

厚生労働大臣
根本 匠 殿

抗菌薬の Key Drug の選定について

公益社団法人 日本化学療法学会 理事長 清田 浩
一般社団法人 日本感染症学会 理事長 舘田一博
一般社団法人 日本臨床微生物学会 理事長 舘田一博
一般社団法人 日本環境感染学会 理事長 吉田正樹

セファゾリンの供給停止に関連して、他の抗菌薬の供給不足も重なり、感染症治療や周術期感染の予防などにおいて問題が生じています。このような状況において、臨床的に重要な抗菌薬を Key Drug として選定し、大きな支障が生じないような抗菌薬の供給体制を構築する必要があると思われまます。今回、国内で使用されている各種抗菌薬の中で、下記にて Key Drug の案を提案させていただきます。

選定の基準

抗菌薬の Key Drug は感染症の治療などに使用される代表的な薬剤として位置付け、他の抗菌薬と比較して安定供給が特に欠かせない薬剤として選定しました。薬剤の選定においては、後述する抗菌薬の使用頻度、用途、およびカバーする菌のスペクトラムなどを考慮しました。また、供給の状況や現場のニーズを考慮して、一部の薬剤に偏りが生じない配慮も行っています。なお、今回、対象薬は注射薬のみに限定し、経口抗菌薬は対象外としています。

選定した薬剤名

今回選定させていただいた薬剤は以下の 10 薬剤です(詳細は表 1, 2 を参照)。

- ① ペニシリン G
- ② アンピシリンナトリウム/スルバクタム
- ③ タゾバクタム/ピペラシリン
- ④ セファゾリン
- ⑤ セフメタゾール
- ⑥ セフトリアキソン
- ⑦ セフェピム
- ⑧ メロペネム
- ⑨ レボフロキサシン
- ⑩ バンコマイシン

選定の根拠

1) 抗菌薬の使用頻度について

日常の診療に支障を与えないようにするためには、使用頻度の高い抗菌薬を優先して選定する必要があります。抗菌薬の使用頻度については、AMR 臨床リファレンスセンターが公表している情報を基に考察すると、大まかにマクロライド系、キノロン系、 β -ラクタム系（ペニシリンを含む）の抗菌薬が多くを占めています（図1）。ただし、図2に示すように、その多くは経口抗菌薬が占めており、注射薬の選択にこのデータを適用するのは問題があると考えられます。そこで、国公立大学附属病院感染対策協議会が公表している注射用抗菌薬の使用量のデータ（図3）を基に評価すると、第一世代セフェム、カルバペネム、ペニシリン（TAZ/PIPC を除く）の順に使用頻度が高くなっています。続いて、TAZ/PIPC、第三世代セフェム、第四世代セフェム、第二世代セフェムがほぼ同様の使用量となっており、さらに、グリコペプチドやキノロン系抗菌薬と続きます。それ以外の系統の抗菌薬の使用量はかなり低くなっているため、第一世代セフェムからキノロン系抗菌薬までの9系統の薬剤を主な選定対象としました。なお各薬剤の選択は、基本的に各系統の中での最も使用量が多いと思われる抗菌薬を選択しました。

2) 抗菌薬の用途について

抗菌薬の用途については、大まかに感染症の治療と周術期感染の予防を目的とした用途に分けることができ、それぞれ目的とする臓器や病原体によって選択すべき抗菌薬が異なります。そこで、限定された薬剤であっても、ある程度、代表的な感染症に対応できることを目的として薬剤を選択しております。

3)カバーする菌のスペクトラムについて

治療対象となる菌は①グラム陽性菌と陰性菌、②好気性菌と嫌気性菌、③一般細菌と異型病原体、④感性菌と耐性菌など、各視点において分類が異なるため、特殊な菌を除いてどのタイプの菌もカバーできる抗菌薬を選択しました（図4）。

