

し、8時間の透析を実施したところ、速やかに血清中 lithium およびクレアチニン濃度は正常範囲内に低下した。2日目および3日目の血清中 lithium 濃度は、各々0.57と0.67mmol/l、血清中クレアチニン濃度は67と90 $\mu$ mol/lであった。徐脈および低血圧は透析により消失した。退院時、患者はsertraline, levomepromazine, esomeprazole, tibolone および ibuprofen を服用していた。その後のフォローアップ期間中に患者は洞房伝導ブロックを発現したが、lithium と celecoxib の併用はなかった。

◎本症例では種類の異なる NSAIDs を同時に併用しており、今回の心血管系イベントが出現する以前には相当量の celecoxib を服用していたと推測される。しかし、患者は celecoxib を服用する以前より lithium と ibuprofen を併用しており、中毒症状はなかった。これは入院前の定期的な血清中モニタリングにおいても実証されている。Celecoxib 400mg を1日2回服用している5日間に患者の血清中 lithium 濃度は5倍に、クレアチニン濃度は3倍に上昇して深刻な中毒症状をきたした。患者が lithium を過量服用した事実はなかった。これらのことから、本症例では celecoxib に誘発された腎機能低下により lithium 中毒が惹起したことが強く示唆された。

[Lars, S. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 55; 413-416, 2003.]

より抄録

### Lithium と rofecoxib の相互作用の可能性

症例：73歳の男性。大うつ病のため1969年より lithium を予防薬として服用していた。6年前より、冬季の軽いうつ症状のために抗うつ薬である lofepramine 70~140mg/日を併用していた。1994年に冠状動脈バイパス手術を受け、大動脈弁を置換した。術後より長期的な warfarin 治療を開始した。2年前より処方されている心臓血管系薬剤は、frusemide, captopril および sotalol であった。過去13年間の検査結果（1年に1回）では、血清クレアチニン値が100~120 $\mu$ mol/l および Cr-EDTA クリアランスが61~82ml/分と正常範

囲内であった。Lithium 投与12時間後の血清中 lithium 濃度は0.6~0.9mmol/l を維持していたが、適正な血清中 lithium 濃度のガイドラインに沿って、lithium の投与量を12mmol (84mgLi)/日より6mmol (42mgLi)/日に減量した。

X年11月、患者は突然日中の傾眠と軽度の錯乱をきたすようになった。次第に過敏になり、振戦のために物をつかむことができなくなった。服用薬を調べたところ、左臀部の転子の痛みに対して選択的シクロオキシゲナーゼ-II (COX-II) 阻害薬である rofecoxib 12.5mg/日を9日間服用していたことがわかった。Rofecoxib は warfarin との相互作用のため併用を回避する薬剤である。左臀部の痛みは数日で消失したが、この時患者自身は lithium 中毒の徴候も自覚していた。Lithium 投与12時間後の血清中濃度は1.5mmol/l であり、血清中クレアチニン値は143 $\mu$ mol/l であった。Lithium と rofecoxib を中止したところ、それらの症状は1週間以内に改善した。血清中 lithium 濃度は rofecoxib を開始する前の濃度にまで低下したので、lithium を再投与したが、投与量は50%に減らした。

◎Lithium による腎障害はよく知られており、糸球体および尿細管の腎症が特徴的である。COX 非選択的な NSAIDs は腎臓における糸球体ろ過能を低下させ、血清中 lithium 濃度が上昇することが知られている。最近開発された選択的 COX-II 阻害薬による腎症の報告は少ないが、腎機能に対する影響は非選択的な NSAIDs と類似しているという報告がある。また、慢性腎不全患者において、選択的 COX-II 阻害薬を投与して可逆的な急性腎障害を起こしたという症例報告がある。

◎本症例では、血清中 lithium およびクレアチニン濃度の上昇と一致して、軽度の lithium 中毒の症状が発現している。これらの症状は lithium と rofecoxib の併用により起こり、両薬剤の投与中止により検査データも回復している。両薬剤は腎障害に関連しており、さらなる相互作用の観察が必要である。

[Lundmark, J. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol.,

53; 403, 2002.] より抄録

## ■ PREC

## 一 薬剤経済

## 疾患別年間医療費に占める薬剤費 — Cost of Illness in Japan (CIJ) プロジェクトより —

東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学講座

菊田健太郎、津谷喜一郎

## はじめに

これまで、ある特定の疾患の治療に要するコストは推計され、その中で薬剤費についても論じられてきたが、各疾患に同様の手法を用いて網羅的にコストデータを把握した例は知られていない。すなわち、現在、どの疾患にどの程度のコストを要し、その中で薬剤費がどの程度を占めるのかは一般的には知られていないものが多い。そこで、当医薬経済学講座は厚生労働省が公表している1999(平成11)年度の調査報告を利用して、疾患毎に年間医療費を推計し、どの疾患にどの程度の医療費が費やされているのか、その中で薬剤費はどの程度かを推計するCost of Illness in Japan (CIJ) プロジェクトを2003年4月より開始した。2004年1月にはwebsite [<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~pecout/cij/>] の公開を開始している。本稿では、疾患別年間医療費・薬剤費の推計方法やこれまでに分かったことを紹介することとする。

## 1. データソースと分析法

厚生労働省により実施されている1999(平成11)年の患者調査と社会医療診療行為別調査報告の2つの公表データを用いた。患者調査は病院、一般診療所、歯科診療所を対象として3年に1度行われているものであり、疾患区分としては傷病小分類が用いられている。社会医療診療行為別調査報告では、各都道府県の支払基金支部及び国保団体連合会において審査決定された政管健保・組合健保・国保の診療報酬明細書(レセプト)を対象として毎年行われている。この調査での疾患区分は傷病中分類である。双方の調査に共通する分類である傷病中分類により疾患別年間医療費を推計することにした。

患者調査から、疾患別、入院・外来別、一般(70歳未満)・老人(70歳以上)別の推計患者数を用いて、年間延べ利用日数を算出した。また、社会医療診療行為別調査報告から、疾患

別の1日1人あたり医療費を算出した。前記の手順で求められた、年間延べ利用日数と1日1人あたり医療費を乗じることにより年間医療費を推計した。疾患分類としては厚生労働省による傷病中分類(119分類)に統一した。薬剤費については、1999(平成11)年の社会医療診療行為別調査報告(薬剤使用状況編)を用いて算出した。

## 2. 何が分かったか: 高血圧は1.4兆円、薬剤費は6,500億円

本スタディから得られた結果を表1、表2に示す。平成11年度の老人・一般医療を合わせた全体において年間医療費が高額なものは、「高血圧性疾患」(14,147億円、6,584億円)、「脳梗塞」(11,462億円、3,028億円)、「腎不全」(8,545億円、1,305億円)、「統合失調症等」(8,266億円、951億円)、「糖尿病」(8,172億円、2,837億円)であった(0内は医療費、薬剤費の順)。一般(70歳未満)医療では、「統合失調症等」(7,465億円)、「高血圧性疾患」(6,550億円)、「腎不全」(5,785億円)、「糖尿病」(4,858億円)、「う蝕」(4,780億円)の順であった。また、老人(70歳以上)医療においては、「脳梗塞」(8,662億円)、「高血圧性疾患」(7,597億円)、「糖尿病」(3,314億円)、「その他の心疾患」(3,219億円)、「虚血性心疾患」(2,903億円)であった。

一般医療、老人医療に共通する高額疾患として、「高血圧性疾患」、「糖尿病」などが挙げられる。その医療費に占める薬剤費の割合は、それぞれ、47%、35%と推計されている。これら2疾患はいずれも生活習慣病として昨今注目されている疾患である。また、一般医療に特徴的な高額疾患は、「統合失調症等」および「う蝕」であり、老人医療に特徴的な高額疾患は、「脳梗塞」や「心疾患」であった。「脳梗塞」は老人医療において疾患別年間医療費中、最高額を占めた。

## 3. 厚生労働省科学研究費補助事業による20の診療ガイドラインとの関係について

厚生労働省科学研究費補助事業により補助されている20の診療ガイドラインは、患者数において3割程度カバーするように配慮され、1999年度から作成が開始されている。平成11年度の患者調査によると入院患者数では32%、外来患者数では26%が、この20診療ガイドラインによりカバーされている。先に求めた疾患別年間医療費を厚生労働省科学研究費補助事業により補助されている20の診療ガイドラインの疾患区分に則してまとめなおし、患者数のみでなく、医療費についても、このガイドラインがカバーする割合を分析

