

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	浜田 幸宏	高知大学医学部附属病院薬剤部	教授・薬剤部長
研究分担者	木原 朋未	筑波大学 医学医療系 社会健康医学 /国立感染症研究所 研究企画調整センター	客員研究員 /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。

抗微生物薬の有効性や副作用を評価するために、DPC・レセプトの診療報酬請求情報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、利活用申請を進めた。2017年から2022年の個票データの抽出が完了し、解析プログラムの構築が概ね完了した。ST合剤に着目し、副作用の頻度に関する解析を実施した。

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。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できた。特に令和 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

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。

・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

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。

・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

本研究の目的は、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

(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）。

・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

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世代セファロスポリン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) 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 $fAUC_{0-24}/MIC \cdot 1/\tau \geq 34.58$ 、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：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。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。

・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

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。独立行政法人国立病院機構（NH0: National Hospital Organization）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おり、一つはDPC・レセプトの診療報酬請求情報を集積した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: NH0 Clinical Data Archives）である。本研究では、解析に必要な患者データをこれら二つのデータベースから抽出することとした。データの対象期間は2017年から2022年とし、データの抽出対象者を選定する条件としては、対象期間に一度でも感染症に関連しうると考えられる傷病名もしくは抗微生物薬等の使用が認められる場合と定めた。

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、まずは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実施した。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。

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。集計表においては、2つのデータベースで得られるデータの比較を行った。

詳細な抽出条件を確定し、対象期間の全期間のデータの抽出を行った。NCDAの電子カルテデータのクリーニングを行うとともに、MIAとNCDAのデータ構造の違いを踏まえて、両者のデータを統合する解析プログラムを構築した。

抗菌薬の予後及び副作用の検討において、ST合剤に着目し、対象期間に一度でもST合剤が処方された患者において、全期間の検査結果（培養結果を除く）を抽出し、処方日と検査日がどの程度離れているかで条件分けをしたうえで、処方がされる前と処方がされた後でのデータの比較を実施し、検査結果の変化が発生する頻度について解析を行った。

（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-004611-03）。

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
イオーム・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。

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

- 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PBP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AUC₀₋₄₈ < 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）。

- ・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

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を抽出条件として、まずは2022年の1年間での入院・外来の受診に関してデータ抽出を行い、電子カルテデータと電子レセプトデータで異なるコードが使用されている変数の内容や、入力されているデータの概要等を確認した。

並行して、データ全体を把握するための集計表を2017年から2022年のデータを用いて作成した。合計約7000種類の感染症に関連すると考えられる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結果、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198万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。

個票データの抽出対象者を選定する条件として、64病院において、対象期間と定めた2017年から2022年に一度でも感染症に関連しうると考えられる傷病コード（約7000種類）もしくは抗微生物薬等（約2000種類）の使用が認められる場合と定めた結果、抽出対象者は2,373,901人であった。抽出対象者において、2017年から2022年の全期間のデータを抽出した。データの規模が巨大であり、当初の想定よりもデータ抽出に時間を要した。全抽出対象者の個票データにおける総数は電子レセプトの傷病データが約3億8000万レコード、診療行為データが約12億レコード、処方情報が約3億レコード、電子カルテの傷病データが約4000万レコード、検査結果データ（培養結果を除く）が約4億7000万レ

コード、培養結果データが約2000万レコード認められた。

電子カルテ情報を元にしたデータは、各病院の電子カルテのベンダーの違い等によりデータの形式が完全には統一されておらず、データのクリーニングを要した。傷病名を表すICD10コードでは、約4000万件のデータのうち、形式の異なる文字や数値が約7000件認められた。割合としては0.02%であり、全て欠損として処理する方針とした。培養結果は電子カルテデータのみに含まれるものであり、培養結果の数値やコメントについては形式が統一されておらず、網羅的なクリーニングは困難であると判断したが、個別の症例についての詳細な情報取得には使用が可能であることを確認した。培養結果の判定については、S、I、R、NS、NR、N/R等の25種類の形式で入力されており、比較的容易にクリーニングが可能であった。

2017年から2022年の間に一度でもST合剤が処方された患者は約5万人であった。検査項目の一つとしてeGFRに着目し、ST合剤が最初に処方された日を基準とすると、約4万人の患者において、処方前と処方後にそれぞれ少なくとも1回以上の検査結果があることを確認できた。

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チン、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。

・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

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VRCZ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

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。

・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

電子レセプトデータは、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、電子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、電子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、また、抗微生物薬は様々な場面で用いられることもあり、対象者数が多く、巨大な抽出データが得られた。

集計表を用いた解析においては、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に加えて、傷病名によって異なる比率であることが明らかになった。電子カルテデータを基にした傷病名は患者・病院毎にデータが作成・更新されるが、電子レセプトデータを基にした傷病名は、一人の患者において原則レセプト毎にデータが作成されるという違いがある。細菌性髄膜炎や百日咳等、比較的頻度が低く、特異的な検査によって診断されることが考えられる疾患については、件数の一致率が90%を超えたが、胃腸炎や尿路感染症等、比較的頻度が高く、診断に特異的な検査を要しない疾患については一致率が低い結果であった。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。

