

再審査報告書

平成 28 年 1 月 27 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g
有 効 成 分 名	バンコマイシン塩酸塩
申 請 者 名	塩野義製薬株式会社
承 認 の 効 能 効 果	<p>1. <適応菌種> バンコマイシンに感性のメチシリン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・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、腹膜炎、化膿性髄膜炎</p> <p>2. <適応菌種> バンコマイシンに感性のメチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、腹膜炎、化膿性髄膜炎</p> <p>3. <適応菌種> <u>バンコマイシンに感性のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)</u> <適応症> <u>敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎</u></p> <p>4. MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症</p>
承認の用法・用量	<p>通常、成人にはバンコマイシン塩酸塩として 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。</p> <p>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p>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。</p> <p>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p>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。</p> <p>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 カ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。</p>
承 認 年 月 日	<p>1. 平成 7 年 6 月 1 日</p> <p>2. 及び 4. 平成 26 年 5 月 23 日</p> <p><u>3. 平成 16 年 10 月 22 日</u></p>
再 審 査 期 間	<p>1. 6 年</p> <p>2. 及び 4. なし</p>

	<u>3. 10年</u>
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・当初、塙野義製薬株式会社が「塙酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g」の輸入承認申請を行い、平成 3 年 10 月 4 日に承認された。その後、平成 7 年 6 月 1 日に日本イーライリリー株式会社へ承継され、製造承認に切り替えられた。さらに、平成 20 年 4 月 30 日に、同承認が塙野義製薬株式会社に承継された。 ・1. については、既に再審査が終了している（平成 11 年 3 月 3 日付け再審査結果通知）。なお、3. の承認時（平成 16 年 10 月 22 日）に、1. の適応菌種が「バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）」に変更された。 ・4. については、平成 26 年 5 月 23 日に承認¹⁾された。その際、再審査期間は付与されていない。 ・平成 9 年 10 月 13 日に塙酸バンコマイシンのキット製剤が承認されたが、その後、同キット製剤は販売中止され、平成 25 年 7 月 18 日に承認整理された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用実態下での塙酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g（以下、「本剤」）のバンコマイシンに感性のペニシリン耐性肺炎球菌²⁾（以下、「PRSP」）による敗血症、肺炎及び化膿性髄膜炎に対する有効性（臨床評価及び細菌学的評価）及び安全性の確認を目的として、平成 17 年 9 月 1 日から平成 20 年 10 月 31 日までの期間に、特定使用成績調査が実施され、18 例の症例が収集された。承認当時、PRSP 感染症はまれな疾患であり、本剤が納入された全施設を対象とした調査は困難と考えられたため、PRSP を含む肺炎球菌による化膿性髄膜炎について疫学的調査の実績がある「化膿性髄膜炎・全国サーベイランス研究班（参加施設：275 施設、班長：砂川慶介）」の協力の下、PRSP 感染症に本剤が投与された患者を対象として、後向き調査が実施された。同研究班に参加していない施設から PRSP 感染症への本剤投与に関する情報を入手した場合についても、同様に調査が行われた。

使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

また、本剤には以下の承認条件が付与されている。

[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。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

¹⁾ 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 10 月 18 日付け薬食審査発 1018 第 1 号）に基づき、承認事項一部変更承認申請（公知申請）がなされ、承認された。

²⁾ 肺炎球菌に対するペニシリン G の最小発育阻止濃度（MIC）が $\leq 0.06\mu\text{g}/\text{mL}$ で感性、 $0.12\sim 1\mu\text{g}/\text{mL}$ で低感受性、 $\geq 2.0\mu\text{g}/\text{mL}$ で耐性 [Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI 基準 (M100-S19) による分類]

安全性解析対象症例は、収集された 18 例から調査期間外登録症例 1 例を除いた 17 例（敗血症 3 例、肺炎 2 例、化膿性髄膜炎 12 例）とされた。

発現した副作用は 5 例 8 件であり、副作用発現症例の安全性解析対象症例全体に占める割合（以下、「副作用発現割合」）は 29.4%（5/17 例）であった。発現した副作用の内訳は、汎血球減少症、感覚鈍麻、両耳難聴、肝機能異常、紅斑、紅斑性皮疹、中毒性皮疹及び好中球数減少各 1 件であった。添付文書から予測できない（以下、「未知」）重篤副作用は感覚鈍麻 1 件であったが、投与中止により回復している。なお、安全性解析対象除外症例において、副作用は認められなかった。

