

WHOの関心や政策ポジションは明確であるが、われわれの第一の目的は、世界の医薬品をめぐる状況や国の医薬品政策について、最新の基礎的情報を提供することにある。これらのデータが、分析者のため

の有用な材料となり、研究者やその他の人たちが、世界の医薬品状況について関心をもってもらえれば幸いである。

各章のサマリー

1章 世界の医薬品生産

world medicine production

- ・ 1985年から1999年の間に、医薬品の価格は、世界の総所得と比べて4倍以上の速度で増加している。
- ・ 医薬品産業は、工業国に集中している。アメリカ、日本、ドイツ、フランス、イギリスの5カ国で、医薬品生産額の3分の2を占めている。
- ・ 低価格医薬品の大規模な市場は、中国とインドの競争的な国内市場に存在する。
- ・ 少数の多国籍企業が、世界の医薬品生産・貿易・販売を支配している。今や、上位10社の多国籍企業は、販売額でほぼ半分を占めるようになった。この集中は1987年以来かなり増加してきた。
- ・ 販売額トップ10の薬を合計すると、医薬品生産額の12%を占める。

2章 研究開発 research and development

- ・ 新薬や健康製品の研究開発におけるおもな資金源は政府と製薬企業である。
- ・ ヘルスケア分野における研究開発の投資は、工業国に集中している。
- ・ 20世紀の後半、新薬の急速な開発が進んだ。近年では、分子生物学と遺伝学の発展により、新薬の開発が見込まれている。しかし、ここ数年上市される新しい分子の数は減ってきている。
- ・ 製造者は、医薬品の高い価格から得た収益を研究開発費用や開発リスクにあてている。しかし、医薬品の高い価格に批判的な人たちは、新薬開発の実際のコストに疑問を抱き、貧しい人々の病気を無視していると指摘している。
- ・ 新薬の研究開発動向は、人々の健康状態よりも市場の動きを反映してきた。世界の疾病の90%を占める健康の問題に対して、あてられている研究開発費は、わずか10%にすぎない。これが、いわゆる「10/90ギャップ」である。

- ・ 現在の公的 / 私的な研究開発費や医薬品のマーケティング資金をシフトすれば、現在、見捨てられた病気 (neglected disease) の新規医薬品開発に大きな貢献をなしうる。そのような資金シフトが起こるためには、新たなインセンティブが必要である。

3章 医薬品の貿易 medicines in international trade

- ・ 医薬品の貿易は1980年から99年の間に急速に増加している。その額も1980年の50億ドルから、不変価格 (constant price) で120億ドルに増加している。
- ・ 医薬品の貿易は、高所得国間の輸出入で占められている。工業国は、最大の医薬品輸入国であり輸出国である。輸出トップ10カ国で世界の輸出額の80%、輸入トップ10カ国で、すべての輸入額の60%以上を占めている (1999年)。
- ・ 低・中所得国では、輸入・輸出ともにその占めるシェアが低下している。この高所得国への集中は1980年と1999年の間で増加している。しかし、インド、パキスタン、インドネシアなどいくつかの低所得国では、この期間に輸出シェアを拡大させている。医薬品を製造している低所得国は国内市場向けの生産が中心である。
- ・ 低・中所得国で主要な医薬品輸出国は、他の低・中所得国に輸出している。しかし、中国の輸出はおもに工業国に向けである。低・中所得国はおもに工業国から輸入している。
- ・ 多くの国は医薬品を輸入し、輸出している。世界の二大生産国であるアメリカと日本は、最大の輸入国である (1999年)。
- ・ WHOでは、国の必須医薬品リスト掲載の医薬品に関税をかけないことを推奨している。しかし、10の開発途上国においては、輸入される医薬品に

もっとも高い関税を課している。平均的な関税は、医薬品成分の価格を23%上積みし、最終的な医薬品価格の12%以上になる。

4章 世界の医薬品販売と消費 world pharmaceutical sales and consumption

- ・ 高所得国に住む世界人口15%の人間が、全医薬品の90%を購入し消費している(1999年)。低所得国のシェアが落ち込み、高所得国のシェアが増加したので、世界の医薬品の販売と消費は、過去15年間にますます高所得国に集中した。1976年には18.4%にすぎなかったアメリカの世界市場シェアは2000年には52%以上に上昇した。
- ・ 低所得国の医薬品消費のシェアは、3.5%(1985年)から2.9%(1999年)に減少した。販売シェアも、0.98%(1990年)から0.64%(2000年)に減少した。
- ・ ジェネリック医薬品市場は、世界で800億ドル、販売合計に占める割合は約30%である。(unbrandedとother brandsの合計としての)ジェネリック市場の規模は、通常報告されるブランド名のない(unbranded)ジェネリック医薬品だけの市場よりはるかに大きい。

訳注:ここでは以下のように使い分けられている。

- ・ other brands (or branded generics) …各企業がそれぞれブランド名を持ち、製造販売する特許切れ薬品。
- ・ unbranded (or commodity generics) …一般名で販売され、多数の企業が製造販売する特許切れ薬品。
- ・ generics …上記二つをともに指す。
- ・ 医薬品の使用動向は高所得国と低所得国で異なっている。高所得国では、「先発メーカー」(originator)が特許をもつ医薬品が販売額の2/3を占め、販売額のシェアも1990年から2000年の間に増加している。低所得国においては、これらの医薬品はわずか1/3を占めているにすぎない。
- ・ ジェネリック医薬品は、低所得国では販売額のほぼ2/3、中所得国でも約60%を占めている。ブランド名のあるジェネリック(branded generics)は、ブランド名のない(unbranded)ジェネリックより、販売額の点ではるかに重要である。
- ・ (社会主義から資本主義への)移行諸国は、医薬品販売のパターンの大きな変化を経験した。ジェネリック医薬品はオリジナル医薬品、ないしはオリジナルの製造者からライセンスを受けた医薬品に

すばやく置きかわった。

- ・ 開発途上国、とくに中国とインドを含めた良質なデータは、消費動向をよりよく知るためにも、強く必要とされている。

5章 医薬品の支出と資金調達:世界的傾向 global trends in medicines spending and financing

- ・ WHO加盟国192のうち、その1/4は、一人あたりの医薬品支出が5ドル以下である(2000年)。世界のほぼ半数の人にとって、医薬品のための十分かつ適切な資金調達は、実現する見込みがうすい。
- ・ WHOの国民保健計算(National Health Accounts: NHA)は、他のデータ源よりも医薬品の資金調達について理解しやすいデータを与えてくれる。そのデータによると、世界での医薬品支出は、前章で報告した数字よりも、少なくとも1/3は大きいことを示唆している。
- ・ 医薬品は、世界の保健支出の15%以上を占める。
- ・ 高所得国における一人あたりの医薬品支出(約400ドル)は、低所得国(4ドル強)のほぼ100倍である(2000年)。一人あたり医薬品支出の、もっとも大きい国と小さい国の差は1,000倍にも達する。
- ・ 今日、医薬品支出のおもな資金源は、世界的に家計の支出である。この傾向は1990年代に強くなってきた。医薬品支出における政府のシェアは、医療費支出におけるシェアよりも減少が早い。
- ・ 少数の国では、海外からの援助が、医薬品支出を増加させた。その一方で、HIV死亡率の高い多くの国では、依然として一人あたり5ドル以下の医薬品支出しかない。
- ・ 市場での需要に應えるために、医薬品における公的資金の役割は、ますます必要性が高まっている。途上国の政府と外部資金供給者(external funders)は、ともにその役割を担っている。

6章 医薬品政策 national medicines policies

- ・ 医薬品は、国の経済にとっても、人々の健康にとっても重要である。しかし、この二つの関心は相互に衝突するかもしれない。
- ・ 信頼できる制度に支えられた明確な医薬品政策は、すべての利害関係者が医薬品に関する自分た

ちの役割, 権利, 義務について知ることを保証できる。これらは, 医薬品監視や効果的な規制によって支えられる。

- 政策を実行に移すためには, 以下の三つのプロセスが必要である。計画 (formulation), 実行 (implementation), モニタリングと評価 (monitoring and evaluation)。
- WHOの“World Medicine Situation survey of Member States”によれば, 医薬品政策をもつ国の数は, 1985年の5カ国から, 1999年には108カ国へと増加している。
- この期間における医薬品政策の進歩は, 低所得国 (4カ国から54カ国へ), 中所得国 (1カ国から43カ国へ) でめざましい。
- しかし, 医薬品政策の文書 (公式なものでも, 草案でも) がある国でも, そのほぼ2/3では, 1999年までに計画が実施されていない。
- 国際比較によれば, 医薬品政策の実行は, 経済的な停滞や不況により難しくなっている。また医薬品市場の大部分が民営であり, 価格の規制がなく, 国内に医薬品産業が存在する国では, 医薬品政策の実行は難しい。
- 医薬品の貧弱な選択や非効率的な調達システムが, 例外なく医薬品の不足につながっている。

