

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

グリコペプチド系抗生物質製剤

日本薬局方 注射用**バンコマイシン**塩酸塩

塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g

Vancomycin Hydrochloride For Intravenous Drip Infusion

剤形	注射剤（凍結乾燥）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中 日局バンコマイシン塩酸塩0.5g（力価）
一般名	和名：バンコマイシン塩酸塩（JAN） 洋名：Vancomycin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年4月 1日（承継による） 薬価基準収載年月日：2021年4月21日（製造販売承認の承継による保険請求上の名称変更） 販売開始年月日：1991年11月29日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：大蔵製薬株式会社 販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2023 年 7 月改訂（第 1 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
3. 製品の製剤学的特性	2	9. 溶出性	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特 殊な容器・包装に関する情報	10
(1) 承認条件	2	(2) 包装	11
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	11
6. RMP の概要	2	(4) 容器の材質	11
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	11
1. 販売名	3	12. その他	11
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	12
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	12
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	12
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	13
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	13
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	13
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	14
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	14
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(2) 臨床薬理試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(3) 用量反応探索試験	14
III. 有効成分に関する項目	5	(4) 検証的試験	14
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	15
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	15
(2) 溶解性	5	(7) その他	22
(3) 吸湿性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	27
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27
(5) 酸塩基解離定数	5	2. 薬理作用	27
(6) 分配係数	5	(1) 作用部位・作用機序	27
(7) その他の主な示性値	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(3) 作用発現時間・持続時間	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII. 薬物動態に関する項目	33
IV. 製剤に関する項目	7	1. 血中濃度の推移	33
1. 剤形	7	(1) 治療上有効な血中濃度	33
(1) 剤形の区別	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	33
(2) 製剤の外観及び性状	7	(3) 中毒域	34
(3) 識別コード	7	(4) 食事・併用薬の影響	34
(4) 製剤の物性	7	2. 薬物速度論的パラメータ	34
(5) その他	7	(1) 解析方法	34
2. 製剤の組成	7	(2) 吸収速度定数	34
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	7	(3) 消失速度定数	34
(2) 電解質等の濃度	7	(4) クリアランス	34
(3) 熱量	7	(5) 分布容積	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) その他	34
4. 力価	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(1) 解析方法	34
		(2) パラメータ変動要因	35

4. 吸収	35	2. 毒性試験.....	53
5. 分布	35	(1) 単回投与毒性試験.....	53
(1) 血液－脳関門通過性	35	(2) 反復投与毒性試験.....	53
(2) 血液－胎盤関門通過性	35	(3) 遺伝毒性試験.....	54
(3) 乳汁への移行性	35	(4) がん原性試験.....	54
(4) 髄液への移行性	35	(5) 生殖発生毒性試験.....	54
(5) その他の組織への移行性.....	36	(6) 局所刺激性試験.....	54
(6) 血漿蛋白結合率	38	(7) その他の特殊毒性.....	54
6. 代謝	39	X. 管理的事項に関する項目.....	56
(1) 代謝部位及び代謝経路	39	1. 規制区分.....	56
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分		2. 有効期間.....	56
子種、寄与率	39	3. 包装状態での貯法.....	56
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	39	4. 取扱い上の注意.....	56
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存		5. 患者向け資材.....	56
在比率	39	6. 同一成分・同効薬.....	56
7. 排泄	39	7. 国際誕生年月日.....	56
8. トランスポーターに関する情報.....	40	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基	
9. 透析等による除去率	40	準収載年月日、販売開始年月日.....	56
10. 特定の背景を有する患者.....	40	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加	
11. その他	42	等の年月日及びその内容.....	57
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目...	43	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ	
1. 警告内容とその理由	43	の内容.....	57
2. 禁忌内容とその理由	43	11. 再審査期間.....	57
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	43	12. 投薬期間制限に関する情報.....	57
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	43	13. 各種コード.....	57
5. 重要な基本的注意とその理由.....	43	14. 保険給付上の注意.....	57
6. 特定の背景を有する患者に関する注意...	43	XI. 文献.....	58
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	44	1. 引用文献.....	58
(2) 腎機能障害患者	44	2. その他の参考文献.....	59
(3) 肝機能障害患者	44	XII. 参考資料.....	60
(4) 生殖能を有する者	44	1. 主な外国での発売状況.....	60
(5) 妊婦	44	2. 海外における臨床支援情報.....	60
(6) 授乳婦	45	XIII. 備考	62
(7) 小児等	45	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
(8) 高齢者	45	あたったの参考情報.....	62
7. 相互作用	45	(1) 粉砕.....	62
(1) 併用禁忌とその理由	45	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ	
(2) 併用注意とその理由	45	の通過性.....	62
8. 副作用	46	2. その他の関連資料.....	62
(1) 重大な副作用と初期症状.....	46		
(2) その他の副作用	47		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	51		
10. 過量投与	51		
11. 適用上の注意	51		
12. その他の注意	52		
(1) 臨床使用に基づく情報	52		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	52		
IX. 非臨床試験に関する項目	53		
1. 薬理試験	53		
(1) 薬効薬理試験	53		
(2) 安全性薬理試験	53		
(3) その他の薬理試験	53		

略語表

略語	略語内容
ABPC	アンピシリン
Al-P	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CL	クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
CRP	C-反応性たん白
DIHS	薬剤性過敏症症候群
DLST	薬剤リンパ球刺激試験
ED ₅₀	50%有効量
FMOX	フロモキシフ
FPIA	蛍光偏光免疫測定法
GM	ゲンタマイシン
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
HHV-6	ヒトヘルペスウイルス 6 型
IgA	免疫グロブリン A
IgG	免疫グロブリン G
IPM/CS	イミペネム/シラスタチン
K ₁₂	中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度定数
K ₂₁	末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数
K _{el}	消失速度定数
LAP	ロイシンアミノペプチダーゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
MIC	最小発育阻止濃度
MINO	ミノマイシン
MPIPC	オキサシリン
MRCNS	メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
PCG	ベンジルペニシリン
PRSP	ペニシリン耐性菌
SI	刺激指数
T _{1/2}	消失半減期
TDM	治療薬物モニタリング
T _{max}	最高血中濃度到達時間
TOB	トブラマイシン
V	分布容積
V _c	中央コンパートメントにおける分布容積
VCM	バンコマイシン塩酸塩
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バンコマイシン塩酸塩（VCM）はアメリカ イーライリリー社が *Amycolatopsis orientalis*（旧名 *Streptomyces orientalis*）から分離したグリコペプチド系抗生物質である。

本剤は、アメリカでは1958年「グラム陽性菌による感染症」に対して注射用製剤が承認され、その後1960年「黄色ブドウ球菌性大腸炎」、1980年「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」に対して経口用製剤が承認されている。

日本においては、1981年「骨髄移植時の消化管内殺菌」、1986年「クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎」に対して経口用製剤が承認されている。更にMRSA感染症に対する治療薬として、諸外国で使用されているVCM注射用製剤の輸入承認を1991年10月に受け、同年11月に発売した。その後、1995年6月日本イーライリリー株式会社が準承継し製造承認を取得したが、2008年4月には塩野義製薬株式会社が日本イーライリリー株式会社から製造販売承認を承継した。

1991年10月から1997年10月に、MRSA感染症患者を対象とした3009例の使用成績調査、4種類の特別調査（高齢者における用法・用量調査、血中濃度モニタリング：TDM調査、複数菌感染症に対する調査、感受性調査）を実施し、1997年12月再審査申請を行った。1999年3月、製造承認事項の一部を変更すれば、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。また、同法第79条第1項の規定により承認条件が付された。

なお、1994年10月、経口用製剤においてもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による感染性腸炎が効能・効果として追加承認されている。

1999年3月に「希少疾病用医薬品」の指定を受け、2003年3月に「ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）による敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎」の効能・効果追加のための一部変更承認申請を行った。2004年10月には、この一部変更承認申請に対する差替え願いと共に、2004年9月30日付「抗菌薬再評価結果に基づき適応菌種等の読替えが必要となる有効成分等の範囲及び取扱いについて（薬食審査発第0930006号）」に基づく従来のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に関する「効能・効果」の読替えに関する一部変更承認申請を併せて行った結果、それぞれ2004年10月に追加承認された。

2004年10月から2014年10月にPRSP感染症患者を対象とした17例の特定使用成績調査を実施し、2015年1月再審査申請を行った結果、2016年3月に医薬品、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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、学会等（一般社団法人日本感染症学会及び日本感染症教育研究会）から厚生労働省に対して適応追加の要望書が提出されたことを受け、厚生労働省が発出した開発要請（2010年12月13日）に基づき塩野義製薬株式会社が公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行った結果、2014年5月に「メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌（MRCNS）による敗血症、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」及び「MRSA又はMRCNS感染が疑われる発熱性好中球減少症」の効能・効果が追加承認された。

2021年4月、大蔵製薬株式会社が塩野義製薬株式会社より製造販売承認を承継し、発売した。

2. 製品の治療学的特性

- (1)細菌の細胞壁合成阻害作用等により殺菌的に作用する。〔*in vitro*〕（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）
- (2)メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対し、*in vitro*、*in vivo*（マウス）で抗菌力を示す。（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3)ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）及びメチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌（MRCNS）に対し、*in vitro*で抗菌力を示す。（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (4)*in vitro*継代培養試験において、MRSAに対するVCMの10代継代培養までのMIC上昇は2倍であった。（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (5)点滴静注で投与量に比例した血漿中濃度が得られ、健康成人における半減期は4～6時間であった。（「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (6)メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症での、承認時における一般臨床試験の有効性評価

対象例は 76 例であり、有効率は 89.5%（68 例）であった。また、他剤無効例に対する有効率は 90.8%（59 例/65 例）であった。

ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染症での、承認時における一般臨床試験の有効性評価対象例は小児肺炎 4 例、成人肺炎 1 例であり、有効性評価対象例 5 例中 4 例が有効であった。（「V. 5. (7) その他」の項参照）

(7) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症での、承認時における安全性評価対象例 107 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 33 例（30.8%）に認められた。

再審査終了時におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症での、安全性評価対象例 3009 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 404 例（13.43%）に認められた。

ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染症での、承認時における安全性評価対象例 14 例中、副作用は 4 例（29%）に認められた。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

再審査終了時におけるペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染症での、安全性評価対象例 17 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 5 例（29%）に認められた。

（「VIII. 8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照）

(8) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー、急性腎障害、間質性腎炎、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎、薬剤性過敏症症候群、第 8 脳神経障害、偽膜性大腸炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2025年2月現在）

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」を予定効能又は効果として1999年3月4日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定〔指定番号：（11薬A）第124号〕を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g

(2) 洋名

Vancomycin Hydrochloride For Intravenous Drip Infusion

(3) 名称の由来

一般名による

〔参 考〕一般名は vanquish [(ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌に) 打ち勝つ、征服する。] に由来するといわれている。

2．一般名

(1) 和名 (命名法)

バンコマイシン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

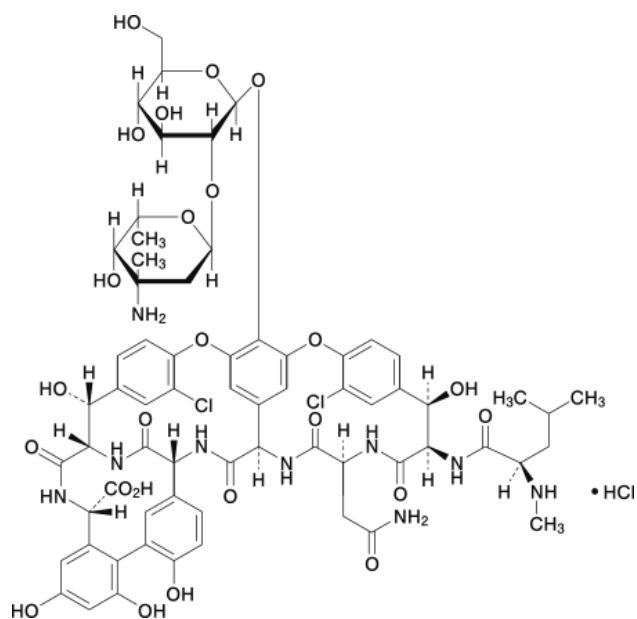
Vancomycin Hydrochloride (JAN)

Vancomycin (INN)

(3) ステム (stem)

-mycin: antibiotics, produced by Streptomyces strains¹⁾

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

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

分子量: 1485.71

5. 化学名（命名法）又は本質

(1*S*, 2*R*, 18*R*, 19*R*, 22*S*, 25*R*, 28*R*, 40*S*)-50-[3-Amino-2, 3, 6-trideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-*Lyxo*-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- 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-dioxo-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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：VCM

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、ホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

表Ⅲ-1 溶解性^{2, 3)}

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による溶解性の用語
水	2.9	溶けやすい
ホルムアミド	10 以上 30 未満*	やや溶けやすい
メタノール	100 以上 1000 未満*	溶けにくい
エタノール (95)	3300	極めて溶けにくい
アセトニトリル	10000 以上*	ほとんど溶けない

*：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

バンコマイシン塩酸塩は、室温・75%RH に 7 日間放置すると約 20%吸湿し、吸湿性を示す。また、室温・94%RH に 7 日間放置するとき約 28%吸湿するが、潮解しない²⁾。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：明確な融点を示さない。(120℃以上で徐々に着色し分解する。)

湊 均ほか：塩野義製薬製造部内報告（1980）

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pKa₁ = 2.9（カルボキシル基）

pKa₂ = 7.2、pKa₃ = 8.6（アミノ基）

pKa₄ = 9.6、pKa₅ = 10.5、pKa₆ = 11.7（フェノール性水酸基）

(6) 分配係数²⁾

表Ⅲ-2 分配係数

(測定温度 25℃)

pH	クロロホルム/緩衝液	pH	オクタノール/緩衝液	pH	酢酸エチル/緩衝液
2.08	0.00	2.07	0.00	2.40	0.00
4.04	0.00	3.92	0.00	4.04	0.03
6.08	0.00	6.02	0.00	6.03	0.05
8.15	0.00	7.98	0.02	7.75	0.06
10.32	0.00	10.19	0.05	10.09	0.00

(7) その他の主な示性値³⁾

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -30~-40°（脱水物に換算したもの、0.2g、水、20mL、100mm）

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (280nm) : 約 48

pH : 2.5～4.5 (0.25g/水 5mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品の加湿に対する変化は温度によって加速される。光に対しては安定である。

表Ⅲ-3 有効成分の安定性

試験区分		保存条件			保存期間	結果		
						性状	力価*	pH
長期保存試験		25℃	密栓	遮光	6 ヶ月	変化なし	101.2	3.4
苛酷試験	加湿	25℃	75%RH	遮光	6 ヶ月	変化なし	90.7	3.7
	加温	40℃	密栓	遮光		変化なし	90.9	3.8
	曝光	25℃	密栓	50000lx	30 時間	変化なし	98.5	3.4
加速試験		40℃	75%RH	遮光	6 ヶ月	変化なし	86.3	4.1

*：初期値に対する残存率（％）で表示

試験項目：性状（外観）、溶状、力価試験、pH、吸光度、旋光度、含湿度

社内資料（1980）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

（日局バンコマイシン塩酸塩の確認試験による）³⁾

- （1）紫外可視吸収度測定法
- （2）赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- （3）塩化物の定性反応

定量法：

（日局バンコマイシン塩酸塩の定量法による）³⁾

円筒平板法（試験菌：*Bacillus subtilis* ATCC 6633）

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	形状	色	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
塩酸バンコマイシン 点滴静注用 0.5g	塊又は粉末 (注射剤)	白色	2.5～4.5 [5mg (力価) / mL 生理食塩液]	約 1 [5mg (力価) / mL 生理食塩液]

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH 及び浸透圧比は「Ⅳ. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分（1 バイアル中）
塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	日局バンコマイシン塩酸塩 0.5g (力価)

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の力価は、バンコマイシン ($C_{66}H_{75}C_{12}N_9O_{24}$: 1449.25) としての量を重量（力価）で示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

1) 温度

保存形態：バイアル

力価の低下が経時的に認められ、加温に対してやや不安定であった。

2) 光

保存形態：バイアル

光に対しては安定で、力価の低下も認められなかった。

表Ⅳ-1 苛酷試験

保存条件	保存期間	試験項目 ^{*1}		
		性状	pH	力価 ^{*2} (%)
60℃・遮光 (加温)	初期値	白色の軽質の塊又は粉末で、においはない	3.4	100
	2ヵ月	変化なし	3.5	92.5
	4ヵ月	変化なし	3.5	90.3
	6ヵ月	変化なし	3.6	85.6
25℃・10000lx 白色光 (曝光)	初期値	白色の軽質の塊又は粉末で、においはない	3.4	100
	7日間	変化なし	3.4	100.1

*1：試験規格；性状：白色～灰白色の軽質の塊又は粉末で、においはない、pH：2.5～4.5、力価：90～120%

*2：初期値に対する残存率 (%) で表示

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（1995）

(2) 長期保存試験

保存形態：バイアル

室温 24 ヶ月経過時で各試験項目についていずれも規格内^{*1}にあり、安定であった。

表Ⅳ-2 長期保存試験

保存条件	保存期間	試験項目 ^{*1}		
		性状	pH	力価 ^{*2} (%)
25℃・75%RH 散光	初期値	白色の軽質の塊又は粉末で、においはない	3.4	100
	3ヵ月	変化なし	3.4	97.1
	7ヵ月	変化なし	3.5	98.2
	12ヵ月	変化なし	3.5	96.8
	18ヵ月	変化なし	3.4	97.5
	24ヵ月	変化なし	3.5	96.0

*1：試験規格；性状：白色～灰白色の軽質の塊又は粉末で、においはない、pH：2.5～4.5、力価：90～120%

*2：初期値に対する残存率 (%) で表示

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（1995）

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

本剤 0.5g (力価) バイアルに注射用水 10mL を加えて溶解し、更に 0.5g (力価) に対し 100mL 以上の割合で日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液等の輸液に加えて希釈すること。

薬剤調製時の注意

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

溶解液並びに輸液に溶解した場合^{*1、注}、室温で 24 時間安定であった。

表Ⅳ-3 溶解後の安定性

(1 ロットの成績)

溶解液及び輸液 〔商品名〕 (会社名)	試験項目	溶解液及び 輸液の状態	溶解直後の 状態	25℃ 24 時間	5℃ 24 時間
日局 注射用水	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.5	3.7	3.7	3.7
	力価 ^{*2} (%)	—	100	100.0	100.0
日局 生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.6	3.8	3.8	3.8
	力価 ^{*2} (%)	—	100	99.8	100.4

溶解液及び輸液 〔商品名〕 (会社名)	試験項目	溶解液及び 輸液の状態	溶解直後の 状態	25℃ 24 時間	5℃ 24 時間
日局 ブドウ糖注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.3	3.8	3.8	3.8
	力価 ^{*2} (%)	—	100	99.2	100.7
日局 リンゲル液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.6	3.9	3.9	3.9
	力価 ^{*2} (%)	—	100	97.4	98.2
輸液用電解質液（維持液） 〔ソリター-T3 号輸液〕 (エイワイファーマー陽進堂)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.1	4.9	5.0	5.0
	力価 ^{*2} (%)	—	100	100.3	100.4
輸液用電解質液（維持液） 〔フィジオゾール 3 号輸液〕 (大塚製薬工場)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.6	4.5	4.5	4.5
	力価 ^{*2} (%)	—	100	99.1	99.9
輸液用電解質液（維持液） 〔EL-3 号輸液〕 (エイワイファーマー陽進堂)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.5	5.4	5.3	5.4
	力価 ^{*2} (%)	—	100	100.5	100.8

*1：バンコマイシン濃度；5mg（力価）/mL

*2：初期値に対する残存率（％）で表示、測定法：HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィ）

注：「適用上の注意」においては、「注射用水 10mL を加えて溶解」と記載している。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1995）

薬剤の販売名（会社名）は 2024 年 11 月時点での各社電子添文を参考とした。

使用に際しては各社最新の電子添文情報を確認すること。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 配合方法

