

研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究

令和 5 年度 総括研究報告書

研究代表者 松永 展明

令和 6（2024）年 5月

作成上の留意事項

分担研究報告書がある場合は、「総括・分担研究報告書」と表記すること。

研究報告書目次レイアウト

目 次

I. 総括研究報告

薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立
のための研究 ----- 1-11
松永展明

II. 分担研究報告

1. 抗微生物薬を温存するための
予防・診断・治療評価に関する研究 ----- 12-14
大曲 貴夫

2. 薬物動態学・薬力学理論等に基づく抗微生物薬評価に関する研究 --- 15-24
浜田 幸宏

3. レセプトデータ等の医療データベースを用いた抗微生物薬の有効性と副作用の
評価に関する研究 ----- 25-27
木原 朋未

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 28

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究
(22HA1004)

総括研究報告書

研究代表者	松永展明	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	臨床疫学室長
研究分担者	大曲 貴夫	国立国際医療研究センター 国際感染症センター	センター長
研究分担者	浜田 幸宏	高知大学・教育研究部 医療学系臨床医学部門	教授
研究分担者	木原 朋未	筑波大学 医学医療系 社会健康医学	助教

【研究要旨】

新規抗微生物薬開発の停滞している現在、既存の抗微生物薬を長期的に利用出来る体制の構築は、薬剤耐性菌による疾病負荷を軽減するために重要である。本研究では既存の抗菌薬の有効性を長期に温存することを目的として、

①未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査して必須な薬剤を明らかにし、ニトロフラントイン、およびエルタペネムについて公知申請書類を作成した。

②AMRに関連した添付文書改訂に資する資料として、諸外国と添付文書上、用法・用量等に乖離のある抗微生物薬についてファーマコメトリクスを応用し、主にPK/PD解析を用いて評価した。適応外使用の実態を明らかにしリスト作成したうえで、セフェピムについて海外承認用量の1日6gの必要性を明確にした。またAMRで問題となる1つにESBL産生菌があり、カルバペネムスペアリングとして注射薬のセフメタゾールおよびフロモキシセフおよび外来治療を可能とするような経口抗菌薬のテビペネムおよびファロペネムの有効性を評価した。さらにTDM実施をするにあたり添付文書改訂が必要と思われる外来ポリコナゾールおよび低侵襲を可能とするようなバンコマイシンのTDM実施方法について検証を開始した。

③抗微生物薬の有効性や副作用を評価するために、医療ビッグデータを用いた分析手法について検討し、日本全体の悉皆性の高いデータであるレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）に加えて、検査結果等の電子カルテ情報が含まれる国立病院機構診療情報基盤のデータベースが有用であると判断したことをふまえ、国立病院機構診療情報基盤データベースの利活用申請を進め、データ抽出の詳細な定義を確定し、データ解析システムの整備を進めた。データの抽出が完了し、得られたデータの解析に着手した。抽出データの規模が巨大であることから、解析プログラムの実行に時間を要している。

④抗菌薬パイプラインリストに含まれる項目(40項目)を調査し、取りまとめた。フェーズ1調査の抗菌薬リストより投与経路、クラス、病原体、モダリティ、MoA等の情報を抽出・分類し、集計・グラフ等で可視化し、現在の抗菌薬の開発・上市状況を分析予定である。

A. 研究目的

1. 新規抗微生物薬開発の停滞している現在、既存の抗微生物薬を長期的に利用出来る体制の構築は、薬剤耐性菌による疾病負荷を軽減するために重要である。本研究では既存の抗菌薬の有効性を長期に温存することを目的として、未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査して必須な薬剤を明らかにすると共に、既存の抗微生物薬の疫学調査またはファーマコメトリクスを応用し、薬物動態学・薬力学（PK/PD）理論を元に抗微生物薬適正使用に関する効果的な介入方法を明らかにする。

レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）やその他のレセプトデータ等の医療ビッグデータを用いて、抗微生物薬の有効性と副作用を評価することである。データベースの特性をふまえて傷病名等のコードを元に疾病を定義し、疾病に対する各抗微生物薬の使用割合/種類を集計するとともに、診療内容や検査結果等のデータを用いて抗微生物薬の有効性や副作用を評価し、抗微生物薬適正使用の余地を検討する。本研究を通じて抗微生物薬使用の客観的データを可視化することにより、抗微生物薬の適正使用が推進されることが期待される。

2. 耐性菌の抑制に有効な抗微生物薬の代替療法、ワクチン等の予防法、診断方法等について内外の知見を収集し、本邦への適合性と導入方法を評価し、抗菌薬温存につながる薬剤耐性菌抑制のための方法を提示する。

3. 国民の一般及び特定層の薬剤耐性・抗菌薬に関する知識・意識を調査し、保健領域の他分野の方法について情報収集するとともに、新型コロナウイルス感染症対策として社会に導入された新規の感染防止対策の薬剤耐性対策への援用方法を検討することで、効果的な普及啓発・教育活動の方法を提示する。

B. 研究方法

1. 抗微生物薬の現状評価

A) 世界保健機関（WHO）の規定する ATC/DDD 情報、厚生労働省の薬価収載情報、社会保険診療報酬支払基金の情報および医薬品 HOT コードマスター情報などから、医療上必要性の高い抗微生物薬を必須抗微生物薬リスト化する。また、医療上の必要性の高い未承認抗菌薬・適応外抗菌薬をリスト化する。

B) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬の評価

a) 抗微生物薬の国内添付文書の用法・用量に対して、海外用量やガイドライン等との相違を抽出し、適応外使用となるような実態について単施設調査を行った。2017 年 6 月から 2021 年 12 月までに東京女子医科大学病院において、適応外等委員会で審議された申請のうち、未承認薬や禁忌薬を除いた適応外薬の申請のみを調査対象とした。なお、適応外薬は添付文書上の主に適応症、用法・用量において逸脱した使用が該当する。年次で適応外申請された件数と申請後に承認された件数を調査し、申請および承認された薬剤のうち抗微生物薬においても同様に申請された件数と申請後に承認された件数を調査した。さらに承認された適応外薬を薬価基準収載医薬品コードの薬効分類番号を用いて分類し、薬効分類ごとの承認件数を確認した。

（倫理面への配慮）

本研究は、すでに加工された業務報告に纏わる研究のため倫理面の問題がないと判断した。

b) 第 4 世代セファロsporin 系薬であるセフェピムは、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して活性がある薬剤である。本邦におけるセフェピムの承認された 1 日最大用量は 4 g であるが、諸外国における 1 日最大用量は 6 g と添付文書上の乖離がある。Phoenix NLME バージョン 8.3 (Certara) を用いてターゲット値を算出するにあたり、PK およびモンテカルロシミュレーション (MCS) 解析を行った。目標達成の確率 (PTA $\geq$ 90%) を算出した。後述する同手法を用いてシミュレーションによって目標達成の確率 (PTA $\geq$ 90%) を算出した。PK/PD ブレイクポイントは、クレアチニンクリアランス (CCr) 毎に T>MIC が 60% を超える PTA $\geq$ 90% を達成するよう算出した。

なお、現時点で c) については議論のみ、d) は解析データセッティング中である。

2. ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明

a) セフメタゾールとフロモキシセフの PK/PD ターゲットは T>MIC が 70% で殺菌活性を示すとされる。前述同様にターゲット値を算出するにあたり、PK および MCS を行った。公開されたデータを用いて MCS 研究データを実挿し、シミュレーションにより PTA $\geq$ 90% を算出した。PK/PD ブレイクポイントは、CCr 毎に T>MIC が 70% を超える PTA $\geq$ 90% を達成するよう算出した。

b) テビペネムおよびファロペネムについて MCS を用いて腎機能によって階層化された 1,000 例の血中濃度プロファイルを作成した。腎機能別に仮想患者 1,000 例の血中濃度推移を発生させ前者では fAUC₀₋₂₄/MIC $\cdot$ 1/ τ $\geq$ 34.58、後者では T>MIC が 20 および 40% を超えるような PTA $\geq$ 90% を算出した。MIC₉₀ 値はそれぞれ 0.03mg/L および 2 mg/L に設定した。

（倫理面への配慮）

本研究における PK/PD 解析は、実務報告とともに既報からシミュレーションしており、先行研究において後方視的に研究した際、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：NCGM-G-004083-00）。

3. 抗微生物薬の治療薬物モニタリング（TDM）に関連した公知申請に必要な資料の作成

a) ポリコナゾールの TDM は、多くの施設で外注検査となっており、血中濃度結果を得るまでに 1 週間程度かかることもある。日立ハイテクの LM1010 システムは、医療現場からの要望により開発された高速液体クロマトグラフィーシステム（HPLC-UV システム）である。2020 年 2 月に一般医療機器として PMDA に届出された（製造販売届出番号 22B3X10009000003）。第一段階としてこれを導入することで、外来でも迅速結果をフィードバックできる環境整備をする。

b) 2017 年から 2021 年の間に 3 施設でポリコナゾールを投与された外来患者において、臨床症状の悪化、肝毒性および視覚障害の発生率等を臨床事象（イベント）とし調査した。

c) ポリコナゾールの初回 TDM シミュレーションソフト導入効果の検証するために、2017 年 4 月から 2023 年 9 月に公立陶生病院単一施設の後ろ向き観察研究として実施した。対象は薬剤師がソフトウェアベースのシミュレーションを使用してポリコナゾールの初期用量を調整する患者（シミュレーショングループ）と、シミュレーションをしないで添付文書に従って医師が調整する患者（標準治療グループ）の 2 つのグループとし、目標トラフ濃度（1-4mg/L）と設定した。ポリコナゾールの初回投与設計により、研究に参加したすべての患者の肝毒性と視覚症状の発生率が減少するか検証した。

