

RA 患者に対するリウマトレックスカプセルとそのジェネリック 医薬品メトレート錠投与による臨床効果の比較

福島 政江¹⁾ 水上 峰宏¹⁾ 杉本 和則²⁾

要 旨：関節リウマチ（以下 RA）治療薬リウマトレックスカプセル（以下 RTX）とそのジェネリック医薬品メトレート錠について、対象患者のカルテ調査により、その臨床効果を薬剤切り替え前後で比較検討した。その結果、RTX からメトレート錠への切り替え後の C 反応性蛋白（以下 CRP）、赤血球沈降速度（以下 ESR）値に有意な上昇が認められ、その一要因として両剤の薬物体内動態の違いが影響しているのではないかと考えた。今後の課題として、長期使用時における更なる検討と、当院のジェネリック医薬品切り替え時に薬物体内動態も一指標にしていくことがあげられる。

【Key words】メトレート錠, リウマトレックスカプセル, ジェネリック医薬品

研究を試みた。

はじめに

医療費抑制施策の一環として、2003年4月から診断群分類DPCによる包括払い方式（包括評価）が特定機能病院に導入され、2004年からは対象を一般病院にも拡大している。DPCは出来高払いのように、行った医療行為の分だけ報酬として受け取れる制度ではないため、医療機関は否応なく診療コストというものを意識せざるを得なくなる。とくに変動費である薬剤について、ジェネリック医薬品へのシフトなど経済合理性を重視した選択は避けられないのではないかとされている¹⁾。

ジェネリック医薬品とは、新薬（先発医薬品）の特許が切れた後、厚生労働省の承認を得て発売される、先発医薬品と同等性を保ちながら、安価に提供される医薬品のことである。現在国は、ジェネリック医薬品の承認に医薬品製造全般に求められる製造基準（GMP）の達成はもちろん、安定性試験、溶出試験、生物学的同等性試験（人がジェネリック医薬品を摂取した後の血中濃度推移が、先発医薬品を摂取した場合と同じであるかをみる試験）を課しており、価格や供給体制だけでなく、これらの結果もジェネリック医薬品採用時の指標になりうると考えられる。

そこで今回、RA治療薬RTXとそのジェネリック医薬品であるメトレート錠の臨床効果を比較検討し、今後当院のジェネリック医薬品採用時の一指標とするため、本

対 象

対象は平成17年5～6月の当院リウマチ膠原病科外来患者のうち、平成15年9月の時点でRTXを服用しており、かつ当院の平成16年9月のメトレート錠採用に伴い、RTXからメトレート錠へ薬剤が切り替えになった患者102名とした。

	リウマトレックス カプセル (RTX)	メトレート錠
剤型	カプセル	錠剤(長円形の素錠)
含有量	2mg	2mg
臨床試験	実施	実施していない
体内動態（単回投与の比較）		
Cmax (ng/ml)	97.88	65.561
Tmax (hr)	1.2	0.76
T1/2 (hr)	2.4	?
AUC (ng・hr/ml)	374.9	187.444
薬価 (円)	405.7	284
年間薬剤費(円)(6mg)	63,289	44,304
	3割負担の場合、1ヶ月で474円の負担の違い	

表 1. RTX とメトレート錠の比較

¹⁾ 福井総合病院 薬剤科

²⁾ 福井総合病院 リウマチ膠原病科
(受付日 2006年3月)

方 法

対象患者のカルテの記載内容より、薬効評価指標としてCRP, ESR, 患者疼痛評価(以下PT-P), 患者全般評価(以下PT-T)を、副作用評価指標として、白血球数, 肝機能の指標となるGOT, GPT, 尿素窒素(以下BUN), クレアチニンの値を調査した。調査期間はRTXからメトレート錠への薬剤切り替え時の値を0ヶ月値とし、切り替え1, 3, 6ヶ月後までとした。なお、調査期間中に前述の調査項目に影響を与えると思われる薬剤であるRTX, メトレート錠, フォリアミン錠, ステロイド, 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の用量変更のあった患者については、変更時の値をその後の調査にそのまま採用した。また、RA患者における病状の季節変動の影響を見るため、同患者の一年前同時期の値についても同様に調査した。これらを分散分析で解析し、有意差が出たものに対して多重比較検定(Dunnett法)を行った。危険率両側5%未満($P<0.05$)を有意な差として評価した。

