

表2 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「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」

◎ 浜松医科大学臨床薬理	渡邊 裕司
東京大学大学院薬学研究所	津谷喜一郎
浜松医科大学臨床薬理	大橋 京一
昭和大学医学部第二薬理	内田 英二
北里大学医学部薬理学	熊谷 雄治
富山医科薬科大学薬剤部	川上 純一

年度から班研究が開始されました(表2にメンバーを示す)。

津谷 個人的には、この研究タイトルはもうすこしコンパクトなほうがよかったと思いますね。わざと長くしたのですか。

渡邊 そういうわけではありませんが、たしかに長いですし、「EBMに基づいた」という表現も不適切で、エビデンスに基づいた薬物選定とご理解いただきたいと思います。以前から「必須医薬品リスト」というものがあるという話を聞いていましたので、そういうものがわが国をはじめとする先進国でも適応可能かどうかを検討しようとしたわけです。班のメンバーはfeasibility studyと呼んでいます、実現可能性の有無を調査したいというのが開始のきっかけでした。

研究班がこれまでお呼びしてお話を聞いた方のリストは、班のメンバーの富山医科薬科大学の川上先生が作成された表3に示されています。ここに記載されている先生方からインタビューや、今年、2002年1月26日に東京大学で開催された公開シンポジウムを通じて医薬品選択に関する情報を収集するとともに、3月には米国視察を行い、メディケア関連の機関やHMOを中心とした施設でどのような医薬品選別がなされているのかを調査してきました。

表1のリストの中で国立公衆衛生院の三砂ちづる先生は、以前London School of Hygiene and Tropical Medicine, その後ブラジルにも滞在されて必須医薬品に関していろいろお調べになっていた方です。先生からは発展途上国における必須医薬品制度ということに関してお話を伺いました。

日本公定書協会の寺尾允男先生からは薬局方における薬品選択に関わることについて伺いました。薬

表3 H13-14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研究」班での情報収集に協力していただいた方

1. 2001年7月14日(土)
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」
2. 2001年10月27日(土)
寺尾允男(財団法人日本公定書協会)「日本薬局方の歴史と現状」
3. 2002年1月26日(土)
Hans V. Hogerzeil (Dept. of EDM, WHO) "The WHO Model List of Essential Drugs: Is it relevant for developed countries?"
4. 2002年1月26日(土)
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」
5. 2002年1月26日(土)
西田在賢(岡山大学大学院医歯学総合研究科医療経済学)「米HMOの現状」
6. 2002年3月2日(土)
李樹泉(Li Shu Chuen, Dept. of Pharma, National University of Singapore) "Formulary Development in Singapore"
7. 2002年3月2日(土)
福田敬(東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学講座)「保険者機能と薬剤選択」
8. 2002年5月25日(土)
藤野保(日本製薬工業協会)「EDLに対する製薬協会の見方」
9. 2002年6月29日(土)
伊賀立二(東京大学医学部附属病院薬剤部)「国立大学附属病院の医薬品数の現状と将来」
10. 2002年12月7日(土)
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」

局方は数が限られていますから、選択が許されているのではないかと考えたわけです。

津谷 ただあまり選択にフォーカスをおいて話されたわけではなかったですね。

渡邊 はい。むしろ薬品の品質に重点をおいたお話でした。

津谷 薬局方には、もっと数を増やせという批判もあるそうですね。

渡邊 そうですね。その後、1月の公開シンポジウムの席上、Hogerzeil先生からはWHOの必須医薬品制度の先進国におけるあり方を、上野文昭先生は

表4 WHOにおける必須医薬品リスト選定のクライテリア

- ・臨床試験により立証された有効性, 安全性のデータ
- ・さまざまな状況下における使用成績のエビデンス
- ・適切な剤型と適正な品質の保証
- ・予想される保管や使用環境下での薬物の安定性
- ・治療に対する費用対効果比
- ・できれば単剤であること

(The definition and selection process for an EDL. WHO; 2000)

『内科医の薬100』という本を著されているので、その作成のコンセプトと実際ということ、西田在賢先生からは医療経済からみた米国のHMOの現状について解説していただきました。

その後再び研究班に人をお招きしての講演の形で、李樹泉 (Li Shu Chuen) 先生からはシンガポールにおけるformularyの作成について、そして津谷先生の教室の福田敬助教授からは、ちょうど研究班が米国視察を行う直前だったこともあって「米国の保険者機能と薬剤選択」ということについて話していただきました。

また5月には、藤野保先生から「製薬協からみた必須医薬品のあり方について」というテーマでお話を伺ってきました。

1月の公開シンポジウムでは、その他に班のメンバーから、津谷喜一郎先生、私、内田英二先生、熊谷雄治先生も講演しました。

津谷 それらをまとめたものが公表されるのですか。

渡邊 研究班報告書とともに、いずれ何らかの形でまとめる必要があると考えています。WHOによるessential drugは、そもそも発展途上国と先進国との間で医薬品使用の不均衡が顕著であったという歴史的な背景から生まれたものです。1970年代には19の先進工業国が世界の医薬品の60%近くを消費してしまっており、世界の75%の人口を抱える発展途上国では医薬品の20%を使用しているに過ぎないという、非常な不均衡があり、こうした社会的背景から、不均衡を是正するために必須医薬品という概念が生まれてきました。

この必須医薬品の選択にあたって、表4に示すような概念というか2000年のクライテリアがあるのですが、福井先生、今回もこのクライテリアに沿って

選択されたのかどうか、いかがでしょうか。

福井 一応こういうことが書かれていたわけですが、きちんとしたエビデンスとして目に見える形になっていなかったことが問題なのです。コンセプトとしては、こういうものは前から書かれていますね。

津谷 これまでのWHOレポートにおけるエビデンスの書き方は「実際の使用 (actual use) におけるevidence」のような形になっているのですね。EBMでは臨床試験でのコントロールされたefficacy (有効性) と、より広い実際の臨床現場でのeffectiveness (効果) を分けて考えます。これにしたがうとWHOのレポートの書き方は後者のeffectivenessのみを示していることになってしまいます。WHOのこれまでの用語法は、現在のEBMでの“evidence”の使い方とは若干違っているようです。

渡邊 クライテリア自体は非常にもっともなものですから、この概念が先進国でも適応できるのかどうかを調査したいというのが、この班研究の狙いだったのです。

津谷 この研究班では1年目で何がわかったのですか。

渡邊 米国における医薬品選択の実情がかなり明らかになりました。それから、これは個人的な意見ですが、WHOの必須医薬品リストは“ないところのものを供給する”、いわばハード面の整備という要素が強いのと思うのですが、わが国にはすでに過剰な医薬品が目前にあるわけで、それをいかに適正に合理的に使用していくかが課題となります。

過剰使用を抑制したり真に適正な医薬品使用を目指すためには、供給側での医薬品リストのようなもので解決を図るよりも、むしろ内田先生や津谷先生が活動されている“P-drug”の概念の導入のような、個々の医師がどのように患者さんに薬を処方して行くのか、目の前の一人一人の患者さんに合った治療を行っていくのかという、処方行動の向上、いわばソフト面の充実が先決だろうという思いを強くしました。

国家主導でのリスト作りに向けて



津谷 先ほどの福井先生のお話では世界153ヵ国でリストをもっているということでしたが、これはそ

れぞれの国の政府がもっているわけでしょうか。

福井 ええ，“official list”です。国民に対する最低限のmodified listで、これに載っている薬については適正な用法・用量でアクセスを保証するという意味合いです。

津谷 直接政府がやる場合もあれば、政府管掌の保険機構がやる場合もあるようですね。

福井 ええ、そのように書かれていますね。

津谷 わが国は保険制度がある面、一元化されている国ですが、その前に承認薬としては現在どれぐらいの数があるのでしょうか。私は「日本に薬がいくつあるか」という論文を書いているのですが、この数え方が難しいのです。

渡邊 ある調査によりますと、剤形や用量や市販名など、すべての違いを考慮すると、わが国における承認薬の数は約17,000と報告されています。

津谷 2002年4月の薬価改定時の発表では12,000弱でした。しかしこれは、特掲医薬品といって薬局方に載っているものやジェネリックがあつて薬価が同じで複数のブランド名があるものは1つとして数えているのです。

こうしてみると、日本のように薬が溢れ返っている国での医薬品選択と、足らざる国での最低限の選択とではかなり意味合いが異なってきますね。153カ国の中には途上国が多く含まれているわけですね。

福井 そう思いますが、国名のリストが出されていないのでよくわかりません。

津谷 私は今回の班研究の初年度（平成13年度）は中国を担当しましたので中国に調査に行つたのですが、中国のFDAにあたる国家医薬品管理局（State Drug Administration: SDA）でまず300ほどのリストを作るのです。これにさらにわが国でいえば財務省にあたる国家経済委員会が意見を加えて次のリストを作る。さらに各省などで地域性を含めて保険でカバーすべきリストを作るのです。

