

用量に設定されていることから、UKPDS34で得られた肥満2型糖尿病患者に対する知見を、現状の日本へ適用することは難しいと考えられることから、日本でもより高用量での安全性、有効性を検討すべきと考える。

C. 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

心筋梗塞等の虚血性心疾患による死亡率が近年増加している。一方、うつ病が心筋梗塞後の心疾患の危険因子であり、その予後にも影響する可能性が指摘されている。本研究では、心筋梗塞後うつ病併発患者に対するうつ病治療の心筋梗塞の予後に与える影響に関するエビデンスの調査・検討を行った。

初発心筋梗塞で入院中の患者のうつ病罹患率は5名のうち1名程度が大うつ病であるとされた。また、退院後1ヶ月以上うつ病又はうつ症状が継続する患者の比率は、Rudisch等(2003)の11文献に関する調査によると、20～45%が何らかのうつ病を示すと推定された。

心筋梗塞後の心疾患死リスクについては、Irvin等(1999)の671例の調査ではBDIが10以上の患者で、突然心疾患死のリスクの増加が有意に認められた(相対リスク, 2.45[95%CI, 1.14～5.35])。

心筋梗塞又は不安定狭心症発症後のうつ病患者369例による多施設試験(SADHART study;7カ国40施設)では、sertlarine(SSRI、日本未発売)とplaceboを二重盲検試験で比較した結果、sertraline投与患者の方が心疾患発症率が低い傾向があった。死亡又は心疾患の複合エンドポイントで相対リスクは0.77[0.51～1.16]であり、統計的に有意であることは証明できなかったが、placeboよりsertraline投与の方が実際の発生数上で、重篤な心血管事故が少なかった。また2,481例の多施設試験(ENRICH study;8施設)では、20%が大うつ病であり、うつ病スコアが高い被験者へのsertraline投与は非投与に比較し、死亡又は非致死性心筋梗塞発症に対するHazard比は0.63[0.46～0.87]で有意であった。他のSSRIであるfluoxetineの心筋梗塞後うつ病に対する二重盲検試験では、placeboに比較し有意差は確認されなかった。

心筋梗塞後うつ病併発患者の服薬順守に関しては、うつ病併発患者の方が生活指導順守および服薬順守が低かった。また、心臓リハビリテーション継続との関連の調査ではうつ病評価尺度の高い方が中断する傾向が強かった。

以上、今回の結果では、SSRI投与が死亡・心筋梗塞再発の相対リスクを下げることを示唆す

る報告もあったが、心筋梗塞後うつ病併発患者に対するうつ病治療の心筋梗塞予後に与える影響に関する十分なエビデンスは得られなかった。しかし、今回の結果から、うつ病治療がリスクを下げる可能性に関する調査の重要性が再確認されたと言える。更なる心筋梗塞後のうつ病治療のエビデンスの蓄積と評価が治療の質向上のため必要であると考ええる。

C. 15. 高齢者における抗精神病薬による死亡のリスク

アルツハイマー病やその他の認知症の高齢患者の多くは、病気経過中に攻撃性、妄想その他神経精神病の症状を呈し、治療に非定型抗精神病薬が広く使用されている。しかし、使用による脳血管有害事象、早期の認知機能低下(rapid cognitive decline)、死亡率との関連が示唆され、海外規制機関からここ数年に複数の勧告が出された。本研究では、臨床試験のメタアナリシス及び後向き観察研究による非定型および従来型抗精神病薬使用による高齢者における死亡のリスクを比較・検討した。

認知症患者に対する非定型抗精神病薬のプラセボ対照無作為化比較試験のメタアナリシス(4薬剤を対象とした15試験、試験期間8～12週間、非定型抗精神病薬群総数3,353人、プラセボ群総数1,757人)では、死亡は薬剤群でプラセボ群より高く(118[3.5%]対40[2.3%])、非定型抗精神病薬のプラセボに対する死亡のオッズ比(OR)は1.54(95%CI[1.06～2.23], p=0.02)、リスク差は0.01([0.004～0.02], p=0.01)であった(試験間の均一性は、 χ^2 検定により不均一性は示されなかった)。また、サンプル数に対するORのfunnel plotは対称で、公表バイアスは示唆されなかった。脱落(all-cause dropout)は、薬剤群で1,079人(32.2%)、プラセボ群では551人(31.4%)で、両群に差はなかった。感度分析では、痴呆症の程度[Mini-Mental State Examination(MMSE)スコアが10以上と10未満の比較]、患者選択基準がアルツハイマー病とそうでない場合、外来患者と施設入居者が対象の場合、及び4つの薬剤間で結果に矛盾は示されなかった。患者・年あたりの死亡の相対リスクは1.65([1.19～2.29], p=0.003)で、非定型抗精神病薬で有意にリスクが増加しており、薬剤別でも増加の傾向が見られた。

