

薬事・食品衛生審議会
医薬品部
第二次
会議

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品クレナフィン爪外用液10%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.1)
- 議題2 医薬品デルティバ錠50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.2)
- 議題3 医薬品アノーロエリプタ7吸入用及び同エリプタ30吸入用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.3)
- 議題4 医薬品ザイティガ錠250mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.4)
- 議題5 医薬品ジェプタナ点滴静注60mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.5)
-
- 議題6 医薬品イムノマックス-γ注50及び同注100の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.6)
- 議題7 医薬品ランマーク皮下注120mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.7)
- 議題8 catridecacogを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.8)
- 議題9 カナキヌマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.9-1)
(資料No.9-2)
(資料No.9-3)
- 議題10 MC710を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.10)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5gの製造販売承認事項一部変更承認
について (資料No.11)
- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について
(アイソボリン点滴静注用25mg) (資料No.12-1)
(ラステットSカプセル25mg、同カプセル50mg、ペプシドカプセル25mg、
同カプセル50mg) (資料No.12-2)
(スペリア錠200、同内用液8%、クリアナール錠200mg、同内用液8%)
(資料No.12-3)
- 議題3 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて (資料No.13)

4. その他

5. 閉会

平成26年4月30日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	クレナフィン爪外用液10%	科研製薬㈱	製販	承認	エフィナコナゾール	皮膚糸状菌(トリコフィトン属)による爪白癬を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	デルディバ錠50mg	大塚製薬㈱	製販	承認	デラマニド	本剤に感性的結核菌による多剤耐性肺結核を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	アノーロエリプタ7吸入用 同 エリプタ30吸入用	グラクソ・スミスクライン㈱	製販	承認	①ウメクリジニウム臭化物/ ②ピランテロールトリフェニル酢酸塩	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品・新医療用配合剤	—	8年	原体: ①劇薬(指定予定) ②劇薬(指定済み) 製剤:非該当
審議	ザイティガ錠250mg	ヤンセンファーマ㈱	製販	承認	アピラテロン酢酸エステル	去勢抵抗性前立腺癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	優先審査	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	ジェブタナ点滴静注用60mg	サノフィ㈱	製販	承認	カバジタキセル アセトン付加物	前立腺癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	優先審査	8年	原体:毒薬(指定予定) 製剤:毒薬(指定予定)
審議	イムノマックス-γ 注50 同 注100	塩野義製薬㈱	製販	一変	インターフェロンガンマ1a(遺伝子組換え)	菌状息肉症、セザリ-症候群の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
審議	ランマーク皮下注120mg	第一三共㈱	製販	一変	デノスマブ(遺伝子組換え)	骨巨細胞腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
報告	塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g	塩野義製薬㈱	製販	一変	バンコマイシン塩酸塩	①バンコマイシンに感性的メチシリン耐性コアグラ-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、腹膜炎及び化膿性髄膜炎並びに②MRSA又はMRCNS感染が疑われる発熱性好中球減少症の効能・効果を追加とする新効能医薬品	迅速審査	—	原体:非該当 製剤:非該当

