

# 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.115）

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使用のエビデンス>

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.117-118）

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短期治療期間の例（留意点を含む）

感染症	長期治療期間	短期治療期間	留意点	文献
非重症の市中肺炎	10-14 日間	3-5 日間	<p>黄色ブドウ球菌や緑膿菌による肺炎では最低 7 日間。</p> <p>真菌による肺炎、あるいは膿胸や肺膿瘍の合併があればより長期治療が必要。</p> <p>短期治療例は臨床的な安定（※）が得られることが条件。</p> <p>重症例（例：ICU 入室例など）において短期治療期間の安全性を示した RCT はない。</p> <p>※臨床的な安定の例：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 37.8°C 未満に解熱</li> <li>・ 肺炎に伴う以下のバイタルサイン異常が 1 つ以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 収縮期血圧 &lt; 90 mmHg</li> <li>- 心拍数 &gt; 100 /分</li> <li>- 呼吸数 &gt; 24 /分</li> <li>- SpO<sub>2</sub> ≤ 90 % or PaO<sub>2</sub> ≤ 60 mmHg (室内気)</li> </ul> </li> </ul>	<p>PMID: 16763247,</p> <p>PMID: 17537866,</p> <p>PMID: 27455166,</p> <p>PMID: 31573350,</p> <p>PMID: 33683325,</p> <p>PMID: 33773631,</p> <p>PMID: 34726708,</p> <p>PMID: 36374480,</p> <p>PMID: 36948555</p>

感染症	長期治療期間	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。重症例や免疫抑制患者、ブドウ球菌や耐性菌が原因等の状況では、短期治療の適応とならない場合もある。	5,6, PMID: 38272050 追加
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、クラバン酸/アモキシシリン等 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、CAUTI	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。大腸菌でフルオロキノロン系抗菌薬・ST 合剤の感性率低下。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。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、それ外の場合は 10 日間治療が必要と示唆。	7,9,10
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。 7 日間の短期治療は RCT で 14 日間に劣性と報告。	8
非重症の蜂窩織炎	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。 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 腸球菌、 グラム陰性菌 : 7-14 日間 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	—	いずれも 72 時間以内の解熱と血液培養の陰性化、カテーテルの抜去及び感染性心内膜炎及び化膿性血栓性静脈炎がないことが前提。 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、のすべ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。	13,14
急性胆嚢炎	7-14 日間	軽症～中等症 : 胆嚢摘出後 24 時間 重症 : 胆嚢摘出後 4-7 日間	ただし、腸球菌や連鎖球菌等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。 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

感染症	長期治療期間	短期治療期間	留意点	文献
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 では短期治療（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
ドレナージが十分になされた消化管穿孔による腹膜炎、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に短期治療が考慮される。 ソースコントロールが不十分な場合には重症度、治療による血行動態や症状所見の変化、画像評価の結果等から総合治療期間を決定する。 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
菌血症	14 日間	7 日間	グラム陽性菌も含めた RCT は 1 件のみ。 黄色ブドウ球菌、 <i>S. lugdunensis</i> による菌血症、カンジダ血症、抗酸菌やそのほか長期治療の必要な微生物による菌血症は対象外。 感染性心内膜炎、関節炎、骨髄炎は対象外。 人工物関連感染や膿瘍の場合、ソースコントロールができていることが必要。 造血幹細胞移植・固形臓器移植レシピエント、好中球減少、ステロイド・免疫抑制剤の使用等の免疫不全は RCT の対象外となっている。	21-27, PMID: 39565030
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	別冊 1. (1) 黄色ブドウ球菌 治療③の項目の条件をすべて満たす場合に短期治療が適応となる可能性がある。	20

1  
2  
3

1 (本編参考箇所：p.120)

2 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  
3 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

4  
5 <菌血症における短期治療のエビデンスの補足>

6 菌血症の短期治療（7日間治療）と長期治療（14-15日間治療）を比較した主要な  
7 RCTは4件あり、対象とした菌種は腸内細菌目細菌のみが1件（PMID: 34508886）、  
8 ブドウ糖非発酵菌を除くグラム陰性菌が1件（PMID: 32484534）、ブドウ糖非発酵  
9 菌を含むグラム陰性菌が1件（PMID: 30535100）、グラム陽性・陰性問わず、わず  
10 か1件（PMID: 39565030）である。したがって、主にグラム陰性菌、その中でも腸  
11 内細菌目細菌による菌血症におけるエビデンスが豊富で、グラム陽性菌におけるエ  
12 ビデンスは比較的乏しい。グラム陽性菌も解析対象としたRCTでも黄色ブドウ球菌  
13 と *Staphylococcus lugdunensis* は対象から除外されており、対象症例全体のうちグ  
14 ラム陽性菌単一菌菌血症の占める割合は17%（625/3608例）と、グラム陰性菌単一  
15 菌菌血症の71%（2562/3608例）と比較し低かった（PMID: 39565030）。また、グ  
16 ラム陰性菌の中でもブドウ糖非発酵菌における検討は乏しく、特にアシネトバクタ  
17 ー属菌や *Stenotrophomonas maltophilia* など緑膿菌以外のブドウ糖非発酵菌による菌  
18 血症例はRCTに含まれた割合が低かった（PMID: 30535100, PMID: 39565030）。さ  
19 らに、腸内細菌目細菌でもサルモネラ属菌は除外されている試験もあり（PMID:  
20 30535100）、対象となった症例に限られる。

21 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  
22 では重度の免疫不全症例（造血幹細胞移植・固形臓器移植レシピエント、好中球減  
23 少など）、ドレナージが不十分な膿瘍、感染性心内膜炎、関節炎や骨髄炎は共通して  
24 除外され、試験によっては複数菌による菌血症や肺炎の症例、血管内人工物の留置  
25 されている症例も除外されている<sup>21,23,24</sup>（PMID: 39565030を追加）。試験によっ  
26 ては、ランダム化時点や治療終了前に解熱し血行動態が安定していることを条件とし  
27 ている<sup>21,23,24,28</sup>。

1 (本編参考箇所：p.123)

2 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  
3 しない場合の考え方>B) 感染症が改善しない場合の鑑別

4  
5 <感染症が改善しない場合の原因に関するエビデンス>

6 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%)  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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、レジオネラ等  
14 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、  
15 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  
16 が23%、カンジダ血症やカテーテル感染等の肺炎以外の感染症合併が16%、別の微  
17 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、  
18 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  
19 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。

20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 は、16%の症例でカテーテル抜去後48時間に改善が得られず、うち83%が化膿性静  
25 脈血栓、7%に膿瘍を合併していた<sup>32</sup>。

26  
27  
28 (別冊参考箇所：p.5)

29 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  
30 耐性黄色ブドウ球菌]を含む)

31  
32 **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**

33 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。  
34 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、  
35 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」

1 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  
2 る」ことが示されている。

3  
4 **(別冊参考箇所：p.6-7)**

5 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  
6 球菌] を含む) >治療方針

7  
8 **<ダプトマイシンに関するエビデンス>**

9 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等から高用量 (8-12  
10 mg/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  
11 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>。ダプトマイシンと  
12 β-ラクタム系抗菌薬 (アンピシリン等) との併用は臨床研究および in vitro 試験の両  
13 方で有望な結果を示しており、サルバージ療法としてチゲサイクリンとの併用の報  
14 告もある<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 μg/mL に上昇し  
15 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  
16 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等ではアンピシリン等他剤と  
17 の併用が勧められる。

18  
19 **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)**

20 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 1-4 g  
21 (力価) を 1-2 回に分けて輸液 100-500 mL に溶解し 1-2 時間かけて静脈内に点滴注  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 上認める。』と記載されている。

27 テイコプラニンの添付文書では、適応菌種は「本剤に感性のメチシリン耐性黄色  
28 ブドウ球菌 (MRSA)」と記載されている。また、「投与期間中は血中濃度をモニタ  
29 リングすることが望ましい。」と記載されている。

30 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のメチシリ  
31 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、  
32 「通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6mg/kgを24時間毎に30分か  
33 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。

1 (別冊参考箇所：p.9-10)

2 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  
3 性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ) 産生腸内細菌目細菌>治療方針

4  
5 <治療薬に関する既存のエビデンス>

6 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  
7 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  
8 感染症に対し、カルバペネム系抗菌薬に対する非劣性が証明されなかった<sup>39</sup>。この  
9 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対して一般的  
10 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、  
11 ESBL 以外の  $\beta$ -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  
12 ており、これがタゾバクタム/ピペラシリンの MIC 上昇などその有効性にマイナスの  
13 影響を与えた可能性も考察されている<sup>42</sup>。MERINO 試験におけるタゾバクタム/ピペ  
14 ラシリンの MIC が 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超える菌株を除いた解析ではタゾバクタム/ピペラシ  
15 リンのメロペネムに対する 30 日死亡率に関し、統計学的に有意な絶対リスク増加は  
16 なくなった<sup>42</sup>。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  
17 の頻度は遥かに低く、タゾバクタム/ピペラシリンの MIC も MERINO 試験のコホート  
18 より低めの傾向がある<sup>41,44</sup>。このため、日本国内では、タゾバクタム/ピペラシリン  
19 の MIC が 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下 (2022 年からは CLSI のブレイクポイントが引き下げられ、  
20 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下が感性となっている) など十分に低く、既に改善傾向を示している尿路  
21 感染症やドレナージのされた肝胆道系疾患の症例等では必ずしも全例をカルバペ  
22 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。

