

ル群は1998年10月1日～12月31日に入院した患者であり、そのプライマリ・ケア医には連絡を行わなかった。これら2群間で、医師に対する介入、受診、検査、スタチン処方およびCHDのアウトカムに関するコストを比較した。その結果、介入群では、受診・検査・スタチン処方の回数がコントロール群と比較して有意に多かった。米国での高脂血症治療ガイドライン（NCEP：national cholesterol education program）の目標LDLコレステロール値を達成している患者の割合は、介入群（55%）の方がコントロール群（18%）よりも有意に高く、介入群ではCHDのアウトカムも改善された。医師に対する介入のコスト（薬剤師への給与、郵便料金および電話代）は\$102,941（約1,135万円）であった。介入群とコントロール群の患者において、スタチン治療のコストはそれぞれ\$352,365（約3,887万円）と\$200,087（約2,207万円）、受

診・検査のコストはそれぞれ\$48,097（約531万円）と\$27,367（約302万円）、そしてCHDのアウトカム（心筋梗塞、冠状動脈バイパス術、経皮経管冠状動脈形成術PTCAなど）のコストはそれぞれ\$1,073,495（約1億1,541万円）と\$1,741,220（約1億9,206万円）であった。総費用は、コントロール群では\$1,968,674（約2億1,714万円）であったのに対して、介入群では\$1,576,898（約1億7,393万円）であり、2年間で患者1名あたり\$1,394（15万3,758円）を削減することができた（\$1=110.3で換算）。結論として、CHD患者に関して、薬剤師主導型の比較的単純な医師に対する介入により、血清脂質の検査やスタチン治療の状況が有意に向上し、CHDのアウトカムも改善した。著者らは、この介入はCHD患者における医療費の削減をもたらすことが可能であると結論付けている。

## 薬剤師にとって必要なエビデンス(6)

富山大学附属病院薬剤部

吉田 直子 Naoko YOSHIDA 今井 里佳 Rika IMAI 松森 智士 Satoshi MATSUMORI  
堀 雄史 Katsuhito HORI 村崎 善之 Yoshiyuki MURASAKI 川上 純一 Junichi KAWAKAMI  
足立伊佐雄 Isao ADACHI

**標題** ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing-2004

**著者** Predersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ

**出典** Am J Health-Syst Pham 2005, 62, 378-390.

**抄録** 米国病院薬剤師会 (以下, ASHP) では, 医薬品使用のプロセスの管理と改善における薬剤師の役割に焦点を当てて, 全米規模での状況調査を1998年から毎年行っている。その調査では, 医薬品使用のプロセスを処方, 転記(transcribing)<sup>#1</sup>, 調剤, 投薬, モニター, 患者教育の6段階に分けて, 毎年2つの段階について結果をまとめている。2004年に行った本研究では, 最初の二段階である処方と転記について調査を行っており, 前回(2001年)の結果との比較も報告している。方法としては, 米国SMGマーケティング社の6,837施設の病院に関するデータベースから, 連邦専門機関, 退役軍人病院を除いた一般病院および小児外科病院の薬剤部長を無作為に選択し, 薬剤部が設置されていない病院, 常勤の薬剤部長が不在の病院および薬剤部長の名前を公表していない病院を除いた1,183施設の病院を調査対象とした。対象施設の薬剤部長宛にアンケートを送付して, 回答がない場合には手紙や電話で協力を要請した。協力者に対しては, ASHPの会員サービス等に利用できる25ドル相当の謝礼を提供した。その結果, 回答率は41.7%であった。薬事委員会 (pharmacy and therapeutics committee) の開催頻度は2001年の調査結果と比較して増加しており, 病院での薬物療法をモニターし, 管理するための努力がさらに成されていることが示唆された。薬事委員会はほぼすべての病院で組織されており, 医薬品集 (formulary)の作成と管理, 医薬品ポリシーの策定, 有害事象のレビュー, 医薬品使用の評価, 治療ガイドラインの導入, 医薬品使用に関するスタッフの研修などを主に行っていた。医薬品集の作成においては, QOL情報を使用する病

院の割合が増加しており, コストに基づいた医薬品選択から脱却しつつあることが示された。医薬品集には採用されていない医薬品の使用率は上昇しているものの, エビデンスに基づいた治療ガイドラインの使用も増加しており, 処方の改善に向けたより包括的なアプローチがなされるようになってきたことが示唆された。約8割の病院において, 薬剤師は処方モニターして管理するために医薬品使用の評価を行っており, このような取り組みは, 特に小規模病院において以前の調査時よりも進んでいた。薬剤部が提供する医薬品情報サービスの利用状況に関しては, より効率的でアクセスしやすいオンラインでの医薬品情報源の使用によって, 低下し続けていた。また, 処方オーダーリングシステムの導入は5年前より推奨されているにも関わらず実際には遅く, 現在でも5%未満の病院でしか採用されていなかった。まとめとして, 2004年のASHPの調査結果より, 病院薬剤師は薬物療法システムにおける処方と転記のステップにおいて医薬品使用の継続的な改善を図っていることが示された。

**標題** Prescription errors in UK critical care units

**著者** Ridley SA, Booth SA, Thompson CM, the Intensive Care Society's Working Group on Adverse Incidents

**出典** Anaesthesia 2004, 59, 1193-1200.

**抄録** 英国の病院では有害事象の発生率は10%以上と推定されるが, 実際の頻度は明らかにはされていない。有害事象の主要因として薬剤処方のエラー (過誤) があり, 多くの場合にこれは回避可能と考えられる。処方エラーは, 高齢者, 複雑な緊急処置, 長期入院などに関連があるため, 救急治療 (critical care) の現場では日常化している可能性がある。また, 処方エラーは罹患率や死亡率の上昇だけではなく, 入院期間の延長や医療費の増

注1: 薬剤投与に関する医師の手書き指示せんの内容を, 薬剤師がコンピュータ上の調剤システムや薬歴記録に手入力する業務。

大も招くことが示されている。英国政府は「より安全な国民医療サービス (NHS) の構築：薬物治療上のエラーの改善」と題した声明を発表したが、救急医療施設における処方エラーを含む有害事象の実態は明らかにはされていない。そこで本研究は英国救急医学会ワーキンググループの研究として、救急医療における処方エラーとそれにより引き起こされた有害事象に関するデータを国レベルで収集し、エラーの発生率や変化を算出することを目的とした。24ヵ所の救急医療施設を対象として、2003年9月1日～10月19日の4週間で調査を行った。調査期間中に発行されたすべての処方せんの枚数と処方薬剤を記録した。エラーは、英国国民医薬品集 (BNF: British National Formulary) に記載されている用法・用量との比較によって特定した。なお、輸液、栄養剤および血液製剤は対象薬剤から除外した。その結果、4週間で21,589枚 (患者1人あたり15.3枚) の処方せんが発行され、その15% (3,141枚, 患者1人あたり2.2枚) に1つ以上のエラーが発見された。エラーが見出された処方せんのうち、1枚には4件、339枚には3件、1,496枚には2件、1,305枚には1件のエラーがあった。エラーに関係した薬剤の91.3%は、循環器系 (24.2%)、血液・栄養 (19.9%)、中枢神経系 (16.1%)、感染 (12.5%)、麻酔 (9.4%)、消化器系 (5.3%) および内分泌系 (4.1%) に分類されるものであった。エラーの内容としては、用法・用量がBNFに準じていない、処方内容が不明瞭である、薬剤名の記載が標準的ではない、または読み取れないなどが47.3%を占めた。適正に処方されていなかった薬剤は294剤であり、その主なものは塩化カリウム (10.2%)、ヘパリン (5.3%)、硫酸マグネシウム (5.2%)、パラセタモール (3.2%) およびプロポフォール (3.1%) であった。エラーの多くは軽度あるいは有害事象には至らないものであったが、全処方数の2.8%に相当する618枚 (19.6%) については重大で生命に関わる可能性のある内容であった。以上の結果から、エラーは主に処方作成の段階で起こることがわかった。救急医療における処方せん枚数やエラーの割合は、他の診療科と比べて高いように見えるが、深刻なエラーを引き起こす可能性は他のハイリスクな業務領域と同等である。しかし、多くのエラーは回避可能なリスクであり、改善の余地はありと著者らは結論づけている。

標題 Evaluation of the clinical value of pharmacists' modifications of prescription errors

著者 Buurma H, De Smet P.A.G.M., Leufkens H.G.M., Egberts A.C.G

出典 Br J Clin Pharmacol 2004, 58, 503-511.

