

厚生労働行政推進調査事業費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究事業

薬剤耐性(A M R)アクションプランの実行に関する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大曲 貴夫

令和2(2020)年 5月

目 次

I . 総括研究報告	
薬剤耐性(AMR)アクションプランの実行に関する研究	----- 1
II . 分担研究報告	
1 . 医療関連感染 (HAI) サーベイランスに関する研究	----- 31
大曲 貴夫	
2 . 抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究	----- 51
大曲 貴夫	
3 . 抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究	----- 76
村木 優一	
4 . 抗微生物薬適正使用(AMS)に関する研究	----- 86
大曲 貴夫	
5 . AMR対策の教育啓発に関する研究	----- 108
大曲 貴夫	
6 . 薬剤耐性菌に対する、対策の実際と経済負荷	----- 117
今中 雄一	
7 . 抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究	----- 130
大毛 宏喜	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 133

厚生労働行政推進調査事業費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究事業

薬剤耐性(AMR)アクションプランの実行に関する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大曲 貴夫

令和2(2020)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
薬剤耐性(AMR)アクションプランの実行に関する研究	----- 1
II. 分担研究報告	
1. 医療関連感染 (HAI) サーベイランスに関する研究	----- 31
大曲 貴夫	
2. 抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究	----- 51
大曲 貴夫	
3. 抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究	----- 76
村木 優一	
4. 抗微生物薬適正使用(AMS)に関する研究	----- 86
大曲 貴夫	
5. AMR対策の教育啓発に関する研究	----- 108
大曲 貴夫	
6. 薬剤耐性菌に対する、対策の実際と経済負荷	----- 117
今中 雄一	
7. 抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究	----- 130
大毛 宏喜	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 133

I. 厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

令和元年度総括研究報告書

薬剤耐性(AMR)アクションプランの実行に関する研究

(H29-新興行政-指定-005)

研究分担者

大曲貴夫（国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター）

研究分担者

村木 雄一 京都薬科大学 医療薬科学系 臨床薬剤疫学分野

今中 雄一 京都大学医学研究科 医療経済・医療経営・医療政策

大毛 宏喜 広島大学病院感染症科・感染制御学

研究要旨

薬剤耐性菌が世界中に拡大し問題となっているなかで、わが国は2016年4月に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」を発表した。本アクションプランでは各領域に於いてエビデンスの不足している部分を挙げ、これに対する研究開発もその達成すべき項目に掲げている。本研究は薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの目標の達成のために必要とされるサーベイランス、教育啓発の手法開発、AMRの医療経済的影響について研究を行うことを目的として行われた。本年度は計画の3年目である。

医療関連感染サーベイランスに関する研究では、薬剤耐性の状況を包括的に示すためのサーベイランスプラットフォームである J-SIPHE を整備し運用を開始した。また介護老人保健施設での感染対策の状況について調査を開始した。抗菌薬使用量サーベイランスに関する研究では日本での抗菌薬使用量・販売量を算出して全体としての相関を検討し、個別の疾患や領域では抗菌薬の活用状況について更なる解析を行った。抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究では各感染症の診療を抗菌薬使用状況を中心に調査し、課題を抽出した。AMR 対策の教育啓発に関する研究では一般市民の AMR に関する意識調査を反復し、意識は短期間では変化しないことを示し、小学学校向け教育支援ツールを開発し展開した。AMR の医療経済的評価に関する研究ではアウトブレイクを経験した医療機関は対策費用だけでなく逸失収入も含めて多くの経済的負担を被ることを明らかにした。院内感染対策の実態調査では多くの質問項目の実施率は高かったが、各施設でバラツキのある項目も認められた。

本研究では AMR が社会に与える負担をサーベイランスを行って明らかにしながら、AMR 対策に実効性を持たせるための教育啓発の手法について研究を行ってきた。病院についてはサーベイランスの基盤ができたため、今後はそのデータの分析活用を行い、同時に対象を地域に広げていくことが必要である。また薬剤耐性や抗菌薬に関する一般国民の意識の変化には長い時間を要するため、今後学校教育を含め普及・啓発活動を広げていくことで、意識の変容を促していく必要がある。院内感染対策の経済的負担、院内感染対策の要改善領域を明らかにされたため、今後情報提供による介入効果が期待される。

A. 研究目的

薬剤耐性菌が世界中に拡大し問題
となっているなかで、わが国は

2016年4月に「薬剤耐性（AMR）
対策アクションプラン」を発表し
た。本アクションプランでは1 普

及啓発・教育、2 動向調査・監視、3 感染予防・管理、4 抗微生物剤の適正使用、5 研究開発・創薬、6 国際協力主要6分野で目標を掲げて活動を推進していく。アクションプランでは現時点では各領域に於いてエビデンスの不足している部分を挙げ、これに対する研究開発もその達成すべき項目に掲げている。

具体的には、動向調査・監視においては日本における薬剤耐性の状況を包括的に示すことが必要である。医療関連感染症の発生状況を院内だけでなく院外からも収集し、地域や医療機関での対策に役立て、かつ日本の代表性のある統計を得る必要があるが、この体制は確立されていない。また抗菌薬適正使用の推進のためには感染症診療の適切性を評価するサーベイランスが必要だが、本邦ではまだ整理されていない。さらに、抗菌薬使用量も日本全体での使用状況は十分には示されていない。アクションプランを確実に実行するためには上記の欠けている知見を得ていくことが必要である。

本研究では薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの目標の達成のために必要とされるサーベイランス、教育啓発の手法開発、AMRの医療経済的影響について研究を行う

ことを目的とする。

B. 研究方法

1. 医療関連感染（HAI）サーベイランスに関する研究

- ① 【J-SIPHE 構築】 薬剤耐性（AMR）対策に関するサーベイランスプラットフォーム（Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE)）を構築するために、世界銀行の「中・高所得国」を対象に HAI サーベイランスの現状や問題点の調査、および Delphi 法を用いたサーベイランス項目を選定した。
- ② 【介護老人保健施設の実態調査】 介護老人保健施設の医療関連感染症および抗菌薬使用の現状を把握するために、Point Prevalence Survey を行った。
- ③ 【JANIS 感度分析】 JANIS 参加医療機関の増加が薬剤耐性菌割合の変化に及ぼす影響を確認するために、JANIS 検査部門情報を用いて、初期からの継続参加医療機関における Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）および Fluoroquinolone resistance rate of *E.coli* (FQREC) 検出状況の推移を検討した。

④ 【薬剤耐性菌の疾病負荷調査】

日本国内における感染症の罹患率、薬剤耐性菌の検出頻度、およびそれらの微生物によって生じる疾病負荷を推定した。

2. 抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

① 【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2013-2017)】

IQVIA 社のデータを用いて、2013 年から 2017 年までの日本の抗菌薬販売量を系統別に調査し、抗菌薬に関わるコストの変化を解析した。

② 【薬剤卸販売量データを用いた日本国内の抗菌薬使用量に関する研究 (2013-2016)】

IQVIA 社のデータを用いて、2013 年から 2016 年までの都道府県別、年別の抗菌薬使用量を集計・分析した。

③ 【外来における静注抗菌薬に関する調査】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて 2016 年に外来で使用された注射薬使用量を抽出した。

④ 【日本における注射用抗菌薬増加の原因についての研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて入院・外来で使用された注射抗菌薬

の情報を抽出し、経時的に注射薬使用量が増加している原因を検討した。

⑤ 【日本の歯科における抗菌薬使用量の研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて歯科における抗菌薬使用量の情報を抽出し、評価した。

⑥ 【日本の抗真菌薬使用量についての研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて、国内で使用された抗真菌薬の使用量情報を抽出し、評価した。

⑦ 【NDB を利用した特別養護老人ホーム、在宅医療における抗菌薬使用量の研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて特別養護老人ホーム、在宅医療における抗菌薬使用量を抽出し、評価した。

⑧ 【本邦の抗菌薬販売量データとレセプト情報データに基づく使用量変化の差に関する研究】

販売量 (S-AMU) は IQVIA 社のデータを、レセプト情報による使用量 (C-AMU) はレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用い、2013 年から 2017 年までの抗菌薬使用量を内

服・注射薬に分けて抽出し、両者を比較することで各データの限界を検討した。

- ⑨ 【二次医療圏単位で抗菌薬使用量を調査する際に受ける人口流入出の影響についての研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いて二次医療圏ごとに抗菌薬使用量を抽出し、人口流入出による使用量への影響を検討した。

- ⑩ 【介護付き有料老人ホームの抗菌薬使用量のパイロット調査研究】

有料老人ホーム数施設から処方された処方箋を調剤している薬局と協力し、処方記録を用いて2016年における6施設の抗菌薬使用量を調査した。

- ⑪ 【DPCデータを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討】

国立国際医療研究センター病院で2016年4月～2017年3月までに使用された静注抗菌薬35種類について、DPCデータの種類であるEF統合ファイルから算出したAMUとデータウェアハウス(DWH)を用いて電子カルテから算出したAMUを比較し、EFファイルを用いた抗菌薬使用量集計の妥当性を検証した。

- ⑫ 【病院薬剤師を対象とした各病

院における抗菌薬使用量把握の問題点の抽出】

日本病院薬剤師会および、日本感染症教育研究会のメーリングリストを利用し、病院薬剤師を対象とした抗菌薬使用量集計の現状に関するアンケート調査を行った。

- ⑬ 【Defined Daily Dose の変更によって受ける全国抗菌薬使用量変化の検討】

2013年の日本の抗菌薬販売量とEUに加盟している30か国の2012年の抗菌薬使用量情報を用いて、内服アモキシシリン、アモキシシリン・クラブラン酸、それぞれのDDD変化により生じる国全体の抗菌薬使用量への影響を評価した。

3. 抗微生物薬適正使用(AMS)サーベイランスに関する研究

- ① 【非細菌性気道感染症に対する処方傾向と関連因子の研究】

JMDCのデータベースを用いて2012年4月から2017年7月の間の患者情報、診断情報、治療情報、医療施設情報を抽出し、抗菌薬処方傾向とその関連因子について検討した。

- ② 【非細菌性気道感染症に費やされている薬剤費用の推定】

各年齢群において非細菌性気

道感染症に使用されている抗菌費を集計し、それぞれの人口による重みづけを行った。人口カバー率や処方割合の不確実性については 95%信頼区間により、推定値の幅を示した。

③ 【急性膀胱炎に対する抗菌薬使用量の調査】

JMDC のデータベースを用いて、2013 年 1 月から 2016 年 12 月までの間に単純性膀胱炎に使用された内服抗菌薬についてその割合を調査した。また、その処方日数を調査した。

④ 【日本の 3 次医療病院におけるカルバペネム適正使用支援 8 年間の経験と処方後監査とフィードバックの効果】

感染症コンサルテーションのみを行っていた Term A, モニタリングとメールによるフィードバックを行っていた Term B, 抗菌薬適正使用支援チーム (AST) による PPRF を行っていた Term C に分類し、Interrupted Time Series Analysis (ITSA) 解析を行った。アウトカム指標として、1000 入院延べ患者数あたりの耐性菌および Clostridioides difficile 感染症の発生密度を評価した。さらに、CAR 購入費用削減効果を評価した。

⑤ 【静岡県東部地域の病院におけるセファロスポリン、マクロライド、キノロン採用の研究】

静岡県東部地域の 33 病院に対し、院内で採用している内服抗菌薬についてアンケート調査を行った。

⑥ 【小児のマイコプラズマ感染症に関する抗菌薬使用の変化の調査】

JMDC のデータベースを用いて、2010 年から 2016 年の間に処方された抗マイコプラズマ薬の割合の変化を観察した。また、薬剤の効果の指標としてそれぞれの薬剤について、処方後の入院率を調査した。

⑦ 【在宅医療現場における抗菌薬使用に関するアンケート研究】

在宅医療法人「悠翔会」に協力を依頼し、2018 年 6 月 20 日から 8 月 19 日までの期間で、13 施設、25 名の在宅医に日常行っている感染症診療についてアンケート調査を行った。

⑧ 【抗菌薬適正使用に資する添付文書の改訂や、社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の有効利用に関する研究】

メーリングリストを通じて実際に臨床を行っている医師から、添付文書の改訂が必要と考えら

れる薬剤の情報収集を行った。また、国立国際医療研究センターに所属する感染症を専門とする医師 3 名により、添付文書を改訂すべき項目を検討した。さらに、社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の利用方法を世間に周知した。

⑨ 【日本の抗菌薬適正使用支援と抗真菌薬適正使用支援の現状についての研究】

日本疫学講習会のメーリングリストを利用し、240 病院に抗菌薬適正使用支援と抗真菌薬適正使用支援の現状についてのアンケートを送付した。

⑩ 【成人・小児を対象とした日本の菌血症疫学の研究】

2010 年 1 月から 2016 年 12 月にかけて、JANIS に記録された血液培養検体の検査結果を年齢別に抽出し、検出された細菌の変化を観察した。結果は小児（20 歳未満）・成人（20 歳以上）で分け、それぞれについて経時的な変化を検討した。

4. AMR 対策の教育啓発に関する研究

① 一般市民の AMR に関する意識調査（2019 年度）

インターネット調査を用いた市民対象のアンケート調査を行い、前年 2017 年度から開始して

いる同内容の調査や諸外国の調査との比較を行う。

② 地域での取り組み事例の情報収集と提示

内閣官房で表彰された薬剤耐性対策の普及啓発活動に取り組む優良事例や地域で AMR 対策に取り組む先進的な事例を取材記事にして、AMR 臨床リファレンスセンターが運営する AMR 啓発ウェブサイト事例紹介として掲載する。

5. AMR の医療経済的評価に関する研究

① 【アウトブレイク負荷】

薬剤耐性菌による院内感染のアウトブレイク(以下、アウトブレイク)によって病院が被る経済的負担を明らかにするため、2006 年から 2016 年に起こったアウトブレイクのうち、公表されている事例を対象にアンケート調査を行った。

② 【院内感染対策の実態調査】

全国多施設医療機関協力による組織的 AMR 対策の実態調査を、平成 28 年度に第 1 回、平成 29 年度に第 2 回目を行い、2 回の調査による経年変化を併せて解析した。各種のサーベイランスを実施している施設の増加、特定抗菌薬の使用を届け出制にするなどの変化がみられる一方、この

間に達成率が低いあるいは低下した項目もあり、最新のエビデンス、ガイドライン、文献等の再レビューを行った。

6. 地域レベルでの薬剤耐性と抗菌薬使用状況の関係に関する研究

① 薬剤耐性状況の地域間格差評価

広島大学公認の組織である「広島大学院内感染症プロジェクト研究センター」を中心とした地域での菌株収集と疫学解析の仕組みが既に存在する。このセンターでの薬剤耐性サーベイランス機能の評価を行った。

② 薬剤感受性と抗菌薬使用状況の関係の評価

鳥取大学で開発された地域内サーベイランスシステム (Inter-Hospital Organism Comparison System: IHOCS) の活用を試みた。本システムは JANIS 還元データを参加施設からサーベイランスセンターに収集し、施設間もしくは任意のグループ間での比較を行うもので、JSIPHE の地域版と言える。特徴は本システムに抗菌薬使用量のデータを統合することが可能な点で、広島県病院薬剤師会の 30 施設に協力を依頼し、抗菌薬使用データの提供を求めた。現在一部の施設からのデータ提供が始まっている。今後県内全

域からのデータを収集することで、地域ごとの薬剤感受性と抗菌薬使用状況との関連を明らかにすることを目指している。

C. 研究結果

1. 医療関連感染 (HAI) サーベイランスに関する研究

① 【J-SIPHE 構築】

138 国を対象に HAI サーベイランスの内容を調査し、対象国の約 30% に全国的な HAI サーベイランスシステムがあることを示した。また、Delphi 法にて J-SIPHE の調査項目を選定し、2019 年 1 月より J-SIPHE の運用を開始した。

② 【介護老人保健施設の実態調査】

126 施設が参加、入所者の 1.7% に抗菌薬が使用され、疾病内訳は尿路感染症、肺炎が多く、使用抗菌薬は、キノロン系、第 3 世代セファロスポリンが多くを占めていたことを明らかにした。

③ 【JANIS 感度分析】

MRSA の検出割合および絶対数は継時的に減少、FQREC は経時的に増加した。パネルデータ解析にて、2014 年からの参加施設増加は、耐性率トレンドに有意な影響を及ぼしていない事を示した。

④ 【薬剤耐性菌の疾病負荷調査】

2011年から2017年までのMRSAおよびフルオロキノロン耐性大腸菌(FQREC)の菌血症による死亡数を推定した。MRSAの死亡数は減少傾向で、2017年には4224名、FQRECの死亡数は増加傾向で、2017年には3915名であることを示した。

2. 抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

① 【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2013-2017)】

抗菌薬販売量は、2013年14.9、2014年14.5、2015年14.6、2016年14.6、2017年13.8 DIDであり、2013年比で2017年は7.3%の減少を認めた。抗菌薬使用量減少による医療費の削減は、437億円と推定された。

② 【薬剤卸販売量データを用いた日本国内の抗菌薬使用量に関する研究 (2013-2016)】

全国のDIDは、経口薬では2013年から2016年にかけて13.99から13.63に減少した。一方、注射薬は0.96から1.03へ増加した。都道府県別にみると、2016年で最大の都道府県(18.69 DID)と最小の都道府県(11.20 DID)では7.50 DIDの差があった。フルオロキノロン薬の処方割合は西日本に偏ってお

り、抗菌薬の種類による地域の偏りもみられた。

③ 【外来における静注抗菌薬に関する調査】

外来における注射薬の使用量は0.51 DOTIDであり、外来における注射薬全体の31%を占めた。アミノグリコシドが最も多く使用されており、アミノグリコシドの55.6%が小児に使用されていた。

④ 【日本における注射用抗菌薬増加の原因についての研究】

2013年から2017年にかけて各年齢群の注射用抗菌薬使用量(DID)は、小児で0.25, 0.24, 0.25, 0.24, 0.22、生産年齢で0.37, 0.36, 0.37, 0.37, 0.36、高齢者で2.07, 2.00, 2.02, 2.01, 2.02と変化した。小児、生産年齢、高齢者それぞれの群でのDIDの変化率(2013-2017)は-11.88%, -2.76%, -2.08%であり、一方、全年齢での変化率は+3.16%であった。それぞれの年齢群のDDDsと人口変化をみると、小児、生産年齢ではDDDs、人口とも減少傾向なのに対し、高齢者ではDDDs、人口とも増加傾向であった。

⑤ 【日本の歯科における抗菌薬使用量の研究】

2015, 2016, 2017年の抗菌薬

使用量総計はそれぞれ、1.23, 1.22, 1.21 DID であった。セファロスポリン系抗菌薬がいずれの年も最大であり、それぞれ、0.80 (65.6%), 0.80 (65.2%), 0.77 (63.7%) DID であった。

⑥ 【日本の抗真菌薬使用量についての研究】

2013年から2017年において、内服・注射薬を合計したDIDはそれぞれ、0.29, 0.28, 0.27, 0.26, 0.26 であった。2017年の抗真菌薬のうち、注射薬ではミカファンギンが58.5%と注射薬使用量の半分以上を占めた。

⑦ 【NDBを利用した特別養護老人ホーム、在宅医療における抗菌薬使用量の研究】

都道府県別に特別養護老人ホームで使用された1000定員・1日あたりの抗菌薬使用量を中央値 [四分位範囲] (最大値, 最小値) で示すと、全体で5.12 [4.44 - 7.63] (1.35-21.05) DDDs であり、都道府県により大きなばらつきがみられた。年齢区別に在宅医療で使用された抗菌薬使用量を1,000診療・1日あたりで示すと、小児で412.7, 生産年齢で30.5, 高齢者で0.88 DDDs であり、大きな差がみられた。

⑧ 【本邦の抗菌薬販売量データと

レセプト情報データに基づく使用量変化の差に関する研究】

日本の抗菌薬使用量は、2013年時点ではS-AMUがC-AMUよりも大きかったが、徐々に差がなくなり、2015年で逆転した。注射薬では先発品、後発品とも販売量がNDBよりも持続的に高かったのに対し、内服薬では後発品のみ、NDBが販売量を上回ったため、内服薬後発品の卸会社を介さない直接販売が乖離の一因と考えられた。また、医科レセプト、調剤レセプトの電子化率は持続的に高かったが、歯科レセプトにおける電子化率は2013年から2015年にかけて、55.7%, 69.5%, 96.0%と急激に上昇していた。

⑨ 【二次医療圏単位で抗菌薬使用量を調査する際に受ける人口流入出の影響についての研究】

全国のDIDは17.21であった。都道府県では、夜間人口、昼間人口で補正したそれぞれのDID (中央値 [四分位範囲] (最小値, 最大値))は17.20 [15.91, 18.41] (14.17-20.80) , 17.46 [16.12, 18.40] (14.22-20.81) であり、二次医療圏ではそれぞれ16.12 [14.20, 18.17] (8.31-43.08), 16.58 [15.56, 18.53]

(8.19-24.19)であった。都道府県、二次医療圏とも、都心部では夜間人口で補正した値が昼間人口で補正した値よりも高く、ベッドタウンではその逆であった。乖離は関東、関西の中心部とその周辺部に強く見られた。

⑩ 【介護付き有料老人ホームの抗菌薬使用量のパイロット調査研究】

全抗菌薬使用量の DID は 15.3 であった。各抗菌薬の DID の割合は、マクロライドが 5.8 (38.2%) と最多であった。各施設の抗菌薬使用割合は、マクロライド 13.2%-55.3%, フルオロキノロン 5.5%-37.2%, セファロスポリン 0%-32.3%, ST 合剤 0%-76.3%, テトラサイクリン 0%-25.9%, ペニシリン 0%-26.7%と大きな施設差があった。

⑪ 【DPC データを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討】

EF 統合ファイルから集計した AUD と電子カルテから集計した AUD の相関係数は 0.998, DOT の相関係数は 0.999 であり、どちらも統計学的に有意に相関していた。

⑫ 【病院薬剤師を対象とした各病院における抗菌薬使用量把握の問題点の抽出】

AMU 集計作業は加算 1 取得施設の 70.2%で、加算 2 取得、または未取得施設の 71.9%で薬剤師 1 名のみで行われていた。加算 1 取得施設の 54.8%, 加算 2 取得、または未取得施設の 40.6%で、集計作業は通常の業務時間外に行われており、電子カルテを使用して AMU 集計をしている施設は加算 1 取得施設で多く、薬剤部の仕組みを使って集計している施設は加算 2 取得、または未取得施設が多かった。いずれも統計学的な有意差はなかった。

⑬ 【Defined Daily Dose の変更によって受ける全国抗菌薬使用量変化の検討】

内服アモキシシリン、アモキシシリン・クラブラン酸の DDD 変更による国の抗菌薬使用量の変化の中央値 (最大値, 最小値) は -13.5% (-19.2%, -2.4%) であった。最も影響を受けた 3 カ国はスペイン (-19.2%), フランス (-19.1%), ベルギー (-19.0%) であり、日本 (-2.4%), スウェーデン (-3.7%), ノルウェー (-5.1%) は影響が小さかった。

3. 抗微生物薬適正使用 (AMS) サーベイランスに関する研究

① 【非細菌性気道感染症に対する処方傾向と関連因子の研究】

調査期間の開始月と終了月の間に、100 受診当たりの抗菌薬処方数は 19.2%減少した。処方された抗菌薬のうち、89%が広域抗菌薬であった。60 歳以上の患者に比べ、13-18 歳、19-29 歳、30-39 歳で抗菌薬処方割合が高く、内科、耳鼻科は抗菌薬処方率が高かった。また、診療所、有床診療所では、その他の病院に比べて抗菌薬処方割合が高かった。

② 【非細菌性気道感染症に費やされている薬剤費用の推定】

2013 年から 2016 年にかけて、非細菌性気道感染症に費やされている費用はそれぞれ、423.6 (416.8-430.5), 340.9 (335.7-346.2), 349.9 (344.5-355.3), 297.1 (292.4-301.9) 100 万米ドルと推定された。

③ 【急性膀胱炎に対する抗菌薬使用量の調査】

単純性膀胱炎への処方ではセファロスポリンおよびファロペネムが全体の 41.4%、フルオロキノロンが全体の 53.2%であり、セファロスポリンおよびファロペネムのうち、91.5%が第 3 世代のセファロスポリン薬であった。抗菌薬投与日数は、ST 合剤を除

いたすべての薬剤で 5 日間が多かった。

④ 【日本の 3 次医療病院におけるカルバペネム適正使用支援 8 年間の経験と処方後監査とフィードバックの効果】

Term B 直後は CAR-DOT が減少したが、期間中は CAR-DOT に大きな減少は見られなかった。Term C では開始直後は有意な変化を認めなかったが、期間中は CAR-DOT が統計学的に有意に減少した。耐性菌は経年的な変化がなかったが、Clostridioides difficile 感染症の発生密度は有意に減少した。

⑤ 【静岡県東部地域の病院におけるセファロスポリン、マクロライド、キノロン採用の研究】

第 1 世代セファロスポリンは 22.5%のみで採用されていたが、第 3 世代セファロスポリンはすべての病院で採用されていた。64.5%の施設で 2 種類以上の第 3 世代セファロスポリンが、67.7%の病院が 2 種類以上のフルオロキノロンが採用されていた。

⑥ 【小児のマイコプラズマ感染症に関する抗菌薬使用の変化の調査】

2012 年以降、テトラサイクリンの使用割合は減少傾向となり、

低年齢群ではフルオロキノロンが、高年齢群ではマクロライドの使用割合が増加した。2012年におけるマクロライド使用後の入院率、フルオロキノロンの入院率はそれぞれ4.5%、3.6%とフルオロキノロンのほうが有意に低かったが、2016年ではそれぞれ2.5%、2.6%と有意差がなくなった。

⑦ 【在宅医療現場における抗菌薬使用に関するアンケート研究】

肺炎が疑われる患者で喀痰培養を提出すると回答した医師は居宅で76%、施設で80%であり、尿路感染症が疑われる患者で尿培養を提出すると回答した医師は居宅76%、施設76%であった。血液培養採取をすると回答した医師は、肺炎で32%、尿路感染症で40%、フォーカス不明の軽度の発熱で28%であった。疾患に関わらず、注射はセフトリアキソン（全体の87.0%）、内服はレボフロキサシン（全体の53.4%）、を選択する医師が多かった。

⑧ 【抗菌薬適正使用に資する添付文書の改訂や、社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の有効利用に関する研究】

アンケートの回答では、用法

用量に関する意見が121、適応症や適応菌種に関する意見が83、使用上の注意に関する意見が1、その他が6であった。感染症医3人による検討で、最も迅速な改訂が求められると考えられた抗菌薬の使用法は、「アンピシリンの投与回数」、「アモキシシリンの適応症（副鼻腔炎の追加）」、「アモキシシリン投与量の増加」、「セファゾリンの適応症（周術期感染症予防の追加）」、「セフメタゾールの適応菌種（基質拡張型ベータラクタマーゼ産生菌の追加）」、「セフェピムの適応菌種（ステノトロフォモナス・マルトフィリアの除外）」、「セフェピムの小児適応の追加」、「ST合剤の適応症（皮膚軟部組織感染症と単純性膀胱炎の追加）」、「ST合剤の警告文の改訂」、「クラリスロマイシン（錠剤）の適応菌種（百日咳の追加）」、「アジスロマイシンの適応菌種（百日咳の追加）」であった。社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の利用方法は、感染症学雑誌に投稿することで周知した。

⑨ 【日本の抗菌薬適正使用支援と抗真菌薬適正使用支援の現状についての研究】

事前許可性は、広域抗菌薬に

対して4病院(10%),抗真菌薬に対して1病院(3%)で行われていた。届出制は,広域抗菌薬に対して37病院(95%)で,抗真菌薬に対して2病院(5%)で行われていた。7日以内の介入は,広域抗菌薬では17病院(44%),抗真菌薬では3病院(8%)で行っており,28日以内の介入は,広域抗菌薬では34病院(87%),抗真菌薬では10病院で(26%)行っていた。7日以内の広域抗菌薬への介入は,大病院(4病院,22.2%)よりも中小病院(13病院,61.9%)の方が多く行われていた。

⑩ 【成人・小児を対象とした日本の菌血症疫学の研究】

小児では *Staphylococcus aureus* (全体の10.3%),成人では *Escherichia coli* (全体の17.8%) が最も頻度の高い菌血症であった。*E. coli* と *Klebsiella pneumoniae* は小児,成人の両方で増加しており,成人の *E. coli* 菌血症は調査期間で約2倍の増加がみられた。小児では2010年から2013年にかけて *S. pneumoniae* と *H. influenzae* 菌血症の減少がみられた。しかし, *H. influenzae* は2013年以降も減少が続いたのに対し, *S. pneumoniae* 菌血症は2013年以

降,横ばいであった。

4. AMR対策の教育啓発に関する研究

① 一般市民のAMRに関する意識調査(2019年度)

「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」との認識を有するものは,前年とほぼ同様の43.8%であった。「薬剤耐性」という言葉の認知度や抗菌薬に関する情報を得る機会についても,昨年とほぼ同様であった。国によってさまざまであるが,日本では正しい知識を持っている人の割合はEU28か国の平均の半分程度であった。

② 地域での取り組み事例の情報収集と提示

地域でAMR対策に取り組む事例を2017年度は2事例,2018・2019年度はそれぞれ4事例を「事例紹介シリーズ」として啓発ウェブサイトに掲載した。

5. AMRの医療経済的評価に関する研究

① 【アウトブレイク負荷】

104事例のリストを作成し,うち研究への協力が得られた23事例23医療機関について項目ごとの費用分析と関連因子を検索するための回帰分析を行った。アウトカムの費用としては,封じ込めの費用(サーベイランス,特殊清掃・洗浄,物品廃棄・再購入)と

生産性損失(アウトブレイク前後12 か月ずつの病棟からの医業収入)とした。結果として、生産性損失の最高は4億7600万円、封じ込め費用の最高は6千980万円であった。封じ込め費用の中では、サーベイランス費用の最大は2290万円、特殊清掃・洗浄の最大は3990万円、1190万円、物品廃棄・再購入の最大は1190万円であった。生産性損失の増大に関して、すべての相互作用を調整すると、即時公表の有無のみが統計的に有意であった(調整後推定係数1億2800万円、95%信頼区間1850万円-2億3800万円、P値0.02)。封じ込め費用については、外部相談時の累積患者数のみが統計的に有意であった(調整後推定係数35万4千円、95%信頼区間6万5千円-64万3千円、P値0.02)。結論として、薬剤耐性菌による院内感染アウトブレイクが医療機関にもたらす経済的影響が大きいことが明らかとなった。そのうち、生産性損失が封じ込め費用に比べて大きかった。

② 【院内感染対策の実態調査】

第1回調査では683病院、第2回調査では563施設から有効な回答を得た。望ましいと考えられる多くの質問項目の実施率は

高かったが、各施設でバラツキのある項目も認められた。抗菌薬の適正使用について具体的な内容の策定、医療関連感染のサーベイランス実施率、医療機器の管理など、まだ達成率が低い項目が確認できたが、その関連要因についてはさらなる研究が必要である。

7. 地域レベルでの薬剤耐性と抗菌薬使用状況に関する研究

① 薬剤耐性状況の地域間格差評価

広島大学院内感染症プロジェクト研究センターは、県内22施設および1つの検査センターから菌株の収集を行っている。対象菌株はMRSA、緑膿菌、ESBL産生菌、その他耐性傾向の強い菌等である。これらの菌株で、分子疫学解析、耐性機序解明、データベース化を行っており、その結果を施設にフィードバックするとともに、県内全体の薬剤耐性状況を経時的に監視している。また収集した菌株は各種解析を行って耐性機序の解明を行っている。

本プロジェクト研究センターでは広島県内の小医療圏ごとに耐性状況を比較し、経年的な変化も評価してきた。この結果、メタロβラクタマーゼ産生のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌は、広島県内全域で、ほぼ同一のプラス

ミドを有する IMP-6 型のメタロ β ラクタマーゼを産生していることが明らかになった。ただし分離菌種の経年変化が顕著で、初めて検出された 2009 年以降数年間は肺炎桿菌が中心だったが、2011 年以降は徐々に大腸菌が増加し、現在主流は大腸菌である。

検査センターに集まった他県のメタロ β ラクタマーゼ産生カルバペネム耐性腸内細菌科細菌を分子疫学解析すると、広島県内と異なり、様々な ST タイプの株が分離されていた。さらに近畿地方からの菌株を収集して比較したところ、全く異なる IMP 型のメタロ β ラクタマーゼを産生する株が分離されていた。

広島県内においても地域ごとに耐性傾向は異なっていた。ESBL 産生菌の菌種は県内の小地域ごとに異なっており、広島市地域では大腸菌が多くを占めているのに対し、他地域では *Proteus mirabilis* の分離頻度が高いなど、傾向に差が見られた。

- ② 2) 薬剤感受性と抗菌薬使用状況の関係の評価
- ③ 薬剤感受性データは県内の医療機関から提供を受けた JANIS 還元データを IHOCs に入力している。さらに現在抗菌薬使用量

の提供が始まった段階で、今後のデータ集積により、地域ごとの薬剤感受性データとの統合を IHOCs を活用して行う予定である。

D. 考察

1. 医療関連感染 (HAI) サーベイランスに関する研究

系統的に日本の現状に見合った、医療機関での AMR 対策に活用できる項目を明らかにし、J-SIPHE の運用を開始した。高齢者施設の医療関連感染症および抗菌薬使用の調査を行い、現状確認し、抗菌薬適正使用の土台を構築した。JANIS 公開情報は、経時的な施設増加に影響がない事を示し、AMR の推移を継続的に追う事が可能となった。薬剤耐性菌の疾病負荷の骨子となる死亡数を推定した。今後より包括的な疾病負荷の指標である DALYs や QALYs を算出するために、更なる基礎情報を取得する必要がある。

2. 抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

販売量を利用した国の抗菌薬使用量モニタリングにより、抗菌薬販売量の減少やその経済効果が明らかになった。また、NDB を利用した抗菌薬使用量モニタリングにより、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明らか

になってきた。一方、販売量と NDB 両者に関しては長所、短所があるため、特性を見極めてサーベイランスを行うことが重要である。

3. 抗微生物薬適正使用 (AMS) サーベイランスに関する研究

本研究により、抗菌薬適正使用支援として取り組むべき対象や課題がより明らかとなってきた。今後も引き続き研究を継続し、実際の介入や支援につなげていく必要がある。

4. AMR 対策の教育啓発に関する研究

薬剤耐性や抗菌薬に関する一般国民の意識を目に見えて変化させることは長い時間を要すると考えられる。一般市民対象の調査結果からもその難しさがうかがわれた。日本の薬剤耐性アクションプランに基づく活動は始まったばかりであり、その成果が現れるのには数年かかると見込まれるが、学校教育を含め対象別に普及・啓発活動を広げていくことで、意識の変容を促していく必要がある。

5. AMR の医療経済的評価に関する研究

院内感染対策の実態調査、大規模データによる分析および、政策の分析を行い、様々な視点からの感染症対策を検討し、経済的負担、院内感染対策の要改善領域を明らかにした。AMR 対策の全国多施設実態調査により国の対策の実態・進捗・推進の関連要因や、AMR 出現実態との関係性が可視化され、働きかけるべ

き項目を明らかにし、情報提供による介入効果が期待される。

6. 抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究

抗菌薬適正使用サーベイランスは、その地域での薬剤耐性状況の経年的把握が基礎データとして必要である。本研究では広島県内の薬剤耐性菌収集と分子疫学解析の経年的評価により、県内の小医療圏間で薬剤感受性や分離株の傾向が異なることを明らかに出来た。さらに県内医療機関から提供を受けた JANIS 還元データと抗菌薬使用データとの統合による地域アンチバイオグラムの作成を目標としている。ただし診療所の抗菌薬使用状況の把握が困難な現状では、中核医療機関からのデータを中心とした薬剤感受性情報が抗菌薬適正使用に活用可能なのかが評価できない点が今後の課題である。

E. 結論

本研究では AMR が社会に与える負荷をサーベイランスを行って明らかにしながら、AMR 対策に実効性を持たせるための教育啓発の手法について研究を行ってきた。病院についてはサーベイランスの基盤ができたため、今後はそのデータの分析活用を行い、同時に対象を地域に広げていくことが必要である。また薬剤耐性や抗菌薬に関する一般国民の意識の変化には長い時間を要するため、

今後学校教育を含め普及・啓発活動を広げていくことで、意識の変容を促していく必要がある。院内感染対策の経済的負担、院内感染対策の改善領域を明らかにされたため、今後情報提供による介入効果が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文誌：

- 1) Matsunaga N, Hayakawa K.
Estimating the impact of antimicrobial resistance. *Lancet Global Health* 2018;6(9): e934-e935.
- 2) Tsuzuki S. Macrolide resistance in *Streptococcus* spp. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):243-244.
- 3) Takaya S, Hayakawa K, Matsunaga N, Moriyama Y, Katanami Y, Tajima T, Tanaka C, Kimura Y, Saito S, Kusama Y, Morioka S, Fujitomo Y, Ohmagari N. Surveillance systems for healthcare-associated infection in

high and upper-middle income countries: A scoping review. *J Infect Chemother.* 2020 in press.

- 4) Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N . National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *J Infect Chemother.* 2020;26(4):367-71.
- 5) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Shinya Tsuzuki, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari, What is the impact of the change in DDD of amoxicillin and amoxicillin combined with beta-lactamase inhibitors on nation-wide surveillance of antimicrobial use? *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:3119-21.
- 6) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Erina Yumura, Kayoko Hayakawa, Yuichi Muraki, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari. Regional variation of antimicrobial use in Japan from

- 2013-2016, estimated by sales data. *Jpn J Infect Dis.* 2019;72:326-9.
- 7) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari. Aminoglycoside inhalational therapy -a potential pitfall of antimicrobial stewardship in outpatient settings. *JAC-AMR.* 2020;2: dlaa004.
 - 8) Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Chika Tanaka, Kayoko Hayakawa, Takeshi Kuwahara, Norio Ohmagari. Epidemiology of antimicrobial use among nursing homes in Japan, 2016: A pilot study. *Jpn J Infect Dis.* 2020: in press.
 - 9) Tsubasa Akazawa, Yoshiki Kusama, Haruhisa Fukuda, Kayoko Hayakawa, Satoshi Kutsuna, Yuki Moriyama, Hirotake Ohashi, Saeko Tamura, Kei Yamamoto, Ryohei Hara, Ayako Shigeno, Masayuki Ota, Masahiro Ishikane, Shunichiro Tokita, Hiroyuki Terakado, Norio Ohmagari. Eight-Year Experience of Antimicrobial Stewardship Program and the Trend of Carbapenem Use at a Tertiary Acute-Care Hospital in Japan - the Impact of Post-Prescription Review and Feedback. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6:ofz389
 - 10) Yuki Kimura, Haruhisa Fukuda, Kayoko Hayakawa, Satoshi Ide, Masayuki Ota, Sho Saito, Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Nobuaki Matsunaga, Norio Ohmagari. Longitudinal trends of and factors associated with inappropriate antibiotic prescribing for non-bacterial acute respiratory tract infection in Japan: A retrospective claims database study, 2012–2017. *PLoS One.* 2019;14: e0223835.
 - 11) Yoshiki Kusama, Yuichi Muraki, Takahiro Mochizuki, Hanako Kurai, Yoshiaki Gu, Norio Ohmagari. Relationship between drug formulary and frequently used cephalosporins, macrolides and quinolones in Japanese hospitals. *J Infect Chemother.* 2020;26:211-5.
 - 12) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Tomomi Kihara, Norio Ohmagari. Epidemiology of

- antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in adults in Japan. *J Infect Chemother* (In Revision).
- 13) Yoshiki Kusama, Kenta Ito, Haruhisa Fukuda, Nobuaki Matsunaga, Norio Ohmagari. Transitions in the Nationwide Epidemiology of Pediatric Bacteremia in Japan. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (Under Review)
 - 14) Morii D, Tomono K, Imanaka Y. Economic impact of antimicrobial-resistant bacteria outbreaks on Japanese hospitals. *American Journal of Infection Control* 2020 (in press / available online 16 January 2020).
 - 15) Shin J, Mizuno S, Okuno T, Itoshima H, Sasaki N, Kunisawa S, Kaku M, Yoshida M, Gu Y, Morii D, Shibayama K, Ohmagari N, Imanaka Y. Nationwide multicenter questionnaire surveys on countermeasures against antimicrobial resistance and infections in hospitals. (投稿中).
 - 16) Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N. Factors associated with sufficient knowledge of antibiotics and antimicrobial resistance in the Japanese general population. *Sci Rep.* 2020;10(1):3502.
 - 17) Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, Kato G, Ohmagari N, Yagi T: The First Report of Japanese Antimicrobial Use Measured by National Database Based on Health Insurance Claims Data (2011-2013): Comparison with Sales Data, and Trend Analysis Stratified by Antimicrobial Category and Age Group, *Infection*, 2018, 46(2), 207-214. doi: 10.1007/s15010-017-1097-x
 - 18) Kusama Y, Muraki Y, Mochizuki T, Kurai H, Gu Y, Ohmagari N. Relationship between drug formulary and frequently used cephalosporins, macrolides and quinolones in Japanese hospitals. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2019, 10.1016/j.jiac.2019.08.013
 - 19) Kusama Y, Ishikane M, Tanaka

- C, Kimura Y, Yumura E, Hayakawa K, Muraki Y, Yamasaki D, Tanabe M, Ohmagari N. Regional variation of antimicrobial use in Japan from 2013-2016, as estimated by the sales data. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2019, 72(5), 326-329.
- 20) Kusama Y, Ishikane M, Tanaka C, Tsuzuki S, Muraki Y, Ohmagari N. What is the impact of the change in DDD of amoxicillin and amoxicillin combined with β -lactamase inhibitors on nationwide surveillance of antimicrobial use? *J. Antimicrob. Chemother.* 2019, 74(10), 3119-3121.
- 21) Muraki Y. The role of pharmacists in antimicrobial stewardship. *Yakugaku Zasshi.* 2019, 139, 557-564.
- 22) Ishii S, Muraki Y, Kusama Y, Yagi T, Goto R, Ebisui A, Kawabe A, Inose R, Ohmagari N. The Trend for Antibiotic Use for Clostridioides (Clostridium) difficile Infection in Japan. *Biol Pharm Bull.* 2020, 43(4), 693-696.
- 1) 早川 佳代子, 田島 太一, 日馬由貴, 松永 展明, 高谷 紗帆, 大曲 貴夫. 本邦における Antimicrobial Resistance(薬剤耐性)対策サーベイランスの今後(総説). *日本環境感染学会誌.*2019; 34:215-221.
- 2) 田中知佳, 日馬由貴, 村木優一, 木村有希, 石金正裕, 足立遼子, 増田純一, 栗原健, 早川佳代子, 大曲貴夫. *Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討.* *日化療会誌.* 2019;67:640-4.
- 3) 日馬由貴, 鈴木久美子, 具芳明, 福田治久, 石金正裕, 早川佳代子, 大曲貴夫. 日本の高齢者施設におけるレセプト情報を利用した抗菌薬使用量調査の問題点. *日化療会誌.* 2019;68:210-5.
- 4) 日馬由貴, 石金正裕, 具芳明, 栗原 健, 大曲貴夫. 適切な感染症治療を推進するための保険診療審査情報の開示: 社会保険診療報酬支払基金による審査情報提供事例の有効活用. *日本感染症学会誌.* 2019;93:25-9.
- 5)

6) 研究発表

国際学会:

- 1) Matsunaga N, Hayakawa K,

邦文誌:

- Sakamoto F, Misawa S, Muraki Y, Fujimoto S, Mikamo H, Murakami N, Shibayama K, Yagi T, Yanagihara K, Tajima T, Gu Y, Ohmagari N. The usefulness of RAND-modified Delphi method to determine the components for the national surveillance system to implement antimicrobial resistance action plan in Japan. SHEA 2018, Oregon (2018.4) (Poster)
- 2) Takaya S, Matsunaga N, Hayakawa K, Moriyama K, Katanami Y, Tajima T, Tanaka T, Kimura Y, Saito S, Kusama Y, Morioka S, Fujitomo Y, Ohmagari N. Surveillance system of healthcare-associated infection in high and upper-middle income countries: A Scoping Review. ID Week 2018, San Francisco (2018. 10) (Poster)
- 3) Tsuzuki S, Matsunaga N, Hayakawa K, Suzuki Y, Ikeda A, Yamagishi K, Yahara K, Tsutsui A, Shibayama K, Noda H, Ohmagari N, Nishiura H. The Recent Trend of MRSA Surveillance in Japanese Health Care Facilities. IMED 2018, Vienna (2018.11)(Poster)
- 4) Matsunaga N, Hayakawa K, Kumamaru H, Kimura Y, Miyata H, Ohmagari N. The incidence and antimicrobial prescription patterns of upper urinary tract infection in Japan. ECCMID2019, Amsterdam (2019.4) (Poster)
- 5) Endo M, Hayakawa K, Tajima T, Suzuki K, Suzuki T, Tsuzuki S, Matsunaga N, Ohmagari N. Surveillance of antimicrobial stewardship program and antimicrobial consumption: Pilot surveillance of Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE). ICPIC2019, Geneva (2019.11) (Poster)
- 6) Tajima T, Hayakawa K, Matsunaga N, Endo M, Suzuki K, Suzuki T, Tsuzuki S, Ohmagari N. Epidemiology of antibiotic-resistant bacteria and bloodstream infections in Japan: a multicenter pilot surveillance study.
- 7) Masahiro. Ishikane, Yoshiki. Kusama, Chika. Tanaka, Yuki Kimura, Kayoko Hayakawa, Takeshi. Kuwahara, Norio.

- Ohmagari. Comparison of antimicrobial use between nursing home residents and the general population in Japan. 17th APCCMI 2018 Hong Kong (Aug 2018) (Poster)
- 8) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Erina Yumura, Kayoko Hayakawa, Norio Ohmagari. Regional variation of antimicrobial use in Japan from 2013 to 2016. IDWeek 2018, San Francisco (Oct 2018) (Poster)
- 9) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Haruhisa Fukuda, Erina Yumura, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Kayoko Hayakawa, Yuichi Muraki, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari. Decreasing of national antibiotic consumption and economic impact during 2013-2017 in Japan. The 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Netherlands (Apr 2019) (Oral Presentation)
- 10) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari. Aminoglycoside injections are the most frequently prescribed to children in outpatient settings: nation-wide population-based study in Japan in 2016. The 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Netherlands (Apr 2019) (Poster)
- 11) Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yoshiki Kusama, Shinya Tsuzuki, Yuichi Muraki, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari. Comparison of Patterns of National Oral Antibiotic Use Between All Dentists and Medical Doctors in Japan in 2016 Using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB). IDWeek 2019, Washington D.C. (Oct 2019) (Poster)
- 12) Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Sachiko Ono, Yoshiki Kusama, Shinya Tsuzuki, Yuichi Muraki, Daisuke

- Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari. First national survey of antibiotic prescribing by all dentists in Japan from 2015 to 2017 using national database of health insurance claims and specific health checkups of Japan (NDB). IDWeek 2019, Washington D.C. (Oct 2019) (Poster)
- 13) Yoshiki Kusama, Takahiro Mochizuki, Hanako Kurai, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Masahiro Ishikane, Yoshiaki Gu, Norio Ohmagari. Many choices but a little diversity of formulary in Japanese hospitals. The 18th International Congress of Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina (Mar 2018) (Digital Poster)
- 14) Yoshiki Kusama, Kayoko Hayakawa, Hiroshi Ootsu, Ryoko Adachi, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Nobuaki Matsunaga, Yumiko Fujitomo, Yoshiaki Gu, Kei Yamamoto, Satoshi Kutsuna, Norio Ohmagari. The impact of carbapenem stewardship on the trend of broad spectrum antibiotic use, *Clostridium difficile* infection and candidaemia. The 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, Spain (Apr 2018) (Oral Presentaion)
- 15) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Tomomi Kihara, Nobuaki Matsunaga, Kayoko Hayakawa, Norio Ohmagari. Changes in prescription trends for antibiotics against *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan:2008-2016. The 9th Asian Congress of pediatric infectious diseases, Hakata (Nov 2018) (Poster)
- 16) Shinya Tsuzuki, Yuki Kimura, Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Norio Ohmagari. Cost of Antimicrobial Use Against Upper Respiratory Infection in Japan. IDWeek 2019, Washington D.C. (Oct 2019) (Poster)
- 17) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Tomomi Kihara, Norio Ohmagari. Cephalosporins and quinolones account for 95% of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in

- Japan. IDWeek 2019, Washington D.C. (Oct 2019) (Poster)
- 18) Yuki Moriyama, Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Nobuaki Matsunaga, Taichi Tajima, Kayoko Hayakawa, Norio Ohmagari. First National Survey of Antimicrobial and Antifungal Stewardship in Japan. IDWeek 2019, Washington D.C. (Oct 2019) (Poster)
- 19) Gu Y, Fujitomo Y, Takahashi R, Ohmagari N. Effect of Media Strategy for Public Awareness-raising Activities on Antimicrobial Resisitance in Japan. International Conference on Prevention and Infection Control. September 2019, Geneva
- 20) Tanabe M , Muraki Y , Yamasaki D, Kato G, Yagi T. Geographical analysis of Antimicrobial Consumption Surveillance using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB JAPAN) 2011-2013. IDWeek 2017 (San Diego, CA), (2017. 10)
- 21) Yamasaki D , Tanabe M , Muraki Y, Kato G, Yagi T. Age-specific Distribution of Antimicrobial Use Surveillance using National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB Japan) 2011-2013. IDWeek 2017 (San Diego , CA) , (2017.10)
- 22)
- 国内学会等
- 1) 早川佳代子：AMR 対策アクションプラン時代の感染症診療・対策 多剤耐性菌の海外からの持ち込み 臨床現場における経験と対策、第 92 回日本感染症学会学術集会、第 66 回日本化学療法学会学術集会、東京、2018 年 4 月
- 2) 松永展明, 早川佳代子, 湯村依奈, 小南亮太, 田島太一, 鈴木久美子, 具芳明, 大曲貴夫：当センターにおける AMR 対策の取り組みについて第 161 回日本獣医学会学術集 会、2018 年 9 月
- 3) 田島太一：Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-

- SIPHE) の今後の展開、2018年 JANIS 説明会、東京、2018年 9 月
- 4) 早川佳代子, 目崎和久, 山元佳, 忽那賢志, 赤沢翼, 日馬由貴, 田島太一, 松永展明, 大曲貴夫: 抗菌薬適正使用を支援できる微生物検査 AMR 対策のための抗菌薬適正使用における検査室の役割、第 65 回日本臨床検査医学会学術集会、東京、2018 年 11 月
 - 5) 早川佳代子, 田島太一, 湯村依奈, 鈴木久美子, 松永展明, 大曲貴夫: 本邦の医療関連感染サーベイランスについて知ろう J-SIPHE プラットフォームの概要、第 31 回日本外科感染症学会学術集会、大阪、2018 年 11 月
 - 6) 松永展明、具芳明: AMR 対策に対して薬学に何を求めるか、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、2018 年 11 月
 - 7) 田島太一、早川佳代子、松永展明、湯村依奈、具芳明、大曲貴夫: DPC 算定医療機関におけるカルバペネム系抗菌薬使用状況調査、第 88 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、鹿児島、2018 年 11 月
 - 8) 早川佳代子, 田島太一, 遠藤美緒, 松永展明: AMR 対策のためのサーベイランス、第 34 回日本環境感染学会総会・学術集会、神戸、2019 年 2 月
 - 9) 松永展明: わが国における AMR 対策の現状と期待される地域連携、第 34 回日本環境感染学会総会・学術集会、神戸、2019 年 2 月
 - 10) 鈴木久美子, 松永展明, 早川佳代子, 大曲貴夫: 介護老人保健施設における感染管理体制および薬剤耐性菌の保菌状況—Point Prevalence Survey 予備調査、第 34 回日本環境感染学会総会・学術集会、神戸、2019 年 2 月
 - 11) 田島太一, 早川佳代子, 松永展明, 鈴木久美子, 大曲貴夫: 感染対策連携共通プラットフォーム(J-SIPHE)の試行状況について、第 34 回日本環境感染学会総会・学術集会、神戸、2019 年 2 月
 - 12) 松永展明: 薬剤耐性菌感染症に関する translational research(シンポジウム)、第 92 回日本細菌学会総会、北海道札幌市、2019 年 4 月
 - 13) 松永展明: 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン: これまでとこれから (シンポジウム)、

- 第 67 回 日本化学療法学会総会、東京都、2019 年 5 月
- 14) 鈴木久美子：高齢者介護施設における AMR 対策の現状（シンポジウム）、第 68 回 感染症学会・第 66 回化学療法学会東日本地方会、宮城県仙台市、2019 年 10 月
- 15) 松永展明：日本の薬剤耐性に関するナショナルサーベイランス（シンポジウム）、第 31 回 日本臨床微生物学会総会・学術集会、石川県金沢市、2020 年 2 月
- 16) 田島太一、早川佳代子、遠藤美緒、鈴木久美子、松永展明、大曲貴夫：感染対策連携共通プラットフォーム（J-SIPHE）施行施設における手指消毒剤使用量および手指衛生遵守率の報告（ポスター）、第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜市、2020 年 2 月
- 17) 松永展明、早川 佳代子、田島太一、遠藤 美緒、坂口 みきよ、藤井 直樹、大曲 貴夫：AMR 対策プラットフォーム（J-SIPHE）の現在と未来（シンポジウム）、第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜市、2020 年 2 月
- 18) 松永展明：サーベイランスの進捗と今後（シンポジウム）、第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜市、2020 年 2 月
- 19) 田中知佳、早川佳代子、日馬由貴、木村有希、石金正裕、栗原健、増田純一、足立遼子、具芳明、大曲貴夫。医事課ファイルを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討。第 66 回日本化学療法学会総会。岡山市（2018.6）（ポスター）
- 20) 日馬由貴、木村有希、石金正裕、鈴木久美子、松永展明、早川佳代子、大曲貴夫。レセプト情報を利用した高齢者施設の抗菌薬使用量調査における実行可能性と限界。第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会。名古屋市（2019.4）（口演）
- 21) 具芳明：市民と医療従事者の意識は変わるのか、第 67 回日本化学療法学会総会（シンポジウム）、2019 年 5 月、東京。
- 22) 具芳明：教育啓発の進捗と今後、第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会（シンポジウム）、2020 年 2 月、横浜
- 23) 中村明子、田辺正樹、海住博之、中川岳人、安田和成、新居晶恵、村木優一、松島由実：県内全域を対象とした微生物サーベイランスプログラム MINIS（Mie Nosocomial Infection Surveillance）の構築。第 32 回

- 日本環境感染学会総会・学術大会（神戸）, (2017.2).
- 24) 村木優一, 田辺正樹, 山崎大輔, 中村明子, 新居晶恵, 松島由実: JACS (Japan Antimicrobial Consumption System) を利用した抗菌薬使用量サーベイランス MACS (Mie Antimicrobial Consumption Surveillance) の構築. 第 32 回日本環境感染学会総会・学術大会（神戸）, (2017.2).
- 25) 田辺正樹、村木優一、山崎大輔、八木哲也. ナショナルデータベース (NDB) を用いた地域別抗菌薬使用量調査. 第 65 回日本化学療法学会西日本支部総会（長崎）, (2017.10)
- 26) 山崎大輔、田辺正樹、村木優一、大曲貴夫、八木哲也. ナショナルデータベースを用いた抗菌薬使用量動向調査-卸データとの比較、年齢階級別の解析- 第 33 回日本環境感染学会・学術集会（東京）, (2018.2)
- 27) 田中知佳、日馬由貴、木村有希、石金正裕、榎原健、増田純一、足立遼子、具芳明、早川佳代子、大曲典夫. 医事課ファイルを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討. 第 66 回日本化学療法学会総会（岡山）, (2018.6)
- 28)
- 29) 河邊絢子, 石井沙季, 胡井愛, 後藤良太, 村木優一: 日本における 2006 年から 2015 年までの抗真菌薬の使用量動向調査. 第 28 回日本医療薬学会年会(神戸) ,(2018.11)
- 30) 胡井愛, 石井沙季, 河邊絢子, 後藤良太, 村木優一: 日本における抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の使用動向(2006-2015). 第 28 回日本医療薬学会年会(神戸) ,(2018.11)
- 31) 後藤良太, 石井沙季, 胡井愛, 河邊絢子, 村木優一: 日本における 2006 年から 2015 年までの販売量に基づく抗 MRSA 薬の使用動向. 第 28 回日本医療薬学会年会（神戸）, (2018.11)
- 32) 石井沙季, 胡井愛, 河邊絢子, 後藤良太, 村木優一: 日本における Clostridium difficile 感染症に用いる抗菌薬の使用動向と治療指針の影響: 第 28 回日本医療薬学会年会（神戸）, (2018.11)
- 33) 大嶋 智子, 村木 優一, 三浦誠, 藤友 結実子, 寸劇を用いた AMR 対策をテーマとした市民公開講座の効果, 第 67 回日本化学療法学会総会, 東京都文京区, 2019.05.

