

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

グリコペプチド系抗生物質製剤

## 塩酸バンコマイシン散0.5g

### VANCOMYCIN

バンコマイシン塩酸塩散

剤形	散剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中 日局バンコマイシン塩酸塩 0.5 g（力価）含有
一般名	和名：バンコマイシン塩酸塩（JAN） 洋名：Vancomycin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2021年4月1日（承継による） 薬価基準収載年月日：2021年4月21日（製造販売承認の承継による 保険請求上の名称変更） 発売年月日：1981年9月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大蔵製薬株式会社 販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>

本 IF は 2021 年 4 月改訂（第 18 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>にてご確認下さい。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>27</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 警告内容とその理由 .....	27
2. 製品の治療学的、製剤学的特性 .....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	27
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ...	27
1. 販売名 .....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ...	27
2. 一般名 .....	3	5. 慎重投与内容とその理由 .....	27
3. 構造式又は示性式 .....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	28
4. 分子式及び分子量 .....	3	7. 相互作用 .....	28
5. 化学名（命名法） .....	4	8. 副作用 .....	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	9. 高齢者への投与 .....	34
7. CAS 登録番号 .....	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	34
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	11. 小児等への投与 .....	34
1. 物理化学的性質 .....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6	13. 過量投与 .....	35
3. 有効成分の確認試験法 .....	6	14. 適用上の注意 .....	35
4. 有効成分の定量法 .....	6	15. その他の注意 .....	35
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	16. その他 .....	35
1. 剤形 .....	7	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>36</b>
2. 製剤の組成 .....	7	1. 薬理試験 .....	36
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	7	2. 毒性試験 .....	36
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>39</b>
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8	1. 規制区分 .....	39
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	10	2. 有効期間又は使用期限 .....	39
7. 溶出性 .....	10	3. 貯法・保存条件 .....	39
8. 生物学的試験法 .....	10	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	39
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	10	5. 承認条件等 .....	39
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	10	6. 包装 .....	39
11. 力価 .....	11	7. 容器の材質 .....	40
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	11	8. 同一成分・同効薬 .....	40
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..	11	9. 国際誕生年月日 .....	40
14. その他 .....	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	40
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>	11. 薬価基準収載年月日 .....	40
1. 効能又は効果 .....	12	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	40
2. 用法及び用量 .....	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ..	41
3. 臨床成績 .....	13	14. 再審査期間 .....	41
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>16</b>	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	41
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	16	16. 各種コード .....	41
2. 薬理作用 .....	16	17. 保険給付上の注意 .....	41
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>22</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>42</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	22	1. 引用文献 .....	42
2. 薬物速度論的パラメータ .....	23	2. その他の参考文献 .....	42
3. 吸収 .....	24	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>43</b>
4. 分布 .....	24	1. 主な外国での発売状況 .....	43
5. 代謝 .....	24	2. 海外における臨床支援情報 .....	43
6. 排泄 .....	25	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>44</b>
7. トランスポーターに関する情報 .....	26	その他の関連資料 .....	44
8. 透析等による除去率 .....	26		

略号一覧表

略号	一般名
VCM	バンコマイシン
CEZ	セファゾリン
IPM	イミペネム
GM	ゲンタマイシン
TOB	トブラマイシン
OFLX	オフロキサシン
MPIPC	オキサシリン

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

バンコマイシン塩酸塩 (VCM) はアメリカ イーライリリー社が *Amycolatopsis orientalis* (旧名 *Streptomyces orientalis*) の発酵によって得たグリコペプチド系抗生物質である。

本剤は、アメリカでは 1972 年「黄色ブドウ球菌性腸炎」、1980 年「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」に対して承認され、その後フランス、ドイツ、カナダ等世界各国で承認されている。

日本においては、1981 年「骨髄移植時の消化管内殺菌」、1986 年「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」に対して承認されている。また、1980 年代後半より、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎 (MRSA 腸炎) が臨床上問題となり、VCM の経口投与による治療が要望され、「MRSA 腸炎」に対する効能・効果を追加するための一部変更承認申請を 1993 年 7 月に行い、同年 11 月には「希少疾病用医薬品」の指定を受け、1994 年 10 月追加承認された。なお、1991 年「メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による敗血症等の感染症」に対して注射用製剤が承認されたが、MRSA 腸炎に対しては本剤のみが承認されている。

1999 年 3 月、注射用製剤の再審査 (1999 年 3 月 3 日結果通知) にて承認条件が付与されたことに伴い、同一成分薬である本剤においても同様の条件付与等について検討するため「骨髄移植時の消化管内殺菌」及び「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」について再評価の指定を受け、同年 6 月に再評価申請を行った結果、2001 年 8 月に薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再評価結果が通知され、承認条件\*が付与された。

また、2004 年 9 月 30 日付「抗菌薬再評価結果に基づき適応菌種等の読替えが必要となる有効成分等の範囲及び取扱いについて (薬食審査発第 0930006 号)」に基づき、同年 10 月 12 日に「効能・効果」の一部変更を申請し、2005 年 2 月 2 日に承認された。

「MRSA 腸炎」については、1995 年 1 月 1 日から 1351 例の使用成績調査を実施し、2004 年 12 月 27 日に再審査申請を行った結果、2008 年 12 月 19 日に薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2021 年 4 月、大蔵製薬株式会社が塩野義製薬株式会社より製造販売承認を承継し、発売した。

\* : 39 頁「X. 5. 承認条件等」の項参照

## 2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (1) 細菌の細胞壁合成阻害作用等により殺菌的に作用する。〔*in vitro*〕 (16 ~ 17 頁)
- (2) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、クロストリジウム・ディフィシルをはじめ好気性及び嫌気性のグラム陽性菌に抗菌力を示す。〔*in vitro*〕 (18 ~ 21 頁)
- (3) 経口投与で消化管からほとんど吸収されず、高い消化管内濃度を保つ。(22 ~ 23、25 ~ 26 頁)
- (4) 承認時におけるクロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎を対象とする一般臨床試験の有効性評価対象例は 13 例であり、有効率は 92.3% (12 例) であった。(13 頁)
- (5) 承認時におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎を対象とする一般臨床試験の有効性評価対象例は 33 例であり、有効率は 100% (33 例) であった。(13 頁)

- (6) 1) 骨髄移植時の消化管内殺菌：承認時における安全性評価対象例 12 例中、副作用は 1 例（8%）に下痢が認められた。  
再審査終了時における安全性評価対象例 70 例中、副作用は 49 例（70%）に 89 件認められた。  
（29 ～ 30 頁）
- 2) クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎：承認時における安全性評価対象例 41 例中、副作用は 3 例（7%）に 4 件認められた。  
再審査終了時における安全性評価対象例 257 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 11 例（4.3%）に 14 件認められた。（29 ～ 30 頁）
- 3) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による感染性腸炎：承認時における安全性評価対象例 53 例では副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動は安全性評価対象例 51 例中 8 例（16%）に認められた。  
再審査終了時における安全性評価対象例 1306 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 146 例（11.18%）に 305 件認められた。（29、31 ～ 32 頁）
- (7) 重大な副作用：ショックを起こすことがある。また、注射用バンコマイシン塩酸塩製剤で、アナフィラキシー、急性腎障害、間質性腎炎、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎、薬剤性過敏症症候群、第 8 脳神経障害、偽膜性大腸炎、肝機能障害、黄疸があらわれることが報告されている。（29 頁）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

塩酸バンコマイシン散0.5g

#### (2) 洋名

Vancomycin

#### (3) 名称の由来

一般名による

〔参考〕一般名は vanquish [ (ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌に) 打ち勝つ、征服する。] に由来するといわれている。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

バンコマイシン塩酸塩 (JAN) [日局]

#### (2) 洋名 (命名法)

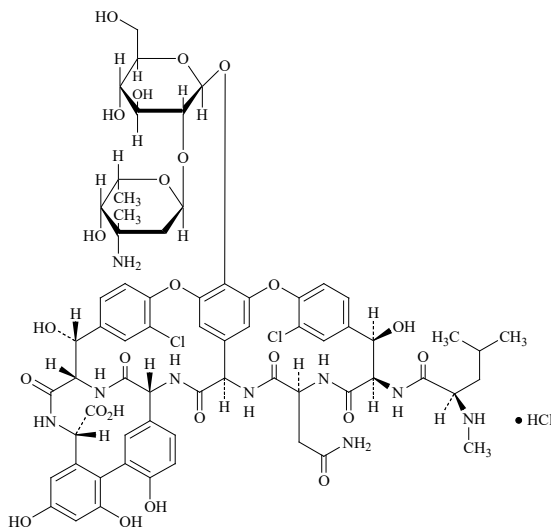
Vancomycin Hydrochloride (JAN)

Vancomycin (INN)

#### (3) ステム

*Streptomyces* 属の産生する抗生物質: -mycin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$

分子量: 1485.71



## 5. 化学名 (命名法)

(1*S*, 2*R*, 18*R*, 19*R*, 22*S*, 25*R*, 28*R*, 40*S*)-50-[3-Amino-2, 3, 6-trideoxy-3-*C*-methyl- $\alpha$ -*L*-*Lyxo*-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -*D*-glucopyranosyloxy]-22-carbamoylmethyl-5, 15- dichloro-2, 18, 32, 35, 37-pentahydroxy-19-[(2*R*)-4-methyl-2-(methylamino)pentanoylamino]-20, 23, 26, 42, 44-pentaoxo-7, 13-dioxa-21, 24, 27, 41, 43-pentaazaocetacyclo [26. 14. 2. 2<sup>3,6</sup>. 2<sup>14,17</sup>. 1<sup>8,12</sup>. 1<sup>29,33</sup>. 0<sup>10,25</sup>. 0<sup>34,39</sup>] pentaconta-3, 5, 8, 10, 12 (50), 14, 16, 29, 31, 33 (49), 34, 36, 38, 45, 47-pentadecaene-40-carboxylic acid monohydrochloride (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: VCM

