

〔一般論文〕

慢性腎不全患者における吸着炭製剤の先発医薬品から 後発医薬品に変更後の症例報告

A Report of 4 Cases of Substituting an Original Product of a Spherical Carbon Adsorbent with a Generic Product in Patients with Chronic Renal Failure

三星 知^{*a}, 目黒 妙子^b, 山田 仁志^a, 田中 友康^b,
中西 清子^b, 長井 知子^b, 長井 一彦^a

SATORU MITSUBOSHI^{*a}, TAEKO MEGURO^b, HITOSHI YAMADA^a, TOMOYASU TANAKA^b,
SEIKO NAKANISHI^b, TOMOKO NAGAI^b, KAZUHIKO NAGAI^a

^a 医療法人新潟勤労者医療協会下越病院薬剤課

^b 有限会社新潟メディカルプラン みのり薬局

〔 Received October 21, 2009 〕
〔 Accepted February 22, 2010 〕

Summary : The objective of the present study was to retrospectively evaluate the substitution for the original product of a spherical carbon adsorbent (Kremezin[®]) by the generic product (Merckmezin[®]), in 4 patients with chronic renal failure in Kaetsu Hospital. Clinical evaluation of the renal function was done by simple regression on treatment period to reciprocal number of serum creatinine. No patients stopped taking the generic products due to adverse events. The regression coefficient decreased in 2 patients and increased in another 2 patients. In 1 patient, the regression coefficient of original product's regression line was significantly smaller than that of generic product's. However, the regression coefficient did not differ significantly in 3 patients. In the present study, we evaluated the substitution for an original product by a generic product. However, further study is warranted to properly evaluate the efficacy and safety of generic products.

Key words : spherical carbon adsorbents, serum creatinine, original product, generic product

要旨: 本研究の目的は下越病院において、吸着炭製剤の先発医薬品（クレメジン[®]）から後発医薬品（メルクメジン[®]）への切り替えが行われた4名の臨床効果について、レトロスペクティブに臨床評価を行うことである。腎機能の臨床評価として、Scrの逆数と薬剤服用期間の単回帰分析を行った。後発医薬品に変更後、有害事象のため服用を中止した患者は認めなかった。2名の患者で回帰係数の減少、2名の患者で回帰係数の増加を認めた。1名で回帰係数に有意な増加を認めたが、他3名は回帰係数に有意な差を認めなかった。本研究では慢性腎不全患者における先発医薬品から後発医薬品への切り替えに関する臨床評価を行ったが、有効性・安全性の厳密な評価を行うためには、さらに検討が必要と考えられる。

キーワード : 吸着炭製剤、血清クレアチニン値、先発医薬品、後発医薬品

* 〒956-0831 新潟県新潟市秋葉区中沢町1番23号
TEL: 0250-22-4711 FAX: 0250-22-4760
E-mail: Kaetsu_kusuri@niigata-min.or.jp

緒 言

吸着炭製剤の先発医薬品クレメジン[®]（第一三共株式会社，以下，Kre）と後発医薬品メルクメジン[®]（マイラン製薬，以下，Mer）は吸収されない経口薬であるため，ヒトでの生物学的同等性の試験は行っていない．また，Kre と Mer は原料や表面構造の違いにより，in vitro 試験でインドールやインドキシル硫酸などの尿毒症毒素の吸着プロファイルに差があり，この違いが臨床効果に反映される可能性がある^{1,2)}．さらに，慢性腎不全ラットの実験において血清インドキシル硫酸濃度と尿中インドキシル硫酸排泄量は，Kre 投与群で有意な低下を認め，Mer 投与群では有意な低下を認めなかったため，Kre 投与群で腎不全の進行がより抑制されたとの報告もある³⁾．

近年，稲葉らはオープンラベル無作為化並行群間比較試験により投与 8 週間後の血清インドキシル硫酸変化率とクレアチニンクリアランス変化率を比較し，Kre と Mer の臨床効果に差があることを示唆している⁴⁾．

