

**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）
令和 6 年度（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 祐助	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	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：

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) 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・時期を検証する。
- 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 PK/PD 解析を実施する。

- 3) TDM に関連する外来における抗真菌薬ボ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) ボ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) ボリコナゾールの外来 TDM のアルゴリズムを作成、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。g) 同種造血幹細胞移植患者のサイトメガロウイルス (CMV) 予防薬として開発された新規抗ウイルス薬であるレテルモビルに関し、PBPK モデルを用いたタクロリムスとの薬物間相互作用を明らかにすることで、サイトメガロ耐性発現のリスクを軽減する。

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を実施と、d) JADER を用いた ST 合剤の有害事象の発現リスクが明らかとなった。
- 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に配慮した、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 PK/PD 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) 外来ボリコナゾール 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。d) 諸外国と国内のアゾール系抗真菌薬の TDM の実施状況を明らかにした。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、e) 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 f) 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。g) 日本人腎移植後集団でレテルモビルと同時投与した場合、レテルモビルへの影響は殆どなく、徐放性タクロリムス曝露が大幅に増加し、その影響は CYP3A5 遺伝子型によって異なることが示された。

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ボ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できた。特に令和 8 年度診療報酬改訂に向けたボリコナゾールの TDM に係わる特定薬剤治療管理料の算定対象に外来患者を含む制度改定の要望提案書を提出することができた。

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要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) 理論を基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月までに単施設の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 NLM E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)についてはステノトロホモナス・マルトフィリアに対するレボフロキサシンの高用量の必要性、d) ST合剤の有害事象発現リスクを検証した。

2) ESB� 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 $fAUC_{0-24}/MIC \cdot 1/\tau \geq 34.58$ 、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。 MIC_{90} 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: NC GM-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。d) はデータ抽出し諸外国と国内のアゾール系抗真菌薬のTDMの実施状況を明確にした。

e) 2008年11月から2018年12月に単施設レトロスペクティブ研究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た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時間持続投与をすることでPTA90%を達成することが判明した。
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

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 $\leq$ Ccr<50mL/minで300mg (q8h)、Ccr<30mL/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。

c) レボフロキサシンの高用量(海外用量)について、ステノトロホモナス・マルトフィリアに対して将来的にモデル検証することとなった。

d) ST合剤の有害事象発現リスクを検証し、投与日数と累積投与量が高カリウム血症や血液毒性のリスク因子であることが判明した。

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し、英文誌へ投稿中である。

(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 $\pm$ 23.4日 vs 39.7 $\pm$ 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、ポリコナゾールソフト

ウェア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%, $p<0.01$)、同様にソフトウェア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、ソフトウェア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AUC_{0-48h}< 910.2mg/L・hrで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PTA 90%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) 初回の外来ボリコナゾール測定は、治療群ではVR CZ開始後3～5日目、予防群では5～8日目、さらに外来における長期予防投与では、TDMを実施するのに適切なタイミングである可能性が示唆された。

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PBP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) 採血ポイントを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%の薬剤が適応外使用が必要である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、新たにJADERを

用いた有害事象発現リスク因子を検証し、投与日数と累積投与量に依存することが明らかとなった。

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) 外来患者においてボリコナゾール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。令和8年度診療報酬改訂に向けたボリコナゾールのTDMに係わる特定薬剤治療管理料の算定対象に外来患者を含む制度改定の提案書の提出ができた。

F. 研究発表：

1. 論文発表：

英語論文発表

- 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 Enterobacteriales 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, Mikamo H, Iwamoto T. Development of a therapeutic drug-monitoring algorithm for outpatients receiving voriconazole: A multicentre retrospective study. *Br J Clin Pharmacol*. 90, 1222-30, 2024
- Umemura T, Kakizaki H, Mutoh Y, Mizuno T, Ito Y, Hioki T, Kato H, Hagihara M, Yamada T, Ikeda Y, Mikamo H, Ichihara T, Hamada Y. Efficacy and safety for simulation based first-dose design of voriconazole. In submitted. *J Infect Chemother*. 31, 102453, 2025
- Maruyama T, Kimura T, Ebihara F, Kasai H, Matsunaga N, Hamada Y. Comparison of the predictive accuracy of the physiologically based pharmacokinetic (PBP) 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, and Hamada Y. Potential risk factors for early acute kidney injury in patients treated with vancomycin. *J Infect Chemother*. 30, 989-94, 2024
- Yagi Y, Yamagishi Y, Hamada Y. Optimized Antifungal Therapy for Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Med Myco J*. 65, 59-65, 2024
- Hamada Y, Yagi Y. Therapeutic drug monitoring of azole antifungal agents. *J Infect Chemother*. 31:102535, 2025
- Maruyama T, Kasai H, Fukaya Y, Shiokawa M,