- 34) 田中 真幸, 村木 優一, 日馬由貴, 石金 正裕, 大曲 貴夫, 2010年と2016年で感染防止対策加算の取得や認定薬剤師数、介入状況はどのように変化したか?: JACS を用いた比較検討, 第 29 回日本医療薬学会年会, 福岡市, 2019.11.
- 35) 三田 陽介, 村木 優一, 後藤良太, 日馬 由貴, 山崎 大輔, 石金 正裕, 田辺 正樹, 大曲貴夫, NDBを用いた日本における2016年の抗MRSA薬の使用を反映する各指標と分離率及び耐性率の関係, 第 29 回日本医療薬学会年会, 福岡市, 2019.11.
- 36)
- 報告書
- 37) 浅井鉄夫, 勝田賢, 釜菫敏, 黒田誠, 境政人, 四宮博人, 柴山恵吾, 菅井基行, 関谷辰郎, 田中宏明, 田村豊, 藤本修平, 松永展明, 御手洗聡, 村木優一, 矢野小夜子, 渡邊治雄, 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会, 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書 2019, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000571553.pdf> 厚生労働省, 2019.11.27
- 38) 鈴木久美子, 松永展明, 早川佳代子, 森岡慎一郎, 大曲貴夫. 介護老人保健施設における医療関連感染症および抗菌薬使用に関する研究報告書. http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20191125_report.pdf. 2019.11.25.
- 39) 日馬由貴, 田中知佳, 木村有希, 石金正裕, 具芳明, 栗原健, 大曲貴夫. 適切な感染症診療を行うための社会保険診療報酬支払基金による「審査情報提供事例」の利用. 第 92 回日本感染症学会総会・学術講演会, 第 66 回日本化学療法学会学術集会 合同学会. 岡山市(2018.5 月) (ポスター)
- 40) 浅井鉄夫, 遠藤裕子, 釜菫敏, 黒田誠, 境政人, 佐藤真澄, 四宮博人, 柴山恵吾, 田村豊, 早川佳代子, 藤本修平, 松井珠乃, 御手洗聡, 村木優一, 矢野小夜子, 渡邊治雄, 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会, 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書 2017, <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000180888.pdf>, 厚生労働省, 2017.10.18
- 41) 浅井鉄夫, 遠藤裕子, 釜菫敏, 黒田誠, 境政人, 佐藤真澄, 四

- 宮博人, 柴山恵吾, 田中宏明,
田村豊, 早川佳代子, 藤本修平,
松井珠乃, 御手洗聡, 村木優一,
矢野小夜子, 渡邊治雄, 薬剤耐
性ワンヘルス動向調査検討会,
薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動
向調査年次報告書 2018,
[https://www.mhlw.go.jp/conte
nt/10900000/000415561.pdf](https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000415561.pdf),
厚生労働省, 2018.11.29
- 42) Tetsuo Asai, Yuko Endo,
Satoshi Kamayachi, Makoto
Kuroda, Masato Sakai, Masumi
Sato, Hiroto Shinomiya, Keigo
Shibayama, Hiroaki Tanaka,
Yutaka Tamura, Kayoko
Hayakawa, Shuhei Fujimoto,
Tamano Matsui, Satoshi
Mitarai, Yuichi Muraki, Sayoko
Yano, Haruo Watanabe, The
AMR One Health Surveillance
Committee, Executive
Summary of Nippon AMR One
Health Report (NAOR) 2017,
[https://www.mhlw.go.jp/file/0
6-Seisakujouhou-10900000-
Kenkoukyoku/0000184084.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000184084.pdf),
厚生労働省, 2017.10.18
- 構築したシステム
- 1) 感染対策連携共通プラットフ
ォーム (Japan Surveillance for
Infection Prevention and
Healthcare Epidemiology : J-
SIPHE) [.https://j-
siphe.ncgm.go.jp/](https://j-siphe.ncgm.go.jp/) . 2019年1
月
 - 2) 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動
向調査報告書 Web サイト 2017
[https://amr-
onehealth.ncgm.go.jp/](https://amr-onehealth.ncgm.go.jp/) 2018.4.3
 - 3) 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動
向調査報告書 Web サイト 2018
[https://amr-
onehealth.ncgm.go.jp/](https://amr-onehealth.ncgm.go.jp/)
2019.4.18
 - 4) 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルスプ
ラットフォーム [https://amr-
onehealth-
platform.ncgm.go.jp/home](https://amr-onehealth-platform.ncgm.go.jp/home)
2019.10.7
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

II. 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

令和元年度分担研究報告書

医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究

医療関連感染（HAI）サーベイランスに関する研究

研究分担者：

大曲 貴夫（国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター）

研究協力者：

早川佳代子、松永展明、都築慎也、高谷紗帆、田島太一、遠藤美緒、鈴木久美子、森岡慎一郎（国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター）
西浦博（北海道大学大学院医学研究院 社会医学分野 衛生学教室）

研究要旨

目的：

医療関連感染（HAI）の発生動向を実施するためのサーベイランス体制を整え、実態を明らかにする。

方法：

- 1) 【J-SIPHE 構築】 薬剤耐性 (AMR) 対策に関するサーベイランスプラットフォーム (Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE)) を構築するために、世界銀行の「中・高所得国」を対象に HAI サーベイランスの現状や問題点の調査、および Delphi 法を用いたサーベイランス項目を選定した。
- 2) 【介護老人保健施設の実態調査】 介護老人保健施設の医療関連感染症および抗菌薬使用の現状を把握するために、Point Prevalence Survey を行った。
- 3) 【JANIS 感度分析】 JANIS 参加医療機関の増加が薬剤耐性菌割合の変化に及ぼす影響を確認するために、JANIS 検査部門情報を用いて、初期からの継続参加医療機関における Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) および Fluoroquinolone resistance rate of *E. coli* (FQREC) 検出状況の推移を検討した。

4) 【薬剤耐性菌の疾病負荷調査】

日本国内における感染症の罹患率、薬剤耐性菌の検出頻度、およびそれらの微生物によって生じる疾病負荷を推定した。

結果：

1) 【J-SIPHE 構築】138 国を対象に HAI サーベイランスの内容を調査し、対象国の約 30% に全国的な HAI サーベイランスシステムがあることを示した。また、Delphi 法にて J-SIPHE の調査項目を選定し、2019 年 1 月より J-SIPHE の運用を開始した。

2) 【介護老人保健施設の実態調査】126 施設が参加、入所者の 1.7% に抗菌薬が使用され、疾病内訳は尿路感染症、肺炎が多く、使用抗菌薬は、キノロン系、第 3 世代セファロスポリンが多くを占めていたことを明らかにした。

3) 【JANIS 感度分析】MRSA の検出割合および絶対数は経時的に減少、FQREC は経時的に増加した。パネルデータ解析にて、2014 年からの参加施設増加は、耐性率トレンドに有意な影響を及ぼしていない事を示した。

4) 【薬剤耐性菌の疾病負荷調査】

2011 年から 2017 年までの MRSA およびフルオロキノロン耐性大腸菌 (FQREC) の菌血症による死亡数を推定した。MRSA の死亡数は減少傾向で、2017 年には 4224 名、FQREC の死亡数は増加傾向で、2017 年には 3915 名であることを示した。

結語：

系統的に日本の現状に見合った、医療機関での AMR 対策に活用できる項目を明らかにし、J-SIPHE の運用を開始した。高齢者施設の医療関連感染症および抗菌薬使用の調査を行い、現状確認し、抗菌薬適正使用の土台を構築した。JANIS 公開情報は、経時的な施設増加に影響がない事を示し、AMR の推移を継続的に追う事が可能となった。薬剤耐性菌の疾病負荷の骨子となる死亡数を推定した。今後より包括的な疾病負荷の指標である DALYs や QALYs を算出するために、更なる基礎情報を取得する必要がある。

A. 研究目的

医療関連感染（HAI）の発生動向を実施するためのサーベイランス体制を整え、実態を明らかにする。

1) 【J-SIPHE 構築】

薬剤耐性（AMR）対策を推進するために、医療機関における現状の把握・課題の抽出・計画の立案に役立てることの可能なサーベイランスシステムの整備は必須である。院内における AMR 対策につながるプロセス（感染症診療および感染対策、抗菌薬使用の体制、抗菌薬使用状況の把握やアウトカム（医療関連感染発生状況、薬剤耐性菌検出状況および薬剤耐性菌における血流感染発生状況）に関する各指標は、これまで主に個別に評価されており、各医療機関での AMR 対策の総合的な評価を可能にする取り組みは今まで行われてこなかった。さらに、医療現場での利便性を考慮すると、既存のサーベイランスシステムとの有機的な連携を行え、地域の AMR 対策のための意思決定ツールとして活用できるサーベイランスシステムの構築が必要であった。

本研究では諸外国における現行の HAI サーベイランスシステムの調査を施行し、世界における AMR サーベイランスの現状や問題点を把握するとともに、上述のような背景に見合った日本のサーベイランスシステムの構築のための検討を行った。

2) 【介護老人保健施設の実態調査】

超高齢社会を迎えた本邦では、自宅のみでなく、高齢者施設に長期滞在する高齢者

の数も増加しつつある。薬剤耐性菌（AMR）対策として、高齢者施設での医療関連感染症（HAI）および抗菌薬処方の実態を把握することは、問題点の抽出や改善のための立案に必須である。一方で、国内の過去の高齢者施設の医療関連感染症および抗菌薬使用量に関する調査報告は限られており、実態が不明である。

2016 年に厚生労働省が公表した「AMR 対策アクションプラン」の中で、“高齢者施設入所者における薬剤耐性の動向の把握“および”高齢者施設で処方される抗微生物薬の処方実態の把握”が戦略の一部として掲げられている。

そこで、高齢者施設において HAI および抗微生物薬の実態を把握し、感染対策対応および抗菌薬適正使用への改善施策へ反映させることを目的とし、Point Prevalence Survey (PPS) による調査を行うこととした。

3) 【JANIS 感度分析】

JANIS は日本を代表するサーベイランスとして運営されているが、課題として参加医療機関の規模や特徴がさまざまであることから、参加医療機関数を増やすと同時に、各施設の特性について、きめ細かく分類することが必要となる。

任意参加 468 施設で開始され、参加施設は経時的に緩やかに増加し、2013 年には 808 施設が参加している。2014 年に診療報酬改定があり、「感染防止対策加算 1」の施設基準が『院内感染対策サーベイランス（JANIS）等、地域や全国のサーベイランスに参加していること』と変更された。つま

り、2015年以降感染防止対策加算1算定施設への院内感染対策サーベイランスの義務化が開始されたといえる。それに伴い、2015年は1482施設、2016年は1696施設と急激に増加している。また、2014年からは200床未満の医療機関の参加も推奨し、中小規模のケアミックス病院など既存参加施設とは特性の異なる施設が増加傾向となった。

2016年にAMR対策アクションプランが策定され、その施策評価のためにより正確な薬剤耐性率の把握が求められることから、JANIS検査部門の耐性率の経時的な結果に、特性の異なる施設数増加が影響している可能性が高いと考えられる。

そこで、医療機関の参加時期や病床数で調整し、初期段階から参加している一定以上の規模の参加施設からのデータの経時的変化を分析した。

4) 【薬剤耐性菌の疾病負荷調査】

疾病負荷を推定する事により、リスク要因や他の疾病負荷との比較が容易となり、政策立案の補助となる。日本国内における感染症の罹患率、薬剤耐性菌の検出頻度、およびそれらの微生物によって生じる疾病負荷を推定することを目的とした。

B. 研究方法

1) 【J-SIPHE構築】

本邦のサーベイランスプラットフォームに導入する項目を抽出するために、諸外国のHAIサーベイランスシステムの現状を把握することを目的として、World Bankにより定義されたhigh income countriesおよ

びupper-middle income countriesを対象に、MEDLINEを使ったScoping/structured reviewおよびGoogleを使用し各国サーベイ機関報告確認および上位検索割合を調査した。

また、サーベイランス対象とする

の項目を選定するために、系統的な意見の集約が可能な、専門家13名（感染症専門医、病院疫学者、感染予防担当者、薬剤疫学専門家、微生物学者など）によるDelphi法（RAND-Modified Delphi Method）を施行した。具体的には2回の専門家ミーティング（2017年6月、2018年9月）および2回の電子投票を用い、新サーベイランスシステム導入項目に関する意見を集約した。さらに70施設による試行を行い、利用者の意見も含めて最終的に運用に至った。

2) 【介護老人保健施設の実態調査】

全国老人保健施設協会加盟施設から無作為に抽出された1,500施設を対象に、医療関連感染症罹患状況および抗菌薬使用状況に関するPPS調査を行った。

2019年2月1日から3月31日までのうち、任意の平日(1日)における、施設基本情報、感染管理体制および感染症診療ポリシー、調査日時点の施設状況、調査日時点の抗菌薬使用者に関する情報を確認した。

HAI罹患率および抗菌薬使用率を記述統計的解析にて算出した。

3) 【JANIS感度分析】

2007年から2016年まで、JANISデータを用い、診療報酬による動機付けの介入前(2007-2011)と介入後(2012-2016)の2年

間以上参加している 391 の医療施設を対象とし、MRSA 検出状況について施設ごとにデータを分析した。

Logistic linear model で MRSA 検出率を、Poisson linear model で MRSA 検出数を、それぞれ介入の効果を「あり」、「なし」としたモデルで適合度を AIC を指標に検証した。

また、MRSA およびフルオロキノロン耐性大腸菌 (FQREC) の状況を、パネルデータ解析にて検討した。

4) 【薬剤耐性菌の疾病負荷調査】

2010 年 1 月から 2016 年 12 月まで、JMDC Claims Database を用いて、日本全国に分布した健康保険組合保険加入者を対象とし (65 歳未満のデータ)、急性腎盂腎炎の罹患率を算出した。

また、2011 年から 2017 年まで、JANIS データを用い、全国の菌血症症例数を算出し、過去の研究に基づいた死亡率と合わせて、MRSA および FQREC 菌血症による死亡数を推定した。

C. 研究結果

1) 【J-SIPHE 構築】

2017 年 World Bank により定義された 56 high income countries と 79 upper-middle income countries を対象とした。2751 文献より題名およびアブストラクトから 112 文献を選定し、review を行った。42 の国・地域に HAI サーベイランスは存在した。サーベイランス項目は多様であったが、中でも SSI サーベイランス (26) や MRSA サーベイランス (29) は多

くの国で実施されていた。(図表 1)

Google にてサーベイランスシステムの上位検索割合を確認したが、Top30 で関連する情報が検索されたのは、139 か国中 39 か国 (28.3%) であった。(表 1)

また、文献検索および専門家の意見を元に、34 項目を抽出提案した。専門家ミーティングおよび電子投票にて最終的に 23 項目を決定した。既存のサーベイランス項目および試行でのフィードバック検討を含めて最終決定された項目を、5 分野 (感染症診療・ASP 情報、AMU 情報、ICT 関連情報、医療関連感染情報、微生物・耐性菌関連情報) に分けて J-SIPHE へ実装した。(表 2)

2018 年 4 月より試行運用を開始し、試行期間中の情報 (血液培養体制や血流感染発生率、抗菌薬使用状況) を用い、公開後の報告書の構成を検討し報告した。(図 1, 2)

2) 【介護老人保健施設の実態調査】

全国老人保健施設協会加盟施設から無作為に 1,500 施設を抽出し、126 施設 (有効回収率 : 8.4%) から回答を得た。在宅強化型 (32.5%)、基本型 (60.3%) が多くを占めていた。

施設に配置してある内服用抗菌薬の中央値は 4、注射用抗菌薬の中央値は 2 であった。内服用抗菌薬は、フルオロキノロン系および第 3 世代セファロスポリン、注射用抗菌薬は、第 3 世代セファロスポリンおよびペニシリン系が主であった。

調査日の施設における入所者総数は 10,148 人だった。うち、172 人 (1.7%) が抗菌薬を使用していた。年齢中央値は 86.0

歳 (IQR : 81-91)、男性中央値は 84.0 歳 (IQR : 75-89)、女性中央値は 87.0 歳 (IQR : 83-92) であった。使用している医療デバイスの上位 3 つは「末梢点滴ルート」・「自己導尿あるいは膀胱留置カテーテル」が各 33 人 (19.4%)、「胃ろう造設」が 23 人 (13.5%) であった。「医療デバイスを使用していない」は 86 人 (50.6%) であった。

感染巣の上位は、「尿路感染症」73 人 (47.7%)、「肺炎」31 人 (20.3%)、「上気道炎」15 人 (9.8%) であった。(表 3) 尿路感染症 および肺炎で主に使用される抗菌薬は、フルオロキノロン系および第 3 世代セファロスポリンであった。(図 3, 4)

3) 【JANIS 感度分析】

MRSA の割合は、2007 年 (中央値 0.62、IQR 0.52~0.72) から 2016 年 (中央値 0.42、IQR 0.34~0.53) へと減少していた。(図 5) 年間の増減傾向を表す係数パラメータ値は負であった。MRSA が検出割合および絶対数にて、継時的に減少していることを確認した。Logistic linear model, Poisson linear model どちらも、介入の効果ありと仮定したモデルの方が AIC 値を基準として良好な適合を示した。

さらに、全参加医療機関の MRSA およびフルオロキノロン耐性大腸菌 (FQREC) の検出状況をパネルデータ解析し、2014 年からの参加施設増加は、耐性率トレンドに有意な影響を及ぼしていない事を示した。

(図 6, 7)

4) 【薬剤耐性菌の疾病負荷調査】

65 歳未満の急性腎盂腎炎の罹患率が 1000 保険者当たり 1.69、抗菌薬は第 3 世代セファロスポリンおよびフルオロキノロン系が主に使用されていることを示した。

(図 8)

2011 年から 2017 年までの MRSA および FQREC の菌血症による死亡数を推定した。

(図 9)

MRSA 菌血症による死亡数は 2017 年には 4,224 名 (95%信頼区間 2,769-5,994) と推定された。2011 年は 5,924 名 (95%信頼区間 3,837-8,513) であり、次第に減少していた。黄色ブドウ球菌菌血症全体の死亡数は横ばいであり、黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合が、次第に低下しているためと考えられた。一方、FQREC 菌血症による年間死亡数は 2017 年には 3,915 名 (95%信頼区間 3,629-4,189) と推定された。2011 年は 2,045 名 (95%信頼区間 1,869-2,220) であり、次第に増加している。大腸菌菌血症全体の増加に加え、大腸菌のフルオロキノロン耐性が増加しているためと考えられた。

D. 考察

1) 【J-SIPHE 構築】

HAI 項目は多様で、各国の経済・医療環境の現状に合わせて選定されていると考えられる。サーベイランスにおける定義は、米国 CDC に準拠している国・地域が多数であった。

Google の上位検索割合は低く、母国語のサーベイランスシステムが存在しても、英語

のウェブサイトがなければ検索上位には入らなかった。英語圏以外の母国語での報告は、世界的に周知されにくいと考え、本邦のサーベイランスが確立した後に、英語での説明サイトを考慮する余地がある。

また、Delphi 法を用いることで多分野にわたる項目を、各専門家の意見を十分に抽出した後、公正な過程を経て決定することができた。今後も同方法を用いたサーベイランス項目の見直しを行うことで、医療現場の実情に合ったサーベイランスの構築に生かせるものと考えられる。

2) 【介護老人保健施設の実態調査】

超高齢社会を迎えた本邦では、高齢者施設における感染対策対応および抗菌薬適正使用への改善施策は最重要課題である。感染症診療において、細菌培養検査の提出が少なく、広域抗菌薬の使用が多かった。培養検査を考慮した抗菌薬適正使用支援を行うために、管理医師を中心とした医療従事者への啓発支援（ガイドライン作成、研修開催など）および施設体制への支援（検査ガイドライン作成、所定疾患施設療養費における対象疾患の適用拡大など）が重要と考えられた。

3) 【JANIS 感度分析】

10年間の MRSA サーベイランスは、日本における MRSA の割合と絶対数の両方で、全体的に減少傾向を示した。さらに、2012年以降の介入が、MRSA の傾向を変化させるのに影響を与えた可能性示唆された。現在の JANIS 公開情報は、初期から継続参加している施設と MRSA 検出割合は共に減少傾向で

あった。施設数の急激な増加に対しての影響は有意ではなく、評価指標として有用であることが確認された。今後、J-SIPHE の稼働により中小病院がより積極的に JANIS に参加すると予想される。その際には、再度同様の検討が必要になると考えられる。

4) 【薬剤耐性菌の疾病負荷調査】

AMR は多くの死亡に関連しているものの、日本における死亡数はこれまで明らかになっていなかった。今回対象の薬剤耐性菌 2 種の菌血症に限っても、合わせて約 8,000 名が死亡しており、日本でも AMR が大きな被害を及ぼしていることが明らかとなった。薬剤耐性菌の種類によって傾向が異なることから、その原因を検討するとともにそれぞれの特徴に合わせた対策を行う必要性が示唆された。

E. 結論

1) 【J-SIPHE 構築】

J-SIPHE に導入する項目を、多角的な視野から検討を重ね決定した。2019年1月より運用を開始し、2020年3月現在で500を超える施設が本システムを利用している。

J-SIPHE に蓄積されたデータを解析して国や地域のベンチマークデータを提示すると共に、今後院内感染対策および抗菌薬適正使用支援の状況を評価し、AMR 対策および地域連携に有益な新たな指標を探索する必要がある。

2) 【介護老人保健施設の実態調査】

介護老人保健施設の感染防止対策および

抗菌薬適正使用を推進するために、抗菌薬使用および感染症診療情報を継続的に収集し、薬剤耐性菌発生の要因を分析する必要がある。

また、Web サイトなどを用い、施設への抗菌薬適正使用支援の啓発およびツールなどを作成する必要がある。

3) 【JANIS 感度分析】

MRSA の検出数・率は減少、FQREC の検出数・率は上昇傾向にあると考えられた。より堅牢な結果を得るために AMR 対策に対する効果などの評価は、JANIS を利用し、継続的に推移を追う事が必要である。

4) 【薬剤耐性菌の疾病負荷調査】

薬剤耐性の社会に及ぼす影響を評価しその推移を追うために、感染性疾患における疾患負荷・罹患率の研究を継続する必要がある。特に国際的な疾病負荷評価指標 DALYs を算出するために、感染性疾患における罹患率、死亡数、入院期間、および後遺症発生率について、その対象を広げて研究を行う必要がある。

<今後の展望>

・AMR 対策（感染症対策、抗菌薬適正使用など）の取り組みにおいて、医療者の認識の限界に起因する察知の遅れや不適切な行動を改善する方法の一つとして、予測モデルを構築する必要がある。

・AMR 対策に必要な情報において保険請求情報で収集可能な項目と不可能な項目を明らかにし、データの収集体制の改善について提言をまとめる必要がある。具体的には

非 DPC 医療機関からの抗菌薬使用データ、薬剤感受性データを収集するための同一のフォーマットの創出の提案などがある。

・ワンヘルスの観点からの課題の評価に有益な情報を更に探索し、薬剤耐性（AMR）ワンヘルスプラットフォームへ組み込み、統合的なプラットフォームを作成する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

英語論文発表

1. Matsunaga N, Hayakawa K. Estimating the impact of antimicrobial resistance. *Lancet Global Health* 2018;6(9): e934-e935.
2. Tsuzuki S. Macrolide resistance in *Streptococcus* spp. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):243-244.
3. Takaya S, Hayakawa K, Matsunaga N, Moriyama Y, Katanami Y, Tajima T, Tanaka C, Kimura Y, Saito S, Kusama Y, Morioka S, Fujitomo Y, Ohmagari N. Surveillance systems for healthcare-associated infection in high and upper-middle income countries: A scoping review. *J Infect Chemother.* 2020 in press.
4. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y,

Hayakawa K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N. National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by Staphylococcus aureus and Escherichia coli in Japan. J Infect Chemother. 2020;26(4):367-71.

日本語論文

1. 早川 佳代子, 田島 太一, 日馬 由貴, 松永 展明, 高谷 紗帆, 大曲 貴夫. 本邦における Antimicrobial Resistance(薬剤耐性)対策サーベイランスの今後(総説). 日本環境感染学会誌.2019; 34:215-221.

国際学会発表

1. Matsunaga N, Hayakawa K, Sakamoto F, Misawa S, Muraki Y, Fujimoto S, Mikamo H, Murakami N, Shibayama K, Yagi T, Yanagihara K, Tajima T, Gu Y, Ohmagari N. The usefulness of RAND-modified Delphi method to determine the components for the national surveillance system to implement antimicrobial resistance action plan in Japan. SHEA 2018, Oregon (2018.4) (Poster)
2. Takaya S, Matsunaga N, Hayakawa K, Moriyama K, Katanami Y, Tajima T, Tanaka T, Kimura Y, Saito S, Kusama Y,

Morioka S, Fujitomo Y, Ohmagari N. Surveillance system of healthcare-associated infection in high and upper-middle income countries: A Scoping Review. ID Week 2018, San Francisco (2018. 10) (Poster)

3. Tsuzuki S, Matsunaga N, Hayakawa K, Suzuki Y, Ikeda A, Yamagishi K, Yahara K, Tsutsui A, Shibayama K, Noda H, Ohmagari N, Nishiura H. The Recent Trend of MRSA Surveillance in Japanese Health Care Facilities. IMED 2018, Vienna (2018.11)(Poster)
4. Matsunaga N, Hayakawa K, Kumamaru H, Kimura Y, Miyata H, Ohmagari N. The incidence and antimicrobial prescription patterns of upper urinary tract infection in Japan. ECCMID2019, Amsterdam (2019.4) (Poster)
5. Endo M, Hayakawa K, Tajima T, Suzuki K, Suzuki T, Tsuzuki S, Matsunaga N, Ohmagari N. Surveillance of antimicrobial stewardship program and antimicrobial consumption: Pilot surveillance of Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE). ICPIC2019, Geneva (2019.11) (Poster)
6. Tajima T, Hayakawa K, Matsunaga N, Endo M, Suzuki K, Suzuki T, Tsuzuki S, Ohmagari N. Epidemiology of antibiotic-resistant bacteria and bloodstream infections in Japan: a multicenter pilot surveillance study.

- ICPIC2019, Geneva (2019.11) (Poster)
7. Suzuki T, Hayakawa K, Tajima T, Endo M, Suzuki K, Tsuzuki S, Matsunaga N, Ohmagari N. Evaluating the status of infectious disease (ID) practice by Japan surveillance for infection prevention and healthcare epidemiology (J-SIPHE). ICPIC2019, Geneva (2019.11) (Poster)
 8. Horikoshi M, Suzuki Y, Ikeda A, Matsuura H, Noda H, Ikeda S, Tsuzuki S, Nishiura H, Yamagishi K, Yahara K, Shibayama K, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari N. Trends in fluoroquinolone resistance rate of Escherichia coli in Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS). ICPIC2019, Geneva (2019.11) (Poster)
 9. Tsuzuki S, Kimura Y, Ishikane M, Kusama Y, Ohmagari N. Cost of Antimicrobial Use against Upper Respiratory Infection in Japan. IDWeek2019, Washington DC (2019.10) (Poster)
 10. Suzuki Y, Horikoshi M, Ikeda A, Matsuura H, Noda H, Ikeda S, Tsuzuki S, Nishiura H, Yamagishi K, Yahara K, Shibayama K, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari K. Trends in Methicillin Resistance Rate of Staphylococcus aureus among Medical Facilities Participating in Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS). IDWeek2019, Washington DC (2019.10) (Poster)
- 国内学会発表**
1. 早川佳代子：AMR 対策アクションプラン時代の感染症診療・対策 多剤耐性菌の海外からの持ち込み 臨床現場における経験と対策、第 92 回日本感染症学会学術集会、第 66 回日本化学療法学会学術集会、東京、2018 年 4 月
 2. 松永展明, 早川佳代子, 湯村依奈, 小南亮太, 田島太一, 鈴木久美子, 具芳明, 大曲貴夫：当センターにおける AMR 対策の取り組みについて第 161 回日本獣医学会学術集会、2018 年 9 月
 3. 田島太一：Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE) の今後の展開、2018 年 JANIS 説明会、東京、2018 年 9 月
 4. 早川佳代子, 目崎和久, 山元佳, 忽那賢志, 赤沢翼, 日馬由貴, 田島太一, 松永展明, 大曲貴夫：抗菌薬適正使用を支援できる微生物検査 AMR 対策のための抗菌薬適正使用における検査室の役割、第 65 回日本臨床検査医学会学術集会、東京、2018 年 11 月
 5. 早川佳代子, 田島太一, 湯村依奈, 鈴木久美子, 松永展明, 大曲貴夫：本邦の医療関連感染サーベイランスについて知ろう J-SIPHE プラットフォームの概要、第 31 回日本外科 感染症学会学術集会、大阪、2018 年 11 月
 6. 松永展明, 具芳明：AMR 対策に対して薬学に何を求めるか、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、2018 年 11 月

7. 田島太一、早川佳代子、松永展明、湯村依奈、具芳明、大曲貴夫：DPC 算定医療機関におけるカルバペネム系抗菌薬使用状況調査、第 88 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、鹿児島、2018 年 11 月
8. 早川佳代子、田島太一、遠藤美緒、松永展明：AMR 対策のためのサーベイランス、第 34 回日本環境感染学会総会・学術集会、神戸、2019 年 2 月
9. 松永展明：わが国における AMR 対策の現状と期待される地域連携、第 34 回日本環境感染学会総会・学術集会、神戸、2019 年 2 月
10. 鈴木久美子、松永展明、早川佳代子、大曲貴夫：介護老人保健施設における感染管理体制および薬剤耐性菌の保菌状況—Point Prevalence Survey 予備調査、第 34 回日本環境感染学会総会・学術集会、神戸、2019 年 2 月
11. 田島太一、早川佳代子、松永展明、鈴木久美子、大曲貴夫：感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) の試行状況について、第 34 回日本環境感染学会総会・学術集会、神戸、2019 年 2 月
12. 松永展明：薬剤耐性菌感染症に関する translational research (シンポジウム)、第 92 回日本細菌学会総会、北海道札幌市、2019 年 4 月
13. 松永展明：薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン：これまでとこれから (シンポジウム)、第 67 回日本化学療法学会総会、東京都、2019 年 5 月
14. 鈴木久美子：高齢者介護施設における AMR 対策の現状 (シンポジウム)、第 68 回感染症学会・第 66 回化学療法学会東日本地方会、宮城県仙台市、2019 年 10 月
15. 松永展明：日本の薬剤耐性に関するナショナルサーベイランス (シンポジウム)、第 31 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、石川県金沢市、2020 年 2 月
16. 田島太一、早川佳代子、遠藤美緒、鈴木久美子、松永展明、大曲貴夫：感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) 施行施設における手指消毒剤使用量および手指衛生遵守率の報告 (ポスター)、第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜市、2020 年 2 月
17. 松永展明、早川佳代子、田島太一、遠藤美緒、坂口みきよ、藤井直樹、大曲貴夫：AMR 対策プラットフォーム (J-SIPHE) の現在と未来 (シンポジウム)、第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜市、2020 年 2 月
18. 松永展明：サーベイランスの進捗と今後 (シンポジウム)、第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜市、2020 年 2 月

報告書

1. 浅井鉄夫、勝田賢、釜菟敏、黒田誠、境政人、四宮博人、柴山恵吾、菅井基行、関谷辰郎、田中宏明、田村豊、藤本修平、松永展明、御手洗聡、村木優一、矢

- 野小夜子, 渡邊治雄, 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会, 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査年次報告書 2019, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000571553.pdf> 厚生労働省, 2019.11.27
2. 鈴木久美子, 松永展明, 早川佳代子, 森岡慎一郎, 大曲貴夫. 介護老人保健施設における医療関連感染症および抗菌薬使用に関する研究報告書. http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20191125_report.pdf.2019.11.25.
- 構築したシステム
1. 感染対策連携共通プラットフォーム (Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology : J-SIPHE) .<https://j-siphe.ncgm.go.jp/>. 2019年1月
 2. 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査報告書 Web サイト 2017 <https://amr-onehealth.ncgm.go.jp/> 2018.4.3
 3. 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルス動向調査報告書 Web サイト 2018 <https://amr-onehealth.ncgm.go.jp/> 2019.4.18
 4. 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルスプラットフォーム <https://amr-onehealth-platform.ncgm.go.jp/home> 2019.10.7

表 1 . National surveillance systems for healthcare-associated infections (HAIs) in high and upper-middle income countries.

Region	Country	Surveillance System Name	Target HAI				Target pathogen					
			CLABSI	CAUTI	VAP	SSI	CDI	MRSA	MDRP	MDRA	CRE	VRE
Americas (6)	Argentina	National Program for the Surveillance of Hospital Infections in Argentina (VIHDA)										
	Brazil	Brazilian Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance (Br SCOPE)	u	u	u	u		u	u	u	u	u
	Canada	Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP)	v			m	v	v				v
	Colombia	National Network for the Prevention, Surveillance, and Control of Healthcare-Associated Infections (PREVINS)										
	Mexico	The Committee for the Control and Detection of HAI (CODECIN)/ Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE)	v	v	u	v	v	u	u	u	u	u
	United States	National Healthcare Safety Network (NHSN)	v	v	v	v	v	v		v	v	v
Asia (10)	China	no name	v	v	v	v		u	u	u		u
	Israel	no name										u
	Japan	Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS)	v	v	v	v		v	v	v	v	v
		Japanese Healthcare Associated Infections Surveillance (JHAIS)	v	v	v	v						
	Korea, Rep	Korean Nosocomial Infections Surveillance System (KONIS)	v	v	v			v	v	v		v
	Malaysia	no name						u				
	Oman	no name										
	Saudi Arabia	no name	u	u	u			u	u	u		
	Singapore	no name	u	u	u	u	u	u			u	u
	Taiwan	Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System (TNIS)	v	v	v	v		v				v
	United Arab Emirates	no name	u	u		u	u	u	u	u	u	u
Oceania (2)	Australia	Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR)						v	v	v	v	v
	New Zealand	National Surveillance Initiative	m/v			m/v	v					
Europe (23)	Austria	Austrian Nosocomial Infections Surveillance System (ANISS)				u						
	Belgium	National Surveillance of Infections in Hospitals (NSIH)	m	v	v	u	m	m				u
	Croatia	Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance (ISKRA)						v	v	v	v	v
	Denmark	Danish Hospital-Acquired Infections Database (HAIBA)		u		m	u					
		Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP)						m			m	m
	Finland	National Infectious Diseases Register (NIDR)										
		Finnish Hospital Infection Programme (SIRO)	v				v					
	France	Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN)	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
	Germany	Krankenhaus Infektions Surveillance System (KISS)	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
	Hungary	Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer (NNSR)	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
	Ireland	Health Protection Surveillance Center (HPSC) Surveillance				m	u	v			v	
	Italy	Sorveglianza Attiva Prospettica delle Infezioni Nosocomiali nelle Unità di Terapia Intensiva (SPIN-UTI)	u	u	u	v		v		v	v	
		Surveillance of antibiotic resistance—National Institute of Health (AR-ISS)						u		u	u	u
	Lithuania	no name				u						
	Luxembourg	Luxembourg Nosocomial Infection Surveillance System (NOSIX)										
	Netherlands	Dutch National Nosocomial Surveillance Network (PREZIES)				v						
		National sentinel surveillance of C. difficile						u				
		Surveillance of antibiotic resistance in the Netherlands (SARIN)						u				
	Norway	Norwegian Surveillance for Antibiotic Consumption and Healthcare-Associated Infections (NOIS)				m						
		Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases (MSIS)						u			u	
		Norwegian Surveillance System for Antimicrobial Drug Resistance (NORM)										
		no name		u	u							
	Poland	no name	u		u							
	Russian Federation	no name				u						
	Spain	Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva- Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (ENVIN-HELICS)	v	v	v		v					
		Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE)	v	v	v	v	v					
		Indicadores Clínicos de Mejora Continua de la Calidad (INCLIMECC)	v	v	v	v						
	Sweden	no name	m	m	m	m	m				m	m
		ResNet						v	v		v	v
		SmiNet						m			m	m
		Svebar									v	v
	Switzerland	Swissnoso	u	u	u	v	v	u	u	u	u	u
		Swiss antibiotic resistance surveillance system (ANRESIS)										
	UK, England	no name				v	m	m			m	
	UK, Northern Ireland	no name				v	v	v				
	UK, Scotland	Scottish Surveillance of Healthcare Associated Infection Programme (SSHAIIP)	v	v	v	m	m	m				
	UK, Wales	Welsh Healthcare Associated Infection Programme (WHAIP)	m		m	m	m	m				

“No name” means that a specific name for a surveillance system was not identified in the review.

Mode of participation to surveillance system: m: mandatory, v: voluntary, u: unknown.

CAUTI: catheter-associated urinary tract infection, CDI: *Clostridium difficile* infection, CLABSI: central line-associated blood stream infection, CRE: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MDRA: multidrug-resistant *Acinetobacter*, MDRP: multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, SSI: surgical site infection, VAP: ventilator-associated pneumonia, VRE: vancomycin-resistant *Enterococci*.

表 2. Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE) 稼働時項目一覧

1.感染症診療・ASP 情報

感染症コンサルテーション医師数・件数

血液培養評価体制(培養開始・グラム染色)

血流感染症診療体制(監視の有無)

抗菌薬適正使用の取組み

TDM 実施状況

AST 体制

2.AMU 情報

抗菌薬使用量・抗菌薬使用日数 (AUD、DOT、AUD/DOT、%AUD)

3.ICT 関連情報

ICT 体制

院内発症感染症評価(インフルエンザ様症状・胃腸炎様症状)

手指消毒使用量(病棟別)

手指衛生遵守率評価(病棟別)

WHO 手指衛生自己評価フレームワーク

4.医療関連感染情報

中心ラインカテーテル関連血流感染

カテーテル関連尿路感染症

手術部位関連感染

5. 微生物・耐性菌関連情報

主要菌・耐性菌検出状況 (血流感染症発生率、

耐性菌検出率、血液培養複数セット率や汚染率、MRSA/S.aureus 比、アンチバイオグラム情報など)

CD トキシン陽性症例数

表 3. 老人介護保険施設における治療中の感染症（疑いを含む） [重複回答] n=152 ※欠損値

	全体 n=152	男性 n=56 ※欠損値1	女性 n=96
尿路感染症	78 (51.3%)	29 (51.8%)	49 (51.0%)
肺炎	37 (24.3%)	15 (26.8%)	22 (22.9%)
上気道炎	15 (9.9%)	5 (8.9%)	10 (10.4%)
気管支炎	9 (5.9%)	2 (3.6%)	7 (7.3%)
蜂窩織炎	7 (4.6%)	2 (3.6%)	5 (5.2%)
胃腸炎	2 (1.3%)	1 (1.8%)	1 (1.0%)
不明	7 (4.6%)	3 (5.4%)	4 (4.2%)
その他	11 (7.2%)	5 (8.9%) ※1	6 (6.3%) ※2

備考) 感染症（疑いを含む）の無回答1人を除く

再掲※1) 男性「その他」5人；咽頭炎1, 右第2・3趾関節部の褥瘡1, 残歯根の腫脹1, 胆管結石疑い1, 掌蹠膿疱疑い1

再掲※2) 女性「その他」6人；紛瘤2, 足趾炎症2, 膻炎1, 不明（無回答）1

図1. 試行期間参加施設の血流感染症発生率

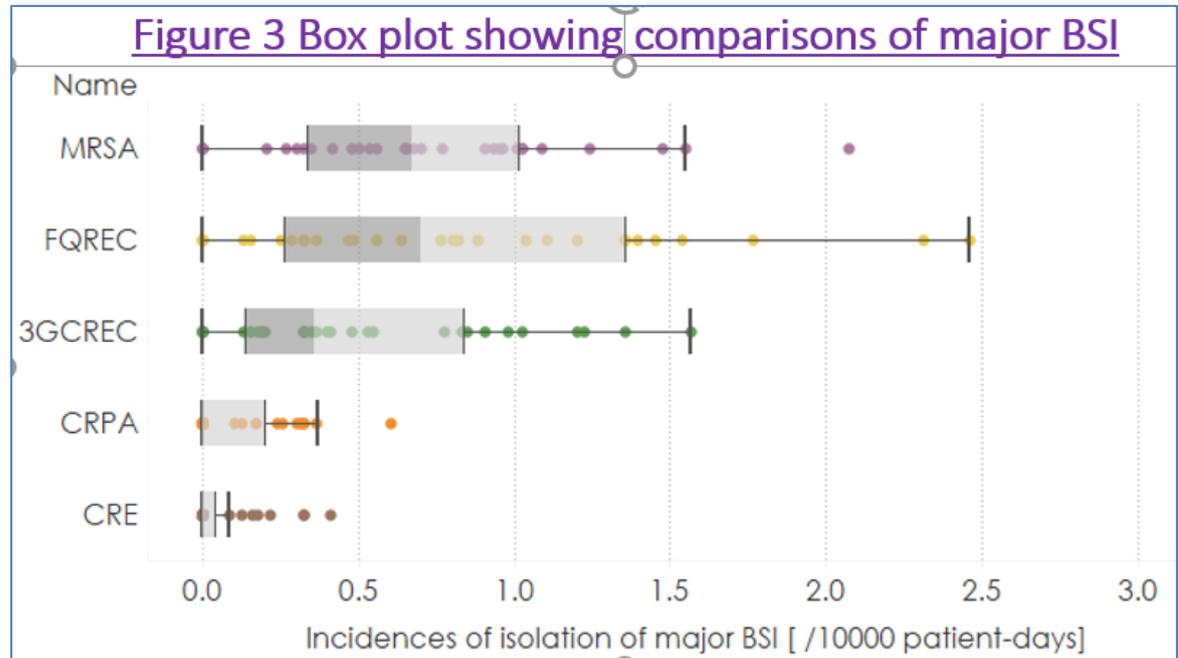


図2. 試行期間参加施設の特定抗菌薬の介入状況

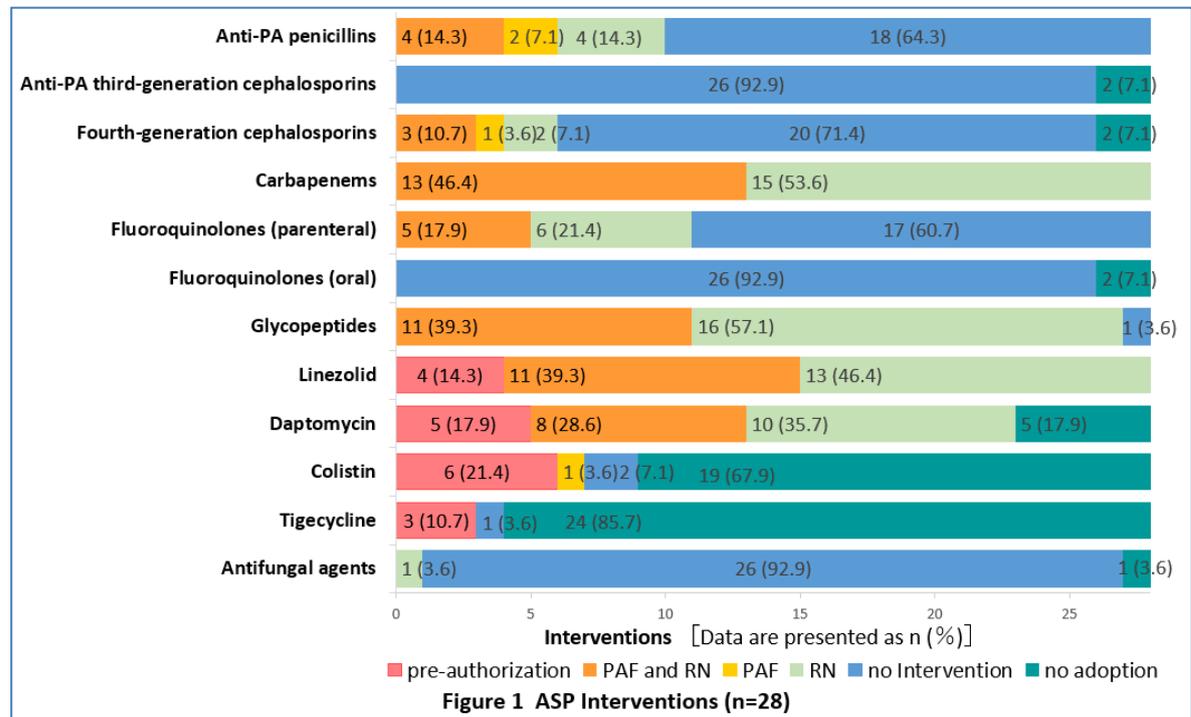


図3. 全老健施設において尿路感染症のみの治療に使用されている抗菌薬 n=69 ※欠損値 1

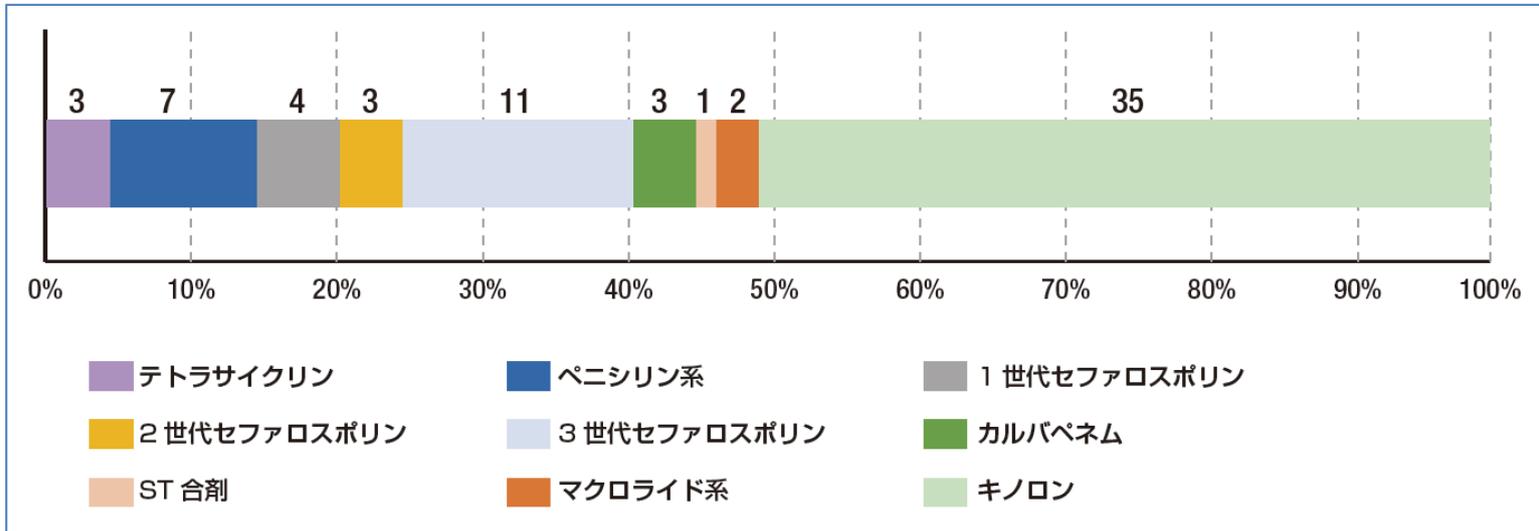


図4. 全老健施設において肺炎のみの治療に使用されている抗菌薬 n=29

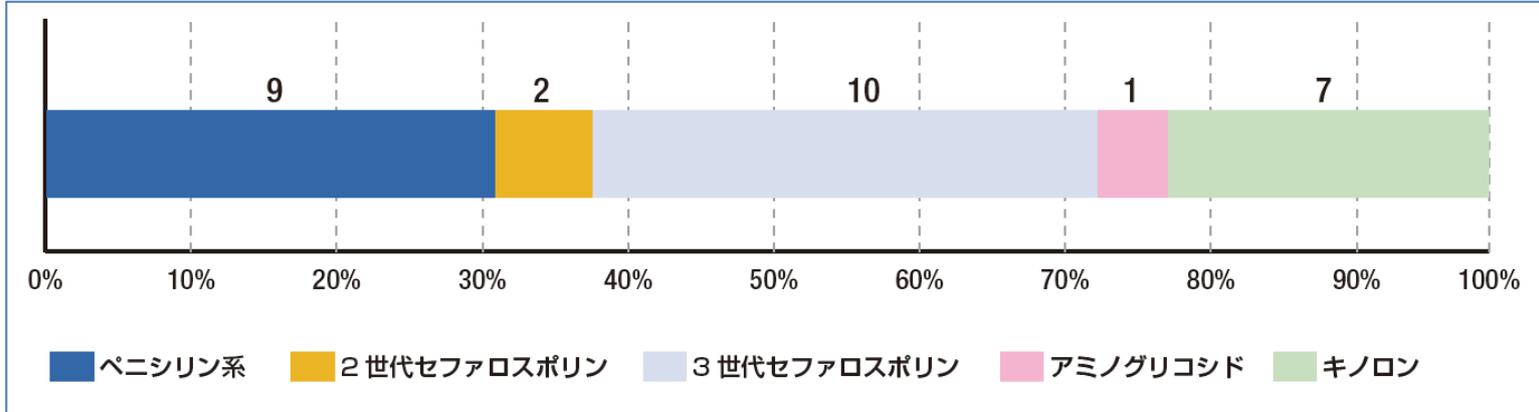


図 5 : MRSA 検出状況トレンド

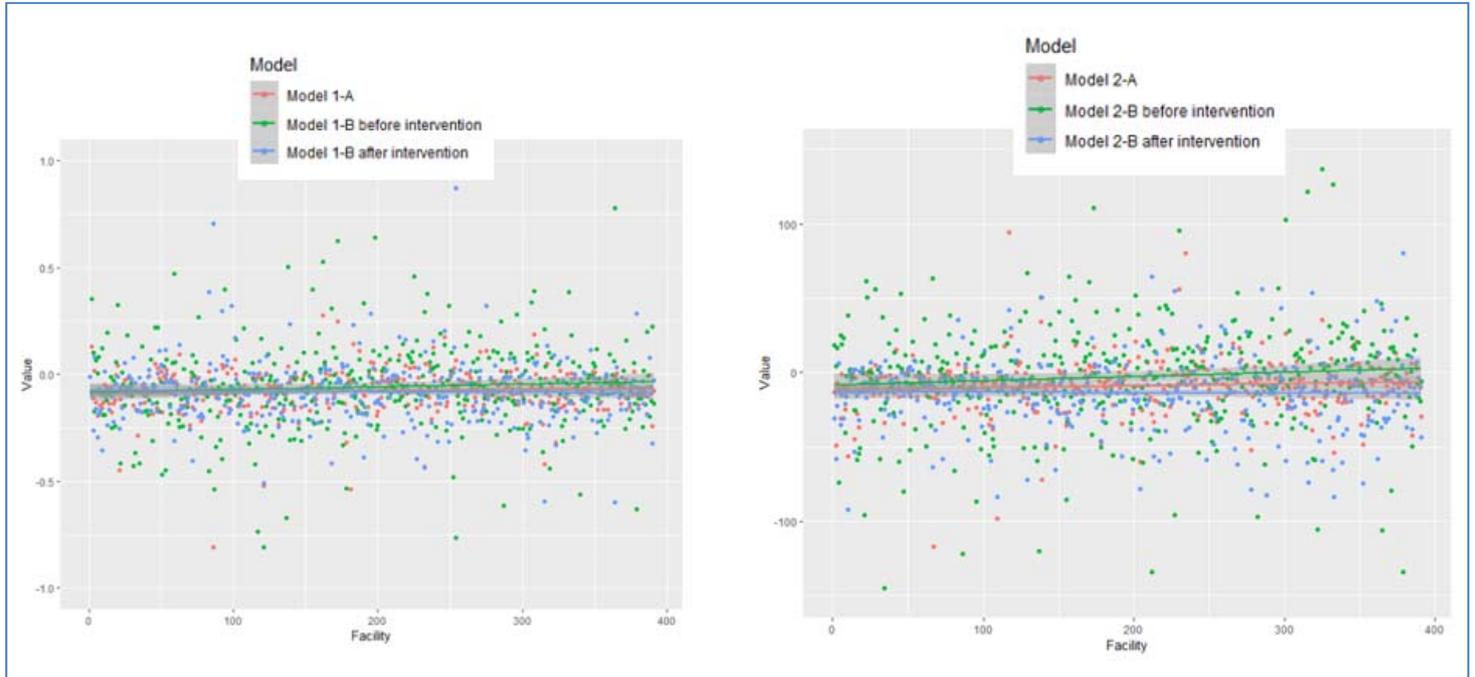
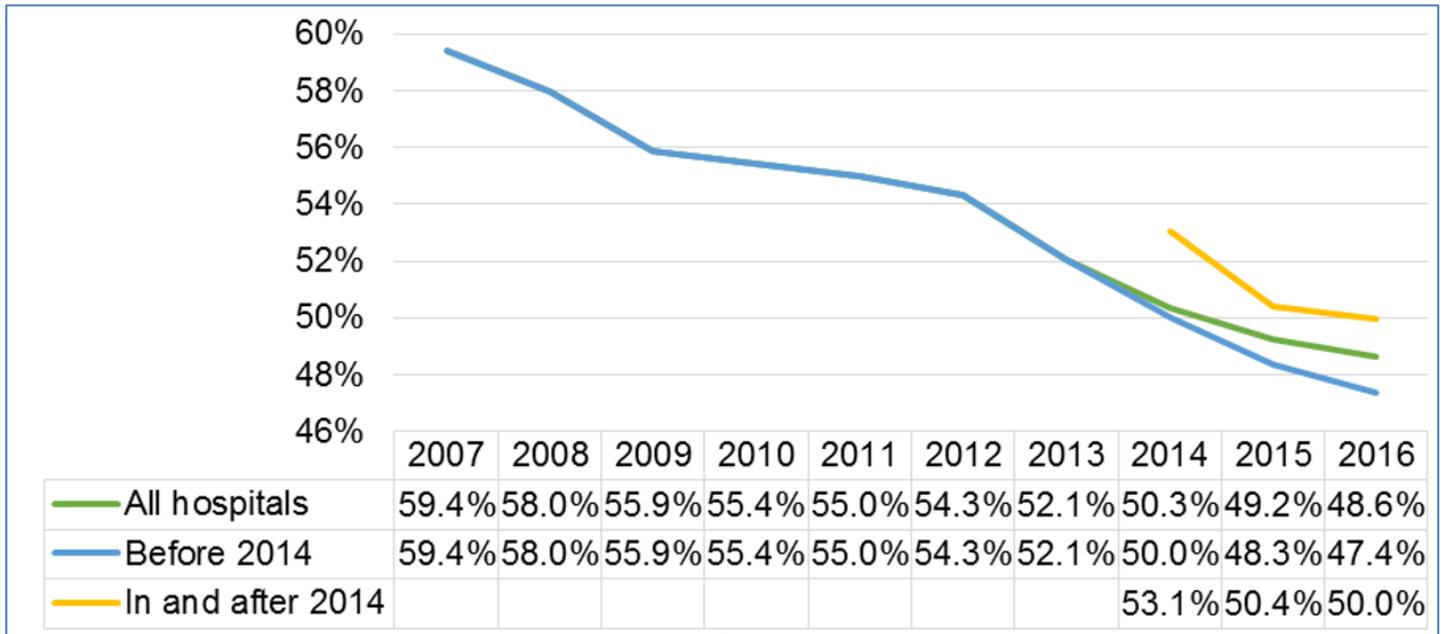
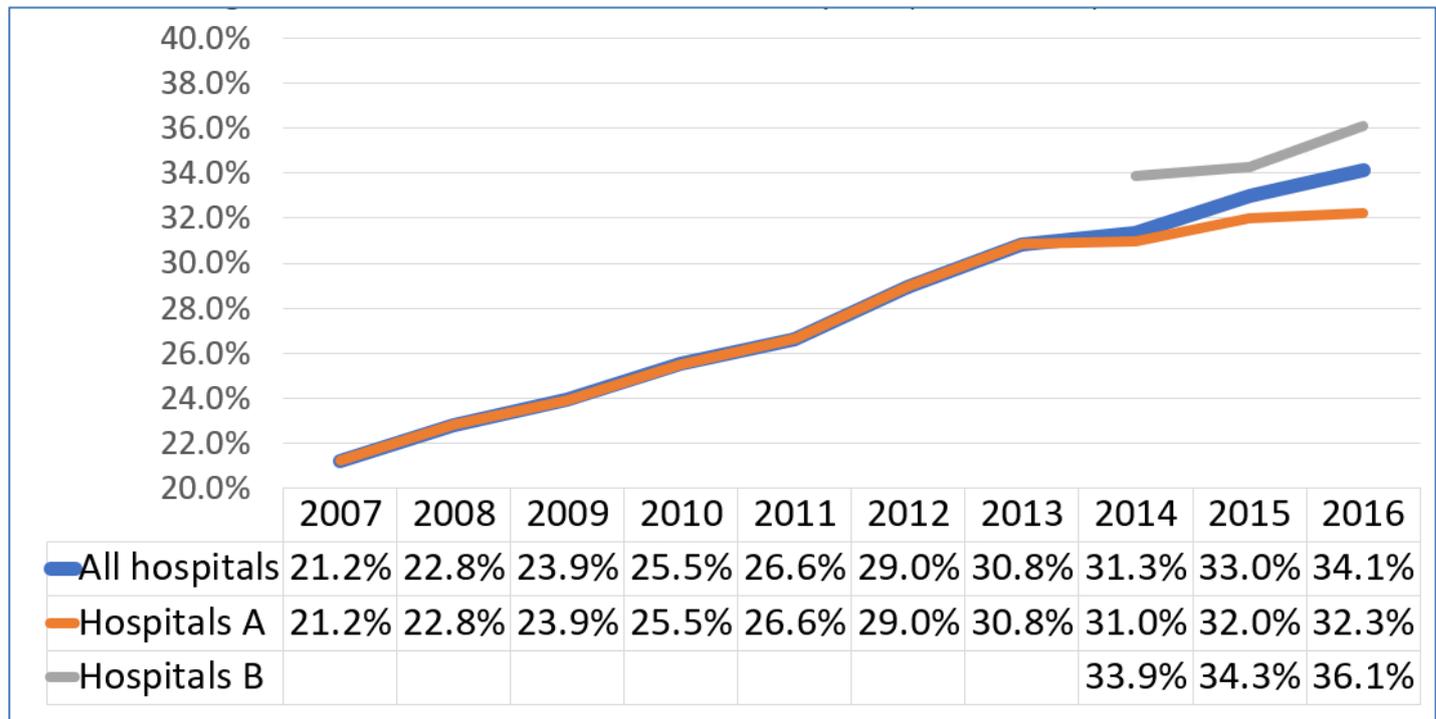


