

## 定義2. われわれの可能性の限度

### (The Maximum We Can Afford)

2番目の定義は、1980年代半ばに保守的な財政政策が定着された頃に支持されるようになった。1977年までに、Pharmacareは、ブリティッシュコロンビア州の260万人を保障し<sup>14)</sup>、一世帯の、年間処方箋負担額が100カナダドルを超過した場合にはPharmacareが80%を負担することになった。しかし、すべての人々の処方箋をカバーするというのは、軽率な判断であった。処方箋のほとんどの対象者(比較的健康で若い世代)は、すでに薬の支払いを済ませていることが多いため、政府にPharmacareによるカバーが必要であるとみなされなかった(定義2)。もしPharmacareがそれらの薬をカバーしていたら、薬の使用に関してはほぼ変化がみられず、健康改善はなかったであろう。これは財政上の定義であり、財政関連省庁には支持されるであろう。

## 定義3. 全州において公的資金で援助されるもの

### (What is Publicly Funded across all Provinces)

3番目の定義は償還に関して州の間に不均衡があるとみられたために考案された。定義3は、1984年の法令Canada Health Actの再来ともいえる。(The Health Care System 参照)。その法令は、「州におけるヘルスケア保険プランは、医学的に必要とされたすべての保険ヘルスサービスを保証しなければならない」<sup>20)</sup>としている。

製薬業界と患者グループは、「他の州での医薬品プランでは薬品Xは保険で支払われているので、ここでも保険の対象にするべきである」とブリティッシュコロンビア州のPharmacareに主張する際にしばしば定義3を使用する。彼らは他州のプログラムで、その薬が科学的に正当と認められていること(後述の定義4参照)を提示することがある。しかし薬品Xの卓越性について確実なエビデンスはないことが多いけれども、理論的には、進行中の臨床試験でその薬の優越性が証明されるであろう。また患者に薬について希望をもたせるべきだ(定義3)とする州もある。

Canada Health Actは病院外で使用された薬には適用されず、価格は各州医薬品プランの間で異なっている。さらに各州は新医薬品の保険補償範囲を決定する独自の評価機構や承認機構を有している。

## 定義4. 科学的に証明されているものは何か

### (What is Scientifically Justified)

4番目の定義は、エビデンスにもとづいた医療を広げようとするコンセプトにもとづいて1990年代にポリシーメーカーによって考案された。これは増え続ける高価格の新薬の卓越性が明白に証明されていなかったため、世界の医薬品ベネフィットプログラムにとっては魅力的な考えであった。同様に、有効性と安全性が証明された薬は、特許保護が廃止後には最も安価になることが多かった。たとえば、高血圧は通常、サイアザイド系利尿薬またはβ遮断薬により最も安価に治療されると証明されている<sup>29)</sup>。これは1995年に明らかにされたにもかかわらず、ブリティッシュコロンビア州では20%程度の高齢高血圧患者が降圧の目的に、1日に1カナダドルを上回る値段のカルシウム拮抗薬を処方されていた<sup>30)</sup>。1994年から、Pharmacareは、新薬を処方集に追加申請する時には、この定義を適用するようになった。その結果RDPに関連したポリシーが考案されてきた。

## ポリシーサイクル (The Policy Cycle)

リサーチエビデンスと定義4がPharmacareポリシー作成にどのように影響を及ぼしたかを理解するために、「ポリシーサイクル」<sup>31)</sup>の大意とブリティッシュコロンビア州における政治情勢を説明したい。Spasoffは、異なるタイプのエビデンスがポリシーメーカーのプロセスでどのように必要とされるかを説明するために、ポリシーサイクルのコンセプトを使用した(図1)。このモデルがわれわれのプラン作成の経験、実行、RDPの評価と一致したことを発見したため、この報告書の残りのアウトラインとして使用したい。

Spasoffが強調しなかった重要な点は、サイクルの推進力である。われわれの経験では、研究者とポリシーメーカーの共同研究に影響した主な点は、プロセスの“stop-and-go motion”(プロセスを時には中断して省みながら進めること)である。RDPは、政府からさまざまなレベルで承認を得ることと、保健省のコミュニケーションプランからの支援を受けることを要請した。このことは、次の段階へ移るまでに多少の遅れをもたらすことになる。次の段階では

1. インフォーミング・ジャッジメント (6ヵ国におけるヘルスポリシーと研究のケーススタディ)

5b. 評価 (Evaluation)

- ・ポリシーの費用対利益は何であったのか?
- ・将来のポリシーに適用する教訓は何であったのか?
- ・ポリシー評価の最善の方法は?

1. ニーズ評価 (Needs Assessment)

- ・医薬品価格の上昇の原因は何か?
- ・価格と有効性の間に関係があるのか?

5a. インパクト評価 (Impact Assessment)

- ・どの種類のインパクト評価を他の部署で行うのか?
- ・最初のインパクトは何であったのか?
- ・何か節約できたのか?
- ・有害事象はあったのか?
- ・不満はなんであったのか?

2. 代替のポリシー (Policy Alternative)

- ・どんなポリシーが他で機能しているか? なぜなのか?
- ・資本、自己負担、制限的処方集、参照薬、臨床医の教育?

4. ポリシーの実施 (Policy Implementation)

- ・過去や他の場所で何が行われていたか?
- ・専門的なコンサルタントは何を助言するのか?  
時期の決定、用語、実施形態、プロセス、免除、スタッフ、PharmaNetコンピュータのプログラミングやコミュニケーション法。

3. ポリシーの選択 (Policy Choice)

- ・RDP:どの医薬品クラスがプライオリティが高いか?
- ・各クラスでどの医薬品を参照薬とすべきか?
- ・平行するどんなポリシーが必要か?  
例:「特別権利」による関連医薬品の制限、専門医や特定の患者の免除。

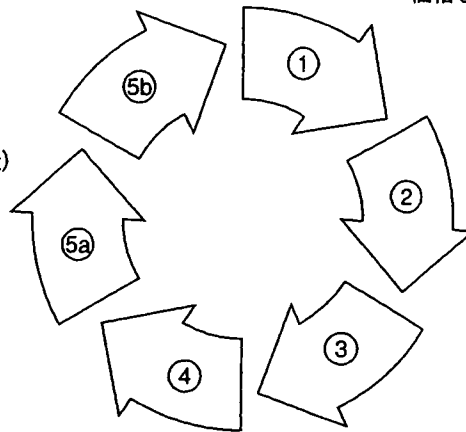


図1 異なったタイプのエビデンスがポリシーサイクルの各段階でどのように伝えられるのか<sup>31)</sup>

(ブリティッシュコロンビア州の1995-1999年におけるReference Drug Program (RDP)の施行時にみられたもの)

薬の分類が決まり、実施されることが承認されると、その後の手続きは非常に迅速になる。次にリカバリ期間が設けられ、比較的時間をかけた評価と審査が行われる。“stop-and-go motion”は政治的な反対意見者と選挙の時期によっても影響された。有名なカナダ製薬工業協会 (Pharmaceutical Manufacturers Association of Canada: PMAC) は、RDPに反対して、ポリシーの詳細が公表される前に宣伝し、後にPharmacareは権力を過剰に行使していると主張し法廷で争ったが、ブリティッシュコロンビア州の高等裁判所 (Supreme Court) で退けられた。PMACはカナダの最高裁 (Supreme Court of Canada) に控訴したが、訴えは棄却された。

RDPは、社会民主党のNew Democratic Partyにより選挙の約1年前に紹介された。保健省の大臣はRDPを「国内外で賞賛を受けている。唯一の難点は、

医薬品業界のマージンである」<sup>32)</sup>と述べた。ブリティッシュコロンビア州でのRDPの導入は、医薬品製造が最も多い州のオンタリオとケベックで行われていたため、政治的に可能であった。ブリティッシュコロンビア州では製薬会社が少ないため、エビデンスにもとづくポリシーを普及させようとするPharmacareにより大きな自治権を与えた。それでも、州における研究費の支出に対しての、医薬品業界の厳しい監視がRDPの実現を遅らせている。

RDPが処方自律 (prescribing autonomy) に挑んでいる (challenge) ことがRDPの政策を複雑にしているという見方が多くの薬剤師の印象である。RDPについて医師らのグループは、保健省が、ケアの質よりもコストを重視していることの現れだとしている。

## 2. RDP の論拠 (The Rationale for RDP)

### 医薬品の使用とコストの評価

#### (Assessment of Drug Utilization and Costs)

診断、治療、予防のために承認される医薬品の数は毎年増加し続けており、その初期の価格は急激に上昇した。1986年から1987年にかけてのPharmacareの予算は1億6,500万カナダドルであった。1995年から1996年までは、4億660万カナダドルであり、保健省全体の予算66億カナダドルの6%を占め(図2)、9年間でほぼ250%の増加であった。この中には、病院での医薬品や、消費者から直接支払われた金額は含んでいない。

1990年から1994年にかけてRDP設立直前には、Pharmacareの医薬品のコストは毎年15%という耐え難い上昇率であった。これは予想できない伸び率であった(図3)。それに加え、連邦政府からの支払いが減額されるという恐れがあり、予算修正のために改革的なアプローチが必要とされた。

Pharmacareは、包括的な医薬品保障を継続するために、その経費を最優先した。1994年まで、Pharmacareの医薬品リストはカナダで販売が承認されているほとんどの薬を含んでいた。医薬品審議のより厳

