

表1 副作用報告に関する薬事法関係条文

<p>(情報の提供等)</p> <p>第七十七条の三 医薬品若しくは医療用具の製造業者若しくは輸入販売業者、卸売一般販売業の許可を受けた者、医療用具の販売業者若しくは賃貸業者(薬局開設者、医療用具の製造業者、販売業者若しくは賃貸業者若しくは病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に対し、業として、医療用具を販売し若しくは授与するもの又は薬局開設者若しくは病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に対し、業として、医療用具を賃貸するものに限る。次項において「医療用具の卸売販売業者等」という。)、外国製造承認取得者又は国内管理人は、医薬品又は医療用具の有効性及び安全性に関する事項その他医薬品又は医療用具の適正な使用のために必要な情報(第六十三条の二第二号の規定による指定がされた医療用具の保守点検に関する情報を含む。次項において同じ。)を収集し、及び検討するとともに、薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療用具の販売業者若しくは賃貸業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者に対し、これを提供しよう努めなければならない。</p> <p>2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療用具の販売業者若しくは賃貸業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品若しくは医療用具の製造業者若しくは輸入販売業者、卸売一般販売業の許可を受けた者、医療用具の卸売販売業者等、外国製造承認取得者又は国内管理人が行う医薬品又は医療用具の適正な使用のために必要な情報の収集に協力しよう努めなければならない。</p> <p>3 薬局開設者、病院若しくは診療所の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師その他の医薬関係者は、医薬品及び医療用具の適正な使用を確保するため、相互の密接な連携の下に第一項の規定により提供される情報の活用(第六十三条の二第二号の規定による指定がされた医療用具の保守点検の適切な実施を含む。)その他必要な情報の収集、検討及び利用を行うことに努めなければならない。</p> <p>4 薬局開設者又は医薬品の販売業者は、医薬品を一般に購入し、又は使用する者に対し、医薬品の適正な使用のために必要な情報を提供しよう努めなければならない。</p> <p>(副作用等の報告)</p> <p>第七十七条の四の二 医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具の製造業者若しくは輸入販売業者又は外国製造承認取得者若しくは国内管理人は、その製造し、若しくは輸入し、又は承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具について、当該品目の副作用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知つたときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。</p> <p>2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品又は医療用具について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知つた場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。</p>
--

1. 報告対象施設および報告者

すべての医療機関および薬局を対象とし、報告者は、薬局開設者、病院若しくは診療所の開設者または医師、歯科医師、薬剤師その他病院等において医療に携わる者のうち業務上医薬品または医療用具を取り扱う者とする。

2. 報告対象となる情報

医薬品または医療用具の使用による副作用、感染症または不具合の発生(医療用具の場合は、健康被害が発生する恐れのある不具合も含む)について、保健衛生上の危害の発生または拡大を防止する観点から報告の必要があると判断した情報(症例)であり、具体的には表2の事項(症例)について報告することとされている。なお、医薬品または医療用具との因果関係が必ずしも明確でない場合であっても報告の対象となり得る。

3. 報告方法および報告期限

所定の報告用紙(表3)を用い、以下のいずれかの方法により報告を行う。

①ファックスによる報告の場合

厚生省医薬食品局安全対策課宛にファックスする。

表2 医療機関報告の対象となる副作用情報

<p>①死亡</p> <p>②障害</p> <p>③死亡または障害につながる恐れのある症例</p> <p>④治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例(③に掲げる症例を除く)</p> <p>⑤①～④までに掲げる症例に準じて重篤である症例</p> <p>⑥後世代における先天性の疾病または異常</p> <p>⑦当該医薬品または医療用具の使用によるものと疑われる感染症による①～⑥までに掲げる症例等の発生</p> <p>⑧当該医療用具の不具合の発生のうち、①～⑥に掲げる症例等の発生の恐れのあるもの</p> <p>⑨①～⑦に示す症例以外で、軽微ではなく、かつ、添付文書等から予測できない未知の症例等の発生</p> <p>⑩当該医療用具の不具合の発生のうち、⑨に掲げる症例の発生の恐れのあるもの</p>
--

②郵送による報告の場合

報告用紙裏面の返信用封筒を使用して送付する。

特に報告期限は設けられていないが、保健衛生上の危害の発生または拡大防止の観点から、報告の必要性を認めた場合においては、適宜速やかに報告することが望まれる。

表3 医薬品安全性情報報告書

医療用医薬品 一般用医薬品 化粧品・部外品		医薬品安全性情報報告書 ☆記入前に裏面の「報告に際してのご注意」を参照してください。		健康食品等の使用によると思われる健康被害については、この様式を用いず、最寄りの保健所へご連絡下さい。	
患者イニシャル	性別 男・女	副作用等発現年齢 歳	身長 cm	体重 kg	妊娠 無・有(妊娠週)・不明
原疾患・合併症	既往歴	過去の副作用歴(無・有・不明)		その他特記すべき事項	
1.	1.	医薬品名: 副作用名:		<input type="checkbox"/> 吐瀉() <input type="checkbox"/> 嘔吐() <input type="checkbox"/> 7日間() <input type="checkbox"/> その他()	
副作用等の症状・異常所見					
1. (発現日: 年 月 日)					
2. (発現日: 年 月 日)					
副作用等の経過(経過日 年 月 日)			副作用等の重症度について		
<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症有り(症状) <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明 胎児について <input type="checkbox"/> 胎児に影響あり <input type="checkbox"/> 胎児死亡			<input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 死亡又は障害につながるおそれ <input type="checkbox"/> 治療のために入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 上記に準じて重篤である <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> その他		
被疑薬(商品名でも可)	製造業者等の	投与経路	一日投与量	投与期間	使用理由
最も関係が疑われる被疑薬に○名称			(1回量×回数)	(開始日～終了日)	
その他使用医薬品(商品名でも可)					
副作用等の発生及び処置等の経過					
年 月 日					
影響を及ぼすと考えられる上記以外の処置・診断: 無・有 有りの場合 → <input type="checkbox"/> 放射線療法 <input type="checkbox"/> 輸血 <input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 麻酔 <input type="checkbox"/> その他 []					
再投与: 無・有 有りの場合→再投与: 無・有					
報告日: 平成 年 月 日 (依頼書を送るのに必要ですので住所を記入ください。)					
報告者 氏名:	施設名:	住所:	電話:	FAX:	
(職種:)					
○報告者が処方医以外の場合 → 処方医との情報共有: 有・無					
○最も関連が疑われる被疑薬の製造業者等への情報提供: 有・無					
○ファックスでの報告は、下記のとおりまでお願いします。両面ともお送りください。 (FAX: 03-3508-4364 厚生労働省医薬食品局安全対策課)					

報告者意見						
検査値(副作用と関係のある検査値等)						
検査項目	検査日	(投与値)				

◎のりしろ(◎)はより合わせて下さい。

1008916

東京都千代田区霞が関一丁目二番二号
第五合同庁舎内

厚生労働省医薬食品局
安全対策課 行

(医薬品安全情報報告書) (中)

