

免疫抑制薬の後発医薬品使用の実態： アンケート調査報告

本間真人^{1), 2), 3)}・平野俊彦^{2), 4)}・湯沢賢治⁵⁾・大河内信弘⁶⁾・剣持 敬⁷⁾

Use trend for generic formulation of immunosuppressive agents: a questionnaire survey for clinical institution in Japan

[Abstract] Questionnaire survey concerning practical use of generic immunosuppressive agents and the European Society for Organ Transplantation (ESOT) guideline was conducted in 130 clinical institutions including transplant hospitals where the members of The Japan Society for Organ Preservation and Biology were working. Forty five institutions answered the questionnaire survey (the recovery rate: 34.6%). Use of generic immunosuppressive agents in the institutions has been different among the agents; tacrolimus (6.7%), cyclosporin (8.9%) and mycophenorate mofetil (8.9%) and corticosteroid injection (51.1%). The results indicated that use of generic immunosuppressive agents, especially in the agents that require therapeutic drug monitoring (TDM) for dose adjustment, have not been spread in Japan. The most of the institutions (greater than 62%) agreed with the ESOT guideline for generic substitution of immunosuppressive agents. It is considered that the Japanese guideline is also required to prepare according to ESOT guideline, though the use of generic products have not been popular yet Japan.

key words : Questionnaire survey, Immunosuppressive agents, generic formulation, ESOT guideline

(アンケート調査, 免疫抑制薬, 後発医薬品, ESOT ガイドライン)

Masato Homma^{1), 2), 3)}, Toshihiko Hirano^{2), 4)}, Kenji Yuzawa⁵⁾,

Nobuhiro Ohkochi⁶⁾, Takashi Kenmochi⁷⁾

はじめに

厚生労働省は医薬品費抑制のために後発医薬品(後発品)の使用を推進しており, その数量シェアを2020年度までに80%以上とする目標を掲げている¹⁾. 2016年5月に公表されたDPC病院における機能評価係数Ⅱの後発品係数から推定される数量シェアが70%を達成している施設は, I群

病院(大学病院本院)で21%, II群(大学病院に準じる)とIII群(その他の病院)では50%を超えており, 順調に後発品の導入が進んでいる²⁾. 移植医療に欠かせない免疫抑制薬についても後発品の使用が進むと予想されるが, その現状は明らかでない.

日本臓器保存生物医学会(本会)の医薬理研究プロジェクトでは, 免疫抑制薬の適正使用を研究テーマの一つに掲げており, 昨年度より後発品の使用についても検討を開始している. 後発品使用の問題点を明らかにするためには, まずは現時点での使用実態を把握する必要があると考え, 今回, 全国の会員施設にアンケート調査を行ったので報告する.

方法

2016年7月に本会の会員130施設にアンケー

¹⁾Department of Pharmaceutical Sciences, University of Tsukuba : 筑波大学医学医療系臨床薬理学

²⁾Project Group of Medical Pharmacology, The Japan Society for Organ Preservation and Biology : 日本臓器保存生物医学会 医薬理研究プロジェクト小委員会

³⁾Vice Chairman of the Project Group, Corresponding author : 同副委員長, Corresponding author

⁴⁾Department of Clinical Pharmacology, Tokyo College of Pharmacy : 東京薬科大学薬学部臨床薬理学

⁵⁾Department of Transplantation Surgery, National Hospital Organization Mito Medical Center : 国立病院機構水戸医療センター臓器移植外科

