

〈研究報告〉

2002年～2014年に本邦で分離された臨床分離株の vancomycin に 対する感受性調査及び後発製剤適正使用推進の取り組み

バンコマイシン研究会

安藤清秀¹⁾・林 訓子²⁾・高瀬宏樹³⁾・藤本隆則⁴⁾・鈴木圭子⁵⁾・

荻野慎也⁶⁾・吉川大輔⁷⁾・佐谷雅之⁸⁾・園田麻里⁹⁾・

稲澤 浩¹⁰⁾・大島純一¹¹⁾・片岡裕史¹²⁾

¹⁾ 小林化工株式会社信頼性保証本部安全管理部

²⁾ 東和薬品株式会社信頼性保証本部安全管理部

³⁾ 日医工株式会社信頼性保証本部安全管理部

⁴⁾ マイラン製薬株式会社安全管理本部

⁵⁾ 株式会社トライックス安全管理室

⁶⁾ 光製薬株式会社安全管理部

⁷⁾ 沢井製薬株式会社信頼性保証本部安全管理部

⁸⁾ 武田テバファーマ株式会社信頼性保証本部安全性調査部

⁹⁾ ホスピーラ・ジャパン株式会社安全管理部

¹⁰⁾ サンド株式会社信頼性保証本部安全管理グループ

¹¹⁾ ファイザー株式会社市販後調査企画マネジメント部

¹²⁾ Meiji Seika ファルマ株式会社信頼性保証本部安全管理統括部

(2016年8月5日受付)

関東地域を中心とする全国の医療機関で2002年～2014年に臨床分離された *Staphylococcus aureus* 2,099 株, *Streptococcus pneumoniae* 1,038 株及び *Enterococcus* spp. 1,736 株, 2006年～2014年に臨床分離された *Clostridium difficile* 450 株の vancomycin (VCM) に対する感受性を測定し, 経年的な感受性推移を評価するとともに, 後発VCM製剤の販売数量の推移から適正使用状況を検討した。

各種菌種に対するVCMのMIC₉₀は, メチシリン感性 *S. aureus* (MSSA) で1μg/mL, メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) で1～2μg/mL, *S. pneumoniae* ではペニシリン感性 *S. pneumoniae* (PSSP), ペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae* (PISP), ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) のいずれでも0.25～0.5μg/mL, *Enterococcus* spp. で2～4μg/mL, *C. difficile* で0.5～1μg/mLであり, いずれの菌種もVCMに対する感受性に経年的な変化は認められず, VCMは良好な抗菌力を維持していることが確認された。

後発VCM製剤の販売数量は2002年の注射剤発売後から次第に増加したが, 急激

な増加は認められなかった。

本邦では米国のような後発製剤の発売開始による急激な使用量の増加及びそれに伴う耐性菌の蔓延は見られず、適正使用が図られているものと考えられる。しかし、バンコマイシン耐性 *Enterococcus* (VRE) 感染症の散発的な発生や現時点では報告がないもののバンコマイシン耐性 *S. aureus* (VRSA) 感染症に備え、さらには海外からの VCM 耐性菌の流入・蔓延を監視する観点からも継続した適正使用推進の取り組みが不可欠と考える。

I. はじめに

グリコペプチド系抗菌薬である vancomycin (VCM) は、1956年に *Streptomyces orientalis* の培養液中に発見された物質で、グラム陽性菌に対して強い抗菌力を有している。

本邦では1981年5月に散剤が経口用製剤として承認され¹⁾、骨髄移植時の消化管内殺菌、*Clostridium difficile* による偽膜性腸炎及び MRSA 腸炎に対して使用されている。注射用製剤は1991年10月に承認され²⁾、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 感染症、メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) 感染症及び MRSA 又は MRCNS 感染症が疑われる発熱性好中球減少症に使用されている。1999年3月に薬事法の規定により注射剤に承認条件が付与されたことに伴い、散剤についても再評価申請の後、2001年8月に承認条件が付与され、現在どちらの製剤も感受性調査を含む市販後調査の実施、収集した情報の医療機関への提供及び安全性定期報告に準じた厚生労働省への報告が義務付けられている。

一方、1986年にフランス、イギリスで相次いでバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) が分離^{3, 4)} されて以来、VRE は欧米では院内感染菌として問題となっている。さらに、2002年には米国で世界初のバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA)

感染症が報告⁵⁾ されるに至り、本剤に対する耐性菌の増加や感受性の低下がますます懸念されている。本邦では VRSA の報告は無いものの、1996年にバンコマイシン低感受性黄色ブドウ球菌 (VISA) の臨床分離が報告され⁶⁾、さらに、同年 VRE が検出され⁷⁾、以後散発的に VRE 感染症が報告されている。

欧州での耐性菌の増加は、本剤と同系統の家畜用抗菌薬アボパルシンの使用とも絡めて議論されているが、アボパルシンが使用されていない米国での耐性菌の発現状況から、後発製剤を含むバンコマイシン製剤の総使用量の急激な増加と密接に関係すると考えられている^{8, 9)}。

