

塩酸バンコマイシン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g
b. 剤型	注射剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	小児および成人
e. 効能・効果、対象疾患	効能・効果（案） ペニシリン耐性肺炎球菌のうち高度耐性株による感染症で、本剤感性菌による下記感染症 髄膜炎、敗血症、肺炎 （ペニシリンアレルギーの患者、ペニシリン・セフェムを含め他剤の投与が不可又は無効の患者、他剤耐性で本剤感性菌による感染症が対象となる予定） 成人と同一か否か：はい・いいえ
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP*）感染症患者数予測 （* PCGのMIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$） 髄膜炎： 297症例／年間 敗血症： 501症例／年間 肺炎： 14,406症例／年間 算出根拠：別紙 1
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	（製造元）日本イーライリリー株式会社 （販売元）塩野義製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	MRSA感染症に対して 成人での承認 ☒ 有・無 承認年月日：平成3年10月4日 小児での承認 ☒ 有・無 承認年月日：平成3年10月4日
c. 海外での開発・販売企業	米国イーライリリー
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	グラム陽性球菌感染症に対して 成人での承認 ☒ 有・無 承認年月日：1958年11月14日（米国） 小児での承認 ☒ 有・無 承認年月日：1958年11月14日（米国） （2002年10月現在、世界104カ国で承認）
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g（リリー）
b. 効能・効果、対象疾患	メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌のうち本剤感性菌による下記感染症 敗血症、感染性心内膜炎、骨髄炎、関節炎、熱傷・手術創などの表在性二次感染、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、髄膜炎
c. 用法・用量	通常、成人には塩酸バンコマイシンとして1日2g（力価）を1回0.5g（力価）6時間ごと又は1回1g（力価）12時間ごとに分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 高齢者には、1回0.5g（力価）12時間ごと又は1回1g（力価）24時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 小児、乳児には、1日40mg（力価）/kgを2～4回に分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。 新生児には、1回投与量を10～15mg（力価）/kgとし、生後1週までの新生児に対しては12時間ごと、生後1ヵ月までの新生児に対しては8時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容	【禁忌】 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 【原則禁忌】 1. 本剤の成分又はテイコプラニン、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、テイコプラニン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】
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	日本ではメチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌（MRSA）のみの適応であり、それ以外の菌種には適応がない。このため、他の抗菌剤による治療で効果が得られない場合や、ペニシリン耐性肺炎球菌と判明した場合に、他剤からバンコマイシンへ切り替えて使用されている。また、β-ラクタム薬アレルギーなどの場合には、やむを得ずバンコマイシンが使用されている。 特に、小児のペニシリン耐性肺炎球菌性髄膜炎の場合には、他剤との併用で最もよく使用されており、life-saving薬としての位置付けの薬剤である。 しかし、これらの疾患に対する使用はいつでも保険適応外であり、臨床上使用がしにくい現状がある。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	

米国の状況	承認状況：1958年11月14日承認 添付文書の記載内容：米国 別紙2 効能・効果、対象疾患： メチシリン耐性（β-ラクタム耐性）の黄色ブドウ球菌のうち本剤感性菌による重篤又は重症の感染症の治療に適応される。また、ペニシリンアレルギーの患者、ペニシリン・セフェムを含め他剤の投与が不可又は無効の患者、他剤耐性で本剤感性菌による感染症に適応となる。 用法・用量： 小児：通常10mg/kgとし、6時間ごと、新生児・乳児：1日総投与量は小児より少なくてよい。初回用量は15mg/kgが示唆される。 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容： 点滴静注に関連する有害事象は、バンコマイシンの濃度と投与速度の両方に相関している。
