

III. 院内製剤・薬局製剤に対する FDA の見解 および USP の最新動向

はじめに

1. 薬局製剤に関する FDA 規制の歴史的背景
2. 薬局製剤に関連した副作用および死亡例
3. 各州・薬局関連団体の動向
4. USP およびその他の最新動向(2009年9月以降)

<参考①> A Model System by USP

<参考②> 米国における有害事象報告システム

(MedWatch, AERS, USP の医療過誤報告システム)

注: 本稿では、病院薬剤部もしくは市中薬局で調合・調製・製剤された医薬品すべてを区別することなく、まとめて「薬局製剤」として記載。

はじめに

Pharmaceutical compounding は薬剤師の通常業務の一貫として、病院薬剤部もしくは市中薬局において、はるか昔より実施されてきている。本来、薬局製剤は市販薬をそのままの形では服用できない患者や小児に、あるいは市販薬にはない用法・用量など、個々の患者の治療ニーズにあわせるために調合・調製するものである(custom-made medications)。しかしながら調合・調製行為はリスクを伴うもので、たとえば、調製中に菌が混入したり、計算ミスにより処方量を間違えるなどのヒューマン・エラーが起こりうる。薬局製剤の安全性、あるいは、広告・宣伝行為に関連して、FDA(連邦)による規制に対し、州および州の薬剤師団体は「薬局製剤については州に自治権があり、FDAの規制対象ではない」として、たびたび意見の衝突をみてきた。

1. 薬局製剤に関する FDA 規制の歴史的背景

● Food and Drug Act of 1906

FD&C 法は FDA 行政の基本法であり、FDA 行政のほとんどがこの法律に基づいて実施される。FD&C 法の前身は、1906年に初めて消費者保護を目的としてつくられた「食品医薬品法(Food and Drug Act)」である。この法律では違反製品を、「不正表示製品(Misbranded* products)」と「不良品(Adulterated** products)」に大別し、このような違反製品を販売した製造業者に対しては逮捕するという法的措置が取られた。しかしながら、この法律では国が市販前に事前にチェックするような条項は定めていなかった(<http://leda.law.harvard.edu/leda/data/646/Riley.html>)。

The 1906 Act prohibited the marketing of **adulterated (meaning, contaminated)** and **misbranded** food and drugs. Under the Act, such products were subject to seizure by the government. However, the Act did not require premarket inspections and approval.
(http://www.emedicinehealth.com/fda_overview/article_em.htm)

***Misbranded** = violative promotion をあらわす法律用語

虚偽(false)、もしくは誤解を招く(misleading)ような、あるいは規定で要求されている記載を怠る(欠陥表示)を含む、不正表示を意味する

****Adulterated** = contaminated

汚染された／混ざり物がある、不潔、腐敗、分解などの品質の劣化した製品、有害物質を含む製品、法の基準に違反する製品などを意味する

● Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C 法) of 1938

1937年、連鎖球菌に効果が高いとして開発されたスルファニルアミド液(Elixir Sulfanilamide)を服用した人から約100人の死亡者が出た。この薬液を開発した企業は安全性試験を行っておらず、また、その製品のラベルが適切ではなかったものの、当時の法律では違法となるものではなかった。このようにその当時の法律では取り締まれない劣悪な品質の製品や虚偽の表示をした製品などが市場に出回るようになったため、法律の不備を修正してこれらの劣悪・不正製品を取り締まる目的で1938年、FD&C法が制定された。この連邦法が成立した時点で薬局製剤はすでに広く行われていたが、特に薬局製剤をいわゆる製造(manufacturing)とは別に定めた条項はなかった。なお、FDAは1930年に保健福祉省(US Dept. of Health and Human Services: HHS)の1部門として設立された(<http://leda.law.harvard.edu/leda/data/646/Riley.html>)。

この法律における重要点:

- 医薬品と食品以外に、医薬品添加物、医療機器、化粧品、食品添加物、動物用医薬品も規制対象に追加
- 新薬の販売前に安全性の証明をFDAに提示する
- FDAは製造施設の視察をできる
- 避けることが困難な有害物質に対する安全許容量を設定
- ラベル表示を含み、違反製品に対する行政措置に加え、裁判所の禁止命令を追加

● 1962年のキーフォーバー・ハリス医薬品改正法

妊婦による睡眠薬サリドマイドの服用により、EUで多くの奇形児が生まれるという痛ましい事態が生じたが、この医薬品は米国でも承認寸前の状態であった。このような副作用を未然に防ぐ必要に迫られ、1962年、FD&C法の改正がなされた(キーフォーバー・ハリス医薬品改正法: Kefauver-Harris Drug Amendments)。この法律では薬局製剤についても触れ、「薬局製剤は少量を特定の患者個人用につくるものであり、新薬承認のような規制要件は合わず、また、新薬における有効性・安全性を確立するような臨床試験は可能でもない」としていた。この頃ケネディー大統領の議会教書における消費者の権利の宣言(Consumer Bill of Rights)もなされ、国民は消費者保護に関してかなり啓蒙されていた。

本改正法の重要点:

1. 臨床試験において患者からのインフォームドコンセントを義務化

2. 企業は新薬の申請書を提出し、その医薬品の安全性と有効性の本質的証明を義務化
3. 臨床試験を開始するに当たり、製薬企業は FDA に報告し許可を得る
4. 医師に向けた広告にはベネフィットだけでなく、リスクも伝える
5. 副作用の迅速な報告を義務化
6. 医薬品製造業者に対し、GMP の遵守を要求

医薬品の製造・加工・個別包装・保管において遵守すべき内容を明確化

FD&C 法のいくつかの条項において薬局製剤も含まれていた:

- 1) 薬局製剤の定義 (section 201(g))
- 2) 不正表示および使用のための適切な指示に関する要件
Misbranding and adequate directions for use requirements for drugs (section 502)
- 3) 不良品(混ざり物)および cGMP に関する要件
Adulteration and current GMP (cGMP) requirements for drugs (section 501(a)(2)(B))
- 4) 新薬承認条項
The new drug approval provisions (section 505)

薬局製剤には長い歴史があり、医学的に必要で国民にとって重要かつ有用なものであるとしながらも、FD&C 法の条項を適用すると、薬局製剤はすべて実際には違法となってしまう状態であった。このように、1997 年の FDA 近代化法が成立するまでは、議会は新薬承認に関する要件を薬局製剤に対して明確に免除しているわけではなかった。

● FDA の Compliance Policy Guide (1992)

FDA はそれまでの約 50 年にわたり、薬局製剤については州法の規制にまかせてきた。しかし、1990 年頃、「製造 (manufacturing)」にも似た大量の抗生物質等の調製薬をつくって病院に販売するような薬局も現れてきた (Baxter Healthcare Corporation など)。1992 年、当時の FDA 担当官は薬局製剤を含み、「新薬」に関する FDA 規制を新解釈し、「FDA の承認なしに製剤することは FD&C 法における未承認薬に相当する」とした。

FDA の取締に対し、Baxter は「reconstitution (再調製) は薬局製剤に相当しない」として FDA を提訴した。FDA は Baxter が FD&C 法の “adulteration” および “misbranding” の条項に違反しており、また、GMP に遵守していないと反論した。Baxter は製造施設は病院内で調製する際の施設と同等であり、また、FDA のいう新薬の規制適用にはならないとしたが、裁判所は Baxter による製造は FDA の解釈どおり新薬の規制が適用されるとし、Baxter 側が敗訴した。

FDA による法律の新解釈は、特に薬局製剤を主業務としている薬剤師・薬局コミュニティにパニックを引き起こす結果となった。薬局側は「薬局製剤は 4000 年も前から行われている薬剤師の業務の一貫であり、また、薬局製剤を FD&C 法のもとで『新薬』とみなすことは、薬局製剤の実質的な終焉を意味する。特定の患者に少量の薬局製剤をつくることに対して FDA の承認を得ることなどは不可能である」と反論した。

1992年3月、FDAはFDAの執行裁量権(enforcement discretion)の詳細について記載した**Compliance Policy Guide (CPG): Manufacture, distribution and promotion of adulterated, misbranded, or unapproved new drugs for human use by state-licensed pharmacies**を発行した。このガイドは薬局製剤が新薬に関わる規制から免れているということよりも、『adulteration および misbranding 条項の重大な違反があれば規制する』とのFDAの執行裁量権の行使に関する詳細を記載したものであり、薬局製剤に対するFDAの規制についてはあまり明確にされていない。CPGの発行により、FDAの法的規制に対し不安になった薬局関連団体は、薬局製剤に対するFDAの権限がどこまであるのか、その境界線を明確に法制化するよう議会に要請した。

● FDA近代化法(1997年): 薬局製剤に関するセクション503Aの追加

このような背景において、1997年11月21日、FDA近代化法(Food and Drug Administration Modernization Act: FDAMA)がクリントン大統領の署名により成立、セクション127に、連邦法のもとでの薬局製剤の位置づけ(status)を明確にする、FD&C法にはなかったセクション503Aが新たに追加された。このセクション503Aでは、薬剤師もしくは医師によって、患者個人のニーズに基づいてつくられた製剤は、下記の重要な条項から免除されると明記し、1年遅れの1998年11月21日から施行されることになった。こうして薬局製剤は「新薬」ではなく、「新薬」に要請されるさまざまな規制から免除されることが初めて明記された。

薬局製剤は下記の条項から免除される:

- (1) NDAもしくは簡略申請(aNDA)の承認に関するセクション505の“新薬”の条項
- (2) cGMPに関する adulteration(混入、混ぜ物)の条項
- (3) ラベリングに関する misbranding(虚偽・誇大などの不正表示・欠陥表示)の条項

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAAct/SignificantAmendmentsstotheFDCAAct/FDAMA/FullTextofFDAMALaw/default.htm>

FDA近代化法では、“Compounded drug”の定義を、米国薬局方(United States Pharmacopoeia: USP)もしくは(National Formulary: NF)の中にあるモノグラフに準拠した薬の原料(bulk substances)に限り、製品はまた、USPの“Pharmacy Compounding”の章に準拠して調製・調合・製剤されたものでなければならないとし、さらに、安全性もしくは有効性の理由から、市場から撤収された医薬品を製剤してはならないとした。

この法律でもっとも議論のあった箇所は広告に関する条項であった。議会はいかなる医薬品タイプであれ、薬剤師による薬局製剤の広告(advertising)もしくは宣伝・販売促進(promotion)を禁止し、その一方で、「薬局製剤サービスをしている」という「業務」の広告については許可した(Congress passed a provision that prohibited the pharmacist from advertising or promoting compounding for any “drug, drug class, or drug type.” The statute did permit pharmacy advertising of compounding services. <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/646/Riley.html>)。

