

“professional autonomy”について、ここではそれが侵害されているという判断をしたのです。2003年現在、糖尿病（NM）、多発性硬化症（MS）など幾つかの病名と回数を制限し、NHSで使用可能という状況です。

ここで裁判の対象を上記の2カ国と日本とを比較してみます。表8に示します。オーストラリアやイギリスでは、アクセスやprofessional autonomyに関する裁判が起きています。一方、日本ではそういったものに関する裁判はあまり聞きません。日本

で薬に関する裁判というと、多くは薬害の裁判です。有効性については、現在仙台で裁判中のもので、脳代謝循環改善薬を保険で償還したのはおかしいという裁判があります。

ここでさらにより広くみると、薬のアクセスやprofessional autonomyまでのシステムに関することを裁判の場に持ち込んで決着を図ることは、これまでの日本の社会にはあまりなかったようです。ただし、これからは変わるかもしれません。

表8 裁判の対象

	Aus/UK	Japan
quality	(一)	(一)
safety	(一)	薬害
efficacy	(一)	(±)
system	access, professional autonomy	(±)

PBS リスト掲載と費用対効果

図4にはPBSで、1992年10月から2000年12月までに1生存年延長あたりのコスト（cost per life year gained）がどのような値だと償還リストに載ったかを示します。図5は同様に、質で調整した1生存年延長（quality-adjusted life year gained）あたりのコストを示します。

表9にオーストラリアのPBSとイギリスのNICEと比較したテーブルを示します。PBSはpositive list, 医薬品をgeneric nameとして約600掲載しています。一方、NICEはnegative listです。

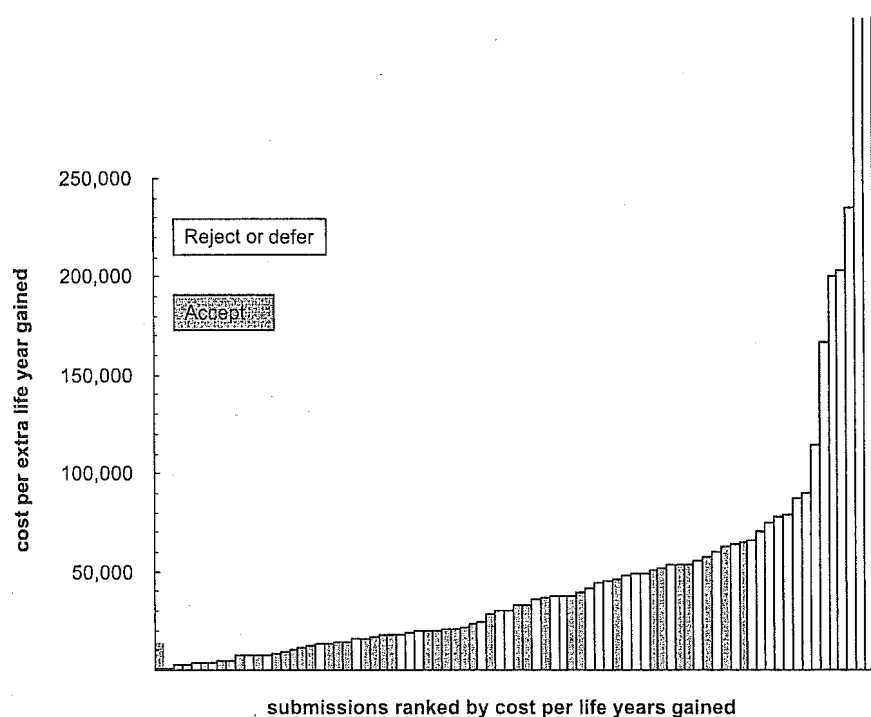
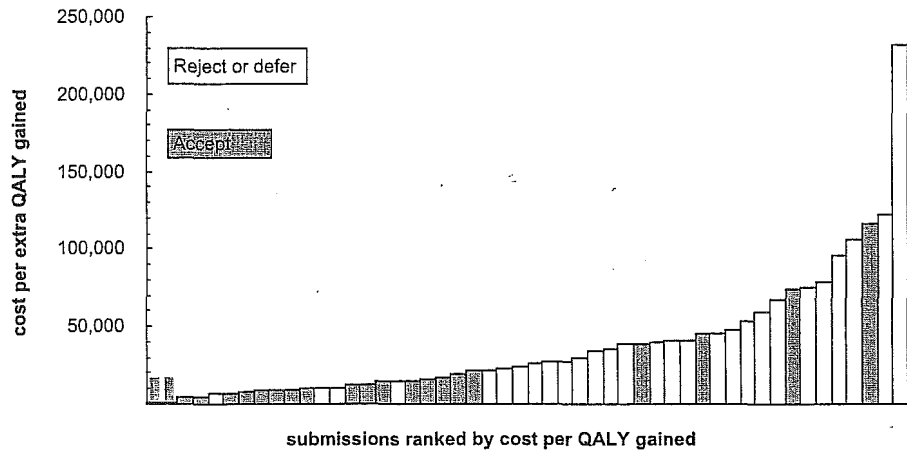


図4 Recommendations of the PBAC Oct 1992 to Dec 2000 based on cost per life year gained



Source : Tony Harris Monash University

図5 Recommendations of the PBAC Oct 1992 to Dec 2000 based on cost per QALY gained

つぎにリストにカバーされるものは何かを示します。PBSは医薬品のみです。一方、NICEは医薬品だけでなく、他の医療技術も含まれます。

どれを審議するかという時に、PBSは企業からのproposalで作業が始まり、イギリスはDepartment of Health、つまり政府から始まります。

先ほど紹介しましたが、PBSは連邦政府が運営しており、そこでよしとなれば国がお金の面倒をみますが、イギリスはそれがありません。したがって、場所によっては資源に限界があり、特定の医薬品や医療技術をカバーするかどうかが変わってきます。最後に、NICEは診療ガイドラインを出していますが、PBSは出していません。

まとめ：政策と法令と時間が必要

さて、今回PBSを調査した結果をもとに、日本の状況を考慮しながら表10にまとめました。Essential Medicine List (EML) を国レベルで作るには、まず政策と法令と時間が必要です。一時にはできません。第2にEMLを保険償還と組み合わせる方法があり、positive listやnegative listの形式をとります。第3に、日本の薬事行政は外からみていると、有効性 (efficacy) と効率 (efficiency) について役割分担ができていない気がしますが、これはやはり明確に分けるべきであろうと思います。第4に、薬剤選択の対象となる医薬品の分別化と段階的な導入があります。新薬だけではありません。すでに日本の市場には17,000品目ありますが、どこから始めるのか。もしも行うとなればそのためのプロセスをどういう具合に組み立てるかの議論が必要です。第5に、そういう選択の時にしばしば言われるのが、薬剤経済評価のガイドラインが必要であるということです。以上は国レベルの話です。

