

球形吸着炭製剤の先発医薬品に対する
後発医薬品の物理化学的性質と吸着特性の比較宮崎靖則^{*1,2}, 谷古字秀^{1,2}, 浅山 亨^{1,3}, 河野博充^{1,4}, 櫻井正太郎^{1,5}, 柳川忠二^{1,6}製剤評価研究会¹, 東京女子医科大学東医療センター薬剤部^{*2}東邦大学医療センター大橋病院薬剤部³, 帝京大学医学部附属溝口病院薬剤部⁴星薬科大学実務教育研究部門⁵, 東邦大学薬学部臨床薬学研修センター⁶Comparison of Physicochemical and Adsorptive Properties of
Brand-name and Generic Spherical Carbon AdsorbentsYasunori Miyazaki^{*1,2}, Shigeru Yakou^{1,2}, Toru Asayama^{1,3}, Hiromitsu Kouno^{1,4},
Shotaro Sakurai^{1,5} and Chuji Yanagawa^{1,6}*A Medicine Evaluation and Research Meeting¹**Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Department of Pharmacy^{*2}**Toho University Medical Center Ohashi Hospital, Department of Pharmacy³**Teikyo University School of Medicine Hospital, Mizonokuchi, Department of Pharmacy⁴**Hoshi University, Research of Practical Training⁵**Toho University, School of Pharmaceutical Sciences, Training Center of Clinical Pharmacy⁶*〔Received June 9, 2008
Accepted September 29, 2008〕

We compared the in vitro performance of brand-name and generic spherical carbon adsorbents by studying their physicochemical and adsorptive properties. There was no correlation between specific surface area and adsorption rate for pigment substances. The adsorption removal rates for pigment substances and uremic toxins were almost the same for Kremezín and Kyucal but the adsorption removal rates of some substances were lower for Merckmezin than those for Kremezín. In addition, the adsorption rates for digestive enzymes, important in vivo substances that should not be adsorbed, were high for Kremezín but low for Kyucal and Merckmezin. We found that Kremezín and Kyucal were comparable as regards the adsorption removal rate of indole in the presence of pepsin and sodium cholate, in vivo substances, but with Merckmezin, the adsorption removal rate for indole was lower. In our findings, we noted that the adsorption performance of the generic product Kyucal for most substances was equivalent to that of Kremezín while the adsorption performance of Merckmezin for some substances was lower than that of Kremezín. As a particular conclusion, the lower adsorption removal rate of Merckmezin for indole in the presence of vivo substances needs to be taken into consideration as this will affect clinical results.

Key words — brand-name drugs, generic drugs, spherical carbon adsorbents, adsorptive properties, physicochemical properties, molecular mass selectivity

緒 言

わが国の医療保険財政は高齢者の増加と若年者の減少に伴い、医療費収支バランスが崩れ危機的状況にある。国はこの現状と将来の医療保険財政を鑑みて、医療費抑制策の一つとして薬剤費の節減を目的に、欧米並みの後

発医薬品使用比率 30% を 2012 年度までに達成する政策を進めている**。このような状況を受け、医療現場でも後発医薬品への関心が高まっている。

医療用医薬品製造販売承認の審査は、医薬品製造販売指針に従い申請者から提出された資料に基づいて行われる。後発医薬品の場合、生物学的同等性試験や安定性試験の結果等について厳密な基準があり、基準を満たした

* 荒川区西尾久 2-1-10 ; 2-1-10, Nishioku, Arakawa-ku, Tokyo, 116-8567 Japan

** 経済財政改革の基本方針 2007, 平成 19 年 6 月 19 日閣議決定

もののみが承認される。しかし、後発医薬品の一部製品では臨床上の有効性や安全性の面で先発医薬品との同等性が疑われるとの報告があり、後発医薬品の情報量の不足を指摘する動きもある。このような状況から国の促進策の一方で、後発医薬品の導入に慎重な姿勢をみせている医療機関も多い。現場の不安感を払拭し後発医薬品を普及させるためには、それぞれの製剤に関する信頼できる情報が必要である。

球形吸着炭製剤は慢性腎不全用剤であり、体内に吸収されずに消化管内に存在する毒素(ウレミクトキシン)やその前駆体を吸着・排除する医療用医薬品である¹⁾。この作用により、球形吸着炭製剤には透析導入遅延効果が認められている。2006年のわが国の透析導入患者数は36,373人であり、ここから死亡数を差し引いた透析患者の増加数は12,339人である²⁾。透析には多額の医療費がかかるため、医療保険財政を強く圧迫している。このことから、透析導入を遅延できる球形吸着炭の使用は医療費抑制に効果的であるといえる。これに後発医薬品を用いた場合、節減できる医療費はさらに増大する。

このように、医療保険財政を考える上で重要な位置を占める球形吸着炭製剤であるが、後発医薬品の製造は現在までのところ2社に留まっている。先発医薬品は第一三共株式会社の「クレメジン®」³⁾であり、後発医薬品がマイラン製薬株式会社の「メルクメジン」⁴⁾と、テイコクメディックス株式会社の「キューカル®」⁵⁾である。

球形吸着炭の製剤評価では、クレメジンとメルクメジンの吸着特性などの理化学的性質の比較が先に報告されている⁶⁾。しかし、後に発売されたキューカルを含めた3製剤を相互に比較した報告はなされておらず、これら3製剤を客観的に判断し得る指標となる情報はなかった。そこで本研究では球形吸着炭の製剤選択に役立てるため、球形吸着炭の3製剤の理化学的性質や吸着性能について、先発医薬品と後発医薬品との比較研究を行った。

方 法

1. 試料、試薬および試液

球形吸着炭の製剤は先発医薬品クレメジン(Lot. No. 33S5, 6601, 66K5)、後発医薬品キューカル(Lot. No. 6AA, 6EA, 6EB)および後発医薬品メルクメジン(Lot. No. 0130NT, 1250OH, 0360HQ)を試験製剤とした(各製剤3ロット)。

