

[原著論文]

オキシコドン徐放性製剤後発品と先発品の
がん疼痛に対する前向き群内比較試験中西 順子 片桐 将志 篠永 浩
原田 典和 加地 努 向井 栄治

三豊総合病院薬剤部

(2017年3月8日受理)

【要旨】 がん疼痛治療は薬物療法が主体であり、なかでもオキシコドン徐放性製剤の使用割合は高い。オキシコドン徐放性製剤のジェネリック医薬品が発売となり、臨床現場で先発品のオキシコドン[®]錠から変更されるようになったため、両者の有効性および副作用発現状況を比較検証するために前向き群内比較試験を実施した。オキシコドン[®]錠からオキシコドン徐放カプセル「テルモ」への変更予定者を対象として、変更前後2週間のベース薬服用直前の疼痛の程度、レスキュー薬服用状況および副作用発現状況を調査した。ベース薬服用直前の疼痛の程度およびレスキュー薬服用状況に有意差はなかった。また、副作用発現状況においても差はなかった。オキシコドン[®]錠からオキシコドン徐放カプセル「テルモ」に変更しても、問題なく疼痛コントロールできることが示唆された。

キーワード：オキシコドン徐放性製剤、放出制御機構、ジェネリック医薬品、医療用麻薬、がん疼痛、NRS、前向き比較試験

緒 言

がんは本邦の死因の第1位である。平成26年の人口動態統計よりがんによる死亡は死亡総数の29.8%を占めており¹⁾、今後とも上昇することが予測されている。がん疼痛は、がんの診断時に20～50%の患者に存在し、進行がん患者では疼痛を有する割合は75%にのぼる²⁾。がん疼痛治療は薬物療法が主体であり³⁾、なかでも医療用麻薬の使用が近年増加している。特にオキシコドン徐放性製剤は、経口剤で少量から開始できることなどから広く使用されている。医療用麻薬使用症例に占めるオキシコドン[®]錠使用症例の割合は高く、当院でも半数以上を占めている。

本邦におけるジェネリック医薬品使用促進事業の推進により、医療機関ではジェネリック医薬品を積極的に使用する動きが高まっている。医療用麻薬においてもジェネリック医薬品が認可されて使用が広がりつつあり、2013年12月に、オキシコドン[®]錠（以下、先発品）のジェネリック医薬品としてオキシコドン徐放カプセル「テルモ」（以下、後発品）が発売された。当院では、2014年3月に後発品の正式採用が決定し、先発品から後発品へ切り替えることとなった。後発品は承認時に、健康成人における絶食および食後単回投与時の生物学的同等性が確認されている。また、臨床試験では、多施設共同のオープン試験で、

先発品が3日以上投与され疼痛がコントロールされている患者を対象として、後発品を1日2回5日間投与し、疼痛コントロールや副作用で先発品と差がないことが確認されている⁴⁾。

しかし、先発品は放出制御機構としてマトリックス構造のアクロコンチン[®]システムを採用しているが⁵⁾、後発品は速放性顆粒と徐放性顆粒がカプセルに充填されており⁴⁾、剤形だけでなく放出制御機構が異なる。臨床試験では、患者のPerformance Status (PS) や治療状況など患者背景が不明瞭であり、投与回数も1日2回のみである。臨床試験で短期間の効果や副作用は確認されているが、長期にわたり疼痛コントロールされる症例や、投与回数を1日3回として使用する場合もあり、患者のPSもさまざまである。そこで、先発品から後発品への切り替えを予定している患者において、長期的な疼痛コントロールや副作用発現状況を比較検討するため、自施設における前向き群内比較試験を実施した。

方 法

1. 調査期間および対象患者

2014年5月から2015年3月の間に先発品を使用している当院外来受診または入院患者を電子カルテより抽出し、エントリー可能患者の選別を行った。当院採用品目の変更に伴って先発品から後発品への変更を予定されている患者のなかから、2週間以上先発品を服用している20歳以上の患者で、本人および主治医の同意が得られた患者を

