

Ⅳ．地域フォーミュラリの実施ガイドライン(試案)

地域フォーミュラリの実施ガイドライン（試案）

ー地域フォーミュラリの作成・運営・評価に関するガイドラインー

作成：研究代表者 今井博久 東京大学医学系研究科地域医薬システム学講座

I. はじめに

この実施ガイドラインの目的は、わが国の地域医療においてフォーミュラリを作成、運営、評価、等々を実施する際の適切な方法を提示することである。

厚生労働省の指定研究班がわが国の地域フォーミュラリ実施の方法論開発に関する実証研究および理論研究を行い、多くの貴重な知見が得られた。指定研究班はそれらを活用して本実施ガイドラインを作成した。したがって、この実施ガイドラインは地域の医療に従事しているすべての関係者、とりわけ医薬品を処方する医師および提供する薬剤師に向けた内容になっている。

<地域フォーミュラリの定義>

- ・一般的には「地域の医療機関等において医学的妥当性や経済性等を踏まえて作成された医薬品集および使用指針」を意味するものとして用いられている。

- ・研究班の定義は「一定の地域における医師(会)および薬剤師(会)、その他医療関係者が協働作業を通じて共通の理解と了解を前提に作成され、地域の患者に対してEBMに則りながら有効性、安全性、経済性などの観点から総合的に最適であると判断され使用が推奨される医薬品集および使用指針」とした。

<地域フォーミュラリの理念>

- ・該当する地域医療全体において最新で最良の科学的なエビデンスに従って医学的妥当性や医療経済性等を踏まえて「標準的な薬物治療」を実施し、治療を享受する患者のアウトカムを最良の水準にする。

＜地域フォーミュラは公開されパブリック・ドメインの位置付け＞

・地域フォーミュラに関する情報は、原則的にパブリック・ドメインの性格を有し、関係者に向けてすべて公開され共有の情報とする（個人情報などは除く）。

Ⅱ. 目的

本実施ガイドラインの目的は、わが国の地域医療においてフォーミュラを作成、運営、評価、等々を実施する際の適切な方法を提示することである。「はじめに」で先述した通り、厚生労働省の指定研究班でわが国の地域フォーミュラ実施の方法論開発に関する研究を展開し(*1)、多くの貴重な知見が得られそれを活用して本実施ガイドライン(試案)を作成した。

地域医療におけるフォーミュラの目標は、地域のすべての患者に対して有効性、安全性、経済性などの観点から科学的な根拠を踏まえて総合的に最適であると判断される医薬品が使用され患者アウトカムを最も良い水準にすることである。すなわち、医師の恣意的な医療行為を回避し EBM(Evidence-based Medicine)に則って有効で効率性に優れた標準的な薬物治療を安全かつ安定して実施することである。地域フォーミュラが目指すものは、例えば診療所の外来治療と病院の入院治療の間で整合性ある薬物治療を一貫して行い、また非専門医でも一定の水準を保つ薬物治療を行うことができ、更には安定供給および品質が担保された医薬品を医師が処方できる、そうした地域医療システムの構築である。

根拠に基づいた医学 (EBM) が 1990 年代に提唱されその概念と利用が北米や欧州で盛んになり、今や世界中で診療上の意思決定ツールとして普及している(*2)。わが国の地域医療の現場でも EBM の方法論に則って適切な診療を実践することが期待されている。EBM の考え方が広く普及浸透したことは、医師の診療行為が間違った習慣や製薬企業の宣伝の影響などにより陥っていた不正確な状況から格段に改善されてきた。医師の処方行動に関する多くの研究から「医師が必ずしも最新で最良で最善の処方行動を実施するとは限らない」(*3)ことが明らかにされ、その改善策のひとつとして診療ガイドライン作成、コクランライブラリーの活用、EBM の卒前卒後教育などが進められている。

こうした背景もあり、先進諸国では医薬品の使用方法に焦点が当てられ多くの施策やルールが設けられている。とりわけ医薬品フォーミュラの施策は近年いちじるしく進められ、英国では 1940 年代から地域フォーミュラの作成が各病院で始まり、その後 1980 年代より各 GP 診療所で地域フォーミュラが作成され、現在は州や郡で患者への処方において効率的に運営されている。NICE が 2014 年に

「ローカル・フォーミュラリの策定と改定に関するガイドライン」を発行した(*4)。わが国でも5～6年前から病院におけるフォーミュラリが行われるようになったが、確立した方法論はなかった。今回の研究班が実施した質問票調査によると、地域の診療所や薬局と連携せずに単独で病院が実施したフォーミュラリは地域に普及せず、逆に整合性がない薬物治療が行われてしまっている状況が明らかになった(*5)。今回の調査の自由記載からの意見では、地域で関係者の間でコンセンサスがなく、了解や周知が不足し信頼関係が構築されない中で「病院が単独で実施するフォーミュラリはかえって業務量が増えている」、「病診連携の観点から紹介先との処方を統一させる必要がある」、「入院の際に診療所からの処方薬から変更しなければならない」、が目立った(*6)。また、ある病院におけるフォーミュラリでは先発医薬品が採用されている(*7)なども明らかになった。更に本研究班の海外調査からはフォーミュラリに先発医薬品を採用している国は無いことが示された。こうした状況であるため、わが国の医療において標準的で適切な地域フォーミュラリの実施方法の確立は必要であり、本実施ガイドライン（試案）を提示する目的はそこにある。

施策として地域フォーミュラリを実施するためには、全国規模で一律に行うための枠組みが必要である。詳細は後述されるが、厚生労働省の委託により各都道府県では「後発医薬品の安心使用促進のための協議会」を設置し、患者や医療関係者がジェネリック医薬品を安心して使用できる環境づくりのための検討が行われている。この枠組みを活用することが期待される。該当する地域の実情に応じた検討や取り組みを検討する場として十分に機能するであろう。

