



積極的な耐性菌スクリーニング検査及び迅速診断検査等を実施しやすい体制の整備

エグゼクティブサマリー

- ・ 抗菌薬を必要としない患者にも抗菌薬が処方されることがある。迅速診断は原因菌の同定や感受性検査に要する時間を短縮し、抗菌薬を投与すべき患者と投与すべきでない患者を見分けることを可能にする。
- ・ 日本では、資源や人材の不足により、迅速診断検査が普及していない。
- ・ 新技術の研究開発や医療現場での迅速診断検査の導入支援には、より多くの投資が必要である。

緒言

世界中の多くの人々は抗菌薬が必要にもかかわらず、入手することができない。一方で、抗菌薬を必要としない患者に不必要に処方されるという現状も存在しており、米国では抗菌薬の43%が不適切な処方であったと報告されている¹。抗菌薬を適切に使用するために、医師は薬剤耐性菌感染症患者を同定するためのスクリーニングを実施することがある。患者の原因菌を同定することで、医師は効果がある抗菌薬を処方することが可能となる。しかしながら、迅速な治療が必要な場合であっても、スクリーニングの結果が得られるまでに時間がかかることがある。そのため多くの場合、医師は「経験的な」診断、及びその診断に基づいた処方をする事となる。これは迅速な治療開始を可能とするが、診断精度は低く、不適切な抗菌薬が処方される要因の一つとなっている²。

迅速診断検査は感染症の原因を迅速に知ることを可能にし、医師の診断精度を向上させるのに役立つ。例えば、感染がウイルス性か細菌性かをリアルタイムで知ること、最善の治療法を選択することができる。現在は医療機関で行う「point-of-care test」と自宅で行う「walk-away test」があり³、原因菌の培養および同定、薬剤感受性試験、核酸増検査、薬剤耐性遺伝子 (ARG) 検査、および薬剤耐性菌迅速診断を行うことが可能である。

このような迅速診断検査は抗菌薬の不必要もしくは不適切な使用を減らすだけでなく、AMRのアクティブサーベイランスにも寄与している。アクティブサーベイランスとは、医療提供者が定期的にAMRに関する情報を収集することであり、これにより包括的に情報収集できるが、費用と労力がかかる。迅速診断検査を利用することでこのような費用と労力の低減が期待される。

日本における問題点

本は様々な迅速診断検査を受診することができる恵まれた環境にあるが、感染症の専門家不足など様々な資源が不足しているため、現場に十分に普及していない。さらには研究開発への投資が限られているため、技術革新が遅れている。

都道府県間の資源格差は、迅速診断検査の利用率とAMRスクリーニング能力の違いにつながっている。各病院には、AMR診断のための検査室の維持管理が求められるため⁴、金銭的・人的資源が限られる中小病院では、複数の診断技術を利用することが困難である。このような病院は主に表現型検査を行い、遺伝子検査や疫学的検査のような迅速診断検査の代わりとなる検査も利用されない傾向がある。さらに、新しい診断技術(例:基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌を同定する検査)の検査費用は日本において保険償還されていないため、実施した場合の費用は医療機関の負担となる。その結果、日本における遺伝子検査の利用率は米国に比べて低い水準となっている。

新たな迅速診断検査開発への投資が限られているため、技術革新が停滞しているのも日本が抱えている問題の一つである⁵。

2007年から2018年にかけて、日本は point-of-care 診断の特許出願件数が米国、英国、欧州に次ぐ第4位ではあるが、当該件数は減少傾向にある。したがって、世界の迅速診断検査開発を日本がリードするためには、より多くの投資が必要となる。

ステークホルダーと対策の一例（日本）

ステークホルダー	対策
厚生労働省	薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020：迅速診断検査の改善、検査システムの利用を確保、微生物検査システムに関する研究の実施、愛玩動物分野への新しい技術・機器の導入の必要性について強調している ⁶ 。
日本政府	G20 大阪サミット (2019)：G20 諸国に対して、AMR の世界的なインフラ強化のために勧告された 100 億ドルの一部として、迅速診断検査開発に充てることを求めた ⁷ 。 G20 岡山保健大臣会合 (2019)：医療従事者及び獣医療従事者に対する教育や迅速診断検査へのアクセス改善を含む包括的な対策の必要性を再認識した ⁸ 。
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)	新興・再興感染症制御プロジェクト：診断薬、治療薬、ワクチン開発を一体的に実施し感染症対策を強化することを目指す ⁹ 。
官学連携	長崎大学と東京医科歯科大学は AMED の支援を受けて迅速診断法の開発・強化に取り組んでいる ¹⁰ 。
民間企業	日本ベクトン・ディッキンソン株式会社：新しい迅速診断検査を開発と普及を行なっている ¹¹ 。

