

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32659

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14997

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）

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：50608750

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：近年、多くの国で経済危機を迎えている。高齢化と疾患の慢性化、特に糖尿病、高血圧、高脂血症、精神疾患を治療する薬剤費の増加が問題である。本研究では、精神神経治療薬、高脂血症治療薬のデータを用い、後発医薬品の使用推進策について検証し、新薬へのスイッチ現象に影響を与える要因について探索した。精神神経治療薬では、2009年の安全性情報に影響され使用が大きく減少し、後発医薬品の使用推進策の影響はほとんどなく、高脂血症治療薬では、2013年から始まった政策の影響を受けたと考えられた。しかし、どちらの薬効群においても、後発医薬品のない先発医薬品が多くのシェアを占めており、新薬へのスイッチ現象が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧州では後発医薬品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。しかし日本では、臨床情報を医薬品政策の検証に用いた例はなく、スイッチ現象（後発医薬品の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後発医薬品の使用量は低く抑えられる現象。）についても研究は少ないことから、本研究は、医薬品費の抑制が有効に進展するために必須と考える。

本研究において、医薬品の使用が多くの要因に左右されていることが明らかになった。また複数の薬効群で、新薬へのスイッチ現象が起きていることが示唆され、医薬品費の抑制政策に一考を投じたといえる。

研究成果の概要（英文）：In the last two decades, many countries have been hit by the global financial crisis. Meanwhile, pharmaceutical expenditure, have been increasing, especially for treatments of several chronic diseases with high prevalence that increase with a larger aging population including diabetes, hypertension, hyperlipidemia and depression. This study analysed changes of the use of antidepressants, antihyperlipidemia drugs in relation to cost-containment policies, publication of guideline, safety information and approval of original brand drugs and generic drugs in order to assess the Japanese generic promotion policy. Additionally, we describe a situation of switch brand name drugs use into new drugs protected by patent.

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 精神神経系治療薬 高脂血症治療薬

## 1. 研究開始当初の背景

近年、医療費に占める医薬品費の増加が問題となっている。2000年度から2015年度までの15年間で概算医療費<sup>1)</sup>は、12兆円増加し、その内訳の大半は、病院が5.3兆円、調剤薬局が5.1兆円増加している。入院外医療費(病院、診療所の外来+調剤薬局)という区分で見ると7.8兆円増加し、中でも調剤薬局は2.8兆円から7.9兆円へと倍増している。入院外医療費の増加の内、薬剤費の4.1兆円、調剤薬局技術料等の1兆円と合わせると3分の2が薬剤関係によって占められる。この医療費の伸びは、急速な高度化と高額な新医薬品費の発売に伴うものと推計される。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、日本だけでなく多くの国のヘルスシステムにおいて重要となっている。OECD(経済協力開発機構: Organization for Economic Co-operation and Development)の報告によると<sup>2)</sup>、医薬品費の消費について、日本は米国に次ぐ2位であり、他国の医薬品政策に学ぶところは多い。欧州では、後発医薬品(GE)の使用推進を含む医薬品費抑制策に一定の効果を得た。2002年ごろのスウェーデンでは、後発医薬品への完全な代替調剤の導入と参照価格制度の組み合わせで、患者と支払い側の負担の減少を示している<sup>3)</sup>。2009年頃、フィンランドでも同様の政策を導入し多額の医薬品費抑制を果たした<sup>4)</sup>。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、2015年の閣議決定では、2017年央までに70%以上、2018年度から2020年度末までのなるべく早い時期に80%以上を目標とした。それと平行し、長期取組品に対する議論が行われ、2014年度より後発医薬品への置き換えが進まない先発医薬品の特例値下げ(いわゆるZ2)が導入された。2016年度の診療報酬改定では、後発医薬品体制加算を見直し、2016年9月のメディアスの調査では、後発医薬品数量シェア66.5%となっている。

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<sup>5,6)</sup>。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が発売となっており、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(図1)ことに関係している。GEの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GE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。そもそも、GE使用推進策のみで、医薬品費の抑制を果たした国はなく、日本でもこのスイッチ現象を最低限に抑えるための追加の政策が必要と考えられる。

