

の状況を国内に流行しているHIV感染に対して取り組む意欲が政府にないものと一貫して解釈してきた。

Mbeki大統領がエイズ2000国際学会をダーバンで開催することに同意した時には、多くの人々は、政府委員会が南アフリカにおいて有効で包括的なエイズ抑制計画を実行できているのかという疑問を大統領がこの機会を利用して解決してくれることを期待した。また、その計画の一部として、MTCTを抑止するために抗レトロウィルス薬が導入されることが予想された。しかし、これらの期待は実現されなかった。その代わりとして、保健省は2000~2005年におけるエイズと性感染症への対策計画(HIV/AIDS & STD Strategic Plan)を発表したが、それにもHIVに感染した妊婦に抗レトロウィルス薬を使用することは記載されていなかった⁷⁾。

保健省(Department of Health: DOH)の対策計画では、HIVのMTCTの抑止は優先領域1(予防)の中のゴール3として挙げられている。このゴールの目的は、(1)カウンセリングガイドラインを作成して、カウンセラーを訓練することにより、胎児ケアクリニックにおいてHIVの感染チェックとカウンセリングを受けやすく改善すること、(2)HIV/AIDSカウンセリングに携わる産科医療従事者に対して訓練を行い、HIV陽性女性が包括的な産科医療サービスを受けやすくすることにより、HIV陽性女性のための家族計画サービスを改善すること、(3)関係するすべての医師と助産婦を訓練することにより、出産・分娩時の感染減少のためのガイドラインを実行することである。

政府と多国籍製薬企業 (Government and Multinational Drug Companies)

民間の製薬会社は、世界貿易機関(World Trade Organization: WTO)によって管理されている知的財産権で保護されたHIV治療薬の特許をもっている。この特許は、国家がこれらの薬剤を製造し、安価なジェネリック薬を輸入することを禁止している。製薬業界の見解として、高い薬価は研究と開発のコストを取り戻すために必要であるとしている。

南アフリカの政権に就いたANCは、必須医薬品

(essential drug)について価格を下げてより入手しやすいようにした。このことは製薬企業の利害と衝突し、米国やヨーロッパの国々との貿易上の論争を長引かせることとなった(<http://www.cptech.org/ip/health/sa/>)。特に、南アフリカにおける医薬品とその関連物質の管理修正法(Medicines and Related Substance Control Amendment Act)と、薬剤の早急な強制実施権(compulsory Licensing)と並行輸入(parallel import)を当局に認めた法令の新セクション15cは、この論争の的となった。

南アフリカ政府は、この措置はWTOの知的所有権の貿易関連の側面に関する協定(Trade-Related Intellectual Property Rights agreement: TRIPS協定)には反していないと主張した。その協定では、通常は厳格な商業知的財産権に例外として、医療の緊急対策が必要な貧しい国々が国内において必要なジェネリック薬を安価に製造するために特許法をさまざまな方法で回避することを認めている。強制実施権により国家は、緊急事態においては利害に関わる企業に「適切な報酬」(adequate remuneration)を保証している特許の保有者から許可を得なくても医薬品を製造することが認められる。並行輸入では、国家は特許所有者の同意を得なくて医薬品を最低価格での提供者から購入することが認められている。

これらが認められているにもかかわらず、上記の措置を導入することに対しては大きな障害が存在する。多くの国々は、これまで自国の医薬品産業を守ろうとする米国による貿易制裁におどされてきた。南アフリカは、米国政府から知的財産権を犯す可能性のある国として数年前には特別301条にもとづく監視リスト(301 Watch List)に挙げられていた。これは現在では廃止されたが、米国は南アフリカのポリシーを継続して監視することを言明した。

さらに最近まで、製薬会社自体も南アフリカ政府に対して直接的な圧力をかけていた。南アフリカ製薬業協会(Pharmaceutical Manufacturers' Association of South Africa)に加盟している39社が医薬品法(Medicines Act)の制定を阻止するために南アフリカの裁判所に告訴していた。しかし、世界全体からの圧力もあり、近年になって企業側は被告側の費用を支払い、告訴を取り下げた。zidovudineを製造していたグラクソ・ウェルカム社(現在はグラクソ・スミ

スクライン社)は、Mbeki大統領と反対派のリーダーTony Leon氏との間での交換書状にも記されていたように、厳しい批判的になっていた。

抗レトロウイルス薬が高価であることはエイズ流行の抑制に対する主たる障害になっていると広く認識されており、UNAIDSを含む多数のグループは貧困者がエイズ治療薬を入手することを妨げている法律を批判してきた。国境なき医師団(Médecins sans Frontières: MSF)の発表では、公的研究機関は抗レトロウイルス薬の開発に多額の資金援助を行っており、またエイズ治療薬の承認期間は通常の医薬品業界全体の平均である87ヵ月の半分である⁸⁾。このふたつの要因によって、製薬企業が負担する研究開発のコストは減少し、そして抗レトロウイルス薬の場合はコストが高くなるという企業側の主張は弱くなった。さらにMSFは、抗レトロウイルス薬(zidovudine)は1964年に初めて合成されたものであり、そのHIVに対する効果を評価した研究は主に米国国立衛生研究所(NIH)から資金援助を受けていたことを指摘した⁸⁾。しかしグラクソ・ウェルカム社は、HIV/AIDS治療薬としてジドブジンの特許を取得したうえで、1987年に過去に市販された中で最高ランクの高額な医薬品として販売を始めた⁸⁾。

近年、幸いにも抗レトロウイルス薬のコストに関する重要な展開があった。2000年に、米国政府はエイズを国家の安全に対する脅威と位置づけ、Clinton大統領はサハラ以南のアフリカ諸国がエイズ関連の医薬品を容易に入手できるようにするための法的手段を取ることを政府として認める内容の大統領命令を発した。この告知は、国際連合(United Nations: UN)が発展途上国におけるHIV治療薬の価格を下げるために多国籍製薬企業5社と行った交渉が成立したことを発表したのと同時期に出された(<http://www.hivnet.ch:8000/africa/af-aids/viewR?783>参照)。しかし、これらの発表に対する南アフリカ政府の反応は積極的なものではなかった。その理由として、南アフリカ政府は、製薬企業との交渉による価格の引き下げは永続的な措置や薬価問題に関する抜本的な解決ではなく、もし、南アフリカ国内のジェネリックメーカーから購入できる、あるいはブランド医薬品よりもはるかに低い価格でジェネリック医薬品を製造することに成功しているブラジル、タイ、インドなどから並行輸入できれば、価格をより低くかつ継続的に引き下げることが可能になると考えたからである。

ポリシーの論拠 (Rationale for the Policy)

利害関係者のプロセスへの関与 (Stakeholders and Their Involvement in the Process)

1999年11月21日、保健省長官(director-general for health: DG)との電話での予備的な打ち合わせの後に、われわれのメンバーの一人(J.V.)は保健相から、HIVのMTCT抑止のための介入に関する「リスクと利益のプロファイル」(risk-benefit profile)の「徹底した評価と分析」を提出するように要請された(南アフリカは連邦制ではなく単一国家であり、国全体のためのヘルスケアポリシーを決定する保健省がある。しかし、これらの決定は各州の保健省により実行され、貧困者のために税収入で賄われている医療ケアを提供している。それぞれの州ごとに保健大臣がおり、国家の決定に関係する彼らの自治権の制

限に関してはまだ試験段階である)。DGは、政府が抗レトロウイルス薬に関するポリシーの導入に失敗した場合には裁判に持ち込まれる危険があるため、この情報は緊急に必要であることを強調した。

研究者(J.V.とP.M.)らは、レビューを完了して報告書を作成し、保健相とDGへ1999年12月24日にファックスで送付し、2000年1月4日には郵送した。その報告書に添付されたカバーレターで、エビデンスの内容について保健相とDGおよび彼らが参加させたいと希望する他の人々と討論会を行うように要請した。この要請には返事がなかった。