してみることにした。

結果を表3、図1に示す。傷病中分類119分類全体での医療費は21兆7,975億円、薬剤費は5兆6,929億円であった。以下、医療費が高額なもの5疾患を示す。( )内には医療費、薬剤費を示す。高血圧症(1兆4,147億円, 6,584億円)、脳梗塞(1兆1,462億円, 3,028億円)、糖尿病(8,172億円, 2,837億円)、急性心筋梗塞(5,362億円, 1,743億円)、喘息(3,895億円, 1,557億円)。

診療ガイドラインがカバーする20疾患全体での医療費は計7兆386億円、医療費全体(傷病中分類119疾患全体)の32.3%、薬剤費は2兆3263億円、薬剤費全体(傷病中分類119疾患全体)の40.9%を占め、20のガイドラインがカバーする疾患は経済学的にも大きなウェイトを占めた。高血圧症は119疾患中最高額の医療費を占めた疾患だが、患者数が719万人と多く、1人あたりの医療費を考えると高額の疾患ではないといえる。

#### 4. このスタディの問題点

今回分析した医療費は、医療保険でカバーする直接コストのみであり、保険でカバーされない直接コストや間接コストは含まれていない。また、社会医療診療行為別調査報告ではレセプトがデータ元であり、ここでは「主疾患名」が分類に用いられているため、他疾患への併用薬などのコストが包含されている。その結果、実際に疾患の治療に要する年間医療費よりも多く見積もられている可能性が大きい。

一方、分類についても、傷病中分類(119分類)というカテゴリーはやや広く、解析や今後の方針を立てるには不都合な面がある。世界基準であるICDとの対応、包括化におけるDPC(Diagnosis Procedure Combination)との対応なども含め、分類法の再検討が必要であろう。

さらに、今回利用したデータベースは、患者調査は10月の調査、社会医療診療行為別調査報告では6月審査分のレセプトからのデータであり、慢性の疾患についてはそれ程の問題を生じないと考えられるが、一時的に流行が到来する風邪や花粉症などのように季節変動が大きい疾患などの医療費は、実際の医療費と推計値との乖離が大きい可能性は否めない。これら季節変動を有する疾患についても対応したデータベースの開発も望まれるところである。

#### 5. 将来への展望

疾患によっては実際に医療というよりも介護の方にコストを要するものもある。また、

医薬分業が進む中、調剤薬局での調剤コストなども無視できない。そこで、本稿では考慮されていない介護費用、調剤薬局の薬剤費なども含めた更に総合的な分析を行う必要がある。また、直接コストばかりでなく間接コストも考慮することで、さらなる経済的分析が可能である。

今回示した結果は1999(平成11)年度の調査報告データを利用したもので、若干データが古いといわざるを得ない。2004年2月末日には、平成14年度の患者調査のデータが厚生労働省から公表される予定であり、同年度の社会医療診療行為別調査のデータと合わせて、平成14年度の疾患別の年間医療費を推計し、平成11年度から平成14年度までの3年間の疾患別の年間医療費と薬剤費の変遷、ならびにトレンドの変化などの比較ができる。そこでは、この3年間で「画期的」な薬が開発されたかどうか明らかになるかもしれない

おわりに

臨床<sup>家向け</sup>経済の代表的な雑誌である「メディカル朝日」や「日経メディカル」を見ると降圧剤の広告が圧倒的に多い。本研究の結果からすぐに感じられるのは「なるほど、医療費1.4兆円、薬剤費6,500億円だからこそ、これほど広告が多いのか」というものだ。薬剤経済学は、基本的には臨床アウトカムとコストの双方を対象とするが、このようにコストだけでも多くのことが分かる。本研究をコアに今後様々な研究を発展させていく予定である。

#### 参考文献

1. 武末文男. 診療ガイドラインを取り巻く状況—日本: 作成状況, 活用・評価のシステム作り. EBMジャーナル, 2003;4(3):307-9
2. 橋本英樹. 既存統計を用いた保険ポートフォリオ作成の試み. 社会保険旬報, 2003, No.2181:17-22
3. 菊田健太郎, 福田敬, 島村治子, 津谷喜一郎. 疾患別年間医療費の推計. 病院管理, 2003;40(Suppl.):260
4. 津谷喜一郎, 菊田健太郎, 福田敬. 疾患別年間医療費からみた医療経済. 毎日ライフ, 2004年1月号:47-51.
5. 津谷喜一郎, 菊田健太郎. 厚生労働省科学研究費補助事業による20の診療ガイドラインがカバーする医療費の推計. 臨床薬理, 2004; 35(1): 140S

表 1. 高額医療費の疾患とその薬剤費 (1999 年)

順位	疾患名(傷病中分類)	医療費 (億円)	薬剤費 (億円)	薬剤費割合 (%)
1	高血圧性疾患	14,147	6,584	47
2	脳 梗 塞	11,462	3,028	26
3	腎不全	8,545	1,305	15
4	統合失調症等	8,266	951	12
5	糖 尿 病	8,172	2,837	35
6	骨 折	5,936	512	9
7	その他の悪性新生物	5,817	1,925	33
8	その他の損傷及びその他の外因の影響	5,633	694	12
9	良性新生物・その他の新生物	5,535	909	16
10	虚血性心疾患	5,443	1,783	33

表 2. 一般医療と老人医療における高額疾患の比較 (1999 年)

順位	一般医療	医療費 (億円)	順位	老人医療	医療費 (億円)
1	統合失調症等	7,465	1	脳 梗 塞	8,662
2	高血圧性疾患	6,550	2	高血圧性疾患	7,597
3	腎不全	5,785	3	糖 尿 病	3,314
4	糖 尿 病	4,858	4	その他の心疾患	3,219
5	う 蝕	4,780	5	虚血性心疾患	2,903
6	その他の損傷及びその他の外 因の影響	4,590	6	骨 折	2,861
7	その他の歯・歯の支持組織の 障害	4,399	7	腎不全	2,760
8	良性新生物・その他の新生物	4,064	8	白内障	2,626
9	歯肉炎・歯周疾患	3,461	9	その他の悪性新生物	2,508
10	その他の悪性新生物	3,309	10	血管性・詳細不明の 痴呆	2,229

表 3.20 の診療ガイドラインがカバーする 患者網羅率、医療費、薬剤費 (1999年)

	患者網羅率	医療費	薬剤費
20 の診療 ガイドライン合 計	入院 31.6% 外来 26.5%	7兆 386 億円 (32.3%)	2兆 3263 億 円 (40.9%)
傷病中分類 119 疾患合計	入院 (100%) 外来 (100%)	21兆 7975 億 円 (100%)	5兆 6929 億 円 (100%)

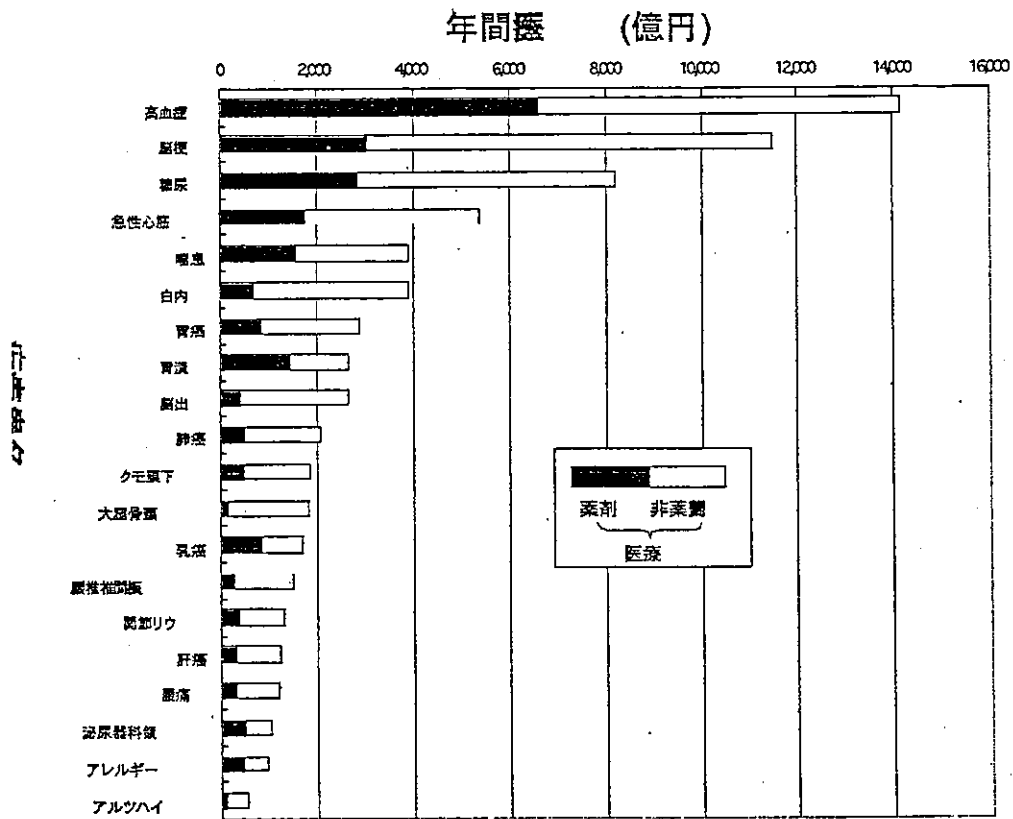


図 120 の診療ガイドラインがカバーする疾患の薬剤費と医療費 (1999年)