対象とした。除外基準は、① エントリー前 2 週間にベース量の変更を行った患者および行う予定のある患者、② 先発品服用期間中に痛みの増強があった患者、③ レスキュー薬の服用回数が 50% 以上増減している患者、④ 主治医が不適當と判断した患者、とした。

2. 試験デザイン

被験者に文書で同意を取得し、調査を開始した。同意取得前から使用していた先発品をそのまま継続して 2 週間服用し、後発品に変更してさらに 2 週間服用した。先発品から後発品への切り替え前後各 2 週間の調査期間中、服薬日誌を被験者が記入し、試験終了時に疼痛コントロール、副作用および服用状況に関するアンケート調査を実施した。服薬日誌には、ベース薬服用前の疼痛の程度、レスキュー薬服用時間と服用前後の疼痛の程度、副作用の有無を記載することとした。疼痛の程度の評価には、Numeric Rating Scale (NRS) を使用した。アンケート調査項目は次項に示す。

3. アンケート調査項目

疼痛コントロールや副作用、服用状況に関する 10 項目を、「はい」「いいえ」の選択方式により調査した (表 1)。また、設問 4, 6, 7, 8, 10 の問いに「はい」と回答した場合には、自由記載で理由など詳細な記入を依頼した。

4. 調査項目

先発品を服用していた全患者数、エントリー可能患者数およびエントリー患者の背景を調査した。主要評価項目は、ベース薬服用直前の NRS の平均値、レスキュー薬の服用状況とした。副次評価項目は、副作用発現状況、アンケート結果とした。

5. 統計解析

ベース薬服用直前の NRS の平均値は Wilcoxon の符号付順位検定を用い、レスキュー薬服用回数の分布は χ^2 検定を用いて解析した。有意水準はいずれも 5% とした。統計ソフトとしては StatMate V を使用した。

6. 倫理的配慮

研究実施の前に、患者本人に研究の内容を文書および口頭で説明し、文書で研究への自由意思による参加の同意を得た。なお、本研究は、三豊総合病院臨床研究審査委員会

の承認を得ている。臨床試験プロトコルのデータベースは、UMIN に登録して情報を公開している。

結 果

1. 患者背景

先発品使用全患者 91 名のうち、エントリー可能患者は 15 名であった。同意取得患者は 9 名で、そのうち同意撤回が 1 名、脱落が 3 名であった。脱落症例はいずれも、先発品投与期間中に脱落となった。脱落理由は、疼痛の程度が増強したことによる投与量の変更が行われた患者が 2 名、状態悪化に伴う注射薬へのオピオイドスイッチング 1 名であった。投与量の変更が行われた患者のうち 1 名は治療日記が記載できなかったため、主要評価項目やレスキュー薬の服用状況および副作用発現状況は評価困難であった。患者の背景は表 2 のとおりで、平均年齢は 65.6 歳であった。症例番号 6 ~ 9 は、脱落または同意撤回症例である。

2. ベース薬服用直前の NRS およびレスキュー薬服用状況

ベース薬服用直前の NRS の平均は先発品 3.53、後発品 3.79 で、有意差はなかった (図 1)。ベース薬服用時から 1 時間ごとのレスキュー薬服用回数の分布においても、先発品と後発品に有意差はなかった (図 2)。ベース薬服用前後の 1 時間を中心に、レスキュー薬の服用回数が多くなっていった。レスキュー薬服用回数の 1 人あたりの平均は、先発品服用期間の 2 週間で 18.0 回、後発品服用期間