しかし、報告書の提出の後に、研究者らは2回にわたり連絡を受けた。電話と2000年2月8日付のDGからの手紙で「nevirapineに関する他の研究」の情報提出を要請された。すでに報告書にも記述したウガンダで行われた治験と現在進行中のSouth African In-

trapatum Nevirapine Trial (SAINT)以外の情報は見出せなかった。われわれが報告をDGに送付した時点以降では、ウガンダでのnevirapineの治験における耐性パターンの予備分析が入手可能になっていた。その後、研究者の一人(J.V.)は2000年2月29日に保健相から「*zidovudine* (イタリック付き)に関する報告について感謝したい。われわれは現在審査を進めているところである。あなたには通常のコースに戻ってもらいたい」との手紙を受け取った。保健相は現在までにそうしたことを行っていない。

なぜポリシーが開始されたか (Why the Policy Has Initiated)

南アフリカ政府は、当初からHIV感染のための抗レトロウイルス薬に関する詳細なポリシーを作成しないと決めており、また一般的にMTCT予防には抗レトロウイルス薬を用いないポリシーをもっていた。この背景にある理由は明らかではなく、またさまざまな理論にもとづいている。薬剤の安全性とコストに対して関心がはらわれたようであるが、正式な費用対効果研究が実施されず、また保健省からの照会もなかった。

批判者はエイズ流行に対するマネジメントが非常に困難であるために政府は否定的な立場にあるのだと結論付けた。一部の人々は、これは政府のエイズに対する異論者(dissidents)と偽科学(pseudoscience)に対する気まぐれによるものかもしれないと考えた⁹⁾。

政府への批判者は、エイズによって死亡する成人の急激な増加がもたらす孤児の数を考慮する必要があることからポリシーが開始されたと述べた。また、エイズ遺児のケアは国家の経済的負担となるため、HIVのMTCTを防ぐことが最善であるとする政治家の意見も紹介された(<http://www.hivnet.ch:8000/africa/af-aids>)。

政府はマンパワー、社会基盤の建設、検査業務、カウンセリング、社会サービスの支援などの間接的な経費については述べていないが、これらは現在の難局の大部分を占めている可能性がある。他のアフリカ諸国と同様に、南アフリカは世界銀行(World Bank: WB)と国際通貨基金(International Monetary

Fund: IMF)から奨励された経済政策を進めている。その政策は、コスト削減の手段として、保健や教育部門の求人を凍結する結果となった。エイズ問題に正面から取り組むということは、保健や社会サービスに関わるより多くのスタッフを雇用することを意味している。残念ながら政府はこの問題に対して公に説明していないが、それは現在の政権の支持者に歓迎されないであろうと考えられる。

政府の立場についてのもう一つの理由は、強制実施権、ジェネリック医薬品の製造、特許医薬品の輸入を認める新しい法案の可決を妨げることになった製薬企業との論争である。この法律はHIVの治療と予防に関する医薬品だけではなく、すべての薬剤に影響を及ぼすと考えられる。現在、製薬企業は告訴を取り下げたため、この法案は立法化される予定である。

論争はNkosazana Zuma氏が保健相に就任した頃に始まり、彼女が1998年に周産期に使用する*zidovudine*のための国家予算はないことを言明(その後に大統領も同様に発言)したことの背景的理由であろう。グラクソ・ウェルカム社からの南アフリカでの*zidovudine*価格を世界平均価格の30%に引き下げる申し出や、ベーリンガー・インゲルハイム社からのnevirapineを期間限定で無料にする申し出は、政府に対して抗レトロウイルス薬に関するポリシーを変更するように説得するには十分ではなかった。この理由は、政府がHIV治療の問題を、すべての医薬品費用を削減させるための多くの課題の最初の一つにすぎないと、たんに考えたためと、最初の問題解決の失敗によりキャンペーン全体を危うくすることを望まなかったのかもしれない。

ポリシーへの反対意見 (Opposition to the Policy)

政府は、妊娠期間における抗レトロウイルス薬の使用に関するポリシーについて反対派から激しい抗議を受けた。保健相Manto Tshabalala-Msimang氏がHIV陽性の女性に*zidovudine*を提供しないと決定したことに対して、汎アフリカ人会議政党(Pan Africanist Congress Party)のスポークスマンCosta Gazi氏は、南アフリカ人権委員会(South Africa's

Human Rights Commission) に人権侵害罪であると告訴した。これに対して、政府はGazi氏(東ケープ州保健省の首席保健官でもあった)が公に政府を非難したことは公職法(Public Service Act)に違反しており、保健省の名誉を棄損したとして5つの不正行為を告訴した。

その他の反対意見は、HIV感染の妊婦に無料の抗レトロウイルス薬を配布しないと決定した政府に抗議するために、2000年の議会開始時期から監視を行っていたエイズ活動家たちから起きた。そのグループである治療活動キャンペーン(Treatment Action Campaign)は、これ以上準備を遅延させることは「不道徳、不経済、法律違反」(immoral, uneconomical and unlawful)であるとし、政府にこの問題に対して行動を求める裁判を起こした。

抗レトロウイルス治療の有効性に関するエビデンスが蓄積すると、医療専門家や製薬産業界なども含

めたさまざまな関係者からの批判も増加した。政府は、政策支持者を科学分野から探すことで批判に対処しようと試みた。

最初に、政府は医薬品規制当局であるMCCに頼り、zidovudineに関するエビデンスを要請した。1999年10月に提出されたMCCの報告書ではzidovudineの使用が支持されたが、レビュープロセスの厳格さに欠けているとの理由で保健省に否認された。つぎに、南アフリカ・コクランセンター(SACC)に助力を求めた。この内容は本報告書で証明されている(SACCは、ヘルスケアの介入に関する既存のエビデンスに対するシステマティックレビューを行う個人と団体のグローバルネットワークの一部門であり、MRCによって資金提供を受けて管理されている)。最後に、大統領によるエイズ委員会が召集され、他の問題とともに、抗レトロウイルス治療の役割に関して助言を与えるよう要求された。

われわれからの報告書 (Our Report)

政府に提出したわれわれの報告書の目的は、HIVのMTCTを防ぐための抗レトロウイルス治療の効果に関して、最も信頼性のある情報を要約することである。費用対効果、実施可能性(feasibility)、受容性(acceptability)に関する問題はわれわれの権限とされていない。下記はわれわれの知見を短くまとめたものである。

ジドブジン (zidovudine)

最も広く研究が行われている抗レトロウイルス薬 zidovudine (azido-deoxythymidine, AZT) は、自然界に存在するヌクレオシドである thymidine の合成誘導体である。zidovudine は HIV-1 ウィルスが RNA を鋳型として二重螺旋の DNA を合成するために必要な逆転写酵素(reverse transcriptase)を抑制することで作用する。zidovudine による治療は血漿におけるウィルス量を減少させるが、リンパ球や組織におけるウィルス量は減少させない。zidovudine は胎盤を透過して臍帯血中で治療濃度に達し、また母乳中にも分泌される。

有効性 (Efficacy)

1994年に公表された The AIDS Clinical Trials Group (ACTG 076) のレポートは、zidovudine が HIV の MTCT の抑止に有効であることを報告した最初の信頼性のあるエビデンスである¹⁰⁾。

ACTG 076 の治療方法は複雑でコストも要したため、妊娠後期と分娩時に投与する短期コースでの zidovudine が、タイのバンコク¹¹⁾、コートディヴォアール¹²⁾、コートディヴォアールとブルキナファソ¹³⁾ においてプラセボ対照のランダム化比較試験により評価された。これら3つの「短期コース」での治療において報告された感染リスクの減少率は、それぞれ 50, 37, 38%であった。

上記の4つの治療結果にもとづいたメタアナリシスは、ジドブジン単独での治療が HIV 感染リスクを半減(相対リスク減少率 RRR 0.47, 95%信頼区間 0.32-0.59)させ、HIV の MTCT の抑止に極めて有効な手段であると報告した¹⁴⁾。