ST合剤に着目した解析においては、本研究の大

規模データを用いることで、処方前後のデータがある約4万人の患者において、eGFR値の変化に関する検討が可能であることを明らかにできた。このような検査結果データは電子レセプトデータでは得られないデータである。有効性や副作用を正しく評価するために、個票データの詳細を確認した上で、さらに詳細な条件付けを定めた解析が必要である。

・

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、国内生産拠点の創出も含めた対応が求められる。

・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

- 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、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。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

・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

電子カルテデータと電子レセプトデータを組み合わせた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、国立病院機構のデータベースを用いて、解析を実施する体制が構築できた。様々な種類の抗微生物薬や、特定の傷病名を対象として、詳細な解析条件を設

定することで、幅広い解析を行うことが可能であり、さらに同じ形式で継続的にデータを収集することで、研究対象期間を延長して経時的な変化についての解析を実施することも可能である。

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

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 Enterobacteriales in Patients with Invasive Urinary Tract Infection Considering Renal Function. Antibiotics (Basel). 11(4):456, 2022
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. 90, 1222-30, 2024
3. 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, 10

2453, 2025

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. 29(12):1152-1159, 2023
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. 30, 989-94, 2024
6. Yagi Y, Yamagishi Y, Hamada Y. Optimized Antifungal Therapy for Chronic Pulmonary Aspergillosis. Med Myco J. 65, 59-65, 2024
7. Hamada Y, Yagi Y. Therapeutic drug monitoring of azole antifungal agents. J Infect Chemother. 31:102535, 2025
8. 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. APSMM 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. APSMM 2024, (2024.11), Poster
5. Hamada Y. Therapeutic drug monitoring of azole antifungal agents. APSMM 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 mo-

nte carlo simulation with pharmacokinetics/pharmacodynamic analysis for efficacy and safety. ESCMID2025(2025.4), Poster

国内学会発表

1. 浜田幸宏, 常風興平, 石田智滉, 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, 石田智滉, 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 Page 317(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)

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：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（分担：浜田）

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					
順位	緊急性 (1-12段階)	対象	一般名	剤形	課題
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
2	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)
2	73	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
2	73	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
2	73	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
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
4	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）
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
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）
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（AmpC）
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
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
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 ⁴⁴ (学会名; 日本感染症学会、日本化学療法学会) ⁴⁵ ☐ 患者団体 ⁴⁶ (患者団体名;) ⁴⁷ ☐ 個人 ⁴⁸ (氏名;) ⁴⁹	
要望する医薬品 ⁵⁰	成分名 ⁵¹ (一般名) ⁵²	JAN: ニトロフラントイン ⁵³
	販売名 ⁵⁴	① Macrobid ⁵⁵
	会社名 ⁵⁶	① Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc. ⁵⁷
	国内関連学会 ⁵⁸	⁵⁹ (選定理由) ⁶⁰
	未承認薬・適応外薬の分類 ⁶¹ (必ずいずれかをチェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬 ⁶²
要望内容 ⁶³	効能・効果 ⁶⁴ (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疑わ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。 ⁶⁵ 用法・用量 ⁶⁶ (要望する用法・用量について記載する。)
	備 考 ⁶⁷	以下の有害事象の報告があるので注意する ⁶⁸ 1. 急性、重症性、重症の肝反応が観察されている。これらの反応が疑われた場合は、ニトロフラントインの投与を中止し、適切な処置を行う ⁶⁹ 2. 肝炎、胆汁性 ⁷⁰ 黄疸、重症急性肝臓炎、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。重症急性肝臓炎の発症は急性である場合があり、肝臓を伴う生化学的検査の変化がないか、定期的に患者をモニタリングする必要がある。肝炎が疑われた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。 ⁷¹

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 ⁴⁴ (学会名; 日本感染症学会、日本化学療法学会) ⁴⁵ ☐ 患者団体 ⁴⁶ (患者団体名;) ⁴⁷ ☐ 個人 ⁴⁸ (氏名;) ⁴⁹	
要望する医薬品 ⁵⁰	成分名 ⁵¹ (一般名) ⁵²	エルタペネムナトリウム ⁵³
	販売名 ⁵⁴	INVANZ (参考とした 6 か国共通) ⁵⁵
	会社名 ⁵⁶	Merck & Co., Inc. (先発品の製造販売会社) ⁵⁷
	国内関連学会 ⁵⁸	⁵⁹ (選定理由) ⁶⁰
	未承認薬・適応外薬の分類 ⁶¹ (必ずいずれかをチェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬 ⁶²
要望内容 ⁶³	効能・効果 ⁶⁴ (要望する効能・効果について記載する。)	1. 効能・効果 [1] ⁷² 1.1 複雑性腹腔内感染症 ⁷³ 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 ⁶⁷	