A 法：〔塩酸バンコマイシン点滴静注用（VCM）0.5g＋注射用水 5mL^注〕＋〔配合薬剤〕⇒全量 100mL

B 法：〔VCM 0.5g＋注射用水 5mL^注〕＋〔配合薬剤 1 バイアル又は 1 アンプル＋生理食塩液あるいは注射用水 5～20mL〕＋〔生理食塩液〕⇒全量 100mL

C 法：〔VCM 0.5g＋注射用水 5mL^注〕＋〔配合薬剤 1 バイアル＋添付の溶解液〕＋〔生理食塩液〕⇒全量 100mL

D 法：〔VCM 0.5g＋注射用水 10mL〕＋〔配合薬剤 1 バイアル＋注射用水 10mL〕＋〔生理食塩液 100mL〕

(2) 保存条件：室温保存

(3) 試験項目：配合方法で示す方法で調製した後、配合直後、3、6 及び 24 時間後の外観、pH 及び力価残存率〔配合直後を 100％として算出、力価測定法；HPLC（献血ベニロンー I 静注用 1000mg；円筒平板法）〕について検討した。

(4) 試験結果

外観変化が認められたもの

20%マンニトール注射液「YD」、献血ベニロンー I 静注用 1000mg、ロイナーゼ注用 5000、スルペラゾン静注用 1g、チエナム点滴静注用 0.5g、ミラクリッド注射液 5 万単位

注：「適用上の注意」においては、「注射用水 10mL を加えて溶解」と記載している。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

薬剤の販売名（会社名）は 2024 年 11 月時点での各社電子添文を参考とした。

使用に際しては各社最新の電子添文情報を確認すること。

表Ⅳ-4 配合変化試験成績

配合剤				配合 法	外観			残存力価（％）		
分類	商品名	会社名	配合量		直後	3 時間後	24 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
血管拡張剤	ハンブ注射用 1000	第一三共	1000 μg	D	無色澄明	ほとんど無色澄明 ^{*1}	ほとんど無色澄明 ^{*1}	99.9	99.6	99.7
その他の循環器官用薬	20%マンニトール注射液「YD」	陽進堂	100mL	A	結晶性浮遊物	結晶性浮遊物	結晶性浮遊物	98.8	97.4	95.7

配合剤				配合 法	外観			残存力価 (%)		
分類	商品名	会社名	配合量		直後	3 時間後	24 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
血液 製剤	献血ベニロン-I 静注用 1000mg	KMバイオロ ジクス	1000mg/20mL	C	白濁	白色沈殿	白色沈殿	100.4	98.6	100.0
強心剤	ドブトレックス 注射液 100mg	共和薬品工業	100mg	B	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	99.1	99.1	99.3
副腎皮質 ホルモン 剤	デカドロン注射液 3.3mg	サンドファーマ	4mg/1mL	B	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	101.7	102.2	100.1
抗悪性 腫瘍剤	エクザール注射用 10mg	日本化薬	10mg	B	無色 澄明	無色 澄明	無色 澄明	100.1	100.3	99.9
	ロイナーゼ注用 5000	協和キリン	5000K. U.	B	白濁起泡	白濁起泡	白濁起泡	99.8	99.2	99.3
抗生 物質	シオマリン静注用 1g	塩野義製薬	1g	B	極微黄色 澄明	極微黄色 澄明	微黄色 澄明	99.6	98.9	94.7
	フィニバックス 点滴静注用 0.25g	塩野義製薬	0.25g	D	無色 澄明	ほとんど 無色澄明 *1	極微黄色 澄明	99.7	99.4	97.9
	フルマリン静注用 1g	塩野義製薬	1g	B	極微黄色 澄明	極微黄色 澄明	極微黄色 澄明	98.6	96.9	96.8
	スルペラゾン静注 用 1g	ファイザー	1g	B	白濁、 白色沈殿	白濁、 白色沈殿	白濁、 白色沈殿	97.2	96.5	94.9
	チエナム点滴静注 用 0.5g	MSD	0.5g	B	極微黄色 澄明	微黄色 澄明	黄色澄明	102.8	102.7	89.4
その他	ミラクリッド注射 液 5 万単位	持田製薬	5 万単位	B	白濁起泡	白濁起泡	白濁起泡	99.2	99.2	98.9

*1：無色澄明の範囲内であるが、わずかに黄みを帯びた色であった。

水沼博司ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（1993）

社内資料（配合変化試験, 1997）

戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2006）

薬剤の販売名（会社名）は 2024 年 11 月時点での各社電子添文を参考とした。

使用に際しては各社最新の電子添文情報を確認すること。

(5) pH 変動試験

表Ⅳ-5 pH 変動試験

販売名	成分単位/ 容量	規格 pH 域	試料 pH	(A) 0.1mol/L HCl (B) 0.1mol/L NaOH (mL)	最終 pH 又は変化 点 pH	移動 指数	変化 所見	浸透圧比*1
塩酸バンコマイシン 点滴静注用 0.5g	1g（力価） 20mL	2.5～ 4.5	3.81	(A) 10	2.31	1.50	下記 参照	1
				(B) 10	10.08	6.27		

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
溶解								白濁*2	溶解					

7.7 8.8

*1：生理食塩液 100mL で溶解時

*2：pH 7.7～8.8 の白濁は pH 変動試験での変化として捉えるのに疑問があったため、最終 pH まで観察した。

坂元照男ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（1991）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

10 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○〈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、骨髓炎、関節炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、腹膜炎、化膿性髄膜炎

○〈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エゼ陰性ブドウ球菌（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、骨髓炎、関節炎、腹膜炎、化膿性髄膜炎

○〈適応菌種〉

バンコマイシン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

○MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性を確認すること。

5.2 本剤はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症、メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌（MRCNS）感染症、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染症に対してのみ有用性が認められている。ただし、ブドウ球菌性腸炎に対しては非経口的に投与しても有用性は認められない。

〈化膿性髄膜炎〉

5.3 後遺症として聴覚障害が発現するおそれがあるので、特に小児等、適応患者の選択に十分注意し、慎重に投与すること。[11. 1. 6 参照]

〈PRSP 肺炎〉

5.4 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。

〈MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症〉

5.5 本剤は、以下の2条件を満たし、かつMRSA 又は MRCNS が原因菌であると疑われる症例に投与すること。

5.5.1 1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱

5.5.2 好中球数が500/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合

5.6 国内外のガイドラインを参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

5.7 本剤投与前に血液培養を実施すること。MRSA 又は MRCNS 感染の可能性が否定された場合には本剤の投与中止や他剤への変更を考慮すること。腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

5.8 本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。

（解 説）

1. ブドウ球菌性腸炎に対する非経口的投与

本剤の腸管移行の成績はないが、糞便中濃度の成績から、経口投与時に比べ相当低いことが予測さ

れる。このため、ブドウ球菌性腸炎（MRSA 腸炎）に対しては、静脈内投与では無効であり、経口投与が必要とされている。

2. 聴覚障害に関する注意

化膿性髄膜炎患者においては、後遺症として聴覚障害が発現するおそれがあるとの報告がある⁴⁾。本剤の投与により、聴力低下、難聴等の第8脳神経障害が発現又は増悪することがあるため、化膿性髄膜炎患者に投与する場合には、特に小児等、適応患者の選択に十分注意して、慎重に投与するよう注意喚起を図った。

3. PRSP 肺炎患者に本剤を投与する場合

敗血症及び化膿性髄膜炎では治療開始時期が患者の予後を左右することから早期の治療が必要とされるが、PRSP 肺炎においては、通常、βラクタム系又はフルオロキノロン系抗菌薬にも有効性が認められている。したがって、PRSP 肺炎の場合には耐性菌の発現を防止するため、他剤による効果が期待できない場合にのみ本剤を投与するよう注意喚起を図った。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

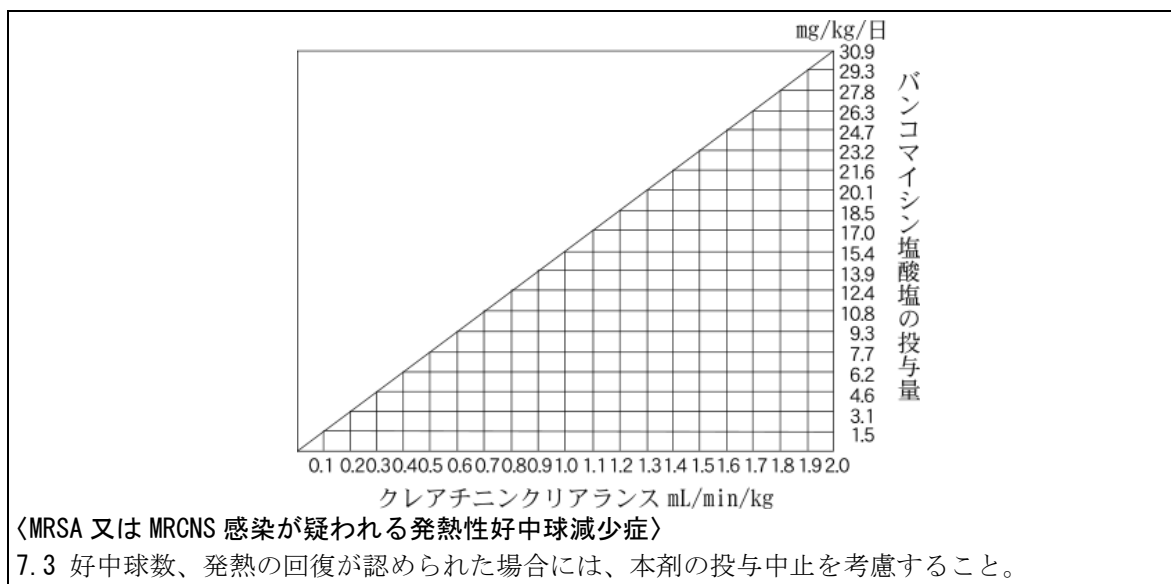
4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 急速なワンショット静注又は短時間での点滴静注を行うとヒスタミンが遊離されて red neck（red man）症候群（顔、頸、軀幹の紅斑性充血、そう痒等）、血圧低下等の副作用が発現することがあるので、60分以上かけて点滴静注すること。

7.2 腎機能障害患者では健康者より血中濃度の半減期が延長するので、投与量を修正して使用する必要がある。クレアチニンクリアランスから投与量を修正する目安は下図により算出できる⁵⁾（外国人データ）。[9.2、16.6.1 参照]



(参考)

1. バンコマイシン塩酸塩投与量の早見表

Ccr (mL/min)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
投与量 (mg/日)	155	310	465	620	770	925	1080	1235	1390	1545

2. 血清クレアチニン→クレアチニンクリアランスの換算式

Cockcroft & Gault の式

予測クレアチニンクリアランス値 (mL/min)

男性：(140-年齢(歳))×体重(kg) / (72×血清クレアチニン値(mg/dL))

女性：0.85×男性の値

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない (2009 年 4 月以前の承認品目である)

(2) 臨床薬理試験

健康成人 12 例を対象として、本剤 0.5g、1.0g を 60 分点滴静注し、単回投与の安全性を確認した後、1 回 1.0g (90 分点滴静注) 1 日 2 回 5 日間反復投与 (計 9 回) し、本剤の忍容性を検討した⁶⁾。

1) 自他覚所見 (血圧、体温等)：1g 単回投与時に顔面潮紅と一過性の心拍数増加がそれぞれ 1 例にみられたが、反復投与では特記すべき異常は認められなかった。

2) 各種臨床検査値*及び血中ヒスタミン濃度：単回及び反復投与試験いずれにおいても異常変動は認められなかった。

*：血液学的検査 (赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット濃度、血小板数等)、血液生化学的検査 [AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、LDH、BUN、クレアチニン、CK (CPK) 等]、尿検査 (比重、沈渣、蛋白、ブドウ糖、NAG 等)、その他 (心電図、聴力検査、クレアチニン・クリアランス)

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

「V. 5. (7) その他」の項参照

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

高齢者（65歳以上）のMRSA感染症患者6例を対象に、1回0.5g 1日2回点滴静注から投与を開始し、血中濃度モニタリング（TDM）を実施することにより投与量を調整*し、有効性、安全性について検討した⁷⁾。

1) 投与量：TDMの結果、6例中4例で減量又は投与間隔の延長が必要となった。

2) 有効性：有効例数は（5例/6例）、菌消失例数は（6例/6例）であった。

3) 安全性：1例に軽度の肝機能検査値異常がみられた。

*：投与量の調整方法

①トランプ値10μg/mL未満であれば同じ投与量で継続投与する。

②トランプ値10μg/mL以上であれば、1回0.5g 1日1回に減量する。減量3日目に再度血中濃度を測定し、トランプ値が10μg/mL以上であれば、1回0.25g 1日1回に減量する。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査〔メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症〕

ア. 収集症例：1991年10月4日から1997年10月3日の6年間で、全国1099施設から3037例を収集した。

イ. 臨床効果

有効性評価対象例は2680例であり、有効率は76.7%（2056例）であった。

表V-1 疾患別臨床効果

疾患名	有効例数 /有効性評価対象例数	有効率* (%)
敗血症	182/223	81.6
感染性心内膜炎	5/6	—
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	248/279	88.9
骨髄炎	35/43	81.4
関節炎	26/26	100
肺炎	1455/1972	73.8
肺膿瘍	10/14	71.4
膿胸	17/23	73.9
腹膜炎	63/79	79.7
化膿性髄膜炎	15/15	100
合計	2056/2680	76.7

*：有効率(%) = 「改善」以上の症例数/有効性評価対象例数×100

ウ. 細菌学的効果

評価対象例は2571例であり、菌消失率は66.9%（1721例）であった。

表V-2 疾患別細菌学的効果

疾患名	消失例数 /細菌学的効果評価対象例数	消失率* (%)
敗血症	173/199	86.9
感染性心内膜炎	5/5	—
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	210/269	78.1
骨髄炎	29/40	72.5
関節炎	25/26	96.2
肺炎	1191/1907	62.5
肺膿瘍	7/15	46.7
膿胸	12/20	60.0
腹膜炎	55/76	72.4
化膿性髄膜炎	14/14	100
合計	1721/2571	66.9

*消失率(%) = 「消失」の症例数/細菌学的効果評価対象例数×100

エ. 安全性：「表Ⅷ-1 副作用等の発現状況」参照

②特別調査〔メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症〕

ア. 高齢者の用法・用量

「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照

イ. 血中濃度モニタリング（TDM）

個々の症例につき〔主に成人（16歳以上 65歳未満）及び高齢者（65歳以上）〕、ベイジアン解析法により血中濃度推移を予測し、日本人における、血中濃度と有効性、安全性の関係を検討した⁸⁾。

a. 有効性：有効性評価対象例 205 例における有効率は 66.3%（136 例）であり、年齢層別にみると、小児（16歳未満）、成人患者ではそれぞれ 82.9%（29 例/35 例）、70.4%（50 例/71 例）であったが、高齢者では 57.6%（57 例/99 例）とやや低値を示した。

b. 安全性：安全性評価対象例 248 例における副作用発現率は 18.1%（45 例）であり、主なものは腎機能検査値異常 16 例、肝機能検査値異常 10 例であった。

c. 本剤の有効性、安全性に影響を及ぼす要因：統計的解析により、以下の結論を得た。

i) 有効性：有意に影響する要因を明らかにできなかったが、高齢者ではアミノグリコシド系抗菌剤を適切に使用する*ことの重要性が示唆された。

ii) 安全性：肝・腎機能の検査値異常の発現に影響する要因は 1 日投与量であり、特に高齢者においては血清クレアチニン値、重症度、総ビリルビン濃度も影響要因となった。

*：アミノグリコシド系抗生物質との併用注意（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

d. TDM データ薬物速度論的解析支援用ソフトウェア

TDM におけるベイジアン法による患者ごとのパラメータ算出、投与計画構築のための TDM データ薬物速度論的解析支援用ソフトウェアを開発した。

ウ. 複数菌感染症

MRSA 感染症は緑膿菌*、クレブシエラ*等と複数菌感染となる場合が多いため、これらの症例におけるβラクタム剤等の併用を含めた本剤の有効性、安全性を検討した⁹⁾。

※：承認外菌種

a. 有効性

有効性及び細菌学的効果評価対象例 104 例における投与パターン別有効率及び細菌学的効果を表Ⅴ-3 に示す。

表Ⅴ-3 投与パターン別有効率及び細菌学的効果

	VCM 単独投与			VCM+βラクタム			VCM+βラクタム+他抗菌薬 ^{注1}			合計		
	消失率*1 (%)		有効率*2 (%)	消失率*1 (%)		有効率*2 (%)	消失率*1 (%)		有効率*2 (%)	消失率*1 (%)		有効率*2 (%)
	MRSA ^{注2}	複数菌 ^{注3}		MRSA ^{注2}	複数菌 ^{注3}		MRSA ^{注2}	複数菌 ^{注3}		MRSA ^{注2}	複数菌 ^{注3}	
MRSA 単独感染	— (5/7)	— (5/7)	— (5/7)	68.2 (30/44)	— (35/44)	79.5 (35/44)	— (3/6)	— (5/6)	— (5/6)	66.7 (38/57)	— (45/57)	78.9 (45/57)
複数菌感染	— (2/3)	— (0/3)	— (2/3)	63.2 (24/38)	31.6 (12/38)	73.7 (28/38)	— (4/6)	— (3/6)	— (3/6)	63.8 (30/47)	31.9 (15/47)	70.2 (33/47)

注 1：ホスホマイシン、ミノサイクリン、クリンダマイシン、トスフロキサシン、シプロフロキサシン、ゲンタマイシン*、イセパマイシン*

〔*；アミノグリコシド系抗生物質との併用注意（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）〕

注 2：MRSA のみの細菌学的効果

注 3：MRSA を含む複数菌の細菌学的効果

*1：消失率 (%) = 「消失」の症例数/細菌学的効果評価対象例×100

*2：改善率 (%) = 「改善」以上の症例数/有効性評価対象例数×100

b. 安全性

安全性評価対象例 168 例における、臨床検査値異常変動を含む副作用は 16 例（9.5%）に認められた。主なものは、AST（GOT）上昇 7 例、ALT（GPT）上昇 5 例、LDH 上昇 4 例であった。

③特定使用成績調査〔ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染症〕

PRSP 感染症（敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎）に対する有効性及び安全性の検討

調査目的：PRSP 感染症（敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎）に対する本剤使用時における有効性

(臨床評価、細菌学的評価) 及び安全性について確認する。

ア. 収集症例：2004 年 10 月から 2014 年 10 月の 10 年間で、18 例を収集した。

イ. 有効性：収集症例 18 例から、調査期間外症例 1 例及び起炎菌がペニシリン低感受性肺炎球菌 (PISP) であることが判明した 1 例の合計 2 例を除いた 16 例を有効性評価対象例とした。その内、臨床効果が「判定不能」であった 1 例を除いた 15 例 (敗血症 3 例^{注1}、肺炎 1 例^{注2}、化膿性髄膜炎 11 例^{注3}) を臨床効果評価対象例とし、臨床評価はすべて「著効」又は「有効」であった。細菌学的評価対象例は「不明」の 6 例を除いた 10 例とし、すべて消失であった。

ウ. 安全性：収集症例 18 例から、調査期間外症例 1 例を除いた 17 例を安全性評価対象例とした。安全性評価対象例 17 例中、副作用は 5 例 (29%) に 8 件認められ、内訳は肝機能異常、紅斑性皮疹、感覚鈍麻、好中球数減少、汎血球減少症、両耳難聴、中毒性皮疹及び紅斑の各 1 件であった。

注 1：前治療薬のメロペネム等が効果不十分とされ、本剤に変更した症例

注 2：前治療薬のメロペネムが効果不十分とされ、本剤を追加した症例

注 3：11 例中、2 例は前治療薬はなく本剤を投与した症例、残り 9 例は前治療薬のメロペネム等が効果不十分とされ、本剤に変更又は本剤を追加した症例

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件 (一部抜粋)

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。

①高齢者 (65 歳以上) の腎機能異常に関する特定使用成績調査

本剤の MRSA 感染症に係る再審査結果 (1999 年 3 月 3 日通知) の承認条件として付された上記の承認条件 1. に対応するものとして、本調査を実施した。