「報告に際してのご注意」

- この報告制度は、薬事法に基づいて、医薬品による副作用及び健康被害によると思われる健康被害の発生を防止するために必要であると認められた場合に、ご報告いただくもので、医薬品との因果関係が必ずしも明確でないものでもご報告ください。
- 報告された情報のうち重篤な症例については、原則として厚生労働省から独立行政法人医薬品医療機器総合機構を通じて当該製品を供給する製造業者等へ提供させていただきますので、当該業者から詳細調査のための連絡が行く場合があります。
- 報告された情報について、安全対策の一環として広く情報を公表することがありますが、その場合には、施設名及び患者のプライバシー等に該当する部分は除きます。
- 医薬品外品、化粧品によるお問い合わせの対応も本報告用紙によりご報告ください。
- 健康食品・無承認非特許医薬品によるお問い合わせは最寄りの保健所へご連絡ください。
- 記入欄が不足する場合は、別紙に記載し、報告書に添付願います。(様式は裏面に記載されています。)
- 報告いただく場合には、所定の報告用紙のコピーを使用されても構いません。インターネットでの入手も可能です。
<http://www.infapmda.go.jp/info/bookokuhin.html> (平成16年4月1日より新しいアドレスになりました。)
- 医薬品の副作用等による健康被害については、副作用又は健康被害報告制度があります。詳しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigi.html>) をご覧ください。また、報告される副作用等がこれらの制度の対象となるときは、その趣意にこれらの制度を併用願います。

4. 報告された情報の製造業者等への提供

報告された情報については、厚労省から独立行政法人医薬品医療機器総合機構を通じて当該医薬品または医療用具を供給する企業に情報提供される。報告を受けた企業は、報告を行った医療機関等に対し詳細調査を実施することになる。

副作用報告制度の現状と課題

図1に医薬品の副作用報告件数を、また、図2に医療用具の不具合報告件数を示す。

企業報告については、年々、増加を続けており、昨年度は2万8千件に達している。これに対して医療機関報告は、平成9年度に医薬品等安全性情報報告制度が発足して一端は5千件を超えるところまで達したが、その後、再び4千件程度に減少し、昨年の義務化に伴い、再び5千件程度に伸びている。これに対して、2003年の米国の有害事象報告件数は、企業報告が34万8千件、医療機関等報告が2万3千件に達しており、日本の報告件数の、それぞれ12倍強、4倍強となっている(図5)。

我が国において副作用報告が低調な理由は何であろう?

第一に薬剤部門の取り組みの問題である。国立循環器病センターの小竹らの報告²⁾によると、平成15年度の全国国立病院、療養所およびナショナルセンターの医薬品安全性情報報告件数は、医療機関報告が義務化された7月以降増加が認められたものの、年度全体では462件に留まり、公的病院についても副作用収集業務が定着していない。また、この理由として、医薬品安全性情報報告のシステム(収集体制、報告基準、コンピュータシステム)が完備できていないことが最も多く、次いで意欲不足、

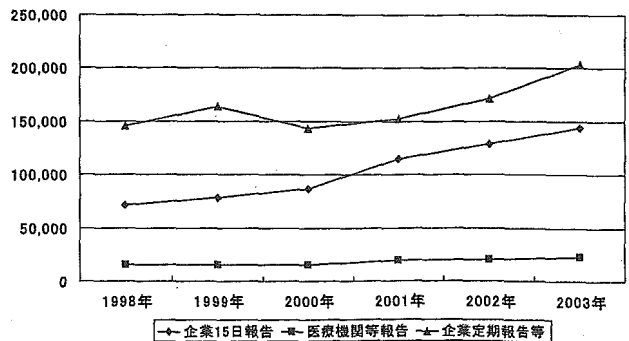


図5 米国の有害事象報告件数の推移 (出典: FDA CDER Report to the Nation)

人員不足が挙げられている。これらのことは、国立病院だけでなく、他の病院に共通の課題であろう。

第二に診療部門の取り組みの問題である。副作用情報の収集については薬剤部門だけでなく診療部門の理解が不可欠である。しかしながら、多くの医師は、副作用報告の重要性は認識しながらも、日常の診療が多忙であるため、十分な対応ができていないのが現状である。

また、一般的に医師は、臨床研究のように医薬品の有効性評価には関心が高いものの安全性評価には比較的関心が薄く、医薬品等安全性情報報告制度が昨年義務化されたことを認識していない医師も多いようである³⁾。

第三に行政の取り組みの問題である。副作用報告に対する医療機関側のインセンティブが少ないとの指摘がある。これは、副作用報告に対する対価、例えば診療報酬上の評価を必ずしも指すものではない。1つには、報告書作成の煩雑さである。現在は、紙媒体による報告となっているが、むしろ、企業報告や病院薬剤師会が行っているプレアボイド事業のように電子化の方が作業効率はよいのではなかろうか。また、折角苦労して作成した報告書がどのように活用され、結果としてどのように医療現場にフィードバックされているか目に見えないことも問題である。意義のある業務であれば無償でも取り組むが、自分たちが報告したことがどのように活かされているか明らかでないことが取り組みを消極的にしている理由であるらしい。副作用報告制度のPRとともに、医療機関にやる気を起こさせることも行政の課題であろう。

今後の医療機関報告制度のあり方

以上のように、副作用情報報告に対する医療機関の取り組みは、率直にいうと不十分である。しかしながら、副作用報告は医薬品の市販後安全対策にとって極めて重要な業務であり、特に、医薬品の安全確保を責務とする薬剤師には積極的に取り組んで戴きたいと考えている。

このため、第一に取り組まねばならないのは、院内に副作用報告を収集する体制を整備することである。安全性情報報告に積極的に取り組んでいる医療機関の場合、やはり、薬剤部門が中心的な役割を果たしている場合が多い。国立循環器病センターでは「副作用モニタリングカード」を用い、副作用収集担当薬剤師を置き、院内に副作用収集システムを稼働したことから、これ以降の副作用把握件数は著しく増加したという²⁾。また、市販直後調査の例ではあるが、岡山大学医学部・歯学部附属病院では、薬品情報室を中心として、病棟薬剤師、診療部門

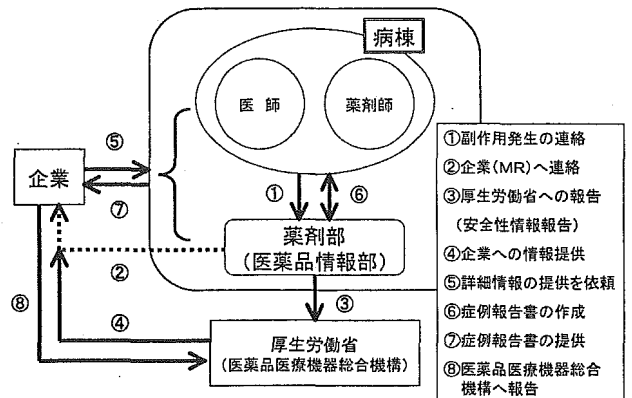


図6 医療機関報告の流れの例

の医師および製薬企業(MR)との連携による情報収集・提供システムを構築している⁴⁾。いずれにせよ、薬剤部門が中心となり、医療機関と製薬企業の連絡調整がスムーズになる工夫が必要である(図6)。

