

## 補遺（入院患者における抗微生物薬適正使用編）

（本編参考箇所: p.114)13. 入院患者の感染症に対する基本的な考え方>(1) 診断・治療のプロセス>(v) 抗菌薬の選択の適正化>①治療効果と培養結果判定のタイミング

<経験的治療における不適切投与のエビデンス>

経験的治療では、どの細菌が患者に感染しているのか、あるいは患者が実際に細菌感染しているのかさえも正確に把握できないまま治療が開始されることがある<sup>1</sup>。臨床現場では、抗菌薬が不要な病態に投与されていることや、抗菌薬がその病態に対して不適切なこともある。入院患者に対して 20%程度の抗菌薬は不必要であったという報告<sup>2</sup>や 30%の抗菌薬が不適切であるという報告<sup>3</sup>、そして、日本からも入院患者に投与された 40%近くの抗菌薬が何かしら不適切であったという報告<sup>4</sup>がある。

（本編参考箇所: p. 118)13. 入院患者の感染症に対する基本的な考え方>(1) 診断・治療のプロセス>(vi)感染症の治療期間>①入院中によく遭遇する感染症の一般的な治療期間と近年の動向

表 1. よく遭遇する感染症の治療期間と最近の動向（留意点を含む）

| 感染症         | 標準的な治療期間   | 短期治療期間   | 留意点   | 文献    |
|-------------|------------|--|---|-------|
| VAP を含む院内肺炎 | 14～15 日間   | 7～8 日間   | 緑膿菌による VAP の RCT：8 日間治療は 15 日間治療に対し非劣性を示せず<br>重症例や免疫抑制患者、ブドウ球菌や耐性菌が原因などの状況では、短期治療の適応とならない場合もある  | 5,6   |
| 女性の非複雑性膀胱炎  | 3(～7 日間)   | —  | ST 合剤やフルオロキノロン系抗菌薬であれば 3 日間、アモキシシリン・クラブラン酸など β-ラクタム系抗菌薬であれば 3～7 日間。アミノグリコシド系抗菌薬であれば単回投与   | 7     |
| 女性の非複雑性腎盂腎炎 | 10～14 日間   | 5～7 日間   | 短期治療のエビデンスはフルオロキノロン系抗菌薬によるものが多い<br>大腸菌でフルオロキノロン系抗菌薬・ST 合剤の感受性率低下<br>非複雑性グラム陰性菌菌血症と重複があり、β-ラクタム系抗菌薬による 7 日間治療も有効性を期待できる可能性   | 7     |
| 男性の有熱性 UTI  | 14 日間      | —  | 前立腺炎：3～4 週間治療を推奨する専門家もいる<br>7 日間の短期治療は RCT で 14 日間に劣性と報告  | 8     |
| CAUTI       | 7～14 日間    | 非重症例でレボフロキサシン治療なら 5 日間<br>静注 β-ラクタム系抗菌薬もしくはバイオアベイラビリティの優れた経口抗菌薬なら菌血症合併でも 7 日間も考慮 | 大腸菌でフルオロキノロン系抗菌薬・ST 合剤の感受性率低下<br>プロペンシティ・スコア・マッチングを用いた後ろ向き研究において、CA-UTI を含む、菌血症を伴う複雑性 UTI において、静注 β-ラクタム系抗菌薬による治療で完遂する、もしくはバイオアベイラビリティに優れた経口抗菌薬で治療可能であれば、7 日間治療が 14 日間治療と同等な可能性が示唆、それ以外の場合は 10 日間治療が必要と示唆 | 9,10  |
| 蜂窩織炎        | 10 日間      | 5～6 日間   | 壊死性筋膜炎や皮下膿瘍は一般的に外科的介入が必要<br>重症例の RCT では 6 日治療群で 12 日治療群と比較し 90 日後の再燃が有意に多かったと報告   | 11,12 |
| 非複雑性 CRBSI  | CNS：5～7 日間 |  | いずれも 72 時間以内の解熱と血液培養の陰性化、カテーテルの抜  | 13,14 |

|                       |   |                                   |  |       |
|-----------------------|---|-----------------------------------|--|-------|
|                       | 腸球菌、グラム陰性菌：7～14日間<br>黄色ブドウ球菌、カンジダ：血液培養陰性化から最低14日間 |                                   | 去および感染性心内膜炎および化膿性血栓性静脈炎がないことが前提<br>黄色ブドウ球菌については4週間の治療が基本だが、上記の前提に加えて糖尿病や免疫不全がないこと、血管内人工物がなく、播種性病変を疑う所見がない、の全てを満たす場合に血液培養陰性化から14日間に短縮できる可能性がある            |       |
| 急性胆嚢炎                 | 7～14日間  | 軽症～中等症：胆嚢摘出後24時間<br>重症：胆嚢摘出後4～7日間 | ただし、腸球菌や連鎖球菌などグラム陽性菌の菌血症を合併している場合には14日間以上の治療が推奨<br>軽症の場合も術中に胆嚢壊死や気腫性変化があれば4-7日間治療を推奨   | 15    |
| 急性化膿性胆管炎              | 4～7日間   | 3～5日間                             | 観察研究・小規模なRCTで短期治療（3～5日間）で長期治療に劣らない可能性が示唆され、現在RCTが進行中   | 15-17 |
| 消化管穿孔による腹膜炎           | 10～15日間   | 4～8日間                             | 手術等によりソースコントロールが良好にできている場合に短期治療が考慮される<br>ソースコントロールが不十分な場合にはより重症度、治療による血行動態や症状所見の変化、画像評価の結果などから総合治療期間を決定する<br>免疫不全のある症例や重症例、血液培養陽性の場合に短期治療が適用できるかのデータは不十分 | 18,19 |
| ドレナージが十分になされた術後腹腔内感染症 | 10～15日間   | 4～8日間                             | 手術等によりソースコントロールが良好にできている場合<br>免疫不全のある症例や重症例、血液培養陽性の場合に短期治療が適用できるかのデータは不十分  | 18,19 |
| ドレナージが十分ではない術後腹腔内感染症  | 症例ごとに検討が必要  | はっきりしていない                         | 重症度、治療による血行動態や症状所見の変化、画像評価の結果などから総合的に治療期間を決定する   |       |
| 非複雑性黄色ブドウ球菌菌血症        | 血液培養陰性化から28～42日間                                  | 血液培養陰性化から14日間                     | 表2の条件を全て満たす場合に短期治療が適応となる可能性がある   | 20    |
| 非複雑性グラム陰性菌菌           | 10～14日間   | 7日間                               | 複数のRCTとメタアナリシスで7日間の治療で14日間と比較し   | 21-24 |

|   |                       |         |  |       |
|---|-----------------------|---------|--|-------|
| 血症（腸内細菌目細菌）                               |                       |         | 非劣性と報告   |       |
| 非複雑性グラム陰性菌血症（ブドウ糖非発酵菌 [例：緑膿菌やアシネトバクターなど]） | 11～15 日間あるいは 11～21 日間 | 6～11 日間 | 緑膿菌による非複雑性菌血症に関する後ろ向き研究では、短期治療が長期治療に劣らない可能性が示唆<br>緑膿菌菌血症に対しては RCT が進行中 | 25-27 |

(本編参考箇所: p. 119) 13. 入院患者の感染症に対する基本的な考え方>(1) 診断・治療のプロセス>(vi) 感染症の治療期間>②治療期間の考え方と注意点>B) 短期治療を適用するための条件

<グラム陰性菌菌血症における短期治療のエビデンスの補足>

グラム陰性菌の短期治療(7日間治療)には、抗菌薬終了の48時間前までに解熱し血行動態が安定していることが条件となっている<sup>28</sup>。さらに、グラム陰性菌に対し統一された”非複雑性”菌血症の定義がなく、RCTでは重度の免疫不全症例、複数菌による菌血症、膿瘍や感染性心内膜炎は共通して除外され、試験によっては肺炎の症例も除外されている<sup>21,23,24</sup>。

(本編参考箇所: p. 122) 13. 入院患者の感染症に対する基本的な考え方>(2) マネジメント>(i) 感染症が改善しない場合の考え方>B) 感染症が改善しない場合の鑑別

<感染症が改善しない場合の原因に関するエビデンス>

免疫不全のない市中肺炎を対象とした検討では<sup>29</sup>、1383例のうち238例(18%)で抗微生物薬治療開始48~72時間後に解熱が得られなかったが、多くは抗微生物薬の変更をせずに治療可能で、81例(6%)においてのみ、抗微生物薬の変更や胸腔ドレーン挿入等の治療介入が必要であった(早期治療不応例)。この81例の早期治療不応例の内訳は、適切な抗微生物薬治療にも関わらず肺炎や敗血症が進行したのが最多で(54例、67%)、次いで膿胸(18例、22%)であった。さらに、早期治療不応例で原因微生物が判明した52例において、不適切な抗微生物薬治療に起因したものは、16例(31%)で、そのうち薬剤耐性によるものは1例のみで、レジオネラなどの非定型肺炎や結核が12例を占めた。また、ICUにおける肺炎71例の検討では、44例(62%)で治療不応と判定され、治療不応の原因は、不適切な抗微生物薬治療が23%、カンジダ血症やカテーテル感染などの肺炎以外の感染症合併が16%、別の微生物による細菌性肺炎の合併が14%、膿胸合併が14%、非感染性の原因が15%で、36%で原因が同定できなかった<sup>30</sup>。ただし、これらには比較的古い文献的報告も含まれ、現在と薬剤耐性菌の疫学が異なる可能性があることに留意する必要がある。

肺炎以外では、市中発症の女性における非複雑性急性腎盂腎炎843例の検討においては、29%で72時間以内に解熱が得られなかった。これらの症例では腎膿瘍合併例・菌血症合併例が有意に多い一方、不適切な抗微生物薬選択は有意な関連が認められなかった<sup>31</sup>。また、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌によるCRBSIに関する検討では、16%の症例でカテーテル除去後48時間に改善が得られず、うち83%が化膿性静脈血栓、7%に膿瘍を合併していた<sup>32</sup>。

(別冊参考箇所: p.5) 1. 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)

表1. 黄色ブドウ球菌菌血症に用いられる抗黄色ブドウ球菌薬

添付文書での上限はセファゾリン 5g/日、ダプトマイシン 6mg/kg となっている。セファゾリンについては、社会保険診療報酬支払基金の診療情報提供事例において、原則として、「セファゾリンナトリウム水和物【注射薬】を「現行の適応症の重症例」に対し「1回 2g を 8 時間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認める」ことが示されている。

(別冊参考箇所: p. 6) 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (2) 腸球菌 (VRE[バンコマイシン耐性腸球菌]を含む) > 微生物学的特徴と診断

