

日本国内で開発され、米国で臨床試験が行われていない抗菌薬の用法用量に関するアンケート調査

日馬 由貴¹⁾・町田 尚子^{1,2)}・松尾 裕央¹⁾・山岸 義晃¹⁾・忽那 賢志¹⁾

¹⁾ 大阪大学医学部附属病院感染制御部*

²⁾ 同 薬剤部

受付日：2023 年 11 月 16 日 受理日：2024 年 3 月 14 日

日本国内で開発され、米国で臨床試験が行われていない抗菌薬は、添付文書に記載された用法用量が pharmacokinetics/pharmacodynamics に基づく理想的な用法用量でないことが多い。そこで、病院でそれらの抗菌薬の用法用量を独自に定めているかどうか、どのような用法用量を採用しているかを調査した。

Google Form でアンケートを作成し、日本感染症教育研究会のメーリングリスト登録者に対し調査を行った。対象は、cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), flomoxef (FMOX), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), ceftazidime (CZOP) とし、調査内容は、所属施設が対象の抗菌薬を採用しているか、用法用量に関する院内指針が存在するか、腎機能障害や血液透析患者、小児患者に対する院内指針があるか、院内指針の内容とした。

56 施設から回答があり、52 施設が解析対象となった。CMZ は 49 施設 (94.2%)、CTM は 40 施設 (76.9%)、FMOX は 25 施設 (48.1%)、SBT/CPZ は 34 施設 (65.4%)、CZOP は 19 施設 (36.5%) で採用されていた。最も用法用量の院内指針が策定されていたのが CMZ (採用施設の 51.0%) であり、最も策定されていなかったのが FMOX (16.0%) であった。院内指針が存在する施設の 85.2% で腎機能障害時の指針が策定されていたが、間欠的血液透析、持続血液透析の院内指針が策定されている割合はそれぞれ 56.7%、20.0% と低かった。小児用の院内指針は 20.0% のみで策定されていた。院内指針に記載された用法用量は施設間で異なっていた。

米国で承認されていない抗菌薬の用法用量に関する院内指針は多くの病院で未策定であり、特に透析用量や小児用量の策定がされていなかった。また、その内容は病院間で統一性がなかった。

Key words: usage, dose, manual, guideline, questionnaire

はじめに

抗菌薬を患者に使用する際は、最大限の治療効果を導くと同時に、有害事象を可能な限り最小限にとどめることが求められる¹⁾。そのためには、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) に基づいた理想的な用法用量で投与することが必要不可欠である。PK/PD に基づいた用法用量の考え方は 2000

年代に普及し、米国で開発が行われた薬剤は、海外臨床試験の結果を参考に用法用量の改訂が行われた。たとえば、tazobactam/piperacillin は tazobactam と piperacillin が 1 : 4 の製剤から 1 : 8 の製剤に置き換わり²⁾、meropenem は重症感染症への高用量使用が可能になった³⁾。しかし、海外で開発が行われなかった薬剤は改訂が行われてこなかった。そのため、添付文書に記載されている用法用量が PK 効

*大阪府吹田市山田丘 2-15

ら考えられる理想的なものではないことがあり、その場合、臨床現場では2次資料、3次資料などを確認し、投与量を決定しているのが現状である。

添付文書の記載量と理想的な投与方法のギャップを埋める努力は薬剤耐性対策の面からも重要であり、AMR対策アクションプランには、抗微生物薬適正使用に対する取り組みの一環として、抗微生物薬の添付文書の科学的根拠に基づく見直しが記載されている⁴⁾。しかし、2018年に筆者らが行った調査によると、社会保険診療報酬支払基金で適応外使用が保険上認められている抗菌薬であっても、16%しか添付文書改訂にいたっておらず⁵⁾、添付文書の記載が実際の投与量と乖離している現状がある。また、近年、抗菌薬の絶対的、相対的な供給不足が相次いで発生しており、使い慣れていない抗菌薬を普段使用している薬の代替薬として使用する機会が多くなっている^{6,7)}。その際、日本国内で開発され、米国で臨床試験が行われていない抗菌薬（国内で開発された薬剤でも米国で臨床試験が行われている薬剤はあるが、以後、このような薬剤を便宜的に「国内で開発された抗菌薬」と呼ぶ）は、前述の添付文書の問題や、腎機能障害のある患者や血液透析を行っている患者への投与量の記載がないなどの理由で、投与量の判断に困るのではないかと考えられる。

