

資料 4 - 1

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（案）
 注射用バンコマイシン塩酸塩
 メチシリン耐性コアグラージェ陰性ブドウ球菌等

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：注射用バンコマイシン塩酸塩	
	販売名：塩酸バンコマイシン 点滴静注用 0.5 g	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	社団法人日本感染症学会 日本感染症教育研究会	
要望内容	効能・効果	<p>〈適応菌種〉</p> <ol style="list-style-type: none"> メチシリン耐性コアグラージェ陰性ブドウ球菌 ペニシリン耐性腸球菌 <p>〈適応症〉</p> <ol style="list-style-type: none"> グラム陽性球菌による血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む） 好中球減少時の発熱 ペニシリンアレルギーのある場合の代替薬
	用法・用量	<p>成人：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。</p> <p>高齢者：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。</p> <p>小児、乳児：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：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>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容	特になし

	(剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

1. 適応疾病の重篤性 (ア 生命に重大な影響がある疾患)

以下に示す理由から、重篤で致死的な疾患であると考ええる。

メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、ペニシリン耐性腸球菌 (PRE) などの他の抗生物質に対して耐性を有するグラム陽性球菌による敗血症や好中球減少時の発熱は、早期に適切な抗生物質が投与されなければ致命的となる場合がある。また、これらの疾患の治療には、第1選択薬として通常ペニシリン系やセフェム系の注射用抗生物質製剤等が使用されるが、これらの薬剤にアレルギーのある患者に対しては用いることができず、治療の遅延が患者の予後に大きく影響すると考えられる。

2. 医療上の有用性 (ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている)

バンコマイシン (VCM) が培養結果判明時 (MRCNS、PRE 等のグラム陽性球菌) 及び判明前の初期治療から敗血症や好中球減少時の発熱に対し適切に投与されること、又は、諸外国のように標準薬として、上記の微生物に対し適切に投与されることで、予後が改善されるのみならず、治療期間の短縮にも寄与すると考えられる。

加えて、グラム陽性球菌に対する治療時におけるβラクタム系薬アレルギー患者において、他の薬剤に耐性であるがVCMには感受性を示す場合に、βラクタム系薬の代替薬として、医療上の有用性は高いと判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

下線部分：要望に関連する箇所

1) 米国	
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>メチシリン耐性ブドウ球菌 (注：黄色ブドウ球菌、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌を含む) による重症感染症に適応である。</u> 2. <u>ペニシリンにアレルギーのある患者、ペニシリン、セファロスポリンが使用できない患者やこれらの薬剤で効果のみられなかった場合、他の薬剤に耐性であるがVCM感受性の菌による感染がある場合</u> 3. <u>メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染が疑われる場合の初期治療 (感受性結果が判明するまでの間の使用を意味する。培養及び感受性結果が判明し次第、VCMの使用は適正に変更されるべきである)</u> 4. <u>ブドウ球菌 (注：黄色ブドウ球菌、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌を含む)</u>

	<p>による感染性心内膜炎の治療。その他、敗血症、骨髄炎、下気道感染症、皮膚軟部組織感染症</p> <p>5. 緑色レンサ球菌 (<i>viridans streptococcus</i>)、<i>Streptococcus bovis</i> (<i>S. bovis</i>) による感染性心内膜炎 (単剤又はアミノグリコシドとの併用)</p> <p>6. <u>腸球菌による感染性心内膜炎</u> (アミノグリコシドとの併用)</p> <p>7. ジフテロイドによる感染性心内膜炎</p> <p>8. 皮膚ブドウ球菌又はジフテロイドによる人工弁の感染性心内膜炎 (リファンピシンとアミノグリコシドとの併用)</p>
用法・用量	<p>成人：2g を経静脈的に分割投与し、500mg 6 時間ごとか、1g 12 時間ごとで投与する。1 回 10mg/kg を超えないか、60 分以上かけて投与する。なお、年齢、体重により適宜増減する。</p> <p>小児：1 回投与量は 10mg/kg を超えないようにし、6 時間ごとに投与する。血中濃度の測定により調整する。</p> <p>新生児：1 カ月齢までの乳児には、1 日静脈内投与量を減量する。新生児では初回 15mg/kg で、その後 10mg/kg を生後 1 週間までは 12 時間ごとに、その後は 8 時間ごとに投与する。1 回は 60 分以上かけて投与する。未熟児の場合は、VCM のクリアランスが減少するため、投与間隔を長くする必要があり、血中濃度測定による調整が推奨される。</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>VCM は、ペニシリンやセファロスポリンを含め、他の有効かつ、毒性の弱い抗生物質で治療不能の生命にかかわる恐れのある感染症に適応される。</p> <p>VCM はペニシリンやセファロスポリン投与不能、若しくはこれらに反応しない重症の <i>Staphylococcal</i> 感染症、又は他の抗生物質に耐性の <i>Staphylococcal</i> 感染症の患者の治療に用いられる。心内膜炎の治療や歯科又は外科の治療手技からの感染リスクに対する予防として使用される。<i>Staphylococcus</i> による感染症以外に、骨髄炎、肺炎、敗血症や軟部組織感染症を含めて、その有効性が記録されている。</p>
用法・用量	<p>腎機能が正常の患者における点滴投与の場合</p> <p>成人：通常、生理食塩水又は 5%ブドウ糖輸液を用い、6 時間ごとに 500mg、又は 12 時間ごとに 1g を静脈内点滴投与する。いずれの投与も 10mg/min を超えないように投与すべきである。年齢、糖尿病又は妊娠といった患者因子を考慮し、投与量の調整が必要である。</p> <p>抗生物質感受性細菌による感染症の多くは、48 時間から 72 時間以内に治療</p>

	<p>に対する反応がみられる。治療の持続期間は、感染のタイプや重症度、及び患者の臨床的反応により決定する。</p> <p><i>Staphylococcus</i> による心内膜炎では、3 週間又はそれ以上の治療が推奨される。</p> <p>妊娠患者：治療血清濃度に達するために、増量した投与が必要になることが報告されている。</p> <p>高齢者：腎機能の低下により、予定する投与量より大きく減量する必要があるかもしれない。</p> <p>小児：通常、10mg/kg/回、6 時間ごとに静脈内投与する（1 日総投与量、40mg/kg）。少なくとも 60 分以上かけて投与すること。</p> <p>新生児・乳児：1 日総投与量を減量する。初期投与量を 15mg/kg、生後 1 週間までは 10mg/kg で 12 時間ごとの投与、その後、1 カ月齢までは 8 時間ごとの投与が推奨される。60 分以上かけて投与すること。</p> <p>これらの患者では、VCM の血清中濃度の綿密なモニタリングは当然である。</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	
備考	
3) 独国	
効能・効果	<p><u>他の抗生剤に耐性をもつバンコマイシン感受性菌による重症感染症、又はβラクタム系抗生剤に対するアレルギーを有する患者の重症感染症のみ。</u>心内膜炎、骨及び関節の感染、肺炎、敗血症、軟部組織感染。心臓・血管手術及び骨・関節手術における<u>グラム陽性菌の感染リスクが高い場合の周術期の感染予防。</u></p>
用法・用量	<p>1 回及び 1 日量：12 歳を超える小児及び成人の静脈内注射標準用量は、6～12 時間ごとに 500～1000mg とする。</p> <p>12 歳未満の小児の通常 1 日量は 40mg/kg とし、4 回に分割投与する。</p> <p>乳児及び新生児の場合は、15mg/kg（初期量）及び 10mg/kg（維持量）を 12 時間ごと（生後 1 週）ないし 8 時間ごと（生後 1 カ月まで）に分割投与する。注入時間はそれぞれ 60 分以上とする。</p> <p>腎機能低下患者又は高齢患者の推奨用量については、添付文書又は医療従事者向け説明書（又は学術情報）に記載されている。</p> <p>【周術期の感染予防】</p> <p>静脈内投与</p> <p>成人：術前に 1g を投与し、必要に応じて、術後に 1g を 1 回以上、投与する。</p> <p>小児：20mg/kg を成人の場合と同様の時点に投与する。</p>
承認年月 (または独国にお	

ける開発の有無)	
備考	
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または仏国における開発の有無)	承認なし
備考	
5) 加国	
効能・効果	ペニシリン、セファロスポリンが使用できない患者やこれらの薬剤で効果のみられなかった場合、メチシリンを含む他の薬剤に耐性のブドウ球菌による重篤な感染がある場合。 ブドウ球菌による感染性心内膜炎、骨髄炎、肺炎、敗血症、軟部組織感染症。
用法・用量	USP (米国薬局方) に準拠：米国と同様
承認年月 (または加国における開発の有無)	
備考	
6) 豪国	
効能・効果	VCM は、 <u>ペニシリンやセファロスポリン系薬を含めて、他の有効で毒性の低い抗菌薬で治療できない致死的な感染症を適応症とする。</u> 本剤は、 <u>ペニシリンとセファロスポリンを投与できない、若しくは感受性のない患者、又は、他の抗生物質に耐性を示す患者の重篤なブドウ球菌感染 (含メチシリン耐性ブドウ球菌) の治療に有用である。</u> なお、感受性のデータが得られた場合は、相応の治療に変更すべきである。
用法・用量	成人：正常腎機能患者 通常量：500mg (0.9%塩化ナトリウム注射液、又は 5%ブドウ糖含有注射用滅菌水に溶解) を 6 時間ごと、又は 1g を 12 時間ごと。年齢、肥満等の患者因子により、用量を変更する。 小児： 初回ローディング量 15mg/kg で投与、その後、6 時間ごとに 10mg/kg で投与 (少なくとも 60 分以上かけて投与)。 新生児・年少乳児： 初回用量は 15mg/kg、その後は、10mg/kg で出生後最初の 1 週間は 12 時間ごと、1 カ月齢までは 8 時間ごとに投与 (少なくとも 60 分以上かけて投与)。 VCM の血清中濃度の厳密なモニタリングを行うこと。
承認年月 (または豪国にお	

ける開発の有無)	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<要望された適応症の妥当性について>

下記の検索方法により国内外の文献を検索した。

海外文献検索には PubMed を利用した。要望された効能・効果のうち、「好中球減少時の発熱」及び「グラム陽性球菌による血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む）」について、検索式及び検索結果は結果は以下のとおりである（検索日：平成 25 年 5 月 9 日）。なお、「好中球減少時の発熱」については、医療現場において実際に用いられている疾患名を踏まえ、「発熱性好中球減少症（febrile neutropenia : FN）」という用語により検索が行われた。また、「グラム陽性球菌による血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む）」については、「血流感染（菌血症 : bacteremia）」と「敗血症（sepsis）」とで定義は異なるものの、ほとんどの文献報告が、「敗血症」を対象としたものであり、厳密に「血流感染」を対象とされていない、もしくは、「血流感染」と「敗血症」に明確に切り分けることは難しいと考えられたため、「敗血症（sepsis）」の用語により検索が行われた。

Search	Most Recent Queries	Result
#1	バンコマイシン (Vancomycin)	19252
#2	発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia)	7871
#3	敗血症 (sepsis)	122787
#4	#1 + #2 + RCT	67
#5	#1 + #3 + RCT	89
#6	#4 + DBT	12
#7	#5 + DBT	22

また、国内文献検索には医学中央雑誌のデータベース [医中誌 Web (Ver.5.0)] を用いた。検索式及び検索結果は結果は以下のとおりである（検索日：平成 25 年 5 月 9 日）。

Search	Most Recent Queries	Result
#1	バンコマイシン	2462
#2	発熱性好中球減少症	283
#3	敗血症	15146
#4	#1 + #2	17
#5	#1 + #3	283
#6	#4 + RCT	0
#7	#5 + RCT	0

