

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：82602

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16102

研究課題名（和文）良好な臨床試験の結果が医薬品処方動向に及ぼす影響の調査：糖尿病領域における検討

研究課題名（英文）Impact of breakthrough trials on prescription trends: a research in the field of diabetes mellitus

研究代表者

池谷 怜（Iketani, Ryo）

国立保健医療科学院・その他部局等・研究員

研究者番号：50846540

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）：本研究の目的は、良好な臨床試験の結果が関連する医薬品の処方へどのように影響を与えるか評価することである。このために、近年画期的な試験結果の報告が相次ぐ、血糖降下薬の一種のSGLT-2阻害薬を対象として分割時系列分析を実施した。その結果、試験論文の公表後にSGLT-2阻害薬の処方が増加することが明らかになった。一方、臨床試験の結果は、その試験が対象として含めた患者から得られた結果であり、含まれていないような医学的背景を有する患者で同様の結果が得られるか明らかでない。しかし、SGLT-2阻害薬の処方は、臨床試験に含まれるような患者であったかどうかに関わらず増加していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、糖尿病領域において、良好な臨床試験の結果は介入に用いられた医薬品の処方を、対象がその試験結果を当てはめられる患者であるかどうかに関わらず増加させることが示された。すなわち実臨床では、その臨床試験で観測された有効性を期待して行われる処方の一部分が、実際には有効性を得られない可能性のある患者に対しても行われている。本研究はその実態を明らかにすることで、臨床試験の結果を処方に結び付ける際に、結果の一般化可能性に留意することで、より適正な医療資源配分を達成できるような余地があることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：The objective of this study is to evaluate how the results of breakthrough trials impact on the prescription trends of relevant drugs. Thus, this study evaluated the prescription trends of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors, which have shown the remarkable benefits in several breakthrough trials, by the interrupted time-series analysis. The results clarified that the prescriptions of SGLT-2 inhibitors were increased after publishing the papers of the breakthrough trials. On the other hand, it was unclear whether patients who were not included in the trials can obtain the benefits observed in the trials because the results from the breakthrough trials were observed within the included patients. However, the results from this study suggested that the prescriptions of SGLT-2 inhibitors were increased regardless of whether patients had characteristics similar to those of patients included the trials.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：時系列分析 処方動向 臨床試験 SGLT-2阻害薬 糖尿病 レセプトデータ

1. 研究開始当初の背景

2015 年、糖尿病領域では初めて、治療薬の一種である SGLT-2 阻害薬によって心血管系イベントの抑制効果が示された。良好な大規模臨床試験の結果は、関連する医薬品群の処方数量を増加させる可能性があり、厚生労働省が公開する処方数量データからも 2015 年度以降に SGLT-2 阻害薬の処方数量が増加している傾向が認められる（図.1a）。しかし一方で、当該臨床試験の結果をあてはめられる患者は限られるため、適切に処方に結びつける必要がある。例えば、臨床試験に参加していたのは心血管疾患の既往のある糖尿病患者であり、既往のない患者でも同様の結果が得られるかは明らかでない（Zinman B, et al. N Engl J Med. 2015）。また、SGLT-2 阻害薬は、特に 75 歳以上の患者で副作用のリスクが高まるため慎重投与とすることが推奨されており、安全性の観点からも処方が支持される患者は限定される（日本糖尿病協会. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation.）。

臨床試験から認められたベネフィットを最大化し、医薬品の使用に伴うリスクを最小化するためには、臨床試験の情報を精査し、結果をあてはめられる患者を明確にすることが重要である。しかし臨床試験の示す結果が、当該領域において大きな臨床的意義をもつほど関連する医薬品群の処方動向は影響され、リスクベネフィットの観点から支持されない処方を増加させるおそれもある。実際に、SGLT-2 阻害薬の処方数量はむしろ 75 歳以上の集団で伸びが大きく、臨床試験の表面的な情報に基づく処方が増加している可能性がある（図.1b）。そこで本研究では、糖尿病領域をモデルケースとし、良好な臨床試験が医薬品処方動向に及ぼした影響を患者の医学的背景因子をふまえて調査することで、臨床試験の結果がどのように処方動向に反映されるのかを明らかにする。これにより、糖尿病領域における治療が、得られたエビデンスによって適正化されているかを解明する。また、わが国のように自由に処方が行える国では、学術論文や web 上の記事など様々な経路を介して社会と共有される臨床試験に関する情報が、処方動向に対して大きな影響力をもつ。したがって処方動向の調査は、今日の社会との情報共有法における課題を抽出するうえでも重要な意義をもつと考えられる。

