

## 浜松医科大学附属病院における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用実態 調査

後藤真寿美\*1 内田信也\*2 渡邊裕司\*2  
中野眞汎\*1 大橋京一\*2

【目的】HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は高脂血症治療薬として広く使用されている。スタチンに関してはいくつかの大規模臨床試験が行われその有用性が示唆されており、ガイドラインにおいてもスタチンによる高脂血症の管理を推奨している。一方、心血管疾患の低リスク患者に対してはスタチン治療の有用性は十分に証明されているとはいえず、それらの治療の必要性を疑問視する意見もある。しかしながら、我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調査した報告はほとんどない。本研究では、浜松医科大学附属病院において本薬剤を投与されている患者の背景を調査し、その血清脂質に及ぼす影響について検討した。

【方法】浜松医科大学附属病院においてプラバスタチンを投与中の患者を対象とした。カルテおよび病院オーダリングシステムより対象患者の身長、体重、年齢および喫煙歴を調査した。さらに虚血性心疾患の既往、糖尿病（抗糖尿病薬の処方、食事・運動療法の指示）ないし高血圧（降圧薬の処方）の有無について調査した。さらにプラバスタチン服用直前と調査時における総コレステロール(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)の変化を検討した。本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

【結果】調査したプラバスタチン服用患者（569例）のうち男性は213例（37.4%）、女性は356例（62.6%）であり、女性患者が男性の1.7倍を占めた。対象患者の年齢はそれぞれ63.2±11.6および64.2±12.2歳（Mean±SD）、体重は63.2±10.0および52.0±8.9kgであった。対象患者の年齢の分布では男女ともに65から69歳にピークが認められた。さらに対象患者のうち女性で虚血性心疾患既往のない患者が53%と最も多く、次いで男性で既往なしの患者であった（24%）（Table 1）。プラバスタチン服用患者における虚血性心疾患の既往と危険因子（喫煙、糖尿病、高血圧）の数では、虚血性心疾患の既往がなく危険因子を1つ有する女性患者が最も多く127例（22.3%）であった。さらに既往なしで危険因子数が0または1である患者を合わせると全体の55.2%を占めた（Table 1）。危険因子の内訳では、危険因子を1つ有する患者では高血圧が最も多く、危険因子が2つの患者では高血圧と糖尿病の組み合わせが最も多かった。

Table 1 プラバスタチン服用患者における虚血性心疾患の既往と危険因子（喫煙・糖尿病・高血圧）の数

	危険因子数				計
	0	1	2	3	
虚血性心疾患の既往なし					
男性	31 (5.5)	59 (10.4)	37 (6.5)	6 (1.1)	133 (23.4)
女性	97 (17.0)	127 (22.3)	76 (13.4)	4 (0.7)	304 (53.4)
計	128 (22.5)	186 (32.7)	113 (19.9)	10 (1.8)	437 (76.8)
虚血性心疾患の既往あり					
男性	8 (1.4)	29 (5.1)	32 (5.6)	11 (1.9)	80 (14.0)
女性	4 (0.7)	25 (4.4)	22 (3.9)	1 (0.2)	52 (9.2)
計	12 (2.1)	54 (9.5)	54 (9.5)	12 (2.1)	132 (23.2)
症例数（全症例に対する割合、%）					

プラバスタチン服用開始前と服用後の血清脂質では、プラバスタチンの服用によりいずれの群においてもTC値、LDL-C値およびTG値は有意に減少した。またHDL-C値は女性で虚血性心疾患の既往がない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、プラバスタチンはより低値のTCレベルで処方が開始されていた。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値からプラバスタチンの処方が開始されていた（Table 2）。

【考察】本研究の対象患者においてプラバスタチンはTC値、LDL-C値およびTG値を有意に低下させ、HDL-C値を上昇させた。以上の結果より、プラバスタチン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、本研究では比較的风险が低いと考えられる患者に対してプラバスタチン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心血管疾患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未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。

Table 2 プラバスタチン服用開始前と服用後における総コレステロール値

	総コレステロール値(mg/dl)	
	服用前	服用後
虚血性心疾患の既往なし		
男性	253±39	213±33 <sup>a</sup>
女性	264±38 <sup>c</sup>	215±31 <sup>a</sup>
虚血性心疾患の既往あり		
男性	232±46 <sup>b</sup>	188±37 <sup>a</sup>
女性	245±38 <sup>b,c</sup>	206±32 <sup>a</sup>

Mean±SD.

<sup>a</sup> 服用前との有意差、P<0.001。 <sup>b</sup> 虚血性心疾患の既往なし群との有意差、P<0.01。 <sup>c</sup> 男性との有意差、P<0.05

\*1 静岡県立大学 大学院薬学研究所 臨床薬理学  
〒422-8526 静岡市谷田 52-1

\*2 浜松医科大学 医学部 臨床薬理学

200501136 B (2/2)

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15年度～平成17年度 総合研究報告書

2/2 冊

主任研究者 鈴木 洋史

平成 18(2006)年 3 月

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

平成 16 年度

## パーソナルドラッグ

うちだ いじ  
内田英二 昭和大学医学部教授（第二薬理学）

### Ⅰ 定義

パーソナルドラッグ (P-drug) とは、「自家薬籠中の薬」の意味である。「薬籠」は江戸時代の印籠のようなもので、患者に処方を出す際に選択する医薬品に関して、あらかじめクライテリア（基準）に沿った吟味を行い、自分の「薬籠」に置いて使用する医薬品を P-drug と呼ぶ。クライテリアは有効性、安全性、適合性、費用である。P-drug は単に医薬品の名前を示すだけでなく、それを選択する一連の過程も含む概念である。薬籠に入れる医薬品を選択する過程は、適正な薬物療法を学ぶ手段と一致することが重要である。P-drug リストを作成する利点は下記にある。

