

日本におけるフォーミュラリーの現状と医薬品の多面的な価値の評価

五十嵐 中^{a,b}

Current Status of Formulary in Japan and the Assessment of Various Value Components of Medicines

Ataru Igarashi^{a,b}

^aDepartment of Health Economics and Outcomes Research Graduates School of Pharmaceutical Science, The University of Tokyo; 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan; and ^bUnit of Public Health and Preventive Medicine, Yokohama City University School of Medicine; 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan.

(Received June 8, 2022; Accepted September 6, 2022)

Development of a formulary is an important issue to achieve rational use of medicines in each local medical area in Japan. The purpose of developing the formulary is to secure the access for safe, effective, and affordable medications based on evidence for patients, families, healthcare professionals as well as for general publics. The economic aspect plays an important role for the establishment of the formulary, while the word “economic” is often misread as simple “cost reduction”, which only aims to generic/biosimilar substitutions. Both health outcomes and costs, should be taken into account under the true “health economic analysis”, or the cost-effectiveness analyses (CEA). Information provided via the CEA could be useful for establishment of the formulary. Moreover, various value assessment of medicines in health technology assessments (HTA) field beyond the current approach of safety, effectiveness, and economics evaluations should be considered. In this review, we discuss comprehensive assessment of various value components of medicines to establish the most suitable formulary which would contribute to whole society, as well as healthcare facilities/patients.

Key words—formulary; cost-effectiveness analysis (CEA); quality-adjusted life year (QALY); health technology assessment (HTA); evidence-based medicine (EBM)

はじめに

日本では少子高齢化が進み、様々な領域で対策が議論されている。医療面においては、高齢化に伴う医療費増大が大きな問題となっており、医療保険財政の改善に向けた取り組みが喫緊の課題となっている。

医療保険財政の改善に向け、種々の取り組みが行われているが、その中でも、医薬品の適正使用に関しては活発な議論が行われている。しかしこれらの議論では、薬剤費削減の問題に焦点が当てられる傾向にある。2022年度の診療報酬改定においては、「後発医薬品の更なる使用促進」のために、施設基準における後発品置換え率の見直しが行われ、割合として90%以上という数字が登場している。¹⁾

2015年頃から、中央社会保険医療協議会（中医協）においてフォーミュラリーの導入が議論され、²⁾これを機に病院フォーミュラリーの作成が、地域フォーミュラリーに先行する形で進行している。2021年には厚生労働科学特別研究事業における、フォーミュラリー実施の方法論開発を目的とした研究報告書が発表³⁾され、この中で日本におけるフォーミュラリーは、有効性、安全性、経済性の観点から、最適な薬物治療を実現するものとされている。科学特別研究事業の報告書によると、日本におけるフォーミュラリーは、医師においてその理念が十分に理解されていない一方、薬剤師においては在庫負担削減、医療費適正化、標準的な薬物治療推進など、様々な面からフォーミュラリーが必要と考えていることが示された。また重要な課題として、病院と地域との連携、利益相反管理などが挙げられ、地域フォーミュラリーの実施の必要性が述べられた。

本稿では、フォーミュラリーを作成する際に必要

^a東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学（〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1）、^b横浜市立大学医学群健康社会医学ユニット（〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9）
e-mail: atarui1@mac.com

となる、医薬品評価の観点から、2つの課題を指摘したい。第一の課題は、医薬品の経済性が、本来の意味では十分に評価されていないことである。すなわち、フォーミュラリーの定義において登場する経済性という言葉は、薬剤費の削減という限定的な内容で用いられていることが多く、有効性や安全性も加味し、医療費全体への影響も考慮する費用対効果による総合的な評価など、医療経済分野における研究の活用は極めて限られている。

第二の課題として、医薬品の評価において、有効性、安全性、経済性に加えて、それ以外の多面的な価値の評価がなされていない状況を指摘する。新型コロナウイルス感染症の流行に伴う医療資源の不足により、限りある医療資源の適正な配分が必要であることが社会全体にも認識され、さらに後発医薬品を中心とする供給不安も、医療現場に大きな影響を与えている。これらを踏まえ、フォーミュラリーの作成時に、医薬品の評価を適正に行うためには、従来の枠組みを超えた、医薬品のより多面的な価値を評価することも重要と考えられる。

以下、日本におけるフォーミュラリーの現状を整理し、医薬品の評価として、経済性という観点からの医療経済の考え方、及び多面的な価値の評価の実態について、最新の事例を挙げて紹介する。

日本におけるフォーミュラリーの現状

日本では2017年11月、中医協総会において、生活習慣病治療薬について標準的な薬剤選択の推進を進める方策として、フォーミュラリーの導入が議論され、⁴⁾ 病院フォーミュラリーの作成が、地域フォーミュラリーに先行して行われるようになった。2021年6月には、閣議決定された「骨太方針2021」⁵⁾において、「フォーミュラリーの活用」への言及がなされ、ついで同年同月に、「患者に対してEvidence-based Medicine (EBM) に則りながら、有効性、安全性、経済性などの観点から、総合的に使用が推奨される医薬品集および使用指針」であるフォーミュラリーを推進する学術団体として、日本フォーミュラリー学会が設立された。同学会では、フォーミュラリーの研究や実践、人材育成などの振興を図り、地域フォーミュラリーの策定を通じて、地域での標準的な薬物治療の推進をサポートすることを活動目標としている。

日本におけるフォーミュラリーの状況については、

2020年度に実施された厚生労働科学特別研究事業として「病院フォーミュラリーの策定に係る標準的手法および地域医療への影響の調査研究」³⁾が、2021年5月に報告された。その主な内容は以下の通りである。

