

〔一般論文〕

リピトールTM錠からアトルバスタチン錠「EE」に切り替えた際の
臨床検査値を指標とした治療学的同等性並びに医療経済的検討Assessment of Therapeutic Equivalence between Original and Generic Preparations of
Atorvastatin Calcium Hydrate (LipitorTM vs. Atorvastatin [EE]) Based on Laboratory
Data and Pharmacoeconomic Evaluation大久保 純^{*a}, 池崎 友明^a, 田辺 公一^{b,c}, 山谷 香織^a, 田中 真衣^a,
竹内 都子^a, 北澤 英徳^aJUN OKUBO^{*a}, TOMOAKI IKEZAKI^a, KOUICHI TANABE^{b,c}, KAORI YAMATANI^a, MAI TANAKA^a,
MIYAKO TAKEUCHI^a, HIDENORI KITAZAWA^a^a 富山県済生会高岡病院薬剤部^b 富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 薬物治療学研究室^c 富山大学附属病院臨床腫瘍部Received June 27, 2013
Accepted September 19, 2013

Summary : The influence on clinical efficacy and safety of substituting an original product (LipitorTM ; Astellas Pharma Inc.) by a generic product (Atorvastatin [EE] ; Elmed Eisai Co., Ltd.) was evaluated. We enrolled patients who were initially treated with the original product, which was then substituted by the generic product. Using the electronic medical records, we obtained prescription data for 3 months before and 3 months after drug substitution. Then, we investigated clinical equivalence with regard to the changes of LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), total cholesterol (TC), and triglycerides (TG) as indices of clinical efficacy as well as CPK, LDH, ALT, AST, and HbA1c as indices of safety. We evaluated the changes of each laboratory parameter from 3 months before to 3 months after substitution of the drug. In 408 patients (380 patients for clinical efficacy, 405 patients for safety), there were no significant differences observed with regard to the indices of efficacy and safety between before and after substitution of the original product by the generic product.

The health insurance cost ratio and the cost to the patient of LipitorTM or Atorvastatin [EE] was also investigated. Among 476 patients, the health insurance cost ratio was 0%, 10%, and 30% in 17 cases, 221 cases and 238 cases, respectively. The difference in the cost after switching from the original product to the generic product was 2,292 yen/year on average (minimum : 0 yen, maximum : 16,249 yen). Accordingly, it was concluded that the generic product investigated in this study was comparable in clinically effectiveness to the original product, and provided a benefit with respect to medical costs for the patient.

Key words : generic product, LipitorTM, Atorvastatin [EE], biological equivalency test, clinical efficacy, clinical equivalence

要旨 : 我々は先発医薬品 (リピトールTM 錠 : アステラス製薬株式会社) から後発医薬品 (アトルバスタチン錠「EE」 : エルメッドエーザイ株式会社) への変更による臨床効果及び安全性への影響について, 検討した。

電子カルテの処方情報より先発医薬品から後発医薬品への変更前後で両製剤を3ヵ月以上服用した症例を抽出した。有効性の指標としてLDLコレステロール (LDL-C), HDLコレステロール (HDL-C), 総コレステロール (TC), 及び中性脂肪 (TG) の変動を, 安全性の指標としてCPK, LDH, ALT, AST及びHbA1cの変動を調査し治療学的同等性について検討した。408例 (臨床効果対象 : 380例, 安全性対象 : 405例) において, 変更前3ヵ月及び変更後3ヵ月までの各検査値の変動を調査したところ, 各指標について変更前後で検査値に有意な変動は認められなかった。また, 我々は, 抽出された476例を対象に, 患者の医療保険負担割合及び患者がリピトールTM 錠またはアトルバスタ

* 〒933-8525 富山県高岡市二塚 387-1

TEL : 0766-21-0570 FAX : 0766-23-9025

E-mail : yakuzai1@takaoka-saiseikai.jp

チン錠「EE」に費やした医療費を調査した。患者の医療保険負担割合は0%、10%及び30%がそれぞれ17例、222例及び237例で、先発医薬品から後発医薬品に変更したことによる差額は平均で年間2,292円（最小：0円，最大：16,249円）であった。以上の結果より、今回検討した後発医薬品は、先発医薬品と同等の臨床効果であり、医療費においても大きな恩恵をもたらすと考えられる。

