

(1) 利害得失 (trade-off) :

主要なアウトカムに関する効果の大きさとその信頼区間, 各アウトカムに付与された相対的価値

(2) エビデンスの質 (quality of the evidence)

(3) 特定の状況 (setting) における医療行為 (practice) へのエビデンスの適用:

推測効果の大きさに変化を与えると考えられる重要な要因 (病院までの距離や, 必要な医療技術の入手利用可能性など)

(4) 対象集団についてのベースラインリスクに関する不確実性

「お勧め度」は, これらの要素を統合し, 表2の4つにグレードされる。

日本における適応外使用とエビデンスに関する調査研究および施策

厚生労働省が関与した適応外使用に関する調査研究および施策の流れ^{1,4-14)}

医薬品の適応外使用に関する厚生労働当局が関与した取り組みは, 平成7年度厚生科学特別研究「特定疾患調査研究事業に関わる医薬品の適応外使用に関わる調査研究」により開始された。その後の調査研究により適用外使用実態の把握が行われ, その成果を受けてさまざまな施策が実施されてきた。それら一連の調査研究, 施策の流れを表3に示す。

表3 ● 厚生労働省が関与した適応外使用に関する調査研究および施策の流れ

年	調査研究・施策	内容
1995	・厚生科学特別研究「特定疾患調査研究事業に関わる医薬品の適応外使用に関わる調査研究」開始 (-1997)	難治疾患, 稀少疾患における適応外使用の実態とエビデンスに関する調査研究が行われた
1998	・財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業 (第4分野) 稀少疾患治療薬等の開発に関する研究「難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」開始 (-2000) ・厚生科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」(大西班) 開始 (-2000)	広い疾患領域にわたる適応外使用の実態とエビデンスに関する調査研究が行われた。小児領域に特化した調査研究も並行して実施された
1999	・厚生省医薬局審査管理課, 健康政策局研究開発振興課通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて (医薬審第104号, 通称二課長通知)」	文献的情報に基づく効能追加が可能となった
2001	・厚生労働科学研究補助金 医療技術評価総合研究事業「医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究」(-2003)	前研究の継続研究として, 各疾患領域別にエビデンス研究が行われた
2002	・薬事法改正による治験範囲の拡大 ・「大規模治験ネットワーク構想」に基づく「全国治験活性化3ヵ年計画」スタート	医師主導による治験実施が可能となった
2003	・日本医師会治験促進センター設立	効能追加を目的とした医師主導治験の計画が開始
2004	・厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」(医政局長, 医薬局長合同の私的懇談会) 発足	適応外使用となる抗がん剤併用療法のリストアップとエビデンス研究が開始された

2 1995 (平成7) ~1997 (平成9) 年度厚生科学研究における適応外使用のエビデンス研究^{1, 4~6)}

1995年 (平成7年) ~1997年 (平成9年) 年度厚生科学研究においては、難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用実態の調査が行われた。収集された情報に基づいて408件のRQが特定された。このうち63件が重要なRQとして選択され、Cochrane Library 1998 issue1の検索により入手された論文、特定疾患調査研究班および製薬企業から収集された論文の評価により、エビデンスレベルのグレーディングが行われた。本研究においては、当時汎用されていた米国のAgency for Health Care Policy and Research (AHCPR) によるグレーディング (表4) が用いられた。研究の経緯やその後の動きについては、書籍として発行されている²⁾。なお、AHCPRはその後、1999年にAgency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) に改組された。また、先のGRADEワーキンググループにもAHRQからの参加がある。

63件のRQのエビデンスレベルは、表5に示すとおりであった。63件のうち56件がエビデンスレベル IaあるいはIbと評価された。これらの評価は臨床試験デザインの種類によるレベル分けであり、治療の推定効果の信頼性についての評価は行われていない。このうち5つのRQについてのみシステマティックレビューが試みられたが、お勧めに関する明確な結論には至っていない。

3 1998 (平成10) ~2000 (平成12) 年度ヒューマンサイエンス振興財団研究における適応外使用のエビデンス研究^{7~10, 13, 14)}

1997 (平成9) 年度厚生科学研究を引き継ぎ、平成10, 11, 12年度に実施されたヒューマンサイエンス振興財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究「難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」は、対象とする医薬品と疾病を拡大し、広い疾患領域にわたる適応外使用の実態を調査する目的で行われたものである。その結果、821件のRQが調査対象として