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
科研製薬株式会社	クレナフィン爪外用液 10%	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	エフィナコナゾール（新有効成分）	
効能・効果	<適応菌種> 皮膚糸状菌（トリコフィトン属） <適応症> 爪白癬	
用法・用量	1日1回罹患爪全体に塗布する。	
申請年月日	平成24年10月23日	
再審査期間	8年（新有効成分）	
承認条件	市販直後調査	
その他	なし	
審査上の論点	【概要】 ・爪白癬症は俗に爪水虫と言われ、真菌（カビ）の一種が原因。白癬以外の真菌を含む爪真菌症の推定患者数は1100万人。 ・本剤は科研製薬株式会社が開発したもので、真菌の発育に必要なエルゴステロールの生合成を阻害する外用薬。 ・海外では、カナダのみで承認されている（2013年2月現在）。 ・類薬は、爪白癬に適応を有する経口製剤であるイトラコナゾール及びテルビナフィン塩酸塩。	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
大塚製薬株式会社	デルティバ錠 50mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	デラマニド（新有効成分）	
効能・効果	<適応菌種> 本剤に感性の結核菌 <適応症> 多剤耐性肺結核	
用法・用量	通常、成人にはデラマニドとして1回100mgを1日2回朝、夕に食後経口投与する。	
申請年月日	平成25年3月27日	
再審査期間	10年（希少疾病用医薬品）	
承認条件	1. 市販直後調査 2. 全例調査	
その他	希少疾病用医薬品	
審査上の論点	【概要】 ・本剤は、結核菌特有な細胞壁成分のミコール酸の生成を阻害することで、効果を発揮する。 ・本剤は、既存治療に対して耐性を有する多剤耐性結核菌に使用する初めての医薬品。 ・本邦において、年間110～120人の多剤耐性結核菌患者が発生していると言われている。 ・海外では、承認されていない（2014年3月現在）。 ・類薬は、結核に適応を有するものとして、イソニアジド、リファンピシン及びピラジナミド。多剤耐性結核菌に対する適応を有するものはない。	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
グラクソ・スミスクライン株式会社	アノーロエリプタ 7 吸入用、同 エリプタ 30 吸入用	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ウメクリジニウム臭化物及びピランテロールトリフェニル酢酸塩 (ウメクリジニウム臭化物が新有効成分)	
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）	
用法・用量	通常、成人にはアノーロ 62.5 エリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 μg 及びピランテロールとして 25 μg ）を 1 日 1 回吸入投与する。	
申請年月日	平成 25 年 4 月 22 日	
再審査期間	8 年（新有効成分）	
承認条件	市販直後調査	
その他	特になし	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性閉塞性肺疾患（COPD）は主に喫煙により気管支に炎症が起こることにより、気管支が収縮し、呼吸が苦しくなる疾患。気管支を拡げて呼吸を楽にすることが治療の中心となる。 ・本剤は、新規の長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）及び既承認の長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるピランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）を含有する GlaxoSmithKline 社で開発された定量式吸入用散剤。 ※ LAMA：気道を収縮させる作用をもつアセチルコリンに拮抗することで気管支拡張作用を発揮する。 <li style="padding-left: 2em;">LABA：気道の β_2 受容体に作用し、気道を弛緩させることで気道を拡張させる。 ・本剤の成分のうち、VI とステロイドの配合吸入薬が、気管支喘息治療薬（レルベア 100 エリプタ 14 吸入用等）として承認されている。 ・海外では、本剤は、2013 年 12 月に米国で承認されている（2014 年 1 月現在）。 ・類薬は、COPD の適応を有する LAMA 及び LABA の配合吸入剤として、グリコピロニウム臭化物／インダカテロールマレイン酸塩（ウルティプロ吸入用カプセル）。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ヤンセンファーマ株式会社	ザイティガ錠 250mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	アビラテロン酢酸エステル（新有効成分）	
効能・効果	去勢抵抗性前立腺癌	
用法・用量	プレドニゾンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する。	
申請年月日	平成25年7月26日	
再審査期間	8年（新有効成分）	
承認条件	市販直後調査	
その他	優先審査	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、アンドロゲン（いわゆる男性ホルモン）合成酵素の一つである17α-hydroxylase/C_{17,20}-lyase（CYP17）を阻害することによりアンドロゲン合成を阻害し、アンドロゲン受容体（AR）の活性化を抑制することで、ARを介したシグナル伝達を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 ・ 本剤は、外科的又は内科的去勢術に抵抗性となった患者に対して使用されることを明確にするために、効能・効果を「去勢抵抗性前立腺癌」と設定する。 ・ 本邦における前立腺癌の患者数は約18万人（2011年厚生労働省患者調査）。去勢抵抗性である患者数は、さらに限られる。 ・ 本薬は、英国 Institute of Cancer Research で創製された。米国及びEUにおいて、2010年12月に本薬の承認申請が行われ、米国では2011年4月に、EUでは2011年9月に去勢抵抗性前立腺癌に関する適応にて承認された。なお、2014年1月時点において87の国又は地域で承認されている。 ・ 本邦において前立腺癌に適応を持つ類薬として、ビカルタミド、フルタミドがある。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
サノフィ株式会社	ジェブタナ点滴静注 60mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	カバジタキセル アセトン付加物（新有効成分）	
効能・効果	前立腺癌	
用法・用量	プレドニゾンとの併用において、通常、成人に1日1回、カバジタキセルとして25mg/m ² （体表面積）を1時間かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。	
申請年月日	平成25年7月31日	
再審査期間	8年（新有効成分）	
承認条件	市販直後調査、全例調査	
その他	優先審査	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、チューブリンに結合し、微小管への重合を促進するとともに、脱重合を抑制する結果、微小管を安定化し、細胞分裂を阻害する。 ・ 本邦における前立腺癌の患者数は約18万人（2011年 厚生労働省患者調査）。化学療法の対象となる患者数は、さらに限られる。 ・ 本薬は、Rhône-Poulenc Rorer 社（現 Sanofi 社）で創製された。米国及びEUにおいて、それぞれ2010年3月及び同年4月に本薬の承認申請が行われ、米国では2010年6月に、EUでは2011年3月に去勢抵抗性前立腺癌に関する適応にて承認された。なお、2014年1月時点において85の国又は地域で承認されている。 ・ 本邦において前立腺癌に適応があり、同様の作用機序（タキサン系抗悪性腫瘍剤）を持つ類薬として、ドセタキセルがある。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
塩野義製薬株式会社	イムノマックス γ 注 50、同注 100	一部変更 部会：審議／分科会：報告
一般名	インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)	
効能・効果	1. 腎癌 2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減 3. <u>菌状息肉症、セザリー症候群</u> <div style="text-align: right;">(下線部追加)</div>	
用法・用量	3. <u>菌状息肉症、セザリー症候群</u> <u>通常、成人には1日1回200万国内標準単位を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、週5回点滴静注する。効果が不十分な場合には、1日1回400万国内標準単位を上限として増量できる。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u> <div style="text-align: right;">(追加部分のみ)</div>	
申請年月日	平成 25 年 8 月 8 日	
再審査期間	10 年 (希少疾病用医薬品)	
承認条件	—	
その他	希少疾病用医薬品	
審査上の論点	【概要】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 菌状息肉症/セザリー症候群は皮膚 T 細胞性リンパ腫の一種であり、本邦では皮膚リンパ腫の約半数を菌状息肉症が占めると言われている。 ・ 菌状息肉症/セザリー症候群の年間発症者数は、毎年約 150 名と報告されており、平均生存期間は約 10 年であることから、本邦における有病者数は 1500 人程度と推定される。 ・ 本薬は、腫瘍細胞に直接作用し、細胞増殖を抑制するとともに、ヒト末梢血リンパ球に作用してナチュラルキラー細胞活性の増強作用、抗体依存性細胞傷害の増強作用、マクロファージの活性化等の免疫反応を介して間接的に腫瘍細胞傷害作用を示すと考えられている。 ・ 本薬は、申請者により創製された。2014 年 2 月時点において、本薬が菌状息肉症及びセザリー症候群に関する効能・効果にて承認されている国又は地域はない。 ・ 本邦において皮膚 T 細胞性リンパ腫に適応を持つ類薬として、ポリノスタットがある。 	

