

## 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

耐性乳酸菌製剤

# エンテロノン<sup>®</sup>-R 散

Enteronon<sup>®</sup>-R

剤形	散剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	本品 1g中に耐性乳酸菌( <i>S.faecalis</i> BIO-4R) 100mg( $10^6 \sim 10^9$ 個の生菌)を含有する
一般名	和名:耐性乳酸菌 洋名:Antibiotics-Resistant Lactic Acid Bacteriae
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:2008年 3月 7日(販売名変更による)
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日:2008年 6月 20日(販売名変更による) 発売年月日:1969年 1月 5日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元: EAファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.eapharma.co.jp/">http://www.eapharma.co.jp/</a>

本IFは 2016 年 4 月改訂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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

## 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。

- ②IF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]

- ①IF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。
- ②IF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>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
7. 溶出性	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	5
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	13
4. 分布	13
5. 代謝	13
6. 排泄	14
7. トランスポーターに関する情報	14

8. 透析等による除去率	14
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	15
8. 副作用	16
9. 高齢者への投与	16
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
11. 小児等への投与	16
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
13. 過量投与	17
14. 適用上の注意	17
15. その他の注意	17
16. その他	17
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	18
2. 毒性試験	18
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	20
2. 有効期間又は使用期限	20
3. 貯法・保存条件	20
4. 薬剤取扱い上の注意点	20
5. 承認条件等	20
6. 包装	20
7. 容器の材質	20
8. 同一成分・同効薬	21
9. 国際誕生年月日	21
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
11. 薬価基準収載年月日	21
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	21
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
14. 再審査期間	22
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
16. 各種コード	22
17. 保険給付上の注意	22
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	24
2. 海外における臨床支援情報	24
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	25



# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

エンテロノン<sup>®</sup>-R散は、株式会社目黒研究所で開発された耐性乳酸菌を用いた製剤である。

下痢、便秘などの症状は腸内細菌叢の乱れによって起こり、その原因には抗生物質・化学療法剤などの投与が大きく関与し、これらの薬剤により菌交代の現象を呈する。さらには、外的感染に対する抵抗力の低下から全身性の感染を引き起こすことも考えられる。腸内細菌叢の乱れは乳酸菌によって改善されるが、乳酸菌は抗生物質・化学療法剤との併用で減弱化される。そこで、これらの薬剤に耐性をもつ乳酸菌製剤が必要となる。

この腸内細菌叢の正常化を目的として、多くの抗生物質・化学療法剤に耐性を付与した乳酸菌が開発され、耐性乳酸菌製剤として、1967年8月11日に承認された。

なお、医療事故防止対策に基づき、2008年3月に販売名を「エンテロノン<sup>®</sup>-R」から「エンテロノン<sup>®</sup>-R散」に変更した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. エンテロノン<sup>®</sup>-R散は種々の抗生物質に耐性を有している乳酸菌製剤である(9-11頁参照)。
2. 抗生物質、化学療法剤投与時の腸内細菌叢の乱れにより起こる下痢や腹痛などの諸症状を改善する(9-10頁参照)。
3. 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない(再審査対象外)。重大な副作用として、アナフィラキシー様症状を起すことがある(16頁参照)。

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

エンテロノン<sup>®</sup>-R散

(2) 洋名

Enteronon<sup>®</sup>-R

(3) 名称の由来

腸(Entero)と、耐性(Resistance)

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

耐性乳酸菌

(2) 洋名(命名法)

Antibiotics-Resistant Lactic Acid Bacteriae

(3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

該当しない

### 4. 分子式及び分子量

該当しない

### 5. 化学名(命名法)

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### 7. CAS 登録番号

該当しない



### 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～淡黄色の微甘味芳香を有する粉末である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

局外規「耐性乳酸菌」の確認試験による。

#### 4. 有効成分の定量法

局外規「耐性乳酸菌」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

散剤

表Ⅳ－1. 性状

販売名	性 状	
	色 調	形 状
エンテロノン <sup>®</sup> -R散	白色ないし淡黄色	粉末

#### (2) 製剤の物性

1. 安息角 :37～41°

2. 飛散性 :逃飛率 7～8%

3. 質量偏差試験 :本品の分包を、日局「一般試験法 製剤均一性試験法 2. 質量偏差試験」を行った結果、これに適合する。

#### (3) 識別コード

該当しない

<参考>

包装表示

1g包装 : エンテロノン<sup>®</sup>-R散 Enteronon<sup>®</sup>-R 1g

1kg(250g包装) : エンテロノン<sup>®</sup>-R散 Enteronon<sup>®</sup>-R 250g

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

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

エンテロノン<sup>®</sup>-R散 1g中

耐性乳酸菌 (*Streptococcus faecalis* BIO-4R) 100mg (10<sup>6</sup>～10<sup>9</sup>個の生菌)

