

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院

AMR 臨床リファレンスセンター

WHO Collaborating Centre

COURSE IN THE ATC/DDD METHODOLOGY

参加報告書

【目的】

2015年にWHOによりグローバルアクションプランが採択され、世界的にAMR (Antimicrobial Resistance) 対策が行われる中、2017年4月に国立国際医療研究センターにAMR臨床リファレンスセンター (AMRCRC) が設立された。AMRCRCは臨床疫学室・薬剤疫学室・情報教育支援室の3室から構成され、耐性菌対策・抗菌薬適正使用に向けた取り組みを行っている。薬剤疫学室においては販売量データやレセプトデータに基づく日本国内の抗菌薬の使用量のサーベイランスや抗菌薬適正使用に関する取り組みを行っており、抗菌薬使用量のサーベイランスにはWHO collaborating centreの定義するATC/DDDシステムを用いた集計方法を用いている。

今回、ATC分類とDDD設定の仕組み、ATC/DDDの利用法、各国の取り組みの状況などの知見を得て、日本国における抗菌薬使用量のサーベイランス、適正使用支援に活用していくことを目的として2019年6月に本コースに参加した。

1. 参加メンバー

	氏名	役職	所属
1.	日馬 由貴	薬剤疫学室長(医師)	AMR臨床リファレンスセンター
2.	小泉 龍士	主任研究員(薬剤師)	AMR臨床リファレンスセンター

2. 日程

	月日	時間	活動内容	滞在先
1	2019年 6月11日	21:10	羽田発	
2	6月12日	9:20	オスロ着	オスロ
3	6月13日	9:00 -16:30	COURSE IN THE ATC/DDD METHODOLOGY 1日目	オスロ
4	6月14日	9:00- 16:00	COURSE IN THE ATC/DDD METHODOLOGY 2日目	オスロ
5	6月15日	13:15	オスロ発	
6	6月16日	9:05	成田着	

3. コーススケジュール

1日目

2019年

6月13日 木曜日

9:00 Welcome and presentation

9:30 Introduction and historical background

10:00 ATC classification

11:15 The concept of the Defined Daily Dose(DDD)

12:15 Lunch

13:30 Working groups: ATC/DDD problems

15:00 Presentations from the working groups

15:30 Procedures for ATC/DDD assignments and alterations

16:30 Closure of the first day

19:30 Welcome Dinner

2日目

6月14日 金曜日

9:00 How to deal with combination products

9:45 Measuring and monitoring of drug use: application of ATC/DDD methodology

11:00 Use of ATC/DDD in drug consumption statics-focus on data from institutions

12:00 Lunch

14:15 Use of the ATC/DDD methodology for drug utilization monitoring and research

14:15 Working groups: Combination products and drug consumption statics

15:15 Presentations from the working groups

16:00 Evaluation and closure

他参加者状況

ノルウェー、ルーマニア、スイス、フィンランド、アイスランド、パキスタン、ラトビア、スペイン、ポルトガル、日本から、行政関係者、薬剤師、製薬企業、統計学者などが参加

4. 講義・ワークショップ

1 日目

(1) Introduction and historical background, Soveig Sakshaug

1957 年～1962 年のサリドマイドの薬害問題を契機に医薬品安全性監視や薬剤使用のモニタリング、医薬品使用に関する研究が必要とされて始まった。1977 年、WHO は Drug utilization (DU) research を医療・社会・経済的影響を重要視した社会における販売、分布、処方箋、医薬品の使用と定義した。薬剤の使用、支援、介入、監視の改善は不可欠であり、消費量を変えていくことを含めて評価検討のために DU 研究が必要である。(各国で薬剤の使用量は異なっている現状がある)

