



TMG

戸田中央医科グループ
Toda Medical Group

TMG

フォーミュラリー構築手順書

改訂第 6 版 2020 年 9 月 23 日

(初版 2017 年 4 月 8 日)

戸田中央医科グループ 薬剤部
フォーミュラリーワーキンググループ

内容

フォーミュラリーとは	3
目的	3
定義	3
戸田中央医療グループのフォーミュラリーの特徴	3
期待される活動と成果	4
現状の課題と対策	4
組織づくり ; フォーミュラリー検討ワーキンググループ	4
構築方法	8
概要	10
新規作成	11
1. 評価対象疾患・薬効・薬剤の決定	11
2. 評価項目の設定	11
3. 論文抽出	11
4. 臨床論文の評価	16
5. 同程度量の設定	20
6. その他の評価	22
7. 優先順位付け	23
8. 要約シート (A4 サイズ 1 枚) の作成	24
9. 要約スライド・エビデンス集の作成	25
メンテナンス	28
導入・運用方法	30
地域連携	31
地域連携方法	31
他の病院・施設とのフォーミュラリー連携	32
地域薬局・診療所との連携	33
参考資料	34

フォーミュラリーとは

目的

重症例・難治症例・稀少疾患症例には高価でも有用な治療を提供できる環境を維持するために、有効性と安全性が同等な既存治療にて疾患のコントロールが可能な症例には、費用を考慮して薬剤を選択することを目的とする。

効果的で経済的に医薬品を適正使用するための院内・地域の採用医薬品の絞り込みを本質とし、同種同効薬の中で最も効果的で安価な薬剤の処方促す。

定義

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為に必要な、継続的にアップデートされる薬のリストと関連情報のことである¹⁾。

関連情報には医薬品を適正使用するための戦略（コスト削減も含む）、病院内の第一選択薬、同効薬比較、同等量換算、ガイドライン情報などが含まれる。処方に対して絶対的な拘束力があるわけではなく、必要かつ正当な理由があれば、フォーミュラリー収載医薬品以外を使用することができる²⁾。

戸田中央医科グループのフォーミュラリーの特徴

臨床論文を基に客観的な医薬品評価を行うことで、患者背景の確認と医薬品の適応、同等量の設定、優先順位付けが可能となっている。本構築方法は、継続的にフォーミュラリーを更新する為に有用な方法のひとつであり、先発医薬品・後発医薬品を含めて客観的に医薬品の選択順位を付ける事ができる。さらに、共通の構築方法を用いるため、戸田中央医科グループ（以下、TMG）所属病院や地域の各施設に共通のフォーミュラリーを導入する事ができる。

期待される活動と成果

- ・患者の生活の質向上
- ・客観的な根拠に経済性を含めた医薬品の適正使用の推進
- ・フォーミュラリー策定領域の拡大による医療費削減と医療資源適正化
- ・地域連携による地域の医療安全向上と医療資源適正化
- ・フォーミュラリー策定を通じた薬剤師の医薬品・薬物治療評価能力の向上

現状の課題と対策

- ・地域への拡大；統一した説明書を作成し、他病院の導入を補助する。
- ・構築者の不足；フォーミュラリー構築・更新を通じて教育する。
- ・作業時間の確保；対外的に学術・経営領域の成果を示す。

組織づくり；フォーミュラリー検討ワーキンググループ

フォーミュラリーの新規領域の拡大と維持の為には継続的に医薬品・薬物治療を評価する体制を構築する必要がある。TMGでは、更なる活躍の場と能力向上の機会を提供する目的で、各種専門領域の認定保持者や専門病棟の担当者で医薬品・薬物治療の評価能力を有する薬剤師をフォーミュラリー検討ワーキンググループ（以下、WG）の主メンバーとして選定した（図1）。また、持続可能な組織とする為に将来の主メンバー候補として各施設に1名、副メンバーを選定する予定である。

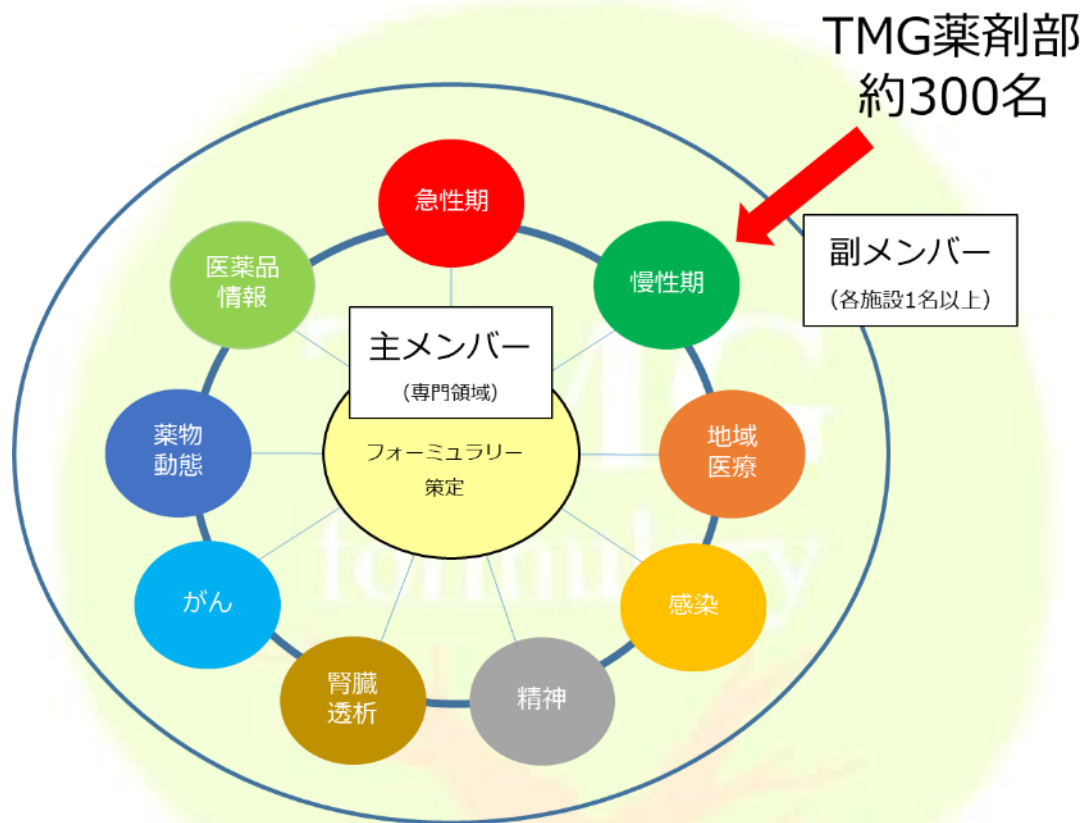


図1 フォーミュラリー検討ワーキンググループ メンバー模式図

・WG 業務内容

主メンバーの業務内容はフォーミュラリーの発展に必要な次の内容とした；評価スキルの向上、フォーミュラリーの新規領域の作成と維持、フォーミュラリーの運用状況（薬剤費や使用量）の調査（医薬品使用実態調査）、フォーミュラリー該当薬剤の使用量のモニタリングと維持の為の活動、フォーミュラリーに関連する学術発表、副メンバー等 TMG 薬剤部員の教育（図2）。なお、評価スキルの熟練度に応じて担う業務が異なる（図3）。

WG 主メンバーによるフォーミュラリーの作成は、フォーミュラリーの内容を A4 サイズにまとめた「要約シート」と「エビデンス集」の作成とする。各病院はフォーミュラリーの要約シートとエビデンス集を参考にし、各地域・病院の

患者層に適した推奨薬剤を選定する。後発医薬品のメーカー選定は各病院の採用可能品の中から各病院が選定する（図4）。

WG 副メンバーは自身の評価スキルの向上や、フォーミュラリーに関連する情報の窓口としての役割を担う。フォーミュラリーの内容を理解し、自施設の経営者や医師への説明要員という役割も担う。



