

I 度高血圧患者の脳卒中予防におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬の Over-the-counter (OTC) 薬化を想定した薬剤経済学的評価

内倉 健,* 横井伸至, 橋口正行, 望月眞弓

Pharmacoeconomic Evaluation of Hypothetical Over-the-counter Angiotensin-converting Enzyme (ACE) Inhibitors for the Prevention of Stroke in Patients with Grade I Hypertension

Takeshi UCHIKURA,* Nobuyuki YOKOI, Masayuki HASHIGUCHI, and Mayumi MOCHIZUKI

*Division for Evaluation and Analysis of Drug Information, Keio University Faculty of Pharmacy,
1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan*

(Received July 10, 2010; Accepted December 15, 2010)

The effectiveness and safety of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for the treatment of hypertension have been confirmed during long-term use. Therefore, ACE inhibitors were selected as one candidate for the switch from ethical drugs to over-the-counter (OTC) medications. The objective of this study was to perform a cost-effectiveness analysis if ACE inhibitors were switched to OTC medications and used by grade I hypertension patients in Japan. We conducted a cost-effectiveness analysis from a social perspective over a lifetime horizon using a Markov Model in 50-year-old men and women with grade I hypertension. They were divided into 3 groups: 1) untreated group; 2) consultation group visiting a clinic and receiving prescriptions for ACE inhibitors; and 3) OTC group purchasing OTC ACE inhibitors. The cost of OTC medications was estimated based on a previous study of willingness to pay (¥7,237/month). Average life expectancies in both the OTC and consultation groups were 20.20 for men and 22.63 for women, while in the untreated group it was 19.97 for men and 22.47 for women. Incremental costs per expected life-year (ICER) were ¥1,743,557 for men and ¥8,647,069 for women in the OTC group and ¥3,819,861 for men and ¥9,639,844 for women in the consultation group. These results suggest that longer life expectancies can be achieved with ACE inhibitors, and the total cost is decreased using OTC ACE inhibitors compared with ethical drugs. OTC ACE inhibitors therefore appear to be a useful alternative for patients who do not have time to visit a clinic regularly.

Key words—cost-effectiveness; over-the-counter (OTC) medication; stroke; hypertension; angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor; pharmacoeconomics

背景・目的

近年わが国では、高血圧症、脂質異常症、糖尿病に代表される生活習慣病の増加が著しい。「平成18年国民健康・栄養調査結果」¹⁾によれば、日本人における高血圧(140 mmHg/90 mmHg以上)有病者の比率は、男性では30歳代19.1%、40歳代35.5%、50歳代59.2%、60歳代66.7%、70歳代71.4%で、女性では40歳代14.2%、50歳代39.2%で60歳代からは男性とほぼ同じ比率になると報告されている。

高血圧は脳卒中罹患率・死亡率と正の関連がある

慶應義塾大学薬学部医薬品情報学講座

*e-mail: eric_2432@z8.keio.jp

ことが知られており、「高血圧治療ガイドライン2009」²⁾によればI度高血圧(140–159/90–99 mmHg)でそれ以外の危険因子を有しない低リスクの患者であっても、生活習慣を3ヵ月以上改善しても高血圧が維持する場合は、年代によらず降圧薬治療を開始するとされている。また、30–40歳代の男性高血圧患者における未治療者の割合は、8割程度にもなるとの報告もある。³⁾これは自覚症状がないため病識が欠如しがちであること、仕事により受診に必要な時間の定期的な確保が困難であることなどが背景にあると考えられる。

その一方、薬局や店舗で一般の消費者が直接購入できる一般用医薬品(以下、OTC薬)は、国民のセルフメディケーションに対する意識の高まりとと

もにその役割に変化が求められている。その中で一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書⁴⁾で示された「生活習慣病等の疾病に伴う症状発現の予防」も現在期待されている役割の1つである。そのような中でわが国において十分な使用経験があり、再審査により有効性及び安全性が確認されているアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下、ACE阻害薬）は、日本薬学会よりOTC薬への転用候補とされている。⁵⁾

ACE阻害薬がOTC薬に転用され薬局や店舗で購入可能となれば、健康診断で高めの血圧を指摘されつつも受診のための時間が確保できない患者、特に働き盛り世代の患者に、脳卒中予防のための自己治療（セルフメディケーション）を選択肢の1つとして提供できることになる。さらには、OTC薬購入のため来店した際、薬剤師が高血圧の程度やリスク因子を評価し、必要に応じて医療機関の受診を勧奨することが可能となれば、未治療者を減少させ、社会的に大きな利益をもたらすことが考えられる。

しかしながら、これまでACE阻害薬のOTC薬を前提とした経済評価は行われていない。そこで、ACE阻害薬がOTC薬として薬局等で購入可能となり、I度高血圧患者の脳卒中予防に使用できるようになったと想定した薬剤経済学的評価を行うこととした。