- ①薬物の主要な特性と副次特性を区別できるようになり、薬物の治療的価値を決めることが容易になる。薬物の有効性・安全性に関する臨床エビデンスのサーチ、患者への適合性、治療に関わる総費用の見積りなどを考慮する。
- ②自分自身で P-drug リストを作成することにより、P-drug が利用できないとき（たとえば、重篤な副作用、禁忌、入手不可能、標準治療薬が利用できないなど）、代替りの薬を選ぶことが容易になる。治療現場で患者への適合性を考慮する。
- ③患者へ伝える情報の整理ができる。
- ④新薬についてのさまざまな情報（新しい副作用、適応など）を効果的に評価することができるようになる。

### Ⅱ 背景

自分の「薬籠」の中に入れる薬をどのように選択するかについての教育は、医学教育のなかで系統的に行われてこなかった。これは日本だけの問題ではなく、その教育が不十分なために医薬品の不適切な使用が行われ、医薬品による医療事故が世界中で問題視されるようになった。医薬品の適正使用の教育を系統的に行うために、オランダのグローニンゲン大学臨床薬理学教室が、WHO（世界保健機関）との協力で最初のカリキュラムを策定した。このWHOの勧める医薬品適正使用の考え方は、問題学習型 (problem-based learning) の手法を通じて、問題解決型 (problem-based solving) の治療を行うための適正な方法を推奨している。この考え方が教育方法として有効であることのエビデンスを示すために、7か国の学生を対象としてランダム化比較試験を行い、短期間の薬物療法研修の効果を実験した論文が *Lancet* (1995; 346: 1454-1457) に掲載されている。

### Ⅲ 実践

P-drug 選択のガイドラインには、6つのステップがある。P-drug リストの作成となるこの6つのステップは、個々の患者の治療の前に行っておくことが重要である（表1）。

- Step i: 診断を定義する。たとえば、単に糖尿病ではなく、性・年齢や合併症の種類（有無）を定義づけしておくことも1つの方法である。
- Step ii: 治療目標を特定する。治療により何を達成したいのかを明確にすること、たとえば、発作の防止、症状の寛解、合併症の防止、など。
- Step iii: 適応のある有効な薬物群の目録を作成する。わが国で適応症のとれている薬物群の抽出を行う。
- Step iv: クライテリアに従って有効な薬物群を選択する。クライテリアは、有効性、安全

表1 P-drugの選択と患者の治療

P-drugの選択	患者の治療 (P-drugによる)
Step i. 診断の定義	Step 1. 患者の問題の定義
Step ii. 治療目標の特定	Step 2. 治療目標の特定
Step iii. 目録の作成	Step 3. P-drugの適切性の確認
Step iv. 薬物群の選択	Step 4. 処方箋を書く
Step v. P-drugの選択	Step 5. アドバイス
Step vi. 処方集の作成	Step 6. モニター

性、適合性、費用の4つで、これらにそれぞれ点数を割付ける。

- ①有効性：臨床試験の結果と共に、薬力学と薬物動態学（吸収、分布、代謝、排泄）のデータも考える。
- ②安全性：可能性のある副作用、毒作用をまとめて比較する。
- ③適合性：最終的なチェックは個々の患者について行われるのでリスト作成時は、扱いやすい剤形（錠剤、液剤、散剤など）や服用法も考慮。
- ④費用：医療費が国、保険会社、組合、あるいは個人によって負担されていても、治療費は常に重要な選択の基準である。処方単位の費用ではなく、常に治療期間を考慮した総額を考える。

Step v.：Step iv.で選択した薬物群のなかからP-drugを選択する。このときのクライテリアも、有効性、安全性、適合性、費用の4つである。個々の薬物の抽出を行う。P-drugを選択したら、下記の3つをまとめる。

- ①活性物質とその剤型を選択すること
- ②標準用量計画を選択すること
- ③標準治療期間を選択すること

Step vi.：最後に、Step v.の結果と、患者に伝える情報・指示・注意などを自分の処方集（P-drugリスト）として記載しておく。

このプロセスにより、自分の処方集が出来上がる。1人の医師が長期間の日常診療で使用する医薬品の数は40～50種類といわれ、それほど多くはない。それらの長所・短所を自分でまとめることにより、患者へ適切なアドバイスが

与えられ、医薬品による医療事故の防止にもつながる。自分の処方集は新しいエビデンスにより定期的に更新する必要がある、自分自身の情報源をもつことは、自分の処方集のアップデートに欠かせない。この点からも、他人の作成した処方集に頼ろうとしても自分自身にメリットはない（患者への責任は常に自分にある）。

## IV 海外での趨勢と日本の現状

医薬品の適正処方考え方を推奨するP-drugの概念は、WHOにより1995年に*Guide to Good Prescribing* (GGP)として出版された。GGPは現在、世界20か国語に翻訳されており、日本語版は、『P-drugマニュアル—WHOのすすめる医薬品適正使用』として医学書院から1998年に出版されている<sup>1)</sup>。世界のいくつかの地域で、英語、フランス語、スペイン語を用いたワークショップが開催されている。日本ではP-NET-J (P-drug Network in Japan)が中心となって、1998年から毎年1回、2～3日のコースでワークショップを開催している (<http://p-drug.umin.ac.jp/>参照)。ワークショップの参加者が、各病院、各大学に戻り、医師あるいは医学生の教育に反映させている。

## V おわりに

医師は自分の患者を治療する際のすべての医学的判断に責任がある。そのために、エビデンスに基づいた論理的な医薬品適正使用のプロセスを身に付けることは、きわめて重要である。自らが納得し、かつ他者に納得してもらえ意思決定を行うことが、説明責任を果たすことにつながると考える。

## 文 献

- 1) 津谷喜一郎, 別府宏園, 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.

