

Mylan

Post Marketing Database Study Clinical Study Report

2.0 概要

調査の標題：球形吸着炭カプセル 200 mg 「マイラン」 球形吸着炭細粒 「マイラン」 製造販売後データベース調査	
調査責任医師：該当せず	
調査実施施設：該当せず	
調査期間（年）： 調査実施計画書確定：2021年6月4日，調査結果報告書完成：2021年12月1日，データ期間 2013年1月～2020年12月（8年間）	開発のフェーズ： 製造販売後データベース調査
目的： 球形吸着炭カプセル 200 mg 「マイラン」 及び球形吸着炭細粒 「マイラン」 （以下，本剤）の改良後製剤の臨床使用実態下における安全性，有効性に関する情報を収集すること。 球形吸着炭先発製剤（クレメジン®カプセル 200 mg 及びクレメジン®細粒分包 2 g）（以下，先発品製剤）と安全性，有効性に差異がないことを確認すること。	
調査方法： 診断群分類別包括支払い制度（DPC/PDPS）を導入している急性期医療機関から，データの二次利用許諾を取得した患者のデータの提供を受けて統合したメディカル・データ・ビジョン株式会社（MDV）データを利用した。 本調査では，コホートデザインを選択した。 本調査において入手あるいは利用するデータ項目名について，調査実施計画書「付録 3. 本調査で用いるデータベースで利用可能な全てのデータ項目と調査で利用する項目」を参照のこと。 本調査では，安全性においては複雑な定義を必要としないアウトカムであること，有効性においては臨床検査値が評価項目であること，以上二つの理由からバリデーションスタディは実施しないこととした。	
症例数（計画時及び解析時）： 調査予定症例数：本剤群：150 例 先発品製剤使用群：150 例 解析時：有効性及び安全性解析対象症例 本剤群：157 例 先発品製剤使用群：1553 例 （Propensity Score マッチング後 本剤群：157 例 先発品製剤使用群：605 例）	
診断及び主な組み入れ除外基準： 以下の基準をすべて満たした患者を，本剤使用群及び先発品製剤使用群に組み入れた。	

本剤使用群：

- (1) 調査対象期間中に本剤が投与された患者
- (2) 2009年11月以降販売が開始された改良後製剤の服用患者
- (3) 2013年1月1日以降、新たに本剤（1日処方量が6g以下）の投与を開始した患者
- (4) 本剤投与開始24週間前、本剤投与開始時ならびに本剤投与開始24週間後の血清クレアチニン値を測定している患者

先発品製剤使用群：

- (1) 調査対象期間中に先発品製剤が投与された患者
- (2) 2013年1月1日以降、新たに先発品製剤（1日処方量が6g以下）の投与を開始した患者
- (3) 先発品製剤投与開始24週間前、先発品製剤投与開始時ならびに先発品製剤投与開始24週間後の血清クレアチニン値を測定している患者
- (4) 「クレメジン®速崩錠 500mg」（レセプトコード：622585201）が投与された患者は調査対象から除外する

ただし、両薬剤とも、以下の禁忌に該当する患者は調査対象から除外した。

- (1) 消化管に通過障害を有する患者

調査対象薬、用量及び投与方法：

本剤使用群：

通常、成人に1日6gを3回に分割し、経口投与した。

本調査のデータ期間中に本剤を通常用量（6g/日）以下の用量で投与された患者を対象とした。

治療期間：（データ期間）2013年1月～2020年12月（8年間）

対照治療、用法及び投与方法：

先発品製剤使用群：

通常、成人に1日6gを3回に分割し、経口投与した。

本調査のデータ期間中に先発品製剤を通常用量（6g/日）以下の用量で投与された患者を対象とした。

評価基準：

本剤と先発品製剤について、安全性においては、尿毒症症状及び合併症の発現状況、有効性においては、血清クレアチニン値及び推算糸球体濾過量（eGFR）の推移を主要評価項目とした。

*血清クレアチニン値及びeGFRに対応するデータ上のコードは、調査実施計画書「付録2. 解析に用いるコード対応表（臨床検査項目）」を参照。

(1) アウトカム定義 (尿毒症症状)