格な審査がその年に始められた。この審査の主な目的は、受取人の利益のために薬がPharmacareプログラムにより保障の対象に含まれるべきかを判断することだった。

この間に、Pharmacareの予算増加の要因についてある独立団体のリサーチ<sup>33)</sup>が注目を浴びた。そこでは、Pharmacareの主な問題点があげられ、またPharmacareの見通しが評価された。コスト増加の34%は、新薬が開発されたことと、古い薬の価格の上昇によるものであり、高齢化と医薬品使用の増加とは関係がないと結論付けた。また、既存の同種同効薬になりかねない新薬やそれによりもたらされる新たなコスト上昇を避けるための対策を指摘した。

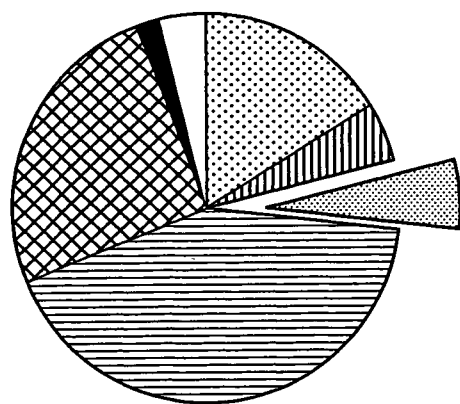
これらの評価から、医薬品のコスト上昇の原因は、医薬品の使用や価格傾向に関する統計に表れない要因もあり、また、情報公開した予測が貴重であるということがわかった。

### 可能性のある介入の評価

#### (Assessment of Potential Interventions)

Pharmacareのベネフィットプログラムのレビューについて、幅広い公聴会におけるパネル・ディスカッションが1993年に開かれた。このパネル・ディスカッションでは、経済力のある患者は年齢にかかわらず、医薬品のコスト負担に協力するべきであるとした。また支払い能力に応じて、高齢者、長期治療患者、生活保護受給者、高額医療世帯のプランを、統括した医薬品プランに変更することを提案した。これを実行するにあたっての政策上の異議は、Stephen Soumeraiが1994年に医薬品コスト抑制プログラム (drug cost control program) の影響についての研究発表をPharmacareで行っている<sup>34)</sup>。彼は、わずかな自己負担(co-payment)でも患者が必要な薬の服用を中止する原因になると強調した<sup>35)</sup>。

一律の自己負担の代わりに、Pharmacareは、少なくとも一種類の必須薬(essential drug)について全額カバーし、同種の高額医薬品の差額については自己負担を請求するという案を出した。これについての最初の試みは、一般薬代替(generic substitution, ド



Community Services	16 %
Other	5 %
Pharmacare	6 %
Hospitals	42 %
Medical Services Plan	25 %
Emergency	2 %
Prevention & Promotion	4 %

図2 Pharmacareの支出

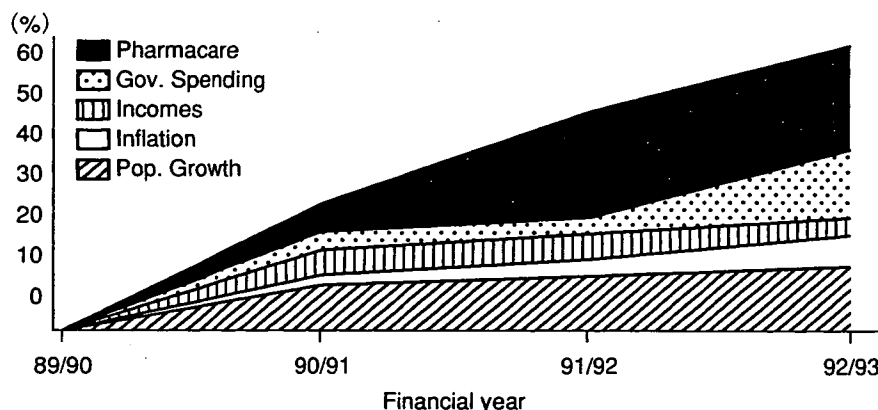


図3 他の指標と比較したPharmacareの支出

イツの Reference Pricing, Stage Iとして知られている<sup>18)</sup>に類似した低価格代替プログラム (Low Cost Alternative Program: LCA) というものであった。LCAは、同種同効薬が他の会社により提供される場合は、Pharmacareは同種同効薬の最低価格を支払うとした。このポリシーの実施以前には、地域の薬剤師は、すでに医薬品の金額を直接支払った患者には日常的に、後発医薬品を調剤していた。

州の法律では、科学的に同一な後発医薬品への代替を許可している。LCAプログラムは、これをPharmacareにより医薬品の金額が支払われている患者についても適用した。また患者には、代替の薬のために患者自身はそのコストを支払うオプションもある。LCAにより、初年度に約2,000万カナダドルを節減し、年間の節減額は追加された新薬の特許保護が解除されるまでに及んだ。この方法は地域および病院薬剤師にとって通常の行為であり、LCAを支持するための文献などは必要とされなかった。このように、健康に対するポリシーの評価は必要とされなかった。

2つ目の試みは、新薬の医学的有効性について発表されたエビデンスの内容を審査する治療薬イニシアティブ (Therapeutics Initiative: TI) を設置したことだった<sup>36)</sup>。TIは医薬品リストに掲載するかについて審議するため、Pharmacareの医薬品評価委員会に新薬の治療効果についての評価内容を提出する。Pharmacareは、医師がエビデンスにもとづいた処方ができるように教育する目的でTIに資金援助したが、成果はコスト削減のために不十分であった<sup>30)</sup>。TIは、ブリティッシュコロンビア州のすべての医師に、

既存薬の比較効果のレビューを配布した。

1995年に、Pharmacareは、LCAの理論を、公表されたエビデンスにしたがって治療上同等の効果があるとみられる同分類の薬品に適用した (ドイツの Reference Pricing, Stage IIとして知られている)<sup>18)</sup>。1995年までにここでの参照価格は、オランダ、デンマーク、ニュージーランドで使用され、イタリアはこれを採用する計画があると公表した。それぞれの国で異なるアプローチがあるが、価格の低減に効果があったとされている<sup>17,18,37)</sup>。医薬品業界は、医薬品全体の価格上昇のため、ヨーロッパではこのポリシーは効果がないと反論した。しかし、医薬品業界の意見を証明する、発表されたエビデンスはなく、個人的に未発表の資料が入手できる程度である。ニュージーランドの保健省大臣代理は、1990年代初期にブリティッシュコロンビア州の保健省の官僚であり、しばしばブリティッシュコロンビア州を再訪していた。したがって、Pharmacareはどのようにニュージーランドが参照価格の導入の初年度に3,000万カナダドルを削減したかを学んだのである<sup>38)</sup>。

RDPを支持する直接のエビデンスの多くはまだ公表されていないが、病院での長年にわたる処方集作成との類似性から、多くのエビデンスがあった。病院の処方集は、入院患者にその時点における標準的治療を提供するために、医薬品治療学委員会を通して、病院の医療スタッフにより考案された医薬品リストである。地域で一般に使用されている医薬品は、病院の処方集に掲載されていないことがある。処方集に掲載されている薬が患者個人に適切でないとき、また治療効果が得られないときは、処方集に掲載さ

れていない薬を処方されることがある。これは、ブリティッシュコロンビア州において特別な権利を有したRDPとまさに類似している。処方集は病院での、適正で価格に見合った薬物治療を確実に実施するための治療標準だと考えられている。このように、RDPは、医薬品プランにおいて標準的方法になる可能性が高い。

薬の有効性 (efficacy) と効果 (effectiveness) についての研究は莫大にあるが、医薬品ポリシーへの影響についての研究はごくわずかであることがこれらの評価の過程からわかった。エビデンスにもとづいたポリシーメイキングがさらに必要である。

### ポリシーの選択 (Policy Choices)

RDPが政策 (strategy) として決定されたことに伴い、主な戦略的決定 (tactical decisions) が必要となった。どの分類の薬から着手するか、また、それぞれの分類のどの薬が参照医薬品として選択されるかである。RDPの治療分野は次の基準を満たした領域が選択された。

1. 患者のケアにおいて、ポジティブまたはニュートラルな治療効果がなければならない。
2. Pharmacareのスタッフが効率よく運営できるものでなければならない。
3. 明確で実行可能な「特別権利」(Special Authority) プロセスをもっていること。
4. 州の医薬品の支出を顕著に削減する可能性があること。
5. 信頼における科学的エビデンスにもとづくこと。

これらの基準を満たすことに加え、最初の3つの薬品の分類は比較的わかりやすく、実行が容易であるとされた。たとえば、胃酸抑制薬(H2RAs)、狭心痛の硝酸薬、主に関節炎に使用される非ステロイド

性抗炎症薬 (NSAIDs) である。H2RAs と NSAIDs には臨床的効果の比較について発表された多くのエビデンスがある。硝酸薬の異なる剤型を比較した試験結果についての発表はないが、医師や製薬会社がそれらの効力の違いは微量、または皆無であると考えている。初年度の3,000万カナダドル削減の見積りは、これらの選択に影響を与えた。

病院の処方集の臨床経験にもとづく、他の戦略の決定内容は、患者に無効あるいは副作用の際に速やかに特例を認める特別権利についてであった。これはRDPを他の国の価格参照システムより融通のきくものにした。RDPが審議される以前にPharmacareは、個々の患者の処方箋をオンラインで記録するように、ブリティッシュコロンビア州のすべての薬局と主要コンピュータをつなぐシステムPharmaNetに資金援助した。法律により、州内の薬局で処方されたすべての薬はPharmaNetに記録されることが義務付けられている。最初のRDPは、PharmaNetがすべての薬局で作動するようになった2週間後の1995年10月1日に実施された。PharmaNetシステムは、患者の受給状況、自己負担、現在の控除額を迅速に通知することでRDPの実施を助けた。このシステムは、医師や患者が記憶できないような複雑な規定や、さまざまな例外を処理する助けとなった。たとえば、PharmaNetは患者がすでに服用している薬と相互作用のある参照医薬品や症状が悪化する可能性のある薬を自動的に除く際に使用された。