# A

## 必須薬の考え方

日本国内で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。これだけの医薬品が実際の臨床現場で必要であるのか、またこれらの医薬品すべてについて合理的な使用 (rational use of drug) ができているか、を考えると否定的にならざるを得ない。さらにわが国で医療に要する費用の約20%を薬剤費がしめるという現状において、薬剤の経済的側面も考慮する必要があることは間違いない。

今日、世界市場に流通している薬剤の70%は模倣品か必須でないものであるとされている。模倣品の多くはオリジナル化合物の分子を多少修飾したもので、効果や安全性についてオリジナルと本質的な変化がないものが多い。また効果・安全性のエビデンスが乏しい医薬品が相当量使用されている現状、および新たに開発された薬剤は、効果・安全性のエビデンスが充分でないにもかかわらず、既存の医薬品より高価である状況などもまた問題である。

これらの問題点、すなわち医薬品の合理的使用、医療経済学的視点、エビデンスに基づいた医療等を満足するためには、ドラッグリストを作成し、それに基づいた治療を推進するべきであるという結論が導かれるのは自然であろう。必要とする医薬品を絞った限定的なリストを作成することにより多くの利点を得られる (表1)。このようなドラッグリストにはいくつかのレベルのものが考えられる<sup>1)</sup>。大別して、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つである。世界レベルのものが、本章の中心をなすWHO必須医薬品モデルリスト (WHO model list of essential medicine)<sup>2)</sup>である。わが国では、国家レベルの限定リストは存在しておらず、製造輸入承認リストおよび薬価収載の償還リストが存在している程度である。日本では承認されたもののほとんどは薬価収載されるため、

表1 医薬品限定リストの利益と不利益

利益	不利益
accessibilityの増大 容易な服薬管理 品質保証 処方側への教育が容易 個人レベルでの経済性向上	新技術開発のインセンティブを阻害する 医療の質が低下するという危惧 医師のプロフェッショナルオートノミー (裁量権)を阻害する

承認リストと償還リストはほぼ同じものである。世界的にみるとオーストラリアのように承認リストと償還リストが異なっている国もある。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。医療機関によって、用法用量などをはじめとして添付文書なみの情報を記載しているものから、単なる採用品リストまで種々のものが混在している。最後のレベルである個人リストは最近その概念が知られてきた p-drug (personal drug) に代表されるものである。

## 1 WHO 必須医薬品モデルリストとは

世界的な医薬品限定リストのモデルとして発行されているのが WHO 必須医薬品モデルリストである。元来、住民の大多数のプライマリーヘルスケア (PHC) ニーズを満たすために作成されたものであり、選択の主な視点は入手のしやすさ (accessibility), 経済的に許容範囲内であるか (affordability), 使用経験が長く、安全性が高くしかも有益であることなどであった。その歴史を表2に示す。1977年の第1版では約200種の薬剤が一般名で収載されていた。これらは使用の経験が長く、治療上有益であると考えられているもので、特許期間が過ぎた、すなわち安価に入手できるものであった。これ以降、2年に1回の改訂を重ねてきている。WHOの対処すべき問題点には開発途上国の健康政策が多く含まれることから、リストには抗マラリア薬、抗原虫薬などが多く含まれていた。この傾向は現在も変わらず、最近では HIV 感染症治療薬もリストアップされている。リストへの収載において affordability, accessibility が重要な因子であるのも、開発途上国における安

表2 WHO 必須医薬品リストの歴史

1975	WHOによる必須医薬品のコンセプト定義
1977	必須医薬品リスト第1版（約200種）
1978	アルマアタ宣言（プライマリーヘルスケアについて）
1981	Action programme on Essential Drug 設立
1985	Essential Drug Monitor 発刊
1995	Guide to Good Prescribing 発行（p-drug の概念）
2002	WHO Model Formulary 発刊〔12th list（325種）に基づく〕
2003	第13版発表

定した薬剤供給を意識したものである。1999年末の時点で、WHOのモデルリストを元にした国家レベルの必須医薬品リストを作成しているのは156カ国であり、このうち127カ国は5年以内の改訂を予定しているなど、広い範囲でこのリストは受容され、また積極的に利用されている。その一方でこのようなリストを作成していないのは19カ国、これらのほとんどは先進国であり、日本や米国が含まれている。