妊娠への安全性 (Safety in Pregnancy)

ACTG076 での被験者であった子供達のフォローアップにより、感染のなかった子供において4歳ま

での期間中に大きな有害作用 (adverse effect) はなかったことが再確認された¹⁵⁾。さらに、製薬業界のサポートを受けている Antiretroviral Pregnancy Registry は、妊娠中に zidovudine を投与された子供 300 人において先天性障害の割合は増加しなかったと報告しており、この中には妊娠初期の 3 ヶ月間に投薬を受けた 89 人の子供も含まれている。

妊娠期間におけるジドブジン使用の効果のまとめ (Summary of Effects of Zidovudine Use in Pregnancy)

これまでのエビデンスから、zidovudine は HIV の MTCT の抑止に有効な薬剤であることが示唆された。現在までに報告されている最も重大な副作用は貧血であるが、これは一時的な症状であり、生後 12 週までに回復する。得られたランダム化試験において評価された感染率にもとづくわれわれの算出では、ACTG 076 の方法によって治療を受けた 1,000 症例において乳児の HIV 感染の抑止が 167 名、貧血を発症する乳児が 91 名であり、そのベネフィット-リスク比 (benefit-risk ratio) は 1.8 である。それと比較して、短期コースでのジドブジン治療による 1,000 症例では感染の抑止が 100 名、貧血の発症が 11 名であり、そのベネフィット-リスク比は 9 である。

ネビラピン (nevirapine)

nevirapine は、非ヌクレオシド型で強力な抗ウイルス活性を有する逆転写酵素阻害剤である。経口投与によりすみやかに吸収され、胎盤透過性も高い。これらの特性に加えて妊婦や乳幼児において消失半減期が長いことにより、分娩時における本剤の投与は有効性が高い。

有効性 (Efficacy)

短期コースでの nevirapine の有効性と安全性は、HIVNET 012 試験において zidovudine を対照として分娩時の女性と生後 1 週間までの乳児への投与によりに評価された¹⁶⁾。本試験は、ウガンダにおいて授乳婦を主な対象として行われたオープンラベル (非盲検) ランダム化比較試験である。zidovudine と比較して、nevirapine は生後 14 週から 16 週の乳児への HIV 感染率を 48% (95% 信頼区間 17-60%) 減少させ

た。これらの結果は有望と思われるが、採用された zidovudine での治療法については以前の臨床試験でテストされておらず、また zidovudine 投与群における感染率が高かったことは留意すべきである。したがって、nevirapine の有効性を、すでに確立されている短期コースでの zidovudine と比較することは不可能である。

安全性 (Safety)

nevirapine の安全性に関するデータはほとんど得られなかった。慢性投与時の主な副作用は、服用した人々の 0.3% にみられるスティーブンス・ジョンソン症候群である。その他の副作用は、発疹、顆粒球減少症および肝機能障害である。HIVNET 012 試験では、nevirapine と zidovudine との間で、母子における血液学的毒性、新生児死亡率および母親死亡率に差は認められなかった。1999 年 12 月までに全世界で 700 人以上の女性に MTCT の抑止のために nevirapine が投与されたが、安全性に関する問題は報告されていない。

抗レトロウイルス治療の併用療法 (Combination Antiretroviral Therapy)

2 種のヌクレオシド型逆転写酵素阻害剤である zidovudine と lamivudine (3TC) の定量併用療法の効果は 1 つの臨床試験 (Clinical Studies on Prevention of Perinatal HIV, PETRA として知られている) により評価されている¹⁴⁾。本報告を作成した時点において、生後 6 週までの感染リスクに関する予備的な知見のみが得られている。

有効性 (Efficacy)

PETRA 試験における予備的な結果として、zidovudine と lamivudine を妊娠 36 週から出産まで投与した場合 (リスクは半減, RRR=0.48, 95% 信頼区間: 0.24-0.65) と、分娩時から産後 1 週間まで母親と乳児に投与した場合 (リスクは 1/3 に減少, RRR=0.34, 95% 信頼区間: 0.06-0.54) に、感染リスクが減少することがプラセボを対照とした比較試験により示された。分娩時のみにこれら薬剤の併用療法を行った場合には、感染リスクが減少するエビデンスはな

い(効果はプラセボと同等, RRR=1.01, 95%信頼区間:0.74-1.38)。併用療法と zidovudine 単独との比較が行われていないため, lamivudine (3TC) の追加による利益を評価することはできない。

安全性 (Safety)

WHOの最近の未発表報告書は, zidovudine と 3TC が投与されていた女性が出産した非感染の子供2名が神経学的疾患に至るまれなミトコンドリア障害が原因で死亡したことに關するフランスの研究に言及している¹⁷⁾。その後, 米国の疾病管理・予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) と NIH は, 非感染の子供14,000名を対象に各症例のレビューを行った。33名の死亡例において, ミトコンドリアが原因とされるケースはなかった。PETRA 試験のオーガナイザーが確認した内容として, ミトコンドリア障害が原因である可能性のある神経学的症状やその徴候が5名においてみられ, 1名はプラセボ群であった。

費用対効果 (Cost-effectiveness)

本報告書では費用対効果について記述していないが, MTCTの抑止を目的とした抗レトロウイルス薬使用に關する経済評価は多数報告されている。これらの研究は, 薬剤のコストだけではなく, 出生前のサービス, カウンセリング, 検査およびトレーニングなどのコストも計算に入れている。本報告書を作

成した時点において, 南アフリカのデータを用いた研究では, zidovudine は年間数千名の命を救うとともに医療サービス全体のコストを減少させるとしている¹⁸⁾。これは主に, zidovudine を投与しなければ HIV陽性で出生してその後のケアに大きく依存する子供達が利用することになる医療サービスを減少することができることによる。医療コストは, より安価で有効性が高く, 特に製薬企業が無償提供の意向を打ち出している観点から, nevirapine の使用によりさらに削減できるであろう。

実施に關する問題点 (Implementation Issues)

南アフリカ全体でHIV感染のある妊婦に対してひとつの抗レトロウイルス治療法を用いるというポリシーの変更には, 政治的な決断が要求される。実現の可能性に關するいくつかの問題点についても注意をはらう必要がある。出生前サービスへのアクセスも均一ではなく, この問題にも着手しなければならない。また, カウンセリング施設や検査キットが不足することもしばしば見受けられ, これらの提供も不足している。多くの場合, 女性達は羞恥心や不安からHIV検査を受けることを拒んでおり, そのため妊婦にとって必要な社会的・医療サービスを受けていない。検査を受けた女性はその結果を受け取りに来ない場合もしばしばある。したがって, 最適条件で実行するためには, 薬剤コストとは別にさまざまな要因を考慮する必要がある。

反映と一般化 (Reflection and Generalization)

他の国々と同様に南アフリカでは, 医療政策のポリシーは, 信頼性があり医療活動の方針形成に必要な組織に所属するポリシー提案者と, 提案されたポリシーを審議・決断しようとする推進力によって形成される。ポリシー提案者は, 政権与党や国会での野党連合, または営利団体, 環境団体, 特別利益団体および労働者団体などの影響力のある市民社会団体である。ポリシーは, 同盟関係, 求められる支援そして妥協などの政治的な闘争の結果として決定されることもある。科学的なエビデンスについては,

その治療が臨床的に無効であることを示すエビデンスの場合は実行に反対するために用いられるが, 一般的には大きな影響力を有していない。すべての要因の中で最も影響力があるのは, 治療効果ではなく, 納税者への経済的負担である。

われわれは, 妊娠期間中の抗レトロウイルス治療に關する利益とリスクのレビューへの要請に対応する際に, 保健省は医学的効果と費用対効果が認められれば介入を行うと考えていた。しかし, 後からわかったのだがこの考えは甘かった。われわれは一連