#### (2) 添加物

サッカリンナトリウム水和物、バレイシヨデンブン、含水二酸化ケイ素、香料

#### (3) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### 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

表IV-2. 製剤の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	3年間	アルミヒートシールパック	生菌数は規格内であった。

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 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

該当資料なし

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

グラム染色法により、青紫色～黒紫色に染まった球菌を認める(グラム陽性の球菌)。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

本品を希釈し、希釈液につき、カンテン平板混釈法により培養し、その集落数を数える。

### 11. 力価

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

---

### 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

下記抗生物質、化学療法剤投与時の腸内菌叢の異常による諸症状の改善

ペニシリン系、セファロスポリン系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ナリジクス酸

### 2. 用法及び用量

通常成人1日3gを3回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 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

乳児・小児・成人約800例について次のような効果を認めている。

1. 抗生物質・化学療法剤投与時の二次的副作用である菌交代現象に起因する腹部膨満感、嘔気、下腹部痛などの自覚症状や、下痢、便秘などの便性異常、並びに口腔におけるカンジダ性口腔炎、これらの進展した鵝口瘡、カンジダ性舌炎、黒舌症などの改善、及び抑制効果がみられた<sup>1~5)</sup>。
2. 感染性腸炎における各種下痢症に、抗生物質と併用した場合、抗生物質単独より便性改善効果がより優れている<sup>6~8)</sup>。

#### (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

## V. 治療に関する項目

---

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)

該当資料なし

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

該当しない

## 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

耐性乳酸菌製剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：腸管内

作用機序：抗生物質・化学療法剤等の投与により、菌叢バランスの乱れた腸管内において、増殖定着し菌交代現象を防止し、腸内菌叢の乱れを正常化する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 菌交代現象の改善

- (1) 小児患者において、抗生物質（デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩10mg/kg、ミノサイクリン塩酸塩4mg/kg）を原則的に1日量30mg/kg週単位で単独投与した場合と、本剤を1日量3.0g、5.0gを週単位で抗生物質と併用した場合の糞便中の真菌及び大腸菌群を測定した。その結果、本剤投与により、真菌増加を抑制し、菌交代現象の防止を認め、また、真菌の減少に伴い大腸菌群は概ね増加傾向を示した<sup>1)</sup>。
- (2) 抗生物質治療を必要とした患者において、アンピシリン（アミノベンジルペニシリン；AB-PC）1.0g（250mg×4）を単独投与した場合と、本剤3.0g（1g×3）を併用した場合の臨床学的観察と糞便培養による細菌学的観察を比較した。その結果、本剤併用により、グラム陰性桿菌の異常増殖を抑制し、菌交代現象を防止し、腹部臨床症状の改善を認めた<sup>2)</sup>。
- (3) 健康成人に本剤を経口投与した場合、*S. faecalis* BIO-4Rとして $10^7 \sim 10^8$ 個投与群の糞便からの検出率は77.6～100%であった<sup>9)</sup>。
- (4) 各種感染症患者に抗生物質クロラムフェニコール（CP）、テトラサイクリン（TC）、エリスロマイシン（EM）、カナマイシン（KM）等と本剤を同時投与して糞便の細菌検査を行った結果、投与菌である本剤*S. faecalis* BIO-4R株が繁殖していることを認めた<sup>10)</sup>。  
また、抗生物質と同時投与の方が単独よりも定着しやすいこと、及び本剤の投与を中止すると比較的早く腸管内から消失することを観察している<sup>10)</sup>。
- (5) 急性白血病患者において、抗生物質（カナマイシン1.5g、ポリミキシン300～600mg）及び抗真菌剤（ナイスタチン300～600万単位）と本剤との併用による腸内細菌叢の変化を調べた結果、主に糞便中に真菌の陰性化を認めた<sup>11)</sup>。
- (6) 抗生物質ストレプトマイシン（SM）を連続投与したマウスと本剤を併用したマウスの糞便を採取して、腸内細菌叢に及ぼす影響を*in vitro*の混合培養実験で検討した。その結果、SM連日投与により酵母様菌は異常に増殖したが、本剤を併用することで異常な増加は見られず、菌交代症の原因菌（酵母様菌）の発育、増殖を抑制した<sup>12)</sup>。
- (7) 人の糞便より製出した“feces medium”を用いて、菌交代現象の発生と腸内細菌叢、特に嫌気性菌叢との関係を*in vitro*の培養実験で検討した。その結果、嫌気性菌が酵母様菌の異常増殖を抑制することが確認できたが、嫌気性菌が殆ど検出されないような場合においても、本剤を接種すると酵母様菌の異常増加は抑制された<sup>13)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