- フォーミュラリーとその意義や内容について、薬剤師には理解が進んでいる一方、医師においては十分に認知されていない。
- フォーミュラリーを作成している病院は全体の25.7%にすぎず、このうち、86.9%が地域との連携を行っていなかった。病院と地域との連携に課題がある。
- 地域において適切な薬物療法を推進し、医療経済へよりよい影響を与えるための地域フォーミュラリーが必要である。本研究の成果に基づいて、地域フォーミュラリーの実施ガイドライン（試案）⁶⁾を策定した。
- 地域医療におけるフォーミュラリーの目標は、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よい水準にすることである。
- 地域フォーミュラリーを作成する場合、地域には複数のステークホルダー（意思決定者）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ー作成と違って難しい面がある（Table 1）。

上記の研究に続いて、令和2年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査（令和3年度調査）⁷⁾のうち、「後発医薬品の使用促進策の影響及び実施状況調査」において、病院フォーミュラリーと地域フォーミュラリーについての調査が行われた。その主な内容は以下の通りである。

- 293施設の病院に、「フォーミュラリー」を定めているか否かをたずねたところ、「定めている」が9.2%、「定める予定がある」が19.1%であった。
- 「定めている」「定める予定がある」と回答した83施設の病院のうち、そのフォーミュラリーを「公開・共有している」は10.8%であった。
- フォーミュラリーを「定めていない（定める予定もない）」と回答した病院において、その理由をたずねると、「メリットは感じているが設

Table 1. Comparison of Hospital Formulary and Local Formulary⁶⁾

Hospital formulary		Local formulary
Authors	Pharmacists and physicians in the hospital	Medical association/physicians, Pharmaceutical association/pharmacists, Core hospitals in local area
Stakeholders (Decision makers)	Few (chairman, owner, pharmacy manager, etc.)	Many (clinics, pharmacies, core hospitals, regional insurer, local government, etc.)
Administrative operation	Hospital pharmacy	Local pharmaceutical association Local medical association
Difficulty of introduction	Low	High
Impact on the local health economy	Small	Large

定が困難である」が 65.2% を占め、その理由としては「マンパワーが不足」が最も多く (78.2%), ついで「院内ルールの合意形成が困難」 (52.6%), 「作成のための根拠情報の不足」 (39.1%) が続いた。

- 病院が所属する地域における地域フォーミュラリーの状況については、「地域フォーミュラリーは存在しない」が最も多く、「地域フォーミュラリーが存在する」と「作成中である」との回答は合わせて 3.0% (9 施設) であった。

2 つの報告からは、日本における病院フォーミュラリーの現状として、そのメリットは認められつつも、作成の手間や、人員の不足、ステークホルダー間の意見調整の難しさを理由に、その作成が進んでいないこと、また病院がフォーミュラリーを作成したとしても、公開・共有や地域フォーミュラリーへの発展が進んでいないことが窺える。

一方、日本における地域フォーミュラリーは、2018 年 11 月、山形県酒田地区において開始された、地域医療連携推進法人の日本海ヘルスケアネットが主体となって作成されたものが嚆矢である。⁸⁾ その後数年の間、新たな地域フォーミュラリーの立ち上げはみられなかったが、2021 年 11 月、大阪府八尾市においても、地域フォーミュラリーの運用が開始された。⁹⁾ 八尾市の事例は、薬剤師会、医師会、歯科医師会及び市内の基幹 3 病院の連携によるものである。さらに、地域フォーミュラリー構築の取り組みとして、大阪府では高槻市と大阪市天王寺区でもモデル事業を展開することを 2022 年 5 月に発表¹⁰⁾ している。地域フォーミュラリーの実例は、今のところ少数に留まっているものの、山形県や大阪府の各地域の先駆的な事例における、今後の動向が注目される。

フォーミュラリーの作成における医薬品評価の課題

日本において、「医薬品の使用指針」であるフォーミュラリーには、統一された厳密な定義が存在しない。そこで、「骨太の方針 2021」、日本フォーミュラリー学会の設立趣旨、八尾市の地域フォーミュラリーにおける定義をそれぞれ示す。

- 『一般的に、「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の使用方針（複数の治療薬がある慢性疾患において後発品を第一優先とする等）」を意味する』（「骨太の方針 2021」）⁵⁾
- 『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使用が推奨される医薬品集および使用指針であり、標準的な薬物治療を推進する方策となる』（日本フォーミュラリー学会の設立趣旨）¹¹⁾
- 『患者に対して有効性・安全性・経済性などの観点から選択されるべき医薬品集および使用指針であり、その実施による標準的な薬物治療が推進されることを目的とする。医療費削減が第一の目的ではなく、地域医療において有効性（質）、安全性が担保され、延いては経済性が優れている薬物治療の実施に繋げることを重要とする』（八尾市の地域フォーミュラリーの定義）⁹⁾

いずれの「フォーミュラリー」の定義においても、表現として差異はみられるものの、医薬品の有効性と安全性に並び、経済性が重要な要素として取り上げられている。しかしながら、フォーミュラリーにおける「経済性」は、「後発医薬品の使用促進」、すなわち「薬剤費の削減」であると、一面的な解釈がなされ、本来の医療経済学的評価、すなわち薬剤費だけでなく後の医療費も費用に組み込みつつ、治療

効果もあわせて評価するような分析は極めて限られている。^{6,8,12)}

対象となる病院、地域を問わず、フォーミュラリーの作成には、医薬品を評価し、その優先順位を使用指針として定め、複数のステークホルダーとの調整を行い、実際の導入に至るまで、多くの労力を要する。⁶⁾ フォーミュラリーの作成の目的が、単なる「先発医薬品から後発医薬品への置換えの促進」では、後発品が販売されていない先発品はその対象とはならないため、フォーミュラリーの作成によって得られる、「薬剤費の削減」の効果も非常に小さくなると考えられる。