Ⅲ. 作成

(1) 作成者：誰が作成するのか

1) 地域における作成組織の編成

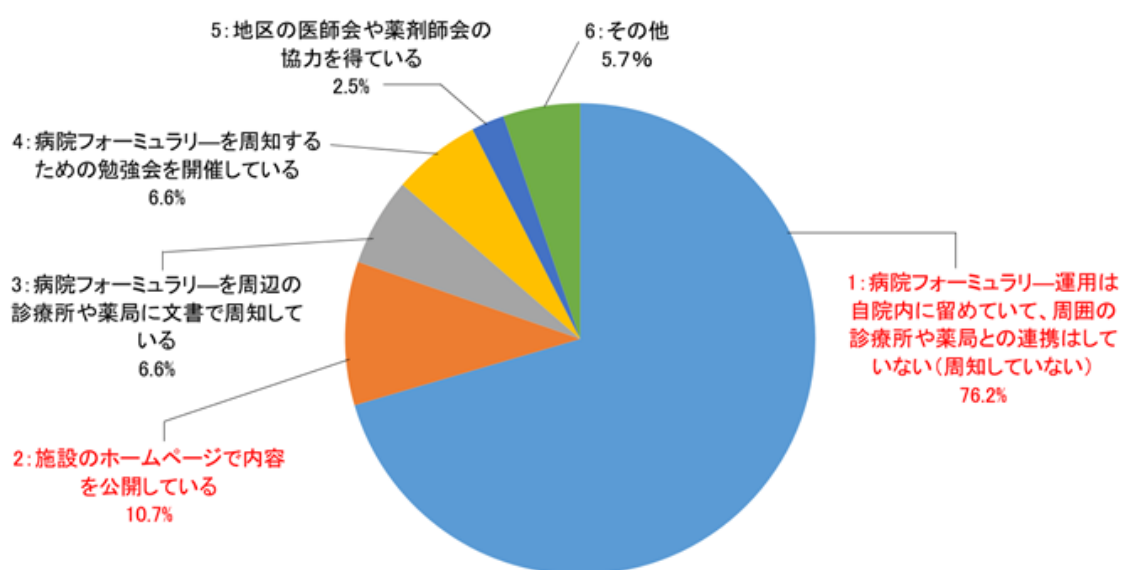
地域医療で使用されるフォーミュラリを作成する場合、地域には複数のステークホルダーが存在するため単独に病院内で使用するフォーミュラリ作成の場合と違って簡単ではない(下図参照)。地域でフォーミュラリが広く使用され、実施する意義を見出せるように、ステークホルダーの間で理解と了解が前提になり、それを保証するような組織編成にする必要がある。

	院内フォーミュラリ	地域フォーミュラリ
作成者	院内の医師や薬剤師	地域の医師（会）、薬剤師（会）、中核病院
ステークホルダー（意思決定者）	少ない （理事長・オーナー、薬剤部長など）	多い （診療所、薬局、中核病院、地域保険者、自治体など）
管理運営	病院薬剤部	薬剤師会（医師会）
難易度	易	難
地域の医療経済への影響度	小さい	大きい

地域医療におけるフォーミュラリは、処方する地域の医師（会）、病院の医師、医薬品を調剤し提供する薬剤師を含む組織で作成されるのが望ましい。諸外国の地域フォーミュラリはほとんどがこうした組織で作成されている（*8）。地域のフォーミュラリを作成するには作成組織のメンバーには該当する医師会の医師の参加が必須である。医師会の会長や副会長、関連理事、専門医の委員など何れか医師が加わるべきだろう。また地域の中核病院や主要な病院の内科系部長、薬剤部科長などの参加があれば尚一層よい。地域の薬剤師会に関しても会長や副会長、理事、関連委員などが加わるべきだろう。詳細な薬剤の比較などは専門的な担当医師、担当薬剤師が具体的な作業を実施する。詳細な薬剤の比較などは専門的な担当の医師、薬剤師が具体的な作業をする。地域医療を担うステークホルダーの考え方を広く反映させ、公正性、平等性、透明性を可能な限り担保した意思決定ができるようにする。このようなメンバー構成により地元の地域医療事情をきめ細かく反映させられ、地域の診療所医師および病院医師の考え方や意見を吸い上げて地域全体におけるフォーミュラリ作成に生かすことが可能となる。実際、わが国で先行して地域全体でフォーミュラリを実施している地域（ex. 山形県酒田地区）では市郡の医師会の会長、薬剤師会の会長が参加した作成の組織で採用する医薬品選考の検討が行われ、さらには作成するプロセスでは主だった地域の診療所の内科、整形外科、耳鼻咽喉科のそれぞれの医師などにヒアリングを実施し様々な意見の収集を行いフォーミュラリ作成に直接的、間接的にそれぞれの意向を反映させて作成された（但し、ステークホルダーの考えや意向を鵜呑みにせず、EBMの観点を基本とし、現実の処方実態を踏まえて作成する）（*9）。このような作成組織の編成することによって実施および運営における地域フォーミュラリの理解と周知が促される効用もあり、地域医療全体で使用するフォーミュラリを作成するにはこうした組織編成が必要不可欠である。

勝手に病院および病院グループが単独でフォーミュラリを作成することは避けるべきだろう。「地域」の観点が失われ、地域医療全体で標準的な薬物治療の推進

という理念が間違いなく阻害される。これまで国内のいくつかの病院内で実施されているフォーミュラリでは、病院内の関係者のみからなる組織の編成で作成された。そのため病院内の事情でフォーミュラリの医薬品選考が行われ、DPC 病院では価格が評価点になり、民間で収益優先する方針の病院（または病院グループ）では薬価差益が主要評価点になり易く、本来の地域フォーミュラリの理念とは異なる医薬品選考が行われている可能性も完全には否定できない。また病院内だけの意思決定であるため、そのフォーミュラリは地域との連携が無く、理念となる整合性ある薬物治療は実施されず、そのため薬物治療の効率と効果がおざなりにされ、患者アウトカムの高い水準が望めない。現在、わが国における病院で実施されているフォーミュラリは、今回の調査（下図）で連携の実態が明らかになった。残念ながら9割近く（86.9%）が自らの病院内のみのフォーミュラリ運用に陥っており、地域フォーミュラリの理念とは程遠く、地域の他の病院、診療所、薬局にほとんど浸透していなかった（*5）。現状では、地域との連携が無く、その理念の整合性ある薬物治療は実施されず効率が悪く、患者アウトカムの高い水準も望めず「標準的な薬物治療の推進」とはかけ離れた状況であった。



こうした状況を踏まえて、地域フォーミュラリを作成する際には地域医療を担っている診療所医師、薬局薬剤師、行政や地域保険者などのメンバーも含めた組織編成にしなければならない。そうすることで地域医療を担うステークホルダーの考え方を広く反映させ、公正性、平等性、透明性を可能な限り担保できる意思決定が円滑になされ、該当する地域全体で有効に活用できるフォーミュラリが作成され運営されるだろう。