おわりに

拠点病院ネットワークによる国内ビジランス体制の構築に向けて

昨年4月に設立された独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、その中期計画のなかで、拠点医療機関ネットワーク構想を示している。特定薬効群や疾患群ごとに医療機関を組織化し、情報を一定期間、集中的に収集する情報収集拠点医療機関ネットワークを構築するとともに、得られた情報についてはデータマイニング手法により統計的に解析し、詳細に検討すべき副作用症例を抽出し、早期の安全対策に繋げようとする試みである⁵⁾。

本構想は、本年度から5年後の中期目標期間終了時までには構築されることとされているが、このような計画を早期に現実のものにするためにも、副作用報告に対する各医療機関の取り組みの加速が期待される。

引用文献

- 1) 総務省：http://www.soumu.go.jp/hyouka/010608_2.htm.
- 2) 小竹 武, 高田充隆, 橋本博史, 和田恭一, 柴川雅彦：副作用収集に及ぼす影響因子と問題点—国立病院, ナショナルセンターに対する調査結果と国立循環器病センターにおける副作用収集状況の分析—, 医療薬学, 30, 642-650 (2004).
- 3) 古川裕之：市販直後調査の現状と課題—アンケート結果をもとに, 月刊薬事, 46 (11), 1963-1971 (2004).
- 4) 塩尻容子, 二神幸次郎, 五味田裕：市販直後調査への薬剤師の関わり, 月刊薬事, 46 (11), 1973-1977 (2004).
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：http://www.pmda.go.jp/pdf/joho_pdf/joho-2-1.pdf.

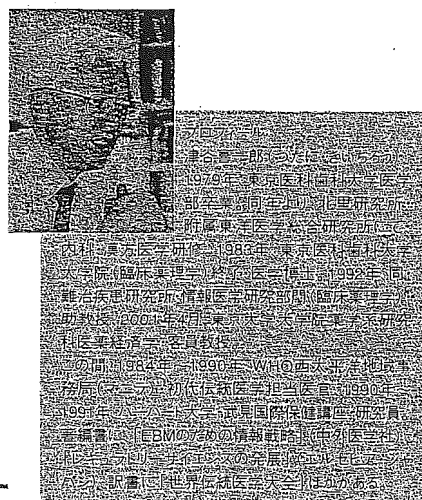
GUIDELINE & RULE/DRUG & FOOD/COST & MANAGEMENT/LIFE-STYLE & WORK/PROJECT & SYSTEM

医療経済学からみた 脳卒中予防の重要性

—アスピリンの果たす役割—

脳梗塞の年間医療費は、およそ1兆2,000億円。そのうち薬剤費が3,000億円余りを占める。昨今の医療トレンドは、限られた医療資源をいかに有効に使うか、つまり費用対効果分析が医療の現場でも必須の課題になっている。そこで注目すべきはアスピリンである。脳・心血管系イベントに関する主要国の診療ガイドラインをみると、多くの国がアスピリンを推奨している。なぜなら、死亡リスクを減少させ、ほかの抗血小板薬に比べて費用対効果に優れているからである。

そこで、臨床薬理学の専門家で医療経済にも造詣が深い津谷喜一郎教授に、脳卒中予防におけるアスピリンの有効性とそのコスト・エフェクティブネスについて解説していただいた。同教授は「治療ガイドラインでも、治療の有効性のエビデンスだけでなく、費用対効果に優れた治療法をガイドラインにどう反映させるかの議論をすべき時期にきている」という。



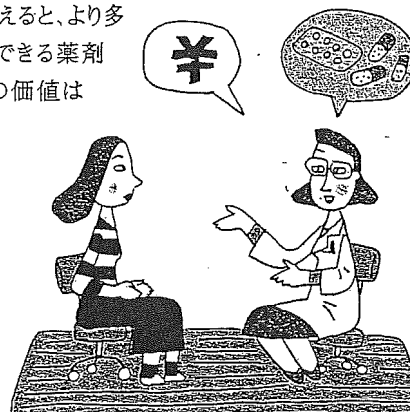
限られた医療資源をどう活用するか

かつて日本の医療は、治療効果に優れた薬剤なら、医療費を度外視してでも使うことを「善」としてきた。第一線の診療現場では、目の前の患者さんがすべてであり、患者さんの命を救い、症状を改善することが何にも増して優先されてきたのである。

現在においてもその基本は不変だが、最近ではその基本に加え、限られた医療資源の中で、医療の全体像を見渡しながらか患者さんを治療する必要性が求められるようになってきている。つまり、医療資源を有効に利用するためには、単純に有効率だけで治療法を選択するのではなくコスト意識が求められるわけである。

ここで例を挙げて説明したい。今までの日本の医療では、1,000人の患者さんに対して、A剤を使えば30人

が救命でき、B剤を使えば40人を救命できるとしたら、ためらわずB剤が処方された。けれども、医療費の枠が決まらされていて、A剤は2,500人に処方することができ、B剤は250人にしか処方できないと仮定すれば、A剤なら75人が救命でき、B剤では10人しか救命できないという計算が成り立つ。なぜかという、A剤はB剤よりも安価だからである。つまり、「限られた医療資源」という枠の中で「効率」を考えると、より多くの患者さんに使用できる薬剤のほうが全体としての価値は高くなるのである。



予防医学の時代における
アスピリンの有用性

厚生労働省によって3年に一度行われる患者調査と、レセプトに基づいて毎年行われる社会医療診療行為別調査から、疾患別の医療費や薬剤費を推計することができる。われわれの推計では、脳梗塞に要する医療費は、年間およそ1兆2,000億円、薬剤費だけをみても3,000億円かかっており、虚血性心疾患も毎年5,000億円以上かかっている。

また、重い後遺症を残す脳梗塞では、働き盛りが経済活動を行えないという社会的損失も大きい。同じ脳・心血管系イベントでも虚血性心疾患は、治療に成功すれば社会復帰は比較的容易だが、言語障害や四肢麻痺などの後遺症が残る脳梗塞では社会復帰までの期間が長い。とすれば、個人のQOLだけでなく、社会的損失を考えても脳梗塞の1次予防、2次予防は重要になると考えられる。

さて、1967年にアスピリンの血小板凝集抑制作用が見入だされて以来、多くのランダム化比較試験(RCT)によって抗血小板薬の有用性が検討されている。さらに1990年代になってからは、抗血小板療法による脳・心血管系イベント(脳卒中、心筋梗塞、血管死)の抑制効果が証明された結果、アスピリンを主体とした抗血小板療法の有用性が世界的コンセンサスになった(表1)。

アスピリンの場合、虚血性心疾患の1次予防では冠危険因子を複数有する患者さんへの有効性が認められている。つまり、冠動脈に病変があるような人では頸動脈にもかなりの確率で病変があると考えられ、頸動脈と冠動脈の両方のイベントを抑えるという意味でアスピリンの有効性が指摘されている。すでに一過性脳虚血発作