23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 ESBL 産生大腸菌による尿路感染症においては別の多施設観察研究でも非劣性が確認  
28 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  
29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>。大腸菌以外の ESBL 産生菌に  
30 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。

31  
32 表 3. ESBL 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例

33 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  
34 ともに 500 mg/回 1 日 1 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  
35 モシスチス肺炎のみとなっている。

1 (別冊参考箇所：p.11)

2 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  
3 細菌目細菌>微生物学的診断

4  
5 <プラスミド性 AmpC 産生菌と ESBL の鑑別法に関して>

6 セフメタゾールの場合には MIC $\geq$ 16  $\mu$ g/mL、フロモキシセフでは MIC $\geq$ 4  $\mu$ g/mL をプ  
7 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  
8 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性 ( $\geq$ 32  $\mu$ g/mL) を基準と  
9 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。

10  
11  
12 (別冊参考箇所：p.11-12)

13 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  
14 細菌目細菌>治療方針

15  
16 <SDD について>

17 用量依存的感性 (susceptible dose dependent: SDD) とは通常用量・用法の抗微  
18 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  
19 待される感性カテゴリーを指す<sup>47</sup>。

20  
21 <セフェピムの MIC が SDD (4-8  $\mu$ g/mL) 領域にある染色体性 AmpC 産生菌におけ  
22 るセフェピムの使用の是非について>

23 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  
24 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  
25 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)  
26 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  
27 報告されている。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  
28 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  
29 <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  
30 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  
31 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  
32 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  
33 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)

表 4. AmpC 産生腸内細菌目細菌感染症の治療例

表 2. 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> 等)	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> 等)	留意点
セフトリアキソン	点滴静注 1 回 1-2 g 12-24 時間毎	×	△	—
セフェピム (MIC ≤2 μg/mL あるいは、 MIC が 4-8 μg/mL=SDD でかつ ESBL の可能性が否定 されている 場合)	点滴静注 1 回 1-2 g 8 時間毎 <sup>49,51</sup>	○	○	MIC が SDD 領域 (4-8 μg/mL) 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いていないが、利用する場合は少なくとも最大投与量 (2 g 8 時間毎) を長時間投与法 (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法を検討。 添付文書上最大 4 g/日
タゾバクタム/ピペラシリン	点滴静注 1 回 4.5 g 6 時間毎 <sup>52</sup>	△	△	長時間投与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、長時間投与法と通常投与法を比較した臨床研究のメタ解析 (ただし、 <i>P. aeruginosa</i> 感染症例が最多) では、長時間投与法によって、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 4.5 g 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 4.5 g 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 1 g 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

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> 等)	AmpC 過剰産生のリスクが相対的に低いか、リスクの程度がよく分かっていない菌種 ( <i>S. marcescens</i> 、 <i>M. morgani</i> 、 <i>P. rettgeri</i> 、 <i>H. alvei</i> 等)	留意点
レボフロキサシン	点滴静注/経口投与 1 回 500 (~750) mg 24 時間毎 <sup>54,55</sup> 点滴時間 500 mg の場合は 1 時間 FDA の添付文書では 750 mg 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 500 mg/回 1 日 1 回
ST 合剤	膀胱炎： <経口投与> 2 錠/回（トリメトプリム [80 mg/錠] として 160 mg/回）、1 日 2 回  その他の感染症： <経口投与> 2-4 錠/回（トリメトプリム [80 mg/錠] として 4-6 mg/kg/回）、1 日 2 回 <sup>55</sup> <点滴静注> 2-4 アンプル（トリメトプリム [80 mg/アンプル] として 4-6 mg/kg/回）を 12 時間毎 <sup>55</sup>	○	○	膀胱炎には 2 アンプル（トリメトプリム [80 mg/アンプル] として 160 mg/回）を 12 時間毎も可能。 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> 。 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。 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。 ST 合剤の点滴静注は 1 アンプル（トリメトプリム 80 mg）あたり 5%ブドウ糖液もしくは生理食塩水 125 mL（輸液量に制限がある場合、75 mL）の割合で混合して投与。 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）。適応菌種に <i>S. marcescens</i> は含まれていない。点滴静注では適応症はニューモシスチス肺炎のみ。

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> 等)	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. morgani</i> 、 <i>P. rettgeri</i> 、 <i>H. alvei</i> 等)	留意点
アミカシン	膀胱炎： 15 mg/kg/回 単回点滴静注 その他の感染症： 初回 20 mg/kg で 点滴静注後、 TDM (peak/MIC 8-10、トラフ値<5 μg/mL) <sup>40</sup> 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 を参照 <sup>56</sup>	○	○	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> 。アミノグリコシド系抗菌薬の中で最も感性が維持され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を取り上げたが、トブラマイシンやゲンタマイシンも感性が確認できれば同様に利用可能である。 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドラインでは AMK1 日単回投与の場合の目標トラフ値<4 μg/mL だが <sup>56</sup> 、IDSA ガイダンスに従って、目標トラフ値<5 μg/mL とした <sup>40</sup> 。

1  
2  
3

1 (別冊参考箇所：p.15-17)

2 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>(iv) CRE (カルバペ  
3 ネム耐性腸内細菌目細菌)

4  
5 <感染症法の定義する CRE と世界標準での CRE との違い>

6 2014 年以降、5 類感染症法に定義する CRE 感染症の届出基準は、イミペネム MIC  
7  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$  かつセフトアゾール MIC $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ 、もしくはメロペネム MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$   
8 のいずれかを満たした株と定義されていた。しかし、イミペネムかつセフトアゾール  
9 耐性基準で届け出られる CRE 株の多くは non-CP-CRE、一方で、メロペネム耐性  
10 で届け出られる CRE 株は約 2/3 が CPE であり<sup>86</sup>、イミペネムかつセフトアゾール耐  
11 性の基準による CPE 検出に対して特異度が低いことが指摘されていた。2025 年 4 月  
12 7 日以降、この基準を削除し、メロペネム MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$  か、あるいはメロペネムの  
13 MIC 基準を満たさない場合であっても、イムノクロマト法によるカルバペネマーゼ  
14 産生やカルバペネマーゼ遺伝子が確認された株へと変更された<sup>87</sup>。

15  
16 <CRE 獲得のリスク因子>

17 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  
18 医療曝露や抗菌薬曝露歴)、広域抗菌薬(特に過去 3 か月以内のカルバペネム系を含  
19 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、濃厚な医療曝露歴  
20 (長期入院や施設入所、尿路や血管内カテーテル等医療デバイスの使用、手術や人  
21 工呼吸器管理等侵襲的処置歴)、ADL 低下、併存疾患が多いこと、等が挙がる<sup>59,60</sup>。  
22 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  
23 (Carbapenemase-producing *Enterobacterales*: CPE)の頻度は低く、かつ CPE の  
24 80-90%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  
25 リスク因子となる。

26  
27 <CRE 感染症における併用療法のエビデンス>

28 IDSAによる治療ガイドランス(以下、IDSAガイドランス)<sup>40</sup>及び欧州臨床微生物学会  
29 (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: ESCMID)によ  
30 る多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイドライン(以下、ESCMID ガイドライン)<sup>61</sup>は  
31 いずれも、2015 年以降に海外で承認されているアビバクタム/セフトアジジム、メロペ  
32 ネム/バボバクタム(日本未承認)、レレバクタム/イミペネム/シラスタチン、セフィ  
33 デロコルを含む新規  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の感性が確認され、これらの新規  $\beta$ -ラクタ  
34 ム系抗菌薬で CRE 感染症を治療する場合、併用療法を支持していない。実際、最も  
35 使用実績の豊富なアビバクタム/セフトアジジムに関しては、CRE 感染症においてメタ

1 解析で単剤治療と併用療法で予後に差がないことが示されている<sup>73,74</sup>。ただし、含ま  
2 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  
3 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  
4 β-ラクタム系抗菌薬の中で単剤でも活性が期待できるのはセフィデロコルに限られ  
5 ており、MBL 産生菌を含む CRE 感染症においてセフィデロコルを単剤で使用すべき  
6 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。  
7 カルバペネム耐性グラム陰性桿菌による重症感染症を対象として既存薬とセフィデ  
8 ロコルを比較した第 3 相試験<sup>75</sup>では併用療法が許容されていたが、実際には MBL 型  
9 CPE 症例の 8/10 例 (80%) ではセフィデロコル単剤で治療が行われていた<sup>76</sup>。一方  
10 で、その後にイタリアで実施された MBL 型 CPE 感染症を対象とした観察研究では  
11 セフィデロコル治療群の 29/33 例 (87.9%) で併用療法がおこなわれていた<sup>77</sup>。いず  
12 れの検討でもセフィデロコル治療群における単剤治療と併用療法での治療成績の比  
13 較は成されていない。また、含まれる MBL 型 CPE の大半は NDM あるいは VIM 型で  
14 ある点には注意が必要である。

