

注射用塩酸バンコマイシン製剤の先発品及び後発品による 腎機能低下事例の発生状況の比較

出羽祐基,^a 上島 智,^{a,b} 佐藤智昭,^b 岡崎昌利,^b
合葉哲也,^{*a} 川崎博己,^a 黒崎勇二,^a 千堂年昭^{a,b}

Frequency of Decreased Renal Function between Patients Treated with Brand and Generic Products of Vancomycin Hydrochloride Injection

Yuki IZUWA,^a Satoshi UESHIMA,^{a,b} Tomoaki SATO,^b Masatoshi OKAZAKI,^b
Tetsuya AIBA,^{*a} Hiromu KAWASAKI,^a Yuji KUROSAKI,^a and Toshiaki SENDO^{a,b}
^aGraduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, 1-1-1
Tsushima-naka, Okayama City 700-8530, Japan, and ^bDepartment of Hospital Pharmacy,
Okayama University, 2-5-1 Shikata, Okayama City 700-8558, Japan

(Received June 13, 2008; Accepted July 22, 2008)

The frequency of decreased renal function was compared between patients treated with brand and generic products of vancomycin injection (VCM) in a retrospective manner based on the clinical examination records archived in Okayama University Hospital. A total of 122 patients were found to have been solely treated with vancomycin injection for MRSA infection, and their examination records were analyzed. The renal function of those patients was evaluated based on the serum creatinine concentration (SCr), and patients whose SCr was maximally elevated above the defined upper limit of the normal range (1.20 mg/dl for males and 0.96 mg/dl for females) were considered to show decreased renal function. Although the amount of VCM administered to patients was larger in the case of generic rather than brand products, the percentage of patients whose renal function was decreased during VCM treatment was not significantly different between the VCM products, in which 2 among 62 patients receiving the brand product and 4 among 60 receiving the generic product were reported to show decreased renal function. It was additionally revealed that 3 of those 4 patients with a decreased renal function related to the generic product were not treated as instructed by the package insert, and their trough VCM concentration exceeded the recommended level of 10 µg/ml. With these findings, the brand and generic VCM products are considered to be similar regarding the adverse effect of decreasing renal function.

Key words—vancomycin; generic product; adverse effect; renal function; serum creatinine

緒 言

近年、わが国の国民医療費は増加の一步を辿り、厚生労働省の「国民医療費の概況について」では、平成17年度にその額が30兆円を超えたことが報告されている。こうした医療費の増加は少子高齢化という社会情勢と密接に関連しているが、今後少子高齢化は益々進行することから、医療費の一部を国が負担する国民皆保険制度を維持していくためにも、医療費の抑制が緊急の課題となっている。こうしたことから厚生労働省は、医療費の抑制策として診療

報酬制度を改正して先発医薬品（先発品）よりも薬価の低い後発医薬品（後発品）を含む処方への加点を認め、後発品の積極的な使用を推奨することで、国民医療費の約20%を占める薬剤費を削減しようとしている。しかし、こうした後発品の普及を目指す動きに高まりがみられる一方で、後発品の安全性に関する従来からの懸念はいまだ解消されていない。すなわち、後発品においては、先発品にかかる関連特許を回避する必要上、合成や製剤の工程で独自の精製法や抽出法、添加剤・安定剤・溶解剤が用いられている。後発品の中には逆に、先発品とは異なる添加剤や配合剤を積極的に用いることで、主薬の独特な味を改善することによって患者の服薬コンプライアンスの向上を果たした製品や溶解性や安定

^a岡山大学大学院医歯薬学総合研究科, ^b岡山大学病院薬剤部

*e-mail: taiba@pharm.okayama-u.ac.jp

性を向上させることでより優れた保存性を示す製品も存在する。^{1,2)} しかしいずれの場合にも、後発品の安全性は主薬のみを対象とした評価であって、製剤としての安全性評価は行われていない。こうした現状に加えて、後発品の場合には市販後の副作用調査等が不十分であって安全性を判断する情報が乏しいことや、安全性が先発品と異なるとする報告が一部で行われたことから、³⁻⁷⁾ 厚生労働省が「後発医薬品の信頼性向上について」（薬食審査発第 0330001 号）を通知して後発品に関する副作用情報の収集や情報提供の体制整備を規定したのちにおいても、後発品の積極的な採用に抵抗を感じる医療機関が少なくない。こうしたことから、後発品の安全性を客観的に評価して公表し、安全性に関するエビデンスとして蓄積していくことが求められている。

