

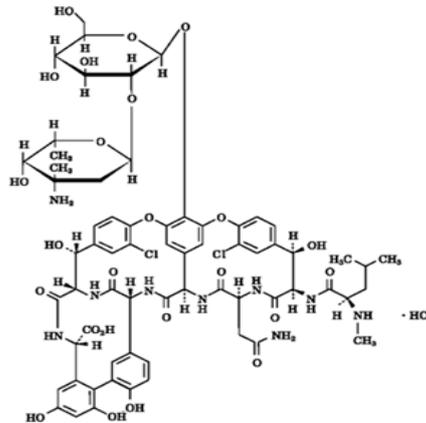
審査報告書

平成 16 年 8 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] 塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g
[一般名] 塩酸バンコマイシン
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 3 月 31 日
[剤型・含量] 1 バイアル中または 1 キット中に塩酸バンコマイシン 0.5g (力価) を含有する注射用製剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[化学構造]



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

分子量 : 1,485.73

化学名 :

(日本名) (1*S*, 2*R*, 18*R*, 19*R*, 22*S*, 25*R*, 28*R*, 40*S*)-50-[2-*O*-(3-アミノ-2, 3, 6-トリデオキシ-3-*C*-メチル- α -*L*-リキソ-ヘキソピラノジル)- β -*D*-グリコピラノジルオキシ]-22-カルバモイルメチル-5, 15-ジクロロ-2, 18, 32, 35, 37-ペンタヒドロキシ-19- [(2*R*)-4-メチル-2- (メチルアミノ) ペンタノイルアミノ]-20, 23, 26, 42, 44-ペンタオキソ-7, 13-ジオキサ-21, 24, 27, 41, 43-ペンタアザオクタシクロ [26. 14. 2. 23.6. 214.17. 18.12. 129.33. 010.25. 034.39] ペンタコンタ-3, 5, 8, 10, 12(50), 14, 16, 29, 31, 33(49), 34, 36, 38, 45, 47-ペンタデカエン-40-カルボン酸-一塩酸塩

(英名) (1*S*, 2*R*, 18*R*, 19*R*, 22*S*, 25*R*, 28*R*, 40*S*)-50-[2-*O*-(3-Amino-2,3,6-trideoxy-3- *C*-methyl-

α -L-*lyxo*-hexopyranosyl)- β -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-pentaazaocyclo[26.14.2.2^{3,6}.2^{14,17}.1^{8,12}.1^{29,33}.0^{10,25}.0^{34,39}]pentaconta-3,5,8,10,12(50),14,16,29,31,33(49),34,36,38,45,47-pentadecaene-40-carboxylic acid monohydrochloride

[特記事項] 希少疾病用医薬品（平成 11 年 3 月 4 日指定）
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 16 年 8 月 13 日作成

[販 売 名] 塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g

[一 般 名] 塩酸バンコマイシン

[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 3 月 31 日

[審査結果]

- ・ 今回の申請に際し実施された臨床試験のみからでは、本剤の PRSP 感染症に対する有効性の確認は困難であるものの、既存の文献等より、PRSP 感染症に対する有効性が認められた。
- ・ 安全性について、提出された資料からは既承認の効能・効果における安全性との相違点は示唆されていないが、申請された効能・効果においては、併用薬が使用されることが想定されることから、併用薬使用時における安全性情報については、承認後も継続して収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目を下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. <適応菌種> 本剤に感性のメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

<適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創の二次感染、骨髓炎、関節炎、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、化膿性髄膜炎

2. <適応菌種> 本剤に感性のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)

<適応症> 敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎

[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 ヶ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。

審査報告(1)

平成 16 年 6 月 16 日

1. 申請品目

- [販売名] 塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g
- [一般名] 塩酸バンコマイシン
- [申請者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 3 月 31 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中または 1 キット中に塩酸バンコマイシン 0.5g (力価) を含有する注射用製剤
- [申請時効能・効果] 1. <適応菌種> 本剤に感性のメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
<適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創の二次感染、骨髓炎、関節炎、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、化膿性髄膜炎
2. <適応菌種> 本剤に感性のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)
<適応症> 敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎
- [申請時用法・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 ヶ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。

(下線部今回申請時追加)

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本品目にかかる審査は医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構(以下、機構)が設立され、そ

の審査が移行されたことから、本審査報告(1)においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸バンコマイシン(VCM)は、米国イーライリリー社により *Amycolatopsis orientalis* (旧名 *Streptomyces orientalis*) から分離されたグリコペプチド系抗生物質である。

本邦においては、塩酸バンコマイシン散が1981年に「骨髄移植時の消化管内殺菌」、1986年に「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」、1994年には「メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌による腸炎」に対する適応症が追加承認された。一方、注射用剤の開発は1989年より開始され、1991年10月に「メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌による感染症(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)」に対する効能・効果が承認され、その後、使用の利便性、無菌性等を考慮し、注射用水と組み合わせたキット製品が1997年10月に追加承認されている。

1999年3月4日に、本剤は「ペニシリン高度耐性の肺炎球菌による髄膜炎、敗血症、肺炎」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品の指定を受け、その開発が着手された。その結果、治験としては臨床的評価を検討するには十分な症例数の集積ができなかったが、この臨床試験成績に加え、*in vitro* 感受性試験、各種治療のガイドライン、臨床使用成績及び文献報告等を利用することにより、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)感染症に対する本剤の有効性は確認できると判断、申請がなされた。

本剤は1958年に米国で最初に承認されて以来、2004年6月10日現在、世界105カ国において承認されている。なお、海外のいずれの国においても「 β -ラクタム系にアレルギーもしくは他の抗生物質(ペニシリン系又はセファロsporin系)に耐性の重症感染症」という表記で効能・効果を有している。

なお、今回の申請に際し、既承認の効能・効果について、平成14年12月3日、日薬連主催の「抗菌剤の効能見直しに関する説明会」において得た情報に基づき、現在、指定中の再評価結果を踏まえた効能・効果表記方法変更の申請も同時に行われている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

PRSP に対する本剤の抗菌力について 2 つの試験が実施され、参考資料として 18 報の文献が提出されている。

提出された資料の概要

1) 臨床分離菌株に対する抗菌力 (添付資料ホ - 1)

2000 年～2001 年に、本邦において分離された *S.pneumoniae* 193 株の VCM に対する MIC が微量液体希釈法により測定された。*S.pneumoniae* に対する MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はそれぞれ 0.25、0.5µg/mL であった。

S.pneumoniae 193 株を PCG の MIC より 0.06µg/mL 以下を PSSP (55 株)、0.125～1µg/mL を PISP (99 株)、2µg/mL 以上を PRSP (39 株) に分類し、各々の MIC について検討が行われた。各々の *S.pneumoniae* に対する MIC₉₀ はいずれも 0.5µg/mL (MIC range 0.25～0.5µg/mL) であった。

2) 臨床分離菌株に対する殺菌力 (添付資料ホ - 2)

MBC/MIC

1996 年及び 1998 年に日本国内の各医療機関で臨床分離された PSSP、PISP 及び PRSP 各 10 株の VCM に対する MIC 及び MBC が測定され、MBC/MIC 比が検討された。なお、本試験に使用された感受性測定試験菌株は、PSSP、PISP は 1998 年、PRSP は 1996 年及び 1998 年臨床分離菌株薬剤感受性サーベイランスにより収集された株であり、各サーベイランスの寒天平板希釈法における感受性測定結果で PCG の MIC が 0.05µg/mL 以下を PSSP、0.1～0.78µg/mL を PISP、1.56µg/mL 以上を PRSP として、各 10 株が選択され検討された。

PSSP、PISP、PRSP に対する VCM の MIC はいずれも 0.39µg/mL であった。MBC については、PSSP の 1 株において 0.78µg/mL を示したものの、それ以外の株については、PSSP、PISP、PRSP いずれも 0.39µg/mL であり、VCM は肺炎球菌に対しペニシリンの感受性に関係なく、強い殺菌作用を示すことが明らかになった。

Time-killing 試験

MBC 測定に用いた 4 株について VCM の短時間殺菌力を検討し、β-ラクタム系である ABPC、CTM、PAPM の短時間殺菌力との比較検討がなされた。

VCM の短時間殺菌力は PRSP 3 株を含む肺炎球菌 4 株に対し、いずれの株に対しても 1MIC 以上の濃度で時間依存的に生菌数を減少させた。2MIC で 4 時間作用させた時の生菌数の減少は、いずれの株に対しても 1/1000 以下と低く、VCM は PRSP に対して良好な殺

菌力を有することが示されたが、4 または 8 MIC 濃度での殺菌効果は、2 MIC 濃度よりも弱いという結果が得られた。4 または 8 MIC 濃度作用時の 6 時間後の生菌数減少は 1 ~ 5 log CFU/mL であった。4 または 8 MIC 濃度作用時の 6 時間後の生菌数減少は、報告されている VCM を PRSP に 8 MIC 濃度作用させた時の生菌数減少と同程度であったとされている。濃度上昇にともなう殺菌力の低下の原因は不明であった。

VCM と対照薬剤の殺菌効果を比べると、生菌数は、2 時間作用時には VCM に比較し、対照薬剤の方が減少していたが、4 ~ 6 時間作用時には、いずれの薬剤も 1/1000 以下にまで減少していた。よって、VCM は他の β -ラクタム薬と同様、良好な短時間殺菌力を有することが示された。

以上より、VCM は PSSP 及び PRSP に対して 1MIC 以上の濃度で殺菌的に作用し、その効果は、ABPC、CTM 及び PAMP と 4 時間目及び 6 時間目では同等であった。VCM の 1MIC 濃度が PSSP と PRSP では 0.39 μ g/mL と変わらないのに対し、ABPC では 0.013 μ g/mL から 1.56 μ g/mL へと 128 倍、CTM は 0.2 μ g/mL から 6.25 μ g/mL へと 32 倍、PAMP は 0.003 μ g/mL から 0.1 μ g/mL へと 32 倍上昇していた。

3) 臨床分離菌株に対する *in vitro* 抗菌力 (日本) (参考資料 参ホ - 1)

1997 ~ 1999 年の期間に日本国内 14 施設において、尿路感染症を除く各種感染症患者の喀痰、血液、膿瘍などから分離された 298 株の臨床分離株について、各種薬剤に対する薬剤感受性が日本化学療法学会微量液体希釈法で測定された。その結果、*S.pneumoniae* の 298 株中 68 株が PISP であり、69 株が PRSP であった。PSSP (161 株)、PISP (68 株)、PRSP (69 株) に対する VCM の MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、ペニシリンの感受性には関係なく、いずれに対しても VCM の MIC はそれぞれ 0.25 μ g/mL 及び 0.5 μ g/mL であった。

4) 臨床分離菌株に対する *in vitro* 抗菌力 (米国) (参考資料 参ホ - 2)

1999 年 10 月 ~ 2000 年 4 月の期間に米国 239 施設から収集された臨床分離 *S.pneumoniae* 9499 株の各種薬剤に対する薬剤感受性が米国臨床検査標準化委員会 (The National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS) 基準による微量液体希釈法で測定された。その結果、PSSP (6262 株)、PISP (1720 株)、PRSP (1517 株) に対する VCM の MIC₉₀ はペニシリンの感受性には関係なく、いずれに対しても 0.5 μ g/mL であった。

5) PRSP に対する VCM の感受性の動向 (追加参考資料 参ホ - 1)

2000 年に全国各地の 16 医療機関で、種々の臨床材料から分離された好気性グラム陽性菌 30 菌種、1126 株に対する各種抗菌薬の感受性分布が寒天平板希釈法により測定された。収集された *S.pneumoniae* は 128 株であり、PSSP は 54 株 (42.2%)、PISP は 35 株 (27.3%)、PRSP は 39 株 (30.5%) であった。PRSP 35 株に対する VCM の感受性は、全株が 0.39 μ g/mL

に分布し、1 峰性のピークを示した。

6) PRSP に対する VCM の感受性の動向 (追加参考資料 参水 - 2)