結 果

RTXからメトレート錠への薬剤切り替え前と切り替え1, 3, 6ヶ月後の各調査項目の結果を図1～図9に示した。CRP値ではメトレート錠切り替え6ヶ月後の値が、ESR値では切り替え3, 6ヶ月後の値が、切り替え前と比較し有意に上昇していた($P<0.05$)。なお、1年前のそれぞれの値も上昇していたが、有意差はみられなかった。PT-P, PT-Tの値については、経過期間中、両方とも若干の上昇傾向がみられたが、有意差はみられなかった。白血球数については、経過期間中、値に特に変化はみられなかった。GOT, GPT値については、個人差はあったものの若干上昇傾向がみられた。BUN, クレアチニン値については、両方の値とも減少傾向がみられ、クレアチニン値は切り替え6ヶ月後の値が、切り替え前と比較し有意に減少していた($P<0.01$)。なお、1年前データでも値は有意に減少していた($P<0.01$)。

考 察

RA治療の目標は、疾病により生じる疼痛の軽減、関節破壊の防止、機能の維持を通して、患者の身体的、精神的、社会的な生活の質の向上を図ることであり、その最終目標は、関節の炎症、朝のこわばり、全身倦怠感、

理学所見での滑膜炎の存在、X線上での関節破壊の進行、CRP, ESRなどの炎症所見がない状態(寛解状態)で維持することである。この目的のために、薬物療法を主体とした種々の治療法(外科療法, リハビリテーション)を組み合わせる²⁾。

メトトレキサート(MTX)は、RA治療において臨床に広く用いられているDMARDs(疾患修飾性抗リウマチ薬)である。多くの臨床試験およびメタ解析において高い有効性が証明されている、最もエビデンスの明確な薬剤であり、欧米ではDMARDsの第一選択薬とされている。しかしながら、その一方で重篤な副作用(骨髄抑制, 感染症, 重篤な肝障害, 重篤な腎障害, 間質性肺炎など)が報告されており、慎重なモニタリングが不可欠とされている³⁾。

今回の研究結果より、CRP, ESR値に有意な上昇がみられたことについて、両剤のAUC値, Cmax値の違いが影響しているのではないかと考えた。すなわち、メトレート錠のAUC値はRTXの約二分の一、Cmax値は約五分の三と小さく、そのことが一要因となっているのではないかと考えた。しかし、PT-P, PT-Tの結果では、若干の上昇傾向がみられるのみであり、CRP, ESR値の上昇が患者の疼痛評価, 全般評価にまでは影響していないようであった。(なお、RA患者は冬期間中症状が悪化することがあるが、1年前データにおいてCRP, ESR値に上昇傾向がみられたが、有意差がみられなかったため、季節変動の影響をなしとした。)また、白血球数, GOT, GPT, BUN, クレアチニン値の結果より、安全性面でも両剤においてほぼ同等であると考えられた。

なお、今回は切り替え6ヶ月後までしかデータが採取されていない。今回の短期間の調査結果の結論が、今後長期で追跡した場合、どのような結果がみられるか、更なる検討をする必要がある。さらにその際には評価項目を増やし、DAS28のような疾患活動性指標も含め、多角的な面から評価をしていくことが重要であると考えられる。また、今後当院のDPC導入にむけたジェネリック医薬品への切り替え時には、薬物体内動態も評価項目の一つにすることが良いと考えられる。

文 献

- 1) 松田晋哉: DPCについて. 医薬ジャーナル2005; vol41, No.6: 1599-1604.
- 2) 山本一彦: 関節リウマチの薬物治療のポイント. 月刊薬事2005; vol47, No.3: 371-376
- 3) 杉村春奈: DMARDsの特徴と薬学的管理指導のポイント. 月刊薬事2005; vol47, No.3: 387-392

