

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

深谷 寛¹⁾・木村 利美²⁾・海老原文哉¹⁾・菊池 賢³⁾・松永 展明⁴⁾・浜田 幸宏¹⁾

¹⁾ 東京女子医科大学病院薬剤部*

²⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部

³⁾ 東京女子医科大学病院総合感染症・感染制御部感染症科

⁴⁾ 国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

受付日：2022年5月19日 受理日：2022年11月4日

抗微生物薬は発売以降に、より適切な使用方法や承認外の微生物にも有効であることが明らかになる場合があり、添付文書の用法・用量と相違が生じ、適応外となる場合がある。東京女子医科大学病院では、2017年6月に未承認・禁忌・適応外等評価委員会を発足し、抗微生物薬の適応外使用管理の一環として状況把握・評価・申請等の取りまとめを行った。2017年6月から2021年12月までに審議された全適応外薬のうち495件（承認率：87.3%）が承認された。承認された適応外薬の上位20薬効分類のうち3つが抗微生物薬であった。また2020年1月時点で採用のあった抗微生物薬の添付文書と国内外ガイドライン等各資料の用法・用量に相違を認めた薬剤は20製剤あり、採用している抗微生物薬の約19.2%を占めた。薬剤耐性を回避するために不要な抗菌薬処方を避けることは重要であるが、効果が期待できる十分な用法・用量を使用できる環境を整備することも必要である。

Key words: drug information, off-label use, drug resistance, package insert, antimicrobial stewardship

はじめに

2016年4月に薬剤耐性（AMR）対策のアクションプランが提示され、2020年の診療報酬改定において抗菌薬適正使用支援加算が新設され、抗微生物薬のさらなる適正使用が求められている¹⁾。

厚生労働省から公表されている抗微生物薬適正使用の手引きによると、抗微生物薬の適正使用とは、「主に抗微生物薬使用の適応を判断し、治療選択、使用量、使用期間などを明確に評価して、抗微生物薬が投与される患者のアウトカムを改善し、有害事象を最小限にすること」を主目的としている²⁾。また不適切な使用としては「不必要な使用を除いては抗微生物薬が投与されるべき病態であるが、その状況

における抗微生物薬の選択、使用量、使用期間が標準的な治療から逸脱した状態を指す」としている。適応の判断と同様に用法・用量についても重要視されているが、抗微生物薬は発売以降に、新たな知見によりさらに適切な使用方法や有効な微生物が明らかになることもあり、標準的な治療とされる添付文書上の用法・用量と相違が生じ、適応外となる場合があるため、適正性の判断およびその管理が難しい。専門的・医学的見地から妥当と判断した適応外薬については日本医学会が厚生労働省を通じて社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供検討委員会に要望し、認められた事例については社会保険診療報酬の査定対象としては除外されるが、その対象薬のすべてが添付文書の改訂にいたっていないのが現状であ

*東京都新宿区河田町 8-1

る³⁾。

一方、医療法施行規則の改正に伴い、2017年6月より特定機能病院では未承認薬や適応外薬使用に対する評価委員会の設置ならびに管理強化が求められている⁴⁾。東京女子医科大学病院（以下、当院）では、2017年6月に未承認・禁忌・適応外等評価委員会（以下、適応外等委員会）を発足し、エビデンスレベル、再審査期間（薬機法第14条の4）終了、諸外国の承認状況、国内の他施設の使用実態などを総合的に討議し、承認可否を判断している。

新規抗微生物薬の開発が停滞しているなか、既存の抗微生物薬を適正に使用することは薬剤耐性の観点で重要であり、本研究では当院における適応外申請状況を調査することで抗微生物薬の用法・用量における適応外使用の実態を明らかにし、臨床使用上の問題点を把握することを目的とした。さらに適応外薬の管理の一環として、2020年にすべての抗微生物薬を対象に添付文書と各種ガイドラインの記載状況を確認し、必要に応じて適応外等委員会に新たな申請を行う等、当院における抗微生物薬の用法・用量の適正化を図ったので報告する。

I. 対象と方法

1. 抗微生物薬の用法・用量における適応外使用の実態

医療法施行規則が改正された2017年以降に、当院で運用を再検証し厳格な適応外使用等の管理を開始した2017年6月から2021年12月までに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。