バンコマイシン後発製剤は、本邦では2002年3月に注射剤が、また2006年3月には散剤が承認されている。先発製剤同様の承認条件が付与されているが、安価な後発製剤の普及に伴い総使用量が増加し、バンコマイシン耐性菌の増加が懸念されていた。これに対し、後発製剤の製造販売後における副作用発生状況、感受性の変動状況、耐性菌の発現状況等に関する Up to Date な情報の収集及び適正な評価を行い、医療関係者等へ提供することにより、厚生労働省の医薬品の適正使用の推進に協力するために、同省からの依頼に基づき財団法人日本抗生物質学術協議会 (現 公益財団法人日本感染症医薬品協会) に後発製剤の製造・販売に関わる企業からなるバンコマイシン研究会が設置された。今回我々はこれまでの取り組みである

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp. 及び *C. difficile* の経年的な感受性調査及び本邦における後発製剤の販売数量の監視結果をまとめ報告する。

II. 材料と方法

1. 使用薬剤

Vancomycin (VCM), oxacillin (MIPIC, *S. aureus* のみ), benzylpenicillin (PCG), erythromycin (EM, *C. difficile* のみ) を使用した。

2. 使用菌株

関東地域を中心とする全国10地域（北海道，東北，関東，甲信越，中部，北陸，近畿，中国，四国，九州）の医療機関からの各種感染症患者検体より分離されたメチシリン感性 *Staphylococcus aureus* (MSSA)，メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA)，*Streptococcus pneumoniae*，*Enterococcus* spp. 及び *Clostridium difficile* を使用した。各使用菌株は保存液（スキムミルク）中にて -70°C 以下で保存し，株式会社LSIメディエンスにて再同定後，使用薬剤に対する感受性を測定した。

3. 感受性測定方法

感受性測定はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁰⁻¹²⁾ に準じてフローズンプレート（栄研化学，東京）を用いた微量液体希釈法により実施し，菌の発育が認められない最小の薬剤濃度を最小発育阻止濃度（MIC）とした。各菌種の抗菌薬感受性率は，CLSI M100-S24¹³⁾ の定めるブレイクポイントに準拠して判定した。CLSI M100-S24に記載のない抗菌薬に関しては，European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)¹⁴⁾ または類似薬のブレイクポイントに基づき算出した。

4. 販売数量の算出

後発VCM製剤の販売数量は，販売開始後から年度ごと，剤形別に，製造・販売各社の販売実績から集計・算出した。

III. 結果

1. MSSA

MSSA（663株）に対するVCMのMIC₉₀は，全調査期間を通じて $1\mu\text{g/mL}$ ，感性率は100%であった（Table 1）。

2. MRSA

MRSA（1,436株）に対するVCMのMIC₉₀は2003年及び2008年は $2\mu\text{g/mL}$ であったが，これら以外の調査期間では $1\mu\text{g/mL}$ であった（Table 1）。感性率は全調査期間を通じて100%であった。

3. *S. pneumoniae*

調査期間ごとのペニシリン感性 *S. pneumoniae* (PSSP: PCGのMIC $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$)，ペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae* (PISP: PCGのMIC $0.12\sim 1\mu\text{g/mL}$)，ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP: PCGのMIC $\geq 2\mu\text{g/mL}$) の分離頻度をFig. 1に示す。PRSPの分離率は12.2%～34.2%で推移していたが，全調査期間においてPRSPの分離頻度の傾向に顕著な違いは認められなかった。

(1) PSSP

PSSP（408株）に対するVCMのMIC₉₀は，全調査期間を通じて $0.5\mu\text{g/mL}$ ，感性率は100%であった（Table 2）。

(2) PISP

PISP（405株）に対するVCMのMIC₉₀は，2002年は $0.25\mu\text{g/mL}$ であったが，これ以外の調査期間では $0.5\mu\text{g/mL}$ であった。感性率は全調査期間を通じて100%であった（Table 2）。

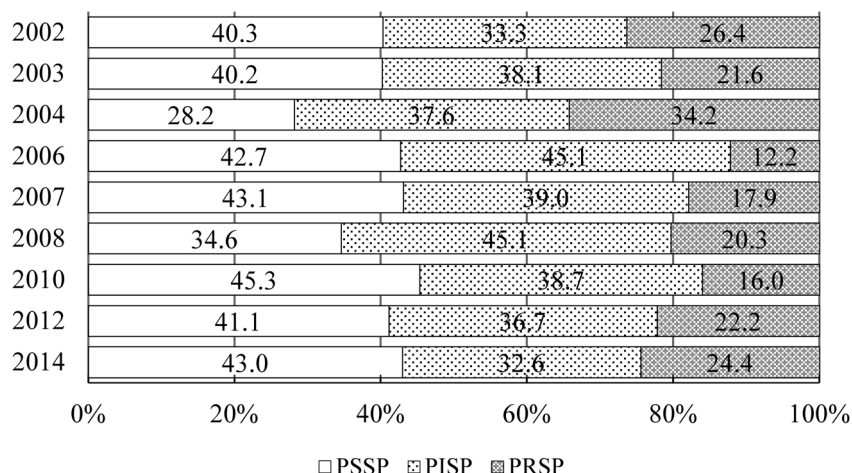
Table 1. Antimicrobial activity of vancomycin and other antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* classified by oxacillin susceptibility

