

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

稲葉直人*¹ 青柳 誠*¹ 棚瀬健仁*¹ 前田益孝*¹
椎貝達夫*¹ 戸村成男*² 神田英一郎*³

Examination of activated charcoal preparations in chronic kidney disease :
comparing Kremezin® (K) and Merckmezin® (M)

Naoto INABA *¹, Makoto AOYAGI *¹, Takehito TANASE *¹, Yoshitaka MAEDA *¹,
Tatsuo SHIIGAI *¹, Shigeo TOMURA *², and Eiichirou KANDA *³

*¹Nephrology Section, Department of Internal Medicine, Toride Kyodo General Hospital,

*²Medical Science and Welfare, Institute of Community Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki,

*³Department of Nephrology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

要 旨

目 的：尿毒素吸着を目的とした球形吸着炭細粒のクレメジン® (K)とメルクメジン® (M)は、主原料は同一だが、その物理化学的性質は必ずしも同等ではない可能性が報告されている。しかし、この違いの臨床効果への波及を比較検討した報告はない。そこで、KとMの臨床的差異を確認するため、慢性腎不全進行抑制作用と安全性についてオープンラベル無作為化並行群間比較試験により検討した。

方 法：血圧の管理、食事指導が実施されている慢性腎不全患者 22 例を対象とした。4 週間の観察期間後、従来の治療に K あるいは M を追加投与し 8 週間観察した。採血・蓄尿は 4 週間ごとに行った。

結 果：両群の患者背景に有意な差はなく、試験期間を通して蛋白摂取量、体重に大きな変動を認めなかった。血清インドキシル硫酸変化率は K で有意に低下し (8 週間後 ; K 群 -32.2±15.0 % , M 群 -2.3±18.6 % , p=0.002) , 両群間に有意な差が認められた。クレアチニンクリアランス (Ccr) 変化率は M で有意に低下していた (8 週間後 ; K 群 4.0±25.7 % , M 群 -14.5±8.0 % , p=0.045) 。副作用は K で 0 例 , M で 3 例認めた。

結 論：K と M ではインドキシル硫酸や Ccr に対する影響が異なることが示された。このことから、両者は物理化学的性質のみならず臨床効果にも差がある可能性が示唆された。

Background : Two activated charcoal preparations, Kremezin® (K) and Merckmezin® (M), are both available in Japan and derived from similar materials. However, their microstructures are distinctly different, and possibly reflect differences in their properties of absorbance. To evaluate the difference between K and M, we investigated the effects of K and M on the clinical parameters related to uremia in pre-dialysis patients.

Methods : A prospective, randomized, open-label, two-arm, parallel-group comparative clinical trial was planned, as follows. After the 4-week observation period, twenty-two patients who were enrolled in this study were randomly distributed into two groups, K or M, for 8 weeks.

Results : There were no significant differences between the K and M groups in the characteristics of the patients. The rate of change of serum indoxyl sulfate was significantly reduced in the K group compared with the M group (p=0.002). Creatinine clearance was preserved in the K group, but decreased in the M group (p=0.045).

Conclusions : K had more favorable effects in adsorbing uremic toxins and preserving renal function in the uremic patients than M.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 51-55.

Key words : Kremezín[®], Merckmezin[®], activated charcoal preparation, indoxyl sulfate

緒 言

後発医薬品は安定性試験、生物学的同等性試験の基準を満たせば承認されるため、開発コストがかからない。その意義については、“わが国の本格的な高齢化社会を迎えるにあたり低価格の医薬品供給を通じて国民負担の軽減に資するであろう”とされている。一方で諸外国と異なり、わが国では原材料が同じであれば薬効試験を免除されており、主成分の純度、添加剤の差異などの品質や有効性・安全性、医薬品情報提供の不備、製品の安定供給に対する不備などが問題点としてあげられる。