ATC/DDD は 1970 年代初頭にヨーロッパの研究者と協力してノルウェーで発展した。

1976年にNordic Council on Medicinesが“Nordic Statics on Medicines”を公開し、この方法論が使われた。1982年にWHOのヨーロッパ地域事務局にてWHO collaborating Centre for Drug Statistics Methodologyが設立され、1996年にセンターの国際的な活動に対するWHOの同意が得られ、広まった。ATC/DDDはDUの為の国際言語という位置づけであり、薬物利用のモニタリングと質を改善するためのツールであり、検索しやすくするためのグループ分けをしている。前述のように、WHO collaborating Centre for Drug Statistics Methodologyは1982年に設立され、1996年よりglobal WHO centreとなり、現在はNorwegian Institute of Public Health(NIPH)にある。NIPHの薬剤統計部はノルウェーの個人処方の消費量データベース構築などの集計を行っており、WHO centreではATC/DDDの分類、DDDの設定、見直し、ATCの使用の促進、トレーニング、テクニカルサポートを行っている。また、WHOCCにおいては新しいATC/DDDの評価と見直しを専門家と共に行っている。WHO international working group for drug statics methodologyは1996年12月にWHOより開催を命じられ、異なる地域代表を選出している。オーストラリア、チリ、クロアチア、デンマーク、インド、日本、モロッコ、パキスタン、南アフリカ、タイ、アメリカ、ジンバブエの12か国がメンバーであり、オブザーバーとしてIFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association) とUMC (The Uppsala Monitoring Centre) が入り、年二回の会議を行っている。ATC/DDDは毎年更新され、英語、スペイン語にて利用可能であ

る。

(2) ATC classification, Hege Salvesen Blix

ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)は EphMRA (the European Pharmaceutical Market Research Association) の分類が基になっている。この二分類は目的が異なっているが、毎年会議を行って連携するようにしている。分類として、多数の国で認められており、定義されている化学、生物学的製剤、生薬的製剤を対象としている。

ATC は以下の順序の構造になっている。

1st level: anatomical main group

2nd level: therapeutic subgroup

3rd level: pharmacological subgroup

4th level: chemical subgroup

5th level: chemical substance

例 : A:消化管と代謝 (1st level)

A10: 糖尿病の薬剤 (2nd level)

A10B: インスリンを除く血糖降下薬剤 (3rd level)

A10BA: ビグアライド系 (4th level)

A10BA02: メトホルミン (5th level)

また、現在の ATC level に明確に分類されない多種の物質を“X group”と設定している (例: other antibacterials: J01XX (4th level))。

基本的なルールとして、薬剤は主な治療や薬学分類で分けられ、同じ投与経路では一つの ATC コードが設定されているが、明確に異なる薬物治療や投与経路などの場合は複数設定される。同一薬剤で適応が複数ある場合、適応として多くを含むものを指標として設定される。また、適応によって投与量が異なる場合、投与量が重なる場合は一つの ATC コード、明確に異なる場合は複数の ATC コードが設定される (指標 X: 投与量 5-10mg ×2 指標 Y: 10-20mg ×2⇒1 つの ATC コード、指標 X: 5mg×3 指標 Y: 20mg×3 ⇒ X と Y でそれぞれ 2 つの ATC コード)。ATC/DDD システムの変更は新たな薬剤や分類が加わった場合や、治療方針の変更、機序についての知見、大きいまたは複数の分類グループを分ける場合、誤った分類を修正する目的で行われる。新しい 4th level はそのグループに分類される薬剤が 2 つ以上、販売認可されたときにつくられることになっている (例: 2018 年に J05AP:Antivirals for treatment of HCV infections が新しい ATC4th level として加わった) 他の ATC グループに属する薬剤を新たに設定した ATC グループに含める場合は、検討が必要になる。注意点として削除された ATC コードを新たな薬剤に適応することはなく、

ATCの変更と共にDDDについても考慮する必要がある。現在、年間1000程度のATC5th levelの変更がある。また動物に対してはATC vet classificationが設定されている。ヒトATCコードの前にQを付加するコードを用いて表示する(例: QJ01CA04: アモキシシリン)。動物用の特別なATCの準備もされているが、DDDの設定はない。(ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) projectで、抗菌薬のみDDD vetが設定されている)