(transient ischemic attack : TIA)があれば、アスピリンの脳梗塞1次予防効果があるといわれるが、脳梗塞の2次予防でもアスピリンを服用することによって、1年間に死亡リスクを20%低下させられることが証明されている。

アスピリン文化のないわが国の状況

100年以上の歴史をもつアスピリンは、欧米では日常生活の中にすっかり溶け込んでいる。こういったアスピリン文化とでもいうべき土壌のある国々では、アスピリンの脳・心血管系イベント抑制効果に関するエビデンスは容易に受け入れられるが、日本のようなアスピリン文化をもたない国では、そうしたエビデンスもスムーズに浸透しにくいといった現状があった。むしろ消化管への副作用が懸念され、長期の処方にためらいを感じる実地医家も少なくなかったように思われる。

それでも年を重ねるにつれ、日本でも抗血小板薬の使用頻度は増加し、抗血小板薬の中でアスピリンが全体の大部分を占めるようになった(図1)。しかし一方で、生産金額の面から抗血小板薬をみると、事情は一変

表1 海外主要ガイドラインにおける抗血小板療法の推奨内容

急性冠脈症候群 (1999 ACC/AHA)	発症後(できるだけ早く) アスピリン 160~325mg/日 以後、無期限に連日投与	シビリタモール クロピドグレル
不安定狭心症 STEMI非介入型療養 (2000 ACC/AHA)	全例にアスピリン	アスピリン絶対禁忌の場合 クロピドグレル
慢性安定狭心症 (1999 ACC/AHA)	全例にアスピリン	アスピリン絶対禁忌の場合 クロピドグレル
冠動脈バイパス (2001 ACC/AHA)	遅くとも2時間前より アスピリン 80~825mg/日	アスピリン過敏症の場合 チプロピラン、クロピドグレル
脳梗塞/TIA (1999 AHA) (1997 WHO)	心原性脳塞栓症を除き すべての病態にアスピリン	アスピリンと 徐放性シビリタモール併用 クロピドグレル
脳卒中急性期 (2002 ACCP)	出血性でなければ できるだけ早く アスピリン 160~325mg/日	臨床試験参加に限り 他の薬剤使用可

する。アスピリンは抗血小板薬全体のわずか7%の生産金額を占めるにすぎない(図2)。いかにアスピリンが安いのである。

他の2つの抗血小板薬(シロスタゾールと塩酸チクロピジン)の1日の薬価は、アスピリン(1日薬価:6円40銭)を1カ月使用したときとほぼ同じかそれ以上である。しかも、アスピリンを凌駕するほどの臨床試験成績をもつ抗血小板薬は存在しない。つまり、アスピリンはきわめてコスト・エフェクティブネス(費用対効果)のよい薬剤なのだ。

日本においてアスピリンは、2001年から抗血小板薬として販売されるようになっていく。公的に適応が認められ、また消化管への影響が少ない腸溶錠が上市されたことで、さらに使いやすい状況になった。

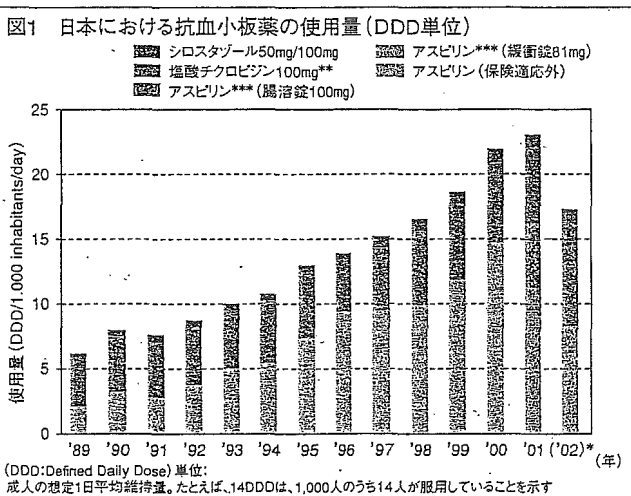
さて、ここで、国内ですでに市販されている医薬品が、国内あるいは海外における有効性・安全性の情報に基づいて承認の症例に使用されていることについてふれたい。これを一般に「医薬品の適応外使用」と呼ぶ。厚生労働省が関係した実態調査によれば、2000年末までに954件の適応外使用が報告されてい

るが、アスピリンも2001年以前には「適応外使用」されていた。

成人の想定される1日平均維持量を示す計測単位にDDD(Defined Daily Dose)があるが、アスピリンは1990年当時、3DDDつまり1,000人中3人しか使用されていなかった。しかし、2000年には14DDDと毎年20%の上昇を示し、2001年には抗血小板薬の約85%を占めるまでになった。つまり、専門家の間ではアスピリンの「血栓抑制」効果がかなり以前から認められていたといえる。そうであるなら、承認されたことで使用量はさらに増加すると考えるのが普通だが、実際、承認された2001年でも16DDDとそれほど大きな増加はなかった。どうやら使用の多少は適応だけの問題ではないようである。むしろ行政システムの問題がからみ、医療経済的な施策が必要なのかもしれない。

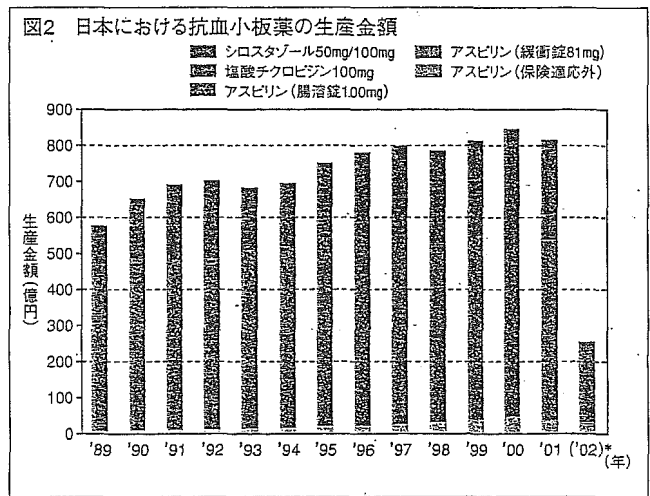
低用量アスピリンの「血栓・塞栓形成の抑制」作用の適応が承認されたということは、国がエビデンスを認めたということであり、効能・効果にふさわしいコストを設定することも必要なのではないかと思われる。

価格



* 2002年使用量は1月~9月までの累計(シロスタゾールは生産金未入手につき非表示)
** 塩酸チクロピジンは200mg/dayとして算出
*** アスピリンは2001年から抗血小板薬として承認・販売