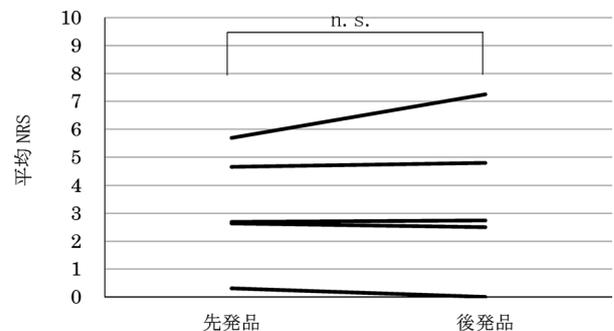


図 1 ベース薬服用直前の NRS の平均。先発品および後発品服用期間中の各症例の平均 NRS の変化を示した ($n = 5$)。

表 1 アンケート調査項目

設問 1	錠剤からカプセル剤に変わりましたが、飲み込みにくくなったと感じますか？
設問 2	1 日を通しての痛みが強くなりましたか？
設問 3	レスキュー薬 (頓服) を服用するときの痛みが強くなりましたか？
設問 4	レスキュー薬 (頓服) を服用する回数は増えましたか？
設問 5	カプセルが変わってから、次のカプセルを飲む前 (1 ~ 2 時間程度前) に痛くなるが増えましたか？
設問 6	眠気が増えましたか？
設問 7	吐き気や嘔吐することが増えましたか？
設問 8	便秘の程度が強くなりましたか？
設問 9	薬剤費の負担額が減り良かったと思いますか？
設問 10	後発医薬品を使用することに不安などを感じますか？

表2 同意取得患者背景

症例	年齢	性別	がん種	入院/外来	1日投与量(回数)	PS	治療状況	脱落・同意撤回理由
1	63歳	女性	卵巣がん	外来	45 mg/日 (1日3回)	PS1	化学療法施行中	
2	66歳	男性	右腎がん	外来	150 mg/日 (1日3回)	PS2	化学療法施行後、継続困難となり緩和ケア中心	
3	59歳	女性	子宮体がん	外来	160 mg/日 (1日2回)	PS1	化学療法などの治療拒否のため緩和ケア中心	
4	60歳	男性	左腎がん	入院	30 mg/日 (1日2回)	PS2	化学療法および放射線療法施行後、継続困難となり緩和ケア中心	
5	79歳	女性	腓骨部がん	入院	20 mg/日 (1日2回)	PS2	化学療法継続困難となり、緩和ケア中心。緩和ケア病棟入院中	
6	42歳	男性	直腸がん	入院	60 mg/日 (1日2回)	PS3	化学療法中止後、緩和ケア中心。直腸狭窄の症状改善目的で放射線治療中	試験中に全身状態悪化に伴い服用困難となり、持続皮下注にオピオイドスイッチング
7	75歳	男性	肺がん	外来	80 mg/日 (1日2回)	PS3	化学療法施行後、緩和ケア中心	服薬日誌の記入が困難であったため同意撤回
8	67歳	女性	多発性骨髄腫	入院	40 mg/日 (1日2回)	PS3	骨転移に対して放射線治療施行後、緩和ケア病棟入院中	先発品服用期間中から疼痛増強あり、後発品変更直後に増量
9	79歳	男性	直腸がん	入院	80 mg/日 (1日2回)	PS3	術後局所再発のため、緩和ケア中心	先発品服用期間中に疼痛コントロール不良となり増量。服薬日誌もほぼ空欄のため主要評価項目などが評価不能

