

**Table 2 Results of questionnaire survey**

Questionnaire	Parameter	Funding source *					p-value <sup>†</sup>
		Public N = 14	Private N = 29	Combined N = 9	Others N = 11	Total N = 63	
Number of participants	N	12	29	9	11	61	0.6296
	Mean	1260.6	3301.9	3361.1	1489.4	2582.2	
	SD	991.9	4311.4	6295.9	1202.5	3910.3	
	Minimum	861.5	1748	1200	1090	1200	
	Q1	575	500	800	500	500	
	Median	2000	4418	2000	2046.5	3000	
	Q3	300	110	300	300	110	
	Maximum	3000	20000	20000	4000	20000	
Total investigation cost	JPY < 10 million(USD < 0.11 million)	0	2 (6.9%)	0	6 (54.5%)	8 (12.7%)	0.0003
	JPY 10 - 30 million (USD 0.11 - 0.33 million)	2 (14.3%)	1 (3.4%)	1 (11.1%)	1 (9.1%)	5 (7.9%)	
	JPY 30 - 100 million (USD 0.33 - 1.09 million)	4 (28.6%)	3 (10.3%)	1 (11.1%)	2 (18.2%)	10 (15.9%)	
	JPY 100 - 300 million (USD 1.09 - 3.27 million)	7 (50.0%)	10 (34.5%)	1 (11.1%)	1 (9.1%)	19 (30.2%)	
	JPY 300 million - 1 billion (USD 3.27 - 10.9 million)	0	4 (13.8%)	6 (54.5%)	0	10 (15.9%)	
	JPY 1 - 3 billion (USD 10.9 - 32.7 million)	0	2 (6.9%)	0	0	2 (3.2%)	
	JPY ≥ 3 billion (USD ≥ 32.7 million)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.6%)	
	Unknown or unspecified	1 (7.1%)	6 (20.7%)	0	1 (9.1%)	8 (12.7%)	
Organization responsible for monitoring <sup>‡</sup>	Pharmaceutical company	0	6 (20.7%)	1 (11.1%)	1 (9.1%)	8 (12.7%)	-
	CRO (Contract research organization)	0	5 (17.2%)	2 (22.2%)	0	7 (11.1%)	
	Academic organization	5 (35.7%)	9 (31.0%)	3 (33.3%)	9 (81.8%)	26 (41.3%)	
	Others	10 (71.4%)	13 (44.8%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	31 (49.3%)	
Organization responsible for data management <sup>‡</sup>	Pharmaceutical company	0	6 (20.7%)	1 (11.1%)	0	7 (11.1%)	-
	CRO (Contract research organization)	1 (7.1%)	8 (27.6%)	0	0	9 (14.3%)	
	Academic organization	5 (35.7%)	9 (31.0%)	4 (44.4%)	8 (72.7%)	26 (41.3%)	
	Others	10 (71.4%)	10 (34.5%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	28 (44.4%)	
External efficacy evaluation committee	Yes	9 (64.3%)	17 (58.6%)	8 (88.9%)	6 (54.5%)	40 (63.5%)	0.5323
	No	5 (35.7%)	7 (24.1%)	1 (11.1%)	4 (36.4%)	17 (27.0%)	
	Unknown or unspecified	0	5 (17.2%)	0	1 (9.1%)	6 (9.5%)	
External safety monitoring committee	Yes	11 (78.6%)	16 (55.2%)	7 (77.8%)	6 (54.5%)	40 (63.5%)	0.6671
	No	3 (21.4%)	9 (31.0%)	2 (22.2%)	4 (36.4%)	18 (28.6%)	
	Unknown or unspecified	0	4 (13.8%)	0	1 (9.1%)	5 (7.9%)	
Biostatistician	Yes	11 (78.6%)	21 (72.4%)	7 (77.8%)	6 (54.5%)	45 (71.4%)	0.7010
	No	3 (21.4%)	6 (20.7%)	2 (22.2%)	4 (36.4%)	15 (23.8%)	
	Unknown or unspecified	0	2 (6.9%)	0	1 (9.1%)	3 (4.8%)	
Approval of IRB	Yes	14 (100%)	26 (89.7%)	9 (100%)	9 (81.8%)	58 (92.1%)	0.4785
	No	0	3 (10.9%)	0	1 (9.1%)	4 (6.3%)	
	Unknown or unspecified	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.6%)	

**Table 2 Results of questionnaire survey (Continued)**

Site of registration <sup>‡</sup>	University hospital Medical Information Network (UMIN)	7 (50.0%)	8 (27.6%)	5 (55.6%)	4 (36.4%)	24 (38.1%)	-
	clinicaltrials.gov	7 (50.0%)	7 (24.1%)	4 (44.4%)	3 (27.3%)	21 (33.3%)	
	Japan Pharmaceutical Information Center (JAPIC)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.6%)	
	Japan Medical Association	0	0	0	0	0	
	Others	1 (7.1%)	2 (6.9%)	0	0	3 (4.8%)	
	Not registered	3 (21.4%)	13 (44.8%)	3 (33.3%)	4 (36.4%)	23 (36.5%)	
	Unknown or unspecified	1 (7.1%)	0	0	1 (9.1%)	2 (3.2%)	

\* Funding sources were categorized based on the answers to questionnaire regarding funding sources;

- Public: Public agency

- Private: Foundation, private organization

- Combined: More than one funding source

- Others: Self-funding, other

<sup>‡</sup> P-values were calculated using Kruskal-Wallis test.

<sup>‡</sup> Multiple answers were allowed. Therefore, the sum of all frequencies is not equal to 63 (100%).

The number of large-scale clinical trials sorted by the party responsible for monitoring and data management activities is shown in Table 2. Twenty-six trials (41.3%) were conducted by academic organizations, while 'others' (such as trial secretariats) were reported most frequently, with 31 and (49.3%) 28 trials (44.4%) reporting monitoring and data management activities, respectively. Monitoring in eight trials (12.7%) and data management in seven trials (11.1%) were conducted by pharmaceutical companies, and monitoring of seven trials (11.1%) and data management of nine trials (14.3%) were conducted by a contract research organization (CRO).

Some sponsors commented that a lack of available time of external and internal staff at the trial sites was one of the major reasons for delays in subject enrolment.

The numbers of large-scale clinical trials that involved external committees, biostatisticians and institutional review boards (IRBs) are shown in Table 2. Forty trials (63.5%) were associated with external committees to maintain objectivity in efficacy evaluations. Forty trials (63.5%) were associated with external committees to monitor the safety of the drugs or treatments and/or to avoid harmful outcomes for subjects. Forty-five trials (71.4%) involved biostatisticians. Fifty-eight trials (92.1%) were approved by IRBs.

#### Clinical trial registry

The number of large-scale clinical trials by site of clinical trial registry is shown in Table 2. The UMIN and clinicaltrials.gov were the major sites of registration, used for the registration of 24 trials (38.1%) and 21 (33.3%) trials, respectively. Only one trial (1.6%) was registered by the Japan Pharmaceutical Information Center (JAPIC) and none by the Japan Medical Association. The sponsors of 23 trials (36.5%) responded that the trial was 'not registered'.

#### Discussion

Our examination of the funding of large-scale clinical trials in cardiovascular and metabolic diseases in Japan revealed that sponsors of large-scale clinical trials in Japan received funding from various sources but some of them were unaware of their responsibilities in managing and/or financing the costs of clinical trials. Of the trials funded by foundations, all trials except for those reporting that their funding source was unknown or unspecified were funded by private organizations such as pharmaceutical companies, through these foundations. This finding indicates that there are still many trials whose funding sources are unclear. Regarding the infrastructure for operating large-scale clinical trials, more than half of the trials received support in the form of human and/or material resources in trials funded by foundations/private organizations. Most of the support from foundations/private organizations was in the form of

human resources. Some sponsors commented that a lack of available time of external and internal staff at the trial sites was one of the major reasons for delays in subject enrolment. These results suggest that the current situation should be improved by providing sufficient human resources for clinical trials. In about one third of the trial, third parties, such as independent efficacy/safety evaluation committees and biostatisticians, were not involved. Thus, there is room for improvement, although these frequencies are relatively high. One of the limitations of our study was that some of the large-scale clinical trials in Japan might have not been included due to lack of publications through clinical trial registries.

Sample sizes were similar to those reported in a review of clinical trials in Western countries between 2000 and 2005 [5], where the mean and median numbers of participants were 560-4,239 and 421-1,486, respectively, although the number of participants was found to vary between trials with different funding sources.

Approximately one third of the responding trials were registered by the UMIN and clinicaltrials.gov, respectively. These sites for registration were both recommended for clinical trial registry by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [16]. Our findings suggest that some sponsors are not aware of the importance of clinical trial registration. ICMJE in 2004 [12], the Declaration of Helsinki revised in 2008 [17] and the CONSORT declaration in 2010 [18] request the disclosure of trial protocol summaries and results by sponsors of clinical trials to avoid publication biases. Considering the purpose of clinical trial registration, we wish to emphasize that sponsors should be aware an important responsibility of sponsors is to minimize publication bias, thus improving the quality of evidence produced by large-scale clinical trials.

Evidence from clinical trials using true endpoints such as cardiovascular events is important, despite the high costs involved. We found that the currently available evidence was obtained in trials receiving funding from various sources, and requiring various infrastructural resources. However, the potential effects of funding sources on the results of clinical trials represent a major problem, potentially contributing to lower reliability of clinical practice guidelines. Previous trials in Western countries reported that industry-supported meta-analyses were less transparent than meta-analyses with non-profit support or no support [5-11]. In 2008, the Association of American Medical Colleges reported an examination of the relationship between academic institutions and pharmaceutical industries, and recommended that discussions should be undertaken by committees consisting of both academics and pharmaceutical industry staff to improve the transparency of clinical trials [19]. The transparency of clinical trials is important for minimizing potential bias in

results, particularly in trials funded by pharmaceutical companies. As a first step, we wish to highlight the importance of revealing funding and infrastructural sources, as well as the importance of clinical trial registration by sponsors and their supporters. In addition, ways of improving education related to financial bias and publication bias in medical programs at universities and medical colleges should be seriously considered.