2. 調査実態に基づいた抗微生物薬の添付文書における用法・用量の適正化支援の取り組み

当院において2020年1月1日時点で採用されていた抗微生物薬104製剤（注射薬56、経口薬46、吸入薬2）を対象とし、添付文書と各資料〔①：JAID/JSC感染症治療ガイド2019、②：クリプトコッカ

ス症の診断・治療ガイドライン2019、③：抗菌薬TDMガイドライン2016、④：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2013（追補版）、⑤：産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2017、⑥：気道感染症の抗菌薬適正使用に関する提言、⑦：MRSA治療ガイドライン2019、⑧：嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン2007、⑨：抗微生物薬適正使用の手引き第二版、⑩：性感染症 診断・治療 ガイドライン2016（改訂版）、⑪：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014、⑫：サンフォード感染症治療ガイド2019、⑬：米国添付文書〕に掲載されている用法・用量の相違について評価した（Table 1）。なお用法・用量の調査対象は成人用量で、正常な臓器機能の場合とした。

添付文書と相違のある抗微生物薬を対象に、適応外等委員会で承認されていない場合は、再審査期間や各種ガイドラインの掲載状況などを考慮して適応外使用の管理の一環として新たに適応外等委員会に申請を行った。

II. 結果

1. 抗微生物薬の用法・用量における適応外使用の実態

2017年6月から2021年12月までに適応外等委員会で承認されたすべての適応外薬は495件（承認率：87.3%）であり、抗微生物薬は70件（承認率：100.0%）含まれていた（Table 2）。抗微生物薬の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・用量における適応外申請は72.9%（51/70）であった。承認された適応外薬495件（511製剤）の72.0%を上位20薬効分類で占めていた。上位20の薬効分類に、抗微生物薬に分類される600番台の薬効群（「主としてグラム陽性菌に作用するもの」、「抗ウイルス剤」、「主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの」）が認められた（Table 3）。その他で多かった薬効分類としては400番台の腫瘍用薬があり、4項目（「その他の腫瘍用薬」、「抗腫瘍性植物成分製剤」、「代謝拮抗剤」、「アルキル化剤」）が含まれていた。

2. 調査実態に基づいた抗微生物薬の添付文書における用法・用量の適正化支援の取り組み

2020年1月1日時点で当院採用の抗微生物薬の分類は、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。抗微生物薬104製

Table 1. List of documents with guidelines used to evaluate the standard antibiotic therapy

Number	Document	Publisher*
1	The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Diseases 2019	JAID/JSC
2	JSMM clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of Cryptococcosis 2019	The Japanese Society for Medical Mycology
3	Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of antimicrobial agents 2016	JSC/The Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring
4	Clinical guideline of management of acute rhinosinusitis 2013 (Supplement)	The Japanese Rhinologic Society
5	Practical guidelines for obstetrics and gynecology 2017, outpatients edition	Japanese Society of Obstetrics and Gynecology/Japanese Association of Obstetricians and Gynecologists
6	Recommendations for the Appropriate Use of Antimicrobial Agents for Airway Infections	JAID
7	Practical guidelines for the management and treatment of infections caused by MRSA 2019	JSC/JAID
8	Guidelines for Diagnosis and Treatment of Anaerobic Infections 2007	JSC/Japanese Association for Anaerobic Infection Research
9	Guide to the Appropriate Use of Antibiotic Drugs, Second Edition	Ministry of Health, Labour and Welfare
10	Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Diseases 2016 (Revised)	Japanese Society for Sexually Transmitted Infections
11	Japanese Domestic Guidelines for the Management of Invasive Fungal Disease 2014	Kyowa Kikaku
12	The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019 (49th edition), Japanese version	Life Science
13	Package insert in USA	

*JAID: The Japanese Association for Infectious Disease, JSC: Japanese Society of Chemotherapy

Table 2. Summary of application for off-label use

Year	Rate of Approval (approvals/examinations)		Off-label use in antibiotic drug (approvals/examinations)	
	All	Antibiotic drug only	Indications	Dosage and Administration
2017*	92.9% (65/70)	100% (12/12)	16.7% (2/12)	83.3% (10/12)
2018	88.0% (81/92)	100% (7/7)	57.1% (4/7)	42.9% (3/7)
2019	85.4% (170/199)	100% (25/25)	52.0% (13/25)	68.0% (17/25)
2020	84.2% (85/101)	100% (21/21)	38.1% (8/21)	81.0% (17/21)
2021	89.5% (94/105)	100% (5/5)	60.0% (3/5)	80.0% (4/5)
Total	87.3% (495/567)	100% (70/70)	42.9% (30/70)	72.9% (51/70)