抄録 1990年代より医療における、特に医薬品に関連したエラー (医療過誤や不適切な医療行為・医薬品使用など) に対する関心が高まり、薬剤師の職能によってエラーへの対処を図るような研究がなされるようになってきた。すでにいくつかの観察研究によって、薬剤師が医薬品に関連した問題点を見出し、回避することに貢献できることが示されている。そこで本研究では、処方エラーを訂正することを目的とした薬剤師による介入の臨床的価値を評価するために、薬局で修正された処方せんに基づいた調査を行った。方法として、1999年2月25日～3月12日の指定した日にオランダ国内の調剤薬局 (141ヵ所) で受け付けた処方せんのうち、修正された2,014枚の処方せんを対象とした。各処方せんの修正点を医療専門職者4名 (薬局薬剤師、病院薬剤師、一般医、内科専門医または非実務系の医学/薬学専門家) からなる調査団 (委員会) により評価した。各修正点について、3段階 (有益、無益または中間) での一般評価を行った後に、調査者はそのアウトカム (副作用の回避、有効性の向上、その両方およびその他の点から)、有効性の向上の起こり得る可能性と重要性、そして介入しなかった場合の副作用の起こり得る可能性と重要性を評価した。本研究では、最初の一般評価の段階で抽出された144件のうち、全評価で確実に有益な介入であったと判断された90件について、さらに検討を行った。結果として、オランダでは薬局薬剤師により処方せん約200枚に対して1件の割合 (0.49%) で有益な修正がなされていた。これらの介入のうち、約半数 (49.8%) は副作用の回避を目的としており、29.2%は薬物治療の有効性に関する有益な修正であり、8.6%は有効性と副作用の両方に関わるものであった。調査者の評価は、医薬品に関連した問題点のカテゴリー (禁忌、薬剤の重複、相互作用、投与期間、時代遅れの治療内容、薬剤選択の誤り、投与量の誤り) の間で大きな差があった。個々の介入 (n=83) の効果は様々であり、そのうち53%の介入は比較的高く評価された。結論として、薬剤師による介入は、医薬品に関する問題点をきちんと整理するような処方の修正を導いていた。薬剤師はこのような介入を通じて、薬物治療の質の向上に寄与することが可能である。本研究データを外挿すると、オランダ国内のすべての薬局において1日あたり約2,700件 (1.6件/薬局/日) の有益な介入がなされていると推定できる。多くのケースにおいて、薬剤師による処方修正に関する介入は患者の健康状態に大きく関わるものであると調査者は評価している。

標題 Pharmacist surveillance of adverse drug events

著者 Forster AJ, Halil RB, Tierney MG

出典 Am J Health-Syst Pharm 2004, 61, 1466-1472.

抄録 病院や薬局において患者の安全性を確保することは重要な課題の一つである。数カ国からの報告でも2.5～16.6%の入院患者が治療に関与した問題や有害事象を有している。有害事象の中でも特に、医薬品使用に起因する薬物有害事象（以下、ADE）は最も多く、全有害事象の1/5を占めている。ADEを低減させるためにはそれを記録することが必要であるが、日常業務の中で正確にADEを特定することは困難である。例えば、カルテの週次の調査は、実施するためにコストが必要であり、エラーやADEが記録されていなければ見出すことはできない。また、他の方法としてインシデントの自発報告もあるが、これは医薬品使用のエラーはより多く収集できるが、ADEを見出すことはできない。そこで、記録や報告に頼らない方法としてADEサーベイランス（監視）が有用と考えられる。本研究では、実際に惹起されたADE、回避可能であったADEおよびADEが生じる可能性があった事例の発生率を、薬剤師によるサーベイランスによって調査した。また、ADEに関与した医薬品群についても特定した。方法として、2003年4月28日～5月26日の間にカナダのオタワにある教育病院の総合内科(30床)に入院していた全患者を調査対象とした。一名の薬剤師が、他の医療スタッフとのコミュニケーション、全入院患者のカルテ調査およびインシデントの自発報告に関する検討を通じて、新たな症状の発現または既往症の悪化、重大な臨床検査値異常および薬物治療・医薬品使用のエラーに対するサーベイランスを実施し、ADEに関連する情報とそのアウトカムをすべて記録した。この情報を2名の内科医が評価して、アウトカムをADE、回避可能なADEおよびADEの可能性があった事例の3つに分類した。その結果、延べ患者数543名・日においてADEは24件(4.4件/100名・日)で、そのうち回避可能なADEは14件(2.64件/100名・日)あり、またADEの可能性があった事例は13件(2.4件/100名・日)であった。全ADEのうち3件(13%)は命にかかわるもの、11件(46%)は深刻なもの、そして10件(42%)は重大なものであった。24件のADEは9群の医薬品と関係があり、そのうち、糖尿病用薬、抗生物質、糖質コルチコイドおよび鎮静・催眠薬の4群で17件(71%)を占めた。以上より、薬剤師によるサー

ベイランスによって100名・日あたり4.4件のADEが見出され、そのうち約半数は回避可能であることが明らかとなった。そして、すべての回避可能なADEやADEの可能性があった事例は、薬物治療における処方オーダリングや投与の段階で起きていることがわかったと著者らはまとめている。

標題 Impact on drug costs and utilization of a clinical pharmacist in a multisite primary care medical group

著者 Walker S, Willey CW

出典 J Manag Care Pharm 2004, 10, 345-354.

抄録 現在の医療では、様々な理由によって医薬品の使用量やコストが増加している。例えば、高価な新薬が導入され、患者への直接的な医薬品広告<sup>注2</sup>により、患者自身が高価な医薬品を求めるようになってきている。また、すでに市販されている医薬品についても、適応の拡大は使用量の増加につながると考えられる。そこで本研究では、各処方医が独自に処方している医薬品のコストや使用状況を調査し、その情報に基づいて薬剤師が医師に対して教育的プログラムを提供することにより、薬剤コストや利益の変化を測定することで薬剤師の介入によるアウトカムを評価した。対象薬剤は、抗ヒスタミン薬、ステロイド点鼻薬、プロトンポンプ阻害薬、H<sub>2</sub>受容体阻害薬、抗うつ薬、NSAIDs、抗菌薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬およびスタチンの10薬物群を含む8つの治療領域とした。1998年に行われた教育プログラムを受ける対象は、各々独立して教育施設を離れ、現在では外来診療に携わっているプライマリ・ケア医65名（内科医50名、小児科医14名、開業医1名）のグループとした。比較するための指標として、1999年と2000年に調査されたNovartis Pharmacy Benefit Reportの1998年と1999年の全米データを用いた。薬剤コストは、登録メンバー1名・年あたり（以下、PMPY：per-member-per-year）の平均コスト、1処方あたりの平均コストおよびPMPYの処方せん枚数で算出した。その結果、1998～1999年にかけてのPMPYの薬剤コストの増加率は、全米での健康保険データでは31.2%であったのに対して、本医師グループ（前年の増加率は29.8%）ではわずかに1.7%であった。医薬品の使用量については、PMPYの処方せん枚数で比較した場合に、全米データでは変化はなく、本グループでは4.0%の増加であり、その

注2：米国では許可されている。なお日本では、患者である一般消費者を対象とする啓蒙広告は認められているが、医療用医薬品の直接的な広告は薬事法施行令と厚生労働省通達によって禁止されている。

内訳は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬およびスタチンがそれぞれ23.8%、20.0%および16.0%増加し、抗菌薬は8.1%減少した。1処方あたりの平均コストは、全米データは31.2%増加したのに対して、本グループでは2.1%減少した。本グループにおける平均薬剤コストの減少は、ジェネリック医薬品を含む多くのお勧め薬 (preferred drugs) の使用が増加したこと起因していた。以上より、薬剤師によってプライマリ・ケア医のグループに行った処方医への教育プログラムによって、1処方あたりの平均コストが低下し、外来患者に対する薬物治療に関わる経費を減少させることが可能であると著者らは結論づけている。

**標題** Pharmacist-provided anticoagulation management in United States hospitals : death rates, length of stay, Medicare charges, bleeding complications, and transfusions

**著者** Bond CA, Raehl CL

**出典** Pharmacotherapy 2004, 24, 953-963.

**抄録** 本研究では、薬剤師が入院中のメディケア患者に対して支援する凝固療法の管理とヘルスケアに関する複数の指標 (死亡率、入院期間、メディケアの支払い額、出血の合併症および輸血の頻度) との関係性を調査して、薬剤師が提供する疾患管理の有用性を評価した。1995年のNational Clinical Pharmacy Servicesデータベース<sup>註3</sup>と1995年の病院向けメディケア・データベースを用いて、955施設における抗凝固療法を必要とする入院患者717,396名について調査した。その結果、ヘパリン抗凝固療法に関して、薬剤師の支援がない施設(758ヵ所)では、薬剤師の支援がある施設(197ヵ所)と比較して死亡率は11.4% ( $p < 0.0001$ )、在院日数は10.1% ( $p < 0.0001$ )、メディケアの支払い額は6.6% ( $p < 0.0001$ )、出血の合併症は3.1% ( $p = 0.0009$ )、そして出血の合併症による輸血の頻度は5.5% ( $p = 0.0008$ )高かった。ワルファリン抗凝固療法に関しては、薬剤師の支援がない施設(858ヵ所)では、薬剤師の支援がある施設(97ヵ所)と比較して死亡率は6.2% ( $p < 0.0001$ )、在院日数は5.9% ( $p < 0.0001$ )、メディケアの支払い額は2.2% ( $p < 0.0001$ )、出血の合併症は8.1% ( $p < 0.0001$ )、そして出血の合併症による輸血の頻度は22.5% ( $p < 0.0001$ )高かった。調査を行った施設のうち、ヘパリン抗凝固療法に薬剤師の支援がない施設群 (総患