そこでわれわれは、国内で開発された抗菌薬の用法用量を標準化するための準備として、各施設でそれらの抗菌薬の用法用量を独自に定めているかどうか、また、定めているとしたらどのような用法用量を採用しているかを調査するため、アンケートを実施した。

I. 方法

アンケート方法

Google Formを利用したアンケート調査である。2023年7月27日、日本感染症教育研究会のメーリングリスト（2018年末時点で登録者数11,038名）でアンケートへの協力を呼びかけた。1週間後の8月3日、2週間後の8月10日に同メーリングリストによるリマインドを行った。8月17日の正午にアンケートを締め切った。

対象施設

回答のあったすべての施設を解析対象としたが、重複回答、施設名が記載されていないものは除外した。

対象薬剤

米国（U.S. Food and Drug Administration：FDA）で販売されていない注射抗菌薬の中で、日本国内で入院患者への使用量が多い上位5製剤、cefmetazole（CMZ）、cefotiam（CTM）、flomoxef（FMOX）、sulbactam/cefoperazone（SBT/CPZ）、cefazopran（CZOP）を対象とした⁸⁾。米国における承認の有無は、FDAのウェブサイトで検索を行った⁹⁾。

調査内容

以下の項目について調査した。

1. 回答者の氏名および所属施設
2. 対象の抗菌薬を採用しているかどうか
3. 所属施設に用法用量に関する院内指針が存在するかどうか
4. 所属施設の院内指針に腎機能障害や血液透析（間欠的血液透析と持続血液透析）を行っている患者に対する用法用量の記載があるかどうか
5. 所属施設の院内指針に小児に対する用法用量の記載があるかどうか
6. 院内指針の内容

質問2～5は選択式とし、条件に当てはまる場合は回答を必須とした。質問1は自由記載で回答可能としたが、施設の重複を避けるため回答は必須とした。質問6は自由記載、もしくは院内指針を撮影した写真をアップロードする形とし、回答を必須とはしなかった。

倫理的配慮

個人ではなく病院の体制を対象としたアンケート調査であるため、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の対象外であり、倫理審査は行わなかった。

解析

各質問に対する回答を記述的に評価した。

II. 結果

回答施設

フォームへ56施設から回答があったが、3施設が重複回答、1施設が施設名未記入であり、最終的に52施設を解析対象とした。施設のプロフィールをTable 1およびFig. 1に示す。全国から広く回答が集まったが、関東、近畿からの回答が多かった。施設ごとの病床数も多様であったが、400床以上の大病院が全体の59.6%を占めた。

用法用量に関する院内指針の策定状況

各抗菌薬の用法用量に関する院内指針の策定状況を Table 2 に示す。回答施設の中で、CMZ は 49 施設(全体の 94.2%), CTM は 40 施設(76.9%), FMOX は 25 施設 (48.1%), SBT/CPZ は 34 施設 (65.4%), CZOP は 19 施設 (36.5%) で採用されていた。最も院内指針が策定されていたのが CMZ (採用施設の 51.0%) であり、最も策定されていなかったのが

FMOX (16.0%) であった。院内指針が存在する施設の 85.2% で腎機能障害時の指針が策定されていたが、間欠的血液透析、持続血液透析の院内指針が策定されている割合はそれぞれ 56.7%, 20.0% と低かった。