7章 必須医薬品へのアクセス

access to essential medicines

- 必須医薬品にアクセスできない人々の割合は, 37% (1987年) から30% (1999年) に減少してきたにもかかわらず, その人数は13億人から21億人の間にとどまっている。
- 医薬品アクセスの不足は, アフリカやインドにとくに集中している。
- 必須医薬品へのアクセスは, 他の健康指標, たとえば障害調整平均余命 (disability-adjusted life expectancy: DALE) と密接に相関しているように思われる。
- 低・中所得国の大部分は, 医薬品を選定するときに, 必須医薬品リストを使用している。低・中所得国は高所得国と比べて, 医薬品調達の選択肢を制限するために, これらのリストを使う傾向が強い。
- ジェネリック医薬品の競争や価格差は, 低所得国

において, 医薬品の購入しやすさに十分貢献している。

- 大量購入, 価格の国際比較, 強制実施, 価格差の枠組みは, 医薬品購入価格をよりよいものにするのに役立っている。
- 広範囲の国内価格規制が, 多くの低所得国には存在している。

8章 医薬品の合理的使用

rational use of medicines

- 世界では, 医薬品の半数は不適切に (inappropriately) 処方, 調剤, 販売されており, 患者の半数は適正に (properly) 服用していないと推定されている。
- ある推定によれば, 世界の抗生物質の2/3は, 処方せんなしで販売されている。インドネシア, パキスタン, インドの研究では, 患者の70%以上に抗生物質が処方されている。大多数の-90%までもの-抗生物質注射は不必要であると推定されている。
- 医薬品の非適正使用は広く行われているだけでなく, その費用は高く, 個人にとっても集団にとっても, 概してひどく有害である。医薬品による副作用は, アメリカの死因の10位以内に入っており, そのコストは毎年300億ドル (約3兆円) から1300億ドル (約13兆円) と推定されている。
- 耐性の増加は, 経済水準によらずすべての国にとって, とくに重大な課題である。それは多くの場合, 医薬品の不適当な処方と使用に由来する。マラリア治療におけるクロロキン耐性は, この疾病の流行している92カ国中81カ国で, 浸透している。
- 専門家によって作られた, エビデンスにもとづく診断・治療ガイドラインを使用する必要性は大きくなっている。
- より効果的な医薬品のモニタリングと規制, 公衆教育と情報は医薬品の合理的使用をすすめるための重要な戦略のひとつである。

9章 医薬品規制 medicines regulation

- 大部分の国では, 医薬品の規制当局があり, 医薬品登録には公的な必要条件がある。しかし, 規制

- 当局は、人材と資金、そして全体の効率において大きく異なる。発達した医薬品規制をもつ国は、WHO加盟国の1/6以下にすぎず、2/6の国はほとんど、あるいはまったく医薬品規制の能力がない。
- ・とくに低所得国では、製造と流通システムの両面で、医薬品の品質が大きくばらついている。
 - ・医薬品を供給する非公式なセクターとの規制のギャップは、よく見られるが、しばしば無視される。
 - ・規制を実施していくうえでの三つのタイプの不均

衡がつきとめられている。

- 1) 市販後よりも、販売前に監視が過剰に集中している。(例：副作用)
 - 2) 登録に大きな焦点が当たりすぎていて、流通システムの規制は不十分である。
 - 3) 流通経路よりも製造過程に検査の注意が向けられている。
- ・規制ガイドラインの国際的な標準化が望ましいにもかかわらず、現在のプロセスは開発途上国のニーズの不適切な表現を許している。

Published World Health Organization in 2004 under the title
The World Medicines Situation
© World Health Organization 2004

ライフサイエンス出版はWHOより翻訳権を取得し、日本語訳においての責任を有する。

REPORT

ヨーロッパと世界のプライオリティ医薬品

—エグゼクティブ・サマリーの日本語訳—

Executive Summary

Priority Medicines for Europe and the World

Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2004

訳：川島今日子¹⁾ 川上 純一²⁾ 津谷喜一郎³⁾

訳者はじめに

本訳はデンマークのコペンハーゲンに所在するWHOヨーロッパ地域事務局(WHO Regional Office for Europe)から2004年に出版された“Priority Medicines for Europe and the World”のExecutive Summaryの日本語訳である。原書は、全体で九つの章と用語集(glossary)からなり、このExecutive Summaryは、これら全体をまとめたものである。訳にあたっては理解を深めるために、いくつかの図などを他の章から引用した。原書の表紙の写真を図1に、構成を表1に示した。

必須医薬品リスト(essential drug list: EDL)のコンセプトは1970年代に生まれ、その後1980年代後半に医薬品の合理的使用(rational use of drug: RUD)へと進化して世界各国の医薬品政策や医薬品企業の行動に影響を与えることとなった。RUDは単純にいうと、薬の三大要素である、品質、安全性、有効性に、コストと情報の二つの要素を加え、五つの要素としたものである。

WHOによる必須医薬品リストの概念と活動は、開発途上国と先進国間の医薬品アクセスの不均衡の問題という社会状況を背景に、プライマリーヘルスケア(PHC)コンテキストの中で始まった。これは、二極間の社会経済レベルの差異や疾病構造の違いに起

因するものであった。

EDLとRUDは世界各国の状況に応じて多様な展開をした。日本では現場での「適正使用」(appropriate use)というやや矮小化された形で展開した¹⁾。一

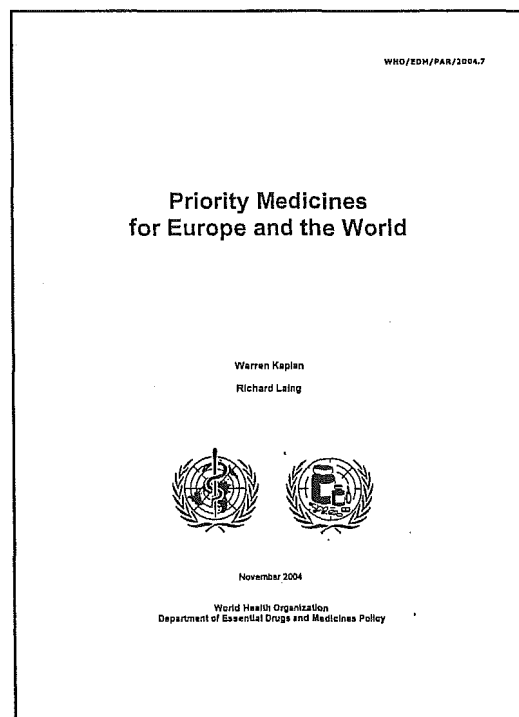


図1 “Priority Medicines for Europe and the World” (2004)の表紙

¹⁾ 東京大学薬学部

²⁾ 富山医科薬科大学附属病院薬剤部

³⁾ 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学

方、1990年代中頃に「自家薬籠中の薬」を正しく形成するためのP-drugの教育方法がオランダで開発され、世界的に広まり日本にも導入された。日本語のテキストが出版されたこともあり、日本ではP-drugという処方医のレベルでの薬の選択の問題から、病院、国、WHOレベルの薬選択の方向に関心が向いていった面もある。2002年1月には「エッセンシャル・ドラッグとパーソナル・ドラッグ」の公開セミナー²⁾が、また2003年12月には「我が国におけるEssential Medicineを考える」のシンポジウム³⁾が開催された。

WHOヨーロッパ地域事務局は、従来、大きく資本主義国の西欧と社会主義国の東欧から成り立っていた。前者は、1957年のローマ条約に基づく6カ国からなる欧州経済共同体(EEC)が徐々に拡大し、1993年のマースリヒト条約による欧州連合(European Union: EU)は12カ国から構成されていた。一方、1989年のベルリンの壁崩壊、1991年のソビエト連邦崩壊後、旧社会主義諸国はEUに加盟し、2004年5月には25カ国体制となった。このEUが西欧だけでなく東欧も含み、社会経済発展レベルの異なる共同体となったことをきっかけに、先進国と開発途上国の間に「利益の共通性」(commonality of interest)なるコンセプトが生まれた。