慢性腎不全における尿毒症症状の改善および透析導入の遅延を効能・効果として汎用されているクレメジン[®]カプセル 200、クレメジン[®]細粒(以下、K)の後発医薬品として、2004年7月にメルクメジン[®]カプセル 200 mg、メルクメジン[®]細粒(以下、M)が発売されている。いずれも炭素の吸着特性を利用した製剤であり、両剤の医薬品インタビューフォームによると、有効成分・作用部位・作用機序は全く同等であり、*in vitro*におけるイオン性有機化合物の吸着および消化酵素の吸着はほぼ同等の特性を示すとされている。しかし、Kでは臨床的データの記述、動物実験での血清クレアチニン値(sCr)、尿素窒素(BUN)、クレアチニクリアランス(Ccr)、糸球体濾過値(GFR)、腎血漿流量(RPF)、さらに腎組織の病理組織学的検討、生存率、体重の維持などを観察し、また慢性腎不全患者にけるインドキシル硫酸(IS)の産生抑制作用について有意性を示しているのに対し、Mでは臨床学的データの記述はなく、動物実験ではsCr、BUN、Ccrに関する記述のみにとどまっている。

ISは代表的な尿毒症毒素(UT)の一つで、腎不全の進行を促進することが知られており、腎不全モデルラットの実験においてもISやインドールを経口投与すると、非投与ラットに比べて著しく腎不全が進行することが確認されている¹⁾。また、腎不全患者の血清IS濃度をみると、健常人(0.064 mg/dL)に比し保存期腎不全患者(1.8 mg/dL)および血液透析患者(透析前 5.3 mg/dL、透析後 3.5 mg/dL)では著明に増加していた²⁾。以上のように、腎不全の進行とISの蓄積には臨床において関連性のあることが明らかになって

おり、Kの投与によりISが用量依存的に減少することが国内の臨床報告、米国での第II相臨床試験にて証明されている³⁾。

瀧ら⁴⁾は、慢性腎不全モデルラットにKあるいはMを投与し、血清中および尿中のISならびにCcrの経時的变化を観察した結果、非投与群と比較してK群では有意に減少するのに対し、M群では有意差がないことを報告しており、両者の同等性が保たれていない可能性を示唆している。また、柳川ら⁵⁾は、物理構造が薬効に関与する医薬品に関しては、生物学的同等性に加え、物理学的同等性の担保が必要であると述べており、実際にKとMとの物理学的特性を表面構造、内部構造、平均粒子径、吸着プロファイルから、両者が明らかに異なっていることを報告した。たとえ規格が一致していても先発医薬品と後発医薬品の同等性を担保しているとは言い難いことを示唆しており、臨床試験での有効性の確認が必要であると述べている。

以上のことから、KとMとでは臨床的な効果について必ずしも同等ではない可能性が考えられるが、これまで検討された研究はない。そこで、KおよびMの慢性腎不全に対する臨床的差異を検索するために、血清ISに対する影響について検討し、併せて副次的に尿中IS、血清シスタチンC、sCr、Ccrに対する影響、ならびに安全性について無作為化並行群間比較試験を行った。

対象および方法

1. 対 象

倫理委員会にて承諾を得た後に、外来通院患者のうちsCr 2.5 mg/dL以上、血清IS濃度 0.5 mg/dL以上、血圧 140/90 mmHg以下、食事指導の実施(1日タンパク摂取量 0.9 g/標準体重 kg/日以下)のすべてを満たし、本試験参加への文書による同意が得られた22症例(各群11症例)を対象とした。HbA_{1c} 9.5%以上、血清アルブミン 2.0 g/dL未満、ASTあるいはALT 100 IU/L以上の症例、同意の撤回、その他主治医が不適と判断した症例は除外した。