2. 研究の目的

近年、糖尿病領域で公表された臨床試験の結果が医薬品処方動向に及ぼした影響を、患者の医学的背景因子をふまえて調査する。これにより、臨床試験の結果がどのように処方動向に反映されるのかを明らかにする。

3. 研究の方法

I. 血糖降下薬全般の処方動向に関する検討

JMDC 保険者データベースを用いて、1 種類以上の血糖降下薬が処方されている 2 型糖尿病患者を 2012 年 4 月～2020 年 3 月の最も早い時点で含める動的コホートを作成し、血糖降下薬のクラスごとに次の手順で処方率（/1,000 人・月）を算出した。

- 1) 各薬剤の処方日数をデータから算出した。内服薬は、規定の用法用量に基づき処方日数を算出した。注射薬は、処方 1 回分の総量を 1 日あたりの最小用量で除することで処方日数を算出した。このように計算された処方日数が次の処方日より長い場合は、この受診間隔の日数を処方日数として用いた。
- 2) ある月において、1) で計算された処方日数が 1 日でも含まれる患者の人数の合計を、処方頻度としてクラスごとに算出した。
- 3) ある月において、1 日でもコホートに含まれる患者の人数の合計を、潜在的に処方が発生しうる患者数として算出した。
- 4) 2) で算出した処方頻度を、3) で算出した潜在的に処方が発生しうる患者数で除し、1,000 を乗じた。

算出された処方率を時系列に沿って描画することで、血糖降下薬全般の処方動向の推移を視覚化した。

II. SGLT-2 阻害薬に関する詳細な検討

JMDC 保険者データベースを用いて、血糖降下薬を処方されている 2 型糖尿病患者を 2014 年 4 月～2020 年 3 月の最も早い時点で含める動的コホートを作成した。この検討と同様の手順で、SGLT-2 阻害薬（カナグリフロジン、エンパグリフロジン、ルセオグリフロジン、ダパグリフロジン、イブラグリフロジン、トボグリフロジン）の処方率（/1,000 人・月）を算出した。

分割時系列分析（ITSA）の実施に際し、SGLT-2 阻害薬に関する動向を表 1 の通り整理した。

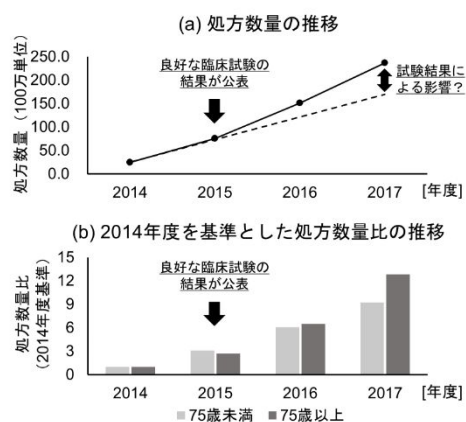


図. 1: SGLT2阻害薬の処方動向
(厚生労働省. 最近の調剤医療費の動向 [平成30年度]. から作成)

表 1. SGLT-2 阻害薬に関する動向

時点	起こったこと
2014/4	イブラグリフロジン発売
2014/5	ダバグリフロジン/ ルセオグリフロジン/ トホグリフロジン発売
2014/9	カナグリフロジン発売
2015/2	エンバグリフロジン発売
2015/5	イブラグリフロジン処方制限解除
2015/6	ダバグリフロジン/ ルセオグリフロジン/ トホグリフロジン処方制限解除
2015/10	カナグリフロジン処方制限解除
2015/11	EMPA-REG OUTCOME 試験の公表
2016/3	エンバグリフロジン処方制限解除
2017/1	EMPA-REG OUTCOME 試験のアジア人サブグループ解析の結果公表
2017/8	CANVAS/CANVAS-R 試験の公表
2018/3	本邦の心不全ガイドラインの改訂

評価対象期間において、画期的な臨床試験の結果が公表されており、かつその後の期間が十分に得られたのはカナグリフロジンとエンバグリフロジンであった。そこでこれらの薬剤の処方率に対し、ベーストレンド、処方制限解除、臨床試験の結果公表、心不全ガイドラインの改訂（表1における赤字部分）を説明変数として疑似ポアソン回帰モデルを構築し、それぞれの処方率に影響を及ぼしたかどうかを評価した。