キーワード：後発品、リピトールTM錠、アトルバスタチン錠「EE」、生物学的同等性試験、臨床有効性、臨床的同等性

諸 言

昨今、医療費抑制、患者負担の軽減、病院経営への寄与などを目的に、後発医薬品（GE薬）の利用が推進されているが、平成23年9月の薬価調査に基づく集計値では、GE薬の数量シェアは22.8%で、欧米諸国と比較して普及が進んでいないのが現状である。その理由の一つとして、医療関係者の間では、GE薬の品質や情報提供、安定供給に対する不安が払拭されていないことが挙げられる。このような状況下、厚生労働省では「平成24年度までに、GE薬の数量シェアを30%以上にする」という目標を掲げ、GE薬の使用促進のための施策に積極的に取り組んでいる¹⁾。

平成23年11月にリピトールTM錠のジェネリック医薬品が5社から発売された。リピトールTM錠の有効成分のアトルバスタチンカルシウム水和物には複数の結晶形が存在することが知られている。生物学的な同等性は示されているものの、異なる結晶形の違いが薬剤の有効性・安全性に影響しないのかを検証することは重要であると考えられる。

このような状況に鑑み、我々は、リピトールTM錠からアトルバスタチン錠「EE」（以降、ATL-EE錠）への切り替えにあたり、ATL-EE錠のリピトールTM錠に対する非劣性を検証するために、電子カルテ及び薬剤部門システムを利用して、臨床検査データを収集し、使用している医師に有効性・安全性データをフィードバックすることを目的にプロスペクティブな観察研究を実施した。さらに、ATL-EE錠への変更による患者の医療費軽減の程度を明らかにするために、抽出された患者の医療保険負担割合を調べ、対象患者がリピトールTM錠からATL-EE錠への変更により、どの程度薬剤費が軽減したのかについても調査した。

方 法

1. 対象患者及び調査内容

平成23年9月から平成24年4月までに、リピ

トールTM錠を3ヵ月以上服用し、ATL-EE錠へ変更された当院の外来及び入院症例を対象とした。新たな脂質異常症治療薬の追加及び併用薬の用法・用量を変更した症例は除外し、外来患者においては、ATL-EE錠以外のジェネリック医薬品に変更された症例は除外した。観察期間はATL-EE錠への切り替え後1、2、3ヵ月及び4ヵ月以降とした。薬剤部門システム（TOSHOシステム）及び電子カルテシステム（EGMAIN-GX、富士通（株））より、先発医薬品からATL-EE錠への変更前後におけるLDL-C、HDL-C、総コレステロール値（TC）、及び中性脂肪値（TG）を抽出・集計し、ATL-EE錠の非劣性を評価するとともに、安全性の指標として、CPK、LDH、ALT、AST、HbA1cについて変動を調査した。

2. 主要評価項目の非劣性検討

LDL-Cについて、リピトールTM錠からATL-EE錠に切り替え時と、切り替え後1、2、3ヵ月、4ヵ月以降及び最終測定時における測定値と切り替え前後での変化量（平均±標準偏差、中央値、最小～最大値、変化量の95%信頼区間）を算出し、切り替え前後での非劣性の検定を行った。主要な評価として、リピトールTM錠からATL-EE錠への切り替え後に、LDL-C値が許容幅を超えて上昇しないことを検証する目的で非劣性の許容幅を設定した。例数設計の前提となるLDL-Cに関する統計量については、リピトールTM錠の第Ⅲ相二重盲検群間比較試験²⁾を参照した。リピトールTM錠治療後の脂質値（n=104）についての平均値と標準偏差（単位mg/dL）は、LDL-Cで110 ± 34であり、切り替え前後で標準偏差自体に変動はないと仮定すると、このうち個人間の変動に相当する部分が、変動の許容限界の参考値と考えられる。健常者のTCについて、個人内分散に対する個人間分散の比の平方根は1.27と推定³⁾されており、個人間による変動は全変動の1/2程度と想定される。治療により検査値をコントロールすることも鑑みて、各標準偏差値の1/4を非劣性の許容限界として、LDL-Cの非劣性検定

の許容幅を 9 mg/dL とした。

結 果

3. 副次評価項目の非劣性検討

HDL-C, TC, TG についても上記と同様の解析を行った。リピトールTM錠治療後の脂質値 (n=104) についての平均値と標準偏差 (単位 mg/dL) は, HDL-C, TC 及び TG でそれぞれ 62 ± 15 , 196 ± 36 及び 119 ± 54 であったことから, HDL-C, TC, 及び TG の非劣性検定の許容幅を, それぞれ 4 mg/dL, 9 mg/dL 及び 14 mg/dL とした。

4. 安全性指標の検討

CPK, LDH, ALT, AST 及び HbA1c について, リピトールTM錠から ATL-EE 錠に切り替え時と切り替え後 1, 2, 3 ヶ月, 4 ヶ月以降における測定値と切り替え前後での変化量 (平均 $\pm$ 標準偏差, 中央値, 最小~最大値, 変化量の 95% 信頼区間) を算出した。

