

〔総 説〕

地域を支えるフォーミュラリを目指して ～医薬品評価方法の確立～

For a Formulary that can Support Communities
—The Establishment of a Drug Evaluation Method—

岡崎 敬之介^{*a, b}, 佐々木 忠徳^{a, b}

KEINOSUKE OKAZAKI^{*a, b}, TADANORI SASAKI^{a, b}

^a 昭和大学病院薬局

^b 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

Summary : Amidst the super-aging society the situation surrounding medical services is becoming increasingly serious, with such concerns as a dramatic increase in the number of elderly patients who need systemic treatment, and a lack of healthcare financial resources. What local base hospitals can do to continue providing “quality medical services” despite such a situation is to create a “formulary.” We believe that the promotion of formulary-based drug therapy can reduce the burden on local hospitals, clinics and pharmacies including family doctors and pharmacists, contributing to the implementation of a community-based care system. Since a selected pharmaceutical agent represents the drug therapy model in a region, drug evaluation and selection play the most important roles in creating a formulary. Such drug selection requires the following information: (1) Efficacy and safety information obtained through evidence (e.g. data on therapeutic and adverse effects), (2) economic efficiency information obtained by assessing the costs of a drug and overall treatment as well as cost-effectiveness, (3) reasonability information obtained through evaluation of the QOL of the target patients and the burden on healthcare providers, and (4) others (e.g. information from studies on issues of drug therapy or insured treatment in consideration of hospitalized care and ambulatory/regional medicine). Such information should be examined critically and evaluated appropriately to demonstrate the clinical usefulness of a drug, which is the very mission of a local base hospital to support communities. Our hospital uses the profiles of a drug and clinical studies for drug evaluation. With every drug approval, we critically review these profile sheets as the main information source along with other relevant materials, including interview forms, review reports, RMPs, guidelines, published papers, data on drug prices, and information on insurance treatments. After a hearing with the representative of a pharmaceutical company to identify issues through questions and answers, we make a pharmaceutical comment. The pharmaceutical comment addresses the drug efficacy, safety, economic efficacy, reasonability and other considerations, including the outline and result of drug evaluation as well as the final decision on drug selection and the conditions for each evaluation area. At the pharmaceutical affairs committee meeting held once every 2 months, we have discussions with physicians who have applied for placement as well as committee members engaged in various professions using the pharmaceutical comments as reference material for the committee. For the development of a formulary to support communities, we need to establish a drug evaluation method and work on the promotion of further information sharing with local hospitals, clinics and pharmacies. Herein we outline the evaluation method using a specific drug for osteoporosis as a case example requiring close cooperation between an acute care hospital and a local medical institution.

Key words : formulary, community inclusive care system, drug evaluation method, drug selection, regional medical care

要旨 : 超高齢化社会の到来に伴い、全身管理を必要とする高齢患者の激増、医療財源の不足など、医療を取り巻く環境は厳しさを増している。このような環境のもと、地域の基幹病院においては「質の高い医療」を提供し続けるために「フォーミュラリ」を構築し、これに基づいた薬物治療を推進することでかかりつけ医、かかりつけ薬剤師をはじめとする地域の病院や診療所、薬局の負担を減らし、地域包括ケアシステムの実践に貢献できると考えられる。

* 〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8
昭和大学病院薬局医薬品情報管理室
TEL : 03-3784-8467 FAX : 03-3784-8453
E-mail : k-okazaki@cmed.showa-u.ac.jp

評価選定した医薬品によって地域の薬物治療モデルを示すことにつながることから、フォーミュラリの構築においては、医薬品の評価選定が最も重要と考えられる。医薬品選定に必要な情報として、(1) 治療効果や副作用等のエビデンスから得られる有効性や安全性の情報、(2) 医薬品や治療全体にかかるコスト、費用対効果の評価から得られる経済性の情報、(3) 患者 QOL や医療従事者への負担の検討から得られる合理性の情報、(4) 入院診療から外来・地域医療を踏まえた薬物治療、保険診療における問題点を検討した情報などが挙げられるが、これらの情報を批判的に吟味し、的確に評価することによって、医薬品の臨床的有用性を示すことこそが地域を支える基幹病院の使命となる。昭和大学病院では医薬品プロフィールと臨床試験プロフィールを利用し、医薬品評価に役立てている。医薬品が承認される毎に、これらのシートを中心にインタビューフォーム、審査報告書、RMP、各種ガイドライン、関連公表論文、薬価情報、保険診療情報等を批判的に吟味した上で、企業担当者からのヒヤリングを実施し、質疑応答にて問題点を確認した後に、薬局コメントを作成している。この薬局コメントは有効性、安全性、経済性、合理性等についてまとめられ、それぞれのパートでの医薬品評価概要と結果、そして採否検討結論とその条件について記載している。2 か月に1 回開催される薬事委員会では、この薬局コメントを薬事委員会資料とし、採用申請医師ならびに多職種からなる薬事委員を交えて検討している。地域を支えるフォーミュラリ構築においては、医薬品評価方法を確立し、今後さらに地域の病院や診療所、薬局との情報共有化を図ることが求められる。本稿では急性期医療と地域医療との緊密な連携が重要となる疾患として骨粗鬆症分野の薬剤を例に、この評価方法について概説する。

