

第35巻第3号 特集/臨床薬理と Translational Research

巻頭言

基礎的研究の成果を臨床的に実用化するために、これまで多くの労力と長い年月を要し、「患者への貢献」という最終的な目標を見失うことも稀ではなかった。しかし、分子生物学研究の急速な進歩は、ヒトゲノムをはじめとする新たな情報や技術をもたらし、基礎的研究成果を臨床の成果として結実させる道程が決して遠くないものであることを認識させた。患者のQOL改善や生命予後の延長を最終的な目標として、生命科学研究の成果を迅速に、診断、治療、発症予防などに結び付けるために必要とされる各種段階の研究(プロセス)を、「Translational Research」と呼んでいる。Translational researchを実践し成功させるためには、「臨床の場」と「研究室」の間に双方向での情報や技術のtranslationが必須であり、それを支援する産・官・学にも有機的な連携が求められる。本特集では、「臨床薬理と Translational Research」をテーマに、translational researchにさまざまな立場で関わっているエキスパートの先生方にご執筆をいただいた。

第1章では、わが国の遺伝子治療のパイオニアとして実際に translational research に携わっている大阪大学医学系研究科遺伝子治療学の中神啓徳先生と浦聖恵先生、同臨床遺伝子治療学の森下竜一先生に、これまでの経験と今後のゲノム医療の方向性について執筆いただいた。

第2章では、translational research を成功させるため必須である臨床試験のシステム整備について、国立がんセンター中央病院通院治療センター治験管理室の藤原康弘先生に論じていただいた。

第3章では、translational research 推進のために、アカデミアの立場から何をなすべきかを、浜松医科大学臨床薬理学の大橋京一先生に執筆いただいた。

第4章では、企業側の立場からみたわが国での translational research の現状と今後の課題について、日本製薬工業協会研究開発委員会の伊藤継孝先生、了戒純一先生の両先生に執筆いただいた。

Translational research を実践するうえで、臨床薬理学の役割は極めて大きい。今回の特集は、わが国での translational research の進むべき方向性を示していると思われ、読者の先生方が translational research を実践するための一助となることを祈っている。

2004年5月

浜松医科大学臨床薬理学

渡邊 裕司

〈抄録〉 第 24 回 日本臨床薬理学会年会 2003 年 12 月 11~12 日 横浜
シンポジウム 2: 我が国における Essential Medicine を考える

1. はじめに

—臨床薬理学と Essential Medicine の概念—

渡 邊 裕 司*

【はじめに】

Essential Medicine とは WHO により提唱された概念および活動であり、これまで発展途上国における適切な医薬品の供給を促し、医療の質の向上に貢献してきた。EBM の観点から薬物を選定するというその概念は、医薬品の適正使用を推進し、不必要な医薬品使用の制限に通じるものであり、先進国においてもその応用が期待されている。多剤併用の頻度が高く、医薬品投入量が諸外国と比較して高い水準にある我が国の現状を考慮すると、医師個人レベルでの処方行動の変容とともに、Essential Medicine の導入も「エビデンスに基づく合理的な医薬品使用」を実現するために検討すべき課題と考えられる。我々は、平成 13—14 年度厚生科学研究費補助金「21 世紀型医療開拓推進研究事業」の一つとして「EBM に基づいた必須医薬品リスト選定のガイドライン作成に関する調査研究」活動を行ってきた。本シンポジウムでは、班研究を通じて検討を行ったいくつかの項目について紹介する。

【途上国における WHO による Essential Medicine の意義】

Essential Medicine は、WHO により「地域住民のヘルスニーズにとって最も重要かつ基礎的で、ぜひ必要とみなされる医薬品、そしてすべての人にいつも適正な用量、剤型、価格で手に入れられるべき医薬品」と定義されている。1970 年代、数少ない先進工業国が世界の医薬品の大半を消費し、一方、世界の 75% の人口を抱える発展途上国では医薬品のわずか 20% を使用するにすぎないという発展途上国—先進国間における医薬品使用の不均衡と、

発展途上国における医薬品の絶対量の不足という社会的状況の中で、Essential Medicine がプライマリヘルスケアの重要な構成要素として認識され、1975 年 WHO によりその概念が定義された。WHO は 1977 年、最初の Essential Medicine リストを作成し、以後改訂を重ね、2002 年の第 12 版では約 300 種類の医薬品がリストに記載されている。その選定クライテリアには、1) 臨床試験により立証された有効性、安全性のデータ、2) 様々な状況下における使用成績のエビデンス、3) 適切な剤型と適正な品質の保証、4) 予想される保管や使用環境下での薬物の安定性、5) 治療に対する費用対効果比、6) できれば単剤であること、などの諸条件が挙げられ、コストも重要な要素であることが強調されている。

WHO による Essential Medicine 政策は、これまで発展途上国における適切な医薬品の供給を促し、医療の質の向上に多大な貢献をしてきた。

【わが国の医薬品使用の現状と Essential Medicine】

日本では現在、成分として約 3,000、剤型や用量、市販名などの違いを含めた品目数では約 17,000 の医薬品が存在するが、現実には各医療機関ごとに処方集を持ち医師の使用可能な医薬品数を制限している。しかし、採用医薬品の選定基準は各医療機関でまちまちであり、明確な基準を持たない医療機関も多く存在する。さらに、同規模の医療機関を比較すると、その採用数には約 2—3 倍の大きな較差が存在する。採用医薬品数の少ない病院においても大半の疾病に対して対応していることを考慮すると、医薬品目数を絞り込むことは十分可能と思われる。採用医薬品数の過剰は、「処方ミス、調剤ミスの原因」であること、さらに医薬品投入量の上昇にも関連することが指摘されており、Essential Medicine 導入は、薬物の不適正な使用に伴う有害事象の発生を抑制するとともに、医薬品投入量の上昇に歯止めをかけ、医療費にお

* 浜松医科大学臨床薬理学
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

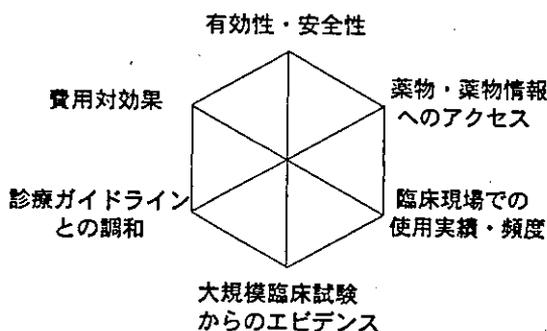


図1. クライテリアを構成する要素のスコア化

ける医薬品支出の割合の適正化にも貢献することが期待される。

【今後検討すべき課題】

班研究では、米国の Health Maintenance Organization (HMO)や Veterans Affairs、欧州とオーストラリアにおける医薬品選定の現状について調査を行った。保険制度や、自国に製薬企業を有するか否か等、状況は各国で異なるもの。これら先進国においても、さまざまなレベルで医薬品の選定がなされており、その結果は薬価償還の有無や、患者自己負担率などに反映されている。医薬品選定のクライテリアには、医薬品に関する 1) 有効性、2) 安全性、3) 大規模臨床試験から得られたエビデンスなどの

情報とともに、費用対効果を考えた包括的な医薬経済学的分析や臨床現場での薬剤利用度分析が必須であった。わが国で同様の分析を可能とするためには、処方、調剤、管理、アウトカムのモニタリングを適切に行うための全国的なデータベースの構築が急務と考えられる。また、我が国で実施された大規模臨床試験からのエビデンスの蓄積も求められる。これらの資料に基づき我が国の疾病構造の特性を反映し、診療ガイドラインと整合性を持った、独自のリストを作成することが必要であろう。

Essential Medicine 選定には、図 1 に示したようなクライテリアをスコア化するなどして客観性を確保し、専門家により構成される監視機構も整備すべきと思われる。さらに、作成された Essential Medicine リストを国、保険組合、病院等のどのレベルに適用するかということも十分議論し、医薬品リストに掲載されていない薬物を使用する場合の条件を明確化することも必要であろう。その適用には、医師の裁量を十分考慮し、製薬企業の開発力や発展性の低下をもたらすものでないことを配慮すべきである。Essential Medicine の導入により、医療経済的なメリットが期待されるが、Essential Medicine 選定の目的は、あくまでエビデンスに基づく合理的な医薬品使用による医療の質の向上と、国民の健康や生命の維持であることを忘れてはならない。

〈抄録〉第24回 日本臨床薬理学会年会 2003年12月11~12日 横浜
シンポジウム2: 我が国における Essential Medicine を考える

3. エビデンスに基づく診療ガイドラインと Essential Medicine

熊谷雄治*

薬物治療は疾患の治療において大きな部分を占めている。どのような薬物を選択するかは個々の医師、診療を行っている環境等により異なるが、実際に参考となるのは、薬剤リスト（ドラッグリスト）である。これらのドラッグリストは、世界レベル、国家レベル、自治体あるいは病院レベル、および個人レベルの4つに大別される。世界レベルのものとして WHO 必須医薬品モデルリスト（WHO model list of essential medicine）がある。