英国、ドイツの状況	承認状況：1990年4月18日（英国） 1961年1月1日（ドイツ） 添付文書の記載内容：英国 別紙2 効能・効果、対象疾患： バンコマイシンは、ペニシリン類やセファロsporin類などの、他の有効で毒性の低い抗菌剤では治療が不可能であり、生命に危険な可能性を持つ感染症に適応症とする。バンコマイシンはペニシリン類やセファロsporin類の投与が出来ない患者や、これらの抗生物質に反応しなかった患者、あるいは他の抗生物質に薬剤耐性のあるブドウ球菌類による感染症患者における重度のブドウ球菌感染症の治療に有用である。 用法・用量： 通常の場合1回の静注用量は10mg/kgとし、これを6時間ごとに投与する。（1日総投与量は体重1kgあたり40mg） 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容： 点滴静注に関連する有害事象は、バンコマイシンの濃度と投与速度の両方に相関している。
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
添)	該当なし
Cochrane Reviewの採用文献	（別添可）該当なし
5-1. 国内外の代表的教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
Gilbert DN, Moellering RC, and Sande MA (Eds.) Table 5. Treatment options for selected highly resistant bacteria (NEJM 335:1445, 1996). in The SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2002. Antimicrobial Therapy, Inc. USA	感受性成績に基づいた抗生剤療法についてガイドラインを提示。 肺炎球菌に対するペニシリンのMIC値が2 µg/ml以上の場合には、バンコマイシンとリファンピシンまたは感受性のあるフロロキノロン系抗菌薬で治療をおこなう。ペニシリン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、スルファメドキサゾールトリメトプリム耐性の肺炎球菌の場合には、バンコマイシンとリファンピシンで治療を行う。（別添1）
米国小児科学会（編） 肺炎球菌感染症。 In Red Book 2000 -小児感染症の手引き-, pp. 452-460, 日本小児医事出版社, 東京, 2002	感受性成績に基づいた肺炎球菌性髄膜炎に対する抗生剤療法ならびに静注用抗生剤投与量を提示。髄液塗抹検査でグラム陽性菌が検出されたり、迅速な細菌抗原検査で肺炎球菌が検出され肺炎球菌による髄膜炎を疑った場合、1ヶ月以上の小児では、バンコマイシンとセフトリアキソンまたはセフトリアキソンとの併用で治療を開始し、肺炎球菌の感受性判明後その成績に基づいて適切な抗菌薬を選択する。ペニシリン耐性あるいはセフトリアキソンまたはセフトリアキソン耐性肺炎球菌と判明した場合には、バンコマイシンとセフトリアキソンまたはセフトリアキソンとの併用を継続することを勧告。（別添2）
American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. Pediatrics 1997; 99:289-299	小児における肺炎球菌性髄膜炎の診断・治療に関するガイドライン。 髄液塗抹検査でグラム陽性菌が検出されたり、迅速な細菌抗原検査で肺炎球菌が検出され肺炎球菌による髄膜炎を疑った場合、1ヶ月以上の小児では、バンコマイシンとセフトリアキソンまたはセフトリアキソンとの併用で治療を開始し、肺炎球菌の感受性判明後その成績に基づいて適切な抗菌薬を選択する。ペニシリン耐性あるいはセフトリアキソンまたはセフトリアキソン耐性肺炎球菌と判明した場合には、バンコマイシンとセフトリアキソンまたはセフトリアキソンとの併用を継続することを勧告している。（別添3）
Wubbel L and McCracken GH. Management of bacterial meningitis: 1998. Pediatr Rev 1997;19: 78-84,	米国テキサス大学小児科グループの小児細菌性髄膜炎の治療指針 小児の細菌性髄膜炎を疑った場合には、バンコマイシンと第3世代セファロsporin系抗生剤の併用による初期治療を開始し、感受性判明後に、バンコマイシンの継続の必要性を判断する。（別添4）
Begg N, Cartwright KAV, Cohen J, Kaczmarek EB, Innes JA, Leen CLS, Nathwani D, Singer M, Southgate L, Todd WTA, Welsby PD, and Wood MJ. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. J Infect, 1999;39:1-15	英国感染症学会作業グループによる成人における細菌性髄膜炎の診断・治療指針。 グラム染色でグラム陽性双球菌が検出された場合、あるいは髄液培養で肺炎球菌が同定された場合には、セフトリアキソンまたはセフトリアキソンに、バンコマイシンの追加を適宜検討する。また、β-ラクタム系抗生剤にアナフィラキシーがある場合には、クロラムフェニコールとバンコマイシンの併用を行う。（別添5）
