

# 2

## Off-label useとevidence

—研究班の背景・目的・方法—

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」主任研究者  
東京医科歯科大学難治疾患研究所・情報医学研究部門(臨床薬理学)

### はじめに

本稿では、前半、現在進行中の厚生省スポンサーによる研究プロジェクトの背景と経緯を紹介し、実際のプロジェクトの進め方を step 毎に解説する。後半、本プロジェクトと深い関係を持つ「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine: EBM)の基本的事項と、コクラン共同計画(The Cochrane Collaboration)について簡単に紹介する。

### 1. プロジェクトの背景と経緯

#### (1) 薬行政の再編と研究班の発足

今回の研究班は、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として運営されています。「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」というプロジェクトです。昨年1997年暮にその実施が決まり、実際に動き始めたのは年が明けて98年になってからです。平成9年度の事業ということで急な体制づくりを行い、研究の実施を行ってきました。

いわゆる厚生科学研究費には指定と公募と両方あるということですが、この制度は現在過渡期にあたり、平成9年度で指定という制度は終わり、平成10年度からは基本的に全部公募になりました。また、オーファンドラッグ開発研究事業は厚生科学研究としては終了し、これに関連したものは平成10年度からはヒューマンサイエンス財団(HS財団)に引き継がれ、そちらへ申請することになります。こちらは官民共同が原則ということで、はたして今後私の研究が官民共同の研究になるのかどうか、いろいろと考えているところです。私の平成9年度の研究は指定によるものと思っていましたが、公式にはやはり公募の枠に入るとのことです。



## I. 医薬品の適応外使用とエビデンス

医薬品の適応外使用，オフラベル・ユース（off-label use）というトピックは行政的には複数のセクションに関係します。そしてややこしいことに、近年、薬事行政のシステムが変化しています。Fig. 1で説明します。

以前の薬務局は、薬害エイズやソリブジンの事件があって1997年7月から医薬安全局になりました。旧薬務局の中の経済課と研究開発振興課、後者は略して「研発課」と称していますが、

これらの課は現在、健康政策局、略して健政局のほうへ移っています。私の研究班はこの研発課の管轄下ということになります。またオフラベル・ユースには医薬安全局だけでも多くのセクションがかかわっています。いまの医薬安全局・審査管理課、これは昔の薬務局審査課ですね、ついで安全対策課、またラベルに載っていないものの使用や販売を監視している監視指導課なども関与します。保険でカバーするかどうかという問題や薬価の問題は、健政局・経済課ということになるでしょう。今回おいでいただいている先生方の中には「特定疾患調査研究班」に関係された方々もおられますが、このプロジェクトは保健医療局エイズ疾病対策課の管轄下になります。以前は保健医療局の中に「疾病対策課」があり、これも97年7月から「エイズ疾病対策課」になりました。この特定疾患の研究班がスタートしたのは1972年ですからもう26年、ずいぶん歴史のあるプロジェクトということになります。この特定疾患調査研究班で医薬品のオフラベル・ユースが問題になったのは、私の知るかぎりでは1995年だと思います。

このように、行政的にもマッピングが難しいトピックということになります。

私の研究班が開始されたときにこれを管轄する研発課の課長は岩尾聰一郎先生で、以前は先のエイズ疾病対策課の課長をされていた方です。1997年の7月に移られて初代の課長になり、1998年6月まで、そのポジションにおられました。

### (2) エビデンスに基づく医療行政

「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine: EBM) は、それにかかわる立場から3つに分けると分かりやすいものです。Table 1に示すようにまずエビデンスを「つ

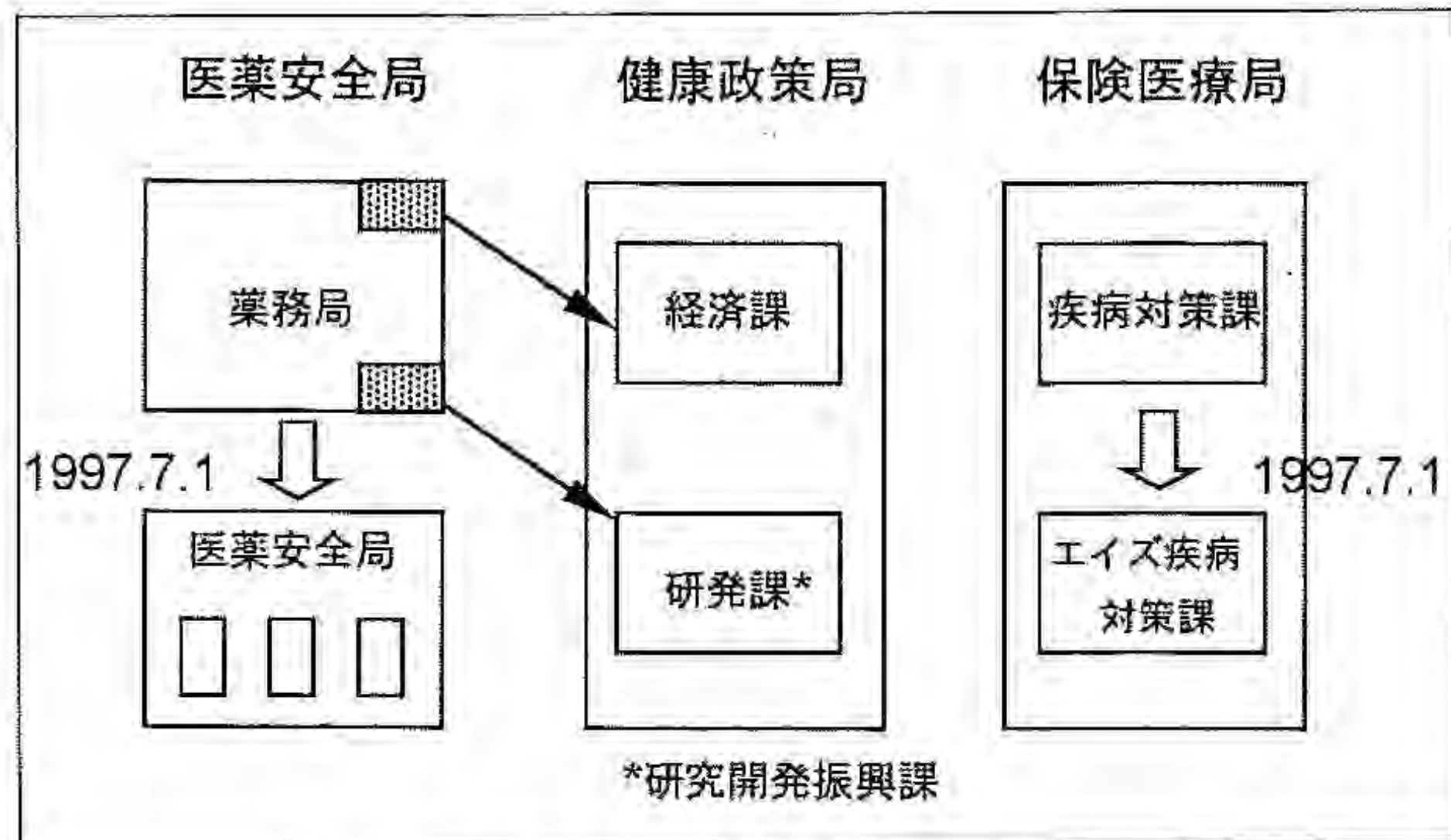


Fig. 1 医薬品の適応外使用に関する厚生省の各セッション

Table 1 エビデンスにかかわる3つの立場

エビデンスを	
つくる ……	臨床試験
つたえる ……	コクラン共同研究
つかう ……	ユーザー (臨床医, 行政機関, 消費者)



くる」のが臨床試験です。そしてそれを「つかう」臨床医、行政機関、消費者などのユーザーがいます。その間に入ってエビデンスにふるいをかけよいものだけをもれなく「つたえる」のがコクラン共同計画ということになります。今回の私の研究班の目的は、医薬品の適応外使用に関するエビデンスの高い情報を行政側に届けて、evidence-based health-care, 先の研発課の課長補佐の白神 誠さんのお話にもありましたように「エビデンス・ベスト・行政」をしてもらうためのインフラづくりを行うということです。

EBM のための世界規模の情報インフラ作りとして1992年に始まったのが先に述べた、コクラン共同計画です。1994年に厚生省で、まだ薬務局があったころですが、そちらでデモンストレーションをしたことがあります。ノート型のパソコンを持って出かけて、当時はフロッピーに入っていた、現在の The Cochrane Library の一部を実際に動かしながら見ていただいたわけです。この時は日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション会議(ICH)のM2トピック(医薬品情報の電子伝達)の関係でした。しかし、その後しばらくは直接の動きはありませんでした。昨97年暮の12月20日、研発課の課長の岩尾總一郎先生に呼ばれて研発課のスタッフのみなさんに再びデモンストレーションを行いました。この時は The Cochrane Library は CD-ROM となって以前よりは使いものになっていました。翌日、白神さんから電話で、医薬品の適応外使用についてこの方法を使ってエビデンスの観点から情報の整理ができないだろうか、と相談を受けました。これが今回の研究班の発端です。

平成9年度の事業ということで98年になってからの2ヵ月ほどで、人を選んで研究協力者になっていただき、研究体制を整えたり、予算を得るための計画書を書いたり、また平成9年度末の98年3月末までに具体的なアクションもとらないといけないので、いろいろ具体的な調査研究を開始しました。非常にあわただしいストレスの多い日々を送って、自分が難病になるんじゃないかという気がしました(笑)。

研究班では、エビデンスレベルのグレーディングということを行います。Table 2 に基本方針を示します。

エビデンスレベルが高いものは、日本で臨床試験をしなくとも承認する方向へ動く。ただ医薬品の有効性や安全性には民族間で異なる可能性があり、ICH E5 topic として5年以上論議されており、ようやく本年1998年2月“Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data”のガイドラインが出ました(厚生省からの日本語の通知「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」のガイドラインは1998年8月に出された)。当初、エビデンスレベルが高いものは臨床試験「なし」とも考えたのですが、ちょうどこの時期にガイドラインが作成されたこともあり、この関係で具体的に行政側で

Table 2 エビデンス・レベルと対応する行政の action

evidence level		Action
高	→	承認
中	→	臨床試験
低い～ない	→	基礎研究



## I. 医薬品の適応外使用とエビデンス

どのようなメカニズムで対応するのかはなおはっきりしていません。

エビデンスレベルの中程度のものは、日本でも臨床試験が必要です。そしてエビデンスが低いもの、あるいはないものは、臨床試験というよりも基礎研究に力を入れるべき、ということになります。

このように、エビデンスレベルのグレーディングしたものを、研究班から行政に届けて、行政が作業のプライオリティー・セッティングに使い「エビデンス・ベスト・行政」に役立ててもらおうという方針です。