さらに ITSA は、適格基準を満たして動的コホートに含まれた全患者に対するものと、心血管疾患のリスクに関する5つのサブグループに対するものそれぞれで実施した。サブグループは、心血管疾患の既往なしかつリスクファクターなし（低リスク）、心血管疾患の既往なしかつリスクファクターあり（高リスク1）、心血管疾患の既往ありまたはリスクファクターあり（高リスク2）、心血管疾患の既往あり（高リスク3）、心不全の既往あり、を作成した。

4. 研究成果

Ⅰ. 血糖降下薬全般の処方動向に関する検討

計 34,333 名が、追跡期間のいずれかの時点で動的コホートに含まれた。年齢の中央値は 56 歳で、69.9%が男性、30.1%が女性であった。

各血糖降下薬の処方率の推移を図2に示す。SGLT-2 阻害薬について、上市後1年経過し、処方制限が解除された時期から推移のトレンドに変化が認められた。他の薬剤ではビッグアナイド（BG）についても処方率の単調増加が認められた。一方 DPP-4 阻害薬については、2020 年 3 月時点においても最も高い処方率を示しているが、処方率自体は 2016 年 4 月頃をピークに減少に転じている。その他 SU 剤、アルファ-グルコシダーゼ阻害薬（alpha-GI）、チアゾリジン系薬（TZD）は単調減少、グリニド、GLP-1 アナログ、インスリンはほぼ横ばいで推移していた。

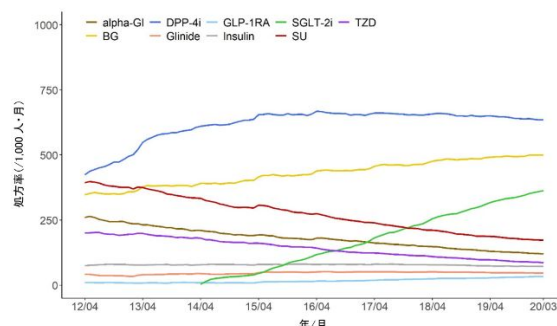


図2. 各血糖降下薬の処方動向

Ⅱ. SGLT-2 阻害薬に関する詳細な検討

計 32,949 名が、追跡期間のいずれかの時点で動的コホートに含まれた。年齢の中央値は 56 歳で、70.1%が男性、29.9%が女性であった。

図3は、各 SGLT-2 阻害薬の処方率の推移を全体集団またはサブグループごとに示している。

いずれの薬剤についても処方率は増加していた。また、2020 年 3 月時点でエンパグリフロジンの処方率が最も高いかトップグループに位置していた。

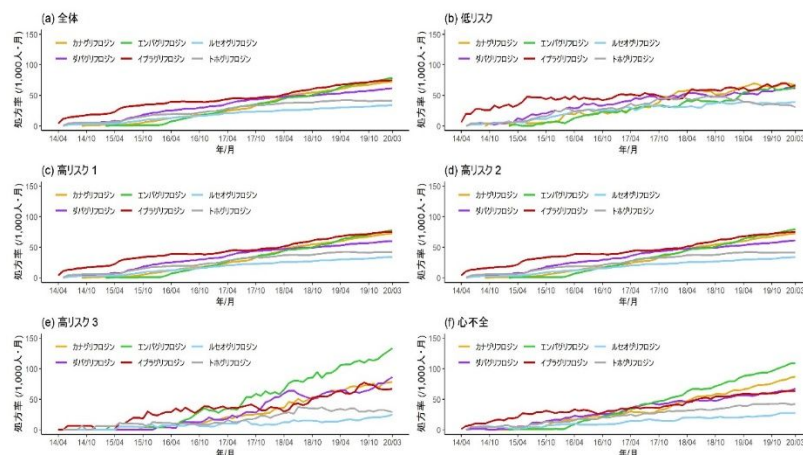


図 3. 各 SGLT-2 阻害薬の処方率の推移

図 4 は、エンパグリフロジンに関する ITSA の結果を示す。図には、エンパグリフロジンの処方率に対し ITSA を実施したときの推定値と観測値をまとめている。図中の ① が EMPA-REG OUTCOME 試験のアジア人サブグループ解析結果の公表時点で、低リスク集団以外の集団ではその後わずかに処方率の推移が変動している。ただし、高リスク 3 及び心不全集団では、②の時点の少し後に処方率が変動しており、観測値と推定値にずれが認められる。③は処方制限解除時点、④は心不全ガイドラインの改訂時点であり、⑤後の顕著な変動も認められている。