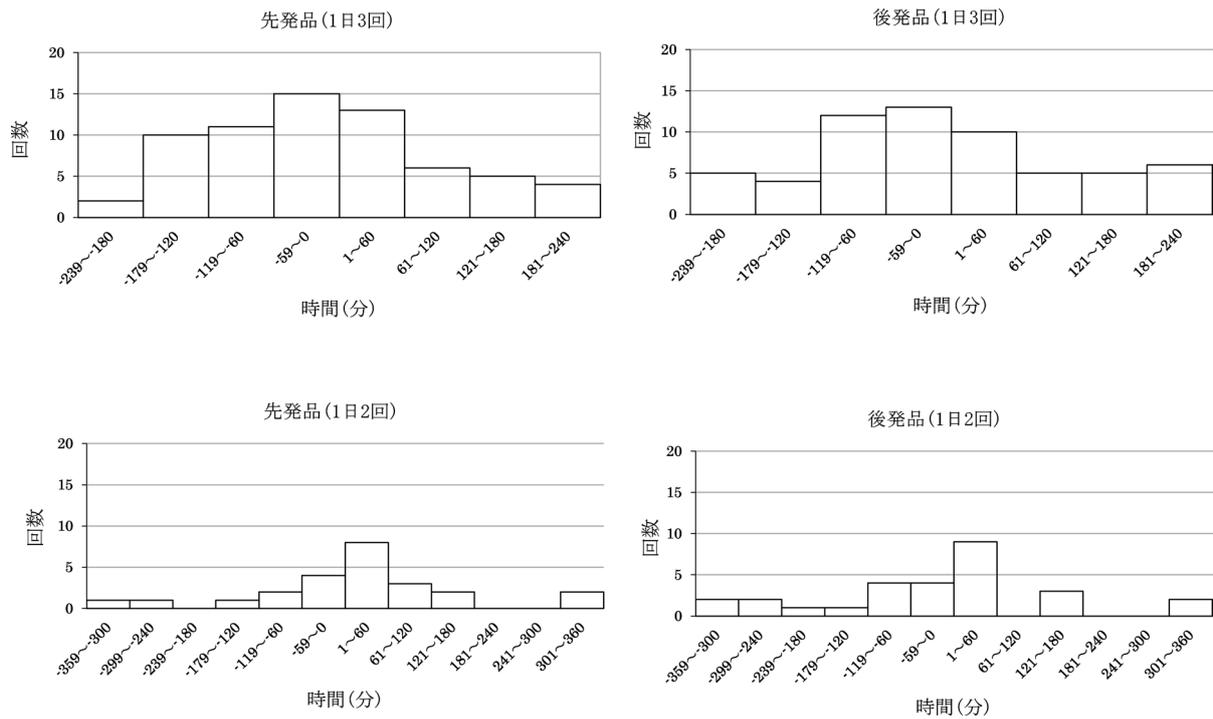


図2 レスキュー薬服用状況。ベース薬服用時点を0とし、服用前後60分間隔の間に服用した回数の分布を示す。左は先発品、右は後発品、上段は1日3回での服用患者2例の合計、下段は1日2回での服用患者3例の合計を示す。

の2週間で17.6回であった。各症例のレスキュー薬服用回数は表3に示す。各症例において、先発品と後発品服用期間中のレスキュー薬服用回数に変化はなかった。

3. 副作用発現状況

症例5は、服薬日誌の副作用項目に関する記載がなかったため、副作用発現状況の評価から除外した。各症例の副

作用発現状況を表4に示す。先発品および後発品それぞれの服用期間のうち眠気ありと記載した日数は、先発品が平均11.3日、後発品が平均11.3日であった。症例3は眠気ありの日数が5日から9日に増加していたが、他の症例では日数に差はなかった。嘔気ありと記載した日数は、先発品が平均0.8日、後発品が平均3.3日であった。症例

3では、嘔気ありの日数が2日から11日に増加していたが、嘔吐はなかった。他の症例では日数に差はなかった。便秘ありと記載した日数は、先発品が平均3.8日、後発品が平均2.5日であった。日数が増加している症例はなかったが、症例2は排便コントロール不良のため先発品服用期間中に一時入院となっていた。

4. アンケート結果

調査を完遂した5名からアンケート結果を得た(表5)。設問1で、後発品に変更して服用しにくくなったと回答した患者はなかった。設問2, 3, 5の疼痛に関する問いでは、設問2, 3で疼痛が増強したと回答した患者が各1名、設問5でベース薬服用前の疼痛の程度が増強したと回答した患者が2名、設問4でレスキュー薬の服用回数が増加したと回答した患者が2名だった。副作用に関する項目では、設問6で眠気が増強したと回答した患者が2名、設問7で嘔気・嘔吐が増強したと回答した患者が1

名、設問8で排便コントロールが不良になったと回答した患者が1名であった。また、設問9, 10で、薬剤費の負担や後発品使用に対する不安など、否定的な回答はなかった。

考 察

本研究により明らかにしたい少数の自施設患者における先発品と後発品の効果の比較には、クロスオーバー法がより適しているが、臨床の間では研究のための多くの介入は困難であるため、診療中の患者のうち先発品から後発品への変更を予定された患者を対象に、変更の前後を比較する群内比較試験を計画し実行した。がんは進行性の疾患であるため、短期間でも病態の変化により疼痛コントロールが不良となる場合もある。後発品の臨床試験における試験期間は5日であり、短期間における切り替え前後の疼痛コントロールや副作用発現状況に差がないことが確認されているため、本研究では、長期間における疼痛コントロールを評価するために長期コントロール中の患者を対象にして、切り替え前後2週間と調査期間をより長く設定した。

