

治験によらない適応拡大 「二課長通知」のインパクト バルプロ酸ナトリウムのケースを中心に

斉尾 武郎¹⁾ 栗原 雅直²⁾

1) フジ虎の門健康増進センター

2) 財務省診療所

Supplemental approval of drug indication without carrying out further clinical trial and the expanding role of the so-called “ 2 section chiefs ’ notification ” : the case of sodium valproate

Takeo Saio¹⁾ Masanao Kurihara²⁾

1) Fuji-Toranomon Health Promotion Center

2) Medical Office, Ministry of Finance

Abstract

Background : In Japan there is often a lack of certain indications of internationally known drugs. To fill this gap, the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) of Japan announced it would approve a new supplement of drug indication without clinical trials under certain conditions.

Objective: To show the new government notification for drug approval and to propose some approaches to its application.

Methods : Summarizing the notification, its applied examples, and reviewing three cases of approval with application of the notification.

Results : Approval with notification of three cases are shown : 1) sodium valproate, for manic state ; 2) carvedilol, for chronic congestive heart failure ; 3) aspirin, for secondary prevention of vascular diseases.

Conclusion : Government notification should be applied using the clear algorithmic approach, supported with the best available evidence.

Key words

government notification, drug approval system, evidence-based medicine, sodium valproate

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2004 ; 31 : 587 - 601.

はじめに

既に承認されている医薬品について、治験を実施せず海外の文献情報等のエビデンスに基づいて適応拡大の承認が得られる場合があり、「二課長通知」(通称)がその根拠となっている¹⁾。だが、適応外使用の問題と長く取り組んでいる研究者の中には、二課長通知によって申請しようとしても行政側は「治験をしろ」という姿勢を崩さない、との意見もある²⁾。また、専門学会がその適応が「公知」であるとして承認を要望しても、当局側が治験をするようにと求めるケースも頻繁に耳にし、対応が様々であるようだ。果たしてこの通知は、どのくらい活用されているものなのだろうか。この二課長通知に基づいて適応拡大が得られたケースは、2004年3月末までに30件あった。これらのケースは、当局から治験をするよう求められるケースとは、どのように違うのだろうか。

欧米で「標準治療」とされる方法が日本国内で使えないことは、ヘルスケアに重大な影響を及ぼ

す。また、文献情報に基づき承認を得ることができるときに臨床試験を行なうことは、倫理的にも問題がある。近年、国内未承認・海外既承認薬のブリッジング試験についてさかんに議論されているのと同様に、この「二課長通知」についても、議論を深める意義が大きいと考える。

本稿では、筆者らが日常診療で使用しているバルプロ酸ナトリウムのケースを中心に、他のケースも含めて検討し、「二課長通知」の今日的意義と今後の課題を考察する。

1. 「二課長通知」とは何か

「二課長通知」の正式名称は「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(研第4号・医薬審第104号)である。平成11年2月1日付けで、各都道府県衛生主管部(局)長宛に旧厚生省の健康政策局研究開発振興課長と医薬安全局審査管理課長の連名で出されたことから、このように呼ばれている。その内容をまとめると、Table 1のようになる。

Table 1 The so-called “2 section chiefs’ notification”

<p>(「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(通称「二課長通知」)の内容(要約))</p> <p>国内で既に承認を受けている医薬品であって、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・承認を受けている効能・効果以外の効能・効果を目的とした医療、または ・承認を受けている用法・用量以外の用法・用量を用いた医療における使用(=「適応外使用」)が行なわれているものについては、関係業者に次のように指導・配慮を願いたい。 <p>1. 適応外の効能・効果による使用について、関係学会等から要望があり、使用が必要とされ、健康政策局研究開発振興課から要請があった場合には臨床試験実施及びその成績等に基づく、承認事項一部変更承認申請を考慮する。</p> <p>2. 次の(1)~(3)の場合に、適応外の効能・効果等が、資料に基づいて医学薬学上公知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、資料に基づく承認の可否の判断が可能なので、医薬安全局審査管理課に相談されたい。</p> <ul style="list-style-type: none"> (1)外国(本邦と同等の水準の医薬品承認制度を有する国)で当該効能・効果が承認され、相当の使用実績があり、その審査当局への承認申請資料が入手できる場合 (2)外国で当該効能・効果が承認され、使用実績、信頼できる文献がある場合 (3)信頼できる公的研究等による臨床試験の成績がある場合
<p>*以下、「医学薬学上公知」とされる場合(文献3)、他より):</p> <ul style="list-style-type: none"> ①国際的に標準的と考えられる教科書(原著の最新版に1パラグラフ分以上の長さの記載がなされていること) ②国際的に評価されている peer-reviewed journal に掲載された総説、メタ・アナリシス(ただし、質の高いものであること) ③国際的に認知されている学会あるいは組織、機構の診療ガイドライン ④欧米規制当局の公表文書(FDA advisory committee の議事録など)

この通知は、1997年に医療技術評価についての検討会が立ち上がり、一方では診療ガイドライン作成研究へと収束していく動きの中で実施された、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・希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」(研究責任者・津谷喜一郎)の成果報告をもとに発行された。この研究は、臨床現場での問題を定式化し、国内外の文献を収集し、そこから抽出されるエビデンスを整理・吟味し、効能追加の申請資料とするに足るものにするための方法論を構築しようとしたものであった。これは同研究班の事業の一環として紹介されたFDAの研究実績^{4,5)}と比較すると、まだ未成熟な段階にある。この研究事業は平成10年度より3年間にわたり、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に引き継がれたが、二課長通知発出以降さらに深められ普及されたとは言えない。この通知に基づく新適応承認取得が可能と考えられるケースについても、製薬企業と審査担当官との間でのやりとりや、説明会の中での知識伝達の段階に留まっており、社会に開かれた