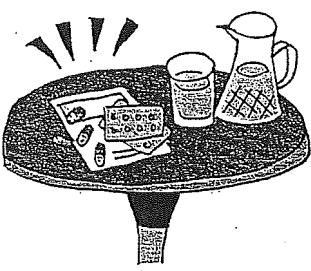
臨床医薬19(8):834-845,2003



* 2002年使用量は1月~9月までの累計

臨床医薬19(8):834-845,2003

アスピリンのエビデンス



抗血小板薬としてのアスピリンはエビデンスも多い。メタアナリシスとは、複数の臨床試験データを統合して評価する統計学的手法のことだが、国際共同研究ATT(Antithrombotic Trialists' Collaboration)のメタアナリシスによれば、

アスピリンは脳卒中、TIA既往症例における脳・心血管系イベント(心筋梗塞、脳卒中、致死性血管障害)の発症を低下させ(図3)、その効果が最大になるのは75~150mg/日と結論した。ATTとともに精度の高いエビデンスとして評価されるAPT(Antiplatelet Trialists' Collaboration)でも、動脈硬化性疾患の急性期治療や2次予防においてアスピリンが有益であることが示されている。

こうしたエビデンスをもとに作成された日本の『脳卒中治療ガイドライン2004』によれば、脳梗塞急性期(48時間以内)の治療法としてアスピリン160~300mg/日の使用が、また脳梗塞の再発予防にはアスピリン75~

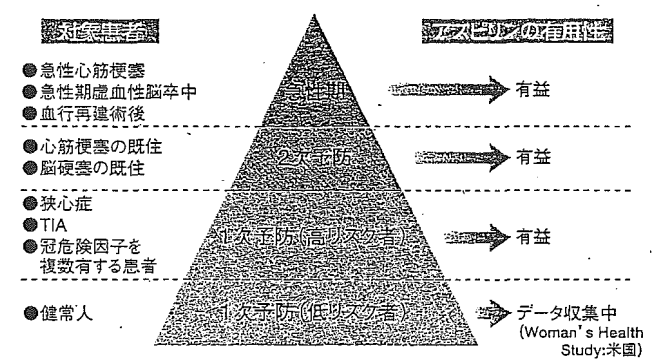
150mg/日の使用が推奨されている。これまでの海外での臨床試験結果などから、アスピリンは急性期、2次予防ならびに狭心症、糖尿病など高リスク患者で有益であることがわかっているが、低リスク者(健常者)への有用性についてはまだ検討中である(図3)。

『脳卒中治療ガイドライン』でのアスピリンの推奨は、結果としてコスト・エフェクティブネスのよい治療法を推奨することになったが、今後の診療ガイドライン作成にあたっては、費用対効果を実際の作成プロセスにどう取り組んでいくかの具体的議論が必要である。

1987年の世界医師会のマドリッド宣言「プロフェッショナル・オートノミーの自己規制」は、すでに「医療費について自覚を持つことは自己規制の必須要素としてもよい」としている。ガイドライン作成や改訂に積極的に関わってこそ、医師のプロフェッショナル・オートノミーは確保されるのである。

また、でき上がったガイドラインは硬直して使われるものではない。本来のガイドラインは、治療にあたってのベースとなるもので、これをまず基本としたうえで、個々の患者さんの状態に合わせて個々の治療法が選択されるべきであり、この局面でもプロフェッショナル・オートノミーは発揮されるべきであると考えられる。

図3 脳・心血管系イベント予防におけるアスピリンの有用性



[参考:海外データ]

Hennekens CH.: American Heart Association, 2000

コストとアウトカムで薬を選ぶ時代

冒頭で、医療費の枠が決まっていれば、安価な薬剤のほうが全体としてより多くの命を救うことができると述べたが、これはWHOが関与したP-drugワークショップでも使用された心筋梗塞例のモデルケースを参考にした例え話である。A剤はストレプトキナーゼ(SK)、B剤はt-PAである。医療費の枠を50万ドルと仮定したとき、1人当たり200ドルかかるSKは、t-PAより有効率は劣るが、決められた医療費の枠内ではより多くの患者さんに使用でき、結果としてt-PAより数多くの患者さん

の命を救うことができる。

同様のことはアスピリンについてもいえる。

表2 脳梗塞急性期・2次予防における各種介入手段の費用

介入手段	費用 (オーストラリアドル)	費用対効果 (アスピリンを1としたとき)
脳梗塞急性期の治療		
アスピリン	83	1
ストレプトキナーゼ	3,200	39
tPA	36,000	434
脳梗塞慢性期の2次予防		
禁煙	0~6,000	236
利尿薬(高血圧症治療)	1,350	16
アスピリン	2,000	24
ACE阻害薬(高血圧症治療)	18,000	216
アスピリン+ニビダモール	18,500	222
スタチン(高脂血症治療)	41,000	494
クロピドグレル	74,000	892
頸動脈内膜切除術	182,000	2,193

Hankey GJ., et al: Lancet 354:1457-1463,1999

表2の上段は、脳梗塞急性期の治療費用を示しているが、それによるとアスピリンで治療して3カ月後の回復例(死亡、再発の予防、介護なし)を1例増やすのにかかるコストは83オーストラリアドル(約6,000円)にすぎない。アスピリンにかかる費用を1としたときストレプトキナーゼでは39倍、tPAでは434倍の費用がかかっている。

下段は、脳梗塞慢性期における2次予防のさまざまな介入手段の費用対効果を比較したもののだが、1人の重篤な脳梗塞再発を回避するための費用はアスピリンが2,000オーストラリアドル(約14万円)で、他の介入手段の1/10~1/90である。ここでも、アスピリンは費用対効果に優れている薬剤であることがおわかりいただけると思う。

さらに、重要と考えられるのが脳梗塞の1次予防である。脳梗塞を発症すれば急性期にかかる医療費だけでなく、慢性期のケアにかかるコストも高額になる。莫大な医療費を使わずに、しかも市民の健康を維持し、発症によって要介護状態に陥らせないためにも、アスピリンを中心とした抗血小板療法と血圧管理を中心と

した生活習慣病の管理によって、脳梗塞の発症予防に重点が置かれるべきである。

医学的介入から得られるすべての結末をアウトカムという。余命の延長、死亡率の低下、発症の減少、副作用の減少、QOLの改善など有益なものに加えて余命の短縮、死亡率の増加といった有害なものを含めた治療や予防などの医学的介入の結果すなわちアウトカムに加えて、コストを意識した治療法を選ぶ時代が来ている。



日本における医薬品使用実態調査の現状

東大・薬・医薬経済学

○白岩 健，津谷喜一郎

【目的】

医薬品使用実態調査 (Drug Utilization Study: DUS) の最終的なゴールは医薬品使用が合理的であるかどうかの評価である。近年日本で実施されたDUSはどのようなものであるだろうか? DUS の探索的 review を行う。

【方法】

(1) DUS関係のシソーラスは、医学中央雑誌の「医学用語シソーラス第4版」(1999)に「医薬品使用状況調査」として登場し、「同第5版」(2003)では「医薬品利用実態調査」として収録されている。そこで、「医薬品利用実態調査」を用いて、医中誌Webで2004年9月1日に検索をした。範囲は1999年から2004年に設定した。