特別な背景を有する患者については、小児（15 歳未満）9 例、高齢者 3 例が収集され、小児 1 例に非重篤な紅斑が発現したが、転帰は回復であった。高齢者においては、副作用は認められなかった。

申請者は、特定使用成績調査における本剤の安全性について、以下のとおり説明している。

特定使用成績調査における副作用発現割合 29.4%（5/17 例）は、本剤の承認時までに実施された国内第Ⅲ相試験³⁾の副作用発現割合 28.6%（4/14 例）とほぼ同程度であり、早急な対応が必要であると考えられる事象は認められなかった。特別な背景を有する患者においても、新たな措置が必要となる事象はなかった。

なお、上記の特定使用成績調査以外に、適応菌種の異なる MRSA 感染症高齢患者の腎機能異常に関する製造販売後調査を、平成 12 年 4 月 1 日から平成 16 年 3 月 31 日までの期間に連続調査方式にて実施し、安全性評価対象症例として 1,655 例を収集した。高齢者の全副作用発現割合は 19.7%（326/1655 例）であり、器官別大分類別の泌尿器系障害副作用発現割合は 13.8%（228/1655 例）であった。その内訳は、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、腎機能異常等であったが、高齢者への投与については、本剤の添付文書において既に注意喚起されており、特段新たな対応が必要と考えられる事項はなかった。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段の問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査に基づく本剤の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

2-2 有効性

有効性について、臨床効果は、「著効」、「有効」、「無効」及び「判定不明」の 3 段階 4 区分で調査担当医師により評価され、有効率は、臨床効果評価対象症例に占める「著効」及び「有効」症例の割合と定義された。解析対象症例は、収集された 18 例から調査期間外症例 1 例、適応外（原因菌がペニシリン低感受性肺炎球菌²⁾）1 例及び臨床効果判定不能 1 例の計 3 例を除く、15 例が臨床効果評価対象症例とされ、「著効」7 例、「有効」8 例であり、有効率は 100%（15/15 例）であった。

細菌学的効果については、「消失」、「減少」、「不变」及び「不明」の 3 段階 4 区分で調査担当医師により評価され、消失率は、細菌学的効果評価対象症例に占める「消失」となった症例の割合と定義された。解析対象症例は、収集された 18 例から調査期間外症例 1 例、適応外（原因菌がペニシリン低感受性肺炎球菌）1 例及び細菌学的効果が不明 6 例の計 8 例を除く、10 例が細菌学的効果評価対象症例とされ、10 例全てが「消失」であり、消失率は 100%（10/10 例）であった。

³⁾ 小児科領域及び内科領域で化膿性髄膜炎、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とした多施設共同非盲検試験。発現した副作用は、多形紅斑、下痢、レッドネック症候群、舌のしづれ及び発熱各 1 件（いずれも非重篤）であった。

申請者は、特定使用成績調査における本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

特定使用成績調査において、臨床効果における有効率及び細菌学的効果における消失率は、いずれも100%であり、本剤の有効性について、特段の問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、特別使用成績調査に基づく本剤の有効性について、現時点での有効性を否定する情報は認められていないと考える。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構へ報告された重篤な副作用は239例316件（外国症例を除く）【特定使用成績から2例5件、自発報告（文献・学会報告含む）から237例311件】であり、感染症報告はなかった。既知重篤副作用は202例230件であり、主な副作用は、急性腎不全及び腎機能障害各18件、血小板数減少16件、汎血球減少症及び発熱各11件であった。

また、未知副作用は81例127件であり、このうち、未知重篤副作用は55例86件であった。主な未知重篤副作用は、腎機能障害関連5件（腎不全2例2件、慢性腎不全、急性腎不全、腎機能障害各1例1件）、好酸球数増加と全身症状を伴う薬物反応5件、敗血症及び播種性血管内凝固各4件、好酸球増加症、間質性肺疾患及び中毒性表皮壊死融解症各3件であった。このうち、腎機能障害関連副作用、中毒性表皮壊死融解症は添付文書の重大な副作用の項において既に注意喚起されているが、致死的転帰は予測できないとして未知副作用として報告されている。好酸球増加症についても、添付文書のその他の副作用の項において関連記載が既に注意喚起されているが、著しい好酸球数増加が認められた症例であったため、未知副作用と判断され報告されている。

