

〔短 報〕

糖尿病治療における配合剤と同成分単剤併用の処方状況の比較

Comparison of the Prescription Status of Fixed-dose Combination Drugs versus Combinations of Single Agents with the Same Substances in Diabetes Treatment

福岡 勝志*, 西田 志穂, 石澤 信之, 高橋 真二, 弓削 吏司

KATSUSHI FUKUOKA*, SHIHO NISHIDA, NOBUYUKI ISHIZAWA, SHINJI TAKAHASHI, SATOSHI YUGE

日本調剤株式会社

〔 Received January 23, 2018
Accepted April 5, 2018 〕

Summary : Currently, fixed-dose combination drugs are being used in the treatment of various diseases, and are helping to improve adherence due to reduced tablet numbers. However, drug costs must be taken into consideration as part of treatment, such as in cases involving elderly patients with lifestyle-related diseases who are receiving many medications. Therefore, by focusing on the situation before/after the release of fixed-dose combination drugs for diabetes, we examined the patient number trends regarding the use of single brand-name drugs and generic drugs.

In conclusion, when only a single generic drug is approved, fixed-dose combination drugs were frequently used, either at a lower or similar price, whereas single agents were used when two generic drugs are approved. However, further research is necessary due to cases of exceptions.

Key words : generic drug, brand-name drug, diabetes medication, fixed-dose combination drug, number of concomitant drug

要旨 : 現在, 配合剤は様々な病気の治療に使用されており, 服用錠数の減少によりアドヒアランスの向上に役立っている。しかし, 高齢者の生活習慣病などでは多くの薬剤を服薬しており, 薬剤費も治療の一環として考慮する必要がある。そこで, 糖尿病治療薬の配合剤の発売前後に焦点を当て, 単剤の先発医薬品とジェネリック医薬品の使用患者の推移を検討した。

結論として, ジェネリック医薬品が1剤しか承認されていない場合は, 安価もしくは同価格で配合剤が多く使われていた。また, ジェネリック医薬品が2剤とも承認されている場合には単剤の方が使われていた。なお, 例外の場合もあり, さらなる調査が必要である。

キーワード : ジェネリック医薬品, 先発医薬品, 糖尿病治療薬, 配合剤, 併用薬数

はじめに

糖尿病の2016年における総患者数は316万人を超え¹⁾, 糖尿病有病者と予備群はいずれも約1,000万人と推計されている²⁾。それに伴い, 治療薬についても様々な作用機序を有する薬剤が開発され, ジェネリック医薬品も多くの製品が販売されている。また, 2種類の経口糖尿病治療薬を配合した配合剤

の開発も進んでおり, 現在のところ7剤が販売中であるがジェネリック医薬品は販売されていない。

配合剤の特徴であるが, 服薬する剤数が減るためにアドヒアランスが高まることが報告されている³⁻⁷⁾。しかし, 昨今, ポリファーマシーが問題視されているように, 5剤にとどまらず, 10剤や20剤を服用している患者も少なくない⁸⁻¹⁰⁾。このような場合は, 服用剤数が10剤から1剤減り, 9剤になったところで飲みやすさの意味は見出せるのであろうか。確かに先発医薬品を単剤2剤で服用するよりも配合剤1剤のほうが薬価は安い, ジェネリック医薬品で単剤として2剤を使う場合には薬価はさらに安い。

* 〒100-6737 東京都千代田区丸の内1-9-1
グラントウキョウノースタワー 37階
TEL : 03-6810-0840 FAX : 03-5288-8696
E-mail : fukuoka-k@nicho.co.jp

そこで、今回は糖尿病治療薬の配合剤の処方状況を同成分単剤併用と比較した。なお、配合剤への切り替えに薬価が影響する可能性があるため、各単剤は先発医薬品とジェネリック医薬品で分けグラフ化した。また、配合剤と単剤でそれぞれの併用薬剤数をカウントし、差が見られるか比較を行った。

