

A

必須薬の考え方

日本国内で使用可能な医療用医薬品は製剤として約17,000品目、成分として約3,000種類にのぼる。これだけの医薬品が実際の臨床現場で必要であるのか、またこれらの医薬品すべてについて合理的な使用（rational use of drug）ができているか、を考えると否定的にならざるを得ない。さらにわが国で医療に要する費用の約20%を薬剤費がしめるという現状において、薬剤の経済的側面も考慮する必要があることは間違いない。

今日、世界市場に流通している薬剤の70%は模倣品か必須でないものであるとされている。模倣品の多くはオリジナル化合物の分子を多少修飾したもので、効果や安全性についてオリジナルと本質的な変化がないものが多い。また効果・安全性のエビデンスが乏しい医薬品が相当量使用されている現状、および新たに開発された薬剤は、効果・安全性のエビデンスが充分でないにもかかわらず、既存の医薬品より高価である状況などもまた問題である。

これらの問題点、すなわち医薬品の合理的使用、医療経済学的視点、エビデンスに基づいた医療等を満足するためには、ドラッグリストを作成し、それに基づいた治療を推進するべきであるという結論が導かれるのは自然であろう。必要とする医薬品を絞った限定的なリストを作成することにより多くの利点が得られる（表1）。このようなドラッグリストにはいくつかのレベルのものが考えられる¹⁾。大別して、世界レベル、国家レベル、自治体あるいは病院レベル、および個人レベルの4つである。世界レベルのものが、本章の中心をなすWHO必須医薬品モデルリスト（WHO model list of essential medicine）²⁾である。わが国では、国家レベルの限定リストは存在しておらず、製造輸入承認リストおよび薬価収載の償還リストが存在している程度である。日本では承認されたもののほとんどは薬価収載されるため、

表1 医薬品限定リストの利益と不利益

利益	不利益
accessibilityの増大 容易な服薬管理 品質保証 処方側への教育が容易 個人レベルでの経済性向上	新技術開発のインセンティブを阻害する 医療の質が低下するという危惧 医師のプロフェッショナル オートノミー (裁量権)を阻害する

承認リストと償還リストはほぼ同じものである。世界的にみるとオーストラリアのように承認リストと償還リストが異なっている国もある。自治体・病院での限定リストの代表的なものは病院医薬品集 (formulary) である。医療機関によって、用法用量などをはじめとして添付文書なみの情報を記載しているものから、単なる採用品リストまで種々のものが混在している。最後のレベルである個人リストは最近その概念が知られてきた p-drug (personal drug) に代表されるものである。

1 WHO 必須医薬品モデルリストとは

世界的な医薬品限定リストのモデルとして発行されているのがWHO必須医薬品モデルリストである。元来、住民の大多数のプライマリーヘルスケア (PHC) ニーズを満たすために作成されたものであり、選択の主な視点は入手のしやすさ (accessibility), 経済的に許容範囲内であるか (affordability), 使用経験が長く、安全性が高くしかも有益であることなどであった。その歴史を表2に示す。1977年の第1版では約200種の薬剤が一般名で収載されていた。これらは使用の経験が長く、治療上有益であると考えられているもので、特許期間が過ぎた、すなわち安価に入手できるものであった。これ以降、2年に1回の改訂を重ねてきている。WHOの対処すべき問題点には開発途上国の健康政策が多く含まれることから、リストには抗マラリア薬、抗原虫薬などが多く含まれていた。この傾向は現在も変わらず、最近ではHIV感染症治療薬もリストアップされている。リストへの収載において affordability, accessibility が重要な因子であるのも、開発途上国における安

表2 WHO 必須医薬品リストの歴史

1975	WHOによる必須医薬品のコンセプト定義
1977	必須医薬品リスト第1版（約200種）
1978	アルマアタ宣言（プライマリーヘルスケアについて）
1981	Action programme on Essential Drug 設立
1985	Essential Drug Monitor 発刊
1995	Guide to Good Prescribing 発行（p-drug の概念）
2002	WHO Model Formulary 発刊〔12th list（325種）に基づく〕
2009	第16版発表

定した薬剤供給を意識したものである。多くの国でWHOのモデルリストを元にした国家レベルの必須医薬品リストが作成され、広い範囲でこのリストは受容され、また積極的に利用されている。その一方でこのようなリストを作成していない国のほとんどは先進国であり、日本や米国が含まれている。