地域医療におけるフォーミュラリ作成組織構成（案）

委員のメンバー
医師会医師
中核病院医師
薬剤師会薬剤師（病院薬剤師）
地域保険者（職域保険者）
行政（ex. 薬務課）

2）わが国の施策上の枠組み

地域の医療事情をきめ細かく反映させるには、市郡医師会の医師や薬剤師会の薬剤師、市町村保険者などからなる作成組織で地域フォーミュラリが作成されるのが望ましく、また実施方法も本ガイドラインに則って行われることが期待される。そうすることで恣意性が回避でき、スタンダードな作成、運営、評価、等々が可能になる。さらに全国規模で統一性ある実施方法としては、例えば、全国の都道府県にある「後発品使用促進協議会」の枠組みを活用することが考えられる（*10）。この枠組みを使用し都道府県で地域フォーミュラリに関する指針や方法などを示し、施策を推進する母体とするのが望ましい（ex. 県薬務課などが事務局担当）。

都道府県では、厚生労働省の委託により「後発医薬品の安心使用促進のための協議会」を設置し、患者や医療関係者がジェネリック医薬品を安心して使用できる環境づくりのための検討が行われている。地域によって、普及啓発用のガイドブックの作成や講演会の実施、ジェネリック医薬品に関するアンケート調査の実施、薬局等における取扱品目リストの作成等を実施している。現在、38 の道府県で協議会が設置されており（令和 2 年 3 月末現在時点/厚生労働省調べ）、各都道府県の実情に応じた検討、取組が行われている。

上流では都道府県の「後発医薬品の安心使用促進のための協議会」とし、地域フォーミュラリの実施単位は、ステークホルダーの意思疎通が円滑にできる市郡医師会毎の単位か、あるいは第一次医療圏か第二次医療圏としてもよい。また、使用する地域フォーミュラリは市郡医師会毎に作成してもよいし、より大きな単位としては第三次医療圏あるいは都道府県内で同等の内容の地域フォーミュラリでも問題ない。

3) COI 管理（利益相反管理）

利益相反（Conflict of Interest; COI）とは、信任を得て職務を行う地位にある人物（医療関係者、研究者など）が立場上追求すべき利益・目的（利害関心）と、その人物が他にも有している立場や個人としての利益（利害関心）とが、競合ないしは相反する状態のことをいう。地域フォーミュラリ作成では、具体的には外部（ex. 製薬企業）との経済的な利益関係等によって、医薬品の選考過程で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう。公正かつ適正な判断が妨げられた状態としては、特定企業の優遇、資料データの改ざん等の状態が考えられる。利益相反への対応を明確に公正かつ適正な判断が損なわれないようにする。

具体的な方法としては、地域フォーミュラリの作成組織の編成前に、作成に関わるメンバーの候補者から経済的 COI の自己申告を組織の責任者を担う者へ提出してもらい、作成組織への参加の適否を検討する。ガイドラインの内容と関連する企業/団体等からの資金提供、経済的な厚意の提供などを受けたことがあった、または公正な判断を損なう関わりがあったなどの候補者は地域フォーミュラリの作成上のいかなる役割も担わない、などの対応が厳密に履行されなければならない。地域フォーミュラリに関連する COI の視点から、作成の中立性が担保できるか否か、外部からの疑念の対象にならないかについて、作成組織の責任者らが十分検討を行った上で、適切な人物を選出する必要がある。

（1）COI 管理の方法(*11)

- ☐ COI を有するメンバーをリーダーにしない。
- ☐ COI を有するメンバーを全メンバーの 2/3 以上にしない。
- ☐ 必要に応じて、COI を有するメンバーの役割制限を施す。
- ☐ 多様なメンバー構成にする。
- ☐ 作成時には、特定の人物の意向が反映しないような合意形成方法をあらかじめ検討し準備する。

（2）作成メンバー等の選定と作成過程における役割分担・役割範囲の決定

COI 申告内容に基づき、地域フォーミュラリの作成メンバー等の選定および作成過程における役割分担・役割範囲を決定する

（3）COI に関する情報管理と開示

COI の管理と対応に関する事項は、地域フォーミュラリを作成した際に公開す

べきである。ただし、個人別に収集した COI 申告書は秘匿すべき個人情報が含まれている可能性があるため、例えば地域フォーミュラリ作成の統括委員会などにおいて厳重に管理し、地域フォーミュラリ公開後、次の改訂までの間は保管する。

本研究班の調査では、病院内で使用される地域フォーミュラリの作成時には、大学病院やその他の病院で治験等に関わった医師が該当の製薬企業の医薬品を強く推奨した、特定の製薬企業と日常的に深く交流している医師がその企業の医薬品がリストから漏れることを反対した、などの事例が数多く明らかになっている。地域医療で使用する地域フォーミュラリの作成では、その影響が非常に大きいため厳格な COI 管理の対応が必須となる。なお、具体的な対応として「COI 管理チェックリスト」を使用するとよい(*12)。

(2) 対象医薬品（対象疾患）：何を対象にするのか

地域フォーミュラリの対象医薬品は、現実的にわが国の地域医療を担う中心的な存在である診療所医師や二～三百床程度くらいまでの中小病院が処方する医薬品が主となる。すなわち、一次医療から二次医療で治療される疾患用の医薬品であり、日常的疾患（Common Disease）に処方される医薬品である。これらの疾患の多くは慢性疾患である。また、政府の「新経済・財政再生計画/改革行程表 2020」の資料(*13)において「生活習慣病治療薬の費用面も含めた適正なあり方」について必要な措置を講ずるとされており、これらの治療薬が対象医薬品に含まれるだろう。なお、この資料には 2022 年度までの工程としてフォーミュラリのガイドライン策定が記載されている(*14)。

大学病院や大規模病院などで主に使用する特殊な医薬品、希少疾病用医薬品、また発売間もない新薬、あるいは数年程度しか経過していない先発医薬品は対象にならない。こうした医薬品は、診療所医師や中小病院にとって使用頻度が多くなり、大学病院や大規模病院では個々の専門医などがそのときの複雑な臨床判断に従って使用するため地域医療における地域フォーミュラリの医薬品にあまりなじまない（なお、大学病院や大規模病院においても高血圧、脂質異常症、糖尿病などの日常的疾患への医薬品は入院および外来診療で当然処方されている）。また、例えば地域でがん治療を実施する際にがん連携パスなどにより抗腫瘍薬や治療関連の医薬品の地域フォーミュラリが作成されれば標準的な薬物治療が推進され、患者にとっても地域医療にとっても効果的で効率的である。地域フォーミュラリが

広く普及した段階には、抗腫瘍薬や治療関連の医薬品、先発医薬品、発売間もない新薬などは対象になるかもしれないが、わが国の現状の地域フォーミュラ黎明期ではまだ対象医薬品にならず、次の段階での対象医薬品になるだろう。