しかしながら、この広告・宣伝の制限は、薬剤師がどのようなタイプのサービスを提供できるかについて、医師や患者を啓蒙(educate)するのに大きな障壁となった。薬局製剤サービスについて一般化して話すだけでは、医師はどのようなタイプの製剤が可能なのかを知ることができず、それが必要な患者にもアクセスがなくなってしまうため、ただ単に「薬局製剤をしています」、とのサービス業務を宣伝するだけの方法は適切ではないと薬局側は判断した。

- **Thompson v. Western States Medical Center**

1998年11月、7つの薬局がFDAMA セクション 503A の「広告・宣伝」の条項について、「商業的なスピーチに対する、容認できない規制」(an impermissible regulation of commercial speech)としてFDAを提訴、ネバダ州のUS District Court は原告側の勝訴と判定した。FDAは控訴裁判所に上訴したが、2001年2月、控訴裁判所はセクション 503A そのものすべてが無効であると判定した(Western States Medical Center v. Shalala. Section 503A to be invalid in its entirety)。セクション 503A が不法に commercial speech を制限しているものなのかどうか、政府(HHS 代表 トンプソン氏)は控訴裁判所の判決を不服として、さらに最高裁判所に上訴した(Thompson v. Western States Medical Center) (<http://supct.law.cornell.edu/supct/html/01-344.ZO.html>)。

最高裁判所は2002年4月29日、FD&C法のセクション 503A は、commercial speech に対する憲法違反の制限を含んでいるため無効であるとして、控訴裁判所の判決を肯定した(The Supreme Court affirmed the Ninth Circuit's decision that section 503A of the FD&C Act was invalid in its entirety because it contained unconstitutional restrictions on commercial speech)。控訴裁判所は、セクション 503A 中の違法な commercial speech に関する文面と、残りの文面を分けることはできないとして、セクション 503A そのものが無効と判定された(<http://caselaw.lp.findlaw.com/cgi-bin/getcase.pl?court=US&navby=case&vol=000&invol=01-344>)。

- **Compliance Policy Guide (May 2002)**

薬局製剤は、いったん法的に「新薬」からは免除され、misbranding (不正表示)や使用に関する適切な指示などの要件は薬局製剤には妥当でないとされたものの、FDAは、どのようなことがあればFDAが執行裁量権(enforcement discretion)を行使するかに関するガイダンスが必要と考え、1992年に発行したCPGに基づき、2002年5月、「Guidance for Industry — Pharmacy Compounding — Compliance Policy Guide」を発行した(<http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm074398.htm>)。

ガイダンスには、「FDAは薬剤師が医師の処方に基づき、必要な患者のために合理的な量の院内製剤を一時的(extemporaneously)につくってきたことは認識している。このような伝統的な薬局製剤業務はこのガイダンスの対象ではなく、州の管轄である。しかしながら、製剤された医薬品の量および性質が医薬品製造の範疇にはいるもので、FD&C法の「新薬」に関する規制要件の重大な違反、adulteration(不良品)もしくはmisbranding(不正表示)条項に相当するような場合は、FDAは規制の権限行使を考慮する。そのようなアクションをとるかどうかにについては、薬局が下記のいずれかの行為をしているかどうかに基づく。

- 1) 限られた少量の場合を除き、将来そのような処方箋を受けるだろうと予期して(in anticipation)大量の製剤をしているか
- 2) 大量の薬局製剤を州の外に配達しているか(州間で取引される医薬品は規制の対象)
- 3) FDA が承認した医薬品の成分ではない、作用を持つ成分のバルクからつくられたものか
- 4) 原薬の各ロットが FDA 登録施設からのサプライヤーから直接仕入れたものであるとの文書による保証の有無(保証のない原薬を入手・保管・使用していないか)
- 5) 公的コンペンディア(USP)による要件を満たしているという保証のない薬物を入手・保管・使用していないか
- 6) 商業規模の製造もしくは検査機器を使っていないか
- 7) 個々の患者に販売する第三者のため、もしくは、再販のために卸販売のような形で薬局製剤を提供していないか
- 8) 市販されている医薬品と同じもの、もしくは FDA 承認薬と本質的に同じようなコピー医薬品ではないか。FDA 承認薬とはほんの少しだけ異なる、ごく少量のものを薬剤師が調合・調製するのは適切な行為であり、このような場合は特定の患者が必要とする根拠を記した資料の有無
- 9) 薬局業務を規制している州法に準じているかどうか

ただし、上記のリストがすべてを網羅しているというわけではなく、特別なケースでは他の要因を考慮することがあるかもしれないとした。The above list of factors is not intended to be exhaustive, as other factors may be appropriate for consideration in a particular case.

● FDA による薬局製剤の限定的調査

2001 年、FDA の Prescription Drug Compliance 部門は、インターネット上で購入できる 12 の薬局製剤について限定的な調査を実施した。調査目的は薬局製剤の品質、純度、効力に関する情報収集であり、これらの製剤を一般消費者が入手するのと同じ郵送手段によって入手した。緑内障、喘息、鉄欠乏性貧血、勃起不全などの治療薬としてのホルモン製剤、抗生物質、ステロイド、麻酔薬を含む 29 製品で、無菌注射剤、点眼剤、埋め込み型ペレット、吸入剤、経口剤の 5 つの異なる投与剤形のものであった。

調査結果では全 29 製品の 34%において、ひとつ以上の標準品質テストに不合格、9 製品は力価アッセイテスト(期待される力価 59~89%)で不合格であった。

FDA では毎年ルーチンに市販薬を FDA のラボにて検査しており、1996 年からはじめた 3000 製品について、力価アッセイで不合格は 2%以下であった。この 2%に比べ、2001 年の薬局製剤不合格 34%という数字は、FDA が予想していたよりも大きかったが、サンプルサイズが小さかったことなどを含め、そのまま比較して一般化できるものではない。しかし、今後、FDA、州の薬局製剤権威者、医療組織、薬局等で、さらに検討すべきであろうと結論している (Report: Limited FDA Survey of Compounded Drug Product.

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm155725.htm>.

2. 薬局製剤に関連した副作用および死亡例

2002年、米国において慢性腰痛のためペインクリニックでメチルプレドニゾロン注射剤を受けた患者がその後発熱、軽度の項(うなじ)部硬直などを生じて入院、その後髄膜炎に似た症状を呈し、抗生物質投与によっても奏功せず、菌を同定するために培養したところ、真菌の一種である *Exophiala dermatitidis* が認められた。患者はその後の治療によっても改善せず入院51日目に死亡した。このほかにも同じメチルプレドニゾロン注射剤を受けた別の4例が同様に髄膜炎または仙腸骨炎の症状を呈して入院。前述と同じ真菌が認められた。このメチルプレドニゾロン注射剤はすべて同じ市中薬局にて調合されたもので、この薬局に置いてあった未開封のメチルプレドニゾロン注射剤バイアルからも *Exophiala dermatitidis* 菌が検出された。South Carolina Board of Pharmacy (南カロライナ州薬事委員会)はこの薬局に注射剤の販売中止を命じ、全製剤を回収させた。

医薬品を製剤した薬局は特に副作用を収集したり報告する義務がないため、前述および下表のような重大な、社会的に注目されるような事態が生じてはじめて発覚するだけであり、これらのケースは氷山の一角に過ぎないと考えられる (Prepared Testimony of Sarah L. Sellers, PharmD, Executive Director, Center for Pharmaceutical Safety, October 23, 2003. <http://www.pharmwatch.org/comp/sellers.shtml>)。

- An outbreak of bacterial meningitis in California was associated with compounded spinal injections—three patients died and eight were hospitalized.
- CDC warned physicians and health systems to consider substandard, compounded drug exposures in cases of unexplained infections following intraspinal or intra-articular injections after an outbreak of fungal meningitis was associated with compounded drugs—CDC further cautioned that health systems may not be aware that they are purchasing compounded drugs, thus actually requiring vigilance to prevent compounded drugs from inadvertently entering supply chains.
- Compounded spinal injections were associated with neurologic complications including paralysis in an epidemiologic cohort study of patients who received unapproved, pharmacy-compounded continuous intrathecal infusions.
- Three cases of poisonings in children have been associated with unapproved drugs compounded for Attention Deficit Hyperactivity Disorder.
- A 5-year-old died as a direct result of receiving an unapproved compounded drug for bed-wetting.
- Two patients developed septicemia and were hospitalized after receiving compounded vitamin injections contaminated with bacteria.
- Three patients were hospitalized in critical condition after receiving compounded thyroid remedies.
- A cancer patient died after receiving a compounded injection of herbal tea.
- A patient became blind after using compounded eye-drops that were not sterile.
- A study comparing a compounded prostaglandin dosage form with a licensed product found a higher incidence of cesarean delivery associated with the compounded drug.
- An estimated 4,000 cancer patients received diluted, sub-therapeutic chemotherapeutic agents compounded in Missouri.

The above mentioned cases are considered the "tip of the iceberg" by public health experts because pharmacists, unlike licensed manufacturers, are not required to detect or report problems associated with compounded drugs they make. These problems have come to the attention of the public only when the

numbers of persons affected by a single incident or the severity of an incident have been significant enough to gain the attention of the media—not through surveillance and vigilance.

● 2003年、議会での Galson 氏(HHS)による宣誓証言

Galson 氏によれば、伝統的な薬局製剤に対する FDA の見解は、『医師の処方にしたがって特定の患者のニーズに合うように薬剤師が調合・調製したもの』である。たとえば、防腐剤にアレルギーのある患者さんに防腐剤を使わない製剤をつくったり*、錠剤やカプセル剤の飲み込みができない患者さんに懸濁液をつくるなど、既承認の医薬品を用いて新たなフォーミュレーションをつくるもので、大半の薬局製剤は重要な医療サービスである。しかしながら、中には品質が落ちる製剤で患者の健康にリスクをおよぼすものがある。さらに、薬局製剤の名のもとに、大量の製剤を製造している例も見受けられる (Testimony by Steve Galson, HHS <http://www.hhs.gov/asl/testify/t031023.html>)。

(*この発言に対し、『防腐剤を含まない製剤を薬局製剤としてつくるようなことはない』、と Galson 氏の薬局製剤の実際に対する知識不足を International Academy of Compounding Pharmacists: IACP が指摘)

昨今、市中薬局の中には独自の新たな薬を調合し、処方箋薬よりもよいとして広告宣伝しているものもある。さらに、FDA 未承認の化合物や、安全性に問題があるためにすでに市場から撤収した医薬品なども使われていることがある。このような行為は純粋な医学的ニーズに基づくものではなく、利益追求を目的としている。全処方箋薬の約1%が薬局製剤によるものとの推測がある。FDA は下記のような製剤をおこなった薬局に対して権限を行使した。