対象と方法

今回用いたデータは、薬剤疫学研究に利用可能な『日本調剤株式会社処方せんデータベース』を利用して、日本調剤（株）の東京都内の133薬局から、糖尿病治療薬の配合剤または単剤で同じ組み合わせが投与されている患者を抽出した。調査期間は最初の配合剤であるメタクト[®]が発売された2010年7月から2017年9月までとした。対象とした配合剤は、ピオグリタゾン/メトホルミン低用量、高用量（商品名：メタクト[®] LD, HD）、ピオグリタゾン/グリメピリド低用量、高用量（商品名：ソニアス[®] LD, HD）、ミチグリニド/ボグリボース（商品名：グルベス[®]）、アログリブチン/ピオグリタゾン低用量、高用量（商品名：リオベル[®] LD, HD）、ビルダグリブチン/メトホルミン低用量、高用量（商品名：エクメット[®] LD, HD）、アログリブチン/メトホルミン（商品名：イニシク[®]）とした。テネリグリブチン/カナグリフロジン（商品名：カナリア[®]）は、2017年9月発売であったため対象から今回は外した。なお、単剤にした場合にジェネリック医薬品が2剤

とも存在する薬剤は、メタクト[®]、ソニアス[®]、グルベス[®]であり、リオベル[®]、エクメット[®]、イニシク[®]は1剤しかジェネリック医薬品が発売されていなかった。

先述の6個の配合剤と同じ組み合わせの単剤が対象薬剤となり、先発医薬品とジェネリック医薬品を加えると40個の配合剤および単剤の組み合わせになった（Table 1）。各薬局の処方せんデータを抽出し、40個の対象薬剤が使われた患者数をグラフ化した。使用患者数は配合剤と単剤毎で比較し、併用薬剤の数を配合剤と単剤で比較した。

結果

調査は2010年7月から2017年9月までに実施した。直近の1年間（2016年10月～2017年9月）で患者数は18,750人、男性12,909人（68.8%）、女性5,841人（31.2%）であった。男性の年齢は63.3 ± 12.3（平均年齢 ± 標準偏差）で、女性は68.8 ± 13.0だった。年齢分布は10代が0.1%、20代が0.5%、30代が3.1%、40代が11.4%、50代が19.9%、60代が29.5%、70代が24.0%、80代が10.4%、90代以上が1.1%であった。処方せん枚数は104,728枚/年であり、糖尿病治療薬で多かったのはメトグルコ[®] 250 mgが35,294枚（33.7%）、ジェネリック医薬品のメトホルミン 500 mgが17,264枚（16.5%）、グリメピリド[®] 1 mgが17,198枚（16.4%）、エクア[®] 50 mgが16,417枚（15.7%）の順であった。