キーワード：フォーミュラリ、地域包括ケアシステム、医薬品評価方法、医薬品選定、地域医療

はじめに

超高齢化社会の到来に伴い、全身管理を必要とする高齢患者の激増、医療財源の不足など、医療を取り巻く環境は厳しさを増している。日本においては超高齢時代を迎え、所得に占める医療費比率の増加とともに医療財源の確保が叫ばれる中、厚生労働省は、保険者である市区町村都道府県が、地域の自主性や主体性に基づき、地域の特性に応じた地域包括ケアシステムを作り上げていく必要を示している。

このような環境のもと、地域の基幹病院においては「質の高い医療」を提供し続けるために「フォーミュラリ」を構築し、これに基づいた薬物治療を推進することで、かかりつけ医、かかりつけ薬剤師をはじめとする地域の病院や診療所、薬局の負担を減らし、地域包括ケアシステムの実践に貢献できると考えられる。この地域包括ケアシステム時代の医療機関、調剤薬局を含めた薬局としての在り方として、経済性だけにとらわれない地域単位のフォーミュラリを構築し、地域の中で活用していくことが注目されてきている。

1. フォーミュラリとは

フォーミュラリとは、欧米の保険医療において出てきた概念で、米国 AJHP (Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65:1272-83) によると、「疾患の診断、予防、治療や健康増進に対して、医師を始めとする薬剤師・他の医療従事者による臨床的な判断を表すために必要な、継続的にアップデートされる薬のリストと関連情報」と定義されている。日本とは異な

り、欧米の医療保険では経済性を重視した推奨医薬品リストが作成され、標準薬として使用できる医薬品に限られている。このことによって医療費が抑えられるメリットが注目されており、この「使用できる医薬品リスト」のことをフォーミュラリと呼んでいる。

その他海外の例として、イギリスでは BNF (British National Formulary) があり、これは医師会が中心となり発行されている (Photo. 1)。BNF は、国民保険サービスが提供している国内の医薬品に関して、適応、禁忌、副作用、相互作用、価格に加え、医薬品の特徴や薬理学の幅広い情報、アドバイスなどで構成されている。

2. 昭和大学附属病院全体におけるフォーミュラリ構築の必要性と統括薬剤部のミッション

我々昭和大学統括薬剤部でフォーミュラリを構築



Photo.1 英国 BNF (British National Formulary) provided by NICE(National Institute for Health and Care Excellence)

する必要性を強く認識するようになった要因として、以下のことが挙げられる。①従来、各附属病院の医薬品採用は各薬事委員会で独自に決定していたため、採用医薬品がバラバラで統一されていなかったこと。②附属病院間で患者・医療従事者が縦横に移動するなかで、採用医薬品が異なることは、患者への説明、処方、調剤、服薬管理、服薬遵守への影響、医療安全など様々な面でリスク要因になっていたこと。③各地域で個々に薬物治療が実施されていたため、附属病院全体での連携が進まず、治療の標準化が遅れるとともに、さらに、地域の薬物治療の標準化に参画できない要因になっていたこと。④附属病院全体の採用品目数が多くなることから、共同購入などの対応が徹底されず、薬品購入費を削減できないとともに、在庫管理、医薬品マスターの管理が煩雑なために、管理のための経費や時間がかかり、経済的なデメリットとなっていたこと。

これらのことからフォーミュラリの必要性を強く感じた我々は「地域を支えるフォーミュラリを構築し、これに基づいた薬物治療を推進しなければならない」と強く考え、これを統括薬剤部のミッション（目標）とした。これにより薬物治療の標準化を図り、臨床的有用性の高い医薬品の使用を促進するとともに、医療費を抑制し、かかりつけ医、かかりつけ薬剤師をはじめとする地域の病院や診療所、薬局と連携することで医療の質の向上に貢献できると考えられる。また、この目標の達成こそが地域の基幹病院としての使命であり、社会のニーズに応えることにつながると考える。