「薬剤費の削減」のみに焦点を絞るのではなく、医療費全体の経済性を評価するために、「全く同等の」薬効群で、先発品と後発品の薬剤費のみを比較するのではなく、「類似の」薬効群で、先発品と後発品の薬剤費に加えて、それ以外の医療費も比較検討の対象とする。これにより、医療費全体を評価したフォーミュラリーの作成が実現するはずである。さらに、医療費全体の増減に加えて、有効性や安全性に基づく患者自身のアウトカムも、経済性として考慮することにより、EBMに則った、患者に対して選択されるべき医薬品の優先順位付けが可能になる。このようなプロセスをとって初めて、本来の経済性の評価、費用対効果の評価が実現すると考える。

費用対効果による評価

医薬品の価格については、医療財政全体への影響が大きい場合や、患者一人あたりの薬剤費が非常に高い場合において、社会的な説明責任が求められるようになってきている。

日本では、経済的視点から医薬品を評価する方法として、新規医薬品に対し、2019年4月より「費用対効果」による評価制度が本格的に導入され、その評価結果が一般に公開されている。¹³⁾ 費用対効果の評価においては、単に、治療薬自体の費用と、薬を導入しなかった場合にかかる将来の治療費を比較するのではなく、救命率、罹患減少、生命予後の改善など、健康上のメリットを考慮した効果も同時に測定する。また、費用と効果を単純に割算するのではなく、「費用が増えた分」を「効果が増えた分」で割った増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) を求め、ICERを用いての評価を行う。

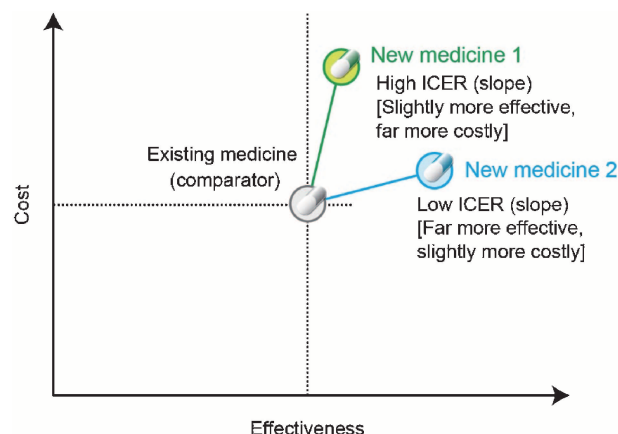


Fig. 1. Incremental Cost-effectiveness Ratio (ICER)

The lower ICER of the new medicine means the more favorable for the replacement of the existing medicine.

この費用対効果における費用としては、薬剤費のみならず、薬剤費以外の治療コスト、薬剤の副作用にかかる治療コスト、さらに効き目の改善に伴う将来の医療費の削減も含む。したがって、将来の医療費削減は効果ではなく、費用に組み込む。一方、費用対効果における効果とは、あくまで患者にとっての効き目、すなわち改善の度合いである。例えば2つの新薬を評価する場合、価格が高い割に改善幅が少ない薬剤と、小さな価格差で改善幅が大きい薬剤では、傾き ICER は後者のほうが小さい。すなわち ICER が小さいほど費用対効果に優れることになる (Fig. 1)。

費用対効果の評価にあたっては、薬剤の効果の指標を何にするかが重要であるが、多種多様な介入を共通の土俵に乗せて比べるためには、より広い指標が求められる。単なる生存年 (life year; LY) ではなく、生活の質の評価である QOL スコアを加味した質調整生存年 (quality-adjusted life year; QALY) を用いると、生存している期間の「質」も反映することができる。例えば、QOL スコアを完全な健康 = 1.0、死亡 = 0 とし、寝たきりの状態 = 0.3 とした場合、寝たきり 10 年は LY では 10 年、QALY では $10 \times 0.3 = 3$ QALY となる。QALY を用いると余命の延長効果だけでなく、生きている間の QOL の改善効果も評価できるようになる (Fig. 2)。

以下に、QALY を効果の指標として ICER を求めた、日本における費用対効果の研究を紹介する。日本フォーミュラリー学会のモデル・フォーミュラリー¹⁴⁾において取り上げられている薬効群の中から、

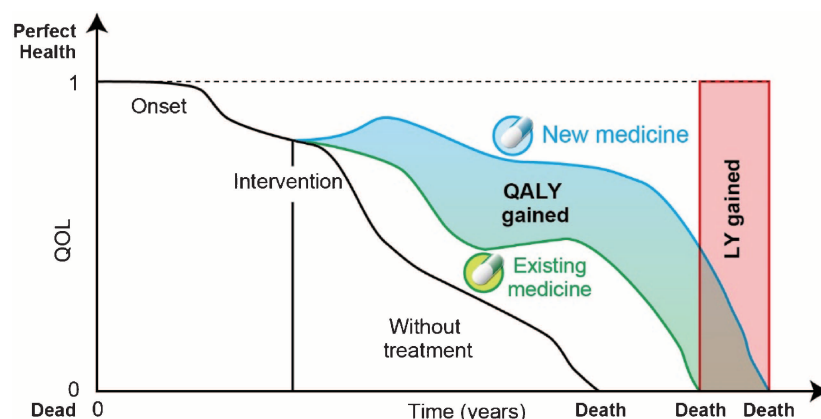


Fig. 2. Relationship between Quality-adjusted Life Year (QALY), Life Year (LY), and QOL
QALY can capture both the mortality (impact on the LY) and the morbidity (impact on the QOL).

