リスクが2.23[1.07~4.66]であるとの論文がJAMA誌に発表された。約2倍の相対リスクの増加は、死亡と心血管事象の複合評価項目で一貫しており、muraglitazarは初めて申請されたPPAR二重作用薬であり、かつ糖尿病治療薬は多くの患者で使用されるため、承認前に臨床試験により安全性を確認すべきであるとの指摘がなされている。

以上、Nesiritideの事例では、承認申請時には、透析導入を要する重篤な腎不全例には差がないとされていた。今後、血清クレアチニン増加のメカニズムと増加の生命予後、長期の腎機能への影響について明らかにされるべきである。Muraglitazarの事例では、承認申請時には、心血管系事象の評価に、第II相試験の治療用量以下の長期投与データが組み入れられ、患者・年あたりでの比較が行われたため短期で行われた第III相試験での治療用量での有害事象を希釈する結果になったと指摘されている。このように、安全性評価については、事前に評価項目の定められている有効性と比較して、試験後の解析となる場合が多く、具体的なデータの取扱いによっては安全性評価の上で異なる結論に達する可能性があり、慎重なデータの評価が求められる。

有効性の評価に比べ、安全性の評価については、EBMに基づいた方法がまだ十分に確立していない。昨今、基礎医学の発展とバイオテクノロジーの発展に伴い、従来とは異なる新しい薬理作用に基づく医薬品の開発が積極的に行われているが、これらの新しいクラスの医薬品に対してEBMに基づいてどのように安全性を確保していくかは重要な課題であると考えられる。

C.2. メタアナリシス比較研究における間接比較

治療法の科学的な評価には、バイアスを可能な限り排除するRandomized Control Trial(RCT)や、複数の臨床試験を統合するメタアナリシス、

既存の情報を体系的に評価するシステムティックレビュー等が用いられる。

一般的にメタアナリシスでは、ランダム化の条件がほぼ等しい複数のRCTの統合が行われるが、さらに積極的な試みとして、直接ランダム化されていない試験間を間接的に比較する試み(間接比較: indirect comparison)がある。しかしこれまで、間接比較の利用状況、手法、結果の解釈やその妥当性についての総括的な検討はなされてこなかった。今回、Health Technology Assessmentによる”Indirect Comparisons of competing interventions”を中心に、間接比較について検討した。

①間接比較を含むシステムティックレビューが36報抽出され、いずれもRCTのみが用いられていた。直接比較と間接比較が併記されていた13報における、両比較結果の一致率は、補正法では70%(7/10)、単純法では33%(1/3)であった。一方、間接比較のみの報告23報において、補正法が用いられた40%(6/15)では、結果が適切と考えられたが、単純法による8報中、結果が適切と考えられるものはなかった。これらの結果より単純法では、RCTにおける無作為化により得られた頑健性が失われ、バイアスの影響を強く受けることが分かった。しかしながら、50%の報告(18/36)では、間接比較に起因するバイアスの問題が記載されておらず、治療法に対する評価が正しくなくなる可能性が考えられた。

②用いられた統計手法としては、(1)統合されたデータによる古典的方法(Mantel-Haenszel法等)、(2)症例ごとのデータを用いた一般化線形モデル(logistic model等)、(3)ベイズ法・最尤法、(4)その他様々な拡張法の4種に分類できた。

③1,000回のシュミレーションにより得られたヘパリンを1.0としたときのアスピリンのオッズ比(OR)の平均値は、比較の方法に係わらず0.87~0.89と一定であった。直接比較、間接比較いずれも比較に用いる研究数が少ないほど、ばらつき”log(OR)”は大きくなった。同一の研究数を用いた間接比較のばらつきは、直接比較に比べ、補正法で約2倍、単純法で約3倍大きかった。これらのシュミレーションにより、間接比較において、直接比較と同等の検出力を保つには、4倍のサンプルが必要となることが示唆された。

④44件の直接比較と間接比較の対比が抽出された。直接比較と間接比較間の有意な乖離(|z| > 1.96)が単純法で26%(11/43)、補正法で7%(3/44)であった。また、有意差(p<0.05)の有無の一致率(kappa)は、それぞれは0.53と0.28であり、補正法でも”中程度”の一致率であった。

補正法による間接比較は単純法に比し、頑健な手法であることが示された。しかしながら、補正法においても直接比較と同等の検出力を確保するためには4倍のサンプルが必要であり、この条件を満たせなければ直接比較と異なる結論を導くリスクがあることが確認された。間接比較を実施する際は、その手法の限界を見据え、結果の解釈に十分な注意が必要である。

以上、適切な手法を利用するならば、直接比較が利用できない場合において、間接比較は有益な手法であると言える。今後分析の方法、解釈の方法等更なる研究が必要であると考えられた。

C.3. 交絡調整法としての共分散分析と一般化加法モデル

疫学は、疾病の罹患を始めとして健康に関する事象の頻度や分布を調査し、その原因を追求する。疫学データの解釈上の重要な問題点の一つは交絡であるが、臨床における対処法として多変量解析がよく用いられる。しかし、その統計解析手法の弊害が指摘されている。むしろ、臨床統計で敬遠されがちな層別解析のほうを優先すべきであるとの主張もある。

交絡因子とは、曝露群/非曝露群(例えばタバコの喫煙/非喫煙)と興味ある指標(例えば死亡率)との関係を評価するときに、第3の因子X(例えば年齢)が2つの関係を歪めてしまうことがある。このような現象を交絡、因子Xを交絡因子と呼ぶ。研究対象としての応答変数について、交絡による誤った解釈を避けるために、交絡因子の影響が調整される。そのような調整方法として共分散分析(ANCOVA)は代表的である。ANCOVAは交絡を調整して群間比較を行う手法であり、各群の交絡因子と応答変数の関係を線形モデルで規定し、両群に共通の傾きをもつ直線をあてはめる。しかし、交絡因子と応答変数の真の関係が線形でない場合は真実が歪められ、本当は群間で差がないのに誤って差を検出する危険がある。これを回避するため、ANCOVAに代わるモデルとして一般化加法モデル(GAM)が利用できる可能性が考えられる。交絡因子と応答変数の関係が多項式では表せないときでも、モデルに柔軟があるGAMを用いることが出来る。モデルを柔軟にすることによって誤検出を回避できるかどうか、シミュレーションにより検討を行った。