Kimura T, Hamada Y. Drug-drug interactions between letermovir and tacrolimus in Japanese renal transplant recipients simulated using a physiologically based pharmacokinetic model. *Front Microbiol.* 15, 1480874, 2024

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

2. 学会発表:

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

国際学会発表

1. Yagi Y, Jobu K, Ishida T, Yagi M, Yanagisawa N, Arakawa Y, Yamagishi Y, Matsunaga N, Hamada Y. HPLC-UV method to rapid therapeutic drug monitoring of voriconazole in outpatients. *IDweek2024*(2024. 9), Poster
2. Hamada Y, Kasai H, Yagi Y, Matsunaga N. PK/PD analysis and dose optimization of Tebipenem and Faropenem against ESBL-producing Enterobacterales in patients with UTI considering renal function. *IDweek2024*(2024. 9), Poster
3. Yagi Y, Yagi M, Yanagisawa N, Ishida T, Jobu K, Arakawa Y, Yamagishi Y, Matsunaga N, Hamada Y. Evaluation of HPLC-UV method to rapid therapeutic drug monitoring and medical care support of voriconazole in outpatients. *APSM 2024*, (2024. 11), Poster
4. Sagawa T, Ishida T, Jobu K, Morisawa S, Akagaki K, Yanagisawa N, Yagi M, Yagi Y, Hamada Y. Evaluation of adverse events related to sulfamethoxazole/ trimethoprim(ST) using the JADER database. *APSM 2024*, (2024. 11), Poster
5. Hamada Y. Therapeutic drug monitoring ofazole antifungal agents. *APSM 2024*, (2024. 11), Oral
6. Hamada Y, Ebihara F, Maruyama T, Kasai H, Matsunaga N. Optimisation of cefepime dosing regimen for *Pseudomonas aeruginosa* infection in Japanese patients using monte carlo simulation with pharmacokinetics/pharmacodynamic analysis for efficacy and safety. *ESC MID2025*(2025. 4), Poster

国内学会発表

1. 浜田幸宏, 常風興平, 石田智晃, 加藤秀雄, 梅村拓巳, 八木祐助. 外来迅速ポリコナゾール血中濃度測定運用に関する取り組み. *TDM研究*41巻 Page180(2024. 07)
2. 柳澤成佳, 八木祐助, 岡崎萌水, 荒川悠, 山岸由佳, 石田智晃, 常風興平, 浜田幸宏. ポリコナゾール(VRCZ)迅速血中濃度測定を実現するための院内体制の構築. 日本感染症学会総会・学術講演会・日本化学療法学会学術集会合同学会プログラム・抄録集98回・72回 Page317(2024. 5)
3. 海老原文哉, 笠井英史, 松永展明, 浜田幸宏. 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ(ESBL)産生菌による尿路感染症患者に対するデビペネムおよびファロペネムのPK/PD解析. *日本化学療法学会雑誌* 72 巻 2 号 Page204-205(2024. 03)
4. 福原夕紀, 福田夏稀, 丸山拓実, 海老原文哉, 松永展明, 笠井英史, 浜田幸宏. ファーマコメトリクスを用いた基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌を対象とした尿路感染症患者に対するデビペネムの解析. *日本化学療法学会雑誌* 72 巻 1 号 Page112(2024. 01)
5. 福田夏稀, 丸山拓実, 海老原文哉, 松永展明, 笠井英史, 浜田幸宏. ファーマコメトリクスを用いた基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌を対象とした尿路感染症患者に対するファロペネムの解析. *日本化学療法学会雑誌* 72 巻 1 号 Page112(2024. 01)
6. 浜田幸宏. 抗菌化学療法における次世代のTDM戦略 カルバペネム温存療法を目的としたセフメタゾールおよびフロモキシセフのPK/PD解析. *TDM研究* 40 巻 2 号 Page91(2023. 06)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む):