2. 方 法

コントローラーが管理する中央登録方式によるランダム

割付を行い、K 群と M 群に分けた。

試験期間中、K、M 以外の薬剤、治療方法については原則として変更せず、K、M ともに 1 日 6 g を 3 回に分割し経口投与した。なお、他剤を併用する場合にはこれら薬剤との同時服用は避け、30 分～1 時間ずらすように指示した。期間は過去の K での臨床データ³⁾から、非投与群と比較して血清中の IS の有意な低下が期待される 8 週間とし、登録後に 4 週間の観察期間を設けた後、試験薬(K または M)の投薬を開始し、さらに 8 週間観察した。検査は登録後およびその 4 週後、試験薬投与開始後 4 週目および 8 週目の合計 4 回の来院とし、採血・24 時間蓄尿を実施した。また、Maroni の式⁶⁾よりタンパク摂取量 (estimated protein intake : EPI) の算出を行った。

副作用を含めた随伴症状が出現した場合は、医師の判断により試験の継続あるいは中止を決定した。副作用の経過観察は原則として症状が消失するまで行った。

3. 統計解析

得られた値はすべて平均値±標準偏差で表わし、 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意差があるとした。安全性解析対象集団は試験薬を服用開始した全症例とし、有効性解析対象集団は Intention To Treat の原則に基づく集団(Full Analysis Set)とした。

背景因子を群別に、カテゴリー項目については頻度分布(例数, %), 連続量に関しては基本統計量を求め、 χ^2 検定または分散分析で両群の偏りを検討した。

各評価項目は、試験薬投与開始時を基準とした投与 4 週後および 8 週後の変化率について、各測定時点における基本統計量を群別に算出し、対応のない t 検定により群間差を検討した。臨床検査値については、各測定時点における基本統計量を群別に算出し、対応のない t 検定により群間差を検討した。

試験薬投与開始後に発現したすべての有害事象および重篤な有害事象は群別に集計した。

Table. Patient characteristics

		K	M	p value
Sex	M	7 (63.6 %)	5 (45.5 %)	0.392
	F	4 (36.4 %)	6 (54.5 %)	
Age(y/o)		60.9±19.6(n=11)	64.7±10.5(n=11)	0.576
ACEI	n	8 (72.7 %)	8 (72.7 %)	1.000
	y	3 (27.3 %)	3 (27.3 %)	
ARB	n	4 (36.4 %)	5 (45.5 %)	0.665
	y	7 (63.6 %)	6 (54.5 %)	
Ca blocker	n	4 (36.4 %)	3 (27.3 %)	0.647
	y	7 (63.6 %)	8 (72.7 %)	
Height (cm)		159.5±10.4(n=10)	159.7±9.0(n=11)	0.959
Body weight(kg)		57.0±9.7(n=10)	58.0±7.9(n=11)	0.795
Salt intake(g/day)		8.3±3.1(n=11)	10.3±4.0(n=11)	0.219
Protein intake(g/day)		43.2±10.8(n=10)	41.9±10.7(n=11)	0.776
Serum IS(mg/dL)		1.6±1.2(n=11)	1.5±1.7(n=11)	0.872
Serum cystatin C (mg/dL)		3.7±0.6(n=11)	3.4±0.7(n=11)	0.383
SBP(mmHg)		130.0±7.9(n=11)	134.5±8.0(n=10)	0.210
DBP(mmHg)		78.3±8.9(n=11)	80.1±7.0(n=10)	0.610
Hb(g/dL)		9.8±1.2(n=11)	10.0±1.1(n=11)	0.703
sCr(mg/dL)		5.0±2.0(n=11)	4.2±1.4(n=11)	0.290
eGFR		11.7±4.8(n=11)	13.2±5.4(n=11)	0.491
Ccr(mL/min)		15.1±7.0(n=10)	16.2±5.5(n=11)	0.689
Alb(g/dL)		3.6±0.4(n=10)	3.6±0.4(n=11)	0.945
UA(mg/dL)		6.8±1.3(n=11)	5.4±1.1(n=11)	0.015
Ca(mg/dL)		8.6±0.7(n=11)	9.2±0.7(n=11)	0.048
IP(mg/dL)		4.1±0.9(n=11)	4.1±0.6(n=11)	1.000
T-cho(mg/dL)		177.6±26.4(n=11)	172.6±47.8(n=11)	0.765
Urine IS(mg/dL)		6.5±5.4(n=11)	6.6±6.4(n=11)	0.971
Urinary protein (g/day)		1.2±0.9(n=10)	1.6±1.2(n=11)	0.405

There were no significant differences between the two groups ; K and M.

