

200501136A

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス  
総合研究事業

包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中での  
安全性確保を指向した医薬品実態調査と  
病院医薬品集選択の方法論のモデル構築に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 鈴木 洋史

平成18(2006)年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用中での安全性確保を指向した医薬品  
実態調査と病院医薬品集選択の方法論のモデル構築に関する研究

鈴木 洋史 ..... 1

## II. 分担研究報告

1. 施設内におけるカルバペネム系抗菌薬の使用制限と使用実態調査

伊賀 立二 ..... 9

2. 薬物Xの先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較

内田 英二 ..... 13

3. 国内の5つの大学病院における抗菌剤の使用状況の比較調査

川上 純一 ..... 15

4. 日本と海外における抗菌剤の使用実態の比較研究

川上 純一 ..... 29

5. H2受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬の投与時刻に関する調査

熊谷 雄治 ..... 47

6. 日本におけるフォーミュラリー作成と医薬品選択

津谷 喜一郎 ..... 55

(資料-1) 病院医薬品集および医薬品の採用基準等に関するアンケート (2005)

(資料-2) アンケート送付先一覧

7. グラニセトロン<sup>®</sup>の化学療法誘発悪心・嘔吐抑制効果に関する無作為比較試験

北條 泰輔 ..... 59

(資料-1) 制吐剤グラニセトロン<sup>®</sup>の臨床研究の参加へのお願い

(資料-2) 同意書

(資料-3) 症状日記

(資料-4) 症例報告書

8. 高脂血症治療薬の適正使用に関する薬剤疫学的研究

渡邊 裕司 ..... 71

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 83

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

..... 89

**I . 総括研究報告**

**II . 分担研究報告**

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
総括研究報告書

包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中での安全性確保を指向した医薬品実態調査と  
病院医薬品集選択の方法論のモデル構築に関する研究

主任研究者 鈴木 洋史 東京大学医学部附属病院薬剤部長 教授

研究要旨：

転換期にある日本の医療環境において、医薬品の有効性・安全性に関するエビデンスや DUS による医薬品選択の決定要因を明らかとするとともに、DPC や後発医薬品の導入、診療ガイドラインの利用が医薬品の選択や使用状況に与える影響について検討した。本年度の研究では、(1)日本と海外における抗菌剤の DUS、および共通プロトコールによる国内の 5 つの大学病院における抗菌剤の DUS、の 2 つの DUS を実施した。WHO-ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical classification system/Defined Daily Dose) システムで医薬品分類項目と単位を統一化することにより、文献情報からでも、施設間、国家間の DUS の可能性が実証された。また、共通プロトコールを用いることにより、わが国の複数施設における DUS が可能となった。医薬品使用の比較が可能となったので、国家間、施設間の相違を検討し、医薬品使用に影響を与える諸因子を解析する、という方法論を構築することができた。(2)また、全国の特定機能病院を含む 146 施設を対象としたアンケート調査を行った。施設内の医薬品選択において、経済性を重視する傾向はあるものの、薬剤経済分析の使用はまだ不十分であることが示された。後発医薬品については、銘柄間で薬物体内動態に偏差が大きく、品質確保が今後の課題として残っているものの、包括化医療により後発医薬品使用は促進されつつあった。さらに、(3)臨床効果や医薬経済的効果に関するエビデンスレベルの高低に関わらず医薬品は何らかのエビデンスにより選択されており、一方、診療ガイドライン間が不統一である場合もあり、適切な医薬品選択を図るためには、自らエビデンスを作り、それを広め、逆にそれを医薬品選択要因として使う必要性が示された。このように、DUS や診療ガイドラインを含めたエビデンスによる医薬品選択の決定要因を明らかとするとともに医薬品選択の方法論について検討し、さらには医薬品使用実態とそれに基づく臨床的・医療経済的アウトカムやエビデンスとの関連についての調査研究を実施した。

分担研究者（五十音順）

伊賀 立二・国際医療福祉大学大学院 教授  
内田英二・昭和大学医学部 教授  
川上純一・富山大学附属病院薬剤部 助教授  
熊谷雄治・北里大学東病院 助教授  
津谷喜一郎・東京大学大学院薬学系研究科  
客員教授  
北條泰輔・国立がんセンター中央病院  
薬剤部長  
渡邊裕司・浜松医科大学医学部 教授

A. 研究目的

転換期にある日本の医療環境において、特定機能病院や大学病院は、DPC に基づく包括化制度の導入や後発医薬品の使用促進、国立機関の独立法人化による医療コスト削減の必然性など大きな変化を迎えている。そこで、本研究では、医薬品の有効性・安全性に関するエビデンスや DUS による医薬品選択の決定要因を明らかとするとともに、DPC や後発医薬品の導入、診療ガイドラインの利用が医薬

品の選択や使用状況与える影響を明らかにすることを目的とする。

本研究の背景と必要性に3つある。第1には、2003年より特定機能病院に導入されたのを始め、順次拡大しつつあるDPCである。これに伴い、医薬品の処方動向や採用基準がどのように変化したのかのDUSが必要である。

第2に、後発医薬品の推進である。医療コストの総額抑制の中で、特定機能病院でも医薬品コスト削減が要求されている。一方で、後発の使用促進のためには、品質確保、安定供給、情報提供の3要素が必要であり、経済性に加えてこのような要素を合わせて後発医薬品の推進を図る必要がある。

第3に、エビデンスに基づく医療(EBM)の普及である。医薬品は有効性や安全性のエビデンスを踏まえて使用されるべきである。処方という行動においては個人レベルで、また、医薬品の採否を病院内で決定する場合は施設レベルで、医薬品は「選択」されている。しかし、その際に用いるエビデンスのレベルは様々であり、このような「選択」の決定要因となる様々な要因を調べることによって、合理的で適切な方法論を開発することが必要である。

本プロジェクトの第3年度は、DUSを含めたエビデンスによる医薬品選択の決定要因を明らかとするとともに医薬品選択の方法論について検討し、さらには医薬品使用実態とそれに基づく臨床的・医療経済的アウトカムとの関連について調査することを目的として、以下の項目に関する調査研究や資料収集を行った。

- (1) 国家レベル、施設レベルのDUS: 医薬品使用状況の国家間の相違や、共通プロトコルによる国内施設間の医薬品使用状況を、抗菌薬をモデル薬物として比較検討し、その方法論の構築を行った。
- (2) 医薬品使用に影響を与える諸因子について: 病院医薬品集(フォーミュラリー)の作成、施設内の医薬品の採用や採用中止、後発医薬品への移行、医師の処方行動要因など、一部アンケート調査を用いて医薬品の評価や選択の要因分析を行った。
- (3) 医薬品使用の臨床的アウトカム: 高脂血症治療薬やカルバペネム系抗菌薬による臨床効果や医療経済的効果について調査した。また、海外ガイドラインの用法用量を参考としたグラニセトロン<sup>®</sup>の化学療法誘

発悪心・嘔吐抑制効果を検証する臨床試験を構築した。

なお、各研究内容は、本冊子の総括・分担研究報告書および研究成果の刊行物・別刷としてまとめた。

## B. 研究方法

### 1. 研究実施経過と討議内容

実施経過として、昨年度の班研究においては、日本と海外におけるDUSの現状報告、複数施設でのDUS(共通プロトコルでの実施可能性)、各施設でのDUS(医薬品選択への影響因子とアウトカムとの関係)、薬剤経済評価や後発医薬品の導入と医薬品選択・使用の関係について検討した。本年度は、2005年4月、および10月に研究班会議を開催した。4月10日の会議では過去2年間の研究報告書と交付申請書の研究計画を踏まえて、今年度の班研究の活動方針と内容について討議した。10月の班会議では、日本抗生物質学術協議会の八木澤守正理事に抗菌薬の使用量調査や年次推移、および抗菌薬をめぐるレギュラトリーサイエンスについてご講演いただいた。また、総括研究の一部として、2000年に清水秀行らが実施した病院医薬品集に関するアンケート調査を踏まえて同等の調査を行うことを定め、各分担研究に関する研究計画やその結果についても議論した。

