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

田辺公一^{*1}, 竹内都子¹, 池崎友明¹, 北澤英徳¹, 豊本貴嗣², 中林智之³
富山県済生会高岡病院薬剤部¹, 同皮膚科², 同内科³

Assessment of Therapeutic Equivalence of Original and Generic Preparations of Pravastatin Sodium (MevalotinTM vs. MevanTM): A Retrospective Study

Kouichi Tanabe^{*1}, Miyako Takeuchi¹, Tomoaki Ikezaki¹, Hidenori Kitazawa¹,
Takashi Toyomoto² and Tomoyuki Nakabayashi³

Department of Pharmacy¹, Dermatology²,
Internal Medicine³, Saiseikai Takaoka Hospital

[Received August 31, 2007
Accepted December 27, 2007]

Pravastatin sodium tablets are widely used for the treatment of hyperlipidemia, and 22 generic products of this compound have been approved in Japan. A few studies have compared the clinical efficacy of the original and generic forms, and 1 study has questioned the reliability of biological equivalency tests. We therefore retrospectively examined the effect of substituting a generic product (MevanTM; Nichi-iko Pharmaceutical Co., Ltd.) for the original product (MevalotinTM; Daiichi Sankyo Co., Ltd.) on clinical efficacy and safety.

We targeted patients who were initially treated with the original product and then the generic product, and from electronic medical records, obtained their prescription data for 3 months before and after generic substitution. Next, we investigated clinical equivalence with regard to changes in total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL), LDL cholesterol (LDL), and triglyceride (TG) levels as indices of clinical efficacy, as well as in ALT, AST, γ -GTP, and CPK levels as indices of safety. We examined the changes in each of these laboratory parameters between 3 months before substitution and 3 months after substitution. In 293 patients, no significant differences were observed in the indices of efficacy between before and after substitution. We also examined records for presence of diabetes mellitus and familial hypercholesterolemia and their influence on TC levels before and after substitution but no significant differences were observed in this regard. Accordingly, we concluded that the generic product investigated in this study was clinically as effective as the original product.

Key words generic product, pravastatin sodium tablet, biological equivalency test, clinical efficacy, clinical equivalence

緒 言

HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるプラバスタチンナトリウムはわが国で開発され、1989年10月に発売されて以来、高脂血症および家族性高コレステロール血症の治療薬としてわが国で汎用されてきた。2003年7月にプラバスタチンナトリウムの後発医薬品が数多く承認され薬価収載されたが、各後発医薬品の評価に関する情報は

少ないのが現状である。当院でも数少ない医薬品情報を元にプラバスタチン製剤の後発医薬品を選定し、医局と協議の上、2005年8月に先発医薬品(メバロチン[®]錠、第一三共(株))から後発医薬品(メバン[®]錠、日医工(株))へと切り替えた。しかし、プラバスタチン製剤の後発医薬品の生物学的同等性試験に対して信頼性に疑問を投げかけている報告¹⁾があり、先発医薬品と後発医薬品との臨床効果についても比較した報告は数少ない状況にある。今回、医師からメバン[®]錠はメバロチン[®]錠と同等の臨

* 富山県高岡市二塚 387-1; 387-1, Futatsuka, Takaoka-shi, Toyama, 933-8525 Japan

床効果が得られているのか当院の患者の検査値を調査し検討してほしいとの依頼があったことより、メバロチン[®]錠からメバン[®]錠への変更による臨床効果に対する影響について、有効性の指標として血中脂質濃度(総コレステロール(TC), HDL コレステロール値(HDL), LDL コレステロール値(LDL)および中性脂肪(TG))を、安全性の指標として ALT, AST, GTP および CPK を調査し、メバロチン[®]錠とメバン[®]錠との治療学的同等性についてレトロスペクティブに検討した。