- フェンタニル ロリポップ： 表示もなく麻薬性鎮痛薬の成分を含むキャンディーを作って販売。もし安全性に関する事前の適切な対策なしに小児に与えたような場合は健康被害の可能性があるので、警告レターを発行してこの製造を中止させた。
- 酢酸メチルプレドニゾン： 前述の真菌が混入したメチルプレドニゾン注射剤で、中止を命じた。
- 州を越えて配送する大量の製剤： 商業ベースの大量の調合製剤を、州を越えて販売していたカリフォルニアの薬局に対し、FDA は警告レターを発行。FDA およびカリフォルニア州合同の視察が行われた。この薬局はのちに調製した吸入薬(compounded inhalation solutions) に微生物汚染があったとして、製品を回収した(米国では医薬品の州間の取引は規制されている)。

● 院内製剤にまつわる最近の訴訟ケース

Tomeldon Co. v. Medco Class Action Lawsuit (2006年提訴、2009年6月30日最終判決)
市中薬局で調製された製剤の価格が高すぎるとしてメドコ*が市中薬局への支払いに応じなかったことに抗議し、5つの市中薬局がメドコを相手に起こしたクラスアクション訴訟は、2009年6月、薬局側の実質的な勝訴に終わった。この裁判結果は将来、もし「薬局製剤が高額過ぎる」というようなクレームを市中薬局が受けるような際のひとつの道を示したといえよう (<http://hrsclaimsadministration.com/cases/tom/>)。

*医療保険請求などの事務処理・決済を代行する医薬品給付管理会社で、元米国メルク社の部門であったが、2003年にメルク社より独立した。

3. 各州・薬剤師関連団体の動向

● 各州の動向

FDA 近代化法のセクション 503A が無効と裁定されて以来、薬局製剤は誰が監視するのか、連邦政府と州の間に明確な線引きがなされていないのが現状である。このような中で、ミズーリ州議会および州の薬事委員会 (Missouri State Board of Pharmacy) は最も積極的なアプローチを取り、必要に応じて薬局でつくられた製剤 (無菌製剤および非無菌製剤) の効力について、また、無菌製剤については発熱性についても、無作為抽出検査を命じるという新たな法律を制定した。さらにその後、より詳細な記録をすること、医薬品モニタリングシステムを導入すること、および副作用報告をすることを追加して州法を改定した。

カリフォルニア州も比較的積極的な方法を打ち出し、無菌注射剤を調合・調製する薬剤師は、もし JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations: 医療機関認定合同委員会)、Accreditation Commission on Health Care (ACHC: 医療認定委員会)、もしくは Community Health Accreditation Program (コミュニティ保健認定プログラム) からライセンスを取得していない場合は、州の薬事委員会から特別の許可を取得することとした*。カリフォルニア州ではこのほか施設設備や無菌製剤調製法の手順、薬剤師およびテクニシャン (調剤技術者) の研修なども検討している (<http://leda.law.harvard.edu/leda/data/646/Riley.html>)。

*カリフォルニア州の無菌注射剤調製のための許可申請書
https://www.dca.ca.gov/pharmacy/forms/sterile_comp_app_pkt.pdf

● 薬剤師団体による薬局製剤に関するガイドライン等

薬局製剤は州による監視、製造 (manufacturing) は連邦 (FDA) による監視という点ではほぼ意見の一致をみており、FDA も可能な限り各州の自治権に任せ、必要に応じて各薬剤師団体と協調する姿勢を示している。さまざまな薬剤師関連団体は適切な薬局製剤業務 (good compounding practices) に向けて、自主的にガイドラインを発行したり、見解・方針を発表、また、“Guide to Contemporary Pharmacy Practice”, “The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding”, “Trissel’s Stability of Compounded Formulations”, “The Science and Practice of Pharmacy” などの薬局製剤・院内製剤に関する書籍・テキストも諸種発行されるなど、薬局製剤の質の向上に大きく貢献した。

- ・ NABP* (National Association of Boards of Pharmacy: 連邦薬事委員会連合) は州の薬事委員のためにモデル ルールを発行し、少なくとも 15 州によって採用された
- ・ ASHP (American Society of Health-System Pharmacists: 米国医療薬剤師会) は院内製剤のためのガイドラインを策定
- ・ USP (U.S. Pharmacopeia: 米国薬局方) は無菌製剤の章を改訂したが、この章は各州で採用され、また、FDA や他の公的認定機関にも引用されている。
- ・ APhA (American Pharmacists Association: 米国薬剤師会) は認定 (accreditation)、認証 (certification)、安全かつ有効な医薬品のための業界標準 (industry standards) を含む、薬局製剤の全国標準ガイドライン (standardized national guidelines) を策定するための委員会を設立。

*NABP は、アメリカ全土 50 州と DC のほか、グアム、プエルトリコ、バージン諸島、ニュージーランド、カナダ 9 州、オーストラリア 4 州の薬事委員会の連合体であり、薬剤師試験や免許交付の取りまとめを行なっている (<http://www.cpc-j.org/contents/c08/nabp.html>)。

4. USP およびその他の最新動向(2009 年 9 月以降)

1) USP の「高品質薬局製剤のためのモデルシステムに関する白書」(2009 年 9 月 23 日発行)

米国薬局方協会 (USP Convention, Inc. <http://www.usp.org>) は処方箋薬や一般用医薬品 (OTC)、その他のヘルスケア関連商品 (食品成分、サプリメントを含む) の品質や純度規格の公定基準 (official public standards) を設定する権威機関で、約 200 年の長きにわたる歴史をもつ。

米国で処方されているすべての医療用医薬品や OTC 薬は、USP の公定基準を満たすことが連邦法で義務づけられており、FDA 所轄の公定機関がその制定・改訂を行っている。現在 USP は National Formulary (米国医薬品集) と合冊して、USP-NF として刊行されている。このほかに、USP-NF に収載された医薬品の治療に関する詳細な情報 (使用や投与など) を掲載した USP-DI があり、これは日本薬剤師研修センターが編集している「日本薬局方医薬品情報」に近いものと考えられる (<http://www.usp.org/pdf/EN/members/qualityMedicines.pdf>)。

USP 協会は 2009 年 9 月 23 日、“White Paper — A Model System to Promote Access to Good Quality Compounded Medicines” と題する白書を発行した。従来 “art” と考えられていた薬局製剤は、現在、調製法、安定性の評価、有効期限 (BUD: beyond-use date) の設定など、科学に基づいて行われている。この白書は、品質の高い製剤のための一つのモデルシステムおよびその適合性評価について記したものである (英文オリジナルは後述の〈参考①〉) (<http://www.usp.org/pdf/EN/members/qualityMedicines.pdf>)。

A MODEL SYSTEM の概要

A) PEOPLE, PROCESS AND PREPARATION STANDARDS: 人、プロセス、および標準製剤

- Ingredient and Preparation Standards (Product)

成分および標準製剤 (製品): USP モノグラフが他のすべてに優先するので、これに準拠する

- Compounding Sites Standards (Practice and Process)

製剤の標準施設 (業務 & プロセス): 病院薬剤部および市中薬局の製剤施設について、NABP* 等の協会では標準を設定している。また、USP が作成した “Practice standards” は州の規制や認定標準に認められている。

*NABP: National Association of Boards of Pharmacy 全米薬事委員会連合

- Practitioner Training and Accreditation (People)

研修および認定 (人): 大学薬学部では製剤のための適切な教育・研修のためにカリキュラムが組まれており、その評価は NAPLEX* によって、また、資格のための必要条件は州の薬事委員

会によって支援されている。BPS**のような独立した組織がスペシャルティ認証のために認定基準を構築している。

*NAPLEX: North American Pharmacist Licensure Examination、北米薬剤師国家試験

**BPS: Board of Pharmaceutical Specialties 薬学専門職委員会

B) CONFORMITY ASSESSMENTS : 適合性評価

- Site Accreditation

施設の認定: 州の薬事委員会は適切とあれば、PCAB*のような非政府団体を認定協会と考えることもできる。

*PCAB: Pharmacy Compounding Accreditation Board 薬局製剤認定委員会

- Adverse Event Reporting

有害事象報告: 有害事象報告システムにより薬局で製剤された医薬品に関連する有害事象を収集・分析する。2005年7月、ブッシュ大統領が署名して成立した、医療の安全性確保に向けた法律、**Patient Safety and Quality Improvement Act of 2005** に示されているように、医療ミスや事故など、医療現場で起こった患者の安全性に関する情報を公開とすることで、医療機関の情報提供を促し、将来のミスや事故などの防止に役立てる。

(注: この法律が成立した当時、個人を非難し罰するという文化から、開かれたコミュニケーションによって予防策につなげる文化に変えるのに有効であると評価された)

2009年11月現在、FDAはmanufactured productsとcompounded preparationsの境界を明確に分けることに失敗しており、連邦法の役割および法的規制は今も行き詰まり状態である。しかし、このように連邦法が不確定な中において、USPは重要な役割をもち続けている。

- 1) 州法にUSPの標準プロセスすなわち、無菌製剤の調製／第797章、および非無菌製剤の調製／第795章)が組み込まれる可能性がある
- 2) FD&C法では今でも薬局製剤は「医薬品」の範疇にはいる。したがって、もしUSP-NFに記載されている名称を使う場合は、適用されうるすべてのUSPモノグラフに準拠しなければならない。

2) 州および州の薬事委員会

薬局製剤を含み、薬剤師業務は州および州の薬事委員会の規制下にある。各州は独自の法律と規制をもって薬局業務を監督し、規制遵守を確認すべく薬局施設の視察をルーチンに実施している。また、州の薬事委員会は薬剤師の調剤業務能力を評価し、ライセンスの発行を行っている。必要に応じてクレームがあった際の調査も行う。いくつかの州ではUSPによる無菌製剤・非無菌製剤の調製法を採用している。さらに、州間である程度の一貫性を保つため、NABPは州法や州の薬事委員会規則を作成するためのモデル用語を提供している(NABP Model Rules for Pharmacy Interns, Institutional Pharmacy, Pharmacist Care, Nuclear/Radiologic Pharmacy, and Sterile Pharmaceuticals. <http://www.nabp.net/ftpfiles/NABP01/09ModelActFINAL.doc>)。

3) IACP、ブルークロス・ブルーシールドへ抗議

IACP (International Academy of Compounding Pharmacists)は2009年9月、非営利の大手民間保険組織であるブルークロス・ブルーシールドが「薬局で調剤した医薬品は"experimental, investigational and unproven" でありFD&C法に違反する」として、その多くを償還リストから削除するという案(プロポーザル)を発表したことに対し、ブルークロス・ブルーシールドに断固たる反対を表明した。http://iacprx.convio.net/site/DocServer/IACPletter_BlueCrossBlueShield_082709.pdf?docID=6622

<参考①> A Model System by USP(オリジナル英文一部抜粋)

PEOPLE, PROCESS AND PREPARATION STANDARDS

- Ingredient and Preparation Standards (Product)

Optimally, a preparation monograph in *USP* exists for all compounded preparations in the U.S. Compounding monographs are prioritized so that standards for the most frequently compounded articles are developed first. The Compounding Expert Committee, working with compounding practitioners, associations and others, develops a preparation monograph. The Committee takes into account safety and other considerations, such as intended use in target species. This input is obtained through a variety of sources, including FDA (whose views are represented by FDA liaisons to the Committee), NABP, and other practitioner and board associations. As noted above, conformance to such monographs is required under the FDCA.

