

## 論文の内容の要旨

論文題目 新医薬品市販直後の安全性と 処方行動に関する研究  
-DPP4 阻害薬と経口糖尿病薬の処方箋データ解析-

氏 名 佐藤 大作

### 1. 研究の位置づけ

新医薬品の市販直後は、治験時と比較して患者数は増大し、患者の状態も多様化することから、治験時に想定していない安全性の問題が顕在化しやすいことが指摘されている。これに対応して、製薬企業は新医薬品の販売開始にあたり、RMP（医薬品リスク管理計画）を作成し、市販後の安全監視とリスク最小化策を実施し、安全性の管理を行うことが求められる。

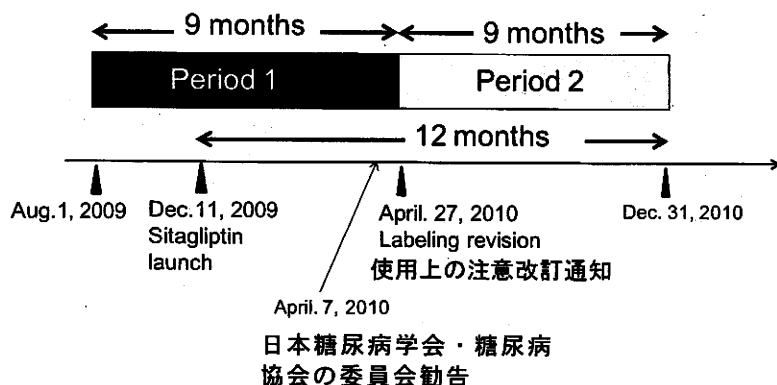
RMPに対応し、本研究は、市販直後の副作用等発現リスクを低減させるため、製薬企業が行うべき安全な新薬上市の戦略 (launching strategy) について検討することを目的とする。医療における医薬品の安全性の問題は、医薬品成分自体の毒性のみならず、処方医による処方量や処方時の患者の選択などの処方行動の影響を受ける。現に、使用上の注意改訂に至る副作用の問題のうち、3割が処方行動に関連したものであることが本研究の予備的な調査によりわかった。

このため、本研究では、処方箋データを用いた経口糖尿病薬の処方行動に関する分析を通じて、日本での新医薬品市販直後の安全確保に関する現状と課題を検討した。

### 2. 研究手法

#### (1) 研究のセッティング

新規の経口糖尿病治療薬シタグリブチンは、2009年12月に日本初のDPP-4阻害剤として発売されたが、2010年4月に他の経口糖尿病治療薬スルホニルウレア剤(SU剤)との併用において使用患者に重篤な低血糖の副作用が重積して報告された。厚生労働省は同年



4月27日に使用上の注意を改訂し、本剤と併用するSU剤の用量を減ずるよう指示通知を発出した。

本研究では、まず、副作用報告状況を分析し、使用上の注意改訂指示通知後に重篤な低血糖に係る副作用報告件数が減少し、定常状態となったことを確認した。

この事象について、①副作用の発現減少が、使用上の注意による処方行動の変化によるか、②重篤低血糖が発生した背景にSU剤（例として、グリメピリド）の処方に問題があったかを解析することとした。なお、経口糖尿病薬の領域での本研究は、諸外国と処方薬の選択が異なる日本の医療環境下での安全性評価のモデルとして適しており、同時に、処方量に基づく医療情報データベース（臨床的な薬学研究に適し、かつ代表性のあるものを選択）を用いた定量的な解析の先導研究として位置づけられている。

## (2) 研究方法

新薬上市およびその後の緊急の安全性情報が、臨床現場の医師の処方行動に与えたインパクトと安全性について、約300調剤薬局から収集した処方箋データ（調剤レセプトデータ）を用いて詳細分析し、医師の処方行動の傾向についての要因分析を行った。

具体的には、2010年4月27日の使用上の注意改訂指示の前後9ヶ月間の経口糖尿病薬の調剤レセプト情報81万件のデータを分析し、使用上の注意改訂指示前後での処方される経口糖尿病薬の用量の比較を行った。

## (3) 結果

表1 使用上の注意改訂指示前後の期間におけるグリメピリドの併用処方用量

患者	処方医	期間1 (使用上の注意改訂前)		期間2 (使用上の注意改訂後)		p-value
		処方件数	グリメピリド 一日投与用量	処方件数	グリメピリド 一日投与用量	
全患者群						
	全処方医	3,073	2.78 ± 1.86 mg	15,654	2.32 ± 1.68 mg	<0.0001
		≤ 2mg	1,711 (55.7%)	≤ 2mg	10,249 (65.5%)	<0.0001
		> 2mg	1,362 (44.3%)	> 2mg	5,405 (34.5%)	
	糖尿病専門医	422	2.27 ± 1.81 mg	2,250	1.87 ± 1.47 mg	<0.0001
		≤ 2mg	286 (67.8%)	≤ 2mg	1,921 (85.4%)	<0.0001
		> 2mg	136 (32.2%)	> 2mg	329 (14.6%)	

Ref) Sato D, Sato Y, Masuda S, Kimura H. Impact of the Sitagliptin Alert on Prescription of Oral Antihyperglycemic Drugs in Japan. Int J Clin Pharm. 2012; 34:917-924

2010年4月27日の使用上の注意改訂以降、SU剤グリメピリド 2mg/日以下に減ずる勧告に従い、シタグリブチンと併用するグリメピリドの処方に有意な用量の低下が見られた。特に、糖尿病専門の科を標榜する医師の処方内容において顕著な低下がみられた(表1)。