表1．Key Drugとして選定した薬剤の主な特徴

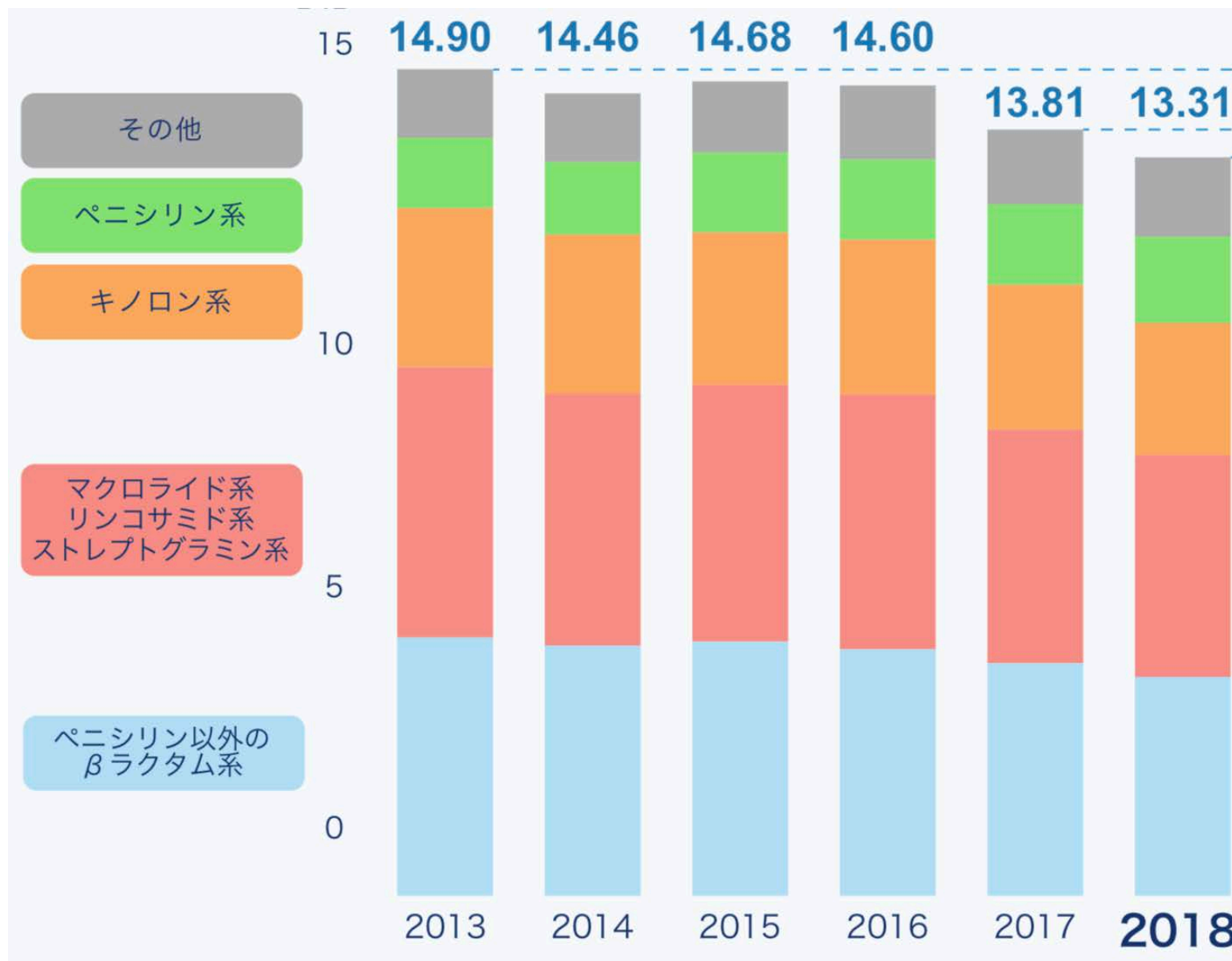
薬剤名	略号	系統	主な用途	主な対象菌	備考
ペニシリンG	PCG	ペニシリン系	梅毒、髄膜炎、 感染性心内膜炎など	グラム陽性菌、梅毒	梅毒の効能・効果を有するのは本剤のみ
アンピシリンナトリウム/ スルバクタム	ABPC /SBT	ペニシリン系	肺炎、周術期感染予防	肺炎球菌、嫌気性菌など	誤嚥性肺炎など嫌気性菌を カバーした治療に有用
タゾバクタム/ピペラシリン	TAZ /PIPC	ペニシリン系	各種感染症、 発熱性好中球減少症（FN）	グラム陽性菌、 グラム陰性菌、緑膿菌など	メロペネムと同様に広くカバーできる が、耐性機序は異なる
セファゾリン	CEZ	第一世代セファロ スポリン	各種感染症、周術期感染予防	黄色ブドウ球菌、 大腸菌など	MSSAには第一選択で、術後感染予防に 使用頻度が高い
セフメタゾール	CMZ	セファマイシン系	尿路感染、腹腔内感染、 周術期感染予防	腸内細菌科細菌、 嫌気性菌など	ESBL産生菌にも活性があり、術後感染予 防にも用いられる
セフトリアキソン	CTRX	第三世代セファロ スポリン	肺炎，尿路感染，髄膜炎	腸内細菌科細菌、 肺炎球菌など	半減期が長く、外来を含めて使用頻度が 高い
セフェピム	CFPM	第四世代セファロ スポリン	各種感染症、 発熱性好中球減少症（FN）	グラム陽性菌、 グラム陰性菌、緑膿菌など	FNに適応を有し、血液内科で使用頻度が 高い
メロペネム	MEPM	カルバペネム系	各種感染症、 発熱性好中球減少症（FN）	グラム陽性菌、 グラム陰性菌、緑膿菌など	最も広域である。カルバペネム系で最も 使用頻度が高い
レボフロキサシン	LVFX	ニューキノロン系	肺炎，尿路感染	マイコプラズマ、 肺炎球菌、緑膿菌など	異型肺炎にも有効で、呼吸器疾患で使用 頻度が高い
バンコマイシン	VCM	グリコペプチド系	MRSA感染症	MRSA、MRCNS	MRSA感染症の標準的治療薬