Essential drug list (EDL) は、各国、特に開発途上国が国家レベルのドラッグリストを作成する際のモデルとして、WHO が示したものである。医療を行う際の資源は有限であり、医療費の増大を抑制するために、経済的でしかも効果のある薬剤を選定する方針で作成されている。記載された薬品の一般的特徴として、安価で入手が容易（accessibility）であること、使用経験が長く安全性が高いもの、などがあげられる。また WHO ではこれをもとに EDL formulary という医薬品集のモデルを出版している。この formulary は地域、あるいは医療機関で医薬品集を作成する際の参考とすべきもので、そのままの形で受け入れるものではない。医薬品の価格、流通や知名度も含んだ accessibility や、民族差に基づくエビデンスの相違などから地域により選択すべき薬剤が異なるためである。さらに EDL には高脂血症治療薬は記載されていない。多くの地域では高脂血症以前に取り組むべき疾患が多いためであるが、先進国においては各国の事情により選定することになる。

わが国では、国家レベルの限定リストは存在しておらず、薬価収載をもって保険から給付されるという償還リストが存在している程度であり、使用可能な医療

用医薬品は製剤として約 17,000 品目、成分として約 3,000 種類にのぼる。自治体・病院での限定リストの代表的なものは病院医薬品集（formulary）である。個人レベルのものとしては p-drug(personal drug)などがあげられる。

これらのドラッグリストとは性格は異なるが、診療ガイドラインもある種のドラッグリストの側面を有している。最近、公表されているこれらガイドラインの多くは「エビデンスに基づく」等と冠されており、多数の臨床研究に基づくものが主流になっている。診療ガイドラインは単なるエビデンスの集成でなく、現時点での診療・治療方針のための指針であり、わが国の診療の状況、入手しうる薬剤の種類等により、得られている国際的なエビデンスとは異なることもあり得る。またあげられている薬剤の数はガイドラインにより大きく異なる。現在、保険適応のあるすべての薬品リストを附したのから、ガイドライン本文中には薬剤の分類のみが示され、具体的薬品名はあげられていないものまで様々である。

限定的なドラッグリストを作成することの利点には教育効率の向上、医師の臨床経験の蓄積、医薬品の流通の簡素化、個人・国家レベルでの経済性の向上などがあげられるが、問題点として医療レベルの低下をきたす可能性が高い、医師のオートノミーや製薬企業の開発に対するインセンティブを阻害する、などが挙げられる。また、限定リストの代表的なものである EDL に対して開発途上国のためのものであり、わが国では使用出来るものではなく、これに基づいて十分な治療を行うことは不可能であるという声が聞かれる。しかし、たとえば医療レベルが高い国のひとつであるオーストラリアの償還リスト“Schedule of Pharmaceutical Benefits”に収載されている薬物の数は約 1,900 品目であり、EDL に比すとかなり多いものの、日本の品目数より明らかに少ない。確かに EDL は現状のままで

* 北里大学東病院治験管理センター
〒228-8520 相模原市麻溝台 2-1-1

は受け入れ難いものかもしれないが、同種同効薬をお互いに代替できるものとするればどうであろうか。それを考えるために診療ガイドラインに沿った治療が EDL に基づいて行うことができるかについて検討を行った。

調査対象は各種学会から出版された診療ガイドライン、および作成にあたり厚生労働省または文部科学省から研究費の補助を受けたと記載されている診療ガイドラインとした。各ガイドラインにつき、薬物選定のためのエビデンス判定基準の有無、各薬剤のエビデンスレベル、同種薬剤が複数ある場合には推奨するレベルの、あるいは標準治療のアルゴリズムの記載の有無、医療経済学的側面からみた記載の有無等を調査した。また本文中、表中に記載されている薬物の数と EDL に共通して収載されているものの数を調査した。さらに薬物そのものでみた場合には共通するものは少ない可能性があるため、ガイドライン中の薬剤の分類と EDL 分類で共通する薬剤群についても検討した。例えば、EDL にある atenolol はβ遮断薬全体と代替可能であり、ibuprofen は非ステロイド性消炎鎮痛薬と代替可能であるとした。

今回は入手可能であった 15 ガイドラインについて検討した。慢性頭痛治療ガイドライン、癌疼痛ガイドラインについては、病態や合併症につき、別々に薬物治療法が記載されていたため、治療法は全部で 19 種となった。

検討した 15 ガイドライン中、治療、報告等のエビデンスと、そのエビデンスレベルの判断基準を示したものは 9 例であった。またフローチャート等で標準治療の手順を示したものは 8 例であった。医療経済学的な項目の記載があったのは 3 例のみであった。ガイドラインに掲載されている薬剤名は 0～113 まで大きなばらばらがあり、多くは数十の薬剤があげられていた。例外的なものとして、前立腺肥大のガイドラインがあげられた。本文中では具体的な薬剤名はなく、薬効分類のみが示されており、CD-ROM に収められた患者向け説明文書に具体的な薬剤名が示されていた。記載薬剤数が最も多かったものは市中肺炎ガイドラインで 113、次いで高血圧症ガイドラインが 87 であった。最も少ないものは癌治療ガイドライン中の鎮痛薬で 9 であった。これらガイドライン中に記載された薬物で EDL 中にも共通して記載されている薬物数はかなり少なく、最大の市中肺炎ガイドライン中の微生物に対する薬物でも 17、高血圧症治療薬でも 10 であった。高脂血症治療薬については、EDL の性質上の観点から薬

剤名自体が記載されていないため、共通薬剤はなかった。ガイドライン毎の共通薬剤の頻度は骨粗鬆症の 4%から癌疼痛鎮痛薬の 56%までであり、50%を越えていたものは 2 種のガイドラインのみであった。これらのことからわが国の診療ガイドラインに記載されている薬物は EDL に比し格段に多いことが明らかである。多くのガイドラインは保険適応のある全ての薬剤もしくはは主な薬剤を記載しており、ガイドライン自体で治療薬を選択しているものは少ないように思われた。一部のガイドラインでフローチャートを用いて治療の標準化を指向しているものがみられたが、これらのガイドラインでは治療薬を具体的に示さず薬効群で記載しているものが多かった。ガイドライン自体に記載されている薬効分類に基づく薬効群の数は 2 群から 15 群であった。薬効分類に基づいて、EDL に収載される薬剤で代替を行った場合には半分以上の薬効群を代替できるものが 19 例中 15 例あった。このように共通する薬剤群で検討すると多くのガイドラインにおいて薬剤群のかなりの部分が共通していた。ここで代替可能な薬剤が EDL に収載されていない薬物をみると、一定の傾向が見出された。高血圧、心不全におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、片頭痛急性発作時のトリプタンなどがまずひとつのグループであり、比較的新しく治療上のエビデンスが少ない、またコストの高いものが含まれている。もう一つのグループは心房細心の抗不整脈薬で Vaughan Williams の Ic 群、III 群、心不全のホスホジエステラーゼ阻害薬、アミオダロン、胃潰瘍の防御因子増強薬、緊張性頭痛の経口筋弛緩薬などであり、これらは有効性について議論のあるものからなると思われる。

以上のことから、EDL は確かに掲載されている薬品数は少ないものの、それぞれの薬効群で他薬剤に代替を行えば、わが国の診療ガイドラインに沿った治療も行える可能性がある。例えば医療施設レベルのドラッグリスト、すなわち formulary を作成する場合には EDL を基礎として考えることは充分可能であるし、理にかなっているものと思われる。その場合、他の薬効群を追加したり、同種薬を少数追加・置き換えを行う必要がある。この選択こそが重要であり、リストの目的によって、参考とするデータが医療経済的なものか、臨床的なエビデンスであるかが決定されるべきである。今回検討したガイドラインに医療経済学的がされているものは少なかったが、今後はコスト・ベネフィットの視点も考慮に加えたドラッグリストの作成も望まれる。

〈抄録〉 第24回 日本臨床薬理学会年会 2003年12月11~12日 横浜
シンポジウム2: 我が国における Essential Medicine を考える

5. Essential Medicine とオーストラリアにおける 医薬品制度の現状

津谷 喜一郎*

【はじめに】

「オーストラリアは人口2,000万弱の小国であり、また自国の製薬産業がないから市民の方だけを向いた薬事行政ができる」と単純にいわれるが果たしてそうだろうか？

【オーストラリアの医薬品マーケット】

オーストラリアとニュージーランド合わせてUS \$3.3bilで、世界の1%である (Scrip No.2835, 26 March 2003). オーストラリアの人口が2,000万人弱、ニュージーランドの人口が400万人弱で、両国は社会的・経済的によく似ており、比例配分するとオーストラリアの市場は、US\$2.75bil, 約3,000億円となる。日本は人口約1.2億で世界の医薬品市場の12%を占める。オーストラリアが人口2,000万人で1%であるから、日本と比べると金額ベースで医薬品使用は、約半分である。

【PBSでのくすりの数】

Pharmaceutical Benefit Scheme (PBS, 医薬品給付システム) は、オーストラリア連邦政府の持つ positive list に基づいて保険給付がなされる。そこにリストされる医薬品数は、2002年11月で generic name として594, 約600. 用量 (strength), 剤形 (dosage form), 商品名 (brand name) を別に数えて2,589, 約2,600である。