方 法

1. 対象症例の抽出

当院の電子カルテシステム(EGMAIN-FX, 富士通(株)) (以下、電子カルテと略す)の処方歴より、2005 年 4 月以降に先発医薬品を処方されている患者を抽出した。後発医薬品への切り替えは 2005 年 8 月以降に順次行われた。次に、これらの患者データより以下の条件に当てはまる患者を絞り込み、対象患者とした。対象患者の患者背景を表 1 に示す。

- ・後発医薬品への切り替え時まで連続した先発医薬品の処方歴が 3 カ月以上あること
- ・後発医薬品に切り替え後も同規格の製剤を用いていること
- ・後発医薬品がそのまま 3 カ月以上継続して処方されていること

2. BMI の調査

対象症例のカルテを調査し、身長および体重が記載されている症例について BMI を算出した。得られた BMI を用いて、各解析対象群の平均 BMI を算出した(表 2)。

3. 有効性および安全性の指標となる検査値の抽出

先発医薬品添付文書の臨床成績の項目で変動が認められた血中脂質(TC, HDL, LDL, TG)のうち、電子カルテの検査歴より TC, HDL, TG の各検査値を抽出し、有効性指標の解析に用いた。また、同一検査日にこれら 3 項目がすべて測定されている場合を抽出し、以下の Friedewald の式を用いて LDL を算出した。

$$LDL = TC - HDL - 0.2 \text{ TG}$$

また、一般的に HMG-CoA 還元酵素阻害薬に関して知られている重大な副作用のうち、横紋筋融解症や肝障害と関連性が深い ALT, AST, GTP および CPK を電子カルテの検査歴より抽出し、安全性指標の解析に用いた。

4. 血中脂質濃度の変動

血中脂質濃度は後発医薬品への変更前 3 カ月および変更後 6 カ月までの各検査値を検討した。後発医薬品の初回処方日を 0 日目とし、4 週毎の検査値を抽出して集計した。患者の来院日は必ずしも 28 日周期ではないことから、 28 ± 7 日の範囲を設定し各検査項目の変動を検討した。

5. 対象症例のプラバスタチン製剤以外の変更薬剤の調査

対象症例の処方歴より、後発医薬品への変更前後の処方の中から 14 日以上処方日数で定期的に処方されていた内服薬を対象に、後発医薬品への変更前後で変更さ

表 2. 各調査対象群の平均 BMI

A. 対象症例全体の平均 BMI		
群	例数 (人)	平均 BMI $\pm$ SD
全体	164	24.0 $\pm$ 3.9
B. 総コレステロール値のコントロール度別平均 BMI		
群	例数 (人)	平均 BMI $\pm$ SD
TC220 以上(1 ポイント以上)	67	24.3 $\pm$ 3.9
TC220 未満 (全ポイント)	77	23.9 $\pm$ 3.8
C. 糖尿病の有無別平均 BMI		
群	例数 (人)	平均 BMI $\pm$ SD
糖尿病無し	81	23.5 $\pm$ 3.9
糖尿病有り	83	24.6 $\pm$ 3.9
D. 家族性高コレステロール血症の有無別平均 BMI		
群	例数 (人)	平均 BMI $\pm$ SD
家族性高コレステロール血症 無し	134	23.9 $\pm$ 3.9
家族性高コレステロール血症 有り	30	24.6 $\pm$ 4.2

表 1. 患者背景

プラバスタチンナトリウムの 服用量 (mg/day)	対象症例 (人)	性別内訳		後発品への切替時の 平均年齢 $\pm$ SD(歳)
		男性(人)	女性(人)	
5	87	(24)	(63)	64.5 $\pm$ 11.8
10	189	(63)	(126)	69.8 $\pm$ 10.6
20	17	(4)	(13)	72.3 $\pm$ 10.0
全体	293	(91)	(202)	68.4 $\pm$ 11.2