疼痛コントロールが安定していない患者では、疼痛の増強や副作用発現状況が後発品に変更したことによるものか否かの評価が行えないため、エントリー後の先発品服用期間中に増量となった患者を含めベース量を変更している患者は除外対象とした。同意取得患者が9名と少数だった

表3 先発品および後発品服用期間中のレスキュー薬服用総数(回)

	先発品	後発品
症例1	46	45
症例2	20	15
症例3	0	0
症例4	24	27
症例5	0	1

表4 副作用発現延べ日数(日)

	眠気		嘔気		便秘	
	先発品	後発品	先発品	後発品	先発品	後発品
症例1	14	14	0	0	0	0
症例2	12	8	1	2	8	7
症例3	5	9	2	11	3	0
症例4	14	14	0	0	4	3
平均	11.3	11.3	0.8	3.3	3.8	2.5

表5 アンケート結果

	はい	いいえ	自由記載
設問1	0	5	
設問2	1	4	
設問3	1	4	
設問4	2	3	1~2回ぐらい増えた。(2名:症例1, 症例4)
設問5	2	3	
設問6	2	3	座位のまま寝ることが増え、ほぼ毎日眠気がある。(症例3)
設問7	1	4	服用の2~3時間前に嘔気が増強。(症例3)
設問8	1	4	2~3日に1回排便がある。下剤を増量するも排便困難であり、浣腸も効果がない。(症例2)
設問9	5	0	
設問10	0	5	

のは、調査期間を切り替え前後2週間と長く設定したこともあり、入院、外来患者ともに疼痛コントロールが安定している患者が少数であったためと考える。入院患者では、エントリーまでの2週間にベース量を変更している患者が多く、疼痛コントロールが安定している患者が少なかった。また、外来患者では、ベース量は同量でも自宅でのレスキュー薬の服用状況などを把握することが困難で、疼痛コントロールの評価が難しかった。さらに、エントリー後、投与量の変更やオピオイドスイッチングにより脱落となった患者が3名いた。この一因として、対象が、試験終了までの4週間のうちに状態変化をする可能性が高い進行性の疾患であることが考えられる。

症例1におけるベース薬服用前のNRSの平均は、先発品5.7、後発品7.2と、後発品に変更してNRSの平均が上昇している。後発品変更後の平均NRSの上昇は、症例1のNRSの上昇によるということでは説明できる。患者の主観的評価であるNRSは上昇していたが、より客観的ともいえるレスキュー薬の服用回数は先発品46回、後発品45回と変化がなく、この症例において後発品の効果が先発品に劣るとの評価には議論の余地がある。

本研究ではクロスオーバー法を採用しておらず、がんの進行に伴い痛みが増強する可能性があることから、調査期間後半で服用する後発品のほうが条件としては不利になっている。しかし、本研究の主要評価項目の結果から、臨床において先発品から後発品に変更しても、問題なく疼痛コントロールできることが示唆された。また、症例数は少ないが、疼痛コントロールがより安定している患者で評価していることから、薬剤以外の要因をほぼ除外して評価できたと考える。

後発品に変更してから眠気が増強したと回答した患者が2名あり、特に症例3の患者では、先発品服用期間では眠気ありの日数が5日だったのに対し、後発品に変更してから眠気ありの日数が9日に増加していた。症例3の患者は、服用して1～2時間後に眠気が強く出る傾向にあり、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) と一致する時間帯に眠気が増強していたと考える。オキシコドン塩酸塩水和物錠は、高脂肪食摂取後に服用した場合、最高血中濃度 (C_{max}) が増加したとの報告がある³⁾。絶食および食後単回投与時の承認データでは、食後服用の場合、後発品のほうが先発品より C_{max} が高く、 T_{max} が延長する傾向にある⁴⁾。後発品は速放性顆粒と徐放性顆粒がカプセルに充填されており、先発品との放出制御機構の違いのため、後発品のほうが食事の影響により血中濃度が上昇する傾向にあると考える。本研究では、食事時間については調査項目としていない。今後、食事と服用時間の関係による眠気の出現への影響を確認する必要がある。この影響の程度が明らかになるまでの間、当面は食事の時間と重ならないよう、患者の生活リ