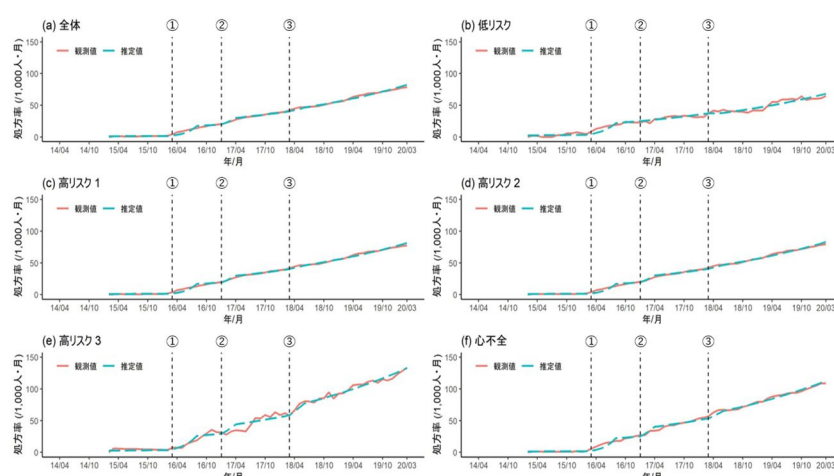


図 4. エンパグリフロジンの処方率の観測値と疑似ポアソン回帰モデルによる推定値

表 2 は、疑似ポアソン回帰モデルによるエンパグリフロジンの処方率比と 95%信頼区間の推定結果を示す。これらの処方率比は、ベーストレンドについてはひと月ごとの処方率の比を示すため、前月より何倍になったか、と解釈することができ、それ以外はトレンドの変動が起こる前の月に対する 6 または 3 か月後の処方率の推移を示すため、これらが起こった直前の処方率が、6 または 3 か月後に何倍になったか、と解釈することができる。その結果、低リスク集団以外の集団では、EMPA-REG OUTCOME 試験のアジア人サブグループ解析結果の公表後に処方率が増加したことが示された。

表 2. 疑似ポアソン回帰モデルによるエンパグリフロジンの処方率比と 95%信頼区間

集団	ベーストレンド (2015/2 to 2020/3)	処方制限解除 (2016/3 to 2016/8)	EMPA-REG OUTCOME 試験の 公表 (2017/2 to 2017/4)	心不全ガイドラインの改訂 (2018/4 to 2018/6)
全体	1.03 (1.02 to 1.03)	9.84 (3.44 to 28.20)	1.40 (1.17 to 1.66)	1.05 (0.97 to 1.13)
低リスク	1.03 (1.02 to 1.04)	5.46 (1.85 to 16.13)	1.00 (0.79 to 1.27)	0.94 (0.72 to 1.22)

高リスク 1	1.03 (1.02 to 1.03)	10.92 (3.34 to 35.67)	1.43 (1.19 to 1.73)	1.05 (0.98 to 1.12)
高リスク 2	1.03 (1.02 to 1.03)	10.63 (3.09 to 36.64)	1.43 (1.20 to 1.71)	1.06 (0.98 to 1.14)
高リスク 3	1.03 (1.02 to 1.03)	6.26 (3.15 to 12.45)	1.39 (1.05 to 1.84)	1.22 (1.05 to 1.41)
心不全	1.03 (1.01 to 1.04)	10.84 (3.43 to 34.26)	1.47 (1.21 to 1.79)	1.12 (0.94 to 1.35)

図5は、カナグリフロジンに関する ITSA の結果を示す。図には、カナグリフロジンの処方率に対し ITSA を実施したときの推定値と観測値をまとめている。図中の ① が CANVAS/CANVAS-R 試験の公表時点で、全ての集団で処方率が増加し、特に低リスク集団で顕著な増加が認められた。