ア. 目的

本剤の効能・効果である下記の MRSA 感染症の患者のうち高齢者 (65 歳以上) を対象に、本剤の使用実態下における腎機能異常が発現しやすい患者像について検討した。

<効能・効果>

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

<用法・用量> (一部抜粋)

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。

イ. 収集症例：2000 年 4 月 1 日から 2004 年 3 月 31 日の 4 年間で、連続調査方式により 341 施設 (診療科別数) から 1676 例を収集した。

ウ. 有効性

a. 全般改善度

全般改善度は担当医による「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の 5 段階及び「判定不能」で評価し、改善率は本調査の有効性評価対象例 1311 例から全般改善度「判定不能」の 61 例を除外した 1250 例 (全般改善度評価対象例) のうち「著明改善+改善」の占める割合とした。改善率は 61.2% (765 例/1250 例) であった。

b. 細菌学的効果

細菌学的効果は担当医による「消失、減少、不変」の 3 段階及び「不明」で評価し、菌消失率は本調査の有効性評価対象例 1311 例から細菌学的効果評価対象除外例 205 例を除外した 1106 例 (細菌学的効果評価対象例) のうち「消失」の占める割合とした。菌消失率は 44.6% (493 例/1106 例) であった。

c. 有効性に影響を及ぼす要因

全般改善度評価対象例 1250 例において、患者背景要因及び治療要因が全般改善度に与える影響を検討した結果、全般改善度に影響を与えると考えられる要因は「重症度」、「罹病期間」の 2 項目であり、重症度が高いほど、罹病期間が長いほど改善率は低くなることが示唆された。これら 2 項目を関連付けて検討したところ、重症度が高く、かつ罹病期間が長い場合に改善率は低くなることが示唆された。

表 V-4 重症度と罹病期間別の改善率*

罹病期間	重症度				合計
	軽症	中等症	重症	判定不能	
1 週未満	64.7% (77/119)	70.0% (278/397)	56.7% (143/252)	— (0/2)	64.7% (498/770)
1 週以上 2 週未満	64.1% (25/39)	62.5% (95/152)	49.1% (52/106)	— (1/1)	58.1% (173/298)
2 週以上 4 週未満	— (2/8)	60.9% (39/64)	42.9% (18/42)	— (0/3)	50.4% (59/117)
4 週以上	— (0/3)	55.6% (10/18)	52.9% (9/17)	—	50.0% (19/38)
不明	— (1/3)	50.0% (7/14)	80.0% (8/10)	—	59.3% (16/27)
合計	61.0% (105/172)	66.5% (429/645)	53.9% (230/427)	— (1/6)	61.2% (765/1250)

*：改善率（％）＝「改善」以上の症例数/全般改善度評価対象例数×100

エ. 安全性

a. 副作用の発現状況

安全性評価対象例 1655 例における、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 326 例（19.70％）に 469 件認められた。主なものは BUN 上昇 141 例（8.52％）、血中クレアチニン上昇 80 例（4.83％）、腎機能異常 50 例（3.02％）、クレアチニンクリアランス低下 17 例（1.03％）、急性腎不全 11 例（0.66％）等の泌尿器系障害、肝機能異常 61 例（3.69％）、発疹 14 例（0.85％）、AST（GOT）上昇 13 例（0.79％）、貧血 10 例（0.60％）等であった。

b. 腎機能異常の発現状況（腎疾患の症状、腎機能検査値異常変動を含む）

安全性評価対象例 1655 例における、腎機能異常の発現状況を表 V-5 に示した。腎機能異常発現率は 13.66％（226 例/1655 例）であった。

表 V-5 腎機能異常の発現状況（腎疾患の症状、腎機能検査値異常変動を含む）

調査施設数	341	
安全性評価対象例数	1655	
腎機能異常発現例数	226	
腎機能異常発現件数	308	
腎機能異常発現率（％）	13.66	

腎機能異常の種類	発現例数	発現率（％）
代謝・栄養障害	1	0.06
高カリウム血症	1	0.06
泌尿器系障害	226	13.66
血中クレアチニン上昇	80	4.83
急性腎不全	11	0.66
クレアチニンクリアランス低下	17	1.03
腎機能異常	48	2.90
急性尿細管壊死	1	0.06
慢性腎不全	2	0.12
BUN 上昇	139	8.40
乏尿	2	0.12
BUN 低下	5	0.30
血中クレアチニン低下	2	0.12

c. 腎機能異常発現の有無に影響を及ぼす要因

安全性評価対象例 1655 例において、患者背景要因及び治療要因が腎機能異常発現の有無に与える影響を検討した結果、腎機能異常発現の有無に影響を与えると考えられる要因は「最大 1 日投与量」、「1 日投与回数」、「併用薬の有無」の 3 項目であり、最大 1 日投与量が多いほど、1 日投与回数が少ないほど、併用薬を有するほど本剤による腎機能異常が発現しやすいことが示唆された。これら 3 項目を関連付けて検討したところ、併用薬「あり」において、最大 1 日投与量が「1.0g 超 2.0g 以下」、かつ、1 日投与回数が「1 回」又は「2 回」の場合に腎機能異常が発現しやすいことが示唆された。この理由の一つとして、最大 1 日投与量「1.0g 超 2.0g 以下」が高齢者の通常用量（1.0g/日）を上回る量であることが考えられた。これらの結果から、高齢者（65 歳以上）では、併用薬があり、1.0g 超を投与する場合は、腎機能異常に注意することが必要と考えられた。

表 V-6 治療要因別の腎機能異常発現状況

要因		カテゴリー		安全性評価 対象例数	腎機能異常 発現例数	腎機能異常 発現率 (%) *1	検定結果： p 値*2
総症例				1655	226	13.66	
治療 要因	最大1日投与量	0.5g 以下	119	13	10.9	0.0078*3	
		0.5g 超 1.0g 以下	1149	140	12.18		
		1.0g 超* 2.0g 以下*	383	72	18.8		
		2.0g 超*	4	1	—		
	最短点滴時間	60分未満*	200	30	15	0.4610	
		60分以上 90分未満	1330	177	13.31		
		90分以上 120分未満	31	7	23		
		120分以上	93	12	13		
		不明	1	0	—		
	1日投与回数	1回	508	80	15.7	0.1423	
		2回	1077	132	12.26		
		3回	27	6	22		
		4回以上	33	4	12		
		不明	10	4	40		
	投与期間	3日以内	62	6	10	0.4706	
		4日以上 7日以内	382	47	12.3		
		8日以上 14日以内	751	98	13		
		15日以上 21日以内	266	44	16.5		
		22日以上 28日以内	107	18	16.8		
		29日以上	87	13	15		
	総投与量	3g 以下	86	8	9	0.3241	
		3g 超 7g 以下	383	49	12.8		
		7g 超 14g 以下	641	80	12.5		
		14g 超 21g 以下	274	44	16.1		
		21g 超 28g 以下	150	24	16		
		28g 超	121	21	17.4		
併用薬の有無	あり	1499	219	14.61	0.0005*3		
	なし	156	7	4.5			

*1：腎機能異常発現率 (%) = 腎機能異常発現例数 / 安全性評価対象例数 × 100

*2：カイ二乗検定による p 値

*3：p<0.05 で各カテゴリー間の腎機能異常発現率に有意差があることを示す。

※：高齢者の承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

d. 血中濃度が副作用及び腎機能異常発現の有無に与える影響

TDM 安全性評価対象例 846 例*1において、血中濃度が副作用及び腎機能異常発現の有無に与える影響を検討した。ピーク値、トラフ値は、それぞれ「点滴終了 1～2 時間後」、「投与 1 時間前～直前の血中濃度」と規定した*2。

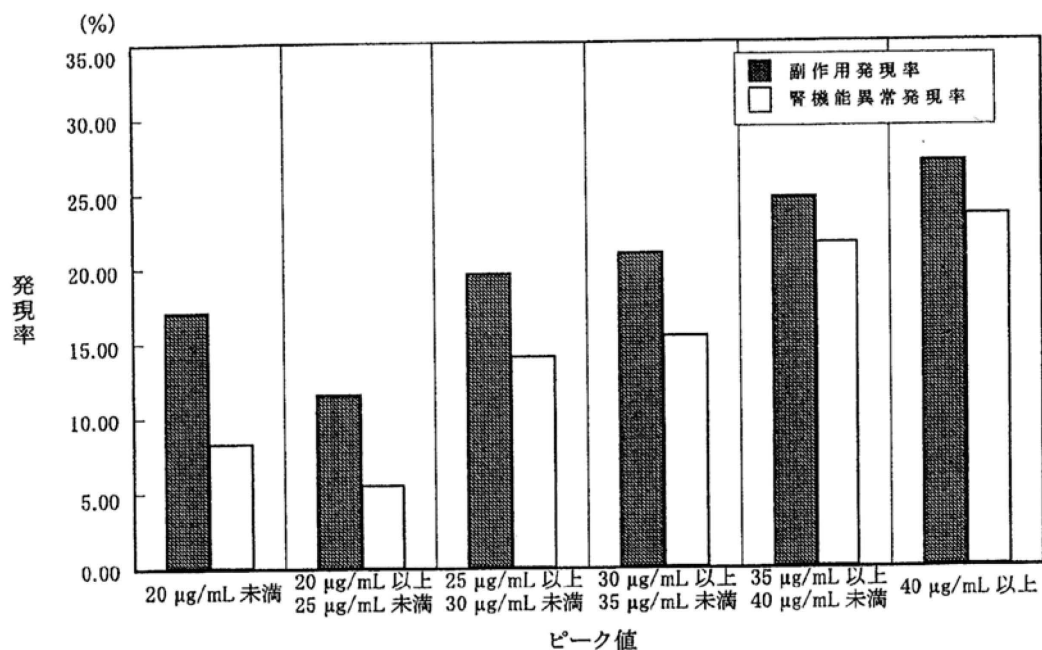
*1：血中濃度測定は実施されているがピーク値、トラフ値の記載が無い場合は、血清クレアチニン値の記載がある場合にかぎり、TDM データ薬物速度論的解析支援用ソフトウェアを使用して血中濃度推移のシミュレーションを行い、推定値を算出した。

*2：この規定に該当する時刻に血中濃度が測定されている症例はその実測値を採用し、測定されていない症例は、他の時刻における血中濃度測定値を利用して本剤の母集団パラメータを用いたベジアン法により推定した計算値を採用した。計算値を算出する時刻は、ピーク値は点滴終了1時間後、トラフ値は次回投与直前とした。また、1症例で複数のピーク値又はトラフ値が採用されている場合は、それぞれの平均値を用いた。

i) ピーク値

ピーク値別の副作用発現率及び腎機能異常発現率を図V-1、表V-7に示した。ピーク値が高くなるほどこれら発現率が高くなる傾向が認められた^注。

注：副作用発現率 [p 値；0.0208 (独立性のカイ二乗検定)、p 値；0.0027 (傾向性のカイ二乗検定)]、腎機能異常発現率 [p 値；<0.0001 (独立性のカイ二乗検定)、p 値；<0.0001 (傾向性のカイ二乗検定)]



図V-1 ピーク値別の副作用発現率及び腎機能異常発現率

表V-7 ピーク値別の副作用発現率及び腎機能異常発現率

ピーク値	20 µg/mL 未満	20 µg/mL 以上 25 µg/mL 未満	25 µg/mL 以上 30 µg/mL 未満	30 µg/mL 以上 35 µg/mL 未満	35 µg/mL 以上 40 µg/mL 未満	40 µg/mL 以上	合計
症例数	216	181	163	110	65	111	846
副作用発現率*1	17.1% (37/216)	11.6% (21/181)	19.6% (32/163)	20.9% (23/110)	24.6% (16/65)	27.0% (30/111)	18.8% (159/846)
腎機能異常発現率*2	8.3% (18/216)	5.5% (10/181)	14.1% (23/163)	15.5% (17/110)	21.5% (14/65)	23.4% (26/111)	12.8% (108/846)

*1：副作用発現率 (%) = 副作用発現例数/TDM 安全性評価対象例数×100

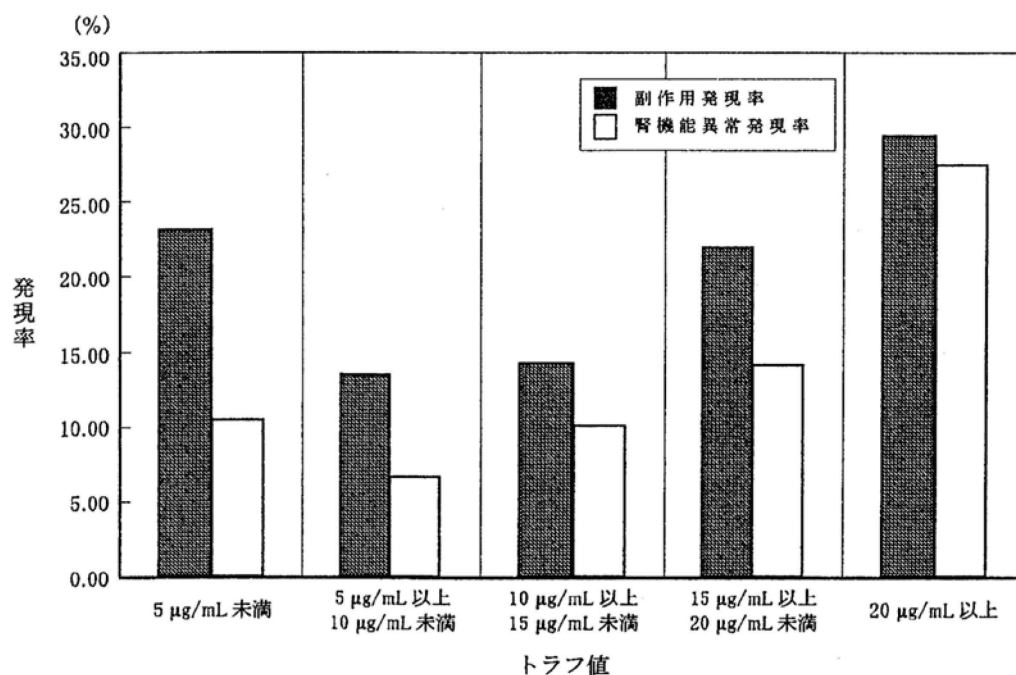
*2：腎機能異常発現率 (%) = 腎機能異常発現例数/TDM 安全性評価対象例数×100

ii) トラフ値

トラフ値別の副作用発現率及び腎機能異常発現率を図V-2、表V-8に示した。トラフ値のカテゴリー別に求めたこれら発現率についてカテゴリー間で比較した結果、有意差が認められた^{注1}。また、トラフ値が高くなるほどこれら発現率が高くなる傾向がうかがえた^{注2}。

注1：副作用発現率 [p 値；0.0003 (独立性のカイ二乗検定)]、腎機能異常発現率 [p 値；<0.0001 (独立性のカイ二乗検定)]

注2：副作用発現率 [p 値；0.0028 (傾向性のカイ二乗検定)]、腎機能異常発現率 [p 値；<0.0001 (傾向性のカイ二乗検定)]



図V-2 トラフ値別の副作用発現率及び腎機能異常発現率

表V-8 トラフ値別の副作用発現率及び腎機能異常発現率

トラフ値	5 µg/mL 未満	5 µg/mL 以上 10 µg/mL 未満	10 µg/mL 以上 15 µg/mL 未満	15 µg/mL 以上 20 µg/mL 未満	20 µg/mL 以上	合計
症例数	86	267	217	127	149	846
副作用発現率*1	23.3% (20/86)	13.5% (36/267)	14.3% (31/217)	22.0% (28/127)	29.5% (44/149)	18.8% (159/846)
腎機能異常発現率*2	10.5% (9/86)	6.7% (18/267)	10.1% (22/217)	14.2% (18/127)	27.5% (41/149)	12.8% (108/846)

*1：副作用発現率 (%) = 副作用発現例数/TDM 安全性評価対象例数×100

*2：腎機能異常発現率 (%) = 腎機能異常発現例数/TDM 安全性評価対象例数×100

以上より、本剤による腎機能異常はピーク値、トラフ値の高い症例ほど発現率が高くなることが示唆された。

②感受性に関する特定使用成績調査

本剤の感受性調査は1992年から実施しているが、本調査は本剤のMRSA感染症に係る再審査結果（1999年3月3日通知）及びPRSP感染症に係る製造承認事項一部変更承認（2004年10月22日取得）の承認条件として付された「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。」により行うものである。

調査目的：臨床分離菌のVCMに対する感受性を調査し、感受性の低下及び耐性化傾向の有無を把握する。

調査予定菌株数

ア.感受性サーベイランス：2年間でグラム陽性菌14菌種以上について約1000株（MRSA：100株）

イ.耐性（低感受性）菌報告：VRE^{*1}、VISA^{*1}、VRSA^{*1}が疑われる菌株の情報を入手した場合の菌株

調査対象菌株：Staphylococcus属^{*2}、Streptococcus属^{*2}、Enterococcus属^{*1}、C.difficile^{*1}

調査予定施設：ア.全国16施設、イ.本剤納入施設

調査方法

ア.塩野義製薬が従来より実施している感受性サーベイランスに本剤の感受性調査を加えて実施

イ.医薬情報担当者がVRE^{*1}、VISA^{*1}、VRSA^{*1}が疑われる菌株の情報を入手した場合、担当医師に本調査について説明・依頼し、菌株を入手する。

調査実施予定時期：ア.2000年1月から2年ごと、イ.2000年1月から発生時
 検査方法：再同定；MIC測定〔CLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute；米国臨床検査標準化協会）に準じた方法にて実施〕、遺伝子の検出（VREに関しては *van A*、*van B* 等の遺伝子の有無を確認）

結果：2014年薬剤感受性サーベイランスにおいて、*Staphylococcus* 属（MRSAを含む）^{※2}、*Streptococcus* 属（PRSPを含む）^{※2}、*Enterococcus* 属^{※1}、*C. difficile*^{※1}に対するVCMの感受性を検討した結果、*Staphylococcus* 属（MRSAを含む）^{※2}から低感受性株を示すMRCNSが1株検出され、*Streptococcus* 属（PRSPを含む）^{※2}、自然耐性菌種を除く *Enterococcus* 属^{※1}、*C. difficile*^{※1}からはVCM低感受性及び耐性株は検出されなかった。

※1：承認外菌種

※2：本剤の承認外菌種を含む。（「V.1. 効能又は効果」の項参照）

(7) その他

1) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症

国内一般臨床試験¹⁰⁾

承認時までに全国44施設から集積したMRSA感染症を対象とする一般臨床試験の有効性評価対象例76例の分析

試験条件：1日投与量は原則として、成人には2g（力価）、小児には40mg/kg（力価）とし、年齢、体重、症状及び腎機能障害の程度により適宜増減した。1日投与量を2～4回に分割し、それぞれ60分以上かけて点滴静注することを原則とした。投与期間は原則として14日以内としたが、対象が重篤な基礎疾患を有する抵抗力の低下した患者におけるMRSA感染症であったことから、更に長期間投与された症例もあった。

① 症例分布

ア. 性、年齢

表V-9 性・年齢別症例分布

年齢区分		男	女	合計
小児	1ヵ月未満	3 (5.5)	1 (4.8)	4 (5.3)
	1ヵ月～1歳未満	6 (10.9)	1 (4.8)	7 (9.2)
	1～9歳	2 (3.6)	1 (4.8)	3 (3.9)
	10～15歳	2 (3.6)	1 (4.8)	3 (3.9)
	小計	13 (23.6)	4 (19.0)	17 (22.4)
成人	16～19歳	3 (5.5)	2 (9.5)	5 (6.6)
	20～29歳	3 (5.5)	0	3 (3.9)
	30～39歳	0	3 (14.3)	3 (3.9)
	40～49歳	4 (7.3)	0	4 (5.3)
	50～59歳	8 (14.5)	7 (33.3)	15 (19.7)
	60～69歳	11 (20.0)	3 (14.3)	14 (18.4)
	70～79歳	11 (20.0)	1 (4.8)	12 (15.8)
	80歳以上	2 (3.6)	1 (4.8)	3 (3.9)
	小計	42 (76.4)	17 (81.0)	59 (77.6)
合計		55 (100)	21 (100)	76 (100)