色素物質の吸着試験は、メチルオレンジ、メチレンブルー(ともに関東化学(株))、食用赤色102号(キリヤ化学(株))を用いた。

尿毒症毒素類(イオン性低分子有機化合物)の吸着試験は、1-メチルグアニジン塩酸塩(東京化成工業(株))、クレアチニン、インドール、p-ヒドロキシフェニル酢酸、

3-インドール酢酸(いずれも関東化学(株))、インドキシル硫酸カリウム(Sigma-Aldrich Co.)を用いた。また、生体内有用物質の吸着試験では塩化リゾチーム(メルク(株))、トリプシン、 α -アミラーゼ(ともにSigma-Aldrich Co.)、ペプシン(ミクニ化学産業(株))、コール酸ナトリウム、リパーゼ(ともに和光純薬工業(株))を用いた。

さらに、分子量の異なる物質の吸着試験はグリシン(分子量75, 関東化学(株))、DL- β -アミノイソ酪酸(分子量103, 東京化成工業(株))、グリシルグリシン(分子量132, 東京化成工業(株))、p-ヒドロキシフェニル酢酸(分子量152, 関東化学(株))、L-トリプトファン(分子量204, 東京化成工業(株))、ペンタグリシン(分子量303, Fluka Biochemica)、タウロコール酸ナトリウム(分子量538, 和光純薬工業(株))、バシトラシン(分子量1,423, Fluka Biochemica)、インスリン(分子量5,808, 和光純薬工業(株))、キモトリプシン(平均分子量25,000, メルク(株))、リパーゼ(平均分子量48,000, 和光純薬工業(株))の11種類を用いた。

生体内物質の存在下における尿毒症毒素の吸着試験は、尿毒症毒素としてインドール、生体内物質としてペプシンとコール酸ナトリウムを用いた。

その他試薬、試液は市販の特級品を用いた。

2. 製剤形状の観察

製剤形状の観察は、粒子あるいはそれを切断したものを両面テープで試料台に固定し、無蒸着の状態で走査型電子顕微鏡(JSM-7000 FおよびJSM-7401 F, 日本電子(株))を用いて観察・撮影した。

3. 粒子径の測定

粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定装置(HEROS & RODOS, Sympatec)で測定し、累積容積の50%を平均粒子径とした。

4. 比表面積の測定

比表面積は窒素分圧と吸着量を原理とするBET法およびLangmuir法に従い、細孔分布測定装置(BELSORP max, 日本ベル(株))により測定した。

5. 吸着試験

色素物質、尿毒症毒素類(イオン性低分子有機化合物)、生体内有用物質の吸着試験および分子量の異なる物質の吸着試験、ならびに生体内物質の存在下における尿毒症毒素の吸着試験はバッチ法⁷⁻⁹⁾で行った。なお、各製剤は乾燥器(DX-38型, ヤマト科学(株))で、105℃、4時間乾燥したものをを用いた。

色素物質の吸着試験は、メチルオレンジ、食用赤色102号を5 mg/Lの溶液に調製し、メチレンブルーは25

mg/L の溶液に調製した。これらの溶液 20 mL に対し各製剤 0.10 g を添加した。各製剤を添加後 29 時間(メチレンブルーのみ 24 時間)、63 時間、88.5 時間放置後の色素残存濃度(mg/L)を測定して、それぞれの平衡吸着量(mg/g)を算出した。

尿毒症毒素類、生体内有用物質および分子量の異なる物質の吸着試験は **Chart 1** に示す方法で実施した。すなわち、吸着対象物質 0.10 g を 0.05 mol/L リン酸塩緩衝液(pH 7.4, イオン強度 0.11) 1 L に溶解したストック溶液を調製し、それぞれの試験には 50 mL を用いた。溶液 50 mL に対する各製剤の添加量は、尿毒症毒素の吸着試験においては 0.05, 0.1, 0.5 および 2.5 g の 4 通りで実施し、その他の吸着試験においては 0.1 g とした。球形吸着炭製剤の臨床用量は 1 日 6 g(1 回 2 g を 1 日 3 回)である。一方、ヒトの小腸に分泌される腸液は 1 日約 2.4 L といわれており、1 回に投与された球形吸着炭 2 g は、約 800 mL の腸液と作用すると考えられる。そこで今回は、リン酸塩緩衝液 50 mL に対して製剤を 0.1 g 添加し、吸着試験を行った。

生体内物質の存在下における尿毒症毒素の吸着試験は **Chart 2** に示す方法で実施した。すなわち、生体内物質および尿毒症毒素がそれぞれ 0.1 g/L となるように 0.05 mol/L リン酸塩緩衝液(pH 7.4, イオン強度 0.11)を用いてストック溶液を調製した。それぞれの試験にはこの溶液 50 mL を用い、製剤の添加量は 0.1 g とした。

吸着対象物質(尿毒症毒素類、生体内有用物質または分子量の異なる物質)0.10 g
↓ ←0.05 mol/L リン酸塩緩衝液(pH 7.4, イオン強度 0.11) ストック溶液 1000 mL
↓
溶液 50 mL を採取
↓ ←製剤添加：尿毒症毒素類の吸着試験では 0.05~2.5g, その他の吸着試験では 0.10 g
恒温水槽付振とう装置(ヤマト科学(株), BT-45, 37℃, 毎分 76 回, 振幅 30 mm)3 時間振とう
(キモトリプシン, リパーゼ, トリプシンは室温約 20℃ で振とう)
※37℃ では変性して沈殿等を生じるため
↓
孔径 0.65 μ m のメンブランフィルターにより製剤をろ別し、ろ液を採取する
↓
ろ液中の物質濃度を吸光度測定法または蛍光発色後液体クロマトグラフィー(グリシン, DL- β -アミノイン酪酸)で定量