Organisms (Total number of strains)	Antimicrobial agents	Period	Number of strains	MIC (µg/mL)			MIC Breakpoints (µg/mL)			S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
				Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R			
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> MSSA (663)	VCM	2002	39	0.5 - 1	1	1				39 (100)	0 (0)	0 (0)
		2003	39	0.5 - 1	1	1				39 (100)	0 (0)	0 (0)
		2004	65	0.5 - 2	1	1				65 (100)	0 (0)	0 (0)
		2006	143	0.25 - 2	1	1				143 (100)	0 (0)	0 (0)
		2007	78	0.5 - 2	1	1	≤2	4 - 8	≥16	78 (100)	0 (0)	0 (0)
		2008	99	0.5 - 2	1	1				99 (100)	0 (0)	0 (0)
		2010	50	0.5 - 1	1	1				50 (100)	0 (0)	0 (0)
		2012	60	0.5 - 1	1	1				60 (100)	0 (0)	0 (0)
		2014	90	0.5 - 2	1	1				90 (100)	0 (0)	0 (0)
		2002	39	≤0.06 - 32	2	8				10 (25.6)	-	29 (74.4)
	PCG	2003	39	≤0.06 - 128	1	32				13 (33.3)	-	26 (66.7)
		2004	65	≤0.06 - 64	1	32				23 (35.4)	-	42 (64.6)
		2006	143	≤0.06 - 128	1	32				49 (34.3)	-	94 (65.7)
		2007	78	≤0.06 - 16	0.25	4	≤0.12	-	≥0.25	32 (41.0)	-	46 (59.0)
		2008	99	≤0.06 - 128	0.5	16				41 (41.4)	-	58 (58.6)
		2010	50	≤0.06 - 64	0.5	8				23 (46.0)	-	27 (54.0)
		2012	60	≤0.06 - 64	0.5	8				29 (48.3)	-	31 (51.7)
		2014	90	≤0.06 - 64	0.25	16				44 (48.9)	-	46 (51.1)
		2002	39	0.12 - 2	0.25	0.5				39 (100)	-	0 (0)
		MPIPC	2003	39	0.12 - 0.5	0.25	0.5				39 (100)	-
	2004		65	0.12 - 2	0.25	1				65 (100)	-	0 (0)
	2006		143	0.12 - 2	0.25	0.5				143 (100)	-	0 (0)
	2007		78	0.12 - 1	0.25	0.5	≤2	-	≥4	78 (100)	-	0 (0)
	2008		99	0.12 - 2	0.5	1				99 (100)	-	0 (0)
2010	50		0.12 - 1	0.5	0.5				50 (100)	-	0 (0)	
2012	60		0.12 - 1	0.5	0.5				60 (100)	-	0 (0)	
2014	90		0.12 - 1	0.25	0.5				90 (100)	-	0 (0)	

Table 1. Continued

Organisms (Total number of strains)	Antimicrobial agents	Period	Number of strains	MIC (µg/mL)		MIC Breakpoints (µg/mL)			S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
				Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I			
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA (1,436)	VCM	2002	171	0.5 - 2	1	1			171 (100)	0 (0)	0 (0)
		2003	136	0.5 - 2	1	2			136 (100)	0 (0)	0 (0)
		2004	167	0.5 - 2	1	1			167 (100)	0 (0)	0 (0)
		2006	228	0.5 - 2	1	1			228 (100)	0 (0)	0 (0)
		2007	181	0.5 - 2	1	1	≤2	4 - 8	181 (100)	0 (0)	0 (0)
		2008	153	0.5 - 2	1	2			153 (100)	0 (0)	0 (0)
		2010	100	0.5 - 2	1	1			100 (100)	0 (0)	0 (0)
		2012	120	0.5 - 2	1	1			120 (100)	0 (0)	0 (0)
		2014	180	0.5 - 2	1	1			180 (100)	0 (0)	0 (0)
	PCG	2002	171	4 - 64	32	64			0 (0)	-	171 (100)
		2003	136	8 - 64	32	64			0 (0)	-	136 (100)
		2004	167	8 - 64	32	64			0 (0)	-	167 (100)
		2006	228	8 - >128	32	64			0 (0)	-	228 (100)
		2007	181	2 - 128	32	64	≤0.12	-	0 (0)	-	181 (100)
		2008	153	4 - >128	32	64			0 (0)	-	153 (100)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA (1,436)	MPIPC	2010	100	8 - 128	32	64			0 (0)	-	100 (100)
		2012	120	8 - 64	32	64			0 (0)	-	120 (100)
		2014	180	8 - 64	32	64			0 (0)	-	180 (100)
		2002	171	4 - >128	>128	>128			0 (0)	-	171 (100)
		2003	136	4 - >128	>128	>128			0 (0)	-	136 (100)
		2004	167	8 - >128	>128	>128			0 (0)	-	167 (100)
		2006	228	4 - >128	>128	>128			0 (0)	-	228 (100)
		2007	181	4 - >128	>128	>128	≤2	-	0 (0)	-	181 (100)
	MPIPC	2008	153	4 - >128	>128	>128			0 (0)	-	153 (100)
		2010	100	4 - >128	>128	>128			0 (0)	-	100 (100)
		2012	120	4 - >128	>128	>128			0 (0)	-	120 (100)
		2014	180	4 - >128	128	>128			0 (0)	-	180 (100)