者数568,799名)においては、4,664人の死亡、494,855人・日の在院日数、145人の出血の合併症、651,274,844ドルの患者負担金、そして輸血のために9,784単位の血液が過剰に必要であった。ワルファリン抗凝固療法に薬剤師の支援がない施設群 (総患者数633,177名)においては、2,786人の死亡、316,589人・日の在院日数、429人の出血の合併症、234,275,490ドルの患者負担金、そして輸血のために8,991単位の血液が過剰に必要であった。本研究の限界として、関連性や直接的な関係は判断できるものの、その因果関係については証明できない。また、用いたデータは1995年のものであるため、現在の費用はさらに高額になるかもしれない。そして、当時は低分子ヘパリンが使用され始めた時期であり、本データは今日のヘパリン抗凝固療法を反映していない可能性もある。しかし、本研究の調査対象患者は抗凝固療法を必要とする全入院患者の28.3%を占めており、全米の入院患者の35.0%がメディケアを使用することを考慮すると、本調査結果は医療保険制度に対して重要な意味をもつと考えられる。本研究は抗凝固療法に薬剤師の支援が及ぼす影響を評価した最初の大規模調査であり、今後の更なる研究が待たれると著者らはまとめている。

**連載後記** 2004年偶数月の「最近の文献情報」は、「薬剤師にとって必要なエビデンス」と題して、富山大学(旧称：富山医科薬科大学)附属病院薬剤部が担当させていただきました。その内容としては、薬剤師の活躍によって薬物治療・医薬品使用が質的に向上するというような実務研究や業務報告を中心にご紹介いたしました。我が国においては、日本病院薬剤師会(以下、日病薬)会員の皆様が日々の薬剤師業務や医療薬学研究において大いに成果を挙げていらっしゃるようですが、海外においても多くの薬剤師が様々な方面に渡って活躍しています。日病薬では、国際交流委員会(委員長：鍋島俊隆氏)が中心となって、FIPなどの国際薬剤師学会への参加助成、海外への薬剤師研修者の派遣、海外からの薬剤師指導者の招聘などの国際交流事業を行ってきています。近年では、エビデンスに基づく医療 (EBM) の概念が重要であること、また、EBMを実践するためには質の高いエビデンスが必要であることが理解されてきました。そのような中で、エビデンスに基づいた薬剤師業務を展開し、薬剤師が評価されるようなエビデンスを創出することの意義を示す最近の海外文献を主に取り上げた次第です。興味を持って御覧いただいた日病薬会員の方々に心より御礼申し上げますと共に、本連載を担当する機会をお与え下さいました日病薬誌の山田勝土編集委員長に感謝申し上げます (川上記)。

注3：全米で最大の病院・臨床施設の薬局データベース。

## 「薬剤疫学における研究倫理」に関する検討報告書

日本薬剤疫学会「薬剤疫学研究と倫理」タスクフォース

大橋靖雄 (東京大学大学院医学系研究科 生物統計学/疫学・予防保健学)

岡本悦司 (国立保健医療科学院 研究情報センター)

久保田潔 (東京大学大学院医学系研究科 薬剤疫学)

津谷喜一郎 (東京大学大学院薬学系研究科 医薬経済学)

2001年11月に「これからのPMS」を全体テーマとして開催された日本薬剤疫学会の第7回学術総会がきっかけとなり、「PMS検討会」が2002年5月に設置された。この検討会は、1年の検討期間を経た2003年7月に「わが国におけるPMSの今後のあり方」に関する検討報告書<sup>1)</sup>を学会に提出し、評議員会において承認された。この報告書は、薬剤疫学とPMSの現状を広範にまとめたものとして認められる一方、今後の方向に関する問題点の解明が十分ではないとの意見があり、具体的な課題は学会内にタスクフォース(TF)を設置して検討することになった。なかでも倫理の問題は緊急を要することから、「薬剤疫学研究と倫理」TFが2004年3月に発足した。

### タスクフォースの方針、姿勢、検討方法

#### 1. 目的

厚生労働省と文部科学省により「疫学研究に関する倫理指針」(2002)と「臨床研究に関する倫理指針」(2003)(以下疫学指針,臨床指針)が相次いで施行され、さらに2004年年末の改正を経て、薬剤疫学研究にも指針の遵守が求められている。しかし、どのような研究にどの指針が適用され、何を守らなければならないのかについては、全国的に経験の蓄積に乏しい。大学や病院等の研究機関に

おける扱いや解釈にバラツキがあると、研究が円滑に進まない事態も危惧される。このような事態を避け、薬剤疫学研究を倫理的にも科学的にも正しい姿に発展させることを本TFの目的とした。

疫学指針、臨床指針は、指針そのものである本則と、具体的な細則で構成されているが、とくに薬剤疫学研究を意識した細則は含まれないことから、ここでは薬剤疫学研究の特性を踏まえて検討した。倫理上配慮すべき事項を明確にした結果は、学会のwebsiteに公開して会員の意見を求め、会員の総意を得た報告書を厚生労働省ならびに主要な研究機関などの関係先に提出し、指針の見直し、細則への採用を働きかけることを目標として検討を進めた。

#### 2. 薬剤疫学研究と2つの指針およびその他の基準

薬剤疫学研究は、医療の現場、薬の使用実態下における観察研究、疾病の予防、治療への介入を伴う臨床試験、さらには有害事象、副作用の自発報告をはじめとする安全性監視のための諸活動と研究などを含んでいる。どの指針を適用するかは研究の種類によるが、疫学指針や臨床指針にすぎ間や重複があると、研究を計画し、実施する際の妨げとなる。ここでは、観察研究には疫学指針、介入研究、臨床試験には臨床指針を適用するもの

と考へて検討を進めたが、指針の適用範囲は、今後さらに明確に示されるように要望する。

薬剤疫学研究の実施者についてみると、薬を使用する医療側の研究者や、公的機関が主体となつて行う研究者主導型の研究や公的機関主導型の研究と、製薬企業が主体となつて行政当局の制度に従つて行う研究がある。一方、2つの指針は法的性格をもち、疫学指針は法律の規定に基づき実施される調査、臨床指針は他の法令および指針の適用範囲に含まれる研究を対象外としている。たとえば、企業が行う市販後調査は、臨床指針について国立国際医療センターが管理する website の Q & A によれば、「薬事法に基づく医薬品の市販後調査の基準 (GPMSP) に従う必要がある」とされているが、指針以前の 2000 年に改正された GPMSP (good postmarketing surveillance practice) には、倫理審査や対象者の同意について明確な規定がない。また、GPMSP は 2005 年 4 月に廃止されて GPSP (good postmarketing study practice) と GVP (good vigilance practice) に分かれたが、常に多くの指針や基準を矛盾なく維持することは困難であり、なるべく少数に整理したほうがよいと思われる。

各種の指針等の適用範囲にはあいまいな点があり、早急に再整備されるように要望するが、指針が対象外としているから倫理的配慮の必要がないということではない。個人の尊厳、人格、プライバシーを守ることは、法律以前に人を対象とするすべての研究に求められる倫理の原則である。法律が絡む問題は、指針、基準の改正で整備していただくように要望し、ここでは法的な側面には触れず、人を対象とするすべての研究に共通な倫理の原則を踏まえて、薬剤疫学研究ではどうあるべきかを検討することにした。

### 3. 人を対象とする研究に共通な倫理の原則と薬剤疫学研究

人を対象とする研究が倫理的であるための原則としては、個人の自律性の尊重 (respect for autonomy)、害をなさずに (non-maleficence) 利益を大きくする (beneficence) こと、研究の負担

と利益の公正性 (justice)、などが挙げられており<sup>2,3)</sup>、研究を倫理的に正当化するためには、次の3つのアプローチが必要とされている<sup>3)</sup>。

Goal-based: 社会の福祉にとって重要な研究課題をとりあげ、成果を上げ得るようにする。

Duty-based: 研究者 (医師) の義務として、対象者 (患者) のリスクと不利益を最小化して許容可能にし、対象者の人権と尊厳を守る。

Rights-based: 個人の自己決定権を尊重し、プライバシーを守る。

薬剤疫学研究でも3つのアプローチを尊重し、その間のバランスをとることが大切であるが、とくに“goal-based”に関連して薬剤疫学研究に求められる公益性と社会性は重要である。すなわち、PMS 検討会報告書<sup>1)</sup>の各論 12 は「倫理の問題」であるが、そこにある次のような記述を重視して検討を進めた。

薬の適正使用の確立を目指す薬剤疫学研究は、国民医療への還元という社会的倫理性をもつべきであり、薬剤疫学研究における倫理の問題は、社会に正しい情報を還元する側面と、個人の尊厳と情報を守る側面の接点にあると考えられる。