- Compounding Sites Standards (Practice and Process)

Optimally, practitioner associations and others, including associations representing state practitioner boards such as NABP, develop standards for all compounding sites (both in community and hospital locales where compounding is practiced, as well as practitioner office practices). Practice standards (<795>, <797>, and others) developed by USP for compounding are recognized in state regulations and accreditation standards (similar to the treatment of compounding provided by NABP in its Model Pharmacy Act and Pharmacy Rules).

- Practitioner Training and Accreditation (People)

Adequate professional education and training curricula are adapted in schools of pharmacy to ensure that competencies in compounding are acquired and are supported by assessment through NAPLEX and licensure requirements through the state boards. An independent certifying body, such as BPS, builds an accreditation to define specialty certification of compounding practitioners. Optimally, all practitioners who compound complex or sterile preparations beyond a certain frequency are certified.

<http://www.usp.org/pdf/EN/members/qualityMedicines.pdf>

<参考②> 米国における有害事象報告システム

● MedWatch: FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

MedWatchは市販後調査 (Post Marketing Surveillance: PMS) プログラムの一環として、FDAが1992年に導入した有害事象報告システムで、医薬品、生物製剤、医療機器、栄養補助食品 (サプリメント) 等、FDAの規制下にある医療用商品の有害事象について、**on-label use**、**off-label use** に関わらず、統一した様式で受け付ける (ただし、ワクチン接種に関する有害事象報告は、専用の報告システムを使用する)。

医療施設や医療従事者、一般消費者 (患者、家族、弁護士等) などにはon-label のみでなく、**off-label** で使用したケースも含めて自発的に報告するよう奨励しており、また、医薬品/医療機器製造企業等には**off-label use** であっても報告を義務づけている。FDAはこれらの報告された内容の因果関係を分析・評価して、医療従事者や一般国民に迅速に通知する。

・Form FDA 3500 – Voluntary Reporting 自発的報告様式

医療従事者、消費者、患者等による報告

・Form FDA 3500A – Mandatory Reporting 義務的報告様式

IND報告者、医薬品/医療機器製造企業、ディストリビューター、輸入企業、
User facilities (医療機器を使う病院、手術センター等)の担当者

オンライン報告様式 (自発的報告)

製品の誤使用、品質問題、医療過誤などによる重篤な有害事象を報告する (英文は下記参照)。

● Form FDA 3500 - Voluntary Reporting

- For use by healthcare professionals, consumers, and patients. Submit the completed form using supplied postage-paid mailer or fax to 1-800-332-0178. (Send only page 1 plus any continuation pages - do not send instruction pages)

● Form FDA 3500A - Mandatory Reporting

- For use by IND reporters, manufacturers, distributors, importers, user facilities personnel

Online Reporting Form (Voluntary Reporting)

Report serious adverse events online⁶ for human medical products, including potential and actual product use errors, product quality problems, and therapeutic inequivalence/failure. The introductory page features additional information and instructions.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/DownloadForms/default.htm>

MedWatch導入以前は、Adverse Reactionの収集と伝達を目的とするモニタリングシステムをサリドマイド事件を契機に1962年に確立していたが、医師や医療機関などによる自発的報告、医薬品企

業による義務的報告制度、その他に分かれており、報告様式も異なっていたため、複雑であった。なお、MedWatchに報告された副作用情報は、AERS (Adverse Event Reporting System) に収録される (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>)。

● **Adverse Event Reporting System (AERS):**

FDA の医薬品および生物製剤に関する市販後安全性調査プログラムをサポートするための大規模医薬品有害事象データベース

FDA は 1969 年より、医薬品企業に対し承認された医薬品(生物製剤を含む)の副作用情報の報告を義務づけ、報告を Adverse Drug Reactions(ADR)システムに蓄積していた。その後、1993 年に Adverse Event Reporting System(AERS)が導入されたため、ADR データベースもこの中に統合された。したがって、現在の AERS には 1969 年以降のデータが収録されている。AERS の副作用情報は MedWatch の報告様式によって記述されており、コンピュータ化された膨大な情報データベースで四半期ごとに更新し、公開されている。Center for Drug Evaluation and Research (CDER) および Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) のスタッフが評価し、安全性シグナルを検出、モニターし、必要に応じてさらなる疫学調査を行う。

AERS is supported by the FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Staff members evaluate reports made by drug manufacturers, physicians, and consumers to detect safety signals and monitor drug safety (http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=11897&page=13)。

AERS データベースに含まれる有害事象情報:

- ・ 医療提供者 (healthcare providers) および患者や消費者等 (consumers and others) からの FDA 直接への自発的報告 (MedWatch form FDA 3500 を使用)
- ・ 医薬品企業等は 3500A (または CIOMS) 様式で報告を義務化 (3 つのカテゴリ)
 - 15 日以内報告 (15-day reports) (重篤、未知の副作用報告およびフォローアップ調査の義務)
serious and previously unknown adverse events within 15 days of their occurrence and conduct a follow-up investigation.
 - 重篤な有害事象の定期報告
 - 新規製品 (FDA 承認から3年以内の製品) についての非重篤な有害事象の定期報告
- ・ 医薬品企業から電子媒体によって報告されるもの (上記のカテゴリを問わない)

(医薬品安全性情報, 2008, www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly6/15080724.pdf)

また、もし報告者が医薬品企業等に通知した場合は、企業は所定のフォームでFDAに報告せねばならない (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm085692.htm>)。

AERS は 1969 年から現在までのデータを収録しているが、個々の報告で提示されているため、1 つの症例に対して複数の追跡調査報告がなされていたり、同一患者の症例を複数報告した場合な

どによる重複報告が含まれている(医薬品安全性情報,
www.nihs.gov/ip/dig/sireport/weekly6/15080724.pdf)。

AERS によって収集された報告は、表示ラベル変更や医療従事者への通知が必要なものかどうか分析される。なお、リスクについて通知し、リスクを避けるための効果的な通知に向けた表示ラベル変更の作業は CDER の Office of Drug Safety (医薬品安全部) が医薬品企業と協働で行う(下記英文参照。CDER の組織図は別添参照)。

This information, as Anne Trontell, deputy director of the FDA's Office of Drug Safety, noted, allows the FDA, in collaboration with the manufacturer, to ensure that there is effective product labeling to alert health-care practitioners and patients to possible safety risks and areas of risk prevention.
http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=11897&page=13).

なお、医師の診療行為は各州における責任分野であるため、FDA は規制する権限を有しておらず、医師に対して副作用報告を義務づけていない。2005 年当時 20 州が医師に報告を義務化していたが、必ずしも報告していないケースがあるとされる。また、義務化していない州では、報告は完全に任意で、医療従事者がこのシステムに参加するかどうかにかかっており、副作用報告を奨励するために報告フォームを 1 ページ簡潔化するなどの工夫が提案されている(下記英文参照)。

The FDA does not impose on physicians any legal requirements for reporting adverse events because it lacks authority to regulate the practice of medicine, a responsibility of individual state governments. Currently, 20 states have mandatory reporting systems, but according to Mr. Troy his experience has been that there are known cases of adverse reactions that are not reported. In states without mandatory reporting systems, report submission is completely voluntary and therefore dependent on the participation of health-care professionals.
(http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=11897&page=13)

FDA はこれらの報告の中から、重篤もしくは生命の危機をもたらすアウトカム(死亡、入院もしくは不具廃疾、もしくは臨床的に重大な障害を防ぐために治療が必要なもの)を検出する。必要に応じて臨床専門家によるさらなる分析・評価を受け、医療従事者にフィードバックする。

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>、http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11897

The FDA searches these reports for serious or life-threatening outcomes that result in death, lead to hospitalization or disability, or require interventions to prevent clinically significant impairment.

- USP の医療過誤任意報告システム

NATIONAL VOLUNTARY REPORTING PROGRAM

2000 年に議員によって提唱された“The Medication Error Prevention Act of 2000”のプログラムを USP が運営するようとの依頼を受け、USP では医療過誤に関する任意報告システムを構築した。このシステムは参加を奨励することを目的とし、無記名で報告できるようになっている。USP は 1 年間に報告されたデータをもとに、年次レポートを発表する。このレポートは医療過誤減少のために活用されている(The USP Role in the Prevention of Medication Errors.

<http://www.usp.org/pdf/EN/members/mederrBackground.pdf>)。

IV. Off-label use の保険償還を決定する CMS*

(*Centers for Medicare and Medicaid Services)

1. 中心的な審査機関 MedCAC
2. CMS が償還を決定する根拠となる Medical Literature
 - 1) コンペンディウム(医薬品処方指針)
 - 2) 医学ジャーナル (がん関連)
3. 認定コンペンディアへの批判

<保険償還に関する参考資料>

1. 中心的な審査機関 MedCAC

医薬品の安全性および有効性を評価するのは FDA であっても、その医薬品がメディケアの加入者に妥当かつ必要な医薬品であるかどうかを判断するのは CMS (メディケア・メディケイド・サービスセンター) である。

米国政府は CMS により広い権限を与えており、たとえ FDA が承認していない適応症 (off-label) でも、もし権威のあるコンペンディア (医薬品処方指針) や認定されたジャーナルに有用性が記載されていれば (すなわち、“medically accepted indication”であれば)、CMS は償還を決定できる。

Under Section 1961 (t) (2) (B) (ii) of the **Social Security Act**, the term “**medically accepted indication**” with respect to the use of a drug, includes any use which has been approved by the FDA for the drug, and includes another use of the drug if – the drug has been approved by the FDA and **such use is supported by one or more of the drug compendia**. A Medicare contractor may also determine that **such uses are medically accepted based on supportive clinical evidence in peer reviewed medical literature appearing in publications which have been identified by the Secretary in a posted list of accepted cancer journals**.

http://www.cms.hhs.gov/mcd/ncpc_view_document.asp?id=9

- ・メディケアでカバーする条件と審査プロセス (Medicare national coverage process)
 - ・ FDA によって承認された適応症/処方
 - ・ CMS が “reasonable and necessary” (合理的かつ必要) と判断した off-label use
 - 認定された1つ以上のコンペンディウムに記載されている off-label use
 - 認定された “peer-reviewed” ジャーナルに記載されている off-label use

NCD (National coverage determinations) development process: 国が償還するかどうかを決定するプロセス

<http://www.cms.hhs.gov/DeterminationProcess/>
<http://www.cms.hhs.gov/DeterminationProcess/Downloads/8a.pdf>