15 ESCMID ガイドライン<sup>61</sup>では CRE 感染症において、これらの新規 β-ラクタム系抗菌  
16 薬が利用できない重症感染症では、既存薬の中から 2 剤以上の活性のある抗菌薬で  
17 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  
18 性の高い医療行為 (good practice statement) として推奨している。

19 観察研究ではメロペネムの MIC≤8 μg/mL の場合にはメロペネムを併用レジメンに含  
20 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。  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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。注意が  
25 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  
26 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  
27 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  
28 比較した研究はない<sup>66</sup>。

29

### 30 <CRE 感染症における新規 β-ラクタム系抗菌薬のエビデンス>

31 アビバクタム/セフトアジジムは KPC 型を中心として CRE 感染症における治療実績  
32 が最も豊富であり、すでにメタ解析 (含まれるのは観察研究のみ) で、CRE 感染症  
33 <sup>67</sup>、KPC 型 CPE 感染症<sup>68</sup>においてポリミキシン系やアミノグリコシド系を軸とした  
34 best available therapy (BAT) と比して死亡リスクが低下し、腎毒性のリスクが減少

1 することが示されている。また、OXA-48-like 型 CPE 菌血症においても、BAT と比  
2 して死亡率が低下することが複数の観察研究で示されている<sup>69</sup>。

3 アビバクタム/セフトラジジムとアズトレオナムの併用療法は、メタ解析（含まれる  
4 のは観察研究のみ）<sup>70</sup>で、MBL 型 CPE（殆どが NDM 型）菌血症において BAT 群と  
5 比して死亡リスクが低下することが示されている<sup>71</sup>。

6 一方でその他の新規 β-ラクタム系抗菌薬に関してはまだ CRE 感染症において BAT  
7 と比して予後が改善するのか分かっていない。レレバクタム/イミペネム/シラスタチ  
8 ンに関しては、イミペネム耐性グラム陰性桿菌感染症を対象としてイミペネムとコ  
9 リスチンの併用療法と比較した第 3 相試験<sup>71</sup>中には、腸内細菌目細菌症例は僅か 7  
10 例（うち 2 例がレレバクタム/イミペネム/シラスタチン群）しか含まれておらず、市  
11 場導入後は CRE 感染症において BAT と比較した臨床研究もない。

12 セフィデロコルに関しては、カルバペネム耐性グラム陰性桿菌感染症を対象とし  
13 て BAT と比較した第 3 相試験内での CRE 症例のサブ解析で、BAT 群と死亡率に差を  
14 認めなかった<sup>75</sup>。この第 3 相試験と、院内肺炎を対象としてメロペネムと比較した第  
15 3 相試験<sup>72</sup>の 2 つの RCT 内の MBL 型 CPE 症例 20 例のみ（うち 15 例がセフィデロ  
16 コル群）を抽出して統合して、対照薬（BAT あるいはメロペネム）と比較した検討  
17 では、数字上はセフィデロコル群で死亡率は低かった（13.3 vs 60.0%）<sup>76</sup>。

18 なお、MBL 型 CPE 感染症においてアビバクタム/セフトラジジムとアズトレオナム  
19 の併用療法とセフィデロコルによる治療を比較した検討は無いが、イタリアでの  
20 MBL 産生 CPE 感染症（NDM 型が殆ど）での治療予後に関する検討では、各治療群  
21 での未調整の 30 日死亡率が示されており、アビバクタム/セフトラジジムとアズトレオ  
22 ナム併用療法群での死亡率は 48/215 例（22.3%）、セフィデロコル群での死亡率は  
23 11/33 例（33.3%）であった<sup>77</sup>。

24

#### 25 <Non-CP-CRE のカルバペネム耐性機序>

26 カルバペネマーゼを産生しなくとも、AmpC や ESBL 等の広域 β-ラクタマーゼ産  
27 生に加えて、β-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  
28 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。

29

30

31

1 (別冊参考箇所：p.17)

2 表 6. カルバペナム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例

3  
4 表 3. カルバペナ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	○	○	感性が確認されれば、カルバペナム感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 500 mg/回 1 日 1 回
ST 合剤	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○	感性が確認されれば、カルバペナム感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> 。 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> 。 アミノグリコシド系抗菌薬の中で最も感性が維持されやすいのはアミカシンである <sup>78</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性が確認できれば同様に利用可能である。
コリスチン <sup>※,※※</sup>	点滴静注 900 万単位（300 mg に相当）を 1 回 450 万単位（150 mg に相当） 12 時間毎 1 回 国内添付文書では 1 回 1.25-2.5 mg/kg を 1 日 2 回、30 分以上かけて点滴静注	○	○	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。 同じポリペプチド系である polymyxin B と比較して血中濃度が不安定で、腎毒性のリスクも高い <sup>79</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>80</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（300 mg）のローディングが推奨されている <sup>80</sup> 。 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。

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)	
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 <sup>¶</sup>	○	○	静注製剤であるホスホマイシン・ナトリウムは 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>81</sup> 。また、国内添付文書では 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。ただし、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>82</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、多剤耐性腸内細菌目細菌感染症における治療選択肢とならない。
チゲサイクリン <sup>*</sup>	点滴静注初回 100-200 mg 単回投与後、1回 50-100 mg 12時間毎 <sup>¶83</sup> 添付文書上の用量：100 mg 単回投与後、1回 50 mg を 12時間毎点滴静注 30-60分かけて <sup>84</sup>	○	○	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> 。 CRE 感染症(特に肺炎や血流感染症)では、1回 100 mg 12時間毎の高用量投与が望ましい <sup>85</sup> 。
メロペネム	膀胱炎：点滴静注 1回 1g 8時間毎 (1回あたり 30分かけて投与) その他の感染症：点滴静注 1回 2g 8時間毎 <sup>¶65,90</sup> (1回あたり 3時間かけて投与する長時間投与法を検討) 添付文書上は化膿性髄膜炎の場合のみ上記用量の適応あり	△	×	イミペネム非感性でもメロペネム感性の場合には、高用量メロペネムが治療選択肢となる(非膀胱炎例では 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>40</sup> 。 CPE 感染症では、メロペネム感性であっても、少なくとも単剤治療は避ける。
レレバクタム/ イミペネム/ シラスタチン	点滴静注 1回 1.25g 6時間毎 (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、長時間投与法は確立していない。 Non-CP-CRE に対する感性率はアビバクタム/セフトジジムやセフィデロコルと比べるとやや下がる <sup>89</sup> が、感性が確認できれば治療選択肢となる。

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)	
アズトレオナム	点滴静注 1回 2g 8時間毎 (1回あたり3時間かけて投与) ① <sup>93</sup> 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 に対して活性を有する。ただし、CPE の多くはカルバペネマーゼと共に ESBL や AmpC 等別の広域 β-ラクタマーゼを共産生するため、それらによってアズトレオナムは加水分解されてしまい、結果的に耐性を示すことが多い。アビバクタム/セフトアジジムをアズトレオナムと併用することで、アビバクタム/セフトアジジムによって (CPE が共産生する) ESBL や AmpC 等の広域 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理論上は成立し、また in vitro のデータでも NDM 型 MBL を中心に両剤の併用による MBL の阻害効果が報告されている <sup>94,95</sup> 。臨床研究でも両剤の併用療法は既存薬 (コリスチンやアミノグリコシド系を軸とした治療) と比して MBL 型 CPE 感染症の治療予後を改善することが示されている <sup>96</sup> 。併用療法は同時投与が原則で、IDSA ガイダンス <sup>40</sup> では Y 字管の利用が推奨されている。代替案は 2 つのルートからの同時投与、あるいは中心静脈などの複数ルーメンからの同時投与であるがいずれにせよ煩雑な作業となる。また、併用療法時のアズトレオナムは PK/PD 上は、6→8 g/日への増量 (この場合は両剤ともに 24 時間の持続投与) にとって殺菌効果が高まる <sup>97</sup> が、健康成人を対象とした第 1 相試験では、アズトレオナムの高用量 (6-8g/日) 投与群で高頻度 (17/32 例) に肝障害が出現している点は懸念される <sup>98</sup> 。アズトレオナムの添付文書上の最大投与量は 2-4 g/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。
セフィデロコル	点滴静注 1回 2g 8時間毎 (1回あたり3時間かけて投与) CCr ≥ 120 mL/min の患者では 1回 2g 6時間毎 (1回あたり3時間かけて投与) に増量	○	○	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。 重症患者などで、腎クリアランスが過剰亢進 (augmented renal clearance : ARC) している患者では、左記のように 1回 2g 6時間毎に増量が必要。
アビバクタム/セフトアジジム	点滴静注 1回 2.5g 8時間毎 (1回あたり3時間かけて投与) PMID : 33618353 <sup>88</sup>	○	×	Non-CP-CRE に対して、新規 β-ラクタム系抗菌薬のなかで最も感性率が高い <sup>89</sup> 。 MBL 型 CPE に対するアズトレオナムと併用療法に関しては、アズトレオナムの項を参照。

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)	
アビバクタム/セフトラジジムとアズトレオナムの併用療法	アビバクタム/セフトラジジム 1回 2.5g 8時間毎 (1回あたり3時間かけて投与) とアズトレオナム 1回 2g 8時間毎 (1回あたり3時間かけて投与) を (Y字管や複数ルート、中心静脈の複数ルーメンなどを用いて) 同時投与	○	○	併用療法のエビデンスに関しては、アズトレオナムの項を参照。