図2 WGの役割

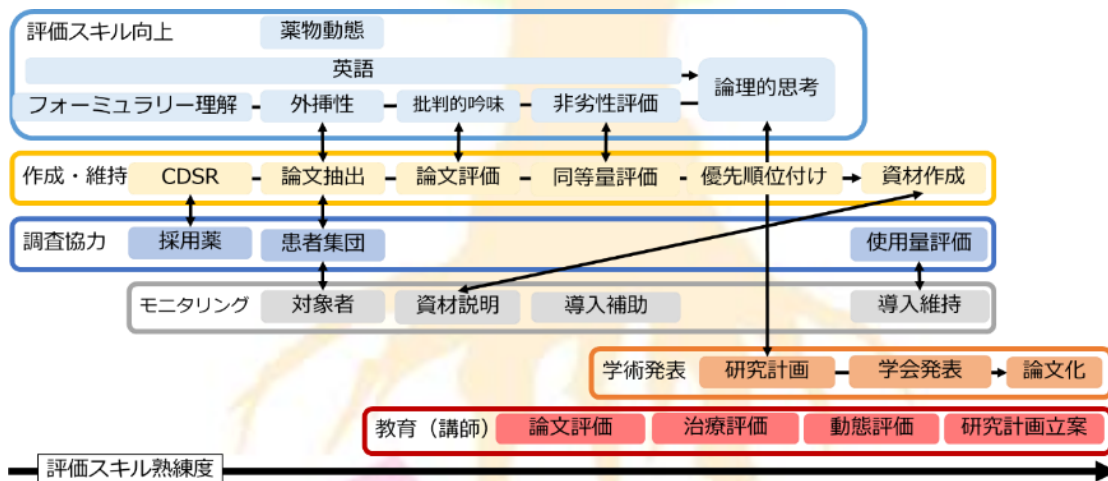


図3 評価スキル熟練度に応じた業務内容の推移

矢印は業務の関連性を示す。CDSR：コクランデータベースシステムティックレビュー

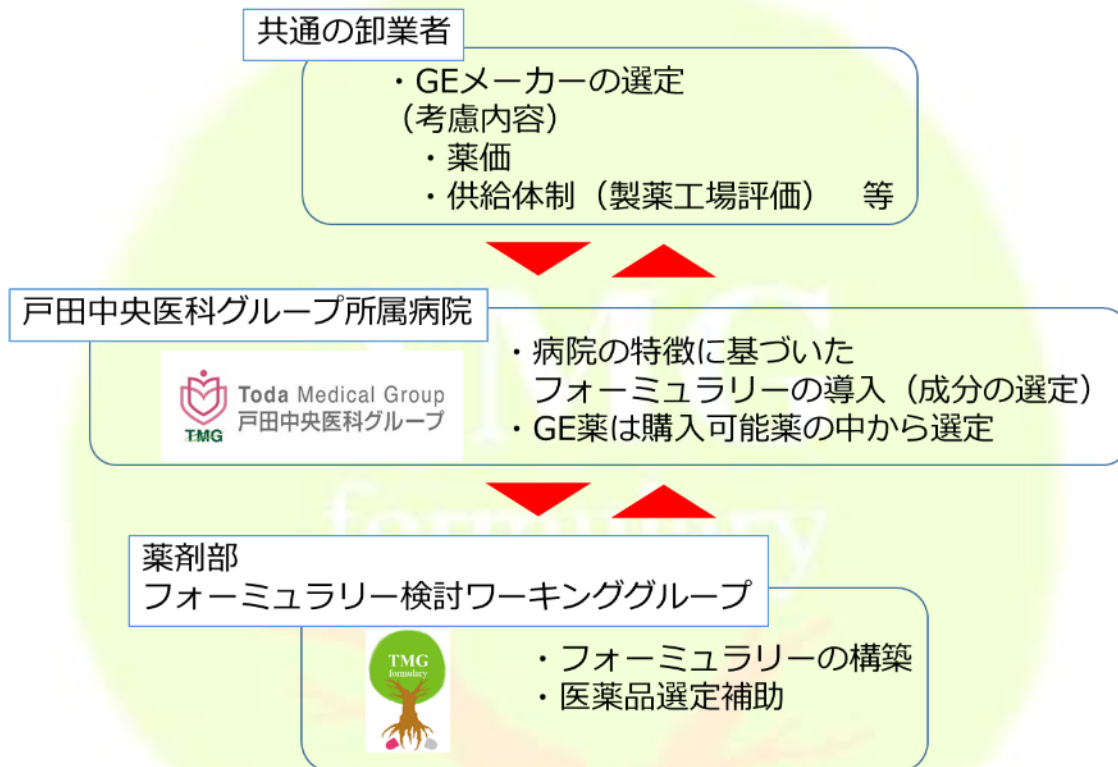


図4 各病院でのフォーミュラリー推奨薬・後発医薬品(GE)メーカーの選定

構築方法

フォーミュラリー構築のポイントは以下の3点である³⁾。

- 1) 自施設の患者集団（対象集団）を把握する
- 2) 情報は自ら収集し評価する
- 3) 医師の同意を得る

1) 自施設の患者集団の把握

臨床試験の結果は内的妥当性、外的妥当性を評価した後に、目の前の患者（集団）に当てはめる事ができる。フォーミュラリー構築の際は、抽出された論文の患者背景（実際に投与された患者・組み入れられた患者）が自施設の患者の背景と類似しているかを評価する（図5）。

評価の際は、自施設・地域の患者集団の年齢・基礎疾患・検査値等の外挿性の判断に必要な基礎データを参照する。外的妥当性の判断に必要な基礎データはフォーミュラリー構築領域により異なる。論文の組入・除外基準や患者特徴の項目に記載される。抽出した論文で組み入れられていない患者（例えば、超高齢、腎機能障害、肝機能障害患者）は、血中濃度が同一であれば、有効性・安全性は同一であるという薬物動態学的な考えのもと医薬品の評価を行い、患者の外的妥当性を評価する。

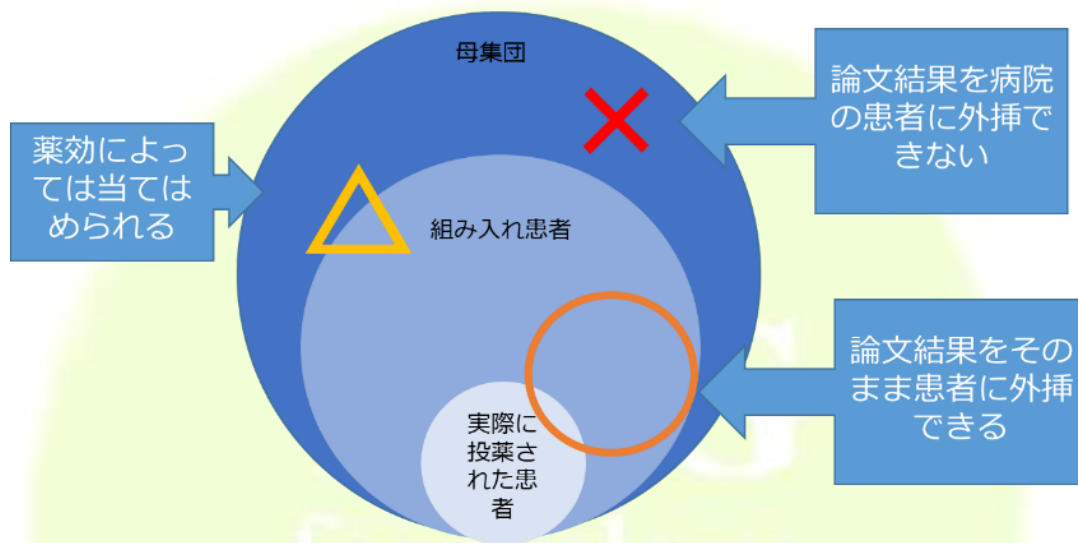


図5 外的妥当性の考え方模式図

2) 情報収集

医薬品評価の際に使用する情報源には、添付文書、インタビューフォーム、医薬品リスク管理計画、審査報告書、臨床ガイドライン、臨床論文がある。フォーミュラリー構築に関して、承認時の情報のみでの評価では、医療の発展を正しく反映する事ができない為、臨床ガイドラインや臨床論文を評価していく必要がある。