● Off-label use のうち約 75%は償還、90%がコンペンディアを参照

もしメディケアで償還すれば、他の民間保険会社のプランでも償還することが多いが、その決定はあくまでも個々の保険プランによる。これが償還するかどうかの問題を一層複雑にしている理由である。なお、メディケイドは基本的に各州の裁量にゆだねられているので、一般化して述べることはますます難しい。

タフツ大学が独自に行った調査 The Tufts Center for the Study of Drug Development (2009)によれば、米国の保険会社全体として、off-label use のうちの約 75%は償還しているとされる。しかし、償還されている治療の約 1/2 以上に、たとえば、段階的治療にするとか、事前承認が必要とか、量の制限など、さまざまな条件が付けられている(NCD では、カバーする/条件つきでカバーする/カバーしない、の3タイプに分類)。また、償還するかどうかの決定については、ほぼ 90%がコンペンディアを参照していることが判明した(<http://csdd.tufts.edu/NewsEvents/NewsArticle.asp?newsid=149>)。

では、CMS がどのようにして権威のコンペンディアおよび医学ジャーナルを選定するのか、特にがん領域については米国臨床腫瘍学会 ASCO (American Society of Clinical Oncology) が中心になって CMS に推薦しているほか、国立がんセンターや FDA の専門家によってさまざまな推薦がなされている。このような外部専門家による推薦のほかに、CMS は最高水準の知識で公平に医学文献の批評・評価を行い、エビデンスの強さを審査し、CMS に勧告するための、CMS から独立した専門委員会、MedCAC (Medicare Evidence Development & Coverage Advisory Committee)を設立している。MedCAC は国が償還するかどうかを決定する NCD プロセスにおいて中心的な役割を持つ審査機関である(http://www.cms.hhs.gov/FACA/02_MEDCAC.asp、http://www.cms.hhs.gov/mcd/ncpc_view_document.asp?id=10)。

2. CMS が償還を決定する根拠となる Medical Literature

1) コンペンディウム(医薬品処方指針)

CMS の Medicare Benefit Policy Manual^{*1}には現時点(2009年9月更新)で、as authoritative sources for use in the determination of a "medically-accepted indication" of drugs and biologicals used off-label in an anti-cancer chemotherapeutic regimenとして、下記4つのコンペンディウムのいずれか、もしくは1つ以上に記載されている処方を償還の対象としている^{*2}。

^{*1} <http://www.cms.hhs.gov/manuals/Downloads/bp102c15.pdf>

(p61~Chapter 15, section 50.4.5 "Off-Label Use of Drugs and Biologicals in an Anti-Cancer Chemotherapeutic Regimen に掲載、全 262 ページ)

^{*2} <http://www.cms.hhs.gov/ContractorLearningResources/downloads/JA6191.pdf>

- ① AHFS-DI (米国病院フォーミュラリーサービスの医薬品情報集で、米国ヘルスケアシステム薬剤師会が発行、*American Hospital Formulary Service Drug Information* 1993年～)
- ② National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Drugs and Biologics Compendium (NCCN 医薬品・生物製剤コンペンディウム) 2008年6月5日より発効

③ DRUGDEX(医療情報提供企業 Thomson Micromedex が発行)
2008年6月10日より発効

④ Clinical Pharmacology (臨床薬理学、エルゼビア発行)
2008年7月2日より発効

● コンペンディウム選定の経緯

1993年、off-labelではあっても保険償還を認めるべき抗がん化学療法・生物製剤の使用法について、議会はメディケアプログラムに当時現存していた3つのコンペンディアを参照するよう指示した。

当時の認定コンペンディア:

① *American Medical Association Drug Evaluations (AMA-DE)*

② *United States Pharmacopoeia Drug Information for the Health Professional (USP-DI)*

③ *American Hospital Formulary Service Drug Information (AHFS-DI)*

しかしながら、その後AMA-DE、およびUSP-DIは2007年以降新たな印刷版の発行を中止することが決定したため、参照できる認定コンペンディウムがAHFS-DIのみとなっしまい、外部からの要請もあって、メディケアプログラムは追加すべきコンペンディウムを選ぶ必要に迫られた。そこで、2007年、CMSは専門家に依頼し、新たなコンペンディウムを選定するための透明な評価プロセスを確立、2008年には5つのコンペンディウムの認定リクエストを受け、そのうち下記の3つを認定リストに追加した。

● National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Drugs and Biologics Compendium

● DRUGDEX

● Clinical Pharmacology

● ASCOが要請したDrugPointsは認定されず

一方、ASCOは“DrugPoints”(Thomson Micromedex社発行)の認定要請とその根拠(コンペンディウムの定義、特徴、医薬品リスト数、迅速な更新、詳細な内容、エビデンスのカテゴリー分類法、透明な治療評価のプロセス、利益相反関係の明確化等)を、10ページにわたるレターにしたためてCMSに提出したが、結果的に認定されず、また、AMA-DEは認定リストから削除された。

<ASCO の DrugPoints 認定要請レターの一部抜粋>

February 11, 2008

**Re: Request that CMS Recognize the DrugPoints Compendium as
an Authoritative Compendium for Medicare Coverage Purposes**

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) requests that CMS add the DrugPoints compendium to the list of compendia specified in Section 1861(t)(2)(B)(ii)(I) of the Social Security Act. ASCO is the national organization representing physicians who specialize in the treatment of cancer, and Medicare coverage of new drug uses, which that section addresses, is extremely important to ensure the proper care of cancer patients. As discussed below, DrugPoints meets CMS's definition of a compendium and largely satisfies the desirable characteristics for compendia identified by CMS in the Federal Register on November 27, 2007.

Definition of compendium

DrugPoints meets CMS's definition of a compendium, which is "a comprehensive listing of FDA-approved drugs and biologicals or a comprehensive listing of a specific subset of drugs and biologicals in a specialty compendium."

A compendium must (1) include "a summary of the pharmacologic characteristics of each drug or biological and may include information on dosage" and recommended uses in specific diseases; and (2) be indexed by drug or biological.

DrugPoints is a comprehensive listing of over 1,400 drugs and biologicals that is indexed by drug and biological. Each drug listing contains information about pharmacokinetics, dosing, route of administration, indications, drug interactions, and toxicology. In addition, DrugPoints assigns rankings to each indication to help users determine whether the use of a drug for a particular indication is recommended. Therefore, DrugPoints meets the CMS definition.

<出典> Medicare Program; Revisions to Payment Policies Under the Physician Fee Schedule, and Other Part B Payment Policies for CY 2008, 72 Fed. Reg. 66222, 66304 (Nov. 27, 2007).

以上のような経過で、現在の4つのコンペンディウムが公式に認定されている。

2) 医学ジャーナル (がん関連)

コンペンディウムのほかに、保険償還の根拠となる peer-reviewed medical literature として、がん領域において現在 26 誌が認定されている(下表)。

・ 1993 年に承認された 15 誌(がん関連)

1993 年に ASCO によって選定され、認定されたジャーナルは次の 15 誌であった (http://www.cms.hhs.gov/mcd/ncpc_view_document.asp?id=9)。

・ 2003 年および 2006 年、ASCO より追加リクエスト 14 誌

しかし、その後しばらくリストが改訂されなかったため、2003 年および 2006 年に ASCO から 14 誌の追加を検討してほしいとのリクエストがなされた(ASCO May 23, 2003 Letter and May 4, 2006 Letter)。

| | 医学ジャーナル名 | 1993 | 2003 | 2006 | 2009 |
|-----------|---|------|------|------|------|
| 1 | American Journal of Medicine | ○ | | | ◎ |
| 2 | Annals of Internal Medicine | ○ | | | ◎ |
| 3 | Annals of Oncology | | | | ◎ |
| 4 | Annals of Surgical Oncology | | | | ◎ |
| 5 | Biology of Blood and Marrow Transplantation | | ○ | ○ | ◎ |
| 6 | Blood | ○ | | | ◎ |
| 7 | Bone Marrow Transplantation | | ○ | | ◎ |
| 8 | British Journal of Cancer | ○ | | | ◎ |
| 9 | British Journal of Hematology | ○ | | | ◎ |
| 10 | British Medical Journal | ○ | | | ◎ |
| 11 | Cancer | ○ | | | ◎ |
| 12 | Clinical Cancer Research | | | ○ | ◎ |
| 13 | Drugs | ○ | | | ◎ |
| 14 | European Journal of Cancer | ○ | | | ◎ |
| 15 | Gynecologic Oncology | | ○ | ○ | ◎ |
| 16 | International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics | | | ○ | ◎ |
| 17 | Journal of the American Medical Association | ○ | | | ◎ |
| 18 | Journal of Clinical Oncology | ○ | | | ◎ |
| 19 | Journal of the National Cancer Institute | ○ | | | ◎ |
| 20 | Journal of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) | | | ○ | ◎ |
| 21 | Journal of Urology | | | | ◎ |
| 22 | Lancet | ○ | | | ◎ |
| 23 | Lancet Oncology | | ○ | | ◎ |
| 24 | Leukemia | ○ | | | ◎ |
| 25 | New England Journal of Medicine | ○ | | | ◎ |
| 26 | Radiation Oncology | | | | ◎ |
| 以下は認定より削除 | | | | | |
| | Cancer Investigation | | ○ | | |
| | International Journal of Cancer | | ○ | | |
| | Lung Cancer | | ○ | | |
| | The Cancer Journal | | ○ | | |
| | Journal of Thoracic Oncology | | | ○ | |
| | Breast Cancer Research and Treatment | | | ○ | |

上記の ASCO による推薦ジャーナルについて、専門家の意見、および、パブリックコメントを求めた結果、NCI は ASCO 推薦ジャーナルのうち、下記の7誌をリストに追加するようCMSに指示し、また、ASOC 推薦ではない 4 誌の追加を推奨した。さらに、FDA 専門家により 3 誌の追加と 2 誌の削除の推奨がなされた。

The NCI experts suggested that CMS add seven ASCO-recommended journals:

- Annals of Oncology
- Biology of Blood and Marrow Transplantation
- Bone Marrow Transplantation
- Gynecologic Oncology
- Clinical Cancer Research
- International Journal of Radiation, Oncology, Biology, and Physics
- Journal of the NCCN

NCI also recommended the addition of four journals not on the ASCO lists:

NCIはASCO推薦以外の下記 4 誌も追加指示

- Radiation Oncology
- Annals of Surgical Oncology
- Journal of Urology
- Pediatric Oncology and Hematology

The FDA experts selected three journals from the ASCO lists:

FDA 専門家は ASCO 推薦ジャーナルから下記 3 誌を選択

- Gynecologic Oncology
- Clinical Cancer Research
- Lancet Oncology

The FDA experts also suggested that two journals (American Journal of Medicine, and Drugs) be deleted from the CMS list. FDA 専門家はまた、現在の CMS リストから下記 2 誌の削除を指示

- American Journal of Medicine
- Drugs

最終的に 2009 年現在、上表の 26 誌が認定されるに至った。

3. 認定コンペンディアへの批判

コンペンディア、および、医学ジャーナルを medically accepted indication の根拠コンペンディア／根拠ジャーナルに認定する条件として、2008 Medicare Improvements for Patients and Providers Act では下記を明記している (Social Security Act (42 U.S.C. 1395x(t)(2)(B)の Conflicts of Interest-Section 1861(t)(2)(B)) (<http://www.govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill=h110-6331>)。

1) 審査過程の透明化

および

2) 論文著者やその論文掲載を審査した評議委員の利益相反の開示

"Conflicts of Interest-Section 1861(t)(2)(B) of the **Social Security Act** (42 U.S.C. 1395x(t)(2)(B)) is amended by adding at the end of the following new sentence: "On and after January 1, 2010, no compendia may be included on the list of compendia under this subparagraph unless the compendia has a publicly transparent process for evaluating therapies and for identifying potential conflicts of interests".