生薬製剤のATCも含む。有効性、安全性、品質情報に関して評価され、設定される。

(3) The concept of the Defined Daily Dose (DDD), Soveig Sakshaug

- ・ Defined Daily Dose(以下、DDD)は70kgの成人の仮想1日平均維持用量であり、指標として用いられる。正確な個々人の投与量を反映することはできないが、地域間や国際比較をするために利用することが可能である。DDDを指標とする利点として、共通の評価単位であり、薬物治療の変化に合わせて更新されることや国際間・地域間による比較ができること、薬物消費量に関する長きにわたる研究の歴史があることが挙げられる。

- ・ DDDsは主な指標(疾患に対する薬物療法)、維持量、剤形(投与経路)を基に設定されている。

指標: ひとつのATCコードを持つ医薬品でも疾患により用量が異なるため指標となるDDDも変わってくる。この場合は重なる部分があればその値をDDDとするが、疾患によ

り DDD が大きくかけ離れている場合は一つの ATC コードに対して複数の DDD が与えられる。

維持量：単剤投与で維持量は設定されている（負荷投与や減量は含まれない）。

・治療期間は基本的には考慮されないが、抗菌薬に関しては治療期間が 1 週間以内の場合、

DDD は当該治療の総投与量となり、一週間以上の場合 DDD は維持量となる。

・間欠的投与の場合、平均一日用量となる(例:月 1 回 100mg 投与では DDD は 3.3mg)

また抗ガン剤などはコース毎に DDD を算出する。

剤形：DDD は複数の剤形をもつ薬剤でも同じことがあるが、バイオアベイラビリティが異なる時違う DDD が設定される。投与経路は主に O(oral)、P(parenteral)、R(rectal)、N(nasal)、V(vaginal)が設定されている。また DDDs は薬剤によって異なる単位で表現される (g、mg、U 等) 塩の形態でも基本的には DDDs は分けられない (例：エリスロマイシンとエリスロマイシン-エチルスクシネート)。

・現在のところ血液凝固因子や局所製剤などに関しては DDD が設定されていない。

・DDDs の設定は summary of product characteristics and prescribing information や申請書、論文、データベースを参考に行われている。

・新しく定められた DDD は WEB サイト上で公表され、3 年に一度見直しされ、抗菌薬に関しては昨今の薬剤耐性菌問題への対応として 2 年に 1 度見直されるようになった。(ATC の見直しも必要な際に行われる)

- ・主に、異なる国の間での推奨量の違い、主な指標や治療指針、解釈の難しい一日処方箋容量などに関して見直しが行われる。

- ・変更の原則として変更は最小限、どのような変更でも 50%程度にする、3年に一度見直すことになっている。また重要な医薬品に関しては優先的に行われる。

(4) Working groups: ATC/DDD problems & Presentations from the working groups,

ワーキンググループでは、事前に振り分けられた 6-7 人程度の参加者でグループとなり、1 日目の授業で解説された内容の設問に対して討議し、実際に ATC/DDD システムを活用した。

(5) Procedures for ATC/DDD assignments and alterations, Kristine Olsen

- ・新たな ATC コード・DDD の申請は製薬企業・医療従事者・その他 ATC 分類を使用するものが Web もしくは郵送にて申請可能である。

- ・新しい有効成分、名称の薬剤、また生薬製剤（有効性、安全性、品質情報を添付する）は申請可能だが、伝統医薬品やホメオパシーは申請できない。

- ・ATC コードと DDDs は少なくとも一か国で販売許可申請があるまで設定されない。

- ・新しい ATC コードを既存の ATC レベルに追加する場合は、6-8 週間で assign され、WHO ワーキンググループで正式に承認される。

- ・ ATC コードと DDD を変更は WHO ワーキンググループにて検討され、申請者は会議の 4-6 週間後に ATC コード・DDD の決定通知を受け取る。
- ・ 追加もしくは変更された ATC/DDD は web サイトにて公表され、確認することが可能 (www.whooc.no)。
- ・ ATC/DDD に関する会議は年 2 回、3 月と 10 月に行われる。3 月審議の新たな申請や変更は 1 月 15 日までに、ATC/DDD への異議は 2 月 15 日までに提出する必要がある。公表は 4 月である。10 月審議の新たな申請や変更は 8 月 15 日まで、ATC/DDD への異議は 9 月 15 日までに提出する必要がある。公表は 11 月である。異議がある場合は、次回の審議で再審査される。ATC Index への掲載は更新に合わせて、年一回、毎年 1 月に予定されている。3 月審議は翌年の 1 月から、10 月審議は翌々年の 1 月から反映される。