### 2. 国家レベル、施設レベルのDUS

医薬品使用状況の国家間の相違や、共通プロトコルによる国内施設間の医薬品使用状況を、抗菌薬をモデル薬物として川上らが比較検討した。

#### (1) 日本と海外における抗菌剤の使用実態の比較研究(川上)

1990年から2005年の間に抗菌剤の使用量を報告している国内外の文献をもとに、抗菌剤の使用量データを用いて、医療施設間や国家間における抗菌剤の使用状況を調べた。薬剤分類と測定単位にWHOのATC/DDDを用い、抗菌剤の総使用量とその薬剤系統別比率を国内の施設間と国家間において比較した。

#### (2) 国内の5つの大学病院における抗菌剤の使用状況の比較調査(川上)

昭和大学医学部附属病院、富山大学附属病院、東京大学医学部附属病院、浜松医科大学

附属病院、北里大学東病院を対象とし、複数医療機関において共通の調査手法を用いたDUSの実施可能性を検討するために、抗菌剤をモデル薬物として、レセプトデータあるいは医薬品の購入記録をもとに使用状況を調査し、使用量の指標や決定要因を薬剤コストや病院フォーミュラリーの観点から解析した。

### 3. 医薬品使用に影響を与える諸因子について

医薬品の評価や選択の要因分析を津谷、内田、および熊谷で分担した。

#### (1) 日本におけるフォーミュラリー作成と医薬品選択 (津谷)

日本の医療機関におけるフォーミュラリーの作成、その選択・作成方法、後発医薬品(ジェネリック薬)の採用について146施設を対象としてアンケート調査し、清水らの2000年の調査と比較した。

#### (2) 薬物Xの先発品医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較 (内田)

後発品の使用促進のためには、品質確保は重大な要素である。品質確保の面での問題として、薬物動態的パラメータが先発品および後発品の各製品間で大きく異なることが挙げられる。ここでは、「後発医薬品の同等性ガイドライン」に準拠して、薬物Xの先発品と後発品6製剤についてヒトで経口投与48時間後までの薬物動態を検討した。

#### (3) H2受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬の投与時刻に関する処方調査 (熊谷)

医薬品の使用に際して、常に質の高いエビデンスが存在しているわけではなく、様々なレベルのエビデンスを用いられているのが現状である。胃潰瘍治療薬であるH2受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬について、就寝前服用の有用性に関するエビデンスのレベルや、専門家と非専門家に分けて処方実態を調査した。

### 4. 医薬品使用の臨床的アウトカム

臨床効果や医療経済的效果、診療ガイドラインなどのエビデンスの構築について、渡邊、伊賀、および北條で分担した。

#### (1) 高脂血症治療薬の適正使用に関する薬剤

疫学的研究(渡邊)

HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の虚血性心疾患低リスク患者への有用性は証明されておらず、使用実態や効果をスタチン各薬剤間での比較検討した報告はほとんどない。そこで、浜松医科大学附属病院および静岡県立総合病院におけるスタチン服用患者を対象とし、既往歴や臨床効果を調査項目とし、DUSを実施した。

#### (2) 施設内におけるカルバペネム系抗菌薬の使用制限と使用実態調査 (伊賀)

カルバペネム系抗菌薬の使用届出制が東京大学医学部附属病院にて導入され、施設内における使用制限が抗菌薬の処方に及ぼした影響を調べるため、使用制限開始前後のカルバペネム系、第3、4世代セフェム系、キノロン系抗菌薬についてPDDを用いたDUSを実施した。

#### (3) グラニセトロン(化学療法誘発悪心・嘔吐抑制効果)に関する無作為比較試験(北條)

化学療法に伴う悪心・嘔吐の治療薬としてグラニセトロンは中心的役割を担っている。本邦における承認用量(注射剤)は40 $\mu$ g/kgであるが、米国、欧州のがん治療学会のガイドラインで公表されている10 $\mu$ g/kgに変更した場合でも同等の効果が得られるものと予測される。そこで、グラニセトロン1mg/bodyの3mg/body投与に対する非劣勢を検討するための単施設単盲検無作為化比較試験を構築した。

#### (倫理面への配慮)

国内の5つの大学病院における抗菌剤の使用状況の比較調査は、「疫学研究に関する倫理指針」(2002)に従い、各施設での倫理委員会より承認を受けて実施した。診療録・処方オーダーリングシステムなどから抽出した個人情報(他のコンピューターより切り離されたコンピューターにより作業し、外部記憶装置に保管することとした。調査終了時には個人情報を連結不可能匿名化した。

グラニセトロン(化学療法誘発悪心・嘔吐抑制効果)に関する無作為比較試験では、対象患者個人からインフォームド・コンセントを取得し、症例登録・割付センターで割付・盲検化した。対象患者個人からインフォームド・コンセントを取得しないものについては、「疫学研究に関する倫理指針、2002(平成14)

年6月17日（文部科学省・厚生労働省）」に従い研究内容に関して適切な手段（ホームページ・学会や講演会など）を用いて社会へ周知させる努力を払うこととした。

### C. 研究結果

#### 1. 研究実施経過と討議内容

研究班会議にて、本年度の活動内容や医薬品使用の現状について意見交換を行った。研究全体の概要を Fig. 1 に示す。

#### 2. 国家レベル、施設レベルの DUS

##### (1) 日本と海外における抗菌剤の使用実態の比較研究（川上）

国内論文に関しては、抗菌剤の総使用量は施設間で2-3倍程度の違いが見られた。系統別比率は施設間で相違はあるものの、使用パターンの傾向は類似しており、測定単位が成分量・金額の場合共にセフェム系抗生物質の比率が顕著に高かった。

海外論文に関しては、外来患者への総使用量は国家間で約4倍の違いが見られたが、入院患者の場合は2倍以内の違いであった。系統別比率では、人口当たりの集計ではペニシリン系抗生物質とテトラサイクリン系抗生物質が、入院患者に対してはペニシリン系抗生物質とセフェム系抗生物質が多く使用されていた。

##### (2) 国内の5つの大学病院における抗菌剤の使用状況の比較調査（川上）

使用量とその内訳である使用パターンは施設間において異なった。PDD ではすべての施設で cephalosporins のシェアが最も高かった。薬剤コストでは、carbapenems と glycopeptides などの使用量がそれぞれ全使用量と極めて高い相関性を示した。剤形との関係では、PDD で内服剤のシェアが高かった施設の使用量は、薬剤コストに換算すると相対的に低くなる傾向が見られた。薬剤数との関係では、薬剤数と PDD での使用量との間に有意な相関性が得られた。

#### 3. 医薬品使用に影響を与える諸因子について

##### (1) 日本におけるフォーミュラリー作成と医薬品選択（津谷）

日本の医療機関146施設を対象としたアンケートのうち2006年3月までに回答のあった100施設（68.5%）での中間解析として、2000

年と比較し、フォーミュラリー作成における電子媒体による情報使用の普及、医薬品採用決定過程における薬剤部長の関与の増大、採用薬品数を制限する動きの浸透、それに医薬品採用に際してのコスト考慮の増加が明らかとなった。また、後発医薬品はフォーミュラリーの約6%を占めており、DPC 導入施設は非導入施設に比べて、注射薬の後発医薬品率が有意に高かった。一方、薬剤経済分析は医薬品の選択にまだ十分に反映されていないことがわかった。

##### (2) 薬物 X の先発品医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較（内田）

薬物 X の先発品と6種類の後発品について、先発品の AUC に対し後発品の AUC は 13.5~140%、後発品の Cmax は先発品の Cmax の 15%~147%を示した。生物学的同等性ガイドラインに準拠した解析の結果、後発品6製剤全てで同等性は検出されなかった。後発品の使用促進のためには、品質確保、安定供給、情報提供の3要素が必要であり、上記アンケートでも多くの施設が要望していた。品質確保の面で薬物間の同等性は重要な要素である。

