Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

ノート *Notes*

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.
ノート 34(9) 860—864 (2008)

各種塩酸バンコマイシン注射製剤の品質比較

山﨑博史*[1]，宮野直之[1]，尾家重治[2]，神谷　晃[2]
山口労災病院薬剤部[1]，山口大学医学部附属病院薬剤部[2]

Quality Comparison of Different Vancomycin Hydrochloride Preparations for Injection

Hirofumi Yamasaki*[1], Naoyuki Miyano[1], Shigeharu Oie[2] and Akira Kamiya[2]
Department of Pharmacy, Yamaguchi Rosai Hospital[1]
Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital[2]

Received December 5, 2007
Accepted May 19, 2008

Two lots (3 samples each) of 4 companies' (Shionogi&Co., Ltd., Meiji Seika Kaisha, Ltd., Nichi-iko Pharmaceutical Co., Ltd. and Merck Pharmaceutical Co., Ltd.) vancomycin hydrochloride injection products (referred to hereafter as VCM injections) were dissolved in normal saline 100 mL. The solubility of each product was investigated for 3 different dissolution times (5 seconds, 10 seconds, 30 seconds) using a bioassay method employing *Bacillus subtilis* ATCC 6633 and a fluorescence polarization immunoassay.

The dissolution rate of the Shionogi product increased from 83.9±2.8% at 5 seconds to 99.0±0.7% at 30 seconds which was in proportion to the increase in dissolution time. Further, the dissolution rates for the Meiji Seika Kaisha and Nichi-Iko Pharmaceutical products were 90% or more for a dissolution time of 30 seconds. On the other hand the dissolution rate of the Merck Pharmaceutical product, which was 81.7±2.6% for a dissolution time of 10 seconds, was only 83.1±2.8% for a dissolution time of 30 seconds. These results show that in order to obtain dissolution rates exceeding 90%, at least 30 seconds of dissolution time is required even for the VCM injection products manufactured by Shionogi, Meiji Seika Kaisha and Nichi-Iko Pharmaceutical. Moreover, as there were differences in the solubility of preparations, this should be taken into account when selecting the product.

Key words —— vancomycin, solubility, bioassay, fluorescence polarization immunoassay

緒　　言

抗MRSA薬として繁用されている塩酸バンコマイシン(以下，VCMと略す)は，*Amycolatopsis orientalis*(旧名*Streptomyces orientalis*)から分離したグリコペプチド系抗生物質である．特徴としては，作用は細菌の細胞壁合成阻害によるもので殺菌的であり[1]，メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対し優れた抗菌力を示すことがあげられる[2]．VCM注は1991年11月塩野義製薬株式会社から発売されたが，その後2002年7月に明治製菓株式会社，日医工株式会社，メルク製薬株式会社(現マイラン製薬株式会社)がVCM注後発品製剤を先発品製剤の約6割の価格で販売開始した．現在，DPC(診断群分類)を用いた包括支払い制度の導入により，医薬品のコストについても関心が高まり，後発医薬品の利用が注目されている．しかし，後発医薬品の品質に関する情報は乏しく，医療機関が製品を選択する際に苦慮しているのが現状である．

VCMは注射用水に速やかに溶解するが[3]，生理食塩液で溶解すると塩析を起こすことがあり，激しく振り混ぜても速やかには溶解しない．このため，VCM注は添付文書に溶解操作において注射用水を用いて溶解し，希釈には生理食塩液や5%ブドウ糖注射液などの輸液を用いると記載されている[4]．実際，山口県下の13病院において塩酸バンコマイシン注射剤の溶解法を調査したところ，添付文書に従い注射用水20 mLで溶解している施設は3施設，TN生食で溶解している施設は9施設，キット製品を使用している施設は1施設であった．すなわち，添付文書に示されているような注射用水による方法

* 山口県山陽小野田市小野田1315-4；1315-4, Onoda, Sanyouonoda-shi, Yamaguchi, 756-0095 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