一方，田中らは Kre から Mer に切り替えた 30 名を 24 週間観察し，血清クレアチニン値（以下，Scr）の逆数傾斜に有意な差を認めなかったことを報告している⁵⁾．

しかし，Kre と Mer の同一患者で長期間の臨床効果を検討した報告はない．そこで，Kre から Mer に処方の変更が行われた患者を対象に，Kre・Mer

の臨床効果を比較したので報告する．

方 法

対象は下越病院で Kre から Mer への切り替えが行われた慢性腎不全患者 4 名とした．服薬コンプライアンスは保険薬局の薬剤管理指導記録により確認した．

慢性腎不全では Scr の逆数傾斜は線形になると報告されているため⁶⁾，Scr の逆数と各薬剤服用期間の単回帰分析により回帰係数を算出した．回帰係数を腎機能悪化の進行度の指標とし，各薬剤の回帰係数を比較することにより，臨床効果を比較した⁵⁾．

統計学的検討は，SPSS[®] Statistics 17 を用いて単回帰分析を行い，Kre と Mer それぞれの回帰係数の差を，傾きの差の t 値を検定することにより確認した．有意水準は $p < 0.05$ とした．

本研究は患者に対して書面による十分なインフォームドコンセントを行った．調査の際に得られた個人情報は個人が特定できないように配慮し，患者から学術目的以外に使用しないことを文書で同意を得た．

結 果

Table 1 に患者背景，Table 2 に各薬剤服用期間中の回帰係数の比較を示す．4 名とも Kre・Mer 服用期間中に併用薬の変更はなく，薬局での服薬指導記録から服薬コンプライアンスに問題がないことを確認した．

Table 1 患者背景

症例	年齢	服用期間 (月)		併用薬
		Kre	Mer	
1	50代	26	16	ベニジピン, アロプリノール, アルファカルシドール
2	70代	12	12	アスピリン, フロセミド, ニコランジル, イソソルビド クエン酸第一鉄, シロスタゾール, カプトプリル アカルボース, プロブコール, プロチゾラム トコフェロール, メコバラミン ニトログリセリン, インスリン, センノシド
3	70代	16	22	テモカプリル, アロプリノール アムロジピン, オメプラゾール, イソソルビド メトプロロール, ニトラゼパム
4	50代	5	16	ニフェジピン, 炭酸水素 Na, ドキサゾシン ポリスチレンスルホン酸, センノシド, ベンコール

* 合剤により成分名で示せない薬剤は商品名で記載

Table 2 各薬剤服用期間中の回帰係数の比較

症例	回帰係数		p値
	Kre	Mer	
1	-0.66×10^{-4} (n=8)	-1.23×10^{-4} (n=8)	0.57
2	-3.98×10^{-4} (n=14)	-2.00×10^{-4} (n=16)	0.14
3	-0.65×10^{-4} (n=18)	-1.24×10^{-4} (n=11)	<0.01
4	-1.93×10^{-4} (n=5)	-1.40×10^{-4} (n=32)	0.97

回帰係数の差の検定 (p<0.05)

症例 1

慢性腎不全により Kre 30 カプセル /day 内服開始。1 ヶ月後に服用の利便性の改善のため Kre 細粒 6 g/day に変更し、26 ヶ月服用した。Mer 細粒 6 g/day に変更後、用量の変更なく 16 ヶ月服用した。Kre から Mer に変更後、回帰係数は増加したが有意な

