

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2017. 12. 22 初版

有効成分	バンコマイシン塩酸塩																														
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	バンコマイシン塩酸塩散0.5g「サワイ」			沢井製薬																										
	2	バンコマイシン塩酸塩散0.5g「タイヨー」			武田テバファーマ																										
	3	バンコマイシン塩酸塩散0.5g「ファイザー」			マイラン製薬																										
	4	バンコマイシン塩酸塩散0.5g「MEEK」			小林化工																										
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	塩酸バンコマイシン散0.5g（シオノギ）			塩野義製薬																										
効能・効果	http://www.bbdb.jp																														
用法・用量	http://www.bbdb.jp																														
添加物	http://www.bbdb.jp																														
解離定数 ¹⁾	<p>$pK_{a1}=2.9$（カルボキシル基）</p> <p>$pK_{a2}=7.2$、$pK_{a3}=8.6$（アミノ基）</p> <p>$pK_{a4}=9.6$、$pK_{a5}=10.5$、$pK_{a6}=11.7$（フェノール性水酸基）</p>																														
溶解度 ¹⁾ (20±5°C)	水に溶けやすい（溶質1gを溶かすに要する溶媒量：2.9mL）。																														
原薬の安定性 ¹⁾	水	なし																													
	液性(pH)	なし																													
	光	苛酷試験（試験結果は3ロットの平均値）																													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">保存条件</th> <th rowspan="2">保存期間</th> <th colspan="3">結果</th> </tr> <tr> <th>外観</th> <th>pH</th> <th>力価* (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25°C・50000lx</td> <td>14日</td> <td>変化なし</td> <td>3.5</td> <td>99.3</td> </tr> </tbody> </table>	保存条件	保存期間	結果			外観	pH	力価* (%)	25°C・50000lx	14日	変化なし	3.5	99.3	(*：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；円筒平板法) 試験項目：外観、pH、含湿度、溶状、不溶性異物、力価															
保存条件	保存期間	結果																													
		外観	pH	力価* (%)																											
25°C・50000lx	14日	変化なし	3.5	99.3																											
その他	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試験区分</th> <th rowspan="2">保存条件</th> <th rowspan="2">保存期間</th> <th colspan="3">結果</th> </tr> <tr> <th>外観</th> <th>pH</th> <th>力価* (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>苛酷試験 加湿</td> <td>60°C・遮光</td> <td>6ヵ月</td> <td>変化なし</td> <td>3.7</td> <td>85.4</td> </tr> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>25°C・散光</td> <td>27ヵ月</td> <td>変化なし</td> <td>3.5</td> <td>96.9</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>40°C・75% RH・遮光</td> <td>6ヵ月</td> <td>変化なし</td> <td>3.5</td> <td>100.5</td> </tr> </tbody> </table>	試験区分	保存条件	保存期間	結果			外観	pH	力価* (%)	苛酷試験 加湿	60°C・遮光	6ヵ月	変化なし	3.7	85.4	長期保存試験	25°C・散光	27ヵ月	変化なし	3.5	96.9	加速試験	40°C・75% RH・遮光	6ヵ月	変化なし	3.5	100.5	(*：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；円筒平板法) 試験項目：外観、pH、含湿度、溶状、不溶性異物、力価		
試験区分	保存条件				保存期間	結果																									
		外観	pH	力価* (%)																											
苛酷試験 加湿	60°C・遮光	6ヵ月	変化なし	3.7	85.4																										
長期保存試験	25°C・散光	27ヵ月	変化なし	3.5	96.9																										
加速試験	40°C・75% RH・遮光	6ヵ月	変化なし	3.5	100.5																										
膜透過性	なし																														
BCS・Biowaiver option	なし																														
薬効分類	611 主としてグラム陽性菌に作用するもの																														
規格単位	500mg 1瓶																														