Table 1 対象薬剤

分類	商品名/一般名	1日薬価 (円)	商品名/一般名	1日薬価 (円)
配合剤 先発医薬品	メタクト [®] LD (ピオグリタゾン 15 mg/メトホルミン 500 mg)	68.9	メタクト [®] HD (ピオグリタゾン 30 mg/メトホルミン 500 mg)	128.6
単剤 先発医薬品+先発医薬品	アクトス [®] 15 mg	85.3	アクトス [®] 30 mg	144.5
単剤 先発医薬品+ジェネリック医薬品	アクトス [®] 15 mg	78.5	メトホルミン 500 mg	137.7
単剤 ジェネリック医薬品+先発医薬品	ピオグリタゾン 15 mg	45.6	ピオグリタゾン 30 mg	69.1
単剤 ジェネリック医薬品+ジェネリック医薬品	ピオグリタゾン 15 mg	38.8	メトホルミン 500 mg	62.3
配合剤 先発医薬品	ソニアス [®] LD (ピオグリタゾン 15 mg/グリメピリド 1 mg)	69.3	ソニアス [®] HD (ピオグリタゾン 30 mg/グリメピリド 3 mg)	128.8
単剤 先発医薬品+先発医薬品	アクトス [®] 15 mg	85.7	アマリール [®] 3 mg	167.9
単剤 先発医薬品+ジェネリック医薬品	アクトス [®] 15 mg	78.5	グリメピリド 1 mg	149.4
単剤 ジェネリック医薬品+先発医薬品	ピオグリタゾン 15 mg	46.0	ピオグリタゾン 30 mg	92.5
単剤 ジェネリック医薬品+ジェネリック医薬品	ピオグリタゾン 15 mg	38.8	グリメピリド 1 mg	74.0
配合剤 先発医薬品	グルベス [®] (ミチグリニド 10 mg/ボグリボース 0.2 mg)	154.2		
単剤 先発医薬品+先発医薬品	グルファスト [®] 10 mg	267.9	ベイスン [®] 0.2 mg	206.4
単剤 先発医薬品+ジェネリック医薬品	グルファスト [®] 10 mg	206.4	ボグリボース 0.2 mg	170.7
単剤 ジェネリック医薬品+先発医薬品	ミチグリニド 10 mg	170.7	ベイスン [®] 0.2 mg	109.2
単剤 ジェネリック医薬品+ジェネリック医薬品	ミチグリニド 10 mg	109.2	ボグリボース 0.2 mg	
配合剤 先発医薬品	リオベル [®] LD (アログリブチン 25 mg/ピオグリタゾン 15 mg)	203.1	リオベル [®] HD (アログリブチン 25 mg/ピオグリタゾン 30 mg)	250.2
単剤 先発医薬品+先発医薬品	ネシーナ [®] 25 mg	242.8	ネシーナ [®] 25 mg	302.0
単剤 先発医薬品+ジェネリック医薬品	ネシーナ [®] 25 mg	203.1	ピオグリタゾン 15 mg	226.6
配合剤 先発医薬品	エクメット [®] LD (ビルダグリブチン 50 mg/メトホルミン 250 mg)	170.4	エクメット [®] HD (ビルダグリブチン 50 mg/メトホルミン 500 mg)	170.4
単剤 先発医薬品+先発医薬品	エクア [®] 50 mg	180.0	エクア [®] 50 mg	193.6
単剤 先発医薬品+ジェネリック医薬品	エクア [®] 50 mg	180.0	メトホルミン 500 mg	180.0
配合剤 先発医薬品	イニシク [®] (アログリブチン 25 mg/メトホルミン 500 mg)	174.2		
単剤 先発医薬品+先発医薬品	ネシーナ [®] 25 mg	190.9	メトグルコ [®] 500 mg	184.1
単剤 先発医薬品+ジェネリック医薬品	ネシーナ [®] 25 mg	184.1	メトホルミン 500 mg	

※薬価は2018年4月に改定予定

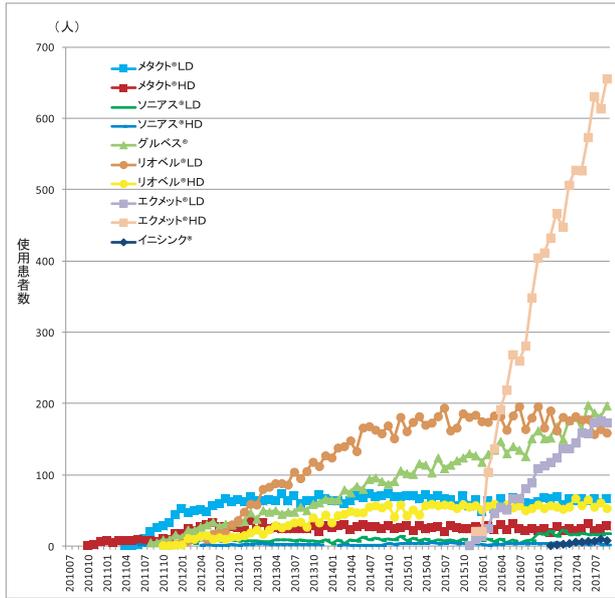


Fig. 1 糖尿病配合剤の使用患者数推移

配合剤の使用患者数の推移を Fig. 1 に示す。使用患者数が多かったのはエクメット[®] HD であった。新発売された 2015 年 11 月以降順調に使用患者数を伸ばし、2017 年 9 月で最高値である約 650 人 / 月を示した。各配合剤と同じ組み合わせの単剤の使用患者数の推移を Fig. 2 に示す。各単剤よりも使用患者が多かった配合剤はエクメット[®] 以外に、リオベル[®] およびグルベス[®] であった (Fig. 2 左上, 左中, 右中)。一方、単剤の組み合わせの方が多かった配合剤が、ソニアス[®]、メタクト[®]、イニシンク[®] であった (Fig. 2 右上, 左下, 右下)。単剤で多く使用されている組み合わせとして、ピオグリタゾン 15 mg + グリメピリド 1 mg (Fig. 2 右上), ピオグリタゾン 15 mg + メトホルミン 500 mg (Fig. 2 左下) であり、いずれもジェネリック医薬品であった。ま