国内文献は、"RCT"で絞り込んだところ、捕捉されなかったため、4 と 5 のステップで捕捉

された文献、計 300 件を調査した。さらに、学会より適応拡大要望のあった 2 菌種 (MRCNS、PRE) に起因した感染症治療薬としての VCM の使用実態についても併せて調査した。検索式と検索結果は以下のとおりであり、3 及び 5 のステップで捕捉された計 43 件を調査した (総計 343 件)。

Search	Most Recent Queries	Result
#1	バンコマイシン	2462
#2	コアグラールゼ陰性ブドウ球菌	647 メチシリン耐性を加えると 40 件に減少
#3	#1 + #2	41
#4	#3 + RCT	0
#5	ペニシリン耐性腸球菌	2
#6	#1 + #5	0
#7	#6 + RCT	0

海外文献については、MRCNS 又は PRE が起因菌として疑われた「発熱性好中球減少症 (67 件)」と「敗血症 (89 件)」の治療に VCM が用いられた英語文献を対象に抄録の記載内容を基に調査した。

国内文献については、前述した 343 件を調査対象とし、海外文献と同じ手法で調査した。以下に疾患ごとに、海外と国内に分けて文献の概要を示した。

① グラム陽性球菌による血流感染 (中心静脈カテーテル感染を含む)

1) 海外成績

文献	対象患者・目的及び試験概要	有効性
		安全性・その他
1	<ul style="list-style-type: none"> カテーテル (CL) を装着患者 好中球減少がん患者の CL に起因するグラム陽性菌感染症の防止に Antibiotic lock technique が有効か否か検討 割付 117 例 10-HP 群 : 57 例 10-HP+VCM 群 : 60 例 レジメン 10-HP 群 : CL 内に 10 単位のヘパリンを残置 10-HP+VCM 群 : CL 内に 10 単位のヘパリンと VCM 25µg/mL を残置 	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バイオフィルム (BF) 形成患者数 10-HP 群 : 9/57 例 (15.8%) [菌種 <i>Staphylococcus epidermidis</i> (<i>S. epidermidis</i>) 7 株、<i>Staphylococcus capitis</i> 1 株、<i>Corynebacterium Sp.</i> 1 株] 10-HP+VCM 群 : 0/60 例 (0%) (P=0.001) 敗血症になった患者数 10-HP 群 : 4/57 例 (7%) 10-HP 群+VCM 群 : 0/60 例 (0%) (P=0.05) BF が形成されるまでの時間 10-HP 群と比較し、10-HP+VCM 群の方が長かった (P=0.004)。 BF に起因した敗血症の発現率 両群で差はみられなかった (P=0.06)。 <p><u>安全性</u> 副作用に関する記載なし。</p>
2	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤耐性グラム陽性菌に感染した小児入院患者 リネゾリド (LZD) と VCM の有効性と安全性の比較 	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療成功率 (ITT) LZD 群 : 79% VCM 群 : 74% P=0.36

	<ul style="list-style-type: none"> ・割付 321 例（新生児～12 歳） LZD 群：219 例 VCM 群：102 例 ・レジメン LZD 群：10mg/kg、8 時間ごと、静脈内投与 VCM 群：10～15mg/kg、6～24 時間ごと、静脈内投与 *少なくとも 3 日間投与 	<p>なお、治療成功率は、年齢、感染菌ごとの集計でも同じであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・除菌率 1. メチシリン感性 <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) LZD 群：95% VCM 群：94% (P=0.82) 2. メチシリン耐性 <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) LZD 群：88% VCM 群：90% (P=0.89) 3. MRCNS LZD 群：85% VCM 群：83% (P=0.87) ・治療期間 LZD 群：8.0±4.8 日 VCM 群：10.0±5.8 日 (P≤0.001)
		<p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象発現率 LZD 群：19% VCM 群：34% (P=0.003) ・臨床検査値異常 両群間で差なし
3	<ul style="list-style-type: none"> ・抗悪性腫瘍治療に関連した発熱性好中球減少症とグラム陽性菌による敗血症に罹患した小児患者 ・テイコプラニン (TEIC) と VCM の有効性及び安全性比較 ・割付 TEIC 群：31 例 VCM 群：21 例 ・レジメン TEIC 群：10mg/kg/日 VCM 群：40mg/kg/日 	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療 3～4 日後の無熱患者数 (%) TEIC 群：29 例 (93.5%) VCM 群：18 例 (85.7%) ・治療 3～4 日後の血液培養陰性者数 両群ともに全員陰性 ・死亡 TEIC 群：2 例 (因果関係なし) VCM 群：0 例
		<p><u>安全性</u></p> <p>VCM 群で弱い腎不全が 5 例みられたが投与中止には至らなかった。</p> <p>有効性の面で両抗生物質はほぼ同じだが、小児に対し TEIC はアレルギー反応や腎毒性を起こしにくいと考えられる。</p>
4	<ul style="list-style-type: none"> ・極低出生体重児の敗血症 ・コアグラールゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) に対する VCM と TEIC の有効性・安全性比較 ・割付：VCM 群 27 例、TEIC 群 28 例 *割付け時、いずれの患者からも菌分離陰性 (原因菌不明) ・レジメン 	<p><u>有効性</u></p> <p>TEIC は VCM と同様に CNS による敗血症に有効。気管に CNS の定着が確認された例数</p> <p>VCM 群：9 例 TEIC 群：5 例</p>
		<p><u>安全性</u></p> <p>両群とも、血清クレアチニンに異常がみ</p>

	VCM 群：5mg/kg、2 回/日、静脈内投与 TEIC 群：5mg/kg、1 回/日、静脈内投与	られた。
5	<ul style="list-style-type: none"> 入院中の極低出生体重児 VCM の CNS による敗血症の予防効果(二重盲検比較試験)を経静脈栄養カテーテルを装着した極低出生体重児で検討 割付 38 例(静脈カテーテル装着を含む) VCM 投与 (25μg/mL) * : 19 例 VCM 非投与群 : 19 例 *カテーテル内の VCM 濃度 	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CNS 菌数の減少患者数 VCM 投与 : 5 例 VCM 非投与 : 0 例 (P=0.03) 菌血症及び真菌血症患者の減少 VCM 投与 : 9 例 VCM 非投与 : 1 例 (P=0.036) 入院日数 VCM 投与 : 76.6±6 日 VCM 非投与 : 108±13 日 (P=0.039) <p><u>安全性</u></p> <p>電解質、BUN、クレアチニン等の異常はなく、VCM の予防的投与による副作用はみられなかった。</p>

2) 国内成績

文献	対象患者・目的及び試験概要	有効性
		安全性・その他
6	<ul style="list-style-type: none"> MRSA 感染症患者 LZD と VCM の MRSA に対する有効性と安全性を治療終了時点 (EOT) と 7～14 日後のフォローアップ時点 (FU) で比較検討 患者割付 LZD 群 : 100 例 VCM 群 : 51 例 レジメン LZD 群 : 600mg、12 時間ごと、静脈内投与 VCM 群 : 1g、12 時間ごと、静脈内投与 	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EOT での判定 1. 臨床的成功率 LZD 群 : 62.9% VCM 群 : 50.0% 2. 除菌率 LZD 群 : 79.0% VCM 群 : 30.0% (P ≤ 0.0001) FU 時点での判定 1. 臨床的成功率 LZD 群、VCM 群ともに : 36.7% 2. 除菌率 LZD 群 : 46.8% VCM 群 : 36.7% <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象発現 : LZD 群 55.0% VCM 群 43.1% 臨床検査値異常 : LZD 群 6% VCM 群 0% 下痢 : LZD 群 10%、VCM 群 2% 貧血 : LZD 群 13%、VCM 群 2% 血小板減少症 : LZD 群 19% VCM 群 2% 腎機能異常 : LZD 群 1%、 VCM 群 9.8%

		LZDはVCM同様、MRSA感染に有効で、特に除菌率が高い。なお、有害事象発現率はLZDの方が高い。
7	<ul style="list-style-type: none"> 心血管系外科領域手術患者 手術時予防抗菌薬としてのVCMの有効性の検討 割付 VCM群：64例 対照群：71例 レジメン VCM群：セファゾリン (CEZ) 1g + VCM 1g、静脈内投与 対照群：CEZ 1g、静脈内投与 	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 手術部位感染率 VCM群：1.6% 対照群：8.5% (P=0.06) 遠隔部位感染 VCM群：18.8% 対照群：16.9% (有意差なし) 術後在院日数 VCM群：30.7日 対照群：28.3日 (有意差なし) 病院死亡率 VCM群：4.7% 対照群：5.6% (有意差なし) <p><u>安全性</u> 特に問題なし</p>
8	<ul style="list-style-type: none"> カテーテル挿入が関与する敗血症患者 (CRBSI) CNSに対するVCMの有効性・安全性を血中濃度モニタリングTDMした場合としなかった場合の比較 CRBSI患者 20例 レジメン (20例の平均) VCM：29.1 ± 8.6mg/kg/日 投与期間：7.5 ± 1.2日 	<p><u>有効性</u> TDM実施群：83% (10/12) TDM非実施群：88% (7/8)</p> <p><u>安全性</u> 有害事象発現頻度 腎障害：5% (1/20) Red man 症候群：5% (1/20) いずれの有害事象もTDM実施群であった。 TDMの実施、非実施に関わらず有効性、安全性に差は認められなかった。 VCMでCNSによるCRBSIを安全に治療できる可能性が示唆された。また、短期間投与であれば、TDMは省略できる可能性が示唆された。</p>
9	<ul style="list-style-type: none"> 悪性リンパ腫で多剤耐性CNSによる敗血症の9歳男児と腸球菌による敗血症の15歳女児 9歳男児：VCM 40mg/kg/日、分4で41日間投与 15歳女児：VCM 40mg/kg/日、分4で22日間投与 	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 9歳男児 細菌学的効果：+ 臨床的効果：- 15歳女児 細菌学的効果：+ 臨床的効果：+ <p><u>安全性</u> 副作用は発現しなかった。</p>
10	<ul style="list-style-type: none"> MRCNSによるカテーテル関連血流感染症の患者 72歳女性 カテーテルを抜去せず、VCM 1gの経静 	<p><u>有効性</u> 第3病日には解熱、第6病日には末梢血の血液培養も陰性化した。</p> <p><u>安全性</u></p>

	<p>脈投与と VCM 5mg/mL による抗生剤ロック療法を開始</p> <p>*VCM はトラフ値 15µg/mL を目標に Therapeutic Drug Monitoring (TDM) を実施し、投与間隔を調整</p>	副作用に関する記載なし
11	<p>・MRCNS により敗血症に感染した後部尿道弁、低出生体重の患者と発育遅滞、慢性下痢の患者 2 例</p> <p>・2 例の内訳</p> <p>1. 後部尿道弁、低出生体重の患者：1 カ月 22 日齢の男児</p> <p>VCM：10mg/kg×3/日、7 日（総量 0.5g）、その後 10mg/kg×2/日、3 日（総量 0.2g）</p> <p>2. 発育遅滞、慢性下痢の患者（下記の 3 エピソード）</p> <p>① 3 歳 1 カ月：VCM 10mg/kg×4/日を 7 日（総量 4.6g）</p> <p>② 3 歳 9 カ月：VCM 10mg/kg×4/日を 16 日（総量 7.6g）</p> <p>③ 5 歳：VCM 10mg/kg×4/日を 6 日（総量 3.6g）</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>臨床効果</p> <p>・後部尿道弁、低出生体重の患者：有効</p> <p>・発育遅滞、慢性下痢の患者</p> <p>①：著効、② ③：有効</p> <hr/> <p><u>安全性</u></p> <p>副作用</p> <p>・後部尿道弁、低出生体重の患者にアラニンアミノトランスフェラーゼ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びトラフ値が高かったこと（10µg/mL 前後あるいはそれ以上）による肝機能異常を認めた。</p>