同時に、他の地域を含んだ世界の中では、「医薬品ギャップ」(pharmaceutical gap)が新たな問題となってきた。医薬品ギャップとは、必要な医薬品が存在するにもかかわらずアクセスできないという従来からの問題に加え、公衆衛生上の重要な疾患に対して医薬品の研究開発がなされていない、医薬品の候補化合物はあるが臨床試験がなされていないなどの、医薬品開発状況の問題も含む。

この政治背景、社会経済的内容を反映してできたのが、今回の「ヨーロッパと世界のプライオリティ医薬品」(Priority Medicines for Europe and the World)である。医薬品ギャップは、開発途上国と先進国間の経済格差に見られるのと同様に、社会経済発展レベルの異なる共同体においても種々の局面で見いだされる。

本書は、医薬品ギャップを埋めるための「プライオリティ医薬品プロジェクト」(Priority Medicines

表1 Priority Medicines for Europe and the World (2004)の目次

| |
|---|
| エグゼクティブ・サマリー Executive Summary |
| 1. はじめに Introduction |
| 2. プライオリティ医薬品プロジェクトの背景 Background to the Priority Medicines Project |
| 3. 優先順位の決定のアプローチ Approaches to priority-setting |
| 4. プライオリティ医薬品プロジェクトで用いられた方法 Methods used in the Priority Medicines Project |
| 5. プライオリティ疾患の予備リストの作成 Development of a Preliminary List of Priority Diseases |
| 6. プライオリティ疾患とその選択理由 Priority diseases and reasons for inclusion |
| 7. 疾患横断的なテーマ Cross-cutting themes |
| 8. イノベーション推進のための新しいアプローチ New approaches to prompting innovation |
| 9. 結論と推奨 Conclusions and recommendation |
| 10. 用語集 Glossary |

Project)について述べている。プライオリティ医薬品とは、人々にとって優先度の高いヘルスケア・ニーズを満たすための必須医薬品のうち、まだ開発されていない医薬品、と定義されるが、本レポートでは市販後の医薬品に関する優先度の高い疾患のための大幅な改良もプライオリティ医薬品に含むものとされる。

本書は、医薬品の合理的使用の流れの中での、EU新体制を迎えてのEUから世界へ向けての提言といえよう。

参考文献

- 1) 津谷喜一郎. 訳者あとがき. In: 津谷喜一郎, 別府宏圀, 佐久間昭(訳). P-drugマニュアル: WHOのすすめる医薬品適正使用. 医学書院, 1998, p.153-7.
- 2) エッセンシャル・ドラッグとパーソナル・ドラッグ. 薬理と治療 2004; 32(2): 99-198.
- 3) 我が国におけるEssential Medicineを考える. 臨床医薬 2004; 20(4): 383-428.
[関連する他の論文を含めて「ケーススタディーから学ぶ医療政策—エビデンスからポリシーメーカーキングへ」としてライフサイエンス出版から近刊される]

1 目的と目標 Purpose and objectives

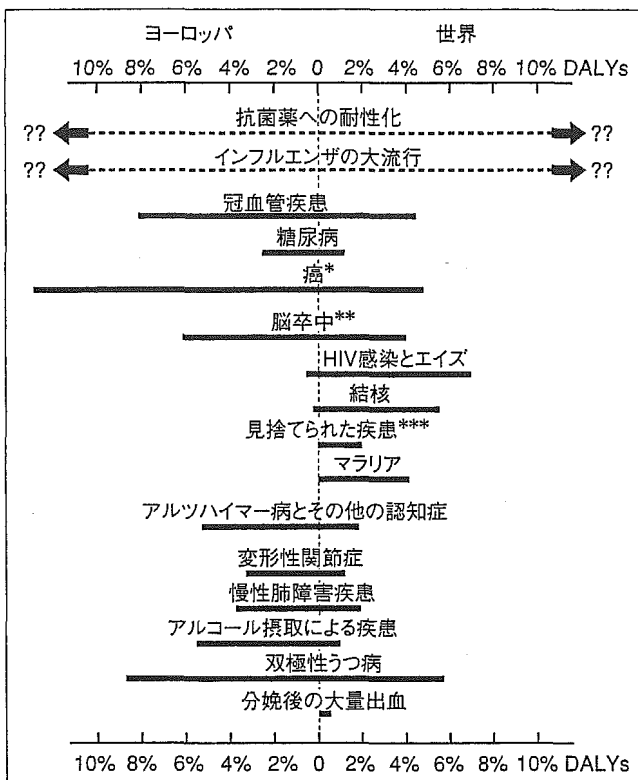
ヨーロッパと世界のプライオリティ医薬品*プロジェクト (the Priority Medicines for Europe and the World Project) では、公衆衛生の観点から、今後の医薬品開発について検討することを目的としている。その目標は、欧州連合(EU)からの助成を受ける公衆衛生に基づく医薬品開発のアジェンダ(agenda)を整備すること、そして、そのための科学的で系統的な方法論を作成することである。本レポートの目的における公衆衛生の観点とは、公正(equity)、エビデンス(evidence)、効率(efficiency)の原則に基づくものである。

ヨーロッパの人々にとって重要な「医薬品ギャップ」(pharmaceutical gap)を考えるためには、経済移行期の国や開発途上国も含めた研究が必要であると強く言われてきた。本プロジェクトでは、ヨーロッパと開発途上国も含めた他の地域とを結び付ける重要な概念として、世界における「利益の共通性」(commonality of interest)を考えている。これを図1に示す。

多くの場合、公衆衛生上の社会的な利益と製薬業界の経営的な利益とは一致する。そうではない場合、たとえば貧しい国では治療対象にされない「見捨てられた疾患」(neglected disease)や豊かな国での「希少疾病」(orphan disease)には、市場性がないので、製薬企業がこれらの治療薬を開発・販売するためにはインセンティブが必要である。そこで、本プロジェクトでは、医薬品ギャップが存在するさまざまな理由について概説し、このギャップを近づけるようなヨーロッパの社会状況を作るためのさまざまなアプローチを提言する。

*プライオリティ医薬品とは、人々にとって優先度の高いヘルスケア・ニーズを満たすための医薬品(必須医薬品 essential medicines)のうち、まだ開発されていない医薬品、と定義される。本レポートでは、市販後の医薬品に関する優先度の高い疾患のための大幅な改良もプライオリティ医薬品に含むものとする。

[原著 chapter 1. p.1]



* 膀胱、乳房、子宮頸部、結腸、膀胱、肺肝、口腔、食道、卵巣、膵臓、前立腺、胃癌と白血病を含む

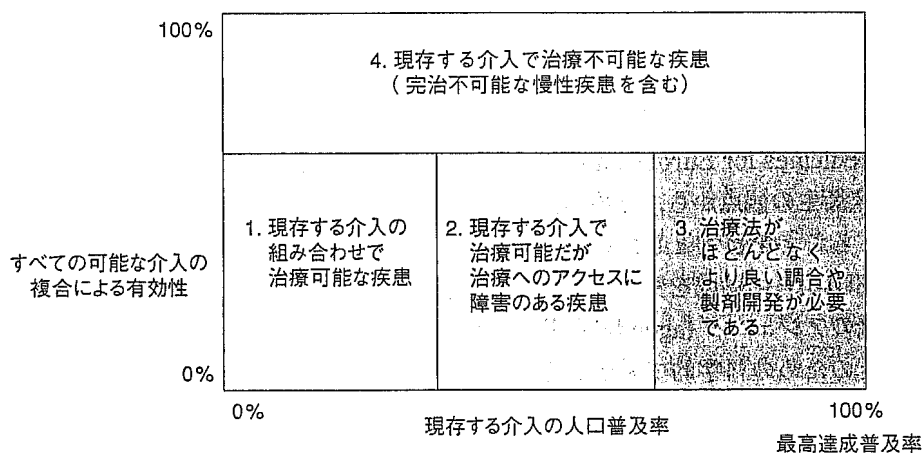
** 脳血管疾患

*** シャーガス病、デング熱、リーシュマニア症、フィラリア症、オンコセルカ症、住血吸虫症、トリパソノマ症

図1 ヨーロッパと世界の利益の共通性 A commonality of interest for Europe and the World [原著 chapter 5. p.37]

2 背景 Background

ヨーロッパにおける製薬業界の現状についての最近の報告では、創薬・臨床開発・販売などの医薬品開発力に関して、ヨーロッパは米国に遅れをとっている。同時に、全世界的なレベルとヨーロッパレベルの両方で、医薬品ギャップを埋めるような研究がなされていないことが懸念されている。公衆衛生の観点からは、医薬品ギャップとは、図2に示すように、治療に用いる医薬品が存在しない場合(基礎医学的に未解明である、あるいは市場性がないため)や、医薬品自体はあっても適切な治療法がない場合(医薬品の有効性や安全性の面で問題がある、あるいは治療対象となる患者群への適正な投与方法や剤形がないため)などの、公衆衛生上の重要な疾患を示している。