<耐性型による耐性度や各グリコペプチド系抗菌薬への感受性>

VanA 型, VanB 型, VanD 型, VanM 型では高度耐性となる。VanA 型は通常バンコマイシン、 テイコプラニンに高度耐性を示し、 VanB 型はバンコマイシンに高度耐性を示すが テイコプラニンに感性を示す。VanC 型は、バンコマイシンに低度耐性, テイコプラニンに感性を示す。

(別冊参考箇所: p. 7) 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (2) 腸球菌 (VRE[バンコマイシン耐性腸球菌]を含む) > 治療方針

<ダプトマイシンに関するエビデンス>

VRE 菌血症、特に感染性心内膜炎に対しては耐性誘導の懸念などから高用量 (8~12mg/kg) での使用の推奨もあるが、適応外の用量となるため個別の慎重な判断や各医療機関において使用に際し必要な手続きを行う必要がある<sup>33-35</sup>。実臨床でのデータは少ないが、ダプトマイシンを  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬 (アンピシリンなど) やアミノグリコシド系抗菌薬, チゲサイクリンなど他剤と併用することで VRE に対する抗菌活性が増強するといわれている<sup>36</sup>。特にダプトマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) が 3-4  $\mu$ g/mL に上昇している場合、単剤で VRE 菌血症治療を行うと、MIC が低い群と比べて微生物学的治療失敗が多いとの報告があり<sup>1,37</sup>、特に感染性心内膜炎などではアンピシリンなど他剤との併用が勧められる。

## 表 2. VRE 血流感染症の単剤治療の例 (感染性心内膜炎を除く)

アンピシリンの添付文書では「アンピシリンとして、通常、成人には 1 日量 1~4g (力価) を 1~2 回に分けて輸液 100~500mL に溶解し 1~2 時間かけて静脈内に点滴注射する。敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」とされており、審査情報提供事例では、『原則として、「アンピシリンナトリウム【注射薬】」を「細菌性髄膜炎」に対して「1回 2g を 4 時間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載されている。

ダプトマイシンの添付文書では、適応菌種は「ダプトマイシンに感性的のメチシリン耐性黄

色ブドウ球菌（MRSA）」となっており、敗血症、感染性心内膜炎の場合は、「通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。」と記載されている。

(別冊参考箇所: p. 8) 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (3)腸内細菌目細菌 > (i)

概要

表 2. 腸内細菌目細菌の例<sup>38</sup>

| 目 (Order)                     | 科 (Family)  | 属 (Genus)  | 主な種 (Species) の例  |  |
|-------------------------------|---|--|---|--|
| 腸内細菌目細菌<br>(Enterobacterales) | 腸内細菌科<br>(Enterobacteriaceae)                                     | <i>Escherichia</i>   | 大腸菌 ( <i>E. coli</i> )  |  |
|                               |   | <i>Klebsiella</i>  | 肺炎桿菌 ( <i>K. pneumoniae</i> )、<br><i>K. oxytoca</i> 、 <i>K. aerogenes</i> |  |
|                               |   | <i>Enterobacter</i>  | <i>E. cloacae</i>   |  |
|                               |   | <i>Citrobacter</i> 、<br><i>Salmonella</i> 、<br><i>Shigella</i> | <i>C. freundii</i>  |  |
|                               | Morganeliaceae  | <i>Proteus</i>   | <i>P. mirabilis</i> 、 <i>P. vulgaris</i>                                  |  |
|                               |   | <i>Morganella</i>  | <i>M. morganii</i>  |  |
|                               |   | <i>Providencia</i>   | <i>P. rettgeri</i> 、 <i>P. stuartii</i>                                   |  |
|                               | Yersiniaceae  | <i>Serratia</i>  | <i>S. marcescens</i>  |  |
|                               |   | <i>Yersinia</i>  |   |  |
|                               | Erwiniaceae、<br>Budviciaceae、<br>Hafniaceae、<br>Pectobacteriaceae |  |   |  |
|                               |   |  |   |  |
|                               |   |  |   |  |
|                               |   |  |   |  |

(別冊参考箇所: p. 9) 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (3)腸内細菌目細菌 >

(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 > 治療方針

<治療薬に関する既存のエビデンス>

タゾバクタム/ピペラシリンは海外でのランダム化比較試験 (MERINO 試験) の結果、ESBL 産生大腸菌 (n=328、86%) もしくは肺炎桿菌(n=51、13%)による血流感染症に対し、カルバペネムに対する非劣性が証明されなかった<sup>39</sup>。このため、タゾバクタム/ピペラシリンは ESBL 産生菌の血流感染症患者については一般的に使用は推奨されない<sup>40</sup>。しかし、MERINO 試験に含まれた ESBL 産生菌のうち、ESBL 以外のβ-ラクタマーゼ (OXA-1) 産生する株が7割近くに上ったことが判明しており、これがタゾバクタム/ピペラシリンへの有効性にマイナスの影響を与えた可能性も考察されている。日本国内の過去の検討では ESBL 産生大腸菌のうち、OXA-1 産生株の頻度は遥かに低いとされている<sup>41</sup>。また、MERINO 試験においても尿路由来の血流感染症のサブグループやタゾバクタム/ピペラシリンの MIC が 16mg/L を超える症例を除いたサブグループ解析ではいずれもメロペネムと

の有効性（30 日致命率）の有意差は認められなかったことから<sup>42</sup>、すでに改善傾向を示している尿路感染症やドレナージのされた肝胆道系疾患の症例などでは必ずしも全例をカルバペネム系抗菌薬に変更する必要はないが、症例ごとに慎重な判断が求められる。

セファマイシン系やオキサセフェム系抗菌薬は ESBL 産生大腸菌に対する血流感染症に対して過去の観察研究ではカルバペネム系抗菌薬に対する非劣性が示されている<sup>43</sup>。しかし、血液悪性腫瘍患者や好中球減少者は解析から除外されていることから、これらへの患者への有効性は不明であり使用を避けるのが望ましい。特に ESBL 産生大腸菌による尿路感染症においては多施設観察研究でも非劣性が確認されている<sup>44</sup>。現在、ESBL 産生大腸菌による血流感染症を対象にしたセフメタゾールとカルバペネム系抗菌薬の RCT が施行中である<sup>45</sup>。なお、大腸菌のセフメタゾールの MIC が 16 mg/L 以上の場合、セフメタゾールが無効な AmpC 産生菌の頻度が増えるという国内報告があり、注意を要する<sup>46</sup>。また、大腸菌以外の ESBL 産生菌に関してはセフメタゾールの臨床的有効性を示すデータはこれまでのところ乏しい。

### 表 3. ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例

レボフロキサシンの国内添付文書上の上限は、経口投与の場合と点滴静注の場合ともに 500mg/回 1 日 1 回となっている。ST 合剤（錠剤）の国内添付文書上の一般感染症への治療用量は 1 日 4 錠（2 錠/回、1 日 2 回）となっている。ST 合剤の点滴静注の場合、適応症はニューモシスチス肺炎のみとなっている。

#### （別冊参考箇所: p. 11）1. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (3) 腸内細菌目細菌 > (iii) AmpC 産生腸内細菌目細菌 > 微生物学的診断

<プラスミド性 AmpC 産生菌と ESBL の鑑別法に関して>

セフメタゾールの場合には MIC  $\geq$  16mg/L、フロモキシセフでは  $\geq$  4mg/L をプラスミド性 AmpC 産生のスクリーニング基準とすると最も ESBL との鑑別能が高くなるとする国内からの報告があり<sup>46</sup>、セフメタゾール非感受性 ( $\geq$  32mg/L) を基準とすると、プラスミド性 AmpC 産生株の半数以上を見逃す可能性がある。

<プラスミド性 AmpC の確認試験について>

確認試験には表現型検査と遺伝子検査がある。表現型検査では、セファマイシン系抗菌薬が加水分解されることによって、あるいはボロン酸やクロキサシリンなどの AmpC 阻害剤の存在下で第 3 世代セファロsporin 系抗菌薬の感受性が回復することによってプラスミド性 AmpC の存在を推定する。一方で PCR などの遺伝子検査によってプラスミド性 AmpC 遺伝子の存在を確認することも可能である。

#### （別冊参考箇所: p. 12）1. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (3) 腸内細菌目細菌 >



### (iii) AmpC 産生腸内細菌目細菌>治療方針

#### <SDD について>

用量依存的感性 (susceptible dose dependent: SDD) とは通常用量・用法の抗微生物薬では臨床効果が得られないが、投与量・頻度を増やした場合に臨床効果が期待される感性カテゴリーを指す<sup>47</sup>。

#### <セフェピムの MIC が SDD(4-8mg/L)領域にある染色体性 AmpC 産生菌におけるセフェピムの使用の是非について>

台湾で実施された *Enterobacter cloacae* 菌血症の標的治療においてセフェピムとカルバペネム系抗菌薬を比較した観察研究<sup>48</sup>では、セフェピムの MIC が SDD 領域にある場合にセフェピムで治療すると、それが ESBL 産生株であれば全例死亡(10/10 例)したのに対して、非 ESBL 産生株であれば、死亡例を認めなかった(0/6 例)ことが報告されており、IDSA のガイドンスではこれを引用して、SDD 領域の場合にセフェピムの使用を控えることを提案している。一方で、SDD 領域であっても、高用量・長時間投与方法で使用された場合に、カルバペネム系抗菌薬と比較して予後が劣らなかったとする報告もある<sup>49</sup>。また、MIC が SDD 領域にある場合に ESBL 産生株である頻度は地域によって異なっており、ほとんど ESBL 産生株が含まれない地域もある<sup>50</sup>。現時点では、セフェピムの MIC が SDD 領域にある場合、少なくとも確認試験を実施して ESBL 産生の可能性を除外してからセフェピムの使用を検討すべきであり、確認試験が実施できないのであれば、セフェピムの使用は慎重に検討する必要がある。

(別冊参考箇所:p.13-14) 表 4. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例 表 5. AmpC 産生腸内細菌目細菌治療薬の推奨例