糖尿病配合剤もしくは単剤の使用患者数

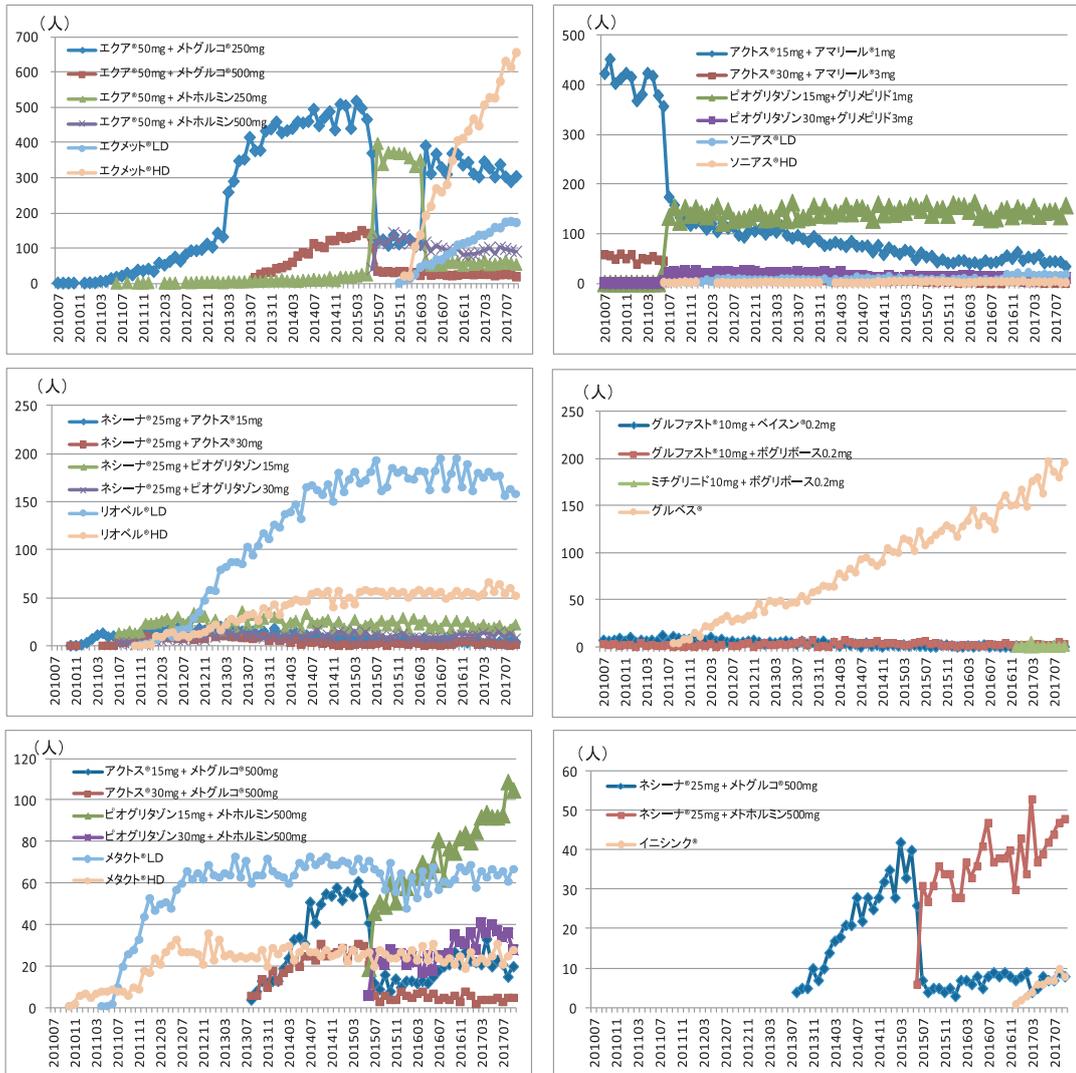


Fig. 2 糖尿病配合剤もしくは同じ成分の単剤 (先発医薬品またはジェネリック医薬品) の使用患者数推移

た、ジェネリック医薬品は1剤のみであったが、ネシーナ[®] 25 mg + メトホルミン 500 mg (Fig. 2 右下)の組み合わせは配合剤よりも使用患者が多かった。