One limitation of the current study was that we did not receive responses from the sponsors of approximately 40% of the trials we initially identified. In addition, it was not clarified where the money was allocated in each trial. Therefore, this survey did not allow for conclusions on whether expensive trials requested the additional amount of support to recruit more staff, use more sophisticated methods and high technology resources, or they had just to pay extra money for honorariums and travel expenses, which probably do not contribute much to the improvement of the validity of clinical trials.

## Conclusions

The results of the current study revealed that there were still many trials whose funding sources were unclear and many sponsors were unaware of their responsibilities in managing and/or financing the costs of clinical trials. As such, we propose the establishment of rules regarding funding and human resource-related support structures, e. g. requirements for concurrent funding from multiple sources, clarification of legal requirements, requirements for thorough disclosure of conflicts of interest, promotion of internal human resource use and outsourcing, and clarification of the responsibilities of individuals involved in conducting trials. These results can contribute to the improvement of conflict-of-interest management in Japan as well as other countries. This discussion should take place as soon as possible to facilitate appropriate clinical trials. After such an improvement, we will be able to investigate more efficient allocation of various resources to improve the validity of clinical trials and quality of evidences from clinical trials.

## Additional material

**Additional file 1: Answer Sheets for Questionnaire Survey Regarding Executions of Large-Scale Clinical Trials Evaluating Cardiovascular Events as Endpoint.** These answer sheets are the English translated versions used in our survey. The answer sheets distributed to sponsors were written in Japanese.

## Acknowledgements

We thank for all the sponsors that responded to questionnaire. We were not funded by any organizations to conduct the study.

## Authors' contributions

HS examined the study and drafted the manuscript. KT helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Competing interests

HS is an employee of Novartis Pharma K.K. The Department of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, is a department endowed by Towa Pharmaceutical Co., Ltd., one of the leading manufacturers of generic drugs in Japan.

Received: 29 November 2010 Accepted: 1 November 2011

Published: 1 November 2011

## References

1. Anon: Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 1978, **304**:267-292.
2. Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985, **291**:97-104.
3. Ueshima K, Fukami K, Hiramori K, Hosoda S, Kishida H, Kato K, Fujita T, Tsutani K, Sakuma A, Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective study group: Is angiotensin-converting enzyme inhibitor useful in a Japanese population for secondary prevention after acute myocardial infarction? A final report of the Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective (JAMP) study. *Am Heart J* 2004, **148**:292-299.
4. Sawata H, Ueshima K, Tsutani K: Limited Accessibility to Designs and Results of Japanese Large-scale Clinical Trials for Cardiovascular Diseases. *Trials* 2011, **12**:96.
5. Ridker PM, Torres J: Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA* 2006, **295**:2270-2277.
6. Golder S, Loke YK: Is there evidence for biased reporting of published adverse effects data in pharmaceutical industry-funded studies? *Br J Clin Pharmacol* 2008, **66**:767-773.
7. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, Kuderer NM, Lyman GH: The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000, **356**:635-638.
8. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL: Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials: A Reflection of Treatment Effect or Adverse Events? *JAMA* 2003, **290**(7):921-928.
9. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003, **326**:1167-1170.
10. Jørgensen AW, Maric KL, Tendal B, Faurischou A, Gøtzsche PC: Industry-supported meta-analyses compared with meta-analyses with non-profit or no support: Differences in methodological quality and conclusions. *BMC Medical Research Methodology* 2008, **8**:60.
11. Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC: Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ* 2006, **333**:782.
12. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJPM, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB: Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004, **351**:1250-1251.
13. CPMP: ICH Good Clinical Practice. *CPMP/ICH/135/95/Step5, CPMP/768/97*.
14. MHLW: ICH Good Clinical Practice. *PAB Notification No.430, MHLW Ordinance No.28* 1997.
15. FDA: ICH Good Clinical Practice. *Federal Register* 1997, **62**(90):25691-25709E7.
16. International Committee of Medical Journal Editors. Frequently Asked Questions: Questions about Clinical Trials Registration. [[http://www.icmje.org/faq\\_clinical.html](http://www.icmje.org/faq_clinical.html)].
17. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>].

18. **The CONSORT Statement.** [<http://www.consort-statement.org/consort-statement/>].
19. **Industry Funding of Medical Education. Report of an AAMC Task Force.** [<https://members.aamc.org/eweb/DynamicPage.aspx?webcode=PubHome>].

**Pre-publication history**

The pre-publication history for this paper can be accessed here:  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/11/148/prepub>

doi:10.1186/1471-2288-11-148

**Cite this article as:** Sawata and Tsutani: Funding and infrastructure among large-scale clinical trials examining cardiovascular diseases in Japan: evidence from a questionnaire survey. *BMC Medical Research Methodology* 2011 11:148.

**Submit your next manuscript to BioMed Central  
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## 日米における医薬品適応外使用とその施策

—1990年代後半以降の歴史・現状・将来—

福澤 学<sup>\*1</sup>, 井上 雅夫<sup>\*2</sup>, 津谷 喜一郎<sup>\*3</sup>

(受付:平成22年8月26日, 受理:平成23年2月17日)

Status of Off-label Use of Drug and its Regulations  
in the US and Japan since Late 1990sManabu FUKUZAWA<sup>\*1</sup>, Masao INOUE<sup>\*2</sup> and Kiichiro TSUTANI<sup>\*3</sup>

## はじめに

医薬品は、非臨床試験において人での有効性と安全性を推測しうるデータが得られたのちに患者を対象とした臨床試験により有効性と安全性のエビデンスを検証したうえで、リスクとベネフィットを考慮し医療上の有用性が示されたものが、規制当局の審査を経て医療の現場に供されている。しかし、小児、高齢者、妊婦などを対象とした検証は承認前の臨床試験では十分でなく初期承認の用法・用量に反映されないことや、薬理作用から有効性が期待されても採算性などから開発の優先順位が低くなる希少疾病に対する治療薬開発の問題点が残されている。

こうした領域での開発が進むような施策として、日本では「医学薬学の公知データにもとづく承認」(いわゆる2課長通知, 1999)や「小児領域の用法・用量を取得した場合には、成人領域もふくめた効能・効果に対する再審査期間の延長」(後発品の参入延長, 2000)、「医師主導治験」(2003)の導入が挙げられるが<sup>1)</sup>、一定の成果はあがっているものの、必ずしも患者や医師の要請を十分に満たすにはいたっていない。

医薬品は承認された「効能・効果」、「用法・用量」の範囲内で使用されるのが原則であるが、医師がその責任において承認範囲を超えた「効能・効果」や「用法・用量」で使用することは禁止されていない。適応外使用(off label use: OLU)とは、一般的には、承認された「効能・効果」又は「用法・用量」の範囲外で使用されることを意味している<sup>2)</sup>。

エビデンスに基づかない適応外使用の問題として、フィブリノゲン製剤を適応外の出血治療にフィブリン糊として使用し薬害肝炎の拡大をもたらした事例があげられる。「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究班」は、フィブリノゲン製剤の1970年代前半での適応外使用は適応疾患患者数の10~20倍程度の患者に対して使用されたと推定し、出産数が減少した1980年代に入っても適応外の使用は増加していたと指摘している。その背景として「フィブリノゲン製剤の有効性は肝炎ウイルス感染の危険性を上回る」との医師の認識があり、学会権威者によるフィブリノゲン製剤の使用推奨がエビデンスに基づく科学的検証を妨げていたのではないかと指摘している。産婦人科領域の産科的出血に対してフィブリノゲン製剤が用いられなくなった今日でも妊産婦死亡は年間

<sup>\*1</sup> 東京大学薬学部薬学科 東京都文京区本郷7-3-1 (〒113-0033)  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

<sup>\*2</sup> 東京CRO株式会社医薬開発本部 東京都文京区後楽2-1-1 (〒112-0004)  
Pharmaceutical Development Division, Tokyo CRO, Inc., 2-1-1 Kouraku, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0004, Japan

<sup>\*3</sup> 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 東京都文京区本郷7-3-1 (〒113-0033)  
Department of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

35人程度に減少しており、他の治療の進歩を考慮したとしても、出血治療に必要な不可欠であったとは言い難いとも報告している<sup>3)</sup>。

日本では国民皆保険制度のもとで保険で認められていない適応外使用は混合診療の問題を生じることがあり、保険適応となる「保険病名」のもとで承認効能外へ使用する場合を除けば、適応外使用の頻度は少ないと推定される。

一方、米国では公的保険 (Medicare, Medicaid) も含めて、US-FDA の承認内容と保険償還とは同一ではなく、compendia (American Hospital Formulary Service Drug Information, Clinical Pharmacology, DRUGDEX, Drug Points などの治療指針を記した医薬品総覧) に記載された医薬品は保険償還が認められること<sup>4)</sup> から、承認範囲外の「適応外使用」の頻度が高いことが指摘されてきた。また、米国は一般消費者への直接広告 (Direct-To-Consumer advertising: DTC) の制度が許可されている数少ない国の一つであるが、DTCによる「適応外使用」への違法な販促活動がFDAにより警告されている<sup>5)</sup>。このようなDTCを違法に使用した販促活動も適応外使用の一因となっていると考えられる。