の過程の中で、この問題は極めて高いレベルのポリシーメーカーと政治家によって取り扱われており、彼らの意志決定は主として政治的な枠組みでなされていて、治療の有効性や費用対効果は重要とはされていないことを認識した。われわれがエイズに関連する政治的、社会経済的要因のインパクトをもっと重視するべきであったことは明白である。

科学的なエビデンスは合理的なポリシーを形成するために必要な一つの要因でしかなく、政府には特定の立場をとる理由があることは理解しているが、もし保健省が研究者に研究結果についてディスカッションする機会を与えればそれは大きな力となるであろう。

学んだレッスン (Lessons Learned)

周産期の抗レトロウイルス治療のケースでは、エビデンスは政府のポリシーを変更させるには十分な原動力にはならなかった。この理由として、現在の状況における研究者と政治家との協力関係は満足できるものではないことが挙げられる。ポリシーメーカーは、彼らが受け取るエビデンスを予測したりコントロールしたりすることはできず、エビデンスがポリシーを決定する社会的、政治的な要因に反する場合には無視しなければならないこともある。しかし、これに挑戦することによって、研究者と南アフリカのポリシーメーカーが医療問題に関する意見交換を継続するための道を見出すことができる。研究者の側としては、ポリシーメーカーが受けている制約を認識することは、そのような意見交換を推進する手助けになるであろう。一方、ポリシーメーカーが彼らの意見をより率直に述べることは、研究者の助けとなるであろう。

われわれの経験により、エビデンスがどのように利用されるかに応じて、エビデンスの評価に要する作業量を調整することが重要であると示唆された。もし、エビデンスに対する最初の評価が望ましくない結果を生むことが予測されるならば、深い探求は行わない。予測が可能であればエビデンスの詳細なサマリーを作成する前に、利害関係者の徹底的な分析が行われなければならない。州のポリシーメーカーがわれわれとの政策研究の共同作業に意欲的で

はないという事実は、上司に批判的であると解釈されることを恐れて、政治的な問題に関わる内容には個人的な意見を述べたがらないことを示唆しているのであろう。

失敗の理由 (Reasons for Failure)

なぜ南アフリカ政府は、エビデンスに対して応ずることなく、MTCTの抑止のための抗レトロウイルス薬の使用を支持するポリシーを採択しなかったのであろうか。これにはいまだに政府から明確に回答されていない。活動家やメディアの推測はさまざまであるが、下記の理由が考えられる。

- ・ 各州には孤児を援助する経済力がない。
- ・ 南アフリカには抗レトロウイルス薬を効果的に普及させるプログラムを構築する経済力がない。
- ・ 政府は、すべての必須医薬品のコストを下げるという最終的なゴールを達成するためには、製薬業界との闘争に勝たなければならない。

政府内には、いくら薬剤費を費やしても南アフリカの黒人がエイズや他の感染症への感染率が高いことの根本原因は変わらないであろうという「語れない」懸念があった。恐らく長期的な展望としては、職業や教育の機会を増加して貧困や栄養失調をなくすことで、財源はより有効に利用されるであろうと示唆される。

この複雑で衝突による問題の多い状況を理解するためには、南アフリカは長く困難な奮闘が続いた後に民主的に勝ち得た権力と政治的責任を有した新政府をもちながら、いわば毒が入った自由の盃をたずさえているという状況を認識すべきである。過去に起きたホロコースト、飢饉、戦争よりもはるかに多くの人口が失われるという予測に直面して、政府の否認は理解できる対応であろうか。この困難な状況に対して建設的に対処する手段を見つけるためには、大いなる知恵と今後のさらなる研究が必要なのである。

あとがき (Afterword)

最近になって、政府の一部には抗レトロウイルス薬に関連して積極的な動きがあった。一部の地域で

行われた nevirapine を評価する SAINT 試験で有効な結果が公表されたことにもとづいて、保健省は国内の9つの州において試験的な研究を行うことを指示した。この試験研究の正確な目的や、ポリシーを修正するために結果がどのように利用されるかは明確ではないが、HIVのMTCTを抑止するための国家対策の一つとして抗レトロウイルス薬を考慮する価値があるとした初めての政府見解である。

文 献

- 1) WHO. World Health Report. Geneva. 2000a.
- 2) UNAIDS. Report of the Global HIV/AIDS Epidemic. Geneva. 2000 (June).
- 3) John GC, Kreiss J. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiology Review* 1996;18:149-57.
- 4) Working Group on MTCT of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe: results of 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10.
- 5) Gazi C. Letter to the editor. *Sowetan (Johannesburg)*: 2000. July 7.
- 6) Maclure M. Inventing the AIDS virus hypothesis: an illustration of scientific vs unscientific induction. *Epidemiology* 1998;9:467-73.
- 7) Department of Health. Strategic Plan for HIV/AIDS and STDs, 2001-5. Pretoria. 2000.
- 8) Chirac P, von Schoen-Angerer KT, Ford N. AIDS: patent rights versus patient's rights. *Lancet* 2000;356:502-3.
- 9) Makgoba MW. HIV/AIDS: the peril of pseudoscience. *Science* 2000;288:1171.
- 10) Connor EM, Sperling RS, Gelber RD, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;311:1173-80.
- 11) Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999;353:773-80.
- 12) Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:781-5.
- 13) Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. Six-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME (Diminution de la Transmission Mère-Enfant) Study Group. *Lancet* 1999;353:786-92.
- 14) Brocklehurst P. Interventions aimed at decreasing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). In *The Cochrane Library* (electronic publications), issue 3. Oxford: Update Software. 2000.
- 15) Culnane M, Fowler MG, Lee S, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *J Am Med Assoc* 1999;281:151-7.
- 16) Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
- 17) WHO. New data on the prevention of mother-to-child transmission of HIV and their policy implications: conclusions and recommendations. Technical Consultation on Behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother-to-Child Transmission of HIV, October 11-13, Geneva. 2000b.
- 18) Soderlund N, Zwi K, Kinghorn A, Gray G. Prevention of vertical transmission of HIV: analysis of cost effectiveness of options available in south africa. *Br Med J* 1999;318:1650-6.

用語集 (Glossary)

ACTG 076

AIDS Clinical Trials Group 076

AIDS

Acquired Immunodeficiency Syndrome: エイズ

ANC

African National Congress: アフリカ民族会議

CDC

Centers for Disease Control and Prevention: 米国疾病管理・予防センター

DG

Director-General for Health: 保健省長官

DOH

Department of Health: 保健省

GDP

Gross Domestic Product: 国内総生産

- HIV**
Human Immunodeficiency Virus: ヒト免疫不全ウイルス
- MCC**
Medicines Control Council: 医薬品協議会
- MRC**
Medical Research Council: 医学研究協議会
- MSF**
Médecins sans Frontières: 国境なき医師団
- MTCT**
Mother-to-child Transmission: 母子感染
- NICE**
National Institute for Clinical Evidence: 英国国立最適医療研究所
- NIH**
National Institutes of Health: 米国国立衛生研究所
- PETRA**
Clinical Studies on Prevention of Perinatal HIV Infection
- RRR**
Relative Risk Reduction: 相対リスク減少
- SACC**
South African Cochrane Center: 南アフリカ・コクランセンター
- SAINT**
South African Intrapartum Nevirapine Trial
- SANAC**
South African National AIDS Council: 南アフリカ政府エイズ協議会
- TRIPS**
Trade-Related Intellectual Property Rights: 貿易関連の知的所有権
- UNAIDS**
Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: 国連エイズ合同計画
- WHO**
World Health Organization: 世界保健機関
- WTO**
World Trade Organization: 世界貿易機関

■ エssenシャル・ドラッグとパーソナル・ドラッグ

公開セミナーの背景と趣旨

東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学
津谷 喜一郎

はじめに

公開セミナー「エッセンシャル・ドラッグとパーソナル・ドラッグ」は、2002年1月26日(土)に、東京大学薬学部記念講堂(3階)において開催された。

主催は、東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学講座、後援は、平成13年度厚生科学研究「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」班、P-NET-J、日本臨床薬理学会、日本薬剤疫学会、CRF (Clinical Research Forum)、