こうしたやり方は、中国の国と各省との関係が、WHOのモデルリストと各国でのリストに対応していて、うまく機能しているようにもみえます。ところが実際に話を聞いてみると、たとえばある省のリストにはどうしても自分の省の薬を入れてしまう傾向がある、つまり地域産業育成の要因が入ってしまう。その辺りのコントロールが難しいとのこと。

一方、福井先生からお話がありましたエビデンスに基づいた“Essential Medicines Library”と同じようなコンセプトが中国にも入ってしまつて、中央政府からの依頼で成都にある中国コクランセンターが、抗アレルギー薬と肝炎に使う漢方薬などいくつか領域を決めて、エビデンスに基づいて再評価の作業を行っているということです。

ですから、essential drug listに向けての試みが、グローバルレベルでも起きているし、また各国なりにエビデンスに基づいた選択が行われつつあるのが現状だと思います。渡邊先生は日本の場合、国がそういうコンセプトでリストを作成するのは困難だとお考えですか。

渡邊 非常に難しいのではないかと思います。

津谷 アメリカにも政府が行っている医療保険がありますね。

渡邊 米国班としての調査で訪ねましたのは、“Veterans Affair”（VA）という連邦政府管掌の退役軍人の医療保険です。

津谷 日本も米国をみる場合、民間のHMOなどの医療保険だけではなく、メディケアやメディケイドなど政府が行っている保険の制度に注目したほうがよいのではないかと考えます。国全体としてではなく、高齢者や貧困層といった、対象を絞ったところの医療保険を考えれば、医薬品選択の考えは成り立つのではないかと考えたのです。

渡邊 たしかにそういう部分で成り立つ可能性はあるかもしれませんね。ただ、アメリカの保険は全体としてみると日本とは全く違います。保険を選択するということにまずある程度の自由があるわけで、国として全体を縛ってしまうわけではないですね。

津谷 そうですね。先ほど福井先生からお話がありましたように、HMOは自分なりのcost-effectiveness、つまり効率（efficiency）のコンセプトを含めたリストを作っています。薬を処方する医師や、薬を調剤される患者はそのリストを見て意思決定するようですね。

渡邊 アメリカの大手保険会社の1つであるエトナ社（Aetna）を、米国班の調査で訪問したときにもらつてきたformularyを示します。写真1と2は医師向けのformularyです。すべてドル（\$）マークが

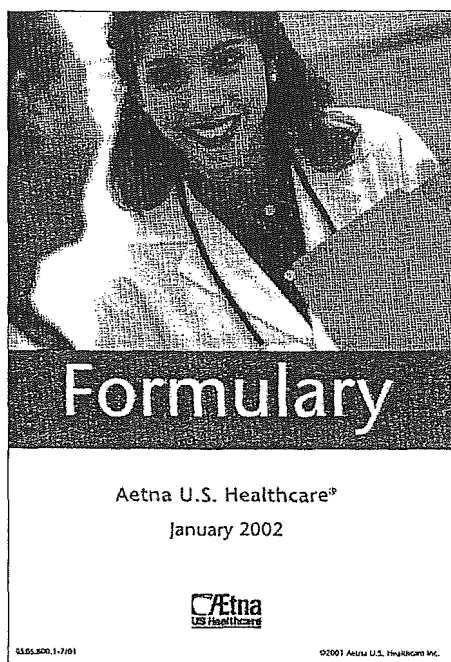


写真1 Aetna社の医師向けのformulary表紙

Formulary Drug Classes

Antineoplastics	\$\$\$\$\$\$	Roferon-A (interferon alpha-2a, recombinant)
\$\$\$	\$\$\$	Intaron-A (interferon alpha-2b, recombinant)
\$\$\$	\$\$\$	Temozolamide (temozolamide)
\$\$\$	\$\$\$\$	Vesicare (trospium)
\$\$\$	\$\$\$\$	Pariretin Gel (alitretinoin)
\$\$\$	\$\$\$\$	Gleevec (imatinib mesylate) PR
\$\$\$	\$\$\$	Leukeran (chlorambucil)
\$\$\$	\$\$\$	Leucovorin (leucovorin calcium)
\$\$\$\$	\$\$\$	Eludec (ibuprofen/amlodipine)
\$\$\$\$	\$\$\$	Fareston (toremifene)
\$\$\$\$	\$\$\$	Tamoxifen (tamoxifen)
\$\$\$\$	\$\$\$	Ergamisol (levamisole)
\$\$\$\$	\$\$\$	Utioguanine (mercaptopurine)
\$\$\$\$	\$\$\$	Nolvadex (tamoxifen)
\$\$\$\$	\$\$\$	Femara (letrozole)
\$\$\$\$	\$\$\$	Aromasin (exemestane)
\$\$\$\$	\$\$\$	Cytosin (cyclophosphamide)
\$\$\$\$	\$\$\$	Arimidex (anastrozole)
\$\$\$\$	\$\$\$	Taslac (estazolam)
\$\$\$\$	\$\$\$	Nbaldron (nibulamide)
\$\$\$\$	\$\$\$	Ermox (estradiol)
\$\$\$\$	\$\$\$	Eulexin (flutamide)
\$\$\$\$	\$\$\$	Castodex (bicalutamide)
\$\$\$\$	\$\$\$	Xeloda (capecitabine)
\$\$\$\$	\$\$\$	Hexalen (altestamine)
\$\$\$\$	\$\$\$	Vepesid (etoposide oral)
\$\$\$\$	\$\$\$	Targretin (bexarotene)
		Cardiovascular System
		ACE Inhibitors/Combinations
	\$	captopril
	\$\$\$	Prinivil (lisinopril)
	\$\$\$	Prinidip (lisinopril/hctz)
	\$\$\$	Accuretic (quinopril/hctz)
	\$\$\$	Accupril (quinopril)
	\$\$\$	Altace (ramipril)
	\$\$\$	captopril/hctz
	\$\$\$	enalapril
	\$\$\$	Lotrel (amlodipine/benzazepril)
		Angiotensin II Receptor Antagonists
	\$\$\$	Cozaar (losartan)
	\$\$\$	Hyzaar (losartan/hctz)
	\$\$\$	Diovan (valsartan)
	\$\$\$	Diovan HCT (valsartan/hctz)
		Antiarrhythmics
	\$	sigoxin
	\$	Lanoxin (digoxin)
	\$\$\$	quinidine sulfate SR
	\$\$\$	quinidine gluconate
	\$\$\$	procainamide SR

写真2 同内容。ドルマークの数で価格が示される

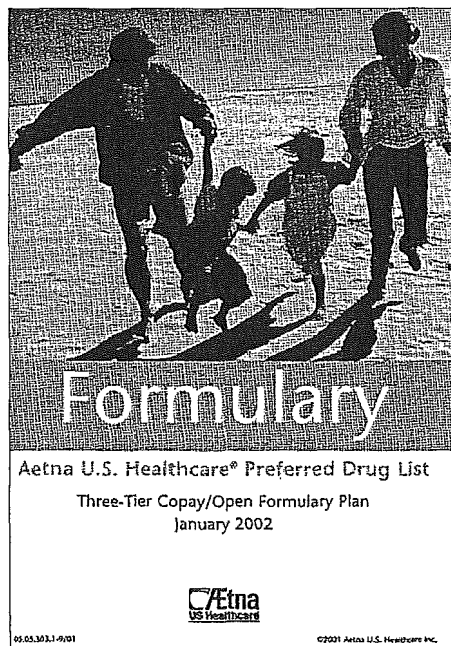


写真3 Aetna社の患者向けのformulary表紙

Aetna U.S. Healthcare Formulary

Drug Name	Copay Level	Suggested Alternative(s)
Brevicon	■	Modicon, Ortho-Cyclen
Bromfed cap	■	brompheniramine/pseudoephedrine SR*
Bromfed PD	■	brompheniramine/pseudoephedrine SR*
brompheniramine/pseudoephedrine SR	●	
Biontex	■	codeine/guafenesin*
bumetanide	●	
Bumex	■	bumetanide*
bupropion	●	
Bungar	■	bupropion*
bupropion	●	
barbitall/codeine/codeine/ASA	●	
C		
Calergot	■	ergotamine/cafeine*
Calergot suppository	▲	
Calan	■	verapamil*
Calan SR	■	verapamil SR*
Calciferol	▲	
Calderol	▲	
Capitol	▲	
Capoten	■	captopril*

Copay Levels: ● = Lowest ▲ = Middle ■ = Highest
 Upper case = Brand-name drug PR = Precertification may apply
 Lower case *italics* = Generic drug QL = Quantity limits may apply
 * = Generic equivalent of the listed brand-name drug

Not every form or strength of a drug is on our formulary. Your pharmacy benefit plan may not cover certain drugs, even though they are listed in this booklet. Some of these drugs include birth control pills, infertility medications and diabetes supplies. Please see your plan documents or call the Member Services number on your ID card for more information.