② は処方制限解除時点、③ は心不全ガイドラインの改訂時点であり、④ 後の顕著な変動も認められている。

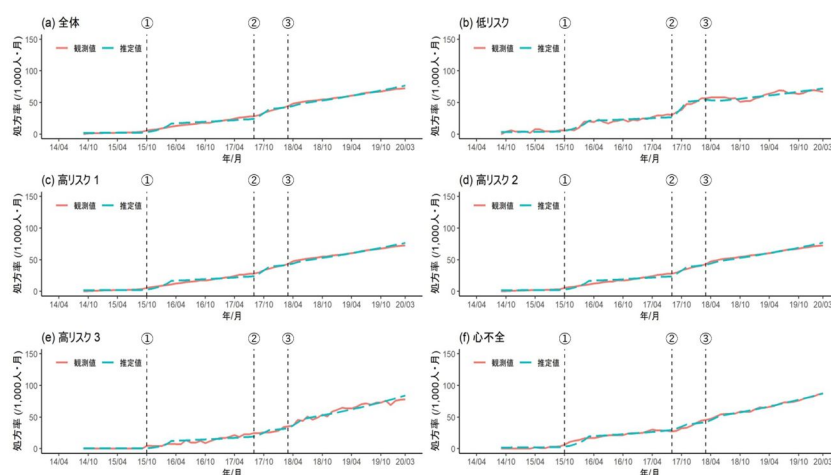


図5. カナグリフロジンの処方率の観測値と疑似ポアソン回帰モデルによる推定値

表3は、疑似ポアソン回帰モデルによるカナグリフロジンの処方率比と95%信頼区間の推定結果を示す。全ての集団で CANVAS/CANVAS-R 試験公表後に処方率が増加したことが示された。

表3. 疑似ポアソン回帰モデルによるカナグリフロジンの処方率比と95%信頼区間

集団	ベーストレンド (2014/9 to 2020/3)	処方制限解除 (2015/10 to 2016/3)	CANVAS/CANVAS-R 試験の公 表 (2017/9 to 2017/11)	心不全ガイドラインの改 訂 (2018/4 to 2018/6)
全体	1.02 (1.01 to 1.03)	6.46 (2.27 to 18.38)	1.52 (1.06 to 2.19)	1.07 (0.90 to 1.28)
低リスク	1.02 (0.99 to 1.04)	5.02 (2.86 to 8.80)	1.81 (1.20 to 2.75)	0.93 (0.68 to 1.28)
高リスク 1	1.02 (1.01 to 1.03)	6.63 (2.08 to 21.18)	1.51 (1.03 to 2.21)	1.08 (0.89 to 1.31)
高リスク 2	1.02 (1.01 to 1.03)	6.69 (2.13 to 20.98)	1.50 (1.03 to 2.20)	1.08 (0.90 to 1.31)
高リスク 3	1.03 (1.02 to 1.04)	19.38 (3.98 to 94.42)	1.39 (1.06 to 1.83)	1.34 (1.14 to 1.58)
心不全	1.02 (1.02 to 1.03)	7.52 (1.81 to 31.25)	1.21 (1.06 to 1.38)	1.15 (1.001 to 1.33)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Iketani Ryo, Imai Shinobu	4. 巻 47
2. 論文標題 Impact of breakthrough trials on prescription trends of sodium - glucose cotransporter - 2 inhibitors in Japan: An interrupted time - series analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1796 ~ 1804
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcpt.13768	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Iketani Ryo, Imai Shinobu	4. 巻 46
2. 論文標題 Prescription Trends for the Antidiabetic Agents Used to Treat Type 2 Diabetes Mellitus in Japan from 2012?2020: a Time-Series Analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 592 ~ 598
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b22-00710	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池谷 怜, 今井志乃 ぶ.
2. 発表標題 良好な試験結果の公表がSGLT-2阻害薬の処方動向に及ぼす影響の評価：分割時系列分析
3. 学会等名 第24回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木拓磨, 池谷 怜, 今井志乃 ぶ, 杉浦宗敏.
2. 発表標題 2型糖尿病患者における心血管死に対する血糖降下薬の有効性に関するメタアナリシス
3. 学会等名 第24回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1．発表者名 池谷 怜
2．発表標題 2型糖尿病患者における血糖降下薬の処方動向：レセプトデータを用いた記述疫学研究
3．学会等名 日本薬学会第142年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 池谷 怜
2．発表標題 コホートの定義が時系列分析の結果に及ぼす影響：糖尿病領域における検討
3．学会等名 日本薬学会第141年会
4．発表年 2021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
---------	---------