製品情報概要やプロモーション資材は厚生労働省のガイドラインや日本製薬工業協会が策定するプロモーションコードにより規制されるものの、提供される情報が不足するおそれがあるため、医薬品評価の情報源として使用しない。

3) 医師の同意取得

策定されたフォーミュラリーが正しく理解され、使用されるためには、他の医療従事者、特に医師の同意が必要となる。医師の理解を促す為に、医薬品評価内容の十分な説明をする必要があり、その際に要約シートとエビデンス集を用いることが有用である。要約シートとエビデンス集は、米国において医師の処方行動の変化を起こすことが示された、Academic Detailing (National Resource Center for Academic Detailing ; NaRCAD) <http://www.narcad.org/examples-of-program-materials.html> (2019.2.26 アクセス) を参考とする⁴⁾。

概要

フォーミュラリーの構築・運用の概要を以下に示す（図6，7）⁵⁾。

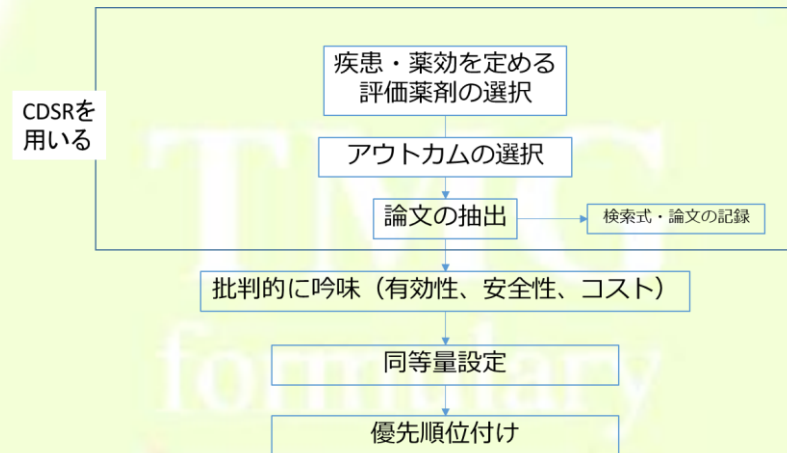


図6 フォーミュラリー構築手順概要

CDSR：コクランデータベースシステムティックレビュー

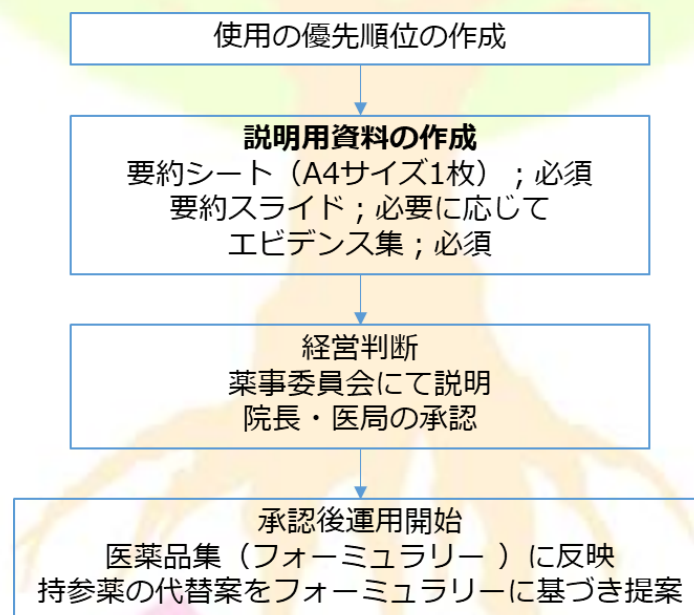


図7 フォーミュラリー導入手順概要

新規作成

フォーミュラーの新規作成の際の手順を示す。

1. 評価対象疾患・薬効・薬剤の決定

- フォーミュラーを作成する疾患・薬効・薬剤を定める。
- 初めて導入する病院は、現在の採用医薬品の中からの選定が容易である。
- フォーミュラーの導入が行われている場合は、市場の薬剤を対象にして、更なる適正使用を促すことが望ましい。

2. 評価項目の設定

- 臨床ガイドラインやコクランデータベースシステムティックレビュー Cochrane Database Syst Rev. (以下、CDSR とする。)を参考にして、評価項目を設定する⁶⁾。
- 臨床上の重要アウトカムを選択する (例; 血圧、重篤な副作用、空咳等)。
- 疾患によっては患者報告アウトカムや患者・医療従事者による利便性を考慮しても良い。(優先順位付けの項参照)

例)

ハードエンドポイント; 脳血管イベント発症率

ソフトエンドポイント; 脳血管イベント発症による入院

サロゲートエンドポイント; 頸動脈の内膜中膜複合体厚

患者報告アウトカム; 脳血管イベント発症後の QOL

患者・医療従事者の利便性; 服用回数 1 回、粉砕可能など

3. 論文抽出

3-1. 論文抽出 その1

<CDSR がある場合>

- CDSR にて、評価対象患者が一致するか確認する。
- 「1. 評価対象疾患・薬効・薬剤の決定」で定めた医薬品を評価対象とする

が、一部の医薬品の種類が一致しない場合がある。

- CDSR の検索式に含まれていない医薬品は、別に PubMed を用いて論文抽出を行う。
- 評価項目が該当しているか確認する。
- CDSR 構築時が古い場合や、更新の際は CDSR 内に記載している PubMed 用の検索式と同じもの、同じ選定基準を用いて論文抽出する。

<CDSR がない場合>

- 該当する評価項目に関する CDSR がない場合は「3-2 論文抽出 その2」に進む。

3-2. 論文抽出 その2

1. 検索式を構築する；類似した CDSR が存在する場合は CDSR の検索式を修正し、使用する。
2. PubMed を用いて論文検索する。検索式を My NCBI 等に記憶させる。保存した検索式は次回更新時に使用する。
3. 該当論文の抽出；定めた医薬品・アウトカムに関する臨床論文をタイトル・要旨から抽出する。タイトル・要旨のみでは判断できない場合は、次の段階「4」で本文を確認する

評価対象論文

- デザイン；無作為化比較試験、プロペンシティブスコアなどにより患者背景を調整した観察研究
※観察研究を入れた理由は、一般外挿性を高めるためである。
- 薬剤；定めた医薬品
- 評価項目；定めた評価項目

除外論文

- 著者や要旨の記載がないもの、会議録

- 基礎研究 ; PK/PD
 - 動物対象試験、細胞対象試験
 - デザインの違い ; 無作為化比較試験や患者背景を調節した観察研究以外、研究計画、対照薬が異なるなど
 - 定めた評価項目以外
 - 観察期間が定めた日数に達しない。例えば生活習慣病領域であれば12週間未満など。
4. 「3.」にて絞り込んだ論文の本文を読み、さらに、評価対象論文を絞り込む。

TMG
formulary

評価のコツ 1

論文の抽出方法

1. My NCBI 等にて検索式を登録しておく。
2. 検索結果の順番を日付順にソートする。
3. 論文の選定は新しいものからでも、古いものからでも良い。
4. 検索結果は Excel を用いて一覧にしておいてもよい (表 S1)
5. タイトル・抄録から非該当論文を選定していく (表 S1)。削除する対象は、タイトル・抄録から判別がつく、試験のデザイン、エンドポイント、観察期間を基準とする。タイトル・抄録にて判断がつかない場合は本文を入手する必要があるため、次の手順に進む。

表 S1 論文抽出・保管方法例

文献番号	著者名	タイトル	雑誌名	PMID	評価対象論文 (タイトル/要旨) 評価対象=1 非対象=0	除外理由				
						著者なし 要旨なし 本文なし 削除論文	基礎論文 (PK/PD, rat 等動物対象 細胞)	異なるデザイン (患者背景を調節してい ない観察研究、サブ解析、 研究計画、対照薬が異 なる論文は除外)	異なる 主要評価 項目	治療期間 < 12 週