2000 年 4 月から 6 月の 3 ヶ月間に、近畿 6 府県 9 医療機関で鼻咽喉粘液、喀痰及び気管支洗浄液、耳漏、咽頭粘液、眼脂、血液及び髄液から分離された *S.pneumoniae* 235 株に対する各種抗菌薬の薬剤感受性が日本化学療法学会標準法に準拠した微量液体希釈法により測定された。収集された *S.pneumoniae* を NCCLS の基準に基づき PCG に対する感受性により分類すると PSSP 110 株 (46.8%)、PISP 100 株 (42.6%)、PRSP 25 株 (10.6%) であった。PRSP 25 株に対する VCM の MIC 分布は、0.25 μ g/mL (24 株, 96%)、0.5 μ g/mL (1 株, 4%) であり、0.25 μ g/mL にピークを示す、1 峰性のピークを示した。

7) PRSP に対する VCM の感受性の動向 (追加参考資料 参水 - 3)

1999 年～2000 年の呼吸器感染症発生の季節に、アジア、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、北米、南米、ラテンアメリカなど 25 ヶ国、69 センターで、市中感染症患者から分離された *S.pneumoniae* 3362 株に対する各種抗菌薬に対する薬剤感受性が NCCLS 標準法により測定された。*S.pneumoniae* 3362 株に対する VCM の感受性分布は、いずれの地域においても同一の値を示し、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はともに 0.5 μ g/mL であった。

8) 肺炎球菌の PBP 遺伝子変異と VCM の薬剤感受性 (追加参考資料 参水 - 4)

2000 年 11 月～2001 年 10 月までの 1 年間に、国内において急性期にある呼吸器感染症 (100 株)、急性中耳炎 (50 株) ならびに化膿性髄膜炎 (50 株) より分離された 200 株の *S.pneumoniae* について、寒天平板希釈法による感受性測定が行われた。

収集された *S.pneumoniae* は PCR 法による PBP 遺伝子解析に基づいて、遺伝子変異のない PSSP (51 株)、1～2 遺伝子変異の PISP (71 株)、3 遺伝子変異の PRSP (78 株) 分類された。

PRSP に対する各薬剤の MIC 分布は、カルバペネム系薬では 0.031～1 μ g/mL、ペニシリン系薬及びセフェム系薬では 0.25～16 μ g/mL の範囲に分布し、なだらかな 2 峰性の分布を示した。一方、VCM は 0.25～0.5 μ g/mL にピークを示す 1 峰性の感受性分布を示した。

以上より、肺炎球菌の PBP 遺伝子変異は、 β -ラクタム系抗菌薬の場合には PBP に対する親和性の相違に起因した広域の感受性分布を示したが、VCM は、 β -ラクタム系抗菌薬とは作用機序を異にするため、PBP 遺伝子変異の影響を受けることはなかったとされている。

9) 肺炎球菌の血清型別と薬剤感受性 (追加参考資料 参水 - 5)

1998 年～2000 年の 3 年間に本邦の「肺炎球菌等による市中感染症研究会」に参加の 187 施設から分離された肺炎球菌株 1945 株について、分子疫学的解析が行われた。

耐性菌の識別は PBP 遺伝子解析に基づいて分類され、PBP 遺伝子に変異のない株を

PSSP、*pbp2x* 単独変異の PISP、*pbp1a+pbp2x*、*pbp2x+pbp2b* などの 2 遺伝子に変異のある PISP、3 遺伝子変異した株が PRSP に分類された。薬剤感受性測定は寒天平板希釈法により測定され、莢膜血清型別は型別用抗血清（Statens Serum Institute、Copenhagen、Denmark）を用いた莢膜膨潤化試験により判定された。

その結果、各耐性型で有意な差がみられ、PSSP では 9 型、11 型、15 型、18 型をはじめとする様々な血清型の菌が分離されるのに対して、*pbp2x* 単独変異の PISP では、3 型と 6 型が 65% を占めた。PISP では、14 型 (32.6%) が最も多く分離され、次いで 23 型 (22.0%) であった。PRSP では 19 型が 41.4% と高頻度に認められ、次いで 6 型と 23 型がそれぞれ 25.5% と 23.6% 含まれ、この 3 つのタイプで 90.5% を占めていた。

以上より、VCM の抗菌活性は、 β -ラクタム系抗菌薬の場合とは異なり、血清型別の相違に関係なく、国内及び海外で同一の感受性分布を示すことが明らかとなった。

10) VCM の *in vitro* 殺菌力 (参考資料 参ホ - 3)

1987 ~ 1997 年に小児髄膜炎患者の脳脊髄液から分離された *S.pneumoniae* (80 株) に対する VCM、MEPM、IPM、CTRX、及び VCM と CTRX の併用 (CTRX+VCM) の *in vitro* 殺菌力について検討された結果がフランスより報告されている。NCCLS 基準に基づき PSSP、PISP、PRSP に分類した時の PRSP (22 株) に対する VCM、MEPM、IPM 及び CTRX の MIC₉₀ はそれぞれ 0.25 μ g/mL、0.5 μ g/mL、0.25 μ g/mL 及び 1.0 μ g/mL であった。

PCG の MIC が 1 μ g/mL 以上の *S.pneumoniae* 株に対しては、いずれの脳脊髄液中薬剤濃度下においても、各薬剤の殺菌力の低下がみられた。

PCG の MIC が 2 μ g/mL の *S.pneumoniae* 株に対しては、IPM、VCM+CTRX、MEPM、CTRX の順に殺菌力が低下し、IPM、VCM+CTRX が最も良好な殺菌力を示した。

臨床分離 *S. pneumoniae* に対する MEPM、IPM、CTRX 及び CTRX+VCM の殺菌力

Antibiotics and concentration	Change in log ₁₀ CFU/mL after incubation with isolates (n) at PCG MIC (μ g/mL) of ^a				
	0.12 (n=4)	0.25 (n=3)	0.5 (n=2)	1 (n=4)	2 (n=13)
MEPM					
CC (3 μ g/mL)	3.4	3.4	3.2 \pm 0.2	2.62 \pm 0.25	2.46 \pm 0.25
CC (1.5 μ g/mL)	3.4	3.4	3.2 \pm 0.2	2.50 \pm 0.23	2.38 \pm 0.33
CC (0.75 μ g/mL)	3.4	3.4	3.2 \pm 0.2	2.45 \pm 0.20	2.36 \pm 0.34
IPM					
CC (2 μ g/mL)	3.4	3.4	3.4	2.9 \pm 0.52	2.95 \pm 0.42
CC (1 μ g/mL)	3.4	3.4	3.3 \pm 0.1	2.9 \pm 0.63	2.98 \pm 0.52
CC (0.5 μ g/mL)	3.4	3.4	3.3 \pm 0.1	2.80 \pm 0.67	2.91 \pm 0.54

CTR _X					
CC (8.8 µg/mL)	3.4	3.4	3.0 ± 0.3	2.45 ± 0.24	2.08 ± 0.22
CC (4.4 µg/mL)	3.4	3.4	2.9 ± 0.2	2.4 ± 0.2	1.98 ± 0.25
CC (2.2 µg/mL)	3.4	3.4	2.8 ± 0.2	2.3 ± 0.2	1.90 ± 0.27
CTR _X +VCM ^b					
CC (8.8 and 2 µg/mL)	3.4	3.4	3.2 ± 0.1	2.75 ± 0.3	2.75 ± 0.32
CC (4.4 and 1 µg/mL)	3.4	3.4	3.2 ± 0.1	2.65 ± 0.3	2.7 ± 0.4
CC (2.2 and 0.5 µg/mL)	3.4	3.4	3.2 ± 0.1	2.60 ± 0.2	2.7 ± 0.4

CC: Cerebrospinal concentration

a: Values represent mean (± SD) change after 5 h of incubation with isolates at various penicillin MICs

b: Concentrations for the CTR_X-VCM combination are given respectively.

11) VCM の *in vitro* 殺菌力 - GM との併用効果 - (追加参考資料 参ホ - 6)

肺炎患者から臨床分離された PRSP (PCG MIC 4µg/mL) を用いて、GM 単独及び GM+VCM 併用時の 1/4MIC、1/2MIC、MIC、2MIC 濃度下での 8 時間までの *in vitro* 殺菌効果が検討された。PRSP に対する CTR_X、VCM、及び GM の MIC はそれぞれ 0.5µg/mL、0.25µg/mL、及び 4µg/mL であった。

GM 単独では 1/4 MIC、1/2 MIC、MIC 濃度では生菌数減少は認められなかったが、2 MIC 濃度下においては強い殺菌効果 (生菌数減少) が見られ、6 時間後には無菌となった。

一方、VCM の 1MIC 濃度での 8 時間後の生菌数減少は 1.8 log₁₀ CFU/mL であったが、GM と併用した場合には相乗効果が認められ、1/4MIC、1/2 MIC 濃度の両薬剤の併用で 8 時間後には無菌となった。なお、2 MIC 濃度下では、GM 単独での殺菌効果が高いために顕著な相乗効果は観察されなかった。

12) VCM の *in vitro* 殺菌力 - time-kill 試験 - (追加参考資料 参ホ - 7)

スペインにおいて、各種の検査材料から分離された *S.pneumoniae* 1033 株中、血液及び脳脊髄液中から分離された 233 株を含む 633 株について、VCM 2.5µg/mL 濃度での殺菌効果 (time-kill 試験) が検討された。

VCM 2.5µg/mL 濃度下での PRSP (PCG MIC 0.12µg/mL) 211 株に対する 6 時間後の生菌数減少は、4 ± 0.1 log CFU/mL (平均値 ± SD) であった。PRSP に対する VCM 2.5µg/mL 濃度での 4 時間後の生菌数は、PSSP (PCG MIC <0.12µg/mL) と同様、1000 分の 1 以下の減少を示した。VCM 耐性株の存在は認められなかった。

13) *S.pneumoniae* 感染ウサギ髄膜炎モデル (参考資料 参ホ - 4)

南アフリカにおいて髄膜炎患者から分離された *S.pneumoniae* を用い、*S.pneumoniae* 感染ウサギ髄膜炎モデルを作成し、VCM の脳脊髄液中における *in vivo* 殺菌効果が検討された。*S.pneumoniae* type 3、type 6A 及び type 19A 感染ウサギ髄膜炎モデルに VCM 8mg/kg/h を静脈内投与した時の脳脊髄液中における生菌数は、それぞれ 12 時間後、12 時

間後及び 8 時間後に 1/1000 以下まで減少した。VCM 8mg/kg/h を持続静脈内投与した時の投与 12 時間後の血清中、脳脊髄液中及び脳組織中の VCM 濃度は、それぞれ 4.6µg/mL、3.2µg/mL 及び 5.7µg/mL であり、いずれのモデルにおいても各菌種の VCM に対する MIC 値を超えていた。

14) PRSP 感染ウサギ髄膜炎モデル (参考資料 参ホ - 5)

南アフリカの小儿髄膜炎患者の脳脊髄液から分離された PSSP、PISP 及び PRSP 感染ウサギ髄膜炎モデルにおける、VCM、PCG、CTRX 及び IPM の *in vivo* 殺菌効果が比較検討された。PRSP に対する PCG の MIC 及び MBC はそれぞれ 4.0µg/mL 及び 8.0µg/mL であった。また、VCM の MBC は 0.5µg/mL であった。

VCM 15mg/kg を単回静脈内投与した時の投与 5 時間後の脳脊髄液中生菌数は、投与開始前に比較して 2.19 log₁₀ CFU/mL 減少した。VCM 15 mg/kg を単回静脈内投与した時の最高脳脊髄液中 VCM 濃度は 1.7 ± 0.4µg/mL であり、脳脊髄液中 VCM 濃度/MBC 比は 1 : 2 であった。また、VCM 15mg/kg 投与群の 5 例中 1 例で脳脊髄液が無菌となった。

