

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)

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
研究協力者	遠藤 美緒	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
研究協力者	橋本 裕子	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
研究協力者	米川 愛	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た
- 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。

添付文書を見直すべき抗菌薬リストを作成とともに海外で利用されている抗菌薬2件を公知申請した。多剤耐性菌の臨床情報と菌株情報を収集するレジストリを構築した。

A. 研究目的

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いる。

(1) 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。

(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する。また、多剤耐性菌の臨床情報と菌株情報を収集することで、本邦における多剤耐性菌における疾病負荷および新規抗菌薬の効果を確認し、抗菌薬開発および開発後の支援に役立てる

(3) 診療所での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。

B. 研究方法

(1) 薬剤師を中心にしたワーキンググループを作成し、AMR 対策の観点も含めた感染症治療に必須な薬剤を抽出し、修正デルファイ法を用いて検討する。加えて、海外で使用されているが、本邦で未承認の抗菌薬について、公知申請を行う。

(2) 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、多剤耐性菌の臨床情報と菌株情報を収集する基盤を構築する。

(3) 診療所での抗菌薬適正使用システムのデータをを用いて、抗菌薬適正使用の状況を調査する。

(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）。

C. 研究結果

(1) 施設や経験等背景の異なる薬剤師 7 名で適正使用の手引き、AWaRe guide book や臨床経験

上の課題等を検討し、臨床上 PKPD の観点で検討が必要な抗菌薬 182 項目の優先課題が抽出され、主な対象薬は セファロスポリン系 (35 件)、マクロライド系 (27 件)、ペニシリン系 (23 件)、β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン (23 件) であった (表 1)。

優先順位の高い課題として セファゾリン (最大用量不足)、タゾバクタム/ピペラシリン (高用量投与制限)、アンピシリン、セフメタゾール、セフェピム (海外推奨用量との乖離)、ST 合剤 (最大用量不足) などが挙げられた (表 2)。これらは、初期治療や難治例において適切な投与が求められる薬剤である。

また、ニトロフラントインおよびエルタペネムは、本邦では未承認、諸外国で承認されている薬剤であり、効果と副作用について海外の添付文書および文献レビューを行い、日本感染症学会及び日本化学療法学会の意見を含めて公知申請書類を作成し申請した (図 1)。

(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) 診療所での抗菌薬適正使用システムのデータを用いて、アモキシシリン不足による小児科診療所での内服抗菌薬の広域化について検討を行った。アモキシシリンの抗菌薬供給不足により Access 抗菌薬は減少し、Watch 抗菌薬（第3世代セフェム）は増加した。

D. 考察

- (1) 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。今回の検討にて、多くの抗菌薬が、PKPD の観点から見直しが必要であった。現場では添付文書と異なる投与が経験的に行われることが多いが、専門外の医療従事者は添付文書を基準とするため、適正投与がなされていない可能性も示唆された。
本邦では未承認、諸外国で承認されている薬剤の中でも、ESBL 産生菌にも効果があり、本邦では耐性化が進んでいないニトロフラントイン、抗緑膿菌作用がなく1日1回投与が可能であるカルバペネム系抗菌薬であるエルタペネムは、本邦でも導入する価値のある抗菌薬として選定し、申請を行った。
- (2) 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。

- (3) ACCESS 薬のアモキシシリンが減少した際に、セファレキシンやクリンダマイシンなどで代替する方法もあるが、肺炎球菌カバーの狭域抗菌薬での代替はしばしば難しいことがある。対応策として、上気道炎など、抗菌薬が不要な疾患に対しての処方を減らすこと、有事に対応できる備蓄、感染症流行の予測を行い、安定的な生産や供給に努める必要性が示唆された。

E. 結論

- 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。今後、作成したリストを基に PK/PDシミュレーションを実施し、科学的根拠に基づいた適正な投与設計の確立が求められる。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。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。
- 2) 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おり、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ことから、今後産官学協力した抗菌薬開発体制の構築が求められる。
- 3) 抗菌薬供給不足は、抗菌薬適正使用に及ぼす影響が大きいため、国内生産拠点の創出も含めた対応が求められる。

F. 健康機器情報 なし

G. 研究発表

1) Otsubo Y, Matsunaga N, Tsukada A, Kaneko T, Isobe Y, Horikoshi Y. Chronic amoxicillin shortage led to alternative broad-spectrum antimicrobial use in pediatric clinics. J Infect Chemother. Feb;31(2) 2025