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	溶出	検査
1	バンコマイシン塩酸塩散0.5g「サワイ」	沢井製薬	○+#			
2	バンコマイシン塩酸塩散0.5g「タイヨー」	武田テバファーマ	○+#			
3	バンコマイシン塩酸塩散0.5g「ファイザー」	マイラン製薬	○+#			
4	バンコマイシン塩酸塩散0.5g「MEEK」	小林化工	○+#			

注)「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータであり、#印がついているものは in vitro 試験のデータ。【3~7 ページ】

注)「品質再評価」の項目に○印がついているものは、品質再評価結果通知が発出されている品目である。空欄となっているものは、品質再評価指定以降に承認された品目等である。なお、参考として、品質再評価の際の先発医薬品の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【8 ページ】

注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である（上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している。）全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【9 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【10 ページ】

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

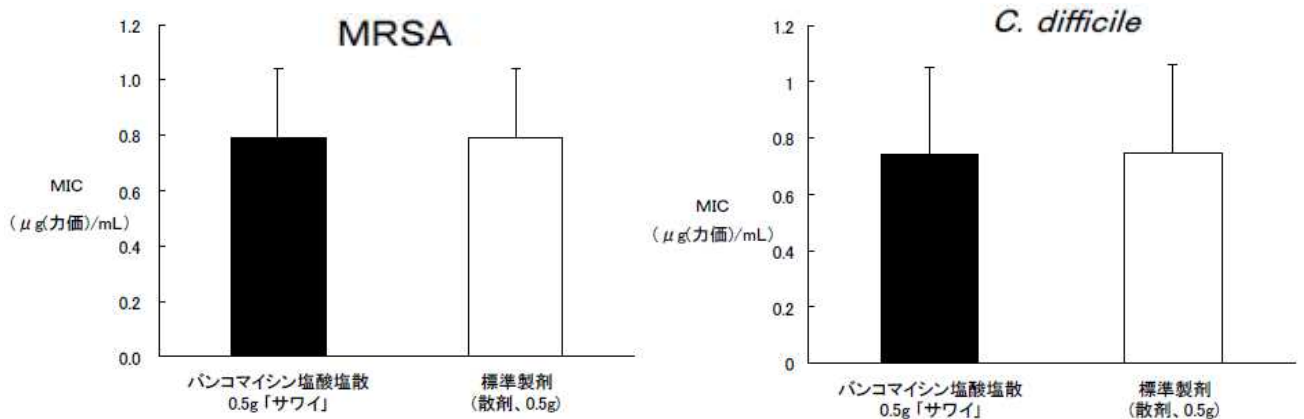
1) MRSA 及び *C. difficile* に対する抗菌力比較試験 (MIC)

<方法>

寒天平板希釈法にて、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 及びクロストリジウム・ディフィシル (*C. difficile*) の新鮮臨床分離株 (1 菌種あたり 50 株) に対する抗菌力比較試験を行った。バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「サワイ」と標準製剤の溶解液の各臨床分離株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を指標に同等性を評価した。

<結果>

MRSA 及び *C. difficile* に対するバンコマイシン塩酸塩散 0.5g「サワイ」及び標準製剤の MIC の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれの試験菌種においても $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両製剤の抗菌活性は同等であると判断された。



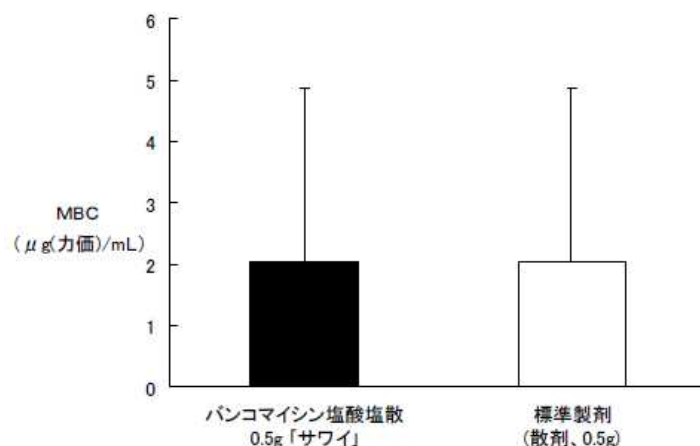
2) MRSA に対する抗菌力比較試験 (MBC)