表9 PBS vs. NICE

PBS	NICE
positive list	negative list
drug	drug and others
proposed by industry	proposed by DOH
unlimited fund	limited fund
(-)	cl. pract. guidelines

表10 EMLを国レベルで作るには…

- 政策と法令と時間が必要
- 保険償還と組み合わせる方法(neg./pos. list)
- 有効性(efficacy)と効率(efficiency)との行政機構の役割分担
- 対象となる医薬品の分別化と段階的な導入
- 薬剤経済評価のガイドライン

EMLの代替案，他の方法があるかと考えてみました。表11に示します。第1に再評価制度があります。これは保険償還リストではなく，承認リストの見直しということです。現在，再評価の公的な議論は中断しているようですが (<http://www1.mhlw.go.jp/shingi/txt/s0602-1.txt>)，薬事法が改正され，数年以内にまたこの議論が始まるということですので，ここに期待をしています。

第2は診療ガイドライン，第3に病院フォーミュラリ作成，第4にクリティカルパス，第5にP-drugがあり，これらの4つの方がEMLよりも，日本にとっては薬の合理的使用をすすめるにあたって，よりfeasibleな方法ではないかというのが，オーストラリアの状況を観察し日本と比較考察したまとめです。

以上です。

渡邊 津谷先生，どうもありがとうございました。

確認ですが，先ほど日本はアクセスに問題がなく，また多様性を重んじる国であって，そういう背景から多分先生は代替案というのを出されたのですが，やはり日本では Essential Medicine というのはなかなかなじまないとお考えなのでしょうか。

津谷 「なじむ」，「なじまない」というのはよい日本語だと思います。PBSの事務局で働いていた人に聞くと，すでにリストにあるものから外すというのは大変なエネルギーが要するという事です。PBSは新しくリストを入れる時に非常に厳密にチェックします。日本の償還リストはすでに約17,000品目載せています。それを小さくしようとするに要するいろいろなエネルギー，また，その薬に関わる stake holder が各方面にいるわけです。それを考えると，そういった意味では Essential Medicine というのは「なじまない」かなという気がします。

渡邊 ありがとうございました。

続きまして「Essential drug と P-drug：治療薬剤をどのように選択するか」，昭和大学医学部第二薬理学の内田先生，よろしくお願いします。

表11 EMLの代替案

- 再評価制度
- 診療ガイドライン
- 病院フォーミュラリ作成
- クリティカルパス
- P-drug

6) Essential drug と P-drug : 治療薬剤をどのように選択するか

昭和大学医学部第二薬理学 内田 英二

Essential Medicineのコンセプトは、常に新しい治療法とニーズの変化を反映するというにありま (表1)。これは今までの演者の先生方が言われたことです。156カ国が Essential Medicine List (EDL), National Formularyを持っており、定期的な見直しが行われています。WHOのモデルリスト作成には7つのステップがあり、発展途上国でも先進国でも formulary を作成しています。Personal drugについては、処方医の formulary であるという考えです。Personal drugには6つのステップがあり、当然 update が重要です。最終的な目標である適正な薬物療法を実施することが目標になるのですが、そのためにプロセスの理解と応用ということが重要だと考えます。

これは、WHOもエビデンスに基づいた意思決定のプロセスにしようということ (表2)。11版では、知っている方もいらっしゃるかと思いますが、GOBSAT (Good Old Boys Sitting Around the Table) はやめよう、やめて KISS (Keep It Simple and Sensible) にしようという形で、リストを作っていくと提唱され、2002年にできてきたのが12版です。2003年12月には、The three by five strategy という、2005年までに300万人の AIDS 患者を治療するという目標ができています。

これは、EDLに掲載されるまでの手順ですが、先ほど申し上げた費用・効果の比較、それから treatment ガイドラインに含まれて、それからリストに入るという形になっています (表3)。

Essential Medicineの必要性

次に Essential Medicine の必要性についてです (表4)。世界、国、地域、病院とありますが、ここまでは川上先生がおっしゃられたところで、さらに処方医、患者とありますが、私はこちらの担当になるかと思っています。

Essential Medicine の概念の背景ですが、Essential Medicine が発展途上国を対象にするもので、開発先進国には当てはまらないかという

表1 要約

1. E-medicineのコンセプトは、常に新しい治療法とニーズの変化を反映することにある。
2. 世界156ヶ国が各国独自のE-medicineリスト(National Formulary)を保有しており、これら各国の多くは2-5年の範囲で定期的に見直しを行っている。
3. WHOはModelリスト作成に7つのステップを採用している。
4. 発展途上国を含め先進国でも、国・地域・病院レベルで名前異なるが“Formulary(処方集)”を作成している
5. Personal drug(P-drug)は処方医にとっての“Formulary”である
6. P-drug選択のガイドラインには、6つのステップがあり、最新の情報に基づいたアップデートが必要である。
7. 適正な薬物療法を実施するためにもE-medicine, P-drug選択のプロセスを理解し応用することが重要であるとする。

表2 Essential Medicineの歴史

1975年のWHO総会
1977年第1版
「大多数の人々のヘルスケア・ニーズを満たす医薬品：いつでも、適切な供給量・剤形で、入手可能な価格」

1999年11月 11th Listの作成
Procedure(作成手順)についての討議
GOBSAT(Good Old Boys Sitting Around the Table)からEvidence-based Model Listの作成(KISS:Keep It Simple and Sensible)を強く提唱
2002年 4月 12th Listの作成(325)
2003年12月 The 3 by 5 strategy

と、確かに③の「アクセスできない」、あるいは④の「現金払い、貧困」は当てはまるかもしれません。しかし、適正な処方と使用の必要性という点からみると、抗生物質の75%は不適切です。このことは日本にも当てはまります。それから約半数の患者さんは、処方された薬を適切に服用していません。これも統計的なものはありませんが、日本でも同様ではないかと思えます。それから感染症による耐性菌の増加、これは日本でも結核がかなり増加していますが、九州にかけてマラリアなどが温暖化の影響が出てくる可能性もあり、これも重要なことですし、もちろん⑥、⑦の品質保証、genericの問題も出てくるかと思えます。ですから、必ずしも先進国に当てはまらないということではありません。