(8)抗生物質ストレプトマイシン(SM)を連続投与したマウスの毎日排泄される糞便を採取して、腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。その結果、本剤は抗生物質と併用することでマウス腸管内で良く増殖し、SM単独投与の場合と比べて酵母菌の増殖が抑制された<sup>14)</sup>。

(9)大動物(豚・牛)を用いた実験において、本剤投与により、ビフィズス菌・乳酸菌などいわゆる乳酸菌叢が増強、安定化され、サルモネラ菌・真菌などの腐敗菌叢の増加は抑制された<sup>15)</sup>。

### 2. 感染防御効果

(1)抗生物質ストレプトマイシン(SM)、クロラムフェニコール(CP)、テトラサイクリン(TC)、エリスロマイシン(EM)を毎日1回3日間経口投与したマウスと、これらの抗生物質と一緒に本剤を併用したマウスに、腸炎菌(*Salmonella enteritidis*)を経口投与した時の腸炎菌感染死亡率を比較した。その結果、抗生物質投与のみのマウスの感染死亡率は60%であったが、本剤を併用したマウスの死亡率は33%(事故死を除く)と低く、感染に対する防御効果が認められた<sup>12)</sup>。

(2)抗生物質SM、又はSMとEMを経口投与したマウスと、これらの抗生物質と一緒に本剤を併用したマウスに、腸炎菌(*Salmonella enteritidis*)を経口投与した時の腸炎菌感受性の影響を比較した。その結果、本剤の延命効果及び死亡率の低下が認められた<sup>16)</sup>。

### 3. 耐性の伝達

(1)本剤と大腸菌を用いた*in vitro*の混合培養実験と、更にSMを塗布した培地による培養実験において、本剤の耐性が腸内細菌に伝達するか否かを検討した。その結果、本剤*S.faecalis* BIO-4R株の耐性は大腸菌に伝達しなかった<sup>17)</sup>。

(2)耐性の伝達を確認するために抗生物質(SM、CP、TC)と*S.faecalis* BIO株の人工耐性株でそれらに耐性を持つ*S.faecalis* BIO-SMR、BIO-CPR、BIO-TCRを同日投与したマウスの糞便細菌叢を調べた結果、耐性を伝達されたとされる常在菌は検出されなかった<sup>18)</sup>。

### 4. 耐性の機構

*S.faecalis* BIO-4Rと*S.faecalis* BIO、*Shigella.flexneri* 2a1216、*Salmonella enteritidis* No.11、*Staphylococcus aureus* 209Pを用いた*in vitro*の混合培養実験において、本剤の耐性はこれらの細菌に伝達されなかった。同様の実験下におけるR因子保有*E.coli*多剤耐性株の抗生物質耐性は、*Shigella.flexneri* 2a1216、*Salmonella enteritidis*へ高頻度に伝達された。

これらのことと、本剤が抗生物質の不活化する酵素を産生しないことなどから、本剤*S.faecalis* BIO-4R株の多剤耐性はplasmidによるものでなく、染色体の変異による非伝達性のものである<sup>19)</sup>。