Fig. 1. Phenotype patterns classified by benzylpenicillin susceptibility in *Streptococcus pneumoniae*



(3) PRSP

PRSP (225株) に対する VCM の MIC₉₀ は、全調査期間を通じて 0.5 µg/mL、感性率は 100% であった (Table 2)。

4. *Enterococcus* spp.

Enterococcus spp. (1,736株) に対する VCM の MIC₉₀ は 2007 年に 4 µg/mL を示したが、他の調査期間は 2 µg/mL であった (Table 3)。感性率は 2007 年 (98.5%) を除き 100% であった。

2010 年からの最近 3 回の調査において収集した *Enterococcus* spp. のうち、*Enterococcus faecium* (119株) 及び *Enterococcus faecalis* (450株) に対する VCM の MIC₉₀ はそれぞれ 1 µg/mL, 2 µg/mL であった (Table 4)。*E. faecium* の VCM に対する感性率は全調査期間を通じて 100% であったが、PCG に対する感性率は 0~14.3% であった。一方、*E. faecalis* の感性率は VCM, PCG とともに全調査期間を通じて 100% であった。

5. *C. difficile*

C. difficile (450株) に対する VCM の MIC₉₀ は、2006 年では 1 µg/mL であったが、以後の調査期間

では 0.5 µg/mL であった (Table 5)。PCG, EM の MIC₉₀ は、全調査期間を通じてそれぞれ 4 µg/mL, >128 µg/mL であった。VCM に対する感性率は 100% であった。PCG に対しては 2.2~21.7% の菌株が感性であったが、EM に対しては 71.7~83.3% の菌株が耐性であった。

6. 後発 VCM 製剤の販売数量

後発製剤の剤形ごとの販売数量を示した (Table 6)。注射剤の販売数量は 2014 年は 1,996 kg であったが、2010 年以降の販売数量は緩やかに増加していた。散剤の販売数量は 2011 年は 518 kg であったが、以後は若干の減少傾向を示した。

IV. 考察

後発 VCM 製剤の発売に伴い、2002 年から 10 年以上に亘り、その適応菌種である *S. aureus*, *S. pneumoniae* 及び *C. difficile*、さらに耐性化傾向の確認のために *Enterococcus* spp. の VCM に対する継続的な感受性調査を行った。その結果、いずれの菌種も VCM に対する感受性は低下していなかった。

Table 2. Antimicrobial activity of vancomycin and other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae* classified by benzylpenicillin susceptibility

Organisms (Total number of strains)	Antimicrobial agents	Period	Number of strains	MIC (µg/mL)			MIC Breakpoints (µg/mL)			S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
				Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R			
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> PSSP (408)	VCM	2002	29	0.12 - 0.5	0.25	0.5				29 (100)	-	-
		2003	39	0.25 - 0.5	0.25	0.5				39 (100)	-	-
		2004	42	0.25 - 0.5	0.5	0.5				42 (100)	-	-
		2006	70	0.25 - 0.5	0.5	0.5				70 (100)	-	-
		2007	53	0.25 - 0.5	0.25	0.5	≤1	-	-	53 (100)	-	-
		2008	46	0.25 - 0.5	0.25	0.5				46 (100)	-	-
		2010	34	0.25 - 0.5	0.25	0.5				34 (100)	-	-
		2012	37	0.25 - 0.5	0.25	0.5				37 (100)	-	-
		2014	58	0.25 - 0.5	0.25	0.5				58 (100)	-	-
	PCG	2002	29	≤0.06	≤0.06	≤0.06				29 (100)	0 (0)	0 (0)
		2003	39	≤0.06	≤0.06	≤0.06				39 (100)	0 (0)	0 (0)
		2004	42	≤0.06	≤0.06	≤0.06				42 (100)	0 (0)	0 (0)
		2006	70	≤0.06	≤0.06	≤0.06				70 (100)	0 (0)	0 (0)
		2007	53	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12 - 1	≥2	53 (100)	0 (0)	0 (0)
		2008	46	≤0.06	≤0.06	≤0.06				46 (100)	0 (0)	0 (0)
	2010	34	≤0.06	≤0.06	≤0.06				34 (100)	0 (0)	0 (0)	
	2012	37	≤0.06	≤0.06	≤0.06				37 (100)	0 (0)	0 (0)	
	2014	58	≤0.06	≤0.06	≤0.06				58 (100)	0 (0)	0 (0)	