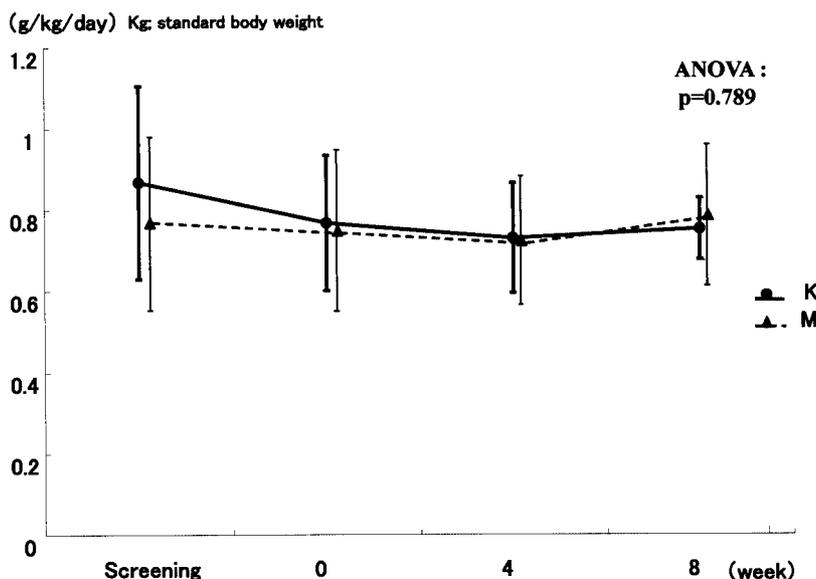


Fig. 1. Estimated protein intake

The amount of protein intake was stable during the 8-week observation period, and did not differ between the two groups.

結 果

両群間において患者背景に有意な差は認めなかった (Table 1)。Maroni の式より標準体重当たりの EPI を算出し、両群間また期間中群内比較において有意差のないことを確認した (Fig. 1)。

血清 IS 変化率は、K 群では 4 週間後 $-41.4 \pm 10.3\%$ 、8 週間後 $-32.2 \pm 15.0\%$ 、M 群では 4 週間後 $-18.6 \pm 39.5\%$ 、8 週間後 $-2.3 \pm 18.6\%$ であり、8 週間後で K 群が M 群に比較して有意 ($p=0.002$) に低値であった (Fig. 2)。尿中 IS 変化率に群間有意差を認めなかった (Fig. 3)。体重の変化率に群間有意差を認めなかったが (Fig. 4)、Ccr 変化率は、K 群では 4 週間後 $7.9 \pm 23.5\%$ 、8 週間後 $4.0 \pm 25.7\%$ 、M 群では 4 週間後 $-7.6 \pm 8.4\%$ 、8 週間後 $-14.5 \pm 8.0\%$ であり、8 週間後で K 群が M 群に比較して有意 ($p=0.045$) に高値であった (Fig. 5)。

その他、血清シスタチン C 変化率、sCr 変化率、Hb、尿素窒素、sCr、血清アルブミン、血清リン、尿中蛋白量に関し、投与期間中に群間有意差を認めなかった。

副作用は M 群に 3 例認め、発疹、食欲不振、悪心嘔吐であった。内服中止にていずれも改善した。

考 察

2 種類の活性炭吸着剤の短期効果を検討した。本研究では、両群間での食事、栄養に差がない状況で、IS や Ccr の変化が M では認められず、K のみで有意差をもって認められた。この差は尿毒素の K と M の吸着性の違いを示唆するものであり、両剤の物理学的特性の違いが推定される。効率的な慢性腎不全の進行抑制効果を期待する際、多数の尿毒素のなかで何を吸着除去するのが効率的かは依然不明である。IS は尿毒症毒素の一つであり、その血清濃度変化量は血清クレアチニン濃度変化量と強い正相関を認め⁴⁾、健常者に比し慢性腎不全患者において血中に高濃度に存在することが知られており、臨床効果の指標と考えられている。