このようなことから、必須医薬品のコンセプトは開発途上国を対象としたものであり、日本のような先進国では必要ないものだという意見がしばしば聞かれる。反対意見の根拠として表1にあげたようなプロフェッショナルオートノミー（裁量権）の阻害、安価な薬物の限られた使用により医療の質が低下するのではないかという危惧、製薬企業の新薬開発のインセンティブを阻害すること、などがあげられる。たしかに最新の13版モデルリストでは約300種の薬剤と400弱の薬剤使用（1つの薬剤が複数の適応症にリストされているものもある）があげられているのみで、そのままの形では日本に受け入れがたいのは事実である。しかし、モデルリストという名称からも明らかのように、これは各地域・国家あるいは医療機関におけるformulary作成時の参考となるようにWHOが提示しているリストなのである。これに収載されている薬剤はもちろん重要であるが、むしろリストを作成するプロセス自体が重要なのである。WHOはモデルリスト作成にあたってのコンセプト、選定基準、審査内容を明らかにしており、これらのプロセスはわれわれが種々のドラッグリストを作成する際におおいに参考になるものである。



## 2 必須医薬品選定の基準

必須医薬品の選定は、当該地域における優勢な疾患パターンを考慮して行わなければならない。感染性下痢が重要な地域では高脂血症は重要な問題ではないかも知れない。モデルリストの13版においても高脂血症治療薬についてはコメントを記しているのみで具体的な薬剤名は記載していないが、冠動脈疾患がパブリックヘルスケアの上で問題となる地域では、その固有のリストへ高脂血症治療薬の収載が必要となろう。WHOのモデルリストは最大公約数的に作成されたもので、最終的なものでないことに注意が必要である。モデルリスト収載の選定基準を表3に示す。モデルリストはcore listとcomplementary listの2種類で構成されている。core listは安全性、有効性、効果対費用にもっともすぐれ、地域の優先的な疾患に必要な最小限のドラッグリストであり、complementary listは、専門的な検査・治療が可能な施設における必須医薬品のリストである。complementary listには効果対費用が小であったり、疑いがある場合などに、一時的に収載されることがある。以前は、WHOの選定プロセスに対して、審議過程の情報発表が充分でない、発表までの時間が長く、英語でのみの発表である、などとの批判があった。これらの批判に対応し、WHOは6カ国語での発表をきわめて短時間に行うようになっている。また選定過程も必ずしもevidence-basedでなくconsensus-basedのものであったが、11版以降はevidenceを重視したものに変わってきたようである<sup>3)</sup>。医薬品の価格も選定の重要な要因となるが、安価であるものを優先的に採用し、高価なものはその価格のみを理由に収載し

表3 必須医薬品の選択基準

立証された有効性と安全性
様々な状況下における使用成績のエビデンス
適切な剤型と品質の保証
予想される環境下での安全性
費用対便益比
単剤での入手可能性

ないということはない。価格のみでなく、費用対効果、費用対便益比のエビデンスに基づいて選定が行われている。薬剤経済学的な評価は薬効に関する臨床評価の歴史に比し浅く、新薬開発のための臨床試験では十分な検討が行われることは少ない。大半の薬剤経済学的検討は市販後に行われるため、新薬が発売後モデルリストに選定されるまでには、安全性と効果に優れた薬剤であってもある程度の時間を要するのはやむを得ないことである。WHOのモデルリストへ収載されるためには、以上の安全性と有効性、費用対効果のエビデンスのみでは不十分であり、地域における薬剤の入手可能性や製剤の安定性なども求められる。クスリは、いつでも一定の品質のものが無理なく入手でき、しかも安全で有効なものでなければならない。

いったんリストに収載された薬剤も、その後新しく得られたエビデンスに基づいて削除されたり、位置づけが変更されることがある。2年に一度の改訂の際に、新規収載申請、削除申請などに対する審議、core listとcomplementary listの変更などが行われている。この審議内容はきわめて迅速にWHOのホームページ (<http://www.who.int/medicines/default.shtml>) に掲載され、誰でも閲覧することができる。1977年に約200種であった必須医薬品は2002年の12版のリストでは325種にのぼっている。現在ホームページで見ることができる13版のリストの変更で目に付くのは、降圧薬captoprilからenalaprilへの変更、抗潰瘍薬cimetidineからranitidineへの変更である。これをみても必ずしも価格のみで選定しているのではなく、服薬コンプライアンスや薬物相互作用なども考慮されているということがうかがわれる。

### 3 モデルリスト使用の利益と不利益

WHOモデルリストに限らず、限定リストを作成することで多くの利益が得られる(表1)。医療側の利益としては、限られた薬物に関するより深い知識を得ることができること、ひとつひとつの薬剤に関する使用経験が豊富になり、また副作用の発見が容易になることなどがあげられる。モデルリストの薬剤名に一般名を使用することにより、当該地域ばかりでなく世界全体

で同一の薬剤による治療が可能となる。WHOモデルリストでは医薬品国際一般名 (International Nonproprietary Name, INN) を使用している。また薬剤経済学的検討に有用なATC (anatomic, therapeutic, chemical) 分類についても参照可能な体制が構築されている。行政レベルから見れば、医薬品の流通・管理の容易化、蓄積される医薬品安全性情報の質の向上および最も重要なことに個人レベル・国家レベルでの経済性の向上を見込むことができる。このようないわば国家レベルでの医療の標準化の方向性に対し、医師が危惧の念を有するのも当然である。医師には患者の治療に際しオートノミーを有するという長い伝統があり、その制限に対し敏感であることと、限定された薬物では十分な治療の質を保てないのではないかという恐れがあるためである。確かにモデルリストに掲載されている薬剤数は少ない。psychotherapeutic medicinesとして掲載されているのは、chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol, amitriptyline, carbamazepine, lithium carbonate, valproic acid, diazepam, clomipramineの9種である。これでどの程度の治療が可能であるか、というのは本書のテーマの1つであろう。ここで、他の領域の疾患について、モデルリストに基づいた治療の可能性を検討してみる。