5. 医療経済的検討

患者の保険負担割合, 及び用法・用量を調査し, リピトールTM錠から ATL-EE 錠への変更による実際に患者が負担した年間支払金額を算出し, 患者の医療費軽減効果について調査した。算出に際しては, 平成 24 年 4 月の薬価を用いた。

6. 統計処理

統計学的解析は, SAS 解析ソフト (Release 9.2, SAS Institute Inc.) を用い, 対応のある t 検定 (片側) にて, 統計学的有意水準を片側 2.5% として検定した。なお, 非劣性の検定は, 多重性を考慮し, 閉手順で以下の順番で行うものとし, 同検定が有意となった場合にのみ, 次の検定を行うこととした。

- 1) 切り替え時と切り替え 4 ヶ月後
- 2) 切り替え時と切り替え 3 ヶ月後
- 3) 切り替え時と切り替え 2 ヶ月後
- 4) 切り替え時と切り替え 1 ヶ月後
- 5) 切り替え時と最終測定時

7. 倫理的配慮

個人情報保護の観点から, 調査対象となった患者の倫理面に配慮し, 抽出した患者情報はすべて連結不可能匿名化を行ったうえで解析を行った。また, 本研究は当院倫理委員会の承認を得て行った。

1. 対象患者及び調査内容

解析対象症例の内訳を Table 1 に示す。リピトールTM錠を 3 ヶ月以上服用し, ATL-EE 錠に変更後 3 ヶ月以上服用した症例は 476 例であったが, 有効性または安全性評価の臨床検査データが測定されていない症例を除外すると, 有効性または安全性のいずれかを評価した症例は 408 例で, 有効性及び安全性評価対象症例はそれぞれ 380 例及び 405 例であった。解析対象症例の患者背景を Table 2 に示す。糖尿病, 家族性高コレステロール血症及び肝機能障害の合併症を有する症例はそれぞれ 64 例, 22 例及び 67 例であった。

2. 主要評価項目の非劣性検討

Fig. 1 にリピトールTM錠から ATL-EE 錠への変更後の LDL-C の推移を, Table 3 に主要評価項目の非劣性検討の結果を示す。主要評価項目において, LDL-C の変化量は全ての測定時期で許容幅 (9 mg/dL) 以内となり有意差を認めたため, 非劣性が検証された。

Table 1 解析対象症例の内訳

有効性 評価	安全性 評価	除外理由	合計
○	○		377 例
×	○	前検査未実施	7 例
		後検査未実施	8 例
		前後検査未実施	13 例
		合計	28 例
○	×	前検査未実施	0 例
		後検査未実施	2 例
		前後検査未実施	1 例
		合計	3 例
×	×	前検査未実施	1 例
		後検査未実施	26 例
		前後検査未実施	1 例
		検査値データなし	40 例
		合計	68 例
総計			476 例
解析対象症例 (有効性または安全性のいずれかを評価した症例)			408 例
有効性評価対象症例			380 例
安全性評価対象症例			405 例

Table 2 解析対象症例の患者背景

【解析対象症例】		() : %
項目	区分	408 症例
性別	男	212 (52.0)
	女	196 (48.0)
年齢	～ 59 歳	69 (16.9)
	60 ～ 69 歳	129 (31.6)
	70 ～ 79 歳	140 (34.3)
	80 歳～	70 (17.2)
	mean ± S.D.	69.5 ± 10.4
	min ～ max	37～92
リピトール投与量 (1 日量)	5 mg	153 (37.5)
	10 mg	255 (62.5)
主な合併症	なし	272 (66.7)
	あり	136 (33.3)
	内訳※ 糖尿病	64 (15.7)
	家族性高コレステロール血症	22 (5.4)
	肝機能障害	67 (16.4)

※複数選択あり

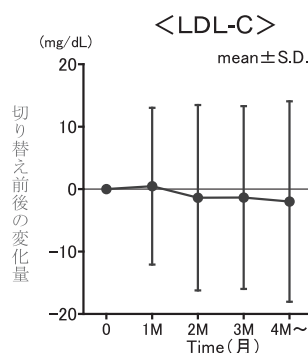


Fig. 1 先発医薬品から後発医薬品への切り替えに伴う LDL-C の推移

3. 副次評価項目の非劣性検討

Fig. 2 にリピトールTM錠から ATL-EE 錠への変更後の HDL-C, TC 及び TG の推移を, Table 4 に副次評価項目の HDL-C, TC 及び TG の非劣性検討の結果を示す. 副次評価項目の HDL-C, TC 及び TG の変化量は, 全ての測定時期で非劣性検定の許容幅 (HDL-C : 4 mg/dL 以内の低下, TC : 9 mg/dL 以内の上昇及び TG : 14 mg/dL 以内の上昇) 以内となり有意差を認めたため, 非劣性が検証された.