出典：Adapted from the Report of the Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options, WHO, 1996

図2 ギャップの特定 (満たされない治療ニーズ)：公衆衛生的観点
 Identifying gaps (unmet therapeutic needs): a public health perspective
 [原著 chapter 1. p.3]

ヨーロッパでは、ヨーロッパ規模での研究活動を振興するため、EUの研究開発フレームワーク・プログラム (Framework Program) やその他のプログラムに巨額の予算が投じられている。この支援の大部分は、製薬業界への影響が大きい健康関連の研究に充てられている。第7期 (2007-2010年) のフレームワーク・プログラムの重点領域はすでに定められている。本プロジェクトは、第7期フレームワーク・プログラムの焦点を定めるための基礎となる「ヨーロッパと世界のプライオリティ医薬品」 (Priority Medicines for Europe and the World) を示すことを目的としている。

3 優先順位の決定 Priority-setting

優先順位 (priority) を決定するためには多くの方法がある。どの方法も本質的には、求められるニーズ、予測される成功の可能性、必要なリソース、そして意思決定を行う人々がもっている基本的な価値判断を、総合的に判断することを試みている。本プロジェクトでは、以下の三つのアプローチを用いている。第1は、エビデンスに基づく方法 (evidence-based method) であり、ヨーロッパと他の地域における疾病による負担 (burden of disease) を概算して、それと現在使用されている医薬品の有効性に関する入手可能な情報とを統合する方法である。第2は、過

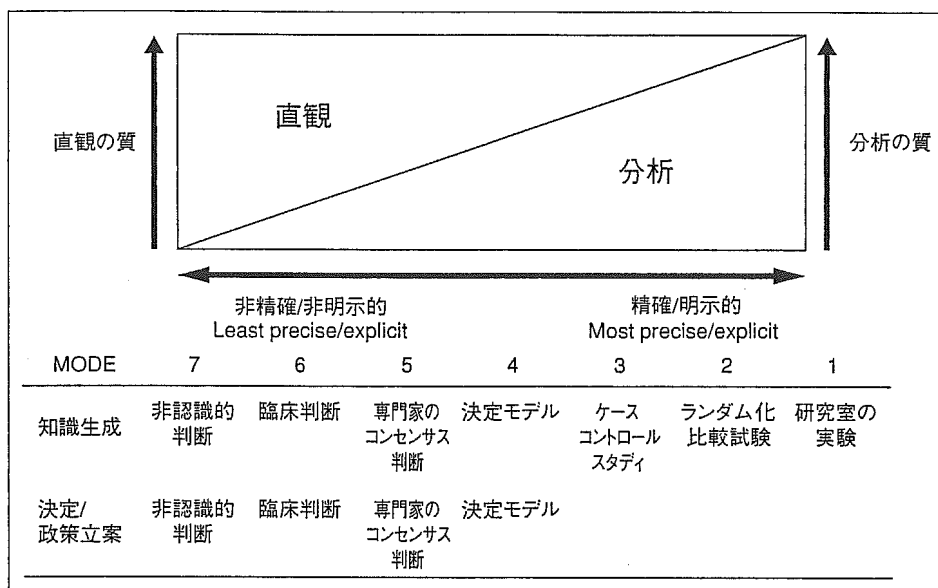
去と現在の経験に基づいて予測される公衆衛生的な動向によって決める方法である。この方法では、現時点では公衆衛生に大きく影響していなくても、将来、世界において公衆衛生上のきわめて重大な脅威となりうる疾病や健康状態を優先して考慮する。第3は、社会的連帯 (social solidarity) の価値判断に基づいて、現在では治療薬を開発する市場的なインセンティブがなく負担の大きな病気を取り上げる方法である。この例としては、ヨーロッパの人々における希少疾病や、おもに開発途上国の貧しい人々における見捨てられた疾患があげられるであろう。

これら医薬品開発の優先順位の決定のための三つの方法は互いに相補的である。それぞれがどのような場合に適用されるかを図3に示す。

第1のエビデンスに基づく方法は、疾病負担や治療法の有効性についての適切なデータがある場合に使用される。これは図3のMODE 1, 2に相当する。

第2の経験に基づく動向を分析する方法は、上記のようなデータがない場合に使用される。これは図3のMODE 4, 5, 6に相当する。

第3の社会的連帯の価値判断に基づく方法は、特に希少疾病や見捨てられた疾患、市場に開発のインセンティブのない疾患について適用される。これは図3のMODE 4, 5, 6, 7に相当する。



出典: J. Dowie. In: *Health Care Priority Setting*. A. Oliver ed. Nuffield Trust, UK

図3 認識に関する連続フレームワーク：優先順位決定方法の7つのモード

A cognitive continuum framework

[原著 chapter 3. p.20]

4 方法 Methods

エビデンスに基づく方法では、ジュネーブとコペンハーゲンにある世界保健機関(World Health Organization: WHO)のWHO世界疾病負担データベース(WHO Global Burden of Disease Database in Geneva and Copenhagen)からデータを使用した。現在使用されている医薬品の有効性に関するデータは、コクラン・システマティックレビュー・データベース(Cochrane Database of Systematic Review)やその他の二次資料などから抽出した。公衆衛生上の脅威に関する予測については、WHO, EU, 米国政府およびその他の公的機関から情報を入手した。見捨てられた疾患と希少疾患に関する情報は、現在ある情報源から収集した。詳細な背景研究(background study)は、Global Forum for Health Research(<http://www.globalforumhealth.org>)によるフレームワークを用いた。このレポートの草稿と背景研究は、WHO, EU, 製薬業界, 学者およびNGOなどの専門家からのコメントを得るために広く配布されている。また、利害関係者(stakeholders)との会合を行い、研究で得た知見や推奨される内容を示して討議した。

5 結果 Results

1) 人口統計学的変化 Demographic changes

ヨーロッパでは、人口の高齢化が進み、80歳以上まで生きる人々(特に女性)が増加している。ただし、EUの新加盟国では、各国における人口の変化依存率(changing dependency ratios)が異なるため、一概に同様とはいえない。開発途上国の場合には、アフリカとその他の地域で明らかに異なっている。アフリカの多くの国では、おもにHIV 感染とエイズによって平均寿命が短くなってきている。アフリカ以外の多くの地域では、人口の急激な高齢化と出生率の低下によって、人口構造が大きく変化している。

2) 疾病構造 Disease patterns

本研究のおもな結果のひとつは、ヨーロッパと多くの開発途上国との間における「利益の共通性」(commonality of interest)に関する内容である。ヨーロッパで起きている人口構造と疾病構造の変化は、多くの開発途上国でも起こっている。顕著な相違は、感染症領域の、とくにヨーロッパでは開発途上国と比べて治療に対する負担が少ないか全くないような見捨てられた疾患において認められる。その結

表1 世界とヨーロッパの主要死亡原因(2002)-全死亡の割合
Leading cause of deaths worldwide and in Europe-2002, percentage of total deaths

| 世界 | EU25カ国 | EU15カ国 | EU10カ国 |
|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| IHD (12.57%) | IHD (18.11%) | IHD (16.79%) | IHD (24.45%) |
| 脳卒中 (9.63%) | 脳卒中 (10.90%) | その他のCVD (10.78%) | 脳卒中 (13.19%) |
| LRI (6.60%) | その他のCVD (10.78%) | 脳卒中 (10.42%) | その他のCVD (10.77%) |
| HIV/エイズ (4.95%) | 気管, 気管支, 肺癌 (5.38%) | 気管, 気管支, 肺癌 (5.31%) | 気管, 気管支, 肺癌 (5.73%) |
| COPD (4.81%) | LRI (4.01%) | LRI (4.46%) | その他のCVD (3.96%) |

出典: WHO, Evidence Information and Policy, 2003

注) LRI: lower respiratory tract infections 下部呼吸器感染, COPD: chronic obstructive pulmonary disease 慢性閉塞性肺疾患, CVD: cardiovascular disease 心血管系疾患, IHD: ischemic heart disease 虚血性心疾患

EU10: フランス, ドイツ, イタリア, オランダ, ベルギー, ルクセンブルグ, イギリス, アイルランド, デンマーク, ギリシャの10カ国

EU15: EU10+ スペイン, ポルトガル, オーストリア, スウェーデン, フィンランドの5カ国

EU25: EU15+ キプロス, チェコ, エストニア, ハンガリー, ラトビア, リトアニア, マルタ, ポーランド, スロバキア, スロベニアの10カ国

[原著 chapter 6, p.64]