形での検討が進められていない現状は遺憾である。

なお、「二課長通知」以外に、治験を実施しないで承認が得られる可能性としては、①感染症等②迅速審査品目③抗がん剤(2003年検討会開始)などがある。①は、例えば炭疽菌テロ対策のような公衆衛生上緊急的な対策を要する場合というのがわかりやすい。②は、特に医療上の必要性が高く優先的な審査が要求される品目を審査する場合である。③抗がん剤については、2003年に国内未承認の併用療法についての検討会⁶⁾が立ち上がり、2004年5月に、適応拡大を優先的に進める抗がん剤の有効性や安全性のエビデンスに関する報告書⁷⁾がまとめられたところである。この件については本誌に論文が寄稿されている⁸⁾。いずれの場合も、医学薬学上公知による承認の範囲内と考えることもできる。

2. 「二課長通知」により承認されたケース

では、同通知が出された後に、これにより承認されたケースにはどのようなものがあったのだろうか。

Table 2 Examples of supplemental indication approval with "2 section chiefs' notification"

承認年月日	薬剤名	既承認の適応症	効能追加	
1999 (H11)	① シスプラチン	腫瘍用(その他)	「小細胞肺癌」及び「骨肉種」	
	② D-ペニシラミン	解毒剤	「重金属(鉛, 水銀, 銅)の中毒の解毒」	
2000 (H12)	③ カルボプラチン	腫瘍用(その他)	「非小細胞肺癌」	
	④ オフロキサシン	合成抗菌剤	適応菌種として「サルモネラ属」、感染症名として「サルモネラ腸炎, 腸チフス, パラチフス」	
	⑤ レボフロキサシン	合成抗菌剤	適応菌種として「チフス菌, パラチフス菌」、感染症名として「腸チフス, パラチフス」	
	⑥ トシル酸トスフロキサシン	合成抗菌剤	適応菌種として「チフス菌, パラチフス菌」、感染症名として「腸チフス, パラチフス」	
9/22	⑦ アスピリン (健常人対象試験を行なっている)	解熱鎮痛消炎	「下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制: 狭心症(慢性安定狭心症, 不安定狭心症), 心筋梗塞, 虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA), 脳梗塞/冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経冠動脈形成術(PCTA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制)	
2001 (H13)	3/12	⑧ コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム	副腎皮質ホルモン	「気管支喘息」

承認年月日	薬剤名	既承認の適応症	効能追加	
2001 (H13)	3/13	⑨メチル酸ネオスチグミン	自律神経剤	「非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗」
	5/31	⑩スバルフロキサシン	合成抗菌剤	適応菌種として「チフス菌, パラチフス菌」, 感染病名として「腸チフス, パラチフス」
	5/31	⑪ノルフロキサシン	合成抗菌剤	適応菌種として「チフス菌, パラチフス菌」, 感染病名として「腸チフス, パラチフス」
	8/28	⑫硫酸ストレプトマイシン	抗生物質	「ベスト」
2002 (H14)	2/22	⑬メナテトレノン	ビタミンK剤	「クマリン系殺鼠剤中毒時における低プロトロンビン血症」
	3/11	⑭亜硫酸アミル	血管拡張(狭心症)	「青酸及び青酸化化合物による中毒」
	3/28	⑮ダカルバジン	腫瘍用(アルキルイヒ剤)	「悪性リンパ腫(ホジキン病)」
	4/11	⑯アセチルシステイン	去たん剤	「アセトアミノフェン過量摂取時の解毒」
	9/20	⑰バルプロ酸ナトリウム	抗てんかん剤	「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」
	10/8	⑱カルベジロール	血圧降下剤	「次の状態で, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, 利尿薬, ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者: 虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全」
	10/8	⑲メサラジン	その他消化器	新投与経路/新剤型/新用法・用量(注腸剤)
11/11	⑳シタラピン	腫瘍用(代謝拮抗剤)	悪性リンパ種に対する寛解導入療法	
2003 (H15)	7/1	㉑乾燥スルホ化人免疫グロブリン(PMS実施を要件)	低又は無ガンマグロブリン血症その他	川崎病に対する用法・用量の追加
	7/1	㉒乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン(PMS実施を要件)	低又は無ガンマグロブリン血症その他	川崎病に対する用法・用量の追加
	7/1	㉓ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン(PMS実施を要件)	低又は無ガンマグロブリン血症その他	川崎病に対する用法・用量の追加
	7/1	㉔pH4処理酸性人免疫グロブリン(PMS実施を要件)	低又は無ガンマグロブリン血症その他	川崎病に対する用法・用量の追加
	8/1	㉕エピネフリン	蜂毒に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療	アンプル 自動注射器(新剤型)
	10/17	㉖アルプロスタジルアルファデクス	慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善など	動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存
	12/2	㉗ジアゼパム	催眠鎮静剤, 抗不安剤	有機リン中毒, カーパーメート中毒における痙攣の抑制
2004 (H16)	1/30	㉘メトトレキサート, 硫酸ピンプラスチン, 塩酸ドキシルピシン, シスプラチン, ロイコボリンカルシウム	がん	M-VAC療法 尿路上皮癌
	2/27	㉙テオフィリン, アミノフィリン	気管支拡張薬	未熟児無呼吸発作
	2/27	㉚クエン酸フェンタニル	鎮痛薬	バランス麻酔時の鎮痛, 大量フェンタニル麻酔, 硬膜外鎮痛, 術後鎮痛

(出典: 厚生労働省医薬品医療機器情報提供ホームページ 新薬の承認に関する情報)

審査報告書から、二課長通知に沿って承認されたと考えられる薬剤を Table 2 に示した。この内容を整理すると以下ようになる。

- ・ 抗生剤・抗菌剤（適用となる抗菌スペクトラムの拡大）：5 品目（④，⑤，⑥，⑩，⑪：2 種類）
- ・ 抗がん剤（適用となる悪性腫瘍の種類）の拡大）：5 品目（①，③，⑮，⑳，㉘：5 種類）
- ・ 川崎病の新用法・用量追加：4 品目（㉑，㉒，㉓，㉔：1 種類）
- ・ その他：各 1 品目，計 16 品目