表4・AHCPRによるエビデンスレベルのグレーディング (1993)

エビデンスレベル	エビデンスの種類
Ia	ランダム化比較試験のメタアナリシスによる
Ib	少なくとも1つのランダム化比較試験による
IIa	少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による
IIb	少なくとも1つのほかのタイプがよくデザインされた準実験的研究による
III	よくデザインされた非実験的記述的研究による。比較試験、相関研究、ケースコントロール研究など
IV	専門家委員会のレポートや意見、権威者の臨床経験

表5・1995 (平成7) ~1997 (平成9) 年度厚生科学研究において選択された63件のRQのエビデンスレベル

エビデンスレベル	RQ数	代表例
Ia	21	アルガトロバン (血栓症), テオフィリン (未熟児無呼吸発作)
Ib	35	フルオロウラシル・ホリナートカルシウム (胃癌)
IIa~IV	7	コルヒチン (パーチェット病)
計	63	

特定され、また、全RQを含むデータベースが作成された。本研究の成果は書籍として発行されている¹³⁾。

本研究におけるエビデンスレベルの調査は、米国における適応症の有無を、Physicians' Desk Reference (PDR) 2000への記載の確認により行い、比較試験の有無をThe Cochrane Library 2000 issue2の検索により行った。

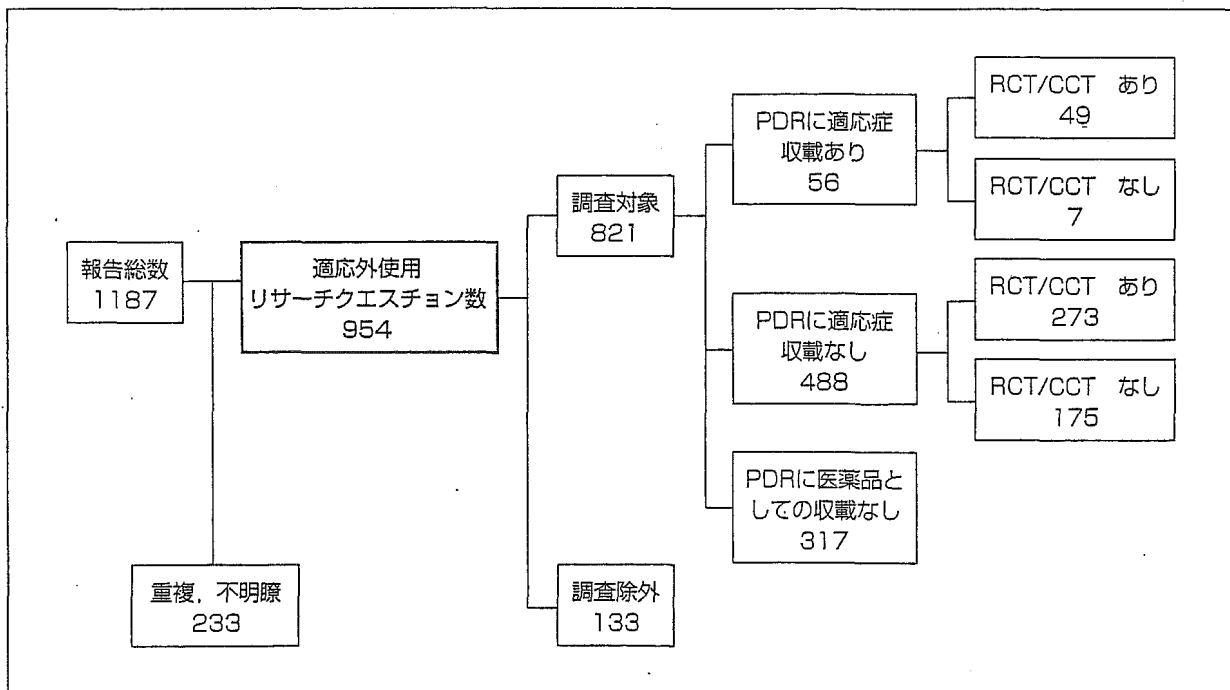
図1に示すとおり、821件について、米国における適応症の有無 (PDR 2000への記載の有無) を調査したところ、PDRに適応症が記載されているものは56件、PDRに医薬品としての記載はあるが、適応症が記載されていないものが488件、PDRに医薬品として記載されていないものが317件であった。また、PDRに適応症が記載されている56件のうち49件について、またPDRに適応症の記載がない488件のうち273件について比較試験が存在