()：年齢構成率%

最年少：生後8日

最年長：86歳

イ.1 日投与量、投与回数、投与日数

表 V-10 1 日投与量・投与回数・投与日数別症例分布（成人）

1 日投与量 (g) 力価	投与回数 (回)				投与日数 (日)					合計
	1	2	3	4	≤7	8~14	15~21	22~28	29≤	
0.25	1				1					1 (1.7)
0.5	3							3		3 (5.1)
0.7		1				1				1 (1.7)
1.0		15			1	8	1	2	3	15 (25.4)
1.5		1	9			6	2	1	1	10 (16.9)
2.0		16		13	7	6	4	3	9	29 (49.2)
合計	4 (6.8)	33 (55.9)	9 (15.3)	13 (22.0)	9 (15.3)	21 (35.6)	7 (11.9)	9 (15.3)	13 (22.0)	59 (100)

() : 構成率%

表 V-11 1 日投与量・投与回数・投与日数別症例分布（小児）

1 日投与量 (mg/kg) 力価	投与回数 (回)				投与日数 (日)					合計
	1	2	3	4	≤7	8~14	15~21	22~28	29≤	
20~29		1	1	1		2	1			3 (17.6)
30~39			4	5	1	5		1	2	9 (52.9)
40~49		1	3	1		2	1	1	1	5 (29.4)
合計	0 (0)	2 (11.8)	8 (47.1)	7 (41.2)	1 (5.9)	9 (52.9)	2 (11.8)	2 (11.8)	3 (17.6)	17 (100)

() : 構成率%

②有効率

ア. 疾患別有効率

表 V-12 疾患別有効率

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率* (%)
敗血症	26/27	96.3
感染性心内膜炎	3/3	—
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	3/3	—
骨髓炎	1/1	—
関節炎	4/4	—
肺炎、肺膿瘍	18/25	72.0
膿胸	5/5	—
腹膜炎	4/4	—
化膿性髄膜炎	4/4	—
合計	68/76	89.5

* : 有効率 (%) = 「有効」以上の症例数/有効性評価対象例数×100

判定基準：著効；炎症症例は7～10日で完全に消失、再発は治療の終了まで観察されなかった場合

有効；炎症症状は消失し正常になった場合

無効；不変又は増悪の場合

イ. 他剤無効例に対する有効率

表 V-13 他剤無効例に対する有効率

前投与抗菌剤		有効例数/有効性評価対象例数	有効率*1 (%)
他剤無効例		59/65	90.8
内訳 (延例数)	ペニシリン系	11/12	91.7
	セフェム系	54/57	94.7
	アミノグリコシド系	21/25	84.0
	イミペネム/シラスタチン	15/18	83.3
	ホスホマイシン	15/17	88.2
	ミノサイクリン (テトラサイクリン系)	6/6	—
	キノロン系	4/5	—
	その他*2	8/8	—
	合計	134/148	90.5

*1: 有効率 (%) = 「有効」以上の症例数/有効性評価対象例数×100

*2: クリンダマイシン 6 例、ST 合剤 1 例、アズトレオナム 1 例

判定基準: 著効; 炎症症例は 7~10 日で完全に消失、再発は治療の終了まで観察されなかった場合

有効; 炎症症状は消失し正常になった場合

無効; 不変又は増悪の場合

ウ. 疾患別細菌学的効果

表 V-14 疾患別細菌学的効果

疾患名	消失例数/評価対象例数	消失率* (%)
敗血症	26/27	96.3
感染性心内膜炎	3/3	—
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	3/3	—
骨髄炎	1/1	—
関節炎	4/4	—
肺炎、肺膿瘍	11/25	44.0
膿胸	4/5	—
腹膜炎	3/4	—
化膿性髄膜炎	4/4	—
合計	59/76	77.6

*: 消失率 (%) = 消失例数/評価対象例数×100

判定基準: 消失; MRSA は完全に消失した場合

交代; 他の G (+) 陽性菌が検出されたが、MRSA は完全に消失した場合

減少; MRSA の菌数は減少した場合

不変; MRSA は残り、菌数は不変又は増加した場合

エ. 副作用

臨床検査値の異常変動を含む副作用は、安全性評価対象例 107 例中 33 例 (30.8%) に認められた。主な副作用は、ALT 上昇 12 例 (11.2%)、AST 上昇 10 例 (9.3%)、発疹 8 例 (7.5%) であった。

2) ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 感染症

国内一般臨床試験¹¹⁾

承認時における 2 つの一般臨床試験での有効性評価対象例は小児肺炎 4 例、成人 (高齢者) 肺炎 1 例であり、有効性評価対象例は 5 例であった。臨床試験における有効性の主要評価項目は細菌学的効果、副次評価項目は投与後出現菌の有無及び臨床効果とした。

[小児科領域においては細菌学的効果 (主要評価項目)、投与後出現菌の有無 (副次的評価項目) から不明例 1 例を除外した]。

①細菌学的効果（主要評価項目）

ア. 小児科領域

細菌学的効果における評価指標は消失率とした。消失率は「消失」例の有効性評価対象集団から、「不明」例を除いた症例に占める割合とした。「不明」の1例を除いて、4例すべての症例でPRSPは消失した。

表V-15 細菌学的効果の分布

消失	減少	不変	不明	合計（例）	消失率
4	0	0	1	5	—（4/4）

試験条件：小児、乳児には、VCMとして1日40mg（力価）/kg^{注1)}を2～4回に分割して、それぞれ60分以上^{注2)}かけて点滴静注した。

新生児には、1回投与量を10～15mg（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^{注2)}かけて点滴静注した。

投与期間は疾病の治療上必要な最小限の期間とし、原則として7日間投与した。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した。ただし、治癒した場合には投与を終了した。

判定基準：消失；治療前の検出菌（起炎菌）が投薬中から投薬終了後3日までに陰性化した場合

減少；半定量5段階評価（3+、2+、+、±、－）で1段階以上の減少、定量で1/10以上減少した場合はいうが、±→－になった場合には減少としない。

不変；上記のいずれの変化も認められない場合

注1)：1日最大2g（力価）までとした。

注2)：点滴静注時間は原則として60分間とした。

イ. 内科領域

細菌学的検査結果に基づいて、投与終了時（又は中止時）における、起炎菌のPRSPの消長を観察し、肺炎の細菌学的効果を判定した。本有効性評価対象例（高齢者肺炎1例）は複数菌感染であったため、PRSPの消長のみを判定した。これらの評価は化学療法学会標準法に準じて実施された感受性結果を採用した。本有効性評価対象例（高齢者肺炎1例）において、VCMを14日間点滴静注することにより投与3日後に起炎菌のPRSPは消失した。

表V-16 細菌学的効果の概要

投与3日後の細菌学的効果		投与3日後の臨床効果	投与終了時の細菌学的効果		投与終了時の臨床効果
起炎菌の消長	投与後出現菌の有無		起炎菌の消長	投与後出現菌の有無	
消失	無	無効	消失	有	無効

試験条件：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した。

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した。なお、年齢、体重、症状により適宜増減した。

投与期間は疾病の治療上必要な最小限の期間とし、原則として7日間投与した。ただし、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した。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日間までの継続投与を可能とした。

判定基準：消失；投与開始前に分離された起炎菌が投与終了時（又は中止時）にすべて陰性化した場合。また、臨床症状の治癒により検査材料の採取が不可能になった場合

減少；投与開始前に分離された起炎菌の菌量が減少した場合（10²以上あるいは3+→1+以上の減少）

不変；起炎菌が投与終了時（又は中止時）にも継続して認められた場合

判定不能；検査の判定ができない場合

②投与後出現菌の有無（副次評価項目）

ア. 小児科領域

投与後出現菌の有無における評価指標は非出現率とした。投与後出現菌が認められた場合には、a)菌交代現象（出現菌による炎症所見を伴わない場合）b)菌交代症（出現菌による炎症所見を伴う場合）のいずれか又は不明に判定し、非出現率を「投与後出現菌なし」例の解析対象集団から「不明」例を除いた症例に占める割合とした。投与終了日に細菌学的検査未実施であった「不明」の1例を除いて、4例すべての症例で投与後出現菌は認められなかった。

表 V-17 投与後出現菌の分布

非出現	菌交代現象	菌交代症	不明	合計（例）	非出現率
4	0	0	1	5	—（4/4）

イ. 内科領域

試験結果を「表 V-16 細菌学的効果の概要」に示した。投与終了時の投与後出現菌の有無は「有」であったが、菌交代現象であった。

③臨床効果（副次評価項目）

ア. 小児科領域

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 段階又は「判定不能」で判定した。有効率は「著効」例と「有効」例の、解析対象集団から「判定不能」例を除いた症例に占める割合とした。すべての症例で「有効」以上の臨床効果が認められた。

表 V-18 臨床効果の分布

著効	有効	やや有効	無効	合計（例）	有効率
2	3	0	0	5	—（5/5）

イ. 内科領域

VCM の投与により PRSP は消失したが、臨床効果は無効であった。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、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。

3) メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌（MRCNS）感染症及び MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症

本治療の安全性及び有効性の根拠情報については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 注射用バンコマイシン塩酸塩メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌等」を参照すること。

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

グリコペプチド系抗生物質：テイコプラニン

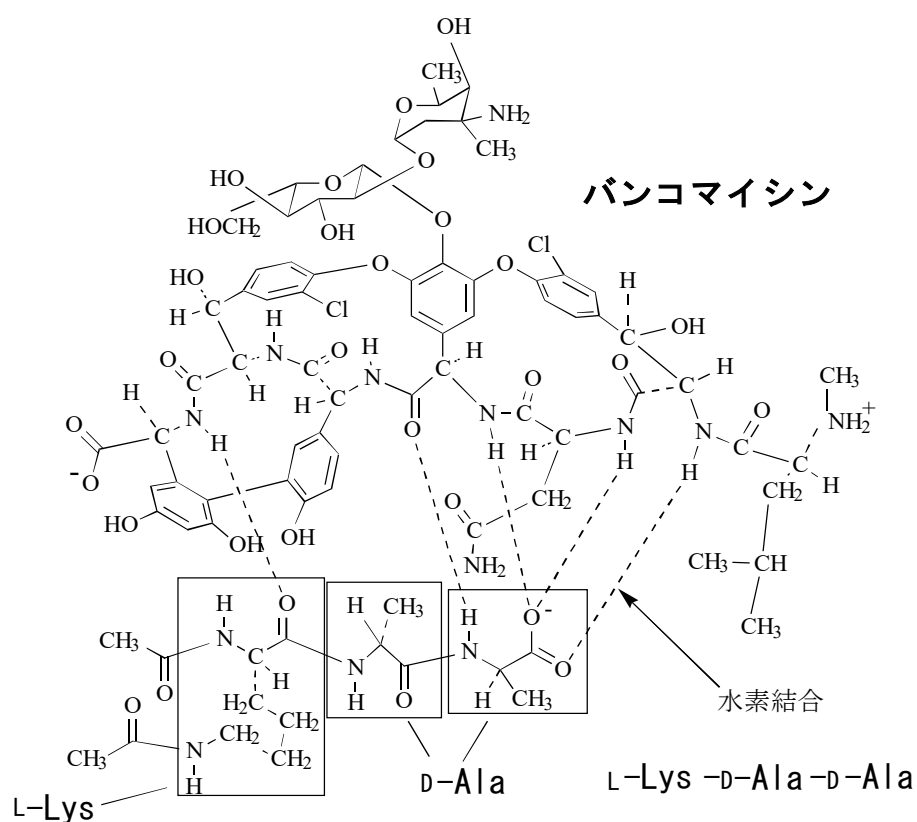
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

バンコマイシンの作用は細菌の細胞壁合成阻害によるものであり、その抗菌作用は殺菌的である¹²⁾。更に細菌の細胞膜の透過性に変化を与える。

β ラクタム剤とは異なり、VCMは、ムレイン架橋酵素の基質であるムレインのD-Ala-D-Ala部位に水素結合することにより、ムレイン架橋酵素と基質との結合を阻害する。更にRNA合成を阻害する¹²⁻¹⁴⁾。



図VI-1 バンコマイシンとL-Lys-D-Ala-D-Ala との水素結合部位

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗菌作用 (*in vitro*)

①バンコマイシンは試験管内でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やメチシリン耐性コアグラエ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) に対して抗菌力を有する^{15, 16)}。また、MRSA を用いた試験管内継代培養試験において、バンコマイシンに対する耐性化は低い¹⁷⁾。

ア) 抗菌スペクトル¹⁶⁾

表VI-1 抗菌スペクトル

好気性菌		嫌気性菌	
菌株	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	菌株	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1*	0.39	<i>C. difficile</i> ATCC 9689*	0.78
<i>S. aureus</i> ATCC 25923*	0.78	<i>C. perfringens</i> ATCC 13124*	0.78
<i>S. aureus</i> Smith*	0.78	<i>P. magnus</i> ATCC 29328*	0.39
<i>S. aureus</i> 3131	0.78	<i>P. asaccharolyticus</i> ATCC 14963*	0.20
<i>S. aureus</i> SR 1626	0.78	<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337*	0.78
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990*	0.78	<i>P. prevotii</i> ATCC9321*	0.78
<i>S. haemolyticus</i> ATCC 29970*	0.39	<i>P. micros</i> GAI5540*	0.78
<i>S. warneri</i> ATCC 27836*	0.39	<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953*	1.56
<i>S. pyogenes</i> C-203*	0.39	<i>S. constellatus</i> ATCC 27823*	1.56
<i>S. pyogenes</i> ATCC 10389*	0.39	<i>P. acnes</i> ATCC 11827*	0.78
<i>S. pneumoniae</i> Type I *	0.39	<i>E. limosum</i> ATCC 8486*	1.56
<i>S. pneumoniae</i> Type II *	0.20	<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986*	0.78
<i>S. pneumoniae</i> Type III *	0.39	<i>V. parvula</i> ATCC 10790*	100
<i>S. agalactiae</i> SR 1247*	0.39	<i>B. fragilis</i> ATCC 25285*	50
<i>E. faecalis</i> ATCC 19433*	0.78	<i>B. fragilis</i> GM7000*	25
<i>E. faecium</i> IFO 3181*	0.78	<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL3304*	50
<i>B. subtilis</i> PCI 219*	0.20	<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327*	12.5
<i>B. cereus</i> IFO 3001*	1.56	<i>B. ovatus</i> VI-62*	50
<i>B. anthracis</i> SR 1005*	0.78	<i>F. varium</i> ATCC 8501*	>100
<i>M. luteus</i> ATCC 9341*	0.39	<i>F. necrophorum</i> ATCC 25286*	100
<i>C. diphtheriae</i> Tront*	0.39	<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586*	>100
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2*	>100	<i>F. mortiferum</i> ATCC 9819*	>100
<i>E. coli</i> ATCC 25922*	>100		
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883*	>100		
<i>M. morgani</i> IFO 3848*	>100		
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850*	>100		
<i>E. cloacae</i> ATCC 13047*	>100		
<i>S. marcescens</i> ATCC 13880*	>100		
<i>C. freundii</i> IFO 12681*	>100		
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619*	>100		
<i>P. cepacia</i> ATCC 15416*	>100		

MIC: 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量 10^6 個/mL)

■: 承認菌種; メチシリン耐性株

*: 承認外菌種

イ) 臨床分離菌株に対する MIC 分布: *S. aureus* (MRSA) * (127 株)¹⁵⁾

表VI-2 *S. aureus* (MRSA) * (127 株) に対する MIC 分布

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	≥ 32	MIC ₅₀	MIC ₉₀
VCM	0	0	0	4	116	7	0	0	0	0	1	1
TEIC	0	0	0	27	78	19	3	0	0	0	1	2
ABK	0	0	5	41	46	29	5	1	0	0	1	2
LZD	0	0	0	1	9	108	9	0	0	0	2	2

(各濃度にて新たに発育阻止された菌株数)

MIC: CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

*: 2008 年に国内各地の 16 施設において分離された 127 株 (MIPIC の MIC が $4 \mu\text{g/mL}$ 以上の株)

[参 考] CLSI の MRSA に対する VCM の感受性分類

$\leq 2 \mu\text{g/mL}$ (感性)、 $4 \sim 8 \mu\text{g/mL}$ (中等度耐性)、 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ (耐性)

ウ)臨床分離菌株に対する MIC 分布：*S. pneumoniae* (PRSP) * (43 株)¹⁵⁾

表VI-3 *S. pneumoniae* (PRSP) * (43 株) に対する MIC 分布

MIC (μg/mL)	≤0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	≥32	MIC ₅₀	MIC ₉₀
薬剤												
VCM	0	1	13	29	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5

(各濃度にて新たに発育阻止された菌株数)

MIC: CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

*: 2008 年に国内各地の 16 施設において分離された 43 株 [PCR 法 (Polymerase chain reaction; ポリメラーゼ連鎖反応) を使用した遺伝子解析による PBP 変異を基に分類]

エ)臨床分離菌株に対する MIC 分布：*S. epidermidis* (MRSE) * (95 株)¹⁵⁾

表VI-4 *S. epidermidis* (MRSE) * (95 株) に対する MIC 分布

MIC (μg/mL)	≤0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	≥32	MIC ₅₀	MIC ₉₀
薬剤												
VCM	0	0	0	1	39	55	0	0	0	0	2	2

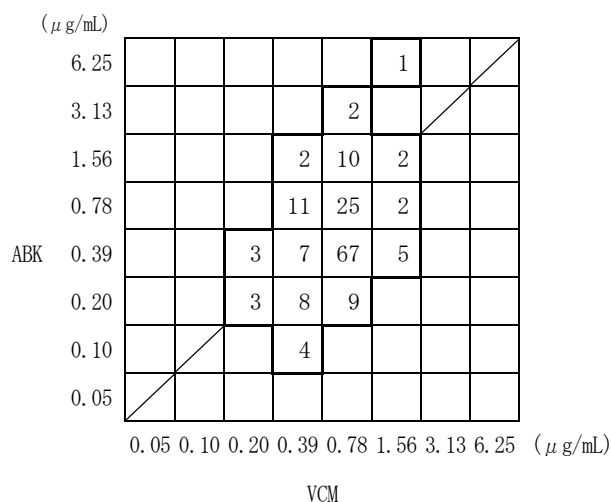
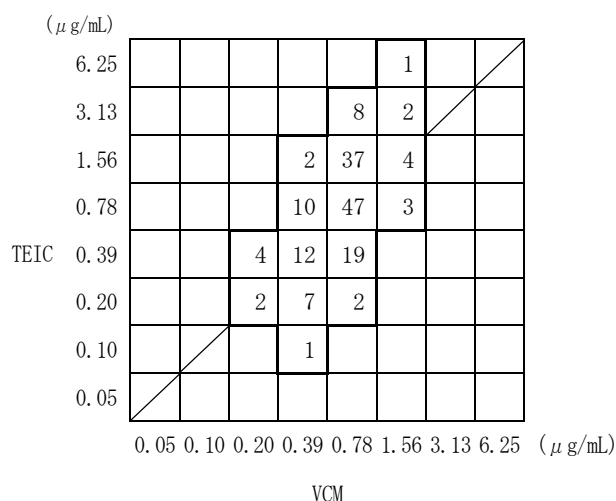
(各濃度にて新たに発育阻止された菌株数)

MIC: CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

*: 2008 年に国内各地の 16 施設において分離された 95 株 (MPIPC の MIC が 0.5 μg/mL 以上の株)

オ)交差耐性

S. aureus (MRSA*) (161 株) に対する感受性相関を図VI-2 に示す¹⁸⁾。



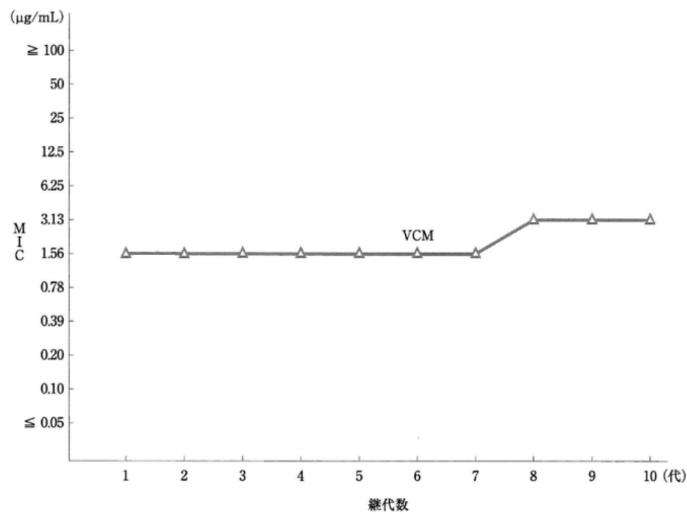
MIC: 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量 10⁶ 個/mL)