## D|室

## Q&amp;A

ベンゾジアゼピン系薬剤の  
高齢者に対する使用上の注意

■高齢者にベンゾジアゼピン系薬剤を投与する際に留意すべき点を教えてほしい。

## ● はじめに

高齢者では、加齢や疾患に伴う薬物動態および薬力学の変動により、薬物作用（効果・副作用）の発現やその持続に影響が出ることが知られている。ベンゾジアゼピン（BDZ）系薬剤は睡眠薬あるいは抗不安薬として繁用されており、高齢者に対して用いられることも多い。ここでは、BDZ系薬剤（経口）の高齢者に対する使用上の注意について概説する。

● 高齢者における薬物動態および薬力学の変動  
薬物動態における留意点として、主に体内分布や代謝の変動があげられる。

BDZ系には脂溶性の薬物が多いが、加齢に伴う体脂肪率の増加によって、このような脂溶性薬物の分布容積が増大するといわれている。これにより血中の薬物濃度は低下するが、消失半減期は延長し、薬物作用の持続につながるといわれている。例として、脂溶性の高いジアゼパムは加齢に伴い分布容積が増大し、高齢者では若年者に比較して4~5倍程度になると報告されている<sup>1)</sup>。

また高齢者では、血液中のアルブミンなどの濃度が減少することが知られている。薬物が血中に入った場合、血中の蛋白質や血球に結合したもの（結合型）と、結合していないもの（非結合型）の形で存在するが、このうち薬効発現に関与するのは主に非結合型であるため、薬物

の蛋白結合率は、薬物動態の変動要因となり薬物作用に影響を及ぼす要素とされている。一部のBDZ系の薬物では、高齢者において非結合型の割合が増加する例が報告されている<sup>2)</sup>。

さらに、加齢により肝重量や肝血流量の減少が認められ、高齢者では多くの薬物の肝クリアランスが減少する。このような要因による肝代謝への影響は、薬物の初回通過効果の減弱としても現れる。BDZ系睡眠薬のトリアゾラムでは、高齢者が若年者と同量を服用した場合、血漿中トリアゾラム濃度が若年者の2倍以上に上昇し、鎮静効果も血漿中濃度に関連して現れたことから、高齢者において副作用が発現しやすい要因として、トリアゾラムの初回通過効果の低下によるクリアランス減少が考えられている<sup>3)</sup>。

一方、薬力学の点においても、加齢による影響が報告されている。ニトラゼパムなどでは、高齢者と若年者とで、血中の薬物濃度に相違がみられないが、ニトラゼパムの服用により精神判断力の低下が高齢者に現れやすいことが報告されている<sup>4)</sup>。

## ● 高齢者に対する薬剤の選択と投与量

表1に、本邦で発売されている主なBDZ系薬剤を作用時間による分類で示した。

高齢者に対して、睡眠薬では半減期が短いものや筋弛緩作用が少ないとされるものが用いられる。不眠の症状や患者の状態によっては半減期がやや長いものを使用する場合もある。なお本稿では触れていないが、近年は非BDZ系の睡眠薬も発売されており、高齢者に使用されている。

抗不安薬では、一般的に半減期の短いものを選ぶことと、作用の緩和なものを選ぶことが大切とされている。短時間型、中間型が用いられることが多いが、一部の長時間型や超長時間型のものでも高齢者で用いられることがある。

投与量は、疾患や患者背景などにより異なるが、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）に定められた用法・用量の最少量、あるいは成人量の1/2~1/3程度の少量から開始するなど



表 1 本邦で市販されている主な経口ベンゾジアゼピン系薬剤

	睡眠薬	抗不安薬
超短時間型	トリアゾラム (ハルシオン)	
短時間型	プロチゾラム (レンドルミン) ロルメタゼパム (エバミール, ロラメット) リルマザホン (リスミー)	トフィソパム (グランダキシン) クロチアゼパム (リーゼ) フルタゾラム (コレミナール) エチゾラム (デバス)
中間型	フルニトラゼパム (サイレース, ロヒブノール) ニメタゼパム (エリミン) エスタゾラム (ユーロジン) ニトラゼパム (ネルボン, ベンザリン)	アルブラゾラム (コンスタン, ソラナックス) ロラゼパム (ワイパックス) プロマゼパム (レキソタン, セニラン)
長時間型	フルラゼパム (ダルメート) ハロキサゾラム (ソメリン) クアゼパム (ドラール)	オキサゾラム (セレナール) メダゼパム (レスミット) クロルジアゼポキンド (コントロール, バランス) ジアゼパム (セルシン, ホリゾン) フルジアゼパム (エリスパン) クロラゼブ酸ニカリウム (メンドン) メキサゾラム (メレックス)
超長時間型		フルトラゼパム (レスタス) ブラゼパム (セダブラン) ロフラゼブ酸エチル (メイラックス)

( ) 内は主な商品名

の注意が必要とされている<sup>5)</sup>。また、添付文書においては、高齢者に対する投与量の上限を定めている薬剤もあるので注意が必要である (表 2)。

さらに、添付文書には「高齢者への投与」の項が設けられており、必要な注意を記載することになっているので、各薬剤の使用の際に確認することが重要である。

#### ● 副作用・相互作用

高齢者は、運動機能・感覚機能の衰退、視力・聴力などの感覚や認知機能の低下があるため若年者に比較して転倒しやすく、またそれに伴う骨折の可能性もあり、きわめて危険である。転倒の危険因子の一つとして薬剤があるが、BDZ系はその原因薬剤としてもあげられている。転倒の原因となる薬物作用には、眠気、ふらつき、注意力低下などの精神機能障害と、脱力、筋緊張低下などの運動機能障害とがある。

その他、BDZ系の重大な副作用として、大量

連用による依存、精神症状として刺激興奮・錯乱などがある。また、健忘が起こることがあるので注意が必要である。

相互作用については、薬物代謝酵素のCYP3A4を阻害する薬剤(アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬、HIVプロテアーゼ阻害薬など)との併用は、BDZ系薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。一部の組合せは併用禁忌となっているため注意が必要である。その他、フェノチアジン系薬剤、アルコール、バルビツール酸系薬剤などとの併用は、相互に薬効が増強されるため併用注意となっている。

#### ● おわりに

高齢者への薬物療法においては、加齢と薬物との関係を考慮した処方設計が必要となるが、その他、嚥下困難、コンプライアンスの低下、および複数の疾病による多剤併用など、高齢者特有の問題も多く存在する。BDZ系薬剤の使用に際しては、これらの背景を鑑み、適切な薬物

表 2 医療用医薬品添付文書の用法・用量欄において高齢者への制限量が設けられている主な薬剤  
(ベンゾジアゼピン系・経口)