##### (3) H2 受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬の投与時刻に関する処方調査（熊谷）

H2 受容体拮抗薬は、夕刻から夜にかけての投与が有効であるとされており、1日1回投与の場合には夕食後または就寝前に投与されている例が半数以上であった。プロトンポンプ阻害薬の投与時間についてのエビデンスはなく、夜に投与されている例が14.8%にみられたが、専門領域である消化器内科医師では、その頻度が他の診療科よりも低い傾向がみられた。

#### 4. 医薬品使用の臨床的アウトカム

##### (1) 高脂血症治療薬の適正使用に関する薬剤疫学的研究（渡邊）

浜松医科大学附属病院と静岡県立総合病院において、合計1542名の患者が対象となった。いずれの薬物群でも女性が男性を上回り、虚血性心疾患の既往歴がなく喫煙、糖尿病および高血圧といった虚血性心疾患の危険因子を全く持たない患者が全体の1~2割を占めた。スタチンの投与による総コレステロール値や LDL-C 低下率は、アトルバスタチン>シンバスタチン>プラバスタチンの順であった。本研究より、虚血性心疾患発症のリスクが比較

的低いと考えられる患者に対してもスタチンの処方頻度が高いことが示された。

## (2) 施設内におけるカルバペネム系抗菌薬の使用制限と使用実態調査 (伊賀)

カルバペネム系抗菌薬使用届出制の開始前後のカルバペネム系、第3,4世代セフェム系、キノロン系抗菌薬についてDUSを実施したところ、PDD (Prescribed Daily Dose) を用いることにより薬物群間比較が可能となり、カルバペネム系抗菌薬の使用届出制導入によりカルバペネム系抗菌薬の使用量 [PDD/100 bed-days]、処方患者数、薬剤コストが有意に減少したが、平均投与日数は変化しなかった。一方、本調査の調査期間では、耐性菌とカルバペネム系抗菌薬の使用届出制との因果関係を評価するには不十分だった。

## (3) グラニセトロン<sup>®</sup>の化学療法誘発悪心・嘔吐抑制効果に関する無作為比較試験 (北條)

グラニセトロン 1mg/body の 3mg/body 投与に対する非劣勢を検討するための臨床試験において、主評価指標は完全奏効割合 (化学療法剤投与開始から 24 時間以内における嘔吐性事象の完全制御 (嘔吐なし、空嘔吐なし、臨時制吐処置なし) の割合) とし、副次評価指標としては、嘔吐性事象の完全制御、治療成功期間、嘔吐の回数、悪心の程度、有害事象の程度、経済性の評価とした。予定症例数は、各々の用量で 90 症例、合計 180 症例と設定した。2005 年 12 月より試験が開始となった。2006 年 3 月 17 日現在での試験実施症例数は 36 症例であり、試験継続中である。現在のところ重篤な有害事象は見られていない。

## D. 考察

### 1. 国家レベル、施設レベルの DUS

多くの DUS においては、測定単位を統一することにより、使用実態を報告間、施設間で比較することが可能となった。また、共通プロトコルを用いればより正確に複数の医療機関における医薬品の使用状況を比較することが可能である。

また、採用抗菌剤数が抗菌剤の使用量と正に相関したが、その因果関係は双方向に解釈できる。施設内の医薬品マネジメントにおいて対策を講じる場合には、より臨床的な観点から解析して補う必要があり、治療の現状をより把握可能なデータソースを利用して更な

る調査を行うことが今後の課題であろう。

国家間レベルでは、政策やガイドライン、処方教育の実施の有無、抗菌剤に対する医師や患者の考え方など、施設間レベルでは、入院患者の重症度、病院の規模、機能分類などが、抗菌薬の使用パターンに強く影響を及ぼす要因と考えられる。このように、使用パターンに影響を及ぼす要因を解析することで、医薬品の選択要因が解明されてくる。そのためには、今後は日本においても医薬品の使用状況を比較可能とするような研究デザインで DUS が実際されることが望ましいと考えられる。

本研究で用いた共通の調査手法により、複数の医療機関における医薬品の使用量や使用パターンを記述して比較可能であることが示された。また、フォーミュラリーに選択される薬剤数、使用される剤形、特定の薬剤群のコストなどが、抗菌剤全体の使用量や薬剤コストの決定要因になる可能性が示唆された。

## 2. 医薬品使用に影響を与える諸因子について

世界保健機関 (WHO) の医薬品の適正処方の考え方 (Personal drug) に基づく医薬品の選択基準には、有効性・安全性・適合性・費用の 4 つがある。これは個人だけでなく、施設にも該当すると考えられ、医薬品の選択には上記 4 要因を総合的に評価する必要がある。費用に関して低価格であることは医薬品選択の重要な要素であるが、それと同時に、医薬品は有効でなければならずかつ安全である必要がある。

電子媒体の情報使用が 2000 年と比較して普及しているのは、IT 技術の普及によるものと考えられる。また、特に注射薬の後発品が特定機能病院において浸透しており、DPC や国立機関の独法化による医薬コスト削減がその背景として考えられる。

施設内の医薬品の「選択」にあたり、医薬品の経済性を重視する傾向が示されものの、全体として、薬剤経済分析の使用はまだ不十分であり、施設レベルにおける医薬品の「選択」には安全性・有効性・適合性に比して費用の要素は少ないように思える。これをサポートするためには、第三者による薬剤経済分析や教育システムの開発が必要である。

有効性と安全性を確保するためには、薬物の体内動態の情報も重要な要素であるが、必ずしも全ての後発品がこの要素を満たしてい



るわけではないことが示された。後発品の医療現場への浸透のためには、後発品間の品質を評価し、「選択」するために、品質確保や信頼性向上のための透明性を持ったシステムの構築が将来的に必要と思われる。

また、有効性や安全性に関するエビデンスの多様性や、臨床医間におけるエビデンスの知識の相違が示された。エビデンスのレベルに関わらず処方行動に EBM の考え方は浸透しているものの、個人における医薬品の「選択」において、今後は非専門家に対するエビデンスの情報伝達方法の構築が必要である。

### 3. 医薬品使用の臨床的アウトカム

スタチンを処方されている患者の多くが虚血性心疾患の低リスク群であることが明らかになった。しかし、このような患者におけるスタチン投与の有効性は証明されておらず、今後は虚血性心疾患低リスク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た。今同時に、スタチンの薬効の個人間変動の要因解析も、より適切な使用のために重要と考えられた。

カルバペネム系抗菌薬の DUS では、使用届出制の導入により、カルバペネム系抗菌薬の使用量や使用患者数が減少し、抗菌薬の適正使用のためには施設内の使用制限による医薬品の選択を制限することが有用であることが示された。ただし、耐性菌を抑制する効果までは見られず、アウトカムの評価まではできなかった。

グラニセトロン<sup>®</sup>の臨床試験は現在試験継続中である。

### E. 結論

転換期にある日本の医療環境において、医薬品の有効性・安全性に関するエビデンスや DUS による医薬品選択の決定要因を明らかとするとともに、DPC や後発医薬品の導入、診療ガイドラインの利用が医薬品の選択や使用状況与える影響について検討した。DUS では、WHO の定める ATC/DDD により分類法や測定単位を統一することにより国家間や施設間の比較が可能となり、さらに共通プロトコルを用いることにより精度の高い比較研究が可能となった。また、使用パターンの相違から背景を解明し、国家や施設における医薬品の選択要因を解析してこともできた。また、日本では施設内の医薬品選択において、経済性を