果, ヨーロッパではこのような疾患に対する新薬を開発するために必要な研究開発(R&D)を進めるインセンティブがほとんどない。また, 本プロジェクトでは, 開発途上国においても疾患による負担が大きい慢性疾患の重大性についても焦点を当てている。たとえば, 糖尿病, 心血管疾患, うつ病および癌などの慢性疾患に対するヨーロッパでの進んだ治療法は, 世界中の人々にとっても有益であろう。

近い将来には, 平均寿命の延長に伴って, 変形性関節症やアルツハイマー病などの疾患が増加し, これらの医薬品ギャップを近づけることも重要になるであろう。しかし, この先進国と開発途上国に共通の利益に注目するあまりに, アフリカや低所得諸国においては, 結核, マラリア, HIV感染とエイズおよび多くの見捨てられた疾患に対して有効な治療が緊急に必要なことを忘れてはならない。これらの国々の多くは, 慢性疾患の罹患率が増加する中で, 引き続き感染症に対する大きな負担とも戦わなければならない。

3) 慢性疾患 Chronic disease

慢性疾患に関するヨーロッパと世界との利益の共通性は高い。ヨーロッパと世界における死因の第一位と二位は, 虚血性心疾患と脳卒中である(表1)。次の20年間に, 開発途上国においてこれらの疾患による死亡数は著しく増加すると予想される。ヨー

ロッパにおいて慢性疾患に関する医薬品ギャップを近づけることは, 開発された製品が開発途上国の人にとっても入手可能なものであれば, 大きな利益をもたらすであろう。

4) 急性疾患 Acute disease

急性疾患に関して, ヨーロッパにおいては, とくに感染症に対する負担は少ない。その結果, 多くの製薬企業では抗生物質の研究を中止した。このことは, 薬剤耐性菌の拡大が世界的に増加している観点から, 将来の世代に重大な結果をもたらすかもしれない。

インフルエンザの大流行は, 世界の公衆衛生に対するもうひとつの重大な脅威である。1918-1919年の大流行では, 45千万人が死亡した。インフルエンザの大流行は, 1957年と1968年にも起こっている。近年のアジアにおける鳥インフルエンザのアウトブレイクは, 次の大流行が1918-1919年のものと同様の規模になる可能性もあることを警告していると考えられる。しかし, 残念ながら, 世界では現在このような事態に対する備えはなされていない。

5) 負担が大きく予防可能な疾患

High burden preventable disease

負担の大きな疾患の罹患率や死亡率を減らすためには, (有効な治療薬の有無とは関係なく)生活習慣

表2 心臓発作と脳卒中の二次予防

心臓発作の二次予防のための推奨処方

- ・低用量の抗血小板療法(例: アスピリン75mg)
- ・標準的スタチンの全量(例: シンバスタチン40mg)
- ・アンジオテンシン変換酵素阻害剤の全量(例: リシノプリル10mg)
- ・βブロッカーの半量(例: アテノロール25mg)

脳卒中の二次予防のための推奨処方

- ・低用量の抗血小板療法(例: アスピリン75mg)
- ・標準的スタチンの全量(例: シンバスタチン40mg)
- ・アンジオテンシン変換酵素阻害剤の全量(例: リシノプリル10mg)
- ・利尿剤の半量(例: ヒドロクロロチアジド 12.5mg)

[原著 chapter 6. p.58]

の改善と新しい一次予防策が必要であるにもかかわらず、多くの予防可能で負担の大きな疾患には医薬品ギャップが存在すると考えられていた。このような疾患とその予防の中でもっとも重要なものは、心臓発作と脳卒中の二次予防である(表2)。実際には、この二次予防は効果のある医薬品を併用する薬物治療によって可能であるにもかかわらず、これらの医薬品はさまざまな理由によって使用されていないケースが多い。しかし、発作予防に適切な医薬品が固定配合剤(fixed dose combination: FDC)として使用可能であれば、これらの医薬品の使用量は大幅に増加すると考えられる。とくに、先に挙げた生活習慣の改善やその他の予防策とあわせて、この重要な介入であるFDC製剤の開発により、ヨーロッパにおいては何百万人もの命が救われる可能性がある。そのための複数成分を組み合わせたFDCの製剤開発や臨床試験に関する研究が緊急に必要である。

HIV感染とエイズも、行動の改善により防ぐことが可能であり、完治には至らなくとも抗レトロウイルス薬によって治療することができる。この疾患を防ぐためには、有効なワクチンが緊急に必要である。抗エイズワクチンの開発は困難であることはわかっているが、国際エイズワクチン推進構想(International AIDS Vaccine Initiative: IAVI, <http://www.iavi.org>)などの組織への援助によって、ワクチンの研究開発はより速く進むであろう。現在、これらの活動は、深刻な財源不足の状態にある。それに加えて、現在の治療薬剤(逆転写阻害薬, プロテアーゼ阻害薬)とは交差耐性のない新規医薬品が必要である。

さらに、実際にはヨーロッパと世界におけるおもな病因・死因になっている慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)とアルコール性肝疾患も予防可能な疾患であるため、これらの疾患をそれぞれ禁煙と節酒によって予防する試みが重要であると考えられる。現在、これらの両疾患を有効に治療する、またはその進行から回復させるような医薬品を発見・開発できる可能性は低い。

6) 負担が大きく治療法がない疾患 High burden diseases with no curative treatment

とくにヨーロッパにおいて、現在とりうる治療法が不十分で負担の大きい二つの疾患は、変形性関節症とアルツハイマー病である。両疾患は、罹患率が高く、とくに高齢者の間で増加しているが、現在の治療法は病気の進行から回復させる効果はない。両疾患のおもな問題点として、病気の進行または治療効果の診断やモニターを可能とするバイオマーカーがないことがあげられる。これらの疾患の基礎研究には、継続的な助成が必要である。製薬企業はこれら両疾患の研究に多額の投資をしているが、これらの進行性疾患を解明して、そして疾患からの回復を可能にするためには、依然大きな生物学的課題が存在する。

7) 負担が大きく現存の治療が不適切な疾患

High burden diseases with existing but inadequate therapies

癌と糖尿病は、このグループの二つのおもな疾患

である。どちらの疾患もさまざまな合併症を伴い、それらがそれぞれ異なる治療を必要とする。癌には多くの種類があり、治療可能なものと、そうではないものがある。糖尿病は二つのタイプに分けられ、I型にはインスリン療法が必要であり、II型には、初めはインスリン以外の治療法が可能であるが、病気の進行に伴ってインスリンが必要となる場合もある。癌研究についてのわれわれの分析では、高い水準にある現在の研究活動は、今後も適切に維持されると思われる。糖尿病に関して、開発途上国でもっとも必要なものは、冷蔵庫が必要とされない医療システム環境の中でも使用可能な熱安定性の高いインスリン製剤である。癌と糖尿病の両方に関して、現在の治療法についての比較研究は、処方者、患者および保険機能者にとって有用であろう。

うつ病は、一部の患者には有効な治療薬が存在する、負担の大きな疾患である。しかし、これらの医薬品には、重大で頻度の高い副作用がある。若年者に対する抗うつ薬の有効性はまだ不確かであり、また、今後は高齢者に対するうつ病治療や抗うつ薬の副作用軽減のための研究が必要である。

8) 見捨てられた疾患と希少疾病

Neglected diseases and orphan diseases

開発途上国においては、貧しい人々にもっとも大きな影響を与える多数の見捨てられた疾患が存在する。マラリア、結核およびHIV感染とエイズの臨床試験を実施するために、欧州・開発途上国臨床試験パートナーシップ(European and Developing Countries Trials Partnership: EDCTP, <http://www.edctp.org>)が設立されている。これらの疾患の一つである結核は、多くのEU新加盟国においても深刻な問題になっている。

しかし、トリパノソーマ症(trypanosomiasis, 睡眠病)、リーシュマニア症(leishmaniasis)およびブルリ潰瘍(Buruli ulcer)など、その他の見捨てられた疾患に関する研究も必要である。現時点での重大なギャップは、基礎研究での成果を臨床試験が可能な製品に発展させるためのトランスレーショナル・リサーチが欠如していることである。問題点は、EUは伝統的にこのような研究を助成しておらず、市場も製薬業界がこれらの疾患のための製品の研究開発に

積極的に取り組むようなインセンティブを十分に与えていないことにある。結果として、公的医療(public sector)は、可能であれば、官民パートナーシップ(public-private partnerships: PPPs)での製品開発への支援を通じて、このような基礎と臨床応用の橋渡し研究を支援する方法を見つけなければならない。