方 法

分析視点は社会の立場とし、転用時にACE阻害薬のOTC阻害薬へ期待されている効果である拡張期血圧5 mmHg程度の低下が得られ脳卒中発症率が減少すると仮定した場合の期待生存年における費用対効果分析を行った。

この拡張期血圧5 mmHg程度の低下は、転用時にACE阻害薬のOTC薬に期待されている効果であり、⁵⁾今回対象としたACE阻害薬のImidaprilは、国内治験においてI度高血圧患者に対して良好な降圧効果を得ている^{6,7)}。

1. 対象者の設定 対象者は食事などの生活習慣を3ヵ月以上改善しても高血圧が維持するI度高血圧の患者で、ほかに脳卒中発症に関するリスク因子を有しない50歳の男性若しくは女性とした。

2. 比較する群の設定 ACE阻害薬のOTC薬を薬局や店舗で購入し服用する群（以下、OTC薬

群）、診療所を2ヵ月に1回の割合で受診し医師の処方によりACE阻害薬を服用する群（以下、受診群）、及び高血圧治療を行わない群（以下、無治療群）の3群を設定した。

3. 分析モデル 今回は、Markov Modelにて脳卒中予防モデルを構築した（Fig. 1）。本モデルは、いずれの群も初期状態は脳卒中未発症とし、血圧低下による脳卒中予防効果は、降圧剤の種類に影響されず血圧のみの独立した効果であると報告されていること、^{8,9)}またわが国の高血圧治療及び脳卒中治療ガイドラインにおいても血圧コントロールが強く推奨されていることを踏まえ、ACE阻害薬の血圧降下作用により脳卒中発症が予防されるとして分析モデルを構築した。また、脳卒中初発後の再発は、久山町研究において脳卒中再発者の81.5%が再発1回と報告¹⁰⁾されていたため、最大1回と仮定した。

4. 疫学データ 日本人I度高血圧症における脳卒中年間罹患率はJPHC study¹¹⁾のI度高血圧症患者群（ベースライン時の平均年齢；男性56.0歳、女性56.5歳）の疫学データ、拡張期血圧低下による脳卒中発生減少率はCollinsらの報告（全14臨床試験、症例数36908例、平均年齢52歳、平均追跡期間5.0年）¹²⁾を用いた。

脳卒中発症後の再発率は久山町研究、¹⁰⁾死亡率は「脳卒中対策に関する検討会中間報告書（平成11年）」¹³⁾を用いて脳卒中発症後5年目まで算出し、それ以降は5年目の値を用いた。ただし今回は、脳卒中罹患率、再発率及び発症後の死亡率のいずれも年齢別の疫学データが報告されていなかったため、加齢によるパラメータの変化は考慮しなかった。また、脳卒中未発症の場合の死亡率は、簡易生命表の

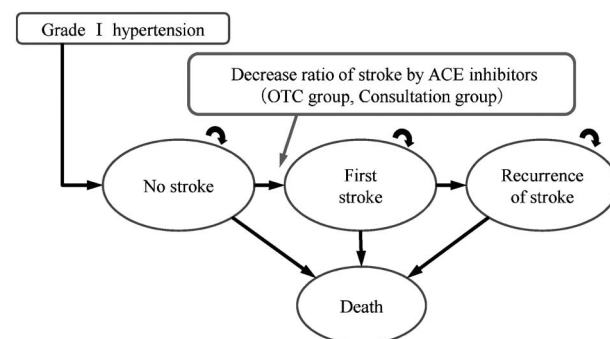


Fig. 1. Stroke Prevention Model

性別年齢別死亡率¹⁴⁾から脳血管疾患の死亡率を除いたものを使用した (Table 1).

脳卒中発症後の障害状態の重症度は、脳卒中の病型割合¹⁵⁾と各病型の退院時重症度¹⁶⁾を一部改変したものから算出した。重症度の尺度には、modified Rankin Scale (概括予後評価尺度、以下、mRS)^{17,18)}を用い、今回の分析では発症後2年目以降も障害状態の重症度は変化しないものと仮定した (Tables 2

Table 1. Clinical Parameters

	Mean	95% CI
Annual incidence of stroke in Japanese grade I hypertension (1000 people/year)		
Men	4.9	—
Women	2.3	—
Decreased ratio of stroke by DBP (5 mmHg) reduction	42.0%	33.0–50.0
Recurrence rate of stroke ^{*1)}		
Men		
First year	12.9%	7.3–18.5
Second to fifth year	8.2%	—
Women		
First year	12.5%	7.3–17.6
Second to fifth year	6.2%	—
Mortality after stroke ^{*1,*2)}		
First year	20.7%	—
Second year	6.7%	—
Third year	5.8%	—
Fourth year	5.9%	—
Fifth year	5.9%	—

*1 Sixth year or later uses the same parameter as the fifth year. *2 Mortality after recurrence of stroke uses the same parameter.

and 3).