Chart 1 尿毒症毒素類、生体内有用物質および分子量の異なる物質の吸着試験法

「インドール 0.10 g + ペプシン 0.10 g」または「インドール 0.10 g + コール酸ナトリウム 0.10 g」
↓ ←0.05 mol/L リン酸塩緩衝液(pH 7.4, イオン強度 0.11) ストック溶液 1,000 mL
↓
溶液 50 mL を採取
↓ ←製剤 0.10 g を添加
恒温水槽付振とう装置(ヤマト科学(株), BT-45, 37℃, 毎分 76 回, 振幅 30 mm)3 時間振とう
↓
孔径 0.65 μ m のメンブランフィルターにより製剤をろ別し、ろ液を採取する
↓
ろ液中のインドール濃度を吸光度測定法により定量

Chart 2 生体内物質の存在下における尿毒症毒素の吸着試験法

各物質濃度の測定には紫外線可視分光光度計(UV-2200 型, (株)島津製作所), 高速液体クロマトグラフ(LC-9 A 型, (株)島津製作所)を用いた。

6. 統計処理

クレメジンと後発医薬品各製剤間で吸着率または吸着除去率に差があるかを調べるために、Dunnett の方法により多重比較検定を行い、危険率 5% 以下の場合に有意差ありとした。

結 果

1. 製剤の表面および内部構造

各製剤の球形吸着炭粒子を走査型電子顕微鏡(SEM)で観察した。表面構造は倍率 200 倍で観察した(**Fig. 1**)。クレメジンの表面はやや凹凸がみられたが、キューカルとメルクメジンは滑らかであった。

内部構造としての断面は、倍率 250 倍および 20,000 倍で観察した。クレメジンには直径 0.282 μ m から 0.385 μ m の細孔 I がみられ、内部には不規則な層状の空隙構造や微少なひびが観察された(**Fig. 2 a**)。キューカルには直径 0.038 μ m から 0.249 μ m の細孔 I が多数存在し、内部には不規則な空隙や多孔が観察された(**Fig. 2 b**)。メルクメジンの細孔 I は、直径 0.033 μ m から 0.042 μ m であり、内部には空隙がみられなかった(**Fig. 2 c**)。

2. 粒子径の測定

各製剤の平均粒子径を測定した結果、クレメジンは 316 μ m, キューカルは 322 μ m, メルクメジンは 289 μ m であった(**Table 1**)。

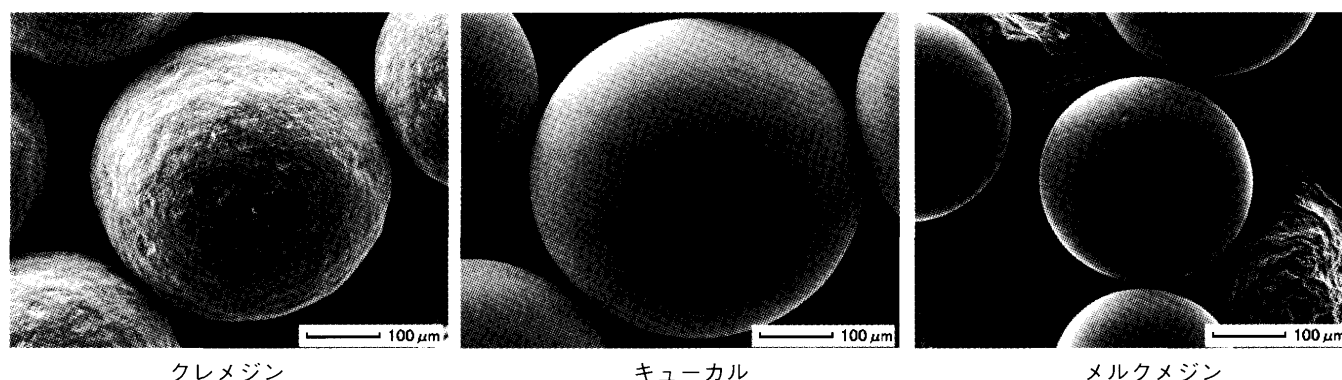


Fig. 1. 製剤の表面構造(SEM像, 200倍)

3. 比表面積の測定

各製剤の比表面積の測定として BET 法および Langmuir 法により求めた(Table 1). BET 法では, クレメジンが $1551 \text{ m}^2/\text{g}$, キューカルが $1121 \text{ m}^2/\text{g}$, メルクメジンが $1358 \text{ m}^2/\text{g}$ であった. また, Langmuir 法ではクレメジンが $1852 \text{ m}^2/\text{g}$, キューカルが $1211 \text{ m}^2/\text{g}$, メルクメジンが $1487 \text{ m}^2/\text{g}$ であった. いずれの方法でもクレメジンが最も大きく, メルクメジンが中間で, キューカルは小さかった.

4. 吸着試験

1) 色素物質の吸着試験

吸着現象を肉眼的に観察することのできる色素物質を用いて吸着性能評価が行われている¹⁰⁾. そこで, 球形吸着炭各製剤の物理化学的特性と吸着率の関係について検討するため, 酸化還元性から単分子吸着層モデルを示す各色素物質の吸着傾向を調べる試験を行った. 両性色素のメチルオレンジの吸着試験ではメルクメジンの初期吸着速度が速く, クレメジンとキューカルの吸着曲線は同様の傾向を示した(Fig. 3 a). 塩基性色素のメチレンブルーの吸着試験では, キューカルの吸着が速く進み, クレメジンとメルクメジンは同様の吸着曲線であった(Fig. 3 b). しかし, 酸性色素の赤色 102 号の吸着試験では, クレメジンとキューカルが同程度の吸着曲線を示すのに対し, メルクメジンの吸着曲線は非常に緩やかであり, 吸着率が極端に低かった(Fig. 3 c).