また、アメリカでもオフラベル・ユースは問題になっていて、クリントン・ゴア政権でいくつかのステートメントが出ています。FDA の Deputy Commissioner のステートメントなどをインターネット上で見るすることができます。

### (3) 研究班のデータソース

#### 1) リサーチ・クエスチョン

「リサーチ・クエスチョン」とは、①ある疾患に対し(疾患名)、②ある適応外の薬剤を使って(医薬品名)、③アウトカムとして何がよくなるか(エンドポイント)、という3つの要素からなりたちます。そのデータソースは3つあります。1つは特定疾患調査研究班から得られた情報、2つめは日本臨床薬理学会の調査、3つめは日本小児臨床薬理学会の調査です。後の2つの学会からは、それぞれ論文の形で公式に厚生省に要望が届いています。私は研発課からこれらの資料を提供されてそれを整理する仕事から開始しました。3つのうちで今回のプロジェクトの主たるデータソースとなった特定疾患調査研究班に関連する動きについて、その経緯を平成7年、8年、9年各年度に沿ってお話しします。

#### 2) 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」

平成7年度に、保健医療局疾病対策課の特別研究班(主任研究者:高野謙二)による調査研究がありました。その折用いられた医薬品適応外使用調査票を Fig. 2 に示します。ここで副反応(副作用)についての調査項目が多いことに気がつかれると思います。すなわち、副作用の有無。副作用がある場合はその症例数、症状、出現後投薬中心の有無。副反応が治癒したか治癒しないか、治癒しないものもあった場合はそれぞれの症例に対する医療処置、および予後、副反応出現後の研究班長に対する報告の有無です。そしてその下に、「今回の記事に対する意見」というのがあります。

私は当初「今回の記事」が何のことかわかりませんでした。いろいろ調べてみると、毎日新聞の1995年11月15日の記事のことでした。Fig. 3 に示します。適応外使用で副作用が多発したダナゾールの事例だとわかったのです。子宮内膜症に用いるダナゾールを血液難病治療に適応外使用したときのケースです。さらに調べて行くと、この年の10月のはじめからダナゾールの副作用(adverse drug reaction: ADR)が企業からきちんと報告されていないことがスキャンダルになっており、その一連の流れの中で適応外使用の問題が浮かび上がったのです。これが、ある意味では日本で行政がオフラベル・ユースに取り組むことになった最初のイベントといえます。有効性ではなく安全性が中心だったのです。メ



記入年月日 平成 年 月 日  
 回答者  
 所属  
 所属班名  
 所属分科会名

1 研究課題名

2 医薬品の適応外使用(注)の有無 有 無

医薬品の適応外使用がある場合、次に解答をお願いします

(1)症例数  
 (2)医薬品名  
 (3)治療効果  
 (4)副反応の有無 有 無

副反応がある場合、次に解答をお願いします

1)副反応の症例数  
 2)副反応の症状  
 3)副反応出現後、投薬中止のみによって副反応は治癒した 治癒しない者もあった  
 治癒しない者もあった場合、それぞれの症例に対する医療処置及び予後

4)副反応出現後の研究班長に対する報告の有無 有 無

3 今回の記事に関する意見

(注)医薬品の適応外使用とは、薬事方丈承認された効能・効果(当該薬剤の添付書項に記載されたもの)以外の治療目的に使用されることをいう。

Fig. 2 平成7年度 医薬品適応外使用調査表 (班員用)

# 適応外使用で副作用多発

◆ダナゾールを血液腫瘍治療に適応外使用した報告事例◆  
(厚生省特定疾患血液腫瘍治療研究班の報告から)

報告年度	対象疾患	症例数	性別	副作用発生率と主な内容
1994年度	特发性血小板減少性紫癜	25例	22男 3女	副作用発生率 20% 消化器、消化器・泌尿器など
	骨髄異形成症	1例	男	副作用発生率 0% 副作用なし
	骨髄腫	3例	3男	副作用発生率 0% 副作用なし
1995年度	特发性血小板減少性紫癜	1例	男	副作用発生率 0% 副作用なし
	骨髄異形成症	1例	男	副作用発生率 0% 副作用なし
1996年度	特发性血小板減少性紫癜	4例	4男	副作用発生率 0% 副作用なし
1997年度	特发性血小板減少性紫癜	1例	男	副作用発生率 0% 副作用なし
1998年度	特发性血小板減少性紫癜	1例	男	副作用発生率 0% 副作用なし

## 血液病、投与の8割

厚生省特定疾患血液腫瘍治療研究班の報告によると、ダナゾールを血液腫瘍治療に適応外使用した事例は、報告された症例の8割に達した。副作用発生率は20%に達し、消化器、消化器・泌尿器など、多岐にわたる副作用が報告された。

## 難病薬の少なすぎる副作用

治療薬も問われる副作用対策

厚生省特定疾患血液腫瘍治療研究班の報告によると、ダナゾールを血液腫瘍治療に適応外使用した事例は、報告された症例の8割に達した。副作用発生率は20%に達し、消化器、消化器・泌尿器など、多岐にわたる副作用が報告された。

Fig. 3 毎日新聞 1995年11月15日(水) (東京版, 夕刊)

ディアによるプレッシャーがきっかけになったわけです。

私が当初、研発課からこの研究班のレポートを受取った時にはそのようなことはつゆ知らず、後で考えるとあまりたちのよくないプロジェクトを引き受けてしまったものだという気がしました。「ババ」を引いてしまったようなものです(笑)。

3) 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」

平成8年度には同じく保健医療局疾病対策課の調査研究(主任研究者:野崎貞彦)があり、適応外使用に関してのガイドライン案が出ています。「特定疾患調査研究における医薬品の適応外使用指針(案)」というものです。これはインフォームド・コンセントに関連して出てきたものです。適応外使用ですので副作用が起きた場合、誰が責任をとるのか補償するのか、という問題が生じます。しかし、行政というのはラベルをつけるかどうかの判断をする機関なので、適応外使用についてのガイドラインを公式に出すのは自己矛盾だということで、このガイドラインは永久に「案」がついたまま、ということになっているようです。

4) 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」の調査

平成9年度のはじめに今度は薬務局で「適応外使用の検討対象医薬品調査」が行われま



## I. 医薬品の適応外使用とエビデンス

適応外使用の検討対象医薬品調査				別添資料 2
1 適応症拡大を熟望する医薬品(事務連絡 1 の条件を満たすもの)				
<input type="checkbox"/> 該当医薬品有				
優先順位	医薬品名	適応となっ ている国名	根拠論文 (資料として添付した番号)	研究会の共通認識 適応性 効性
1				
2				
3				
<input type="checkbox"/> 該当医薬品無				
2 適応外使用の研究対象医薬品名				
医薬品名		担当研究者名		
研究班(分科会)名				
研究班(分科会)長名				
印				
提出年月日 平成 9 年 月 日				

Fig. 4 平成 9 年度 厚生省薬務局研究開発振興課が調査に用いたアンケート用紙 (1997)

した。そのときのアンケート用紙を Fig. 4 に示します。ここでは「適応症拡大を熟望する医薬品」となっています。この「熟望」という言葉は、臨床医あるいは臨床研究者の思いが入った言葉ですが、これはエモーションの表現であってエビデンスのことではないですね。表中の事務連絡 1 の条件とは 3 つあり、このアンケートの前文に、①外国で当該疾患について適応症となっている、②適応の根拠、有効性の根拠となっている文献(論文)がある、③研究班(分科会)の共通認識として適応・有効性がある、とあります。

この調査はどうもあわててなされたようです。というのは、この調査によるデータを見ると、たとえば病名を書く欄がはっきりしない。また、適応外使用の研究対象医薬品名については、医薬品名と担当研究者名を記入するようになっていますが、その研究が終わったのか、途中なのか、これからなのかがわからない。

このようにして、平成 7 年度と 8 年度は保健医療局、9 年度は薬務局が担当して行われた調査がまとめて健政局の研発課へ引き継がれて、私のところへ来た、というわけです。この経緯を理解するだけでも 1 カ月近くかかりました。

## 2. 本プロジェクトの方法論 -10 の Step-

本プロジェクトの具体的作業は、コクラン共同計画のシステマテック・レビューの方法をモデルとし、10 段階のステップによって行います。

### Step 1 リサーチ・クエスチョンの明確化

まず、リサーチ・クエスチョンを明確化し、数を同定します。実は、作業を開始してみるとこの最初のステップが難関なのです。薬の名前はそう難しくないので、疾患名とエンドポイントが問題です。厚生省を介して得られた情報だけではなかなか確定しないの



\*\*1997年2月改訂(—:改訂箇所)  
\*1995年9月改訂  
#1995年9月改訂(製薬協発第1445号)  
日本標準商品分類番号 873999  
承認番号等  
(52AM輸)325(薬価基準収載)

免疫抑制剤  
日本薬局方

要指 アザチオプリン錠  
イムラン®錠  
Imuran® Tablets

イムランはウエルカム研究所において開発された6-メルカプトプリン(6-MP)のイミダゾリル誘導体に属する免疫抑制剤であり、生体内で6-MPに分解することにより効果を発揮する。

【組成】  
本剤は、1錠中に日局アザチオプリン50mgを含有する。

【効能又は効果】  
腎移植における拒否反応の抑制

【用法及び用量】  
通常、体重1kg当り下記量を1日量として経口投与する。  
初期量としてアザチオプリン 2~3mg相当量  
維持量としてアザチオプリン0.5~1mg相当量  
しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

#【使用上の注意】  
1. 一般的注意  
(1)骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こるこ

Fig. 5 アザチオプリンの添付文書

です。厚生省の原資料にあたり、先生方や企業からのアンケート回答を見て調査するのですが、これが大変です。それぞれの病気には広い概念と狭い概念があり疾患名もいくつかのレベルに分けられます。そうするとリサーチ・クエスチョンそのものが変わってきます。また、エンドポイントは、情報そのものがないことも多いのです。さらに、後のステップでの検索のために、リサーチ・クエスチョンは日本語と英語と両方で明確化しておかなければいけません。こうした作業を行いリサーチ・クエスチョンの数は最終的には408となりました。

## Step 2 The Cochrane Library による検討

The Cochrane Library のデータベースのサブセットである Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) を用いて、それぞれのリサーチ・クエスチョンについて、①すでにレビューが完了しているか、②レビューのためのプロトコルはできていて現在レビューが進行中か、③まだトピックとして取り上げていないか、この3つのいずれになるかを調べます。

たとえば、クローン病に対するアザチオプリンというリサーチ・クエスチョンがあります。日本の添付文書で適応、オンラベルは、Fig. 5 に示すように「腎移植における拒否反応の抑制」だけです。この薬剤は歴史のあるもので、日本薬局方に収録されています。オフラベル・ユースというのは、こういう古典的な薬がけっこう多いのです。

これについて The Cochrane Library では、Fig. 6 に示すように、すでにレビューが終

Crohn's: maintenance, azathioprine

**Azathioprine for Maintenance of Remission of Crohn's Disease**

Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR

Date of most recent substantive amendment : 22 May 1997

**Objectives:** To assess the effectiveness of azathioprine in maintaining remission of quiescent disease.

**Search strategy:** Pertinent studies were selected using the MEDLINE data base (1966 - May 1996), abstracts from major gastrointestinal meetings and references from published articles and reviews.