JAMDI (Japanese Association of Medical Doctors in Drug Industries. 2003年3月から Japanese Association of Pharmaceutical Medicine: JAPhMed に名称変更)、HHEF (Hongo Health Economics Forum)、日本製薬工業協会であった。

プログラムを表1に示す。

セミナーの背景

WHOによる必須医薬品モデルリスト (WHO

表1 公開セミナー「エッセンシャル・ドラッグとパーソナル・ドラッグ」プログラム

場所：2002年1月26日(土) 東京大学薬学部記念講堂

	am 座長：大橋京一
10:00-10:15	1. E-drugとP-drug: セミナーの背景と趣旨 津谷 喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学
10:15-11:00	2. 「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」班活動について 渡邊 裕司 浜松医科大学臨床薬理学
11:00-11:45	3. P-drugの日本での展開 内田 英二 昭和大学第2薬理学
11:45-12:30	4. 薬学におけるP-drug教育 川上 純一 富山医科薬科大学薬剤部
12:30-13:45	< lunch break > pm 座長：津谷喜一郎
13:45-14:30	5. WHO エッセンシャル・ドラッグ・モデルリストは先進国において意味があるか? (Is the WHO Model List of Essential Drugs relevant for developed countries?) Hans Hogerzeil WHO Essential Drug List 担当医官
14:30-15:15	6. 「内科医の薬100」作成のコンセプトと実際 上野 文昭 東海大学医学部
15:15-15:30	< coffee break >
15:30-16:15	7. 米国HMOの現状 西田 在賢 岡山大学大学院医歯学総合研究科医療経済学
16:15-17:00	8. panel discussion
17:15-19:00	reception (山上会館地下001号室)

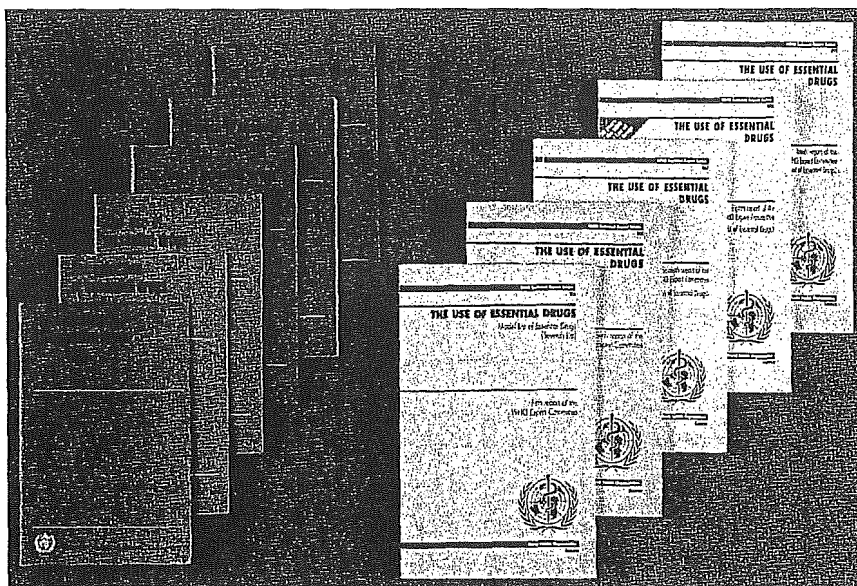


図1 1stから11thまでのModel List of Essential Drugs が掲載されたWHOのTechnical Report Series (TRS) ¹⁾

Model List of Essential Drugs: EDL) は、1977年に発布され、ほぼ2年おきに改訂されてきた¹⁾。Active substanceとして、1977年の第1報(1st list)は208種を、1999年の第11報(11th list)は306種を収載する。図1にこれまでのレポートを示す。

これをもとにこれまで150以上の主に発展途上国で、それぞれ必須医薬品リストが作成されてきた。

1990年後半から2000年にかけて、このEDLが先進国をも含めて、新たな焦点となってきた。その背景には、大きく5つの動きがあった。

第1に、サハラ以南などの最貧国において高価な抗エイズ薬などへ人々が経済的にアクセスできないことに関して、特許権との関係で世界貿易機関(World Trade Organization: WTO)も含めて世界的な論議が起きた。その結果、強制実施権(compulsory license)の制度が意味をもちはじめた。さらにこうした高価な薬もEDLに入れるべきだという論議が起きてきた。ここでは「なにが必須か(essential)」という根源的な問題提起が、南北問題を背景になされた。そこには、必須ならばその薬の価格は下がり、人々がよりアクセスしやすくなるべきである、というメッセージが含まれる。

第2に、上記に関連して、米国政府がWHOのEDLの活動そのものに対して強く抗議する声明を出した。これは、2001年6月にWHO加盟各国政府に送られ

た“Updating and Disseminating the WHO Model List of Essential Drugs: the way forced”に対するコメントの形で、2001年8月13日付でWHOのEDL担当官に送られ公表された。

http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/comments/edl_15.doc

もともとEDLは政治的な存在である。「薬の数を限定する」というコンセプトは、公衆衛生(public health)と市場主義(marketism)との対立点に位置する。

第3に、先進国を中心とした医療制度改革のなかで、各レベルで「薬の選択」(drug selection)が議論されてきている。選択の場は、国レベル、病院レベル、個人レベル(personal drug, P-drug)などがある。選択にあたっては経済的要因も含まれる。pharmacoeconomics studyが、ヨーロッパ、カナダ、オーストラリアなどでは、国が関与した保険制度のなかで、また米国では民間の健康保険会社であるHMO(Health Maintenance Organization)などでも用いられている。一方、個人レベルでは、選択のプロセスの教育に重点がおかれ、WHOによるPersonal drug(P-drug)のマニュアルが図2に示すように日本語を含めて各国語に訳され、ワークショップなどが開催されている。P-Drugでも経済的要因が選択要因の一つになっている。



図2 各国語に翻訳された“Guide to Good Prescribing”(P-Drug)の本やCD-ROM

第4に、薬物リストの作成や改定に、システムティック・レビューの方法を使おうという動きがある。1990年代後半からの世界的な「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine: EBM)の流れが、EDL作成にもインパクトを及ぼしつつある。国レベルではたとえば、中国のEDLである「国家基本薬物」の改定には、中国コクランセンター(Chinese cochrane center: CCC)が関与することになった。中国では、「国家基本薬物」は国家医薬管理局が作成し、これをもとに労働和社会保障部が「国家基本医療保険薬品目録」を作成し、各省などが「基本医療保険用薬指南」などを作成する。こうした作業でシステムティック・レビューが使われることは大変望ましい。当初は clinical evidence についてのシステムティック・レビューであるが、いずれは経済的要因の分析にも合理的手法が用いられることになる。

第5に、日本でのEDLの feasibility study が、平成13年度厚生科学研究・21世紀型医療開拓推進研究事業「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研究」(主任研究者:渡邊裕司)として2年計画で始まった。

こうした状況を背景として、本公開セミナーは、先進国である日本におけるEDLの feasibility を考え

る基礎的情報を収集し分析することを目的としてなされた。

セミナーでは、7人のスピーカーにより、厚生科学研究の班活動の紹介、医学・薬学におけるP-drugの日本での展開、WHOのEDL担当医官による先進国におけるEDLのありかた、日本の医学研究者が作成した限定された薬物リスト、米国のHMOの現状、などが報告された。

WHOのEDL担当医官のDr. Hogerzeilにとってはこのセミナーの3ヵ月後の2002年4月15～19日ジュネーブで開催される、WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicinesの準備期間中の来日となった。このため、このセミナーはこのEDL第12版を作成する会議に向けての担当官の考えを述べる機会となったものである。

なお、当初、1995年12月の第11版作成会議にセクレタリアートの一員として参加され、上述した2002年4月の第12版EDL作成会議にもメンバーとして参加される予定の、京都大学・福井次矢氏をスピーカーに呼ぶ予定であったが、福井氏が主催する別の会議と重なり参加いただけなかった。そこで別途、福井氏を交えて同年6月に4月の会の報告を含めて座談会を催すことにした。

表2 The concept of essential drugs (11th list, 1999)

1. Essential drugs are those that satisfy the health care needs of the majority of the population; they should therefore be available at all times in adequate amounts and in the appropriate dosage forms, and at a price that individuals and the community can afford.
2. This concept is intended to be flexible and adaptable to many different situations; exactly which drugs are regarded as essential remains a national responsibility.