これはアメリカにおける薬物の医療事故の要因です(表5)。2002年は10万人が亡くなったということで、死亡原因の第6位です。間違った薬剤名、剤形、略称の使用、不正確な投与量、危険な用法・用量、患者さんの併発する疾患状態、アレルギー歴、そういうことから適正な処方の教育は、日本だけではなく各国でも十分とはいえない状況があるかと思えます。

そういう状況で1995年に、WHOがオランダのグローニンゲン大学で実施されていた薬物処方のコース、カリキュラムと提携して、Guide to Good Prescribingを作りました(表6)。パート1、パート2、パート3、パート4からなり、Personal drugを選ぶ、患者さんを治療する、情報の最新化を行うという形からなっています。これは現在20カ国で翻訳されていて、日本では『P-drug マニュアル』として医学書院から出ています。これを、先ほどの演者の津谷先生と、別府宏園先生、佐久間昭先生の3人の先生方が訳されています(写真)。

Personal drug とは

Personal drug とは「自家薬籠中の薬」、これは津谷先生のお言葉ですが、印籠の中に入れておく薬ということ(表7)。Criteriaに沿った吟味に従うということ、処方医が選択したものの、それから根拠のあるもの、もちろん入手可能だということ。それから薬物選択の過程が薬物

表3 Modelリスト作成の7つのステップ

1. 医薬品が公衆衛生上必要であることの同定
2. 医薬品の開発: 第I相、II相、III相における臨床試験
3. 多くの国で承認を受けていること: 市場において有効かつ安全である
4. 多くの異なった状況下での使用経験: 市販後調査
5. 公衆が使用するための価格表示
6. WHOでのレビュー: 日常使用での有効性と安全性の比較、費用-効果の比較と公衆衛生上の妥当性→医薬品はWHO Treatment Guidelineに含まれる
7. WHO Expert Committee on Essential Drugsに提案される→WHO Modelリストに掲載される



表4 E-medicineの必要性:
世界-国-地域-病院-処方医-患者

E-medicineの概念の背景:
① 適正な処方と使用の必要性: 抗生物質使用の75%は不適切な処方
② 世界的に見た場合、半数の患者は処方された薬を適切に服用していない
③ 世界人口の約1/3はE-medicineにアクセスできない
④ 開発途上国や過渡期にある地域では、薬は現金払いで特に貧困層に大きな負担がかかり政策で守られていない
⑤ 感染症における耐性菌の増加: 細菌性下痢、淋疾、マラリア、肺炎、結核
⑥ 品質保証の低下による危険な医薬品の存在
⑦ 世界貿易の発展によりグローバルな品質保証へのチャレンジ

表5 薬物による医療事故

米国での調査による薬物療法での医療事故の要因

- ① 間違った薬剤名、剤型、略称の使用
- ② 不正確な投与量の計算
- ③ 危険な用法・用量
- ④ 薬剤の変更を必要とする腎機能や肝機能の低下
- ⑤ 同種同効薬に対するアレルギー歴、等

適正な薬物処方の教育は十分とは言えない



療法のそれと一致することということで、Personal drugとは、単に医薬品の名前を示すということではなく、それを選択する一連の過程も含んだ概念ということになります。他のヒトのPersonal drugを無批判に受け入れても、そのヒトのPersonal drugにはならないというのが結論になります。

これも統計があるわけではないのですが、よくいろいろところで聞きますと、治療を考えた時に、85%くらいの患者さんに対して、使う薬の種類は40~60種類であろうと言われています。あとの15%の患者さんに対しては非常に難しいところが出てくるかと思えます(表8)。

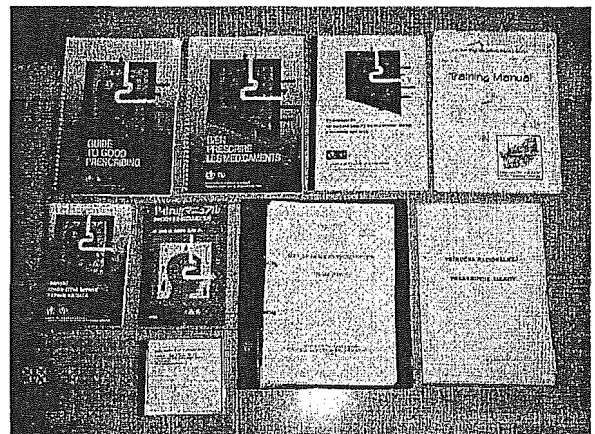
また、Personal drugとpersonal treatment, 薬物療法についてです。当然いろいろな治療法があります。Personal drugの選択と患者さんの治療ということになりますが、薬物療法というところにpersonal treatmentを限定した場合です。WHOのGGP (Guide to Good Prescribing) では、この前に行っておく必要があるということです。

P-drug 選択の実際

Personal drug 選択のステップは、GCPでは5つですが、私が勝手に6つ目を付け加えました(表9)。診断の定義、治療目標の特定、目録の作成、薬物群の選択、Personal drugの選択、そして処方集を自分で作るということが重要かと思えます。実際の患者さんが来た場合には、当然個々の患者さんの問題点を特定し、治療目標を設定して、そこで自分の持っているPersonal

表6 Guide to Good Prescribing

	Part 1: Overview
	• The process of rational
	Part 2: Selecting your P(ersonal) drugs
	• Introduction to P-drugs • Example of selecting a P-drug: angina pectoris • Guidelines for selecting P-drugs • P-drug and P-treatment
	Part 3: Treating your patients
	• STEP1: Definition the patient's problem • STEP2: Specify the therapeutic objectives • STEP3: Verify the suitability of your P-drug • STEP4: Write a prescription • STEP5: Give Information, instruction and warnings • STEP6: Monitor (and stop?) the treatment
	Part 4: Keeping up-to date
	• How to keep up-to-date about drugs



写真

表7 P-drugとは?