世界における問題点

抗菌薬の使用は世界的に急速に増加しており、2000年から2015年の間に世界の抗菌薬消費は21.1から348DDD*まで65%増加した¹²。一方で、抗菌薬を必要としない患者に不必要に処方されるという状況も存在している。米国では2007年から2009年の期間に抗菌薬が必要な患者への抗菌薬処方1300万件であったのに対し、抗菌薬が不要な患者への処方は2700万人であった。² 英国でも2013年から2015年の抗菌薬処方のうち約20%が不適切に処方されていたと報告されている¹³。

迅速診断検査は抗菌薬が必要な患者を同定するのに有用である。近年、世界では感染症診断の新しい遺伝的、分子的、疫学的ツールが多く開発されてきた。現在、AMR Industry Alliance に加入している企業の中では診断技術の開発パイプラインが15あり、診断検査企業は積極的に研究開発に取り組んでいる¹⁴。世界の迅速診断検査の市場は2017年の187億米ドルから2023年には288億米ドルに達すると予想されているが¹⁵、2013年から2015年の間に迅速診断技術のために出願された特許の数は世界的に減少しており、point-of-care 診断に関する研究を行なっている国は限られているようである⁵。例えば、抗菌薬の point-of-care 診断に関連する特許ファミリー (450 グループ) の61%は米国が占めている。

新しい技術の開発だけでなく、迅速診断検査を効率的かつ効果的に普及させるための取組みも必要である。薬剤耐性に関するプログラム連携イニシアティブ (JPIAMR) では「ミックスアンドマッチ」方式を推進しており、エンドユーザーの意見や要望を考慮する必要性と、将来の需要に対応するための技術的な柔軟性の重要性が強調されている¹⁶。これを実践するには診断法の開発者、医療提供者、および一般市民など多分野にわたる協力が必要である。

ステークホルダーと対策の一例（世界）

ステークホルダー	対策
アメリカ国立衛生研究所 (NIH)	Antimicrobial Resistance Diagnostic Challenge：革新的かつ迅速な診断法を開発するため、賞金総額2,000万ドルを拠出した連邦助成のコンペティション ¹⁷
英国国立科学・技術・芸術基金 (Nesta)	Longitude Prize：point-of-care 診断検査を開発する研究者チームに対して1,000万ポンドの賞金を提供 ¹⁸
薬剤耐性に関するプログラム連携イニシアティブ (JPIAMR)	AMRD x Global：世界保健機関 (WHO)、FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics)、アフリカ医療研究財団 (AMREF)、ICAN (Infection Control Africa Network) などの国際機関を含む18か国で協力するマルチステークホルダー・ネットワークである。AMR 診断に関する現在のトレーニング、教育、意識のレベルに関する調査を2019年に発表し、利用可能な教育およびトレーニング用リソースの公表も行った ¹⁹ 。
アメリカ国立衛生研究所 (NIH)、米国保健福祉省 (HHS)	The Antimicrobial Resistance Diagnostic Challenge：薬剤耐性菌の革新的で迅速な point-of-care 診断の開発を目的としたコンペティション。淋病の迅速検査を開発したが Visby Medical 株式会社が賞金1900万米ドルを獲得した ²⁰ 。
法規制	アメリカ食品医薬品局 (FDA) ・透明性イニシアティブ：FDA のコンプライアンスおよび法執行データをより入手しやすく、使いやすいものにするための8つのイニシアティブについて公開している ²¹ 。 ・事前相談制度 (pre-SUB)：各種医療機器登録の前段階で申請予定者が FDA から書面によるフィードバックを求めることができる制度 ²¹ 。

*Defined Daily Dose：世界保健機関が定める医薬品の主な適応症に対する成人の1日仮想平均維持量

AMR アライアンスジャパンの提言

- ・以下の政策を推進するために診療報酬制度を利用した策を検討すべきである。
 - ▶積極的な耐性菌スクリーニング検査及び迅速診断検査を普及させ、抗菌薬使用の必要性を検査結果に基づき正確に判断することにより、効果的な抗菌薬が処方できる、又は抗菌薬の処方を中止できる体制の整備。
 - ▶積極的な耐性菌スクリーニング検査及び微生物同定・感受性検査（遺伝子検査を含む）を実施できる人材育成等の推進。
 - ▶現状各医療機関の負担で実施されている検査（例：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生菌、カルバペネマーゼ産生菌等の検出）にかかる費用を適切に賄えるようにする。
 - ▶耐性菌の出現が疑われる場合には、複数回の薬剤感受性検査を実施できるようにする。

