

オキサリプラチンの先発医薬品と後発医薬品の 治療学的安全性の比較

大分大学医学部附属病院薬剤部

佐藤 雄己* 大山 展弘 小野 寛之
天田 耕平 中原 良介 伊東 弘樹

COMPARISON OF THERAPEUTIC SAFETY OF OXALIPLATIN BETWEEN BRANDED PRODUCTS AND GENERIC PRODUCTS

Yuhki SATO*, Nobuhiro OYAMA, Hiroyuki ONO, Kohei AMADA,
Ryosuke NAKAHARA and Hiroki ITOH

Department of Clinical Pharmacy, Oita University Hospital
1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Yufu-shi, Oita, 879-5593, Japan

要 旨

後発医薬品は、患者の負担軽減および医療保険財政の改善に寄与することから年々普及している。しかし、先発医薬品と後発医薬品間の比較検討を行った報告は未だ少なく、有害事象発現率などにどのような差が生じるかといったエビデンスに乏しいのが現状である。オキサリプラチンは大腸癌、膀胱癌、胃癌、等において、高い有効性から汎用される抗悪性腫瘍剤であるが、過敏症、骨髄抑制、末梢神経障害等の種々の有害事象が高発現することが知られている。今回、オキサリプラチンの先発医薬品と後発医薬品の有害事象の発現率について調査した。その結果、先発医薬品と後発医薬品で有害事象の発現率などに差異はなく、同等に使用できる可能性が示唆された。後発医薬品の採用を検討する際には、有害事象の発現率のみならず患者の経済的負担の軽減、調剤者を始めとする医療従事者の被曝リスクの軽減を考慮する必要があると考えられた。

緒 言

後発医薬品の普及は、患者の負担軽減および医療保険財政の改善に資することなどから、厚生労働省では2009年10月に「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」¹⁾を策定し、総合的な取り組みを開始した。2012年4月の診療報酬改定にお

いて、引き続き後発医薬品の使用促進のための環境整備が行われ、2013年4月には、「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が策定された²⁾。さらに、「経済財政運営と改革の基本方針」(骨太の方針)では、2017年に後発医薬品の数量シェアを70%以上とするとともに、2018年度から2020年度末までの間のなるべく早い時期に80%以

* : 〒 879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地 E-mail: syuhki@oita-u.ac.jp

表1 調査対象としたオキサリプラチンの後発医薬品の比較

		先発医薬品			後発医薬品		
有効成分		オキサリプラチン					
薬効分類		悪性腫瘍剤					
規 格		50 mg	100 mg	200 mg	50 mg	100 mg	200 mg
薬価 (円)		27,923	51,378	93,955	12,276	23,125	40,613
規制区分		毒薬・処方箋医薬品					
貯 法		室温保存					
製造承認年月日		2009年8月20日		2012年8月22日	2014年8月15日		2015年8月17日
効能・効果		治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌, 結腸癌における術後補助化学療法, 治療切除不能な膵癌, 胃癌					
製品の 性 状	pH	pH 4.0 ~ 7.0					
	添加物	な し			酒石酸 0.3 mg 水酸化ナトリウム 0.123 mg	酒石酸 0.6 mg 水酸化ナトリウム 0.246 mg	酒石酸 1.2 mg 水酸化ナトリウム 0.492 mg
	浸透圧比	約 0.04					
性状・外観		無色透明の液					
特 徴		—			オンコテイン™を施したバイアル		

2016年9月1日現在

上とする, 新たな数量シェア目標を掲げており³⁾, 後発医薬品の普及のため, 行政・医療関係者・医薬品業界など国全体で取り組む様相となっている。大分大学医学部附属病院(以下, 当院)においても, 後発医薬品の採用を検討する重点的な会議を開催するなど, 徐々にその採用割合が増加している。