世界のどの国でも、医薬品として承認されている数は、herbal medicines (生薬・漢方薬) を除けば、3,000弱であり、オーストラリアのPBSは generic name としてこの約1/5をカバーしている。この数は過去7年間ほぼ変わらない。ただし商品名などを別にして数えたものは1995年が約1,700であるからこの7年間に約

50%増加している。

オーストラリアの約2,600に対応する日本での薬価収載品目は約17,000である。

【医薬品政策】

PBSの基本にあるのが、オーストラリアの国家医薬品政策 (National Medicines Policy: NMP) である。2000年版は4つの柱から成り立つ。

(1) 医薬品へのアクセス

この平等なアクセスを確保するのがPBSである。

(2) 品質・安全性・有効性

医療用物品管理局 (Therapeutic Goods Administration: TGA) が管理している。

(3) 医薬品の合理的使用

通常、英語で rational use of medicines と表現されるが、オーストラリアでは quality use of medicines (QUM) と称される。さまざまな教育がなされ、National Prescribing Service (NPS, <http://www.nps.org.au>) が支援している。“rational” と大上段に構えると医師から「自分の行っている処方が “irrational” だと批判されている」という誤解を生むことがありこれを避けるために QUM と表現するなど communication に配慮がなされている。

(4) 活性ある医薬品産業

Vial medicines industry と、一部のオーストラリア資本のバイオ産業のみならず、多国籍医薬品企業に対する活性ある産業育成のための政府からの支援を指す。

【PBSの歴史】

1947年に医薬品給付法 (The Pharmaceutical Benefit Act) が、制定される。この前後の経緯は興味深い。2年前の1945年の最初の法律は、ビクトリア州から裁判を起こされ、憲法違反と判定された。健康に関することは州の管轄下で、連邦政府が医薬品についてPBSで

* 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

全国民にサービスを行うのはおかしいという論理である。表面上は、州と連邦政府との裁判であったが、その背景には医師会の強いlobbyingがあった。医師会は限定された償還リストを持つPBSは「医師の処方自由」(freedom to prescribe)を侵すと考えたのである。Professional autonomyが議論されたのである。ついで1946年に改憲のための国民投票がなされ、連邦政府に社会事業の権限を付与することとなり、1947年に上記の法律がとれる。

1953年にフォーミュラリ委員会(Formulary Committee)が設立される。その後、医薬品給付諮問委員会(Pharmaceutical Benefit Advisory Committee: PBAC)へと発展する。

1987年に国民健康法(National Health Act)が改正され、コストと効果の概念が入る。

【薬剤経済学ガイドライン】

1990年に薬剤経済評価のガイドラインの案が作成される。費用対効果(cost-effectiveness)の概念が取り入れられている。1990年にガイドライン第1版が出され、コントロール群をどう選ぶかなどの記載がある。1995年に第2版が出され、1990年代のエビデンスに基づく医療(evidence-based medicine: EBM)の影響を受けてシステマティック・レビューの考えが入る。2002年の第3版は、コスト算出の際の間接コストの取り扱いが議論され、それが恣意的に用いられるため推奨されなくなった。

この薬剤経済評価のガイドラインは医薬品の「効率」を確保するためのものである。古典的な薬の3要素、品質・安全性・有効性に加うるに第4の要素としての効率がオーストラリアの薬事行政で明確にあらわされたことになる。

【アクセスを確保するPBSを日本から見ると】

PBSはオーストラリア国民の医薬品への公平なアクセスを確保するものであるが、その背景となる社会的要因を日本と比較しTableに示す。

オーストラリアは国土が広く人口が少なくそこに医療機関や薬局が散在している。医薬品アクセスへの地理的阻害要因は強い。一方、日本にも僻地は一部ある

Table 医薬品へのアクセス阻害要因のオーストラリアと日本の違い

アクセス阻害要因	Australia	Japan
地理的要因	++	-
時間的要因	+	-
経済的要因	+-	-

ものの地理的阻害要因はほとんどない。アクセスに要する時間は地理的要因とも関係し、またwaiting listと称されるサービスを受けるまで待つ時間も長い。日本はこれもほとんど存在しない。経済的要因は、オーストラリアのPBSが進展した時代である1960年代70年代の日本はGDPが毎年10%上昇、医療費も時には20%の伸びを示すという状況で、経済的な要因もほとんどなかった。

すなわちオーストラリアで医薬品への公平なアクセスを確保するため、医薬品の数を限定しPBSリストを作成するという考えを、社会背景が違う日本へそのまま持ってくるのは難しい。日本は世界でももっとも医療サービスへのアクセス性のよい国である。

【日本でEMLを国レベルで作るには】

オーストラリアの状況の調査から、日本を念頭におき、日本でEssential Medicines List (EML)を国レベルで作るための方法を考えてみよう。

第1に、政策形成と一定の時間が必要である。

第2に、医薬品の保険償還システムと組み合わせる方法がある。オーストラリアのPBSは償還するものをリストするpositive listであり、イギリスのNational Institute for Clinical Excellence (NICE)が作成しているのは保険償還しない事項をリストしたnegative listである。

第3に、有効性と効率を扱う部門を厚生労働省中で明確に分離し、それぞれのエキスパートを養成する。

第4に、対象となる医薬品の分別化と段階的な導入が必要である。新薬、既存薬など作業の段取りを決めることが重要である。

第5に、薬剤経済評価のガイドラインが必要である。

18P-103

日本の相補代替医療のコストは3.5兆円

東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学

○津谷喜一郎

【目的】医療資源の効率的使用が関心を呼び、pharmacoconomicsの重要性が指摘される一方で、相補代替医療 (complementary and alternative medicine: CAM) の利用が高まっている。日本人はCAMにいくらほどお金を払っているであろうか？

【方法】(財) 生存科学研究所により2002年に設立された「代替医療と国民医療費研究会」において招聘し講演とインタビューをした、CAM領域の主たる6つの業界関係者からの情報に基づき推定。

【結果】(1) 健康食品：2001年4月に「特定保健用食品」と「栄養機能食品」の2つのカテゴリーからなる「保険機能食品」制度が施行された。それぞれ5,000億円。さらにその他の「いわゆる健康食品」をいれて2兆円。

(2) 鍼灸とあん摩マッサージ指圧：活動しているはり師は約7万人。1人が平均1日5人の患者を4,000円で診て1日2万円。1年300日として平均年収600万円。7万人×600万円=4,200億円。1日8人という推計もあり、5,000億円。療養費取り扱いの保険分は70億円。あん摩マッサージ指圧(あま指)師9.6万人のうち鍼灸師とのダブルライセンスが30%。あま指師のみ6.7万人が、平均1日4人の患者を4,000円で診て、計3,200億円。保険分は100億円。

(3) 漢方薬と生薬：薬事生産動態統計から、医療用漢方製剤800億円、一般用漢方製剤150億円、配置用家庭薬15億円、計1,000億円。「刻み」の生薬は医療用35億、その他20億、計55億。生薬製剤は45億。全体で1,100億円。

(4) 柔道整復師：柔道整復師は3.2万人。療養費取り扱いの保険が2,700億円。1日3万円だが、スポーツ障害や労災の自費分で1日1万円。これを含めて計3,700億円。

(5) 水ビジネス：清涼飲料水全体は3.4兆円。このうち紅茶8,000億円、コーヒー7,000億円、炭酸飲料3,000億円、ミネラルウォーター1,200億円。ポカリスエットなどの「アイソトニック飲料」は計2,800億円。先の健康食品2兆円のうちの30%が「水もの」。

(6) 療術師：全日本療術師協会会員が2,200人、実際にはその10倍として2.2万人。平均1日7人の患者を4,000円で、月20日施術するとして、1,500億円。

(1)-(6)の合計は、約3兆5,000億円。国民医療費約30兆円の12%を占める。

【考察と結論】(1) CAMの定義とデータ源の正確度と精度は常に問題になる。しかし一定程度、操作的に決めて推計を行うことは全体像を把握するのに有用。(2) 医療用医薬品が6兆円、OTCが1兆円、計7兆円としてCAMは約半分。(3) 医薬品とともにCAMの費用対効果の研究が今後ますます重要。

〈抄録〉第24回 日本臨床薬理学会年会 2003年12月11~12日 横浜
シンポジウム2:我が国における Essential Medicine を考える

4. Essential Medicine と欧州諸国における 医薬品制度の現状

川上 純 一*

WHO は Essential Medicine (必須医薬品) の選定要件として、(1) 大多数のヘスルケア・ニーズを満たす医薬品 (health of majority の概念)、(2) 疾病構造、医療設備、医療従事者の教育経験、医療財源、遺伝的・人口統計学的・環境的因子など、(3) 臨床試験に基づく有効性と安全性についての確実で適切なデータ、様々な状況における一般使用でのエビデンス、(4) 生物学的同等性を含む品質の保証と、予期される保管や使用条件での安定性の確立、(5) 類似品が複数ある場合は、相対的な有効性、安全性、品質、価格、入手可能性の面でより優れたもの、(6) 個々の医薬品価格ではなくて治療費総額で比較し、費用対効果比はリスト収載の医薬品選択に際して大いに考慮するなどを挙げている。これらの要件に基づく必須医薬品の概念は、発展途上国における医薬品へのアクセスや医療レベルの向上のみならず、先進国も含めた世界におけるそれぞれの場所 (国、地域、病院など) での医薬品政策のあり方とも共通すると考えられる。また、医薬品リストは、その作成プロセス (クライテリアに基づく評価と選択) の重要性和、Formulary (医薬品集) としての有用性 (治療方針・薬剤選択の標準化、医薬品情報の整備・最新化、教育用ツール、医療費の抑制手段など) も合わせ持つ。

