

プラバスタチン製剤先発医薬品と後発医薬品における 臨床効果の比較

國領俊之^{*1}, 松本名美¹, 菅原義生¹, 山田 衆²

公立甲賀病院薬剤科¹, 同内科²

Comparison of Clinical Efficacy and Safety of Generic Pravastatin Sodium with Those of Branded Product

Toshiyuki Kokuryo^{*1}, Nami Matsumoto¹, Yoshio Sugahara¹ and Shu Yamada²

Department of Pharmacy¹ and Department of Internal Medicine²,
Kohka Public Hospital

[Received March 27, 2006]
[Accepted June 19, 2006]

In the present study, we retrospectively evaluated the efficacy and safety of pravastatin sodium after switching from the branded product to a generic. Our subjects were 27 type II diabetes mellitus patients aged 52-87 years with hyperlipidemia as a complication, who received the branded product for 12 weeks and were followed up for more than 12 weeks after switching to the generic product.

No significant differences were noted between the branded and generic products as regards serum lipids, creatine phosphokinase (measured in 6 patients), or biochemical parameters of hepatic and renal function. We may therefore conclude that the branded and generic pravastatin administered in this study had similar efficacy and safety profiles.

Key words — pravastatin, brand, generic, efficacy, safety

緒 言

近年、高騰する医療費が社会問題となっているなかで、後発医薬品使用による医療費抑制効果が期待されている¹⁾。しかし、後発医薬品の使用に際して、後発医薬品の情報量が先発医薬品に比べて少ない²⁾ことや、銘柄間の品質や情報の質に差異があること³⁻⁶⁾が問題視されている。また、先発医薬品から後発医薬品への切り替えによって臨床効果が減弱した例^{7,8)}や、副作用が発現した症例^{9,10)}等の報告は、後発医薬品が先発医薬品と同一のものではないことを示している。

以前、われわれは、高脂血症治療薬プラバスタチン製剤の先発医薬品から公立甲賀病院(以下、当院と略す)採用の某社後発医薬品への切り替え後4週間の臨床効果について報告した¹¹⁾。しかし、先発医薬品と後発医薬品の切り替え時に休薬期間が設定されていなかったことから、切り替え後4週間では両薬剤の臨床効果を分離評価するには不十分である可能性が考えられた。そこで、本

検討では、さらに後発医薬品切り替え約12週後の後発医薬品の有効性および安全性について先発医薬品とレトロスペクティブに比較検討を行ったので報告する。

方 法

1. 対象患者

2005年3月～12月に当院糖尿病外来において、プラバスタチン先発医薬品から当院採用の某社後発医薬品への処方変更の同意が得られた2型糖尿病患者35人のうち、少なくとも12週間両薬剤が継続投与された患者を対象とした。当該患者のうち、糖尿病以外で血清脂質値に影響を与えるとされる疾患¹²⁾または薬剤¹³⁾服用患者7人(甲状腺機能亢進症2人、甲状腺腫1人、甲状腺機能低下症3人、ステロイド内服中2人、1人重複項目あり)は除外した。しかし、血清脂質値に影響を与えると思われる薬剤を同投与量で長期間継続服用している患者は血清脂質への影響も安定しているものと仮定し、評価対象患者に含めた。また、後発医薬品に切り替え後12週経過以前

* 滋賀県甲賀市水口町鹿深3-39; 3-39, Rokushin, Minakuchi-cho, Kohka-shi, Shiga, 528-0014 Japan

に当院に来院しなくなった患者1人は対象患者から除外した。解析した時点での後発医薬品服用期間は平均107日(91~182日)であり、先発医薬品服用期間はすべての症例で12週間以上であることを確認した。対象患者のプラバスタチン投与量は評価期間中全症例10mg/dayであり、投与量の増減はなかった。対象となった患者背景をTable 1に示す。

なお、本研究は、発表に際して当院倫理委員会の承認を得ている。

2. 評価項目

以下の評価項目は、先発医薬品、後発医薬品ともに服用期間12週間以上を経過した時点で評価した。

先発医薬品から後発医薬品処方への切り替え前後の有効性指標値として、血清脂質検査値〔総コレステロール値(TC)、トリグリセライド値(TG)、HDL コレステロール値(HDL-C)、LDL コレステロール値(LDL-C)]を、安全性指標値として肝機能検査値〔総ビリルビン値(T-Bil)、アルカリホスファターゼ値(ALP)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ値(γ -GTP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ値(ALT)]、腎機能検査値〔血中尿素窒素値(BUN)、血清クレアチニン値(Scr)]および横紋筋融解症の指標値であるクレアチンホスホキナーゼ値(CPK)を比較検討した。評価期間中の耐糖能の指標としてヘモグロビンA1c値(HbA1c)を評価した。また、CPK値は検討期間中に測定できた6人の患者を対象とした。なお、LDL-C値はFriedewaldの式より求めた。これら検査値は、日常診療の範囲内で行われた検査結果をカルテ調査によって抽出した。