表2 . Key Drugとして選定した薬剤の製品名と価格

系統	薬剤名	略号	先発名	単位	先発薬価(円)	ジェネリック薬価	ジェネリック薬価	
ペニシリン系	ベンジルペニシリンカリウム	PCG	注射用ペニシリンG カリウム	20万単位	230 (Meiji Seika)	なし	なし	
				100万単位	317 (Meiji Seika)	なし	なし	
	アンピシリンナトリウム /スルバクタム	ABPC/SBT	ユナシンS	0.75g	469 (ファイザー)	256	なし	なし
						スルバシリン (Meiji Seika) ピスルシン (大原) スルバクシン (シオノ) ピシリバクタ (日医工=ケミファ) ユーシオン-S (沢井) ユナスピン (ケミックス)	なし	
						294	なし	なし
						スルバシリン (Meiji Seika) ピスルシン (大原) スルバクシン (シオノ) ピシリバクタ (日医工=ケミファ) ユーシオン-S (沢井) ユナスピン (ケミックス)	なし	
	3g	863 (ファイザー)	345	なし	なし			
			スルバシリン (Meiji Seika) ピスルシン (大原) スルバクシン (シオノ) ピシリバクタ (日医工=ケミファ) ユーシオン-S (沢井) ユナスピン (ケミックス)	なし				
	タゾバクタム /ピペラシリン	TAZ/PIPC	ゾシン	2.25g	1313 (大鵬薬品)	685	566	タゾビベ (ニプロ) タゾビベ (マイラン=ファイザー) タゾビベ (第一三共エスファ) タゾビベ (サンド=共和クロティケア) タゾビベ (武田テバファーマ=武田) タゾビベ (ケミックス) タゾビベ (大興=江州)
						1,015	831	タゾビベ (ニプロ) タゾビベ (マイラン=ファイザー) タゾビベ (第一三共エスファ) タゾビベ (サンド=共和クロティケア) タゾビベ (武田テバファーマ=武田) タゾビベ (ケミックス) タゾビベ (大興=江州)
第一世代 セファロスポリン	セファゾリン	CEZ	セファメジン	250mg	187 (LTLファーマ)	92	なし	
						セファゾリンナトリウム (日医工) セファゾリンNa (武田テバファーマ=武田) セファゾリンNa (ニプロ) トキオ (コーアイセイ)	なし	
						97	なし	なし
						セファゾリンナトリウム (日医工) セファゾリンNa (武田テバファーマ=武田) セファゾリンNa (ニプロ) トキオ (コーアイセイ)	なし	
1g	273 (LTLファーマ)	202	109	セファゾリンナトリウム (日医工) セファゾリンNa (武田テバファーマ=武田) セファゾリンNa (ニプロ)				
		トキオ (コーアイセイ)	なし					
2g	608 (LTLファーマ)	243	なし	なし				
		セファゾリンナトリウム (日医工) セファゾリンNa (武田テバファーマ=武田) セファゾリンNa (ニプロ) トキオ (コーアイセイ)	なし					
セファマイシン系	セフメタゾール	CMZ	セフメタゾン	250mg	208 (アルフレッサファーマ)	95	なし	
						セフメタゾールナトリウム (日医工ファーマ=日医工) セフメタゾールNa (武田テバファーマ=武田) セフメタゾールNa (ニプロ)	なし	
						143	なし	なし
						セフメタゾールナトリウム (日医工ファーマ=日医工) セフメタゾールNa (武田テバファーマ=武田) セフメタゾールNa (ニプロ)	なし	
1g	456 (アルフレッサファーマ)	246	なし	なし				
		セフメタゾールナトリウム (日医工ファーマ=日医工) セフメタゾールNa (武田テバファーマ=武田) セフメタゾールNa (ニプロ)	なし					
2g	852 (アルフレッサファーマ)	530	なし	なし				
		セフメタゾールナトリウム (日医工ファーマ=日医工) セフメタゾールNa (武田テバファーマ=武田) セフメタゾールNa (ニプロ)	なし					
第三世代 セファロスポリン	セフトリアキソン	CTRX	ロセフィン	500mg	470 (太陽ファルマ)	276	176	
						セフキソン (シオノ) セフトリアキソンNa (サワイ) セフトリアキソンNa (武田テバファーマ=武田) セフトリアキソンNa (ファイザー)	なし	
1g	688 (太陽ファルマ)	369	274	セフトリアキソンナトリウム (日医工) セフトリアキソンナトリウム (ニプロ) セフトリアキソンNa (サワイ) セフトリアキソンNa (武田テバファーマ=武田) セフトリアキソンNa (ファイザー) セフトリアキソンNa (ケミックス)				
		セフキソン (シオノ=江州)	なし					