抗生剤・抗菌剤の 5 品目は 2 種類，川崎病の 4 品目は 1 つの種類薬剤についてなので，疾患の種類による傾向としては，抗がん剤が多いということくらいで，その他は特に傾向はみられない。また，⑱メサラジン（注腸剤）の新投与経路／新剤型／新用法・用量，㉕エビネフリンのアンブルから自動注射器（新剤型）への拡大，上記㉑～㉔の川崎病，これら 3 件は，新適応ではなく用法の拡大である。

年度別にみると，平成 11 年：2 件，12 年：5 件，13 年：5 件，14 年：8 件，15 年：4 件，16 年：現 3 件 となる。いずれのケースも新たな臨床試験は行っていないが，アスピリンは健常人試験を

行なっている。

また，乾燥スルホ化人免疫グロブリンについては承認後の市販後調査を要件としている。

では以下に，30 品目の中から臨床的に多用されている 3 剤（バルプロ酸ナトリウム，カルベジロール，アスピリン）を取り上げる。まず，バルプロ酸ナトリウムについて，承認過程・臨床的経験・エビデンスについて考察し，他の 2 剤については特徴的な点を簡単にまとめることとする。

3. ケース 1：バルプロ酸ナトリウム

3.1 適応拡大承認に至る過程

Table 3 は，バルプロ酸ナトリウムの承認に至る過程である。まず平成 12 年に学会からの要望書が提出された。要望書では，日常診療における必要性のみならず，新薬開発における対照薬（またはプラセボ対照の基礎治療薬）としても，適応がとれていないと使用できず，開発が遅れるという問題も示唆された。その後，当局と，同剤を製造している企業との間で協議が行なわれ，先発で副作用情報についても蓄積が大きいと期待される協和発酵がとりまとめることとなった。申請・承認が揃

Table 3 Chronicle of the supplemental approval of valproate for manic state

2000 (H12)	11/24	日本神経精神薬理学会より厚生労働省に対しバルプロ酸適応拡大に関する要望書が提出される
	12/11	日本臨床精神神経薬理学会より厚生労働省に対しバルプロ酸適応拡大に関する要望書が提出される
2001 (H13)	1/11	上記 2 学会からの要望書を受け，審査管理課，研究開発振興課，複数のバルプロ酸製造会社の合同会議が行われる
	2/28	バルプロ酸製造会社は当局に対し適応追加申請の意思を伝える
	3～7月	バルプロ酸製造会社による合同会議，厚生労働省審査管理課との面談，審査管理課・審査センターからの紹会事項連絡，これに対する回答提出，などを経て申請準備へ
	8/29	申請
2002 (H14)	9/20	承認

資料提供：協和発酵工業株式会社

われないと同剤で既承認・未承認が存在することになる。市場を混乱させることを避けるため、当局より、製造している企業が、後発メーカーも含めて一律に申請することが指導された。このうち、申請に要する費用と市場性を勘案して撤退する企業もあったが、最終的には10社が共同で申請した。また当局からは徐放剤（協和発酵と日研化学の二社のみが持つ剤型）だけではなく、全部の剤型もまとめて申請するよう指導があった。

共同申請が行なわれた後、承認に至るまでに1年間を要している。この時間は通常の審査に要する時間とほぼ同じである。申請から承認までの期間が短縮されるのは、優先審査品目の指定を受けた場合のみであり、これに該当する品目は、オーファンドラック、あるいは重篤な疾患に対する薬剤で、既存の治療法と比較して明らかに有効性または安全性が優れているもの、である。つまり、単に二課長通知に該当するだけでは優先審査とはならないため、通常の場合と同じ審査の時間を要するのである。これは他品目との公平性の点から、当然とも考えられるが、「医学薬学上公知」の効能・効果についての承認追加であることから考えれば、迅速審査と同等の速やかな審査が出来なかったかと思う。

3.2 臨床的経験に基づく考察

ではここで、筆者らの臨床経験も踏まえて考察してみる。

従来、双極性感情障害の躁状態に対して適応を認められた薬剤は、炭酸リチウム、カルバマゼピンや一部の抗精神病薬（クロルプロマジン、レボメプロマジン、チミペロン、ハロペリドール、スルトプリド）のみであった。これは躁状態を呈する患者の数がさほど多数ではなく、病状が変動しがちであり、服薬のcomplianceも悪いため二重盲検比較試験が困難といった事情にもよっている。

従って躁病に対する現実の治療法としては、統合失調症への適応から類推して、抗精神病薬（ゾテピン）や、抗てんかん薬のいくつか（有効性がある程度証明されているクロナゼパムなど）が承

認適応外で使用されることが多かった。保険医療上は「躁状態」などの診断名を追加して辻褄を合わせていたのである。

これには同情すべき事情もあった。specificに躁病に効くはずの炭酸リチウムは、その有効量と中毒量の幅が狭く、使い難いと言える。またいったん中毒症状に陥ると死亡の危険があり、ただちに血液透析療法を実施しないと、幸いに救命し得ても不可逆的な中枢神経系の後遺症を残すことが多いからである。そのため頻繁に血清中の濃度を測定せねばならないが、測定のために、ふだんは服薬を厳しく命じている患者にその日の朝だけは休薬するように言えば、矛盾を感じてさらにcomplianceが悪くなるのである。

一般の抗精神病薬に関しては、経口投与では迅速な効果が期待しがたい場合があり、また錐体外路系、消化器系に副作用を見る頻度が高く、また眠くなって頭の働きも鈍るなどのため、患者は喜んで服薬しない。こうした事情から、適応の有無に関わらず、広範に使用されてはこなかった。

カルバマゼピンが躁病に有効であったため、抗てんかん薬一般にも抗躁作用が認められるという期待のもとに、バルプロ酸ナトリウムも使用されてきた。この薬に関しては、いくつかの実績が積み重ねられてきたが、むしろ正確にはすでに臨床的常識になっていたといえるだろう。

ここで精神科臨床についての実状をまとめると、①多剤が併用される、②適応の有無とは関係なく、症状像に基づいて薬が選択されている、③その際はまず薬剤が使用され、それに合わせて保険病名が付けられがちであるなどの問題点がある。もちろん望ましいことではないが、ある程度は止むを得まい。