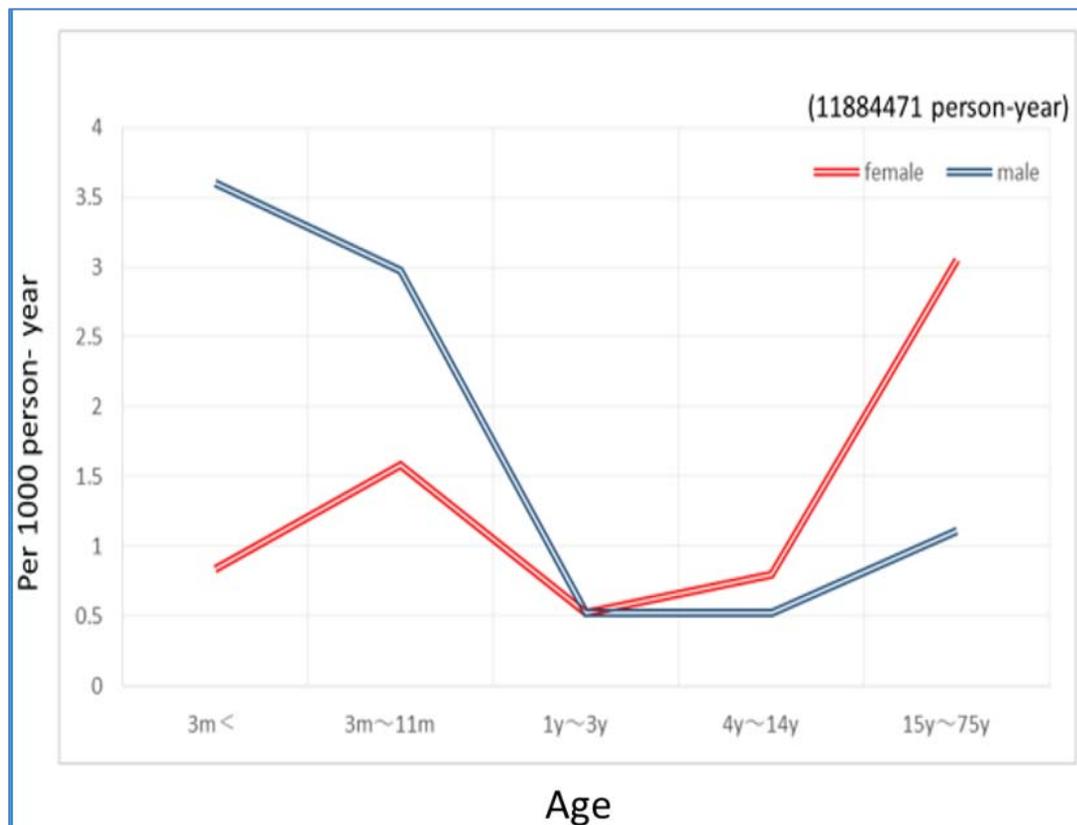
図 6 . Methicillin resistance rate of S. aureus among inpatients, by the year their hospitals joined JANIS



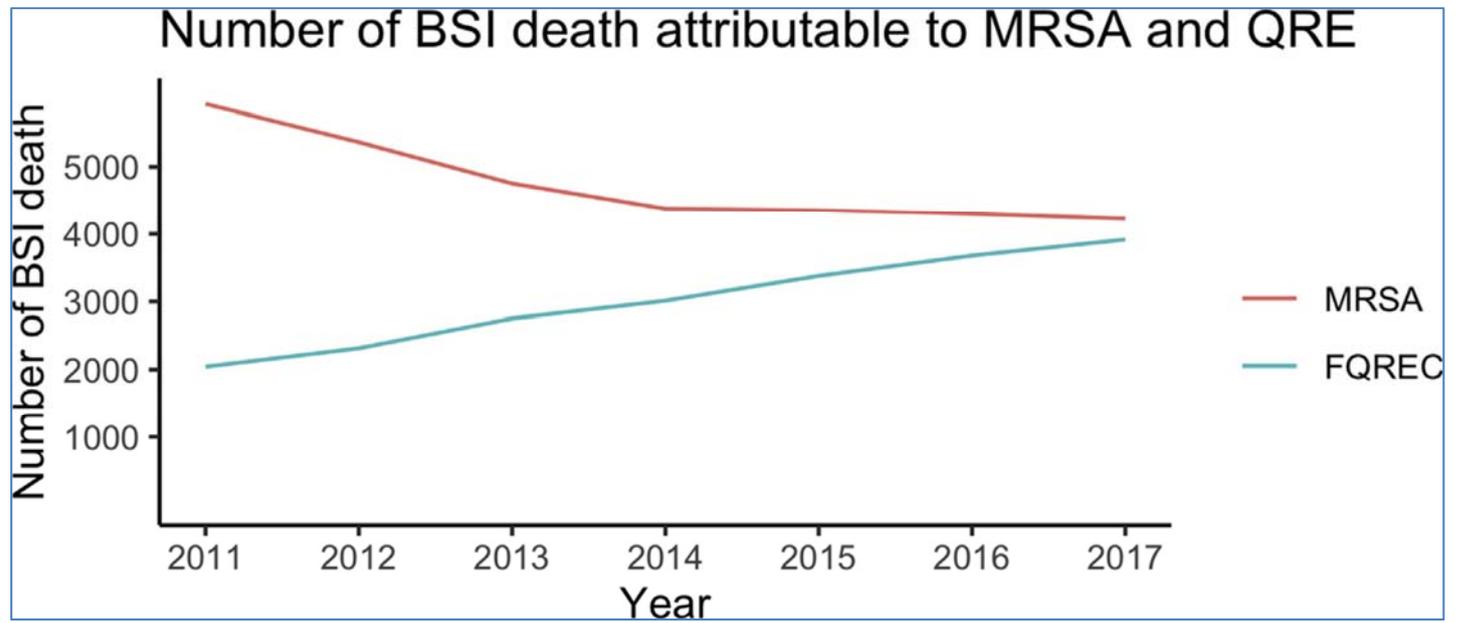
☒ 7. Fluoroquinolone resistance rate of *E.coli* among inpatients, by the year their hospitals joined JANIS



☒ 8. The Incidence of Urinary Tract Infection



☒ 9. The annual trend of BSI deaths caused by MRSA and FQREC



平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) 指定研究
「薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究」
分担研究報告書

抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

研究責任者：

大曲貴夫 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

研究協力者：

日馬由貴 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

石金正裕 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

木下典子 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター)

田中知佳 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

木村有希 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

小泉龍士 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

福田治久 (九州大学大学院医学研究院 医療経営・管理学講座 医療経営学分野)

要旨:

目的：国内における抗菌薬使用量を把握する方法を模索し、抗菌薬適正使用支援のターゲットを検討する。また、それぞれの方法につき、その妥当性を検証する。

方法:

1) 【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2013-2017)】
IQVIA 社のデータを用いて、2013 年から 2017 年までの日本の抗菌薬販売量を系統別に調査し、抗菌薬に関わるコストの変

化を解析した。

2) 【薬剤卸販売量データを用いた日本国内の抗菌薬使用量に関する研究 (2013-2016)】
IQVIA 社のデータを用いて、2013 年から 2016 年までの都道府県別、年別の抗菌薬使用量を集計・分析した。

3) 【外来における静注抗菌薬に関する調査】
レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて 2016 年に外来で使用された注射薬使用量を抽出した。

4) 【日本における注射用抗菌薬増加の原因についての研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いて入院・外来で使用された注射抗菌薬の情報を抽出し、経時的に注射薬使用量が増加している原因を検討した。

5)【日本の歯科における抗菌薬使用量の研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いて歯科における抗菌薬使用量の情報を抽出し、評価した。

6)【日本の抗真菌薬使用量についての研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いて、国内で使用された抗真菌薬の使用量情報を抽出し、評価した。

7)【NDB を利用した特別養護老人ホーム、在宅医療における抗菌薬使用量の研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いて特別養護老人ホーム、在宅医療における抗菌薬使用量を抽出し、評価した。

8)【本邦の抗菌薬販売量データとレセプト情報データに基づく使用量変化の差に関する研究】

販売量 (S-AMU) は IQVIA 社のデータを、レセプト情報による使用量 (C-AMU) はレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用い、2013 年から 2017 年までの抗菌薬使用量を内服・注射薬に分けて抽出し、両者を比較することで各データの限界を検討した。

9)【二次医療圏単位で抗菌薬使用量を調査する際に受ける人口流入出の影響についての研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いて二次医療圏ごとに抗菌薬使用量を抽出し、人口流入出による使用量への影響を検討した。

10)【介護付き有料老人ホームの抗菌薬使用量のパイロット調査研究】

有料老人ホーム数施設から処方された処方箋を調剤している薬局と協力し、処方記録を用いて 2016 年における 6 施設の抗菌薬使用量を調査した。

11)【DPC データを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討】

国立国際医療研究センター病院で 2016 年 4 月～2017 年 3 月までに使用された静注抗菌薬 35 種類について、DPC データの一種である EF 統合ファイルから算出した AMU とデータウェアハウス (DWH) を用いて電子カルテから算出した AMU を比較し、EF ファイルを用いた抗菌薬使用量集計の妥当性を検証した。

12)【病院薬剤師を対象とした各病院における抗菌薬使用量把握の問題点の抽出】

日本病院薬剤師会および、日本感染症教育研究会のメーリングリストを利用し、病院薬剤師を対象とした抗菌薬使用量集計の現状に関するアンケート調査を行った。

13)【Defined Daily Dose の変更によって受ける全国抗菌薬使用量変化の検討】

2013 年の日本の抗菌薬販売量と EU に加盟している 30 か国の 2012 年の抗菌薬使用量情報を用いて、内服アモキシシリン、アモキシシリン・クラブラン酸、それぞれの DDD 変化により生じる国全体の抗菌薬使用量への影響を評価した。

結果：

1)【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2013-2017)】

抗菌薬販売量は、2013 年 14.9、2014 年 14.5、2015 年 14.6、2016 年 14.6、2017 年

13.8 DID であり、2013 年比で 2017 年は 7.3%の減少を認めた。抗菌薬使用量減少による医療費の削減は、437 億円と推定された。

2) 【薬剤卸販売量データを用いた日本国内の抗菌薬使用量に関する研究 (2013-2016)】

全国の DID は、経口薬では 2013 年から 2016 年にかけて 13.99 から 13.63 に減少した。一方、注射薬は 0.96 から 1.03 へ増加した。都道府県別にみると、2016 年で最大の都道府県 (18.69 DID) と最小の都道府県 (11.20 DID) では 7.50 DID の差があった。フルオロキノロン薬の処方割合は西日本に偏っており、抗菌薬の種類による地域の偏りもみられた。

3) 【外来における静注抗菌薬に関する調査】

外来における注射薬の使用量は 0.51 DOTID であり、外来における注射薬全体の 31%を占めた。アミノグリコシドが最も多く使用されており、アミノグリコシドの 55.6%が小児に使用されていた。

4) 【日本における注射用抗菌薬増加の原因についての研究】

2013 年から 2017 年にかけて各年齢群の注射用抗菌薬使用量 (DID) は、小児で 0.25, 0.24, 0.25, 0.24, 0.22, 生産年齢で 0.37, 0.36, 0.37, 0.37, 0.36, 高齢者で 2.07, 2.00, 2.02, 2.01, 2.02 と変化した。小児、生産年齢、高齢者それぞれの群での DID の変化率 (2013-2017) は -11.88%, -2.76%, -2.08% であり、一方、全年齢での変化率は +3.16% であった。それぞれの年齢群の DDDs と人口変化をみると、小児、生産年齢では DDDs、人口とも減少傾向なのに対し、高齢者では DDDs、人口とも増加傾向であった。

5) 【日本の歯科における抗菌薬使用量の研究】

2015, 2016, 2017 年の抗菌薬使用量総計はそれぞれ、1.23, 1.22, 1.21 DID であった。セファロスポリン系抗菌薬がいずれの年も最大であり、それぞれ、0.80 (65.6%), 0.80 (65.2%), 0.77 (63.7%) DID であった。

6) 【日本の抗真菌薬使用量についての研究】

2013 年から 2017 年において、内服・注射薬を合計した DID はそれぞれ、0.29, 0.28, 0.27, 0.26, 0.26 であった。2017 年の抗真菌薬のうち、注射薬ではミカファンギンが 58.5%と注射薬使用量の半分以上を占めた。

7) 【NDB を利用した特別養護老人ホーム、在宅医療における抗菌薬使用量の研究】

都道府県別に特別養護老人ホームで使用された 1000 定員・1 日あたりの抗菌薬使用量を中央値 [四分位範囲] (最大値, 最小値) で示すと、全体で 5.12 [4.44 - 7.63] (1.35-21.05) DDDs であり、都道府県により大きなばらつきがみられた。年齢区分別に在宅医療で使用された抗菌薬使用量を 1,000 診療・1 日あたりで示すと、小児で 412.7, 生産年齢で 30.5, 高齢者で 0.88 DDDs であり、大きな差がみられた。

8) 【本邦の抗菌薬販売量データとレセプト情報データに基づく使用量変化の差に関する研究】

日本の抗菌薬使用量は、2013 年時点では S-AMU が C-AMU よりも大きかったが、徐々に差がなくなり、2015 年で逆転した。注射薬では先発品、後発品とも販売量が NDB よりも持続的に高かったのに対し、内服薬では後発品のみ、NDB が販売量を上回ったため、内服薬後発品の卸会社を介さない直接販売が乖離の一因と考えられた。また、医科レセプト、調剤レセプトの電子化率は持続的に高かったが、歯科レセプトに

おける電子化率は2013年から2015年にかけて、55.7%、69.5%、96.0%と急激に上昇していた。

9) 【二次医療圏単位で抗菌薬使用量を調査する際に受ける人口流入出の影響についての研究】

全国のDIDは17.21であった。都道府県では、夜間人口、昼間人口で補正したそれぞれのDID(中央値[四分位範囲](最小値, 最大値))は17.20 [15.91,18.41] (14.17-20.80), 17.46 [16.12,18.40] (14.22-20.81)であり、二次医療圏ではそれぞれ16.12 [14.20,18.17] (8.31-43.08), 16.58 [15.56,18.53] (8.19-24.19)であった。都道府県、二次医療圏とも、都心部では夜間人口で補正した値が昼間人口で補正した値よりも高く、ベッドタウンではその逆であった。乖離は関東、関西の中心部とその周辺部に強く見られた。

10) 【介護付き有料老人ホームの抗菌薬使用量のパイロット調査研究】

全抗菌薬使用量のDIDは15.3であった。各抗菌薬のDIDの割合は、マクロライドが5.8(38.2%)と最多であった。各施設の抗菌薬使用割合は、マクロライド13.2%-55.3%、フルオロキノロン5.5%-37.2%、セファロスポリン0%-32.3%、ST合剤0%-76.3%、テトラサイクリン0%-25.9%、ペニシリン0%-26.7%と大きな施設差があった。

11) 【DPCデータを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討】

EF統合ファイルから集計したAUDと電子カルテから集計したAUDの相関係数は0.998、DOTの相関係数は0.999であり、ど

ちらも統計学的に有意に相関していた。

12) 【病院薬剤師を対象とした各病院における抗菌薬使用量把握の問題点の抽出】

AMU集計作業は加算1取得施設の70.2%で、加算2取得、または未取得施設の71.9%で薬剤師1名のみで行われていた。加算1取得施設の54.8%、加算2取得、または未取得施設の40.6%で、集計作業は通常の業務時間外に行われており、電子カルテを使用してAMU集計をしている施設は加算1取得施設が多く、薬剤部の仕組みを使って集計している施設は加算2取得、または未取得施設が多かった。いずれも統計学的な有意差はなかった。

13) 【Defined Daily Doseの変更によって受ける全国抗菌薬使用量変化の検討】

内服アモキシシリン、アモキシシリン・クラブラン酸のDDD変更による国の抗菌薬使用量の変化の中央値(最大値, 最小値)は-13.5%(-19.2%, -2.4%)であった。最も影響を受けた3カ国はスペイン(-19.2%)、フランス(-19.1%)、ベルギー(-19.0%)であり、日本(-2.4%)、スウェーデン(-3.7%)、ノルウェー(-5.1%)は影響が小さかった。

結語：

販売量を利用した国の抗菌薬使用量モニタリングにより、抗菌薬販売量の減少やその経済効果が明らかになった。また、NDBを利用した抗菌薬使用量モニタリングにより、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明らかになってきた。一方、販売量とNDB両者に関しては長所、短所があるため、特性を見極めてサーベイランスを行うことが重要である。

A. 目的

目的：国内における抗菌薬使用量を把握する方法を模索し、抗菌薬適正使用支援のターゲットを検討する。また、それぞれの方法につき、その妥当性を検証する。

1) 【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2013-2017)】

薬剤耐性 (AMR) は世界的な脅威であり、各国での抗菌薬適正使用が求められている。そのためには、経年的な抗菌薬使用量の把握が必要不可欠である。2016年に作成された AMR 対策アクションプランでは、2020年までに2013年と比べ、抗菌薬全体で33%、経口セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライドは50%、注射用抗菌薬の20%削減が数値目標として定められている。本研究では、AMR 対策アクションプランによる抗菌薬販売量変化と経済的な影響について検討した。

2) 【薬剤卸販売量データを用いた日本国内の抗菌薬使用量に関する研究 (2013-2016)】

2013年に村木らが IMS 社 (現, IQVIA 社) のデータ (全国データのみ) を用いて日本全体の抗菌薬使用実態を明らかにした (Muraki, et al. J Glob Antimicrob Resist 2016:19-23)。今回、村木らと同じ方法を用いて、より詳細な都道府県データと、経年的な変化を明らかにするための年別 (2013-2016) データを集計・分析した。

3) 【外来における静注抗菌薬に関する調査】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いた山崎らの先行研究

(Yamasaki D, et al. Infection. 2018;46:207-14.) では、外来で処方された注射薬は全体の13.9%であったが、小児は外来で注射薬が使用される頻度が29.5%と高かった。しかし、使用されている注射薬の詳細は明らかになっていない。そのため、NDB を用いて外来で使用されている抗菌薬について検討を行った。

4) 【日本における注射用抗菌薬増加の原因についての研究】

2016年にAMR対策アクションプランが作成されて以降、日本の抗菌薬使用量は減少しているが、注射用抗菌薬は経時的に増加傾向である。しかし、増加している原因がよくわかっていないため、レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて注射用抗菌薬が増加している原因を検討した。

5) 【日本の歯科における抗菌薬使用量の研究】

日本では医科における抗菌薬使用量は研究が進んでいるが、歯科領域における抗菌薬使用量はほとんどわかっていない。そこで、日本の歯科における抗菌薬使用の疫学を明らかにするため、2015年から2017年までに歯科領域で使用された抗菌薬使用量を調査した。

6) 【日本の抗真菌薬使用量についての研究】

AMR は細菌だけでなく真菌にとっても重要な課題であり、特に、近年は多剤耐性真菌である *Candida auris* が米国を中心に問題となっている。そのため、抗菌薬使用

量の把握と同様、抗真菌薬の把握も大切である。そこで、日本における抗真菌薬の使用量を調査した。

7) 【NDB を利用した特別養護老人ホーム、在宅医療における抗菌薬使用量の研究】

介護保険施設や在宅医療においては、高齢者や基礎疾患がある者など、易感染状態にある者が多く存在するため、抗菌薬が使用されやすい状況であると考えられる。しかし、両者における抗菌薬使用量はわかっていない。そこで、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いて評価した。

8) 【本邦の抗菌薬販売量データとレセプト情報データに基づく使用量変化の差に関する研究】

国の AMU を集計する方法として、販売量を利用する方法（AMU using sales data: S-AMU）と保険診療情報を利用する方法（AMU using claim data: C-AMU）があるが、両者の特性の差については十分に検証されていない。今回、日本の抗菌薬使用量を双方で集計することで両者の変動を検証し、両者のデータとしての限界を検証した。

9) 【二次医療圏単位で抗菌薬使用量を調査する際に受ける人口流入出の影響についての研究】

抗菌薬適正使用を推進するためには、国が主導するのみではなく地域単位での取り組みが重要である。二次医療圏は入院に係る医療を提供することが相当な地域単位であり、抗菌薬適正使用活動を地域で取り組むのに適しているが、調査する地域を狭め

ると抗菌薬使用量調査の際に人口流入出の影響を受けやすくなる。そこで、二次医療圏単位で抗菌薬使用量調査を行うときに受ける人口流入出の影響を調査した。

10) 【介護付き有料老人ホームの抗菌薬使用量のパイロット調査研究】

抗菌薬適正使用は、急性期医療機関だけではなく有料老人ホームなどの高齢者施設でも必要であるが、有料老人ホームにおける抗菌薬使用量に関する報告は少ない。そこで、有料老人ホームにおける抗菌薬使用量の調査方法を検討し、抗菌薬使用量やその種類を調査した。

11) 【DPC データを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討】

病院における抗菌薬使用量調査は、医療機関での抗菌薬適正使用の量的・質的な評価に用いるために重要である。各医療機関で手作業により抗菌薬使用量を調査することは多くの時間と手間を要するが、既存の DPC データの一種である EF 統合ファイルから AMU を算出することができれば、各病院の負担を軽減することができる。そこで、EF 統合ファイルが実際の抗菌薬使用量を正確に反映するかどうかを検討することを目的とし、本研究を行った。

12) 【病院薬剤師を対象とした各病院における抗菌薬使用量把握の問題点の抽出】

病院における抗菌薬使用量調査は、抗菌薬適正使用を推進する上で必要である。しかし、抗菌薬使用量の把握が病院に勤務する薬剤師の負担を増加させてしまうことも考えられる。病院における抗菌薬使用量調

査を普及させるためには、薬剤師の負担を減少させるため、人員や作業時間の確保が必要である。そこで、病院薬剤師を対象にアンケートを行い、現状、どのような環境や体制で抗菌薬使用量集計を行っているかを調査した。

13) 【Defined Daily Dose の変更によって受ける全国抗菌薬使用量変化の検討】

抗菌薬は薬剤により患者への使用重量が異なるため、抗菌薬使用量を調査する際には一般的に WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology の定める Defined Daily Dose (DDD) による標準化が行われる。2019 年、抗菌薬の DDD に大幅な改訂があり、内服のアモキシシリンやアモキシシリン・クラブラン酸の DDD が 1.5 倍に上昇した。そこで、この DDD 変更による国の抗菌薬使用量への影響を調査した。

B. 研究方法

1) 【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2013-2017)】

IQVIA 社のデータを用いて、2013 年から 2017 年までの日本の抗菌薬使用量を系統別に調査した。抗菌薬は World Health Organization (WHO) の定める Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) コードに基づき分類し、J01 を抗菌薬とした。抗菌薬は ATC4 レベルで分類し、さらに内服薬、注射薬に分けて集計した。使用量は Defined Daily Dose で補正し、1000 人・1 日当たりの使用量

($DDDs/1,000 \text{ inhabitants/day} = DID$) を算出した。コスト解析は、解析期間中に使

用された 1,013 のブランド別抗菌薬に関して月ごとのデータベースを作成し、2013 年と 2017 年の販売量を比較した。その際、線形回帰分析モデルにより先発品からジェネリック品への推移、薬価変動を調整した。本データ解析には Stata Ver.15.1 を用いた。

(倫理面への配慮) 本研究は個人情報を利用していない。

2) 【薬剤卸販売量データを用いた日本国内の抗菌薬使用量に関する研究 (2013-2016)】

IQVIA 社のデータを用いて、都道府県別、年別の抗菌薬使用量を集計・分析した。抗菌薬は ATC コードに基づき分類し、J01, A07AA05 (ポリミキシン B), A07AA08-10 (カナマイシン, バンコマイシン, コリスチン), P01AB01 (メトロニダゾール) を抗菌薬と定義した。抗菌薬は ATC4 レベルで内服・注射に分けて集計した。使用量は Defined Daily Dose で補正し、1000 人・1 日当たりの使用量 (DID) を算出した。

(倫理面への配慮) 本研究は個人情報を利用していない。

3) 【外来における静注抗菌薬に関する調査】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて 2016 年に外来で使用された注射薬使用量を抽出した。抗菌薬は ATC コードに基づき分類し、J01 を抗菌薬とした。使用量の推定には抗菌薬使用日数 (Days of Therapy: DOT) を用い、人口 1,000 人・1 日あたりで補正した ($DOT/1,000 \text{ inhabitants/day} = DOTID$)。年齢は 15 歳未満 (小児), 16-64 歳 (生産年齢), 65 歳以上 (高齢者) に層別化し、それぞれについて使用量を抽出した。

(倫理面への配慮) 本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002505-00).

4) 【日本における注射用抗菌薬増加の原因についての研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて2013年から2017年までの注射用抗菌薬使用量を抽出し, 15歳未満 (小児), 15-64歳 (生産年齢), 65歳以上 (高齢者)の年齢群でわけ, 各年齢群の Defined Daily Doses (DDD) および, 各年齢群人口 1,000人・1日あたりの DDDs (=DID) を算出した. ATCコード J01を抗菌薬とした. また, 統計局の人口推計, 年齢区分別人口を利用し, 各群の人口変化と DDDs 推移との関連を調査した.

(倫理面への配慮) 本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002505-00).

5) 【日本の歯科における抗菌薬使用量の研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて, 2015年から2017年の間に歯科で処方された抗菌薬使用量を系統別に抽出した. 入院診療と外来診療, 内服薬と注射薬で分け, 使用量は DID で評価した. 抗菌薬の系統は ATCコードを利用して ATC4 レベルで分類し, ペニシリン系 (J01C), セファロsporin系 (J01DB, J01DC, J01DD, J01DE), マクロライド系 (J01FA), フルオロキノロン系 (J01MA), その他 (J01の上記以外) の5分類とした.

6) 【日本の抗真菌薬使用量についての研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて2013年から2017年までに使用された抗真菌薬を抽出し, ATCコードおよび内服・注射で分類して評価した. 抗真菌薬は ATCコード J02と定義した. 用量は WHO の定めた体重 70kg における1日使用量である Defined Daily Dose で補正し, 1000人・1日当たりの使用量 (DDD/1,000 inhabitants/day = DID) を算出した.

(倫理面への配慮) 本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002505-00).

7) 【NDB を利用した特別養護老人ホーム, 在宅医療における抗菌薬使用量の研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を使用し, 特別養護老人ホームは特記コード 09を, 在宅医療は在宅患者訪問薬剤管理指導料を用いて抗菌薬使用情報を抽出した. ATC /DDD による分類で J01 に分類されている薬剤を抗菌薬と定義し, 都道府県別, 年齢別に層別化して抽出し, 同分類に従って分類した. 年齢は, 15歳未満 (小児), 15-64歳 (生産年齢), 65歳以上 (高齢者) の3群に分類した. 抗菌薬使用量は Defined Daily Dose を用い, 特別養護老人ホームは 1,000 施設定員数・日あたりの DDDs, 在宅医療は 1,000 受診あたりに使用された DDDs を評価した.

(倫理面への配慮) 本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002505-00).

8) 【本邦の抗菌薬販売量データとレセプト情報データに基づく使用量変化の差に関する

る研究】

S-AMU は IQVIA 社のデータを, C-AMU はレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用い, 抗菌薬使用量の抽出を行った。調査期間は 2013 年から 2017 年とした。抗菌薬は ATC コードに基づき分類し, J01 を抗菌薬とした。使用量は Defined Daily Dose/1,000 住民/日により標準化を行った。抽出した抗菌薬を内服・注射, ATC3 レベル, 先発品・後発品に分け, それぞれのトレンドの差を調べた。

(倫理面への配慮) 本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002505-00)。

9) 【二次医療圏単位で抗菌薬使用量を調査する際に受ける人口流入出の影響についての研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて都道府県・二次医療圏それぞれにおける 2015 年の抗菌薬使用量を抽出し, Defined Daily Doses (DDD) に換算した。その後, DDD を住所地の人口 (夜人口), および国勢調査に基づき 5 年に一度報告される従業地・通学地による人口 (昼人口) で補正を行い, 1,000 夜人口/日, 1,000 昼人口/日あたりの DDD を算出した。夜人口補正, 昼人口補正した都道府県, 二次医療圏の値を全国値と比較し, また, 都道府県・二次医療圏ごとに両者の乖離を検討した。

(倫理面への配慮) 本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002505-00)。

10) 【介護付き料老人ホームの抗菌薬使用量

のパイロット調査研究】

有料老人ホーム数施設から処方された処方箋を調剤している薬局と協力し, 処方箋データに基づいて 2016 年に使用された 6 施設の抗菌薬使用量を調査した。抗菌薬は ATC に基づき分類し, 使用量は Defined Daily Dose および有料老人ホームの入居者数で補正した DDDs/1000 inhabitants/day (DID) で算出した。

(倫理面への配慮) 本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (承認番号: NCGM-G-002385-00)。

11) 【DPC データを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討】

国立国際医療研究センター病院で 2016 年 4 月~2017 年 3 月までに使用された注射用抗菌薬 (35 種類) について, DPC データの一種である EF 統合ファイルから算出した AMU とデータウェアハウス (DWH) を用いて電子カルテから算出した AMU を比較した。AMU の比較には 100 患者あたりの抗菌薬使用密度 (Antimicrobial Use Density: AUD) と 100 患者あたりの抗菌薬使用日数 (Days of Therapy: DOT) を用いた。また, AUD, DOT が 1 を超えた抗菌薬については, EF ファイルを用いて算出した値と DWH を用いて算出した値の乖離率を算出した。解析にはピアソンの積率相関分析を用いた。自費診療や歯科患者に使用された抗菌薬は除外した。本研究の倫理は国立国際医療研究センターの倫理委員会にて審議され, 承認された (承認番号: NCGM-G-002387-00)。

12) 【病院薬剤師を対象とした各病院における抗菌薬使用量把握の問題点の抽出】

日本病院薬剤師会（会員数 6,911）および、日本感染症教育研究会（会員数 11,038）のメーリングリストを利用し、病院薬剤師を対象としたアンケートを行った。質問項目は、「どのくらいの間隔で AMU 集計作業をしているか」、「何人が AMU 集計作業に関わっているか」、「作業は通常の業務時間内におさまっているか」、「どのような方法で AMU を抽出しているか」とした。資源が豊富と考えられる病院とそうでない病院に分けて解析するため、回答は感染防止対策地域連携加算 1 を取得している施設（加算 1 取得施設）と、その他の施設（加算 2 取得、または未取得施設）に分類した。

（倫理面への配慮）本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た（承認番号: NCGM-G-003077-00）。

13) 【Defined Daily Dose の変更によって受ける全国抗菌薬使用量変化の検討】

2013 年の日本の抗菌薬販売量 (Muraki, et al. J Glob Antimicrob Resist 2016) および、European Centre for Disease Prevention and Control の ウ ェ ブ ペ ー ジ (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf>) より取得した EU に加盟している 30 か国の 2012 年の抗菌薬使用量 (DDDs/1,000 inhabitants/day = DID) を用いた。内服アモキシシリン、アモキシシリン・クラブラン酸それぞれの DDD が 1.5 倍に上昇したことから、ATC 分類の J01CA (広域ペニシリン)

ン), J01CR (広域ペニシリンとベータラクタマーゼ阻害剤の合剤) の DID を 1.5 倍し、各国の国の抗菌薬使用量への影響を検討した。J01CA に含まれるアモキシシリン以外の薬剤、また、J01CR に含まれるアモキシシリン・クラブラン酸以外の薬剤、同 ATC 分類に含まれる注射薬は、いずれも内服アモキシシリン・アモキシシリン・クラブラン酸と比較して使用頻度が低いと考えられたことから、それらは除外せずに検討した。

（倫理面への配慮）本研究は個人情報を利用していない。

C. 研究結果

1) 【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2013-2017)】

合計の抗菌薬販売量は、2013 年 14.9 DID, 2014 年 14.5 DID, 2015 年 14.6 DID, 2016 年 14.6, 2017 年 13.8 DID であり、2013 年比で 2017 年は 7.3% の減少を認めた。経口セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライドは、それぞれ 3.9 DID から 3.4 DID, 2.8 DID から 2.6 DID, 4.8 DID から 4.2 DID と減少し、減少率はそれぞれ、12.3%, 9.2%, 13.5% であった (図 1)。抗菌薬全体にかかる費用は 2013 年と比べて 2017 年は全体で 992 億円減少したが、うちジェネリック薬品への移行による変動が 498 億円と推定され、抗菌薬使用量減少による医療費の削減は、437 億円と推定された (表 1)。

2) 【販売量データを用いた日本国内の抗菌薬使用量に関する研究 (2013-2016)】

全国の抗菌薬販売量は 2013 年 14.95 DID, 2014 年 14.51DID, 2015 年 14.73

DID, 2016 年 14.65 DID とわずかに減少傾向であった。経口薬は 2013 年 13.99 DID から 2016 年 13.63 DID へ減少したが、注射薬は 0.96 DID から 1.03 DID へ増加した。都道府県別にみると、2016 年の DID が最大の都道府県 (18.69 DID) と最小の都道府県 (11.20 DID) では 7.50 DID の差があった。また、フルオロキノロン薬の処方が西日本に偏っている傾向がみられた (図 2)。

3) 【外来における注射用抗菌薬に関する調査】

外来における注射薬の使用量は 0.51 DOTID であり、全体の 31%を占めた。入院ではセファロスポリン・カルバペネム (J01D) が 0.67 DOTID と最も多く使用されていたが、外来では 0.25 DOTID とアミノグリコシド (J01G) が最も多く使用されていた。全注射薬使用量を年齢別にみると小児で 0.77 DOTID, 生産人口で 0.37 DOTID, 高齢者で 0.71DOTID であり、アミノグリコシドはそのうち 73.3%, 47.2%, 39.2%を占めた。すべてのアミノグリコシドのうち 55.6%が小児に使用されていた (図 3)。

4) 【日本における注射用抗菌薬増加の原因についての研究】

2013 年から 2017 年にかけて各年齢群の注射用抗菌薬使用量 (DID) は、小児で 0.25, 0.24, 0.25, 0.24, 0.22, 生産年齢で 0.37, 0.36, 0.37, 0.37, 0.36, 高齢者で 2.07, 2.00, 2.02, 2.01, 2.02 と変化した。小児, 生産年齢, 高齢者それぞれの群での 2013 年から 2017 年にかけての DID の変化率は-11.27%, -2.66%, -2.03%であった。一方, 全年齢で

の変化率は+4.02%であった (表 2)。それぞれの年齢群の DDDs と人口変化をみると、小児, 生産年齢では DDDs, 人口とも減少傾向なのに対し、高齢者では DDDs, 人口とも増加傾向であった (図 4)。

5) 【日本の歯科における抗菌薬使用量の研究】

2015, 2016, 2017 年の抗菌薬使用量総計はそれぞれ, 1.23, 1.22, 1.21 DID であった。使用された抗菌薬はいずれの年もセファロスポリン系抗菌薬が最大であり、それぞれ, 0.80 (65.6%), 0.80 (65.2%), 0.77 (63.7%) DID であった (図 5)。処方の傾向としては、外来診療で処方された内服薬が大半を占め、入院診療における処方や注射薬はわずかであった。外来診療における内服薬の処方は、各年, 処方全体の 99.0, 98.9, 98.9%であった。

6) 【日本の抗真菌薬使用量についての研究】

2013 年から 2017 年において、内服・注射薬を合計した DID はそれぞれ, 0.29, 0.28, 0.27, 0.26, 0.26 であった (表 3)。2017 年の抗真菌薬のうち、内服薬が 89.4%を占めた。内服薬ではイトラコナゾール (51.9%), フルコナゾール (39.7%) の 2 剤が多く使用され、注射薬ではミカファンギンが 58.5%と総使用量の半分以上を占めた。2013 年と 2017 年を比較すると、注射のフルコナゾールとボリコナゾールがそれぞれ 27.9%, 12.5%減少する一方、内服の同薬剤がそれぞれ 12.9%, 39.1%増加していた。

7) 【NDB を利用した特別養護老人ホーム、在宅医療における抗菌薬使用量の研究】

特別養護老人ホームで使用された抗微生物薬使用量の 1000 定員・1 日あたりの抗微生物薬使用量は平均 5.01 (±0.09)であり、経時的な変化はみられなかった。都道府県別の 1000 定員・1 日あたりの抗微生物薬使用量を中央値 [四分位範囲] (最大値, 最小値) で示すと、全体で 5.12 [4.44 - 7.63] (1.35-21.05) DDDs であり、都道府県により大きなばらつきがみられた。在宅医療 1,000 診療・1 日あたりに使用された抗微生物薬使用量は平均 2.57 (±0.46) DDDs であり、2014 年に比べて 2017 年は在宅医療受診患者数が増加していたにもかかわらず増加傾向であった。年齢区分別の 1,000 診療・1 日あたりの抗微生物薬使用量は、小児で 412.7 DDDs, 生産年齢で 30.5 DDDs, 高齢者で 0.88 DDDs であり、大きなばらつきがみられた。

8) 【本邦の抗菌薬販売量データとレセプト情報データに基づく使用量変化の差に関する研究】

日本の推定抗菌薬使用量は、2013 年時点では S-AMU が C-AMU よりも大きかったが、徐々にその差がなくなり、2015 年に逆転した。以後は、C-AMU が S-AMU よりも高い状態で差は一定した (図 6)。注射薬では先発品、後発品とも S-AMU が C-AMU よりも持続的に高かったのに対し、内服薬の後発品は、C-AMU が S-AMU よりも高かった (図 7)。また、S-AMU と C-AMU の差は 2013 年から 2015 年にかけて徐々に小さくなり、その後、一定していた。医科レセプト、調剤レセプトの電子化率は持続的に高かったが、歯科レセプトにおける電子化率は 2013 年から 2015 年にかけて、55.7%、

69.5%、96.0%と急激に上昇していた。

9) 【二次医療圏単位で抗菌薬使用量を調査する際に受ける人口流入出の影響についての研究】

全国の抗菌薬使用量は 17.21 DID であった。都道府県では、夜間人口、昼間人口で補正したそれぞれの DID (中央値 [四分位範囲] (最小値, 最大値)) は 17.20 [15.91,18.41] (14.17-20.80) , 17.46 [16.12,18.40] (14.22-20.81) であり、二次医療圏ではそれぞれ 16.12 [14.20,18.17] (8.31-43.08), 16.58 [15.56,18.53] (8.19-24.19) であった (図 8)。都道府県、二次医療圏とも、都心部では夜間人口で補正した値が昼間人口で補正した値よりも高く、ベッドタウンではその逆の結果であった。乖離は関東、関西の中心部とその周辺部に多く見られた(図 9)。

10) 【介護付き有料老人ホームの抗菌薬使用量のパイロット調査研究】

全抗菌薬使用量は 15.3 DID であった。処方では内服抗菌薬が 99.3%を占め、注射抗菌薬はすべてセフトリアキソンであった。各抗菌薬の DID (割合) は、マクロライドが 5.8 (38.2%) と最多であり、時点がフルオロキノロン 4.2 (27.6%) であった。各施設の抗菌薬使用割合は、マクロライド 13.2%-55.3%、フルオロキノロン 5.5%-37.2%、セファロスポリン 0%-32.3%、ST 合剤 0%-76.3%、テトラサイクリン 0%-25.9%、ペニシリン 0%-26.7%と施設により大きな差があった (図 10)。

11) 【DPC データを用いた抗菌薬使用量調

査の有用性の検討】

EF 統合ファイル, DWH それぞれから算出した AUD, DOT は近い値であったが, 完全には一致しなかった. EF 統合ファイルから集計した AUD と電子カルテから集計した AUD の相関係数は 0.998, DOT に関しては 0.999 であり, どちらも統計学的に有意に相関した ($p < .001$). AUD が 1 を超えた抗菌薬は, メロペネム, ピペラシリン・タゾバクタム, セフェピム, アンピシリン・スルバクタム, セフトリアキソン, アンピシリン, セフメタゾール, セファゾリン, バンコマイシンの 9 種類であり, DOT が 1 を超えた抗菌薬も AUD と同様であった. これらの薬剤の AUD 乖離率は, バンコマイシン (17.5%), セファゾリン (5.8%), セフメタゾール (3.6%) の順で高く, DOT の乖離率はセフメタゾール (4.7%), セファゾリン (2.4%), セフトリアキソン (1.3%) の順に高かった. バンコマイシンの DOT の乖離率は 0.3%であった.

12) 【病院薬剤師を対象とした各病院における抗菌薬使用量把握の問題点の抽出】

177 の回答のうち, 168 (94.9%) が施設の AMU 集計に関わっていた. 168 の回答の詳細を表 4 に示す. 104 (61.9%) が加算 1 取得施設, 64 (38.1%) が加算 2 取得, または未取得施設であった. AMU 集計は加算 1 取得施設の 84.6%, 加算 2 取得, または未取得施設の 90.6% が 1 ヶ月以内の間隔で行っていた. 集計作業は加算 1 取得施設の 70.2%で, 加算 2 取得, または未取得施設の 71.9%で薬剤師 1 名が行っていた. 加算 1 取得施設の 54.8%, 加算 2 取得, または未取得施設の 40.6%で, 集計作業は通常の業

務時間外に行われていた. 電子カルテを使用して AMU 集計をしている施設は加算 1 取得施設で多く, 薬剤部の仕組みを使って集計している施設は加算 2 取得, または未取得施設で多かったが, いずれも統計学的な有意差は認めなかった.

13) 【Defined Daily Dose の変更によって受ける全国抗菌薬使用量変化の検討】

内服アモキシシリン, アモキシシリン・クラブラン酸の DDD 変更による国の抗菌薬使用量の変化の中央値 (最大値, 最小値) は, -13.5% (-19.2%, -2.4%) であった. 最も影響を受けた 3 カ国はスペイン (-19.2%), フランス (-19.1%), ベルギー (-19.0%) であり, 日本 (-2.4%), スウェーデン (-3.7%), ノルウェー (-5.1%) は影響が小さかった.

D. 考察

1) 【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2013-2017)】

抗菌薬販売量は 2013 年から 2016 年の間で大きな変動がなかったが, 2017 年に 7.3% の減少がみられた. しかし, AMR 対策アクションプランが掲げる数値目標には至っておらず, さらなる抗菌薬適正使用の推進が必要である. 今回の研究で抗菌薬減少により削減されたと推定される費用は 400 億円以上であった. 研究開発・創薬に必要なインセンティブの必要性が議論されている中, 削減された費用を研究開発・創薬として新規抗菌薬の開発等に充てる可能性を考慮すべきである.

2) 【薬剤卸販売量データを用いた日本国内の抗菌薬使用量に関する研究 (2013-2016)】

抗菌薬の販売量データから推測した抗菌薬使用量は、最大の都道府県（18.69 DID）と最小の都道府県（11.20 DID）で 7.50 DID の差があった。加えて、抗菌薬の種類による地域の偏りもみられた。ここから、薬剤耐性菌対策のためには、各々の地域において、使用量だけでなく抗菌薬選択の偏りを観察しながら、各地域の現状に合致した抗菌薬適正使用活動を行うことが重要であると考えられた。

3) 【外来における注射用抗菌薬に関する調査】

外来で最も使用されている注射用抗菌薬はアミノグリコシドであった。アミノグリコシドは細菌学的な治療失敗が多いこと、腎障害を起こす頻度が高いことなどが報告されており、アミノグリコシド感受性の多剤耐性菌感染症を除いては市中感染症で使用可能な場面が少ない。近年、英国ではアミノグリコシドの使用量が大きく減少したが、その理由は吸入薬としての使用を抑制したことであった。日本の症例報告でもアミノグリコシド吸入療法の記載が散見されることから、日本でも英国と同様にアミノグリコシドが吸入療法として使用されている可能性が考えられる。アミノグリコシドが小児でより高頻度に使用されていた原因は不明だが、小児は成人に比べて気道感染症への罹患率が高いことから、軽症気道感染症に吸入薬として使用されている可能性もある。今後、どのようにアミノグリコシドが外来で使用されているかを調査する必要がある。

4) 【日本における注射用抗菌薬増加の原因

についての研究】

高齢者では注射用抗菌薬の総使用量が増加していた。しかし、高齢者人口の増加と比較して総使用量の増加が小さいため、高齢者の DID は減少傾向になったと考えられた。さらに、小児、生産年齢における注射用抗菌薬の減少量は高齢者における増加量よりも小さいため、総人口で日本全体の抗菌薬使用量を補正すると、注射薬全体の DID は増加傾向になったと考えられた。これらのことから、日本における注射用抗菌薬の増加は高齢化が主要な原因であると考えられた。今後、高齢者への抗菌薬適正使用を推進する必要がある。

5) 【日本の歯科における抗菌薬使用量の研究】

歯科での抗菌薬使用は外来診療における内服薬が全体の 99%を占め、種類はセファロスポリンが 6 割以上を占めた。医科と同じくペニシリンの使用割合が低いと考えられた。今後、このような状況を踏まえて歯科における適正使用活動を展開していく必要がある。

6) 【日本の抗真菌薬使用量についての研究】

日本の抗真菌薬の使用状況を明らかにした。フルコナゾールやポリコナゾールの推移からは、注射薬が減少し、内服薬が増加している傾向がみられた。今後も抗真菌薬の適正使用を推進するため、使用状況を観察していく必要がある。

7) 【NDB を利用した特別養護老人ホーム、在宅医療における抗菌薬使用量の研究】

今回の抽出方法では、特別養護老人ホー

ムの抗菌薬使用量の多くが集計できていなかった。これは、特記コード 09 が施設内での処方のみしか抽出できないことが原因と考えられた。また、在宅患者訪問薬剤管理指導料が高齢者でほとんど使用されていないため（介護保険である居宅療養管理料が使用されている）、在宅患者訪問薬剤管理指導料では高齢者における在宅医療で使用された抗菌薬が抽出できなかったと考えられた。

8) 【本邦の抗菌薬販売量データとレセプト情報データに基づく使用量変化の差に関する研究】

S-AMU と C-AMU の性質上、S-AMU が C-AMU を上回るはずであるが、2015 年以降は C-AMU が S-AMU を上回った。この理由は、製薬会社から医療機関へ直接販売されている後発薬が S-AMU に含まれていないことが理由と考えられた。また、2013 年から 2015 年まで S-AMU と C-AMU の動向が大きく乖離したのは、歯科レセプトの電子化率が急上昇し、歯科における抗菌薬処方が増加したためと考えられた。このことから、2015 年以降は両者の動向は一致すると考えられるが、特に S-AMU による AMU 調査では大きなデータ欠損があることがわかったため、国内のヒトにおける AMU 調査は C-AMU を主に用いるべきであると考えられた。

9) 【二次医療圏単位で抗菌薬使用量を調査する際に受ける人口流入出の影響についての研究】

昼間人口と夜間人口の乖離の大きさから、AMU における人口流入出の影響は都道府

県よりも二次医療圏で大きいことが分かった。昼間人口で補正するより、夜間人口で補正したほうが外れ値がなくなり、中央値が全国値に近づいたことから、二次医療圏で抗菌薬使用量を調査する際は、補正に夜間人口ではなく昼間人口を用いる方が望ましいと考えられた。

10) 【介護付き有料老人ホームの抗菌薬使用量のパイロット調査研究】

特定の有料老人ホームから処方された処方箋をすべて調剤している薬局があったため、特定の有料老人ホームにおける抗菌薬使用量の把握が可能であった。対象となった有料老人ホームの入居者における全抗菌薬使用量の DID は 2013 年における一般人口の使用量 (DID: 15.8) と同程度であった。有料老人ホームにおける抗菌薬は内服抗菌薬が 99.3% を占め、マクロライド、フルオロキノロンが多かった。この理由は、処方、内服の簡易さ (1 日の投与回数が少なく、投与日数が少ない) が考えられた。施設差が非常に大きいことから、抗菌薬使用のガイドラインを整備する必要性が考慮された。

11) 【DPC データを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討】

EF 統合ファイルおよび電子カルテ、それぞれから集計した AUD, DOT の相関は極めて良好であった。AUD ではバンコマイシンの乖離率が 17.5% と大きかった。これは、電子カルテから得たデータは使用量を本数で集計したため、使用した抗菌薬量が 1 バイアルに満たなかった場合にそれを 1 バイアルとして集計したが、EF 統合ファイルで

は正確な実使用量で入力されていたことが原因と考えられた。今後、多くの施設で検討を行うことでさらなる問題点を検証していく必要がある。

12) 【病院薬剤師を対象とした各病院における抗菌薬使用量把握の問題点の抽出】

アンケートからは、薬剤師一人で AMU 集計作業を行っている施設が多く、労働時間外での集計作業も回答者の約半数で行われていた。電子カルテを使用して AMU 集計を行っている施設は加算 1 取得施設で多く、これらの施設では電子カルテ機能を利用して集計作業を簡便に行っている可能性がある。しかし、加算 1 取得施設でも電子カルテ機能を利用していると答えた回答は全体の 6 割未満であり、今後、あらゆる病院で利用可能な、短時間で簡便に AMU 集計ができるツールを開発することが求められる。

13) 【Defined Daily Dose の変更によって受ける全国抗菌薬使用量変化の検討】

スペイン、フランス、ベルギーなど、使用されている抗菌薬のうちアモキシシリンやアモキシシリン・クラブラン酸の使用割合が高い国は、DDD 改定によってそれぞれ約 2 割、国の抗菌薬使用量が減少した。日本は最も DDD 改定の影響を受けにくかったが、これはペニシリンの使用が少ないことが理由と考えられる。他方、スウェーデンやノルウェーは広域ペニシリンではなく、ベータラクタマーゼ感受性ペニシリンを多く使用していることが理由であると考えられた。DDD 改定により国の抗菌薬使用量が強く影響を受けることがわかったため、抗

菌薬使用量を時系列で比較する、または他国と比較する際には、その抗菌薬使用量の算出において、どの時点の DDD を使用しているかを確認することが重要である。

E. 結論

販売量を利用した国の抗菌薬使用量モニタリングにより、抗菌薬販売量の減少やその経済効果が明らかになった。また、NDB を利用した抗菌薬使用量モニタリングにより、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明らかになってきた。一方、販売量と NDB 両者に関しては長所、短所があるため、特性を見極めてサーベイランスを行うことが重要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表：

1. Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Shinya Tsuzuki, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari, What is the impact of the change in DDD of amoxicillin and amoxicillin combined with beta-lactamase inhibitors on nation-wide surveillance of antimicrobial use? *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:3119-21.
2. Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Erina Yumura, Kayoko Hayakawa, Yuichi Muraki, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari. Regional variation of antimicrobial use in Japan from 2013-2016, estimated by sales

- data. *Jpn J Infect Dis.* 2019;72:326-9.
3. Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari. Aminoglycoside inhalational therapy -a potential pitfall of antimicrobial stewardship in outpatient settings. *JAC-AMR.* 2020;2: dlaa004.
 4. Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Chika Tanaka, Kayoko Hayakawa, Takeshi Kuwahara, Norio Ohmagari. Epidemiology of antimicrobial use among nursing homes in Japan, 2016: A pilot study. *Jpn J Infect Dis.* 2020: in press.
 5. 田中知佳, 日馬由貴, 村木優一, 木村有希, 石金正裕, 足立遼子, 増田純一, 榎原健, 早川佳代子, 大曲貴夫. Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討. *日化療会誌.* 2019;67:640-4.
 6. 日馬由貴, 鈴木久美子, 具芳明, 福田治久, 石金正裕, 早川佳代子, 大曲貴夫. 日本の高齢者施設におけるレセプト情報を利用した抗菌薬使用量調査の問題点. *日化療会誌.* 2019;68:210-5.
- 学会発表 :
1. Masahiro. Ishikane, Yoshiki. Kusama, Chika. Tanaka, Yuki Kimura, Kayoko Hayakawa, Takeshi. Kuwahara, Norio. Ohmagari. Comparison of antimicrobial use between nursing home residents and the general population in Japan. 17th APCCMI 2018 Hong Kong (Aug 2018) (Poster)
 2. Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Erina Yumura, Kayoko Hayakawa, Norio Ohmagari. Regional variation of antimicrobial use in Japan from 2013 to 2016. IDWeek 2018, San Francisco (Oct 2018) (Poster)
 3. Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Haruhisa Fukuda, Erina Yumura, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Kayoko Hayakawa, Yuichi Muraki, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari. Decreasing of national antibiotic consumption and economic impact during 2013-2017 in Japan. The 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Netherlands (Apr 2019) (Oral Presentation)
 4. Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari. Aminoglycoside injections are the most frequently prescribed to children in outpatient settings: nation-wide population-based study in Japan in 2016. The 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Netherlands (Apr 2019) (Poster)
 5. Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yoshiki Kusama, Shinya Tsuzuki, Yuichi Muraki, Daisuke Yamasaki, Masaki

- Tanabe, Norio Ohmagari. Comparison of Patterns of National Oral Antibiotic Use Between All Dentists and Medical Doctors in Japan in 2016 Using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB). IDWeek 2019, Washington D.C. (Oct 2019) (Poster)
6. Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Sachiko Ono, Yoshiki Kusama, Shinya Tsuzuki, Yuichi Muraki, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari. First national survey of antibiotic prescribing by all dentists in Japan from 2015 to 2017 using national database of health insurance claims and specific health checkups of Japan (NDB). IDWeek 2019, Washington D.C. (Oct 2019) (Poster)
 7. 田中知佳, 早川佳代子, 日馬由貴, 木村有希, 石金正裕, 栗原健, 増田純一, 足立遼子, 具芳明, 大曲貴夫. 医事課ファイルを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討. 第 66 回日本化学療法学会総会. 岡山市 (2018.6) (ポスター)
 8. 日馬由貴, 木村有希, 石金正裕, 鈴木久美子, 松永展明, 早川佳代子, 大曲貴夫. レセプト情報を利用した高齢者施設の抗菌薬使用量調査における実行可能性と限界. 第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会. 名古屋市 (2019.4) (口演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図 1. 日本国内における抗菌薬使用量の変化 2013-2017

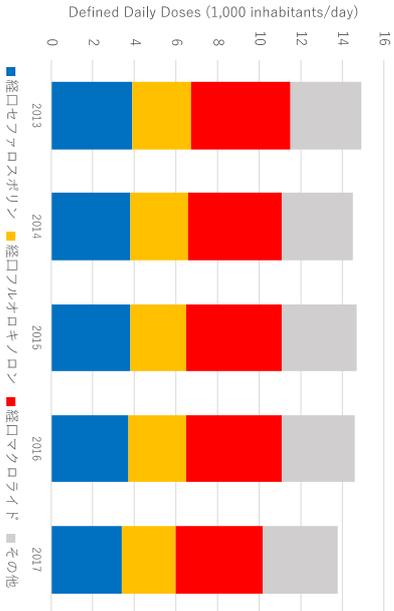


図 3. 年代別の外来注射用抗菌薬使用量

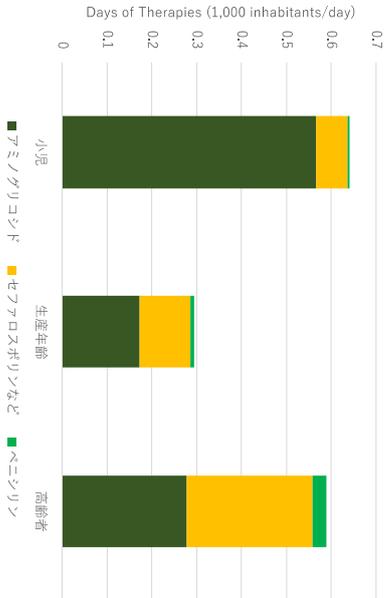


図 2. 抗菌薬全体, 内服セファロスポリン, 内服マクロライド, 内服フルオロキノロン販売量の地域差

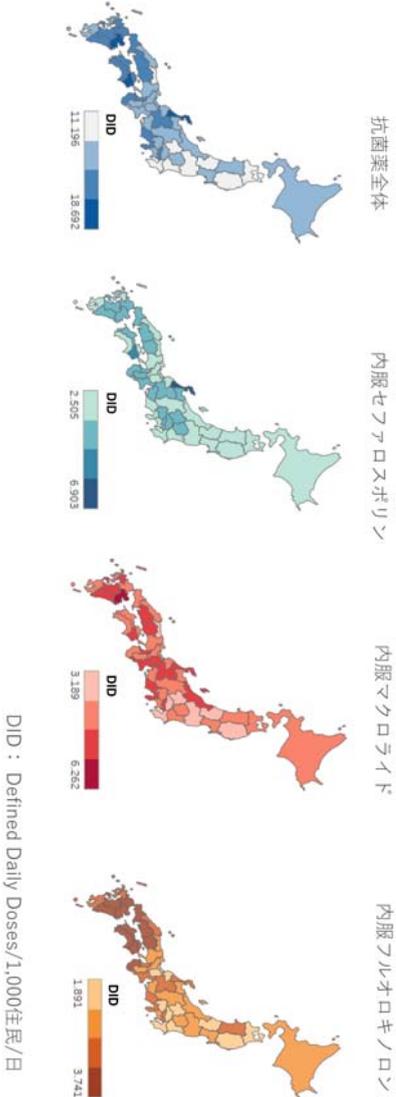


図 4. 15 歳未満, 15-64 歳, 65 歳以上の年齢群における Defined Daily Doses および人口の変化

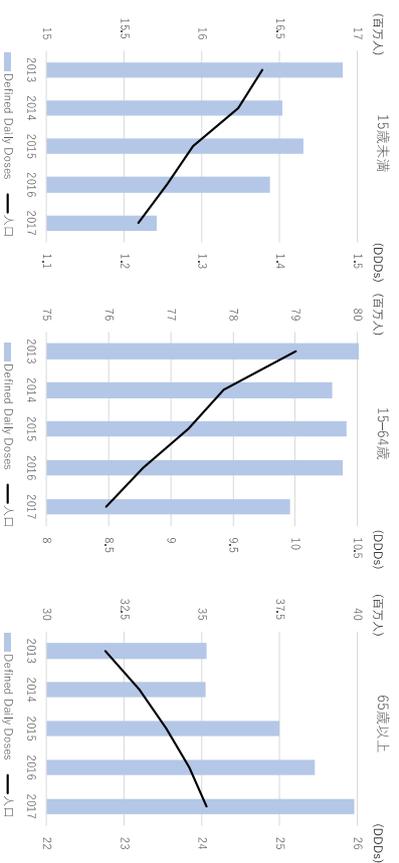


図 6. 販売量を利用したサーベイランスとレセプトデータを
利用したサーベイランスそれぞれの抗菌薬使用量推移

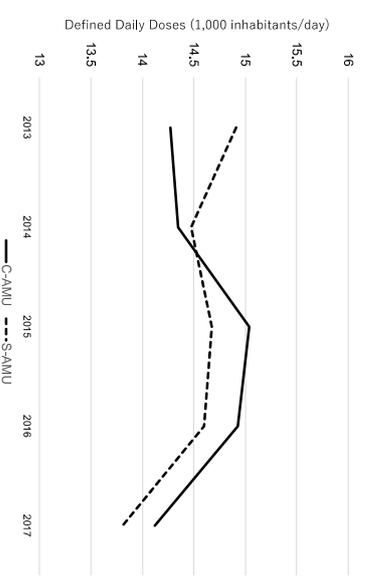
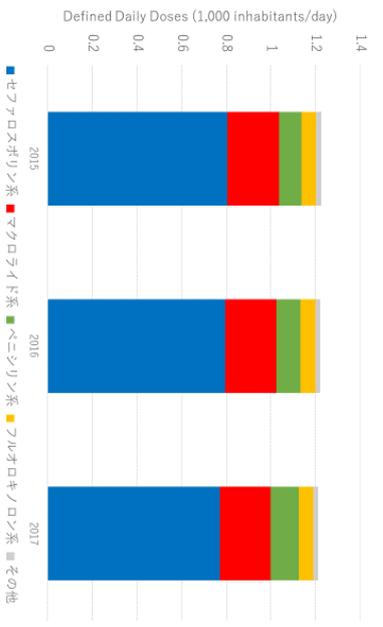