具体的な投与量

各抗菌薬の具体的な投与量を Table 3 に示す。院内指針に記載された腎機能障害がない患者への用法用量のパターンは病院ごとにさまざまであり、CMZ が 21 回答で 10 種類、CTM が 14 回答で 6 種類、FMOX が 2 回答で 2 種類、SBT/CPZ が 10 回答で 3 種類、CZOP が 5 回答で 3 種類あった。病院間で最も一致率が高かったのは SBT/CPZ (2 g 12 時間おき) の 63.6% であり、CTM (1 g 6~8 時間おき) の 53.3%, CZOP (2 g 12 時間おき) の 50.0% が続いた。腎機能障害患者への指針でも、用法用量は CMZ が 16 回答で 10 種類、CTM が 10 回答で 2 種類、FMOX が 2 回答で 2 種類、SBT/CPZ が 10 回答で 4 種類、CZOP が 3 回答で 3 種類あり、CTM 以外は病院間で統一されていなかった。CTM の用法用量 (10<Ccr≤50 1 g 12 時間おき, Ccr≤10 1 g 24 時間おき) は、70% の施設で一致していた。回答数が少なかったが、間欠的血液透析、持続血液透析患者への用法用量も施設間の統一性はみられなかった。

Region	N = 52
Hokkaido, Tohoku	7
Kanto	19
Chubu, Hokuriku	7
Kinki	12
Chugoku, Shikoku	4
Kyushu, Okinawa	3
Number of beds	N = 52
≤ 200	11
201-400	10
401-600	14
601-800	5
≥ 801	12
Hospital Characteristics	N = 52
General Hospital	36
University Hospital	6
Cancer center	5
Children's hospital	3
Others	2

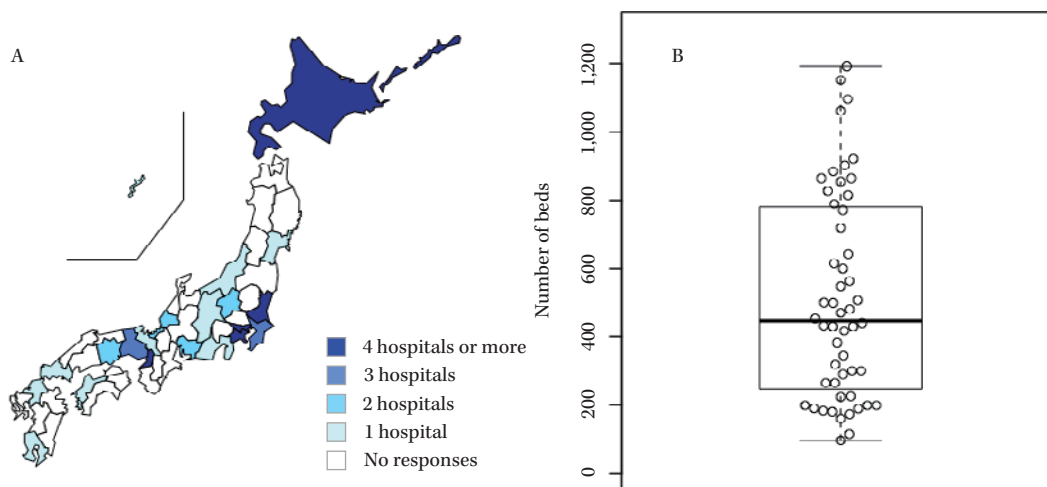


Fig. 1. Prefecture located in and number of beds in the responders' hospitals

A: Prefecture located in; B: Number of beds

In Figure B, the bold line indicates the median number, and the top and bottom ends denote the quartile range.

Table 2. Development status of the hospital guidelines in regard to the drug dosages in specific populations

	Number of hospitals where the drug is available was a part of the formulary	Number of hospitals in which dosage guidelines had been developed	Number of hospitals in which dosage guidelines had been developed for patients with renal impairment	Number of hospitals in which dosage guidelines had been developed for patients undergoing intermittent hemodialysis	Number of hospitals in which dosage guidelines had been developed for patients undergoing continuous hemodialysis	Number of hospitals in which guidelines had been developed for pediatric patients
CMZ	49	25 (51.0)	21 (42.9)	15 (30.6)	8 (16.3)	4 (8.2)
CTM	40	15 (37.5)	12 (30.0)	8 (20.0)	2 (5.0)	4 (10.0)
FMOX	25	4 (16.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	0 (0)	1 (4.0)
SBT/CPZ	34	11 (32.4)	11 (32.4)	6 (17.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
CZOP	19	6 (31.6)	4 (21.1)	3 (15.8)	1 (5.3)	2 (10.5)