これらの決定から、発表された研究は、ポリシーメーカーにどの分類の薬から着手する選択に役に立ったが、研究は、ポリシーの選択の戦略や時期について、またPharmaNetがどのようにポリシーの実施に使用されるかなど、多くの質問には適切ではないということがわかった。これら適合性の欠如は、専門知識は政治的決断には必要としない、と感じている研究者との共同研究には何らかの妨げとなった。

### 3. 実施 (Implementation)

ポリシーについての概要が保健省と内閣に承認された後、ポリシーの詳細な実行に向けて性急な作業が始まった。専門家委員会が、実施に向けて

Pharmacareの責任者に助言をするために召喚された。参照薬プログラム諮問委員会 (RDP Advisory Committee: RDPEAC) は、医師、薬剤師、エコノミ

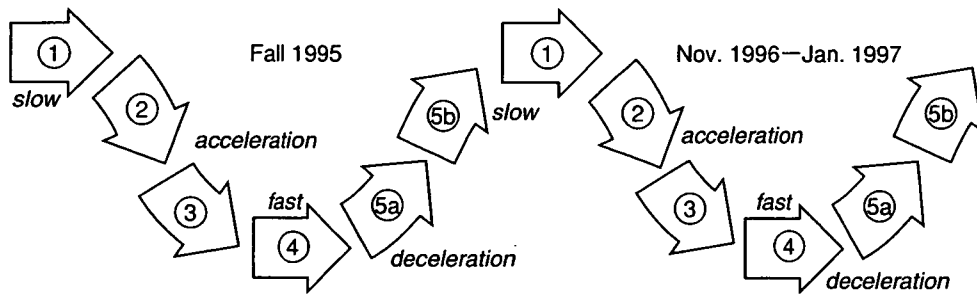


図4 ポリシーサイクルのダイナミクス

ブリティッシュコロンビア州のRDPの実施。1995-1999年はポリシーメーカーと研究者らとの間でローラーコースターのように変動した(数字は図1のポリシーサイクルの段階に対応する)。

スト、薬理学者により構成され、治療におけるコスト削減プログラムの専門知識のあるわれわれの1人(R.S.N)と病院の薬剤師が議長を務めた。RDPEACは、分類された薬をどのようにRDPで実施するかについてアドバイスを与えるよう要請された。委員会の最初の提案は、RDPは段階を追って実施されるべきであるとの意見だった。このようにRDPは、最初の3つのカテゴリーの薬は同時期にはなく、何ヵ月もかけて適用された。その後のアプローチは、多くの細かいポリシーの選択がそれぞれのカテゴリーに残っていたため、委員会とPharmacareには困難な作業であった。たとえば、どの薬が参照薬の最終選択になるか、毒性や無効と認められた場合、一部補填の分類から除外されるべきか、どの基準が免除として記されるべきか、どの医学専門領域が免除されるか、どの補助的なポリシーがRDPの成功のために必要か、などである。

新しい医薬品が分類され、研究される時に、RDPEACはRDPに加えるためのエビデンスを収集した。欠点や利点をまとめるなど、前回の反省を生かして次の実施が試みられた。

#### 最初の試み (The First Plunge)

RDPEACは、ポリシーサイクルに初期の段階から加わった。図4は、ポリシーサイクルのローラーコースターのごとく激しい変動を表している。ステップ1と2では緩やかであり、ステップ3で加速し、ステップ4で急進しステップ5で減速している。この変動は新しい分類の薬をRDPに含めるべきかを審議する

際に明らかに認められた。

#### エビデンス (Evidence)

RDPは、ヒスタミン2受容体拮抗薬(H2RA)から始まった。これらの薬は、消化性潰瘍や胃食道逆流症に適用され、胃腸の状態を整えるために使用される。ブリティッシュコロンビア州では、当時4種類のH2RAがそれぞれ異なる価格で入手可能であった。それらは、シメチジン(4.2カナダドル/月)、ラニチジン(13.2カナダドル/月)、ファモチジン(22.5カナダドル/月)、ニザチジン(28.2カナダドル/月)<sup>39)</sup>である。RDPEACは、これらすべてを医学または薬理学的な文献をもとに、有効性と安全性について同等であると判断した<sup>40-43)</sup>。このエビデンスは、医師へのこのポリシーについてのPharmacareの手紙に引用された。最も低価格なシメチジンは、参照薬になった。オメプラゾール(69カナダドル/月)は、プロトンポンプ阻害薬に分類され、より効果的な胃酸抑制薬として知られているが、当時は長期間の安全性は確立されていなかった。このため、オメプラゾールは、H2RAのように参照薬にはなかったがポリシーの一部になった。

#### ポリシーは何であったか? (What Was the Policy?)

ポリシーでは、「H2RAまたは継続中の処方薬はシメチジンの価格まで支払われる」と明記した。ポリシーの補足には、医師がH2RAの使用を制限し、オメプラゾールを使用するかもしれないという懸念が紹介された。オメプラゾールを使用する新しい処方箋は、消化器専門医の処方箋または、6週間から8週

間にわたる H2RA の使用の結果、治療効果がなかったことを明記する必要があるとした。特に消化器専門医からの処方箋は、オメプラゾール全額を保障したが、これは、H2RA が他より優れているとの正当性はなかったため、H2RA の制限の免除ではなかった。すでにオメプラゾールまたは H2RA を服用している患者への免除はなかったが、ポリシーが実施される前に、これらの薬を無制限に服用することを避けるため 8 週間の猶予期間が与えられた。

上記の服用患者のためのポリシー適用の延期は、研究者が諮問委員会に関与したことの結果であった。われわれの 1 人 (M.M) は、現在 1 万人のオメプラゾールの服用患者と、毎年 1 万人の新しい服用患者がいると確証した。これは、特別権利による 1 日あたり 50 から 100 の要請が殺到する可能性があることを意味し、Pharmacare は対処する準備ができていなかった。特別権利は、特別な状況において、医師が非参照薬を Pharmacare によって全額保障されるよう要請ができるようにした。患者は、服用している薬が、シメチジンとワーファリン、フェニトイン、テオフィリン、シクロスポリンなど、医学的に重要な相互作用があると認められれば、免除が認められた。また患者は、代替薬とシメチジンとの差額を支払うかの選択が与えられた。特別権利は、要請されたパターンの傾向を研究者とポリシーメーカーが共同で分析する機会を与えた。

### 障害要因 (Barriers)

ポリシーは、医薬品業界からの好ましくない宣伝の引き金となった<sup>3)</sup>。薬剤師らは、不慣れた PharmaNet システムの採用と同時に、患者と医師ら双方に RDP について説明を行う負担について不満をもちた。また医師らは、処方自由 (prescribing autonomy) が脅かされると感じた<sup>4)</sup>。当初、多くの医師らは、エビデンスが示されているにもかかわらず、最も低価格なシメチジンは、他の非参照薬より劣っていると信じていた。このため、ポリシーが患者の健康に悪影響を与え、価格変化をもたらした、と批判した。これらの批判を支持するエビデンスはなかったが、ポリシーは偶発的な結果ではないと信じた。これは、内科的、外科的、薬物治療における決断が偶発的な結果であると主張する、不合理な意

見であった。

### 学んだレッスン (Lessons Learned)

批判に対処するためには、薬の分類ごとに RDP を計画的に実行させることであった。これには、それぞれの専門家グループの討論に時間をかけ、エビデンスにもとづく情報交換の準備、批判者への対応、Pharmacare スタッフによる手続き上のトラブルシューティングを必要とした。さらに RDP の将来のために、豊富な経験と、実施に対する査定を要した。2 番目のレッスンは、ポリシーは 17 万 4,000 の処方箋を、ラニチジン、他の H2RA、オメプラゾールからシメチジンに、有害反応の報告もなく変えたことである。これは、Pharmacare の 1996 年から 1997 年の年間予算 4 億ドルのうち、約 1,200 万カナダドルの削減になった。

第 3 の点は、エビデンスにもとづいたポリシーは、ポリシー実施直前だけではなく、医薬品製造業者、医師、住民からの批判に対応した後も役に立ったということである。ポリシーは、患者への影響を証明せずに作成されたとの批判に対応するため、外部の研究者、ポリシーに批判的な医師を含んで、われわれの 1 人 (B.C.C) が議長を務める評価分科委員会が設立された。委員会の目的は、RDP の影響に関する評価を審議し、モニタリングされている RDP のポリシーの質と効果を監査することだった。

第 4 の点は、ポリシーメーカーのプロセスについて研究している研究者ら<sup>4)</sup>が、H2RA の RDP を実施する直前まで予想されなかった数々の細かい問題があることに驚かされたことである。これらの日程表にぎっしり詰まった障害は、委員会のメンバーの討論だけではなく、エビデンスを省みるなどの時間がなかった。ポリシーの実施について、短時間に専門家の意見にもとづいてさまざまな決定が下されなければならなかった。

また住民、医師、製薬会社からの批判に対応することは、時間を費やすことである。これには、エビデンスの不足によりポリシーの進展を妨げることがない範囲で、プロセスを進めながら学んでいくというアプローチが必要であった。したがって、われわれの決断はポリシーの実施であり、さらに次の段階のために査定をし、正式な評価ができるようなポリ