図VI-2 *S. aureus* (MRSA*) (161 株) に対する感受性相関

*: DMPPC、CEZ、CZX それぞれの MIC が 12.5 μg/mL 以上の株

カ) *in vitro* 継代培養試験

VCM に $1.56 \mu\text{g/mL}$ の MIC を示した臨床分離の MRSA1 株を用い、各薬剤の $1/2\text{MIC}$ を含む培地で生残した菌を継代培養した。VCM の 10 代継代培養までの MIC 上昇は 2 倍であった¹⁷⁾。

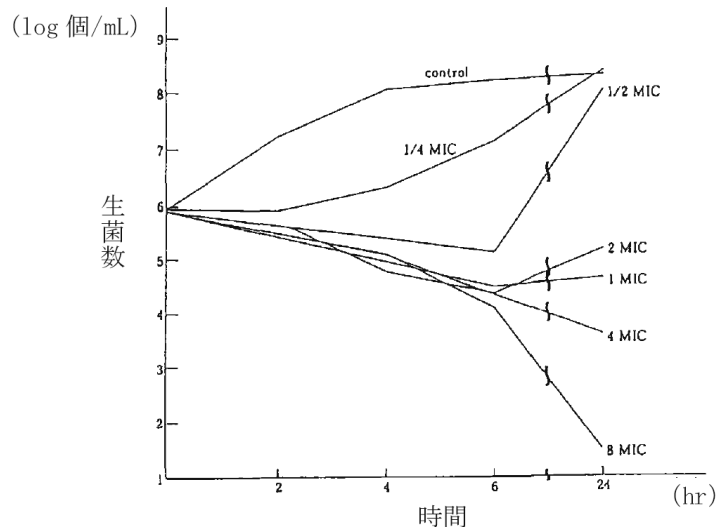


MIC: 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量 10^6 個/mL)

図VI-3 MRSA の継代培養試験 (一部改変)

キ) 24 時間連続作用時の生菌数の変化 (MRSA)

MRSA である *Staphylococcus aureus* SR 3626 に対して、VCM 1MIC 以上連続 24 時間作用により生菌数は減少傾向を示した¹⁶⁾。



試験菌	接種菌量	MIC	培地	培地内 VCM 濃度	培養温度	作用時間
<i>Staphylococcus aureus</i> SR 3626*	7.5×10^5 個/mL	$1.56 \mu\text{g/mL}$	Mueller-Hinton agar	$1/4$ 、 $1/2$ 、 1 、 2 、 4 、 8MIC	37°C	24 時間

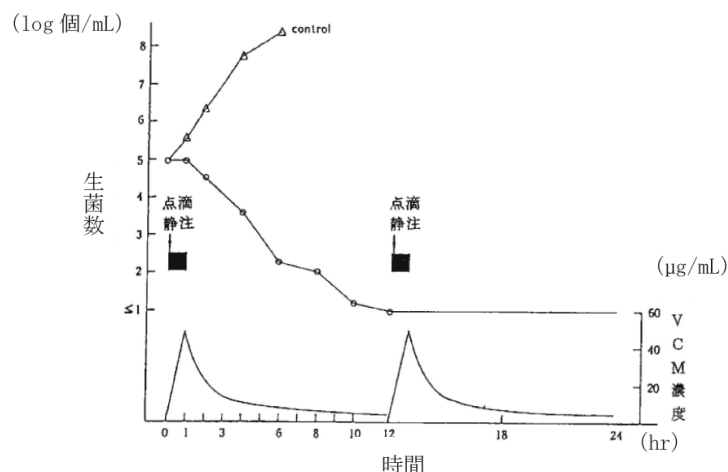
MIC: 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量 10^6 個/mL)

*: メチシリン耐性株

図VI-4 連続作用時の生菌数変化

ク) 成人血中濃度 simulation したときの生菌数の変化 (MRSA)

成人に VCM 1g (力価) を 1 時間点滴静注した時の血中濃度に simulation して、VCM を MRSA である *Staphylococcus aureus* SR 5766 株に作用させると、生菌数は減少した¹⁹⁾。



試験菌	接種菌量	MIC	培地	培地内 VCM 濃度	培養温度	作用時間
<i>Staphylococcus aureus</i> SR 5766*	10 ⁶ 個/mL	0.78 μg/mL	Mueller-Hinton broth	成人血中濃度 [1g (力価) 1 時間点滴静注、12 時間ごと] に simulation した VCM 濃度	37℃	24 時間

MIC: 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量 10⁶ 個/mL)

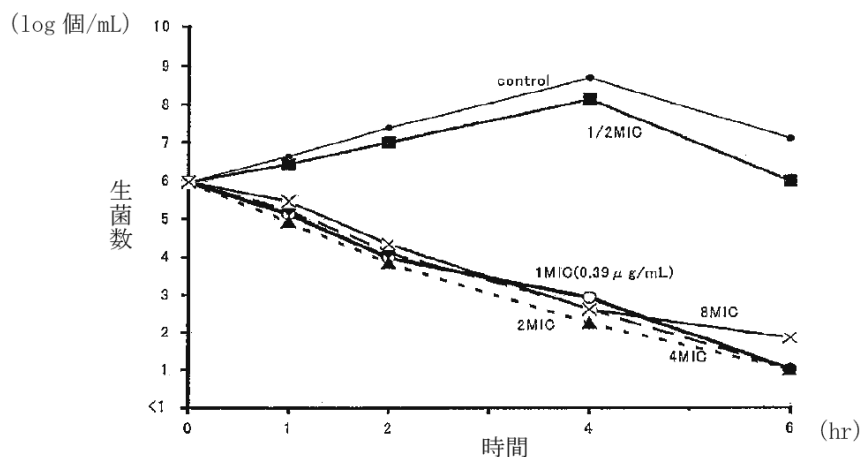
*: メチシリン耐性株

図VI-5 成人血中濃度 simulation 時の生菌数変化

②バンコマイシンはペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に対して抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。

6 時間作用時の生菌数の変化 (PRSP)

PRSP である *Streptococcus pneumoniae* SR 19665 に対する短時間殺菌効果を図VI-6 に示した。VCM の短時間殺菌効果は、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、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。



試験菌	接種菌量	MIC	培地	培地内 VCM 濃度	培養温度	作用時間
<i>Streptococcus pneumoniae</i> SR 19665*	2 × 10 ⁵ 個/mL	0.39 μg/mL	5%馬溶血液添加 YCAMHB	0、1/2、1、2、4、8MIC	37℃	6 時間

MIC: 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量 10⁶ 個/mL)

*: PRSP ; PCG の MIC が 2 μg/mL 以上の株

図VI-6 6 時間作用時の生菌数変化

③バンコマイシンは試験管内でグラム陰性菌には抗菌力を示さない (表VI-1)¹⁶⁾。

2) 腹腔内感染 (マウス)

MRSA3 菌株によるマウス腹腔内感染に対する VCM の ED₅₀ 値は 2.15~17.0mg/kg/dose であった²⁰⁾。

表VI-5 マウス腹腔内感染に対する治療効果

感染菌 〔接種菌量〕	薬剤名	ED ₅₀ [95%信頼限界] (mg/kg/dose)	MIC (μg/mL)
<i>S. aureus</i> SR 2030 (MRSA) 〔2.7×10 ⁷ 個/マウス〕	VCM	2.15 [1.42-5.23]	0.78
	MINO ^{*1}	1.01 [0.69-1.46]	0.39
	FMOX ^{*1}	5.63 [3.79-8.12]	1.56
	IPM/CS ^{*1}	2.48 [1.30-3.93]	0.39
	ABPC ^{*1}	500 [—]	100
	TOB ^{*2}	160 [108-619]	100
<i>S. aureus</i> SR 3637 (MRSA) 〔2.5×10 ⁷ 個/マウス〕	VCM	5.65 [—]	1.56
	MINO ^{*1}	0.92 [0.74-1.34]	0.10
	FMOX ^{*1}	495 [—]	100
	IPM/CS ^{*1}	>100 [—]	50
	ABPC ^{*1}	500 [—]	50
	TOB ^{*2}	>200 [—]	>100
<i>S. aureus</i> SR 5769 (MRSA) 〔1.2×10 ⁸ 個/マウス〕	VCM	17.0 [11.9-24.3]	1.56
	MINO ^{*1}	232 [—]	3.13
	FMOX ^{*1}	273 [190-437]	25
	IPM/CS ^{*1}	>100 [—]	25
	ABPC ^{*1}	>500 [—]	100
	TOB ^{*2}	>200 [—]	100

動物：ICR 系雌性マウス、5 週齢、体重 21g±2g、n=8

試験方法：感染菌を腹腔内に接種、1 時間後に 1 回薬剤を皮下投与

判定：感染 7 日後の生存率から Probit 法にて ED₅₀ 値 [95%信頼限界] を算出した。

MIC：日本化学療法学会標準法に準じて測定（接種菌量 10⁶ 個/mL）

*1：適応菌種としてそれぞれ「感性のブドウ球菌属」の記載がある。

*2：注射剤の承認外菌種

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

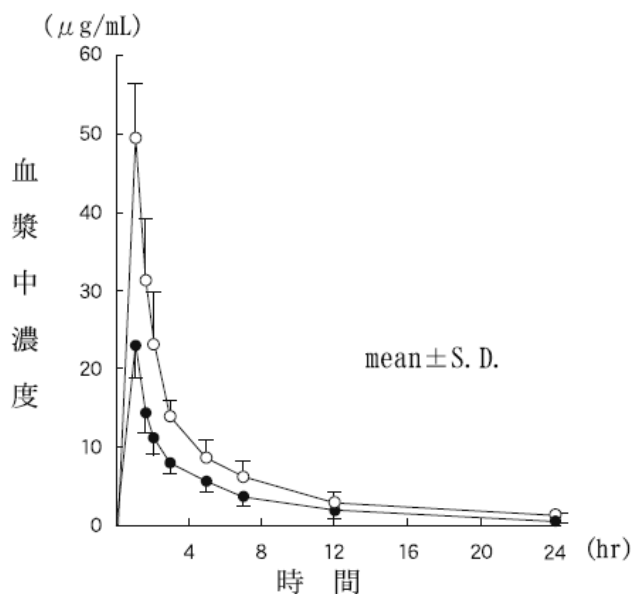
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人に単回点滴静注した時の血漿中濃度を図VII-1に、薬物動態パラメータを表VII-1に示す⁶⁾。

投与量・投与方法：0.5g（力価）及び1.0g（力価）、60分点滴静注（生理食塩液300mLに溶解）



図VII-1 血漿中濃度（健康成人、60分点滴）

表VII-1 薬物動態パラメータ（健康成人、60分点滴）

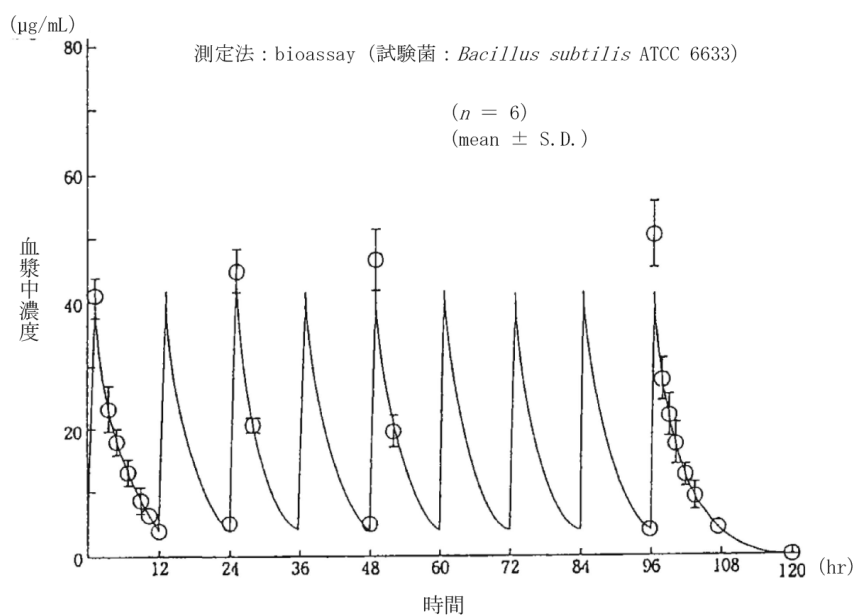
記号	投与量 [g（力価）]	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	K _{el} (hr ⁻¹)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	CL (mL/min)	V _c (L)	V (L)
●	0.5	6	23.0	85	4.29	0.48	1.06	0.73	101.0	12.8	30.8
○	1.0		49.5	166	5.23	0.52	0.72	0.41	105.1	12.5	33.2

測定法：bioassay（試験菌：Bacillus subtilis ATCC 6633）（mean）

2) 反復投与

健康成人6例に反復投与したときの血漿中濃度を図VII-2に示す。投与5回目以降ほぼ定常状態に達し、反復投与による消失の遅延、大幅な濃度の上昇は認められなかった⁶⁾。

投与量・投与方法：1回1.0g（力価）×2回/日・5日間（計9回）反復投与、90分点滴静注（生理食塩液250mLに溶解）



図Ⅶ-2 反復投与時の血漿中濃度（健康成人、90分点滴静注）

(3) 中毒域

点滴終了1～2時間後の血中濃度が60～80 µg/mL以上、最低血中濃度（谷間値・次回投与直前値）が30 µg/mL以上が継続すると、聴覚障害、腎障害等の副作用が発現する可能性があるとして報告されている（外国人データ）²¹⁾。

(4) 食事・併用薬の影響

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（静脈内適用のため）

(3) 消失速度定数

「表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ（健康成人、60分点滴静注）」参照

(4) クリアランス

「表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ（健康成人、60分点滴静注）」参照

(5) 分布容積

「表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ（健康成人、60分点滴静注）」参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

〔参 考〕

ラット（Fischer 344 系）、イヌ（ビーグル）を対象として、VCM を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-2 に示す。

表Ⅶ-2 薬物動態パラメータ（ラット及びイヌ、静脈内投与）

動物種	投与量 (力価)	1 日目			ラット 30 日目、イヌ 29 日目		
		C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)
ラット (Fischer 344 系) 雌雄各 2/群	40mg/kg×1 回/日	62	63	0.81	66	55	0.62
	80mg/kg×1 回/日	113	108	0.68	193	134	0.60
	160mg/kg×1 回/日	394	224	0.55	348	355	0.74
イヌ (ビーグル) 雌雄各 3/群	20mg/kg×2 回/日	78	104	1.49	82	116	1.53
	35mg/kg×2 回/日	133	191	1.56	141	195	1.44
	60mg/kg×2 回/日	211	317	1.89	207	385	1.78

測定法：bioassay (mean)

(承認審査資料)

5. 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

(外国人データ)

授乳中の母親に VCM 1.0g (力価) (60 分点滴静注) を 1 日 2 回投与したとき、点滴終了 4 時間後の母乳中濃度は $12.7\mu\text{g/mL}$ であった。(n=1) (測定法：FPIA) ²²⁾

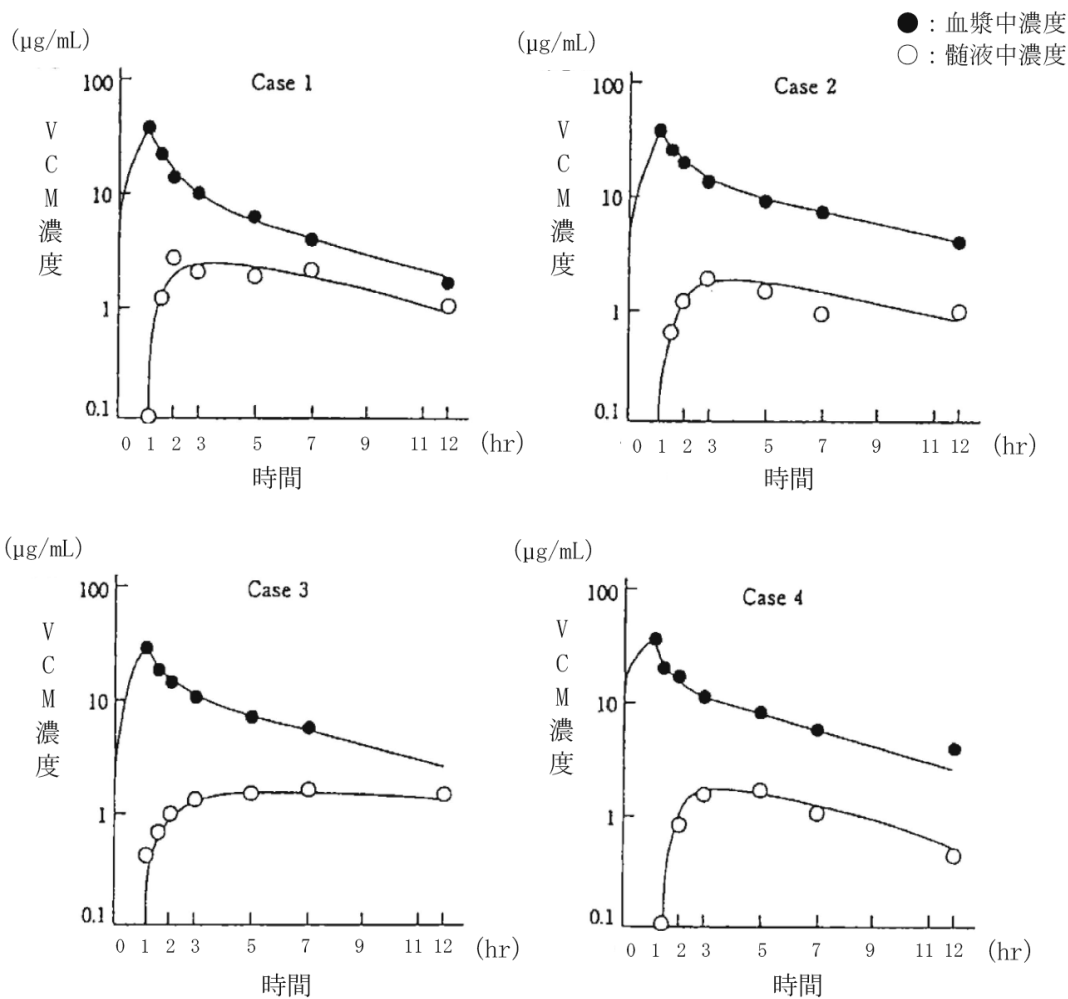
(4) 髄液への移行性

髄液（髄膜炎時）²³⁾ に移行が認められた。

血液脳関門に損傷があると考えられるクモ膜下出血術後患者に VCM 1.0g (力価) を単回投与したとき、髄液中濃度のピーク値は血漿中濃度の 0.9～6.6% であったが、非手術患者では髄液中に検出されなかった。