後発品の安全性を評価する場合には、その使用に起因する副作用の発生頻度を先発品と比較する手法が一般的である。しかし、同種の医薬品について、その先発品と後発品をともに採用している医療機関は稀であることから、多くの場合、治療方針や適応症例及び副作用判定基準が異なる様々な医療機関で収集されたデータを対象に先発品と後発品の安全性が議論されており、患者背景の相違や比較の妥当性がエビデンス蓄積の際の妨げとなっていた。そこで本研究では、メチリシン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症治療薬である塩酸バンコマイシンに同一容量ながら製品企図が異なる先発品と後発品が存在すること、そして岡山大学病院にはこの両者が採用されていることに着目し、先発品と後発品の副作用発生頻度の比較検討を行った。

岡山大学病院がこの両者を採用している主な理由の1つに、バンコマイシンの治療学的及び臨床薬学的特徴がある。バンコマイシンは、その血中濃度を十分に高めなければ適切な殺菌作用が発揮されない。その一方で、バンコマイシンの重篤な副作用である腎機能障害は薬物血中濃度（トラフ濃度）と強く相関する形で発生する。⁸⁻¹⁰⁾ このため、本薬剤を用いる際には Therapeutic drug monitoring (TDM) によって薬物血中濃度を管理することが求められており、¹¹⁾ 加えて TDM より得られる患者の全身クリアランスや分布容積を考慮しつつ、患者の症状に合わせて薬物投与量を適宜増減することが推奨されている。¹²⁾ こうしたことから岡山大学病院では、点滴

静注用キット製剤として病棟での操作性と利便性が高いバンコマイシン先発品に加え、用時溶解製剤であって投与量の調節が容易なバンコマイシン後発品が採用されている。

本研究では、岡山大学病院においてバンコマイシンの先発品若しくは後発品で治療された患者を対象に腎機能低下事例の発生状況を遡及的に調査し、両品目間でその発生頻度を比較することで後発品の安全性を評価した。

方 法

本研究では、バンコマイシン製剤の先発品及び後発品として、塩野義製薬㈱の塩酸バンコマイシン点滴静注用キット 0.5 g (S-VCM)、及び明治製菓㈱の点滴静注用バンコマイシン 0.5 「MEEK」（MEEK）を対象とした。なお、この後発品の MEEK には、添加物として D-マンニトール及びマクロゴール 400 がともに 100 mg ずつ添加されている。²⁾ 安全性の遡及的検討は、岡山大学病院で管理されている患者の電子カルテを利用し、2005 年 1 月-2006 年 12 月の期間にメチリシン耐性黄色ブドウ球菌感染症治療の目的で 5 日以上連続して S-VCM 若しくは MEEK により治療を受けた年齢 20 歳以上の患者を抽出し、患者の性別、年齢、体重、血清クレアチニン値 (SCr)、バンコマイシン製剤種別、投与量、投与期間を収集した。ここで、MRSA 感染症治療に当たり、他の抗 MRSA 薬からバンコマイシンへの切り替えが行われた患者や、腎機能障害を惹起することが知られているタクロリムスやシクロスポリン並びにゲンタマイシンが使用されていた患者は解析対象外とした。さらに、SCr が既に健常人の正常参考値の上限、すなわち、男性で 1.0 mg/dl、女性で 0.8 mg/dl を超えている患者も除外した。この結果、解析対象患者数は 122 名となった。なお、本研究の研究内容、実施手順及び個人情報保護に関する事項については、岡山大学病院倫理委員会による審査及び承認を受けている。

患者の腎機能に対するバンコマイシンの影響は SCr の上昇に基づいて行った。具体的には、バンコマイシンの連日投与に起因する腎機能障害が薬剤の投与初期よりも投与開始後 5-7 日以上経過した時点で好発することから、¹³⁾ バンコマイシン投与開始後 5 日目から除菌完了若しくは投与中止となるまでの