系統	薬剤名	略号	先発名	単位	先発薬価(円)	ジェネリック 薬価	ジェネリック 薬価
第四世代 セファロsporin	セフェビム	CFPM	マキシビーム	500mg	557 (プリストル・マイヤーズ スクイブ)	394 セフェビム塩酸塩(サンド) セフェビム塩酸塩(ケミックス)	なし
				1g	676 (プリストル・マイヤーズ スクイブ)	484 セフェビム塩酸塩(サンド=ニプロ) セフェビム塩酸塩(ケミックス)	なし
				250mg	744 (大日本住友)	425 メロベネム(Meiji Seika) メロベネム(ニプロ) メロベネム(ケミファ) メロベネム(沢井) メロベネム(武田テバファーマ=武田) メロベネム(ニプロES) メロベネム(東和薬品) メロベネム(日医工ファーマ=日医工) メロベネム(ファイザー)	なし
				500mg	929 (大日本住友)	581 メロベネム(Meiji Seika) メロベネム(ニプロ) メロベネム(ケミファ) メロベネム(沢井) メロベネム(武田テバファーマ=武田) メロベネム(ニプロES) メロベネム(東和薬品) メロベネム(日医工ファーマ=日医工) メロベネム(ファイザー)	なし
カルバペネム系	メロベネム	MEPM	メロベン	1g	なし	904 メロベネム(Meiji Seika) メロベネム(ニプロ)	なし
				500mg	4961 (第一三共)	2,111 レボフロキサシン(第一三共エスファ)	なし
				500mg 100mL (キット)	5052 (第一三共)	2,237 レボフロキサシン(第一三共エスファ) レボフロキサシン(高田) レボフロキサシン(武田テバファーマ=武田) レボフロキサシン(ヤクハン=日医工) レボフロキサシン(ニプロ) レボフロキサシン(マイラン=ファイザー) レボフロキサシン(光) レボフロキサシン(共和クリティケア)	なし
グリコペプチド系	バンコマイシン	VCM	バンコマイシン	0.5g	2065 (塩野義)	1224 バンコマイシン塩酸塩(日医工)	823 バンコマイシン塩酸塩(小林化工=MeijiSeika) 塩酸バンコマイシン(光) バンコマイシン(東和薬品) バンコマイシン塩酸塩(沢井) バンコマイシン塩酸塩(サンド) バンコマイシン塩酸塩(武田テバファーマ=武田) バンコマイシン塩酸塩(マイラン=ファイザー)
				1g	なし	1096 バンコマイシン塩酸塩(小林化工=MeijiSeika) バンコマイシン塩酸塩(マイラン=ファイザー)	なし

