

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 AMR 臨床リファレンスセンター	センター長
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すると共に、薬剤
耐性状況、薬物動態学・薬力学理論、レセプトデータを用いた使用状況調査を元に抗微生物薬適正
使用に関する効果的な規制や介入を明らかにする。

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
を提示すべく研究をおこなった。

A. 研究目的

(1) 既存の抗微生物薬を有効活用するため、未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査し、AMR 対策の観点も含めた感染症治療に必須な薬剤を明らかにすると共に、薬剤耐性状況、薬物動態学・薬力学理論、レセプトデータを用いた使用状況調査を元に抗微生物薬適正使用に関する適正な使用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

(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) AMR 啓発を実施する上で、他分野の行動変容につながる方法を調査し、効果的な AMR 対策を検討する必要がある。そこで、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すると共に、掲載する抗微生物薬を検討する。また、海外で利用可能な用法でありながら、本邦の添付文書では認められないものについて、国内の添付文書、公知申請の状況、海外のガイドラインおよび文献調査を実施し、公知申請に資する資料を作成する。

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。

各国の規制当局は、アメリカ FDA、フランス ANSM（国立医薬品・保健製品安全庁）、イギリス MHRA

（医薬品・医療製品規制庁）、ドイツ BfArM（連邦医療機器庁）、EU EMA、カナダ カナダ政府（医薬品、健康関連製品 HP、オーストラリア TGA（薬品・医薬品行政局）を調査した。

（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）

(2) 薬剤耐性を生まない予防・診断・治療評価について、海外の報告書を検索し、解釈と方針をまとめる

（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）。

(3) 新型コロナウイルス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調査を行った。

C. 研究結果

(1) 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。

パイロットとして、ナフシリン、ニトロフラントイン、ST 合剤について調査した。

（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を続けていく。

ニトロフラントインについては、本邦では未承認、諸外国で承認されている薬剤であった。同様に効果と副作用について、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。

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。

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)。

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まとめた。

当初から利用する方針であった NDB データに加えて、電子カルテ情報が含まれる国立病院機構診療情報基盤 (NCDA: NHO Clinical Data Archives) のデータベースを使用することを決めた。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場合と定め、データ抽出の詳細な条件やデータの構造について検討し、仕様書を作成した。大規模なデータとなることから、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作成を依頼することとした。今後、得られた集計結果や抽出データを用いて解析を実施する。

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た。

(2) 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

カテゴリーごとの結果

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・マイクロバイーム・免疫調節剤・その他

(3) 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。

D. 考察

(1) 抗微生物薬の現状評価

1) 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、検討されるのである。

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。

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。

3) 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。

4) 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。

(2) 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

1) 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。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。

2) 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、傷病名や抗微生物薬のデータがコーディングに従って記録されているため、実際の臨床現場において、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、抗微生物薬の使用量や使用期間、入院期間等を詳細に把握することが可能である。死亡等の転帰も記録される場合があり、これらを活用することで、抗微生物薬の有効性や副作用を検討することが可能であると考えられる。さらにNDBは日本全体のデータであることから、病院から診療所まで様々な医療機関のデータが含まれ、悉皆性が高く、都道府県別の解析も行いうことが可能である。一方で、レセプトデータ特有の問題点としては、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

とが挙げられる。これはレセプトデータが医療費の請求を目的としているためであり、例えば抗微生物薬の副作用が発生した場合でも、医療費の請求に直接必要とならない情報は記録されない場合がある。また、検査を行ったことは把握可能であるが、検査の結果は記録されない。

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られる。電子カルテデータには、検査結果のデータ等が含まれ、微生物情報も含まれるため、傷病名や副作用をより精緻に把握することができる。電子カルテデータはデータの形式が病院間で統一されておらず、データベース化には多大な労力が必要となるが、国立病院機構診療情報基盤では、参加病院の電子カルテデータの標準化を行い、電子レセプトデータ等とあわせてデータベース化している。今年度はこの利活用申請を行い、データ抽出と集計表作成を進めており、得られたデータを活用することで、抗微生物薬の有効性と副作用をより正確に把握することができるだろう。さらに、電子カルテデータを活用した場合と、電子レセプト単独の場合との比較を行い、それぞれのデータで把握できる情報やその違いについて明らかにし、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。

(3) 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

1) 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) 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。

3) 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。

4) 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。

5) 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。具体的な手法を検討し、NDB データおよび国立病院機構診療情報集積基盤データベースの利活用申請を行った。

(2) 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

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

(3) 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。

F. 健康機器情報

G. 研究発表

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