シーの評価基準 (evaluation criteria) を決めることだった。

#### 残された課題 (Questions That Remained)

RDPの実施の初期段階で、Pharmacareは大きな障害に遭遇した。それは、どのようにして、エビデンスにもとづくわれわれのポリシーを、より効率のよい実施のために保険金監査者らに伝達するか、という点であった。もしこの理由を明確にすることができれば、それは反対意見を減らし、支持を得ることができ、また政策を考案することができる。ブリティッシュコロンビア州の医師らにエビデンスにもとづいた情報だけを吸収させるというのは難しい問題であったが、われわれの研究はすぐにそれを確認した<sup>30)</sup>。

#### ペースは速くなった

##### (The pace quickens on the straightaway)

次のRDP実施の2段階目は、心疾患に使用される硝酸薬と、関節炎に使用されるNSAIDsが同じ時期に実施された。硝酸薬は、3つの経路により使用できる。経口、局所剤、経皮による方法である。イソソルバイド亜硝酸薬 (ISDN) は経口により服用され、最も低価格の薬である (4.62カナダドル/月)。ニトログリセリン塗布薬は、ニトログリセリン経皮パッチより不便であるといわれているが、比較的低価格である (塗布薬 = 19.4カナダドル/月、経皮パッチ = 60.4カナダドル/月)。

#### エビデンス (Evidence)

当時、硝酸薬の代替の効力を比較するランダム化比較試験はなかった。プラセボ比較試験は地域の専門家によって検討された<sup>46,47)</sup>。これらのレビューにもとづきRDPEACは、硝酸薬が他の硝酸薬と比べて治療上の利点があるとの証拠は不十分であるとした。治療上の利点を証明するために、十分な金銭上の報酬を製造業者に提供できるとすれば、すべての剤型における硝酸薬の治療上の効果は同等であると考えることができる。委員会は、経口硝酸薬を処方されている患者はISDNに変更し、経皮ニトログリセリンを処方されている患者はニトログリセリン塗布薬

に変更するよう提案した。

ポリシー実施の時期に、20種類以上のNSAIDsがカナダで普及していた。今日の医学または薬学文献によると<sup>48~52)</sup>、副作用については異なるものの、すべてのNSAIDsは同等の治療効果があると判定された。これらの薬の月間の治療コストの違いは、低量のアスピリンの2.1カナダドルから新しいNSAIDsの80カナダドルの範囲であった。硝酸薬のケースと同様にNSAIDsの効果の比較についてわずかな臨床試験しか発表されていなかった。これらの試験であるNSAIDsが他のNSAIDsより優れているという一貫した証拠は認められなかった。この硝酸薬とNSAIDsに関してのエビデンスは、Therapeutic Initiativeによって次の12ヵ月の間に、処方している医師らに広く伝えられた。

#### 2つのポリシーは何であったか?

##### (What Were These Two Policies?)

硝酸薬のポリシーは、1995年11月1日に発表された。それは、すべての新しい薬と継続の経口硝酸薬の処方箋は、後発のISDN (4.62カナダドル/月)の金額まで補填されることと、また局所剤の硝酸薬についてはニトログリセリン塗布薬 (19.4カナダドル/月)まで補填されることを記した。特別権利は、参照医薬品を使用できない者、認知機能障害、身体障害のあるものに適用された。循環器病専門医に対して免除は承諾されなかった。

NSAIDsに関するポリシーは、新しい処方箋または、継続の処方箋は後発のナプロキシン (13.45カナダドル/月)の金額まで補填されることを記し、1995年11月27日に実施された。患者がより高額なNSAIDsを必要としているという医師の理由は特別権利の適用に値しなかった。ポリシーは、患者が参照医薬品のNSAIDs (またはアセトアミノフェン) を使用し、それが効果ないと認められた時のみ、特別権利が適用された。しかし、リウマチ関節炎、強直性脊椎炎、痛風患者には医師の要請によって自動的に特別権利が適用された。リウマチ専門医、歯科医師も対象外であった。

#### 障害要因 (Barriers)

11月の2つのポリシー実施から2ヵ月足らずで、反



対意見は益々増加の一途をたどった。1995年12月18日に、カナダ製薬工業協会(PMAC)とそれに属する7つの会社は、司法長官を相手取り、保健省大臣とPharmacareがすべての参照薬のポリシー実施を停止することを求めブリティッシュコロンビア州の最高裁判所に告訴した[州の高等裁判所(provincial supreme court)と控訴裁判所(court of appeal)では政府の勝訴を認め、その告訴は1998年2月にカナダ最高裁判所で棄却された]。

この状況に伴い、さまざまな利害関係者(stakeholder)からの鋭い批判が続いた。ヘルスプロフェッショナルらの中には、ポリシーは患者のケアを損ね、疾患の増加に導き、患者のケアに関する全体のコストを増加させたと非難する者もいた。医薬品製造業者は、研究に投資した会社を差別待遇し、提案された削減案は医療サービスの需要の増加と、増加する入院患者のため、実行不可能であるとした。また他の者は、ポリシーはカナダのヘルスケアシステムを2層構造へ導いたと述べた。

しかし、州の高齢者からはポリシーを支持する声があった。それは、政府はコストの管理をヘルスケアの質について妥協することなく行ったとするものであった。これらのデータは、高齢者医薬品フォーカスプロジェクト(Seniors Drug Focus Project, 後記する「4. 評価」参照)の電話によるインタビューにより集められた。当時、準備段階の評価において省のアナリストは、RDPポリシー実施によって他のヘルスサービス使用の増加はなかったと発表した。

### 学んだレッスン (Lessons Learned)

最初の3つの医薬品類(H2RAs, 硝酸薬, NSAIDs)にRDPを適用したことによってPharmacareが得た削減額は、年間2,500万カナダドルであった<sup>53)</sup>。ある医薬品会社によって作成された対策案の特筆すべき結果は、経皮ニトログリセリンを競合相手会社の32%の価格で、また参照薬価格と同じ価格で販売したことであった。この価格はRDPプログラムによって独自に決断されたものと批判されたが、その時期と価格の一致から、その指摘は考えにくい見方であった。専門家や開業医がある特定の硝酸薬を必要とする臨床的基盤がないため、硝酸薬のポリシーを進めるに際して循環器病専門医や一般開業医への相談は

必要ないとされた。

NSAIDsのポリシーが実施される前の、医師や薬剤師に与えられた事前報告の期間(17日間)は関係者に不満を感じさせた。このため薬局が非参照薬の過剰な在庫をもつことになり、また医師、薬剤師、患者は、ポリシーの性急な変更に対応しなければならなかった。これらのことから、われわれはその後のポリシーについて十分な時間を与えることを確認した。

いくつかの医師グループ、特に理学療法医(physiatrist)、リハビリテーション専門家は、NSAIDsへの制限の低いアクセスが必要であることも判明した。彼らの多くの患者がRDPポリシーの参照薬の試行に適応できなかったためである。これらの専門家はポリシーの免除を認可された。

### 残された課題 (Questions That Remained)

2つの解決すべき重要な問題が残っている。第1に十分な時間をかけ利害関係者に内容を通達するなど、どのようにRDPの実施を合理化するかである。これは参照薬に患者を移行できるようにすることと、非参照薬の過剰な在庫をなくすことを目的としている。第2に、また同じく重要な点は、医師が特別権利適用の申請を出す前に、どのように患者にRDPの医薬品の使用を促すかということである。

### 今後の山となる問題を予測する (Anticipating the Bumps)

降圧薬についてのRDPの実施は、1996年10月15日に告知された。安全性が立証されている効果的な高血圧治療を促進するために、同分類の中で大きな価格の格差があるにもかかわらず、RDPEACはβ遮断薬と利尿薬をRDPに含めないことに決めた。

### エビデンス (Evidence)

RDPEACは、第2次選択薬、特にアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEIs)やジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(CCBs)についてのみポリシーに適用されると決断を下した。これらの分類の中で、合併症のない高血圧に使用された場合、これらの種類内の薬物間には有効性や安全性に医学的に大きな違いはな

## 1. インフォーミング・ジャッジメント (6カ国におけるヘルスポリシーと研究のケーススタディ)

いと広く知られていた。collaborative group of ACE inhibitor trials のメタアナリシスではACEIの間でいくらかの相違を示したが、一つの成分がその分類全体の効果を左右するほどではなかった<sup>54)</sup>。

ポリシーは何であったか？

(What Was the Policy?)

