

イベント予告

(1)「日本臨床内科医学会・日本RAD-AR協議会シンポジウム」
愛媛県内科医会と当協議会の主催による市民公開(参加費無料)のシンポジウム。メインテーマに「市民と医療関係者が語り合う会—患者が知りたい医薬品情報」を掲げ、森亘先生(日本医学会会長、元東京大学総長)に「今、医師に求められているもの」のタイトルで基調講演を行っていただく。さらに、医師、薬剤師、行政、患者の代表によるパネルディスカッションにより、

医療の専門家と医療消費者との間での良好なコミュニケーションの実現に向けて討議して頂く。

日時:平成10年11月21日(土)
13:30~17:30

会場:松山市総合コミュニティセンター「大会議室」(3F)

(2)「第2回医療シリーズシンポジウム」
当協議会が医療消費者へ直接働きかける活動で、今回は「くすりについて皆で考えよう」をテーマに3部構成のシンポジウムを企画。

1部 導入の部
有名人によるくすりにまつわる体験談の紹介
2部 常識獲得の部
会場との交流でくすりに関するクイズ大会
3部 おさらいの部
専門家による解説(くすりのルーツ、病気とくすり、効きめと副作用)
日時:平成11年2月27日(土)
13:30~16:00
会場:ヤマハホール【東京 銀座】

編集後記 日本では長銀処理問題で荒れる政治、またドイツでは与党キリスト教民主・社会同盟のコール首相が退陣し野党社会民主党のシュレーダー首相に交代、1999年1月から欧州での統一通貨ユーロが流通するなど、最近の世界情勢は沈滞した日本と進展する海外諸国というはっきりしたカラーが出てきています。なぜ日本が沈滞ムードなのかよく分からないのですが、明確なビジョンの欠如と意思決定の遅さ、つまり、行動力の乏しさが原因かな、などと勝手に考えているこのごろです。さて、このところ日本RAD-AR協議会の適正使用の推進という社会への貢献がどの程度浸透しているのか気掛かりで、あるスーパーの薬局の薬剤師の人に当協議会の「くすりのしおり」の存在を聞いてみましたところ、知らないとの返事でした。どうしてなのだろうといろいろ考えましたが、薬剤師は病院、薬局、企業の従業員になっているなど、さまざまな職場があり、その環境により当協議会と関係の深さが違うのでしょうか。われわれの継続した地道な普及活動の必要性が感じられました。

当協議会の医薬品の適正使用の推進活動は、情報が薬剤師を始め医療関係者経由で患者さんへ行き渡るのですが、その効率的な方法をさらに検討していくことが求められます。そのためにはコンピュータネットワークを駆使した情報提供が、今後、重要になると思われます。それを研究するためには、かなりの専門知識を要し、外部の専門家を活用して解決していくことも一つの手段と思われます。

日本は年々国際化していますが、世界はそれを上回るスピードでグローバル化している現状です。今月号に掲載していますが、先般、当協議会は、国際薬剤疫学学会(ICPE)への積極参加、そしてロンドンのDrug Safety Research Unitなどの直接訪問による最新の薬剤疫学の情報交換を行い、海外の貴重な参考情報の収集に努め、それらを日本で活用していくという動きをしています。入手した情報を最大活用することが当協議会に求められていますので、RAD-ARニュースを通じ加盟企業へ最新情報を発信していき、お役に立てて行きたいと考えます。

RAD-AR(リーダー)って、な〜に?

RAD-AR(Risk/benefit Assessment of Drugs-Analysis and Responseの略称)活動とは、医薬品が本質的に持っているリスク(好ましくない作用など)とベネフィット(効能・効果や経済的便益など)を科学的に検証して分析を行い、その成果を基にして社会に正しい情報を提供し、医薬品の適正使用を推進すると共に、患者の利益に貢献する一連の活動を意味します。

日本RAD-AR協議会は、わが国におけるRAD-AR活動の発展を図るために、国内の主要R&D型製薬会社によって1989年5月に結成された団体です。医学・医療・薬学・経済・統計など、各領域の専門家ならびに行政当局やジャーナリズムの協力を得て、薬剤疫学など医薬品の評価に関する研究から医薬品情報システムの研究、さらに医療担当

者と患者とのコミュニケーションの改善に資する情報提供に関する研究など、幅広い活動を行っています。

当協議会は創設当時、まったく知られていなかった「薬剤疫学」Pharmacoeconomicsが、近い将来医療の重要な分野になると予測し、日本にそれを導入して、その進展を図ることを基本事業の一つに選びました。さらにいま一つ、インフォームド・コンセント時代を迎え、医薬品情報の正しいあり方を開発するというテーマも基本事業に組み込みました。

医薬品を創製・開発し、医療の場に提供している製薬企業としては、最新の科学を駆使して、自らそれら医薬品のベネフィットとリスクを検証し、安全性を最大に高めつつ、社会に正しい情報を提供し続ける基本的な義務があるという認

識のもとに、製薬企業は自主的にRAD-AR活動を推進していくべきであり、そういう活動の中に当協議会の存在意義があると考えております。従って、当協議会の通称も「くすりのリスク・ベネフィットを検証する会」としました。

RAD-AR News

Volume 9, No. 4 (Series No. 29)

発行日:1998年11月

発行:日本RAD-AR協議会

〒103-0001東京都中央区日本橋

小伝馬町4-2 第23中央ビル5F

Tel:03(3663)8891 Fax:03(3663)8895

ホームページhttp://www.rad-ar.or.jp/

制作:日本RAD-AR協議会

事務局エージェン

(株)ファーマ インターナショナル

〒103-0007東京都中央区日本橋浜町

2-28-1 日本橋久松ビル6F

Tel:03(3662)5723

Fax:03(3662)5884

RAD-AR活動をささえる加盟社

エーザイ株式会社 大塚製薬株式会社 小野薬品工業株式会社 キッセイ薬品工業株式会社 協和発酵工業株式会社 興和株式会社 三共株式会社 塩野義製薬株式会社 住友製薬株式会社 セリア新薬工業株式会社 第一製薬株式会社 大正製薬株式会社 大日本製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 田辺製薬株式会社 中外製薬株式会社 日本シエリング株式会社 日本新薬株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 日本モンサント株式会社 日本ロシュ株式会社 ノバルティスファーマ株式会社 ノボルディスクファーマ株式会社 バイエル薬品株式会社 葛西製薬株式会社 ファイザー製薬株式会社 ファルマシア・アップジョン株式会社 藤沢薬品工業株式会社 ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社 明治製薬株式会社 持田製薬株式会社 山之内製薬株式会社 吉富製薬株式会社