妊産婦の死亡は、多くの場合分娩後の大量出血に起因しており、ほとんど開発途上国だけにおいて発生している。この死亡をもたらすおもな要因のひとつは、血液の激しい損失を防ぐために母親に投与可能な熱安定性の高いオキシトシンがないことである。この安定性の問題は1990年代初期の研究によって示されているにもかかわらず、熱安定性の高いオキシトシン製剤は現在までに開発されていない。

6 疾患横断的な課題 Cross-cutting issues

本プロジェクトでは、優先的な疾患を決定することに加えて、現在使用されている医薬品の製剤開発や、特殊な患者群において必要なことについても検討した。

1) 製剤開発 Delivery mechanisms

医薬品の製剤化に関しては、持効性製剤や徐放性製剤など、多くのさまざまな方法が開発されてきた。企業にはこれらの製品の有効性を証明する詳細な研究が求められるため、この分野の技術は大きく進歩している。結果として、治療の必要性があるところに、このような製品は生産されてきた。しかし、これらの製剤技術が公衆衛生上重要な疾患のためにさらに進歩することは、さまざまな規制によって制限されてきた。

この状況の典型的な例としては、FDC製剤があげられる。1960年代中頃までは、FDC製剤は広く普及しており、OTC薬としても存在していた。しかし、非合理的な合剤が急増したため、米国食品医薬品局(U.S. Food and Drug Administration: FDA)をはじめ各規制当局は、医療用医薬品としてのFDC製剤の承認には高い基準を設けていた。最近の進歩により、WHO必須医薬品選択・使用専門委員会(WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential

Medicines)は、HIV感染とエイズ、結核およびマラリアの治療にFDC製剤を使用することを奨励している。本レポートでは、二つのFDC製剤が心臓発作と脳卒中の二次予防に汎用されていることも評価されるべきであると指摘している。今後、製剤開発、品質保証、合剤化による服薬状況とそのアウトカム、そして生産や使用に関する経済評価などを含めて、FDC製剤に関するさまざまな課題についての研究が必要である。

2) 特別な患者群：高齢者、女性および小児 **Special groups: the elderly, women and children**

高齢者、女性および子供は医薬品を頻繁に使用するにもかかわらず、彼らはしばしば臨床試験から除外され、入手可能な医薬品はこれらの人々の特別な必要性に見合うようには生産されてこなかった。アメリカとヨーロッパでは、小児用医薬品の問題を解決するために、これまでに大きな進展がなされてきた。小児の場合と同様に、医薬品のおもな消費者である高齢者や、その特殊な必要性を製造業者や規制当局からしばしば見過ごされてきた女性のための医薬品を開発する努力が必要である。

7 イノベーション推進のための新しいアプローチ **New approaches to promoting innovation**

1) パブリック・プライベート・パートナーシップス、イノベーションの価値づけ、イノベーションへの障壁の軽減、比較研究 **Public-private partnerships, valuing innovation, reducing barriers to innovation and comparative studies**

本レポートでは、ヨーロッパにおける医薬品開発を促進するためのさまざまなアプローチを概説し、今後の研究アジェンダ(research agenda)を提案する。

欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA), FDAおよびその他の多くの規制当局は、現在、イノベーションに対する障壁を軽減することを重視している。すでに、そのための協議が始められており、研究アジェンダが提案されている。規制当局と政府は、製薬業界や患者を含めたその他の立場の人々と協力しながら、可能な分野で、イノベ

ションに対する規制や保険償還上の対策の遅延や障壁を見いだし、除去するよう努めるべきである。現在の規制緩和をさらに広く適用することによって、優先的な製剤の開発が促進されるであろう。現在の議論の中で、患者の参画と新薬の市販後調査(第IV相試験)には、今後注目する必要がある。EUの「安全でより有効な新薬の加速的開発」(accelerated development of new, safe and more effective medicines)のための研究プログラムを支援する方針は、大いに支持されるべき内容である。

電子カルテ(electronic medical record: EMR)を用いることによって、新薬に関する相対的利益、副作用および費用対効果の研究は、近い将来に可能になると考えられる。さらに、これらのEMRに基づく研究には、他剤と比較して薬効を客観的に評価するためのランダム化のステップ(いわゆる、ランダム化比較疫学研究, randomized epidemiology)を取り入れることが可能である。

この10年間に、製品開発のための官民パートナーシップ(PPPs)が多数登場した。これらは、基礎的な新薬の研究開発と臨床試験との間に存在するトランスレーショナル・リサーチ上のギャップを橋渡しするために設立されている。PPPsでは、市場性がない疾患、または少なくとも営利企業には利益が限られている疾患に対して、焦点が当てられている。多くのPPPsは、そのような営利企業と共同事業を行い、医薬品開発上のさまざまな部分を小規模な企業や機関に委託している。PPPsの大部分の財源は、財団から提供されている。これまで、EUはこのような機関をほとんど助成してこなかった。もし、適切な助成がなされていれば、PPPsはEDCTPにその臨床試験プログラムでテストする製品を供給することで、重大なギャップを埋めることができた可能性も考えられる。

イノベーションの価値づけは、ヨーロッパ各国の保険機能者にとって、複雑で困難な作業である。企業にとっては、治療薬としての価値が不確実であることと、それぞれの国家制度の下で開発と償還を評価するために異なる手法が用いられていることにより、自社製品とその市場性を結び付けて考えるには複雑な状況が生じている。本レポートでは新薬の価格を定めるために、有効性の評価と単位人口あたり

の国民総収入(gross national income: GNI)とを合わせた薬剤経済学的手法を用いた医薬品開発を評価するモデルを提案している。

8 キーとなる結論 Key conclusions

本研究では、以下のキーとなる結論が見いだされた。

- ・ヨーロッパと世界全体において、疾患の負担の要因となる多くの慢性疾患が存在する。ヨーロッパと世界において、これらの疾患を有効に治療する新規医薬品と改良された医薬品を開発するため、成功研究 (successful research) が必要である。
- ・抗菌剤への耐性化とインフルエンザの大流行は、世界の公衆衛生に対する大きな脅威であり、これらにはEUテクノロジー・プラットフォーム (EU Technology Platform) に適した秩序だった対処が必要である。ヨーロッパ諸国におけるインフルエンザワクチン接種率の増加は、将来必ず起こるインフルエンザの大流行に対する備えとしての緊急の第一歩となる。
- ・喫煙は、ヨーロッパと世界の双方に大きな影響を与えるもっとも多くの重大な疾患の原因となる。疾患の予防対策は優先的に行う必要があるが、EUは禁煙のための薬物治療法に関する研究を支援するべきである。
- ・医薬品の承認と価格設定に関する政策を改革することによって、ヨーロッパにおける医薬品開発は改善が可能である。本レポートでは、これらの領域に重点をおいた、おもな利害関係者 (stakeholders) も含めた研究計画を推奨する。
- ・製剤技術の進歩によって、治療薬の改善は可能に

なる。このためには、たとえばFDC製剤や熱安定性の高い製品に関する研究が必要である。

- ・剤形や製品に関して特別なニーズをもっている高齢者、女性および小児などの特殊な患者群も含めた医薬品開発が望まれる。
- ・熱帯性感染疾患やその他の見捨てられた疾患など、市場性のない疾患領域では、基礎研究から臨床的に重要な製品への移行を促進するための新しい方法が必要である。HIV感染とエイズ、結核およびマラリアに関しては臨床研究を促進するためにEDCTPが設立されたが、その他の疾患については依然ギャップが存在する。本レポートでは、EDCTPの適用範囲をその他の見捨てられた疾患にも拡大すること、そしてトランスレーショナル・リサーチのギャップを橋渡しするため、選択的な製品開発を行うPPPsを支援することを推奨する。
- ・IT分野の発展と医薬品開発によって、新薬の市販後の使用成績を比較・評価するための全く新しい方法が利用可能となった。このようなITに基づいた手法はヨーロッパの強い土台の上で確立され、そして、現在の医薬品が市販されるまでに要している時間は短縮されるであろう。

多数の各専門研究領域における「ギャップ」が以下に見いだされた：抗菌薬への耐性化、インフルエンザの大流行、心血管系疾患、糖尿病、癌、脳卒中、HIV感染とエイズ、結核、見捨てられた疾患、マラリア、アルツハイマー病、変形性関節症、慢性肺障害疾患、アルコール摂取による疾患(アルコール性肝疾患とアルコール依存症)、高齢者と若年者におけるうつ病、そして分娩後の大量出血。