地域フォーミュラに採用される医薬品の主要な選択観点である、有効性、安全性に並んで重要な経済性の観点から価格がリーズナブルな後発医薬品（ジェネリック医薬品）が対象医薬品になる。後発品が販売されていない医薬品に関しては先発医薬品が対象となる場合があるだろうが、それ以外は原則的には後発医薬品が地域フォーミュラの採用医薬品になる。欧米の地域フォーミュラを概観するとすべてが後発医薬品であった(*15)。その一方で先発医薬品の使用が禁止とはされていない。地域フォーミュラの先進国である英国では診療所で使用される地域フォーミュラに先発医薬品はなく、病院でのそれでは例外的に使用されているのみである。フランス、ドイツ、カナダでも地域フォーミュラは後発医薬品から構成される。

（３）作成手順：どのように作成するのか

1) 地域フォーミュラリの実施マニュアルの作成手順

既に作成する組織編成および対象医薬品（対象疾患）を説明した。そうした準備が整ったら具体的に作成に取り掛かる。ここでは典型的な対象医薬品を例に挙げながら、わが国の医療状況になじみ地域の医療関係者に受け容れられる適切な地域フォーミュラリの実施マニュアルを作成しているの、併せて作成手順に関して参考にしてほしい。

欧米の地域フォーミュラリ作成では、採用医薬品の検討会議に向けて基礎的な資料作成は薬剤師が担当し、検討会議において医師が臨床的な観点から意見を述べ、また検討会議の中では参加メンバーがディスカッションしながら採用薬が決定されている場合が多い。このアプローチは、基本的に処方する医師および調剤し服薬指導管理する薬剤師との協働作業により作成されることを意味している。先進諸国で行われている作成方法を参考としつつ、わが国の医療体制に受け入れられる、実効性ある作成手順がよい。基本的には、メンバーの薬剤師が基礎的な資料作成を準備し、事前にメンバーの医師に提示し、本会議で自由なディスカッションを経て選定するプロセスが円滑な作業になる。

具体的にどのような効能の医薬品分野における同種同効薬を検討するかを決める。前述した通り、一次医療から二次医療で治療される疾患用の医薬品が対象医薬品になり、日常的疾患（Common Disease）の薬物治療が中心になる。また、国の施策の要請などからも勘案すると生活習慣病薬などが対象になるだろう。欧米の地域フォーミュラリにおいても同様な医薬品群が対象になっている。生活習慣病薬、抗アレルギー薬、抗炎症鎮痛系薬、その他など合計 19 種類の薬効群について本研究班がモデル・地域フォーミュラリを作成しパブリック・ドメインとして公開しているので、わが国の地域フォーミュラリの黎明期の現状ではそれを利用すればよいだろう。それらには科学的な根拠となるエビデンスが記載され、効能、有害事象、価格などの項目を比較した表が添付されているため一定の科学性や妥当性を担保した地域フォーミュラリとして利用できる。地域医療に従事している多忙な医師や薬剤師が白紙状態から地域フォーミュラリを作成するのは現実的でない。公共財的に無料で利用できるようにモデル・地域フォーミュラリが提示されているので基礎的な資料として利用し、もし地域の作成担当者らが何か追加したい医薬品を有するならば比較項目を追加して設けてもよいし、また最新情報（エビデンスや副作用報告など）を付け加えてもよく、臨機応変に対応すればよい。

2) 具体的な例

つぎに具体的な医薬品を例に取り上げて説明したい。生活習慣病薬における地域フォーミュラの医薬品分野では、糖尿病薬、高血圧薬、胃潰瘍薬などがあるが、ここではARB(アンジオテンシン受容体拮抗薬:Angiotensin II Receptor Blocker)の略称)を例として取り上げて作成手順を解説する。表1はARBの比較表である(*16)。薬剤師は医薬品の専門家として同種同効の候補医薬品について効能、薬物動態、有害事象(論文検索も実施)、価格などの情報収集に長けているため、こうした比較表は薬剤師の作業として作成されるのが望ましい。地域フォーミュラ作成の組織のメンバーによる議論の中でこの比較表を使用し、実際に処方する医師が現場の患者における臨床的な有効性、使い易さなどの観点から意見を述べ、また薬剤師も含めたメンバーの間で代謝酵素の影響(安全性)、リーズナブルな薬価(経済性)といった観点についてもディスカッションし総合的に優れている医薬品を選択する。この例示では、最終的にテルミサルタン、オルメサルタン、カンデサルタンが第一推奨医薬品とされた。地域の医師らの考え方の多少の相違があり、採用医薬品、推奨の順序などが異なっても問題ない。当然、ある程度の幅が生じるだろう。EBMに則っても現実では差が生じる。

(表1)

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)フォーミュラ								
推奨	第1推奨						第2推奨	
	テルミサルタン		オルメサルタン メドキシミル		カンデサルタン シレキセゼル		アジルサルタン	
一般名	GE:テルミサルタン錠		GE:オルメサルタン錠		GE:カンデサルタン錠		GE:なし	
代表的な製品名	先発:ミカルディ錠		先発:オルメテック錠		先発:プロプレス錠		先発:アジルバ	
標準的1日薬価	12 ⁷ ~27 ² 円(40mg/日)		16 ⁷ ~29 ³ 円(20mg/日)		17~45 ¹ 円(8mg/日)		140 ² 円(20mg/日)	
効能・効果	高血圧症		高血圧症		①高血圧症 ②軽度～中等症高血圧症 ③ACE阻害薬が適切でない慢性心不全(軽症～中等症)		高血圧症	
用法	1日1回 経口投与		1日1回 経口投与		1日1回 経口投与		1日1回 経口投与	
用量	1回40mg(最大:80mg)		1回10~20mg(最大:40mg)		①の場合:1回4~8mg(最大:12mg)		1回20mg(最大:40mg)	
半減期(hr)	20.3±12.1(40mg,普通錠)		7.5±1.2(40mg,OD錠,水で服用)		α:2.2±1.4(4mg,普通錠,投与1日目) β:9.5±5.1(同)		12.8±1.3(40mg,普通錠)	
特許など	・承認用量での降圧効果が高い ・代謝にCYP2D6関与がない(相互作用が少なくない) ・米国及び米国では心臓血管系以外の副作用の報告が承認されている ・口腔内静脈錠(OD錠)が発売されており、服用しやすい(GEのみ)		・承認用量での降圧効果が高い ・代謝にCYP2D6関与がない(相互作用が少なくない) ・口腔内静脈錠(OD錠)が発売されており、服用しやすい		・日本において、高血圧症だけでなくACE阻害薬の投与が適切でない場合の軽症～中等症の慢性心不全の適応、高血圧症の小児適応(1歳以上)の適応も承認されている ・口腔内静脈錠(OD錠)が発売されており、服用しやすい(GEのみ)		・日本での最大用量40mgにおいては、他のARBより降圧効果が高いとの報告がある ・高血圧症のみの適応症であり、ARBの中で唯一GEが発売されていない	