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. 総合上位 10 課題

順位	汎用性 (1-12段階)	実現可能性 (1-12段階)	緊急性 (1-12段階)	合計	対象	一般名	剤形	課題
								/主な意見
1	77	76	72	225	成人	セファゾリン	注射	添付文書用量では用量不足な場合がある (MSSA菌血症、感染性心内膜炎、椎体炎・骨髄炎の治療/体格の大きい患者における両術前予防抗菌薬) 最大用量5gのため、2g q8Hでは投与しづらい 公知申請は通っているが、国内の承認用量が治療推奨量に達しておらず、 早急な対応が必要、諸外国と比べて用量が少なく、効果に懸念があるため、PK/PDの観点での検討が重要。
2	76	73	74	223	成人	ピペラシリン /タゾバクタム	注射	肺炎と発熱性好中球減少症の場合のみしか、4.5g q6H投与が認められていない 初期治療として選択されることが多く、使用場面も多いため緊急性が高い。 国内の承認用量は諸外国より少なく、効果に懸念があるため、添付文書とのギャップを埋めつつ有効性の検討が必要。 海外では添付文書上限以上の2g q4H投与が可能(腸球菌)
3	75	73	73	221	成人	アンピシリン	注射	汎用性が高く、難治性感染症への投与ニーズも高いため早急な対応が必要。 国内の承認用量は諸外国より少なく、効果に懸念があるため、PK/PDの観点で適切な用量の検討が重要。
4	75	67	73	215	成人	アンピシリン	注射	腎機能低下者の場合の用量調整の具体的な記載がない 「高度腎機能障害の場合、投与間隔をあけて使用すること、血中濃度が持続することがある。」 PKPD的にどこまでの減量が可能か判断つかない 汎用性が高く臨床上の必要性も高いため、早急な対応が求められる。 適切な用量調整を可能にするための記載が望ましく、PK/PDの観点からの検討が重要。
5	72	70	71	213	成人	セフェビム	注射	海外では添付文書上限以上の2g q8H投与が可能 初期治療として選択されることが多く、難治性感染症への投与ニーズが高いため、 日本人におけるシミュレーションが必要、国内の承認用量は諸外国より少なく、効果に懸念があるため、PK/PDの観点からの検討が重要。
6	68	73	71	212	成人	ST合剤	内服	最大用量4錠/日のため、4錠×1日2回では添付文書上限を超えてしまう。(ESBL) 汎用性が高く、耐性菌感染症の治療薬として重要であり、早急な対応が求められる。 軽症～中等症が多いものの、国内で頻繁に見られる耐性菌感染症に対し、適切な用法・用量の是正が必要。内服薬の選択肢が少なく、 諸外国との投与量のギャップへの対応が急務。
6	71	70	71	212	成人	セフェビム	注射	添付文書用量では用量不足な場合がある (細菌性髄膜炎、発熱性好中球減少症) 汎用性が高く、耐性菌感染症の治療薬として重要であり、早急な対応が求められる。 国内の承認用量は諸外国より少なく、効果に懸念があるため、適切な用法・用量の是正が必要。特に内服薬の選択肢が少ないため、 投与量のギャップへの対応が急務。
6	70	71	71	212	成人	セフメタゾール	注射	手引き推奨量は上限以内なので、保険診療上は問題ないが、そもそも添付文書常用量自体の増量が必要な可能性 汎用性が高く、頻用される薬剤であるため、日本人におけるシミュレーションが必要。 国内の承認用量は諸外国より少なく、効果に懸念があるため、PK/PDの観点から適切な用量設定の検討が重要。
7	65	73	73	211	成人	アンピシリン	注射	髄膜炎での使用において添付文書の記載が曖昧な表現 汎用性が高く、難治性感染症への投与ニーズも高いため、早急な対応が求められる。 国内の承認用量は諸外国より少なく、効果に懸念があるため、PK/PDの観点から適切な用量の検討が重要。 必要十分な状況では広域スペクトルの抗菌薬ではなく、アンピシリンで対応可能な選択肢も考慮すべき。
8	67	71	73	211	成人	アンピシリン	注射	成人における細菌由来の市中敗血症の経験的抗菌薬治療におけるAWaReとの乖離 最も可能性の高い感染源：髄膜炎第二選択薬（第一選択薬が利用できない場合のみ）アンピシリン（IV）：2 gを4時間ごとに投与 臨床上の必要性が高く、特に難治性感染症への投与ニーズが大きい。 国内の承認用量は諸外国より少なく、効果に懸念があるため、PK/PDの観点から適切な用量の検討が重要。 必要十分な状況では広域抗菌薬ではなく、アンピシリンで対応可能な選択肢も考慮すべき。