1 \*チゲサイクリン及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  
2 開している<sup>99,100</sup>。

3 ※※コリスチンの投与により低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症があらわれることがある  
4 ので、定期的に検査を行うこと。(添付文書参照)

5  
6

1 (別冊参考箇所：p.21-22)

2 1. 入院患者の感染症で問題となる微生物>(4) 緑膿菌

3  
4 <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>

5 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、  
6 米国臨床検査標準委員会 (Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI) の定  
7 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  
8 り、現行の基準<sup>101</sup>とは異なっている。

9  
10 <緑膿菌の β-ラクタム系抗菌薬への耐性機序と日本での疫学>

11 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、  
12 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  
13 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  
14 頻度の高いカルバペネマーゼは IMP 型であり<sup>102</sup>、その他、近年では VIM 型<sup>103</sup> や  
15 GES 型<sup>104</sup>も報告されているが、カルバペネム耐性株のうちカルバペネマーゼ産生株  
16 は5%未満に過ぎない<sup>102</sup>。

17  
18 <耐性緑膿菌感染症における新規 β-ラクタム系抗菌薬のエビデンス>

19 タゾバクタム/セフトロザンに関しては、市販後の耐性緑膿菌感染症を対象として  
20 コリスチンやアミノグリコシド系を軸とした既存薬による最善の治療 (best  
21 available therapy : BAT) 群と比較した複数の観察研究 (タゾバクタム/セフトロザン  
22 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  
23 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  
24 <sup>105,106</sup>。

25 レレバクタム/イミペネム/シラスタチンに関しては、イミペネム非感性のグラム陰  
26 性桿菌感染症を対象としてイミペネムとコリスチンの併用療法と比較した第 3 相試  
27 験内でのイミペネム非感性緑膿菌感染症のみ(レレバクタム/イミペネム/シラスタチ  
28 ン群の症例数は 16 例)でのサブ解析<sup>107</sup>では、臨床的奏成功率は 81.3 vs 62.5%と症例数  
29 は少なく統計学的な有意差は認めなかったが、数字上はレレバクタム/イミペネム/シ  
30 ラスタチン群で高く、かつ研究全体での腎障害の頻度も低かった。

31 アビバクタム/セフトアジジムに関しては、カルバペネム耐性緑膿菌感染症を対象と  
32 してポリミキシン B と比較した後方視検討 (アビバクタム/セフトアジジム群の症例数  
33 は 51 例) で、アビバクタム/セフトアジジム群で死亡率が低下することが示されている  
34 <sup>108</sup>。

1 セフィデロコルに関しては、重症のカルバペネム耐性グラム陰性桿菌感染症を対  
2 象として、BATと比較した第3相試験内でのカルバペネム耐性緑膿菌感染症のみ（セ  
3 フィデロコル群の症例数は12例）のサブ解析では、全死亡率は35 vs 17%と数字上  
4 はセフィデロコル群で高かった。但し、アシネトバクター属菌が同時に分離された  
5 症例を除くと、両群間で死亡率の差は認められなかった(両群とも18%)<sup>75</sup>。

6 ここまで示したようにタゾバクタム/セフトロザン以外ではMDRPあるいはDTR-  
7 PAなど耐性緑膿菌感染症において他剤と比較した臨床研究は極めて限られている。

8 一方で、MDRPやDTR-PA感染症を対象として新規β-ラクタム系抗菌薬同士を比  
9 較した研究に関しては現時点でタゾバクタム/セフトロザンとアビバクタム/セフトジ  
10 ジムを比較した観察研究がいくつか存在する<sup>109-113</sup>。いずれの研究においても両群間  
11 で死亡率に差はないが、その他の臨床転帰に関しては、過去最大規模のMDRP肺炎  
12 及び菌血症を対象とした後方視検討では、臨床的治癒率に関してセフトロザン/タゾ  
13 バクタム群で高かった(61.0 vs 51.9%)ことが報告されている<sup>109</sup>。一方で微生物学  
14 的転帰に関しては研究ごとに結果が割れており、特に耐性出現率に関しては、アビ  
15 バクタム/セフトジジムで高いとする研究<sup>112</sup>から、逆にタゾバクタム/セフトロザン  
16 で高い<sup>110</sup>とする研究まで様々である。

17  
18  
19

1

表 4. 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 resistant <i>P. aeruginosa</i> : DTR-PA)	(新規 β-ラクタム系抗菌薬を除く) 既存の β-ラクタム系とフルオロキノロン系抗菌薬に非感性を示す緑膿菌株
世界標準での多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant <i>P. aeruginosa</i> : MDRP) <sup>114</sup>	①抗緑膿菌用ペニシリン系抗菌薬と β-ラクタマーゼ阻害薬の合剤、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 ≥3 カテゴリーで非感性の抗菌薬が存在する菌株
超多剤耐性緑膿菌 (Extensively drug-resistant <i>P. aeruginosa</i> : XDR-PA)	上記の 8 カテゴリーのうち、全薬剤に感性が残っているのが ≤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 ≥ 16 μg/mL、アミカシンの MIC ≥ 32 μg/mL、シプロフロキサシンの MIC ≥ 4 μg/mL の 3 つの基準をすべて満たす菌株

2

3

4

1 (別冊参考箇所：p.23)

2 表 8. カルバペネム耐性緑膿菌感染症の治療例

3 表 5. 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>¶115</sup> 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 添付文書 1日最大 4g まで 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 (すなわち、セ フトジジム、セフェピム、ピペラシ リン、タゾバクタム/ピペラシリ ン、アズトレオナム) やフルオロキ ノロン系抗菌薬に感性が確認され 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。 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。ただし、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。 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 <sup>¶51</sup> 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 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 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>116</sup> 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> 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>115,116</sup> 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>¶117,118</sup> 添付文書 1日最大 4g まで 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>93,119</sup>	

抗菌薬分類	抗菌薬名	推奨投与量	留意点
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>120</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経口の場合 600 mg/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：点滴静注 1 回 400 mg 12 時間毎 1 時間かけて投与 あるいは、経口投与 1 回 500 mg 12 時間毎 <sup>¶55</sup> その他の感染症：点滴静注 1 回 400 mg 8 時間毎 1 時間かけて投与 あるいは、経口投与 1 回 500-750 mg 12 時間毎 <sup>¶55</sup> 国内添付文書上の用法用量 シプロフロキサシン注 1 回 400 mg 12 時間毎 点滴静注 1 時間かけて投与 患者の状態に応じて 8 時間毎に増量可 シプロフロキサシン錠 1 回 100-200 mg 8-12 時間毎 経口投与（適宜増減） 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。	
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 1.5 g 8 時間毎（1 回あたり 1 時間かけて投与） その他の感染症： 点滴静注 1 回 1.5-3g 8 時間毎（1 回あたり 1 時間かけて投与） 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	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>121</sup> 。
	レレバクタム/イミペネム/シラスタチン	点滴静注 1 回 1.25g 6 時間毎（1 回あたり 30 分かけて投与）	

抗菌薬分類	抗菌薬名	推奨投与量	留意点
	セフィデロコル	点滴静注 1回 2 g 8 時間毎 (1回あたり 3 時間かけて投与) CCr $\geq$ 120 mL/min の患者では 1 回 2 g 6 時間毎 (1回あたり 3 時間かけて投与) に増量	MBL 産生緑膿菌における唯一の治療選択肢であるため、MBL 以外のカルバペネマーゼ産生緑膿菌や DTR-PA で他剤が利用できる場合には他剤を優先する。 重症患者などで、腎クリアランスが過剰亢進 (augmented renal clearance : ARC) している患者では、左記のように 2 g 6 時間毎に増量が必要
	アビバクタム/セフトアジジム	点滴静注 1回 2.5 g 8 時間毎 (1回あたり 3 時間かけて投与) <sup>88</sup>	MBL 産生緑膿菌では、アビバクタム/セフトアジジムとアズトレオナムの併用療法は治療選択肢とはならない。これは緑膿菌でのアズトレオナム耐性機序が、 $\beta$ -ラクタマーゼ非依存性の場合が多く、その結果アビバクタム/セフトアジジムではアズトレオナムの活性を回復することが困難なためである <sup>122</sup> 。
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> 。 アミノグリコシド系抗菌薬の中で最も感性が維持されやすいのはアミカシンである <sup>123</sup> 。一方で最も抗緑膿菌活性が高いのはトブラマイシンである <sup>124</sup> 。従って、感性が確認できている場合には、トブラマイシンを優先する。
	トブラマイシン	膀胱炎：5 mg/kg/回 単回点滴静注  その他の感染症：初回 7 mg/kg で点滴静注後、peak/MIC 8-10、トラフ値 $<$ 1 $\mu$ g/mL になるよう調整 <sup>40</sup> 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：5 mg/kg/回 単回点滴静注  その他の感染症：初回 7 mg/kg で点滴静注後、peak/MIC 8-10、トラフ値 $<$ 1 $\mu$ g/mL になるよう調整 <sup>40</sup> 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は、CRE の項参照のこと。