期間を対象に、この期間における最大 SCr (MAX 値) が上述の SCr 参考値の上限を 20% 以上超えた場合を腎機能低下事例とした。この超過率 20% は、SCr の変動幅 10–15% を考慮した値である。^{14,15)} なお SCr には性差があることから、¹⁶⁾ 具体的には、MAX 値が男性で 1.2 mg/dl、女性で 0.96 mg/dl 以上となった場合を腎機能低下事例とした。また、解析対象患者 122 名のうち 65 名 (S-VCM 群 23 例、MEEK 群 42 例) については、MAX 値の前後 2 日以内のトラフ値が測定されていた。したがってこれらの患者については、バンコマイシンによる腎機能低下事例と薬物血中濃度のトラフ値の関連を明らかにする目的で、MAX 値とトラフ値の関係についても検討を加えた。^{8–10)} なお、岡山大学病院ではバンコマイシンの血中濃度測定法に FPIA 法 (蛍光偏光免疫測定法) を用いている。

本研究では、2 群間の母平均の差の検定には Mann-Whitney *U* test を、腎機能低下事例の発生頻度の比較には Fisher's exact test を使用し、危険率 5% を有意水準とした。

結 果・考 察

1. バンコマイシン製剤の使用状況 解析対象患者 122 名中、男性は 87 名、女性は 35 名であり、男性患者数が女性患者数の 2.5 倍であった。わが国の MRSA 感染症罹患率については、男性のほうが女性よりも高い傾向であることから (感染症発生動向調査第 3 号、国立感染症研究所週報 2008 年)、今回の対象患者群における男女比はこの傾向を反映したものであると考えられる。また、解析対象患者の 73.8% は 60 歳以上であった。高齢者は免疫機能の低下などによって易感染状態にあって、日和見感染を起こし易いことがこの原因の 1 つであろう。¹⁷⁾ な

お、各バンコマイシン製剤間に患者数の差異はなかったものの、女性患者の場合に S-VCM 群の体重並びに治療開始前 SCr が MEEK 群の値よりも有意に大きかった (Table 1)。

ついで、バンコマイシン治療開始後、患者の SCr が MAX 値を示すまでのバンコマイシン累積投与量を両製剤間で比較したところ、男女ともに S-VCM 群よりも MEEK 群のほうが多いことが明らかとなった [Fig. 1(A)]。一方、この MAX 値が記録されるまでの薬物投与日数を求めたところ両群ともに使用例の 9 割以上が 2 週間以下の投与日数であって、その投与日数に差は認められなかった [Fig. 1(B)]。このように、MEEK 群では MAX 値を示すまでの累積投与量が多いにも係わらず、その投与期間は S-VCM 群と差がないことから、患者当たりのバンコマイシン投与量は MEEK 群の方が S-VCM 群よりも多いと推測される。MEEK 群でより多くのバンコマイシンが用いられている理由は明らかではない。しかし、岡山大学病院では診断群分類による包括的診療報酬制度が導入されていることから、多量のバンコマイシンが必要とされる場合には価格的に有利である後発品が、医療経済学的観点から好んで選択されている状況が反映されたものと思われる。

2. 腎機能低下事例の発生頻度の製剤間比較

バンコマイシン治療が腎機能へ及ぼす影響は SCr を指標として評価した。各患者の治療開始前の SCr から MAX 値への上昇率は、男女ともに製剤間の差は認められなかった (Fig. 2)。MAX 値が正常参考値を 20% 以上超えた腎機能低下事例は S-VCM 群で 62 名中 2 名、MEEK 群で 60 名中 4 名であり、いずれも男性患者であった (Table 2)。また製剤間で腎機能低下事例の発生頻度を比較したとこ

Table 1. Patient Demographics and Clinical Examination Data

Group	<i>n</i> ^{a)}	Age (y) ^{b)}	Body weight (kg) ^{b)}	SCr (mg/dl) ^{b)}
Male				
S-VCM	46	64 [22–85]	58.8 [38.0–76.0]	0.73 [0.45–1.00]
MEEK	41	61 [26–78]	57.1 [34.0–98.0]	0.63 [0.36–0.99]
Female				
S-VCM	16	60 [24–88]	50.2 [39.9–86.0]	0.51 [0.41–0.75]
MEEK	19	53 [22–82]	43.0 [30.0–72.0] ^{c)}	0.49 [0.20–0.61] ^{c)}

a) Number of patients, b) Data are shown as the median, with minimum and maximum values in brackets.

c) Significantly different between vancomycin products ($p < 0.05$).