② 好中球減少時の発熱

1) 海外成績

文献	対象患者・目的及び試験概要	有効性
		安全性・その他
12	<p>・免疫不全患者で 12 時間以内に 1 時間持続する 38.5℃以上の発熱が 1 回又は 38℃を超える発熱が 2 回生じ、細菌感染が疑われる患者。</p> <p>・ピペラシリン（PIPC）/タゾバクタム（TAZ）合剤群（PT 群）と VCM を併用した群（PT+VCM 群）の解熱までの期間比較</p> <p>・165 例 内訳</p> <p>PT 群 : 79 例</p> <p>PT+VCM 群 : 86 例</p> <p>・レジメン</p> <p>PT 群：成人及び 50kg 以上の小児に対しては、合剤 4.5g、6 時間ごとに静脈内投与。50kg 未満の小児に対しては、PIPC 80mg/kg と TAZ 10mg/kg の合剤を 6 時間ごとに静脈内投与</p> <p>PT+VCM 群：PT 群と同じ投与に加え、VCM を 15mg/kg、12 時間ごとに静脈内</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>解熱した患者の割合</p> <p>・PT 群 : 92%</p> <p>・PT+VCM 群 : 95%</p> <p>[有意差なし (P=0.52)]</p> <p>解熱までにかかった時間</p> <p>・ハザード比 1.03、95%CI 0.75 to 1.43 (P=0.75)</p> <hr/> <p><u>安全性</u></p> <p>・副作用</p> <p>PT 群 : 3/79 (4%)</p> <p>(偽膜性大腸炎 1 例、下痢 1 例、発疹 1 例)</p> <p>PT+VCM 群 : 9/86 (10%)</p> <p>(発疹 3 例、掻痒 2 例、腎臓毒性 2 例、口唇腫脹 1 例、Red man 症候群 1 例)</p> <p>両群間で副作用の統計学的な差はみられなかった。(P=0.14)</p>

	投与 (最大1日投与量: 2g)	
13	<ul style="list-style-type: none"> 血液がん患者で発熱性好中球減少症 (FN) 患者 TEIC と VCM の FN 患者に対する有効性の比較 76 例 内訳 TEIC 群: 38 例 (平均 51 歳) VCM 群: 38 例 (平均 47 歳) レジメン TEIC 群: 400mg × 2 回/日、3 日間、その後は 400mg を 1 回/日 VCM 群: ノモグラムを用いて投与量を決定 	<u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> 初期治療成功例 TEIC 群: 18/38 例 VCM 群: 17/38 例 (有意差なし。) 分離菌は、CNS、<i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>)、<i>S. viridans</i> 等
		<u>安全性</u> <ul style="list-style-type: none"> 副作用 Red man 症候群 TEIC 群: 0 例、VCM 群: 4 例 (P=0.04) 腎毒性、肝臓毒性、下痢、静脈炎等がみられたが、両群間で有意差はみられなかった。
14 総説	<ul style="list-style-type: none"> 発熱性好中球減少症を伴うがんに罹患した小児患者 経験的初期治療としての VCM の位置付け (pros & cons) 101 例 VCM を含むレジメン (VCM 群) と含まないレジメン (No-VCM 群) に割付け、治療の成功率で評価 レジメン 記載無し 	<u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> 治療成功率 VCM 群 85%、No-VCM 群 62%。 成功率は VCM 群の方が高いが、経験的治療に、VCM を初期段階から使用する必要性はないと結論した。また、後ろ向きのレビューでもこの結論が裏付けられた。
		<u>安全性</u> 記載無し
15	<ul style="list-style-type: none"> がんで発熱性好中球減少症の患者 VCM 群と LZD 群の有効性、安全性の比較 患者内訳 有効性解析対象症例 VCM 群: 237 例 LZD 群: 251 例 安全性解析対象症例 VCM 群: 300 例 LZD 群: 303 例 レジメン VCM 群: 1g、12 時間ごと、静脈内投与 LZD 群: 600mg、6 時間ごと、静脈内投与 *両群ともに 10~28 日間投与 	<u>有効性</u> (治療終了後 7 日目: ITT) <ul style="list-style-type: none"> 治療完了率 VCM 群: 202/237 例 (85.2%) LZD 群: 219/251 例 (87.3%) [95%CI -4.1 to 8.1、P=0.52] 解熱までの日数 (平均) VCM 群 (6.7 ± 5.3 日) vs LZD 群 (6.4 ± 4.6 日) (P=0.54)
		<u>安全性</u> <ul style="list-style-type: none"> 薬剤関連の有害事象 VCM 群: 72/300 (24.0%) LZD 群: 52/303 (17.2%) (P=0.04) 腎機能不全 VCM 群: 7/300 (2.3%) LZD 群: 1/303 (0.3%) (P=0.04) LZD は安全性で若干勝るが、有効性は VCM とほぼ同等であった。
16	<ul style="list-style-type: none"> 血液がんに罹患した好中球減少患者でグラム陽性菌 (<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.) による敗血症患者 初期治療 [アミカシン (AMK) -セフトラジジム (CAZ)] 実施後、TEIC 或いは 	<u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> 治療成功率 TEIC 群: 55/63 例 (87.3%) VCM 群: 56/61 例 (91.8%) P=0.560 治療期間

	<p>VCM を併用した場合の有効性・安全性の比較</p> <ul style="list-style-type: none"> 124 例の発熱性好中球減少症患者 <ul style="list-style-type: none"> TEIC 群 : 63 例 VCM 群 : 61 例 レジメン <ul style="list-style-type: none"> TEIC 群 : 最初の 2 日間は 6mg/kg で 1 日 2 回、その後は 1 日 1 回、静脈内投与 VCM 群 : 30mg/kg/日 (2 分割)、静脈内投与 <p>* 治療は菌の検出がなくなった後も、少なくとも 7 日間は継続投与した。</p>	<p>TEIC 群 : 12.2 日</p> <p>VCM 群 : 11.4 日 (P=0.216)</p> <ul style="list-style-type: none"> 発熱期間 <ul style="list-style-type: none"> TEIC 群 : 4.9 日 VCM 群 : 4.0 日 (P=0.016) <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 <p>両群間で差は認められなかった。</p>
17	<ul style="list-style-type: none"> 発熱性好中球減少症の患者 <p>グラム陽性菌 (ブドウ球菌等) 及びグラム陰性菌 (大腸菌等) の両方、あるいはいずれかが分離された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> TEIC と VCM の有効性比較 レジメン <ul style="list-style-type: none"> TEIC 群 (25 例) : 6mg/kg、12 時間ごと、その後は 24 時間ごと VCM 群 (25 例) : 15mg/kg、12 時間ごと <p>* 両群とも基本レジメンとして、PIPC、トブラマイシンを投与</p>	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療成功例数 <ul style="list-style-type: none"> TEIC 群 : 23/25 例 VCM 群 : 21/25 例 (P=0.67) <p><u>安全性</u></p> <p>腎毒性 (血清クレアチニン ≥ 110 mmol/L) は VCM 群で高い [10 vs 2 (P=0.02)]</p> <p>有害事象による治療中止も VCM 群で高かった [10 vs 2 (P=0.02)]。</p>

2) 国内成績

文献	対象患者・目的及び試験概要	有効性								
		安全性・その他								
18	<ul style="list-style-type: none"> 好中球減少時のグラム陽性菌感染患者 レジメンは不明 <p>・当該医院において、CNS は高い割合 (7/8 例) で VCM 及びミノサイクリンを除いた各種抗生剤に対して耐性を示し、耐性遺伝子である <i>mecA</i> を発現していた。</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>3 例中 2 例に VCM が投与された。</p> <p>1 例は多剤耐性 CNS が血液培養にて検出されたため VCM 投与が開始されたが、多臓器不全で死亡した。</p> <p>1 例は CNS が血液培養にて検出された。VDM 投与後、6 日後に解熱したが、監視培養では CNS が検出された。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>記載なし</p>								
19	<ul style="list-style-type: none"> MRSA、MRCNS 等と診断された FN 患者 <p>・トラフ濃度が 15-20mg/L (28 例) 及び >20mg/L (27 例) の TEIC 投与患者及び 15-20mg/L (50 例) 及び >20mg/L (34 例) の VCM 投与患者の各グループにおける有効率、肝毒性及び腎毒性発現率が検討された。</p>	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有効率 <table border="0"> <tr> <td>TEIC : 15-20mg/L 群</td> <td>85.7% (24/28 例)</td> </tr> <tr> <td>TEIC : >20mg/L 群</td> <td>81.5% (22/27 例)</td> </tr> <tr> <td>VCM : 15-20mg/L 群</td> <td>92.0% (46/50 例)</td> </tr> <tr> <td>VCM : >20mg/L 群</td> <td>91.2% (31/34 例)</td> </tr> </table> <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 腎毒性 	TEIC : 15-20mg/L 群	85.7% (24/28 例)	TEIC : >20mg/L 群	81.5% (22/27 例)	VCM : 15-20mg/L 群	92.0% (46/50 例)	VCM : >20mg/L 群	91.2% (31/34 例)
TEIC : 15-20mg/L 群	85.7% (24/28 例)									
TEIC : >20mg/L 群	81.5% (22/27 例)									
VCM : 15-20mg/L 群	92.0% (46/50 例)									
VCM : >20mg/L 群	91.2% (31/34 例)									

		TEIC : 15-20mg/L 群 7.1% (2/28 例) TEIC : >20mg/L 群 3.7% (1/27 例) VCM : 15-20mg/L 群 14.0% (7/50 例) VCM : >20mg/L 群 11.8% (4/34 例) ・肝毒性 TEIC : 15-20mg/L 群 14.3% (4/28 例) TEIC : >20mg/L 群 11.1% (3/27 例) VCM : 15-20mg/L 群 18.0% (9/50 例) VCM : >20mg/L 群 20.6% (7/34 例)
20	<p>・血液がん患者における FN イベント 28 件</p> <p>・1st line として、メロペネム (MEPM)、2nd line として MEPM 及び VCM、3rd line として liposomal amphotericin B が投与された。</p> <p>・血液培養からは 10 件菌が検出され、内訳は、MRSA 4 件、CNS 2 件、<i>Corynebacterium</i> 2 件、<i>Staphylococcus epidermidis</i> 1 件、<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1 件であった。</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>1st line において、28 件中 16 件で解熱が認められた。(有効率 57%)</p> <p>2nd line において 1st line で解熱が認められなかった 12 件のうち、10 件が解熱し、累積有効率は 93% (26/28 件) であった。</p> <p>3rd line 2 例はいずれも当該治療で解熱は認められなかった。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>記載なし</p>
21	<p>・化学療法により好中球が減少 (60/μL) し、発熱した癌患者 (重篤な下痢が生じており腸管感染が疑われ、便培養により MRSA が検出された。)</p> <p>・セフェピム 2g 又は 4g/日で 4 日間及び AMK 400mg/日で 5 日間投与された後、VCM 2g/日及び MEPM 1.5g/日が投与された。なお、好中球減少後、フィルグラスチムが 75μg/日で投与開始された。</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>VCM 投与開始 4 日後 (発熱 8 日後) より解熱傾向が認められた。なお、好中球数の増加は G-CSF 製剤投与 9 日後より認められている。</p> <p>下痢は、発熱 12 日後に VCM (経口剤) の投与が開始され、その後改善した。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>記載なし</p>

③ ペニシリンアレルギーのある場合の代替薬

PubMed を用いて文献検索 (検索式 : Vancomycin + Penicillin + Allergy) を行い捕捉された 112 件が検討された (検索日 : 平成 25 年 4 月 24 日)。海外における症例報告等、海外における使用実態を報告する論文が 3 報^{22, 23, 24)} あった。