申請品目の概要

申 請 者	販 売 名	取扱い
第一三共株式会社	ランマーク皮下注 120mg	一部変更 部会：審議／分科会：報告
一 般 名	デノスマブ（遺伝子組換え）	
効 能 ・ 効 果	<u>1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変</u> <u>2. 骨巨細胞腫</u> <div style="text-align: right;">（下線部追加）</div>	
用 法 ・ 用 量	<u>2. 骨巨細胞腫</u> <u>通常、デノスマブ（遺伝子組換え）として120mg を第1日、第8日、</u> <u>第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下投与する。（追加部</u> <u>分のみ）</u>	
申 請 年 月 日	平成25年8月29日	
再 審 査 期 間	10年（希少疾病用医薬品）	
承 認 条 件	市販直後調査、全例調査	
そ の 他	希少疾病用医薬品	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 骨巨細胞腫（以下、「GCTB」）は20～30代の若年層に多く、主として、長管骨の骨端部、脊椎、仙骨などに発現する良性的原発性骨腫瘍であり、肺などに転移する場合もある。 ・ 本薬は、米国 Amgen 社により創製された、ヒト NF-κB 活性化受容体リガンド（以下、「RANKL」）に対するヒト型モノクローナル抗体である。RANKL と結合することによって、破骨細胞様巨細胞の活性化を抑制し、骨破壊を抑制すると考えられている。 ・ 本邦における骨巨細胞腫の新規発症者数は、約35年間で2541人。 ・ 本薬は、米国及びEUにおいて、2012年12月にGCTBに関する効能・効果を追加する承認申請が行われ、米国では2013年6月に承認されている。2014年1月現在、GCTBに関する効能・効果にて7の国又は地域で承認されており、EUでは審査中である。 ・ 本邦において、骨巨細胞腫に適応を持つ類薬はない。 	