柳川らは *in vitro* において、K と M の物理構造の違い、吸着特性の違いを報告した⁵⁾。構造の違いに関して、表面および内部構造、粒子径、細孔構造について言及し、K は M に比し表面は凹凸し、内部

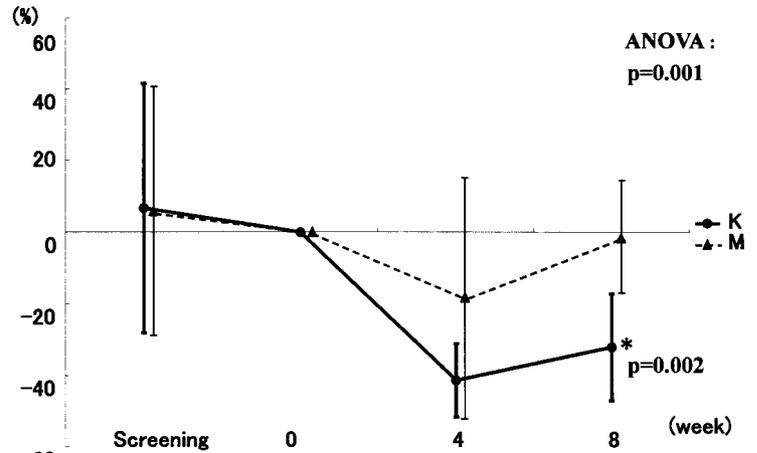


Fig. 2. Serum level of indoxyl sulfate

During the 8 weeks, the serum level of indoxyl sulfate was significantly reduced in K, but not in M.

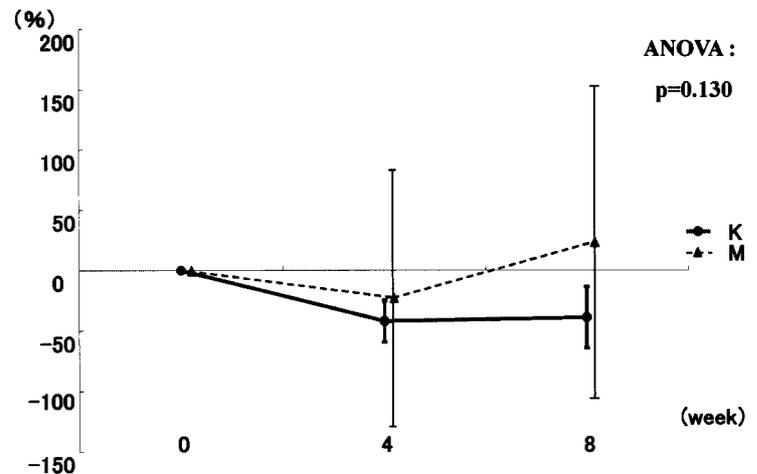


Fig. 3. Urinary excretion of indoxyl sulfate
No significant change was observed.