していた。一方、米国における承認や比較試験によるエビデンスに基づかない適応外使用が全体の6割 (492件) に上っていた¹⁴⁾。

④ 医師主導治験によるエビデンス収集の試み

2002年の薬事法改正により、医師主導による治験の実施が可能となった。これを受け、企業による治験実施によらず、医師主導治験による効能追加をめざそうとする動きが始まった。日本医師会は治験促進センターを設置し、治験候補となるRQを選定した上、参加医療機関を募り、医師主導治験の実現に向けて活動中である。現在、6つのRQについて治験が準備中あるいは実施中である。本特集では、これら6件のRQが紹介される。詳細は別稿を参照されたい。

図1 ●平成13, 14, 15年度ヒューマンサイエンス振興財団研究において報告された適応外使用リサーチクエスションの内訳

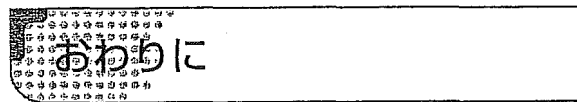


PDR : Physicians' Desk Reference
 RCT : Randomised Controlled Trial
 CCT : Controlled Clinical Trial

5 「抗がん剤併用療法検討会」の活動

抗がん剤による治療においては、いくつかの医薬品が併用されることが多く、世界的には、種々の癌腫に対する種々の併用療法が標準的治療法として確立されている。日本においては併用療法としての承認を取得していることが少ないことから、多くの併用療法が適応外使用となることが問題となっている。

2004年1月、厚生労働省による「抗がん剤併用療法検討会」が発足し、承認を取得すべき抗がん剤併用療法の優先リストの作成、エビデンスの収集および検討会報告書の作成が精力的に行われている（単剤での適応外使用も含まれる）。2004年11月に承認を取得したパミドロン酸ナトリウム（溶骨性乳癌骨転移）をはじめ、2005年2月までに、10療法について、検討会報告書に基づく承認がなされている。



医薬品の適応外使用は、医師のprofessional autonomyの観点からみれば避けられないものではあるが、適応外使用が拠って立つエビデンスの質は実にさまざまである。全世界から広く情報を収集し、評価を行い、今後の医薬品の合理的使用に供すること、また、行政当局や企業へ情報を提供し、効能追加申請などへの合理的な意志決定の材料とすることは重要である。この作業を行うための恒常的システムや機関が設置されることが望まれる。それにより、今般行われている数々の調査研究や施策が、エビデンスを「つくり、つたえ、つかう」にあたって、よりシステマティックに確立されていくことであろう。

参考文献

- 1) 津谷喜一郎：Off-label useとevidence－研究班の背景・目的・方法－。In：津谷喜一郎・清水直容（編）、医薬品適応外使用のエビデンス、デジタルプレス、1999
- 2) 津谷喜一郎、長澤道行：医師と診療ガイドライン－“professional autonomy”の視点から－。日本医師会雑誌、129（11）：1793-1803、2003
- 3) 津谷喜一郎：2002年の保険非収載医薬品。臨床薬理、34（1）：161S-162S、2003
- 4) 平成7年度 厚生科学特別研究「特定疾患調査研究事業に係わる医薬品の適応外使用に関する調査研究」の結果について
- 5) 平成8年度 厚生省特定疾患調査研究班政策的研究部門 特定疾患に関する緊急研究班 特定疾患の医薬品の適応外使用調査研究班 研究報告書
- 6) 平成9年度 厚生科学研究・オーファンドラッグ開発研究事業「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」研究報告書
- 7) 平成10年度 創薬等ヒューマンサイエンス研究総合研究報告書 第4分野 稀少疾病治療薬等の開発に関する研究：財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
- 8) 平成11年度 創薬等ヒューマンサイエンス研究総合研究報告書 第4分野 稀少疾病治療薬等の開発に関する研究：財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
- 9) 平成12年度 創薬等ヒューマンサイエンス研究総合研究報告書 第4分野 稀少疾病治療薬等の開発に関する研究：財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
- 10) 平成10～12年度 創薬等ヒューマンサイエンス研究総合研究報告書 第4分野 稀少疾病治療薬等の開発に関する研究：財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
- 11) 平成13年度 厚生科学研究補助金「医療技術評価総合事業 医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究」総括・分担研究報告書
- 12) 平成14年度 厚生科学研究補助金「医療技術評価総合事業 医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究」総括・分担研究報告書
- 13) 津谷喜一郎：医薬品の適応外使用－20世紀末のエビデンス－。ライフサイエンス出版、2004
- 14) 辻 香織、津谷喜一郎：医薬品の適応外使用とは～1995年から何が研究され、何が変わったか～。医薬ジャーナル、40（7）：77-81、2004
- 15) GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004；328：1490-7 [津谷喜一郎、中山健夫 訳。エビデンスの質とお勧め度の評価。薬理と治療2005；33（8）掲載予定]