Table 2. Continued

Organisms (Total number of strains)	Antimicrobial agents	Period	Number of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			MIC Breakpoints ($\mu\text{g/mL}$)			S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
				Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R			
Penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i>	VCM	2002	24	0.25 - 0.5	0.25	0.25				24 (100)	-	-
		2003	37	0.25 - 0.5	0.25	0.5				37 (100)	-	-
		2004	56	0.25 - 0.5	0.5	0.5				56 (100)	-	-
		2006	74	0.25 - 0.5	0.25	0.5				74 (100)	-	-
		2007	48	0.25 - 0.5	0.5	0.5	≤ 1	-	-	48 (100)	-	-
		2008	60	0.25 - 0.5	0.25	0.5				60 (100)	-	-
		2010	29	0.25 - 0.5	0.25	0.5				29 (100)	-	-
		2012	33	0.25 - 0.5	0.25	0.5				33 (100)	-	-
		2014	44	0.25 - 0.5	0.25	0.5				44 (100)	-	-
		2002	24	0.12 - 1	0.5	1				0 (0)	24 (100)	0 (0)
		2003	37	0.12 - 1	1	1				0 (0)	37 (100)	0 (0)
		2004	56	0.12 - 1	0.5	1				0 (0)	56 (100)	0 (0)
		2006	74	0.12 - 1	1	1				0 (0)	74 (100)	0 (0)
		2007	48	0.12 - 1	0.5	1	≤ 0.06	0.12 - 1	≥ 2	0 (0)	48 (100)	0 (0)
		2008	60	0.12 - 1	0.5	1				0 (0)	60 (100)	0 (0)
PISP (405)	PCG	2010	29	0.12 - 1	0.5	1				0 (0)	29 (100)	0 (0)
		2012	33	0.12 - 1	0.5	1				0 (0)	33 (100)	0 (0)
		2014	44	0.12 - 1	0.5	1				0 (0)	44 (100)	0 (0)

Table 2. Continued

Organisms (Total number of strains)	Antimicrobial agents	Period	Number of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			MIC Breakpoints ($\mu\text{g/mL}$)			S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
				Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R			
Penicillin-resistant <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i>	VCM	2002	19	0.25 - 0.5	0.25	0.5				19 (100)	-	-
		2003	21	0.25 - 0.5	0.5	0.5				21 (100)	-	-
		2004	51	0.25 - 0.5	0.5	0.5				51 (100)	-	-
		2006	20	0.25 - 0.5	0.5	0.5				20 (100)	-	-
		2007	22	0.25 - 0.5	0.5	0.5	≤ 1	-	-	22 (100)	-	-
		2008	27	0.25 - 0.5	0.5	0.5				27 (100)	-	-
		2010	12	0.25 - 0.5	0.25	0.5				12 (100)	-	-
		2012	20	0.25 - 0.5	0.25	0.5				20 (100)	-	-
		2014	33	0.25 - 0.5	0.25	0.5				33 (100)	-	-
		2002	19	2 - 4	2	4				0 (0)	0 (0)	19 (100)
		2003	21	2	2	2				0 (0)	0 (0)	21 (100)
		2004	51	2 - 4	2	2				0 (0)	0 (0)	51 (100)
PRSP (225)	PCG	2006	20	2 - 4	2	4				0 (0)	0 (0)	20 (100)
		2007	22	2 - 4	2	2	≤ 0.06	0.12 - 1	≥ 2	0 (0)	0 (0)	22 (100)
		2008	27	2 - 4	2	2				0 (0)	0 (0)	27 (100)
		2010	12	2	2	2				0 (0)	0 (0)	12 (100)
		2012	20	2 - 4	2	2				0 (0)	0 (0)	20 (100)
		2014	33	2 - 4	2	4				0 (0)	0 (0)	33 (100)

Table 3. Antimicrobial activity of vancomycin and other antimicrobial agents against *Enterococcus* spp.