日本における医薬品の選択や使用に影響を与える医療制度の現状としては、病院などの各セクターで実際に使用可能な医薬品は採用や契約により制限を受けているが、国レベルでは承認された医薬品は一部の例外を除いてほぼ全てが薬価基準に収載されるため、保険償還の可否に基づく医薬品使用の誘導は事実上ない。また、今までは原則として出来高払いで保険償還の総枠規制もなく、償還価格は統制されていても納入価格との差益があるた

め、価格統制自体が医薬品の選択や使用制限の支配要因にはなりにくい。

各国における保健医療システムは、その財源と供給に基づき以下のように分類できる: 旧ソ連や東欧のセマシュコ型 (国家財政による国営医療)、英国や北欧のビバレッジ型 (国税や地方税による NHS などの公的医療)、大陸欧州諸国のビスマルク型 (社会保険による公私混合の供給) および米国のマーケット型 (私的保険による managed care)。なお、日本の医療制度は健保に国保が組み合わさっており、ビスマルク型をベースにビバレッジ型が混合した形態と考えられる。欧州における医療政策の変革方針としては、ビバレッジ型では、公的供給体制の効率化のために、管理競争の導入、私的セクターとの契約の活用、地方分権・民営化などが行われている。また、ビスマルク型では、社会保険制度の改革を目的として、総額予算制による規制、介護保険による財源確保、優先度に基づく配給制、保険自由選択制による競争導入などが図られている。

西ヨーロッパ諸国における医薬品供給サイドへの規制として、医薬品使用とその費用に対する適正化政策には、(1) 価格・利益率規制、(2) 価格数量協定、および (3) 医療経済評価が挙げられる。(1) 価格・利益率規制には、直接規制と間接的規制がある。直接規制とは、多くの国で行われている市場価格・償還上限額・卸売価格の設定や、価格設定手法の適用 (ギリシャ、アイルランド、イタリア、オランダ、ポルトガル等での国際価格比較) および価格改正 (凍結・値下げ) である。一方、間接的規制としては、イギリスにおいてのみ行われている医薬品価格規制制度 (PPRS: 製薬企業の資本利益率、すなわち投下資本をもとに算出した上限枠に基づく収益規制) が該当する。これらの価格・利益率規制には、政府・保険者にとっては医療・償還費を抑制し、患者にとっては公衆衛生・社会連帯性・経済効率の見地から支払うべき

* 富山医科薬科大学附属病院薬剤部
〒930-0194 富山市杉谷 2630

以上の金額が請求されないことを保証する意義がある。

(2) 価格数量協定としては、日本にはない制度であるが、販売予測に基づく販売数量の規定（オーストリア、スウェーデン、スペイン）、医薬品予算（一部）の高価な新薬への割り当て（イタリア、オランダ）、有利な価格での早い市場アクセスとその見返りとしての定期的値下げの義務（フランス）などがある。(3) 医療経済評価は多くの欧州諸国で実施されており、償還額決定のためのツール（オランダ、フランス）、処方者に指針を与えるシステム（イギリスの国立最適医療研究所：NICE）、薬剤経済評価のためのガイドライン作成（フランス、イタリア、オランダ）、提出される費用対効果基準の活用（フランス、アイルランド、イタリア）、費用対効果に関するエビデンスの価格交渉への使用（デンマーク、スウェーデン）などが挙げられる。

次に、西ヨーロッパ諸国における医薬品の需要サイドに影響を与える制度や政策について考える。背景的理解として、欧州では、医薬品の選択において最も重要な基準は「治療上のニーズ」であり、その自由は最大限に尊重される（どの医薬品を処方してよいか否かの規制は少ない）。しかし、全ての医薬品やその使い方（用法用量や投与日数など）が償還の対象になるわけではない。プライマリ・ヘルスケアの医師が処方する薬物治療は、通常、大多数の患者にとって費用対効果のよい医療である。仮に、償還対象の薬物リストの範囲が狭く、患者の負担が大きすぎると、結局は公衆衛生のコストが増加する。そこで、処方者に影響を与える制度として、ポジティブリスト（ほぼ全ての国）またはネガティブリスト（ドイツ）による償還医薬品の制限、多くの国で行われている治療ガイドラインの作成と処方モニタリング、医薬品の総枠規制とインセンティブとなる医薬品予算制（ドイツ、イギリスなど）などが行われている。また、ブランド医薬品よりも安価なジェネリック薬の使用に関しては、上昇する医薬品コストを抑制するツールとして積極的な国（ドイツ、スイス、デンマーク、イギリス、オランダ）と、もともと価格抑制が働いているため消極的な国（スペイン、ポルトガル、ギリシャ、イタリア）がある。しかし、スペインやポルトガルでは、コピー医薬品の市場シェアが大きい。最近の傾向としては、やはりジェネリック薬の使用は増えてきているのが現状であろう。例えば、オランダにおいては、数量シェアで1995年はブランド薬とジェネリック薬がそれぞれ50%以上と30%以下であったが、2001年には共に約40%でシェアはほとんど変わらなくなっている。多くの国において行

われている一般名処方と、さらにデンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、オランダなどにおいて認められている薬剤師の代替調剤がジェネリック薬の使用状況と関わっているようである。ジェネリック薬使用の促進政策の新しい例として、フランスの国民健康保険庁（CNAM）と契約した医師（一般医組合 MG-France）は、処方医薬品の金額で15%は比較的安価な医薬品（うち5%はジェネリック薬）を使用することが求められた。

日本と西ヨーロッパ諸国における医薬品使用の実態を比較すると、例えば国民一人当たりの医薬品消費額では、日本はどの国よりも多く西ヨーロッパ地域の平均の約2倍となっている。また、国民医療費に対する医薬品費用の比率も、国民医療費自体が低いポルトガルとスペインを除いてほぼ全ての国よりも高く、例えばスイス、ドイツ、オランダ、デンマーク、フランスと比較するとその約2倍の比率となっている。今後は、日本においても、医薬品の償還価格の切り下げによる医薬品費用の抑制だけでなく、国民医療の基本となる医薬品の適正使用とその質的向上を導く方策としての医薬品評価・選択のあり方を模索する必要があると思われる。

以上、「国民医療に必要な医薬品をどのように選択するのか」という観点から、欧州諸国の医薬品制度を概説した。必須医薬品としてくすりを選択することは、製剤品質の保証、EBMの実践、標準治療ガイドラインとの対応および医薬品情報としてのFormulary作成を通じて、薬物療法の質的向上を導くこととなる。需要者サイドにおいては、インセンティブを伴う医薬品予算制度がある一方で、治療上のニーズは最大限尊重され、必要に応じて制限を超える使用は当然保証されるべきであろう。供給者サイドに対しては、価格・利益率規制、価格数量協定、薬剤経済評価などの適正化政策が存在する。患者や国民サイドにおいては、不必要で過度な経済負担がないこと、また受ける薬物治療へのアクセスとその質、さらには情報の開示性が保証されることは大切である。政府・自治体・保険機能者としては、医療保険制度を維持するために、医療や償還のコストを適切に抑制する必要がある。また、Formularyは、医学薬学生や医療専門職者に対する教育的ツールとしての側面も合わせ持つ。これらの種々の要素を集約したものが「国・地域における大多数の患者にとって費用対効果のよい治療を実践するための制限医薬品集」であり、そして、完成されたリスト自体よりも、医薬品を評価・選択する基準とそのプロセスが重要であることは言うまでもない。