表 3. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例 (留意点を含む) <sup>40</sup>

| 抗菌薬名                 | 推奨投与量                                | AmpC 過剰産生のリスクが相対的に高い菌種 ( <i>E. cloacae</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>C. freundii</i> など) | AmpC 過剰産生のリスクが相対的に低い、リスクの程度がよく分かっていない菌種 ( <i>S. marcescens</i> , <i>M. organii</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>H. alvei</i> など) | 留意点   |
|----------------------|--------------------------------------|---|---|---|
| セフトリアキソン             | 点滴静注 1 回 1-2g 12-24 時間毎              | ×   | △   |   |
| セフェピム (MIC が ≤2mg/L) | 点滴静注 1 回 1-2g 8 時間毎 <sup>49,51</sup> | ○   | ○   | MIC が SDD 領域(4-8mg/L)にある場合、表現型検査あるいは遺伝子検査によって、ESBL 産生菌でないことを確認する。ESBL 産生が確認された場合、セフェピムの使用は控える <sup>48</sup> 。MIC が SDD 領域であっても ESBL 非産生であった場合にセフェピムが利用できるかどうかは結論がつかないが、利用する場合は少なくとも最大投与量(2g 8 時間毎)を長時間投与方法(1 回あたり 3 時間かけて投与)で用いることが望ましい <sup>49</sup> 。重症例でも長時間投与方法を検討。添付文書上最大 4g/日 |
| タゾバクタム/ピペラシリン        | 点滴静注 1 回 4.5g 6 時間毎 <sup>52</sup>    | △   | △   | 長時間投与方法に十分な臨床的根拠があるわけではないが、グラム陰性桿菌感染症において、長時間投与方法と通常投与方法を比較した臨床研究のメタ解析(但し、 <i>P. aeruginosa</i> 感染症例が最多)では、長時間投与方法によって、臨床予後が改善する可能性が示唆されている <sup>53</sup> 。このため 1 回あたり 4 時間かけて投与する長時間投与方法を検討。   |

|          |   |   |   |   |
|----------|---|---|---|---|
|          |   |   |   | 添付文書では疾患ごとに推奨用量が異なり、1回 4.5g 6時間毎の投与は発熱性好中球減少症の場合の用法用量であり、肺炎の場合は症状、病態に応じて1回 4.5g 6時間毎の投与に増量できると記載されている。  |
| メロペネム    | 点滴静注 1回 1g 8時間毎   | ○ | ○ | 過去、第一選択薬と捉えられてきたが、カルバペネム耐性グラム陰性桿菌が臨床を席卷している現在では、カルバペネムを温存する治療戦略の構築が望ましい。従って、他剤で治療可能な場合には極力使用を控える。重症例では1回あたり3時間かけて投与する長時間投与法を検討  |
| レボフロキサシン | 1回 500 (~750)mg 24時間毎 点滴静注 / 経口 <sup>54,55</sup><br>点滴時間 500mg の場合は1時間<br>FDA の添付文書では750mg の場合 90分以上かけてと記載                  | ○ | ○ | 経口吸収率が高いため、状態が安定すれば、経口への切り替えを検討できる <sup>40</sup> 。痙攣の発症や重篤な心疾患のある患者における QT 延長、高齢者における腱断裂に留意する。国内添付文書上の上限は 500mg/回 1日 1回   |
| ST 合剤    | 膀胱炎：<br><経口投与><br>2錠/回(トリメトプリム[80mg/錠]として160mg/回)、1日2回<br><br>その他の感染症：<br><経口投与><br>2-4錠/回(トリメトプリム[80mg/錠]として4~6mg/kg/回)、1日 | ○ | ○ | 膀胱炎には2アンプル(トリメトプリム[80mg/アンプル]として160mg/回)を12時間毎も可能。<br>経口吸収率が高いため、状態が安定すれば、経口スイッチを検討できる <sup>40</sup> 。<br>皮膚障害、肝障害、血液障害の出現に注意。急性腎障害や電解質異常にも留意。<br>ニューモシスチス肺炎や <i>S. maltophilia</i> 感染症で推奨される12~15アンプル/日ほどの高用量は要さないため、副作用の頻度も低減できる。<br>ST合剤の点滴静注は1アンプル(トリメトプリム 80mg)あたり5%ブドウ糖液もしくは生理食塩水 125mL(輸液量 |

|              |   |   |   |  |
|--------------|---|---|---|--|
|              | <p>2回<sup>55</sup></p> <p>&lt;点滴静注&gt;</p> <p>2-4 アンプル (トリメ<br/>トプリム[80mg/アン<br/>プル]として 4-<br/>6mg/kg/回)を12時間<br/>毎<sup>¶</sup></p>   |   |   | <p>に制限がある場合、75mL)の割合で混合して投与。</p> <p>ST 合剤 (経口) 国内添付文書上の一般感染症への治療用<br/>量は1日4錠 (2錠/回、1日2回。点滴静注では適応症は<br/>ニューモシスチス肺炎のみ。</p>   |
| <p>アミカシン</p> | <p>膀胱炎: 15mg/kg/回<br/>単回点滴静注</p> <p>その他の感染症: 初回<br/>20mg/kgで点滴静注<br/>後、TDM (peak/<br/>MIC 8-10、トラフ値<br/>&lt;5<math>\mu</math>g/mL)<sup>40</sup></p> <p>抗菌薬 TDM 臨床実践<br/>ガイドライン 2022 を<br/>参照<sup>56</sup></p> | ○ | ○ | <p>アミノグリコシド系抗菌薬は非 UTI での臨床実績が乏し<br/>く、予後が悪化し腎障害のリスクも上昇する可能性がある<br/>ため、少なくとも単剤治療は避ける<sup>57</sup>。</p> <p>アミノグリコシド系抗菌薬のなかで最も感受性が維持され<br/>やすいのはアミカシンである<sup>58</sup>ため、ここではアミカシン<br/>を取り上げたが、トブラマイシンやゲンタマイシンも感受<br/>性が確認できれば同様に利用可能である。</p> <p>抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドラインでは AMK1 日単回投与<br/>の場合の目標トラフ値&lt;4<math>\mu</math>g/mLだが<sup>56</sup>、IDSA のガイド<br/>ラインに従って、目標トラフ値&lt;5<math>\mu</math>g/mLとした<sup>40</sup>。</p> |

(別冊参考箇所: p. 15-17) 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物 > (3) 腸内細菌目細菌 > (iii) CRE (カルバペネム耐性腸内細菌目細菌)

#### <CRE 獲得のリスク因子>

CRE 獲得(定着/感染いずれも含む)のリスク因子は、海外渡航歴(特に現地での医療暴露や抗菌薬暴露歴)、広域抗菌薬(特に過去 3 か月以内のカルバペネム系を含む広域な  $\beta$ -ラクタム系、フルオロキノロン系抗菌薬)の使用歴、濃厚な医療暴露歴(長期入院や施設入所、尿路や血管内カテーテルなど医療デバイスの使用、手術や人工呼吸器管理など侵襲的処置歴)、ADL 低下、並存疾患が多いこと、などが挙がる<sup>59,60</sup>。特に日本では CRE に占めるカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (Carbapenemase-producing Enterobacterales : CPE) の頻度は低く、かつ CPE の 85-90%を IMP 型が占めるため、IMP 型以外の CPE に関しては海外渡航歴が重要なリスク因子となる。

#### <CRE 感染症における併用療法のエビデンス>

米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America: IDSA) による多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドランス<sup>40</sup> 及び欧州臨床微生物学会 (European society of clinical microbiology and infectious diseases : ESCMID) による多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドライン<sup>61</sup> のいずれも、2015 年以降に海外で承認されている Ceftazidime-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Cefiderocol 及び 2023 年 7 月 17 日時点で日本でも利用可能なレレバクタム/イミペネム/シラスタチンを含む新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の感受性が確認され、これらの新薬で CRE 感染症を治療する場合、併用療法を支持していない。但し、日本で頻度の高い IMP 型に対してはこれらの新薬のなかで、Cefiderocol を除くいずれの薬剤も単剤では活性が期待できないため、まだ併用療法について議論の余地が残されており、ESCMID のガイドライン<sup>61</sup> では CRE 感染症において、これらの新薬が利用できない重症感染症では、既存薬のなかから 2 剤以上の活性のある抗菌薬での治療を条件付きで推奨している。一方で軽症感染症においては、単剤治療を有益性の高い医療行為 (good practice statement) として推奨している。

観察研究ではメロペネムの MIC が  $\leq 8\text{mg/L}$  の場合にはメロペネムを併用レジメンに含むことによって<sup>62</sup>、特に重症患者<sup>63</sup> では予後が改善する可能性が示唆されている。カルバペネム耐性グラム陰性桿菌菌血症において、コリスチンとメロペネムの併用療法とコリスチン単剤治療を比較した 2 つのランダム化比較試験<sup>64,65</sup> 内の CRE 菌血症のみでのサブ解析では、症例数が少なく統計学的有意差には至らないものの、数字上は併用療法で死亡率が低下することがいずれの研究でも示されている。但し、注意が必要なのは、併用療法と単剤治療を比較した各研究において対象となっている CRE 感染症は KPC 型 CPE 感染症が大半を占めているという点で、残念ながら、日本で最も頻度の高い IMP 型を含む MBL 産生 CPE 感染症において併用療法と単剤治療を比較した研究はない<sup>66</sup>。

また、2014 年以降に海外で承認された新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に関しては、感受性が確認された場合、単剤でも CRE に対して十分な活性が期待できることもあり、ガイドラインでも単剤治療が推奨されているのは前述の通りである。実際、最も使用実績の高い Ceftazidime-Avibactam に関しては、CRE 感染症においてメタ解析で単剤治療と併用療法で予後に差が無いことが示されている<sup>67,68</sup>。但し、ここでも含まれる CRE 感染症の大半が KPC 型 CPE あるいは non-CP-CRE 感染症である点には注意が必要である。残念ながら、IMP 型を含む MBL 産生 CPE 感染症に関しては、新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬のなかで単剤でも活性が期待できるのは Cefiderocol に限られており、MBL 産生菌を含む CRE 感染症において Cefiderocol を単剤で使用すべきなのか、併用療法で使用すべきなのかという命題については、まだデータがない。但し、カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症を対象として既存薬と Cefiderocol を比較した第 3 相試験では、(併用療法が許容されていたが、実際には)Cefiderocol 群の 85%は単剤治療であり<sup>69</sup>、MBL 産生株のみを対象としても 13/16 例(81%)は Cefiderocol 単剤で治療が行われていた<sup>70</sup>。

#### <Non-CP-CRE のカルバペネム耐性機序>

カルバペネマーゼを産生しなくとも、AmpC や ESBL などの広域  $\beta$ -ラクタマーゼ産生に加えて、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の外膜透過性を低下させる耐性機序が相加的・相乗的に作用することでカルバペネム系抗菌薬に耐性を示すようになる。日本で検出される CRE の 80%以上がこれらの機序によることは前述の通りである。