医中誌のデータベースを用い文献検索 (検索式 : ペニシリン + アレルギー + バンコマイシン) を行なったところ、5 件が捕捉された (検索日 : 平成 25 年 5 月 17 日) が、いずれもペニシリンアレルギーの患者を対象とした VCM での治療に関する文献ではなかった。

<要望された適応菌種の妥当性について>

① ペニシリン耐性腸球菌 (PRE)

腸球菌による感染症の原因菌として、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) と *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) 等が高頻度に分離される。石川らの調査²⁵⁾ によると、これらの分離菌のうち *E. faecalis* はアンピシリン (ABPC)、イミペネム/シラスタチン (IPM/CS)、VCM でほ

ば 100%の感性を、セフピロム、セフォゾプランなど第4世代セフェム系薬にも60%以上で感性を示すが、*E. faecium* は、近年耐性化が進んでおり VCM のみが100%感性で、ABPC、IPM/CS、ミノサイクリン及びレボフロキサシンは約30%の感性を示すだけであったと報告されている。したがって、臨床現場で問題となる PRE は、*E. faecium* と考えられた。

E. faecium 等の腸球菌を主体に① *Enterococcus*、② Infection、③ Therapy、④ VCM の検索語に FN (Febrile neutropenia) を加えて PubMed で検索を行なったところ15文献が、また、④の検索語の VCM を Penicillin に代えて、検索を行なったところ5文献が捕捉されたが、いずれも VCM 耐性腸球菌 (VRE) の治療に関するものであり、PRE の治療に VCM の使用を推奨した文献ではなかった (検索日：平成25年5月15日)。

② メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)

MRCNS に関する臨床試験は補足されなかった [5. (1) 要望された適応症の妥当性について、参照] ことから、国内外の使用実態を、MRCNS が原因菌となる主な疾患 (敗血症、感染性心内膜炎、発熱性好中球減少症、血流感染 (中心静脈カテーテル感染を含む)、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) について、以下のとおり検索を行った。

海外文献は PubMed に加えて EMBASE 及び Medline のデータベースを用い、以下の検索式で検索した (検索日：平成25年5月9日)。

Search	Most Recent Queries	Result
#1	MRCNS (methicillin resistant coagulase negative staphylococcus)	1402
#2	バンコマイシン (vancomycin)	19252
#3	感染性心内膜炎 (infectious endocarditis)	6389
#4	#1 #2 #3	11
#5	骨髄炎 (osteomyelitis)	23855
#6	#1 #2 #5	15
#7	関節炎 (arthritis)	228762
#8	#1 #2 #7	8
#9	腹膜炎 (peritonitis)	33002
#10	#1 #2 #9	8
#11	熱症・火傷 (burn)	80895
#12	#1 #2 #11	7
#13	髄膜炎 (meningitis)	60376
#14	#1 #2 #13	3
#15	発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia)	7871
#16	#1 #2 #15	4
#17	敗血症 血流感染 (bloodstream infection)	12534
#18	#1 #2 #17	32

また、データベースの異なる EMBASE 及び MEDLINE で PubMed での検索と同じ要領 (検索式：VCM+MRCNS+疾患名) で検索したところ、ほとんどの文献が PubMed の検索結果と重複した。このため、検索語を「MRCNS」に代えて広い範囲の菌種を包含する「*Staphylococcus*」を用いた。その結果、疾患名によっては捕捉文献が200件を超えたため、「Guideline」を検索語に加え、更に絞り込んだ (検索日：平成25年5月10日)。

Search	Most Recent Queries	Result
#1	Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、'Endocarditis, Bacterial'+NT/CT、Guideline	197
#2	Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Osteomyelitis+NT/CT、Guideline	71
#3	Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Arthritis+NT/CT、Guideline	63
#4	Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Peritonitis+NT/CT、Guideline	65
#5	Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Burns+NT/CT	37
#6	Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Meningitis+NT/CT、Guideline	48
#7	Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Neutropenia+NT/CT、Guideline	70

海外文献については、PubMed での捕捉文献に EMBASE & MEDLINE での捕捉文献を加え、感染性心内膜炎（208 件）、発熱性好中球減少症（74 件）、敗血症・血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む）32 件、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染（44 件）、骨髓炎（86 件）、関節炎（71 件）、腹膜炎（73 件）、化膿性髄膜炎（51 件）を検討した。

国内文献は医学中央雑誌のデータベース（1983～現在）を用いて検索した。以下に検索結果を示した。

海外文献の検索と同様に 3 語で併合検索すると、いずれの疾患も捕捉文献数は 0 件となったため、疾患名と VCM の 2 語で検索し、捕捉した感染性心内膜炎 100 件、骨髓炎 95 件、関節炎 126 件、腹膜炎 46 件、熱傷 7 件、髄膜炎 104 例、発熱性好中球減少症 17 件を抄録の記載内容を基に検討した。（検索日：2013 年 5 月 9 日）

Search	Most Recent Queries	Result
#1	Vancomycin/TH or バンコマイシン/AL	2462
#2	メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌/AL or MRCNS/AL	230
#3	心内膜炎-感染性/TH or 感染性心内膜炎/AL	1612
#4	#1 + #3	100
#5	骨髓炎/TH or 骨髓炎/AL	1281
#6	#1 + #5	95
#7	関節炎/TH or 関節炎/AL	30165
#8	#1 + #7	126
#9	腹膜炎/TH or 腹膜炎/AL	2881
#10	#1 + #9	46
#11	熱傷/TH or 熱傷/AL	3303
#12	#1 + #11	7
#13	髄膜炎/TH or 髄膜炎/AL	2692
#14	#1 + #13	104
#15	発熱性好中球減少症/AL	283
#16	#1 + #15	17

捕捉した海外・国内文献について、疾患ごとに、MRCNS に起因する感染症の治療に VCM が用いられている実態を調査し、概要を以下に纏めた。（敗血症については、「5. (1) ①グラム陽性菌による血流感染」の項、発熱性好中球減少症は、「5. (1) ②好中球減少時の発熱」の項を参照。）

【感染性心内膜炎】

文献	対象患者・目的及び試験概要	有効性
		安全性・その他
26	・1965 年から 1985 年の間で、CNS に起因	有効性

	<p>する Native valve endocarditis (NVE、固有弁心内膜炎) 患者 21 名 (性別: 男性 17 名、女性 4 名、年齢: 平均 53 歳、20-85 歳)</p> <p>・心内膜炎の亜急性の合併症が多発し、動脈塞栓が 5 名、新たな心電図伝導系異常 9 名、うっ血性心不全 8 名、環状又は心筋膿瘍が 5 名、弁損傷が 3 名であった。</p>	<p>・感受性テストに基づいた抗生物質治療により 21 名中 17 名 (81%) が治癒した。</p> <p>・第一選択薬別の治癒率は、βラクタム 16 例中 12 例 (75%)、VCM 5 例中 5 例 (100%) であった。</p> <p>・レジメ別の治癒率は単剤治療が 11 例中 7 例 (64%)、アミノグリコシド及び/又は RFP との併用治療 10 例中 10 例 (100%) であった。</p> <p>・細菌学的検査では、16 検体の菌種が同定され、<i>Staphylococcus epidermidis</i> (<i>S. epidermidis</i>) 8 株、<i>Staphylococcus wameri</i> 2 株、<i>Staphylococcus cohnii</i> 2 株、<i>Staphylococcus saprophyticus</i>、<i>Staphylococcus hemolyticus</i> 及び <i>Staphylococcus hominis</i> が各 1 株であった。このうち、3 株がメチシリン耐性であり、院内感染患者から分離されたものであった。</p>
--	---	---

【発熱性好中球減少症】

文献	対象患者・目的及び試験概要	有効性
		安全性・その他
27	<p>・FN に罹患した小児入院患者 (新生児～12 歳 321 例)</p> <p>・VCM (102 例) と LZD (219 例) の有効性と安全性を比較</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>・除菌率</p> <p>MRCNS : VCM 83%、LZD 85% (P=0.87)</p> <p>MRSA : VCM 90%、LZD 88% (P=0.89)</p> <p><u>安全性</u></p> <p>VCM 群では red man 症候群 10%、発赤 7%、下痢 6%等が認められ、LZD 群では下痢 4%、嘔吐、血小板減少症及び軟便各 2%等が認められた。</p> <p>VCM 群では、red man 症候群及び発赤の発現率が有意に高かった。</p>

【腹膜炎】

文献	対象患者・目的及び試験概要	有効性
		安全性・その他
28	<p>・1995 年から 2006 年までの腹膜透析に関連した腹膜炎は 2037 感染エピソード (このうち CNS 感染症は 155 例に発症した 232 感染エピソード、VCM が投与されたのは 75 感染エピソード)</p> <p>・2000 年から 2006 年に分離された CNS 99 株は感受性が検討され、49 株 (50%) がメ</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>VCM 投与患者において、治療中に死亡 1 件、カテーテル抜去 3 件であり、主要効果があったのは 71 件 (治癒 51 件、再発 10 件、別の菌種による再感染 10 件) であり、遠隔期 (投与終了 4 週後以降) の再発は 7 件であった。</p>

	<p>チシリン耐性とされた。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ CEZ との比較 有効率 CEZ 群 : 95.5% VCM 群 : 94.6% (P=0.9) 再発率 CEZ 群 : 32.0% VCM 群 : 27.9% (P=0.6) ・ 他剤から VCM への変更 <p>CEZ を投与した 112 件のうち、効果不十分のため VCM に変更した感染エピソードは 39 件であり、カテーテル抜去 1 件、効果あり 38 件（治癒 30 件、再発 6 件、別の菌種による再感染 2 件）であり、遠隔期（投与終了 4 週後以降）の再発は 6 件であった。</p> <p>CEZ 以外の抗生物質を投与した 45 件のうち、効果不十分のため VCM に変更した感染エピソードは 16 件であり、カテーテル抜去 1 件、効果あり 15 件（治癒 11 件、再発 2 件、別の菌種による再感染 2 件）であり、遠隔期（投与終了 4 週後以降）の再発は 4 件であった。</p>
29	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1984 年 1 月から 1988 年 12 月まで PUH (Presbyterian university hospital program) 及び VA (Oakland Veterans Administration Program) で腹膜透析に関連した 18 歳以上の腹膜炎患者は 360 例 ・ CNS によるものは 25% (89 例) であり、その 13% (12 例) がメチシリン耐性ブドウ球菌属による腹膜炎 (MRSP)。 ・ PUH での MRCNS 感染は 115 例 (60%)。 	<p><u>有効性</u></p> <p>MRSP の 9 感染エピソードのうち、7 件で VCM の腹腔内投与が一時的に成功した（カテーテルは 6 件が 10 カ月から 3 年の間、留置し、1 件が腹壁ヘルニアのため MRSP 治療 5 カ月後に抜去された）。</p>

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

総説及びメタ・アナリシスの報告として以下に概要を示す。

1) コクランレビュー（総論）

① Additional anti-Gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropenic cancer patients.³⁰⁾

抗生物質に耐性のグラム陽性菌に対する特定の抗生物質（VCM、TEIC 等）での治療では、病原菌が同定されるまで治療開始を待つことが出来るので、がん患者の静脈内留置カテーテルに起因する抗生物質耐性グラム陽性菌による感染症に対し、経験的投与を行う必要はない。治療では、標準的なレジメンにこれらの菌種をカバーする特定の抗生物質を加えれば良い。

原因菌の同定以前に抗生物質が投与された無作為化比較試験、13 試験を選択し、その中でグラム陽性菌に対する治療で特定の抗生物質を含むレジメンと含まないレジメンの有効性が

比較された。その結果、感染後の死亡率、罹患率で大きな違いはみられなかった。これらの特定の抗生物質は、グラム陽性菌感染症に対する最後の治療手段となる抗生物質であり、日常診療での使用は、感染菌種が明確になった場合のみに制限すべきである。

② Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. ³¹⁾

人の細菌性疾患の原因で最も一般的な細菌のひとつに、ブドウ球菌があり、皮膚、肺、血液に感染を引き起こす。多くの例、特に院内感染例では、通常の抗生物質は有効ではなく、より強力な薬剤が必要である。TEIC と VCM の両剤は、本菌に対し有効であるが、VCM は、毒性、特に腎毒性が TEIC と比べて強いことが懸案となっている。本レビューでは 24 試験 (2,610 患者) を調査し、両剤の有効性、安全性が評価された。

有効性の点で、TEIC と VCM はほぼ同じであった：臨床的治癒 (リスク比 1.03、95%CI 0.98 - 1.08)。微生物学的治癒 (リスク比 0.98、95%CI 0.93 - 1.03)。死亡率 (リスク比 1.02、95% CI 0.79 - 1.30)。

安全性の比較では、有害事象の発現頻度は TEIC で低く、皮膚疹 (リスク比 0.57、95%CI 0.35 - 0.92)、Red man 症候群 (リスク比 0.21、95%CI 0.08 - 0.59)、全体の有害事象 (リスク比 0.73、95%CI 0.53 - 1.00) であった。また、TEIC は VCM に比べ、腎毒性のリスクも低かった (リスク比 0.66、95%CI 0.48 to 0.90)。

③ Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. ³²⁾

VCM の予防的投与により、新生児の院内敗血症や早産児の CNS 性敗血症の発現は低下したが、死亡率、在院日数及び腎毒性は、投与群と非投与群で顕著な差はみられなかった。抗生物質の予防的投与が VCM 耐性菌の出現を助長するとの懸念があるものの、「どのような状況のもとで出現し易いのか」といった発現に関わるリスクを突き止めるに足る証拠は不十分である。臨床的にベネフィットは証明されているが、VCM を予防的に投与した超低出生体重児で、臨床的に大きな改善があったとの報告がなされていないことから、現時点では、VCM を予防的に早期新生児に投与すべきではない。

2) メタ・アナリシスのその他のレビュー

① Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. ³³⁾

グリコペプチド系抗生物質の使用なしで過去 20 年間にわたる感染症の臨床を考察することは難しい。現在、臨床では VCM と TEIC の 2 剤が使用され、一般的な適応症において万能であることが報告されている。

これらの薬剤の幾つかの好ましい特性は以下のように要約される：①他の多くの抗生物質に対し耐性の細菌を含め、グラム陽性菌に対し広域の活性を示すこと、②外来治療も可能な 1 日 1 回又は 2 回投与が可能な魅力的な薬物動態、③βラクタムや他の抗生物質と構造を異にすることに加え、その一般的な安全性の特長により、他の抗生物質レジメンに耐えられない患者に対しても使用できること。

それゆえ、40年以上の臨床使用とこのクラスの薬剤に対する乱用使用時期の一時的な耐性菌の出現にもかかわらず、依然として新規のグリコペプチド抗生物質の開発への期待がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) グラム陽性菌による血流感染、MRCNSによる感染症

海外の成書においてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (7th Edition) ³⁴⁾

【菌血症及び心内膜炎】(p.455-456)

最近議論されてはいるが、VCMはなおも菌血症、心内膜炎やメチシリン耐性ブドウ球菌による他の重症感染症の初期治療における治療薬の選択肢の一つである。また、βラクタムにアレルギー歴のある患者では、メチシリン感受性ブドウ球菌による感染症にも適用される。ブドウ球菌属による心内膜炎のVCM治療の失敗が報告され、①*S. aureus* 心内膜炎患者に対する静脈内投与で効果不十分例が高率であること、②MRSA患者において反応が遅い(菌血症の持続期間の中央値は7日)こと、③MSSA心内膜炎患者の14日コース治療の失敗がクロキサシリンに比べて高率であること等、に基づいてその有効性が疑問視されている。MSSA菌血症患者での転帰はより悪いことを示す試験のため、VCMはその利便性だけで使用してはならない。βラクタムに急性過敏症の反応歴の疑いのあるMSSA心内膜炎患者に投与する際は、ペニシリンアレルギーの皮膚テストを実施すべきである。

メチシリン耐性ブドウ球菌による人工弁心内膜炎に対しては、リファンピシン(RFP)との併用でVCMを6週間、ゲンタマイシン(GM)との併用で2週間の投与が推奨されている。この併用処方、*S. epidermidis*人工弁心内膜炎患者での成績に基づいている。MRSA人工弁心内膜炎に対しては臨床的なベネフィットの根拠がないにもかかわらず、予後不良のため(可能ならば外科治療を実施すべきではあるが)、同じ処方が推奨されている。

ブドウ球菌属による心臓固有弁及び人工弁心内膜炎の治療処方として、以下の記載があった。

- ・固有弁でメチシリン感受性ブドウ球菌の場合：VCM 15mg/kg、静脈内投与、12時間ごと、4～6週(βラクタムアレルギーの患者に推奨)
- ・人工弁でメチシリン感受性ブドウ球菌の場合：VCM 経口/静脈内投与 + RFP と GM 静脈内投与/筋肉内投与

【骨髄炎】(p.1459)

各種菌の成人骨髄炎に対する抗菌剤治療法として、以下の記載があった。

VCMの第一選択処方：Staphylococci-methicillin/oxacillin/nafcillin 耐性菌(MRSA)の場合、VCM 15mg/kg、静脈内投与、12時間ごと、4～6週又はダプトマイシン 6mg/kg、静脈内投与、24時間ごと

VCMの代替処方：Staphylococci-methicillin/oxacillin/nafcillin 感受性菌の場合、VCM 15mg/kg、静脈内投与、12時間ごと、4～6週(RFP 600mg、経口投与、1日1回を追加可能)

MIC \geq 0.5 μ g/mLのEnterococci又はStreptococci：VCM 15mg/kg、静脈内投与、12時間ごと、4

～6週（GM 硫酸塩 1mg/kg 静脈内又は筋肉内投与、8時間ごと、1～2週を追加可能）
ブドウ球菌属に対する古典的治療レジメン（MRSAの場合）：VCM 1g、静脈内投与、12時間ごと

【外傷・熱傷及び手術創等の二次感染】（p.3899）

周術期の抗菌剤での予防として、外科で最もよく用いられる抗菌剤の推奨処方として以下の記載があった。

心臓（人工弁手術、冠動脈バイパスグラフト、他の心臓切開、ペースメーカーや除細動器の置換）：VCM 1g、完全膝/股関節形成術：VCM 1g、血管：VCM 1g、神経外科（頭骨切開、CSF シェント配置）：VCM 1g、いずれも初回投与の6～12時間後。

ただし、VCMの使用は、患者がβラクタム抗生物質にアレルギーがある場合や、MRSA又はMRCNSの感染率が高い施設での人工物/装置の埋め込みを含む手術の場合以外は、日常的予防には勧められない。グラム陰性病原体の可能性がある場合（例えば、鼠径部切開、下肢血流手術、子宮摘出、腹部手術）には、グラム陰性菌活性のある別の薬剤をVCMと併用すべきである。

本邦の成書においてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① 今日の治療指針 2011年度版³⁵⁾

【敗血症】（p.232-233, 1158）

敗血症は全身性炎症反応症候群（SIRS）のうち、感染によって惹起されたものと定義されている。感染症の原因微生物は細菌、真菌、ウイルスなど多岐にわたるが細菌感染症の頻度が高く、敗血症が疑われれば速やかに血液培養を行う。初期には広域抗菌薬を遅延なく投与し、経過が良好で培養結果から狭域抗菌薬に感受性があれば変更する。重症敗血症の抗菌薬療法以外の治療については、Surviving Sepsis Campaign Guideline 2008を参考にするが、一部はわが国の医療の現状と異なっている。①初期抗菌薬、②好中球減少時、③原因菌がMRSAの場合等に分け抗菌薬の処方が検討されている。③の場合は、VCM（500～1000mg/回、6～12時間ごとに1日2～4回点滴静注する）、TEIC、アルベカシン、LZDのいずれかをTDMを行いながら投与する。

【化膿性髄膜炎】（p.228-229）

「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」（「5.（4）3）②細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」の項、参照）に従い治療するとの記載があった。

② メルクマニュアル 第18版³⁶⁾

【敗血症】

原因不明の敗血症性ショックに対する投与計画において、メチシリン耐性ブドウ球菌又は腸球菌が疑われる場合には、VCMを加えなければならない。培養及び感受性の検査結果が出たら、それに応じて抗生物質の投与計画を変更する。抗生物質はショックが回復して感染の証拠が消失した後も、数日間は投与を続ける。

【感染性心内膜炎】

原因菌は通常は細菌（一般的にはレンサ球菌及びブドウ球菌）又は真菌による。感染部位、菌血症の感染源、宿主の危険因子（例、静注薬物の乱用）により異なるが、全体としては80～90%の症例がレンサ球菌及び黄色ブドウ球菌に起因する。亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、人工弁心内膜炎（PVE）の起因菌として抗菌薬耐性の微生物（例：表皮ブドウ球菌等）の記載があった。感染性心内膜炎は、発熱、心雑音、点状出血、貧血、塞栓現象及び心内膜の疣贅を引き起こす。心内膜に感染する微生物は、遠隔の感染部位（例：皮膚膿瘍、尿路感染）に由来する場合もあるが、中心静脈カテーテル又は薬物注射部位など侵入門戸が明らかな場合もある。植え込まれた異物（例、脳室または腹腔シャント、器具）はほとんどどのようなものでも細菌コロニー形成のリスクを有するため、菌血症ひいては心内膜炎の感染源となる。心内膜炎は、侵襲的な歯科的、内科的、外科的な手技において典型的に起こる無症候性の菌血症によっても生じうる。歯肉炎患者においては歯磨きや咀嚼で菌血症（通常は緑色レンサ球菌による）が生じることがある。微生物を同定する前の初期療法では、可能性のある全ての微生物に対して効果を示す広域スペクトル抗菌薬を使用すべきである。

典型的には、自然弁で静注薬物乱用者でない患者に対しては、アンピシリン 500mg/時 持続静注、ナフシリン 2g 4時間ごと 静脈内投与、又は、GM 1mg/kg 8時間ごと 静脈内投与を併用する。人工弁の患者に対しては、VCM 15mg/kg 12時間ごと 静脈内投与、GM 1mg/kg 8時間ごと 静脈内投与、又は、RFP 300mg 8時間ごと 経口投与を併用する。静注薬物乱用者に対しては、ナフシリン 2g を4時間ごとに静脈内投与する。いずれの処方においても、ペニシリンアレルギーの患者についてはVCM 15mg/kg 12時間ごと 静脈内投与を代わりに使用する。

【血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む）】

「敗血症及び敗血症性ショック」の治療法に準じるとされる。

【外傷・熱傷及び手術創等の二次感染】

熱傷：感染を対象とした抗生物質の予防投与は行わないが、最初の7日間に感染が明らかであるとき、経験に基づいた初期の抗生物質療法では、*S. aureus* およびレンサ球菌を対象に含める必要がある。7日目以降に発現する感染は、グラム陽性菌にもグラム陰性菌にも有効な抗菌スペクトルがより広域な抗生物質を用いて治療する。抗生物質選択は、培養と感受性検査の結果に基づいて、引き続き調整する。

外傷・手術創：外傷、手術創といった項分類での記載はないが、「ブドウ球菌感染症」の項の中で、外傷部位や手術創において *S. aureus* や *S. epidermidis* の感染が問題となる。治療には通常ペニシリナーゼ耐性βラクタム系を使用するが、抗生物質耐性がよくみられるため、VCMを要することがある。*S. epidermidis* のようなコアグララーゼ陰性種は院内感染との関連性が増大している。一部の菌株は最新のリボソーム標的抗生物質（例、リネゾリド、キヌプリスチン+ダルフォプリスチン）又はダプトマイシン（リポペプチド抗生物質）以外の全てに耐性である。