CMZ: cefmetazole; CTM: cefotiam; FMOX: flomoxef; SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone; CZOP: cefozopran

III. 考察

本研究ではアンケート調査により、国内で開発された抗菌薬について、用法用量に関する院内指針の存在と腎機能障害患者や透析患者を含めた用法用量を調査した。アンケート研究という限界はあるが、これらの抗菌薬に用法用量の明確なファレンスがない中で、各病院の現状を示すことには一定の意義があるだろう。

まず、最も院内指針が策定されていたCMZでも院内指針が策定されていた病院は全参加施設の半数程度であり、多くの病院で指針が策定されていないことがわかった。特に、透析患者や小児への用法用量については未策定の病院が多かった。用法用量に関する院内指針は医療の標準化を目的として antimicrobial stewardship の一環として作成されることが多いが¹⁰⁾、薬剤師と用法用量を相互チェックする際の参考資料としても有用であり、医療安全を向上させる側面ももつ。そのため、多くの病院で独自の院内指針を策定していくことが望まれる。

さらに、回答された用法用量は病院間で大きく異なり、統一性がなかった。これは、対象となった抗菌薬の用法用量にコンセンサスといえるものがないことの傍証といえる。日本感染症学会と日本化学療法学会が合同で発行しているJAID/JSC感染症治療ガイド2019には、CMZの抗菌薬投与量の目安が腎機能別に記載されているが¹¹⁾、本投与量に準拠している回答はどの病院からも得られなかった。この理由としては、同ガイドラインが添付文書の標準投与量を基に作成されており、PK/PDから考えられる理想的な用法用量と合致していないためと考えられる。Hamadaらはモンテカルロシミュレーション

により、ESBL産生菌による尿路感染症をモデルとしたCMZとFMOXの理想的な投与方法を検討している。それによると、CMZはクレアチニンクリアランス（Ccr）60超過で1g 6時間おき、31～59で8時間おき、30以下で12時間おき、FMOXはCcr 50超過で1g 6時間おき、10～50で12時間おき、10未満で24時間おきを提唱している¹²⁾。今後、このような検討を重ねて投与方法を学会から推奨していくとともに、患者を対象とした臨床研究（特にランダム化比較試験）を行い、理想的な用法用量で使えるよう添付文書を改訂していく努力が求められるだろう。

本研究の限界として、まず、本アンケートは日本の病院全体からサンプリングしたわけではなく、日本感染症教育研究会のメーリングリストから自主的な回答を呼びかけたものであった。したがって、選択バイアス（抗菌薬への意識の高い病院に回答が偏る）や社会適応性バイアスの混入は不可避である。しかし、そのようなバイアスの中でも回答に統一性がなかったことは、逆に本研究の意義を高めている側面もある。また、こども病院やがんセンターなど多様な病院が回答しており、回答者の環境が一致でない。そのため、たとえば、小児科がないため小児用量を設定する必要がない、透析患者がいないため透析用量を設定する必要がないなど、病院によっては質問が環境に合致しない部分があった可能性がある。さらに、今回の調査では回答者の負担を軽減するため、用法用量の根拠を調査していない。そのため、各病院がどのような資料を根拠に用法用量を設定しているかがわからなかった。これらの点は、今後の課題である。