5. シナリオ及び費用データ OTC薬群の高血圧治療費用はOTC薬代とし、別に実施した支払意思額調査より1ヵ月あたり7,237円±256円(95%信頼区間)と推定した。この支払意思額は、脳卒中に関する疫学データ、ACE阻害薬を服用した場合の効果と副作用、医療機関を受診した場合の医療費、脳卒中発症時に必要となる医療費などの情報を組み込んだシナリオを用い、医療機関での検診受診者を含む20歳以上の一般人を対象に2段階2項選択法によるアンケート調査を実施し、311名(男性156名/女性155名、平均年齢50±15歳)から回答を得て推定した。¹⁹⁾受診群の高血圧治療費用は、再診料、特定疾患療養管理料、処方せん料、調剤基本料、調剤料、薬剤費及び受診による労働損失から算出した。薬剤費はACE阻害薬のImidaprilで5mmHg程度の降圧効果を得る用量⁵⁾のうち最も高い薬価(タナトリル®錠5mg1錠:78.4円)若しくはそのジェネリック薬で最も安い薬価(54.9円)を用い、また64歳以下の患者では診療所受診1回当

Table 2. Rate of Disease Types in Stroke*

	Mean (%)
Subarachnoid hemorrhage	6.8
Cerebral hemorrhage	17.8
Cerebral infarction	75.4

* The rate of disease type in recurrence of stroke uses the same parameter.

Table 3. Rate of mRS for Each Type of Disease in Stroke (Partly Modified)¹⁴⁾ and Explanation for Each mRS

	mRS 0	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5
Cerebral infarction (%)	45.8	22.3	6.5	6.2	9.4	9.8
Subarachnoid hemorrhage (%)	12.7	21.7	13.7	11.6	26.1	14.2
Cerebral hemorrhage (%)	19.0	30.8	15.5	9.4	15.7	9.5
Modified ranking scale						
Grade	Description					
0	No symptoms					
1	No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities					
2	Slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance					
3	Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance					
4	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance					
5	Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention					

たり4時間の労働損失が発生するとした (Table 4).

脳卒中発症後は、入院による治療が行われるとし、その治療関連費用は病型別 (脳梗塞, 脳内出血, くも膜下出血) かつ障害状態別の重症度に応じ

Table 4. Treatment Costs of ACE Inhibitor for Each Group and Details of Costs

	Annual cost (yen)
Consultation group	
Men (≤ 64 years old)	131,508
Women (≤ 64 years old)	113,412
Men or women (≥ 65 years old)	69,180
OTC group (7,237 yen/month) ¹⁵⁾	86,844
Details of costs of consultation group	
	One visit cost /2 months (yen)
Fees for medical treatment	
Reconsultation fee	710
Prescription fee	680
Long-term prescription addition	650
Specific disease care management fee	2,250
Ambulant management addition	520
Fees for dispensing	
Basic dispensing fee	400
Standard dispensing addition	300
Dispensing fee	770
Drug history management administration fee	300
Drug information fee	150
Drug cost	
Tanatril tablet 5 mg/day (60 days)	4,800
Generic drug of Tanatril tablet	3,000
Work lost (4 h) for clinic visit (≤ 64 years old)	
Age range	Men Women
40-44	12,206 8,553
45-49	13,002 8,327
50-54	13,206 8,205
55-59	12,229 7,812
60-64	9,003 6,789

た入院治療, 介護費用及び労働損失の費用を算定した。また、脳卒中再発時は、初発の場合と同じシナリオを仮定した。

具体的には、障害状態の軽い mRS 0-1 は入院による急性期治療のみが行われるとし、障害状態がより重い mRS 2-5 は入院による急性期治療と回復期リハビリテーション病棟での治療が行われるとした。退院後はいずれも通院による薬物治療が死亡まで行われるとした。また、障害状態がより重い mRS 2-5 では退院後に生活援助若しくは介護が必要となるとし、介護費用を算定した (Table 5)。さらに64歳以下の患者については、就労困難による労働損失を発症後1年目はすべての患者において、2年目以降は障害状態がより重い mRS 2-5 の患者を復職困難と仮定し65歳まで労働損失を算定した。

入院による急性期治療の費用は、診断群分類別包括評価 (DPC) の各病型における患者数が最も多い診断群分類番号²⁰⁾の平均入院日数 (脳梗塞: 18日, 脳内出血: 15日, くも膜下出血: 39日) から、また回復期リハビリテーション病棟の費用は平均入院日数 88日²¹⁾から算出した。介護費用は、mRS 2-5 の状態像に対応する要支援・介護度の1ヵ月あたりの区分支給限度額²²⁾から年間費用を推定し死亡まで算定した (Tables 6-9)。また、脳卒中発症の有無にかかわらず64歳以下での死亡の場合は65歳までの労働損失を算定した。