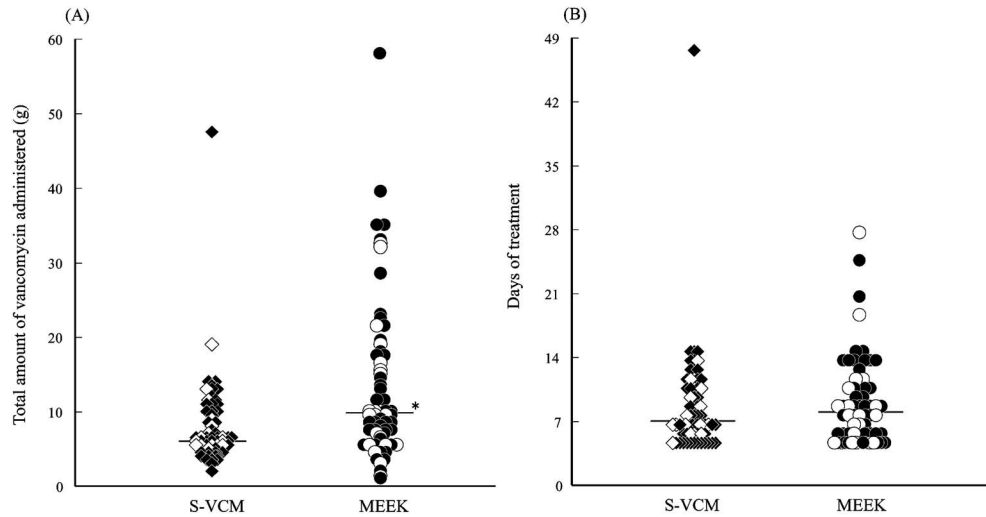


Fig. 1. Total Amount of Administered Vancomycin (A) and Days of Vancomycin Treatment (B) until the Maximum SCr was Observed

Data from patients treated with S-VCM and MEEK are indicated with diamonds and circles, respectively. Data from male and female patients are indicated with closed and open symbols, respectively. * $p < 0.05$: Significantly different between the vancomycin products. Comparison was performed regardless of age and gender.

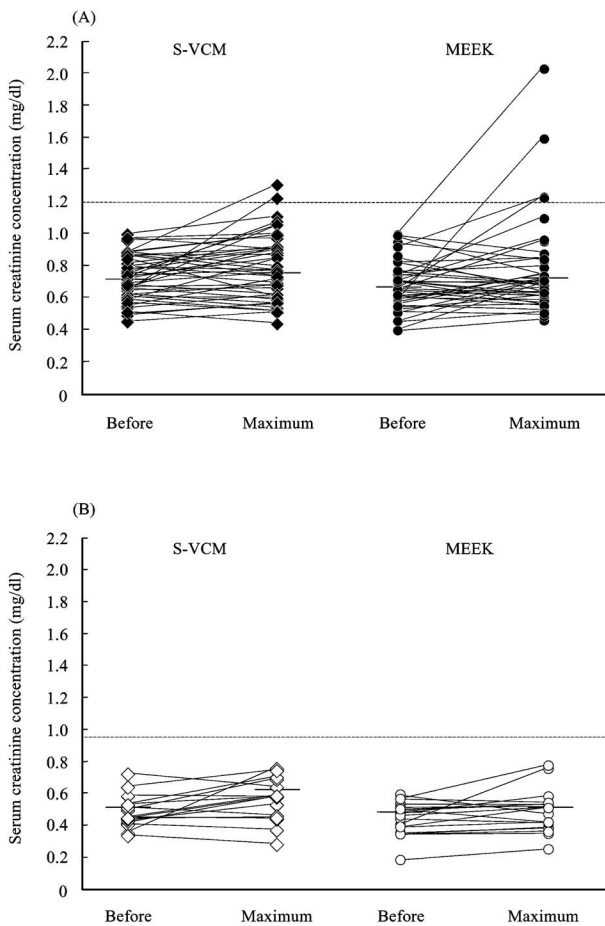


Fig. 2. Changes in SCr during the Vancomycin Treatment Period

The SCr values measured before treatment and those measured at the maximum are shown for all patients. Data from patients treated with S-VCM and MEEK are indicated with diamonds and circles, respectively. Data from male and female patients are shown in panels (A) and (B), respectively. No significant difference was observed between the vancomycin products.

Table 2. Frequency of Decreased Renal Function in Patients Treated with the Brand and Generic Vancomycin Products^{a)}

Products	Decreased renal function		Difference
	Observed	Not observed	
S-VCM	2	60	N.S. ^{b)}
MEEK	4	56	

^{a)} Comparison was performed regardless of age and gender. ^{b)} Not significant ($p = 0.436$).

ろ、有意な差は検出されなかった (Table 2).