### 4. 検討の方法、内容、範囲

薬剤疫学研究を「薬の使用とその結果、効果や影響に関する研究」とする定義<sup>4)</sup>に従ったが、多くは医療の現場における観察研究であるから、おもに疫学指針を参照しつつ検討を進めた。さまざまな研究の課題に応じて選択されるさまざまな研究方法について、配慮すべき倫理的事項を検討したが、研究方法は PMS 検討会の報告書<sup>1)</sup>に従って分類した。

個人の人権と情報の保護に対しては同意と匿名化が、社会的な倫理性に対しては情報公開への配慮が必要と考へて検討を進めた。具体的な個々の研究について何を要求すべきかは倫理審査委員会が決めるものと考え、審査において考慮されるべき事項を検討するために、企業による市販後調査の取扱規定や様式をインターネット上に公開している医療機関について調査するとともに、当学会

のホームページを通して会員に審査事例の提供をお願いし、現状を調査することにした。

まず、疫学指針においてどのような研究が指針の対象か、対象外かを簡潔に表したアルゴリズム<sup>5)</sup>を参考とし、case by caseに要求される事項を補完して表現の明確化を試みた。さらに、上記の現状調査の結果を踏まえ、薬剤疫学研究で配慮すべき倫理的な事項を検討して同様のアルゴリズムに表し、研究方法と用いるデータの種類の一覧表に整理することにした。

## 5. 用語の整理

個人情報保護法には「個人情報」の定義が記載され、疫学指針にはさらにその他の用語の定義が記載されているが、薬剤疫学研究で明確にしておきたい事項については下記の用語を用いた。

**個人情報：**個人情報保護法では「生存する個人に関する情報であつて、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む）」とされているが、ここでは、次のように、個人の識別情報と個人のデータを区分する。

**個人識別情報：**氏名、生年月日、住所、居所、電話番号など、容易に個人を識別できる情報。

**個人データ：**血圧、各種の症状、検査値など、薬剤疫学研究が必要とする個人のデータであり、個人識別情報と組み合わせなければプライバシーに関係しないと考えられるもの。すなわち、個人識別情報と切り離して匿名化すれば、研究に使用可能と考えられるデータ。

**匿名化：**個人識別情報と個人データが混在する状態から個人識別情報をとり除き、個人と関わりのない符号または番号を付して暗号化、コード化することである。対応表を残さない匿名化を「連結不可能匿名化」とする。

匿名化の定義は疫学指針と同様であるが、情報の保有者、管理者と提供を受ける研究者を区別すると、保有者、管理者はむしろ連結可能性を維持すべきであり、ここでは「連結不可能匿名

化」は提供を受ける側から見る場合の用語と考える。また、中立の人が対応表を保持すれば、逆にたどり得る (linkable, traceable) という遡及性が生まれる。データの信憑性を保証し、質を確保するためには遡及性も必要であり、遡及の難易度、すなわち暗号化の水準を考慮して、誰が、どこで、どのような方法で匿名化、暗号化すべきかに関する基準を検討することにした。

**介入研究：**研究目的で患者・対象者の治療・予防に介入して行う研究。

疫学指針では、対象者の集団を2群以上のグループに分け、治療・予防方法に関する作為または不作為の割付けを行って、結果を比較する方法を介入研究とし、個人単位の研究と集団単位の研究を区別している。ここでは、割付け(ランダム、非ランダムにかかわらず)の有無にかかわらず、1種の治療・予防方法であっても、患者・対象者の治療・予防に介入する研究を介入研究とし、1群であっても臨床試験はこれに当たると考える。

**観察研究：**医療の現場、薬の使用実態下に、患者・対象者の治療・予防に介入せずに行う研究。

**データの種類：**研究の計画時に存在する「既存データ」、研究の進行中にとられる「診療用データ」、および研究の進行中にとる「研究用データ」の3種類に区別する。

疫学指針では、計画時に存在する資料に、その後研究に用いることを目的とせず収集する資料を加えて「既存資料等」としているが、ここではこれを既存データと診療用データに区別する。さらに疫学指針では、既存資料等のみを用いる観察研究と、既存資料等以外の資料を用いる観察研究を区別しているが、ここではこの「既存資料等以外の資料」を研究用データとする。なお、疫学指針では、人から採取した試料を用いるかどうかによって区分しているが、ここでは、ゲノム情報を含めて特別の区分を置かず、上記の3分類とする。

**倫理審査委員会：**疫学指針は、範囲内のすべての研究に倫理審査委員会の承認を求めているが、そ



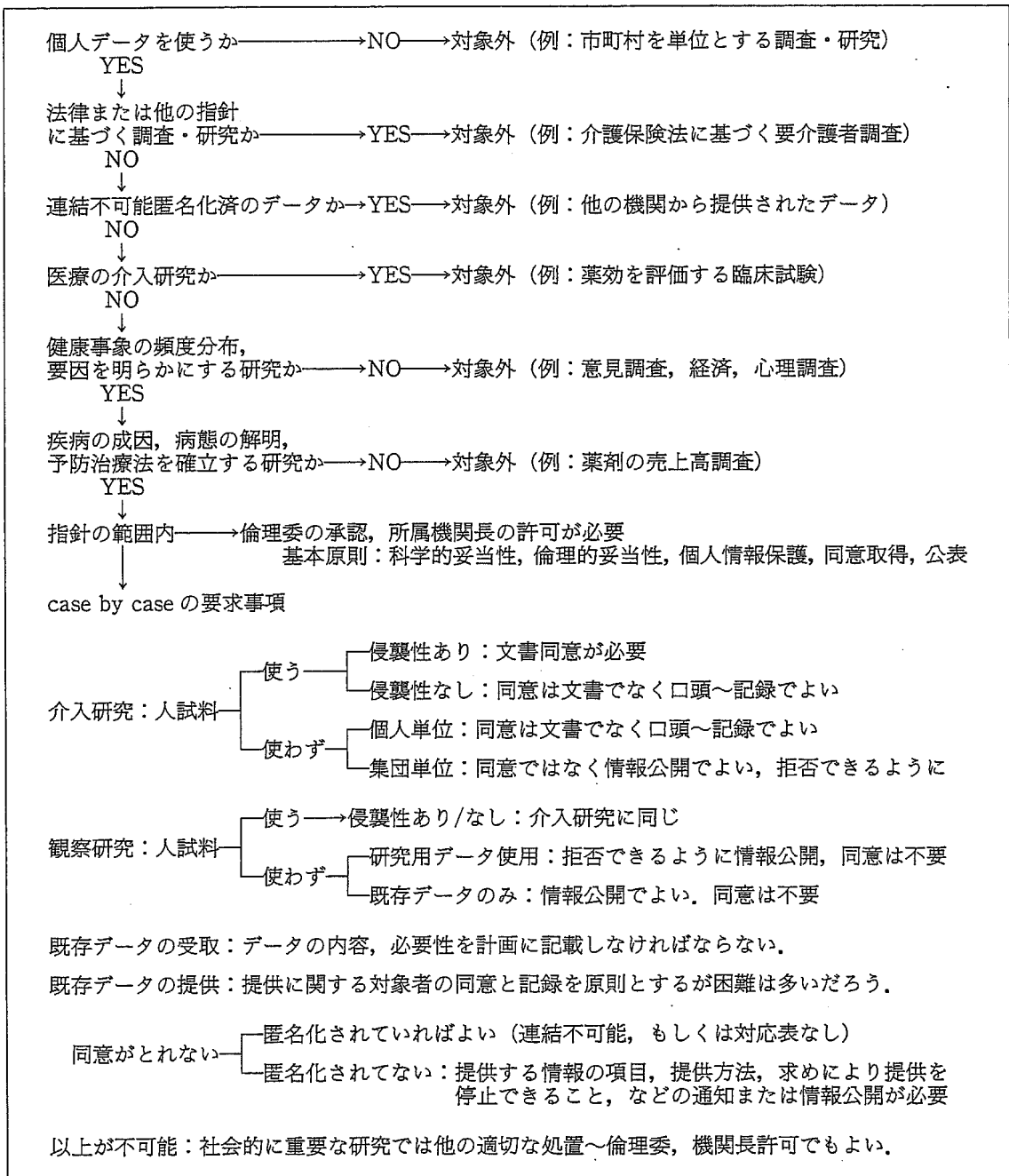


図 1 疫学研究に関する倫理指針のアルゴリズムによる整理

もそも人を対象とするすべての研究に倫理面の検討は必要である。指針があるから審査が必要という考えは適切ではなく、指針には倫理審査のガイドになることが期待される。倫理面のみならず科学的妥当性も審議されるべきであり、複数の審査も考えられる。なお、以下では、倫理審査委員会を倫理委と略すことがある。

### 検討の結果

#### 6. 疫学研究に関する倫理指針のアルゴリズムによる表現

アルゴリズム<sup>5)</sup>を参考として疫学指針が対象とする範囲を明確にし、どのような研究で何が要求されるかをここでの用語を使ってまとめると、図1のようになった。疫学指針は複雑であり、作成者

