

平成30年 8月31日現在

機関番号：82696

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08126

研究課題名(和文) 新薬へのスイッチの実態が後発医薬品推進政策へ及ぼす影響を評価する研究

研究課題名(英文) Impact of therapeutic substitution on sales of medicines in Japan

研究代表者

今井 志乃ぶ (Imai, Shinobu)

独立行政法人国立病院機構本部(総合研究センター)・診療情報分析部・主任研究員

研究者番号：50608750

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：急速な高齢化と高額な新医薬品の発売により医薬品費の増加が問題となっているが、欧米では後発医薬品(GE)使用推進で医薬品費抑制に一定の効果を得た。しかし、日本ではGEのある先発医薬品が全て切り替わっても医薬品費減少への貢献を疑問視する報告も見られる。本研究では、スイッチ現象に影響を与える要因を検証した。検証には、全国規模の販売データを用いたマクロな時系列データを、また患者の診療情報が含まれる国立病院機構142病院の大規模データベース(DB)を用いたミクロなコホートデータを用いた。後発医薬品が上市されたことよりも、合剤などの準後発品へ使用が切り替わっており、スイッチ現象を確認した。

研究成果の概要(英文)：The generic substitution of medicines has been introduced in Europe since the 1990s to increase price competition and the use of cheaper equivalents. Patent expiry is assumed to be associated with changes in sales patterns, particularly when combined with generic substitution. This project examined to what extent patent expiry on efficacy influence the pharmaceutical sales patterns in Japan. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin antagonists (ARBs) were selected, since they are widely used in both Japan. Interventions were patent expiry on lower efficacy for two ARBs. Seasonal autoregressive integrated moving average modelling with intervention was used to analyse changes in sales volumes. Conclusions: We found sales patterns of antihypertensive medicines were to a large extent affected by information on efficacy rather than patent expiry. However, further assessment is needed for other medicine groups and settings.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：後発医薬品 スイッチ現象 先発医薬品 降圧剤

## 1. 研究開始当初の背景

急速な高齢化と高額な新医薬品の発売に伴い医療費に占める医薬品費の増加が問題となっている。医療資源の消費を最小限に抑え、医療から得る利益を最大化する努力は、多くの国のヘルスシステムにおいて重要となっている。欧米では、後発医薬品 (GE) 使用推進で医薬品費抑制に一定の効果を得た。ドイツでは、薬局での GE 代替調剤を推進し、1 処方当たり医薬品費が減少したと報告している [1]。スウェーデンでは完全な代替調剤の導入で、患者負担の減少を示している [2]。**厚生労働省は、2012 年までに GE シェアを 30% とした目標を達成できずその見直しを行った。**新たな政策である「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」で、一部の医薬品群を算出除外とし、2018 年までに 60% 以上を目標とした。しかし、GE のある先発医薬品が全て GE に切り替わっても医薬品費の減少に貢献するかどうか疑問視する報告も見られる [3]。これは、**ある医薬品 A の GE 発売時には、同じ治療群に他の新医薬品 B が発売となり、A と比較し B が有効にみえるため B へ処方スイッチすること**に関係している。GE に切り替えられない先発新医薬品の市場シェアが高くなれば、その他すべての医薬品が後発医薬品に切り替わっても相対的に GE の使用量は低く抑えられる。欧米では GE 代替調剤推進策を抑制する要因が報告され対策もとられている [4]。抑制要因には、患者の臨床情報も含まれる。Klokらは、オランダの患者の医薬品使用データで検証している [5]。しかし、日本では、それらについて、実データを用いた研究は少なく GE 推進策が有効に進展するためにその因子についての研究が必須と考える。

## 2. 研究の目的

本研究では、**1) 海外で検証が行われている医薬品群について、全国規模の販売データを用いたマクロなデータで新薬へのスイッチ現象を検証すること**で、これまでの降圧剤のみの検証であった研究を発展させ、また、**2) 患者の診療情報が含まれる国立病院機構 (NHO) 142 病院の大規模 DB を用いたミクロなデータを用いることで臨床情報を含んだ阻害因子を検証する。**

## 3. 研究の方法

### 1) 降圧剤における新薬のスイッチ現象

降圧剤である、ACE 阻害薬 (Angiotensin-converting enzyme inhibitors)、ARBs (angiotensin antagonists) について、過去 10 年間 (2002.1 ~ 2013.3) のスウェーデンの医薬品使用データ及び日本の販売データを入手した。2002 年 1 月時点で、すでに後発医薬品が上市されているもの (NP)、研究期間中に後発医薬品が上市されたもの (PE)、研究終了時も後発医薬品が上市されていないもの (PP) に分類し、

PE のみを分析の対象とした。医薬品は、国際比較のため、WHO の推奨する、ATC/DDDs に変換し、使用の動向を分析した。また、ARBs については、時系列分析の一つである、ARIMA (the autoregressive integrated moving average) モデリングを用いて従属変数の時系列を推計し、それに影響を与える要因を検証した。影響を与える要因としては、後発医薬品の上市の他、ARBs の腎保護作用に効果が見られなかったという臨床研究からのエビデンスも確認した。