## 7. CAS 登録番号

1404-93-9

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である<sup>1)</sup>。

##### (2) 溶解性<sup>1, 2)</sup>

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 20 ± 5°C)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による溶解性の用語
水	2.9	溶けやすい
ホルムアミド	10 以上 30 未満*	やや溶けやすい
メタノール	100 以上 1000 未満*	溶けにくい
エタノール (95)	3300	極めて溶けにくい
アセトニトリル	10000 以上*	ほとんど溶けない

\* : 日局 17 通則 30 による

##### (3) 吸湿性

バンコマイシン塩酸塩は、室温・75%RH に 7 日間放置すると約 20%吸湿し、吸湿性を示す。  
また、室温・94%RH に 7 日間放置するとき約 28%吸湿するが、潮解しない<sup>2)</sup>。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：明確な融点を示さない。(120°C以上で徐々に着色し分解する。)

湊 均ほか：塩野義製薬製造部内報告 (1980)

##### (5) 酸塩基解離定数<sup>2)</sup>

$pK_{a1} = 2.9$  (カルボキシル基)

$pK_{a2} = 7.2$ 、 $pK_{a3} = 8.6$  (アミノ基)

$pK_{a4} = 9.6$ 、 $pK_{a5} = 10.5$ 、 $pK_{a6} = 11.7$  (フェノール性水酸基)

##### (6) 分配係数<sup>2)</sup>

表Ⅲ-2 分配係数

(測定温度 25°C)

pH	クロロホルム/緩衝液	pH	1-オクタノール/緩衝液	pH	酢酸エチル/緩衝液
2.08	0.00	2.07	0.00	2.40	0.00
4.04	0.00	3.92	0.00	4.04	0.03
6.08	0.00	6.02	0.00	6.03	0.05
8.15	0.00	7.98	0.02	7.75	0.06
10.32	0.00	10.19	0.05	10.09	0.00

##### (7) その他の主な示性値<sup>1)</sup>

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  :  $-30 \sim -40^\circ$  (脱水物に換算したもの 0.2 g、水、20 mL、100 mm)

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (280 nm) : 約 48 (水溶液)

pH : 2.5 ~ 4.5 (0.25 g/水 5 mL)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品の加湿に対する変化は温度によって加速される。光に対しては安定である。

表Ⅲ-3 有効成分の安定性

試験区分	保存条件			保存期間	結果			
					性状	力価*	pH	
長期保存試験	25℃	密栓	遮光	6ヵ月	変化なし	101.2	3.4	
苛酷試験	加湿	25℃	75%RH	遮光	6ヵ月	変化なし	90.7	3.7
	加温	40℃	密栓			遮光	変化なし	90.9
	曝光	25℃	密栓	50000 lx	30時間	変化なし	98.5	3.4
加速試験	40℃	75%RH	遮光	6ヵ月	変化なし	86.3	4.1	

\*：初期値に対する残存率（％）で表示

試験項目：性状（外観）、溶状、力価試験、pH、吸光度、旋光度、含湿度

社内資料（1980）

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「バンコマイシン塩酸塩」の確認試験による<sup>1)</sup>。

### (1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトル又は標準品と同一波長に同様の強度の吸収を認める。

### (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

参照スペクトル又は標準品と同一波数に同様の強度の吸収を認める。

### (3) 硝酸銀試液により白濁する。

## 4. 有効成分の定量法

日局「バンコマイシン塩酸塩」の定量法による<sup>1)</sup>。

抗生物質の微生物学的力価試験法（円筒平板法）

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	塩酸バンコマイシン散0.5g
有効成分 (1バイアル中)	日局バンコマイシン塩酸塩 0.5 g (力価)
性状・剤形	白色の塊又は粉末 (無菌製剤) (散剤)

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

上記「表IV-1 組成・性状」参照

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

#### (2) 添加物

該当しない

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 苛酷試験

加温保存条件下で力価の低下が経時的に認められ、やや不安定であった。  
光に対しては安定で、力価の低下も認められなかった。

表IV-2 苛酷試験

(3 ロットの平均値)

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	結果		
					外観	pH	力価* (%)
苛酷試験	加温	40℃・遮光	透明ガラス瓶	初期値	白色の粉末で、 においはない	3.2	100
				1 ヶ月	変化なし	3.3	103.5
				3 ヶ月	変化なし	3.4	99.7
				6 ヶ月	変化なし	3.7	94.7
	曝光	25℃・50000 lx (白色光)	透明ガラス瓶	初期値	白色の粉末で、 においはない	3.2	100
				5 時間	変化なし	3.3	101.0
30 時間				変化なし	3.3	98.8	

\*：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；円筒平板法

湊 均ほか：塩野義製薬製造部内報告 (1980)

(2) 長期保存試験

室温 24 ヶ月経過時で各試験項目についていずれも規格内にあり、安定であった。

表IV-3 長期保存試験

(3 ロットの平均値)

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果		
				外観	pH	力価* (%)
長期保存試験	25℃・遮光	透明ガラス瓶	初期値	白色の粉末で、 においはない	3.4	100
			6 ヶ月	変化なし	3.4	101.0
			12 ヶ月	変化なし	3.4	102.9
			18 ヶ月	変化なし	3.4	98.2
			24 ヶ月	変化なし	3.4	103.2

\*：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；オートアナライザー法

金谷允清ほか：塩野義製薬製造部内報告 (1991)

5. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

適用上の注意

- 1) 調製方法：本剤はバイアル入りの散剤（無菌）である。骨髄移植時の消化管内殺菌を目的とする場合は、注射器を用い 5 ～ 10 mL の溶解液（注射用水等）で溶解する。
- 2) 調製時：薬剤溶液そのまま服用しにくい場合には、単シロップ等で矯味してもよい。
- 3) 服用時（骨髄移植時の消化管内殺菌を目的とする場合）：用時溶解液は無菌のものを、溶解後は直ちに服用すること。また、服用にあたっては口腔内殺菌のために薬剤溶液で十分含嗽した後飲用することが望ましい。

## (2) 溶解後の安定性

1) 本剤 0.5 g (力価) 1 バイアルを注射用水、5%ブドウ糖注射液、単シロップ 10 mL で溶解した場合\*1の安定性を検討した。

表IV-4 溶解後の安定性 (1)

(1 ロットの成績)

溶媒	保存条件*2	試験項目	保存期間					
			直後	1日目	3日目	7日目	10日目	14日目
注射用水	冷所	外観	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色
		pH	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
		力価*3	100	100.2	98.0	99.1	99.7	98.2
	室温	外観	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色
		pH	3.5	3.5	3.5	3.6	3.6	3.7
		力価*3	100	101.0	100.5	100.1	100.4	100.2
5%ブドウ糖注射液	冷所	外観	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色
		pH	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
		力価*3	100	99.3	97.9	98.6	99.3	99.1
	室温	外観	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色
		pH	3.5	3.5	3.5	3.6	3.6	3.6
		力価*3	100	100.6	97.0	97.3	97.6	97.2
注 単シロップ	冷所	外観	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色
		pH	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
		力価*3	100	100.4	102.9	98.7	101.1	101.5
	室温	外観	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色
		pH	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
		力価*3	100	101.2	100.7	98.8	102.2	99.5

注：単シロップ単独では溶解しにくかったため、超音波攪拌機で2時間かけて溶解した。

\*1：VCM濃度；50 mg (力価) /mL

\*2：冷所 (5℃)、室温 (25℃)

\*3：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；円筒平板法

社内資料 (溶解後の安定性、2000)

2) 本剤 0.5 g (力価) 1 バイアルを水道水 20 mL、水道水 10 mL + 単シロップ 10 mL で溶解した場合の安定性を検討した。

表IV-5 溶解後の安定性 (2)

(1 ロットの成績)

溶媒	保存条件	試験項目	保存期間				
			直後	6 時間後	24 時間後	3 日目	7 日目
*1 水道水	5°C、遮光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.71	3.71	3.69	3.69	3.70
		力価*3	100	99.1	100.1	102.6	97.6
	室温、室内散光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.73	3.71	3.72	3.75	3.83
		力価*3	100	100.4	99.9	102.5	98.1
*2 水道水 + 単シロップ	5°C、遮光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.74	3.73	3.71	3.71	3.72
		力価*3	100	100.9	101.4	99.4	101.2
	室温、室内散光	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	3.74	3.71	3.71	3.75	3.80
		力価*3	100	101.3	102.9	97.6	102.8

\*1：本剤 1 バイアルを水道水 20 mL で溶解後、投薬瓶に入れ密栓

\*2：本剤 1 バイアルを水道水 10 mL で溶解後、単シロップ 10 mL を加えて混合し投薬瓶に入れ密栓

\*3：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；HPLC (High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー)

増田和秀ほか：塩野義製薬 SCM 統括部内報告 (2011)

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

## 7. 溶出性

該当しない

## 8. 生物学的試験法

本剤の力価は円筒平板法にて試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いて測定する。

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 硝酸銀試液との呈色沈殿反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム測定法)

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

局外規第四部「塩酸バンコマイシン散」の力価試験による。

(6 頁「Ⅲ. 4. 有効成分の定量法」の項参照)

## 11. カ価

本剤のカ価はバンコマイシン ( $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$  : 1449.25) としての量を質量 (カ価) で示す。  
標準バンコマイシン ( $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$ ) の 1.025 mg は、1 mg (カ価) を含有する。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 1. 感染性腸炎

##### <適応菌種>

バンコマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、クロストリジウム・ディフィシル

##### <適応症>

感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

#### 2. 骨髄移植時の消化管内殺菌

##### 効能・効果に関連する使用上の注意

感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>33)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

##### （解説）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』（薬生安発 0327 第 1 号、平成 30 年 3 月 27 日付）を受け、「抗微生物薬適正使用の手引き」（厚生労働省健康局結核感染症課編）に基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を図った。