3. 統計解析

数値は断りがなければ、平均±標準誤差で表した。

Table 1. 患者背景

年齢* (歳)	70 (52~87)
男/女 (人)	9/18
糖尿病罹病期間** (年)	9.2±3.9
主な投与薬剤 (人)	
インスリン	7
経口糖尿病治療薬	
SU 剤	13
ボグリボース	6
ピオグリタゾン	3
メトホルミン	8
β 遮断薬	3
β 遮断薬以外の降圧剤	19
利尿薬	3
エキセメスタン	1

*: 平均値 (最小~最大)

**: 平均値±標準偏差

医薬品切り替え前後における検査値の平均値間の有意差は、F検定により等分散が仮定できる場合はpaired t-testを、不等分散の場合はWilcoxon符号順位検定を行った。危険率両側5%以下を有意な差として評価した。

結 果

1. 有効性指標値の変動

先発医薬品から後発医薬品への切り替え前後における有効性指標値には有意な変動は認められなかった(Table 2)。

2. 安全性指標値およびHbA1c値の変動

先発医薬品から後発医薬品に切り替え前後における安全性指標値には有意な変動は認められなかったが、HbA1c値は切り替え後によって有意に改善していた(Table 3)。CPK値については、測定されていた6人について検討したところ、切り替え前後で有意な変動は認められなかった(Fig. 1)。

3. HbA1c値6.5%未満患者における有効性指標値およびHbA1c値の変動

評価期間中にHbA1c値が有意に改善していたため、

Table 2. 後発医薬品切り替え前後における有効性指標値の変動

検査項目	切り替え前 (n=27)	切り替え後 (n=27)	有意差
TC (mg/dL)	206±5	205±5	N.S.
TG (mg/dL)	139±13	153±15	N.S.
HDL-C (mg/dL)	59±3	59±3	N.S.
LDL-C (mg/dL)	119±4	115±4	N.S.

N.S.: not significant

各検査項目の群間比較は、F検定後、paired t-testにて解析した。

Table 3. 後発医薬品切り替え前後における安全性指標値およびHbA1c値の変動

検査項目	切り替え前 (n=27)	切り替え後 (n=27)	有意差
T-Bil (mg/dL)	0.6±0.0	0.6±0.0	N.S.
ALP (IU/L)	241±13	249±11	N.S.
γ -GTP (IU/L)	27±4	31±6	N.S.
AST (IU/L)	22±2	23±1	N.S.
ALT (IU/L)	22±3	24±3	N.S.
BUN (mg/dL)	22±3	21±2	N.S.
Scr (mg/dL)	1.02±0.14	0.96±0.13	N.S.
HbA1c* (%)	7.0±0.2	6.9±0.2	p<0.05