申請品目の概要

<「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て公知申請されたものの一変承認の報告>

- ・ 本品目は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請への該当性の報告書がとりまとめられ、医薬品部会において、事前評価が終了したものである。
- ・ その事前評価を踏まえて、申請者より一変申請がなされ、PMDAにおいて添付文書の整備等の審査を行い、承認して差し支えないと判断した。

申請者	販売名	取扱い
塩野義製薬株式会社	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	一部変更 部会：報告/分科会：なし
一般名	バンコマイシン塩酸塩	
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、骨髄炎、関節炎、腹膜炎、化膿性髄膜炎</p> <p>3. <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</p> <p>4. <u>MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症 (下線部追加)</u></p>	
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。</p> <p style="text-align: right;">(変更なし)</p>	
申請年月日	平成 25 年 11 月 14 日	
再審査期間	なし (公知申請)	
承認条件	なし	
その他	公知申請 (医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で公知該当性確認済み)	

希少疾病用医薬品の概要

名 称	catridecacog (カトリデカコグ)
申 請 者	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
予定される効能・効果	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏症患者における出血傾向の抑制
疾 病 の 概 要	本疾患は、常染色体劣性遺伝により血液凝固第 XIII 因子 (FXIII) が欠乏し、フィブリンが架橋されないことによって、止血困難となる出血性疾患である。
<p style="text-align: center;">○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	推定 90 人 (5 万人未満を満たす)
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 新生児において、FXIIIの補充療法などの治療を受けない場合には、約30%の頻度で、頭蓋内出血などの重度の高い出血症状を発症する。 ・ 類薬であるフィブロガミン P (CSL ベーリング) が承認されているものの、本剤は、ヒト及び動物由来の原材料を使用せず、遺伝子組換え技術を用いて、酵母細胞 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) で生産されるため、ヒト血液由来の病原性物質による感染の危険性を除外することができる。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2012 年 7 月にカナダで承認され、その後、2014 年 1 月 1 日時点で、欧州連合、スイス、オーストラリア、米国及びイスラエルにおいて承認されている。また、南米、アラブ諸国を含む 10 ヶ国において承認申請中である。 ・ 現時点で、先天性 FXIII A サブユニット欠損症患者を対象とした補充療法の有効性及び安全性の検討を行った国際共同治験によって、有効性及び安全性は確認されている。 ・ 今後は、前述の国際共同治験の延長試験として日本人を含め、補充療法の安全性の検討を実施中であり、この臨床試験成績を含めて、承認申請を行う計画となっている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	ノバルティス ファーマ株式会社
予定される効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 家族性地中海熱（FMF） 2. メバロン酸キナーゼ欠乏症（MKD） 3. TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自己炎症性疾患は、自己免疫や感染症の直接的な関与なしに全身性の炎症が起こる疾患の一群であり、そのうち、必ずしも規則的ではないが間欠的に発熱のエピソードを繰り返す遺伝性疾患を遺伝性周期性発熱症候群という。予定される効能・効果の3疾患はいずれも遺伝性周期性発熱症候群に含まれる。 ・ 3疾患の違いは、発症年齢や発熱が持続する期間等であり、いずれも原因は不明だが、遺伝子の影響が検討されている。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	<ol style="list-style-type: none"> 1. 推定 292 人（5万人未満を満たす） 2. 推定 5 人（5万人未満を満たす） 3. 推定 52 人（5万人未満を満たす）
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、当該疾患に対して承認を有する医薬品はなく、適応外でコルヒチンなどが投与されている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開発の可能性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3疾患を含む遺伝性周期性発熱症候群患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の実施が予定されている。 ・ 本邦において、本薬は自己炎症性疾患の一つである「クリオピン関連周期性症候群」の適応で承認されている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	MC710
申 請 者	一般財団法人 化学及血清療法研究所
予定される効能・効果	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制
疾 病 の 概 要	本疾患は、血液凝固に必要な血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）及び第Ⅸ因子（FⅨ）に対する中和抗体（インヒビター）の発現によって、止血困難となる出血性疾患である。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	推定 225 人（5万人未満を満たす）
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> ・ FⅧ遺伝子異常による血友病 A 患者、FⅨ遺伝子異常による血友病 B 患者では、欠乏した凝固因子の補充療法が行われるが、補充した凝固因子に対する中和抗体、インヒビターが発現し、止血困難な場合がある。また、FⅧ、FⅨに対する中和抗体を後天的に発現することで、止血困難な場合がある。 ・ 本剤は、活性化血液凝固第Ⅶ因子（FⅦa）及び血液凝固第Ⅹ因子（FⅩ）を投与することにより、欠乏した凝固因子を介さずに、凝固反応を促進させることが可能となる。FⅩはFⅦaによって活性化され、トロンビンを活性化することから、FⅦa 単独の遺伝子組換え FⅦa 製剤（ノボセブン）より有効性と持続性が高く、活性型プロトロンビン複合体（ファイバ）と同等以上の止血効果が期待できる。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開発の可能性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国内開発品であり、海外では開発されていない。 ・ 国内臨床試験として、臨床薬理試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を実施し、有効性、安全性が確認されたところである。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