**Selection criteria:** Five randomized placebo controlled trials of azathioprine therapy were identified: two with quiescent disease and three had multiple therapeutic arms.

**Data collection and analysis:** Data were extracted by three independent observers based on the intention to treat principle.

**Main results:** Azathioprine had a positive effect on maintaining remission. The pooled odds ratio for maintaining remission was 2.16 (CI 1.35 - 3.47). A higher dose improved response. A steroid sparing effect was noted, with a pooled odds ratio of 5.22 (CI 1.06 - 25.68) for quiescent disease.

**Conclusions:** Azathioprine is effective in maintaining remission. There is evidence for a steroid sparing effect.

Fig. 6 クローン病寛解維持に対するアザチオプリンのコクランシステマティック・レビューの構造化抄録(structured abstract)部分



I. 医薬品の適応外使用とエビデンス

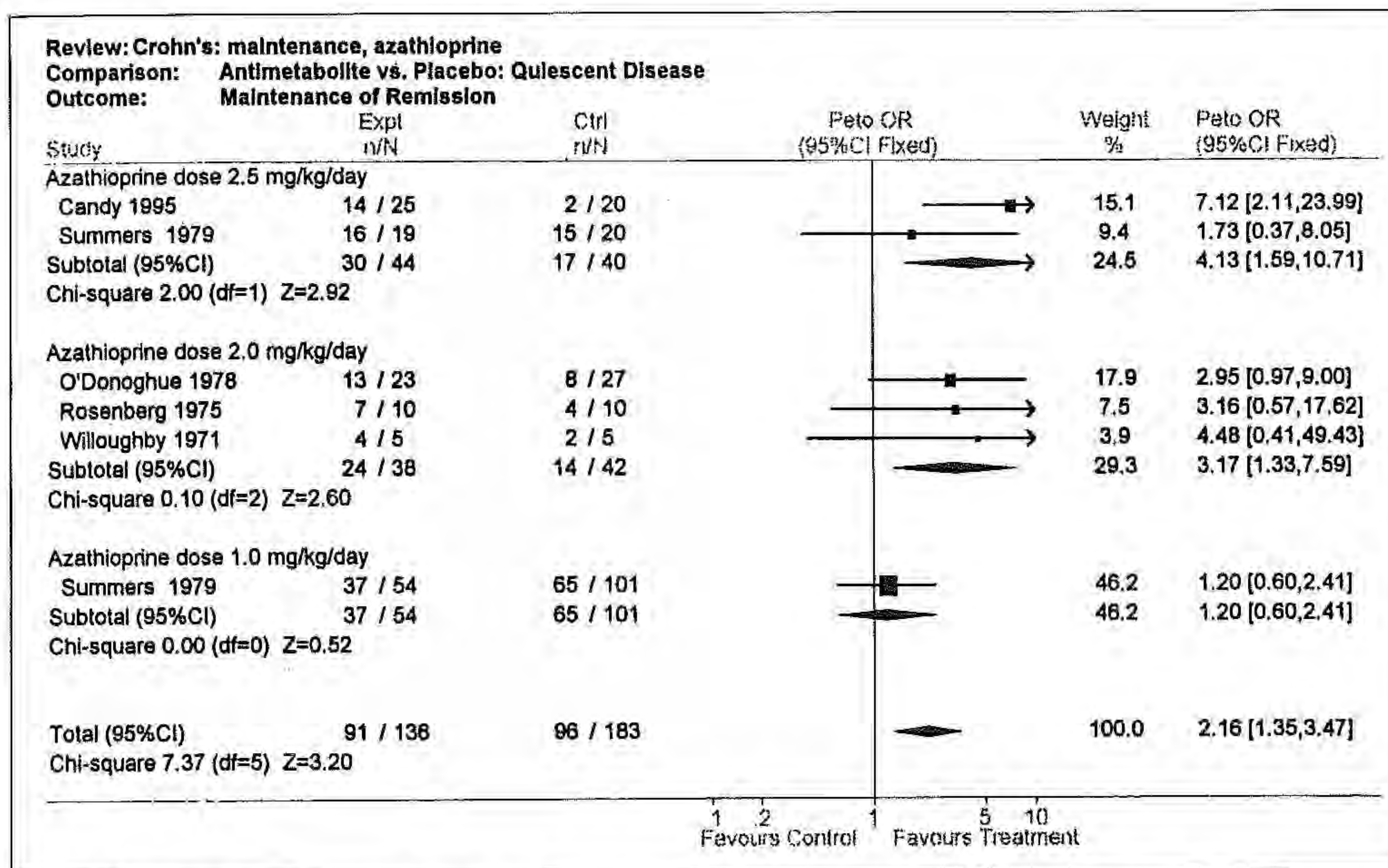


Fig. 7 クローン病寛解維持に対するアザチオプリンのコクランシステマティック・レビューの MetaView による結果の表示

わっています。ここでは構成化抄録(structured abstract)の部分を示します。日付は1997年5月22日となっています。コクラン共同計画の考え方には最新のアップデートしたレビューを届けるということがあり、新しいトライアルがあったならばそれも含んでメタアナリシスを作り直して、年に4回リリースされるCD-ROMの新しいバージョンで更新します。ここに示すレビューは最新のアップデートが1997年の5月ということです。

The Cochrane Library を使った方はご存じのとおり、MetaView というメタアナリシスのソフトが入っており、その結果が Fig. 7 のようなグラフで表されます。Outcome が Maintenance of Remission となっていますが、outcome はエンドポイント（評価項目）を意味します。1日当たり体重1 kg あたり 2.5 mg, 2 mg, 1 mg のサブグループ解析がなされています。上方の1995年のCandyのトライアルをみますと実験群（Experimental: Expt）については25例中14例、コントロール群（Control: Ctrl）のプラセボについては20例中2例について、アウトカムが達成されたこととなります。効果をPetoのオッズ比を用いてその95%信頼区間（confidence interval）と共に示しています。Petoのオッズ比を、普通のオッズ比、相対リスクなどにも変えることもできます。また信頼限界（confidence limit）の具体的な値は、右のカラムに示されます。

さらにレビューには、ディスカッションと結論が示され、明確なエビデンスが得られているものであります。

ただ、このようにレビューが本プロジェクトでとりあげたりサーチ・クエスチョンとぴったり一致することは、それほど多くありません。コクラン共同計画は1992年から始まり、レビューが終わった数も急速に多くなってはきましたが、まだ欠けているところがあります。



### Step 3 Physicians' Desk Reference によるチェック

海外でその適応が記載されているかどうかのチェックをします。すべての国を調べるのは困難なものです。そこでアメリカの薬事行政はしっかりしているということで、Physicians' Desk Reference (PDR) を調べました。PDR にはアメリカの添付文書そのものが載っています。

### Step 4 CENTRAL と JMEDICINE による検索

ついで、医学データベースの検索です。特定疾患について先生方や企業から提供していただいた情報に加えて、医学データベースから情報を収集します。当初、Medline をまずやるべき、Embase も加えた方がよい、あるいは他のデータベース全部を、といった意見もありましたが、時間と予算の制約があり、まず Medline を検索することにしました。Medline にはパブリケーション・タイプのフィールドがあり、そこに研究デザインが特定されています。その中でエビデンスレベルの高いものを探すということは、個々のリサーチ・クエスチョンについて、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) もしくは比較臨床試験 (controlled clinical trial: CCT) の研究デザインとったもの、さらにはメタアナリシスなどを探すこととなります。ところが、The Cochrane Library 中の CENTRAL には、Medline や Embase からのものも含めて、RCT や CCT が全部入っていることがわかり、この作業は、CENTRAL を用いて効果的に行うことができました。同じく The Cochran Library 中のデータベース・サブセットである The Databae of Abstract of Review of Effectiveness (DARE) には、コクラン共同計画以外でなされたすべてのメタアナリシスやシステマティックレビューの abstract が入っており、これを検索しました。あらためて The Cochran Library の有用性を確認した次第です。

また、日本のデータベースでは JMEDICINE (JMED) を用いました。しかし JMED にはそのシソーラスに RCT や CCT を表す用語が存在せず、また、パブリケーションタイプに相当するフィールドも存在しないため、検索が困難なものとなりました。そこでヒトを対象とした文献をまず探しました。その出力結果をもとに、研究デザインで分類しました。

今回のプロジェクトの予算の出所は、オーファンドラッグ開発研究事業ということですが、全 408 のリサーチ・クエスチョンに含まれる、日本臨床薬理学会や日本小児臨床学会から上がってきたリサーチ・クエスチョンについても同様に検索しました。

### Step 5 第 1 次リサーチクエスチョンの選択

Step 5 では、Step 3 と Step 4、さらに患者数やエビデンスの有無の予備的解析をもとにして、重点的に研究すべき第 1 次リサーチ・クエスチョンと普通のリサーチ・クエスチョンとに分けます。平成 9 年度に本プロジェクトとして、何らかの明確なアウトカムを出して、それを行政側に届けて何らかのアクションをとってもらうには、限られた時間と限られたリソースの中で、408 の全リサーチ・クエスチョンをおしなべてレビューを行うわけにはいきません。重点的なりサーチ・クエスチョンを選ぼうということです。

### Step 6 アンケート調査と一元的データベースの作成

先に、データソースについて述べたが、初期のものは、平成 7 年度のため、その後の状況を把握するためもあり、アンケート調査を行いました。対象は特定疾患調査研究班各分



I. 医薬品の適応外使用とエビデンス

科会の皆さん方と企業の方々です。

まず、特定疾患調査研究班分科会へのアンケートです。当初は研究デザインによるエビデンスレベルの違いも含めた記入方法にしようかと思いましたが、実際には、非常に単純化して、「コントロール群を持つ臨床研究とその他の臨床研究」という形にしました。Fig. 8 に示します。単純にした理由は2つあります。第1は、私の班のメンバーや厚生省の方などと相談すると、エビデンスのコンセプトは日本ではまだ新しく、それほどいきわたっているものではないということです。このためエビデンスレベルの基本となる研究デザインについても十分な理解がされていない可能性があります。

第2に、アンケートの記入のしやすさとその回収率との関係です。私と同じ大学の東京医科歯科大学第1内科の宮坂信之教授が自己免疫疾患の分科会長をされていて、この調査研究班の運営や研究活動の実施の実際について話を聞きに行きました。そこで、分科会にはたくさんアンケートが送られてくるのでいろいろ答えるのが大変で、時々答えないこともありうるという話を聞きました。特定疾患調査研究班は現在、班が14とその下に1つないし複数の分科会があります。分科会としては全部で37あり、このうちリサーチ・クエスションの存在する分科会は30あります。