重視する傾向はあるものの、薬剤経済分析の使用はまだ不十分であることがアンケートで示された。さらに、臨床効果や医薬経済的効果に関するエビデンスレベルの高低に関わらず医薬品は何らかのエビデンスにより選択されており、一方、診療ガイドライン間などで不統一性がある場合もあり、適切な医薬品選択を図るためには、自らエビデンスを作り、それを広め、逆にそれを医薬品選択要因として使う必要性が示された。このように、DUS を含めたエビデンスによる医薬品選択の決定要因を明らかとするとともに医薬品選択の方法論について検討し、さらには医薬品使用実態とそれに基づく臨床的・医療経済的アウトカムやエビデンスとの関連についての調査研究を実施した。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- (1) 内田英二. パーソナルドラッグ. 知っておくべき新しい診療理念: 66-67, 橋本信也 (編), 日本医師会, 東京, 2005
- (2) 内田信也, 内田英二, 大橋京一. 薬物 X の先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較. 臨床薬理 36 (Suppl. 2005): S287, 2005
- (3) 内田信也, 渡邊裕司, 後藤真寿美, 前田利男, 橋本久邦, 中野真汎, 大橋京一: 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. 臨床薬理 36: 81-87, 2005.
- (4) 大橋靖雄, 岡本悦司, 津谷喜一郎, 他. 「薬剤疫学における研究倫理」に関する検討報告書. 薬剤疫学 2005; 10(1): 3-13.
- (5) 川上純一, 竹村麻耶, 足立伊佐雄, 津谷喜一郎: 日本における抗菌剤の使用状況に関する薬剤疫学的検討. 薬剤疫学 10: S36-37, 2005.
- (6) 川上純一, 竹村麻耶, 田中真紀子, 熊谷雄治, 渡邊裕司, 内田英二, 津谷喜一郎, 鈴木洋史: 複数の医療機関における抗菌剤の使用状況の比較調査. 臨床薬理 36: S202, 2005.
- (7) 川島今日子, 川上純一, 津谷喜一郎

- (訳). ヨーロッパと世界のプライオリティ医薬品—エグゼクティブ・サマリーの日本語訳—. 薬理と治療 2005; 33(8): 803-12.
- (8) 白岩健, 津谷喜一郎 (訳). 世界の医薬品状況 (WHO, 2004). 薬理と治療 2005; 33(8): 797-802.
- (9) 白岩健, 川島今日子, 津谷喜一郎. グローバリゼーションと薬—薬におけるもうひとつの「開発」—. 公衆衛生 2005; 69(11): 908-13.
- (10) 竹村麻耶, 川上純一, 足立伊佐雄, 津谷喜一郎: わが国における医薬品使用実態研究への WHO-ATC/DDD システムの適用: 比較可能性の高い測定単位の重要性. 医薬品情報学 7: 119-120, 2005.
- (11) 田中(草間)真紀子, 鈴木洋史. くすりとエビデンス エビデンスをつかう「処方」の適切性の評価」(drug auditing). EBM ジャーナル 2006; 6: 502-507
- (12) 辻香織, 津谷喜一郎. 適応外使用とエビデンス. 薬局 2005; 56(9): 3-9.
- (13) 津谷喜一郎. 医薬品の適応外使用と医師主導治験 巻頭言. 薬局 2005; 56(9): 1.
- (14) 津谷喜一郎. 知っておくべき新しい診療理念 66 エssenシャル・メディスン (WHO). 日本医師会雑誌 2005; 134(8): 1522-3.
- (15) 津谷喜一郎. 医療経済、社会における医薬品の「価値」～医療経済学が目指すこと～. Capsule 2005; 79: 22-5.
- (16) Nishio S., Watanabe H., Uchida S., Hayashi H., Ohashi K.: Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertension Research 28: 223-227, 2005.
- (17) 渡邊裕司: EBMと臨床薬理—エビデンスをどう使う—高脂血症: WOSCOPS, J-LIT等よりスタチン系高脂血症薬使用「慎重派」. 薬理と治療 32(9): 605-606, 2004.
- (18) Watanabe H., Satoh H., Kosuge K., Nishio S., Hayashi H., Ishizaki T., Ohashi K.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Life Sciences 76: 281-292, 2004.
- ## 2. 学会発表
- (1) 五十嵐中, 津谷喜一郎. 強制実施権のリバイバル. 薬史学雑誌 2005; 40(2): 159.
- (2) 内田信也, 内田英二, 大橋京一. 薬物 X の先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較. 第 26 回日本臨床薬理学会、大分、2005 年 12 月
- (3) Kawakami J: Drug utilization study on antibacterial agents in Japan. Symposium: Pharmacoeconomics and outcome research. USA-Japan Conference on Drug Development and Rational Drug Design (Los Angeles, USA), 2005.
- (4) 川上純一, 竹村麻耶, 足立伊佐雄, 津谷喜一郎: 医薬品使用実態調査 (DUS) における方法論の評価. 日本薬学会第 125 年会 (東京), 2005.
- (5) 川上純一, 竹村麻耶, 足立伊佐雄, 津谷喜一郎: 日本における抗菌剤の使用状況に関する薬剤疫学的検討. 第 11 回日本薬剤疫学会学術総会 (福井), 2005.
- (6) 川上純一, 竹村麻耶, 足立伊佐雄, 津谷喜一郎. 日本における抗菌剤の使用状況に関する薬剤疫学的検討. 薬剤疫学 2005; 10 Suppl: S36-7.
- (7) 川上純一, 竹村麻耶, 足立伊佐雄, 津谷喜一郎: 海外と日本における抗菌剤の使用実態調査に関する検討 (1): 調査方法の比較. 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山), 2005.
- (8) 川上純一, 竹村麻耶, 草間真紀子, 熊谷雄治, 渡邊裕司, 内田英二, 津谷喜一郎, 鈴木洋史. 複数の医療機関における抗菌剤の使用状況の比較調査. 臨床薬理 2005; 36 Suppl: S202.
- (9) 川上純一, 竹村麻耶, 田中真紀子, 熊谷雄治, 渡邊裕司, 内田英二, 津谷喜一郎, 鈴木洋史: 複数の医療機関における抗菌剤の使用状況の比較調査. 第 25 回日本臨床薬理学会年会 (大分), 2005.
- (10) 草間真紀子「日本におけるフォーミュラリー作成と医薬品選択」第 12 回日本薬剤疫学会学術総会. 東京、2006 年 11 月 12 日 (予定)
- (11) 成倫慶, 五十嵐中, 辻香織, 津谷喜一郎. 日韓の抗リウマチ薬適応外使用の現状. 臨床薬理 2005; 36 Suppl: S203.

- (12) 竹村麻耶, 三村泰彦, 川上純一, 足立伊佐雄: 抗菌剤の使用実態に関する医療施設間での比較. 第 16 回日本病院薬剤師会北陸ブロック学術大会 (金沢), 2005.
- (13) 竹村麻耶, 川上純一, 足立伊佐雄, 津谷喜一郎: 海外と日本における抗菌剤の使用実態調査に関する検討 (2): 使用状況の比較. 第 15 回日本医療薬学会年会 (岡山), 2005.
- (14) 竹村麻耶, 川上純一, 足立伊佐雄, 津谷喜一郎: わが国における医薬品使用実態研究への WHO-ATC/DDD システムの適用: 比較可能性の高い測定単位的重要性. 第 8 回日本医薬品情報学会 (福井), 2005.
- (15) 竹村麻耶, 上谷幸男, 三村泰彦, 川上純一, 足立伊佐雄, 津谷喜一郎: 医薬品使用実態調査 (DUS) における集計単位の検討. 日本薬学会第 125 年会 (東京), 2005.
- (16) Takemura, M., Yoshida, N., Adachi, I., Tsutani, K. and Kawakami, J.: Comparative utilization study on antibacterial agents in hospital settings in Japan. 22nd International Conference on pharmacoepidemiology and therapeutic Risk Management, (Lisbon, Portugal), 2006 (予定).
- (17) 津谷喜一郎. ノルウェーで 1993 年に廃止された医薬品承認に関するニーズ・クローズ制度. 薬史学雑誌 2005; 40(2): 164.

### 3. 書籍

- (1) 津谷喜一郎. 医薬品の適応外使用—20 世紀末のエビデンス—. ライフサイエンス出版, 2004.