VCM 15mg/kg/h を 9 時間持続静脈内投与した時の 9 時間後の脳脊髄液中生菌数は、投与開始前に比較して 4.10 log₁₀ CFU/mL 減少した。その際の平均脳脊髄液中 VCM 濃度は 8.3 ± 2.4µg/mL であり、脳脊髄液中 VCM 濃度/MBC 比は 1 : 8 であった。全例 (4/4) で脳脊髄液が無菌となった。

以上の成績から、髄膜炎治療においては脳脊髄液中薬物濃度/MBC 比が 8 以上必要であることが示唆された。

15) PCG 及び CTRX 耐性 *S.pneumoniae* 感染ウサギ髄膜炎モデル (参考資料 参ホ - 6)

PCG 及び CTRX 耐性 *S.pneumoniae* 感染ウサギ髄膜炎モデルにおける VCM、CTRX、MEPM、CPR 及び RFP の *in vivo* 殺菌効果が米国において比較検討された。検討に用いられた *S.pneumoniae* (strain 1) 株及び *S.pneumoniae* 株 (strain 2) は、各々 CTRX 治療で細菌学的に無効であった小儿髄膜炎患者の脳脊髄液から分離された菌株及び CTRX 治療で臨床的に無効であった小儿髄膜炎患者の脳脊髄液から分離された菌株であった。

VCM と CTRX との併用は、VCM もしくは CTRX 単独時に比較して、CTRX 及び VCM の殺菌力を相乗的に増大させ、10 時間後の脳脊髄液中生菌数を 5.12 log₁₀ CFU/mL 減少させ、24 時間後の生菌数を 4.67 log₁₀ CFU/mL 減少させた。

以上より、PRSP による髄膜炎の治療には、VCM と CTRX との併用が有用であることが示唆された。

16) PRSP 感染ウサギ髄膜炎モデル - CTRX の併用効果 - (参考資料 参ホ - 7)

PRSP (PCG MIC 4µg/mL) 感染ウサギ髄膜炎モデルを用いて VCM、MEPM 及び CTRX の単独及び併用時の殺菌効果が比較検討された。VCM、MEPM 及び CTRX の MIC はそれ

それぞれ 0.25 μ g/mL、0.5 μ g/mL 及び 0.5 μ g/mL であった。

PRSP 感染ウサギ髄膜炎モデルに、VCM 20mg/kg を 0 時及び 4 時間後の 2 回静脈内投与した時の脳脊髄液中における菌消失速度は、 $-0.39 \pm 0.19 \log(\text{cfu/mL})/\text{h}$ であった。また、MEPM 125mg/kg 及び CTRX 125mg/kg を PRSP 感染ウサギ髄膜炎モデルに静脈内投与した時の菌消失速度は、それぞれ $-0.48 \pm 0.14 \log(\text{cfu/mL})/\text{h}$ 及び $-0.31 \pm 0.20 \log(\text{cfu/mL})/\text{h}$ であった。

一方、VCM+MEPM 及び VCM+CTRX 併用時における菌消失速度は、それぞれ $-0.55 \pm 0.28 \log(\text{cfu/mL})/\text{h}$ 及び $-0.55 \pm 0.19 \log(\text{cfu/mL})/\text{h}$ であり、CTRX と VCM を併用することにより、VCM 及び CTRX 単独時に比較して、菌消失速度が増大し、相乗効果が認められた。

17) PRSP 感染ウサギ髄膜炎モデル - 薬物動態的及び薬力学的検討 - (参考資料 参ホ - 8)

臨床分離 PCG 及び CTRX 耐性 *S.pneumoniae* 感染ウサギ髄膜炎モデルを用いて、VCM の薬物動態的及び薬物動態学的検討を行った。*S.pneumoniae* の PCG に対する MIC は 4.0 μ g/mL であり、高度耐性株 (PRSP) であった。

PRSP 感染ウサギ髄膜炎モデルに VCM 20mg/kg/every 6 h を静脈内投与した時の脳脊髄液中濃度は、VCM 投与開始 2~3 時間後に最高脳脊髄液中濃度に達し、 $1.8 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$ であった。一方、VCM 40mg/kg/every 12 h を静脈内投与した時の VCM の最高脳脊髄液中濃度は、 $3.8 \pm 2.2 \mu\text{g/mL}$ であり、VCM 20mg/kg 投与群の約 2 倍の値であった。両投与群とも、いずれの時間においても VCM の MBC を超える濃度が維持されていた。

PRSP 感染ウサギ髄膜炎モデルに VCM 20mg/kg/every 6 h または 40mg/kg/every 12 h 投与時の 12 時間後までの脳脊髄液中における生菌数減少の時間的推移及びデキサメタゾン併用の影響を下記に示した。

VCM 20mg/kg/every 6h を静脈内投与した時の菌消失速度は、 $-0.45 \pm 0.1 \log_{10}\text{CFU/mL}/\text{h}$ であり、脳脊髄液中における生菌数は 12 時間後に $5.4 \pm 1.8 \log_{10}\text{CFU/mL}$ 減少した。22 例中 10 例で脳脊髄液が無菌となった。一方、VCM 40mg/kg/every 12 h 投与群の菌消失速度は $-0.44 \pm 0.1 \log_{10}\text{CFU/mL}/\text{h}$ であり、12 時間後の脳脊髄液中生菌数は $5.3 \pm 1.2 \log_{10}\text{CFU/mL}$ 減少した。18 例中 8 例で脳脊髄液が無菌となった。両投与群の菌消失速度に有意な差はなかった。

一方、デキサメタゾン 1mg/kg 併用時の 12 時間後における脳脊髄液中での生菌数の減少は、VCM 20 mg/kg/every 6 h 投与群で $4.2 \pm 2.3 \log_{10}\text{CFU/mL}$ 、VCM 40 mg/kg/every 12 h 投与群で $4.3 \pm 1.6 \log_{10}\text{CFU/mL}$ であった。VCM 20 mg/kg/every 6 h 投与群においては 6 時間後の生菌数減少が有意に低かった。

デキサメタゾン併用時には VCM の殺菌力が低下することから、殺菌作用に及ぼすデキサメタゾンの影響を回避するために高用量の VCM の投与の必要性が示唆された。

18) マウス肺炎モデルにおける検討 (参考資料 参ホ - 9)

PISP (PCG MIC 1 μ g/mL) 経鼻感染マウス肺炎モデルを用いて、VCM、IPM、CTX 及び PCG の治療効果が、生存率を指標として比較検討された。

その結果、感染 5 日目から抗菌薬を 1 日 2 回、6 日間投与した場合の VCM (40mg/kg) 投与群の生存率は 90%であった。IPM (40mg/kg) 投与群の生存率も VCM と同じく 90%であった。一方、CTX (40mg/kg) 投与群、PCG 大量投与群 (160mg/kg) では対照群に比べ急性期の死亡は抑制されるものの、感染後 18 日目における生存率はそれぞれ 30、40%であった。

以上より、VCM は PISP 経鼻感染マウス肺炎モデルにおいて、カルバペネム系薬 IPM と同等の治療効果を示した。本報告における経鼻マウス肺炎モデルにおいては、PISP による経鼻感染肺炎モデルでの治療効果の検討であったが、PSSP、PISP、PRSP に対する VCM の MIC は、ペニシリン耐性の影響を受けず、全ての菌株に対して同じ MIC を示すことから、PRSP に対しても同等の治療効果が期待されたとされている。

機構における審査の概要

いくつかの試験結果において、VCM の殺菌力は、4 または 8MIC よりも 2MIC の方が優れているという結果が得られているが、この理由について機構は申請者に見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

VCM においては、作用濃度が低値であるほうが殺菌力が上回ったという今回観察された現象と類似した現象は、Enterococci に対する VCM の殺菌作用についても報告されている (Stratton CW et. al., Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1014-1016)。この報告では、4 MIC 作用時に見られた殺菌力が、6 MIC あるいは 8 MIC 作用時にみられた殺菌力よりも強い結果がみられており、この現象はおそらく Eagle 効果によるものであろうと述べられている。

一方、肺炎球菌に対する VCM の殺菌作用についての報告では、2 MIC における殺菌力が 4 または 8 MIC での殺菌力を上回る報告はみられていない。各試験で用いた試験菌株や培養条件等が異なるため、今回の濃度上昇に伴う殺菌力の低下が何に起因するものか、十分に説明し得るだけの科学的根拠は示すことはできなかった。

しかしながら、「臨床分離菌株に対する殺菌力 (添付資料ホ - 2)」で示した 4~8 MIC の VCM を 6 時間肺炎球菌に作用させた時に生じた 1~5 Log CFU/mL の生菌数の減少は必ずしも小さいものではなく、Visalli MA や Pankuch GA により報告されている肺炎球菌に VCM を作用させたときの生菌数の減少と同程度であった (Visalli MA et. al., Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 362-366、及び、Pankuch GA et al., J. Antimicrob Chemother. 1999; 44: 381-384)。

したがって、本試験の成績により、他の論文でも報告されているように VCM が肺炎球菌

に対して MIC 以上の濃度で殺菌力を有していることは示されたと考える。

機構は、得られているデータからはいずれの濃度においてもその有効性が認められていることから、この点を以って承認を不可とするようなものではないと考えるものの、低濃度の方が殺菌力が優っていた原因については不明であり、その原因については検討する必要があると考える。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

提出された資料の概要

本申請において、新たな評価資料は提出されておらず、非臨床成績として 4 文献が、また臨床成績として 7 文献が参考資料として提出されている。

動物における成績

1) ウサギ髄膜炎モデルにおける脳脊髄液中移行性

VCM 15 mg/kg を単回静脈内投与した際の脳脊髄液中 VCM 濃度の T_{max} は 2hr、 C_{max} は $1.7 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} での脳脊髄液中移行率（脳脊髄液中濃度/血清中濃度）は 15%であった。なお、PCG 50mg/kg、CTRX 25mg/kg 及び IPM 25mg/kg の各 T_{max} での脳脊髄液中移行率は 1.8、6.7 及び 3.9%であった。一方、VCM の 15mg/kg/h を 9 時間持続静脈内投与した際の平均脳脊髄液中 VCM 濃度は $8.3 \pm 2.4 \mu\text{g/mL}$ 、脳脊髄液中移行率は 10%であった。なお、CTRX 25mg/kg/h 及び IPM 25mg/kg/h の 9 時間持続静脈内投与時の脳脊髄液中移行率は 3.7 及び 15.3%であった。

2) PCG 及び CTRX 耐性 *S. pneumoniae* 感染ウサギ髄膜炎モデル（1）

VCM 20mg/kg を 5 時間間隔で 2 回静脈内投与した際、初回投与後の最高脳脊髄液中 VCM 濃度は $2.3 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$ であった。また、脳脊髄液中移行率は 6.5%であった。なお、CTRX 125mg/kg、CPR 100mg/kg、MEPM 125mg/kg、RFP 15mg/kg 及び Clinafloxacin 15mg/kg 投与時の脳脊髄液中移行率は 5.2、3.9、6.5、2.1 及び 20.8%であった。

3) PCG 及び CTRX 耐性 *S. pneumoniae* 感染ウサギ髄膜炎モデル（2）

PCG 及び CTRX 耐性 *S. pneumoniae* 感染ウサギ髄膜炎モデルに VCM 80mg/kg/day を 6 時間毎に 20mg/kg（VCM 20mg/kg 投与群）又は 12 時間毎に 40mg/kg（VCM 40mg/kg 投与群）静脈内投与した際、VCM 20mg/kg 投与群の脳脊髄液中 VCM 濃度の T_{max} は 2hr、 C_{max} は $1.8 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} での脳脊髄液中移行率は 13.5%であった。また、VCM 40mg/kg 投与群の最高脳脊髄液中 VCM 濃度は $3.8 \pm 2.2 \mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} での脳脊髄液中移行率は 12.9%であった。

一方、デキサメタゾン 1mg/kg を併用した時の血清中 VCM 濃度は、いずれの投与群においても非併用時と同様であったにもかかわらず、脳脊髄液中移行率は減少し、VCM

20mg/kg 投与群で 6.8%、VCM 40mg/kg 投与群で 8.3%であった。両群の血清中 - 時間プロファイル及び脳脊髄液中 - 時間プロファイルから求めた移行率は、デキサメタゾン併用時の 20.1%に対し非併用時は 14.3%と有意に低下した。