最近、米国での適応外使用で日本でも話題となったこととしては、2009年にPfizer社が適応外使用への違法な販促活動に対して23億ドルの罰金を支払うなど、適応外使用に対する訴訟での和解金が高額化していることがある。また2009年にはUS-FDAから適応外使用に関して企業が行う情報提供についてのガイダンスが通知されている。

どうやら日米間で「適応外使用」の医療制度上の位置付けと問題のあり様が異なるようである。そこで本論文は、日本における適応外使用の解消が日本での医薬品使用の実態に即した形で実行されるための方向性を米国との比較を含めて探ることを目的とした。この目的を果たすため、第一に日本でこれまで適応外使用解消を目標に取られてきた施策をレビューした。第二に1990年代以降の米国における適応外使用についてのエビデンス、販促活動、訴訟の現状、関連する臨床試験、取られてきた施策をレビューして、日米間の違いを明らかにした。第三に日本の適応外使用に対する施策の将来の在り方について考察し、具体的な提案をなした。

## 1. 日本国内での適応外使用解消のための施策

適応外使用は既に承認されている医薬品を承認効能外や承認用法・用量の範囲外で使用することである。また欧米と比較したときの日本での医薬品承認の遅れをドラ

ッグラグと呼ぶ<sup>6)</sup>。このドラッグラグの解消を含めて、適応外使用解消のために下記の施策が取られてきた。

### 1.1 1999年2月：適応外使用に係わる医療用医薬品の取り扱いについて

日本における適応外使用問題は、1995年にdanazolの血液難病治療への適応外使用により副作用が多発したと報告されたことにより顕在化した。これを受けて1995(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」、1996(平成8)年度特定疾患調査研究事業・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」、1997(平成9)年度薬務局研究開発振興課「特定疾患の医薬品の適応外使用について」において適応外使用の実態調査が行われている。同1997(平成9)年度には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」(班長：津谷喜一郎)において、evidence-based medicine (EBM) の考えに基づいた、適応外使用のエビデンスのシステムティック・レビューが実施された<sup>7)</sup>。

上記のシステムティック・レビューがベースとなり、1999年2月に「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(研4号・医薬審104号)が通知された。これは厚生省健康政策局研究開発振興課長と厚生省医薬安全局審査管理課長の連名で通知されたことから、通称「2課長通知」と呼ばれる。内容は以下の2項目であり、この通知にもとづく承認事項一部変更承認申請(一変申請)を「公知申請」とも呼ぶ。

- 1) 承認された効能・効果以外の使用について関係学会から要望がありその使用が医療上必要と認められ、厚生労働省(医政局研究開発振興課)から効能・効果の追加について検討するよう要請がある場合には、効能・効果の承認事項一部変更を考慮すること
  - 2) 適応外使用の効能・効果等が「医学・薬学上公知」とであると認められる場合には、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく承認の可否の判断が可能なので、厚生労働省(医薬食品局審査官理課)に相談すること
- ここでの「医学・薬学上公知」とは以下の場合を指す。
- ① 外国(日本と同水準の承認制度がある国、以下同じ。)において該当する効能・効果等が承認され、医療における相当の使用実績があり、その承認申請資料が入手できる場合
  - ② 外国において該当する効能・効果等が承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信用

性のある学術雑誌に掲載された科学的根拠となる論文又は国際機関が評価した総説等がある場合

- ③ 公的研究事業の委託研究等により実施され、倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

なお、上記②における「国際機関が評価した総説等」には、先に述べたシステマティック・レビューのモデルとなったコクランレビューが含まれる。

これらによる承認品目については、辻らにより 2005 年 12 月現在で 41 件と報告されている<sup>9)</sup>。

直近の承認事例として、静注用免疫グロブリン製剤の「低又は無ガンマグロブリン血症」の用法・用量変更がある (2010 年 5 月)。

## 1.2 2000 年 12 月: 小児用量設定等の試験促進のための再審査期間延長

新医薬品については承認の一定期間後に有効性及び安全性の再確認を行う再審査制度がある。この再審査期間中の市販後調査のあり方について見直しが行われ、治験等では十分な情報を収集することが困難な患者群 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者等) に関する適正使用情報の充実を図るため特別調査及び市販後臨床試験に重点をおいた仕組みへと変更され、3,000 例について調査することを原則として運用されてきた使用成績調査については、一律に症例数を限定せず、医薬品の特性に応じて実施することとなった。

特に情報収集の困難な小児集団についての使用経験の情報の集積を図るため、承認申請中又は承認後に、引き続き、小児の用量設定等のための臨床試験 (治験又は市販後臨床試験) を計画する場合には、再審査期間中に行う調査等を勘案し再審査期間 10 年を超えない範囲で一定期間の延長を行うという優遇措置をし、小児用量設定等の促進が図られている。

この制度により、アレルギー性治療薬 (fexofenadine: Allegra<sup>®</sup>, loratadine: Claritin<sup>®</sup>) やグリコペプチド系抗生物質製剤 (注射用 teicoplanin: Targocid<sup>®</sup>) で小児の用法・用量の追加承認がされている。その他に片頭痛薬 (sumatriptan: Imigran<sup>®</sup>)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (paroxetine: Paxil<sup>®</sup>, fluvoxamine: Luvox<sup>®</sup>) 及び入眠剤 (zolpidem: Myslee<sup>®</sup>) で再審査期間延長がされている。

## 1.3 2003 年 7 月: 医師主導治験制度の導入

採算性の合わない効能での検討や小児に対する用法・用量の検討など企業が積極的に取り組まない状況を打開するために、企業による治験だけでなく医師主導型の治

験が制定された。この制度により、薬事法の下でも医師の企画により未承認薬の使用や承認済み医薬品の未承認効能に対する使用が可能となった。

日本医師会治験促進センターが厚生労働省の研究事業として医師主導治験の促進を図っており、この制度により fentanyl 注射液の小児効能追加や新型インフルエンザワクチンなど 6 件の承認がされている (<http://www.jmacct.med.or.jp/ct/subject.html>, 2010 年 5 月現在)。

## 1.4 2004 年 1 月~2005 年 2 月: 抗がん剤併用療法に関する検討会

がんの治療法として、学会等でも複数の抗がん剤の併用療法が有効であるとされている。しかしながら薬事法で承認された抗がん剤であっても、がんの種類等によっては効能が承認されていないために混合診療となり、併用療法に用いることができないとの問題点が指摘されてきた。この問題を解決するため、併用療法に必要な抗がん剤の効能の取得を迅速に進めることを目的として、この検討会が収集した有効性及び安全性に関する情報 (報告書) に基づき、20 品目の併用療法が新たに承認された ([http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s\\_0521-5.html](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s_0521-5.html))。

## 1.5 2006 年 3 月: 小児薬物療法検討会議

小児薬物療法を推進するため、小児薬物療法に関するエビデンスを総括的に収集し、収集したエビデンスを科学的に評価し、評価したエビデンスを医療従事者に提供する。具体的には 5 年で 100 品目程度の医薬品の検討を目指しており、その結果を踏まえて企業に添付文書の改訂や、承認事項の一部変更承認申請を進めるとしている。8 品目が検討を開始する薬物療法として挙げられ、これまでに acetaminophen の小児科領域の解熱・鎮痛 (2007 年 8 月) 及び methotrexate の若年性特発性関節炎への効能追加 (2008 年 8 月) が成果としてあげられる。

## 1.6 2005 年 1 月~2009 年 10 月: 未承認薬使用問題検討会議

欧米諸国で承認されているが日本では未承認の医薬品について、欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、臨床上の必要性和使用の妥当性を科学的に検証するとともに、当該未承認薬について確実な治験実施につなげることにより、その使用機会の提供と安全確保を図ることを目的として次の事項の検討が行われてきた。

- 1) 欧米諸国での承認状況の定期的な把握、学会及び患者の要望の定期的な把握
- 2) 未承認薬の臨床上の必要性和使用の妥当性に関する



る科学的検証

3) 「企業依頼」及び「医師主導」の治験への振り分けと確実な実施

4) 安全性確認試験の確実な実施 等

いくつかの成果があがっており、抗がん薬領域での承認内容が国立がん研究センターがん対策情報センターに公開されている ([http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med\\_info/drug/index3.html](http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med_info/drug/index3.html))。更新日 2010 年 7 月 1 日で承認された抗がん薬は 16 品目 (18 効能; lenalidomide, oxaliplatin, thalidomide, pemetrexed など) である。

実施中の開発薬剤として、製造販売承認申請中 1 品目 (がん領域 1 品目; lenalidomide)、治験実施中 8 品目 (がん領域 3 品目; streptozocin など)、及び国内治験開始前 12 品目 (がん領域 9 品目; oxycodone 注射薬など)、治験を公募している 1 品目 (betaine: ホモシステニン尿症) が検討されている (厚生労働省ホームページ: [http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/s\\_0715-2.html](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/s_0715-2.html), 更新日 2009 年 10 月)。

#### 1.7 2010 年 2 月: 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

ドラッグラグを解消する目的で設置された前記の「未承認薬使用問題検討会議」と「小児薬物療法検討会議」を適応外使用の品目開発も促す「有識者会議」に改組し、がん、小児領域などで効能・効果や用法・用量などの適応が欧米 (米, 英, 独, 仏) のいずれかで承認されているものの検討を促進することになった。そのための組織として、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が設置された。

学会や患者団体などから寄せられた未承認薬・適応外薬に関する開発要望 374 件 (未承認薬 89 件, 適応外薬 285 件) について、医療上の必要性を評価し、承認申請に必要なデータを明確化することで、製薬企業による開発を促すのが目的とされている。この会議では、1) 代謝・その他、2) 循環器用薬、3) 精神・神経用薬、4) 抗茵・抗炎症薬、5) 抗がん薬、6) 生物製剤、7) 小児領域の 7 つの専門作業班を設置して、2010 年 4 月までに 3 回の検討会が開催され、医療上の必要性が高いものとして 108 件が決定されている。それらの品目は厚生労働省のホームページに公開されている (企業に開発の要請を行った医薬品として「91」、開発企業を募集する医薬品として「17」; [http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/s\\_0521-5.html](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/s_0521-5.html) 公表日: 2010 年 5 月 21 日)。