6. 「5.」で抽出した論文の本文を評価する。本文の入手が可能か、デザインの違いがないか、対象患者が異ならないか、評価対象エンドポイントか、投与期間は適切かに着目して論文を選択する (表 S2)。

表 S2 論文抽出フォーマット例 2

文献番号	著者名	タイトル	雑誌	PMID	本文が評価対象となる 評価対象=1 非対象=0	除外理由				
						異なるデザイン (患者背景を調節してい ない観察研究、サブ解析、 研究計画、 対照薬が異なる論文は除外)	異なる 組み入れ患 者	異なる 主要評価項目	治療期間 < 12 週	

評価のコツ 2

対象集団の評価手順

1. 自施設・地域の患者分布を確認する。
2. 評価論文の患者背景となっている項目が自施設と一致しているかを確認する。この際の項目は、年齢や腎機能等、フォーミュラー対象薬剤の投与に必要な項目とする（表 S3）。

表 S3 エリスロポエチン製剤の新規導入病院の患者背景の例

項目	新規導入病院の患者背景	論文の患者背景	論文抽出
年齢	70 歳程度が 9 割 (70-90 歳)	40-90 歳	OK
腎機能	ステージ 5	ステージ 4-5	ステージ 5 のみ
透析内容	血液透析 ほぼ ADL 自立困難	血液透析 腹膜透析 腎移植	血液透析のみ
併存疾患	2 型糖尿病、高血圧、骨折患者も数名	2 型糖尿病、高血圧	OK
ヘモグロビン値	8-13mg/dL	8-13mg/dL	OK
リン、カルシウム	安定		OK

評価のコツ 3

患者背景の読み取り方

1. 方法 (Method) の組み入れ患者 (inclusion criteria) や主に Table 1 に記載されている患者特徴 (Baseline characteristics) を確認する。
2. 患者特徴 (Baseline characteristics) の mean \pm 2 SD (全体の 95% を占める) や範囲 (range)、95% 信頼区間、四分位範囲 (25%、75%) をみて分布を推察する。
3. 組み入れ基準 (inclusion criteria)、除外基準 (exclusion criteria) も確認し結果を外挿できるか評価する。

4. 臨床論文の評価

- i. 効果に関する評価項目ごとに結果を抽出する。
 - さまざまな評価項目があるが、主要評価項目、ハードエンドポイント、薬剤の主作用の効果に着目し抽出する。安全性に関しては、症例報告を含めて確認する。
 - 複数の薬剤比較の際、主作用が同程度である場合は他の指標を評価してもよいが、「2. 評価項目の設定」で設定した評価項目に絞り評価する。
理由 ; さまざまな指標を評価しすぎると、過剰な労力が必要になり、また、優先順位を付けることが困難となる。主作用 (添付文書上適応となっているもの) の効果について評価することに徹底し、効果と安全性と薬剤費等により使用の優先度を決定する。ただし、カルシウム拮抗薬のように主作用が複数ある場合はそれぞれ主作用で優先順位を付ける必要がある。
 - 統計学的な結果も並列記載するが、*P* 値の高低で薬剤の優越は判断しないこと。

- 統計学的な評価は非劣性試験か、優越性試験かを記述すること。
- 統計学的な評価のみではなく、臨床的有用性についても評価すること。臨床的有用性の判断は、各評価項目を主要評価項目として設定した臨床試験の非劣性マージンや症例数設定の際に用いた症例数の設定の根拠を指標として用いること。
- 評価内容は表 1 のように Excel または Word でまとめること。

ii. 安全性

- 副作用についてまとめる。
- 知られている副作用が、コントロール可能な副作用か、コントロール不能な副作用かを評価する。
ここで、コントロール可能な副作用とは、適切な治療方法が存在する、または、副作用発症の危険因子が明らかにされており副作用の予防が可能な場合とする。コントロール不可能な副作用とは治療方法が存在しない場合とする。
- 知られている副作用以外にも、危険性が指摘されている副作用については記述する。危険性が指摘されている副作用について評価論文中に記載がない場合は、該当副作用について追加で評価する。
- 新薬の場合は副作用がないのではなく、報告例が少ないだけである事に注意する。新薬の評価において、医薬品リスク管理計画に重要な潜在的なリスクや重要な不足情報としてあがっている副作用は副作用が生じるものとして評価する。特に他の同効薬において同様の副作用が生じている場合はその原因についても考察し、薬理作用として生じる場合は、該当副作用が生じる可能性が高いとして評価する。

表1 論文評価内容のまとめ方例（エナラプリル、カプトプリルの比較；実際は領域全体の薬剤を記載していく）

評価項目；心血管イベント						
評価論文	デザイン	対象患者 (※)	人数	ベースライン時	結果	統計値
論文1	RCT	年齢 既往歴	○人	-	エナラプリル ○人/□人 カプトプリル ○人/□人	P<○○（優越性）
論文2	RCT	年齢 既往歴	○人	-	エナラプリル ○人/□人 カプトプリル ○人/□人	P<○○（非劣性）
最終収縮期血圧						
論文1	RCT	年齢 既往歴	○人	血圧 平均○○	エナラプリル ○±△ カプトプリル ○±△	P<○○（優越性）
論文3	コホート	年齢 既往歴	○人	血圧 平均○○	エナラプリル ○±△ カプトプリル ○±△	P<○○（非劣性）
空咳						
論文3	コホート	年齢 既往歴	○人	血圧 平均○○	エナラプリル ○人/□人 カプトプリル ○人/□人	-

論文4	ケースコントロール	年齢 既往歴	○人	血圧 平均○○	エナラプリル ○人/□人 カプトプリル ○人/□人	-
-----	-----------	-----------	----	------------	------------------------------	---

TMG
formulary



5. 同程度量の設定

- 非劣性比較試験の各薬剤の対应用量を同程度量とする。
- 優越性試験の時は、同程度の効果を示している時点の用量を同程度量とする。
- 用量依存性が確認されている場合は単一試験の用量設定を代用しても良い。
- 同程度の効果とは、非劣性試験において設定される非劣性マージンや症例数設定の効果量の絶対値以内であることとする（図8）。
- 薬物動態的な特徴（腎機能に応じた用量調節）を考慮する。

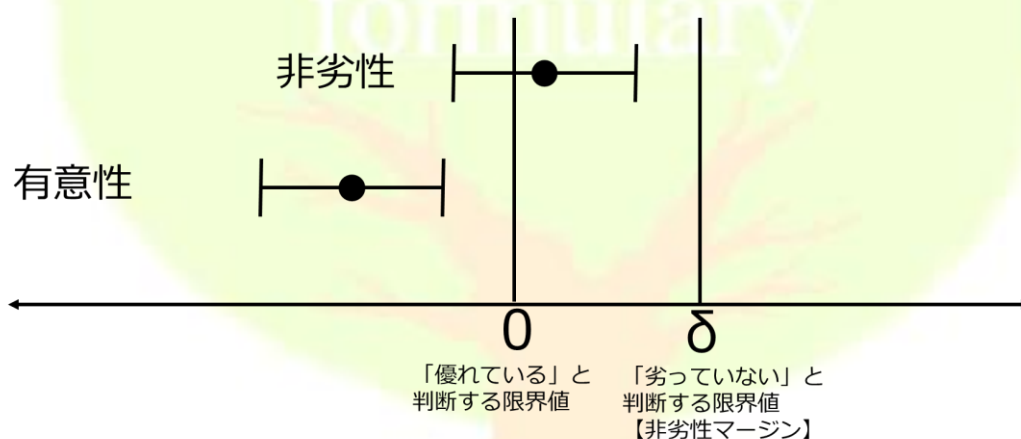


図8 非劣性マージンの概念図

評価のコツ 4

非劣性マージン・効果量の探し方

1. PubMed で「非劣性」「薬剤の系統」「評価アウトカム」を英語で検索
例：「非劣性」「抗ヒスタミン」「痒み（スコア）」
2. 非劣性マージン値や効果サイズの探し方
記載場所；要旨または本文の統計解析に関する事項
記載内容；
 - ・「非劣性マージンは〇〇」
 - ・「症例数設定のため効果サイズ（デルタ）は〇〇とした」