3. フォーミュラリ構築に重要な 医薬品選定において評価すべき要素

フォーミュラリを構築する上で重要な医薬品選定

- | |
|---|
| (1)治療効果や副作用等のエビデンスから得られる有効性や安全性のデータ |
| (2)医薬品や治療全体にかかる費用対効果の評価から得られる経済性のデータ |
| (3)患者QOLや医療従事者への負担の検討から得られる合理性のデータ |
| (4)入院診療から外来・地域医療を踏まえた薬物治療、保険診療における問題点を検討したデータ |

Fig. 1 フォーミュラリ構築に重要な医薬品選定において評価すべき要素

において評価すべき要素を検討したところ、Fig. 1に示すように、(1)治療効果や副作用等のエビデンスから得られる有効性や安全性のデータ、(2)医薬品や治療全体にかかる費用対効果の評価から得られる経済性のデータ、(3)患者QOLや医療従事者への負担の検討から得られる合理性のデータ、(4)入院診療から外来・地域医療を踏まえた薬物治療、保険診療における問題点を検討したデータなどについて、行政や企業の評価データだけにとらわれることなく、批判的に吟味した上で、評価しなければならないと考える。

4. 昭和大学附属病院全体における医薬品採用と フォーミュラリ構築の流れ

昭和大学附属病院全体（全8病院）での医薬品採用とフォーミュラリ構築の流れをFig. 2に示す。

まず、医薬品が国内承認された後に、各附属病院担当者がそれぞれの薬局での評価を開始する。薬局長が各医薬品の企業説明を受けたのち、製薬企業は、事前説明会（ヒヤリング）を実施するための資料として、当院独自の「医薬品プロファイル」、「臨床試験プロファイル」と呼ばれる共通フォーマットと、当院既定の資料の提出を行う。請求した資料が揃い次第、企業と薬局担当者（薬局長、DI（医薬品情報管理室）担当者、病棟担当者など）とで事前説明会を実施し、「医薬品プロファイル」、「臨床試験プロファイル」に関する説明を受け、それらを批判的に検討する。

ヒヤリング後に薬局担当者が局内ブリーフィングを実施し、薬局による医薬品評価として、有効性・安全性・経済性・合理性等のポイントと採用に関する局内結論を作成する。この後、企業の営業活動が可能となり、診療科医師より、必要な薬剤について医師コメントとして有効性・安全性・経済性・合理性等のポイントが記載された医薬品採用願が申請される。

そこで2か月に1回薬事委員会を開催し、医薬品採用願、薬局による医薬品評価をもとに、多職種で構成される委員により採用に関して検討を行う。この検討結果をもとに、統括薬剤部は採用統一の観点からさらに検討するとともに、フォーミュラリの決定、改訂、確認を行った上で、統括する委員会で決定するというプロセスとなる。