The 26th Annual Meeting of
The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics

第26回日本臨床薬理学会年会 プログラム・抄録集

メインテーマ

「21世紀における薬物治療への貢献」

会 長

大分大学医学部臨床薬理学

大橋 京一

会 期

2005年12月1日(木) - 3日(土)

会 場

別府ビーコンプラザ

第26回日本臨床薬理学会年会事務局

大分大学医学部臨床薬理学講座内

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

TEL : 097-586-5952 FAX : 097-549-6044

E-mail : jscpt26@med.oita-u.ac.jp

URL : <http://www.jscpt2005.jtbcom.co.jp>

2P-098

複数の医療機関における抗菌剤の使用状況の比較調査

富山大学附属病院薬剤部¹、東京大学医学部附属病院薬剤部²、北里大学東病院治験管理センター³、浜松医科大学臨床薬理学⁴、昭和大学医学部第二薬理学⁵、東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学⁶

○川上 純一¹、竹村 麻耶¹、草間真紀子²、熊谷 雄治³、渡邊 裕司⁴、内田 英二⁵、津谷喜一郎⁶、鈴木 洋史²

【目的】日本における医薬品使用実態調査 (DUS) では、様々な測定単位、データソースおよび薬剤分類が使用されているため、報告間で結果を比較できないケースが多く見受けられる。本研究では、複数の医療機関において共通の調査手法を用いた DUS の実施可能性を検討するために、抗菌剤をモデル薬物として5施設の大学病院における使用状況を調査した。そして、使用量の指標や決定要因を薬剤コストや病院フォーミュラーの観点から解析した。

【方法】対象施設は、昭和大学医学部附属病院、富山大学附属病院、東京大学医学部附属病院、浜松医科大学附属病院、北里大学東病院とした。対象患者は、2003年度の全入院患者のうち、抗菌薬 (WHO の ATC 分類で、J01A, J01C, J01DB-E, J01DF, J01DH, J01E, J01F, J01G, J01M, J01X に該当する薬物) の内服剤または注射剤を投与された患者とした。データソースとしてレセプトを使用し、それが使用出来ない場合は医薬品の購入記録で代替した。使用量は、Prescribed Daily Dose (PDD, 施設間で共通の仮想的維持用量) で概算される治療総数と薬価で算出される薬剤コストとして集計し、100 bed-days 当たりで換算して比較や解析に使用した。本調査は、「疫学研究に関する倫理指針」(2002) に従い、各施設での倫理委員会より承認を受けて実施した。

【結果】使用量とその内訳である使用パターンは施設間において異なった。PDD とコストとの比較では、使用パターンの相違に基づいて施設間での順位が入れ替わった。PDD では、すべての施設で J01DB-E (cephalosporins) のシェアが最も高かった。薬剤コストでは、J01DB-E の寄与は大きいですが、指標としては、J01DH (carbapenems) と glycopeptides を含む J01X (others) の使用量がそれぞれ全使用量と極めて高い相関性を示した。剤形との関係では、PDD で内服剤のシェアが高かった施設の使用量は、薬剤コストに換算すると相対的に低くなる傾向が見られた。薬剤数との関係では、薬剤数と PDD での使用量との間に有意な相関性が得られた。

【考察】本研究で用いた共通の調査手法により、複数の医療機関における医薬品の使用量や使用パターンを記述して比較可能であることが示された。また、フォーミュラーに選択される薬剤数、使用される剤形、特定の薬剤群のコストなどが、抗菌剤全体の使用量や薬剤コストの決定要因になる可能性が示唆された。