なお、現時点で d) は、データ抽出中である。

e) 2008 年 11 月から 2018 年 12 月までに東京女子医科大学病院でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症患者に対し、バンコマイシンが投与されトラフ値およびピーク値 2 ポイント採血さ

れた患者と対象とした。共変量を用いない生理学的薬物動態（PBPK）モデルと共変量を用いることが多い母集団薬物動態（PPK）モデルを用いて血中濃度予測し、PPK モデルを用いた VCM 濃度推定における PBPK モデルの精度の検証をした。対象は 20 人の MRSA 感染症患者とし、個々の患者のバンコマイシン血中濃度の実測トラフ値と予測トラフ値とピーク値をモデル比較することにより予測濃度を評価した。

f) バンコマイシンによる早期急性腎障害（AKI）を防止することを目的とし、2021 年 8 月から 2022 年 9 月に山梨県立中央病院に入院患者され、バンコマイシンが投与された早期 AKI（VCM 投与から 7 日以内に発生する AKI と定義）と各 AUC 間の関連性を調査した。さらに、初期 AKI の各 AUC カットオフ値を算出した。

g) 抗微生物薬の有効性と副作用を評価するためには、臨床現場で蓄積されたリアルワールドデータを用いて、疾病に対する抗微生物薬使用割合/種類とその有効性や副作用を集計し分析することが有用である。解析に使用するデータベースを選定し、データ抽出の詳細な定義を確定して、データベースの利活用申請手続きが完了した。データ解析システムの整備を進め、得られたデータの解析に着手した。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：NCGM-S-004611-00）。

4. 薬剤耐性を生まない予防・診断・治療評価

薬剤耐性菌を生まない予防法として、薬剤耐性菌に関連するワクチン開発状況、プロバイオティクスの使用方法などを文献調査し、報告書としてまとめる。また、迅速診断法の開発状況を調査し、ファージ治療など抗微生物薬以外の治療効果と副作用を報告書にまとめる。耐性菌を生みにくい抗菌薬種類、量、方法についても文献調査する。国内外の開発状況をリスト化する。

ワーキンググループを作成し、リストの中から本邦に合った方法を選択し、開発後の本邦への導入方法を検討し報告書にまとめる。

5. 行動変容に結びつく教育啓発方法の検討

新型コロナウイルス感染症の感染対策と感染症以外の他の保険領域の分野での行動変容につながる教育・啓発・広報活動を文献調査し、薬剤耐性対策への援用方法を検討する。加えて、診療所で抗菌薬適正使用システムの実施状況を確認し、これを用いた抗菌薬適正使用の効果的な普及啓発・教育活動の方法を検討する。

また、前年度の成果を元に教育・啓発活動を開発して実行し、その効果について結果をまとめ、報告書を作成する。

C. 研究結果

1. 抗微生物薬の現状評価

A) 抗微生物薬の適応および使用法を文献調査し、抗微生物薬ガイドの概要を作成した。また、掲載する抗微生物薬について、リストアップすると共に、複数の感染症専門医と検討した。

ナフシリン、ニトロフラントイン、ST 合剤に加え、エルタペネムについて調査した。

(別紙 3-1-1)

ナフシリンは、本邦は未承認、アメリカ、カナダで承認されていたが、欧州でのデータはなかった。使用量増加や適応の拡大について、副作用（腎機能障害など）の観点も含めた検討し、今回の申請は見送ることとした。

ニトロフラントインは、本邦では未承認、諸外国で承認されている薬剤であった。膀胱炎に対して効果があり、ESBL 産生菌にも使用可能である。副作用について特記すべき事項はなかった。公知申請（案）を作成し、今後有識者の意見を交えて検討を続ける。

ST 合剤は、本邦でも、諸外国でも承認されている。本邦での効果および重篤な副作用の状況

を、レセプトデータを踏まえて検討していく予定である。

エルタペネムは、本邦では未承認、諸外国で承認されている薬剤であった。抗緑膿菌活性のない抗菌薬であり、1 日 1 回投与が可能であることから、ESBL 産生菌など耐性菌における在宅診療で利用できる可能性がある。公知申請（案）を作成し、今後有識者の意見を交えて検討を続ける。

加えて、重症感染症患者で使用する際の抗菌薬使用量/回数が、海外と異なる抗菌薬をリストアップした。

B) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬の評価

a) 適応外使用となるような抗微生物薬の実態を単施設調査した結果、104 製品中、20 品目 19.2% が該当していたことが明らかとなった。その分類は抗菌薬 79 製剤、抗ウイルス薬 13 製剤、抗真菌薬 12 製剤の順に多かった。また適応外使用申請のうち適応症における適応外申請は 42.9% (30/70)、用法・用法における適応外申請は 72.9% (51/70) であった（重複薬剤あり）。

b) 緑膿菌に対するセフェピムの CLSI ブレイクポイントの MIC= 8mg/L とした際の PTA90%を達成する腎機能毎の至適用量は CCr90mL/min で体重が 40~90kg の場合、1 回 2000mg 1 日 3 回（1 日 6g）が必要であった。またクリアランスが亢進するような augmented renal clearance (ARC) のような病態では 1 日 4~6g 24 時間持続投与において PTA90%を達成していた。

2. ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明

a) PTA90%となる腎機能毎のセフメタゾールおよびフロモキシセフの標準レジメンと PK/PD ブレイクポイントを表に示す。

b) テビペネムでは MIC₉₀ である 0.03mg/L で PTA90%を達成する用量は、CCr $\geq$ 80mL/min で該当なし、50 $\leq$ CCr<80mL/min で 300mg (q8h)、30

$\leq \text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$ で 300mg (q8h)、 $\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$ で 150mg (q12h) が至適用量と算出された。

ファロペネムでは free T>MIC が 20~40% を上回る静菌的および殺菌的効果を示す用量を検討したすべての腎機能、投与量において MIC₉₀ である 2mg/L で PTA90% を超えなかった。

3. 抗微生物薬の治療薬物モニタリング (TDM) に関連した公知申請に必要な資料の作成

a) 高知大学医学部附属病院薬剤部に LM1010 の設置を完了することができた。採血後の血清（あるいは血漿）検体において、1 検体あたり 30 分程度の所要時間で薬物濃度の測定結果が得られている。現在、運用フローを整備しながら症例を集積中である。

（倫理面への配慮）

本研究は、高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：2023-123）。

b) 外来患者 141 名にポリコナゾール（治療 37 名、予防 104 名）が投与された。逸脱濃度（1~4mg/L に含まれない）の割合は、治療群で 29.0%、予防群で 31.5% であった。臨床効果は、低治療群（18.2%）で最も頻繁に観察された。また有害事象は、両療法とも高群で最も多くみられた（治療、肝毒性 6.3%、視覚障害 18.8%；予防、肝毒性 27.9%）。予防群において、臨床事象の存在下での処方期間は、臨床事象がない場合よりも長くなる傾向であった（ 47.4 ± 23.4 日 vs 39.7 ± 21.9 日、 $P = 0.1132$ ）。この結果をもとに外来ポリコナゾール TDM のアルゴリズムを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は、三重大学医学部倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：H2021-243）。

c) ポリコナゾール初期濃度は、ポリコナゾールシミュレーションを使用した群で目標トラフ濃度範囲内の確率が有意に高く（67.7 % vs.

34.3 %、 $p < 0.01$ ）、同様にシミュレーションを使用した初回用量調整グループにおいて有意に低かった【(2.99 (1.56-3.69) vs. 4.63 (2.61 - 5.73) mg/L、 $p < 0.01$ 】。全グレードの肝毒性または視覚症状の発生率は、シミュレーションベースの初回用量調整グループで有意に低かった（22.6 % vs. 49.3 %、 $p < 0.01$ ）。

（倫理面への配慮）

本研究は、公立陶生病院倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：1187）。

e) バンコマイシン血中濃度予測において PBPk モデルは PPK モデルほど予測性に優れていなかったものの、概ね同様の予測傾向となる結果が得られた。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：5082）。

f) バンコマイシンによる早期急性腎障害（AKI）を防止するために、TDM ガイドライン 2022 に記載がある AUC ベースの 2 ポイント採血でなく、患者侵襲の少ないトラフ 1 ポイントによる累積の $\text{AUC}_{0-48} < 910.2 \text{ mg/L} \cdot \text{hr}$ が AKI 発生リスクを予防できる可能性を見出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、山梨県立中央病院倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：2022-27）。

g) 当初から利用する方針であった NDB データに加えて、独立行政法人国立病院機構（NHO: National Hospital Organization）が保有するデータベースを用いることとした。国立病院機構は所属する 140 病院から診療データを収集・集積した二つのデータベースを構築している。一つは DPC・レセプトの診療報酬請求情報を集積したデータベースである診療情報データベース（MIA: Medical Information Analysis Databank）、もう一つは電子カルテ情報を集積