第14回国際薬剤疫学学会(ICPE)印象記

薬剤疫学部会副会長 福島 宏
幹事 野嶋 豊

平成10年8月16~19日にかけてベルリンで開催された標記学会に、日本RAD-AR協議会代表として海老原格理事長および雪村時人運営委員と共に出席したので報告する。

薬剤疫学の分野で先進国である各国が、単に薬剤疫学的検証にとどまらず、真剣に適正使用研究に取り組み、種々の切り口で適正使用研究を発表し、臨床分野への働きかけを強めているのを見るにつけ、今回の学会で痛切に感じたことは、ますます日本が後塵を拝するのではないか、ということである。今後のわれわれの取り組み方にも一考を要するので、以下、後述の報告書を十分検討願えれば幸いである。今年は、ISPEの事務局が変わったため、正確な会員数や各国からの出席者数の発表がなく、詳細は不明だが、500名弱の出席者で、本年初めて隣国の韓国からも、われわれより多い人数で参加されており、ポスターへの出展も見られ、若い研究者の積極的な態度が印象的であった。

I. 学会の概況

14年目を迎えた今学会の総合的な印象を述べると、まず、薬剤疫学がまだ新しい学問分野であることを象徴しているかのように、方法論を



めぐる研究発表の多いのが特徴的であった。また、時代を反映して、医療経済学を研究している国際学会であるISPOR(International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research)やヨーロッパにおける薬剤適正使用のための使用実態研究(DUR)グループであるEURODUR G(European Drug Utilization Research Group)との共同企画のセッションが組まれており、昨今注目されている関連分野との連携を積極的に進めようとするICPEの新しい動きとして注目された。さらに、強く印象付けられたのは、処方者である医師に対する積極的なアプローチ、すなわち情報の提供、あるいはDURを通じて得られた情報のフィードバックによる適正使用推進の試みである。この運動がヨーロッパを中心として、欧州各国で活発に展開されているのを反映し、討論形式のワークショップを「Academic Detailing Services for

Better Drug Use」として大きく取り上げただけでなく、類似の研究発表が一般演題だけでなくポスターセッションにも数多く採択されていた。もう一つ、新たな挑戦として注目されたのは分子疫学の参入である。未知の事象の解明を集団の特性として解明していく疫学と、まったく理論的な個の学問である遺伝子や酵素レベルの研究をどう調和させていくのか、今後の大きな課題であろう。

一方、一昨年来、ISPEが積極的に取り組んできたデータベース(DB) Confidentialityの法制化の問題は、各国別に対応状況を報告するというレベルにまで進んでおり、日本として今後どう対応していくかという重い課題が残された。

II. 薬剤疫学入門コース

例年、初学者を対象とする入門コースが学会初日の午後に設定されており、今回も薬剤疫学の歴史、その学際的性格、DBの利用、DURの目的および手法などの講演があった。はじめの方は、文字通り入門講座という感じであったが、最後のDURの手法に関する薬剤投与量の比較の話では、DDD(Defined Daily Dose)やPD D(Prescribed Daily Dose)の話があり、その中でのDU90%の説明はわれわれも耳新しいものであった。し

かし、これは日本のかつての薬価基準設定における90%パルクラインのようなもので、病院別あるいは地区別にPDDを大きい順に並べて、その病院あるいは地区の90%が使用しているある薬剤の量ということであり、最近のDUR研究において、病院あるいは地区間の投与量の比較に用いられているようである。

III. PharmacovigilanceとDURの方法論

・シグナルの生成

副作用自発報告自体がシグナル生成の最有力なものであるが、これを効率的に行うための手法として「Proportional Reporting Ratio」の概念が紹介された。WHOからはコンピュータを用いた自動的なシグナルの検出および定量化の手法が紹介された。

・妊婦データベース

英国DSRUでは、特定の薬剤(新薬)の胎児に及ぼす影響をPEM(Prescription Event Monitoring)によりフォローしているが、妊婦に使用された全薬剤について妊婦データベースを作成しようとする試みがデンマークの研究者から発表された。まだ、予備的検討の段階であるが、今後の研究の進展が期待される。

・妊婦でのDUR研究(PEGASUS Project)

ドイツの疫学研究の施設からは「DUR in pregnancy」とする発表があったが、胎児への影響までは観察されていなかった。妊婦での使用実態は母子手帳を頼りによく調査されており、81%の妊婦が何らかの薬剤を服用し、妊婦一人に対して平均3.8剤も使用している現実、また、FDAの判定基準で絶対的禁忌および相対的禁忌とされる薬剤

(カテゴリーX,D)も使用されていることに問題提起がなされた。

・薬剤疫学における手法の研究
ケースコントロール研究を簡略化したCase-Crossover Studyなどの新しい手法が紹介された。

IV. Ca拮抗薬(CCB)；パニックから得られた教訓

一昨年来のCCB問題が再びホットトピックスとして取り上げられ、問題の発端となったPsaty, Furburg, Pahorらの報告に対し、厳しい批判が行われた。批判は名指しで行われ、弾劾といったいほどの辛辣なものであり、データ処理の誤り、薬剤疫学の研究者としてのあり方、マスコミへの対応の稚拙さの問題にも及んだが、批判の内容は、すでにRCJの海外情報研究会報告(その1)に盛り込まれている内容とほぼ一致していた。ただ、一連の批判の中で、レトロスペクティブなケース・コントロール研究である程度のことを言うためには、少なくともオッズ比では3以上(かつ $p<0.001$)が必要であると明言されたことは、オッズ比の解釈に日頃から疑問を感じていただけに参考になった。