※本剤は、平成 21 年 2 月 9 日付けで希少疾病用医薬品に指定されており、今般、予定される効能又は効果を「血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制」から「血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制」に拡大するため指定するものである。なお、前回指定効能については、取り消し手続きを同時に行うこととしている。

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

No.	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(21薬)第221号	MC710(乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子)	血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制	一般財団法人化学及血清療法研究所	平成21年2月9日

平成26年4月30日 医薬品第二部会 報告品目 (再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	アイソボリン点滴静注用25mg	ファイザー株式会社	レボホリナートカルシウム	レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	6年	平成11年6月16日
2	①ラステットSカプセル25mg ②ラステットSカプセル50mg ③ペプシドカプセル25mg ④ペプシドカプセル50mg	①②日本化薬株式会社 ③④プリストル・マイヤーズ株式会社	エトポシド	子宮頸癌	4年	平成12年6月1日
3	①スペリア錠200 ②スペリア内用液8% ③クリアナール錠200mg ④クリアナール内用液8%	①②久光製薬株式会社 ③田辺三菱製薬株式会社 ④同仁医薬化工株式会社	フドステイン	以下の慢性呼吸器疾患における去痰 気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、肺気腫、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎	①③8年間 (平成13年10月2日～平成21年10月1日) ②④上記の残余期間 (平成16年2月27日～平成21年10月1日)	①③平成13年10月2日 ②④平成16年2月27日

(新聞発表用)

1	販売名	塩酸バンコマイシン 点滴静注用0.5g
2	一般名	バンコマイシン塩酸塩
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	1バイアル中にバンコマイシン塩酸塩0.5g (力価) を含有する注射剤
5	用法・用量	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ヶ月までの新生児に対しては8時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。
6	効能・効果	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 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、骨髄炎、関節炎、腹膜炎、化膿性髄膜炎 3. <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 4. <u>MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症</u> (下線部追加)
7	備考	添付文書 (案) は別紙として添付 今回「メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌等」に関する効能追加について申請した。

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間2年)

承認番号	20700AMZ00498
薬価収載	2008年4月
販売開始	1991年11月
再審査結果	1999年3月
効能追加	20●●年●月

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

処方せん医薬品^(※1)

塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g

Vancomycin

シオノギ製薬

【警告】

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

1. 本剤の成分又はテイコプラニン、ペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、テイコプラニンによる難聴又はその他の難聴のある患者 [難聴が発現又は増悪するおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g
成分・含量 (1瓶中)	バンコマイシン塩酸塩 0.5g (力価)

2. 性状

販売名	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g
性状・剤形	白色の塊又は粉末である。(注射剤)
pH	2.5~4.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1 5mg (力価) / mL 生理食塩液

【効能・効果】**

1. <適応菌種>

バンコマイシンに感性的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

2. <適応菌種>

バンコマイシンに感性的メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (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

3. <適応菌種>

バンコマイシンに感性的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

4. MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症

<効能・効果に関連する使用上の注意>**

1. 本剤の副作用として聴力低下、難聴等の第8脳神経障害がみられることがあり、また化膿性髄膜炎においては、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。
2. PRSP 肺炎の場合には、アレルギー、薬剤感受性など他剤による効果が期待できない場合のみ使用すること。
3. MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症に用いる場合には、下記の点に注意すること。
 - (1) 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。
 - 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
 - 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
 - (2) 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。
 - (3) 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。
 - (4) 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。

【用法・用量】

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 急速なワンショット静注又は短時間で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、躯幹の紅斑性充血、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。
2. 腎障害のある患者、高齢者には、投与量・投与間隔の調節を行い、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与する。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

こと。「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

3. 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。
 - (1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
 - (2) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性を確認すること。
 - (3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か否かが判定し、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。

