

保険薬局委員会からの調査・研究へのご参加のお願い

保険薬局委員会ではワーキンググループを立ち上げ、以下の調査研究の計画を立てました。参加いただける薬局、企業を募ります。

2011年6月11日

調査解析計画 (Ver.2.1)

題名：高血圧治療における降圧配合剤の使用とその有用性に関する検討

目的

最新の高血圧治療ガイドライン (JSH2009) によると、高血圧治療において十分な血圧管理を行うためには作用機序の異なる降圧剤を組み合わせるよう推奨されている。しかし、高血圧患者には複数の合併症を有しているものも多く、服用薬数が増えることによる飲み合わせや飲み間違いの危険性が高くなる。そこで近年、患者の利便性を考えた降圧配合剤が数多く販売されるようになった。2011年3月現在、市販されている降圧配合剤は「ARBと利尿剤」と「ARBとCa拮抗剤」という2通りの組み合わせがある (下図)。特に、「ARBとCa拮抗剤」の配合剤には、新医薬品として14日分の処方日数制限が課せられていたが、それが2010年12月10日に解除されたことを受け、その処方数が大幅に増加している。

	商品名	一般名	発売 (承認) 年月
ARB/利尿剤	プレミネント配合錠	ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド (HCTZ)	2006年12月 (2009年9月薬価収載)
	コディオ配合錠 MD/EX	カンデサルタンシレキセチル/HCTZ	2009年3月
	エカード配合錠 LD/HD	バルサルタン/HCTZ	2009年3月
	ミコンビ配合錠 AP/BP	テルミサルタン/HCTZ	2009年6月
ARB/Ca 拮抗剤	エックスフォージ配合錠	バルサルタン/アムロジピン	2010年4月
	レザルタス配合錠 LD/HD	オルメサルタンメドキシミル/アゼルニジピン	2010年4月
	ユニシア配合錠 LD/HD	カンデサルタン/アムロジピン	2010年6月
	ミカムロ配合錠 AP	テルミサルタン/アムロジピン	2010年10月

配合剤が新しく処方される場合にはおおまかに①すでにARBとCa拮抗剤またはARBと利尿剤が処方されていたものが配合剤にまとめられる場合、②ARB、Ca拮抗剤、利尿剤のどれかが処方

されていたが、降圧効果が不十分であったために配合剤に変更となる場合（つまり処方追加）の2通りが考えられる。処方日数制限が解除された直後には、①の理由、つまりは患者における医療上の必要性以外の理由に大きく寄与する配合剤処方が増加すると考えられる。そこで、この機会を利用して、本研究では降圧配合剤への切り替えが、本来の目的である患者の利便性の向上につながるのかを検討することにした（これを政策変更の機会を利用した「社会的実験」という）。具体的には、降圧配合剤の使用前後における服用アドヒアランス、服用薬剤数、薬剤費用を比較し、その変化が降圧配合剤未使用者とどのように異なるのかを比較検討することとした。

研究仮説：ARB/利尿剤もしくはARB/Ca拮抗剤の配合剤処方によって服用薬剤数と医療費の削減、並びにそれによる服薬アドヒアランスの改善が期待できる。

方法

1) データベース

2009年12月1日～2012年2月28日までの2年3ヶ月分の調剤レセプトを使用する。なお、個人IDにて各個人の調剤レセプトをリンクし、継続的な処方内容がわかるようにする。

2) 対象患者

18歳以上で、利尿剤、Ca拮抗剤、ACE、ARBなどの降圧薬をウインドウ期（2010年12月1日から2011年2月28日の3ヶ月間）をはさみ2年以上継続して処方されている患者（調剤記録から判断する）。特に、併用療法が必要な患者に限定しない。