V. 経口避妊薬(OC)とホルモン補充療法(HRT)

OCについてもRCJ海外情報研究会報告(その2)ですでに報告し、HRTについては現在検討中であるが、今回新たに発表されたいくつかの試験の内容も、すでに研究会で取り上げた論文の内容とほぼ一致している。ただ、第三世代OCについてはその後見直しのムードがあり、ドイツでは1995年に行われた使用制限が大幅に緩和された。しかし、英国ではDSRUのMann氏によると、いまだ論争中であるという。DSRUでは、今回PEMではなく英国統計局のDBを



利用したOCと、心筋梗塞(MI)のケース・コントロール研究の成績を発表したが、やはりOCは種類を問わずMI罹患率にほとんど影響を及ぼさず、大きくクローズアップされていたのは喫煙の影響であった。

VI. DB個人情報保護法立法化にむけての各国の動き

DB Confidentialityの問題は、CIO MS(医学に関する国際機関連絡協議会)の勧告を受けた1995年のEU指令に基づき、1996年にISPEの検討委員会が発足、1997年フロリダの本大会でISPEガイドラインを発表し、各国に対し、このガイドラインに則った独自の実施基準(Code of conduct)の整備を求めたが、今学会では各国の状況を報告するワークショップの開催となった。報告を行ったのはアメリカ、カナダ、ドイツ、オーストラリアの4カ国である。この内、最も進んでいるアメリカでは、昨年発足した検討委員会が実施基準のドラフトを作成し、すでに法制化の審議に入っているが、本年中の成立は難しい状況にある。そのほかの国では、いまだドラフトの作成段階にまで進んだところはない。ISPEとしては、今後は各地区別に責任者を置いて、法制化の進行状況をチェックしていくということであり、また日本・オセアニア地区はオーストラリアのMay氏の担当ということであった。

薬学疫学関連の2施設の訪問記録

薬剤疫学部会副会長 福島 宏

I. Drug Safety Research Unit (DSRU)

市販後調査の手法としてPEM(Prescription Event Monitoring)を開発した英国サザンプトンのDSRUを訪問し、DSRUにおける最近の薬剤疫学の研究について説明を受けた。

・PEMによる催奇形性の研究

これまでにPEMで取り上げた34の新薬の胎児に及ぼす影響を追跡調査した論文の別冊を入手した(British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1998;105:882-889)。妊娠中(first trimester)の女性831例で確認された新生児奇形発生率は557例中14例(2.5%)であり、英国政府が公表している英国全体の数字と類似したものであった。

・新抗うつ剤SSRIsの安全性比較研究

SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)は日本ではいまだ市販されていないが英国では1980年代後半より広範に使用されている。DSRUではこれらSSRIs5品目についてPEMを実施し(各品目とも10,000例以上)、横並びでこれら5品目の安全性の比較を行っている。副作用の種類は従来の三環系抗うつ剤のパターンとは

異なり、より重篤な心・血管系や自律神経系の副作用は少なく安全性に優れていた。しかし、軽微な消化器系や中枢神経系の副作用はかなり多発しているようであった。

・経口避妊薬(OC)、特に第三世代OCに対するその後の評価

ドイツは今年に入って第三世代OCの規制の解除に踏み切ったが、英国ではいまだ第三世代OCの規制は解除されておらず、論争が続いているという。これに関連し、最近、DSRUにおいても第三世代を含めたOCと心筋梗塞(MI)の関連について、政府統計局のデータベース(DB)を利用したケースコントロール研究を行ったが、第三世代とその他のOC間に特に差はなく、また、第一世代～第三世代のOC全体でも関連は小さく、大きくクローズアップされたのは喫煙の影響であった。

II. General Practice Research Database (GPRD)

欧米には薬剤疫学研究のベースとなる多数の医療DBが存在するが、それらの中でも規模、信頼性において最も国際的な評価の高いDBの一つであるGPRDの開発者Dr. Alan

Deanに面会して、GPRDの歴史的背景、組織、運営上の問題点などについて説明を受けた。GPRDの前身は1987年に設立されたVAMPという民間の会社であるが、1993年にロイター社に引き継がれ名称もGPRDと改称された。現在は財団法人的な非営利会社である「EPIC」



が運営を委託され、政府統計局によって管理されている。

GPRDでは450の診療所の約1,500名の医師(GP)がコンピュータの貸与を受け、診療記録の入力に協力している。一人のGPが年間2,000人の患者を入力しているため、全体では300万人を上回り、これは全人口の6.5%に相当し、全体をよく代表しているという。GPに対する謝礼は患者一人につき0.1ポンド/年、1GP当たり平均200ポンド/年となる。データの入力には一定のフォーマットに基づいて厳密に行われており、すべての処方・診断名およびあらゆるイベントを網羅する。このような診療データの入力については疾患名などの標準化が必須であるが、EPICでは用語集(Encyclopaedia)を配布して標準化に努力している。EPICのスタッフ20名が入力データのチェック、DBの維持・管理を行っている。

現在、DBの最大の利用者は製薬企業であり(約90%)、次が薬剤疫学の研究者であるが、利用者はまず調査計画書を提出し、研究の妥当性についての審査を受けなければならない。GPRDの財政的基盤は当然、これらの利用者の利用料であるが、総事業費は2,500万ポンドに及ぶ。英国保健省(DoH)の所管となっているが政府からの援助は一切ないということであった。このGPRDを利用した薬剤疫学の研究成果は、毎年数多く報告され英国だけでなくアメリカなどの研究者によっても、幅広く利用されて薬剤疫学の研究に大きく貢献している。



日本RAD-AR協議会薬剤疫学ワークショップ 第8回日本病院薬学会サテライトシンポジウム

『市販後調査における病院薬剤師の役割』

今回のシンポジウムは、第8回日本病院薬学会年会サテライトシンポジウムとして、学会前日の平成10年9月11日(金)横浜市の産業貿易センタービル9階で開催された。

本年は、GPMSPが昨年4月法制化され市販後調査の重要性が一段と認識されている現況を反映させて、「病

院薬剤師と市販後調査」をテーマとした。先ず帝京大学医学部・清水直容名誉教授から経験を踏まえた“エビデンスとしての市販後調査の意義”について基調講演があった。そこで病院薬剤師の果たす役割の重要性から再審査期間中の医薬品については医薬分業を制限すべきとの提言が