2) 尿毒症毒素類の吸着試験

尿毒症毒素と考えられているイオン性低分子有機化合物の吸着除去率の結果を Table 2 に示した. その結果クレメジンに比してキューカルは, クレアチニンで有意に高く, p-ヒドロキシフェニル酢酸と 3-インドール酢酸で有意に低かったが, 全体としてはほぼ同程度の吸着除去率を示した. しかし, クレメジンに比したメルクメジンの吸着除去率は, 試験に用いたすべての尿毒症毒素で有意に低かった.

また, 製剤間で差のみられたクレアチニン, p-ヒドロキシフェニル酢酸および 3-インドール酢酸について, 各製剤の添加量に伴う吸着除去率の変化を観察した(Fig. 4). その結果, クレアチニンでは少ない製剤添加量でも同様の傾向を示した. しかし, p-ヒドロキシフェニル酢酸と 3-インドール酢酸に対するメルクメジンの吸着除去率は, 製剤添加量 2.5 g では 100% に到達するものの, 少ない製剤添加量(0.05, 0.1, 0.5 g)ではクレメジンに比して有意に低かった.

3) 生体内有用物質の吸着試験

生体内で分泌される酵素類等の有用物質は, 製剤に吸着しないことが望ましい. 尿毒症毒素類に対する吸着除去率は高いほうが良いが, 生体内有用物質に対する吸着率は低いほうが良いといえる. そこで本田らの研究¹¹⁾およびクレメジンのインタビューフォーム¹²⁾を参考として生体内有用物質の吸着試験を行い, 結果を Fig. 5 に示した. 本田らの試験¹¹⁾によるとコール酸ナトリウムの初期濃度 1.0 mmol/L の溶液に対し, クレメジンは 0.2 mmol/L 付近で吸着飽和を示していることから, コール酸ナトリウムの添加量を 0.1 g(0.23 mmol/L)とした. また, 酵素類についてはクレメジンのインタビューフォーム¹²⁾に記載の方法に準じて, 濃度を 0.1 g/L とした.

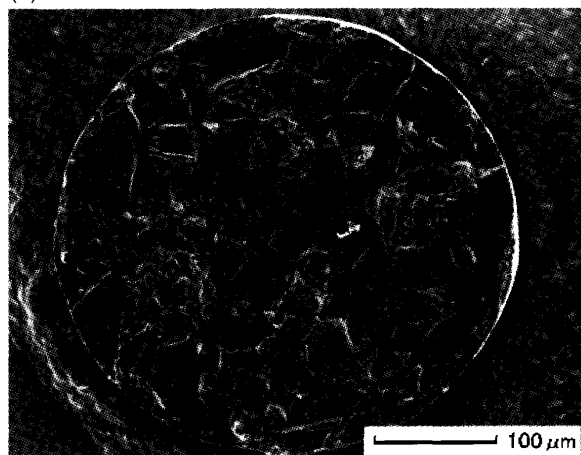
クレメジンは後発医薬品に比して, 生体内有用物質に対する吸着率が高かった. 特にコール酸ナトリウム, トリプシン, ペプシンおよびリパーゼに対する吸着率が有意に高かった.

4) 分子量の異なる物質の吸着試験

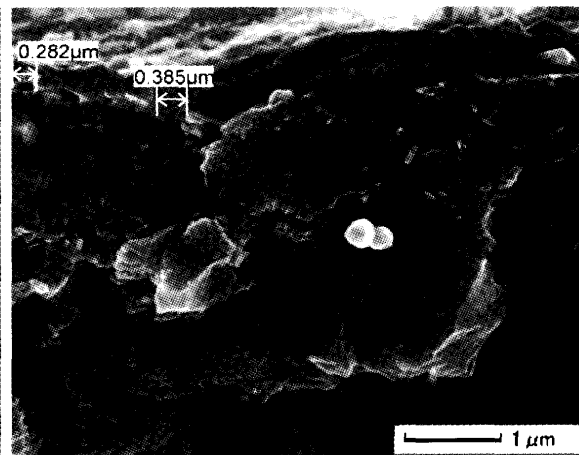
各製剤の吸着における分子量選択性を比較する目的で, 分子量の異なる物質に対する各製剤の吸着試験を実施した(Fig. 6).

この結果, クレメジンとキューカルは尿毒症毒素類が多く存在する分子量 300 までの低分子量物質をほぼ同等に吸着した. しかし, メルクメジンの吸着率は吸着対象物質の分子量が増大するに従い, クレメジンに対して有意に低くなり差が大きく広がる傾向がみられた. また,