図 5. 歯科における抗菌薬使用量の推移



C-AMU はレセプトサーベイランス, S-AMU は販売量サーベイランスを表す

図7. 先発・後発に分けた販売量サーベイランスとレセプトサーベイランスそれぞれの抗菌薬使用量推移図
注射薬

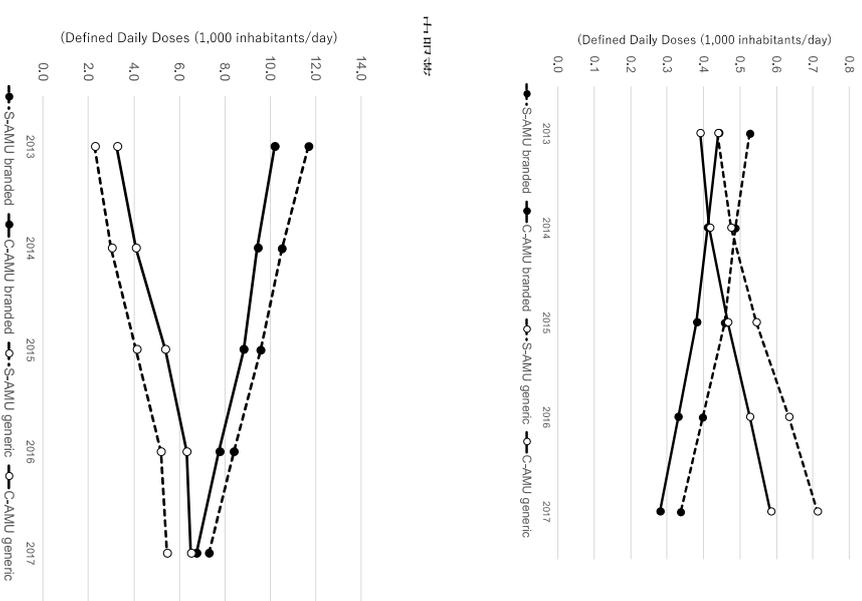
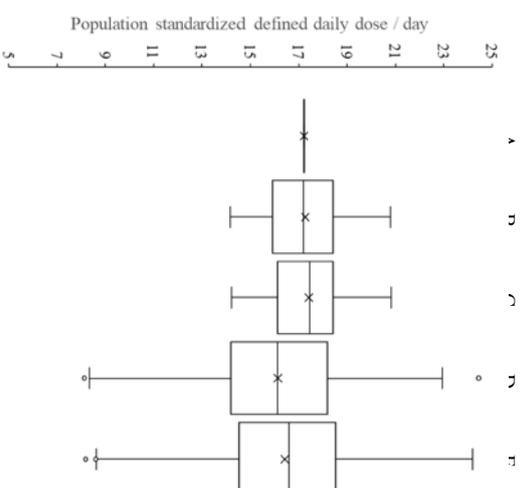


図8. 全国における1,000人口・日あたりの抗菌薬使用量と、都道府県、二次医療圏における1,000夜間人口、1,000昼間人口あたりの抗菌薬使用量の箱ひげ図



- A: 全国の抗菌薬使用量 (DDDs)
- B: 夜間人口で補正した都道府県単位の抗菌薬使用量 (DDDs)
- C: 昼間人口で補正した都道府県単位の抗菌薬使用量 (DDDs)
- D: 夜間人口で補正した二次医療圏単位の抗菌薬使用量 (DDDs)
- E: 昼間人口で補正した二次医療圏単位の抗菌薬使用量 (DDDs)

図 9. 都道府県、二次医療圏における夜間人口補正した DDDs と昼間人口補正した DDDs の差の地理的な分布

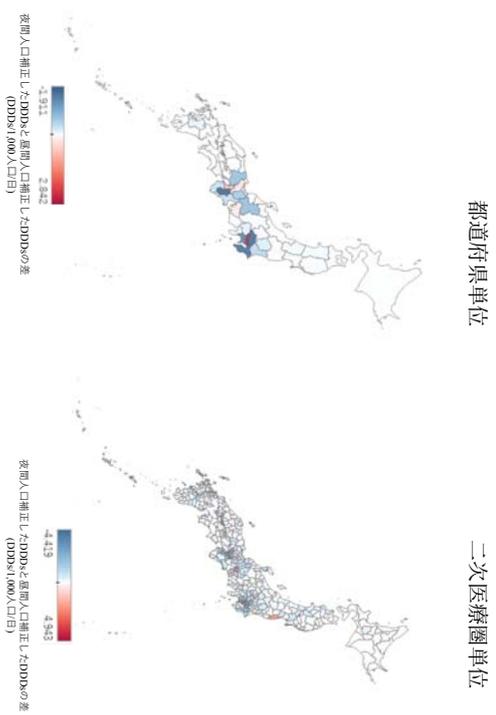


図 10. 有料老人ホーム 6 施設の抗菌薬使用割合

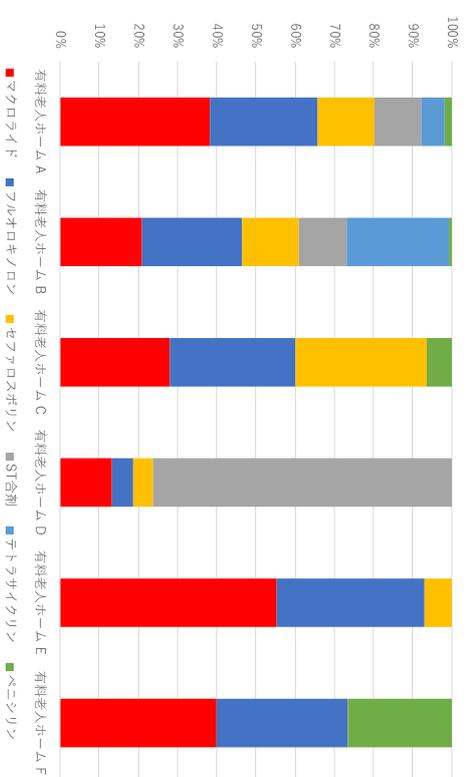


表 1. ジェネリックへの移行, 薬価変動, 販売量増減に分けた抗菌薬販売額の変化

ATC3	ジェネリックへの移行	薬価変動	販売量増減	合計
J01A (テトラサイクリン)	-327.6	-3.8	-192.3	-523.6
J01B (アミノペニシリン)	0.0	0.0	-5.1	-5.1
J01C (ペニシリン)	778.8	-343.0	-3990.4	-3554.6
J01D (ペニシリン以外のベータラクタム剤)	-16453.7	-3817.8	-19373.2	-39644.7
J01E (ST 合剤)	32.1	18.3	-473.1	-422.7
J01F (マクロライドなど)	-13321.1	-944.8	-9872.8	-24138.7
J01G (アミノグリコシド)	-329.4	-335.8	-871.0	-1536.2
J01M (フルオロキノロン)	-16789.9	-695.3	-6691.6	-24176.7
J01X (その他の抗菌薬)	-3459.6	450.6	-2215.7	-5224.7
Total	-49870.3	-5671.5	-43685.1	-99226.9

(単位は /百万円)

表 2. 15 歳未満, 15-64 歳, 65 歳以上の年齢群, 全年齢における Defined Daily Doses/1,000 人口/日の変化

	2013	2014	2015	2016	2017	変化率 (%)
15 歳未満	0.25	0.24	0.25	0.24	0.22	-11.88
15-64 歳	0.37	0.36	0.37	0.37	0.36	-2.76
65 歳以上	2.07	2.00	2.02	2.01	2.02	-2.08
全年齢	0.78	0.77	0.79	0.80	0.80	3.16

表 3. 抗真菌薬使用状況の推移

抗真菌薬/年		2013	2014	2015	2016	2017
内服	イトラコナゾール	0.17	0.15	0.13	0.12	0.12
	フルコナゾール	0.07	0.073	0.076	0.078	0.079
	ボリコナゾール	0.023	0.024	0.027	0.03	0.032
注射	ミカフアゾギン	0.017	0.017	0.017	0.017	0.016
	フルコナゾール	0.0061	0.0056	0.0051	0.0047	0.0044
	アムホテリソンB	0.0033	0.0031	0.0031	0.0032	0.0031
	カスボフアゾギン	0.0015	0.0016	0.0019	0.0022	0.0024
	ボリコナゾール	0.0016	0.0015	0.0015	0.0015	0.0014
	イトラコナゾール	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4. 病院薬剤師を対象とした抗菌薬集計に関するアンケートの集計結果

		加算 1 取得施設 (N=104)		加算 2 取得, または未取得施設 (N=64)		<i>p</i> 値
抗菌薬使用量	薬剤師 (%)	102	(98.1)	64	(100.0)	<i>p</i> = .260
	集計の担当職種 非薬剤師(%)	2	(1.9)	0	(0.0)	
集計頻度	1ヶ月以内(%)	88	()	58	()	<i>p</i> = .302
	1-5ヶ月 (%)	6	(5.8)	2	(3.1)	
	半年 (%)	9	(8.7)	1	(1.6)	
	1年 (%)	1	(1.0)	3	(4.7)	
集計を担当	1人 (%)	73	(70.2)	46	(71.9)	<i>p</i> = .738

する人数	2人 (%)	23 (22.1)	15 (23.4)	
	3人以上 (%)	8 (7.7)	3 (4.7)	
集計している 時間帯	業務時間内 (%)	47 (45.2)	38 (59.4)	$p = .074$
	業務時間外 (%)	57 (54.8)	26 (40.6)	
集計のために 使用している データ (複数選択可)	薬剤部のシステム (%)	30 (28.8)	26 (40.6)	$p = .116$
	電子カルテ (%)	59 (56.7)	26 (40.6)	$p = .043$
	レセプトデータ (%)	30 (28.8)	17 (26.6)	$p = .749$
	その他 (%)	8 (7.7)	9 (14.1)	$p = .184$

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

薬剤耐性（AMR）アクションプランの実行に関する研究（H29-新興行政-指定-005）

抗菌薬使用量（AMU）サーベイランスに関する研究

研究分担者 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野 村木 優一

研究協力者 AMR 臨床リファレンスセンター（AMRCRC）

日馬 由貴、石金 正裕、小泉龍士、田中、知佳、松永展明、田島太一、遠藤 美緒

研究要旨

薬剤耐性（AMR）対策アクションプランのなかで、抗菌薬の動向調査・監視は目標の1つに掲げられており、継続的な調査体制の確立が求められている。本研究では、これまでに引き続き全国や都道府県サーベイランスの実行と J-SIPHE の実行に必要な体制整備を行い、新たな使用状況の把握や評価方法の探索を目的とした。

今回、新たに二次医療圏の使用状況を明らかにした。また、*Clostridioides difficile* 感染症や真菌感染症など治療目的別の使用動向も明らかにした。さらに、AMU を用いて外来での特定薬剤治療管理料の必要性や抗菌薬適正使用支援加算の評価を行った。本研究は、AMR 対策アクションプランの実行において重要な柱の1つである動向調査・監視に対して有用な情報を提供し、得られた情報を評価する上でも重要な役割を担っている。

A. 研究目的

薬剤耐性菌が世界中に拡大し、問題となっているなか、2016年4月にわが国では「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が発表された。本アクションプランは「1 普及啓発・教育、2 動向調査・監視、3 感染予防・管理、4 抗微生物剤の適正使用、5 研究開発・創薬、6 国際協力」の主要な6分野で目標を掲げて活動を推進していくとしている。また、本アクションプランの「2 動向調査・監視」では、日本の抗菌薬使用

（AMU）と微生物耐性の動向を把握するサーベイランス体制の構築及び新たな AMU の評価指標の確立を求めている。

サーベイランス体制には、日本や都道府県などマクロな視点と各医療機関や診療所などミクロな視点での把握が必要である。我々はこれまでにマクロな視点によるサーベイランスとして全国あるいは都道府県の販売量ならびにナショナルデ

ータベースを用いた把握を行ってきた。しかしながら、地域での取り組みを評価する上では二次医療圏といったより詳細な地域での把握が必要と考えられる。

ミクロな視点での把握には医療機関でのサーベイランスがあげられる。AMR 臨床リファレンスセンターでは、2019年1月に感染対策連携共通プラットフォーム（J-SIPHE）の運用を開始した。この J-SIPHE を普及させるには、簡便に AMU を集計する仕組みが必要であった。そこで、我々は八木班で構築した抗菌薬集計プログラム（DUAS）を2019年に J-SIPHE 連携用に改修した ACAS（antimicrobial consumption aggregate system）を開発した。

こうした AMR 対策アクションプランを実行した場合のサーベイランス体制は確実に構築されつつあるが、診療の質や感染症治療の目的に応じた使用状況の把握は依然として確立されておらず、収集した評価方法についても標準化しなければ

ばならない。

本研究では、これまでに引き続き全国や都道府県サーベイランスの実行と J-SIPHE の実行に必要な体制整備を行い、新たな使用状況の把握や評価方法の探索を目的とした。

B. 研究方法

1. 全国・都道府県別 AMU サーベイランス、J-SIPHE による医療機関の AMU サーベイランスの実行

サーベイランスを円滑に実行するために必要なマスター管理、各種質問への対応を行った。

2. 二次医療圏における抗菌薬使用動向の把握

パイロット調査として京都府、三重県の二次医療圏を対象とした。田辺班により入手した 2013 年、2016 年の抗菌薬処方人数を利用し、第 3 世代セファロsporin 系薬、キノロン系薬、マクロライド系薬、全体の外来・入院における使用動向を以下の式で示す PID の差 (Δ PID) を求めた。

$$\text{PID} = \frac{\text{年間使用患者数 (人)} \times 1,000}{\text{夜間人口 (人)} \times 365 \text{ (日)}} \\ (\text{patients}/1,000 \text{ inhabitants}/\text{day})$$

3. 治療目的別に使用される抗微生物薬の使用状況把握

2005 年から 2015 年における抗 *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 治療薬、抗真菌薬の販売量に基づいた使用状況を調査した。

4. NDB を用いた外来における TDM の必要性

2013 年から 2017 年における NDB のレセプト種別を用いて経口ポリコナゾール

の使用状況を調査した。

5. 抗菌薬適正使用支援加算の評価

抗菌薬適正使用支援加算の算定期間である 2018 年 4 月から 8 月までと算定前の 2017 年の同時期における抗菌薬処方のあった患者とない患者を比較した。

6. 倫理面への配慮

本研究は、直接的に患者情報を取り扱うものではない。すなわち、データとしては、患者情報から切り離れた値のみを取り扱う。扱うデータは、匿名化を図り、団体および個人の不利益に十分配慮している。

C. 研究結果

1. 全国・都道府県別サーベイランス、J-SIPHE による AMU サーベイランスの実行

特に大きな問題を認めることなく、各サーベイランスは実行されている。

2. 二次医療圏における抗菌薬使用動向の把握

京都府、三重県の二次医療圏を対象とした第 3 世代セファロsporin 系薬、キノロン系薬、マクロライド系薬、全体の外来・入院における使用動向を明らかにした (図 1、2)。

3. 治療目的別に使用される抗微生物薬の使用状況把握

2005 年から 2015 年における抗 CDI 薬 (図 3)、抗真菌薬 (図 4) の使用状況を明らかにした。

4. NDB を用いた外来における TDM の必要性

外来および入院ともに経口ポリコナゾールの使用は増加しており、特に2016年からは後発品が使用されるようになった(図5)。また、外来では70%が保険薬局で調剤されていた。

5. 抗菌薬適正使用支援加算の評価

抗菌薬適正使用支援加算の算定の有無に関わらず、加算前後で抗菌薬処方のない患者は増加した(図6)。

D. 考察

AMUの動向を二次医療圏単位で把握する方法を検討できた。この方法を用いることにより、年齢群別あるいは入院・外来別の使用動向を把握することができるため、対策を講じた後の変化を評価可能となり、マップ化することで視覚的にわかりやすいことが考えられる。

パイロット的に調査した三重県、京都府では、共通して入院患者における経口抗菌薬の増減は、ほとんど認めないものの、外来においては、年齢や地域毎によって増減に幅を認めた。本データは2013年から2016年の変化であり、今後アクションプランの影響を評価するため、2019年や2020年の値を求めることが必要である。

AMUの指標とDIDは選択圧を評価するだけでなく、使用目的別に調査することで*Clostridioides difficile* (CD)感染症といったAMR対策に重要な感染症の使用状況を評価できる。今回、CDI感染症並びに真菌感染症の使用動向を調査した。その結果、CDI治療薬は経年的な増加を認めたが、薬剤費は減少していることを明らかにした。日本ではCDの疫学調査が行われてこなかったが、治療目的に応じたAMUの把握は疫学調査の代替指標にもなることが示唆された。さらに薬剤費の減少はガイドラインに遵守した使用に伴うことが推察されることから適正使用の評価にも有用である。

一方、抗真菌薬においては、全体的な使用は減少しているものの、深在性真菌症に使用するAMUは増加しており、これも易感染症患者の増加が懸念されていることを反映する結果となった。このようにAMUの把握は、日本の薬物治療の変遷を評価する有用な手段の1つとなることが考えられる。

抗菌薬適正使用を推進するための手段の1つに治療薬物モニタリング(TDM)がある。TDMを実施した場合、特定薬剤治療管理料が算定できることで個別化医療が行えている。しかしながら、主に入院患者が対象であるため、外来患者に算定することができない。こうした問題点をAMUを利用して明らかにするため、レセプト種別を用いてTDM対象薬のポリコナゾールを評価した。ポリコナゾールは外来での使用が増加し、特に保険薬局で調剤されていることが明らかとなった。さらに後発品が発売されたことに伴う使用の増加を認めた。外来では特定薬剤治療管理料が算定できないため、現在、先発品の場合は製薬会社が血中濃度測定を行っているが、後発品の使用が増えることで今後、TDMが実施できない患者がぞうかすることが予想されるため、外来においてもTDMを実施できる環境を整備する必要性が示唆された。

日本では2018年度の診療報酬改定において小児抗菌薬適正使用支援加算が新設された。本加算は、抗菌薬が必要でない急性上気道炎、急性下痢症の患者に対して十分な指導の下、抗菌薬を処方しなかった場合に算定できる。そこで、加算の前後で比較したところ加算の算定の有無に関わらず抗菌薬処方が減少していた。診療報酬改定直後ということもあるが、AMR対策アクションプランが策定された後であるため、その影響が大きかったことが推察される。このようにAMUの把握は診療報酬の評価にも有用であることが推察された。

E. 結論

本研究は、AMR 対策アクションプランの実行において重要な柱の1つである動向調査・監視に対して有用な情報を提供し、得られた情報を評価する上でも重要な役割を担っている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Erina Yumura, Kayoko Hayakawa, Yuichi Muraki, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari. Regional variation of antimicrobial use in Japan from 2013-2016, as estimated by the sales data. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2019, 72(5), 326-329.
- 2) Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Shinya Tsuzuki, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari. What is the impact of the change in DDD of amoxicillin and amoxicillin combined with β -lactamase inhibitors on nationwide surveillance of antimicrobial use? *J. Antimicrob. Chemother.* 2019, 74(10), 3119-3121.
- 3) Yuichi Muraki. The role of pharmacists in antimicrobial stewardship. *Yakugaku Zasshi.* 2019, 139, 557-564.
- 4) Saki Ishii, Yuichi Muraki, Yoshiki Kusama, Tetsuya Yagi, Ryota Goto, Ai Ebisui, Ayako Kawabe, Ryo Inose, Norio Ohmagari. The Trend for Antibiotic Use for Clostridioides (*Clostridium*) difficile Infection in Japan. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(4):693-696.

2. 学会発表等

- 1) 大嶋 智子, 村木 優一, 三浦 誠, 藤友 結実子, 寸劇を用いた AMR 対策をテーマとした市民公開講座の効果, 第 67 回日本化学療法学会総会, 東京都文京区, 2019.05.

- 2) 田中 真幸, 村木 優一, 日馬 由貴, 石金 正裕, 大曲 貴夫, 2010年と2016年で感染防止対策加算の取得や認定薬剤師数、介入状況はどのように変化したか?: JACS を用いた比較検討, 第 29 回日本医療薬学会年会, 福岡市, 2019.11.
- 3) 三田 陽介, 村木 優一, 後藤 良太, 日馬 由貴, 山崎 大輔, 石金 正裕, 田辺 正樹, 大曲 貴夫, NDB を用いた日本における 2016 年の抗 MRSA 薬の使用を反映する各指標と分離率及び耐性率の関係, 第 29 回日本医療薬学会年会, 福岡市, 2019.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

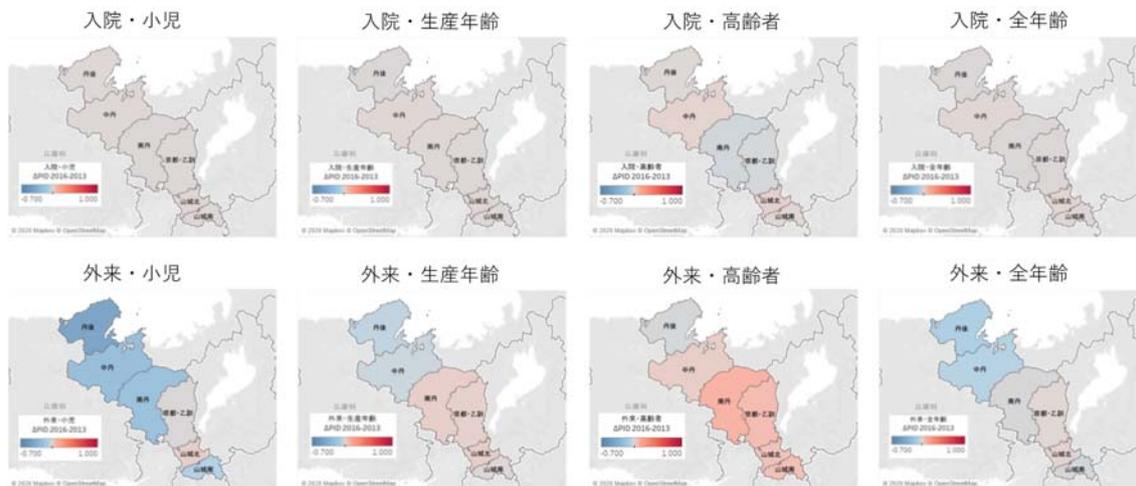
3. その他

特になし

【参考資料】

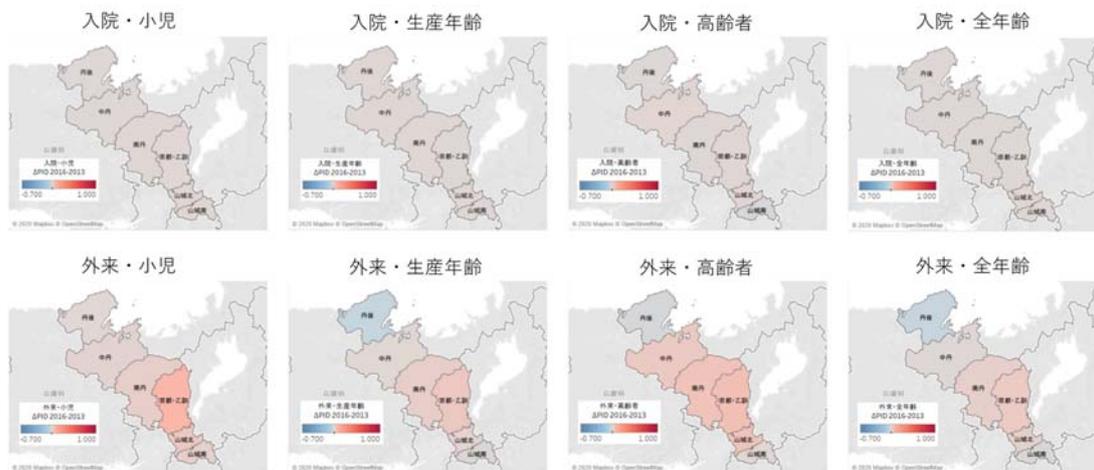
図1 2013年から2016年における京都府の二次医療圏別抗菌薬の使用動向

3世代セファロスポリン系薬



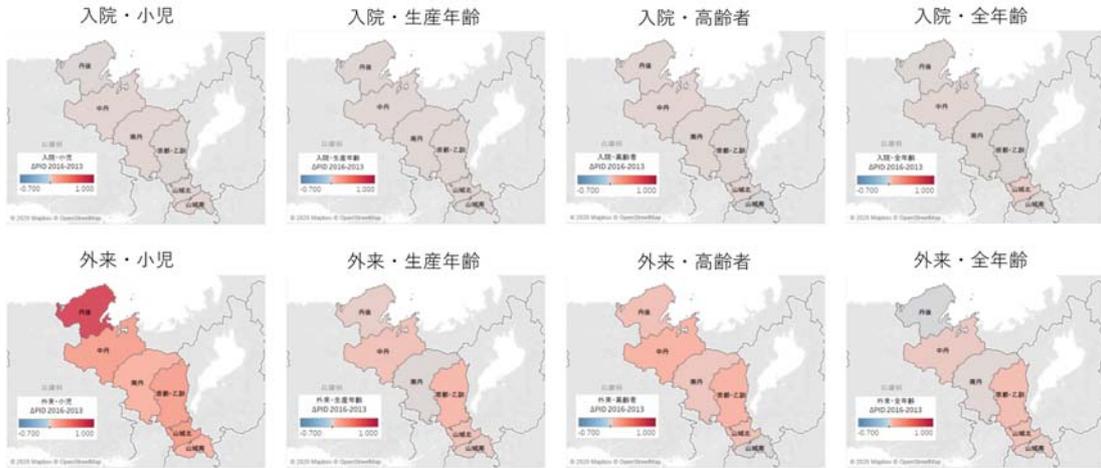
※ 1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

キノロン系薬



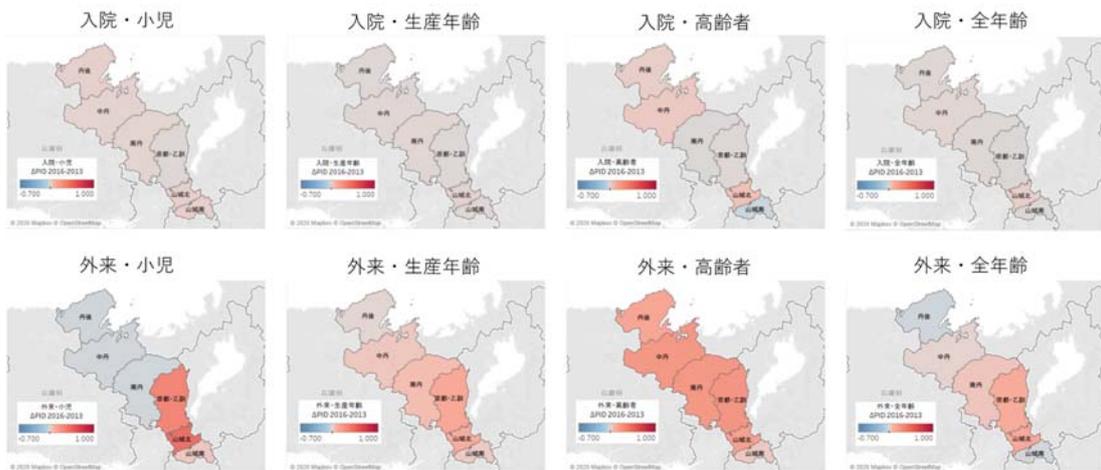
※ 1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

マクロライド系薬



※ 1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

全抗菌薬

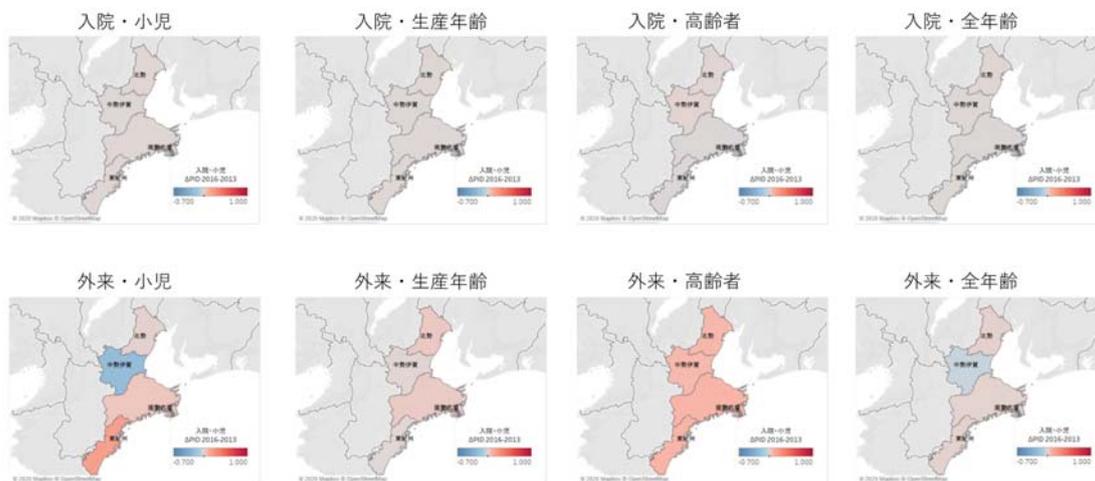


※ 1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

上記の色は2016年と2013年におけるPID (DDD/1,000 inhabitants/day) の差 (範囲: -0.7 -1.0) であり、増加した場合は赤、減少している場合は青で表示している。

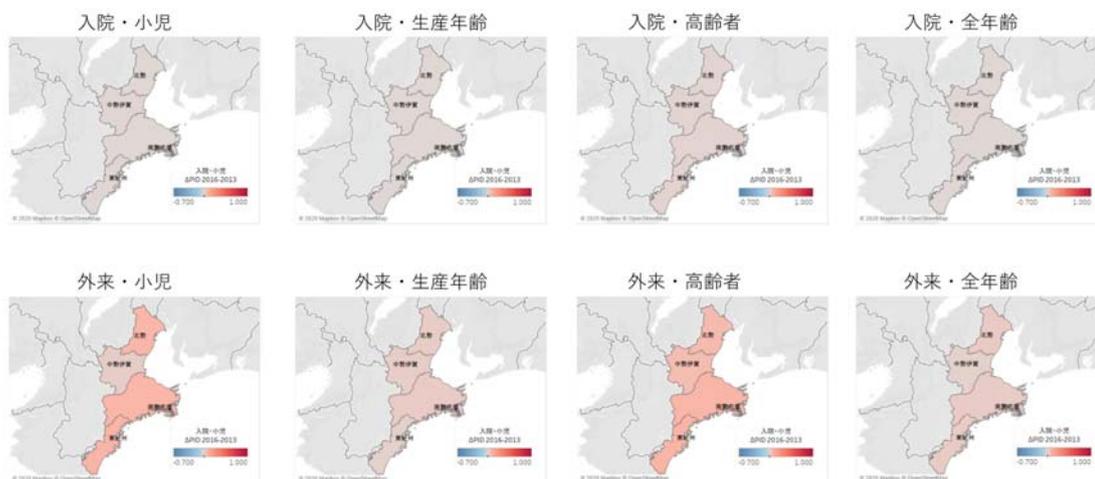
図2 2013年から2016年における三重県の二次医療圏別抗菌薬の使用動向

3世代セファロスポリン系薬



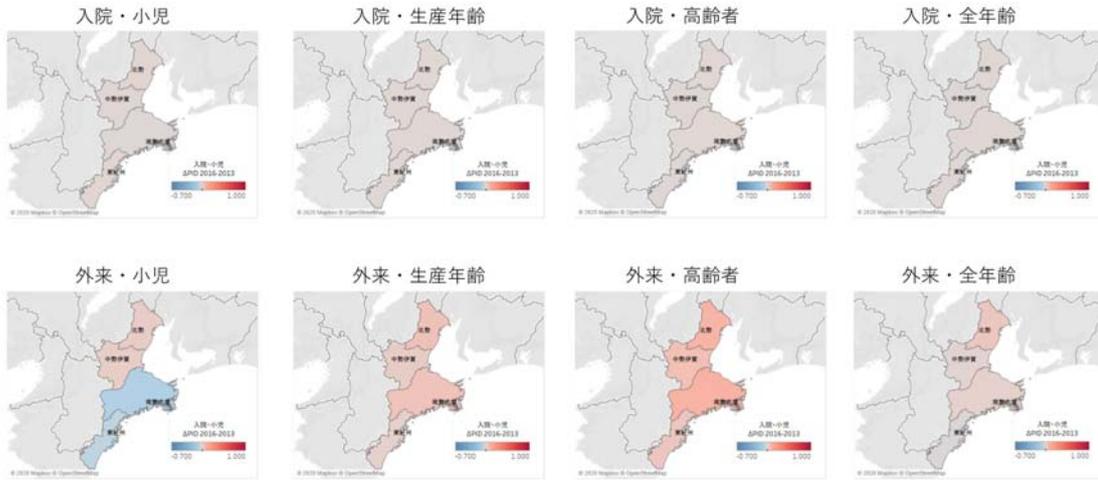
※1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

キノロン系薬



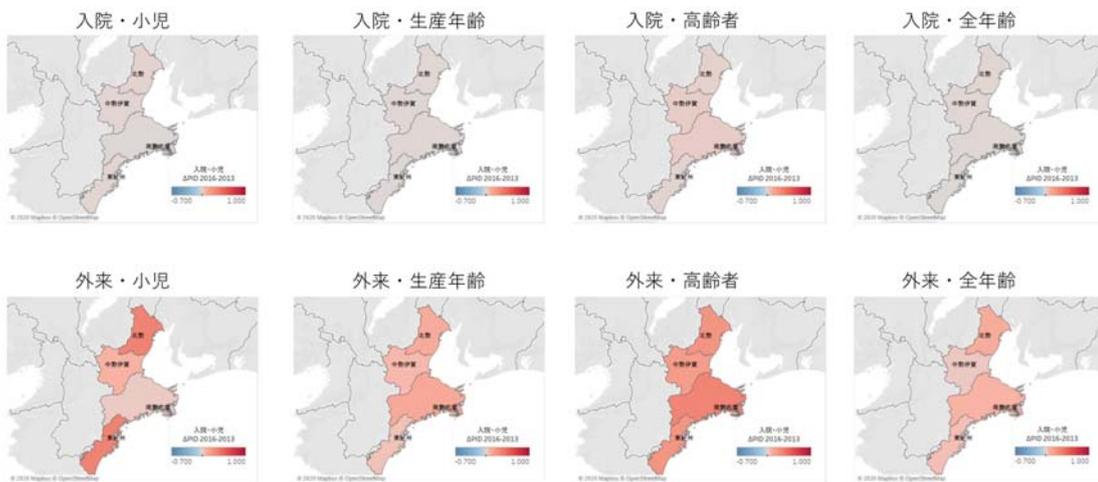
※1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

マクロライド系薬



※ 1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

全抗菌薬



※ 1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

上記の色は2016年と2013年におけるPID (DDD_s/1,000 inhabitants/day) の差 (範囲: -0.7 -1.0) であり、増加した場合は赤、減少している場合は青で表示している。

図3 販売量に基づいた抗CDI治療薬における使用動向と薬剤費の推移

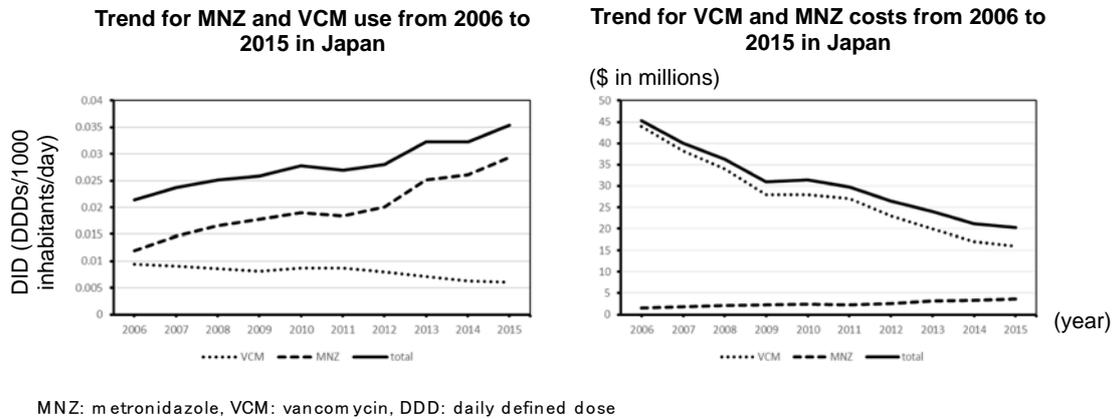
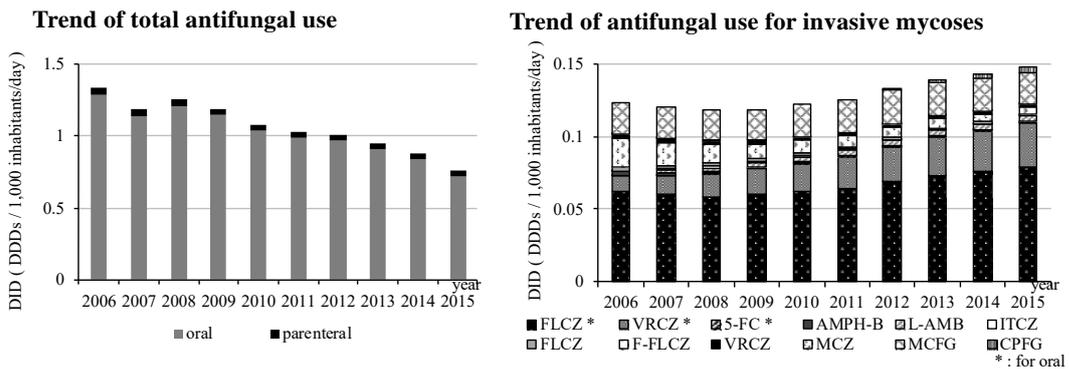


図4 販売量に基づいた抗真菌薬における使用動向



左図は抗真菌薬全体の剤形別使用動向を示す。

右図は深在性真菌症に使用される抗真菌薬の使用動向を示す。

図 5 ナショナルデータベースに基づく経口ポリコナゾールの使用状況から明らかとなった外来における TDM の必要性

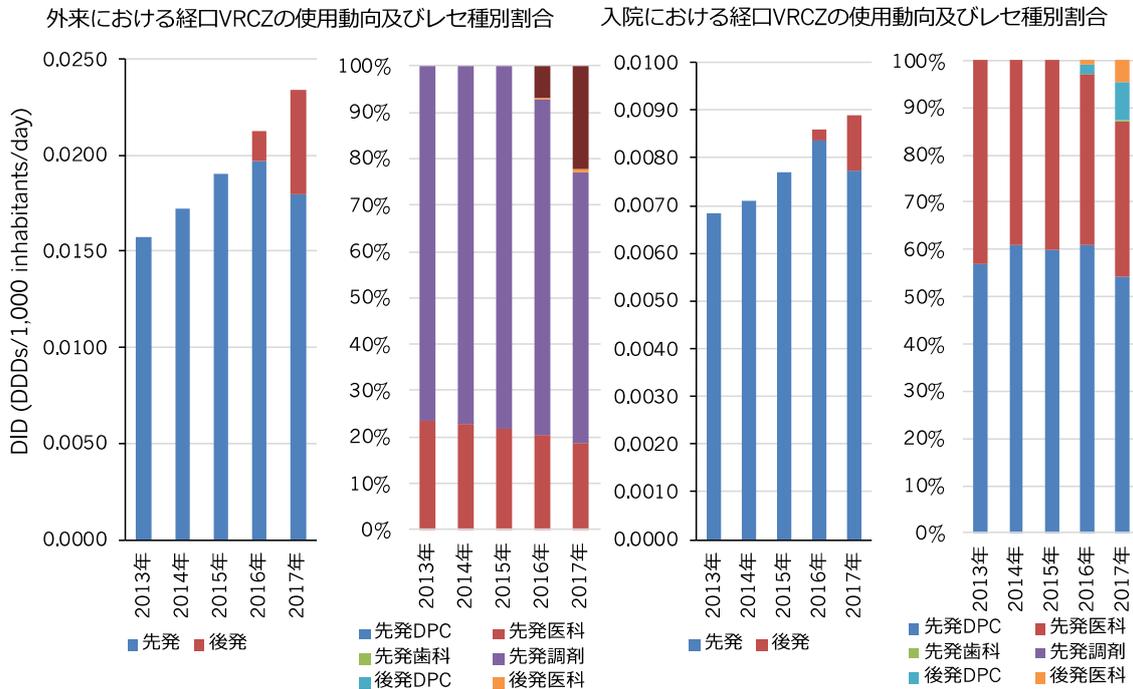
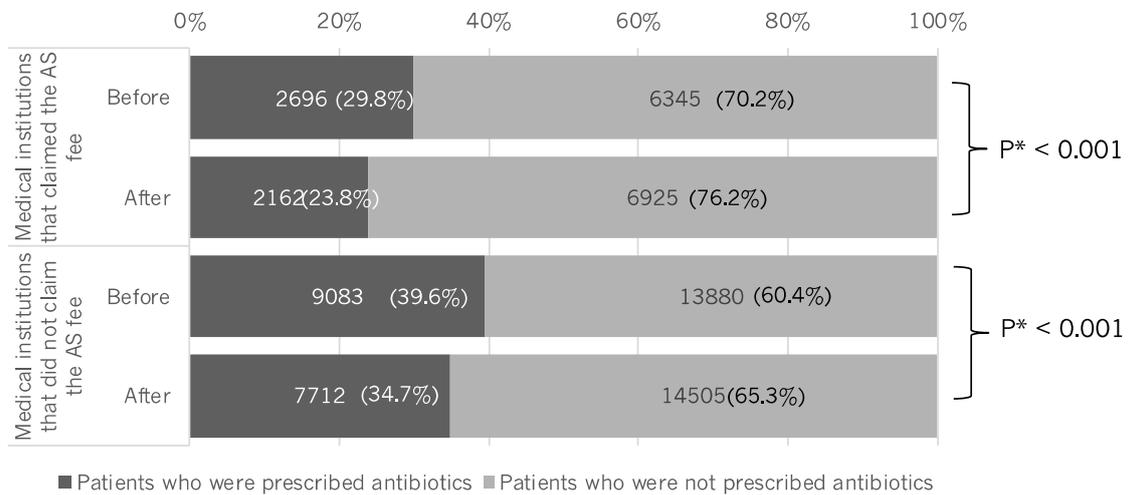


図 6 小児抗菌薬適正使用支援加算の評価



図は、加算算定の有無（上段：算定あり、下段：算定無し）で分類した医療施設における加算前後での抗菌薬処方の有無に対する患者数割合の比較を示す。

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) 指定研究
「薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究」
分担研究報告書

抗微生物薬適正使用 (AMS) に関する研究

研究責任者:

大曲貴夫 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

研究協力者:

日馬由貴 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

石金正裕 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

木下典子 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

田中知佳 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

木村有希 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

小泉龍士 (国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

木原朋未 (大阪大学 大阪大学医学系研究科公衆衛生学教室)

佐藤淳子 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 国際協力室)

要旨

目的:

薬剤耐性菌対策を促進するため、日本の抗菌薬抗菌薬適正使用における問題点を明らかにし、それらの問題点に対する介入方法を検討する。

方法:

1) 【非細菌性気道感染症に対する処方傾向と関連因子の研究】

JMDC のデータベースを用いて 2012 年 4 月から 2017 年 7 月の間の患者情報、診断情報、治療情報、医療施設情報を抽出し、抗菌薬処方傾向とその関連因子について検討した。

2) 【非細菌性気道感染症に費やされている薬剤費用の推定】

各年齢群において非細菌性気道感染症に使用されている抗菌費を集計し、それぞれ

の人口による重みづけを行った。人口カバー率や処方割合の不確実性については95%信頼区間により、推定値の幅を示した。

3) 【急性膀胱炎に対する抗菌薬使用量の調査】

JMDCのデータベースを用いて、2013年1月から2016年12月までの間に単純性膀胱炎に使用された内服抗菌薬についてその割合を調査した。また、その処方日数を調査した。

4) 【日本の3次医療病院におけるカルバペネム適正使用支援8年間の経験と処方後監査とフィードバックの効果】

感染症コンサルテーションのみを行っていた Term A, モニタリングとメールによるフィードバックを行っていた Term B, 抗菌薬適正使用支援チーム (AST) による PPRF を行っていた Term C に分類し、Interrupted Time Series Analysis (ITSA) 解析を行った。アウトカム指標として、1000入院延べ患者数あたりの耐性菌および *Clostridioides difficile* 感染症の発生密度を評価した。さらに、CAR 購入費用削減効果を評価した。

5) 【静岡県東部地域の病院におけるセファロスポリン、マクロライド、キノロン採用の研究】

静岡県東部地域の33病院に対し、院内で採用している内服抗菌薬についてアンケート調査を行った。

6) 【小児のマイコプラズマ感染症に関する抗菌薬使用の変化の調査】

JMDCのデータベースを用いて、2010年から2016年の間に処方された抗マイコプラズマ薬の割合の変化を観察した。また、薬剤の効果の指標としてそれぞれの薬剤に

ついて、処方後の入院率を調査した。

7) 【在宅医療現場における抗菌薬使用に関するアンケート研究】

在宅医療法人「悠翔会」に協力を依頼し、2018年6月20日から8月19日までの期間で、13施設、25名の在宅医に日常行っている感染症診療についてアンケート調査を行った。

8) 【抗菌薬適正使用に資する添付文書の改訂や、社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の有効利用に関する研究】

メーリングリストを通じて実際に臨床を行っている医師から、添付文書の改訂が必要と考えられる薬剤の情報収集を行った。また、国立国際医療研究センターに所属する感染症を専門とする医師3名により、添付文書を改訂すべき項目を検討した。さらに、社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の利用方法を世間に周知した。

9) 【日本の抗菌薬適正使用支援と抗真菌薬適正使用支援の現状についての研究】

日本疫学講習会のメーリングリストを利用し、240病院に抗菌薬適正使用支援と抗真菌薬適正使用支援の現状についてのアンケートを送付した。

10) 【成人・小児を対象とした日本の菌血症疫学の研究】

2010年1月から2016年12月にかけて、JANISに記録された血液培養検体の検査結果を年齢別に抽出し、検出された細菌の変化を観察した。結果は小児(20歳未満)・成人(20歳以上)で分け、それぞれについて経時的な変化を検討した。

結果:

1) 【非細菌性気道感染症に対する処方傾向

と関連因子の研究】

調査期間の開始月と終了月の間に、100 受診当たりの抗菌薬処方数は 19.2% 減少した。処方された抗菌薬のうち、89% が広域抗菌薬であった。60 歳以上の患者に比べ、13-18 歳、19-29 歳、30-39 歳で抗菌薬処方割合が高く、内科、耳鼻科は抗菌薬処方率が高かった。また、診療所、有床診療所では、その他の病院に比べて抗菌薬処方割合が高かった。

2) 【非細菌性気道感染症に費やされている薬剤費用の推定】

2013 年から 2016 年にかけて、非細菌性気道感染症に費やされている費用はそれぞれ、423.6 (416.8-430.5), 340.9 (335.7-346.2), 349.9 (344.5-355.3), 297.1 (292.4-301.9) 100 万米ドルと推定された。

3) 【急性膀胱炎に対する抗菌薬使用量の調査】

単純性膀胱炎への処方ではセファロスポリンおよびファロペネムが全体の 41.4%、フルオロキノロンが全体の 53.2% であり、セファロスポリンおよびファロペネムのうち、91.5% が第 3 世代のセファロスポリン薬であった。抗菌薬投与日数は、ST 合剤を除いたすべての薬剤で 5 日間が多かった。

4) 【日本の 3 次医療病院におけるカルバペネム適正使用支援 8 年間の経験と処方後監査とフィードバックの効果】

Term B 直後は CAR-DOT が減少したが、期間中は CAR-DOT に大きな減少は見られなかった。Term C では開始直後は有意な変化を認めなかったが、期間中は CAR-DOT が統計学的に有意に減少した。耐性菌は経年的な変化がなかったが、*Clostridioides difficile* 感染症の発生密度は有意に減少し

た。

5) 【静岡県東部地域の病院におけるセファロスポリン、マクロライド、キノロン採用の研究】

第 1 世代セファロスポリンは 22.5% のみで採用されていたが、第 3 世代セファロスポリンはすべての病院で採用されていた。64.5% の施設で 2 種類以上の第 3 世代セファロスポリンが、67.7% の病院が 2 種類以上のフルオロキノロンが採用されていた。

6) 【小児のマイコプラズマ感染症に関する抗菌薬使用の変化の調査】

2012 年以降、テトラサイクリンの使用割合は減少傾向となり、低年齢群ではフルオロキノロンが、高年齢群ではマクロライドの使用割合が増加した。2012 年におけるマクロライド使用後の入院率、フルオロキノロンの入院率はそれぞれ 4.5%、3.6% とフルオロキノロンのほうが有意に低かったが、2016 年ではそれぞれ 2.5%、2.6% と有意差がなくなった。

7) 【在宅医療現場における抗菌薬使用に関するアンケート研究】

肺炎が疑われる患者で喀痰培養を提出すると回答した医師は居宅で 76%、施設で 80% であり、尿路感染症が疑われる患者で尿培養を提出すると回答した医師は居宅 76%、施設 76% であった。血液培養採取をすると回答した医師は、肺炎で 32%、尿路感染症で 40%、フォーカス不明の軽度の発熱で 28% であった。疾患に関わらず、注射はセフトリアキソン (全体の 87.0%)、内服はレボフロキサシン (全体の 53.4%)、を選択する医師が多かった。

8) 【抗菌薬適正使用に資する添付文書の改訂や、社会保険診療報酬制度の審査情報提

供事例の有効利用に関する研究】

アンケートの回答では、用法用量に関する意見が 121、適応症や適応菌種に関する意見が 83、使用上の注意に関する意見が 1、その他が 6 であった。感染症医 3 人による検討で、最も迅速な改訂が求められると考えられた抗菌薬の使用法は、「アンピシリンの投与回数」、「アモキシシリンの適応症（副鼻腔炎の追加）」、「アモキシシリン投与量の増加」、「セファゾリンの適応症（術期感染症予防の追加）」、「セフメタゾールの適応菌種（基質拡張型ベータラクタマーゼ産生菌の追加）」、「セフェピムの適応菌種（ステノトロフォモナス・マルトフィリアの除外）」、「セフェピムの小児適応の追加」、「ST 合剤の適応症（皮膚軟部組織感染症と単純性膀胱炎の追加）」、「ST 合剤の警告文の改訂」、「クラリスロマイシン（錠剤）の適応菌種（百日咳の追加）」、「アジスロマイシンの適応菌種（百日咳の追加）」であった。社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の利用方法は、感染症学雑誌に投稿することで周知した。

9) 【日本の抗菌薬適正使用支援と抗真菌薬適正使用支援の現状についての研究】

事前許可性は、広域抗菌薬に対して 4 病院 (10%)、抗真菌薬に対して 1 病院 (3%) で行われていた。届出制は、広域抗菌薬に対して 37 病院 (95%) で、抗真菌薬に対して 2 病院 (5%) で行われていた。7 日以内の介入は、広域抗菌薬では 17 病院 (44%)、抗真菌薬では 3 病院 (8%) で行っており、28 日以内の介入は、広域抗菌薬では 34 病院 (87%)、抗真菌薬では 10 病院で (26%) 行っていた。7 日以内の広域抗菌薬への介入は、大病院 (4 病院, 22.2%) よりも中小病

院 (13 病院, 61.9%) の方が多く行われていた。

10) 【成人・小児を対象とした日本の菌血症疫学の研究】

小児では *Staphylococcus aureus* (全体の 10.3%)、成人では *Escherichia coli* (全体の 17.8%) が最も頻度の高い菌血症であった。*E. coli* と *Klebsiella pneumoniae* は小児、成人の両方で増加しており、成人の *E. coli* 菌血症は調査期間で約 2 倍の増加がみられた。小児では 2010 年から 2013 年にかけて *S. pneumoniae* と *H. influenzae* 菌血症の減少がみられた。しかし、*H. influenzae* は 2013 年以降も減少が続いたのに対し、*S. pneumoniae* 菌血症は 2013 年以降、横ばいであった。

結語:

本研究により、抗菌薬適正使用支援として取り組むべき対象や課題がより明らかとなってきた。今後も引き続き研究を継続し、実際の介入や支援につなげていく必要がある。

A. 目的

薬剤耐性菌対策を促進するため、日本の抗菌薬適正使用における問題点を明らかにし、それらの問題点に対する介入方法を検討する。

1) 【非細菌性気道感染症に対する処方傾向と関連因子の研究】

日本における急性気道感染症に対する抗菌薬処方率についてはいくつか報告があるが、長期にわたって小児、成人を合わせて観察した研究はない。そこで、非細菌性気道感染症に対する処方傾向や処方に関わる関連因子について、保険請求データを利用して検討した。

2) 【非細菌性気道感染症に費やされている薬剤費用の推定】

不要な抗菌薬投与は個人の健康被害につながるだけでなく、経済にも影響を与える。そこで、日本で急性非細菌性気道感染症に対して処方された抗菌薬に費やされた費用について、推定を行った。

3) 【単純性膀胱炎に対する抗菌薬使用量の調査】

米国・欧州の単純性尿路感染症ガイドライン (Gupta K, et al. Clin Infect Dis. 2011;52:e103-20.) ではピペミシリナム、ニトロフラントイン、ST 合剤、ホスホマイシン・トリメトロールなどを第一選択とし、フルオロキノロン、ベータラクタム系抗菌薬は温存するよう記載されている。しかし、日本には上記薬剤のうち ST 合剤しか販売承認されていない。そのため、単純性膀胱炎への抗菌薬適正使用支援には日本独自の

戦略が必要になる。そこで、単純性膀胱炎に使用されている抗菌薬の現状について、保険請求データを利用して評価した。

4) 【日本の 3 次医療病院におけるカルバペネム適正使用支援 8 年間の経験と処方後監査とフィードバックの効果】

国立国際医療研究センター病院 (以下、当院) は三次急性期医療機関であり、カルバペネム系抗菌薬 (CAR) 使用患者を対象に感染症専門医と薬剤師を中心としたチームで段階的な抗菌薬適正使用支援 (ASP) を行ってきた。今回、処方後監査とフィードバック (Post-Prescription Review and Feedback, PPRF) を行ったことで、劇的な CAR 使用量の減少につながったため、当院の ASP について後方視的に時系列に沿った介入効果の検討を行った。

5) 【静岡県東部地域の病院におけるセファロスポリン、マクロライド、キノロン採用の研究】

日本では、多くの病院で薬剤委員会が自由に病院の採用薬を決定できるため、必要な薬剤が採用されない、または似たような薬効の薬剤が過剰に採用される傾向がある。われわれは、このことが日本の抗菌薬使用状況に偏りを生じさせている可能性を考え、病院で採用している抗菌薬の数や内容を評価した。

6) 【小児のマイコプラズマ感染症に関する抗菌薬使用の変化の調査】

日本全国の疫学データによると、最大 80% であった *Mycoplasma pneumoniae* のマクロライド耐性率は 2012 年をピークに減

少し, 2015 年は 43.6%であった (Tanaka T, et al. Emerg Infect Dis. 2017;23:1703-6) .
しかしながら *Mycoplasma pneumonia* の耐性率の推移によって抗菌薬使用がどのように変化したか, その疫学はわかっていない. そこで, 保険請求データを用いて日本で使用された抗マイコプラズマ薬の推移を評価した.

7) 【在宅医療現場における抗菌薬使用に関するアンケート研究】

日本において, 高齢化に伴い在宅患者への訪問診療や往診といった在宅医療の需要が増加している. 在宅医療では誤嚥性肺炎や尿路感染症などの細菌感染症を診療する頻度は高く, 抗菌薬を処方する機会も多い. そのため, 在宅医療も抗菌薬適正使用の重要なターゲットとなる. しかし, 在宅医療でどのような感染症診療が行われているかの実態は不明である. そこで今回, 在宅医がどのような感染症診療をするかについて, アンケートを用いて調査した.

8) 【抗菌薬適正使用に資する添付文書の改訂や, 社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の有効利用に関する研究】

PK/PD 理論が普及し, 各抗菌薬における理想的な投与量や投与間隔は日々, 変化している. そのため, 実際の臨床現場における抗菌薬の使用法と添付文書に記載された使用法にギャップが生じることがある. 抗菌薬適正使用のためには, 医療者が共通の理解をもって抗菌薬が使用できるよう, そのギャップを埋めることが求められる. そのため, 添付文書の改訂, 社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の有効利用に

関して検討した.