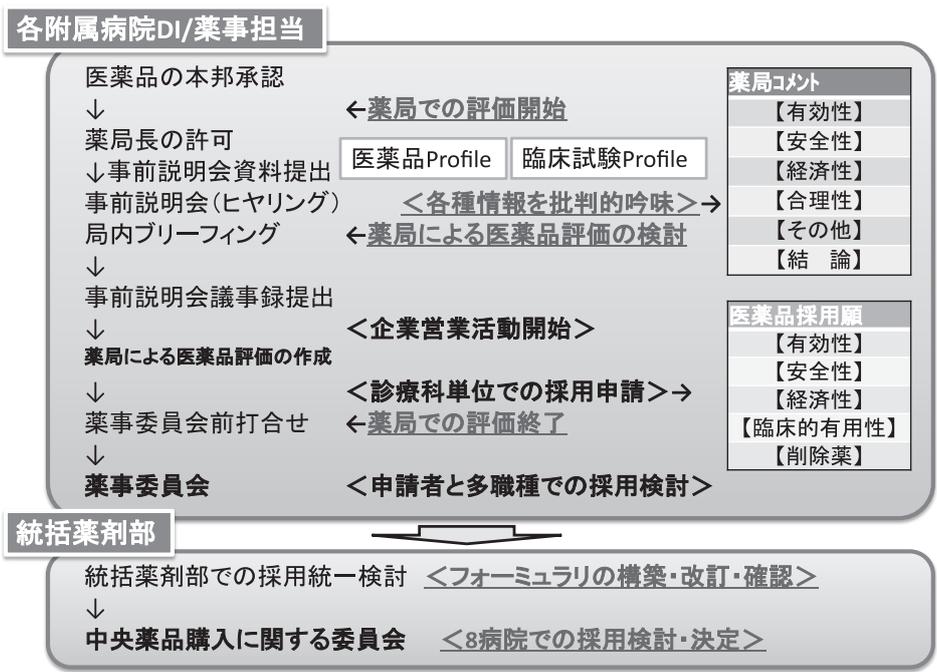


Fig. 2 大学附属病院全体における医薬品採用とフォーミュラリ構築の流れ

5. 骨粗鬆症における医薬品評価

今回、高齢化に比例して潜在的な患者数が多く、医療費・介護費増大の懸念がある疾患であり、さらに骨折予防リエゾンなど地域を包括したネットワークや取り組みによって骨折率や費用対効果に寄与することが報告されている骨粗鬆症に焦点を当てて、医薬品評価について例示する。骨粗鬆症の薬剤については種類が多いため、この疾患で最も汎用されているビスホスホネート製剤に絞って概説する。

5-1. ビスホスホネート製剤の有効性評価と問題点

有効性評価は臨床での薬物治療を念頭に、批判的に吟味することが重要である。Fig. 3に挙げた評価資料を評価し、問題点として、「多くの薬剤で、プラセボとの対照試験のみであることや、最新の標準治療薬と比較していない試験が多く、臨床的有用性を十分に評価できない」ことや、「主要評価項目が真のエンドポイントを反映していない」ことなどが挙げられる。内服の骨折リスクについて日本人を対象とした臨床試験を評価してみると、真のエンドポイントである骨折をプライマリとして評価しているものが少なく、サロゲートである骨密度を評価するものが多く見受けられた。

また、同成分の規格違いやプラセボを対照とした

試験が多く、実薬対照が少ないことから評価が難しいことが挙げられる。注射の骨折リスクについて日本人を対象とした臨床試験を評価してみると、骨折を主要評価としている試験でも、プラセボ対照試験が多く、実薬対照でも結果は非劣性である場合が見受けられる。国内、米国、英国の骨粗鬆症ガイドラインについては参考情報として評価を確認する。

5-2. ビスホスホネート製剤の安全性評価と問題点

安全性評価は臨床での副作用や疾患の対象患者を念頭に、批判的に吟味することが重要である。Fig. 3に挙げた評価資料を評価し、問題点として、「日本人での長期の安全性が十分に評価できない」ことや、「実薬対照や直接比較試験での安全性が評価されていないものが多い」ことなどが挙げられる。主に消化管障害、急性反応、顎骨壊死、腎障害など頻度の高い副作用や重篤な副作用で日本人を対象とした臨床試験を評価し、かつ実薬対照、長期での安全性を評価する必要がある。

5-3. ビスホスホネート製剤の経済性評価と問題点

経済性は臨床での使用期間・使用状況を念頭に検討することが重要である。Fig. 4に挙げた評価資料を評価し、問題点として、「最小単位の薬価でなく、実際に投薬される期間や組み合わせを考慮して、薬

・臨床での薬物治療や副作用や疾患の対象患者を念頭に、批判的に吟味することが重要。

有効性	安全性
<p>【評価資料】</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験プロファイル 医薬品プロファイル RMP 米国PI・REMS・欧州SPCなど <p>【問題点と注意点】</p> <ol style="list-style-type: none"> 日本人での試験例数が少なく、安全性が十分に評価できない。 日本人での長期の安全性が十分に評価できない。 想定される副作用(潜在的リスク)の発現までの使用経験がない。 実薬対照や直接比較試験での安全性が評価されていないものが多い。 臨床試験の脱落例の有害事象についての記載が少ない。 市販後の副作用データは販売実績など母集団の差が大きいと比較できない。 	<p>【評価資料】</p> <ul style="list-style-type: none"> 審査報告書 IF(臨床データパッケージ) 臨床試験プロファイル 国内外治療ガイドライン 臨床研究文献情報 <p>【問題点と注意点】</p> <ol style="list-style-type: none"> 多くがプラセボ対照試験のみであることや、最新の標準治療薬と比較していない試験が多く、臨床的有用性を十分に評価できない(実薬対照直接比較試験でなければ評価が困難)。 研究デザイン・解析対象が適切でない(非劣性試験, 非盲検試験, FAS, ITT)。 日本人でのデータが少ない。 主要評価項目が真のエンドポイントを反映していない。 優越性の差が、実臨床において臨床的有用性があると判断できる差でない。 対象患者が実際の疫学を反映していない(交絡因子が検討されていない)。

