



メトホルミン製剤の先発品から 後発品への変更による臨床検査値への影響

細川内科クリニック

細川和広

はじめに

後発品の普及は、患者負担の軽減や医療保険財政の改善に資することから、使用促進のための環境整備が進められている。平成 25 年 4 月には厚生労働省が「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」を策定し¹⁾、さらに平成 27 年 6 月の閣議決定において、後発品の数量シェアを平成 29 年央に 70%以上とするとともに、平成 30 年度から平成 32 年度末までの間のなるべく早い時期に 80%以上とする、新たな数量シェア目標が定められた²⁾。

後発品は治療学的に先発品と同等であるとする報告もあるが³⁾、日本の後発品数量シェアは、56.2% (平成 27 年 9 月薬価調査の集計値) と増加しているものの、欧米諸国と比較して遅れている現状である。後発品の導入には、コスト面や製剤学上の工夫により関心が高まっているが、臨床効果と副作用を調査する必要がある。

ビグアナイド系経口血糖降下剤であるメトホルミンは、1995 年に米国の Multicenter Metformin Study⁴⁾ で肥満を伴う 2 型糖尿病患者での安全性と有用性が証明された。また 1998 年には英国の UKPDS34⁵⁾ により、肥満例における有用性が報告されている。ADA (米国糖尿病学会) /EASD (欧州糖尿病学会) Position Statement 2015⁶⁾ における 2 型糖尿病の血糖降下療法の指針では、生活習慣の介入とともに 2 型糖尿病治療の第一選択薬としてメトホルミンが推奨されている。わが国でもメトホルミンの有用性について MORE Study⁷⁾ が報告され、著者らも非肥満症例でのメトホルミンの有用性を報告している⁸⁾。

2015 年にメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」(製造販売: トーアエイヨー(株), 販売: アステラス製薬(株)) がメトグルコ[®]錠 (大日本住友製薬(株)) の後発品として発売された。今回、当院で 2015 年 7 月から 2016 年 6 月にメトグルコ[®]錠からメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」へ切り替えを行った 52 例について安全性の調査を行った。また、有効性については切替前 6 カ月間のメトホルミン投与量の変更がなく、同用量に切り替えられた症例で、切り替え後 6 カ月経過時点まで経過観察ができた 33 例を対象に、レトロスペクティブに使用実態調査を行い、両剤の臨床検査値への影響を比較した。

方 法

2015 年 7 月から 2016 年 6 月にメトホルミン製剤をメトグルコ[®]錠からメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」へ切り替えた 52 例のうち、臨床経過により切替時ならびに切替前 6 カ月間にメトホルミン投与量の変更があった 8 例および切替前 6 カ月間の経過観察ができなかった 11 例を除外した 33 例の臨床検査データをレトロスペクティブに比較した。対象となった 33 例の患者背景は表 1 に示すとおりであり、主な合併症は、脂質異常症 30 例、高血圧症 19 例、脂肪肝 9 例、高尿酸血症 5 例であった。有効性の評価項目としては HbA_{1c} を指標とし、切替前後 6 カ月において比較した。安全性については、切替前後 6 カ月での ALT (GPT), AST (GOT), γ -GTP, ALP の値を比較した。さらに、安全性の検討に関して診療録調査ができた 49 例に対して副作用の内容を調査した。

表1 患者背景

性別 (男/女)		29/4
年齢 (歳) (平均±SD)		53.9±10.2
メトホルミン投与量 (mg/日) (平均±SD)		1401.5±423.6
メトホルミン 服用規格	250 mg 錠	5
	500 mg 錠	24
	250 mg 錠+500 mg 錠	4
経口糖尿病 治療薬	チアゾリド薬	12
	スルホニル尿素 (SU) 薬	17
	速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)	4
	DPP-4 阻害薬	17
	α-グルコシダーゼ阻害薬	13
	SGLT2 阻害薬	5
	インスリン製剤	2

