

参考資料2	第2回 抗微生物薬の市場インセンティブに関する検討会
	令和5年9月5日

(第1回 抗微生物薬の市場インセンティブに関する検討会 資料2)

抗菌薬確保支援事業の検討課題等について

2023年3月29日

厚生労働省健康局

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

抗菌薬確保支援事業の検討課題等について

1. 対象とする微生物の考え方について
2. 抗菌薬確保支援事業の仕組みの考え方について
3. 抗微生物薬適正使用遵守の担保について
4. 抗菌薬確保支援事業の適切性の評価方法について

1. 対象とする微生物の考え方について

1. 対象とする微生物の考え方について

抗菌薬開発の緊急性が高い薬剤耐性微生物（ARO）

- 薬剤耐性微生物(ARO)は2万種類と言われている中で、抗菌薬開発の緊急性が高いAROについては、WHOの病原体リスト及びAMEDが調査した抗菌薬開発の緊急性が高いAROのリスト（「AMR研究開発優先課題リスト」という。）が作成されている。
- AMR研究開発優先課題リストに挙げられたAROによる感染症は、国内において、対策医薬品の利用可能性確保の必要性の高い「重点感染症（Group C）」に指定されている。
- 致死率、市中への負荷、耐性頻度、耐性頻度の傾向、治療選択肢、パイプライン、宿主応答を勘案して総合評価を実施し、Priority 1～3の22種類を選定。
- 優先度が高いPriority 1に評価されているARO 9種類のうち、特に優先度が高いのは残りの5種類（結核、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌、ESBL産生腸内細菌目細菌、非結核性抗酸菌症、*Candida auris*）
- AROのうち、現在、感染症法で届け出の対象となっている菌種は、黄色ブドウ球菌（MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、多剤耐性緑膿菌（MDRP）、多剤耐性アシネトバクター、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）

（※）国内外における感染症及び病原体に対する医薬品開発研究等に関する調査

対象とする微生物の考え方

- ✓ 抗菌薬開発の緊急性が高いもの ⇒WHOのリストでPriority 1に分類されるARO
- ✓ 症例数の把握が容易なもの ⇒感染症法の届け出対象となっている菌種
- ✓ 先行して市場インセンティブを実施するイギリスやスウェーデンとも協調した対象菌種の設定

主な薬剤耐性菌一覧

サイレント・パンデミックと称される薬剤耐性（AMR）菌の増加は喫緊の課題である。1943年にペニシリン系抗菌薬が市場流通し始めた後、1962年にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が出現したことを皮切りに、新しく抗菌薬が登場する度にバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、多剤耐性緑膿菌（MDRP）といった薬剤耐性菌が出現してきた。1993年以降は、これまで耐性菌への最終兵器的な存在であったカルバペネム系抗菌薬に対しても耐性をもつ**カルバペネム耐性腸内細菌目細菌**（CRE）の増加も認めている。

略称	MRSA	VRE	PRSP	BLNAR	MDRP	ESBL産生菌	AmpC産生菌	CRE カルバペネム耐性腸内細菌目細菌
耐性メカニズム	抗菌薬作用点の変化	抗菌薬作用点の変化	抗菌薬作用点の変化	抗菌薬作用点の変化	抗菌薬不活化酵素の産生（抗菌薬分解）、抗菌薬作用点の変化、抗菌薬作用点への到達阻害	抗菌薬不活化酵素（βラクタマーゼ）の産生（抗菌薬分解）	抗菌薬不活化酵素（βラクタマーゼ）の産生（抗菌薬分解）	抗菌薬不活化酵素（βラクタマーゼ）の産生（抗菌薬分解）、抗菌薬作用点の変化など
血流感染(人)*	11,612	46	220	N/A	27	11,835	N/A	709
感染者数 院内感染(人)*	167,858	1,490	7,827	N/A	800	100,397	N/A	9,030
感染症法届出数(例)†	14516 (定点)	124 (全数)	846 (定点)	N/A	118 (定点)	N/A	N/A	2066 (全数)
治療抗菌薬	バンコマイシンなど	リネゾリドなど	バンコマイシン、カルバペネム系など	第3世代セフェム、カルバペネム系、キノロン系など	その他（コリスチン、リファンピシン）	カルバペネム系、キノロン系など	カルバペネム系、キノロン系など	βラクタム系以外で抗菌活性を示すもの（アミノグリコシド系など）、コリスチン、チゲサイクリン