一般名 (主な商品名)	用法・用量
アルプラゾラム (コンスタン、ソラナックス)	通常、成人には1日1.2mgを3回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜増減。 増量する場合には最高用量1日2.4mgとして漸次増量し、3~4回に分けて経口投与する。 高齢者では、1回0.4mgの1日1~2回投与から開始し、増量する場合でも1日1.2mgを超えない。
エチゾラム (デパス)	〈神経症、うつ病の場合〉 通常、成人には1日3mgを3回に分けて経口投与する。 〈心身症、頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛の場合〉 通常、成人にはエチゾラムとして1日1.5mgを3回に分けて経口投与する。 〈睡眠障害に用いる場合〉 通常、成人にはエチゾラムとして1日1~3mgを就寝前に1回経口投与する。 なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減するが、高齢者には、エチゾラムとして1日1.5mgまでとする。
トリアゾラム (ハルシオン)	〈不眠症〉 通常成人には1回トリアゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。高度な不眠症には0.5mgを投与することができる。なお、年齢・症状・疾患などを考慮して適宜増減するが、高齢者には1回0.125mg~0.25mgまでとする。
フルトラゼパム (レスタス)	通常、成人にはフルトラゼパムとして1日2~4mgを1~2回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、高齢者には1日4mgまでとする。
フルニトラゼパム (サイレース、ロヒプノール)	通常成人1回、フルニトラゼパムとして、0.5~2mgを就寝前または手術前に経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減するが、高齢者には1回1mgまでとする。
メキサゾラム (メレックス)	通常、成人にはメキサゾラムとして1日1.5~3mgを3回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、高齢者には1日1.5mgまでとする。
リルマザホン (リスミー)	〈不眠症〉 通常、成人には塩酸リルマザホンとして1回1~2mgを就寝前に経口投与する。 なお、年齢、疾患、症状により適宜増減するが、高齢者には1回2mgまでとする。 〈麻酔前投薬〉 通常、成人には塩酸リルマザホンとして1回2mgを就寝前または手術前に経口投与する。なお、年齢、疾患、症状により適宜増減するが、高齢者には1回2mgまでとする。
ロルメタゼパム (エバミール、ロラメット)	ロルメタゼパムとして、通常、成人には1回1~2mgを就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、高齢者には1回2mgを超えないこと。

療法を検討していく必要があると考えられる。

1977; 1: 10-2.

- 5) 厚生省・日本医師会編. 高齢者における薬物療法のてびき. 日本医師会雑誌 113 (10) 付録: p.90-106. 1995.

#### 文献

- 1) Avant KU, et al. J Clin Invest 1975; 55: 347-59.
- 2) Grandison MK, Boudinot FD, Clin Pharmacokinet 2000; 38: 271.
- 3) Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, et al. N Engl J Med 1991; 324: 1691-8.
- 4) Castleden CM, George CF, Marcer D, et al. Br Med J

高柳理早 伊賀立二  
(東京大学医学部附属病院薬剤部)

## 《 R &amp; D 》

日本薬剤学会学会賞を受賞して

## 医療薬剤学に基づく院内製剤の開発と薬剤の適正使用法の構築に関する研究

伊 賀 立 二 Tatsuji Iga

東京大学医学部附属病院薬剤部

## 1. はじめに

薬剤学とは本来、臨床と密接に関連したものであり、薬剤学の成果を臨床にフィードバックすることが求められる。「薬物から薬剤へ」、「研究室から臨床へ」という方針から、医療薬剤学に基づく院内製剤の開発と薬剤の適正使用法の構築に関する4つの研究を行った。その中で、特に院内製剤の開発について概説する。他の項目は引用文献を参考にさせていただきたい。

2. 医療薬剤学的研究を基盤とした  
院内製剤の開発と臨床適用<sup>1)</sup>

製薬企業から供給される医薬品は含量や剤形が画一化されているため、患者によって市販の剤形では適用できない場合がある。また市販の医薬品がすべての患者に対して効果を示すとは限らない。このような患者に対する有効な製剤は、需要が少ないため製薬企業では製造されず、薬剤師が病院薬剤部の製剤室で院内製剤として調製している。平成7年のPL法の施行に伴い、院内製剤の調製件数が減少している施設も見受けられるが、高度医療の進展と病棟活動の充実に伴い、個々の患者の疾病に対応した院内製剤や、患者のQOLを考慮した製剤の要望は増加しており、その開発には医療薬剤学的研究が基盤となる。

## 2.1 院内製剤の開発と臨床適用

医師からの院内製剤の調製の相談を受けた場合、患者の疾患や治療方針とその疾患に必要な市販製剤

がないことを確認する。臨床適用の正当性と安全性は国内外の使用報告をもとに医師と十分にディスカッションを行い、最終的には、治験薬審査委員会の承認を得ることが必要である。製剤処方と調製方法は、主薬の物理化学的性質、国内外の製剤の報告、他剤形が市販されている場合にはその情報も考慮して検討し、また、原料薬品が入手できること、製剤機器や薬剤師の調製技術も重要な要因となる。調製された製剤は、その品質を種々の製剤試験によって確認し、薬効や体内動態を検討する必要がある場合には動物実験や倫理委員会の承認を得た上で健康人における投与試験を行う。これらの薬剤学的試験の結果から製剤の使用法、および保管方法と使用期間などを設定する。患者に適用する際には、インフォームドコンセントを得ることが必須であり、適用後は、医師によって注意深くモニターされた効果や副作用などの臨床成績を製剤の改良のために薬剤師にフィードバックする。

2.2 癌性疼痛に対するブプレノルフィン舌下錠<sup>2)</sup>

当院麻酔科医師により、在宅で患者自身が癌性疼痛を管理できる非麻薬性鎮痛薬であるブプレノルフィン (BN) の内用剤を院内で調製できないかとの相談が持ち込まれた。当時、市販薬は注射薬だけであった。BNは経口投与した場合、初回通過効果を大きく受けることが報告されていたため、この回避と速効性を期待できる舌下錠を調製することとしたが、BN原末を入手できなかったため、市販BN注射液を利用してBN散を調製することとした。図1に

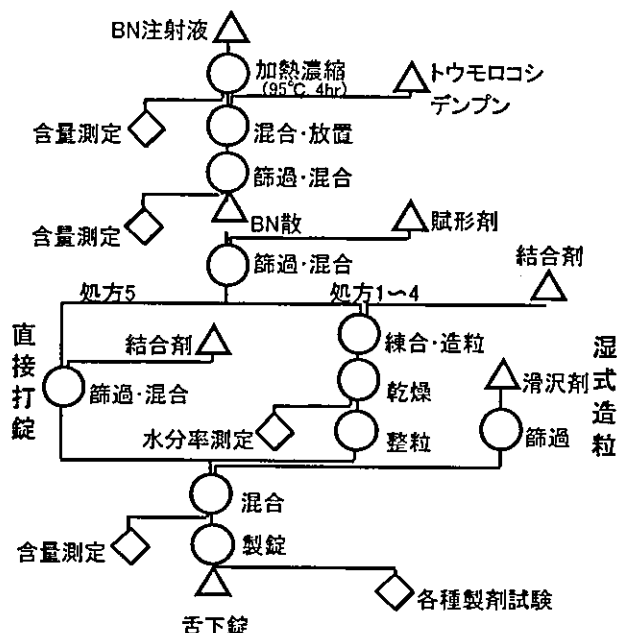


図1 プレノルフィン (BN) 舌下錠の製造工程

BN舌下錠の調製工程を示した。BN注射液が5%ブドウ糖を含有していることに着目し、ブドウ糖自身が83°Cで結晶水に溶解し、温度を下げると結晶化することを利用して、BN散を調製した。このBN散に種々の添加剤を加えて、1錠中にBN 0.1 mgを含む錠剤を顆粒圧縮法で打錠した。舌下錠の製剤処方と打錠法は、重量、含量均一性、崩壊性および溶出試験から決定した。BN舌下錠の調製にともない、HPLCによるBN定量法を開発し、BN散の調製から製錠までの各調製工程でのBN含量を管理した。また、錠剤中のBNは打錠後3ヵ月間は安定であることを確認した。さらに、健常人への投与により、BNおよびその活性代謝物の体内動態と、鎮痛効果との関係を明らかにした(図2)。

このように調製したBN舌下錠を、麻酔科医の管理下で患者に投与したところ、目的とした在宅での末期癌疼痛の緩解が可能であったことがわかった。現在、当院では麻酔科、婦人科、皮膚科および内科医より、在宅末期癌患者の疼痛除去だけでなく、術後疼痛管理にも処方され、年間18,000錠が調製されている。さらに、頭頸部癌などによる口腔粘膜切除患者に対しては、BN坐剤を開発して、臨床での有用性が認められたが、この坐剤は市販されたため、院内の調製を終了した。