4) ウサギ髄膜炎モデルにおける -ラクタム系抗菌薬の脳脊髄液中移行性

黄色ブドウ球菌感染ウサギ髄膜炎モデルにおける各種 -ラクタム系薬剤 100mg/kg 静脈内投与した時の脳脊髄液中濃度は以下のものであった。

ウサギ黄色ブドウ球菌性髄膜炎における各種 -ラクタム系抗菌薬の脳脊髄液中濃度

抗菌薬	最高濃度		AUC CSF/Serum	半減期	
	CSF ($\mu\text{g/mL}$)	CSF/Serum (%)	2 時間まで(%)	CSF (min)	CSF/Serum (%)
LMOX	20.8	9.41	18.7	70.9	2.01
ABPC	4.15	6.15	16.8	52	2.08
CAZ	10.4	9.72	16.2	138	2.78
PAPM	16.2	7.43	15.9	62.9	2.39
IPM	13.3	6.68	14.1	71.7	2.62
CTRX	9.1	7.78	13.8	188	2.62
CMD	22.7	12.3	13.7	28.6	1.23
CPZ	6.57	12.2	12.7	54.2	1.31
CMNX	18.1	5.48	11.9	148	4.46
CTX	6.09	5.31	11.7	47.6	1.63
CDZM	8.74	4.48	10.6	141	3.27
CXM	2.90	3.40	10.4	69.1	3.31
CPIZ	19.5	5.96	10.4	189	4.18
CFX	8.68	4.74	9.84	41.9	1.78
CPM	4.10	3.3	9.64	159	3.30
CMZ	12.5	6.0	9.60	20.6	0.86
CBPZ	6.49	3.9	9.21	121	3.50
CZX	6.42	3.57	8.90	122	4.16
CPR	14.6	4.04	8.12	154	3.96
CMX	3.7	3.03	7.78	70.2	3.16
CZON	4.51	3.37	7.09	50.6	1.98
AZT	10.0	3.72	6.53	88.5	2.47
FMOX	3.33	1.52	4.65	90.5	4.44
PCG	2.19	1.4	3.70	37.8	1.59
CTT	4.99	1.2	3.00	86.6	2.69
CTM	4.04	1.00	2.80	65.1	3.52

ヒトにおける成績

1) 小児及び成人化膿性髄膜炎患者における脳脊髄液中移行性

小児化膿性髄膜炎患者に VCM 15mg/kg を静脈内投与した際の脳脊髄液中 VCM 濃度は 1.0 ~ 12.3 $\mu\text{g/mL}$ であり、脳脊髄液中移行率は 7 ~ 37%であった。また、成人化膿性髄膜炎

患者に VCM 1~1.5g/week あるいは 2g/日を静脈内投与した時の脳脊髄液中 VCM 濃度は 0.9~1.2 μ g/mL であり、脳脊髄液中移行率は 3.8~6%であった。化膿性髄膜炎非罹患患者においては VCM の脳脊髄液中移行率は 0~10%であった。

2) 小児化膿性髄膜炎患者におけるデキサメタゾン併用時の VCM の脳脊髄液中移行性

小児化膿性髄膜炎患者 (31 例) にデキサメタゾン (0.6mg/kg/day、qid、4days) 併用下で CTRX (50~80mg/kg/day) 及び VCM (60mg/kg/day) をそれぞれ点滴静注した際の平均脳脊髄液中濃度は、CTRX が $5.1 \pm 3.7 \mu\text{g/mL}$ (0.5~12.5 μ g/mL) 及び VCM が $3.3 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ (2~5.9 μ g/mL) であった。小児化膿性髄膜炎患者の場合においては、デキサメタゾン併用下においても、VCM の脳脊髄液移行率は 21%であった。

一方、デキサメタゾン非併用下で小児化膿性髄膜炎患者に VCM 60mg/kg、qid を 1 時間かけて静脈内投与した時の脳脊髄液中 VCM 濃度は、VCM 投与終了 80 分後で $1.6 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$ (0.3~3.3 μ g/mL) であり、小児髄膜炎患者においては、脳脊髄液移行に及ぼすデキサメタゾンの影響が少なかった。

3) 小児化膿性髄膜炎患者における VCM 高用量点滴静注時の脳脊髄液中移行性

CTX 300mg/kg/day、qid を 20 分間で静脈内投与した後、VCM 60mg/kg/day、qid を 1 時間かけて点滴静注した時の VCM 投与終了平均 80 分後の VCM、CTX 及び CTX の活性代謝産物である desacetylcefotaxime (dCTX) 平均脳脊髄液中薬剤濃度は、 $1.6 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$ (0.3~3.3 μ g/mL)、 $5.5 \pm 3.9 \mu\text{g/mL}$ 及び $3.7 \pm 2.3 \mu\text{g/mL}$ であった。

4) 成人化膿性髄膜炎患者における脳脊髄液中移行性

成人化膿性髄膜炎患者に VCM 15 mg/kg を 2 時間かけて点滴静注後に VCM 50~60 mg/kg/day を持続点滴静注した際の最高平均脳脊髄液中 VCM 濃度は $11.13 \pm 4.92 \mu\text{g/mL}$ 、最小平均脳脊髄液中 VCM 濃度は $6.20 \pm 4.08 \mu\text{g/mL}$ であった。一方、化膿性髄膜炎非罹患患者における最高平均脳脊髄液中 VCM 濃度は $3.45 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ 、最小平均脳脊髄液中 VCM 濃度は $3.21 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$ であり、化膿性髄膜炎患者における脳脊髄液中移行率 (脳脊髄液中濃度 / 血清中濃度) は 48% であり、髄膜炎非罹患患者の脳脊髄液中移行率 18% に比較して、約 3 倍高い移行率であった。

また、脳脊髄液中濃度を高めるためには、VCM の持続点滴静注の有用性が示唆された。

5) 喀痰中移行性

MRSA による呼吸器感染症を呈した 3 患者を対象に、VCM 500mg/回を点滴静注した後、の喀痰中の最高 VCM 濃度は、測定可能であった症例 a と b で各々 2.49 μ g/g と 2.46 μ g/g であり、喀痰中移行率 (対血漿中濃度比) は症例 a で 13.3%、症例 b で 10.8% であった。

6) 肺組織移行性

肺癌による開胸術施行患者 28 例、気胸再発患者 1 例、結核膿瘍患者 1 例の計 30 例に、VCM 1g/回を 1 時間かけて点滴静注終了後の平均肺組織中 VCM 濃度は 1 時間後 9.6mg/kg、2 時間後 5.7mg/kg、3～4 時間後 4.2mg/kg、6 時間後 2.4mg/kg、12 時間後 2.8mg/kg であり、肺組織中移行比（肺組織中濃度/血中濃度）は 1 時間後 0.24、2 時間後 0.29、3～4 時間後 0.35、6 時間後 0.36、12 時間後 0.41 であった。

1 時間及び 2 時間後の平均肺組織中濃度は、全ての測定した患者で、VCM 感受性のブドウ球菌に対する MIC ブレイクポイント 4mg/L を超える肺組織中濃度が得られたが、12 時間後までの持続的な肺組織中濃度は維持できなかった。

機構における審査の概要

機構は、髄膜の炎症と本剤の脳脊髄液中への移行性及び個体間での移行性の違いとの関連性について説明を求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

脳内への物質の輸送は、血液脳関門の障壁が存在し、生体異物の中枢神経系への移行を制御する生体防御機構の一つとなっている。親水性の薬物が血液脳関門を透過する過程は、基本的には受動拡散により起こり、本剤は、細胞間隙輸送により血液から脳脊髄液中へ移行する。本剤の脳脊髄液中への移行は、病原性細菌の菌体成分（リポ多糖体、リポテイコ酸、ペプチドグリカン）により遊離された IL-6、IL-1、TNF- α 等の炎症性のサイトカインにより髄膜に炎症が生じ血液脳関門内皮細胞の接着結合が破綻し、血液脳関門の透過性が亢進することにより薬物の移行性が生じることが報告されている。したがって、髄膜が正常な髄膜炎非罹患患者においては、強固な接着結合の存在により、本剤は血液脳関門を透過することができない。一方、髄膜に炎症を有している化膿性髄膜炎患者では、本剤は脳脊髄液中に移行することが可能となる。以上のように、本剤の脳脊髄液中への移行は髄膜の炎症による接着結合の破綻の程度に左右され、髄膜の炎症を惹起する起炎菌の病原性の相違が移行性に影響を与える要因と考えられることから、個体間に幅が観測されているのは、起炎菌の病原性の違いによる血液脳関門密着結合の破綻の程度が異なることや個々の患者の薬剤に対する反応性の差が血液脳関門の修復・正常化の程度に差を生じること等の理由によるものと考えられる。

また、機構は、PCG 及び CTRX 耐性 *S.pneumoniae* 感染ウサギモデルを用いた試験において、デキサメタゾン併用時の脳脊髄液中移行率（14.3%）が非併用時の移行率（20.1%）に比べ減少した理由について考察を求めた。

これに対し申請者より、デキサメタゾン併用時に本剤の脳脊髄液中濃度の低下がみられた理由は、デキサメタゾンの抗炎症作用によりサイトカインの産生が抑制され、血液脳関門の透過性が減少していることによると思われるとの回答がなされた。

機構は、デキサメタゾン併用の有無の影響に関するウサギを用いた試験及び小児化膿性髄膜炎患者による試験結果から、デキサメタゾン併用時の VCM の脳脊髄液中移行性が低下したことから、炎症状態が脳脊髄液への移行率に影響を及ぼす可能性はあるものとするが、本剤の移行率については各試験で差があり、例えば、本剤の平均脳脊髄液中薬物濃度について、小児化膿性髄膜炎患者 (CTX 併用): VCM 60mg/kg/day で $1.6 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$ 、小児化膿性髄膜炎患者 (デキサメタゾン併用): VCM 60mg/kg/day で $3.3 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ 、小児化膿性髄膜炎患者: VCM 15mg/kg/day で $1.0 \sim 12.3 \mu\text{g/mL}$ 、成人化膿性髄膜炎患者: VCM 50 ~ 60mg/kg/day で最高値 $11.13 \pm 4.92 \mu\text{g/mL}$ 及び最小値 $6.20 \pm 4.08 \mu\text{g/mL}$ と投与量と脳脊髄液薬物濃度との関連性も明確ではなかった。その要因として、試験毎あるいは個体毎のサンプリング時間も一律ではないこと、またサンプリング時間が不明な報告も認められることが挙げられ、これらを比較することはあまり意味をなさないものとする。

また、機構は、成人と小児の脳脊髄液中濃度あるいは脳脊髄液中への移行性の違いはいか考察を求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

薬物の脳脊髄液中濃度を左右する血液脳関門の形成は、出生後早期に完成していることから、小児及び成人における血液脳関門の形態学的相違による脳脊髄液中薬物濃度の移行性に差はないと考えられる。小児及び成人では、化膿性髄膜炎を惹起する起炎菌が異なるために、その病原性の差により血液脳関門密着結合の破綻の程度が異なると考えられるが、小児及び成人間での起炎菌の差がどの程度脳脊髄液中移行に影響を与えているかは不明である。以上のヒトにおける脳脊髄液移行性及び喀痰中及び肺組織移行性の成績から、本剤は十分な抗菌効果を示す濃度で各感染部位に移行し、髄膜炎、肺炎等の感染症に対し有用と考えられた。

機構は、小児特に新生児では血液脳関門が未成熟である時期において、成人に比べ移行性が高まる可能性も考えられるが、炎症状態や起炎菌の違い等が移行性に何らかの影響を与える可能性も併せ、提出された参考文献からは明確にすることはできない。