1  
2  
3

1 (別冊参考箇所：p.25-26)

2 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  
3 のブドウ糖非発酵菌）>(i) アシネトバクター属（主に *Acinetobacter baumannii*）

4  
5 <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>

6 全世界での薬剤耐性菌が寄与する死亡を推定した報告では、2021年にカルバペネ  
7 ム耐性 *A. baumannii* (CRAB) が寄与した死亡は 78,100 人で、1990年と比べて約  
8 1.5倍に増加した (PMID: 39299261)。

9 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  
10 CRABの広がりが問題となっている<sup>127-129</sup> (PMID: 39299261を追加)。また、欧州・  
11 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  
12 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%、  
13 54.9%まで悪化したと報告された<sup>128</sup>。

14 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、  
15 OXA-23、-40/24、-51、-58が主要なものと知られる<sup>130-132</sup>。このうち、OXA-51は通  
16 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  
17 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  
18 クタマーゼ (MBL) も関与する<sup>133</sup>。MBLはプラスミド等を介して種を超えて伝播可  
19 能で<sup>134</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  
20 (PBP)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>133</sup>。  
21 カルバペネム耐性に寄与する機序は地域ごとに分布が異なり、欧州ではOXA-23が  
22 80%以上を占めるのに対して、米国ではOXA-23は50%程度で、OXA-24も約30%  
23 に、カルバペネマーゼ陰性のものも10%以上で認められた (PMID: 37125466)。

24  
25 <微生物検査に関する留意事項>

26 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  
27 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  
28 の薬剤に対して耐性を示す（イミペネムのMIC≥16 μg/mL、アミカシンの  
29 MIC≥32 μg/mL、シプロフロキサシンのMIC≥4 μg/mL）ことである<sup>137</sup>。これらの耐  
30 性と判定されるMICのカットオフは、CLSIの定める判定基準に照らし合わせると、  
31 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 Ed35）  
32 （CLSI M100 Ed35に差し替え）とは異なっている点には注意を要する<sup>138</sup>。また、  
33 JANISのMDRAの基準では、イミペネム又はメロペネムのMIC≥16 μg/mL、アミカ  
34 シンのMIC≥32 μg/mL、シプロフロキサシンのMIC≥4 μg/mL又はレボフロキサシン  
35 のMIC≥8 μg/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

1 耐性菌判定基準 [ver3.2])<sup>139</sup>。さらに、国内でも使用されることの多い微生物感受  
2 性検査装置など、リファレンス法以外の方法を用いて薬剤感受性検査を実施した場  
3 合、スルバクタム/アンピシリンの感受性検査結果は不確実である可能性が指摘され  
4 ている (PMID: 29244131, PMID: 39108079)。

5 カルバペネマーゼの検出においては、腸内細菌目細菌で頻用される mCIM 法の感  
6 度が低く使用が勧められず、CIMTris 法が有用と報告されている (PMID: 28954898,  
7 PMID: 37671882)。一方、イムノクロマト法 (NG-Test CARBA 5) についてアシネ  
8 トバクター属は対象菌種外であり、非常に高い確率で IMP が偽陽性に出るため  
9 (PMID: 37671882)、注意が必要である。

10

### 11 <治療薬に関する既存のエビデンス>

#### 12 スルバクタム/アンピシリンおよびその併用療法

13 CRAB に対する治療レジメンを比較した複数の研究では、いずれも小規模で各々  
14 の研究で有意な差を認めていないものの、スルバクタム/アンピシリンを含むレジメ  
15 ンで共通して死亡率が同等か低い傾向にあった (PMID: 17366011, PMID: 18501431,  
16 PMID: 30192166, PMID: 31011353, PMID: 37125467)。しかし、根拠となる研究の多  
17 くが比較的小規模な観察研究で、さまざまなレジメンがさまざまな用量で用いられ  
18 ており、結果の解釈を難しくしている (PMID: 37125467)。近年報告された、  
19 network meta-analysis の手法を用いて併用治療の有効性を検討した複数の研究では、  
20 主にコリスチンを主体とした治療と比較した場合のスルバクタムを含む併用療法の  
21 死亡率に与える影響について、相反した結果が得られている (PMID: 32889142,  
22 PMID: 29262831, PMID: 29069421)。このように混沌とした状況ではあるが、  
23 PK/PD データや腎毒性はコリスチンより有利である。CRAB に対して 2024 年の  
24 IDSA ガイダンスではスルバクタムをベースとした併用療法を代替レジメンとして推  
25 奨しており (PMID: 39108079)、ESCMID ガイドラインでも感性であればスルバク  
26 タム/アンピシリンを第一選択として推奨している (重症や高リスクの場合は併用療  
27 法を推奨)<sup>61</sup>。ただし、*A. baumannii* complex におけるスルバクタム/アンピシリン  
28 の感性率は 50%未満と報告されており (PMID: 36005804)、使用においては感受性  
29 検査結果を確認する必要がある。

30

#### 31 テトラサイクリン系抗菌薬、コリスチン

32 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  
33 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  
34 症に用いる場合の懸念点である<sup>140</sup>。チゲサイクリンについて、観察研究で他剤を用  
35 いた治療に比し治療効果が劣ると報告されている<sup>141,142</sup>。また、MDRA による肺炎に

1 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  
2 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>143</sup>。さらに、  
3 CLSI 及び欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会（European Committee on  
4 Antimicrobial Susceptibility Testing: EUCAST）はアシネトバクター属菌のチゲサイク  
5 リンに対する感受性判定のブレイクポイントを定めていない<sup>101,144</sup>。そのため、  
6 IDSA ガイダンスではテトラサイクリン系抗菌薬を併用薬の一つとして位置付けてお  
7 り、中でもミノサイクリンがより好ましいとしている。コリスチンは、腎障害の発  
8 現頻度が高く治療域が狭いことが懸念点であり<sup>145-147</sup>、特に高齢者では腎機能の慎重  
9 なフォローが求められる<sup>147</sup>。

10

### 11 セフィデロコル

12 セフィデロコルは高い感性率を誇るが、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に  
13 対し、他の治療薬と比較した第 3 層試験において、アシネトバクター属菌が分離さ  
14 れた症例では 28 日死亡率が高かったと報告されており<sup>75</sup>、ESCMID ガイドラインで  
15 は、データが少ないため条件付きではあるが使用を推奨していない<sup>61</sup>。また、別の  
16 試験においても、症例数の限られたサブグループ解析の結果ではあるが、CRAB に  
17 よる肺炎で非感性であるメロペネムによる治療と比較し死亡率が同等であった  
18 （PMID: 33058798）。さらに、CRAB 感染症においてコリスチンを主体とした治療  
19 と比較した観察研究では、30 日死亡率はセフィデロコル群で有意に少なかったもの  
20 の、微生物学的治療失敗がセフィデロコル群で多い傾向にあり、さらにその半数で  
21 セフィデロコル耐性の出現が認められた（PMID: 35311522）。複数の観察研究では  
22 セフィデロコルがコリスチンを含むレジメンを中心とした他の治療と同等か低い死  
23 亡率を示した（PMID: 37088438, PMID: 34806011）。これらの結果を鑑み、2024 年  
24 版の IDSA ガイダンスでは、セフィデロコルは他の薬剤が使用できないか他の薬剤治  
25 療に反応しない場合に、併用療法の一部として用いることを推奨している（PMID:  
26 39108079）。

27

### 28 スルバクタムを含まない併用療法

29 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  
30 が示せておらず<sup>64,65,148-151</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  
31 の RCT で優位性が認められなかった<sup>64,65</sup>。また、優位性の示された RCT は非盲検で  
32 対象患者が 39 名と比較的少数であった<sup>152</sup>。さらに、コリスチン（ポリペプチド系抗  
33 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>153</sup>、先述のように副作用の  
34 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。

35

## 1 国内未承認薬

2 国内未承認であるが、スルバクタムに  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬であるデュロバクタ  
3 ムを組み合わせたスルバクタム/デュロバクタムは、in vitro で高い感性率を示し  
4 (PMID: 36005804)、治療薬として有望視され (PMID: 37125470)、近年報告され  
5 た、CRAB に対する有効性をコリスチンと比較した第 3 層試験 (両群ともイミペネ  
6 ム/シラスタチンを併用) で非劣性を示し、腎障害も少なかった (PMID: 37182534)。  
7 さらに、スルバクタム単剤に耐性だった *A. baumannii-calcoaceticus complex* の 95%  
8 がスルバクタム/デュロバクタムには感性だった (PMID: 38567976)。そのため、  
9 2024 年度版の IDSA ガイダンスではスルバクタム/デュロバクタムとカルバペネム系  
10 抗菌薬の併用が CRAB 治療の第一選択として提示されている (PMID: 39108079)。

11 その他の国内未承認薬剤では、エラバサイクリン<sup>157</sup> 等が有望視されているが十分  
12 な臨床データがなく、今後のデータの蓄積が待たれる<sup>158,159</sup>。

### 15 (別冊参考箇所：p.27)

#### 16 表 10 アシネトバクター属菌に対する抗菌薬の主な選択肢と注意点

17 メロペネムの 1 回 2 g 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  
18 にのみ適応となっている。また、メロペネム添付文書の適応菌種に、アシネトバク  
19 ター属は含まれていない。