写真4 同内容。自己負担 (Copay level) がマークの形と色で分類され、ブランド名にはジェネリック名が対応させてある

いくつかについています。
 写真3と4は患者向けのformularyです。どのくらいの自己負担 (copay level) があるのかによってマークの形と色で分類されています。ブランドネームの

右側にジェネリックの名前が書いてあって「この薬を投与されれば、あなたの負担は減りますよ」というリコメンデーションがたくさんついているものもあります。

これ以外にも米国では鉱山労働者専用のformularyなど、HMOの種類によりいろいろなformularyが作成されています。

津谷 先ほどのVeterans Affairはしっかりしたデータベースとリストを作って管理しています。わが国でも国家レベルということにはなりません、公的・私的にいくつか病院のチェーンがありますので、そうした施設で一元的に作るということは可能でしょうか。

渡邊 病院の場合、現実的には採用医薬品集によって各病院で医薬品の選別がなされています。この選別を、社会的コンセンサスのもとに同じような手法でエビデンスに基づいて選択していくことが広まれば、国全体のレベルでみた場合でも適正な医薬品選別がなされることに通じると思います。

津谷 最終的なゴールは医薬品の合理的使用ですので、政府でなくとも、いずれかのレベルでなされていけばよいわけですね。

渡邊 そうですね。現実問題でそれが遂行されればよいと思います。

福井 渡邊先生が先ほどおっしゃったように、足りないところや、ないところに最低限の保証をするというのと、いま溢れ返っているところで、国としてよりefficientな処方行動を医師に取らせるのとは全く意味が違います。たとえばわが国の場合、専門医やハイテク機器の効率的配置が全くなされていません。そういう問題も含めて国としてどうするのか。やはり医療政策全体が今と変わらないかぎり、薬に関しても、一人一人の医師と患者さんが個人レベルで有効性・安全性・費用対効果を考えていかないかぎり、変えることは難しいと思います。

津谷 福井先生のお話では、トップの国レベルからボトムの医師・患者レベルに一気にジャンプしてしまっているように思うのですが、その間にも病院のレベルであるとか、いくつか考えるべき要素があるのではないのでしょうか。

福井 現状では病院でこうしたリストを作成しても全く強制力がないでしょう。HMOの方や、医療経済的な理由でそちらの方向に動かされていったからこそ、病院がある程度縛りをかけても医師はそこで働かざるを得ないという状況があるわけです。現状では、わが国でこうした「リスト」の考え方を導入

する手がかりがないようにも思うのです。

津谷 どこかでお金に関連したシステムが働かないと実行性がない。わが国には医療保険という枠組みがありますから、その中での強制力ということになりますね。

福井 今後どのようになるかわかりませんが、包括払いの問題について国全体としてどのように対応するかということは、おおもとの政策変更が必要になってきますので、なかなか難しいのではないかと思います。

津谷 渡邊先生は、そのような政策の変更ということが日本でありうると思いますか。

渡邊 それは私には難しい質問です。米国のインタビューの中で、ある先生は「最終的には強力な政府のコミットメントが必要だ」ということをおっしゃっていました。

津谷 たしかにそういうことになるでしょうね。

リストへの採択をめぐる



津谷 ところで、先ほどリストへの取載をめぐる、リストから落とすことは難しいという話題が出ました。

これに関連して、オーストラリアでは約6,000品目の薬剤が承認されているとされますが、オーストラリアの中央政府による保険制度の医薬品部門である医薬品給付システム(Pharmaceutical Benefit System: PBS)では、ここからgeneric nameで600, 用量, 剤形, 商品名を別に数えて2,600品目に絞ったessential drug listを作成しています。このPBSにおける選択には、WHO Expert CommitteeのメンバーでもあるSuzan HillやDavid Henryらの所属するニューキャッスル大学の臨床薬理学部門が外部機関として契約して作業を行っています。

このPBSの管理組織の事務局で長く働いていた方で、現在シンガポール大学におられる医療経済学者であるLi Shu Chuen (李樹泉) 先生が、この2002年1月に来日された折に伺ったのですが、やはりすでにリストにあるものを落とすことは非常に難しいというお話でした。そういうことにエネルギーを使うべきではなく、むしろよいものを採用する方向に注力すれば、結果的に悪いものは使われなくなるとい

うお考えでした。

Li先生はオーストラリアでの経験から、リストから落とすことに非常にご苦労されたようです。というも採用するときとは違い、落とす場合にはその薬の売り上げは大きく落ちますから、企業にとっては大問題で裁判なども起きやすくなります。

こういう問題を考えてみますと、米国製薬協が最近、日本の厚生労働省に対して、新薬申請時に不承認であった場合に、なぜ落とされたかをきちんとディスカッションできる裁判所のような場を作るように要求しているのですね。この「裁判所」(court)の考えは償還リスト作成にあたって透明性、情報公開の面からもよいモデルになるのではないかと思います。

渡邊 班研究の課題名でも使用していますが、「必須」というとかなり「限定」の意味合いが強いように感じます。むしろ「お勧め」というくらいのほうがよいのではないかとも思うのですが。

福井 たしかに採用・不採用で有無をいわせないのは強すぎますが、「お勧め」といってしまうと少し弱すぎると思いませんか。適当な中間の言葉がないのでしょうか。

津谷 前述の“Essential Medicines Library”にWHOの各種の治療ガイドラインも入っていますが、この治療ガイドラインと“Essential Medicines List”との間で、いろいろな点で食い違いがあると聞いていますが、福井先生、それについて会議ではディスカッションになりましたか。

福井 たしかに比較してみますと、一方に入っているのにもう一方に入っていないものがあるって、前回の会議でもWHOが同様にかかわっているのに全く整合性がとれていないという指摘がなされていました。今回の会議では、具体的な方法論はわかりませんが、今後はこれをきっちりやろうということで、解決に向けていくということで一応のコンセンサスが得られています。

津谷 基本的に治療ガイドラインというものは疾患ごとに作られるわけですから、ある程度数が揃えば“Essential Medicines List”がなくとも、治療ガイドラインでまかなえるという考え方もできますね。

福井 臨床的にはしっかりした治療ガイドラインがあれば十分だと思います。ただ、ガイドラインとい

うものは非常に数が多いですし、“Essential Medicines List”自体は国レベルでの薬に焦点を合わせた考え方でやっていますので、若干意味合いが異なる部分もあると思います。

津谷 そうですね。人口が50万とか100万といった小さな国の場合、このリストにある薬をどこでどのように購入するかという、いわばショッピングリストのような意味合いもありますね。

福井先生がまとめられた診療ガイドライン作成のためのガイドラインがありますが、今後あのようなものをweb上で公開するようご予定はないのでしょうか。先生が班長をされているEBMの研究班のホームページに掲載していただければ、関心ある人は「ガイドラインのガイドライン」で検索できると思うのですが、いかがでしょう。

福井 あの論文は今度、丹後俊郎先生が書かれたmeta-analysisに関する書籍にも引用していただいています。ガイドラインを作成される先生方が皆さん見るわけではないでしょうが、今後検討してみましよう。論文自体は厚生労働省を通して、ガイドラインを作成している関係部署に配布していただきたい旨伝えてあります。

Essential Drugをめぐるわが国の今後の展開



津谷 渡邊先生の研究班は、“Essential Drug List”、必須医薬品リストということから始まりましたが、私にこれに加えていただいてから1年経過して考えてみますと、国の保険システムや治療ガイドラインといった多くの関係領域があつて、これらを煮詰めていけば問題点が絞り込めそうに思います。渡邊先生、研究班として何か今後の計画がおありでしょうか。

渡邊 オーストラリアも独自の医薬品リストを整備し、うまく機能していると伺っていますので、今後、欧米に加えてオーストラリアのシステムも調査したいと思っています。

それから、米国視察時に非常に興味深く思ったのですが、薬剤選択の際の要素としてefficacyやsafetyに加えてcost-effectivenessと市販後6ヵ月間のutilization(利用実態)に関するstudyが綿密に行われていました。utilizationに関しては先ほどのVeterans

Affairでも強調されていましたし、HMOでもかなり重要視されていたという印象が残っています。

津谷 それは私も感じましたね。特にHMOの分析はしっかりしたデータベースを基に行われているようで、こうした分析はHMOにとってはビジネスの一環であることから、その戦略としてよくできたデータベースを作成しているという感じを受けました。

渡邊 米国では医師が利用頻度の高い薬にはかなり比重を重くして考えるという姿勢があつてより現実的に柔軟な対応がなされています。多くの医師が処方する薬はある程度優先的にリスト上に記載していくという印象でした。

福井 米国では、実際に使用されてどうだったかという、いわばcommunity basedのデータベースが作られています。日本ではそういったものは全く出ていないのですね。薬の出荷量でさえきちんと示してくれないわけです。