あった。

その後、北里大学病院・佐川課長、厚生省・桂主査および製薬協PMS部会・高橋第4分科会長から話があり、千葉大学・山崎名誉教授の司会で会場を交えてパネルディスカッションおよび総括が行われ、参加者は200名を超える盛況であった。

基調講演

医薬品の有効性・安全性のエビデンスとしての市販後調査の意義

帝京大学医学部名誉教授 清水 直容

本日は「質の良いPMSに基づく、しかも薬剤疫学的手法によるものはEvidenceとなり得る」というシナリオを考えて、そのために病院薬剤師は貢献できるかについて薬剤疫学との関連を含め話をしたい。キーワードはEvidence、PMS、Pharmaco-epidemiology (PE: 薬剤疫学)と病院薬剤師の4つである。

Evidenceとは何か。最近、Evidence-Based-Medicine (EBM)という用語がよく用いられる。Evidenceを科学的な根拠ということに使われる方も多いが、科学とはいろいろな方法論を用いて信頼性と妥当性のある、そして普遍性のある真実を述べることである。医学は当然医療の基盤となる科学であるが、医学と医療はイコールではなく、医療は決して科学という概念の中で律しきれるものではない。今回はEvidenceの定義として、「臨床におけるあらゆる問題、すなわち診断、治療、予後に関し、単に経験、病態生理からの演繹、教科書などの



記載のみに頼ることをせず、2群間を比較した質の保証された臨床試験研究成績を根拠とする」を用いる。

次にPMSについて述べるが、surveillance (観察的調査)はstudy (ある介入が入ったもの)ではないことを強調したい。市販前の臨床試験(study)より得られる有効性・安全性の成績には症例数や投与期間、年齢、合併症、併用薬などの点で“500”という限界があることは周知である。市販後初めて得られる情報としては、医師の処方パターンとか経済的側面、過剰投与例、遅発性の副作用、off-label処方などがあるが、PMSの目的は有害反応・副作用と有効性をきちんと調査することに尽きる。しかし、あ

る薬剤に限定された調査結果では役に立たない。系統的な情報を入手し、多目的データベースを構築するためには、同時平行的に他剤の調査もできるシステムの開発が必要と思う。

次の主題は、薬剤疫学はEBMに貢献できるかということである。Evidenceは真実を知るための手段の一つである。医薬品の真の長期有効性、長期・短期・次世代に及ぶ安全性、環境との相互作用が対象患者の半数に膨大な犠牲をかける試験で本当に妥当性のあるEvidenceを得ることは困難であろう。他の方法としては質の良い全国的、国際的な自動発生的、継続的で検証に耐える症例数の調査成績のデータベースのコントロール研究とか、コホート研究などの疫学的評価しかない。これこそが薬剤疫学であろう。タバコと肺癌の関連性やアスピリンと心筋梗塞の予防の例など、生活習慣病などで原因となる因子の同定は、試験によって得られたEvidenceではなく、観察的・疫学

的方法の調査成績に基づくものである。これまでのデータベース作成における医師の実績、公的支援は絶望的である。ここに病院薬剤師の使命を見つけることはできないものであろうか。

GPMSPはPMSの質の確保を目的とするが、関係担当者の意識の差によって企業間格差があり、営業との切り離しの不徹底、契約期間の違反が非常に多いことが指摘されている。データベースあるいは市販後調査について薬剤部の方々がどれくらい関与しているかという、病院長との

契約時の詰問に参加することが随分多いようである。ケースカードについては最初の作成段階で参画している方はまだ少なく、調査終了時や終了後に確認するところで関与が多いという。因果関係の判定を含め総合的データは病院内でないと入手できないので、安全性の観点から調査への参加意識を高めて積極的に関与することが望まれる。例えば薬剤部による調査開始前のケースカードの審査、登録管理、同意取得関連事項、進行中のモニター、患者への特別な服薬指導などである。これらの関与

は病院薬剤師であって初めて可能であり、開局薬剤師と違ってはるかに有利な立場にいる。このことは、再審査調査中の薬剤の分業処方を制限すべきという重大な提案になる。病院薬剤師のこの業務には公的サポートや定員の確保などが前提である。そのほか、剤型変更(注射剤から内服剤へなど)、院内製剤、off-label処方についても同様な業務が考えられる。医療の実践者としては、冒頭に述べたような定義のEvidenceが是非とも欲しい。それには病院薬剤師の貢献が非常に期待されている。

パネルディスカッション

病院薬剤師と市販後調査

『病院薬剤師の立場より』

北里大学病院 薬剤部課長 佐川 賢一

平成9年度、10年度で実施している厚生省医薬安全局「GPMSPモデル事業」の中で行われた院内アンケート調査結果から、市販後調査の協力者として病院薬剤師に大きな期待が寄せられている。市販後調査は医薬品の再審査、再評価の資料として必須であり、現状では製薬企業に報告する明確な法的義務がなく、医師の裁量に任されてきたが、市販後調査データの信頼性をどのように確保するかは今後の大きな課題である。市販後調査に関する院内アンケート調査では、薬剤師が医師や看護婦から協力者として期待されていること、さらに調査協力費が製薬企業から病院に支払われるなどの経済的メリットがあるという結果であった。

最近、薬学教育に医療薬学に関するカリキュラムが導入され、臨床薬剤業務に必要とされる知識や技術が

学生にも理解されてきている。

また医療の現場では、薬剤管理指導業務が全国的に定着し、患者インタビュー、カルテ、看護記録から患者情報を収集し、医薬品の使用による有効性・安全性の確認、あるいは医師への情報提供を通じて医薬品の適正使用に携わっている状況にある。従ってGPMSPへの協力は知識的・技術的に十分対応が可能な分野であり、薬剤師の業務としてふさわしい。さらに、医療機関における市販後調査は、チーム医療として展開する必要があり、院内の業務連携による責任分担の明確化によって、医師の役割、薬剤師の役割などを定めた組織的対応が必要である。