(別冊参考箇所: p.17-18) 表 6. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例

表 4. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例 (留意点を含む) <sup>40</sup>

| 抗菌薬名     | 推奨投与量(肝腎機能正常者)  | In vitro での活性 |               | 留意点   |
|----------|---|---------------|---------------|---|
|          |   | Non-CP-CRE    | CPE(IMP 型を想定) |   |
| レボフロキサシン | AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照   | ○             | ○             | 感受性が確認されれば、カルバペネム感受性腸内細菌目細菌感染症と同様の効果が期待できる。経口吸収率も高く、状態が安定すれば経口スイッチを検討する <sup>40</sup> 。国内添付文書上の上限は 500mg/回 1 日 1 回  |
| ST 合剤    | AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照   | ○             | ○             | 感受性が確認されれば、カルバペネム感受性腸内細菌目細菌感染症と同様の効果が期待できる。経口吸収率も高く、状態が安定すれば経口スイッチを検討する <sup>40</sup> 。<br>ST 合剤 (経口) 国内添付文書上の一般感染症への治療用量は 1 日 4 錠 (2 錠/回、1 日 2 回。点滴静注では適応症はニューモシスチス肺炎のみ。                               |
| アミカシン    | AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照   | ○             | ○             | アミノグリコシド系抗菌薬は非UTIでの臨床実績が乏しく、予後が悪化し腎障害のリスクも上昇する可能性があるため、少なくとも単剤治療は避ける <sup>57</sup> 。<br>アミノグリコシド系抗菌薬のなかで最も感受性が維持されやすいのはアミカシンである <sup>71</sup> ため、ここではアミカシンを取り上げたが、トブラマイシンやゲンタマイシンも感受性が確認できれば同様に利用可能である。 |
| コリスチン    | 点滴静注 900 万単位 (300mg に相当) を負荷投与後、1 回 450 万単位 150mg に相当) 12 時間毎 1<br>国内添付文書では 1 回 1.25~2.5mg/kg を 1 日 2 回、30 分以 | ○             | ○             | 腎毒性と神経毒性の 2 大有害事象のために、1980 年代に市場から衰退した薬剤であるが、2000 年代に入り、コリスチンしか活性が期待できない多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が出現したために、最後の砦(last resort)として、2015 年に再承認された背景がある。<br>同じポリペプチド系である polymyxin B と比較して血中濃度                           |

|         |   |   |   |  |
|---------|---|---|---|--|
|         | 上かけて点滴静注  |   |   | <p>が不安定で、腎毒性のリスクも高い<sup>72</sup>。また、ポリペプチド系は肺移行性が悪く、気道感染症においては、全身投与する場合でも吸入療法の併用が望ましい<sup>73</sup>が、日本では静注投与でしか利用できない。また、添付文書には記載がないが、血中濃度が不安定であることもあり、国際ガイドラインでは、初回投与時は高用量(300mg)のローディングが推奨されている<sup>73</sup>。</p> <p>より安全性の高い他剤が選択できる場合には選択すべきではない。</p>  |
| ホスホマイシン | 海外推奨量 1回 4g 6時間毎、もしくは1回 6g 8時間毎 点滴静注<br>¶   | ○ | ○ | <p>CRE 感染症におけるデータが相対的に乏しく、また耐性化リスクが高いため、非UTIでは単剤治療は控える<sup>74</sup>。また、日本の添付文書では 2~4g が最大投与量であるが、CRE 感染症の治療に関する臨床研究において、この投与量での検討は皆無である。但し、特に高用量で投与する場合にはナトリウム負荷による心不全に注意が必要である<sup>75</sup>。米国ではホスホマイシンの経口製剤が、耐性グラム陰性桿菌による膀胱炎での治療選択肢となるが、経口製剤は日本ではホスホマイシン・カルシウム、米国ではホスホマイシン・トロメタモールと国内外で製剤が異なっており、日本の製剤は経口吸収率や尿路移行性が低く、臨床実績も乏しいため、耐性グラム陰性桿菌感染症における治療選択肢とならない。</p> |
| チゲサイクリン | 点滴静注初回 100~200mg 単回投与後、1回 50~100mg 12時間毎 ¶ <sup>76</sup><br>添付文書上の用量：100mg 単回投与後、1回 50mg を 12時間ごと点滴静注 30~60分かけて <sup>77</sup> | ○ | ○ | <p>投与後すぐに組織に分布するため安定した血中濃度が得にくく、また尿路移行性が乏しいため、血流感染症と UTI では、(少なくとも単剤では)治療選択肢とならない<sup>40</sup>。</p> <p>CRE 感染症(特に肺炎)では、1回 100mg 12時間毎の高用量投与が望ましい<sup>78</sup>。</p>   |



|                             |   |   |   |   |
|-----------------------------|---|---|---|---|
| メロペネム                       | 膀胱炎：点滴静注 1 回 1g 8 時間<br>毎 点滴静注(1 回あたり 30 分<br>かけて投与)<br>その他の感染症：点滴静注 1 回<br>2g 8 時間毎 ¶ <sup>65,79</sup> (1 回あたり 3<br>時間かけて投与する長時間投与<br>法を検討<br>添付文書上は化膿性髄膜炎の場<br>合のみ上記用量の適応あり | △ | × | メロペネム感受性であってもイミペネムとセフメタゾールの<br>両剤耐性のために感染症法に基づいて届け出られる CRE<br>の多くが non-CP-CRE であり、メロペネムへの感受性を維<br>持している。イミペネム非感受性でもメロペネム感受性の<br>場合には、メロペネムの長時間投与法(1 回あたり 3 時間か<br>けて投与)が治療選択肢となる <sup>40</sup> 。<br>CPE 感染症では、メロペネム感受性であっても、少なくと<br>も単剤治療は避ける。  |
| レレバクタム/<br>イミペネム/シ<br>ラスタチン | 点滴静注 1 回 1.25g 6 時間毎(1<br>回あたり 30 分かけて投与)   | ○ | × | non-CP-CRE 感染症では、レレバクタム/イミペネム/シラ<br>スタチンの感受性が維持される場合が多い <sup>80,81</sup> 。但し、臨床<br>経験はまだ乏しいため、より臨床実績のある非 $\beta$ -ラクタム<br>系抗菌薬が選択できる場合には選択すべきではない。<br>室温での安定性に限界があることから、長時間投与法は確<br>立していない。   |
| アズトレオナ<br>ム                 | 点滴静注 1 回 2g 8 時間毎 (1 回<br>あたり 3 時間かけて投与) ¶ <sup>82</sup><br>添付文書 1 日最大 4g まで  | × | △ | In vitro では、アズトレオナムは IMP 型を含む MBL に対し<br>て活性を有する。但し、CPE の多くはカルバペネマーゼと<br>共に ESBL など別の広域 $\beta$ -ラクタマーゼを共産生するた<br>め、それらによってアズトレオナムは加水分解されてしま<br>い、結果的に耐性を示すことが多い。<br>レレバクタム/イミペネム/シラスタチンをアズトレオナム<br>と併用することで、レレバクタム/イミペネム/シラスタチ<br>ンによって(CPE が共産性する)ESBL などの広域 $\beta$ -ラクタ<br>マーゼを阻害し、アズトレオナムが加水分解されることを<br>回避し、その活性を MBL に発揮させることが理論上は成立<br>し、また in vitro のデータでは NDM 型 MBL を中心に併用<br>による MBL の阻害効果が報告されている <sup>83,84</sup> が、まだ臨床<br>実績が無い(IDSA のガイダンスでは ceftazidime-avibactam |

|                       |  |   |   |   |
|-----------------------|--|---|---|---|
|                       |  |   |   | との 3 時間かけた長時間投与方法での 併用療法が推奨されているが現時点で日本では利用できない。<br>アズトレオナムの添付文書上の最大投与量は 2-4g/日であるが、MBL 産生菌感染症において、この投与量での検討は皆無である。           |
| Cefiderocol           | 点滴静注<br>1 回 2g 8 時間毎 (1 回あたり 3 時間かけて投与)      | ○ | ○ | MBL に対して唯一単剤で活性を有する抗菌薬であり、その活性を MBL に温存するために、その他の CPE 及び non-CP-CRE 感染症では使用を控える必要がある。   |
| Ceftazidime-Avibactam | 点滴静注<br>1 回 2.5g 8 時間毎<br>(1 回あたり 3 時間かけて投与) | ○ | × | アズトレオナムと併用することで、Ceftazidime-Avibactam によって(CPE が共産性する)ESBL などの広域 β-ラクタマーゼを阻害し、アズトレオナムが加水分解されることを回避し、その活性を MBL に発揮させることが可能となる。 |

※チゲサイクリンおよびコリスチンの使用に当たっては、日本化学療法学会が適正使用に関する指針をそれぞれ公開している<sup>85,86</sup>。

(別冊参考箇所: p. 21-23) 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物>(4)緑膿菌

<感染症法の定義する薬剤耐性緑膿菌と世界標準での MDRP との違い>

感染症法の定義する薬剤耐性緑膿菌の耐性と判定される MIC のカットオフ値は、米国臨床検査標準委員会(CLSI)の定める判定基準に照らし合わせると、2011 年まで利用されていた基準が採用されており、現行の基準<sup>87</sup>とは異なっている。

<緑膿菌の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬への耐性機序と日本での疫学>

緑膿菌がカルバペネム耐性を示す場合には、①カルバペネマーゼの獲得及び産生、②外膜蛋白 OprD の欠損/変異による透過性低下、③多剤排出ポンプの過剰産生/変異による細胞質から細胞外への汲み出し、のいずれかの機序が関与する。国内で最も頻度の高いカルバペネマーゼは IMP 型であり<sup>88</sup>、その他、近年では VIM 型<sup>89</sup>や GES 型<sup>90</sup>も報告されているが、本文に記載した通り、カルバペネム耐性株のうちカルバペネマーゼ産生株は 10%未満に過ぎない。

<耐性緑膿菌感染症における新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬のエビデンス>

第 3 相試験までに難治耐性緑膿菌(difficult-to-treat resistance *P. aeruginosa*: DTR-PA)のような高度耐性緑膿菌が対象症例に含まれることは稀である。これは、対照薬の設定が困難なためである。市販後の耐性緑膿菌感染症を対象としてコリスチンやアミノグリコシド系抗菌薬を軸とした治療群とタゾバクタム/セフトロザン治療群を比較した観察研究(タゾバクタム/セフトロザン群の症例数は 82-100 例程度)では、いずれの研究においてもタゾバクタム/セフトロザン治療群で臨床的治癒率は上昇し、腎障害の頻度は低下することが示されている<sup>91,92</sup>。一方で、レレバクタム/イミペネム/シラスタチンに関しては、米国ではあくまで KPC 産生菌による感染症の治療薬としての位置づけが大きく、世界的にも耐性緑膿菌感染症における治療経験がまだ少ない<sup>93</sup>。従って、既存薬(特にコリスチンやアミノグリコシド系抗菌薬)と比較した場合の治療成績や、治療中の耐性化率などのデータは揃っていない。