### 2. 用法及び用量

#### 1. 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

用時溶解し、通常、成人 1 回 0.125 ～ 0.5 g（力価）を 1 日 4 回経口投与する。  
なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

#### 2. 骨髄移植時の消化管内殺菌

用時溶解し、通常、成人 1 回 0.5 g（力価）を非吸収性の抗菌剤及び抗真菌剤と併用して 1 日 4 ～ 6 回経口投与する。  
なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

##### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 腎障害のある患者には、投与量・投与間隔の調節を行い、慎重に投与すること。[「慎重投与」、【薬物動態】の項参照]
- (2) 本剤を感染性腸炎に投与するとき、7 ～ 10 日以内に下痢、腹痛、発熱等の症状改善の兆候が全くみられない場合は投与を中止すること。
- (3) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、次のことに注意すること。
  - 1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
  - 2) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性を確認すること。
  - 3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か否か判定し、疾病の治療上必要な最低限の期間の投与にとどめること。

(解説)

1. 本剤は通常経口投与により吸収されないが、偽膜性大腸炎等の重度の腸管炎症のある患者では吸収が促進される場合がある。吸収されたバンコマイシンは腎から排泄されるため、腎不全等腎機能障害患者では、排泄が遅延し、蓄積が起こったとの報告があり<sup>15-17)</sup>、副作用の危険性が增大することが予測される。

このため、従来の添付文書でも「腎障害のある患者」を「慎重投与」等の項目に記載してきたが、更に本項目にも記載し注意を喚起した。

3. 耐性菌発現の防止については、これまでは他の抗菌薬と同様の注意喚起を行ってきたが、塩酸バンコマイシン点滴静注用において「バンコマイシンに感性のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) による敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎」の「効能・効果」が追加承認されたことに伴い、塩酸バンコマイシン散においても感染症治療に十分な経験を持つ医師の下での使用、投与期間を最低限とするための具体的注意等を追記して、更なる注意喚起を図った。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

- 1) クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎<sup>3)</sup>

表V-1 クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎	12/13	92.3

平均下痢改善日数 (4行/日以下) は約4日、平均解熱日数 (37.5°C以下) は約6日であった。

島田 馨ほか：最新医学, 1982, 37 (8), 1558

- 2) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎<sup>4)</sup>

表V-2 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎	33/33	100

下痢、腹痛、腹部膨満等の腸炎症状及び発熱の正常化日数は3～4日であった。

小西敏郎ほか：Chemotherapy, 1994, 42 (4), 436

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査〔メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染性腸炎（MRSA 腸炎）〕

① 収集症例：1995年1月1日から1999年6月30日の4.5年間で、全国312施設から1351例を収集した。

② 有効性

ア. 全般改善度

全般改善度評価対象例858例における改善率は84.7%（727例）であった。

表V-3 細菌学的効果別全般改善度

細菌学的効果	全般改善度評価対象例数	全般改善度					改善症例数	改善率* (%)
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		
消失	615	303	271	39	2	0	574	93.3
減少	79	10	30	35	4	0	40	50.6
不変	41	5	11	10	15	0	16	39.0
不明	123	35	62	15	9	2	97	78.9
合計	858	353	374	99	30	2	727	84.7

\*：改善率（%）＝「著明改善＋改善」の症例数/全般改善度評価対象例数×100

イ. 細菌学的効果

細菌学的効果評価対象例706例における菌消失率は83.4%（589例）であった。

③ 安全性

33頁「表VIII-7 背景別副作用の発現状況（再審査終了時）」参照

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

### 承認条件（一部抜粋）

使用施設を把握すると共に施設の抽出率、施設数を考慮して以下の対策を講ずること。

1. 適切な市販後調査（感受性調査を含む）を継続し、情報を収集すること。

### 感受性に関する特定使用成績調査

本剤の感受性調査は1992年から実施しているが、骨髄移植時の消化管内殺菌及びクロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎に係る再評価結果（2001年8月24日通知）の承認条件として付された「1. 適切な市販後調査（感受性調査を含む）を継続し、情報を収集すること。」により行うものである。

調査目的：臨床分離菌のVCMに対する感受性を調査し、感受性の低下及び耐性化傾向の有無を把握する。

### 調査予定菌株数

- ① 感受性サーベイランス：2年間でグラム陽性菌14菌種以上について約1000株（MRSA：100株）
- ② 耐性（低感受性）菌報告：VRE<sup>※1</sup>、VISA<sup>※1</sup>、VRSA<sup>※1</sup>が疑われる菌株の情報を入手した場合の菌株

調査対象菌株：*Staphylococcus* 属<sup>※2</sup>、*Streptococcus* 属<sup>※1</sup>、*Enterococcus* 属<sup>※1</sup>、*C. difficile*

調査予定施設：① 全国16施設、② 本剤納入施設

### 調査方法

- ① 塩野義製薬が従来より実施している感受性サーベイランスに本剤の感受性調査を加えて実施
- ② 医薬情報担当者がVRE<sup>※1</sup>、VISA<sup>※1</sup>、VRSA<sup>※1</sup>が疑われる菌株の情報を入手した場合、担当医師に本調査について説明・依頼し、菌株を入手する。

調査実施予定時期：① 2002年1月から2年ごと、② 2002年1月から発生時

検査方法：再同定；MIC測定〔CLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute；米国臨床検査標準化協会）に準じた方法にて実施〕、遺伝子の検出（VREに関しては*van A*、*van B*等の遺伝子の有無を確認）

結果：2010年薬剤感受性サーベイランスにおいて、*Staphylococcus* 属（MRSAを含む）<sup>※2</sup>、*Streptococcus* 属<sup>※1</sup>、*Enterococcus* 属<sup>※1</sup>、*C. difficile*に対するVCMの感受性を検討した結果、VCM低感受性及び耐性株は検出されなかった。