しかしながら、その後コンペンディウム掲載をめぐる利益相反の問題が指摘されている。DRUGDEX は、製薬企業からの金銭的影響が強いことが問題視されたが、AHFS-DI においても EBM 財団を受け入れ窓口として、掲載対象になる off-label use 1 つに当たり 5 万ドルの審査費用を掲載希望企業から徴収している点が問題となった。さらに、米国でビジネスブログとしてトップ 50 にはいる、評価の高い Pharnalots は、NCCN のコンペンディウムは利害関係を公表にしていけないので認定コンペンディウムの必須条件から外れていると指摘した。

In May 2008, an article titled "Cancer Drug Compendium Violates CMS Guidelines" was issued on "Pharnalot" website, one of the 50 Best Business Blogs, which criticizes that **The National Comprehensive Cancer Network's Drugs and Biologics Compendium** should not be regarded as an official compendia because it fails to disclose the conflict of interest (<http://www.pharnalot.com/2008/05/cancer-drug-compendium-violates-cms-guidelines/>).

その後、米国ヘルスケアシステム薬剤師会は、AHFS-DI 掲載に関する審査費用を企業から徴収しているのは、FDA が企業からユーザー・フィを徴収しているのと同じであり、CMS から審査費用を受けずに off-label use に関して提出された資料を短期間に審査するには当然資金が必要であり、審査した off-label use のうち、28%しか掲載を認めていないのは、それだけきちんと審査していることに他ならないと反論している (Pink sheet, 2008)。以上のように、off-label use に対する保険償還には決して問題がないわけではなく、今後 CMS によるより厳しい審査が必要であろう。

< 保険償還に関する参考資料 >

- ・ CMS が保険償還リクエストを受領後、決定までのプロセス
<http://www.cms.hhs.gov/DeterminationProcess/>
- ・ メディケアでカバーされている医薬品 (まず、州を選び、次に一般名を入れるか、アルファベットで選ぶとカバーされている医薬品が表示される)
<http://formularyfinder.medicare.gov/formularyfinder/selectstate.asp?javascripton=true>
- ・ リクエストがなされてから、審査を経て最終決定がなされるまでのプロセス
Medicare Coverage Determination Process
<http://www.cms.hhs.gov/DeterminationProcess>

Medicare National Coverage Process
<http://www.cms.hhs.gov/DeterminationProcess/Downloads/8a.pdf>

- 2009 年 Formulary (list of covered drugs) by Kaiser Permanente
2009 年メディケア パート D でカバーされている Kaiser Permanente の医薬品リスト(下記ウェブの Comprehensive formulary 参照)
https://prospectivemembers.kaiserpermanente.org/kpweb/detailPage.do?cfe=422&html=/htmlapp/feature/422formularycontent/nw_2009_PartD_formulary_promem.html&rop=KNW
- 2010 Comprehensive Formulary: Prescription Drug Plan list of covered drugs—Pennsylvania/West Virginia/Ohio http://www.upmchealthplan.com/pdf/2010_MC_Comprehensive_Formulary.pdf

V. 米国の税制と医療保険制度

1. 米国の税制
2. 米国の医療保険制度
 - 1) 民間の医療保険
 - 2) 政府支援の公的医療保険
 - 3) 民間の健康保険プランの種類
3. 米国の医療保険制度改革の動向
4. メディケアプログラム導入の歴史～現在までの改革
5. メディケア近代化法(新メディケア法)

1. 米国の税制

米国の医療保険制度を理解する上で、米国の税制に関する基礎知識は不可欠である。米国の税制は課税レベルが国(連邦)、州、地方自治体(郡・市)の3つに分かれており、各州それぞれが独自の税法と税制を持っている。なお、日本の「都道府県」が米国の「州」に、日本の「市・町・村」が米国の「郡(カウンティ)・市」(地方自治体)に相当する(慶応義塾大学草野厚研究会、2000)。

米国の税制の特徴として、連邦レベルの消費税*がなく、地方税(州税、および、その州が許容する範囲での郡・市による課税)であることからわかるように、米国ではあくまでも「州(State)」が行政単位の基本で、最も強い権限を持っており、その複合体が「連邦」(国家)であるとの考えに立っている(JETRO, 2004)。日本では「国・都道府県・市町村」と課税レベルが3つに分かれていることは同様であるものの、「国」の権限が強大である。すなわち、日本が「中央集権型」であるのに対し、米国は「地方分権型」であり、この点が米国の最大の特徴といえよう。ちなみに、連邦税の主なものは所得税と法人税である(JETRO, 2004)。

*米国では消費税(consumption tax)は、商品やサービスの購入時に課せられるため、売上税(sales tax)ともいい、州によって課税率が異なるが、食料品や医薬品は無税である。

2. 米国の医療保険制度

1) 民間の医療保険

米国は先進国としては唯一、国民皆保険制度がない。したがって、医療費は個人もしくは勤務先を通じて民間の医療保険に加入することによってカバーするか、あるいは民間の医療保険を全額自己負担で購入するしかない。勤務先の企業が提供する民間医療保険に加入できる勤務者の場合は、企業が雇用主負担分の保険料を負担するため個人負担は少なくて済むが、このような恩恵のないパート勤務者や、保険を提供する経済力のない中小企業の社員、あるいは自営業者などが民間の医療保険を購入しようとする場合、毎月の保険料は全額自己負担となる。昨今の不景気で企業側が保険支給を打ち切るケースも増えており、また、たとえ勤務先企業が保険を提供していたとしても、リストラや何らかの理由で失職すると、収入がなくなる上に保険料も一気に高くなってしまい、医療保険の購入が不可能となり、とたんに無保険者に陥ってしまう。

2) 政府支援の公的医療保険

いかなる医療保険にも加入できない社会的弱者を救済する目的で、米国では例外的に2つの公的医療保険プログラムを提供している。高齢者(65歳以上)・身体障害者・慢性腎不全患者を対象としたメディケア(Medicare)と、低所得者を対象としたメディケイド(Medicaid)である。ただし、これらの公的医療保険に加入していても、カバーされない医療や基準額を超える医療費は患者負担となるため、多くの人には「メディギャップ」と呼ばれるメディケアの補足的民間医療保険に加入しているのが実情である。

| 米国の公的医療保険制度* | |
|--------------|--|
| 1 | <p>メディケア 65歳以上の高齢者**、障害年金受給者、重度の慢性腎臓病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ パートA: Hospital Insurance 入院保険(ベット代、治療費等)(強制加入) ・ パートB: Medical Insurance 補足的医療保険(医師報酬、外来診療)(任意加入・有料) ・ パートC(メディケア・アドバンテージ): パートA,Bの両方に加入している者が加入できる。民間保険会社が運営するマネジドケア型保険(HMO、PPO)で、政府に代わりパートA/Bの給付を請負うが、A/Bと同等以上の給付を受ける(任意加入) 医師や病院へのアクセス制限が多いため、加入者は少ない。 ・ パートD: 独立した処方箋医薬品給付保険 = 民間保険会社が運営(任意加入・有料) |
| 2 | <p>メディケイド 低所得者</p> |
| 3 | <p>連邦健康保険制度 軍人、ベテラン(退役軍人)等</p> |

*管轄は、HHS(保健福祉省)の中の医療保険財政庁(Health Care Financing Administration: HCFA)

**誕生月をはさむ前後7ヶ月の間に加入しないと保険料が高くなるようになっており(1年ごとに10%)、これがすぐに加入するためのインセンティブになっている。メディケア・サプリメント(メディギャップ)、メディケア・パートD、メディケア・アドバンテージプランなどの加入も、誕生月をはさんだ7ヶ月間が、加入期限。

高齢化や医療費高騰の波を受けてメディケアの支払額は急増し、さらに、近年の経済危機で失業者の増加に伴い、低所得者向けメディケイドへの加入者も増え続け、両公的医療保険は財政赤字を増やす最大要因になっている。メディケイドは連邦政府の規定に遵守すれば各州が独自に運営できるため、州によって全く異なる医療保険を運営している。このような中で、存続の危機に瀕している州も出てきており(貧しい州ではメディケイド加入者も多く、大きく財政を逼迫)、このような州では、さまざまな形で給付制限を課すようになってきている。喫煙が健康被害をもたらし、その健康被害に対して州がメディケイドのために支払った医療費を賠償するよう求めた「タバコ訴訟」も、メディケイド財源不足をまかなおうとする策の一例であり、給付制限策とともに可能な限りの生き残り策が模索されているのが現状である(李 啓充, 2009)。

3) 民間の健康保険プランの種類

① インデムニティ・プラン(Indemnity health insurance, Fee-for-Service plans)

古くから存在する、“fee for service” 保険プラン(行われたサービス分だけ料金を払う/出来高払い)で、加入者は自由に医師や病院を選べ、また、紹介なしに専門医にかかることができ、医師側

も大きな制限もなく診療行為を行うことができる。医療に対して出来高払いで保険がカバーされる。治療費用から自己負担額を除いた金額の一定割合が保険会社から給付されるが、どの医師・病院を選んでも一定割合のもとでカバーされる。以前はこのプランが主流だった時期もあるが、保険料が他のプランと比べ非常に高いため、現在ではこのプランを利用している人は少ないとされる。

② マネジドケア・プラン(HMO、PPO、POS 等)

・ HMO(Health Maintenance Organization)「保険維持機構」の誕生

1973年、医療サービスの質や頻度を管理して、医療の無駄を徹底的に省くことによって医療費を抑制する「マネジドケア(管理医療)」の手法を導入したHMOが誕生した。これによって医師達はHMOと契約することで患者を確保するようになる。HMOが医師を直接雇用しているケース、医師を直接雇用はせずにグループ・プラクティスの組織と契約して医師を確保するケース、あるいはIndependent Practice Association(IPA)に加入している開業医や小規模グループ・プラクティスの医師がIPAを通してHMOと契約するケースなど、さまざまな形態が生まれた。