交絡因子と応答変数の間の真の関係として、曝露群と非曝露群で共通の4係数ロジスティックモデルを用い、群間で全く差がない状況を想定した。曝露群と非曝露群それぞれの交絡因子の平均値を(10, 15)、(10, 25)、(10, 35)の3通り、共通の標準偏差を2.0、3.0、4.0の3通り、モデ

ルの誤差の標準偏差を0.5、1.5、4.5の3通りを設定し、計27通りの条件の各々で1000組のデータセットを生成した。ただし、各条件について、データセットの大きさは曝露群と非曝露群それぞれ20例とした。これらのデータセットにANCOVAおよびGAMを適用し、27通りの条件それぞれで群効果が有意となった(誤って差を検出した)回数を解析手法間で比較した。代表的な結果として、モデルの誤差の標準偏差が1.5、交絡因子の標準偏差が2.0の場合に注目すると、平均値の群間差が25のとき、ANCOVAで255回、GAMで31回、実際には存在しない群間差が有意と検出された。曝露群と非曝露群の間で交絡因子の分布が大きく隔たると、GAMのほうでのみ誤検出が制御された。曝露群と非曝露群の交絡因子の分布の隔たりを小さくして、平均値の群間差を5とした場合では、ANCOVAで48回、GAMで46回と誤検出はいずれの方法でも適切に管理された。

曝露群と非曝露群の間に全く差がない想定で、ANCOVAとGAMが群間差を誤って検出する回数を比較した結果、GAMのほうで誤検出の頻度が低下する傾向が見られた。しかし、交絡変数の分布が完全に分離している状況ではGAMによる調整にも限界があった。プロペンシティ・スコアも交絡に対処する方法として注目されているが、この方法も完全分離の状況では破綻し、用いることが出来ない。実際のデータ解析では、交絡因子と応答変数の真の関係は未知であることが多いが、過去の知見や経験から関係を特定できるのであれば、それらのモデルを用いることでGAMよりも妥当な解析結果が得られると考えられる。

C.4. リピトール使用成績調査

リピトール(一般名:アトルバスタチンカルシウム水和物)は、HMG-CoA還元酵素阻害剤で、高コレステロール血症の治療薬である。日本では2000年3月に承認され、同年6月から、市販後における日常の診療実態下における使用成績調査が実施された。ここでは、本調査で得られた結果を検討した。

2000年6月から2003年5月の調査期間に、5,004例の調査表を収集した。安全性の解析対象症例は4,805例、有効性の解析対象症例は、安全性解析対象から適応外使用(高トリグリセライド血症)の12例を除いた4,793例であった。

①安全性:安全性解析対象4,805例中、副作用576例に891件認められ、副作用発現症例は11.99%(576例/4,805例)であった。主な副作用は、血中CK増加105件(2.19%)、 γ -GTP増加93件(1.94%)、ALT増加88件(1.83%)、肝機能異常68件(1.42%)、AST増加55件(1.14%)等であった。副作用891件の

程度別の内訳は、軽微785件(88.10%)、中等度95件(10.66%)、重篤11件(1.23%)であり、大部分が軽微なものであった。患者背景別でみると、肝機能障害を有する患者での副作用発現症例率が17.05%で、肝機能障害がない患者での10.78%より有意に高いという結果であったが、肝機能障害を有する患者は、添付文書で「慎重投与」の対象として記載されており、投与するには十分注意する必要がある。

②有効性：有効性は、担当医がリピトール投与前後の総コレステロール値、LDL-コレステロール値等の検査値の推移等を中心に、「有効」「無効」の2段階で評価を行った。結果は、有効性解析対象4,793例のうち、有効4,186例、無効121例、判定不能486例で、有効率は97.2%(4,186例/4,307例)であった。なお、有効率の算出に際して、判定不能とされた症例は集計から除いた。本調査と開発段階での臨床試験成績の比較では、臨床試験での総コレステロールの変化率が-25.9~31.5%であるのに対し、今回の調査では-24.92%、さらに前治療薬を使用していない症例では28.99%であり、有効性は臨床試験での成績とほぼ同等であると考えられた。

脂質検査データ：

担当医による有効性の評価とは別に、総コレステロール(TC)、LDL-コレステロール(LDL-C)、トリグリセライド(TG)、HDL-コレステロール(HDL-C)の各脂質検査データの推移について検討した。TCの平均値は投与前265.87mg/dL、投与後197.83mg/dL(-24.92%)であり、TGの平均値は投与前199.72mg/dL、投与後150.43mg/dL(-12.85%)であった。HDL-Cの平均値は投与前58.89mg/dL、投与後60.09mg/dL(+4.11%)で、LDL-Cの平均値は投与前172.45mg/dL、投与後110.20mg/dL(-35.03%)であった。

リピトールの市販後の安全性、有効性の使用成績調査は5,004症例を収集し調査を終了した。

なお、本調査に関しては、3,181症例の調査票が回収された段階で中間報告を行ったが、副作用発現症例率は11.18%(343/3,068例)、有効率は96.8%(2,686/2,774例)であり、今回の最終報告とほぼ同様な結果であった。

C.5. アブニション注の未熟児無呼吸発作に対するエビデンス

未熟児無呼吸発作は呼吸中枢の未熟性に起因する20秒以上の呼吸停止であり、致死的な疾患である。治療薬としてアブニション注(アミノフィリン)が発売されているが、臨床試験のデータなしに承認されている。このため、実施中の市販後調査結果に加え、キサンチン系薬剤の未熟