Fig. 3 有効性・安全性の評価資料と注意点

・臨床での使用期間・使用状況を念頭に検討することが重要。

評価資料
<ol style="list-style-type: none"> 保険薬事典・薬価検索サイト 中医協薬価資料(算定方式) 各種治療指針・レジメン集 保険診療上の取り扱い
問題点と注意点
<ol style="list-style-type: none"> 最小単位の薬価でなく、実際に投薬される期間や組み合わせを考慮して、薬価比較する(慢性疾患・カクテル療法・レジメン等)。 薬価だけでなく、用法に応じた医療費も検討が必要(来院回数等)。 入院投薬、外来投薬の医療費の違いを検討(DPC等)。 疾患に関わる医療費助成による患者負担の違いを考慮(高額療養費)。 医療経済的視点で検証する(海外文献では外挿が難しい)。

Fig. 4 経済性の評価資料と注意点

・臨床での使用状況を念頭に多角的に検討することが重要。

評価資料
<ol style="list-style-type: none"> 臨床試験プロファイル 添付文書・インタビューフォーム 国内外治療ガイドライン・最適化ガイドライン 関連病棟の医師・薬剤師・多職種とのディスカッション
問題点と注意点
<ol style="list-style-type: none"> 臨床での対象患者のコンプライアンスやアドヒアランスを考慮する。 対象患者の年齢層、性差、生活環境による問題を考慮する。 合併症がある場合に、併用される薬物療法との組み合わせを検討する。 既往歴がある場合に、考慮すべき薬物療法を検討する。 適応症が多くある薬剤とそうでない薬剤での適応範囲を考慮する。

Fig. 5 合理性の評価資料と注意点

価を比較する必要がある」ことや「薬価だけでなく、用法に応じた医療費も検討が必要である」ことなどが挙げられる。医療費については、受診回数や処方日数、検査頻度などによって影響するため、評価が難しいものの、疾患の長期性から1年あたりでの薬価を評価する必要がある。

5-4. ビスホスホネート製剤の合理性評価と問題点

合理性は臨床での使用状況を念頭に多角的に検討することが重要である。Fig. 5に挙げた評価資料を評価し、問題点として、「臨床での対象患者のコンプライアンスやアドヒアランスを考慮する」ことや「対象患者の年齢層、性差、生活環境による問題を考慮する」ことなどが挙げられる。経口製剤では、毎日服用する製剤、週1回服用、年1回服用する製剤など、製剤間のコンプライアンス比較、起床時の

立位、座位保持時間比較、特異的合併症の存在下での使用比較について評価する必要がある。

5-5. ビスホスホネート製剤の総括評価とフォーミュラリ構築 (Table.1)

5-1~4までのすべてを総合的に総括評価すると、現時点において、経口では、アレンドロン酸の週1回製剤が優れており、次にリセドロン酸の週1回製剤となる。座位・立位が維持できない場合やコンプライアンス不良患者、経口製剤特有の副作用発現が強く懸念される患者に用いることを前提にすると、注射では、アレンドロン酸の月1回(4週に1回)製剤が優れていると考えられ、次にゾレドロン酸の年1回製剤の順となることから、これらをビスホスホネート製剤の標準薬として位置付けることが可能となる。

なお、これらの評価は現時点一時点での評価である。有効性が変化する効能効果の追加、安全性が変化する国内外の行政や企業からの安全性情報の改訂や新規発出、経済性が変化する薬価改定や後発医薬品（オーソライズドジェネリック：AGを含む）、バイオシミラーなどの同成分薬の上市、合理性が変化する剤形／規格追加、その他DPCの対象などの保険診療上の改訂があるために、定期的に改訂していく必要がある。

6. 地域を支えるフォーミュラリの構築に向けて(Fig. 6)

今回、地域を支えるフォーミュラリについて、また昭和大学附属8病院での重要性やミッション、必要な医薬品評価方法について、骨粗鬆症の治療薬を例示しながら紹介した。今回検討したフォーミュラリの構築を地域の病院や診療所、薬局と共有し、連携するための理解と協力を得ることで、これに基づ