2 日目

(6) How to deal with combinations? ,Soveig Sakshaug

- ・ 生体内における活性物質が一つの場合は、単一の薬剤と定義し (セフカペン・ピボキシルなど)、活性物質が 2 つ以上の場合に合剤と定義する (アモキシシリン・クラブラン酸など)。
- ・ ATC4 レベルで異なる薬の合剤の場合、50 番台として分類する (例 : R01AD02 がプレドニゾロンで、R01AD52 はプレドニゾロンの合剤)。向精神薬のみ例外で 70 番台。
- ・ ATC4 レベルが同じ薬の合剤の場合、10、20、30 など、きりのよい番号をつける。

- ・重要な合剤の場合は、新たな ATC3, 4 レベルが作成されることもある (C09D はアンジオテンシン II 拮抗薬の合剤であり、C09DA は利尿薬との合剤、C09DB はカルシウム拮抗薬との合剤)。

- ・主な治療目的の方に ATC は振り分けられる (アンブリセントンとタダラフィルの合剤は、勃起不全薬ではなく肺高血圧の薬剤として分類される)。

- ・薬剤の優先度の「ランキング」が ATC の振り分けを決めることもある。

DDD

- ・合剤の DDD は、薬に含まれる活性物質の数によらず、1 Daily Dose と定義される。

- ・もし、主となる活性物質が明らかな場合は、その活性物質の DDD をそのまま使用する (例：アモキシシリン・クラブラン酸はアモキシシリンの DDD を用いる)。

- ・主となる活性物質がない場合、Unit Dose (=1 錠などの単位) を用いる。

- ・合剤の場合、そこに含まれる単一の薬剤の評価は困難になる (アモキシシリン・クラリスロマイシン・オメプラゾールの合剤など)。

(7) Measuring and monitoring of drug use: Application of the ATC/DDD methodology,

Soveig Sakshaug

- ・モニタリングを行うためには、薬剤は正しい ATC/DDD と紐づかななくてはならない。

- ・非公式な ATC コード、アップデートしていない、合剤の扱いが正しくできていない、力価の異なる同じ薬剤などが問題となっている。

- ・DDD を用いた指標には様々なものがあり、パッケージで売られている場合、DDD/package で計算を行う。

- ・DDD/1,000 inhabitants/day で表す場合、10DDD/1,000 inhabitants/day であれば、1 日に 1%の国民が薬剤を使用していることになる。ただし、DDD と同じ用量で使用されているかには注意が必要。

- ・ほかにも、DDD/inhabitants/year (5 DDD/inhabitants/year であれば、すべての国民が 5 日間内服しているという意味になる)、DDD/day (1,500,000 DDD/day であれば、1,500,000 人が内服したという意味になる)、DDD/patient per year (治療の強度 (DDD とどのくらい異なるか) を表すことができる)。

- ・Prescribed daily dose (1 日の実際の処方量) と DDD は乖離することがある。

- ・ATC/DDD は薬のモニタリング、薬の使用に対する介入、(副作用の情報と合わせることで) 安全性の確認、リストの作成などに利用できるが、「保険制度の見直し」などには原則的には使用してはいけない (日数、用法用量など、様々な要素が絡む)。