以上から、機構は、非臨床成績から本剤が他の β -ラクタム系抗菌薬と同様にの脳脊髄液中へ移行性が示唆されたこと、臨床成績からも移行性が認められたこと、また、デキサメタゾンの併用が移行率に影響を及ぼす可能性が示唆されたことについて理解はするが、脳脊髄液濃度の推移やそれに影響を及ぼす諸因子、小児と成人との差異など不明な部分もあると考える。しかしながら、提出された資料から本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす新たな問題点を認めるものではない。

ト．臨床試験に関する資料

今回の申請に際し、小児科領域及び内科領域の 2 つの一般臨床試験、国内における適応

外使用の情報を収集するためのレトロスペクティブな使用調査 1 つが実施された。また、文献報告として 4 報の文献が報告された。

提出された資料の概要

<国内において実施された臨床試験>

1) 小児科領域におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症（化膿性髄膜炎・敗血症・肺炎）に対する第 相臨床試験（添付資料ト - 1）

小児科領域における PRSP による化膿性髄膜炎・敗血症・肺炎に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的に、第 相多施設共同オープン試験が 20 年 月～20 年 月に実施された。投与量及び投与期間については、下記の通りとされた。主要評価項目は、細菌学的効果（起炎菌の消長）とされた。副次評価項目は臨床効果と投与後出現菌とされた。なお、可能な症例においては CSF 中、血液中及び喀痰中 VCM 濃度が測定された。

用法・用量	<p>小児、乳児には、VCM として 1 日 40 mg（力価）/kg^{注1)} を 2～4 回に分割して、それぞれ 60 分以上^{注2)} かけて点滴静注する。</p> <p>新生児には、1 回投与量を 10～15 mg（力価）/kg とし、生後 1 週間までの新生児に対しては 12 時間ごと、生後 1 ヶ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^{注2)} かけて点滴静注する。</p> <p>注 1) 1 日最大 2 g(力価)までとする。注 2) 点滴静注時間は原則として 60 分間とする。</p>
投与期間	<p>疾病の治療上必要な最小限の期間とし、原則として 7 日間投与とする。なお、重症の場合には最長 14 日間までの継続投与も可能とする。但し、治癒した場合には投与を終了する。</p>

本試験には 8 例が登録され、肺炎球菌感染症であることが確認されなかった 3 例を除く、5 例が有効性評価対象症例とされた。有効性評価対象集団の 5 例の年齢は、 ヶ月以上 3 ヶ月*未満であった。なお、感染症診断名はいずれも肺炎で、その重症度は全例が中等症であった。5 例中 4 例において、本剤投与開始前に他の抗菌薬が投与されており、その内訳は、セフェム系経口剤投与が 1 件、セフェム系第 3 世代の静脈内注射が 2 件、ペニシリン系経口剤投与が 2 件、ペネム系経口剤投与が 1 件、マクロライド系経口剤投与が 3 件であった。

有効性については、主要評価項目である細菌学的効果は「消失」4 例、「不明」1 例であった。細菌学的効果が不明とされた 1 例は、投与終了日に細菌学的検査が実施されなかったために、その効果が不明とされている。投与終了日に細菌学的検査を実施したすべての症例で PRSP が消失し、菌消失率は 100.0% (4/4) であった (95%信頼区間 [39.8%、100.0%])。各症例より分離された PRSP のうち 4 株に対する本剤の MIC が測定され、その値はいずれも 0.25µg/mL であった。

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

副次的評価項目である臨床効果は、投与終了時（又は中止時）までの臨床症状、検査所見の正常化あるいは改善の程度をもとに、4段階（著効、有効、やや有効、無効）又は「判定不能」で判定された。臨床効果の内訳は「著効」2例、「有効」3例、有効率は100.0%（5/5）であった（95%信頼区間は [47.8%、100.0%]）。投与後出現菌の有無は「非出現」4例、「不明」（投与終了日の細菌学的検査未実施）1例であり、非出現率は100.0%（4/4）であった（95%信頼区間 [39.8%、100.0%]）。

なお、有効性解析対象の5例中、4例（症例 No. 、 、 、 *）で1又は2ポイントの血漿中VCM濃度が測定された。測定された血漿中濃度について、VCMの母集団パラメータ（ポピュレーションパラメータ）を用いたBayes解析が行われた。その結果、いずれの症例においても、ピーク濃度が20～30µg/mL、トラフ濃度が10µg/mL以下の推奨濃度にコントロールされていた。

安全性については、登録症例である8例が安全性評価対象とされた。有害事象（症状）は8例中6例に発現し、発現率は75.0%であった（95%信頼区間は [34.9%、96.8%]）。内訳は「下痢」2件、「発赤」、「中耳炎」、「嘔吐」、「多形紅斑」が各1件であった。有害事象（症状）の程度は、消化管障害の「嘔吐」の軽度を除き、すべて中等度の症状とされた。「多形紅斑」及び「中耳炎」が発現した症例については本剤の投与が中止されたが、「下痢」、「発赤」及び「嘔吐」は投与が継続された。いずれの症状も発現後2週間以内には消失又は改善した。なお、有害事象（臨床検査値）の発現例はなかった。

有害事象のうち、本剤との因果関係が否定されなかったものは、多形紅斑（中等度）1例と下痢（中等度）1例の計2例であった。多形紅斑が発現した症例については、治験薬の投与が中止されたが、発現した症状に対する治療はなされなかった。下痢が発現した症例に対しては、止痢剤（7日間）の治療が施された。これらの症状はいずれも、発現日を0日として、1日後（多形紅斑）に「消失」及び6日後（下痢）に「改善」した。

2) 内科領域におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症（敗血症・肺炎）に対する第 相臨床試験（添付資料ト - 2）

内科領域におけるPRSPによる敗血症及び肺炎に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的に第 相多施設共同オープン試験が20 年 月～20 年 月に実施された。投与量及び投与期間については、下記の通りとされた。主要評価項目は細菌学的効果とされ、副次的評価項目は臨床効果、副作用（症状及び臨床検査値）発現の有無とされた。なお、可能な症例においては血液中及び喀痰中VCM濃度測定が実施された。

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

用法・用量	成人にはVCM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。 高齢者(65歳以上)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。
投与期間	疾病の治療上必要な最小限の期間とし、原則として7日間投与とする。但し、すべての症状・所見が消失した場合には7日以前でも投与を終了する。 なお、7日間使用しても症状・所見が残存する場合には、最長14日間までの治験薬の継続投与を可能とする。

本試験には、6例が登録され、有効性評価対象例1例、安全性評価対象症例6例とされた。有効性評価対象から除外された5例は、いずれもPRSP感染症であることが確認できなかった症例であった。

有効性評価対象例は7歳の男性で、肺炎の重症度は「中等症」であった。基礎疾患・合併症として肺癌(小細胞未分化癌:中等症)、胃癌(腺癌:中等症)、褥瘡(軽症)があった。アレルギー既往歴及び機能障害(聴力)はなかったが、軽度から中等度の機能障害(肝・腎)を有していた。本症例はPRSPと*P.aeruginosa*の複数菌感染例であった。

また、VCM投与開始前に検出されたPRSP株に対する本剤のMICは0.5µg/mLであった。

本症例において、本剤投与開始3日後にPRSPは「消失」した。投与終了時には菌交代が認められ、投与後出現菌は「有」であった。臨床効果については、「無効」とされた。無効とされた理由については、本症例は複数菌感染であり、投与開始時から認められていた*P.aeruginosa*が治験終了時にも残存したこと、また、基礎疾患・合併症(肺癌)を伴っていたことから、炎症所見や胸部レントゲン所見の改善がみられなかったためと考えられた。

なお、本症例において本剤の血中濃度は測定されなかった。

安全性について、有害事象は6例中3例7件に発現し、発現症例率は50.0%であった(95%信頼区間[11.8%、88.2%])。3例のうち2例に2件、1例に3件の有害事象(症状)が発現した。その内訳は症例No.*で「血圧上昇(軽度)」と「便秘(軽度)」、症例No.*で「レッドネック症候群(中等度)」と「舌しびれ(軽度)」、症例No.*で「発熱(中等度)」、「不眠(症)(軽度)」と「便秘(軽度)」であった。症例No.*では本剤の投与は継続された。症例No.*においては、「不眠(症)」と「便秘」の発現時点では投与は継続されたが、その後に対象外疾患であることが判明し、本剤の投与を終了した。「発熱」については本剤投与終了後に発現した。症例No.*においては、「レッドネック症候群」と「舌しびれ」が発現した時点で投与は中止された。症例No.*の「舌しびれ」と症例No.*の「不眠(症)」を除く有害事象に対し治療が施された。いずれも発現後2週間以内に消失した。このうち、副作用とされたものは、2例3件であり、副作用発現症例率は33.3%(2/6例)であった(95%信頼区間[4.3%、77.7%])。その内訳は「舌しびれ(軽度)」と「レッドネック症候群(中等度)」の併発が1例及び「発熱(中等度)」が1例で、計2例であった。「レッドネック症

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

候群」には *d*-マレイン酸クロルフェニラミン（11日間）、「発熱」にはジクロフェナクナトリウム坐薬（2日）及びLVFX（8日間）の治療が施された。これらの症状はいずれも、発現日を0日として、2日後（舌しびれ）、12日後（レッドネック症候群）及び3日後（発熱）に「消失」した。

臨床検査値異常発現率は16.7%（1/6例）であった（95%信頼区間は[0.4%、64.1%]）。観察された臨床検査値異常は「BUN上昇」であり、その程度は「軽度」で、本剤の投与は継続され、発現45日後に正常化した。本例については、本剤との因果関係が否定されている。

なお、安全性解析対象集団6例中、4例で1又は2ポイントの血漿中バンコマイシン濃度が測定された。そのうち体重が不明であった1例（No. *）を除く3例（No. 、 、 *）で、母集団パラメータ（ポピュレーションパラメータ）を用いたBayes解析が行われた。その結果、ピーク濃度にはばらつきがあった（10~50µg/mL）ものの、2症例において、トラフ濃度は10µg/mL付近にコントロールされていた。1例においては、トラフ濃度の上昇傾向が予測された。

<国内におけるレトロスペクティブ調査>

1) 医療機関から任意で提供のあった国内症例（参考資料 参ト-1）

20年月に、申請者は、第相臨床試験における目標症例数の集積が困難であると判断し、本剤の販売会社である塩野義製薬株式会社を通して、本剤がPISP及びPRSP感染症に対して適応外使用された症例報告を収集することを開始した。過去5年間を目処に、化膿性髄膜炎、敗血症及び肺炎疾患を呈し、CSF、血液、上咽頭拭い液、喀痰などの検査材料から起炎菌がPISPあるいはPRSPであることが判明した患者が収集の対象とされた。本調査には、大学病院、公立病院及び民間病院の全国11医療機関の協力が得られ、11症例（小児9例、成人2例）が集積された。集積された症例については、第相臨床試験の医学専門家等により、各々、医学的考察及び有効性判定が行われた。概要は下記の通りであった。

小児症例

症例	疾患名 基礎疾患・合併症 年齢・性別	起炎菌 PCG感受性 (µg/mL)	前治療抗菌薬	VCM投与量	併用抗菌薬	VCM有効性判定
参 *	化膿性髄膜炎 ・敗血症	PRSP 2	CTM	400 mg/day	PAPM/BP	不明
	中耳炎		PAPM/BP + CTRX		ABPC	
	1ヶ月 男児					

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

参*	化膿性髄膜炎	PRSP	2	ABPC+CTR ABPC+CTX PAPM/BP	300 mg/day 370 mg/day	PAPM/BP	有効
	なし						
	1 ヶ月 女児						
参*	化膿性髄膜炎 ・敗血症	PRSP	8	ABPC+CTX	150 mg/回	IPM/CS	有効
	右内耳奇形 (Mondini type)						
	4 ヶ月* 女児						
参*	化膿性髄膜炎	PRSP	2	PAPM/BP PAPM/BP+FOM	140 mg/回	なし	データ 不足
	なし						
	1 ヶ月 男児						
参*	化膿性髄膜炎	PRSP*		ABPC+CTX	0.75 g/day	CTX	有効
	なし						
	3 ヶ月* 男児						
参*	化膿性髄膜炎 ・敗血症	PRSP*		CAZ+ABPC/SBT	450 mg/day	CAZ	有効
	水腎症						
	ヶ月 男児						
参*	化膿性髄膜炎	PRSP*		ABPC+CTX	600 mg/day	CTX	有効
	中耳炎						
	2 ヶ月* 女児						
参*	化膿性髄膜炎	PISP	0.5	CTX	60mg/kg/day	CAZ REF PIPC PAPM/BP TFLX CLDM	不明
	硬膜下膿瘍、 硬膜下血腫						
	ヶ月 男児						
参*	敗血症 ・感染性心内膜炎	PISP	0.13	ABPC	40mg/kg/day	PAPM/BP	不明
	ファロー四徴症、 右 BT shunt 術後						
	1 ヶ月* 女児						