した国立病院機構診療情報集積基盤（NCDA：NHO Clinical Data Archives）という、二つのデータベースを国立病院機構は運用しており、本解析に必要な患者データをこれらから抽出した。データの抽出対象者を選定する条件としては、感染症の傷病名もしくは抗微生物薬の使用が認められる場合と定め、データ構造を確認したうえで、データ抽出の詳細な条件やデータの構造について定めた仕様書を更新した。国立病院機構は年間 800 万人を超える病院受診者がおり、抽出するデータは非常に大規模となることが予想された。このため、まず 2022 年の 1 年間での入院・外来の受診に関して前述の患者条件を適用してデータ抽出を試みた。結果として入院患者約 28 万人、外来患者約 100 万人がデータベース上で特定された。

データ抽出と並行して、データ全体を把握するための集計表を作成し、抽出条件について検討した。今回用いた合計 97056 種類の感染症の傷病コードに関して、レセプト及び電子カルテのデータとして国立病院機構のデータベースに記録された回数の集計を行った。傷病名コードの記録として、レセプト側では延べ 268 万レコード、電子カルテ側では延べ 168 万レコードが確認された。集計表の解析から、傷病名の種類ごとにレセプトと電子カルテの間で傷病コードのレコード出現回数の比率は多岐にわたり、大きく異なることを確認した。抽出データの規模として、対象期間 1 年間だけでもテキストファイル数千万行～1 億行超と非常に巨大であることから解析プログラムの実行に多大な時間を要しており、今後、解析計画をより効率的に進められるよう内容のブラッシュアップを行い、抽出データの解析を進めていく。

NDB データの申請に関しては、抗菌薬適正使用に関する研究と一体となって利活用申請を進めデータが得られたため、プロトコル作成の準備を行った。

4. 薬剤耐性を生まない予防・診断・治療評価

抗微生物薬の開発状況をまとめた報告書として、WHO ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT が該当した。以下、内容をまとめるとともに、翻訳し、本邦の研究者へ周知を行った。

目的：一般公開データに基づき、2021 年の臨床・前臨床開発活動の全体像を提供する

対象：WHO 優先病原体、結核、C. difficile の治療薬除外：ワクチン、消毒薬、外用剤、3 年間開発無更新など

カテゴリごとの結果

1. 承認済の抗菌薬(2017 年 7 月 1 日以降)
12 種類
2. 臨床パイプライン(従来型抗菌薬)45 種類
3. 臨床パイプライン(非従来型抗菌薬*)
32 種類
4. 前臨床抗菌薬パイプライン 217 種類

*非従来型抗菌薬：抗体・ファージ・マイクロバイオーム・免疫調節剤・その他

また、抗菌薬パイプラインリストに含まれる項目(40 項目)を調査し、取りまとめた。フェーズ 1 調査の抗菌薬リストより投与経路、クラス、病原体、モダリティ、MoA 等の情報を抽出・分類し、集計。グラフ等で可視化し、現在の抗菌薬の開発・上市状況を分析予定である。

5. 行動変容に結びつく教育啓発方法の検討

新型コロナ感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献を収集した。診療所版 J-SIPHE は 2000 施設を超えたため、行動変容に資する情報を作成し、効果を確認する予定である、

D. 考察

1. 抗微生物薬の現状評価

A) 本邦と欧米で抗菌薬使用量及び回数の乖離があることが明らかになった。医療現場では、適正な抗菌薬使用は患者予後に直結することから、躊躇することなく最適な治療が出来る環境が望まれている。現在、公知申請で認められた方法以外にも、各医療機関にて適切性の判断が行われているが、迅速性および労力の観点からは、正式な過程を踏んだ上で、早急に欧米とのギャップを縮める対応が必要と考える。

また、中長期的観点から、薬剤耐性菌感染症の影響を最小限にするためにも、使用量/回数の適正化および欧米で利用可能な抗菌薬の導入について、検討していく必要がある。

本研究は、医療現場の抗菌薬適正使用を推進し、患者予後の向上を推進する基礎資料となる事が期待される。

B) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬の評価

a) 抗微生物薬の適応外使用の必要性が実態として確認された。また抗微生物薬では用法・用量に関する適応外申請が 72.9% (51/70) を占めており、特に添付文書用量と臨床用量の乖離が臨床上的の問題となっていることが明らかとなった。日本における薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2016-2020) では、6つの柱の1つに、抗微生物薬の適正使用が掲げられている。行政通知上、保険診療における医薬品の取り扱いについては添付文書に基づかなければならない。一方、抗微生物薬の適正使用のためには、厚生労働大臣が承認した効能または効果、用法・用量が添付文書に記載されており遵守する必要があるものの、臨床現場では乖離が認められていることも明らかとなっており、この乖離は適応外使用にあたる。抗微生物薬を正しく使用するには、その環境を整備することと並行してその実態を把握することも重要である。特定機能病院を中心に適応外薬等の管理体制は整備されつつあるが、適応外の用法・用量の臨床使用における管理は各施設に判断が委ねられ、実施する施設により相違が生じてしまう

可能性がある。各医療機関においては添付文書と適正使用の指針となる各種ガイドラインに差異が生じない管理が求められているが、本研究のような実態ならびに詳細な運用を報告したものはなく、貴重な基盤研究と考える。

b) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める1つの薬剤にセフエピムがあげられる。今回の報告では、国内1日最大投与量4gの場合、PTA $\geq$ 90%を達成できない患者群が明らかとなったことで、公知申請するにあたり1日最大投与量6gの必要性に言及した資料の構築となったと考える。

2. ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明

a) ESBL 産生腸内細菌目細菌に対するセフメタゾールおよびフロモキシセフの適切な用法・用量は、腎機能に応じた研究はなされていなかった。PK/PD 解析は、AMR 対策において重要な役割を果たすと考えられる。今回の報告では、ESBL 産生腸内細菌目細菌によって引き起こされる尿路感染症のカルバペネム温存治療のオプションとしてのセフメタゾールとフロモキシセフの有用性に取り組んだ臨床研究の基礎研究に資する資料となったと考える。

b) 経口テビペネムは国内では小児のみの適応を有しており、諸外国では成人への適応拡大に向けた臨床開発が進められている。海外のランダム化比較試験では、CCr50mL/min を超える患者には600mg、q8 を投与しており、本研究結果は類似の傾向を示した。本結果は、本邦における臨床開発に向けた投与量決定に資する重要な知見であると考えられる。

ファロペネムは、いずれの場合においてもMIC90 のPTA90%以上を達成しなかった。既報ではファロペネムによるUTI治療において、治療終了後に一定数再発することが報告されている。ファロペネムPK/PDパラメータについて、ペネム系に対する指標はなく、カルバペネム系薬の指標を代用していること、尿中濃度は血中濃度

と比較して高くなること等、今後検討してゆく必要があると考える。

3. 抗微生物薬の治療薬物モニタリング (TDM) に関連した公知申請に必要な資料の作成

a) ポリコナゾールの迅速血中濃度測定環境が整備できたことで、外来患者において b), c) を考慮した運用をしてゆく予定である。

b) 初回の外来ポリコナゾール測定タイミングは、治療群では VRCZ 開始後 3～5 日目、予防群では 5～8 日目が最適であり、その後は、前者では臨床症状の悪化、治療における肝毒性および視覚障害の発現時に測定し、後者では肝毒性の発現、予防における長期処方(48 日間以上)での至適タイミングを見出した

c) 高齢者が大多数を占める施設では、ポリコナゾールシミュレーションソフトウェアの介入により維持用量が適切に減量でき、それにより濃度依存性の副作用、主に肝毒性が減少することが示唆された。

e) 共変量を用いない PBPK モデルはバンコマイシンの AUC を迅速かつ正確に予測するための貴重なツールであり、今後、他の TDM 対象薬にも応用することが期待され、患者侵襲を最小限に抑えるツールとして臨床応用の可能性が示唆された。

f) VCM の累積投与を考慮すると採血ポイントを 1 ポイントと最小限に抑えることで患者侵襲を低減できる可能性が示され、早期累積バンコマイシン AUC が AKI の発症リスクを低減できる可能性が考えられた。

g) レセプトデータは、医療機関の膨大な情報が蓄積されたものであり、ある感染症に対して、どのような抗微生物薬が使用されたのか等を詳細に把握することが可能であるが、レセプトデータ特有の問題点として、検査結果の情報が含まれないことや、傷病名の正確性に限界があることが知られており、レセプトデータを補完する情報として、電子カルテデータが有用で

あると考え、国立病院機構診療情報基盤のデータベースから、感染症の解析に必要なデータを抽出した。感染症診療は患者数が多く、抗微生物薬は様々な場面で用いられることもあり、巨大な抽出データが得られた。データを効率よく、そして適切に解析するためには、抽出データのデータ構造や特徴について検討したうえで、適切な解析プログラムを構築する必要がある。今年度の解析としては、集計表を用いて抽出条件の検討を行うとともに、電子カルテデータと、電子レセプトデータで、傷病名のある患者数が異なることを確認した。傷病名によって異なる比率であったことから、電子カルテデータと電子レセプトデータを組み合わせて、傷病名毎に細かい定義を定めることで、より詳細な解析が可能になると考えられる。今後は抽出データを用いて、データ項目毎の詳細な内容を精査するとともに、電子カルテデータと電子レセプトデータがどのような例で異なっているのかを確認し、注目する傷病名、抗微生物薬ごとに、適切な定義を設定し、解析を進める。さらに、日本全体の NDB データの解析結果と合わせて考察することで、日本全体での抗微生物薬の有効性と副作用について、より正確な実情を把握することを目指す。