9) 【日本の抗菌薬適正使用支援と抗真菌薬適正使用支援の現状についての研究】

薬剤耐性菌対策のためには, 病院における抗菌薬適正使用支援 (ASP) や抗真菌薬適正使用支援 (AFS) が重要である. しかし, 日本において各病院でどのような ASP や AFS が行われているかはよくわかっていない. そのため, アンケートにより各病院で行っている ASP, AFS について調査した.

10) 【成人・小児を対象とした日本の菌血症疫学の研究】

AMR 対策において, 対策の優先度を定めるために国内でどのような微生物が疾患負荷を及ぼしているかを知ることは重要である. そこで今回, 細菌感染症の中で疾患負荷が高いと考えられる菌血症について, JANIS データを用いて国内の疫学を調査した.

B. 研究方法

1) 【非細菌性気道感染症に対する抗菌薬処方傾向と関連因子の研究】

社会保険の一部を用いた医療レセプトデータベースである JMDC のデータベースを用いて, 2012 年 4 月から 2017 年 7 月の間の患者情報, 診断情報, 治療情報, 医療施設情報を抽出し, 抗菌薬処方傾向とその関連因子について検討した. 病名に対する処方の適正性については国立国際医療研究センターに所属する 6 名の感染症を専門とする医師が判断した. AMR 対策アクションプランの削減目標となっている第 3 世代セファロsporin, マクロライド, フルオロキ

ノロンを広域抗菌薬と定義した。抗菌薬処方量は100上気道感染患者受診数あたりとし、医療期間は診療所、有床診療所、病院、大学病院、国立・市立病院に分類した。年齢区分は、0-3歳、4-6歳、7-12歳、13-18歳、19-29歳、30-39歳、40-49歳、50-59歳、60歳以上に分類した。処方傾向は線形回帰分析で評価し、関連因子については多変量ロジスティック回帰で解析した。

（倫理面への配慮）本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た（NCGM-G-002425-00）。

2) 【非細菌性気道感染症に費やされている薬剤費用の推定】

各年齢群において非細菌性気道感染症に使用されている抗菌薬を集計し、それぞれの人口による重みづけを行った。AMR対策アクションプランのターゲットである内服セファロスポリン、内服フルオロキノロン、内服マクロライドは分けて集計した。人口カバー率や処方割合の不確実性については95%信頼区間により、推定値の幅を示した。95%信頼区間はt検定により算出した。

（倫理面への配慮）本研究は個人情報を利用してない。

3) 【急性膀胱炎に対する抗菌薬使用量の調査】

社会保険の一部を用いた医療レセプトデータベースであるJMDCのデータベースを用いて、単純性膀胱炎に使用された内服抗菌薬について、その割合を調査した。解析期間は2013年1月から2016年12月までとした。単純性膀胱炎の定義はICD-10コードのN300とした。15歳未満の小児、男

性、入院患者は除外した。また、1回に8日間以上処方されていた処方は予防投与と判断して除外した。抗菌薬の分類にはWHOのAnatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC)コードを用いた。また、それぞれの抗菌薬に対し、処方日数を調査した。

（倫理面への配慮）本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た（NCGM-G-002425-00）。

4) 【日本の3次医療病院におけるカルバペネム適正使用支援8年間の経験と処方後監査とフィードバックの効果】

感染症コンサルテーションのみを行っていたTerm A、モニタリングとメールによるフィードバックを行っていたTerm B、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）によるPPRFを行っていたTerm Cに分類し、CARの使用量をDays of Therapy (DOT)で評価し、TermごとにInterrupted Time Series Analysis (ITSA)解析を行った。また、CARが他の広域抗緑膿菌抗菌薬に変更になったかどうかを判断するため、広域抗緑膿菌抗菌薬も同様にDOTで評価し、ITSA解析を行った。また、アウトカム指標として、1000入院延べ患者数あたりの耐性菌（カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌、カルバペネム耐性緑膿菌）および*Clostridioides difficile*感染症の発生密度を、データが利用可能であった2012年4月から2018年5月までの間で評価した。さらに、CAR購入費用削減効果を評価した。

（倫理面への配慮）本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た（NCGM-G-003220-00）。

5) 【静岡県東部地域の病院におけるセファロスポリン，マクロライド，キノロン採用の研究】

静岡県東部地域の33病院に対し，院内で採用している抗菌薬のアンケート調査を行った．内服セファロスポリン，内服マクロライド，内服フルオロキノロンの採用数を調査し，内服セファロスポリンは第1世代，第2世代，第3世代に分類した．過去の論文 (Muraki Y, et al. J Glob Antimicrob Resist 2016;7:19-23) に従い，マクロライドは長時間，中時間，短時間作用型，フルオロキノロンは第1世代，第2世代，第3世代に分類した．また，採用抗菌薬数と病院規模の相関を調査し，WHOにより”Access”に指定されているセファレキシンが採用されているかどうかを適正採用の指標に用いることで，指標と採用抗菌薬数との関連を調査した．

(倫理面への配慮) 本研究については静岡県立静岡がんセンターの倫理委員会にて承認を得た (T29-14-29-1-5)．

6) 【小児のマイコプラズマ感染症に関する抗菌薬使用の変化の調査】

社会保険の一部を用いた医療レセプトデータベースであるJMDCのデータベースを用いて，調査期間内に抗マイコプラズマ薬が使用された割合の変化を観察した．対象はマイコプラズマ感染症の好発年齢である5歳から10歳とし，テトラサイクリンが使用可能である8歳未満 (低年齢群) と8歳以上 (高年齢群) に分けて解析を行った．マイコプラズマ感染症はICD10コードのA493 (フォーカス不明のマイコプラズマ感

染症)，J200 (マイコプラズマ気管支炎)，J157 (マイコプラズマ肺炎) と定義し，抗マイコプラズマ薬は，経口マクロライド，フルオロキノロン，テトラサイクリンとした．調査期間は2010年から2016年とした．また，薬剤の効果の指標としてそれぞれの薬剤について，処方後の入院率を調査した．

(倫理面への配慮) 本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002425-00)．

7) 【在宅医療現場における抗菌薬使用に関するアンケート研究】

在宅医療法人「悠翔会」に協力を依頼し，2018年6月20日から8月19日までの期間で，13施設，25名の在宅医にアンケート調査を行った．背景情報として，卒後年数，専攻科，常勤か非常勤か，感染症専門医の有無を調査した．質問は，ケーススタディを用いて，在宅医療を受けている患者が感染症 (誤嚥性肺炎，尿路感染症，フォーカス不明の軽度発熱) を発症し，往診診療をした想定で，過去の検査情報を取り寄せるかどうか，どのような培養検査を施行するか，どのような抗菌薬を使用するかについて，居住在宅，施設在宅で診療する場合に分けて調査した．

(倫理面への配慮) 本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002518-00)．また，在宅医療法人「悠翔会」にて承認を得た (001)．

8) 【抗菌薬適正使用に資する添付文書の改訂や，社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の有効利用に関する研究】

添付文書は以下の方法を用いて、どのような抗菌薬について改訂が求められるのかを調査した。

- 日本病院薬剤師会や日本感染症教育研究会 (IDATEN) のメーリングリストを通じて Google Form を用いたウェブアンケートを行い、実際に臨床を行っている医師から、添付文書の改訂が必要と考えられる薬剤の情報を収集を行った。
- 国立国際医療研究センターに所属する感染症を専門とする医師 3 名により、抗菌薬すべてを使用頻度によりグループ分け（使用頻度の高い方から Group I, II, III とした）し、使用頻度の高い Group I の薬剤について、さらに改訂の優先度から Priority A, B, C, D に分類した。Priority A の薬剤の中から、さらに迅速に改訂すべき項目を抽出した。

また、海外における使用方法や教科書記載などの情報を収集し、添付文書を改訂する方法を検討した。さらに、添付文書改訂に至る前段階として、添付文書に沿っていない使用方法でも臨床で必要となる場合は保険請求できるようにするため、社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の利用方法を周知するシステムについて検討した。

（倫理面への配慮）本研究は個人情報を利用していない。

9) 【日本の抗菌薬適正使用支援と抗真菌薬適正使用支援の現状についての研究】

日本疫学講習会のメーリングリストを利用し、240 病院にアンケートを送付した。ア

ンケートは広域抗菌薬に対する ASP, AFP として、事前許可性、届出制、7 日間、28 日間での介入（処方後監査）を行っているかどうかについて調査した。広域抗菌薬は、第 3 世代、第 4 世代セファロスポリン、ピペラシリン・タゾバクタム、カルバペネム、静注用フルオロキノロンとした。介入は病院を 500 床以上の大病院、500 床未満の中小病院に分け、比較を行った。

（倫理面への配慮）本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002473-00)。

10) 【成人・小児を対象とした日本の菌血症疫学の研究】

2010 年 1 月から 2016 年 12 月にかけて、JANIS に記録された血液培養検体（動脈血・静脈血）の検査結果を年齢別に抽出した。抽出する医療施設は、調査期間を通して登録されていた施設に限定した。症例の重複がないよう、1 年の最初の陽性例のみ（陽性がない場合は最初の陰性例のみ）を調査に組み入れた。調査した細菌は、市中感染の原因となる *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, および *Neisseria meningitidis* とした。結果は小児（20 歳未満）・成人（20 歳以上）で分けて示し、それぞれについて経時的な変化を観察した。解析は chi-square for trend を利用し、両側検定で $p < 0.05$ を有意とした。

（倫理面への配慮）本研究については九州大学の倫理委員会にて承認を得た

(2019-180).

C. 研究結果

1) 【非細菌性気道感染症に対する抗菌薬処方傾向と関連因子の研究】

非細菌性上気道炎の延べ受診者数は8,983,098人であり、延べ受診回数は17,208,787回であった。月の平均処方回数は100受診あたり31.65であり、調査期間の開始月と終了月の間に19.2%の減少がみられた(図1)。処方された抗菌薬のうち、89%が広域抗菌薬であった。60歳以上の患者に比べ、13-18歳、19-29歳、30-39歳で抗菌薬処方割合が高かった(調整オッズ比1.5, 1.6, 1.6)(図2)。内科、耳鼻科は抗菌薬処方率が高かった(調整オッズ比1.2, 1.2)。また、診療所、有床診療所では、その他の病院に比べて抗菌薬処方割合が高かった(調整オッズ比2.2, 1.9)。

2) 【非細菌性気道感染症に費やされている薬剤費用の推定】

2013年から2016年にかけて、非細菌性気道感染症に費やされている費用はそれぞれ、423.6(416.8-430.5)、340.9(335.7-346.2)、349.9(344.5-355.3)、297.1(292.4-301.9)100万米ドルと推定された。解析したすべての年で5-9歳に費やされている費用が最も大きく推定され、次いで40-44歳であった(表1)。内服セファロスポリン、内服フルオロキノロン、内服マクロライドに占める費用は、全体の95.0%を占めた。

3) 【単純性膀胱炎に対する抗菌薬使用量の調査】

合計49,412の抗菌薬が調査対象となった。

単純性膀胱炎への処方ではセファロスポリンおよびファロペネムが全体の41.4%、フルオロキノロンが全体の53.2%であり、両方で全体の94.6%を占めた(表2)。また、セファロスポリンおよびファロペネムのうち、91.5%が第3世代のセファロスポリン薬であった。抗菌薬投与日数は、ST合剤は3日間、第1世代セファロスポリンとペネムで7日間が最も多かったが、それ以外はすべて5日間投与が最多であった(表3)。

4) 【日本の3次医療病院におけるカルバペネム適正使用支援8年間の経験と処方後監査とフィードバックの効果】

Term B直後はCARのDOTが減少したが($p = .005$)、期間中はCARのDOTに大きな減少は見られなかった。一方、Term Cでは開始直後は有意な変化を認めなかったが($p = .060$)、期間中はCARのDOTが統計学的に有意に減少した($p < .001$)(図3)。広域抗緑膿菌抗菌薬はTerm Bで増加傾向であったが、Term Cでは有意に減少傾向となった。耐性菌は経年的な変化がなかったが、CDIの発生密度は有意に減少した。Term Aと比べTerm Cではカルバペネムの購入費用は1900万円減少したと推定された。

5) 【静岡県東部地域の病院におけるセファロスポリン、マクロライド、キノロン採用の研究】

33病院中、31病院(93.9%)から回答が得られた。第1世代セファロスポリンは7施設(22.5%)で、第2世代セファロスポリンは20施設(64.5%)で採用されていた。第3世代セファロスポリンはすべての病院で

採用されており,64.5%の施設が2種類以上の第3世代セファロスポリンを採用していた。第1世代フルオロキノロンは1施設(3.2%)で,第2世代フルオロキノロンはすべての施設で採用されていた。第3世代フルオロキノロンは12施設(38.7%)で採用されていた。フルオロキノロン全体では,全体の67.7%の病院が2剤以上採用していた(図4)。病院数と採用抗菌薬数には正の相関があり,セファレキシンの採用数(相関係数:0.46, $p < .01$)と,合計採用抗菌薬数(相関係数:0.56, $p < .01$)にも正の相関があった。

6) 【小児のマイコプラズマ感染症に関する抗菌薬使用の変化の調査】

2010年のフルオロキノロン,テトラサイクリンの使用割合はそれぞれ2.2%,11.4%であったが2012年までは経年的に増加し,2012年にはそれぞれ22.1%,23.5%となった。2012年から2016年にかけてテトラサイクリンの使用割合は23.5%から12.8%まで低下したが,低年齢群では同期間においてフルオロキノロンの使用割合が増加し(28.4%から33.9%),高年齢群ではマクロライドの使用割合が増加した(51.8%から59.5%)(表4)。2012年におけるマクロライド使用後の入院率,フルオロキノロンの入院率はそれぞれ4.5%,3.6%とフルオロキノロンのほうが有意に低かったが($p=0.014$),2016年にはそれぞれ2.5%,2.6%と統計学的な有意差が認められなくなった(図5)。

7) 【在宅医療現場における抗菌薬使用に関するアンケート研究】

回答者は25名,卒後年数の中央値は14

年で,専攻科は内科が64%と最も多かった。全体の80%が常勤医であり,感染症専門医は1名のみであった。肺炎が疑われる患者で喀痰培養を提出すると回答した医師は居宅で76%,施設で80%であり,尿路感染症が疑われる患者で尿培養を提出すると回答した医師は居宅76%,施設76%であった。血液培養採取をすると回答した医師は,肺炎で32%,尿路感染症で40%,フォーカス不明の軽度の発熱で28%と,すべての疾患で過半数に満たなかった。疾患に関わらず,注射はセフトリアキソン(全体の87.0%),内服はレボフロキサシン(全体の53.4%)を選択する医師が多かった。

8) 【抗菌薬適正使用に資する添付文書の改訂や,社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の有効利用に関する研究】

Google Formを用いたウェブアンケートでは,63施設,72名より,49種類の薬剤に対して211の意見が寄せられた。用法用量に関する意見が121,適応症や適応菌種に関する意見が83,使用上の注意に関する意見が1,その他が6であった。最も意見が多かったのは「アミカシンの1日1回投与に関する記載の追加」(10人)であった。

Group I, II, IIIに分類された抗微生物薬は,それぞれ56種類,23種類,31種類であった。56種類のGroup Iの薬剤の中で,Priority A, B, C, Dに分類された薬剤は,それぞれ16種類,17種類,18種類,5種類であった。16種類のPriority Aの抗微生物薬において,迅速な改訂が求められると考えられたのは,「アンピシリンの投与回数」,「アモキシシリンの適応症(副鼻腔炎の追加)」,「アモキシシリン投与量の増加」,「セ

ファゾリンの適応症（周術期感染症予防の追加）」、「セフメタゾールの適応菌種（基質拡張型ベータラクタマーゼ産生菌の追加）」、「セフェピムの適応菌種（ステノトロフォモナス・マルトフィリアの除外）」、「セフェピムの小児適応の追加」, 「ST 合剤の適応症（皮膚軟部組織感染症と単純性膀胱炎の追加）」, 「ST 合剤の警告文の改訂」, 「クラリスロマイシン(錠剤) の適応菌種(百日咳の追加)」, 「アジスロマイシンの適応菌種(百日咳の追加)」であった。

社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の利用方法は、感染症学雑誌に投稿することで周知した。

9) 【日本の抗菌薬適正使用支援と抗真菌薬適正使用支援の現状についての研究】

240 病院中 39 病院 (16%) から回答が得られた。18 病院が大病院であり、21 病院が中小病院であった。事前許可性は、広域抗菌薬に対して 4 病院 (10%)、抗真菌薬に対して 1 病院 (3%) で行われていた。届け出制は、広域抗菌薬に対して 37 病院 (95%) で、抗真菌薬に対して 2 病院 (5%) で行われていた。7 日以内の介入は、広域抗菌薬では 17 病院 (44%)、抗真菌薬では 3 病院 (8%) で行っており、28 日以内の介入は、広域抗菌薬では 34 病院 (87%)、抗真菌薬では 10 病院で (26%) 行っていた。7 日以内の広域抗菌薬への介入は、大病院(4病院, 22.2%) よりも中小病院 (13 病院, 61.9%) の方が多く行われていた (オッズ比=5.7, 95% 信頼区間=1.4-23.3, $p=.023$)。

10) 【成人・小児を対象とした日本の菌血症疫学の研究】

調査期間内において、血液培養陽性は小児で 827,780 例中 47,125 例 (陽性率 5.7%)、成人で 3,512,524 例中 959,522 例 (陽性率 27.3%) であった。小児では *S. aureus* (全体の 10.3%)、成人では *E. coli* (全体の 17.8%) が最も頻度の高い菌血症であった (表 5)。*E. coli* と *K. pneumoniae* は小児、成人の両方で増加しており、成人の *E. coli* 菌血症は調査期間で約 2 倍の増加がみられた。小児では 2010 年から 2013 年にかけて *S. pneumoniae* と *H. influenzae* 菌血症の減少がみられた。しかし、*H. influenzae* は 2013 年以降も減少が続いたのに対し、*S. pneumoniae* 菌血症は 2013 年以降、横ばいであった。

D. 考察

1) 【非細菌性気道感染症に対する抗菌薬処方傾向と関連因子の研究】

本研究では過去の研究よりも適正使用率が低く算出されており、急性気道感染症に対する抗菌薬処方率が減少していることが明らかになった。ただし、並存疾患として細菌感染症病名がある場合を除外した影響もあると考えられた。若い就労世代 (19-29 歳, 30-39 歳) への処方率が高く、この世代へ適正使用の啓発を進める必要がある。また、診療科では小児科と比べ内科、耳鼻科で抗菌薬処方が多かったため、これらの診療科も適正使用支援の重要なターゲットである。また、診療所、有床診療所における抗菌薬処方が多かった。これらの医療期間は他人の評価に晒される機会がないため、教育とフィードバックの重要なターゲットであると考えられた。

2) 【非細菌性気道感染症に費やされている薬剤費用の推定】

非細菌性気道感染症に費やされている抗菌薬の費用は大きく、2013年から2016年にかけて適正使用が促進されたことによる経済効果は約1億米ドルであると推測された。非細菌性気道感染症のほとんどは抗菌薬が不要であるため、さらなる削減による経済効果が期待できると考えられた。

3) 【単純性膀胱炎に対する抗菌薬使用量の調査】

日本では単純性膀胱炎治療に使用されている抗菌薬がセファロスポリン（特に第3世代セファロスポリン）とフルオロキノロンに偏っていることがわかった。単純性膀胱炎の治療においては、欧米で標準的に使用されている薬剤の中で、日本で使用可能な抗菌薬が少ないため、日本独自の抗菌薬選択を検討する必要がある。また、フルオロキノロンの投与日数が国内のガイドラインで推奨されている日数よりも長く、その是正をすることが必要であると考えられた。

4) 【日本の3次医療病院におけるカルバペネム適正使用支援8年間の経験と処方後監査とフィードバックの効果】

感染症科による介入（Term A）やサーベイランスおよびメールフィードバック（Term B）だけではやがてASPの効果は減弱していくこと、また、そこにPPRF（Term C）を追加することで、さらにASPの効果を加速できることを明らかにした。耐性菌には減少がみられなかったが、CDIは減少した。これは、カルバペネム使用がCDIの発生により直接的に関与しているた

めとも考えられるが、交絡因子が多いため因果関係は不明である。また、CAR使用減少によるコスト削減効果は大きく、コスト削減分をさらなるAST活動の充実に充てるなど、病院の質改善に有効利用できる可能性が考えられた。

5) 【静岡県東部地域の病院におけるセファロスポリン、マクロライド、キノロン採用の研究】

内服の第1世代セファロスポリンを採用している病院は全体の1/5程度であり、多くの病院は複数の第3世代セファロスポリンやフルオロキノロンを採用していた。病院数と採用抗菌薬数には正の相関があり、大きな病院ほど様々な感染症に対応できるように多くの種類の抗菌薬を採用していることが考えられた。セファレキシンの採用と採用抗菌薬数にも正の相関を認めたが、これは採用抗菌薬が少ない病院が、必ずしも薬剤を適切に採用しているわけではないことを示唆している。適正使用を進めるためには、病院で採用すべき抗菌薬リストを示したガイドライン等の必要性も考えられた。

6) 【小児のマイコプラズマ感染症に関する抗菌薬使用の変化の調査】

2010年から2012年までの急激なトスフロキサシン使用割合の増加は、2009年にトスフロキサシンが日本で小児への適応が承認されたことが影響していると考えられた。MRMPの分離頻度が最も高かったとされる2012年以降、テトラサイクリンの使用頻度は低年齢群、高年齢群とも減少を認めたが、低年齢群ではフルオロキノロンが増加

し、高年齢群ではマクロライドが増加していた。これは、低年齢群において小児科医がより MRMP を意識した治療をしている結果であると考えられる。一方、各抗菌薬の治療効果について、入院率を指標としてみると、2016 年にはフルオロキノロンとマクロライドの差がなくなっていた。フルオロキノロンは薬剤耐性の問題から第一推奨としないことが推奨されており（小児呼吸器感染症ガイドライン 2017;74-77）、今後は低年齢において、MRMP を意識したフルオロキノロンの第一選択薬を再考する必要がある。

7) 【在宅医療現場における抗菌薬使用に関するアンケート研究】

在宅における感染症診断において、病原体診断はほとんどの例で考慮されているものの、血液培養への意識は低かった。治療においては、セフトリアキソンやレボフロキサシンが好んで用いられており、それぞれ投与回数が少ないことが理由と考えられた。容易にフルオロキノロンが使用されている状況は、近年の薬剤耐性菌増加の懸念から再考する必要性が検討された。また、医師によってかなり診療にばらつきがあったため、診療方法を統一するためのガイドライン作成の必要性が検討された。

8) 【抗菌薬適正使用に資する添付文書の改訂や、社会保険診療報酬制度の審査情報提供事例の有効利用に関する研究】

アンケートで数多くの回答が得られたことは、臨床現場で添付文書の改訂を求める声が多数あることの表れであると考えられた。今後、優先項目として挙げられた 12 項

目については、未承認薬検討会議などを通じて実際に添付文書を改訂する作業が求められる。

9) 【日本の抗菌薬適正使用支援と抗真菌薬適正使用支援の現状についての研究】

広域抗菌薬への短期間での介入は中小病院において、より多く行われていた。これは、中小病院の方が介入に対する合意をとりつけやすいためと考えられた。また、AFS は日本ではまだ一般に普及していないことが明らかとなった。そのため、日本で AFS の重要性の認識を強化する必要があると考えられた。

10) 【成人・小児を対象とした日本の菌血症疫学の研究】

日本の小児における菌血症の原因は黄色ブドウ球菌が最多であった。黄色ブドウ球菌菌血症は院内感染例が多いと考えられることから、院内感染対策の重要性が示唆された。大腸菌菌血症の増加は成人で著しかったが、小児でもみられたことから、宿主要因だけでなく、微生物側の要因（菌血症を起こしやすい種の流行など）もあると考えられた。また、2010 年 11 月以降に普及した 7 価結合型肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンによるそれぞれの菌血症減少効果は認められたが、13 価肺炎球菌ワクチンによる *S. pneumoniae* 菌血症減少効果ははっきりせず、減少は停滞していた。このことから、国内では急速な *S. pneumoniae* の莢膜型置換が起こっていることが推察された。

E. 結論

本研究により、抗菌薬適正使用支援とし

て取り組むべき対象や課題がより明らかとなった。今後も引き続き研究を継続し、実際の介入や支援につなげていく必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表：

1. 日馬由貴, 石金正裕, 具芳明, 桑原 健, 大曲貴夫. 適切な感染症治療を推進するための保険診療審査情報の開示：社会保険診療報酬支払基金による審査情報提供事例の有効活用. 日本感染症学会誌. 2019;93:25-9.
2. Tsubasa Akazawa, Yoshiki Kusama, Haruhisa Fukuda, Kayoko Hayakawa, Satoshi Kutsuna, Yuki Moriyama, Hirotake Ohashi, Saeko Tamura, Kei Yamamoto, Ryohei Hara, Ayako Shigeno, Masayuki Ota, Masahiro Ishikane, Shunichiro Tokita, Hiroyuki Terakado, Norio Ohmagari. Eight-Year Experience of Antimicrobial Stewardship Program and the Trend of Carbapenem Use at a Tertiary Acute-Care Hospital in Japan - the Impact of Post-Prescription Review and Feedback. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6:ofz389
3. Yuki Kimura, Haruhisa Fukuda, Kayoko Hayakawa, Satoshi Ide, Masayuki Ota, Sho Saito, Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Nobuaki Matsunaga, Norio Ohmagari. Longitudinal trends of and factors associated with inappropriate antibiotic prescribing for non-bacterial

acute respiratory tract infection in Japan: A retrospective claims database study, 2012–2017. *PLoS One.* 2019;14:e0223835.

4. Yoshiki Kusama, Yuichi Muraki, Takahiro Mochizuki, Hanako Kurai, Yoshiaki Gu, Norio Ohmagari. Relationship between drug formulary and frequently used cephalosporins, macrolides and quinolones in Japanese hospitals. *J Infect Chemother.* 2020;26:211-5.
5. Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Tomomi Kihara, Norio Ohmagari. Epidemiology of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in adults in Japan. *J Infect Chemother (In Revision).*
6. Yoshiki Kusama, Kenta Ito, Haruhisa Fukuda, Nobuaki Matsunaga, Norio Ohmagari. Transitions in the Nationwide Epidemiology of Pediatric Bacteremia in Japan. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (Under Review)*

学会発表：

1. Yoshiki Kusama, Takahiro Mochizuki, Hanako Kurai, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Masahiro Ishikane, Yoshiaki Gu, Norio Ohmagari. Many choices but a little diversity of formulary in Japanese hospitals. The 18th International Congress of Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina (Mar 2018) (Digital Poster)
2. Yoshiki Kusama, Kayoko Hayakawa,

- Hiroshi Ootsu, Ryoko Adachi, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Nobuaki Matsunaga, Yumiko Fujitomo, Yoshiaki Gu, Kei Yamamoto, Satoshi Kutsuna, Norio Ohmagari. The impact of carbapenem stewardship on the trend of broad spectrum antibiotic use, *Clostridium difficile* infection and candidaemia. The 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, Spain (Apr 2018) (Oral Presentaion)
3. 日馬由貴, 田中知佳, 木村有希, 石金正裕, 具芳明, 栗原健, 大曲貴夫. 適切な感染症診療を行うための社会保険診療報酬支払基金による「審査情報提供事例」の利用. 第 92 回日本感染症学会総会・学術講演会, 第 66 回日本化学療法学会学術集会 合同学会. 岡山市(2018.5 月) (ポスター)
 4. Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Tomomi Kihara, Nobuaki Matsunaga, Kayoko Hayakawa, Norio Ohmagari. Changes in prescription trends for antibiotics against *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan:2008-2016. The 9th Asian Congress of pediatric infectious diseases, Hakata (Nov 2018) (Poster)
 5. Shinya Tsuzuki, Yuki Kimura, Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Norio Ohmagari. Cost of Antimicrobial Use Against Upper Respiratory Infection in Japan. IDWeek 2019, Washington D.C. (Oct 2019) (Poster)
 6. Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Tomomi Kihara, Norio Ohmagari. Cephalosporins and quinolones account for 95% of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in Japan. IDWeek 2019, Washington D.C. (Oct 2019) (Poster)
 7. Yuki Moriyama, Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Nobuaki Matsunaga, Taichi Tajima, Kayoko Hayakawa, Norio Ohmagari. First National Survey of Antimicrobial and Antifungal Stewardship in Japan. IDWeek 2019, Washington D.C. (Oct 2019) (Poster)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

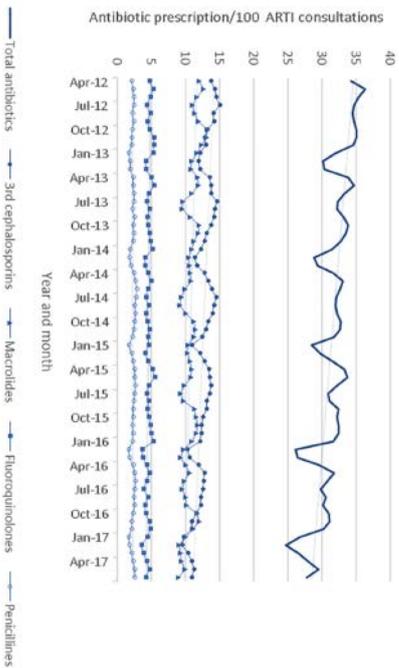


図 1. 急性非細菌性気道感染症への 100 受診当たりの抗菌薬処方率

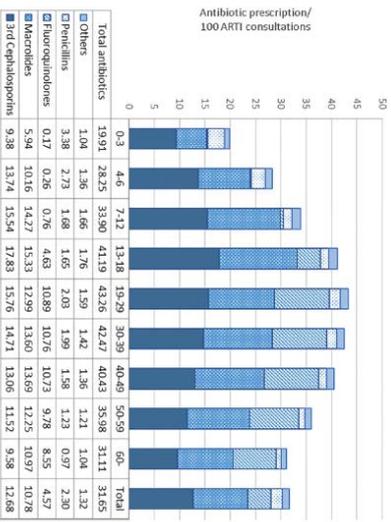


図 2. 年齢群別の急性非細菌性気道感染症への 100 受診当たりの抗菌薬処方率

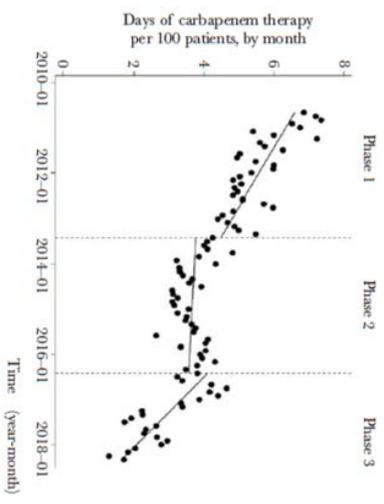


図 3. 国立国際医療研究センター病院におけるカルバペナム系抗菌薬使用量の推移

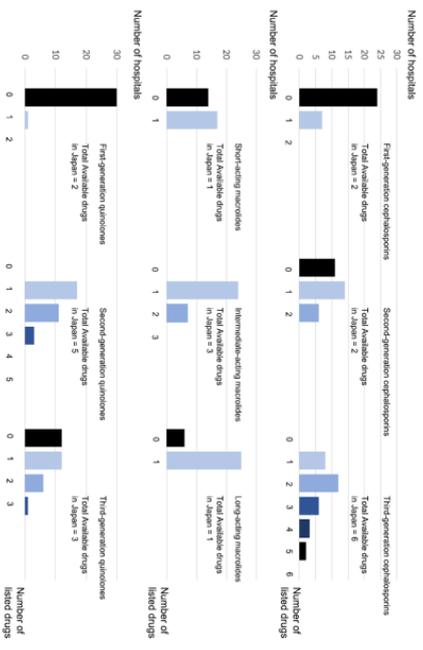


図 4. 各抗菌薬を採用している病院数

図 5. Mycoplasma pneumoniae 感染に対して各抗菌薬を使用した後の入院率の推移

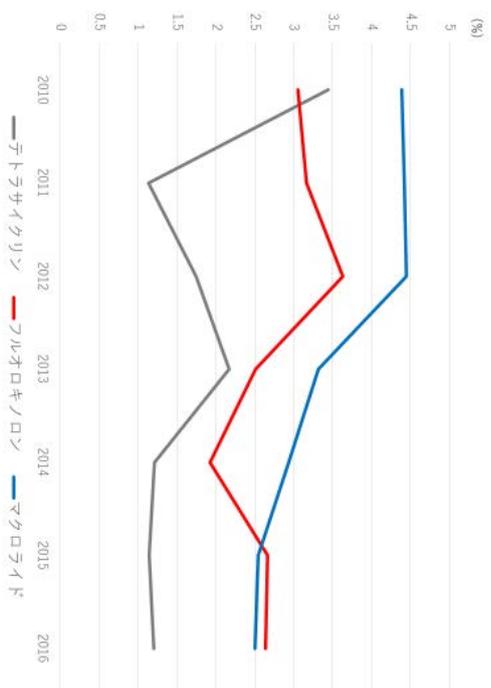


表 1. 各年齢群において非細菌性気道感染症に費やされている薬剤費 (単位は/100 万米ドル)

年齢群/年	2013 (95%信頼区間)	2014 (95%信頼区間)	2015 (95%信頼区間)	2016 (95%信頼区間)
0-4	40.3 (39.9-40.7)	32.7 (32.4-33.0)	27.2 (26.9-27.5)	22.1 (21.8-22.3)
5-9	56.6 (55.9-57.3)	50.1 (49.5-50.7)	51.1 (50.5-51.8)	43.4 (42.8-43.9)
10-14	31.2 (30.7-31.7)	27.7 (27.3-28.1)	29.0 (28.6-29.4)	24.4 (24.0-24.7)
15-19	19.5 (19.1-19.8)	14.6 (14.4-14.8)	16.1 (15.8-16.4)	14.0 (13.8-14.3)
20-24	17.2 (16.9-17.5)	11.4 (11.2-11.6)	11.1 (11.0-11.3)	9.5 (9.3-9.6)
25-29	22.4 (22.0-22.7)	16.1 (15.8-16.4)	15.5 (15.3-15.8)	12.6 (12.4-12.8)
30-34	31.2 (30.8-31.7)	23.9 (23.6-24.2)	23.9 (23.5-24.2)	19.8 (19.5-20.1)
35-39	38.0 (37.4-38.5)	29.9 (29.5-30.3)	29.6 (29.2-30.0)	23.7 (23.4-24.1)
40-44	39.7 (39.1-40.2)	34.9 (34.4-35.4)	37.6 (37.1-38.1)	30.5 (30.1-30.9)
45-49	31.9 (31.3-32.4)	28.4 (28.0-28.9)	31.8 (31.3-32.3)	30.3 (29.8-30.8)
50-54	29.4 (28.8-29.9)	26.2 (25.7-26.7)	30.0 (29.5-30.6)	26.2 (25.7-26.7)
55-59	31.1 (30.4-31.8)	23.0 (22.5-23.4)	25.3 (24.8-25.8)	23.0 (22.6-23.5)
60-64	35.4 (34.5-36.3)	22.0 (21.5-22.6)	21.7 (21.2-22.2)	17.7 (17.3-18.2)
合計	423.6 (416.8-430.5)	340.9 (335.7-346.2)	349.9 (344.5-355.3)	297.1 (292.4-301.9)

表 2. 急性膀胱炎に対する抗菌薬の処方割合 (ATC4 レベルによる分類)

ATC4	分類名	処方割合				
		合計 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)
J01CR	ベータラクタマーゼ阻害剤と ペニシリンの合剤	0.46	0.40	0.57	0.32	0.52

J01DB	第1世代セフトラキサロリン	0.52	0.49	0.57	0.52	0.51
J01DC	第2世代セフトラキサロリン	2.00	2.23	2.12	1.87	1.84
J01DD	第3世代セフトラキサロリン	37.89	37.39	37.30	37.98	38.74
J01DI	ベネム	0.97	0.67	0.84	1.18	1.13
J01EE	ST合剤	0.73	0.67	0.88	0.71	0.68
J01MA	フルオロキノロン	53.22	54.09	53.18	53.24	52.54
J01XX	ホスホマイシン	0.85	0.75	0.84	0.83	0.96
	その他	3.35	3.31	3.70	3.34	3.08
J01	合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表3. 急性膀胱炎に対する抗菌薬の処方期間の内訳 (ATC4レベルによる分類)

ATC4	分類名	処方日数 (%)						
		1-2	3	4	5	6	7	
J01CR	ペニシリン系βラクタマーゼ阻害剤とペニシリンの合剤	3 (1.3)	21 (9.3)	22 (9.8)	108 (48.0)	5 (2.2)	66 (29.3)	
J01DB	第1世代セフトラキサロリン	18 (6.9)	66 (25.5)	24 (9.3)	67 (25.9)	1 (0.4)	83 (32.0)	
J01DC	第2世代セフトラキサロリン	73 (7.4)	216 (21.8)	114 (11.5)	311 (31.4)	30 (3.0)	246 (24.8)	
J01DD	第3世代セフトラキサロリン	496 (2.6)	1904 (10.2)	2296 (12.3)	8377 (44.7)	369 (2.0)	5280 (28.2)	
J01DI	ベネム	3 (0.6)	25 (5.2)	64 (13.3)	190 (39.5)	6 (1.2)	193 (40.1)	
J01EE	ST合剤	14 (3.9)	147 (40.5)	40 (11.0)	96 (26.4)	11 (3.0)	55 (15.2)	
J01MA	フルオロキノロン	783 (3.0)	4027 (15.3)	3876 (14.7)	11752 (44.7)	513 (2.0)	5346 (20.3)	

J01XX	ホスホマイシン	24 (5.7)	74 (17.6)	85 (20.2)	170 (40.5)	2 (0.5)	65 (15.5)
-------	---------	----------	-----------	-----------	------------	---------	-----------

表4. *Mycoplasma pneumoniae*感染症への抗菌薬の投与割合

5-7歳	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)
テトラサイクリン	9.1	13.6	14.5	8.6	4.2	5.5	6.0
フルオロキノロン	2.2	11.5	28.4	29.5	36.6	33.0	33.9
マクロライド	88.6	74.9	57.1	61.9	59.1	61.5	60.1
合計	100	100	100	100	100	100	100

8-10歳	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)
テトラサイクリン	14.8	22.6	32.1	22.9	16.0	19.5	20.7
フルオロキノロン	2.2	6.6	16.1	18.1	18.3	18.3	19.8
マクロライド	83.0	70.9	51.8	59.0	65.7	62.2	59.5
合計	100	100	100	100	100	100	100

表5. 国内における成人・小児の菌血症原因菌推移

小児	菌血症数/年						χ^2 for trend (p value)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
<i>S. pneumoniae</i>	485	341	253	230	247	294	< .0001
<i>S. aureus</i>	648	628	668	740	708	743	< .0001
<i>E. coli</i>	259	287	284	300	299	326	< .0001
<i>K. pneumoniae</i>	111	98	114	105	105	111	.0188

<i>Salmonella</i> spp.	27	23	33	33	59	70	56	< .0001
<i>H. influenzae</i>	412	195	84	53	36	43	28	< .0001
<i>S. pyogenes</i>	20	36	20	34	22	54	39	.0001
<i>S. agalactiae</i>	112	119	148	129	158	160	172	< .0001
<i>L. monocytogenes</i>	3	5	6	4	8	7	9	.0281
<i>N. meningitidis</i>	0	4	0	3	0	2	2	.6183
その他	6,311	5,218	4,762	4,386	4,347	5,015	4,778	-
合計	8,388	6,954	6,372	6,017	5,985	6,825	6,580	-
成人	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	χ^2 for trend (p value)
<i>S. pneumoniae</i>	932	1038	1069	1,115	1,291	1,347	1,344	.5018
<i>S. aureus</i>	13,235	13,333	13,387	13,009	13,376	13,782	14,442	< .0001
<i>E. coli</i>	16,905	18,758	21,237	24,112	26,814	29,724	32,930	< .0001
<i>K. pneumoniae</i>	6,499	7,461	8,268	9,189	10,044	10,663	11,578	< .0001
<i>Salmonella</i> spp.	179	130	157	151	181	168	196	.0603
<i>H. influenzae</i>	166	160	182	201	222	232	283	.0138
<i>S. pyogenes</i>	315	454	484	462	503	559	650	.0005
<i>S. agalactiae</i>	1,085	1,206	1,306	1,461	1,534	1,664	1,893	< .0001
<i>L. monocytogenes</i>	88	105	139	181	185	205	211	< .0001
<i>N. meningitidis</i>	7	2	4	7	14	13	13	.0219
その他	78,133	76,520	79,237	84,817	89,530	95,146	101,899	
合計	117,544	119,167	125,470	134,705	143,694	153,503	165,439	

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
令和元年度分担研究報告書

医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究

AMR 対策の教育啓発に関する研究

研究分担者

大曲貴夫（国立国際医療研究センター・国際感染症センター・センター長）

研究協力者

具芳明（国立国際医療研究センター病院 AMR リファレンスセンター 情報・教育支援室長）

藤友結実子（国立国際医療研究センター病院 AMR リファレンスセンター 主任研究員）

要旨

目的：国民・医療従事者の薬剤耐性に関する知識・理解を深め問題意識を高める。

方法：

1. 一般市民の AMR に関する意識調査（2019 年度）
インターネット調査を用いた市民対象のアンケート調査を行い、前年 2017 年度から開始している同内容の調査や諸外国の調査との比較を行う。
2. 地域での取り組み事例の情報収集と提示
内閣官房で表彰された薬剤耐性対策の普及啓発活動に取り組む優良事例や地域で AMR 対策に取り組む先進的な事例を取材記事にして、AMR 臨床リファレンスセンターが運営する AMR 啓発ウェブサイト事例紹介として掲載する。

結果：

1. 一般市民の AMR に関する意識調査（2019 年度）
「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」との認識を有するものは、前年とほぼ同様の 43.8%であった。「薬剤耐性」という言葉の認知度や抗菌薬に関する情報を得る機会についても、昨年とほぼ同様であった。国によってさまざまであるが、日本では正しい知識を持っている人の割合は EU28 か国の平均の半分程度であった。
2. 地域での取り組み事例の情報収集と提示
地域で AMR 対策に取り組む事例を 2017 年度は 2 事例、2018・2019 年度はそれぞれ 4 事例を「事例紹介シリーズ」として啓発ウェブサイトに掲載した。

結語：

薬剤耐性や抗菌薬に関する一般国民の意識を目に見えて変化させることは長い時間を要

すると考えられる。一般市民対象の調査結果からもその難しさがうかがわれた。日本の薬剤耐性アクションプランに基づく活動は始まったばかりであり、その成果が現れるのには数年かかると見込まれるが、学校教育を含め対象別に普及・啓発活動を広げていくことで、意識の変容を促していく必要がある。

A) 目的

国民・医療従事者の薬剤耐性に関する知識・理解を深め問題意識を高める。

1. 一般市民の AMR に関する意識調査 (2019 年度)

薬剤耐性の問題に取り組むには、2016 年に策定された薬剤耐性アクションプランの目標にもある「国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深める」必要がある。薬剤耐性に関する取り組みは様々なところで開始されており、国民の意識の現状とその変化を知るとともに、普及啓発活動の効果を評価し、今後の施策に活かす。

2. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

薬剤耐性への取り組みは、医療、介護、動物、環境などの分野により異なり、また各地域の特色により、地域連携の取り組みも様々である。地域連携はアクションプランでも重要な課題とされているが(戦略 3.1)、どのように取り組めばよいか手をこまねいている関係者も多い。そこで各分野・各地域での AMR 対策推進の参考にするために、AMR 対策に関連した地域連携や優良事例を積極的に収集、公開して共有する試みを行う。

B) 研究方法

1. 一般市民の AMR に関する意識調査 (2019 年度)

インターネットを用いて、「抗生物質に関するアンケート」調査(全 26 問)を、インテージリサーチ社に登録されているモニターを対象とし、回答者に都道府県別、年代別の人口構成比率を反映させ 2019 年 9 月に実施した。その内容は 2017 年 3 月に行ったものとほぼ同様とした。この結果を、前回の調査と比較するとともに諸外国の現状も併せて考察した。

2. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

AMR 対策を地域で進めている先進的な事例、内閣官房の「AMR 対策普及啓発活動表彰」で受賞した取り組みなど、他の地域にも参考になる地域連携の事例の取材記事を作成した。取材に基づいて作成した記事は、AMR 臨床リファレンスセンターが運営する AMR 啓発ウェブサイトに掲載した。

C) 研究結果

1. 一般市民の AMR に関する意識調査 (2019 年度)

回答数は 3218 人(女性 52.2%、男性 47.8%)、回答者の年代は、40-54 歳が 35.4%、55-69 歳が 31.2%、25-39 歳が 25.9%、イ

ターネットを毎日使用する人が 84.1%を占めた。

過去 1 年間に何らかの「抗生物質」を服用した人は 41.3% (1,330 人)、「抗生物質」を飲むことになった理由は、風邪(41.2%)、その他(21.2%)、インフルエンザ(12.0%)、鼻咽頭炎(10.5%)であった。

また、自宅に抗生物質を保管している人は 9.8%であり、それを自分で使ったことがあるのは 75.6%、家族や友人にあげて使ったことがあるのは 28.5%であった。自己判断で治療中の抗生物質を途中でやめたり、飲む量や回数を加減したことがあるのは 28.5%、抗生物質を処方してほしいと医師に伝えたことがあるのは 10.8%であった。

「抗生物質はウイルスをやっつける」「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」を「正しい」と回答した人はそれぞれ 52.4%、43.9%であった。

この 1 年間「不必要に抗生物質を飲んではいけない」といった情報を得る機会は、58.5%が「なかった」と回答している。情報を得る機会があったもの(16.6%)、既に知っていたもの(25.0%)の情報源は、医師(23.4%)、新聞やテレビのニュース番組(22.5%)、家族または友達(11.5%)、インターネット(9.4%)などであった。

一方、抗生物質に関するきちんとした情報を得るときの情報源としては、医師が 77.3%、薬剤師 49.8%、病院 20.9%、薬局 13.3%、看護師 12.4%であった。さらにこれらの情報を得たことで抗生物質への考え方が変わったのは 58.8%であった。

薬剤耐性という言葉聞いたことがある人は 41.6%であった。しかし、「薬剤耐性とは、人が抗生物質に効きにくい体質や免疫、

耐性を持ってしまうことである」という誤った認識を 44.7%が持っており、「わからない」と答えた人も 47.5%いた。

2. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

以下の 4 事例を「事例紹介シリーズ」として啓発ウェブサイトに掲載した。

1) 中央大学全学連携教育環境プログラム 西川ゼミの薬剤耐性菌に関する取り組み

(2019 年 5 月取材、2019 年 7 月掲載)

<http://amr.ncgm.go.jp/case-study/007.html>

都内表層水の薬剤耐性菌の調査と薬剤耐性菌についての知識の普及活動

2) 神戸大学医学部附属病院 抗菌薬適正使用支援 (Big Gun) プロジェクトチーム

(2019 年 9 月取材、2019 年 10 月掲載)

<http://amr.ncgm.go.jp/case-study/008.html>

2010 年から実践する多職種連携を基盤とした抗菌薬適正使用支援の推進と教育活動

3) 秋田県感染対策協議会の取り組み

(2019 年 11 月取材、2020 年 1 月掲載)

<http://amr.ncgm.go.jp/case-study/009.html>

地域包括ケア時代の薬剤耐性対策基盤の形成と 35 年間の活動。

4) 薬剤耐性をわかりやすくつたえる

(2020 年 1 月取材、2020 年 3 月掲載)

<http://amr.ncgm.go.jp/case-study/010.html>

大阪市立大学大学院医学研究科細菌学 金子幸弘教授による薬剤耐性を解説する資

材作成や教育の取り組み。

事例紹介シリーズ開始後、2019年4月から2020年3月までのページビューは18,973件であった。

D) 考察

1. 一般市民の AMR に関する意識調査 (2019年度)

薬剤耐性アクションプランが2016年に策定され、2017年4月には厚生労働省の委託事業であるAMR臨床リファレンスセンターが活動を開始した。薬剤耐性への様々な取り組みは各地で始まっており、その状況や成果を評価し今後の施策の参考とするため、2017年から一般市民のAMRに関する意識調査を1年に1回程度実施しており、2019年で3回目となった。

本調査の結果、「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」との認識をしている人は43.9%であり、2018年の43.8%、2017年の40.6%とほぼ変わらなかった。また「薬剤耐性」という言葉を聞いたことがあるのは41.6%(2018年42.7%、2017年41.6%)、「薬剤耐性とは、人が抗生物質に効きにくい体質や免疫、耐性を持ってしまうことである」という誤った認識を持っている人が44.7%(2018年42.4%、2017年41.7%)であり、この3回の調査ではほぼ変化がなかった。

また、抗菌薬を自宅に保管していたのは9.8%(2018年11.9%、2017年11.7%)で

ありわずかに減少していたが、保管していた抗菌薬を自分で使ったことがあるのは75.6%(2018年77.5%、2017年75.8%)であり、前回までと変わらなかった。抗菌薬の自己中断や用法用量を加減したことがあるのも、24.6%であり、2018年24%、2017年23.6%とほぼ同じであった。

「不必要に抗生物質を飲んではいけない」という情報を得る機会がなかった、というのも今回58.5%であり、2018年57.5%、2017年57.6%と同様であった。(参考資料1 アンケート結果抜粋)

これらの結果からはアクションプランが発表されてから3年弱経過したものの、市民レベルでの知識や意識には変化がほとんどないことがわかる。

一般に、これまでの認識や常識といったものを変えていくことは非常に時間も労力もかかる。薬剤耐性や抗菌薬に関する一般国民の意識を目に見えて変化させることは長い時間を要することは想像に難しくなく、前回に引き続き今回の調査の結果からもその難しさがうかがわれた。

ヨーロッパで行われている世論調査¹では「抗生物質はウイルスをやっつけない」と正しく答えた人の割合は国によってさまざまであるが、EU28か国の平均は43%であり、日本の約2.5倍、また、3年間で3%の増加であった。「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的ではない」と正しく答えた人の割合も、EU28か国全体として3年間で4%の増加であった。日本のアクションプランに基づく活動は始まったばかりであ

¹Special Eurobarometer 445 Report, Antimicrobial Resistance.

https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/eb445_amr_generalreport_en.pdf

り、その成果が現れるのは数年かかる可能性がある。

本調査の結果では、「不必要に抗菌薬（抗生物質）を飲んではいけない」といった情報を最初にどこで知ったか、という質問に対し、わずかではあるが、医師や薬剤師、リーフレットという回答が増えた（医師：2019年23.4%、2018年20.9%、2017年19.1% 薬剤師：2019年8.9%、2018年7.0%、2017年5.9% リーフレット2019年3.2%、2018年2.3%、2017年2.2%）。これは、薬剤耐性の問題に対する医師、薬剤師の意識が少しずつ高まり、抗菌薬の適正使用に関して患者とコミュニケーションを取ろうとしているためではないかと考えられる。また当センターを始めとする関係機関が、一般の方を対象としたわかりやすい説明資料を作成し配布する活動を継続しており、少しずつではあるが、そのような資材を目にする人が増えてきているのではないかと推測される。今回の調査からは、医師や薬剤師など医療従事者から直接情報を得た人は抗菌薬の正しい知識を持っている、という解析結果も出ているため（G論文発表（1）参照）、今回、一般市民の目を通して垣間見られた医療従事者の意識を高めること、医療従事者による啓発活動は重要だと考えられる。

抗菌薬に関する情報源として、医師や薬剤師のほか、新聞やテレビのニュース番組、インターネットは依然として挙がっており、今後我々の啓発活動のツールとして、メディアやインターネットを活用することの有効性が継続して示唆されている。また、抗生物質に関する信頼できる情報源としては「医師」に次いで「薬剤師」を上位に挙げる人が増えており（2019年49.8%、2018年

47.1%、2017年41.6%）、AMR対策活動に置いて薬剤師の活躍が垣間見られ、今後さらに薬剤師が重要な役割を果たせる可能性が示唆されている。

一方で、風邪の時に抗菌薬を処方する医師を良い医師だと思う人は32.9%であった。医師や薬剤師が抗菌薬の適正使用を進めるには、一般市民の理解が必要である。調査の結果からは一般市民の58.8%が正しい知識を得ることで行動変容につながっていることから、正しい知識を得る機会を作り理解してもらうことが重要と考えられる。

2. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

薬剤耐性は病院内のみならず施設や市中、さらには動物や環境にまで広がっており、専門性や医療機関の枠を超えた連携が重要となる。しかし、具体的にどのような連携が可能なのかがわかりにくく、取り組みにつながっていない地域も散見される。そこで先進的に地域連携に取り組んでいる事例、他の地域でも十分参考になる事例をウェブサイトで紹介した。この事例紹介がどの程度地域連携を推進したのかの評価は困難であるが、ページビューから一定の関心を得ていることは間違いなく、今後のさまざまな取り組みにつながっていくことを期待したい。

E) 結論

一般市民における薬剤耐性の知識、意識を向上させるためには薬剤耐性対策に中長期的な観点で取り組むことが重要である。今回の研究ではわずかではあるが、一般市民

の目を通して医療従事者の意識の高まりと活動が垣間見られた。本研究においては現状を探る意識調査とともに新たなアプローチも引き続き試みている。日本の薬剤耐性アクションプランに基づく活動は始まったばかりであり、その成果が現れるのには数年以上かかると見込まれるが、今後も対象別に普及・啓発活動を広げ、持続していくことで、意識の変容を促していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1)論文発表

1. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N. Factors associated with sufficient knowledge of antibiotics and antimicrobial resistance in the Japanese general

population. *Sci Rep.* 2020;10(1):3502.

2)学会発表

1. 具芳明：市民と医療従事者の意識は変わるのか、第67回日本化学療法学会総会（シンポジウム）、2019年5月、東京.

2. Gu Y, Fujitomo Y, Takahashi R, Ohmagari N. Effect of Media Strategy for Public Awareness-raising Activities on Antimicrobial Resisitance in Japan.