一般に精神科治療薬は、その構造によるよりも現実の有効性に基づいて効能が分類整理されているのが実状である。つまり理論や構造から効能を類推することが困難なのである。この状態をそのままに認めることは、「自分が使って効いたから、これは使っていいのだ」という現状の非科学的状態をそのまま容認することにつながりかねない。

だが、薬の現実の有効性から既存の疾病論の批判やその組替えが行なわれる可能性もあって、例えば「精神分裂病(統合失調症)」「躁うつ病」「てんかん」という以前認められて、はっきり分かれるものとされた三大精神病の区分はときに不明なものとなっている。「統合失調症」の陽性症状と「躁うつ病」の躁病興奮が同じ薬で治療できるだけでなく、炭酸リチウムが幻聴に効いたりする事実から、既存の疾病論の組替えすら必要になってくる。ここでの問題点は、いくつかの薬剤で共通に「躁うつ病」と「てんかん」に有効であるという臨床的事実をどのように健保の適応症を採用する論理と整合性を持たせるかということである。

数少ない医師が用いて印象的に有効だとしても、それを適応として認めないまま放置してもあまり問題はなからうが、すでに頻用され専門家たちには効能が認められている薬剤の適応症を、ある程度の臨床的な証拠のもとに出来るだけ現実に合わせていくことも必要ではなからうか。

例えば栗原は、大正富山製薬が主催する「リチウム研究会」において、難治性うつ病に対する炭酸リチウムの適応外使用が十年以上も会で発表されつづけている現状において、これをそのまま黙認しつづけていけば大規模な薬剤の適応外使用になり、その際の説明と同意の問題、事故の場合の責任などを再三指摘した結果、適応外使用に関するワーキンググループを形成させることが出来た。しかし現実には様々な事情があるようで実際に動き出すには至っていない。

バルプロ酸に関しては、前項に述べたように専

門家からの要望が積み重なった末、二課長通知による申請が行なわれ、躁状態が適応症として認められたことは、現実の使用と適応効能が一致の方向に動いたということで喜ばしい。

ただしこの際の当局の気持ちを付度すると、バルプロ酸の効能を認めても、現実には「てんかん」における「躁状態」と無理に診断をつけて投与されていたものが「躁うつ病」への投与に切り替わっても医療費に対する増減はないのだが、薬価が高い薬剤から本剤に切り替わるという点では医療費の抑制効果がありうる、などが考慮されたのかもしれない。

3.3 文献的エビデンスに基づく考察：

PubMedとコクラン・ライブラリの検索次に、申請にあたり収集され資料とされた文献的エビデンスについて考察する。審査報告書および関連文献⁹⁾から、資料として提出された臨床論文(国内10報、海外40、薬効薬理・動物)計100報についてまとめるとTable 4のようになる。

このうち7本の比較試験の研究対象者数は最大でも179名であり、双極性障害の有病率の低さ、急性躁病の病期における受診率が疾患の性質上低いことが予想されることなどより、本邦において研究対象者をこれらの比較試験と比肩しうだけの数集めることは極めて困難であり、本剤を通常の治験によって申請しても、承認にこぎつけることは困難だったであろう。

上記が承認申請に用いられた資料である。これを検証するため、筆者らがPubMedで以下の検索

Table 4 Articles containing data submitted for application of supplemental approval of valproate

「医学薬学上公知の事例」：16本の論文

- ①国際的に標準的と考えられる教科書(原著, 最新版): 8本¹⁰⁻¹⁷⁾,
- ②国際的に評価されるピアレビュー誌に掲載された総説, メタ・アナリシス: 3本¹⁸⁻²⁰⁾
- ③国際的に認知され学会あるいは組織, 機構の診療ガイドライン: 5本²¹⁻²⁵⁾

諸外国における承認状況を示す資料・日本における適応外使用の実状を示す資料
1990年以降, 急性躁病に対するバルプロ酸ナトリウムの比較試験: 7本²⁶⁻³²⁾

式 (Table 5) を用いて検索したところ3本のメタ分析がヒットした (2004年6月現在)。

この3本のうち、1本は1996年の論文であり、本剤の承認申請の時点で既に公表されていた³³⁾。この論文では特にバルプロ酸に不利な結果が出ているわけではない。この論文は掲載誌の知名度・実績などから、「②国際的に評価されている peer-reviewed journal」に掲載された総説、メタ・アナリシス」に相当する論文とまでは言えないのかもしれない。しかしながら、この論文はメタ分析論文である。これに対して申請に用いた「②国際的に評価されている peer-reviewed journal」に掲載された総説、メタ・アナリシス」に相当する論文3点はいずれも叙述的総説であり、エビデンス・レベルとしてはこの論文の方が格段に高い。

残りの2つは、それぞれ、Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) に掲載されたレビュー³⁴⁾と、「②国際的に評価されている peer-reviewed journal」に掲載された総説、メタ・アナリシス³⁵⁾である。このうち、方法論的に最も rigor とされているCDSRを見ることとする。Cochrane Library のCDSRで valproate をキーワードとして検索すると、37件ヒットする。この中から、先ほどのPubMed検索でヒットしたレビュー (文献31)を見ると、Table 4に挙げた7本の比較試験の他に3本の比較試験があることが分かる³⁶⁻³⁸⁾。このうち2本、文献37のKowatch論文と文献38のToken論文は本剤の承認申請時には既に公表されていた論文である。なお、このレビューでは、バルプロ酸、炭酸リチウム、カルバマゼピンの効果は同等であり、オランザピンはバルプロ酸よりも効果が若干高いという結論であった。

さらにCochrane Libraryで、もう一つのシステムティック・レビューのデータベースである Database of Abstracts of Reviews of Effects

(DARE)を検索すると、16件ヒットし、この中には先のPubMedでヒットした文献30のEmilien論文もある。この論文がDAREに収載されたのは2000年である。この他にも、本剤による躁状態の治療に関するレビューが1本ヒットした³⁹⁾。