(2) ヒットした原著論文120件のうち、実際には使用実態調査が行われていない論文をのぞいた90件を対象とした。最も古いものは1999年2月、最新のものは2004年5月発行であった。

(3) これら90件の論文を、WHO International Working Group for Drug Statistics Methodologyらによる“Introduction to Drug Utilization Research” (2003, <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/92415623X.pdf>) を参考として、以下の8項目を用いて、分類した。(a) 筆頭著者、(b) 目的、(c) 調査範囲、(d) 調査期間、(e) データ源、(f) 集計単位、(g) 調査対象となる医薬品の種類、(h) 経済的分析、(i) 倫理への配慮。

【結果と考察】

結果を Table に示した。対象とした、論文リストや評価リストは <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~pecout/dus.html> に掲載される。

(1) 研究主体は現場が多い

(a) から研究主体は薬剤部が60件 (67%)、うち大学病院の薬剤部は31件 (34%) を占め、ついで診療科の医師が20件 (22%) となっており、日本では臨床現場を中心に DUS が行われている。

(2) データ源が不明ないし不十分

データ源は不明 (論文中に明記されていない) なものが26件 (28%) と最も多い。アンケート調査の21件 (23%) で、使用されている薬剤の種類は明らかになっても、使用量が不明なものが多かった。

(3) 比較研究

(b)-2)の比較研究の内訳としては、同一医療機関内での年度ごとの比較が6件、他地域 (他都道府県・他国) との比較が4件、医師の背景比較 (専門医か非専門医か、開業医か勤務医か) が2件、ガイドラインやエビデンスとの比較が2件、その他が5件だった。目的としては、非合理使用のシグナル検出が中心だった。

一方、(f)を見ると、DUS の64件 (71%) は単一の医療機関でおこなわれている。だが、各研究で使用されている単位がばらばらである。WHO の ATC (The Anatomical, Therapeutic and Chemical classification)

Table 日本のDUSの現状 (1999.2~2004.9, 全90件)

(a) 筆頭著者の所属		
1) 病院の診療科 (医師)	20件	22%
2) 薬剤部	60件	67%
3) 大学・研究所	9件	10%
4) その他	1件	1%
(b) 目的		
1) 医薬品使用パターンの記述	59件	66%
2) 比較研究	19件	21%
3) 介入とその評価	12件	13%
(c) 調査範囲		
1) 国	8件	9%
2) ある地域・複数の医療機関	16件	18%
3) 一つの医療機関	64件	71%
4) 個人	2件	2%
(d) 調査期間		
1) 横断 (cross-sectional)	48件	53%
2) 縦断 (longitudinal)	42件	49%
(e) データ源		
1) 医療情報システム	16件	17%
2) 処方せん	11件	12%
3) 薬局からの払い出し数	5件	5%
4) カルテ	5件	5%
5) レセプト	1件	1%
6) アンケート	21件	23%
7) その他	8件	9%
8) 不明	26件	28%
(f) 集計単位		
1) DDD	0件	0%
2) PDD	0件	0%
3) 有効成分の量	15件	14%
4) 錠剤・バイアル数	13件	12%
5) 処方せん枚数	8件	8%
6) 患者数・症例数	34件	32%
7) コスト	11件	10%
8) その他	24件	23%
(g) 医薬品の種類		
1) 抗生物質	19件	21%
2) 降圧剤	8件	9%
3) 抗悪性腫瘍薬	6件	7%
4) 血液製剤	6件	7%
5) 中枢神経薬	4件	4%
6) モルヒネ	4件	4%
7) 消毒薬	4件	4%
8) 抗潰瘍薬	3件	3%
9) その他	37件	41%
(h) 経済的分析		
1) コストに関する記述あり	15件	17%
2) コストに関する記述なし	75件	83%
(i) 倫理的への配慮		
1) 記述あり	0件	0%
2) 記述なし	90件	100%

/DDD (The Defined Daily Dose) を使ったものは0件であった。単位が統一されていないため、他の医療機関や地域、外国との効率的比較が困難である。

(4) 介入研究

(b)-3)における介入の種類は、医薬品情報(市販後調査、緊急安全性情報)による使用量の変化を調査したものが4件、薬剤師による適正使用推進活動が6件、多剤投与逡減措置の影響が2件だった。

(5) 経済的分析

コストに関する記述のあるものは15件 (17%) 存在していた。その内訳は、使用量がコストで表示されていたものが10件、適正使用推進による消毒薬の使用削減額が2件、同効異種薬の薬価比較が1件、多剤投与逡減措置の影響が2件。

(6) 倫理面での配慮

2002年6月厚生労働省により「疫学研究に関する倫理指針」が発行され、疫学研究において倫理的配慮が求められた。しかし、2002年以降を含め、倫理委員会の承認を得たなどの倫理的配慮を示す記述を含む論文はなかった。

【結論】

- (1) 日本において多くのDUSは単一の医療現場で行われている。比較可能性を高めるためにATC/DDDの使用が勧められる。
- (2) 共通のプロトコルにより複数の医療機関で行う、より広い範囲での研究の実施がさらに望まれる。
- (3) 倫理面を含めたDUSのガイドライン作成が急がれる。

【参考文献】

- (1) STROM BL, editor. Pharmacoepidemiology, 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2000
- (2) WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, et al. Introduction to drug utilization research. Geneva: WHO; 2003.
- (3) Haaijer-Ruskamp FM, et al. A conceptual framework for constructing prescribing quality indicators: A proposal. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2004.

OECD Health Data を用いた薬剤費の国際比較の留意点

東大院・薬・医薬経済

○菊田健太郎、津谷喜一郎

【目的】

厚生労働省から毎年公表される「国民医療費」は、歴史的に日本独自の定義を持つ。このため、国内に限って医療費やその中の薬剤費を論じることは可能であるが、国際比較を行うにはなじまない。OECD は 2000 年から国民医療費を算出する際の基準として A System of Health Accounts (SHA) を提唱している。SHA は、(1)機能別、(2)供給主体別、(3)財源別に分類されて計算され、これにより、各国ヘルスサービスの仕組みが違っても 3 次元で分析できるようになっている。「国民医療費」と異なり、SHA の「総保健医療支出」(Total Expenditure on Health: TEH)には、正常分娩や歯科自由診療、予防・健康管理に要するコスト、医療システムの運営、医療機関の施設整備に要するコストなども含まれる。日本の薬剤費について、様々な立場から種々の目的をもって国際比較がなされている。本研究では OECD Health Data をもとに、薬剤関連支出についてのいくつかの指標を用いて、健康指標とともに分析し、国際比較にあたっての留意点を明らかにする。