2P-099

富山大学附属病院における漢方薬と併用薬の使用実態調査

富山大学附属病院薬剤部

○吉田 直子、小島みなみ、竹村 麻耶、三村 泰彦、川上 純一、足立伊佐雄

【目的】富山大学附属病院においては漢方薬として、市販エキス製剤だけではなく、刻み生薬を調剤する方剤 (煎じ薬) が処方されている。多くの患者に対して病状に応じた漢方薬と漢方薬以外の医薬品 (西洋薬) が併用されており、東西医学の優れた面を融合させた薬物治療が行われている。一方、漢方薬と西洋薬が様々な組み合わせで併用投与されるケースが多いことから、両薬剤による未知の有害な相互作用が引き起こされる可能性も考慮する必要がある。しかし、エキス製剤、漢方剤およびその構成生薬の使用や西洋薬との併用に関する状況はこれまでに明らかにされていない。本研究では、当院における漢方薬と併用薬の使用実態を調査し、漢方薬の適正使用について考察した。

【方法】富山大学附属病院において、2004年度の全入院患者を対象として漢方薬 (エキス製剤、漢方方剤およびその構成生薬) と併用薬の使用状況を調査した。方剤については、合方や加減方についても調査した。併用されていた西洋薬は、WHO の ATC 分類に準じて分類した。データソースとして処方箋を用いた。測定単位として WHO の DDD (defined daily dose) と当院における標準的な維持用量である PDD (prescribed daily dose) を用いた。本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」(2002) に従い、富山医科薬科大学倫理委員会にて承認を受けて実施した。

【結果】富山大学附属病院における漢方処方として、方剤では大黃末、甘草瀉心湯、桂枝茯苓丸が多く、エキス製剤では十全大補湯、大建中湯、芍薬甘草湯が多かった。方剤の処方ではエキス製剤より少なかったが、処方されていた漢方数はエキス剤の約2倍であった。方剤は和漢診療科による処方がほとんどであったが、エキス製剤は第二外科 (消化器等) や産婦人科による処方が多かった。漢方薬と併用されていた西洋薬としては、ATC で alimentary tract and metabolism (main group A) や cardiovascular system (main group C), nervous system (main group N) に分類される薬剤が多かった。

【考察】本調査より、漢方方剤では種々の薬方や合方・加減方による処方がなされ、個々の患者に適した漢方薬の選択が行われていることが示唆された。漢方薬の適正使用の観点から、相互作用や副作用等の関連情報と併せて使用実態を分析することが重要であると考えられる。

The 26th Annual Meeting of
The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics

第26回日本臨床薬理学会年会 プログラム・抄録集

メインテーマ

「21世紀における薬物治療への貢献」

会長

大分大学医学部臨床薬理学

大橋 京一

会期

2005年12月1日(木) - 3日(土)

会場

別府ビーコンプラザ

第26回日本臨床薬理学会年会事務局

大分大学医学部臨床薬理学講座内

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

TEL: 097-586-5952 FAX: 097-549-6044

E-mail: jscpt26@med.oita-u.ac.jp

URL: <http://www.jscpt2005.jtbcom.co.jp>

3P-107

市販後発医薬品（ロキソプロフェンナトリウム錠及び塩酸ラニチジン錠）の溶出試験と生物学的同等性試験結果

静岡県環境衛生科学研究所¹, 静岡県立総合病院糖尿病・内分泌代謝センター², 静岡県立大学薬学部臨床薬理学³

○栗田 浩幸¹, 上村 慎子¹, 植田 敦子¹, 小和田和弘¹, 石川 雅章¹, 浮島 美之¹, 井上 達秀², 中野 眞汎³, 石井 康子³

【目的】医療費削減のため後発医薬品の使用が期待され、医薬品の溶出規格設定等その使用環境の整備が図られている。しかし、医療機関での採用は欧米に比較し低い状況が続いており、この原因のひとつに後発医薬品の品質、特に生物学的同等性への不安があるとされている。そこで後発医薬品の品質評価のため、国の医薬品の再評価事業に準じ溶出試験を行い、溶出挙動が先発医薬品と同等と評価された医薬品について生物学的同等性を調査した。

【方法】試験医薬品：医療機関での使用頻度等からロキソプロフェンナトリウム錠及び塩酸ラニチジン錠（150 mg）を選定した。溶出試験：日本薬局方外医薬品規格に準じた。溶出液は pH1.2, 4.0, 6.8 の緩衝液及び水の4液性とした。生物学的同等性試験：健康成人男子志願者に対し、先発医薬品1製剤、後発医薬品2製剤を2週間毎に経口投与し、血漿中の薬物濃度を経時的に測定した。データの解析：最高血漿中濃度及び AUC について対数変換を行い、分散分析により解析した。

