

# 抗がん剤の ジェネリック医薬品の安全性

— 国際共同調査研究成果を中心に —

〈日時〉 2017年11月3日 12:00 ~ 13:00

〈会場〉 幕張メッセ国際会議場 301 (千葉市)

座長



**内田 直之** 先生

虎の門病院 血液内科 部長

演者



**永井 純正** 先生

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター  
遺伝子治療開発分野 講師

抗がん剤のジェネリック医薬品 (GE) の有効性、安全性は実際のところどうなのか? この疑問に答えるため、薬事規制に詳しい日米欧の研究者でプロジェクトを立ち上げ、市販後に集積された臨床データを対象とした国際共同研究を実施。その研究結果が2016年に Lancet Oncology 誌に掲載されました<sup>1)</sup>。全体として、医薬品の品質に関する規制やその強制力が強い米国、カナダ、欧州、日本では、抗がん剤のGEについて安全性に関する懸念は示されなかった一方、医薬品の品質に対する監視が比較的緩い発展途上国では懸念事項が残されていることが明らかになりました。本セミナーでは、日本から唯一このプロジェクトに参加された、血液内科医であり独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) で新薬審査に従事しておられた東京大学医科学研究所先端医療研究センターの永井純正先生に、共同研究の結果やPMDAの報告を踏まえ、抗がん剤のGEの安全性に関する最新知見をご紹介します。

共催

第27回日本医療薬学会年会 / 沢井製薬株式会社

# ジェネリック医薬品の処方と臨床研究のエビデンスは？

— 市販後ジェネリック医薬品に関する国際共同研究

私は血液内科を専門とする臨床医ですが、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) \*において新薬審査に携わっていた経験から、海外の研究者とともに抗がん剤のGEについて安全性情報の収集をする国際共同研究に参加する機会を得、その研究結果が2016年にLancet Oncology誌に掲載されました。<sup>1)</sup>ここでは臨床的な視点から、その研究結果を中心に、GEの薬事規制と評価についてご紹介したいと思います。

\* 医薬品、医療機器等の承認審査、安全対策、健康被害救済の三業務を遂行する、2004年に設立された独立行政法人。

共同研究の結果、GEの処方については、日本ではGEを希望しない場合のみ医師が処方箋にサインするという形であるのに対し、米国やカナダでは州単位、欧州では国単位で先発医薬品をGEに入れ替え、また中国では国が作成した医薬品リストに記載されている薬剤を処方するという形でGEのレギュレーションがなされています。

臨床データに関しては、先発医薬品投与群とGE投与群との前向きな無作為化比較試験を報告した論文は、世界中探しても1報も存在しませんでした。存在するのは、医療機関において、以前は先発医薬品が投与され、ある時点から施設としてGEが採用されたと

いう状況下で、先発医薬品を処方されていた患者群と、その後GEを処方された患者群の成績を後方視的に比較した研究がほとんどです。いずれも新薬を審査している規制当局からみれば探索的な研究ですが、そのなかからいくつかの事例をご紹介します。