【使用上の注意】 ***

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎障害のある患者【排泄が遅延し、蓄積するため、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）】
- (2) 肝障害のある患者【肝障害が悪化することがある。】
- (3) 高齢者【「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照】
- (4) 低出生体重児、新生児【「小児等への投与」、「薬物動態」の項参照】

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
- (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。
- (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。
- (4) 発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。
 - 1) 本剤は、好中球減少症であり、発熱が認められ、かつ MRSA 又は MRCNS が原因菌であると疑われる場合に限定して使用すること。【「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照】
 - 2) 好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
 - 3) 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。

3. 相互作用

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。	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
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 トブラマイシン等 白金含有抗悪性腫瘍剤 シスプラチン	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。	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 危険因子：腎障害のある患者、高齢者、長期投与の患者等

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネダブラチン等		
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	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。	機序：両剤共に腎毒性を有するが、相互作用の機序は不明 危険因子：腎障害のある患者、高齢者、長期投与の患者等

4. 副作用

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%）に認められた。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%）に認められた。

ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染症

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。

（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等に基づく。）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：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ので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 急性腎不全（0.5%）、間質性腎炎（頻度不明）：急性腎不全、間質性腎炎等の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い、異常が認められた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける場合には減量するなど慎重に投与すること。
- 3) 汎血球減少（0.1%未満）、無顆粒球症、血小板減少（頻度不明）：汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 第 8 脳神経障害（0.1%未満）：眩暈、耳鳴、聴力低下等の第 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。また、このような症状があらわれた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける場合には慎重に投与すること。
- 6) 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。
- 7) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、A1-P 等の上昇、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。

(2) その他の副作用

種類\頻度	0.1~2%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{※1}	発疹、そう痒、発赤	蕁麻疹、顔面潮紅	線状 IgA 水疱症
肝臓 ^{※2}	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、A1-P 上	LDH 上昇、γ-GTP 上昇、LAP 上昇	

種類\頻度	0.1~2%	0.1%未満	頻度不明
	鼻, ビリルビン上昇		
腎臓 ³⁾	BUN 上昇, クレアチニン上昇		
血液	貧血, 白血球減少, 血小板減少, 好酸球増多		
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

注1: 症状(異常)が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

注2: 症状(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。

注3: 症状(異常)が認められた場合には, 投与を中止することが望ましいが, やむを得ず投与を続ける場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下している場合が多いので, 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。〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には, 投与すること避け, やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること。〔ヒト母乳中に移行する。〕

7. 小児等への投与

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ので, 血中濃度をモニタリングするなど, 慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

8. 過量投与

徴候, 症状: 急性腎不全等の腎障害, 難聴等の第8脳神経障害を起こすおそれがある。

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^{1), 2)}。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

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し, 60分以上かけて点滴静注すること。

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。

(2) 調製時

現在までに, 次の注射剤と混合すると, 配合変化を起こすことが確認されているので, 混注しないこと。

1) アミノフィリン, フルオロウラシル製剤と混合すると外観変化と共に経時的に著しい力価低下を来すことがある。

2) ヒドロコルチゾンコハク酸エステル, セフトキシム, セフトゾキシム, セフメノキシム, セフトゾプラン, パニペナム・ベタミブロン, アズトレオナム製剤と混合すると著しい外観変化を起こすことがある。

(3) 投与时

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。

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。

(4) 投与経路: 筋肉内注射は痛みを伴うので行わないこと。

10. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 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。点滴終了 1~2 時間後の血中濃度は 25~40 $\mu\text{g/mL}$, 最低血中濃度(谷間値・次回投与直前値)は 10 $\mu\text{g/mL}$ を超えないことが望ましい。点滴終了 1~2 時間後の血中濃度が 60~80 $\mu\text{g/mL}$ 以上, 最低血中濃度が 30 $\mu\text{g/mL}$ 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こと報告されている³⁾。

2. 腎機能障害患者への投与方法

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図1により算出できる⁴⁾。

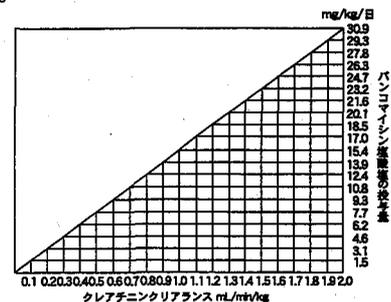


図1 投与量ノモグラム

3. 血中濃度

(1) 健康成人⁵⁾ (点滴静注時の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ)