「自家薬箱中の薬」(クライテリアに従った吟味)
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んだ概念である
• 処方医が選択した薬物 (通常使い慣れている薬物)
• 有効性および安全性が確立していて、入手可能な薬物 (根拠のあること: Evidence Based)
• 薬物選択の過程が適正な薬物療法を学ぶ手段と一致すること

表8 P-drugの選択

① P-drug、必須医薬品、標準治療ガイドライン
日常使用する医薬品数 40~60種類
日本の承認製剤数 約17,000種類
WHO必須医薬品リスト: 325種類
第12版2002年4月
② P-drug とP-treatment
あらゆるP-treatmentがP-drugを含むわけではない
P-treatment(治療): 助言と情報
非薬物療法
薬物療法(P-drug)
専門医の紹介
上記の組み合わせ

drugが目前の患者さんに適応できるのかということの確認が必要です。ここが重要なステップになります。まず処方箋を書くのですが、先日の新聞で、医学生6割は処方箋の書き方を授業で習っていないという結果が出ているようです。ともあれ、処方箋を書いて患者さんにアドバイスをしますが、必要なのは、その治療が有効なのか、続けるのかストップするのかという判断です。有効でない場合には、どこかが悪いということになります。

これがP-drugの選択の全体です(表10)。最終的に患者さんに伝える事項の記載が必要ということになります。医学部4年生(6年制の4年生)なので、まだベッドサイドへ行く前ですから、実際に臨床の場はあまり経験していませんが、この人たちが行った例を示します。

彼らは患者さんを設定します。60歳、男性でパーキンソン病、まだ初期の段階で、症状の軽減が目標です(表11)。

これは各群、適応症を持っている薬物群の目録です(表12)。6剤だけあげて、それらの相対比較をします。相対比較をする項目は、有効性、安全性、適合性、コストという形で、この人たちは有効性に2倍のウェイトをかけています。合計点を出してきますが、一番高いのは43点でL-DOPAです。薬物分類の選択ができてから、Personal drugの中でどういう薬があるかみていきますと、レボドパ、それから合剤でベンセラジドとカルビドパがあり、ここでも相対比較して行って、最終的な選択ということになります(表13)。

重要なのはその結果をまとめることで、レボドパは1回100mgからこれこれと、1日これこ

表9 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	Step1. 患者の問題の定義
Stepii. 治療目標の特定	Step2. 治療目標の特定
Stepiii. 目録の作成	Step3. P-drugの適切性の確認
Stepiv. 薬物群の選択	Step4. 処方箋を書く
Step v. P-drugの選択	Step5. アドバイス
Step vi. 処方集の作成	Step6. モニター

表10 P-drug選択のガイドライン

Step i	診断を定義する
Step ii	治療目標を特定する
Step iii	有効な薬物群の目録(inventory)を作成する
Step iv	クライテリアに従って有効な薬物群を選択する
	有効性 安全性 適合性 費用

	第1グループ
	第2グループ
	第3グループ

Step v	P-drugを選択する
	有効性 安全性 適合性 費用

	第1グループ
	第2グループ
	第3グループ

結論	活性物質、剤形:
	標準用量計画:
	標準治療期間:
	患者に伝える事項 情報・指示・注意の記載

(医学書院、P-drugマニュアルより抜粋、一部追加)

表11 医学部4年生学生実習より(1)

Parkinson病
患者設定: 60歳、男、Parkinson病
初期段階
目標: 症状の軽減

表12 医学部4年生学生実習より(2)

薬品名	有効性	安全性	適合性	費用	合計
L-DOPA 製剤	20	6	9	8	43
ドパミン 分泌促進薬	8	6	9	9	32
ドパミン 受容体刺激薬	7	7	9	7	40
MAO-B 阻害薬	3	4	6	3	26
グルタミン酸 リジ前駆体	2	7	7	7	33
抗コリン薬	6	7	9	10	42

表13 医学部4年生学生実習より(3)

れから始めて、少しずつ増量して、最適投与量を定めて維持量とする。こういう形になるわけです(表14)。

患者さんには、病気そのものを治す薬ではないということ、それから副作用があるという情報を伝えます。指示は1日1回夕食後1錠、3日目に2回、5日目に3回ということで、難しいですね。

注意としては、まず用法・用量を守ってください。急激にやめると悪性症候群の危険があるので、悪性症候群は何かという説明をしなければなりません。また、眠気、注意力が低下します。運転に気をつけてください。他の副作用も知らせます。次回はどうしますか。1週間後、もし体に異常が感じられたらそれ以前に来院のこと。追跡という形で、1枚の紙にまとめる。これを持っておくということです。

そういうリスト作成の利点や注意点ですが(表15)、自分自身でリストを作成することによって薬物の治療的価値を決めることが容易になります。それから、自分で編集することによって、そのPersonal drugが利用できない場合に、どういふ他の薬を使うか検討することがある程度容易になります。新薬についての様々な情報を、効果的に評価できるようになります。常に自分自身で考えることで、患者の責任、健康に責任を持つのは自分自身であり、責任を他人に委譲するわけにいかないこと、専門家の見解、ガイドラインは必ずしも自分の患者に適応できるとは限らないということが理解できると思います。

M4でリストを作成して、ベッドサイドへ行ってすぐ治療できるかという、そんなことはありません。どれが正しいとか、正しくないかという評価をするのではなく、その過程を自分自身で確認していき、それをどうやってupdateしていくかが重要になります(表16)。ですから、情報入手の形式を目録にして長所と短所を比較し、自分自身の情報源を選ぶということが重要になってきます。

現在、いくつかの情報源があります(表17)。最近ではコクラン・ライブラリーがありますが、これをまとめたclinical evidenceで、非常に簡単に、デスクに置いてパッと調べられるというミ

表14

レボドパ・カルビドパ製剤 ドパコール 錠剤100g	
用量	レボドパ量として1回100-125mg、1日100-300mgから始め、毎日又は隔日にレボドパ量として100-125mgずつ増量し、最適投与量を定め、維持量とする。
<患者に伝える事項>	
情報	この薬物は病気そのものを治す薬ではなく、病気による症状(ふるえ、こわばりなど)を改善する薬である。副作用は、悪心、嘔吐、食欲不振などの胃腸症状、不随意運動、起立性低血圧などである。
指示	1日1回夕食後1錠服用、3日目に1日2回夕食後1錠服用、5日目に1日3回毎食後1錠服用。
注意	用法用量を守ること。急激な減量、中止に、悪性症候群を引き起こすことがあるので気をつけてもらう。眠気、注意力、反射神経機能低下が起こることがあるので、運転には気をつけてもらう。副作用として、悪心(6%)、食欲不振(3%)、嘔吐(2%)などの胃腸症状、不随意運動(6%)、起立性低血圧(1%)、悪性症候群がある。
次回予約	1週間後。もし体に異常が感じられたらそれ以前に来院のこと。
追跡	600-750mgを目安とし、維持量を決定する。症状、副作用にあわせて、薬の量を増減する。1日1500mgは越えないようにする。

