

事務連絡
令和6年9月17日

公益社団法人 全日本病院協会 御中

厚生労働省健康・生活衛生局
感染症対策部感染症対策課

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌(CRE)感染症治療薬セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物（フェトロージャ点滴静注用1g）の適正使用について（依頼）

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症については、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号。以下「感染症法」という。）上、五類感染症として位置づけられており、また治療手段が限定される感染症です。CRE感染症に対する抗菌薬の適正使用の観点に基づく治療指針については、「抗微生物薬適正使用の手引き 第三版」の周知について」（令和5年11月17日付厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課長通知）においてお示ししているところです。

2023年12月に新たに製造販売の承認がされたセフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物（塩野義製薬株式会社 販売名：フェトロージャ点滴静注用1g。以下「本剤」という。）は、CRE感染症への有効性が期待されており、本剤の有効性を保つためには、厳格な抗菌薬適正使用を実施する必要があります。

つきましては、本剤の適正使用に関して下記の通り取組を実施いたしますので、貴会会員に周知いただくとともに、貴会におかれましても、CRE患者の診療に当たって本剤を使用する際にはご留意いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

なお、本事務連絡については、都道府県・保健所設置市・特別区衛生主管部局、公益社団法人日本医師会、一般社団法人日本医療法人協会、公益社団法人日本精神科病院協会、一般社団法人日本病院会に対しても別途送付していることを申し添えます。

記

1. CRE感染症の患者に対する本剤の使用に当たっては、「抗微生物薬適正使用の手引き 第三版 別冊 入院患者の感染症で問題となる微生物について」

15-20 ページを参照の上、真に必要な場合に限り使用すること。具体的には、別添 1 を参照し、適正使用を遵守すること。

2. 本剤の使用に当たっては、感染症治療に十分な治療と経験を持つ医師又は抗菌薬適正使用支援チームに相談の上、投与すること。
3. 本剤については、令和 6 年度の抗菌薬確保支援事業において支援対象として採択されており、CRE 感染症の治療の目的で本剤を使用した全症例を対象に、その適正使用がなされているかの確認をするための「カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症の治療薬（フェトロージャ点滴静注用 1g）の適正使用に関するアンケート調査」（以下「アンケート調査」という。）を実施することとしているため、ご協力いただきたいこと。なお、アンケート調査の配付にあたっては、塩野義製薬株式会社による協力をいただいているところであり、具体的には別添 2 を参照すること。

「抗微生物薬適正使用の手引き 第三版 別冊 入院患者の感染症で問題となる微生物について」より一部抜粋

抗微生物薬適正使用の手引き 第三版 別冊

(iv) CRE (カルバペネム耐性腸内細菌目細菌)

疫学の概要と臨床的特徴

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*: CRE) 感染症は 5 類全数届出疾患である⁵⁶。日本で分離される CRE のうちの約 16-17%がカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (carbapenemase-producing *Enterobacterales*: CPE) であり、残りの 80%以上はカルバペネマーゼ非産生のカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (non-carbapenemase-producing *Enterobacterales*: non-CP-CRE) である。カルバペネマーゼにはいくつかの酵素型があり、国内で最も分離頻度が高いのはメタロ-β-ラクタマーゼ (metallo-β-lactamase: MBL) に分類される IMP 型であり CPE の 85-90%を占める⁵⁷。一方、海外で頻度が高いのは NDM 型、VIM 型、KPC 型、OXA-48-like 型等である⁵⁷。CRE 獲得 (定着/感染いずれも含む) のリスク因子は補遺 p.14 参照。

CRE 感染症において、最も頻度の高い感染臓器は UTI であり、菌血症、気道感染症と次ぐ^{27,57}。国内の CRE 感染症での死亡率は 15-20%程度と、他国と比較して死亡率が低い傾向がある^{58,59}。

微生物学的診断

CRE 感染症において、カルバペネマーゼ産生の有無を確認することによって CPE と non-CP-CRE を識別して、治療を変更すべきなのかどうか、また予後が異なるのかどうかという議論に関してはまだ結論がついていない⁶⁰。