同程度量の範囲例

- 心血管イベント ハザード比 1.3
- 発生率 各領域のイベント発生率 \wedge 1.3
- 検査値 尿酸値低下効果 10%(ソフト指標の為、対象患者により異なる場合がある) Hb 値 1.0g/dL
- QOL スコア 皮膚搔痒感 20%

評価のコツ 5

(例) 評価項目が何かしらのスコアの場合

QOL が重要視される領域は複数のスコアに基づく医薬品評価がメインとなる。

1. PubMed で「非劣性」「(抗ヒスタミン)」「スコア」を検索
2. 非劣性マージン；アレルギー性鼻炎：効果値 0.2（スコア変化値：全体の 20%）
3. 同等量；アレルギー性鼻炎の変化値；スコアの \pm 20%

6. その他の評価

i. 適応確認

- 後発医薬品の場合は先発医薬品で認められている適応が承認されていない場合がある。先発医薬品のみの適応がある場合は、採用選択の際は特に注意する。同じ有効成分であったとしても、保険診療を行っている限り、先発医薬品のみの適応の場合は該当適応に関しては先発医薬品を使用する必要がある。

ii. 薬物動態的特徴の確認

- PK パラメータの収集と評価を行う。
- 外部妥当性の判断に使用する。
- 特に治験の場合は臓器障害患者や高齢者等は対象から除かれることが多い。臓器障害患者や高齢者への外部妥当性は、臨床試験が行われた患者群と同一の血中濃度推移をたどる用量であれば、同一薬効を発現するものとして評価する。なお、観察研究において臓器障害患者や高齢者への外挿性を評価している場合は、観察研究の結果を優先する。

iii. アドヒアランス・医療安全・労働力の確認

- 有効性・安全性が同等である場合はアドヒアランス・医療安全・労働力を考慮する。
- 投与薬剤の効果を最大限発揮させるために投与間隔の調整（服薬回数の増加）が必要な場合がある。服用回数の増加により患者のアドヒアランスの低下を招く場合や医療者の労働負荷を上昇させ医療安全上問題となる場合は、服薬回数が少なくても最大効果を発揮させる事のできる他の薬剤を優先的に採用する。

例) 投与間隔の調整が必要な場合

ロスバスタチン – 酸化マグネシウム ; ロスバスタチンの効果が
50%減

iv. 同程度量の 1 日薬剤費の確認

- 注射薬等の場合は溶解液（粉末薬と液体の医薬品を比較する場合）やシリンジ（シリンジタイプの医薬品の場合）やルート（別ルートが必要な場合）も考慮する。
- 費用対効果の試験がある場合は評価内容を参考にするが、他国と日本の医療・保険体制が異なること、治療方針が異なること等について注意を払うこと。薬剤の投与目的や評価期間によって結果が異なる事を留意すること。

7. 優先順位付け

優先順位付けは以下の指標により定められる。

- 試験の種類
無作為化比較試験＞後ろ向き観察試験
※薬理作用から推察される臨床効果は考慮しない。
- アウトカムの種類
ハード＞ソフト＞サロゲート
- 外挿性
実際に投与された患者＞組み入れ基準＞薬物動態からの推定
- 試験結果
臨床的に価値のある差＞統計的有意差
- 安全性
 - コントロール可能な副作用の場合は注意喚起や注意してモニタリングをするのみで、優先順位には影響しない。
 - コントロールが不可能な副作用がある場合で、他の同効薬で類似の副作用報告が無い場合は、優先順位を低くする。
 - 新薬の場合は副作用がないのではなく、報告例が少ないだけである事に注意する。新薬の評価において、重要な潜在的なリスクや重要な不足情報としてあがっている副作用は副作用が生じるものとして

評価する。

- 医薬品リスク管理計画の不足情報としてあがっていない場合でも、他の同効薬において同様の副作用が生じている場合は、不足情報として評価する。
- 不足していた情報が長期安全性試験や多くの臨床試験の結果、医薬品と副作用の関連性が明らかになった場合は、再度優先順位を評価する。

- 効果・安全性が同等でない場合は費用対効果に関する論文（可能であれば日本における費用対効果の論文、無い場合は欧米でもよいが、保険体制が異なるため、評価は慎重に行うこと）や、臨床試験の効果と安全性のバランスを考慮し定める。

8. 要約シート（A4 サイズ 1 枚）の作成

推奨薬の設定、成分名、商品名、規格、用法、同等量換算表、臨床試験データの要約、その他各領域で必要と考えられる項目を A4 サイズ 1 枚にまとめる（図 9）⁵⁾。

高尿酸血症治療剤							
回リハ 推奨	成分名	規格	薬価 (1錠あたり)	用法 用量 (日)	相互作用	上段：同等量換算表 (mg) [下段：1日最低薬価 (円) ※1]	臨床試験データ
◎	アロプリノール	100mg	7.70	200-300mg	慎重投与 メルカプトプリン アザチオプリン	50-200 (※2) 200 (※2) /300 C L e r (※2) <30 30-50 50< 50 50-100 100-300 [3.85] [3.85-7.7] [7.7-23.1]	・尿酸値低下作用；痛風患者または尿酸値8mg/dL以上の高尿酸血症患者を対象とした試験であり、主要評価項目とされた尿酸値6mg/dL未満への達成率はアロプリノールに比べて有意にフェブキソスタットが低下させていた。 ・痛風関節炎の予防；報告なし ・臓器障害の予防；アロプリノール、フェブキソスタットともに腎機能の悪化は認められなかった。アロプリノールは腎機能に応じて適切な用量を投与することで、副作用（腎機能低下）はコントロール可能であると思われる。心血管イベント抑制効果は明確に示されていない。 ・副作用；筋骨格系はフェブキソスタットに多く示された。心血管イベントは上昇させる可能性がフェブキソスタットに示されたが、有意な上昇は見られなかった。重篤な副作用については両薬剤ともに違いは見られなかった。
	フェブキソスタット	10mg 20mg 40mg	31.7 57.7 108.7	10mgから開始 維持量40mg 最大60mg	禁忌 メルカプトプリン アザチオプリン	10 20 40 60 [31.7] [57.7] [108.7] [166.4]	

※1 割線があるもの、最低規格以下は半錠で計算、※2腎機能で調整
2018.3.15改訂（2018年度薬価）



図9 フォーマュラリー要約シート (A4 サイズ)

9. 要約スライド・エビデンス集の作成

要約スライド (説明用資材) ⁵⁾

- 他の医療職種へ説明する用の要約スライドを作成してもよい (図10)。

高尿酸血症治療薬

**薬剤費抑制の観点から、
フェブキソスタットよりもアロプリノールを先に
使用してください。**

※フェブキソスタット40mg以下でコントロール中の患者では、
アロプリノールへの代替を提案させていただきます。

痛風発作既往患者と血清尿酸値9.0以上の患者においては
アロプリノール200/300mgとフェブキソスタット40mg
は同等の効果を示しました。

薬剤	年齢 (歳)	ベースライン の尿酸値 (mg/dL)	投与後 尿酸値 (mg/dL)
A200/300	30-70	8-10	5~7
F40			5~7
F80			3~5
F120			3~5

Hyun AH Kim, 2014, p.9
①: アロプリノール, ②: フェブキソスタット, A: アロプリノール, 投与: 1日投与量 (g)

TOPIC

有効性

- フェブキソスタット40mg以下の投与量においての尿酸値の低下作用はアロプリノールと同等である。

安全性

- アロプリノールの重金属含有は微量検出が確認の一つである。
- フェブキソスタットは冠動脈閉塞イベント上昇の可能性が示唆されている。

費用対効果

- 逸漏が認められる場合はアロプリノールのほうが費用を節減することができる。

投与に当たって

- アロプリノールは腎臓依存なので、投与量を調整する事で、安全性をコントロールすることが出来る。
- フェブキソスタットは肝代謝型なので、多剤併用している患者の場合は相互作用により影響を受ける可能性がある。
- 腎機能に合わせたアロプリノールの投与量の調整は薬剤科にお任せ下さい。