市販後調査の適正な実施と資料の信頼性確保に、薬剤師がどのような役割を担うこと

が可能であるか、具体的なサポート業務として、①市販後調査事務局を設置し、市販後調査の申請受付け、内容確認、契約、最終報告書のチェック、記録の保存、査察への対応などの事務的作業を、薬剤師が一元管理することで円滑かつ適正な推進が期待できること、②調査票作成に対するサポート業務として、薬剤師がカルテ、看護記録を確認し、転記により調査票を作成し、主治医が転記



内容の確認と総括コメントの記入を行う。いずれも責任明確化のため捺印を必要とする。主治医と薬剤師の両者が関与することで、より信頼度の高いデータが確保できること、③副作用・感染症報告に対するサポートとして、副作用発現症例を医事課および副作用検討委員会などの院

内組織に報告するとともに、速やかに厚生省や関係製薬企業に対応できること、が挙げられる。

さらに調査協力費について、国立大学、私立大学、国立病院などが、使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験、副作用自発報告のそれぞれについて、1症例当たりの金額算定

の目安を提示している。

今後の課題としては、患者選択におけるバイアスのかからない方法の検討がある。このほか、調査協力費の配分の問題、作業時間の確保の問題などもある。市販後調査に協力することが、薬剤師業務として法的に義務化されるのが望ましい。

『行政の立場より』

厚生省 医薬安全局 安全対策課 主査 桂 栄美

講演のポイントは、「副作用などの情報収集について、病院薬剤師の皆様いろいろな面でご協力頂きたい」ということである。

医薬品が承認されるまでには、動物を用いた基礎試験や特定の患者を対象とした臨床試験が行われた後、それらのデータを基に、その時点での最高の科学水準で審査が行われ、有効性と安全性が評価されて、初めて医薬品として承認されることになる。承認前の臨床試験は、併用薬剤や合併症などで対象患者が制限されており、投与期間も限られている。また、投与患者の数も数千人程度となっている。しかし、医薬品として承認され、市販されるようになると、対象患者は無制限に拡大され、また、その患者背景も大きく変化する。例えば、臨床試験時に排除されたような合併症を有した患者にも投与される場合もあり、そのため、数万人に

1人の確率で起こる副作用などが治験時には発見されなかった。市販後に初めて見だされ、安全対策を講じる必要性が生じることが少なくない。それゆえ、市販後調査が大切となる。

ところが、実際には市販後調査は、まだまだやりにくい環境にある。そのため、私どもは、法的な面からもその整備を行っている。薬剤師などの医療関係者に対しては、その方々にご協力を頂くため、薬事法第77条の3第2項で、製薬企業などが行う適正使用情報の収集に医療関係者は協力しなければならないと法制化した。

病院薬剤師は、医薬品の専門家として「医薬品の適正使用」を推進し、医薬品を正しく医療に生かしていく役割を担っている。具体的には、調剤に際しては、医薬品の安全性やそのほかの情報に基づき、相互作用の有無など、処方内容を慎重に点検し、服用に当たっての適切な情報を患者に提供し、指導することが求められる。そのためには、病院内で医師や看護婦などと連携し、積極的にカンファラ

ンスへ参加するなどして、薬ばかりでなく、病気のことについても、今まで以上に理解を深めて頂きたいと望んでいる。

厚生省では、血液製剤によるHIV感染問題の反省に立ち、医薬品の市販後安全対策として実施してきた「医薬品の副作用モニター制度」を全面的に見直し、平成9年7月より、すべての医療機関や薬局の医療関係者を対象とした「医薬品等安全情報報告制度」を開始した。この制度は、日常、医療の場で見られる医薬品や医療用具の使用によって発生する健康被害情報を、国が医療関係者から直接収集することを目的としている。また、報告頂く健康被害の情報は、必ずしも医薬品などとの因果関係の有無を問うものではなく、因果関係が不明なものも報告対象としている。

病院薬剤師の皆さんには、このような制度を病院内でポスターなどを用いて啓蒙頂き、医療関係者が日常の医療活動で副作用症例などを経験した時は、積極的に報告するようにとの指導をお願いする。

皆様方から頂いた一例、一例の報告が貴重な情報となり、副作用などの再発防止に生かされることになるからである。

『市販後調査の意義と医療機関の協力』

日本製薬工業協会PMS部会 第4分科会長 高橋 春男

新GPMSPは、昨年3月に厚生省令として制定され、4月より施行された。同時に市販後調査ガイドラインも改定され、市販後調査の中に新たにGCP適用で行う市販後臨床試験が導入された。新GPMSPの目的は、「市販後調査の適正な実施の確保」、「その結果から得られた資料の信頼性の確保」、そしてこれらにより「医薬品の適正使用に役立てる」という3つで、PMSは、再審査および安全性定期報告再評価ならびに副作用・感染症報告から成り立っており、それら市販後調査を正確に実施するための手順を定めたものが新GPMSPである。製薬企業では、新GPMSPに対応した市販後調査体制の整備と、誰でも同じように行えるよう、市販後調査業務手順書の改訂を行ってき

た。「薬事法第77条の3第2項」では、製薬企業が行う適正使用のために必要な情報の収集に医療関係者が協力する旨を規定しているが、市販後調査は本当に医師、薬剤師の方に協力を頂けないと実施できないので、その意義を理解頂き協力を願いたい。

製薬協では、このたび「市販後調査ご協力をお願い」パンフレットを作成し、市販後調査の依頼に当たってMRから医療関係者に配布することとした。

従来、情報の収集については市販後調査においても、医師に協力を頂くことが多かったが、これからは病院薬剤師のご協力を頂くことが多くなると思うのでよろしく願いたい。

なお、医療機関と製薬企業とを結ぶ者であるMRは、新GPMSPでは次のように定義されている。「医薬品の

適正な使用に資するために、医療関係者を訪問することなどにより、適正使用情報を収集し、提供することを主な業務として行う者」、製薬企業はその趣旨に沿ってMRの資質向上に努めていることを配慮頂きたい。

これからの市販後調査の方向性としては、長期使用医薬品についてcohort studyを用いてtrue end pointつまり、真の有効性、安全性を確認すること、そして病院データベースを用いたcase control studyによる医薬品と副作用との関係を明らかにするという、いわゆる薬剤疫学的手法を用いる手法も必要ではないかと考えている。製薬企業として現在cohort studyに関し、7薬剤の試験を実施しているのでこれらについてもご協力を願いたい。