渡邊 そうですね。そういうものがないと、やはり医薬品リストの作成には難しいところがありますね。

津谷 わが国においては、しっかりした「医薬品使用実態調査」(Drug Utilization Study: DUS)というものはありませんでした。私は講座の学生に、日本において医薬品の使用実態に関するどのようなデータソースがあるか調査させていますが、「医薬品生産動態統計」は生産と出荷で使用実態を示すものではありません。またIMSヘルスという民間会社があり、質のよいデータベースをもっているようですが、日本のIMSヘルスの方針は学術的な「研究」のための公開はしないということです。会社とデータ元である卸との契約に違反するということです。こうした状況を見ると日本にはessential drug listの考え方が普及するようなインフラがまだできていないということが、このプロジェクトを始めてわかりました。

渡邊 福井先生も先の治療ガイドライン作成手順の論文の中でアウトカムの調査が必要だとされていますね。やはり海外のformularyでもアウトカムの調査が非常に重要だと考えられていて、必ずそういうデータベースが整備されていました。日本にはそういうデータベースが整備されていないわけですから、今後わが国独自の医薬品リスト実現の可能性を考えると、越えなければいけないハードルがいくつもあると感じました。

津谷 このessential drug, essential medicinesの最終的なゴールは薬剤の合理的使用ということになるのですが、経済的側面からの議論はまだ日本ではなかなか表立って行われることはありませんでした。「物言えば唇寒し」という点もあるとは思いますが、わが国でも合理的使用というゴールをおき、議論を重ねていく時期に来ているのではないかと思います。いわば今は過渡期であるという感じもします。

福井 最終的にはEBMの考え方と手順で、あらゆる診療をしましようというところに行き着くのではないのでしょうか。医師一人一人が徹底できれば、おのずとそれなりの方向に行くとは思いますが。もちろん、実際には個々の医師が同じレベルでEBMを理解し実践することは難しいわけですから、やはり外部にそれを補ういろいろなソースが整備することによって、より多くの人が実践できるようにしていかなければいけませんね。

津谷 essential drugは今後もさらに発展していくテーマだと思います。福井先生にはますますグローバルレベルでご活躍いただき、また渡邊先生には班研究の成果をおまとめいただき、わが国の医療に大きなインパクトを与えていただきたいと思います。本日はどうもありがとうございました。

6. 医薬品副作用と対応の仕方

大野能之 伊賀立二

近年、医薬品開発技術の進歩により治療効果の高い優れた医薬品が上市されている反面、それらの医薬品による重篤な副作用も報告されており、医療従事者のみならず患者においても副作用に対する関心が高くなってきている。このような医療環境のなかで、医薬品の適応を受ける患者の安全を確保し、適正使用を図るために医薬品副作用とその対応の仕方を理解しておくことはきわめて重要である。

副作用とは

医薬品は、そのもの自体または投与される生体の状態によって、有害作用を起こすことがある。わが国ではこの有害作用のことを副作用と一般的によんでいる。世界保健機構（WHO）では、この有害作用を「疾病の予防、診断、治療、または生理機能を正常にする目的で医薬品を投与したとき、人体に通常使用される量によって発現する、有害かつ予期せざる反応」と定義している¹⁾。したがって、薬物療法上での過誤、薬物乱用、および薬物中毒は医薬品が関与する危険性はあるが、有害作用には分類されていない。

医薬品の副作用は、薬理的な作用に関連するものと特異体質や免疫系が関与したものなどに大きく分類することができる。副作用を評価するう

おおの よしゆき／東京大学医学部附属病院薬剤部
いが たつじ／東京大学医学部教授・附属病院薬剤部長

表1 薬理的な作用に基づく副作用の主な要因

- ・薬物動態の変化
加齢、肝障害、腎障害など
- ・薬力学の変化
受容体、酵素などの活性および量的変化
- ・投与上の問題
適応疾患、用法・用量の不適正
- ・相互作用
薬物-薬物間、薬物-食物間、薬物-嗜好品間

えでは、その発現機構がどれに分類されるかを判断し、薬物の用量に依存して起こるのか、用量に依存しないで起こるのかを評価することが重要である。

薬理的な作用に基づく副作用

薬物の効果は、その薬理的な作用によるものであるが、これは適応疾患に対して適正な用量を用いたときに発揮されるものである。不適当な疾患に対してや不適正な使用をしたときには、治療効果が現われないか、過剰な薬効が発現することになる。また、多くの薬物は単一の作用のみを有しているわけではなく、多様な作用を示すために、治療効果とは異なる効果も発揮することがある。さらに、薬物の代謝物が種々の薬理作用を有している場合もある。これらが原因で起こる副作用は用量依存の反応であり、薬剤の投与中止あるいは減量により回避することができる場合が多い。これに分類される副作用の考えられる要因を表1に示した²⁾。

薬物過敏症に基づく副作用

薬物過敏症は副作用の原因のうちで最も多いものであり、薬理的な作用に基づくものでないため用量に依存しないで起こる。したがって、特定の個人に常用量以下の少量を用いても起こりうるものである。また、薬物の代謝物が過敏症の誘発能を有している場合もある。薬物過敏症は即時型と遅延型があり、患者個々の症状および所見も多岐にわたる点が特徴である（図1）³⁾。このため、この副作用は、該当薬剤を早期に中止する以外には回避する方法はない。ただし、原因薬物の特定は即時型反応の場合は容易ではあるが、遅延型反応では難しいと考えられる。

医薬品副作用の モニタリングと鑑別

医薬品副作用のモニタリングは、安全性の確認のために必須である。特に新医薬品においては副作用のエビデンスが乏しく、市販後に報告された重篤な副作用や未知の副作用に関するモニタリングは重要である。副作用モニタリングに関しては、その医薬品の副作用の発現パターン（副作用の発現しやすい投与期間や投与量との関係など）、危険因子（副作用の発現しやすい疾患、年齢、併用薬など）や初期症状などの情報を把握しておくことが必要である。

しかし、臨床の場において医薬品を投与されている患者に、あるeventが起こったとき、それと薬剤との間に因果関係があるか否かの鑑別は必ずしも容易ではない。海外においては、臨床経緯から薬剤との因果関係を評価する種々のアルゴリズムが報告されており、表2にその一例を示した⁴⁾。副作用症例において薬剤との因果関係を評価する際には、現疾患、合併症、併用薬物、投与時期、投与量、用法、用量、剤形、臨床検査値等をチェックするとともに、これらのアルゴリズムを参考にして、因果関係がどの程度あるのか判断することが重要である。しかし、仮に因果関係が強くても投薬の減量、中止の基準をどこにおくかという問題については患者の状態、副作用の重篤性、体内蓄積性、副作用の経過など総合的に考慮して決定されるべきであり、単純に割り切れるものではない。

医薬品副作用の監視制度と資料

副作用情報の収集は、主に企業報告と医師、薬剤師などの医療従事者からの直接報告（医薬品等安全性情報報告制度）によりなされている。医薬品等安全性情報報告制度は、医薬品副作用モニター制度を1997年7月に改め、すべての病院、診療所、薬局を対象に報告様式を簡略化して報告しやすいようにしたものである。さらに、薬事法改正により2003年7月から、医療機関等は、医薬品または医療用具について、副作用等の発生を知った場合において、必要があると認めるときは、厚生労働大臣に対し直接副作用等を報告することが義務づけられた。この報告用紙は医薬関係団体が発行す

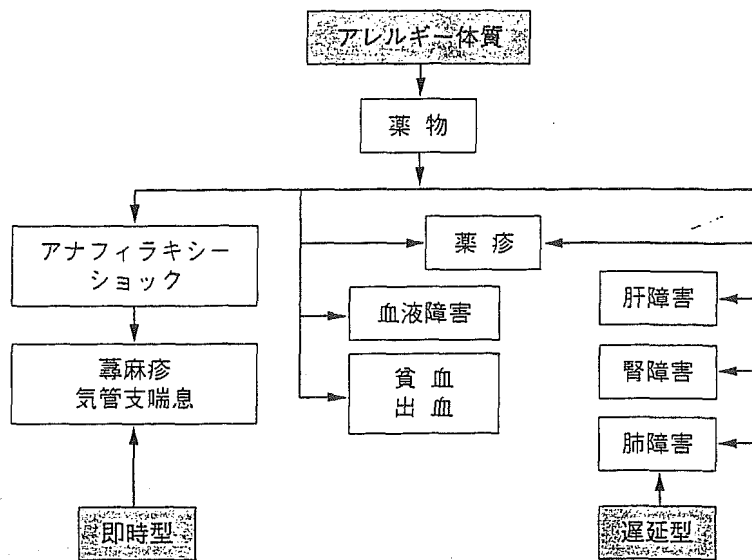


図1 薬物過敏症に基づく副作用の要因³⁾

る定期刊行物や医薬雑誌への綴じ込み、医薬品情報提供ホームページ (<http://pharmasys.gr.jp/>) などにより容易に入手できる。

このシステムにより厚生労働省に集積された報告は、中央薬事審議会で検討され、製造販売中止、承認取消、医薬品添付文書の改訂、緊急安全性情報の作成、医薬品安全性情報の作成などが行われ、医療の現場に伝達される。これらの資料は重要であるので必ず目を通しておかなければならない。