後発医薬品は治療学的に先発医薬品と同等であるとする報告もあるが^{4)~6)}, 日本の後発医薬品の使用は, 欧米諸国と比較して進んでいない現状がある。その要因の1つに, 医療関係者の間で, 後発医薬品の品質や情報提供, 安定供給に対する不安が払拭されていないということが挙げられる。先発医薬品と後発医薬品の安全性の同等性を検証した報告は徐々に散見されているものの, その報告は少なく, 有害事象発現率などにどのような差が生じるかといったエビデンスに乏しい。特に, 抗悪性腫瘍剤の場合, 先発医薬品と後発医薬品間の治療学的安全性に差異があれば, 中止や減量による治療効果, さらに患者QOLに影響を与える可能性があることから, 後発医薬品の普及のためにもそのエビデンスの構築が望まれている。オキサリプラチンは大腸癌, 膵癌, 胃癌等において, 高い有効性から汎用される抗悪性腫瘍剤であるが, 過敏症, 骨髄抑制, 末梢神経障害等の種々の有害事象が高発現することが知られている。当院では, 医薬品情報量, 製剤学的特性や価格等を総合的に判断し, オキサリプラチンの先発医薬品

品から後発医薬品への採用切り替えを実施した。そこで今回, 切り替えの妥当性を検証するため, オキサリプラチンの先発医薬品と後発医薬品の有害事象発現率について調査した。

方 法

1. 調査対象薬

オキサリプラチンの先発医薬品(エルプラット®点滴静注液: ヤクルト本社)および後発医薬品(オキサリプラチン点滴静注液「ホスピーラ」®: 持田製薬株式会社)を調査対象薬とした(表1)。

2. 調査対象例

調査対象期間として電子カルテ(MegaOak: NEC)情報を基に, 当院にて先発医薬品から後発医薬品へ切り替えられた2015年3月1日の前後3カ月間(2015年12月1日から2016年5月31日まで)とし, 先発医薬品および後発医薬品が投与された患者とした。ただし, 調査対象期間に先発医薬品もしくは後発医薬品のいずれかのみ投与された患者は調査対象より除外した。

調査期間内にオキサリプラチンが投与された患者は14名であった。そのうち先発医薬品から後発医薬品へ変更後に, 継続してオキサリプラチンが投与された患者は12名であった。

3. 治療学的安全性評価

治療学的安全性評価の指標として, 血液毒性に関

表2 患者背景

性別 (男/女)	8/4	
年齢 (歳), 中央値 (範囲)	59 (52-74)	
体表面積 (m ²), 平均値 ± 標準偏差	1.59 ± 0.13	
検査値, 平均値 ± 標準偏差	AST (IU/L)	19.2 ± 5.2
	ALT (IU/L)	19.1 ± 10.1
	BUN (mg/dL)	21.2 ± 8.7
	Scr (mg/dL)	0.6 ± 0.2
1人あたり総投与量 (mg), 中央値 (範囲)	先発医薬品	220 (120-320)
	後発医薬品	152 (110-220)
1人あたり総投与回数, 中央値 (範囲)	先発医薬品	3 (1-6)
	後発医薬品	3 (1-5)
癌腫・レジメン	大腸癌・mFOLFOX	12

AST: アスパラギン酸アミノ基転移酵素 ALT: アラニンアミノ基転移酵素 BUN: 尿素窒素
Scr: 血清クレアチニン mFOLFOX: L-OHP+5Fu+1-LV

しては、オキサリプラチン投与開始後7～14日目の血液検査値をもとに Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 (CTCAE, ver 4.0) に従い評価した。非血液毒性に関しても同様に、評価を行った。なお、評価時期に関しては、調査対象期間に2コース以上のレジメンを施行された患者では2コース目に、1コースのみレジメン施行された患者では1コース目にそれぞれ評価した。

4. 倫理的配慮

本研究の実施にあたっては当院の倫理審査委員会の承認を得た(承認番号: 880)。「疫学的研究に関する倫理指針」に従い、後ろ向き調査対象患者からの同意取得は行わないものとした。ただし、個人情報取り扱いには十分注意した。