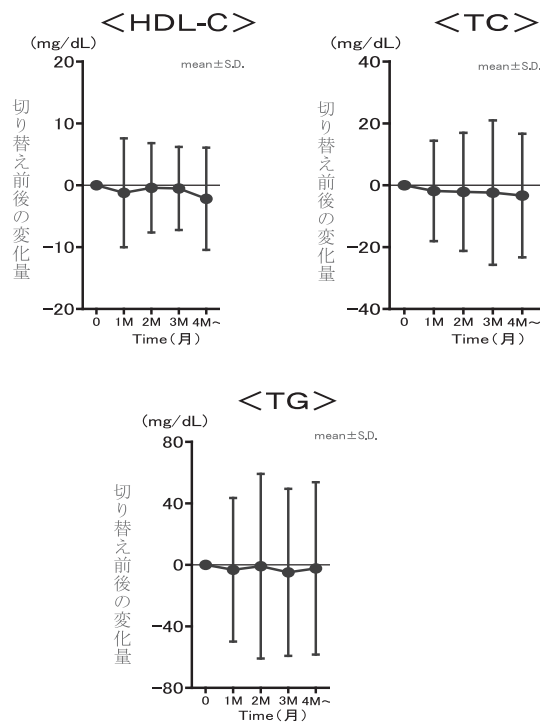


Fig. 2 先発医薬品から後発医薬品への切り替えに伴う HDL-C, TC 及び TG の推移

Table 3 主要評価項目の非劣性の検討

項目	評価時期	(n)	mean ± S.D.	median	min～max	変化量 95%信頼区間	test
LDL-C (mg/dL)	測定値 切り替え時	(380)	95.9 ± 25.1	94	41～224		
	1 ヶ月	(98)	93.2 ± 21.2	92.5	49～149		
	2 ヶ月	(293)	93.7 ± 23.5	91	38～193		
	3 ヶ月	(135)	94.7 ± 25.5	94	48～224		
	4 ヶ月以降	(241)	93.5 ± 22.8	91	46～185		
	最終測定	(380)	94.5 ± 24.2	92.5	47～224		
変化量	1 ヶ月	(98)	0.47 ± 12.55	2	-37～47	[-2.05, 2.99]	p<0.001*
	2 ヶ月	(293)	-1.38 ± 14.85	-1	-69～77	[-3.09, 0.33]	p<0.001*
	3 ヶ月	(135)	-1.35 ± 14.64	0	-61～35	[-3.84, 1.14]	p<0.001*
	4 ヶ月以降	(241)	-2.00 ± 16.05	-2	-49～93	[-4.03, 0.04]	p<0.001*
	最終測定	(380)	-1.47 ± 14.70	-1	-61～77	[-2.95, 0.02]	p<0.001*

・非劣性の許容幅

LDL-C : 9 mg/dL 以内の上昇

対応のある t 検定(片側)

* : p<0.025

4. 安全性指標の検討

Fig. 3 にリピトールTM錠から ATL-EE 錠への変更後の CPK, LDH, ALT, AST, HbA1c の推移を, Table 5 に安全性指標の検討 (臨床検査値の経時推移) 結果を示す. 安全性指標の CPK, LDH, ALT, AST, HbA1c の値に特異な変化は見られなかった.

5. 医療経済的検討

Table 6 に抽出された 476 例の患者背景及び保険

負担割合を示す. 患者の医療保険負担割合は 0%, 10% 及び 30% がそれぞれ 17 例, 221 例及び 238 例であった. それぞれの患者の用法・用量を調査し, リピトールTM錠から ATL-EE 錠への変更により実際に患者が負担した年間支払金額を算出した結果を Table 7 に示す. 先発医薬品から GE 薬に変更したことによる差額は平均で年間 2,292 円 (最小: 0 円, 最大: 16,249 円) であった.