解説
有効性・安全性 日本では2011年4月時点で、7種類(アジルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、ロサルタン)のARBが発売されている。 ・日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン2019」¹⁾は20国以内のガイドライン²⁾において最も多く採用されている。 ・米国心臓協会(AHA)のガイドライン³⁾ではアジルサルタンは他のARBと比較して、24時間自由行動下血圧測定における血圧降下作用があるとの記載がある。(ただし、米国で承認されているのはプロドラッグである) 推奨の理由 有効性・安全性、各薬の特長(上記)、処方実績を考慮し、第1推奨をテルミサルタン、オルメサルタン、カンデサルタン、第2推奨をアジルサルタンとした。 ・なお、成人の高血圧症に対するフォーミュラであることに留意して欲しい。 推奨薬以外のARB部について 下記の情報に基づきフォーミュラには掲載していないが、地域・施設別の処方実績などに応じて掲載は可能と考えられる。 ●イルベサルタン: 日本では高血圧症の適応のみであるが、英国及び米国で「2型糖尿病及び高血圧を有する腎疾患」への適応も承認されている。ただし、「2型糖尿病及び高血圧を有する腎疾患」に対する用量は300mg/日であり、日本での承認用量200mgを超えている。 ●バルサルタン: 日本では1日1回(6歳以上)の高血圧症、英国及び米国では「心不全」(心臓病薬)にも適応が承認されている。一方、半減期が約1日2回(日本では承認外)の投与が必要な症例もある。 ●ロサルタン: 日本では高血圧症に加え、「高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病腎症」にも適応が承認されている。半減期が約1日1回、降圧効果より腎保護作用を目的に使用される頻度が高い。

<参考文献> 1: 日本高血圧学会: 高血圧治療ガイドライン2019 2: 日本腎臓学会、エディタール・カンデサルタン(CND)診療ガイドライン2018 3: 日本循環器学会/日本心不全学会/日本ガイドライン・学会・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版) 4: 日本循環器学会: 急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版) 5: 日本老年医学会: 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015 6: AHA: Scientific statement on resistant hypertension - Detection, evaluation, and management (2018)	本フォーミュラは2021年5月28日時点の添付文書・インタビューフォーム・薬価などに各ガイドラインを参考に作成していることに留意されたい。
--	--

降圧剤は日常診療で最もよく使用され、患者数も多い。そのため地域における高血圧の薬物治療が適切に実施されなければならない、また数多くある診療所と中核病院で使用する降圧剤が同一の患者で相違することを避けるために、地域フォーミュラ作成のプロセスでは該当する地区の診療所の循環器科専門医の意見を複数聴取する方法もよいだろう。先行した山形県酒田地区においては臨床現場の、いわゆる効き具合や副作用の発現など、の実感について診療所の循環器科専門医からヒアリングを行った(*17)。一覧表作成時のエビデンスとしては様々な資料(Pubmed、診療ガイドライン、インタビューフォーム、PMDA 等)を使用した。地域フォーミュラ作成の議論の場では、医師を中心に薬剤師らとディスカッションを行い、場合によっては保険者も交えて総合的に判断する。山形県酒田地区における議論では、先発医薬品のアジルサルタン(アジルバ)が地域シェア分析の情報によると比較的多く使用されていたが、同等の効能であるにも関わらず価格が後発医薬品の6~7倍であり、地域フォーミュラ作成の検討委員会でも価格差が問題になり議論された。テルミサルタンはEBM上の文献(効能、有害事象など)および実地医家の支持などから総合的に判断されて第一推奨医薬品として選択された。次いでオルメサルタン、カンデサルタン、イルベサルタンが議論になり、文献、効能、価格、現状の使用シェアなどから前二者が総合的に高く評価され第二、第三推奨医薬品として選択された。同様な作成プロセスを経て他の医薬品分野における同種同効薬の候補医薬品の中から採用薬を決める。

3) 地域事情を反映させる

例えば、山形県酒田地区では作成する際には主だった診療所の医師からも事前に意見聴取を行った。内科、整形外科、耳鼻咽喉科の診療所医師などが地域地域フォーミュラ作成に直接、間接的に関与し、有意義な意見を得て地域地域フォーミュラ作成に反映させることができた(*9)。

本実施ガイドラインの標準的な手順に則って地域フォーミュラが作成され実施されることが期待される。その一方で、国土が南北に列なり生活習慣がかなり異なり、塩分摂取量からがん罹患率に至るまでの疫学データに大きな相違がある日本では、地域フォーミュラはEBMに則りながらも「地域に基づいた」薬剤選択が望ましいだろう。本研究班では、英国のようにナショナル・地域フォーミュラを設定し強制的に使用させる施策はわが国の様々な事情、すなわち歴史、医療制度、地理的要因、国民感情などを勘案すると無理だろう、という考え方で一致していた。

こうした点を踏まえると該当する地域の医療状況に精通していない民間の営利

会社（ex. 大手調剤薬局チェーン会社）が画一的に受託して地域フォーミュラリを作成するのは、現状のわが国の医療事情を考えるとかなり無理があり現実的でない。他人任せの地域フォーミュラリを地域の診療所医師が使用するとは考えられない。地域の医師や薬剤師の意向を反映し地域事情に根差した、愛着を生む地域フォーミュラリを作成すべきだろう。そのような意味において上述した山形県酒田地区のプロセスが概ね妥当と考えられる。外部の営利会社が作成したものは避け、また地元の医師（会）が関与せず薬剤師（会）のみが中心になって作成したもの、中核の病院が単独で作成したものなどは、地域で使用する地域フォーミュラリとしては殆ど普及しない。実際、研究班が調査したところ、病院が自らの理由で作成した地域フォーミュラリはすべて地域に普及していなかった。