5. 利益相反

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

6. 統計処理

統計学的手法は、必要に応じて χ^2 検定、Wilcoxonの順位和検定およびStudent's t-testを用い、有意水準5%とした。

結 果

1. 患者背景

調査対象12名の患者背景を表2に示す。対象患者は男性8名、女性4名で、年齢中央値は59歳、癌腫として大腸癌12名であり、1人あたりの総投

与量および総投与回数について先発医薬品と後発医薬品間の総投与量および総投与回数に有意差は認められなかった(それぞれ $p > 0.05$)。

2. 後発医薬品の治療学的安全性評価

対象患者12名において、先発医薬品から後発医薬品への変更前後で発現した血液毒性および非血液毒性の発現状況を表3に示す。血液毒性および非血液毒性ともに、Grade 2以上の有害事象の発現率は、後発医薬品間で有意差は認められなかった。また、投与期間中、G-CSF製剤を投与した患者は12名中1名であり、変更前後における平均投与回数に有意差は認められなかった。

考 察

今回の調査結果より、オキサリプラチンの先発医薬品と後発医薬品について変更前後における有害事象の発現率などに差異は認められなかった。

オキサリプラチンは大腸癌などの癌腫に汎用され、高い有効性が報告されているが、骨髄抑制(白血球減少・好中球減少・ヘモグロビン減少など)、消化器症状(悪心・嘔吐・食欲不振など)、過敏症および末梢神経障害といった種々の有害事象が高発現することが知られている。抗悪性腫瘍剤の後発医薬品に関しては、有効性や安全性に対する疑問が未だ問題視されている現状がある。患者負担および医療保険財政上の観点から、後発医薬品の使用促進を進めていくためには、後発医薬品の品質に対する信頼性を向上させ、医療現場に定着させることが重要

表3 先発医薬品と後発医薬品の治療学的安全性の比較

		先発医薬品 (n = 12)				後発医薬品 (n = 12)				P 値
		Grade 2 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 2 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
血液毒性	白血球減少	0%				0%	1			1.00
	好中球減少	0%	1			0%	1			1.00
	血小板減少	8.3%	2	1		16.6%	3	2		0.99
	総ビリルビン上昇	8.3%		1		0%	2			0.88
	赤血球減少	0%	6			8.3%	4	1		0.76
非血液毒性	発熱	8.3%		1		0%				0.92
	疲労	8.3%	2		1	0%	2			0.91
	皮疹	8.3%	1	1		8.3%		1		1.00
	食欲不振	0%	2			0%	2			1.00
	末梢神経障害	0%	5			0%	4			1.00
	便秘	33.3%		4		16.6%		2		0.65

※ Grade 2 以上の比較は χ^2 検定により実施

な課題となる。注射薬の後発医薬品のなかには添加物が異なる薬剤があり、予測できない副作用を起こす可能性も否定できない。本研究の対象の医薬品においても、添加物および曝露防止を目的とした製剤学的工夫・薬価など異なる点がある。表1に示したように先発医薬品に添加物はないものの、後発医薬品には添加物が添加されていた。しかしながら、今回の調査結果では、対象症例全例において、変更前後で過敏症発現は認められず、また Grade 2 以上の有害事象の発現率に有意な差は認められなかったことから、先発医薬品および後発医薬品は治療学的安全性面では同等である可能性が考えられた。観察期間中に使用された製剤は、いずれの後発品においても同一ロットでかつ製剤特性を検討したものと同一であったことから、ロット間の影響は少ないと考えられる。しかしながら、本調査における有害事象は、先発医薬品および後発医薬品ともに投与後3カ月間に発現する急性毒性であって、末梢神経障害などの蓄積毒性は含まれていない。そのため、今後、対象期間を延長して調査する必要がある。