れた薬剤のある症例を抽出した。

6. 病態別の血中脂質濃度比較

対象症例を、糖尿病および家族性高コレステロール血症の有無、ならびに TC のコントロール度別に群分けし検討した。当院での TC の基準値上限が 220 mg/dL であることから、TC のコントロール度別の検討では、対象症例を先発医薬品服用期間中の 3 カ月間の TC が 1 回でも 220 mg/dL を超えた群と、すべて 220 mg/dL 未満であった群に分類し、各検査項目の変動について検討した。

7. 統計処理

統計学的検討は、後発医薬品の初回処方時に行った採血における血中脂質濃度を対照とした Student's t-test(有意水準 $p > 0.05$)にて行った。また、それぞれの測定値は平均値 ± 標準偏差として表現した。

結 果

1. 血中脂質濃度の変動

2005 年 4 月～8 月の間に先発医薬品の服用歴がある 350 例のうち、今回の対象に該当する症例は 293 例であった。対象とならなかった 57 例の内訳は、先発医薬品の服用期間不足、または処方期間の不連続症例が 11 例、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与中止、または別の HMG-CoA 還元酵素阻害薬への変更が 37 例、後発医薬品への切り替え後 3 カ月以内に中止または他剤への変更症例が 9 例であった。また、対象症例のカルテ調査より 164 例の BMI が得られ、解析対象の各群の平均 BMI を算出したところほぼ同様な値を示した(表 2)。28 日ごとの集計時期におけるそれぞれの症例数は 0 日目で 134～166 例、先発医薬品服用期間中では 33～71 例、後発医薬品服用期間中では 23～81 例であった(表 3)。

先発医薬品から後発医薬品への変更前後における、HDL、LDL、TC、TG の平均値に有意な変動はみられなかった(図 1)。また、対象症例の併用薬(処方 14 日以上で定期的に処方されていた内服薬)を調査したところ、プラバスタチン製剤の切り替え前後で処方変更があった症例が 79 例あった。このうち、ステロイド剤、SU 剤、グルコシダーゼ阻害剤等の血中脂質濃度に影

響を及ぼすと考えられる薬剤が変更された症例は 16 例であった。この 16 例のうち、プラバスタチン製剤の切り替え前後で各 3 ポイント以上の検査値が得られた 13 例の血中脂質濃度を個別に調査したところ、切り替え後の HDL、LDL、TC、TG が著明に上昇した症例が 1 例あった。当該症例は切り替え後入院加療されており、切り替え前にあった四肢浮腫が入院加療により改善したこと、ステロイド剤が新たに開始されたこと等が検査値の上昇に関連した可能性が考えられる。

2. TC コントロール度別の血中脂質濃度変化

先発医薬品服用中の採血で少なくとも 1 ポイント以上 220 mg/dL を超えた群について検討したところ、いずれの群においても後発医薬品への変更前後で平均値に有意な変動は認められなかった(図 2)。

3. 糖尿病の有無別の血中脂質濃度変化

いずれの群においても後発医薬品への変更前後で平均値とそのばらつきに有意な変動は認められなかった(図 3)。

4. 家族性高コレステロール血症の有無別の血中脂質濃度変化

いずれの群においても後発医薬品への変更前後で平均値とそのばらつきに有意な変動は認められなかった(図 4)。

5. 安全性に関する指標となる検査値の変化

先発医薬品から後発医薬品への切り替え前後において、安全性の指標として ALT、AST、GTP および CPK の変化を検討したところ、いずれかの検査値が基準値上限の 2 倍を超えて上昇した症例は 8 例であった。これらの症例のカルテを個別に調査したところ、いずれの症例にも元疾患(特に、炎症性疾患)の増悪、手術、血液透析、嘔吐や発熱に伴う脱水などの要因が認められた。

考 察

治療学的同等性を確認するためには、先発医薬品と後発医薬品との間で有効性と安全性がそれぞれ同等である

表 3. 各検査項目の例数の分布

検査項目	経過日数									
	-84	-56	-28	0	28	56	84	112	140	168
HDL	35	65	46	142	55	68	35	43	32	25
LDL	33	59	44	134	53	63	34	42	32	23
TC	45	71	57	166	72	81	43	49	40	33
TG	38	69	51	152	63	74	38	44	35	28