神経障害性疼痛治療薬と経口酸分泌抑制剤について、費用対効果の研究例を示す。Akazawa ら¹⁵⁾は、神経障害性の慢性頸部痛患者に対する疼痛治療剤プレガバリンの治療効果について、日本における観察研究の結果に基づいて算出した QALY と費用を用いて分析した。プレガバリン単独又は併用治療は、非ステロイド性抗炎症薬を含む他の鎮痛剤による治療に比べ、12 ヶ月間で QALY は 0.036 増加し、費用は 35,350 円増加する結果となった。ICER の値は 970,314 円/QALY となり、評価の基準として日本において用いられている 500 万円/QALY よりも十分に小さく、費用対効果に優れることを明らかにした。Yokoya ら¹⁶⁾は、胃食道逆流症の治療において、ポノプラザンを第一選択薬として用いた場合と、ラベプラゾール又はエソメプラゾールを第一選択薬とした場合との、QALY と費用の比較分析を行った。5 年以上の期間を対象とした結果、ポノプラザンによる治療は、ラベプラゾールと比べて 0.003、エソメプラゾールと比べて 0.014、それぞれ QALY が増加した。一方、費用においては、ラベプラゾールよりも 4,911 円、エソメプラゾールよりも 40,525 円、それぞれ削減されることが示された。費用対効果の研究において、効果が増加し費用も減少する結果は、ドミナントと呼ばれ、ICER を算出しない。結果として、ポノプラザンを第一選択薬とした治療は、他の 2 剤に対して費用対効果に優れることが示された。

上記の研究例では、プレガバリンとポノプラザンはいずれも、比較対照薬に比べて薬剤費は増加することになる。しかし、薬剤費以外の医療費及び患者

自身のアウトカムをも含めた経済性を評価した場合、費用対効果がよいという結果になる。医薬品の経済性として、費用対効果を考慮せず、薬剤費の増減のみを捉えた場合には、医療費全体や患者アウトカムの改善を評価できていないことに、注意が必要である。

紹介した研究以外にも、重症化・合併症のリスクの高いインフルエンザ患者に対する抗インフルエンザウイルス薬¹⁷⁾や、高齢者に投与する睡眠薬¹⁸⁾ 2 型糖尿病に対するインスリン療法¹⁹⁾など、様々な薬剤において、日本における費用対効果の研究が報告されている。

日本において、病院あるいは地域フォーミュラリーの作成時に、医薬品の経済性として、費用対効果の研究も評価対象としたものは非常に限られる。^{20,21)} しかしながら、フォーミュラリーの作成、運用に長年の経験を有するイギリスにおいて、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence; NICE) の発行している「地域フォーミュラリーの作成と改訂のガイドライン」(“Developing and updating local formularies”)²²⁾が、医薬品の優先順位づけの基準の 1 つとして、患者にとっての安全性や有効性に並んで、費用対効果をあげていることは、参考に値する。²³⁾ 当然のことながら、費用対効果の結果のみで、フォーミュラリーにおける医薬品の優先順位づけを定めてはならないが、薬剤費だけではなく医療費全体を考慮する形で、EBM に則って医薬品の経済性を評価するためには、費用対効果の研究結果を、適切に活用することが求められる。

Table 2. Estimated Total Cost of the Drug, Utility, and Productivity Loss for Influenza per Adult Patient for Available Antivirals in Japan²⁵⁾

Dosage form	Baloxavir Oral, single dose	Oseltamivir Oral, 5-day dose	Oseltamivir (generic)	Laninamivir Inhalant, single dose	Zanamivir Inhalant, 5-day dose
1) Given: drug cost* per patient (adult)	¥4,878	¥2,672	¥1,281	¥4,359	¥2,882
2) Total value of utility estimated by conjoint analysis	¥3,387	¥741	¥741	¥2,646	¥0
Value of oral compared with inhalant	¥741	¥741	¥741	¥0	¥0
Value of 1 day dosing compared with the 5-day dose	¥2,072	¥0	¥0	¥2,072	¥0
Value of once a day compared with twice a day	¥574	¥0	¥0	¥574	¥0
3) Considerations: Productivity loss	¥46,816	¥52,812	¥52,812	¥50,227	¥52,572
Average number of days to return to usual life (working or attending school) from the survey	4.63	5.22	5.22	4.97	5.20
Productivity loss per day	¥10,116	¥10,116	¥10,116	¥10,116	¥10,116
Total cost of influenza 1) - 2) + 3)	¥48,306	¥54,743	¥53,352	¥51,940	¥55,454
Difference from baloxavir marboxil	—	¥6,436	¥5,045	¥3,634	¥7,148

* Calculated based on the National Health Insurance Drug Price List in August 2020. The drug cost of baloxavir marboxil was calculated for the prescription dosage of 40 mg (for patients weighing < 80 kg) based on the average body weight of the Japanese people. All drugs not specified as “generic” are branded drug. Reproduced with permission from *J. Med. Econ.*, Vol. 24(1) pp. 244–254 (2021). Copyright 2021 The Authors.

日本における医薬品の多面的な価値評価

医薬品の経済性の評価は、薬剤費のみで行うべきものではない。しかしそれと同様に、費用対効果による評価のみで、医薬品の価値が定まるものでもないことにも留意すべきである。すなわち、医薬品を適切に評価するためには、経済性をも超えた、医薬品の多面的な価値について、更なる分析や評価が必要となる。

医薬品の多面的な価値として、日本の費用対効果評価制度においても、病気が原因で仕事や家事ができなくなることによる生産性損失や、家族等による介護や看護の負担の取り扱いについて議論が行われ、費用対効果評価の分析ガイドラインにおいても言及されている。²⁴⁾ しかしながら、日本において医薬品の多面的な価値を定量的に評価した研究は少ない。ここでは、限られた研究の中から、フォーミュラリーの作成に際し、医薬品の順位づけの参考となり得る、多面的な価値を定量的に示した研究として、抗インフルエンザウイルス薬に関する内容を紹介する。