【方法】

- (1) 健康指標として WHO の“World Health Report 2000”より、健康寿命(disability-adjusted life expectancy: DALE)を用いた。
- (2) “OECD Health Data 2003” 3rd edition (3 Oct. 2003) から「医薬品その他非耐久性医療財」(total expenditure on pharmaceuticals & other medical non-durables. 以下、「薬剤費」と呼ぶ)を薬剤関連支出額として用いた。TEH の薬剤費には OTC 薬などが含まれる一方、入院中の薬剤費は含まれない。OECD 加盟国全 30 カ国のうち、薬剤費データの欠落している 10 カ国を除き、2000 年のデータを用いて 20 カ国で比較した。日本は 1995 年以降のデータから SHA に準拠して計算されている。
- (3) WHO の“The World Medicines Situation”(2004) と比較する。
- (4) 購買力平価(purchasing power parity: PPP)換算による US\$値を用いた。

【結果】

(1) 健康指標

日本(74.5years)、オーストラリア(73.2years)、フランス(73.1years)、スウェーデン(73.0years)、スペイン(72.8years)の順に高い。アメリカは 19 位(70.0years)。()内は DALE を示す。Fig.1, 2, 3 の縦軸はこの順位である。

(2) TEH・薬剤費と GDP (Fig.1)

- 1) TEH: アメリカ(US\$1280 bil)、日本(US\$254 bil)、ドイツ(US\$228 bil)、フランス(US\$141 bil)、イタリア(US\$119 bil)の順に高い。
- 2) 薬剤費: アメリカ(US\$153 bil)、日本(US\$46.4 bil)、ドイツ(US\$31.2 bil)、フランス(US\$28.6 bil)、イタリア(US\$26.4 bil)の順に高い。
- 3) 薬剤費の対 TEH 割合: スロヴァキア共和国(34.0%)、イタリア(22.2%)、チェコ共和国(22.0%)、フランス(20.4%)、メキシコ(19.5%)の順に高い。日本は 6 位(18.3%)。

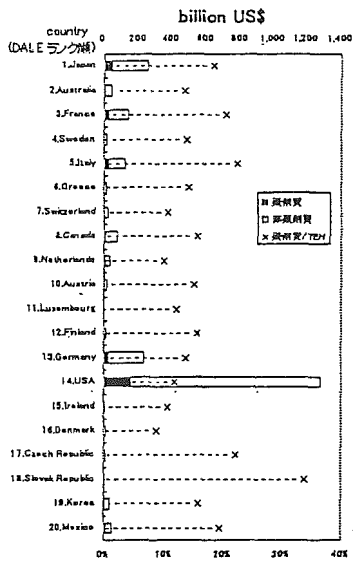


Fig.1 TEHと薬剤費

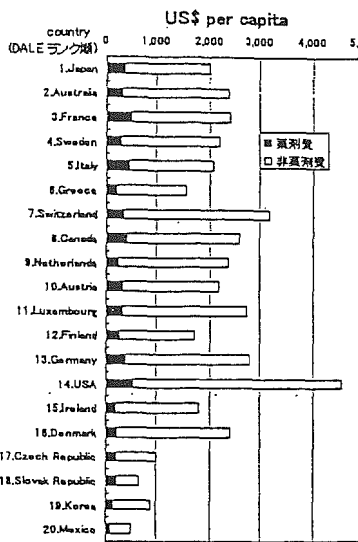


Fig.2 1人当たりの TEHと薬剤費

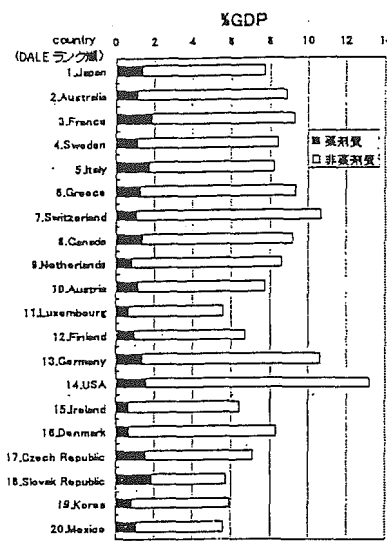


Fig.3 対 GDP の TEHと薬剤費の割合

(3) 1人当たりの TEH・薬剤費 (Fig.2)

- 1人当たりの TEH: アメリカ(\$4,540)、スイス(\$3,160)、ドイツ(\$2,780)、*ノルウェー (\$2,755)*、ルクセンブルグ(\$2,719)の順に高い。日本は 13 位(\$2,002)。
韓国 \$250
- 1人当たりの薬剤費: アメリカ(\$541)、フランス(\$486)、イタリア(\$457)、カナダ(\$404)、ドイツ(\$379)の順に高い。日本は 6 位(\$365)。

(4) 対 GDP 割合 (Fig.3)

- TEH の対 GDP 割合: アメリカ(13.1%)、スイス(10.7%)、ドイツ(10.6%)、ギリシャ(9.4%)、フランス(9.3%)の順に高い。日本は 12 位(7.7%)。
- 薬剤費の対 GDP 割合: フランス(1.9%)、スロヴァキア共和国(1.9%)、イタリア(1.8%)、チェコ共和国(1.6%)、アメリカ(1.6%)の順に高い。日本は 8 位(1.4%)。

【考察】

- 各国のデータ、推計範囲は種々であり、また制度の影響を強く受けているため、解釈する際にはこれらに留意する必要がある。
- 薬剤費や TEH は産業にとっては「マーケット」としての意味を持つ。“World Medicines Situation”は WHO National Health Accounts (NHA) datafiles をベースにしており、この中で、日本は high-income 国(GNP per capita of US\$9361 or more in 1999)に分類され、また薬の生産では世界に 10 カ国存在する sophisticated industry, significant research の 1 国に分類されている。薬剤費や TEH は、そのような国にとって産業政策の立案に用いられる。
- 世界的に高いマーケットシェアを持ち、1人あたりの薬剤費が年平均 12.5%(1998-2001)増加し続けているアメリカは、public health の立場からみて、日本にとってのよい比較対照とはいえない。
- 日本は、健康水準では世界一であり、1人当たりの TEH・薬剤費はともに低く、また、GDP に占めるそれらの割合も低い。
- TEH や薬剤費の1人当たりの値、またその対 GDP 割合は、健康指標と比較することにより「医療の効率性」の検討に用いることができる。

【結論】

日本では高い健康水準が効率的に達成されているといえる。しかし、この中での薬剤の意義については、金額ベースの解析では限界がある。人口構成、疾病構造、ジェネリック薬品の使用も含めた薬の種類、ATC-DDD を用いた使用パターンなどとともに、考慮する必要がある。

《 R & D 》

日本薬剤学会学会賞を受賞して

医療薬剤学に基づく院内製剤の開発と薬剤の適正使用法の構築に関する研究

伊 賀 立 二 Tatsuji Iga

東京大学医学部附属病院薬剤部

1. はじめに

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

2. 医療薬剤学的研究を基盤とした
院内製剤の開発と臨床適用¹⁾

製薬企業から供給される医薬品は含量や剤形が一化されているため、患者によって市販の剤形では適用できない場合がある。また市販の医薬品がすべての患者に対して効果を示すとは限らない。このような患者に対する有効な製剤は、需要が少ないため製薬企業では製造されず、薬剤師が病院薬剤部の製剤室で院内製剤として調製している。平成7年のPL法の施行に伴い、院内製剤の調製件数が減少している施設も見受けられるが、高度医療の進展と病棟活動の充実に伴い、個々の患者の疾病に対応した院内製剤や、患者のQOLを考慮した製剤の要望は増加しており、その開発には医療薬剤学的研究が基盤となる。