欧州では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。Klokらは、オランダの患者の医薬品使用データで、患者の臨床情報を含んだ抑制要因を明らかにしている<sup>7)</sup>。イギリス他多くの国では、臨床情報を加味した新薬と既存医薬品との薬価の比較、つまりHTA(医療技術評価)などが行われている。しかし日本では、臨床情報を医薬品政策の検証に用いた例はなく、スイッチ現象についても研究は少ないことから、本研究のような研究は、医薬品費の抑制が有効に進展するために必須と考える。

## 2. 研究の目的

本研究では、全国規模の販売データを用いたマクロな視点で、GEの使用推進策について検証し、また、新薬へのスイッチ現象に影響を与える要因について探索する。

## 3. 研究の方法

スイッチ現象に影響を与える要因(同効新薬の発売、同成分合剤の発売、GEの発売、薬事政策、診療ガイドラインの改訂、安全性情報の通知など)を精神神経系治療薬、高脂血症治療薬にて検証した。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用いた。データは、全国の販売データをIQVIA Japan(旧IMS Japan株式会社)より提供を受けた。本データは、医薬品卸、調剤薬局のデータであり、製品小分類、剤型強度容量、病院区分、発売年月、販促会社、後発品区分、成分記号、ATCコード、月毎の売上金額、売上錠数、薬価の情報が含まれている。また、月次販売量(規格×売上錠数)を算出し、(Defined daily dose, DDD)で除し単位を統一した。DDDは、ATC/DDDシステム(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)より入手した。DDDの分布に従ったモデルによる時系列分析を行った。

### (1) 精神神経系治療薬の使用に与える薬事政策、診療ガイドライン、安全性情報の影響

調査期間は、2002年4月から2016年3月の14年間とした。この期間に発売されていた選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRIs)を対象とした。このDDDをもとに、ARIMA(autoregressive integrated moving average)モデル作成し、同効新薬の発売、GEの発売、薬事政策、診療ガイドラインの改訂、安全性情報の通知によるこれら医薬品の使用に対する影響を検証した。これらの要因を表1に示した。有意水準は5%とし、統計解析にはSAS ver.9.4を用いた。

表 1. 精神神経系治療薬の使用に影響を与えられとされる要因の概要

Application date	#	Policy changes	Published guidelines	Safety information
Apr. 2002		Incentive physicians to prescribe generics.		
Apr. 2003 Jun.	GL1	DPC/PDPS was introduced.	Algorithm was revised. Guideline was issued.	
Jan. 2006 Apr. Jun.	S11	Incentive was revised.		Suicidal thinking (paroxetine) Suicidal thinking (SSRIs/SNRIs)
Jan. 2007 Jun.		Outcome of share of generic drugs set 30% by FY 2012.		Suicidal thinking (SSRIs/SNRIs)
Dec. 2008	GL2		Algorithm recommended SSRIs/SNRIs	
Oct. 2009	S12			JSMD alerted on side effect SSRIs/SNRIs
Mar. 2010 Sep. 2012		Generic share was 22.8% (Old calculation).	Guidelines was revised.	
Jul.	GL3		Guideline recommended SSRIs/SNRIs.	
Apr. 2013 Sep.	P1	Outcome of share of generic drugs set 60% by FY 2018.	Guideline was updated.	
Apr. 2014	P2	The direct price cut (Z2). Incentives to prescribe generics.		
Jun. 2015 Sep.	P3	Outcome of share of generic drugs set 70% by FY 2017, 80% by FY2020. Generic share was 56.2%.		