費用データは、平成20年度診断群分類点数表²³⁾、平成20年度医科診療・調剤報酬点数表²⁴⁾、平成21年6月版保険薬事典²⁵⁾及び労働損失は平成19年賃金構造基本統計調査²⁶⁾における「正社員・正職員」の年代別年間平均賃金を用いた (Table 10)。診療報酬点数は、1点10円とした。

なお診断群分類別包括評価 (DPC) において、

Table 5. Costs Related to Medical Treatment and Others after Stroke

Years after stroke	Severity	Acute hospital care cost	Recovery-phase care cost	Ambulant treatment cost	Nursing care cost	Work lost*
First year	mRS 0-1	●		●		●
	mRS 2-5	●	●	●	●	●
Second year or later	mRS 0-1			●		● (for clinic visit)
	mRS 2-5			●	●	●

* ≤ 64 years old.

Table 6. Details of Acute Hospital Care Costs

	Cost (yen)
First visit fee (common)	2,700
Stroke care unit (14 days) (common)	516,320
Subarachnoid hemorrhage	
Subarachnoid hemorrhage [010020x001x1xx] (39 days)	1,344,550
Cerebral aneurysm inflow vessel clipping (K176)	613,000
Artificial respiration (J045) (1 day)	7,450
Cerebrovascular disease rehabilitation fee I (1 unit: 235 points) (6.2 units×39 days)	568,230
Intracerebral hemorrhage	
Nontraumatic intracranial hematoma [010040x099x00x] (15 days)	390,450
Cerebrovascular disease rehabilitation fee I (1 unit: 235 points) (6.2 units×15 days)	218,550
Cerebral infarction	
Cerebral infarction [010060x099x3xx] (18 days)	612,460
Cerebrovascular disease rehabilitation fee I (1 unit: 235 points) (6.2 unit×18 days)	262,260

Table 7. Details of Recovery-Phase Rehabilitation Facility Care Costs

	Cost (yen)
Decubation rehabilitation ward hospitalization fee I (1 day: 1690 points) (88 days)	1,487,200
Cerebrovascular disease rehabilitation fee I (1 unit: 235 points) (6.2 units×88 days)	1,282,160

Table 8. Details of Ambulant Treatment Costs after Stroke

	One visit cost (yen)
Fees for medical treatment (general)	
Reconsultation fee	710
Prescription fee	680
Long-term prescription addition	650
Specific disease care management fee	2,250
Ambulant management addition	520
Fees for dispensing (general)	
Basic dispensing fee	400
Standard dispensing addition	300
Dispensing fee	770
Drug history management administration fee	300
Drug information fee	150
Drug cost for subarachnoid hemorrhage or intracerebral hemorrhage	
Antihypertensive drug (Diovan 160 mg/day×30 days)	7,800
Drug cost for cerebral infarction	
Antihypertensive drug (Diovan 160 mg/day×30 days)	16,200
Antiplatelet drug (Plavix 75 mg/day×30 days)	

Table 9. Assumed Nursing-care Costs for Each mRS

	Annual cost (yen)
mRS 0	—
mRS 1	—
mRS 2	1,248,000
mRS 3	1,989,600
mRS 4	3,210,000
mRS 5	4,299,600

Table 10. Annual Wages (yen)

Age range	Men	Women
40-44	6,737,900	4,439,000
45-49	7,060,200	4,321,900
50-54	7,091,700	4,234,000
55-59	6,603,700	4,054,300
60-64	4,915,800	3,462,400

医療機関毎に異なる「調整係数及び機能評価係数」と「出来高算定部分についての入院基本料等加算、医学管理等、処置、及び麻酔」については考慮しなかった。また今回の「労働損失」は市場に労働力を提供して対価を得る有償労働（賃金）のみとし、炊事・洗濯等の家事労働やボランティア等の社会的活動である無償労働は含まないものとした。

6. 薬剤経済学的解析 分析モデルを用い男女それぞれの無治療群、OTC薬群、及び受診群における総費用及び効果（期待生存年）を算出し費用効果分析を行い、増分費用対効果比（ICER）も併せて求めた。

7. 感度分析等 結果の頑健性を検証するため脳卒中発症減少率とOTC薬代の95%信頼区間を用いて一元感度分析を行った。加えて男女の年齢を40歳と想定した場合の派生分析も行った。