#### 4 診療ガイドラインと必須医薬品

近年、学会や厚生労働省、文部科学省等の助成を受けて「エビデンスに基づく」診療ガイドラインが多く出版されている。診療ガイドラインは疾患ベース毎の診断・治療のための指針であり、ドラッグリストとは性格が異なるが、薬物療法も治療の1つの柱であり、ガイドライン中に示された薬物名は実際の薬剤使用の指標となるものである。これらのことから、WHO必須医薬品リストに掲載されている医薬品とガイドラインに記載されている薬剤の共通性を検討することにより、モデルリストに基づいた治療の有用性をある程度推測できる。筆者の15種のガイドラインについての検討〔平成13～14年度厚生労働科学研究「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研究（主任研究者：渡邊裕司）」による〕では、診療ガイドライン中に記載された薬剤でモデルリストにも共通して記載されてい

るものはかなり少なく（4～56%）で、50%以上の薬剤がモデルリストにも収載されていたのは2種のガイドラインのみであった。わが国の診療ガイドラインに記載されている薬剤はモデルリストに比し格段に多いことが明らかである。これは多くのガイドラインが選択を行っておらず、保険適応のある全ての薬剤もしくは主な薬剤を記載していたことによる。しかし、ガイドライン自体に記載されている薬効分類に基づいて、モデルリストに収載された同種の薬効を有する薬剤で代替を行った場合には薬効群のうち半数以上を代替できるガイドラインが78.9%であった。すなわち具体的な薬剤名にこだわらず同種の薬剤で代替すれば、たとえば $\beta$ 遮断薬の carvedilol を同じ $\beta$ 遮断薬の atenolol で代用するなどすれば、わが国のガイドラインに基づいた治療も充分可能である可能性が高い。代替可能な薬剤がモデルリスト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る。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、また価格の高いものである。もう一つのグループは心房細動の抗不整脈薬で Vaughan Williams の Ic 群, III 群, 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である。このような医薬品のうち地域で特に重要であると判断されるものについては、それぞれの事情に応じて補足することで対処が可能である。このように考えれば、わが国における最小のドラッグリストに収載されるべき薬剤数はそれほど多くはないことが想像される。病院レベルにおいては医薬品集を作成することになるが、この Formulary のモデルとして WHO Model Formulary<sup>4)</sup> が出版されており、作成の際の参考になる。

## 5 個人における薬剤リスト

1995年WHOから出版されたGuide to Good Prescribing<sup>5)</sup>（邦訳p-drugマニュアル<sup>6)</sup>に“Irrational prescribing is habit difficult to cure”とある。いったん身に付いた不合理な薬物治療を改めることは難しい。我々日本の医師が処方できる医薬品は膨大な数にのぼるが、一人の医師が効果・エビデン

8 A. 必須薬の考え方

ス・副作用などを熟知して使用できる薬剤が100種までに至ることはまずない。いわば選択の自由の中で知識の不自由な状態におかれているとってよいであろう。医薬品の合理的使用を促進するためには、医師一人一人が使用する薬剤について十分な知識を有する必要がある、個人のレベルのドラッグリストをそれぞれが持つことが望ましい。最近、「内科医の薬100」、「世界のエッセンシャルドラッグ」などの限定リストが出版されており、個人レベルでの薬剤選択のひとつの方向性を示している。図1に本稿で述べてきた4つのレベルのドラッグリストの概念を示す。

個人レベルのドラッグリストの考え方は前述の Guide to Good Prescribing に示されている。p-drug (personal drug) とは、日本流に表現すれば「自家薬籠中の薬」であるが、この薬籠に入れておくのは予め定めた有効性・安全性・経済性等による規準に基づいて、自分で吟味選択した薬剤である。これは適正治療の流れの一段階としてとらえられている。p-drug 選