表15 P-drugリスト作成の利点・注意点

- 1) 自分自身でリストを作成することにより、薬物の主要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。
- 2) 自分自身でP-drugリストを編集することにより、P-drugが利用できないとき(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)に代替薬がわかるようになり、代わりの薬を選ぶことが容易になる。
- 3) 新薬についての様々な情報(新しい副作用、適応、等)を効果的に評価することができるようになる。
- 4) 常に自分自身で考えること: 患者の健康に責任を持つのは自分自身であり、責任を他人に委譲するわけには行かない。専門家の見解やガイドラインは必ずしも自分の患者に適用できるとは限らない。



表16 情報の最新化

薬物の情報をどのように最新化するか

- ① 情報の入手可能な形式を目録にする
- ② これらの長所と短所を比較する
- ③ 自分自身の情報源を選ぶ



表17

- 1) 参考書: 2-5年毎に改定されるもの
 Goodman & Gilman「The Pharmacological Basis of Therapeutics」
 Laurence & Bennet「Clinical Pharmacology」
 Avery「Drug Treatment」
 日本臨床薬理学会「臨床薬理学」
 Clinical Evidence (1999年より半年に一回刊行)
- 2) 薬物概要: Physician' Desk Reference (PDR)
 British National Formulary
- 3) 必須医薬品の国定リストと治療ガイドライン
 必須医薬品の国定リスト(日本には無い)
 WHOモデルリスト
- 4) 医薬品集
- 5) 薬物情報刊行物(週刊から季刊)
 Drug & Therapeutics Bulletin (英国)
 Medical Letter (米国)
 Australian Prescriber (豪州)
 「正しい治療と薬の情報」(日本)
- 6) 医学雑誌: 総説論文や研究報告が活字になってこれらが科学的基準をみたしているとは限らない点に注意!
- 7) 口頭の情報: 専門医師・同僚・薬剤師・薬理学者
- 8) 医薬品情報センター
 日本薬剤師会中央薬事情報センター
 日本中毒情報センター
 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機関(医薬品機構)
 製薬企業の「薬相談室」
- 9) コンピュータ化された情報
 The Cochrane Library: Systematic Review
 American Journal Club, Evidence Based Medicine
- 10) 製薬企業という情報

二出版物が利用できるようになります。

表18はPersonal drugの概念、GGPを発表したWHOのHogerzeilとグローニゲンのde Vriesが書いている言葉ですが、「誤った処方習慣を治すことは難しい、でも予防は可能です」ということになります。

駆け足でできてしまいましたが、これで失礼します。

表18

**“Irrational prescribing is a habit
 which is difficult to cure.
 However, prevention is possible”**

de Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, et al. Impact of a short course in pharmacotherapy for undergraduate medical students: an international randomised controlled study. *Lancet* 1995; 346:1454-7

渡邊 内田先生、ありがとうございました。

今回のシンポジウムでは、濱田先生にASEAN諸国での現状、そして川上先生にはヨーロッパでの現状をお話ししていただき、その所属するcommunityによって、Essential drugあるいは薬の選定ということに関してずいぶん考え方が違う、状況も違うということがよく分かりました。

また熊谷先生は、WHOのEDLを診療ガイドラインと比較なさって、かなりEDLもよくできたものである。そのEDLは、例えば病院レベルの処方集を考える場合には有効であるかもしれない、利用できるかもしれないということをお話しいただきました。

一方、津谷先生からは、国レベルとしての適応ということ考えた場合には、まだまだ議論すべき点が多いというご意見を伺いました。

最後に内田先生からは、我々が最終的な目標とする、患者さんに対しての適正な、そして質の高い薬物治療を推進するためには、医薬品の限定といいますか、絞り込み以上に、各処方者の処方行動の改善やレベルアップが、そしてP-drugの概念を通じた処方行動の改善ということが非常に重要であるという提言がされたように思います。

今回、「我が国におけるEssential Medicineを考える」ということでしたが、まだまだ結論は出ていない、議論をしなければいけないということが、このシンポジウムを通じてよく分かったような気がします。今後も、Essential Medicineという概念があるということを理解することは非常に重要ですし、このようなcriteriaを深く考えることで、医療の質の向上にも貢献できるかと思っています。

これで、このシンポジウム2を閉じさせていただきたいと思います。ご静聴ありがとうございました。

特別寄稿

臨床試験の登録と結果データの開示

内田 英二

昭和大学医学部第二薬理学

1. はじめに

ヒトを対象とした臨床研究の倫理的原則であるヘルシンキ宣言は、1964年に採択されてから6回の修正・追記を経ている。ヘルシンキ宣言の大転換は2000年のエジンバラ修正に見いだされる。それまで、「医師のための倫理指針」と記載されていたが、「医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則」と序言に明文化された。

特に、第27節がこれに該当する：「著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。(日本医師会訳)」¹⁾。

エビデンスに基づく医療 (EBM) の教育および実践にあたって、出版バイアスの影響は計り知れない²⁾³⁾。ポジティブな結果を重要視する傾向は否定できないが、全ての研究にアクセスできないために、臨床での意思決定や新規の研究に誤った方向性をもたらす懸念は存在する。また、「悪しき結果が公開されないために、善意の無駄な試験が繰り返され、結果的に資源の浪費と参加する被験者に害を与える」ような状況を看過してはならないと考える。

2. 公表に関する私的経験

個人的な経験で恐縮であるが、私は多くの臨床試験に関与してきた。日本での臨床試験の公表に関しては、常に契約書の秘密保持条項に縛られてきた：「甲は、本試験により得られた情報を専門の学会など外部に公表できるものとする。ただし、公表に関しては、甲乙協議を行い、文書による乙（依頼者）の承諾が得られた場合に限るものとする。」。事実、この条項により公表を断念しなければならなかった研究が存在した。秘密保持条項は、依頼者が存在する臨床試験のほとんど全ての契約書に存在する。オランダでの臨床試験の際には、状況は若干異なっていた：「・・・公表できるものとする。ただし、公表する場合は依頼者に前もって通知する。」、「通知された依頼者が公表を拒む場合は、3ヵ月以内に依頼者の権利が侵害されることを証明しなければならない。」。どちらにしても、公表にはバリアーが存在することは確かである。