Table 4 副次評価項目の非劣性の検討

項目	評価時期	(n)	mean ± S.D.	median	min ~ max	変化量 95%信頼区間	test
HDL-C (mg/dL)	測定値 切り替え時	(374)	50.1 ± 13.1	48	27 ~ 112		
	1 ヶ月	(97)	49.7 ± 13.8	48	28 ~ 91		
	2 ヶ月	(292)	49.6 ± 12.7	48	28 ~ 90		
	3 ヶ月	(133)	49.5 ± 14.5	48	24 ~ 95		
	4 ヶ月以降	(235)	47.5 ± 11.8	46	24 ~ 91		
	最終測定	(373)	49.2 ± 12.8	48	24 ~ 95		
	変化量 1 ヶ月	(97)	-1.23 ± 8.79	0	-56 ~ 12	[-3.00, 0.55]	p=0.001 *
	2 ヶ月	(292)	-0.42 ± 7.22	0	-66 ~ 38	[-1.25, 0.41]	p<0.001 *
	3 ヶ月	(133)	-0.53 ± 6.72	0	-17 ~ 23	[-1.68, 0.63]	p<0.001 *
	4 ヶ月以降	(235)	-2.19 ± 8.26	-2	-66 ~ 21	[-3.25, -1.13]	p<0.001 *
	最終測定	(373)	-0.99 ± 6.56	-1	-56 ~ 23	[-1.66, -0.32]	p<0.001 *
TC (mg/dL)	測定値 切り替え時	(71)	177.6 ± 32.4	181	107 ~ 282		
	1 ヶ月	(13)	172.4 ± 27.2	177	128 ~ 221		
	2 ヶ月	(52)	173.7 ± 30.5	172	108 ~ 268		
	3 ヶ月	(24)	182.8 ± 27.4	183	128 ~ 241		
	4 ヶ月以降	(50)	174.7 ± 32.0	176.5	115 ~ 270		
	最終測定	(71)	174.7 ± 30.1	175	108 ~ 268		
	変化量 1 ヶ月	(13)	-1.85 ± 16.24	0	-31 ~ 18	[-11.66, 7.97]	p=0.017 *
	2 ヶ月	(52)	-2.13 ± 19.08	-1	-69 ~ 39	[-7.45, 3.18]	p<0.001 *
	3 ヶ月	(24)	-2.38 ± 23.36	-3	-90 ~ 29	[-12.24, 7.49]	p=0.013 *
	4 ヶ月以降	(50)	-3.32 ± 19.99	-6	-46 ~ 72	[-9.00, 2.36]	p<0.001 *
	最終測定	(71)	-2.90 ± 19.91	-1	-90 ~ 39	[-7.61, 1.81]	p<0.001 *
TG (mg/dL)	測定値 切り替え時	(377)	137.3 ± 68.7	122	34 ~ 552		
	1 ヶ月	(98)	125.1 ± 54.7	115	35 ~ 414		
	2 ヶ月	(291)	136.9 ± 73.3	121	30 ~ 535		
	3 ヶ月	(134)	131.8 ± 52.9	125	40 ~ 303		
	4 ヶ月以降	(238)	135.8 ± 67.0	119	35 ~ 551		
	最終測定	(377)	134.3 ± 62.8	123	30 ~ 403		
	変化量 1 ヶ月	(98)	-3.23 ± 46.69	-1	-126 ~ 175	[-12.60, 6.13]	p<0.001 *
	2 ヶ月	(291)	-0.88 ± 60.08	1	-315 ~ 231	[-7.81, 6.05]	p<0.001 *
	3 ヶ月	(134)	-4.86 ± 54.30	-1	-333 ~ 155	[-14.14, 4.42]	p<0.001 *
	4 ヶ月以降	(238)	-2.32 ± 56.06	0	-173 ~ 225	[-9.48, 4.84]	p<0.001 *
	最終測定	(377)	-2.98 ± 58.17	0	-333 ~ 155	[-8.87, 2.91]	p<0.001 *

・非劣性の許容幅

HDL-C : 4 mg/dL 以内の低下

TC : 9 mg/dL 以内の上昇

TG : 14 mg/dL 以内の上昇

対応のある t 検定 (片側)