図1. 抗菌薬販売量の変化2013-2018 (抗菌薬種類別)



インフォグラフィックで知る！薬剤耐性 (AMR臨床リファレンスセンター) より引用

図2. 抗菌薬販売量変化2013-2017 (投与経路別)

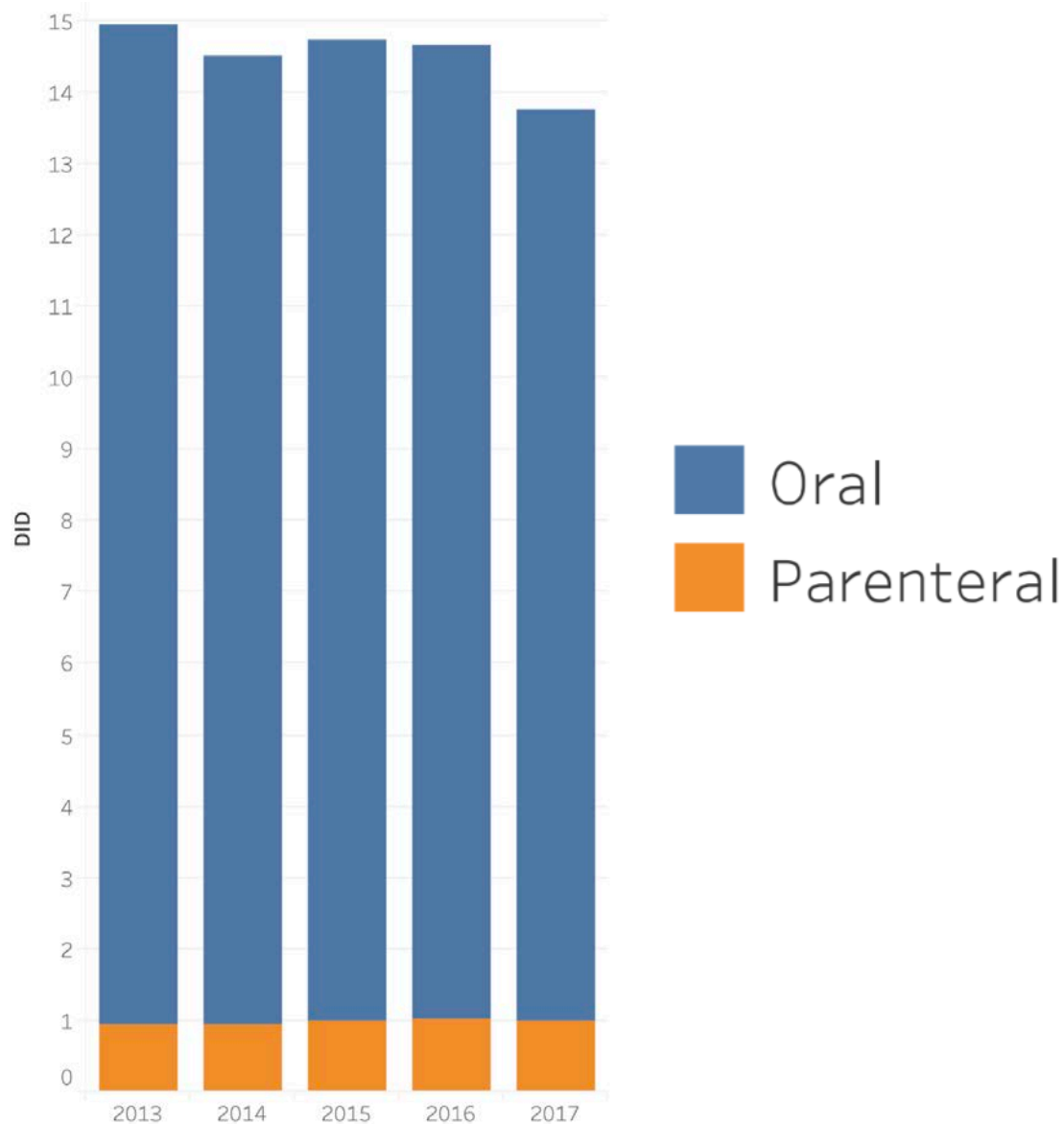


図3. 主な注射用抗菌薬の使用量（AUD）の比較
（国公立大学附属病院55施設）

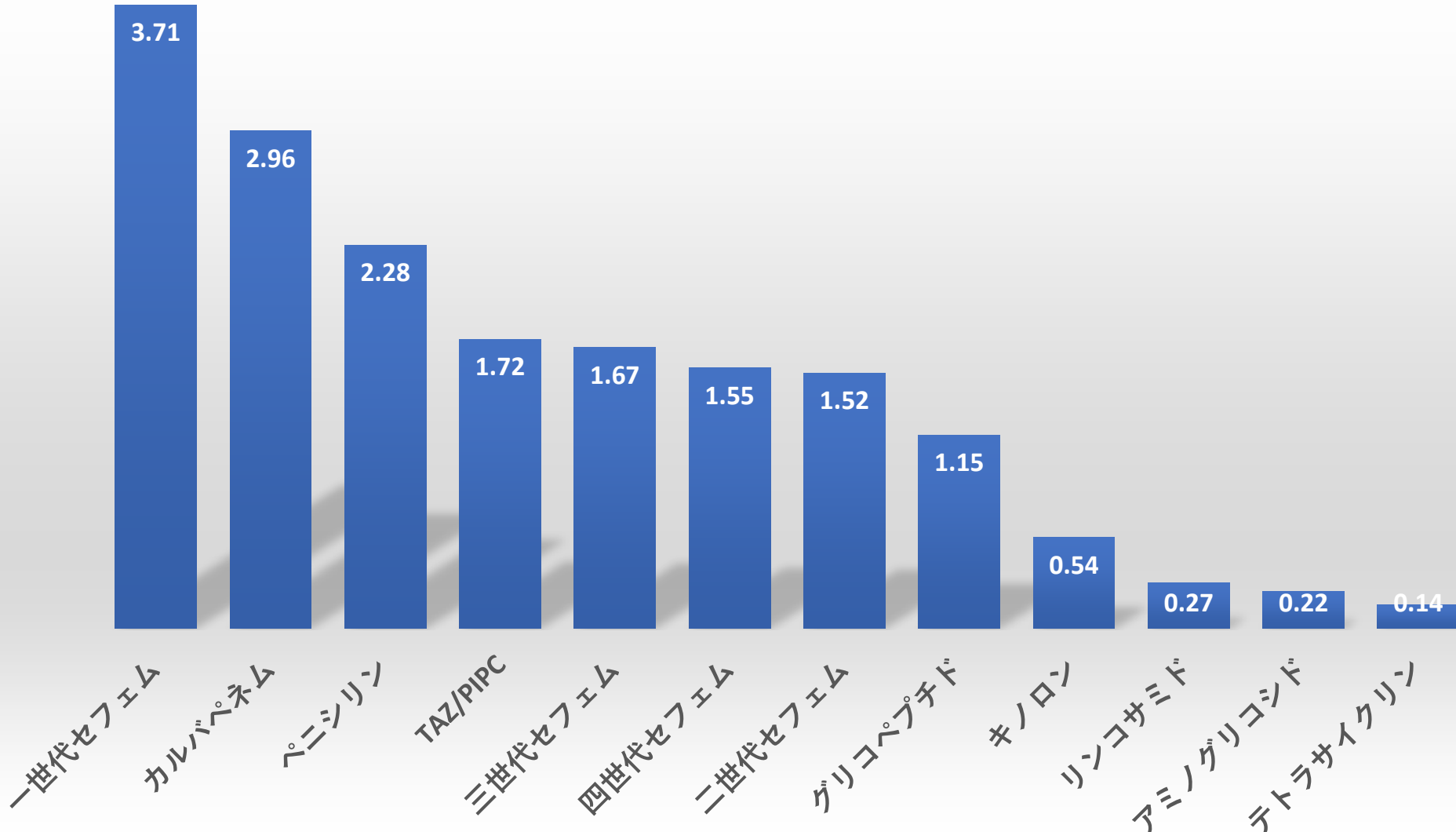


図4. 抗菌薬のスペクトル一覧

抗菌薬Spectrum一覧表

		市中感染					院内感染					呼吸性菌	非定型肺炎		
		Gram-Positive-Cocci/グラム陽性球菌					Gram-Negative-Rod/グラム陰性桿菌								
		MRSA・MRSE	*1 <i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Serratia</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i>		
抗MRSA薬		*2 (1)VCM(バンコマイシン)													
		*2 (2)TEIC(タゴシッド)・(3)LZD(ザイボックス)													
		*1 <i>E. faecalis</i> (<i>E. faecium</i> の第一選択薬はVCM)					*2 要血中濃度測定・副作用:腎障害・ <i>C.difficile</i> 感染症の際はVCM内服(吸収率0%)								
*β-ラクタム系	ペニシリン系		PC-G												