3. パロキセチンの事例

2004年6月に、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）であるパロキセチンの小児臨床試験データを隠蔽したとして、ニューヨーク州司法長官が製造会社であるグラクソ・スミスクライン社（GSK）を起訴した。FDAは、SSRIが小児の自殺率を高める危険性を警告したが、それは一般には公開されない臨床試験の結果に基づくものであった。その後、GSKは自社がスポンサーとなった臨床試験の全てをインターネット上で公表する声明を出した⁴⁾。司法長官は8月に起訴を取り下げたが、GSKはホームページ上で2製剤121試験の結果を公開している（2004年12月現在⁵⁾。GSKの前身であるグラクソウェルカム社は、1998年10月にインターネット上で世界で初めて臨床試験の情報公開を開始した企業である⁶⁾。その後、スミスクラインビーチャム社との合併によりGSKとなったが、情報公開の機能が継続されなかったことは残念な話である。

4. 臨床試験の登録と公開に関する議論

エビデンスの強さを考えた場合、ランダム化比較試験（RCT）は最も強い位置にランクされる。1948年に、ストレプトマイシンのランダム化比較試験がBMJに報告されてから50年経過した1998年に、“ランダム化臨床比較試験50

周年記念ロンドン会議”が開催された。臨床での意思決定に、臨床試験が果たす役割を再確認した会議であった⁷⁾。引き続いて翌年1999年には、ロンドンで「ランダム化比較試験の登録に関する会議」および「比較試験の登録への道と方法に関する会議」が、またローマでは第7回コクランコロキウムが開催され、臨床試験の登録と公開に関する議論がなされた。金子および津谷は、臨床試験の登録と公開に関するメリットおよびデメリットを、7つのプレーヤーの立場からまとめて考察している⁸⁾ (表1)。登録と公開は、研究者にとっても自ら臨床試験を企画する際の貴重な情報源になると私は考える。第25回日本臨床薬理学会のシンポジウムでもこの問題を取り上げた⁹⁾。

5. 国際医学雑誌編集者委員会

臨床試験の登録と公開に関する議論は、EBMの流れと共に拡大してきたと思われる。出版バイアスが臨床での意思決定に及ぼす影響の重大さが、認識されてきたのではないかと考える。2004年9月、国際医学雑誌編集者委員会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)は、一部の臨床試験が公表されない問題の解決策として、臨床試験の包括的な登録を提言した。ICMJE加盟11誌(JAMA, New England Journal of Medicine, The New Zealand Medical Journal, Norwegian Medical Journal, CMAJ, The Lancet, Annals of Internal Medicine, Croatian Medical Journal, Dutch Journal of Medicine, Journal of Danish Medical Association, The Medical Journal of Australia)は、論文掲載を考慮する際の条件として、公的な臨床試験登録システムへの登録を要求した¹⁰⁾。さらに、他の医学雑誌編集者にも同様の方針を採るよう呼びかけている。

6. Ottawa Statement

2004年10月4日、カナダの首都オタワでCanadian Institute of Health Research (CHIR)とCochrane CollaborationによるClinical Trial Registrationの会議が開かれた。この会議の目的は、臨床試験の国際的な登録に関する原則と実施を進めることにある。会議のまとめが近日中にも出されると思うので参考にしていければと思う。

表1 Merits and demerits for seven players relating to registration of trials (文献8より)

プレーヤー	メリット	デメリット
1. 臨床試験の企業以外のスポンサー —公的もしくはNGOの研究助成機関として—	・他との比較・位置づけが分かり、臨床試験が助成するに値するかの判断の質が高まる。	(—)
2. 臨床試験のスポンサー企業 —製薬企業、医療器具企業など—	・EBMに貢献できる。 ・患者リクルートの機能ももつ。 ・情報公開が進んでいる企業イメージが上がる。	・登録した情報の内容に対して責任が生じる。 ・運営・維持コストがかかる。とくにネガティブな試験の公開・維持は費用がかかる。 ・早期の段階での公開は、企業間競争に不利となる。
3. 医薬品規制当局	・申請時や治験相談でのアドバイスの質が上がる。 ・意味のない試験を止めるようにアドバイスできる。 ・保険薬価収載など医療経済的施策に生かせる。	(—)
4. システムティック・レビューアー	・パブリケーション・バイアスを避けられる。	(—)
5. 医療機関 —臨床試験実施機関として—	・他との比較・位置づけが分かり、意味のない試験（効きそうにない試験、すでに充分evidenceのある試験）への参加が避けられる。 ・他との比較によって、IRBの審査の質が向上する。 ・多施設共同臨床試験への道が開ける。	(—)
6. 臨床医	・EBMの実践に役立つ。	(—)
7. 患者 —医療のパートナーとして、また被験者として—	・関連する臨床試験が公開されていることで、現時点での治療への理解が深まる。 ・試験が参加に値するか、他との比較・位置づけが分かる。	(—)

7. WHO Mexico Ministerial Summit on Health Research

2004年11月16～20日、メキシコシティーで58カ国が参加しWHOとメキシコ政府によるヘルスリサーチに関する会議が開かれた¹¹⁾。その声明の中で、臨床試験の登録に関する記述がなされている¹²⁾。Call for actionとして、「臨床試験を明確に同定しシングルポイントアクセスを確保するために、臨床試験の国際的な登録ネットワークをつくる」ことを掲げている。この動きの発端が

SSRIの問題であったことは疑いの余地がない¹³⁾。

8. 登録に際しての問題点

臨床試験の登録に際して解決すべき問題は多々ある。まず、“どのような内容”を“どこに登録するか”である。そして、“登録を促進するための戦略の策定”が必要となる。各医学雑誌編集者の宣言は後者を促進するだろう。“どのような内容”に関しては、Ottawa Statement, ICMJE宣言, Clinicaltrials.gov, Cochrane Collaboration, mRCT (metaRegister of controlled trials), ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register), UK National Register of Cancer, などの内容が参考になると考えるが、何らかの形での標準化がなされなければならない。“どこに登録するか”を含めて、WHOの役割を期待したい。世界的な観点から、シングルポイントアクセスが必要と思われるが、このことは国（地域）レベルでの登録センターの存在を否定するものではない。英語での登録は必要となるが、母国語でのインフォメーションは社会一般からのアクセスを容易にするだろう。

登録を商業ベースとすることには反対である。ICMJE宣言にあるように、「誰でも無料でアクセスでき、全ての登録希望者に対してオープン」であることが必要である。登録する臨床試験の種類に関して、個人的には全ての前向き試験を受け入れるべきだと考える。ICMJE宣言は臨床薬理試験を除外しているが、Personalized Medicineを考慮すると臨床薬理試験の情報は極めて貴重な意味を持つ。この点ではDrummond Rennieの意見に賛成である³⁾。