DPC/PDPS: Diagnosis Procedure Combination / Per-Diem Payment System, TCA: tricyclic antidepressants, SSRI/SNRI: Selective serotonin reuptake inhibitor / Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, JSMD: Japanese Society of Mood Disorders,

( 2 ) 高脂血症治療薬の使用に与える後発医薬品使用推策の影響

調査期間は 2011 年 4 月から 2016 年 3 月の 5 年間とした。この期間に発売されていた高脂血症治療薬 ( プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、以下、スタチン ) を対象とした。この DDD を基に線形回帰モデルを作成し推進策前後の使用量の違いについて比較を行った。2013 年に厚生労働省より発出された、「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」を後発医薬品推進策の政策的介入と定義した。有意水準は 5 % とし、統計解析には JMP pro ver.15 を用いた。

4 . 研究成果

( 1 ) 精神神経系治療薬の使用に与える薬事政策、診療ガイドライン、安全性情報の影響

SSRIs と SNRIs の使用量は、2008 年に最高値を示し頭打ちとなっている ( 図 1 )。2009 年の安全性に関わる通知が有意に影響したと考えられる (  $P < 0.01$  )。

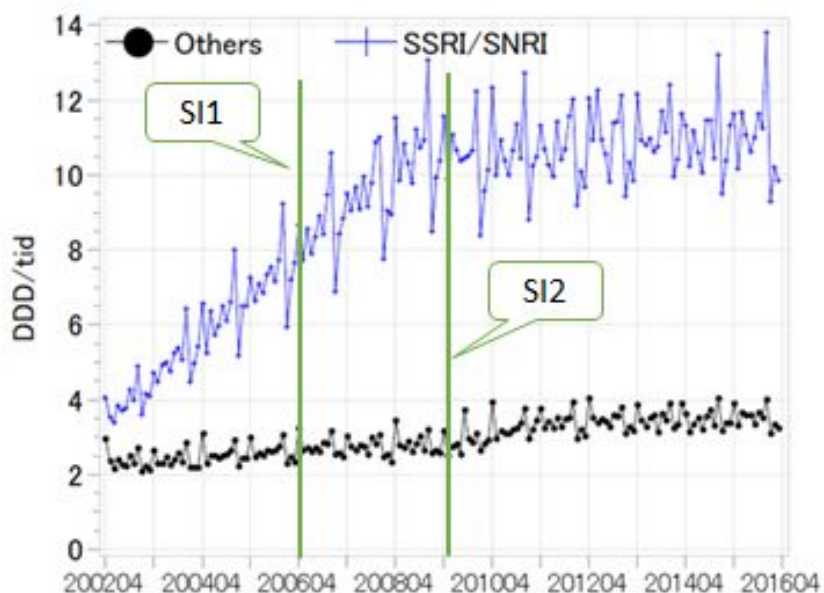


図 1 . SSRIs と SNRIs の使用に対する安全性情報の影響

SSRI/SNRI: Selective serotonin reuptake inhibitor / Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, DDD: Defined daily dose, S1-S2: Safety information 2006,2009

また、SSRIs/SNRIsを、後発医薬品（GE）、後発医薬品のない先発医薬品（OT）、その他先発医薬品（LP）に分類し使用量を比較すると、初めてのGEが発売となった2008年以降、GEの使用が増えるというよりは、OTの使用が2012年まで増加し、観察期間の最後では、OTの使用割合が最も高かった。20013年と2015年の後発医薬品使用推進策により、LPの使用が有意に減少したものの（ $P < 0.05$ ）、後発医薬品の使用が増加する現象は見られなかった（図2）。

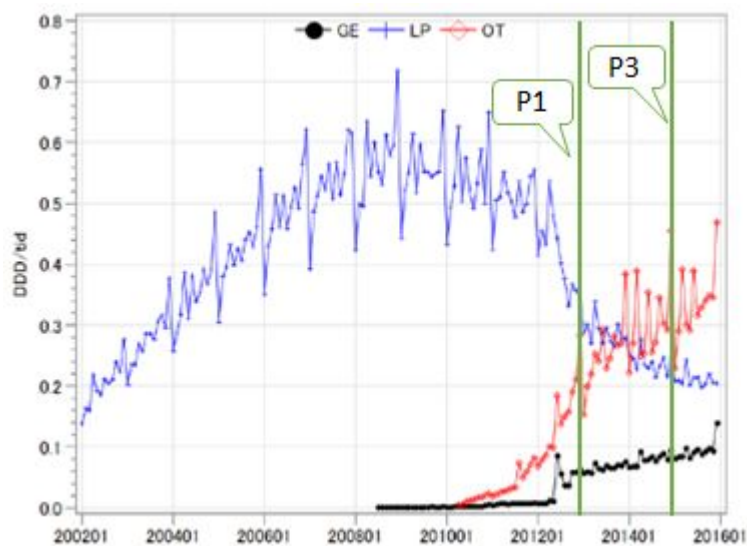


図2. SSRIsとSNRIsの使用に対する後発医薬品推進策の影響

P1: policy change for Outcome of share of generic drugs set 60% by FY 2018, P2: policy change for Outcome of share of generic drugs set 70% by FY 2017, 80% by FY2020