<方法>

寒天平板希釈法にてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の新鮮臨床分離株 (50 株) に対する抗菌力比較試験を行った。バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「サワイ」と標準製剤の溶解液の各臨床分離株に対する最小殺菌濃度 (MBC) を指標に同等性を評価した。

<結果>

MRSA に対する両製剤の MBC を比較した結果、バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「サワイ」及び標準製剤の MBC の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両製剤の抗菌活性は同等であると判断された。



3) ハムスター偽膜性大腸炎モデル

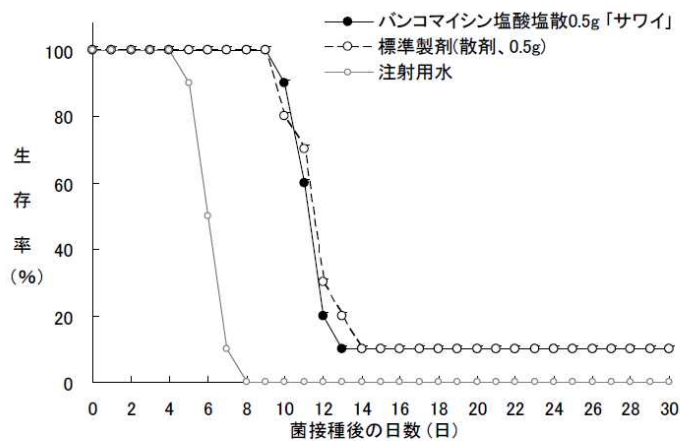
<方法>

ハムスター(Syrian、雄性)に、前処置として生理食塩水で希釈したクリンダマイシンリン酸エステルを1日1回100mg/kg、3日間腹腔内投与し、最終投与から24時間後に接種菌液(C. difficile)を経口投与し、ハムスター偽膜性大腸炎モデルを作製した。菌液接種後24時間後より、本モデルにバンコマイシン塩酸塩散0.5g「サワイ」及び標準製剤を10mg(力価)/kg、又は注射用水を1日1回5日間経口投与し、クリンダマイシンリン酸エステル前処置開始日から菌接種後30日まで1日1回生死観察を行い、次式より生存率を算出した。

$$\text{生存率(\%)} = \text{菌接種後の日数における生存数(匹)} / \text{開始時例数(10匹)} \times 100$$

<結果>

バンコマイシン塩酸塩散0.5g「サワイ」及び標準製剤投与群は注射用水投与群に比べて、有意な生存期間の延長が確認された。また、両群間に有意差は認められず、ハムスター偽膜性大腸炎モデルに対する両製剤の薬理効果は同等であると判断した。



(開始時例数: 10例)

(インタビューフォームより)

2 <参考>

(1) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)及びClostridium difficileに対する最小発育阻止濃度(MIC)比較試験(in vitro)

<試験方法>

使用菌種: バンコマイシンに感性のMRSA及びC. difficile

試験製剤: バンコマイシン塩酸塩散0.5g「タイヨー」

標準製剤: 散剤、バンコマイシン塩酸塩0.5g(力価)含有

試験方法: 日本化学療法学会で定められた微量液体希釈法によるMIC測定法

<試験結果>

試験製剤及び標準製剤のMRSAに対するMICは1~2 μ g/mLを、C. difficileに対するMICは1~4 μ g/mLを示し、両剤は同等の抗菌力を有する事が確認された。

表1 MRSAに対するMIC

(μg/mL)

	バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「タイヨー」	標準製剤
MRSA(ATCC43300)	1.0	1.0
MRSA(ATCC33591)	1.0	1.0
MRSA(ATCC33592)	2.0	2.0
MRSA(臨床分離株1)	1.0	1.0
MRSA(臨床分離株2)	1.0	1.0
MRSA(臨床分離株3)	1.0	2.0
MRSA(臨床分離株4)	2.0	2.0
MRSA(臨床分離株5)	2.0	2.0
MRSA(臨床分離株6)	2.0	2.0
MRSA(臨床分離株7)	1.0	1.0