Table 3. Dosage of each antibiotic

Dosage for patients without renal impairment	Number	Dosage for patients with renal impairment	Number	Dosage for patients undergoing intermittent hemodialysis	Number	Dosage for patients undergoing continuous hemodialysis	Number
CMZ (N = 25)		CMZ (N = 17)		CMZ (N = 9)		CMZ (N = 5)	
1 g every 6-8 hours	9	30 < Ccr ≤ 50: 1 g every 8-12 hours		1 g every 24-48 hours	3	1 g every 24 hours	2
1 g every 6 hours or 2 g every 8 hours	2	10 < Ccr ≤ 30: 1 g every 12 hours		1 g every 24 hours	3	Others	3
1 g every 6 hours	2	Ccr ≤ 10: 1 g every 12 hours	3	Others	3	CTM (N = 0)	
1-2 g every 6-8 hours	2	10 < Ccr ≤ 50: 1-2 g every 12 hours		CTM (N = 5)		FMOX (N = 0)	
Others	6	Ccr ≤ 10: 1-2 g every 24 hours	3	1 g every 24 hours	3	SBT/CPZ (N = 1)	
No answer	4	30 < Ccr ≤ 50: 1 g every 8-12 hours		0.5 g every 24 hours	2	1-2 g every 12 hours	1
CTM (N = 15)		10 < Ccr ≤ 30: 1 g every 12-24 hours		FMOX (N = 1)		CZOP (N = 1)	
1 g per 6-8 hours	8	Ccr ≤ 10: 1 g every 24 hours	2	1 g every 24 hours	1	2 g every 12 hours	1
1 g per 6 hours	2	10 < Ccr ≤ 50: 1 g every 12 hours		SBT/CPZ (N = 4)			
Others	4	Ccr ≤ 10: 1 g every 24 hours	2	1 g every 24 hours	1		
No answer	1	10 < Ccr ≤ 50: 1 g every 12 hours		1 g every 12 hours	1		
FMOX (N = 4)		Ccr ≤ 10: 1 g every 24 hours	2	2 g every 24 hours	1		
1 g per 6 hours	1	Others	6	2 g every 12 hours	1		
1 g per 6-8 hours	1	Invalid response	1	CZOP (N = 2)			
No answer	2	CTM (N = 10)		1 g every 24 hours	2		
SBT/CPZ (N = 11)		10 < Ccr ≤ 50: 1 g every 12 hours					
2 g per 12 hours	7	Ccr ≤ 10: 1 g every 24 hours	7				
1-2 g per 12 hours	2	Others	3				
Others	1	FMOX (N = 2)					
No answer	1	10 < Ccr ≤ 50: 1 g every 12 hours					
CZOP (N = 6)		Ccr ≤ 10: 1 g every 24 hours	1				
2 g per 12 hours	3	Ccr ≤ 10: 1-2 g every 24 hours					
Others	2	25 < Ccr ≤ 50: 1 g every 12 hours					
No answer	1	10 < Ccr ≤ 25: 1 g every 8 hours	1				
		SBT/CPZ (N = 11)					
		Ccr ≤ 10: 2 g every 24 hours	4				
		Ccr ≤ 10: 1 g every 12 hours	2				
		No adjustment	3				
		Others	1				
		No answer	1				
		CZOP (N = 3)					
		30 < Ccr ≤ 50: 2 g every 12 hours					
		10 < Ccr ≤ 30: 2 g every 24 hours					
		Ccr ≤ 10: 1 g every 24 hours	1				
		10 < Ccr ≤ 50: 1 g every 12 hours					
		Ccr ≤ 10: 1 g every 24 hours	1				
		30 < Ccr ≤ 50: 1 g every 12 hours or 2 g every 24 hours					
		Ccr ≤ 30: 0.5 g every 12 hours or 1 g every 24 hours	1				

Ccr: creatinine clearance; CMZ: cefmetazole; CTM: cefotiam; FMOX: flomoxef; SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone; CZOP: cefozopran
Only duplicate responses are listed, and single responses are combined and presented as others. In cases where there were no duplicate responses, a single response is provided.

おわりに

国内で開発された抗菌薬の用法用量をアンケート調査し、多くの病院で用法用量に関する院内指針が策定されておらず、特に透析用量や小児用量の策定率が低いことがわかった。また、策定されていても、

病院間で院内指針に記載された用法用量は統一性がなかった。今後、このような抗菌薬について PK/PD に基づいた最適な投与量を検討し、患者を対象とした臨床研究を行い、用法用量を標準化していく必要がある。