該当企業は、開発工程表や承認申請データに関する見解を作成して検討会議に提出し、検討会議は企業に評価結果を提示する。そのうち、企業は、臨床試験を行わな

くてもよい公知申請に該当すると判断された場合、国の要請から 6 か月以内に申請する。追加試験が必要と判断された場合は、要請から 12 か月以内に着手することが求められるとされている。

#### 1.8 2009 年 12 月: 新薬創出・適応外薬解消等促進加算 (薬価維持特例)

先発薬の薬価を特許期間や再審査期間中は維持することを前提として、当該企業は未承認薬や適応外使用の早期解消のための開発を促進することが交換条件として求められている。この目的を達成するために「未承認薬等開発支援センター」が日本製薬工業協会により 2009 年 5 月に設立された。

企業の開発状況は、前記の「未承認薬・適応外薬検討会議」により中央社会保険医療協議会 (中医協) に報告される (2011 年秋に最終報告予定)。中医協は、新薬創出加算の妥当性を継続的に判断するとしている。

## 2. 米国における適応外使用の領域とエビデンス

では米国の現状はどうであろうか。まず米国における適応外使用の実態については、Radley らが 2001 年の IMS 処方箋データを解析しており、米国で常用されている 160 品目の医薬品の処方のうち、約 20% が適応外使用であると報告している (Table 1)。薬効領域としては、心臓病薬や抗精神病薬、抗喘息薬での適応外使用の頻度が高いことが示されている。一方、高脂血症薬や糖尿病薬での適応外使用の頻度は少ない<sup>10)</sup>。

更に Radley が適応外使用のエビデンスに関して、医薬品総覧の一種である DRUGDEX への記載と照合した結果、エビデンスがあるとされたのは 27% であり、残る 73% はエビデンスに欠けると報告している<sup>10)</sup> (Table 1)。

承認事項を守らずに使用を拡大したために回収措置にいたった過去の事例として dexfenfluramine がある。同薬は、「肥満が他疾病のハイリスクとなる患者」を適応として 1996 年に承認されたが、phentermine との併用 (fen-phen) により、美容のためのやせ薬として拡大使用された結果、重篤な副作用 (心臓弁膜症、肺高血圧症) のため 1997 年に回収措置がとられている<sup>11)</sup>。US-FDA は phentermine との併用治療は承認していないこと、dexfenfluramine を 3 カ月以上投与した場合に肺高血圧症のリスクが高まることが添付文書の「黒枠警告 (black box warning)」欄に記載されていたことから、適応外使用により重篤な副作用が拡大し回収にいたった事例である。

Table 1 Off-label Prescription and Degree of Science Support by Functional Class

薬効領域 ( )内は品目数	適応外の処方頻度 (×100万)	適応外の割合 (%)	適応外使用のエビデンス	
			強い(%)	少ない(%)
心臓病薬(4)	9.5	46	39	61
抗けいれん薬(4)	6.6	46	17	83
抗ヒスタミン薬(9)	17.7	42	47	53
抗アレルギー薬(16)	14.7	34	11	89
抗精神薬(7)	18.0	31	6	94
消化器用薬(7)	7.0	30	17	83
抗菌薬(28)	35.5	23	33	67
高血圧薬(30)	16.8	14	41	59
婦人科領域薬(8)	2.3	11	23	77
高脂血症薬(6)	2.0	7	40	60
鎮痛薬(15)	6.2	6	21	79
糖尿病治療薬(8)	0.3	1	54	46
その他(15)	16.8	23	23	77
計	150.0	21	27	73

(注)米国での常用 160 品目の適応外使用の実態(2001 年, 文献 10)

### 3. 米国における適応外使用に関する違法な販促活動と訴訟和解金

米国では企業は承認範囲外の広告など販促活動はしてはならないことが法的に規定されている。US-FDA は広告活動の違反に関して 2003~2007 年に 117 の警告書を企業に通知している。そのうち、適応外使用に関する違法な販促活動に対する警告は 42 件 (36%) を占める<sup>5)</sup> (Table 2)。こうした適応外使用に関する違法な販促活動に対して米国司法省や州司法長官は企業に対する訴訟を起こしており、企業が和解に応じて支払う罰金額は高額になってきている<sup>12)</sup> (Table 3)。これらの訴訟には、「内部告発者保護法」(Whistleblower Protection Act of 1989) の存在も寄与していると推察される<sup>13)</sup>。

#### 3.1 高額な和解金

Pfizer 社の COX-2 阻害薬 valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>) は、心臓発作リスク増大や重篤な皮膚症状を理由として 2005 年 4 月に回収措置がとられた。適応外使用の違法な販促活動をしていたとの内部告発を受けた訴訟におい

て 23 億ドルの罰金の支払いに同意しており<sup>14)</sup>、和解金額も過去の最大額となっている。この和解額は、心臓発作リスク増大のために 2004 年に回収措置がとられた同種 COX-2 阻害薬である rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>, Merck) の副作用に関する 27,000 件の訴訟全体の和解金が 48 億ドル強であったことと比較しても、valdecoxib の適応外使用をめぐる和解額が高額であることがうかがわれる。

#### 3.2 総販売額と適応外使用訴訟の和解額の関係

上市後の販売額からみると、olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>, Eli Lilly) の 2000~2008 年の総販売額は 360 億ドルであり、訴訟和解額 14.62 億ドルは 4.1%にすぎない。valdecoxib の 2001~2005 年の総販売額は 168 億ドルであり、和解額 23.0 億ドルは 13.6%程度であることから、「製薬会社は訴訟による和解金を販促費の一部とみなし、確信的な違法行為をしているのではないか」との批判や、「適応外使用による販促活動により企業が適応拡大の承認に必要な臨床データを収集せず、エビデンス構築の疎外要因となっている」との指摘がされている<sup>14)</sup>。

Table 2 Frequency of Violations in 117 Regulatory Letters, Calendar Years 2003-2007

違反の内容	通知発行数	比率(%)
リスク表示の欠落, 過少	95	81
有効性の過大訴求	54	46
適応外使用の販促	42	36
データに基づかない優位性訴求	40	34
FDA への事前提出未実施	18	15
その他	27	23

(注)比率は、重複集計(文献 6)

Table 3 Examples of Federal and States Enforcement Actions Concerning Off-label Promotion in the US, 2004-2009

会社	一般名(商品名)	承認内容	違法な適応外使用	政府への和解金(罰金)	訴訟和解時期
Pfizer	valdecoxib (Bextra®) (COX-2 阻害薬)	変形性関節症, リウマチ, 月経困難症	FDA が安全性のために承認制限した適応への拡大使用	23 億ドル	2009 (2005.4 に副作用のため回収措置)
Eli Lilly	olanzapine (Zyprexa®)	躁鬱病, 統合失調症	認知症, アルツハイマー病, 小児の多動注意欠陥症 (ADHD)	14.62 億ドル	2009
BMS	aripiprazole (Abilify®)	躁鬱病, 統合失調症	認知症, 小児領域での使用	5.15 億ドル	2008
Purdue Pharma	oxycodone (OxyContin®) (麻薬)	中等度～高度の疼痛	種々の疼痛	6.34 億ドル	2007
Cephalon	fentanyl (Actiq®/Fentora®) (麻薬)	疼痛	腰背痛, 偏頭痛	4.25 億ドル	2007
Schering Plough	temozolomide (Temodar®) interferon alfa-2b (Intron®A)	多発性グリア細胞腫 B 型, C 型慢性肝炎	脳腫瘍 膀胱がん	4.35 億ドル	2006
Serono	somatropin (Serostim®)	AIDS るいそう症候	リポジストロフィ, 適応の拡大解釈 (AIDS 体重減少)	7.04 億ドル	2005
Eli Lilly	raloxifene (Evista®)	閉経後骨粗鬆症	乳がんの予防, 心臓発作の予防	3,600 万ドル	2005
Pfizer	gabapentin (Neurontin®)	てんかん 帯状疱疹後の神経痛	躁鬱病, 種々の疼痛, 偏頭痛, ADHD	4.30 億ドル	2004

(注)文献 12, 表 2 を一部改変

3.3 適応外使用の販売高とパブリケーションバイアス gabapentin (Neurontin®) 訴訟の原告側専門家 (証人) である Steinman らが, 訴訟を通じて入手した Pfizer 社の社内資料に基づいた報告をしているが, 処方的大部分が適応外であることが示されている<sup>15)</sup> (Fig. 1). 2003 年の販売高 27 億ドルに対して, 適応外使用による販売高は 25 億ドル (93%) に相当する.

更に, Vedula らは内部資料と公表された報告とを比較した結果, 12 論文の中の 8 論文で主要評価のデータが実施計画書に記載された項目から変更されているなど, 企業の立場から都合の悪いデータを隠蔽するとのパブリケーションバイアスが認められることを報告している<sup>16)</sup>.

#### 4. 適応外使用に対する NIH 助成の臨床試験

米国では米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) などの政府機関による臨床研究の助成がされているが, 適応外使用の解消につながる研究助成の事例として, raloxifene (Evista®, Eli Lilly) の乳がんに対する効能追加承認と, 現在進行中の加齢黄斑変性症に対する bevacizumab と ranibizumab との比較試験を紹介

する.