表2 *C. difficile*に対するMIC

(μg/mL)

	バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「タイヨー」	標準製剤
<i>C. difficile</i> (ATCC9689)	1.0	1.0
<i>C. difficile</i> (ATCC43593)	2.0	2.0
<i>C. difficile</i> (ATCC700057)	2.0	4.0

(2) 実験的偽膜性大腸炎モデル(ハムスター)における延命効果比較試験

< 試験方法 >

Syrian 系雄性ゴールデンハムスターに、クリンダマイシンリン酸エステルを1日1回、3日間腹腔内投与した。最終投与の翌日に、*Clostridium difficile* 菌液を経口投与し、実験的偽膜性大腸炎モデルを作成した。菌液接種24時間後より、プラセボ、バンコマイシン塩酸塩散0.5g「タイヨー」又は標準製剤[散剤、バンコマイシン塩酸塩0.5g(力価)含有]を1日1回5日間連続経口投与し、各製剤について平均生存日数及び生存率を算出した。

< 試験結果 >

平均生存日数及び生存率を算出後、Log-Rank 検定により解析したところ、バンコマイシン塩酸塩散0.5g「タイヨー」及び標準製剤は、プラセボに対して有意な生存期間の延長を認めたが、両製剤間には有意な差は認められなかった。

以上より、両剤の同等性が確認された。

表1 実験的偽膜性大腸炎モデルにおける平均生存日数 (平均±標準偏差)

実験群	投与量 [mg(力価)/kg]	例数	平均生存日数
プラセボ投与群	—	10	5.2±0.63
バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「タイヨー」投与群	10	10	12.3±1.25
標準製剤投与群	10	10	11.4±1.35

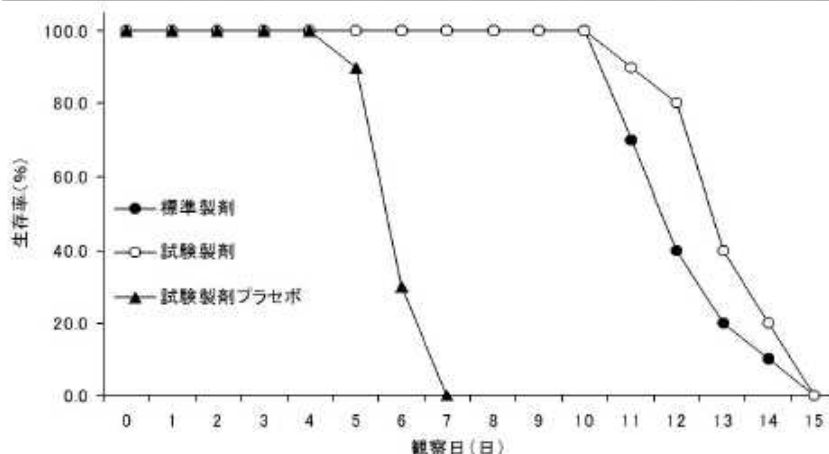


図1 実験的偽膜性大腸炎モデルにおける生存率の経時的変化

(3) マウス腸管内薬物動態比較

バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「タイヨー」又は標準製剤〔散剤、0.5g（力価）〕をそれぞれマウスに 50mg（力価）/kg 経口投与し、0.5、1、2 又は 3 時間後の腸管内洗浄液について、バンコマイシン濃度を測定した（各 n=5）。各採取時間におけるバンコマイシン濃度について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

（インタビューフォームより）

3 <参考>

●MRSA をはじめとする各種細菌に対する抗菌力比較試験(MIC、MBC)

31 菌種 54 菌株の細菌に対して、抗菌性および殺菌性を評価するため、最小発育阻止濃度（MIC）および最小殺菌濃度（MBC）を測定した。塩酸バンコマイシン散 0.5g「マイラン」と標準製剤は好気性および通性嫌気性グラム陽性菌や偏性嫌気性グラム陽性菌に対して強い抗菌性をもち、MIC 値は低値を示し、相関性を解析した結果、すべて有意な相関を示すことが明らかにされた。