結 果

1. 有効性

1) 切替前6カ月, 切替前3カ月, 切替時点, 切替後3カ月, 切替後6カ月におけるHbA_{1c}値の変動

メトグルコ[®]錠とメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」の血糖降下作用を確認するために切替前6カ月, 切替前3カ月, 切替時, 切替後3カ月, 切替後6カ月経過時点でのHbA_{1c}の値を比較した。HbA_{1c}値は, 切替前6カ月7.6±1.2%, 切替前3カ月7.8±1.2%, 切替時7.7±0.9%, 切替後3カ月7.7±1.0%, 切替後6カ月7.4±0.9%であり, メトグルコ[®]錠投与時とメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」投与時では, 血糖降下作用の改善傾向がみられたが有意な差ではなかった (図1)。

2. 安全性

メトグルコ[®]錠とメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」の安全性指標値として, 切替後6カ月経過時点まで経過観察ができた52例中33例について, 切替前6カ月, 切替前3カ月, 切替時, 切替後3カ月, 切替後6カ月経過時点でのALT (GPT), AST (GOT), γ-GTP, ALPの値を比較した。ALT (GPT) は, それぞれ35.9±21.9, 35.8±22.7, 35.3±21.8, 35.1±24.5, 33.0±23.1であり (図2), AST (GOT) は, 28.2±14.8, 27.2±12.3, 25.6±8.8, 26.2±12.3, 25.5±12.6であった (図3)。またγ-GTPは, 47.5±32.7, 45.9±34.3, 44.7±39.2, 41.1±34.1, 39.4±24.8であっ

た (図4)。γ-GTPは, 切替時に比べ切替後3カ月で有意に改善し, 切替後6カ月では有意差はないものの改善傾向がみられた。ALPは, 209.3±51.4, 212.5±58.7, 212.4±58.7, 211.9±59.4, 209.2±56.2であった (図5)。

また, メトグルコ[®]錠からメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」へ切替えた患者のうち診療録調査ができた49例に対して臨床検査値の異常変動を含めた副作用の内容を診療録より調査した。メトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」へ切替えた後, 臨床検査値の異常変動を認めた症例はなく, 6カ月の間に自覚症状を認めた症例は1例 (2.04%) のみであった。

考 察

本検討では, 2015年7月から2016年6月の間にビグアナイド系経口血糖降下剤であるメトグルコ[®]錠からメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」へ切替えた患者のうち診療録調査ができた49例について安全性の調査を行った。有効性については臨床経過により切替時ならびに切替前6カ月間にメトホルミン投与量の変更があった8例および切替前後6カ月の経過観察ができなかった11例を除外した33例を対象に, レトロスペクティブに両剤を比較した。

有効性については, メトグルコ[®]錠とメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」の血糖降下作用の同等性について比較した。血糖降下作用の指標として, 対象症例であるメトグルコ[®]錠服用時 (切替前6カ月, 切替前3カ月), メトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」