表 6. 薬剤耐性緑膿菌の分類と定義

| 分類   | 定義  |
|--|---|
| 難治耐性緑膿菌(difficult-to-treat resistance <i>P. aeruginosa</i> : DTR-PA)         | 全 $\beta$ -ラクタム系とフルオロキノロン系抗菌薬に非感受性を示す緑膿菌株   |
| 世界標準での多剤耐性緑膿菌(multidrug-resistant <i>P. aeruginosa</i> : MDRP) <sup>94</sup> | ①抗緑膿菌用ペニシリン系抗菌薬と $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の合剤、②抗緑膿菌用セファロスポリン系、③抗緑膿菌用カルバペネム系、④モノバクタム系(アズトレオナム)、⑤抗緑膿菌用フルオロキノロン系、⑥アミノグリコシド系、⑦ホスホマイシン系(ホスホ |

|   |  |
|---|--|
|   | マイシン)、⑧ポリペプチド系の 8 カテゴリーのうち<br>≧3 カテゴリーで非感受性の抗菌薬が存在する菌株                           |
| 超多剤耐性緑膿菌(Extensively drug-resistant<br><i>P. aeruginosa</i> : XDR-PA) | 上記の 8 カテゴリーのうち、全薬剤に感受性が残っ<br>ているのが≦2 カテゴリーの菌株                                    |
| 感染症法で定義される薬剤耐性緑膿菌   | イミペネムの MIC≧16mg/L, アミカシンの<br>MIC≧32mg/L、シプロフロキサシンの MIC≧4mg/L<br>の 3 つの基準を全て満たす菌株 |

(別冊参考箇所:p. 23-24) 表 8. カルバペネム耐性緑膿菌感染症の治療例

表 7. カルバペネム耐性緑膿菌感染症の治療例 (留意点を含む) <sup>40</sup>

| 抗菌薬分類      | 抗菌薬名          | 推奨投与量   | 留意点   |
|------------|---------------|---|---|
| 既存のβ-ラクタム系 | セフトジジム        | 点滴静注 1回 2g 8時間毎 <sup>¶95</sup><br>重症例では 1回あたり 3時間かけて投与する長時間投与法を検討<br>添付文書 1日最大 4g まで<br>社会保険診療報酬支払基金の診療情報提供事例において『原則として、「セフトジジム水和物【注射薬】」を「発熱性好中球減少症」に対し「1回 2g を 8時間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載されている。 | 既存のβ-ラクタム系(即ち、タゾバクタム/ピペラシリン、セフトジジム、セフェピム、アズトレオナム)やフルオロキノロン系抗菌薬に感受性が確認された場合、カルバペネム系よりも、より狭域なこれらの薬剤を優先的に選択する。<br>抗菌薬カルバペネム耐性の場合でも、既存のβ-ラクタム系抗菌薬に感受性が確認できれば、これらの薬剤の高用量・長時間投与法による治療が可能である。但し、重症の場合や、感染巣のコントロールが不良の場合には、新規β-ラクタム系抗菌薬による治療も考慮される。<br>アズトレオナムの添付文書上の最大投与量は 4g/日であるが、緑膿菌感染症の治療に関する臨床研究において、この投与量での検討は皆無である。 |
|            | セフェピム         | 点滴静注 1回 1~2g 8時間毎 注 <sup>¶51</sup><br>重症例では 1回あたり 3時間かけて投与する長時間投与法を検討<br>添付文書 1日最大 4g まで  |   |
|            | ピペラシリン        | 点滴静注 1回 4g 6時間毎<br>重症例では 1回あたり 4時間かけて投与する長時間投与法を検討 <sup>96</sup><br>添付文書 難治性又は重症感染症には 1回 4g(力価)を 1日 4回  |   |
|            | タゾバクタム/ピペラシリン | 点滴静注 1回 4.5g 6時間毎 <sup>¶</sup><br>重症例では 1回あたり 4時間かけて投与する長時間投与法を検討 <sup>95,96</sup><br>添付文書では疾患ごとに推奨用量が異なり、1回 4.5g 6時間毎の投与は発熱性好中球減少症の場合の用法用量であり、肺炎の場合は症状、病態に応じて 1回 4.5g 6                                  |   |

|           |               |   |  |
|-----------|---------------|---|--|
|           |               | 時間毎の投与に増量できると記載されている。   |  |
|           | アズトレオナム       | 点滴静注 1 回 2g 8 時間毎 ¶ <sup>97,98</sup><br>添付文書 1 日最大 4g まで<br>重症例では 1 回あたり 3 時間かけて投与する長時間投与法を検討 <sup>82,99</sup>  |  |
| フルオロキノロン系 | レボフロキサシン      | AmpC 産 生 腸 内 細 菌 目 細 菌 の 項 を 参 照  | シプロフロキサシンがレボフロキサシンよりも耐性化しにくいこと <sup>100</sup> 、またグラム陽性球菌への活性を考慮するとシプロフロキサシンの方がより狭域であることから、緑膿菌単一による感染症において、レボフロキサシンをシプロフロキサシンに優先して選択すべきではない。シプロフロキサシンの添付文書上の最大投与量は点滴静注でも経口でも 600~800mg/日であるが、緑膿菌感染症の治療に関する臨床研究において、この投与量での検討は極めて限られている。 |
|           | シプロフロキサシン     | 膀胱炎：1 回 400mg 12 時間毎 点滴静注 1 時間かけて ¶<br>あるいは、1 回 500mg 12 時間毎 経口投与 ¶ <sup>55</sup><br>その他の感染症：1 回 400mg 8 時間毎 点滴静注 1 時間かけて ¶<br>あるいは、1 回 500-750mg 12 時間毎 経口投与 ¶ <sup>55</sup><br>国内添付文書<br>1 回 400mg 12 時間毎、1 時間かけて点滴静注。<br>患者の状態に応じて 8 時間毎に増量可<br>成人の場合、シプロフロキサシン注射薬の添付文書上の適応症は敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽に限られているが、社会保険診療報酬支払基金の診療情報提供事例において、『シプロフロキサシン【注射薬】』を「膿胸・肺膿瘍・肺化膿症・慢性呼吸器疾患の二次感染」、「好中球減少時の不明熱」、「子宮内感染症」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』としている。1 回 100~200mg 8~12 時間毎 経口投与（適宜増減） |  |
| 新規β-ラクタム系 | タゾバクタム/セフトロザン | 膀胱炎：点滴静注 1 回 1.5g 8 時間毎<br>その他の感染症：点滴静注 1 回 1.5-3g 8 時間毎  | PK/PD 理論上、特に気道感染症では高用量投与が推奨される <sup>101</sup> 。  |

|           |                             |  |  |
|-----------|-----------------------------|--|--|
|           | レレパクタム/イ<br>ミペネム/シラス<br>タチン | 点滴静注 1 回 1.25g 6 時間毎<br>(1 回あたり 30 分かけて投与)   | 室温での安定性に限界があることから、長時間投与法は<br>確立していない。  |
| アミノグリコシド系 | アミカシン                       | AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照  | アミノグリコシド系抗菌薬は非 UTI での臨床実績が乏し<br>く、予後が悪化し腎障害のリスクも上昇する可能性があ<br>るため、少なくとも単剤治療は避ける <sup>57</sup> 。<br>アミノグリコシド系抗菌薬のなかで最も感受性が維持さ<br>れやすいのはアミカシンである <sup>102</sup> 。一方で最も抗緑膿菌<br>活性が高いのはトブラマイシンである <sup>103</sup> 。従って、感受<br>性が確認できている場合には、トブラマイシンを優先す<br>る。 |
|           | トブラマイシン                     | 膀胱炎：5mg/kg/回 単回点滴静注<br><br>その他の感染症：初回 7mg/kg で点滴静注後、<br>peak/MIC 8-10、トラフ値<1 $\mu$ g/mL になるよう調整 <sup>40</sup><br>抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 を参照 <sup>56</sup> |  |
|           | ゲンタマイシン                     | 膀胱炎：5mg/kg/回 単回点滴静注<br><br>その他の感染症：初回 7mg/kg で点滴静注後、<br>peak/MIC 8-10、トラフ値<1 $\mu$ g/mL になるよう調整 <sup>40</sup><br>抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 を参照 <sup>56</sup> |  |
| ポリペプチド系   | コリスチン                       | CRE の項参照   | コリスチンの有害事象、投与量に関する注意に関して<br>は、CRE の項参照のこと。   |

表 8. MDRP、DTR-PA への各治療薬の有効性

| 抗菌薬                 | MDRP | DTR-PA |
|---------------------|------|--------|
| セフトジジム              | △    | ×      |
| セフェピム               | △    | ×      |
| タゾバクタム/ピペラシリン       | △    | ×      |
| アズトレオナム             | △    | ×      |
| レボフロキサシン            | △    | ×      |
| シプロフロキサシン           | △    | ×      |
| タゾバクタム/セフトロザン       | ○    | ○      |
| レレバクタム/イミペネム/シラスタチン | ○    | ○      |
| アミカシン               | △    | ○      |
| トブラマイシン             | △    | ○      |
| ゲンタマイシン             | △    | ○      |
| コリスチン               | ○    | ○      |

(別冊参考箇所: p. 25-26) 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物 >(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) >(i)アシネトバクター属 *Acinetobacter* species (主に *Acinetobacter baumannii*)

<アシネトバクター属における薬剤耐性の問題とその機序>

*A. baumannii* は内因性の薬剤耐性機構を豊富に有し、同時に外因性の薬剤耐性機構を獲得する能力も備える。そのため、世界的に薬剤耐性化が問題となっている<sup>104</sup>。最も大きな問題はカルバペネム耐性であり、世界保健機関は、新規抗菌薬の研究開発が急がれる薬剤耐性菌の中で、カルバペネム耐性 *A. baumannii* (CRAB) を最も緊急性の高い”critical“に分類している<sup>105</sup>。2019年の全世界における薬剤耐性菌関連死亡を推定した報告では、*A. baumannii*は関連死亡の多い上位6菌種に含まれ、関連死亡は約42万人と推定された<sup>106</sup>。特に、東南アジア・南アジア諸国、南米諸国、ロシアを含む東欧諸国におけるCRABの広がりが問題となっている<sup>106-108</sup>。また、欧州・北米でもCRABが問題で、臨床分離株におけるメロペネム感性率は、1997～2000年に欧州で55.7%、北米で88.8%であったが、2013～2016年ではそれぞれ13.7%、54.9%まで悪化したと報告された<sup>107</sup>。

カルバペネム耐性には主にβ-ラクタマーゼ、特にOxacillinase (OXA) が関わり、OXA-23、40/24、51、58が主要なものと知られる<sup>109-111</sup>。このうち、OXA-51は通常染色体性に保有しプロモーター活性を有す挿入配列を獲得することにより発現する。一方、OXA-23、40/24、58<sup>40</sup>はプラスミド性に伝播・獲得する。メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) も関与する<sup>112</sup>。MBLは種を超えて伝播可能で<sup>113</sup>、カルバペネム耐性が広がる機序の一つとなっている。ペニシリン結合蛋白 (PBP) 2の変異、細胞外膜のポーリンの減少や排出ポンプ