(a) クレメジン

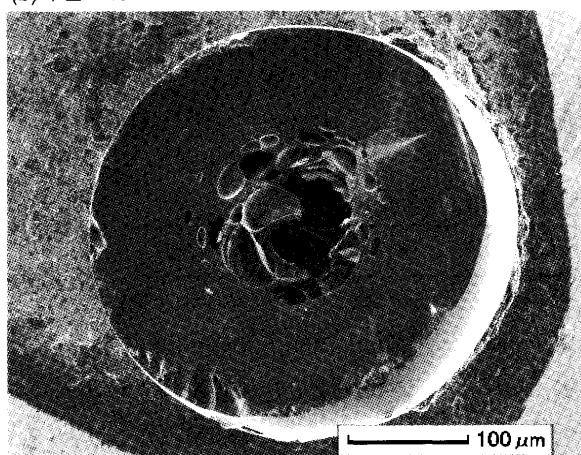


×250

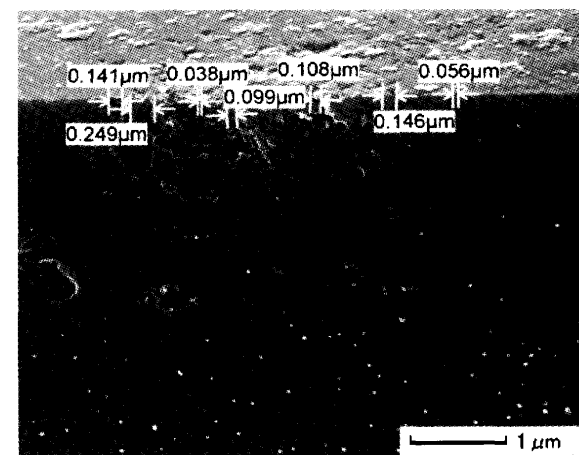


×20000

(b) キューカル

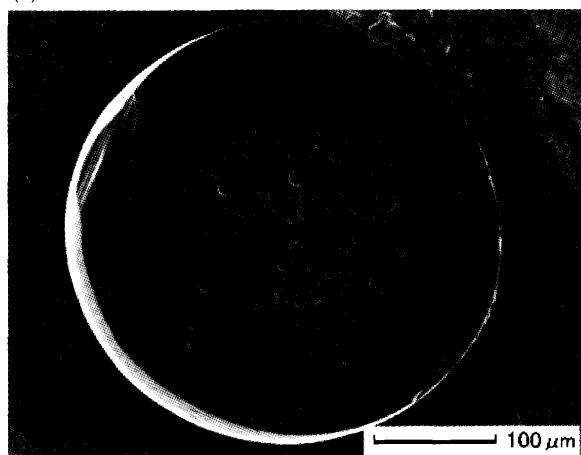


×250

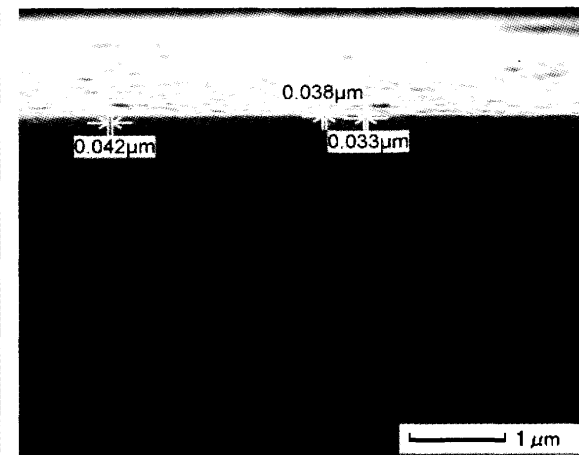


×20000

(c) メルクメジン



×250



×20000

Fig. 2. 製剤の内部構造(断面の SEM 像, 250 倍および 20,000 倍)

Table 1. 各製剤の物性値比較

項目(単位)		クレメジン	キューカル	メルクメジン
レーザー式平均粒子径 (μm)		316	322	289
比表面積 (m ² /g)	BET 法	1,551	1,121	1,358
	Langmuir 法	1,852	1,211	1,487

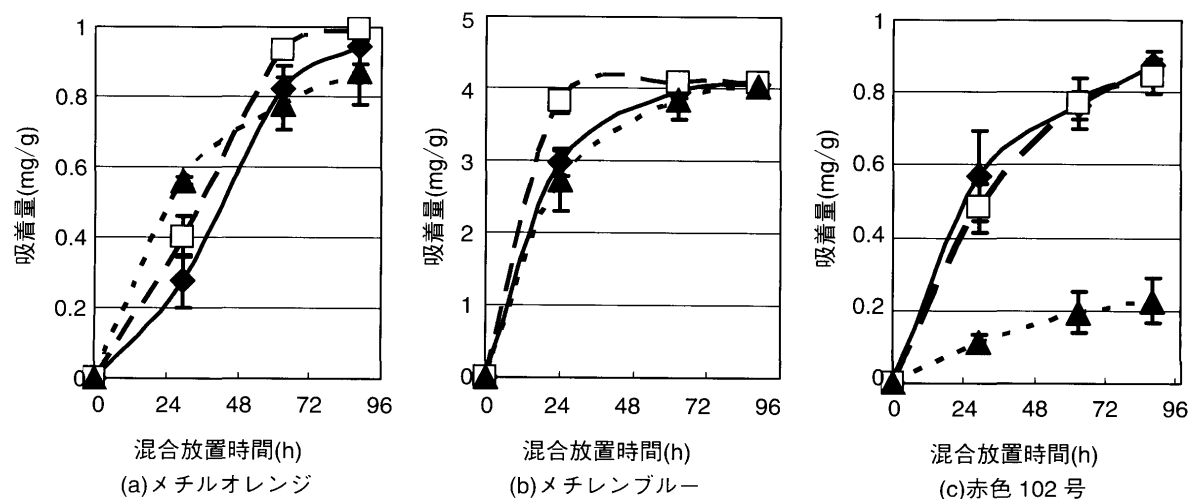


Fig. 3. 色素物質の吸着試験

(a)メチルオレンジ, (b)メチレンブルー, (c)赤色 102 号

クレメジン(—◆—), キューカル(---□---), メルクメジン(…▲…)

値は, Mean±S.D. (n=3).

Table 2. 尿毒症毒素類に対する吸着除去率(%)

化合物名(分子量)	製剤添加量(g)	クレメジン	キューカル	メルクメジン
1-メチルグアニジン塩酸塩(110)	0.10	48.6±0.9	48.5±2.5	37.2±3.7**
クレアチニン(113)	0.10	71.1±1.3	75.6±1.5**	67.8±4.4*
インドール(117)	0.10	99.2±0.6	99.6±0.3	93.9±2.5**
p-ヒドロキシフェニル酢酸(152)	0.10	93.6±3.5	89.1±1.7*	39.0±4.1**
3-インドール酢酸(175)	0.10	98.1±2.1	84.2±8.7**	33.2±6.6**
インドキシル硫酸カリウム(251)	0.10	97.5±2.6	97.3±3.0	72.7±13**

値は, Mean±S.D. (n=9).