そこであまり難しいアンケートを出すと答えてもらえないかもしれないということもあって、非常に単純化した形にしたわけです。今日ここにおられる分科会の皆さん、答えていただいてどうもありがとうございました(笑)。

回答用紙 1

(1) コントロール群(対照群)を持つ臨床研究……………(有・無)  
 (2) その他の臨床研究……………(有・無)

上記いずれかを(有)とされた方は、その臨床研究について以下簡略にお書き下さい。論文になっているものにつきましては、当該論文の写しをご送付下さっても結構です。

臨床研究の内容:

1. 疾患名

2. 医薬品名(用量等を含む)

3. 治療を目的とした臨床研究の概略  
 (1) 研究年(\_\_\_\_年 ~ \_\_\_\_年)  
 (2) 研究デザイン

(3) 研究対象患者の概略  
 患者数: \_\_\_\_人 (うち男性: \_\_\_\_人 女性: \_\_\_\_人)  
 年齢: \_\_\_\_歳 ~ \_\_\_\_歳

(4) エンドポイント(評価項目)

(5) その他

ご回答者のお名前 \_\_\_\_\_

詳細につきましては、協力者としてご推薦いただきました先生に当方研究班員より電話等にてお問い合わせすることがございますのでご了承ください。

FAX 返送先: 03-5280-8071 (東京医科歯科大学 津谷 喜一郎)

Fig. 8 特定疾患調査研究班分科会へのアンケート用紙(1998)

回答用紙 1

1. 臨床試験若しくは研究における症例データの有無  
 (1) Case report(症例報告)……………(有・無)  
 (2) Case series(ケース・シリーズ)……………(有・無)  
 (3) Case-control study(症例対照研究)……………(有・無)  
 (4) Cohort study(コホートスタディ)……………(有・無)  
 (5) Randomized-controlled trial(RCT: 無作為化比較試験)……………(有・無)  
 (6) Double-blind RCT(二重盲検無作為化比較試験)……………(有・無)  
 (7) Meta-Analysis……………(有・無)  
 (8) 治療のガイドラインなどに取り入れられたもの……………(有・無)

上記いずれかを(有)とされた方は、その臨床試験もしくは臨床研究について、下記項目に関し、簡略にお書きいただき、FAXで返送してください。また、その際、非(未)公表のものについてはその資料を、公表論文のあるものにつきましては、当該論文の写しをご郵送ください。

臨床研究の内容:(複数ある場合は本用紙をコピーしてお使い下さい。)

1. 疾患名

2. 医薬品名(用量等を含む)

3. 治療を目的とした臨床研究の概略  
 (1) 研究年(\_\_\_\_年 ~ \_\_\_\_年)  
 (2) 研究デザイン

(3) 研究対象患者の概略  
 患者数: \_\_\_\_人 (うち男性: \_\_\_\_人 女性: \_\_\_\_人)  
 年齢: \_\_\_\_歳 ~ \_\_\_\_歳

(4) エンドポイント(評価項目)

(5) 結果

(6) その他

回答者名 \_\_\_\_\_

(FAX 返送先: 03-3503-0595 厚生省 健康政策局 研究開発振興課 横田雅彦)

Fig. 9 企業へのアンケート用紙(1998)





Fig. 10 企業からのアンケート回答の山

同時に出したアンケートの回答用紙2で、疑問があったときの問い合わせに答えていただけるカウンターパートとして協力いただける方を推薦していただきました。1つの分科会でも疾患の数が多いため複数のカウンターパートが推薦されることもありました。私の研究班のメンバーから電話で問合せたりなどしています。

つぎは、企業へのアンケートです。これまでのリサーチ・クエスチョンを分析し、その薬を製造している企業56社に、アンケートを出しました。Fig. 9に示します。こちらは私の手紙もつけましたが、差出人は厚生省の研発課とし、回答先にはこのプロジェクトを担当されている、横田雅彦氏になっていただきました。企業向けのほうは、試験デザインによって、ケース・レポートから始まり、ランダム化比較試験、さらにメタアナリシスや治療のガイドライ

ンに取り入れられているかどうか、など、かなり詳しい内容です。またトライアルごとに論文やサマリーをつけてもらったり、海外での承認状況などもたずねました。

結果として、分科会の皆さんから回答が集まったものが私がここに持っているリングファイルに1冊分です。一方、企業から集まったものは、Fig. 10に示しますように、重ねて1メートル以上あります。

企業からはアンケートについての問合せがいろいろとありました。意外だったのは、case reportを臨床試験のcase report form (CRF)と混同された人がいたことです。どうも、こうした研究デザインのターミノロジーは、企業全体には、まだ十分には浸透していないようです。用語として「二重盲検法」や「オープン試験」しか知らないような人もいました。また「あるリサーチ・クエスチョンについてのRCTだけでも論文をコピーすると何十センチになってしまいますがどうしましょうか。さらにケース・レポートなども含めるとまたその何倍にもなってしまいます」という問合せもありました。こちらもそんなにスペースがありません。そこで「エビデンスレベルを見るためにはそれが低いものがたくさんあってもしかたがないので、適宜考えてエビデンスレベルの高いものだけを提供してください」という回答をしました。その結果、こうして企業ごとに届いたわけです。

この特定疾患調査研究班分科会や企業からのものをリサーチ・クエスチョンごとに仕分けして、さらに上記した、サーチの結果をまとめて、現在、データベース化しているところです。

この作業は、慶応大学の医学図書館が母体となってできた国際医学情報センター(International Medical Information Center: IMIC, アイミック)と契約して行っています。データベースの呼称は、“Systematic Review of Evidence of Drug’s Off-Label Use”, 略してSREDOLUです。いろいろ考えたのですが、少し長い名前になってしまいました。覚



## I. 医薬品の適応外使用とエビデンス

**Table 3 AHCPR によるエビデンスの種類(1993)**

エビデンスの種類 (type of evidence)	
I a	無作為化比較試験のメタアナリシスによる (Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials)
I b	少なくとも一つの無作為化比較試験による (Evidence obtained from at least one randomized controlled trial)
II a	少なくとも一つがよくデザインされた非無作為化比較試験による (Evidence obtained from at least one well controlled study without randomization)
II b	少なくとも一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 (Evidence obtained from at least one other type of well designed quasi-experimental study)
III	よくデザインされた非実験的記述的研究による。比較研究、相関研究、 ケースコントロール研究など (Evidence obtained from well designed non experimental descriptive studies; such as comparative studies, correlation studies and case control studies)
IV	専門家委員会のレポートや意見 and/or 権威者の臨床経験 (Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities)

<sup>1)</sup> US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research, Clinical Practice Guideline No. 1, Acute pain management: operative or medical procedures and trauma, AHCPR Publication No. 92-0032, Rockville, 1993 p. 107  
[<http://text.nlm.nih.gov/frs/gateway/>より、AHCPR Supported guideline のうち本ガイドラインを導くその Appendix B の末尾にある。日本語訳は、津谷喜一郎、健康情報の共生は可能か？ - 「安心」「壮快」がエビデンスにもとづく日一、あいまっく 1997; 18(3-4): 55-64]

えやすくパンチのある名前がないかとまだ考えています。

### Step 7 エビデンスのグレーディング化

第1次レビューの約60リサーチ・クエスチョンについてのエビデンスレベルのグレーディングを行っています。ここでは**Table 3**に示す米国のAgency for Health Care Policy and Research (AHCPR)による1993年のスケールを用いています。グレーディングのスケールの選択についても議論がありましたが、これが世界的によく使われており、内容も妥当であるため、これを使うことにしました。得られた情報をリサーチ・クエスチョン評価調査フォームに記入しながら行います。ここでレビューアーの持っている情報の種類、知識や経験によってレビューにバイアスが入る可能性があります。

この作業は、コクラン・レビューの場合には、2人が独立して論文を読んでクオリティ・アセスメントをして、食い違ったところはディスカッションして決める形をとっています。2人のレビューアーのうち、1人はそのリサーチ・クエスチョンの内味 (content) に詳しくかつ研究の方法論についてもある程度の知識をもっている。もう1人は研究の方法論について詳しく、そのリサーチクエスチョンの内味についてもある程度の知識をもっている、という組み合わせがベストです。

当初は私の研究班のメンバーと各分科会のカウンターパートとのペアを構成してレビューを行いたかったのです。しかし、EBMなる言葉が出てきてまだ数年で、エビデンス・レベルということも一般にはまだよく認知されていないという状況です。そこで私の班のメンバーが主体となってレビューをして、専門的なテクニカルなことは分科会のカウンターにお聞きしようということになりました。

ただしそのコミュニケーションにあたっては、エビデンスとは何かを知っていただくことがまず大切だ、ということになりました。そこで、各分科会関係者対象のワークショップを企画し、作業の効率的運用のために、エビデンスとは何か、システムティック・レビューとは何かについてのワークショップを今日開催することになったわけです。



**Step 8 エビデンスのレベルの表作成**

個々のリサーチ・クエスチョンのエビデンス・レベルを表した表を作成します。先に述べましたように408のリサーチ・クエスチョンすべてのレビューはできませんので、第1次リサーチ・クエスチョンが中心となります。これを厚生省へ提出するわけです。

**Step 9 関係文献の日本語訳**

こうした作業全般で悩ましいのは、日本でのプロジェクトは英語だけではだめで、日本語とパラレルで行わなければならないことです。まず、The Cochrane LibraryのCDSRに入っていてレビューの完了しているものについてはその全部のアブストラクトを日本語化しました。この作業は、コクラン共同計画の趣旨に参同して1994年にできた日本のネットワークであるJANCOCのメンバーの方々が協力してくれました。これによりStep 2のThe Cochrane Libraryによる検討の作業がより効率的になされた。

また、本プロジェクトのリサーチ・クエスチョン中、CDSRでレビューが完成しているものについてはその全文訳を開始しました。日本の薬務行政が適応へ向けたactionをとる場合にもこの日本語訳は役に立つと思われまます。

**Step 10 成果のCD-ROM化・インターネット化**

本プロジェクトの成果をCD-ROM化、またインターネット化する計画をたてています。特定疾患調査研究班の成果がCD-ROM化されたり、難病情報センターによりインターネットで情報が発信されていますが、そういったものをモデルとして本プロジェクトとしてのアウトカムをCD-ROM化しよう、あるいはインターネットに載せよう、ということを考えています。ただ、文献情報の著作権などによる制約が予想され、その調整が必要と思われまます。