が行われている施設は少なく，注射用水を用いずに生理食塩液のみで溶解されている施設が多くみられた．また，溶解時間に関しては，山口労災病院(以下，当院と略す)病棟にて看護師による塩酸バンコマイシン注の溶解時間を調査したところ，9割が10秒以下という結果で，薬剤が完全に溶解せず粉末がバイアル内に残存する事例もみられた．未溶物のある状態で生体内へ投与された場合，生体になんらかの影響を及ぼす可能性もあるとともに，治療効果にも影響があると考えられる．今回，われわれは当院で行われている溶解法で，現在市販されている4製品のVCM製剤を対象に，各種の溶解時間(5秒，10秒，30秒)での溶液濃度について調べるとともに，その溶解性について比較検討した．

方　　法

1. 供試製剤

塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5 g®(塩野義製薬(株)，日本イーライリリー(株)，以下，塩野義製薬製品と略す)VCM 0.5 g含有Lot WM 15051・WM 16012，点滴静注用バンコマイシン0.5「MEEK」®(明治製菓(株)，小林化工(株)，以下，明治製菓製品と略す)VCM 0.5 g D-マンニトール100 mgマクロゴール400 100 mg含有Lot I 5 BX 43・I 5 BX 51，バンマイシン点滴静注用0.5 g®(日医工(株)，以下，日医工製品と略す)VCM 0.5 g含有Lot IR 1500・CO 1600，塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5 g「メルク」®(メルク製薬(株)，以下，メルク製薬製品と略す)VCM 0.5 g含有Lot S 1039・S 1040を用い，2ロット，各3サンプルで試験を行った．ロット間の溶解率に差がみられなかったことより2ロットの結果をあわせてn=6とした．なお，力価測定用の対照として日本イーライリリー株式会社より提供をうけた日本薬局方塩酸バンコマイシン原末1100μg(力価)/g Lot WM 14283を用いた．

注射剤無菌調製業務担当薬剤師1名(担当業務の経験年数：4年)が上記の4製剤を大塚生食注TN 100 mL(大塚製薬工場(株))を用い1回/秒の振盪スピードで，それぞれ5秒，10秒，30秒，20分間溶解した．その溶液をフィルター(Millex-GS：0.22μm，日本ミリポア(株))に通し未溶のVCMを除き試料とし，その溶液濃度を調べた．

2. 力価の測定方法

1)バイオアッセイ法

Bacillus subtilis ATCC 6633を用いたバイオアッセイ法による力価測定を，ウェル法を用いて行った．用いた培地は，寒天培地(ペプトン5.0 g，肉エキス3.0 g，カンテン15 g)で，37℃・15時間培養した．溶液濃度は阻止円の大きさを測定し，検量線に当てはめ算出した．検量線は，日本薬局方塩酸バンコマイシン原末(日本イーライリリー(株))1100μg(力価)/g Lot WM 14283を用い，1，10，50，100，1000μg/mLに調製し標準溶液とした．バイオアッセイ法にて得られた阻止円の大きさから検量線を作成した．各実験は3回くり返して行った．

2)蛍光偏光免疫測定法

溶液濃度は各溶解時間の試料を，TDXFLX(アボットジャパン(株))で測定した．溶解率は20分間溶解して得た試料の濃度を100% 溶解濃度(以下，aと略す)とし，各溶解時間で得た溶液濃度をaで割ることにより算出した．測定試薬はTDX-バンコマイシン「アボット」を使用した．

3. 統計解析

データの解析はStatMate Ⅲ for Windowsを用いて行った．VCM注4製品の溶解率の比較は，多重比較法のTukey検定により行った．

結　　果

図1にバイオアッセイ法による各種VCM製品の各溶解時間での溶解率を示した．塩野義製薬製品の溶解率は溶解時間が増すにつれて83.9±2.8%(5秒)から99.0±0.7%(30秒)に有意に上昇した($P<0.001$)．明治製菓製品および日医工製品は，30秒後には溶解率は90% 以上に達した．しかし，メルク製薬製品に関しては，10秒後の溶解率は81.7±2.6% で，30秒後でも83.1±2.8% にとどまった．

