

主論文の要約

**Comparing incidences of infusion site reactions
between brand-name and generic vinorelbine in
patients with non-small cell lung cancer**

〔 非小細胞肺癌患者における先発品と後発品のビノレルビンによる
注射部位反応が生じる頻度の比較 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：橋本 直純 准教授)

小沢 直也

【緒言】

ビノレルビン(VNR)は非小細胞肺癌(NSCLC)の治療における重要な薬剤の 1 つであるが、しばしば注射部位における発赤や腫脹、あるいは疼痛といった、注射部位反応(Infusion site reaction: ISR)を引き起こすことが臨床的に問題となる。昨今、多くの薬剤が、主に医療費の削減を目的に後発品へと切り替えられている。後発品は先発品と比較して効果の面では同等の薬剤とされているが、副作用の面では先発品と異なる場合があることがこれまでに報告されている。VNR に関しては、Body Mass Index (BMI)が高いことや VNR の投与量が多いことが ISR のリスク上昇と関連していることがこれまでに報告されているが、先発品と後発品の間で ISR のリスクが異なるかどうかは明らかでない。

【方法】

名古屋大学医学部附属病院において 2004 年 6 月から 2019 年 5 月までに VNR が投与された NSCLC 患者 340 人を対象とし、各 VNR 投与時に ISR が生じたかどうかを、電子カルテを用いて後ろ向きに検討した。ISR は、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), version 4.0 を参考に、VNR 投与中および投与後各サイクル終了までに生じた注射部位周囲の疼痛、発赤、水疱、硬結、腫脹あるいは薬剤の点滴滴下不良と定義した。また、ISR のうち、ステロイド塗布やステロイド局所注射、あるいは静脈再穿刺といった介入がなされたものを、治療を要した ISR と定義した。

年齢、性別、BMI、VNR 投与量、シスプラチン(CDDP)併用の有無および薬剤(先発品か後発品か)を共変量とし、1 度でも ISR を生じた患者をアウトカムありとする患者ごとの解析(per patient 解析)と、VNR の投与ごとにアウトカムの有無を判定する注射ごとの解析(per injection 解析)を行った。

単変量解析には各変量を 2 値変数として Fisher の正確検定を用いた。多変量解析においては、per patient 解析ではロジスティック回帰分析を、per injection 解析では一般化推定方程式を用いた。 $P<0.05$ を有意水準とした。

【結果】

340 人の NSCLC 患者のうち、先発品は 141 人に、後発品は 199 人にそれぞれ投与された。男性は 260 人(76.5%)、年齢中央値は 65 歳(範囲, 26-87 歳)、249 人(73.2%)は CDDP との併用レジメンで VNR が用いられ、その割合は後発品群で有意に高かった(先発品群:58.9% vs 後発品群:83.4%, $P<0.0001$)。340 人に対し計 1973 回の VNR が投与され、1 人の患者に対する VNR 投与回数の中央値は 6 回(範囲, 1-32 回)であった。(Table 1) per patient 解析では、先発品群の 39.0%(55/141)、後発品群の 53.3%(106/199)に ISR が生じ、後発品群に有意に多く認められた($P=0.0112$)。per injection 解析でも同様に、先発品群の 9.9%(77/781)に対し、後発品群では 15.0%(179/1192)に ISR が生じ、有意に頻度が高かった($P=0.0008$)。治療を要した ISR においても、per patient 解析(先発品群:19.2% vs 後発品群:36.7%, $P=0.0005$)および per injection 解析(先発品群:5.5% vs 後発品群:11.3%,

$P<0.0001$)のいずれにおいても、後発品群で有意に頻度が高かった。(Table 2)

多変量解析において、後発品は ISR (per patient 解析: adjusted odds ratio [AOR] 1.775, $P=0.0155$; per injection 解析: AOR 1.672, $P=0.004$)および治療を要した ISR (per patient 解析: AOR 2.422, $P=0.0012$; per injection 解析: AOR 2.286, $P=0.001$)のいずれにおいても、リスクの増加に有意に関連していた。その他の共変量に関して、ISR の頻度上昇と有意に関連しているものは認めなかった。(Table 3)

【考察】

本研究では、後発品の VNR が ISR および治療を有する ISR のリスクを有意に増加させることを示した。

今日、後発医薬品は医療コストを削減する目的に世界中で使用されるようになっており、今後も重要な役割を果たすと考えられる。後発品は先発品と同等の有効成分を持つが、添加物の違いについては許容されているため、いくつかの薬剤で先発品と後発品の副作用の違いが議論され、報告されてきた。もし後発品による副作用が増加すれば、その対応により薬剤のコスト減という利点を打ち消してしまうかもしれず、副作用の違いは重要な観点であるといえる。

VNR による血管への炎症は、酸化ストレスによる血管上皮細胞障害などのメカニズムが報告されている。全身の副作用に比べて、注射部位には薬剤の組成が直接影響しやすいと考えられる。今回我々の研究において先発品よりも後発品に ISR が多く生じたメカニズムは明らかではないが、添加物の違いが血管上皮細胞への障害になんらかの影響を及ぼした可能性があると考えられた。この点に関しては、ヒト血管上皮細胞を用いた *in vitro* の実験や、ウサギの耳介静脈を用いた *in vitro* の実験などでさらなる知見を積み重ねる必要がある。

本研究にはいくつかの *limitation* がある。まず、後ろ向き試験であり ISR の評価に定まったフォーマットがなかったことや、先発品と後発品の投与時期が違うことがあげられ、これらのことが ISR に診断のバイアスに繋がる可能性があった。しかし、VNR による血管障害は古くから知られた合併症であり、研究期間の開始当初から医療スタッフにより注意深く観察され記録されていたため、時期の違いや医療スタッフの違いによる ISR 診断のバイアスは小さいものと考えられた。次に、VNR 以外に投与された薬剤(CDDP、制吐剤、利尿薬)の違いが ISR に与えた影響が考慮されていないことがあげられる。これについては、per injection 解析における多変量解析で CDDP を併用した VNR 投与と VNR 単剤投与との間に有意な差を認めなかったことから、本研究において VNR 以外の薬剤が ISR に与えた影響は小さいと考えられた。

【結語】

我々の研究では、後発品の VNR が先発品に比べて有意に ISR を生じることが示された。VNR による ISR は患者に大きな影響を与える可能性が有ることから、前向き試験を含めたさらなる知見を積み重ねることが必要である。