International Conference on Prevention and Infection Control. September 2019, Geneva

3. 具芳明：教育啓発の進捗と今後、第35回日本環境感染学会総会・学術集会（シンポジウム）、2020年2月、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

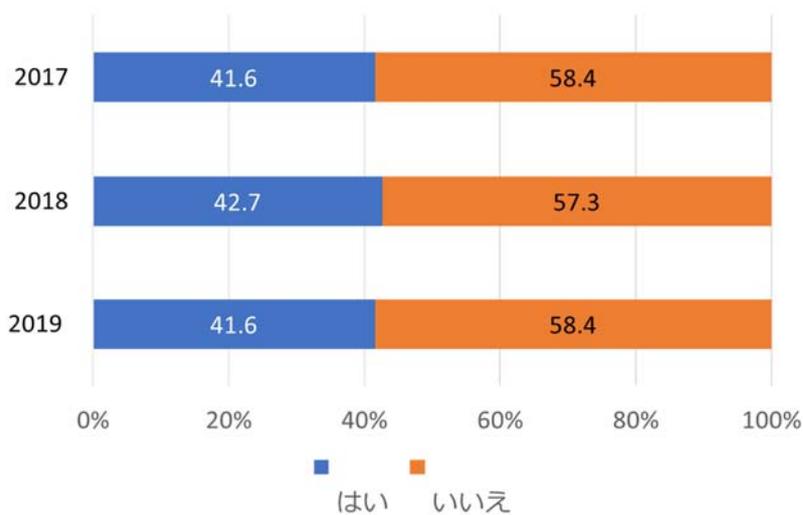
なし

参考資料 1

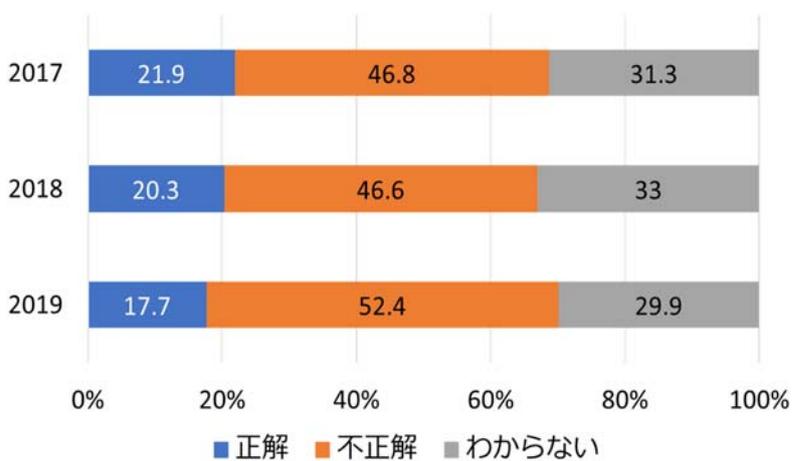
「一般市民の AMR に関する意識調査」 より抜粋

(回答者数 2017 年 3,390 人 2018 年 3,192 人 2019 年 3,218 人)

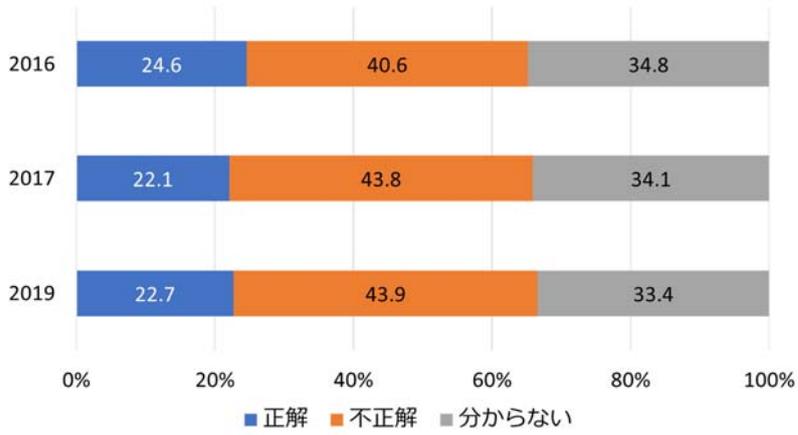
薬剤耐性という言葉聞いたことがあるか



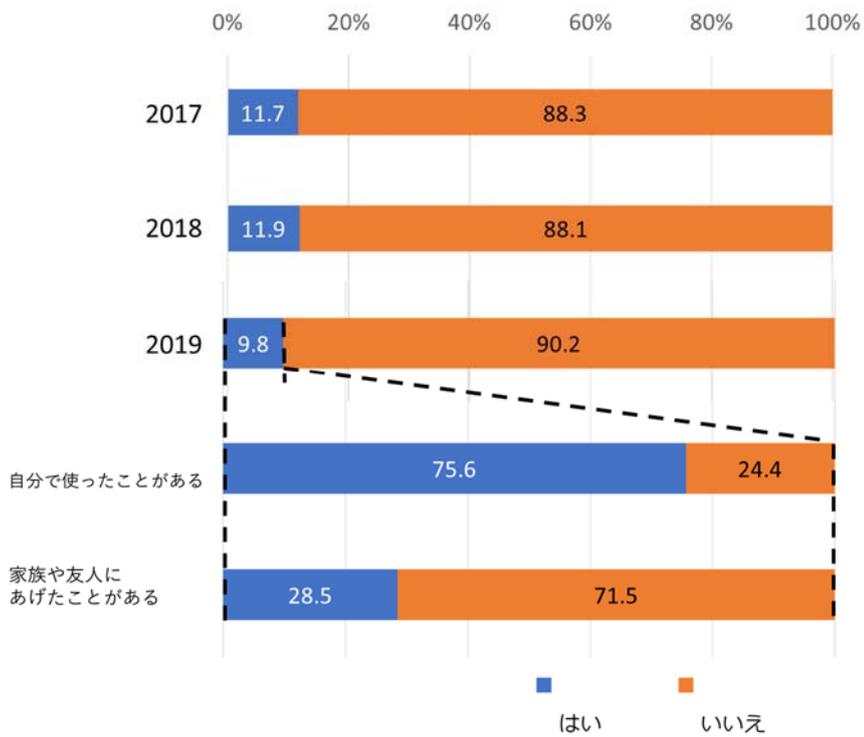
抗生物質はウイルスをやっつける



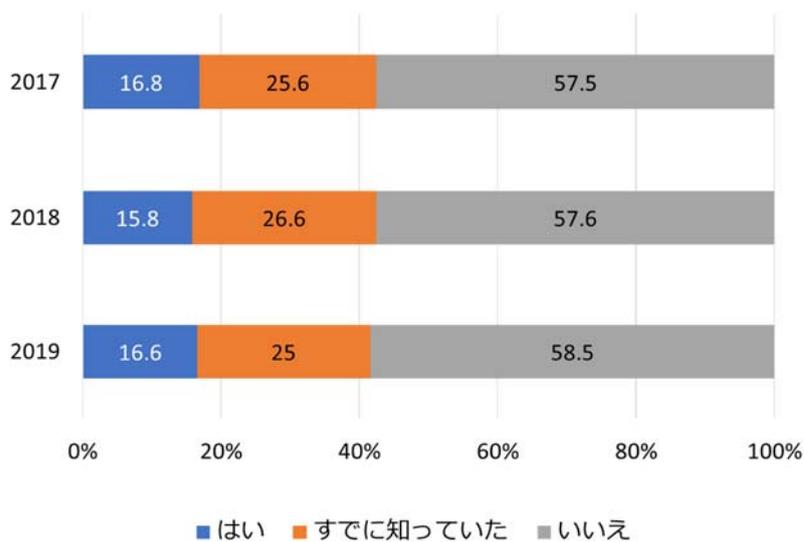
風邪やインフルエンザに抗菌薬（抗生物質）は効果的だ



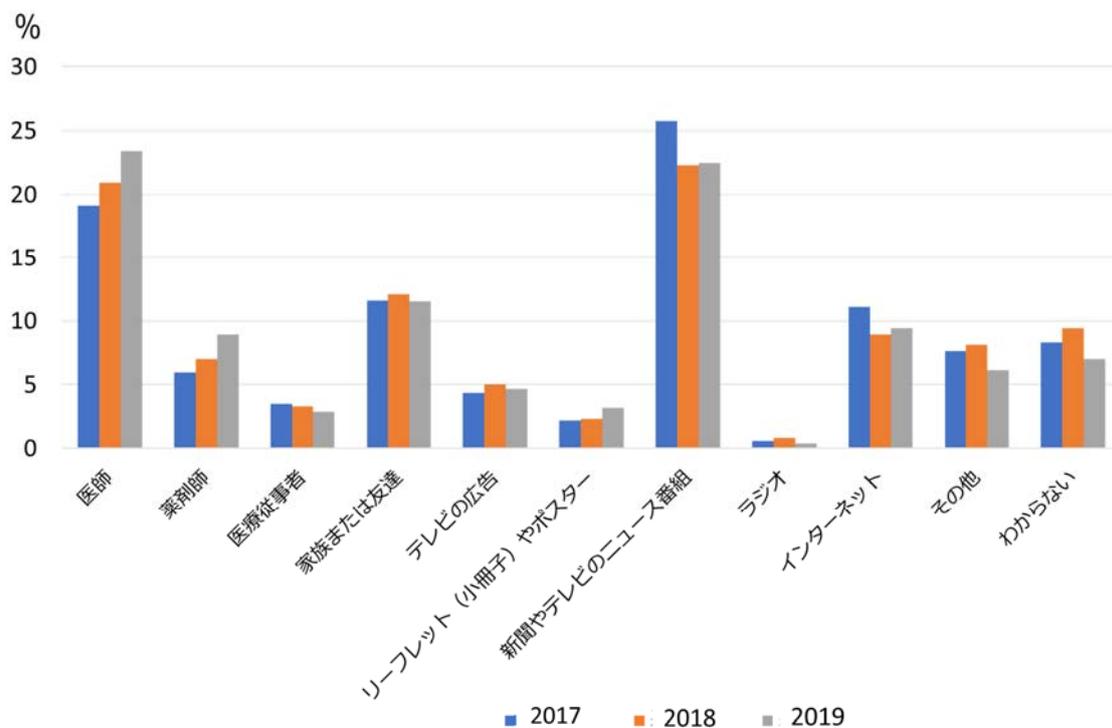
自宅に抗菌薬を保管しているか



この1年間で「不必要に抗菌薬（抗生物質）を飲んではいけない」といった情報を知る機会があったか。



「不必要に抗生物質を飲んではいけない」といった情報は、最初にどこで知ったか。



令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) 指定研究
「薬剤耐性(AMR)アクションプランの実行に関する研究」
分担研究報告書

薬剤耐性菌に対する、対策の実際と経済負荷

研究分担者:

今中 雄一 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 教授)

研究協力者:

森井 大一 (大阪大学大学院医学系研究科)

國澤 進 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 准教授)

佐々木典子 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 特定准教授)

愼 重虎 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野)

水野 聖子 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野)

柴山 恵吾 (国立感染症研究所 細菌第二部 部長)

賀来 満夫 (東北大学大学院医学系研究科 感染制御・検査診断学 名誉教授・客員教授)

吉田真紀子 (東北大学大学院医学系研究科 感染制御・検査診断学 助教)

要旨

目的: 薬剤耐性菌に対する、医療機関における対策の実態を明らかにするとともに、耐性菌による経済負荷を推計する

方法:

- 1) 【アウトブレイク負荷】薬剤耐性菌による院内感染のアウトブレイク(以下、アウトブレイク)によって病院が被る経済的負担を明らかにするため、2006年から2016年に起こったアウトブレイクのうち、公表されている事例を対象にアンケート調査を行った。
- 2) 【院内感染対策の実態調査】全国多施設医療機関協力による組織的AMR対策の実態調査を、平成28年度に第1回、平成29年度に第2回目をを行い、2回の調査による経年変化を併せて解析した。各種のサーベイランスを実施している施設の増加、特定抗菌薬の使用を届け出制にするなどの変化がみられる一方、この間に達成率が低いあるいは低下した項目もあり、最新のエビデンス、ガイドライン、文献等の再レビューを行った。

結果:

- 1) 【アウトブレイク負荷】104事例のリストを作成し、うち研究への協力が得られた23事例23医療機関について項目ごとの費用分析と関連因子を検索するための回帰分析を行った。アウトカムの費用としては、封じ込めの費用(サーベイランス、特殊清掃・洗浄、物品廃棄・再購入)と生産性損失(アウトブレイク前後12か月ずつの病棟からの医業収入)とした。結果として、生産性損失の最高は4億7600万円、封じ込め費用の最高は6千980万円であった。封じ込め費用の中では、サーベイランス費用の最大は2290万円、特殊清掃・洗浄の最大は3990万円、1190万円、物品廃棄・再購入の最大は

1190 万円であった。生産性損失の増大に関して、すべての相互作用を調整すると、即時公表の有無のみが統計的に有意であった(調整後推定係数 1 億 2800 万円、95%信頼区間 1850 万円-2 億 3800 万円、P 値 0.02)。封じ込め費用については、外部相談時の累積患者数のみが統計的に有意であった(調整後推定係数 35 万 4 千円、95%信頼区間 6 万 5 千円-64 万 3 千円、P 値 0.02)。結論として、薬剤耐性菌による院内感染アウトブレイクが医療機関にもたらす経済的影響が大きいことが明らかとなった。そのうち、生産性損失が封じ込め費用に比べて大きかった。

- 2) 【院内感染対策の実態調査】第 1 回調査では 683 病院、第 2 回調査では 563 施設から有効な回答を得た。望ましいと考えられる多くの質問項目の実施率は高かったが、各施設でバラツキのある項目も認められた。抗菌薬の適正使用について具体的な内容の策定、医療関連感染のサーベイランス実施率、医療機器の管理など、まだ達成率が低い項目が確認できたが、その関連要因についてはさらなる研究が必要である。

結語:

院内感染対策の実態調査、大規模データによる分析および、政策の分析を行い、様々な視点からの感染症対策を検討し、経済的負担、院内感染対策の要改善領域を明らかにした。AMR 対策の全国多施設実態調査により国の対策の実態・進捗・推進の関連要因や、AMR 出現実態との関係性が可視化され、働きかけるべき項目を明らかにし、情報提供による介入効果が期待される。

A. 目的

薬剤耐性菌への対策の実態の把握、薬剤耐性菌による経済負担の調査、推計を行う

1)【アウトブレイク負荷】

薬剤耐性菌の院内感染のアウトブレイクが医療機関に与える経済的影響の大きさを評価し、その関連因子明らかにする。

2)【院内感染対策の実態調査】

医療機関による組織的な感染対策は、各種院内感染症の減少だけではなく、費用対効果にも優れていることが示されている。昨今、薬剤耐性菌の蔓延が全世界的な問題となっており、薬剤耐性菌は、患者・国民の健康を損なうだけでなく、医療費などの社会的負担も甚大であるとされている。そのため、医療機関における感染対策の実態を把握し、健康負担や医療費用に与える影響を推計することが重要であると考えられる。院内感染の対策は医療安全上の重要課題であるが、日本の医療機関が組織的な感染対策に着手したのは、欧米と比して比較

的最近のことである。各医療機関の取り組み内容に関して単施設の報告のみであり、わが国では多施設での実態や効果についての検証はなされていないのが現状である。

本研究では、全国の医療機関における院内感染対策の実態を把握するために、調査票調査を行い、薬剤耐性 (AMR) 対策の重要な柱の 1 つである医療機関における感染対策を把握することと、病院の感染対策の潜在的なパターンと同定およびその経年変化について調べることで、医療機関における院内感染による影響と関連する要因の解析も行うことで、院内感染を効果的に軽減するためのエビデンスとすることを目的とした。

B. 対象・方法

1)【アウトブレイク負荷】

アウトブレイクの定義

院内感染のアウトブレイクを厚生労働省医政局地域医療計画課長通知 1 に従って、「一定の入院

患者数の中で、一定の期間に新しく発生する症例が、通常の発生率から予測される推移を超える状態」と定義した。これは、WHO によるアウトブレイクの定義²とも符合するものである。

データ収集

2006年から2016年に日本国内の医療機関で発生した院内感染のアウトブレイクを対象に、関連学会抄録、学会誌、新聞およびウェブ上のメディア報道等から事例リストを作成した。このリストの医療機関に対し、研究への協力依頼を行った。アウトブレイクに関する情報と、経済的影響に関するデータの提出に同意した医療機関に対して、電子媒体での質問票を送付し、適宜電話によりインタビューを行った。質問項目については、下記に示す。個別のデータ収集の責任は、各医療機関の感染対策担当者に担っていただいた。

主な質問調査項目

- ・ 病院全体の病床数
- ・ アウトブレイクの原因菌
- ・ アウトブレイクの期間
- ・ 病床閉鎖の日数
- ・ 閉鎖された病床・日
- ・ 外来(救急外来を含む)の閉鎖日数
- ・ アウトブレイクの発生日
- ・ アウトブレイクの終息日
- ・ アウトブレイク病棟の入院収入の前年との差
- ・ 病院全体の外来収入の前年との差
- ・ 物品廃棄に伴う費用
- ・ 特別清掃・消毒等に関する費用
- ・ アウトブレイク対策の開始日
- ・ 外部機関へ支援要請をした日
- ・ プレスリリース等の一般公表をした日
- ・ アウトブレイクが終息した日
- ・ アウトブレイクを認識した時点での累積患者数
- ・ アウトブレイクを認識した日の患者数
- ・ 外部機関へ支援要請をした時点での累積患

者数

- ・ 外部機関へ支援要請した時点での患者数
- ・ 患者のスクリーニングの費用
- ・ 職員のスクリーニングの費用
- ・ 環境培養の費用

アウトブレイクの指標

アウトブレイクの規模を測定するために、医療機関がアウトブレイクを認識した時点での感染及び保菌の累積患者数、及び医療機関が外部相談した時点での同患者数を使用した。外部相談先は、所管保健所や地域の大学病院であった。

アウトブレイクの期間についてもデータ収集した。アウトブレイクの発生と終息については、原則としてそれぞれの医療機関が判断するものとした。いくつかの医療機関は、アウトブレイクについて第三者による調査を受けており、報告書が作成されている。これらの例においては、報告書内に記載されたアウトブレイク期間が採用されている。いくつかの医療機関は、患者コホート及び新規入院の停止による病床閉鎖を行った。本研究では患者コホート及び新規入院の停止は部分的病床閉鎖として扱った。その他の独立変数としては、事案中の公表日数、外部相談の遅れの日数を収集した。

アウトカム

プライマリーアウトカムは2種類の費用、すなわち封じ込めの費用と生産性損失とした。封じ込めの費用は、患者及び職員のサーベイランス、環境サーベイランス、医療機器の特殊洗浄、環境消毒、医療機器及びその他雑品の廃棄及び再購入に係る費用とした。患者、職員、及び環境のサーベイランスに係る費用計算については、診療報酬に従って一検体 1600 円を単価としてサンプル数との積によって求めた。その他の封じ込めにかかる費用は、医療機関が実際に支払った金額とした。また、封じ込めの費用には、たとえアウトブレイクがなかったとしても生じたであろう、手袋、ガウン、石鹸、アルコール

ル手指消毒剤及びその他の標準予防策及び接触予防策に要する医療材料の費用は除外した。生産性損失については、output-related approach を採用して計算した。具体的には、医療機関がアウトブレイクを認識した前後 12 か月ごとの、その病棟の医療収入の差を取った。金額はすべて、消費者物価指数を用いて 2015 年の日本円に調整した。

統計解析

まず、回帰モデルを建てる前に、多重共線性を排除するために、独立変数間の相関を確認した。次に、プライマリーアウトカムと独立変数の関連を調べるために、単回帰分析を行った。生産性損失においては、アウトブレイク前の収入によって調整した。さらに、どの因子がアウトカムに影響を与えるかを調べるために、多変量回帰モデルを建てた。このモデルには、単回帰分析で関連が強かった独立変数すべてを投入した。そのうえで、P 値 0.2 をカットオフとした後方変数減少法により説明変数を選択した。統計分析はすべて Stata 14 statistical software (Stata Corp., College Station, TX, USA)を用いて行った。P 値 0.05 未満をもって統計的有意とした。本研究は京都大学大学院医学研究科の倫理委員会にて承認された(承認番号 R0849)。

2)【院内感染対策の実態調査】

各医療機関の感染対策に関して、感染対策チームの有無、院内感染サーベイランス等に関し、公表されている厚生労働省「医療機関における院内感染対策について(平成 26 年 12 月 19 日)」等や先行研究を参考とした質問項目を用いて情報収集を行った。また事前に、感染症医療に日常的に携わっている専門家(医師・看護師)へ聞き取りを行い、その結果もあわせて質問項目を作成した。

2015 年時点の基幹型臨床研修病院(n=1,017)を対象とし、調査票調査を行った。調査票調査は、年次変化についても評価するため、約 1 年の間隔

で 2 回(1 回目:2016 年 11 月、2 回目:2018 年 2 月)実施した。潜在クラスの同定および経年変化の分析には latent transition analysis (LTA)を用いた。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、実施前に京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会にて計画の審査を受け承認を得て行っている(承認番号 R0577、R0849)。データベース研究においては匿名化されたデータのみ提供を受け、情報公開を行っている。調査票・インタビューでは、患者レベルの個人情報とは扱わず、また研究への参加は任意であることを説明し実施している。

C. 結果

1)【アウトブレイク負荷】

2006 年から 2016 年の間に発生した 104 のアウトブレイクをリストアップした。これらのうち、原因菌として最も多かったのはバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の 25 例であり、次いでメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)19 例、多剤耐性緑膿菌(MDRP)16 例、クロストリディオイデス・ディフィシル(CD)14 例、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)13 例、多剤耐性アシネトバクター属菌(MDRA)11 例、及びその他 6 例となっていた(図表 1-1、図表 1-2)。

医療機関の設置主体別では、民間病院が 39 と最多で、次いで公立病院 31、私立大学病院 19、公立大学病院 15 であった(図表 1-3)。

104 病院のうち、25 病院(24%)が質問紙に回答した。回答した 25 病院のうち、2 病院はアウトカムに関する回答が欠落していたため解析から除外した。残りの 23 病院のアウトブレイクを原因菌別にみると、

VRE が最も多く 9 例(39%)、次いで CRE が 4 例(17%)、MRSA が 3 例(13%)、MDRP が 2 例(8%)、基質拡張型 β ラクターマーゼ酸性腸内細菌科細菌(ESBL)が 2 例(8%)、MDRA が 1 例(4%)、CD が 1 例(4%)、及び多剤耐性コリネバクテリウム・ストリアタムが 1 例(4%)であった。医療機関の設置主体別では、公立病院と民間病院がいずれも 8 と最も多く、次いで公立大学病院 5、私立大学病院 2 となっていた。

図表 1-4 に原因菌別の生産性損失を示した。

また、図表 1-5 には、アウトブレイクの概要を示した。23 事例中 20 の医療機関が、外部機関に相談していた。その外部機関は、厚労省通知(1)にも規定されている通り、地域の保健所や大学であった。14 の病院は、アウトブレイクを即時公表していた。

図表 1-6 に費用の概要をまとめた。サーベイランス費用の最大は 2290 万円、特殊清掃・洗浄の最大は 3990 万円、1190 万円、物品廃棄・再購入の最大は 1190 万円であった。封じ込めに要した全費用は最小で 11 万 4 千円、最大で 6980 万円であった。生産性損失については、損失が出た医療機関が 19 病院、損失が出ず前年の収入を上回った医療機関が 4 病院あった。最大の生産性損失は 4 億 7600 万円であった。23 病院中 10 病院が 1 億円以上の損失を出した。

多重共線性の確認においては、相関係数 r が 0.6 に達した組み合わせはなく、低い重複性であった(図表 1-7)。病床閉鎖日数と外部相談時の累積患者数のみが相関係数 0.5 以上であった。しかし、最終的なモデルにおいてこの 2 つの変数が同時に残ることはなかったため、この微細な重複性は無視できるものであった。

生産性損失の分析を図表 1-8 に示す。生産性損失の増大に関して、すべての相互作用を調整すると、即時公表の有無のみが統計的に有意であった(P 値 0.02)。医療機関がアウトブレイクをそのさなかに公表した場合、していない場合と比較し

1 億 2800 万円の追加的損失が発生することが明らかとなった。また、病床閉鎖は最終モデルの変数としては残ったものの、生産性損失への影響は統計的に有意ではなかった(P 値 0.09)。 R^2 は 0.48 であり、このモデルが十分に生産性損失を説明しうることを示した。

封じ込め費用の分析を図表 1-9 に示す。封じ込めの費用の増大に関して、すべての相互作用を調整すると、外部相談時の累積患者数のみが統計的に有意であった(P 値 0.02)。同患者数が一人増える毎に、35 万 4 千円の追加的費用が発生することが明らかとなった。また、アウトブレイクの期間は最終モデルの変数としては残ったものの、生産性損失への影響は統計的に有意ではなかった(P 値 0.05)。 R^2 は 0.45 であり、このモデルが十分に封じ込め費用を説明しうることを示した。

2) 【院内感染対策の実態調査】

調査票を送付した 1017 病院中、1 回目の調査は 683 病院、2 回目の調査は 563 病院より回答を得た。その中、病院情報の欠損、重複回答を除外し、解析対象回答は 1 回目 が 678 病院(回答率: 66.7%)、2 回目 が 559 病院(回答率: 55.0%)であった。1 回目および 2 回目の両方に回答した病院は 437 病院(回答率: 43.0%)であった。

回答病院の中、感染制御チーム(ICT)の活動が行われている病院は 99%を超えていたが、その活動内容には病院により差があり、「抗菌薬が開始された患者に対する介入基準が定められている」病院は約 7 割、抗 MRSA (methicillin-resistant Staphylococcus aureus) 薬と広域抗菌薬の使用基準がある病院はそれぞれ約 6 割、5 割にとどまった。医療関連感染のサーベイランスは、手術部位感染や中心静脈カテーテル関連血流感染に対しては約 7 割の病院が行っていたが、カテーテル関連尿路感染のサーベイランスの実施割合は約 5 割、人工呼吸器関連肺炎のサーベイランスの実施

は約 4 割にとどまっていた。

その他、中心静脈カテーテル挿入時はマキシマルバリアプリコーションがほぼ全て行われている病院は約 4 割にとどまっていた。

LTA の結果、5 つの潜在クラスが同定された。最も良好な体制のクラスに属する病院は、1 回目より 2 回目に少し増加していたが(23.6→25.3%)、最も不良な体制のクラスの増加がより多かった(26.3→31.8%)。感染管理チームの構成員の数(full-time equivalent としての人数)は、病院のより良好なクラスへの移行と有意な関連がなかった。

D. 考察

1)【アウトブレイク負荷】

WHO ガイドが推奨している通りの output-related approach を用いて、一つのアウトブレイクで 4 億 7 千万円の生産性損失及び 7 千万円の封じ込め費用を最大でもたらしうることが示された。これは、医療機関はアウトブレイクにより大きな経済的影響を受けることになるため、これらを予防するために十分な費用を当てる必要があることが示している。

本研究は、薬剤耐性菌の院内感染アウトブレイクによる医療機関への経済的影響の大きさを測定したのみならず、どのような機序によってその影響がもたらされるかについても明らかにした。費用として経済的影響を測定したところ、封じ込めの費用よりも、機会費用(すなわち生産性損失)の方がより大きいことが分かった。医療者にとって機会費用は封じ込めの費用に比べて認識されにくいかもしれないが、機会費用こそが医療機関への経済的影響を評価するうえでの本態である。封じ込め費用の中では、サーベイランスと特殊清掃・洗浄が 2 つの大きな原因となっているが、物品廃棄及び再購入でも 1100 万円に及ぶ事例もあった。

分析的評価では、費用に関連する要因が明らかとなった。多変量解析では、生産性損失にとって即

時公表が関連要因であることが明らかとなった。しかし、このことを考察するうえでは、社会的文脈に注意が必要である。日本においては、多くの医療機関が自らアウトブレイクを公表しており、とりわけ病棟閉鎖を行う時にそうすることが多い。必ずしも法的強制ではないものの、国は 2011 年に発出した通知において、10 例以上の規模に及ぶアウトブレイクが起こった場合、所管の保健所に報告することを医療機関に求めている。そのうえで、アウトブレイクが社会的に重要なものと保健所が判断した際には、速やかに公表するよう行政が指導することもまれではない。このような日本の医療における慣行を考慮すると、一般市民はアウトブレイクの隠ぺいに対し批判的傾向を持つものと考えられる。したがって、アウトブレイクの社会的インパクトが大きい場合には、即時公表は実質的に避けられないものとなっているといえる。

封じ込めの費用では、外部相談時の累積患者数が統計的に有意な要因であった。このことから、医療機関は、患者数がまだ少ない間に外部に相談するべきであることが示唆される。外部相談時の患者が一人増える毎に、最終的な封じ込め費用が 35 万 4 千円増えることになるからである。

本研究の限界について述べる。最大の懸念は、選択バイアスである。23 の研究参加施設は、地理的には日本全国に分散しているものの、アウトブレイクを経験しながら本研究に参加しなかった医療機関も多い。そのため、日本の医療機関全体を代表するサンプルとは言い難い。学術集会での発表や論文発表で、あるブレイクを報告する医療機関は、規模が大きく、大学に併設されているところが多い(図表 1-3)。日本に約 8500 ある病院のうち、大学病院は 2%に過ぎない。しかしながら本研究では大学病院の占める割合は 33%にのぼる。本研究は学術集会の抄録及び学術雑誌を通して多くの事例を収集しており、したがって研究に用いたサンプルがそのような施設背景を反映しているものと考えられる。事例として補足できなかった、または本研究に

参加しなかった医療機関が経済的影響に関して異なる傾向を持っている可能性は否定できない。

それでもなお、耐性菌の院内感染アウトブレイクが医療機関に与える経済的影響の評価において、23事例は最も大きなサンプルである。

Stone らは単一の新生児集中治療室(NICU)におけるアウトブレイクの経済的影響の報告において、34万1千ドルの経済的影響があったとしている。Spearing らは、医療機関で発生したサルモネラ食中毒の集団発生による経済的影響を報告している。これらはみな単施設での研究であり、そのため記述的研究に過ぎない。我々の研究は、耐性菌による院内感染アウトブレイクの医療機関への経済的影響を評価するものとしては、初めての全国的な多施設研究である。多数の事例収集を行ったことで、分析的評価が可能となり、経済的損失に関連する因子を探索することもできた。

もう一つの懸念は、本研究への他国への一般化可能性である。これは、経済的影響がアウトブレイクそのものだけでなく、それを受け止める社会にも依存することによる。中でも、疫学的要因は、アウトブレイクと一般市民の受容の間の社会的作用に影響すると考えられる。例えば、仮に薬剤耐性菌が社会全体に蔓延しているならば、耐性菌による院内感染があったとしても一般市民はそれほど重大なことと認識しないかもしれない。また、文化的背景も考慮に入れなくてはならない。医療機関の「不都合な事実」についての情報開示性の程度は、世界的に同一水準ではない。このことは本研究の外的妥当性を制限するものである。しかしながら、多くの国で薬剤耐性菌の院内感染が患者及び社会にとって重要課題であると認識されていることは間違いない。本研究には、いくつかの過大評価及び過小評価の原因となりうる制約がある。一つには、本研究では医療者の追加的人件費を算定していない。これは一律の情報収集が困難であったことによる。先行研究においては、医療機関が被る経済的損失のうち、人件費が最も大きな割合を占めているものもある。

その他、金額に直接換算できないものや、情報取得が難しい損失についても本研究では扱っていない。この中には、訴訟、補償、医療者の苦労等が含まれるが、すべて本研究の対象外とした。これらは、研究結果を過小評価となるように影響する可能性がある。

一方、過大評価をもたらす要因もある。アウトブレイクが発生した医療機関は、経済的影響を最小化するために対応戦略をとることができる。例えば、ある病棟を閉鎖した医療機関は、スクリーニングで陰性とされた患者を別の病棟に転棟させて医療を継続することができる。このような場合、その医療機関は新たに2つのリスクを負うことになる。一つは、スクリーニング検査の潜在的な偽陰性という問題である。もし、アウトブレイクの原因菌について偽陰性を呈した患者が、誤って他の病棟へ転棟されたとする。その場合、その患者が新しい病棟で耐性菌を伝播させるリスクが生まれることになる。もう一つのリスクは、患者安全に関するものだ。例えば脳外科病棟において発生したアウトブレイクに対して病棟閉鎖を行い、眼科病棟にスクリーニング陰性患者を転棟させて脳外科診療を継続したとする。その場合、新しい病棟の医療者、とりわけ看護師が、頭部外傷やくも膜下出血といった疾患の患者に対する看護の経験が十分でない可能性は高い。このようなリスクを負うとしても、アウトブレイクによる経済的損失の危機に面した医療機関が、このような対応戦略をとることは十分に考えられる。本研究では、生産性損失の計算を、病院全体ではなく病棟単位で行った。したがって、もし研究に参加した医療機関が、アウトブレイクが発生した病棟から患者を別の病棟へ転棟させて同等の診療を継続していたなら、病棟閉鎖あるいは病床閉鎖を行ったとしてもそのことによって病院として得る収入は減らない可能性がある。このような場合には、本研究を過大評価にゆがめる可能性がある。しかし、逆にいくつかの医療機関では院内感染が複数病棟にまたがって発生しており、医療機関全体ではより大きな経済的影響が生じていた

可能性がある。このような場合には、単一病棟のみのデータを算定した本研究は過小評価となっていた可能性がある。

アウトブレイクへの備えについて、医療機関間のばらつきがあることも指摘しておきたい。このような事前の備えの違いが、アウトブレイクが起こった際にもたらず経済的損失の程度にも違いをもたらす可能性がある。本研究では、この要因については評価していない。最後に、本研究は質問紙を用いて情報収集した。約10年間のアウトブレイク事例を収集しており、思い出しバイアスの制限を考慮する必要がある。

<小括>

耐性菌による院内感染アウトブレイクは医療機関に対して大きな経済的損失をもたらす。このことは、医療機関がアウトブレイクを予防するよう努めるべきであることを示している。また、仮にアウトブレイクが起こったとしても、なるべく小規模のうちにそれを終息させることが望ましい。本研究はそのための感染対策に一定の費用をかけることの合理性を経済性の面から支持するものである。

[リファレンス]

- 1.厚生労働省医政局地域医療計画課長. 医療機関における院内感染対策について. (2014).
- 2.World Health Organisation (WHO). Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. (2011). doi:http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501507_eng.pdf
- 3.Ministry of Health Labour and Welfare of Japan. Annual Open Report 2016 (All Facilities), Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) 【 CLSI2012 Version 】 , Clinical Laboratory Division. (2016).
- 4.World Health Organisation (WHO). WHO guide to identifying the economic consequences of

disease and injury. Department of Health Systems Financing Health Systems and Services (2009). doi:10.1073/pnas.1400475111

- 5.厚生労働省医政局指導課長. 医療機関等における院内感染対策について. (2011).
- 6.Stone, P. W. et al. Attributable Costs and Length of Stay of an Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* (2003). doi:10.1086/502253
- 7.Spearing, N. M., Jensen, a, McCall, B. J., Neill, a S. & McCormack, J. G. Direct costs associated with a nosocomial outbreak of *Salmonella* infection: an ounce of prevention is worth a pound of cure. *Am. J. Infect. Control* (2000).

2)【院内感染対策の実態調査】

全国の基幹型臨床研修病院を対象とした2回の調査票調査の結果、抗菌薬の適正使用 (AMS) の具体的な体制の整備やサーベイランス実施、中心静脈カテーテル挿入時はマキシマルバリアプリコーションなど、推奨されている対策がまだ十分に達成できていない項目が確認できた。また、監視培養、ICUに関する推奨など、まだエビデンスが十分ではなく、明確な指針がない項目もあった。

先行研究では感染管理対策の充実度と、感染管理チームの構成員の数 (full-time equivalent として的人数) の関連が示されているが、本研究では感染管理チームの構成員の数と、病院のより良好なクラスへの移行との関連を認めなかった。今後、病院の感染対策体制に影響を及ぼす要因についてはさらなる検討が必要である。

<小括>

病院の感染対策の中、AMS の具体的な内容の策定、医療関連感染のサーベイランス実施率、医療機器の管理など、まだ達成率が低い項目が同定され、その改善のため各分野の関係者が協力する必要があると考えられる。

E. 結論

院内感染対策の実態調査、大規模データによる分析および、政策の分析を行い、様々な視点からの感染症対策を検討し、経済的負担、院内感染対策の要改善領域を明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表:

1. Morii D, Tomono K, Imanaka Y. Economic impact of antimicrobial-resistant bacteria outbreaks on Japanese hospitals. *American Journal of Infection Control* 2020 (in press / available online 16 January 2020).
2. Shin J, Mizuno S, Okuno T, Itoshima H, Sasaki N, Kunisawa S, Kaku M, Yoshida M, Gu Y, Morii D, Shibayama K, Ohmagari N, Imanaka Y. Nationwide multicenter questionnaire surveys on countermeasures against antimicrobial resistance and infections in hospitals. (投稿中).

図表1－1 Causative Organisms of the Outbreaks and the Prevalence of these Species based on the National Surveillance (JANIS)

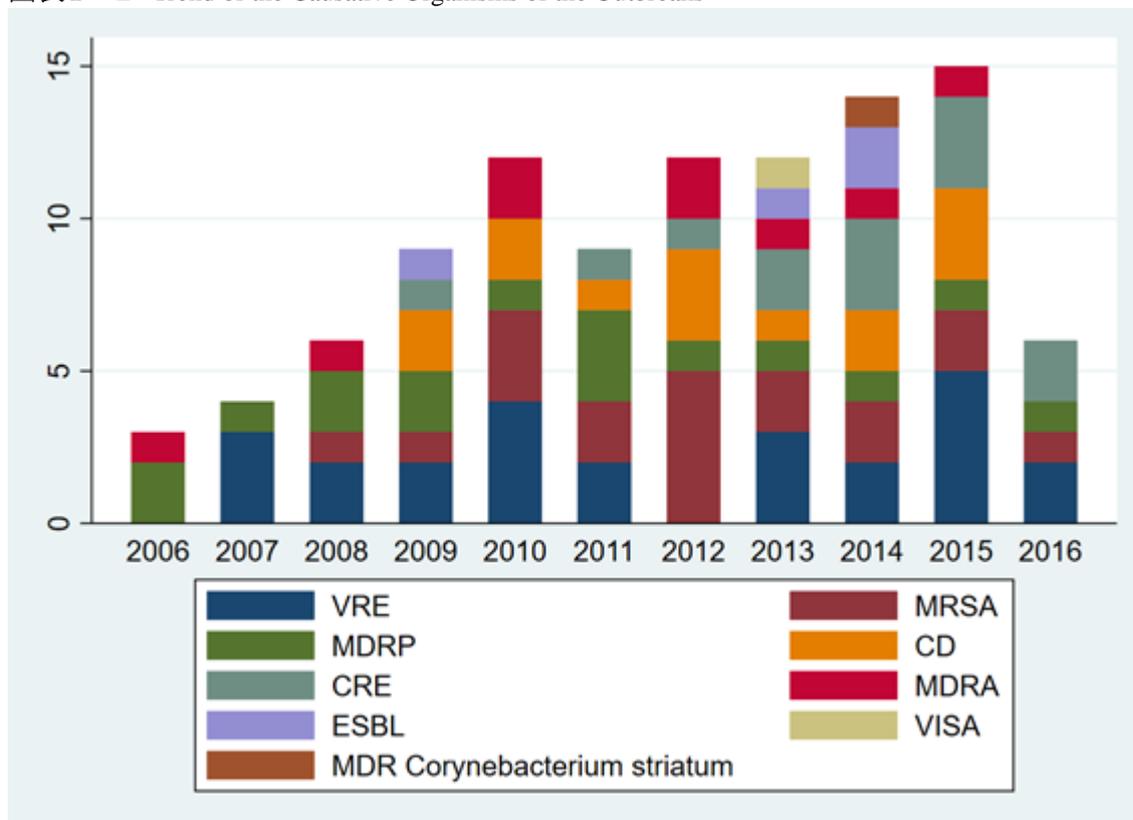
Organisms	Number of Reported Outbreaks (n=104), (%)	Number of Cases in JANIS, (n=2,745,096)	Isolation Rate ^a in JANIS, %	Reported Outbreaks/JANIS ratio, %/%
MRSA	19, (18)	177,768	6.48	3
CRE	13, (13)	7,827	0.29	44
MDRP	16, (15)	1,655	0.06	255
VRE	25, (24)	642	0.02	1028
MDRA	11, (11)	130	0.00	2233
ESBL	4, (4)	69,965 ^b	2.55 ^b	2
CD	14, (13)	ND	ND	NA
Others	2, (2)	ND	ND	NA

Abbreviation: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; MDRP, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*; MDRA, multidrug-resistant *Acinetobacter*; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae; CD, *Clostridioides difficile*; ND, no data; NA, not applicable.

^a Isolation Rate = (Total Number of Patients with Specific AMR Bacteria) / (Total Number of Specimen-Submitting Patients) x 100³.

^b Third-generation cephalosporin-resistant *E.coli* and *Klebsiela pneumoniae*.

図表1－2 Trend of the Causative Organisms of the Outbreaks



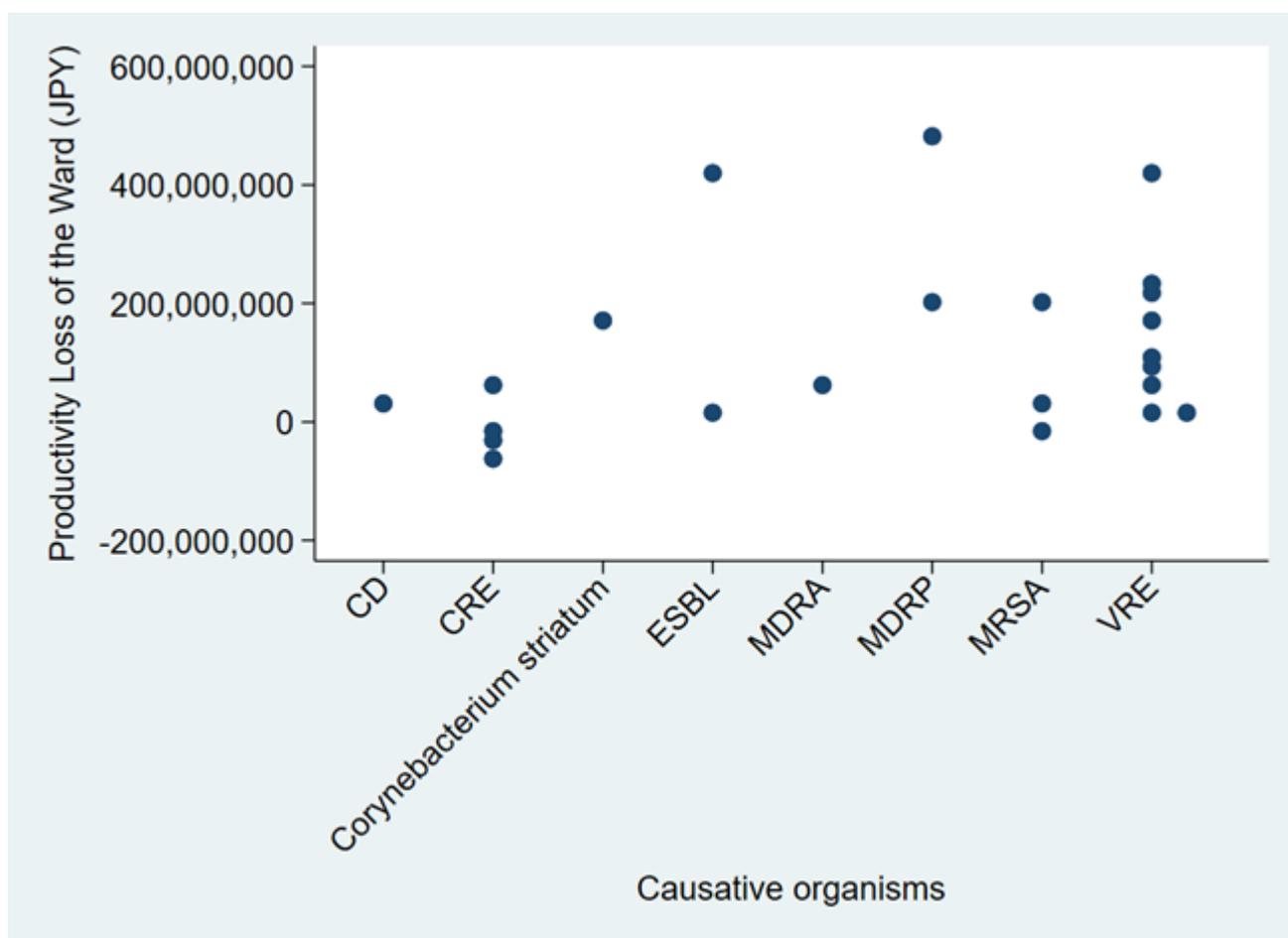
Abbreviation: CD, *Clostridioides difficile*; CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae; MDRA, multidrug-resistant *Acinetobacter*; MDRP, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA, methicillin-resistant

Staphylococcus aureus; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*; VISA, vancomycin-intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*.

図表 1 – 3 . Types of Hospitals Publicizing Outbreaks

Types of Ownership	Number of Hospitals Publicizing Outbreaks (n=104), (%)	Number of Hospitals in Japan ²⁻³ (n=8480), (%)	Outbreak Reporting Ratio, %/%
Private hospitals	39, (38)	6818, (80)	<1
Public hospitals	31, (30)	1499, (18)	2
Private university hospitals	19, (18)	106, (1)	15
Public university hospitals	15, (14)	57, (1)	21

図表1 – 4 Productivity Loss of the Ward by Each Causative Organism



Abbreviation: CD, *Clostridioides difficile*; CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae; MDRA, multidrug-resistant *Acinetobacter*; MDRP, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*.

図表1－5 Characteristics of the Outbreaks

	Minimum	25 Percentile	Median	75 Percentile	Maximum
Duration of the outbreaks, days	20	98	190	367	615
Duration of blocking beds, days	0	15	61	168	391
Delay of the external consultation, days	0	2	10	41	163
Number of patients at the external consultation	2	6	12	20	100
Number of patients at the hospitals' recognition	1 ^a	2	3	7	131

^a Because Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) is quite rare in Japan, ³ the first isolation can be regarded as an outbreak.

図表1－6 Summary of the Costs

	Minimum	25 Percentile	Median	75 Percentile	Maximum	
Costs for containment, JPY	Surveillance	0	225 000	659 000	7.58 million	22.9 million
	Cleaning and decontamination	0	1,625	403 000	2.48 million	39.9 million
	Disposal and repurchase	0	0	15 000	2.12 million	11.9 million
	Total	114 000	683 000	4.52 million	13.0 million	69.8 million
Productivity loss, JPY	+60.5 million ^a	10.2 million	69.5 million	209 million	476 million	
Percent reduction of the revenue, %	+7.6 ^a	2.1	7.9	22.2	62.0	

^a The revenue of the ward increased after the outbreak in four cases.

図表1－7 Assessment of Multicollinearity between Different Independent Variables

	Duration of Outbreak		Duration of bed blockings		Delay of External Consultation (20 hospitals)		Number of Patients at External Consultation (20 hospitals)	
	<i>r_s</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>
Timely public announcement	0.44	.03	0.33	.11	-0.25	.28	0.29	.20
Duration of outbreak	NA	NA	0.31	.14	0.08	.73	0.28	.22
Duration of bed blocking	NA	NA	NA	NA	-0.21	.37	0.57	<.01
Delay of external consultation (20 hospitals)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.12	.58

Abbreviation: NA, not applicable.

図表1－8 Productivity Loss of the Wards ^a

	Crude Estimate of Coefficient, JPY (95% CI)	<i>P</i>	Adjusted Estimate of Coefficient, JPY (95% CI)	<i>P</i>
Timely public announcement	107 million (-16.2 million to 230 million)	.08	128 million (18.5 million to 238 million)	.02
Duration of outbreak	-357 (-367 000 to 367 000)	.99	NA	NA
Duration of bed blocking	665 000 (65 800 to 1.26 million)	.03	436 000 (-85 700 to 958 000)	.09
Delay of external consultation (20 hospitals)	-178 000 (-1.47 million to 1.12 million)	.77	NA	NA
Number of patients at external consultation (20 hospitals)	2.17 million (-372 000 to 4.72 million)	.08	NA	NA

Abbreviation: NA, not applicable.

^a Estimates were all controlled for pre-outbreak productivity.

図表 1－9 Costs for Containment

	Crude Estimate of Coefficient, JPY (95% CI)	<i>P</i>	Adjusted Estimate of Coefficient, JPY (95% CI)	<i>P</i>
Timely public announcement	15.0 million (162 000 to 29.8 million)	.04	NA	NA
Duration of outbreak	524 000 (13 600 to 91 200)	.01	37 600 (-1 030 to 76 200)	.05
Duration of bed blocking	77 000 (7 010 to 147 000)	.03	NA	NA
Delay of external consultation (20 hospitals)	86 500 (-81 400 to 254 000)	.29	NA	NA
Number of patients at external consultation (20 hospitals)	442 000 (142 000 to 742 000)	<.01	354 000 (65 000 to 643 000)	.02

Abbreviation: NA, not applicable.

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究事業）
分担研究報告書

抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究

研究分担者 大毛 宏喜（広島大学病院 感染症科・教授）
研究協力者 桑原 正雄（広島県感染症 疾病管理センター・センター長）
千酌 浩樹（鳥取大学医学部附属病院 感染制御部・教授）
佐和 章弘（広島国際大学 薬学部・教授），
檜山 誠也（広島大学病院 診療支援部 臨床検査部門・副部門長）

研究要旨

抗菌薬適正使用サーベイランスは、その地域での薬剤耐性状況の経年的把握が基礎データとして必要である。本研究では広島県内の薬剤耐性菌収集と分子疫学解析の経年的評価により、県内の小医療圏間で薬剤感受性や分離株の傾向が異なることを明らかに出来た。さらに県内医療機関から提供を受けた JANIS 還元データと抗菌薬使用データとの統合による地域アンチバイオグラムの作成を目標としている。ただし診療所の抗菌薬使用状況の把握が困難な現状では、中核医療機関からのデータを中心とした薬剤感受性情報が抗菌薬適正使用に活用可能なのかが評価できない点が今後の課題である。

A. 研究目的

抗菌薬適正使用サーベイランスを行う上での課題は、第一に薬剤耐性状況の地域差が明らかになっていないこと、第二に薬剤感受性とその地域の抗菌薬使用状況との関係が証明されていないこと、の2点である。

本研究では地域レベルでどの程度薬剤耐性状況が異なるのかを調査し、抗菌薬使用状況との関係を明らかにすることを目的とした。この結果を基に、全国的な抗菌薬適正使用サーベイランスの方向性ならびに実行可能な適正化の立案を試みた。

B. 研究方法

1) 薬剤耐性状況の地域間格差評価

広島大学公認の組織である「広島大学院内感染症プロジェクト研究センター」を中

心とした地域での菌株収集と疫学解析の仕組みが既に存在する。このセンターでの薬剤耐性サーベイランス機能の評価を行った。

2) 薬剤感受性と抗菌薬使用状況の関係の評価

鳥取大学で開発された地域内サーベイランスシステム（Inter-Hospital Organism Comparison System: IHOCS）の活用を試みた。本システムは JANIS 還元データを参加施設からサーベイランスセンターに収集し、施設間もしくは任意のグループ間での比較を行うもので、JSIPHE の地域版と言える。特徴は本システムに抗菌薬使用量のデータを統合することが可能な点で、広島県病院薬剤師会の 30 施設に協力を依頼し、抗菌薬使用データの提供を求めた。現在一部の施設からのデータ提供が始まって

いる。今後県内全域からのデータを収集することで、地域ごとの薬剤感受性と抗菌薬使用状況との関連を明らかにすることを目指している。

(倫理面への配慮)

本研究は、分離菌の薬剤感受性評価と抗菌薬使用状況の評価を目的にしている為、直接的に患者情報を取り扱うものではない。すなわち、データとしては、患者情報から切り離した分離菌の薬剤感受性と抗菌薬使用量のみを取り扱う。病院名も番号などで匿名化を図り、団体及び個人の不利益に十分配慮した。

C. 研究成果

1) 薬剤耐性状況の地域間格差評価

広島大学院内感染症プロジェクト研究センターは、県内 22 施設および 1 つの検査センターから菌株の収集を行っている。対象菌株は MRSA、緑膿菌、ESBL 産生菌、その他耐性傾向の強い菌等である。これらの菌株で、分子疫学解析、耐性機序解明、データベース化を行っており、その結果を施設にフィードバックするとともに、県内全体の薬剤耐性状況を経時的に監視している。また収集した菌株は各種解析を行って耐性機序の解明を行っている。

本プロジェクト研究センターでは広島県内の小医療圏ごとに耐性状況を比較し、経年的な変化も評価してきた。この結果、メタロβラクタマーゼ産生のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌は、広島県内全域で、ほぼ同一のプラスミドを有する IMP-6 型のメタロβラクタマーゼを産生していることが明らかになった。ただし分離菌種の経年変化が顕著で、初めて検出された 2009 年以降数年間は肺炎桿菌が中心だったが、2011 年以降は徐々に大腸菌が増加し、現在主流は大腸菌である。

検査センターに集まった他県のメタロβラクタマーゼ産生カルバペネム耐性腸内細菌科細菌を分子疫学解析すると、広島県内と異なり、様々な ST タイプの株が分離されていた。さらに近畿地方からの菌株を収集して比較したところ、全く異なる IMP 型のメタロβラクタマーゼを産生する株が分離されていた。

広島県内においても地域ごとに耐性傾向は異なっていた。ESBL 産生菌の菌種は県内の小地域ごとに異なっており、広島市地域では大腸菌が多くを占めているのに対し、他地域では *Proteus mirabilis* の分離頻度が高いなど、傾向に差が見られた。

2) 薬剤感受性と抗菌薬使用状況の関係の評価

薬剤感受性データは県内の医療機関から提供を受けた JANIS 還元データを IHOCS に入力している。さらに現在抗菌薬使用量の提供が始まった段階で、今後のデータ集積により、地域ごとの薬剤感受性データとの統合を IHOCS を活用して行う予定である。

D. 考察

本研究における第一の知見は、地域レベルでの耐性菌サーベイランスの必要性であった。単なる感受性サーベイランスではなく、菌株の分子疫学解析を行って初めて、その地域での薬剤耐性菌の特徴や拡がりが把握できる。このためには地域内で菌株を収集し、研究室で解析を行うといったシステムが必要となる。

広島県の場合、広島大学院内感染症プロジェクト研究センターが以前からあり、菌株収集の仕組みが出来上がっていた。今後全国的に実施するには、地衛研の活用や国立感染症研究所薬剤耐性研究センターの機能を生かすことが現実的な手法と考える。

また解析結果を集約し、地域毎に生かすためには行政の関与が必要と考える。広島大学では解析結果を広島県と共有し、医師会や医療機関にフィードバックしてきた。菌株の収集・基礎的解析・分析結果の解釈・フィードバックという一連のシステムを各地域で構築しなければならない。

また地域ごとの薬剤耐性状況の分子疫学解析は経年的に行う必要がある。今回の研究で明らかになったように、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の菌種は過去10年間で著しく変化している。この原因は明らかでないものの、抗菌薬適正使用状況との関係が明らかにできれば、今後の適正使用の方向性を示すことが出来る。

ただし本研究では課題が明らかになった。抗菌薬使用状況のデータ収集は主に各地域の中核医療機関からのものが中心である点で、診療所や小規模医療機関での抗菌薬処方、特に外来処方の把握が困難である。抗菌薬処方の9割を超える内服処方を行う診療所の抗菌薬適正使用無しに、本邦の適正化は図れないと考える。

そこで本研究ではまず中核医療機関の抗菌薬使用状況とその地域の薬剤感受性データとの関係を明らかにし、地域ごとのアンチバイオグラムを医師会に提供することで診療所の処方に変化を与えることが出来ないうかが検討している。本来は医師会を通じて内服処方データを入手するのが望ましいが、現実的には困難を伴う。

我々は広島県地域保健対策協議会の枠組みの活用を検討している。本協議会は広島大学、広島県、広島市、広島県医師会の4者で構成されており、広島県病院薬剤師会に呼びかけて収集した抗菌薬使用データに加え、200床以下の小規模医療機関も参加を呼びかけている。ただこれらをもってしても、中核医療機関の薬剤感受性データ

が、その地域の真のアンチバイオグラムと言えるのかは今後の研究の課題である。

E. 結論

抗菌薬適正使用サーベイランスを行う上では、まず地域の薬剤感受性状況の経年的な把握が必要である。分子疫学解析をそれぞれの都道府県で行うのは現実的でなく、国立感染症研究所の薬剤耐性研究センターへの菌株送付と解析が望ましい。その結果を抗菌薬適正使用につなげるためには、診療所を含めた使用状況のサーベイランスが必要な点が今後の課題と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
別紙

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Matsunaga N, Gu Y, Ohmagari N.	The One Health approach and public education and awareness-raising activities in Japan.	The World Alliance Against Antibiotic Resistance (WAAAR)	AMR CONTROL 2019-20			2020	32-37

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsubasa Akazawa, Yoshiaki Kusama, Haruhisa Fukuda, Kayoko Hayakawa, Satoshi Kutsuna, Yuki Moriyama, Hirotake Ohashi, Saeko Tamura, Kei Yamamoto, Ryohei Hara, Ayako Shigeno, Masayuki Ota, Masahiro Ishikane, Shinichiro Tokita, Hiroyuki Terakado, Norio Ohmagari	Eight-Year Experience of Antimicrobial Stewardship Program and the Trend of Carbapenem Use at a Tertiary Acute-Care Hospital in Japan - the Impact of Post-Prescription Review and Feedback	Open Forum Infect Dis	6	Ofz389	2019
Yuki Kimura, Haruhisa Fukuda, Kayoko Hayakawa, Satoshi Ota, Shingo Saito, Masahiro Ishikane, Yoshiaki Kusama, Nobuaki Matsunaga, Norio Ohmagari	Longitudinal trends of and factors associated with inappropriate antibiotic prescribing for non-bacterial acute respiratory tract infection in Japan: A retrospective claims database study, 2012–2017	PLoS One	14	e0223835	2019
Yoshiaki Kusama, Yuiichi Muraki, Takahiro Mochizuki, Hanako Kurai, Yoshiaki Goto, Norio Ohmagari	Relationship between drug formulary and frequently used cephalosporins, macrolides and quinolones in Japanese hospitals	J Infect Chemother	26	211-5	2019
Yoshiaki Kusama, Masahiro Ishikane, Tomomi Kihara, Norio Ohmagari	Epidemiology of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in adults in Japan	J Infect Chemother		in revision	

Yoshiki Kusama, Keenta Ito, Haruhisa Fukuda, Nobuaki Matsunaga, Norio Ohmagari.	Transitions in the Nationwide Epidemiology of Pediatric Bacteremia in Japan	European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases	under review	under review	
Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Shinya Tsuzuki, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari	What is the impact of the change in DDD of amoxicillin and amoxicillin combined with beta-lactamase inhibitors on nation-wide surveillance of antimicrobial use?	J Antimicrob Chemother	74	3119-21	2019
Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Erina Yumura, Kayoko Hayakawa, Yuichi Muraki, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari.	Regional variation of antimicrobial use in Japan from 2013-2016, estimated by sales data	Jpn J Infect Dis	72	326-9	2019
Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari.	Aminoglycoside inhalational therapy - a potential pitfall of antimicrobial stewardship in outpatient settings	JAC-AMR	2	dlaa004	2020
Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Chika Tanaka, Kayoko Hayakawa, Takeshi Kuwahara, Norio Ohmagari	Epidemiology of antimicrobial use among nursing homes in Japan, 2016: A pilot study	Jpn J Infect Dis	in press	in press	2020
Matsunaga N, Hayakawa K	Estimating the impact of antimicrobial resistance.	Lancet Global Health	9	E934-e935	2018
Tsuzuki S.	Macrolide resistance in Streptococcus sp.	Lancet Infect Dis.	19 (3)	243-244.	2019
Takaya S, Hayakawa K, Matsunaga N, Moriyama Y, Katana mi Y, Tajima T, Tanaka C, Kimura Y, Saito S, Kusama Y, Morioka S, Fujitomo Y, Ohmagari N.	Surveillance systems for healthcare-associated infection in high and upper-middle income countries: A scoping review.	J Infect Chemother.		in press.	2020

Tsuzuki S, Matsuna ga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hi rabayashi A, Kajihar a T, Sugai M, Shiba yama K, Ohmagari N	National trend of bl ood-stream infection attributable deaths caused by Staphyloc occus aureus and Es cherichia coli in Jap an.	J Infect Chemother.	26(4):	367-71.	2020
Yoshiki Kusama, Ma sahiro Ishikane, Chi ka Tanaka, Yuki Ki mura, Erina Yumur a, Kayoko Hayakaw a, Yuichi Muraki, D aisuke Yamasaki, Ma saki Tanabe, Norio Ohmagari	Regional variation o f antimicrobial use i n Japan from 2013- 2016, estimated by sales data	Japanese Journal of Infectious Diseases	In press	In press	2019
Uematsu H, Yamash ita K, Mizuno S, Ku nisawa S, Shibayama K, Imanaka Y.	Effect of methicillin -resistant Staphyloco ccus aureus in Japa n.	American Journal of Infection Control	46(10)	1142-1147	2018
Mizuno S, Iwami M, Kunisawa S, Naylor N, Yamashita K, Ku yratsis Y, Meads G, Otter JA, Holmes A, Imanaka Y, Ahm ad R.	Comparison of natio nal strategies to red uce methicillin-resist ant Staphylococcus aureus (MRSA) infe ctions in Japan and England.	The Journal of Hos pital Infection	100(3)	280-298	2018
Yoshiki Kusama, Ma sahiro Ishikane, Chi ka Tanaka, Shinya Tsuzuki, Yuichi Mur aki, Norio Ohmagar i.	Does the “ National Action Plan on Anti microbial Resistance 2016– 2020 in Jap an” need to be adj usted according to t he 2019 change in defined daily dose o f amoxicillin and a moxicillin combined with beta-lactamase inhibitor?	Journal of Antimicro bial Chemotherapy (under review)			
Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, Kato G, Ohmagari N, Y agi T.	The first report of J apanese antimicrobi al use measured by national database ba sed on health insura nce claims data (20 11-2013) : comparis on with sales data, and trend analysis s tratified by antimicr obial category and a ge group.	Infection	Apr ; 46 (2)	207-214.	2018