### H. 知的財産権の出願・登録

- 1. 特許取得  
なし
- 2. 実用新案特許  
なし

施設内におけるカルバペネム系抗菌薬の使用制限と使用実態調査

分担研究者：伊賀 立二 国際医療福祉大学薬学教授・薬学部長  
研究協力者：草間真紀子 東京大学医学部附属病院薬剤部  
研究協力者：高山 和郎 東京大学医学部附属病院薬剤部

研究要旨：

カルバペネム系抗菌薬の使用届出制が東京大学医学部附属病院にて導入され、施設内における使用制限が抗菌薬の処方に及ぼした影響を調べるため、使用制限開始前後の期間を対象に、カルバペネム系、第 3、4 世代セフェム系、キノロン系抗菌薬について PDD を用いた DUS を実施した。(1) PDD (Prescribed Daily Dose) を用いることにより薬物群間比較が可能となり、(2)カルバペネム系抗菌薬の使用届出制導入によりカルバペネム系抗菌薬の使用量 [PDD/100 bed-days]、処方患者数、薬剤コストを有意に減少させ、(3)平均投与日数は変化しなかった。さらに、(4)本調査の調査期間では、耐性菌とカルバペネム系抗菌薬の使用届出制との因果関係を評価するには不十分だった。

A. 研究目的

抗菌薬の不適切な使用により耐性菌の出現が危惧されている。抗菌薬の処方段階で制限をかけることにより、耐性菌出現のコントロールが可能となると考えられる。東京大学医学部附属病院（以下、当院）では、感染対策上の理由により、従来より実施していた抗 MRSA 薬の使用届出制により使用制限に加え、平成 17 年 10 月からは、カルバペネム系抗菌薬に対しても使用届出制が開始された。

そこで本研究では、カルバペネム系抗菌薬の使用届出制の導入に伴い、カルバペネム系抗菌薬を中心とした抗菌薬の適正使用や経済効果について検討を行った。

B. 研究方法

(1) 抗菌薬の使用量調査

調査対象期間は、カルバペネム系抗菌薬の使用届出制導入前後 4 ヶ月間ずつ、すなわち平成 17 年 7 月から平成 18 年 1 月までとした。

調査対象品目は、カルバペネム系抗菌薬（meropenem、imipenem/cilastatin、panipenem/betamipron）のほかに、第 3 世代セフェム系

抗菌薬（cefotaxim、cefoperazone、ceftazidime、ceftriaxone）、第 4 世代セフェム系抗菌薬（cefazopran、cefpime、cefepime）、およびキノロン系抗菌薬（ciprofloxacin、pazufloxacin）とした。カルバペネム系抗菌薬には経口剤はないことから、注射剤のみを対象とした。

集計するデータとして、薬剤部における注射薬調剤量をもって使用量とした。調剤した本数をもとに使用量や保険薬価をもとに薬剤コストを集計した。また、同様に使用患者数も集計した。

(2) PDD (Prescribed Daily Dose) を用いた DUS (Drug Utilization Study)

本研究班の川上らの分担研究「国内の 5 つの大学病院における抗菌剤の使用状況の比較調査」の方法論と同様に使用量を解析した。WHO の定める DDD (Defined Daily Dose) では日本における標準的な投与量との乖離が認められることより、使用量は川上らの定めた Prescribed Daily Dose (PDD、複数施設間で共通の仮想的維持用量) を用いた。

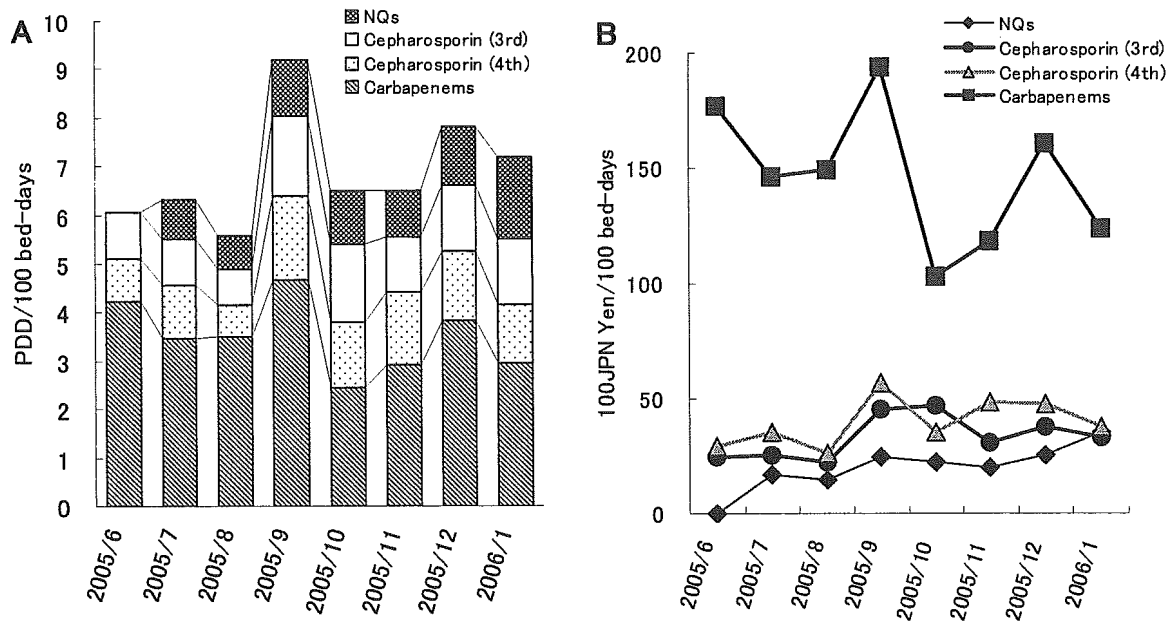


図1 抗菌薬の使用量(A)および薬剤コスト(B)の経時変化

薬剤群毎に、使用量をPDDで除して概算される治療総数と病床数や病棟稼働率をもとに使用量はPDD/100 bed-daysとして算出し、薬剤コストは¥/100 bed-daysに換算して比較や解析に使用した。これらを平成17年10月からのカルバペネム系抗菌薬使用届出制の導入前後で比較した。有意差は $p < 0.01$ とした。

### (3) 耐性菌動向と抗菌薬使用制限の影響の検討

抗菌薬の使用量が減少すると耐性菌の検出率も減少すると予測されるため、カルバペネム系抗菌薬使用届出制導入前後における耐性菌検出患者数の変化を調べた。対象とする菌は、院内で感染が拡大すると極めて深刻な事態が起り得ると考えられるESBL産生菌、メタロβラクタマーゼ産生菌、および多剤耐性緑膿菌とした。有意差は $p < 0.01$ とした。

#### (倫理面への配慮)

本研究には個人情報対象としなかった。施設の倫理委員会には申請手続中である。

## C. 研究結果

### (1) 薬剤群間の比較

調査期間における、第3、4世代セフェム系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、キノロン系

抗菌薬の使用量、薬剤コストの月別経時変化を図1に示した。PDDを用いることにより、薬物群の比較が可能となった。高世代セフェム系抗菌薬やキノロン系抗菌薬に比べ、カルバペネム系抗菌薬が使用量、薬剤コストともに多かった。

#### 1) 使用量

カルバペネム系抗菌薬は平均3.50 [PDD/100 bed-days]で最も多かったのに対し、第3世代セフェム、第4世代セフェム、およびキノロン系抗菌薬の使用量はそれぞれ1.21、1.23、および1.09 [PDD/100 bed-days]であった。

#### 2) 薬剤コスト

カルバペネム系抗菌薬の薬剤コストは平均¥14,656 [100 bed days]であり、4薬物群合計の約6割を占めた。第3世代セフェム、第4世代セフェム、およびキノロン系抗菌薬の使用量はそれぞれ¥3,958、¥3,334、および¥2,279 [100 bed days]であり、カルバペネム系抗菌薬の使用量のみならず高い単価が反映された。

### (2) 平成17年10月からのカルバペネム系抗菌薬の使用届出制の導入前後における変化

#### 1) 使用量

カルバペネム系抗菌薬の使用届出制

導入前後の抗菌薬使用量を比較したところ、カルバペネム系抗菌薬では、3.97から3.03[PDD/100 bed-days]に有意に低下した。一方、他の抗菌薬には有意な変化はみられなかった。

#### 2) 薬剤コスト

カルバペネム系抗菌薬の薬剤コストは使用届出制導入前後では ¥16,663から ¥12,648[/100 bed days]と有意に減少したものの、他の抗菌薬では顕著な変化はみられなかった。