図2にバイオアッセイ法によるVCM製品間の溶解率の比較を示した．溶解時間5秒では，塩野義製薬製品(83.9±2.8%)は，メルク製薬製品(73.6±3.6%)より溶解率が有意に高かった($P<0.001$)．溶解時間10秒では，塩野義製薬製品(90.8±1.7%)は，日医工製品(85.0±1.6%)およびメルク製薬製品(81.7±2.6%)に比べ，溶解率が有意に高かった($P<0.001$)．溶解時間30秒では，塩野義製薬製品(99.0±0.7%)は，明治製菓製品(92.7±0.8%)，日医工製品(90.3±1.9%)およびメルク製薬製品(83.1±2.8%)より溶解率が有意に高かった($P<0.001$)．

図3に蛍光偏光免疫測定法による各種VCM製品の各溶解時間での溶解率を示した．バイオアッセイ法の結果と同様に，塩野義製薬製品の溶解率は溶解時間が増すにつれて82.9±2.9%(5秒)から98.1±0.9%(30秒)に有意に上昇した($P<0.001$)．明治製菓製品および日医工製品は30秒後には溶解率は90% 以上に達した．しかし，メルク製薬製品に関しては10秒後の溶解率は81.3±3.0% で，30秒後でも81.9±2.8% にとどまった．

図4に蛍光偏光免疫測定法によるVCM製品間の溶解率の比較を示した．溶解時間5秒では，塩野義製薬製品

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

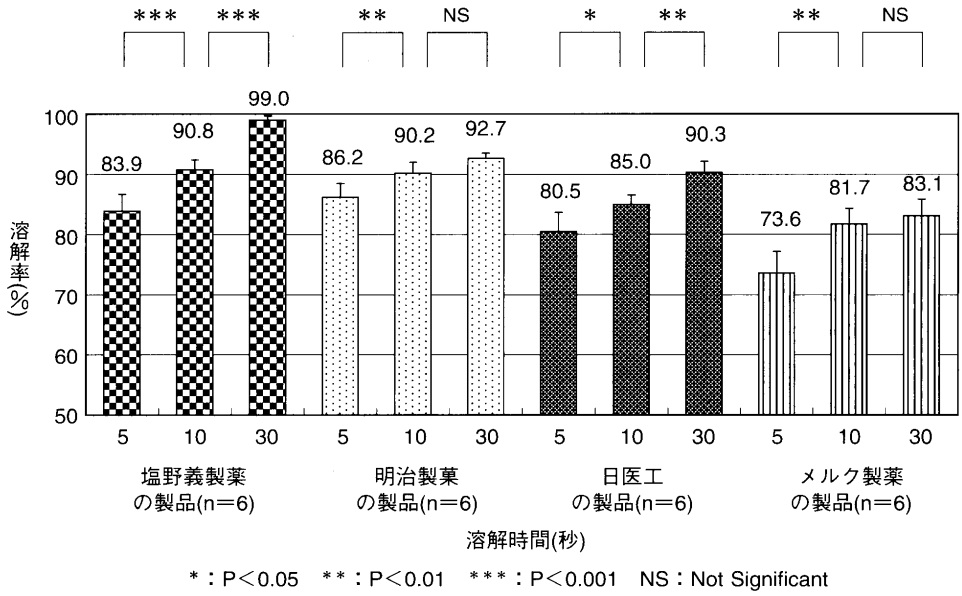


図1. バンコマイシン製品の各溶解時間(5，10，30秒)での溶解率(バイオアッセイ注)