降圧薬のためのRDPのポリシーは1997年1月から実施され、下記の内容であった。

1. カプトプリル、ラミプリル、キナプリルを、ACE阻害薬の参照薬にする。これらの薬のすべての剤型について27カナダドル/月まで全額保障される。
2. フェロジピンはCCBの参照薬であり、すべての剤型について31カナダドル/月まで全額保障される。

循環器病専門医、腎臓病専門医、内科専門医は、喘息や糖尿病患者と同様に、ポリシーから除外されていた。ベラパミル、ジルチアゼムなど、後発の徐放製剤は政府の一般代替品に関するポリシーにより保障された。

### 障害要因 (Barriers)

降圧薬のRDPのポリシー実施告知は、大きな反対を呼んだ。それはカナダ循環器学会<sup>55)</sup>の論文により、攻撃の矢面に立たされた。多くの抗議の中で、その論文は、RDPは患者のケアに妥協をし、ブリティッシュコロンビア州の住民の健康を脅かし、治療の状況を無視したと述べた。しかし、3人の著名なヘルスケアと疫学の専門家から編集者へ宛てた手紙の中では「論文は、多くの不正確な点があり、限られた文献しか使用せず、また参加者の名前が記されていない。さらに背景事情を述べた論文はRDPのポリシーの評価員として利害関係をもつ医薬品業界の2名によって出版されている」<sup>56)</sup>と強調されていた。後に公共フォーラム (RDPの降圧薬のポリシーに関連する医薬品製造業者によって資金援助を受けた) の議長を務めたその著者は、さらにポリシーは患者にとって不利益だと非難した。

医薬品業界とつながりのある反対運動グループは、ブリティッシュコロンビア・ファーマケア改善連合 (British Columbia Better Pharmacare Coalition:

BCBPC)を結成した。その目的はRDPに反対することだった。その組織は、RDPは短期の予算削減の名目で良質の医療ケアを犠牲にしたとし、RDPの評価が出されるまで一時停止を求める動きを支持した。この考えは、新聞への投書、ラジオ解説を通して広められ、また政治担当者と、ブリティッシュコロンビア・ナナイモ内科専門医会 (Internal Medicine Specialists of Nanaimo BC)、ブリティッシュコロンビア・腎臓病学者第1協会 (First Association of Nephrologists of British Columbia)、ブリティッシュコロンビア薬剤師会 (British Columbia Pharmacy Association) の担当者との会議が行われた。

### 学んだレッスン (Lessons Learned)

この段階で、われわれは、どのように評価が批判を静めたかについて多くを学んだ。RDP評価委員会は保健省の外部の研究者から提出されたRDPの評価案のためのレビュープロセスを設けた。われわれはこの時期に、研究がポリシーメーカーキングのプロセスに影響すること、また研究がポリシーメーカーキングのプロセスにインパクトを与える、また反対方向にもインパクトを与えることを明確に記述するために、研究者と意思決定者との信頼関係を築くようさまざまな努力をした。両者の医薬品からのコスト削減の概算は、年間1,400万カナダドル/月 (CCB = 900万カナダドル/月、ACE阻害薬 = 500万カナダドル/月)であった。RDPが拡大されるにつれて、反対者からの圧力は増加することは明らかだった。その内容は、ポリシーは不利益であり、削減の概算は達成できないという主張だった。この圧力は、批判者への対応に要する時間を増加させ、ポリシーの実施と開発、また実施のための対策を考案する時間を減少させた。特別権利適用の要請は、1日に300から400送られてきた。医師からの主な批判は、SAフォーム記入やファクス送付など、無報酬の作業が増加したということだった。

さまざまな難問題にもかかわらず、ポリシーは住民や、医師らに徐々に受け入れられるようになった。ブリティッシュコロンビア薬剤師会 (BC Pharmacy Association) は、BCBPCから脱し、行われている評価の手続きはポリシーの拡大についての疑問に答えていると公に発表した。ブリティッシュコロンビア

関節炎協会 (BC arthritis society) は、BCBPCのメンバーではないと政府に通知した。メディアは、医薬品業界の根強い反対にもかかわらず、ポリシーにより協力的になった。

#### 残された課題 (Questions That Remained)

RDPのポリシーがカナダにおける医薬品価格の上昇を防ぐことができたか、または今後できるかはまだわかっていない。ブリティッシュコロンビア州は特定の参照薬のプログラムをもっている唯一の州であるので、国の価格レベルに対する影響は最小であるかもしれない。しかし、一つの治療方法の分類の中での薬品の価格は同レベルになろうとしている傾向がある (たとえば、高血圧のためのアンジオテンシン拮抗薬、偏頭痛のためのトリプタン系薬)。

これまでのRDP実施の段階でいまだ残る疑問は、ポリシーはエビデンスにもとづいており、患者の影響について適切に評価されると、医師らにどのように再確認するかである。

#### 路線からの逸脱 (A Twist in the Track)

次の段階は、喘息発作のような回復可能な気管疾患に対する薬であった。これはRDPのポリシーとして始まったが「除外のためのポリシー」に変化し、最後に、Nebulizer to Inhaler Conversion Programと呼ばれる医薬品転換ポリシーに変化した。これはRDPがすべての呼吸器系の医薬品を管理するよりもNebulizer to Inhaler Conversion Programが適用されることを望む医薬品業者からの圧力に対応するために作成された。

#### エビデンス (Evidence)

このポリシーの作成もまた、用量計量器付吸入器がdrug-delivery deviceであるというわれわれのエビデンスのレビューを反映した。すなわち「喘息発作治療に家庭用湿性ネブライザーを使用することは子供から成人においてまれである。用量計量器付吸入器 (MDIs) は、正しい使い方をすればスパーサーデバイスとともに用いた場合も用いない場合も、比較的低価格であり、軽度から中程度の喘息にはネブライザーと同等の効果がある」<sup>57)</sup>。また多数のランダム

化比較試験もこの見方を支持した<sup>58-61)</sup>。さらに地域の多数の病院が、よりよい治療と、経費削減のためにネブライザーを使用した。

#### ポリシーは何であったか?(What Was the Policy?)

1999年3月1日に実施されたポリシーは噴霧療法のためのネブライザーと溶液の償還(coverage)を制限したが、18歳以下の患者については、自動的に免除された。Pharmacareの償還は、もし患者が以下の条件を満たしていれば特別権利が適用された。

- ・患者が認知機能障害をもっており、なおかつMDIとスパーサーの使用が成功しなかったとき。
- ・患者が1人で生活しており、重度の上肢運動障害があるか、吸入器の使用に支障をきたす微妙な運動調節障害があるとき。
- ・患者が長期治療施設の滞在者であり、1日に最低3回以上の吸入器による治療が必要とされるとき。
- ・患者が治療上の効果を得るまでの十分な吸気力がないとき。

ネブライザー利用者の大部分の敏感さにより、一つの移行への失敗が、公衆にとっての認知効果 (publicity) のマイナスにつながることを懸念する声があった。患者にスパーサーデバイスを提供し、薬剤師に患者への指導のための報酬を支払うことが転換をスムーズに進めることであると提案された。薬局へは、患者へ転換のための指導を行うごとに2倍の技術料が支払われた。また患者へは地域の薬局から無料のスパーサーデバイスが提供された。

#### 障害要因 (Barriers)

保健省のベテランスタッフや職員の交代はポリシー実行に計り知れない損失であった。多くのヘルスケア専門家や患者が、喘息のためには噴霧療法が最良だと信じていたため、われわれは早急にエビデンスを明確にすることを迫られた。Policy Advisory Committee と Pharmacare の指導者のコミュニケーションの不足が、ポリシーサイクルの変動をもたらした。諮問委員会の中でのコミュニケーションの不足が「十分な吸気力をもたないために、吸入器による治療効果が得られない患者は、免除の対象である」という内容の誤解を招いた。これは「十分な吸気力

## 1. インフォーミング・ジャッジメント (6ヵ国におけるヘルスポリシーと研究のケーススタディ)

がなく、ドライパウダー吸入器から十分な吸気が得られないので治療効果が得られない患者、なおかつMDIの使用に効果がみられなかった患者は、免除の対象となる前に、スパーサーとMDIを同時に試してみるべきである」と解釈されなければならなかった。このような詳細説明の不足が、多数の患者の必要性のない免除に至らせた。

これらのコミュニケーションの不足とポリシーの結果として生じる問題はポリシーサイクルの大きな変動により明らかにされた。Pharmacareの課題はポリシーの実施のみではなかった。この当時、多数の医薬品プログラムが実施されたが、多くの関係者が複数のプログラムを役割担当することになった。

すべてのRDPポリシーが実施されると、不満を感じていた医師、薬剤師、患者からPharmacareの変更を求める手紙、ファクス、電話が殺到した。また、ネブライザーによる呼吸器の治療は、他の薬品との併用で時間を節約できると考えていた長期治療施設の職員から、ポリシーによって作業が増えたとの抗議が増加した。ポリシーは、3種類以上の治療が同時に行われている場合は、ネブライザーの継続使用を許可した。

18歳以下の患者については、免除が検討された。ブリティッシュコロンビア州では、小児科の患者の割合がネブライザー使用者のなかで最も高く、MDIがネブライザーよりも学齢期の子供の日常的な治療には適しているとされた。もしポリシーが学齢期の子供を対象に含んでいけば、Pharmacareの費用削減額は大きかったであろう。しかし、Pharmacareは、両親にとって子供の吸入器への転換は困難だと懸念した。RDPの対象に子供を含めることから生まれるわずかな利益は、治療法の転換に失敗した場合に新聞等で公表されるリスクを考慮すると相殺されてしまったため、子供はRDPの前段階で免除された。

医薬品業界からのプレッシャーや圧力は、ポリ

シーの実施期間には現れなかった。これはおそらく、計量器付吸入器による呼吸器治療が、ネブライザーと同様の効果があると明記した文献が広まったことによる。また、業界も計量器付吸入器はネブライザーと同等かそれ以上の利益を得られるためと考えられる。

### 学んだレッスン (Lessons Learned)

Nebulizer to Inhaler Conversion Programは1年に100万カナダドルの節約となった。ポリシーはランダム化比較試験から始められたため、研究者の共同研究は増加した。約20%の医師とその患者はポリシーに従う群(トリートメントグループ)、または6ヵ月の免除を与えられる群(コントロールグループ)に割付けられた。グループ診療している際にそれが分断されないように、ランダム化は医師の診療所の住所により行われた。医師らは、主試験責任者(B.C.C)から手紙でPharmacareの6ヵ月の免除期間がすでにPharmaNetに登録されていると通知された。

予備段階の結果は反対意見者の予想に反して、ポリシーは患者の生活の質や健康状態に影響を与えなかったと証明された。また、薬剤師や医師への6週間前の通達という状況から予想されたように、ポリシーの実施前に膨大な予備在庫が増加した。薬局は、ネブライザーからMDIに転換する際に必要な、患者への新たなカウンセリング費用についてはほとんど請求しなかった。