8. 割引率 割引率は3%とし、費用と効果（期待生存年）を割り引いた。

9. 分析期間 高血圧が慢性疾患であることを考慮し、分析期間は設定年齢から生涯（100歳）とした。

10. 分析ソフト 分析ソフトはTreeAge Pro 2009（TreeAge Software, Inc.）を用いた。

11. エキスパート・オピニオン 本研究の分析モデル/シナリオの作成に当たっては、循環器内科専門医2名からエキスパート・オピニオンを得た。

結 果

1. 基本分析 50歳のI度高血圧症患者を前提とした期待生存年の平均は、男性：OTC薬群及び受診群で20.20年、無治療群で19.97年、女性：OTC薬群及び受診群で22.63年、無治療群で22.47年であり、それぞれ無治療群と比較し0.23年及び0.16年長かった。総費用の平均は、男性：無治療群で521.6万円、OTC薬群で561.7万円、受診群で609.5万円（最も高い薬価）及び588.2万円（最も安い薬価）、女性：無治療群で196.4万円、OTC薬群で334.8万円、受診群で350.6万円（最も高い薬価）及び326.5万円（最も安い薬価）と算出された。OTC薬群の費用は、受診群のACE阻害薬の最も高い薬価の場合と比べて男性で47.8万円、女性で15.9万円安かったが、最も安い薬価の場合と比べると男性で26.4万円安かったが女性では8.3万円高かった。

治療により期待生存年1年を得るために追加的に発生する費用（増分費用）は、男性ではOTC薬群で174.4万円、受診群で382.0万円（最も高い薬価）及び289.3万円（最も安い薬価）、女性ではOTC薬群で864.7万円、受診群で964.0万円（最も高い薬価）及び812.9万円（最も安い薬価）と算出された（Table 11）。

なお、効果（期待生存年）を割引かない場合は、男性：OTC薬群及び受診群で32.10年、無治療群で31.64年、女性：OTC薬群及び受診群で38.27年、無治療群で37.91年であり、増分費用効果比

は、男性ではOTC薬群で87.2万円、受診群で191.0万円（最も高い薬価）及び145.9万円（最も安い薬価）、女性ではOTC薬群で384.3万円、受診群で428.4万円（最も高い薬価）及び362.3万円（最も安い薬価）と算出された。

2. 感度分析等 脳卒中発症減少率の95%信頼区間(33-50%)を用いた一元感度分析において、OTC薬群と受診群の増分費用効果比は、減少率が高くなるほどより優れたが無治療群を超えなかった（Fig. 2）。またOTC薬代の95%信頼区間(6,981-7,493円)を用いた一元感度分析では、OTC薬群の増分費用効果比は50歳男性で1,470,225-1,994,590(円/期待生存年)、50歳女性で8,173,346-9,029,597(円/期待生存年)となり、いずれも無治療群を超えなかった。ただし、男性でOTC薬代が5,543円/月以下の場合、OTC薬群の増分費用効果比が最も優れた。

その一方、男女の年齢を40歳と想定した場合の派生分析では、男性のOTC薬群が最も費用対効果に優れた（Table 12）。

考 察

今回は、食事などの生活習慣を3ヵ月以上改善しても血圧に変化がみられないI度高血圧で、それ以外に危険因子を有しない50歳の男女を前提に、ACE阻害薬がOTC薬として薬局若しくは店舗で購入可能となり、I度高血圧患者の脳卒中予防に使用できるようになったと想定した薬剤経済学的評価を行った。その結果、男女ともにACE阻害薬の服

Table 11. Base Cost-effectiveness Analysis

	Total cost (yen)	Expected life years	Total cost/Expected life years	ICER (yen/year)
Men				
Untreated group	5,216,462	19.97 (31.64)	261,215 (164,869)	—
OTC group	5,617,480	20.20 (32.10)	278,093 (174,999)	1,743,557 (871,778)
Consultation group with Tanatril tablet	6,095,030	20.20 (32.10)	301,734 (189,876)	3,819,861 (1,909,930)
with generic drug	5,881,960		291,186 (183,242)	
Women				
Untreated group	1,964,066	22.47 (37.91)	87,408 (51,809)	—
OTC group	3,347,597	22.63 (38.27)	147,927 (87,473)	8,647,069 (3,843,142)
Consultation group with Tanatril tablet	3,506,441	22.63 (38.27)	154,947 (91,624)	9,639,844 (4,284,375)
with generic drug	3,264,718		144,265 (85,313)	

(): No discounting expected life years.

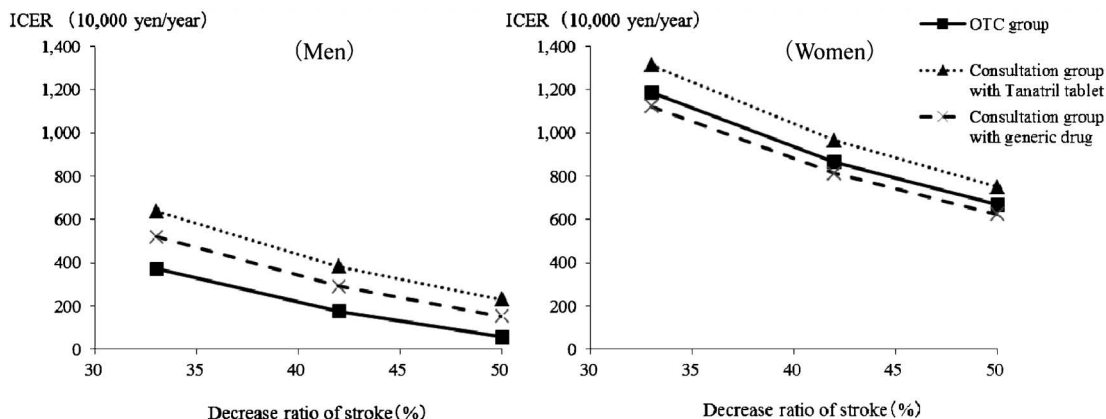


Fig. 2. One-way Sensitive Analysis of Stroke Decrease Ratio

Table 12. Derivative Cost-effectiveness Analysis with Patient Age Assumed to Be 40 Years