投与量・投与方法：1.0g (力価)、60 分点滴静注（生理食塩液 200mL に溶解）

測定法：bioassay（試験菌：*Bacillus subtilis* ATCC 6633）



図VII-3 髄液中、血漿中濃度（血液－脳関門障害患者）

(5) その他の組織への移行性

骨髓血²⁴⁾、骨組織²⁴⁾、関節液²⁴⁾、腹水²⁵⁾に移行が認められた。

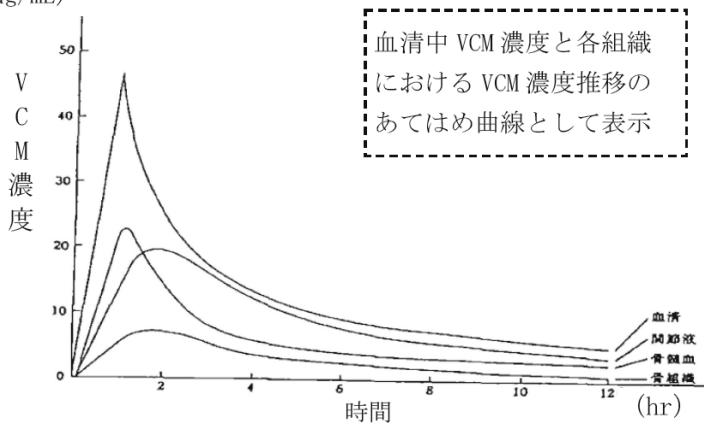
1) 骨髓血、骨組織、関節液中移行²⁴⁾

骨髓血中濃度は血清中濃度の約 1/2 でほぼ平行に推移していた。

骨組織中濃度は骨髓血中濃度よりやや低い推移を示した。

関節液中濃度は 3 時間目以降、血清中濃度と平行に推移していた。

投与量・投与方法：手術 2 時間前 1.0g（力価）、60 分点滴静注（生理食塩液 500mL に溶解）
($\mu\text{g/g}$ 、 $\mu\text{g/mL}$)



図VII-4 骨髓血、骨組織、関節液中濃度

表Ⅶ-3 薬物動態パラメータ（骨髓血、骨組織、関節液中濃度）

	n	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	T _{1/2} β (hr)
血清	19	47.80	1.00	250.8	10.03
骨髓血	12	23.15	1.07	127.3	10.03
骨組織	11	7.01* ¹	1.73	59.6* ²	10.03
関節液	6	19.94	1.76	173.2	10.03

測定法：bioassay（試験菌：*Bacillus subtilis* ATCC 6633）

*1: 単位は $\mu\text{g/g}$

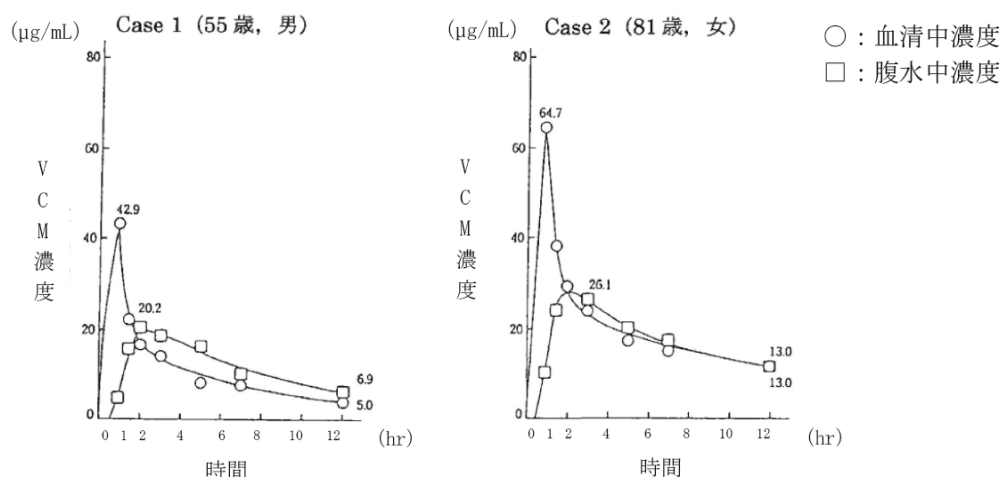
*2: 単位は $\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$

2) 腹水中移行²⁵⁾

腹水中濃度のピーク時間は血清中濃度より約1時間遅れ、ピーク値は血清の約1/2であった。

投与量・投与方法：1.0g（力価）、60分点滴静注

測定法：bioassay（試験菌：*Bacillus subtilis* ATCC 6633）

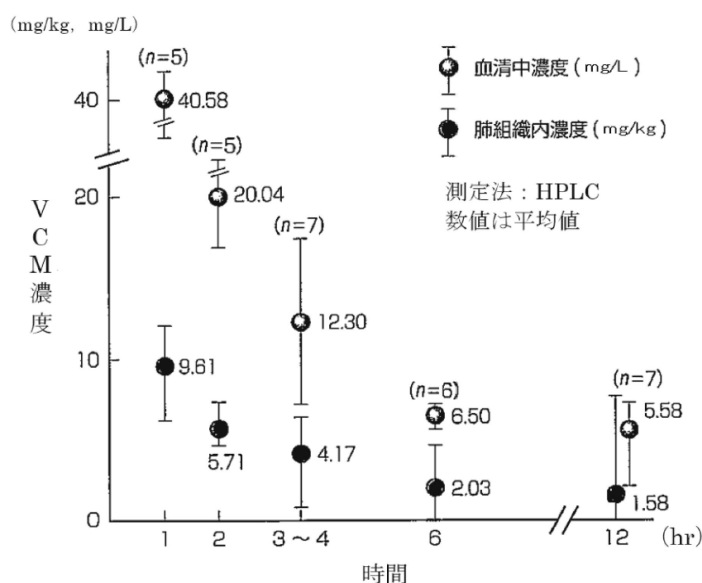


図Ⅶ-5 腹水中、血清中濃度

3) 肺組織内移行（外国人データ）²⁶⁾

肺組織内濃度（検出限界以下のデータを除く）は点滴終了1時間後 9.61mg/kg (n=5)、6時間後 2.44mg/kg (n=5)、12時間後 2.77mg/kg (n=4)であった。血清中濃度に対する肺組織内濃度の比率は、1時間後 0.24 と12時間後では 0.41 であった。すべての患者における血清中濃度及び肺組織内濃度（検出限界以下のデータを含む）を図Ⅶ-6に示す。

投与量・投与方法：1g（力価）1時間単回点滴静注



図Ⅶ-6 肺組織内濃度

4) 喀痰中濃度²⁷⁾

喀痰中濃度を測定できた a と b の最高血中濃度、最大喀痰中濃度は、各々 $18.7 \mu\text{g/mL}$ 、 $2.49 \mu\text{g/g}$ と $22.8 \mu\text{g/mL}$ 、 $2.46 \mu\text{g/g}$ であり、その移行率は a で 13.3%、b で 10.8%であった。

c の喀痰移行は検出限界値以下で測定されなかった。

対 象：MRSA 呼吸器感染症患者 3 例、7 日間投与

投与量・投与方法：0.5g（力価）、60 分点滴静注

表Ⅶ-4 喀痰中濃度

症例 No.	体重 (kg)	最高血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	最大喀痰中濃度 ($\mu\text{g/g}$)	最大喀痰移行率 (%)
A	50	18.7	2.49	13.3
B	40	22.8	2.46	10.8
C	36	31.8	N. D.	—

N. D.：Not detectable

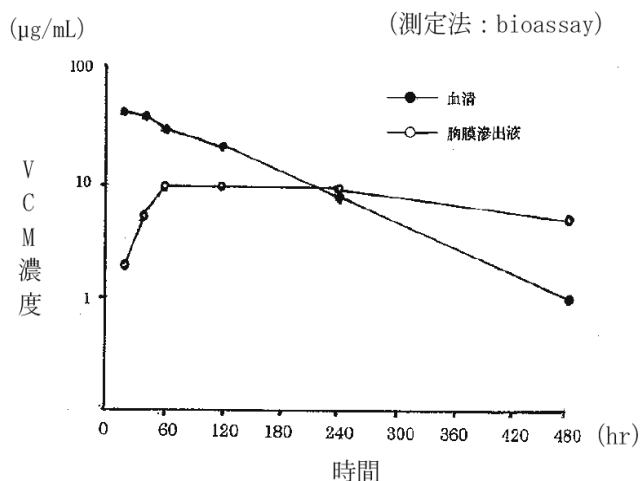
(測定方法：bioassay)

5) 胸水への移行

該当資料なし

[参 考]

ニュージーランド白ウサギの膿胸モデルを用い、VCM 15mg/kg （力価）を静脈内に投与し、その後 480 分まで連続的に採取した胸膜滲出液及び血清サンプル中の VCM 濃度を測定した²⁸⁾。



図Ⅶ-7 胸水中濃度

6) 各種体液への移行（外国人データ）²¹⁾

腹水、心膜液、関節液に平均 $2\sim 10 \mu\text{g/mL}$ の移行が認められた。

表Ⅶ-5 静脈内投与における各種体液中濃度

体液	症例数 (延例数)	投与量 [mg (力価)]	採取時間*1 (hr)	血清中濃度*1 ($\mu\text{g/mL}$)	体液中濃度*1 ($\mu\text{g/mL}$)	体液/血清比 (%)
腹水	10 (11)	500	1.5 ± 0.4	6.9 ± 0.6	3.5 ± 1.4	52
眼房水	5	500	1.0 ± 0.2	13.8 ± 2.3	0.8	—
胆汁*2	7	500	1.0	7.6 ± 1.7	3.2 ± 0.6	42
心膜液	11	500	2.6 ± 1.3	6.2 ± 1.2	2.3 ± 1.6	37
胸膜液	8	500	1.8 ± 1.1	7.2 ± 1.9	2.4 ± 1.9	33
関節液	6	500	1.3 ± 0.2	7.0 ± 1.3	5.7 ± 0.9	81
尿	8	500	0~3 12~24	$3.3\sim 40.0$ $0.7\sim 1.5$	823 ± 411 98.8 ± 35.8	$20.6\sim 249$ $66\sim 141$

*1: mean $\pm$ S. D. 又は範囲

*2: 胆汁中濃度が $25 \mu\text{g/mL}$ の 1 例を除く

(6) 血漿蛋白結合率⁶⁾

健康成人に 1.0g （力価）点滴静注時の血清を用い、遠心限外ろ過法にて測定された血清蛋白結合率は 34.3%であった。

血清蛋白結合率 (*ex vivo*)

健康成人 6 例に VCM 1.0g (力価) ×2 回/日・5 日間 (計 9 回) 90 分反復点滴静注時において、第 1 投与目と第 9 投与目 (最終投与) の血清蛋白結合率を遠心限外ろ過法にて測定した。VCM 濃度が 10~50 μ g/mL の範囲において、血清蛋白結合率は $34.3 \pm 3.6\%$ と一定であり、また反復投与においても結合率は変動しなかった。

検体の種類：健康成人 6 例に VCM 1.0g (力価) を反復点滴静注 (90 分) したときの血清 (24 検体)

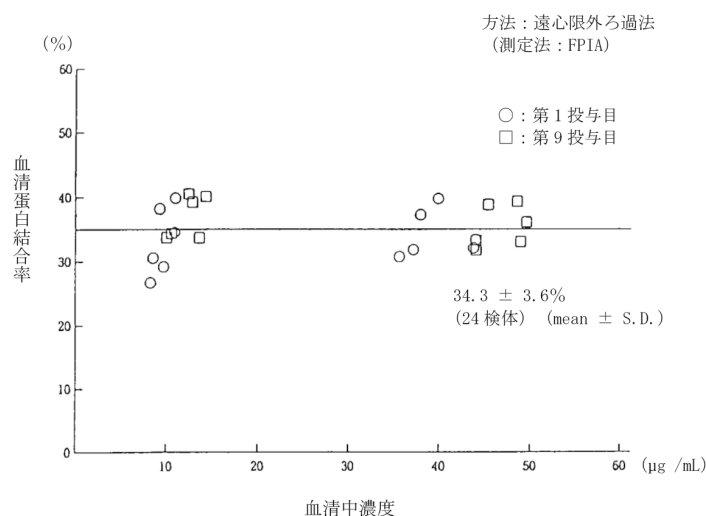


図 VII-8 血清蛋白結合率

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

点滴静注 (60 分点滴) 後、72 時間までに 90%以上が尿中に未変化体として排泄された⁶⁾。
なお、本剤の代謝物は尿中では確認されていない。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

主に糸球体ろ過により腎臓より未変化体として排泄された。健康成人における 0.5g (力価)、1.0g (力価) (n=6) 60 分点滴静注時の累積尿中排泄率は、点滴終了後 24 時間までに投与量の約 85%、72 時間までに 90%以上であった。総クリアランスは約 100mL/min であった⁶⁾

表 VII-6 尿中濃度、尿中排泄率 (単回投与)

投与量 [g (力価)]	n	項目	点滴開始後時間 (hr) 1 日目						2 日目	3 日目
			0～2	2～4	4～6	6～8	8～12	12～24	24～48	48～72
0.5	6	尿中濃度 (μ g/mL)	1202.7 ±921.9	920.2 ±518.4	625.5 ±287.3	415.8 ±116.8	249.0 ±112.2	97.7 ±19.1	18.0 ±5.5	3.7 ±1.7
		累積排泄率 (%)	30.2 ±3.3	44.9 ±3.7	55.4 ±5.3	62.6 ±5.6	72.8 ±6.3	84.2 ±9.4	89.4 ±8.6	90.7 ±8.3
尿中濃度 (μ g/mL)		1380.0 ±989.5	1056.7 ±517.3	1000.8 ±512.2	470.7 ±195.7	274.3 ±108.4	158.5 ±24.2	28.8 ±22.9	5.5 ±2.2	
累積排泄率 (%)		29.3 ±2.5	46.6 ±3.0	56.4 ±3.6	64.3 ±4.4	72.4 ±6.1	85.0 ±5.3	89.8 ±5.4	90.9 ±5.2	

(測定法：bioassay) (mean $\pm$ S.D.)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis: 持続的外来腹膜透析) の除去率は低い²⁹⁾。

(2) 血液透析

VCM は分子量が大きいため、膜の種類によって除去率が大きく異なる。

VCM の各種透析膜における除去率を表Ⅶ-7 に示した^{30, 31)}。

表Ⅶ-7 透析膜の除去率

透析膜	FB-150 U 注	BK-1.6 U 注	B ₂ -1.5 H	C-DAK 4000
除去率* (%) ³⁰⁾	58.5	35.7	27.1	10.4

(血液流量: 200mL/min、透析液流量: 500mL/min、ろ過水分量: 10mL/min、透析時間: 4 時間)

透析膜	ALF-120 GW	EL-102-1200 C 注	FLX-12 GW 注
除去率* (%) ³¹⁾	18.2	23.2	40.2

(血液流量: 200mL/min、透析液流量: 500mL/min、透析時間: 3 時間)

$$*: \text{除去率} = \frac{(\text{ダイアライザー血流入口側濃度}) - (\text{ダイアライザー血流出口側濃度})}{(\text{ダイアライザー血流入口側濃度})} \times 100$$

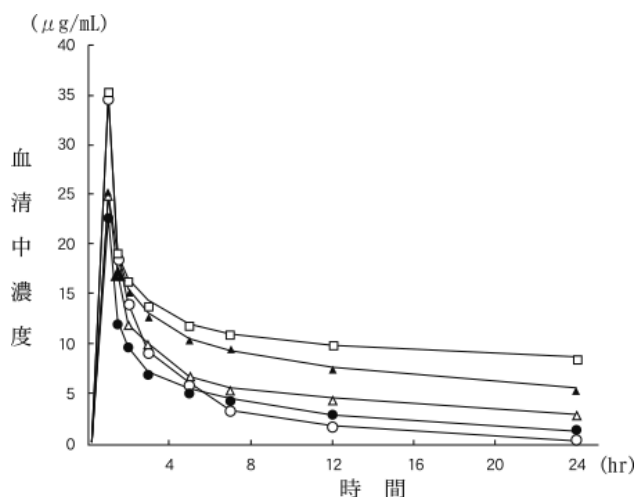
注: HPM (high performance membrane)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能障害患者に単回投与したときの血清中濃度及び薬物動態パラメータを図Ⅶ-9・表Ⅶ-8 に示す。腎機能の低下に伴って、半減期の延長、AUC の増大が認められた。このため、腎機能障害の程度に応じた投与量・投与間隔の調節が必要となる³²⁾。

投与量・投与方法: 0.5g (力価)、60 分点滴静注



図Ⅶ-9 単回投与時の血清中濃度 (腎機能障害患者、60 分点滴静注)

表Ⅶ-8 薬物動態パラメータ（腎機能障害患者、60 分点滴静注）

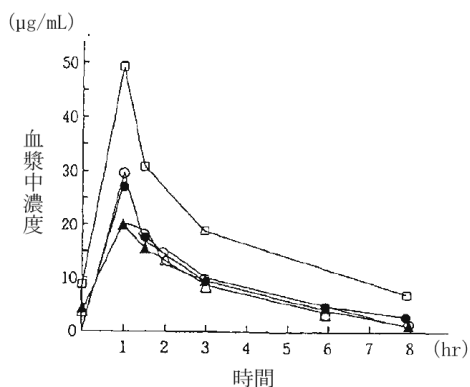
記号	患者群	Ccr (mL/min)	n	Cmax (μ g/mL)	AUC _{0-∞} (μ g・hr/mL)	T _{1/2} α (hr)	T _{1/2} β (hr)
○	健康成人	70 $\leq$ Ccr	4	34.53	90.4	0.32	3.08
●	腎障害 A 群	50 $\leq$ Ccr<70	4	22.60	95.4	0.43	7.41
△	腎障害 B 群	30 $\leq$ Ccr<50	5	22.85	163.2	0.70	10.73
▲	腎障害 C 群	15 $\leq$ Ccr<30	4	24.99	374.8	0.49	20.22
□	腎障害 D 群	Ccr<15	6	35.13	682.8	0.38	35.49

測定法：FPIA（Fluorescence Polarization Immunoassay；蛍光偏光免疫測定法）（mean）

(2) 小児患者

点滴静注時の血漿中濃度を図Ⅶ-10 に、薬物動態パラメータを表Ⅶ-9 に示す³³⁾。

投与量・投与方法：10mg（力価）/kg×3～4 回/日反復投与、60 分点滴静注



図Ⅶ-10 反復投与時の血漿中濃度（小児患者、60 分点滴静注）

表Ⅶ-9 薬物動態パラメータ（小児患者、60 分点滴静注）

記号	No.	年齢	Cmax (μ g/mL)	AUC _{0-∞} (μ g・hr/mL)	T _{1/2} α (hr)	T _{1/2} β (hr)	CL (mL/min/kg)	Vc (L/kg)
○	1	1 歳	29.0	78	0.29	2.52	2.13	0.21
●	2	1 歳 10 ヲ月	27.0	75	0.31	3.21	2.23	0.22
△	3	2 歳 1 ヲ月	20.7	59	0.51	2.08	2.81	0.44
▲	4	2 歳 9 ヲ月	19.8	67	0.65	5.70	2.49	0.43
□	5	11 歳	49.1	113	0.29	4.17	1.47	0.16
mean	—	—	29.1	78	0.41	3.54	2.23	0.29

測定法：FPIA（Fluorescence Polarization Immunoassay；蛍光偏光免疫測定法）

(3) 低出生体重児患者

点滴静注時の薬物動態パラメータを表Ⅶ-10 に示す。低出生体重児、特に体重 1000g 以下の超低出生体重児では消失半減期の延長が認められた³⁴⁾。

投与量・投与方法*1：15～25mg（力価）/kg×5 回反復投与、60 分点滴静注

表Ⅶ-10 薬物動態パラメータ（低出生体重児患者、60 分点滴静注）

No.	修正在胎 (週)	日齢 (日)	体重 (g)	SCr (mg/dL)	投与量*1 (mg(力価)/kg/日)	Cmax*2 (μ g/mL)	T _{1/2} (hr)	CL (mL/kg/min)	Vc (L/kg)
1	25	19	442	0.6	15×1	22.8	11.01	0.867	0.769
2	26	10	472	1.9	15×1	35.1	29.42	0.281	0.627
3	30	31	708	0.7	25×1	39.3	19.70	0.549	0.908
4	28	20	735	1.0	15×1	28.3	20.78	0.819	0.297
5	30	40	790	0.6	25×1	58.8	8.22	0.657	0.257
6	29	19	1064	0.8	25×1	44.7	8.51	0.915	0.477
7	32	17	1188	0.7	25×1	50.8	9.06	1.028	0.417
8	33	11	1512	0.7	17.5×2	46.5	8.19	0.753	0.359
9	38	19	1844	0.4	17.5×2	25.2	10.32	0.982	0.875
10	43	10	2060	0.5	20×2	62.2	7.99	0.745	0.212