また、西日本を中心に分離頻度が高く、イミペネムに感受性を示す IMP-6 産生株⁶¹のような、カルバペネム系抗菌薬に感受性を示す CPE による感染症に対してカルバペネム系抗菌薬で治療した場合にどのような予後が得られるのかはまだ分かっておらず⁶⁰、治療中に耐性化し治療に失敗するリスクがあるとされる⁶²。したがって、カルバペネム感受性株であったとしても可能な限りカルバペネマーゼ産生の有無を評価することが望ましく、CPE のスクリーニング基準としてはメロペネムの MIC \geq 0.25 μ g/mL が推奨される⁶³。スクリーニング基準を満たした株に対しては mCIM 法、あるいは Carba NP 法で確認検査を行う³²。これらの検査でカルバペネマーゼ陽性と判断された株に対しては、mCIM 法と eCIM 法を組み合わせる MBL かどうかの判定を行うか、あるいはイムノクロマトグラフィー法や遺伝子検査法 (PCR 法、マイクロアレイ法) を用いて具体的な酵素型を判定する (図 1)。

治療方針

① 総論

CRE 感染症で治療に難渋する最大の理由は、カルバペネムを含めた既存の β-ラクタム系抗菌薬に広範な耐性を示すためである。そのために、米国では 2015 年以降、Ceftazidime-Avibactam や Meropenem-Vaborbactam、レバクタム/イミペネム/シラスタチン、Cefiderocol 等、いずれも米国で最も頻度の高い CPE に対して活性を有する複数の新規 β-ラクタム系抗菌薬が開発されて市場に導入されてきた背景がある。

一方で、レボフロキサシンや ST 合剤等の非 β -ラクタム系抗菌薬への感受性が確認された場合には、カルバペネム感受性腸内細菌目細菌による感染症と同様、治療に利用できる。既に、腸内細菌目細菌菌血症⁵⁵、あるいは ESBL/AmpC 産生腸内細菌目細菌菌血症⁵²では、特に軽症例において、経口吸収率の高いフルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤による経口ステップダウン治療を行っても、静注抗菌薬によって治療を継続する場合と比較して予後は悪化しないことが明らかとなっている。

問題となるのは、レボフロキサシンや ST 合剤に対して非感受性の場合であり、コリスチンやチゲサイクリン、アミノグリコシド系、ホスホマイシン点滴静注等の臨床的有効性が確立しておらず、かつ有害事象の頻度も高い、バランスに欠いた非 β -ラクタム系抗菌薬（以下、これら 4 系統の抗菌薬を既存薬と呼ぶ）を利用しなければならない。

CRE 感染症において、新規 β -ラクタム系抗菌薬が利用できない状況下での併用療法の有用性に関してはまだ議論は決していない。（詳細は補遺 p.14-15 参照）⁶⁴ 仮に併用療法を行う場合でも、どの抗菌薬の併用が優れているのかを示したデータは殆どなく、特に日本で頻度の高い MBL 産生 CPE 感染症（あるいは non-CP-CRE 感染症）に特化して、併用療法と単剤治療を比較したデータはない（詳細は補遺 p.14-15 参照）⁶⁵。なお、日本の CRE 感染症は大半が単剤で治療されており⁵⁸、症例数は限定されるが併用療法による死亡率の低下は確認されていない。

まとめると、日本の CRE 菌血症では、尿路感染症や非尿路感染症の軽症例、さらには重症例であっても経静脈抗菌薬治療によって状態が安定した後の経口ステップダウン治療において、フルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤等の抗菌薬単剤での治療を検討できない合理的な理由はない。一方で、非尿路感染症や重症例で新規 β -ラクタム系抗菌薬が利用できず、フルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤、あるいは既存薬を利用せざるを得ない場合には、臨床的有効性がまだ十分に確立していないために単剤治療よりも併用療法が提案される⁶⁶。但し、一旦状態が安定した後は、有害事象のリスクを考慮して単剤治療への変更を検討する。

② 日本における CPE 感染症での治療戦略（図 1）

欧州臨床微生物・感染症学会（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⁶⁶及び米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America: IDSA）による多剤耐性グラム陰性桿菌治療ガイダンス⁴¹のいずれも、IMP 型を含む MBL 産生 CPE 感染症では、Ceftazidime-Avibactam とアズトレオナムの併用療法、あるいは Cefiderocol 単剤治療を推奨している（2023 年 7 月 17 日時点で、Ceftazidime-Avibactam 及び Cefiderocol のいずれも使用できない）。Cefiderocol は、IMP 型や NDM 型を含む MBL 産生 CPE による感染症において、現存する唯一の単剤で治療可能な β -ラクタム系抗菌薬であり、その活性を MBL 産生 CPE に対して温存するために、MBL 産生以外の CPE 感染症、non-CP-CRE 感染症での使用は極力控えるべきである。

国内で主流の CPE である IMP 型⁶⁷産生株と（米国で主流の）KPC 型⁶⁸産生株を、抗菌薬感受性という視点で比較した場合の最大の相違点は、IMP 型は非 β -ラクタム系の抗菌薬、具体的には ST 合剤やフルオロキノロン系、アミノグリコシド系抗菌薬の感受性が維持されやすいという点