【化膿性髄膜炎】

急性細菌性髄膜炎は劇症型で、しばしば致命的な、髄膜で始まる化膿性感染症である。早

急に治療を行わなければ、昏蒙及び昏睡に至る。診断は髄液検査により行う。治療には抗生物質が必要であり、しばしば第3または第4世代セファロスポリン、VCM、アンピシリンを用いて経験的に開始する。急性細菌性髄膜炎の治療薬として、VCMは菌種不明の場合やメチシリン耐性ブドウ球菌の場合、その使用が推奨されている。

③ サンフォード感染症治療ガイド第41版 2011年³⁷⁾

【カテーテル感染】(p.108)

血管静脈ラインや皮下トンネルを形成して挿入されている静脈カテーテルとポートに起因し、原因菌として *S. epidermidis* や MRSA/MSSA が考えられる場合には、VCM 1g を 12 時間ごとに静脈内投与する。菌分離で *S. epidermidis* の場合は、カテーテルを留置しても可能。7～10 日間の投与で 80% 治癒との報告がある。

また、菌種が *S. epidermidis* の場合、VCM と RFP の併用も推奨されている。

【外傷・熱傷及び手術創等の二次感染】(p.90, 93-94, 269-272)

熱傷：熱傷創からの敗血症の原因菌として、*S. pyogenes*、*Enterobacter* 属、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*E. faecalis*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、真菌などがある。一次、二次選択薬として、VCM は用いられている。推奨治療として、(VCM 1g、静脈内投与、12 時間ごと) + (アミカシン 10mg/kg 初回投与に続いて 7.5mg/kg、静脈内投与、12 時間ごと) + [PIPC 4g、静脈内投与、4 時間ごと (PIPC の 1 日投与量の半量を痂皮下組織に投与し、12 時間以内に痂皮を外科的に切除する)]。PIPC が使えなければ PIPC/TAZ でもよい。VCM に代えてダプトマイシン (4 mg/kg、静脈内投与、24 時間ごと) も使用できる。

手術：整形外科的手術時 (清潔で埋め込み術なし、髄液シャント術、関節置換術)、CEZ 1～2g、静脈内投与、1 回又は VCM 1g、静脈内に 1 回投与する [なお、National Surgical Infection Prevention Project (NSIPP) のワークグループは手術後 24 時間以内の予防投与中止を推奨している]。心臓血管外科手術時の感染予防としての使用も推奨されている。

感染創：VCM は感染創、四肢-外傷後、発熱があり敗血症を伴う入院患者に対して単剤あるいは他剤との併用で第一次及び第二次選択薬として用いられている。

【骨髄炎】(p.12-13)

血行性の骨髄炎の場合には、経験的治療を推奨 (なお、治療開始とともに菌分離を試みる)。*S. aureus*、*S. epidermidis*、レンサ球菌など多くの菌が病巣や血流中より分離される。MRSA の可能性がある場合、VCM 単独、又は CAZ や CFPM と併用投与する。隣接する感染巣からの二次的な骨髄炎の場合で (末梢循環不全を伴わない)、例えば胸骨、切開術後の骨髄炎で *S. aureus*、*S. epidermidis* による感染が想定される場合、VCM 30～60mg/kg/日 2～3 回に分割投与し、目標トラフ濃度 15～20µg/mL を達成・重症感染に対して推奨される。

【腹膜炎】(p.81)

CAPD (持続的携帯型腹膜透析) 実施時の腹膜炎の原因菌として、高頻度に *S. aureus* や *S. epidermidis*、緑膿菌 (7%)、グラム陰性桿菌 (11%)、無菌 (20%) 等が分離される。妥当な経験的投与の組合せとして、VCM+CAZ、または VCM+GM が、高度重症では同じ薬剤で静注

投与を推奨している。

【関節炎】(p.55-56)

化膿性関節炎や関節内注射後感染ではMSSE(メチシリン感性*S. epidermidis*)/MRSEが40%、MSSA/MRSAが20%、緑膿菌、プロピオニ菌、抗酸菌が原因菌としてよく分離される。本症に対しては経験投与を行わず、関節内視鏡検査を行い培養/感受性試験を実施した後、適切な抗菌剤を用いて治療を開始する。MRSE及びMRSAに対してはVCMとセフェム系抗菌剤とを併用する。また、人工関節感染でMRSE/MRSAが予測される場合はVCMとRFP(経口)を併用する。

【化膿性髄膜炎】(p.16,18)

急性の細菌性髄膜炎(髄液グラム染色陰性、免疫力は正常)の患者に対する経験時治療として、*S. epidermidis*、*S. aureus*等が推定される場合の第一選択薬及び第二選択薬としてVCM(15mg/kg静脈内投与8時間ごと、トラフ値15~20µg/mLとなるよう調製)+CFPM又はCAZとの併用投与が推奨されている。また、脳外科術後・頭部外傷後、人工内耳埋め込み後の第一選択薬として、MRSAが否定されるまでVCM(500~750mg静脈内投与6時間ごと)+CFPM又はCAZ(2g静脈内投与8時間ごと)を投与する。脳室-腹腔(心房)シャント感染による脳室炎/髄膜炎で、原因菌に*S. epidermidis*、*S. aureus*、コリネバクテリウム、ジフテロイド等が予告される場合は、第一及び第二選択薬としてVCMを用いる。

2) 発熱性好中球減少症

海外の成書においてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (7th Edition) ³⁴⁾

発熱性好中球減少症患者に対するVCMでの治療については、長年にわたり議論されている。最初にグラム陽性菌が分離されている場合でも、VCMの初期治療での使用は、罹患率及び死亡率に差は認められない。PIPC/TAZの48~60時間使用にもかかわらず、持続患者へのVCM追加は同じ効果が認められている。発熱性好中球減少症患者の初期治療にVCMを併用することは、カテーテル由来の重症感染症、耐性菌によるコロニー形成(すなわちペニシリン耐性、又はセファロスポリン耐性*Streptococcus pneumoniae*及びMRSA)、グラム陽性菌の血液培養、血行動態の不安定化のような限られた場合に推奨される。重症の粘膜炎がある場合や、キノロンで予防されている場合など、ペニシリン耐性ビリダンス連鎖球菌群感染に関連する場合にVCMでの初期治療を提唱するものもいる。

無作為化臨床試験での考察やガイドラインの記載から、経験的治療は患者単位、臨床的、微生物学的、疫学的に判断すべきである。ハイリスク患者で皮膚病変のある場合又は中心静脈カテーテル感染の疑いがある場合には、VCMの処方が推奨されている：静脈内投与、小児40mg/kg/日、成人2000mg/日、分2。

本邦の成書においてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① 今日の治療指針2011年度版 ³⁵⁾

顆粒球減少症で発熱があれば、細菌培養（感染巣の他、必ず血液培養を行う）を提出し、結果をまたずに直ちに広域スペクトラムを有する抗菌薬を投与する（empiric therapy）。セフェピム、セフトジジム、メロペネムを用いた初期治療を3日間実施しても効果がみられなかった場合、細菌培養と感受性試験の結果をもとに薬剤を変更する。MRSA 感染症や粘膜障害が強い場合はVCMをTDM下で1回1g、1日2回、点滴静注する。別の治療法としてTEICの静脈内投与も推奨されている。

② メルクマニュアル 第18版³⁶⁾

【発熱性好中球減少症】

発熱又は低血圧が認められるFNの場合は、重篤な感染症が疑われるので、経験的な高用量の広域スペクトル抗生物質を静脈内投与する。レジメンの選択は、最も可能性の高い感染菌、その特定の医療機関における病原菌の抗菌物質感受性、及びそのレジメンが潜在的に有する毒性に基づいて行う。VCMは、耐性微生物を作り出す恐れがあるため、他の薬物に耐性のあるグラム陽性菌が疑われる場合のみ使用する。

③ サンフォード感染症治療ガイド第41版 2011年³⁷⁾

発熱性好中球減少症（ $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ の発熱が1時間以上又は $>38^{\circ}\text{C}$ の発熱が継続し、好中球絶対数 $<500/\mu\text{L}$ ）のハイリスクの成人及び小児患者で、静注ライン感染の疑い、DRSP又はMRSAの保菌、グラム陽性球菌の血液培養陽性、又は低血圧の場合は経験的VCMの投与を検討するとの記載があった。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) グラム陽性菌による血流感染

海外のガイドラインにおいてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America.³⁸⁾

MRCNSに対しては、成人ではVCMを15mg/kg、12時間ごとの静脈内点滴（又はダプトマイシン6mg/kg/日、LZD600mg12時間ごと若しくはキヌプリスチン/ダルフォプリスチン7.5mg/kg8時間ごと）が推奨されている。また、アンピシリン耐性VCMに感受性の腸球菌（*E. faecalis*/*E. faecium*）に対しては、VCM（15mg/kg、12時間ごとの静脈内点滴）とアミノグリコシド系抗生物質のGM（1mg/kg、8時間ごと）の併用投与、又はLZD若しくはダプトマイシン（6mg/kg/日）の投与が推奨されている。小児は成人と基本的に治療方法は同じであるが、臨床評価の緊密なモニタリングと血液培養を強く支持しており、特にカテーテルが関連する菌血症には経験的投与を推奨している。具体的には、VCMは、7日齢未満で1,200g以下の新生児に対しては、24時間ごとに15mg/kg/日、7日齢未満で1,200～2,000gの新生児に対しては、12～18時間ごとに10～15mg/kg/日、7日齢未満で2,000g以上の新生児に対しては、8～12時間ごとに10～15mg/kg、7日齢以上で1,200g未満の乳児に対しては、24時間ごとに15mg/kg/

日、7日齢以上で1,200～2,000gの乳児に対しては、8～12時間ごとに10～15mg/kg、7日齢以上で2,000gを超える乳児に対しては、8時間ごとに10～15mg/kg、そして幼児や小児に対しては6～8時間ごとに分割して40 mg/kg/日の投与を推奨している。一方で、近年の調査で院内の血流感染者より分離される菌の10%は腸球菌で、その多くにカテーテルの挿入が絡んでおり、これらの分離菌の内、60%の*E. faecium*、2%の*E. faecalis*がVCMに耐性であることが報告されている。さらにLZDのような新薬に対しても耐性菌の出現が報告されていることから、適正な使用が強く求められている。

2) 好中球減少時の発熱

海外のガイドラインにおいてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer.³⁹⁾

初期治療

患者の合併症に対するリスクやVCMの必要性を検討し、リスクの低い成人には初期治療として、シプロフロキサシンとアモキシシリン-クラバン酸を併用し経口投与する。VCMの使用基準と合致する場合は、VCMと1剤又は2剤を併用する。その治療法として、①アミノグリコシドの有無にかかわらず、VCMとセフェピム若しくはセフトジジムを併用する、又は②アミノグリコシドの有無にかかわらず、VCMとカルバペネムを併用する、③抗緑膿菌ペニシリン、アミノグリコシドとVCMを併用する方法がある。

なお初期治療にVCMを含めることについては以下の所見を有する患者に対して注意深く投与すべきである。①中心静脈カテーテル感染が強く疑われる場合（菌血症、蜂巣炎等）、②ペニシリン及びセファロスポリン耐性肺炎球菌、又はMRSAを保菌している場合、③グラム陽性球菌が血液培養で同定され、菌種と感受性の結果が判明していない場合、④ショックや循環不全が認められる場合。

その他に、医療機関によっては、以下の患者への投与も考慮されると記載されている。①重篤な粘膜障害を認める場合、②ペニシリン耐性連鎖球菌感染症が疑われる場合、③キノロン系抗菌薬の予防的投与が行われている場合。