フェブキソスタットが心血管イベントの発症率を上げる可能性が指摘されている。
フェブキソスタットの強力な尿酸生成抑制作用により関節炎症状を発症すると考えられ、増増が必要である。

研究	薬剤	n	イベント	割合 (%)	p値
Hasty, Schumacher, et al, 2008	F	52	134	14.0%	
	F80	51	157	15.3%	
	F160	51	165	16.7%	
	F240	54	174	17.4%	
	A200/300+フェブキソスタット40mg	52	165	16.5%	
Valeri, Cheloni, et al, 2012	F	22	130	232.2%	
	A	79	79	100.0%	
	F	22	134	245.5%	
	A	76	76	100.0%	
	F	13	13	100.0%	
Fujita et al, 2017	F	138	138	100.0%	
	A	70	70	100.0%	

図10 医師への情報提供 (要約スライド) 例 一部掲載エビデンス集

- 各病院の薬剤師がフォーマュラリーに関して理解・説明できるように、NaRCAD が作成しているような、エビデンス集を作成していく (図11)。



- エビデンス集の項目は下記のとおりとする。

TOPICS

1. 概要

- A) 緒言
- B) 治療の必要性
- C) 治療目標値
- D) 薬物治療

2. フォーミュラリー

・図

- A) 検索式
- B) 検索結果（評価論文）
- C) 評価論文の患者背景
- D) 評価論文の結果

1) 有効性

- a) 評価項目 1 ; 表
- b) 評価項目 2 ; 表
- c) . . .

2) 安全性

- a) 評価項目 3 ; 表
- b) . . .

3) 同等量設定

4) 優先順位

5) 不足情報

6) その他

E) その他

3. 薬物治療管理

A) フォローアップ・モニタリング項目



B) 薬物動態情報

4. まとめ

5. 参考文献

Blood Pressure Control in Primary Care

EVIDENCE REVIEW

This document was produced by the National Resource Center for Academic Detailing (NaRCAD), supported by a grant from the Agency for Healthcare Research and Quality. These are general recommendations only; specific clinical decisions should be made by the treating physician based on an individual patient's clinical condition.
Authors: Jennifer Levey, MD, Stephen Brown, Richard Paster, MD, MS.

Evidence-based management of hypertension in primary care

Introduction

Hypertension is the most common condition seen in primary care.¹ Left untreated, hypertension raises the risk of heart attack, stroke, renal failure, and death.² For individuals 40-70 years of age, each increment of 20 mmHg in systolic blood pressure (SBP) or 10 mmHg in diastolic blood pressure (DBP) doubles the risk of cardiovascular disease (CVD) across the entire blood pressure (BP) range from 115/75 to 185/115 mmHg.³

Evidence from rigorous clinical trials shows that treating hypertensive patients significantly reduces their disease burden.⁴

Table 1: Impact of effective antihypertensive therapy in reducing clinical outcomes⁵

Outcome	Average percent reduction
Stroke	35-60%
Myocardial infarction	20-25%
Heart failure	50%

Fast Facts

- ✓ In 2014, Oklahoma had the 2nd highest rate of hypertension (37.5%)⁶ among all states.
- ✓ Achieving levels of hypertension control in Oklahoma similar to those in states with the best levels of hypertension control in the U.S. would reduce the state's cardiovascular mortality by 9.5%.⁴

Nearly a third (32.6%) of U.S. adults > 20 years are estimated to have hypertension, defined for surveillance purposes as SBP > 140 mmHg, DBP > 90 mmHg, currently taking antihypertensive medicine, or having been told at least once by a health care professional that one has hypertension. This equates to an estimated 80 million adults with hypertension in the U.S.⁷ A higher percentage of men than women have hypertension until 40 years of age, at which point prevalence switches. Overall, more women than men are hypertensive: 30.3 million men and 41.7 million women.⁸

Although rates of hypertension control and treatment have been improving slowly over the past several decades,⁹ data from the 2011-2012 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) found that 17% of U.S. adults are not aware they have hypertension.¹⁰ In addition, of those currently being treated for hypertension, only 54% had their hypertension under control.¹¹

Table 4. JNC 7 Guidelines for lifestyle modifications to reduce hypertension¹²

Modification	Recommendation	Hypertension SBP reduction
Reduce weight	Achieve normal body mass index	5-20 mmHg per 30 kg of weight loss
Adopt "DASH" diet	Low-fat diet rich in fruits and vegetables	8-14 mmHg
Restrict dietary sodium	Less than 100 mmol/day (2.3 g/day)	2-8 mmHg
Physical activity	Aerobic physical activity 30 minutes a day, most days	4-8 mmHg
Moderate alcohol consumption	Men < 2 ounces a day Women < 1 ounce a day	2-4 mmHg

Smoking cessation is another important component of management, both for improved blood pressure control and to reduce cardiovascular risk.

Pharmacologic treatment

Hypertensive patients who do not respond to an adequate trial of lifestyle modification (at least one month) will require drug therapy to reach appropriate BP goals. Stage 1 hypertension should be treated with one agent or combination therapy, and patients with Stage 2 hypertension should be started on two agents simultaneously. Over two-thirds of hypertensive patients will eventually require more than one medication.¹³

In the past 4 decades, numerous clinical trials have compared individual antihypertensive medications to placebo, using blood pressure lowering as the main outcome. Meta-analyses have combined these data to calculate the average effect on blood pressure of each of the major classes of antihypertensive medication. The pressure-lowering effects of standard-dose antihypertensives in each major drug class are similar.^{14,15}

Table 5: Effect of standard doses of anti-hypertensive drug classes on SBP^{14,15}

Drug class	SBP reduction (mmHg)
Thiazide	5.6
Beta-blocker	5.2
ACEi	6.5
ARB	6.5
CCB	5.8
Diuretic inhibitor	5.7

Patient follow-up and monitoring

Patients should generally return for follow-up and adjustment of medications monthly until their BP goal is reached. More frequent visits may be needed for Stage 2 hypertension or with comorbid conditions. Secure medication and treatment should be monitored 1-2 times per year, and more frequently when therapy is first initiated. After blood pressure is at goal and stable, follow-up visits can be scheduled at 3- to 6-month intervals.

Patient adherence to antihypertensive medications is often low, and represents one of the most important causes of inadequate blood pressure control. Many patients do not fill their first prescription, and within a few months almost half of patients have stopped taking their medications.¹⁶ Research shows that adherence improves when drug regimens are simple and affordable.¹⁷

Conclusion

- Hypertension is the most common condition seen in primary care. Because it is relatively easily treated, this makes it one of the most important clinical targets for physicians and treatment can significantly reduce the risk of devastating illness and disability.
- In patients who do not respond to lifestyle modifications after 1 month, at least one pharmacological agent should be initiated in Stage 1 hypertension, and at least 2 agents should be initiated in Stage 2 hypertension.
- All major classes of hypertension medications lower BP by a similar degree (8-10 mmHg). Thiazide diuretics are the preferred initial agent for patients without a compelling indication for another treatment.
- See patients monthly until BP is controlled, then at least 2-4 times a year, and more often with other comorbid conditions. Make the regimen as simple and affordable as possible to enhance adherence.
- ACEis and ARBs have similar efficacy and safety; ACEis more commonly cause cough, and ARBs are often more expensive.
- Combination therapy with low to moderate doses of agents from different classes can deliver additive BP control while minimizing the risk of adverse events. Notable exceptions include beta-blocker/CCB and ACEi/ARB combinations.
- African Americans with hypertension are especially responsive to diuretic modification, thiazides, and CCBs.