●製薬企業の主な資料

1) 医薬品添付文書

医薬品添付文書は、医薬品の適正使用のための医師・薬剤師への情報伝達手段として繁用されている。これは薬事法第52条に定められた公的な文書で、医療従事者が適正な薬物療法を行う際に必要な製薬企業が作成した医薬品の基本的情報源である。副作用の項目は、「重大な副作用」と「その他の副作用」に区別されて記載されている。「重大な副作用」においては発現頻度や初期症状などが記載され、また発現機序、発生までの期間、具体的防止策、処置方法等が明確な場合には記載される。「その他の副作用」においては、発現部位別、発現機序別などに分類され、発現頻度を設定して表形式などでわかりやすく記載される。

これらの添付文書は、上記の副作用の監視に基づいて、効能・効果の変更、用法・用量の変更、使用上の注意の改訂など、随時改訂されているため、最新の情報をチェックしなければならない。最新の添付文書情報は、医薬品情報提供ホームページでも確認・入手できる。

表2 医薬品の副作用の因果関係の評価¹⁾

definite (highly probable)	1) 投薬後、納得できる時間経過後に生じる反応。 または、体液あるいは組織中に薬物濃度が定着しているとき起こる反応 2) 疑わしい薬物の既知の反応パターンを示す 3) 薬物の投与中止で確認できる (投薬一時中止) 4) 薬物の再投与で再現される (投薬再開) 以上のすべての条件を満たしているとき
probable	1) 投薬後、納得できる時間経過後に生じる反応。 または、体液あるいは組織中に薬物濃度が定着しているとき起こる反応 2) 疑わしい薬物の既知の反応パターンを示す 3) 薬物の投与中止で確認できる (投薬一時中止) 4) 患者の臨床状態の既知の特性によって合理的に説明できない 以上のすべての条件を満たしているとき
possible	1) 投薬後、納得できる時間経過後に生じる反応。 または、体液あるいは組織中に薬物濃度が定着しているとき起こる反応 2) 疑わしい薬物の既知の反応パターンを示す 3) 患者の臨床状態または患者に施された他の治療法により起こりえる 以上のすべての条件を満たしているとき
conditional	1) 投薬後、納得できる時間経過後に生じる反応。 または、体液あるいは組織中に薬物濃度が定着しているとき起こる反応 2) 疑わしい薬物の既知の反応パターンを示す 3) 患者の臨床状態の既知の特性によって合理的に説明できない 以上のすべての条件を満たしているとき
doubtful (remote)	上記の基準に適合しない反応

2) 緊急安全性情報 (ドクターレター)

特に緊急な連絡を要する副作用情報を、厚生労働省の指示により製薬会社が医療関係者に4週間以内に配布および伝達するものである。医薬品の適正使用に大きく影響を及ぼすものであるため、必ず目を通して即座に臨床使用に生かさなければならぬ。

●厚生労働省の主な資料

1) 医薬品・医療用具等安全性情報

厚生労働省医薬局安全対策課が編集し毎月発行される。重要な副作用等に関する情報と改訂の根拠となった症例等が紹介されている。この情報は、各都道府県・政令市・特別区、関係学会等への冊子の送付、医薬品等安全性情報報告制度による報告を行った医療機関・薬局へのダイジェスト版のFAX送信のほか、厚生労働省ホームページ、医薬品情報提供ホームページおよびNTTの「Fネ

ット」によるファクシミリサービス網へ掲載されるとともに、日本医師会雑誌等の医学・薬学の専門雑誌等にも掲載される。

●おわりに

医薬品は、どのように優れたもの (ハード) としての薬剤であっても、それを適正に使用するための情報 (ソフト) が完備されていなければ、有効かつ安全な医薬品とはならない。したがって、副作用を未然に防止あるいは早期に発見し適切な対応をするためにも、医薬品に関する最新の適正な情報の把握に努めることが必須である。また、外来患者や退院時には最終使用者である患者自身に適正な使用法や副作用の初期症状・対処等の情報を提供することが、副作用の回避や早期発見のために重要となる。

文献

1) 海老原格, 清水直容, 本間光夫, 他. 副作用, 中毒の捉え方. 清水直容, 監. 薬剤による副作用と中毒. 株式会社ミクス; 1989. p.8-44.
2) 伊賀立二, 山田安彦, 旭満里子, 他. 第1章 総論. 伊賀立二, 監. 重大な副作用とそのモニタリング. 薬事 (臨時

増刊号) 1998; 40: p.13-39.
3) 名尾良憲. 症状からみた薬の副作用. 中外医学社; 1986.
4) Karch EF, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reaction. Clinical pharmacology & Therapeutics 1977; 21: 247-54.

第24回日本臨床薬理学会年会 シンポジウム2

「我が国における Essential Medicine を考える」

座長：浜松医科大学臨床薬理学

渡邊 裕司

富山医科薬科大学附属病院薬剤部

川上 純一

川上 それではシンポジウム2「我が国における Essential Medicine を考える」を始めます。座長を担当しますのは、浜松医科大学臨床薬理の渡邊先生と、私、富山医科薬科大学附属病院薬剤部の川上です。どうぞよろしくお願いいたします。

今回は、Essential Medicine (必須医薬品) を考えてみようということで、シンポジウムのタイトルとして取り上げたのですが、必須医薬品あるいは限定医薬品というものを、本格的に日本で、あるいは本学会等で討論する機会は、これまで少なかったのではないかと思います。とかく必須医薬品というと、途上国のものだとか、自由な医薬品開発を阻害するとか、医師の自由な処方侵害するのではないかと、などのネガティブな見方もあった一方で、高騰する医療費、特に薬剤費が年々増加しているため、その割合はどうか、医薬品の使用は適切なのか、見直さなければいけない時期にきています。また、EBM (Evidence Based Medicine : エビデンスに基づいた医療) をいかに我が国で展開するかという局面に立ち、今一度医薬品の使用を見直してみようというのが、このタイトルを決めた趣旨です。

はじめに「臨床薬理学と Essential Medicine の概念」というタイトルで、浜松医科大学臨床薬理の渡邊先生に Over view をお願いします。

渡邊先生、どうぞよろしくお願いいたします。

1) はじめに

—臨床薬理学と Essential Medicine の概念—

浜松医科大学臨床薬理学 渡邊 裕司

WHO の定義

Essential Medicine (必須医薬品) は、WHOによって最初に定義され、進んできた概念・活動です。WHOは1975年、「医薬品の供給がヘルスケアシステムにとり不可欠な要素である」という認識の下に、必須医薬品を定義しました。

この時代には、開発途上国において絶対的に医薬品が不足しているという社会状況があり、「地域住民のヘルスニーズにとって最も重要かつ基本的な医薬品であり、すべての人が適正な量、剤形、価格で入手可能な医薬品」という定義に従い、1977年に第1版が公表されました。以後、改訂を重ねながら2002年には第12版、約300種類の医薬品が載る必須医薬品リストが発表されています。

このような活動の背景は、1970年代、19の先進工業国が世界の医薬品の58%を消費し、世界の75%の人口を抱える発展途上国では、医薬品の20%使用という、発展途上国と先進国間における医薬品使用の不均衡の問題がありました(図1)。

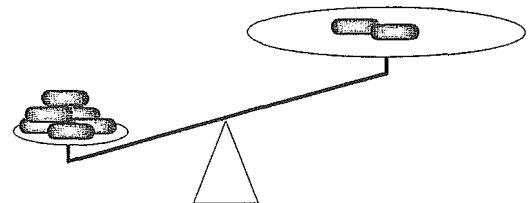
また発展途上国では、外貨不足と供給システムの不安定さから医薬品入手が非常に困難でした。そのために、住民が必要としている医薬品の不足という事態が生じ、発展途上国におけるPrimary Health Careの構成要素として、Essential Medicineの重要性が認識されるようになってきました。

このように、WHOのEssential Medicineというのは、足りないところにその医薬品を補充するという、数の補充ということで事足りた面もあります。

WHOはその際、Essential Medicineを選定する時に用いるcriteriaとして、「臨床試験により立証された有効性、安全性のデータ」、「様々な状況下における使用成績のエビデンス」、「適切な剤形と適正な品質の保証」、「予想される保管や使用環境下での薬物の安定性」、「治療に対する費用対効果」、「できれば単剤であること」などといった条件をあげています。

WHOの目指すEBMの観点から薬物を選定するという姿勢により、エビデンスに基づく医薬品使用がなされる機会が拡大するとともに、不必要な医薬品使用の制限が可能となり、医薬品の合理的使用の推進や、誤投与などの薬物事故の防止にもつながります。さらに医療経済的なメリットも期待されるようになりました。

これまでEssential Medicineというのは、主に開発途上国向けの政策であろうと考えられていたのですが、近年欧米を中心に、このEssential Medicineの概念を先進国においても応用することが可能ではないか、それが医療の質の向上につながるかもしれないということが議論されるようになってきました(図2)。