*Since June 2017

剤について、各資料 (Table 1) と添付文書の用法・用量に相違を認めた薬剤は 20 製剤あり、採用していた抗微生物薬の約 19.2% を占めた (Table 4)。抗微生物薬の分類の内訳として、抗菌薬が 16 製剤 (16/79; 20.3%)、抗ウイルス薬は 1 製剤 (1/13; 7.7%)、抗真菌薬は 3 製剤 (3/12; 25.0%) であった。20 製剤のうち国内の各種ガイドラインの記載状況などを

考慮し、10 製剤について、当院感染症科より適応外等委員会に申請を行い全例承認にいたっている (Table 4)。

III. 考察

当院における適応外申請状況を調査し、抗微生物薬は 70 件 (14.1%) と他の薬効群と比べても適応外使用申請 (Table 2, 3) が多く、医療現場における

Table 3. Therapeutic Category approved for off-label use (Top 20 categories)

Code	Therapeutic Category	Number of approvals
429	Other Antineoplastics	48
399	Uncategorized metabolic agents	40
112	Hypnotics and Sedatives, Anxiolytics	36
331	Blood substitutes	27
114	Antipyretics and Analgesics, Anti-inflammatory Agents	21
424	Antineoplastic preparations extracted from plants	20
422	Antimetabolites	18
811	Narcotic analgesics	18
611	Acting mainly on gram-positive bacteria	17
625	Antivirals	14
117	Psychotropics	13
239	Other digestive organ agents	12
421	Alkylating Agents	12
613	Acting mainly on gram-positive, gram-negative bacteria	12
639	Other biologicals	12
111	General anesthetics	11
392	Antidotes	11
113	Antiepileptics	9
395	Anti-inflammatory enzyme agents	9
249	Other hormonal agents (Including antihormonal agents)	8

Table 4. Difference between documents and package inserts and status of application for off-label use (20 drugs)

Category	Nonproprietary name	Route	Documents Number*				Application for off-label use
			1	2	3-12	13	
Antibacterial agents	Aztreonam	Intravenous	○	-	○	○	Approval
	Cefazolin	Intravenous	○	○	○	○	-
	Cefditoren pivoxil	Oral	×	×	○	○	-
	Cefepime	Intravenous	○	-	○	○	Approval
	Cefotaxime	Intravenous	○	-	○	○	Approval
	Ceftazidime	Intravenous	○	-	○	○	Approval
	Clindamycin	Intravenous	○	○	○	○	-
	Clindamycin	Oral	○	○	○	○	-
	Daptomycin	Intravenous	○	-	○	○	Approval
	Levofloxacin	Intravenous	×	×	○	○	-
	Levofloxacin	Oral	×	×	○	○	-
	Metronidazole	Intravenous	×	×	○	○	-
	Metronidazole	Oral	×	×	○	○	-
	Piperacillin	Intravenous	○	○	○	○	-
	Teicoplanin	Intravenous	○	○	○	-	Approval
Vancomycin	Intravenous	○	○	○	○	Approval	
Antifungal agents	Fluconazole	Oral	×	○	○	×	Approval
	Fosfluconazole	Intravenous	○	○	○	×	Approval
Antiviral agents	Liposomal amphotericin B	Intravenous	○	×	○	×	Approval
Antiviral agents	Acyclovir	Intravenous	×	×	○	○	-

*○ : Difference from the package insert, × : No difference from the package insert

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)¹⁾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³⁾、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。