18P-39

日本における薬物間相互作用に関する医薬品情報の最新化に関する調査

富山医科薬科大学附属病院薬剤部

○川上 純一, 山田 聡人, 三村 泰彦, 足立伊佐雄

【目的】頻繁に更新される医薬品の安全性に関する情報を把握することは、医薬品のユーザーである医師、歯科医師、薬剤師、看護師、その他の医療従事者にとって医薬品適正使用やリスクマネジメントの観点から極めて重要である。本研究では、医薬品相互作用に焦点をあてて、日本において市販されている医療用医薬品に関して、どのような新しい相互作用が追加されて情報が最新化（アップデート）されているのか近年の動向を調査した。そして、ユーザー側とメーカー側のそれぞれにおいて必要な医薬品相互作用に関する情報活動について考察した。【方法】調査機関は、2000年1月から2003年12月までの4年間とした。調査対象は、日本において市販されている全ての医療用医薬品の添付文書とした。医薬品安全対策情報—医療用医薬品使用上の注意改訂のご案内—(Drug Safety Update: DSU) (編集・発行: 日本公定書協会, 日本製薬団体連合会) をデータソースとした。ハンドサーチにより、相互作用に関する改訂内容を、重要度、カテゴリー、相互作用機序、情報の根拠に基づいて分析した。【結果・考察】日本においては、2000年以降、年間約100件の医薬品相互作用情報が毎年新たに追加されており、禁忌はうち約20件であった。相互作用機序では、薬物代謝(約50%)、次いで薬力学的相互作用(約30%)に関する改訂が多かった。薬物代謝に関しては、P-450分子種、特にCYP3A4を介した相互作用が多数改訂されていた。最新化される相互作用の約40%にしか参考文献が引用されておらず、半数以上は参考文献なし、または企業報告であった。また、参考文献が引用されていても、そのうち約60%は改訂報告から4年以上前の古い文献であり、添付文書の改訂に関わる当該相互作用の直接的な根拠ではないケースが数多く認められた。したがって、ユーザー側として医薬品情報を収集する病院薬剤部などの部門では相互作用に関して最新化される情報とその根拠を常に把握することが重要である。また、現在運用されている医薬品医療機器情報提供ホームページでは、厚生労働省が製薬企業に指示した使用上の注意の改訂は全て掲示されているが、メーカーの自主改訂については2004年3月以降のDSUがpdfファイルとして閲覧可能な状態にあるだけである。したがって、メーカー側にも全ての医療用医薬品における添付文書の更新情報を網羅していて、かつ検索もできるような公的なアーカイブ、例えばweb上で公開されている相互作用データベースなどの設置が望まれる。

18P-40

Prediction of total propofol clearance from in vitro study using human kidney and liver

Department of Clinical Pharmacology, Gunma University-Graduate school of Medicine¹, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Gunma University-Graduate school of Medicine²○中村 克徳¹, Saleem Wael^{1,2}, 平岡 治彦^{1,2}, 滝澤 大介^{1,2}, 山本康次郎¹, 後藤 文夫², 堀内 龍也¹

[Objective] Propofol is commonly used in anesthesia and intensive care unit. Approximately 60% of propofol is excreted in urine as glucuronide and 40% as hydroxylated metabolites. Liver, kidney and intestine are suspected as clearance tissues. The contribution of liver and kidney tissues toward propofol metabolism was studied by in vitro-in vivo scale up approach. [Methods] After obtaining the informed consent, renal tissue was obtained from 5 patients who received renal nephrectomies. Enzymatic activities of CYP and UDPGT in microsomal protein samples from each patient were estimated from the decrease of propofol concentration. Hepatic activities of CYP and UDPGT were measured using human liver microsomes obtained from commercial source. In vivo-in vivo scale up of the tissue clearance was performed assuming Well-Stirred Model. [Results] Activities of CYP in renal microsomes were negligible. Although activities of UDPGT in the kidney were higher than those in liver, the estimated hepatic intrinsic clearance was higher than that in kidney, because of the large tissue volume and high protein concentration. The measured activities of UDPGT in this study seemed much lower than the intrinsic clearance estimated from in vivo study. [Discussion] High activity of CYP in liver microsomes is consistent with the blood flow limited hepatic clearance of propofol. Although the primary site of propofol glucuronidation could be liver, renal glucuronidation activity could not be negligible.

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 Pravastatin 服用患者における リスクファクターと血清脂質値に関する調査

内田 信也*¹ 渡邊 裕司*¹ 後藤 真寿美*²
前田 利男*² 橋本 久邦*³ 中野 眞汎*²
大橋 京一*¹

Risk Factors and Serum Cholesterol Concentrations in the Patients Given HMG-CoA Reductase Inhibitor, Pravastatin

Shinya UCHIDA*¹ Hiroshi WATANABE*¹ Masumi GOTO*²
Toshio MAEDA*² Hisakuni HASHIMOTO*³ Masahiro NAKANO*²
and Kyoichi OHASHI*¹

- *¹ Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, Japan
*² Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan
*³ Department of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

Purpose : HMG-CoA reductase inhibitors (statins) have been widely used in the treatment of hypercholesterolemia in Japan as well as in Western countries. Although statins have been shown to be effective in the prevention of coronary heart disease (CHD) in high-risk patients, the potential benefit of statins on the overall mortality has not been proven in subjects at lower risk for CHD. In this study, we investigated the risk factors and serum cholesterol concentrations in patients given pravastatin.

Methods : Patients who were given pravastatin during the period from June 2002 until May 2003 in the Hamamatsu University Hospital were studied. Data for height, body weight, age, gender, smoking and history of diabetes mellitus, hypertension and CHD in the patients were collected from their case records. Serum cholesterol concentrations were determined before and after the treatment with pravastatin. The ethics committee in the Hamamatsu University approved this study.

Results : There were 213 male (37.4%) and 356 female (62.6%) patients given pravastatin. The mean age of the patients was 63.9 yrs, and % of the patients aged under 50 yrs was 10.7%. Seventy-seven % of the patients had no history of CHD. Female patients without smoking, diabetes mellitus, hypertension and CHD constituted 17% of all patients. Total and LDL cholesterol levels in all groups were significantly decreased by 17.6% and 25.5%, respectively, after the administration of pravastatin. Treatment with pravastatin was started at the lower total cholesterol levels in male patients or patients with CHD than in female patients or patients without CHD.

Conclusion : Our results suggest that significant numbers of patients with a low risk for CHD were prescribed the statins, and that placebo-controlled large-scale trials should be conducted to demonstrate the benefit and safety of statin treatment on overall mortality in Japan.

Key words : HMG-CoA reductase inhibitors, statins, pravastatin, hypercholesterolemia, risk factor

結 論

近年、わが国においてもライフスタイルの欧米化な

どにより動脈硬化性疾患が増加し、死因統計で癌と並ぶ大きな位置を占めるようになった。国内外の多くの研究から血清コレステロール値が上昇するに従い、男

*¹ 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座 *² 静岡県立大学大学院薬学研究科臨床薬剤学講座 *³ 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

別刷請求先：渡邊裕司 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座 〒431-3192 浜松市半田山1-20-1

(投稿受付 2004年8月13日, 第2稿受付 2004年12月2日, 第3稿受付 2004年12月28日, 掲載決定 2004年12月28日)

Table 1 Demographic characteristics of the patients treated with pravastatin at the point of the survey

	Male	Female	Total
Number of patients	213 (37.4%)	356 (62.6%)	569 (100%)
Age [years]	63.2±11.6	64.2±12.2	63.9±12.0
Height [cm]	164.3±6.2	151.8±6.1	156.5±6.1
Weight [kg]	63.2±10.0	52.0±8.9	56.2±9.3
Periods for the treatment with pravastatin [month]	48.9±40.4	59.5±46.5	55.5±44.6
Smoking	63 (11.1%)	31 (5.4%)	94 (16.5%)
Risk factors			
Coronary heart disease	80 (14.1%)	52 (9.1%)	132 (23.2%)
Diabetes mellitus	73 (12.8%)	126 (22.1%)	199 (34.9%)
Hypertension	141 (24.8%)	206 (36.2%)	347 (61.0%)

Values are numbers of patients (% of all patients (n=569)), or mean ± SD.

女を問わず虚血性心疾患発症リスクは増加することが示され¹⁻³⁾、高コレステロール血症治療の重要性がますます高まっている。高コレステロール血症に対する薬物療法の選択肢はいくつかあるが、なかでも 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬 (スタチン) は強力な LDL コレステロール (LDL-C) 低下作用を有することから、現在第一選択薬として用いられている。欧米諸国を中心に行われた多くの大規模臨床試験では、虚血性心疾患患者を対象とした二次予防試験だけでなく、虚血性心疾患既往歴のない一次予防の場合においても、スタチンによる LDL-C の低下が心血管イベントの発生率や虚血性心疾患死亡率、さらに総死亡率を低下させることが示されている⁴⁻⁶⁾。

一方、わが国では虚血性心疾患の発生率が欧米諸国の 1/4 から 1/10 と低いことが知られている⁷⁾。さらに遺伝的素因やライフスタイルも欧米諸国のそれらと異なることから、欧米諸国における大規模試験の結果を日本人にそのまま適応できるかどうか疑問視する意見もある⁸⁾。

わが国においては 1989 年に pravastatin が発売されて以来、数種のスタチンが臨床適用され、多くの患者に投与されている。しかしわが国においてスタチンがどのような背景を持つ患者に使用されているかを実態調査した報告はほとんどない。スタチンの適正使用を推進するためにも、スタチン使用の実態を把握することは重要である。本研究では、浜松医科大学附属病院において pravastatin を投与されている患者を対象とし、リスクファクター (年齢、性、喫煙習慣、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患の既往) および pravastatin 服用前後の血清脂質値を調査した。

