

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	生薬及び漢方処方の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－非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立－	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 龍児 …… 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的确立に関する研究	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－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－（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型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（総合研究報告）

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  
期 間 平成16年4月～平成18年3月

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循環器疾患、癌、精神神経疾患、眼科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 (括弧内は年度を示す)
- (1) (株)アームシステックス 山本典子 (17)
  - (2) あすか製薬(株) 研究開発統括本部  
奥村 一(16, 17)
  - (3) アステラス製薬(株)ファーマコビ<sup>®</sup>シラノス部  
岩元憲治(16, 17)
  - (4) エーザイ(株)臨床研究センター  
小枝正暢(16, 17)
  - (5) グラクソ・スミスクライン(株)開発本部  
犬山里代 (16)
  - (6) 参天製薬(株)研究開発本部  
西畑利明(16, 17)
  - (7) 塩野義製薬(株)解析センター  
田崎武信(16, 17)
  - (8) シミック(株)戦略薬事コンサルティング部  
佐藤 昇(16, 17)
  - (9) 第一製薬(株)学術業務部 吉富恭助(16, 17)
  - (10) 日本ベ<sup>®</sup>リンカ<sup>®</sup>-インゲ<sup>®</sup>ルハイム(株)医薬開発本部  
古来啓蔵 (16)
  - (11) ファイザー(株)PMSバイオメトリクス部  
平河 威(16), 開発推進部 簗原一雄(17)
  - (12) ボシュロムジャパン(株)開発・薬事本部  
大橋 彰 (17)
  - (13) (財)沖中記念成人病研究所  
竹村玲子 (16)

### 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

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、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を検討した。また、市販後安全性調査に関して、リピートル使用成績調査、アブニション注の未熟児無呼吸発作に対する市販後安全性調査結果を検討した。また、疾患領域毎の医薬品の安全性・有効性の評価については、疾患毎に学術文献の検索、および米国・保健省の政策と評価を

行っているのAHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality)のエビデンスレポートなど公的機関の報告書、および直近の学術文献また日本における治療法と比較しながら検討を行った。

### C. 研究成果及び考察

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するか、また各疾患毎に現在世界で得られているエビデンスから医薬品の安全性、有効性の評価、検討を行ない、日本の医薬品の安全性・有効性に役立てていくことを目的とした。

#### C.1. 医薬品の安全性・有効性のデータ評価および解析手法

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、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検討を行った。

##### C.1.1 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

これまで市販後の安全性情報の収集は、アレルギー反応や過敏症等の個人特性を反映する重篤で稀な副作用が主であったが、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が問題にされている。ここでは、米国FDA等の規制機関の安全性情報、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における安全性評価の問題点を検討した。検討例として、nesiritideの腎機能と死亡リスク、およびmaraglitazar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。検討した結果、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課題が多かった。臨床試験での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、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必要であった。バイオテクノロジーにより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今後の重要な課題である。

##### C.1.2. 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マ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間接比較(indirect comparison)がある。しかしこれまで、間接比較の検討はほとんどなされてこなかった。ここでは、19,435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16の小さな試験に分割し、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を行い、メタアナリシスにおける直接比較と間接比較の一致性の検討を行った。

検討した結果、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分かった。しかしながら、補正法において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い場合、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。従って、間接比較は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は有益な手法であると言えるが、間接比較を実施する際には、限界を見据え、結果の解釈に十分な注意が必要であると考えられた。

##### C.1.3. 交絡調整法としての共分散分析と一般化加法モデル

疫学データの解釈上の問題点の一つは交絡であるが、臨床研究における対処法として多変量解析がよく用いられるが、その統計解析手法の問題も指摘されている。臨床研究において、応答変数に関する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一般化加法モデル(GAM)が利用が考えられる。ここでは、GAMを用い、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、それぞれの方法が群間差を誤って検出する回数を比較した。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の頻度が低下する傾向が見られた。一方、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た場合、いずれの方法でも適切に管理された。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。以上、GAMの有用性が示されたが、交絡変数の分布が分離している状況ではGAMによる調整にも限界があった。プロペンシティブ・スコアも交絡に対処する方法であるが、この方法も完全分離の状況では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く、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も重要である。交絡調整の限界を見定めた解析が重要であると考えられた。

## C.2. 市販後安全性調査の検討

市販後の安全性調査の検討として、リピトール使用成績調査、アブニション注の未熟児無呼吸発作に対する市販後安全性の調査結果を検討した。

### C.2.1. リピトール使用成績調査

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リピトールの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結果を解析した。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、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。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%)、 $\gamma$ -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%)等であり、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。今回の最終報告は、3,181症例の調査票が回収された中間報告(副作用発現症例率11.18%(343/3,068例)、有効率96.8%(2,686/2,774例))とほぼ同様な結果を得た。

### C.2.2. 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致命的な疾患である。治療薬としてアブニション注(アミノフィリン)は、臨床試験のデータなしに承認されている。このため、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の文献調査をすると共に、市販後調査結果を解析した。

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、有効率は94.8%(73例/77例)であった。40例は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であった(判定不能例を含む有効率は62.3%(73例/117例))。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り、市販後調査においても有用性、安全性を確認することができた。

### C.3. 疾患領域毎の医薬品の安全性・有効性評価

疾患領域毎の医薬品の安全性・有効性の評価については、研究年度ごとに検討した研究課題を挙げた。研究成果の詳細は、各年度の研究報告書、またはHS研究成果普及事業による研究報告会要旨(16.17年度)を参照して頂きたい。

#### C.3.1. 平成16年度

(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 $\beta$ 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った。

### C.3.2. 平成17年度

本章の最初のC.1.1.からC.1.3.で述べた(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する研究、及びC.2.1.とC.2.2で述べた(2)市販後安全性調査の検討に関する研究に加えて、疾患領域毎の医薬品の安全性・有効性の評価に関する研究としては、(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。

## 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。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 I II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、研究を行なってきた。

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)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とは何かー医薬品の合理的使用を目指すものさしー: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

6) 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

7) 田崎武信, 松原 望, 森川 馨, 柳本武美. 医療に社会に役立てるための統計学, ファルマシア, 2005. 41(5), 393-398

8) 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) 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ムティックレビュー. 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)

11) 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)

12) 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)

13) 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)

14) 早川 稔, 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)

15) 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)

16) 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)

17) 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)

18) 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)

19) 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)

20) 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)

21) 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)

22) 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)

23) 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)

24) 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)

25) 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
1. 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、林 武史
- (4) エーザイ(株)臨床研究センター  
阪田幸則、早川 稔、土屋 裕
- (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) グラクソ・スミスクライン(株) 開発本部 井尻章吾
- (7) 参天製薬(株)研究開発本部  
歌田直人、清玄寺雅媛、橋本公子
- (8) 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、山田忠明
- (9) シミック(株)新規事業開発部 大畑雅子  
戦略薬事コンサルティング部 岡本 厚、野津昭子  
CDM部統計解析グループ 奥 珠樹、影山吉博
- (10) 日本ペーリンガー・インゲルハイム(株)医薬開発本部  
田坂定智
- (11) 第一製薬(株)製品情報管理部 谷川雅俊
- (12) 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
- (13) メルシヤン(株) 松藤素子
- (14) 旭川医科大学医学部 大崎能伸
- (15) 埼玉県衛生研究所 只木晋一

---

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