治療開始1週間での抗生物質の変更

・治療開始3～5日で解熱した患者

原因菌が同定されたら、より適切な抗生物質に変更する。原因菌不明の場合や最初から患者のリスク（合併症、好中球数の減少、発熱等）が低い場合、経口抗生物質で治療を開始し、合併症がなければ同じ薬剤を継続する。患者のリスクが低く、合併症もなく、最初から静脈内投与での治療が開始されたなら、治療開始後48時間後に治療レジメンを成人に対しては、経口シプロフロキサシンとアモキシシリン-クラバン酸に、小児にはセフィキシムの投与にそれぞれ変更する。もし、患者が最初からハイリスクで、その後合併症がない場合には、同じ静脈内投与剤を継続使用する。

・治療3～5日間、発熱が持続する患者

3日目に治療法を再評価し、臨床的に悪化の兆しがなければ、同じ抗生物質の使用を続け

る。培養で菌分離ができなければ、VCM の使用を中止し、進行性の疾患があれば別の抗生物質を変更する。治療 5 日後でも熱があるようなら、抗生物質の処方の有無にかかわらず、抗真菌薬を加える。

抗生物質での治療の期間

- ・ 治療開始 3 日までに解熱した患者

患者の好中球数が 2 日連続して 500 個/mm³ 以上あり、厳密な感染部位も無く、菌培養も陰性で 48 時間以上発熱がない場合、抗生物質の投与を中止する。患者の好中球数が 7 日まで 500 個/mm³ 以下で、最初からリスクも低く合併症もなく、解熱状態が 5～7 日間持続した場合、治療を中止する。最初からハイリスクで合併症がない場合は、抗生物質での治療を継続する。

- ・ 3 日目も発熱が持続する場合

患者の好中球数が 500 個/mm³ 以上ならば、500 個/mm³ 以上に回復した 4～5 日後に抗生物質の投与を中止する。患者の好中球数が 500 個/mm³ 以下ならば、使用抗生物質を再評価し、更に 2 週間抗生物質の治療を継続する。疾患部位が見つからない場合は、治療の再評価と中止を検討する。患者のリスク度、発熱の持続期間、原因菌、好中球数を考慮し、特にリスクの高い患者には VCM を用いる。

② Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. ⁴⁰⁾

好気性のグラム陽性球菌に抗菌力のある VCM や他の薬剤は、FN の治療のファーストチョイスのレジメンには推奨されないが、カテーテル関連感染症、皮膚又は軟部組織感染症、肺炎や血行動態不安定の患者に対しては使用を検討すべきである。MRSA 感染が疑われ、38.3°C 以上の発熱かつ白血球減少症 ($\leq 0.5 \times 10^9$ cells/L) でハイリスクの患者（白血球減少症が 7 日以上持続、あるいは臨床的に不安定、あるいは合併症のある患者）で蜂巣炎や肺炎の患者には VCM 又は LZD を投与する。

本邦のガイドラインにおいて VCM の使用について以下のとおり記載されていた。

① 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン (日本臨床腫瘍学会) ⁴¹⁾

FN に対する経験的投与 (エンピリック治療) として、全例に抗 MRSA 薬を併用する根拠は乏しい (推奨グレード D)。ただし、MRSA などの薬剤耐性グラム陽性菌感染が強く疑われる状況では、VCM など抗 MRSA 薬の併用を考慮する (推奨グレード B) こと、及び経験的に VCM を投与した場合、VCM による治療が必要なグラム陽性菌が検出されなければ、2～3 日で VCM を中止することとされている。

また、MRSA を含む他剤耐性グラム陽性菌感染のリスクがあれば、抗 MRSA 薬を併用する (推奨グレード B) こと、及びグラム陽性菌の血流感染や蜂窩織炎などの皮膚軟部組織感染では、MRSA を含む他剤耐性グラム陽性菌による感染の可能性もあるので、原因菌の感受性が判明するまでの間、VCM を用いることとされている。

3) MRCNS による感染症

海外のガイドラインにおいて VCM の使用について以下のとおり記載されていた。

- ① Infective Endocarditis -Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications- A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. ⁴²⁾

【感染性心内膜炎】

人工弁心内膜炎を起こす CNS は、心内膜炎の外科手術後 1 年以内に再発した場合、通常、オキサシリンに耐性である。オキサシリンに対する感受性が不明な場合、オキサシリン耐性を想定し、それ相応の治療を計画しなければならない。オキサシリン耐性ブドウ球菌属の菌を用いた実験的心内膜炎モデルや CNS による人工弁心内膜炎治療の限られた臨床経験等の証拠により、心内膜炎の適切な治療は RFP と GM を併用した VCM 療法であることが示唆されている。GM は最初の 2 週間に限定して投与し、VCM と RFP は最低 6 週間投与する。菌が GM に耐性で、アミノグリコシドに感受性であれば、GM に代えて VCM を投与する。利用可能な全てのアミノグリコシドに耐性ならば、アミノグリコシドによる治療は中止する。

第一世代のセファロスポリンあるいは VCM は、ペニシリンアレルギーの患者に対し、ナフシリンの代替薬となる。VCM での治療対象菌種、推奨レジメンが記載されており、人工弁/装置を装着していない心内膜炎患者のオキサシリン耐性ブドウ球菌属による治療では、VCM の血中濃度をモニターしながら、VCM 30mg/kg 静脈内投与、12 時間ごと、6 週間の投与を推奨している。また、人工弁心内膜炎患者のブドウ球菌属による治療では、血中濃度のモニター下で、小児と成人それぞれ異なるレジメンが推奨されている。

【成人】

VCM : 30mg/kg/日、分 2、静脈内投与、6 週間以上
+RFP : 900mg/日、分 3、静脈内/経口投与、6 週間以上
+GM : 3 mg/kg/日、分 2~3、静脈内/筋肉内投与、2 週間

【小児】

VCM : 40mg/kg/日、分 2~3、静脈内投与、6 週間以上
+RFP : 20mg/kg/日、分 3、静脈内/経口投与、6 週間以上
+GM : 3mg/kg/日、分 3、静脈内/筋肉内投与、静脈内投与、2 週間

- ② ISPD Guidelines/Recommendations Consensus guidelines for the treatment of peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. ⁴³⁾

【腹膜炎】

「腹膜透析を受けている小児患者の腹膜炎治療に関するガイドライン」では、経験的投与の項に、発熱と腹部痛の両方、又はそのいずれかがある患者で、① MRSA 感染症の病歴があ

る、② 直近又は現在、出口部/トンネル感染症がある、③ *S. aureus* が鼻/出口部に定着している、及び④ 2歳以下の幼児患者に対しては、セフトジジムとの併用でグリコペプチド抗生物質（VCM、TEIC）を腹腔内に投与すべきであると記載されている。

また、グラム陽性菌による腹膜炎の治療の改良の項には、グラム陽性菌による腹膜炎は50%以上を占める。CNSによる腹膜炎は接触汚染の典型的な結果であり、*S. aureus*による感染は、通常、ブドウ球菌の鼻腔保菌の有無にかかわらず、カテーテル/トンネル出口部感染との関連がある。腹腔サンプルの培養でメチシリン耐性の *S. aureus* あるいは CNS 陽性の患者には、RFP 併用の有無に関わらず、クリンダマイシン、VCM、TEIC の使用が推奨されている。

国内のガイドラインにおいて VCM の使用について以下のとおり記載されていた。

- ① 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（日本循環器学会：2001-2002 年度合同研究班報告）⁴⁴⁾

【感染性心内膜炎】

感染性心内膜炎と診断され、原因菌が腸球菌の場合、腸球菌のペニシリン G に対する感受性は一般に良好ではなく、またセフェム系薬に対しても全般に耐性を示す。したがって、治療は併用療法を原則とし、アンピシリンと GM を投与する。ペニシリンアレルギーでは VCM 又は TEIC と GM を投与する。また、メチシリン耐性ブドウ球菌の場合の代表的菌種は MRSA である。*S. epidermidis* に代表される CNS においても、メチシリン耐性の場合には MRSA に準じて治療する。抗菌薬は VCM が第一選択となる。グリコペプチド系薬では他に TEIC がある。TEIC の投与量・投与間隔の設定に関して、TDM に基づいた十分なデータは現時点ではない。VCM を参考に、実際の TDM による値に対して経験的に行われているのが現状である。

- ② 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン（日本神経感染症学会治療指針作成委員会編）⁴⁵⁾

【化膿性髄膜炎】

細菌性髄膜炎は未治療では転帰不良で、致死性であるため、菌の培養結果を待たずに、診療ガイドラインの治療アルゴリズムに従い、経験的治療を早急に開始すべきである。起炎菌としてグラム陽性球菌で MRSA を含むブドウ球菌が想定される場合の抗菌薬の標準選択として、VCM 又は第 3・4 世代セフェム系又はカルバペネム系抗菌薬を用いる。ただし、MRSA が想定される状況の場合には、VCM を選択し、感受性結果が確定したら、それに従い変更する。特に VCM では、VCM 耐性菌（腸球菌や肺炎球菌）の出現が懸念されるので、不要の場合は、直ちに投与を中止する。抗菌薬に対し中間型の結果が得られた場合は、耐性菌として治療を選択する。

【外傷・手術創】

細菌性髄膜炎の診療ガイドラインではあるが、外傷や脳外科処置後、グラム陽性菌、陰性菌のいずれの菌種も感染菌となる可能性があり、陽性菌の中で多いブドウ球菌は MRSA、MRSE 等の耐性菌の可能性があるので、抗菌薬の感受性の結果が判明するまでの期間は、耐

性菌に有効な VCM 又は TEIC を使用するとの記載されている。

③ 抗菌薬使用のガイドライン⁴⁶⁾ (日本感染症学会・日本化学療法学会編)

【感染性心内膜炎】(p.160-161)

人工弁の心内膜炎の原因菌として緑色レンサ球菌よりブドウ球菌属が優位で、特に術後 2 カ月以内では黄色ブドウ球菌より CNS が多いとされ、また、CNS の 80%以上がメチシリン耐性であるとされている。メチシリン耐性の場合は、VCM [25mg/kg (初回量) を 1 日 1 回投与、以後維持量 20mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて投与] 又は TEIC とともに GM と RFP を併用投与する。

【骨髄炎】(p.181-182)

川畠らは、1981～2002 年に治療した 498 例について、細菌が検出された症例が 54.4%、細菌培養陰性例 17.5%、不明 28.1%であり、細菌が検出された 271 例の内訳は MSSA 39.9%、緑膿菌 21.8%、*S. epidermidis* 10.7%の順であったとしている。また、田所らは 1989～1998 年に治療された 28 例中、*S. aureus* が約 71%を占め、このうち MRSA が 60%で、MRSA の割合が増加しているとしている。このように化膿性骨髄炎の原因菌は、現在においても *S. aureus* が主流である。

MRSA の場合は VCM あるいは TEIC が第一選択薬となる。MRSE の場合、MRSA の治療 (VCM、TEIC、アルベカシン：但し保険適応外) と同じである。

【化膿性髄膜炎】(p.89-91)

成人細菌性髄膜炎に対する経験的投与として、頭部損傷、脳神経外科手術後、脳脊髄液シヤント等の術後、MRSA/MRSE に罹患した患者を対象に VCM と他剤を併用投与するとの記載あり。また、成人細菌性髄膜炎における各種原因菌における抗菌薬の選択として、MRSA 及び *S. epidermidis* の記載があった。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

要望内容に係る開発は本邦では行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

本邦では、海外のように無作為化比較試験は行われていないが、少数症例での報告があり、VCM はグラム陽性球菌による血流感染、発熱性好中球減少症、MRCNS 感染症の治療薬としての使用実態が認められた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