	Total cost (yen)	Expected life years	Total cost/Expected life years	ICER (yen/year)
Men				
Untreated group	9,011,639	22.80 (39.88)	395,247 (225,969)	—
OTC group	8,504,871	23.17 (40.77)	367,064 (208,606)	Dominate
Consultation group with Tanatril tablet	9,341,894	23.17 (40.77)	403,189 (229,136)	892,581 (371,073)
with generic drug	9,097,564		392,644 (223,151)	85,925 (96,308)
Women				
Untreated group	3,181,090	25.03 (46.85)	127,091 (67,899)	—
OTC group	4,415,984	25.27 (47.48)	174,752 (93,007)	5,145,391 (1,960,149)
Consultation group with Tanatril tablet	4,819,094	25.27 (47.48)	190,704 (101,497)	6,825,017 (2,600,006)
with generic drug	4,549,260		180,026 (95,823)	5,700,708 (2,172,388)

() : No discounting expected life years.

用により期待生存年の延長（男性：0.23年，女性：0.16年）が得られる可能性，さらに無治療群と比較したOTC薬群の増分費用効果比は，受診群より優れる，若しくはほぼ同等である可能性が示唆された。また40歳を想定した派生分析の結果から，より早期に高血圧治療を開始することで費用対効果が優れる可能性が考えられた。

これらのことより，仕事などで医療機関を受診する時間を確保できないI度高血圧患者にとってACE阻害薬のOTC薬化は，社会の視点から有用な選択肢の1つとなり得る可能性が示唆された。また「高血圧治療ガイドライン2009」²⁾ではI度高血圧でそれ以外に危険因子を有しない低リスクの患者であっても，生活習慣を改善しても高血圧が維持する場合，年代によらず降圧薬治療を開始するとされているため，壮年期のより早い時期から高血圧治療を開始し脳卒中を予防することは，薬剤経済的な視

点から推奨され得る可能性が考えられた。

また，今回用いたACE阻害薬のOTC薬を想定した支払意思額（7,237円±256円/月）は，過去にOTC薬化された内服薬の小売価格と同成分の医療用医薬品の薬価（先発品）を比較した結果からも妥当であったと考える。過去に発売された主な内服薬であるシメチジン，ファモチジン及びテプレノン等のOTC薬の小売価格と同時期の医療用医薬品の薬価（先発品）との価格差は約3-7倍となっている²⁷⁻³⁰⁾。その一方で今回用いた支払意思額と医療用医薬品の薬価（タナトリル®錠）との差は約3倍であった。そのため，今回用いた支払意思額は，ACE阻害薬のOTC薬の小売価格を推定する上で適切と考えた。

なお，女性より男性で費用対効果が優れた理由は，男性の脳卒中罹患率が女性より高く [男性：4.9，女性：2.3 (1000人/年)]¹¹⁾ 男性でACE阻害

薬の効果がより高く見積もられたこと、さらに男女間の賃金格差により男性の労働損失が女性よりも相対的に高かったことが影響したと考えられた。

今回の研究の限界としては、脳卒中以外の高血圧による合併症を考慮していないこと、分析モデルにおいて効果不十分例や加齢によるパラメータの変化を考慮し得なかったこと、血圧降下に伴う脳卒中発症減少率に欧米データを用いたこと、労働損失における男女の賃金格差と無償賃金の存在、及び脳卒中発症後の生活の質 (QOL) の問題が挙げられる。まず高血圧による合併症としては脳卒中が最も関連性が明らかにされており、日本人では脳心血管系障害の中でも特にその発生頻度が高く心筋梗塞と比べても男性で約4倍、女性では約7-30倍高いとの報告があること、^{31,32)} また Collins らの報告では血圧降下に対する冠動脈性心疾患減少率は脳卒中の約半分であったことから、今回は血圧降下による脳卒中予防のみに着目して分析を行った。しかしながら、最近の報告では高血圧と心疾患との関連性についても示唆されており、³³⁾ より現実に即した分析を行うためには脳卒中以外の高血圧による合併症も今後考慮する必要があると考えられる。また脳卒中以外の合併症を含めて分析することで ACE 阻害薬の費用対効果がより優れる可能性があり、今回の分析結果で得られた ACE 阻害薬の有用性が大きく変わる可能性は低いと考えられる。