4. 薬剤耐性を生まない予防・診断・治療評価

重要病原体 (CRAB/CRAP/CRE) に対応する抗菌薬は、承認薬でわずか 1 種類、開発中の抗菌薬でも数種類程度であった。薬剤のほとんどは β -ラクタムと BLI の組み合わせであり、MBL をターゲットとする薬剤はほとんどなかった。

以上より重要病原体に対するパイプラインは革新的候補を欠いていた。また、外来治療に適した経口薬や小児用抗菌薬は全体に不足していた。

5. 行動変容に結びつく教育啓発方法の検討

文献調査を進めると共に、診療所医師に対するフィードバックシステム、診療所版 J-SIPHE が開始したことから、当該評価を軸に啓発活動との関連性を検討していく必要がある。

E. 結論

1. 抗微生物薬の現状評価

本研究を通して抗菌薬使用方法および種類の適正化を行うことにより、医療現場の抗菌薬適正使用を推進し、患者予後の向上を推進する基礎資料となる事が期待される。

2. ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明

国内における適応外使用に関して抗微生物薬の実態を単施設調査した結果では、19.2%が該当していたことが明らかとなった。諸外国と用量に乖離のあるセフェピムでは、PTA $\geq$ 90%を達成するために1日 CCr 90 mL/min 以上の特にクリアランスが良好な場合では、2000 mg (q8h) すなわち1日用量 6g の必要性が明らかとなった。諸外国と用法・用量と国内添付文書に乖離を認めるセフェピムに関して公知申請に資する資料の構築ができた。今後、同様な解析で c) を検証するとともに、d) についても新たに JADER を用いたエビデンスの構築予定である。

3. 抗微生物薬の治療薬物モニタリング (TDM) に関連した公知申請に必要な資料の作成

AMR の1つとして ESBL 産生菌は問題となっており、カルバペネム系抗菌薬を温存するための既存抗菌薬において至適投与方法・投与量を推奨できる PK/PD 解析結果をまとめた。また入院せずに外来で経口治療ができることは医療費削減効果も期待できる。最新の理論に基づいた添付文書の改訂へ資する資料を作成するため、今後は他の分担研究成果も参考にプライオリティーリストやレセプトデータと検証してゆくための有用な資料となった。

外来患者においてポリコナゾール TDM を適切に実施するための臨床事象に基づくアルゴリズムを作成し、初回シミュレーションの重要性を打ち出すことができた。現在、HPLC-UV を用いて測定結果を迅速フィードバックできるようアルゴリズムに基づく介入も含め検証し、運用構築をさらに進めてゆく予定である。

4. 薬剤耐性を生まない予防・診断・治療評価

レセプトデータ等の医療データベースは、抗微生物薬の有効性と副作用の評価に有用であると考えられることから、NDB データおよび国立病院機構のデータベース利活用申請を進めて、データを得られた。今後、さらなる解析のためのプログラム構築を進める。

5. 行動変容に結びつく教育啓発方法の検討

文献調査を元に、啓発方法及びその評価体制を整えていく必要がある。報告書のリストを参考に、本邦でモニターを優先すべき薬剤の基準を検討し、情報を収集する。

F. 健康機器情報

なし

G. 研究発表

1. Hamada Y, Kasai H, Suzuki-Ito M, Matsumura Y, Doi Y, Hayakawa K. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Dose Optimization of Cefmetazole and Floxacin against Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriales in Patients with Invasive Urinary Tract Infection Considering Renal Function. *Antibiotics (Basel)*. 2022 ;11(4):456. doi: 10.3390/antibiotics11040456.

2. Kato H, Umemura T, Hagihara M, Shiota A, Asai N, Hamada Y, Mikamo H, Iwamoto T. Development of a therapeutic drug-monitoring algorithm for outpatients receiving voriconazole: A multicentre retrospective study. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Feb 6. doi: 10.1111/bcp.16004. Online ahead of print. PMID: 38320604

3. Efficacy and safety for simulation based first-dose design of voriconazole. In submitted.

4. Maruyama T, Kimura T, Ebihara F, Kasai H, Matsunaga N, Hamada Y. Comparison of the predictive accuracy of the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model and population pharmacokinetic (PPK) model of vancomycin in Japanese patients with MRSA infection. *J Infect Chemother*. 2023 Dec;29(12):1152-1159. doi: 10.1016/j.jiac.2023.08.017. Epub 2023 Sep 4. PMID: 37673298
5. Endo A, Hanawa K, Asakawa D, Ishibe T, Nakane Y, Matsumoto K, and Hamada Y. Potential risk factors for early acute kidney injury in patients treated with vancomycin. *J Infect Chemother*. 2024 Mar 13, doi: 10.1016/j.jiac.2024.03.010. PMID: 38490480

日本語論文発表

1. 深谷 寛, 木村 利美, 海老原 文哉, 菊池 賢, 松永 展明, 浜田 幸宏. 抗微生物薬の用法・用量における適応外使用に対する適正化支援の取り組み, 日本化学療法学会雑誌71(1), 99-105, 2023
2. 浜田 幸宏, 海老原 文哉, 深谷 寛. 【Generalist & Specialistを目指そう!薬剤師業務の強化メソッド】ジェネラリスト 適応外使用に係る医薬品取り扱いの留意点月間薬事, 64(11), 2256-2259, 2022

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

分担課題名：抗微生物薬を温存するための予防・診断・治療評価に関する研究

研究分担者 大曲貴夫 国立国際医療研究センター 国際感染症センター長

【研究要旨】

新規抗微生物薬開発の停滞している現在、既存の抗微生物薬を長期的に利用出来る体制の構築は、薬剤耐性菌による疾病負荷を軽減するために重要である。本研究では既存の抗菌薬の有効性を長期に温存することを目的とし、耐性菌の抑制に有効な抗微生物薬の代替療法、ワクチン等の予防法、診断方法等について内外の知見を収集し、本邦への適合性と導入方法を評価し、抗菌薬温存につながる薬剤耐性菌抑制のための方法を提示した。

また、迅速診断法の開発状況を調査し、ファージ治療など抗微生物薬以外の治療効果と副作用を報告書にまとめる。耐性菌を生みにくい抗菌薬種類、量、方法についても文献調査を行い、国内外の開発状況をリスト化する事とした。

A. 研究目的：

既存の抗菌薬の有効性を長期に温存することを目的として耐性菌の抑制に有効な抗微生物薬の代替療法、ワクチン等の予防法、診断方法等について内外の知見を収集し、本邦への適合性と導入方法を評価し、抗菌薬温存につながる薬剤耐性菌抑制のための方法を提示する事を目的とする。

B. 研究方法：

薬剤耐性菌を生まない予防法として、薬剤耐性菌に関連するワクチン開発状況、プロバイオティクスの使用方法などを文献調査し、報告書としてまとめる。また、迅速診断法の開発状況を調査し、ファージ治療など抗微生物薬以外の治療効果と副作用を報告書にまとめる。耐性菌を生みにくい抗菌薬種類、量、方法についても文献調査する。国内外の開発状況をリスト化する。

ワーキンググループを作成し、リストの中から本邦に合った方法を選択し、開発後の本邦への導入方法を検討し報告書にまとめる。

C. 研究結果：

・2021 WHO ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT の解釈と方針をまとめ、国内向けに和訳した。

・2022 年度における抗菌薬シーズの調査を実施した。

D. 考察：

重要病原体(CRAB/CRAP/CRE)に対応

する抗菌薬は、承認薬でわずか 1 種類、開発中の抗菌薬でも数種類程度であった。薬剤のほとんどはβ-ラクタムと BLI の組み合わせであり、MBL をターゲットとする薬剤はほとんどなかった。

以上より重要病原体に対するパイプラインは革新的候補を欠いていた。また、外来治療に適した経口薬や小児用抗菌薬は全体に不足していた。

E. 結論

報告書のリストを参考に、本邦でモニターを優先すべき薬剤の基準を検討し、情報を収集する

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

(分担課題名) 薬物動態学・薬力学理論等に基づく抗微生物薬評価に関する研究

研究分担者

研究分担者	浜田 幸宏	高知大学医学部附属病院薬剤部	教授・薬剤部長
研究協力者	深谷 寛	東京女子医科大学病院 薬剤部	薬剤副部長
研究協力者	海老原 文哉	東京女子医科大学病院 薬剤部	主任
研究協力者	丸山 拓実	東京女子医科大学病院 薬剤部	部員
研究協力者	笠井 英史	慶應義塾大学 殿町先端研究教育連携スクエアファーマコメトリクス・システム薬理研究室	准教授
研究協力者	加藤 秀雄	三重大学医学部附属病院薬剤部	准教授
研究協力者	梅村 拓巳	公立陶生病院薬剤部	主任
研究協力者	遠藤 愛樹	山梨県立中央病院薬剤部	主任
研究協力者	石田 智滉	高知大学医学部附属病院薬剤部	室長
研究協力者	常風 興平	高知大学医学部附属病院薬剤部	副部長
研究協力者	八木 祐介	高知大学医学部附属病院感染管理部・薬剤部	副部長
研究協力者	小泉 龍士	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	特任研究員
研究代表(協力)者	松永 展明	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	臨床疫学室長