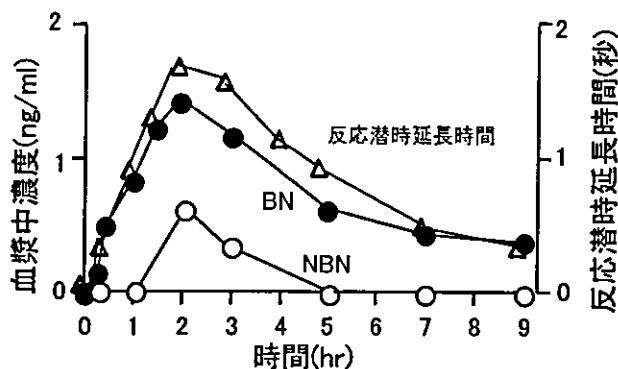


図2 プレノルフィン (BN) 舌下錠2錠 (0.2 mg) を健常人に投与後のBNおよび活性代謝物 (NBN) の血漿中濃度と反応潜時延長時間の推移

### 2.3 潰瘍性大腸炎に対するベクロメタゾン注腸液<sup>3)</sup>

潰瘍性大腸炎を主とする炎症性腸疾患に対する代表的な薬物療法としてステロイド剤であるプレドニゾロンの局所療法が実施されている。しかしながら、効果が不十分であったり、局所から吸収されたステロイドによる全身性副作用が発現する患者も多い。ジプロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) は、血液中のエステラーゼによって速やかに代謝されて不活性化されるため、強力な局所抗炎症作用を持つにもかかわらず全身性の副作用発現が少ないという特性を有するステロイド剤であり、吸入剤や軟膏剤が市販されている。

当院外科医から、このBDPを用いた注腸液の調製依頼あり、文献からの情報によりBDPの市販クリーム剤を微温湯に溶解して注腸液を調製し、適用した。しかしながら、腸管内がクリーム基剤の乳白色を呈し、内視鏡観察が困難であることを医師から指摘されたため、粘性を有するため溶液中の薬物の分散性と直腸内での滞留性に優れている1%メチルセルロースを溶媒として用いて調製した。BDPは、水に難溶であるため、注腸液中のBDPの大部分は約1μmの粒子として分散しているが、メチルセルロース水溶液中においても加水分解することが予想されるため安定性試験を行った。その結果、4°C暗所保存では調製後4週目で90%以下に含量が低下し、40°C明所保存ではBDPの結晶が析出したため、この注腸液は安定性に問題があることがわかった。そこで、BDPの加水分解を競合的抑制すること目的として、注腸液に外用剤の保存剤として繁用されるエステル化合物であるパラオキシ安息香酸メチル

を 0.15% 添加したところ安定性は改善した (図 3)。

この BDP 注腸液を患者に投与した結果, 臨床症状および検査値の改善が認められ, また, プレドニゾロン注腸液の投与で発現していた満月様顔貌の消失が確認された。

#### 2.4 皮膚色素沈着症に対するトレチノイン軟膏<sup>4)</sup>

炎症性色素沈着や老人性色素斑などの色素沈着に対する有効な外用剤は本邦では市販されていない。従来のチロジナーゼ活性抑制効果を有するヒドロキノン (HQ) やステロイドなどの外用薬物療法は治

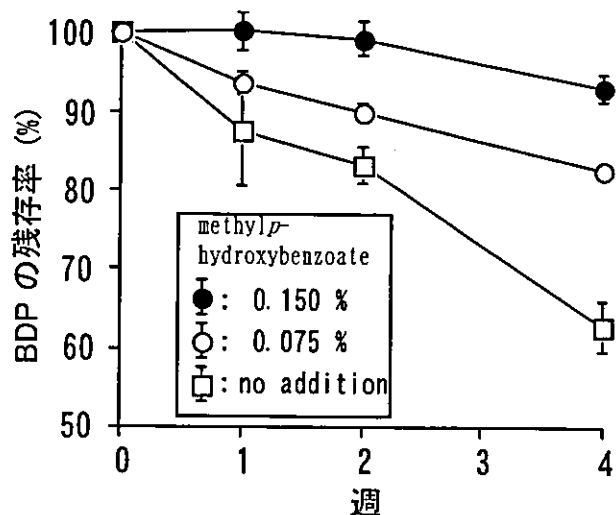


図 3 ジプロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) 注腸液の安定性に及ぼす添加剤の影響 (パラオキシ安息香酸メチル) の影響 (保存条件: 4°C 暗所, 平均 ± SD, n = 6)

療期間が通常半年以上と長期に渡る上, 顕著な効果も得られていない。そこで, 形成外科との共同研究により, HQと角化細胞増殖作用(表皮ピーリング作用)を有するトレチノイン (all-trans retinoic acid: RA) を各々含む軟膏剤を調製した。

RA 軟膏中 RA 濃度は 0.1~0.4% と使用部位ごとに設定し, 基剤は RA が脂溶性であることから, 水溶性基剤の親水軟膏あるいは水性ゲルを用いた。RA は光などに対して非常に不安定であるためことが報告されているため, 水性ゲル中 RA 濃度を測定して安定性を検討し, 調製後の使用期間は 1 ヶ月とした。HQ 軟膏中 HQ 濃度は 5%, 基剤は使用感に優れたプラスチックベースとし, 皮膚浸透性を高めるために乳酸を 7% 添加した。

色素沈着症患者に 1 日 2 回顔面には 0.1%, 上肢および躯幹には 0.2%, 下肢には 0.4% RA 軟膏を使用し, 続いて HQ 軟膏の順で重ね塗りした結果, RA 親水軟膏を併用した場合には塗布開始 2 週間後からピーリング効果が認められ, 8 週間後に色素過剰部位が消失した。RA 水性ゲル併用では, 2 日目から作用が発現し, 2~4 週間後には色素が消失した。HQ 軟膏と RA 軟膏の併用により, 特に RA 軟膏の基剤に水分率の高い水性ゲルを使用することで治療期間が顕著に短縮した (図 4)。この理由は, 作用の異なる 2 種類の軟膏剤の併用と RA 軟膏の基剤として水性ゲルを用いたことによって脂溶性である RA の皮

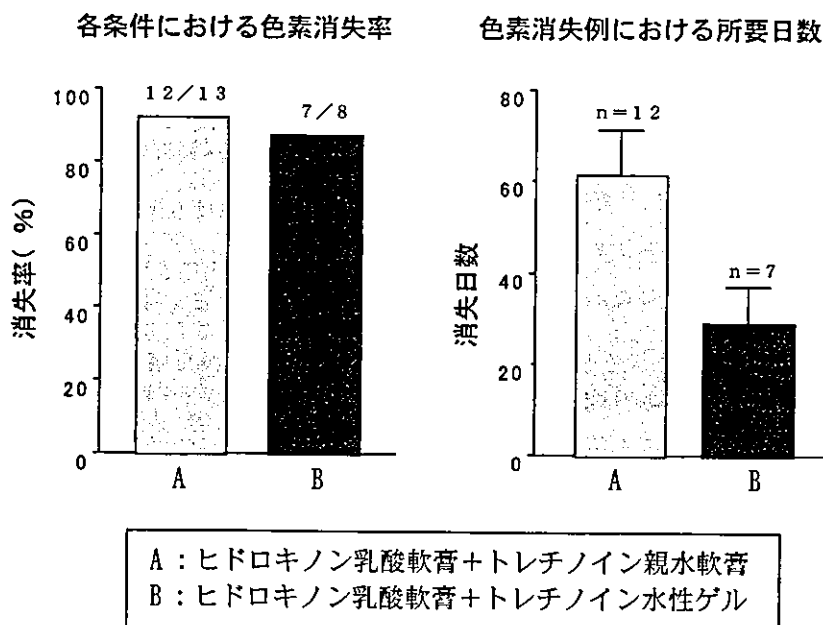


図 4 色素沈着症にヒドロキノン軟膏とトレチノイン軟膏を併用した場合の色素消失に対する基剤の影響

膚移行性が増したことが考えられる。以上のことから、本療法は皮膚色素沈着症における画期的な療法であることがわかった。現在、症例は5,000例を超えている。

### 3. 医薬品の薬効と病態時における変動/ 個人間変動の評価に関する 医療薬剤学研究<sup>5, 6)</sup>

受容体結合占有理論に三元複合体モデルを統合することにより、薬効と受容体占有率の関係を普遍化した。特にβ遮断薬の点眼剤による全身性副作用発現を剤形間の相違を基に理論的に解明した。また、代謝酵素などの遺伝的多型に基づく体内動態と薬効・副作用発現の個人間変動に関する医療薬剤学的研究は、今後、臨床適応へ向かっている。さらに肝障害動物モデルにおける有機アニオン系物質の体内動態変動要因を定量的に解析し、次いで肝疾患患者のグリチルリチン製剤の動態解析を行い、血中濃度に基づいて肝機能改善のための薬剤投与計画を最適化する手法を確立した。