次に配合剤を服用している患者と単剤を2剤服用している患者において、併用薬剤数の比較を行った (Fig. 3)。単剤については、先発医薬品とジェネリック医薬品を分ける意味があまりないため合算し、グラフの下部に患者数の数値を入れた (毎年7月時点)。グルベス[®] (Fig. 3 右中) とイニシク[®] (Fig. 3 右下) は配合剤と単剤とを比較するためには患者数が少なく、あくまでも参考値とする。当初は患者数が少ないため、例えばエクア[®] + メトホルミンは2010年12月まで1人、2011年2月まで2人であったため (Fig. 3 左上)、データが安定しない時期もあり、同様にネシーナ[®] + ピオグリタ

ゾンも2010年12月までは患者数が2人で折れ線グラフが大きく変動したが (Fig. 3 左中)、いずれもその後は投与患者数が安定してきた。患者数が最も多かったエクメット[®] では、併用薬剤数 (2017年9月) が5.1剤であったのに対し、単剤では7.1剤であった (Fig. 3 左上)。同様にソニアス[®] が6.5剤に対して単剤で9.6剤 (Fig. 3 右上)、リオベル[®] が6.3剤に対して単剤が11.8剤 (Fig. 3 左中)、メタクト[®] が7.0剤に対して単剤が9.7剤であった (Fig. 3 左下)。すべての配合剤において併用薬が少なく、2017年9月の時点において平均値で比較すると、最も差が大きかったのはリオベル[®] が6.3剤と単剤の11.8剤であり (Fig. 3 左中)、差は5.5剤であった。併用薬が最も多いのはネシーナ[®] とピオグリタゾンの併用例であり11.8剤であった (Fig. 3 左中)。