**3. EBMの基礎知識**

後半は、前半でお話した本プロジェクトの方法論に関するEBMとコクラン共同計画についてお話しします。

EBMは、いくつかの立場からみることができますが、ここでは研究デザインを中心として、EBMの基礎となるいくつかの要素について説明しましょう。

**(1) エビデンスのレベル**

EBMの基本的コンセプトの1つは、エビデンスの強さには種々のレベルがあるということです。それは、研究デザインによって決まります。直観的に考えて、1例報告であるケースレポートよりは多数例のケースシリーズの方がレ

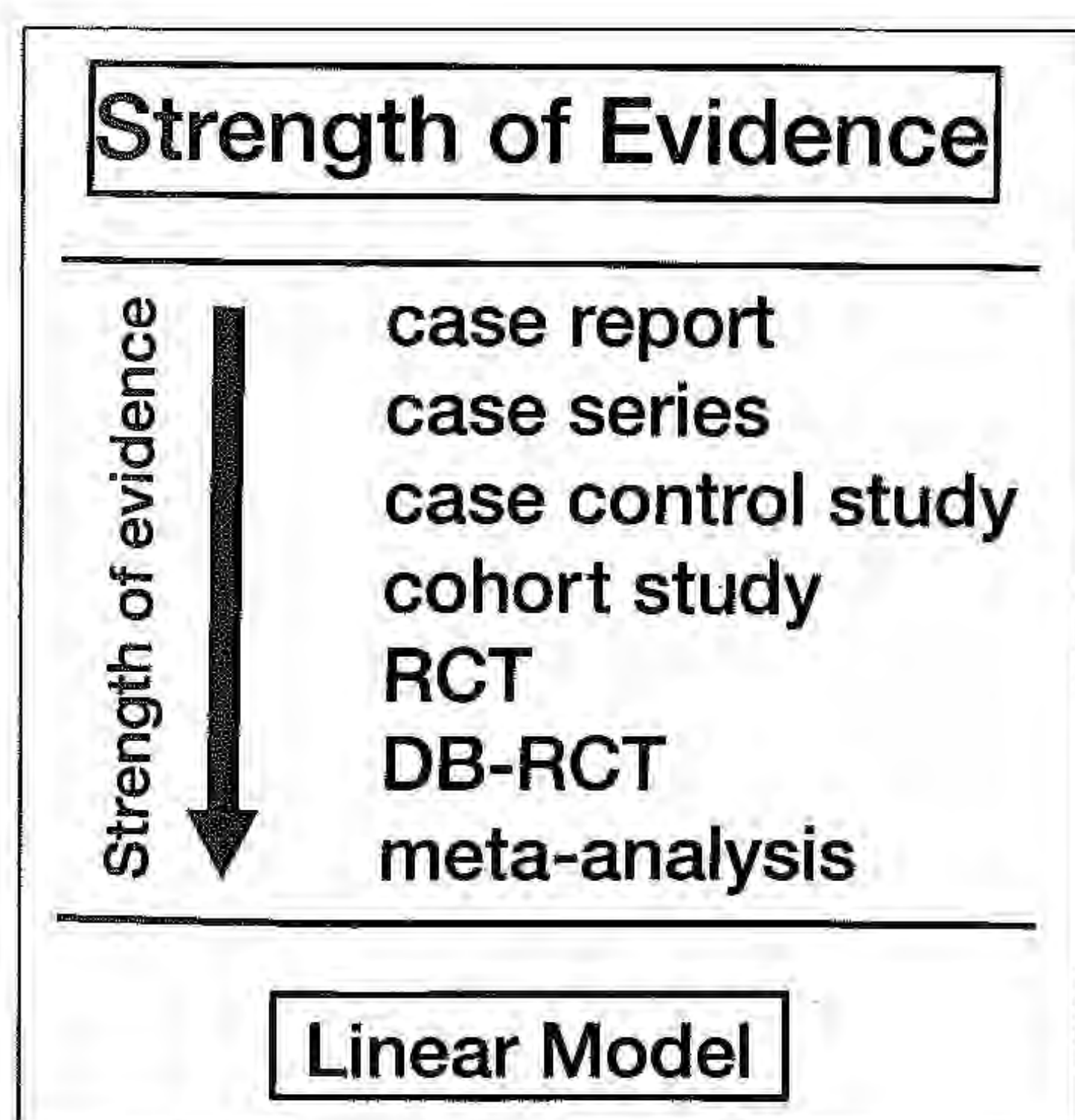


Fig. 11 エビデンスの強さ



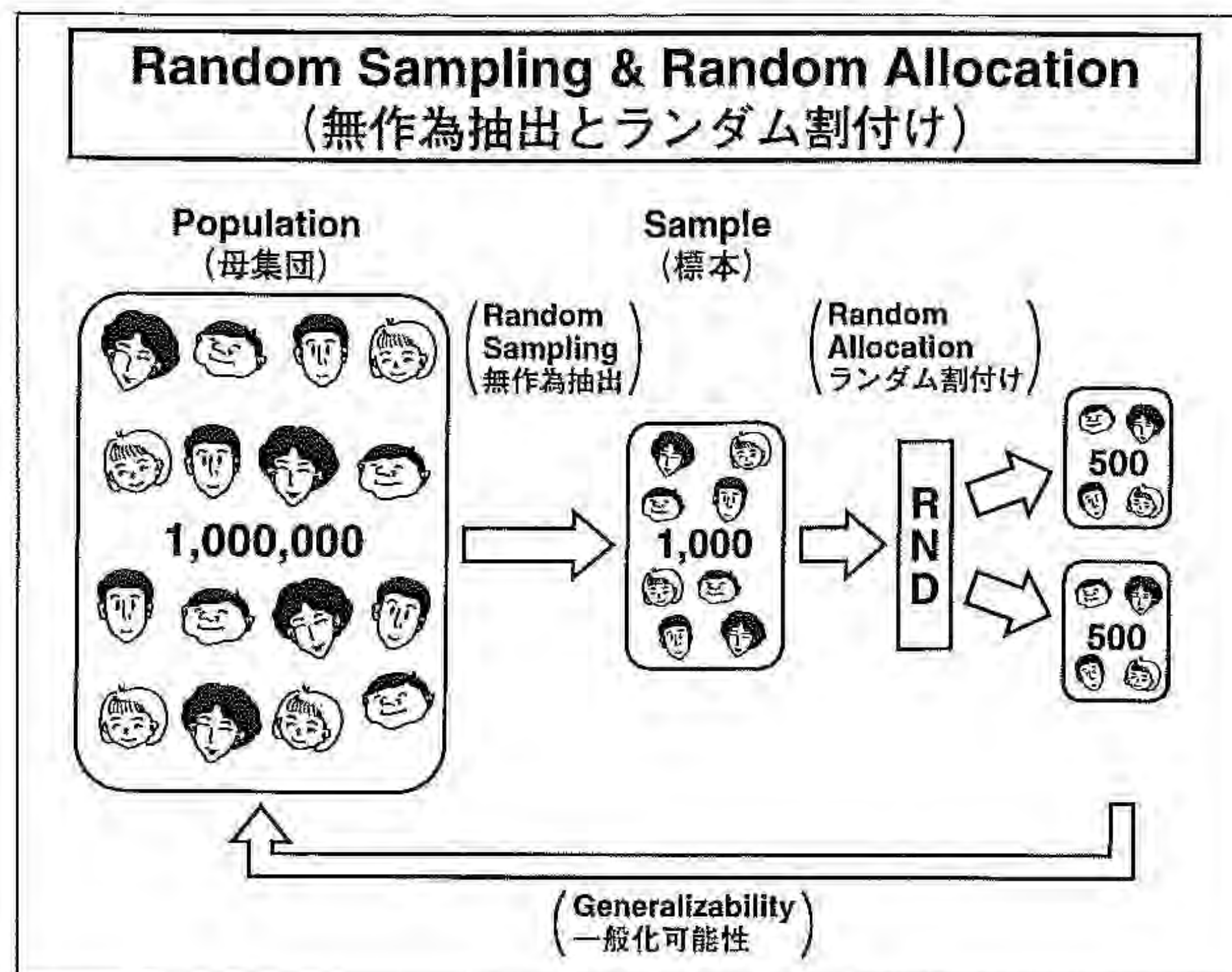


Fig. 12 無作為抽出とランダム割付け

ベルが良いことはおわかりになると思います。

エビデンスの強さ、あるいはエビデンス・レベルとして Fig. 11 に示す順序になります。その研究デザインによって、得られる結果に、バイアスが入りこむ可能性が少なく、正確度 (accuracy) が高くなるということです。

## (2) RCT

私は東京医科歯科大学医学部の3年生と東大医学部の4年生に薬理学の講義の中で、臨床試験の方法を90分授業で2回教えています。ほかにも、医師などを対象として臨床試験について講義することが時々あります。そこで気がつくのは、意外と、randomized controlled trial (RCT) の基本的構造が理解されていないことです。そこで、ここで簡単に Fig. 12 を使って説明しておきます。

いま100万人の患者さんがいるとします。おじさんもいればおばさんもいる。男の子もいれば女の子もいる。こういった特性がそのまま反映されるように、sample (標本, 被験者 study subject) を選ぶというのが、random sampling (無作為抽出) です。ただ、世の中に存在する全患者から一定の人を選んで、あなたは来て下さい、と行って連れてくるわけにいかないで、random sampling は実際には難しく、得られるものは handy sample とか quasi sample ということになります。

ついでこの sample を均等なバランスのとれた2群に振り分けるプロセスが、random allocation (ランダム割付け) です。randomization とも称します。RND と略すこともあります。同じようにおじさん、おばさん、男の子、女の子が均等に振り分けられていますね。いま私は性別と年齢についてお話しましたが、実際には、病気の進行にかかわる病気の重症度、合併症、併用薬など、いろいろな要因が均等に振り分けられる必要があります。

この Fig. 12 の右側の randomization がなされているものが、RCT なのです。いま2群のうちで、病気の軽い人が多く入っているグループに試験薬、他方にプラセボを投与して、



試験薬のほうが改善した場合、プラセボよりも試験薬がより効果があったのかは、わからないですね。というのはもともと病気の軽い患者さんが多かったから、より改善したのかもかもしれません。

因果関係の正しい推論は、共通のフラットな土俵の上でなければできません。それを行うのが random allocation です。この randomization の強い点というのは、先の性別、年齢、重症度、合併症などのすでに知られた要因だけではなく、未知の要因 (unknown factor) も均等に振り分けられることです。未知の要因というのは、ある遺伝子を持った人はある特定の薬物に対して感度 (sensitivity) が高い、というようなことが考えられますが、またわれわれはまだその遺伝子を知らないといったものです。

そして結果を被験者の背後にいる母集団に一般化 (generalize) して使う、というのが RCT の基本的なメカニズムです。母集団は「将来の患者」 (future patient) ともいえます。