			ABPC(腸球菌・リステリアに良)	ABPC(ピクシリン)			*内服薬はAMPC(サワシリン)(吸収率:80%)								
			ABPC/SBT(ユナシン)				*内服薬はAMPC/CVA(オーグメンチン)					ABPC/SBT			
			PIPC(<ABPC)	PIPC(ペントシリン)			(S.C.EIには弱)								
							PIPC/TAZ(ゾシン)					(GPCには弱)			
		*髄液移行性あり													
		セフェム系		CEZ(セファゾリン)				*第1-2世代内服薬(CEX,CCL)は吸収率90-93%							
	髄液移行性(-)		CTM(バンスポリン)			(GPCでは<CEZ)					*第3世代内服薬(CPDX,CFPN,CDTRなど)の吸収率16-50%と不良		GMZ-FMOX		
			CMZ(セフメタゾール)・FMOX(フルマリリン)			(GPCでは<CEZ)									
			髄液移行性(+)	CTRX(ロセフィン)			(GPCでは<CEZ)								
			CAZ(モダシン)												
			GFPM(マキシベーム)			(CEZ+CAZ)									
	*内服薬は吸収率が悪い(10-30%)														
	カルバペネム系	IPM/GS(±)	IPM/GS(手エナム)・MEPM(メロベン)・DRPM(フィニパックス)					(GPCには弱)							
	*β-ラクタム系同士の併用は原則として避ける *カルバペネム系の長期投与は避ける														
モノバクタム系							AZT(アザクタム)								