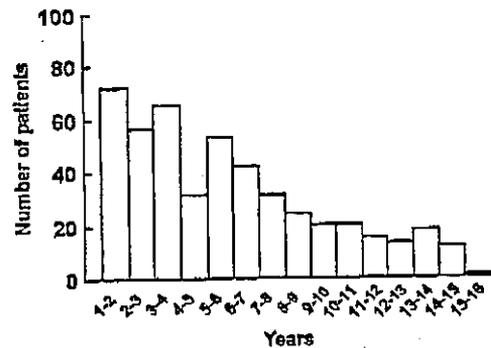


Fig. 1 Periods treated with pravastatin

方法

浜松医科大学附属病院において 2002 年 6 月から 2003 年 5 月の間に pravastatin (メバロチン®) を投与された全患者 (581 例) 中、カルテおよび病院オーダリングシステムを調査しえた 569 例を対象とした。調査期間 (2003 年 6 月～2003 年 8 月) 中の pravastatin 最終投与日における対象患者の身長、体重、年齢と喫煙歴ならびに虚血性心疾患、糖尿病および高血圧の既往の有無について調査した。さらに pravastatin 服用前と調査時における血清脂質値が調査可能であった 478 例において総コレステロール (TC)、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C) およびトリグリセリド (TG) を調査した。Pravastatin 服用前かつ調査時の臨床検査値をカルテないしオーダリングシステム上から調査することが可能であった症例においては、アスパラギンアミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチンキナーゼ (CK)、血清クレアチニン (s-Cre)、血液尿素窒素 (BUN)、随時血

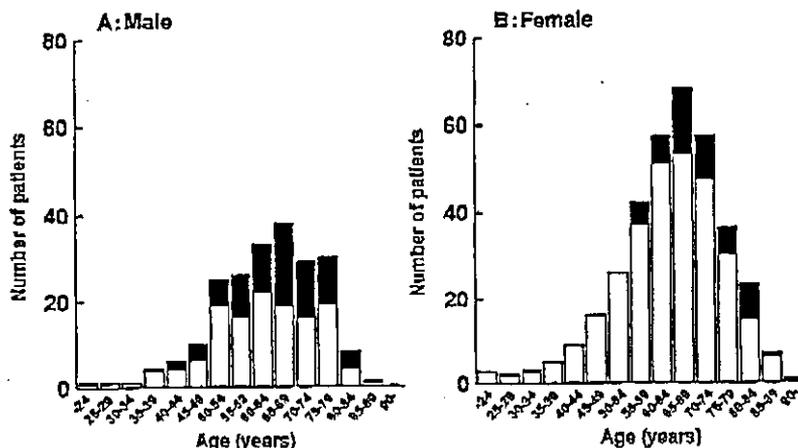


Fig. 2 Number of male (A) and female (B) patients with coronary heart disease (CHD, ■) or without CHD (□)

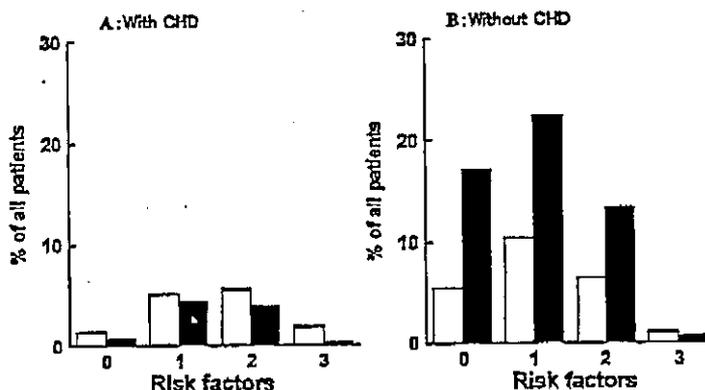


Fig. 3 Number of risk factors (smoking, diabetes mellitus and hypertension) in the patients with (A) and without (B) coronary heart disease (CHD)

Data are % of all patients (n=569).
□ : Male, ■ : Female

糖 (BS) およびヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) についても調査した。データは平均値±標準偏差で表示した。統計学的解析は Student's t-test を用い、危険率 5%未満を有意差ありと判定した。本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認の下に施行した。

成 績

調査した患者のうち男性は 213 例 (37.4%)、女性は 356 例 (62.6%) であり、女性患者が男性患者の 1.7 倍を占めた。対象患者の年齢は 63.9±12.0 歳であり男女間に有意な差異は認められなかった (Table 1)。対象患者における pravastatin 服用期間は 1 年以内の頻度が最も高く経時的に減少する傾向が認められた (Fig. 1)。また平均服用期間は 55.5±44.6 月であった。対象患者の既往歴では高血圧が最も多く全体の 61.0%であった。次いで糖尿病が

34.9%；虚血性心疾患が 23.2%、喫煙が 16.5%であった (Table 1)。対象患者の年齢分布では男女ともに 65 歳から 69 歳にピークが認められ、49 歳以下の患者は全体の 10.7%であった。虚血性心疾患の既往のある患者は男性では 40 歳から認められたのに対し、女性では 55 歳からであった (Fig. 2)。

虚血性心疾患の既往の有無について調べたところ、男性患者の 37.6% (全体の 14.1%) と女性患者の 14.6% (全体の 9.1%) では虚血性心疾患の既往を有していた。すなわち全対象患者の 23.2%が二次予防目的のスタチン使用であった (Table 1)。一方、全対象患者のうち 22%においては、虚血性心疾患の既往がなく、かつ喫煙歴、糖尿病、高血圧のいずれも有していなかった。その中で女性患者は 97 例 (17.1%) を占めた (Fig. 3)。

Pravastatin 服用開始前後における血清脂質値の調

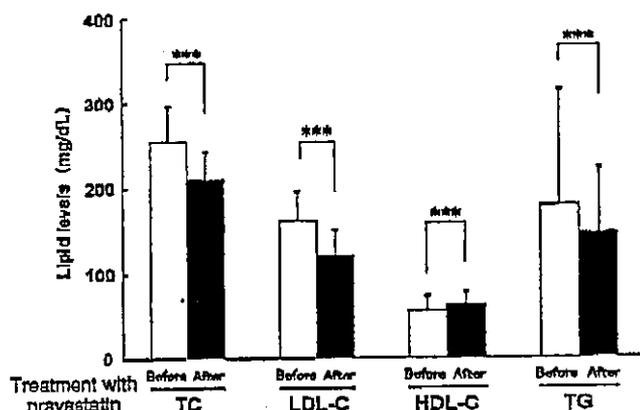


Fig. 4 Lipid profiles in the patients before (□) and after (■) the treatment with pravastatin
TC: Total cholesterol, LDL-C: LDL cholesterol, HDL-C: HDL cholesterol, TG: triglyceride, *** $p < 0.001$

査によると、対象患者の TC は 255 ± 41 mg/dL から 210 ± 34 mg/dL へと 17.6% 有意に低下した。同様に LDL-C および TG はそれぞれ 25.5% および 18.7% 有意に減少した。一方 HDL-C は 8.7% 有意に増加した (Fig. 4)。さらに対象患者を性別および虚血性心疾患の既往によって層別化したところ、TC、LDL-C および TG は性別および虚血性心疾患の既往にかかわらずいずれの群においても有意に低下した (Fig. 5)。また HDL-C は女性で心血管疾患の既往がある群を除き有意に増加した。さらに男女ともに虚血性心疾患の既往がある群では既往なし群に比べ、また虚血性心疾患の既往にかかわらず、女性に比べ男性においてより低い TC レベルから pravastatin の投与が開始されていた (Fig. 5 A)。

Table 2 に pravastatin 服用患者における服用開始前および服用後の臨床検査値を、糖尿病既往あり群となし群に分けて示した。糖尿病既往なし群では、いずれの検査値においても服用前後で有意な差は認められなかった。一方、糖尿病既往あり群では pravastatin 服用後では、BUN および s-Cre は有意に高値を、HbA_{1c} は有意に低値を示した。

考 察

本研究では、わが国においてスタチンがどのような背景を持つ患者に使用されているかを推測する目的で、浜松医科大学附属病院において pravastatin を投与されている患者の背景を調査し、さらに本薬剤が血清脂質値に及ぼす影響について検討した。

今回は pravastatin 服用患者の 569 症例の背景について調査した。この症例数は浜松医科大学附属病院における pravastatin 処方数の 98% にあたる。今回の

対象患者において虚血性心疾患既往歴のある患者は全体の 23% のみであった。現在までに行われている大規模臨床試験から、虚血性心疾患の二次予防におけるスタチン投与の有用性は明確に示されているが、一次予防の場合には二次予防の場合に比べその有用性が低くなることが知られている⁹⁾。今回の調査から、わが国におけるスタチン投与患者の多くが、比較的有用性の低いと考えられる一次予防であると推察された。また女性で虚血性心疾患、糖尿病、高血圧の既往および喫煙歴のない患者が全体の 17% 占めていた。虚血性心疾患に対するスタチン投与の有用性は、患者のベースラインリスクに依存することが明らかにされており⁹⁾、虚血性心疾患の絶対リスクが欧米諸国に比べ低いわが国において一次予防、とくに高コレステロール血症のみを有する女性患者など、低リスク群に対するスタチンの有用性は十分に証明されているとは言えない。今後 EBM の観点からも医療経済的な観点からも、日本人におけるスタチン投与の有用性の検証が必要であると思われる。