4）製薬企業の評価：採用医薬品を提供する製薬企業の評価

地域全体の医師、薬剤師、そして何よりも患者にとって最適な医薬品集となるのが「地域フォーミュラリ」である。それは、単純に病院内で使用される院内フォーミュラリと比べると影響が非常に大きい。地域フォーミュラリは「地域から信託を受けた存在」になるため、安定供給や品質が担保されなければならない。該当の医薬品に関して、例えば海外からの原薬の品質に問題が生じたため供給が不可能になった、という状況になれば地域フォーミュラリへの信頼は損なわれ二度と使用されなくなる。そこで、地域フォーミュラリの採用医薬品を提供する製薬企業に関して安定供給や品質の観点から評価する必要がある。例えば、山形県酒田地区の地域フォーミュラリでは該当する医薬品が安定供給されるのか、品質が保証されるのか、危機管理体制が整備されているか等々について厳密に評価分析を実施した。すなわち、そうした内容を反映する評価基準（主要評価項目、副評価項目；表 2）を設定し、該当する医薬品を製造する製薬企業に質問票を送付しデータを収集した。データを整理し酒田地区薬剤師会の検討委員会で公平性、透明性、明示性を担保しながら評価基準の主要評価項目および副評価項目に従って審査を実施した。

(表 2)

主要評価項目		a 大変優れている	b 優れている	c どちらともいえない	d 優れていない
(Ⅰ) 安定供給	原薬のソースの数 (国名の開示)	3つ以上	2つ	1つ	非開示
	自社工場(グループ工場含む)での製造	国内自社グループ工場での製造	海外自社工場	他社工場	非開示
	地域シェア(酒田地区での現在使用順位)		使用量 上位4メーカー	使用量 5位以下メーカー	
	物流センターの数	東日本、西日本 それぞれ1つ以上	東日本、西日本 いずれかに2つ以上	1つ	
	酒田地区の担当営業所、支店の所在地	山形県内	東北内	東北外	
	メーカー在庫の月数	3か月以上	2か月以上3か月未満	1か月以上2か月未満	1か月未満
(Ⅱ) 品質	原薬の査察	粗原薬までの査察	最終原薬までの査察	自社での実施なし (他社が実施)	非開示、把握していない
	無包装状態の安定性	問題なし			問題あり
	適応相違	適応相違なし			適応相違あり
	印字	両面へ薬品名印字 (片面は成分名と 含有量併記であればOK)	片面のみ薬品名印字	薬品名刻印	識別コードのみ
	AG		原薬と製造ラインまで同一	前者以外 全ての製剤	
(Ⅲ) 価格	2段階の薬価	一番安い		高い	
	3段階の薬価	1番目に安い	2番目に安い	3番目に安い	

副評価項目		a 大変優れている	b 優れている	c どちらともいえない	d 優れていない
バラ包装			あり		なし
割線(先発にないが後発にある場合)			あり		なし
OD錠の有無			あり		なし
分割後の印字			分割後どちらにも薬品名印字		そうではない
販売中止品目の割合(%) (販売中止品目/発売品目)		0%	～10%未満	10%以上～20%未満	20%以上

審査で最も重視されるべきは、安定供給および品質である。安定供給の項目では原薬の調達先が複数の国であれば有事の際に供給できる、地震や災害時の生産中止のために事前に他社へ製造承認を複数の工場に与えている、自社で製造工場を有している(工場を持たず包装と販売を行う製薬企業を避ける)等を高く評価した。品質では、不純物が混入しないように自らが粗原薬や最終原薬の調達先の査察を実施している、先発医薬品との適応相違がない等を高く評価した。こうした評価項目や重み付けを設定した理由として、国内の後発医薬品の原薬調達国(18年3月末時点 厚生労働省調査)は仕入れ先企業数では中国(18.5%)、韓国(17%)、インド(16%)、イタリア(14.8%)の順となっており、今回の新型コロナウイルス感染を考えると安定供給には複数の原薬調達先(国々)を確保することが重要と判断したからである。地震や災害を想定すれば東日本と西日本の2つに分散されて要れば供給遮断が回避できる可能性が高くなり、また自社の工場があれば様々な点で責任を持って製造できると判断した。これらの理由により、原薬調達国などの「情報開示」できないと回答した製薬企業の医薬品は最初から対象外として落と

した。日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会が積極的に「情報開示」を進め、また厚生労働省も原薬調達で危機管理を重視しており、それに逆行する非開示の医薬品は採用外とした。

IV. 実施

1) 開始方法

本研究班が公開したモデル・地域フォーミュラリでは約 20 の医薬品分野の推奨医薬品を提示した(*18)。しかしながら、地域医療において地域フォーミュラリを開始する際には、一度に 20 種類程度で始めるのは避けた方が無難だろう。大きくない地域医療の単位であっても様々な診療所や病院があり、一気呵成に実施すると混乱が起きやすい。概ね数種類から 5 種類程度から始め、地域の診療所や病院、薬局、老健、特養などへの周知を医師会広報、薬剤師会広報などを通じて十分に行いながら徐々に進めるのが望ましい。会報での周知も繰り返し行う必要がある。地域の医師会ならびに薬剤師会のホームページに掲載し広く周知すべきだろう。先行した山形県酒田地区では、2～3 か月毎に 2 種類程度の地域フォーミュラリの推奨医薬品を決めてステップバイステップで進めていった。地域フォーミュラリの展開速度は、地域の医療事情に合わせて 1 回にいくつかの推奨医薬品にするのか、間隔をどの程度にするのかは地域医療単位の規模、医師会内部の緊密度、薬局事情などを勘案しながら決めるのがよい。

2) 薬局での対応

現状の後発医薬品の使用促進では、後発医薬品であっても変更不可でない限り後発医薬品が調剤されて患者に渡される。これと同様に地域フォーミュラリの医薬品分野と同じであれば、薬局で地域フォーミュラリの推奨医薬品が調剤され患者に手渡されるように決めておくことが望ましい。地域の薬剤師会のみならず調剤チェーン、ドラッグストアの調剤部を含めて周知の徹底を行う。

3) 運営と更新

地域フォーミュラリを作成し、実施した後は、絶えず更新が必要になる。それゆえ地域フォーミュラリは動的な性格を持つ。地域フォーミュラリは先発医薬品の特許が切れた後に販売される後発医薬品が対象医薬品になるので、時間の経過と共に後発医薬品が常に出現し、それを地域フォーミュラリに採用するか否かの検討を行い、採用されれば更新の手続きを行い、地域の医師、薬剤師など関係者に周

知することになる。さらに既存の地域フォーミュラリ採用薬において価格の変動、品質低下の発表、有害事象の報告などがあれば地域フォーミュラリから除外するのか否かの検討も生じる。臨機応変に更新するか、毎年決まった時期の定期更新にするのか等地域フォーミュラリに採用の推奨医薬品の更新があり、可能ならば1～2回/年の更新作業が期待される。