※1：承認外菌種

※2：本剤の承認外菌種を含む。（12頁「1. 効能又は効果」の項参照）

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

VCM は、構造の一部にアミノグリコシド部とペプチド部を有している。

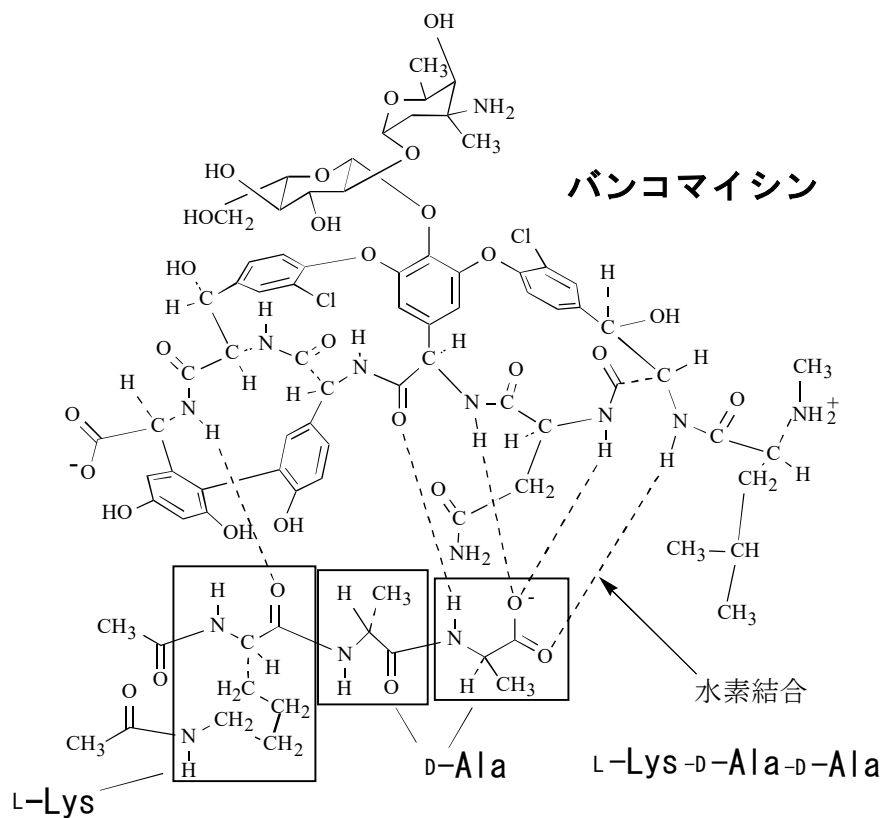
アミノグリコシド系抗生物質：カナマイシン硫酸塩

ペプチド系抗生物質：ポリミキシン B 硫酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

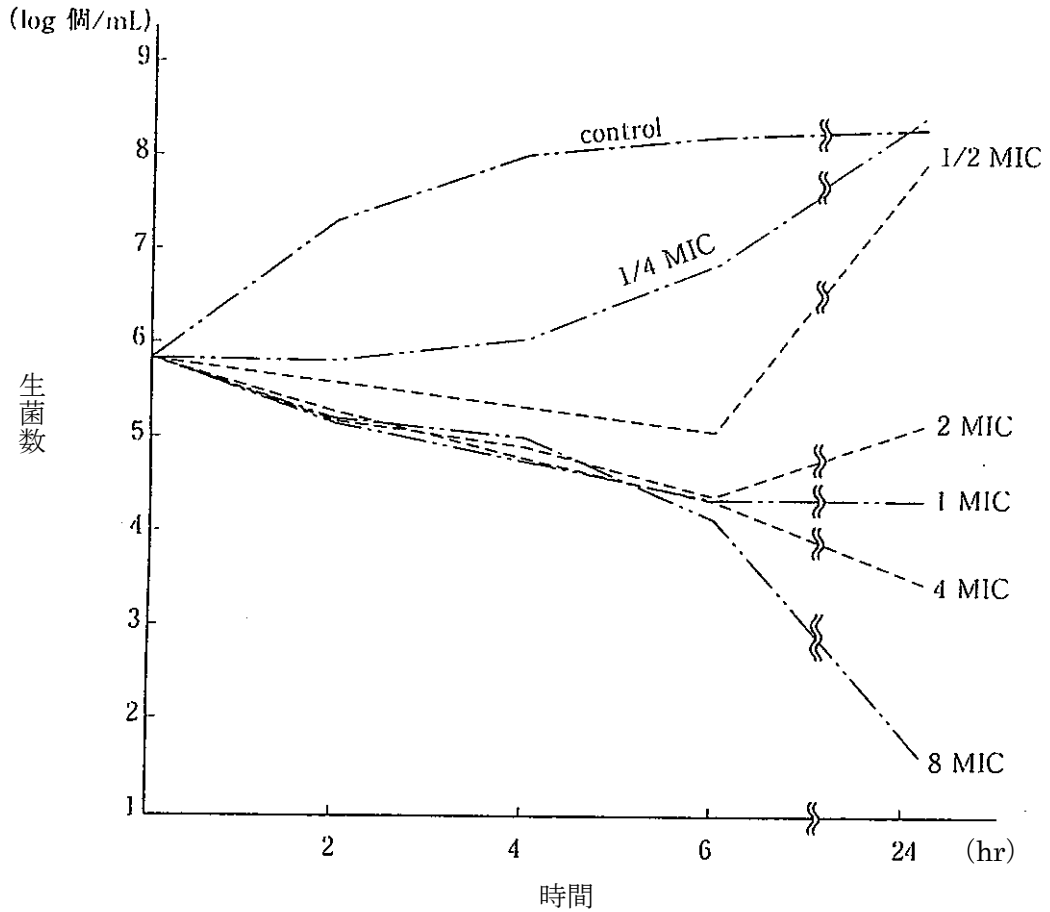
VCM の作用は細菌の細胞壁合成阻害によるものであり、その抗菌作用は殺菌的である。しかし、 $\beta$ ラクタム剤とは異なり、VCM は、ムレイン架橋酵素の基質であるムレインの D-Ala-D-Ala 部位に水素結合することにより、ムレイン架橋酵素と基質との結合を阻害する。更に細菌の細胞膜の透過性に変化を与え、RNA 合成を阻害する<sup>5-7)</sup>。



図VI-1 バンコマイシンと L-Lys-D-Ala-D-Ala との水素結合部位

1) 殺菌作用：24時間連続作用時の生菌数の変化（MRSA）

MRSAである *Staphylococcus aureus* SR 3626 に対して、VCM 1 MIC 以上連続 24 時間作用により生菌数は減少傾向を示した<sup>8)</sup>。



試験菌	接種菌量	MIC	培地	培地内 VCM 濃度	培養温度	作用時間
<i>Staphylococcus aureus</i> SR 3626 *	$7.5 \times 10^5$ 個/mL	1.56 µg/mL	Mueller-Hinton agar	1/4、1/2、1、2、4、8 MIC	37°C	24 時間

MIC；日本化学療法学会標準法に準じて測定（接種菌量  $10^6$  個/mL）

\*：メチシリン耐性株

図VI-2 24時間連続作用時の生菌数変化

2) 抗菌スペクトル<sup>8)</sup>

表VI-1 抗菌スペクトル

好気性菌		嫌気性菌	
菌株	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	菌株	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1*	0.39	<i>C. difficile</i> ATCC 9689	0.78
<i>S. aureus</i> ATCC 25923*	0.78	<i>C. perfringens</i> ATCC 13124*	0.78
<i>S. aureus</i> Smith*	0.78	<i>P. magnus</i> ATCC 29328*	0.39
<i>S. aureus</i> 3131 <sup>注</sup>	0.78	<i>P. asaccharolyticus</i> ATCC 14963*	0.20
<i>S. aureus</i> SR 1626 <sup>注</sup>	0.78	<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337*	0.78
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990*	0.78	<i>P. prevotii</i> ATCC 9321*	0.78
<i>S. haemolyticus</i> ATCC 29970*	0.39	<i>P. micros</i> GAI 5540*	0.78
<i>S. warneri</i> ATCC 27836*	0.39	<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953*	1.56
<i>S. pyogenes</i> C-203*	0.39	<i>S. constellatus</i> ATCC 27823*	1.56
<i>S. pyogenes</i> ATCC 10389*	0.39	<i>P. acnes</i> ATCC 11827*	0.78
<i>S. pneumoniae</i> Type I *	0.39	<i>E. limosum</i> ATCC 8486*	1.56
<i>S. pneumoniae</i> Type II *	0.20	<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986*	0.78
<i>S. pneumoniae</i> Type III *	0.39	<i>V. parvula</i> ATCC 10790*	100
<i>S. agalactiae</i> SR 1247*	0.39	<i>B. fragilis</i> ATCC 25285*	50
<i>E. faecalis</i> ATCC 19433*	0.78	<i>B. fragilis</i> GM 7000*	25
<i>E. faecium</i> IFO 3181*	0.78	<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304*	50
<i>B. subtilis</i> PCI 219*	0.20	<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327*	12.5
<i>B. cereus</i> IFO 3001*	1.56	<i>B. ovatus</i> VI - 62*	50
<i>B. anthracis</i> SR 1005*	0.78	<i>F. varium</i> ATCC 8501*	> 100
<i>M. luteus</i> ATCC 9341*	0.39	<i>F. necrophorum</i> ATCC 25286*	100
<i>C. diphtheriae</i> Tront*	0.39	<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586*	> 100
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2*	> 100	<i>F. mortiferum</i> ATCC 9819*	> 100
<i>E. coli</i> ATCC 25922*	> 100		
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883*	> 100		
<i>M. morgani</i> IFO 3848*	> 100		
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850*	> 100		
<i>E. cloacae</i> ATCC 13047*	> 100		
<i>S. marcescens</i> ATCC 13880*	> 100		
<i>C. freundii</i> IFO 12681*	> 100		
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619*	> 100		
<i>P. cepacia</i> ATCC 15416*	> 100		

MIC：日本化学療法学会標準法に準じて測定（接種菌量  $10^6$  個/mL）

■：承認菌種 注：メチシリン耐性株

\*：承認外菌種

3) 臨床分離株に対する抗菌力

① ヒト腸内細菌の薬剤感受性

ヒト糞便より分離された好気性菌及び嫌気性菌 15 菌種 481 株において、主として嫌気性菌が、VCM に感性を示した<sup>9, 10)</sup>。

表VI-2 ヒト腸内細菌の薬剤感受性

糞便分離菌		株数	VCM	
			S	R
好気性菌	<i>E. coli</i>	38	37	1
	<i>Citrobacter</i>	22	21	1
	<i>Klebsiella</i>	23	21	2
	<i>Enterobacter</i>	22	21	1
	<i>Serratia</i>	20		20
	<i>Proteus</i>	20	7	13
	<i>P. aeruginosa</i>	22		22
	<i>Enterococci</i>	20	20	
嫌気性菌	<i>Bacteroides</i>	100	95	5
	<i>Fusobacteria</i>	15	8	7
	<i>Clostridia</i>	40	40	
	<i>Lactobacilli</i>	25	14	11
	<i>Bifidobacteria</i>	40	40	
	<i>Peptostreptococci</i>	34	34	
	<i>i</i>			
	<i>Veillonella</i>	40	31	9

※ VCM の経口投与による糞便中濃度から感性、耐性の境界濃度を 1600 µg/mL とした。

S…感性  
R…耐性

(一部改変)

② *Clostridium difficile*\* (27 株) に対する MIC 分布<sup>11)</sup>

表VI-3 *Clostridium difficile*\* (27 株) に対する MIC 分布

MIC (µg/mL)	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	≥32	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
VCM				16	11						0.5	1

(各濃度にて新たに発育阻止された菌株数)

MIC : CLSI に準じた寒天平板希釈法で測定

\* : 2008 年に国内各地の 16 施設において分離された 27 株

③ *S. aureus* (MRSA)\* (127 株) に対する MIC 分布<sup>11)</sup>

表VI-4 *S. aureus* (MRSA)\* (127 株) に対する MIC 分布

MIC (µg/mL)	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	≥32	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
VCM				4	116	7					1	1

(各濃度にて新たに発育阻止された菌株数)

MIC : CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

\* : 2008 年に国内各地の 16 施設において分離された 127 株 (MPIPC の MIC が 4 µg/mL 以上の株)