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（黄色ブドウ球菌）；VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*（バンコマイシン耐性腸球菌）；PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*（ペニシリン耐性肺炎球菌）；BLNAR, β-lactamase negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*（βラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ桿菌）；MDRP, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*（多剤耐性緑膿菌）；ESBL産生菌, extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacterales*（基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌）；AmpC産生菌, AmpC β-lactamase-producing *Enterobacterales*（AmpCβラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌）；CRE, carbapenemase-resistant *Enterobacterales*（カルバペネム耐性腸内細菌目細菌）；N/A, Not Available.

* 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス（JANIS）データから、院内感染の患者数は、JANIS 検査部門2021年の年報集計対象の2220医療機関で当該耐性菌の分離された患者数を示している。血流感染の患者数は、そのうち当該耐性菌が血液から分離されたものについて集計した。

† 2021年NESID年報集計表一覧（niid.go.jp）（2021年の1年間の累積報告数）から抜粋。

MRSAとPRSPとMDRPは全定点把握で、定点あたり各々30.30、1.77、0.25。VREとCREは全数把握。

薬剤耐性のメカニズム

抗菌薬作用点への到達阻害

抗菌薬作用点の変化

抗菌薬分解

出典：令和3年度日臨技 近畿支部 微生物技術講習会テキスト、耐性化のメカニズム | 薬剤耐性菌について | 医療従事者の方へ | かしくく治して、明日につなぐ～抗菌薬を上手に使ってAMR対策～（ncgm.go.jp）（<https://amr.ncgm.go.jp/medics/2-1-2.html>）、

AMR研究開発優先課題リスト（1）

■ 背景

- 国内においては、薬剤耐性対策（AMR）アクションプラン2016-2020（平成 28 年 4 月 5 日国際的に脅威となる感染症対策閣僚会議）において、薬剤耐性微生物の出現頻度を考慮し、短期間で成果を得るために優先順位の設定を官民連携で進めることが方針として記載されている。
- 海外においては、WHOおよびCDCが薬剤耐性菌のリストを作成している。WHOは研究開発の促進を目的に、グローバルな視点で新規抗菌薬が緊急に必要な薬剤耐性菌のリストを作成している。CDCは米国における疫学情報を基に、公衆衛生上脅威となる薬剤耐性菌のリストを作成している。

■ 目的と方法

- 研究開発優先課題リストの活用目的を「臨床現場で課題になっている薬剤耐性菌に対する日本の創薬研究をAMEDが支援するための参考情報」とし、国内・海外における疾病負担等の情報を情報収集・整理した。

【本調査における各クライテリアの評価案】：括弧内にWHO「新規抗菌薬が緊急に必要な薬剤耐性菌のリスト」のクライテリアにおける評価結果を参考に示す
WHO, CDCの総合評価の色分けに準じ、Priorityを赤、黄、橙の順序で示す

病原菌	クライテリア							総合評価 案案	WHO	CDC
	致死性	市中への 負担	耐性頻度	耐性頻度の 傾向	治療 選択肢	パイ プライン	宿主 応答			
結核(多剤耐性結核菌・超多剤耐性結核菌)			低い	減少		多い	重要	Priority1	Critical	Serious
多剤耐性アシネトバクター※1	低い (Very High)		低い (Very High)	減少 (High increase)	(Absent)	少ない (very few)	重要	Priority1 (Priority2※5)	Critical	Serious
多剤耐性緑膿菌※2	(Very High)		中程度	減少 (High increase)	(Absent)	少ない (very few)	最重要	Priority1 (Priority2※5)	Critical	Serious
腸内細菌科細菌 Carbapenem-R	低い (Very High)		高い	減少 (High increase)	(Absent)	多い (very few)	最重要	Priority1	Critical	Urgent
腸内細菌科細菌 Ceph-R(ESBL+)※3	(High)	(High)	(Very High)	(MODERATE increase)	(Limited)	中程度 (very few)	最重要	Priority1	Critical	Serious
薬剤耐性淋菌※4				維持 (MODERATE increase)	(Limited)	少ない	重要	Priority1 (Priority2※5)	High	Urgent
クロストリディウム(クロストリディオイデス)・ デフィシル						多い	重要	Priority1 (Priority2※5)	?	Urgent
非結核抗酸菌症(NTM)						多い	重要	Priority1	?	?