65歳以上の高齢者に対する従来型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の使用に関する後向き観察研究(抗精神病薬の新規の処方、従来型抗精神病薬9,142人、非定型抗精神病薬13,748人)では、処方後180日以内の死亡は、従来型抗精神病薬で17.9%、非定型抗精神病薬では14.6%であり、Cox

比例ハザードモデルによる従来型抗精神病薬の非定型抗精神病薬に対する死亡のハザード比は1.51[1.43~1.59]であった。死亡率に影響を与える可能性のある両群での偏り(基礎疾患、併用薬、病歴等)に関して調整を行った調整済みハザード比は1.37[1.27~1.49]であった。用量別では、高用量の使用が最も相対リスクが高く(調整済みハザード比1.73[1.57~1.90])、死亡時期は、40日以内の死亡の相対リスクが最も高かった(調整済みハザード比1.56[1.37~1.78])。

以上、8~12週の比較的短期間の非定型抗精神病薬の使用は、全薬剤を統合した場合統計的有意性が示されプラセボと比較して死亡リスク上昇との関連が示唆された。しかし、個々の試験及び単独の薬剤の統合(各試験のオッズ比1.3~1.9)では有意ではなかった。また、実際には長期の試験がないため現段階では1年間等長期使用でのリスク差は明らかではない。従来型抗精神病薬は、非定型抗精神病薬と比較して治療開始後180日以内の死亡の相対リスクが高かった。今後、痴呆症状のない高齢患者での死亡リスクを推定する必要がある。また、従来型の抗精神病薬及び非定型抗精神病薬での死亡リスクの増加のメカニズムについては今後解明する必要がある。高齢者の認知症に対する抗精神病薬の使用が増加しているが、安全性に関するEBMに基づいた検討は十分とは言えない。今後、高齢者における抗精神病薬の安全性に関して長期使用を含め検討する必要があると考える。

C. 16. 不眠症の薬物療法

不眠症は先進諸国において最も一般的な睡眠障害として知られており、そのタイプは、入眠障害、熟眠障害および早朝覚醒の3タイプに大きく分類され、入眠障害が不眠の訴えの中では最も頻度が高い。我国においては人口の10~15%にのぼると推定されており、加齢と共に不眠を自覚する人の割合は増加し、60歳以上では約20%が不眠に悩み、そのうち約半数が不眠症治療薬を服用していると言われている。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をもとに不眠症治療薬の有効性と安全性について検討を行った。

Benzodiazepines(12薬剤)、Non-benzodiazepines(4薬剤)、Antidepressants(4薬剤)、L-Tryptophan、MelatoninおよびValerianの合計23種類の薬物療法に関するメタアナリシスの結果を検討した。

①9種類のBenzodiazepines系薬剤のSOLについてプラセボ群と比較した結果、いずれもSOL(入眠までの時間)の短縮(平均値差の範囲:-10.2分~-47.4分)が認められ、メタアナリシスの結果は、平均値差:-16.5分、[95%信頼区間:-20.5分~-12.5分]でプラセボ群との間で統計的有意差が示された。しかしながら、Publication biasが示唆され(Egger's Test:p<0.001)、プラセボ群との比較において差が認められなかった結果については論文として公表されていない可能性が考えられた。また、WASO(目覚めた時間)についても5種類の薬剤についてのメタアナリシス結果、平均値差:-23.1分[-35.7分~-10.5分]でプラセボ群との間で統計的有意差が示された。一方、安全性については、プラセボ群よりも統計学的に有意に高い副作用発現率を示し(RD 0.15[0.10~0.20])、主な副作用は、傾眠、頭痛、めまい、嘔気、疲労であった。

②4種類のNon-Benzodiazepines系薬剤のSOLに関して偽薬群と比較した結果、いずれもSOLの短縮(平均値差の範囲:-12.8分~-30.9分)が認められ、メタ解析の結果は、平均値差:-18.1分[-22.5分~-13.7分]で偽薬群との間で統計学的有意差が示された。しかしながら、Benzodiazepines系薬剤と同様にPublication biasが示唆された(Begg's Test、Egger's Test:p=0.01)。また、WASOについてもメタ解析の結果、平均値差:-12.6分[-23.0分~-2.3分]でプラセボ群との間で統計的に有意であった。一方、安全性については、プラセボ群よりも統計的に有意に高い副作用発現率を示し(RD 0.05 [0.01~0.09])、主な副作用は、傾眠、頭痛、めまい、嘔気であった。