9. 製薬企業の動き

アメリカ製薬協 (PhRMA) は2004年10月にデータベースを稼働させ、2002年10月1日以降に完了した仮説検証のための試験にアクセスできるようにした¹⁴⁾。PhRMAの考えは、PhRMA Clinical Study Results Database Proposalに述べられているように、いわゆる仮説検証試験（第Ⅲ相の臨床試験の全て、安全性と効能を立証する試験、販売中の製品に関する試験（第Ⅳ相））の公開に限定されており、立場の違いが浮き彫りにされている¹⁵⁾。WHOは世界製薬協 (IFPMA, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers

Association) に登録を働きかけているが、上記の溝をどこまで埋めることができるかが焦点となるだろう。

10. 日本での登録システムの動き

“どこに登録するか”に関して、日本ではUMINセンター (University hospital Medical Information Network) が登録データベースの構築を進めている。進捗に関しては2005年2月初めに衛星放送、インターネット経由での説明がなされる予定であり、ホームページ (<http://www.umin.ac.jp/>) からアクセス可能となるので参考にさせていただきたい。

11. おわりに

臨床試験の登録と公開の問題は、前述した出版バイアスや資源の浪費に関係するのみでなく、「試験に参加した被験者に対して研究結果を伝える」問題とリンクする。臨床試験に係わる者が常に抱えている問題であるが、結果を知る権利と結果を知りたくない権利が混在する極めて微妙な問題である。この件に関して本章では論じないが、興味ある読者は参考文献16を参照していただきたい。いずれにしても、臨床試験の登録と公開に関してオープンで建設的なディスカッションがなされることを望む。

参考文献

- 1) ヘルシンキ宣言日本医師会訳. http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html
- 2) Dickersin, K., Rennie, D. Registering Clinical Trials. JAMA, 290 : 516-523, 2003.
- 3) Rennie D. Trial Registration. JAMA. 2004 ; 292 : 1359-1362.
- 4) GSK media room. <http://www.gsk.com/media/archive.htm> 2004 ; June18.
- 5) Glaxo Smith Kline clinical trial register. <http://ctr.gsk.co.uk/medicinelist.asp>. Accessed Dec.7, 2004.
- 6) Sykes, R. Being a modern pharmaceutical company. BMJ. Oct 317 : 1172-1180, 1998.
- 7) 清水直容, 津谷喜一郎. 50 years of clinical trials-Past, Present and Future-. 臨床評価, 26 ; 453-474, 1999.
- 8) 金子善博, 津谷喜一郎. ランダム化比較試験の登録に関するロンドン会議報告. 臨床評価, 27 ; 491-501, 2000.
- 9) 第25回日本臨床薬理学会プログラム・抄録集. 2004 ; 35 : S101-S103.
- 10) DeAngelis, C.D., Drazen, J.M., Frizelle, F.A., Haug, C., Hoey, J., Horton, R., Kotzin, S., Laine, C., Marusic, A. Overbeke AJPM., Schroeder TV., Sox HC., Van Der Weyden MB. Clinical Trial Registration. A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. JAMA, September 15 : 292 : 1363-1364, 2004.
- 11) World Health Organization. Research Policy and Cooperation. <http://www.who.int/rpc/sum->

mit/en/index.html.

- 12) The Mexico Statement on Health Research : Knowledge for better Health. http://www.who.int/rpc/summit/agenda/en/mexico_statement_on_health_research.pdf.
- 13) WHO seeks system for tracking global clinical trials. Nature. 11 November 2004 ; 432 : 137.
- 14) <http://www.clinicalstudyresults.org/>
- 15) PhRMA Clinical Study Results Database Proposal. http://www.clinicalstudyresults.org/primers/Clinical_Study_Results_Database.pdf.
- 16) Fernandez, C.V., Kodish, E., Weijer, C. Informing study participants of research results : An ethical imperative. (研究参加者に研究結果を伝えることの倫理的責務, 岡本珠代 訳). 臨床評価, 31 ; 635-645, 2004.

厚生労働省科学研究費補助事業による 20の診療ガイドラインがカバーする 医療費の推計

津谷喜一郎* 菊田健太郎*

【目的】厚生労働省科学研究費補助金を用いた診療ガイドラインは、1999年度から計20疾患について作成され、公開されつつある。診療ガイドラインは合理的な診療をサポートするものであり、日本の医療に大きな影響を与えると考えられる。平成11年度の患者調査報告のデータを用いると、この20のガイドラインで、入院患者の32%、外来患者の26%をカバーするとされる。では、日本の医療費のどの程度を占めるであろうか？

【方法】平成11年度の患者調査から、疾患別、入院と外来別、一般と老人医療別の推計患者数を用いて、年間延べ利用日数を算出した。同年の社会医療診療行為別調査報告から、1日あたりの医療費を算出した。上記の手順で求められた、年間延べ利用日数と1日あたりの医療費を乗じることにより年間医療費を推計した。疾患分類としては厚生労働省による傷病中分類(119分類)を用いた。ただしガイドラインの課題名としての疾病名と傷病中分類とが対応しない5疾患(急性心筋梗塞、脳梗塞、胃潰瘍、関節リウマチ、大腿骨頸部骨折)については、傷病小分類の患者数で比例配分した。

【結果】119分類としての総医療費は21兆7,975億円、総薬剤費は5兆6,929億円である。ここでは医療費の多い順に5疾患を示す。()の中は医療費と薬剤費。高血圧症(1兆4,147億円, 6,584億円)、脳梗塞(1兆1,462億円, 3,028億円)、糖尿病(8,172億円, 2,837億円)、急性心筋梗塞(5,362億円, 1,743億円)、喘息(3,895億円, 1,557億円)。20疾患全体として医療費は計7兆386億円、総医療費の32.3%、薬剤費は2兆3263億円、総薬剤費の40.9%を占める。求めた疾患別の医療費を疾患毎の総患者数で除したものを1人当たりの医療費とする。1人当たり医療費として高額なものは、大腿骨頸部骨折(322万円)、肺癌(232万円)、肝癌(205万円)、アルツハイマー(187万円)、脳出血(154万円)であった。

【考察と結論】医療費では32.3%、薬剤費では40.9%と、20のガイドラインがカバーする疾患は経済学的にも大きなウェイトを占めた。高血圧症は医療費中最も高額を占めた疾患だが、患者数が719万人と多く、1人あたりの医療費