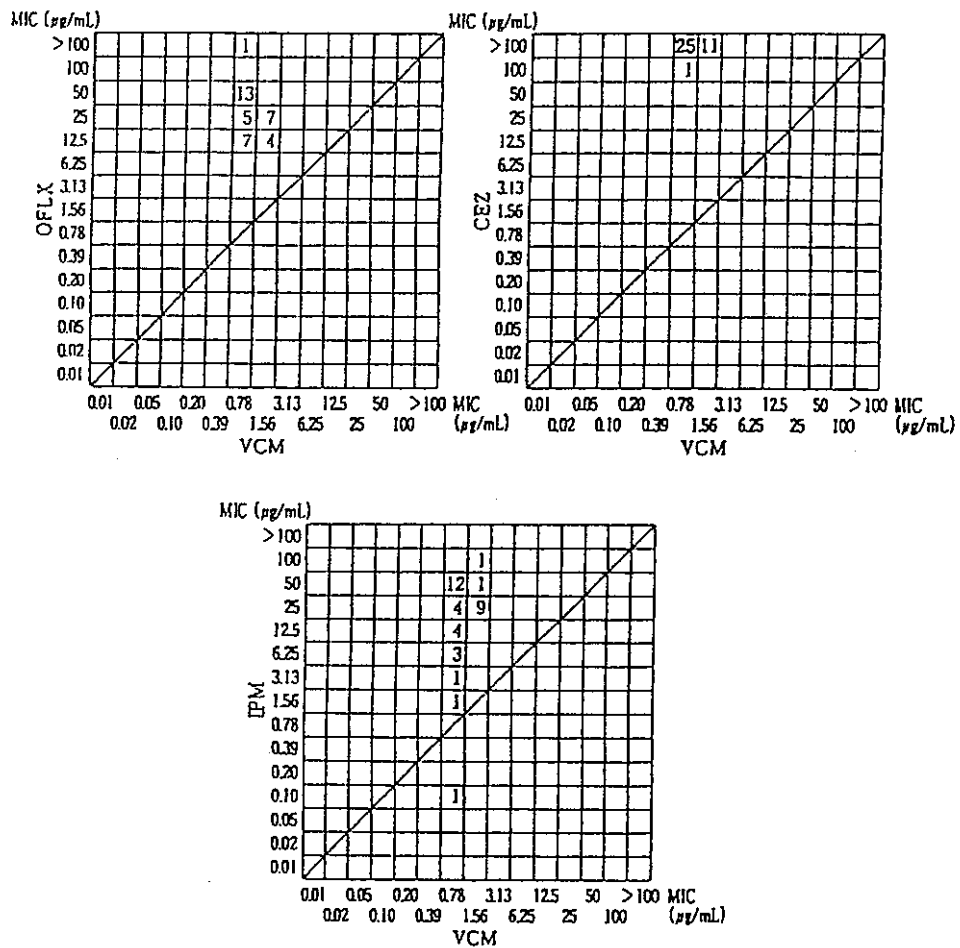
[参 考] CLSI の MRSA に対する VCM の感受性分類

≤ 2 µg/mL (感性)、4 ~ 8 µg/mL (中等度耐性)、≥ 16 µg/mL (耐性)



④ 交差耐性

オフロキサシン耐性 MRSA\* (37 株) において、VCM は OFLX、CEZ 及び IPM と交差耐性を示さない<sup>8)</sup>。



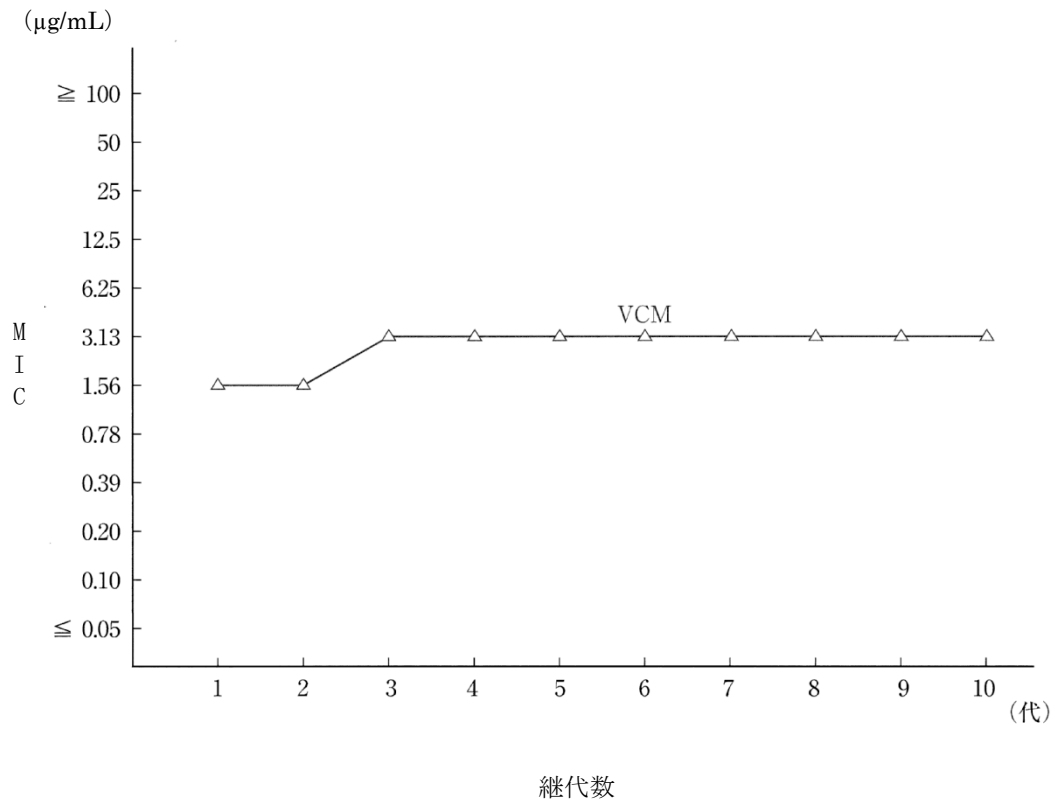
MIC : 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量  $10^6$  個/mL)

図VI-3 オフロキサシン耐性 MRSA\* (37 株) に対する感受性相関

\* : OFLX の MIC が 12.5 µg/mL 以上の株

⑤ *in vitro* 継代培養試験

VCM に 1.56  $\mu\text{g/mL}$  の MIC を示した臨床分離の MRSA 1 株を用い、継代培養株の 1/2 MIC の VCM を添加した培地で生残した菌を継代培養した。10 代継代培養までの MIC 上昇は 2 倍にとどまった<sup>12)</sup>。



MIC : 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量  $10^6$  個/mL)

図VI-4 MRSA の継代培養試験

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

通常、経口投与によってほとんど吸収されず、高い消化管内濃度が得られる。また、血中にはほとんど認められない。

ただし、腸管に病変のある患者において、吸収され尿中に排泄されたとの報告がある。

(23 頁「4) 腎機能障害を有する偽膜性大腸炎の患者」参照)

#### 1) 健康成人<sup>13)</sup>

表VII-1 経口投与時の血中濃度

1 日投与量	投与期間	<i>n</i>	血中濃度 (µg/mL)
500 mg (力価) × 4/日	7 日	1	測定限界 (2.5) 以下

測定法 : bioassay

#### 2) 偽膜性大腸炎の患者<sup>3)</sup>

表VII-2 経口投与時の血中濃度

1 日投与量	投与期間	<i>n</i>	血中濃度 (µg/mL)
500 mg (力価) × 4/日	5 ~ 19 日	3	測定限界 (1.25) 以下

測定法 : bioassay

#### 3) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎の患者<sup>14)</sup>

表VII-3 経口投与時の血清中濃度

1 日投与量	投与期間	<i>n</i>	血清中濃度 (µg/mL)
500 mg (力価) × 4/日	2 ~ 19 日	26	測定限界 (1.0) 以下

測定法 : FPIA (Fluorescences Polarization Immuno Assay ; 蛍光偏光免疫測定法)

4) 腎機能障害を有する偽膜性大腸炎の患者<sup>15-17)</sup> (外国人データ)

表VII-4 経口投与時の血清中濃度

No.	年齢、性	基礎疾患	1日投与量	投与期間	血清中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
1	14歳、女 <sup>15)</sup>	無腎、 血液透析中	250 mg (力価) $\times$ 4/日	8日	13.5 ~ 34.0
2	62歳、男 <sup>16)</sup>	腎不全	500 mg (力価) $\times$ 4/日	8日	11.4 ~ 20.3
			1000 mg (力価) /日	9日	
			500 mg (力価) /日	3日	
3	32歳、男 <sup>17)</sup>	糖尿病、 血液透析中	250 mg (力価) $\times$ 4/日	11日	約4.5 ~ 7.0
4	45歳、男 <sup>17)</sup>	血液透析中	250 mg (力価) $\times$ 4/日	不明	2.4 ~ 2.6
5	45歳、男 <sup>17)</sup>	血液透析中	500 mg (力価) $\times$ 4/日	3日	11.4 ~ 20.3
			125 mg (力価) $\times$ 4/日	不明	2.4 ~ 3.4
6	63歳、男 <sup>17)</sup>	糖尿病、 血液透析中	250 mg (力価) $\times$ 4/日	不明	0.0
7	28歳、男 <sup>17)</sup>	糖尿病性腎症	500 mg (力価) $\times$ 4/日	不明	0.7 ~ 9.8

測定法：No. 1；RIA (Radio Immuno Assay；放射免疫測定法)、No. 2 ~ 7；FPIA

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

28頁「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

#### (6) 分布容積

該当資料なし

#### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

[参 考]

血清蛋白結合率

健康成人にバンコマイシン塩酸塩 1.0 g (力価) 点滴静注時の血清を用い、遠心限外ろ過法にて測定された血清蛋白結合率は 34.3%であった<sup>18)</sup>。

### 3. 吸収

該当しない

### 4. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参 考]

授乳中の母親にバンコマイシン塩酸塩 1.0 g (力価) を 1 日 2 回点滴静注したとき、点滴終了 4 時間後の母乳中濃度は 12.7 µg/mL であった<sup>19)</sup>。(n = 1) (測定法: FPIA) (外国人データ)

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参 考]

バンコマイシン塩酸塩を点滴静注後、72 時間までに 90%以上が尿中に未変化体として排泄された<sup>18)</sup>。

なお、バンコマイシン塩酸塩の代謝物は確認されていない。

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

通常、経口投与によってほとんど吸収されず、高い糞便中濃度が得られる。

ただし、腸管に病変のある患者において、吸収され尿中に排泄されたとの報告がある。

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

1) 健康成人<sup>13)</sup>

表VII-5 経口投与時の糞便中濃度、尿中濃度

1日投与量	投与期間	n	糞便中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	尿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
500 mg (力価) $\times$ 4/日	7日	1	2500 ~ 4750	検出されず

測定法：bioassay

2) 偽膜性大腸炎の患者<sup>3)</sup>

表VII-6 経口投与時の糞便中濃度、尿中濃度

1日投与量	投与期間	糞便中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	尿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
500 mg (力価) $\times$ 4/日	5 ~ 19日	726 ~ 8370 (n = 5)	測定限界 (1.25) 以下 (n = 1) 2.44 ~ 94.6 (尿中排泄率：0.15 ~ 1.65%) (n = 3)

