

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)

令和4-6年度 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

【研究要旨】

目的：

＜令和4年度＞

- 1) 未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査し、感染症治療に必須な薬剤を明らかにすると共に、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。
- 2) 他分野の行動変容につながる方法を調査し、AMR 対策に効果的な方法を提示する

＜令和5年度＞＜令和6年度＞

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。

結果：

＜令和4年度＞

- 1) 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。ナフシリンは、本邦及び欧州では未承認、アメリカ、カナダで承認されていた。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た。ST 合剤は、本邦も含め諸外国でも承認されている。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。
- 2) 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。
- 3) 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した。WHO ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT をまとめるとともに、翻訳して周知した。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。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。

＜令和5年度＞

- 1) 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した。
- 2) また、迅速診断法の開発状況を調査し、ファージ治療など抗微生物薬以外の治療効果と副作用を報告書にまとめる。耐性菌を生みにくい抗菌薬種類、量、方法についても文献調査を行い、国内外の開発状況をリスト化する事とした。

＜令和6年度＞

- 1) 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。
- 2) 抗菌薬4件、抗真菌薬1件の至適用量の妥当性を PK/PD 解析を実施した。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

<令和4年度>

- (1) 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有効活用することは、薬剤耐性菌による疾病負荷を軽減するために極めて重要である。そこで、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。
- (2) 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
- (3) 抗微生物薬の代替療法を整理し、本邦への適合性と導入方法を先駆的に評価検討し、多角的な薬剤耐性菌対策体制を構築する必要がある。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。

<令和5年度>

- (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る。

<令和6年度>

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

<令和4年度>

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。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。

2) 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う。

3) 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。

<令和5年度>

1) 抗微生物薬の現状評価

A) 世界保健機関（WHO）の規定する ATC/DDD 情報、厚生労働省の薬価収載情報、社会保険診療報酬支払基金の情報および医薬品 HOT コードマスター情報などから、医療上必要性の高い抗微生物薬を必須抗微生物薬リスト化する。また、医療上の必要性の高い未承認抗菌薬・適応外抗菌薬をリスト化する。

2) 薬剤耐性を生まない予防・診断・治療評価
薬剤耐性菌を生まない予防法として、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、迅速診断法の開発状況を調査し、ファージ治療など抗微生物薬以外の治療効果と副作用を報告書にまとめる。耐性菌を生みにくい抗菌薬種類、量、方法についても文献調査する。国内外

の開発状況をリスト化する。

ワーキンググループを作成し、リストの中から本邦に合った方法を選択し、開発後の本邦への導入方法を検討し報告書にまとめる。

2) 行動変容に結びつく教育啓発方法の検討

新型コロナウイルス感染症の感染対策と感染症以外の他の保険領域の分野での行動変容につながる教育・啓発・広報活動を文献調査し、薬剤耐性対策への援用方法を検討する。加えて、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。

また、前年度の成果を元に教育・啓発活動を開発して実行し、その効果について結果をまとめ、報告書を作成する。

<令和6年度>

(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）。

C. 研究結果

<令和4年度>

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。

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。

2) 今年度は、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。来年度とりまとめ報告予定である。

3) 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

<令和 5 年度>

(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。

ナフシリン、ニトロフラントイン、ST 合剤に加え、エルタペネムについて調査した。

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し、今回の申請は見送ることとした。

ニトロフラントインは、本邦では未承認、諸外国で承認されている薬剤であった。膀胱炎に対して効果があり、ESBL 産生菌にも使用可能である。副作用について特記すべき事項はなかった。公知申請（案）を作成し、今後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。

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った。抗緑膿菌活性のない抗菌薬であり、1 日 1 回投与が可能であることから、ESBL 産生菌など耐性菌における在宅診療で利用できる可能性がある。公知申請（案）を作成し、今後有識者の意見を交えて検討を続ける。

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。

(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

また、抗菌薬パイプラインリストに含まれる項目（40項目）を調査し、取りまとめた。フェーズ 1調査の抗菌薬リストより投与経路、クラス、病原体、モダリティ、MoA等の情報を抽出・分類し、集計。グラフ等で可視

化し、現在の抗菌薬の開発・上市状況を分析予定である。

(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。診療所版J-SIPHEは2000施設を超えたため、行動変容に資する情報を作成し、効果を確認する予定である、