パネルディスカッション総括

千葉大学名誉教授 山崎 幹夫

清水先生からの「質の高い市販後調査は医薬品の有効性・安全性のエビデンスとなり得る。信頼性の高い次元での薬剤疫学的手法による検証に取り組むべき」という基調講演を踏まえ、各パネリストには病院薬剤師、行政、製薬企業、それぞれの立場から熱のこもった熱心な講演をして頂いた。

佐川先生からは、市販後調査事務局の規約にも触れ病院薬剤師の一元管理による市販後調査資料の信頼性確保について、桂先生からは、法的観点からの市販後調査の重要性について、背景とその裏付けまた市販後調査にかかわる病院薬剤師の役割について、高橋先生からは、21世紀懇

での医薬品適正使用推進についてのサイクルを良く回すようにするための薬剤師の役割と市販後調査協力をお願いについて話があった。

医薬品の適正使用を考えた場合に、市販後に得られる有効性・安全性に関する情報の収集と、そのフィードバックによる有効な利用が大変に大きな役割を果たすことになる。これらについて、病院薬剤師の果たすべき役割と期待は大変大きく、同時に重要であると考えている。また病院薬剤師による市販後調査へのより密接な取り組みに対する期待があると思う。

医薬品に関する責任は、最終的には薬剤師が負わなければならないと

思う。その意味で病院薬剤師は、市販後調査において自らが担当すべき責任の範

囲を明確にし、同時に、その責任を果たすために必要な医師、歯科医師、看護婦からの協力の範囲をも明確に提示することにより積極的な取り組みの姿勢を示し、早急に市販後調査の実施を円滑にするための組織づくりに対応しなければならないと考える。

ということで、本日のシンポジウムを終了する。皆様のご協力に深く感謝する。



薬剤疫学基礎講座 —(その4)—

コホートスタディの事例研究 (Lancet 1996;347:1061-65より)

薬剤疫学部会副部長 福島 宏

薬剤疫学が難しい、あるいは取り付きにくいと思われる原因の一つは、その用語の特殊性にあるのではないだろうか。投与群・非投与群のことを曝露群・非曝露群などと言うのを始め、われわれがフェーズⅢまでの臨床試験で慣れ親しんできたオープンブライアル、二重盲検試験、群間比較、 χ^2 検定、t検定などに代わって、コホートスタディ(CH)、相対危険度(RR:Relative Risk)、ケースコントロールスタディ(CC)、オッズ比(OR:Odds Ratio)、交絡要因等々、聞き慣れない用語に遭遇する。これらの用語に慣れ、その意味を理解するだけでも拒絶反応はなくなり、市販後調査のバックグラウンドをなす薬剤疫学を身近なものとして受け入れることができるであろう。そして、それはそれほど難しいことではなく、むしろやさしい。たとえば、今回の主題のCHのコホートとは、本来軍隊の“歩兵軍団”の意味であるが集団(群)と考えればよく、CHとは群間比較にはかならないのである。したがって、一群の症例数は当然明らかで、その群内でのあるイベント(副作用)の発生率(IR:Incidence Rate)が計算可能である。ある薬剤への曝露・非曝露の2群をA群、B群とすると、A群のIRをB群のIRで割ったもの、すなわち発生率の比がRRである。前置きはこれくらいにして具体的に標記LancetにおけるCHの事例をみてみよう。

1. 仮説の創成 (Hypothesis generation)

Ca拮抗薬(CCB)には動物実験で血

小板凝集の抑制作用があると言われるが、これは臨床的に問題がないのであろうか? このように動物実験成績、あるいは副作用の自発報告などからヒントを得て研究課題をつくることを仮説の創成という。「CCBには臨床的にも消化管出血を起こす可能性がある」という仮説を疫学的に解明しようというわけである。

2. CHの実施

CCBへの曝露群は、 β ブロッカーへの曝露群に比べて消化管出血の発生率が高いかどうかを診療データベース(DB)を使って調べる。この場合、過去にさかのぼって、すでに蓄積されているデータでコホートを形成すればレトロスペクティブCH、前向きにこれから蓄積されてくる症例でコホートを形成すればプロスペクティブCHとなる。この研究ではプロスペクティブデザインがとられ、1985~92年の症例が解析対象となった。

3. 結果

脱落例などを除外して、最終的に評価可能な症例数は β ブロッカー群852例(4,819人/年)、CCB群は137例(1,510人/年)であった。疫学では症例数をただちに分母として使用せず、症例と投与期間の積の和(人/年)をIR計算の分母とする。消化管出血のイベントは β ブロッカー群で65件、CCB群で42件であったので、IRはそれぞれ $[65/4,819=0.0135]$ と $[42/1,510=0.0278]$ になる。これを1,000人当りに直すと、IR(Rate/1,000)は13.5と27.8となるので、

RRは $[27.8/13.5=2.06]$ と計算される。すなわち、CCB群は β ブロッカー群に比べて約2倍の消化管出血のリスクを有するというのが単純計算の結果である。

4. 結果の解釈

注意しなければならないのは、この試験は二重盲検法の場合のように症例選択が無作為化された試験(RC T:Randomized Controlled Trial)ではないので、これら2群の患者背景は等しいという保証がないことである。すなわち、患者の年齢分布、重症度などが偏っている可能性が大きい。この偏りを通常バイアスといい、結果に影響を及ぼすと考えられる。これらの要因を疫学では交絡要因(Confounding factor)と呼ぶ。実は、これら交絡要因をどう処理するかが、このような観察的研究(RCTは実験的研究)では最も厄介な問題なのである。ここではこの問題に深く立ち入らないが、通常、多変量解析と呼ばれる手法を用いて、交絡要因の影響をできるだけ少なくする(調整する)ための計算が行われる。このデータでは調整後のRRは1.86で、その95%信頼区間は $[1.22-2.82]$ であった。

RR1.86ということで、仮説は一応支持されたかのように見える。しかし、この程度のRRでは仮説の検証にはならない。せいぜい仮説が強化された程度と見るべきであろう。問題提起にはなったが、その後、別の研究者による別のデータベースを用いた複数の研究では、この仮説は否定され今日にいたっている。