測定法：bioassay

3) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎の患者<sup>14)</sup>

表VII-7 経口投与時の糞便中濃度、尿中濃度

1日投与量	投与期間	糞便中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	尿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
500 mg (力価) $\times$ 4/日	2 ~ 19日	500 ~ 5500* (n = 9)	測定限界 (0.39) 以下 ~ 23.4 (n = 7)

\*：水様性下痢を呈した1例では、10.5 ~ 92.5  $\mu\text{g/g}$ を示した。

測定法：bioassay

4) 偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル腸炎）の患者<sup>20-22)</sup>（外国人データ）

表VII-8 経口投与時の糞便中濃度

1日投与量	投与期間	<i>n</i>	糞便中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	測定法
125 mg (力価) $\times$ 4/日	不明	6	520 ~ 2200 <sup>20)</sup>	bioassay
125 mg (力価) $\times$ 4/日	10日	10	1406 $\pm$ 1164 <sup>21)</sup> (mean $\pm$ S. D.) [最小値: 19]	FPIA
500 mg (力価) $\times$ 4/日	7日	9	3100 $\pm$ 400 <sup>22)</sup> (mean $\pm$ S. E. M.)	bioassay

7. トランスポーターに関する情報

該当しない

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

#### （解説）

本剤は MRSA 感染症に適応を有する薬剤であり、本剤の耐性菌の発現を防止することが、臨床において極めて重要と考えられる。したがって、「警告」の項を新設し、本剤の使用にあたっては、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照の上、使用するよう注意喚起を図った。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

#### （解説）

本剤の再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 本剤の成分又はペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) ペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質による難聴又はその他の難聴のある患者 [難聴が発現又は増悪するおそれがある。]
- 3) 腎障害のある患者 [重度の腸管炎症のある患者では、吸収され、蓄積するおそれがあり、バンコマイシン塩酸塩の静脈内投与で報告されているものと同様な副作用が発現する危険性があるので注意すること。 [「副作用 1) 重大な副作用」・【薬物動態】の項参照]
- 4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

#### （解説）

- 1) 本剤の投与により過敏症を起こすおそれがある。
- 3) 偽膜性大腸炎等の重症例では VCM の吸収が促進される場合がある。吸収された VCM は腎から排泄されるため、腎障害患者では排泄が遅延し、蓄積がみられたとの報告がある<sup>15-17)</sup>。



- 4) 偽膜性大腸炎等の重症例では VCM の吸収が促進される場合があるが、高齢者では腎機能が低下しているため、排泄が遅延し、蓄積が起こるおそれがある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

偽膜性大腸炎等の腸管病変が重篤でかつ高度の腎障害患者（血液透析中等）では、本剤の経口投与により蓄積を起こす可能性があり、バンコマイシン塩酸塩の静脈内投与で報告されているものと同様な副作用が発現する危険性があるので注意すること。[「副作用 1) 重大な副作用」、【薬物動態】の項参照]

(解説)

外国文献で、重度の腸管炎症のある患者では VCM の吸収が促進され、かつ腎不全等腎障害患者では排泄が遅延し、蓄積がみられたとの報告がある<sup>15-17)</sup>。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コレスチラミン	同時に投与すると本剤の臨床効果が減弱するおそれがあるので、数時間間隔をあけて投与すること。	コレスチラミンは腸管内でバンコマイシンと結合する。

(解説)

コレスチラミン（高コレステロール血症治療剤）と同時併用すると、腸管内で本剤と結合するため、本剤の糞便中濃度が著明に低下することが動物実験で確認されている。（偽膜性大腸炎を誘発させたハムスターに、VCM 5 mg、コレスチラミン 40 mg を単独又は併用で 8 時間ごとに胃内挿管により投与した。糞便中 VCM 濃度は単独投与時 550 µg/g に対して、併用投与時 77 µg/g と 1/5 以下に低下していた<sup>23)</sup>。）

したがって、偽膜性大腸炎、MRSA 腸炎において臨床効果が減弱するおそれがあり、数時間間隔をあけて投与することが必要となる。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

<p><b>副作用</b></p> <p><b>骨髄移植時の消化管内殺菌</b></p> <p>承認時における安全性評価対象例 12 例中 1 例（8%）、再審査終了時における安全性評価対象例 70 例中 49 例（70%）に副作用が認められた<sup>24)</sup>。</p> <p><b>クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎</b></p> <p>承認時における安全性評価対象例 41 例中 3 例（7%）、再審査終了時における安全性評価対象例 257 例中 11 例（4.3%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた<sup>25)</sup>。</p> <p><b>メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による感染性腸炎</b></p> <p>承認時における安全性評価対象例 53 例では副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動は安全性評価対象例 51 例中 8 例（16%）に認められた<sup>4)</sup>。</p> <p>再審査終了時における安全性評価対象例 1306 例中 146 例（11.18%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。</p> <p>（副作用の発現頻度は、承認時、再審査終了時の成績及び自発報告等に基づく。）</p>
---

### (2) 重大な副作用と初期症状

<p><b>重大な副作用</b></p> <p>① <b>ショック（0.1%未満）</b>：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状（血圧低下、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴り、発汗等）があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>② 注射用バンコマイシン塩酸塩製剤で、<b>アナフィラキシー、急性腎障害、間質性腎炎、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎、薬剤性過敏症候群<sup>32)</sup>、第 8 脳神経障害、偽膜性大腸炎、肝機能障害、黄疸</b>があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
---

### (3) その他の副作用

<b>その他の副作用</b>				
	頻度	3%以上	3%未満	頻度不明
種類				
過敏症 <sup>注1)</sup>			発熱、発疹、潮紅	悪寒、蕁麻疹、そう痒
血液			好酸球増多、白血球減少、血小板減少	貧血
肝臓			AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、A1-P 上昇	
消化管		下痢 (48% <sup>注2)</sup> 、 悪心 (28% <sup>注2)</sup> 、 嘔吐 (34% <sup>注2)</sup>		食欲不振

腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇	
その他		口内炎、舌炎	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
注2：骨髄移植時の消化管内殺菌における発現頻度

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

##### 1) 骨髄移植時の消化管内殺菌

承認時及び再審査終了時における副作用は表Ⅷ-1のとおりであり、副作用として報告されたのは、下痢、嘔気、嘔吐、悪心の消化管障害であった<sup>24)</sup>。

骨髄移植は移植前処置として大量の抗癌剤投与や放射線照射等を行うため、患者に与える侵襲が大きい。また移植後に合併症が発症したり、その予防や治療のため薬剤の投与が行われるので、異常症状、臨床検査値の異常変動の発現はほとんど全例にみられる。そのためVCMの副作用の発見、因果関係の判定は極めて難しい状態にある。

表Ⅷ-1 副作用（骨髄移植時の消化管内殺菌）

		承認時までの調査	使用成績調査の累計 (1981. 5 ~ 1987. 4)
安全性評価対象例数		12 例	70 例
副作用発現例数		1 例 (8%)	49 例 (70%)
副作用発現件数		1 件	89 件
種類	下痢	1 件	38 件
	嘔気	—	20 件
	嘔吐	—	28 件
	悪心	—	3 件

( ) : 発現率%

##### 2) クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎

承認時及び再審査終了時における臨床検査値の異常変動を含む副作用は表Ⅷ-2のとおりであった<sup>25)</sup>。

表Ⅷ-2 副作用及び臨床検査値の異常変動(偽膜性大腸炎)

		承認時までの調査	使用成績調査の累計 (1986. 4 ~ 1990. 4)
安全性評価対象例数		41 例	257 例
副作用発現例数		3 例 (7%)	11 例 (4.3%)
副作用発現件数		4 件	14 件
種類	皮疹	1 件	—
	嘔気	1 件	—
	舌炎	1 件	1 件
	口内炎	—	2 件
	顔面潮紅	—	1 件
	発熱	1 件	—
	不眠症	—	1 件
	肝機能障害	—	1 件
	低蛋白血症	—	1 件

	白血球減少	—	4件
	好酸球増多	—	1件
	好中球減少	—	1件
	赤血球減少	—	1件

( ) : 発現率%

### 3) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎

#### ① 承認時

承認時までには収集された安全性評価対象例 53 例中、本剤に起因すると考えられる自他覚的副作用は認められなかった。

臨床検査値の異常変動は安全性評価対象例 51 例中 8 例 (16%) に認められ、内訳は、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇 3 例 (6%)、AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-P 上昇 3 例 (6%)、好酸球増多 1 例 (2%)、BUN、SCr 上昇 (腎不全増悪) 1 例 (2%) であった<sup>4)</sup>。

表VIII-3 臨床検査値の異常変動 (MRSA 腸炎)

安全性評価対象例数		51 例
臨床検査値異常変動発現例数		8 例 (16%)
種類	好酸球増多	1 例 (2%)
	AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇	3 例 (6%)
	AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇、A1-P 上昇	3 例 (6%)
	BUN、SCr 上昇 (腎不全増悪)	1 例 (2%)

( ) : 発現率%

調査期間 (1992. 4 ~ 1993. 3)

#### ② 再審査終了時

再審査終了時における安全性評価対象例 1306 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 146 例 (11.18%) に 305 件認められた。主なものは ALT (GPT) 上昇 43 件、AST (GOT) 上昇 42 件、肝機能異常 29 件、A1-P 上昇 27 件等であった。

表VIII-4 副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現状況

対象	時期	使用成績調査の累計 (1995. 1. 1 ~ 1999. 6. 30)
調査施設数*		305
安全性評価対象例数		1306 例
副作用発現例数		146 例
副作用発現件数		305 件
副作用発現率		11.18%