③3種類のAntidepressantsのSOLとWASOについてプラセボ群と比較した結果、SOLは平均値差:-7.4分[-10.5分~-4.4分]、WASOは平均値差:-11.4分[-16.2分~-6.6分]でいずれもプラセボ群との間で統計的有意差が示された。安全性については、プラセボ群よりも統計的に有意に高い副作用発現率を示し(RD:0.09[0.01~0.18])、主な副作用は、傾眠、頭痛、めまい、嘔気であった。

④L-tryptophan、MelatoninおよびValerianのプラセボ群とのSOLの平均値差は、それぞれ、-11.0分[-33.0~11.1]、-8.3分[-14.5~-2.0]および-1.3分[-21.4~18.9]であり、Melatoninについて統計的有意差が認められた。WASOの平均値差は、Melatonin:-9.7分[-33.6~14.3]、Valerian:-8.4分[-15.9~-1.0]とプラセボ群よりも短縮し、Valerianについては統計的に有意であった。安全性については副作用の発現率においてプラセボ群との間に統計学的有意差は認めら

れなかった (Melatonin ; RD:0.09 [-0.11~0.29]、Varerian ; RD:-0.06 [-0.48~0.35])。

以上、不眠症治療薬の有効性と安全性について検討した結果、Benzodiazepines系薬剤のエビデンスが最も多く、次にその類縁化合物であるNon-benzodiazepines系薬剤であり、いずれの薬剤も慢性不眠症の改善効果が認められたが、Publication biasが認められ、現状のエビデンスによるメタ解析の結果は有効性に関して過大評価している可能性が考えられた。

D. 結論

本研究では、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することを目的とした。本年度は、以下の項目について研究を行った。

(1) 医薬品の安全性・有効性のデータ評価および解析手法に関しては、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、メタアナリシス比較研究における間接比較、交絡調整法としての共分散分析と一般化加法モデルについて、(2) 医薬品の市販後安全性調査に関しては、リピトール使用成績調査、アプニション注の未熟児無呼吸発作に対するエビデンスについて、(3) 眼科領域疾患に関しては、緑内障治療薬の有効性・安全性、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について、(4) 癌、癌疼痛及び関節リウマチに関しては、閉経後女性のAromatase Inhibitorによる乳癌治療、癌疼痛の管理、関節リウマチの薬物療法について、(5) 内分泌疾患に関しては、更年期関連症状の管理について、(6) 循環器疾患に関しては、外傷後の静脈血栓塞栓症の予防、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について、(7) 精神神経疾患に関しては、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、高齢者における抗精神病薬による死亡のリスク、不眠症の薬物療法の安全性・有効性に関して研究を行った。

現在、医薬品の安全性、有効性評価に関する世界の状況は大きく変わり、グローバルに医薬品の安全性、有効性を評価して使用する時代に入っている。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を行うEBM (Evidence-Based Medicine) 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。欧米各国の規制機関はこれらの臨

床研究のデータに基づいて勧告、規制、安全情報を出している。例えば、米国のWomen's Health Initiative (WHI) 研究や英国で行われた大規模なコホート研究 (Million Women Study; 100万人) によりホルモン補充療法による乳癌発生のリスクの増加が明らかにされた。また、FDAによる抗うつ薬SSRIの小児大うつ病臨床試験では自殺念慮の可能性が示唆され、またCOX-2阻害薬rofecoxibの臨床試験 (大腸腺腫の有効性に関するAPPROVe試験) 及び観察研究 (Kaiser Permanente試験) 結果から、心筋梗塞及び卒中発作のリスクが明らかになった。他にも、選択的接着分子阻害薬natalizumabの継続臨床試験で承認前臨床試験では観察されなかった進行性多巣性白質脳症 (PML) の発症が確認された。また、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) nesiritideでは腎機能悪化と30日以内の死亡の増加の可能性を示唆するメタアナリシスの報告からFDA から安全性勧告が出されている。ヒト上皮成長因子受容体に対するモノクローナル抗体trastuzumabでは、NSABP B-31試験でNYHA IIIおよびIVのうっ血性心不全の3年間の累積発症率に統計的に有意な差があったとしてFDA MedWatchで警告が出されている。