糖尿病配合剤もしくは単剤と併用していた薬剤数

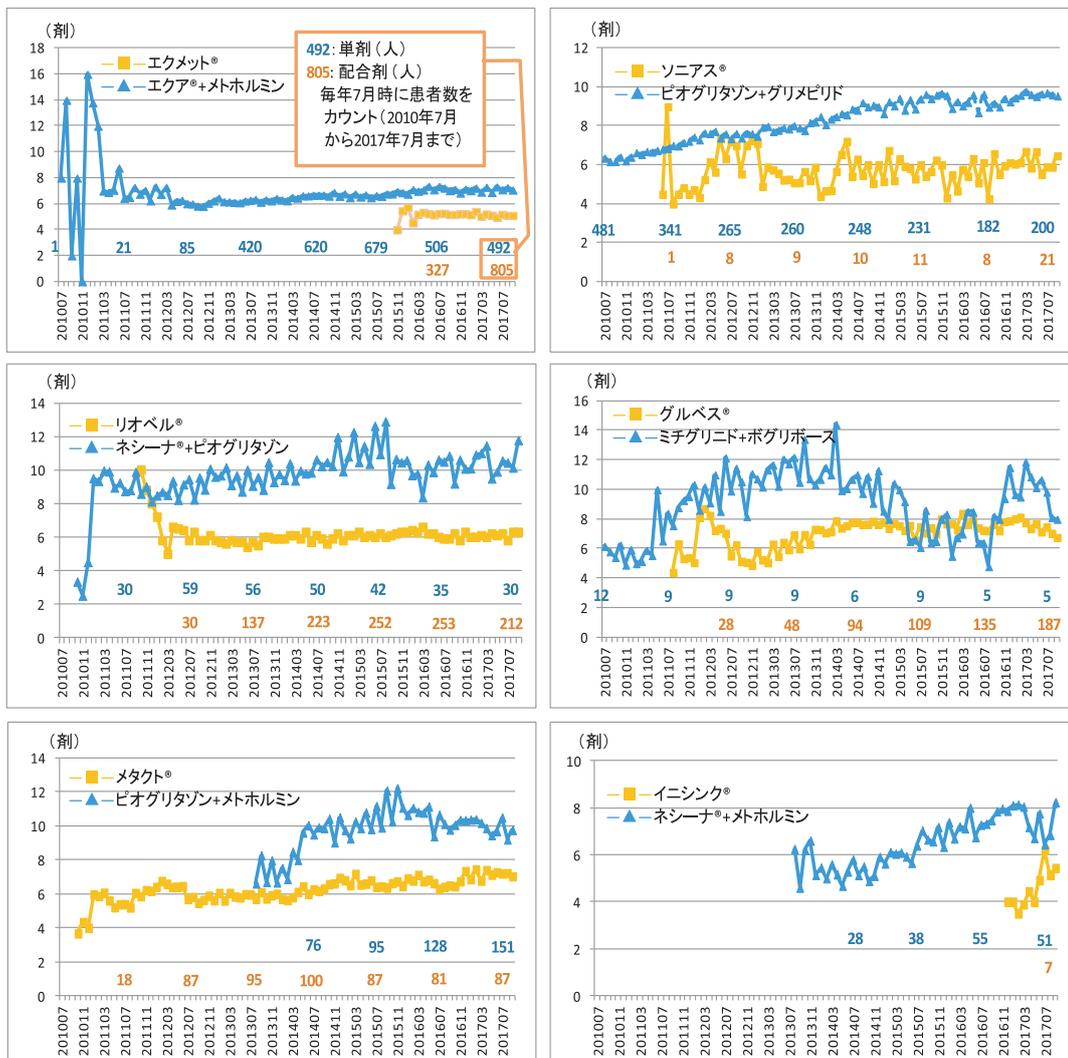


Fig. 3 糖尿病配合剤と同じ成分の単剤 (先発医薬品またはジェネリック医薬品) の併用薬剤数推移

考 察

配合剤は歴史が古く、抗生物質、感冒薬、胃腸薬・消化酵素薬、皮膚科用軟膏・クリームなどに始まり、新しいところで、高血圧用薬、アレルギー用薬、吸入薬など数多くの薬剤が存在する。通常は2剤の配合剤が多いが、2016年7月に発売された抗HIV薬であるゲンボイヤ[®]配合錠は、エルビテグラビル150 mg、コビススタット150 mg、エムトリシタピン200 mg、テノホビルアラフェナミド10 mgの4剤の配合剤である。当初のHIV感染症治療では単剤を3剤選び、通常10個や15個の薬剤を毎日服用するのが一般的であった。しかし、現在では1日1回1錠でHIV感染症治療ができるという時代となり、配合剤とはまさに夢のような薬剤である。

一方、高血圧の治療薬を例に挙げる。厚生労働省のデータ¹¹⁾では、生活習慣病の患者数が1,780万人、そのうち半数以上を占める高血圧が1,010万人と言われる。その治療薬も多くが発売されており、多種多様の配合剤も発売されている。例えば、カルシウム拮抗薬とARB、ARBと利尿薬、カルシウム拮抗薬とARBと利尿薬などの配合剤のほか、降圧薬と脂質異常症治療薬の配合剤が既に発売されている。これらの配合剤であるが、単剤の特許が切れてジェネリック医薬品が承認になる頃に発売されるため、ジェネリック医薬品対策とも言われる¹²⁻¹⁴⁾。例えば、単剤の特許が10年くらいで切れると配合剤が発売される。つまり、製品のラインエクステンションとして配合剤や口腔内崩壊錠(OD錠)などを再び市場に登場させることができれば、先発医薬品としてそこから10年前後は引き続き独占販売できるのである¹²⁻¹⁵⁾。これはまさに、先発医薬品の単剤から配合剤にシフトする構図ができており、先発医薬品の単剤を新発売し、おおよそ10年経過したところでジェネリック医薬品が承認される。しかし、その際には先発医薬品の配合剤が承認される訳である。ジェネリック医薬品の配合剤が承認されるまでさらに10年を要するために、もし、この間に画期的な新薬などが承認されると、配合剤の存在意義がなくなる可能性もありうる。