児無呼吸発作に対する有効性、安全性のエビデンスを検討した。

国際的に標準とされる教科書、医薬品集全てに、テオフィリン・アミノフィリンは未熟児無呼吸発作の治療薬として記載されていた。投与量はテオフィリンの経口投与およびアミノフィリンの静脈内投与共に「初回投与量4~6mg/kg、維持投与量2~6mg/kg/日」に集約された。有効血中濃度の範囲は概ね5~15mg/mLであり、血中濃度モニタリングの実施が推奨されていた。Cochrane Libraryにおいて、キサンチン系薬剤投与群(16/46例)は治療失敗(無呼吸発作回数の変または増加)を無治療群(39/46例)と比較して有意に減少させた(RR 0.41[95%CI 0.27~0.62])。陽圧式人工換気の使用に関してキサンチン系薬剤群(3/46例)は無治療群(9/46例)と比較して有意ではないが減少させた(RR 0.38[0.13~1.16])。人工換気からの抜管は抜管前の投与により無治療群と比較して失敗率を29%減少させた(RR 0.29[-0.44~-0.15])。mask-CPAP(持続的陽圧呼吸)群はテオフィリン群と比較して治療失敗率が上昇した(RR 2.89[1.12~7.47])。また運動感覚刺激療法と比較して発作回数は有意に少なかった(MD -4.88[-0.33~-9.43])。その他、塩酸ドキサプラムならびにカフェインとの比較では有意な差はみられなかった。

副作用については頻脈についてはキサンチン群のみで報告されていた以外は明確な因果関係が確認されていなかった。成長および発達に対する長期的な影響はいずれの試験も評価していなかった。教科書・文献等で報告されている主な副作用は、頻脈、不整脈、腹部膨満、嘔吐、胃食道逆流、高血糖、低ナトリウム血症、多尿やナトリウム尿排泄促進、興奮、不眠、反射亢進、めまい、振戦、痙攣発作であった。

アブニション注の市販後調査(中間報告)では、118例(1例は適応外使用)が収集された。有効率は94.8%(73例/77例)であった。しかし、40例が機械的人工換気療法と併用しているため有効性の判定は不能となった。判定不能な症例を含む有効率は62.3%(73例/117例)であった。副作用は「嘔吐」が3件、「頻脈」が2件、「低Na血症」が1件あったが、いずれも重篤なものはなく転帰は消失または軽快であった。テオフィリン血中濃度を測定した児は51例であり、血中濃度は2.4~14.7 mg/mL、平均6.1 mg/mLであった。投与量は34例で初回負荷を行わず維持量から開始していた。初回投与量については3~7mg/kg、維持量は1.8~8mg/kg/日であった。併用療法については、n-C/DPAPが54例、気管内挿管下人工換気が3

9例であった(重複あり)。

以上、未熟児無呼吸発作に対するテオフィリン・アミノフィリンの有用性は、国内外の教科書・医薬品集に標準治療薬として記載され、メタアナリシスの結果からもその有用性が支持され、今回実施したアブニション注の市販後調査においてもその有効性が確認された。

なお、使用に当たっては頻脈、嘔吐などの副作用の発現に留意しながら、可能な限り血中濃度を測定するなど慎重に使用することが重要であると考えられた。

C.6. 緑内障治療薬の有効性・安全性

眼科領域における緑内障治療薬の市場割合(2003年)は世界的にも約40%と最も高く、薬剤に関する評価が報告されてきた。ここでは、海外で実施されてきた主要な大規模臨床試験及びメタアナリシスの結果から緑内障治療薬の有効性・安全性を検討した。

①Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)/591例789眼:薬物療法だけでは効果が不十分な緑内障に対し、アルゴンレーザー線維柱帯形成術(ALT)又は線維柱帯切除術(LECT)を行い、有用性を比較した。治療法に関わらず、手術後の眼圧が低いほど、視野進行が遅くなることが確認された。(眼圧:14mmHg以下 vs 17.5 mmHg、VFD(Slowing of visual field deterioration): 1.34[0.67~2.01], p値<0.001)。

②Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)/607例:新規に原発性開放隅角緑内障(OAG)と診断された患者に対して、薬物治療と手術(線維柱帯切除術)のいずれが治療の第一選択となるのか、両者の有効性と安全性を比較した。眼圧下降度は手術療法の方が大きかったが、薬物療法と手術療法との間には視野進行速度に差はなかった。手術療法による合併症は一般に少数で、重篤な合併症はなかった。その一方、白内障発生率は、手術療法群は薬剤治療群に比べ有意に多かった。(p=0.0001, log rank)。

③Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)/1636例:眼圧が22mmHg以上でありながら緑内障性視神経障害をきたしていない状態の高眼圧症患者に対して、眼圧下降療法が有効かどうかを、点眼療法の有効性(視野障害進行と視神経乳頭のダメージ予防)と安全性をプラセボ群と比較した。高眼圧症患者では眼圧下降治療により開放隅角緑内障(POAG)への移行率を下げた。また、薬物治療群は観察群に比べPOAGの累積発症率が有意に低かった(ハザード比:0.40[0.27~0.59], p<0.0001)。

④Intraocular Pressure-Lowering Effects o

f All Commonly Used Glaucoma Drugs/27試験:緑内障治療薬として一般に使用されている、β遮断薬、プロスタグランジン系薬剤、α2作動薬、炭酸脱水酵素阻害薬の各点眼剤のピークとトラフの眼圧下降効果に関するメタアナリシスを行った。8つの薬剤はいずれもプラセボに比べより低い眼圧が得られた。ピークでの最も高い眼圧下降を示したのはbimatoprost(33%)、次いでlatanoprost(31%)、travoprost(31%)、timolol(27%)、brimonidine(25%)、betaxolol(23%)、dorzolamide(22%)、brinzolamide(17%)、そしてプラセボ(5%)であった。トラフではtravoprost(29%)、次いでbimatoprost(28%)、latanoprost(28%)、timolol(26%)、betaxolol(20%)、brimonidine(18%)、brinzolamide(17%)、dorzolamide(17%)、そしてプラセボ(5%)であった。