Published World Health Organization in 2004 under the title
Priority Medicines for Europe and the World
© World Health Organization 2004

ライフサイエンス出版はWHOより翻訳権を取得し、日本語訳においての責任を有する。

特集

September 2005



医薬品の適応外使用と医師主導治験

巻頭言

「医薬品の合理的使用」(rational use of drugs: RUD) のコンセプトは、従来のauthorityとしての薬事行政当局による承認を経てlabelにその情報が記載された薬のみならず、いわば辺縁(marginal)に属する薬についても論じられるようになった。行政、企業、研究者にとっては辺縁であっても、その薬によって医療ニーズが満たされる可能性のある個々の患者にとっては、辺縁ではなく中心の問題である。

「医薬品の適応外使用」や「未承認医薬品」はこうした領域に属する。このうち、承認外の「効能・効果」に対して、また「用法・用量」を違えて使用される「適応外使用」は日本では1995年から顕在化した。医師の裁量との関係、保険上の問題、有害事象が発現した際の責任問題など様々な問題があるものの、何らかのエビデンスに基づき処方され、個々の患者の利益を考慮して使用されているのが現状である。

薬剤師は服薬説明の基本情報として医療用医薬品添付文書を活用しているが、適応外使用に関する記載はなく、処方鑑査に困難をきたし患者へ十分な対応ができずに、医師や患者とのトラブルに発展する可能性もある。とくに院外処方せんを受け付けている保険薬局では、病院と比較し適応外使用の情報が不足しており服薬説明がきわめて難しい。

そこで本特集は、医師主導治験が実施されている薬剤を中心に、適応外使用の現状や適応外使用を裏付けるエビデンスについて解説した。総論は3つの論文から、各論は6つの論文から、それぞれ構成される。

総論では、まず、読者の理解を助けるため、世界における「エビデンスの質」と「お勧め度」に関する研究を紹介し、これまで国内で行われた適応外使用のエビデンスに関する一連の調査研究と施策について解説した。つぎに、実際に薬剤師が遭遇する適応外使用の実例について、医薬品情報の専門家に、ケーススタディを含めて示していただき、薬剤師の職務としての疑義照会、服薬指導のポイント、情報入手について解説していただいた。さらに、適応拡大を目指した医師主導治験の状況について日本医師会治験推進センターの担当者に、全般的に解説いただいた。

各論では、上記、医師主導治験が準備中あるいは実施中である6つのリサーチクエスション(医薬品-疾患の組み合わせ、以下RQ)のそれぞれについて、各治験の中心となられている医師に解説していただいた。その一部については、これまで各RQの適応外使用が行われてきた背景としての「エビデンスの質」についても解説していただいた。

これらの情報は、薬剤師が医薬品の合理的使用を推進する上で有用な情報になると考える。また、ある「効能・効果」が薬事行政上、将来どのような位置づけになるかについて見通しを持つこともできよう。

的確な処方鑑査と服薬説明へ本特集をご活用いただき、薬のプロフェッショナルとしての役割を担っていただきたい。

東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 客員教授
津谷喜一郎

特集

September 2005

適応外使用とエビデンス

辻 香織¹⁾ 津谷 喜一郎²⁾

1) 東京大学大学院薬学系研究科 ファーマコビジネスイノベーション 2) 東京大学大学院薬学系研究科 医薬経済学 客員教授

はじめに

ある医薬品が承認された効能・効果（適応症）以外の効能・効果に対して使用されること、また承認された用法・用量以外の用法・用量にて使用されることを、一般に「医薬品の適応外使用」(off-label use of drug) という。医薬品の適応外使用の問題には、5つの側面がある¹⁾。第1は、行政的側面である。各国の医薬品行政においては、基本的に臨床試験に基づき承認申請が行われ、承認されて初めて「適応」が得られる。第2は、生物医学的側面である。医師は、何らかのエビデンスによってある医薬品を適応外の疾患に用いる。その使用は医師のprofessional autonomy²⁾や裁量に基づく。第3は、倫理的側面である。医師にとってはエビデンスがあるのにそれを用いないことは倫理的問題を引き起こす。また情報化社会においては患者も情報を持っており、医師にその使用を要求することがある。第4は、経済的側面である。保険制度の中では「適応」に基づき医療費が医療機関に支払われる。公的に認められない適応を処理する「レセプト病名」や「患者の自己負担」なども実態として存在する。第5は、社会的側面である。本来「効く」かもしれない医薬品が使われない状況は社会的緊張をもたらす。「レセプト病名」が社会的不正とみなされる

危険もある。

日本においては、ある適応症について承認を取得すること、薬価基準に収載され、保険償還の対象となることは、一部の例外を除いてほぼ同義 (nearly equal) である。医薬品として承認されている約18,000品目のうち、約200品目 (1%) のみが保険償還の対象ではない³⁾。

一方、たとえば米国においては、全国民をカバーする公的保険制度がない。主に国が運営の仕組みを決める高齢者を対象としたメディケア、州が運営する低所得者を対象としたメディケイド、あるいは民間の保険者による保険償還が行われており、FDAから正式な承認を取得しているか否かにかかわらず、一部の医薬品の使用に対して保険償還が行われる。ある医薬品がある効能・効果について有用であるとするエビデンスは、承認申請のための治験に限らず、市販後に行われる企業主導あるいは医師主導の臨床試験によってもつくられる。また、いくつかの臨床試験成績を総合的に吟味するシステムティックレビューによっても評価される。それらの結果は診療ガイドラインに反映され、保険者は薬剤経済学的な効率も考慮した上で、その医薬品の使用を保険償還対象に含める。

承認nearly equal保険償還対象というシステムをもつ日本において、医薬品の適応外使用は長期間にわたり大きな問題であった。厚

生労働当局は、1995年からこの問題への取り組みを開始し、適応外使用の実態把握を行うとともに、適応外使用が一般的に行われているリサーチクエスション（RQ：医薬品-疾患の組み合わせ）についてのエビデンスの収集と評価を行い、さらに治験以外の方法による承認が可能となるシステムを構築した⁴⁻¹⁴⁾。医薬審第104号（1999年、通称「二課長通知」）による文献的情報に基づく承認や、医師主導治験の推進などはこれら一連の施策の一部である。

当初、本特集の各論においては、現在国内において医師主導治験が行われている6つのRQについて、「エビデンスの質」と「お勧め度」の解説を行うことを意図した。しかし、今回、医師主導治験の課題として選択されたRQは、必ずしもエビデンスの質とお勧め度に関する合理的な評価プロセスにより選択されたものではない。そのため、読者の便を考えた統一した記述形式はとれなかった。この適応外使用という問題の特殊性の1つの表れと考えることもできる。

しかし、「エビデンスの質」と「お勧め度」に関する記述は、約1,000件に上ると推計される適応外使用のRQを理解する上で有意義であると考えられる。

そこで、本稿の前半では、「エビデンスの質」と「お勧め度」に関する世界における研究について概説した。さらに、本稿の後半では、厚生労働当局が関与した適応外使用とエビデンスに関する一連の調査研究および施策について紹介した。

世界における「エビデンスの質」と「お勧め度」に関する研究

1970年代以降の「エビデンスに基づく医療」(evidence based medicine：EBM)の普及に

伴い、「エビデンスの質」(quality of evidence)と「お勧め度」(strength of a recommendation)に関するさまざまな議論がなされてきた。「エビデンス」については、臨床研究から得られるエビデンスのレベルは一樣ではなく、さまざまであるという認識に立ち、主として臨床研究デザインに基づくグレーディングが行われてきた。また、実際の医療に際しては、エビデンスだけでは意志決定ができないため、何らかの行為を勧めるための尺度として「お勧め度」と称されるものが考えられてきた。

現在までに、エビデンスのレベルとお勧め度のグレーディングを行った研究は数多く存在する。しかし、組織によって用いるシステムが異なり、評価の形態はさまざまである。また、エビデンスのレベルの判断が試験デザインのみに基づいているものが多く、研究の質や一貫性などを踏まえたシステムティックな検討が加えられていないこと、お勧め度の評価に必要な利益と害のバランスやコストとの兼ね合いが考えられていないことなど、システムとしての不十分さが指摘されてきた。

そこで、既存の評価システムの問題点についての対策を考える非公式の共同グループとして発足したのが、「GRADEワーキンググループ」である。GRADEの提唱するシステムは、「エビデンスの質」と「お勧め度」に関する明示的な定義を持ち、アウトカムの相対的重要性やエビデンスの質を左右する各種の要因が適切に検討されるよう考慮されている。そのため、従来、試験デザインに基づいて判断されていた「エビデンスのレベル」は、「エビデンスの質」と称されるようになっていく。さらに、GRADEでは、利益と害のバランス、コストについて綿密な判断が下せるよう配慮されており、従来のシステムと比較し、一貫した判断が可能となるシステムであ