#### 3) 処方患者数

処方患者数の変化を検討するため、カルバペネム系抗菌薬の使用届出制導入前後の抗菌薬処方患者数を比較し、表1に示した。カルバペネム系抗菌薬処方患者は有意に低下した一方で、他の抗菌薬の処方患者数上昇傾向はみられたが、有意な変化ではなかった。また、カルバペネム系抗菌薬の処方患者数は減少したものの、高世代セフェム系及びキノロン系抗菌薬に比して依然として多かった。

表1 カルバペネム系抗菌薬の使用届出制導入前後における抗菌薬処方患者数[月平均]

抗菌薬の種類	導入前	導入後
カルバペネム系	1.98	1.52*
キノロン系	0.89	1.24
第4世代セフェム系	1.09	1.37
第3世代セフェム系	1.07	1.36

\*:p<0.005

#### 4) 投与日数

処方患者の平均投与日数は、カルバペネム系抗菌薬が最も短く、導入前後(7.3から8.5日)で有意に変化しなかった。

#### 5) 耐性菌検出患者数

カルバペネム系抗菌薬の使用届出制の導入前後における、ESBL産生菌、メタロβラクタマーゼ産生菌、多剤耐性緑膿菌の耐性菌検出患者数の変化を表2に示した。耐性菌検出患者数は届出制導入後の方が、検出患者数が多い傾向にあるが、有意な差ではなかった。検査に検出された検体数画が増加している可能性もあり、今回の結果では、届出制導入による耐性菌動向への明らかな影響は認められなかった。

表2 カルバペネム系抗菌薬の使用届出制導入前後における耐性菌検出患者数[月平均]

耐性菌の種類	導入前	導入後
多剤耐性緑膿菌	0.0	1.3
ESBL産生菌	4.0	3.7
メタロβラクタマーゼ産生菌	5.8	10.0
合計	9.8	15.0

#### D. 考察

カルバペネム系抗菌薬の使用届出制の導入により、カルバペネム系抗菌薬の使用量や使用患者数が減少し、抗菌薬の適正使用が促進された結果となった。一方、耐性菌出現を抑制する効果までは見られなかった。今後はさらに検討期間を延長することが必要と思われる。

#### E. 結論

カルバペネム系抗菌薬の使用届出制が東京大学医学部附属病院にて導入され、その前後4ヶ月の影響を調べるためPDDを用いたDUS(医薬品使用実態調査)を実施した。(1)PDD(Prescribed Daily Dose)を用いることにより薬物群間比較が可能となり、(2)カルバペネム系抗菌薬の使用届出制導入によりカルバペネム系抗菌薬の使用量[PDD/100 bed-days]、処方患者数、薬剤コストを有意に減少させ、(3)平均投与日数は変化しなかった。さらに、(4)本調査の調査期間では、耐性菌とカルバペネム系抗菌薬の使用届出制との因果関係を評価するには不十分だった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

薬物 X の先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較

分担研究者：内田 英二（昭和大学医学部第二薬理学教室教授）  
研究協力者：内田 信也（静岡県立大学薬学部薬剤学講座講師）  
研究協力者：大橋 京一（大分大学医学部臨床薬理学講座教授）

研究要旨：

本研究では、薬物 X の先発品と複数の後発品についてヒトでの薬物動態を検討した。後発品の使用促進のためには、品質確保、安定供給、情報提供の 3 要素が必要である。品質確保の面での問題として、薬物動態学的パラメータの絶対値は先発品および後発品の各製品間で大きく異なる場合があることが指摘されている。個別化治療が求められる中で、同じ薬物の薬物動態学的パラメータが個々の製品の添付文書で異なることは、治療現場に混乱をもたらしかつ後発品の信頼性にも影響することが懸念される。将来的に、後発品の品質確保のシステム確立が望まれる。

A. 研究目的

日本の医療現場での後発医薬品（後発品）の使用率は、欧米に比し低い。高齢化社会を迎えて医療費抑制は急務であり、後発品への積極的な切り替えが推進されている。後発品の承認申請データとして、溶出試験およびヒトにおける生物学的同等性試験が要求されている。後発品の製品情報概要を基に検討すると、溶出および薬物動態試験では後発品と先発医薬品（先発品）間で同様の結果を示すが、薬物動態学的パラメータの絶対値は先発品および後発品の各製品間で異なる場合があることが指摘されている<sup>1)</sup>。本研究では、薬物 X の先発品と複数の後発品についてヒトでの薬物動態を検討した。

B. 研究方法

「後発医薬品の同等性ガイドライン」に準拠してヒトでの生物学的同等性試験を実施した。薬物 X の先発品と後発品 6 製剤を検討対象とした。ヒトにおける同等性試験は、先発品と後発品 6 製剤を用い 2 試験実施した。各試験で健康成人 24 例（計 48 例）を対象に、2 群 4 期のクロスオーバー法を用いた。各製剤投

与後 48 時間まで経時的に採血し薬物動態パラメータを算出した。

C. 研究結果

薬物 X の先発品の AUC は 2 試験でそれぞれ、 $360 \pm 160$  と  $319 \pm 153$  ng・hr/ml (Mean  $\pm$  SD)であった。後発品 6 製剤はそれぞれ、 $43 \pm 24$ ,  $203 \pm 94$ ,  $278 \pm 150$ ,  $385 \pm 166$ ,  $489 \pm 227$  および  $505 \pm 180$  ng・hr/ml であり、先発品の AUC に対し後発品の AUC は 13.5 ~ 140%を示した。同様に先発品の C<sub>max</sub> は  $27.6 \pm 11.0$  と  $29.7 \pm 17.0$  ng/ml であったのに対し、後発品では  $4.5 \pm 2.4$ ,  $18.0 \pm 7.6$ ,  $22.9 \pm 11.5$ ,  $32.2 \pm 12.4$ ,  $34.8 \pm 15.5$  および  $40.7 \pm 11.8$  ng/ml であり、後発品の C<sub>max</sub> は先発品の C<sub>max</sub> の 15% ~ 147%を示した。

生物学的同等性ガイドラインに準拠した統計学的解析の結果、後発品 6 製剤全てで同等性は検出されなかった。

D. 考察

今回我々が検討した薬物 X において、先発品および後発品の薬物動態は大きな個人差を示した。また後発品のうち先発品に比べ著し

く低い血漿中濃度を示した製剤もあった。

世界保健機関（WHO）の医薬品の適正処方の方（Personal drug）に基づく医薬品の選択基準には、有効性・安全性・適合性・費用の4つがある<sup>2), 3)</sup>。処方する医薬品の選択には上記4要因を総合的に評価する必要がある。費用に関して低価格であることは医薬品選択の重要な要素であるが、それと同時に、医薬品は有効でなければならずかつ安全である必要がある。有効性と安全性を確保するためには、薬物の体内動態の情報も重要な要素である。後発品の製品間での薬物動態の相違は、仮に患者が転居等で他院を訪れ異なる後発品を処方された場合、問題となる危険性がある。特に、有効治療域の狭い薬剤では患者の健康に直接に影響することも懸念される。

今回の検討は1薬物の先発品と後発品で行ったのみであり、この結果を他の後発品に外挿できるかは不明である。今後、個別化治療を目指した“切れ味の鋭い”医薬品の開発が進んでくると思われる。後発品の医療現場への浸透のためには、品質確保や信頼性向上のための透明性を持ったシステムの構築が将来的に必要と思われる。

#### （引用文献）

- 1) 熊谷雄治、平山武司、黒山政一．後発医薬品の医薬品添付文書における薬物動態情報に関する研究．厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）、包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中での安全性確保を指向した医薬品実態調査と病院医薬品週選択の方法論のモデル構築に関する研究、平成16年度総括分担研究報告書．67-70、2005
- 2) 津谷喜一郎、別府広國、佐久間昭（訳）．P-drugマニュアル：WHOのすすめる医薬品適正使用、医学書院、東京、1998
- 3) 内田英二．パーソナルドラッグ．知っておくべき新しい診療理念：66-67、橋本信也（編）、日本医師会、東京、2005