同時に、シタグリブチンを使用した患者は、使用前からグリメピリドの用量が高く、非専門医で用量が高い傾向があり(表2)、また、シタグリブチンを使用した経験のない患者はSU剤の用量がもともと低いことが判明した(表3)。ただし、結果は処方箋レセプト情報から得られているが、他の要因のバイアスの影響を受けている可能性がある。

表2 シタグリブチン使用前のグリメピリドの処方用量

処方医	期間1 (使用上の注意改訂前)	
	処方件数	グリメピリド 平均一日用量
シタグリブチン投与前の患者		
全処方医	18,735	2.70 ± 1.80 mg
糖尿病専門医	2,606	2.45 ± 1.67 mg
その他の処方医 (糖尿病専門医以外)	16,129	2.74 ± 1.86 mg

本研究結果から、シタグリブチンに併用するSU剤の用量を減ずる使用上の注意改訂指示に処方行動が反応していること、同時に、シタグリブチン市販直後の安全性の問題は、SU剤を高用量で使う傾向が強い開業医等(非専門医等)が選択的にシタグリブチンを使用し始めたために発生したことを示唆する結果を得た。

Ref) Sato D, Sato Y, Masuda S, Kimura H. Impact of the Sitagliptin Alert on Prescription of Oral Antihyperglycemic Drugs in Japan. Int J Clin Pharm. 2012; 34:917-924

表3 シタグリブチン使用歴のない患者群でのグリメピリドの処方用量

処方医	期間1 (使用上の注意改訂前)		期間2 (使用上の注意改訂後)		p-値
	処方件数	グリメピリド 平均一日用量	処方件数	グリメピリド 平均一日用量	
調査期間(期間1及び2)を通じてシタグリブチンの投与経験のない患者					
全処方医	138,678	2.12 ± 1.57 mg	129,668	2.05 ± 1.53 mg	<0.0001

Ref) Sato D, Sato Y, Masuda S, Kimura H. Impact of the Sitagliptin Alert on Prescription of Oral Antihyperglycemic Drugs in Japan. Int J Clin Pharm. 2012; 34:917-924

#### (4) 疫学的手法による解析

一方、用量の低下が、使用上の注意改訂指示の影響かどうかを検証するには、さまざまな要因による選択バイアスや交絡を除去した分析を行う必要がある。このため、疫学研究で近年よく利用されるプロペンシティブ・スコア法により、シタグリブチン投与群と非投与群(コントロール)の患者や処方者の背景を調整しマッチングさせて、両群の背景が均一な集団として、レトロスペクティブに2群間比較臨床試験に近似した解析を行った。選択バイアス等を除去するために、①年齢、②性別、③メトホルミン使用の有無、④病床数、⑤専門医、⑥投与継続期間を変数としてマッチングに使用した。レセプトデータでは患者背景の情報がないが、メトホルミン使用を変数として選択し、インスリン抵抗性がそれ以外かの患者層別の代替手法を試みた。

プロペンシティブ・スコアにより調整したコホートを用いて、使用上の注意前後のSU剤（グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド）の処方行動を比較した。その結果、調整したコホートにおいても、シタグリブチン投与患者群におけるSU剤グリメピリドの一日処方用量の減少は、シタグリブチンの非投与群と比べて有意な変化であること、同時に、経口糖尿病薬の背景として、シタグリブチン処方群は、シタグリブチン非投与群に比べて、SU剤（グリメピリド）が高用量で投与されていたことが確認された他、他のSU剤2剤についても同様の結果を得た。

表4 プロペンシティブ・スコア法によるマッチング後のデータにおけるグリメピリド処方用量の比較

	期間1 (使用上の注意改訂前)	期間2 (使用上の注意改訂後)	p-値
プロペンシティブ・スコア調整後のコホート			
シタグリブチン投与群	平均: 2.791 ± 1.808 mg 95% CI: 2.664 - 2.918	平均: 2.375 ± 1.706 mg 95% CI: 2.254 - 2.495	<0.0001
非投与群	平均: 2.014 ± 1.558mg 95% CI: 1.929 - 2.098	平均: 2.009 ± 1.544mg 95% CI: 1.926 - 2.092	0.94

(Ref) Sato D, Sato Y, Masuda S, Kimura H. Effects of a Sitagliptin Safety Alert on Prescription Behavior for Oral Antihyperglycemic Drugs: A Propensity Score-Matched Cohort Study of Prescription Receipt Data in Japan. Drug Safety 2013 (in press)

### 3 本研究の考察と今後

本研究では、安全対策の行政措置のインパクトを定量的に評価したものであるが、同時に医師の処方行動が医薬品の安全性与える影響を示唆している。すなわち、シタグリブチンが先行して発売された諸外国では同種の問題が発生していないことからみても、この結果は、糖尿病治療のガイドラインでSU剤を第一選択薬とする我が国に対してメトホルミンを第一選択薬とする諸外国の医療環境の違いを反映したものと考察される。新医薬品導入前のベースラインの処方行動といった医療環境の違いが、新医薬品導入時の安全性に影響を与えたことを定量的に示した研究としての意義がある結果である。

本研究では、レセプトデータの分析方法は、安全対策措置の影響評価や新医薬品導入時のベースラインの医療環境の評価に活用可能であることを示唆している。新医薬品導入時の安全性問題の回避のため、通常の治験では得られない国ごとの医療環境（処方行動）の違いを理解し、安全な新薬上市の戦略を立てる必要性を本研究により示すことができた。今後、本研究の手法は高次の医療データベースを活用した研究、また、別の対象医薬品に発展でき、企業の安全な新薬上市の戦略立案に貢献するものと期待している。