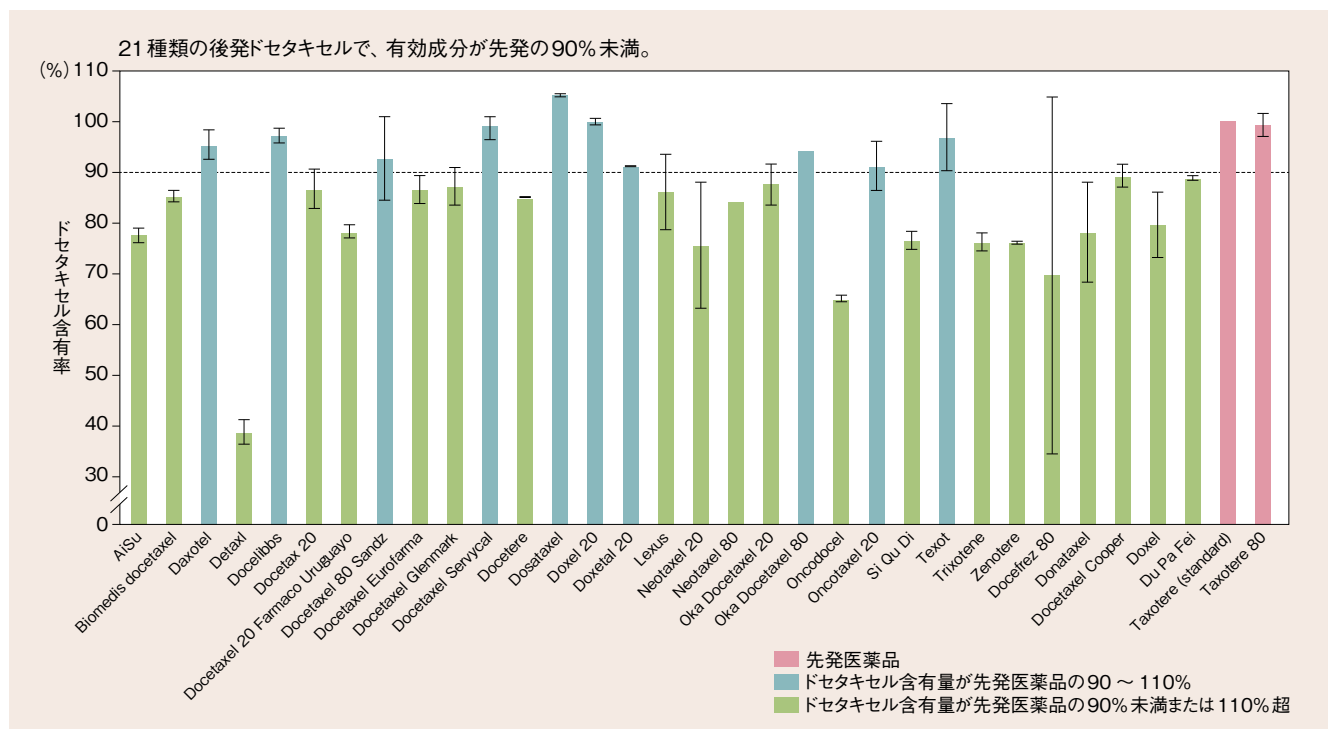
## 【アジア・南米】約7割のGEで有効成分含有率が先発医薬品の90%未満

まず注目されたのは、中国、インド、南米の14ヵ国で市販されている31種類のドセタキセルのGEに含まれる有効成分の量を、先発医薬品を100%として示したデータです(図1)。水色のバーは有効成分が先発医薬品の90%~110%の間にあり、先発医薬品と同じとみなせるもの、緑のバーはその基準を満たしていないもので、中には4割以下しか含有していない薬剤もGEとして売られているという衝撃的なデータです。これは品質評価や世界における規制のあり方を考える上で、非常に示唆に富む論文です。<sup>2)</sup>

## 【中東】GE切り替え後に再発・副作用ともに増加

次に、イラクの単一施設の報告で、126例にイマチニブの先発医薬品を4年間投与し、次に9ヵ月以上GE

図1 ドセタキセルのジェネリック医薬品に含有される有効成分の割合 vs 先発医薬品



を投与後、再度先発医薬品に戻すという研究結果の検討です。その結果、GEの投与期間中に再発および副作用が多かったが、先発医薬品に戻すと再発した一部の症例で奏効したという報告です。<sup>3)</sup>

### 【欧州：トルコ】GEと先発医薬品の有効性に差なし

一方、慢性骨髄性白血病 (CML) に対する分子標的薬イマチニブの有効性を先発医薬品投与群 (65例) とGE投与群 (80例) で比較したトルコの報告です。BCR-ABLという融合遺伝子の定量により治療反応性を評価し、有効性を比較した結果、両群に差は認められませんでした。<sup>4)</sup>

### 【欧州：スペイン】GEと先発医薬品で異なる副作用は添加物の違いによる

スペインからは、ドセタキセルの先発医薬品2剤とGE 2剤を比較した報告があり、抗体薬などによくみ

られる infusion reaction の頻度が、先発医薬品で高く、皮膚毒性に関してはGEで高い結果でした。これは添加物の違いで説明できると考察されています。<sup>5)</sup>

### 【カナダ】有害事象の発現は両群で同等、Grade IVの好中球減少症のみGEで増加

ドセタキセルを投与された364例のカナダ人乳がん患者を、先発医薬品投与群 (182例) とGE投与群 (182例) でレトロスペクティブに比較した成績です。その結果、有害事象の発現は両群同等であったが、GE投与群で、顆粒球コロニー形成刺激因子製剤 (G-CSF) の使用が多く、Grade IVの発熱性好中球減少症のみ発現頻度が高い傾向にあったという結果です。<sup>6)</sup>