以上のように、筆者らの検索により、承認申請時にすでに公表されていた論文で、資料とされなかったものがあり、資料とされたものよりエビデンス・レベルの高いものがあることがわかった。ここから、二課長通知を念頭に文献検索を掛ける際には、Cochrane Libraryを使用することが重要であることを指摘したい。まず、CDSRやDAREに当該医薬品の承認申請目的についてのレビューがあれば、これを以て承認申請資料としても良いのではないか。少なくとも、CDSRに掲載された情報であれば、「医学薬学上公知の事例」であることの要件のうち「②国際的に評価されている peer-reviewed journal」に掲載された総説、メタ・アナリシス」に該当する。また、DAREに収載されている論文は、そのレビューの中で既に研究の妥当性の評価が行われており、収載される論文がシステムティック・レビューであることを考えれば、「②国際的に評価されている peer-reviewed journal」に掲載された総説、メタ・アナリシス」に準ずるものと考えてよい。少なくとも、国際的に評価されている peer-reviewed journal」に掲載された“叙述的総説”よりも、エビデンスのレベルの高い総説の評価がDAREには収載されている。この意味で、二課長通知を使った本剤の承認申請において、エビデンス・レベルの格段に低い叙述的総説が「医学薬学上公知の事例」として用いられたことは、EBM (根拠に基づく医療)の立場からは、問題だろう。

ただし、これは医師・薬剤師の間での経験の蓄積により周知、あるいは合意事項となっている医

Table 5 PubMed search strategy to retrieve articles on valproate for manic state

“ Valproic Acid ”[MeSH]AND “ Bipolar Disorder ”[MeSH]AND Meta-Analysis [ptyp]AND (“ human ”[MeSH Terms]OR “ hominidae ”[MeSH Terms]OR “ Human ”[MeSH Terms])

学知識を重視するのか、それとも実証的エビデンスを重視するのかといった、医薬品承認の方針、あるいは哲学によっても見解の分かれる事柄である。

4. ケース2：カルベジロール

もう一つのケースとして、第一製薬のカルベジロール(アーチスト®)の場合を取り上げる。血圧降下剤から、Table 2にあるような慢性心不全へと適応拡大されたものである。

本剤は、一度は、ブリッジングの臨床データパッケージとして申請された。国内7試験、外国8試験を申請資料とした。しかし、審査センターでは、国内ブリッジング試験と海外ブリッジング試験との間で使用している製剤が異なり、かつ製剤間の生物学的同等性が確認されておらず、また、対象患者の重症度および主要評価項目の設定が異なるなど、両試験間でのデザインの相違が大きく、外挿可能性を判断する資料として不十分と判断された。

しかし、①厚生科学研究「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」報告書において、レベル1aという最高位のエビデンスとして評価されていたこと ②プラセボ対照の大規模比較試験から死亡の相対リスクを35%減少させるとの結果が報告されていること、などから、二課長通知による申請が可能ではないかとの指摘を審査センターから受け、申請者は新たな参考文献等を資料とした申請資料の整備を行って提出したところ、承認された。

なお、本剤については、ブリッジング試験により承認を受けるとされた時期に、本剤を題材にしたワークショップが開催され、承認間近かである旨、会場にてワークショップの協賛者より報告された⁴⁰⁾。実はこの時期には、他社においても同じ効能の薬剤の同じ効能拡大のプラセボ対照比較試験が着手されていた。第一製薬のカルベジロールがブリッジングでは承認されず二課長通知で承認される、ということがある一方で、他社の同じ薬

剤の治験がプラセボ対照で行なわれる、ということでは、全てが矛盾しており、被験者を不必要に使うという意味で非倫理的である(ただし、成分が異なるので臨床試験が必要、という考え方もある)。

この種の問題の解決には、個々の臨床試験の概要についての登録・公開制度が前提として必要であり、新薬承認情報集のような、承認が得られた薬剤についての詳細なデータだけではなく、進行中の臨床試験⁴¹⁻⁴³⁾や、承認の形態について一目で明らかになるような情報システムを構築する必要があるだろう。

5. ケース3：アスピリン

アスピリンは1897年にドイツ・バイエル社により初めて合成されて、以降100年以上にわたって解熱・消炎・鎮痛剤として用いられてきた。主な副作用は消化管出血、腎障害、アレルギー、小児Reye症候群等である。1960年代より抗血小板作用が注目され始め、その後多数の大規模試験による成績が報告され、診療ガイドライン等でも有効性が示されてきた。FDAでは1998年にアスピリン製剤全体につき循環器系の適応を追認、本剤についてはドイツをはじめとして41か国で医療用または一般用医薬品(抗血小板剤)として承認取得・販売されている。今回の申請にあたっては、日本人の使用例がないため国内臨床試験として薬物動態試験が実施された⁴⁴⁾。

新聞報道では、アスピリンが臨床試験なしで承認された際、ある専門家の談として、患者にとっては朗報だが、日本人にとって最も効果的で副作用の少ない用量が明らかにされておらず、公的な方法で臨床的效果を確かめる研究が必要だ、とのコメントがあった⁴⁵⁾。現時点でも、癌の併用療法で臨床試験なしでの承認が加速されているが、専門家の間でも、承認用量に対する意見の相違があるようだ。やはりここは、治験以外の研究のデータが広く蓄積されていくシステムの整備が必要であろう。

6. 二課長通知活用への提言

以上で述べてきたことから、今後、この「二課長通知」を現場に生かしていくための提言として、以下4点について述べたい。

【提言】

1. 二課長通知による承認過程のアルゴリズムを整理すべきである。
2. 海外の情報に加え、国内での臨床経験や研究の蓄積を承認資料として生かせるようにすべきである。
3. 審査報告書や公表論文の中に、文献検索に用いたデータベースとその検索ストラテジーを示すべきである。
4. 「二課長通知」を適用できる範囲を拡大すべきである。

6.1 二課長通知による承認過程のアルゴリズムを整理すべきである

二課長通知の記載には、新たな効能・効果が医学薬学上公知の場合には「臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく」、資料に基づく承認が可能な場合がある、とされている。つまり、あらゆる場合に、全ての臨床試験を省略できるのではなく、ある場合には、一部の臨床試験を省略できるにすぎないのである。