今回の検討では、MEEK群におけるバンコマイシン投与量はS-VCM群よりも多いものであるにも係わらず、MEEK群における腎機能低下事例の発生頻度にS-VCM群との差異は検出されなかった。動物実験では今回用いたバンコマイシン後発品は他のバンコマイシン製剤に比べ腎機能障害性が弱いことが報告されている。¹⁸⁾ この理由は現時点では明らかではない。しかし、後発品に添加されているD-マンニトールには、実験動物において虚血性腎障害時に臓器血流を改善して腎臓の機能低下を抑制する効果や、¹⁹⁾ 糸球体や近位尿管への障害を軽減する効果を示すことが報告されており、²⁰⁾ グリセロール誘発性急性腎不全モデル動物ではSCrの上昇を抑制することから、²¹⁾ 今後、バンコマイシン製剤へのD-マンニトールの添加と腎機能の関係について、より多くの被験者数を対象とした臨床研究を通じて

明らかにしていく必要があると思われる。

3. 後発品における腎機能低下事例と薬物トラフ濃度の関係 MEEK 群における腎機能低下発生事例 4 名 (いずれも男性) のうち 3 名においては, MAX 値が測定された前後 2 日間にバンコマイシンのトラフ濃度が測定されていたことから, 腎機能低下とトラフ濃度の関係を評価した. S-VCM 群の腎機能低下事例 2 名においては, いずれの患者のトラフ濃度も測定されていなかった. MEEK 群の男性患者 42 名のうち, 腎機能低下患者と同様に MAX 値の測定日の前後 2 日間にトラフ濃度が測定されていた患者は 25 名であり, そのうちの 18 名でバンコマイシンのトラフ濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 3). Figure 3 には比較のため, S-VCM 群の男性患者のトラフ濃度も掲載している. S-VCM 群における男性患者 46 名のうち, 上述の MEEK 群と同条件でトラフ濃度が測定されていた患者は 18 名であり, そのうちの 6 名でトラフ濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 3). バンコマイシンの添付文

書では, トラフ濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ を超えないことが望ましいと記載されている.²²⁾ 一方, MEEK 群の腎機能低下事例 3 名は, いずれもトラフ値がこの推奨値を超えており, 特に MAX 値が 1.6 mg/dl 以上と大きく上昇した 2 名のトラフ値は $15 \mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 3). このことから, MEEK 群で腎機能低下が生じた患者の場合, 推奨値より高い濃度のバンコマイシンによる MRSA 感染症治療が行われており, 腎機能低下が比較的好発し易い条件にあったと考えられる。

結 論

今回の検討では, S-VCM 群と MEEK 群の腎機能低下事例の発生頻度には差異が認められなかった. したがって, 腎機能に対する先発品と後発品の影響は同等であると判断され, さらに添付文書の記述に従ってバンコマイシンのトラフ濃度を $10 \mu\text{g/ml}$ 未満に保って使用する限り, どちらの製剤においても腎機能障害はほとんど惹起されないと考えられる. これらの結果は, 副作用の発生頻度に関する先発品と後発品の同等性を示す客観的知見であり, 医療機関が採用医薬品を選択する際の有用なエビデンスになるものとする。

REFERENCES

- 1) Sugiura T., Okuda Y., Akashi T., Tsuji E., *Igaku to Yakugaku*, **56**, 735–742 (2006).
- 2) Miyamoto H., Hodoshima N., Kikkoji T., Kajita T., Takasugi M., *Antibiot. Chemother.*, **19**, 118–124 (2003).
- 3) Naruto I., Okamoto K., Nishikata M., Matsuyama K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 523–530 (2006).
- 4) Kimura Y., Shibata Y., Shozuhara Y., Doi H., Kihira K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 667–672 (2006).
- 5) Kobayashi H., Obara T., Takahashi N., Takahashi T., Igari Y., Oikawa T., Saito S., Ohkubo T., Imai Y., Takahashi M., *Yakugaku Zasshi*, **127**, 2045–2050 (2007).
- 6) Katoh H., Yoshii M., Ozawa K., *Yakugaku Zasshi*, **127**, 2035–2044 (2007).
- 7) Onda M., Kanematsu M., Kitamura T., Sakai T., Sakagami K., Tanaka K., Hamahata Y., Hirooka T., Fujii K., Matsuda M., Miki H.,