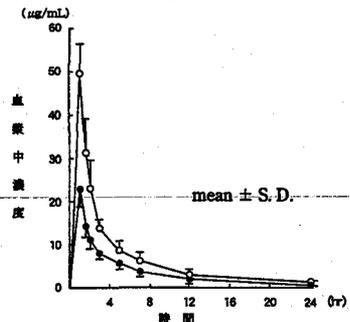


図2 血漿中濃度(健康成人, 60分点滴)

表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} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)
●	0.5	6	23.0	85	4.29
○	1.0		49.5	166	5.23

(測定法: bioassay) (mean)

(2) 小児患者⁶⁾ (点滴静注時の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ)

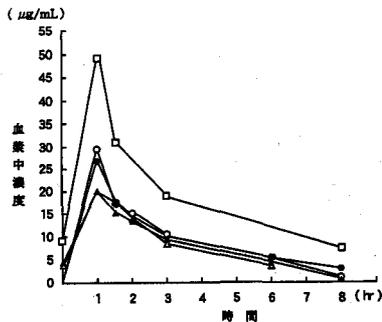


図3 血漿中濃度(小児患者, 60分点滴)

表2 薬物動態パラメータ(小児患者, 60分点滴)

記号	No.	年齢	Cmax (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (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ヵ月	27.0	75	0.31	3.21	2.23	0.22
△	3	2歳1ヵ月	20.7	59	0.51	2.08	2.81	0.44
▲	4	2歳9ヵ月	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	—	24.1	78	0.41	3.54	2.23	0.29

投与量: 10mg (力価) /kg×3~4回/日反復投与, 60分点滴

〔測定法: FPIA (蛍光偏光免疫測定法)〕

(3) 低出生体重児患者 (薬物動態パラメータ)

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⁷⁾.

表3 薬物動態パラメータ(低出生体重児患者, 60分点滴)

No.	修正在胎(週)	日齢(日)	体重(g)	SCr (mg/dL)	投与量 ^{注1)} (mg/kg/日)	Cmax ^{注2)} (µg/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

注1: 投与量; 15~25mg (力価) /kg×5回反復投与, 60分点滴

承認外用法・用量である。〔本剤の承認された用法・用量は, 1回10~15mg (力価) /kgを生後1週までの新生児には12時間ごと, 生後1ヵ月までの新生児には8時間ごとに60分以上かけて点滴静注する。〕

注2: 2回投与時の成績

〔測定法: FPIA (蛍光偏光免疫測定法)〕

(4) 高齢者⁸⁾ (点滴静注時の血清中濃度及び薬物動態パラメータ)

表4 症例の内訳(高齢者)

No.	1	2	3	4	5	6
年齢(歳)	84	87	73	78	74	74
Ccr (mL/min)	19.3	21.0	34.4	51.3	62.6	62.7

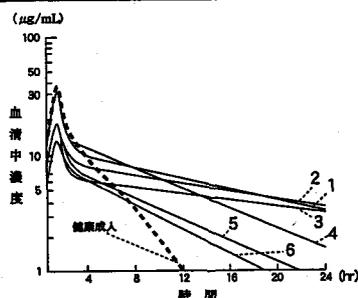


図4 血清中濃度(高齢者, 60分点滴)

表5 薬物動態パラメータ(高齢者, 60分点滴)

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

投与量^{注1)}: 10mg (力価) /kg, 60分点滴

注1: 承認外用法・用量である。〔本剤の承認された用法・用量は, 1回0.5g (力価) 12時間ごと又は1回1g (力価) 24時間ごとに60分以上かけて点滴静注する。〕

〔測定法: FPIA (蛍光偏光免疫測定法)〕 (mean)

(5) 腎機能障害患者 (点滴静注時の血清中濃度及び薬物動態パラメータ)

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⁹⁾。

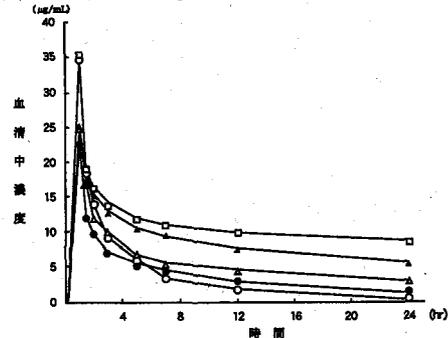


図5 血清中濃度(腎機能障害患者, 60分点滴)