エッセンシャル・ドラッグのコンセプト

ここで、導入として、エッセンシャル・ドラッグのコンセプトを紹介しておこう。日本でも「必須の薬とはなにか？」が議論され、混乱することがある。世界的にも同じである。またそのコンセプトは時代とともに変わるものでもある。EDLが記載されてきたWHO Technical Report Series (TRS)での、その記述(description)は、第1版(1977)-第2版(1979)に始まり、第1回目の修正は第3版(1982)-第10版(1997)で使われ、第2回目の修正が第11版(1999)で使われた。

本セミナーは、先に述べたように、1999年の第11版のEDLと2002年の第12版のEML(この会議から名称がEssential Medicine Listと変わった)との間に開催されたものである。前述したセミナーの背景で述べたように、この期間はエッセンシャル・ドラッグを取り巻く環境が大きく変わった時期でもある。実際、第12版ではその記述が修正された。

そこで、整理する意味で、第11版が記載されたWHO TRS 895でのエッセンシャル・ドラッグのコンセプトの記載と、第12版が記載されたWHO TRS 914でのそれを比較しながら論ずることとする。

1. 1999年の第11版のエッセンシャル・ドラッグのコンセプト

コンセプトは、「エッセンシャル・ドラッグのコンセプト」(The concept of essential drugs)の章で述べられている。この章は3つのパラグラフからなるが、その第1のパラグラフが主たるものである。コンセプトは、表2に示す2つのセンテンスで述べられている。

第1のセンテンスで、それは「人口(population)の

大多数(majority)のヘルスケア・ニーズを満たす」ものであるとされる。そこで、それらは以下に示す4つを満たすものでなくてはならない、(1)「いつでも入手できる」は、医薬品の流通が完備された先進国ではそれほど大きな問題にはならない、(2)「適切な量」で、(3)「適当な剤形」は、臨床薬理学的にも妥当なものである、(4)「個人とコミュニティが支払い可能な価格」(at a price that individual and the community can afford)は、くすりを購入するための財源がどの程度制約されているかにかかわる。

第2のセンテンスで、「このコンセプトは、多くの異なる状況でフレキシブルで適応可能のように意図されている」は、特に多様な医療環境をもつ発展途上国で重要な要素である。そして「具体的にどの薬がエッセンシャルかは各国の責任である」としている。つまり、「世界共通のエッセンシャル・ドラッグ」というものはなく、各国で異なり、それを定めるのは各国であるとしているのである。

2. 2002年の第12版のエッセンシャル・ドラッグのコンセプト

コンセプトは表3に示す5つのセンテンスで述べられている。

第1のセンテンスは定義である。1999年版の第1のセンテンスの前半の「人口の大多数のヘルスケア・ニーズ」(health care needs of the majority of the population)が「人口の優先度の高いヘルスケア・ニーズ」(priority health care needs of the population)に変わっている。1996年にWHOとWorld Bankから「世界疾病負担」“Global Burden of Disease”のコンセプトが公表され、従来の死亡(mortality)や病的状態(morbidity)ではなく、それを統合した「障害調整生存年」(disability adjusted life years: DALYs)が世界の公衆衛生の分野で次第に用いられるようになった。2000年の“The World Health Report 2000: Health Systems: Improving Performance”でも使われた。つまりエッセンシャル・ドラッグが対象とすべきものは「大多数」の「人数」ではなく、解決すべき「疾病負担」であり、そのヘルスケア・ニーズのうちで優先度の高いもの(priority)に変わったのである。

第2のセンテンスは、エッセンシャル・ドラッグの選択は3つの要素を考慮してなされるとしている。1999年版にも、別の章で選択基準(criteria for the

表3 The concepts of essential medicines (12th list, 2002)

1. Essential medicines are those that satisfy the priority health care needs of the population.
2. They are selected with due regard to public health relevance, evidence on efficacy and safety, and comparative cost-effectiveness.
3. Essential medicines are intended to be available within the context of functioning health systems at all times in adequate amounts, in the appropriate dosage forms, with assured quality and adequate information, and at a price the individual and the community can afford
4. The implementation of the concept of essential medicines is intended to be flexible and adaptable to many different situations; exactly which medicines are regarded as essential remains a national responsibility.
5. Careful selection of a limited range of essential medicines results in a higher quality of care, better management of medicines (including improved quality of prescribed medicines), and more cost-effective use of health resources.

selection)として述べられていたが、2002年版では、コンセプトの中に選択基準が簡潔に入れられている。(1)公衆衛生上の関連性(public health relevance)は、1999年版の選択基準の第1に挙げられていた「有病率」(disease prevalence)が、予防の要素を含んでいないということから、それを含むより広い「公衆衛生上の関連性」となったものである。また、第1のセンテンスでのべた「疾病負担」との関連もある。(2)有効性と安全性のエビデンスは、1990年代後半からのEBMの考えがより明確に示されたものである。(3)相対的費用対効果(comparative cost-effectiveness)は、効率(efficiency)に関連するもので、1999年版においても、cost-benefit ratioとして、レポートの他の箇所でも触れられているが、世界的な薬剤経済学(pharmacoeconomics)の発展を反映して、より明確に相対的費用対効果として、選択基準の箇所に記されたものである。相対的費用対効果は、限界的(marginal)費用対効果や増分(incremental)費用対効果と基本的には同じものである。

第3のセンテンスは目的である。1999年版の第1のセンテンスの後半を若干変えたものになっている。変わったところは2点。まず「機能するヘルスシステ

ムのなかで」(within the context of functioning health system)が加わった。適切な量や剤形などと、個別に要素を列挙しても、先立つ財政がしっかりしていなければ絵に描いた餅である。1999年版の「個人とコミュニティが支払い可能な価格」といっても、援助機関からの経済援助で「支払い可能」(affordable)になっている国も存在する。そこで、持続的(sustainable)な財政をもち実際に機能(function)するヘルスシステムのなかで、それらが保証されるべきと考えるのである。つぎに、「保証された品質」(assured quality)と「適当な情報」(adequate information)が加わっている。途上国では贗薬(counterfeit drug)がまだ大きな問題であり、また情報は薬の合理的使用に欠かせない。ここで、2002年版の公衆衛生上の関連性とエビデンスをのべた第2のセンテンスが、1999年版の第1のセンテンスの後半が2002年版の第3のセンテンスになったものよりも上位に位置していることに留意されたい。

以上、定義、選択条件、目的、の3つの要素がそろって、EDのエッセンシャル・ドラッグのコンセプトは、より明確になったといえる。

第4のセンテンスは、1999年版の第2のセンテンスの、コンセプトにその「実施」(implementation)を加えて、異なる状況での適応可能性の意味合いをより明確にしている。

第5のセンテンスは、エッセンシャル・ドラッグの注意深い選択が3つのことをもたらすとしている。(1)より高い質のケア(higher quality of care)、(2)薬のよりよい管理(better management of medicines)、ここでは処方される医薬品の質の改善(improved quality of prescribed medicines)を含むとしている、(3)医療資源の費用対効果のよりよい使用(more cost-effective use of health care)、である。1999年版では、第2と第3パラグラフでは、医療の質、治療ガイドライン、保険制度のなかでの選択が、羅列してあったが、2002年版では、このあたりがこの第5のセンテンスですっきり整理されたことになる。