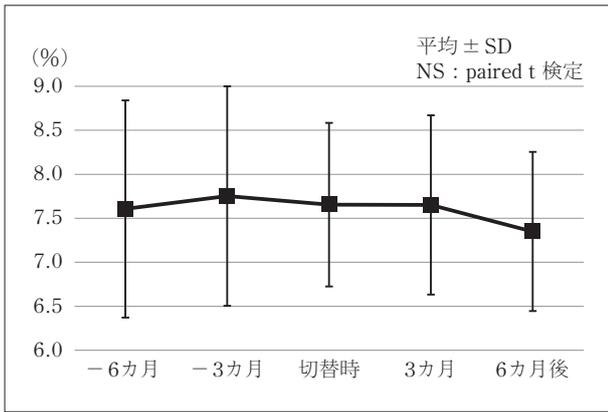


図1 HbA1cの推移

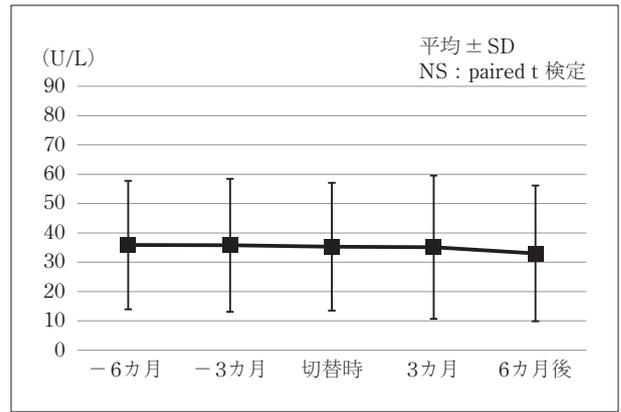


図2 ALT (GPT)の推移

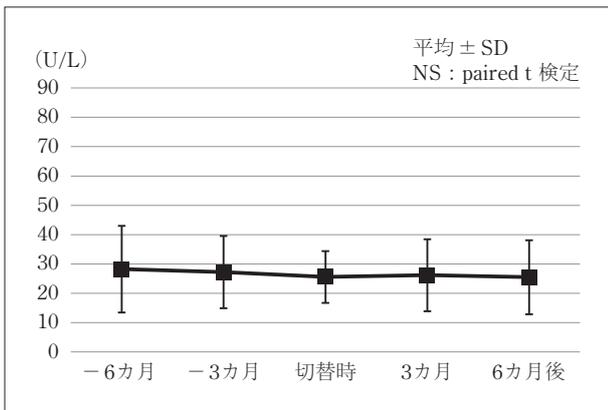


図3 AST (GOT)の推移

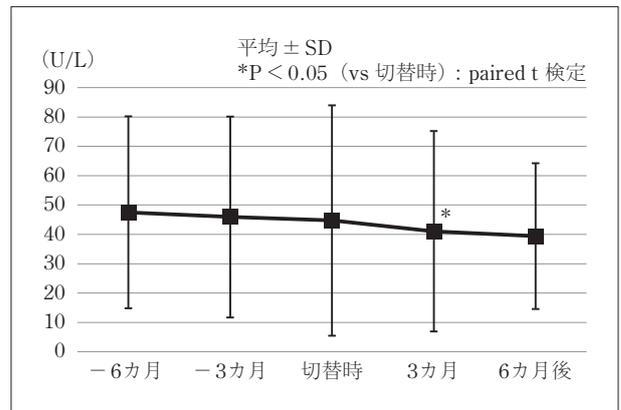


図4 γ -GTPの推移

切替え時、メトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」服用時（切替後3カ月、切替後6カ月）でのHbA_{1c}値を比較した。その結果、HbA_{1c}は切替前後で有意な差が認められなかったことから、メトグルコ[®]錠とメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」の血糖降下作用はほぼ同等な薬剤であることが示唆された。

安全性については、メトグルコ[®]錠とメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」の安全性指標値として、33例について、切替前6カ月、切替前3カ月、切替時、切替後3カ月、切替後6カ月経過時点でのALT (GPT)、AST (GOT)、 γ -GTP、ALPの値を比較した。 γ -GTPは、切替時に比べ切替後3カ月で有意に改善し、切替後6カ月では有意差はないものの改善傾向がみられた。ハイリスク者での生活習慣の改善介入の有用性について検討した日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program : JDPP)⁹⁾では、介入群と対照群との比較で1年目の体重と γ -GTPで有意差がみられたことから、継続した糖尿病治療への介入のためと思われる。その他

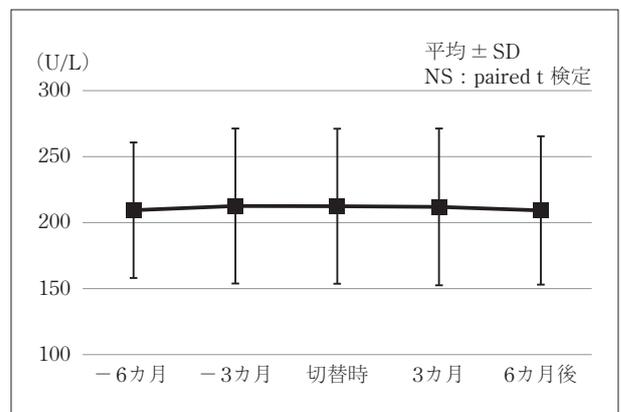


図5 ALPの推移

の値については、それぞれ有意差がみられなかったことから、これらの検査値については同等な薬剤であることが示唆された。また、メトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」に切り替えた患者のうち、診療録調査ができた49例に対して副作用の内容を調査した。1例 (2.04%) に軟便が認められたが、メトホルミン投与量を減量することで継続投与が可能で