次に、今回の分析モデルでは、ACE 阻害薬が日本人において良好な降圧効果を示していること、また米国の I 度高血圧患者を対象とした TOMHS 試験³⁴⁾において長期間 (4年間) の治療継続率が良好であったことから、効果不十分による逸脱例や他剤への変更例については考慮していない。そのため、仮に ACE 阻害薬が OTC 薬にスイッチされた際、なんらかの理由により逸脱例が多い場合は、費用対効果に優れない結果となり、今回の結果が適用できない可能性もあるため注意が必要である。また脳卒中発症の危険因子としては、血圧と同様に年齢も知られているが、³⁵⁾ 本研究では年齢別の疫学データが報告されていなかったため、加齢によるパラメータの変化は考慮できていない。このため、特に高齢者における脳卒中罹患率を現実より低く見積もった可能性があり、結果的に高齢者での ACE 阻害薬の脳卒中予防効果をより低く評価した可能性が考えられ

た。このことは、本研究がより保守的な結果を提示しているとも考えられるが、今後年齢別の疫学データを入手することが可能となった際に、改めてより詳細な分析を行い、本研究結果を検証する必要があると考える。

さらに今回の分析で血圧低下に伴う脳卒中発症減少率に用いた Collins らの報告¹²⁾は、I 型高血圧患者を中心とした降圧薬治療の臨床試験 (欧米の 14 試験、総計約 3 万 7 千症例) から得られたものである。われわれが調査した範囲では、日本人における I 度高血圧患者に対する降圧薬治療と脳卒中減少率を検証した明確なデータが存在しなかったため、今回の分析では Collins らの報告を用いた。しかしながら、欧米とわが国との間で脳卒中の発症率や病型の違いがあることも知られており、²⁾ 今後国内でのデータの集積に伴い改めて分析・評価する必要があると考える。

また今回、女性の労働損失は、男性との賃金格差のため低く算出され、女性の費用対効果がより低く評価される結果となった。しかしその一方で、特に女性が多く担っている炊事・洗濯等の無償労働は、経済的な価値を有しているとの考えがあり、その評価額は、いわゆる専業主婦で年間平均 303.9 万円、配偶者を有している既婚女性労働者でも年間平均 199.3 万円との推定³⁶⁾も報告されている。脳卒中発症によって、これら無償賃金への影響も十分考えられるが、今回の分析では考慮し得なかった。そのため、本研究では結果的に女性における費用対効果を現実より低く評価した可能性が考えられた。

最後に、効果の指標とした期待生存年は、脳卒中における重要な指標の 1 つである。その一方、脳卒中による身体障害を有した 1 年間と健康な状態の 1 年間では、同じ 1 年でも生活の質 (QOL) が異なると考えられるため、効果を普遍的に評価するためには、効果指標に質調整生存年 (QALY) を用いる必要がある。しかしながら、日本人における QOL に関する研究は海外と比べてあまり行われていないのが現状であるため、今回は先行する研究³⁷⁾と同様に期待生存年を用いた。今後、日本人での QOL 研究の進捗に伴い、改めて質調整生存年 (QALY) を用いた分析を行う必要があると考えられる。

また実際に ACE 阻害薬を OTC 薬として販売する場合は、第一類医薬品として薬剤師が対面で患者

の状態を把握して、食事・運動などの生活習慣への指導や正しい情報を患者に提供することが必須の条件である。さらに、服用により患者になんらかの問題となる変化（有害事象）があった場合、薬剤師は医療機関への受診を勧告するなどの対応を行うことは、OTC薬販売の原則である。そのため、今回の分析は、これらの確実な実行が前提であることに留意が必要である。

結 論

ACE阻害薬のOTC薬への転用は、その適正使用に薬剤師が関与し、患者の安全を確保することが必須ではあるが、今回の分析結果、及び仕事などで医療機関を受診する時間を確保できないI度高血圧の患者への利便性を踏まえると国民にとって有益な選択肢の1つになり得ると考えられた。