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	
対象とする小児のPKデータ	
Matzke GR, Zhanel GG, and Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. Clin Pharmacokinetics 1986;11:257-282	バンコマイシンのヒトに於ける臨床的薬物速度論的検討（総説）（別添7） 報告されている小児および成人髄膜炎患者におけるバンコマイシンの脳脊髄液中濃度は0.1~4.8 µg/mlであり、脳脊髄液中移行性（脳脊髄液中濃度/血清中濃度比）は0~30%である。髄膜炎患者においては、バンコマイシンの脳脊髄液中移行が認められたが、髄膜炎非罹患時には移行が認められない。（まとめは別紙3に記載）

Andes DR and Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. Infect Dis Clin North America 1999;13:595-618	髄膜炎における各種抗菌薬の薬物速度論的ならびに薬物動態学的検討（総説）（別添8） 各種抗菌薬のヒトにおける脳脊髄液中濃度並びに起炎菌に対する各抗菌薬の感受性成績を比較。β-ラクタム系薬による髄膜炎の治療においては、薬物速度論的ならびに薬物動態学的考察から最小殺菌濃度（MBC）の10倍以上の脳脊髄液中薬剤濃度が必要である。（詳細は別紙4に記載）
Klugman KP, Friedland IR, and Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1988-1992	小児肺炎球菌性髄膜炎患者におけるデキサメサゾン併用時のバンコマイシンの脳脊髄液中移行性（別添9） 小児肺炎球菌性髄膜炎患者では、成人の場合とは異なり、デキサメサゾン併用時にあっても非併用時と同等のバンコマイシンの脳脊髄液中移行が認められた。デキサメサゾン併用下にバンコマイシン（60mg/kg/day）を点滴静注した時の脳脊髄液中移行性（脳脊髄液中濃度/血清中濃度）は21%であった。（詳細は別紙5に記載）
Doit C, Barre J, Cohen R, Bonacorsi S, Bourrillon A, and Bingen EH. Bactericidal activity against intermediately cephalosporin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis treated with high doses of cefotaxime and vancomycin.	小児肺炎球菌性髄膜炎患者に高用量のセフトキシムおよびバンコマイシンを点滴静注した際の脳脊髄移行性並びに治療効果について検討（別添10） バンコマイシン60mg/kg/dayおよびセフトキシム300mg/kg/day投与時の平均脳脊髄液中濃度は、セフトキシム4.4 μg/ml、デスアセチルセフトキシム3.2 μg/ml、バンコマイシン1.7 μg/mlであった。高用量使用の有用性は明確とはならなかったが、セフトキシムとバンコマイシンの細菌学的効果には相加効果があった（詳細は別紙6に記載）
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
	なし
その他の試験（国立における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような医薬研究によって行われたかも必ず記入）	
	調査した範囲では該当する試験はなかった。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	肺炎球菌のペニシリン耐性化の進行とともに、遷延する症例や治療に難渋する症例に遭遇する機会が多くなっている。また、ペニシリン系のみならずβ-ラクタム系薬、マクロライド系薬などにも耐性を示す多剤耐性肺炎球菌の分離頻度も増加している。 現在、小児で最も問題となる肺炎球菌による髄膜炎などの重症感染症患者では、カルバペネム系抗菌薬、パニペネムが使用されているが、カルバペネム系抗菌薬には中枢系の副作用があり、使用が制限されるのが現状である。 このため、中枢神経系副作用のないバンコマイシンの使用が望まれているが、保険適応とはなっていないために使用しにくいのが現状である。 また、肺炎球菌性髄膜炎は、例え救命しえても、他の細菌感染症に比して多くの後遺症を残し、効果が明確なバンコマイシンがlife-saving薬として必要となっている。
開発が行われなかった理由	希少疾病用医薬品指定の手続きを実施していたために、開発が行われなかった。現在、第3相臨床試験を実施し、申請準備中である。
開発へのアプローチ法	重症感染症を対象としていること並びにバンコマイシンの抗菌スペクトルは狭く、グラム陽性球菌のみに感受性をもつことから、臨床の実情に合せて、他剤との併用が可能な市販後実施することが望ましいと考える。
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応	
	小児感染症学会からの要望書提出を検討中
	適応外使用について、学会の運営委員会でリストされる予定の薬剤の一つである。