以上、緑内障治療薬の有効性・安全性について、1980年代後期から開始された各種の大規模臨床試験および主要薬剤に関するメタアナリシスを検討した。現在、眼圧下降が緑内障治療目標のサロゲート・エンドポイントとして用いられているが、1994年から開始されたOHTS大規模臨床試験等から、眼圧下降により視野障害の進展が抑制されることが確認され、眼圧下降が緑内障治療の指標となることが示された。また、2005年に報告された各種緑内障治療薬のメタアナリシスの結果からは、薬剤毎の眼圧のピーク及びトラフから眼圧下降強度および眼圧下降の持続性の違いが明らかになり、緑内障治療におけるより適切な薬剤選択を可能にしたと考えられる。一方、緑内障治療薬の安全性については、局所投与の特徴からか集積されているデータは少なく、継続的な調査が必要と考えられた。

C.7. 加齢黄斑変性に関する長期間観察による大規模多施設無作為化臨床試験

日本でも患者数が増加している眼疾患である加齢黄斑変性(Age-related Macular Degeneration: AMD)に関して、米国国立眼研究所の支援を受けAMDの進行に対する抗酸化ビタミンと亜鉛の効果調べた長期間観察による大規模多施設無作為化臨床試験としてAge-Related Eye Disease Study (AREDS)がある。AMDなど多くの眼疾患では主要な症状である視力低下を定量化することが容易であるだけでなく、非侵襲的に病理形態像を観察できるので、何等かの介入による症状および病理形態像の変化を解析することにより病因と病態の解明を深めることができ、更にはより効率的な治療法および予防法が開発されることが期待できる。AMDでは、これまで眼底に観察されるドルーゼンの性状とAMDの発症および進

展との関連が指摘されていたが、統計学的解析に十分な患者数および観察期間で調べられた研究はなかった。AREDSは抗酸化ビタミンおよび亜鉛のAMDの進展および視力への効果を4,000人以上の参加者を得て、8年以上観察する試験であり、6年以上観察した時点で解析された結果が報告されている。そこで、得られたこれらの結果からAMDの病態解明に寄与し得るか否かを検討した。

小規模な観察的または試験的研究の結果から、抗酸化ビタミンと亜鉛との併用または単独投与によりAMDの進行と視力の低下が遅延される可能性があることが指摘されていた。AREDSの目的は、その効果を大規模試験で評価することであった。AMDの評価方法については、1990年までの臨床研究や小規模臨床試験の結果より、ドルーゼンの性状、サイズなどがAMDの進展を反映する重要な眼底所見と認識されるにいたり、1991年にはWisconsin Drusen Grading Systemが確立された。この分類に基づいて、AREDSでは4段階のカテゴリーを設定した。

4757人の参加者を得たが、カテゴリー1に分類された参加者1117人のうち5人のみが5年間の観察期間内に進展型AMDに進行した。抗酸化ビタミンと亜鉛のAMD進展阻止作用に関しては、残りの3640人の結果について解析された。これらの参加者のうち、カテゴリー2, 3, 4に分類された人数は、カテゴリー2:1063人、3:1621人、4:956人、試験からの脱落者を除き、解析対象となった参加者は3597人であった。

また、上記3640人を無作為に4投与群に分け経口投与した。1) 抗酸化ビタミン群：500mgビタミンC、400IUビタミンE、15mgベータカロチン、2) 亜鉛群：酸化亜鉛として80mg、3) 1と2両方、4) プラセボ。主要評価項目は、眼底所見と視力の変化を採用した。眼底所見は上記AREDS Grading Systemにより評価した。

3640人の年齢は55~80歳で平均6.3年間観察された。プラセボとの比較で、進展型AMDへの進行に対するビタミン、亜鉛投与による統計的に有意なオッズ比の減少が見られた。1) 抗酸化ビタミンと亜鉛：0.72、2) 亜鉛単独：0.75、3) ビタミン単独：0.80。カテゴリー2の参加者は5年間で1.3%しか進展型AMDへ進行しなかったため、これらの参加者を除外してカテゴリー3と4で上記オッズ比を求めると、1) ビタミンと亜鉛併用：0.66、2) 亜鉛単独：0.71、3) ビタミン単独：0.76であった。また、視力低下を遅延させる効果はビタミンと亜鉛の併用でのみ認められ、そのオッズ比は0.73であった。結論として、カテゴリー3と4のAMDを持つ55歳以上の人では抗酸化ビ

タミンと亜鉛の併用により効果が認められた。

以上、抗酸化ビタミンと亜鉛服用のAMDへの効果をみたAREDS臨床試験の結果を眼底所見でのドルーゼンの数とサイズによる病型分類と病状の進行との観点から考察すると、ドルーゼンのサイズが63ミクロン以下と以上の間では病状の進行に大きな差があること、また、その進行は抗酸化ビタミンと亜鉛の服用によって、遅延されることが明らかになった。これらの結果はAMDの病因解明、およびより効果的な治療法の開発に有用であると考えられる。64ミクロン以上のドルーゼンが多数出現すると5年以内に7%弱のAMDが進展型へ進行することから、その移行の機構を解明することがAMDの進行を遅延させる予防法を確立する上で重要と考えられた。本試験で採用された眼底のドルーゼンのサイズや数などによるAREDS分類がAMDの進行を反映するものであるかを検討するためには、今後プラセボ投与群での5年以上の長期間での進展型AMDへの進行を解析したデータが必要である。また、抗酸化ビタミンと亜鉛がカテゴリー3以上のAMDに対して進行を阻止する効果が本試験により明らかになったが、更にその効果を高める薬剤を創出するためには、ドルーゼンの増加、増大に働く機構を分子レベルで明らかにする必要がある。