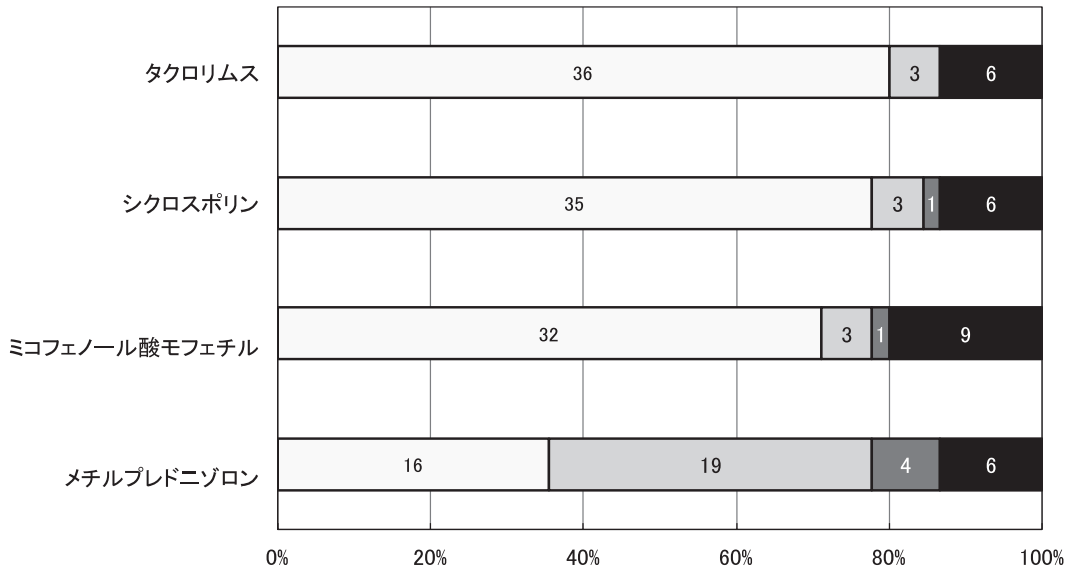
⁶⁾Department of Surgery, University of Tsukuba : 筑波大学医学医療系消化器外科

⁷⁾Department of Transplantation and Regenerative Medicine, Fujita Health University School of Medicine : 藤田保健衛生大学医学部移植・再生医学

表1 アンケートの施設および回答者

施設：	回答施設	45
	大学/公立/医療法人/その他	29/8/4/4
	DPC 病院/移植施設	34/35
移植*	心/肺/肝/腎/脾/ラ氏/小腸/骨髄/角膜	5/5/20/26/11/3/4/13/1
病床数	500 床以上/200~500 床/200 未満	30/5/6
回答者*	医師/薬剤師/その他	35/9/2

*: 重複回答あり



□先発品のみ □先発品・後発品併用 ■後発品のみ ■回答なし・その他
 図1 免疫抑制薬の採用状況。グラフ内の数字は回答件数。

ト用紙を送付した。アンケートの内容は、免疫抑制薬(タクロリムス、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル：MMF、ステロイド注射薬)の後発品の採用状況と処方状況、および欧州移植学会(European Society for Organ Transplantation：ESOT)の免疫抑制薬の後発品使用に関するガイドライン(8項目)³⁾への意見である。

結果・考察

アンケートを送付した会員施設の45施設より回答を得た(回収率：34.6%)。そのうち34施設(75.5%)がDPC病院、35施設(77.8%)で移植を行っており、大学附属病院が最も多かった(29施設；64.4%) (表1)。回答者の80%が医師であった(表1)。

免疫抑制薬の後発品の採用は、血中濃度測定(TDM)が必要なタクロリムスで3施設(6.7%)、シクロスポリンとMMFはいずれも4施設(8.9%)であったが、TDMの必要がないステロイド注射薬(メチルプレドニゾロン)は23施設(51.1%)と後発品の採用が進んでいた(図1)。しかしながらこれらの後発品を先発品から切り替えて後発品単独で使用している施設は、シクロスポリンで1施設、ステロイドでも4施設と少なく、両者を採用し使用目的によって先発品と後発品を使い分けている施設が多い現状であった。また、後発品を採用している施設におけるTDMの実施状況は、タクロリムスとシクロスポリンに対しては全施設で実施していたが、MMF(実際はミコフェノール酸の測定)に対しては4施設中2施設で実施されていなかった(表2)。MMFは先発品を使用してい

表2 TDMの実施状況(施設数)