### 2) 臨床情報で阻害要因を検証する

抗うつ薬であるパロキセチン投与症例について、NHO のデータベースより抽出した。対象期間は 2011 年 4 月 ~ 2015 年 3 月とした。2012 年度にパロキセチンの後発医薬品が上市されており、その年度をウォッシュアウト期間、2013 年 4 月以降の処方月を含め 12 か月を観察期間に設定した。2011 年度にパロキセチンが処方された症例のうち、2013 年度のパロキセチンの処方状況を確認し、先発医薬品 (LP)、準先発品 (OT)、後発医薬品 (GE) に分類した。これら、3 群の症例で、観察期間の副作用の発現について、生存時間分析で比較した。副作用は、悪性症候群、出血傾向等で定義した (Table 1)。なお、1) 2) の分析には、SAS ver. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用いた。

## 4. 研究成果

### 1) 降圧剤における新薬のスイッチ現象

後発医薬品の上市の他、ARBs の腎保護作用に効果が見られなかったという臨床研究からのエビデンスの医薬品使用への影響を確認したところ、後発医薬品の上市は影響が見られなかったが、エビデンスが報告された付近での影響は見られた。スウェーデンでは、カンデサルタンに代わり後発医薬品が上市されて久しいロサルタンの使用が増加した事に対し、日本では、カンデサルタンの使用に減少があったものの代替となる品目は見当たらなかった。今回の分析では、利尿剤等の合剤を含めておらず、カンデサルタンの使用は、単剤から合剤へスイッチしただけで、エビデンスが報告された影響ではないと考えられた。スウェーデンでは後発医薬品の代替調剤が義務化されており、また安全性情報の流通が徹底されているため、安全性、効率性を考慮した医薬品のスイッチ現象がみられることが明らかとなった (Fig1, Fig2)。

### 2) 臨床情報で阻害要因を検証する

2011 年度にパロキセチンが処方された症例は 2,610 症例だった。そのうち、LP が 298 症例 (62%)、GE が 99 症例 (21%)、OT が 85 症例 (18%) であり、うち 2 種の処方がある症例は 41 症例だった。2,128 症例はパロキセチンの処方がなかった。3 群で副作用発現の比較を行ったが、有意差はなかった。

対象期間では、院外処方の情報に乏しく、比較に至る症例数が確保できなかった。

Table1. 観察対象となった副作用一覧

#	病名	ICD-10	付
1	セロトニン症候群	T887	Y499
2	三環系四環系抗うつ薬中毒	T430	
3	MAO 阻害性抗うつ薬中毒	T431	
4	その他および詳細不明の抗うつ薬中毒	T432	
5	悪性症候群	G21S	
6	中毒性表皮壊死症	L512	
7	スティーブンス・ジョンソン症候群	L511	
8	非水疱性多形紅斑	L510	
9	水疱性多形紅斑	L511	
10	多形紅斑	L519	
11	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群	E222	
12	肝機能障害	K71S	
13	横紋筋融解	M6289	
14	筋障害	M6299	
15	薬剤性横紋筋融解症	M6289	Y579
16	汎血球減少	D619	
17	無顆粒球症	D70	
18	白血球減少	D729	
19	血小板減少	D691	
20	続発性血小板減少	D695	
21	血小板減少	D696	
22	出血性病態	D699	
23	薬剤性アナフィラキシー	T886	
24	アナフィラキシー	T782	