「尿毒症症状」は診療データベースに記録された以下の疾病及び関連保健問題の国際統計分類の第 10 版 (ICD 10) 分類又はレセプトコードの該当する傷病名とし、観察期間における初回の尿毒症症状をアウトカムの発現とした。

事象名	ICD 10 コード [レセプトコード]
食欲不振	R63.0
口臭	R19.6
嘔気(悪心・嘔吐を含む)	[7870002,7870006,7870008,7870012,8830971]
そう痒	L29
浮腫	[5819009,7823006,7823007,7823009,7823010,7823011,7823012,7823013,7823014,7823016,7823017,7823020,7823024,7823027,8831231,8833287]

(2) アウトカム定義 (透析導入)

「透析導入」は診療データベースに記録された以下のレセプト電算コード区分の該当する診療行為名とし、観察期間における初回の透析導入をアウトカムの発現とした。

レセプト電算コード区分	レセプト電算コード区分 (総称)
J038	人工腎臓
J038-2	持続緩徐式血液濾過
J042	腹膜灌流

(3) アウトカム定義 (合併症)

「合併症」は診療データベースに記録された以下の ICD 10 分類又はレセプトコードの該当する傷病名とし、Index Date の属する月以降に記録された合併症をアウトカムの発現とした。

事象名	ICD 10 コード [レセプトコード]
糸球体腎炎	[5819004, 5829003, 5829008, 5831001, 5831004, 5839007, 5839010, 8831660, 8832362, 8832412, 8832436, 8832437, 8832438, 8832439, 8832470, 8832471, 8832472, 8832473, 8832474, 8832919, 8834239, 8834799, 8835738, 8836335, 8836667, 8836820, 8837974, 8838367, 8838401, 8838994, 8839430, 8839471, 8839535, 8839551, 8840229, 8840230, 8840231, 8840232, 8840376, 8840391, 8840392, 8840393, 8840394, 8840538, 8848070, 8848109, 8848401, 8848410, 8848419, 8848508, 8849711, 8849712, 8849828, 8849833, 8850032, 8850255, 8850591]
糖尿病性腎症	E10.2, E11.2, E14.2, N08.3
腎盂腎炎	[5900001, 5901002, 5901005, 5908004, 5908007, 5908015, 8832416, 8833055, 8833056, 8834041, 8838516, 8839400, 8840381, 8840395, 8840398, 8844117, 8845453, 8845884, 8846554, 8846804, 8848114]
のう胞腎	Q61
腎硬化症	N26

共変量：

共変量は以下の項目を用いた。

年齢、性別、血清クレアチニン値 [mg/mL]、本剤又は先発品製剤投与開始前の慢性腎不全に対する前治療薬、本剤又は先発品製剤投与開始時の尿毒症症状の有無、原疾患の有無、本剤の1日投与量 [g/日]

解析手法：**【集計及び解析を行う項目】**

MDV 社所有のデータベースにおいて、データ期間に集積された全データを抽出し、「本研究用データセット」とし、それに [9.3.調査対象母集団の選択] に定義し、「解析用データセット」とした。

アウトカムの有無及び患者背景を含む共変量のうち、「有/無」で表されるカテゴリ変数において欠測が認められた場合は、「無」として扱った。その他の共変量のうち、連続変数においては、欠測値は「欠測」のカテゴリとして取り扱った。外れ値については、特段の処理は実施しないこととし、中間解析、感度解析、及び追加解析は実施しなかった。

解析解析に SAS ver.9.4 を使用した。

(1) 患者構成及び患者背景の記述

- ・患者構成について、全患者数と各処方薬剤群の患者数をフローチャートで表示した。

患者背景について、[9.5.4.共変量及びそれに用いる事項] に記載した項目について、治療群ごとに要約統計量を算出した。

追跡期間は、処方継続期間とした。なお、アウトカムが発現した場合は、アウトカム発現日までを追跡期間とした。

(2) 主要解析

本剤または先発品製剤投与開始時と、各解析時点における血清クレアチニン値の変化を両群で比較した。効果指標は、各群における投与前後の血清クレアチニン値の逆数の時間直線傾斜 [dL/mg/週] の平均値とした。各群において、投与前後の平均値を対応のある t 検定を用いて比較した。

(3) 副次解析

副次解析 1：各群における eGFR の推移を比較した。効果指標は各群における投与前後の eGFR の平均値とした。各群において、投与前後の平均値を対応のある t 検定を用いて比較した。