Matsunaga N, Hayakawa K.	Estimating the impact of antimicrobial resistance	Lancet Global Health	Sep;6(9)	e934-e935.	2018
Yuki Moriyama, Masahiro Ishikane, Kayoko Hayakawa, Kei Yamamoto, Tsubasa Akazawa, Yuko Sugiki, Norio Ohmagari.	Comparison of knowledge to antimicrobial stewardship institution policies targeting Staphylococcus aureus bacteremia and candidemia between medical doctors and pharmacists in an academic teaching hospital in Japan.	Journal of Infection and Chemotherapy	(in press)	(in press)	
Morii D, Tomono K, Imanaka Y	Economic impact of antimicrobial-resistant bacteria outbreaks on Japanese hospitals	American Journal of Infection Control	doi: 10.1016/j.ajic.2019.12.006.	in press	2020
Tsuzuki S, Fujitsuka N, Horiuchi K, Ijichi S, Gu Y, Fujitomo Y, Takahashi R, Ohmagari N.	Factors associated with sufficient knowledge of antibiotics and antimicrobial resistance in the Japanese general population.	Sci Rep.	10(1)	3502	2020
早川 佳代子, 田島 太一, 日馬 由貴, 松永 展明, 高谷 紗帆, 大曲 貴夫.	本邦における Antimicrobial Resistance (薬剤耐性)対策サーベイランスの今後(総説).	日本環境感染学会誌	34:	215-221.	.2019
鈴木久美子, 松永展明, 早川佳代子, 森岡慎一郎, 大曲貴夫.	介護老人保健施設における医療関連感染症および抗菌薬使用に関する研究報告書.	http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20191125_report.pdf .2019.11.25.			
日馬由貴, 石金正裕, 具芳明, 栗原 健, 大曲貴夫	適切な感染症治療を推進するための保険診療審査情報の開示：社会保険診療報酬支払基金による審査情報提供事例の有効活用	日本感染症学会誌	93	25-9	2019

田中知佳, 日馬由貴, 村木優一, 木村有希, 石金正裕, 足立遼子, 増田純一, 栞原健, 早川佳代子, 大曲貴夫.	医事課ファイルを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討.	日本化学療法学会雑誌(minor revision)			
日馬由貴, 石金正裕, 具芳明, 栞原健, 大曲貴夫	適切な感染症治療を推進するための保険診療審査情報の開示：社会保険診療報酬支払基金による審査情報提供事例の有用性	日本感染症学会誌	93	25-29	2019
田中知佳, 日馬由貴, 村木優一, 木村有希, 石金正裕, 足立遼子, 増田純一, 栞原健, 早川佳代子, 大曲貴夫	Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討	日化療会誌	67	640-4	2019
日馬由貴, 鈴木久美子, 具芳明, 福田治久, 石金正裕, 早川佳代子, 大曲貴夫	日本の高齢者施設におけるレセプト情報を利用した抗菌薬使用量調査の問題点	日化療会誌	68	210-5	2019
具芳明.	AMR 対策についての医療者と国民の教育啓発.	医療の質・安全学会誌.	12(3)	304-310	2017
大曲貴夫.	薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン日本の戦略.	日本環境感染学会誌	34(1)	7-13:	2019
具芳明, 大曲貴夫.	海外における薬剤耐性と抗菌薬使用の現状.	日本化学療法学会雑誌.	67(1)	13-22	2019
大曲貴夫.	日本の薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの目標と戦略.	日本化学療法学会雑誌	66(5)	558-566:	2018
大曲貴夫.	地域における抗菌薬の適正使用.	日本薬剤師会雑誌.	70(9)	1125-1128	2018

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Matsunaga N, Gu Y, Ohmagari N.	The One Health approach and public education and awareness-raising activities in Japan.	The World Alliance Against Antibiotic Resistance (WAAAR)	AMR CONTROL 2019-20			2020	32-37

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsubasa Akazawa, Yoshiki Kusama, Haruhisa Fukuda, Kayoko Hayakawa, Satoshi Kutsuna, Yuki Moriyama, Hirotake Ohashi, Saeko Tamura, Kei Yamamoto, Ryohei Hara, Ayako Shigeno, Masayuki Ota, Masahiro Ishikane, Shinichiro Tokita, Hiroyuki Terakado, Norio Ohmagari	Eight-Year Experience of Antimicrobial Stewardship Program and the Trend of Carbapenem Usage at a Tertiary Acute-Care Hospital in Japan - the Impact of Post-Prescription Review and Feedback	Open Forum Infect Dis	6	Ofz389	2019
Yuki Kimura, Haruhisa Fukuda, Kayoko Hayakawa, Satoshi Ota, Shingo Saito, Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Nobuaki Matsunaga, Norio Ohmagari	Longitudinal trends of and factors associated with inappropriate antibiotic prescribing for non-bacterial acute respiratory tract infection in Japan: A retrospective claims database study, 2012– 2017	PLoS One	14	e0223835	2019
Yoshiki Kusama, Yuiichi Muraki, Takahiro Mochizuki, Hanako Kurai, Yoshiaki Goto, Norio Ohmagari	Relationship between drug formulary and frequently used cephalosporins, macrolides and quinolones in Japanese hospitals	J Infect Chemother	26	211-5	2019
Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Tomomi Kihara, Norio Ohmagari	Epidemiology of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in adults in Japan	J Infect Chemother		in revision	

Yoshiki Kusama, Keenta Ito, Haruhisa Fukuda, Nobuaki Matsunaga, Norio Ohmagari.	Transitions in the Nationwide Epidemiology of Pediatric Bacteremia in Japan	European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases	under review	under review	
Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Shinya Tsuzuki, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari	What is the impact of the change in DDD of amoxicillin and amoxicillin combined with beta-lactamase inhibitors on nation-wide surveillance of antimicrobial use?	J Antimicrob Chemother	74	3119-21	2019
Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Erina Yumura, Kayoko Hayakawa, Yuichi Muraki, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari.	Regional variation of antimicrobial use in Japan from 2013-2016, estimated by sales data	Jpn J Infect Dis	72	326-9	2019
Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Chika Tanaka, Yuki Kimura, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari.	Aminoglycoside inhalational therapy - a potential pitfall of antimicrobial stewardship in outpatient settings	JAC-AMR	2	dlaa004	2020
Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Chika Tanaka, Kayoko Hayakawa, Takeshi Kuwahara, Norio Ohmagari	Epidemiology of antimicrobial use among nursing homes in Japan, 2016: A pilot study	Jpn J Infect Dis	in press	in press	2020
Matsunaga N, Hayakawa K	Estimating the impact of antimicrobial resistance.	Lancet Global Health	9	E934-e935	2018
Tsuzuki S.	Macrolide resistance in Streptococcus sp.	Lancet Infect Dis	19 (3)	243-244.	2019
Takaya S, Hayakawa K, Matsunaga N, Moriyama Y, Katana mi Y, Tajima T, Tanaka C, Kimura Y, Saito S, Kusama Y, Morioka S, Fujitomo Y, Ohmagari N.	Surveillance systems for healthcare-associated infection in high and upper-middle income countries: A scoping review.	J Infect Chemother.		in press.	2020

Tsuzuki S, Matsuna ga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hi rabayashi A, Kajihar a T, Sugai M, Shiba yama K, Ohmagari N	National trend of bl ood-stream infection attributable deaths caused by Staphyloc occus aureus and Es cherichia coli in Jap an.	J Infect Chemother.	26(4):	367-71.	2020
Yoshiki Kusama, Ma sahiro Ishikane, Chi ka Tanaka, Yuki Ki mura, Erina Yumur a, Kayoko Hayakaw a, Yuichi Muraki, D aisuke Yamasaki, Ma saki Tanabe, Norio Ohmagari	Regional variation o f antimicrobial use i n Japan from 2013- 2016, estimated by sales data	Japanese Journal of Infectious Diseases	In press	In press	2019
Uematsu H, Yamash ita K, Mizuno S, Ku nisawa S, Shibayama K, Imanaka Y.	Effect of methicillin -resistant Staphyloco ccus aureus in Japa n.	American Journal of Infection Control	46(10)	1142-1147	2018
Mizuno S, Iwami M, Kunisawa S, Naylor N, Yamashita K, Ku yratsis Y, Meads G, Otter JA, Holmes A, Imanaka Y, Ahm ad R.	Comparison of natio nal strategies to red uce methicillin-resist ant Staphylococcus aureus (MRSA) infe ctions in Japan and England.	The Journal of Hos pital Infection	100(3)	280-298	2018
Yoshiki Kusama, Ma sahiro Ishikane, Chi ka Tanaka, Shinya Tsuzuki, Yuichi Mur aki, Norio Ohmagar i.	Does the “National Action Plan on Anti microbial Resistance 2016– 2020 in Jap an” need to be adju sted according to th e 2019 change in d efined daily dose of amoxicillin and am oxicillin combined w ith beta-lactamase i nhibitor?	Journal of Antimicro bial Chemotherapy (under review)			
Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, Kato G, Ohmagari N, Y agi T.	The first report of J apanese antimicrobi al use measured by national database ba sed on health insura nce claims data (20 11-2013) : comparis on with sales data, and trend analysis s tratified by antimicr obial category and a ge group.	Infection	Apr ; 46 (2)	207-214.	2018

Matsunaga N, Hayakawa K.	Estimating the impact of antimicrobial resistance	Lancet Global Health	Sep;6(9)	e934-e935.	2018
Yuki Moriyama, Masahiro Ishikane, Kayoko Hayakawa, Kei Yamamoto, Tsubasa Akazawa, Yuko Sugiki, Norio Ohmagari.	Comparison of knowledge to antimicrobial stewardship institution policies targeting Staphylococcus aureus bacteremia and candidemia between medical doctors and pharmacists in an academic teaching hospital in Japan.	Journal of Infection and Chemotherapy	(in press)	(in press)	
Morii D, Tomonok K, Imanaka Y	Economic impact of antimicrobial-resistant bacteria outbreaks on Japanese hospitals	American Journal of Infection Control	doi: 10.1016/j.ajic.2019.12.006. [Epub ahead of print]	in press	2020
Tsuzuki S, Fujitsuka N, Horiuchi K, Ijichi S, Gu Y, Fujitomo Y, Takahashi R, Ohmagari N.	Factors associated with sufficient knowledge of antibiotics and antimicrobial resistance in the Japanese general population.	Sci Rep.	10(1)	3502	2020
早川 佳代子, 田島 太一, 日馬 由貴, 松永 展明, 高谷 紗帆, 大曲 貴夫.	本邦におけるAntimicrobial Resistance (薬剤耐性)対策サーベイランスの今後(総説).	日本環境感染学会誌	34:	215-221.	.2019
鈴木久美子, 松永展明, 早川佳代子, 森岡慎一郎, 大曲貴夫.	介護老人保健施設における医療関連感染症および抗菌薬使用に関する研究報告書.	http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20191125_report.pdf .2019.11.25.			
日馬由貴, 石金正裕, 具芳明, 栗原 健, 大曲貴夫	適切な感染症治療を推進するための保険診療審査情報の開示：社会保険診療報酬支払基金による審査情報提供事例の有効活用	日本感染症学会誌	93	25-9	2019

田中知佳, 日馬由貴, 村木優一, 木村有希, 石金正裕, 足立遼子, 増田純一, 栗原健, 早川佳代子, 大曲貴夫.	医事課ファイルを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討.	日本化学療法学会雑誌(minor revision)			
日馬由貴, 石金正裕, 具芳明, 栗原健, 大曲貴夫	適切な感染症治療を推進するための保険診療審査情報の開示：社会保険診療報酬支払基金による審査情報提供事例の有	日本感染症学会誌	93	25-29	2019
田中知佳, 日馬由貴, 村木優一, 木村有希, 石金正裕, 足立遼子, 増田純一, 栗原健, 早川佳代子, 大曲貴夫	Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを用いた抗菌薬使用量調査の有用性の検討	日化療会誌	67	640-4	2019
日馬由貴, 鈴木久美子, 具芳明, 福田治久, 石金正裕, 早川佳代子, 大曲貴夫	日本の高齢者施設におけるレセプト情報を利用した抗菌薬使用量調査の問題点	日化療会誌	68	210-5	2019
具芳明.	AMR 対策についての医療者と国民の教育啓発.	医療の質・安全学会誌.	12(3)	304-310	2017
大曲貴夫.	薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン日本の戦略.	日本環境感染学会誌	34(1)	7-13:	2019
具芳明, 大曲貴夫.	海外における薬剤耐性と抗菌薬使用の現状.	日本化学療法学会雑誌.	67(1)	13-22	2019
大曲貴夫.	日本の薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの目標と戦略.	日本化学療法学会雑誌	66(5)	558-566:	2018
大曲貴夫.	地域における抗菌薬の適正使用.	日本薬剤師会雑誌.	70(9)	1125-1128	2018

1 厚生労働省科学研究費成果報告書 (H29-新興行政-指定-005)

2

3 添付文書の記載を見直すべき抗微生物薬の抽出

4

5 日馬由貴¹, 木下典子², 石金正裕², 小泉龍二¹, 村木優一³, 栞原健⁴, 大曲貴夫¹

6

7 ¹国立国際医療研究センター病院, 国際感染症センター, AMR 臨床リファレンス

8 センター

9 ²国立国際医療研究センター病院, 国際感染症センター

10 ³京都薬科大学, 臨床薬剤疫学分野

11 ⁴日本病院薬剤師会

12

13 要旨

14 臨床的に適切な抗菌薬の使用法が添付文書に記載されていないことがあ

15 るため, 優先的に改訂が必要と考えられる抗微生物薬をリストアップし, それ

16 ぞれの項目について学術的な根拠をまとめた. まず, 改訂が必要な抗微生物薬

17 につき, 日本感染症教育研究会, 日本病院薬剤師会を通じたアンケート調査を

18 行い, さらに, 感染症に精通する医師3名による協議により改訂優先度の高い抗

19 微生物薬を選定した。抗微生物薬を臨床における重要度が高い順に Group I, II,
20 III の 3 つのグループに分類し、さらに Group I に分類された抗微生物薬につい
21 て、優先度を Priority A-D の 4 段階で評価した。Priority A の薬剤の中で、最も
22 優先度が高いと判断された項目については、改訂すべき内容をまとめた。アン
23 ケートは 63 施設, 72 名より, 49 種類の薬剤に対し, 211 の意見が寄せられた。用
24 法用量に関する意見が 121, 適応症や適応菌種に関する意見が 83, 使用上の注
25 意に関する意見が 1, その他が 6 であった。改訂優先度の高い抗微生物薬の選定
26 では, Group I, II, III に分類された抗微生物薬は, それぞれ 56, 23, 31 種類であっ
27 た。これらのうち, Priority A, B, C, D に分類された薬剤は, それぞれ 16, 17, 18,
28 5 種類であった。Priority A の抗微生物薬において, 最も改訂の必要性が高いと
29 判断された 12 項目は, アンピシリンの “投与回数の増加”, “アモキシシリンの
30 副鼻腔炎の追加”, “投与量の増加”, “セファゾリンの周術期感染症予防の追加”,
31 “セフメタゾールの 基質拡張型ベータラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の追加”,
32 “セフェピムのステノトロフォモナス・マルトフィリアの除外”, “小児適応の追
33 加”, ST 合剤の “皮膚軟部組織感染症の追加”, “単純性膀胱炎の追加”, “警告文の
34 改訂”, クラリスロマイシン(錠剤) の “百日咳の追加”, アジスロマイシンの
35 “百日咳の追加”であった。これらにつき, 改訂の学術的な根拠をまとめた。
36

37 はじめに

38 薬剤耐性が世界的に問題となっているため、抗菌薬の適正使用が求めら
39 れている¹。抗菌薬使用の適正化にあたっては、薬剤の体内動態や微生物の抗菌
40 薬への耐性を意識した使用が必要である。しかし、国内の抗菌薬は、特に販売の
41 古い薬剤において、新たな知見に基づく最適な使用法が添付文書に記載されて
42 いないことがある。国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議が2016年4月
43 に発行した国内におけるAMR対策アクションプラン2016-2020では²、戦略
44 4-1 医療機関における抗微生物薬の適正使用の推進内に、“抗微生物薬の添付文
45 書の記載事項（使用上の注意等）の科学的根拠に基づく見直し”という項目があ
46 り、ここで、AMR対策戦略の一部として添付文書を見直していくことが求めら
47 れている。

48 われわれはまず、添付文書に記載されていない処方であっても、薬理作
49 用に基づいて処方された場合は審査も学術的に正しく対応すべきであるとする、
50 いわゆる「55年制度」の根拠においてすでに保険適応が認められている抗微生
51 物薬の使用法について、まとめて学会誌に報告した³。しかし、この報告は、必
52 要に応じた添付文書の逸脱は保険診療の妨げにならないことを示しただけであ
53 り、添付文書における問題点の根本的な解決策とはなっていない。そこで、われ
54 われは実際の添付文書改訂へつなげることを目的として、優先的に改訂が必要

55 と考えられる抗微生物薬をリストアップし、それぞれの項目について学術的な
56 根拠をまとめた。

57

58 方法

59 臨床現場へのアンケート調査

60 日本感染症教育研究会のメーリングリスト（2018 年末時点で登録者数
61 11,038 名）、日本病院薬剤師会のメーリングリスト（2018 年末時点で登録者数
62 6,911 名）で協力を呼びかけ、臨床を行う上で添付文書に関連して困っているこ
63 とについて、Google Form を使用したアンケート調査を行った。調査内容は、1.
64 回答者の氏名、メールアドレス、所属施設、所属部署、2. 対象の抗微生物薬名、3.
65 乖離している内容、4. 参考としたエビデンス（論文やガイドラインなど）、5. 自
66 由記載とし、調査期間は、2019 年 2 月 12 日から 3 月 2 日とした。抗微生物薬は
67 WHO の定義する ATC 分類を利用した⁴。

68

69 改訂優先度の高い抗微生物薬の選定

70 JUSD.I.（日本ユースウェアシステム株式会社）のデータベースを使用し
71 ⁵、「主として一般細菌に採用するもの」に分類されている薬剤を抗微生物薬とし
72 て抽出した。その中から、第一段階として、抗微生物薬を臨床における重要度が

73 高い順に Group I, II, III の 3 つのグループに分類した。さらに, Group I に分類
74 された抗微生物薬について, 適応菌種, 適応疾患, 用法用量, その他の 4 項目に
75 つき, 改訂が望まれる項目をリスト化した (改訂候補抗微生物薬リスト)。さら
76 に, 第 2 段階として, 改訂候補抗微生物薬リストの内容を検討し, 改訂の実用性
77 (改訂した用法用量などを実際に使用する頻度) と, 臨床的な重要性についてそ
78 れぞれ 1 から 4 の点数で評価し, 合計点数により最終的な優先度を決定した。合
79 計点数が 8 点の抗微生物薬を「Priority A」, 6 から 7 点の抗微生物薬を「Priority
80 B」, 4 点から 5 点の抗微生物薬を「Priority C」, 3 点以下の抗微生物薬を「Priority
81 D」とした。それぞれの選定は, 感染症に精通する医師 3 名による協議で決定し
82 た。

83

84 学術的な根拠のまとめ

85 優先項目として選出された項目に対し, 米国, 英国, 仏国を中心とした各
86 国の添付文書, 感染症や抗菌薬領域の成書, 学会ガイドラインなどを参照し, 改
87 訂すべき内容をまとめた。

88

89 **結果**

90 臨床現場へのアンケート調査

91 63 施設, 72 名より, 49 種類の薬剤に対し, 211 の意見が寄せられた. 用法
92 用量に関する意見が 121, 適応症や適応菌種に関する意見が 83, 使用上の注意
93 に関する意見が 1, その他が 6 であった. また, 2 名以上で内容が重複した意見
94 は 80 種類あった. 薬剤分類ごとの意見数を **Table 1** に示す. 最も意見が多かっ
95 たのは, ATC 分類で J01X (その他の抗微生物薬) に分類される抗微生物薬の 47
96 であり, J01D (ペニシリン以外のベータラクタム剤) の 45, J01C (ペニシリン)
97 の 34, J01G (アミノグリコシド) の 27 と続いた. J01X に分類される抗微生物薬
98 に対する意見のうち, 22 がグリコペプチドに関する意見であった. 3 人以上で内
99 容が重複した意見を **Table 2** にまとめた. 最も重複が多かった意見は, 「アミカ
100 シンの 1 日 1 回投与に関する記載の追加」の 10 人であり, 続いて, 「セファゾ
101 リンの最大投与量の増加」, 「ゲンタマイシンの 1 日 1 回投与に関する記載の追
102 加」, 「テイコプラニンの最大投与量増加」, 「リファンピシンの黄色ブドウ球
103 菌適応の追加」の 6 人であった. 重複を除いた 131 種類の意見の中で, ①ドキシ
104 サイクリンのリケッチア症, 梅毒, レプトスピラ症への使用, ②アンピシリン・
105 スルバクタムの皮膚軟部組織感染症への使用, ③アンピシリン・スルバクタムの
106 咽後膿瘍への使用, ④セファゾリンの 1 日 6g 投与, ⑤ゲンタマイシンの感染性
107 心内膜炎への使用, ⑥アミカシンの 1 日 1 回投与, ⑦シプロフロキサシンの発熱
108 性好中球減少症への使用の 7 種類は, 社会保険審査の査定対象から除かれる事

109 例として認められていた³, ①アンピシリンの1日12g投与(細菌性髄膜炎への
110 使用のみ) ②セフトキシムの1日12g投与(細菌性髄膜炎への使用のみ) ③
111 セフトジジムの1日6g投与(発熱性好中球減少症への使用のみ) など, 疾患に
112 よっては部分的に認められていたものがあった。

113

114 改訂優先度の高い抗微生物薬の選定

115 JUS D.I.のデータベースから抽出された110種類の抗微生物薬のうち,
116 Group I, Group II, Group IIIに分類された抗微生物薬は, それぞれ56種類, 23
117 種類, 31種類であった。Table 3にGrade Iに分類された56種類の抗微生物薬を
118 示す。これらのうち, Priority A, B, C, Dに分類された薬剤は, それぞれ16種類,
119 17種類, 18種類, 5種類であった。16種類のPriority Aの抗微生物薬において,
120 改訂が望まれる事項についてTable 4に示す。

121

122 学術的な根拠のまとめ

123 16種類のPriority Aの抗菌薬の中で, 最も改訂の必要性が高いと判断された12
124 項目はアンピシリンの”投与回数の増加”, “アモキシシリンの副鼻腔炎の追加”,
125 “投与量の増加”, “セファゾリンの周術期感染症予防の追加”, “セフメタゾールの
126 基質拡張型ベータラクタマーゼ(ESBL)産生菌の追加”, “セフェピムのステノ

127 トロフォモナス・マルトフィリアの除外”, “小児適応の追加”, ST 合剤の “皮膚軟
128 部組織感染症の追加”, “単純性膀胱炎の追加”, “警告文の改訂”, クラリスロマイ
129 シン(錠剤) の “百日咳の追加”, アジスロマイシンの “百日咳の追加”であった。
130 これらにつき, 改訂の学術的な根拠をまとめた (添付資料 1-12)。

131

132 考察

133 臨床現場へのアンケートの結果, 重複が多かった要望はアミノグリコシ
134 ドの高用量 1 回投与の承認や, セファゾリンやテイコプラニンなどの最大投与
135 量の増加であった。これらは外来で使用する頻度が高い薬剤というよりは, 入
136 院患者, 特に重症患者への投与を考慮した回答であり, これは, 今回のアンケー
137 ト対象者が感染症を専門とする医師や薬剤師であったことが影響していると考え
138 られた。しかしながら, 重症患者への PK/PD を意識した投与方法については,
139 前述の「55 年制度」の根拠が適応されると考えられ, 根拠に基づく投与方法であ
140 れば, すでに保険診療上は, 治療として査定されないことがわかっている³。そ
141 のため, これらの添付文書については将来的に改訂すべきであるものの, より
142 迅速な改訂が求められる薬剤は, 感染症を専門としていない医師が, それによ
143 り日常診療において不適切な使用法を選択してしまう, または適切な使用法が
144 できない添付文書記載であると考えられた。そのような観点からは, 意見が重

145 複して挙げたものの中では、「アモキシシリンの用量増加」, 「ST 合剤の
146 MRSA への使用」, 「アジスロマイシンの百日咳への使用」, 「セフェピムの小
147 児適応の追加」などの要望が, 迅速に対応すべき候補であると考えられた.

148 また, 上記のアンケートを参考に, 感染症に精通する医師3名で添付文書
149 改訂の優先度が高い抗菌薬の絞り込み作業を行った. 使用頻度の高い抗菌薬の
150 中で, 改訂の必要性と臨床的重要性の2軸を用いて検討した結果, 全16薬剤が
151 高優先度の薬剤として選択された. 16薬剤のうち10薬剤がベータラクタム剤で
152 あり, 感染症診療におけるベータラクタム剤の重要性が示唆された. このなか
153 ら行われた項目の絞り込みについては, 前述した通り, 重症患者へのPK/PDを
154 意識した投与方法については改訂の優先度が落ちると考えられたことから, 一般
155 的な利用頻度の高い項目が優先された. セフェピムの適応菌種からステノトロ
156 フォモナス・マルトフィリアを除外することについては, 一般的な利用頻度は低
157 いものの, 臨床的には誤りである可能性が高く, 添付文書をそのままにしてお
158 くことで危険を伴うことから優先度が高いと判断した.

159 実際の改訂においては, 用法用量, 適応症, 適応菌種の改訂は“医療上の
160 必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議”の審議が必要であり, 使用上の注意
161 については薬事・食品衛生審議会内の“医薬品等安全対策部会”での審議が必要
162 であるなど, 改訂にどのスキームを利用するか判断は行政的な専門性が高い.

163 そのため、本研究により選択された優先度の高い改訂リストを参考とし、行政
164 と連動して改訂に取り込むことが大切となる。また、今後は本研究で作成した
165 リストにこだわることなく、リストを定期的に見直し、その時代に合わせた優
166 先的な改訂項目を選出することが重要である。

167

168 参考文献

- 169 1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance.
170 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1)
171 [_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1). Accessed March 23, 2020.
- 172 2. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. AMR 対策アクションプラン
173 2016-2020. [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf)
174 [Kenkoukyoku/0000120769.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf). Accessed March 23, 2020.
- 175 3. 日馬由貴, 石金正裕, 具芳明, 栗原 健, 大曲貴夫. 適切な感染症治療を推進
176 するための保険診療審査情報の開示: 社会保険診療報酬支払基金による審査
177 情報提供事例の有効活用. 感染症誌. 2019;93:25-9.
- 178 4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian
179 Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2020.
180 https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

- 181 5. 日本ユースウェアシステム株式会社. 病院薬局・薬剤部向けの医薬品情報一
182 元管理システム「JUS D.I.」. <https://www.jus.co.jp/index.html>

表 1. 抗菌薬種類別の添付文書についての意見数

ATC 分類 (ATC 3 レベル)	含まれている薬剤	意見数	重複を除外した意見数
J01A	テトラサイクリン	1	1
J01C	ペニシリン	34	22
J01D	セファロスポリンおよびカルバペネム	45	20
J01E	ST 合剤	10	7
J01F	マクロライド, リンコサミド	13	8
J01G	アミノグリコシド	27	8
J01M	フルオロキノロン	8	7
J01X	グリコペプチドなど	47	37
J02A	抗真菌薬	6	6
J04A	抗結核薬	9	5
J05A	抗ウイルス薬	8	8
	その他	3	2
	合計	211	131

表 2.3 人以上で重複した意見

薬剤名	投与経路	改定すべき項目	重複意見数
アンピシリン	注射	小児用量の増加	4
アモキシシリン	経口	小児用量の増加	4
アモキシシリン	経口	成人用量の増加	4
セファゾリン	注射	成人用量の増加	6
セフォタキシム	注射	成人用量の増加	4
セフトジジム	注射	成人用量の増加	3
セフェピム	注射	成人用量の増加	3
セフェピム	注射	小児適応の承認	3
ST 合剤	経口および注射	MRSA 感染症への使用	3
アジスロマイシン	経口および注射	百日咳への使用	3
クリンダマイシン	注射	成人用量の増加	3
トブラマイシン	注射	1日1回高用量投与	4
ゲンタマイシン	注射	1日1回高用量投与	6
アミカシン	注射	1日1回高用量投与	10
バンコマイシン	注射	成人用量の増加	4
テイコプラニン	注射	成人用量の増加	6
テイコプラニン	注射	設定トラフ値の上昇	3

表 3. 臨床的に重要な抗菌薬の優先リスト

薬剤名	投与経路	改訂の必要性	改定の臨床的重要性	最終的な優先度
ドキシサイクリン	経口	3	4	B
ミノサイクリン	経口	3	3	B
ミノサイクリン	注射	3	2	C
チゲサイクリン	注射	4	1	C
アンピシリン	注射	4	4	A
アモキシシリン	経口	4	4	A
ピペラシリン	注射	2	2	C
ベンジルペニシリン	注射	3	4	B
ベンジルペニシリン・ベンザチン	経口	1	1	D
アンピシリン・スルバクタム	注射	4	4	A
アモキシシリン・クラブラン酸	経口	4	4	A
スルタミシリン	経口	1	1	D
ピペラシリン・タゾバクタム	注射	1	4	C
セファレキシシン	経口	4	4	A
セファゾリン	注射	4	4	A
セファクロル	経口	3	4	B
セフォチアム	注射	2	1	D
セフメタゾール	注射	4	4	A

フロモキシセフ	注射	3	2	C
セフォタキシム	注射	3	4	B
セフトジジム	注射	3	4	B
セフトリアキソン	注射	4	4	A
セフィキシム	経口	1	1	D
セフポドキシム	経口	1	3	C
セフジトレン	経口	2	4	B
セフカペン	経口	2	4	B
セフォペラゾン・タゾバクタム	注射	1	3	C
セフェピム	注射	4	4	A
アズトレオナム	注射	3	2	C
メロペネム	注射	4	4	A
ドリペネム	注射	1	3	C
イミペネム・シラスタチン	注射	3	2	C
ファロペネム	経口	2	2	C
ST 合剤	経口	4	4	A
クラリスロマイシン	経口	4	4	A
アジスロマイシン	経口	4	4	A
アジスロマイシン	注射	3	2	C
クリンダマイシン	経口	3	4	B
クリンダマイシン	注射	3	4	B

トブラマイシン	注射	4	3	B
ゲンタマイシン	注射	4	4	A
アミカシン	注射	4	4	A
シプロフロキサシン	経口	3	3	B
シプロフロキサシン	注射	3	3	B
レボフロキサシン	経口	3	4	B
レボフロキサシン	注射	3	4	B
バンコマイシン	注射	4	4	A
テイコプラニン	注射	3	4	B
コリスチン	注射	4	1	C
メトロニダゾール	注射	2	2	C
ホスホマイシン	経口	2	2	C
ホスホマイシン	注射	2	2	C
リネゾリド	経口	2	1	D
リネゾリド	注射	2	1	D
ダプトマイシン	注射	2	2	C
バンコマイシン	経口	3	3	B

最終的な優先度は改訂の必要性和臨床的重要性（4点満点）の合計スコアで決定した。8点をA, 6-7点をB, 4-5点をC, 4点未満をDとした。

表 4. 重要度 A の薬剤の中で改訂すべき項目

薬剤名	投与経路	改訂すべき項目
アンピシリン	経口	<u>【用法用量】投与回数の増加</u>
アモキシシリン	経口	<u>【適応症】副鼻腔炎の追加</u> <u>【用法用量】投与量の増加</u>
アンピシリン・スルバクタム	注射	<u>【適応菌種】嫌気性菌の追加</u> <u>【適応症】敗血症，中耳炎，副鼻腔炎，縦隔炎の追加</u> <u>【適応菌種】モラキセラ・カタラーリス，肺炎球菌の追加</u>
アモキシシリン・クラブラン酸	経口	<u>【適応症】皮膚軟部組織感染症の追加</u> <u>【その他】アモキシシリンとの併用を追加</u>
セファレキシン	経口	<u>【適応症】骨髄炎，関節炎の追加</u>
セファゾリン	注射	<u>【適応症】周術期感染症予防の追加</u> <u>【用法用量】投与量の増加</u>
セフメタゾール	注射	<u>【適応菌種】ESBL 産生菌の追加</u>
セフトリアキソン	注射	<u>【適応症】骨髄炎，関節炎，心内膜炎，脳膿瘍の追加</u> <u>【適応症】ステノトロフォモナス・マルトフィリアの除外</u>
セフェピム	注射	<u>【用法用量】投与量の増加，小児適応の追加</u> <u>【その他】セフェピム関連脳症の追加</u>

メロペネム	注射	<p>【適応症】 脳膿瘍の追加</p> <p>【用法用量】 投与量の増加</p> <p>【適応菌種】 ステノトロフォモナス・マルトフィリア, MRSA の追加</p>
ST 合剤	経口	<p>【適応症】 皮膚軟部組織感染症, 単純性膀胱炎の追加</p> <p>【その他】 警告文の改訂</p>
クラリスロマイシン	経口	<p>【適応菌種】 百日咳の追加</p> <p>【その他】 乳児における肥厚性幽門狭窄症と QT 延長の副作用追記</p> <p>【適応菌種】 サルモネラ, キャンピロバクター, 赤痢菌, レジオネラ, トキソプラズマ, 百日咳の追加</p>
アジスロマイシン	経口	<p>【用法用量】 5 日間投与の承認</p> <p>【その他】 乳児における肥厚性幽門狭窄症と QT 延長の副作用追記</p> <p>【適応菌種】 アシネトバクターの追加</p>
ゲンタマイシン	注射	<p>【適応症】 心内膜炎の追加</p> <p>【用法用量】 高用量 1 日 1 回投与の追加</p> <p>【その他】 TDM と聴神経毒性などの追加</p> <p>【適応菌種】 アシネトバクターの追加</p>
アミカシン	注射	<p>【適応症】 心内膜炎の追加</p> <p>【用法用量】 高用量 1 日 1 回投与の追加</p> <p>【その他】 TDM と聴神経毒性などの追加</p>
バンコマイシン	注射	<p>【適応菌種】 アンピシリン耐性の腸球菌, ストレプトコッカス属, コリネバクテリウム, バチルスの追加</p>

【用法用量】ローディング量の追加

MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, ESBL: 基質拡張型ベータラクタマーゼ

特に優先すべき 12 項目を赤字で示している。

添付資料 1

添付文書改訂優先度の高い抗菌薬に関する改訂の学術的根拠

1. アンピシリンの投与回数の増加についての要望書・・・・・・・・・・2
2. アモキシシリンに関する最大投与量の変更についての要望書・・・・・・・・8
3. アモキシシリンに関する副鼻腔炎適応の追加についての要望書・・・・・・・・15
4. セファゾリンの周術期抗菌薬予防適応の追加についての要望書・・・・・・・・21
5. セフメタゾールに関する適応菌種の拡大についての要望書・・・・・・・・25
6. セフェピムの適応菌種変更についての要望書・・・・・・・・・・28
7. セフェピムの小児適応追加についての要望書・・・・・・・・・・36
8. ST 合剤の皮膚軟部組織感染症の適応症拡大についての要望書・・・・・・・・56
9. ST 合剤の単純性膀胱炎の適応症拡大についての要望書・・・・・・・・60
10. ST 合剤の警告文に関する要望書・・・・・・・・・・64
11. クラリスロマイシンの適応菌種および適応症追加に関する要望書・・・・・・・・68
12. アジスロマイシンの適応菌種および適応症追加に関する要望書・・・・・・・・73

1. アンピシリンの投与回数の増加についての要望書

1. 希望する変更の内容

ビクシリン注射用 0.25g, ビクシリン注射用 0.5g, ビクシリン注射用 1g, ビクシリン注射用 2g

【用法・用量】

(1) 成人

[筋肉内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には 1 回 250～1000mg (力価) を 1 日 2～4 回筋肉内注射する。敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[静脈内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には 1 日量 1～2g (力価) を 4～6 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、アンピシリンとして、通常、成人には 1 日量 1～4g (力価) を 4～6 回に分けて輸液 100～500mL に溶解し 1～2 時間かけて静脈内に点滴注射する。敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 小児

アンピシリンとして、通常、小児には 1 日 100～200mg (力価)/kg を 3～4 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は 1 日 400mg (力価)/kg までとする。

(3) 新生児

アンピシリンとして、通常、新生児には 1 日 50～200mg(力価)/kg を 2～4 回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。

2. 背景

近年、薬剤耐性菌が増加している背景や、PK/PD 理論の普及により抗菌薬の投与方法が見直されている。アンピシリンをはじめとするβ-ラクタム系抗菌薬は時間依存性に効果を発揮する薬剤であり、抗菌薬濃度が細菌の Minimum inhibitory concentration を超えている時間の割合が重要である。投与回数が少ない場合、効果が期待できないだけでなく、細菌が低濃度で抗菌薬に暴露されることによる薬剤耐性の増加も懸念される。そこで今回、各国の添付文書や教科書の記載を見直し、具体的な投与回数の変更についての要望を作成した。

3. 海外の添付文書に記載されている用量

1. 米国¹

感染部位	40kg 以上	40 kg以下
呼吸器/軟部組織	6 時間おきに 250-500mg 投与	6-8 時間おきに分割して 25-50 mg/kg/日投与
消化管/泌尿器/生殖器(女性の淋菌含む)	6 時間おきに 500mg 投与 ※1	6-8 時間おきに分割して 50 mg/kg/日投与
淋菌による男性の尿道炎	8-12 時間おきに 500 mgを 2 回投与(必要に応じて繰り返す, もしくはスペクトラムを広げる) ※2	
	成人, 小児	新生児(生後 28 日以内)
細菌性髄膜炎	3-4 時間おきに 150-200mg/kg/日投与(点滴静注で開始して, 筋肉注射で継続) その他の感染症は静脈注射もしくは筋肉注射のいずれかで投与する	妊娠 34 週以内, 生後 7 以内:100mg/kg/日 を 12 時間おきに分けて投与 妊娠 34 週以内, 生後 8 日以上 28 日以内:150mg/kg/日を 12 時間おきに分けて投与 妊娠 34 週以上, 生後 28 以内 150mg/kg/日を 8 時間おきに分けて投与
	成人, 小児	新生児(生後 28 日以内)
敗血症	3-4 時間おきに 150-200mg/kg/日(少なくとも三日間静脈注射を行い, 3-4 時間おきに筋肉注射を継続)	妊娠 34 週以内, 生後 7 以内:100mg/kg/日 を 12 時間おきに分けて投与 妊娠 34 週以内, 生後 8 日以上 28 日以内:150mg/kg/日を 12 時間おきに分けて投与 妊娠 34 週以上, 生後 28 以内 150mg/kg/日を 8 時間おきに分けて投与
すべての感染症の治療は症状がなくなってから, 少なくとも 48-72 時間経過するまで, もしくは菌がいなくなった確証が得られるまで続ける必要がある。 A 群β溶結性レンサ球菌感染症の場合, 急性リウマチ熱や急性糸球体腎炎を予防するために最低 10 日間治療することが推奨される。		

※1: 慢性の尿路感染, 腸管感染症の治療では頻回の細菌学的・臨床的評価が必要です。記載の推奨量より低用量では使用しない。難治性または重症感染症の場合, 高用量で使用する

必要がある。難治性感染症では、数週間の治療が必要になる場合がある。治療終了後、数か月は臨床的、細菌学的フォローアップを継続して行う必要があるかもしれない。

※2: 前立腺炎や精巣上体炎等の淋菌性尿道炎の合併症の治療では、長期間の集中治療が推奨される。梅毒の原発病変が疑われる淋菌の場合は、治療を受ける前に暗視野検査を受ける必要がある。その他、梅毒の併発が疑われる全てのケースで、最低4か月間は毎月血清学的検査を行う必要がある。前述の感染症治療の用量は、筋肉注射もしくは静脈注射のいずれかで投与され、必要に応じて経口アンピシリンへの変更をすることもある。

2. 英国²

Use in adults and adolescents

The recommendation dose is 500mg every 4 to 6 hours (the daily dose can be increased to 6 g in case of severe infection)

3. カナダ³

適応	成人用量	小児
耳, 鼻, 咽頭, 下気道感染症	250-500 mgを6時間おきに投与	25-50 mg/kg/を日6時間おきに分割投与
消化管, 泌尿器, 生殖器感染症	500 mgを6時間おきに投与	50 mg/kg/日を6時間おきに分割投与
重症な場合, 高用量が必要になるかもしれない。小児用量は体重当たりで計算した量が成人用量を超えないこと。 慢性の尿路感染症, 腸管感染症の治療では, 定期的な細菌・臨床的評価が必要である。推奨されるよりも低用量は使用しないこと。場合によって高用量が必要になる場合がある。		

4. フランス⁴

	成人用量*	小児	新生児
筋肉注射	2g/日投与	50 mg/kg/日投与	-
静脈注射	2-12g/日投与	100-300 mg/kg/日投与	100-300 mg/kg/日投与

5. フィンランド⁵

	12歳以上の青年, 成人	12歳未満の小児
通常用量	静脈注射, もしくは筋肉注射で4-6時間おきに500 mg投与 重症の場合1日用量を6g	静脈内注射 1か月-12年 6時間おきに25 mg/kg投与 (最大1g,

	投与に増量可能	重症例は 50 mg / kg に倍増可能) (最大 2 g) 6 時間お き) 新生児：21-28 日 6 時間おきに 30 mg / kg (重症感染症で は, 用量を 2 倍に増 量可能) 新生児：7-21 日 8 時間おきに 30 mg / kg (重症感染症で は用量を 2 倍に増量 可能) 新生児：7 日未満 12 時間おきに 30 mg / kg (重症感染症で は, 用量を 2 倍に増 量可能)
--	---------	---

4. 感染症成書における記載

- Doi Y. Penicillin and β -Lactamase Inhibitors. [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, And Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.

投与量は、年齢・腎機能・疾患の重症度によって異なる。1ヶ月以上の子供の場合、経口投与は 50～100 mg / kg / 日を 4 分割、**筋肉注射または静脈注射の投与は、100～300 μ g/kg/日 4-6 分割投与が推奨される。**成人の場合、経口投与は 6 時間ごとに 2-4g/日を 6 時間ごとに分割投与、重度の感染症の場合、非経口投与は 6-12 g / 日を 4 時間ごとに分割投与が推奨される。

- Alasdair M. Geddes, Ian M. Gould, Jason A. Robert, M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove. Penicillins and Related Drugs. In Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs 6th ed.

成人の重症例においては 1-2g を 4-6 時間おきに高用量で投与する必要がある。また筋肉注射の場合、通常 4-6 時間おきに投与する。小児の重症例において高用量投与が必要であり、1 日 150-200mg/kg (場合によっては 400mg/kg/day) が推奨される。

新生児や未熟児においては筋肉注射か静脈注射で投与すべきであり、生後 7 日未満: 25mg/kg 12 時間おき, 重症もしくは髄膜炎の場合 50mg/kg 12 時間おきが推奨される。生後 7 日以降の場合は 25mg/kg 8 時間おき, 重症もしくは髄膜炎の場合 50mg/kg 6 時間おきが推奨される(総投与量 200mg/kg)。

- ・ 福井次矢, 黒川 清 (監修). 肺炎球菌感染症. ハリソン内科学 第 4 版

Enterococcus faecalis による感染症に対する推奨処方

Ampicillin (12g/日を 4 時間ごとに分割静注または持続静注 髄膜炎の場合, 20-24g/日を 4 時間ごとに分割静注)

L. monocytogenes 感染に対する抗菌薬の効果を比較した臨床試験は見られない。In vitro での結果や動物をもちいた研究成績に加えて臨床知見からすると ampicillin が第一選択薬となるが, penicillin も有効性が高い。成人例には高用量の ampicillin (2g 4 時間ごと) を静脈内注射する。

1. ガイドラインにおける記載

- ・ JOHNS HOPKINS ABX Guide2017

通常用量	静脈注射 1-2g を 4-6 時間おきに分割投与する
心内膜炎・髄膜炎	静脈注射 2g を 4 時間おきに分割投与する

- ・ JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019

通常用量	1 回 1-2 g 1 日 3-4 回投与する
------	-------------------------

6. 変更の具体的な要望

各国の添付文書では, 具体的な投与回数を示していない国 (フランス) もあるが, 多くの国で "6 時間おきに 250-500mg" (米国), "4-6 時間おきに 500 mg" (フィンランド) と, "6 時間おきに 250-500mg" (カナダ), と記載されている。また, 日本感染症学会・日本化学療法学会の発行するガイドラインでも 1 日 3-4 回の投与が推奨されている。そのため, 現状の [静脈内注射の場合] における投与回数の少なさを見直し, "アンピシリンとして, 通常, 成人には 1 日量 1~2 g (力価) を 1~2 回に分けて, (中略) 点滴静注による場合は, アンピシリンとして, 通常, 成人には 1 日量 1~4 g (力価) を 1~2 回に分けて" という記載を, "アンピシリンとして, 通常, 成人には 1 日量 1~2 g (力価) を 1~2 回に分けて, (中略) 点滴静注による場合は, アンピシリンとして, 通常, 成人には 1 日量 1~4 g (力価) を 1~2 回に分けて" に変更することを要望する。

7. 参考文献

1. DailyMed [Internet]. [cited 2020 Jan 31]. Available from:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>

2. Drugs.com. Package leaflet: information for the patient (Ampicillin 250 mg powder for solution for injection/infusion, Ampicillin 500 mg powder for solution for injection/infusion, Ampicillin 1 g powder for solution for injection/infusion, Ampicillin 2 g powder for solution for injection/infusion)
3. Health Canada/Drug Product Search [Internet]. [cited 2020 Jan 31]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
4. ANSM [Internet]. [cited 2020 Jan 31]. Available from <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
5. Laakelaitos Lakemedelsverket National Agency for Medicines [Internet]. [cited 2020 Jan 31]. Available from <http://spc.nam.fi/indox/nam/humspc.jsp>

2. アモキシシリンに関する最大投与量の変更についての要望書

1. 希望する変更の内容

サワシリンカプセル 125, サワシリンカプセル 250, サワシリン錠 250

【用法・用量】

〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉

成人：アモキシシリン水和物として、通常 1 回 250mg～500mg（力価）を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。1 日量として最大 3g（力価）を超えないこと。

小児：アモキシシリン水和物として、通常 1 日 20～40mg（力価）/kg を 3～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量として最大 90mg（力価）/kg を超えないこと。

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症，ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎〉

・アモキシシリン水和物，クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

通常，成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価），クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回，7 日間経口投与する。なお，クラリスロマイシンは，必要に応じて適宜増量することができる。ただし，1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

・アモキシシリン水和物，クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常，成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価），メトロニダゾールとして 1 回 250mg 及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回，7 日間経口投与する。

2. 背景

近年，薬剤耐性菌の増加や，PK/PD 理論の普及により抗菌薬の投与方法が見直されている。アモキシシリンにおいては 2012 年 2 月に小児においてペニシリン耐性肺炎球菌（Penicillin Resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP）が問題視され，最大投与量の見直しが行われたが¹，成人においては変更されていない。PRSP は小児だけでなく成人感染症でも同様に問題であり²，また，低用量の抗菌薬投与はさらなる耐性菌増加の温床となる可能性がある³。そこで今回，各国の添付文書や教科書の記載を確認し，国内で承認されているアモキシシリンの用法用量を見直し，具体的な最大投与量の変更についての要望を作成した。

3. 海外の添付文書に記載されている用量

1. 米国⁴

感染部位	重症度	成人における通常用量	3 カ月齢以上の小児における通常用量
耳/鼻/咽頭部	軽度/中等度	12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg	25mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 20mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
	重度	12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg	45mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 40mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
下部呼吸器	軽度/中等度 又は重度	12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg	45mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 40mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
皮膚/皮膚付属器	軽度/中等度	12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg	25mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 20mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
	重度	12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg	45mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 40mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
泌尿生殖器	軽度/中等度	12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg	25mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投 与又は 20mg/kg/日 を分 3 で 8 時間おき に投与
	重度	12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg	45mg/kg/日 を分 2 で 12 時間おきに投

			与又は 40mg/kg/日 を分3で8時間おき に投与
急性・非複雑性淋菌 感染症, 男女におけ る肛門生殖器及び尿 道感染		3g を単回経口投与	思春期前の小児： 50mg/kg の AMPC を 25mg/kg のプロ ベネシドとともに単 回投与 注意：プロベネシド は2歳未満の小児に は禁忌であるためそ のような場合にはこ の用法を使用しては ならない。

a 感受性の低い菌の感染においては重度感染の用法にしたがって投与する。

b 小児における用量は体重 40kg 未満の例を対象とする。体重 40kg 以上の小児においては成人と同じ用量を使用する。

2. 英国⁵

適応*	成人用量*	40kg 未満の小児*
妊婦の無症候性細菌尿	8 時間おきに 250mg から	適応なし
急性細菌性副鼻腔炎	500mg を, または 12 時間	20 から 90mg/kg/日 を分割して投与
急性腎盂腎炎	おきに 750mg から 1g	
蜂窩織炎を伴う歯性膿瘍	重症感染症には 8 時間お きに 750mg から 1g	
急性膀胱炎	急性膀胱炎の場合は 1 回 3g を 1 日 2 回, 1 日投与で もよい	
急性中耳炎	8 時間おきに 500mg, また	40 から 90mg/kg/日 を分割して投与
急性溶連菌性咽頭炎・扁桃炎	は 12 時間おきに 750mg か ら 1g 重症感染症には 8 時間お きに 750mg から 1g を 10	
慢性気管支炎の急性増悪	日間	適応なし
市中肺炎	500mg から 1g を 8 時間お き	20 から 90mg/kg/日 を分割して投与

腸チフス, パラチフス		500mg から 2g を 8 時間おき	100mg/kg/日を 3 回に分割して投与
人工関節感染症		500mg から 1g を 8 時間おき	適応なし
感染性心内膜炎予防		2g を 1 回, 術前 30-60 分前に経口投与	50mg/kg を 1 回, 術前 30-60 分前に経口投与
<i>Helicobacter pylori</i> の除菌		750mg から 1g を 1 日 2 回, プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール, ランソプラゾールなど) や他の抗菌薬 (クラリスロマイシン, メトロニダゾールなど) と併用し, 7 日間投与	適応なし
ライム病	初期病変	500mg から 1g を 8 時間おき, 最大投与量 1 日 4g まで, 2 週間投与 (10-21 日間)	25mg から 50mg/kg を 3 回に分割し, 10-21 日間投与
	後期 (全身性感染症)	500mg から 2g を 8 時間おき, 最大投与量 1 日 6g まで, 10-30 日間投与	100mg を 3 回に分割し, 10-30 日間投与
*それぞれの疾患に対し, 公式のガイドラインを参照すること			

3. 仏国⁶

		成人と 6 歳以上の小児	40kg 未満の小児
通常用量		1 日 1 から 1.5g, または 2g を 2 から 3 回に分割して投与する	40 から 90mg/kg/日を 2-3 回に分割して投与する 最大投与量は 100mg/kg/日
アンギナ		1 日 2g を 2 回に分け, 6 日間投与する	記載なし
急性肺炎		1g を 8 時間おきに投与し, 1 日 3g	記載なし
ライム病	遊走性紅斑	1 日 4g	記載なし

	血流感染により全身症状がある場合	1日 6g まで増量可能, 治療期間は 15 から 21 日間	記載なし
心内膜炎および敗血症		(静脈注射) 3 回以上に分割投与し, 24 時間ごとに 6g まで増量可能	記載なし
細菌性心内膜炎の予防		経口投与 侵襲性処置の 1 時間以内に 3g を 1 回内服 注射投与プロトコール 注射の 6 時間後に 1g を 1 回経口投与	記載なし
消化性潰瘍における <i>H. pylori</i> の除菌		アモキシシリン 1g をクラリスロマイシン 500mg 及びオメプラゾール 20mg と併用し, 1日 2 回, 7 日間投与する. さらに, オメプラゾール 1日 20mg を, 進行性十二指腸潰瘍の場合は 3 週間, 進行性胃潰瘍の場合は 3~5 週間追加投与する. または, アモキシシリン 1g をクラリスロマイシン 500mg 及びランゾプラゾール 30mg と併用し, 1日 2 回, 7 日間投与する. さらに, ランゾプラゾール 1日 30mg を, 進行性十二指腸潰瘍の場合は 3 週間, 進行性胃潰瘍の場合は 3~5 週間追加投与する. 治療の有効性は, 投与計画の遵守, 特に最初の 7 日間 3 剤服用の遵守が大きく影響する	記載なし

4. 感染症成書における記載

- M Lindsay Grayson, Suzanne M Crowe, James S McCarthy, et al. Penicillins and Related Drugs. In Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs 6th ed.
通常の経口投与量はアモキシシリン 50-100mg/kg/日を 3-4 回に分ける。通常の成人投与量はアモキシシリン 250-500mg を 6-8 時間おきである。
- 福井次矢, 黒川 清 (監修). 肺炎球菌感染症. ハリソン内科学 第 5 版
外来での管理では, amoxicillin (1g を 8 時間ごと) が事実上すべての肺炎球菌性肺炎の治療に有効である。セファロスポリン系薬やキノロン系薬はどちらもはるかに高価であるが, amoxicillin を上回る利点はない。
- John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Chapter 20 Penicillins and β -Lactamase inhibitors
アモキシシリンの臨床研究は広範囲に及び, 急性中耳炎, 気管支炎, 肺炎, 腸チフス, 淋菌, 尿路感染症の治療に用いられてきた。高用量アモキシシリン(80-90mg/kg/日)はペニシリン耐性肺炎球菌ペニシリン耐性肺炎球菌をカバーするため, 小児急性中耳炎の第一選択薬である。市中肺炎の経口療法では, アモキシシリン 1g 1 日 3 回投与が推奨されている。ペニシリン耐性肺炎球菌の非髄膜炎感染症では, アモキシシリンの濃度は MIC を超えることができるため, 効果がある。

5. 一日仮想平均維持量 (Defined Daily Dose: DDD) ⁷

薬剤使用量を世界的に標準化する指標として, Norwegian Institute of Public Health に所属する WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology が全身投与する薬剤の一日仮想平均維持量 (Defined Daily Dose: DDD) を定めている。DDD は重症度として中等症の疾病を有する成人に対する一日使用量と定められているが, 2019 年, アモキシシリンの DDD はそれまでの 1g から 1.5g に改訂された。

6. 変更の具体的な要望

各国の添付文書では, 基本的な成人に対する投与量が「1 日 1500~3000mg を 3~4 回に分けて投与する」(独), 「1 日の通常投与量 1~1.5g 又は 2g を 2~3 回に分割投与する」(仏) と, 日本よりも多い国もあったが, 「12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg」(米), 「250mg を 1 日に 3 回投与」(英), と (3 回投与の場合は) 日本と同様に 1 日 750mg を基本的な投与量としている国もあった。しかしながら, 米, 英ともに, 重症例には 500mg を 1 日 3 回まで投与できることが明記されており, WHO

Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology の定める中等症への仮想一日使用量である DDD は, 2019 年に 1.5g へと変更されている。さらに, 英国, 仏国においては肺炎に対し 3g までの投与が認められており, 米国においても疾患により 3g までの投与が可能である。日本国内の添付文書では重症度により用法を分ける仕組みがないため, 現在の「通常 1 回 250mg (力価) を 1 日 3 回経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。」の記載から, 「通常 1 回 250mg~500mg (力価) を 1 日 3 回経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。1 日量として最大 3g (力価) を超えないこと。」という記載への変更を要望する。

7. 参考文献:

1. 医薬品インタビューフォーム, 日本薬局方 アモキシシリンカプセル サワシリンカプセル 125, 250, サワシリン細粒 10%, サワシリン錠 250,
2. Opatowski L, et al. Antibiotic Dose Impact on Resistance Selection in the Community: a Mathematical Model of β -Lactams and Streptococcus pneumoniae Dynamics. Antimicrob Agent Chemother. 2010;54(6):2330-7.
3. 小原 仁ほか. ペニシリン耐性肺炎球菌感染による追加的医療資源: JANIS 全入院患者部門データを用いた推定. 環境感染誌. 2015;30:165-73.
4. DailyMed [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
5. electronic Medicines Compendium (eMC) [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/EMC/>
6. ANSM [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. [cited 2019 Jun 18]. Available from: <https://www.whocc.no/>

3. アモキシシリンに関する副鼻腔炎適応の追加についての要望書

1. 希望する変更の内容

サワシリンカプセル 125, サワシリンカプセル 250, サワシリン錠 250

【効能・効果】¹

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 淋菌, 大腸菌, プロテウス・ミラビリス, インフルエンザ菌, ヘリコバクター・ピロリ, 梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 慢性膿皮症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, びらん・潰瘍の二次感染, 乳腺炎, 骨髄炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, **副鼻腔炎**, 急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾丸炎), 淋菌感染症, 梅毒, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎, 涙嚢炎, 麦粒腫, 中耳炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎, 猩紅熱, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症, ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

2. サワシリン細粒 10%

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 淋菌, 大腸菌, プロテウス・ミラビリス, インフルエンザ菌, ヘリコバクター・ピロリ, 梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 慢性膿皮症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, びらん・潰瘍の二次感染, 乳腺炎, 骨髄炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, **副鼻腔炎**, 急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾丸炎), 淋菌感染症, 梅毒, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎, 涙嚢炎, 麦粒腫, 中耳炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎, 猩紅熱, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

効能又は効果に関連する使用上の注意

1.咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, **急性副鼻腔炎**, 急性気管支炎への使用にあたっては, 「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

2.進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立して

いない。

- 3.特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- 4.早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- 5.ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

2. 背景

急性副鼻腔炎の原因微生物として、ライノウイルスをはじめとする上気道炎ウイルスのほか、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* がある。本邦のデータで *S. pneumoniae* において penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) で 50.5%, *H. influenzae* において β -lactamase-nonproducing ampicillin (ABPC) -susceptible *H. influenzae* (BLNAS) で 28.0%², アモキシシリンに感受性を示す株が検出される。以上より、諸学会等では急性鼻副鼻腔炎で抗菌薬の適応がある場合、安全性や有効性、費用、スペクトラムからアモキシシリンを第一選択薬として推奨している³⁻⁶。しかしながら、日本ではアモキシシリンの鼻副鼻腔炎に対する効能・効果は薬事承認されていない。近年、薬剤耐性菌の増加が問題となり、抗菌薬の適正使用が重要視されている。抗微生物薬を適正に使用しなければ、薬剤耐性が加速することが憂慮されている⁷。小児ではすでに、Penicillin Resistant *S. pneumoniae* (PRSP) が問題視され、添付文書の最大投与量に関する見直しが行われた¹。今回、各国の添付文書や教科書の記載を確認し、国内で承認されているアモキシシリンの適応症を見直し、アモキシシリンに関する副鼻腔炎適応の追加についての要望を作成した。

3. 海外の添付文書に記載されている適応症

1. 米国⁸

アモキシシリンは、下記に示された状況で感受性のある微生物 (β -ラクタマーゼ陰性) に対する感染症の治療として、適応される。

感染部位	原因微生物
耳/鼻/咽頭部	<i>Streptococcus</i> spp. (α 溶血, β 溶血性), <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., or <i>H. influenzae</i> .
泌尿生殖器	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , or <i>E. faecalis</i> .
皮膚/皮膚付属器	<i>Streptococcus</i> spp. (α 溶血, β 溶血性), <i>Staphylococcus</i> spp., <i>E. coli</i> .