日本で使用されている抗インフルエンザウイルス薬は複数あり、投与経路と薬価も異なる。これらのうち、経口薬及び吸入薬について、①成人患者本人にとっての薬剤の服薬のし易さ、②医師や薬剤師が患者に服薬の指導を行う際の手間、についてそれぞれ定量化が行われている。

① 成人患者にとっての薬剤の服薬のし易さを定量化した研究²⁵⁾

抗インフルエンザウイルス薬の服薬経験のある成人 3137 名を対象としたオンライン調査を 2020 年 8 月に実施し、成人患者の視点での服薬利便性について、金銭的価値として定量化を行った。コンジョイント分析という調査手法を用いて、服薬の経路（経口か吸入）、服薬頻度、服薬期間について、それぞれの金銭的価値を算出した。患者にとっての金銭的価値は、服薬経路において経口が吸入を 741 円、服薬頻度において 1 日 1 回は 1 日 2 回よりも 574 円、服薬期間において 1 日のみは 5 日間に比べて 2,072 円、それぞれ上回ると見積もられた。調査時点での各薬剤の薬価、患者にとっての金銭的価値、通常生活に復帰するまでの平均日数から算出した生産性損失を合算し、患者 1 人当たりの総費用を薬剤ごとに求め、比較した (Table 2)。その結果、経口 1 回のみ服薬する錠剤であるバロキサビルが、患者にとって金銭的価値が最も大きいことが示された。

② 医師や薬剤師が患者に服薬の指導を行う際の手間を定量化した研究²⁶⁾

医師 1000 名、薬剤師 1000 名、及び介護福祉士 642 名を対象にアンケート調査を 2020 年 12 月に実施し、抗インフルエンザウイルス薬を服薬する患者に対し、服薬の指導（説明・補助）に関する手間に関して定量化を行った。経口薬、吸入薬それぞれに

Table 3. Estimated Cost of the Influenza Antiviral from the Perspective of Healthcare Professionals²⁶⁾

1) Required time for guidance and/or support for drug administration

	N ^a	Oral		Inhalant	
		Each occupation ^b	Entire facility	Each occupation ^b	Entire facility
Required time for guidance and/or support (min/patient) ^c					
Physicians	909	3.5 (3.3–3.7)	7.1 (6.2–6.9)	4.2 (3.9–4.4)	8.3 (7.5–9.2)
Pharmacists	962	3.5 (3.3–3.6)	7.5 (6.3–8.7)	7.0 (6.8–7.2)	12.4 (11.0–13.8)
Certified care workers	423	4.9 (4.3–5.5)	16.0 (13.1–18.9)	5.1 (4.5–5.8)	16.1 (13.0–19.2)
Estimated cost for guidance and/or support ^d					
Physicians		¥121	¥244	¥144	¥289
Pharmacists		¥120	¥260	¥243	¥428
Certified care workers		¥170	¥555	¥177	¥557

^a Number of respondents except for those who answered as “0%” or “not sure” to the question about the percentage of guidance or assistance by themselves,^b Occupation of respondents, ^c Mean (95% confidence interval), ^d Mean required time for guidance and/or support (min/patient)^c × average wage (¥/month)/average working time (hour/month)/60.

2) Estimation of monetary value for fear of infection during guidance and/or support for drug administration

	Physicians		Pharmacists		Certified care workers	
	Oral	Inhalant	Oral	Inhalant	Oral	Inhalant
Value attributable to fear of the guidance and/or support						
Number of respondents	223	248	176	250	150	151
Mean (95% confidence interval)	¥1,100 (909–1,291)	¥1,365 (1,140–1,591)	¥1,072 (832–1,312)	¥2,716 (1,851–3,581)	¥2,903 (1,472–4,334)	¥3,381 (1,624–5,137)
The rate of respondents who feel fear of infection	87.7%	99.7%	70.5%	99.8%	83.3%	83.9%
Monetary value for fear infection	¥965	¥1,361	¥756	¥2,711	¥2,419	¥2,837

Reproduced with permission from *J. Med. Econ.*, Vol. 25(1) pp. 38–50 (2021). Copyright 2021 The Authors.

おける服薬の指導にかかる時間の長さ、日本における平均賃金により、そのコストを職種と剤型ごとに算出した。さらに服薬の指導の際に、医療従事者が感じる感染への不安についても金銭的価値を推定し、比較検討した (Table 3)。結果として、服薬指導 1 回あたりにかかる時間に基づくコストは、医師と薬剤師において、経口薬ではそれぞれ 244 円、260 円、吸入薬ではそれぞれ、289 円、428 円であった。また、服薬指導の際に感じる感染への不安のコストは、医師と薬剤師において、経口薬ではそれぞれ 965 円、756 円、吸入薬では、1,361 円、2,711 円と推定された。以上の通り、医師と薬剤師では、服薬指導 1 回あたりの時間のコストと感染への不安のコストは、いずれも吸入薬が経口薬を上回った。一方、介護福祉士においては、服薬指導 1 回あたりの時間のコストが、経口薬で 555 円、吸入薬で 557 円、また感染への不安は、経口薬で 2,419 円、吸入薬で 2,837 円となり、剤型による差異は小さかった。

患者自身にとっての薬剤の服薬し易さは、従来から、服薬アドヒアランスの重要性として認識されていた。また、新型コロナウイルス感染症の流行が継続するなかで、患者に接する医療従事者の服薬の指導や補助にかかる時間や感染への不安といった要素は、引き続き無視できないものとする。患者や医療従事者の視点から、医薬品の利便性を定量的に、かつ金銭価値として比較可能な形で示す研究結果は、フォーミュラリーの作成に向けた医薬品の評価において、参考となり得ると考える。