ると考えられる。

以下に、GRADEワーキンググループによるシステム、とくに「エビデンスの質」と「お勧め度」について概説する。詳細は原著および和訳を参照されたい¹⁵⁾。

1 エビデンスの質

「エビデンスの質」(quality of evidence)とは「推定効果 (estimated effect) の正しさについてどの程度の確信 (confidence) をおけるかを示すもの」と定義される。

エビデンスの質の評価に際しては、入手可能なエビデンスのシステマティックレビューが必要であり、下記の4つの要素を考慮すべきである。

- (1) 研究デザイン (research design) :
ランダム化比較試験、観察研究などの分類
- (2) 研究の質 (study quality) :
研究がどれだけ詳細な手法を用いてどれだけ綿密に実行されたか。ランダム

化比較試験においては、割付けの隠蔽 (concealment)、ブラインド化、十分なフォローアップなど。

- (3) 一貫性 (consistency) :
一連の研究を通じて治療効果の推定結果が類似していること。
- (4) 直接性 (directiveness) :
研究における被験者、介入、アウトカム指標が、実際に適用する対象者、介入、アウトカム指標に類似していること。

「エビデンスの質」は、これらの要素を一定のアルゴリズムに従って統合し、表1の4つにグレードされる。

2 お勧め度

「お勧め度」(strength of a recommendation)とは「お勧めにしたがうことによる利益は害を上回る、ということについてどの程度の確信をおけるか示すもの」と定義される。

お勧めを作成するものは、下記の4つの要素を考慮するべきである。

表1・「エビデンスの質」のグレーディング

| | |
|-----------------|--|
| 高 (high) | 推定効果への確信は、たとえさらなる研究を重ねても変わることはない |
| 中 (moderate) | さらなる研究が推定効果への確信に重要なインパクトをもつ可能性があり (likely)、その結果、推定効果が変わるかも知れない (may) |
| 低 (low) | さらなる研究が推定効果への確信に重要なインパクトをもつ可能性が高く (very likely)、その結果、推定効果が変わる可能性がある (likely) |
| 非常に低 (very low) | 推定効果は非常に不確かである |

表2・「お勧め度」のグレーディング

| | |
|-----------------------------------|--|
| 「やるべき」 (Do it) | 相応の知識のある (well informed) 人々であれば、ほぼ全員 (most) が「実施する」と判断するだろう |
| 「おそらくやるべき」 (Probably do it) | 相応の知識のある人々の大半 (majority) が「実施する」と判断するが、その一方で「実施しない」の判断を下す人々が一部 (substantial minority) 存在する |
| 「おそらくやらない」 (Probably don't do it) | 相応の知識のある人々の大半が「実施しない」と判断するが、その一方で「実施する」の判断を下す人々が一部存在する |
| 「やらない」 (Don't do it) | 相応の知識のある人々のほぼ全員が「実施しない」と判断するだろう |

(1) 利害得失 (trade-off) :

主要なアウトカムに関する効果の大きさとその信頼区間, 各アウトカムに付与された相対的価値

(2) エビデンスの質 (quality of the evidence)

(3) 特定の状況 (setting) における医療行為 (practice) へのエビデンスの適用:

推測効果の大きさに変化を与えると考えられる重要な要因 (病院までの距離や, 必要な医療技術の入手利用可能性など)

(4) 対象集団についてのベースラインリスクに関する不確実性

「お勧め度」は, これらの要素を統合し, 表2の4つにグレードされる。

日本における適応外使用とエビデンスに関する調査研究および施策

① 厚生労働省が関与した適応外使用に関する調査研究および施策の流れ^{1, 4-14)}

医薬品の適応外使用に関する厚生労働当局が関与した取り組みは, 平成7年度厚生科学特別研究「特定疾患調査研究事業に関わる医薬品の適応外使用に関わる調査研究」により開始された。その後の調査研究により適用外使用実態の把握が行われ, その成果を受けてさまざまな施策が実施されてきた。それら一連の調査研究, 施策の流れを表3に示す。

表3 ● 厚生労働省が関与した適応外使用に関する調査研究および施策の流れ

| 年 | 調査研究・施策 | 内容 |
|------|---|---|
| 1995 | ・厚生科学特別研究「特定疾患調査研究事業に関わる医薬品の適応外使用に関わる調査研究」開始 (-1997) | 難治疾患, 稀少疾患における適応外使用の実態とエビデンスに関する調査研究が行われた |
| 1998 | ・財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業 (第4分野) 稀少疾患治療薬等の開発に関する研究「難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」開始 (-2000) ・厚生科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」(大西班) 開始 (-2000) | 広い疾患領域にわたる適応外使用の実態とエビデンスに関する調査研究が行われた。小児領域に特化した調査研究も並行して実施された |
| 1999 | ・厚生省医薬局審査管理課, 健康政策局研究開発振興課通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて (医薬審第104号, 通称二課長通知)」 | 文献的情報に基づく効能追加が可能となった |
| 2001 | ・厚生労働科学研究補助金 医療技術評価総合研究事業「医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究」(-2003) | 前研究の継続研究として, 各疾患領域別にエビデンス研究が行われた |
| 2002 | ・薬事法改正による治験範囲の拡大 ・「大規模治験ネットワーク構想」に基づく「全国治験活性化3ヵ年計画」スタート | 医師主導による治験実施が可能となった |
| 2003 | ・日本医師会治験促進センター設立 | 効能追加を目的とした医師主導治験の計画が開始 |
| 2004 | ・厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」(医政局長, 医薬局長合同の私的懇談会) 発足 | 適応外使用となる抗がん剤併用療法のリストアップとエビデンス研究が開始された |

2 1995 (平成7) ~1997 (平成9) 年度厚生科学研究における適応外使用のエビデンス研究^{1, 4-6)}

1995年(平成7年)~1997年(平成9年)年度厚生科学研究においては、難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用実態の調査が行われた。収集された情報に基づいて408件のRQが特定された。このうち63件が重要なRQとして選択され、Cochrane Library 1998 issue1の検索により入手された論文、特定疾患調査研究班および製薬企業から収集された論文の評価により、エビデンスレベルのグレーディングが行われた。本研究においては、当時汎用されていた米国のAgency for Health Care Policy and Research (AHCPR)によるグレーディング(表4)が用いられた。研究の経緯やその後の動きについては、書籍として発行されている²⁾。なお、AHCPRはその後、1999年にAgency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)に改組された。また、先のGRADEワーキンググループにもAHRQからの参加がある。

63件のRQのエビデンスレベルは、表5に示すとおりであった。63件のうち56件がエビデンスレベルIaあるいはIbと評価された。これらの評価は臨床試験デザインの種類によるレベル分けであり、治療の推定効果の信頼性についての評価は行われていない。このうち5つのRQについてのみシステマティックレビューが試みられたが、お勧めに関する明確な結論には至っていない。

3 1998 (平成10) ~2000 (平成12) 年度ヒューマンサイエンス振興財団研究における適応外使用のエビデンス研究^{7-10, 13, 14)}

1997(平成9)年度厚生科学研究を引き継ぎ、平成10, 11, 12年度に実施されたヒューマンサイエンス振興財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究「難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」は、対象とする医薬品と疾病を拡大し、広い疾患領域にわたる適応外使用の実態を調査する目的で行われたものである。その結果、821件のRQが調査対象として

表4・AHCPRによるエビデンスレベルのグレーディング (1993)

| エビデンスレベル | エビデンスの種類 |
|----------|---|
| Ia | ランダム化比較試験のメタアナリシスによる |
| Ib | 少なくとも1つのランダム化比較試験による |
| IIa | 少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による |
| IIb | 少なくとも1つのほかのタイプがよくデザインされた準実験的研究による |
| III | よくデザインされた非実験的記述的研究による。比較試験、相関研究、ケースコントロール研究など |
| IV | 専門家委員会のレポートや意見、権威者の臨床経験 |

表5・1995 (平成7) ~1997 (平成9) 年度厚生科学研究において選択された63件のRQのエビデンスレベル

| エビデンスレベル | RQ数 | 代表例 |
|----------|-----|-------------------------------|
| Ia | 21 | アルガトロバン(血栓症)、テオフィリン(未熟児無呼吸発作) |
| Ib | 35 | フルオロウラシル・ホリナートカルシウム(胃癌) |
| IIa~IV | 7 | コルヒチン(ペーチェット病) |
| 計 | 63 | |