### 4. 医薬品の副作用および相互作用評価に関する 医療薬剤学研究<sup>7)</sup>

医薬品の副作用を科学的に評価してその危険性を回避するため、薬動力学を副作用評価に応用する研究を遂行し、従来客観的評価が困難であった不整脈誘発性、痙攣発現性、パーキンソン様症状発現性を、より精度良く評価する手法を確立した。さらに臨床上の重大な問題である薬物相互作用に関して、特に薬物代謝阻害における肝中阻害剤濃度を精度良く見積もる方法を開発し、ヒトにおける薬物相互作用の予測に臨床的に有用な知見を得た。

### 5. 医薬品適正使用のための処方鑑査支援システム および調剤支援システムの構築と患者への 情報提供に関する医療薬剤学研究<sup>8)</sup>

医薬品適正使用のための処方鑑査と調剤を支援するシステムを科学的根拠に基づいて構築し、医療現場における薬剤業務の適正化をはかった。さらに患

者への適正使用を推進するための情報を構築し、その効率的な提供システムを確立した。これらにより、医薬品の安全かつ適正な使用が推進された。

## 6. おわりに

本研究は、医療薬剤学に基づいた院内製剤の開発と医薬品適正使用の手法を提供したものであり、実際の臨床に適用し患者の薬物療法に大きく貢献してきたものと考えており、本研究をご支援、ご協力を戴いた方々に深く感謝している。今回は、日本薬剤学会学会賞受賞（平成16年度）を機に本稿掲載の機会を得た。研究成果に関して本受賞の機会を授けてくださった選考委員会の各先生にこの場をお借りして深く感謝いたします。これを励みに、今後も医療薬剤学の基礎と応用に関わる教育・研究に邁進する所存です。

## 引用文献

- 1) 青山隆夫, 澤田康文, 伊賀立二, 他, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア 14 新たな病棟業務の展開 5, 高度先進医療と院内製剤—より良い治療を目指して—, 薬局, 48, 1997-2006 (1997).
- 2) 大谷道輝, 渋谷文則, 澤田康文, 伊賀立二, 末期癌患者の疼痛除去のためのブプレノルフィン舌下錠の開発, 月刊薬事, 33, 663-668 (1991).
- 3) 嶋田修治, 青山隆夫, 澤田康文, 伊賀立二, 他, シプロピオン酸ベクロメタゾン注腸液の薬剤学的検討と潰瘍性大腸炎患者への適用, 病院薬学, 24, 449-458 (1998).
- 4) K. Yoshimura, K. Harii, T. Aoyama, F. Shibuya, T. Iga, A new bleaching protocol for hyperpigmented skin lesions with a high concentration of all-trans retinoic acid aqueous gel, Aesthetic Plastic Surgery, 23, 285-291 (1999).
- 5) 山田安彦, 澤田康文, 伊賀立二, 他, 第I章 ヒトにおける薬物動態とその変動要因の基礎知識, 月刊薬事, 42, 959-963, 979-985, 1025-1032 (2000).
- 6) 山田安彦, 澤田康文, 伊賀立二, 他, 第III章 製剤設計とヒトにおける体内動態, 月刊薬事, 42, 1335-1340, 1343-1347 (2000).
- 7) 大谷壽一, 山田安彦, 澤田康文, 伊賀立二, 他, 第II章 ヒトにおける薬物動態とその作用 (治療効果と有害作用), 月刊薬事, 42, 1089-1097, 1099-1109 (2000).
- 8) 清野敏一, 澤田康文, 伊賀立二, 他, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア 3-9. 新たな外来業務の展開 2-8, 薬局, 48, 121-134, 247-263, 438-455, 617-632, 841-849, 941-950, 1144-1150 (1997).

## 《リレープラザ》

## DPC に基づく包括評価とジェネリック医薬品

川 上 純 一 Junichi Kawakami

富山医科薬科大学附属病院薬剤部

## 1. はじめに

平成 15 年 4 月から 7 月にかけて、全国の大学病院本院、国立がんセンターおよび国立循環器センターの 82 ヶ所の特定機能病院等において、Diagnosis Procedure Combination (DPC) に基づく包括評価制度が導入された。そして、平成 16 年度には、制度が一部改正されると共に、国立病院機構九州医療センターと民間の 3 病院が試行的適用施設として加わった。さらに、急性期定額支払制度（いわゆる日本版 DRG/PPS）の試行対象であった国立病院などの 10 医療機関も DPC 試行に向けて準備している。

我が国においては以前より医療機関が患者に提供する医療サービスに対して、個々の患者の疾病や病態に応じて必要な検査、処置、手術、治療、投薬などを行い、それらを診療報酬点数として加算する出来高払い方式が採用されてきた。この方式では、患者は自分自身が直接受けたサービスの分だけを支払う、正確にはその中の自己負担分を支払う訳であり、他のサービス業種への支払形態と比較しても理にかなった方法と思われた。一方では、医療機関にとっては、健康保険の適用範囲を限界として、可能な限り多くの医療サービスを提供すれば収入が増えるという矛盾もあった。また、我が国が急速な高齢化社会を迎えたことも影響して、国民医療費が毎年約 1 兆円ずつ増加し続ける現状があり、医療システムの改革が必須とされた。そこで老人医療制度や介護保険導入等の医療福祉制度が整備され、そして急性期入院医療の領域においても適切で効率的な医療供給体制として定額支払い方式である包括評価が導

入された。

急性期入院治療において使用される薬剤費もこの包括化に含まれることになり、医薬品を取り巻く環境が出来高払い方式下とは異なる状況になりつつある。その中で価格面においてメリットのある後発医薬品（ジェネリック医薬品）があらためて見直され、ジェネリック医薬品の必要性やそれを使用するための体制などが議論されている。本稿では DPC に基づく包括評価とジェネリック医薬品に関して紹介する。なお、本稿における記載内容は、筆者が所属している医療施設の方針や現状を示したのではなく、個人的な理解に基づいてなるだけ中立的立場から記した。

## 2. DPC に基づく包括評価の導入背景

DPC とは、患者を診断病名 (diagnosis) と提供した医療サービス (procedure) の組み合わせにより分類する手法である。時に誤解されることもあるようだが、DPC という言葉自体は医療費の支払い制度ではなく、包括評価を意味する訳ではない。

包括支払い制度として有名なのは、米国において老人入院患者を対象とした公的な医療保険であるメディケアなどで採用されている DRG/PPS (Diagnosis Related Groups/Prospective Payment System) であろう。この DRG とは分類手法の一つであり、PPS が支払い方式を示している。米国の DRG/PPS においては、診断群分類に基づいて一件の支払いについては提供した医療サービスは包括化される。分かりやすく言うと、どんな検査や投薬を行おうが、何日間の入院治療を行おうが、同じ程度の同じ病気なら支払額は同じである。

我が国においても、既に1990年代後半から定額払い方式に関する検討がなされてきた。具体的には、急性期入院医療費の定額払い方式の試行事業（日本版DRG/PPS）が、1998年度に中医協答申に意見として取り上げられ、同年度11月から国立病院や社会保険病院など10機関で実施された。その試行に先立っては、先の10機関の基礎患者データの分類や定額払いに関する試行調査が行われ、また2001年からは定額支払い方式を伴わない診断群分類の試行調査も施設を拡大して行われてきた。これらを通じて、我が国においても診断群区分が可能か、その区分に基づく合理的な支払いが可能かといった検討がなされてきた。

一方、日本の保険制度自体は定額制度を単純には取り入れにくい構造にある。診療報酬はレセプト上の診断病名単位で一件ごとに決まる訳ではなく、サービスごと（fee for service）に月単位で徴収されている。したがって、保険制度を根本から変えない限り、時間の経過と無関係な疾患に基づいた算定は困難である。そこで一日あたりで算出する、いわば日割りの定額支払いが取り入れられ、さらに無駄に長期入院をさせないために在院日数に応じて診療報酬を通減させる日本版定額支払い制度が作られたのである。

### 3. DPCに基づく包括評価の算定法

我が国のDPCに基づく包括評価とは、入院患者一日あたりの医療費を疾患別に定額払いで算定する方式である。現在のところ、各医療機関の前年度実績で調整している。具体的には、やや複雑になるが以下の通りである。