こうした運営や更新などの作業を担う運営の責任主体を明確にしておかなければならない。一般には、前述した地域フォーミュラリ作成の組織(ex. 地域フォーミュラリ委員会)がそのまま運営の責任主体になるのが最もよいだろう。運営の組織内では、更新に向けた資料や比較表の準備は薬剤師(会)、地域フォーミュラリ実施関連の評価は医師(会)などと役割分担を決め、定期的な会合を開催し円滑な運営を行うことが期待される。

V. 評価

地域フォーミュラリが導入され標準的な薬物治療が実施される影響を定量的に評価することが望ましい。導入前に臨床指標(クリニカル・インデケーターズ)や臨床アウトカムの項目を設定し、1年あるいは2年間毎に項目の数字を収集し分析すると、地域の医療に与えた影響を評価できる。山形県酒田地区では国民健康保険組合および後期高齢者医療広域連合の協力を得て地域フォーミュラリの採用医薬品の数量変化を検討し、どのような医薬品で減少、増加したのかを分析した。また調剤情報共有システムを使用してリアルタイムにデータ入手し評価した(図1と表3)。地域フォーミュラリを導入する場合、国民健康保険組合および後期高齢者医療広域連合、協会けんぽ等の協力を得て定量評価を実施することが期待される。その結果を踏まえ地域フォーミュラリ採用医薬品が増加していなければ、原因を検討し課題解決を目指す。例えば、処方医師や薬局薬剤師に情報伝達が不足していれば地域フォーミュラリの周知を強化する、など対策を講じる。また、医療経済的な分析も実施する。医療費の適正化も地域医療の重要なテーマであり、地域フォーミュラリ導入による医療経済上で効率的に標準的な薬物治療が実施されているか評価すべきだろう。

(図 1)

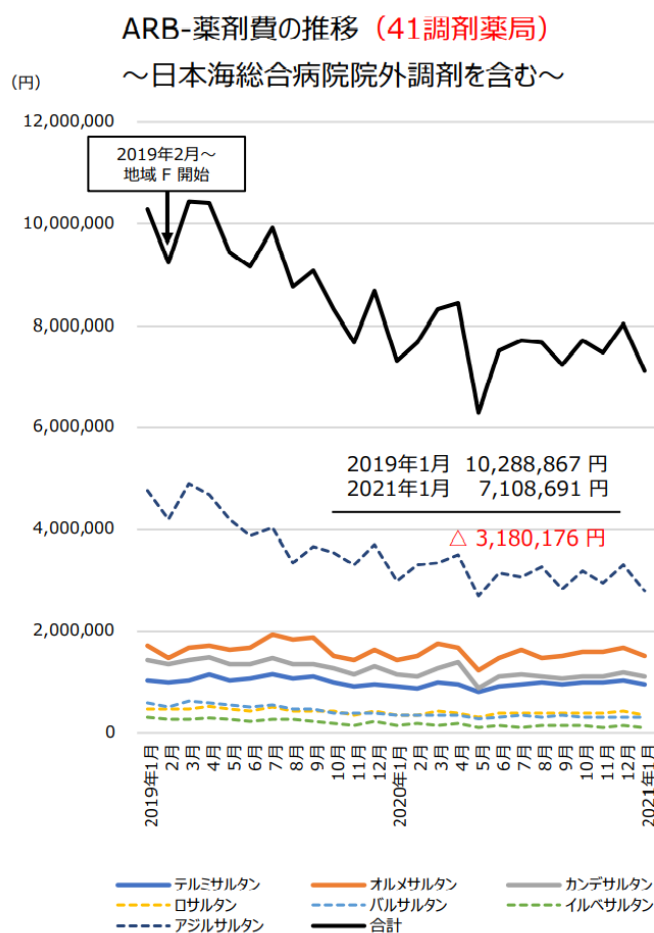


図 1 は山形県酒田地区の例である。この ARB のデータ分析は、高額な先発医薬品のアジルサルタンの金額が減少し、地域フォーミュラリの推奨医薬品のテルミサルタン、オルメサルタン、カンデサルタンの総計が概ね横ばいで、地域フォーミュラリの導入前後で薬剤費は 3,180,176 円の減額になったことを示している。

下表は山形県酒田地区の地域フォーミュラリの主だった医薬品の合計薬剤費を評価したものである。調剤情報システムを活用してデータ解析を行った。こうしたデータ解析の作業を行い、医療経済的な評価の実施が期待される。

(表 3)

年間薬剤費比較（41調剤薬局）

	2019年	2020年	年間差額
PPI	131,707,644	123,775,463	7,932,181 円
ARB	111,508,174	91,415,223	20,092,951 円
α-GI	9,816,112	8,515,257	1,300,855 円
statin	91,712,834	79,945,030	11,767,804 円
ビスホスホネート製剤	22,361,239	17,616,354	4,744,885 円
ヒスタミンH ₁ 受容体拮抗薬	96,629,004	84,042,836	12,586,168 円
合計	463,735,007	405,310,163	58,424,844 円

47調剤薬局の年間節約費用推計 73,031,055 円

(41調剤薬局のシェア率を80%と仮定して)

(調剤情報共有システムより)

VI. おわりに

地域フォーミュラリの実施はわが国に不可欠な施策である。すでに多くの先進諸国で導入され円滑に運営されている。これまでのように感と度胸の恣意的な診療、製薬企業に左右される商業的な薬物治療など前近代的な医療から脱却し、早急にわが国でも「標準的な薬物治療の推進」に直結する制度を導入し効果的な効率的な地域医療の方法を構築し、多職種専門職と連携しながら無駄のない現代的な体制にして行かなければならない。世界で超高齢社会が最も早く到来し最高の長寿国であるわが国において「地域包括ケアシステム」は地域の医療介護生活の全般に関する重要なコンセプトである。地域包括ケアシステムは、高齢者が自分の住み慣れた地域で「住まい」「医療」「介護」「予防」「生活支援」が切れ目なく一体的に提供される体制とされ、これは利用者側からの観点であり、医師を始めとして薬剤師、薬剤師、生活支援者、行政担当者、地域保険者といった提供者側からの観点で見ると「多職種連携の機能発揮」となる。地域医療において診療所、病院、訪問診療、慢性期施設、特養などの高齢患者に対して医療と介護の実践の場としてその垣根を取り除いて横断的に同一の医薬品を使用して標準的な薬物治療を実践すること、すなわち地域フォーミュラリを導入実施することは、まさに「多職種連携の理