C.8. 閉経後女性のAromatase Inhibitorによる乳癌治療

臨床の場で乳癌の補助療法のために使用されているAromatase Inhibitor (AI)は第三世代と呼ばれ、非ステロイド系のAIのanastrozoleとletrozole、及びステロイド系のexemestineがある。主にanastrozole及びletrozoleは初期乳癌のTamoxifenに変わる補助療法薬として使用され始めている。またexemestineは主にこれらのAIに耐性が認められた場合に使用され、進行した乳癌にも投与されている。

Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) 試験はTamoxifenの単独投与とanastrozoleの単独投与を比較した試験である。多施設共同試験であり、参加者は6,000人を超え、参加国は米国やEU加盟国等21カ国に上る。Tamoxifen 2~3年投与後AIへの切り替え療法については、Anastrozoleへの切り替えを検討したThe Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) 試験、及びthe Australian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) 試験8/Arimidex-Nolvadex (ARNO) 95の2試験、そしてexemestineへの切り替えを検討したThe Intergroup Exemestane Study (IES) について結果が発表されている。MA17試験は、Tamoxifenの5年投与が終了後にletrozoleの継続投与

群とplacebo投与群とに無作為に割り付けた二重盲検試験で、米及びカナダの施設で行われた。

Tamoxifen単独5年間投与とAI単独5年間投与と比較したATACではAI投与群において、乳癌及び転移(HR=0.87, 95%CI [0.78~0.97])、再発(HR=0.79 [0.70~0.90])、遠隔転移(HR=0.84, [0.74~0.99])、対側性の乳癌(HR=0.58, [0.38~0.88])の各リスク低下が認められた。Tamoxifenの2~3年の投与後のAIへの切り替え療法においては、Tamoxifenの5年間の継続投与と比べ、乳癌及び転移のリスク(ES: HR=0.67, [0.56~0.82]、ITA: HR=0.36, [0.21~0.63]、ABCSG/ARNO: HR=0.60, [0.44~0.81])の低下がみられた。また再発のリスクについて検討された2試験についても、低下がみられた(IES: HR=0.62, [0.50~0.76]、ITA: HR=0.35, [0.18~0.68])。対側性の乳癌についてはステロイド系AIへの切り替え療法を検討したIESにおいてTamoxifen群と検討されており、リスクの低下がみられた(HR=0.44, [0.20~0.98])。Tamoxifen 5年投与終了後のAIの継続療法については、Placebo投与に比べて乳癌及び転移のリスクの低下がみられた(HR=0.58, [0.45~0.76])。対側性の乳癌のリスクについてはplacebo投与との違いはみられなかった(HR=0.63, [0.18~2.21])。全死亡のリスクについてはATAC, IES, 及びMA17において検討され、いずれもリスクの低下はみられなかった(ATAC: HR=0.97, [0.85~1.12]、IES: HR=0.89, [0.67~1.17]、MA17: HR=0.82, [0.57~1.19])。

一方、安全性に関しては、Tamoxifen投与と比較した試験において、関節痛(ATAC: $p < 0.001$ 、IES: $p = 0.01$)、多発性骨折(ATAC: $p < 0.0001$ 、ABCSG/ARNO: $p = 0.015$)、骨痛(ABCSG/ARNO: $p = 0.05$)等の類似した疾患の増加がみられた。その他、下痢(IES: $p < 0.001$)、脂質代謝障害(ITA: $p = 0.04$)、視覚障害(IES: $p = 0.04$)、またITAでは発現した全有害事象の総数において、AI投与群において有意な増加がみられた($p = 0.04$)。

Tamoxifen投与群では、ほてり(ATAC: $p < 0.0001$)、膣出血(ATAC: $p < 0.0001$)、子宮内膜癌(ATAC: $p < 0.02$)等の事象がAI投与群に比べて増加した。また、虚血性脳血管症(ATAC: $p = 0.03$)、静脈血栓塞栓症(ATAC: $p = 0.0004$)、深部静脈血栓塞栓症(ATAC: $p = 0.02$)、血栓塞栓症(IES: $p = 0.07$)、血栓症(ABCSG/ARNO: $p = 0.034$)等の増加がみられた。特にATACでは有害事象の発現による試験からの脱落及び薬剤との因果関係が否定できない有害事象の発現のリスクがTamoxifen投与群において有意な上昇がみられた。

MA17ではAI投与群とPlacebo投与群の比較が行

われた。食欲不振($p = 0.039$)、筋痛($p = 0.004$)、脱毛症($p = 0.01$)の増加と他試験におけるAI投与群で増加のみられた関節痛($p < 0.001$)、及びTamoxifen投与群で増加のみられたほてり($p = 0.003$)、膣出血($p = 0.005$)に増加がみられた。

以上、AI投与による初期乳癌の術後の補助療法は、再発等のリスク低下がみられたことから、Tamoxifenの5年間投与に加え、新たな選択肢になると考えられた。またTamoxifen投与終了後の再発予防の補助療法として、AIを継続するという選択肢の可能性が考えられる。安全性についてはこれまでのTamoxifen投与でみられたものと異なった特徴がみられ、新たな注意が必要であると言える。AI療法を選択するにあたっては、これら臨床試験の結果を検討し慎重に治療を行うべきであると考えられる。

C.9. 癌疼痛の管理

日本において、癌は1981年以降最も多い死因であり年々増加傾向にある。癌患者の多くが癌疼痛を有し、疼痛は癌患者のQOL(Quality of Life)を著しく低下させる一因となっている。そのため、癌疼痛の管理は多くの癌患者にとって欠くことのできないものである。本研究では、癌疼痛に利用されているさまざまな管理方法の有効性と安全性のエビデンスを調査し、考察した。