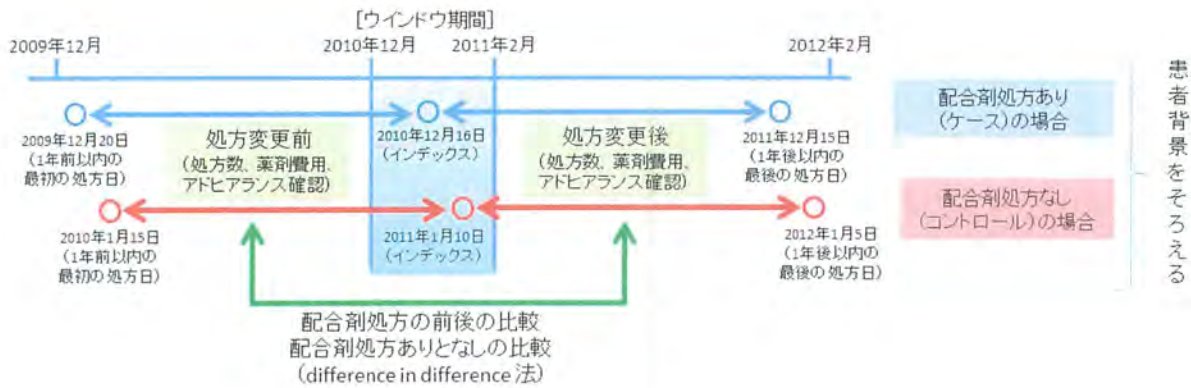
ただし、評価項目の判定に影響すると考えられるので次の患者は除外する。

- ① アドヒアランス改善のため一包化処方を受けている患者（診療報酬から判断）
- ② 「ウインドウ期間」以外に降圧配合剤への切り替えが行われた患者
- ③ 薬歴等に特に理由が記載されておらず、途中3ヶ月以上処方記録がない患者

3) ケースとコントロールの定義

本研究では、処方日数制限が解除されたことによる配合剤への切り替え症例を定義するために2010年12月1日から2011年2月28日の3ヶ月間を「ウインドウ期間」と定義し、この期間内にARB/利尿剤もしくはARB/Ca拮抗剤の配合剤が新たに処方された患者をケースとして選択する。期間中最初に配合剤が処方された日をインデックス日と定義する。

比較対照（コントロール）としては、「ウインドウ期間」に配合剤以外の降圧薬（利尿剤、Ca拮抗剤、ACE、ARBなど）が処方された患者を選択する。同様に期間中最初の処方日をインデックス日と定義する。ケースとコントロールの患者背景をそろえるために「ウインドウ期間」前における高血圧の程度や合併症の有無などで調整を行う（後述）。



4) 評価項目

インデックス日の一年前以内の最初の処方日からの期間を「処方変更前」、インデックス日の一年後以内の最後の処方日までの期間を「処方変更後」と定義する。それぞれ前後一年間における下記の項目について測定する。

- ① 服薬アドヒアランス (MPRで測定、後述)
- ② 患者が同時に服用していると考えられる内服薬剤数 (降圧剤以外の内服薬も含む)
- ③ 薬剤費用 (年間の総薬剤料、降圧剤の薬剤料など)
- ④ 配合剤を処方された患者のその後の変更内容 (配合剤から単剤への再変更など)

なお、本研究開始時に処方変更後一年間のデータが得られない可能性があるため、予備検討としてデータ入手可能な期間における上記項目を測定し、それを処方変更前と比較する。

5) その他の測定項目

患者の背景因子として、処方変更前の調剤レセプトを用いて次のように定義する。

高血圧の程度：服用している降圧剤の数から単剤治療、2剤治療、3剤以上治療の3群に分類する。降圧剤の定義は別途定める薬剤コードによる。

合併症：降圧剤以外の薬剤処方の有無で判断する。薬剤は「薬効分類番号 (3桁)」でグループ化し、発現頻度の高い (上位10~20) のものを選択する。たとえば、薬効分類コード「113」の薬剤処方がある患者はてんかん有、「396」の薬剤処方がある患者は糖尿病有と判断する。なお、この薬効分類については処方実態をみながらグループ分けを最終的に決定する。

その他、年齢 (5歳区分)、性別、地域 (もしくは薬局グループ)、医療機関や処方医の属性など、評価項目に影響を与えられとされる項目を測定する。

6) 服薬アドヒアランスの測定

処方記録と処方日数から、MPR: Medication Possession Ratioを計算する。具体的には、処方変更前、処方変更後それぞれにおいて、処方日数の合計をインデックス日までの日数で割って計算する。一年間に処方された降圧配合剤が300日分、追跡期間が360日の場合、MPRは $300/360=0.83$ となる。単剤による併用療法は薬剤毎に計算しMPRの大きい方を採用する。MPRが0.8以上の場合を服用アドヒアランスは良好と判断する。