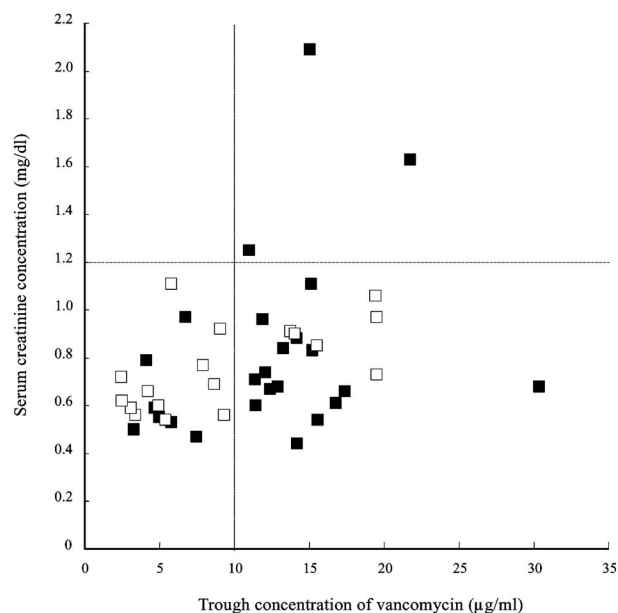


Fig. 3. Relationship between the Maximum SCr Value and trough Plasma Concentration of Vancomycin in Male Patients

Data presented in this figure were only from the patients whose trough concentration of vancomycin was determined around the time of the maximum SCr value being observed. Data from patients treated with S-VCM and MEEK are indicated with open and closed squares, respectively. The SCr criterion (1.2 mg/dl) is shown as a horizontal line. Patients whose SCr rose higher than this value are considered to show decreased renal function. The recommended trough level of vancomycin ($10 \mu\text{g/ml}$) in the package insert is shown as a vertical line. Vancomycin is directed to be used at a trough level not exceeding this.

- Mashimo H., Hada R., Arakawa Y., *Yakugaku Zasshi*, **127**, 1159–1166 (2007).
- 8) Leader W. G., Chandler M. H., Castiglia M., *Clin. Pharmacokinet.*, **28**, 327–342 (1995).
- 9) Matzke G. R., Zhanel G. G., Guay D. R., *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 257–282 (1986).
- 10) Rybak M. J., Albrecht L. M., Boike S. C., Chandrasekar P. H., *J. Antimicrob. Chemother.*, **25**, 679–687 (1990).
- 11) Iwamoto T., Kagawa Y., Kojima M., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 876–879 (2003).
- 12) Yasuhara M., Iga T., Zenda H., Okumura K., Oguma T., Yano Y., Hori R., *Ther. Drug Monit.*, **20**, 139–148 (1998).
- 13) Tanaka M., Orii T., Kobayashi H., Hirono S., *Yakugaku Zasshi*, **121**, 621–629 (2001).
- 14) Myers G. L., Miller W. G., Coresh J., Fleming J., Greenberg N., Greene T., Hostetter T., Levey A. S., Panteghini M., Welch M., Eckfeldt J. H., *Clin. Chem.*, **52**, 5–18 (2006).
- 15) Gosling P., Shearman C. P., Beevers D. G., “Kidney, Proteins and Drugs, Contributions to Nephrology,” Vol. 83, eds. by Bianchi C., Bocci V., Carone F. A., Rabkin R., Karger, Basel, 1990, pp. 151–155.
- 16) Levey A. S., Bosch J. P., Lewis J. B., Greene T., Rogers N., Roth D., *Ann. Intern. Med.*, **130**, 461–470 (1999).
- 17) Ginaldi L., Loreto M. F., Corsi M. P., Modesti M., De Martinis M., *Microbes Infect.*, **3**, 851–857 (2001).
- 18) Hodoshima N., Nakano Y., Izumi M., Mitomi N., Nakamura Y., Aoki M., Gyobu A., Shibasaki S., Kurosawa T., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **19**, 68–75 (2004).
- 19) Behnia R., Koushanpour E., Brunner E. A., *Anesth. Analg.*, **82**, 902–908 (1996).
- 20) Nicholson M. L., Baker D. M., Hopkinson B. R., Wenham P. W., *Br. J. Surg.*, **83**, 1230–1233 (1996).
- 21) Zager R. A., Foerder C., Bredl C., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2**, 848–855 (1991).
- 22) Package Insert, “VANCOMYCIN for I.V. Infusion 0.5,” Shionogiseiyaku Co., Ltd.