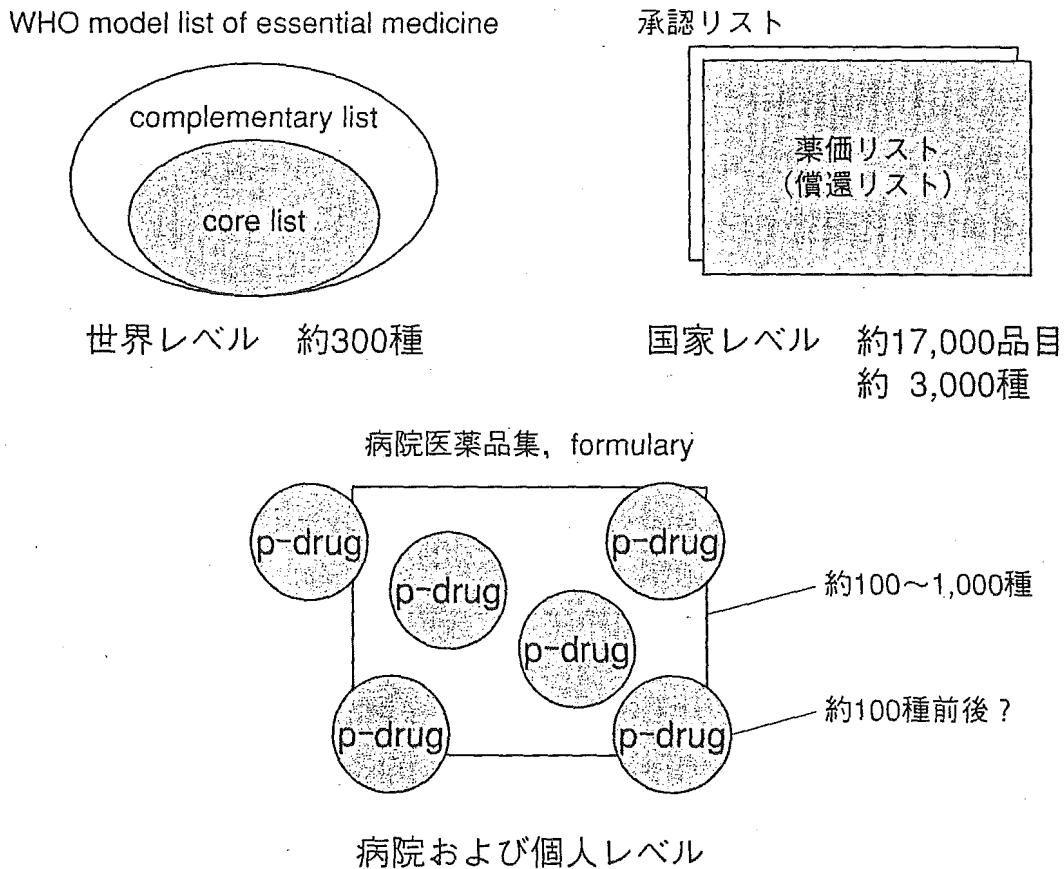


図1 4つのレベルのドラッグリスト

定のプロセスは以下のごとくである。

- step i 診断の定義
- step ii 治療目標の定義
- step iii 有効な薬物目録の作成
- step iv 薬物群の選択
  - ① 有効性（薬力学，薬物動態データも含む）
  - ② 安全性
  - ③ 適合性（年齢・性別・妊婦・合併症なども考慮）
  - ④ 費用
- step v p-drug の選択
  - ① 活性物質と剤型の選択
  - ② 用法・用量の選択
  - ③ 治療期間の選択

このようなプロセスを経て p-drug は作成される。いずれのレベルのドラッグリストにも共通するが、リストは常に最新のエビデンスに基づきアップデートされなければならないし、リストを使用したことによるアウトカムも測定されなければならない。p-drug 選定のプロセスは実地医家にとってもまた医学生にとっても薬物治療について深く学ぶのに有用であるし、新薬に対する評価を行う能力を養成することにもなる。GGP は p-drug マニュアルとして邦訳が出版されている。また毎年 p-drug ワークショップ (<http://p-drug.umin.ac.jp/>) も開催されている。

#### ●文献

- 1) 津谷喜一郎. 4つのレベルの薬籠. 臨床評価 2001; 28(3): 497-8.
- 2) World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicine. 13th ed. Geneva: WHO; 2003.
- 3) 福井次矢. WHO 必須モデルリストの選定—専門家委員会のシクレタリアートとして—. 臨床評価 2001; 28(3): 499-504.
- 4) WHO Model Formulary: World Health Organization, Marketing and Dissemination, Geneva: WHO; 2002.
- 5) de Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, et al. Guide to Good Prescribing: A

10 A. 必須薬の考え方

practical manual. Geneva: WHO; 1995.

- 6) 津谷喜一郎, 別府宏圀, 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. 東京: 医学書院; 1998.

<熊谷雄治>

## 解説

## EBMにおけるエビデンスの吟味

東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学 津谷喜一郎

EBMは、目の前の患者における臨床的疑問 (clinical question) の同定から始まり、その解決を目指した一連のプロセスである。最終的な患者への介入の適応の判断は、臨床医、薬であれば処方医 (prescriber) が行うわけであるが、それまでに、情報収集とその批判的吟味というプロセスが必要になる。しかし、多忙な臨床医が関連情報を「くまなく」収集し、吟味することは不可能であり、それらのプロセスは、信頼しうる第三者によって実施された質の高いメタアナリシスやシステマティックレビュー、さらには治療ガイドラインなどを参考にするるとよい。

質の高いメタアナリシスや治療ガイドラインが存在しない場合や、新しい重要な論文が公表された場合などは、臨床医自身が論文を評価せねばならない局面もある。そのためクワイテリヤやチェックリストも10種以上でているが、使用が容易なものとしては、ランダム化、盲検化、適切なフォローアップの3つからなるJadadの方法 (1996年) がある。また、これからは 'concealment' という言葉に注目して評価するのもよいだろう。日本語で「隠蔽」と訳される concealment とは、ランダム化が崩れないように、臨床試験において介入を与える人に random sequence が知られていないことを指す用語である。通常の二重盲検法であれば、介入者も患者も random sequence を知り得ないため concealment は保たれている。これが保たれていれば、一般にその他の指標の質も高いと考えられるため、その論文は参考するに値すると判断してよい。1996年に発表されたランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の論文を作成・投稿するにあたってのチェックリストである CONSORT 声明 (2001年に改訂) にも concealment は取り入れられている (<http://jhes.umin.ac.jp>)。

また、イベント発症に関するRCT論文を吟味する際、相対リスク減少 (relative risk reduction: RRR) で治療のベネフィットを表現し、コミュニケーションする機会が多いが、絶対リスク減少 (absolute risk reduction: ARR) に置き換えることで、エフェクトサイズの意味が明らかになる。さらに、あと1人を救うために何人治療する必要があるかという考え方 (number needed to treat: NNT) を用いると、その実質的意味合いがより明らかになり、コミュニケーションの質はより高まると思われる。同様に、有害事象についても、発症率とともに、何人に治療するとリスクが発生するのか (number needed to harm: NNH) に留意して論文を吟味していただきたい。リスクとベネフィットの両面から吟味が重要であることはいまでもなく、これらのバランスを十分に考慮して医師や患者は意志決定すべきである。