【結果】溶出試験：ロキソプロフェンナトリウム錠；後発医薬品10製剤を試験した結果、5製剤が4液性全てで溶出挙動が同等と判定された。塩酸ラニチジン錠；後発医薬品3製剤を試験した結果、全ての製剤が4液性全てで溶出挙動が同等と判定された。生物学的同等性試験：各試験医薬品において、4液性全ての溶出挙動が同等と判定された後発医薬品2製剤について、生物学的同等性試験を実施した結果、先発医薬品と後発医薬品との間で最高血漿中濃度及び AUC にいずれも有意な差は認められなかった。

【考察】溶出試験は、日本薬局方では「生物学的非同等性を防ぐ試験」とされ、この試験だけでは生物学的同等性の評価は困難とされている。しかし、種々の溶出条件で試験を行い、いずれの条件でも溶出挙動に差が認められなければ生物学的利用能に差を生じる可能性は少ないと考えられており、今回の結果はそれを支持するものであった。一方、市販医薬品の中には、溶出挙動が再評価時のものとは異なると考えられるものの存在も示唆された。これは、改正薬事法 GMP 規定による「変更管理」等で改善されると考えられるが、医療機関での医薬品の採択時に、溶出試験結果を評価する重要性が示された。

【謝辞】本研究の実施にあたり多大な御協力をいただきました。静岡県立総合病院糖尿病・内分泌代謝センター、治験管理室、薬剤部及び看護部に深謝いたします。

3P-108

薬物 X の先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較

静岡県立大学薬学部薬剤学¹, 昭和大学医学部第二薬理学², 大分大学医学部臨床薬理学³

○内田 信也¹, 内田 英二², 大橋 京一³

【目的】日本の医療現場での後発医薬品（後発品）の使用率は、欧米に比し低い。高齢化社会を迎えて医療費抑制は急務であり、後発品への積極的な切り替えが推進されている。後発品の承認申請データとして、溶出試験とヒトにおける生物学的同等性試験が要求されている。後発品の製品情報概要を基に検討すると、溶出および薬物動態試験では後発品と先発医薬品（先発品）間で同様の結果を示すが、薬物動態学的パラメータの絶対値は先発品および後発品の各製品間で異なる場合があることが指摘されている。本研究では、薬物 X の先発品と複数の後発品についてヒトでの薬物動態を検討した。

【方法】「後発医薬品の同等性ガイドライン」に準拠してヒトでの生物学的同等性試験を実施した。薬物 X の先発品と後発品6製剤を検討対象とした。ヒトにおける同等性試験は、先発品と後発品6製剤を用い2試験実施した。各試験で健康成人24例（計48例）を対象に、2群4期のクロスオーバー法を用いた。各製剤投与後48時間まで経時的に採血し薬物動態パラメータを算出した。

【結果】薬物 X の先発品の AUC は2試験でそれぞれ、 360 ± 160 と 319 ± 153 ng·hr/mL (Mean±SD) であった。後発品6製剤はそれぞれ、 43 ± 24 , 203 ± 94 , 278 ± 150 , 385 ± 166 , 489 ± 227 および 505 ± 180 ng·hr/mL であり、先発品の AUC に対し後発品の AUC は 13.5~140% を示した。同様に先発品の Cmax は 27.6 ± 11.0 と 29.7 ± 17.0 ng/mL であったのに対し、後発品では 4.5 ± 2.4 , 18.0 ± 7.6 , 22.9 ± 11.5 , 32.2 ± 12.4 , 34.8 ± 15.5 および 40.7 ± 11.8 ng/mL であり、後発品の Cmax は先発品の Cmax の 15%~147% を示した。

【考察】今回我々が検討した薬物 X において、先発品および後発品の薬物動態は大きな個人差を示した。また後発品のうち先発品に比べ著しく低い血漿中濃度を示した製剤もあった。今回の検討は1薬物の先発品と後発品で行ったのみであり、この結果を他の後発品に外挿できるかは不明であるが、後発品の医療現場への浸透のためには、品質確保や信頼性向上のための透明性を持ったシステムの構築が必要と思われる。