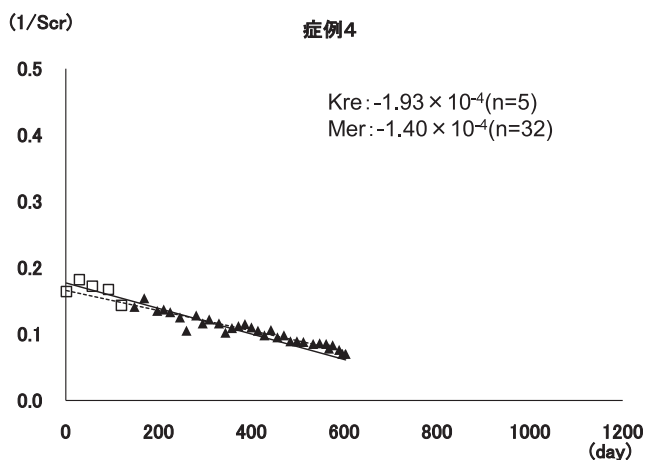
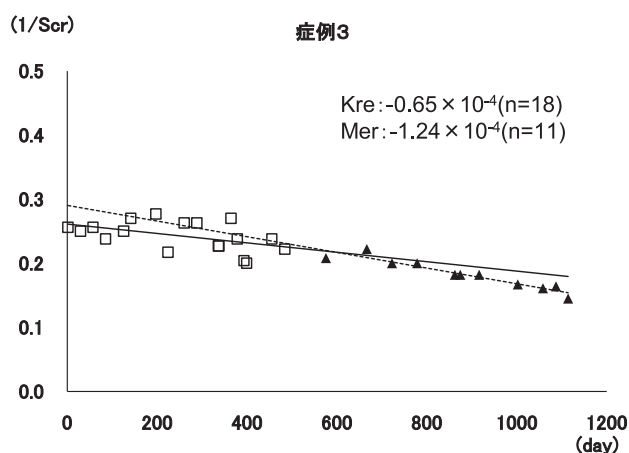
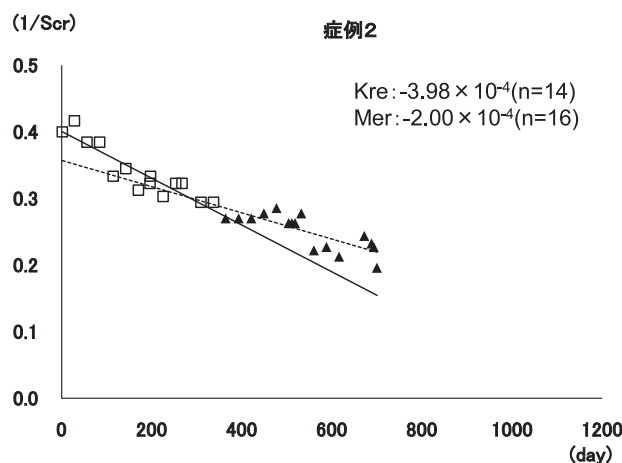
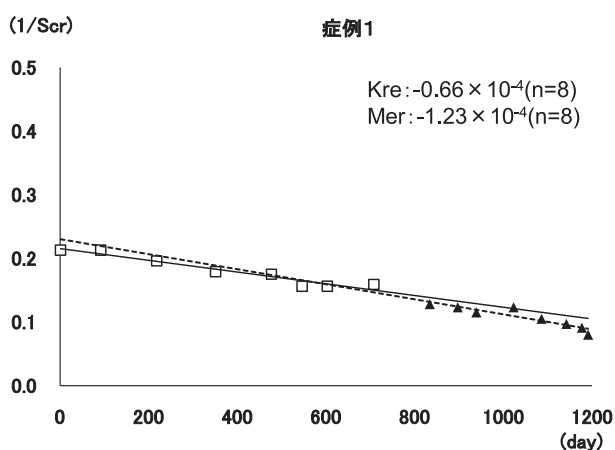
差は認めなかった (Fig. 1)。

症例 2

慢性腎不全により Kre 細粒 6 g/day を 3 ヶ月服用。その後便秘の副作用により Kre 細粒 4g/day に減量し、9 ヶ月服用した。Mer 細粒 6 g/day に変更後、用量の変更なく 12 ヶ月服用した。Kre から Mer に変更後、回帰係数は減少したが、有意な差は認めなかった (Fig. 1)。