括弧内のWHO「新規抗菌薬が緊急に必要な薬剤耐性菌のリスト」における評価結果について、

※1：カルバペネム耐性アシネトバクターの評価を掲載、※2：カルバペネム耐性緑膿菌の評価を掲載、※3：腸内細菌科細菌第3世代セファロスポリン耐性菌の評価を掲載

※4：フルオロキノロン耐性淋菌、第3世代セファロスポリン耐性淋菌の評価を掲載、（耐性頻度の傾向は第3世代セファロスポリン耐性淋菌の評価のみ）

※5：国内の流行・治療状況を踏まえてPriority2でもよいという専門家からの意見あり

出所：Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis (WHO, 2017) <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23298en/s23298en.pdf>を基に整理（2020年2月閲覧）

AMR研究開発優先課題リスト（2）

病原菌	クライテリア							総合評価 素案	WHO	CDC
	致死性	市中への 負荷	耐性 頻度	耐性頻度の 傾向	治療 選択肢	パイプ ライン	宿主 応答			
バンコマイシン耐性腸球菌※6	低い (Very High)		低い	減少 (High increase)		少ない	中程度	Priority2	High	Serious
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	高い (High)	(High)	高い (Very High)	減少 (MODERATE increase)		多い	中程度	Priority2	High	Serious
バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌	(High)		高い	減少		少ない	重要	Priority2	High	Concerning
薬剤耐性ヘリコバクターピロリ菌※8			(High)	(MODERATE increase)		少ない (very few)	中程度	Priority2	High	?
ペニシリン耐性肺炎球菌※9		(High)	高い	減少		少ない	中程度	Priority2	Medium	Serious
薬剤耐性カンピロバクター菌※10		(High)		(MODERATE increase)	(Limited)	少ない (very few)	中程度	Priority3	High	Serious
薬剤耐性サルモネラ菌※11		(High)		(High increase)		少ない (very few)	中程度	Priority3	High	Serious
キノロン耐性赤痢菌※12						少ない (very few)		Priority3	Medium	Serious
多剤耐性バクテロイデス・フラジリス						少ない		Priority2	?	?
マイコプラズマ・ゲニタリウム						少ない		Priority2	?	?
ペニシリン耐性ヘモフィルス菌※13		(High)		(MODERATE increase)		少ない	中程度	Priority3	Medium	?
A群連鎖菌						少ない	中程度	Priority3	?	Concerning
B群連鎖菌						少ない	中程度	Priority3	?	Concerning
カンジダ・アウリス						少ない	最重要	Priority1	?	Urgent

※7：AMR臨床リファレンスセンター推計値を基にインタビュー結果を踏まえて評価

括弧内のWHO「新規抗菌薬が緊急に必要な薬剤耐性菌のリスト」における評価結果について、

※6：バンコマイシン耐性Enterococcus faeciumの評価を掲載。※8：クラリスロマイシン耐性ヘリコバクターピロリ菌の評価を掲載。※9：streptococcus pneumoniaeの評価を掲載。

※10：フルオロキノロン耐性カンピロバクター菌の評価を掲載。※11：フルオロキノロン耐性salmonella typhiの評価を掲載。※12：フルオロキノロン耐性赤痢菌の評価を掲載。

※13：アンピシリン耐性インフルエンザ菌の評価を掲載

出所：Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis (WHO,2017)

<https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23298en/s23298en.pdf>を基に整理（2020年2月閲覧）

：関連情報から評価案を掲載。

：評価に必要な情報なし、一部関連情報あり

出典：AMED委託「国内外における感染症及び病原体に対する医薬品開発研究等に関する調査（株式会社三菱総合研究所ヘルスケア・ウェルネス事業本部）」より抜粋

重点感染症の定義および予見可能性によるグループ分類について（案）

重点感染症

公衆衛生危機管理において、救命、流行の抑制、社会活動の維持等、危機への医療的な対抗手段となる重要性の高い医薬品や医療機器等（MCM）の利用可能性を確保することが必要な感染症

