

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)

分担研究報告書

PK/PD 解析評価に関する研究

研究分担者	浜田 幸宏	東京女子医科大学病院 薬剤部	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	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：

抗微生物薬に関わる適応外使用の実態調査と薬物動態学/薬力学（PK/PD）解析による至適投与量の探索について検討した。

方法：

- 1) 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。
- 2) 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セフトラゾールまたはフロモキシセフが挙げられる。これら薬剤に対し既報や添付文書情報等から解析ソフト Pheonix を用いてモデル&シミュレーションを行い、至適投与量および PK/PD ブレイクポイントを算出した。

結果：

- 1) 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 品目の 19.2%が該当していたことが明らかとなった。

2) 各薬剤について腎機能別 PK/PD ブレイクポイントを算出し、セフメタゾールでは、腎機能 (CCr) が 30 mL / min では 1 g q12、31~59 mL / min では 1 g q8、60 mL / min を超える患者では 1 g q6 と算出され、フロモキシセフ (CCr) が 10 mL / min では 1 回 1 g を 1 日 1 回、30~50 mL / min では 1 回 1 g を 1 日 2 または 3 回、60 mL / min を超える患者では 1 回 1 g を 1 日 4 回と最適投与方法が算出された。

結語：国内における適応外使用に関して、単施設調査ではあるものの、その実態が明らかになったことは臨床上貴重な情報である。また PK/PD 解析によって得られた結果は、現在、AMR で問題となっている ESBL 産生菌に対し、カルバペネム系抗菌薬を温存するための至適投与方法・投与量を推奨できる臨床にも直結する資料となった。

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、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要な薬剤を明らかにすると共に、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を明らかにする。

B. 研究方法

1) 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。

2) セフメタゾールとフロモキシセフの PK / PD ターゲットは time above MIC ($T > MIC$) が 70% で殺菌活性を示す。そのため Phoenix NLME バージョン 8.1 (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。公開されたデータを用いて MCS 研究データを実装し、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 $T > MIC: 70\%$ が probability of target attainment ($PTA \geq 90\%$) を達成するように算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、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)。

C. 研究結果

1) 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)。

2) PTA が 90%以上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下表に示す。

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		16	4	1	0.125
1000 mg	q12	32	8	2	0.25
500 mg		16	8	2	1
1000 mg	q8	32	16	4	2
500 mg		32	16	4	2
1000 mg	q6	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		8	0.5	0.125	<0.0625
1000 mg	q12	16	1	0.125	<0.0625
500 mg		8	2	0.5	<0.0625
1000 mg	q8	16	4	1	0.0625
500 mg	q6	8	4	1	0.25

1000 mg		16	8	2	0.25
------------	--	----	---	---	------

CCr: creatinine clearance (mL/min).

D. 考察

1) 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。

2) 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。

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。

2) 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。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。

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.

日本語論文

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