	*β-ラクタム系のアレルギー患者に使用可能														
ニューキノロン系		LVFX				LVFX(クラビット)					(E.coliは耐性化率高)				
					CPFEX(シプロキサ)					(E.coliは耐性化率高)					
	*副作用:QT延長・中枢神経刺激(不整脈・痙攣・てんかん患者には不適) *内服薬の吸収率は良い(ほぼ100%) *非定型肺炎にも有効														
アミノグリコシド系							GM(ゲンタシン)・AMK(アミカシン)								
	*尿路感染時以外は単剤投与は避ける *副作用:腎機能・耳障害 *GMIはβ-ラクタム系とのsynergy効果あり(LE時) *要血中濃度測定														
リンコマイシン系		GLDM(ダラシン)										CLDM			
	*β-ラクタム系のアレルギー患者に使用可能														
マクロライド系							EM(エリスロシン)・CAM(クラリシッド)・AZM(ジスロマック)					→非定型肺炎専用(と覚える)			
	*副作用:消化器症状・QT延長・他剤との相互作用(抗痙攣薬・Ca-blockerなど)														
テトラサイクリン系		MINO(ミノマイシン)					*MINO(ミノサイクリン)・DOXY(ビブラマイシン)					→非定型肺炎+動物関連感染症(リケッチアetc.)			
ST合剤							ST合剤(バクタ)					* <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoniaにも有効			

各菌への抗菌効果はnarrowスペクトラム(狭域)抗菌薬の方が強い