### 残された課題 (Questions that Remained)

われわれは、仮説は確立したものの、将来の医薬品補償を最良のものにするために、どのように試験的なポリシーの結果を活用するかはわかっていない。これは、研究者とポリシーメーカーの共同研究がPharmacareの管理とポリシー発展の溝の中で大きな転換の結果として、弱まったことによる。

## 4. 評価 (Evaluation)

RDPは、その評価への高まる関心のなかで開始されたが、保健省内で運営上の資力は減少していた。Pharmacareの優先項目はコストに関する内容を含ん

だ複雑なポリシーを限られたスタッフで作り上げることであった。また、わずかな人手しか評価に携わることができなかった。この項では、Pharmacareが、ポ

リシーが与えた影響について評価する研究者との継続的なつながりを維持できた要因について省みたい。

### RDP のインパクトにおける初期調査と研究の利用

高齢者医薬品フォーカス・プロジェクト (Seniors Drug Focus Project: SDFP) は多面的なリサーチプログラムの原点であった。その2つの目的は、高齢者のための医薬品代替ポリシーの評価と、高齢者とSDFPのポリシーへの影響の調査であった。当初、SDFPは、患者との直接の接触がプライバシーの問題であると否認されたため、1997年に解決策が見つかるまで最初の目的達成は妨げられた<sup>20)</sup>。1995年5月から1996年6月までSDFPは関連グループを指揮し、ランダムに選ばれた高齢者1699人に電話をした。SDFPは、高齢者が感じるコストへの関心は医師が感じるより高いこと、また一般的にRDPを支持しているという結果を得た。

2番目の目的に関して、SDFPが、高齢者から得た回答からSDFPが早急に研究をしない限り、Pharmacareに反映されないということがわかった。意思決定者は、関連グループの研究、小規模の電話による調査、2週間から8週間に完成されたデータベースの研究により敏感であった。早急なポリシー実行のプロセスにかかわるオブザーバーとして、われわれはRDP Expert Advisory Committeeが研究の主たる知見である決定を指向した研究の概要より、方針が決定される時期と場所に重点をおきコミュニケーションしていたことがわかった。ポリシーメーカーの関心を集めるために研究者らは、ポリシー実施に向けて助力することが必要だと感じた。たとえば、専門家から意見を聞き、患者グループとパンフレットについて検討したり、エビデンスの基盤をまとめたりすることである。

このプロジェクトから学んだことは、研究をポリシーの決定に結びつけるには組織的な障害があるが、それらは研究者が方法とタイミングについて創造的であり、ポリシーメーカーの信頼を得ることができれば克服できるということである。研究者は第一歩を踏み出さなくてはならない。

### 外部からの資金 (External Funding)

これらに対する称賛は、まず初めに独立した調査団により始められたヘルスサービスの研究に資金援助した団体へ与えられるべきである。1994年にオタワの高齢者独立研究プログラム (Senior Independence Research Programme) は、提案を要請するため代表者をカナダの至る所へ派遣した。われわれの1人 (M.M) で、保健省研究評価局統計解析調査課 (Statistical Analysis and Surveys in the Research and Evaluation Branch of the Ministry of Health) のマネージャーはプレゼンテーションを聞き、後にSDFPとなった52万6,000カナダドルの提案を提出した。SDFPは、Pharmacareの外部の議案発議権として始められたが、途中で保健省がResearch and Evaluation Branchを解散させ、1997年にMaclureをPharmacareに移管させたためPharmacareの一部となった。外部からの資金援助への期待は、ハーバード大学、マックマスター大学、ワシントン大学、ブリティッシュコロンビア大学の研究者らが1996年から1997年に評価を提案する動機となった。RDP Evaluation Subcommitteeによる提案のレビューにもとづき、Pharmacareは、ハーバード大学、マックマスター大学、ワシントン大学の、RDPのポリシーを改めて見直して国家機関に競争力のある助成金計画案を提出しようと努める研究者らを補助するために資金を提供した。その後、U.S. Agency for Health Care Research and Quality (AHCQRQ), the Canadian Health Services Research Foundation (CHSRF), the Canadian Health Transition Fund (HTF), the Drug Information Associationを含む7つの機関から約150万カナダドルの外部助成金が提供された。ポリシーの試みの科学的な側面については、CHSRFとHTFにより資金援助された。2001年初期現在、これらの評価はまもなく出版される。

評価の資金について学んだことは、研究助成金機関はポリシーの評価に対して支援を継続または増加するべきであり、Pharmacareのような機関は、研究者に初期投資資金の提供をするなどして支援を促進するべきであるという点である。

### インパクトの評価 (Impact Assessment)

もし外部からの資金援助がなかったらどのような評価がされていたのであろうか。これはPharmacareが質の高い評価は外部によってなされるべきであるとしたため、解答は困難である。しかし、われわれはPharmacareがどのような評価をすることができたかは理解している。Pharmacareに参加した4ヵ月後、われわれの1人(M.M)でStatistical Analysis and Evaluationのマネージャーは、保健省の他の部門で行われている3つのデータ分析をもとにRDPの評価を指導して欲しいとの要請を受けた。これは、2週間後の州政府年間予算の発表直前に完了されなければならない。ポリシー実施の前後の間、ポリシーによって薬を代えた人の月間医療サービスと入院の数は図表化された。これらの数値は比較的一定しており、ランダムなバラツキの範囲で、ポリシー実施後に急激な変動はみられなかった。評価は目前の目的を達成し、情報は2年間にわたりPharmacareの指導者により多数の住民会議で活用された。しかし、薬を代えたコホートは、フォローアップの最初の時点ではなく、プロセスの途中からと定義されたため、科学的に欠陥があるとされた。これは実施前と実施後の比較における結果について継続的バイアスをもたらさう。つまり利益のアウトカム——従属因子(例:入院)——が先行し、続いて独立因子(例:薬の変更)が生み出されるということになる。

ここで学んだレッスンは、管理組織が評価のために行う内容とヘルスサービスの研究者が行う内容の間に大きな文化的な隔りがあるということである。これらは互いに補足的であり、衝突が生まれるわけではない。内部の者も外部の者も、それぞれができることを継続することであるが、お互いのために協力しあうことも必要である。

### RDPの効果に対するインパクト評価の結果 (Results of Impact Evaluations of RDP)

ワシントン大学とマックマスター大学の研究者による評価は1996年と1997年に着手された。1997年にPharmacareは、ヘルスポリシーの評価において著名なハーバード大学のStephen Soumeraiと連絡をと

り、RDPの評価に参加するよう招聘した。膨大なデータと方法論に関する難問のため、評価は2001年初期にはまだ途中であった。方法論の問題とは、2つのコホートが同じように同定されなければならないことである。一つは「実施前」期間をあらかじめ、もう一つは「実施後」期間もその前に決めるということである。それでなければ、前述した継続的バイアスにより、歴史コントロール(historical control)は比較不可能である。たとえばさまざまな薬の変更パターンは、同じクラスの中の2つの薬を同時に服用している患者によってより複雑化されている。薬の再服用や停止は、ポリシー実施後の数値からマイナスされなければならない。また、服用停止のタイミングは未知であり、推測されなければならない。さらに、入院により薬が転換されるという事実は、転換により入院に至る場合があるかどうかの分析において比較されなければならない。

### Pharmacareの無評価に対する非難 (Critics Accuse Pharmacare of No Evaluation)

医薬品業界がRDPを阻止するために宣伝や裁判で争い、失敗に終わった後、少数のRDP批判者が業界の支持を得てブリティッシュコロンビア・ファーマケア改善連合を結成した。それは、RDPは正しく評価されておらず、評価が完了するまで停止されるべきだと主張した。しかしRDP実施の初期段階の半年後に、すでに分科委員会が設置されており、患者と一般のヘルスシステムにおけるRDPの効果を評価する手続きが確立されていた。この委員会によって作成されていた文書は、RDP評価の提案のためのピアレビューの段階であった。この批判グループの連合に参加していた2つの組織が、Pharmacareが3大学の補助をしているという事実を受けて脱退した。このころ業界は、RDPを厳しく批判した記事を新聞に掲載した一般開業医によるFraser Institute(保守的シンクタンク)の評価の乗り出しを支持した。その評価活動は、当初募集した研究員らとそのプロジェクトに参加しないことを決めたため、開始が遅れることになった。

### ポリシーについてのランダム化比較試験 (Randomized Policy Trial)

SDFPの第3の目標は、ポリシー評価のためにランダム化比較試験(randomized control trial: RCT)の可能性を評価することであった。医師らは、RCTが評価の最善の策と考えていたが、ポリシーの試験は実現不可能とみていた。また、高齢者がポリシー変更の遅延について、彼らの医師の理解がある限り望ましいと感じていることもわかった。この情報はRDP

Expert Advisory CommitteeがRCTのグループを承認することに役立ったが、3年前にはPharmacareに助言を与えていた同じ委員会が、その案は不可能かつ倫理に反するとして却下していた。

これらの試みから得たレッスンは、もし研究者が長期にわたり、ポリシーメーカーと協力的な関係を保ち、また彼らの関心に敏感になることが可能ならば、ポリシーに関するRCTは、そのポリシーをいからか遅らせて開始するコントロールグループを用いて実現可能という点である。