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: 令和8年度診療報酬改訂に向けたポリコナゾールのTDMに係わる特定薬剤治療管理料の算定対象に外来患者を含む制度改定の提案書を提出

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

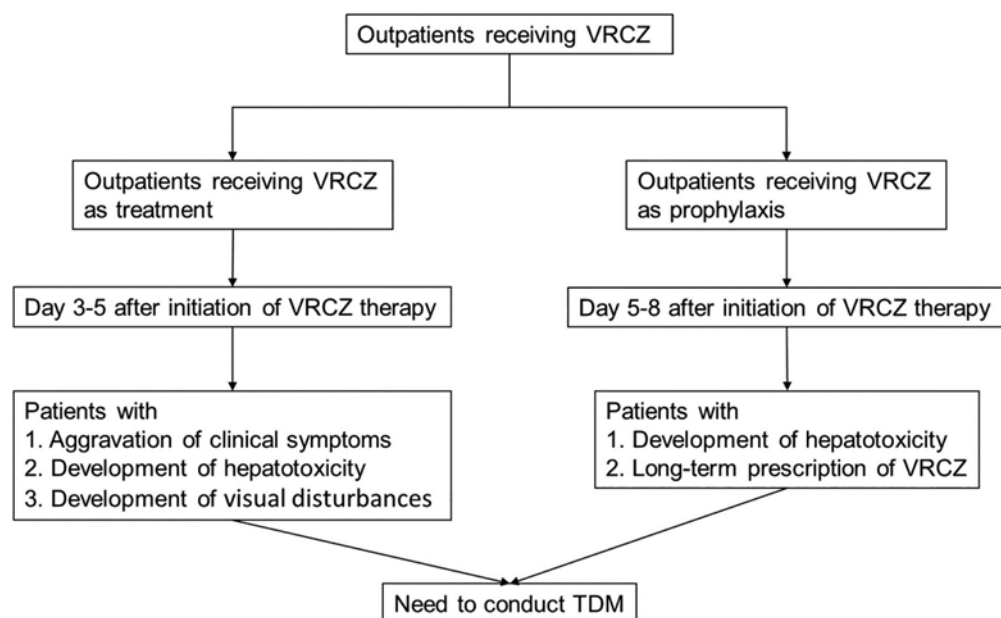
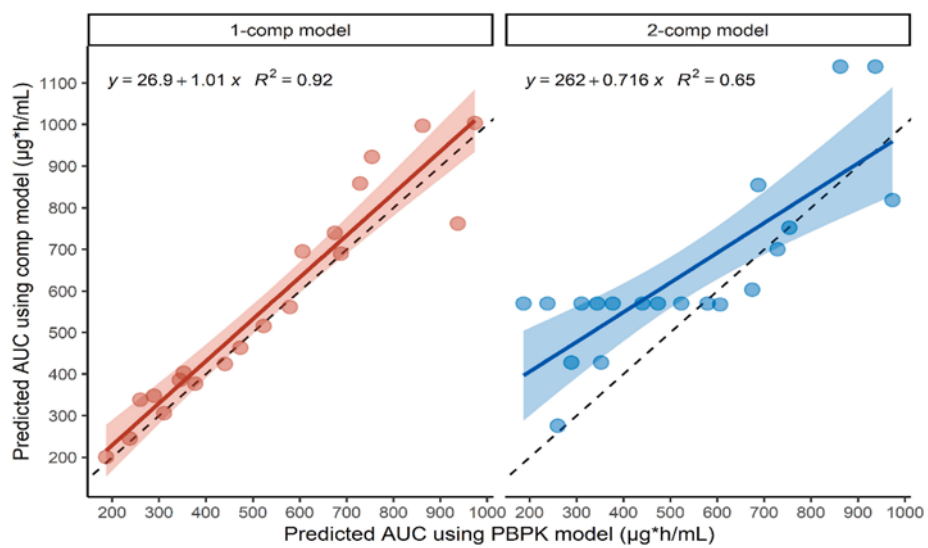


図2 PBPKモデルとPPKモデルのバンコマイシン血中濃度予測性



作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「（倫理面への配慮）」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）に関わる状況、実験動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。
なお、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成31年厚生労働省告示第48号）、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（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
・全体の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
 - (1) 日本産業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。