前述のとおり、これらはいくまで探索的な研究結果であり、複数の論文で一貫した方向性が示されれば意義は大きいですが、これらの結果だけからは解釈が難しいと言えます。

## 日本におけるジェネリック医薬品の品質管理は？

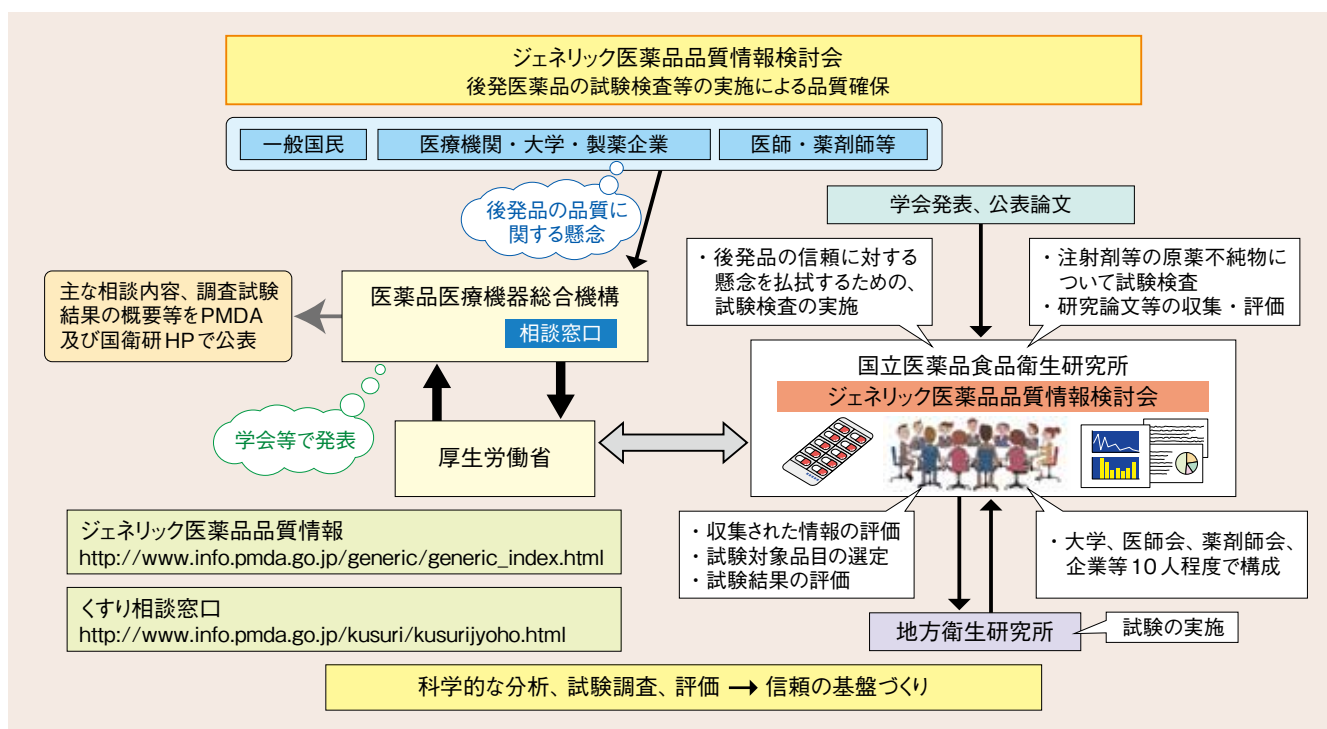
—ジェネリック医薬品品質情報検討会の取り組み

こうした海外の事情に対し、日本には諸外国に例のないGE品質管理のシステムがあることが国際共同研究で示されました。

日本では、厚生労働省、PMDA、国立医薬品食品衛

生研究所 (NIHS) を事務局とした、専門家による「ジェネリック医薬品品質情報検討会」というプロジェクトがあり、2008年以降、年2回の頻度で開催されています。国内の市販後のGEに関して、医療機関や病院な