## 5. 個人的な考え (Personal Reflections)

### 研究者の所見 (Researcher Observations)

研究のために資金援助をすることとPharmacareによる評価には大きな障害があることがわかったが、もしも外部の団体によって資金援助があり、ポリシーサイクルと歩調を合わせたものであるならば、大きな関心を集めることもわかった。政府内の研究者は資金集めまた同時進行を助けることが可能であり、独立した外部研究者は、内容が公明正大であることを評論家らに訴えるために必要であった。医薬品プログラムの共同研究を促進するための一つの方法は、遅延コントロールを用いたRCTである。なぜならば、これは研究者と資金援助団体に対して、ポリシーメーカーが効果についての厳しい評価に取り組んでいることを示すことができるからである。しかし、このポリシーのRCTを擁護することにおいて、外部の評価者が自ら関与し、意思決定の現実に敏感さを欠くことは避けられないことである。これは内部の研究者が規則に従い、意思決定者の懸念に対応するように提案の計画を立てることで解決が可能である。

われわれの「パブリックポリシー・ラボラトリー」の中で、資金のピアレビューやデータ収集の前に、研究計画案を立てる従来の学問的なプロセスは、役に立たないということがわかった。Nebulizer to Inhaler Conversion Programの遅延と、ポリシー・トライアルのための外部補助金に対するピアレビューの遅延が、ほぼ一致したことは幸運であった。また、急

激な変化に対応できるようにすることと、われわれの研究がスタッフに与える影響について考えなければならぬことを学んだ。

一方、ポリシーメーカーとの共同研究を進展させるための好機は、ポリシーメーカーのアイデアを構築し実行のために援助することであることがわかった。特定のポリシーのための努力は、新しいポリシーの評価方法を理解し、適応させる方向に生かされた。

### ポリシーメーカーの所見 (Policymaker Observation)

連邦政府によって援助されたカナダのヘルスケアシステムのレビューに、「公共の(または民間の)償還ポリシー(reimbursement policy)から生まれる価格への影響は、産業界の反応の論調と活気によって計られる」<sup>17)</sup>と述べられている。ポリシーの実施は、医薬品業界から激しい反対があったことから、ポリシーは医薬品業界の利益と州の支出に大きな影響が現れたとみられる。より客観的にみれば、ポリシーは医薬品プログラムのために、年間約4,400万カナダドルを節約したことになる。

これらの反対にもかかわらず、RDPのポリシーの実施は成功であった。ポリシーに対する哲学的な基盤とエビデンスの原理に加え、成功を収めたことは、内閣、保健省大臣、大臣代理、Pharmacareの指導者、Clinical Support Unitの指導者、Pharmacareの薬剤

## 1. インフォーミング・ジャッジメント (6カ国におけるヘルスポリシーと研究のケーススタディ)

師など、州政府のすべての角度からの熱心な取り組みによるものである。

研究者との共同研究は、ポリシーサイクルを増強したが、プロセスの変動と変わり続ける状況に対応できる彼らの経験にも依存していた。研究者とポリシーメーカーの専門知識とシステムの中での役割を、双方が互いに尊重することが必要であった。ポリシーメーカーが、研究者の専門知識と学問における才能を認識する一方、研究者はポリシーメーカーの知識と権限を認識する必要がある。これらが達成されたとき、人々の健康と公共のポリシーの発展を生み出す最大のチャンスが生まれるのである。

### 文 献

- 1) Woollard RF. Opportunity lost: a frontline view of reference-based pricing (editorial). *CMAJ* 1996; 154(8): 1185-8.
- 2) McLaughlin PR. Reference-Based Pricing of Prescription Drugs. *Can J Cardiol* 1997; 13: 31-2.
- 3) Brunt JH, NL Chappell, M Maclure, A Cassels. Assessing the effectiveness of government and industry media campaigns on seniors' perceptions of reference-based pricing policy. *J Appl Gerontol* 1998;17:276-95.
- 4) Bourgault C, E Elstein, J Le Lorier, S Suissa. Reference-based pricing of prescription drugs: exploring the equivalence of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *CMAJ* 1999; 161: 255-60.
- 5) Narine L, M Senathirajah, T Smith. Evaluating reference-based pricing: initial findings and prospects. *CMAJ* 1999; 161(3):286-8.
- 6) Schneeweiss S, SB Soumerai, RJ Glynn, M Maclure, C Dormuth, AM Walker. Intended and unintended impacts of differential cost sharing for angiotensin-converting enzyme inhibitors on anti-hypertensive therapy. Unpublished manuscript. 2000.
- 7) Grootendorst P, L Dolovich, A Holbrook, A Levy, B O'Brien. The effects of reference pricing of nitrates on the use and costs of anti-anginal medications. Unpublished manuscript. 2000.
- 8) Hazlet TK, DK Blough. Health outcomes with reference drug pricing in british columbia: histamine-2 receptor antagonists (abstract). Proceedings of the drug information association meeting in seattle, Wash. 2000.
- 9) Carleton B, M Maclure, C Dormuth, et al. Randomised controlled trial of a drug policy change by British Columbia pharmacare. proceedings of the third international conference on the scientific basis of health services in Toronto, Canada. 1999.
- 10) Statistics Canada. Population. 2000. See <http://www.statcan.ca/english/pgdb/people/population>.
- 11) BC States, Government of British Columbia. British Columbia population 1867-1999.2000. See <http://www.bcstats.gov.bc.ca/index.htm>.
- 12) Lewis S, WRC Blundell, R Cashin, et al. Canada health action: building on the legacy. volume II, Synthesis reports and issues papers: directions for a pharmaceutical policy in Canada. National Forum on Health. 1997. See <http://www.nfh.sc.gc.ca/publicat/finvol2/pharm/idxphar.htm>.
- 13) Morgan S. Explaining drug spending trends. a talk presented in the series health policy rounds, British Columbia ministry of health, January 18. 2001.
- 14) Patent Act of 1987, R.S., C. P-4, s.1. See <http://canada.justice.gc.ca/FTP/EN/Laws/Chap/P/P-4.txt>.
- 15) Angell M. The pharmaceutical industry: to whom is it accountable? . *N Engl J Med* 2000; 342: 1902-4.
- 16) Lopez-Casasnovas G, J Puig-Junoy. Review of the literature on reference pricing. *Health Policy* 2000; 54: 87-123.
- 17) PHARMAC. Operating policy and procedures. 1999. See <http://www.pharmac.govt.nz/about/policy.html>.
- 18) Selke GW. Reference pricing systems in the European community. In : E Mossialos, C Ranos, B Abel-Smith, eds. Cost containment, pricing and financing of pharmaceuticals in the European community: the policy-makers' view. London: LSE Health and Pharmetrica S.A; 1994. p.147-60.
- 19) Schneeweiss S, O Schöffski, GW Selke. What is germany's experience on reference-based drug pricing and the etiology of adverse health outcomes or substitution? . *Health Policy* 1998;44:253-60.
- 20) Charles C, J Lomas, M Giacomini. Medical necessity in Canadian health policy: four meanings and... a funeral? *Milbank Quarterly* 1997;75:365-94.
- 21) Lexchin J. Improving the appropriateness of physician prescribing. *Int J Health Serv* 1998;28(2):253-67.
- 22) Straand J, KS Rokstad. Elderly patients in general practice: diagnoses, drugs and inappropriate prescriptions. a report from the more and romsdal prescription study. *Family Practice* 1999;16(4):380-8.
- 23) Anderson GM, MH Beers, K Kerluke. Auditing prescription practice using explicit criteria and computerized drug benefit claims data. *J Eval Clin Pract* 1997;3(4):283-94.
- 24) Buetow SA, B Sibbald, JA Cantrill, S Halliwell. Prevalence of potentially inappropriate long-term prescribing in general practice in the United Kingdom, 1980-95: systematic literature review. *BMJ* 1996;313(7069):1371-4.
- 25) Chin MH, LC Wang, L Jin, et al. Appropriateness of medication selection for older persons in an urban academic emergency department. *Acad Emerg Med* 1999;6(12):1232-42.
- 26) Avorn J, M Chen, R Hartley. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med* 1982;7(73):4-8.
- 27) Lexchin J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: what does the literature say?. *CMAJ* 1993;149:1401-7.
- 28) Canada Health Act of 1984, c.6, s.1. See <http://canada.justice.gc.ca/FTP/EN/Laws/Chap/C/C-6.txt>.
- 29) National institutes of health, national heart, lung and blood institute, and national high blood pressure education program. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH Publication no. 98-4080. 1997. See <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jncintro.htm>.
- 30) Maclure M, C Dormuth, T Naumann, et al. Influences of educational interventions and adverse news about calcium-channel blockers on first-line prescribing of antihypertensive drugs to