対象は、一般病棟の入院患者で、傷病名等が診断群分類（1860分類）に該当する患者であり、精神科病棟と結核病棟に入院している患者は対象外である。また、入院後24時間以内の死亡患者、治験対象患者、臓器移植患者の一部、高度先進医療対象患者、回復期リハビリテーションや緩和ケア病棟入院料など急性期以外の特定入院料算定対象患者も除かれる。

診療報酬額は、基本となる包括評価+出来高評価で算定される。包括評価は、一日あたりの診断群分類係数×医療機関別係数×入院日数×10円である。この包括評価の診断群分類係数には、主にホスピタ

ル・フィーとされる入院基本料、検査（内視鏡や心カテ等を除く）、画像診断、投薬、注射、1,000点未満の処置などが含まれる。ここで重要なことは、医薬品費は包括評価に入っていることである。医療機関別係数とは、入院基本料等加算などを係数にしたもの（医療機関の機能を評価するための係数）と調整係数（各医療機関での前年度の実績に基づいて設定する、前年度に応じた収入を担保するための係数）を合算した値である。出来高評価には、ドクター・フィー的な診療行為とされる手術料、麻酔料、1,000点以上の処置、内視鏡や心カテ法による検査、検体採取・診断穿刺、指導管理料、リハビリテーション、精神療法、放射線治療などが該当する。

包括評価である診断群ごとの1日あたり点数は、不必要に長く入院させない様に、在院日数に応じた3段階の通減が設定されている。入院初日から入院日数の25パーセント値（入院期間I）までは平均点数に15%加算、25パーセント値から平均在院日数（入院期間II）までは平均在院日数まで入院した場合の1日あたりの点数の平均値、平均在院日数からは平均点数の85%となり、平均在院日数から標準偏差の2倍（特定入院期間）を超えた場合は、それ以降の分は出来高で算定する。

このような包括評価においてはコスト意識が高まるため、短絡的な過小診療や低価格の医薬品・医療材料へのシフトを招き、資源投入量の節約による医療サービスの質的低下がおこるのではと危惧された。実際には、包括化が導入されている先進諸国においても、在院日数の減少などは観察されるが、質的な低下は見られていないとされている。我が国においては、2004年3月に中医協で報告された医療費動向では、2003年4～10月の総医療費の前年度比伸び率は、DPC対象の特定機能病院（3.2%）の方が医科病院全体（1.5%）よりも高い。すなわち、包括評価によって、医療費が一過的であるかもしれないが逆に増加してしまっている。

### 4. 医薬品を取り巻く環境の変化

DPCに基づく定額支払い制度においては、医薬品費は出来高評価ではなく包括評価に含まれている。したがって、医療機関としての収益を考慮すれば、まずは医薬品に関わるコストを少しでも削減しようというインセンティブが働くであろう。極端な



表現をすれば、薬価に基づく出来高評価の場合には、単純には医薬品を使えば使うほど収益が上がる。また、採用する医薬品についても、値引率が同じなら少しでも薬価が高いものを、購入額が同じならやはり薬価が高いものを使った方が、薬価差益で儲かる仕組みとなっている。一方、包括評価になった場合には、まずは医薬品の使用自体を少しでも減らした方が収益につながる。また、使用する医薬品についても、なるだけ購入額が低い医薬品、値引率が同じなら薬価の低い医薬品を採用した方がメリットは高い。このような状況が先発品よりも価格の面で魅力のあるジェネリック医薬品が注目されるきっかけとなった。

ここで医療機関として大切なことは、単純に低価格の医薬品を採用して薬剤購入費を削減するよりも前に、まずは Hospital Formulary—院内で使用する医薬品とその使用方法を規定するリスト・医薬品集—を適正に管理することであろう。包括化を契機として、採用医薬品数を減らすことによって医薬品管理に関するコスト（余剰在庫品、そのためのスペース、発注・納品も含めた人件費など）を低減できる。本質的ではないかもしれないが、採用医薬品数の10%をジェネリック医薬品に切り替えるという目標に対しては、採用数自体を減らせば切り替え数も少なくて済む。また、治療ガイドラインやクリニカルパスの導入等とフォーミュラリーとの整合性を得ることにより、医薬品選択の標準化が可能となる。このことは、EBMの実践やリスクマネジメントの観点からも重要である。そして、医薬品の選択にあたっては、単にコストで判断するのではなく、臨床的・医療経済的なアウトカムが評価される医薬品を採用することが重要となる。例えば、仮に購入価や薬価が高い医薬品であっても、治療効果が高く有害作用が少ない、検査や処置にまつわる費用を低減できる、在院日数を短縮できて後は出来高制の外来診療でのフォローへ移行できるなど、コストを上回るメリットがあれば医療資源を投入する価値が大いにあると判断できる。したがって、包括化の導入に際して必要なことは、医薬品評価・選択の適正化であり、そのひとつとして低価格の医薬品の使用も含まれると考えるべきであろう。

ここで言う低価格の医薬品とは、同種同効薬の中で薬価が低い成分の医薬品（先発品同士の比較であ

れば、多くの場合、初期に開発された製品）と、同じ成分であれば薬価が低いジェネリック医薬品の両方を意味する。先の場合であれば、成分自体が異なり、コスト以外に医薬品の有効性、安全性、そして適合性が異なるため、製剤全体としての比較評価が必要である。後者のジェネリック医薬品の場合、成分は同じであることから、効果と効用が同じであればコストのみで判断できると思われるかもしれない。しかし、我が国におけるジェネリック医薬品の市場シェアは金額ベースで数%程度と欧州諸国のそれよりもはるかに低い。この理由として、日本では一般名処方の一部の病院や地域でしか行われていないこと、また、薬剤師による代替調剤（generic substitution）が認められていないことが指摘されることが多い。しかし、本当の原因はこれらの制度上の事情だけにある訳ではなく、実際にジェネリック医薬品を使用するに際しては次の様に様々なことを考慮しなければならないのが実情である。

#### 5. ジェネリック医薬品をめぐる議論

我が国ではまだシェアの小さいジェネリック医薬品の使用に対しては、いくつかの阻害要因が考えられている。まず、臨床試験を行ったメーカーの製品ではないので、大学病院などでは医師や薬剤師への認知度が低い。教育施設で使われていないのだから知る機会はなく、先発品のように医療従事者向けプロモーション（例えば、製品紹介の機会や医学雑誌への広告）も少ない。知られていないから使われないという問題である。ただし、国民一般向けにはジェネリック医薬品の存在や役割を伝える啓蒙広告がジェネリックメーカーにより積極的に行われている。全国版新聞一面や週刊誌に掲載する形で展開され、また岸恵子、高橋英樹、黒柳徹子（敬称略）を登場させたテレビCMも放映されている（なお、我が国においては患者である一般消費者を対象とする医療用医薬品の直接的な広告活動は薬事法施行令と厚労省通達によって禁止されている）。また、ジェネリック医薬品には、安かろう悪かろうではないが、その品質に対する懸念も持たれることが多かった。現在では公的溶出規格（日本版オレンジブック）や製造指針のガイドラインなどが整備され、製剤的な品質保証がなされつつある。一方、ジェネリック医薬品の主薬は先発品と同じでも添加剤などを含め

て製剤は異なる。ジェネリック医薬品においては、主薬の含有量のロット間でのバラツキ、分解物の生成および不純物の混入などが一部では報告されている。したがって、ジェネリック医薬品はどうしても品質に関して信頼できないので採用したくないという立場もある一方で、医薬品として認めるか否かについては国の承認体制を議論すべきであり、一医療機関が全部を判断できないという意見もある。そして、ジェネリック医薬品には供給面での不安も指摘されてきた。ジェネリックメーカーは、国内の新薬メーカーや外資系メーカーと比較すると、どうしても企業規模が小さくて少量多品種生産での経営である。前年度の販売数量が多い製品ほどその薬価が翌年に切り下げられてしまう制度上の問題もあり、経年的な安定供給が得られないのではという不安もあった。実際には、需給バランスのとれた市場が形成され、安定した在庫や流通が確保されれば解決できる問題であろう。供給に関しては、生産規模とは別の問題として、価格を低く設定するためにどうしても大量包装の単位で販売されることが多い。処方頻度の低い医薬品を大量包装で購入するとユーザー側には期限内に使用しきれないリスクが生じる。メーカーへの小包装対応の働きかけが今後も必要であろう。さらには、大きな阻害要因として医薬品情報の問題が挙げられる。ジェネリックメーカーには臨床試験のデータはなく、また市販後の情報収集・提供、問題発生時の対応およびそれらの即時性などに関して、新薬メーカーと同等のコストやマンパワーを費やせない。医療機関が収集する医薬品情報にはユーザー自身で検索・入手が可能なものと、どうしてもメーカーに依存せざるを得ない内容も存在する。情報面での限界をどのように解決するかはジェネリック医薬品に関する今後の課題であろう。