さらに本研究では抗微生物薬の適正使用支援をするために適応外使用にあたる当院の対象薬を抽出し、Table 1 に示したエビデンスに基づいた2次・3次資料を当院独自に作成し、適正管理に努めている。2020年に当院で採用していた抗微生物薬を対象に調査した結果では、本邦と諸外国の各種資料に基づく推奨用量と本邦の添付文書には20製剤で相違が生じていたことが明らかとなった。また本邦の資料に限っても14製剤で相違が生じており、抗微生物薬の適正使用の観点からも重要な結果と考えられる。感染症科医師は感染制御を担当する薬剤師の支援下でガイドラインの記載内容(エビデンスレベルなど)を参考とし、最終的に10製剤を適応外等委員会に適応外薬の申請を行った(Table 4)。当院の適応外等委員会では医師(各診療科の診療部長)、医療安全推進部(医師、薬剤師)、看護部長、薬剤部長、医薬品安全管理責任者、臨床研究推進センター長、外部評価委員の弁護士、有識者など多種多様な構成委員の中で、エビデンスのみならず倫理的な面も含めた公正な判断が行われており、支援を行ったすべての製剤について承認が得られたことは適正な申請支援が行えたと考えられる。

AMR対策のアクションプランが各施設で浸透し、広域スペクトルの抗菌薬を中心に使用量の低減が報告され、薬剤耐性に対して一定の効果を認めている⁵⁻⁷⁾。抗微生物薬の適正使用の観点では至適用量も重要と考えられ、特定薬剤治療管理料1として血中濃度に基づく投与量設計が可能なバンコマイシンやテイコプラニンなどでは、有効濃度域に応じた投与量の調整を行っており、Table 1 に示すようなガイドラインに準拠した場合に、添付文書から逸脱した適応外の用法・用量となることがある。抗微生物薬の大半は特定薬剤治療管理料が算定できず、血中濃度に基づく投与量設計が不可能であることから一般的に添付文書に準拠した投与が行われている。これらの背景の一つとして、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 理論に基づいた用法・用量設定が諸外国では主流であるが、国内で比較的発

売年度が古い薬剤には対応できていない可能性が考えられる。実際に国内事例としてアルベカシン硫酸塩注射液⁸⁾やレボフロキサシン水和物⁹⁾等ではPK/PD理論に基づいた添付文書改訂にいたった経緯もある。Table 1 に示す一部のガイドラインでも、PK/PD理論に基づいた用法・用量設定の記載となっていることから、抗微生物薬の70件の承認率は100%にいたったことが示唆され、各ガイドラインでの記載やエビデンスの高さとともに、PK/PD理論に基づいた申請が根拠となっている(Table 2, 4)。

2019年10月に科学委員会AMR専門部会から薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書が発刊された¹⁰⁾。その中で、米国Food and Drug Administration (FDA)では患者におけるPK/PD解析に関し、曝露と臨床反応の関係[Exposure-Response (E-R) Relationships] ガイダンス¹¹⁾が紹介されており、医薬品開発におけるコストが増大する後期臨床試験の成功率を上げ、臨床現場における投与量調節に関する情報を提供するためのModeling & Simulationの重要性が紹介されている。国内においても有効性・安全性のみならず耐性化率の予測にも臨床応用されつつあり¹²⁾、産官学が連携したさらなる抗微生物薬の適正化が耐性菌抑止に繋がるものとする。他方、添付文書では適応外にあっても社会保険診療報酬上で査定の対象外とされるリストが社会保険診療報酬支払基金のホームページ上で公開されており、審査情報提供事例はいわゆる55年通知(昭和55年9月3日付発第51号厚生省保険局長通知)に基づき、再審査期間が終了した医薬品で、薬理作用に基づき処方された場合の診療報酬上の全国統一的な対応を示したものである¹³⁾。抗微生物薬については審査情報提供事例として2018年10月10日までに32種類、52件の適応事例で公開され、その後に添付文書の改訂が行われたのは8件(15.4%)と報告されている³⁾。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¹⁴⁾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。

抗微生物薬の適応外使用の実態が明らかとなり、各医療機関で抗菌薬適正使用チームなどを中心に既存の抗微生物薬の耐性を回避するために不要な抗菌薬を避けることを実践し、かつ、ガイドラインやエビデンスに基づき、効果がより期待できる十分な用法・用量を使用できる環境整備をすることも重要である。