* : p<0.025

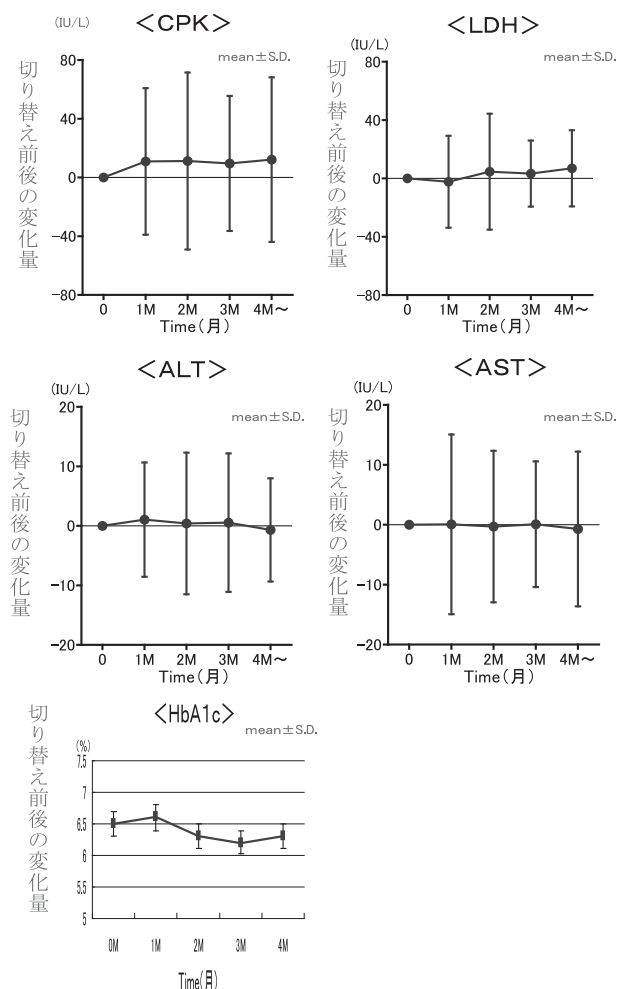


Fig. 3 先発医薬品から後発医薬品への切り替えに伴う CPK, LDH, ALT, AST 及び HbA1c の推移

考 察

2007年に日本動脈硬化学会から発表された「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版」⁴⁾では、従来の「高脂血症の診断基準」を「脂質異常症の診断基準」とし、脂質異常症動脈硬化性疾患リスクの高い集団のスクリーニングの診断基準として LDL-C 値 140 mg/dL 以上を採用するとともに、脂質異常の診断基準として LDL-C 値 140 mg/dL 以上、HDL-C 値 40 mg/dL 未満、TG 値 150 mg/dL 以上に設定している。今回我々の検討では、主要評価項目の非劣性検討として LDL-C を、副次評価項目の非劣性検討として HDL-C, TC, TG を指標とした。また、本剤の临床上特に注意を払うべき副作用としては、横紋筋融解症と肝障害が知られていることから、これらの副作用と関連性が深い CPK, LDH, ALT 及び AST を安全性の指標とし、さらに脂質管理状況による耐糖能への影響を評価するため

に HbA1c についても評価対象とした。

有効性の観点から、リピトールTM錠から ATL-EE 錠に切り替え後の LDL-C の平均値が、設定された非劣性の許容幅以内となり有意差を認めたことから、ATL-EE 錠がリピトールTM錠に臨床的に劣らないことが検証され、副次評価項目の HDL-C, TC, TG においても同様に非劣性が検証された。安全性の観点からは、切り替え前後において、CPK, LDH, ALT, AST, HbA1c の値に特異な変化は見られなかった。本試験で当初の目安として設定した症例数は 80 例であったが、安全性の問題点は少なく、探索的に重要な予後因子に基づいたグループ化した統計解析を実施することも考えて 476 例を集積した。主要評価項目については、通常の臨床試験からすると検出力は過剰であるため、信頼区間を中心とする推定に重点をおいた。

我々は先に、プラバスタチン製剤について、GE 薬の含量のばらつきが大きいとの報告⁵⁾があったこと、当院の医師からも臨床的に同等であることを臨床検査データによって示して欲しいとの要望があったことから、プラバスタチン製剤の GE 薬への切り替えに伴う治療学的な同等性を、臨床検査値により評価し報告した⁶⁾。その後も同様の報告⁷⁾もされていることから、GE 薬に対する医師の「不安」「不信」をなくすことは難しいものと推察される。また、GE 薬の品質、添加物などに言及した報告^{8,9)}もあるなかで、ATL-EE 錠は組成物特許の関係から先発のリピトールTM錠とは異なる結晶形を用いた製剤であり、生物学的な同等性は示されているものの、先発医薬品と GE 薬の治療学的な同等性を評価することは、医療関係者の GE 薬の品質に対する「不安」「不信」を払拭するとともに、GE 薬の使用推進においても重要である。

スタチン系製剤のように有効性・安全性の評価指標が明確な医薬品については、電子カルテ、薬剤部門システムから、臨床検査データを抽出・評価することにより、容易に先発医薬品と GE 薬の治療学的な同等性を評価することが可能であり、このような手法を用いて、先発医薬品と GE 薬の治療学的な同等性を評価し、GE 薬の有効性・安全性情報を医師にフィードバックすることは、医療関係者の GE 薬の品質に対する「不安」「不信」を払拭するとともに GE 薬の使用推進にもつながると思われる。