このようなことから、必須医薬品のコンセプトは開発途上国を対象としたものであり、日本のような先進国では必要ないものだという意見がしばしば聞かれる。反対意見の根拠として表1にあげたようなプロフェッショナルオートノミー（裁量権）の阻害、安価な薬物の限られた使用により医療の質が低下するのではないかという危惧、製薬企業の新薬開発のインセンティブを阻害すること、などがあげられる。たしかに最新の16版モデルリストでは約300種の薬剤と400弱の薬剤使用（1つの薬剤が複数の適応症にリストされているものもある）があげられているのみで、そのままの形では日本に受け入れがたいのは事実である。しかし、モデルリストという名称からも明らかかなように、これは各地域・国家あるいは医療機関におけるformulary作成時の参考となるようにWHOが提示しているリストなのである。これに収載されている薬剤はもちろん重要であるが、むしろリストを作成するプロセス自体が重要なのである。WHOはモデルリスト作成にあたってのコンセプト、選定基準、審査内容を明らかにしており、これらのプロセスはわれわれが種々のドラッグリストを作成する際におおいに参考になるものである。

2 必須医薬品選定の基準

必須医薬品の選定は、当該地域における優勢な疾患パターンを考慮して行わなければならない。感染性下痢が重要な地域では高脂血症は重要な問題ではないかも知れない。以前のモデルリストでは高脂血症治療薬についてはコメントを記しているのみで具体的な薬剤名は記載していなかった。しかし、冠動脈疾患がパブリックヘルスケアの上で問題となる地域の拡大に伴いシンバスタチンのみが記載されている。いずれにせよ当該地域ごとの固有リストが必要となる。WHOのモデルリストは最大公約数的に作成されたもので、最終的なものでないことに注意が必要である。モデルリスト収載の選定基準を表3に示す。モデルリストはcore listとcomplementary listの2種類で構成されている。Core listは安全性、有効性、効果対費用にもっともすぐれ、地域の優先的な疾患に必要な最小限のドラッグリストであり、complementary listは、専門的な検査・治療が可能な施設における必須医薬品のリストである。Complementary listには効果対費用が小であったり、疑いがある場合などに、一時的に収載されることがある。以前は、WHOの選定プロセスに対して、審議過程の情報発表が充分でない、発表までの時間が長く、英語でのみの発表である、などとの批判があった。これらの批判に対応し、WHOは6カ国語での発表をきわめて短時間に行うようになっている。また選定過程も必ずしもevidence-basedでなくconsensus-basedのものであったが、11版以降はevidenceを重視したものに変わってきたようである³⁾。医薬品の価格も選定の重要な要因となるが、安価であるものを優先的に採用し、高価な

表3 必須医薬品の選択基準

立証された有効性と安全性
様々な状況下における使用成績のエビデンス
適切な剤型と品質の保証
予想される環境下での安全性
費用対便益比
単剤での入手可能性

ものはその価格のみを理由に収録しないということはない。価格のみでなく、費用対効果、費用対便益比のエビデンスに基づいて選定が行われている。薬剤経済学的な評価は薬効に関する臨床評価の歴史に比し浅く、新薬開発のための臨床試験では十分な検討が行われることは少ない。大半の薬剤経済学的検討は市販後に行われるため、新薬が発売後モデルリストに選定されるまでには、安全性と効果に優れた薬剤であってもある程度の時間を要するのはやむを得ないことである。WHOのモデルリストへ収録されるためには、以上の安全性と有効性、費用対効果のエビデンスのみでは不充分であり、地域における薬剤の入手可能性や製剤の安定性なども求められる。クスリは、いつでも一定の品質のものが無理なく入手でき、しかも安全で有効なものでなければならない。

いったんリストに収録された薬剤も、その後新しく得られたエビデンスに基づいて削除されたり、位置づけが変更されることがある。2年に一度の改訂の際に、新規収録申請、削除申請などに対する審議、core listとcomplementary listの変更などが行われている。この審議内容はきわめて迅速にWHOのホームページ (<http://www.who.int/medicines/en/>) に掲載され、誰でも閲覧することができる。1977年に約200種であった必須医薬品は2002年の12版のリストでは325種にのぼっている。現在ホームページで見ることができる16版のリストでも目につくのは、降圧薬ではamlodipine, enalapril, atenolol, 抗潰瘍薬ではomeprazole, ranitidineが収録されている。これをみても必ずしも価格のみで選定しているのではなく、服薬コンプライアンスや薬物相互作用なども考慮されているということがうかがわれる。Psychotherapeutic medicinesについても議論が行われている。2009年には、clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone, paroxetine, sertraline, escitalopramについて収録に関する検討が行われているが、効果、安全性、リスク・ベネフィット等のエビデンスを考慮し、収録には至っていない。