医薬品の評価にあたっては、第一に、その有効性、安全性、経済性が重要となる。しかし、薬剤の優先順位付けにあたり、有効性や安全性が同等である場合などには、それ以外の評価軸として、患者自身や小児の親にとっての薬剤の利便性²⁷⁾あるいは医療従事者にとっての服薬指導や服薬補助の手間なども考慮することが可能である。²⁰⁾ フォーミュラリーの作成にあたっては、このような医薬品の多面的な価値も、EBM に則り適切に評価することで、

薬剤の真の効果の発揮,あるいは医療安全の確保を通じて,患者にとってよりよいアウトカムの実現に資することができる考える。

医薬品の多面的な価値の背景にある医療技術評価

医薬品の価値の評価にあたっては,前節で紹介した研究のほかにも,高齢化の進む日本社会においては,介護者の視点も重要である。例えば,認知症患者のケアにおいて,患者本人のみならず,介護者においても,QOLの低下,介護負担度の増加,生産性損失がみられることを定量的に示した研究が報告されている。²⁸⁾

また,医薬品の価値の評価への応用が期待できる内容として,ワクチンの接種意思に関する研究を例に挙げる。この研究では,架空の感染症とそれに対するワクチンを設定してアンケート調査を行い,ワクチンの有効性・安全性・感染症への恐怖感が,ワクチンの接種意思に影響を及ぼすことを示している。²⁹⁾ 医薬品においても,有効性や安全性を前提とした上で,患者の受診行動へ正の影響を及ぼす要素を定量的に明らかにすることが可能となるだろう。

ここまで,日本における医薬品の多面的な価値評価の研究を例示した。これらの背景には,医療技術評価 (health technology assessment; HTA) の概念がある。HTAとは,医療技術の普及と意思決定の支援を目的に,医療技術を医学的側面に限らず,経済的,社会的側面などから総合的かつ包括的に評価する考え方である。

2018年,国際医薬経済・アウトカム研究学会 (International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research; ISPOR) のタスクフォースが,医薬品を始めとする医療技術の価値評価の例として,12要素を提唱した (Fig. 3)。³⁰⁾ このうち主要な要素としては,QALYの増加と全体的な医療費があり,また,労働生産性やアドヒアランスの改善も挙げられている。これらに加えて,分析の対象となり得る新たな価値として,疾患の重症度,不確実性の低下,感染の恐怖,保険上の価値,希望の価値,リアル・オプション (現実の選択による価値),公平性,及び科学的波及効果が取り上げられている。なお,ISPORの12要素は,医薬品の価値すべてを示したものではないことにも留意が必要である。特に,新型コロナウイルス感染症の流行を契機として表面化した,「人的・物的な医療負担の軽減」や

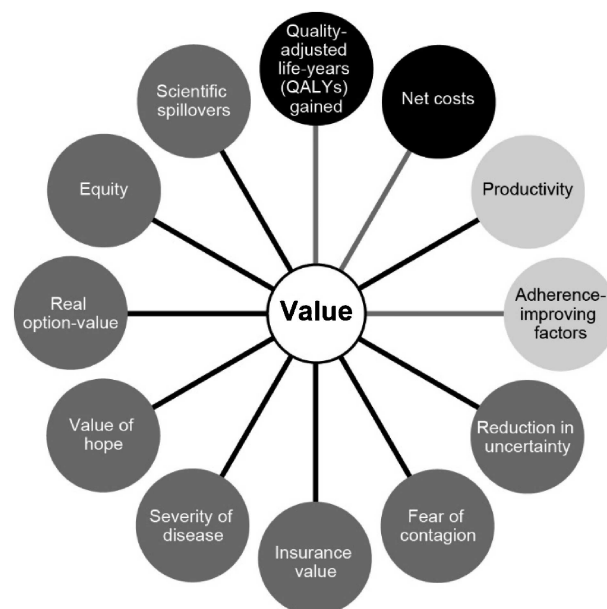


Fig. 3. Elements of Value Advocated by International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Task Force³⁰⁾

Black circles: core elements of value; light gray circles: common but inconsistently used elements of value; dark gray circles: potential novel elements of value; gray line: value element included in traditional payer or health plan perspective; and black line: value element also included in societal perspectives. Reproduced with permission from *Value Health*, Vol. 21 (2), pp. 131–139 (2018). Copyright 2018 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

「在宅での家族等による介護負担の軽減」は,重視すべき内容として考えられるであろう。³¹⁾

医薬品の価値は,上記のように多面的に捉えることが可能であるが,その評価にあたっては,アウトカムの指標・測定の方法を新規に確立する必要があるなど,多くの限界もあり,論文として発表された研究は,現段階では乏しい状況にある。しかしながら,前述の抗インフルエンザウイルス薬を対象に実施された研究のように,新たな価値の要素について,様々な手法を用いて定量化を行うことは可能である。今後も,このような研究が進むことで,より広汎な価値を定量化しつつ,フォーミュラリーの議論の中に活かすことが可能になると考える。

医薬品の多面的な価値のフォーミュラリーへの反映に向けて

以上の通り,フォーミュラリー作成時に組み込むべき要素としては有効性,安全性の二軸に加えて,単なる薬剤費の削減という考え方に留まらない「費用対効果」のような経済性という第三の軸がある。さらに第四の軸として,多様な視点からみた医薬品の価値も,組み込むことが肝要となる。利用可能な

Table 4. Example of Impact Inventory to Evaluate Value of Medicine for a Local Formulary

Category*	List of value*	Is there information or evidence from each perspective?			Source of information or evidence
		Patient & Family	Healthcare professional	Societal	
Clinical	Efficacy	☐	☐	N/A	
	Safety	☐	☐	N/A	
	QALYs gained	☐	☐	N/A	
	Adherence-improving	☐	☐	N/A	
Economic	Net medical costs	☐	☐	☐	
	Patient out-of-pocket	☐	N/A	☐	
	Productivity	☐	N/A	☐	
Healthcare system	Stability of supply	☐	☐	N/A	
	Burden of healthcare professional	N/A	☐	☐	
	Burden of family member	☐	N/A	☐	
Other (for example)	(Fear of infection)	☐	☐	☐	
	(Reduction in uncertainty)	☐	☐	☐	
	(Equity)	☐	☐	☐	
	(Severity of disease)	☐	☐	☐	

* Categories and lists of value are intended as examples. N/A indicates not applicable.