図2 ジェネリック医薬品 品質情報検討会



どから学会発表、論文報告した成績、一般国民や病院からPMDAの相談窓口へ寄せられた問合せなどを一括して、この検討会で集め、必要に応じてNIHS、地方衛生研究所からなる製剤ワーキンググループが製剤評価試験を実施するという取り組みです(図2)。同検討会の調査結果のうち、国内の学会報告や論文報告に関する検討内容をLancet Oncology誌にまとめたのですが、その後開催された第18回検討会<sup>7)</sup>までのデータを含めてアップデートした抗がん剤の臨床成績をご紹介します。

先発医薬品とGEを比較したヒトでの研究は70件あり、このうち15件は生物学的同等性のみを検討したもので、残り55件は安全性が検討されたものでした。

うち39件は両群同等、残りの16件は違いがあるという報告で、16件すべて、GEで副作用が多い傾向にあることを示すもので、ほとんどがシスプラチンに関する報告でした(表1)。16件中11件が国内の学会報告のみで、論文報告されていないためエビデンスレベルとして十分とは言えず、日本の雑誌での報告が2件、査読のある国際誌に掲載された報告は3件のみでした(表2)。

報告の事例としては、次のようなものがあります。

### 【報告①国内医学雑誌】

カルボプラチンに関して、先発医薬品からGEに切り替えた72例において、GEで好中球減少(Grade2~4)

表1 ヒトで先発医薬品とジェネリック医薬品の比較がされた抗がん剤

薬剤	総報告数	生物学的同等性の検討のみ	有効性/安全性に差があるとの報告	有効性/安全性が同等であるとの報告
ビカルタミド	10	9	0	1
カルボプラチン	2	0	1	1
カルボプラチン+パクリタキセル	4	0	1	3
シスプラチン	22	0	10	12
ドセタキセル	4	0	1	3
エビルピシン	3	0	0	3
ゲムシタビン	5	0	1	4
イマチニブ	1	1	0	0
イリノテカン	1	0	0	1
レトロゾール	2	2	0	0
レボホリナート	2	0	1	1
パクリタキセル	11	0	1	10
テガフルル,ギメラシル,オテラシル(TS-1)	3	3	0	0
計	70	15	16	39

提供：永井純正先生

表2 報告の概要

薬剤	試験デザイン	全症例数	ジェネリック医薬品に関する知見	出典
カルボプラチン	切り替え	72	好中球減少症の増加	医療薬学 2012
カルボプラチン+パクリタキセル	レトロスペクティブ	82	血管障害の増加	国内学会
シスプラチン	レトロスペクティブ	50	腎毒性の増加	日病薬誌 2015
シスプラチン	レトロスペクティブ	79	低ナトリウム血症の増加	Drug Design, Development and Therapy 2014
シスプラチン	切り替え	22	腎毒性の増加	国内学会
シスプラチン	レトロスペクティブ	39	有害事象の増加	国内学会
シスプラチン	レトロスペクティブ	1296	クレアチニン高値の増加	JCO 2013
シスプラチン	レトロスペクティブ	187	クレアチニン高値の増加	国内学会
シスプラチン	レトロスペクティブ	472	クレアチニン高値の増加	国内学会
シスプラチン	レトロスペクティブ	113	クレアチニン高値による投薬中止の増加	国内学会
シスプラチン	レトロスペクティブ	617	クレアチニン高値の増加	Cancer Science 2011
シスプラチン	レトロスペクティブ	18	便秘,嘔吐,しゃっくりの増加	国内学会
ドセタキセル	切り替え+レトロスペクティブ	64	皮膚毒性の増加	国内学会
ゲムシタビン	レトロスペクティブ	104	血管痛の増加	国内学会
レボホリナート	切り替え	9	アレルギーの増加	国内学会
パクリタキセル	レトロスペクティブ	18	末梢神経障害の増加	国内学会

提供：永井純正先生

の発現率が先発医薬品に比べて有意に高かったが、この差は、総投与回数、総投与量、投与期間が影響を及ぼしたのではないかと考えられたと報告されています。

### 【報告②国内学会発表】

パクリタキセル+カルボプラチン併用療法を受けた82例について、GEへの切り替え前後で血管障害の発現を検討したところ、先発医薬品での6.9%から、GEでは34.3%に増えたという報告。

これについて、検討会として演者に、詳細なデータや製品を特定できる情報の提供を依頼したところ回答は得られなかったということでした。薬剤間で示された違いが真に重要だと思うのであれば、論文化しエビデンスとして出す、あるいは調査があれば応じるべきではないかと思われたケースです。