今回の対象患者のうち 478 症例 (全症例の 84%) において、pravastatin 開始および調査時の血清脂質値が調査可能であった。Pravastatin 開始時の TC および LDL-C はそれぞれ 255 mg/dL および 162 mg/dL であった。この値は欧米および日本で行われた大規模臨床試験でのスタチン開始時での値とほぼ同値かやや低い値である^{4-6,10-12)}。今回、pravastatin の投与によって TC は 18%、LDL-C は 26% 有意に低下した。Pravastatin を用いた大規模臨床試験における TC および LDL-C の低下率はそれぞれ 20% および 25% 程度であることから^{5,6,11,12)}、それらの試験同様、本研究結果は pravastatin の良好なコレステロール低

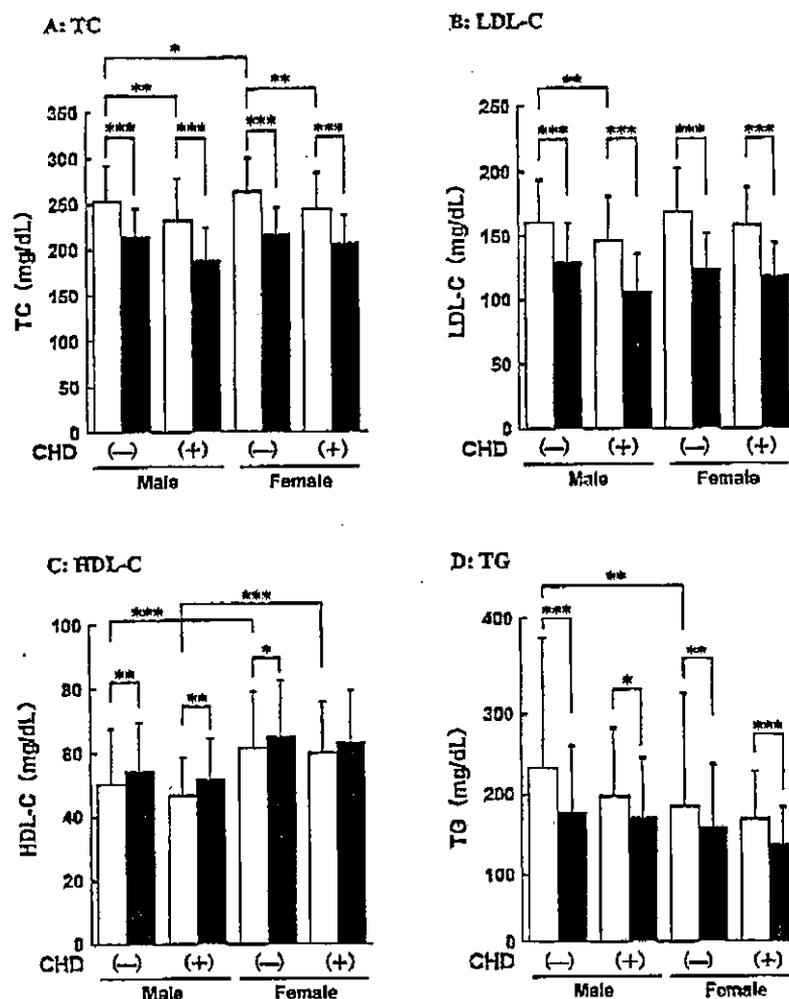


Fig. 5 Lipid profiles before (□) and after (■) the treatment with pravastatin in male and female patients with or without coronary heart disease (CHD)

TC : Total cholesterol, LDL-C : LDL cholesterol, HDL-C : HDL cholesterol, TG : triglyceride, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Table 2 Laboratory data before and after the treatment with pravastatin in the patients with or without diabetes mellitus

Laboratory data	Diabetes mellitus	Number of patients	Before pravastatin	After pravastatin
AST	-	220	24.3±12.7	23.0±10.0
	+	132	22.8±9.2	22.8±13.9
ALT	-	221	23.0±10.0	21.7±16.8
	+	129	22.8±12.4	22.2±20.6
CPK	-	192	106±83	108±58
	+	116	99.8±93.3	115±106
BUN	-	208	16.4±5.2	16.9±6.2
	+	130	16.8±7.0	18.4±9.1**
s-Cre	-	199	0.819±0.300	0.838±0.336
	+	131	0.770±0.367	0.909±0.615***
BS	-	107	104±19	105±23
	+	118	163±74	153±84
HbA _{1c}	-	53	5.57±0.49	5.59±0.54
	+	104	7.64±1.74	7.37±1.61*

Values are mean ± SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

AST : L-aspartate aminotransferase, ALT : L-alanine aminotransferase, CK : creatine kinase, s-Cre : serum creatinine, BUN : blood urea nitrogen, BS : blood glucose, HbA_{1c} : hemoglobin A_{1c}

Table 3 Demographic characteristics of the patients in the quartile treatment periods with pravastatin

	Periods with pravastatin [month]			
	0.9—22.1	22.1—50.8	50.9—87.2	87.5—174.5
Number of patients	118	119	119	118
Male	56 (48%)	40 (34%)	49 (41%)	33 (28%)
Age* [years]	59.4±13.2	64.2±11.7	64.6±11.9	65.1±11.0
Smoking*	23 (19%)	21 (18%)	18 (15%)	16 (14%)
Risk factors				
Coronary heart disease	36 (31%)	30 (25%)	23 (19%)	21 (18%)
Diabetes mellitus	39 (33%)	34 (29%)	41 (34%)	48 (41%)
Hypertension	63 (53%)	79 (66%)	72 (61%)	76 (64%)

Values are number of patients or mean±SD.

(): % of numbers in the quartile treatment periods with pravastatin.

*Data at the point of the survey are presented.

下作用を示すものである。

今回興味深いことに、男女ともに虚血性心疾患の既往がある群では既往なし群に比べ、pravastatinはより低値のTCレベルから処方開始されていることが明らかとなった。また虚血性心疾患の既往にかかわらず、女性に比べ男性でより低いTCからpravastatinの処方開始されていた。このことは、処方者が虚血性心疾患発症リスクを考慮し、男性や虚血性心疾患の既往のある患者に対して、より低いTCから投与を開始したものと考えられる。

スタチン投与による臨床検査値の変動は、糖尿病の既往なし群では認められなかった。糖尿病を有する患者でpravastatin服用後においてHbA_{1c}が有意に低下していた。本研究では糖尿病の治療開始時期などの調査は行っていないため、HbA_{1c}が低下した理由は明らかではないが、pravastatin服用期間中に糖尿病の治療が開始されたのではないと思われる。さらに糖尿病を有する患者において腎機能検査値(s-Cre, BUN)の有意な上昇を認めた。このメカニズムは明らかではないが、糖尿病の合併症として腎機能障害の頻度は高く、非糖尿病患者群ではpravastatin投与によってもs-CreとBUNの有意な変化は認められないことから、糖尿病の自然経過を反映するものかもしれない。

今回の調査は浜松医科大学附属病院のpravastatin服用患者を対象とした。本研究結果は大学病院のような特定機能病院のものであり、直接わが国全体の処方動向と一致するものではないかもしれない。一般病院や診療所などにおける同様な調査の結果と併せて考慮する必要があるだろう。

さらに本研究では2002年6月から1年間の期間に

pravastatinを投与されているほぼ全患者について調査し、2002年6月からさかのぼって平均4.5年間の投与期間について調査した。したがって調査対象には、長期間投与されている患者と比較的最近投与が開始されている患者が混在している(Fig. 1)。このうちとくに長期間にわたって投与されている患者についてのデータの解釈には慎重でなければならない。すなわち数年前に投与が開始され、2002年の6月から1年間の期間のいずれかの時点でも引き続き、pravastatinが投与されている患者は、数年前に投与開始となった患者の一部分と考えられ、死亡例、当該医療機関への来院を中止したもの、来院は続けているとしても副作用や十分な効果がみられないために投与を中止または変更したもの、または逆に血清脂質の正常化などの理由で治療を中止したものなどは、本研究の調査対象には含まれていない。これらの理由で調査対象に含まれていない患者の背景と、調査対象に含まれている長期にわたって投与が続けられている患者の背景が相違する可能性は否定できない。Pravastatin服用期間に対して対象患者の背景因子を検討したところ、年齢および虚血性心疾患の既往率以外の因子に関しては明らかな傾向は認められなかった(Table 3)。平均年齢は服用期間が長くなるほど高い傾向が認められた。さらに虚血性心疾患の既往患者の割合は服用期間が短いほど増加する傾向が認められた。この理由として長期投与患者では虚血性心疾患発症にともなう他剤への変更または患者の死亡や転院が潜在する可能性が考えられる。したがって、今回の調査結果ではpravastatin服用患者の虚血性心疾患既往率を低く見積もっている可能性は否定できない。一方でこの結果は、最近になってpravastatinは一次予防に比べ二次