年間医療費

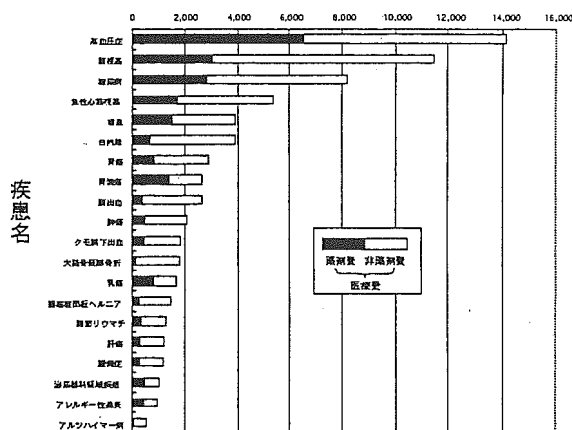


図 20ガイドラインがカバーする疾患の薬剤費と医療費

を考えると高額な疾患ではない。

今回分析した医療費は、医療保険でカバーする直接コストのみであり、カバーされない直接コストや間接コストは含まれない。傷病中分類はレセプトを基礎としており、「主疾患名」が用いられ、他疾患への併用薬などが混入している可能性がある。また、分類についても、傷病中分類のカテゴリーは解析や今後の方針を立てるにはやや広い。分類法の再検討、ICDとの対応、包括化におけるDPC (Diagnosis Procedure Combination) との対応などが望まれる。風邪や花粉症などのような季節変動が大きい疾患などにも対応できる通年的なデータベースの開発も望まれる。

医療費において相当の額をカバーする診療ガイドラインの質管理、特に薬物療法についての質管理が求められる。また、経済評価のための情報基盤の一層の整理が望まれる。さらに、診療ガイドライン中に、臨床経済学、薬剤経済学分析の結果をどうとりこむのか、アルゴリズムに関する研究と議論の活性化が期待される。

【謝辞】

研究にあたって協力を得た厚生労働省医政局研究開発振興課・医療技術情報推進室に謝意を表す。

【参考文献】

- 1) 武末文男. 診療ガイドラインを取り巻く状況—日本: 作成状況, 活用・評価のシステム作り. EBMジャーナル 2003; 4 (3): 307-9.
- 2) 橋本英樹. 既存統計を用いた保険ポートフォリオ作成の試み. 社会保険旬報 2003, No. 2181: 17-22.
- 3) 菊田健太郎, 福田敬, 島村治子, 津谷喜一郎. 疾患別年間医療費の推計. 病院管理 2003; 40 (Suppl.): 260.
- 4) 津谷喜一郎, 菊田健太郎, 福田敬. 疾患別年間医療費からみた医療経済. 毎日ライフ 2004年1月号: 47-51.

* 東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

第 35 卷第 3 号 特集/臨床薬理と Translational Research

巻 頭 言

基礎的研究の成果を臨床的に実用化するために、これまで多くの労力と長い年月を要し、「患者への貢献」という最終的な目標を見失うことも稀ではなかった。しかし、分子生物学研究の急速な進歩は、ヒトゲノムをはじめとする新たな情報や技術をもたらし、基礎的研究成果を臨床の成果として結実させる道程が決して遠くないものであることを認識させた。患者の QOL 改善や生命予後の延長を最終的な目標として、生命科学研究の成果を迅速に、診断、治療、発症予防などに結び付けるために必要とされる各種段階の研究（プロセス）を、「Translational Research」と呼んでいる。Translational research を実践し成功させるためには、「臨床の場」と「研究室」の間に双方向での情報や技術の translation が必須であり、それを支援する産・官・学にも有機的な連携が求められる。本特集では、「臨床薬理と Translational Research」をテーマに、translational research にさまざまな立場で関わっているエキスパートの先生方にご執筆をいただいた。

第 1 章では、わが国の遺伝子治療のパイオニアとして実際に translational research に携わっている大阪大学医学系研究科遺伝子治療学の中神啓徳先生と浦聖恵先生、同臨床遺伝子治療学の森下竜一先生に、これまでの経験と今後のゲノム医療の方向性について執筆いただいた。

第 2 章では、translational research を成功させるため必須である臨床試験のシステム整備について、国立がんセンター中央病院通院治療センター治験管理室の藤原康弘先生に論じていただいた。

第 3 章では、translational research 推進のために、アカデミアの立場から何をなすべきかを、浜松医科大学臨床薬理学の大橋京一先生に執筆いただいた。

第 4 章では、企業側の立場からみたわが国での translational research の現状と今後の課題について、日本製薬工業協会研究開発委員会の伊藤継孝先生、了戒純一先生の両先生に執筆いただいた。

Translational research を実践するうえで、臨床薬理学の役割は極めて大きい。今回の特集は、わが国での translational research の進むべき方向性を示していると思われ、読者の先生方が translational research を実践するための一助となることを祈っている。

2004 年 5 月

浜松医科大学臨床薬理学

渡邊 裕司

〈抄録〉 第 24 回 日本臨床薬理学会年会 2003 年 12 月 11~12 日 横浜
シンポジウム 2: 我が国における Essential Medicine を考える

1. はじめに

—臨床薬理学と Essential Medicine の概念—

渡 邊 裕 司*

【はじめに】

Essential Medicine とは WHO により提唱された概念および活動であり、これまで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概念は、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応用が期待されている。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我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、Essential Medicine 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。我々は、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」活動を行ってきた。本シンポジウムでは、班研究を通じて検討を行ったいくつかの項目について紹介する。

【途上国における WHO による Essential Medicine の意義】

Essential Medicine 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、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と、

発展途上国における医薬品の絶対量の不足という社会的状況の中で、Essential Medicine がプライマリヘルスケアの重要な構成要素として認識され、1975 年 WHO によりその概念が定義された。WHO は 1977 年、最初の Essential Medicine 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記載されている。その選定クライテリアには、1) 臨床試験により立証された有効性、安全性のデータ、2) 様々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、などの諸条件が挙げられ、コストも重要な要素であることが強調されている。

WHO による Essential Medicine 政策は、これまで発展途上国における適切な医薬品の供給を促し、医療の質の向上に多大な貢献をしてきた。

【わが国の医薬品使用の現状と Essential Medicine】

日本では現在、成分として約 3,000、剤型や用量、市販名などの違いを含めた品目数では約 17,000 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持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、明確な基準を持たない医療機関も多く存在する。さらに、同規模の医療機関を比較すると、その採用数には約 2—3 倍の大きな較差が存在する。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、調剤ミスの原因」であること、さらに医薬品投入量の上昇にも関連することが指摘されており、Essential Medicine 導入は、薬物の不適正な使用に伴う有害事象の発生を抑制するとともに、医薬品投入量の上昇に歯止めをかけ、医療費にお

* 浜松医科大学臨床薬理学
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1