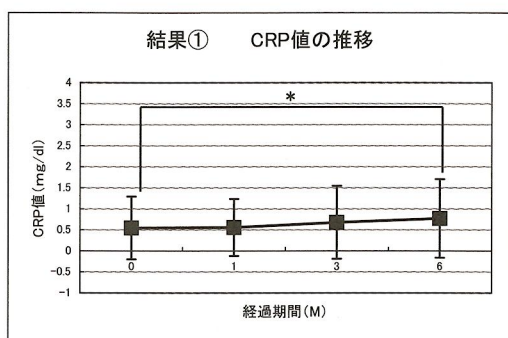


図 1

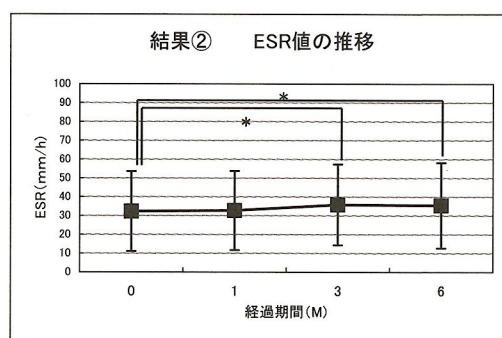


図 2

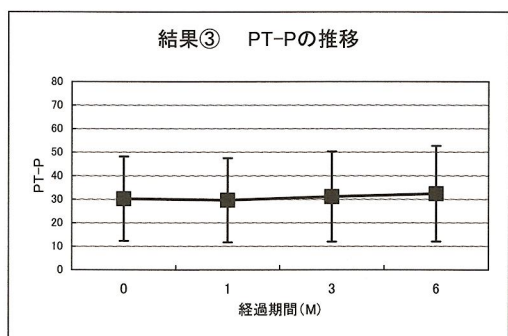


図 3

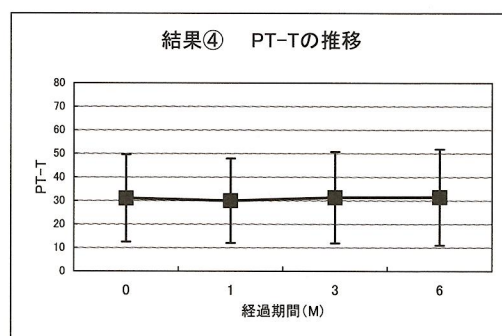


図 4

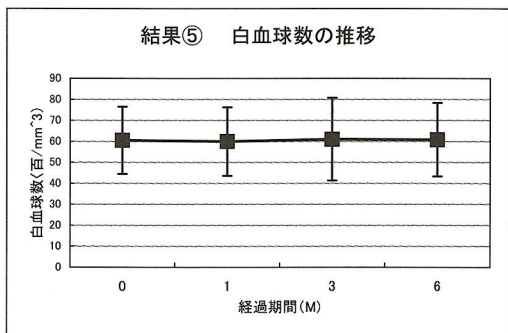


図 5

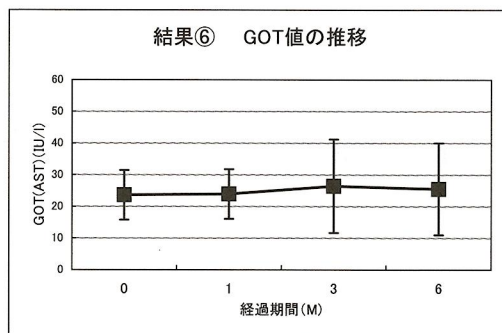


図 6

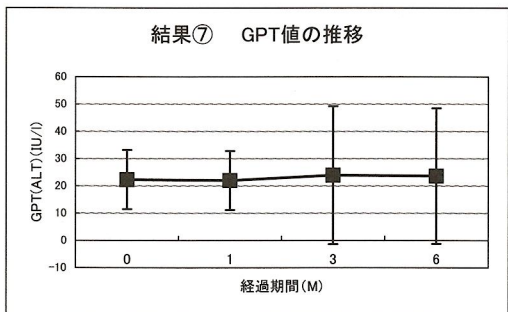


図 7

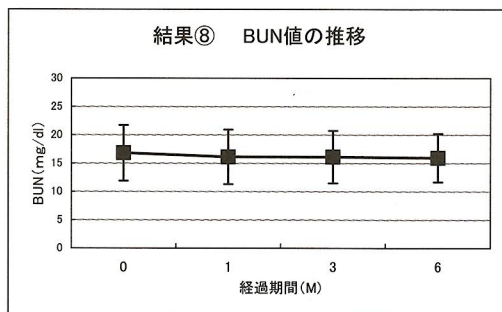


図 8

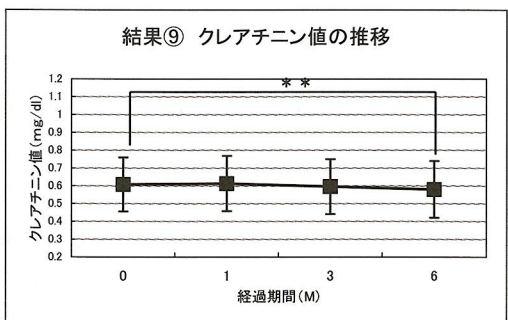


図 9

*: $P < 0.05$
 **: $P < 0.01$