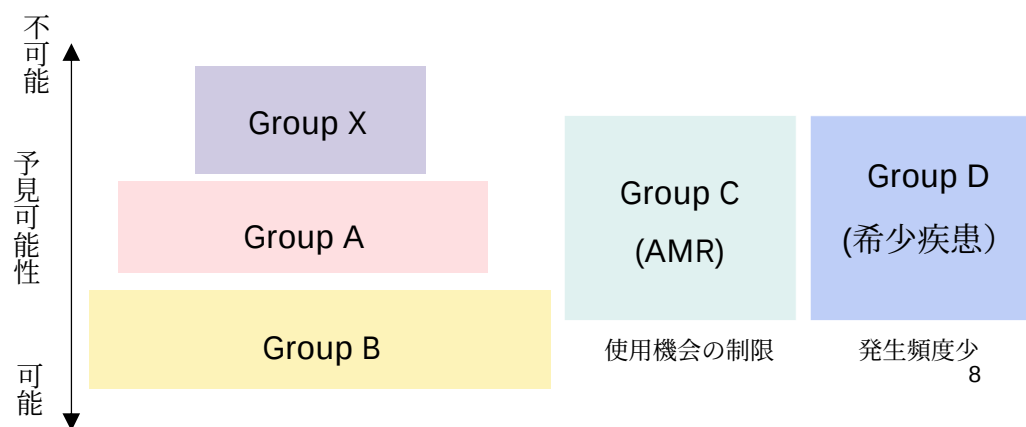
※ 一般的な公衆衛生対策として医薬品等の確保が必要になる感染症とは異なる概念で整理している点に留意

重点感染症の分類

公衆衛生危機の発生の予見可能性に基づき重点感染症を以下の5つのグループに分類

分類	分類の定義（案）
Group X	予見不可能かつ社会的インパクトが甚大な未知の感染症であり、対策において、Group AおよびBの開発を通じた基礎研究・基盤要素技術・開発/調達メカニズム等が必要な感染症
Group A	- パンデミック及び大規模流行のおそれがあり、社会的インパクトが甚大だが比較的予見困難な新たな感染症 - 過去に流行した感染症と近縁な病原体による新たな感染症、根絶された感染症、人為的な改変や使用が疑われる感染症
Group B	- 定期的または突発的に国内外で一定レベル以上の流行を起こす既知の感染症 - Group Aと近縁な病原体による感染症

分類	分類の定義（案）
Group C	薬剤耐性の発生を抑えるためにMCMの適正使用が必要であることから、その使用機会が制限され、新規のMCM研究開発のインセンティブが乏しい感染症（薬剤耐性感染症）
Group D	発生は稀だが一定の頻度がある輸入感染症、生物毒、その他希少感染症（自然発生する、生物テロ関連病原体・毒素によるものを含む）のうち、危機対応医薬品等の確保が必要なものや、国内と国外に利用可能性のギャップがある希少感染症