70年代、19の先進工業国が世界の医薬品の58%を消費し、世界の75%の人口を抱える発展途上国では医薬品の20%を使用。

図1 発展途上国—先進国間における医薬品使用の不均衡

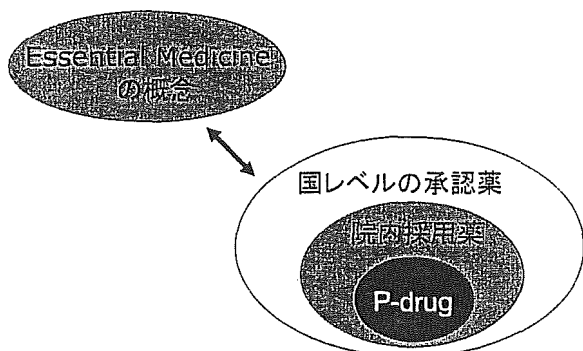


図2 先進国におけるEssential Medicine概念の応用

表1 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

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

◎ 浜松医科大学臨床薬理 渡邊 裕司
 浜松医科大学臨床薬理 大橋 京一
 東京大学大学院薬学研究科 津谷喜一郎
 昭和大学医学部第二薬理 内田 英二
 富山医科薬科大学薬剤部 川上 純一
 北里大学医学部薬理学 熊谷 雄治

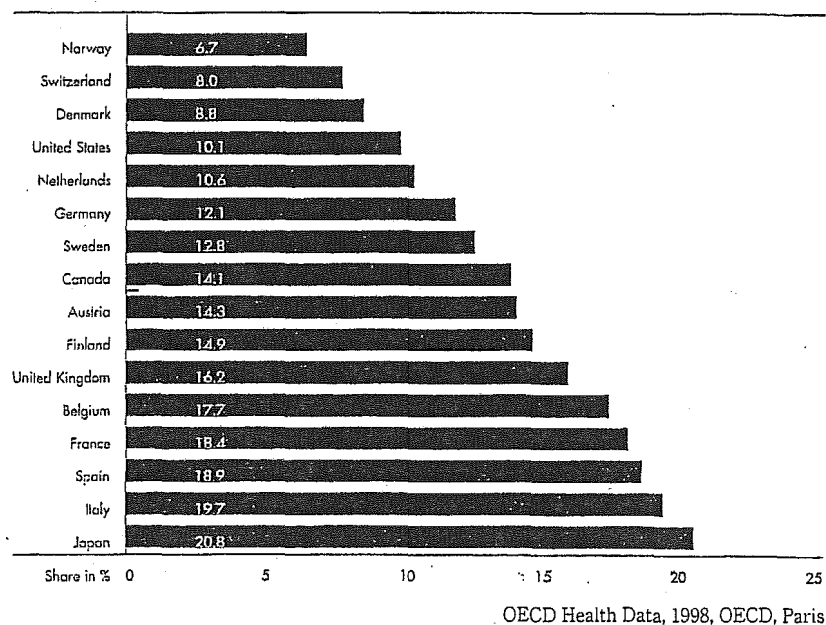


図3 総医療費支出に対する医薬品支出の割合

我々は平成13、14年度に、厚生科学研究費研究として「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」を行ってまいりました。この班研究に加わっていただいた先生方は、本日のシンポジストの先生方も多く含まれております(表1)。

国内のEssential Medicineの現状

我が国の医薬品使用の現状を考えてみます。図3は1998年のOECD(経済協力開発機構)調査からのデータですが、総医療費に対する医薬品支出の割合を示したものです。最も医薬品支出の割合が低いのがノルウェーで6.7%、米国は10.1%です。オランダ、ドイツと続き、先進国の中で一番医薬品支出に対する割合が大きいのは日本です。20.8%ですから、米国と単純に比べると日本は2倍以上、医薬品に対して支出をしているということになります。

表2は1998年、JAMAに掲載された論文です。1966年から1996年の30年間に行われた、前向き39の研究を集めたmeta-analysisにより、米国での入院中に生じる重篤な薬物有害事象、あるいは薬物有害事象で亡くなった方の割合を検討したものです。重篤な薬物有害事象が起きた

表2 Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients

A meta-analysis of 39 prospective studies (1966-1996) from US hospitals

Serious ADRs: 6.7 % (2,216,000 patients/1994)
 Fatal ADRs: 0.32 % (106,000 patients/1994)

ADRs may rank from the fourth to sixth leading cause of death.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. JAMA, 279, 1998.

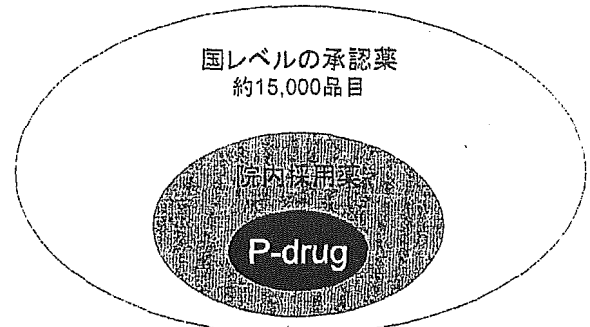
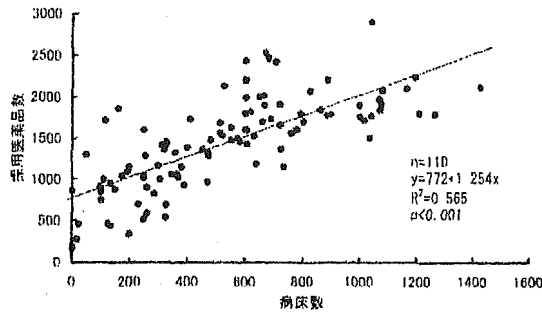


図4 医薬品選定のレベル



(清水, 津谷, 吉田, 道場: 臨床評価, 2001)

図5 病院規模 (病床数) と採用医薬品数

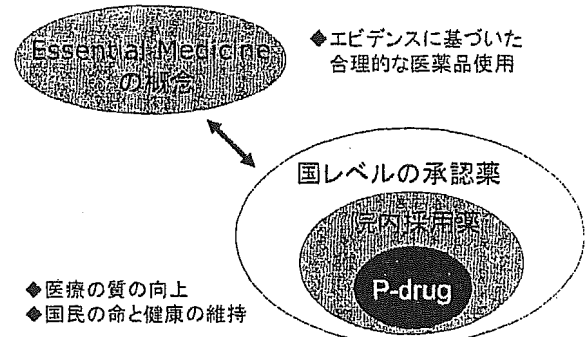


図6 我が国におけるEssential Medicine

方が6.7%, それによって死に至った方が0.32%, これは我々にとって非常にショッキングなデータでした。この論文では、悪くすると院内死因の4位, 低く見積もっても6位に, 薬物によるものが含まれるだろうと警告しています。これは米国のデータですから, 医薬品支出が2倍以上ある日本で, 同様の事態が起こっていないということは言い切れないのです。

医薬品使用により医療の質の向上はもたらされますが, 一方, その過剰な使用はときに有害な事象を引き起こし, 医療の質を低下させてしまいます。適正な医療を実現するための方策として, 医薬品選定ということも選択肢の1つとして考えられるのではないかと思います。事実我が国では, 国レベルでの承認薬が15,000品目程度ありますが, それぞれの病院では, 院内採用薬としてより少ない数で限定してきておりますし, 個々の医師が日常使用する医薬品, すなわちP-drugの数は, より限定されます(図4)。

また少し見方を変え, 清水先生, 津谷先生がなさった, 病院の病床数と採用医薬品の数の関連を検討された結果をみてみます(図5)。もちろん病床数が多くなるに従って採用医薬品数は多くなってきます。しかし, 例えば600床の病院では, その採用医薬品数は1,000のところもあれば, 2,500近いところもあります。総じて採用医薬品数には2倍以上の隔たりが認められます。しかし, このように採用医薬品数が少ない病院でも, 多くの疾患に十分対応しているであろうことを考えると, 医薬品採用数の多い病院において, もう少し医薬品の数を絞り込むことは十分可能と思われれます。

Essential Medicineの概念をうまく適用し, エビデンスに基づいた合理的な医薬品使用を推進することで, 我々の目標とする医療の質の向上, 国民の命と健康の維持に少しでも近づくことができるかもしれません(図6)。

しかし、WHOのEssential Medicineというのは、足りないところに数を補うということである程度事足りたのですが、日本や先進国の現状は、たくさんある薬を何らかのcriteriaによって限定・選定していく作業です。そこで選択される薬は、我が国独自のものであり、当然WHOリストとは異なってきます(図7)。

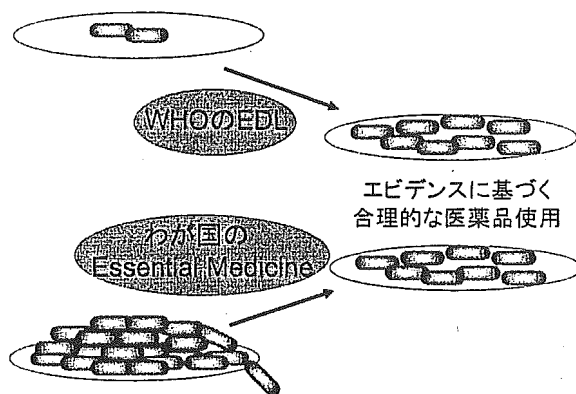


図7

EBMとEssential Medicine

最近、Evidence Based Medicine (EBM)という言葉がよく使われます。EBMとは、個々の患者に対する診断や治療などの臨床決断を下す際、その手引として現時点で最良のエビデンスを適切に、また注意深く用いることと定義され、その目的は患者に合理的で安全性の高い医療を提供することです。