研究要旨

目的：

AMR に関連するような抗微生物薬に関わる添付文書改訂に資する資料を作成するため、適応外使用の実態調査、医薬品副作用データベースを用いた疫学調査やファーマコメトリクスの概念を活用し、薬物動態学/薬力学 (PK/PD) 解析による用法・用量の最適化および治療薬物モニタリング (TDM) の必要性について明らかにする。

方法：

- 1) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬を評価するにあたり、a) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認めた適応外使用となる抗微生物薬の概要をリスト化、b) 諸外国と解離のある緑膿菌に対するセフェピムの至適用量の解析を実施、c) 諸外国の用法・用量と解離のあるレボフロキサシン高用量解析の必要性を議論、d) 医薬品副作用データベース (JADER) を用いた ST 合剤の有害事象の発現種別・頻度・時期を検証した。
- 2) ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明するにあたり、a) 注射用セフメタゾールとフロモキシセフの至適用量の解析を実施、b) 経口テビペネムとファロペネムの至適用量の解析を実施した。
- 3) TDM 関連する、外来における抗真菌薬ポリコナゾール特定薬剤治療管理料の新規算定を実現することを目的とした公知申請に必要な資料の作成をするにあたり、a) ポリコナゾールの迅速血中濃度測定ができる環境を整備、b) ポリコナゾールの外来 TDM のアルゴリズムを作成、c) ポリコナゾールの初回 TDM シミュレーションソフト導入効果を検証、d) 諸外国と国内とのアゾール系抗真菌

薬の TDM の必要性について検証した。次に患者侵襲を低減することを目的としたバンコマイシン TDM に関する新たな評価をするにあたり、e)PBPK モデルと PPK モデルの TDM の予測性について解析し、共変量に依存しない至適用量の算出の妥当性を検証、f)バンコマイシンによる早期 AKI の発症リスクを抑止するための新規指標の可能性を検討した。

結果：

- 1) AMR に関連するような抗微生物薬に関わる適応外使用の実態調査として a)単施設における適応外使用の実態を明らかにしリスト作成した。そのリストの中から b)諸外国の用法・用量に相違のあったセフェピムについて PK/PD 解析を行い、海外承認用量の 1 日 6g の必要性が明らかとなった。最終年度では、同様な手法を用いて c)レボフロキサシンの検証と、d)JADER を用いた ST 合剤の添付文書改訂に資する資料を作成する。
- 2) AMR の 1 つとして問題となる ESBL 産生菌について、カルバペネムスペアリングを目的とし、a)セフメタゾールとフロモキシセフの PK/PD ブレイクポイントの設定および有効性を明らかにした。同様に、b)外来治療を可能とするような経口抗菌薬を検証することを目的にテビペネムとファロペネムの至適用量の解析を実施し、特に経口テビペネムでは外来治療を可能とする展望が示された。
- 3) 外来ポリコナゾール TDM 実施にあたり a)迅速測定ができる体制を構築した。迅速測定にあたり、b)TDM 実施アルゴリズムを作成することで運用の標準化を明確にし、c)ソフトウェアによる事前のシミュレーションが患者アウトカムの改善に繋がることが判明した。バンコマイシンではシミュレーションソフトによる有効性かつ安全性の評価が推奨されている。一方、PPK によるソフトウェアは共変量に依存することから、d)共変量に依存しない PBPK モデルにおいて、PPK モデルと比較しても大きな違いはなかったことで臨床応用の可能性が示された。また e)バンコマイシンによる早期 AKI 発症リスク回避するには、患者侵襲の少ないトラフ 1 ポイントによる $AUC_{0-48} < 910.2 \text{ mg/L} \cdot \text{hr}$ が AKI 発生リスクを予防できる可能性を見出した。

結語：

AMR に関連した添付文書改訂に資する資料として、諸外国と添付文書上、用法・用量等に乖離のある抗微生物薬についてファーマコメトリクスを応用し、主に PK/PD 解析を用いて評価した。適応外使用の実態を明らかにしリスト作成したうえで、セフェピムについて海外承認用量の 1 日 6g の必要性を明確にした。また AMR で問題となる 1 つに ESBL 産生菌があり、カルバペネムスペアリングとして注射薬のセフメタゾールおよびフロモキシセフおよび外来治療を可能とするような経口抗菌薬のテビペネムおよびファロペネムの有効性を評価した。さらに TDM 実施をするにあたり添付文書改訂が必要と思われる外来ポリコナゾールおよび低侵襲を可能とするようなバンコマイシンの TDM 実施方法について検証を開始した。

A. 研究目的

新規抗微生物薬開発の停滞している現在、既存の抗微生物薬を長期的に利用出来る体制の構築は、薬剤耐性菌による疾病負荷を軽減するために重要である。本研究では既存の抗菌薬の有効性を長期に温存することを目的として、未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査して必須な薬剤を明らかにすると共に、既存の抗微生物薬の疫学調査またはファーマコメトリクスを応用し、薬物動態学・薬力学 (PK/PD) 理論を元に抗微生物薬適正使用に関する効果的な介入方法を明らかにする。

B. 研究方法

1) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬の評価

a) 抗微生物薬の国内添付文書の用法・用量に対して、海外用量やガイドライン等との相違を抽出し、適応外使用となるような実態について単施設調査を行った。2017 年 6 月から 2021 年 12 月までに東京女子医科大学病院において、適応外等委員会で審議された申請のうち、未承認薬や禁忌薬を除いた適応外薬の申請のみを調査対象とした。なお、適応外薬は添付文書上の主に適応症、用法・用量において逸脱した使用が該当する。年次で適応外申請された件数と申請後に承認された件数を調査し、申請および承認された薬剤のうち抗微生物薬においても同様に申請された件数と申請後に承認された件数を調査した。さらに承認された適応外薬を薬価基準収載医薬品コードの薬効分類番号を用いて分類し、薬効分類ごとの承認件数を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究は、すでに加工された業務報告に纏わる研究のため倫理面の問題がないと判断した。

b) 第 4 世代セファロsporin系薬であるセフェピムは、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して活性がある薬剤である。本邦におけるセフェピムの承認された 1 日最大用量は 4 g であるが、諸外国

における 1 日最大用量は 6 g と添付文書上の乖離がある。Phoenix NLME バージョン 8.3 (Certara) を用いてターゲット値を算出するにあたり、PK およびモンテカルロシミュレーション (MCS) 解析を行った。目標達成の確率 (PTA $\geq$ 90%) を算出した。後述する同手法を用いてシミュレーションによって目標達成の確率 (PTA $\geq$ 90%) を算出した。PK/PD ブレイクポイントは、クレアチニンクリアランス (CCr) 毎に T>MIC が 60% を超える PTA $\geq$ 90% を達成するように算出した。

なお、現時点で c) については議論のみ、d) は解析データセッティング中である。

2) ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明

a) セフメタゾールとフロモキシセフの PK/PD ターゲットは T>MIC が 70% で殺菌活性を示すとされる。前述同様にターゲット値を算出するにあたり、PK および MCS を行った。公開されたデータを用いて MCS 研究データを実挿し、シミュレーションにより PTA $\geq$ 90% を算出した。PK/PD ブレイクポイントは、CCr 毎に T>MIC が 70% を超える PTA $\geq$ 90% を達成するように算出した。

b) テビペネムおよびファロペネムについて MCS を用いて腎機能によって階層化された 1,000 例の血中濃度プロファイルを作成した。腎機能別に仮想患者 1,000 例の血中濃度推移を発生させ前者では fAUC₀₋₂₄/MIC $\cdot$ 1/ τ $\geq$ 34.58、後者では T>MIC が 20 および 40% を超えるような PTA $\geq$ 90% を算出した。MIC₉₀ 値はそれぞれ 0.03mg/L および 2 mg/L に設定した。

(倫理面への配慮)

本研究における PK/PD 解析は、実務報告とともに既報からシミュレーションしており、先行研究において後方視的に研究した際、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している (承認番号: NCGM-G-004083-00)。

3) 抗微生物薬の治療薬物モニタリング (TDM) に関連した公知申請に必要な資料の作成

a) ボリコナゾールの TDM は、多くの施設で外注検査となっており、血中濃度結果を得るまでに 1 週間程度かかることもある。日立ハイテクの LM1010 システムは、医療現場からの要望により開発された高速液体クロマトグラフィーシステム (HPLC-UV システム) である。2020 年 2 月に一般医療機器として PMDA に届出された (製造販売届出番号 22B3X10009000003)。第一段階としてこれを導入することで、外来でも迅速結果をフィードバックできる環境整備をする。

b) 2017 年から 2021 年の間に 3 施設でボリコナゾールを投与された外来患者において、臨床症状の悪化、肝毒性および視覚障害の発生率等を臨床事象 (イベント) とし調査した。

c) ボリコナゾールの初回 TDM シミュレーションソフト導入効果の検証するために、2017 年 4 月から 2023 年 9 月に公立陶生病院単一施設の後ろ向き観察研究として実施した。対象は薬剤師がソフトウェアベースのシミュレーションを使用してボリコナゾールの初期用量を調整する患者 (シミュレーショングループ) と、シミュレーションをしないで添付文書に従って医師が調整する患者 (標準治療グループ) の 2 つのグループとし、目標トラフ濃度 (1-4mg/L) と設定した。ボリコナゾールの初回投与設計により、研究に参加したすべての患者の肝毒性と視覚症状の発生率が減少するか検証した。