### 【報告③国内学会発表】

ドセタキセル投与の64例を、先発医薬品のみの群、GEのみの群、途中でGEに切り替えた群の3群に分けて皮膚障害の発現率を比較した結果、GEのみの群(30%)とGEへの切り替え群(35%)では、先発医薬品のみの群(9.5%)に比べて発現率が高かったという報告。

このケースは、検討会からの照会に研究者の方が追加データも提供するなどきちんとフィードバックされて、製薬企業としてもその後、市販後の自発報告などと照らし合わせて注視に努めたいと、前向きに話が進

むことに繋がったケースです。ドセタキセルについて差ありとされたのはこの1件のみで、残る3件(いずれも学会報告)では差はないと報告されています。

### 【報告④シスプラチンの報告10件】

一方、シスプラチンに関する10件の報告については、先発医薬品との差が無いとする報告も12件あることから半々に割れているものの、国際誌に論文投稿されている3つの報告はすべて、シスプラチンに関するものですので、学術的にも注目すべきではないかと思われます。複数の学会報告、論文報告で、低ナトリウム血症やクレアチニン上昇など、腎機能への影響が報告されたため、NIHSでシスプラチンの不純物の検査が実施された結果、GEはすべての基準値を満たしており、先発医薬品との差はないという結果でした(図3)。

市販後のGEの品質に関する情報検討会のような取り組みは、欧米諸国にも例がありません。抗がん剤以外のGEの中には、情報検討会による再調査の結果、先発医薬品との溶出などの差が確認され、メーカーが製造工程を修正するなどの対応をしたケースも出ており、そうした観点からも重要な取り組みだと考えます。

こうした市販後の品質管理に加え、PMDAでGE医薬品の承認審査に際して実施された、日本における生物学的同等性試験(7年間930件)の成績を検討した結

図3 シスプラチンのジェネリック医薬品における不純物検査の結果

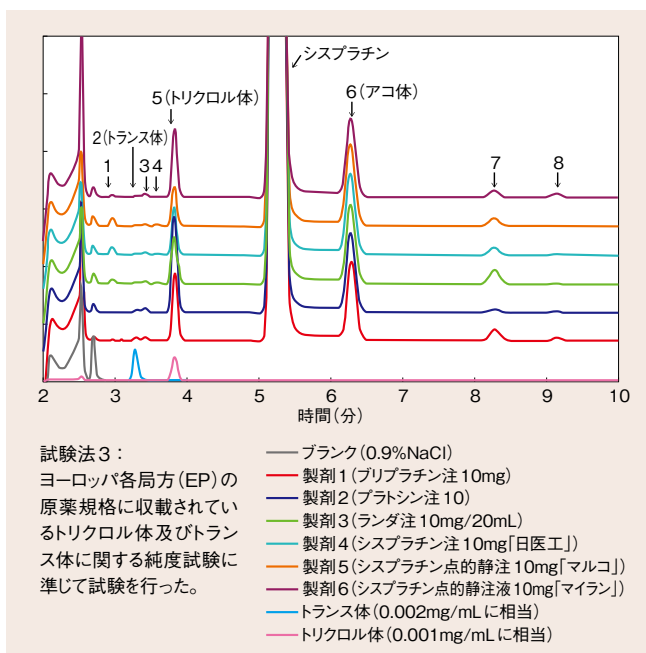
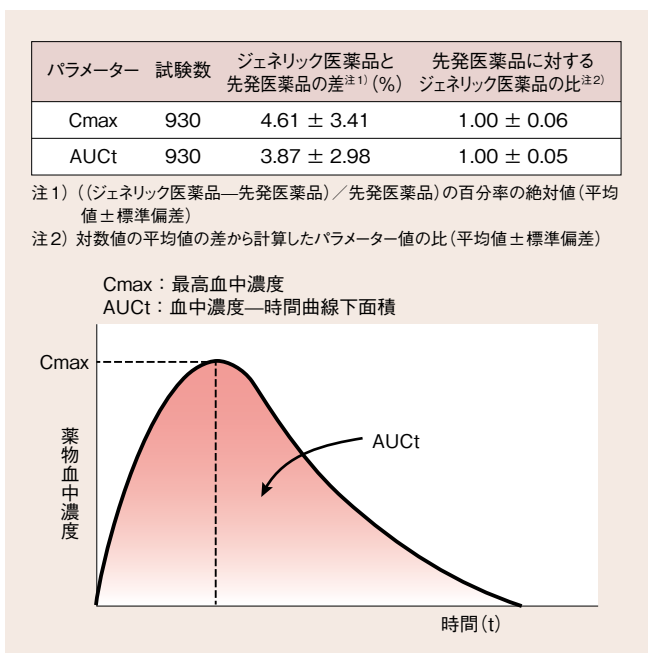