転帰死亡症例は、12例18件であり、主なものは、腎機能障害関連5例5件（腎不全2例2件、慢性腎不全、急性腎不全、腎機能障害各1例1件）、中毒性表皮壊死融解症3例3件、敗血症3例3件であった。

死亡症例について、申請者は以下のとおり説明している。

腎機能障害関連の死亡例については、本剤投与前からネフローゼ症候群を有するが、慢性播種性ヒストプラズマ症に対しアムホテリンBが長期投与されていた症例や、ステージ4の膵臓癌患者で、本剤投与前から全身状態が不良であった症例等、本剤以外の要因も副作用発現及び死因として考えられる症例であった。また、中毒性皮膚壊死融解症の死亡例については、本事象が患者の状態悪化に関与した可能性は否定できないが、重症熱傷患者であったことや、既に敗血症を発現していた等、患者要因に基づく死亡であった可能性も考えられた。その他の死亡症例の副作用についても、詳細情報が得られないものや原疾患、併用薬又は合併症の影響も考えられ、死因と副作用との関連性を明確に評価できるものはなかった。

申請者は、再審査期間中に報告された副作用の発現状況を踏まえ、本剤の安全対策について、以下のとおり説明している。

未知重篤副作用として報告数の多かった「好酸球数増加と全身症状を伴う薬物反応」については、薬剤性過敏症症候群の疑いが強い症例があったことから、再審査期間満了時（平成26年10月21日）に添付文書の「重大な副作用」の項に「薬剤性過敏症症候群」として追記した。このほか、転帰死亡の為

に未知重篤と判断され報告されているものや非重篤も含め報告された未知の副作用及び死亡症例については、原疾患、併用薬、合併症の影響又は情報不足のため、本剤との因果関係が明確と判断できる症例はなく、既知重篤副作用についても発生傾向等に変化は認められていないことから、現時点で特に新たな対応は必要ないと考えた。今後も、引き続き関連情報について収集し適切に対応する。

機構は申請者の説明を了承し、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断する。

4. 相互作用

再審査期間中に、他剤との相互作用による副作用発現を疑われた報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 27 年 11 月時点で、海外ではカナダ、米国等の 105 カ国で承認されている。再審査期間中に、国内外において緊急安全性情報、回収、出荷停止等の重大な措置に該当する報告はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に、機構へ報告された研究報告は 33 件であり、このうち 26 件がバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA) 、バンコマイシン低感受性黄色ブドウ球菌 (VISA) 及びバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) に関する報告、1 件が米国臨床検査標準委員会 (Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI) の黄色ブドウ球菌に対するバンコマイシンの最小発育阻止濃度のブレイクポイントの変更 (感性: MIC 2 μ g/mL 以下、中等度耐性 : MIC 4-8 μ g/mL、耐性 : MIC 16 μ g/mL 以上) についての報告、残りの 6 件が耐性菌以外の報告であった。

申請者は、これらの研究報告について、以下のとおり説明している。

耐性菌に関する報告については、本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、添付文書の警告、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等において、適正使用について注意喚起している。また、文献報告や薬剤感受性サーベイランス、医療機関の依頼による感受性測定等から、本剤に対する耐性化の情報を収集し、それらに基づく適正使用情報について医療機関への提供を継続して行っており、国内において本剤に対する耐性菌の著しい増加傾向は認められていないことから、現時点で更なる安全確保措置を講じる必要はないと考え、引き続き今後も情報の収集に努め、適切に対応する。

また、耐性菌以外の報告について、1 件目は、米国の 1 施設において、抗菌薬投与とカンジダ血症の発現に関する後向き調査の結果、本剤投与がカンジダ血症の発現の危険因子として示唆されたという報告であった。本報告は、1 施設からの報告であり、当該施設での抗菌薬の使用指針や、他剤の併用状況等は不明である。カンジダ血症は、患者の基礎疾患、治療行為等に伴い発現することがあり、抗菌薬の使用により菌交代現象が生じる可能性もあることから、本報告のみに基づき、本剤投与がカンジダ血症発現の要因として断定できないと考える。