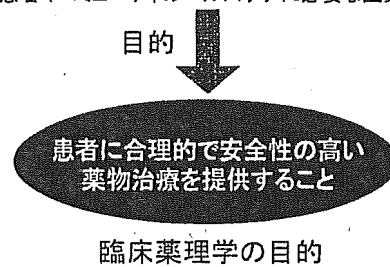
これにならって改めて定義してみますと、Essential Medicineとは、現時点で最良のエビデンス、これには費用対効果という医療経済的エビデンスも含まれるのですが、そのようなエビデンスを適切に、また注意深く用いることによって、選択された(臨床決断された)個々の患者やコミュニティのヘルスケアに必要な医薬品であり、その目的は、患者に合理的で安全性の高い薬物治療を提供することです。これは、臨床薬理学が目的とするものと同じのものであろうと考えられます(表3)。

臨床決断を下す際には、幾つかの要素によって、その臨床決断が左右されると言われています(図8)。その要素とはエビデンスであり、また患者、医師側の要因であり、それに加えて非常に重要なのがコミュニティの状況です。このコミュニティの状況とは、その共同体のスタンダード(文化や宗教観、価値観、道徳観など)であるとか、公的な方針、法律、あるいは経済状況などを含んでいます。WHOが推進するEssential Medicineは、主に開発途上国向けのものであり、その場合のコミュニティと日本のような状況のコミュニティとは、自ずと中心にある臨床決断、選択は変わってきます。

我々はこのシンポジウムを通じて、Essential Medicine選定に必要なプロセスは何であるのかを検証してみたいと思います。おそらくその1つは、我が国の疾病構造の特性をよく理解することであろうと思います。民族性を考慮した臨床試験データの蓄積が必要でしょうし、選択さ

表3 Essential Medicineとは?

現時点で最良のエビデンス(the best available evidence)を適切に、また注意深く用いることによって選択(臨床決断)された、個々の患者やコミュニティのヘルスケアに必要な医薬品



- 1)エビデンス (Scientific Evidence)
- 2)コミュニティ (Clinical Setting)
- 3)患者-医師要因 (Patient-Physician Factors)

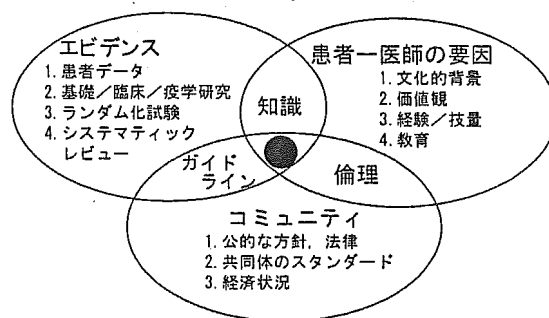


図8 臨床決断の3要素 (●)

れる医薬品は、我が国の治療ガイドラインと整合性を持ったものが望ましいと思われ
ます(表4)。

さらに検討すべき項目として、医薬品リスト選定のcriteriaはどのようなものが望ましいか、またどのレベルに適応する医薬品リストか、強制力を持ったものか、医師のautonomyとの関連はどうかといった点
があげられます。WHOの必須医薬品リストは、自国に製薬企業を持たない国を対象
としているのに対して、自国に優れた製薬企業を抱える国での医薬品リストはどのよ

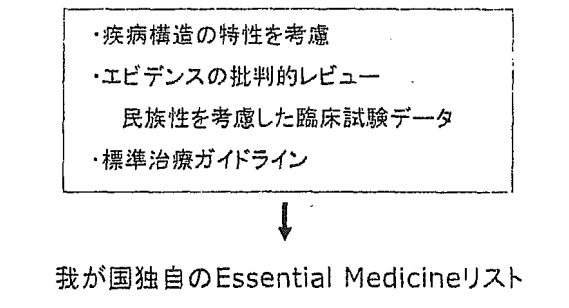
うにあるべきかも、作成の是非も含めて検討すべきと考えます。その際に十分考えなければい
けないのは、作成されたリストが、単に医薬品使用に関する経済的観点のみでなく、より包括
的な有益性を考慮したものであり、製薬企業の開発力や発展性を侵害しない、成長性を担保し
たものでなければならないことです。このシンポジウムでは、これらの点について議論を深め
ていただければ幸いです。

以上です。

川上 渡邊先生、どうもありがとうございました。

続きまして「WHOにおけるEssential Medicine Model Listとアジアでの展開」というタイト
ルで、吉備国際大学社会福祉学部の濱田彰先生、よろしくお願いいたします。

表4 Essential Medicine選定に必要なプロセス



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

北里大学東病院治験管理センター 熊谷 雄治

私に与えられましたテーマは「エビデンスに基づく診療ガイドラインと Essential Medicine」ということで、これは渡邊先生が班長を務められました厚生労働科学研究班の枝研究として行ったものです。

さまざまな Drug list

Drug listには幾つかあります。例えばWHO model list of Essential Medicineは、約300種のcomplementary list (補足リスト)とcore listからなっています。

翻って日本の承認リストと償還リストですが、日本の場合はこの2つはほとんど同一で、ごく一部の例外で承認リストに載っているものでも償還されないものもあります(図1)。あとの2つは病院および個人レベルのもので、病院医薬品集、いわゆるformularyというもの、それからこれは最後に内田先生がお話しになりますが、P-drug (Personal Drug)と呼ばれるものです。図の中のP-drug, formularyと重なっていないものもありますが、意図的に医薬品集から外れたところで、P-drugを持っている人もあるだろうとということでこのような形にしています。

それぞれのリストについて考えてみますと、Essential Drug List (EDL)には300種の薬剤があり、国家レベルでは、compoundの種類で日本に約3,000種ほどあります。病院医薬品集でも大体100~1,000、多いところで2,000くらいあるところもあります。P-drugは100種までいくかどうかというところでは、これ以外のdrug listもあるのではないかと考えてみました。

リストを作成することにより、利益と不利益が出てくるのは当然で、これは渡邊先生の最初

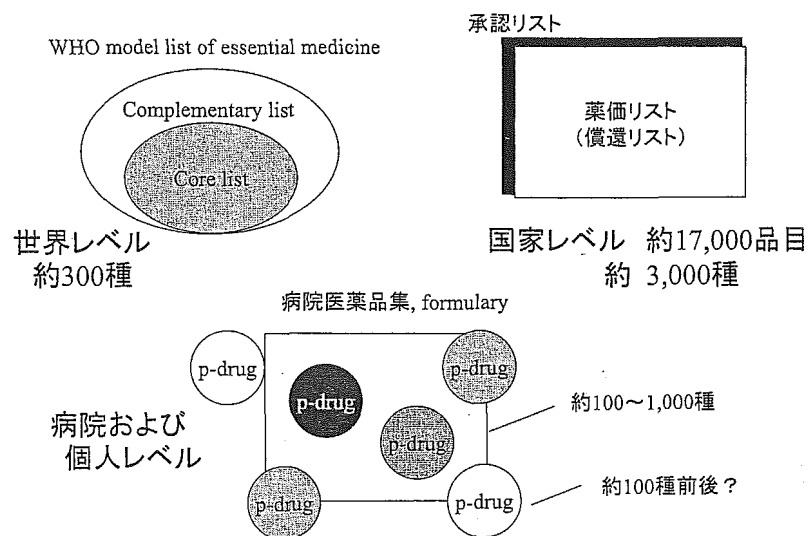


図1 4つのレベルのドラッグリスト

のOverviewにもありましたが、まず利益としては、accessibilityが増大し、服薬管理が容易になります(表1)。品質保証も容易です。一番重要なところは、処方側、つまり医師側への教育が容易になってくるということです。それから経済性も向上するということがあげられます。不利益としては、新技術開発のincentiveを阻害することです。これが開発との絡みの問題になるかと思えます。私は普段、臨床開発の方に携わっていますので、この辺のambivalenceを非常に感じています。

では、どのように考えていったらよいかですが、医薬品の限定リスト、処方する側での限定は、ある程度必要であろうと考えております。一方、臨床開発は、医療の発展のためにはどうしても必要なことです。しかし、限定リストと医薬品開発は切り離して考えるものであり、限定リストに掲載されるまでは、新規医薬品は「仮免許」であるというように考えてはどうかと思います。もう1つの不利益として、医療の質が低下するのではないかという危惧があります。この質の低下については、後ほどガイドラインとの関連で検討した結果を少しお話ししたいと思っております。それから医師の裁量権を阻害するという点に関しても若干触れたいと思います。