なお、診療報酬制度の改定については、現場の人材及び機器の整備不足が確実に解消されるよう専従スタッフの配置及び機器の整備に関する規定を明確に定め、その上で、国内のAMRサーベイランスを統轄すると指定された機関に必要な検査データを提出することを義務付ける規定を明記すべきである。

引用文献

1. Ray, Michael J., Gregory B. Tallman, David T. Bearden, Miriam R. Elman, and Jessica C. McGregor. "Antibiotic prescribing without documented indication in ambulatory care clinics: national cross-sectional study." *BMJ* 367 (2019).
2. O'Neill, Jim. "Rapid diagnostics: stopping unnecessary use of antibiotics—the review on antimicrobial resistance." (London, UK, 2015)
3. Health First Europe. "The White Paper on rapid diagnostic technologies to tackle AMR." (Brussels, Belgium, 2017)
4. Nakamura, Tatsuya. "Microbiological testing method useful for measures against AMR ~Screening and Identification of AMR~." (Tokyo, Japan, 2016)
5. The Longitude Prize. "Innovation in AMR: patent trends for novel diagnostics longitude prize." (London, UK, 2018)
6. Ministry of Health, Labour, and Welfare. "National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR)." (Tokyo, Japan, 2016)
7. G20, "G20 Osaka leaders' declaration" (2019)
8. G20, "Okayama Declaration of the G20 Health Ministers" (2019)
9. Japan Agency for Medical Research and Development. "Emerging and re-emerging infectious disease control project." (Tokyo, Japan, 2017)
10. Japan Agency for Medical Research and Development. "FY2019 (Reiwa 1) Institutions / Topic List- Research Project for Practical Research of Infectious Diseases (Project for Promoting Development of Innovative Drugs for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases)." (Tokyo, Japan, 2019)
11. Becton Dickinson and Company Japan. "Microbial testing/rapid testing/cytology testing" (Tokyo, Japan, 2017)
12. Klein, Eili Y., Thomas P. Van Boeckel, Elena M. Martinez, Suraj Pant, Sumanth Gandra, Simon A. Levin, Herman Goossens, and Ramanan Laxminarayan. "Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, no. 15 (2018): E3463-E3470.
13. Smieszek, Timo, Koen B. Pouwels, F. Christiaan K. Dolk, David RM Smith, Susan Hopkins, Mike Sharland, Alastair D. Hay, Michael V. Moore, and Julie V. Robotham. "Potential for reducing inappropriate antibiotic prescribing in English primary care." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73, no. suppl_2 (2018): ii36-ii43.
14. AMR Industry Alliance2020 "PROGRESS REPORT EXECUTIVE SUMMARY" (Geneva 20, Switzerland, 2020)
15. GlobeNewsWire. "The \$28+ Billion Worldwide Market for Rapid Diagnostic Kits (2018-2023)" (California, US, 2018)
16. Hays, John P., Konstantinos Mitsakakis, Saturnino Luz, Alex van Belkum, Karsten Becker, Ann van den Bruel, Stephan Harbarth et al. "The successful uptake and sustainability of rapid infectious disease and antimicrobial resistance point-of-care testing requires a complex 'mix-and-match' implementation package." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (2019): 1-8.
17. National Institutes of Health. "Antimicrobial Resistance Diagnostic Challenge." (Maryland, US, 2019).
18. Nesta. "Longitude Prize." (London, UK, 2020)
19. Joint Initiative Programme on Antimicrobial Resistance (JPIAMR). "About JPIAMR." (Stockholm, Sweden, 2020)
20. National Institutes of Health "Rapid diagnostic for gonorrhoea wins \$19 million federal prize competition to combat antibiotic resistance" press release, (US, 2020)
21. Morel, Chantal, Lindsay McClure, Suzanne Edwards, Victoria Goodfellow, Dale Sandberg, and Joseph Thomas, eds. *Ensuring innovation in diagnostics for bacterial infection: Implications for policy*. No. 44. World Health Organization, 2016.