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

成人症例

症例	疾患名	起炎菌 〔PCG 感受性〕 ($\mu\text{g/mL}$)	前治療 抗菌薬	VCM 投与量	併用抗 菌 薬	VCM 有効性 判定
	基礎疾患・合併症					
	年齢・性別					
参 *	化膿性髄膜炎・敗血症	PRSP*	CTX ABPC	2 g/day	CTX	有効
	口唇					
	口腔内単純ヘルペス疹 細菌性肺炎 (PRSP 以外)					
	5 歳 男性					
参 *	肺炎	PRSP 2	なし	1 g/day	なし	有効
	気管支喘息					
	薬物アレルギー					
	5 歳 女性					

化膿性髄膜炎については、小児 8 症例、成人 1 例が集積され、小児については有効性判定の結果、VCM が有効であった 5 症例 (内 2 例は敗血症を合併) のうち、PRSP 感染症と判明した症例は 2 例〔症例 No.参、No.参 (敗血症合併例)*〕であった。症例 No.参*は、PAPM/BP の単剤治療中に再燃し、VCM を追加投与することにより臨床症状・所見の改善が得られた症例であった。症例 No. *は、ABPC と CTX による初期治療では臨床的改善が不十分と判断されたため VCM が投与された。IPM/CS との併用療法であったが、臨床所見の推移、薬剤感受性検査及び CSF 中薬剤濃度の考察から VCM の有効性が示唆された。その他の 3 例は、PRSP 感染症との記載があるが、カテゴリー判定のために肺炎球菌に対する PCG の MIC 値が不明の 1 症例 (症例 No.参*)及び PRSP 感染症との記載のみで肺炎球菌に対する PCG の MIC 値が不明の 2 症例〔症例 No.参* (敗血症合併例)、No.参*〕であった。これら 3 例は、いずれもセフェム系薬あるいはセファロスポリン系との併用療法であったが、臨床所見の推移及び薬剤感受性検査から VCM の有効性が示唆された。VCM 投与が必要とされた理由は、分離された肺炎球菌がペニシリン耐性であると判明したためであった。成人の 1 例については、PRSP 感染症と記載されているが肺炎球菌に対する PCG の MIC 値が不明の症例〔症例 No.参* (敗血症合併例)〕であった。ABPC と CTX による初期治療が行われていたが VCM と CTX の併用療法に変更され、臨床所見の推移及び薬剤感受性検査から VCM の有効性が示唆された。VCM 投与が必要とされた理由は、分離された肺炎球菌がペニシリン耐性であると判明したためであった。

敗血症については 1 症例が集積され、PISP 感染症の症例 (症例 No.参*)であった。VCM と PAPM/BP との併用療法であり、VCM 単独の有効性を評価することは出来なかった。

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

肺炎については、1症例の情報提供があり、PRSP 感染症の症例（症例 No.参*）であった。本症例は、ラクタム薬アレルギーのためのみならずテトラサイクリン系、マクロライド系、ニューキノロン系抗菌薬により不定愁訴が出現するために、VCM の選択が必要とされた症例であった。VCM 投与前の抗菌薬治療はなく、VCM 単剤による治療であり、臨床所見の推移及び薬剤感受性検査から VCM の有効性が示唆された。

安全性については成人2例については副作用は認められなかったものの小児については全9症例のうち、副作用として、化膿性髄膜炎の1例（症例 No.参*）に軽度の血管痛（既知）が認められた。他抗菌薬との併用であったが、時系列的考察から VCM との因果関係は否定されなかった。本事象に対する治療の有無及び転帰については不明であった。他の症例には副作用は認められなかった。

<文献報告>

1) 外国文献に報告された臨床試験成績（スペインにおける成人を対象とした肺炎球菌性化膿性髄膜炎に対する臨床試験）（参考資料 参ト-6）

スペインの一医療機関において、救急室に搬送され、臨床的に肺炎球菌性化膿性髄膜炎が疑われた患者を対象とした臨床試験が実施された。本試験に登録された患者は、腰椎穿刺並びに血液採取を行い、PCG (75,000U/kg)を静脈内投与が実施された。CSF についてはグラム染色を行い、グラム陽性の双球菌が検出された患者には VCM が、グラム染色陰性の患者には CTRX が投与された。VCM は、最初の 48 時間は負荷用量として 8 時間ごとに 15mg/kg、その後は、標準用量として 6 時間ごとに 7.5mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注された。投与期間は 10 日間であった。補助療法としてデキサメタゾン、マンニトール、フェニトインが併用された。

VCM 投与開始 48 時間後に、腰椎穿刺を行い、CSF 培養、血中及び CSF 中 VCM 濃度測定が実施された。また、全症例において血液学的検査、臨床症状の観察が行われ、聴覚の不調を訴える場合には聴力測定テストが実施された。

本試験において、VCM を投与された患者は 11 例であり、起炎菌の内訳は PRSP 4 例、PISP 3 例、PSSP 4 例であった。年齢は 17~66 歳であった。VCM が投与された肺炎球菌性髄膜炎患者 11 例のうち 6 例が治癒と判定され、内訳は PRSP 2 例、PISP 3 例、PSSP 1 例であった。

PRSP が起炎菌であり無効とされた症例のうち、1 例は VCM 1.8g/day で治療開始され、投与開始 4 日目の CSF 培養が陽性であったことから無効とされた。その後、VCM を 3g/day に増量し、後遺症なく治癒している。もう 1 例は、VCM 投与開始 48 時間後に CSF 培養陰性となったが、臨床症状が消失しなかったことから無効とされた。本症例については、その後 CTX が投与され、後遺症なく治癒している。

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

安全性については、3症例において副作用が認められた。その内訳は、2例が一過性のクレアチニン上昇と軽度の聴力低下の併発であり、1例は聴力低下の発現であった。

肺炎球菌性化膿性髄膜炎症例の一覧

症例 No.	起炎菌 (PCG 感受性: µg/mL)		年齢 (歳)	性別	VCM		CSF	CSF 培養 (48 時間後)	臨床 効果
					投与量 (g/day)	MBC (µg/mL)	トラフ VCM 濃度 (µg/mL)		
参 30	PISP	1	39	男	3	0.5	4	陰性	治癒
参 31	PISP	1	47	女	2.55	0.25	9.4	陰性	治癒
参 32	PRSP	4	66	女	3	0.25	5	陰性	無効
参 33	PRSP	2	40	女	2	0.25	2.4	陰性	治癒
参 34	PISP	1	18	女	2	0.5	3.4	陰性	治癒
参 35	PRSP	2	27	男	1.8	0.5	Undetectable	陰性	治癒
参 36	PSSP	0.03	35	男	2.6	0.25	1.7	陰性	治癒
参 37	PSSP	0.03	55	男	2	0.25	3.6	陰性	死亡 評価 不 能
参 38	PRSP	2	41	女	1.8	0.5	Undetectable	陽性	無効 増量 後 治癒
参 39	PSSP	0.03	27	男	2	0.5	4.1	陰性	無効
参 40	PSSP	0.03	17	男	2	0.5	Undetectable	陰性	無効

2) 国内文献に報告された症例 (参考資料 参ト - 2~5)

本剤が国内で発売された 1991 年 11 月から 20 年 月までの期間を対象として、VCM が PISP あるいは PRSP による化膿性髄膜炎、敗血症及び肺炎などに対して使用されていた症例について、主要なライフサイエンス系文献データベース (JICST、JMEDICINE、JAPICDOC) を用いて検索がなされた。

小児 10 例、成人 8 例が検出され、これらの症例について、第 Ⅲ 相臨床試験の医学専門家等により各々、医学的考察及び有効性判定が行われた。

小児については、有効性判定の結果、VCM が有効と判断された症例は、化膿性髄膜炎 4 例であった。このうち、起炎菌 (肺炎球菌) に対する薬剤感受性検査から、PRSP 感染症と判明した症例は、2 例であった。その他の 2 例は、PRSP 感染症との記載のみで肺炎球菌に対する PCG の MIC 値が不明の症例及び PISP 感染症の症例であった。

成人については、有効性判定の結果、VCM が有効と判断された症例は、化膿性髄膜炎 3 例であった。このうち、1 例は PRSP 感染症との記載のみで肺炎球菌に対する PCG の MIC

値が不明の症例であり、2例はPISP感染症の症例であった。症例一覧は下記の通りである。

安全性に関しては、副作用として、成人1症例に薬剤過敏と考えられる発熱・発疹が認められた。他抗菌薬との併用であったが、時系列的考察からVCMとの因果関係は否定できなかった。本事象は副腎皮質ステロイド併用により軽快した。他の症例には副作用は認められなかった。

症例一覧（小児）

症例 No.	疾患名	起炎菌 〔PCG感受性〕 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	前治療抗菌薬	VCM投与量	併用抗菌薬	VCM 有効性 判定
	基礎疾患・合併症					
	年齢・性別					
参12	化膿性髄膜炎	PRSP* 1.56	CTRX+ABPC	不明	なし	有効
	記載なし					
	6ヶ月 男児					
参13	化膿性髄膜炎	PRSP 4	ABPC+CTX CZOP+PAPM/BP	45 mg/kg/day	PAPM/BP	不明
	記載なし					
	5ヶ月 男児					
参14	化膿性髄膜炎	PRSP* 1.56	不明	60 mg/kg/day	RFP	有効
	記載なし					
	7ヶ月 男児					
参15	脳膿瘍	PRSP 2.0	不明	不明	PAPM/BP RFP	不明
	記載なし					
	1歳 男児					
参16	化膿性髄膜炎 ・敗血症	PRSP**	PAPM/BP+CTX	50 mg/kg/day	なし	無効
	記載なし					
	11ヶ月 男児					
参17	化膿性髄膜炎	PRSP**	CTX+ABPC CTRX	60 mg/kg/day	なし	不明
	硬膜下水腫					
	11ヶ月 男児					
参18	化膿性髄膜炎	PISP 0.2	CTX ABPC	560 mg/day	なし	有効
	Wiskott-Aldrich症候群					
	2歳 男児					

参 19	化膿性髄膜炎 ・敗血症	PISP 1	CTX+ABPC PAPM/BP+RFP	40mg/kg/day	PAPM/BP	不明
	脊髄硬膜外膿瘍					
	3歳6ヶ月 女					
参 20	化膿性髄膜炎	SP***	ABPC+CTX PIPC CTR PAPM/BP	30 mg/kg/day	GM	不明
	硬膜下膿瘍					
	5ヶ月 男児					
参 21	化膿性髄膜炎	PRSP**	ABPC+CTX	不明	なし	有効
	記載なし					
	4ヶ月 女児					

* : 寒天平板希釈法

** : MIC 値不明

*** : *S. pneumoniae*

症例一覧（成人）

症例 No.	疾患名	起炎菌〔PCG 感受性〕(μg/mL)		前治療抗菌薬	VCM 投与量	併用抗菌薬	VCM有効性判定
	基礎疾患・合併症						
参 22	化膿性髄膜炎	PRSP**		ABPC+CTX	2 g/day	IPM/CS CEZ PAPM/BP CP	不明
	肺炎、副鼻腔炎						
	32歳 男性						
参 23	化膿性髄膜炎	PRSP	2.0	PIPC、 CTR	2 g/day	(VCM から変更) PAPM/BP RFP	無効
	記載なし						
	53歳 男性						
参 24	化膿性髄膜炎	PRSP**		CTX+ABPC	3 g/day	CTX	有効
	記載なし						
	61歳 男性						
参 25	化膿性髄膜炎	PRSP**		記載なし	2 g/day	FOM PAPM/BP	無効
	多発性脳梗塞						
	65歳 女性						
参 26	化膿性髄膜炎	PRSP****		ABPC+CTX	不明	PAPM/BP	不明
	記載なし						
	33歳 女性						