採用	TDM	タクロリムス	シクロスポリン	ミコフェノール酸 モフェチル
先発品のみ	実施	34	34	18
	未実施	1	0	11
後発品 (先発品との併用含む)	実施	3	4	2
	未実施	0	0	2

表3 処方せんへの記載(施設数)*

入院患者	先発品/後発品	29/6
外来患者	院内	先発品/後発品(一般名含む)
	院外	先発品/後発品(一般名含む)
		29/5
		31/3

*回答があったもの

表4 後発品の採用について(回答数)*

採用の理由		
	医療費抑制のため	8
	国の方針のため	13
	その他	1
不採用の理由		
	薬物動態が先発品と同等であるか不明なため	21
	臨床効果(生着率, 生存期間, 副作用など)の情報が少ないため	19
	その他(TDMによる微調整が必要/医師の意見/処方のシェアが少ない/移植での使用がほとんどない)	6
後発品へ切り替えるために必要な情報		
	薬物動態	30
	臨床効果(生着率, 生存期間, 副作用など)	38
	その他(薬価・薬価差/適応症の差/日本人でのデータなど)	4

※重複回答あり

る施設でも TDM の実施率は 62% 程度であり、タクロリムスやシクロスポリンと比較して血中濃度測定に対する意識の低い薬剤であることが確認された。

後発品の処方については、入院患者への処方は 6 施設 (13.3%)、外来患者への処方 (一般名処方を含む) は、院内が 5 施設 (11.1%)、院外 (保険薬局) が 3 施設 (6.6%) であり、移植患者に対する免疫抑制薬の後発品の処方はほとんど進んでいなかった (表 3)。このことは保険薬局からの問い合わせ (後発品への切り替え) に対する回答でも明らかであり、問い合わせを経験した 13 施設で後発品へ

の切り替えを許可したとの回答は、3 施設であった。

後発品を採用した理由は、「国の方針」が最も多く 13 施設 (28.9%)、逆に採用していない理由は、「薬物動態が先発品と同等であるか不明」21 施設、「臨床効果の情報が少ない」19 施設と多く、これらの情報が後発品への切り替えに必要と考えている施設が大半を占めた (30-38 施設) (表 4)。後発品の使用に関わるこのような考え方は、欧米も同じであり、観察研究やメタ解析によって先発品との効果や有害事象の比較に関するデータが報告されるようになってきている^{4,5)}。日本人において

表5 欧州移植学会(ESOT)の提言について(回答数)

	賛同(%)
1) より厳しい生物学的同等性(血中濃度データ)に合致していない後発品は使用すべきでない。	39(86.7)
2) 後発品への切り替えや導入は、移植医に限るべきである(処方医が確実にTDMを行える必要がある)。	28(62.2)
3) 異なる後発品への度重なる切り替えは、避けるべきである(処方には特定の後発品の薬剤名を記載することを推奨する)。	31(68.9)
4) 後発品への切り替えは予め患者に説明しておかなければならない。患者は、後発品の見分け方の指導を受ける必要がある。	35(77.8)
5) 同じ患者に異なる製剤を同時に使用することは避けるべきである。	29(64.4)
6) 先発品の使用を継続したいと考えている医師が、処方せんにそのことを明確に意思表示できなければならない。	33(73.3)
7) 移植当初からの後発品使用は、入院中であればTDMにより適正化できるが、その後の切り替えにリスクが生じる(拒絶反応のリスクが高い移植早期の切り替えは避けるべきである)。	32(71.1)
8) 後発品の評価では、安全性・有効性に加えて薬物動態やTDMへの応用に関するデータを追加していくことが重要である。	36(80.0)

も同様なデータの集積が求められていると考えられた。

ESOTのガイドライン(8項目)に対しては、すべての項目に28施設(62.2%)以上の賛同が得られていた(表5)。特に高い賛同(80%以上)が得られた項目は、1)と8)の薬物動態の同等性やTDMデータに関するものであり、これらの同等性が明らかでない後発品を使用すべきでないとするガイドラインの考え方は、日本でも重要視されていることが明らかとなった。一方、2)の「後発品への切り替えや導入は移植医に限る」、5)の「同じ患者に異なる製剤を同時に使用することは避ける」に対する賛同は60%台であり、これらに対する見解は、薬物動態の同等性と比べて重要視されていないと考えられた。