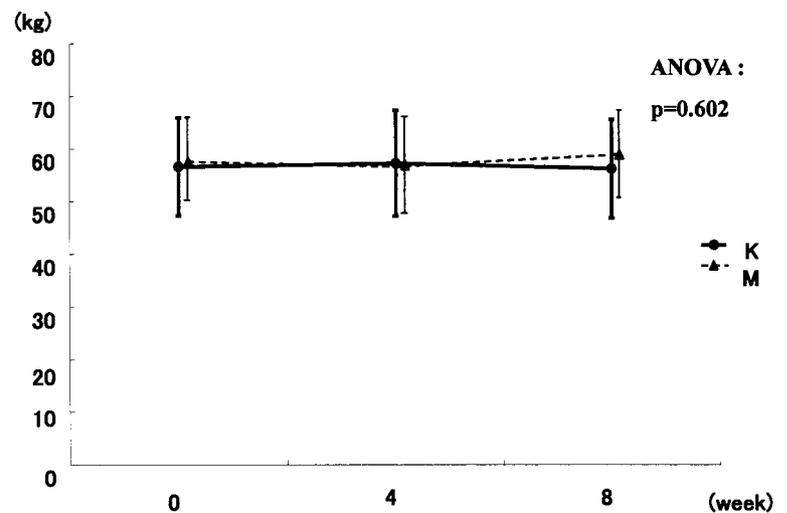


Fig. 4. Body weight change
During this study, body weight was stable.

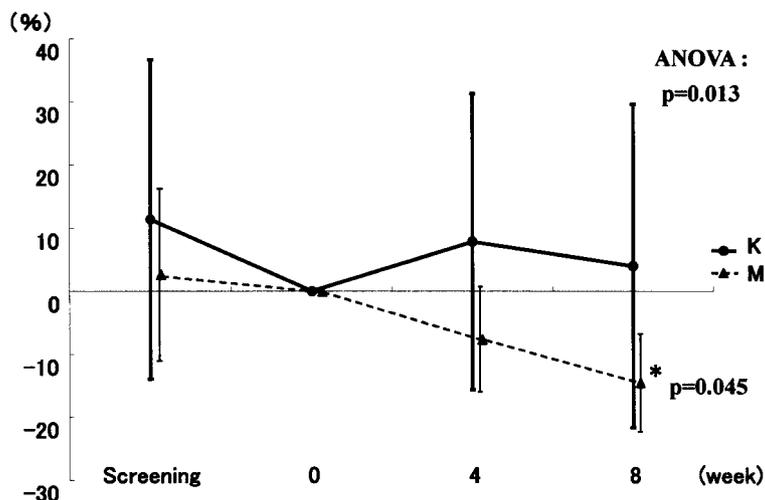


Fig 5. Creatinine clearance

During the 8-week observation period, more rapid decline of Ccr was observed in M than in K.

に細孔構造を有し、累積細孔容積は大きいことを示した。吸着特性に関して、吸着する分子量別とイオン有機化合物を対象としてK, Mの両群を比較し、Kの吸着できる分子量はMより大きく、吸着量にも差があり、IS、インドール、トリプトファンの吸着除去率にも有意差をもってKで高値を示した。主原料は同じでも *in vitro* で吸着特性に差のあるKとMでは、臨床効果にも差が出る可能性があり、本研究で得られたK, M間の効果の違いをきたした主要な原因と考えられる。

さらに、本研究は短期間の効果の比較であり、長期間での腎不全進展への影響は観察していないが、血清ISの群内比較において、K群は0週に比し4週間後($p=0.0021$)と8週間後($p=0.0088$)に有意に低下したが、M群は群内有意差を認めなかった点からKとMとでの腎機能への影響の違いも示唆される。

薬剤の効果が血中濃度によらない場合、治療効果の同等性をその薬剤の吸収過程、血中濃度から評価するのは困難である。先発品と同等の作用を示す指標として、薬理作用を含む臨床学的評価も後発品認可には必要であり、臨床、

問題が生じた際にはリコールできる体制、評価機関の設置が後発品普及には不可欠である。

文 献

1. 丹羽利充. 経口吸着剤の作用機序は何か(indoxyl sulfateの毒性). 腎と透析 1996; 41: 483-488.
2. Niwa T, et al. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. J Lab Clin Med 1994; 124: 96-104.
3. Schulman G, et al. Kremezin® (AST-120) reduces indoxyl sulfate (IS), a profibrotic compound in patients with chronic kidney disease (CKD): results from a multicenter, randomized, double-blind study. ASN 2004; SA-PO162.
4. 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: 373-380.
5. 柳川忠二, 坂下裕子, 神崎 愷. 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.
6. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. Kidney Int 1985; 27: 58-65.