である。したがって、非尿路感染症であればフルオロキノロン系抗菌薬や ST 合剤、尿路感染症であればこれらに加えてアミノグリコシド系抗菌薬を治療選択肢とすることができ^{58,69}、実際の治療経験でも最も頻度の高い選択肢となっている⁶⁷。

③ non-CP-CRE 感染症での治療戦略

non-CP-CRE のカルバペネム耐性機序は補遺 p.15 参照のこと。抗菌薬 non-CP-CRE 感染症でも CPE 感染症と同様に、感受性が確認できているかぎり、非 β-ラクタム系抗菌薬を治療に利用することができる。加えて、CPE 感染症との相違点として、イミペネムにのみ非感受性でメロペネムには感受性を示す non-CP-CRE 感染症では、(特に軽症例や尿路感染症において)長時間投与法によるメロペネムを治療選択肢とすることができる⁴¹。また、2023 年 7 月 17 日時点で日本でも利用できる新薬レバクタム/イミペネム/シラスタチン^{70,71}(及び Ceftazidime/Avibactam、Cefiderocol⁷²)は non-CP-CRE 感染症に対する活性が維持されることが報告されており、他の抗菌薬が利用できない場合に限定して、治療選択肢となるかもしれない。

表 6. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療例⁴¹

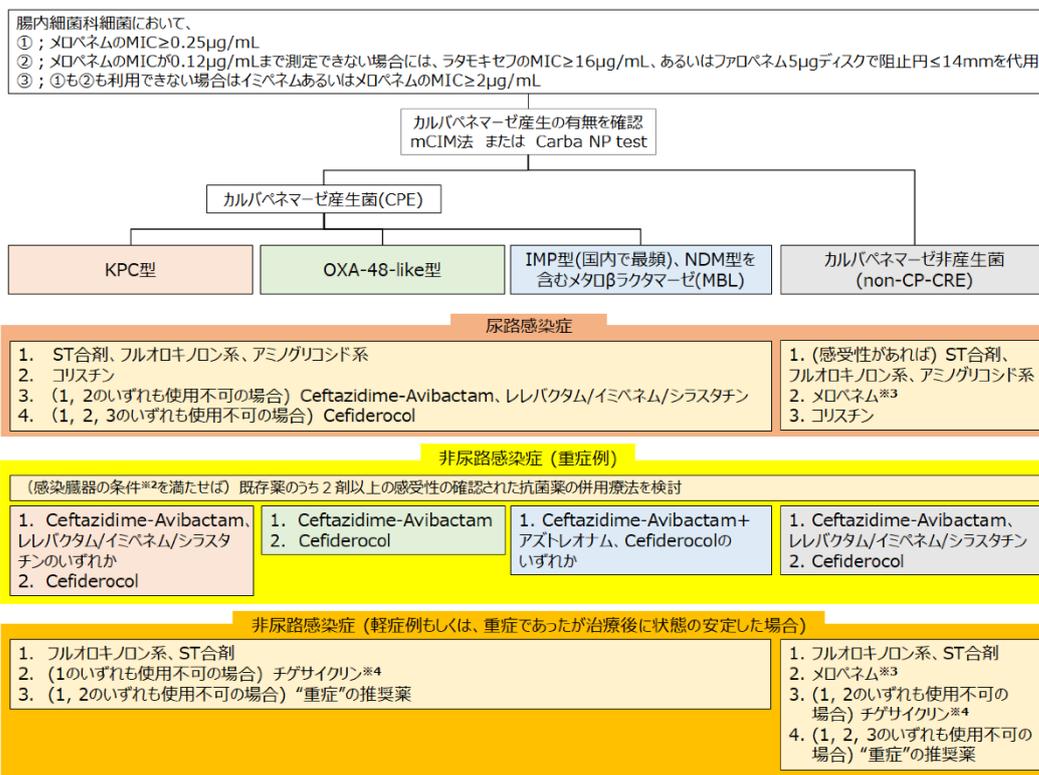
抗菌薬名	推奨投与量 (肝腎機能正常者)	In vitro での活性	
		Non-CP-CRE	CPE (IMP 型を想定)
レボフロキサシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
ST 合剤	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
アミカシン	AmpC 産生腸内細菌目細菌の項を参照	○	○
コリスチン ^{***}	点滴静注 初回 900 万単位 (300mg に相当) を 負荷投与後、1 回 450 万単位 (150mg に相当) 12 時間毎投与 ⁷³ 30 分以上かけて点滴静注 ^{††}	○	○
チゲサイクリン ^{***}	点滴静注 初回 100-200mg 単回投与後、 1 回 50-100mg 12 時間毎 ^{††4} 30-60 分かけて ⁷⁵	○	○
メロペネム (イミペネム/ シラスタチン耐性 でもメロペネムに 感受性の場合)	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 ^{††6,77} (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)	○	×