## VI. 薬効薬理に関する項目

5. *S. faecalis* BIO-4Rの耐性値(最大発育許容濃度-MAC)は、下記のとおりである。

表VI-1

区分		抗生物質	耐性値※( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
セフェム系	第3世代	フロモキシセフナトリウム	500
		セフトジジム水和物	2,000
		セフメノキシム塩酸塩	1,000
		ラタモキシセフナトリウム	1,000
		セフチゾキシムナトリウム	500
		セフォペラゾンナトリウム	500
		セフォタキシムナトリウム	500
		セフスロジンナトリウム	500
		第2世代	セフォチアム塩酸塩
	セフメタゾールナトリウム		1,000
	第1世代	セファズリンナトリウム水和物	1,000
		セファロチンナトリウム	500
	経口	セフチブテン水和物	2,000
		セフジニル	1,000
		セフポドキシム プロキセチル	1,000
		セフロキシム アキセチル	500
		セフテラム ピボキシル	500
		セフィキシム	1,000
		セフアドロキシル	1,000
		セファクロル	250
セファレキシシ		300	
ペニシリン系		スルタミシリントシリ酸塩水和物	100
	バカンピシリン塩酸塩	250	
	ピペラシリンナトリウム	500	
	ピブメシリナム塩酸塩	1,000	
	タランピシリン塩酸塩	62.5	
	スルベニシリンナトリウム	500	
	シクラシリン	500	
	アンピシリン水和物	200	
	アミノグリコシド系	アルベカシン硫酸塩	500
シソマイシン硫酸塩		1,000	
アミカシン硫酸塩		312	
トブラマイシン		800	
ジベカシン硫酸塩		5,000	
リボスタマイシン硫酸塩		1,000	
マクロライド(ML)系	クラリスロマイシン	1,000	
	ロキシスロマイシン	2,000	
	ジョサマイシン	250	
	エリスロマイシン	1,000	
テトラサイクリン(TC)系	ドキシサイクリン塩酸塩水和物	62.5	
	テトラサイクリン塩酸塩	120	
	ナリジクス酸	100	

※:MAC(最大発育許容濃度)=1/2MIC(最小発育阻止濃度)  
乳糖寒天培地を用いた寒天希釈法で測定。

(社内資料)

### (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

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 3. 吸収

該当資料なし

### 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

(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

(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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

- (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  
該当資料なし

- (2) 排泄率  
該当資料なし

- (3) 排泄速度  
該当資料なし

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 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

該当しない

### 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)】

1. 本剤に過敏症の既往歴のある患者
2. 牛乳に対してアレルギーのある患者[アナフィラキシーを起こすことがある。]

(解説)

副作用・感染症自発報告で、「アナフィラキシー」が報告されており、その中に本剤での副作用歴のある患者および牛乳に対しアレルギーを有する患者が含まれていたことから、適正使用を推進する意味で記載した。

副作用名「アナフィラキシー」については2013年2月28日発出 医薬品・医療機器等安全性情報(No.299)に基づく

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

### 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

該当しない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

#### (2) 重大な副作用と初期症状

アナフィラキシー…アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。

#### (3) その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症	発疹、蕁麻疹、紅潮、そう痒、咳嗽、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ
消 化 器	嘔吐

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (2)重大な副作用と初期症状」16頁を参照すること。

### 9. 高齢者への投与

該当しない

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

### 11. 小児等への投与

該当しない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 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

該当しない

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当しない

## 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

該当資料なし

(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>20)</sup>

表Ⅸ-1

動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub>
ddN系 マウス (体重 16±1g)	経口	♂	>7,200mg/kg
Wistar系 ラット (体重 70~80g)	経口	♂	>2,400mg /kg

(2) 反復投与毒性試験<sup>20)</sup>

Wistar系6週齢(体重100~120g)の雄ラットに本剤を2,400、1,200mg/kg/日の2用量で3ヵ月間経口投与した。

その結果、投与に起因する死亡例はみられず、体重増加率、飼料摂取量、解剖所見、組織所見に特に異常は認められなかった<sup>20)</sup>。

(3) 生殖発生毒性試験

1. 妊婦ラットにおける胎仔への影響

未経産Wistar系の成熟ラットの妊娠7日目から13日までの7日間に、本剤を30、2,400mg/kg/日の2用量を経口投与し、母獣及び胎仔への影響を検討した。

その結果、母獣の体重増加の異常と中毒症状は認められず、胎仔に対しては、発育障害作用、催奇形性は認められなかった<sup>21)</sup>。

2. 妊婦マウスにおける胎仔への影響

未経産ICR-JCL系の成熟マウスの妊娠7日目から13日までの7日間に、本剤を30、7,200mg/kg/日の2用量を経口投与し、母獣及び胎仔への影響を検討した。

その結果、母獣の体重増加の異常と中毒症状は認められず、胎仔に対しては、発育障害作用、催奇形性は認められなかった<sup>22)</sup>。



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### (4) その他の特殊毒性

#### 病原性試験

腫瘍細胞をDonryuラット(体重約100g)及び6週齢ddN系マウスに移植し作製した担癌動物に、治療薬である免疫抑制剤(Endoxan)や抗生物質(Fradiomycin)を投与した。その動物に、耐性乳酸菌(*S. faecalis* BIO-4R)  $10^7 \sim 10^9$ 個を経口又は腹腔内に投与して、病原性の有無を検討した。

その結果、担癌および免疫抑制剤、抗生物質の投与により生体の感染防御機構に障害をきたした状態でも病原性は示さなかった<sup>23)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年(安定性試験結果に基づく。)