#### 4.1 STAR 試験: raloxifene と tamoxifen との比較試験

raloxifene は 1997 年に閉経後骨粗鬆症に対する効能が承認されている薬剤であり, 乳がんに対する治療薬として既承認の tamoxifen と同様の薬理作用を有する. 前記の Table 3 にも示されているように, Eli Lilly 社は適応外使用として乳がん予防の販促活動を行ったとして訴訟を起こされ, 2005 年に和解金を支払っている.

NIH の下部機関である NCI (National Cancer Institute) は乳がんを対象とした tamoxifen との比較試験 (STAR 試験: 19,747 例) を助成した<sup>17)</sup>. Eli Lilly 社は自社の企画・主導で実施した「心リスクを有する閉経後婦人を対象としたプラセボ対照の比較試験」(RUTH 試験: 10,101 例) の成績と STAR 試験の成績とをあわせて, 乳がんに対する追加効能を 2007 年に取得している.

#### 4.2 CATT 試験: 加齢黄斑変性症に対する bevacizumab と ranibizumab との比較試験

bevacizumab (Avastin®), ranibizumab (Lucentis®) は, とともに Genentech 社にて開発・承認取得された抗 VEGF

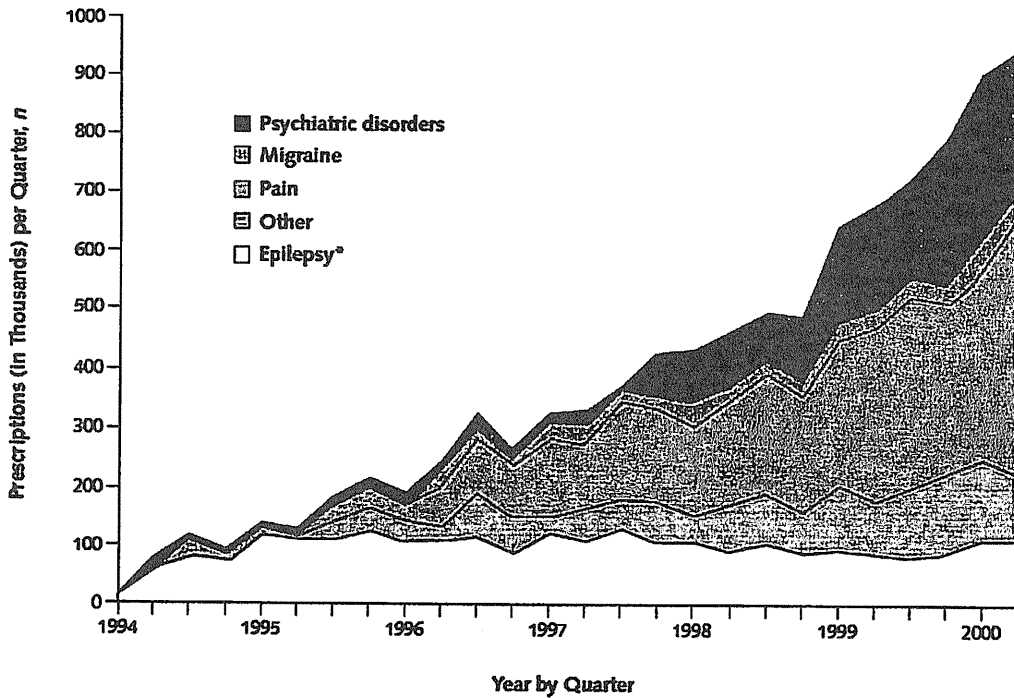


Fig.1 Prescription of Gabapentin, by Diagnostic Category  
 (注)「12歳以下の小児てんかん」補助療法のみが、FDA承認適応(文献15)。

抗体医薬であり、同一抗体を出発として開発されている。bevacizumabは2004年に「結腸がん」の効能で承認され、その後、他のがんへの効能追加がされている。一方、ranibizumabは2006年に「加齢黄斑変性症」を効能として承認されている。

ranibizumabの1回投与の薬価が2,000ドルに対して、静脈内投与用のbevacizumab製剤を硝子体内投与用に再製剤化した場合の薬価が40~50ドルで済み、ranibizumabに比較し安価であることから、bevacizumabを再製剤化したものを加齢黄斑変性症の治療に適応外使用することが行われている。こちらもNIHの下部機関NEI(National Eye Institute)が両薬剤の直接比較の試験(CATT試験:1,200例)を助成し、2008年2月~2011年2月の予定で実施中である<sup>18,19)</sup>。

抗体医薬による医療費の高価格に対して biosimilar 導入のための法案などが議論されていることや、「米国再生・再投資法」(American Recovery and Reinvestment Act of 2009)での医療関連分野の一つとして Comparative Effectiveness Research (CER)に11億ドルの予算がNIHなどに配分されたことなどとあわせて、このCATT試験の成績が判明した際に、どのように反映・利用されていくのかが注目される。

## 5. 市販後の安全性監視などに関するUS-FDAの取組み

### 5.1 US-FDAによる適応外使用の規制対象

US-FDAは医師による適応外使用とそのための情報収集については禁止していない。こうした医師の裁量による適応外使用自体は世界的にも認められている。一方でUS-FDAは安全性や有効性が不明確な処方により公共の健康が損なわれるのを防ぐ目的で、製薬企業による適応外使用促進のための情報提供に対して規制を行ってきた<sup>20)</sup>。

1997年のFDA近代化法(FDA Modernization Act: FDAMA)において、US-FDAは企業が医師に対して適応外使用に関する文献を配布すること、文献をUS-FDAが審査すること、その適応についての追加承認申請をすることなどを条件として許可した。このFDA近代化法以降、適応外使用が適正に行われるため、及び適応外使用解消のための施策がとられている(Table 4)。

### 5.2 適応外使用に対する情報提供に関するFDAガイダンス

製薬企業から医師に提供可能な適応外使用に関する情報の要件を定めたFDA近代化法は、時限立法であったため2006年にその効力は消滅した。2009年に、紆余曲折のすえ、再度US-FDAよりガイダンス“Good Re-

Table 4 Food and Drug Law and Regulations Relating the Initiatives for Minimizing Drug Lag and Off-label Use in the US

年	法令・ガイドンス(臨床試験に関連する概要)
(1938)	食品医薬品化粧品法 (Food, Drug and Cosmetic Act of 1938: FDCA)
(1962)	Kefauver-Harris Amendment ・「有効性」及び「安全性」データを要求, 臨床試験の規制 IND 制度
1983	希少疾病医薬品法 (Orphan Drug Act) ・希少疾病用医薬品の開発促進のための改正
1988	Orphan Drug Amendment
(1992)	処方箋薬手数料令 (Prescription Drug User Fee Act: PDUFA) ・PDUFA I(審査期間短縮のためのリソース確保を目的とした, 政府予算の追加としての位置づけの手数料令, 5年間の時限立法) ・Accelerated approval program 導入
1997	FDA 近代化法 (Food and Drug Administration Modernization Act of 1997: FDAMA) ・PDUFA II(PDUFA I の再立法, 5年間の時限立法) ・Pediatrics studies of drugs(第 111 条; 小児領域での効能開発を促進した規定) ・Dissemination of information on new uses(第 401 条; 製造販売業者から医療従事者への提供できる「適応外使用に関する情報」について規定, 2006 年 9 月 30 日まで有効)
(1999)	Guidance for Industry: Consumer-Directed Broadcast Advertisement ・消費者への直接広告を適正に実施するための FDA ガイドンス
(2002)	公衆の健康安全保障ならびにバイオテロへの準備および対策法 (Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002) ・PDUFA III(PDUFA II の再立法, 5年間の時限立法)
2002	小児最良医薬品法 (Best Pharmaceutical Act for Children: BPCA2002) ・FDAMA の Pediatric studies の項の再立法化
2003	Pediatric Research Equity Act (PREA2003) ・医薬品の承認段階で, 小児患者に関するデータの提出を義務付け
2007	FDA 改正法 (Food and Drug Administration Amendment Act of 2007: FDAAA) ・PDUFA IV(PDUFA III の再立法化, 5年間の時限立法) ・PREA 2007 (PREA2003 の再立法化) ・BPCA 2007(BPCA2002 の再立法化) ・臨床試験登録義務の厳格化 ・市販後安全性監視に関する FDA 権限の強化(REMS)
2009	Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices ・2006 年 9 月に消滅した FDAMA 第 401 条に変わり, 「適応外使用に関する情報提供」の規定した FDA のガイドンス

print Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices” が通知された<sup>21)</sup>. このガイドンスによれば, 企業は適応外使用に関する情報提供として, 独立した編集委員会を有し査読制度のある医学誌に公表された論文で, かつ著者が利益相反の有無を陳述しているものであれば, 医師に提供してもよいとされている. ただし, 企業がスポンサーをしている特許号は除くとされている<sup>22)</sup>.

他方, 2006 年までのルールと異なり, 2009 年のガイドンスでは, 情報提供する「適応外使用」に関する効能や用法などの承認取得についての企業努力は規定されていない. また, 提供前の「FDA 事前審査」も要求されていないことから, 一部の識者からは企業による「適応外使用」の促進を放任するものとの批判もされている<sup>23)</sup>.

なお, これらの情報提供を可とする背景は, First

amendment rights (言論, 出版, 表現の自由) を根拠としている.

### 5.3 US-FDA による市販後の安全性監視の強化

5 年ごとの時限立法である「処方箋薬手数料令」(Prescription Drug User Fee Act: PDUFA) が 2007 年 9 月に FDA 改正法 (FDA Amendment Act: FDAAA) の一部として再立法されている (PDUFA IV). 医薬品の適正使用や安全性監視を向上するための US-FDA への権限付与について, 以下の事項が挙げられる.