本研究内容の一部は、第 72 回日本化学療法学会

総会の一般演題で発表した。

利益相反自己申告：忽那賢志は塩野義製薬から奨学寄附金を受けている。

文献

- 1) 藤村 茂, 渡辺 彰: 抗菌薬療法の考え方～PK-PD 理論～。日内会誌 2011; 100: 3533-41
- 2) 医薬食品局審査管理課: 新薬承認審査報告書 ゾシン静注用 2.25g, 同静注用 4.5g (承認年月日 2008 年 7 月 16 日)
- 3) 医薬食品局審査管理課: 新薬承認審査報告書 メロベン点滴用バイアル 0.25g, 同点滴用バイアル 0.5g, 同点滴用キット 0.5g (承認年月日 2010 年 1 月 20 日)
- 4) 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議: 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2023-2027 [cited 2023 Dec 26]
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf
- 5) 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
- 6) Nagano H, Shin J H, Kunisawa S, Fushimi K, Nagao M, Imanaka Y: Impact of the cefazolin shortage on the selection and cost of parenteral antibiotics during the supply disruption period in Japan: A controlled interrupted time series analysis. J Infect Public Health 2023; 16: 467-73
- 7) Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Yoshiaki G, Muraki Y, Ohmagari N: Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. BMC Health Serv Res 2021; 21: 1118
- 8) AMR 臨床リファレンスセンター: レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) に基づいた入院・外来および年齢区分別, 注射用抗菌薬使用量サーベイランス [cited 2023 Dec 22]
https://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/010/NDB_20200124.pdf
- 9) U.S. Food and Drug Administration: homepage [cited 2023 Dec 26]
<https://www.fda.gov/>
- 10) Barlam T F, Cosgrove S E, Abbo L M, MacDougall C, Schuetz A N, Septimus E J, et al: Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e51-77
- 11) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編: JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019, 日本感染症学会, 日本化学療法学会, 東京, 2019; 292-320
- 12) 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 2022; 11: 456

Questionnaire survey on antibiotic dosages developed in Japan but not evaluated in clinical trials in the United States

Yoshiki Kusama¹⁾, Naoko Machida^{1,2)}, Hiroo Matsuo¹⁾,
Yoshiaki Yamagishi¹⁾ and Satoshi Kutsuna¹⁾

¹⁾ Department of Infection Control and Prevention, Osaka University Hospital, 2-15 Yamadaoka, Suita, Osaka, Japan

²⁾ Department of Pharmacy, Osaka University Hospital

Introduction

Based on the pharmacokinetics/pharmacodynamics theory, there is no conclusive evidence regarding the optimal dosages of antibiotics that are developed in Japan but not evaluated in clinical trials in the United States. Therefore, we conducted this questionnaire-based survey to evaluate the extent of the establishment of specific usage guidelines by hospitals for these antibiotics and the dosages recommended in the guidelines.

Methods

We prepared questionnaires on Google Forms and distributed them to the subscribers of the mailing list of the Infectious Diseases Association for Teaching and Education in Nippon. The target antibiotics were cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), flomoxef (FMOX), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), and ceftazidime (CZOP). The questionnaire items were designed to inquire about the following issues: whether these antibiotics are a part of the hospital formulary; whether the hospital had specific guidelines regarding usage of these antibiotics; whether the hospital's specific antibiotic usage guidelines covered patients with renal impairment, patients on hemodialysis, and pediatric patients; and the actual dosages specified in the hospital's specific antibiotic usage guidelines.

Results

Fifty-six hospitals participated in our study, of which 52 were included in the analysis. Forty-nine (94.2%), 40 (76.9%), 25 (48.1%), 34 (65.4%), and 19 (36.5%) hospitals, respectively, had CMZ, CTM, FMOX, SBT/CPZ, and CZOP in their formularies. Specific guidelines had been most frequently established for CMZ (in 51% of hospitals that had the drug in their formulary), and least frequently established for FMOX (in 16.0% of hospitals that had the drug in their formulary). Guidelines for antibiotic usage in patients with renal impairment were commonly established in hospitals with specific guidelines for antibiotic usage (85.2%). However, the prevalence of guidelines for use in patients undergoing intermittent (56.7%) or continuous hemodialysis (20.0%) was lower, in that order. Furthermore, the specific guidelines rarely addressed pediatric dosages, and the dosages indicated in the specific guidelines varied among hospitals.

Conclusions

Our findings indicate that hospitals lack specific guidelines for the usage of domestically developed antibiotics, especially for patients undergoing hemodialysis or pediatric patients. Additionally, the antibiotic dosages specified in these guidelines varied widely among the hospitals.