今回、糖尿病治療薬の市場において、配合剤の発売後から現在まで使用患者数を追い、単剤2剤から配合剤1剤に切り替わるかどうか調査を行った。その結果、配合剤に切り替わる場合とそうでない場合

に分かれ、いずれも1日薬価に影響を受ける可能性が考えられた。配合剤を単剤と1日単価で比較すると、ジェネリック医薬品の承認が1剤か2剤かで大きく異なる(Table 1)。ジェネリック医薬品の承認が1剤の場合は配合剤が安くなり、アドヒアランス向上のメリットから配合剤が選ばれる。一方、承認が2剤の場合は単剤の方が安くなり、アドヒアランスよりも経済性が優先されるようである。

エクメット[®]、リオベル[®]、イニシンク[®]は、ジェネリック医薬品が1剤(片方)しか承認されておらず、配合剤に切り替わっているのはエクメット[®]、リオベル[®]であった。エクメット[®]はLDもHDもともに170.4円で、1剤をジェネリック医薬品に切り替えても同じ180.0円であり配合剤が安価であった(メトホルミンは250 mgも500 mgも同薬価)。リオベル[®]の場合はジェネリック医薬品に1剤切り替えることにより、LDで配合剤と同じ薬価になりHDの場合は配合剤が高くなる。しかし、配合剤の患者数が多かったのは、同薬価でアドヒアランスの向上を期待したのかもしれない。また、HDは配合剤のほうが高薬価なのだが、LDに比較しても患者数は3分の1程度で少なく、低用量の場合には配合剤、高用量の場合には単剤というように使い分けるほどにはなっていない。使用患者数が増えなかったイニシンク[®]であるが、発売後の1年間は長期投与が認められなかったようである。これはメトホルミンの用法(2~3回/日)とイニシンク[®](1回/日)が異なるため、新薬投与制限が課せられた可能性が考えられた¹⁶⁾。このために長期投与ができないため、1日薬価が安価であったものの、配合剤ではなく単剤2剤を選ぶ場合が増えたのかもしれない。しかし、長期投与が可能になった場合には、使用患者が増加する可能性もあり、今後の展開を追いかける必要がある。

ジェネリック医薬品を2剤とも単剤で安価で揃えることができるのはメタクト[®]、ソニアス[®]、グルベス[®]であった。メタクト[®]とソニアス[®]は単剤の使用患者数が予定通り多かったが、グルベス[®]は1日薬価で高いにもかかわらず使用患者数が多かった。メタクト[®]LDは68.9円であり、ピオグリタゾン15 mg + メトホルミン500 mgで1日38.8円であり、ソニアス[®]はLDで69.3円であるのに対し、ピオグリタゾン15 mg + グリメピリド1 mgは1日38.8円であった。この場合は単剤が2剤ともジェネリック医薬品となり安くなるため、アドヒアランス

向上よりも安い薬剤を選んだことになる。単剤と比較して投与患者数が多かったグルベス[®]であるが、1日薬価は154.2円である。グルファスト[®]+ベイスン[®]の場合では267.9円、グルファスト[®]+ボグリボースでは206.4円、ミチグリニド+ベイスン[®]では170.7円であり、配合剤のほうが安くなる。しかし、2016年12月にグルファスト[®]のジェネリック医薬品が承認となり、ミチグリニド+ボグリボースの場合に109.2円となるが、使用患者数には結びついていない。理由のひとつとして考えられるのは、グルベス[®]は1日3回投与のため、単剤の場合には6錠が1日の錠剤数になることが挙げられる。このため、単剤を選ぶと服用する錠剤数が多くなるため、今回、ジェネリック医薬品が2剤とも承認になっているにもかかわらずグルベス[®]を選ぶ患者または医師が多かったのは、1日に服薬する錠剤が多いのを避けたかったのかもしれない。

配合剤のメリットとしてはアドヒアランス向上にほかならないが³⁻⁷⁾、10剤や20剤など併用薬剤数が多くなった場合の服薬率や飲み忘れに関する印象などは、データを取っていない。しかし、今回、配合剤の併用薬剤は平均で5.1剤から7.0剤の間であり、併用薬剤も10剤から20剤になることは少なそうである。このことから、単剤と比べて配合剤の方が1剤減少のメリットは大きいかもしれない。