VCM は既に MRSA 感染症の治療薬として、成人及び小児における有効性は本邦及び海外で確立されている。

要望された効能・効果それぞれについて本邦における有効性は以下のとおり考える。

① グラム陽性球菌による血流感染（中心静脈カテーテル感染）について

米国及び独国で承認されており、各種成書及びガイドラインにおいても推奨されていることから、当該疾患における有効性は海外においては確立していると考えられる。また、国内外で数多くの使用実態が認められたことから、VCM は、その有効性が期待できると考える。

② 好中球減少時の発熱について

海外においては比較試験が実施されており、対照薬を大きく下回らない有効性が認められている。本邦においても、成書、ガイドライン等で、その使用が記載されていることから、有効性は期待できると考える。

③ ペニシリンアレルギーのある場合の代替薬

米国で承認されており、一部の成書・ガイドラインに記載はされているものの、本邦における使用実態を公表文献からは確認することが困難であった。したがって、本適応症の日本人における有効性及び安全性については明確になっていないと考える。

④ MRCNS

海外では、米国で MRCNS に対する使用が承認されている他、英国では他の抗生物質に耐性の *Staphylococcal* 感染症に対し適応を有している。また、国内外における成書、ガイドラインにおいても、MRCNS に対する使用が推奨されている。さらに、報告は少ないものの、本邦において使用経験が認められ、いずれも臨床効果が得られている。

なお、国内外における MRCNS の感受性の異同について、本邦においては、2008 年における MRCNS (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) の MIC₉₀ はいずれも 2µg/mL であった。また、海外においては、2008～2009 年におけるオマーンの医療施設における報告⁴⁷⁾ では、分離された MRCNS 130 株について、MIC ≤ 0.5µg/mL 以下の株が 112 株、MIC = 1µg/mL の株が 18 株であったことが報告されており、国内外で大きく異ならないと考えられるため、本邦においても、海外と同様に VCM の有効性は期待できるものと考ええる。

⑤ PRE

海外では、米国において腸球菌による感染性心内膜炎の適応症にて承認されているものの、国内外における使用実態を公表文献からは確認することができなかった。したがって、本適応症の日本人における有効性及び安全性については明確になっていないと考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外の文献報告では、主な副作用として、腎機能障害（クレアチニン上昇等）、肝機能障害（臨床検査値異常）、下痢、発疹、そう痒、Red man 症候群、貧血等が認められたとされている。国内の文献報告でも、日本人に発現した副作用は海外で報告されたものと大きな相違はなく、また、いずれの副作用も本邦において添付文書等ですでに注意喚起されているものであった。

以上のように、疾患に特異的な有害事象は報告されておらず、用法・用量も既承認の用法・用量と同一であることから、安全性に大きな問題はないと考えられる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

好中球減少時の発熱（FN）及び MRCNS については、VCM の有効性及び安全性は海外で実施された比較試験において対照薬の有効性及び安全性を大きく下回らないことが確認されており、学術雑誌や教科書でもその使用が推奨されていることが確認された。したがって、要望内容に関する有効性および安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

血流感染については、ほとんどの文献報告が、「敗血症」を対象としたものであり、厳密に「血流感染」を対象とされていない、又は「血流感染」と「敗血症」に明確に切り分けることは難しく、「血流感染」の多くが「敗血症」の概念に包含されていると考えられたため、敗血症として検索が行われた。その結果、学術雑誌や成書でその使用が推奨されていた。本邦では既に敗血症の効能・効果を取得していることから、改めて効能・効果追加のための製造販売承認申請を行う必要はないものとする。

PRE 及びペニシリンアレルギーのある患者については、海外において一部の国では承認されているものの、本邦での使用実態が不明であり、学術雑誌及び教科書においてもその使用が必ずしも第一選択薬として推奨されているわけではないことから、公知であると判断することは困難であるとする。

なお、ペニシリンアレルギーのある患者に対しては、現在でも、MRSA による既承認の適応症であれば VCM が選択されうる状況にあり、一方、MRSA 以外の原因菌による重症感染症の場合にはセフェム系薬（交差反応性が低いと考えられる場合）、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬等の他の既承認薬が適切に選択される状況にあるものとする。新たな開発を求めるものではないとする。

また、PRE については、上記のように海外における情報が乏しく、本邦における使用実態が不明であることから、このスキームでの速やかな開発が求められる状況にはないとする。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

海外及び国内の文献、成書、ガイドライン等を踏まえ、下記の効能・効果とすることが適切であると考ええる。

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

3. <適応菌種>

バンコマイシンに感性のメチシリン耐性コアグラージェ陰性ブドウ球菌 (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

4. MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症

(下線部追記)

設定根拠

①好中球減少時の発熱

要望された効能・効果は「好中球減少時の発熱」であったが、本邦における効能・効果としては、既承認薬と同様であり、また、臨床現場に即した用語であると考えられる「発熱性好中球減少症」とすることが適切であると考ええる。また、「10.その他」の項で考察するように、VCM の不適切な使用は、VCM に対する耐性菌が生じる可能性があることから、MRSA 及び MRCNS の感染によると考えられる発熱性好中球減少症のみを効能・効果とすべきと考ええる。

②メチシリン耐性コアグラージェ陰性ブドウ球菌

MRCNS の適応症としては、成書及びガイドラインの記載及び使用実態に基づき、「敗血症、感染性心内膜炎、発熱性好中球減少症、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」とすることが適切であると考ええる。

(2) 用法・用量について

要望のあった用法・用量は、調査した文献、ガイドライン及び成書（教科書）に記載されている用法・用量とほぼ同じであり、既承認用法・用量を逸脱していなかった。

したがって、用法・用量の変更は行わず、既存の用法・用量どおりとすることが適切であ

ると考える。

[既承認の用法・用量（変更なし）]

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。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

収集されたエビデンスは国内外のデータを網羅しており、有効性と安全性を十分に説明していると考えられるため、新たな試験・製造販売後調査等の実施は不要と考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

VCMは、適応疾患の重篤性や有用性の点で、医療上必要な薬剤であると判断したが、VCMが同系統薬のTEICや合成抗菌剤のLZDとともに、MRSA等の耐性菌による重症感染症治療において重要な位置付けにある治療薬であることから、不適切な経験的投与によるさらなる耐性菌の拡大を懸念する声も依然として根強くある^{18, 48, 49, 50}。

成書及びガイドラインに関する記載等（「5. (3) 教科書等への標準的治療としての記載状

況」及び「5. (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の項、参照)を踏まえ、VCMの投与が検討される患者については以下のとおり考える。

1) 発熱性好中球減少症

VCMは経験的な投与を行う場合においても、国内外ガイドライン等を参考にMRSA又はMRCNSが原因菌であると疑われ、疾患の重篤性等からVCMを投与する必要性が高い患者に対し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与することを検討することが望ましいと考える。

2) メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌

VCMに感性のメチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌による感染症であることを確認する等、MRSAと同様にVCMの投与対象となる症例か否かを適切に検討した上で、投与することが適切であると考ええる。

上記内容を踏まえ、耐性菌拡大のリスクとVCMの効能拡大によるベネフィットについて感染症関連学会間で十分に議論され、適応菌種や適応症についてのコンセンサスが得られること、さらにVCMの必要性が認められた場合であっても、適正使用が厳格に推進される環境が整備されることが必要と判断し、日本感染症学会及び日本化学療法学会の協力により「MRSA感染症の治療ガイドライン」の追補が今年9月に公表されていることを踏まえ、当該追補に基づき、VCMを適切に投与することが必要と考える。

11. 参考文献一覧

- 1) Carratala J, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 43: 2200-2204. 1999
- 2) Sheldon L, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 22: 677-685. 2003
- 3) Sidi V, et al. *J Chemotherapy.* 12: 326-331. 2000
- 4) Moller JC, et al. *J Perinat Med.* 25: 361-367. 1997
- 5) Baier RJ, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 17: 179-183. 1998
- 6) Kohno S, et al. *J Antimicrob Chemother.* 60: 1361-1369. 2007
- 7) 中島 一彦他. *日本外科感染症学雑誌.* 5: 139-143. 2008
- 8) 望月 敬浩. *日本化学療法学会雑誌.* 58:233-238. 2010
- 9) 佐藤 ゆかり他. *小児感染免疫.* 4: 23-26. 1992
- 10) 村上 穰他. *日本透析医学会雑誌.* 43: 225-230. 2010
- 11) 藤田 晃三他. *Jpn J Antibiot.* 46: 505-510. 1993
- 12) Cometta A, et al. *Clin Infect Dis.* 37: 382-389. 2003
- 13) Lourdes V, et al. *Haematologica.* 84: 231-236. 1999
- 14) Ronald F. *Clin Infect Dis.* 29: 503-507. 1999

- 15) Branimir J, et al. *Clin Infect Dis*. 42: 597-607. 2006
- 16) D'antonio D, et al. *Chemotherapy* 50: 81-87. 2004
- 17) Chaw AW, et al. *Eur J Haematol Suppl* 54: 18-24. 1993
- 18) 岩尾憲明他. *化学療法の領域* 18: 107-112. 2002
- 19) Seki M et al. *Clin Pharmacology*. 4: 71-75. 2012
- 20) 小松恒彦他. *Jpn J Antibiot*. 64: 191-199. 2011
- 21) 曾根裕美子他. *稲沢市民病院紀要*. 15: 19-23. 2011
- 22) Levy M, et al. *Pediatrics*. 86(4):572-580. 1990
- 23) Lee CE, et al. *Arch Intern Med*.160(18):2819-2822. 2000
- 24) Hook EW 3rd, and Johnson WD Jr. *Am J Med*. 65(3):411-415. 1978
- 25) 石川清仁他. *日本化学療法学会雑誌*. 51: 638-646. 2003
- 26) Gregory M, et al. *Am J Med*. 83: 619-625. 1987
- 27) Sheldon L, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 22: 677-685. 2003
- 28) Szeto CC, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3: 91-97. 2008
- 29) Holley JL, et al. *Am J Kidney Dis*. 16 (2): 142-146. 1990
- 30) Paul M, et al. *Cochrane Review*. Issue3. 2010
- 31) Cavalcanti AB, et al. *Cochrane Review*. Issue6. 2010
- 32) Craft AP, et al. *Cochrane Review*. Issue1. 2009
- 33) Finch RG. and Eliopoulos GM. *J Antimicrob Chemother*. 55: 5-13. 2005
- 34) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of infectious Diseases. 7th Edition*
- 35) 山口徹他. *今日の治療指針 2011 年度版*. 泰山堂
- 36) *メルクマニュアル 18 版 (日本語版)* Merck & Co. Inc., Whitehouse Station. N. J., USA
- 37) Gilbert DN, et al. *サンフォード感染症治療ガイド 第41 版 2011 年度版*
- 38) Leonard A, et al. *Clin Infect Disease*. 49: 1-45. 2009
- 39) Walter T, et al. *Clin Infect Dis*. 34: 730-751. 2002
- 40) Freifeld AG, et al. *Clin Infect Dis*. 52: 56-93. 2011
- 41) 日本臨床腫瘍学会. *発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン ;24-27. 2012*
- 42) Baddour LM, et al. *Circulation*. 111: e394-e433. 2005
- 43) Warady BA, et al. *Perit Dial Int*. 20: 610-624. 2000
- 44) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2001-2002 年度合同研究班報告). *Circulation J*. 67 suppl 4: 1039-1082. 2003
- 45) 日本神経感染症学会治療指針作成委員会編. *神経治療*. 24: 3-64. 2007
- 46) 日本感染症学会・日本化学療法学会編. *抗菌薬使用のガイドライン*. 2005
- 47) Sharma V, and Jindal N. *Oman Med J*. 26 (3): 186-188. 2011
- 48) Dennis L, et al. *Clin Infect Dis*. 42: 51-57. 2006
- 49) Hiramatsu K, et al. *J Antimicrob Chemother*. 40: 135-146.1997
- 50) 野村憲一他. *日本臨床* 68: 1403-1411. 2010