EBMは目の前の患者を対象とした一定のプロセスであるが、集団を対象とした EBHC (evidence-based health care) という考え方も最近では重要視されている。集団を対象とした場合には、効率 (efficiency) の評価が重要となる。そこで用いられるのは費用対効果 (cost-effectiveness) のよしあしである。たとえば、前述のNNTをもとにして、通常治療よりもさらに1人の患者を救うためのコストを算出することもできる。医療資源が限られているという考えにたてば、効き目が多少劣っていてもその薬剤を使用するほうがより多くの患者を救うこともあり得るのである。

現在の日本は、少子高齢化社会で経済の低成長が続き、医療資源の効率的な使用が強く望まれている。個々の患者にとつてのベネフィットを最大にしリスクを最小にするためのエビデンスの吟味と同時に、集団としての効率についてのエビデンスの吟味について考えるべき時期に入ったといえよう。そこで意志決定する主体は、個々の処方医、病院でのフォーミュラー作成者、治療ガイドライン作成者など幅広いものである。時として利害が衝突する場合もあるが、EBM時代のプロフェッショナルとして、プロフェッショナル・オートノミーを発揮して、解決してもらいたいものである。

本書は、こうした状況を念頭に置いて編集されており、相対リスク減少 (RRR) のみならず、NNTやNNHといった重要な指標も論文ごとに算出してあるので、是非参考にしていただきたい。



# はじめに

## くすりのエビデンスを“つくる”“つたえる” “つかう” エコロジー

本書は、2000年1月に創刊された『EBMジャーナル』の第1巻第1号から「くすりとエビデンス」としてシリーズとして掲載されたもののうち、Part I “エビデンスをつくる”の14回分と、Part II “エビデンスをつたえる”の14回分の合わせて28回分について、若干の加筆・修正をしてまとめたものである。

『EBMジャーナル』創刊にあたって、「くすり」についてのシリーズを担当するように依頼された。その時に考えたのは、以下のようなことである。

“エビデンスに基づく医療” (evidence-based medicine: EBM) は、基本的に“問題の同定”から始まるが、その問題を解決する手段としては、薬以外にも、外科治療、放射線治療、心理的治療、物理療法、など多くの方法がある。だが、“薬物治療” (drug therapy) と非薬物治療 (non-drug therapy) という分類があるように、各種治療のなかで、薬物治療のウエイトはなお高い。薬物は予防や診断にも用いられるが、治療が主な舞台となる。そこで、本シリーズ名を「くすりとエビデンス」とした。

また、この雑誌としてその後さまざまな特集が組まれるであろうが、そこでは薬物治療の出番も多いと思われた。このため、本シリーズと内容が重なることもあるかもしれない。しかし同じ内容を、異なる人が、異なる観点から、異なる表現方法で記述することにも意味がある。それによって、知識が重層化し、ネットワーク化され、より深い認識と、実際の医師の行動への関与が、さらに期待されるからである。

ここでは、エビデンスのエコロジー的循環からみた薬について概説し、シリーズ全体を通しての構成について述べる。

## エビデンスを“つくる” “つたえる” “つかう”

“エビデンスに基づく医療”は、これを“つくる” “つたえる” “つかう”の3つの局面に分けると理解しやすい(①)。

エビデンスを“つくる”ものは主として“臨床試験”(clinical trial)である。臨床試験は、①評価を目的として、②ヒトを用いて、③意図的に開始される、④科学の実験、と定義される。このなかにはいくつかの研究デザインが含まれ、それに応じてエビデンスのレベルが異なってくる。

### ① エビデンスに関わる3つの立場

エビデンスを……

つくる	臨床試験
つたえる	コクラン共同計画
つかう	ユーザー

臨床試験は、その定義の第3の要素の“意図的に開始される”から明らかかなように、“前向き”(prospective)のデザインをとるものである。

またエビデンスを“つくる”方法としては、時間軸を考えた“縦断的研究”(longitudinal study)として“後向き”(retrospective)のデザインも存在し、さらに時間の推移を考えない“横断的研究”(cross sectional study)のデザインもある。これは“薬剤疫学”(pharmaco-epidemiology)的方法ともよばれる。

①で1つ飛び越して、エビデンスを“つかう”ものとしては、多様なユーザーが存在する。本書の主たる読者は臨床医ということになるが、そのほかに、薬事行政官を含み幅広い行政官、薬剤師、さらには患者や消費者もこのユーザーのなかに入る。

さて、これらのユーザーは各種のエビデンスをどうやって得ているのであろうか。エビデンスを“つたえる”とは、この“つくる”と“つかう”の間に位置する領域を指す。教科書、雑誌、同僚の意見、自分の経験、データベース、インターネット、チラシ、MR(医薬情報担当者)など、多様な“つたえる”メディアがあげられる。

①には、“コクラン共同計画”のみをあげたが、多くのメディアから、エビデンスの“量”的な網羅性、さらに“質”にまで踏みこんで、それをシステマティックにレビューし、定期的に“つたえる”ものとして、最も新しく質が高く、現在、発展しつつあるものとしてこれをあげた。