現在、NSAIDs(非ステロイド性抗炎症薬)、オピオイド性鎮痛薬が癌疼痛の管理のために最も利用されている薬剤であり、多くの試験でそれらの有効性が評価されていた。NSAIDsとオピオイド性鎮痛薬のプラセボ対照試験がそれぞれ6試験と3試験で実施され、すべての試験でプラセボに比して有意な疼痛軽減が認められていた。一方、NSAIDsとオピオイド性鎮痛薬(±NSAIDs)を比較した3試験を対象として、疼痛強度(VAS: Visual Analog Scale)の変化量の群間差を応答としたメタアナリシスでは、NSAIDsとオピオイド性鎮痛薬の有効性に有意な差は認められなかった(3.8mm [95%CI: -4.7mm~12.4mm])。また、オピオイド性鎮痛薬の投与経路による有効性の違いを評価するために、2試験で経口投与モルヒネと経直腸投与モルヒネが比較されていた。それら2試験の疼痛強度(VAS)の群間差を応答としたメタアナリシスでは、投与経路による有効性に有意な差は認められなかった(2.3mm [-4.3mm~8.9mm])。オピオイド性鎮痛薬(モルヒネ)の徐放性錠剤と速放性水溶液を比較した8試験によるメタアナリシスでは、疼痛強度(VAS)の群間差が併合されたが、モルヒネの徐放性錠剤と速放性水溶液の有効性に有意な差は認められなかった(1.2mm [-1.6mm~4.0mm])。別に、癌治療に用いられる化学療

法や放射線療法、補助的に用いられる心理学的療法、侵襲的な外科的療法の癌疼痛に対する有効性および安全性に取り組んだ試験は、試験数が少なく、各試験の質が低かったために、一定のエビデンスは得られなかった。

安全性については、無作為化されていない試験を中心に検討したが、各試験で報告された副作用は試験ごとに定義が異なっていたため、相対的な評価ができず、個々の試験ごとに評価された。NSAIDsで共通に発現した副作用は、悪心、嘔吐、発汗、顔面紅潮、食欲消失、目眩、眠気、鎮静であったが、いずれも軽度であった。オピオイド性鎮痛薬で発現率が高かった副作用は、悪心、嘔吐、便秘であった。

既存の疼痛管理薬(NSAIDsおよびオピオイド性鎮痛薬)はそれぞれが独立に疼痛を軽減させることが示唆されていた。一方、鎮痛3段階ラダーといったWHOが推奨している現在の標準的な治療方針の妥当性を裏付けるエビデンスは得られていなかった。癌疼痛の管理はQOLの面からも重要な課題であるが、個々の患者さんに合わせた治療を適切に実施するためのエビデンスは不十分であった。特に疼痛強度および副作用の評価方法を標準化することが必要であると考えられた。今後、質の高い試験が多数実施され、エビデンスに基づいたより適切な癌疼痛の管理が可能となることが望まれる。

C. 10. 関節リウマチの薬物療法

関節リウマチは関節滑膜の慢性的な炎症を特徴とする全身性の自己免疫疾患であり、関節滑膜の炎症による機能障害をもたらす。薬物療法の主な薬剤は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、ステロイド薬、抗リウマチ薬、免疫抑制薬、生物学的製剤などがある。本研究では、特にモノクローナル抗体製剤であるレフルノミド、インフリキシマブ、エタネルセプトの有効性、安全性について検討を行った。

レフルノミドは免疫系の異常を改善する抗リウマチ薬でメトトレキサート(MTX)、プラセボとの単独投与による比較では、12ヵ月でプラセボ群の有効率19%[95%CI 11.5~25.7]に対し、レフルノミド投与群では41%[33.5~47.8]、MTX群では35%[29.0~42.0]と有意に効果が認められた。

インフリキシマブはTNF α に結合することによりその作用をブロックする。TNF α は破骨細胞を誘導する作用など関節リウマチの病態に大きく関与していると考えられている。インフリキシマブ3mg/kgまたは10mg/kgを4週間または8週間ごとに投与し、30週後の評価ではメトトレキサート単独投与群はACR20 20%、ACR50 5%、ACR70 0%

に対し、インフリキシマブ10mg/kg 4週間ごとの併用群ではARCの各値は58%、26%、11%と有意に改善効果が認められた。一方、可溶性TNF α レセプターであるエタネルセプトは、TNF α が細胞に結合することにより引き起こされる刺激伝達をブロックする。エタネルセプト10mg、25mg、及びMTX7.5mgの単剤投与の3群で12ヶ月後まで評価を行なった。エタネルセプト投与群では速やかな効果がみられ、25mg投与群では各評価時点でMTXより有意な効果が認められ、12ヶ月後のACR20はMTX群が65%であるのに対し、エタネルセプト投与群では72%であった。併用試験ではエタネルセプト25mgとMTX、またはMTXのみで24週まで評価し、併用群ではACR20が71%に対しMTX単剤投与では27%と併用群で有意な効果が認められ、その後3年間の延長試験でも効果が持続した。

一方、安全性に関しては、TNFは免疫防御に不可欠なサイトカインであるため、結核等の悪化、再燃が報告されている。インフリキシマブ普及前の米国での結核発生は6.4人/10万人で通常の発生率と同程度であったが、承認後には推定患者147,000人中70人で結核が発症した(発生率は24.4人/10万人)。国内では通常の結核発症率は24.8人/10万人に対し、インフリキシマブ投与患者では約300人/10万人であり発生率が大きく増加している。積極的な予防措置等によりその発生は減少傾向にあるが、投与の際はリスクとベネフィットを十分に考慮する必要がある。なおエタネルセプトでは結核発生率はインフリキシマブの2分の1から4分の1程度との報告がある。