医薬品政策をもっている国

世界でEDLをもっている国については、セミナー当日のDr. Hogerzeilのスライドで紹介された(本誌p.125)。米国や西欧などでは存在しない国が多いこと

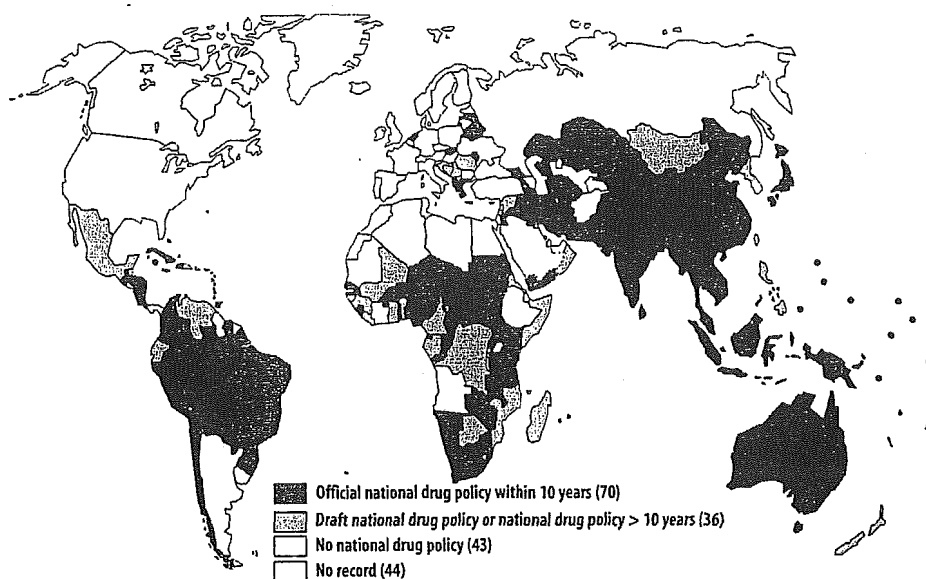


図3 Improving access, quality and rational use-national drug policies in 1999
(Progress in Essential Drugs and Medicines Policy 1988-1999, WHO, 2000)

に注意されたい。ただし、上記のエッセンシャル・ドラッグのコンセプトにもよるが、有効性や安全性に関する clinical evidence, また薬剤経済分析による economic evidence に基づき、保険償還リストを作成し、positive list や negative list を作成すると、広い意味の EDL ということにもなる。

また EDL は国家による医薬品政策 (national drug policy: NDP) が立てられていないとうまく機能しないとしばしばいわれる。そこで、図3に世界各国の国家医薬品政策の現状を示す。日本が「過去10年以内にあり」となっている。日本の1993年2月の「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」中間報告、同5月の同・最終報告、あるいは1995年7月の「医薬品適正使用推進方策検討委員会中間報告」のことかと思われるが、WHO本部で確認したがはっきりしなかった。なんらかの日本からの情報に基づくはずであるが、通常、日本に「医薬品政策」があるとは、日本国内でも国外でもあまりそうは受け取られてはいないような気がする。

おわりに

2002年1月に開催された本公開セミナーは、日本におけるこの種の催しとしては嚆矢となるものであった。その後、本研究班は、資料収集、多くの人からのインタビューなど関連する情報を集め分析し

た。また班員は分担して、米国、ヨーロッパ、オーストラリアへ study tour にでかけ、情報収集と解析を行い、日本におけるEDLのあり方について考察を加えることになった。

セミナーの記録集の発行は若干遅れた。セミナーが開催された記念講堂は、土曜日に暖房が入らないことを知らず、参加者に寒い思いをさせてしまった。その後、寒くなるとその記憶とともに、このセミナーの記録集を発行しなければならないとストレスを感じていたが、ようやく、本「薬理と治療」誌に掲載することとなった。

日本の「必須医薬品リスト」というと何か遠い存在と思われがちである。本記録により、より多くの関係者に、医薬品選択についてそのあり方と方法を理解いただき、日本においてより適切なリストについての論議と実際の活動が進めば幸いである。

なお、本テーマに関連して2002年6月に開催された座談会の記録は次号に掲載する予定である。

参考文献

- 1) 津谷喜一郎、「WHO 必須医薬品モデルリスト」について。臨床評価 2000; 27(3): 599-600
- 2) The use of essential drugs: Ninth report of the WHO Expert Committee (including the revised Model List of Essential Drugs). WHO Technical Report Series 895. Geneva: WHO; 2000. [1999年の11th listが掲載される]

- 3) The use of essential drugs: Tenth report of the WHO Expert Committee (including the revised Model List of Essential Drugs). WHO Technical Report Series 914. Geneva: WHO; 2002. [2002年の12th listが記載される]
- 4) 津谷喜一郎 (訳). 欧州における医薬品の価格改定と償

還. 薬理と治療 2003; 31(10): 819-36. [原文は, Kanavos P. Overview of pharmaceutical pricing and reimbursement regulation in Europe. <http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/docs/synthesis.pdf>]

■ エssenシャル・ドラッグとパーソナル・ドラッグ

「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」班 活動について

浜松医科大学臨床薬理学
渡邊 裕司

はじめに

WHOによる必須医薬品リストは、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適用が論議されている。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、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」活動を行っている。本稿では、この研究班活動の概略について紹介する。

研究組織

本研究班は、日本臨床薬理学会学術委員会のワーキンググループを母体とし、以下の研究者により構成される。

主任研究者：渡邊裕司(浜松医科大学臨床薬理学)、
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)、大橋京一(浜松医科大学臨床薬理学)、内田英二(昭和大学医学部第二薬理学)、熊谷雄治(北里大学医学部薬理学)、川上純一(富山医科薬

EBMの観点から薬物を選定



- ◆ エビデンスに基づく使用がなされる機会が拡大
- ◆ 不必要な医薬品使用の制限
- ◆ 医薬品の合理的使用の推進
- ◆ 誤投与などの薬物事故防止
- ◆ 医療経済的なメリット

図1 必須医薬品リスト適用のメリット

科大学医学部附属病院薬剤部)。

研究目的

本研究は、(1)WHOをはじめ、すでに独自の医薬品リストを有している諸外国の選定基準、および医薬品政策、その医薬品リストが作成されたことによって生じた影響、医療現場の変化などを追跡調査することにより必須医薬品に関する現状を把握、分析し、(2)最終的には、コンセンサスメソッドにより、エビデンスに基づいた必須医薬品リスト作成の前提となる条件を検討し、必須医薬品リスト作成がわが国の医療に貢献するものであるかを総括することを目的とする。

研究方法

平成13年度は、1)専門家に対するインタビューによる情報収集、2)公開セミナーを通じWHO必須医薬品担当官、医療経済専門家、専門医個人などから

の情報収集と分析, 3) WHO や諸外国の保健機構など医薬品リストを有している機関の選定基準の比較検証を通じて, 必須医薬品に関する現状を把握し, 分析するとともに, 必須医薬品リスト導入がわが国の医療に貢献するものであるかの予備的調査研究を行った。

結 果

1. WHO による必須医薬品リストとその選定クライテリア

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年代には, 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が存在した。さらに, 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。

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, などの諸条件を挙げ, コストも重要な要素であることを強調している。

2. 各国の必須医薬品政策と日本の医薬品使用状況

WHOによれば, 現在独自の必須医薬品リストを有する国はWHO参加191か国中156か国に上り, その3分の1が2年以内に改訂を行い, 4分の3は5年以

内に改訂を行うなど積極的な運用がなされている。一方, このような必須医薬品リストをもたない, あるいは不明の国が35か国あり, その大半は, 日本を含めた先進国で占められている。しかし, 国としての必須医薬品リストをもたない米国においても, 患者の多くが加入する保険機構 (Health Maintenance Organization, HMO等)により医薬品の選別がなされている。