Table 2のケースはいずれも「全ての臨床試験を省略」して承認されている(カルベジロールは二課長通知の承認要件としてではなく、前回申請時にブリッジング試験の資料を提出している。また、アスピリンは健康人試験を実施している。). 「臨床試験の全部」を省略できるのは、「新たな効能・効果を追加するが用法・用量がこれまでと同じ」という場合の方が可能性として高く、用法・用量が異なる場合には、想定される用量による臨床試験を実施することが求められる可能性が高いようである。では、同じ効能・効果で、用量・用法が違う場合はどうなのか。この場合は、やはり

臨床試験が必要になるのだろうか。これらについては新薬説明会などで当該企業と当局の間で情報交換が行なわれているようだが、アルゴリズムやQ&Aを整理し社会に公開し、審査当局の見解や論理を明らかにした上で議論を喚起し改善を図ることが望ましい。

適応外使用が広く行なわれている場合は、企業側は、承認申請にかかる経費を上回るような市場拡大による追加収益を期待できるのでない限り承認取得のインセンティブを持たないということも一つの理由である。今後は企業ほどには治験の経験を持たない医師が、企業がインセンティブを持ちにくい領域で「医師主導の治験」を行なうことが期待されている以上、今後一層、二課長通知の意義やこれによる申請手順の周知が望まれる。

6.2 海外の情報に加え、国内での臨床経験や研究の蓄積を承認資料として生かせるようにすべきである

適応外使用の臨床試験を発表することは現在の日本の制度においては難しく、本剤について1990年以降に論文発表されたものは12報のみであり、大規模な報告は北海道大学のレトロスペクティブな報告のみであった⁴⁶⁾。これがなくては、国内での用量についてのエビデンスが足りず、承認取得が難しかったと思われる。

適応外使用の研究データが蓄積されていくためには、制度的側面の整備が必要不可欠である。国内での研究を後ろ向きに検索しても、日本の現状の制度では報告バイアスが避けられない。

アメリカでは、新しい化合物を研究として使用する場合には、承認申請用の資料とする場合に限らずIND (investigational new drug) 届が求められ、届出された研究は行政によりモニタリングされ、こうした承認申請を目的としない研究の結果が蓄積され将来の承認申請に活用されてきた⁴⁷⁾。FDAでは、こうした研究によるエビデンスを活用する際の見解を、新たな承認や新適応取得のために提出すべきエビデンスについてのガイダンスの中にまとめているが、二課長通知発出後に翻訳・

紹介されたため⁴⁾、同通知に反映されなかったことは残念である。

一方、ヨーロッパでは、本年から新規加盟国を含めた25か国で同様のIMP (investigational medicinal product)届が求められるようになる⁴⁸⁾。これはアメリカのIND届とほぼ同じ意味である。日本の現状は、サリドマイドなど社会的に問題を喚起した薬剤の場合でさえ、現状では各施設の倫理委員会を通過するだけで使用され続けている。一向に限定された条件と管理体制のもと使用が公的に認められるという体制にはならない。適応外使用についても、欧米のような届出制度と結果についての情報が共有化されるシステムを早急に構築することによって、新たな治験を省略できる幅をより広げていくような制度設計が必要ではないか。これによって、現在のがん研究の多くが、適応外の薬剤を保険の査定を免れながら使用し続けているというような問題も、解決すべきである。

6.3 文献検索に用いたデータベースとその検索ストラテジーを示すべきである

ケース1の3.3で示したように、Cochrane Libraryを検索することにより、瞬時にして、躁病に対するバルプロ酸の効果についての最強のエビデンスである系統的総説が存在することが分かり、さらに続けてその全文を読むことができた。これは、申請者が検索した情報源とその検索ストラテジーを明示していない審査報告書と比較し、再現性が高く、科学的なアプローチである。今回我々が提示したように、申請資料に生かされなかった論文

もあり、文献検索の徹底、もしくは網羅性において問題があると言わざるを得ない。検索ストラテジーや申請資料とするにあたっての選択基準が審査報告書に明示されていれば、申請者の行った文献検索の信頼性・網羅性について第三者が評価することもでき、知識や方法論が広く共有されることになる。

また、Cochrane LibraryのCDSRで用いられているシステマティック・レビューの方法論の厳密さとレビューに組み入れられるデータの網羅性は定評のあるところであり、このCDSRを最初に検索し、該当するレビューを検討した上で、そのレビューに足りない部分に対して重点を置いてさらに検索を進めればより効率的となるはずである。そして、むしろ、CDSR自体を批判的に吟味することを忘れてはならないし、そのための方法論・チェックリストもデファクト・スタンダードとして提示されている⁴⁹⁾。

なお、上述のFDAガイダンス⁴⁾では、「文献のみの提出」の場合の要件もまとめているが(Table 6)、日本の場合のように国際的な評価や位置付けの定まった文献であることよりは、エビデンスが頑健であるための条件を記載している点が興味深い。

6.4 「二課長通知」を適用できる範囲を拡大すべきである

上述のような前提条件を整えた上で、さらなる課題としては、この通知の適用範囲を拡大し、より多くの未承認の薬剤を早期に承認できる体制づ

Table 6 Requirements in the Guidance by FDA for submission of published literature reports alone

FDAガイダンス中の「公表文献報告のみの提出」より要件を要約：

- a. 異なる研究者による複数の試験の結果の整合性
- b. 事前に決定された統計解析方法およびエンドポイント、全対象者のデータ
- c. ハードなエンドポイント
- d. robustな解析結果(事後解析やサブセット解析、対象者を選択した解析は不要)
- e. 文書化された手順による経時報告