以上、レフルノミドはMTXと同等の効果が見られたが、承認後に重篤な間質性肺炎が国内で発生し問題となった。原因として高リスク群への投与、及び人種差等も考えられている。インフリキシマブとMTXの併用はMTX単剤より有意に症状を改善した。エタネルセプトはACR70到達率で高い効果があり、効果持続も認められ、骨破壊抑制などにも効果があった。しかし両剤、特にインフリキシマブでは結核等の感染症発生が通常に比べ上昇することが報告され、投与に関しては十分な注意が必要である。

関節リウマチの薬物療法レフルノミド、インフリキシマブ、エタネルセプトはMTXと比較し効果が認められ、骨破壊を抑制する積極的な効果も認められているが、重篤な有害事象も認められ結核等の感染症に十分注意する必要があると考えられた。

C. 11. 更年期関連症状の管理

日本の更年期年代の女性は約1800万人であり、日常生活に支障がある更年期症状を持つ人は約4

0% (約700万人)と推定され、更年期関連症状の管理は社会的に重要な課題となっている。本研究では、更年期と関連症状、更年期症状の治療法の有効性・安全性について検討した。

①更年期関連症状と更年期との関連性: 血管運動症状および腔乾燥は、縦断研究および断面研究から更年期との関連性を示した。それぞれの罹患率は閉経から時期が経つほど増加(ほてり(HF)などの血管運動症状: 閉経前期14~51%、閉経周辺期50%、閉経後期30~80%、腔乾燥: 4~22%、7~39%、17~30%)していた。一方、睡眠障害、精神症状、身体的症状等については更年期との明らかな関連性は見られなかった。従って、更年期症状に対する治療の効果指標は、血管運動症状、腔乾燥が妥当であると考えられた。

②更年期症状の治療法の有効性および安全性: エストロゲン剤単独あるいはプロゲステロン(P)の併用療法による経口剤あるいは貼付剤によるホルモン補充療法(HRT)の有効性をメタアナリシスで検討した。結合型エストロゲン(CEE)と17β-エストラジオール(E2)による経口HRT(P併用含む)はプラセボと比較し、HFの回数を有意に減少(重み付き平均値差 -17.9回/週; [95%CI, -22.9~-13.0])させ、程度も有意に低下(Odds Ratio 0.13[0.07~0.23])させた。単剤(E2、CEE)あるいは併用療法(E2+P、CEE+P)に層別してもHFの回数を有意に減少(-14.7[-20.1~-8.7], -19.9[-26.7~-12.6])、症状も有意に低下させた(OR 0.35[0.22~0.56], 0.10[0.06~0.19])させた。経口E2および経皮E2のプラセボに対するHFの重み付き平均値差はそれぞれ-16.8[-23.4~-10.2]および-22.4[-35.9~-10.4]で、投与経路に関わらず有意な効果を示した。またプラセボに対する経皮CEEのHFは-19.1[-33.0~-5.1]であり、経口E2および経皮E2と同様に有意な効果を示した。

HRTの安全性については、更年期以後の女性における長期HRTに関する臨床試験(WHI Study)では、HRT群でプラセボ群に比し心筋梗塞、脳卒中、脳梗塞、乳癌が増加するなど、長期HRTはリスクがベネフィットを上回るという結論であった。今回の検討では、HRTの期間が1年未満のものが多く、WHIの平均5.1年と較べて短期のHRTにおける安全性の評価ができると期待された。しかし、各試験を通して、乳房圧痛、子宮出血、悪心・嘔吐、頭痛等の有害事象が報告されていたが、安全性に着目した試験ではなかったため有害事象を統合することができず、更年期関連症状の短期治療のためのHRTの安全性を十分に評価することはできなかった。

以上、更年期との関連性が示唆された症状は

血管運動症状及び腔乾燥であった。他の症状についてはデータが不十分であったため、更なる検討が必要と思われる。今回、更年期症状に対するHRTについて、単独あるいは併用療法は、HFを指標としたメタアナリシスにより効果を有することが示されたが、検討されたHRTの治療期間は1年未満のものが多く、更年期は数年持続することを考慮すると、1年を越えたHRTの検討も必要と思われる。また更年期症状に対しては、HRT以外のアンドロゲン剤、抗うつ剤に関するメタアナリシス、治療開始年齢の違いによる有効性、安全性の検討も必要と考える。

C.12. 外傷後の静脈血栓塞栓症の予防

外傷後に静脈血栓塞栓症(VTE)、特に肺血栓塞栓症(PE)が生じると、しばしば死亡や長期間の障害を引き起こす。本邦では、10年間で約2.8倍に急増している。さらに、大手術や外傷などの高いリスクを有する症例群では、欧米と発生頻度に差がないと言われおり、PEを誘因する深部静脈血栓症(DVT)の予防や診断が重要である。ここでは、外傷後のVTEの予防処置の違いによりDVTの発症率に違いがあるか、どの外傷患者グループがVTEになるリスクが高いか、VTEをスクリーニングする最良の方法は何か、PEを防ぐための大静脈フィルタの有効性、予防処置と合併症について検討した。

対象とした67文献(n=12,527)からDVT発症率[95%CI]が11.8%[10.4~13.1]、49文献(n=22,336)からPE発症率が1.5%[1.1~1.8]であった。予防処置の有無で比較した場合、予防処置ありのDVT発症率が6.8%[5.3~8.3]、PE発症率が1.8%[1.0~2.0]、予防処置なしのDVT発症率が10.1%[6.2~14.0]、PE発症率が1.0%[-0.8~2.8]であった。DVTの発症に関しては何らかの予防処置を施した場合の発症率が低かったが、統計的有意差はなかった。

①VTEを防ぐ最良の方法は何か: 一般的に使用されている予防処置、機械処置、低用量ヘパリン(LDH)、低分子量ヘパリン(LMWH)が施されたグループと無処置のグループ間でDVT発生率およびPE発生率でメタアナリシスをした結果、いずれの比較においても有意差があるとはいえなかった。また、日本ではVTE予防として保険適用外であるLMWHについてはエビデンス不足のためDVT発症率に関するメタアナリシスができなかった。