が関与することもある<sup>112</sup>。

一方、日本では CRAB ならびに多剤耐性アシネトバクター (MDRA) の頻度は諸外国と比べて低い状態が維持されている<sup>114</sup>。JANIS による 2021 年データでは、検出された *Acinetobacter* 属のメロペネム非感受性率は 1.7%、MDRA の分離された医療機関の割合は 0.8%であった<sup>115</sup>。日本の CRAB が有すカルバペネマーゼは、獲得型では OXA-23, IMP, OXA-51 の順に多かったと報告されている<sup>115</sup>。

#### <微生物検査に関する留意事項>

発生届上の“薬剤耐性”の定義は、広域 β-ラクタム系抗菌薬（基準上はカルバペネム系）・アミノ配糖体（アミノグリコシド）・フルオロキノロン系抗菌薬の 3 系統の薬剤に対して耐性を示す（イミペネムの MIC 値 $\geq$ 16 $\mu$ g/mL、アミカシンの MIC 値 $\geq$ 32 $\mu$ g/mL、シプロフロキサシンの MIC 値 $\geq$ 4 $\mu$ g/mL）ことである<sup>116</sup>。これらの耐性と判定される MIC のカットオフ値は、米国臨床検査標準委員会(CLSI)の定める判定基準に照らし合わせると、2011 年まで利用されていた基準が採用されており、現行の基準(CLSI. M100-S32)<sup>87</sup>とは異なっている点には注意を要する<sup>117</sup>。また、JANIS の MDRA の基準では、イミペネムまたはメロペネムの MIC 値 $\geq$ 16 $\mu$ g/mL、アミカシンの MIC 値 $\geq$ 32 $\mu$ g/mL、シプロフロキサシンの MIC 値 $\geq$ 4 $\mu$ g/mL またはレボフロキサシンの MIC 値 $\geq$ 8 $\mu$ g/mL と規定されている（厚生労働省院内感染対策サーベイランス：薬剤耐性菌判定基準（ver3.2）<sup>118</sup>。

#### <治療薬に関する既存のエビデンス>

##### テトラサイクリン系抗菌薬、コリスチン

テトラサイクリン系抗菌薬の忍容性は比較的高いものの、速やかに組織移行し分布容積が大きいことにより、血中濃度が上がりにくいことが菌血症を伴う重症感染症に用いる場合の懸念点である<sup>119</sup>。チゲサイクリンについて、観察研究で治療効果が劣ると報告されている<sup>120,121</sup>。また、MDRA による肺炎に対するチゲサイクリンと他の治療を比較したメタアナリシスで、治療成功率や死亡率に差はなかったが、微生物学的効果が有意に劣ったと報告されている<sup>122</sup>。さらに、CLSI および EUCAST は *Acinetobacter* 属のチゲサイクリンに対する感受性判定の Breakpoint を定めていない<sup>87,123</sup>。そのため、IDSA による治療ガイドランスではミノサイクリンがより好ましいとしている<sup>40</sup>。コリスチンは、腎障害の発現頻度が高く治療域が狭いことが懸念点であり<sup>124-126</sup>、特に高齢者では腎機能の慎重なフォローが求められる<sup>126</sup>。

##### 併用療法

多くのランダム化比較試験 (RCT) において単剤治療に対する併用療法の優位性が示せておらず<sup>64,65,127-130</sup>、例えば、コリスチンとメロペネムの併用については 2 つの RCT で優位性が認められなかった<sup>65</sup>。また、優位性の示された RCT は非盲検で対象患者が 39 名と比較的少数であった<sup>131</sup>。さらに、コリスチン（ポリペプチド系抗菌薬）を主軸とした併用

療法が用いられることが多いが<sup>132</sup>、先述のように副作用の懸念が大きく、また、併用療法の適切な組み合わせも明確ではない。

#### 国内未承認薬

国内未承認薬剤では、Cefiderocol<sup>133-135</sup> や Eravacycline<sup>136</sup> などが有望視されているが十分な臨床データがなく、今後のデータの蓄積が待たれる<sup>137,138</sup>。Cefiderocol については、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対し、他の治療薬と比較した第3層試験において、*Acinetobacter*が原因の症例で28日死亡が多かったと報告されており<sup>69</sup>、ESCMIDによるガイドラインでは、データが少ないため条件付きではあるが推奨していない<sup>61</sup>。

(別冊参考箇所: p. 26-27) 表 10: *Acinetobacter* 属に対する抗菌薬の主な選択肢と注意点  
メロベネムの1回2gを1日3回/日での投与は添付文書では化膿性髄膜炎の場合にのみ適応となっている。

セフェピムの添付文書上限は最大4g/日である。

スルバクタム/アンピシリンについては、IDSA 治療ガイドランスでは1日投与量18~27gと記載されているが<sup>40</sup>、添付文書上限は最大12g/日である。社会保険診療報酬支払基金の審査情報事例には、『原則として、「スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム【注射薬】」を「脳膿瘍」に対して「1回3g~4.5gを6時間毎、静脈内に投与」した場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載がある。

ミノサイクリンは、IDSA ガイドラインでは200mg 12時間毎を推奨しているが<sup>40</sup>、添付文書上の最大投与量200mg/日を超える。

チゲサイクリンの添付文書での用法用量は、「通常、成人には、チゲサイクリンとして初回用量100mgを30~60分かけて点滴静脈内投与、以後12時間ごとに50mgを30~60分かけて点滴静脈内投与する。」である<sup>86</sup>。

(別冊参考箇所: p. 28) 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物>(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)>(ii) ステノトロフォモナス・マルトフィリア  
*Stenotrophomonas maltophilia*

<微生物検査に関する留意事項>

レボフロキサシン・セフトジジムにおいては、ディスク法やE-test、及び頻用されている微生物感受性分析装置において再現性に懸念があることが報告されており<sup>144,145</sup>、解釈に注意を要す。また、ST合剤以外の薬剤に関しては薬剤感受性結果と治療アウトカムの関連を支持するデータが乏しいことにも留意する必要がある<sup>40,146</sup>。

さらに、*S. maltophilia* は近年保険適用となった、多項目遺伝子関連検査、特にマルチプレックスPCR法やマイクロアレイ法による血液培養陽性培養液に対する細菌核酸・薬剤耐性遺伝子同時検出システムにおいて、検出対象となっていない製品もあるため、注意を要する(「Verigene®血液培養グラム陰性菌・薬剤耐性核酸テスト(BC-GN)」、「FilmArray®血

液培養パネル」では検出対象外、「BioFire®血液培養パネル 2」では検出対象に含まれる)。

#### <薬剤耐性の機序>

*S. maltophilia* は内因性に L1・L2 と呼ばれる 2 種類の  $\beta$ -ラクタマーゼを保有する<sup>139</sup>。L1 はメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼでカルバペネム系を含む幅広い  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬（アズトレオナムを除く）を分解することが可能で、一方、L2 は Class A に分類される  $\beta$ -ラクタマーゼで広域スペクトラムのセファロスポリン系抗菌薬およびアズトレオナムを分解可能である。また、アミノグリコシド系抗菌薬についても内因性に保有する薬剤排泄ポンプなど複数の耐性機構を備えている<sup>139</sup>。フルオロキノロン系抗菌薬に対しても、薬剤排泄ポンプの過剰発現や変異、薬剤の作用点である DNA gyrase・トポイソメラーゼ IV を保護する Smqnr の過剰発現など複数の耐性機構をもつ<sup>140,141</sup> 治療の第一選択とされるスルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤) に対しても、薬剤排泄ポンプの過剰発現やプラスミドを介した class I integron による *sul*・*dfra* の獲得により耐性化することが知られている<sup>142,143</sup>。

#### <治療薬に関する既存のエビデンス>

ランダム化比較試験はないものの、上記のように幅広い薬剤に対する内因性の薬剤耐性機構を備えていることと、使用経験の豊富さから ST 合剤が第一選択とされ、広く使用されている<sup>40,146</sup>。ST 合剤に対する耐性の増加も懸念されるが、259 施設が参加し 1997～2016 年まで実施された国際研究では、ST 合剤の感受性耐性率は 2001-2004 年が 97.2% に対して 2013-2016 年が 95.7% と、大きな悪化がなかったことが報告されている<sup>107</sup>。一方、腎障害や肝障害、輸液負荷や高カリウム血症、骨髄抑制、皮疹といった副作用が ST 合剤による治療の懸念点として挙げられる<sup>2,139</sup>。その他、感受性があればレボフロキサシン等のフルオロキノロン系抗菌薬<sup>147-149</sup>、ミノサイクリンやチゲサイクリンなどのテトラサイクリン系抗菌薬が観察研究で ST 合剤に劣らない治療成績が示されている<sup>150-152</sup>。日本未承認薬剤では Cefiderocol<sup>135,153</sup>、Eravacycline<sup>150,154</sup>、Ceftazidime/Avibactam とアズトレオナムの併用療法<sup>150,155-157</sup> が治療の選択肢として有望視されているが、臨床データの十分な蓄積がなく、現時点では ST 合剤が第一選択とされている<sup>40</sup>。

(別冊参考箇所: p. 31-32) 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物> (6) *C. difficile*>

#### 治療方針

表 9. CDI の治療例<sup>158-160</sup>

| 非重症・非劇症例 (初回) |     |     |
|---------------|-----|-----|
| 初回            | 投与量 | 留意点 |

|                      |   |   |
|----------------------|---|---|
| フィダキソマイシン            | 経口投与1回200mg、12時間毎、10日間  | 欧米のガイドラインでは第1選択<br>治癒率では、バンコマイシンと差がないが、再発率ではバンコマイシンよりも再発率が低いため、日本のガイドラインでは再発リスクが高い症例で推奨されている。<br>バンコマイシン(910円/500mg)に比較して薬価は高い(8024円/日：2023年3月現在)       |
| バンコマイシン              | 経口投与1回125mg、6時間毎、10日間   | 再発リスクが少ない症例では、治癒率はフィダキソマイシンと差がないためコストを考慮すると選択肢となる   |
| メトロニダゾール             | 経口投与1回500mg、8時間毎、10日間   | 再発リスクがない軽症例には考慮されるが、欧米ガイドラインでは、上記2剤が手に入らない時のレジメンとされている  |
| 非重症・非劇症例（初回再発）       |   |   |
| フィダキソマイシン            | 経口投与1回200mg、12時間毎、10日間  |   |
| バンコマイシン              | 経口投与1回125mg、6時間毎、10日間   |   |
| バンコマイシン              | パルス・漸減療法  | 欧米ガイドラインでは記載されている<br>治療を完遂する困難さがある<br>治療レジメンの1つを下記に示す（経口投与）<br>1回125mg、1日4回、10～14日間→<br>1回125mg、1日2回、1週間→<br>1回125mg、1日1回、1週間→<br>1回125mg、2～3日に1回、2～8週間 |
| 非重症・非劇症例（再々発、難治例）    |   |   |
| フィダキソマイシン            | 経口投与1回200mg、12時間毎、10日間  |   |
| バンコマイシン              | パルス・漸減療法  |   |
| 重症例                  |   |   |
| バンコマイシン              | 経口投与1回125mg、6時間毎  |   |
| フィダキソマイシン            | 経口投与1回200mg、12時間毎、10日間  |   |
| 劇症例                  |   |   |
| バンコマイシン<br>+メトロニダゾール | 経口投与1回500mg、6時間毎<br>+点滴静注1回500mg、8時間毎<br>(20分以上かけて点滴静注)、10～14日間 | 米国のガイドラインではイレウス時は経直腸的にバンコマイシンの投与も記載されているが、ESCMIDのガイドラインでは静注のメトロニダゾールを追加することをむしろ推奨されていないので選択肢としては議論があるレジメンである。   |
| フィダキソマイシン            | 経口投与1回200mg、12時間毎、10日間  | ESCMIDのガイドラインに記載  |