これからの医療、医薬品を考える上で最も重要なことは、臨床現場での医薬品の安全性・有効性のデータに基づいた医療 (EBM) を行うことである。世界の状況は大きく変わり、我々はグローバルな視点で臨床データの有効性と安全性を評価する時代になっている。本研究では、社会に役に立つ研究を目指し、これら大規模無作為化比較試験、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、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、研究を行ってきた。

最後に、関係各位に深く感謝すると共に、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、今後とも努力を続けていきたい。

E. 研究発表

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) 森川 馨. 医療における統計学の重要性, ファルマシア, 2005. 41 (5), 399-404
- 2) 田崎武信, 松原 望, 森川 馨, 柳本武美. 医療を社会に役立てるための統計学, ファルマシア, 2005. 41 (5), 393-398
- 3) 山本美智子, 森川 馨. EBMの手法を用いた診療

ガイドラインの読み方・集め方, 薬局, 2005. 56 (6), 2053-2058

2. 学会発表

- 1) 竹村玲子, 高田容子, 天野博夫, 山本美智子, 田崎武信, 森川 馨. 承認データからの安全性確保に向けて. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 2) 山田忠明, 田崎武信, 森川 馨. 疫学研究における交絡の解析的な調整とその限界. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 3) 小笠原博幸, 田崎武信, 森川 馨. 癌性疼痛の管理における薬物治療の有効性及び安全性. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 4) 早川 穰, 阪田幸則, 小枝正暢, 森川 馨. 早産・低出生体重児の原発性無呼吸に対するキサンチン系薬剤の有用性. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 5) 長尾康治, 野江克英, 奥村 一, 森川 馨. 更年期障害治療のためのホルモン補充療法の有効性及び安全性に関するエビデンスの調査・検討. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 6) 野江克英, 長尾康治, 奥村 一, 森川 馨. 進行性前立腺癌に対する内分泌療法の有効性及び安全性に関するエビデンスの検討. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 7) 奥珠樹, 影山吉博, 佐藤 昇, 森川 馨. 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. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 8) 大畑雅子, 佐藤 昇, 森川 馨. 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. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 9) 歌田直人, 清玄寺雅媛, 橋本公子, 西畑利明, 森川 馨. 緑内障治療薬の有効性・安全性の調査・検討. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 10) 大庭志野, 竹村玲子, 森川 馨. 閉経後女性の初期乳癌補助療法としてのAromatase Inhibitorの使用: その有効性及び安全性について. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 11) 森川 馨, 川嶋敦子, 田中知子, 森田 健, 田崎武信, 山本 都. テキストマイニングを援用した安全性情報データベースの解析. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 12) 高田容子, 竹村玲子, 天野博夫, 山本美智子, 大塚 文, 森川 馨. モノクローナル抗体医薬品の承認後明らかとなった副作用(FDAの安全性情報

を事例として). 日本薬学会第126年会, (2006)

- 13) 大塚 文, 天野博夫, 黒田伸子, 高橋 薫, 高田容子, 山本美智子, 竹村玲子, 森川 馨. 海外における医薬品安全性に関する最近の動向. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 14) 山本美智子, 大塚 文, 天野博夫, 竹村玲子, 高橋 薫, 中山健夫, 森川 馨. 診療ガイドラインの薬物療法における安全性情報の検討: 喘息の事例. 日本薬学会第126年会, (2006)
- 15) 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17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(2006)

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

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。

研究協力者

- (1) 国立医薬品食品衛生研究所・安全情報部
竹村玲子、高田容子
- (2) (株)アーム医薬情報部
常吉華奈、安井麻里子
- (3) あすか製薬(株)研究開発統括本部
長尾康治、野江克英
- (4) エーザイ(株)臨床研究センター
阪田幸則、早川 穰
- (5) 岐阜大学大学院医学系研究科
健康障害半減講座(岐阜県) 大庭志野
- (6) 参天製薬(株)研究開発本部
歌田直人、清玄寺雅媛、橋本公子
- (7) 塩野義製薬(株)解析センター
小笠原博幸、山田忠明
- (8) シミック(株)新規事業開発部
CDM部統計解析グループ 大畑雅子
奥 珠樹、影山吉博
- (9) 第一製薬(株)製品情報管理部
谷川雅俊
- (10) ファイザー(株)
嶋本公司
- (11) メルシャン(株)
松藤素子
- (12) 埼玉県衛生研究所
只木晋一

平成17年度

創業等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社