今回の調査により、先発医薬品と後発医薬品間に治療的安全性面上の有意な差はみられなかった。さらに、先発医薬品と比較して安価な後発医薬品は、安全性を損なうことなく、経済上の負担の軽減に寄与できると推察された。ごく最近、中原らがタキサン系抗悪性腫瘍剤ドセタキセル水和物の先発医薬品と後発医薬品の安全性を比較し、有意な差がなかったと報告した⁷⁾。また、小野らは後発医薬品間の比

較も行い、安全性の点で有意差がなかったと報告した⁸⁾。この報告のように、有用な情報が圧倒的に不足している後発医薬品に関しては、いくつかの限界はあるものの、その限界を理解した上で本調査のような後ろ向き調査を引き続き行うことは、薬剤師が医薬品情報活動を行ううえで、有用であると考えられる。特に抗悪性腫瘍剤については、後発医薬品間の治療学的安全性を比較した報告は他の薬剤に比較し少なく⁹⁾、より安価な後発医薬品の増加が予測される現状において、本調査の結果は意義深いものと考えられる。

本研究のリミテーションとして、検出力80%とした際の、目標症例数40例に到達していない。さらに、調査対象患者の合併症や併用薬が考慮されていない。また、本研究は単施設での調査である。したがって、さらなる症例の集積と、一定の患者背景、がん腫やレジメンなどを対象とした前向きな多施設共同研究の実施が望まれる。

結 論

今回の結果より、治療学的安全性の観点からは、今回検討に供したオキサリプラチンの先発医薬品と後発医薬品間に有意な差は認められなかった。本調査においては、対象症例の先発医薬品から後発医薬品への切り替え前後でレトロスペクティブに検討しているため、今後さらなる症例の集積を行い、前向きな検討を行っていく必要があると考えられる。

引用文献

- 1) 厚生労働省医政局：後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて。 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html> (2015年9月1日アクセス)
 - 2) 厚生労働省医政局：「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr.html> (2016年9月5日アクセス)
 - 3) 厚生労働省医政局：「後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進について」 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatusiyaku/ (2016年9月5日アクセス)
 - 4) 木村康浩, 大浜 修, 土井穂波, 柴田ゆうか, 木平健治：注射用セファゾリンナトリウム製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較。 医療薬学 2008 ; **34** ; 573-7.
 - 5) 相宮光二, 宮川慶子, 林 誠, 長岡宏一, 阿部康治, 北 俊之：注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムにおける後発医薬品（スルバシリン静注用 1.5 g）の先発医薬品に対する治療学的同等性の検討—呼吸器感染症患者を対象としたレトロスペクティブ解析による評価—。 医療薬学 2010 ; **36** ; 469-75.
 - 6) 相宮光二, 宮澤憲治, 林 誠, 山谷明正, 北 俊之：注射用シプロフロキサシンにおける後発医薬品の先発医薬品に対する治療学的同等性の検討—呼吸器感染症患者を対象としたレトロスペクティブ解析による評価—。 日本病院薬剤師会雑誌 2012 ; **48** ; 745-8.
 - 7) 中原良介, 佐藤雄己, 伊東健太郎, 伊東弘樹：ドセタキセル水和物の先発医薬品から後発医薬品への切り替えにおける安全性の比較検討。 日本病院薬剤師会雑誌 2015 ; **51** ; 220-4.
 - 8) Ono H, Sato Y, Oyama N, Nakahara R, Kuranari M, Itoh H: Comparison of formulation property and therapeutic safety of paclitaxel between generic products. *Jpn J Drug Inform* 2016; **18**: 7-12.
 - 9) Fujii H, Iihara H, Yasuda K, Matsuura K, Takahashi T, Yoshida K, Itoh Y: Evaluation of efficacy and safety of generic levofolinate in patients who received colorectal cancer chemotherapy. *Medical Oncol* 2011; **28**: 488-93.
-