副作用の種類	副作用の種類別 発現件数 (件数率%)	副作用の種類	副作用の種類別 発現件数 (件数率%)
皮膚・皮膚付属器障害	4 (0.31)	肝臓・胆管系障害	89 (6.81)
発疹	4 (0.31)	肝機能異常	29 (2.22)
聴覚・前庭障害	1 (0.08)	AST (GOT) 上昇	42 (3.22)
難聴	1 (0.08)	ALT (GPT) 上昇	43 (3.29)
消化管障害	2 (0.15)	血清ビリルビン上昇	8 (0.61)

嘔気	1 (0.08)	血清トランスアミナーゼ上昇	1 (0.08)
悪心	1 (0.08)	肝酵素上昇	3 (0.23)
嘔吐	1 (0.08)	γ-GTP上昇	14 (1.07)
代謝・栄養障害	40 (3.06)	血小板・出血凝血障害	21 (1.61)
ALP上昇	27 (2.07)	血小板増多 (症)	11 (0.84)
LDH上昇	16 (1.23)	血小板減少 (症)	10 (0.77)
血清総蛋白減少	2 (0.15)	泌尿器系障害	25 (1.91)
尿糖陽性	1 (0.08)	血中クレアチニン上昇	10 (0.77)
血清アルブミン低下	1 (0.08)	急性腎不全	1 (0.08)
血管 (心臓外) 障害	1 (0.08)	腎機能異常	7 (0.54)
全身発赤	1 (0.08)	尿蛋白陽性	3 (0.23)
赤血球障害	10 (0.77)	BUN上昇	13 (1.00)
貧血	1 (0.08)	一般的全身障害	1 (0.08)
赤血球減少	7 (0.54)	顔面潮紅	1 (0.08)
ヘマトクリット値減少	7 (0.54)		
ヘモグロビン減少	7 (0.54)		
白血球・網内系障害	28 (2.14)		
好中球減少	1 (0.08)		
好酸球増多 (症)	16 (1.23)		
白血球減少 (症)	3 (0.23)		
白血球増多 (症)	10 (0.77)		
好中球増多 (症)	1 (0.08)		

注) 器官別大分類は発現例数、基本語又は慣用語は発現件数を表示

\* : 調査施設数は診療科別数を示す。

塩野義製薬社内資料 (2008)

#### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

##### 1) 骨髄移植時の消化管内殺菌 (使用成績調査 : 1981. 5 ~ 1987. 4)

性別、1日投与量別 : 一定の傾向は認められなかった。

年齢別 : 高齢になるに従い、副作用発現頻度が高くなった。これは、移植の前処置である放射線全身照射による障害が、小児では少なく、高齢になるほど高くなることが関与している可能性がある。

表Ⅷ-5 年齢別副作用発現率

年齢	安全性評価対象例数	副作用発現例数	発現率 (%)
12歳以下	19	9	47
13 ~ 19歳	14	9	64
20 ~ 64歳	37	31	84
65歳以上	0	—	—
合計	70	49	70

移植の種類別 : 同種移植 34例/46例 (74%)、自家移植 15例/24例 (63%) であり、侵襲の少ない自家移植では副作用発現頻度が少ないことが示唆された。

- 2) クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎（使用成績調査：1986. 4 ～ 1990. 4）  
 1日投与量別：一定の傾向は認められなかった。  
 年齢別：副作用は50歳以上で発現し、女性では70歳以上に集中して発現した。  
 投与期間別：投与期間が長くなるに従って、発現頻度が高くなる傾向を示した。

表Ⅷ-6 投与期間別副作用発現率

投与期間（日）	安全性評価対象例数	副作用発現例数	発現率（%）
≤ 7	257	1	0.4
≤ 14	160	4	2.5
≤ 21	72	4	6
≤ 28	25	2	8
28 <	11	0	0
合計	257	11	4.3

- 3) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による感染性腸炎（使用成績調査：1995. 1. 1 ～ 1999. 6. 30）

表Ⅷ-7 背景別副作用の発現状況（再審査終了時）

要因		カテゴリー	安全性評価対象例数	副作用発現例数	副作用発現率（%）	p 値
全症例		—	1306	146	11.18	
患者背景要因	既往歴の有無	あり	442	68	15.4	0.0001*
		なし	835	70	8.4	
		未記載	3	0	—	
		不明	26	8	31	
	先行抗菌薬の有無	あり	1069	134	12.54	0.0010*
		なし	237	12	5.1	
治療要因	1日投与回数	1回	14	2	14	0.0101*
		2回	191	18	9.4	
		3回	306	19	6.2	
		4回	780	105	13.5	
		5回以上*	6	0	0	
		不明	9	2	22	
	併用薬の有無	あり	817	114	14.0	< 0.0001*
		なし	489	32	6.5	

\*：p < 0.05 で各カテゴリー間の副作用発現率に有意差があることを示す（ $\chi^2$ 検定）。

※：承認外用法・用量（12頁「Ⅴ. 2. 用法及び用量」の項参照）  
 塩野義製薬社内資料（2008）

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**禁忌**（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 本剤の成分又はペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

**副作用**

### 1) 重大な副作用

- ①**ショック（0.1%未満）**：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状（血圧低下、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴り、発汗等）があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 2) その他の副作用

種類 \ 頻度	3%以上	3%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1</sup>		発熱、発疹、潮紅	悪寒、蕁麻疹、そう痒

注1：症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 9. 高齢者への投与

**高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているが、特に腎機能障害が高度（血液透析中等）でかつ偽膜性大腸炎等の腸管病変が高度の患者では、吸収され、排泄が遅延して蓄積を起こす可能性があるため、腎機能等に注意して、慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2) 授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること。〔静脈内投与により、ヒト母乳中への移行が認められている。〕

（解 説）

24 頁「Ⅶ. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照

## 11. 小児等への投与

該当しない

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上の注意

### 適用上の注意

- 1) 調製方法：本剤はバイアル入りの散剤（無菌）である。骨髄移植時の消化管内殺菌を目的とする場合は、注射器を用い5～10 mLの溶解液（注射用水等）で溶解する。
- 2) 調製時：薬剤溶液そのまま服用しにくい場合には、単シロップ等で矯味してもよい。
- 3) 服用時（骨髄移植時の消化管内殺菌を目的とする場合）：用時溶解液は無菌のものを用い、溶解後は直ちに服用すること。また、服用にあたっては口腔内殺菌のために薬剤溶液で十分含嗽した後飲用することが望ましい。

（解説）

無菌製剤として注射器を用いて注射用水等で溶解する必要があるのは、「骨髄移植時の消化管内殺菌を目的とする場合」である。（2011年1月追記）

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

マウス、イヌ、ネコ及びラットの諸動物にVCMを最高300 mg/kgまで投与した一般薬理作用の成績を表IX-1に示した<sup>26)</sup>。

表IX-1 一般薬理

試験項目	動物種	投与経路 (投与速度)	投与量 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系	マウス (ddY系) 雄 <i>n</i> = 4 ~ 10	静脈内 (30、100 mg/kg : 3 mL/min)	30、100、 300	自発運動、麻酔増強作用、痙攣誘発作用、抗痙攣誘発作用、体温、鎮痛作用 (tail pinch) : 変化なし
		(300 mg/kg : 1 mL/min)	300	酢酸 writhing : 軽度抑制
ヒスタミン 関連症状	無麻酔イヌ (ビーグル) 雌雄 各 <i>n</i> = 3	静脈内 (5 mL/min)	30 以上	血圧降下、顔面潮紅、浮腫、そう痒行動 : 発現
		静脈内 (0.5 mL/min)	300	変化なし
呼吸循環器系	麻酔ネコ 雄 <i>n</i> = 4 ~ 5	静脈内 (5 mL/min)	100	呼吸、血圧、血流量、心拍数 : 著明な変化
		静脈内 (0.5 mL/min)	100	変化なし
腎機能	ラット (SD系) 雄 <i>n</i> = 7	静脈内 (3 mL/min)	30、100	変化なし
		静脈内 (1 mL/min)	300	クレアチニン排泄 : 減少 尿量、尿中 Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 排泄 : 増加

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>27)</sup>

表IX-2 急性毒性試験

動物種	投与経路	(LD <sub>50</sub> , mg/kg)	
		経口	静脈内
ラット (Wistar系)	雄 ( <i>n</i> = 10)	> 10000	742.5 [696.8 ~ 792.8]
	雌 ( <i>n</i> = 10)	> 10000	762.0 [717.8 ~ 809.9]

[ ] 内 95%信頼限界

(2) 反復投与毒性試験

ラット (Wistar系、*n* = 雌雄各 12/群) にVCM 375、750、1500及び3000 mg/kg/日を

35 日間経口投与した試験の成績を表IX-3 に示した<sup>28)</sup>。

表IX-3 亜急性毒性試験

検査項目	投与量	試験成績
一般状態	750 mg/kg 以上	流涎
	1500 mg/kg 以上	体重増加抑制
血液学的検査	1500 mg/kg 以上	網状赤血球の軽度増加
	3000 mg/kg	リンパ球比の減少 (雄)
血液生化学的検査	375 mg/kg 以上	総蛋白質が用量依存的に減少* グルコース及び総コレステロールの低下* (雌)
	1500 mg/kg 以上	グルコース及び総コレステロールの低下* (雄)
臓器重量	375 mg/kg 以上	肝臓重量の減少*、盲腸重量の増加
	750 mg/kg 以上	脾臓及び胸腺重量の減少
病理組織学的検査	375 mg/kg 以上	盲腸粘膜表層上皮の配列不整

\* : 腸内細菌叢の変動が関与した軽度の栄養吸収不良に基づく二次的変化と推察される。

最大無影響量 : 375 mg/kg/日 (抗生物質に共通する盲腸の肥大を除外)