HMOは、患者が受診できる医療機関をHMOと契約した病院・医師だけに厳しく限定することなどによって保険料を低く抑えることに成功した。したがって、HMOプランに加入する個人は、HMOのネットワーク内で医療サービスを受ける限り、非常に少ない自己負担額(Co-payment)でサービスを受けることができる。しかし、生命に関わるような緊急時以外はHMOに加盟していない病院や医師を利用できず、また近年、行き過ぎた医療費削減が問題として認識されるようになり、患者がHMOの支払拒否によって十分な医療を受けられなかったとしてHMOを提訴することもしばしばみられる。全米最大のHMOであるカイザー(Kaiser Permanente)はその代表例である。カイザーのHMO保険に加入すると、カイザー病院でしか利用できない。

・ PPO (Preferred Provider Organization)「優先医療給付機構」の誕生

PPO(Preferred Provider Organization)と呼ばれる形態は、保険会社が複数の医師や病院などの医療サービス提供者(医療機関)と契約して形成するネットワークで、ネットワーク内の医療機関にかかる限りは安価でサービスが受けられる。ネットワーク以外の医療機関でも受診はできるが、医療費負担が高くなるというように、ネットワーク内の医療機関を利用するインセンティブが働くように工夫したものである。

HMOプランと異なり、PPOプランではネットワーク外の医療機関でのサービスにも、自己負担率は増えるものの、保険が適用になる。すなわち、HMOよりも患者側に医療選択の自由があるのが特徴である。現在、米国ではPPOが広く一般的に利用されている。

なお、HMOやPPO等のマネジドケア型プランは、マネジドケア導入の初期段階ではほとんどが非営利の会員制組織であった。企業が従業員の福利厚生のために特定の医療プロバイダーと契約して会員制の健康保険組織を設立したのが始まりとされる。

・ POS (Point of Service) プラン

新しいタイプとして、POSプランと呼ばれる、加入者のニーズに対応する保険会社も増えつつある。

・ ブルークロス・ブルーシールド

病院や医師が中心となって設立されたブルークロス・ブルーシールドは病院費用や医師費用を出来高払いで支払う非営利の民間組織として全米に発展してきた。現在は約 60 の独立した組織がブルークロス・ブルーシールド協会の傘下に入り、マネジドケア型プランを提供しているとされるが、一部は営利保険会社に転換している
(http://www.foreignborn.com/self-help/health_insurance/4-what_types.htm)。

3. 米国の医療保険制度改革の動向

『米国の無保険は貧困層だけではなく、今やミドルクラスの問題である』(オバマ大統領)

従来米国では、民間保険の占める比率が圧倒的に高く、医療保障の中核をなしてきた。2008年の民間保険加入者は全体の約66.7%(2億100万人)で、このうち58.5%は雇用主提供の医療保険であった。また、メディケアとメディケイドに加入しているのは約28.4%、8560万人(メディケア14.3%、4300万人、メディケイド14.1%、4260万人)であった。公的医療保険加入者は前年度の27%から増加しており、この理由として、経済不況による失業者増大により民間保険から公的保険へのシフトが起こっていると推察されている。また、2008年の無保険者は15.4%、約4630万人で、前年度の4570万人より60万人増加した(US Census Bureau 2009年発表の2008年度データ、<http://www.census.gov/hhes/www/hlthins/hlthin08.html>)。

米国の現在の保険料は、2000年当時に支払っていた額の約2倍に膨れあがっているとされ、医療費は近年、賃金収入の約3倍の速さで増え続けている。たとえ保険に加入している人でも自己負担分(Co-payment)が増えるため、医療費の高騰はアメリカ全国民に重くのしかかる深刻な問題である。試算では、2018年にはGDPの20%以上が医療費で失われる計算になると推測されている。

前述のように現在、米国でいずれの医療保険にも加入していない無保険者は約4630万人で、米国の現在の人口約3億人からすると、国民の約6.5人に1人が無保険者ということになる。2009年9月9日、オバマ大統領は両院合同会議で、『現在(この経済危機で)、毎日14,000人が医療保険を失っており、今後の2年間にアメリカ人の3人に1人はどこかの時点で保険にカバーされていない状態に陥る』とし、米国の医療保険制度改革の必然性を不退転の決意で呼びかけるとともに、医療産業のリーダー達、すなわち、保険会社、病院、製薬企業、医療機器企業のリーダー達等に、向こう10年にわたり2兆ドルの医療費削減のため、大胆な提案をするよう協力を要請した(2009年9月9日のオバマ大統領の演説、“Coming Together to Bring Down the Cost of Health Care”
http://www.whitehouse.gov/the_press_office/Remarks-by-the-President-to-a-Joint-Session-of-Congress-on-Health-Care/)。

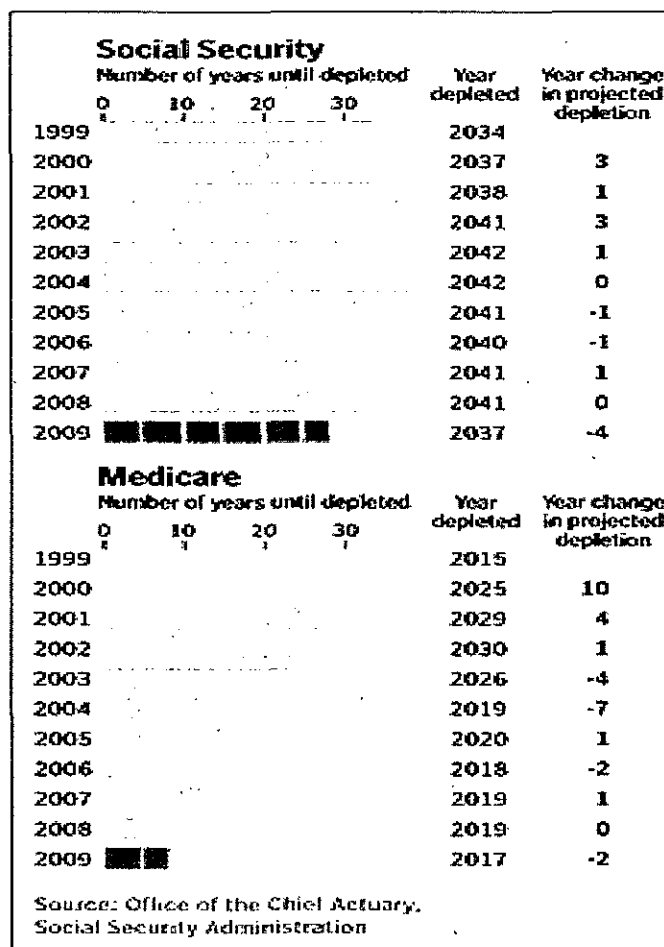
・ メディケア基金は2017年に破綻？

2009年5月12日、社会保障およびメディケア信託基金評議会(Social Security and Medicare Boards of Trustees)はメディケアの2008年度における支払総額は4680億ドル(約44兆5000億円)であったと発表、今のままの状態を支払い続ければ、歳入よりも歳出の伸びのほうが大きく、

2017年には破綻してしまうとの予測を発表した。これは2037年までに破綻すると予測されている米国の年金制度よりも深刻な状態である*

米国の年金制度およびメディケア基金はいつ破綻するか(予測)

上段: Social Security 社会保障制度/年金、下段:メディケア



By Amy Goldstein

Washington Post, Wednesday, May 13, 2009

Medicare has become more fragile as well and is at greater risk than Social Security of imminent fiscal collapse. Starting eight years from now, the report says, the health insurance program will be unable to pay all its hospital bills

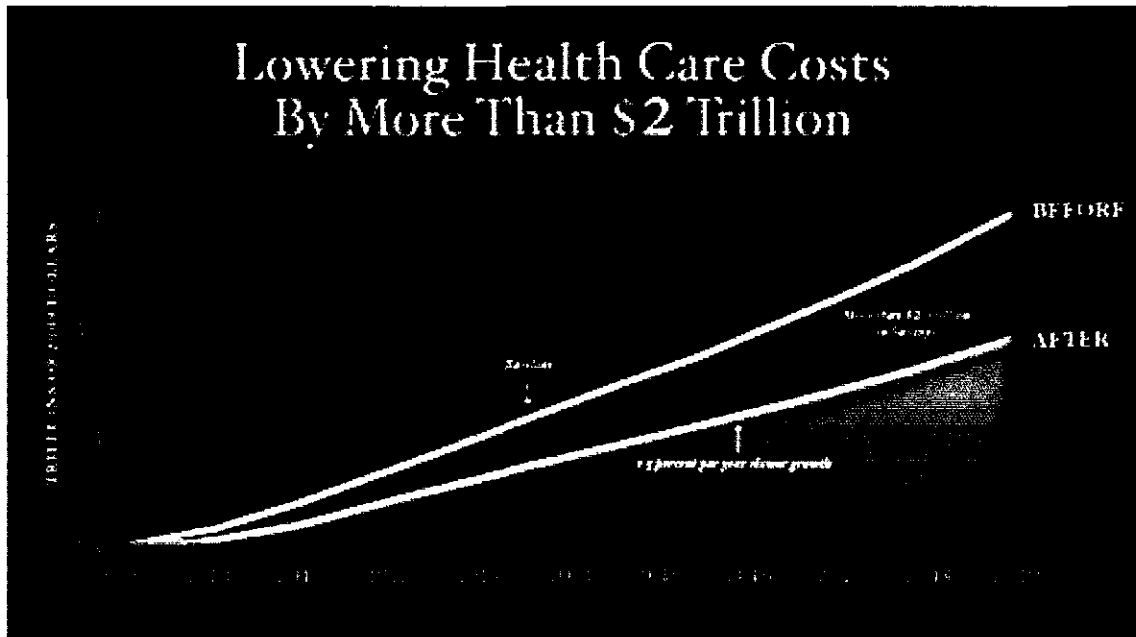
(<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2009/05/12/AR2009051200252.html>).