の意図と合わない点があるかもしれないが、倫理委における審査の事例とこのアルゴリズムを対比しながら現状の問題を検討した。

## 7. 審査委員会の実態調査

企業が行う市販後調査について、取扱規定や申請様式をインターネット上に公開している医療機関の4施設について調査した結果、次のようなバラツキがみられた<sup>6)</sup>。

- ◆倫理審査や対象者から同意をとることを求めない施設。
- ◆「受託研究取扱細則」により、使用成績調査と特別調査は治験と区別し、副院長等内部職員だけで構成する「受託研究審査委員会」の審査に基づき院長が決定する施設。対象者の同意を要求する記載は見当たらない。
- ◆「医薬品市販後調査取扱規定」により「市販後調査審査委員会」を設置し、すべて同委員会の議を経て病院長が決定することを定める施設。特別調査については対象者への文書による説明と同意を要求している。
- ◆倫理審査を必要と定め、場合によって対象者の同意を要求する施設。審査の申請時に提出する「市販後調査の概要」では、対象者の同意をとる必要性の有無と、その理由の記載が求められる。審査結果に不服があれば異議申立によって対応している。

以上より、企業による市販後調査の方法論上の位置付け、介入研究である臨床試験と観察研究の区別が明確ではなく、倫理の問題を考える前提として、薬剤疫学の方法論への理解と適切な適用がまず必要な状況と考えられる<sup>7)</sup>。同意に関する扱いのバラツキは、臨床試験への理解があっても観察研究への理解が不十分な日本の現状を反映しているよう。以下では、企業による市販後調査は、市販後臨床試験を除いて観察研究に属するものとして倫理上必要になる事項を検討した。

倫理委における審査の実例については、学会のホームページ上で会員に事例の提出をお願いしたが提出はなく、委員の周辺で経験したレセプト

データによる薬の使用実態研究(3大学共同)を事例として検討した。

### 1 施設(大学病院)における倫理委審査の結果:

周知期間を置いた後に説明会を実施するように、との指示があった。

#### 指示に対処した結果:

疫学指針に関する通知にある「自治会会報への掲載、対象者全戸への資料配布、公共機関や当該研究機関での掲示と資料備え付け、などによる周知」の規定に沿い、2カ月にわたる当該研究機関での掲示の後、説明会を実施したが、参加者は0、研究への参加を拒否した者も0であった。この経過から次のような問題点が考えられた。

- ◆情報が対象者、地域の住民にどの程度届いたかは不明であるが、対象者は8,000人を超えるので、情報公開の仕事は大変である。参加者0という結果から見て、時間、作業負荷、費用の投入は空しかったと思われ、実行可能性と有効性への配慮が必要であろう。ホームページへの掲載は薬剤疫学研究に適した方法と考えられる。
- ◆広報と情報公開の目的は透明性の確保と考えられる。今回、参加を拒否する人は出なかったが、研究への参加拒否を可能にすることも必要であろう。
- ◆介入を伴う臨床試験は、予測される成果が社会に有益であるとしても、被験者の同意なしに実施することは許されない。これに対し、観察研究、とくにこの例のように既存データのみを使う観察研究では、匿名化によってプライバシーの保護が十分に配慮され、対象者が受けるかもしれない不利益が最小限度に止まるなら、日本疫学会の「個人情報保護に関連する法整備に関する声明」にもあるように、対象者からの同意取得は免除されてよいのではないか。

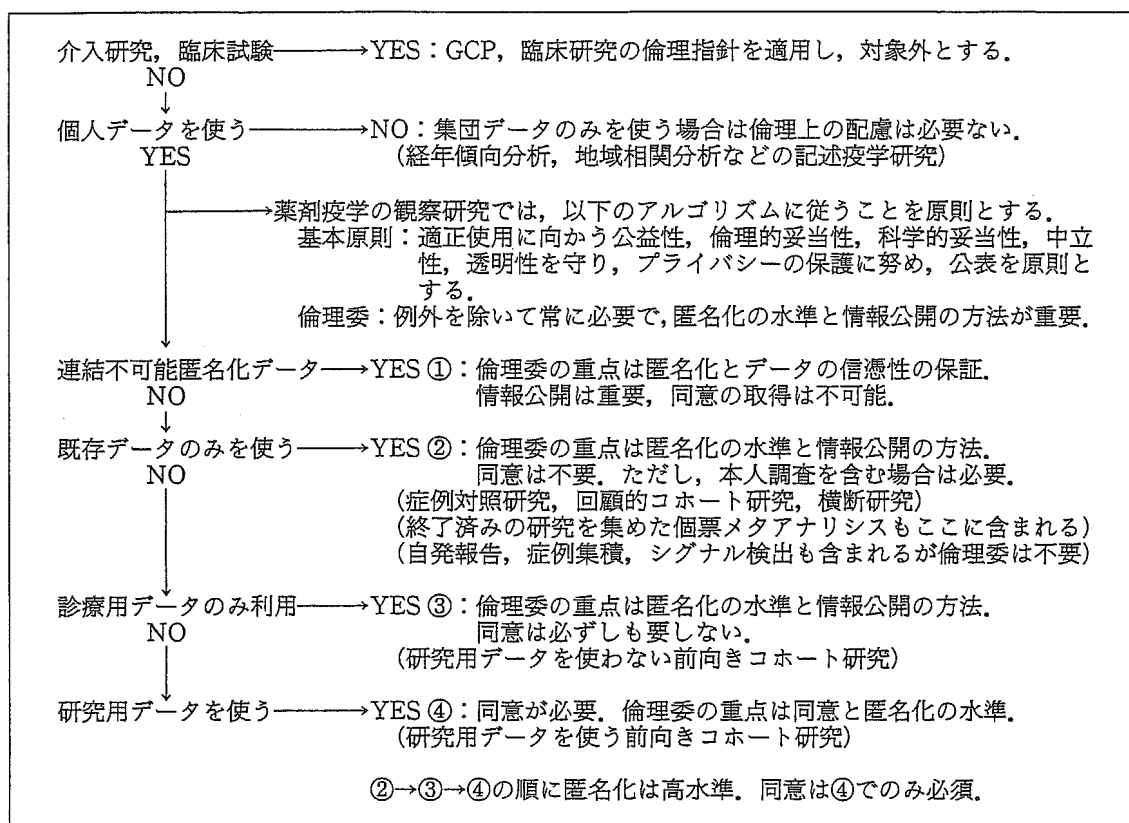


図 2 薬剤疫学研究における倫理の原則を表すアルゴリズム

### 8. 薬剤疫学研究における倫理の原則

図1の疫学指針を表すアルゴリズムと, 倫理委の実態を調査した結果を踏まえ, 薬剤疫学研究における倫理の原則をアルゴリズムに表した. 臨床指針が介入研究を対象としていることを前提とし, 薬剤疫学研究から臨床試験を除く観察研究を主な対象として倫理の原則を検討した(図2).

### 9. 観察研究のタイプ別枠組み

図2のアルゴリズムを作る過程での討議を研究のタイプ別に整理し, 一般的に考慮が必要と考えられる事項には○, 不要と考えられる事項には×, 重要と考えられる事項には◎を入れると, 表1のような観察研究のタイプ別枠組み表となった.

一律的なルールを定めることはできず, 表1の倫理委の右には, 倫理委の審査を待つべき項目を並べたが, 一般に次のような考慮が必要と考えられる. すでに述べたように, 介入研究である臨床試験では, 対象者の同意が必要であり, その取り

方が主な問題であるが, 観察研究では, 匿名化が主な問題であり, 同意は免除されてよい場合が多いと考えられる. 倫理委では, その研究の成果が公共の福祉に貢献できるか, 同じ成果が期待できる他の方法はないか, 対象者に与え得る不利益は最小限で許容可能か, 他の方法に比して不利益がより小さいか, などの問題が討議され, これらとの関連で同意を免除するかどうか, どのような匿名化を要求するか, などが審議されることが望ましい.