N.S.: not significant

γ -GTP値を除く各検査項目の群間比較は、F検定後、paired t-testにて解析した。

γ -GTP値の群間比較は、F検定後、Wilcoxon符号順位検定にて解析した。

*: 後発医薬品切り替え前後で測定できた26例について評価した。

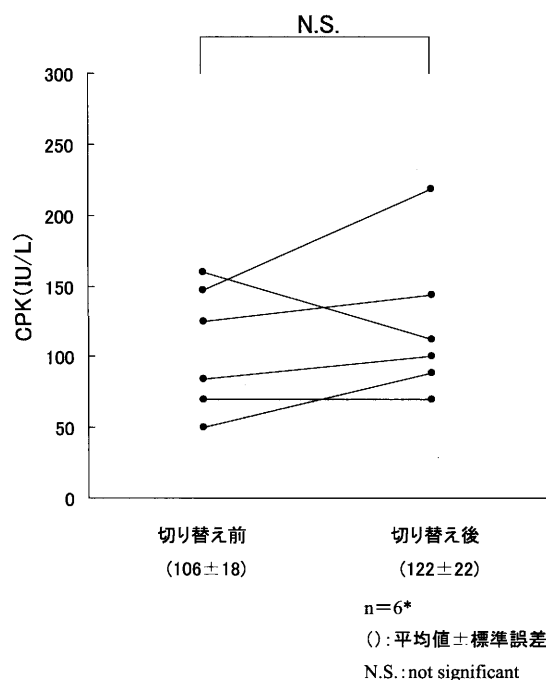


Fig. 1. 後発医薬品切り替え前後における CPK 値の変動

*: 後発医薬品切り替え前後で測定できた 6 例について評価した。

CPK 値の群間比較は, F 検定後, paired t-test にて解析した。

HbA1c 値が 6.5% 未満の患者 8 人について有効性指標値を解析した。その結果, 後発医薬品切り替え前後で有意な変動は認められなかった。また, これら患者の HbA1c 値も有意な変動は認められなかった (Table 4)。

考 察

医療技術や医薬品の急速な進歩により, 日本人の平均寿命は年々延び, 国および個人の医療費の負担増が憂慮されている。現在, 日本の医療費総額約 30 兆円の約 2 割の 6 ~ 7 兆円を占める薬剤費の抑制が大きな課題となっているなかで, 後発医薬品の使用推進による医療費抑制

Table 4. HbA1c 値 6.5% 未満患者の後発医薬品切り替え前後における有効性指標値および HbA1c 値の変動

検査項目	切り替え前 (n=8)	切り替え後 (n=8)	有意差
TC (mg/dL)	211 ± 9	208 ± 14	N.S.
TG (mg/dL)	155 ± 21	159 ± 32	N.S.
HDL-C (mg/dL)	60 ± 4	59 ± 6	N.S.
LDL-C (mg/dL)	120 ± 8	117 ± 10	N.S.
HbA1c (%)	5.8 ± 0.2	5.8 ± 0.2	N.S.

N.S.: not significant

各検査項目の群間比較は, F 検定後, paired t-test にて解析した。

効果が期待されている^{1,14)}。

後発医薬品とは, 「先発医薬品である既承認医薬品の再審査期間及び特許期間経過後に, 既承認医薬品と有効成分が同一であり, 投与経路, 用法, 用量, 効能, 効果が同一である医薬品」とされているが, 有効性および安全性については先発医薬品で確認済みと仮定されているため, 申請時資料として不要とされている¹⁵⁾。しかし, 後発医薬品の情報量が先発医薬品に比べて少ないこと²⁾, 銘柄間の品質や情報の質に差異があること³⁻⁶⁾が問題視されており, 医療従事者は後発医薬品の情報量や有効性および安全性に依然として不安を抱いていると報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。また, 後発医薬品注射剤の含有量不足⁷⁾や経口剤の溶出特性の相違⁸⁾によって臨床効果が減弱した例や, 後発医薬品に含まれる添加物が原因と考えられる副作用が発現した症例^{9,10)}は, 後発医薬品が先発医薬品とまったく同一のものではないことを示している。

以前, われわれは, 糖尿病患者を対象にプラバスタチン製剤の先発医薬品から当院採用の某社後発医薬品への切り替え約 4 週間後の臨床効果について検討した¹¹⁾。しかし, 先発医薬品から後発医薬品への切り替え時には休業期間は設定されておらず, 後発医薬品への切り替え 4 週間後の検討では, 両薬剤の臨床効果を分離評価するには不十分である可能性が考えられた。プラバスタチン製剤先発医薬品の開発時における検討では, プラバスタチン投与開始 4 週間以降で血清脂質値の低下が一定となり¹⁹⁾, 投与中止 4 週間後には投与前値に戻る²⁰⁾ことが報告されている。そこで, 本検討では, 先発医薬品の効果の十分な消失期間を考慮した結果, 後発医薬品切り替え約 12 週間後の後発医薬品の臨床効果について先発医薬品とレトロスペクティブに比較検討を行った。先行投与されていた先発医薬品の臨床効果は, 服用期間 12 週間以上を経過した時点の, 可能なかぎり後発医薬品切り替え直前の検査値を評価した。対象患者は高脂血症を合併した 2 型糖尿病患者とし, 糖尿病以外で血清脂質値に影響を与えるとされる疾患¹²⁾または薬剤¹³⁾服用患者は対象患者から除外した。