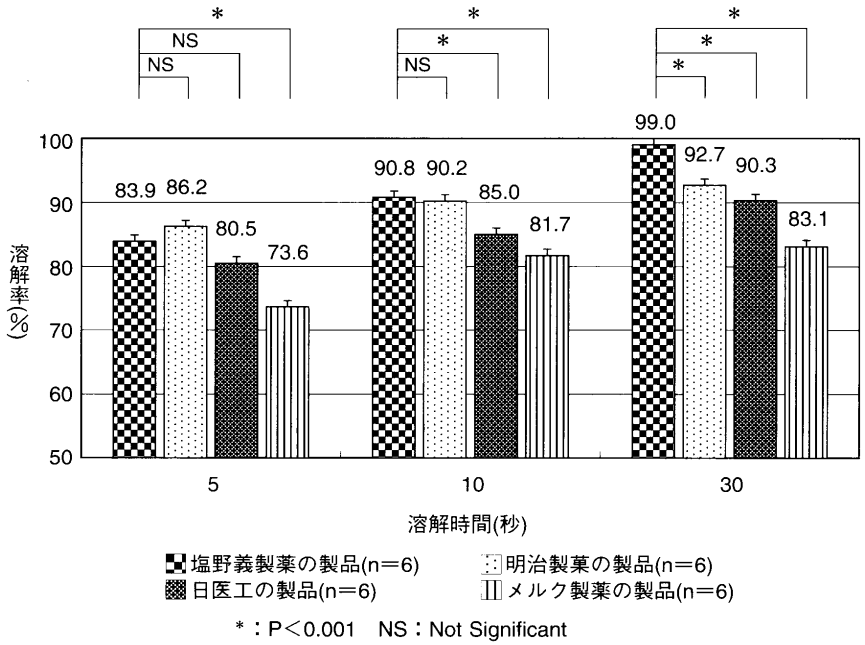


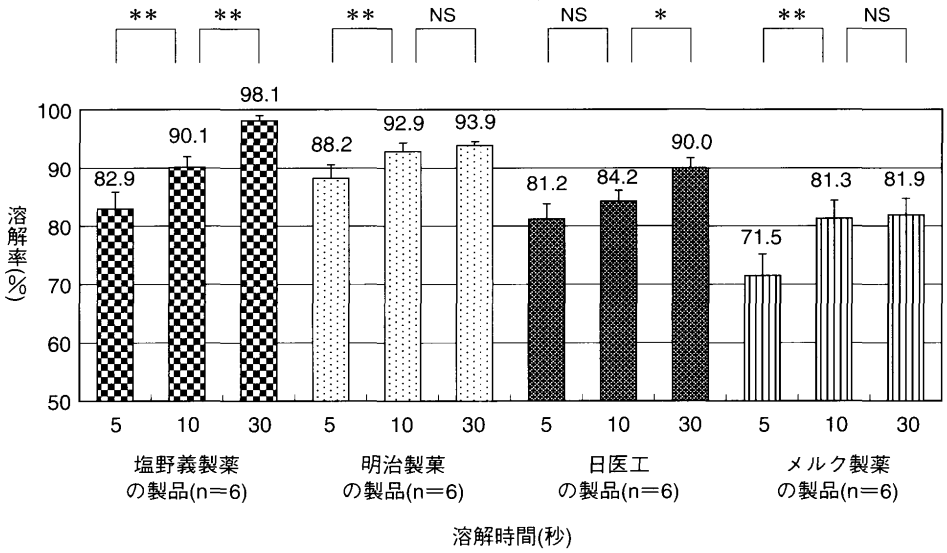
図2. 各溶解時間(5，10，30秒)のバンコマイシン製品別溶解率(バイオアッセイ法)

(82.9±2.9%)は，明治製菓製品(88.2±2.4%)より溶解率が低かった(P<0.05)．しかし，メルク製薬製品(71.5±3.7%)より溶解率は有意に高かった(P<0.001)．溶解時間10秒では，塩野義製薬製品(90.1±1.9%)は，日医工製品(84.2±1.9%)およびメルク製薬製品(81.3±3.0%)に比べ溶解率が有意に高かった(P<0.001)．溶解時間30秒では，塩野義製薬製品(98.1±0.9%)は，明治製菓製品(93.9±0.6%)，日医工製品(90.0±1.7%)およびメルク製薬製品(81.9±2.8%)より溶解率が有意に高かった(P<0.001～0.01)．