- ・市販後監視についての予算措置や市販後臨床試験の実施命令など US-FDA の権限を強化した (適応外使用に関する情報収集も可能となる)
- ・臨床試験の登録制度が法制化された (適応外使用に関する情報へのアクセスを高めることが可能になった, 企業が都合の悪いデータを隠蔽しにくくなった)
- ・添付文書改訂の命令権限が US-FDA に付与された

(リスクの高い薬剤については、流通制限などの措置が可能となった)

## 6. 日米間の適応外使用における違い

### 6.1 日米間の承認された効能・効果の違い

「効能・効果」は申請データセットに基づき承認されるが、米国の「効能・効果」は日本に比較して一般的に限定的であり、承認取得のために実施される臨床試験において対象疾患などデータセットが日米で異なる薬効領域がある (Table 5)。下記に、国際的な標準薬として認められている骨粗鬆症薬の日米での効能・効果の承認内容についての差異の事例を示す。

米国では個々の骨粗鬆症 (閉経後骨粗鬆症, 男性骨粗鬆症, グルココルチコイド性骨粗鬆症) を対象とした検証試験が実施され、それぞれの効能・効果が承認されている。一方、わが国では「グルココルチコイド性骨粗鬆症」などの二次性骨粗鬆症を除外した臨床試験成績に基づき、「骨粗鬆症」又は「閉経後骨粗鬆症」の効能・効果で承認されている。

承認時に得られた臨床データの内容並びに添付文書の規定から、わが国では、関節リウマチ治療のステロイド製剤使用による二次性骨粗鬆症 (グルココルチコイド性骨粗鬆症) に対する効能が認められた骨粗鬆症治療薬は現時点では存在しないと判断される。これらの病態に対しては、「骨粗鬆症」の病名のもとに使用されているのが実態と推定される。すなわち、厳密に言えば、「適応外使用」に該当すると判断される。この事例は、「保険

病名」に隠された適応外使用に該当すると判断される。

企業としては、グルココルチコイド性骨粗鬆症の効能追加のための臨床データをわざわざ収集しなくとも医療の現場では保険病名のもとに使用されていることから、効能追加のための開発努力をせず、こうした使用実態が「グルココルチコイド性骨粗鬆症」に対する治療薬のエビデンス構築の妨げになっているとも理解される。

### 6.2 日米間の適応外使用の位置付けの違い

米国における適応外使用としては、NIH 助成による臨床試験の例で挙げた bevacizumab と ranibizumab のように同様の構造や薬理作用を有している医薬品間において、医療費を抑える目的で片方のみが持つ適応に他方の安価な医薬品を用いるケースがある。その他、回収措置が取られた dexfenfluramine のように美容に用いられる場合もあり、その使用目的は多岐にわたっている。

一方、日本では欧米との医薬品の承認内容の違いが適応外使用につながっている。特に承認済みの医薬品について、欧米でエビデンスが構築されて承認が得られている適応の追加が遅れていることが原因となっている。2000 年代後半から辻らの一連の論文<sup>6,20)</sup> により、新薬の承認が欧米より遅れてアクセスできない状態を指す、ドラッグラグという用語が日本でも広く用いられるようになった。本来は未承認薬に用いる用語ではあるが、上記のように十分なエビデンスがあるにもかかわらず、日本における承認の遅れのために適応外使用として扱われている状態も「ドラッグラグ」の一種と考えられる。

Table 5 Comparison of the Indications for Anti-osteoporotic Agents between the US and Japan

一般名	米国	日本	備考
alendronate	<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後骨粗鬆症(治療・予防)</li> <li>男性骨粗鬆症の骨量増加(治療)</li> <li>グルココルチコイド性骨粗鬆症(治療)</li> <li>骨ページェット病(治療)</li> </ul>	骨粗鬆症	<骨粗鬆症： 効能・効果に関連する使用上の注意> (1)本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等 <sup>注1)</sup> を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。 (2)男性患者での安全性及び有効性は確立していない。
risedronate	<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後骨粗鬆症(治療・予防)</li> <li>男性骨粗鬆症の骨量増加(治療)</li> <li>グルココルチコイド性骨粗鬆症(治療・予防)</li> <li>骨ページェット病(治療)</li> </ul>	骨粗鬆症, 骨ページェット病 <sup>注2)</sup>	
raloxifene	<ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後骨粗鬆症(治療・予防)</li> <li>閉経後骨粗鬆症患者での浸潤性乳がんリスク抑制<sup>注3)</sup></li> <li>浸潤性乳がんリスクの高い閉経後婦人での浸潤性乳がんリスク抑制<sup>注3)</sup></li> </ul>	閉経後骨粗鬆症	

注 1) 日本骨代謝学会の「骨粗鬆症」の診断基準では、二次性骨粗鬆症(グルココルチコイド性骨粗鬆症などを除外したうえで、診断すると規定されている。

注 2) 骨ページェット病は国内では希少疾病に該当するが、欧米では骨粗鬆症に次ぐ骨代謝異常疾患として、ビスフォスフォネート製剤が有効な薬剤として使用されている。国内では、関連学会からの効能追加要望により、リセドロン酸が希少疾患医薬品の指定を受け、効能追加として開発を進め承認を得ている。

注 3) ラロキシフェンの乳がんに対する効能追加は、国内承認申請は未検討と推定される。

## 7. まとめと日本の薬事行政への提案

薬害悲劇をもたらしたサリドマイドの事例（ハンセン病や多発性骨髄腫の治療薬としての別効能・効果の開発）を挙げるまでもなく、承認前には極めて限定された条件下での使用であるので、承認後の実際の医療現場での使用を通じてあらたな適応の可能性を検討することは育薬の観点からも重要なことと考えられる。

また、適応外使用の容認が効能追加など関係企業による法的整備への努力や準備を阻害することがないよう、あらたに提唱・導入された制度・施策が当初の意図どおりに機能し一定ルールのもとでエビデンスを収集したうえで、承認を得た状況のもとで使用できるようにすることが望まれる。

これらの制度・施策により開発が指定された薬剤については、その実施状況を情報公開するなど透明性を高め、当該企業の取り組みについて第三者の立場でも確認できる環境整備を規制当局や関係団体に望みたい。以下に、その具体的な提案を示す。

### 7.1 承認条件の検討状況：企業の検討状況についての定期的な情報開示

新薬の承認の際に薬事法第79条にもとづき「承認条件」を付されて承認される場合がある。承認条件の付与については新薬の審査報告書や添付文書への記載により確認は可能であるが、承認後の企業の実施状況は不明である。

医薬品医療機器総合機構による添付文書情報 Web にて、「承認条件」で検索すると 343 品目の医薬品の表示がされる（2010.7.10 現在）。これらの承認条件には、後発医薬品の溶出試験の規格及び試験方法に関する「品質再評価結果の通知後、規格及び試験方法として公的溶出試験を設定するための承認事項一部変更承認申請を行うこと」や simvastatin 後発品に対する「本剤の増量時における横紋筋融解症関連症例の発現については、市販開始後から平成 17 年 6 月 30 日までに重点的に調査し、その結果を報告すること」のような承認条件も含まれる。シンバスタチンの承認条件は、先発医薬品（Lipovas<sup>®</sup> 錠）を除く 22 品目の後発品において 2003～2004 年発売開始にもかかわらず、記載が残っている（2010 年 2 月時点で公開の添付文書）。この理由として、企業は実施データを出しているが、審査が遅れているのか、企業のデータ提出が遅れているのか第 3 者には不明である。

米国では市販後臨床試験を課せられたものについて、FDA は年に 1 回、米国官報にそれらの履行状況を報告することが義務づけられている<sup>25)</sup>。

有効性や安全性に係わる承認条件について、製造販売する企業の履行状況及び審査状況について、総合機構のホームページに年 1 回、情報公開することが望まれる。

### 7.2 小児用量設定等の試験促進のため再審査期間を延長された医薬品の公開とその実施状況の定期的な情報開示

先述したごとく、本制度によりいくつかの品目において小児用量の追加が承認されている。一方、片頭痛薬（sumatriptan: Imigran<sup>®</sup>）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（paroxetine: Paxil<sup>®</sup>, fluvoxamine: Luvox<sup>®</sup>）及び入眠剤（zolpidem: Myslee<sup>®</sup>）では、再審査期間の延長がされているが、現時点では小児領域の用法・用量は追加承認されておらず、臨床試験を実施中と推定される。

再審査期間の延長により後発品の開発・参入を防止できることから、製造販売承認を有する当該企業は再審査期間が終了するまでに小児領域での追加承認を得て企業責任を果たすことが求められている。

当該医薬品及びその実施状況について、市販直後調査の対象品目一覧が医薬品・医療機器等安全性情報に公開されているように、定期的に情報公開することが望まれる。

### 7.3 保険病名による適応外使用の実態調査

小児領域や抗がん薬の領域での適応外使用の問題とは別に、保険病名のもとに潜在化している適応外使用の実態調査を行い、使用を裏付けるデータや適正な使用につながる承認取得を企業に要請することが重要である。

保険病名のもとに潜在化している適応外使用の実態調査を行い、効能追加の要否を検討することがエビデンス構築に必要と考える。

医療技術評価とエビデンスを実地医療に効率的に導入することを意図し適切な診断と治療を補助する目的で、関連学会によりエビデンスに基づく診療ガイドラインが作成されている。主要な 20 疾患についての診療ガイドラインが入院患者の 32%、外来患者の 26% を占めるとされ<sup>26)</sup>、また医療費では 32%、薬剤費では 41% をカバーすると推計されている<sup>27)</sup>。適応外使用と診療ガイドラインの関係についてはいくつかの事例が報告されているが<sup>28)</sup>、これら診療ガイドラインによる検討など保険病名により潜在化している適応外使用を含めた、より網羅的な調査が有用と考える。