科学的根拠を最大限活用し、医薬品の価値を総合的に評価することは、医療の効率化と患者アウトカムの最大化を通して、価値の高い医薬品を選択できるフォーミュラリーの構築につながると考える。

現状、日本においてフォーミュラリーを作成するに当たり、医薬品の評価手法は具体的に定まっていない。^{6,8,12,20)}そこで、医薬品の有効性、安全性、経済性や、それ以外の多面的な価値を総合的に評価する手法として、Neumannらが提唱するインパクト一覧表 (Impact inventory)^{32,33)}に基づく例を示す (Table 4)。これは、対象となる医薬品について、有効性・安全性に加え、費用対効果による医療費全体をみた経済性、さらに患者の労働生産性への影響や利便性 (アドヒアランス)、医療従事者にとっての利便性などを、一覧にして評価する手法である。多面的な価値が、どの立場から評価されているのか、あるいは評価されていないのかを、根拠となる情報や論文の有無とともに一覧とすることで、医薬品の価値の評価を総合的に行うことが可能になる。評価にあたって、どのような価値を設定するかは、フォーミュラリーを作成する病院又は地域、対象となる薬剤群ごとに異なるものとなるが、前述の抗インフルエンザウイルス薬の研究を例とすれば、患者にとっての服薬のし易さ、生産性損失、医療従事者にとっての服薬の指導などの手間、感染への恐怖な

どが挙げられよう。

フォーミュラリーの作成にあたっては、医薬品の比較と評価、そのための情報収集と批判的吟味、導入後の定期的なアップデートにおいて、人員の確保は大きな壁となる。また、各医療機関や各地域が、それぞれ独力でフォーミュラリーを構築することは、効率的とはいえない。このような現実において、医薬品の多様な価値を適切に評価し、その内容を盛り込みながら、フォーミュラリーを構築、運用するためには、公正中立な立場からの支援も必要となると考える。その参考例として、米国マネジドケア薬局学会 (Academy of Managed Care Pharmacy; AMCP) が提供している、フォーミュラリーにおいて医薬品の価値評価を行うための統一的なフォーマット (AMCP Format for Formulary Submissions)^{34,35)}を挙げる。このフォーマットは、フォーミュラリーの作成者に対して、製薬企業が、医薬品の臨床や医療経済の論文や情報を整理して提供する際の基準として定められている。フォーミュラリーの作成者が、医薬品の価値を総合的に評価できるようにするため、その内容は、臨床試験の結果、費用対効果の研究、医薬品の価値など多岐にわたる。AMCPのフォーマットを日本にそのまま導入することはできないが、フォーミュラリー作成時に評価すべき医薬品の価値について、情報整理のた

めの一定の原則が示されれば、フォーミュラリーの作成者にとっては、EBMに則った医薬品の総合的な評価が可能になると同時に、フォーミュラリーの導入の際に必要な、複数のステークホルダーとの調整にも、役立つものになると考える。

おわりに

フォーミュラリーへの関心は、日本でもようやく高まり、病院フォーミュラリーに続く形で、地域フォーミュラリーの策定、運用が進もうとしている。フォーミュラリーの目的は、有効性、安全性、経済性など、科学的根拠に則って総合的に医薬品を評価し、患者にとって適正な医薬品を選択可能にすることにある。医薬品の評価における経済性とは、薬剤費削減のみをいうのではない。薬剤費を含む治療費と、医薬品の有効性・安全性に基づく治療の効果バランスよく評価する上で、費用対効果評価による結果は、医薬品の経済性として、フォーミュラリーの作成において有用な情報となる。また、医薬品の評価において、見過ごされがちな内容として、経済性を越えた、医薬品の多面的な価値が存在する。社会的側面をも踏まえた多面的な視点から、価値を定量的に評価した研究は、医薬品を総合的に評価し、フォーミュラリーを通して、患者アウトカムを効率的に最大化する上で、必要不可欠なものである。フォーミュラリーの作成時、多様な価値を踏まえ、医薬品を総合的に評価する手法については、今後も検討を要する課題であるが、インパクト一覧表の活用や、EBMの前提となる情報の整理のための統一的なフォーマットの導入が、方策として考えられる。

科学的根拠に基づき、医薬品の価値評価が、患者を始め、その家族、医療従事者など、幅広く多面的な視点から適切に行われることで、単に薬剤費を削減するという観点を越えた、医療に貢献する価値を有するフォーミュラリーが作成されることを期待したい。

利益相反 著者は、武田薬品工業株式会社の寄附講座に所属している。また、ファイザー株式会社、武田薬品工業株式会社、塩野義製薬株式会社から講演料を、ノボノルディスクファーマ株式会社から技術指導料を、それぞれ受領した。本稿は塩野義製薬株式会社の資金提供により執筆した。

REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare, “FY2022 Medical fee revision.”: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00037.html, cited 4 August, 2022.
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare, “91st Social Security Council Healthcare Insurance Subcommittee.”: <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000104785.html>, cited 4 August, 2022.
- 3) Imai H., “Investigation research on the development of standard methods for hospital formularies and their impact on local healthcare, I (FY2020 Health and Labour Sciences Special Research)” : https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202099006A-sokatsu_17.pdf, cited 4 August, 2022.
- 4) Central Social Insurance Medical Council, “367th General meeting—Outpatient care.”: <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000183042.pdf>, cited 4 August, 2022.
- 5) Cabinet Office, “Basic policy on economic and fiscal management and reform 2021.”: https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2021/2021_basicpolicies_ja.pdf, cited 4 August, 2022.
- 6) Imai H., “Investigation research on the development of standard methods for hospital formularies and their impact on local healthcare, IV (FY2020 Health and Labour Sciences Special Research)” : https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202006020A-buntan8_0.pdf, cited 4 August, 2022.
- 7) Central Social Insurance Medical Council, “Special survey on result verification of FY2020 Medical Fee Revision.”: <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000860753.pdf>, cited 4 August, 2022.
- 8) Nihonkai Healthcare Net, “About the Local Formulary of Nihonkai Healthcare Net.”: https://nihonkai-healthcare.net/wp/wp-content/uploads/2020/04/pdf_fomyurari2.pdf, cited 4 August, 2022.