20 セフェピムの添付文書上限は最大 4 g/日である。

21 スルバクタム/アンピシリンについては、IDSA ガイダンスでは 1 日投与量 27 g と  
22 記載されているが<sup>40</sup>、添付文書上限は最大 12 g/日である (ただし、添付文書上の適  
23 応菌種にアシネトバクター属菌は含まれていない)。社会保険診療報酬支払基金の審  
24 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  
25 ム【注射薬】」を「脳膿瘍」に対して「1 回 3-4.5 g を 6 時間毎、静脈内に投与」した  
26 場合、当該使用事例を審査上認める。』と記載がある。

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

29 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  
30 して初回用量 100 mg を 30-60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間毎に 50 mg を  
31 30-60 分かけて点滴静脈内投与する。」である<sup>100</sup>。

1 (別冊参考箇所：p.28-29)

2 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  
3 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  
4 (*Stenotrophomonas maltophilia*)

5  
6 <微生物検査に関する留意事項>

7 ST 合剤・レボフロキサシンにおいて、ディスク拡散法や E-test、及び頻用されて  
8 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>165,166</sup>、  
9 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  
10 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>40,167</sup>。

11 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  
12 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  
13 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  
14 あるため、注意を要する（「Verigene<sup>®</sup>血液培養グラム陰性菌・薬剤耐性核酸テスト  
15 (BC-GN)」、「FilmArray<sup>®</sup>血液培養パネル」では検出対象外、「BioFire<sup>®</sup>血液培養パネ  
16 ル 2」では検出対象に含まれる）。

17  
18 <薬剤耐性の機序>

19 *S. maltophilia* は内因性に L1・L2 と呼ばれる 2 種類の β-ラクタマーゼを保有する  
20 <sup>160</sup>。L1 はメタロ-β-ラクタマーゼでカルバペネム系を含む幅広い β-ラクタム系抗菌薬  
21 （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  
22 れる β-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及びアズトレ  
23 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  
24 有する薬剤排泄ポンプ等複数の耐性機構を備えている<sup>160</sup>。フルオロキノロン系抗菌  
25 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  
26 gyrase・トポイソメラーゼ IV を保護する Smqnr の過剰発現等複数の耐性機構をもつ  
27 <sup>161,162</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）  
28 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  
29 る *sul*・*dfrA* の獲得により耐性化することが知られている<sup>163,164</sup>。

30 薬剤感受性について、近年報告された日本での多施設研究では（78 株）、レボフロ  
31 キサシン・ミノサイクリン・ST 合剤に対する感性率はそれぞれ、65%・87%・  
32 100%であった（PMID: 38842502）。また、2013-2023 年に分離された *S.*  
33 *maltophilia*146 株を対象とした単施設検討では、レボフロキサシン・ミノサイクリ  
34 ン・ST 合剤・セフィデロコルに対する感性率はそれぞれ、78%・100%・94.5%・

1 99.3%であった (PMID: 39392554)。ただし、ミノサイクリンに対する感性はいずれ  
2 も MIC ≤ 4 µg/mL を基準に判定されている。

3

#### 4 <治療薬に関する既存のエビデンス>

5 *S. maltophilia* の治療レジメンの有効性を比較したランダム化比較試験はなく、エ  
6 ビデンスは観察研究によるものである。

- 7 • ST 合剤：薬剤感受性について、259 施設が参加し 1997～2016 年まで実施された  
8 国際研究では、ST 合剤の感性率は 2001-2004 年が 97.2%に対して 2013-2016 年  
9 が 95.7%と、大きな悪化がなかった<sup>128</sup>。一方、薬物動態に関する近年の研究か  
10 らは、ヒトでの高用量 (TMP15-20 mg/kg/day) に相当する量を用いても、十分  
11 な殺菌力が得られないことがわかってきた (PMID: 35007135, PMID: 36101486)。  
12 また、観察研究において他剤が臨床的な有効性で同等であるとする報告が複数あ  
13 る (以下、各薬剤の項目に詳述)。そのため、*S. maltophilia* 感染症治療における  
14 ST 合剤の位置付けは相対的に低下している。
- 15 • レボフロキサシン：ST 合剤との有効性を比較した複数の観察研究 (文献 168、  
16 170、PMID: 24145530 、 PMID: 28964955 、 PMID: 31427300 、 PMID:  
17 34058337 、 PMID: 38821443) では、死亡率や臨床治癒率などのアウトカムが  
18 同等であったと報告されている。また、14 の観察研究・663 例を対象としたメタ  
19 解析において、フルオロキノロン (シプロフロキサシンもしくはレボフロキサシ  
20 ン) は ST 合剤よりも有意に死亡率が低かったが (25.7% vs 33.4%, [オッズ比  
21 (OR) : 0.62, 95% 信頼区間 (CI) : 0.39-0.99])、菌血症に限ると死亡率の差は  
22 有意ではなかった (文献 169)。
- 23 • テトラサイクリン系抗菌薬：ミノサイクリン (文献 173、PMID: 34058337、  
24 PMID: 37125743、PMID: 39895371) およびチゲサイクイリン (PMID:  
25 22759759、PMID: 37125743) は複数の観察研究において、ST 合剤と比較して  
26 死亡率や臨床治癒率に差がなかったと報告されている。一方、報告によっては、  
27 再燃が ST 合剤よりも多いとするもの (PMID: 39895371)、フルオロキノロンと  
28 比べ死亡率は変わらないものの臨床的・微生物学的な有効性が劣ったとするもの  
29 もある (PMID: 34374953)。
- 30 • セフィデロコル：*S. maltophilia* 感染症における他剤との比較研究は執筆時点で見  
31 つからなかった。免疫不全患者の多剤耐性グラム陰性菌感染症におけるセフィデ  
32 ロコルの治療効果を調べた研究 (CEFI-ID) では、114 例中 24 例を *S. maltophilia*  
33 が占め (うち 13 例は単独感染)、他の菌と比較して死亡率や治療奏功率に差がな  
34 かったと報告している (PMID: 39681233)。

- 1 • 併用療法：主に ST 合剤とフルオロキノロンやミノサイクリンなどによる併用療法と単剤治療の効果について、複数の小規模な観察研究間で相反する結果が得られ評価が一定していない (PMID: 8852971、PMID: 28257816、PMID: 30945726)。
- 2  
3  
4 近年報告された、*S. maltophilia* による院内肺炎における併用療法と単剤治療をプロペンシティ・スコア・マッチングを用いて比較した多施設観察研究では、全体では併用療法は 30 日死亡率を低下させなかったが、免疫不全患者および重症患者では有意に 30 日死亡のリスクを低下させた (PMID: 37278862)。
- 5  
6  
7
- 8 • アビバクタム/セフトジジムとアズトレオナムの併用療法：MBL である L1 による分解を受けないが L2 による分解は受けるアズトレオナムに、L2 を不活化するアビバクタムを併用することにより抗菌力を発揮する (文献 160)。サーベイランスデータでは高い感性率を誇るが、有効性の根拠となる臨床データは限られており<sup>171,176-178</sup>、また肝障害が 40%で生じたとする報告もされている (PMID: 36394316)。
- 9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16
- 17 日本未承認薬剤：エラバサイクリン<sup>171,175</sup>、も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い。

18  
19 なお、添付文書上の適応菌種に *S. maltophilia* が含まれているのは、ミノサイクリン注とセフィデロコルのみである。

20  
21  
22  
23

(別冊参考箇所：p.)

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 6. CDI の治療例 <sup>179-181</sup>

薬剤	投与量	留意点
<b>非重症・非劇症例（初回）</b>		
フィダキソマイシン	経口投与 1回 200 mg、 12 時間毎、10 日間	欧米のガイドラインでは第 1 選択 治癒率では、バンコマイシンと差がないが、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。 バンコマイシン（約 800-900 円/500 mg）に比較して薬価は高い（4012.8 円/日：2025 年 4 月現在）
バンコマイシン	経口投与 1回 125 mg、 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 500 mg、 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
<b>非重症・非劇症例（初回再発）</b>		
フィダキソマイシン	経口投与 1回 200 mg、 12 時間毎、10 日間	
バンコマイシン	経口投与 1回 125 mg、 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 治療を完遂する困難さがある 治療レジメンの 1 つを下記に示す（経口投与） 1 回 125 mg、1 日 4 回、10-14 日間→ 1 回 125 mg、1 日 2 回、1 週間→ 1 回 125 mg、1 日 1 回、1 週間→ 1 回 125 mg、2-3 日に 1 回、2-8 週間
<b>非重症・非劇症例（再々発、難治例）</b>		
フィダキソマイシン	経口投与 1回 200 mg、 12 時間毎、10 日間	
バンコマイシン	パルス・漸減療法	
<b>重症例</b>		
バンコマイシン	経口投与 1回 125 mg、 6 時間毎、10 日間	
フィダキソマイシン	経口投与 1回 200 mg、 12 時間毎、10 日間	
<b>劇症例</b>		
バンコマイシン + メトロニダゾール	バンコマイシン経口投与 1回 500 mg、 6 時間毎 +メトロニダゾール点滴静注 1回 500 mg、 8 時間毎（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、併用を推奨。イレウス時の経直腸的なバンコマイシンの投与も記載している。一方、ESCMID によるガイドラインではルーチンにメトロニダゾール点滴静注を追加することを推奨していない。ただし、内服ができない状況では、バンコマイシンもしくはフィダキソマイシンの腸管内投与にメトロニダゾール点滴静注の併用を考慮することを推奨している。
フィダキソマイシン	経口投与 1回 200 mg、 12 時間毎、10 日間	ESCMID によるガイドラインに記載