塩野義製薬製品を例にとり，バイオアッセイ法および蛍光偏光免疫測定法による各溶解時間での溶解率(**図5**)を比較すると，各溶解時間で両方の溶解率に有意差はみられなかった．また，溶解時間が増すにつれて同じように溶解率が上昇した．

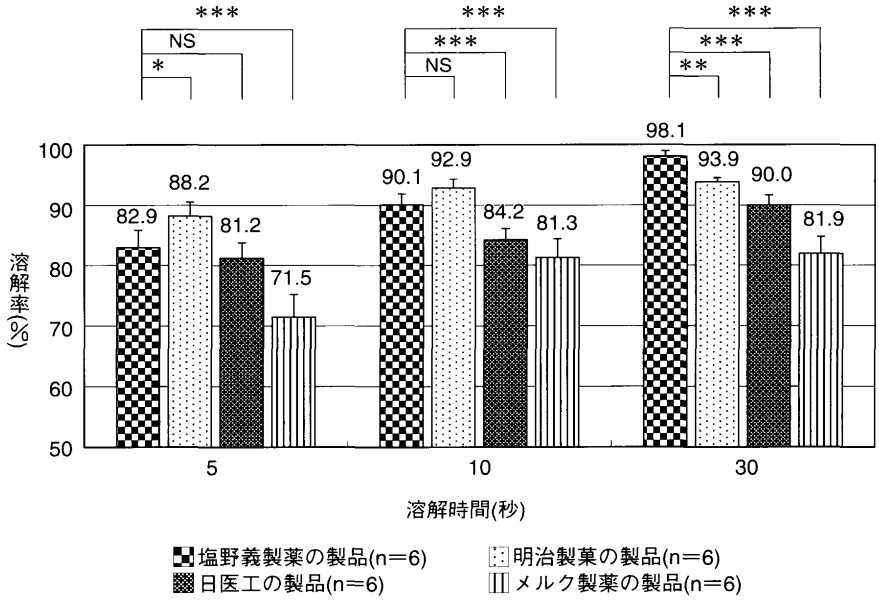
NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences



*：P＜0.01　**：P＜0.001　NS：Not Significant

図3. バンコマイシン製品の各溶解時間(5, 10, 30秒)での溶解率(蛍光偏光免疫測定法)



*：P＜0.05　**：P＜0.01　***：P＜0.001　NS：Not Significant

図4. 各溶解時間(5, 10, 30秒)のバンコマイシン製品別溶解率(蛍光偏光免疫測定法)

考　察

VCM注の成分比較，安全性の報告[5~7]は若干あるものの，溶解性に関する報告は見当たらない．そこで，われわれは4製品のVCM注を対象に，バイオアッセイ法および蛍光偏光免疫測定法にて各種の溶解時間での溶解性について調べたところ，各製品間には溶解性に差がみられた．VCM注を溶解するにあたり，繁忙な臨床現場では溶解時間は10秒以下と短く，薬剤が完全に溶解せず粉末がバイアル内に残存する事例もみられる．VCMは有効性を確保し，かつ，聴覚障害，腎機能障害などの副作用発現を避けるため，血中濃度をモニタリングすることが望ましい薬剤[8]であるため，完全な溶解のもと投与しなければならない．未溶物のある状態で生体内へ投与された場合，治療効果や生体に影響があると考えられる．塩野義製薬製品，明治製菓製品，日医工製品に関しては溶解時間30秒で90%以上の溶解率であったことから，VCM注を生理食塩液で溶解する場合に90%以上の溶