表 2. 緊急性、実現可能性、汎用性 上位 10 課題

緊急性						課題
順位	緊急性 (1-12段階)	対象	一般名	剤形		
1	74	成人	ピペラシリン /タゾバクタム	注射	肺炎と発熱性好中球減少症の場合のみしか、4.5g q6H投与が認められていない	海外では添付文書上限以上の2g q4H投与が可能(腸球菌) 髄膜炎での使用において添付文書の記載が曖昧な表現 成人における細菌由来の市中敗血症の経験的抗菌薬治療におけるAWaReとの乖離 最も可能性の高い感染源：髄膜炎第二選択薬（第一選択薬が利用できない場合のみ）アンピシリン（IV）：2 gを4時間ごとに投与 腎機能低下者の場合の用量調整の具体的な記載がない「高度腎機能障害の場合、投与間隔をあけて使用すること、血中濃度が持続することがある。」 PKPD的にどこまでの減量が可能か判断つかない
2	73	成人	アンピシリン	注射		
2	73	成人	アンピシリン	注射		
2	73	成人	アンピシリン	注射		
2	73	成人	アンピシリン	注射		
3	72	成人	セファゾリン	注射	添付文書用量では用量不足な場合がある（MSSA菌血症、感染性心内膜炎、椎体炎・骨髄炎の治療/体格の大きい患者における両術前予防抗菌薬） 最大用量5gのため、2g q8Hでは投与しづらい	
4	71	成人	ST合剤	内服	最大用量4錠/日のため、4錠×1日2回では添付文書上限を超えてしまう。（ESBL）	
4	71	成人	セフメタゾール	注射	手引き推奨量は上限以内であり、0保険診療上は問題ないが添付文書常用量自体の増量が必要な可能性	
4	71	成人	セフェビム	注射	海外では添付文書上限以上の2g q8H投与が可能	添付文書用量では用量不足な場合がある（細菌性髄膜炎、発熱性好中球減少症）
4	71	成人	セフェビム	注射		
実現可能性						
順位	実現可能性 性 (1-12段階)	対象	一般名	剤形		課題
1	76	成人	セファゾリン	注射	添付文書用量では用量不足な場合がある（MSSA菌血症、感染性心内膜炎、椎体炎・骨髄炎の治療/体格の大きい患者における両術前予防抗菌薬） 最大用量5gのため、2g q8Hでは投与しづらい	海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与が可能（カル/ペネム耐性緑膿菌） 肺炎と発熱性好中球減少症の場合のみしか、4.5g q6H投与が認められていない 海外では添付文書上限以上の2g q4H投与が可能(腸球菌) 海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（ESBL） 海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（S. maltophilia） 最大用量4錠/日のため、4錠×1日2回では添付文書上限を超えてしまう。（ESBL） 海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（AmpC） 海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（ESBL） 海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（AmpC）
2	75	成人	レボフロキサシン	内服	海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与が可能（カル/ペネム耐性緑膿菌）	
3	73	成人	ピペラシリン /タゾバクタム	注射	肺炎と発熱性好中球減少症の場合のみしか、4.5g q6H投与が認められていない	
3	73	成人	アンピシリン	注射	海外では添付文書上限以上の2g q4H投与が可能(腸球菌)	
3	73	成人	レボフロキサシン	注射	海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（ESBL）	
3	73	成人	レボフロキサシン	内服	海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（S. maltophilia）	
3	73	成人	ST合剤	内服	最大用量4錠/日のため、4錠×1日2回では添付文書上限を超えてしまう。（ESBL）	
3	73	成人	レボフロキサシン	注射	海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（AmpC）	
3	73	成人	レボフロキサシン	内服	海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（ESBL）	海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（AmpC）
3	73	成人	レボフロキサシン	内服		
汎用性						
順位	汎用性 (1-12段階)	対象	一般名	剤形		課題
1	77	成人	セファゾリン	注射	添付文書用量では用量不足な場合がある（MSSA菌血症、感染性心内膜炎、椎体炎・骨髄炎の治療/体格の大きい患者における両術前予防抗菌薬） 最大用量5gのため、2g q8Hでは投与しづらい	両術前の予防投与の適応がない 適応がないため1回量や間隔回数の記載がない 肺炎と発熱性好中球減少症の場合のみしか、4.5g q6H投与が認められていない 海外では添付文書上限以上の2g q4H投与が可能(腸球菌) 腎機能低下者の場合の用量調整の具体的な記載がない「高度腎機能障害の場合、投与間隔をあけて使用すること、血中濃度が持続することがある」 PKPD的にどこまでの減量が可能か判断つかない
1	77	成人	セファゾリン	注射	両術前の予防投与の適応がない 適応がないため1回量や間隔回数の記載がない	
2	76	成人	ピペラシリン /タゾバクタム	注射	肺炎と発熱性好中球減少症の場合のみしか、4.5g q6H投与が認められていない	
3	75	成人	アンピシリン	注射	海外では添付文書上限以上の2g q4H投与が可能(腸球菌)	
3	75	成人	アンピシリン	注射	腎機能低下者の場合の用量調整の具体的な記載がない「高度腎機能障害の場合、投与間隔をあけて使用すること、血中濃度が持続することがある」 PKPD的にどこまでの減量が可能か判断つかない	
4	72	成人	セフェビム	注射	海外では添付文書上限以上の2g q8H投与が可能	
5	71	成人	セフェビム	注射	添付文書用量では用量不足な場合がある（細菌性髄膜炎、発熱性好中球減少症）	
5	71	成人	アモキシシリン /クラファン酸	内服	細菌性肺炎・糖尿病性骨髄炎・動物咬傷の予防時に用量不足となる	
6	70	成人	セフメタゾール	注射	手引き推奨量は上限以内なので、保険診療上は問題ないが、そもそも添付文書常用量自体の増量が必要な可能性	海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（ESBL）
6	70	成人	レボフロキサシン	注射	海外では添付文書上限以上の750mg q24H投与可能（ESBL）	