米国の医療費は他の先進国に比べても極端に高く、それでいてそれだけの質の医療を国民が受けているわけではないとし、オバマ大統領は下記のような具体的な対策を掲げて医療の質と量の向上への協力を米国医師会、米国製薬協、米国心臓病学会等、米国病院に要請している。

- ・ 入院後のケアを改善し、退院後の再入院を減少
- ・ 競争原理を取り入れることにより、過剰な医療行為に対する無駄を排除し、メディケアの民間保険会社への支払を減少(現在、実際よりも14%過剰に支払っているとされる)
- ・ 薬価を下げる — 特に、生物製剤はジェネリックを用いる。また、メディケイドの新薬では先発品(ブランド品)のリベートを現行の平均製造費の15.1%から22.1%に上げて、国が集金する

- ・ メディケアおよびメディケイドの支払いから不正請求をなくす— 米国会計検査院(GAO)によると、さまざまな不正請求 (fraud) があることが報告されている

(http://www.whitehouse.gov/the_press_office/Remarks-by-the-President-on-Reforming-the-Health-Care-System-to-Reduce-Costs/)。



<http://www.whitehouse.gov/blog/Coming-Together-Bringing-Down-Costs/>

米国の医療が抱える問題

- ・ 高騰を続ける医療費
- ・ 国民の医療格差の拡大
- ・ 医療システムの効率の悪さ

オバマ大統領は『現在の医療費は質ではなく量に対して支払う傾向があるが、病院も医師も、質に対して支払われるべきである。向こう10年で120億ドルの貯蓄を目指す』としている。この言葉の背景には、医師や病院が「量」を重視した医療行為を行なうようなインセンティブの見直しがある。提供する医療の「質」に重点を移すことにより、医師や病院の連携を奨励して重複した医療行為を排除するような診療報酬制度への移行が模索されている。

なお、「質の高い医療とは何か」について分析し、高額な医療でなくても優れた結果が得られるという確証が得られれば、過剰な医療行為を検証できるため、オバマ政権では、有効性の比較研究 (Comparative Effectiveness Research) を進めており、今後このような情報の蓄積を進める方針を打ち出している。さらに、有効性比較研究に必要な情報を収集し、その結果を共有するためには、情報インフラの整備が欠かせない。オバマ政権が医療情報の電子化を推進している理由はここにあるとされる。

米国の医療制度が危機的な状況にあることは認めつつも、オバマ政権では改革に必要な多額な費用を公的医療保険の給付削減や増税で賄うつもりであると講演したが、オバマ大統領の演説中に「ウソつき！」と叫ぶ共和党議員の姿もあり、断固として反対する共和党に加え、すでに民間医療保険に加入している国民からも「支払いが増える上に医療の質が低下するのではないか」との強い懸念もあって、現在のオバマ大統領の支持率低下の一因となっている。医療制度改革は政権を失墜させるほどの危険性を孕んでおり、オバマ大統領は就任後最大の試練を迎えている。

4. メディケアプログラム導入の歴史～現在までの改革

高騰し続ける医療費を抑制するため、米国ではさまざまな政策が試みられ、さまざまな改革が行われてきた。1960年代までは経営よりも治療に重点が置かれ、「出来高払い方式(Fee-for-Services)」の医療が黄金時代だった。その頃は医療費の事務的処理も複雑ではなかった。1966年、メディケアとメディケイドが導入された。これらの連邦政府介入による医療保険の導入により、医師たちは患者診療において政府に規定どおりの支払請求をせねばならなくなった。また、メディケアでカバーされない治療については民間の保険がカバーするようになり、事務処理も複雑化してきた。

・ 1984年、メディケアにDRG/PPSを導入

1982年、メディケアによる国民医療費がGNPの10%を突破、より積極的な医療費の抑制策が必要となったため、病院の入院費に関して、包括支払方式(DRG/PPS)が導入された(このように保険がカバーする医療の幅を制限してコストを圧縮するやり方は、「患者の権利を奪う」として当時、有権者の強い反発を受けた)。

・ クリントン政権、国民皆保険の導入に失敗

1993年頃、医療保険制度改革法案を通すべく懸命に取り組んでいたのは当時のヒラリー夫人で、国民皆保険の導入を目指す改革案を打ち出したが、政府の肥大化につながるとの強い反発に合い、結局、不成立に終わった。1990年代後半になると処方箋薬代の支出増加が顕著となったが、この当事のメディケアでは処方箋薬代はカバーされておらず、医療保険改革の議論は処方箋薬代をカバーする保険適用範囲(coverage)の拡大に重点がおかれるようになった。

1999年、クリントン政権はメディケアの適用範囲を拡大して、処方箋薬代をカバーすることを提案した。しかし、仮に処方箋薬代の全額をメディケアが負担することになれば、メディケア歳出額は途方もなく増え、財政への負担が重大となるため、処方箋薬カバレッジ拡大と同時にコスト抑制策の導入も必要と考えられるようになった。

・ ブッシュ政権のメディケア改革

ブッシュ大統領も処方箋薬をカバーする保険の実現を大統領選の公約の一つに掲げていた。前述のような流れから、ブッシュ政権ではメディケアを3つの形態に再編し、受給者が自ら必要な保険を選択するという形を提案して処方箋薬のカバーを図ったが、同時に、メディケアへ民間保険の参入を促した点でも注目される。民間保険の参入促進により、民間保険会社同士の競争原理を働かせるとともに、マネジドケア(管理医療)の手法をメディケアに持ち込んで医療費抑制効果を期待するというもの

であった。すなわち、処方箋薬代への保険適用範囲拡大と医療保険のコスト抑制という2つの課題に同時に対処するものであった。

・ ブッシュ政権が提案したメディケアの3形態

- 1) 既存のメディケアが拡大されたもの(自己負担が高額になったときに限って処方箋薬代が保険の対象になる。また、通常の処方箋薬についてはディスカウント・カードによる値引き(10~15%)が受けられる。
- 2) エンハンスド・メディケア (Enhanced Medicare): 受給者は民間のマネジドケア型医療保険への加入を通じて処方箋薬代をカバーした保険を入手。この場合、政府は保険料の一部を補助金として保険会社に支払う。
- 3) メディケア・アドバンテージ (Medicare Advantage): エンハンスド・メディケア同様、マネジドケア型民間保険への加入を通じて処方箋薬代を含む保険を入手。ただし、エンハンスド・メディケアとは異なり、医師や病院の選択枝が限定され、代わりに、自己負担が低額になっている。

5. メディケア近代化法(新メディケア法)

前述のように、メディケアはそれまで薬価に対する保険料の支払いを行っておらず、高齢者が処方箋に基づいて薬を購入する場合は、全額自己負担であった。米国では製薬企業が薬価を自由に設定できるため、薬代は非常に高額で、多くの病気をもっている高齢患者にとって非常に深刻な問題だった。高齢者が安い薬を求めて、処方箋をもってカナダに薬を買いに行くというようなことも頻繁に行われていた。

このような問題を解決し、外来処方箋薬への受給者アクセスを改善するために、「メディケア処方箋薬改善および近代化法 2003 (Medicare Prescription Drug Improvement and Modernization Act of 2003*)」が2003年11月25日に上院で可決、12月にブッシュ大統領の署名によって成立、2006年1月1日に施行された。この新メディケア法で最も注目すべき点は、メディケア・パートDが新設されたこと、すなわち、広範囲の新たな外来処方箋薬給付プランが導入されたことで、定額保険金に加え、保険適用範囲が広い等、受給者にとって大きな朗報となった

(<http://www.cms.hhs.gov/MMAUpdate/downloads/PL108-173summary.pdf>)。

*一般的には、「メディケア近代化法」、MMAとして知られる

・ メディケア・パートD: 外来処方箋薬費用の保険給付プログラム

原則的に国内の医療機関で一般的に処方されている薬はほとんどカバーされることになっており、また、ひとつの症状について最低2種類の処方箋薬をカバーしなければならないことになっているため、ほとんどの医薬品が formulary に掲載されており、償還される。

ただし、formulary に掲載されている医薬品は保険会社によって異なり、また、1年に1度更新されるが、年度の途中でも掲載されている薬が削除されたり、追加になったりすることもあり、最新の案内がウェブ上に掲載される。

・ **メディケア・パートDの「ドーナツホール」**

オリジナルのメディケア・パートDプランには、保険の利用がある一定金額に達すると、その後しばらく償還適用除外となってしまう、100%自己負担になる「Coverage Gap (保険のギャップ)」と呼ばれるものがある。これは「ドーナツホール」とも呼ばれており、この金額は毎年変更される。2009年度は、2,700ドルから6,154ドルまでが「ドーナツホール」であった。すなわち、薬の費用が2,700ドルに達すると、その後、6,154ドルになるまでは(すなわち、自己負担実額 TrOOP が4,350ドルになるまでは)100%自己負担せねばならない。2010年にはこの2,700ドルが2,830ドルになり、TrOOPが4,550ドルになるまでは全額自己負担となる予定である。ドーナツホールの下限(2,700ドル)に達しないようにするには、先発品(ブランド品)を処方してもらうかどうかを考慮すべき重要な問題となってくる。

現在、このドーナツホールが大きな問題となっており、撤廃すべきとの意見も出されている。このような状況から、約半数の民間保険会社が2010年にはこのドーナツホール内にあっても何らかの給付を行うとしているが、これらはすべてブランド品には制限をつけるか、もしくはジェネリックにしか給付しないとしている。

メディケア・パートD(処方箋薬剤費)の給付内容 (2009)

| 年間処方箋薬剤費総額 | TrOOP* | 給付内容 | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|------------|---------------------|
| | | メディケアからの支払 | 自己負担分 |
| 295ドル未満 | 0~295ドル | 給付無し | 免責(全額自己負担) |
| 295~2,700ドル未満 | 295~896.25ドル | 75% 給付 | 25% 自己負担 |
| 2,700~6,154ドル未満 (ドーナツホール) | 896.25~ 4,350.25 ドル | 給付無し | 全額自己負担 (ドーナツホール) |
| 6,154ドル以上 | 4,350.25ドル以上 | 95% 給付 | 5% 自己負担 |

*TrOOP: true out-of-pocket expenses: 受給者本人が支払う自己負担実額

http://www.cms.hhs.gov/DemoProjectsEvalRpts/downloads/PDP_Focus_Report.pdf

<http://www.consumerreports.org/health/insurance/medicare-part-d-drug-plan/the-doughnut-hole/medicare-part-d-the-doughnut-hole.htm>

メディケア・パートDはこのように複雑なしくみになっているため、加入者が自分の給付額はどのようになるかを簡単に算出してくれる計算式がウェブ上に掲載されている
(<http://www.q1medicare.com/PartD-DonutHole-CoverageGap-Calculator.php>)。

In 2010 about half of national insurers offering Part D plans will offer some coverage in the doughnut hole. That includes national insurers such as AARP/United Health Group, Aetna, Advantra, Cigna,

CCRx, CVS Caremark, Humana, and Medco. Most plans that cover the doughnut hole pay only for generic drugs, with limited or no coverage for brand-name drugs.

- ・ **メディケアですべての医療費がカバーされるわけではない**

すべての医療費がメディケアで全額負担されるわけではなく、治療内容によっては患者の自己負担がある。高い医療費がかかるような場合は、自己負担も多額になるため、政府のメディケアだけでは十分でなく、結局、他の民間保険にも加入するのが通常である。メディケア・サプリメント保険（メディギャップ保険）と呼ばれ、民間の保険会社から購入する。