測定法：FPIA（Fluorescence Polarization Immunoassay；蛍光偏光免疫測定法）

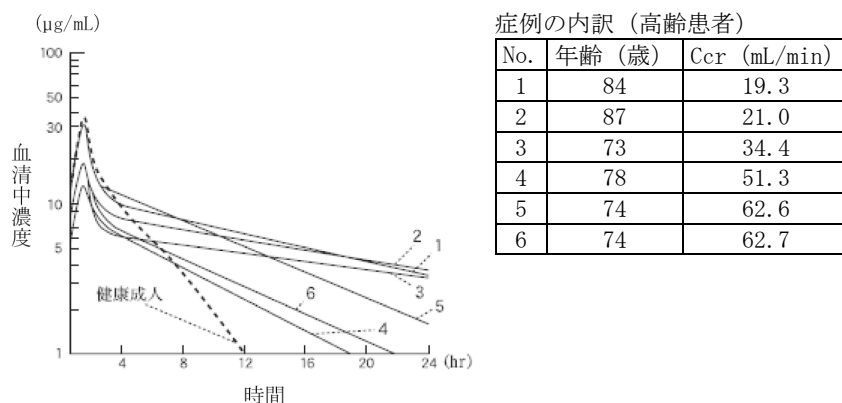
*1：承認外用法・用量（「Ⅶ.3. 用法及び用量」の項参照）

*2：2 回投与時の成績

(4) 高齢患者

点滴静注時の血清中濃度を図Ⅶ-11 に、薬物動態パラメータを表Ⅶ-11 に示す。高齢患者では、健康成人に比べて半減期の延長、AUC の増大が認められた³⁵⁾。

投与量・投与方法*：10mg（力価）/kg、60 分点滴静注



図Ⅶ-11 血清中濃度（高齢患者、60 分点滴静注）

表Ⅶ-11 薬物動態パラメータ（高齢患者、60 分点滴静注）

患者群	n	年齢 (歳)	体重 (kg)	Ccr (mL/min)	Cmax (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
高齢患者	6	78.3	34.8	41.9	22.6	186	12.99
健康成人	6	22.0	62.7	115.0	38.0	110	2.98

測定法：FPIA（Fluorescence Polarization Immunoassay；蛍光偏光免疫測定法）（mean）

*：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

11. その他

血中濃度モニタリング

有効性を確保し、かつ副作用の発現を避けるため、長期間投与中の患者、低出生体重児、新生児及び乳児、高齢者、腎機能障害又は難聴のある患者、腎障害、聴覚障害を起こす可能性のある薬剤（アミノグリコシド系抗生物質等）を併用中の患者等については、血中濃度をモニタリングすることが望ましい。

国内外のガイドライン等では、AUC を指標とする投与設計を行うことが推奨されている³⁶⁾。

点滴終了 1～2 時間後の血中濃度が 60～80 μg/mL 以上、最低血中濃度が 30 μg/mL 以上が継続すると、聴覚障害、腎障害等の副作用が発現する可能性があるとして報告されている²¹⁾（外国人データ）。

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

1. 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能・効果に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

（解 説）

本剤は MRSA 感染症、MRCNS 感染症、PRSP 感染症に適応を有する薬剤であり、本剤の耐性菌の発現を防止することが、臨床において極めて重要と考えられている。したがって、本剤の使用にあたっては、「効能・効果に関連する注意」、「重要な基本的注意」の項を参照の上、使用するよう注意喚起を図った。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解 説）

本剤の再投与により重篤な過敏症が発現するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。

8.1.1 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。

8.1.2 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。

8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11. 1. 1 参照]

8.2.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

8.2.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

8.2.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

8.3 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[9. 1. 2、9. 2、9. 7、9. 8、10. 2、16. 8. 1 参照]

8.4 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11. 1. 2 参照]

8.5 第 8 脳神経障害があらわれることがあるので、聴力検査等観察を十分に行うこと。[11. 1. 6 参照]

8.6 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11. 1. 8 参照]

（解 説）

8.2. 2003 年 8 月、日本化学療法学会の皮内反応検討特別部会から、アナフィラキシーショックの

予知について皮内反応試験の有用性に関する十分なエビデンスはないとの報告がなされた。この報告においては、事前に抗菌薬によるショックを含むアレルギー歴の問診を必ず行い、投与中の患者の観察及びショック発現時の救急措置の準備が必要とされている³⁷⁾。

この報告書をもとに日本化学療法学会及び日本抗生物質学術協議会から厚生労働省へ皮膚反応試験の推奨する記載を削除するよう要望書が出され、検討が行われた結果、すべての患者に皮膚反応試験を実施する意義は十分ではないと判断されたことから、「重要な基本的注意」の項の皮膚反応試験に関する記載を削除し、事前の問診と投与中の患者の観察及びショック等に対する救急処置の準備を十分に行う旨の記載に変更した。

なお、日本化学療法学会から、アナフィラキシーショック発現予防対策、ショック発現時の救急処置の詳細等に関するガイドラインが出されている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 テイコプラニン、ペプチド系抗生物質又は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（ただし、バンコマイシンに対し過敏症のある患者には投与しないこと）治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 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
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。難聴が発現又は増悪するおそれがある。[8.3、16.8.1 参照]

（解 説）

9.1.1 本剤の投与により重篤な過敏症が発現するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害の程度に応じた投与量・投与間隔の調節が必要となる。血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。排泄が遅延し、蓄積する。[7.2、8.3、16.6.1、16.8.1 参照]

（解 説）

本剤は、主として糸球体ろ過により腎から排泄される。このため、腎機能に障害のある場合、体内残留時間が長くなり、副作用の発現する危険性が高くなる。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化することがある。

（解 説）

本剤の投与により、肝障害が増悪することがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中に移行する。

(解 説)

「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。腎の発達段階にあるため、特に低出生体重児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがある。[8.3、16.6.2、16.6.3、16.8.1 参照]

(解 説)

高い血中濃度が長時間持続するおそれがあり、副作用の発現する危険性が高くなる。このため、血中濃度モニタリングを実施することが望ましい。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

投与前及び投与中に腎機能検査を行い、腎機能低下の程度により投与量・投与間隔を調節し、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。高齢者では腎機能が低下している場合が多い。[8.3、16.6.4、16.8.1 参照]

(解 説)

体内残留時間が長くなり、副作用の発現する危険性が高くなる。このため、腎機能の低下の程度により投与量・投与間隔を調節するとともに、血中濃度モニタリングを実施することが望ましい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
全身麻酔薬 チオペンタール等	同時に投与すると、紅斑、ヒスタミン様潮紅、アナフィラキシー反応等の副作用が発現することがある。 全身麻酔の開始1時間前には本剤の点滴静注を終了すること。	全身麻酔薬には、アナフィラキシー作用、ヒスタミン遊離作用を有するものがあり、本剤にもヒスタミン遊離作用がある。しかし、相互作用の機序は不明である。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 アルベカシン硫酸塩 トブラマイシン等 白金含有抗悪性腫瘍剤 シスプラチン ネダプラチン等 [8.3、16.8.1 参照]	腎障害、聴覚障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、慎重に投与すること。	機序：両剤共に腎毒性、聴器毒性を有するが、相互作用の機序は不明である。 危険因子：腎障害のある患者、高齢者、長期投与の患者等

腎毒性を有する薬剤 アムホテリシン B シクロスポリン等 [8.3、16.8.1 参照]	腎障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、慎重に投与すること。	機序：両剤共に腎毒性を有するが、相互作用の機序は不明である。 危険因子：腎障害のある患者、高齢者、長期投与の患者等
---	--	--

(解 説)

〈腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤〉

相互作用の機序は不明であるが、いずれの薬剤も腎障害、第 8 脳神経障害を起こす可能性がある。アミノグリコシド系抗生物質との併用により、臨床において腎障害の発現頻度が増大したとの報告がある。また、両剤の併用により、ラットでは、VCM の腎臓組織への蓄積が増大すること、モルモットでは、アミノグリコシド系抗生物質の蝸牛外有毛細胞消失率が 10 倍以上増大することが報告されている。

シスプラチンとの併用により、ラットで腎毒性が増大することが報告されている。更に、ネダプラチンにも同様の危険性が予測される。

〈腎毒性を有する薬剤〉

相互作用の機序は不明であるが、いずれの薬剤も腎障害を起こす可能性があり、臨床においても併用による腎障害の増悪が報告されている。

[参 考]

〈全身麻酔薬〉

Symons, N. L. P. et al.: Can. Anaesth. Soc. J., 1985, 32(2), 178

Best, C. J. et al.: Br. J. Anaesth., 1989, 62(5), 576

〈腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤〉

Farber, B. F. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 1983, 23(1), 138

Wood, C. A. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 1986, 30 (1), 20

Cimino, M. A. et al.: Am. J. Med., 1987, 83(6), 1091

Brummett, R. E. et al.: Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1990, 116(1), 61

新里鉄太郎ほか：日本化学療法学会雑誌, 1996, 44 (7), 499

〈腎毒性を有する薬剤〉

Vance-Bryan, K. et al.: J. Antimicrob. Chemother., 1994, 33(4), 811

Pauly, D. J. et al.: Pharmacotherapy, 1990, 10(6), 378

Kureishi, A. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 1991, 35(11), 2246

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、浮腫等）を起こすことがある。[8.2 参照]

11.1.2 急性腎障害、間質性腎炎（いずれも頻度不明）

急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）

11.1.5 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、

発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること³⁸⁾。

11.1.6 第8脳神経障害（頻度不明）

眩暈、耳鳴、聴力低下、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがある。[5.3、8.5 参照]

11.1.7 偽膜性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.8 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P 等の上昇、黄疸があらわれることがある。[8.6 参照]

（解 説）

薬剤性過敏症症候群

国内において、本剤との因果関係を否定できない「薬剤性過敏症症候群」の報告が集積されていることから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。代表的な症例の概要を下記に示す。（2014 年 10 月追記）

症例の概要（薬剤過敏症症候群疑い）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用				
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
男・60 代	右足底皮膚潰瘍、創感染 (発熱)	3g 19 日間	投与開始日	創感染に対し、本剤 1.5g×2/日、セファゾリンナトリウム 1g/日 (11 日間)、生理食塩液 50mL×2/日 (19 日間) の投与開始			
			投与 5 日目	発熱に対し、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg/日 (19 日間)、ジクロフェナクナトリウム 50mg/日 (17 日間) の投与開始			
			投与 12 日目	セフメタゾールナトリウム 1g を 1 回投与し、フロモキシセフナトリウム 1g×2/日 (8 日間) を投与開始			
			投与 19 日目 (投与中止日)	全身に皮疹が出現。38.4℃の発熱、右鼠径、左鎖骨窩リンパ節腫脹あり。 オロパタジン塩酸塩口腔内崩壊錠 10mg、 α -クロルフェニラミンマレイン酸塩錠 6mg、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏の投与開始			
既往歴			投与中止 2 日後	プレドニゾロン錠 30mg 内服開始			
			投与中止 5 日後	プレドニゾロン錠を 40mg に増量			
			投与中止 6 日後	ステロイドパルス開始 (3 日間)、メチルプレドニゾロン 1000mg			
			投与中止 7 日後	皮疹消退傾向となった。			
			投与中止 41 日後	薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) にて、本剤陽性 (SI : 868%)			
なし			投与中止 62 日後	皮膚科医診断 : DIHS 疑い			
併用薬	セファゾリンナトリウム、生理食塩液、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジクロフェナクナトリウム、セフメタゾールナトリウム、フロモキシセフナトリウム						
臨床検査 の推移			投与	投与中止			
			開始日	3 日後	6 日後	7 日後	20 日後
	白血球数 (/mm ³)		17200	16870	—	28880	—
	好酸球 (%)		0.9	2.7	—	0.2	—
	AST (GOT) (IU/L)		21	31	—	19	—
	ALT (GPT) (IU/L)		29	39	—	39	—
	Al-P (IU/L)		304	194	—	192	—
	LDH (IU/L)		—	489	—	220	—
	γ -GTP (IU/L)		—	30	—	26	—
	総ビリルビン (mg/dL)		—	0.4	—	0.4	—
	CRP (mg/dL)		6.24	9.69	—	0.79	—
	BUN (mg/dL)		13	30	—	4.3	—
	血清クレアチニン (mg/dL)		0.69	1.52	—	0.95	—
	尿蛋白		—	(2+)	—	—	—
HHV-6 IgG		—	—	10	—	640	

— : 発現日

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	2%以上	2%未満	頻度不明
過敏症	発疹	発赤、顔面潮紅	そう痒、蕁麻疹、線状IgA水疱症
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、ビリルビン上昇	Al-P 上昇、LDH 上昇	γ-GTP 上昇、LAP 上昇
腎臓	BUN 上昇	クレアチニン上昇	
血液	白血球減少、血小板減少、好酸球増多		貧血
消化器		下痢	嘔気、嘔吐、腹痛
その他		発熱、静脈炎、血管痛	皮膚血管炎、悪寒、注射部疼痛

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時及び再審査終了時の副作用の発現状況³⁹⁾

(副作用の発現頻度は、承認時、再審査終了時の成績及び自発報告に基づく。)

①メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症

承認時における安全性評価対象例 107 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 33 例 (30.8%) に 61 件認められた。主なものは ALT (GPT) 上昇 12 例 (11.2%)、AST (GOT) 上昇 10 例 (9.3%)、発疹 8 例 (7.5%)、好酸球増多 (症) 3 例 (2.8%)、白血球減少 (症) 3 例 (2.8%) 等であった。

再審査終了時における安全性評価対象例 3009 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 404 例 (13.43%) に 561 件認められた。主なものは肝機能異常 96 例 (3.19%)、腎機能異常 71 例 (2.36%)、好酸球増多 (症) 34 例 (1.13%)、発疹 31 例 (1.03%) 等であった。

表Ⅷ-1 副作用等の発現状況

対象	時期	承認時までの状況 (1990. 3～1990. 9)		使用成績調査の累計 (1991. 10～1997. 10)	
調査施設数		45		1099	
安全性評価対象例数		107		3009	
副作用発現例数		33		404	
副作用発現件数		61		561	
副作用発現率 (%)		30. 8		13. 43	

副作用の種類	時期	承認時までの状況 (1990. 3～1990. 9)		使用成績調査の累計 (1991. 10～1997. 10)	
副作用の種類		副作用の種類別発現例数・発現率 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害		8	7. 5	36	1. 20
発疹		8	7. 5	31	1. 03
蕁麻疹		0	—	2	0. 07
そう痒		0	—	5	0. 17
多形滲出性紅斑		0	—	1	0. 03
筋・骨格系障害		0	—	1	0. 03
筋肉痛		0	—	1	0. 03
中枢・末梢神経系障害		0	—	3	0. 10
全身痙攣		0	—	1	0. 03
舌しびれ		0	—	1	0. 03
めまい		0	—	1	0. 03
聴覚・前庭障害		0	—	2	0. 07
耳鳴		0	—	1	0. 03
感音難聴		0	—	1	0. 03
その他の特殊感覚障害		0	—	1	0. 03
味覚異常		0	—	1	0. 03

時期	承認時までの状況 (1990. 3～1990. 9)		使用成績調査の累計 (1991. 10～1997. 10)	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)			
精神障害	0	—	2	0.07
傾眠	0	—	1	0.03
不穏	0	—	1	0.03
不眠 (症)	0	—	1	0.03
消化管障害	0	—	4	0.13
嘔気	0	—	2	0.07
下痢	0	—	1	0.03
口内炎	0	—	1	0.03
食欲不振	0	—	2	0.07
出血性大腸炎	0	—	1	0.03
肝臓・胆管系障害	14	13.1	160	5.32
黄疸	0	—	1	0.03
肝機能異常	0	—	96	3.19
肝障害	0	—	25	0.83
AST (GOT) 上昇	10	9.3	25	0.83
ALT (GPT) 上昇	12	11.2	28	0.93
ビリルビン値上昇	3	2.8	5	0.17
トランスアミナーゼ (値) 上昇	0	—	1	0.03
肝酵素上昇	0	—	1	0.03
γ-GTP 上昇	0	—	2	0.07
代謝・栄養障害	3	2.8	22	0.73
代謝性アシドーシス	0	—	1	0.03
Al-P 上昇	2	1.9	18	0.60
LDH 上昇	1	0.9	1	0.03
高カリウム血症	0	—	2	0.07
高尿酸血症	0	—	1	0.03
低クロール血症	1	0.9	0	—
低ナトリウム血症	1	0.9	0	—
LAP 上昇	0	—	1	0.03
心・血管障害 (一般)	1	0.9	1	0.03
血圧低下	1	0.9	1	0.03
心拍数・心リズム障害	0	—	1	0.03
動悸	0	—	1	0.03
血管 (心臓外) 障害	3	2.8	6	0.20
アナフィラキシー性紫斑病	0	—	1	0.03
静脈炎	1	0.9	1	0.03
全身発赤	0	—	3	0.10
発赤	1	0.9	1	0.03
血管痛	1	0.9	0	—
赤血球障害	0	—	22	0.73
鉄欠乏性貧血	0	—	1	0.03
汎血球減少 (症)	0	—	2	0.07
貧血	0	—	17	0.56
赤血球減少	0	—	1	0.03
ヘモグロビン減少	0	—	1	0.03
白血球・網内系障害	6	5.6	63	2.09
顆粒球減少 (症)	0	—	5	0.17
好中球減少	0	—	5	0.17
好酸球増多 (症)	3	2.8	34	1.13
骨髄抑制	0	—	2	0.07
白血球減少 (症)	3	2.8	22	0.73
血小板・出血凝血障害	3	2.8	13	0.43
血小板増加	0	—	1	0.03
血小板減少 (症)	3	2.8	12	0.40

時期	承認時までの状況 (1990. 3～1990. 9)		使用成績調査の累計 (1991. 10～1997. 10)	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率（％）			
泌尿器系障害	7	6.5	149	4.95
クレアチニン上昇（血中）	2	1.9	13	0.43
急性腎不全	0	—	8	0.27
クレアチニンクリアランス低下	2	1.9	3	0.10
血尿	0	—	1	0.03
腎機能異常	0	—	71	2.36
腎不全	0	—	8	0.27
腎障害	0	—	24	0.80
尿細管障害	0	—	2	0.07
蛋白尿	0	—	2	0.07
尿円柱	2	1.9	0	—
BUN 上昇	3	2.8	28	0.93
乏尿	0	—	1	0.03
一般的全身障害	1	0.9	24	0.80
レッドネック症候群	0	—	10	0.33
発熱	0	—	10	0.33
全身倦怠感	0	—	2	0.07
浮腫	0	—	1	0.03
顔面潮紅	1	0.9	1	0.03
適用部位障害	0	—	1	0.03
注射部発赤	0	—	1	0.03

②ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 感染症

承認時及び再審査終了時における臨床検査値の異常変動を含む副作用の発現状況は表Ⅷ-2 のとおりであった。

表Ⅷ-2 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況

時期	承認時までの状況 (2000. 9～2002. 8)	特定使用成績調査の累計 (2004. 10～2014. 10)
対象		
調査施設数	37	13
安全性評価対象例数	14	17
副作用発現例数	4	5
副作用発現件数	5	8
副作用発現率 (%)	29	29

時期	承認時までの状況 (2000. 9～2002. 8)	特定使用成績調査の累計 (2004. 10～2014. 10)
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)	
血液およびリンパ系障害	—	1 (6)
汎血球減少症	—	1 (6)
免疫系障害	1 (7)	—
過敏症	1 (7)	—
胃腸障害	2 (14)	—
下痢	1 (7)	—
口の感覚鈍麻	1 (7)	—
神経系障害	—	1 (6)
感覚鈍麻	—	1 (6)
耳および迷路障害	—	1 (6)
両耳難聴	—	1 (6)
肝胆道系障害	—	1 (6)
肝機能異常	—	1 (6)
皮膚および皮下組織障害	1 (7)	3 (18)
紅斑	—	1 (6)
多形紅斑	1 (7)	—
紅斑性皮疹	—	1 (6)
中毒性皮疹	—	1 (6)
全身障害および投与局所様態	1 (7)	—
発熱	1 (7)	—

時期	承認時までの状況 (2000. 9～2002. 8)	特定使用成績調査の累計 (2004. 10～2014. 10)
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)	
臨床検査	—	1 (6)
好中球数減少	—	1 (6)