平成10年6月度運営委員会特別講演より

徳島大学 医学部 衛生学教授 久繁 哲徳 先生

「ファーマシューティカルエコノミー」

現在、高齢社会の到来を迎え、世界的に保健医療改革が進んでいる。アメリカなどでは、市場に競争原理を導入するなどして限られた資源をうまく利用しようとしている。しかし、これからは世界システム(グローバリゼーション)が重要となってくる。そうすると、メガコンペティションになるので、保護政策は取りにくく、弱肉強食になってくる。強い国際競争力を持ち、明確な企業戦略・経営力がないと生き残れなくなる。政治がそのために動くこともある。薬価基準改革、金融ビッグバンでの外国政府の内政干渉的な行動がそれである。

保健医療改革は、財政的管理で行おうとしてもうまくいかないことは1980年代の各国の経験で証明されている。長期ビジョンに立った改革でないと無理であり、薬価だけに集中しても成果は上げられていない。

日本の薬剤費率は高く、使用量が多いと言われるが、薬剤を用いた結果、本当に国民の健康に役立つことが分かるなら、問題はないはず。しかし、それに対する科学的根拠が示されないのが問題である。

イギリスは、根本的医療改革を行った。R&D戦略である。科学的根拠に基づいた医療を行い、有効で金額に見合う資源の利用を積極的に図ろうとするものである。EBMの一種である。

EBMは、世界中の科学的根拠を集め、リスク(R)、ベネフィット(B)、そして近時コスト(C)も加え、RBCについてはっきりさせようとするものである。同時に、ケアマネージメントがある。金額に見合った組織

運営を行うもので、患者などの価値観を重要視しながら医療の提供に当たってコスト削減を目指すものである。両者合わせて行うことで医療のムリ、ムダ、ムラが大いに低減される。

現在、厚生省では、きちんとした根拠に基づく医療の確立を目指して、医療技術評価推進委員会で検討している。また、ディジーズマネジメント(特定の疾病を窓口にして特定地域での薬剤、運動、治療法、予防法などを検討する)についても厚生省の研究費が計上されている。

グローバリゼーションの中で薬剤経済学は注目されている。限られた資源の中で自己の欲望、利益を最大限に実現するための方法を経済学というが、これを医療に適用すると医療経済学になり、医療の中の薬剤に適用すると、薬剤経済学になる。経済学では、犠牲となった利益(金Aを目的Mに用いるときの利益)と得られる利益(金Aを目的Nに用いたときの利益)とを総合的に判断することが大切である。差し引きがプラスになるか否かを検討し、Aの使い方が本当に正しいのかを評価する。具体的に医療経済学でのM、Nは、薬剤、外科手術、運動療法などであり、経済学でのMは食べ物、教育、防衛でNは医療、健康改善になる。Aが少なく、健康改善が大なら理想であるが、その逆は問題である。

ところで最近の医療技術革新を見ると、健康改善は大きいAも大きい。これをどう判断するかである。例として、QALYs(生活の質で調整した生存年:Quality Adjusted Life Years)がある。目安として、1年長生きできるのに200万円以下なら良

とするが、1,000万円を超えるなら効率が悪

とするものである。近年、医療政策に経済的評価を導入した論文が急速に増え、本格的なものだけで年間1,000報にもなっている。

薬価の決定に経済的評価を利用するには、とのはなしがあるが、日本では経済効率の資料は提出できるものの、参考になっているのかどうか明確ではない。しかし、アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリアでは比較的、行われている。オーストラリアでは、ガイドライン(CMA:cost minimization analysis)を作成し、同じ効果なら、それと同じ程度か安価でないと新薬は保険に採用しないと定めるのである。1991~96年で331品目の内、205品目が評価を受け、30%が拒否されたとのことである。ただし、このガイドラインは単に薬剤費を下げるために用いられているのではなく、この費用でこれだけの利益が出ることを説明(Accountability)するためであるとのこと、事実、経済的評価をしても薬剤費は上昇している。

今後の保険医療のあり方は、グローバルスタンダードで行われているか否かが問題となろう。また、科学的根拠に基づく医療、薬剤が考えられているか否かも重要である。

お金に見合う健康改善が、明確に得られることを示す必要がある。

薬剤のハードルは従来、安全性、有効性、品質そして経済性であったが、最近ではこれらに、差別化、良質の証明、利益の証明が加わってい



る。後者はメリットと考えた方がよい。国際企業は、自社製品が世界の各地でどのようなランク付けをされ

ているのか、最も競争力の強い製品は何かまで考えた戦略を練っている。薬剤の開発段階から、患者に健康改

善をもたらす、経済的に見合う利益をもたらすことを考慮しておかなければならない。

平成10年7月度運営委員会特別講演より

日本薬剤師会専務理事 渡辺 徹先生

「参照価格制度について」

毎月1回発行の日薬雑誌に日薬情報という連載がある。日薬の事業、変革していく制度などについて日薬の対応などを紹介しているが、最近のように変化が激しい時代では、もうこれだけでは足りず、速報的なものを早く作って流したいと考えているところだ。

変革の波というか、速さを感じるわけだが、それが端的に現われているのが平成8年医療保険審議会が示した「今後の医療保険制度改革について」である。

当時、大議論となって、そんな事できないよ、と言われていたことが意外に厚生省のタイムスケジュールに乗って流れていることがよく分かる。一つは介護保険法である。本年6月に法律が通り、平成12年4月実施を前提に準備が進められていることは間違いない。

そのほかに薬価制度の抜本的な見直し、当時はまだ日本型参照価格制度という言葉は出ていなかったが、平成12年までには実現すると書いてある。また、新たな診療報酬体系の見直しの検討にも着手すると書いてあるが、いずれも議論が始まった。老人医療制度の抜本的な見直しについても医療保険福祉審議会で審議を開始したところだ。

「医療機関の機能の体系化」、「地域医療支援病院」についても医療法の改正が6月に国会を通過、実現の方向である。

このような議論の中で、医薬分業

はどのような状況になっているのだろうか。平成9年度は26.5%で始まり、年度の終わりは30.3%だった。単年度だけで3.8%の伸びである。

昨年7月に国立38モデル病院における院外処方せん発行の指示通達が出され、今年4月時点で80.3%に達したそうだ。

昨年9月の薬剤負担、そして今年4月の薬価基準改正によるR幅の縮小、こういうものが相乗的に作用して今年4月以降は、少なくとも30.3%でなく32~33%になってしまうのではないだろうか。