表6 薬物動態パラメータ(腎機能障害患者, 60分点滴)

記号	患者群	Ccr (mL/min)	n	Cmax (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)
○	健康成人	70 ≤ Ccr	4	34.53	90.4	0.32	3.08
●	腎障害A群	50 ≤ Ccr < 70	4	22.60	95.4	0.43	7.41
△	腎障害B群	30 ≤ Ccr < 50	5	22.85	163.2	0.70	10.73
▲	腎障害C群	15 ≤ 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

投与量: 0.5g (力価), 60分点滴

〔測定法: FPIA (蛍光偏光免疫測定法)〕 (mean)

4. 分布

骨髄血¹⁰⁾, 骨組織¹⁰⁾, 関節液¹⁰⁾, 腹水¹¹⁾に移行が認められた。また, 髄液(髄膜炎時)¹²⁾にも移行が認められた。

5. 代謝

点滴静注後, 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⁵⁾。なお, 本剤の代謝物は確認されていない。

6. 排泄

主に糸球体ろ過により腎臓より排泄された。健康成人における0.5g (力価), 1.0g (力価) (各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⁵⁾。

7. その他

血清蛋白結合率: 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⁵⁾。

【臨床成績】

1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症

承認時における一般臨床試験で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¹³⁾。

表7 臨床成績

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	—
骨髄炎	1/1	—

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
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	—

2. ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 感染症

承認時における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。

【薬効薬理】**

1. 薬理作用

抗菌作用

- (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ゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) に対して抗菌力を有す¹⁴⁾。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^{15),16)}。
- (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。
- (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¹⁵⁾。

2. 作用機序

バンコマイシンの作用は細菌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¹⁷⁾。更に細菌の細胞膜の透過性に変化を与える。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: バンコマイシン塩酸塩 (JAN) [日局]

Vancomycin Hydrochloride

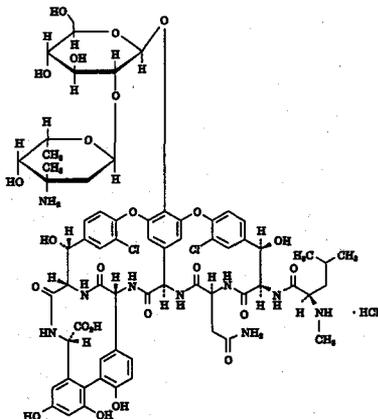
略号: VCM

化学名: (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-pentaazaotacyclo[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

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

分子量: 1485. 71

化学構造式:



性状: 白色の粉末である。

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。

吸湿性である。

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。)

【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。

【包装】*

塩酸バンコマイシン点滴静注用 0. 5g: 10 瓶 (10mL 容量瓶)

【主要文献】**

[文献請求番号]

- 1) 南方保ほか: 腎と透析, 1991, 30(別), 118 [199102374]
- 2) 上條利幸ほか: 日透析医学会誌, 1994, 27(8), 1127 [199401370]
- 3) Matzke, G. R. Jr. et al. : Clin. Pharmacokinet., 1986, 11, 257 [198603429]
- 4) Moellering, R. C. et al. : Ann. Intern. Med., 1981, 94, 343 [198101557]
- 5) 中島光好ほか: Chemotherapy, 1992, 40(2), 210 [199200096]
- 6) 藤井良知ほか: Chemotherapy, 1994, 42(7), 863 [199400541]
- 7) 石関しのぶほか: 日本小児科学会雑誌, 1996, 100(3), 633 [199600044]
- 8) Cho, T. et al. : Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1995, 26(3), 743 [199500739]
- 9) 竹中皇ほか: Chemotherapy, 1993, 41(10), 1079 [199301606]
- 10) 倉田和男: 化学療法の領域, 1993, 9(3), 138 [199300800]
- 11) 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 [199103000]
- 12) 美原盤ほか: 医学のあゆみ, 1993, 164(13), 915 [199300496]
- 13) 島田馨ほか: Chemotherapy, 1992, 40(1), 86 [199200858]
- 14) 吉田勇ほか: Jpn. J. Antibiot., 2012, 65(1), 49 [201200279]
- 15) 永田弘ほか: Chemotherapy, 1992, 40(5), 581 [199200857]
- 16) 青木泰子ほか: 感染症学雑誌, 1990, 64(5), 549 [199000462]
- 17) Barna, J. C. J. et al. : Ann. Rev. Microbiol., 1984, 38, 339 [198402801]

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

VCMJ 19 DA