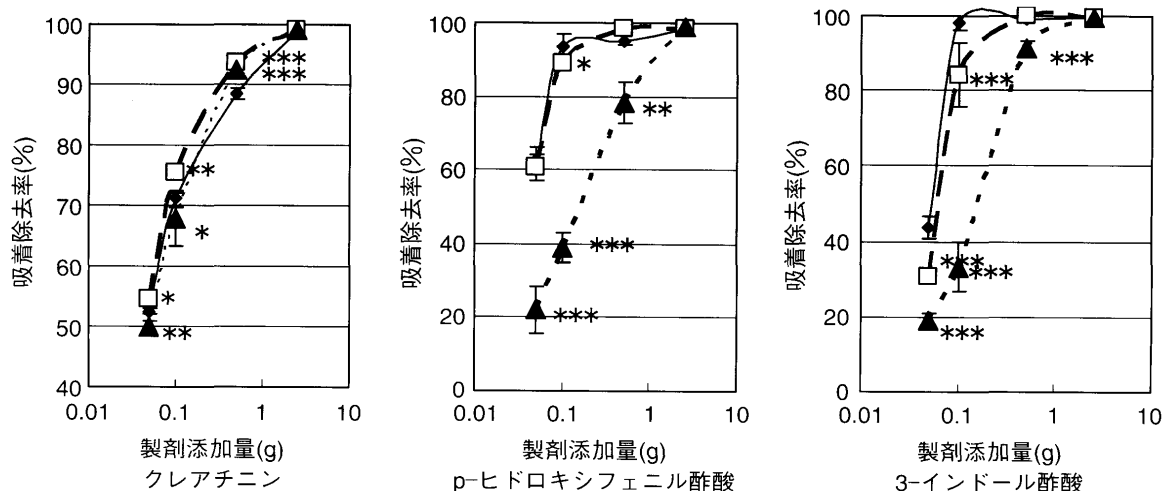
クレメジンに対する有意差検定: *; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$, ***; $p < 0.001$.

Fig. 4. 製剤の添加量に伴う尿毒症毒素類の吸着除去率の変化

クレメジン(—◆—), キューカル(---□---), メルクメジン(…▲…)

値は, Mean±S.D. (n=3, 6 or 9).

クレメジンに対する有意差検定: *; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$, ***; $p < 0.001$.

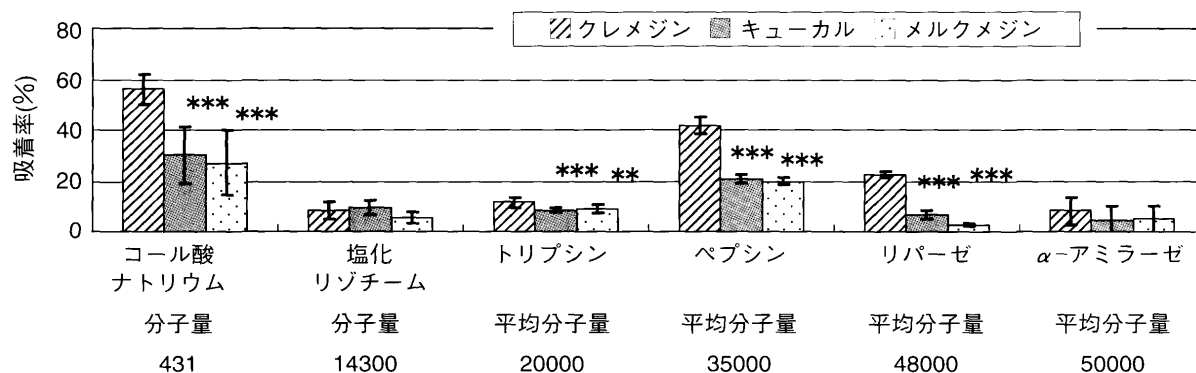


Fig. 5. 生体内有用物質に対する吸着率

値は, Mean±S.D. (n=9). クレメジンに対する有意差検定: *; $p<0.05$, **; $p<0.01$, ***; $p<0.001$.

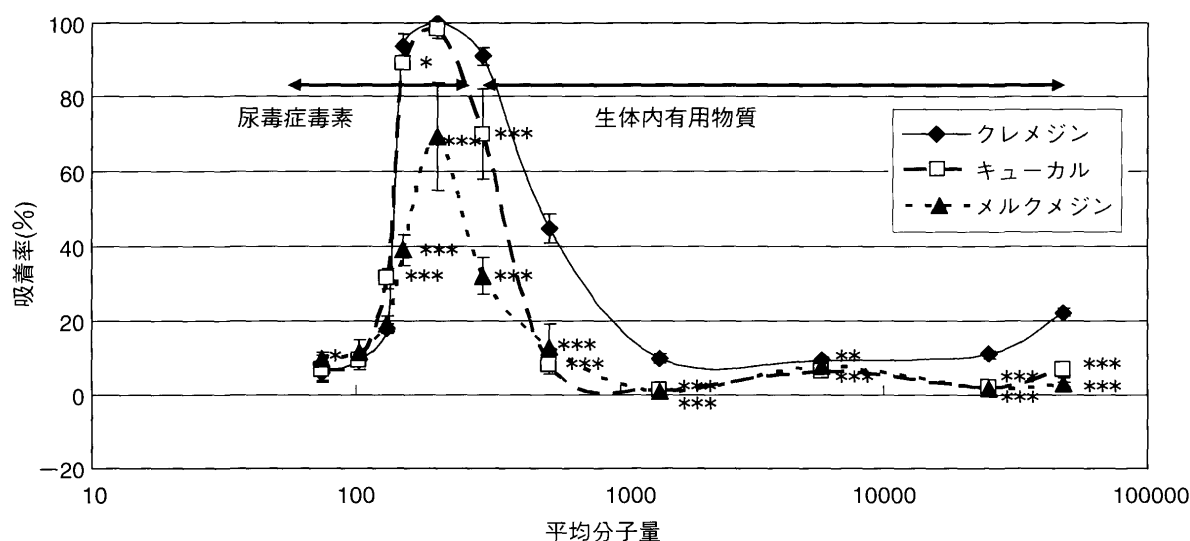


Fig. 6. 分子量の異なる物質に対する吸着率の推移

値は, Mean±S.D. (n=9). クレメジンに対する有意差検定: *; $p<0.05$, **; $p<0.01$, ***; $p<0.001$.