<抗菌薬の終了が困難な時のCDIの治療について>

データが少ないが、以下の様な例が提唱されている<sup>161</sup>。

CDI治療薬ではない抗菌薬の数や期間について確認し、リスクの低い抗菌薬に変更する。

可能であれば PPI を中止する。

メトロニダゾールで治療しない(治療失敗や 30 日死亡率の増加が報告されている)

CDI のリスクの高い薬剤としてはフルオロキノロン系抗菌薬、クリンダマイシン、広域スペクトルペニシリン系抗菌薬および第 2 世代以上のセファロスポリン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬などが報告されている<sup>162</sup>。

## 引用文献

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9. ed. Philadelphia: Elsevier 2019.
2. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med* 2017;177:1308-15.
3. Gurtler N, Erba A, Giehl C, Tschudin-Sutter S, Bassetti S, Osthoff M. Appropriateness of antimicrobial prescribing in a Swiss tertiary care hospital: a repeated point prevalence survey. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20135.
4. Komagamine J, Yabuki T, Kobayashi M, Okabe T. Prevalence of antimicrobial use and active healthcare-associated infections in acute care hospitals: a multicentre prevalence survey in Japan. *BMJ Open* 2019;9:e027604.
5. Bougle A, Tuffet S, Federici L, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med* 2022;48:841-9.
6. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61-e111.
7. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-20.
8. Lafaurie M, Chevret S, Fontaine JP, et al. Antimicrobial for 7 or 14 Days for Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Multicenter Noninferiority Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2023;76:2154-62.
9. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-63.
10. McAteer J, Lee JH, Cosgrove SE, et al. Defining the Optimal Duration of Therapy for Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infections and Associated Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2023;76:1604-12.
11. Cranendonk DR, Opmeer BC, van Agtmael MA, et al. Antibiotic treatment for 6 days versus 12 days in patients with severe cellulitis: a multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:606-12.
12. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10-52.
13. JAID. JAID/JSC感染症ガイド. 2019.
14. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
15. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary*

Pancreat Sci 2018;25:3-16.

16. Haal S, Wielenga MCB, Fockens P, et al. Antibiotic Therapy of 3 Days May Be Sufficient After Biliary Drainage for Acute Cholangitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* 2021;66:4128-39.

17. Tinusz B, Szapary L, Paladi B, et al. Short-Course Antibiotic Treatment Is Not Inferior to a Long-Course One in Acute Cholangitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* 2019;64:307-15.

18. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015;372:1996-2005.

19. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.

20. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55.

21. Molina J, Cisneros JM. Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by enterobacterales: a randomized, controlled trial: authors' response. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:739-40.

22. Molina J, Rosso-Fernandez CM, Montero-Mateos E, et al. Study protocol for a randomized clinical trial to assess 7 versus 14-days of treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections (SHORTEN-2 trial). *PLoS One* 2022;17:e0277333.

23. von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, et al. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:2160-9.

24. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2019;69:1091-8.

25. Babich T, Naucler P, Valik JK, et al. Duration of Treatment for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: a Retrospective Study. *Infect Dis Ther* 2022;11:1505-19.

26. Bae M, Jeong Y, Bae S, et al. Short versus prolonged courses of antimicrobial therapy for patients with uncomplicated *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2021;77:223-8.

27. Fabre V, Amoah J, Cosgrove SE, Tamma PD. Antibiotic Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: How Long Is Long Enough? *Clin Infect Dis* 2019;69:2011-4.

28. Turjeman A, von Dach E, Molina J, et al. Duration of antibiotic treatment for Gram-negative bacteremia - Systematic review and individual participant data (IPD) meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;55:101750.

29. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:502-8.

30. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:938-45.

31. Jang YR, Eom JS, Chung W, Cho YK. Prolonged fever is not a reason to change antibiotics among patients with uncomplicated community-acquired acute pyelonephritis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17720.
32. Hebeisen UP, Atkinson A, Marschall J, Buetti N. Catheter-related bloodstream infections with coagulase-negative staphylococci: are antibiotics necessary if the catheter is removed? *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:21.
33. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86.
34. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.
35. 抗菌薬生涯教育テキスト. 第3版 環状リポペプチド系抗菌薬 2020.
36. Yim J, Smith JR, Rybak MJ. Role of Combination Antimicrobial Therapy for Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infections: Review of the Current Evidence. *Pharmacotherapy* 2017;37:579-92.
37. Shukla BS, Shelburne S, Reyes K, et al. Influence of Minimum Inhibitory Concentration in Clinical Outcomes of *Enterococcus faecium* Bacteremia Treated With Daptomycin: Is it Time to Change the Breakpoint? *Clin Infect Dis* 2016;62:1514-20.
38. LPSN-List of Prokaryotic names with Standing Nomenclature. at <https://lpsn.dsmz.de/>)
39. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:984-94.
40. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis* 2023.
41. Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, et al. Emergence and spread of B2-ST131-O25b, B2-ST131-O16 and D-ST405 clonal groups among extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2612-20.
42. Henderson A, Paterson DL, Chatfield MD, et al. Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3842-e50.
43. Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, et al. Multicenter retrospective study of cefmetazole and flomoxef for treatment of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5107-13.
44. Hayakawa K, Matsumura Y, Uemura K, et al. Effectiveness of cefmetazole versus meropenem for invasive urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2023:e0051023.
45. UMIN-CTR ホームページ. at [https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000055809](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000055809).)
46. Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Tanaka M, Takakura S, Ichiyama S. In vitro activities and detection performances of cefmetazole and flomoxef for



extended-spectrum beta-lactamase and plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;84:322-7.

47. アンチバイオグラム作成ガイドライン, 感染症教育コンソーシアム, 2019. 2019. at [https://amr.ncgm.go.jp/pdf/201904\\_antibiogram\\_guideline.pdf](https://amr.ncgm.go.jp/pdf/201904_antibiogram_guideline.pdf).)

48. Lee NY, Lee CC, Li CW, et al. Cefepime Therapy for Monomicrobial *Enterobacter cloacae* Bacteremia: Unfavorable Outcomes in Patients Infected by Cefepime-Susceptible Dose-Dependent Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:7558-63.

49. Kunz Coyne AJ, El Ghali A, Lucas K, et al. High-dose Cefepime vs Carbapenems for Bacteremia Caused by Enterobacterales With Moderate to High Risk of Clinically Significant AmpC beta-lactamase Production. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad034.

50. Hareza D, Simner PJ, Bergman Y, Jacobs E, Cosgrove SE, Tamma PD. The Frequency of Extended-Spectrum beta-Lactamase Genes Harbored by Enterobacterales Isolates at High Risk for Clinically Significant Chromosomal ampC Expression. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad175.

51. Maan G, Keitoku K, Kimura N, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2022;77:2908-21.

52. Stewart AG, Paterson DL, Young B, et al. Meropenem Versus Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Caused by AmpC beta-Lactamase-Producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial (MERINO-2). *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab387.

53. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:272-82.

54. Tamma PD, Conley AT, Cosgrove SE, et al. Association of 30-Day Mortality With Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized With Enterobacteriaceae Bacteremia. *JAMA Intern Med* 2019;179:316-23.

55. Punjabi C, Tien V, Meng L, Deresinski S, Holubar M. Oral Fluoroquinolone or Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. ss-lactams as Step-Down Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia: Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2019;6.

56. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本 TDM 学会. 2022. at

<https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/tdm2022.pdf>.)

57. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:247-57.

58. Castanheira M, Sader HS, Mendes RE, Jones RN. Activity of Plazomicin Tested against Enterobacterales Isolates Collected from U.S. Hospitals in 2016-2017: Effect of Different Breakpoint Criteria on Susceptibility Rates among Aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64.

59. Saito S, Hayakawa K, Tsuzuki S, et al. A Matched Case-Case-Control Study of the Impact of Clinical Outcomes and Risk Factors of Patients with IMP-Type Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65.

60. van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-

analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62.

61. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022;28:521-47.

62. Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2133-43.

63. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:726-34.

64. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evid* 2023;2.

65. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:391-400.

66. Perez F, El Chakhtoura NG, Yasmin M, Bonomo RA. Polymyxins: To Combine or Not to Combine? *Antibiotics (Basel)* 2019;8.

67. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2019;54:735-40.

68. Fiore M, Alfieri A, Di Franco S, et al. Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 2020;9.

69. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:226-40.

70. Timsit JF, Paul M, Shields RK, et al. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-B-lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies. *Clin Infect Dis* 2022;75:1081-4.

71. Castanheira M, Davis AP, Mendes RE, Serio AW, Krause KM, Flamm RK. In Vitro Activity of Plazomicin against Gram-Negative and Gram-Positive Isolates Collected from U.S. Hospitals and Comparative Activities of Aminoglycosides against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Isolates Carrying Carbapenemase Genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62.

72. Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:233-8.

73. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and

Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 2019;39:10-39.

74. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:321-47.

75. Sojo-Dorado J, Lopez-Hernandez I, Rosso-Fernandez C, et al. Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2137277.

76. Zha L, Pan L, Guo J, French N, Villanueva EV, Tefsen B. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther* 2020;37:1049-64.

77. De Pascale G, Lisi L, Ciotti GMP, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care* 2020;10:94.

78. Ni W, Han Y, Liu J, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3126.

79. Pascale R, Giannella M, Bartoletti M, Viale P, Pea F. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17:819-27.

80. Bonnin RA, Bernabeu S, Emeraud C, et al. In Vitro Activity of Imipenem-Relebactam, Meropenem-Vaborbactam, Ceftazidime-Avibactam and Comparators on Carbapenem-Resistant Non-Carbapenemase-Producing Enterobacterales. *Antibiotics (Basel)* 2023;12.

81. Senchyna F, Gaur RL, Sandlund J, et al. Diversity of resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at a health care system in Northern California, from 2013 to 2016. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;93:250-7.

82. Vinks AA, van Rossem RN, Mathot RA, Heijerman HG, Mouton JW. Pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects and patients with cystic fibrosis and evaluation of dose-exposure relationships using monte carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3049-55.