- ・DDD とは、"international compromise" (国際的な妥協) である。

(8) Use of ATC/DDD in statistics – focus on aggregated drug consumption data from

institutions, Hege Salvesen Blix

- ・ 誤った薬剤の使用法はすべての医療レベルにおける問題である。
- ・ 薬剤調査委員会と薬剤の使用法に関する研究は重要である。
- ・ 過去、医療レコードは比較研究に使用できなかったが、電子カルテの普及でその状況は変化した。
- ・ ATC/DDD は antimicrobial stewardship にとって非常に重要である。
- ・ 病院における研究の目的は、クオリティ改善・費用対効果の改善・透明性の提供、フィードバック、仮説の捻出である。
- ・ 患者への投与、処方行動というミクロな視点と、病院ごとの比較、国のデータ、国ごとの比較と言うマクロな視点がある。
- ・ ATC/DDD は薬剤統計、PPS、前向き・後ろ向き研究すべてに利用可能。
- ・ 単一施設における薬剤統計は、限られたエリア、限定された投与方法、処方者がそこまでいない、介入しやすいなどの面で非常にやりやすい。
- ・ 処方のばらつき、薬剤選択や投与量の変化、ガイドラインへの遵守率、介入効果の検討、新規薬剤の導入、不適切処方の把握などに役立つ。
- ・ 分母選びは重要 (DDD/1000 inhabitants per day, DDD/1000 patients day, DDD/ 100 admissions, DDDs/discharge, DDD/finish consultation episodes, DDD/100 bed-days (Bed-days の定義はどのように考えるか?))

- ・小児に DDD を使ってはいけないというルールはない（リミテーションはある）
- ・ DU 90%をみることでクオリティを評価する方法がある（Bergman U, et al. Drug utilization 90% -a simple method for assessing the quality of drug prescribing. Eur J Clin Pharmacol, 1998）
- ・高齢者のポリファーマシー問題に活用できる、抗菌薬処方をフィードバックする試みもある。

・問題点として、ATC/DDD の変更、ATC/DDD の設定されていない薬剤、DDD 通りに処方されていない問題がある。

- ・高齢者施設の国際比較は、施設のタイプが異なるので非常に難しい。
- ・まとめとして、ATC/DDD システムを使った研究は非常に有用だが、解釈には注意が必要。

(9) Working groups: ATC/DDD problems & Presentations from the working groups, Day 1 同様、事前に振り分けられた 6-7 人程度の参加者でグループとなり、2 日目の授業で解説された内容の設問に対して討議し、実際に ATC/DDD システムを活用した。

6. 総括

今回のコースは、ATC/DDD の基礎から応用までを網羅した講義、講義で得た知識を実際に

使用する機会となるグループワーク、また、過去に行われた薬剤疫学研究についての紹介など、薬剤疫学の知識を深めるにあたって充実した内容であった。また、講師や他参加者とディスカッションを通して他国の状況や今後の方針についての情報収集の機会を得ることが出来たことも貴重な機会であった。すでに ATC/DDD を用いた抗菌薬の分類集計を行っていたため、講義内容には復習になる部分も多かったが、逆に、事前の予備知識が理解の助けになったところも大きく、ワークショップへも積極的に参加することができた。今後、国際的な ATC/DDD が付与されていない薬剤を扱うにあたり、ATC/DDD の仕組みを知っていることは大きな助けになると考えられる。さらに、ATC/DDD を利用した実際の取組みをみることで、今後行われるサーベイランスや疫学研究にも、着想、手法、解釈などの面で収穫となったのではないかと考えられた。これらは我々の行っている抗菌薬の研究に限らず、その他の薬剤に係る医療問題にも応用可能であることから、個人的な知的資産としても価値があると思われた。現状、薬剤疫学という研究分野は国内であまり普及しているとはいえないが、本セミナーへは世界中から医療、製薬企業、行政など、多くの職種が参加していた。本分野が世界的に重要視されていることがわかり、薬剤疫学の有用性や発展性を肌で感じることもできた点もありがたかった。薬剤疫学は手法や結果の解釈に知識や経験を要するところがあり、今後、薬剤疫学に関わる多くの者が本セミナーなどで学習・ディスカッションの機会を得ることは、AMR 対策だけでなく、薬剤に関わる諸問題を解決するための一助になるのではないかと考えられた。また、AMR 臨床リファレンスセンターとしては、以前より