なお、現時点で d) は、データ抽出中である。

e) 2008 年 11 月から 2018 年 12 月までに東京女子医科大学病院でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症患者に対し、バンコマイシンが投与されトラフ値およびピーク値 2 ポイント採血された患者と対象とした。共変量を用いない生理学的薬物動態 (PBPK) モデルと共変量を用いることが多い母集団薬物動態 (PPK) モデルを用いて血中濃度予測し、PPK モデルを用いた VCM 濃度推定にお

ける PBPK モデルの精度の検証をした。対象は 20 人の MRSA 感染症患者とし、個々の患者のバンコマイシン血中濃度の実測トラフ値と予測トラフ値とピーク値をモデル比較することにより予測濃度を評価した。

f) バンコマイシンによる早期急性腎障害

(AKI) を防止することを目的とし、2021 年 8 月から 2022 年 9 月に山梨県立中央病院に入院患者され、バンコマイシンが投与された早期 AKI (VCM 投与から 7 日以内に発生する AKI と定義) と各 AUC 間の関連性を調査した。さらに、初期 AKI の各 AUC カットオフ値を算出した。

C. 研究結果

1) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬の評価

a) 適応外使用となるような抗微生物薬の実態を単施設調査した結果、104 製品中、20 品目 19.2% が該当していたことが明らかとなった。その分類は抗菌薬 79 製剤、抗ウイルス薬 13 製剤、抗真菌薬 12 製剤の順に多かった。また適応外使用申請のうち適応症における適応外申請は 42.9% (30/70)、用法・用法における適応外申請は 72.9% (51/70) であった (重複薬剤あり)。

b) 緑膿菌に対するセフェピムの CLSI ブレイクポイントの MIC= 8mg/L とした際の PTA90% を達成する腎機能毎の至適用量は CCr90mL/min で体重が 40~90kg の場合、1 回 2000mg 1 日 3 回 (1 日 6g) が必要であった。またクリアランスが亢進するような augmented renal clearance (ARC) のような病態では 1 日 4~6g 24 時間持続投与において PTA90% を達成していた。

2) ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明

a) PTA90% となる腎機能毎のセフメタゾールおよびフロモキシセフの標準レジメンと PK/PD ブレイクポイントを表に示す。

b) テビペネムでは MIC_{90} である 0.03mg/L で PTA90%を達成する用量は、 $C_{cr} \geq 80\text{mL/min}$ で該当なし、 $50 \leq C_{cr} < 80\text{mL/min}$ で 300mg (q8h)、 $30 \leq C_{cr} < 50\text{mL/min}$ で 300mg (q8h)、 $C_{cr} < 30\text{mL/min}$ で 150mg (q12h) が至適用量と算出された。

ファロペネムでは free T>MIC が 20~40%を上回る静菌的および殺菌的効果を示す用量を検討したすべての腎機能、投与量において MIC_{90} である 2mg/L で PTA90%を超えなかった。

3) 抗微生物薬の治療薬物モニタリング (TDM) に関連した公知申請に必要な資料の作成

a) 高知大学医学部附属病院薬剤部に LM1010 の設置を完了することができた。採血後の血清（あるいは血漿）検体において、1 検体あたり 30 分程度の所要時間で薬物濃度の測定結果が得られている。現在、運用フローを整備しながら症例を集積中である。

（倫理面への配慮）

本研究は、高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：2023-123）。

b) 外来患者 141 名にポリコナゾール（治療 37 名、予防 104 名）が投与された。逸脱濃度（1~4mg/L に含まれない）の割合は、治療群で 29.0%、予防群で 31.5%であった。臨床効果は、低治療群（18.2%）で最も頻繁に観察された。また有害事象は、両療法とも高群で最も多くみられた（治療、肝毒性 6.3%、視覚障害 18.8%；予防、肝毒性 27.9%）。予防群において、臨床事象の存在下での処方期間は、臨床事象がない場合よりも長くなる傾向であった（ 47.4 ± 23.4 日 *vs* 39.7 ± 21.9 日、 $P = 0.1132$ ）。この結果をもとに外来ポリコナゾール TDM のアルゴリズムを作成した（図 1）。

（倫理面への配慮）

本研究は、三重大学医学部倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：H2021-243）。

c) ポリコナゾール初期濃度は、ポリコナゾールシミュレーションを使用した群で目標トラフ濃度

範囲内の確率が有意に高く（67.7 % *vs.* 34.3 %、 $p < 0.01$ ）、同様にシミュレーションを使用した初回用量調整グループにおいて有意に低かった【(2.99 (1.56-3.69) *vs.* 4.63 (2.61 -5.73)mg/L、 $p < 0.01$ 】。全グレードの肝毒性または視覚症状の発生率は、シミュレーションベースの初回用量調整グループで有意に低かった（22.6 % *vs.* 49.3 %、 $p < 0.01$ ）。

（倫理面への配慮）

本研究は、公立陶生病院倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：1187）。

e) バンコマイシン血中濃度予測において PBPK モデルは PPK モデルほど予測性に優れていなかったものの、概ね同様の予測傾向となる結果が得られた（図 2）。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：5082）。

f) バンコマイシンによる早期急性腎障害（AKI）を防止するために、TDM ガイドライン 2022 に記載がある AUC ベースの 2 ポイント採血でなく、患者侵襲の少ないトラフ 1 ポイントによる累積の $AUC_{0-48} < 910.2\text{mg/L} \cdot \text{hr}$ が AKI 発生リスクを予防できる可能性を見出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、山梨県立中央病院倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：2022-27）。

D. 考察

1) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬の評価

a) 抗微生物薬の適応外使用の必要性が実態として確認された。また抗微生物薬では用法・用量に関する適応外申請が 72.9% (51/70) を占めており、特に添付文書用量と臨床用量の乖離が臨床上の問題となっていることが明らかとなった。日本における薬剤耐性 (AMR) 対策アクション プラン (2016 -2020) では、6 つの柱の 1 つに、抗微生物薬の

適正使用が掲げられている。行政通知上、保険診療における医薬品の取り扱いについては添付文書に基づかなければならない。一方、抗微生物薬の適正使用のためには、厚生労働大臣が承認した効能または効果、用法・用量が添付文書に記載されており遵守する必要があるものの、臨床現場では乖離が認められていることも明らかとなっており、この乖離は適応外使用にあたる。抗微生物薬を正しく使用するには、その環境を整備することと並行して、その実態を把握することも重要である。特定機能病院を中心に適応外薬等の管理体制は整備されつつあるが、適応外の用法・用量の臨床使用における管理は各施設に判断が委ねられ、実施する施設により相違が生じてしまう可能性がある。各医療機関においては添付文書と適正使用の指針となる各種ガイドラインに、差異が生じない管理が求められているが、本研究のような実態ならびに詳細な運用を報告したものはなく、貴重な基盤研究と考える。

b) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める1つの薬剤にセフェピムがあげられる。今回の報告では、国内1日最大投与量4gの場合、PTA $\geq$ 90%を達成できない患者群が明らかとなったことで、公知申請するにあたり1日最大投与量6gの必要性に言及した資料の構築となったと考える。

2) ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を説明

a) ESBL 産生腸内細菌目細菌に対するセフメタゾールおよびフロモキシセフの適切な用法・用量は、腎機能に応じた研究はなされていなかった。PK/PD解析は、AMR対策において重要な役割を果たすと考えられる。今回の報告では、ESBL 産生腸内細菌目細菌によって引き起こされる尿路感染症のカルバペネム温存治療のオプションとしてのセフメタゾールとフロモキシセフの有用性に取り組んだ臨床研究の基礎研究に資する資料となったと考える。

b) 経口テビペネムは国内では小児のみの適応を

有しており、諸外国では成人への適応拡大に向けた臨床開発が進められている。海外のランダム化比較試験では、CCr50mL/minを超える患者には600mg、q8を投与しており、本研究結果は類似の傾向を示した。本結果は、本邦における臨床開発に向けた投与量決定に資する重要な知見であると考えられる。

ファロペネムは、いずれの場合においてもMIC₉₀のPTA90%以上を達成しなかった。既報ではファロペネムによるUTI治療において、治療終了後に一定数再発することが報告されている。ファロペネムPK/PDパラメータについて、ペネム系に対する指標はなく、カルバペネム系薬の指標を代用していること、尿中濃度は血中濃度と比較して高くなること等、今後検討してゆく必要があると考える。

3) 抗微生物薬の治療薬物モニタリング (TDM) に関連した公知申請に必要な資料の作成

a) ボリコナゾールの迅速血中濃度測定の実環境を整備できたことで、外来患者においてb), c)を考慮した運用をしてゆく予定である。

b) 初回の外来ボリコナゾール測定タイミングは、治療群ではVRCZ開始後3~5日目、予防群では5~8日目が最適であり、その後は、前者では臨床症状の悪化、治療における肝毒性および視覚障害の発現時に測定し、後者では肝毒性の発現、予防における長期処方(48日間以上)での至適タイミングを見出した。

c) 高齢者が大多数を占める施設では、ボリコナゾールシミュレーションソフトウェアの介入により維持用量が適切に減量でき、それにより濃度依存性の副作用、主に肝毒性が減少することが示唆された。

e) 共変量を用いないPBPKモデルはバンコマイシンのAUCを迅速かつ正確に予測するための貴重なツールであり、今後、他のTDM対象薬にも応用することが期待され、患者侵襲を最小限に抑える