83. Biagi M, Lee M, Wu T, et al. Aztreonam in combination with imipenem-relebactam against clinical and isogenic strains of serine and metallo-beta-lactamase-producing enterobacterales. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2022;103:115674.

84. Maraki S, Mavromanolaki VE, Moraitis P, et al. Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-relebactam in combination with aztreonam against multidrug-resistant, metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:1755-9.

85. コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—, 日本化学療法学会. 2015. at [https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin\\_guideline\\_update.pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/colistin_guideline_update.pdf).)

86. チゲサイクリン適正使用のための手引き 2014 日本化学療法学会雑誌. 2014;62:311-66.

87. M100-32nd Edition. at <http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx>,)

88. Mano Y, Saga T, Ishii Y, et al. Molecular analysis of the integrons of metallo-

beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected by nationwide surveillance programs across Japan. *BMC Microbiol* 2015;15:41.

89. Hishinuma T, Uchida H, Tohya M, Shimojima M, Tada T, Kirikae T. Emergence and spread of VIM-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;23:265-8.

90. Hishinuma T, Tada T, Kuwahara-Arai K, Yamamoto N, Shimojima M, Kirikae T. Spread of GES-5 carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan due to clonal expansion of ST235. *PLoS One* 2018;13:e0207134.

91. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2020;71:304-10.

92. Almangour TA, Aljabri A, Al Musawa M, et al. Ceftolozane-tazobactam vs. colistin for the treatment of infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a multicentre cohort study. *J Glob Antimicrob Resist* 2022;28:288-94.

93. Rebold N, Morrisette T, Lagnf AM, et al. Early Multicenter Experience With Imipenem-Cilastatin-Relebactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab554.

94. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.

95. Hong LT, Downes KJ, FakhriRavari A, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2023;43:740-77.

96. Lodise TP, Jr., Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:357-63.

97. Ramsey C, MacGowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2704-12.

98. Scully BE, Neu HC. Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multiresistant gram-negative organisms, including *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Med* 1985;78:251-61.

99. Moriyama B, Henning SA, Childs R, et al. High-dose continuous infusion beta-lactam antibiotics for the treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients. *Ann Pharmacother* 2010;44:929-35.

100. Zhao L, Wang S, Li X, He X, Jian L. Development of in vitro resistance to fluoroquinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:124.

101. Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, Nicolau DP. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol* 2016;56:56-66.

102. Mensa J, Barberan J, Soriano A, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter* 2018;31:78-100.

103. Kluge RM, Standiford HC, Tatem B, et al. Comparative activity of tobramycin, amikacin, and gentamicin alone and with carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;6:442-6.
104. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:538-82.
105. WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics. 2017. at <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.)
106. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:629-55.
107. Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* Complex and *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis* 2019;6:S34-S46.
108. Hsu L-Y, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwantararat N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clinical Microbiology Reviews* 2017;30:1-22.
109. Iovleva A, Mustapha MM, Griffith MP, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in U.S. Hospitals: Diversification of Circulating Lineages and Antimicrobial Resistance. *mBio* 2022;13:e0275921.
110. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:233-8.
111. Evans BA, Amyes SG. OXA beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:241-63.
112. Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:55.
113. Yamamoto M, Nagao M, Matsumura Y, et al. Interspecies dissemination of a novel class 1 integron carrying blaIMP-19 among *Acinetobacter* species in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2480-3.
114. Akeda Y. Current situation of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* in Japan and Southeast Asia. *Microbiol Immunol* 2021;65:229-37.
115. Matsui M, Suzuki M, Suzuki M, et al. Distribution and Molecular Characterization of *Acinetobacter baumannii* International Clone II Lineage in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62.
116. 薬剤耐性アシネトバクター感染症. at <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html>.)
117. 国立感染症研究所 感染症法に基づく薬剤耐性アシネトバクター感染症の届出状況. 2019. at <https://www.niid.go.jp/niid/ja/mdra-m/mdra-idwrs/10322-mdra-210423.html>.)
118. 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス 薬剤耐性菌 判定基準 (Ver.3.2). 2019. at [https://janis.mhlw.go.jp/section/standard/drugresistancestandard\\_ver3.2\\_20190109.pdf](https://janis.mhlw.go.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver3.2_20190109.pdf).)
119. Piperaki ET, Tzouvelekis LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant

*Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:951-7.

120. Liang CA, Lin YC, Lu PL, Chen HC, Chang HL, Sheu CC. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:908 e1- e7.

121. Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin- based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis* 2014;14:102.

122. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:22-32.

123. Government of South Australia, *Staphylococcus aureus Bacteraemia Management Clinical Guideline Version 2.0*. 2023.

124. Kwon KH, Oh JY, Yoon YS, et al. Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:605-9.

125. Liu J, Shu Y, Zhu F, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;24:136-47.

126. Sadyrbaeva-Dolgova S, Garcia-Fumero R, Exposito-Ruiz M, Pasquau-Liano J, Jimenez-Morales A, Hidalgo-Tenorio C. Incidence of nephrotoxicity associated with intravenous colistimethate sodium administration for the treatment of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Sci Rep* 2022;12:15261.

127. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:349-58.

128. Park HJ, Cho JH, Kim HJ, Han SH, Jeong SH, Byun MK. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: A randomised controlled trial. *J Glob Antimicrob Resist* 2019;17:66-71.

129. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect* 2013;141:1214-22.

130. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5598-601.

131. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, et al. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study. *Indian J Crit Care Med* 2018;22:67-77.

132. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2014;59 Suppl 5:S335-9.

133. Falcone M, Tiseo G, Nicastro M, et al. Cefiderocol as Rescue Therapy for

- Acinetobacter baumannii and Other Carbapenem-resistant Gram-negative Infections in Intensive Care Unit Patients. Clin Infect Dis 2021;72:2021-4.
134. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, et al. Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2022;66:e0214221.
135. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. Antimicrob Agents Chemother 2021;65:e0217120.
136. Alosaimy S, Morrisette T, Lagnf AM, et al. Clinical Outcomes of Eravacycline in Patients Treated Predominately for Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii. Microbiol Spectr 2022;10:e0047922.
137. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Infections. Antimicrob Agents Chemother 2019;63.
138. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. Clin Infect Dis 2019;69:S565-S75.
139. Brooke JS. Advances in the Microbiology of Stenotrophomonas maltophilia. Clin Microbiol Rev 2021;34:e0003019.
140. Garcia-Leon G, Ruiz de Alegria Puig C, Garcia de la Fuente C, Martinez-Martinez L, Martinez JL, Sanchez MB. High-level quinolone resistance is associated with the overexpression of smeVWX in Stenotrophomonas maltophilia clinical isolates. Clin Microbiol Infect 2015;21:464-7.
141. Garcia-Leon G, Salgado F, Oliveros JC, Sanchez MB, Martinez JL. Interplay between intrinsic and acquired resistance to quinolones in Stenotrophomonas maltophilia. Environ Microbiol 2014;16:1282-96.
142. Toleman MA, Bennett PM, Bennett DM, Jones RN, Walsh TR. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in Stenotrophomonas maltophilia mediated by acquisition of sul genes. Emerg Infect Dis 2007;13:559-65.
143. Hu LF, Chang X, Ye Y, et al. Stenotrophomonas maltophilia resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole mediated by acquisition of sul and dfrA genes in a plasmid-mediated class 1 integron. Int J Antimicrob Agents 2011;37:230-4.
144. Khan A, Pettaway C, Dien Bard J, Arias CA, Bhatti MM, Humphries RM. Evaluation of the Performance of Manual Antimicrobial Susceptibility Testing Methods and Disk Breakpoints for Stenotrophomonas maltophilia. Antimicrob Agents Chemother 2023;95.
145. Khan A, Arias CA, Abbott A, Dien Bard J, Bhatti MM, Humphries RM. Evaluation of the Vitek 2, Phoenix, and MicroScan for Antimicrobial Susceptibility Testing of Stenotrophomonas maltophilia. J Clin Microbiol 2021;59:e0065421.
146. Mojica MF, Humphries R, Lipuma JJ, et al. Clinical challenges treating Stenotrophomonas maltophilia infections: an update. JAC Antimicrob Resist 2022;4:dla040.
147. Cho SY, Kang CI, Kim J, et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating Stenotrophomonas maltophilia bacteremia? Antimicrob Agents Chemother 2014;58:581-3.
148. Ko JH, Kang CI, Cornejo-Juarez P, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of Stenotrophomonas maltophilia infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2019;25:546-54.

149. Sarzynski SH, Warner S, Sun J, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Levofloxacin for *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Retrospective Comparative Effectiveness Study of Electronic Health Records from 154 US Hospitals. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofab644.
150. Biagi M, Tan X, Wu T, et al. Activity of Potential Alternative Treatment Agents for *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Nonsusceptible to Levofloxacin and/or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *J Clin Microbiol* 2020;58.
151. Flamm RK, Shortridge D, Castanheira M, Sader HS, Pfaller MA. In Vitro Activity of Minocycline against U.S. Isolates of *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* Species Complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia* Complex: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2014 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63.
152. Hand E, Davis H, Kim T, Duhon B. Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1071-5.
153. Biagi M, Vialichka A, Jurkovic M, et al. Activity of Cefiderocol Alone and in Combination with Levofloxacin, Minocycline, Polymyxin B, or Trimethoprim-Sulfamethoxazole against Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64.
154. Morrissey I, Olesky M, Hawser S, et al. In Vitro Activity of Eravacycline against Gram-Negative Bacilli Isolated in Clinical Laboratories Worldwide from 2013 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64.
155. Sader HS, Duncan LR, Arends SJR, Carvalhaes CG, Castanheira M. Antimicrobial Activity of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents When Tested against a Large Collection of Contemporary *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Medical Centers Worldwide. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64.
156. Mojica MF, Papp-Wallace KM, Taracila MA, et al. Avibactam Restores the Susceptibility of Clinical Isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* to Aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
157. Mojica MF, Rutter JD, Taracila M, et al. Population Structure, Molecular Epidemiology, and beta-Lactamase Diversity among *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates in the United States. *mBio* 2019;10.
158. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 2021;73:755-7.
159. *Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 CDI 診療ガイドライン作成委員会編. 2022. at [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline\\_cdi\\_230125.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_cdi_230125.pdf).)
160. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021;27 Suppl 2:S1-S21.
161. Fitzpatrick F, Safdar N, van Prehn J, Tschudin-Sutter S. How can patients with *Clostridioides difficile* infection on concomitant antibiotic treatment be best managed? *Lancet Infect Dis* 2022;22:e336-e40.
162. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and healthcare facility-associated



Clostridioides difficile infection: systematic review and meta-analysis 2020 update. J Antimicrob Chemother 2021;76:1676-88.