ガイドラインとDrug list

最近では、エビデンスに基づく診療ガイドラインがたくさん出ております。ガイドラインとは、あくまでも診療の指針であって、drug listとは違うものだと考えなければいけないのですが、それでもやはり診療の指針を示す際に、どのような薬剤を使うかというリストが掲載されています。この掲載の仕方は、ガイドラインによっていろいろ異なりますが、一応drug listの側面も有していると鑑みますと、我々が診療を行う際のdrug listであるという解釈も可能です。

それでは、この診療ガイドラインの指針に基づいて薬物治療を行った場合、WHO model list 収載の薬剤を用いて、このガイドラインに基づいた治療が可能かどうかを検討してみました。

対象は、各種学会から出版された診療ガイドライン、あるいは作成に当たって厚生労働省、または文部科学省から研究費の補助を受けたと記載されているものについて検索してみました。このうち入手可能で、drug listとして比較可能であると考えられたものが15ガイドライン、この中には治療法が複数含まれているものがありますので、合計19の治療法について検討しました。

調査項目としては(表2)、まず「エビデンスに基づく」と書いてありますので、その判定基準がどのようになっているか。その基準がない場合ももちろんあります。記載されている薬剤のエビデンスのレベルはどの程度のものであるか。標準治療のアルゴリズムが記載されているかどうか。もう1つ、drug listを作成する時の参考として、科学的なエビデンスだけではなく、費用対

表1 医薬品限定リストの利益と不利益

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
不利益	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

表2 調査項目

- ・エビデンス判定基準の有無
- ・各薬剤のエビデンスレベル
- ・標準治療のアルゴリズムの記載の有無
- ・医療経済学的側面からみた記載
- ・記載されている薬物の数およびEDL(12th list)と共通する薬剤数
- ・ガイドライン中の薬剤の分類とEDL分類で共通する薬剤群の数

効果等の医療経済学的側面からみた記述が、項目を改めて別に記載されているか。記載されている薬物の数およびその薬物のうち、EDLの12版と共通している薬剤数はどれくらいあるかということ。それから、これは当然のことですが、日本のガイドラインは非常に多数の薬剤数が掲載されております。これでカバーできないのは当たり前の話ですので、このガイドライン中で行っている薬剤の分類、例えば高血圧症であれば β 遮断薬などという分類と、EDLの分類で共通している薬剤群として計算し直したものを検討してみました。

これだけを見ると分かりにくいので、1例を示します。

各ガイドラインの検討

これは高血圧治療ガイドライン2000年版(JSH2000)について検討した例です(表3)。JSH2000では、どのようなことが項目立ててあげられているかといいますと、血圧測定の問題、一般的治療、種々の病態時の治療法……この辺で薬物治療の話が出てきます。引用文献、巻末に降圧薬の一覧が書いてあります。このエビデンスに関してはどのように評価され、記載されているかといいますと、AHCPR(Agency for Health Care Policy & Research)に基づいた評価を記載しております。また高血圧症の治療では、種々の病態上の治療法に関して標準的な治療アルゴリズムの記載がされています。一方、医療経済学的記載はされていません。

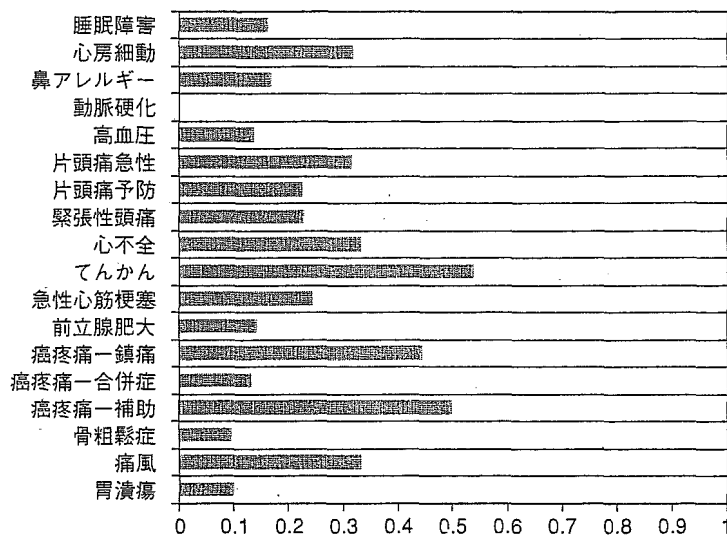
肝心の薬剤数ですが、このガイドライン中に載っている薬剤数は87種あります。薬効分類による薬剤群数は8群でした。これらの薬物のうち、EDLの12版と共通しているものは、ニフェジピン、カプトプリル、ヒドロクロロチアジド、スピロラクソン、アテノロール、プロプラノロール、プラゾシン、メチルドパ、レセルピン、ヒドララジンなどです。この辺の数え方は非常に難しく、必ずしもこれらの薬剤は降圧薬の項目に載っているわけではないので、その点で少し問題があります。

一方、薬剤群でみますと、共通薬剤群として出てきたものが、Ca拮抗薬、変換酵素阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬に交感神経抑制薬、古典的血管拡張薬ということで、7群が共通しております。つまり、共通していなかったものは1群だけです。これはアンジオテンシンII(AII)受容体拮抗薬でした。

このように15ガイドライン、19治療法をみてみますと、治療報告等のエビデンスや判断基準が記載されていたものが9例で、エビデンスに基づくものが増えていきますので、このような結果になっております。標準治療の手順は割と少なく、半分の8例です。また医療経済学的な項目の記載は非常に少なく、3例だけでした。載っている薬剤数は0~113です。113というのは市中肺炎ガイドラインです。0というのは特殊ですが、これは高脂血症のガイドラインです。高脂血症の治療薬というのは、EDLには具体的な薬剤名は記載されておられません。これは、各

表3 高血圧治療ガイドライン2000年版(JSH2000)の検討例

項	目：血圧測定、一般的治療、種々の病態時の治療法、引用文献、降圧薬一覧
エビデンスの質	：AHCPRに基づく評価
標準的アルゴリズム	：記載あり
医療経済学的記載	：なし
薬剤数	：87種、薬効分類による薬剤群は8群
共通薬剤	：ニフェジピン、カプトプリル、ヒドロクロロチアジド、スピロラクソン、アテノロール、プロプラノロール、プラゾシン、メチルドパ、レセルピン、ヒドララジン
共通薬剤群	：Ca拮抗薬、ACE阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬、交感神経抑制薬、古典的血管拡張薬

図2 ガイドラインとEDL 12thに共通する薬剤の割合

地域におけるリスクや、その事情に応じて作成すべきであるということが述べられており、具体的な薬剤名はessential listには載っていません。またもう1つ、前立腺肥大治療薬の治療ガイドラインは、具体的な薬剤名がガイドライン中に記載されていないという非常に面白いガイドラインです。しかし付録のCD-ROMに、患者さん向けの説明文書がついており、その説明文書の中に薬剤が載っているという構成になっています。0を除くと、癌治療ガイドライン中に鎮痛薬が9つあります。

このように検討した結果をグラフに示します(図2)。共通していた薬剤数がどの程度であったか、みていただければお分かりになると思いますが、半分の0.5のところまで達するものが非常に少ない。てんかんと癌疼痛の補助、この2つが5割共通しております。先ほど少しお話ししました動脈硬化のガイドライン、つまり高脂血症治療薬のガイドラインとEDLでは共通するものはありません。一方、睡眠障害、鼻アレルギー、高血圧、片頭痛、心不全、心筋梗塞、癌疼痛などとみていきますと、大体1割～2割のところです。つまり、EDLに掲載されている薬剤そのものを用いて、ガイドラインに沿った治療をやっていこうとしますと、大体1～2割しかカバーできないという結果になります。逆に言いますと、EDLは大体300種類ありますので、日本のガイドラインがいかにたくさんの薬剤数が記載されているかを反映しているものだと考えられます。

これを、先ほどの同効薬での薬剤群で代替可能であると考えた場合、例えばβ遮断薬カルベジロールは、プロプラノロールで代替可能であると考えてみると、睡眠障害は先ほど1～2割しか共通薬剤がなかったのですが、薬剤群になると6割になるということが起きてきますし、てんかん、癌疼痛の鎮痛に至っては、100%代替可能になってきます(図3)。ほとんどのものが5割を超すようになるということで、かなりの治療法が、EDLに記載されている薬剤群で代替可能であるという結果が得られました。

では、これで代替できないものには、どういうものがあつたかをみてみます(表4)。

代替できなかった薬剤には、2つの特徴があるように思われました。1つは、比較的新しくてエビデンスが少ないもの、またコストが高いものです。例えば高血圧や心不全のガイドラインのAⅡ受容体拮抗薬(ARB)のようなものや、片頭痛の急性発作のトリプタン系の薬物などがあげられます。もう1つの群には有効性について議論があるもの、例えば抗不整脈薬のIc、Ⅲ群のようなもの、心不全のホスホジエステラーゼ阻害薬、アミオダロンのようなものがあり