②どの患者グループがVTEを発症する危険が高いか: 試験デザインを問わず少なくとも3試験以上で報告がある危険因子ごとのDVT発症率をメタアナリシスした結果、脊柱破砕もしくは脊髄損傷の患者グループのDVT発症率が有意に高かった

(脊柱破砕: (OR 2.26 [1.42~3.61])、脊髄損傷 (OR 3.11 [1.79~5.38]))。その他、性別、頭部外傷、長骨破砕、骨盤破砕では統計的有意差は認められなかった。年齢別ではDVT発症グループの方が8.13歳 [5.12~11.14] 高く、ISSスコアではDVT発症グループの方が1.43 [0.00~2.92] 高かったが臨床的に有意な差とは言えなかった。また輸血量ではDVT発症グループと非発症グループで統計的有意差はなかった。

③VTEをスクリーニングする最良の方法は何か: スクリーニングの方法を比較した試験数は3と少なかったため、結論は導けなかった。

④PEを防ぐための大静脈フィルタの有効性: DVTが認められた患者からPEを予防する方法の一つである大静脈フィルタの有効性について検討したところ、大静脈フィルタを使用したグループの方がPEの発症率は低い傾向は見られたが、データの質の違いや、追跡期間の相違等のため、結論は導けなかった。

⑤予防処置と合併症: メタアナリシスを実施できる十分なデータはなかった。ヘパリンで予防を行った文献で算出された合併症発現率は、低用量ヘパリンでは出血が3.6% [1.6~6.1]、血小板減少症が1.9% [0.4~3.5]、低分子量ヘパリンでは出血が3.1% [1.7~4.5]、血小板減少症が0.4% [-0.3~1.1]であった。

以上、公表されている研究結果は比較試験からの結果は少なく、データの質も低いものが多かった。メタアナリシスの結果、重篤患者を含んでいた可能性はあるが、脊柱破砕や脊髄損傷患者ではよりDVT発症率が高かった。全体のDVT発症率は11.8%であった。また、PE発症率は1.5%であったが、個々の文献ごとのPE発症率は0.1%~15%と幅が広く注意が必要である。今後は、静脈血栓塞栓症を防ぐ最良の方法は何かを導くために、外傷患者を適切に定義し、ベースラインを統一し、差が適切に検出できるよう例数設計された複数の医療機関によるランダム化比較試験が必要である。また、大静脈フィルタによる予防効果と合併症調査を目的とした、長期間のフォローアップや、本邦では静脈血栓塞栓症の予防に保険適用が認められていないが、全世界で広く使用され、低用量ヘパリンより副作用が少ないとの報告がある低分子ヘパリンの研究が実施されることが望まれる。

C.13. 肥満2型糖尿病に対するメトホルミンの有効性と安全性

University Group Diabetes Program (UGPD 1970)においてBiguanide製剤のPhenforminが心血管イベントの増加が報告され、さらに乳酸アシ

ドーシス(LA)の死亡例により米国での発売が中止された(1977)。英国におけるの大規模臨床研究UKPDS34(1977~1997)では、肥満2型糖尿病患者の死亡、合併症の発症が同じBiguanide製剤のMetformin群ではSulfonylurea剤(SU剤)・Insulin製剤群と比較して低下するとの結果が示されたが、副次的指標に拠ったため、明確な証拠とすることはできなかった。そこで、本研究では肥満2型糖尿病に対するMetformin長期予後に関する検討を行った。

複合イベント(死亡、合併症発症)はMetformin群98/342例、SU剤・Insulin群350/951例、SU剤・Insulin群に対しRR=0.78 [95%CI: 0.65~0.94]、 $p=0.009$ 、NNT=12 [7~40]、全死亡率はMetformin群50/342例、SU剤・Insulin群190/951例、RR=0.73 [0.55~0.97]、 $p=0.03$ 、NNT=19 [10~119]であった。Metformin群はSU剤・Insulin群より死亡・合併症発症率が有意に低下した。血糖コントロールの指標となるHbA_{1c}について12試験を対象としてMetformin群とSU剤・Insulin群の比較を行った結果は、Metformin群1224例とInsulin群439例に関するHbA_{1c}の標準化された平均値の差(SMD)は0.26 [-0.22~0.74]、 $p=0.3$ と有意な差は認められなかったが、SU剤群(1152例)に対してはSMD -0.14 [-0.28~-0.01]、 $p=0.04$ であり有意な差が認められた。LAにより死亡した症例は20例(年齢70±12歳、投与量1259±648mg)であった。改善した症例は27例(年齢67±11歳、投与量1349±598mg)であり、心疾患等のRisk factorが見つからなかった4症例はこの中に含まれた。

以上、Metformin群はSU剤・Insulin群と比較すると死亡率、合併症の発症率共に低下することが確認された。副作用として既にSU剤による糖尿病治療を行っている患者に対し、Metforminとの併用療法を行うと死亡率が増加するとの報告もあったが、SalpeterらによるRisk of Fatal and Nonfatal Lactic Acidosis with Metformin use in type 2 diabetes mellitus (2003)のメタアナリシスの結果によると、高齢者や既に心疾患等を罹患している患者を除く肥満2型糖尿病患者に、Metformin1000~3000mgを使用した176試験(35619人年)に対するLA発現の検討では一件も認められなかった。高齢者、腎、肝機能等が低下した患者に投与した場合、致死的な副作用としてLAが発現する可能性が考えられるが、十分な服薬管理がなされれば、Metforminは肥満2型糖尿病患者に対し有効性、安全性ともに有用な薬剤であると考えられた。

また、本邦でのMetforminの適用は1日最高750mgとされ、UKPDS34の1000~3000mgと比較して低