この図はバイオエシックスの議論にもつかえます。例えば皆さんが医師として外来にいる時、患者さんが来ると、皆さんは正しい診断をして正しい治療をしようとする、目の前の患者さんに「よかれ」と思うことをする、というのが通常 of 医師・患者関係の倫理です。しかし先に述べたように臨床試験の基本的な構造は、目の前の患者さんを実験材料にして、背後にいる 100 万人の患者さんに有用な情報を作り出す、というものです。倫理が、目の前の患者さんだけでなく背後の患者さんとの関係で成立しています。皆さんと目の前の患者さんの間の「個別的倫理」 (individual ethics) と、皆さんと背後の 100 万人の患者さんとの「集合的倫理」 (collective ethics) は別のものなのです。ここに臨床試験のエシカル・ディレンマ (ethical dilemma) が生ずるわけです。

昨年 1997 年に、日本医師会の元副会長の坂上正道先生、ICH の EIO トピック (対照群の改定) の政府側のトピックリーダーをされている杏林大学の長澤俊彦先生、弁護士の光石忠敬先生と私とで、臨床試験のバイオエシックスについて座談会をしたことがあります (からだの科学 1997 年 9 月号: 2-15)。世界医師会によって作成されているヘルシンキ宣言についても議論しました。ヘルシンキ宣言では、冒頭で「人々の健康を守ることが医師の使命である」としています。「人々」というのは “the people” の訳です。つぎに「世界医師会のジュネーブ宣言の、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」というパラグラフが続きます。「私の患者」は “my patient” です。弁護士の光石先生は、医師にとっては my patient の方が the people より大切であるはずだ、と主張しておられます。

このバイオエシックスの問題は、とくに難病についてのトライアルをデザインするときに関われてくるものです。とくに難病や稀少疾患で患者数が少ない時には、population と sample との関係が異なってきます。

例えば日本に 100 人しか患者がいなない場合、50 人—50 人の RCT を行うというのはナンセンスです。というのは、ここでは generalize という考えが成立しません。最終的なゴールは 100 人全員に利益を与えることなのです。この様な場合には機械的に RCT をあてはめるのではなく状況に応じた方法をとるべきです。



Table 4 RCT と CCT

<p><b>MeSH/Publication type - 1995</b></p> <p><b>RCT (Randomized Controlled Trial)</b> Using mathematical techniques such as the use of a random number table</p> <p><b>CCT (Controlled Clinical Trial)</b> Employing treatment allocation methods such as coin flips odd-even number patient social security numbers days of the week medical record numbers or other such pseudo- or quasi-random process</p>
---

(3) RCT と CCT

1991年にMedlineにパブリケーション・タイプ(publication type)というフィールドができました。そのパブリケーション・タイプとMeSHタームで用いられるrandomized controlled trial(RCT)の再定義が1995年に行われました。また、controlled clinical trial(CCT)が分離独立しました。Table 4に示します。

RCTは、“Using mathematical technique such as a use of a random number table”ということです。つまり乱数表あるいはコンピュータで乱数を発生させるなどの数学的な方法論を用いるものです。

一方、CCTは、“Employing treatment allocation method such as coin-flip, odds even number…”ということです。つまりコインの表裏、何かの証明証の番号の偶数・奇数、来院日の曜日、カルテ番号などによって、振り分けるということです。“or such pseudo-or quasi-random process”つまり「ランダムもどき」ということです。そしてこれらを用いた方法は、少しレベルが落ちるものとして扱われます。というのは、コインは曲がっているかもしれないし、月曜に来た患者さんと火曜に来た患者さんは同じとはいえない、というわけです。何らかのバイアスが入りこんでいることもある、ということです。

このように、90年代となつてのランダム化についての議論が厳格になり、臨床試験の質評価にあたってそこにウエイトをかけるようになってきたのです。

(4) RCT を何と訳すか

RCTはこれまで「無作為化比較試験」と訳されることが多いものでした。

ここでひとつ例をあげます。JAMA日本語版1993年8月号,93-98頁に載ったものです。「腎移植後のシクロスポリンの計画的投与中止—メタアナリシス」というものです。原文のタイトルは“Elective cyclosporine withdrawal after renal transplantation”という論文で、その「構造化抄録」(structured abstract)の結果のところ「10の無作為的試験と7つの作為的試験…」と書いてあります。皆さんおわかりでしょうか?。「10の無作為的試験」はrandomized controlled trialが10編あることだと思ひ浮かびますが、「7つの



Table 5 randomizationの訳は？

日本語訳	中国語訳
無作為化	隨機化
確率化	
くじびき	
乱塊法	

「作為的試験」とはさて何でしょうか？。私はよくわからなくて、この原文の JAMA 1993 ; 269(3):395-400を見てみると“10 randomized and seven nonrandomized trial”と書いてあるんです。きっとこれを訳された先生は辞書を見て、“randomize”は「無作為化」だ、これに“non”がつく。ならば「無」をとればいい、

ということで“nonrandomized trial”を「作為的試験」と訳されたのでしょう。

私はこの訳者の先生に、何のうらみもないのですが、要は、彼が、先に述べたような randomization の基本的概念について教育されるチャンスがなかったということにつきると思います。

“randomized controlled trial”や“randomization”をどう訳すかということは、これまでも問題になってきています。Table 5 にまとめを示します。「無作為化比較試験」または「確率化比較試験」あるいは「くじ引き試験」などとも訳されてもいます。「くじ引き」というのは「当たりはずれ」ということで、インフォームド・コンセントのときに具合がよくないようです。英語だと、“chance mechanism”にしたがって50-50%の chance で、active か placebo が行く、という表現を用いることがあります。しかしこれがなかなかうまい日本語にならないんですね。

なお農学の方では、地力や排水などの要因をほぼ同一とし、その中に複数の品種を栽培するような方法を乱塊法 (randomized block design) と呼んでいます。

Medlineでの定義についてお話ししたように、randomization というのは mathematical

な人工的なものなんです。つまり「作為的」なものともいえるのです。それを日本では「無作為化」と何か老荘思想を思わせる用語を用いています。また「でたらめ」と“randomization”は違います。randomization は作為的なものなのです。つまり、「無作為化」という訳はよくないんですね。ちなみに中国語訳は「隨機化」です。「機に随う」。これは英語での“by chance”つまり「chance mechanism に従う」という意味で、本来の意味に近いよい訳だと思います。

1998年11月には、ICHのE9の統計ガイドラインがステップ5に達して日本語の通知も出るということですが、その中では randomization の訳として、「無作為化」はおかしいということで「ランダム化」と表すことになるようです。この考えでいくと、RCTは「ランダム化比較試験」ということになります。私も、この方

Table 6 医中誌シソーラス

医中誌第2版(1987)	医中誌第3版(1994)
医薬品	医薬品
Placebo(偽薬)	Placebo(偽薬, プラセボ)
評価研究	疫学調査法
医薬品評価	Study Design
薬品監視-販売後	感受性と特異性
薬物スクリーニングテスト	二重盲検法
臨床試験	研究特性
臨床薬理学	標本調査
	分析研究
	コホート研究
	縦断的研究
	追跡調査
	症例対照法
	断面調査法
	臨床試験
	評価研究
	医薬品評価
	薬物スクリーニングテスト
	抗腫瘍剤効力検定
	腫瘍幹細胞検定
	臨床試験
	薬理学
	薬理学-臨床
	(臨床薬理学)



## I. 医薬品の適応外使用とエビデンス

がよい訳だと思えます。

### (5) 日本のデータベースのシソーラス

先ほど日本のデータベースには問題があるとお話ししましたが、EBMのキーとなるRCTが日本のデータベースに入っていない。

医学中央雑誌のシソーラス第3版(1994)にはTable 6に示すように、二重盲検法、コホート研究、症例対照法などは入っています。しかしRCTが入っていません。それで医中誌に関係する人に会って説明してお願いしたところ、医中誌シソーラスは5年に1度ぐらいメジャーな改訂があるんですが、1999年版には「無作為化比較試験」が入ることになりました。

もう1つのデータベースのJICSTは、宇宙工学や化学も含めていろいろな科学の分野がすべて入っているものです。科学技術振興事業団(Japan Science and Technology Corporation: JST)からサービスが提供されているものです。医学分野はやや弱く、シソーラスも医学に関してはいくらか貧弱です。JICSTの中の医学分野と医中誌とを合わせたものがJMEDICINEです。そこでJSTにもアプローチしました。1999年の改訂版の作成作業の最終段階に何とか間に合い入るようになったようです。ただしすでに入っているデータについてバックアップ・メンテナンスがされるかどうかは、医中誌もJMEDICINEもはっきりしません。

また、シソーラスは階層構造をもつものですが、どのレベルにRCTが入るか、はっきりしていないのです。日本でいう「二重盲検法」とは“double-blind randomized controlled trial”のことで、これは“randomized controlled trial”を基礎としたものです。したがってシソーラスの階層構造の中で、「二重盲検法」は本来RCTより下位に来るべきものです。ただし「二重盲検法」は臨床試験の分野のみならず、論文の査読で査読者も投稿者もお互い名前を知らないなどの時や、食品の味見や感応試験など、医学の領域以外でも使います。このこともあり、医学以外を含むデータベースとなると、シソーラスの階層構造のうち、どこへ入れるかが問題になってきます。

### (6) プラセボ

RCTでは、対照、コントロールに何を持ってくるかが、しばしば問題になります。無治療(non treatment)にするか、プラセボにするか、あるいはアクティブ・トリートメントを持ってくるか、実薬治療(active treat-

Table 7 placeboの各国語訳

Latin	: <i>placēre</i> → <i>placēbō</i> (1811 Hooper: more to please than benefit)
German	: (modern pharmacology) “action mechanism” Leermittel (空の物質) Scheinmittel (外見のみの物質) Suggestivmittel (示唆する物質) Falsum (偽物) Plazebo
English	: dummy
日本語訳	: 偽薬            模倣薬            だまし薬 偽型薬            囮薬                かくし薬 凝薬                姑息薬            プラセボ 擬薬                気休め薬          プラシーボ
中文訳	: 安慰剂 (anweiji)
韓国語訳	: 偽薬 (위약, wuyak)

(津谷喜一郎: プラセボの日本受容—placeboはのりと薬だ—。  
In: 山田慶児, 栗山茂久(編): 歴史の中の病と医学。思文閣出版, 1997)



ment) にするかです。

ここで、このうちプラセボについて **Table 7** を用いて少し話しておきましょう。日本では通常 placebo を「偽薬」と訳しています。しかし、placebo の原語はラテン語で、“I shall please.” というポジティブな意味です。聖書の詩編の中にこの言葉で始まるものがあり、教会の夕べのお勤めで聖歌としても使われるようです。この歌が入ったレコードもあります。