Organisms (Total number of strains)	Antimicrobial agents	Period	Number of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			MIC Breakpoints ($\mu\text{g/mL}$)			S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
				Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R			
<i>Enterococcus</i> spp. (1,736)	VCM	2002	110	0.25 - 4	1	2				110 (100)	0 (0)	0 (0)
		2003	139	0.5 - 4	1	2				139 (100)	0 (0)	0 (0)
		2004	170	0.5 - 4	1	2				170 (100)	0 (0)	0 (0)
		2006	311	0.5 - 4	1	2				311 (100)	0 (0)	0 (0)
		2007	204	0.5 - 8	1	4	≤ 4	8 - 16	≥ 32	201 (98.5)	3 (1.5)	0 (0)
		2008	202	0.5 - 4	1	2				202 (100)	0 (0)	0 (0)
		2010	150	0.5 - 4	1	2				150 (100)	0 (0)	0 (0)
		2012	180	0.5 - 4	1	2				180 (100)	0 (0)	0 (0)
		2014	270	0.5 - 4	1	2				270 (100)	0 (0)	0 (0)
		2002	110	0.25 - >128	4	>128				75 (68.2)	-	35 (31.8)
	PCG	2003	139	0.25 - >128	2	>128				105 (75.5)	-	34 (24.5)
		2004	170	1 - >128	4	>128				134 (78.8)	-	36 (21.2)
		2006	311	1 - >128	2	>128				261 (83.9)	-	50 (16.1)
		2007	204	0.12 - >128	4	>128	≤ 8	-	≥ 16	153 (75.0)	-	51 (25.0)
		2008	202	1 - >128	2	>128				161 (79.7)	-	41 (20.3)
		2010	150	1 - >128	4	>128				103 (68.7)	-	47 (31.3)
		2012	180	1 - >128	2	>128				137 (76.1)	-	43 (23.9)
		2014	270	0.5 - >128	2	>128				229 (84.8)	-	41 (15.2)

Table 4. Antimicrobial activity of vancomycin and other antimicrobial agents against *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* at recent 3 periods

Organisms (Total number of strains)	Antimicrobial agents	Period	Number of strains	MIC (μg/mL)			MIC Breakpoints (μg/mL)			S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
				Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R			
<i>Enterococcus faecium</i> (119)	VCM	2010	41	0.5 - 2	0.5	1				41 (100)	0 (0)	0 (0)
		2012	36	0.5 - 1	0.5	1	≤4	8 - 16	≥32	36 (100)	0 (0)	0 (0)
		2014	42	0.5 - 1	0.5	1				42 (100)	0 (0)	0 (0)
	PCG	2010	41	1 - >128	>128	>128				3 (7.3)	-	38 (92.7)
		2012	36	128 - >128	>128	>128	≤8	-	≥16	0 (0)	-	36 (100)
		2014	42	4 - >128	>128	>128				6 (14.3)	-	36 (85.7)
<i>Enterococcus faecalis</i> (450)	VCM	2010	98	1 - 4	1	2				98 (100)	0 (0)	0 (0)
		2012	135	1 - 4	1	2	≤4	8 - 16	≥32	135 (100)	0 (0)	0 (0)
		2014	217	0.5 - 4	1	2				217 (100)	0 (0)	0 (0)
	PCG	2010	98	1 - 8	2	4				98 (100)	-	0 (0)
		2012	135	1 - 8	2	4	≤8	-	≥16	135 (100)	-	0 (0)
		2014	217	1 - 8	2	4				217 (100)	-	0 (0)

Table 5. Antimicrobial activity of vancomycin and other antimicrobial agents against *Clostridium difficile*

Organisms (Total number of strains)	Antimicrobial agents	Period	Number of strains	MIC (µg/mL)			MIC Breakpoints (µg/mL)			S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
				Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R			
<i>Clostridium difficile</i> (450)	VCM ^{a)}	2006	60	0.25 - 2	0.5	1				60 (100)	-	0 (0)
		2007	60	0.25 - 1	0.25	0.5				60 (100)	-	0 (0)
		2008	60	0.25 - 1	0.25	0.5				60 (100)	-	0 (0)
		2010	60	0.25 - 1	0.25	0.5	≤2	-	>2	60 (100)	-	0 (0)
		2012	90	0.25 - 1	0.25	0.5				90 (100)	-	0 (0)
		2014	120	0.12 - 1	0.25	0.5				120 (100)	-	0 (0)
	PCG	2006	60	0.5 - 8	4	4				4 (6.7)	9 (15.0)	47 (78.3)
		2007	60	0.5 - 4	1	4				13 (21.7)	17 (28.3)	30 (50.0)
		2008	60	0.5 - 4	2	4				3 (5.0)	15 (25.0)	42 (70.0)
		2010	60	0.5 - 8	2	4	≤0.5	1	≥2	8 (13.3)	13 (21.7)	39 (65.0)
		2012	90	0.5 - 8	2	4				2 (2.2)	13 (14.5)	75 (83.3)
		2014	120	0.5 - 8	2	4				13 (10.8)	38 (31.7)	69 (57.5)
	EM ^{b)}	2006	60	1 - >128	>128	>128				-	-	45 (75.0)
		2007	60	1 - >128	>128	>128				-	-	44 (73.3)
		2008	60	1 - >128	>128	>128				-	-	47 (78.3)
		2010	60	1 - >128	>128	>128	-	-	>8	-	-	43 (71.7)
		2012	90	1 - >128	>128	>128				-	-	75 (83.3)
		2014	120	1 - >128	>128	>128				-	-	99 (82.5)

^{a)} MIC Breakpoints are those recommended by EUCAST⁽¹⁴⁾ and are based on epidemiological cut-off values that distinguish wild-type isolates from those with reduced susceptibility.