謝辞 本研究は、日本OTC医薬品協会の研究助成を受け実施した。

REFERENCES

- Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/dl/h0430-2c.pdf>, cited 25 January, 2011.
- “Guidelines for the Management of Hypertension 2009,” The Japanese Society of Hypertension, 2009.
- “Dai 5 ji Jyunkanki Shikkan Kiso Chosa Kekka,” Chuohoki Publishing Co., Ltd., Tokyo, 2003.
- Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/11/s1108-4.html>, cited 25 January, 2011.
- Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000006q29.html>, cited 20 June, 2010.
- Saruta T., Omae T., Iimura O., Yoshinaga K., Abe K., Ishii M., Watanabe T., Kuramochi M., Takeda T., Itou K., Kokubu T., Arakawa K., Fujishima M., *J. Clin. Ther. Med.*, **7**, 2485–2504 (1991).
- Saruta T., Omae T., Iimura O., Yoshinaga K., Abe K., Ishii M., Watanabe T., Kuramochi M., Takeda T., Itou K., Kokubu T., Arakawa K., Fujishima M., *J. Clin. Ther. Med.*, **7**, 2715–2735 (1991).
- Turnbull F., *Lancet*, **362**, 1527–1535 (2003).
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration, Turnbull F., Neal B., Pfeiffer M., Kostis J., Algert C., Woodward M., Chalmers J., Zanchetti A., MacMahon S., *J. Hypertens.*, **25**, 951–958 (2007).
- Hata J., Tanizaki Y., Kiyohara Y., Kato I., Tanaka K., Okubo K., Nakamura H., Oishi Y., Ibayashi S., Iida M., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, **76**, 368–372 (2005).
- Ikeda A., Iso H., Yamagishi K., Inoue M., Tsugane S., *Am. J. Hypertens.*, **22**, 273–280 (2009).
- Collins R., Peto R., MacMahon S., Hebert P., Fiebach N., Eberlein K., Godwin J., Qizilbash N., Taylor J., Hennekens C., *Lancet*, **335**, 827–838 (1990).
- Ministry of Health and Welfare, Measures to Stroke Control, Investigation Committee Interim Report, 1999.
- Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life07/index.html>, cited 1 June, 2010.
- Kobayashi S., “Nosocchu Data Bank 2009,” Nakayama Shoten Co., Ltd., Tokyo, 2009.
- Kobayashi S., “Nosocchu Data Bank 2005,” Nakayama Shoten Co., Ltd., Tokyo, 2005.
- Van Swieten J. C., Koudstaal P. J., Visser M. C., Schouten H. J., Van Gijn J., *Stroke*, **19**, 604–607 (1988).
- Shinohara Y., Minematsu K., Amano T., Ohashi Y., *Jpn. J. Stroke*, **29**, 6–13 (2007).
- Watanabe E., Hashiguchi M., Irie N., Mochizuki M., Abstracts of papers, the 17th Clinical Pharmacy Symposium, Kyoto, July 2009, p. 171.
- Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0514-6.html>, cited 1 June, 2010.
- Koga M., Uehara T., Nagatsuka K., Yasui N., Hasegawa Y., Naritomi H., Okada Y., Minematsu K., *Jpn. J. Stroke*, **30**, 735–743 (2008).
- Ministry of Health, Labour and Welfare, Public Notice of No. 33 of 2000 (No. 258 revision).
- Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/02/dl/s0213-4h.pdf>, cited 1 June, 2010.

- 24) “Tensuhyo Hand Book: Ikashinryohoshu Chozaihosshu, 2008 April edition,” Shakai Hoken Kenkyujyo, Tokyo, 2008.
- 25) “Hokenyaku Jiten, 2009 June edition,” Jiho, Inc., Tokyo, 2009.
- 26) Ministry of Health, Labour and Welfare, (<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001011429>), e-Stat Web, cited 1 June, 2010.
- 27) “Hokenyaku Jiten, 1997 August edition,” Yakugyo Jihosha, Tokyo, 1997.
- 28) “‘98-’99 Taishuyaku Jiten,” 6th ed., Yakugyo Jihosha, Tokyo, 1998.
- 29) “Hokenyaku Jiten, 2001 August edition,” Jiho, Inc., Tokyo, 2001.
- 30) “2002-’03 Taishuyaku Jiten,” 8th ed., Jiho, Inc., Tokyo, 2003.
- 31) Ishikawa S., Kayaba K., Gotoh T., Nago N., Nakamura Y., Tsutsumi A., Kajii E., *J. Epidemiol.*, **18**, 144-150 (2008).
- 32) Onoda T., Tanno K., Ohsawa M., Itai K., Sakata K., Ogawa A., Ogasawara K., Tanaka F., Nakamura M., Omama S., Yoshida Y., Ishibashi Y., Terayama Y., Kuribayashi T., Kawamura K., Matsudate H., Okayama A., *JJCDP*, **45**, 32-48 (2010).
- 33) Law M. R., Morris J. K., Wald N. J., *BMJ*, **338**, b1665 (2009).
- 34) Neaton J., Grimm R., Prineas R., Stamler J., Grandits G., Elmer P., Cutler J., Flack J., Schoenberger J., McDonald R., *JAMA*, **270**, 713-724 (1993).
- 35) Suzuki K., *JJCDP*, **43**, 172-178 (2008).
- 36) Economic Research Institute, Economic Planning Agency: (<http://www5.cao.go.jp/98/g/19981105g-unpaid.html>), CAO Web, cited 1 June 6, 2010.
- 37) Fukunaga H., Ohkubo T., Kobayashi M., Tamaki Y., Kikuya M., Nakagawa M., Obara T., Metoki H., Asayama K., Totsune K., Hashimoto J., Suzuki K., Imai Y., *Jpn. J. Health Econ. Pol.* **19**, 211-232 (2008).