<令和6年度>

(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

5. 承認済の抗菌薬（2017年7月1日以降） 12種類
6. 臨床パイプライン（従来型抗菌薬） 45種類
7. 臨床パイプライン（非従来型抗菌薬*） 32種類
8. 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。

D. 考察

<令和4年度>

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、検討されるべきである。

2) 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。

3) 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。

以上より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。

<令和5年度>

(1) 抗微生物薬の現状評価

A) 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。

<令和6年度>

(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

＜令和4年度＞

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) 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。

3) 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
＜令和5年度＞

(1) 抗微生物薬の現状評価

A) 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。

＜令和6年度＞

- 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周術期予防抗菌薬) 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	ビベラシリン /タソバクタム	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。 海外では添付文書上限以上の2g q8H投与が可能
5	72	70	71	213	成人	セフェピム	注射	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。 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)
6	68	73	71	212	成人	ST合剤	内服	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	セフェピム	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、換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）：2g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		ビベラシリン /タソバクタム	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）：2g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周術期予防抗菌薬） 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		セフェピム	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		セフェピム	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周術期予防抗菌薬） 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（カルバ/ペネム耐性緑膿菌）
3	73 成人		ビベラシリン /タソバクタム	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周術期予防抗菌薬） 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	周術期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		ビベラシリン /タソバクタム	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		セフェピム	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		セフェピム	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 /クラブラン酸	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
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) ⁴⁾

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) ⁴⁾

(別添様式 1-1) ⁴⁾

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) ⁴⁾

1. 要望内容に関連する事項 ⁴⁾

要望者 ⁴⁾ (該当するものにチェックする。)	☐ 学会 ⁴⁾ (学会名: 日本感染症学会、日本化学療法学会) ⁴⁾ ☐ 患者団体 ⁴⁾ (患者団体名:) ⁴⁾ ☐ 個人 ⁴⁾ (氏名:) ⁴⁾	
要望する医薬品 ⁴⁾	成分名 ⁴⁾ (一般名) ⁴⁾	JAN: ニトロフラントイン ⁴⁾
	販売名 ⁴⁾	① Macrobid ⁴⁾
	会社名 ⁴⁾	① Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc. ⁴⁾
	国内関連学会 ⁴⁾	⁴⁾ (選定理由) ⁴⁾
	未承認薬・適応外薬の分類 ⁴⁾ (必ずいずれかをチェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬 ⁴⁾
要望内容 ⁴⁾	効能・効果 ⁴⁾ (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細菌性腸炎の治療に適用される。 ⁴⁾
	用法・用量 ⁴⁾ (要望する用法・用量について記載する。)	成人において 100mg を 1 日 2 回、投与期間は 5 から 7 日とする。食事と一緒に服用。 ⁴⁾
備考 ⁴⁾	⁴⁾ 以下の有害事象の報告があるので注意する ⁴⁾ 1. 急性、重急性、慢性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 ⁴⁾ 2. 肝炎、胆汁 ⁴⁾、胆汁酸異常、慢性活動性肝炎、肝臓花 ⁴⁾ 等の肝反応がまれに起こり、死亡例も報告されている。慢性活動性肝炎の発症は慢性性である場合があり、肝臓を不十分な量的に投与しないか、定期的に患者をモニタリングする必要がある。肝炎が発現した場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。 ⁴⁾	

1. 要望内容に関連する事項 ⁴⁾

要望者 ⁴⁾ (該当するものにチェックする。)	☐ 学会 ⁴⁾ (学会名: 日本感染症学会、日本化学療法学会) ⁴⁾ ☐ 患者団体 ⁴⁾ (患者団体名:) ⁴⁾ ☐ 個人 ⁴⁾ (氏名:) ⁴⁾	
要望する医薬品 ⁴⁾	成分名 ⁴⁾ (一般名) ⁴⁾	エルタペネムナトリウム ⁴⁾
	販売名 ⁴⁾	INVANZ (参考とした 6 か国共通) ⁴⁾
	会社名 ⁴⁾	Merck & Co., Inc. (先発品の製造販売会社) ⁴⁾
	国内関連学会 ⁴⁾	⁴⁾ (選定理由) ⁴⁾
	未承認薬・適応外薬の分類 ⁴⁾ (必ずいずれかをチェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬 ⁴⁾
要望内容 ⁴⁾	1. 効能・効果 [1] ⁴⁾ 1.1 複雑性腹腔内感染症 ⁴⁾ 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	