### 10. 当該研究に関する情報公開

枠組み表(表1)の情報公開の欄に○が入っているタイプの研究では, 何のために個人データを必要とするかについての対象者への通知, もしくは広報が必要な場合があると考えられる. 必要な場合の公開情報には, 研究の目的, 方法, 利用する個人データの項目, 匿名化の上で利用すること, などを含め, 目的, データ利用の範囲に変更があ

表 1 観察研究のタイプ別枠組み表

| 研究のタイプ          | 倫理委 | 匿名化 | 情報公開 |    | 同意     |        | 備考                      |
|-----------------|-----|-----|------|----|--------|--------|-------------------------|
|                 |     |     | 広報   | 通知 | 口頭     | 文書     |                         |
| 傾向分析など記述疫学      | —   | —   | —    | —  | —      | —      |                         |
| 横断研究, 実態調査      | ○   | ○   | ○    | ○  | ×      | ×      |                         |
| 回顧的コホート, 症例対照研究 |     |     |      |    |        |        | △: 倫理委があれば<br>*: 匿名化の保証 |
| 連結不可能匿名化データ     | △   | 済み* | ○    | ○  | —      | —      |                         |
| 既存データのみ         | ○   | ◎   | ○    | ○  | ×      | ×      |                         |
| 研究用データを含む       | ○   | ○   | ○    | ○  | ◎      | ◎      |                         |
| 通常の前向きコホート研究    |     |     |      |    |        |        | *: 同意は必ずしも<br>要しない      |
| 診療用データのみ        | ○   | ◎   | ○    | ○  | *      | *      |                         |
| 研究用データを含む       | ○   | ○   | ○    | ○  | ◎ or ◎ | ◎ or ◎ | (侵襲度, リスク)              |
| 研究の単位が不明確なもの    |     |     |      |    |        |        |                         |
| 自発報告, 症例集積      | ×   | ◎   | 社会   | 社会 | ×      | ×      |                         |
| シグナル検出          | ×   | ◎   | 社会   | 社会 | ×      | ×      |                         |
| データベース整備        | ×   | ◎   | ○    | ○  | ×      | ×      |                         |

既存データ: 研究の計画時にすでに存在するデータ  
 診療用データ: 研究の進行中に研究目的ではなくとられる診療用のデータ  
 研究用データ: 研究の進行中にとる研究用のデータ (本人への調査を含む)

れば改めての広報, もしくは通知が必要であろう。広報, 通知を行う場合には, 対象者からの問合せ, 拒否もしくは利用停止の求め, などに関する申し出を受けつけ, 回答する手続きを決め, 知らせなければならぬ。また, 情報を公開する/しないにかかわらず, 利用するデータの研究外への漏洩, 滅失, 毀損を防ぐように管理しなければならないことは当然である。

これらは研究を実施する研究者の問題であるが, データを保有する機関にも同様の注意が必要である。保有機関はデータを正確かつ最新に保たなければならず, 第三者に対して規定の範囲を超えてデータを提供する際には, 対象者への通知もしくは広報が必要であろう。なお, こうした情報公開が実効性をもつ前提として, 国民, 地域住民の理解が欠かせないと思われる。

### 11. 研究の登録と公開

倫理委では, すでに述べたように, 同様の課題を取り上げた他の研究と対比したその研究の公益

性, 対象者の不利益の許容度などが審査の対象になろう。薬の適正使用との関連ですでに結論が得られている領域では, さらに介入研究を行うことの非倫理性は当然として, その研究課題が適切かどうかは, その時点で得られているエビデンスに照らして判断されるべきである。研究課題の妥当性は, EBM の趣旨に沿って公開され, 総合評価された複数の研究成果に基づいて審査されることが望ましい。対象者に想定し得る不利益は研究の方法にも関係するから, 研究方法は進行中の研究を含めて他の同様な研究と対比すべきである。したがって, 薬の有効性, 安全性に関するすべての研究については, 計画, 方法, 結果などの情報は公開されるべきである。倫理委における審議の概要も, 公開されることが理想であろう。

研究が倫理的であるためには科学的な妥当性が求められ, 過去および進行中の研究を可能な限り漏れなくレビューしなければ, 科学性は評価できず, 倫理性は判断できない。倫理委のみならず, 新たに研究を計画する研究者や, 研究の対象者が

参照できるようにするためには、すべての研究を登録し公開する必要がある。臨床試験については1990年代末から世界的に議論され、日本でも登録公開システムが作成中 (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) である<sup>7)</sup>が、観察研究についてもいずれ同様のシステムが作成されることが望まれる。

## 12. 匿名化の基準

個人識別情報を含む元データから、必要な個人データのみを取り出し、プライバシーを守るためには、匿名化が必要である。個人データを分離する際に、個人識別情報と結びつけるランダムなID等の対応表を残しておけば、匿名化後にも個人を特定できる連結可能匿名化となり、対応表を残さなければ、個人を特定できない連結不可能匿名化となる。薬剤疫学研究においては、追跡調査等が必要な場合が多く、主として前者が利用される。いずれにせよ、研究に対して第三者である個人情報管理者がID等の割付けを行うことで匿名化は可能であり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究で確立された方法論は参考となる。また、データの取り扱いには情報セキュリティ保護を施し、あらゆる脅威に最善の対策を講じることが重要である。暗号化などのセキュリティ技術は、各種セキュリティサービスを保証し、情報漏洩への対策になる。

一方、世界的にはさまざまな国際基準や法律がある。責任の所在が明らかにされ、違反には罰則規定も適用されるが、日本でも法整備は進んでいる。すでに、OECD プライバシーガイドラインやHIPAA に準拠した患者データの収集システムも存在している。このように元データを匿名化し、暗号化することとすれば、対象者のプライバシー保護が実現され、薬剤疫学研究に対して国民の安心感が得られると考えられる。

### まとめ

疫学指針を参照しつつ、主として薬剤疫学研究の観察研究に適用するときの問題を取り上げ、薬

剤疫学研究ではいかにあるべきかという原則を整理し、アルゴリズムと研究のタイプ別枠組みに表した。介入研究である臨床試験は、臨床指針の適用範囲に入ることを前提としてこの検討に含めなかったが、介入有無の点で臨床指針の適用範囲は明確ではなく、今後の整備が必要かと思われる。

薬剤疫学研究の観察研究で個人データを使う場合には、個人情報保護の観点から匿名化が重要である。すでに連結不可能匿名化されたデータのみを使う場合を除いて、プライバシーを保護しつつ連結可能性を確保するためには暗号化を要求すべきであり、研究のタイプやデータの種類に応じて適切に暗号化する必要がある。

薬剤疫学研究の目標は薬剤使用の適正化にあり、公益性を重視し、研究を透明化する観点からも情報公開が重要であるが、多くの場合は対象集団への広報または通知、研究用データを含む前向き研究では個々の対象者への説明が必要となろう。

既存データ、もしくは診療用データのみを用い、研究用データを用いない観察研究では、対象者からの同意の取得は免除されてよいと考えられる。一方、研究用データを含む場合には、その採取に伴う侵襲、もしくはリスクが大きければ文書による同意が必要で、そうでなければ口頭による同意と研究者による記録でよいと考えられる。しかし、診療用データと研究用データは区別しにくい場合が多く、同意の要否、どのような同意を求めるかは、侵襲とリスクの程度を考慮して決めるべき問題と考えられる。

薬の使用量や公表された疾病発生数など、集団のデータのみを用いる経年傾向分析、地域相関分析などについては、倫理委による審査は不要である。それら以外の個人データを用いる研究では、原則として倫理委による審査が必要であり、倫理委は上記をおよその標準として個々の研究について審査することが望ましい。

法的側面は本検討の範囲外としたが、行政当局が定める各種の指針や基準が相互に重複しないように整備され、研究者、医療に関する研究施設などに統一理解されることが望ましい。薬事法による市販後調査、有害事象または副作用の自発報告

など、指針や基準の適用外とされ、倫理委による審査は不要と考えられる場合にも、上記の原則を尊重する必要はあり、第3者による査察をルール化することも考えられる。

文 献

- 1) 日本薬剤疫学会 PMS 検討会. 「我が国における PMS の今後のあり方」検討報告書. *薬剤疫学* 2003 ; 8 : 1-36.
- 2) The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. April 18, 1979. <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>  
[津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子訳. 生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会. ベルモント・レポート. 研究における被験者保護のための倫理原則とガイドライン. *臨床評価* 2001 ; 28(3) : 559-68. <http://homepage3.nifty.com/cont/28-3/p559-68.html>]
- 3) Foster C. The ethics of medical research on humans. Cambridge Univ. Press, 2001.
- 4) Strom BL. When should one perform pharmacoepidemiology studies? In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology, 2nd ed.* Chichester : John Wiley & Sons Ltd, 1994 : 57-65. [ストローム BL. いつ薬剤疫学研究を行うか. In: ストローム BL 編. 清水直容, 楠正, 藤田利治, 野嶋豊, 監訳. *薬剤疫学*. 篠原出版, 1995 : 51-8]
- 5) 岡本悦司. 公衆衛生研究における「疫学研究における倫理指針」の適用. *日本公衆衛生雑誌* 2003 ; 50(11) : 1079-90.
- 6) 岡本悦司, 久保田潔, 大橋靖雄, 津谷喜一郎. 「薬剤疫学研究と倫理」タスクフォース活動報告—薬剤疫学研究における各種指針の適用. *薬剤疫学* 2004 ; 9(supple) : S 32-3.
- 7) Tsutani T, Kiuchi T, Ohashi Y, et al. Development of a clinical trials registry in Japan. Abstracts of International Symposium of “Systematic Review and Meta-Analysis”, Wako, Japan, 25 February 2005 : 30-1. [<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~pecout/event/CTR.pdf>]