ズムに応じた投与時間を設定することを考慮すべきであると考え。嘔気ありと記載した日数の平均は先発品より後発品のほうが多かったが、アンケート調査で後発品変更後に嘔気が増強したと回答したのは、症例3の1名であった。症例3は、先発品服用期間中に嘔気が出現した日数は2日だったのに対し、後発品に変更してから11日と増加していた。患者へのアンケート結果(表5)より、患者自身の評価では嘔気は服用の2～3時間前に出現していて、血中濃度のトラフとなる時間帯であるため、オピオイド性鎮痛薬による嘔気は否定的であると考えられる。排便コントロールが不良となったと回答した症例2は、先発品服用中から排便コントロール不良で、先発品服用期間中に一時入院となっていた。服薬日誌で排便回数や便の性状まで確認することはできていないが、先発品服用中に発現していることや便秘ありと記載した日数に差がないことから、後発品に変更したため排便コントロールが不良になったとは考えにくい。嘔気や便秘はオピオイド性鎮痛薬以外が原因となることもあり、後発品による副作用は先発品と同程度であると推測する。

アンケート調査から、服用上の問題が生じたとの回答はなく、剤形の違いが嚥下に与える影響は少ないと思われる。しかし、嚥下機能に影響を及ぼすがん種である喉頭がん患者において、エントリーの同意が得られなかったことから、がん種や患者の嚥下機能を考慮して剤形を検討する必要があると考える。

本研究において、先発品から後発品に切り替えても、長期的な疼痛コントロールや副作用に差がないことが示唆された。症例数が少ないため、今後も有効性や安全性に関して継続したモニタリングが必要であるが、後発品は医療経済の観点からも有用な薬剤であると考え。ジェネリック医薬品の発売によって、これまで以上に薬剤の選択肢の幅が増している。そこで、先発品、後発品それぞれのメリットとデメリットを考慮して、患者に必要な情報を提供しながら薬剤を選択する必要があると考える。

利益相反 (COI)： 本研究において開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 厚生労働省. 平成26年(2014)人口動態統計(確定数)の概況.
- 2) 日本緩和医療薬学会編. 緩和医療薬学 初版, 南江堂, 東京, 2013.
- 3) 日本緩和医療学会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 第2版, 金原出版, 東京, 2014.
- 4) オキシコドン徐放カプセル「テルモ」総合製品情報概要.
- 5) 上平昌弘. 新しい持続性癌疼痛治療薬オキシコドン[®]錠の特徴と臨床効果. 広島県病院薬剤師会誌 2004; 39: 28-37.

Prospective Comparative Study between a Generic and the Brand-name Sustained-release Oxycodone Formulations for Cancer Pain

Junko NAKANISHI, Masashi KATAGIRI, Hiroshi SHINONAGA,
Norikazu HARADA, Tsutomu KAJI, and Eiji MUKAI

Department of Pharmaceutical Services, Mitoyo General Hospital,
708, Himehama, Toyohama Town, Kanonji 769-1695, Japan

Abstract: Medicinal treatment is most important in cancer pain treatment, and utilization rate of the sustained-release oxycodone is especially high. Recently, a generic formulation of sustained-release oxycodone has been put on the market. Since the brand-name oxycodone product has been clinically switched to the generic medicine, we performed the prospective comparative study to compare efficacy and side effects between the generic and brand-name formulations. Pain level just prior to taking basal medicine, frequency and distribution of rescue doses and the incidence of side effects were investigated for 2 weeks before and after drug substitution which were clinically scheduled. There were no significant differences in the pain level, the number of rescue doses used and the incidence of side effects. It was suggested that the pain was able to be controlled without any trouble when the generic oxycodone replaced the brand-name oxycodone.

Key words: sustained-release oxycodone, release regulation system, generic medicine, medical narcotics, cancer pain, NRS, prospective comparative study