下記的手段により実態調査を実施することを提案する。  
・医療情報サービス（Minds）などの「診療ガイドライン」の記載における治療薬とその効能・効果の調査（必要に応じ、ガイドライン作成委員へのアンケート調査）

- ・医学会へのアンケート調査：日本医学会に属する臨床系医学会に対して、診療ガイドラインや実地診療において、「保険病名」を用いて保険外使用をしている（せざるをえない）疾病及び使用薬についてアンケート調査
- ・社会保険診療報酬支払基金「審査情報などの提供（審査情報提供 薬剤事例）」の調査

#### 謝 辞

本研究の一部は、平成21年度厚生労働省の研究費による「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究班」によってなされた。また、薬稿に対して有益なコメントをいただいた査読者の方々に謝辞を呈する。

#### 文 献

- 1) 長澤道行, 小林史明, 津谷喜一郎: 精神科治療学, 21, 457-463 (2006).
- 2) 津谷喜一郎: 医薬品の適応外使用—20世紀末のエビデンス—, 東京, ライフサイエンス出版, 2004.
- 3) 薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班: 薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究 中間報告, 平成21年3月, p. 17-18, p. 209.
- 4) Tillman, K., Burton, B., Jacques, L. B., Phurrough, S. E.: *Ann. Intern. Med.*, 150, 348-350 (2009).
- 5) Abernethy, A. P., Raman, G., Balk, B. A., Hammond, J. A., Orlando, L. A., Wheeler, J. A., Lau, J.: *Ann. Intern. Med.*, 150, 336-343 (2009).
- 6) Government Accountability Office, Prescription drugs: FDA's oversight of the promotion of drugs for off-label uses, GAO-08-835, Washington, DC.: July 2008.
- 7) 辻 香織: 薬理と治療, 37(6), 457-495 (2009).
- 8) 津谷喜一郎: “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 平成9年度研究報告書”. 医薬品適応外使用のエビデンス. 津谷喜一郎, 清水直容(編). 東京, デジタルプレス社, 1999, p. 191-332.
- 9) 辻 香織, 津谷喜一郎: エビデンスからみた適応外使用の妥当性, EBM ジャーナル, 7, 408-417 (2006).
- 10) Radley, D. C., Finkelstein, S. N., Stafford, R. S.: *Arch. Intern. Med.*, 166, 1021-1026 (2006).
- 11) Friedman, M. A., Woodcock, J., Lumpkin, M. M., Shuren, J. E., Hass, A. E., Thompson, L. J.: *JAMA*, 281, 1728-1734 (1999).
- 12) Mello, M. M., Phil, M., Studdert, D. M., Brennan, T. A.: *N. Engl. J. Med.*, 360, 1557-1566 (2009).
- 13) Kesselheim, A. S., Studdert, D. M., Mello, M. M.: *N. Engl. J. Med.*, 362, 1832-1839 (2010).
- 14) Evans, D.: Pfizer broke the law by promoting drugs for unapproved uses. Bloomberg.com Nov 12, 2009 (<http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=20670001&sid=a4VynYxCGoA>)
- 15) Steinman, M. A., Bero, L. A., Chren, M-M., Landefeld, C. S.: *Ann. Intern. Med.*, 145, 284-293 (2006).
- 16) Vedula, S. S., Bero, L., Roberta, W., Scherer, R. W., Dickersin, K. D.: *N. Engl. J. Med.*, 361, 1963-1971 (2009).
- 17) Vogel, V. G., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., Cronin, W. M., Cecchini, R. S., Atkins, J. N.: *JAMA*, 295, 2727-2741 (2006).
- 18) Ratner, M., Gura, T.: *Nature Biotechnology*, 26, 867-875 (2008).
- 19) Gillick, M.R.: *Ann. Intern. Med.*, 150, 344-347 (2009).
- 20) Laurie, B. B. “Off-Label Drug Use : FDA の見解について”. 医薬品適応外使用のエビデンス. 津谷喜一郎, 清水直容(編). 東京, デジタルプレス社, 1999, p. 153-175.
- 21) US Food and Drug Administration. Good Reprint Practices for the distribution of medical journal articles and medical or scientific reference publications on unapproved new uses of approved drugs and approved or cleared medical devices. FDA guidance; January 2009 (<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125126.htm>).
- 22) Psaty, B. M., Ray, W.: *JAMA*, 299, 1949-1951 (2008).
- 23) Dresser, R., Frader, J.: *J. Law. Med. Ethics*, 37, 476-486 (2009).
- 24) 辻 香織, 津谷喜一郎: 医療と社会, 17(2), 243-258(2007).
- 25) Sec. 130. Reports of postmarketing approval studies. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Pub L No 105-115 111 Stat 2296 (1997) (<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCAct/SignificantAmendments/totheFDCAct/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm>).
- 26) Food and Drug Administration. Report on the performance of drug and biologics firms in conducting post-marketing requirements and commitments; availability. 74 Federal Register 45867-45872 (September 4, 2009) (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Post-marketingPhaseIVCommitments/ucm064436.htm>).
- 27) 武末文男: EBM ジャーナル, 4(3), 307-309 (2003).
- 28) 津谷喜一郎, 菊田健太郎: 臨床薬理, 35(1), 140 (2004).
- 29) 平成20年度厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進事業「診療ガイドラインの新たな可能性と課題: 患者・一般国民との情報共有と医療者の生涯学習」(研究代表者: 中山健夫) 平成20年度 総括・分担研究報告書, 平成21年4月, p. 244-245.



# 英語論文における漢方の英語表現の 文献計量学的研究

—漢方を英語表現する時には“Kampo”と“Japanese”の  
両方が含まれる表現としよう—

新井 一郎<sup>ab</sup> 津谷喜一郎<sup>cd</sup>

- a 日本東洋医学会 EBM 特別委員会エビデンスレポート・診療ガイドライン・タスクフォース (ER/CPG-TF), 東京, 〒105-0022 港区海岸 1 丁目9-18 国際浜松町ビル 6 階
- b 日本漢方生薬製剤協会, 東京, 〒103-0001 中央区日本橋小伝馬町16-19 渡林日本橋ビル 3 F
- c 日本東洋医学会 EBM 特別委員会, 東京, 〒105-0022 港区海岸 1 丁目9-18 国際浜松町ビル 6 階
- d 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学, 東京, 〒113-0033 文京区本郷7-3-1

## Bibliometric Study of English Expressions on Kampo Medicine in English Articles —Use both “Kampo” and “Japanese” in Writing English Articles on Kampo Medicine—

Ichiro ARAI<sup>ab</sup> Kiichiro TSUTANI<sup>cd</sup>

- a Task Force on Evidence Report and Clinical Practice Guidelines (ER/CPG-TF), Special Committee for Evidence-based Medicine, The Japan Society for Oriental Medicine, Kokusai-Hamamatsucho Bldg. 6 F, 1-9-18 Kaigan, Minato-ku, Tokyo 105-0022, Japan
- b Japan Kampo Medicines Manufacturers Association, Torin-Nihonbashi Bldg. 3 F, 16-19 Nihonbashi-Kodenmachi, Chuo-ku, Tokyo 103-0001, Japan
- c Special Committee for Evidence-based Medicine, The Japan Society for Oriental Medicine, Kokusai-Hamamatsucho Bldg. 6 F, 1-9-18 Kaigan, Minato-ku, Tokyo 105-0022, Japan
- d Department of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

### Abstract

We investigated the correlation between search terms in electronic databases and descriptors of Kampo medicine in English articles to consider what may be the best expressions to search for Kampo medicine in English literature. First, we selected Kampo articles from CENTRAL of the Cochrane Library that were originally identified in Pubmed. “Medicine, Kampo” has been used as a Medical Subject Heading (MeSH) in PubMed since 2000. However, among the 53 Kampo articles published there since 2000, only 13 have been indexed with the MeSH descriptor “Medicine, Kampo”. Second, we searched for the keywords “Kampo” and “Japanese (medicine)” in the literature, and investigated the correlation between these terms and the same “Medicine, Kampo” descriptor. As a result, a literature search with “Medicine, Kampo” was highly correlated with the concurrent use of “Kampo” and “Japanese” in the articles. Hence, we advocate the use of terms such as “Kampo medicine (traditional Japanese medicine)” to include both the words “Kampo” and “Japanese” in future English literatures on Kampo medicine.

**Key words** : medical subject headings, CENTRAL, Kampo, English expression, English article

### 要旨

漢方の英語論文において文献データベースで付与されているキーワードと論文中の漢方の英語表現との関係を調査し、漢方が英語論文でどのように表現されるべきかを考察した。まず、The Cochrane Library 中の CENTRAL から PubMed 由来の漢方論文を選出した。“Medicine, Kampo” という Medical Subject Headings (MeSH) が付与されている論文は、本 MeSH が設定された 2000 年以後では 53 報中 13 報と少なかった。次に、論文中の

“Kampo”という言葉の有無や漢方が“Japanese medicine”と表現されているかどうか、また、それと“Medicine, Kampo”付与との関係を調査した。その結果、論文中に“Kampo”と“Japanese”を含む表現が併記されていると、“Medicine, Kampo”が付与される割合が高いことが判明した。英語論文を書く場合には、漢方の英語表現として“Kampo”および“Japanese”が含まれる“Kampo medicine (traditional Japanese medicine)”のような表現を用いるべきである。

キーワード：Medical Subject Headings, CENTRAL, 漢方, 英語表現, 英語論文

## 緒言

2001年に設置された日本東洋医学会 EBM 特別委員会は漢方製剤のランダム化比較試験 (randomized controlled trials: RCT) を網羅的に収集し、その構造化抄録を作成し、漢方治療エビデンスレポート (Evidence Reports of Kampo Treatment: EKAT)<sup>1)</sup>として公開している。2009年6月に公開した EKAT 2009に採用した RCT 論文は、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)<sup>2)</sup>、医学中央雑誌刊行会の医中誌 web、日本漢方生薬製剤協会の3つのデータベースより検索している。