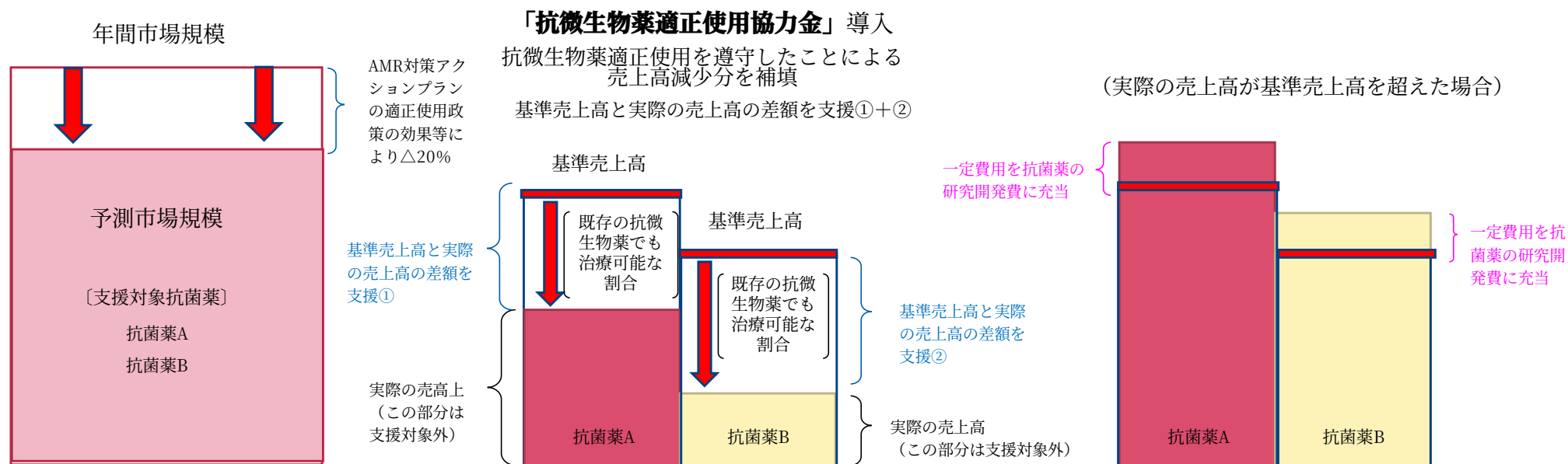


2. 抗菌薬確保支援事業の仕組みの考え方について

抗菌薬確保支援事業の仕組みの考え方について

以下の考え方に基づき、市場インセンティブ（抗微生物薬適正使用協力金）の規模を設定してはどうか。

- 指定した薬剤耐性微生物による感染症の治療に要する抗微生物薬の費用を日本全体で推計し、同額を「**年間市場規模**」とする。
- 「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン」に基づく抗微生物薬適正使用の政策効果等をΔ20%と見込み、「**予測市場規模**」を設定する。
- 「予測市場規模」における各抗微生物薬の売上を、薬剤感受性データや医師の選択割合の調査等から試算し、当該金額をそれぞれの「**基準売上高**」とする。
- このうち、既存の抗微生物薬でも治療可能な割合が「**抗微生物薬適正使用協力金**」の対象額となる。
- 実際の売上高が「基準売上高」の水準を越えた場合：基準売上高を超える売上高については、企業が新規抗微生物薬の研究開発費用等に用いるよう契約要件（※）に定めることを想定。（※ 翌年度の企業の研究計画書で研究開発費用を確認）
- インセンティブの対象となりうる新規抗微生物薬が新たに上市された際には、再度配分を見直す。



3. 抗微生物薬適正使用遵守の担保について

抗微生物薬適正使用遵守の担保について

- 以下の方法により抗微生物薬の適正使用の遵守が担保されたかを確認してはどうか。
 - ・ 国が作成する「抗微生物薬適正使用の手引き」において、“院内での適正な感染診療を展開する”という意図で、病院の医師を対象とした、院内感染症に対する抗微生物薬の手引きを作成予定であり、「入院患者の感染症で問題となる微生物」に関する項目が新たに設けられる見込み。
 - ・ 当該抗微生物薬の使用が真に必要な場合を当該手引きで提示することで抗菌薬の使用場面を厳格に規定。
 - ・ 実際に適正使用されたかどうかは、使用事例毎に確認していくことで、ガイドラインが遵守されたかどうかを令和5年度AMED研究班（菅井先生）で確認。
- 手引きの適正使用を担保するために「抗微生物薬適正使用協力金」の選定企業と国は、以下の契約を締結することを想定してはどうか。

「抗微生物薬適正使用協力金」の選定企業が国へ報告すべき内容：

- ・ 定期的に当該抗微生物薬の販売量、投与者数等の市販後調査相当のデータ。
- ・ 年度末に当該抗微生物薬による年間売上高。
- ・ 企業の適正使用の取り組みや抗微生物薬の研究開発状況。

「抗微生物薬適正使用協力金」の選定企業に求められること：

- ・ 新たな耐性菌の発生をなるべく遅らせるために既存の抗微生物薬が存在する薬剤耐性微生物への治療適応拡大の申請を行わない。
- ・ 抗微生物薬適正使用協力金は新規抗微生物薬の研究開発の資金に使用されることを想定し、実際の売上高が「基準売上高」の水準を越えた場合：基準売上高を超える売上高については、企業が新規抗微生物薬の研究開発費用等に用いる。

「抗微生物薬の適正使用の手引き」の概要

1. 総論

- 原因微生物が細菌でない感染症での抗菌薬処方が多い（特に広域抗菌薬（3種類の抗菌薬）の使用量が多い。）。背景に、細菌性（細菌性肺炎等）であるか判断が難しいことや、患者からの求めのままだに抗菌薬が処方されている現状がある。
- 広域抗菌薬の使用量が多い外来で診療に携わる医療従事者を対象とする。
- 患者数や不必要な処方の割合が多く、抗微生物剤使用量削減に最も効果のある風邪と下痢症についての適切な診療の進め方や抗菌薬の処方が必要な状況について解説し、患者への説明方法についても例示する。