症例 3

慢性腎不全により Kre 30 カプセル /day 内服開始。1 ヶ月後に服用の利便性の改善のため Kre 細粒 6 g/day に変更し、16 ヶ月服用した。Mer 細粒 6 g/day に変更後、用量の変更なく 22 ヶ月服用した。Kre から Mer に変更後、回帰係数は増加し、有意な差を認めた (Fig. 1)。



(□ SHAPE — : Kre, ▲ SHAPE - - - : Mer)

Fig.1 4名の1/Scrの推移

症例 4

慢性腎不全により Kre 細粒 6 g/day を 5 ヶ月服用。Mer 細粒 6 g/day に変更後、用量の変更なく 16 ヶ月服用した。Kre から Mer に変更後、回帰係数は減少したが、有意な差は認めなかった (Fig. 1)。

考 察

対象とした 4 名においては、いずれも Mer に変更後は有害事象による用量変更や中止はなく、長期間の服用でも Kre と同等の安全性があると考えられる。

慢性腎不全では 1/Scr の傾きは線形になると報告されており⁶⁾、血清クレアチニン値の逆数はクレアチニンクリアランスと比例するため、Fig. 1 はクレアチニンクリアランスのプロットと考えられる。また、回帰係数が増加すると腎機能が低下し、回帰係数が減少すると腎機能が改善していると考えられる。従って、今回の結果では Kre から Mer に変更後 2 名で腎機能が低下し、2 名が改善したと考えられる。

症例 2 で Kre から Mer に変更後、回帰係数が大きく減少した原因の一つとして、Kre 細粒 4 g/day から Mer 細粒 6 g/day に変更したことで、投与量の違いにより回帰係数に影響を与えた可能性も考えられる。

稲葉らの報告では 8 週間の観察で、血清インドキシル硫酸変化率とクレアチニンクリアランス変化率を比較し、Kre と Mer の臨床効果に差があることを示唆している⁴⁾。

一方、田中らは 24 週間の観察で血清クレアチニン値の逆数傾斜に有意な差を認めなかったことを報

告しており⁵⁾、長期間の臨床試験では Kre と Mer の臨床効果で差がない可能性が考えられる。

今回の報告では Kre で 5 ヶ月以上、Mer で 12 カ月以上と長期間服用している患者を対象とし、同一患者での臨床効果を比較した。従って本報告では、4 名の結果であるが、長期間の臨床試験結果でもあり、Kre と Mer の切り替えに差し支える所見は認められず、今後、後発医薬品と先発医薬品の臨床効果における差がないことを確かめるためには、更に多くの積み重ねが必要であると考えられる。

特に吸着炭製剤は、単施設での使用している患者数は限られるため、症例報告の充実や多施設での大規模で長期的な臨床試験が望まれる。

引用文献

- 1) 宮崎靖則, 谷古宇秀, 浅山亨, 河野博充, 櫻井正太郎, 柳川忠二: 球形吸着炭製剤の先発医薬品に対する後発医薬品の物理学的性質と吸着特性の比較. 医療薬学. 2008; 34: 1077-85
- 2) 柳川忠二, 坂下裕子, 神崎やすし: クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較. 医薬品研究. 2005; 36: 497-504
- 3) 瀧健太郎, 丹羽利充: 慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸濃度と腎機能に対する経口吸着剤の効果. 医薬品研究. 2006; 37: 373-80
- 4) 稲葉直人, 青柳誠, 棚瀬健仁, 前田益孝, 椎貝達夫, 戸村成男, 神田英一郎: 慢性腎臓病 (CKD) 患者の保存期における球形吸着炭の評価 先発医薬品クレメジンと後発品メルクメジンの比較. 日本腎臓学会誌. 2009; 51: 51-5
- 5) 田中元子, 伊藤和子, 松下和孝: 経口吸着剤メルクメジンの使用実態下における使用成績調査. 新薬と臨床. 2009; 58: 1517-31
- 6) Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J Jr.: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet*. 1976; 2: 1326-8