^{b)} Resistant (>8 µg/mL) is as described by KNIGHT, *et al.*⁽¹⁵⁾

Table 6. Sales volume of generic vancomycin products in Japan

Year	Generic vancomycin quantity (kg)	
	Injectable	Powder
2002	254	-
2003	487	-
2004	611	-
2005	686	-
2006	843	119
2007	975	215
2008	1,236	297
2009	1,522	400
2010	1,774	497
2011	1,865	518
2012	1,893	496
2013	1,912	469
2014	1,996	442

近年、VCMに対するMRSAの感受性が徐々に低下する傾向 (MIC creep) が報告¹⁶⁾ されており、低感受性が懸念されているが、今回の調査ではブレイクポイントを上回る菌株は検出されなかった。また、今回の調査ではVCMのMICが2 μ g/mLを示すMRSAの割合は、本調査期間では、1.7%～15.4%であったが、血流感染症における原因菌としてMICが2 μ g/mLを超える場合には臨床成績が低下するとの報告¹⁷⁾ もあり、継続的に注視していくことが必要と考えられる。

今回の調査でVCMはPRSPに対しても良好な抗菌力を維持していることが確認された。PRSP感染症のうち、PRSP肺炎に対するVCMの使用は、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意から、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とされており、ペニシリンアレルギー患者での代替薬のひとつと考えられる。

2010年から2014年の最近3回の調査において、*Enterococcus* spp.のうち最も収集菌株数が多かったのは*E. faecalis*であり、次いで*E. faecium*で

あったが、どちらの菌種でもVCM耐性菌は認められなかった。また、*E. faecalis*に対してはPCGも良好な抗菌力を示していた。VRE感染症の発生動向¹⁸⁾によれば、本邦でのVRE感染症の報告数は年間50例前後であるが、承認適応のある抗菌薬はlinezolid (LZD) 及びquinupristin/dalfopristin (QPR/DPR) のみであることを踏まえると、今後も耐性化傾向及び耐性菌の発生動向に注視する必要があると考える。

*C. difficile*はVCMに対して良好な感受性を維持していたが、欧米では強毒株のアウトブレイクも報告されている¹⁹⁾。*C. difficile*感染症に対する治療の選択肢を維持するためにも、本邦での耐性化傾向を把握し、本剤の適正使用の推進が引き続き必要であると考えられる。

我々は、後発VCM製剤の販売開始に伴いVCMの感受性調査を開始し、本剤に対する各種臨床分離株の耐性化傾向を確認してきたが、併せて適正使用推進の観点から後発製剤の販売数量を監視してきた。米国では後発製剤の承認後、使用量が急増し、それに伴いVCM耐性菌も増加したと考え

られている⁸⁾ことから、本邦でも同様の懸念があった。本邦における後発製剤の販売数量は、発売開始後から増加したが、近年は頭打ちになっており、乱用されるという状況にはなく適正な使用が図られているものと考えられる。今回、先発製剤も含めた販売数量の経年的な推移を示すことはできなかったが、2015年のVCM製剤の販売数量は2,698kgとの報告²⁰⁾もあり、後発製剤のシェアは伸長しつつも、VCM製剤としての総販売量(使用量)は急増していないと考えられる。

本邦の医療機関では、耐性菌発現・増加の防止及び抗菌薬の適正使用の観点からカルバペネム系抗菌薬、抗MRSA薬等の使用制限、さらに抗菌薬スチュワードシップ(AST)の導入により適正使用が推進されつつある。また、世界的な薬剤耐性菌対策の取り組みとして本邦でも薬剤耐性(Antimicrobial resistance: AMR)対策アクションプラン²¹⁾が策定された。我々も企業の立場から、またバンコマイシン研究会として適正使用の推進に向けた継続的な取り組みが必要と考える。

利益相反自己申告

著者 安藤清秀は小林化工株式会社の社員である。著者 林 訓子は東和薬品株式会社の社員である。著者 高瀬宏樹は日医工株式会社の社員である。著者 藤本隆則はマイラン製薬株式会社の社員である。著者 鈴木圭子は株式会社トライックスの社員である。著者 荻野慎也は光製薬株式会社の社員である。著者 吉川大輔は沢井製薬株式会社の社員である。著者 佐谷雅之は武田テバファーマ株式会社の社員である。著者 園田麻里はホスピーラ・ジャパン株式会社の社員である。著者 稲澤 浩はサンド株式会社の社員である。著者 大島純一はファイザー株式会社の社員である。著者 片岡裕史はMeiji Seika ファルマ株式会社の社員である。