## II. ポリシーサイクルへの研究の応用：ブリティッシュコロンビア州におけるエビデンスにもとづく医薬品ポリシーの実行と評価

- elderly people in British Columbia. *Lancet* 1998;352(9132):943-8.
- 31) Spasoff RA. Epidemiologic methods for health policy. New York: Oxford University Press. 1999.
  - 32) Government of British Columbia News Release. Supreme court of Canada rejects pmac's challenge of b.c.'s reference drug program. 1998 (February 11). See <http://www.hlth.gov.bc.ca/cpa/newsrel/1998/035.html>.
  - 33) Anderson GM, KJ Kerluke, IR Pulcins, C Hertzman, ML Barer. Trends and determinants of prescription drug expenditures in the elderly: data from the british columbia pharmacare program. *Inquiry* 1993;30(2):199-207.
  - 34) Soumerai SB, D Ross-Degnan, EE Fortess, J Abelson. A critical analysis of studies of state drug reimbursement policies: research in need of discipline. *Milbank Quarterly* 1993;71(2):217-52.
  - 35) Soumerai SB, TJ McLaughlin, D Ross-Degnan, CS Casteris, P Bollini. Effects of a limit on medicaid drug-reimbursement benefits on the use of psychotropic agents and acute mental health services by patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 1994;331:650-5.
  - 36) Therapeutics initiative, university of British Columbia. Therapeutics initiative evidence-based drug therapy. 2000 (August 9). See <http://www.ti.ubc.ca>.
  - 37) Jacobzone S. Pharmaceutical policies in OECD countries: reconciling social and industrial goals. labour market and social policy. Occasional papers no. 40. Paris: organisation for economic co-operation and development. 2000. See <http://www.oilis.oecd.org/OLIS/2000/DOC.NSF/LINKTO/DEELSA-ELSA-WD>.
  - 38) Pharmaceutical management agency limited (PHARMAC). Operations and achievements: estimated cumulative annual savings. 1995. See <http://www.pharmac.govt.nz/about/achieve.html>.
  - 39) Therapeutics initiative, university of British Columbia. Treatment of non-ulcer dyspepsia in adults: common questions about H2-blockers. 1995 (December 4). See <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter1.html>.
  - 40) Feldman M, ME Burton. Histamine-2 receptor antagonists: standard therapy for acid-peptic diseases. *N Engl J Med* 1990;323:1672-80, 1749-55.
  - 41) Cantu TG, JS Korek. Central Nervous System Reactions to Histamine-2 Receptor Blockers. *Ann Intern Med* 1994;114:1027-34.
  - 42) Rodriguez LAG, H Jick. Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *BMJ* 1994;308:503-6.
  - 43) Carmichael, JM, SC Zell. Survey of ulcer recurrence risk factors associated with long-term cimetidine prescribing. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:452-8.
  - 44) Mullett J, R Coughlan. Clinicians' and seniors' views of reference-based pricing: two sides of a coin. *J Appl Gerontol* 1998;17:296-317.
  - 45) Chappell NL, M Maclure, H Brunt, J Hopkinson, J Mullett. Seniors views of medication reimbursement policies-bridging research and policy at the point of policy impact. *Canadian Journal of Aging* 1997;16(special issue):114-31.
  - 46) North shore community drug utilization program, lions gate hospital, vancouver, Canada. Oral Nitrates... nitrong sr versus isordil. The Rx Review (March). 1994.
  - 47) British Columbia Office of Health Technology Assessment (BCOHTA). Nitrates: only difference between forms is cost; drugs need relative efficacy studies. Newsletter 6(Winter). 1994.
  - 48) Rochon PA, JH Gurwitz, RW Simms, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994;154:157-63.
  - 49) Bradley JD, KD Brandt, BP Katz, LA Kalasinski, SI Ryan. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991;325:87-91.
  - 50) March L, L Irwig, J Schwarz, J Simpson, C Chock, P Brooks. N of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *BMJ* 1994;309:1041-6.
  - 51) Fries JF, CA Williams, D Ramey, DA Bloch. The Relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993;36:297-306.
  - 52) Langman KS, J Well, P Wainwright, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-8.
  - 53) Office of the auditor general of British Columbia. Report 2: Managing the cost of drug therapies and fostering appropriate drug use. 1998/1999. See <http://bcauditor.com/AuditorGeneral.htm>.
  - 54) Garg R, S Yusuf, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *J Am Med Assoc* 1995;273:1450-6.
  - 55) Canadian Cardiology Society 1997. A position paper on drug-pricing strategies for prescription pharmaceuticals in Canada. *Can J Cardiol* 13(1):33-45.
  - 56) Holbrook A, B O'Brien, P Grootendorst. Reference-based pricing (rbp) of prescription drugs (letter). *Can J Cardiol* 1997;13:689-90.
  - 57) Ernst P, JM FitzGerald, S Spier. Canadian asthma consensus conference summary of recommendations. *Can Respir J* 1996. 3(2):89-100.
  - 58) Chou KJ, SJ Cunningham, EF Crain. Metered-dose inhalers with spacers vs. nebulizers for pediatric asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149(2):201-5.
  - 59) Colacone A, M Afilalo, N Wolkove, H Kreisman. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993;104(3):835-41.
  - 60) Idris AH, MF McDermott, JC Raucci, A Morrabel, S McGorray, L Hendeles. Emergency department treatment of severe asthma. metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993;103(3):665-72.
  - 61) Levitt MA, EF Gambrioli, JB Fink. Comparative trial of continuous nebulization versus metered-dose inhaler in the treatment of acute bronchospasm. *Ann Emerg Med* 1995;26(3):273-7.
  - 62) Maclure M. Camouflaged sampling: how to use health databases to reach individual patients without violating their privacy (abstract). *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997;6(suppl.2):S70.

# RODPOSE

# マイクロドーズ

## 臨床試験

## 理論と実践

— 新たな創薬開発ツールの活用に向けて —

編著 杉山 雄一 栗原 千絵子

JiP じほう

### 3. 米国探索的IND下の探索的臨床試験の現状と展望

大分大学医学部創薬育薬医学講座・(米国)メルク研究所臨床薬理部

上村 尚人

#### はじめに

米国で研究用新薬 (Investigational New Drug) を用いた臨床研究を開始する際には、米国食品医薬品局 (US Food and Drug Administration, 以下FDA) に対して、研究用新薬申請 (Investigational New Drug Application, 以下IND (申請)) を行うことが必要である。2006年1月、FDAは、探索的な目的でINDを用いた臨床試験を開始するための新たなガイダンス (Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies, 以下探索的IND試験ガイダンス)<sup>1)</sup> を公表した。

本項では、このような探索的IND下に臨床試験で得られる薬物のプロフィールはどこまで可能であるのか、企業にとって必要な薬物の探索のプロフィールとは何なのか、について、FDAの探索的IND試験ガイダンスの提示するカテゴリに即して論じる。

探索的INDで具体例として想定している試験には、以下の3つがある。

#### 1 薬物動態やイメージングの臨床試験 (マイクロドーズ臨床試験)

このパラダイムにおいては、極く低い用量を用いて、薬物動態や受容体選択性など標的のイメージングによるスクリーニングを行う。極低用量とは、薬効が出現する用量からみた安全マージンで100倍程度、すなわち薬力学的用量の100分の1未満で、かつ100 $\mu$ グラムを超えない単回投与を想定している。このように、極低用量での臨床試験を可能としたのは、陽電子放射線断層撮影法 (Positron Emission Tomography : PET) や、加速器質量分析法 (Accelerator Mass Spectrometry : AMS) といった物理工学技術の進歩により実現した超高感度のアッセイである<sup>2-5)</sup>。

マイクロドーズ法に要求される非臨床試験は、動物1種による拡張型単回投与毒性試験 (病理組織学的検査を含む) が基本となり、通常の人初回投与試験 (First-in-man (FIM) 試験) で要求される非臨床パッケージ<sup>6)</sup> と比較すると、より簡素なデータでサポート可能である。マイクロドーズ法は、極く早い開発段階で、ヒト

での薬物の標的組織への移行や薬物動態パラメータの探索を可能とする。しかし、現在のところ、少なくとも米国においては、認可（2006年1月）から1年も経っていないこともあり、マイクロドーズ法の経験は限定されたものであるのが現状であろう。現時点（2006年末）での多くの企業の期待は、むしろ臨床用量以下の低用量での薬理学的スクリーニングにあるようだ。

その理由であるが、マイクロドーズ法の問題点として、臨床用量付近での薬物動態をどれだけ予測できるかについて明確でないという議論がある。この詳細については、第3章を参照されたいが、CREAM（Consortium for Resourcing and Evaluating AMS Microdosing）試験<sup>7)</sup>は、この問題を解決すべく実施されたマイルストーン的な試験である。検証された5つの化合物（ワーファリン、ZK253（Schering社新規化合物）、ジアゼパム、ミダゾラム、エリスロマイシン）のうち3化合物（ZK253、ジアゼパム、ミダゾラム）についてはマイクロドーズと臨床用量間での線形性が保たれることが示された。マイクロドーズ臨床試験から、臨床用量付近での薬物動態をどれだけ予測できるのか、今後、より多くの化合物を用いた実証試験が必要である。このように方法論的な課題は残るものの、簡便な非臨床データでサポート可能であることは大きな魅力であり、複数の類似化合物を同時にスクリーニングする強力なツールとなる可能性が指摘されている<sup>7)</sup>。

## 2 薬理学的効果を検討するための臨床試験

このパラダイムでは、いわゆるマイクロドーズを超えて、曝露量と曝露期間を限定した上で、治療域以下の用量（Subtherapeutic dose）を用いて薬理学的効果を判定して候補化合物のスクリーニングを行う。

曝露期間は7日以内、曝露量は、動物1種（げっ歯類）で確認された2週間反復投与試験で得られた無毒性量（No-observed adverse effect level：NOAEL）の体表面積補正による用量ベースで4分の1、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）ベースで2分の1を超えず、治療やMTDの確立を目的としない。初回投与量は、安全マージンは、50倍を想定している。

げっ歯類（通常はラットを想定）によるNOAELは、2週間反復投与毒性試験（TKも含む）で決定されるが、このげっ歯類NOAEL 1用量による、臨床投与期間を超えて実施される非げっ歯類（通常はイヌを想定）による反復投与試験において、非げっ歯類がげっ歯類より感受性が低いか、同等であることが示されなければならない。遺伝毒性試験と安全性薬理試験は要求されるが、安全性薬理については、げっ歯類および非げっ歯類の反復毒性試験内での検討が可能である。

このパラダイムの特徴は、仮に無毒性量からの安全域マージンが十分で、かつ標的とする効果での力価が高い化合物であれば、薬物動態のみならず、薬力学的な検討によるスクリーニングを可能とすることである。薬力学的な検討の有無が、マイ