図1 ニトロフラントインおよびエルタペネムの申請書

(別添様式 1-1) ⁴¹

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) ⁴²

1. 要望内容に関連する事項 ⁴³

要望者 (該当するものにチェックする。)	☐ 学会 (学会名; 日本感染症学会、日本化学療法学会) ⁴⁴ ☐ 患者団体 (患者団体名;) ⁴⁴ ☐ 個人 (氏名;) ⁴⁴	
要望する医薬品 ⁴⁵	成分名 ⁴⁶ (一般名) ⁴⁷	JAN: ニトロフラントイン ⁴⁸
	販売名 ⁴⁹	① Macrobid ⁵⁰
	会社名 ⁵¹	① Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc. ⁵²
	国内関連学会 ⁵³	⁵⁴ (選定理由) ⁵⁵
	未承認薬・適応外薬の分類 ⁵⁶ (必ずいずれかをチェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬 ⁵⁷
要望内容 ⁵⁸	効能・効果 ⁵⁹ (要望する効能・効果について記載する。)	ニトロフラントインに感受性がある、もしくは感受性が強く見られる原因菌によって引き起こされる急性単純性膀胱炎の治療に適用される。 ⁶⁰ 用法・用量 ⁶¹ (要望する用法・用量について記載する。)
	備 考 ⁶²	以下の有害事象の報告があるので注意する ⁶³ 1. 急性、重症性、重症の肝反応が観察されている。これらの反応が重症化した場合は、ニトロフラントインの投与を中止し、適切な処置を行う ⁶⁴ 2. 肝炎、胆汁性肝障害、重症急性肝障害、肝臓花柳の肝反応がまれに起こり、死亡例も報告されている。重症急性肝障害の発症は急性性である場合があり、肝臓を不十分な化学的検査の反応がないか、定期的に患者をモニタリングする必要がある。肝炎が重症化した場合には、直ちに治療し、適切な処置を行う。 ⁶⁵

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) ⁴²

1. 要望内容に関連する事項 ⁴³

要望者 (該当するものにチェックする。)	☐ 学会 (学会名; 日本感染症学会、日本化学療法学会) ⁴⁴ ☐ 患者団体 (患者団体名;) ⁴⁴ ☐ 個人 (氏名;) ⁴⁴	
要望する医薬品 ⁴⁵	成分名 ⁴⁶ (一般名) ⁴⁷	エルタペネムナトリウム ⁴⁸
	販売名 ⁴⁹	INVANZ (参考とした 6 か国共通) ⁵⁰
	会社名 ⁵¹	Merck & Co., Inc. (先発品の製造販売会社) ⁵²
	国内関連学会 ⁵³	⁵⁴ (選定理由) ⁵⁵
	未承認薬・適応外薬の分類 ⁵⁶ (必ずいずれかをチェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬 ⁵⁷
要望内容 ⁵⁸	効能・効果 ⁵⁹ (要望する効能・効果について記載する。)	1. 効能・効果 [1] ⁶⁰ 1.1 複雑性腹腔内感染症 ⁶¹ エルタペネム (一般名: エルタペネムナトリウム、商品名: INVANZ) は、 <i>Escherichia coli</i> 、 <i>Clostridium clostridioforme</i> 、 <i>Eubacterium lentum</i> 、 <i>Peptostreptococcus species</i> 、 <i>Bacteroides fragilis</i> 、 <i>Bacteroides distasonis</i> 、 <i>Bacteroides ovatus</i> 、 <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 、または <i>Bacteroides uniformis</i> に起因する複雑性腹腔内感染症の成人患者および小児患者 (生後 3 ヶ月)
	備 考 ⁶²	