その結果, 後発医薬品への切り替えによって, 有効性指標値(血清脂質値)および安全性指標値については有意な変動は認められなかった。CPK 値は切り替え前後で測定された 6 症例について検討したところ, 有意な変動は認められなかった。後発医薬品切り替え後に CPK 値の上昇した症例も認められたが, 著しい上昇ではなかった。また, HMG-CoA 還元酵素阻害薬による筋肉障害には CPK 値の上昇を伴わない筋肉痛・脱力感等の自覚症状のみの場合があることが報告されていることから²¹⁾, 後発医薬品切り替え後の対象患者の診療録について調査したところ, 筋肉痛等の患者の自覚症状の訴えはみられなかった。したがって, 後発医薬品切り替え後における

横紋筋融解症を含めた筋肉障害は評価期間中には発現していないものと考えられた。また、評価期間中に HbA1c 値の有意な低下が認められたことから、基礎疾患である糖尿病が改善していることが示されたため、耐糖能の変動が血清脂質値に影響を与える可能性が考えられた²²⁾。糖尿病治療ガイドラインでは糖尿病と診断される HbA1c 値は 6.5% 以上とされる²³⁾ことから、本検討では HbA1c 値が 6.5% 未満の患者は耐糖能に異常がないものと仮定し、HbA1c 値 6.5% 未満患者 8 人における血清脂質値の変動を評価した。その結果、切り替え前後において HbA1c 値の有意な変動はなく、血清脂質値の有意な変動も認められなかった。したがって、耐糖能の変動が血清脂質値や後発医薬品の薬効に影響を与えている可能性はないものと考えられた。以上の結果から、基礎疾患として 2 型糖尿病を有する患者に限定されるものの、われわれが検討したプラバスタチン製剤の後発医薬品の有効性および安全性は先発医薬品と大きな差はないものと考えられた。

平野は、プラバスタチン先発医薬品 10mg/day が 3 か月以上投与された患者に対して某社後発医薬品に処方を変更したところ、TC 値および TG 値が悪化したことを報告している²⁴⁾。この報告では、主に高血圧を合併した高脂血症患者を対象とし、脂質低下剤が 1 例併用投与されているのみで、その他に血清脂質値に影響を与える薬剤は投与されていないことから、血清脂質値の悪化は先発医薬品から変更投与した後発医薬品の製剤的な問題である可能性を指摘している。この平野の報告は、対象患者が本検討とは異なり主に高血圧を合併した高脂血症患者であり、使用した後発医薬品も本検討で使用した後発医薬品と異なる可能性があるものの、先発医薬品と後発医薬品の臨床効果を同一患者に対してオープン試験によって検討している点では本検討と同じである。しかし、本検討では平野の報告とは異なり、先発医薬品と後発医薬品の有効性に関して有意な差は認められなかった。われわれが検討に用いた後発医薬品を含め、現在上市されているプラバスタチン製剤の後発医薬品は、溶出試験および生物学的同等性試験ともに先発医薬品との同等性が示されている。したがって、平野の報告と本検討におけるプラバスタチン後発医薬品の血清脂質値に対する効果の違いは、後発医薬品の同等性試験だけでは先発医薬品と同等の臨床効果が保証できないことを示唆するものであろう。

後発医薬品の品質評価の結果は『医療用医薬品品質情報集』に記載されているが、溶出試験を品質保証の判定としているのみで、米国のオレンジブックのように治療学的同等性を示しているものではないとされる¹⁴⁾。また、後発医薬品は成分および含量が同一であれば有効性および安全性は先発医薬品と同等であると仮定されてお

り¹⁵⁾、臨床効果の同等性について十分な検討は行われていない。したがって、後発医薬品の採用に際して臨床効果に対する情報は非常に限られているのが現状である。本検討のような後発医薬品の臨床効果の検証は、臨床現場における薬剤師の重要な役割と考えられるが、一医療機関毎に後発医薬品に対する臨床効果を検討することには限界があるのが現実である。医療費抑制の対策として後発医薬品の使用が推進されていくためには、後発医薬品の臨床効果に対する情報の充実化が必要であると思われる。