(2) 高脂血症治療薬の使用に与える後発医薬品使用推進策の影響

スタチン全品目の2011年4月時点の販売量は、先発が10,600万DDD、後発が648万DDDであった。後発において介入後の落差<sup>4</sup>が有意に増加しており、後発使用推進策介入後スタチン全体の後発使用量は約200万DDD有意に増加していた( $P = 0.0046$ )。このことから、「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ(2013年)」の実施期間中において後発使用量が有意に上昇していたと考えられた(図2、表1)。薬剤別に比較すると、アトルバスタチンやピタバスタチンなど、GEの発売によりGEに切り替わりが確認されたものの、ロスバスタチンのようなOTの販売量がスタチン全体の約25%を占めており、新薬のスイッチ現象が示唆された。

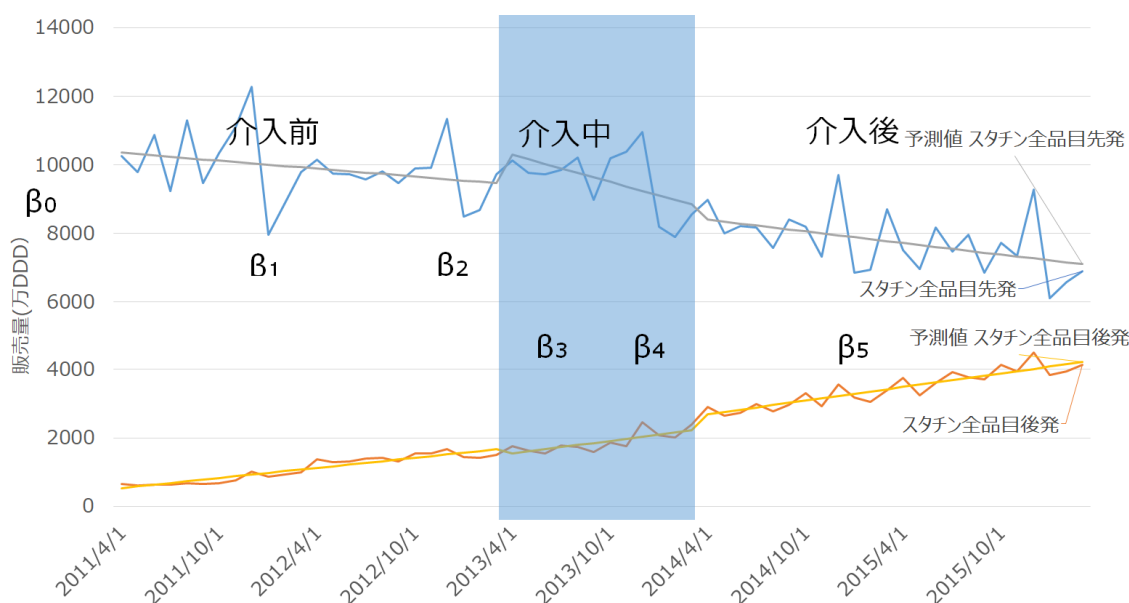


図2. 高脂血症治療薬の後発医薬品と先発医薬品の販売量

表1. 高脂血症治療薬の販売量に対する回帰モデルの結果

		先発/後発	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$	$\beta_4$	$\beta_5$
高脂血症用 治療薬	先発	推定値	106,268,921	-385,588	4,343,756	-932,394	<b>-1,574,173</b>	<b>754,274</b>
		p値	<b>&lt;.0001</b>	0.1434	0.157	0.2377	<b>0.6272</b>	<b>0.3384</b>
	後発	推定値	6,483,500	490,036	-860,916	136,658	<b>2,007,651</b>	<b>36,903</b>
		p値	<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0001</b>	0.1829	0.4102	<b>0.0046</b>	<b>0.8235</b>