#### E. 結論

薬物Xの先発品と6種類の後発品について

ヒトでの薬物動態を検討した。生物学的同等性ガイドラインに準拠した統計学的解析の結果、後発品6製剤全てで同等性は検出されなかった。後発品の医療現場への浸透のためには、品質確保や信頼性向上のための透明性を持ったシステムの構築が将来的に必要と思われる。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

1. 内田英二．パーソナルドラッグ．知っておくべき新しい診療理念：66-67、橋本信也（編）、日本医師会、東京、2005
2. 内田信也、内田英二、大橋京一．薬物Xの先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較．臨床薬理 36 (Supl.2005) : S287,2005

##### 2.学会発表

1. 内田信也、内田英二、大橋京一．薬物Xの先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較．第26回日本臨床薬理学会、大分、2005年12月．

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

##### 1.特許取得

なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし



国内の5つの大学病院における抗菌剤の使用状況の比較調査

分担研究者：川上 純一	富山大学附属病院副薬剤部長・助教授
研究協力者：竹村 麻耶	富山医科薬科大学附属病院薬剤部
研究協力者：草間真紀子	東京大学医学部附属病院薬剤部
分担研究者：熊谷 雄治	北里東病院治験管理センター助教授
分担研究者：渡邊 裕司	浜松医科大学医学部臨床薬理学講座教授
分担研究者：内田 英二	昭和大学医学部第二薬理学講座教授
分担研究者：津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員教授
主任研究者：鈴木 洋史	東京大学医学部附属病院薬剤部長・教授

研究要旨：

本研究では、複数の医療機関において共通の調査手法を用いた DUS の実施可能性を検討するために、抗菌剤をモデル薬物として5施設の大学病院における使用状況を調査した。そして、使用量の指標や決定要因を薬剤コストや病院フォーミュラリーの観点から解析した。対象施設は、昭和大学医学部附属病院、富山大学附属病院、東京大学医学部附属病院、浜松医科大学附属病院、北里大学東病院とした。対象患者は、2003年度の全入院患者のうち、抗菌薬（WHOのATC分類で、J01A, J01C, J01DB-E, J01DF, J01DH, J01E, J01F, J01G, J01M, J01Xに該当する薬物）の内服剤または注射剤を投与された患者とした。データソースとしてレセプトを使用し、それが使用出来ない場合は医薬品の購入記録で代替した。使用量は、Prescribed Daily Dose (PDD、施設間で共通の仮想的維持用量)で概算される治療総数と薬価で算出される薬剤コストとして集計し、100 bed-days 当たりで換算して比較や解析に使用した。本調査は、「疫学研究に関する倫理指針」（2002）に従い、各施設での倫理委員会より承認を受けて実施した。使用量とその内訳である使用パターンは施設間において異なった。PDD とコストとの比較では、使用パターンの相違に基づいて施設間での順位が入れ替わった。PDD では、すべての施設で J01DB-E (cephalosporins) のシェアが最も高かった。薬剤コストでは、J01DB-E の寄与は大きいですが、指標としては、J01DH (carbapenems) と glycopeptides を含む J01X (others) の使用量がそれぞれ全使用量と極めて高い相関性を示した。剤形との関係では、PDD で内服剤のシェアが高かった施設の使用量は、薬剤コストに換算すると相対的に低くなる傾向が見られた。薬剤数との関係では、薬剤数と PDD での使用量との間に有意な相関性が得られた。本研究で用いた共通の調査手法により、複数の医療機関における医薬品の使用量や使用パターンを記述して比較可能であることが示された。また、フォーミュラリーに選択される薬剤数、使用される剤形、特定の薬剤群のコストなどが、抗菌剤全体の使用量や薬剤コストの決定要因になる可能性が示唆された。

A. 研究目的

医薬品使用実態調査（DUS: Drug Utilization Study）は、社会における医薬品

の販売、流通、処方および使用状況を、医学的、社会的および経済的側面に重点をおいて調査する研究である。そのためには、医薬

品の使用状況を記述・分析して合理的使用を検討する手段となり得る DUS の方法論が重要となる。

これまでに我々は、DUS の方法論を考察するために、抗菌剤をモデル薬物として既報の DUS を網羅的に収集して、内的妥当性と外的妥当性の観点から DUS の現状を評価した<sup>2)</sup>。その結果、日本において抗菌剤の DUS は全て施設単位で実施・報告されていた。また、既報を利用して抗菌剤の使用実態の比較をしていたケースもほとんどなかった。調査手法に関しては、薬剤分類が明確でないケースや規定の薬剤分類に従わずに各々独自の方法で分類しているケース多く見受けられた。また、成分量、金額、薬剤数など様々な測定単位が用いて用いられているなど、日本においては調査手法が報告間で統一的ではなかった。

医薬品使用の適正性を考察する手段のひとつに、他と比較することによって、自国や自施設の相対的な位置付けを理解する方法がある。そこで、前述の調査で見出した日本の抗菌剤の DUS をデータソースとして、既報の文献情報に基づいた抗菌剤の使用実態の比較調査を行った<sup>3)</sup>。しかし、日本における抗菌剤の DUS では、薬剤系統の異なる薬剤を独自のカテゴリーを設けて加算して集計している場合があった。規定の薬剤分類を変更して集計を行った場合には、変更内容が報告間で異なるため、そのカテゴリーの使用量を比較することが不可能となる。

また、使用量が標準化されていた報告はなかったため、比較調査に利用する場合には利用者サイドで標準化を行う必要がある<sup>3)</sup>。しかし、調査対象の区分（入院、外来等）や調査対象の概数（病床数、病床利用率、患者数等）など、標準化の指標を定める際に必要となる情報が記載されていない報告がほとんどであった。そのため、適切な指標を用いて使用量を標準化することは困難であった。したがって、現状では、既報の抗菌剤の DUS を利用して国内比較を行うと多くの場合で使用量の概数として比較することになるため、詳細な検討には不向きである。

一方、海外文献においては、ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical classification system and Defined Daily

Dose) を用いて国家間や医療施設間などで比較調査が行われていた<sup>1)</sup>。ATC/DDD は、薬剤分類法の ATC 分類と測定単位の DDD で構成され、WHO によって DUS の国際標準としてその使用が推奨されている<sup>4)</sup>。しかし、DDD が欧米での常用量を基準として設定されている場合には、アジア地域での用量よりも高めであることが多い。したがって、日本では、DDD を測定単位とした場合に集計結果が使用実態を然程反映しない可能性がある。

海外では、ATC/DDD をはじめとして DUS の方法論がこれまでに活発に議論されてきており、近年は WHO ヨーロッパ地域事務局も関与している欧州の DUS 研究グループによって、医薬品処方質の指標について議論されている<sup>5)</sup>。ここで、医薬品処方質の指標は、WHO による合理的使用の概念に基づき、有効性 (effectiveness)、安全性 (safety)、適正性 (appropriateness)、費用 (cost) の集大成とみなされている<sup>6)</sup>。しかし、現状では、当該指標を用いて使用実態との関係を検討した研究の報告は国内外共になされていない。また、この他の指標としては、WHO によって医療機関における医薬品使用の指標なども公表されており、医薬品の使用パターンの評価研究に利用されている<sup>6)</sup>。

しかし、日本では、海外において汎用されているこれらの方法論の適用性を含め、DUS の方法論についての学術的な議論がほとんどなされてきていない。日本においては、現状として DUS の方法論は確立しておらず、様々な調査手法によって DUS が実施されている。そのため、施設間で集計結果を比較することが困難となっている。そこで、本研究では、共通の調査手法を用いた DUS の実施可能性と、複数の医療施設の使用実態データを用いた DUS における海外の方法論の適用可能性と有用性について考察するために、抗菌剤をモデル薬物として日本の 5 つの大学病院において DUS を実施した。

## B. 研究方法

北里大学東病院 (505 床)、昭和大学医学部附属病院 (1076 床)、東京大学医学部附属病院 (1193 床)、富山大学附属病院 (612 床)、浜松医科大学附属病院 (613 床) の 5 大学病