※ 留意点や臨床効果と安全性のバランスを含む詳細は補遺 p.16-19 参照

*** 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開している^{78,79}

†† 表内は海外用量を含むため、国内添付文書での適応症や用量に関しては補遺 p.16-19 参照

CRE の診断と標的治療のフローチャート※ 1



※1：この表は原則的に感受性検査が判明し表の薬剤に感受性が確認されていることを前提としている

※2：重症例での併用療法において既存薬を使用する場合の感染臓器の条件

	感染臓器				
	尿路	肺	腹腔内	血流	皮膚軟部組織
フルオロキノロン系	○	○	○	○	○
ST合剤	○	○	○	○	○
アミノグリコシド系※5	○	×	△	△	△
チゲサイクリン	△	△	○	△	○
ホスホマイシン(静注)	△	×	×	×	×
コリスチン※5	○	×	△	△	△
メロペネム※6 (MIC \leq 8 μ g/mL)	○	○	○	○	○

×の抗菌薬は、該当臓器では併用薬の1剤とはならない

△よりも○の抗菌薬が優先される。△の抗菌薬は該当臓器において単剤治療を避けることが望ましい。

※3：イミペネム耐性/メロペネム感受性の場合には、特に尿路感染症や軽症例では高用量(1回2g 8時間毎)、長時間投与方法(1回あたり3時間かけて投与)によるメロペネムでの治療を選択肢とすることができる。

※4：特に肺炎で単剤治療で用いる場合には倍量(1回100mg 12時間毎)投与を検討。

※5：アミノグリコシド系とコリスチンの併用療法は腎障害のリスクを高めるため避ける。

※6：メロペネム非感受性であってもメロペネムのMICが \leq 8 μ g/mLの場合には、高用量、長時間投与方法でのメロペネムを併用療法の1剤とすることが可能である。

図 1. CRE の診断と標的治療のフローチャート

以下 3 つのすべてに合致する場合、「非重症例」の判断の目安とする。いずれか 1 つ以上に合致しない場合、「重症例」の判断の目安とする。

表 7. 非尿路感染症の重症例と非重症例の判断の目安⁸⁰⁻⁸⁴

<p>□ 血行動態が安定化している</p>
<p><例></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初期輸液蘇生で血圧維持が可能で昇圧剤の使用を要さない ・ 頻脈（130 回/分以上）や頻呼吸（25 回/分以上）がない ・ SpO₂ 93%以上（既知の慢性閉塞性肺疾患 [chronic obstructive pulmonary disease: COPD] がある場合、89%以上）を維持するために FiO₂ 40%相当以上の酸素投与が必要ではない ・ 収縮期血圧が 90mmHg 以上（もしくは[普段の収縮期血圧-40mmHg]以上） ・ 18 時間以上の無尿状態ではない、もしくは 0.5mL/kg/時 以上の尿量がある ・ 皮膚・口唇・舌のチアノーシス、皮膚の蒼白、斑状皮疹がない ・ 「圧迫にて退色しない皮疹」がない
<p>□ 免疫不全がない（もしくはあっても患者の状態が安定している）</p>
<p><例></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 好中球減少症 (<500/μL) ・ AIDS 確定例 (CD4<200mm³ もしくは AIDS 指標疾患あり) ・ ステロイド使用 (プレドニゾロン 20mg と同等量/日以上を 2 週間以上) ・ 6 か月以内の抗がん剤治療 ・ 1 か月以内の免疫抑制剤・生物学的製剤 (TNF 阻害薬、抗 IL-6 受容体抗体、T 細胞選択的共刺激調節剤、抗 CD20 抗体、メトトレキサート等) ・ 1 年以内の造血幹細胞移植 ・ 固形臓器移植 ・ 先天性免疫不全
<p>□ ソースコントロールができています</p>
<p><例></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 感染した人工物やカテーテル・デバイスの除去、感染性液体貯留のドレナージ、感染した尿路・胆道の閉塞の解除等

【非尿路感染症（重症例）の具体例】

●症例 1：直腸癌 Stage IIIa で術前化学療法後の根治目的で直腸切除術施行された 50 代男性。術後縫合不全により二次性腹膜炎を来し敗血症性ショックに至った。血液培養と腹腔ドレーン挿入時（腹水）の培養から IMP 型の CPE が分離された。