図 1 1 エビデンス集例

Blood Pressure Control in Primary Care, NaRCAD & Healthy Hearts for Oklahoma (H2O) ; NaRCAD より引用し、一部掲載 (全 17 ページ、49 論文のエビデンス集)

http://www.narcad.org/uploads/5/7/9/5/57955981/blood_pressure_evidence_review.pdf(2019.2.26 アクセス)

27

本資料は [クリエイティブ・コモンズ 表示 - 非営利 - 改変禁止 4.0 国際ライセンス](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) の下に提供されています。 This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



メンテナンス

1.論文抽出；過去の検索式を再利用し、抽出する。

- 概ね1年に1回実施する。新薬の場合はエビデンスが頻回にアップデートされる為、6ヶ月に1回実施することが望ましい。関連学会による臨時の通達が出たとき、後発医薬品の登場時は臨時で評価をしていく。
- 論文の抽出は前回の評価時点から今回の評価時点までの新たな論文を対象とする。
- CDSR の評価にて代用した場合は、CDSR が更新された際に再評価を実施する。CDSR 評価対象外薬剤の場合は、CDSR の検索式を用いて、論文の抽出を行う。

2.臨床論文の評価

- 新規作成時と同様に行う。

3.院内でのフォーミュラリーの導入・維持⁷⁾

- 新規処方時・持参薬鑑別時に院内フォーミュラリーに則って同等量を提案する。
- 持参薬からの切り替え処方時の対応例（図12）
 - ▶ フォーミュラリー通りになっているか確認する。
 - ▶ フォーミュラリー通りになっていない場合は、フォーミュラリー外であることと、変更不可の理由を確認する。
 - ▶ 変更不可の場合は病態変更までは再度の問い合わせはしない。

入院時から退院時まで、複数回薬剤師が情報提供 + 導入後の効果と安全性のモニタリング

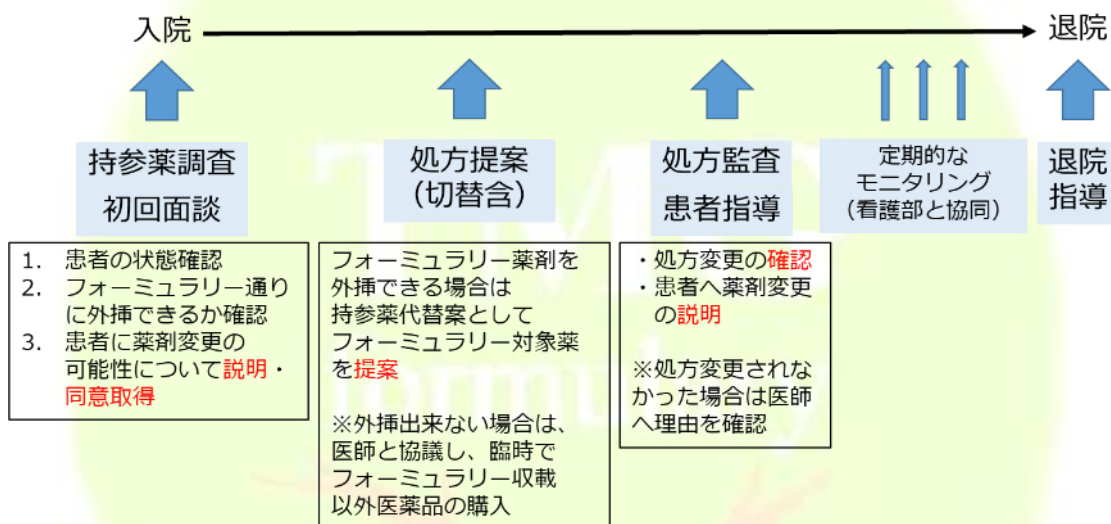


図 1 2 薬剤師による院内でのフォーミュラリー導入・維持活動

導入・運用方法

- 定めたフォーミュラリーを経営者、薬事委員会、医局、医師へ説明する。必要に応じて他の医療従事者に説明する（図13）。
- 薬事委員会等にて導入が決定したフォーミュラリーを採用医薬品集に反映させる。採用医薬品集には、同等量換算を簡潔に記載する。
- 入院時の持参薬の代替案としてフォーミュラリーに則った薬剤を提案する（図12）。
- 腎機能等に応じた用量調節が必要な場合は、入院時等の検査結果を基に投与量を計算し、提案する。
- フォーミュラリー対象薬剤以外が処方された場合は、フォーミュラリー外を選択した理由を医師に確認する。

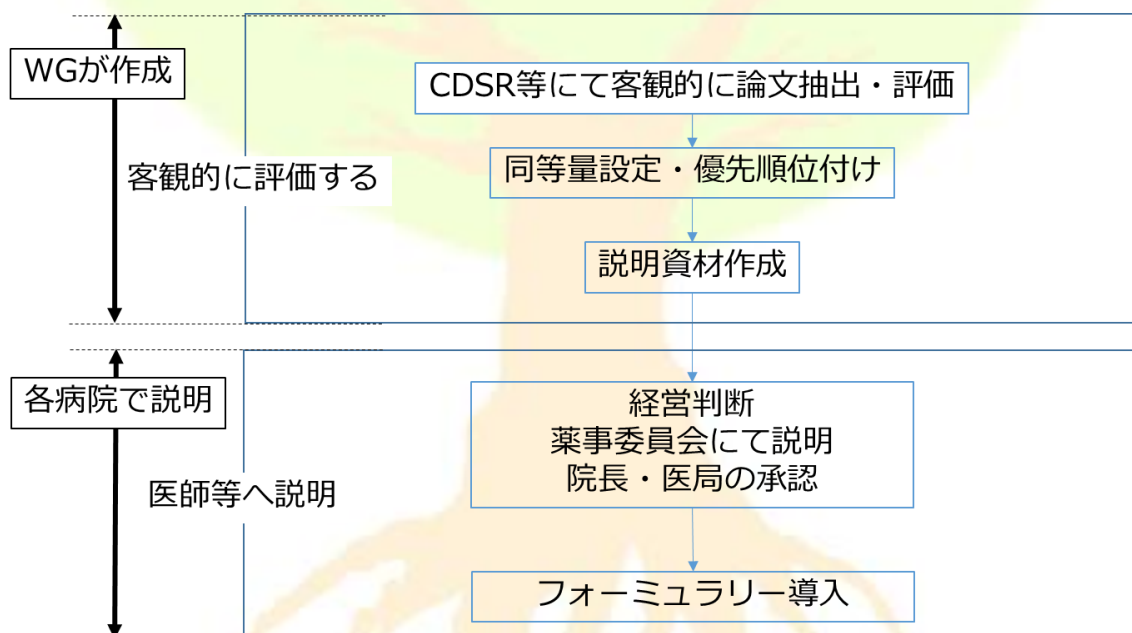


図13 フォーミュラリー導入方法概念図

地域連携

各病院でフォーミュラリーを導入した後は、地域へ還元していく。フォーミュラリーを地域で導入する事により、地域経済を支える事や地域の医療安全を向上することができる。また、地域内病院・施設間の患者の移動が容易になり、患者の薬剤変更に伴う医療リスクを減らすことも期待される。