予防に対し積極的に用いられるようになったことを示しているのかもしれない。

結 論

本研究の対象患者において pravastatin は血清コレステロール値を有意に低下しており、本剤の高脂血症治療における臨床的有用性が確認された。さらに処方者は心血管疾患発症リスクを考慮し、男性や虚血性心疾患の既往のある患者に対して、より低い TC 値から投与を開始していることが明らかとなった。

一方、本研究では比較的虚血性心疾患発症リスクが低いと考えられる患者に対して pravastatin 処方頻度が高いことが明らかとなった。虚血性心疾患の既往がない女性など低リスク患者に対するスタチン使用の有用性についてはいまだ十分に証明されているとは言えず、今後このような患者群に対するスタチン投与のエビデンス構築が必要と考えられる。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業：H15-リスク-045；長寿科学総合研究事業：H16-長寿-001；循環器疾患等総合研究事業：16120201）および文部科学省（テラーメイド医療基盤整備プロジェクト）の補助により行われた。

文 献

- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2835-8.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
- 清原裕地. 日本動脈硬化学会・日本糖尿病学会合同委員会. 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連—久山町研究—. *糖尿病合併症* 2000; 14: 80-4.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- Saito I, Folsom AR, Aono H, Ozawa H, Ikebe T, Yamashita T. Comparison of fatal coronary heart disease occurrence based on population surveys in Japan and the USA. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 837-44.
- 渡邊裕司. Evidence Based Medicine (EBM) と臨床薬理. エビデンスを使う. 循環器領域—臨床決断とエビデンス. *臨床薬理* 2003; 34: 223-7.
- 日本クリニカル・エビデンス構築委員会 (監修). *クリニカル・エビデンス ISSUE9 日本語版*. 日経BP社. 2004: 166-8.
- Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 110-21.
- Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, Orimo H. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001; 8: 33-44.
- Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66: 1087-95.

エビデンスに基づく 適正な医薬品使用のための 必須医薬品リスト



渡邊 裕司

Essential medicine (必須医薬品) は、WHO により「地域住民のヘルスニーズにとって最も重要かつ基礎的で、ぜひ必要と見なされる医薬品、そしてすべての人がいつも適正な用量、剤形、価格で手に入れられるべき医薬品」と定義されている。

エビデンスに基づき薬物を選定するという概念は、多剤併用の頻度が高く、医薬品投入量が極めて高い水準にあるわが国においても、適正な薬物治療を推進するために応用が期待されている。

わが国の疾病構造の特性を反映し、治療ガイドラインと整合性を勘案した必須医薬品リスト作成のためには、処方、調剤、管理、アウトカムなどの薬剤利用分析を可能とする全国的なデータベースの構築が急務と考えられる。また、わが国で実施された大規模臨床試験からのエビデンスの蓄積も求められる。

必須医薬品リスト導入により、医療経済的なメリットが期待され得るが、必須医薬品リスト選定の目的は、あくまでエビデンスに基づく適正な医薬品使用による医療の質の向上と、国民の健康や生命の維持であることを忘れてはならない。

観点から薬物を選定するというその手法や理念は、医薬品の適正使用の推進、不必要な医薬品使用の制限に通じるものであり、先進国においても応用が期待されている。多剤併用の頻度が高く、医薬品投入量が諸外国と比較して高い水準にあるわが国の現状を考慮すると、医師個人レベルでの処方行動の変容とともに、必須医薬品リストの導入も「エビデンスに基づく合理的な医薬品使用」を実現するために検討すべき課題と考えられる。

われわれは、2001～2002年度厚生科学研究費補助金「21世紀型医療開拓推進研究事業」のひとつとして、「EBMに基づいた必須医薬品リスト選定のガイドライン作成に関する調査研究」活動を行ってきた。本稿では、この班研究を通じて検討を行ったいくつかの項目について紹介したい。

途上国における WHO による 必須医薬品リストの意義

1970年代、数少ない先進工業国が世界の医薬品の大半を消費し、一方、世界の75%の人口を抱える発展途上国では医薬品のわずか20%を使用するに過ぎないという、発展途上国と先進国における医薬品使用の不均衡が国際社会の状況であった。また、プライマリヘルスケアの構成要素として必須医薬品が認識され、国民が必要とする医薬品が不足していると、どのような健康政策も信頼を失墜するという発展途上国における社会的背景から、WHOにより1975年に必須医薬品の概念が定義された。すなわち、必須医薬品は「地域住民のヘルスニーズにとって最も重要かつ基礎的で、ぜひ必要と見なされる医薬品、そしてすべての人がいつも適正な用量、剤形、価格で手に入れられるべき医薬品」とされる。WHOは1977年、最初の必須医薬品リストを作成し、以後改訂を重ね、2002年の第12版では約300種類の医薬品がリストに収載されている。WHOによる必須医薬品政策は、発展途上

はじめに

WHOによる必須医薬品(essential medicine)リストは、発展途上国における適切な医薬品の供給を促し、医療の質の向上に貢献してきた。EBMの

KeyWords

必須医薬品、エビデンス、薬剤利用分析

わたなべ ひろし
浜松医科大学臨床薬理学 助教授

【連絡先】

〒431-3192 静岡県浜松市半田山1-20-1
浜松医科大学臨床薬理学

国における適切な医薬品の供給を促し、医療の質の向上に貢献してきた。

WHOは必須医薬品リスト選定のクライテリアとして、①臨床試験により立証された有効性、安全性のデータ、②さまざまな状況下における使用成績のエビデンス、③適切な剤形と適正な品質の保証、④予想される保管状態や使用環境下での薬物の安定性、⑤治療に対する費用対効果比、⑥できれば単剤であること、などの諸条件を挙げ、コストも重要な要素であることを強調している。

米国における医薬品選別の現状

米国は、日本と医療保険制度が異なっているため単純に比較することは難しいが、HMO (health management organization) などの保険機構や Medicare/Medicaid といった公的な保険プログラムによりフォーミュラリー（保険採用医薬品リスト）が作成され、医薬品の選別がなされている。

本研究では、退役軍人とその被扶養者への連邦給付を責務とする国家機関である退役軍人省 (VA) のフォーミュラリー管理の基本方針と、その実際について紹介している。フォーミュラリーとは、各保険機構の保険採用医薬品リストを意味し、本研究での必須医薬品リストと多くの概念を共有するものである。米国では、政府、経済界、医療専門家を代表する全国連合が組織され、患者に適切な医療サービスを提供するために必要であると考えられる以下の「フォーミュラリーシステムに関する基本方針」が発表された。

- a) フォーミュラリーシステムは、適切で安全かつコストエフェクティブな薬物治療を達成するよう科学的・経済的な配慮に基づいている。
- b) フォーミュラリーシステムは処方、調剤、管理、アウトカムのモニタリングを最も適切に行えるように薬剤選択、薬剤利用審査その他のツールを用意している。
- c) 薬事医療委員会または類似団体は、現役の医師、薬剤師、そのほかの医療専門家で構成され、フォーミュラリーの作成や維持と、薬剤使用方法の確立・実施などを行うフォーミュラリーシステムの管理運営機構である。
- d) 医師、薬剤師、そのほかの医療専門家はフォーミュラリーシステムの監視を行う。
- e) フォーミュラリーシステムは、利害関係の衝突、および薬事医療委員会委員による情報公開に取り組む独自の方法を有するか、またはほかの組織の方法を取り入れなければならない。
- f) フォーミュラリーシステムは支払者、医師、そして患者のために彼らの役割と責任を教える教育プログラムを有していなければならない。
- g) フォーミュラリーシステムには、医師そのほかの医療提供者が、医学的に適用があると判断してフォーミュラリーに収載されていない薬剤を使用する場合の条件を、明確に定めていなければならない。

なお、これらの基本方針のどのひとつが欠けてもフォーミュラリーシステムが健全に機能しないことが明記されている。これらフォーミュラリーシステムの基本方針は連邦政府や州政府、そして地域の政策立案者、医療システム管理者、購買者、第三者支払機関、開業医、消費者、患者擁護団体にとって貴重な教育ツールとなり、医療の質とコストのバランスを取らねばならない政策立案者らの一助ともなっており、わが国で必須医薬品リスト導入を検討する上でも得るべきものが多い。

日本の医薬品使用の現状と必須医薬品リスト導入の意義

日本では現在、成分として約3,000、剤形や用量、市販名などの違いを含めた品目数では約17,000の医薬品が存在するが、現実には各医療機関ごとに処方集を持ち、医師の使用可能な医薬品数を制限している。しかし、採用医薬品の選定基準はまちまちであり、明確な基準を持たない医療機関も多く存在する。さらに、各医療機関における採用医薬品数は、400床以下の病院の平均が約900種であるのに対し、600床の病院では約1,200～2,500種程度と、病床数の増加に従い増加する傾向にある。その採用数には、約2～3倍の大きな病院間較差が存在する。採用医薬品数の少ない病院においても大半の疾病に対応していることを考慮すると、医薬品目数を絞り込むことは十分可能と思われる。採用医薬品数の過剰は、「処方ミス、調剤ミスの根本」であることも指摘されており、必須医薬品リスト導入はこのような問題の是正にもつながるものと思われる。