図1. 先発医薬品から後発医薬品への切り替えに伴う
血中脂質濃度の変化

図2. 総コレステロール値のコントロール度による
血中脂質濃度の変化

図3. 糖尿病の有無による血中脂質濃度の変化

図4. 家族性高コレステロール血症の有無による
血中脂質濃度の変化

ことを示す必要があると考える．本研究を行うにあたっては，複数の医師を交えて有効性・安全性の指標について検討した．プラバスタチン製剤の主たる薬理作用は血中コレステロール値の低下作用であり，臨床ではTC，HDL，LDL およびTG の改善を目的に処方されることから，TC，HDL，LDL およびTG を有効性の指標とした．また，本剤の臨床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ALT，AST，GTP およびCPK を安全性の指標とした．

プラバスタチン製剤を先発医薬品から後発医薬品に切り替えた際の臨床効果について，先発医薬品を3カ月以上服用し，効果が安定していると思われる症例を抽出して比較検討した．また，これらの症例では先発・後発の両医薬品を継続して3カ月以上服用しており，コンプライアンスについてもある程度良好な集団と推察される．さらに，後発医薬品への変更の前後で血中脂質濃度の平均値に有意な変動は認められず，血中脂質濃度に影響を及ぼす可能性のある併用薬に変更があった症例について調査したところ，ほとんどの症例で血中脂質濃度に変化が認められなかったことから，今回比較したプラバスタチン製剤の先発医薬品と後発医薬品の臨床効果はほぼ同等と考えられる．

今回の検討において安全性指標として設定したALT，AST，GTP およびCPK について，いずれかの指標が基準値上限の2倍を超えて上昇していた症例が8例存在したが，いずれにおいてもプラバスタチン製剤の切り替え以外の要因に起因することが強く疑われ，製剤間の差異は影響を及ぼさなかったと思われる．また，服用を継続するうちに正常値に戻った症例もあり，後発医薬品の服用との因果関係は不明である．さらに，後発医薬品に変更した293例の症例が3カ月以上後発医薬品の服用を継続していたことから，その他の有害事象についてもほとんど問題ないと推察される．以上の結果より，今回比較検討した後発医薬品は，先発医薬品と治療学的にはほぼ同等であると考えられる．

数多くあるプラバスタチン製剤の後発医薬品の中には先発医薬品と比較して品質に差異のある製品や含量にばらつきがある製品の存在が指摘されている^{2,3)}．当該製品

については体内動態や臨床効果への影響が危惧されているが，実際に臨床効果が劣るとする報告⁴⁾と変わらないとする報告⁵⁾がみられる．プラバスタチン製剤の先発医薬品は，血中脂質濃度の低下効果が安定するまでには投与開始後4週間程度かかり⁶⁾，投与前の値に戻るまでも中止してから同程度の期間がかかることが報告されていることから⁷⁾，若干の製剤間のバラつきは臨床効果に対して大きく影響しなかったものと思われる．

また，これらの報告では商品名が公表されておらず，問題提起，あるいは基礎データとしては有用と考えるが，後発医薬品の選定に関しては必ずしも有用な情報源にはならない．本研究のような治療学的同等性を示した報告を蓄積することは，後発医薬品に対する医師の不信感を払拭することにつながり，さらには使用促進に結びつくものとする．

引用文献

- 1) 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)．
- 2) 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 含量均一性および不純物含量の検討，新薬と臨床，53, 796-804 (2004)．
- 3) 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)．
- 4) 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り血清脂質の変動，Prog. Med., 25, 2415-2417 (2005)．
- 5) 國領俊之，松本名美，菅原義生，山田衆，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，医療薬学，32, 912-926 (2006)．
- 6) 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)．
- 7) 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)．