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

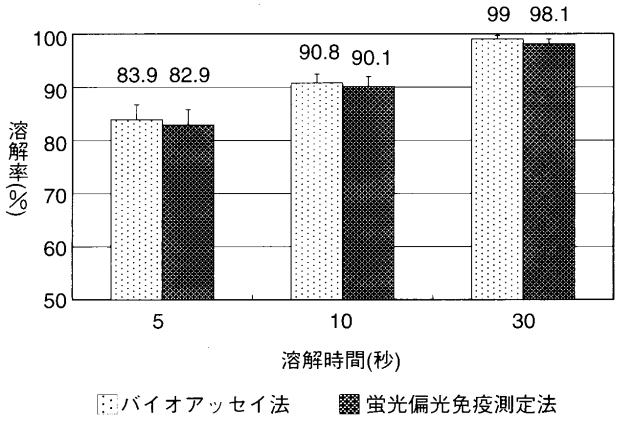


図5. 塩酸バンコマイシン注(塩野義製薬)(n=6)の各溶解時間でのバイオアッセイ法および蛍光偏光免疫測定法による溶解率

解率を得るためには，30秒間以上の溶解時間を設ける必要がある．30秒間以上の溶解のもと薬剤を投与することにより治療効果も上がるであろうと考えられる．

一方，厚生労働省のDPCを用いた包括支払い制度の導入により，後発医薬品の利用が注目されている．日本の医療現場における後発医薬品の使用割合は金額(薬価)ベースで5.2%[9]で，これから割合は増加していくと考えられる．後発医薬品は，先発医薬品と主成分は同じであるが品質や製剤の安定性試験，製剤特許などの関係で同一製品ではなく，吸収率や安全性が同等とはいえないという問題点がある．今回の結果で，VCM注4製品のなかに溶解時間30秒でも溶解率の低い製品があったが，理由としては，VCM注のバイアル品は凍結乾燥品で大きな塊があり，生理食塩液で溶解すると塩析を起こすことがあるため速やかに溶解しないという報告もあることから[10]，製品の製造工程(凍結乾燥)の違いによる塊の大きさなどの差も一因として考えられる．これらのことより，溶解性など品質比較のデータを詳細に比較検討する必要があることが示唆された．これからも，後発医薬品が薬価収載されていくと思われるが，医療機関が製品を選択する際には溶解性，安全性などのデータを考慮すべきである．

今回得られた結果より，VCM注を生理食塩液で溶解する場合には，溶解時間を30秒以上かけ，溶解後薬剤がバイアル内に残存していないか確認するよう現場のスタッフに周知徹底を図らなければならないと考えられる．

引用文献

1) J.C.J. Barna, D.H. Williams, The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group, *Ann. Rev. Microbiol*., **38**, 339–357 (1984).
2) 吉田勇，木村美司，東山伊佐夫，杉森義一，山野佳則，各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス－2000年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力－，日本化学療法学会雑誌，**51**, 179–208 (2003).
3) 水沼博司，日高信子，東谷美生，日高哲朗，奥田秀毅，塩酸バンコマイシンの物理化学的性質および製剤の安定性ならびに配合変化，化学療法の領域，**8**, 1142–1150 (1992).
4) 塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5 g，塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5 g(キット)医薬品インタビューフォーム，塩野義製薬株式会社，2005年5月(改訂第6版).
5) 北橋俊博，山住俊晃，松山宗樹，波多辺繁，古田格，注射用バンコマイシン製剤について，新薬と臨牀，**51**, 1039–1044 (2002).
6) 並木徳之，根岸徹，加藤潤一郎，金子昌弘，坂倉光好，点滴静注用バンコマイシン0.5「MEEK」の薬剤調製時における有用性の評価，新薬と臨牀，**51**, 611–617 (2002).
7) 宮本範文，程島直子，吉光寺敏泰，梶田俊之，高杉益充，点滴静注用バンコマイシン0.5「MEEK」の物理化学的特性と安全性，化学療法の領域，**19**, 1340–1346 (2003).
8) G.R. Matzke, G.G. Zhanel, D.R.P. Guay, Clincal Phramacokinetics of Vancomycin, *Clin. Pharmacokinet*., **11**, 257–282 (1986).
9) 中村洋，“ジェネリック医薬品導入ガイドブック(ジェネリック医薬品をめぐる環境変化と今後の動向)”上野和行，川勝一雄，楠本正明編，じほう，2006, p.13.
10) 塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5 g，塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5 g(キット)医薬品インタビューフォーム，塩野義製薬株式会社，2005年5月(改訂第6版).

NII-Electronic Library Service