●症例 2：総胆管結石による急性閉塞性化膿性胆管炎により、敗血症性ショックと急性腎障害をきたした 60 代女性。血液培養並びに緊急胆道ドレナージ術施行時の胆汁培養より non-CP-CRE が分離された。

●症例 3：COPD の既往のある 70 代男性。海外旅行中に市中肺炎に罹患し、トルコの病院の ICU にて人工呼吸器管理をされた。気管切開後、日本に医療搬送された。搬送後に再度肺炎を来し、酸素需要が出現し PaO₂/FiO₂ 比が 180 となった。喀痰培養より、OXA-48-like 型の CPE が分離された。

●症例 4：急性骨髄性白血病で化学療法中の 60 代女性。好中球減少性発熱を来し、好中球減少性腸炎を発症。血液培養より IMP 型の CPE が分離された。

●症例 5：コントロール不良な糖尿病がありインドへの頻回渡航歴のある 50 代男性。糖尿病性足壊疽部位への感染による壊死性筋膜炎を来し、敗血症性ショックに至った。創部と血液培養より NDM 型の CPE が分離された。

【非尿路感染症（非重症例）の具体例】

●症例 1：パーキンソン病のある 70 代男性。これまでに複数回の誤嚥性肺炎の既往あり。発熱にて入院し、誤嚥性肺炎の診断となった。高 CRP 血症は認めるもののバイタルサインは安定しておりカヌラ 1L/分の酸素投与で SpO₂ 97%である。喀痰からは non-CP-CRE が検出された。

●症例 2：関節リウマチにてプレドニゾロン 5mg 内服中の 70 代女性。前日からの右下腿の痛みがあり、救急外来受診。発赤あり蜂窩織炎と診断された。一部びらんになっている部位より滲出液あり。血行動態は安定しており一般病棟に入院になった。血液培養は陰性であったが、創部の浸出液のグラム染色にて白血球と腸内細菌目細菌様のグラム陰性桿菌が陽性であり、その培養からは IMP 型の CPE が分離された。

【非尿路感染症（重症であったが治療後に状態の安定した場合）の具体例】

●症例 1：陳旧性脳梗塞、血管性認知症のある 90 代女性。仙骨部の褥瘡周囲の蜂窩織炎、皮下膿瘍、並びに仙骨骨髄炎の診断で入院。膿の培養から non-CP-CRE が検出されたが血液培養は陰性であった。入院時には敗血症性ショックの状態であったが、レバクタム/イミペネム/シラスタチンの投与や集中治療を行い、1 週間目にはバイタルサインは正常となった。

●症例 2：台湾在住、日本を観光のため訪問中の糖尿病で内服中の 60 代男性。発熱があり、ホテルで体動困難となり救急搬送。入院時敗血症性ショックの状態に輸液に加え昇圧剤の投与を要した。肝臓に 10cm 大の肝膿瘍があり、緊急ドレナージ術を施行。入院時の血液培養と肝膿瘍ドレナージ液より KPC 産生 *K. pneumoniae* が分離された。留置されたドレーンからは良好な排液が得られ、2 週間後には全身状態良好となった。

別添 2

「カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症の治療薬（フェトロージャ点滴静注用 1g）の適正使用に関するアンケート調査」の概要

1. 目的

令和6年度の抗菌薬確保支援事業において支援対象として採択された、セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物（塩野義製薬株式会社 販売名：フェトロージャ点滴静注用 1g。以下「本剤」という。）の適正使用の状況を調査する。

2. 調査対象者

CRE 感染症の治療の目的で本剤を使用した症例を担当した主治医

3. 調査方法

- ・ 調査対象者の所属する医療機関に塩野義製薬株式会社（以下「事業者」という。）の担当者から「「カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症の治療薬（フェトロージャ点滴静注用 1g）の適正使用に関するアンケート調査」について（協力依頼）」（以下「協力依頼」という。）を配付。
 - ・ 医療機関は、協力依頼に記載の QR コードよりアクセスし、Web アンケートに回答。（アンケート調査フォームのアクセス方法や詳細な回答要領については、協力依頼に記載しているので、あわせてご確認ください。）
- ※ Web アンケートでの回答が困難な場合は、紙面での回答も可能。
- ※ 調査により得られた医療機関情報や当該症例の個別の情報が、一般に公開されることはありません。
- ※ 事業者がアンケートの回答状況を把握する必要がある場合、抗菌薬確保支援事業の採択年度に限り、回答者の同意のもとアンケート回答日、医療機関名、回答者氏名および投与開始年月日を事業者に提供しますが、調査目的以外には使用しません。