あった。

本検討では、有効性に関しては同等な薬剤であることが示唆されたが、後発品の切り替えには十分な注意が必要であると考ええる。後発品の中には形状や味などコンプライアンスの向上が望める製剤、利便性を向上させた製剤、安定性を向上させた製剤など改良した製剤もあり、コスト面だけでなく、関心が高まっている。メトホルミン原薬は塩味に近い苦味が非常に強いことが知られているが、メトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」は、フィルムコート錠となっている。メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の品質試験の一環として味覚試験を行い、各製剤の苦味マスクについて評価を行った報告¹⁰⁾によると、メトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」が他の製剤に対し、最も味覚スコアの低下の程度が小さいことが認められている。また、メトホルミン 250 mg 2錠からメトホルミン 500 mg 1錠への変更を検討した報告¹¹⁾によると、錠剤の大きさが大きくなったにもかかわらず、高齢者になるほど 500 mg 1錠が「飲みやすい」の割合が増加し、患者の 80%が、錠数が減ったことに対し、「とてもよい」「よい」との回答であり、さらに 90%の患者が、薬剤費が減ったことに対して「とてもよい」「よい」という回答であった。本検討においても薬剤切替時にメトホルミン 250 mg 2錠からメトホルミン 500 mg 1錠に変更したことで服薬アドヒアランスが改善された可能性がある。このように後発品の品質の改良や切り替え時の服用錠数減少は服薬アドヒアランスの向上が期待される。

後発品の臨床効果に対する情報は限られており、本検討のような後発品の臨床効果や副作用の検証は、重要であると考ええる。医療機関個々において後発品の臨床効果や副作用を検討することには限界があり、臨床効果や副作用などの情報を充実させるシステム作りが必要であると思われる。

結 語

ビッグアノイド系経口血糖降下剤であるメトグルコ[®]錠からメトホルミン塩酸塩錠 MT「TE」への切り替えでは、切り替え 6 カ月後においても有効性指標および安全性指標値はほぼ同等であると考えられる。

COI (conflicts of interest) の開示

本論文においては、トーアエイヨー株式会社による執筆および掲載の財政支援を受けた。

引 用 文 献

- 1) 厚生労働省医政局：「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr.html> (2016 年 12 月 1 日アクセス)
- 2) 厚生労働省医政局：「後発品医薬品 (ジェネリック医薬品) の使用促進について」 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatsu-iyaku/index.html (2016 年 12 月 1 日アクセス)
- 3) 石田詞子, 小野達也, 永江隆二, 西田英之: 塩酸メトホルミン製剤先発医薬品から後発医薬品へ切り替えによる臨床効果の比較, 医療薬学 **33**: 967-71, 2007.
- 4) DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent Diabetes mellitus, The Multicenter Metformin Study Group, N Engl J Med **333**: 541-9, 1995.
- 5) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet **352**: 854-65, 1998.
- 6) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care **38**: 140-9, 2015.
- 7) 加来浩平, 田嶋尚子, 河盛隆造: 2 型糖尿病治療におけるメトホルミンの使用実態に関する観察研究 (MORE study). 糖尿病 **49**: 325-31, 2006.
- 8) 細川和広, 目黒 周, 船江 修, 村田千里, 加藤清恵, 李保敦子, 鈴木吉彦, 穴澤園子, 渥美義仁, 松岡健平: 非肥満 2 型糖尿病患者におけるメトホルミンの臨床効果. 糖尿病 **52**: 1-6, 2009.
- 9) 葛谷英嗣, 坂根直樹, 佐藤寿一: 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program) の経過報告. Diabetes Journal **33**: 126-9, 2005.
- 10) 小林真理子, 上野和行: メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の味覚試験の比較検討. 診療と新薬 **52**: 1021-4, 2015.
- 11) 鈴木克典, 佐藤隆明, 吉岡大志, 涌井陽子: 日本人 2 型糖尿病におけるメトホルミン 1000 mg/日への増量による有用性の検討. Therapeutic Research **36**: 69-76, 2015.