地域連携方法

フォーミュラリー導入病院を基幹病院として、地域の導入希望病院・施設へ構築方法・運用方法を伝達していく。

地域薬局との連携は薬剤師会、地域診療所との連携は医師会との連携が不可欠である（図14）。

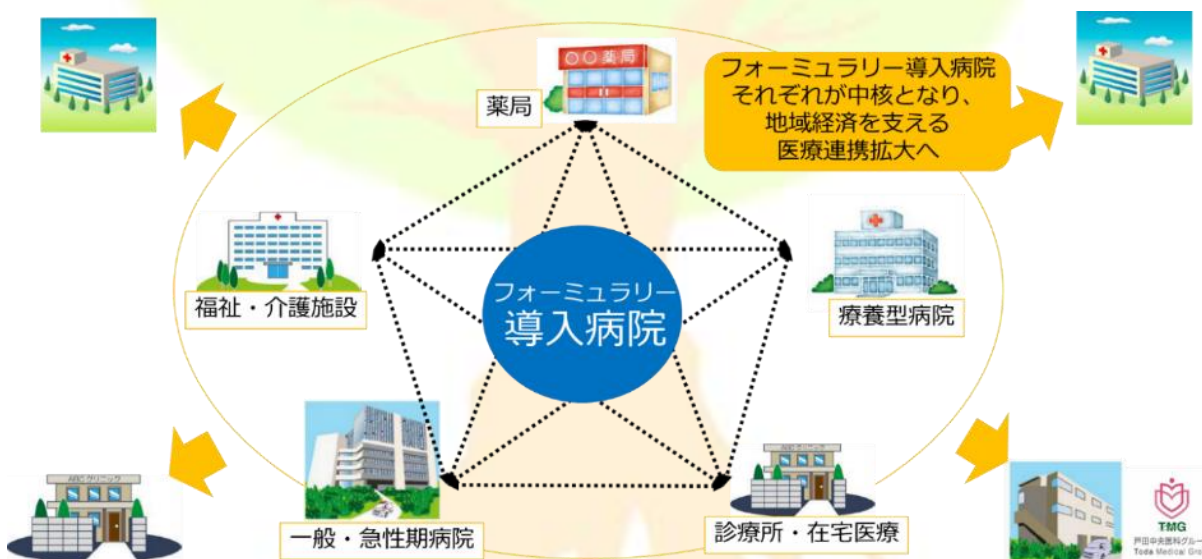


図14 地域連携構想

他の病院・施設とのフォーミュラリー連携

- 病院間連携の基本は、フォーミュラリー導入病院と未導入病院が 1 : 1 で対応を行っていき、それを複数回繰り返していくことが着実にフォーミュラリーを広げていける方法である。例として新座病院と東所沢病院の連携方法を紹介します（図 1 5、1 6）。

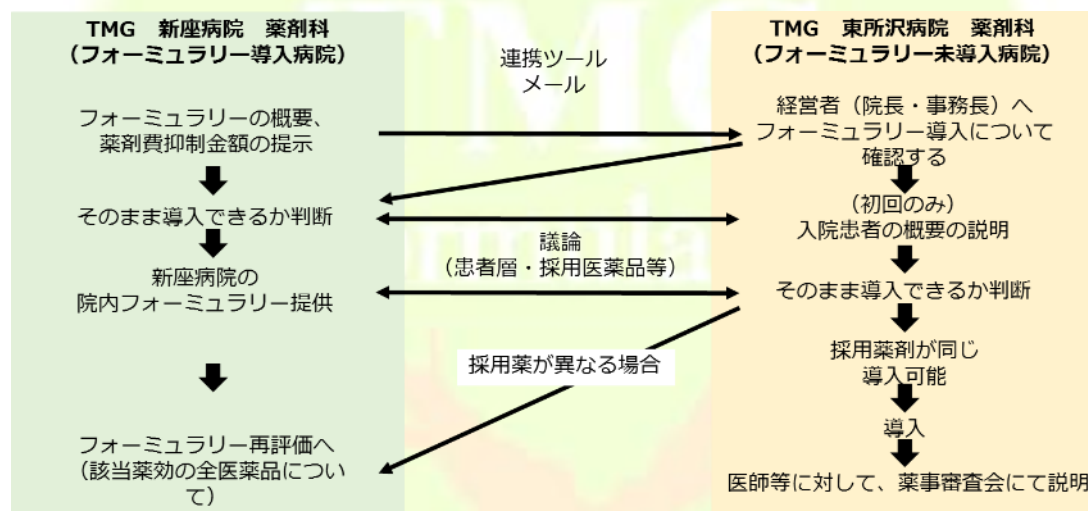


図 1 5 病院間の地域連携方法 (初回導入)

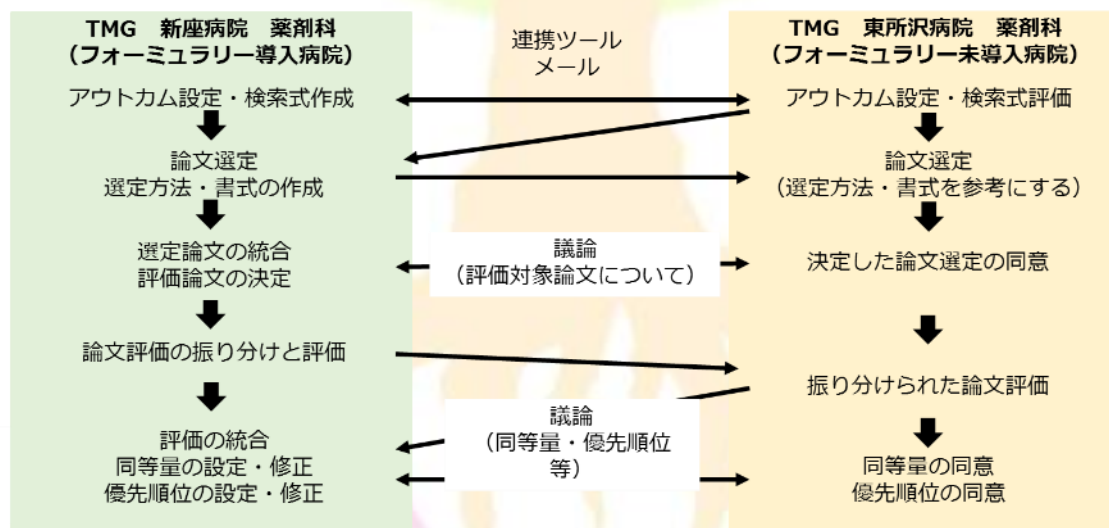


図 1 6 病院間の地域連携方法 (新規領域作成)

- 地域の病院（特に中小病院）には薬剤師の人員の関係で、フォーミュラリーを新規に構築していくことが困難な施設もある。そのような病院でも導入できるように、TMGではフォーミュラリー検討WGにて地域でも活用できるフォーミュラリーを要約シートやエビデンス集という形で公開する。
- フォーミュラリーの要約シートやエビデンス集を基に、各施設・地域で適したフォーミュラリーの導入に役立てていただきたい。

地域薬局・診療所との連携

フォーミュラリーの連携について、地域の薬剤師会・医師会等の同意を得ることから開始する。その後、フォーミュラリー構築のための勉強会を実施しながら、良好な関係の構築し、フォーミュラリー導入方法を模索していく。地域薬局・診療所等との連携の方法は未確立であるため、適宜調整を図る必要がある。

参考資料

1. Linda S. Tyler, Sabrina W. Cole, J. Russell May, Mirta Millares, Michael A. Valentino, Lee C. Vermeulen and Andrew L. Wilson Developed by an ASHP Expert Panel on Formulary Management, ASHP Guidelines on the Pharmacy and Therapeutics Committee and the Formulary System, American Journal of Health-System Pharmacy July 2008, 65 (13) 1272-1283.
2. フォーマュラリー編集委員会、薬事日報社、フォーマュラリー-エビデンスと経済性に基づいた薬剤選択-、2017年9月15日、pp26-32.
3. フォーマュラリー編集委員会、薬事日報社、フォーマュラリーマネジメント-院内フォーマュラリーから地域フォーマュラリーへ-、2019年9月1日、pp184-196.
4. Blood Pressure Control in Primary Care, NaRCAD & Healthy Hearts for Oklahoma (H2O);NaRCAD,(http://www.narcad.org/uploads/5/7/9/5/57955981/blood_pressure_evidence_review.pdf (2019.2.26 アクセス))
5. 金井紀仁、鈴木義人、系統的論文調査による回復期患者における尿酸生成抑制薬に関するフォーマュラリーの構築、アプライド・セラピューティクス、2018、26-46.
6. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1 online <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (2019年3月4日アクセス)
7. 金井紀仁、松田沙樹子、大野智裕、鈴木義人、Formulary system を基に処方提案する事による薬剤費抑制効果-レニン-アンジオテンシン系阻害薬を対象として-、日本病院薬剤師会雑誌、2017、443-447.

主な変更履歴

2017/4/8	初版
2020/09/23	第6版 イラスト差し替え、エビデンス集記載項目の修正
2021/03/06	クリエイティブコモンズライセンス追加