念」を実現することに繋がるものであり、地域包括ケアシステムの構築に大きく貢献するものである。地域フォーミュラの導入は喫緊の課題であり、早急に実践へと歩み始めるべきだろう。

<参考資料>

1. 本報告書 令和2年度厚生労働科学特別研究事業（課題番号 20CA2020）報告書 p. 1-p. 267
2. David L. Sackett , Sharon E. Straus, et al. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. Churchill Livingstone. 2000/2/15 ISBN-13 978-0443062407
3. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? JAMA. 2000 Jan 19;283(3):373-80.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Developing and updating local formularies. Medicines practice guideline [MPG1] Published: 14 March 2014 Last updated: 28 October 2015.
<https://www.nice.org.uk/guidance/mpg1>
5. 本報告書 令和2年度厚生労働科学特別研究事業（課題番号 20CA2020）報告書 p. 22
6. 本報告書 令和2年度厚生労働科学特別研究事業（課題番号 20CA2020）報告書 p. 31-80
7. <https://www.showau.ac.jp/SUH/departement/support/pharmacy/formulary.html>
8. 本報告書 令和2年度厚生労働科学特別研究事業（課題番号 20CA2020）報告書 p. 128
9. https://nihonkaihealthcare.net/wp/wpcontent/uploads/2020/04/pdf_fomyu

rari2.pdf

10. <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/gskaigi/working/dai5/siryoku3.pdf>
11. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3 p. 28
12. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3 p. 31-33
13. <https://www5.cao.go.jp/keizaishimon/kaigi/special/reform/wg1/20210427/sankou3.pdf> p. 42
14. <https://www5.cao.go.jp/keizaishimon/kaigi/special/reform/wg1/20210427/sankou3.pdf> p. 44
15. 本報告書 令和2年度厚生労働科学特別研究事業（課題番号 20CA2020）報告書 p. 209-227
16. 本報告書 令和2年度厚生労働科学特別研究事業（課題番号 20CA2020）報告書 p. 209
17. Personal letter
18. 本報告書 令和2年度厚生労働科学特別研究事業（課題番号 20CA2020）報告書 p. 209-227

◎Q&A

Q1：地域フォーミュラリとは何ですか？

A1：地域フォーミュラリとは、一般的には「地域の医療機関等において医学的妥当性や経済性等を踏まえて使用が推奨される医薬品集および使用指針」を意味するものとして用いられています。地域フォーミュラリについて本研究班の定義では「一定の地域における医師(会)および薬剤師(会)、その他医療関係者が協働作業を通じて共通の理解と了解を前提に作成され、地域の患者に対してEBM(Evidence-based Medicine)に則りながら有効性、安全性、経済性などの観点から総合的に最適であると判断され使用が推奨される医薬品集および使用指針」としています。

Q2：地域フォーミュラリの目的は何ですか？

A2：目的は該当する地域医療全体における最適な薬物治療の推進です。すなわち、医師の恣意的な医療行為を回避しEBMに則って有効で効率性に優れた標準的な薬物治療を安全かつ安定して実施するためです。例えば、診療所外来治療と病院入院治療の間で整合性のある薬物治療を一貫して行い、非専門医でも一定の水準を保つ薬物治療を行うことができ、また品質および安定供給が担保された医薬品を医師が処方できる、地域医療システムの構築が目的になります。医師の処方行動に関する多くの学術研究から、医薬品の使用は「科学的でない様々な理由」「製薬企業の強いプロモーション」などに影響を受けてしまい「医師が必ずしも最新で最良で最善の処方行動を実施するとは限らない」ことが明らかにされており、地域のすべての患者にスタンダードで適切な薬物治療を提供することを目的にしています。

Q3：医師は自由に処方できなくなりますか？

A3：いいえ、従来通りに処方できます。地域フォーミュラリはあくまで使用を推奨する医薬品集という位置付けになっています。

Q4：地域フォーミュラリでは経済性が最優先された医薬品を使用しますか？

A4：いいえ、地域フォーミュラリは当然ながら患者の治療において有効性、安全性の観点から使用する医薬品が検討され、さらに経済性の観点も含めて総合的に評価された医薬品集であって、最安価な医薬品が必ず採用されているわけではありません。

Q5：地域フォーミュラリの医薬品はどのように採用決定されますか？

A5：簡単に説明しますと、主にプライマリケアでよく使用され、また後発医薬品が存在する医薬品群が対象になります（バイオシミラーあるいは特殊な場合もあります）。その同種同効の医薬品群の各医薬品を比較し原則的に EBM の観点で検討されます。その際には、有効性、安全性、ひいては経済性などの主な項目でレビューした比較表が作成され、地域フォーミュラリの作成委員会（構成者は地域の医師（会）・薬剤師（会）・保険者など関係者）のディスカッションを通じて地域における最適な薬物治療の実施を目的として合理的に医薬品が採用決定されます。

Q6：地域フォーミュラリの実施主体はどのようになりますか。

A6：現時点ではそれぞれの地域状況によって実施主体はいくつかのパターンが考えられます。地域の医師会や薬剤師会の地域単位で実施する際はその医師会、薬剤師会または行政などが実施主体になり、そこで組織される地域フォーミュラリ作成運営委員会などで運営されるべきでしょう。地域医療連携推進法人があればその法人が実施主体となるでしょう。また、厚生労働省から委託された都道府県による後発品使用推進協議会による実施（推進）主体も考えられます。その場合は一次医療圏や二次医療圏の地域単位で実施主体が組織されると効率的な運営ができるでしょう。

Q7：地域フォーミュラリと病院で行われているフォーミュラリはどのような関係になりますか。

A7：わが国では数は少ないですが先行して病院内におけるフォーミュラリが運用されています（調査結果：1～2%の実施率）。本研究班で実態調査を実施したところ、病院が単独で行っているフォーミュラリは地域の診療所や他病院への普及はほとんどなく、地域の診療所医師は否定的な考えを抱いていることが明らかになりました。今回の研究班の実証研究により、病院のDPC制度による薬剤費抑制、系列病院の薬価差益獲得など病院中心の論理により導入した場合は、むしろ病院診療と診療所診療の薬物治療の繋がりを阻害してしまうことも示唆されました。したがって、勝手に単独で病院が地域フォーミュラリの作成および実施することは避け、地域医療全体でコンセンサスを得て、共通の理解と了解を通じて協働作業を行うことによって地域フォーミュラリを実施する関係性を構築すべきでしょう。