日本では現在, 成分として約3000, 剤型や用量, 市販名などの違いを含めた品目数では約17000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も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, 明確な基準をも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採用医薬品数は約900種であるのに対し, 600床の病院では約1200から2500種程度までと病床数の増加に従い増加する傾向にあるが, 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 (清水, 津谷, 吉田, 道場, 臨床評価2001;28(3):513-20.)。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, 調剤ミスの根本」であることも指摘されており, さらに医薬品投入量の上昇にも関連する。

GDPに対する医療費支出を各国間で比較すると, 日本は米国やドイツなどの先進国間では低い水準にあるが, 国民1人あたりの医療投入量を疾病や傷害比率などで補正すると, 日本と米国で大きな違いは認められないことが報告されている (マッキンゼー分析)。また, その内訳は米国が労働に多くを支出しているのに対し, 日本は, 医薬品に米国の2倍以上支出していることが示されている (岡安, 近藤, マッキンゼー分析)。このように日本よりも医薬品投入量の低い米国において, 薬物の副作用が病院内死因の4~6位に位置することが指摘されており (Lazarou et al. JAMA 1998: 279; 1200-5), 米国よりはるかに医薬品投入量が多いわが国で, 同様の事態が起きている可能性は否定できない。

3. 米国における医薬品選定の状況

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などの保険機構やMedicare/Medicaidといった公的なプログラムでフォーミュラリー(保険採用医薬品リスト)が作成され医薬品の選定がなされている。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する。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。

- ・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。
- ・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。
- ・薬事医療委員会または類似団体は、現役の医師、薬剤師、その他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。
- ・医師、薬剤師、その他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。
- ・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、または他の組織の方法を取り入れなければならない。
- ・フォーミュラリーシステムは支払い者、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。
- ・フォーミュラリーシステムには、医師その他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記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一つが欠けても

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3者支払い機関、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うえでも得るべきものが多い。

現段階での考察

必須医薬品の選定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る。このためには、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、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。

医薬品リストの作成にあたっては、高い倫理性を有する医師、薬剤師、その他の医療専門家で構成される選定委員会と、医薬経済、医薬統計の専門家や保険者を加えた選定委員会を組織するなどして多段階の選定を行い、同時に医療専門家から構成される選定リストの監視機構も整備して、公正かつ実効性の高いリストを作成すべきである。医薬品リスト作成のプロセスは、透明性の確保と情報公開が必要であり、医薬品リストの意義を啓発する教育プログラムの整備も検討を要する。

さらに、作成された必須医薬品リストを国、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、医薬品リストに記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。作成されたリストは一定期間ごとに改訂を行い最新の知見を反映させなければならない。

結 論

わが国に必須医薬品リストを導入する場合には、既存のWHO必須医薬品リストとは異なり、わ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もった、独自のリストを作成することが必要

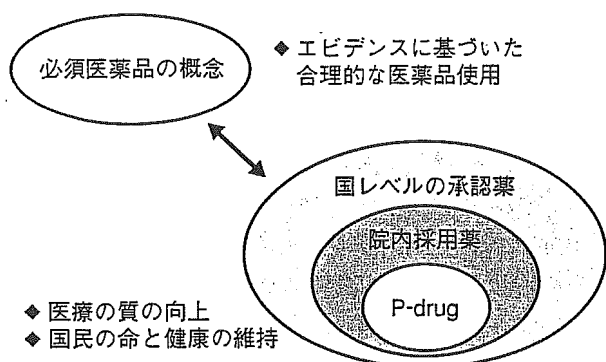


図2 わが国における必須医薬品リスト

となる。医薬品に関するclinical evidenceならびに費用対効果を考えた包括的な医薬経済学的分析や薬剤利用度分析をもとに、公正かつ実効性の高い医薬品リスト作成が求められる。医薬品リスト選定の基準やそのプロセスは透明性を確保し、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。その適用には、医師の裁量権を十分考慮し、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。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。

【謝辞】 この誌面をお借りして、下記のテーマでインタビューあるいはご講演を賜った各氏に深く感謝申し上げます。(ご講演の年月日順)

- 三砂ちづる (国立公衆衛生院疫学部): 「必須医薬品計画の歴史と現状」(2001.7.14)
- 寺尾允男 (日本公定書協会): 「日本薬局方の歴史と現状」(2001.10.27)
- Hans V. Hogerzeil (WHO 必須医薬品政策担当官): "Is the WHO Model List of Essential Drugs relevant for developed countries?"(2002.1.26)
- 上野文昭 (大船中央病院内科): 「内科医の薬100: 作成のコンセプトと実際」(2002.1.26)
- 西田在賢 (岡山大学大学院医歯学総合研究科): 「米国HMOの現状」(2002.1.26)
- Li Shu Chuen (李樹泉, シンガポール大学薬剤部): 「Formulary Development in Singapore」(2002.3.2)
- 福田敬 (東京大学大学院薬学系研究科): 「米国の保険者機能と薬剤選択」(2002.5.25)
- 藤野保 (日本製薬工業協会): 「ジェネリック医薬品に関する現状」(2002.5.25)

伊賀立二 (東京大学医学部附属病院): 「国立大学附属病院の医薬品数の現状と将来」(2002.6.29)

石原謙 (日医総研): 「日本医療における医薬品の抱える問題点: 日医総研での医薬品関連研究」(2002.12.17)

参考文献

- 1) 三砂ちづる. 発展途上国における必須医薬品計画に関する考察: 発展途上国の保健医療問題への社会科学的アプローチの必要性を探る一例として. 平成元年度国際協力学術奨励金交付作品 (2席). 財団法人国際協力推進協会. 1990.
- 2) 国家基本薬物手冊. 王文芳, 胡克振, 刈建喜編. 赤峰市: 内蒙古科学技术出版社; 1996. (前言和訳)
- 3) 津谷喜一郎ほか (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, 1998 [de Vries, TPGM, Hogerzeil HV, et al. Guide to Good Prescribing. WHO, 1995]
- 4) Hogerzeil HV. Managing Drug Supply: The Selection, Procurement, Distribution, and Use of Pharmaceuticals. Second edition, revised and expanded. West Hartford, Connecticut: Kumarian Press; 1997.
- 5) 松本佳代子, 丁元鎮, 斉尾武郎, 津谷喜一郎 (訳). 必須医薬品の選択: 「Managing Drug Supply」第10章. 臨床評価 2000; 27(3): 579-98. [上記4の chapter 10: Managing Drug Supply の訳]
- 6) 津谷喜一郎. 「WHO 必須医薬品モデルリスト」について. 臨床評価 2000; 27(3): 599-600.
- 7) HMO-PBM Market Share and Formulary Management Report, Pharmacy Benefit Management institute, Inc., 1998, p.1-5.
- 8) 津谷喜一郎. 薬を選ぶ: 薬籠に何を入れるのか (第6回日本薬剤疫学会学術総会シンポジウム II). 薬剤疫学 2000; 5: S30-9.
- 9) Progress in essential drugs and medicines policy: 1998-1999. Geneva: WHO; 2000.
- 10) The Use of Essential Drugs: Ninth report of the WHO Expert Committee (including the revised Model list of essential drugs). WHO Technical Report Series 895. Geneva: WHO; 2000.
- 11) 浜六郎 (訳). 世界のエッセンシャルドラッグ. 三省堂, 2000. [The Use of Essential Drugs. Geneva: WHO, 1998. の本文の訳. リストは1999年の第10版を収載. 訳注では2000年の第11版についても触れている。]
- 12) 津谷喜一郎. 南北問題の中での医薬品の多国籍開発と合理的使用をめぐる議論. 臨床評価 2001; 28(3): 457-8.
- 13) Barnes K, Shin SG, 内田英二, 津谷喜一郎. Part 1: 多国籍試験における民族差: 南アフリカ, 韓国, 日本. 臨床評価 2001; 28(3): 459-70.
- 14) Bimo, Ratanawijitrasin S, Pick WM, Yang BM, 津谷喜一郎. Part 2: INRUD の活動と東アジアの医薬品問題. 臨