医療経済的検討として、患者の医療保険負担割合

Table 5 安全性指標の検討（臨床検査値の経時推移）

項目	評価時期	(n)	mean $\pm$ S.D.	median	min $\sim$ max	変化量 95%信頼区間
CPK (IU/L)	測定値 切り替え時	(207)	110.2 $\pm$ 63.6	94	24 $\sim$ 490	
	1 ヶ月	(56)	118.8 $\pm$ 84.4	97.5	22 $\sim$ 537	
	2 ヶ月	(153)	122.9 $\pm$ 77.4	101	18 $\sim$ 568	
	3 ヶ月	(79)	117.4 $\pm$ 78.0	105	30 $\sim$ 588	
	4 ヶ月以降	(127)	118.1 $\pm$ 82.6	103	33 $\sim$ 829	
	変化量 1 ヶ月	(56)	10.89 $\pm$ 49.90	1	-71 $\sim$ 220	[-2.47, 24.26]
	2 ヶ月	(153)	11.18 $\pm$ 60.26	9	-241 $\sim$ 318	[1.56, 20.81]
	3 ヶ月	(79)	9.53 $\pm$ 45.98	10	-182 $\sim$ 196	[-0.77, 19.83]
LDH (IU/L)	測定値 切り替え時	(225)	194.2 $\pm$ 43.6	187	90 $\sim$ 400	
	1 ヶ月	(66)	219.4 $\pm$ 53.2	211.5	151 $\sim$ 452	
	2 ヶ月	(163)	202.3 $\pm$ 56.6	194	102 $\sim$ 603	
	3 ヶ月	(91)	213.0 $\pm$ 55.3	203	123 $\sim$ 410	
	4 ヶ月以降	(129)	204.3 $\pm$ 49.0	196	93 $\sim$ 422	
	変化量 1 ヶ月	(66)	-2.35 $\pm$ 31.53	2.5	-97 $\sim$ 144	[-10.10, 5.40]
	2 ヶ月	(163)	4.61 $\pm$ 39.75	2	-91 $\sim$ 423	[-1.54, 10.76]
	3 ヶ月	(91)	3.25 $\pm$ 22.65	2	-101 $\sim$ 52	[-1.46, 7.97]
ALT (IU/L)	測定値 切り替え時	(387)	23.7 $\pm$ 14.8	20	4 $\sim$ 130	
	1 ヶ月	(124)	24.1 $\pm$ 17.8	20	8 $\sim$ 162	
	2 ヶ月	(301)	24.4 $\pm$ 18.5	19	5 $\sim$ 151	
	3 ヶ月	(153)	23.6 $\pm$ 15.0	20	6 $\sim$ 128	
	4 ヶ月以降	(248)	22.9 $\pm$ 13.6	19	5 $\sim$ 121	
	変化量 1 ヶ月	(124)	1.05 $\pm$ 9.61	1	-26 $\sim$ 50	[-0.66, 2.76]
	2 ヶ月	(301)	0.40 $\pm$ 11.90	0	-34 $\sim$ 95	[-0.95, 1.75]
	3 ヶ月	(153)	0.54 $\pm$ 11.63	0	-31 $\sim$ 84	[-1.32, 2.39]
AST (IU/L)	測定値 切り替え時	(387)	24.2 $\pm$ 15.9	22	12 $\sim$ 291	
	1 ヶ月	(124)	25.3 $\pm$ 14.8	22	11 $\sim$ 148	
	2 ヶ月	(301)	24.2 $\pm$ 11.5	22	10 $\sim$ 121	
	3 ヶ月	(153)	25.2 $\pm$ 17.7	21	9 $\sim$ 209	
	4 ヶ月以降	(248)	23.3 $\pm$ 9.0	21	12 $\sim$ 109	
	変化量 1 ヶ月	(124)	0.06 $\pm$ 15.00	0	-143 $\sim$ 59	[-2.60, 2.73]
	2 ヶ月	(301)	-0.31 $\pm$ 12.64	0	-184 $\sim$ 42	[-1.74, 1.13]
	3 ヶ月	(153)	0.08 $\pm$ 10.49	0	-82 $\sim$ 57	[-1.60, 1.75]
HbA1c (%)	測定値 切り替え時	(120)	6.5 $\pm$ 0.8	6.35	5.2 $\sim$ 9.9	
	1 ヶ月	(30)	6.6 $\pm$ 1.1	6.3	5.3 $\sim$ 9.5	
	2 ヶ月	(99)	6.3 $\pm$ 0.7	6.2	5.1 $\sim$ 8.8	
	3 ヶ月	(37)	6.2 $\pm$ 0.7	6.2	5.2 $\sim$ 8.1	
	4 ヶ月以降	(55)	6.3 $\pm$ 0.7	6.2	5.2 $\sim$ 8.3	
	変化量 1 ヶ月	(30)	-0.07 $\pm$ 0.26	-0.1	-0.6 $\sim$ 0.5	[-0.16, 0.03]
	2 ヶ月	(99)	-0.19 $\pm$ 0.33	-0.1	-1.6 $\sim$ 0.3	[-0.25, -0.12]
	3 ヶ月	(37)	-0.26 $\pm$ 0.55	-0.2	-2.1 $\sim$ 0.6	[-0.45, -0.08]
	4 ヶ月以降	(55)	-0.35 $\pm$ 0.47	-0.2	-2.1 $\sim$ 0.4	[-0.48, -0.22]