ただし placebo には、「喜ばせる」というポジティブな意味の裏に、「へつらう」、「こびる」というネガティブな意味もあるのです。医学領域では 1819 年の Hopper の医学辞書の定義で “More to please than benefit” つまり「ベネフィットを与えるよりよろこびを与えるもの」という定義になります。近代薬理学はドイツで発達しましたが、薬の働きを近代薬理学の発生以来、生理学的・病理学的な作用機序 (action mechanism) で説明するようになりました。そこから placebo に inactive, inert (非活性) という概念が出てきました。この流れで、Leermittel (空の物質)、Scheinmittel (外見のみの物質)、Suggestivmittel (示唆する物質)、Falsum (偽物)、などの語が一時使われました。現在は Placebo が主です。

英語では一時 dummy といわれていました。皆さんは、double dummy method という方法をご存じでしょう。

日本では偽薬、偽形薬、疑薬、擬薬、模倣薬、おとり薬、こそく薬、気休め薬、だまし薬、隠し薬と、全部ネガティブな訳なのです。

中国語訳は「安慰剤」ということで、“I shall please.” という本来の意味が入ってよい訳だと思えます。先の “randomization” を「隨機化」と訳すなど、私はなにも中国訳が全部よいというわけではありませんが、漢字による造語能力は中国の方が上のようなのです。

韓国は “wüyak”。これは、日本の影響で「偽薬」が輸入されたものです。

患者さんからインフォームド・コンセントを得るときに、偽薬では、非常にネガティブな印象を与えますね。placebo に対して「偽薬」という negative な意味合いを持たせた言葉を使っているのは、いまのところ日本と韓国だけのようです。

ヘルシンキ宣言の 1996 年改訂では、「いかなる医学研究においても、どの患者も一対照群があればそれを含めて一現行の最善と証明されている診断法および治療法を受けること

ができるという保証が与えられなければならない」というパラグラフに、プラセボについての 1 センテンスが加わりました。「これは、立証された診断法あるいは治療法が存在しない研究段階における非活性プラシーボの使用を除外するものではない」という 1 文です。このセンテンスがないとプラセボ・トライアルはまったくできないという解釈も成り立つということで、さまざまな議論を経て改訂に至ったものです。

また、先に述べた、ICH の E 10 トピックではコントロールに何をを用いるかが、議論されています。文化による価値観の違いが入ってきてハーモナイズするのが難しいトピックで



Fig. 13 エンドポイント



## I. 医薬品の適応外使用とエビデンス

す。

### (7) エンドポイント

今回の難病についてもそうですが、評価にあたっては、いったい何をエンドポイントにして評価しようという問題があります。Fig. 13 を用いて説明しましょう。

エンドポイント (end point) は評価項目とも訳されますが、最近では、カタカナのエンドポイントのまま使うことが多くなりました。surrogate と true というのは、最近よく出てくるのでご存じだと思います。たとえば腫瘍縮小 (tumor shrinkage) は surrogate であり、生存年や、質で調節した生存年 (quality adjust life years :QALY) などが true です。糖尿病では、血糖値そのものではなく、血糖が高いことに基づいておきるイベントが true ということです。高血圧では、脳卒中が true です。エイズの場合なら CD 4 や CD 8 のカウントが surrogate で、エイズの発症ないしは死亡が true だという考えです。

もう一つは、ハードかソフトか。いろいろな計測可能 (measurable) な検査データ、画像データなどがハードです。死亡もハード・データです。一方、それよりも患者さんがどう感じるかのソフト・データのほうが大事だ、という考え方もあります。これは特に難病のときに問題になります。特定疾患の横断的研究班の中にも QOL の班がありますね。いずれにしろ、患者さんの利益志向のほうへエンドポイントを変えていくべきだという考え方が、80年代から始まっており、だんだん強くなっています。

### (8) NNT

Number Needed to Treat (NNT) という概念について Fig. 14 を用いて簡単に説明しておきます。「治療必要数」などと訳しますが、これも NNT のまま覚えた方が早いでしょう。たとえば、治療群で 60% 改善、無治療群で 40% 改善という場合、臨床の場での意味合いはどうなるでしょうか。以前は例数を増やして検定して、5% で有意とか 1% で有意という話があったわけです。しかし、そうした情報は患者さんを目の前にした時には臨床的にはあまり意味がないということがいわれるようになりました。改善率の差、つまり 60% から 40% を引いて 0.2、その逆数をとったものが、NNT です。

これはすなわち、ある 1 例のイベントを達成する、あるいは予防するために何例必要か、という概念です。たとえば 5 人にこの治療法を行って、2 人は何も意味がない、2 人は何をやっても効いた。その残りで実際に意味があるのは 5 人中の 1 人、という意味です。同じ 60% と 40% でも例数を増やすと、その分 NNT の信頼区間も狭くなってきます。

1 人あたりの治療費がたとえば 1000 円かかる。5 人に治療して 1 人に意味がある

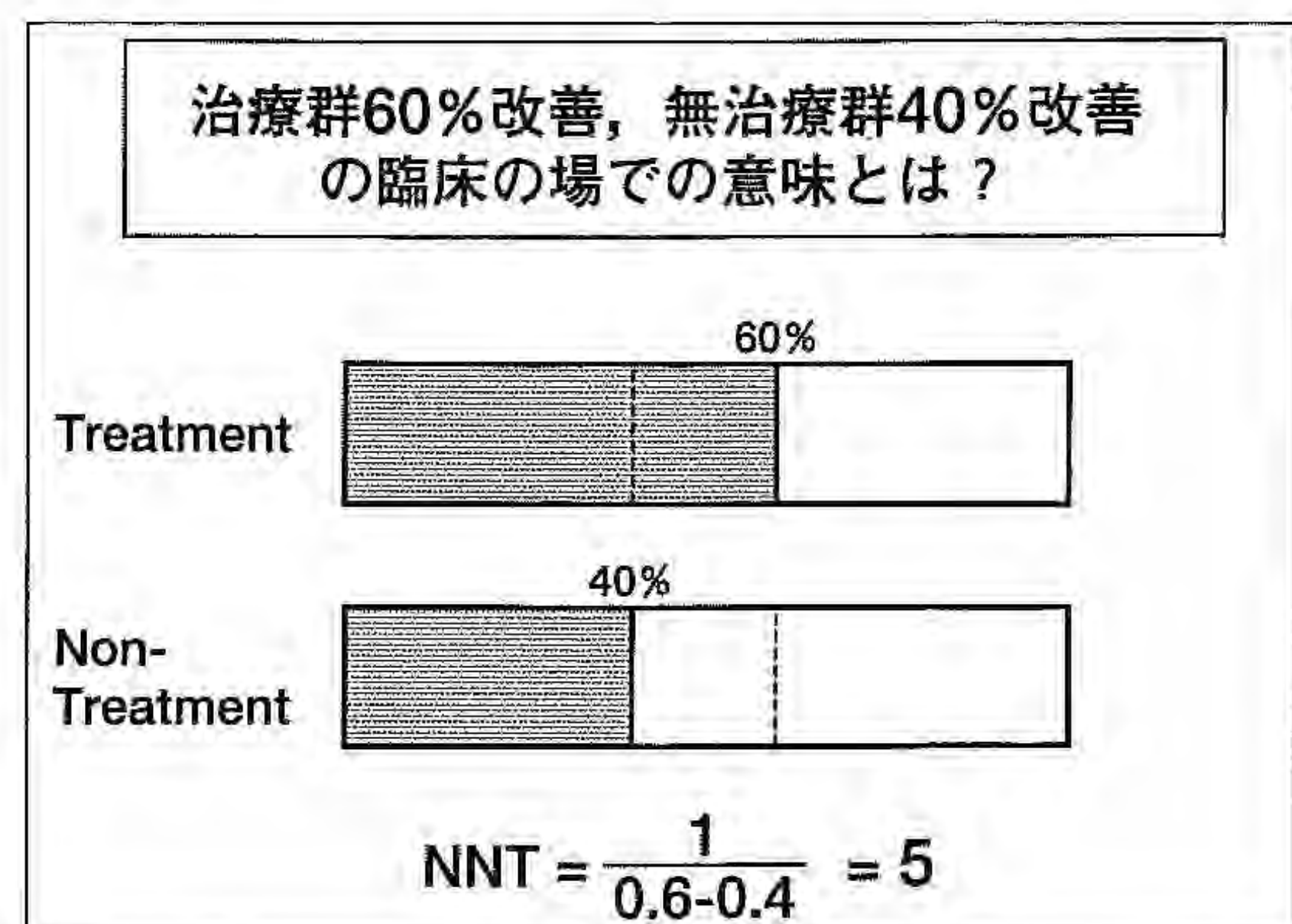


Fig. 14 NNT



Table 8 バイアスとその防止法

<b>Reduce Bias</b>	
1. Selection bias	Random allocation
2. Observation bias	Blinding
3. Analysis bias	Intent to treat (ITT) Analysis
4. Publication bias	Registry of clinical trials

とすると、その意味のある治療1例を達成するためには5000円かかっている、ということで、医療経済学、臨床経済学の領域でもこうした概念を使っています。ここで注意しないといけないのは同じNNTが5でも、たとえば無治療群の改善率が0%で治療群が20%の場合と、無治療群の改善率が80%で治療群の改善率が100%の場合とでは、改善率の差は20%で同じでNNTが5となってもその意味合いは違ってくるということです。とくに難病では無治療による改善率が0ないしはたいへんに低い場合がありますから、そのような場合NNTが大きくても、「治療を試してみる」価値がある場合もでてきます。このあたりは価値判断が入ります。

### (9) バイアス

臨床試験のバイアスはいろいろな段階で入ってきます。ここではTable 8を用いて、主たるもの4つを説明しましょう。

RCTについての説明でお話ししたように、random allocationによって避けられるのは、セレクション・バイアスです。たとえばいずれかの群に重病な患者さんとか特定の遺伝子を持っている人が集るのを避け公平な土俵をつくるためにrandomizationを行うのです。

観察する際のバイアスを避けるものが、ブラインディング(blinding)です。実験者も被験者もどうしても試験薬のほうがいいと思いがちです。また、対照群だとわかると補助的な治療を加えるということなどもあります。

解析の段階でのバイアスを避けるのはIntention Treat AnalysisあるいはIntent to Treat Analysisという方法、ITT解析と称します。割付けられたすべての症例を対象にするという解析方法です。

ここまでがそれぞれのシングル・トライアルの話ですが、あるリサーチ・クエスチョンに対して複数のトライアルがある場合に、ポジティブな結果だけが論文になって公表されていると、総体としての情報にバイアスが入ります。これがパブリケーション・バイアスです。特にメタアナリシスという手法が確立してから大きな問題になってはいますが、それを避けるためにはトライアルを登録、レジスターしよう、という動きがあります。臨床試



## I. 医薬品の適応外使用とエビデンス

験を登録して、ネガティブ・トライアルも含めて世の中にパブリッシュされるようにしよう、ということです。その登録管理を行政でやるか、学会でやるか、科研費や厚生科学研究費、さらには財団などのスポンサーでやるか、ということも問題です。