### 3. 貯法・保存条件

防湿して室温保存

### 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

防湿して室温保存

#### (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)

くすりのしおり:有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

1g×1,050包

1kg(250g×4袋)

### 7. 容器の材質

1g包装 : ポリエチレン、セロハン、アルミニウム箔

1kg(250g包装) : ポリエチレン、ポリエステル、セロハン、アルミニウム箔

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: 「耐性乳酸菌散10%「JG」」(長生堂製薬(株)=日本ジェネリック(株))

「コレポリーR散10%」(東和薬品(株))

同効薬: 「ビオフェルミンR散」(ビオフェルミン製薬(株)=武田薬品工業株)

「ラックビーR散」(興和(株)=興和創薬(株))

「ラクспан散1.8%」=(キッセイ薬品)

「レベニン散・レベニン錠・レベニンカプセル」=(わかもと製薬)

### 9. 国際誕生年月日

1967年(昭和42年)8月11日 「国内開発」

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

エンテロノン<sup>®</sup>-R散

製造販売承認年月日: 2008年(平成20年)3月7日

承認番号: 22000AMX00562000

[注]エンテロノン<sup>®</sup>-R(旧販売名)

製造販売承認年月日: 1967年(昭和42年)8月11日

### 11. 薬価基準収載年月日

エンテロノン<sup>®</sup>-R散

薬価基準収載年月日: 2008年(平成20年)6月20日

[注]エンテロノン<sup>®</sup>-R(旧販売名): 1969年(昭和44年)1月1日

経過措置期間終了: 2009年(平成21年)3月31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

1984年(昭和59年)6月1日

内容: 再評価結果\*により、現在の「効能又は効果」「用法及び用量」に変更した。

\*第22次再評価結果公示薬務局長通知(昭和59年6月1日付薬発第385号)

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日: 1984年(昭和59年)6月1日

内容: 再評価結果\*により「効能又は効果」「用法及び用量」の改訂を行った。

\*第22次再評価結果公示薬務局長通知(昭和59年6月1日付薬発第385号)

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 14. 再審査期間

該当しない

### 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

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 電算コード
エンテロノン®-R散	104180402	2316002B1045	620006873

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

---

## 1. 引用文献

- 1) 中島春美 他:治療, **57**(5), 1197-1205, 1975
- 2) 高場誠司 他:Chemotherapy, **21**(7), 1279-1282, 1973
- 3) 都 通彦 他:小児科診療, **34**(9), 1152-1154, 1971
- 4) 笹川重男 他:杏林医会誌, **3**(2), 127-130, 1972
- 5) 初野克彦 他:小児科, **13**(5), 420-422, 1972
- 6) 斉藤 誠 他:日本伝染病学会雑誌, **40**(5), 154-158, 1966
- 7) 山本琢三 他:日本伝染病学会雑誌, **40**(6), 189-197, 1966
- 8) 守尾方宏 他:小児科診療, **33**(11), 1415-1419, 1970
- 9) Ozawa K.:Bifidobacteria. Microflora., **4**(1), 15-22, 1985
- 10) 菅野 亨 他:日本伝染病学会雑誌, **42**(5), 136, 1968
- 11) 正岡 徹:臨床科学, **11**(5), 546-552, 1975
- 12) 小沢恭輔 他:日本細菌学雑誌, **20**(8), 513-516, 1965
- 13) 小沢恭輔 他:日本細菌学雑誌, **21**(9), 574-581, 1966
- 14) 目黒庸雄 他:日本細菌学雑誌, **16**(11), 970-977, 1961
- 15) Ozawa K.:Appl. Environ. Microbiol., **45**(5), 1513-1518, 1983
- 16) 小沢恭輔 他:感染症学会雑誌, **46**(7), 246-258, 1972
- 17) 目黒庸雄 他:日本細菌学雑誌, **20**(9), 545-548, 1965
- 18) EAファーマ株式会社:社内資料(耐性の伝達)
- 19) Yamashita Y., et al.:Microbiol. Immunol., **21**(2), 85-97, 1977
- 20) EAファーマ株式会社:社内資料(毒性に関する実験研究)
- 21) EAファーマ株式会社:社内資料(妊娠ラットにおける胎仔への影響)
- 22) EAファーマ株式会社:社内資料(妊娠マウスにおける胎仔への影響)
- 23) Ueba K., et al.:Japan J. Microbiol., **18**(4), 333-336, 1974

## 2. その他の参考文献

該当しない

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XII. 備 考

---

### その他の関連資料

該当しない