さて、薬剤の選択において最も好ましいのは、患者の適正な治療が行われることである。服用剤数は少ない方がよく、そのためにも配合剤は有用である。安くて服用剤数が少ない配合剤が最も好ましいと思われるが、より安価な単剤のジェネリック医薬品が存在するのであれば、患者に選択してもらうべきであろう。ただ、負担金がない場合に、患者が意味もなく先発医薬品を選ぶケースがあるが、医療費削減への貢献も理解して欲しいところである。配合剤と各単剤の薬価を確認し、経済的な適正使用を心掛けていきたい。

利益相反 (COI) の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

文献

- 1) 糖尿病の総患者数は316万6,000人 厚生労働省「平成26年患者調査の概況」より。糖尿病の調査・統計(2016年4月19日), 日本生活習慣病予防協会。

- <http://www.seikatsusyukanbyo.com/statistics/2016/009087.php> (参照 2017-12-19)
- 2) 糖尿病有病者と糖尿病予備軍は、いずれも約1,000万人と推計 平成28年国民健康・影響調査。糖尿病の調査・統計(2017年9月22日), 日本生活習慣病予防協会。
<http://www.seikatsusyukanbyo.com/statistics/2017/009436.php> (参照 2017-12-19)
 - 3) 大西正人, 田中妥典. 降圧薬の配合薬はアドヒアランスを改善し, さらなる降圧効果が期待できる. 心臓, 2013; 45: 269-76.
 - 4) 齋藤郁夫. 服薬コンプライアンスと血圧コントロール. 血圧, 2006; 13: 1019-25.
 - 5) Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: A meta analysis. *Am J Med*, 2007; 120: 713-9.
 - 6) Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*, 2000; 9 (Suppl 9): 2-6.
 - 7) 税所芳史, 河合俊英, 伊藤裕. グリニド薬・αグルコシダーゼ阻害薬併用2型糖尿病患者におけるグルベス[®]配合錠への切り替えが血糖コントロール, 服薬率および治療満足度に及ぼす影響. 新薬と臨牀, 2013; 62: 1569-75.
 - 8) 松倉泰世, 櫻井祐成, 葉山修陽ほか. 当院における高齢透析患者の多剤服用(ポリファーマシー)の現状. 埼玉透析医学会会誌, 2017; 6: 43-6.
 - 9) 矢吹拓. 多剤併用はダメなのか. 調剤と情報, 2017; 23: 16-9.
 - 10) 新井さやか. ポリファーマシーへのアプローチ—薬剤師の視点から—. 調剤と情報, 2017; 23: 24-8.
 - 11) 生活習慣病に関する患者数, 死亡数; 厚生労働省政策統括官付保健統計室「平成26年患者調査」.
<http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/16-2/kousei-data/siryou/xls/sh0203-02-b2.xls> (参照 2017-12-25)
 - 12) 【薬剤師会の事例】福岡県薬剤師会, 4. (2) 国への要望等. 28. 厚生労働省
http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuu/kouhatsu-iyaku/dl/03_04.pdf (参照 2017-12-22)
 - 13) 新薬+従来薬=別の新薬? 製薬大手低価格の後発薬封じ 高薬価が医療財政圧迫. しんぶん赤旗. 2014年9月2日. 日本共産党
http://www.jcp.or.jp/akahata/aik14/2014-09-02/2014090201_04_1.html (参照 2017-12-22)
 - 14) 配合錠の意味. 役に立つ薬の情報~専門薬学.
<https://kusuri-jouhou.com/nyuumon/generic23.html> (参照 2017-12-22)
 - 15) 新薬メーカーによる剤形変更: ジェネリック医薬品対策. 役に立つ薬の情報~専門薬学.
<https://kusuri-jouhou.com/nyuumon/generic22.html> (参照 2017-12-22)
 - 16) 武田薬品 2型糖尿病薬ネシーナとメトホルミンの合剤「イニシンク配合錠」を新発売. ミクス Online (2016/11/30)
<https://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/54899/Default.aspx> (参照 2017-12-22)