これまでのエビデンスを“つくる” “つたえる” “つかう”の説明か

ら、「それは従来いわれてきた“情報”と何が違うのか？」という疑問をもつ人もいるかもしれない。

確かに“エビデンス”は“もの”ではなく“情報”である。ただし情報の“量”と“質”にまで考えを巡らせ、そのグレードやレベルを考え、ユーザーの意志決定に役立つことを指向したものが、“エビデンス”ということになる。

## 薬のライフサイクルとエコロジー図

“薬のライフサイクル”という言葉がある。“物とり”とも称される薬の化学物質の選択や合成から始まり、毒性試験、薬理試験などの非臨床試験、さらに臨床試験を経て、薬事行政当局の承認を得て、薬は世に出る。世に出る前は、企業にとっては“研究開発”（research and development: R&D）期間ともよばれる。

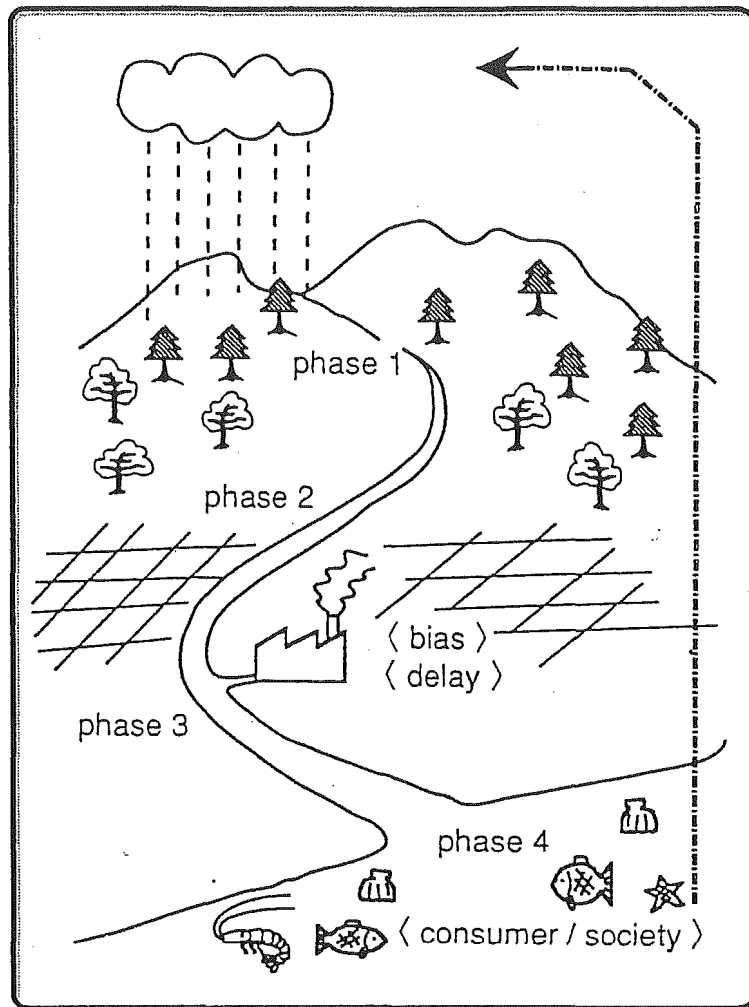
薬が世に出た後、実際に多くの患者に使われる。薬は現在国際化した商品となっており、ある薬が、特定の国のみで使われるということはありません。この市販後の段階において、薬の情報は種々のユーザーに多様なメディアを通じてつたえられる。一方で、薬の有効性や安全性の情報は市販後調査や市販後臨床試験として収集分析される。

薬によっては日本だけで年間1,000億円以上の売り上げがあるものから、希少疾患などに対するもので1,000万円にも満たないものもある。

そして、さらに有効な、またはさらに安全な、あるいはさらに経済的などの便益の高い、次世代の薬が世の中に出ることによって、そのライフサイクルは衰退期に入り、製造中止ということで寿命を終える。

ライフサイクルも、漢方薬のように1,000年以上のものもあれば、数年間という短いものもある。このライフサイクルのなかで情報が行き交いする。

また薬に関する情報は②に示すようにエコロジー（生態学）的な“循環”をしているものである。“物とり”から毒性試験や薬理試験は「上流」に、臨床試験は「中流」に、市販後調査や市販後臨床試験は「下流」の河口から海に位置する。情報は海から水蒸気として空へ昇り、雲となる。そして雨となって地に降り注ぎ、森を潤すのである。しかし、近年改善されたとはいえ、この“循環”はまだ十分ではない。エビデンスとして意識化されたうえで、さらに循環すべきであろう。



② 薬効評価と情報のエコロジー的循環図  
 (津谷喜一郎. 薬効評価と情報の役割. 薬学図書館, 1993;  
 38:145-56 より)

このエコロジー的循環図において、中流での臨床試験を中心にエビデンスは“つくら”れる。そして、さまざまなメディアによって“つたえ”られ、下流の市販後で“つかわ”れる。また市販後に“つかわ”れる時にも薬剤疫学的方法によってエビデンスは“つくら”れ、それが上流や中流にフィードバックされ、新しい開発がなされたり、臨床試験が実施され、つぎのエビデンスが“つくら”れ、より合理的なくすりの使用へと向かうのである。すなわち“つくる”“つたえる”“つかう”は循環するのである。

## 本書の構成

本書はエビデンスを“つくる”と“つたえる”からなるが、本書の構成と内容について簡単に触れておこう。