図4 先発医薬品とジェネリック医薬品の差の検討



果では、先発医薬品とGEでの有効成分の血中濃度の差は約4%で、比にすると1であったとの結果も示されています(図4)。

また、先発医薬品とGEに関する前向き無作為化比較

試験が存在しない中では、医療現場において医薬品の品質に疑問を感じる事があれば、こうした機関に積極的に報告しエビデンスを積み重ねていくということが今後にわたり大きな役割を果たすものと考えます。

## まとめ

日米欧の研究チームで、抗がん剤のGEの安全性について研究する世界初の国際共同研究プロジェクトを立ち上げ、世界中の学術論文のみならず、規制当局で収集している公開情報も網羅的に収集し解析を行ったところ、世界的にみても、病院のカルテなどのデータをレトロスペクティブに比較した研究が圧倒的に多い結果でした。このように探索的な研究ではあるものの、米国、カナダ、欧州、日本では、抗がん剤のGEについて安全性に関する懸念は示されなかった一方、発展

途上国では、安全性に関する懸念事項が残されていること、さらに、日本のような市販後のGEに関する品質評価の取り組みは世界に例がなく、重要なものであることが明らかになりました。規制当局が安全に使用できるように努めている日本は、GEの規制に関しても先進国であり、GEが安全に運用できている国であると考えます。こうした制度をより有効なものとするためにも、医療従事者による医薬品の品質に関する積極的な情報発信が求められていると考えます。

- 1) Yang YT, Nagai S, Chen BK, et al. Generic oncology drugs: are they all safe? Lancet Oncol 2016; 17: e493-e501.
- 2) Vial J, Cohen M, Sassiati P, et al. Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis. Curr Med Res Opin 2008; 24: 2019-33.
- 3) Alwan AF, Matti BF, Naji AS, et al. Prospective single-center study of chronic myeloid leukemia in chronic phase: switching from branded imatinib to a copy drug and back. Leuk Lymphoma 2014; 55: 2830-34.
- 4) Eskazan AE, Elverdi T, Yalniz FF, et al. The efficacy of generic formulations of imatinib mesylate in the treatment of chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2014; 55: 2935-37.
- 5) Garrido-Siles M, Arenas-Villafranca JJ, Pérez-Ruiz E, et al. New cutaneous toxicities with generic docetaxel: are the excipients guilty? Support Care Cancer 2015; 23: 1917-23.
- 6) Poirier E, Desbiens C, Poirier B, et al. Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients. Ann Pharmacother 2014; 48: 447-55.
- 7) <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0003.html>

### 永井 純正 先生 略歴

2003年 東京大学医学部医学科卒、2010年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。2009年 日本学術振興会特別研究員(DC2)、2010年 日本学術振興会特別研究員(PD)、2011年 東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科特任臨床医、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部審査専門員。2014年より東京大学医科学研究所先端医療研究センター遺伝子治療開発分野講師。2017年より東京大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター講師を兼任。

【専門領域】血液内科、腫瘍内科、コンパニオン診断薬。

【資格】日本血液学会血液専門医、日本血液学会指導医、日本内科学会総合内科専門医、日本内科学会認定内科医、日本内科学会指導医、がん治療認定医機構がん治療認定医、日本医師会認定産業医

【受賞歴】日本血液学会・日本臨床血液学会第1回若手血液臨床医のための教育プログラム優秀賞(2005年)、第5回レギュラトリーサイエンス学会学術大会優秀発表賞(2015年)、第35回日本癌学会奨励賞(2016年)を受賞。

担当者

学術情報に関するお問い合わせ

医薬品情報センター



0120-381-999



365  
DAY

副作用に関するお問い合わせ

安全管理部



06-6105-5816

沢井製薬株式会社

沢井製薬コーポレートサイト

<http://www.sawai.co.jp>

医療関係者向け情報サイト

<http://med.sawai.co.jp>