参 27	化膿性髄膜炎	PISP	0.125	ABPC+MEPM PAPM/BP	2 g/day	PAPM/BP	有効
	敗血症性ショック						
	播種性血管内 凝固症候群						
	39歳 女性						
参 28	化膿性髄膜炎	PISP	1.0	ABPC+CTRX	1.5 g/day	CTRX+RFP	不明
	粘膜切除術施 行(胃癌)						
	74歳 女性						
参 29	化膿性髄膜炎	PISP	不明	ABPC+CTX、 ABPC+MEPM	2 g/day	ABPC+MEPM	有効
	水頭症、脳梗塞						
	34歳 男性						

** : MIC 値不明 **** : PCR 法

3) 外国文献症例 (参考資料 参ト - 7~15)

VCM 静注用製剤が米国で承認された 1958 年から 20 年 月までの期間を対象に、VCM が PISP あるいは PRSP による化膿性髄膜炎、敗血症及び肺炎などに対して使用されていた症例について、主要なライフサイエンス系文献データベース (MEDLINE、Derwent Drug File、EMBASE、BIOSIS、TOXLINE、Life Science Collection、SCISearch、Chemical Abstracts) を用いて検索された。

その結果、小児は 7 例、成人は 12 例が抽出された。これらの症例について、第 相臨床試験の医学専門家等により、各々、医学的考察及び有効性判定が行われた。

小児については、化膿性髄膜炎 6 例及びその他の全身性感染症 1 例が抽出された。PRSP 感染症と判明した症例は化膿性髄膜炎 3 例 (内 1 例は敗血症を合併) 及びその他の全身性感染症 1 例であり、このうち化膿性髄膜炎 2 例及びその他の全身性感染症 1 例に対し、VCM が有効であった。化膿性髄膜炎の 2 例 (内 1 例は敗血症を合併) は、CTRX 及び CP あるいは CTRX による初期治療での臨床的改善が不十分と判断され、VCM 単剤治療により治癒した症例であった。また、その他の全身性感染症の 1 例は、CEZ 及び CTX による初期治療では臨床的改善が不十分と判断され、VCM 単剤治療により治癒した症例であった。

成人については、化膿性髄膜炎 5 例 (内 1 例は敗血症を合併) 、その他の全身性感染症 3 例、菌血症 1 例、肺炎 3 例の 12 例が抽出された。PRSP 感染症と判明した症例は、化膿性髄膜炎 2 例、その他の全身性感染症 3 例、菌血症 1 例、肺炎 1 例の合計 7 例であり、このうち化膿性髄膜炎 1 例、その他の全身性感染症 1 例、菌血症 1 例、肺炎 1 例に対し、VCM が有効であった。

化膿性髄膜炎の 1 症例は、CTX 及び ABPC による初期治療では臨床的改善が不十分と判断

され、VCM のくも膜下腔内注射及び静脈注射により治癒した症例であった。CTX との併用であったが、臨床所見の推移及び薬剤感受性検査から、VCM の有効性が示唆された。

その他の全身性感染症の 1 症例は、VCM と CTRX の併用療法であったが、分離された起炎菌（肺炎球菌）が CTRX 耐性であったことから、VCM の有効性が示唆された。

菌血症の 1 症例は、PCG による初期治療が行われたが、分離された起炎菌（肺炎球菌）が PCG 耐性であることが判明し、VCM 単剤治療に変更され治癒した症例であった。

肺炎の 1 症例は、AMPC による初期治療では臨床的改善が不十分であり、VCM 単剤治療により治癒した症例であった。

安全性については、小児 2 例、成人 1 例に副作用が認められた。その内訳は、小児については、脳梗塞と脳虚血の併発が 1 例、感音性難聴が 1 例、成人については一過性黒内障及び PR 間隔延長 1 例であった。いずれも他抗菌薬との併用であったが、時系列的考察から VCM との因果関係は否定できなかった。

4) 外国文献に報告された臨床試験成績(カナダにおける小児を対象とした肺炎球菌による化膿性髄膜炎に対する nested case-control study) (追加参考資料 参ト - 1)

IMPACT (Canadian Pediatric Society / Centre for Infectious Disease Prevention and Control Immunization Monitoring Program, Active) が管理する小児科医療機関 11 施設で実施された侵襲性肺炎球菌感染症症例のサーベイランス(調査期間:1991 年 1 月~1999 年 3 月)をもとに、retrospective に PSSP とペニシリン非感受性肺炎球菌 (penicillin-nonsusceptible *S.pneumoniae*、以下 PNSP) による化膿性髄膜炎について、臨床所見、CSF 所見、臨床経過及び予後を比較する nested case-control study が実施された。IMPACT は、カナダにおいて、小児科の第 3 次治療の病床の 85% を網羅し、年間 90,000 人を超える入院患者を管理しているとされている。

本試験においては、oxacillin に対する MIC 値が <0.1µg/mL を PSSP、MIC 値が 0.1µg/mL を PNSP と定義している。

PSSP による化膿性髄膜炎 45 例、PNSP による化膿性髄膜炎 30 症例が集積された。平均年齢は 9 ヶ月であり、全体の 80% は 24 ヶ月以下であった。また、75 例全ての患児の血液から肺炎球菌が分離され、このうち 62 例 (82.7%) の患児の脳脊髄液からは肺炎球菌が分離された。

empiric 治療として使用された抗菌薬の種類は、PSSP 化膿性髄膜炎の患児と PNSP 化膿性髄膜炎の患児との間に相違はみられなかった。しかし、抗菌薬に対する感受性判明後の治療内容においては相違がみられた。最終的な治療として、PSSP の患児ではペニシリンの投与を受けた症例が多かった。PNSP の患児においては、その 70% が CTX もしくは CTRX と VCM の併用治療を受けていた。

また、化膿性髄膜炎の罹患期間、発熱期間、小児集中治療室 (Pediatric intensive care

unit、以下 PICU) の入室期間、神経学的後遺症の発現、聴力低下の発現について検討された結果、PICU の入室期間及び聴力低下の発現以外は、いずれの項目においてもペニシリン耐性度の高い PNSP 化膿性髄膜炎の患児の方が大きな値を示した。

PNSP による化膿性髄膜炎の患児において、VCM の empiric な投与の有無による抗菌薬投与の平均日数を比較すると、VCM を empiric に投与された患児は 12.0 日間で、投与されなかった患児は 18.5 日間であった。VCM の empiric な投与を受けた患児の方が、投与日数が短かった (P = 0.04 ; IMPACT center を因子とした分散分析)。また、同様に、入院期間においても、VCM を empiric に投与された患児は、投与されなかった患児よりも短期間であった (12.9 日 vs. 18.2 日、P = 0.06 ; 上記と同様)。

機構における審査の概要

1) 有効性について

本剤が有効であったと評価されている症例の中に、本剤投与終了後に抗菌化学療法が実施されている症例が含まれていたことから、本剤を有効と判断した根拠について機構は申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

呼吸器系の感染症の主たる原因菌は *S.pneumoniae*、*H.influenzae*、*M(B).catarrhalis*、*S.aureus* 等であり、これら原因菌の単独感染あるいは複数菌感染により肺炎等の呼吸器感染症が生じるとされている。VCM は、グラム陽性菌のみに強い抗菌力を発揮するグリコペプチド系抗菌薬であることから、感染にグラム陰性菌も関与している場合などには、本剤単独治療では、十分な効果が得られず、グラム陰性菌にも抗菌力を有する抗菌薬が併用されることが必要となる。また、今回実施された臨床試験開始時には、その起炎性は否定されたものの複数の菌種が検出された症例においては、本剤投与により PRSP が消失した後に、グラム陰性菌が優位となり、本剤投与途中から *H.influenzae*、*M(B).catarrhalis* による感染症が関与した可能性があると考えられる。

機構は、各症例の経過についても精査した上で、申請者の回答を概ね了承した。

また、今回の申請に際し実施された小児を対象とした臨床試験において、中耳炎を合併する症例が含まれており、これらに対し、鼓室切開、点耳用抗菌薬の併用が実施されていたことから、これらの処置等が本剤の有効性評価に影響する可能性はないか、機構は申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

小児科領域臨床試験における有効性評価対象例 5 例中 3 例で鼓膜切開が行われており、この処置が解熱効果をもたらす可能性があることは否定できない。しかし、肺炎の臨床効果は体温以外に肺炎のエピソードを反映していると考えられる胸部 X 線写真、咳嗽及び胸部ラ音などの臨床症状・所見を総合的に判断することにより評価されたことから、全身投

与である本剤の薬効評価に影響を与える可能性は少なく、本剤の評価は可能であると考えられる。また、1例においてオフロキサシン点耳液が投与されたが、点耳用抗菌薬は局所投与であることから、全身の炎症所見を示す肺炎の症状の改善には影響を与えないと考える。

機構は、申請者の見解について、下記のように考える。

低年齢小児の PRSP 肺炎は、中耳炎に続発するものが多いとされている。耳管の解剖学的相違などからも成人に比較し、中耳炎と肺炎は密接に関連しているものと考えられる。鼓膜切開・抗菌薬点耳が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は完全には否定できない。しかし、鼓膜切開・抗菌薬点耳併用症例が非併用症例の間で臨床効果に差は認められず、また、鼓室切開を実施不可とするプロトコールにすることは倫理的に問題があること、胸部X線写真等に及ぼす影響は比較的小さいと思われることから、申請者の見解を了承した。

2) 効能・効果の妥当性について

臨床試験において有効性・安全性が検討されたのは肺炎のみであるにもかかわらず、敗血症、及び化膿性髄膜炎に対し、本剤の効能・効果として申請した根拠について機構は申請者に見解を求めた。

申請者は下記の通り回答した。

今回の臨床試験を計画するにあたっては、的確に薬効評価を行うために本剤単独投与のプロトコールと設定した。しかし、敗血症や化膿性髄膜炎は致死的な疾患であり、抗菌薬の単剤治療は患者の予後を左右する可能性があるため、プロトコールに従い画一的な処置が求められる治験への組み入れには治験責任医師、治験分担医師も慎重にならざるを得ず、評価対象例を1例も集積することが出来なかった。従って、今回実施した臨床試験の結果からは、敗血症及び化膿性髄膜炎に対する有効性が検証できたとは言えないが、以下に述べるように、PRSP による敗血症及び化膿性髄膜炎に対する本剤の治療効果は、国内外の文献情報、並びに、国内外の治療指針、ガイドライン等から確立されたものとなっており、医療上の必要性を考慮すれば敗血症及び化膿性髄膜炎についても適応症に加えるべきであると考え、申請を行った。

- ・ 米国小児科学会、英国感染症学会等により PRSP が起炎菌と疑われる敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎などの重症の全身性感染症に対しては、VCM を治療の選択肢として用いることが推奨されていること
- ・ 日本感染症学会・日本化学療法学会の「抗菌薬使用の手引き」に記載があるように、本邦においても、実際に医療の現場では、PRSP 感染症が疑われた場合には、これらの治療ガイドラインに従って、VCM が適応外使用で用いられていること
- ・ 申請時に参考資料として提出した適応外使用例や文献報告例を検討した結果、PRSP による敗血症及び化膿性髄膜炎と診断された場合には、VCM が投与され、良好な成績がみられていること
- ・ VCM の脳脊髄液中への移行性について文献報告をもとに検討したところ、ウサギ髄膜炎モデル及び髄膜炎患者では VCM の脳脊髄液中への良好な移行性が確認され、また、脳脊髄液中 VCM 濃度は肺炎球菌の MBC を超える濃度が維持されていたこと