CENTRAL は世界的な医療技術評価プロジェクトであるコクラン共同計画が発行するデータベース The Cochrane Library の一部であり、学術雑誌などで公表された RCT ないし比較臨床試験 (controlled clinical trial: CCT, 準ランダム化比較試験) の論文が収載されている。CENTRAL の論文収集方法は、図1に示すように、医学系のデータベースである Medline/PubMed, 医薬品系のデータベースである EMBASE, およびハンドサーチによっている。2009年6月現在、CENTRAL に掲載されている論文約58万件の内訳は、Medline/PubMed 由来約33万件 (57%), EMBASE 由来約11万件 (19%) (うち、約6万件は Medline/PubMed と重複), その他ハンドサーチなど約20万件 (34%) である。

EKAT 2009においては、CENTRAL からの漢方製剤の論文の検索は数種の Medical Subject Headings (MeSH) というキーワードを用いたオンライン検索後、目視により論文を抽出するという方法が用いられた。MeSH は、米国国立医学図書館 (The National Library of Medicine: NLM) が1960年から Index Medicus のために作成しているシソーラスである。シソーラスとは統制された語彙 (controlled vocabulary) であり、制御されたキーワードと考えればよい。MeSH は、現在は Medline/PubMed のシソーラスとして利用されている。したがって、

CENTRAL 約58万件 (2009年6月)

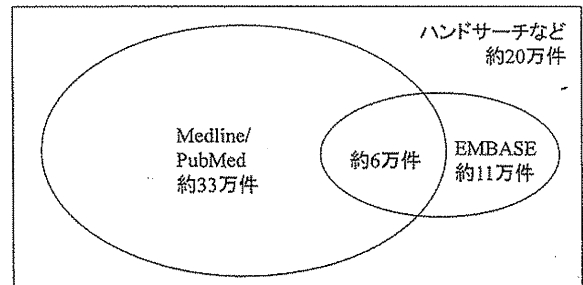


図1 The Cochrane Library (CENTRAL) の内わけ

EKAT 2009で行なった CENTRAL 検索は、CENTRAL 中の Medline/PubMed 由来論文のみを検索したことになる。

表1に示すように、Index Medicus では、2000年以後、漢方に対して“Medicine, Kampo”という MeSH が設定されており、その注釈 (annotation) は“System of herbal medicine practiced in Japan by both herbalists and practitioners of modern medicine. Kampo originated in China and is based on Chinese herbal medicine.”である。全ての漢方論文にこの“Medicine, Kampo”という MeSH が付与されていれば、CENTRAL や Medline/PubMed での漢方論文の検索は容易になるが、実際には、“Medicine, Kampo”が付与されている漢方論文はわずかであった。この理由として、「著者が論文中において漢方を適切に英語で表現していないため、Indexer が正しい MeSH を付与できない」という作業仮説をたて、この仮説が正しいかどうかを、(1) 論文中で漢方処方名がどのように英語で表現されているか、(2) 漢方が“Kampo”と表現されているか、(3) 漢方が“Japanese medicine”と表現されているか、“Chinese medicine”と表現されているか、を調べるとともに、MeSH “Medicine, Kampo”付与との関係を解析した。

## 方法

2008年7月9日に CENTRAL を、表1の MeSH を用いて、1986-2007年の期間でオンライン検索した。

表1 CENTRAL 検索に用いた MeSH の解説

MeSH	Annotation	Year introduced <sup>1)</sup>	Previous Indexing
Medicine, Oriental Traditional <sup>2)</sup>	A system of traditional medicine which is based on the customs, beliefs and practices of the Oriental people.	1999	Medicine, Oriental (1966-83)
Medicine, Kampo <sup>3)</sup>	System of herbal medicine practiced in Japan by both herbalists and practitioners of modern medicine. Kampo originated in China and is based on Chinese herbal medicine.	2000	Medicine, Chinese Traditional (1994-1999)
Medicine, Chinese Traditional <sup>3)</sup>	A system of traditional medicine which is based on the beliefs and practices of the Chinese culture.	1988 (1984)	
Medicine, Herbal	The study of medicines derived from botanical sources.	2002	Phytotherapy (1989-2001)
Phytotherapy	Use of plants or herbs to treat diseases or to alleviate pain.	2002 (1963)	
Drugs, Chinese Herbal	Chinese herbal or plant extracts which are used as drugs to treat diseases or promote general well-being. The concept does not include synthesized compounds manufactured in China.	1988	Medicine, Chinese Traditional (1975-1987) Medicine, Oriental Traditional (1967-1974) Plant Extracts (1967-1987) Plants, Medicinal (1966-1987)
Plants, Medicinal	Plants whose roots, leaves, seeds, bark, or other constituent possess therapeutic, tonic, purgative, or other pharmacologic activity when administered to higher animals.	4)	
Plant Extracts	Concentrated pharmaceutical preparations of plants obtained by removing active constituents with a suitable solvent, which is evaporated away, and adjusting the residue to a prescribed standard.	1976 (1967)	Plants (1966)
Plant Components	The anatomical components of a plant, including SEEDS.	1998	Plants/anatomy & histology (1966-1997) specific plant/anatomy & histology (1966-1997)
Materia Medica	Materials or substances used in the composition of traditional medical remedies. The use of this term in MeSH was formerly restricted to historical articles or those concerned with traditional medicine, but it can also refer to homeopathic remedies. Nosodes are specific types of homeopathic remedies prepared from causal agents or disease products.	1988	Drugs (1966-1987) Folklore (1968-1987) Medicine, Arabic (1966-1987) Medicine, Ayurvedic (1966-1987) Medicine, Chinese Traditional (1975-1987) Medicine, Herbal (1966-1987) Medicine, Oriental Traditional (1966-1987) Medicine, Traditional (1966-1987)
Herb-Drug Interactions	The effect of herbs, other PLANTS, or PLANT EXTRACTS on the activity, metabolism, or toxicity of drugs.	2004	Drug Interactions (1970-2003)

1) If more than one year is shown, the term was available for indexing back to the earliest year noted.

2) From 2009, descriptor was changed to "Medicine, East Asian Traditional" (Medical practice or discipline that is based on the knowledge, cultures,

3) "Medicine, Kampo and "Medicine, Chinese Traditional" are inferior descriptors of "Medicine, Oriental Traditional"

4) AESCULUS, CASTANEA, CHELIDONIUM, CHENOPODIUM, COLCHICUM, COLOCYNTH, CRATAEGUS, CUBEB, ECHINACEA, GELSEMIUM, GENTIAN, HYDRASTIS, LITHOSPERMUM, MARRUBIUM, MYRICA, RAUWOLFIA, ROSA, SARSAPARILLA, SALIX & TAMARIND were headings 1963-1985.

検索結果の中から、本論文の著者ら複数の者が目視により独立に「漢方の論文」と考えるものを選択した後、協議の上、「漢方の論文」とした。ここで「漢方の論文」としたものは、日本で製造販売承認を受

けている漢方製剤（エキス製剤および丸剤）を用いている試験、日本人の著者が日本の施設で行なっている煎薬の試験、日本の企業による新規漢方エキス製剤の開発に関する論文である。選択した論文の中

表2 英語論文における漢方の“Japanese”や“Chinese”などの表現

分類	実際の記載例
"Japanese"	Japanese herbal medicine Japanese traditional medicine Japanese traditional herbal medicine traditional Japanese herbal medicine herbal medicines in Japan Japanese Oriental medicine Japanese Oriental (Kampo) medicine Kampo (Japanese herbal medicine) formula traditional herbal medicine, has been used in Japan.... Quality and ingredients of each herb are regulated in Japan by the Ministry of Health and Welfare. In the field of primary health care in Japan, Kampo medicine plays.... herbal medicine (Japanese herbal medicine is called "Kampo", which was originated from ancient China....)
"Japanese"/"Chinese" 併記	Kampo medicine, traditional Japanese and Chinese medicine herbal medicine (used in Japan and China) Chinese herbal medicine traditionally used in China and Japan Chinese herbal medicines used in Japanese traditional medicine Kampo medicine (Sino-Japanese traditional herbal medicine) traditional Sino-Japanese herbal medicines The drug has long been used in China and Japan. The use of kampo medicines which are traditional herbal prescriptions had been empirically accepted overcenturies in China and Japan.
"Chinese"	traditional Chinese medicine traditional Chinese medicines (TCM) Chinese traditional medicine Chinese herbal medicine traditional Chinese herbal medicine traditional Chinese herbal drugs Chinese herbal formula traditional Chinese complex of herbal medicines Oriental Chinese Medicine Kampo medicine (Chinese medicine) Kampo (Chinese herbal) medicine traditional Chinese (Kampo) herbal medicines traditional Chinese herbal (Kampo) medicine Chinese herbal (Kampo) medicines traditional Chinese herbal medicines (Kampo medicines)
"Oriental"	Oriental medicines Oriental herbal medicine traditional Oriental (Kampo) medicines
国・地域名記載なし	Kampo medicine herbal medicine herbal medicine (Kampo) traditional herbal, or Kampo, medicines Kampo preparations 薬物名だけの記載

には、RCT, CCT 以外の論文、本文が日本語であるが要旨は英語で書かれている論文も含まれていたが、これらも選択した。選択した全ての論文は EKAT 2009 で構造化抄録が作成されているか、もしくは除外論文リストに掲載されている。

上記方法で選択された論文に関し、次の調査を行った。

(1) 論文中の漢方処方名の英語表現

論文中に、処方名が日本語発音のアルファベット (kakkonto, kakkon-to など) で記載されているか、