引用文献

- 1) 池田俊也, 後発医薬品と医療経済, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 263-264 (2005).
- 2) 飯嶋久志, 亀井美和子, 小清水敏昌, 白神誠, HMG-CoA 還元酵素阻害剤におけるジェネリック医薬品の情報量の評価, 医療薬学, **30**, 173-179 (2004).
- 3) 平山武司, 黒山政一, 加賀谷肇, HMG-CoA 還元酵素阻害薬プラバスタチンナトリウム後発医薬品の品質に関する研究, 新薬と臨牀, **53**, 796-804 (2004).
- 4) 後藤伸之, 政田幹夫, 医薬品情報を評価・提供する立場から, 医薬ジャーナル, **39**, 2979-2987 (2003).
- 5) 平山武司, 常田愛子, 黒山政一, 矢後和夫, HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pravastatin sodium 後発医薬品の医薬品添付文書における薬物動態情報のあり方に関する研究, 医療薬学, **30**, 770-776 (2004).
- 6) 中村敏明, 福岡美紀, 萱野勇一郎, 後藤伸之, 脇屋義文, 政田幹夫, 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, **31**, 158-163 (2005).
- 7) 古庄憲浩, 中嶋寿, 有山巖, 久保徳彦, 柏木謙一郎, 鍋島茂樹, 柏木征三郎, 林純, C 型慢性肝炎に対する静注グリチルリチン治療における強力ネオミノファーゲン C (SNMC) とその後発品投与による効果の比較, 臨牀と研究, **80**, 179-184 (2003).
- 8) H. Konishi, K. Kanemoto, Y. Ikuno, T. Minouchi, T. Inoue, K. Hodohara, Y. Fujiyama, A. Yamaji, Fluctuation in Therapeutic Control Associated with Interchange of Prednisolone Tablet Formulations: Assessment of Bioequivalence by Dissolution Test, YAKUGAKU ZASSHI, **122**, 813-817 (2002).
- 9) 横島孝雄, 徳永ゆみ, 佐藤元昭, 高橋裕也, 安孫子幸人, 五日市恭子, 和賀信継, 千葉佳子, 後発医薬品「アルセノール®」の添加物が原因と考えられた薬剤性肝障害の 1 例, 岩手県立病院医学会雑誌, **43**, 167-171 (2003).
- 10) 三宅卓久, 石塚文平, ウテメリン®注の後発品で頻発した液漏れ, 血管痛などの有害事象についての検討, 産科と婦人科, **71**, 827-830 (2004).
- 11) 松本名美, 國領俊之, 菅原義生, 山田衆, プラバスタチン Na 製剤の先発品と後発品の臨床的比較, 公立甲賀病院紀要, **8**, 27-32 (2005).
- 12) Medical Practice 編集委員会, “臨床検査ガイド” 96”, 文光堂, 東京, 1996, pp.244-246.

- 13) 龍原徹, “ポケット医薬品集2005年版”, 薬事日報社, 東京, 2005, p. 354.
- 14) 後藤伸之, 政田幹夫, 後発品を理解するために, 医薬ジャーナル, **39**, 1949-1956 (2003).
- 15) 後藤伸之, 政田幹夫, 後発医薬品の現状, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 257-258 (2005).
- 16) 田中秀和, 佐藤哲, 前田昌子, ジェネリック医薬品による代替調剤に関する開業医師の意識調査とその解析, 医療薬学, **28**, 294-300 (2002).
- 17) 坂田洋, 後発医薬品の供給体制, 医薬品情報, 包装単位についての調査, 医療薬学, **29**, 305-311 (2003).
- 18) 廣谷芳彦, 西堀崇子, 田中一彦, 病院薬剤師に対する後発医薬品の使用状況に関する調査とその解析, 医療薬学, **30**, 588-593 (2004).
- 19) 五島雄一郎(CS-514研究会), 高脂血症に対する CS-514 (Pravastatin) の臨床効果—Multiclinic Open Study の成績—, 臨床医薬, **4**, 201-227 (1988).
- 20) 五島雄一郎(CS-514研究会), 高脂血症に対する CS-514 の臨床効果—二重盲検三群比較法による用量設定試験—, 臨床医薬, **3**, 1445-1472 (1987).
- 21) P.S. Phillips, R.H. Haas, S. Bannykh, S. Hathaway, N.L. Gray, B.J. Kimura, G.D. Vladutiu, J.D.F. England, the Scripps Mercy Clinical Research Center, Statin-Associated Myopathy with Normal Creatine Kinase Levels, *Ann. Intern. Med.*, **137**, 581-585 (2002).
- 22) 小川英俊, 及川眞一, 糖尿病と脂質代謝, 医薬ジャーナル, **36**, 1659-1663 (2000).
- 23) 日本糖尿病学会, “糖尿病治療ガイド2004-2005”, 文光堂, 東京, 2004, pp. 16-18.
- 24) 平野勉, プラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への切替えによる血清脂質の変動, *Prog. Med.*, **25**, 2415-2417 (2005).