特定機能病院においてDPCによる包括評価が導入されて1年以上経過したのだが、実際には多くの大学病院におけるジェネリック医薬品の採用率はまだ低い。もちろん、既に挙げた阻害要因も複合的に影響していると考えられるが、実は現在の特定機能病院を対象とした包括評価の制度自体にも問題があることが指摘されている。それは、医療機関別係数のうちの調整係数の存在である。仮に、医療機関として収益率をとにかく上げるためには、検査は入院前に外来で行い、入院後は最短の期間と最小限の治

療で診療コストを低減させるという方法が考えられる。しかし、実際には診療科数も多い大規模な病院であるほど、病院全体での診療方針をこのように大きく転換することは困難である。一方、採用医薬品を変えて医薬品購入コストを一気に下げてしまう方法は、経営上、手っ取り早い措置と考えられる。しかし、調整係数が前年実績を参考として毎年見直されることを考慮すると、定額制下での一過的な収益の上昇は来年度の調整係数の低下を招きかねない恐れがある。すなわち、調整係数があるかぎり、医薬品や診療材料などの購入に要するコストを大きくは変化させたくはないという潜在意識が作用しているのかもしれない。将来、医療機関別係数のうちの病院機能評価係数だけが残り、現在は病院ごとの収入調整を目的として毎年設定されている調整係数がなくなるか全国一律化すれば、特定機能病院でもコスト意識がさらに加速してジェネリック医薬品の採用が進む可能性が指摘されている。また、特定機能病院の大多数である大学病院は、診療機関であると同時に教育・研究機関でもある。大学病院は研究分野において新薬メーカーとの相互協力関係を長年築いてきている。診療においても情報提供などの大きな支援を受けているため、これらについても大学病院が単に収益判断だけで動けない背景要因になるのではとの指摘もある。

## 6. ジェネリック医薬品の受け入れ方

医療機関がジェネリック医薬品を導入することを想定したい。始めに、どの先発品をジェネリック医薬品に切り替えるのかという検討からスタートする。例えば、コスト削減のためには購入総額の大きい医薬品、患者の負担軽減のためには薬価の高い医薬品、処方者が安心して切り替えたいなら作用のマイルドな医薬品(消化器用剤など)、逆に先発品と効果に違いがないことを確認したいなら作用を評価しやすい医薬品(降圧剤など)、誤薬防止のためには院内にある名称や外観が類似した医薬品同士のうちジェネリック医薬品のある方など、様々な観点から検討が可能であろう。

次に、どのジェネリック医薬品を選択するかを検討に入る。これは多くの場合は複数のジェネリック製品が市販されているからであり、この段階でジェネリック医薬品同士の比較、すなわちジェネリック

のブランド化が起こる。選択する医薬品として、目の先の収益だけを考えれば納入価が安い方がよいということになるが、値引率が他の製品よりも極端に大きければ次の改訂で薬価が下がるので結果として供給面での不安が生じる。価格以外にも考慮するポイントがある。製造・販売しているジェネリックメーカー、溶出試験や生物学的同等性試験のデータとそれらの先発品との類似性、小型化や速崩性などの製剤設計、元の先発品との外観の類似性（似ている方がよい場合と、変わったことが分かる様にあえて違っていた方がよい場合がある）、刻印・識別コード（一包化調剤・鑑査、識別などに不可欠）や包装材料や形態などが挙げられる。これらの検討は先発品の採用を決める際と似たようなプロセスであろう。

実際の医療機関におけるジェネリック医薬品の選択基準をふたつ紹介する。社会福祉法人相模更生会総合相模更生病院は以下の基準を定めている：(1) ジェネリックメーカーとして経済性・知名度がある（資本金、株式公開・上場企業、全国誌への広告掲載、積極的な勉強会・講演会を通じた啓蒙活動等）、(2) 商品名、適応症、用法・用量、包装単位に支障がないこと、(3) 基礎資料が随時提出できること（製品情報概要、インタビューフォーム、溶出試験成績、純度試験成績、バルクメーカー、年間生産量、抗生物質は感受性ディスクの比較試験、医薬品情報室の有無、緊急時の体制、ホームページから得られる情報内容）、(4) サンプルを確認して問題がないこと。刻印やPTPの印字が明確で、既採用品と混同しにくいもの、(5) 物流を含む安定供給の保証（直売方式ではなく契約する医薬品卸売業者による代理店方式が可能なこと）、(6) 製造・販売実績、納入実績、他の医療機関における使用実績、(7) 具体的数値による経済効果への評価。また、医療法人稲門会岩倉病院は以下の基準を定めている：(1) 生物学的同等性が確立されており、それを保証するデータが提示できること、(2) 情報の収集・提供体制が整備され、問い合わせに迅速に対応できること、(3) 製剤に関する情報開示、特に添加物について公表できること、(4) 適応症について先発品との相違が把握できること、(5) 識別コードがついていること、(6) 先発品と外観が類似していること、(7) 幅広い規格と小包装・バラ包装に対応できること、(8) 医薬品名が適切であること、(9) 安定供給・配送体制に問題

がないこと。これらの具体的な基準は他の施設やメーカーにも大いに参考になるであろう。

国立病院・療養所の現状調査として2003年4月に厚生労働省国立病院部がまとめた「後発医薬品の使用選択基準に関する研究」があり、後発医薬品採用時の留意点として以下の興味深いデータがある。164施設中、重視したとの回答が多かった項目は順に、薬事委員会他関係委員会での承認、安定供給の確保、医薬品購入費にかかる支出抑制、適応症の同一性、医師への説明・同意、であった。逆に重視したとの回答が少なかった項目は順に、臨床効果・副作用、オレンジブック収載、企業実績、薬価差、患者負担であった。なお、医療事故防止、情報収集・提供体制、品質保証、他施設の採用、流通過程は中間的な回答であった。すなわち、阻害要因と言われている情報や品質は安定供給に比べて重視されておらず、オレンジブック収載の有無に至っては164施設中45施設しか重視したとしか回答していない。逆に薬事委員会や医師への説明・同意など、当然の結果ではあるが、院内でのコンセンサス形成が最も重視されている。

一般国民の受け入れ方については、ジェネリックメーカーの協賛により毎日新聞社が実施したジェネリック医薬品意識調査(インターネットアンケート)の結果が2003年12月に報告されている。回答では、「ジェネリック医薬品について知っている」は55%、「ジェネリック医薬品を処方してもらいたい」は81%、「これまでにジェネリック医薬品を処方してもらったことがある」は17%であった。先の国立病院・療養所の調査では、コスト面に関して、医薬品購入費にかかる支出抑制は重視されているが、患者負担や薬価差などはそれほど重視されていない。すなわち、医療施設においては包括評価における施設側の費用（納入価）の方が患者側の費用（薬価、患者負担）よりも考慮されているように受け止められる結果かもしれない。国全体としての医療改革や新制度導入においては、保険機能者の機能強化と医療機関の収益保証のみならず、臨床的・医療経済的なアウトカムを通じた最終的な患者（国民）の負担軽減と満足度向上を目指すことが求められると思われる。

## 7. お わ り に

以上、DPCに基づく包括評価とジェネリック医薬品について概説した。今後の課題として、それらの導入が個々の医療現場や国民医療にどのような影響を与えたのかを評価して検証することが大切である。そのためには、医薬品使用をヘルスケア・システムの構造、使用状況や実態などのプロセス、そして臨床的・医療経済的なアウトカムのそれぞれの観

点から解析するような研究が重要であると考えられる。しかし残念ながら、医薬品利用実態研究 (Drug Utilization Study: DUS) は、従来から支配的な「新しい薬を創ることや使うことに価値がある」という基礎科学重視のスタンスからはなかなか高く評価されない。医療教育の重要性から薬学教育年限とカリキュラムが見直されるこの時期において、DUSや社会全体の視点から医薬品の使用状況を研究する学問や教育が取り入れられることを期待したい。