*ガイダンス中に、公表論文のみに基づく承認は過去3件、とある。

くりへと向けるべきであろう。

例えば次のようなケースがある。欧米で既に承認されているが日本では未承認の薬剤につき、臨床現場から早期承認の要望が強く出されているような場合に、承認要件として、既存薬を実薬対照とする非劣性試験の第Ⅲ相に加えて、全例が試験薬の投与を受ける安全性試験がセットとして組み込まれている場合がある (Fig. 1)。第Ⅲ相の参加期間が終了した症例は、既存薬に割り振られた被験者を含めて全て、同意を得られれば安全性試験に組み入れられる、というデザインが、最初から組み込まれているのである。つまり、まだ有効性の確認されていない試験薬の投与を全員が受けるという試験がセットされているのである。

この場合、当該薬剤は国内未承認なので、二課長通知の対象とはならない。しかし、既存薬よりも優れているか、安全かどうかわからないから比較試験をするのに、二つめにセットされた安全性試験では同意を得られた全症例を試験薬に組み入れる、ということは、試験薬の効果が優れていることが相当以上に期待できるのでなければ、非合理的である。

このような場合にはむしろ、この二課長通知の論理を活用し、比較試験が終了した時点で、海外のエビデンスと併せて申請資料として承認し、市販後安全性試験を厳格に行なうほうが合理的ではなからうか。また、イベント発生率の減少がエンドポイントだった場合には、用量反応試験よりは比較対照試験が推奨されるようだが、海外の市販後比較対照試験のエビデンスでイベント発生率減少のエビデンスがある場合には、用量反応の類似

性が認められれば、これをブリッジング試験とみなして承認すべきであろう。

こうした様々なケースについての十分な論理構築を行なっておかないと、いたずらに形勢ばかりを伺って審査が延び延びになり、時間がかかるだけでなく、難しいケースを締め出すことによって二課長通知そのものが先細りになりかねない危険に注意してほしい。

7. おわりに：考察と展望

こうした議論を十分に行った上で、医薬品の承認・適応拡大に我が国の臨床医の判断を十全に取り入れ、海外のエビデンスを利用するための方法論をさらに開拓していくべきであろう。

EBM 推進のもと RCT を積極的に実施することを奨励する動きがあるが、"Laboratory to library" すなわち臨床研究を実施する前に情報公開と情報の共有化、既存のデータを有効活用する環境整備をしようとする EBM の基本理念に基づいて制度整備を行い、二課長通知の適用範囲を拡大していくことこそが、「EBM の推進」に寄与するはずである。その意味では、制度整備以前に、初歩的な文献検索の方法論を、審査担当者や学会・企業のスタッフ・現場の臨床医が習得する必要があるし、将来的には、行政はインセンティブの低い企業が審査料を支払って申請してくるのを待つだけではなく、抗がん剤に限らず、公衆衛生上必要とされる薬剤を網羅的に検討し、必要とされる薬剤については審査手数料の減免など考慮しつつ申請させて承認してゆくことを検討してもよいので

Fig. 1 Model of a set of controlled trials to prove efficacy and one-arm trial for safety



はないか。

厚生労働省主導で各学会に委託して作成されたガイドラインの20疾患が出揃い⁵⁰⁾、「国際的に認知されている学会あるいは組織、機構の診療ガイドライン」と我が国の専門医の考える最善の医薬品使用との差異を考える叩き台が出された。これらのガイドラインの中には、海外で用いられている医薬品の中で我が国では未承認の医薬品や適応外の医薬品についての治験の必要性を指摘しているものも少なくない。まさしく診療ガイドラインの中で必要とされている医薬品の適応外使用は「適応外の効能・効果による使用について、学会から要望があり」、二課長通知で解決しうる問題であろう。その前提として、診療ガイドラインの作成・伝達・改訂の手順などにおける問題⁵⁰⁾が改善されることが必要であるが、個々の臨床家の経験が公衆衛生学的な情報整理の手法の中に生かされ、より迅速な申請・審査・承認とこれによるヘルスケアの改善へと導かれることが望まれる。

謝 辞

本稿執筆にあたり、協和発酵工業株式会社より資料提供のご協力をいただいた。また、科学技術文明研究所・育尾千絵子氏には、国内外の制度・政策分析につき協力をいただいた。ここに謝意を表する。

参考文献・注

- 1)厚生省健康政策局研究開発振興・医薬安全局審査管理課長連名通知。適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて。平成11年2月1日(研第4号・医薬審第104四号)。
- 2)臨床評価編集部。改正薬事法下の「医師主導の治験」実施体制の課題。臨床評価2003;30(2・3):281-301。川合眞一氏による「厚生労働省は治験をしろという姿勢を、あの通知を出したあとも基本的には崩していません」という発言。
- 3)医薬品研究2001;32(10):639。
- 4)米国FDA医薬品評価研究センター・生物製剤評価研究センター。津谷喜一郎,白杵浩志,訳。FDAによる企業のためのガイダンス:ヒト用医薬品と生物学
- 的製剤の有効性に関する臨床的エビデンスの提出。臨床評価2000;28(1):153-68。〔原本:FDA,CDER & FDA,CBER。Guidance for industry:Providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products。1998 May;Clinical 6。〕
- 5)Burke LB。Off-Label Drug Use:FDAの見解について。臨床評価1999;26 Suppl 13:153-75。
- 6)厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会(座長=黒川清・東海大教授)報告書案がまとまったのは、乳がん、骨・軟部肉腫、小児固形腫瘍に対する併用療法で必要とされる抗がん剤7件。報告書に基づき、厚生省は今年21日に薬・食審医薬品第二部会で事前評価を行い、関係企業に適応拡大の承認申請を指導する予定。申請後は迅速承認審査し、重点的な安全対策などを条件に承認する。対象薬剤の特定療養費制度の適用は5月から開始される見込みだ。5.10
- 7)厚生労働省医政局研究開発振興課および厚生労働省医薬食品局審査管理課。抗がん剤併用療法に関する報告書について。平成16年5月21日。Available from:URL:http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5.html
- 8)西條長宏。「抗がん剤の併用療法検討委員会」の活動。臨床評価2004;31(3):573-8。
- 9)外山恵三。バルプロ酸ナトリウム(Depakene[®])の抗躁効果。脳の科学2003;25:71-6。
- 10)Harrison's principle of internal medicine,15th Ed. 2552-3。
- 11)Cecil textbook of medicine,21st Ed.2051。
- 12)Martindale,32ndEd.273,361。
- 13)Applied therapeutics,6th Ed。(日本語版)31。
- 14)Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics,10th Ed.485,507,511-20,536-7。
- 15)Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry,7th Ed.1398。
- 16)The American psychiatry press textbook of psychopharmacology,2nd Ed.439-46。
- 17)Essential psychopharmacology,2nd Ed.280-2。
- 18)McElroy SL,et al.Valproate in the treatment of bipolar disorder:literature review and clinical guidelines。J Clin Psychopharmacol 1992;12:42-52。
- 19)McElroy SL,et al.Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania。Biol Psychiat