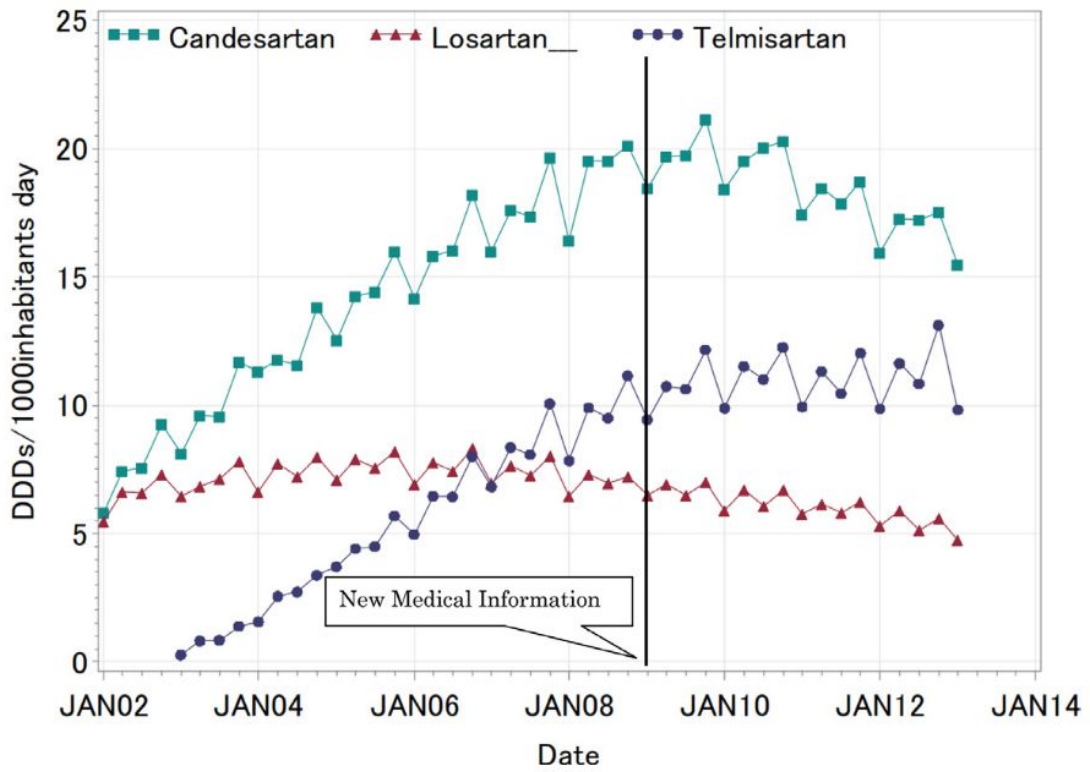


Fig. 1. Change in ARB drug sales pattern in Japan.

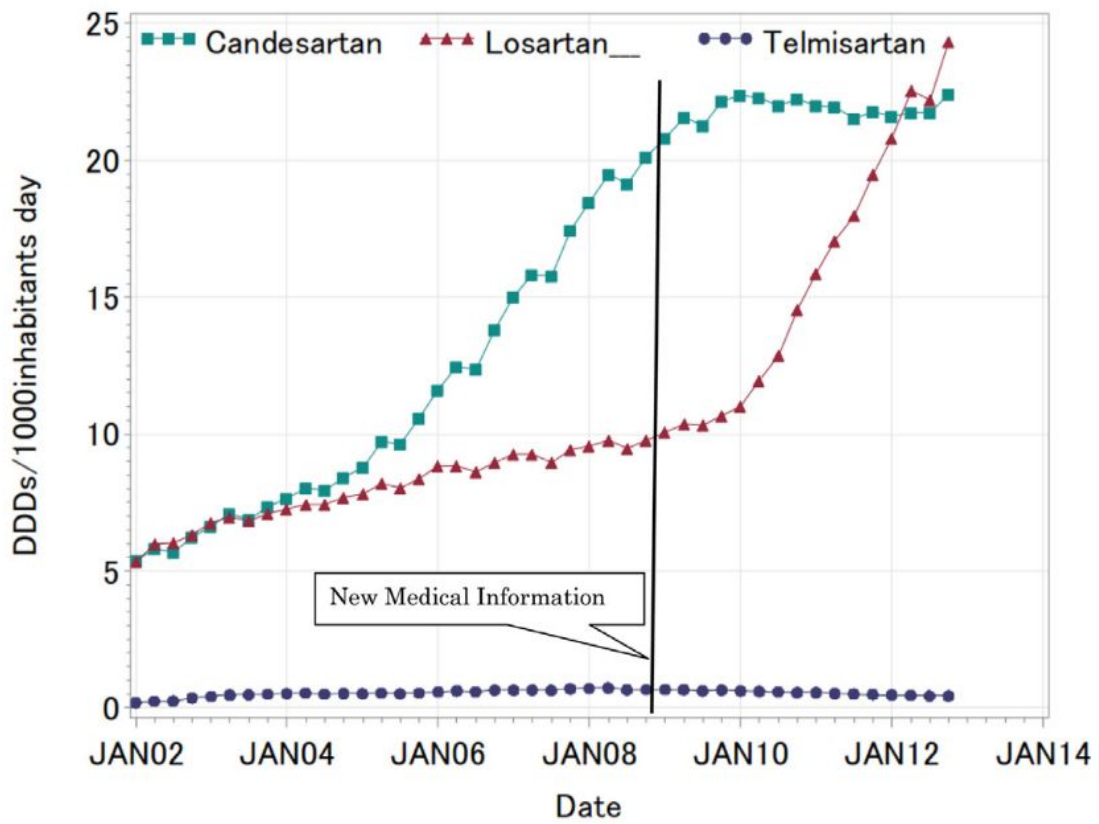


Fig. 2. Change in ARB drug sales pattern in Sweden.

## 5. 主な発表論文等

特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

今井志乃ぶ (SHINOBU IMAI)

国立病院機構本部・総合研究センター・診療情報分析部・主任研究員

研究者番号：50608750

### (2) 研究分担者

伏見清秀 (KIYOHIDE FUSHIMI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：50270913

堀口裕正 (HIROMASA HORIGUCHI)

国立病院機構本部・総合研究センター・診療情報分析部・副部長

研究者番号：50401104

### (3) 連携研究者

Karolina Andersson Sundell

University of Gothenburg

研究者番号：なし