1 <抗菌薬の終了が困難な時の CDI の治療について>

2 データが少ないが、以下のような例が提唱されている<sup>182</sup>。

3 CDI 治療薬ではない抗菌薬の数や期間について確認し、投与する抗菌薬の数を減  
4 らす・日数を短縮することを検討、さらにリスクの低い抗菌薬に変更する。

5 可能であれば PPI (proton pump inhibitor : プロトンポンプ阻害薬) を中止する。

6 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)

7 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、  
8 広域ペニシリン系抗菌薬及び第 2 世代以上のセファロスポリン系抗菌薬、カルバペ  
9 ネム系抗菌薬等が報告されている<sup>183</sup>。

10

## 引用文献

1. Bennett JE, et al. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier. 2019.
2. Tamma PD, et al. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017. 177(9):1308-1315.
3. Gurtler N, et al. Appropriateness of antimicrobial prescribing in a Swiss tertiary care hospital: a repeated point prevalence survey. *Swiss Med Wkly.* 2019. 149:w20135.
4. Komagamine J, et al. Prevalence of antimicrobial use and active healthcare-associated infections in acute care hospitals: a multicentre prevalence survey in Japan. *BMJ Open.* 2019. 9(6):e027604.
5. Bougle A, 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(7):841-849.
6. Kalil AC, 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(5):e61-e111.
7. Gupta K, 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(5):e103-20.
8. Lafaurie M, 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(12):2154-2162.
9. Hooton TM, 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(5):625-663.
10. McAteer J, et al. Defining the Optimal Duration of Therapy for Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infections and Associated Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2023. 76(9):1604-1612.
11. Cranendonk DR, 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(5):606-612.
12. Stevens DL, 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/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. ライフサイエンス出版;2019
14. Mermel LA, 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):1-45.
15. Gomi H, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018. 25(1):3-16.
16. Haal S, et al. Antibiotic Therapy of 3 Days May Be Sufficient After Biliary Drainage for Acute Cholangitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2021. 66(12):4128-4139.

17. Tinusz 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(2):307-315.
18. Sawyer RG, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015. 372(21):1996-2005.
19. Solomkin 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(2):133-164.
20. Liu C, 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(3):e18-55.
21. Molina J, et al. 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(5):739-740.
22. Molina J, 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(12):e0277333.
23. von Dach E, 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(21):2160-2169.
24. Yahav D, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019. 69(7):1091-1098.
25. Babich T, et al. Duration of Treatment for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: a Retrospective Study. *Infect Dis Ther*. 2022. 11(4):1505-1519.
26. Bae M, 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(1):223-228.
27. Fabre V, et al. Antibiotic Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: How Long Is Long Enough? *Clin Infect Dis*. 2019. 69(11):2011-2014.
28. Turjeman A, 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, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004. 164(5):502-508.
30. Ioanas M, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2004. 32(4):938-945.
31. Jang YR, et al. Prolonged fever is not a reason to change antibiotics among patients with uncomplicated community-acquired acute pyelonephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2019. 98(43):e17720.
32. Hebeisen UP, et al. 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, 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(15):1435-1486.
34. Cetinkaya Y, et al. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 2000. 13(4):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. Therapeutics for Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infections. Cairns KA, Udy AA, Peel TN, Abbott IJ, Dooley MJ, Peleg AY. *Clin Microbiol Rev*. 2023 Jun 21;36(2):e0005922. doi: 10.1128/cmr.00059-22. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37067406
37. Shukla BS, 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(12):1514-1520.
38. LPSN-List of Prokaryotic names with Standing Nomenclature. at <https://lpsn.dsmz.de/>.)
39. Harris PNA, 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(10):984-994.
40. PMID : 37463564 に置換 Tamma PD, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2023. 18:ciad428. Tamma PD, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2023. 18:ciad428.
41. Matsumura Y, 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(11):2612-2620.
42. Henderson A, 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(11):e3842-e3850.
43. Matsumura Y, 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(9):5107-5113.
44. Hayakawa 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. 67(10):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, et al. 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(4):322-327.
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, 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(12):7558-7563.
49. Coyne AJK, 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(3):ofad034.
50. Hareza D, et al. 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(4):ofad175.
51. Maan G, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2022. 77(11):2908-2921.

52. Stewart AG, 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(8):ofab387.
53. Falagas ME, et al. 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(2):272-282.
54. Tamma PD, 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(3):316-323.
55. Punjabi C, et al. 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(10):ofz364.
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, et al. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2007. 60(2):247-257.
58. Castanheira M, et al. Activity of Plazomicin Tested against Enterobacteriales Isolates Collected from U.S. Hospitals in 2016-2017: Effect of Different Breakpoint Criteria on Susceptibility Rates among Aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020. 64(10):e02418-19.
59. Saito 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(3):e01483-20.
60. van Loon K, et al. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017. 62(1):e01730-17.
61. Paul M, 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(4):521-547.
62. Tumbarello M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015. 70(7):2133-2143.
63. Gutierrez-Gutierrez B, 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(7):726-734.
64. Kaye KS, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evid*. 2023. 2(1):10.1056/evidoa2200131.
65. Paul M, 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(4):391-400.
66. Perez F, et al. Polymyxins: To Combine or Not to Combine? *Antibiotics (Basel)*. 2019. 8(2):38.
67. 66-1. PMID : 37878197. Chen J, et al. Ceftazidime-avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2024. 52(1):19-28.

68. 66-2. PMID : 35377233. Chen Y, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbiol Spectr*. 2022. 27;10(2):e0260321.
69. 66-3. PMID : 35939239. Lima O, et al. Ceftazidime-avibactam treatment in bacteremia caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. 2022. 41(9):1173-1182.
70. 66-4. PMID : 38258529. Gupta N, et al. Ceftazidime-avibactam and aztreonam combination for Carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infections with presumed Metallo- $\beta$ -lactamase production: a systematic review and meta-analysis. 2024. 22(4):203-209.
71. 66-5. PMID : 32094127. Kaye KS, et al. Comparison of Treatment Outcomes between Analysis Populations in the RESTORE-IMI 1 Phase 3 Trial of Imipenem-Cilastatin-Relebactam versus Colistin plus Imipenem-Cilastatin in Patients with Imipenem-Nonsusceptible Bacterial Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020. 64(5):e02203-19.
72. 66-6. PMID : 33058798. Wunderink RG, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021. 21(2):213-225.
73. Onorato L, et al. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019. 54(6):735-740.
74. PMID : 38739208 に置き換え Hsu W, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy versus monotherapy for treating carbapenem-resistant gram-negative infection: a systemic review and meta-analysis. *Infect*. 2024. 52(5):2029-2042.
75. Bassetti M, 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 Feb;21(2):226-240.
76. Timsit JF, 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 Sep;75(6):1081-1084.
77. 70-1. PMID : 38036465. Falcone M, et al. Clinical Features and Outcomes of Infections Caused by Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales: A 3-Year Prospective Study From an Endemic Area. *Clin Infect Dis*. 2024. 15;78(5):1111-1119.
78. Castanheira M, et al. 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(8):e00313-18.
79. Vardakas KZ, et al. 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(2):233-238.
80. Tsuji BT, 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(1):10-39.
81. Falagas ME, et al. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Apr;29(2):321-347.

82. Sojo-Dorado J, 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(1):e2137277.
83. Zha L, et al. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2020. 37(3):1049-1064.
84. De Pascale G, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care*. 2020. 10(1):94.
85. Ni W, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016. 95(11):e3126.
86. 78-1. PMID : 38360618. Ikenoue C, et al. The importance of meropenem resistance, rather than imipenem resistance, in defining carbapenem-resistant Enterobacterales for public health surveillance: an analysis of national population-based surveillance. *BMC Infect Dis*. 2024. 15;24(1):209.
87. 78-1-1. 厚生労働省. 健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課. 5類感染症に指定されている薬剤耐性菌感染症の検討. 第92回厚生科学審査会感染症部会 資料2. 2024年12月13日. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001352580.pdf>
88. PMID : 33618353
89. 78-2. PMID : 38789082. Kayama S, et al. In vitro activity of cefiderocol against carbapenemase-producing and meropenem-non-susceptible Gram-negative bacteria collected in the Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024. 38:12-20.
90. Pascale R, et al. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019. 17(10):819-827.
91. Bonnin RA, 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(1):102.
92. Senchyna F, 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(3):250-257.
93. Vinks AA, et al. 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(9):3049-3055.
94. Biagi M, 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.
95. Maraki S, 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(8):1755-1759.
96. 84-1. PMID : 32427286. Falcone M, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2021. 72(11):1871-1878.
97. 84-2. PMID : 32464664. Lodise TP, et al. Determining the optimal dosing of a novel combination regimen of ceftazidime/avibactam with aztreonam against NDM-1-producing Enterobacteriaceae using a hollow-fibre infection model. *J Antimicrob Chemother*. 2020. 75(9):2622-2632.