謝辞

本研究（の一部）は、科学研究補助金（22HA1004）の助成を受けたものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020 平成 28 年 4 月 5 日 [cited 2022 Apr 4] <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課：抗微生物薬使用の手引き、第二版 [cited 2022 Apr 4] <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>
- 3) 日馬由貴, 石金正裕, 具 芳明, 榎原 健, 大曲貴夫：適切な感染症治療を推進するための保険診療審査情報の開示：社会保険診療報酬支払基金による審査情報提供事例の有効活用。感染症誌 2019; 93: 25-9
- 4) 厚生労働省医政局長：医療法施行規則第 9 条の 23 第 1 項第 8 号口の規定に基づき未承認新規医薬品等を用いた医療について厚生労働大臣が定める基準について [cited 2022 Aug 4] <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000138716.pdf>
- 5) 佐々木康弘, 栗島 彬, 天野美里, 金丸亜佑美, 山口明子, 高安博史, 他：薬剤師主導による antimicrobial stewardship program の導入～導入後 3 年間の薬剤耐性率の評価～。日環境感染症誌 2020; 35: 201-5
- 6) 田杭直哉, 近藤匡慶, 黒田香織, 菅谷量俊, 鈴木美子, 丸山 弘, 他：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン目標達成に向けた経口第三代セファロsporin系抗菌薬およびフルオロキノロン系抗菌薬使用量削減の取り組みと成果。日環境感染症誌 2020; 35: 247-53
- 7) 海老原文哉, 浜田幸宏, 丸山拓実, 中村誓子, 高橋史織, 長谷川由希, 他：外来患者における経口抗菌薬の使用状況と適正使用に向けた取り組み。日化療誌 2021; 69: 392-7
- 8) Meiji Seika ファルマ：ハベカシン®注射液インタビューフォーム（2015 年 9 月改訂, 第 9 版）
- 9) 第一三共：クラビット®錠インタビューフォーム（2019 年 11 月改訂, 第 16 版）
- 10) 科学委員会 AMR 専門部会：薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書 [cited 2022 Aug 4] <https://www.pmda.go.jp/files/000231768.pdf>
- 11) FDA Guidance for Industry. Exposure-Response Relationships - Study Design, Data analysis, and Regulatory Applications, 2003 [cited 2022 Aug 4] <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/EXPOSURE.PDF>
- 12) Okuma R, Hamada Y, Kohara H, Hirayama T, Kumamoto Y, Kuroyama M: Relation of %T> MIC of piperacillin to the clinical outcome in the treatment of Gram-negative bacterial infections. Jpn J Antibiot 2017; 70: 187-200
- 13) 厚生労働省：医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて（保医発 0228 第 1 号 令和 4 年 2 月 28 日） [cited 2022 Apr 11] <https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kyushu/000214668.pdf>
- 14) 龍田涼佑, 中原良介, 田中遼大, 平松和史, 伊東弘樹：未承認新規医薬品等の臨床使用における管理体制の構築とその後の中長期的な安全性の評価。日病薬師会誌 2022; 58: 305-12

The practice of antimicrobial stewardship for off-label use of antimicrobial agents in terms of dosage and usage

Yutaka Fukaya¹⁾, Toshimi Kimura²⁾, Fumiya Ebihara¹⁾,
Ken Kikuchi³⁾, Nobuaki Matsunaga⁴⁾ and Yukihiro Hamada¹⁾

¹⁾ Department of pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital, 8-1 Kawada, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of pharmacy, Juntendo University Hospital

³⁾ Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University Hospital

⁴⁾ AMR Clinical Reference Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital

The optimal indications and antimicrobial spectrum of antibiotics may be revealed after an antibiotic drug is marketed. In such a case, if there is a difference in the usage and dosage of use of an antibiotic for an indication and at a dosage different from those specified in the package insert, it would be termed off-label use. Tokyo Women's Medical University Hospital established an evaluation committee for unapproved drug/ contraindicated drug/ off-label drug use in June 2017, and managed the off-label use of antimicrobial agents. From June 2017 to December 2021, 495 cases (approval rate: 87.3%) of off-label use were approved. In the approved therapeutic category of off-label use, in 3 of the top 20 therapeutic categories, the use was related to antimicrobial agents. As of January 2020, there were 20 drugs (about 19.2%) for which there were differences between the specifications on the package inserts of antimicrobial agents and each documents with guidelines. Although it is important to avoid unnecessary antimicrobial prescriptions to avoid drug resistance, it is also necessary to create an environment in which the agents can be used at a sufficient dosage and usage as to be effective.