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

該当資料なし

#### 2) 胎児の器官形成期投与試験

表IX-4 生殖・発生毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット [CD (SD) 系] 雌 n = 25	妊娠 6 ~ 15 日	静脈内	40、 120、 200	母動物 : 40 胎児、催奇形性 : 200	各投与量 : 胎児の生存性、体重、性差、外表、骨格、内部器官 ; 異常なし 120 mg/kg/日以上 : 母動物 ; 腎皮質尿細管上皮に再生像
ウサギ (NZW 種) 雌 n = 20	妊娠 6 ~ 18 日	静脈内 (30 分)	40、 80、 120	母動物 : 40 胎児 : 80 催奇形性 : 120	各投与量 : 胎児の生存性、性差、外表、骨格、内部器官 ; 異常なし 80 mg/kg/日以上 : 母動物 ; 腎皮質尿細管上皮の再生像 120 mg/kg/日 : 胎児 ; 体重低下

(承認審査資料)

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 変異原生 (*in vitro*、マウス等)

遺伝子突然変異誘発性、染色体異常誘発性、DNA 損傷性をそれぞれ指標とする試験により検討したが、いずれの試験においても陰性であり、変異原性は認められなかった。

(承認審査資料)

##### 2) 腎毒性 (ラット)

###### ① ラット (単独：静脈内投与)

ラット (Fischer 344 系、 $n = 5$ ) に VCM 50、100、500 mg/kg を単回静脈内投与した。50、100 mg/kg では腎に影響を及ぼさなかった。500 mg/kg では、BUN、クレアチニンの上昇、腎皮質切片の PAH (*p*-アミノ馬尿酸塩)、TEA (テトラエチルアンモニウム) 取込み能低下等の腎障害が認められ、病理組織学的検査では腎皮質尿管上皮に軽～中程度の変性、壊死が認められた。

(承認審査資料)

###### ② ラット (TOB 併用時：皮下投与)

ラット (Fischer 344 系、雄  $n = 5$ ) に VCM 200 mg/kg/日 (分 2)、TOB 80 mg/kg/日 (分 2) を単独又は併用で 21 日間反復皮下投与した。

VCM 単独投与群には異常は認められなかった。

TOB 単独投与群では BUN、血清クレアチニンの上昇、皮質尿管の壊死 (再生像を伴う) が認められた。

VCM と TOB の併用投与群は、TOB 単独投与群と比べ腎毒性の発現時期が早まり、その程度は重度であった<sup>29)</sup>。

##### 3) 聴器毒性 (モルモット、スナネズミ)

###### ① モルモット (腹腔内投与)

モルモット (Hartley 系、雌  $n = 7$ ) に VCM 10、30、100 mg/kg/日及び GM 50 mg/kg/日を 28 日間反復腹腔内投与した。

GM 投与群では 15 及び 20 KHz に対して 1 例/7 例、20 KHz に対して 2 例/7 例で耳介反射が消失したが、VCM 投与群では全例正常であった<sup>30)</sup>。

###### ② スナネズミ (腹腔内投与)

スナネズミ ( $n = 14$ ) に VCM 80 mg/kg/日を 2 週間反復腹腔内投与したが、投与前後のオーディオグラムに異常は認められず、電顕を含む病理組織学的検査でも聴器毒性は認められなかった<sup>31)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤 : 塩酸バンコマイシン散 0.5 g 処方箋医薬品<sup>注1)</sup>  
注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分 : バンコマシン塩酸塩 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 外箱等に表示 (使用期間 2 年)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

35 頁「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

35 頁「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり : あり

#### (3) 調剤時の留意点について

### 5. 承認条件等

#### 【承認条件】

使用施設を把握すると共に施設の抽出率、施設数を考慮して以下の対策を講ずること。

- (1) 適切な市販後調査 (感受性調査を含む) を継続し、情報を収集すること。
- (2) 収集した情報を解析し、適正な使用を確保するために医療機関に対し、必要な情報提供を継続すること。
- (3) 安全性定期報告に準じた報告書を年 1 回厚生労働省に提出を継続すること。

本剤の適応のうち、「メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による感染性腸炎」は希少疾病として指定されている。

### 6. 包装

塩酸バンコマイシン散 0.5 g : 10 バイアル

## 7. 容器の材質

バイアル：ガラス

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ブチルゴム

オーバーキャップ：ポリプロピレン

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：メトロニダゾール※

※：MRSAによる感染性腸炎、骨髄移植時の消化管内殺菌の適応はない

## 9. 国際誕生年月日

1954年9月9日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	販売開始年月日	特記事項
旧販売名 塩酸バンコマイシン散	1981年5月1日	(56M輸) 第186号	1981年9月1日	輸入販売承認
準承継承認	1995年6月1日	(07AM) 第0499号		塩野義製薬株式会社から 日本イーライリリー株式会社への 準承継に伴う承継承認
販売名変更 塩酸バンコマイシン散 0.5g	2006年8月9日	21800AMX10751000		医療事故販売防止に係る 販売名変更
製造販売承継 承認	2008年4月30日	同上		日本イーライリリー株式会社から 塩野義製薬株式会社への 承継に伴う保険請求上の 販売名変更
製造販売承継 承認	2021年4月1日	同上		塩野義製薬株式会社から 大蔵製薬株式会社への 承継に伴う保険請求上の 販売名変更

## 11. 薬価基準収載年月日

2021年4月21日<sup>注</sup>

注：製造販売承認の承継による保険請求上の名称変更に伴う薬価基準収載年月日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：1986年4月30日

追加承認された内容

「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」の効能・効果追加、用法・用量追加

一部変更承認年月日：1994年10月5日

追加承認された内容

「メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による感染性腸炎」の効能・効果追加、用法・用量追加

12頁「V. 1. 効能又は効果」、「V. 2. 用法及び用量」の項参照

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

#### 14. 再審査期間

(1) 骨髄移植時の消化管内殺菌

再審査期間：1981年5月1日～1987年4月30日

再審査結果公表年月日：1988年9月6日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

再評価結果通知年月日：2001年8月24日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果が通知され、39頁に示す承認条件が付与された。

(2) クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎

再審査期間：1986年4月30日～1990年4月29日

再審査結果公表年月日：1992年6月3日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

再評価結果公表年月日：2001年8月24日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果が通知され、39頁に示す承認条件が付与された。

(3) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による感染性腸炎（希少疾病）

再審査期間：1994年10月5日～2004年10月4日

再審査結果公表年月日：2008年12月19日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

#### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

#### 16. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
塩酸バンコマイシン散0.5g	110658903	6113001B1143	621065803

#### 17. 保険給付上の注意

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, 2016, C-4017-4022, 廣川書店, 東京
- 2) 水沼博司ほか: 化学療法領域, 1992, 8 (6), 1142
- 3) 島田 馨ほか: 最新医学, 1982, 37 (8), 1558
- 4) 小西敏郎ほか: Chemotherapy, 1994, 42 (4), 436
- 5) Barna, J. C. J. et al.: Annu. Rev. Microbiol., 1984, 38, 339 (PMID: 6388496)
- 6) Jordan, D. C. et al.: Nature, 1959, 184, 1894 (PMID: 14407860)
- 7) Jordan, D. C.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 1961, 6 (3), 167 (PMID: 14452426)
- 8) 永田 弘ほか: Chemotherapy, 1992, 40 (5), 581
- 9) 舟田 久ほか: 最新医学, 1979, 34 (6), 1274
- 10) Bodey, G. P. et al.: Arch. Intern. Med., 1968, 122, 23
- 11) 吉田勇ほか: Jpn. J. Antibiot., 2012, 65 (1), 49 (PMID: 22808693)
- 12) 青木泰子ほか: 感染症学雑誌, 1990, 64 (5), 549
- 13) 舟田 久ほか: 感染症学雑誌, 1979, 53 (4), 182
- 14) 小西敏郎ほか: Surg. Today, 1997, 27, 826 (PMID: 9306605)
- 15) Thompson, C. M. et al.: Int. J. Pediatr. Nephrol., 1983, 4 (1), 1 (PMID: 6853034)
- 16) Spitzer, P. G. et al.: Ann. Intern. Med., 1984, 100 (4), 533 (PMID: 6703548)
- 17) Matzke, G. R. et al.: Am. J. Kidney Dis., 1987, 9 (5), 422 (PMID: 3578270)
- 18) 中島光好ほか: Chemotherapy, 1992, 40 (2), 210
- 19) Reyes, M. P. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 1989, 161 (4), 997 (PMID: 2801848)
- 20) Young, G. P. et al.: Gastroenterology, 1985, 89, 1038 (PMID: 4043661)
- 21) Johnson, S. et al.: Ann. Intern. Med., 1992, 117 (4), 297 (PMID: 1322075)
- 22) Tedesco, F.: Lancet, 1978, II (8083), 226 (PMID: 79026)
- 23) Taylor, N. S. et al.: J. Infect. Dis., 1980, 14 (1), 92 (PMID: 7365273)
- 24) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報, 1990, 13, p. 81, 薬務公報社, 東京
- 25) 厚生省薬務局: 医薬品研究, 1993, 24 (5), 566
- 26) 堤内正美ほか: 応用薬理, 1992, 43 (6), 587
- 27) 社内資料 (ラットにおける急性毒性試験, 1980)
- 28) 社内資料 (ラットにおける亜急性毒性試験, 1981)
- 29) Wood, C. A. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 1986, 33 (1), 20 (PMID: 3752981)
- 30) 社内資料 (聴覚毒性試験, 1984)
- 31) Tange, R. A. et al.: Arch. Otorhinolaryngol., 1989, 246 (2), 67 (PMID: 2730420)
- 32) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群  
(<https://www.pmda.go.jp/files/000146073.pdf>)
- 33) 厚生労働省健康局結核感染症課編: 抗微生物薬適正使用の手引き第二版  
(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>)

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし



### XIII. 備考

その他の関連資料

# MEMO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# MEMO

---

---

---

---

---

製造販売元

**大蔵製薬株式会社**

京都府宇治市槇島町十一-65-1

販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2-4-16