ツールとして臨床応用の可能性が示唆された。

f) VCM の累積投与を考慮すると採血ポイントを 1 ポイントと最小限に抑えることで患者侵襲を低減できる可能性が示され、早期累積バンコマイシン AUC が AKI の発症リスクを低減できる可能性が考えられた。

E. 結論

1) 国内における適応外使用に関して抗微生物薬の実態を単施設調査した結果では、19.2%が該当していたことが明らかとなった。諸外国と用量に乖離のあるセフェピムでは、PTA $\geq$ 90%を達成するために 1 日 CCr 90 mL/min 以上の特にクリアランスが良好な場合では、2000 mg (q8h) すなわち 1 日用量 6g の必要性が明らかとなった。諸外国と用法・用量と国内添付文書に乖離を認めるセフェピムに関して公知申請に資する資料の構築ができた。今後、同様な解析で c) を検証するとともに、d) についても新たに JADER を用いたエビデンスの構築予定である。

2) AMR の 1 つとして ESBL 産生菌は問題となっており、カルバペネム系抗菌薬を温存するための既存抗菌薬において至適投与方法・投与量を推奨できる PK/PD 解析結果をまとめた。また入院せずに外来で経口治療ができることは医療費削減効果も期待できる。最新の理論に基づいた添付文書の改訂へ資する資料を作成するため、今後は他の分担研究成果も参考にプライオリティリストやレセプトデータと検証してゆくための有用な資料となった。

3) 外来患者においてポリコナゾール TDM を適切に実施するための臨床事象に基づくアルゴリズムを作成し、初回シミュレーションの重要性を打ち出すことができた。現在、HPLC-UV を用いて測定結果を迅速フィードバックできるようアルゴリズムに基づく介入も含め検証し、運用構築をさらに進めてゆく予定である。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

英語論文発表

1. Hamada Y, Kasai H, Suzuki-Ito M, Matsumura Y, Doi Y, Hayakawa K. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Dose Optimization of Cefmetazole and Flomoxef against Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales in Patients with Invasive Urinary Tract Infection Considering Renal Function. *Antibiotics* (Basel). 2022 ;11(4):456. doi: 10.3390/antibiotics11040456.
2. Kato H, Umemura T, Hagihara M, Shiota A, Asai N, Hamada Y, Mikamo H, Iwamoto T. Development of a therapeutic drug-monitoring algorithm for outpatients receiving voriconazole: A multicentre retrospective study. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Feb 6. doi: 10.1111/bcp.16004. Online ahead of print. PMID: 38320604
3. Efficacy and safety for simulation based first-dose design of voriconazole. In submitted.
4. Maruyama T, Kimura T, Ebihara F, Kasai H, Matsunaga N, Hamada Y. Comparison of the predictive accuracy of the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model and population pharmacokinetic (PPK) model of vancomycin in Japanese patients with MRSA infection. *J Infect Chemother*. 2023 Dec;29(12):1152-1159. doi:

10.1016/j.jiac.2023.08.017. Epub 2023

Sep 4. PMID: 37673298

5. Endo A, Hanawa K, Asakawa D, Ishibe T, Nakane Y, Matsumoto K, and Hamada Y. Potential risk factors for early acute kidney injury in patients treated with vancomycin. J Infect Chemother. 2024 Mar 13, doi: 10.1016/j.jiac.2024.03.010. PMID: 38490480

日本語論文発表

1. 深谷 寛, 木村 利美, 海老原 文哉, 菊池 賢, 松永 展明, 浜田 幸宏. 抗微生物薬の用法・用量における適応外使用に対する適正化支援の取り組み, 日本化学療法学会雑誌 71 (1), 99-105, 2023
2. 浜田 幸宏, 海老原 文哉, 深谷 寛. 【Generalist & Specialist を目指そう!薬剤師業務の強化メソッド】ジェネラリスト 適応外使用に係る医薬品取り扱いの留意点月間薬事, 64 (11), 2256-2259, 2022

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 セフメタゾールおよびフロモキシセフの ESBL 産生菌の PK/PD ブレイクポイント

用法・用量 (1時間点滴)		セフメタゾール PK/PDブレイクポイント (mg/L)			
mL/min		CCr 10	CCr30	CCr 50	CCr70
500 mg	q12	16	4	1	0.125
1000 mg		32	8	2	0.25
500 mg	q8	16	8	2	1
1000 mg		32	16	4	2
500 mg	q6	32	16	4	2
1000 mg		64	32	8	4
用法・用量 (1時間点滴)		フロモキシセフ PK/PDブレイクポイント (mg/L)			
mL/min		CCr 10	CCr30	CCr 50	CCr70
500 mg	q12	8	0.5	0.125	<0.0625
1000 mg		16	1	0.125	<0.0625
500 mg	q8	8	2	0.5	<0.0625
1000 mg		16	4	1	0.0625
500 mg	q6	8	4	1	0.25
1000 mg		16	8	2	0.25

図1 外来ポリコナゾールの TDM 実践アルゴリズム

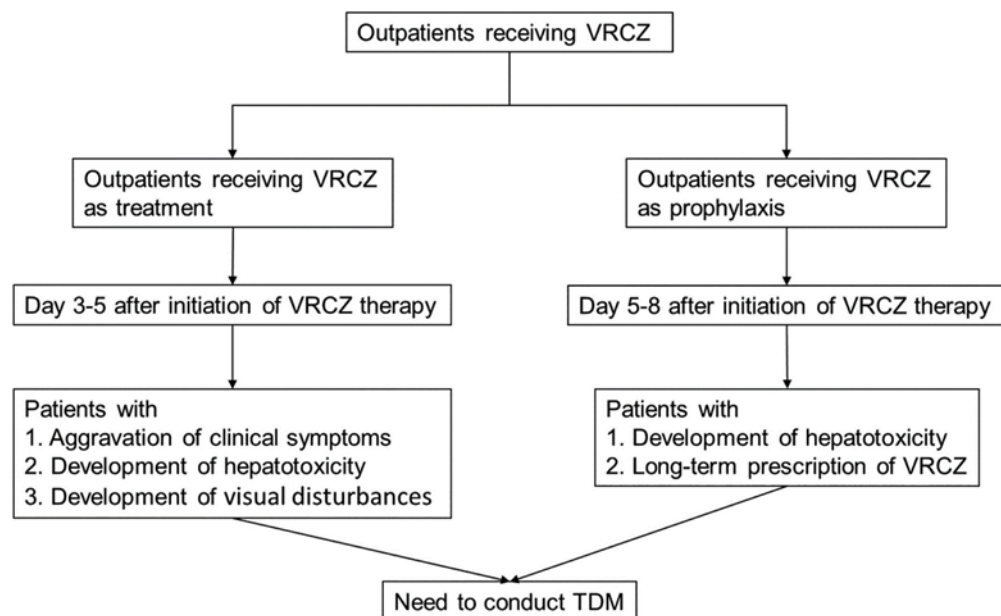
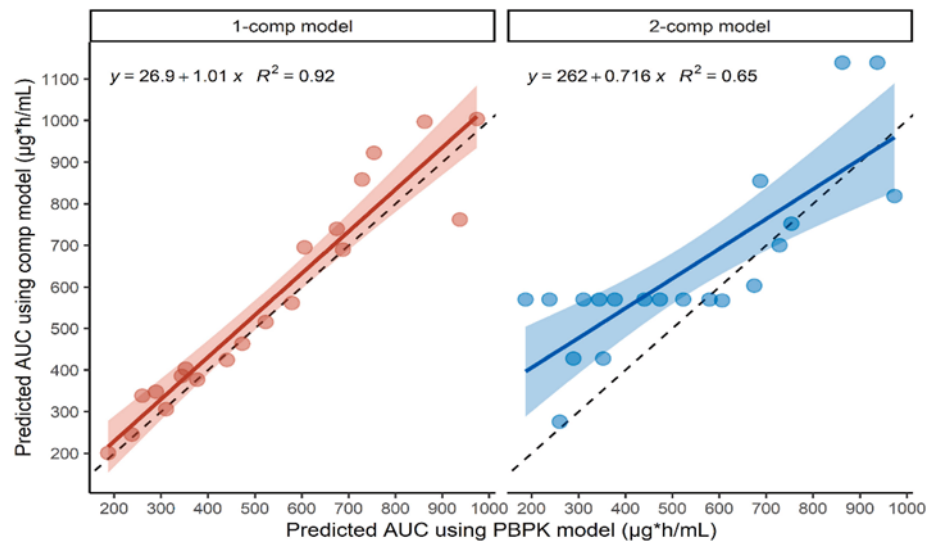


図2 PBPKモデルとPPKモデルのバンコマイシン血中濃度予測性



厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

薬剤耐性(AMR)対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究
(22HA1004)