Table 1 ビスホスホネート製剤の総括評価

	一般名	製品名	有効性	安全性	経済性	合理性
経口剤	アレンドロン酸	錠5mg	○	○		
		錠35mg	○	○	○ジェネリック 医薬品	○
		経口ゼリー35mg				
	ミノドロロン酸	錠1mg	○	○		
		錠50mg				
	リセドロロン酸	錠2.5mg	○	○		
		錠17.5mg	○	○		○
			錠75mg			
エチドロロン酸	錠200mg					
イバンドロン酸	錠100mg					
注射剤	アレンドロン酸	点滴静注バッグ900μg		○	○ジェネリック 医薬品	○
	イバンドロン酸	静注1mgシリンジ	○			
	ゾレドロロン酸	点滴静注液5mg	○		○	○

フォーミュラリ構築と共有化

【骨粗鬆症フォーミュラリのBP製剤の選択】

ビスホスホネート製剤(内服)	第1選択	アレンドロン酸錠35mg (後発)	第2選択	リセドロロン酸Na錠 17.5mg(後発)
ビスホスホネート製剤(注射) 座位・立位が維持できない コンプライアンスが悪い		アレンドロン酸点滴静 注バッグ900μg (ジェネリック医薬品)		ゾレドロロン酸点滴静 注液5mg (ブランド医薬品)

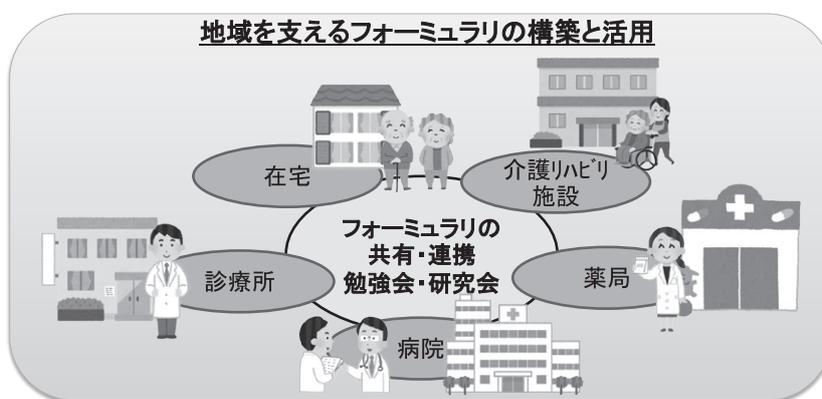


Fig. 6 地域を支えるフォーミュラリの構築

いた薬物治療を推進することができると思う。これこそが「地域を支えるフォーミュラリ」の構築につながるものであり、さらに発展させていきたいと考える。

利益相反 (COI) の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

[筆者略歴]

岡崎 敬之介

・学歴

2002年3月 昭和大学薬学部卒業
2004年3月 昭和大学大学院薬学研究科修士取得

・職歴

2004年4月 昭和大学病院入職
2005年4月 昭和大学病院附属東病院
2006年4月 昭和大学病院薬剤部 (病棟薬剤業務・医薬品情報業務に従事)
2012年4月 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 安全第二部に出向 (医薬品情報・医薬品安全対策業務に従事)
2014年4月 昭和大学病院薬局 医薬品情報管理室 (医薬品情報業務に従事)
2015年4月 昭和大学病院薬局 医薬品情報管理室室長として現在に至る

・学位

薬学修士

・研究分野

医薬品情報学, 病院薬剤学, 薬物治療学, 遺伝薬理学, 薬学教育

・所属学会ほか

日本医薬品情報学会 (医薬品情報専門薬剤師), 日本薬理学会, 日本医療薬学会, 日本病院薬剤師会, 東京都病院薬剤師会, 日本薬剤師研修センター認定実務実習指導薬剤師

佐々木 忠徳

・学歴

1979年3月 東京薬科大学薬学部薬学科卒業
2000年2月 昭和大学大学院薬学研究科博士取得

・職歴

1979年4月 昭和大学藤が丘病院
1996年4月 昭和大学薬学部助手
2000年4月 昭和大学薬学部講師
2002年7月 昭和大学薬学部准教授
2003年1月 亀田総合病院薬剤管理部長, 同病院薬剤部長, 同病院治験管理センター長
2015年4月 昭和大学統括薬剤部長, 同大学薬学部病院薬剤学教授, 同大学病院薬局長

・学位

薬学博士

・研究分野

薬局製剤学, 糖尿病, 薬物治療学, 薬物動態

・所属学会

日本薬学会, 日本医療薬学会, 日本薬剤学会, 国際薬剤師・薬学連合 (FIP), 米国ヘルスシステム薬剤師会 (ASHP)