今回用いた生体内有用物質の分子量 400 から 50,000 の範囲では, キューカルとメルクメジンでの吸着率はクレメジンに比して有意に低かった。

5) 生体内物質の存在下における尿毒症毒素の吸着試験
消化管内ではさまざまな物質の存在下で尿毒症毒素類を吸着しなければならない。この状況を想定して各製剤の *in vitro* 吸着試験を行った。尿毒症毒素類のインドールを対象に消化酵素類であるペプシン・インドールの混合溶液と、腸内に分泌される胆汁酸類のコール酸ナトリウム・インドールの混合溶液を作成し、製剤添加量 0.10 g でのインドールに対する各製剤の吸着試験を行った。その結果、クレメジンとキューカルのインドールの吸着除去率は、インドール単独溶液とペプシン・インドール混合溶液およびコール酸ナトリウム・インドール混合溶液のすべてで有意差がなかった。しかし、クレメジンとメルクメジンの吸着除去率は単独溶液、混合溶液のすべてでメルクメジンが有意に低かった (Fig. 7)。

考 察

球形吸着炭製剤は食物などとともに飲み込まれた有害物質や、食物の消化過程や腸肝循環の過程で生成された有害物質⁹⁾を吸着して便とともに排泄し、有害物質の吸収を抑制するための医薬品である。慢性腎不全患者は腎排泄機能の低下に伴い、有害物質の排泄が障害され、有害物質が体内に蓄積しやすい。この尿毒症毒素類を吸着除去し、体内への吸収を抑制することが球形吸着炭製剤の効能効果である。また、生体内の有用物質である消化酵素や胆汁酸等の吸着を抑えるための分子量選択性を有していることが、球形吸着炭製剤の特性である^{4,8,9)}。このことを踏まえ、球形吸着炭製剤の先発品と後発品の3製剤について、先発品クレメジンを対照に、物理化学的性質については電子顕微鏡での観察、粒子径・比表面積の測定を行い、吸着特性については各色素物質や尿毒症毒素類である低分子量物質に対する吸着除去率、生体

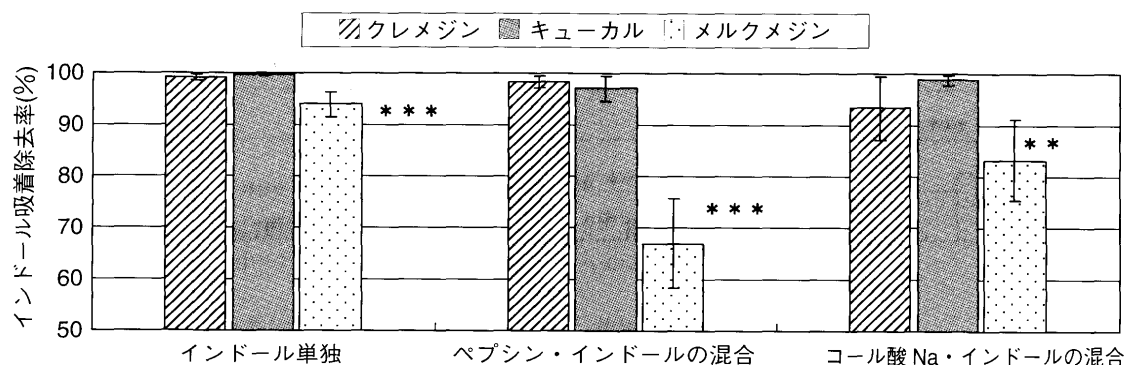


Fig. 7. 生体内物質存在下におけるインドールに対する吸着除去率

値は, Mean±S.D. (n=9). クレメジンに対する有意差検定: *; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$, ***; $p < 0.001$.

内有用物質に対する吸着率, 分子量の異なる物質に対する吸着率と, 生体内物質の存在下での尿毒症毒素類に対する吸着除去率を測定して比較検討した。

今回試験した3製剤は, 前述の特性も含めて生物学的同等性が証明され, 厚生労働省により承認されたものである。しかし, 今回の検討から, 各製剤の物理化学的性質と吸着特性には違いがみられた。通常の活性炭の場合は内部細孔を含めた表面積が大きくなるに従って, 吸着率が高くなる。球形吸着炭製剤の場合, 比表面積の大きさは大きいほうから, クレメジン, メルクメジン, キューカルの順であった。これに対して, 色素物質の吸着率はメチルオレンジとメチレンブルーでは製剤間に大きな差はみられず, 赤色102号ではクレメジンとキューカルがほぼ同等で, メルクメジンが極端に低かった。この結果から, 比表面積と色素物質の吸着率には相関性がみられなかった。一方, 切断面の観察ではキューカルに表面層の細孔口が多くみられた。粒子の内部構造の観察による空隙の多さはクレメジン, キューカル, メルクメジンの順であった。細孔口は少ないが内部に層状空隙があるクレメジンは, 色素物質の吸着率がおおむね高いのに対し, 細孔口や内部空隙がより多くみられたキューカルはほぼ同等であり, 細孔口が少なく内部空隙もないメルクメジンは, 赤色102号に対して他の2製剤より低い吸着率を示した。このことから, 低分子である色素物質吸着はその極性のほか, 各製剤の表面付近の細孔口数や内部空隙の差異が影響していると考えられる。水溶液中では, 吸着される物質の分子が到達できる深さは吸着炭の表面からほんの僅かな層までであるとの報告もあり¹²⁾, 今回の実験結果を裏付けている。