謝辞

本稿の作成にあたり貴重な助言を頂いた公益財団法人日本感染症医薬品協会 近藤利明前事務局長、研究会会員各社ならびに本研究会事務局に深謝致します。

引用文献

- 1) 医薬品インタビューフォーム 塩酸バンコマイシン散0.5g, 改訂第16版, 2015年7月改訂, 塩野義製薬株式会社
- 2) 医薬品インタビューフォーム 塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g, 改訂第13版, 2015年7月改訂, 塩野義製薬株式会社
- 3) LECLERCQ, R.; E. DERLOT, J. DUVAL, *et al.*: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N. Engl. J. Med. 319(3): 157~161, 1988
- 4) UTTLEY, A. H.; C. H. COLLINS, J. NAIDOO, *et al.*: Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 331(8575-8576): 57~58, 1988
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 51: 565~567, 2002
- 6) HIRAMATSU, K.; H. HANAKI, T. INO, *et al.*: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J. Antimicrob. Chemother. 40: 135~136, 1997
- 7) FUJITA, N.; M. YOSHIMURA, T. KOMORI, *et al.*: First report of the isolation of high-level vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from a patient in Japan. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 2150, 1998
- 8) KIRST, H. A.; D. G. THOMPSON & T. I. NICAS: Historical yearly usage of vancomycin. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 1303~1304, 1998
- 9) WEGENER, H. C.: Historical yearly usage of glycopeptides for animals and humans: the American-European paradox revisited. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 3049, 1998
- 10) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically;

- Approved standard—ninth edition (CLSI M07-A9, 2012)
- 11) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; informational supplement (CLSI M11-S1, 2009)
 - 12) Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard—eighth edition (CLSI M11-A8, 2012)
 - 13) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement (CLSI M100-S24, 2014)
 - 14) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 6.0, 2016
 - 15) KNIGHT, D. R. & T. V. RILEY: *Clostridium difficile* clade 5 in Australia: antimicrobial susceptibility profiling of PCR ribotypes of human and animal origin. J. Antimicrob. Chemother. 71: 2213~2217, 2016
 - 16) WANG, G.; J. F. HINDLER, K. W. WARD, *et al.*: Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. J. Clin. Microbiol. 44: 3883~3886, 2006
 - 17) TAKESUE, Y.; K. NAKAJIMA, Y. TAKAHASHI, *et al.*: Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 µg/mL methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. J. Infect. Chemother. 17: 52~57, 2011
 - 18) 感染症発生動向調査週報 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr.html>)
 - 19) PEPIN, J.; L. VALIQUETTE, M-E. ALARY, *et al.*: *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 171: 466~472, 2004
 - 20) エンサイス株式会社 (<http://www.encise.co.jp>)
 - 21) 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>)
-

〈Research Report〉

Surveillance of *in vitro* susceptibility to vancomycin of clinical isolates between 2002 and 2014, and appropriate use of generic vancomycin products in Japan

Vancomycin Study Group

KIYOHIDE ANDOH¹⁾, KUNIKO HAYASHI²⁾, HIROKI TAKASE³⁾, TAKANORI FUJIMOTO⁴⁾,
KEIKO SUZUKI⁵⁾, SHINYA OGINO⁶⁾, DAISUKE YOSHIKAWA⁷⁾, MASAYUKI SATANI⁸⁾,
MARI SONODA⁹⁾, HIROSHI INAZAWA¹⁰⁾, JUNICHI OSHIMA¹¹⁾, HIROSHI KATAOKA¹²⁾

¹⁾ Kobayashi Kako Co., Ltd.

²⁾ Towa Pharmaceutical Co., Ltd.

³⁾ Nichi-Iko Pharmaceutical, Co., Ltd.

⁴⁾ Mylan Seiyaku Ltd.

⁵⁾ Try-X Co., Ltd.

⁶⁾ Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.

⁷⁾ Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

⁸⁾ Teva Takeda Pharma Ltd.

⁹⁾ Hospira Japan Co., Ltd.

¹⁰⁾ Sandoz K.K.

¹¹⁾ Pfizer Japan Inc.

¹²⁾ Meiji Seika Pharma Co., Ltd.

We evaluated the yearly change of *in vitro* susceptibility to vancomycin (VCM) of clinically isolated *Staphylococcus aureus* (2,099 strains), *Streptococcus pneumoniae* (1,038 strains) and *Enterococcus* spp. (1,736 strains) between 2002 and 2014, and *Clostridium difficile* (450 strains) between 2006 and 2014. Furthermore, we also surveyed appropriate use of generic VCM products by the yearly sales figures.

The MIC₉₀s of VCM against methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp., and *C. difficile* were 1, 1~2, 0.25~0.5, 2~4 and 0.5~1 µg/mL, respectively. Yearly change of susceptibility to VCM of these isolates was not observed, and it was confirmed that the excellent antimicrobial activity was still maintained.

Sales volume of generic VCM products have been increasing gradually from 2002 launched injectable formulation, thus the radical increase was not observed.

Since the explosive increase in usage and the spread of antimicrobial resistant bacteria associated with it in The United States were not observed, it is suggested that the appropriate use of VCM has been performed in Japan.

However, it might be essential to perform the appropriate use continuously not only to prepare for occasional infections of vancomycin-resistant *Enterococci* and vancomycin-resistant *S. aureus* which has not been reported yet in Japan, but also to monitor the invasion and the spread of vancomycin-resistant bacteria from overseas.