院において、2003年度の全入院患者を対象として抗菌剤の使用量と使用金額を調査し、施設間で比較を行った。また、医薬品処方質の指標として、病院医薬品集や薬剤コストの観点から抗菌剤の使用の指標を分析した。なお、本研究において施設名は匿名化して表示した。

データソースとして診療報酬明細書（レセプト）を用いた。それが利用できなかった東京大学医学部附属病院については医薬品の購入記録で代替した。

2004年4月現在におけるATC分類に準じて薬剤分類を行い、調査の対象とする抗菌剤をJ01 Antibacterials for systemic useに該当する薬剤（内服剤と注射剤）とした。また、各施設の採用抗菌剤におけるATCコードの付与状況とDDDの設定状況を調査した。なお、ATCコードは内服剤と注射剤の両剤形で共通であるが、DDDは同一一般名の薬剤であっても剤形ごとにその設定状況が異なる場合があるため、薬剤は剤形別に分類してATC/DDDへの収載状況を調査した。

ATC/DDDに収載されていなかった薬剤（ATCコード付与済または未付与でDDD未設定の薬剤）については、海外における販売状況を調査した。

使用量は、施設間で共通の仮想的1日用量として設定したPDD（Prescribed Daily Dose）と金額で集計し、100 bed-daysあたりに標準化した。なお、調査期間内において使用されていなかった薬剤についてはPDDを設定していない。力価が単位で表示される内服剤のbenzylpenicillin benzathine、polymyxin B、および注射剤のbenzylpenicillinについては、製薬企業によるインタビューフォームを参照してそれぞれ1307単位、1595単位、7752単位（1単位=0.129 µg）を1 mgとした。金額単位に換算する際には、2003年4月現在の薬価基準に従った。なお、2003年4月の時点で薬価基準に収載されていない薬剤については、2004年度4月における薬価基準を用いた。全施設における採用抗菌剤とそのDDDとPDDを剤形別にTable 1（内服剤）とTable 2（注射剤）に示す。

また、抗菌剤使用の指標を病院医薬品集や

薬剤コストの観点から分析した。病院医薬品集における抗菌剤数と使用量の関係と各薬剤系統のコストと抗菌剤の総コストの関係を、Microsoft Office Excel 2003の分析ツールの回帰分析を利用して解析した。

（倫理面への配慮）

DUSの実施に際しては、各医療機関において倫理委員会からの承認を得た。診療録、処方・検査オーダーリングシステムなどから抽出した個人情報、調査期間中は他のコンピュータより切り離されたコンピュータにより作業し外部記憶装置に保管することとした。調査終了時にすべての個人情報を連結不可能匿名化した。

対象患者個人からインフォームド・コンセントは取得しないが、「疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日、文部科学省・厚生労働省）」に従い研究内容に関して適切な手段（ホームページ、学会や講演会等）を用いて社会へ周知される努力を払うこととした。

## C. 研究結果

### 1. ATC/DDDの収載状況と海外における販売状況

各施設の採用抗菌剤におけるATC/DDDへの収載状況をTable 3に示す。各施設の採用抗菌剤に対するATCコードの付与率は、内服剤と注射剤が施設間でそれぞれ80.0%から86.4%、80.0%から86.1%であった。施設間における薬剤の重複を除き、全施設のATCコード付与率を算出した場合には、内服剤と注射剤がそれぞれ86.0%、82.4%であった。一方、DDDの設定率は、内服剤と注射剤が施設間でそれぞれ64.7%から77.3%、70.0%から75.6%であった。また、薬剤の重複を除いた全施設におけるDDDの設定率は、内服剤と注射剤がそれぞれ69.8%、72.5%であった。

ATC/DDDに収載されていなかった各施設の採用抗菌剤の海外における販売状況をTable 4に示す。ATC/DDDに収載されていなかった薬剤（ATCコード付与済または未付与でDDD未設定の薬剤）のうち、日本でのみ販売されている薬剤は、内服剤と注射剤でそれぞれ13剤中7剤（53.8%）、14剤中8剤

(57.1%)であった。この他の薬剤については、主にアジア諸国を販売地域とする薬剤が内服剤と注射剤でそれぞれ 13 剤中 1 剤 (7.7%)、14 剤中 3 剤 (21.4%)、欧米においても販売されている薬剤が内服剤と注射剤でそれぞれ 13 剤中 5 剤 (38.5%)、14 剤中 2 剤

(14.3%)であった。したがって、ATC/DDD に記載されていない薬剤においては、日本かアジア諸国を主な販売地域とし、欧米では販売されていない薬剤が内服剤と注射剤でそれぞれ 13 剤中 8 剤 (61.5%)、14 剤中 11 剤 (78.6%) あった。

Table 1. 採用抗菌剤と用量設定(内服剤)

		ATC分類		ATCコード	一般名	DDD*	PDD*		
J01A	Tetracyclines	J01AA	Tetracyclines	J01AA02	doxycycline	0.1	0.1		
				J01AA08	minocycline	0.2	0.2		
				-	demethylchlortetracycline	-	0.45		
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	J01CA	Penicillins with extended spectrum	J01CA01	ampicillin	2	1		
				J01CA04	amoxicillin	1	0.75		
		J01CE	Beta-lactamase sensitive penicillins	J01CE08	benzylpenicillin benzathine	-	0.49		
				J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	J01CR01	ampicillin/cloxacillin	-	1
		J01CR02	amoxicillin /potassium clavulanate	1	1.125				
J01D	Other Beta-lactam antibacterials	J01DB	First-generation cephalosporins	J01DB01	cefalexin	2	2		
				J01DB11	cefroxadine	-	0.6		
		J01DC	Second-generation cephalosporins	J01DC02	cefuroxime	0.5	0.75		
				J01DC04	cefaclor	1	0.75		
				J01DC07	cefotiam hexetil	-	0.3		
		J01DD	Third-generation cephalosporins	J01DD08	cefixime	0.4	0.1		
				J01DD13	cefpodoxime	0.4	0.2		
				J01DD15	cefdinir	0.6	0.3		
				-	cefteram pivoxil	-	0.3		
				-	cefcapene pivoxil	-	0.3		
		-	cefditoren pivoxil	-	0.3				
J01E	Sulfonamides and trimethoprim	J01DH	Carbapenems	-	faropenem	-	0.6		
		J01EE	Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. Derivatives	J01EE01	sulfamethoxazole /trimethoprim	-	1.92		
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins	J01FA	Macrolides	J01FA01	erythromycin	1	0.8		
				J01FA02	acetylspiramycin	3	-		
				J01FA06	roxithromycin	0.3	0.3		
				J01FA09	clarithromycin	0.5	0.4		
				J01FA10	azithromycin	0.3	0.5		
				J01FA12	rokitamycin	0.8	0.36		
				J01FA15	telithromycin	0.8	0.6		
				J01FF01	clindamycin	1.2	0.6		
				J01FF	Lincosamides	J01FF01	clindamycin	1.2	0.6
				J01GB	Other aminoglycosides	J01GB04	kanamycin	-	2
J01M	Quinolone antibacterials	J01MA	Fluoroquinolones	J01MA01	ofloxacin	0.4	0.3		
				J01MA02	ciprofloxacin	1	0.6		
				J01MA06	norfloxacin	0.8	0.3		
				J01MA08	fleroxacin	0.4	2		
				J01MA09	sparfloxacin	0.2	0.2		
				J01MA12	levofloxacin	0.5	0.2		
				J01MA16	gatifloxacin	0.4	0.4		
				-	tosufloxacin	-	0.45		
				J01MB02	nalidixic acid	4	1.5		
				J01MB	Other quinolones	J01MB02	nalidixic acid	4	1.5
J01X	Other antibacterials	J01XA	Glycopeptide antibacterial	J01XA01 <sup>†</sup>	vancomycin	2	2		
		J01XB	Polymyxins	J01XB02	polymyxin B	-	0.387		
		J01XX	Other antibacterials	J01XX01	fosfomycin	3	2.5		

\*単位が特に記載されていない薬剤についてはグラムで表示。未設定の場合には-で表示。<sup>†</sup>J01以外のATCコードの付与あり。