分担研究報告書

レセプトデータ等の医療データベースを用いた抗微生物薬の有効性と副作用の評価

研究分担者	木原 朋未	筑波大学 医学医療系 社会健康医学	助教
研究協力者	井上 紀彦	国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部	主任研究員
研究協力者	橋本 悠生	国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部	研究員
研究協力者	堀口 裕正	国立病院機構本部 総合研究センター 情報システム統括部	部長
研究協力者	小泉 龍士	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	主任研究員
研究協力者	都築 慎也	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	薬剤疫学室長
研究協力者	松永 展明	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	臨床疫学室長

【研究要旨】

抗微生物薬の有効性や副作用を評価するために、医療ビッグデータを用いた分析手法について検討し、日本全体の悉皆性の高いデータであるレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)に加えて、検査結果等の電子カルテ情報が含まれる国立病院機構診療情報基盤のデータベースが有用であると判断したことをふまえ、国立病院機構診療情報基盤データベースの利活用申請を進め、データ抽出の詳細な定義を確定し、データ解析システムの整備を進めた。データの抽出が完了し、得られたデータの解析に着手した。抽出データの規模が巨大であることから、解析プログラムの実行に時間を要している。

A. 研究目的

本研究の目的は、レセプト情報・特定健診等
情報データベース(NDB)やその他のレセプト

データ等の医療ビッグデータを用いて、抗微生物薬の有効性と副作用を評価することである。
データベースの特性をふまえて傷病名等のコー

ドを元に疾病を定義し、疾病に対する各抗微生物薬の使用割合/種類を集計するとともに、診療内容や検査結果等のデータを用いて抗微生物薬の有効性や副作用を評価し、抗微生物薬適正使用の余地を検討する。本研究を通じて抗微生物薬使用の客観的データを可視化することにより、抗微生物薬の適正使用が推進されることが期待される。

B. 研究方法

抗微生物薬の有効性と副作用を評価するためには、臨床現場で蓄積されたリアルワールドデータを用いて、疾病に対する抗微生物薬使用割合/種類とその有効性や副作用を集計し分析することが有用である。解析に使用するデータベースを選定し、データ抽出の詳細な定義を確定して、データベースの利活用申請手続きが完了した。データ解析システムの整備を進め、得られたデータの解析に着手した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：NCGM-S-004611-00）。

C. 研究結果

当初から利用する方針であった NDB データに加えて、独立行政法人国立病院機構（NH0: National Hospital Organization）が保有するデータベースを用いることとした。国立病院機構は所属する 140 病院から診療データを収集・集積した二つのデータベースを構築している。一つは DPC・レセプトの診療報酬請求情報を集積したデータベースである診療情報データバンク（MIA: Medical Information Analysis Databank）、もう一つは電子カルテ情報を集積した国立病院機構診療情報集積基盤（NCDA: NH0 Clinical Data Archives）という、二つのデータベースを国立病院機構は運用しており、

本解析に必要な患者データをこれらから抽出した。データの抽出対象者を選定する条件としては、感染症の傷病名もしくは抗微生物薬の使用が認められる場合と定め、データ構造を確認したうえで、データ抽出の詳細な条件やデータの構造について定めた仕様書を更新した。国立病院機構は年間 800 万人を超える病院受診者があり、抽出するデータは非常に大規模となることが予想された。このため、まず 2022 年の 1 年間での入院・外来の受診に関して前述の患者条件を適用してデータ抽出を試みた。結果として入院患者約 28 万人、外来患者約 100 万人がデータベース上で特定された。

データ抽出と並行して、データ全体を把握するための集計表を作成し、抽出条件について検討した。今回用いた合計 97056 種類の感染症の傷病コードに関して、レセプト及び電子カルテのデータとして国立病院機構のデータベースに記録された回数の集計を行った。傷病名コードの記録として、レセプト側では延べ 268 万レコード、電子カルテ側では延べ 168 万レコードが確認された。集計表の解析から、傷病名の種類ごとにレセプトと電子カルテの間で傷病コードのレコード出現回数の比率は多岐にわたり、大きく異なることを確認した。抽出データの規模として、対象期間 1 年間だけでもテキストファイル数千万行～1 億行超と非常に巨大であることから解析プログラムの実行に多大な時間を要しており、今後、解析計画をより効率的に進められるよう内容のブラッシュアップを行い、抽出データの解析を進めていく。

NDB データの申請に関しては、抗菌薬適正使用に関する研究と一体となって利活用申請を進めデータが得られたため、プロトコル作成の準備を行った。

D. 考察

レセプトデータは、医療機関の膨大な情報が蓄積されたものであり、ある感染症に対して、どのような抗微生物薬が使用されたのか等を詳細に把握することが可能であるが、レセプトデータ特有の問題点として、検査結果の情報が含まれないことや、傷病名の正確性に限界があることが知られており、レセプトデータを補完する情報として、電子カルテデータが有用であると考え、国立病院機構診療情報基盤のデータベースから、感染症の解析に必要なデータを抽出した。感染症診療は患者数が多く、抗微生物薬は様々な場面で用いられることもあり、巨大な抽出データが得られた。データを効率よく、そして適切に解析するためには、抽出データのデータ構造や特徴について検討したうえで、適切な解析プログラムを構築する必要がある。今年度の解析としては、集計表を用いて抽出条件の検討を行うとともに、電子カルテデータと、電子レセプトデータで、傷病名のある患者数が異なることを確認した。傷病名によって異なる比率であったことから、電子カルテデータと電子レセプトデータを組み合わせて、傷病名毎に細かい定義を定めることで、より詳細な解析が可能になると考えられる。今後は抽出データを用いて、データ項目毎の詳細な内容を精査するとともに、電子カルテデータと電子レセプトデータがどのような例で異なっているのかを確認

し、注目する傷病名、抗微生物薬ごとに、適切な定義を設定し、解析を進める。さらに、日本全体の NDB データの解析結果と合わせて考察することで、日本全体での抗微生物薬の有効性と副作用について、より正確な実情を把握することを目指す。

E. 結論

レセプトデータ等の医療データベースは、抗微生物薬の有効性と副作用の評価に有用であると考えられることから、NDB データおよび国立病院機構のデータベース利活用申請を進めて、データを得られた。今後、さらなる解析のためのプログラム構築を進める。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	該当なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamada Y, Kasai H, Suzuki-Ito M, Matsumura Y, Doi Y, Hayakawa K.	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Dose Optimization of Cefmetazole and Flomoxef against Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales in Patients with Invasive Urinary Tract Infection Considering Renal Function	Antibiotics (Basel).	11(4)	456	2022
Kato H, Umemura T, Hagihara M, Shiota A, Asai N, Hamada Y, Miyakamo H, Iwamoto T.	Development of a therapeutic drug-monitoring algorithm for outpatients receiving voriconazole	Br J Clin Pharmacol.	90(5)	1222-1230	2024

Maruyama T, Kimura T, Ebihara F, Kasai H, Matsunaga N, <u>Hamada Y.</u>	Comparison of the predictive accuracy of the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model and population pharmacokinetic (PPK) model of vancomycin in Japanese patients with MRSA infection	J Infect Chemother	29(12)	1152-1159	2023
Endo A, Hanawa K, Asakawa D, Ishibe T, Nakane Y, Matsumoto K, <u>Hamada Y</u>	Potential risk factors for early acute kidney injury in patients treated with vancomycin	J Infect Chemother.	321X(24)		2024
深谷 寛, 木村 利美, 海老原文哉, 菊池 賢, <u>松永展明</u> , <u>浜田 幸宏</u>	抗微生物薬の用法・用量における適応外使用に対する適正化支援の取り組み	日本化学療法学会雑誌	71 (1)	99-105	2023
<u>浜田 幸宏</u> , 海老原文哉, 深谷 寛	【Generalist & Specialistを目指そう!薬剤師業務の強化メソッド】ジェネラリスト 適応外使用に係る医薬品取り扱いの留意点	月刊薬事	64 (11)	2256-2259	2022

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和6年4月12日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 國土 典宏

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名

薬剤耐性(AMR)対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究(22HA1004)

3. 研究者名

(所属部署・職名) AMR臨床リファレンスセンター・臨床疫学室長
(氏名・フリガナ) 松永展明・マツナガノブアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和 6 年 4 月 1 2 日				
厚生労働大臣 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿 (国立保健医療科学院長)				
所属研究機関長		機関名 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 職 名 理事長 氏 名 國土 典宏		
次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。				
1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業				
2. 研究課題名 薬剤耐性(AMR)対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと 新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立の ための研究(22HA1004)				
3. 研究者名 (所属部署・職名) 副院長(感染・危機管理担当)、国際感染症センター・センター長 (氏名・フリガナ) 大曲貴夫・オオマガリノリオ				
4. 倫理審査の状況				
	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。				
その他(特記事項)				
(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。				
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。				
5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について				
研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐			
6. 利益相反の管理				
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)			
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)			
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)			
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)			
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。				

厚生労働大臣 殿

機関名 高知大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 櫻井 克年

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 薬剤耐性(AMR)対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立の為の研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院薬剤部・教授
(氏名・フリガナ) 浜田 幸宏 ・ ハマダ ユキヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永田 恭介

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 薬剤耐性(AMR)対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学医療系・助教
(氏名・フリガナ) 木原 朋未 (キハラ トモミ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立国際医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。