- 2000 ; 20 : 539-57 .
- 20)Davis LL , et al . Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate . *J Clin Psychopharmacol* 2000 ; 20 : 1-17 .
- 21)**精神分裂病と気分障害の治療手順：薬物療法のアルゴリズム** . 1998 : 75-9 .
- 22)Suppes T , et al . Algorithms for the treatment of bipolar, manic-depressive illness. *Psychopharmacol Bull* 1995 ; 31 : 469-74 .
- 23)Hirschfeld MA , et al . Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder . *Am J Psychiat* 1994 ; 151 : 1-33 .
- 24)Medication treatment of bipolar disorder 2000 (the expert consensus guideline series) : 14-24 .
- 25)Essential drugs . *WHO drug information* 1999 ; 13 : 249-62 .
- 26)Pope HG ,McElroy SL ,Hudson JL ,et al .Valproate in the treatment of acute mania:a placebo-controlled study . *Arch Gen Psychiat* 1991 ; 48 : 62-8 .
- 27)Freeman TW , Clothier JL , Pazzaglia P , et al . A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania . *Am J. Psychiat* 1992 ; 149 : 108-11 .
- 28)Bowden CL , Brugger AM , Morris DD , et al . Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania . *JAMA* 1994 ; 271 : 918-24 .
- 29)McElroy SL ,Keck PE ,Stanton P ,et al .A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania . *J Clin Psychiat* 1996 ; 57 : 142-6 .
- 30)Hirschfeld RMA ,Allen MH ,McEvoy JP ,et al .Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients . *J Clin Psychiat* 1999 ; 60 : 815-8 .
- 31)Müller-Örtinghausen B ,Retzow A ,Walden J ,et al . Valproate adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episode of mania : a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study . *J Clin Psychopharmacol* 2000 ; 20 : 195-203 .
- 32)Vasudev K ,Goswami U ,Kohli K .Carbamazepine and valproate monotherapy : feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder . *Psychopharmacol* 2000 ; 150 : 15-23 .
- 33)Emilien G , Maloteaux JM , Seghers A , Charles G . Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania:a statistical meta-analysis . *Eur Neuropsychopharmacol* 1996 Aug ; 6(3): 245-52 .
- 34)Macritchie K , Geddes JR , Scott J , Haslam D , de Lima M , Goodwin G . Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder . *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; (1): CD004052 .
- 35)Hirschfeld RM , Baker JD , Wozniak P , Tracy K , Sommerville KW . The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder . *J Clin Psychiatry* 2003 Jul ; 64(7): 841-6 .
- 36)Kowatch RA , Suppes T , Carmody TJ , Bucci JP , Hume JH ,Kromelis M ,Emslie GJ ,Weinberg WA , Rush AJ . Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder . *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000 Jun ; 39(6): 713-20 .
- 37)Tohen M ,Baker RW ,Altshuler L ,Zarate CA ,Ketter TA ,Milton DR ,et al .Olanzapine versus divalproex for ther treatment of acute mania . Proceedings of the Stanley Foundation Conference on Bipolar Disorder ; 2000 Sep 21-22 ; Amsterdam .
- 38)Zajecka JM , Weisler R , Sachs G , Swann AC , Wozniak P ,Sommerville KW .A comparison of the efficacy, safety and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder . *Journal of Clinical Psychiatry* 2002 ; 63 : 1148-55 .
- 39)De Leon OA . Antiepileptic drugs for the acute and maintenance treatment of bipolar disorder . *Harvard Review of Psychiatry* 2001 ; 9(5): 209-22 .
- 40)村山隆之 . 演劇によるEBM導入の試み：EBM教育劇『萌』がめざすもの . *EBMジャーナル* 2003 ; 4(1): 92-3 .
- 41)Current controlled trials : <http://www.controlled-trials.com/>
- 42)National Research Register (NRR) : <http://www.update-software.com/national/>
- 43)ClinicalTrials.gov : <http://www.clinicaltrials.gov/>
- 44)国立医薬品食品衛生研究所長 .厚生省医薬安全局長

- 宛て審査報告書．衛研発第 2712 号．平成 12 年 7 月 24 日．
- 45) 狭心症・脳こうそく再発予防 アスピリン新効能承認 厚生省 血栓抑制，保険適用へ．朝日新聞 2000 Oct 1．
- 46) 鈴木克治，田中輝明，小山 司，他．双極性感情障害に対するバルプロ酸の有効性と血中濃度について．精神科治療学 2001；16：1077-84．
- 47) Velagaleti R，Burns PK，Gill M．Analytical support for drug manufacturing in the United States：From active pharmaceutical ingredient synthesis to drug product shelf life．*Drug Information Journal* 2003；37：407-38．
- 48) 栗原千絵子．EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則．臨床評価 2004；31(2)：351-422．
- 49) Oxman A，Guyatt GH，Cook D，Montori V．1E：Summarizing the evidence．In：*Users' guides to the medical literature：a manual for evidence-based clinical practice*．Chicago：AMA press；2002：155-73．
- 50) 松本佳代子，斉尾武郎，福岡敏雄，吉川澄美，平田智子，栗岡幹英，栗原千絵子．ザ・ワークショップ：診療ガイドラインの「か・ら・く・り」報告 第 1 報・企画立案と全体像．臨床評価 2004；31(2)：465-83．

* * *