国内を中心に用いられる薬剤や、新規に開発された抗菌薬について、ATC/DDD の追加設定依頼を行っていた。今回、WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology とつながったことで、今後は適正使用に係る業務の一環として、正式に国内の ATC/DDD に対する意見の窓口として機能をもつことを検討すべきではないかと考えられた。

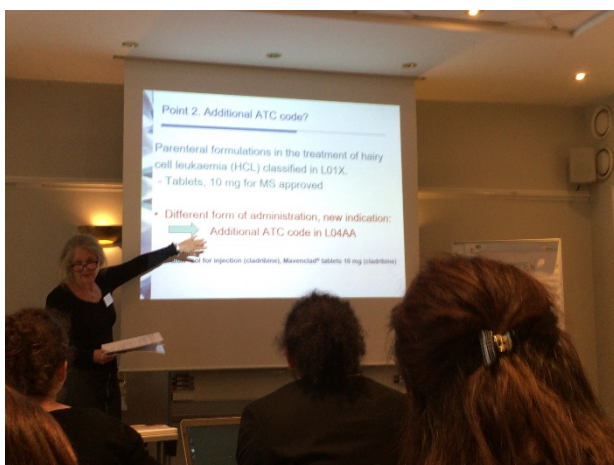


写真 1: 講義の様子



写真 2: 講師を務めた NIPH の方々と

7. Lecturers and advisers

Hege Salvesen Blix	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health
Kristine Plsen	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health
Solveig Sakshaug	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health
Mohammad Nouri Sharikabad	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health
Morten Andersen	Department of Drug Design and Pharmacology

Section for Pharmacotherapy
Faculty of Health and Medical Science
University of Copenhagen

Tove Granum

Technical staff from the WHO Centre

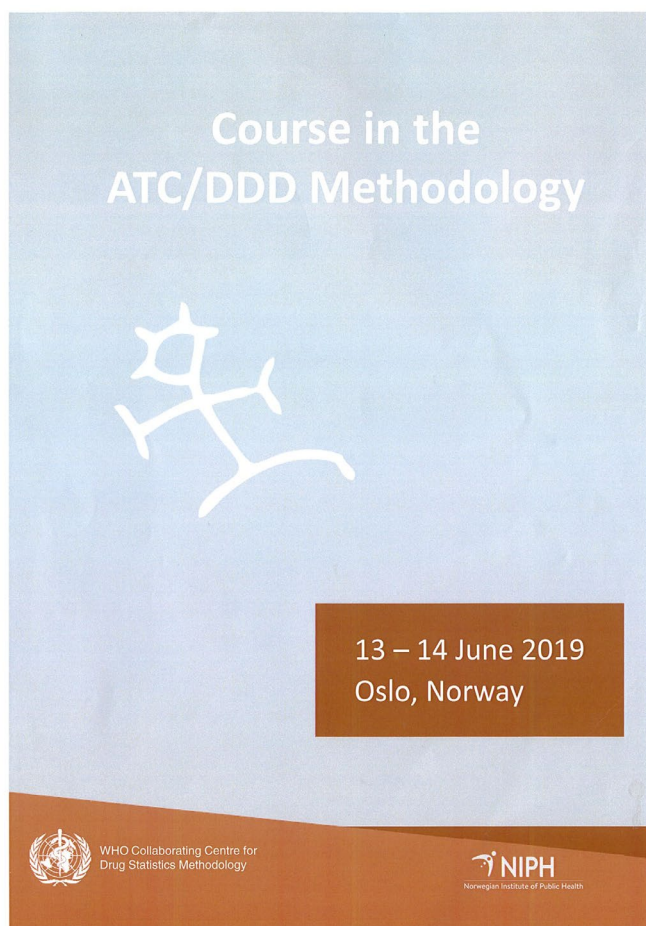


写真 3: コースで配られた教科書