2.1 院内製剤の開発と臨床適用

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

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

2.2 癌性疼痛に対するブプレノルフィン舌
下錠²⁾

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

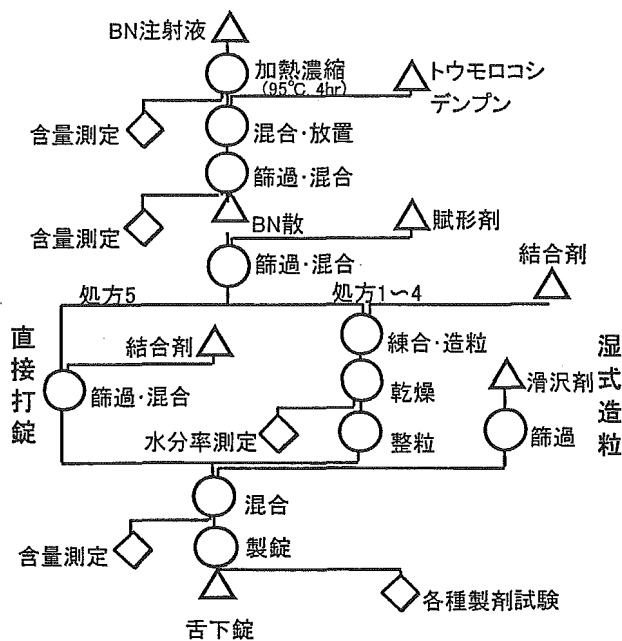


図1 ブプレノルフィン (BN) 舌下錠の製造工程

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

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

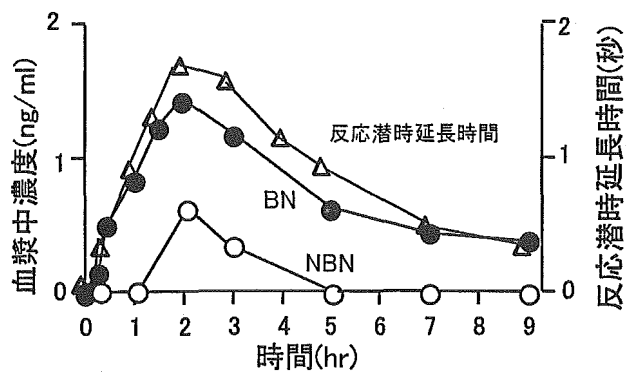


図2 ブプレノルフィン (BN) 舌下錠 2 錠 (0.2 mg) を健常人に投与後の BN および活性代謝物 (NBN) の血漿中濃度と反応潜時延長時間の推移

2.3 潰瘍性大腸炎に対するベクロメタゾン注腸液³⁾

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

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

を0.15%添加したところ安定性は改善した(図3)。

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

2.4 皮膚色素沈着症に対するトレチノイン軟膏⁴⁾

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

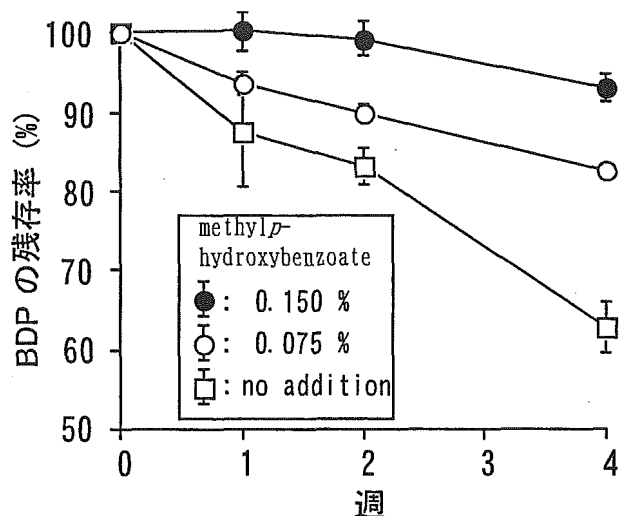


図3 ジプロピオン酸ベクロメタゾン(BDP)注腸液の安定性に及ぼす添加剤の影響(パラオキシ安息香酸メチル)の影響(保存条件:4°C暗所,平均±SD, n=6)

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

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

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

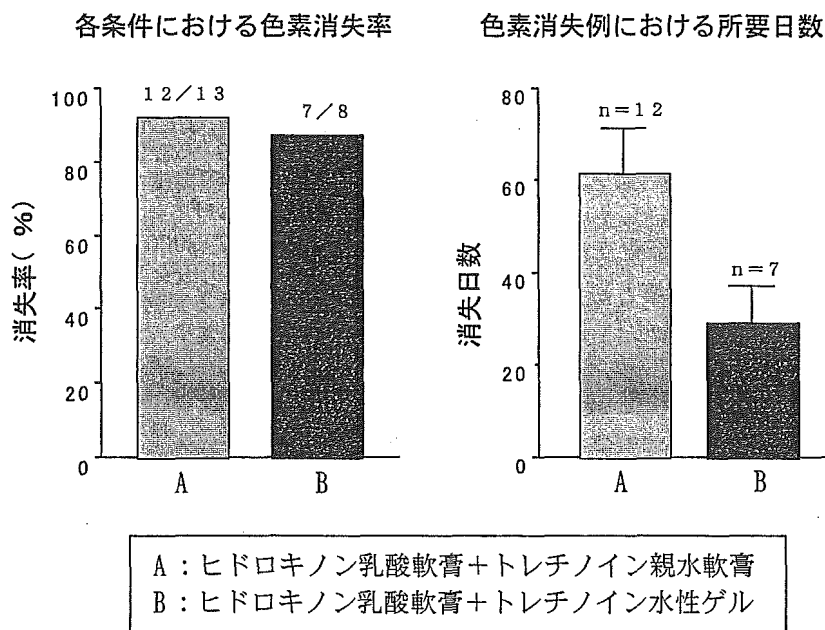


図4 色素沈着症にヒドロキノン軟膏とトレチノイン軟膏を併用した場合の色素消失に対する基剤の影響

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

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

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

4. 医薬品の副作用および相互作用評価に関する 医療薬剤学研究⁷⁾

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

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

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

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

6. おわりに

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

引用文献

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

《リレープラザ》

DPC に基づく包括評価とジェネリック医薬品

川 上 純 一 Junichi Kawakami

富山医科薬科大学附属病院薬剤部

1. はじめに

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

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

入された。

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

2. DPC に基づく包括評価の導入背景

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

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

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

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

3. DPCに基づく包括評価の算定法

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

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

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

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

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

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

4. 医薬品を取り巻く環境の変化

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

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

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

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

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

5. ジェネリック医薬品をめぐる議論

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

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

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

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

6. ジェネリック医薬品の受け入れ方

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

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