Table 6 医療経済的検討の対象症例の患者背景 () : %

項目	区分	476 症例
性別	男	249 (52.2)
	女	227 (47.7)
年齢	～ 59 歳	77 (16.2)
	60 ～ 69 歳	155 (32.6)
	70 ～ 79 歳	168 (35.3)
	80 歳～	76 (15.9)
	mean ± S.D.	69.6 ± 10.2
	min ～ max	37 ～ 93
保険負担割合	負担なし	17 (3.6)
	1 割負担	221 (46.4)
	3 割負担	238 (50.0)

Table 7 先発医薬品から後発医薬品への切り替えに伴う医療費軽減

	1 日薬価差	年間薬価差	支払金額差
平均 (円)	32.6	11,907.0	2,292.0
min (円)	19.3	7,044.5	0.0
max (円)	148.4	54,166.0	16,249.0

1 日服用量内訳

1 日服用量	症例数
5 mg 1 錠	176
10 mg 1 錠	275
10 mg 2 錠	24
10 mg 4 錠	1
	476 例

保険負担割合内訳

保険負担割合	症例数
負担なし	17
1 割負担	221
3 割負担	238
	476 例

及び患者がリピートTM錠またはATL-EE錠に費やした医療費を調査した結果、先発医薬品からGE薬に変更したことによる差額は平均で年間2,292円、最大で16,249円であった。差額が平均で年間2,292円であったことを如何に評価すればよいのかについては、年間の薬剤費負担額は少ないかもしれないが、ほとんどの脂質異常患者がスタチン系薬剤を継続して服用していることを考慮すると、長期的な観

点から、患者個々の薬剤費削減効果は大きいと思われる。加えて、家族性高コレステロール血症で重症の場合には1日40mgまで増量されることから、1日40mg服用した場合には年間16,249円の薬剤費が減少することとなり、患者の医療費負担減額に大いに貢献できると思われる。このように、リピートTM錠からATL-EE錠に切り替えた際の、実際に患者が負担した薬剤費を算出し医療費軽減効果が明示できたことは、GE薬の更なる使用促進に寄与できるものと考ええる。

謝辞

本研究を遂行するにあたっては、エルメッドエーザイ株式会社ならびにエスオーシー株式会社の協力を得た。ここに謝意を表する。

引用文献

- 1) 後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進について。厚生労働省ウェブページ。http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatsu-iyaku/index.htm¹⁾（参照 2013-04-01）
- 2) リピートル（アトルバスタチンカルシウム水和物）に関する資料。独立行政法人医薬品医療機器総合機構ウェブページ。http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g000301/27ctdp_287-508.pdf（参照 2013-04-01）
- 3) 丹後俊郎。臨床検査への統計学。東京：朝倉書店；1986. p.153-5.
- 4) 日本動脈硬化学会。動脈硬化性疾患予防ガイドライン。東京：恒陽社；2007.
- 5) 中村敏明，福岡美紀，萱野勇一郎ほか。後発医薬品の生物学的同等性試験における試験間差。医療薬学，2005；31：158-63.
- 6) 田辺公一，竹内都子，池崎友明ほか。プラバスタチン製剤の後発医薬品（メバン錠TM）への切り替えに伴う治療学的同等性に関するレトロスペクティブ解析。医療薬学，2008；34：347-54.
- 7) 鈴木正論，大西潤，森崎くりみほか。プラバスタチンNa錠の後発医薬品への切り替えに伴う臨床検査値に基づく臨床効果の評価および安全性評価。医療薬学，2011；37：449-55.
- 8) 緒方宏泰。ジェネリック医薬品を取り巻く諸問題と医薬品の同等性についての考え方。薬局，2012；63：97-108.
- 9) 四方田千佳子。製剤設計と添加物の影響。薬局，2013；63：112-5.