98. 84-3. PMID : 36394316. Lodise TP, et al. Safety of Ceftazidime-Avibactam in Combination with Aztreonam (COMBINE) in a Phase I, Open-Label Study in Healthy Adult Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022. 66(12):e0093522.
99. 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).)
100. 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.
101. CLSI M100 ED34. at <https://clsi.org/all-free-resources/>
102. PMID : 38564665. に置き換え Yano H. Nationwide genome surveillance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024. 68(5):e0166923.
103. Hishinuma T, et al. Emergence and spread of VIM-type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020. 23:265-268.
104. Hishinuma T, et al. Spread of GES-5 carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan due to clonal expansion of ST235. *PLoS One.* 2018. 13(11):e0207134.
105. Pogue JM, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2020. 71(2):304-310.
106. Almangour TA, 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. 28:288-294.
107. 92-2. PMID : 31400759. Motsch J, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2020. 70(9):1799-1808.
108. 92-3. PMID : 35241917. Chen J, et al. Ceftazidime/Avibactam versus Polymyxin B in the Challenge of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Infect Drug Resist.* 2022. 15:655-667.
109. 92-4. PMID : 39701120. Shields RK, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the USA (CACTUS): a multicentre, retrospective, observational study. *Lancet Infect Dis.* 2025. 25(5):574-584.
110. 92-5. PMID : 39230311. Hareza DA, et al. Clinical outcomes and emergence of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* infections treated with ceftolozane-tazobactam versus ceftazidime-avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024. 68(10):e0090724.
111. 92-6. PMID : 37404159. Almangour TA, et al. Ceftolozane-Tazobactam Versus Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a Multicenter Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023. 67(8):e0040523.
112. 92-7. PMID : 38902935. Shah S, et al. Rates of Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Among Patients Treated for Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia or Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2025. 80(1):24-28.
113. 92-8. PMID : 39258877. Lodise TP, et al. Comparative evaluation of early treatment with ceftolozane/tazobactam versus ceftazidime/avibactam for non-COVID-19 patients with pneumonia due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2024. 79(11):2954-2964.

114. Magiorakos AP, 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(3):268-281.
115. Hong LT, 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(8):740-777.
116. Lodise TP, et al. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007. 44(3):357-363.
117. Ramsey C, et al. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother* 2016. 71:2704-12.
118. Scully BE, et al. Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multiresistant gram-negative organisms, including *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Med.* 1985. 78(2):251-261.
119. Moriyama B, et al. High-dose continuous infusion  $\beta$ -lactam antibiotics for the treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients. *Ann Pharmacother.* 2010. 44(5):929-935.
120. Zhao L, et al. Development of in vitro resistance to fluoroquinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020. 9(1):124.
121. Xiao AJ, et al. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* 2016. 56(1):56-66.
122. 101-1. PMID : 36308322. Terrier CL, et al. In vitro activity of aztreonam in combination with newly developed  $\beta$ -lactamase inhibitors against MDR Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2022. 78(1):101-107.
123. Mensa J, 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(1):78-100.
124. Kluge RM, et al. Comparative activity of tobramycin, amikacin, and gentamicin alone and with carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974. 6(4):442-446.
125. Peleg AY, et al. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008. 21(3):538-582.
126. 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.](https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed))
127. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022. 399(10325):629-655.
128. Gales AC, et al. 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(Suppl 1):S34-S46.
129. Hsu L-Y, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clin Microbiol Rev.* 2017. 30(1):1-22.

130. Iovleva A, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in U.S. Hospitals: Diversification of Circulating Lineages and Antimicrobial Resistance. *mBio*. 2022. 3(2):e0275921.
131. Higgins PG, et al. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2010. 65(2):233-238.
132. Evans BA, et al. OXA  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2014. 27(2):241-263.
133. Lee CR, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017. 7:55.
134. Yamamoto M, et al. Interspecies dissemination of a novel class 1 integron carrying blaIMP-19 among *Acinetobacter* species in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2011. 66(11):2480-2483.
135. Akeda Y. Current situation of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* in Japan and Southeast Asia. *Microbiol Immunol*. 2021. 65(6):229-237.
136. Matsui M, et al. Distribution and Molecular Characterization of *Acinetobacter baumannii* International Clone II Lineage in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018. 62(2):e02190-17.
137. 薬剤耐性アシネトバクター感染症. at <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html>.)
138. 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>.
139. 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).
140. Piperaki ET, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2019. 25(8):951-957.
141. Liang CA, et al. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*. 2018. 24(8):908.e1-908.e7.
142. Chuang YC, 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.
143. Kengkla K, et al. 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(1):22-32.
144. Government of South Australia. *Staphylococcus aureus* Bacteraemia Management Clinical Guideline Version 2.0. 2023.
145. Kwon KH, et al. Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2015. 45(6):605-609.
146. Liu J, 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. 24:136-147.
147. Sadyrbaeva-Dolgova S, et al. Incidence of nephrotoxicity associated with intravenous colistimethate sodium administration for the treatment of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Sci Rep*. 2022. 12(1):15261.
148. Durante-Mangoni E, 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(3):349-358.

149. Park HJ, et al. 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.
150. Aydemir H, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect*. 2013 Jun;141(6):1214-1222.
151. Sirijatuphat R, et al. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. 58(9):5598-5601.
152. Makris D, 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(2):67-77.
153. Perez F, et al. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov;59 Suppl 5:S335-9.
154. Falcone 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(11):2021-2024.
155. Falcone M, 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(5):e0214221.
156. McCreary EK, et al. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021. 65(8):e0217120.
157. Alosaimy S, et al. Clinical Outcomes of Eravacycline in Patients Treated Predominately for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbiol Spectr*. 2022. 10(5):e0047922.
158. Isler B, et al. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec;63(1):e01110-18.
159. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019. 69(Suppl 7):S565-S575.
160. Brooke JS. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev*. 2021. 34(3):e0003019.
161. Garcia-Leon G, et al. High-level quinolone resistance is associated with the overexpression of *smeVWX* in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2015. 21(5):464-467.
162. Garcia-Leon G, et al. Interplay between intrinsic and acquired resistance to quinolones in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Environ Microbiol*. 2014 May;16(5):1282-1296.
163. Toleman MA, et al. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of *sul* genes. *Emerg Infect Dis*. 2007. 13(4):559-65.
164. Hu LF, 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(3):230-234.
165. Khan A, et al. Evaluation of the Performance of Manual Antimicrobial Susceptibility Testing Methods and Disk Breakpoints for *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 May;95(5):e02631-20.
166. Khan A, et al. Evaluation of the Vitek 2, Phoenix, and MicroScan for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Clin Microbiol*. 2021. 59(9):e0065421.

167. Mojica MF, et al. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. *JAC Antimicrob Resist*. 2022. 4(3):dlac040.
168. Cho SY, et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. 58(1):581-583.
169. Ko JH, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019. 25(5):546-554.
170. Sarzynski SH, 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(2):ofab644.
171. Biagi M, et al. Activity of Potential Alternative Treatment Agents for *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Nonsusceptible to Levofloxacin and/or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *J Clin Microbiol*. 2020. 58(2):e01603-19.
172. Flamm RK, et al. 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(11):e01154-19.
173. Hand E, et al. Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2016. 71(4):1071-1075.
174. Biagi 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(9):e00559-20.
175. Morrissey I, 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(3):e01699-19.
176. Sader HS, et al. 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(11):e01433-20.
177. Mojica MF, et al. Avibactam Restores the Susceptibility of Clinical Isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* to Aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017. 61(10):e00777-17.
178. Mojica MF, et al. Population Structure, Molecular Epidemiology, and  $\beta$ -Lactamase Diversity among *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates in the United States. *mBio*. 2019. 10(4):e00405-19.
179. Johnson S, 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(5):755-757.
180. *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).
181. van Prehn J, 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.

182. Fitzpatrick F, et al. How can patients with *Clostridioides difficile* infection on concomitant antibiotic treatment be best managed? *Lancet Infect Dis.* 2022. 22(11):e336-e340.
183. Slimings C, et al. Antibiotics and healthcare facility-associated *Clostridioides difficile* infection: systematic review and meta-analysis 2020 update. *J Antimicrob Chemother.* 2021. 76(7):1676-1688.

抗微生物薬適正使用の手引き 第四版 令和7年xx月xx日発行

発行 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課  
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1丁目2-2

厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課編. 抗微生物薬適正使用の手引き 第四版. 東京:  
厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部 感染症対策課; 2025.

Manual of Antimicrobial Stewardship. The 4<sup>th</sup> Edition  
Division of Infectious Disease Prevention and Control, Department of Infectious Disease Prevention and  
Control, Public Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare,  
ed. Manual of Antimicrobial Stewardship. The 4<sup>h</sup> Edition. Tokyo: Division of Infectious Disease  
Prevention and Control, Department of Infectious Disease Prevention and Control, Public Health Bureau,  
Ministry of Health, Labour and Welfare; 2025