副作用の種類には MedDRA/J Ver. 13. 0 を使用

社内資料

2) 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

市販後の使用成績調査（3 年次までの累計）の臨床成績から、年齢層別に 1 日投与量別副作用発現頻度を比較すると、高齢者では腎機能異常をはじめ、自他覚的副作用、全副作用において 2g（力価）投与^{*1}例が 1g（力価）投与例より高かった（ $p<0.01$ ）⁴⁰⁾。

表Ⅷ-3 1 日投与量別副作用発現頻度（成人、高齢者）

対象			1 日投与量		検定 ^{*2}
			1g（力価）	2g（力価） ^{*1}	
高齢者 (65 歳～)	安全性評価対象例数		379	408	
	副作用発現例数・発現率 (%)		36 (9. 5)	71 (17. 4)	$p<0.01$
	副作用発現件数 (発現件数率%)	自他覚的副作用	8 (2. 1)	27 (6. 6)	$p<0.01$
		肝機能異常	23 (6. 1)	33 (8. 1)	有意差なし
		腎機能異常	13 (3. 4)	35 (8. 6)	$p<0.01$
		血液所見異常	6 (1. 6)	14 (3. 4)	有意差なし
成人 (16～64 歳)	安全性評価対象例数		127	239	
	副作用発現例数・発現率 (%)		16 (12. 6)	43 (18. 0)	有意差なし
	副作用発現件数 (発現件数率%)	自他覚的副作用	7 (5. 5)	10 (4. 2)	有意差なし
		肝機能異常	7 (5. 5)	19 (7. 9)	有意差なし
		腎機能異常	3 (2. 4)	18 (7. 5)	有意差なし
		血液所見異常	7 (5. 5)	11 (4. 6)	有意差なし

*1：高齢者に対する 2g（力価）/日投与は承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

*2：検定；カイ二乗検定

調査期間（1991. 12～1994. 10）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

HPM (high performance membrane) を用いた血液透析により血中濃度を下げることが有効であるとの報告がある^{30, 31)}。

(解 説)

VCM は分子量が大きいため、膜の種類によって除去率が大きく異なり、HPM を用いた血液透析では 20～60%除去される^{30, 31)}。

「Ⅶ. 9. 透析等による除去率」の項参照

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 0. 5g（力価）バイアルに注射用水 10mL を加えて溶解し、更に 0. 5g（力価）に対し 100mL 以上の割合で日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液等の輸液に加えて希釈すること。

14.1.2 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温、冷蔵庫保存共に 24 時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 血栓性静脈炎が起こることがあるので、薬液の濃度及び点滴速度に十分注意し、繰り返し投与する場合は、点滴部位を変更すること。

14.2.2 薬液が血管外に漏れると壊死が起こるおそれがあるので、薬液が血管外に漏れないように

慎重に投与すること。

14.2.3 筋肉内注射は痛みを伴うので行わないこと。

(解 説)

14.1 調製（溶解）後の安定性については、「IV.7. 調製法と溶解後の安定性」の項参照

14.2.1 及び 14.2.2 PDR※に「血栓性静脈炎」、「血管外漏出時の壊死」に関する記載があることから、予防法を含め記載した。

14.2.3 VCM は組織刺激性があるため、筋肉内注射により強い痛みを感じる。また、外国においては組織壊死の危険性も指摘されている。

※ Physicians' Desk Reference, 56th ed., 2002, pp. 1970-1971, Medical Economics Company Inc., Montvale, New Jersey

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

外国で急速静注により心停止を起こしたとの報告がある。

(解 説)

外国において、生後 13 日の大腸菌感染症の女児にセフトリアキソンと誤って、VCM 150mg を 20 分で投与。投与開始 10 分以内に呼吸が止まり、チアノーゼを呈し、心停止に陥った。直ちに、人工呼吸と気管内挿管を実施し、1 分以内に回復したとの報告がある⁴¹⁾。このため、誤用による副作用の一例として、注意を喚起した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

マウス、イヌ、ネコ及びラットの諸動物に VCM を最高 300mg/kg まで投与した一般薬理作用の成績を表IX-1 に示した⁴²⁾。

表IX-1 一般薬理

試験項目	動物種	投与経路 (投与速度)	投与量 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系	マウス (ddY 系) 雄 n=4~10	静脈内 (30、100mg/kg : 3mL/min) (300mg/kg : 1mL/min)	30、100、300	自発運動、麻酔増強作用、痙攣誘発作用、 抗痙攣誘発作用、体温、鎮痛作用 (tail pinch) : 変化なし
			300	酢酸 writhing : 軽度抑制
ヒスタミン 関連症状	無麻酔イヌ (ビーグル) 雌雄 各 n=3~4	静脈内 (5mL/min)	30 以上	血圧降下、顔面潮紅、浮腫、そう痒行動 : 発現
		静脈内 (0.5mL/min)	300	変化なし
呼吸循環器系	麻酔ネコ 雄 n=4~5	静脈内 (5mL/min)	100	呼吸、血圧、血流量、心拍数 : 著明な変 化
		静脈内 (0.5mL/min)	100	変化なし
腎機能	ラット (SD 系) 雄 n=7	静脈内 (3mL/min)	30、100	変化なし
		静脈内 (1mL/min)	300	クレアチニン排泄 : 減少 尿量、尿中 Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄 : 増加

(3) 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⁴³⁾

表IX-2 急性毒性試験

動物種		投与経路		(LD ₅₀ 、mg/kg)	
		経口		静脈内	
ラット (Wistar 系)	雄 (n=10)	742.5 [696.8~792.8]		>10000	
	雌 (n=10)	762.0 [717.8~809.9]		>10000	

[] 内 95%信頼限界

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 亜急性毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大 無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (Fischer344系) 雌雄 各 n=15	1 ヶ月	静脈内	40、80、160	40	各投与量：一般状態、摂餌量、体重、眼科学検査、血液検査、尿検査；異常なし 80mg/kg/日以上：腎皮質尿細管上皮に軽～中等度の変性、壊死（再生像を伴う）
イヌ (ビーグル) 雌雄 各 n=3	1 ヶ月	静脈内 (30 分)	40、70、120 (2 回に分割)	70	各投与量：摂餌量、体重、心電図、眼科学検査、血液検査、尿検査；異常なし 120mg/kg/日：[全例]；血漿中ヒスタミン濃度上昇（投与 1 日目のみ）、軽～高度の腎皮質尿細管上皮の変性、壊死（再生像を伴う） [4 例/6 例]；静脈注射部位の腫脹 [雌]；腎重量増加、BUN 軽度上昇

(承認審査資料)

(3) 遺伝毒性試験

変異原性 (*in vitro*、マウス等)

遺伝子突然変異誘発性、染色体異常誘発性、DNA 損傷性をそれぞれ指標とする試験により検討したが、いずれの試験においても陰性であり、変異原性は認められなかった。

(承認審査資料)

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

該当資料なし

2) 胎児の器官形成期投与試験

表Ⅸ-4 生殖・発生毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット [CD (SD) 系] 雌 n=25	妊娠 6～15 日	静脈内	40、120、200	母動物：40 胎児、催奇形性：200	各投与量：胎児の生存性、体重、性差、外表、骨格、内部器官；異常なし 120mg/kg/日以上：母動物；腎皮質尿細管上皮に再生像
ウサギ (NZW 種) 雌 n=20	妊娠 6～18 日	静脈内 (30 分)	40、80、120	母動物：40 胎児：80 催奇形性：120	各投与量：胎児の生存性、性差、外表、骨格、内部器官；異常なし 80mg/kg/日以上：母動物；腎皮質尿細管上皮の再生像 120mg/kg/日：胎児；体重低下

(承認審査資料)

3) 周産期及び授乳期投与試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 腎毒性 (ラット)

①ラット [単独：静脈内投与]

ラット (Fischer 344 系、n=5) に VCM 50、100、500mg/kg を単回静脈内投与した。50、100mg/kg では腎に影響を及ぼさなかった。500mg/kg では、BUN、クレアチニンの上昇、腎皮質切片の PAH (*p*-アミノ馬尿酸塩)、TEA (テトラエチルアンモニウム) 取り込み能低下等の腎障害が認められ、病理組織学的検査では腎皮質尿細管上皮に軽～中程度の変性、壊死が認められた。

(承認審査資料)

②ラット [TOB 併用時：皮下投与]

ラット (Fischer 344 系、雄 n=5) に VCM 200mg/kg/日 (分 2)、TOB 80mg/kg/日 (分 2) を単独又は併用で 21 日間反復皮下投与した。

VCM 単独投与群には異常は認められなかった。

TOB 単独投与群では BUN、血清クレアチニンの上昇、皮質尿細管の壊死 (再生像を伴う) が認められた。

VCM と TOB の併用投与群は、TOB 単独投与群と比べ腎毒性の発現時期が早まり、その程度は重度であった⁴⁴⁾。

2) 聴器毒性 (モルモット、スナネズミ)

①モルモット [腹腔内投与]

モルモット (Hartley 系、雌 n=7) に VCM 10、30、100mg/kg/日及び GM 50mg/kg/日を 28 日間反復腹腔内投与した。

GM 投与群では 15 及び 20KHz に対して 1 例/7 例、20KHz に対して 2 例/7 例で耳介反射が消失したが、VCM 投与群では全例正常であった⁴⁵⁾。

②スナネズミ [腹腔内投与]

スナネズミ (n=14) に VCM 80mg/kg/日を 2 週間反復腹腔内投与したが、投与前後のオーディオグラムに異常は認められず、電顕を含む病理組織学的検査でも聴器毒性は認められなかった⁴⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：バンコマイシン塩酸塩 該当しない

2. 有効期間

有効期間：2 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：塩酸バンコマイシン散 0.5g

同 効 薬：テイコプラニン^{※1}、アルベカシン硫酸塩^{※1}、リネゾリド^{※1}、ダプトマイシン^{※1}、テジゾ
リド^{※2}

※1 PRSP 感染症、MRCNS 感染症、MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少
症の適応はない

※2 適応症は、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、
びらん・潰瘍の二次感染である

7. 国際誕生年月日

1954 年 9 月 9 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日	特記事項
旧販売名 塩酸バンコマイシン 点滴静注用 0.5g	1991 年 10 月 4 日	(03AM 輸)第 0299 号		1991 年 11 月 29 日	輸入販売承認
準承継 承認	1995 年 6 月 1 日	20700AMZ00498000			塩野義製薬株式会社から 日本イーライリリー株式 会社への準承継に伴う承 継承認
製造販売承継 承認	2008 年 4 月 30 日	同上	2008 年 4 月 30 日		日本イーライリリー株式 会社から塩野義製薬株式 会社への承継に伴う保険 請求上の販売名変更
製造販売承継 承認	2021 年 4 月 1 日	同上	2021 年 4 月 21 日		塩野義製薬株式会社から 大蔵製薬株式会社への承 継に伴う保険請求上の販 売名変更

9. 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

一部変更承認年月日：1999 年 4 月 30 日

追加承認された内容：「高齢者」の用法・用量追加

一部変更承認年月日：2004 年 10 月 22 日

追加承認された内容：ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）の効能・効果追加

一部変更承認年月日：2014 年 5 月 23 日

追加承認された内容：

メチシリン耐性コアグラエ陰性ブドウ球菌（MRCNS）の効能・効果追加

MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症の効能・効果追加

「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) 再審査

1) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症

再審査期間：1991 年 10 月 4 日～1997 年 10 月 3 日

再審査結果公表年月日：1999 年 3 月 3 日

製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得て、「X. 9. 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」に示す変更を行った。また、薬事法第 79 条第 1 項（許可の条件）の規定により「I. 5. (1) 承認条件」に示す条件が付された。

2) ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染症（希少疾病）

再審査期間：2004 年 10 月 22 日～2014 年 10 月 21 日

再審査結果公表年月日：2016 年 3 月 25 日

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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

(2) 再評価

抗菌薬の再評価（薬食審査発第 0930006 号）

再評価通知年月日：2004 年 9 月 30 日

一部変更承認年月日：2004 年 10 月 22 日

承認された内容：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に関する「効能・効果」の読替え

11. 再審査期間

「X. 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
塩酸バンコマイシン 点滴静注用 0.5g	6113400A1200	6113400A1200	110660203	621066003

14. 保険給付上の注意

本剤は基礎的外れ医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018) (WHO)
- 2) 水沼博司ほか：化学療法の領域, 1992, 8(6), 1142
- 3) 第十八改正日本薬局方
- 4) Larry, J.B. et al.: *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993, 12(5), 389 (PMID: 8327300)
- 5) Moellering, R. C. et al.: *Ann. Intern. Med.* 1981; 94: 343
- 6) 中島光好ほか：Chemotherapy, 1992, 40(2), 210
- 7) 内田英二ほか：臨床薬理, 1998, 29(5), 789
- 8) 尾熊隆嘉ほか：日本化学療法学会雑誌, 1997, 45(12), 987
- 9) 清水喜八郎ほか：Jpn. J. Antibiot., 1996, 49(8), 782 (PMID: 9053533)
- 10) 島田 馨ほか：Chemotherapy. 1992; 40: 86
- 11) ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 感染症に対する第Ⅲ相臨床試験 (2004 年 10 月 22 日承認、申請資料概要ト 1.1、1.2)
- 12) Barna, J. C. J. et al.: *Annu. Rev. Microbiol.* 1984; 38: 339
- 13) Jordan, D.C. et al.: *Nature*, 1959, 184, 1894 (PMID: 14407860)
- 14) Jordan, D.C.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1961, 6(3), 167 (PMID: 14452426)
- 15) 吉田 勇ほか：Jpn. J. Antibiot. 2012; 65(1): 49 (PMID: 22808693)
- 16) 永田 弘ほか：Chemotherapy. 1992; 40: 581
- 17) 青木泰子ほか：感染症学雑誌. 1990; 64: 549
- 18) 高橋孝行ほか：日本化学療法学会雑誌, 1999, 47(2), 103
- 19) 佐々木繁ほか：Chemotherapy, 1993, 41(10), 1056
- 20) 松田早人ほか：Chemotherapy, 1992, 40(4), 451
- 21) Matzke, G.R. et al.: *Clin. Pharmacokinet.*, 1986, 11, 257 (PMID: 3530582)
- 22) Reyes, M.P. et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 161(4), 997 (PMID: 2801848)
- 23) 美原 盤ほか：医学のあゆみ. 1993; 164: 915
- 24) 倉田和男：化学療法の領域. 1993; 9: 138
- 25) 田中日出和ほか：第 38 回日本化学療法学会東日本支部総会・第 40 回日本感染症学会東日本地方総会 合同学会発表. 1991; 札幌
- 26) Cruciani, M. et al.: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1996, 38, 865
- 27) 新妻一直ほか：化学療法の領域, 1996, 12(6), 123
- 28) Teixeira, L.R. et al.: *CHEST.*, 2000, 117(6), 1734 (PMID: 10858410)
- 29) 松本文夫ほか：化学療法の領域, 1995, 11(S-1), 232
- 30) 南方保ほか：腎と透析, 1991, 30(別), 118
- 31) 上條利幸ほか：日本透析療法学会雑誌, 1994, 27(8), 1127
- 32) 竹中皇ほか：Chemotherapy, 1993, 41(10), 1079
- 33) 藤井良知ほか：Chemotherapy, 1994, 42(7), 863
- 34) 石関しのぶほか：日本小児科学会雑誌, 1996, 100(3), 633
- 35) Cho, T. et al.: *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 26(3), 743
- 36) 日本化学療法学会、日本 TDM 学会：抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022
- 37) 齋藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌, 2003, 51(8), 497
- 38) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 39) 厚生省医薬安全局：医薬品研究, 2000, 31(4), 283
- 40) 島田馨ほか：日本化学療法学会雑誌, 1995, 43(11), 1048
- 41) Boussemart, T. et al.: *Arch. Dis. Child.*, 1995, 73, F123 (PMID: 7583603)
- 42) 堤内正美ほか：応用薬理, 1992, 43(6), 587
- 43) 社内資料 (ラットにおける急性毒性試験, 1980)
- 44) Wood, C.A. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1986, 33(1), 20 (PMID: 3752981)

45) 社内資料（聴覚毒性試験, 1984)

46) Tange, R.A. et al.: Arch. Otorhinolaryngol., 1989, 246(2), 67 (PMID: 2730420)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである（2024年12月時点）

国名	販売名
米国	VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE IN PLASTIC CONTAINER 他

注）上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中に移行する。

出典	記載内容
米国の添付文書 (VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE IN PLASTIC CONTAINER: 2024年6月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data over several decades of vancomycin use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes (<i>see Data</i>). Vancomycin did not show adverse developmental effects when administered intravenously to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses less than or equal to the recommended maximum human dose (<i>see Data</i>). The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data <i>Human Data</i> A published study evaluated hearing loss and nephrotoxicity in infants of 10 pregnant intravenous drug users treated with intravenously administered vancomycin for suspected or documented methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) in the second or third trimester. The comparison groups were 10 non-intravenous drug-dependent patients who received no treatment, and 10 untreated intravenous drug-dependent patients who served as substance abuse controls. No infant in the vancomycin exposed group had abnormal sensorineural hearing at 3 months of age or nephrotoxicity. A published prospective study assessed outcomes in 55 pregnant women with a positive Group B streptococcus (GBS) culture and a high-risk penicillin allergy with resistance to clindamycin or unknown sensitivity who were administered vancomycin at the time of delivery. Vancomycin dosing ranged from the standard 1 g intravenously every 12 hours to 20 mg/kg intravenous every 8 hours (maximum individual dose 2 g). No major adverse reactions were recorded either in the mothers or their newborns. None of the newborns had sensorineural hearing loss. Neonatal renal function was not examined, but all of the newborns were discharged in good condition. <i>Animal Data</i> Vancomycin did not cause fetal malformations when administered during

	organogenesis to pregnant rats (gestation days 6 to 15) and rabbits (gestation days 6 to 18) at the equivalent recommended maximum human dose (based on body surface area comparisons) of 200 mg/kg/day IV to rats or 120 mg/kg/day IV to rabbits. No effects on fetal weight or development were seen in rats at the highest dose tested or in rabbits given 80 mg/kg/day (approximately 1 and 0.8 times the recommended maximum human dose based on body surface area, respectively). Maternal toxicity was observed in rats (at doses 120 mg/kg and above) and rabbits (at 80 mg/kg and above).¹ 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Vancomycin is present in human milk following intravenous administration, however, there are insufficient data to inform the levels. There are no data on the effects of vancomycin on the breastfed infant or milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for vancomycin and any potential adverse effects on the breastfed infant from vancomycin or from the underlying maternal condition.
--	---

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) B2[※]

※ <https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database> (2024/12/16 アクセス)

分類の概要

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。腎の発達段階にあるため、特に低出生体重児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがある。[8.3、16.6.2、16.6.3、16.8.1 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE IN PLASTIC CONTAINER: 2024 年 6 月)	8.4 Pediatric Use Vancomycin Injection is indicated in pediatric patients for the treatment of septicemia, infective endocarditis, skin and skin structure infections, bone infections and lower respiratory tract infections for whom appropriate dosing with this formulation can be achieved [see <i>Indications and Usage</i> (1.1 to 1.5) and <i>Dosage and Administration</i> (2.1, 2.3)]. Because of the limitations of the available strengths and administration requirements (i.e., administration of fractional doses is not recommended) of Vancomycin Injection, and to avoid unintentional overdose, this product is not recommended for use if a dose of Vancomycin Injection that does not equal 500 mg, 750 mg, 1 g, 1.25 g or 1.5 g is required, and an alternative formulation of vancomycin should be considered [see <i>Dosage and Administration</i> (2.1, 2.3)]. More severe infusion related reactions related to vancomycin administration may occur in pediatric patients. In pediatric patients, monitor vancomycin serum concentration and renal function when administering Vancomycin injection [see <i>Dosage and Administration</i> (2.3) and <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)]. Concomitant administration of vancomycin and intravenous anesthetic agents has been associated with erythema and histamine-like flushing in all patients including pediatric patients [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.1)].

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

MEMO

MEMO

製造販売元

大蔵製薬株式会社

京都府宇治市槇島町十一番五-1

販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2-4-16

IFVC022021