いずれにしろ、最終的にその情報を使う人に達するまで、いろいろなステップでのバイアスを避けるという概念が大切です。

### 4. コクラン共同計画

#### (1) コクラン共同計画とは

私の研究班のプロジェクトは、もともとコクラン共同計画 (The Cochrane Collaboration) をモデルとしています。コクランというのは、コクラン・アーミテージの検定とかコクランの検定のコクランと勘違いされる方がおられますが、そちらは、William G Cochran で、こちらの方はイギリスの臨床家で疫学者でもある Archiebald Cochrane (1909-1988) です。コクラン共同計画の名前は彼の名前からとっています。パブリック・ヘルスの分野で60~70年代に活躍した医師で、1972年に“Effectiveness and Efficiency”という本を書いています。

1970年代に結核研の森享先生の友人が London School of Tropical Medicine and Public Health に留学されたところにこの本を見つけ、おもしろいというので翻訳を開始さ

Table 9 システマティックレビューのステップ

1. 研究テーマを明確に設定する
2. 研究論文をもれなく収集する
3. 各研究の妥当性を評価する
4. アブストラクト・フォームに要約する
5. メタアナリシスによって統計学的解析を行う
6. 結果を解釈する
7. 編集と定期的な更新



Fig. 15 コクラン共同計画のロゴ



れて、ほとんど翻訳は終わっていましたが、コピーライトの使用料が高くてそのまま放ってあったとのこと。最近、コクラン共同計画が世界的に注目されるようになり、ようやく出版となりました（日本語訳：森亨（訳）．効果と効率－保健と医療の疫学－．サイエンティスト社，1999）。

また、1979年の彼の有名な言葉があります。“It is surely a great criticism of our profession that we have not organized a critical summary by speciality or subspeciality updated periodically of all relevant randomized controlled trials.”と述べています。つまり、各トピックごとに、すべてのRCTを集め、吟味として、それらをまとめ、定期的に更新する、ということをしてこなかったのは、専門家として多いに批判を受けるべきだ、ということです。

Fig. 15はコクラン共同計画のロゴで、“preparing, maintaining and disseminating systematic reviews”とあります。つまりは、systematic reviewsを行って、それをmaintainして必要な人に、届けるということです。「エビデンス・ベースト・行政」にも届けるのです。maintainというのは新しいトライアルがあればそれらを加えて、再解析していく、常に最新化しておくということです。

このキャッチフレーズの最後の“disseminating”は最近“promoting accessibility”ともいうようになりました。これはdisseminateの方はCD-ROMの会社やインターネットのベンダーなどのようなところと組んでそちらにやらしてもらおうという考え方からです。

## (2) システマティック・レビュー

“Systematic Reviews”と題したコンパクトにまとまった本があって、1995年にBritish Medical Journal Publication Groupから出ています。いま仲間を募って翻訳しておりますが、第1章に、システマティック・レビューの必要性についてよく書かれています。

具体的な方法としては、Table 9に示すようなステップをとります。ステップ7の定期的

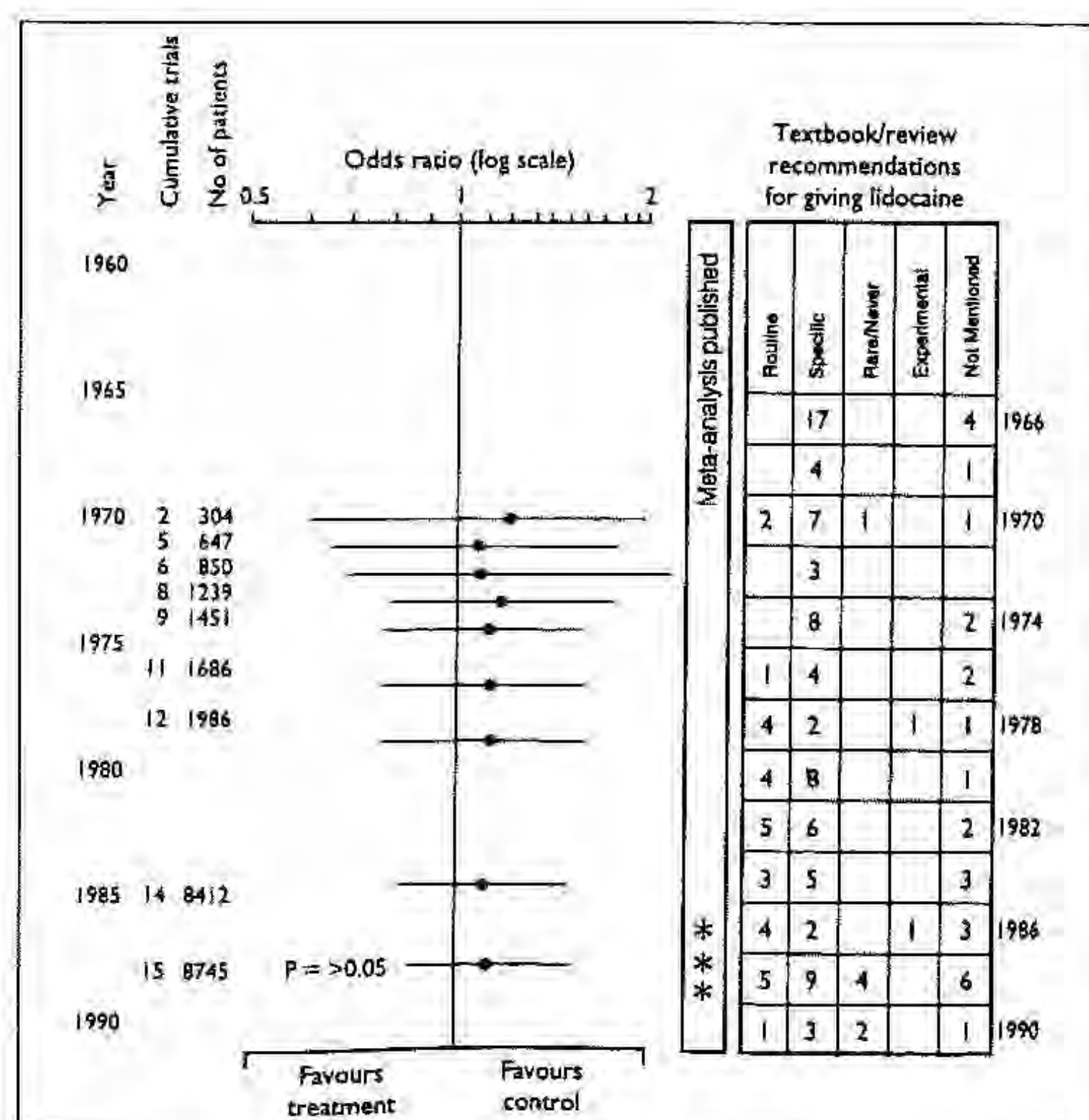


Fig. 16 メタアナリシスと教科書などの記載の関係

更新というのは、新しいトライアルがなされたならば、あるいは新しいトライアルが見つかったら、吟味し上でそれも含めてプールして再解析するというものです。

こういったシステマティック・レビューというのは心理学のほうでは70年代からありましたが医学領域に入ったのは80年代からです。

The Cochrane LibraryのデータベースのサブセットのCENTRALには世界中のRCTやCCTが入っています。次第に入ってきているといった方がより正確かも知れません。1998年5月現在約15万件入っています。Medline中のRCTは約11万ですが、Medlineに入っているRCTもしくはCCTはすべて、多少のタイム



## I. 医薬品の適応外使用とエビデンス

ラグはありますが、The Cochrane Library に入っています。EMBASEからも入っていますし、日本のデータベースからも、まだ十分とは言えませんがいくらか入っています。こうした RCT や CCT のデータベースは、システマティック・レビューの基礎になるものです。まだ埋もれている RCT もあります。とくに、非英語圏、あるいは Medline に入っていない雑誌からの RCT や CCT をすべてをもれなく収集する作業が進んでいます。

システマティックレビューの結果と教科書の関係を示すものとして、よく知られた例があります。Fig. 16 に示します。“randomized trial of prophylactic lidocaine for acute myo-cardinal infraction” の cumulative meta-analysis が左に示されています。システマティック・レビューでは効いていないという結論が続きますが、いくつもの教科書でこの治療法を「使うよう」に書いてある。そして 1986 年以降いくつかのメタアナリシスが発表されてようやく教科書の記載が変わったというものです。システマティックレビューによるエビデンスと、教科書とが乖離していることがあるということです。

このように教科書や専門家の意見がエビデンスにのっとなっていないというのは、大きな問題です。そこで先の医薬品の適応外使用のエビデンスのプロジェクトでも、データとして用いるのは、基本的に一次資料です。それをもとにエビデンスを見極めるわけです。

イギリスで始まったコクラン共同計画が現在さかんなのは、イギリスの他に北欧諸国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドと、いわゆる socialized health service の国が多いのです。社会化された、あるいは社会主義化されたヘルス・サービスを持っている国ではコクラン共同計画の受容性は高い。一方、米国とか日本など、プライベート・セクターが強いところは、コクラン共同計画を発展させる時には、注意深くある必要があります。

### (3) JANCOC の活動

日本では 1994 年から、Japanese informal Network for the COchrane Collaboration, 略称 JANCOC としてネットワークを作り、日本でコクラン共同計画を展開させるための活動を行っています。97 年からはアドバイザー制をとり、企業、行政、ヘルス・アクティビスト、アカデミアの人、とさまざまな領域の方たちに加わっていただいています。

JANCOC ではシステマティック・レビューの啓発のための活動を主に行っています。その一環としてシステマティックレビューやハンドサーチ、また EBM のワークショップを開催したり、ニフティーサーブの中にフォーラムを作ったり、もうすぐインターネットのメーリング・リストも立ち上がります。また資料集の出版や、システマティック・レビューの本の翻訳などを行っています。『コクラン共同計画資料集』と “Effectiveness and Efficiency” の訳と “Systematic Review” の訳と合わせて 3 点セットをそろえる計画です。

ホームページも作っていて、検索エンジンで “JANCOC” で調べるとすぐ出てきます (<http://www.cph.mri.tmd.ac.jp/JANCOC/>)。今後は、日本の RCT のデータを The Cochrane Library に入れる活動にも着手しようとしています。



参考文献

- 1) 別府宏暉, 津谷喜一郎 (編), コクラン共同計画資料集. サイエンティスト社, 1997.
- 2) 津谷喜一郎, 廣瀬美智代, 八重ゆかり. コクラン共同計画とJANCOC. 日本病院薬剤師会誌, 1999 ;  
35(6) : 741-6.
- 3) 津谷喜一郎. EBM とコクラン共同計画. In : 矢野栄二(編), 医療と保健における評価. 南江堂(近刊).