2. 各論

風邪

診断・治療方法

- 鼻汁、咽頭痛、咳の全ての症状がある場合
→ ウイルス性で抗菌薬不要。休養をとる等の対処症法が重要。
- 鼻汁のみの症状の場合
→ 多くはウイルス性で基本的に抗菌薬不要。重症度を確認し、抗菌薬処方も考慮。
- 咽頭痛のみの症状の場合
→ 多くはウイルス性で基本的に抗菌薬不要。リンパ腺等が腫れている場合、抗菌薬処方も考慮。
- 咳のみの症状の場合
→ 基本的に抗菌薬不要。

患者・家族への説明内容

- ウイルス性の場合、対症療法が中心であり、完治までに時間がかかる。抗菌薬は効果無し。休養が重要。
- 3日以上経過しても改善しない場合は再受診。

下痢症

診断・治療方法

- 細菌性・ウイルス性に関わらず、多くは自然に治るため、抗菌薬は不要。対症療法や水分摂取励行が重要。
- ただし、水様下痢で日常生活に支障がある場合や、血性下痢で体温が38℃以上のような重症例では、便の検査により原因である細菌を確認しつつ（数日後に検査結果が判明）、抗菌薬処方も検討。
- 広域抗菌薬を投与した場合にも、便の検査に基づいて、狭域抗菌薬に変更。

患者・家族への説明内容

- ウイルス性の場合、対症療法が中心であり、抗菌薬の使用は、腸内の善玉菌を殺す可能性あり。
- 糖分、塩分の入った水分補給が重要。感染拡大防止のため、手洗いを徹底し、家族とタオルを共有しない。
- 日常生活に支障が出るほど悪化した場合や血性下痢になった場合は再受診。

「抗微生物薬の適正使用の手引き」の新設部分（予定）

入院患者編

入院患者の感染症に対する基本的な考え方

- (1) はじめに
- (2) 診断・治療のプロセス
 - (i) 入院患者の発熱へのアプローチ
 - (ii) 適切な培養の実施
 - (iii) 経験的（エンピリック）治療
 - (iv) 培養結果の解釈
 - (v) 抗菌薬の選択の適正化
 - (vi) 抗微生物薬の治療期間
- (3) マネジメント
 - (i) 感染症が改善しない場合の考え方
 - (ii) 抗微生物薬の経静脈投与と経口投与
 - (iii) 終末期患者に対する抗微生物薬治療

入院患者の感染症で問題となる微生物

- (1) 黄色ブドウ球菌（MRSA[メチシリン耐性黄色ブドウ球菌]を含む）
- (2) 腸球菌（VRE[バンコマイシン耐性腸球菌]を含む）
- (3) 腸内細菌目細菌
 - (i) 概要
 - (ii) ESBL(基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生)腸内細菌目細菌
 - (iii) AmpC産生腸内細菌目細菌
 - (iv) CRE（カルバペネム耐性腸内細菌目細菌）
- (4) 緑膿菌
- (5) その他のグラム陰性桿菌（緑膿菌以外のブドウ糖非発酵菌）
- (6) *Clostridioides difficile*（クロストリジオイデス・ディフィシル）
- (7) カンジダ属

4. 抗菌薬確保支援事業の適切性の評価方法について

抗菌薬確保支援事業の適切性評価方法について（案）

以下の考え方にに基づき、市場インセンティブの規模の適切性を評価してはどうか。

- 評価の考え方として企業が抗微生物薬の適正使用及び研究開発を目指すために適切なものでなければならない。また、評価が事業に活用されることで、企業に適正使用や研究開発を促すことにつながり、今後の日本における市場インセンティブの実現可能性を検証することが期待されるものである。

（検討が必要な事項）

抗菌薬確保支援事業のモデル事業において、事業が適切に実施できているかを評価するために、以下の事項について検討が必要。

- ① 適正使用や研究開発を促すために、どの事項について評価を設定する必要があるか。
- ② 評価事項について、具体的にどのような考えで評価するのか。