日本が欧州に比べて免疫抑制薬について後発品の採用が進んでいない理由として、2点が考えられる。すなわち、1)移植の入院に関わる医療費がDPCではなく出来高で算定されるため、後発品を使用する病院側のメリットが少ない、2)高額療養費制度によって医療費の自己負担額が一定額以上にならないため、後発品使用が患者側の支払いにも大きなメリットにならない、である。したがってこれらの診療報酬に関わるルールが大きく変わらない限り、移植患者に対する後発品の使用が急

速に進むことはないであろう。しかしながら、現時点で後発品を使用している施設があり、今後そのような施設が増えることはあっても減ることはないと考えられることから、その適正使用のために何らかの指針は必要であると思われる。

今回、日本臓器保存生物医学会の会員施設を対象に免疫抑制薬の後発品使用に関するアンケート調査を実施し、1)ステロイドの注射剤は半数の施設で後発品を採用しているが、TDMを必要とするシクロスポリン、タクロリムス、MMFについては後発品の採用がほとんど進んでいないこと、2)それらを採用している場合でも先発品からの切り替えではなく、先発品と併用している施設が多いこと、3)入院および外来患者への後発品の処方経験がある施設はいずれも13%程度であること、4)院外薬局における後発品への切り替えに対してはほとんど許可していないこと、5)後発品の使用にあたっては、薬物動態の同等性や日本人での臨床データが必要であると考えていること、6)ESOTのガイドラインに対しては概ね(62%以上)賛同であること、が明らかとなった。

これらの結果は、限られた移植施設の現状から得られたものであるが、骨髄移植を除く、日本の臓器移植施設を代表すると考えてもよいように思える。すなわち回答施設は、臓器移植ネットワー

クに登録されている移植施設(心臓：9施設, 肺：10施設, 肝臓：24施設, 脾臓：17施設, 小腸：12施設)⁶⁾のそれぞれ33%~83%, 腎臓移植(138施設)でも19%に該当しており, パイロット調査として日本の移植施設の現状をある程度反映していると考えられる。一方, 骨髄移植については, 今回の回答施設は日本骨髄バンク移植認定病院(225施設)⁷⁾の5.7%にしか相当していない。これらの点に留意して本調査の結果を吟味し, 今後の使用動向からさらに大規模かつ詳細な調査を計画することが我が国における免疫抑制薬の適正な後発品使用の指針構築に必要であると考ええる。

謝辞

本アンケート調査にご協力いただきました日本臓器保存生物医学会の会員施設の皆様に心より感謝申し上げます。なお, 本原稿は, 第43回日本臓器保存生物医学会学術集会(2016年11月, 東京)で発表した内容について記述したものである。

文献

- 1) 厚生労働省「後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用促進について」参考資料1 後発医薬品の市場シェア(新目標) <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000114903.pdf>
- 2) 厚生労働省平成28年度第1回 診療報酬調査専門組織・DPC評価分科会 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000125205.html>
- 3) van Gelder T. ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int* 24: 1135-1141, 2011
- 4) Robertsen I, Åsberg A, Ingerø AO, et al. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: precaution is needed. *Transplantation* 99: 528-32, 2015
- 5) Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 350: h3163, 2015
- 6) 日本臓器移植ネットワーク. 移植施設一覧 <https://www.jotnw.or.jp/jotnw/facilities/04.html>
- 7) 日本骨髄バンク. 日本骨髄バンク移植認定病院. <http://www.jmdp.or.jp/hospitals/view1a.aspx>

別刷請求先：本間真人
〒305-8577 茨城県つくば市天王台1-1-1
筑波大学医学医療系臨床薬学分野
E-mail : masatoh@md.tsukuba.ac.jp