機構は、申請者の回答に対し、以下のとおり考えた。

PRSP による化膿性髄膜炎や敗血症の発症率は低いことから、臨床試験においてその有効性検証が実施できなかったことは理解しうると考える。しかし、これらの疾患は重篤であり、早期に適切かつ強力な治療が必要とされることは周知の事実である。肺炎球菌性化膿性髄膜炎に対しては、カルバペネム系薬や CTX、CTRX などの抗菌薬により治療がなされていることが報告されている（佐藤吉壮他、第 78 回日本感染症学会総会）が、 β -ラクタム系薬にアレルギーを有する症例では使用できない、PRSP が起炎菌である場合には治療に難渋する等の問題点が指摘されている。本剤は、海外の学会においても PRSP 感染症にその使用が推奨されていること、国内外の既存文献などにより本剤の髄液中移行性が報告されており、その濃度は国内外で分離されている PRSP の MIC を上回るものであることなどから、PRSP による化膿性髄膜炎ならびに敗血症に対して本剤はその有効性は期待できる。

3) 本剤の臨床的位置づけについて

申請された PRSP 感染症治療における本剤の臨床的位置づけについて、機構は申請者に見解を求めた。

これに対し、申請者は以下のとおり回答した。

本邦及び海外では、PRSP による肺炎の場合、通常、経口の β -ラクタム系薬又はフルオロキノロン系薬が第一選択とされ、重症例の場合にはこれらの注射剤が用いられており、VCM はこれらの薬剤に効果がみられない場合に使用されている。米国のガイドラインにおいては、「VCM を empiric 治療として使用することは制限するべきであり、他の抗菌薬で効果が見られない高度耐性肺炎球菌の場合に VCM を使用すべきである。初期治療に使用する場合は、 β -ラクタム系薬等にアレルギーのある重症の肺炎球菌性肺炎の場合に限る。」とされている。以上より、肺炎の場合、本剤は他剤無効の PRSP による肺炎もしくは、 β -ラクタム系薬にアレルギーである場合に限って使用するべきであると考えます。

一方、化膿性髄膜炎及び敗血症では、治療の遅れが患者の予後を左右することから、迅速診断により肺炎球菌感染症が疑われる場合や、これまでの治療経過や患者が居住する地域での耐性菌の出現状況からペニシリン耐性肺炎球菌による感染の可能性が高い場合には、empiric 治療として他の抗菌薬と VCM が併用投与され、この治療と併行して PRSP 感染症の確定診断が行われている事実を踏まえ、化膿性髄膜炎及び敗血症に対しては、治療としてバンコマイシンが使用されることは、やむをえない処置であると考えます。ただし、この場合にあっても、empiric 治療と併行して行う感受性試験の結果により VCM の使用は制限されるべきであると考えます。

機構は、申請者の回答に対し、以下のよう考える。

VCM は MRSA に優れた抗菌力を有し、耐性菌が出現し難い抗菌薬とされて来たが、昨今、VCM に低感受性の MRSA の報告などがあり、全世界的にその使用については慎重を期すべきとの動向となっている。PSSP 感染症に対しては、ペニシリン系薬など優れた抗菌力を有する薬剤が存在することから、その使用は可能な限り PRSP 感染症に限定すべきであると考えます。

3 . 承認審査資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

旧医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に治験実施計画書からの逸脱等が認められたものの、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

旧医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構により GCP 実地調査が行われた結果、治験実施計画書からの逸脱（検査時期、除外対象薬剤の投与）及びモニタリング実施体制等について指摘されているものの、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと機構は判断した。

4 . 総合評価

機構は、今回実施された臨床試験と既存の文献報告などにより、PRSP 肺炎・敗血症・化膿性髄膜炎に対する本剤の有効性は確認できるものと考え。また、安全性については、投与量も既承認と同一であり、臨床試験や文献報告においてもそのプロファイルなど大きく異なる可能性は示唆されていないことから、既承認の効能・効果における安全性と大きく異なるものではないと推察される。しかし、敗血症や化膿性髄膜炎においては、他の抗菌薬との併用やステロイド薬などの併用が想定されることから、これらの薬剤との併用時の安全性については、更に情報収集する必要があると考える。

審査報告（２）

平成 16 年 8 月 13 日作成

１．申請品目

[販 売 名] 塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g
[一 般 名] 塩酸バンコマイシン
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 3 月 31 日

２．審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（１）をもとに、本剤の有効性・安全性について専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 有効性について

今般実施された臨床試験成績や既存の文献報告などを基に、PRSPによる敗血症、化膿性髄膜炎、肺炎に対し、本剤が有効であると判断することの妥当性について、機構は専門委員に意見を求めた。

専門委員から以下の意見が述べられた。

実施された臨床試験において、本剤のPRSPによる敗血症、化膿性髄膜炎及び肺炎に対する有効性の確認は十分にはなされていないと考える。しかし、PRSPによる敗血症や化膿性髄膜炎の発症頻度は低いことから、臨床試験において十分な症例数が収集できなかったことは理解可能であり、臨床試験成績を補完する位置づけとして提出された文献報告などにより、その有効性は確認できるものとする。敗血症、化膿性髄膜炎とも生命を脅かす感染症であり、早期より有効かつ強力な治療が必要とされている。現在は、ニューキノロン系抗菌薬やβ-ラクタム系薬の静脈内投与による治療が行われているが、β-ラクタム系薬の感受性は低下していること、小児ではニューキノロン系抗菌薬の静脈内投与による治療が出来ないこと、ニューキノロン系抗菌薬やβ-ラクタム系薬にアレルギーを持つ患者がいることなどの問題点から、更なる選択肢が必要とされている。本剤が承認されれば、新たな選択肢の一つとなり得る。

また、別の専門委員からは、次の意見が述べられた。

肺炎については、敗血症や化膿性髄膜炎とは状況が異なることから、慎重に検討すべきである。PRSPの定義をMIC 2μg/mL以上とした場合、肺炎球菌性肺炎の30%近くがPRSP肺炎となるが、成人に対しては、ケトライド系経口抗菌薬やニューキノロン系抗菌薬が使用可能であり、現在、これらの薬剤により十分な治療効果が得られ、治療に難渋する事例は少ない。したがって、PRSP肺炎に対する本剤の使用は、アレルギーなど

の理由によりこれらの薬剤が使用できない症例や、これらの薬剤で十分な臨床効果が得られなかった症例に限定すべきである。

機構では、これらの専門委員の意見を踏まえ、PRSPによる敗血症、化膿性髄膜炎、肺炎の3疾患に対する本剤の有効性は確認できると判断するものの、肺炎については、アレルギーなどの理由により他剤が使用できない患者に限定し、またその旨が明確となるよう添付文書(案)を整備するよう申請者に指示した(3)適正使用について参照)。

申請者はこれを了承した。

2) 安全性について

機構は安全性に関して、下記の通り検討した。

今般実施された臨床試験においては、収集された症例が著しく少ないため、本剤の安全性評価は困難であった。しかし、本剤は、本邦においては、MRSA感染症患者に対し10年来使用されており、MRSA患者において安全性に関する大きな問題は示唆されていないこと、今回申請された敗血症、化膿性髄膜炎、肺炎はいずれもMRSA感染症として承認されている感染症であり、起炎菌は異なるものの併用薬剤に関する情報等もある程度評価可能であると機構は考えた。

併用薬剤に関する本剤の既承認の効能・効果の市販後調査における安全性情報としては、下記のものが見られている。

併用薬剤の有無別の副作用発現率は、併用薬有群15.1%(314/2,079例)、併用薬無群9.7%(90/930例)であり、併用薬有群で副作用発現率が高かったことから、併用薬の内訳別に検討したところ、キノロン系抗菌薬26.3%(15/57例)、アミノグリコシド系抗菌薬22.7%(53/234例)、循環器用剤20.3%(79/390例)において副作用発現率が高い傾向が認められた。発現した副作用の種類は、いずれの併用薬においても、泌尿器系障害、肝臓・胆管系障害、白血球・網内系障害が多い傾向が認められている。

これらの状況から、PRSPによる敗血症、化膿性髄膜炎、肺炎患者における本剤の安全性については、市販後調査として情報収集すべきであると機構は考え、この点について専門委員の意見を求めた。

専門委員より、機構の考えは支持された。

3) 適正使用の推進について

本剤は、今回申請されたPRSPに対する敗血症、化膿性髄膜炎、肺炎に対し、有効であると機構は判断する。しかし、本剤は、MRSAや*C.difficile*といった他剤が効きにくい菌種に対しても効果が期待できる薬剤であり、これらの菌種の耐性化を来たさぬよう慎重な使用が必要である。従前、本剤は、耐性菌が生じにくいとされてきたが、本剤耐性腸球菌(VRE、Vancomycin Resistant *Enterococci*)、本剤低感受性/耐性MRSA(VISA、Vancomycin intermediate *S.aureus* / VRSA、Vancomycin Resistant

S.aureus)が問題となって来ており、その対策については全世界的な検討がなされている ([Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee \(HICPAC\)](#) 、 September 22, 1995 / 44(RR12);1-1)。

機構は、PRSPによる敗血症、化膿性髄膜炎、肺炎に対しても、MRSA感染症同様、その使用は必要最低限に絞られるべきであると考えたことから、どのような対象に限定すべきかについて専門委員に意見を求めた。

専門委員より以下の意見が述べられた。

成人の肺炎については、有効性が期待できる既存薬が存在していることから、他剤が無効であった症例を対象とすべきである。敗血症、化膿性髄膜炎については、その重篤性から、他剤による効果確認を行う時間的余裕がない場合が多いが、これらの疾患においても、抗原検査やグラム染色の結果、抗菌薬服用歴や生活歴（集団保育を受けている年少小児など）などから、PRSPが起炎菌であることが強く疑われる症例に限定して使用すべきである。

機構は、これらの意見並びに既存の耐性菌感染症治療薬の添付文書を踏まえて、下記のとおり、申請者に指示を行った。

- ・ 「警告」欄を設け、『本剤の耐性菌の発現を防ぐため、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞、＜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。』の記載を行うこと。
- ・ 「効能・効果に関連する使用上の注意」欄に『PRSP肺炎の場合には、アレルギー、薬剤感受性など他剤による効果が期待できない場合にのみ使用すること。』
- ・ 「用法・用量に関連する使用上の注意」に耐性菌の発現防止の観点から、下記3点の記載を行うこと。
 - 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（耐性）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。

申請者は、これを了承した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、機構は、本剤にペニシリン耐性肺炎球菌による敗血症、化膿性髄膜炎、肺炎を追加承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は6年とすることが適切であると判断する。原体及び製剤は毒薬・劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しないと判断した。

4 . 審査報告(1)の訂正

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
水項、1行目	<u>18</u> 報	<u>15</u> 報
水項 18) マウス肺炎モデルにおける検討	マウス肺炎モデルにおける検討(参考資料 参ホ-9)	マウス肺炎モデルにおける検討
へ項 動物における成績 2)PCG 及び CYRX 耐性 <i>S.pneumoniae</i> 感染ウサギ髄 膜炎モデル(1) 4行目	脳脊髄液中移行率は <u>5.2</u> ...	脳脊髄液中移行率は <u>2.5</u> ...
へ項 動物における成績 3)PCG 及び CYRX 耐性 <i>S.pneumoniae</i> 感染ウサギ髄 膜炎モデル(1) 10~11行目	デキサメタゾン併用時の 20.1%に 対し非併用時は 14.3%と...	デキサメタゾン非併用時の 20.1% に対し併用時は 14.3%と...
ト項 臨床試験に関する資 料、3行目	文献報告として <u>4</u> 報...	文献報告として <u>15</u> 報...
ト項 <国内において実施さ れた臨床試験>1)小児科領域 におけるペニシリン耐性肺炎 球菌感染症(化膿性髄膜炎・ 敗血症・肺炎)に対する第 相臨床試験(添付資料ト-1) 18行目	その値はいずれも <u>0.25</u> µg/mL であ った。	その値はいずれも <u>0.5</u> µg/mL であ った。