なお、他の調剤薬局からの薬剤処方を受けたため、本来は降圧剤治療を継続しているのに計算上MPRが低くなる可能性も否定できない。この場合、除外基準で示したように途中で3ヶ月以上処方記録がない患者は除外するとともに、このケースに該当すると考えられる患者の場合は、薬歴簿な

どに戻って実態調査を行い、必要な調整を行う（努力規定）。

7) 解析方法

Difference in Differences Analysis（差分の差分法）を用いて配合剤への切り替えの影響を確認する。具体的には配合剤使用群の変化の差から単剤併用分の変化の差を計算することによって、配合剤の切り替え以外の要因を排除する。患者背景の違いを調整するためマッチング、層別解析、多変量解析などの統計的手法を検討する。有意水準は 5%として、統計解析プログラム（SAS）を用いて解析を行う。

倫理的配慮

本研究は明治薬科大学倫理審査委員会の承認を得てから実施する。なお、個人を識別できるような情報を持たない既存データを利用して解析を行うため、患者個人からの同意は取得しない。また、本研究に用いる調剤レセプトは、解析担当者のみがアクセスできる記録媒体に保管し、研究終了時には破棄する。

データの提供

日本アプライド・セラピューティックス学会保険薬局委員会に属する保険薬局（グループ）のうち本調査研究に協力可能な施設よりデータ提供をお願いする（2011年6月時点で、日本調剤、ファーマホールディングス、エイトライフの3社の内諾を得ている）。データ提供の範囲については、あらかじめ各調剤薬局と協議して決定し、具体的な内容については文書にとりまとめる。別添としてデータベース作成のためのコードブック案を参照のこと。なお、データ提供にあたり秘密保守義務契約の締結および競合他社への配慮を行う。

費用負担

本研究は日本アプライド・セラピューティックス学会保険薬局委員会の研究活動として実施する。データ抽出並びに解析にかかる費用を確保するため、広く公的資金の獲得に努力する。

研究成果の発表

2011年11月下旬をめぐりに中間解析結果をまとめる（パイロット研究として）。また、その成果を翌年のアプライドセラピューティックス学会で報告することで、より多くの保険薬局の参加を求める。最終解析結果は学会報告並びに学術論文として発表する。

参考文献

1. 高血圧治療ガイドライン（JSH2009）
2. 中医協資料（2010年11月26日）新医薬品の処方日数制限の取り扱いについて
3. Zeng F, Patel BV, Andrews L, Frech-Tamas F, Rudolph AE. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin.* 2010 Dec;26(12):2877-87.
4. Patel BV, Remigio-Baker RA, Thiebaud P, Preblich R, Plauschinat C. Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy. *BMC Fam Pract.* 2008 Nov 6;9:61.
5. Zeng F, An JJ, Scully R, Barrington C, Patel BV, Nichol MB. The impact of value-based benefit

design on adherence to diabetes medications: a propensity score-weighted difference in difference evaluation. Value Health. 2010 Sep-Oct;13(6):846-52.

注：本研究においては、「2010年12月1日から2011年2月28日の3ヶ月間を「ウインドウ期間」と定義し、この期間内にARB/利尿剤もしくはARB/Ca拮抗剤の配合剤が新たに処方された患者をケースとして選択する。同時に、比較対照（コントロール）としては、「ウインドウ期間」に配合剤以外の降圧薬（利尿剤、Ca拮抗剤、ACE、ARBなど）が処方された患者を選択する。」としています。日本調剤、ファーマホールディングス、エイトライフの3社のご協力のもと、基本計画を立案し、予備的な調査を開始しています。本調査に進むに当たり、更に、保険薬局、企業のご参加をお願いします。

ご協力していただける保険薬局、企業では、両群の患者データのご提供以外に、対象患者データのみのご提供、あるいは、比較対照（コントロール）に該当する患者データのみのご提供でも構いません。

ご連絡は、メールで、学会事務局をお願いいたします。

E-mailアドレス: ats@mycom.co.jp