また, 球形吸着炭は前述の通り, 分子量選択特性をもつ薬剤である。イオン性低分子有機物である尿毒症毒素類の吸着除去率を高めながらも, 生体内の有用物質である消化酵素に対する吸着率は低く抑えられているほど, 選択性が良い製剤であるといえる。尿毒症毒素類の吸着試験ではクレメジンとキューカルがほぼ同程度の吸着除

去率であったが, メルクメジンでは吸着除去率が低い物質も認められた。差の大きかったp-ヒドロキシフェニル酢酸および3-インドール酢酸はいずれも芳香環にカルボン酸またはスルホン酸が付加していることから, メルクメジンの表面構造上の酸化物等の存在が吸着に影響している可能性が考えられる。一方, 生体内有用物質である消化酵素等の吸着試験では, クレメジンがキューカルやメルクメジンよりも高い吸着率を示した。クレメジンは, 表面に比較的大きな細孔が多くあり, さらに内部に向かって細孔が陥入する構造¹³⁾をとっており, 他の2製剤にはない構造であるため, 分子径の大きい高分子物質に対して高い吸着率を示したのと考えられる。これらの結果からキューカルは尿毒症毒素類等の低分子量の物質に対してはクレメジンと同等の吸着性能を有しており, 中・高分子量の生体内有用物質の吸着率が低く, より分子量選択性に優れた製剤であるといえる。

さらに生体内で球形吸着炭がおかれる環境は, 消化管内の食物, 消化酵素や胆汁酸等が混合された状態であり, この環境下で吸着性能を発揮しなければ臨床効果は望めない。そこで, 尿毒症毒素の前駆物質であるインドールを対象物質として, 消化酵素であるペプシン・インドール混合溶液と, 胆汁酸の一種であるコール酸ナトリウム・インドール混合溶液での吸着試験を行い, インドールに対する吸着除去率を比較した。その結果, クレメジンやキューカルは単独溶液と混合溶液ともに高い吸着除去率を示し, 両製剤に有意差はなかった。しかし, メルクメジンではすべての溶液で吸着除去率が有意に低いこと, また, ペプシン単独の吸着率が低いにもかかわらず, ペプシン・インドール混合溶液においてインドールの吸着除去率が大きく低下することが明らかとなった。このことから, メルクメジンには直径0.033~0.042 μm と他の2製剤に比較して小さな細孔口しかないため, ペプシン等高分子物質が先に吸着した場合, インドール等低分子物質の吸着を妨げる可能性が示唆された。インドールはインドキシル硫酸やインドキシル硫酸

カリウムの前駆体であり、慢性腎不全患者ではこれらの毒素成分の血中濃度が高いとの報告がある¹⁻³⁾。インドールに対する吸着除去率が生体内物質との混合溶液で低下することは、臨床上問題であると考ええる。

最後に、われわれが検討した *in vitro* 試験の結果が、直接 *in vivo* や臨床効果に反映するとは限らないが、これらの吸着性能が臨床効果と関係することは十分に考えられる。薬剤の適切な選択に本研究が役立てば幸いである。薬剤の客観的な評価は *in vitro* での理論的考察と、実際の臨床データの評価の比較検討を重ねることが重要であり、今後増える後発医薬品の信頼性向上と医療経済性を踏まえた、より良い医薬品の開発が望まれる。

引用文献

- 1) 丹羽利充, 江本豊, 宮崎孝志, 前田憲志, 西本裕美子, 山田宣夫, 柴田昌雄, 上原康夫, 血液透析患者の血中に蓄積している蛋白結合性尿毒症毒素であるインドキシル硫酸に対する経口吸着剤の効果, 日本透析医学会雑誌, **24**, 312-316 (1991).
- 2) 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, **41**, 483-488 (1996).
- 3) 日本透析医学会統計調査委員会, 図説わが国の慢性透析療法の現況(2006年12月31日現在), 日本透析医学会, 2007.
- 4) 医薬品インタビューフォーム, クレメジン®カプセル 200, クレメジン®細粒, 第一三共株式会社, 2008年3月作成.
- 5) 医薬品インタビューフォーム, メルクメジンカプセル 200 mg, メルクメジン細粒, マイラン製薬株式会社, 2008年2月作成.
- 6) 医薬品インタビューフォーム, キューカル®カプセル 286 mg, キューカル®細粒分包 2 g, テイコクメディックス株式会社, 2006年3月作成.
- 7) 柳川忠二, 坂下裕子, 神崎禮, 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, **36**, 497-504 (2005).
- 8) 本田義輝, 中野真汎, クレメジン®カプセル 200 の薬物相互作用に関する検討, 基礎と臨床, **28**, 2873-2881 (1994).
- 9) 本田義輝, 中野真汎, 球形吸着炭(クレメジン原体)の吸着特性に関する検討, 病院薬学, **23**, 219-224 (1997).
- 10) 日本規格協会, 活性炭試験方法, JIS K 1474, 1991.
- 11) 本田義輝, 中野真汎, 球形吸着炭(クレメジン原体)の胆汁酸吸着性, 病院薬学, **26**, 485-491 (2000).
- 12) 渡辺哲也, 活性炭(メソポア, ミクロポア), 化学装置, **44**, 64-68 (2002).
- 13) 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, **37**, 373-380 (2006).