分業は、確かに数字的には非常に急速に伸びている。今の医療保険制度の議論が続く限り、分業は進むとわれわれは考えている。

30%分業を迎えた今日、日薬としては分業のことだけでなく、医療保険制度抜本改革の全体論の中で意見を言っていこうという姿勢を昨年より取り始めた。審議会に委員を出している以上、責任がある。

医療保険制度抜本改革は、大きく分けて診療報酬体系の見直し、薬価制度の見直し、高齢者医療制度の創設が議論の3本柱である。

そこで、それぞれに日薬がどのような問題意識を持っているのか、ということを紹介したい。

まず診療報酬体系の見直しについてだが、議論の主眼は、要するに出来高払い制を見直して、定額払いをいかに算入していくか、ということにあり、それには医師の技術、技能

に応じた点数、または医療機関の機能をどのように評価するか、というのが現時点での議論である。

6月26日の中医協に示された急性期入院医療費の定額方式の試行実施要綱(案)に沿って話をする。

アメリカで生まれたDRG/PPSを参考に、診断名ごとにその点数をマルメタモデル事業を、とにかく11月から始めようとする計画だ。では、点数をどのようにマルメタのことだが、案としては3点ある。案3は全部ひっくり返してしまうという考えで、案1は「もの」にかかわるところだけマルメタ、案2では「もの」に加えて入院時医学管理料や看護料、入院環境料など、どちらかというところホスピタルフィー的なところに近いものをマルメタしてしまうという考えだ。

われわれは、この内案2を強く主張している。問題は入院時薬剤管理指導料だ。これがマルメタされると病院薬剤師の病棟活動は止ってしまう。

現在の調剤報酬は、投薬日数に応じて調剤技術料が増えるかたちになっているが、それに対して将来的には調剤報酬の合理化の観点から、われわれはマルメタを予測している。そうすると、情報提供料や服薬指導など、職能にかかわるフィーは一体どうなるのか、非常に重要になってく



るわけである。

参照価格制度について、日薬として公式な立場から言うと、「原則的に賛成」の考えだ。日医は絶対反対と言っている。そこがまるで違うように見えるが、日薬としては、要は「条件整備が必要」、つまり「検討には賛成」、「問題解決のため十分な議論が必要」ということを主張しているわけである。基本的には、薬価差益を解消できる制度であれば賛成だ。

日医の意見に日薬は非常に共感する部分がある。つまり混合診療となる日本型参照価格制度の導入には反対という部分について、非常に重大な関心を持っているわけだ。その解

釈によっては、日本型参照価格制度に真向から反対するということにならざるを得ないと思っている。この制度は、真に歯科材料の制度であり、そういう制度を薬にもってくるのか、と日医は問題提起している。日薬も同様の問題提起をしているわけで、例えば取引価格が償還基準額以内であった場合、医療機関がその価格で本当に保険請求し、患者に定率負担部分を請求するか、という問題もあるが、もしこの取引価格にマージンを付けて請求したら、それは健康保険法違反となる。ところが、取引価格が基準額を超えた部分を自由診療とすると、この取引価格に医療機関

がマージンを乗せて患者に請求しても、それは健康保険法外の話だから問われない、ということになると、この制度は一体何かという議論をわれわれとしてはせざるを得ない。

このように、さまざま問題を考慮していくと非常に多くの疑問が生じると思う。平成12年に薬価基準制度をなくすとするならば、来年の通常国会に健康保険法の改正案が提出されなければならない。

昨今の政治情勢を考慮すると危ういと思うのだが皆さんはいかに考えておられるだろうか。

点字による薬剤情報提供の試み

昭和薬科大学 物理学研究室助手 串田 一樹

わが国の医薬品使用に関する環境は、複数受診、高齢者の多剤併用や長期投与、切れ味が良いと言われる活性の強い医薬品や使用方法が難しい医薬品の使用などによって、医薬品の不適切な使用が指摘されたため、患者の安全を確保する上から、患者に対して薬剤情報の提供が不可欠となった。また、患者自身も自分の服用する薬について知りたいという意識が強くなってきたため、積極的に情報を求める時代となった。このよう

な状況の中、医薬品の安全性の確保を図る上で、必要な法律の環境が整備され、平成8年6月26日に「薬事法等の一部を改正する法律(平成8年法律第104号)」が公布され、平成9年4月から施行されることになった。この改正によって、薬剤師法の一部改正が行われ、第25条の2(情報の提供)で「薬剤師は、販売等の目的で調剤したときは、患者等に対し、調剤した薬剤の適正な使用のために必要

な情報を提供しなければならない」と明記され、現在、病院および薬局窓口では、処方箋に関して、患者などに印刷物で薬剤情報を提供するようになった。

一方、医薬品の適正使用の推進のために行われている患者向け薬剤情報提供は、口答によるコミュニケーションが一般的な手段である視覚障害者にとっては、このような印刷物による薬剤情報提供は利用される状況にはない。現在のところ、薬袋に点字シールや特殊記号を貼布する方法が一部の施設で行われているが、患者の処方箋の情報が点字でフルページとして提供されている施設は見当たらない。

こうした状況を踏まえて、筆者らは、視覚障害者の中でも点字を使用する患者を対象に、点字による患者向け薬剤情報提供のあり方を検討してきた。この3年間の活動の概略は次の通りである。

●平成8年度：点訳システムの構築、文献調査、面接インタビュー

●平成9年度：点字情報の作成(書式、用途、内容などの検討)

●平成10年度：医療機関、薬局の個々の患者向けに、点字による薬剤情報の提供開始。薬に関する一般的な情報を中心に点訳を開始。

今回の活動を通して、点字による病状や薬に関する情報は極めて少なく、視覚障害者に対する情報の整備を痛感している。今年度の活動として、日本RAD-AR協議会発行の「RAD-ARカード」を取り上げ全国の盲学校、点字図書館などへの点字による提供とテープ録音による供給を検討している。