副次解析 2：各群における尿毒症症状の発現件数を比較した。解析時点④⑤における両群の尿毒症症状の発現件数について、wilcoxon の順位和検定を行った。

(4) その他の解析

各リスク因子（[9.5.4.共変量及びそれに用いる事項]に記載の項目）で各治療群のサブグループ解析を実施した。処方開始後の透析導入有無、処方開始後 24 週までの透析導入有無の頻度集計を行った。また、観察期間（処方開始日から最終観察日まで）及び、Index Date から初回透析導入までの日数の要約統計量を算出した。

要約－結論：

有効性の結果：

投与開始時の血清クレアチニン値（Mean±S.D.）の実測値は、本剤使用群では 2.71±1.42 mg/mL、先発品製剤使用群では 3.16±1.60 mg/mL であり、投与開始時から投与開始 12 週間後及び投与開始 24 週間後の変化量（Mean±S.D.）は、本剤使用群では 0.02±0.91 mg/mL 及び 0.11±0.94 mg/mL、先発品製剤使用群では 0.06±0.96 mg/mL 及び 0.28±1.20 mg/mL と、投与開始時の実測値が異なるものの、投与後の両製剤の使用群での変化量は同等であった。

血清クレアチニン値の逆数の時間直線傾斜（Mean±S.D.）は、本剤使用群では、投与開始前は -0.0042±0.0076 dL/mg/週、投与開始後は 0.0009±0.0065 dL/mg/週、先発品製剤使用群では、投与開始前は -0.0030±0.0058 dL/mg/週、投与開始後は -0.0001±0.0048 dL/mg/週であり、投与開始からの変化量（Mean±S.D.）は、本剤使用群では、0.0052±0.0127 dL/mg/週、先発品製剤使用群では、0.0028±0.0088 dL/mg/週であった。投与開始前と比較して投与開始後の傾斜はゆるやかで、本剤使用群及び先発品製剤使用群いずれも、投与開始前と投与開始後で統計学的有意差が認められ（いずれも $p < 0.001$ ：対応のある t 検定），両製剤の使用群で同様な傾向を示した。

投与開始時の eGFR の実測値（Mean±S.D.）は、本剤使用群では 21.92±9.58 mL/min、であり、先発品製剤使用群では 19.04±9.31 mL/min であり、投与開始時から投与開始 12 週間後、投与開始 24 週間後の変化量（Mean±S.D.）は、本剤使用群では 1.41±6.69 mL/min 及び 0.96±7.73 mL/min であり、先発品製剤使用群では 0.65±5.23 mL/min 及び -0.19±6.09 mL/min であった。投与開始時から投与開始後の変化量は、本剤使用群及び先発品製剤使用群でいずれも、投与開始時と投与開始 12 週間後で統計学的有意差が認められ（ $p = 0.028$ 及び $p < 0.001$ ：対応のある t 検定），いずれの製剤使用群でも、投与開始時と投与開始 24 週間後では統計学的有意差が認められず、両製剤の使用群で同様な傾向を示した。

処方開始後の透析導入「あり」は、本剤使用群では 17.8%（28/157 例）、先発品製剤使用群では 44.0%（683/1553 例）であった。処方開始後 24 週までの透析導入「あり」は、本剤使用群では 7.0%（11/157 例）、先発品製剤使用群では 8.6%（134/1553 例）であった。処方開始後 24 週までの透析導入の割合は、本剤使用群と先発品製剤使用群で同等であった。

安全性の結果：

全解析時点を通しての尿毒症症状の発現「あり」は、本剤使用群では 31.2% (49/157 例) , 先発品製剤使用群では 25.5% (396/1553 例) であった。投与開始時, 投与開始 12 週間後, 投与開始 24 週間後の尿毒症症状の発現件数 (Mean±S.D.) は、本剤使用群では、0.5±1.2 件, 0.7±1.3 件及び 0.7±1.3 件であり、先発品製剤使用群では、0.4±1.0 件, 0.5±1.1 件及び 0.5±1.2 件、投与開始前及び投与開始後での尿毒症症状の発現件数 (Mean±S.D.) は、本剤使用群では、投与開始前は 1.2±3.0 件, 投与開始後は 1.4±2.5 件、先発品製剤使用群では、投与開始前は 1.0±2.7 件, 投与開始後は 1.0±2.3 件であった。投与開始時, 投与開始 12 週間後, 投与開始 24 週間後の解析時点別の発現件数, 並びに投与開始前及び投与開始後での尿毒症症状の発現件数は、本剤使用群と先発品製剤使用群において統計学的有意差は認められなかった。