## 日本における抗菌剤の使用状況に関する薬剤疫学的検討

富山大・病院・薬剤部<sup>1)</sup>、東大・院・薬・医薬経済学<sup>2)</sup>

○川上 純一<sup>1)</sup>、竹村 麻耶<sup>1)</sup>、足立伊佐雄<sup>1)</sup>、津谷喜一郎<sup>2)</sup>

### 【目的】

医薬品使用実態調査 (DUS: Drug Utilization Study) の目的は、医薬品使用や処方のパターン、質、決定要因およびアウトカムを明らかにすると共に、集団における医薬品の合理的使用 (rational use of drugs) を評価・推進することである。そのためには、医薬品の使用状況を的確に記述して、解析・比較するための方法論を確立することが重要である。我々は既に、日本におけるDUSに関して、既報の文献情報に基づいた網羅的なレビューを行ってきた。その結果、DUSの対象薬剤としては、抗菌剤 (抗生物質・合成抗菌剤) が最も多く報告されていた<sup>1)</sup>。また、DUSの方法に関しては、様々な測定単位 (成分量、金額、薬剤数など)、データソース (処方データ、医事会計データなど)、薬剤分類の方法が使用されていた<sup>2)</sup>。そして、各医療施設における抗菌剤のDUSは多数報告されているが、その結果を報告間で比較することはほとんどなされていなかった<sup>2)</sup>。さらに、DUSにおいては測定単位によって使用パターンが大きく異なることを実証すると同時に、海外の薬剤疫学研究では汎用されている国際比較単位であるWHOのATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System and Defined Daily Dose) の適用性についても検討を行い、現状のATC/DDDは日本を含むアジア諸国でのDUSに単純には使用できないことを示した<sup>3)</sup>。以上の検討より、日本における抗菌剤のDUSの現状としては、測定結果を報告間で比較することは困難であることが考えられた。そこで本研究では、既報のDUS文献から得られる抗菌剤の使用量データを用いて、医療施設間や国家間における抗菌剤の使用状況の比較可能性について検討した。

### 【方法】

医中誌WebとPubMedを用いて、1990年から2005年の間に抗菌剤の使用量を報告している国内文献111篇と海外文献22篇 (英語論文のみ。主に欧州での研究) を収集した。これらの文献の中で、内服剤と注射剤の両方の使用量を同一の測定単位で集計している論文を調査対象とし、最終的には測定単位として成分量、金額およびDDDを用いている論文を、それぞれ26篇 (すべて国内論文)、16篇 (すべて国内論文) および7篇 (すべて海外論文、17ヶ国3施設分) 選択した。抗菌剤の使用量として、文献中で報告されている数値または図より読み取った値を使用し、調査期間中での平均使用量を算出した。抗菌剤の分類方法はWHOのATC分類法に準じた。なお、国内論文においては、使用量の少ない薬剤を「その他」として分類している場合には、分類法が論文間において異なるため、「その他」に分類された薬剤の使用量は除外して集計した。また、多くの国内論文において、

対象患者の入院外来区分や院外処方薬の包含について明確に記載されていなかったため、病院規模の指標として一日平均入院患者数と一日平均外来患者数を用いて使用量を標準化した。海外論文においては、薬剤分類と測定単位にATC/DDDが使用されており、使用量も人数当たりで標準化されていた。以上のデータに基づいて、抗菌剤の総使用量とその薬剤系統別比率を、国内の施設間と国家間において比較した。

### 【結果】

国内論文に関しては、総使用量は施設間で2~3倍程度の違いが見られた。系統別比率は施設間で相違はあるものの、使用パターンの傾向は類似しており、測定単位が成分量・金額の場合共にセフェム系抗生物質の比率が顕著に高かった。海外論文に関しては、外来患者への総使用量は国家間で約4倍の違いが見られたが、入院患者の場合は2倍以内の違いであった。系統別比率では、人口当たりの集計ではペニシリン系抗生物質とテトラサイクリン系抗生物質が、入院患者に対してはペニシリン系抗生物質とセフェム系抗生物質が多く使用されていた。

### 【考察】

日本における抗菌剤の使用状況に関して、施設間で総使用量は異なるもの、使用パターンは比較的類似していた。一方、国際比較では、日本における抗菌剤の使用パターンは欧州のそれとは大きく異なることが示された。本研究では、日本における抗菌剤の使用実態を施設間で大まかに比較することは可能であったが、その相違を詳細に解析できることは困難であった。今後は、日本においても医薬品の使用状況を比較可能とするような研究デザインでDUSが実際されることが望ましいと考えられる。

### 【謝辞】

本調査は平成17年度厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用中での安全性確保を指向した医薬品実態調査と病院医薬品選択の方法論のモデル構築に関する研究」班の分担研究として実施した。

### 【引用文献】

- 1) 白岩健, 津谷喜一郎. 日本における医薬品使用実態調査の現状. 薬剤疫学 2004; 9: S56-7.
- 2) 竹村麻耶, 川上純一, 足立伊佐雄: Drug Utilization Researchのための方法論の評価: 抗菌剤を例として. 日本病院薬剤師会第15回北陸ブロック学術大会要旨集. 金沢. Dec 2004. p.22.
- 3) 竹村麻耶, 川上純一, 足立伊佐雄, 津谷喜一郎. わが国における医薬品使用実態研究へのWHO-ATC/DDDシステムの適用: 比較可能性の高い測定単位的重要性. 医薬品情報学会 2005; 7: 119-120.



## ● Con : スタチン系抗高脂血症薬使用「慎重派」コメント

浜松医科大学医学部臨床薬理学講座 渡邊 裕司

### はじめに

BMIが24.8と肥満一歩手前の体型の55歳の男性で、高LDL-コレステロール血症、高TG血症、低HDL-コレステロール血症の脂質代謝異常と、軽度の高血圧、高尿酸血症を有している患者の今後の治療方針を問うものだが、健診などで要精検となって来院する患者で実際このようなケースは多いと思う。幸い、まだ糖尿病は発症していないようだが、タバコも酒も続けており、「できれば薬は飲みたくない」とも言っている。

狭心症や心筋梗塞などの心血管イベント予防を目的として薬物療法を選択する前に、禁煙教育、運動療法、食事指導などなすべきことはたくさんあるが、ここは、薬物療法とくにスタチンを使用した脂質低下療法の是非について焦点を絞って考えてみたい。

### 本症例のリスクとスタチン治療の妥当性

冠動脈疾患の既往歴をもつ人では、スタチンによるLDL-コレステロール値の低下と、心血管イベント発生率や冠動脈疾患死亡率、さらに総死亡率の低下は有意に相関する。一方、冠動脈疾患の既往歴のない人では、スタチン投与の利益は二次予防に比べ減少する。複数のシステマティックレビューにおいて、スタチン治療の利益は個人のコレステロール濃度の絶対値よりも、個人の心血管イベントのベースラインリスクとコレステロールの低下の程度に依存することが示されている。

ベースラインリスクがどの程度の患者群にスタチン治療は妥当であるかを検討したJacksonらの解析では、10年間の心血管イベント発生率が13%以上の患者で、スタチン治療の有益性が優位になると報告された。しかし、これらのエビデンスはいずれも欧米の臨床試験から得られたものであり、また本症例のような場合の今後10年間の心血管イベント発生率を示す日本人のデータも現時点では存在しない。

J-LIT試験は、日本人を対象とした5万例、6年間にわたる大規模臨床研究であり、スタチン使用時の血清脂質値と虚血性心疾患の発症頻度に関してきわ

めて貴重な疫学的データを提供している。しかし残念ながら、この試験では、全例にシンバスタチンが投与されており、プラセボ対象群が存在しない。総コレステロール値が220 mg/dL以上の高脂血症患者を対象とした一次予防試験であり、登録時の平均総コレステロール値は270 ± 34 mg/dLと同じく一次予防を目的としたWOSCOPSの登録時の平均総コレステロール値の272 ± 23 mg/dLに近似している。この試験の結果、プライマリーエンドポイントである冠動脈疾患死と非致死性心筋梗塞の発生率は、0.91/1000人・年と、WOSCOPSの治療群（プラバスタチン投与）の13.6/1000人・年（6.8%/5年より計算）に比較して15分の1近い低頻度であることが判明した。J-LITでは先に述べたようにプラセボ対象をもたないため、ベースラインリスクは不明であり、スタチン治療の有用性を検討することも不可能である。そういってしまうと議論が先に進まないのが、乱暴だが、これまでのシステマティックレビューで報告されたスタチン治療によるRRRの平均値31%（95%信頼区間26-36%）をもとに、J-LITのスタチン治療で40%のRRRが得られていたと仮定すると、推定ベースラインリスクは1.52/1000人・年となり、この場合のNNTは1500人/年以上となる。ベースラインリスクが13/1000人・年以下では有害性が有益性を凌駕するとしたJacksonらの解析に従うと、日本人に対するスタチン治療の必要性は少なくとも一次予防に関しては検討の余地が大であるといわざるをえない。

一方、本症例では高LDL-コレステロール血症以外に、低HDL-コレステロール血症、軽度高血圧、喫煙といったリスク因子を有しており、上記試験の平均値である1.52/1000人・年という冠動脈疾患発症リスクよりは高いリスクを有する。J-LIT後、金沢大学馬淵教授らによりJ-LITチャートが作成された。これはスタチン治療が行われているという前提で、性別、年齢、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値、糖尿病・高血圧・喫煙の有無の組み合わせにより虚血性心疾患発症数を1000人・6年間で