塩酸バンコマイシン散 0.5g「マイラン」と標準製剤の *S. pyogenes*, *S. aureus* (2 菌種 5 菌株) に対する殺菌性を調べた結果、両剤はいずれも同等な MBC を有することが示され、同等な殺菌性を有することが明らかにされた。これらの試験結果より、細菌に対する抗菌性および殺菌性の点において、両剤の生物学的同等性が確認された。

●*Clostridium difficile* 腸炎に対して、試験製剤の標準製剤との生物学的同等性

塩酸バンコマイシン散 0.5g「マイラン」及び標準製剤を 800 μ g/kg 投与した結果、試験製剤と標準製剤投与マウスの生存率は、100%および 70%であり（対照マウスの生存率は 0%）、Fisher の直接検定法により両剤の生存率の間に有意な差は認められなかった。本結果より、無菌マウスを使用した *Clostridium difficile* による致死性病態を防御し得るという点において、両剤の生物学的同等性が確認された。

旧販売名で記載。2014 年 12 月にバンコマイシン塩酸塩散 0.5g「ファイザー」に販売名を変更

（社内資料より）

4 <参考>

1) MRSAをはじめとする各種細菌に対する抗菌力比較試験 (MIC、MBC)

各種菌株に対するバンコマイシン塩酸塩散 0.5g「MEEK」及び標準製剤の最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) を測定した結果、両剤に差は認められず、同様の結果を示した。

表1 バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「MEEK」及び標準製剤の各種菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

菌種 (株数)		MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「MEEK」	標準製剤	
臨床分離株	適応菌種	MRSA (20)	1~2	1~2
		<i>Clostridium difficile</i> (1)	1	1
標準株	適応外菌種	<i>Clostridium histolyticum</i> (1)	1	1
		<i>Clostridium perfringens</i> (1)	1	1
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)	2	2
		<i>Enterococcus faecalis</i> (1)	4	4
		<i>Enterococcus faecium</i> (1)	0.5	1
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1)	0.25	0.25
		<i>Streptococcus pyogenes</i> (1)	0.5	0.5
		<i>Lactobacillus casei</i> (1)	1024	1024
		<i>Escherichia coli</i> (1)	512	512
		<i>Citrobacter freundii</i> (1)	1024	1024
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1)	1024	1024
		<i>Enterobacter cloacae</i> (1)	1024	1024
		<i>Serratia marcescens</i> (1)	>2048	>2048
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)	>2048	>2048		

表2 バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「MEEK」及び標準製剤の各種菌株に対する最小殺菌濃度 (MBC)

菌種 (株数)		MBC ($\mu\text{g/mL}$)	
		バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「MEEK」	標準製剤
適応菌種	MRSA (2)	1~2	1~2
適応外菌種	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)	2	2
	<i>Enterococcus faecalis</i> (1)	>128	>128
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1)	0.25	0.25

2) マウス経口投与における腸管内薬物動態比較

バンコマイシン塩酸塩散 0.5g「MEEK」及び標準製剤 (散剤) の 5mg (力価) /mL 溶液をマウスに 50mg (力価) /kg となるよう経口投与し、投与 2 時間後の腸管内バンコマイシン量を測定した (n=20)。腸管内バンコマイシン平均量はバンコマイシン塩酸塩散 0.5g「MEEK」投与群が $935 \pm 150 \mu\text{g}$ (力価)、標準製剤群が $926 \pm 138 \mu\text{g}$ (力価) であり、統計解析を行った結果両剤の生物学的同等性が確認された。

(インタビューフォームより)

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

なし

【溶出試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

【分析法(溶出試験)】

なし

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) 塩酸バンコマイシン散 0.5g（製造販売元：塩野義製薬株式会社）医薬品インタビューフォーム（2015年7月改訂、第16版）