尿毒症症状について、食欲不振が認められた患者は、本剤使用群 3.8% (6/157 例) , 先発品製剤使用群 4.3% (67/1553 例) であった。口臭が認められた患者はいなかった。嘔気が認められた患者は、本剤使用群 13.4% (21/157 例) , 先発品製剤使用群 10.9% (170/1553 例) であった。そう痒が認められた患者は、本剤使用群 19.1% (30/157 例) , 先発品製剤使用群 22.6% (351/1553 例) であった。浮腫が認められた患者は、本剤使用群 20.4% (32/157 例) , 先発品製剤使用群 19.3% (300/1553 例) であった。両製剤使用群において、背景因子別の尿毒症症状の発現状況に特段の違いは認められなかった。

本剤使用群では、合併症として糖尿病性腎炎が認められた患者は 38.2% (60/157 例) , 糸球体腎炎が認められた患者は 10.2% (16/157 例) , 腎盂腎炎及び腎硬化症が認められた患者は各 3.2% (各 5/157 例) であり、のう胞腎が認められた患者はいなかった。先発品製剤使用群では、合併症として糖尿病性腎炎が認められた患者は 32.8% (510/1553 例) , 糸球体腎炎が認められた患者は 27.2% (422/1553 例) , 腎盂腎炎が認められた患者は 6.3% (98/1553 例) , 腎硬化症が認められた患者は 5.3% (83/1553 例) , のう胞腎が認められた患者は 1.9% (29/1553 例) であった。先発品製剤使用群と比較して本剤使用群では、合併症として糸球体腎炎が認められた患者割合が少なかったが、糖尿病性腎炎, 腎盂腎炎, 腎硬化症及びのう胞腎が認められた患者割合は同等であった。その他の合併症については、高血圧症, 慢性腎不全, 高尿酸血症, 便秘症, 腎性貧血及び高カリウム血症等の発現割合が高い合併症は、本剤使用群及び先発品製剤使用群で同様であった。

合併症として発現割合が高い 5 傷病 (高血圧症, 慢性腎不全, 高尿酸血症, 便秘症及び腎性貧血) の背景因子を検討した結果、慢性腎不全の発現有無について述べると、本剤又は先発品製剤投与開始前の慢性腎不全に対する前治療薬の使用「有」かつ慢性腎不全「有」の割合が、本剤使用群と比較して先発品製剤使用群で若干高かった [本剤使用群 67.5% (106/157 例) , 先発品製剤使用群 81.3% (1263/1553 例)] 。また、腎性貧血の発現有無について述べると、本剤又は先

発品製剤投与開始前の慢性腎不全に対する前治療薬の使用「有」かつ腎性貧血「有」の割合が、本剤使用群と比較して先発品製剤使用群で若干高く [本剤使用群 44.6% (70/157 例) 先発品製剤使用群 65.4% (1015/1553 例)] , 1日処方量が添付文書の用法・用量どおりの「6g」かつ腎性貧血「有」割合が、先発品製剤使用群と比較して本剤群で若干低い [本剤使用群 38.2% (60/157 例) 先発品製剤使用群 50.8% (789/1553 例)] 等の傾向が見られたが、両製剤使用群において背景因子別の合併症の発現状況に特段の違いは認められなかった。

結論：

有効性に関しては、本剤使用群及び先発品製剤使用群ともに、血清クレアチニン値の逆数傾斜の変化では、傾きが投与開始前と比較して投与開始後に緩やかになり、投与開始後に両製剤の使用群の eGFR が同様な推移を示し、両製剤使用群で処方開始後 24 週までの透析導入の割合が同等であったことにより、両製剤の効果が定量的に確認され、両製剤の使用群で腎不全進行抑制効果が同等であることが認められた。また、尿毒症症状及び合併症を評価指標とした安全性に関しては、本剤使用群及び先発品製剤使用群で同等であった。