2 件目は、本剤投与と血小板数減少の発現に関する報告であった。血小板数減少については、本剤の添付文書の重大な副作用の項において既に注意喚起しており、国内において発生傾向が変化している状況ではないことから、現時点で特段の対応は不要と考えるが、今後も情報の収集に努め、適切に対応する。

残り 4 件は、いずれも本剤投与と腎毒性について又は本剤と腎毒性のある薬剤との併用についての報告である。腎毒性については、本剤の添付文書の重大な副作用、重要な基本的注意、相互作用の項等において既に注意喚起しており、国内において発生傾向が変化している状況ではないことから、現時点で特段の対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、適切に対応する。

機構は申請者の説明を了承し、研究報告について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないないと判断する。

7. 承認条件

本剤には以下の承認条件が付与されている。

[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。

申請者は、承認条件への対応について、以下のとおり説明している。

承認条件 1 への対応として、PRSP 感染症の再審査期間中においては、全国 15～17 施設から臨床分離株を収集した *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属及び *C. difficile* について、平成 16 年度から約 2 年ごとに計 6 回感受性測定⁴⁾を行った。各菌種における薬剤耐性の判定は各年度の CLSI の判定基準に準じて行った。同様に、医療機関からの依頼により本剤に対する耐性の可能性が疑われたものについても感受性測定を行った。結果は、平成 24 年度試験株（1,082 株）のうち、バンコマイシンに対して低感受性（MIC : 4 μ g/mL）を示す MRSA 1 株が検出された。また、26 年度の試験菌株（916 株）のうち、バンコマイシンに対して低感受性（MIC : 8 μ g/mL）を示す MRCNS 1 株が検出されたが、耐性株は検出されなかった。その他の年度においては、低感受性及び耐性株は検出されなかった。また、医療機関からの依頼による感受性測定の結果は、平成 21 年度に *S. capititis* 6 株を入手し、うち 5 株にバンコマイシン低感受性（MIC : 8 μ g/mL）が認められた。平成 22 年度には *S. aureus* 3 株を入手し、うち 3 株全てにバンコマイシン低感受性（MIC : 4 μ g/mL）が認められた。その他の年度においては、低感受性及び耐性を示す株は検出されなかった。なお、PRSP 感染症についても、低感受性及び耐性を示す結果は示されなかった。

以上より、低感受性株の報告はあるものの耐性株の増加は認められておらず、文献情報等からもバンコマイシン耐性菌の著しい増加といった発生傾向の変化の報告はないことから、現時点では新たな対応はとらず、今後も引き続き適応菌種を限定し本剤の適正使用の確保と耐性菌発現防止のための措置を継続する。承認条件 2 への対応として、上記の耐性についての結果や本剤のインタビューフォーム及び抗 MRSA 薬の使用についての文献等を本剤が納入されている施設へ情報提供している。承認条件 3 への対応としては、承認条件 1 及び 2 の対応結果について、安全性定期報告書の提出時期に併せて報告を行っている。

⁴⁾ MIC 測定は、CLSI 標準法に基づく微量液体希釈法及び寒天平板希釈法にて測定された。

機構は、承認条件への対応について、以下のように考える。

承認条件 1 については、特定使用成績調査及び感受性測定が行われたこと、承認条件 2 については、感受性測定結果等が納入施設に情報提供されたこと、承認条件 3 については安全性定期報告に準じた報告書が年 1 回厚生労働省に報告されたことを確認し、承認時に付された承認条件は対応されたものと考える。

ただし、バンコマイシンは、現在も他剤に耐性のグラム陽性球菌等を原因菌とする感染症に対する治療薬として重要な位置付けの薬剤であり、今後も、バンコマイシン製剤の適正使用によりバンコマイシンに対する耐性菌の出現を抑制する必要がある。このため、上記の承認条件 1、2 及び 3 については、今後も継続することが適切である。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでにいずれにも該当しない）と判断した。

以上