具体的に示したもので、個人の心血管イベントのリスクを推定するうえで臨床的意義がきわめて高い疫学的データである。このチャートを利用すると、本症例でスタチン治療を行った場合の虚血性心疾患発症リスクは46/1000人・6年=7.7/1000人・年となる。スタチン治療によりイベント発生率が40%減少してこの値になったと仮定すると、Jacksonらの報告した「スタチン治療の有益性と有害性が釣り合うポイントである心血管イベント発生率=13/1000人・年」にほぼ等しいベースラインリスクとなる。スタチンがLDL-コレステロール低下作用のみならず、血管内皮機能改善などの多面的作用を有することを考慮すると、本症例に対するスタチン治療が妥当性を欠くとはいえないかもしれない。

#### 臨床決断

しかし、治療方針の決定などの臨床決断は、科学的に得られたエビデンスのみで決定されうるもので

はなく、患者の価値観や医師の技量など、患者/医師側の要因によっても大きく左右される。本症例では、患者自身が「できれば薬は飲みたくない」と言っており、禁煙教育、運動療法、食事指導などの治療の選択肢も残されているのだから、薬物療法を導入する前に、まずそちらを優先すべきだろう。

われわれは大規模臨床試験の結果から、つい有益性だけに注目してしまいがちであるが、介入によりリスクが減少したという事実はあっても、それが対象とする患者個人に対してどの程度のインパクトをもつものなのかを十分吟味しなければならない。本症例では、スタチンの有益性が認められるかどうかのギリギリのベースラインリスクであり、このようなリスクの患者に対する有益性が確立しているわけではない。今後、このような患者群を含めた低リスク群に対するスタチン投与の日本人におけるエビデンス構築が必要と考えられる。

## REPORT

# 世界の医薬品状況 (WHO, 2004)

## “The World Medicines Situation”. WHO, 2004

訳：白岩 健 津谷喜一郎

東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学

### 訳者はじめに

本稿は“The world medicines situation” (Geneva: WHO, 2004)の概要を紹介するものである。原書は全体で9章、A4サイズ、全145頁と大部で詳細な内容のものである。全体を訳すのは時間がかかり、まずはその概要を伝えるべきと考え、introductionと各章のsummaryを訳出した。

本書は1988年に、同じくWHO本部から出版された“The world drug situation”の改訂版という位置づけにある。1988年版では、医薬品をめぐる開発途上国の当時の状況が詳細に記述され、世界的に大きな反響を呼び、開発途上国の医薬品を語る際には必須ともいわれる書籍となった。

今回抄訳した第2版では、たとえば約20億人が必須医薬品にすらアクセスできない状況など医薬品をめぐる「不平等」が具体的な数値とともに明らかにされている。また、多国籍製薬企業のM&Aによって医薬品市場の寡占が進んでいること、その一方で開発途上国の市場が割合としては小さくなっていることなども具体的な数値とともに指摘されている。

本書は現在の世界における医薬品状況を知り、日本も含めた先進国が、今後何をすべきかの基本的な視点を提供してくれる。ヘルスケアに投入できる資源の豊富な日本では想像できないような世界がまだまだ残っているのである。

本書は以下のアドレスから無料でダウンロードできる。

[http://w3.whosea.org/LinkFiles/Reports\\_World\\_Medicines\\_Situation.pdf](http://w3.whosea.org/LinkFiles/Reports_World_Medicines_Situation.pdf)

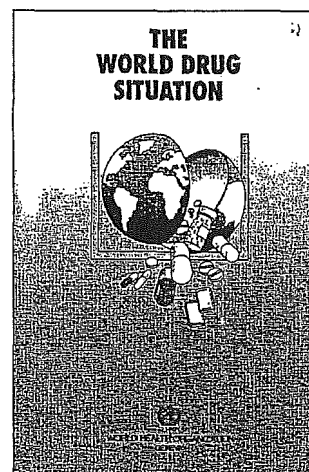


写真1 The world drug situation. WHO, 1988

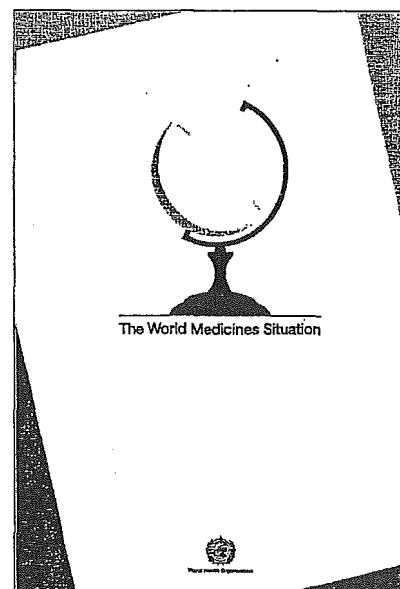


写真2 The world medicines situation. WHO, 2004

## はじめに (Introduction)

本書は、世界の医薬品の現状をレビューするものとしては、1988年に出版された“The World Drug Situation”につぐ第2回目のものである。ここでは、世界における医薬品(pharmaceuticals)の生産、研究開発、国際貿易、消費に関する入手可能なエビデンスが示されている。また、WHO加盟国における最近の医薬品政策の調査・研究結果についても書かれている。本書の目的は、世界レベルと国レベルでの医薬品状況を、容易に利用できる形で提供することにある。

このテキストは入手可能なデータにもとづいている。しかし、この方法はいくつかの困難を引き起こした。たとえば、中国やインドなど人口が多い国での信頼できる医薬品市場のデータは不足している。貿易、生産、支出、消費、のデータは、すべて異なるデータ源に由来する。さらに、量よりも金額を指標として使用することは、生産や消費に関して歪んだイメージを提供するかもしれない。なぜなら、伝統的医薬品や低価格のジェネリック医薬品(ブランドのものもノンブランドのものも)の世界レベルでの規模を反映しないからである。

それ以外の問題としては、たとえばジェネリック(generic)のような重要な単語が、バラバラに使われており、その使い方も変化していることである。他の例では、10年前、“drugs”という単語はWHOや他の機関でも幅広く使われていた。しかし、今日では、この語は曖昧で幅広すぎ、ますます非合法的な物質(illicit substances)を意味するようになってきた。そのため、“pharmaceuticals”(医薬品とワクチン両方を意味する)か“medicines”という語が使われる。この本では、必要なときは説明をつけて、三つすべての語を使う。このことは1988年版から本書へのタイトルの変化に反映している。

その一方で、製薬産業(pharmaceutical industry)そのものの定義も難しい。製薬会社の製品は、すべての人に販売されている絆創膏や咳止めから、医療関係者のみが使う専門的な医薬品まで幅広い。ある定義では、獣医用医薬品やワクチン、バルク成分、医療機器、診断用品までを最終的な医薬品製品に含めている。国際標準貿易分類(The Standard Interna-

tional Trade Classification: SITC Rev3)は“pharmaceuticals”を“medicament”から区別し、これら二つの商品を、4つと5つの下位項目に分類している。これらの分類のうち、この報告書のおもな焦点となるのは、要処方せん薬やOTC薬を含んだヒト向けの医薬品である。ただし、1章と3章では、より広い工業・貿易の分類を使用した。

医薬品の製造メーカーは多種多様である。一方には、伝統医学用の薬草(herbs)や薬用植物(medicinal plants)を収集、加工するさまざまな規模の会社がある。これらの製品の量に関して利用できるデータはない。他方には、巨大な「統合された」多国籍企業(“integrated” transnational corporations)がある。これらの企業は、新しい分子を開発し、世界に向けて医薬品を製造、販売、流通させることができる。この両者に挟まれて、規模も販売法も生産している医薬品の種類も異なる製造メーカーが幅広く分布している。インドでは約2万の医薬品製造メーカーがあるが、そのうち「組織化された」製造メーカーはわずか250であり、ブランドジェネリック(branded generic)生産高の70%を占める。中国の医薬品産業は急成長しており、7,500もの製造メーカーがあると推定されている。しかしある情報源によればそのうちわずか87社しか、国際的に受け入れられるGMP認証を受けていない。

最後になるが、高所得国と開発途上国の医薬品市場はさまざまな面で異なっている。高所得国では、健康や医薬品に支出する一人あたりの金額が何倍も大きいだけでなく、医薬品の支払いの大部分が政府に補助されている。最貧国では、医薬品支出の大部分は、家計から出されている。そのため、個人が病気になる時には、自分の懐から払わなければならない。市場もまた、医薬品価格や安全性に関する規制の範囲や効果の点で異なっている。ゆえに、この報告書では、処方、購入、消費などさまざまな国のさまざまな情報源にもとづいて、さまざまな製品を扱う。

この報告書は、論点となるような医薬品政策、たとえば国際的にも国内的にも活発な議論がなされている並行輸入、知的所有権、模造医薬品、企業の価格戦略などについて包括的に扱おうというものではない。このテキストの中の関連する点について、