回帰モデル  $Y_t = \beta_0 + \beta_1 T + \beta_2 DA + \beta_3 PA + \beta_4 DB + \beta_5 PB$

Y<sub>t</sub>: 観察する時系列, T: 時間, DA: 介入前を0, 介入中と介入後を1としたダミーデータ, PA: 介入中の初月からの期間, DB: 介入前と介入中を0, 介入後を1としたダミーデータ, PB: 介入後の初月からの期間,  $\beta_0$ : 時系列の0点、Time = 0の点,  $\beta_1$ : ベースライン(介入前)の傾き,  $\beta_2$ : 介入直前と介入中の落差(ベースラインとの落差),  $\beta_3$ : 介入中の傾き(介入中より前を0とした時の傾き),  $\beta_4$ : 介入後の落差,  $\beta_5$ : 介入後の傾き(介入後より前を0とした時の傾き)

### (3) 精神神経系治療薬、高脂血症治療薬の使用に影響を及ぼす要因についての考察

医薬品の使用実態は、多くの要因に左右されている。今回調査を行った、SSRIs/SNRIは、2009年の安全性情報の通知に影響され大きく減少したが、2007年から行われた後発医薬品推進政策や、2008年に発売が開始したGEの影響はほとんどなく、OTの使用増加に転じたと考えられる。一方、高脂血症治療薬は、調査期間に既に複数のGEが上市しており、安全性情報の通知もなく、2013年から始まった政策である「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」の影響を受け、スタチン全体のGEの増加が見られたと考えられた。しかし、どちらの薬効群においても、OTが多くのシェアを占めており、新薬へのスイッチの現象が示唆された。

#### <引用文献>

1. 厚生労働省「医療費の動向調査」([http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/database/zenpan/iryuhou\\_doukou.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/database/zenpan/iryuhou_doukou.html))
2. Belloni A, D. Morgan, Paris V. Pharmaceutical Expenditure And Policies: OECD Publishing.
3. Andersson K, Bergstrom G, Petzold MG, Carlsten A. Impact of a generic substitution reform on patients' and society's expenditure for pharmaceuticals. Health policy 2007; 81:376-84.
4. Leopold C, Zhang F, Mantel-Teeuwisse AK, Vogler S, Valkova S, Ross-Degnan D, et al. Impact of pharmaceutical policy interventions on utilization of antipsychotic medicines in Finland and Portugal in times of economic recession: interrupted time series analyses. International Journal for Equity in Health. 2014;13:53-.
5. Kunisawa S, Otsubo T, Lee J, Imanaka Y. Improving the assessment of prescribing: use of a 'substitution index'. Journal of health services research & policy 2013; 18:138-43
6. Klok RM, et al. Switch patterns before and after patent expiry of omeprazole: a case study in The Netherlands. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2006;23(11):1595-600.
7. Murata K, Hinotsu S, Hamada S, Ezoe Y, Muto M, Kawakami K. The changing patterns of dispensing branded and generic drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease between 2006 and 2011 in Japan: a retrospective cohort study. BMC health services research. 2015;15:76.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Imai Shinobu, Fushimi Kiyohide, Andersson Sundell Karolina	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of new efficacy information on sales of antihypertensive medicines in Japan and Sweden	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Health Policy and Technology	6. 最初と最後の頁 194 ~ 199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hlpt.2018.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shinobu Imai, Anna Kiyomi, Munetoshi Sugiura, Kiyohide Fushimi, Karolina Andersson Sundell
2. 発表標題 10.Impact of pharmaceutical cost containment policy changes on the use of antidepressants in Japan
3. 学会等名 36th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk management (ICPE) Online (2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田一哉、今井志乃が、清海杏奈、杉浦宗敏
2. 発表標題 国内におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬の後発医薬品使用実態調査
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（名古屋）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
スウェーデン	University of Gothenburg			