

臓器移植後における免疫抑制薬の後発製剤使用について

ジェネリック医薬品品質情報検討会 事務局

1. 背景

第 18 回ジェネリック医薬品品質情報検討会の学会・文献調査において、腎移植後の患者で免疫抑制薬であるミコフェノール酸モフェチル(MMF)カプセルの製剤切り替え時の血中濃度の差異を指摘する文献が報告(文献調査結果 CL4)された(内容は以下の通り)¹⁾。免疫抑制薬は臓器移植後の拒絶反応の抑制に用いられるが、日本では、欧米と比較すると臓器移植の症例数が少ない。そのため免疫抑制薬の後発品への切り替えに関して、事務局が状況を調査することとなった。

【参考】第 18 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 学会・文献調査(資料 18-3-2) 抜粋
CL4; Mycophenolate mofetil(MMF)の後発薬変更により著しく血中濃度が低下した 2 症例

要点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
<ul style="list-style-type: none"> ・ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の後発薬変更により 4 症例中 2 症例に著しく血中濃度が上昇しなかった症例を経験した。 ・症例 1: 19 歳女性。平成 26 年に母親から血液型不適合生体腎移植を施行。移植当日より MMF 後発薬に変更。POD(術後日数)24 に呼吸苦、倦怠感及び軽度の発熱を認め、Cr 1.22mg/dl と上昇。POD16 の MMF 血中濃度は測定感度以下であったため、POD26 より MMF 先発薬に変更し、POD30 MMF 血中濃度は 2.4 µg/ml と上昇。POD42 に施行した腎生検でボーダーラインの細胞性拒絶反応の所見を認め、後発薬使用による MMF 血中濃度低下が急性拒絶反応の原因と示唆された。 ・症例 2: 8 歳男児。平成 24 年に父親をドナーとした血液型不適合生体腎移植を施行。平成 26 年 9 月初旬に中耳炎罹患し抗生剤投与を受けたが下痢が持続。全身管理目的 	<ul style="list-style-type: none"> ○著者に各症例において使用されたジェネリック医薬品の会社名を照会したが、回答は得られなかった。 ○納入実績から特定し得た該当会社の見解は以下のとおり。 ・症例 1 は詳細情報を入手済みで、文献の内容と差はなかった。症例 2 は、詳細調査を試みたが、医師からは調査困難との回答であった。 ・移植直後の MMF の血中濃度維持においては、患者状態を考慮しながら注意深くモニタリングする必要がある、また移植後は患者状態も複雑な要因が影響していることが考えられることから、本文献のみをもって後発薬変更により血中濃度が低下したと判断することは困難と考える。今後も引き続き留意し、情報を収集する。

<p>で入院。入院に伴い、MMF 先発薬から後発薬に変更。入院前の先発薬投与時の trough 値は 3.4 µg/ml であったが、後発薬変更後 1 週間目の trough 値は 0.6 µg/ml と低値であったため、後発薬より先発薬に再度変更した。2 週間後には 3.7 µg/ml と元のレベルに上昇した。</p>	
---	--

2. 調査方法

当該分野の専門家の協力を得て、免疫抑制薬の後発品使用に関する文献を調査するとともに、国内外での取り組みについての情報を収集した。

3. 臓器移植後の免疫抑制剤使用における投与量管理の重要性について

免疫抑制薬として主に用いられる、MMF、シクロスポリン、タクロリムス、エベロリムスは治療濃度域が狭く、移植臓器の拒絶反応や腎障害・骨髄抑制・感染症などの発症リスクが高いことから、治療薬物モニタリング (TDM, 血中濃度測定と薬物動態解析による投与量管理) の対象となっている。

4. 海外の状況

欧州では臓器移植後の後発品使用についての議論が活発に行われ、2011 年に欧州臓器移植学会 (ESOT) が免疫抑制薬の切り替えについてガイドライン (Recommendations) を公表している²⁾。同ガイドラインでは、製剤の切り替えは予め患者に説明したうえで移植医の指導の下で行うこと、切り替え時は治療濃度域にあることを注意深くモニタリングすること、等が提言された。また米国では先発およびジェネリックのタクロリムス 1mg カプセルについて、移植後の患者を対象としたクロスオーバー法による検討により、FDA の生物学的同等性基準を満たすことが報告された³⁾。

5. 国内の状況

臓器移植後における免疫抑制剤の処方と管理は、主に移植実施または専門医が在籍する医療機関で行われる。日本 TDM 学会と日本移植学会が合同で、2014 年に「免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン[臓器移植編]」を作成し、科学的根拠 (エビデンス) に基づいた推奨グレードを付記して、TDM の測定法、タイミング、目標血中濃度や薬物相互作用の情報等をまとめている。同ガイドラインの中で、カルシニューリン阻害薬 (タクロリムス、シクロスポリン) について、『先発品と後発品の切り替えの際 (特に保険薬局において) は、TDM の頻度を上げて切り替え前後の血中濃度推移を確認するとともに、主治医や当該病院の担当薬剤師との連携を密接に図ることが望ましい。』とされた⁴⁾。なお MMF については後発製剤への切り替えに関する詳

細な記載はされていない。調査時点(平成 30 年 2 月)において、ガイドラインの改定等に向けた検討が進められている。

6. 今後の対応方針

- ・ MMF カプセル(先発品:1 製剤、後発品:2 製剤)について、著しい非同等性が先発品と後発品の間にはないか確認のため 4 液性における溶出挙動の評価を製剤試験 WG が行う。
- ・ 引き続き専門家と協力して、免疫抑制薬の後発品使用に関する学術情報や学会での取り組みを注視する。

参考文献

- 1) 平野一 他: Mycophenolate mofetil (MMF)の後発薬変更により著しく血中濃度が低下した 2 症例. *移植*. 2016; 51(2・3): 228-30.
- 2) Van Gelder T, et al.: European Society for Organ Transplantation Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs. *Transpl Int*. 2011; 24: 1135-41.
- 3) Alloway RR, et al.: Bioequivalence between innovator and generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients: A randomized, crossover clinical trial. *PLoS Med*. 2017; 14: e1002428.
- 4) 日本 TDM 学会・日本移植学会編: 免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン[臓器移植編]. 金原出版, 2014.