- 9) Yao City Pharmaceutical Association, *Osakafuyaku Zasshi*, **73** (3), 15–17 (2022).
- 10) YAKUJI NIPPO Mail News, May 13, 2022: <https://www.yakuji.co.jp/entry95292.html>, cited 4 August, 2022.
- 11) Japanese Society of Formulary, “Purpose of establishment.”: <https://formulary.or.jp/about/purpose/>, cited 4 August, 2022.
- 12) Japanese Red Cross Society, “Introduction procedure for the list of medicines with usage guide (formulary).”: <https://www.jrc.or.jp/volunteer-and-youth/volunteer/pdf/577254e28ff496011c3259acd5e9407ac0b39a50.pdf>, cited 4 August, 2022.
- 13) Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H), “Target items and results of cost-effectiveness evaluation after April 2019.”: <https://c2h.niph.go.jp/results/item.html>, cited 4 August, 2022.
- 14) Japanese Society of Formulary. “Model formulary.”: <https://formulary.or.jp/model/>, cited 4 August, 2022.
- 15) Akazawa M., Igarashi A., Ebata N., Murata T., Zeniya S., Haga Y., Nozawa K., Fujii K., Taguchi T., *J. Pain Res.*, **12**, 2785–2797 (2019).
- 16) Yokoya Y., Igarashi A., Uda A., Deguchi H., Takeuchi T., Higuchi K., *J. Gastroenterol.*, **54**, 1083–1095 (2019).
- 17) Dronova M., Ikeoka H., Itsumura N., Hirotsu N., Ansaripour A., Aballéa S., Onishi Y., Hill M., Igarashi A., *Curr. Med. Res. Opin.*, **37**, 1135–1148 (2021).
- 18) Kato T., Sakai M., Muramatsu A., Machida Y., Oda K., *Prog. Med.*, **41**, 753–758 (2021).
- 19) Langer J., Wolden M. L., Shimoda S., Sato M., Araki E., *Diabetes Ther.*, **10**, 1347–1356 (2019).
- 20) Formulary Working Group, Department of Pharmacy, Toda Medicalcare Group, “Procedure manual of formulary development.”: <https://www.tmg.or.jp/pharmacist/drug-info/formulary-evidence>, cited 4 August, 2022.
- 21) Kanai N., Suzuki Y., *Jpn. J. Appl. Ther.*, **10**, 26–46 (2018).
- 22) National Institute for Health and Care Excellence, “Developing and updating local formularies.”: <https://www.nice.org.uk/guidance/mpg1>, cited 4 August, 2022.
- 23) Imai H., Sasae R., “Investigation research on the development of standard methods for hospital formularies and their impact on local healthcare, II-5 (FY2020 Health and Labour Sciences Special Research)”: https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202006020-buntan5.pdf, cited 4 August, 2022.
- 24) Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H), “Guideline for preparing cost-effectiveness evaluation to the central social insurance medical council.”: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf, cited 4 August, 2022.
- 25) Hosogaya N., Takazono T., Yokomasu A., Hiroi S., Ikeoka H., Iwasaki K., Takeshima T., Mukae H., *J. Med. Econ.*, **24**, 244–254 (2021).
- 26) Kurazono K., Ikeoka H., Hiroi S., Iwasaki K., Takeshima T., Akazawa M., *J. Med. Econ.*, **25**, 38–50 (2021).
- 27) Kurazono K., Ikeoka H., Hiroi S., Iwasaki K., Takeshima T., Tamura D., *Adv. Ther.*, **39**, 1724–1742 (2022).
- 28) Igarashi A., Fukuda A., Teng L., Ma F.-F., Dorey J., Onishi Y., *J. Mark. Access Health Policy*, **8**, 1720068 (2020).
- 29) Igarashi A., Nakano Y., Yoneyama-Hirozane M., *Expert Rev. Vaccines*, **21**, 241–248 (2022).
- 30) Lakdawalla D. N., Doshi J. A., Garrison L. P. Jr., Phelps C. E., Basu A., Danzon P. M., *Value Health*, **21**, 131–139 (2018).
- 31) Nakano Y., Hirozane M., Igarashi A., Research Paper by Office of Pharmaceutical Industry Research, No. 76, May 2021: https://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_076/article_076.html, cited 4 August, 2022.
- 32) “Cost-Effectiveness in Health and Medicine,” ed. by Neumann P. J., Ganiats T. G., Russell L. B., Sanders G. D., Siegel J. E., Oxford University Press, New York, 2016.
- 33) Garrison L. P. Jr., Pauly M. V., Willke R. J., Neumann P. J., *Value Health*, **21**, 124–130 (2018).
- 34) The AMCP Format Executive Committee, *J. Manag. Care Spec. Pharm.*, **22**, 444–446 (2016).

-
- 35) Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP), “The AMCP format for formulary submissions (version 4.1).”: <https://www.amcp.org/Resource-Center/format-formulary-submissions/AMCP-Format-for-Formulary-Submissions-4.1>, cited 4 August, 2022.