下部呼吸器	<i>Streptococcus</i> spp. (α 溶血, β 溶血性), <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., or <i>H. influenzae</i> .
急性・非複雑性淋菌感染症, 男女における肛門生殖器及び尿道感染	<i>N. gonorrhoeae</i>

2. 英国⁹

適応症
急性細菌性副鼻腔炎, 急性中耳炎, 急性連鎖球菌性扁桃炎および咽頭炎, 慢性気管支炎の急性増悪, 市中感染肺炎, 急性膀胱炎, 妊娠中の無症候性細菌尿, 急性腎盂腎炎, 腸チフスおよびパラチフス, 蜂窩織炎を伴う菌性膿瘍, 人工関節感染症, <i>Helicobacter pylori</i> の除菌, ライム病, 感染性心内膜炎予防 *それぞれの疾患に対し, 公式のガイドラインを参照すること

4. 感染症成書における記載

- Kucer's the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs Edited by M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne M. Crowe, William Hope, James S. Mccarhty, John Mills, Johan W. Mouton and David L. Paterson. (VOLUME 1) seventh edition. | Boca Raton: CRC Press, [2017]

【臨床適応】

A 群溶連菌性咽頭炎, 中耳炎と副鼻腔炎, 尿路感染症, 気道感染症, 感染性心内膜炎, 新生児敗血症, 菌性感染症, B 群溶連菌感染症, 腸チフスおよび他のサルモネラ感染症, シゲラ感染症, 淋菌, ヘリコバクター・ピロリ感染症, 百日咳の二次性肺炎予防, ライム病他のポレリア感染症

【臨床応用】副鼻腔炎

AMOX は, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, または嫌気性細菌によって引き起こされる急性副鼻腔炎の治療に広く使用されている. しかし, メタアナリシスにより, 少なくとも成人では, 副鼻腔炎の治療には一般に抗生物質なしの症状緩和が十分であることが示されている. AMOX を含む抗生物質は, 一部の患者にのみ必要となる場合がある.

以下原文

AMOX is used widely for the treatment of acute sinusitis, which can be caused by pneumococci, *H. influenzae*, or anaerobic bacteria (Varonen *et al.*, 2007). However, a meta-

analysis has shown that, at least in adults, symptomatic relief without antibiotics is generally sufficient for the treatment of rhinosinusitis (Young *et al.*, 2008). Antibiotics, including AMOX, may be required in selected patients only.

- Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Disease Essentials (Principles and Practice of Infectious Diseases). 9th

急性細菌性副鼻腔炎の原因微生物

	成人 (n = 339)		小児 (n = 30)	
	分離数	分離頻度(%)	分離数	分離頻度(%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	92	41	17	41
<i>Haemophilus influenzae</i>	79	35	11	27
<i>Anaerobes</i>	16	7		
<i>Streptococcal species</i>	16	7	3	7
<i>Moraxella catarrhalis</i>	8	4	9	22
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	3		
その他	8	4	1	2

847 ページ Table 62.3 を改変

副鼻腔炎の抗菌療法は、副鼻腔炎の 3 つの主要な病原体 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* を対象とする。副鼻腔炎患者で適切な抗生物質を選択することは、臨床効果、副作用、および耐性菌の出現を最小化させるために重要である。最新のデータが示唆するように、ペニシリンに非感受性である *S.pneumoniae* に感染した患者の割合が減少している場合、高用量 (80-90mg/kg, 最大 4g/day) ではなく標準用量のアモキシシリン (45 mg/kg/日) を使用する。ただし、 β -ラクタマーゼを産生する *H. influenzae* の分離率が増加している場合は、アモキシシリン-クラブラン酸塩または先進世代のセファロスポリンなどの β -ラクタマーゼ薬が適応となる。

以下原文

Antimicrobial therapy is directed at the three major pathogens of sinusitis: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*. Choosing an appropriate antibiotic in patients with sinusitis is a balance between clinical efficacy, toxicity, and minimizing the emergence of resistant organisms. The current lack of up-to-date microbiologic data from studies of sinusitis or otitis media creates a conundrum in selecting the most appropriate antibiotic for the treatment of sinusitis. If the proportion of patients infected with *S. pneumoniae* that are nonsusceptible

to penicillin are decreasing, as the most current data suggests, then standard-dose amoxicillin (45 mg/kg/day) rather than high-dose (80–90 mg/kg/day, maximum 4 g/day) may be used. However, if rates of isolation of β -lactamase-producing *H. influenzae* are increasing, then a β -lactamase-stable drug, such as amoxicillin-clavulanate or an advanced-generation cephalosporin, would be indicated.

- JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019

急性副鼻腔炎-成人

治療 抗菌薬治療の第一選択薬としては AMPC を用いる。

軽症	抗菌薬非投与
中等症	AMPC (高用量) 経口 1 回 500mg ・ 1 日 3 - 4 回 ・ 5 日間
重症	重症以下のいずれかを 5 日間 第一選択 AMPC (高用量) 経口 1 回 500mg ・ 1 日 3 - 4 回 ・ 5 日間 第二選択薬 ...

急性副鼻腔炎-小児

治療 抗菌薬治療の第一選択薬としては AMPC を用いる。

軽症	抗菌薬非投与
中等症	AMPC (高用量) 経口 1 回 25-30mg/kg ・ 1 日 3 回 ・ 5 日間
重症	重症以下のいずれかを 5 日間 第一選択 AMPC (高用量) 経口 1 回 25-30mg/kg ・ 1 日 3 回 CVA/AMPC 経口 (1:14 製剤) 1 回 48.2mg/kg ・ 1 日 2 回

- 2019 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 25th edition

	診断	治療対象	抗菌薬選択	アモキシシリンの用量
AAP[5]	臨床診断	重症患者 軽症-中等症 3 日間は 経過観察	Amoxicillin または Amoxicillin /clavulanate	40–45 mg/kg/day 80–90 mg/kg/day or 2 g/day for high risk ^a

5. 変更の具体的な要望

各国の添付文書では、適応症に急性副鼻腔炎を含んでいる。また、急性副鼻腔炎の原因微生物は、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* が主な原因菌であり、各学会の指針では、急性鼻副鼻腔炎に対して抗菌薬を用いる場合、中等症以上の急性鼻副鼻腔炎で抗菌薬の適応がある場合には、安全性や有効性、費用、スペクトラムからアモキシシリン水和物を第一選択薬として推奨している。以上の理由により、アモキシシリンの適応症に「副鼻腔炎」の追記を要望する。

6. 参考文献：

1. 医薬品インタビューフォーム，日本薬局方 アモキシシリンカプセル サワシリンカプセル 125, 250, サワシリン細粒 10%, サワシリン錠 250
2. 佐藤 吉壮ほか. 小児科領域感染症における耐性菌に関する 2012 年度サーベイランス-Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis の薬剤感受性-.日本化学療法学会雑誌.2014;62(1):118-128.
3. 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 2014. 東京: ライフサイエンス出版; 2014.
4. 日本鼻科学会. 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 日本鼻科学会会誌. 2010;49(2):143-198.
5. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013;132(1):e262-e280.
6. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Ann Intern Med. 2016;164(6):425-434.
7. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century - a clinical super-challenge. N Engl J Med. 2009;360(5):439-443.
8. DailyMed [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
9. electronic Medicines Compendium (eMC) [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/EMC/>

4. セファゾリンの周術期抗菌薬予防適応の追加についての要望書

1. 希望する変更の内容

【効能・効果】

<適応症>

敗血症，感染性心内膜炎，表在性皮膚感染症，深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎，慢性膿皮症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，びらん・潰瘍の二次感染，乳腺炎，骨髄炎，関節炎，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，肺炎，肺膿瘍，膿胸，慢性呼吸器病変の二次感染，膀胱炎，腎盂腎炎，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，バルトリン腺炎，子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎，眼内炎(全眼球炎を含む)，中耳炎，副鼻腔炎，化膿性唾液腺炎，術後感染予防

2. 背景と周術期抗菌薬予防投与の考え方

術後感染症は，術後に発症した感染の総称であるが，手術操作が直接およぶ部位の感染である手術部位感染と手術操作がおよばない部位の感染である遠隔部位感染とに分類される．術後感染予防のための抗菌薬投与は，主として手術部位感染を防止することが目的である．術後感染症を防止するためには，院内感染対策の徹底と，術前・術中・術後に汚染される菌量を滅菌法と無菌操作で減らすことが基本である．それに加えて周術期の抗菌薬予防投与が従来から多く検討され，その有用性が証明され，抗菌薬の適正使用を目的としたガイドラインが作成されてきた．

手術部位感染は，体表面や消化管内などにもともと存在した細菌が，手術時に術野を汚染し，宿主の防御機能により感染を発症させないレベルを超えて術野で汚染菌量が増えることによっておこる．そのため，周術期の抗菌薬予防投与は組織を無菌化するのが目標ではなく，術中汚染による細菌量を宿主防御機能でコントロールできるレベルに下げするために補助的に使用する．

このような考え方から手術部位感染予防では，すべての微生物による感染を防止することが目的ではなく，術野汚染の原因となる可能性が高いブドウ球菌や大腸菌などの一般細菌が目的となる．また適応となる手術は，ランダム化臨床試験（RCT）により予防的抗菌薬投与の効果があると証明された手術であるが，発症頻度が高い手術には適応される．また，頻度が低くても術後感染症が起きた場合，重篤な結果を招くような手術にも適応される．

以上から，周術期の予防投与に用いる抗菌薬は，術後感染を防ぎ，術後感染症の罹患率と死亡率を下げ，医療にかかるコストを減らす必要がある．術後感染症のマネジメントにかかるコストを考えると，周術期に抗菌薬の予防投与を行う方が費用対効果はよいことは明らかである．加えて，副作用がなく，患者や病院の細菌叢に悪影響を及ぼさないことが求められる．そのため周術期予防投与の抗菌薬の選択にあたっては，術中に汚染が予想さ

れる細菌に対して十分な抗菌力を有すること、術野となる組織／臓器で汚染菌の発育を阻止するに十分な濃度が得られるよう適切な量とタイミングで投与すること、安全で副作用が発現しにくいこと、菌交代現象を起こしにくく、耐性菌の出現しにくい薬剤であること、安価であることなどを考慮する必要がある。

3. 術後感染予防投与とセファゾリンについて

術後感染症の原因微生物は、皮膚に存在する黄色ブドウ球菌や連鎖球菌、手術部位によっては腸管にいる大腸菌などの常在菌が挙げられる。手術部位感染の原因菌として JANIS の SSI 部門の公開情報 では腸球菌なども挙がっているが、その病原性からは真の起原因菌でない可能性がある。

セファゾリン (CEZ) は術野汚染の原因となる可能性が高い黄色ブドウ球菌や大腸菌をその適応菌種とする第一世代セフェム系の狭域抗菌薬であり、組織移行の良い薬剤である。そのスペクトラムから多くの手術で術後感染予防のための抗菌薬として実際に用いられてきた。またこれまで多くの検討でその有用性は証明されている。

(有用性が証明されている例)

- ・ 清潔脊椎手術 141 例において、70 例は術前 2 時間に CEZ 1g を静注し、71 例はプラセボを投与した。SSI 発生率は CEZ 投与群で 3 例 (4.3%)、プラセボ投与群で 9 例 (12.7%) と有意差を持って CEZ 投与群で SSI 発生率の低下を認めている。
- ・ 9 施設で行われた人口股関節置換術 2,137 例において、1,067 例では抗菌薬を全く投与せず (プラセボ群)、1,070 例では CEZ 1g を麻酔導入時と、以後 6 時間ごとに 5 日間静脈内投与した。SSI 発生率はプラセボ群で 3.3%、CEZ 群では 0.9% と、CEZ 群で優位に低値であった。
- ・ 手術室でのペースメーカーの電池交換や除細動器などデバイスの埋め込みに際し、314 例に術前に CEZ 1g を静注し、335 例にプラセボを投与した。SSI 発生率は CEZ 投与群で 2 例 (0.63%)、プラセボ投与群で 11 例 (3.28%) と有意差があり、抗菌薬の予防投与をしないことは術後感染のリスク因子とされた。
- ・ 51 の無作為化比較試験の解析で、第一世代セファロスポリン系薬とアンピシリンは、帝王切開後の子宮内膜炎を減らす効果があるとされている。
- ・ 選択的腹式子宮全摘術の術前に、108 例にプラセボ 106 例に 1g の AMPC、107 例に 1g の CEZ を投与した。SSI 発生率はプラセボ投与群で 29 例 (26.9%)、AMPC 投与群で 24 例 (22.6%) CEZ 投与群で 11 例 (10.3%) であり、CEZ 群で優位に低値であった。

「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」(公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本外科感染症学会) では、「手術別の術中汚染菌と予防抗菌薬の選択 (P10 表 2)」のなかで、心臓血管外科・一般外科・整形外科・脳神経外科・眼科などで皮膚常在菌のみを予防抗菌薬のターゲットとする手術、消化器外科・耳鼻咽喉科・婦人科・眼科で皮膚常在菌に加え臓器特有の常在菌を予防抗菌薬のターゲットにする手術、泌尿器・消化

器外科・胸部外科の一部の手術で臓器には常在菌は存在しないが、隣接する消化管（口腔・咽頭，十二指腸，小腸，大腸）の常在菌を予防抗菌薬のターゲットとする手術で，主な予防抗菌薬として CEZ が記載されている。

ASHP/IDSA/SIS/SHEA のガイドライン でも CEZ は多くの手術の推奨抗菌薬として挙げられている。

米国では，セファゾリンの Drug Label Information の Indication and Usage に Perioperative prophylaxis が挙げられている。

4. 変更の具体的な要望

セファゾリンは周術期予防投与の有用性が証明され，実際に国内外でガイドラインにも掲載され広く使用されているにもかかわらず，これまで日本では，セファゾリンの添付文書の効果効能に術後感染予防は記載されていなかった。そのため，今回「術後感染予防」を効果効能へ追加することを申請する。

なお，投与量は予防投与であっても治療量を用いる。

5. 参考文献

1. Mangram A J, et al. The Hospital Infection Practices Advisory Committee: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:247-78.
2. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 <https://janis.mhlw.go.jp/report/ssi.html>
3. 青木眞. レジデントのための感染症診療マニュアル 第3版. 第11章 C2. 手術部位感染症 p 829
4. Rubinstein E, et al. Perioperative prophylactic cephalosporin in spinal surgery. A double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Joint Surg Br.* 1994;76:99-102.
5. Hill C, et al. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet.* 1981;1:795-6.
6. de Oliveira JC, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:29-34.
7. Hopkins L, et al. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 1999; 2:CD001136.
8. Chongsomchai C, et al. Placebocontrolled, double-blind, randomized study of prophylactic antibiotics in elective abdominal hysterectomy. *J Hosp Infect.* 2002;52:302-6.
9. Bratzler DW, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery.

Am J Health Syst Pharm. 2013;70:195–283.

5. セフメタゾールに関する適応菌種の拡大についての要望書

1. 希望する変更の内容

【効能・効果】

<適応菌種>

セフメタゾールに感性の黄色ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌, プロテウス属 (基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌を含む), モルガネラモルガニー, プロピデンシア属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く)

<適応症>

敗血症, 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器 病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 腹膜炎, 胆管炎, 胆管炎, バルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮 旁結合織炎, 顎骨周辺の蜂巣炎, 顎骨周囲の蜂巣炎, 顎炎

2. 背景

基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生の腸内細菌科細菌感染症は国内でも大きな問題である。ESBL 産生菌は多くのセファロsporin系抗菌薬に耐性を示し, 標準的な治療薬はカルバペネム系抗菌薬であるが, カルバペネム系抗菌薬の濫用はカルバペネム耐性の腸内細菌科細菌や緑膿菌の増加に繋がることが示唆されており¹, 適正使用が求められる²。

セファロsporin系抗菌薬の中でセフメタゾールは ESBL に対して *in vitro* で安定であることが示されている³。多くの欧米諸国でセフメタゾールが認可されていないため, 欧米諸国からの ESBL 産生腸内細菌科細菌感染に対するセフメタゾールの有効性を示すデータは乏しいが, 本邦ではいくつかの後向き研究でその有効性と安全性が報告されている。しかし, 日本国内でのセフメタゾールの添付文書の適応菌種には ESBL 産生菌へ使用できるという記載がないため, 今回, 記載追加を要望する。

3. ESBL 産生菌に対するセフメタゾールの知見

1. 土井らによって 2013 年に後向き研究が報告されている。95 例の ESBL 産生菌による腎盂腎炎のうち, セフメタゾールで治療を行った 10 例とカルバペネム系抗菌薬で治療を行った 12 例を比較し, 臨床的治癒, 微生物学的治癒, 副作用において, セフメタゾールとカルバペネム系抗菌薬で有意差を認めなかった⁴。

2. 2015 年に松村らによって報告された後向き多施設共同研究では, ESBL 産生大腸菌

の菌血症に対するセフメタゾール、フロモキシセフとカルバペネム系抗菌薬との治療成績を比較している。この研究では初期治療からセフメタゾール、フロモキシセフもしくはカルバペネム系抗菌薬を単剤で使用しているコホートを初期治療コホート、確定治療を、セフメタゾール、フロモキシセフもしくはカルバペネム抗菌薬で行なっているものを確定治療コホートと分類し、それぞれの成績を比較している。また、セフメタゾール、フロモキシセフが選ばれる傾向スコアを算出し、逆数重み付を用いて調整している。結果、初期治療コホートおよび確定治療コホートにおいて、セフメタゾールもしくはフロモキシセフ治療群は、カルバペネム治療と比較して死亡率に有意差がなかった（経験的治療コホート：aHR, 0.87; 95%信頼区間[CI], 0.11~6.52; 決定的治療コホート：aHR, 1.04, CI, 0.24~4.49）。ただし、この研究では血液腫瘍患者、好中球減少患者に対してセフメタゾール、フロモキシセフ使用者が少なかったためコホートから除外しているため、血液腫瘍患者、好中球減少患者の ESBL 産生大腸菌菌血症の治療成績については比較ができていない⁵。

3. 福地らが 2016 年に報告した後ろ向き観察研究では、ESBL 産生腸内細菌科細菌の菌血症に対する、セフメタゾールとカルバペネム系抗菌薬との治療成績を比較している。69 例の ESBL 産生腸内細菌科細菌菌血症に対して 26 例がセフメタゾールで治療を受け、43 例がカルバペネム系抗菌薬で治療を受けた。カルバペネム系と比較して、セフメタゾール群は重症度スコアが低い傾向 (1.5 ± 1.5 vs 2.5 ± 2.1 , $p = 0.048$) にあったが、患者背景、感染経路、死亡率、再燃などのアウトカムに有意差は認めなかった⁶。

4. 荒木らが 2019 年に報告した小児の ESBL 産生腸内細菌科細菌による腎盂腎炎に対するセフメタゾールの使用成績を評価した後ろ向き研究。55 例が組み入れ基準に合致し、36 例がセフメタゾールで確定治療を行った。19 例はセフメタゾール以外の抗菌薬で確定治療を行った。セフメタゾールとセフメタゾール以外の抗菌薬での治癒率に有意差はなかった (86.1% vs 89.5% ; $P = 0.72$)⁷。

4. 変更の具体的な要望

上述の知見を元に、セフメタゾールの適応菌種の黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属の後ろに、“基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌を含む”という記載を追加することを要望する。

5. 参考文献

1. Mathers AJ, et al. Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species. *J Hosp Infect.* 2020 (In Press); <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.005>

2. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. AMR 対策アクションプラン 2016-2020. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
3. Jacoby G, et al. Comparative in vitro activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1830–1.
4. Doi A, et al. The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis* 2013;17:e159–63.
5. Matsumura Y, et al. Multicenter retrospective study of cefmetazole and flomoxef for treatment of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5107–13.
6. Fukuchi T, et al. Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems. *BMC Infect Dis* 2016;16:10–5.
7. Araki K, et al. Cefmetazole for extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in pediatric pyelonephritis. *Pediatr Int* 2019;61:572–7.

6. セフェピムの適応菌種変更についての要望書

1. 希望する変更の内容

注射用マキシピーム 0.5g, 注射用マキシピーム 1g

【効能又は効果】

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

セフェピムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, バークホルデリア・セパシア, ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く)

〈適応症〉

敗血症, 深在性皮膚感染症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 中耳炎, 副鼻腔炎

2. 発熱性好中球減少症

赤字下線部, ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリアの削除を希望する。

2. 背景

セフェピムは注射用第 4 世代セファロスポリンに分類される抗菌薬であり, 第 3 世代セファロスポリンが活性のある腸内細菌科細菌やナイセリア属, ヘモフィリス・インフルエンザに加え, 誘導型の染色体性 AmpC をもつエンテロバクター, インドール陽性プロテウス, シトロバクター, セラチアにも有効である。また, グラム陽性菌や緑膿菌に活性があり, 緑膿菌感染症を疑う際のエンピリック治療に用いられる¹。しかしながら, ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア (以下, *S. maltophilia*) はほぼすべてのベータラクタム系抗菌薬に対して自然耐性を持ち², 米国の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)においても, MIC のブレイクポイント基準が記載されている抗菌薬は, チカルシリン・クラブラン酸, セфтаジジム, ミノサイクリン, レボフロキサシン, ST 合剤, クロラムフェニコールのみである³。

3. 海外の添付文書に記載されている用量

1. 米国⁴

抗菌活性

セフェピムは、実験室レベルでも（適応と用法に記載された）臨床レベルでも、下記に示す菌種のほとんどへ活性が示されている。

グラム陰性菌

Enterobacter

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

グラム陽性菌

Staphylococcus aureus（メチシリン感受性のみ）

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Viridans group streptococci

下記の細菌に対しては実験室レベルのデータは利用可能であるが、臨床のデータは未知である。下記に示す細菌の少なくとも90%のMICは類似の細菌のセフェピムへのブレイクポイントと同じがそれよりも低い値であるが、実臨床での治療効果については十分に質の高い臨床試験が行われていない。

グラム陽性菌

Staphylococcus epidermidis（メチシリン感受性のみ）

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus agalactiae

メモ: *Enterococcus faecalis* などの腸球菌や、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のほとんどは、セフェピムへ耐性である。

グラム陰性菌

Acinetobacter calcoaceticus subsp. lwoffii

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter agglomerans

Haemophilus influenzae (including beta-lactamase producing isolates)

Hafnia alvei

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis (including beta-lactamase producing isolates)

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Serratia marcescens

NOTE: 多くの *S. maltophilia* の分離株にセフェピムは活性がない

2. 英国⁵

薬理作用

薬理動態

薬理学的グループ: 全身性抗菌薬. その他のベータラクタム剤. 第4世代セファロスポリン
ATCコード: J01DE01

薬理作用

セフェピムは広域, 殺菌的な抗菌薬であり, グラム陽性菌から陰性菌まで, アミノグリコシドや第3世代セファロスポリンに耐性をもつ細菌を含め, 広く活性を持つ. ほとんどのベータラクタマーゼによる加水分解に耐性である. クロモゾーム性に変化したベータラクタマーゼにも親和性が少なく, グラム陰性菌の細胞を素早く通過する.

耐性

いくつかのメカニズムでセフェピムへの耐性を生じる

- ベータラクタマーゼによる加水分解 セフェピムはプラスミド性, クロモゾーム性に生じたベータラクタマーゼに安定だが, *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* などに現れる広域なベータラクタマーゼや, クロモゾーム性に生じた酵素に分解される.
- PBP への親和性の低下 肺炎球菌をはじめとした連鎖球菌の PBP 変異により耐性が生じる. セフェピムへの親和性に乏しい PBP の付加的な産生によりメチシリン耐性を生じたブドウ球菌にも耐性である.
- 外膜蛋白の変異
- 排出ポンプ

細胞壁に同時に2つ以上の耐性メカニズムが生じることがある. メカニズムにより, 多くの, またはすべてのベータラクタム剤, または他の抗菌薬に交叉耐性を生じることがある.

治療中に以下の細菌に耐性を生じることがある: *Citrobacter*, *Pseudomonas* (especially *P. aeruginosa*), *Morganella* and *Serratia*.

感受性と判断される濃度 (ブレイクポイント)

感受性と耐性の分水嶺と判断される濃度は EUCAST (2009-05-25)による

細菌	感受性	耐性
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1mg/l	> 8mg/l
<i>Pseudomonas</i> ^a	≤ 8mg/l	> 8mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> と <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25mg/l	> 0.25mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1mg/l	> 2mg/l
<i>Streptococci</i> A, B, C, G ^b		
<i>Staphylococcus</i> ^c		

a 高用量 (2g x 3回) を用いた場合

b ベンジルペニシリンのブレイクポイントに準じる

c メチシリンのブレイクポイントに準じる

獲得耐性の頻度は地理的な要因や選択圧を受けた時間により変わるため、特に重症例の治療時は地域の耐性情報を参照することが望ましい。少なくともある種の感染症については、薬剤の有効性を判定するような地域の耐性状況が分からない場合、専門家のアドバイスを求めること。

一般的に感受性のある細菌

グラム陽性好気性菌	ベータラクタマーゼ産生菌を含めた <i>Staphylococcus aureus</i> と coagulase negative <i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i> <i>Pneumococci</i>
グラム陰性好気性菌	<i>Acinetobacteria</i> <i>Aeromonas spp</i> <i>Citrobacter</i> <i>Enterobacteriae</i> <i>Escherichia coli</i> ベータラクタマーゼ産生菌を含めた <i>Haemophilus influenzae</i>

	<i>Klebsiella</i> ベータラクタマーゼ産生菌を含めた <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> <i>Providencia</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i>
耐性を獲得した細菌	
グラム陽性好気性菌	<i>Enterococos</i> <i>Listeria</i>
グラム陰性好気性菌	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
嫌気性菌	<i>Bacteroides</i> と <i>Clostridium difficile</i> を含む嫌気性菌
その他の微生物	<i>Chlamydia</i> <i>Mycoplasma</i>

3. 仏国⁶

薬理作用

薬理学的グループ: 全身性抗菌薬. ATC コード: J01DE01

セフェピムは、第4世代セファロスポリンに属するベータラクタム剤です。

抗菌活性のスペクトラム

ブレイクポイントは、感受性菌を中程度感受性、耐性のある菌を分ける。

S ≤ 4 mg/l R > 32 mg/l

肺炎球菌 MIC : S ≤ 0.5 mg/l R > 2 mg/l (経静脈投与)

獲得耐性の頻度は地理的、時間的な要因により変わるため、特に重症例の治療時は地域の耐性情報を入手することが有用。下記のデータはこの抗菌薬に対して感受性である確率のみを示すガイダンスとして提供可能である。

フランスにおいて耐性率が知られている場合、以下の表に示している。

細菌	フランスにおける耐性率
----	-------------

感受性

グラム陽性好気性菌 15-35%

Staphylococcus (メチシリン感受性)

Streptococcus

Streptococcus pneumoniae

グラム陰性菌 0-20%

Acinetobacter baumannii

Branhamella catarrhalis

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella

Morganella morganii

Neisseria

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia

Salmonella

Serratia

Shigella

嫌気性菌 15%

Clostridium perfringens

Fusobacterium

Peptostreptococcus

Prevotella

中等度感受性

グラム陰性菌 15-35%

Pseudomonas aeruginosa

耐性

グラム陽性好気性菌

Enterococcus

Listeria

Staphylococcus (メチシリン耐性)

グラム陰性菌

Burkholderia cepacia

Stenotrophomonas maltophilia

嫌気性菌

Bacteroides fragilis

Clostridium difficile

メチシリン耐性の頻度はすべてのブドウ球菌の約 30-50%であり，主に病院内で発生する

4. 感染症成書における記載

<セフェピムの *S. maltophilia* に対する MIC について>

- Endimiani A, Sendi P. Cefepime, Cefpirome, and Cefepime-Tazobactam. In Kucers' The Use of Antibiotics Seventh Edition.

セフェピムの *S. maltophilia* への使用用途について言及された記載はないが，最小発育素子濃度 (MIC) についての記載がある。

	MIC	≤ 0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1
	cumulative percentage	0.0	0.0	0.2	0.4	1.1	2.5
<i>S. maltophilia</i>							
(N=4,300)	MIC	2	4	8	16	32	≥ 64
	cumulative percentage	6.0	11.8	26.2	54.9	98.9	100.0

ただし，*S. maltophilia* のブレイクポイントは CLSI でも EUCAST でも設定されていない

5. 変更の具体的な要望

米国のセフェピム添付文書において，*S. maltophilia* にセフェピムは活性がないことが明記されており，英国，仏国の添付文書においても，耐性であることが記載されている。成書においても，セフェピムの MIC は高いことが表として記載されており，かつ，*S. maltophilia* への言及がないこと自体が，その使用が不適切であることの傍証と考えられる。

以上より，【効能又は効果】内に記載された〈適応菌種〉につき，ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリアの削除を希望する。

6. 参考文献：

1. Letourneau AR. Cephalosporins. in UpToDate. Wolters Kluwer Health.
2. Greenberg D. *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* Complex. Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 9th ed. pp 2700-5.
3. CLSI M100-ED29:2019 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 29th ed.
4. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
5. Datapharm. electronic Medicines Compendium (eMC). <https://www.medicines.org.uk/EMC/>
6. ANSM. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64381603&typedoc=R>

7. セフェピムの小児適応追加についての要望書

1 希望する変更内容

注射用マキシピーム 0.5g, 注射用マキシピーム 1g

改定案	現行
<p>【効能又は効果】</p> <p>1. 一般感染症</p> <p><適応菌種> セフェピムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロヒビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, バークホルデリア・セパシア, ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)</p> <p><適応症> 敗血症, 深在性皮膚感染症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎(急性症, 慢性症), 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 中耳炎, 副鼻腔炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p> <p>【用法及び用量】</p> <p>本剤の使用に際しては, 投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し, 投与中し又はより適切な他剤に切り替えるべき検討を行うこと. さらに, 本剤の投与期間は, 原則として 14</p>	<p>【効能又は効果】</p> <p>1. 一般感染症</p> <p><適応菌種> セフェピムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, バークホルデリア・セパシア, ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)</p> <p><適応症> 敗血症, 深在性皮膚感染症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎(急性症, 慢性症), 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 中耳炎, 副鼻腔炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p> <p>【用法及び用量】</p> <p>本剤の使用に際しては, 投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し, 投与中し又はより適切な他剤に切り替えるべき検討を行うこと. さらに, 本剤の投与期間は, 原則として 14</p>

<p>日以内とすること。</p> <p>1. 一般感染症 通常成人には，症状により 1 日 1～2g（力価）を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する．なお，難治性又は重症感染症には，症状に応じて 1 日量を 4g（力価）まで増量し，分割投与する。</p> <p>2 か月以上，体重 40kg 以下の小児に対しては 1 日 100mg（力価）/kg を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する．なお，難治性又は重症感染症には，症状に応じて 1 日量を 150mg（力価）/kg まで増量し，3 回に分割し投与する。</p> <p>日齢 14 以下の新生児に対しては，1 日 60mg（力価）/kg を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する．難治性又は重症感染症には，症状に応じて 1 日量を 90mg（力価）/kg まで増量し，3 回に分割し投与する。</p> <p>日齢 14 以上 2 か月未満の乳児では，1 日 60～90mg（力価）/kg を 2～3 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する．症状に応じて適宜増減するが，難治性又は重症感染症には，1 日 150mg（力価）/kg まで増量し，3 回に分割して投与することができる。</p> <p>なお小児への投与では，成人における 1 日最大用量を超えないこと。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症 通常成人には，症状により 1 日 4g（力価）を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する。</p> <p>2 か月以上，体重 40kg 以下の小児に対しては</p>	<p>日以内とすること。</p> <p>1. 一般感染症 通常成人には，症状により 1 日 1～2g（力価）を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する．なお，難治性又は重症感染症には，症状に応じて 1 日量を 4g（力価）まで増量し，分割投与する。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症 通常成人には，症状により 1 日 4g（力価）を 2 回に分割し，静脈内注射又は点滴静注する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>1. 本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>2. 腎障害患者 腎障害のある患者には，投与量を減ずるか，投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）</p>
--	--

<p>1 日 150mg (力価) /kg を 3 回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。</p> <p>2 か月未満の乳児に対しては、90mg (力価) /kg を 3 回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。</p> <p>なお小児への投与では、成人における 1 日最大用量を超えないこと。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 2. 腎障害患者 腎障害のある患者には、投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。 (「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照) 	
--	--

2 背景

セフェピムは、第4世代セファロsporin系抗菌薬として1993年6月に誕生して以降、欧米諸国をはじめ世界各国で使用されている。本邦でも1995年8月に薬価収載され、販売が開始された。その後、医療現場における発熱性好中球減少症の治療の重要性が増大していたこと、セフェピムを適応外使用されている実態から、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日発出、研第4号・医薬審第104号)の通知を踏まえて、海外での臨床試験成績および国内成績をもって、2004年9月16日に「発熱性好中球減少症」が効能として追加された。

現在本邦では、セフェピムは成人のみで適応があり、小児では適応外使用である。しかし、現実的に諸外国のみならず、本邦の診療ガイドラインにおいてもセフェピムは標準治療の選択肢として記載されている。

そこで今回、各国の添付文書や国内外のガイドラインおよび成書の記載を確認し、すでに国内で成人に承認されているセフェピムの小児への適応拡大についての要望を作成した。

3 海外の添付文書に記載されている用法・用量と適応

1. 米国（商品名：Maxipime®）

<適応>

複雑性および非複雑性尿路感染症，非複雑性皮膚軟部組織感染症，肺炎，発熱性好中球減少症のエンピリック治療として安全性及び効果は，生後2か月～16歳に対しては確立している．この年齢層へのセフェピム投与は，十分かつよくデザインされた成人におけるセフェピム使用に関するデータと小児に対する研究のPKデータおよび安全性データによる支持されている．2か月未満に対する安全性と効果は確立はしていないが，使用例のデータや *Haemophilus influenzae* type b (Hib) による，または Hib の関与が疑われている重症感染症の治療した臨床データはある．

<用法・用量>

小児患者(生後2か月～16歳)：小児患者における最高用量は，成人推奨用量を超えてはならない．(1回最大用量：2g) 体重40kgまでの小児患者の通常推奨用量は，単純性・複雑性尿路感染症(腎盂腎炎を含む)，単純性皮膚・皮膚組織感染症および肺炎には，1回50mg/kgを12時間毎(好中球減少に伴う発熱患者には1回50mg/kgを8時間毎)，上記の期間投与する．

2. 英国（商品名：Renapime®）

<適応>

セフェピムに対して感性的な最近による以下の感染症の治療が適応となる．

- ・ 下気道感染症（院内・市中肺炎，慢性気管支炎の細菌感染による急性増悪，急性気管支炎の二次性細菌感染）
- ・ 非複雑性・複雑性尿路感染症（腎盂腎炎含む）
- ・ 皮膚軟部組織感染症
- ・ 腹腔内感染症（腹膜炎，胆道感染症）
- ・ 婦人科感染症
- ・ 乳児・小児における細菌性髄膜炎
- ・ 発熱性好中球減少症（他の抗菌薬との併用）
- ・ 上記のいずれかの感染症が疑われる，または関与している菌血症を認める患者

<用法・用量>

正常腎機能の小児では，

- 肺炎・尿路感染症・皮膚・軟部組織感染症：
 - ・ 2か月以上，体重40kg以下の小児：50mg/kg/回，12時間ごと，10日間（重症例では，8時間ごとの投与とすべきである）
- 菌血症およびその関連病態，細菌性髄膜炎，発熱性好中球減少症：

- ・ 2か月以上、体重40kg以下の小児：50mg/kg/回、8時間ごと、7-10日間

2か月未満の小児に対する経験は限定的である。PKモデルからのデータでは、生後1から2か月の小児では、30mg/kg/回を8-12時間毎の投与が考慮される。当該年齢の児に投与する場合には、注意深いモニタリングを要する。投与量は、成人最大用量（2g/回、8時間毎）を超えるべきではない。また、筋注投与の経験は小児では限定的である。

3. 仏国（商品名：Axepim®）

生後2か月を超える新生児および小児：50mg/kgを1日3回静脈内投与する。新生児および小児で

の臨床データは、本剤の単独療法を推奨する根拠をなすものではない。また、抗菌薬の適切な使用

に関する公式の推奨事項を必ず考慮に入れること。

<用法・用量>

複雑性・非複雑性尿路感染症、非複雑性皮膚軟部組織感染症、肺炎：

体重40kg未満：50mg/kg/回を1日2回

発熱性好中球減少症：

体重40kg未満：50mg/kg/回を1日3回

ただし、小児用量は、成人推奨量を超えるべきではない。

4. 独国（商品名：Maxipime®）

<適応>

小児

セフェピム感受性細菌に起因する下記の感染症治療

- ・ 敗血症
- ・ 重度の肺炎
- ・ 重度の尿路感染症
- ・ 細菌性髄膜炎
- ・ 中等度（ $\leq 1,000/\text{mm}^3$ ）または重度（ $\leq 500/\text{mm}^3$ ）の好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー。重度感染症のハイリスク患者（骨髄移植直後の患者、診察時に低血圧がみられた患者、基礎疾患に血液腫瘍を有する患者、重度もしくは長期の好中球減少症の患者等）では、抗菌薬の単独療法は適切でない。このような患者における本剤の単独療法の効果を裏付ける十分なデータはな

い. 患者個々のリスク背景を考慮した上で, 必要に応じてアミノグリコシド系またはグリコペプチド系の抗菌薬との併用療法が推奨される.

<用法・用量>

1 回の投与で, 本剤 0.5g,1.0g,2.0g を用いることができる. 希釈後, 本剤を静脈内投与する. 3~5 分かけてゆっくり注入するか, 30 分以上かけて短時間点滴静注する. 投与量は, 原因菌の感受性, 感染症の重症度, 腎機能, 患者の全身状態に応じて決定する.

腎機能正常な患者：40kg 以上の成人または小児（12 歳以上）

1 回投与量と投与間隔	
重度の感染症：敗血症, 肺炎, 複雑性尿路感染症, 胆嚢および胆管感染症	非常に重度の感染症：腹膜炎を含む腹腔内感染, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー
2.0g/回を 12 時間毎	2.0g/回を 8 時間毎

投与期間：通常の投与期間は 7~10 日である. 一般的に本剤は 14 日以上投与しないこと. 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピーでは, 通常の投与期間である 7 日か, 好中球減少症が回復するまで投与を行う.

生後 1 か月から体重 40kg までの小児(約 12 歳以下)

1 回の投与量, 投与間隔, 投与期間		
	重度の感染症：肺炎, 複雑性尿路感染症	非常に重度の感染症：敗血症, 細菌性髄膜炎, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー
<u>2 か月から体重 40kg 以下の小児</u>	<u>50mg/kg, 12 時間毎</u> さらに重度の感染症 <u>50mg/kg, 8 時間毎</u> <u>期間：10 日間</u>	<u>50mg/kg, 8 時間毎</u> <u>期間：7-10 日間</u>
<u>1-2 か月の小児</u>	<u>30mg/kg, 12 時間毎</u>	<u>30mg/kg, 8 時間毎</u>

	さらに重度の感染症	期間：7-10 日間
	30mg/kg, 8 時間毎	
	期間：10 日間	

2 か月未満の小児への使用経験は限られており, 50mg/kg の投与の経験であった。しかし, 2 か月以上の小児の体内動態データより, 30mg/kg, 12 時間または 8 時間後毎の投与は, 1-2 か月の小児に十分であることが示唆された。この年齢の小児については, 投与中十分に観察を行うこと。一方, 体重 40kg 以上の小児については, 成人の推奨用量(表参照)が適用される。12 歳以上の体重 40kg 以下の小児については, 体重 40kg 以下の若年患者への推奨用量に従うこと。小児への投与量は, 成人の最大用量を超えないこと。(2.0g, 8 時間毎)

腎機能障害のある患者における用量:

成人及び体重 40kg(約 12 歳)を超える小児: 腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合は, 腎排泄速度低下に合わせて用量を調節する。軽度～中等度腎機能障害のある患者における初回投与量は, 腎機能が正常な患者と同じ用量, すなわち本剤 2.0g とする。その後の投与については, 下表に示す。

	推奨される維持投与量：1 回の本剤投与量, 投与間隔	
Ccr(ml/分)	重度の感染症：敗血症, 肺炎, 複雑性尿路感染症, 胆嚢および胆管感染症	非常に重度の感染症：敗血症, 細菌性髄膜炎, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー
>50	2.0g/回を 12 時間毎	2.0g/回を 8 時間毎
30～50	2.0g/回を 24 時間毎	2.0g/回を 12 時間毎
11～29	1.0g/回を 24 時間毎	2.0g/回を 24 時間毎
≤10	0.5g/回を 24 時間毎	1.0g/回を 24 時間毎

血液透析中の患者:血液透析を受けている患者では, 透析開始時のセフェピム血中総量の約 68%が 3 時間の血液透析により除去される。薬物動態モデルから, 血液透析中の患者では用量を減量する必要がある。以下の用量が推奨される:

初回投与日に本剤 1.0g を投与し、その後は、好中球減少に伴う発熱を除く全ての感染症に対して本剤 0.5 g/日を投与する。好中球減少に伴う発熱の場合には、1g/日を投与する。可能であれば本剤は毎日同じ時間に投与し、血液透析を行う日は透析終了に続いて本剤を投与すること。

持続腹膜透析を受けている腎機能障害のある患者:重度の感染症(敗血症, 肺炎, 複雑性尿路感染症, 胆嚢及び胆管感染症)に対しては本剤 1.0g を 48 時間毎に投与。非常に重度の感染症(腹膜炎を含む腹腔感染, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー)に対しては本剤 2.0g を 48 時間毎に投与。

生後 1 か月から体重 40kg(約 12 歳)までの小児: 生後 2 か月から 12 歳までの小児における投与量である 50mg/kg, 生後 1~2 か月の小児における投与量である 30mg/kg は, 成人患者における投与量の 2.0g に相当する。したがって, 下表に示すとおり, 成人と同様に投与間隔を延長し, 減量するのが望ましい。

生後 2 か月から体重 40kg(約 12 歳)までの小児:

	推奨される投与量 (mg/kg) /投与間隔	
Ccr(ml/分)	重度の感染症: 敗血症, 肺炎, 複雑性尿路感染症	非常に重度の感染症: 敗血症, 細菌性髄膜炎, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー
>50	50mg/kg/回を 12 時間毎	50mg/kg/回を 8 時間毎
30~50	50mg/kg/回を 24 時間毎	50mg/kg/回を 12 時間毎
11~29	25mg/kg/回を 24 時間毎	50mg/kg/回を 24 時間毎
<=10	12.5mg/kg/回を 24 時間毎	25mg/kg/回を 24 時間毎

生後 1~2 か月の新生児:

	推奨される投与量 (mg/kg) /投与間隔
--	------------------------

Ccr(ml/分)	重度の感染症：敗血症, 肺炎, 複雑性尿路感染症	非常に重度の感染症：敗血症, 細菌性髄膜炎, 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー
>50	30mg/kg/回を 12 時間毎	30mg/kg/回を 8 時間毎
30~50	30mg/kg/回を 24 時間毎	30mg/kg/回を 12 時間毎
11~29	15mg/kg/回を 24 時間毎	30mg/kg/回を 24 時間毎
<=10	7.5mg/kg/回を 24 時間毎	15mg/kg/回を 24 時間毎

5. 加国（商品名：Maxipime®）

<適応および用法・用量>

小児患者(腎機能が正常な生後 2 か月から 12 歳まで)

通常の推奨用量: 好中球減少に伴う発熱のエンピリックセラピー:生後 2 か月を超え, 体重 40 kg 以下の患者の場合は, 7~10 日間にわたって 50 mg/kg を 8 時間毎に静脈内投与する. 肺炎, 尿路感染, 皮膚・皮膚組織感染症:生後 2 か月を超え, 体重 40 kg 以下の患者の場合は, 10 日間にわたって 50mg/kg を 12 時間毎に静脈内投与する. 生後 2 カ月未満の小児患者における本剤の使用経験はわずかである. 体重が 40 kg を超える小児患者では, 成人の投与推奨事項を適用する. 小児患者への投与量は, 成人で推奨されている最高投与量(2g/回を 8 時間毎に投与)を超えないこと. 小児患者における筋肉内投与経験はわずかである.

腎機能障害のある小児患者

小児患者では, 尿経路での排泄が本剤の主要な排泄経路であるため(臨床薬理の項参照), 同患者集団でも本剤の用量調節を考慮する必要がある. 生後 2 か月から 12 歳までの患者における投与量である 50mg/kg は, 成人患者における投与量の 2g に相当する. 投与間隔の延長及び減量は, 表 2 の推奨事項に従うものとする. 血清クレアチニン値だけが得られている場合, 次のいずれかの公式(それぞれ Schwartz ら及び Dechaux らが提唱)によりクレアチニン・クリアランスを推定することができる:

$$\text{クレアチニン・クリアランス(mL/分/1.73m}^2) = 0.55 \times \text{身長(センチメートル)/クレアチニン}$$

$$\text{チニン・クリアランス(mg/dL) 又はクレアチニン・クリアランス(mL/分/1.73m}^2) =$$

0.52 x 身長(センチメートル)-3.6/クレアチニン・クリアランス(mg/dL)

6. 豪州 (商品名: Maxipime®)

<適応と用法・用量>

小児(腎機能正常な生後2か月から12歳まで):

通常の推奨用量:

- 肺炎, 尿路感染, 皮膚軟部組織感染症:生後2か月を超え, 体重40kg以下の患者では, 50 mg/kgを12時間毎に投与する. 重症感染症に対しては, 8時間毎に使用してもよい.
- 好中球減少に伴う発熱のエンピリック治療:生後2か月を超え, 体重40kg以下の患者では, 50 mg/kgを8時間毎に投与する.
- 通常

体重40 kgを超える小児患者:成人の投与推奨事項を適用する(表4参照). 体重40 kg以下の12歳を超える患者では, 体重40kg以下の若年患者での投与推奨事項を適用する. 小児患者への投与量は, 成人で推奨されている最高投与量(1回2gを8時間毎に投与)を超えないこと.

小児患者では筋肉内投与の経験が少ないため, 推奨されない.

腎機能障害のある小児:小児患者では尿路での排泄が本剤の主要な排泄経路であるため(薬理の項参照), 腎機能障害のある12歳未満の患者でも本剤の用量調節を考慮する必要がある. 生後2か月から12歳までの患者における投与量である50mg/kg, 生後1~2か月までの患者における投与量である30mg/kgは, 成人患者における投与量の2gに相当する.

4 感染症学・臨床感染症学, 小児科学の成書およびガイドラインにおける記載

1. Principle and practices of Pediatric Infectious Diseases Long 4th edition

セフェピム(第4世代セファロスポリン系抗菌薬)は緑膿菌活性を有し, AmpC β-ラクタマーゼ(染色体性)のエンテロバクター, セラチア, シトロバクター属菌に対して安定性を有している. また MSSA に対する活性も有することが特徴である. こうした幅広い活性により, 発熱性好中球減少症の発熱のエンピリック治療として認められており, 幅広い医療関連感染の起因菌となるグラム陰性菌に対する治療が可能である. しかしβ-ラクタマーゼ陽性の *B. fragilis* や腸球菌に対する効果がないことに注意が必要である.

<以下, 原著の抜粋>

The fourth-generation cephalosporin, cefepime, maintains activity against *P. aeruginosa* and displays enhanced stability to the ampC chromosomal β -lactamases of *Enterobacter*, *Serratia*, and *Citrobacter* spp., while retaining significant (but not optimal) activity against MSSA. This broad activity permits empiric therapy of neutropenic children with fever and allows for treatment of a wide variety of nosocomial gram-negative infections. However, lack of activity against β -lactamase-positive strains of *B. fragilis* and against *Enterococcus* limits the ability to treat intra-abdominal infections with cefepime alone.

【用法・用量】

乳児および小児に対する投与量	
経静脈 (IV) / 筋注 (IM)	100-150mg/kg/日 (8~12 時間毎) (成人量: 2~6g/日)
新生児に対する投与量	
IV/IM	体重 2kg 以下
	日齢 7 以下: 30mg/kg/回, 12 時間毎
	日齢 8-28: 30mg/kg/回, 12 時間毎
	体重 2kg 以上
日齢 7 以下: 50mg/kg/回 [¶] , 12 時間毎	
日齢 8-28: 50mg/kg/回 [¶] , 12 時間毎	

¶ 治療対象としている病原体の MIC が 4 以下の時は, 30mg/kg/回

2. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 8th edition

下気道感染症や尿路感染症, 皮膚・軟部組織感染症, 腹腔内感染症 (嫌気性菌に対する活性のある抗菌薬との併用) や発熱性好中球減少症の初期の単独治療として適応がある. 現在, 髄膜炎に対する本剤単剤での治療のデータは不十分である. 本剤の効果と安全性は現在のところ新生児では確立していない. しかし, 早産・正規産児の PK データから日齢 14 未満の乳児には, 在胎週数に関わらず 30mg/kg を 12 時間おきに投与することが支持される. この用量は, 日齢 14 以上の乳児および小児において承認されている用量 50mg/kg 8-12 時間毎と同等かそれ以上の抗菌薬曝露である.

<以下, 原著抜粋>

Cefepime is indicated for the parenteral treatment of lower respiratory tract, urinary tract, skin and skin structure, and intra-abdominal (in combination with anaerobic antibacterial agents) infections, as well as for empirical monotherapy in pediatric patients with cancer who have fever and neutropenia. Currently, data are insufficient to recommend cefepime as single-agent therapy for meningitis. The safety and efficacy of cefepime have not been established for neonates, but data extrapolated from pharmacokinetic studies among preterm and term infants support a dose of 30 mg/kg every 12 hours for infants younger than 14 days of age, regardless of gestational age. This dosage should provide antibiotic exposure equivalent to or greater than the approved dose of 50 mg/kg every 8 to 12 hours in older infants and children.

【用法・用量】

乳児および小児に対する投与量	
経静脈（IV）/筋注（IM）	100-150mg/kg/日（8～12時間毎）（成人量：2～6g/日）
新生児に対する投与量	
IV/IM	体重 1.2kg 未満 日齢 0～28：30mg/kg/回, 12時間毎 体重 1.2～2kg 日齢 7 以下：30mg/kg/回, 12時間毎 日齢 8-28：30mg/kg/回, 12時間毎 体重 2kg 以上 日齢 7 以下：30mg/kg/回, 12時間毎 日齢 8-28：30mg/kg/回（12時間毎）～50mg/kg/回（8時間毎）

3. Remington & Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant 8th edition

セフェピムは、グラム陽性および陰性菌（緑膿菌を含む）に対する幅広い抗菌活性を有する。小児においては、髄膜炎の治療としても有効で、多剤耐性のグラム陰性桿菌による感染症の治療としても有効である。腸球菌、リステリア菌、MRSA, MRSE および嫌気性菌に対しては耐性を示す。PK のデータによると、生後 2-4 週間は、30mg/kg を 12 時間毎に、以後は 50mg/kg を 12 時間毎という投与レジメンが支持されている。緑膿菌やエンテロバクター属菌による重症感染症（髄膜炎を含む）の治療では、8 時間毎の投与や投与時間の延長などを考慮する必要がある。

<以下, 原著抜粋>

Cefepime demonstrates activity against gram-positive and gram-negative bacterial pathogens, including *P. aeruginosa*. Cefepime has been shown to be effective for therapy for meningitis in children and is useful for treatment of multidrug-resistant gram-negative bacillary infections in pediatric patients. Some isolates of ceftazidime- and cefotaxime-resistant *Enterobacter* spp. are susceptible to cefepime. Resistant organisms include enterococci, *L. monocytogenes*, MRSA, MRSE, and anaerobes.

Cefepime has been evaluated in young children with serious bacterial infections, including meningitis, and has been comparable in safety and efficacy to third-generation cephalosporins. PK information supports the typical dosing regimen: 30 mg/kg every 12 hours during first 2 to 4 weeks of life and 50 mg/kg every 12 hours thereafter. Meningitis or severe infections caused by *Pseudomonas* or *Enterobacter* spp. may require dosing every 8 hours or prolonged infusion times (4 hours) to maintain the concentrations above the MIC of offending organism. Although data on the use of cefepime in the neonatal period are sparse, because of its extended activity and stability against β -lactamase-producing bacteria, cefepime can be used for treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. In a small randomized trial of 90 infants, cefepime was safe and therapeutically equivalent to cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children.

4. **Kucer's the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs** Edited by M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne M. Crowe, William Hope, James S. Mccarhty, John Mills, Johan W. Mouton and David L. Paterson. (VOLUME 1) seventh edition. | Boca Raton: CRC Press, [2017]

【臨床適応】

発熱性好中球減少症, 重症細菌感染症 (菌血症, 肺炎), 骨髄炎, 髄膜炎, 尿路感染症, 皮膚軟部組織感染症, 婦人科感染症, 腹腔内感染症

【用法・用量】

新生児の用量については, ほとんどデータがない。

2 か月～16 歳の小児に対する投与量
100-150mg/kg/日 (8～12 時間毎) (成人量 : 2～6g/日)
成人の 1 日最大量を超えない。

新生児に対する投与量

日齢 14 以下の新生児は, 60mg/kg/日 (12 時間毎)

腎障害の患者では, 用量の調整が必要である. 用量調整は, GFR が 70ml/min 以下の時に必要である.

5. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update

小児のハイリスク患者における発熱性好中球減少症では, 抗緑膿菌活性の β ラクタム薬 (第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬, カルバペネム系抗菌薬) による単剤でのエンピリック治療が推奨される.

<以下, 原著抜粋>

In high-risk FN:

Use monotherapy with an antipseudomonal beta-lactam, a fourth-generation cephalosporin, or a carbapenem as empirical therapy in pediatric high-risk FN (strong recommendation, high-quality evidence). Reserve the addition of a second gram-negative agent or a glycopeptide for patients who are clinically unstable, when a resistant infection is suspected, or for centers with a high rate of resistant pathogens (strong recommendation, moderate-quality evidence).

6. Clinical practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the IDSA

ハイリスク患者では, 経静脈的な抗菌薬投与のための入院が必要である. セフェピム, カルバペネム, ピペラシリン・タゾバクタムなどの抗緑膿菌活性のある β ラクタム系抗菌薬による単剤での治療が推奨される.

<以下, 原著抜粋>

High-risk patients require hospitalization for IV empirical antibiotic therapy; monotherapy with an anti-pseudomonal beta-lactam agent, such as cefepime, a carbapenem (meropenem or imipenem-cilastatin), or piperacillin-tazobactam, is recommended (A-I). Other antimicrobials (aminoglycosides, fluoroquinolones, and/or vancomycin) may be added to the initial regimen for management of complications (eg, hypotension and pneumonia) or if antimicrobial resistance is suspected or proven (B-III).

7. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019

発熱性好中球減少症のエンピリック治療としては, β ラクタム系抗菌薬単剤での治療が推奨されている. 推奨される治療薬として, セフェピム (他にピペラシリン・タゾバクタム, メロペネム等) が記載されている. 以下のように, 小児の推奨投与量の記載も

あり，原則として小児投与量は成人量を超えないこととしている。

薬剤（投与経路）	成人推奨投与量	小児推奨投与量
セフェピム (静注または点滴静注)	2g/回, 1日3回	50mg/kg/回, 1日3回

8. 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016年版

発熱性好中球減少症の経験的治療では，広域抗菌スペクトラムを有するβラクタム系抗菌薬単剤による経静脈的投与から開始することが強く推奨されている（推奨グレード：1A）初期治療に用いられる抗菌薬として，タゾバクタム・ピペラシリン，セフトジジム，セフォゾプラン，セフピロムなどがあり，セフェピムは成人ではエビデンスがあり推奨されているが，日本での小児への使用は未承認と記載されている。

9. 2019 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 25th edition & Redbook 2018-2020

セフェピム（第4世代セファロスポリン系抗菌薬）は1999年に小児での使用が承認された。その特徴として，セフトジジム以上の抗緑膿菌活性，第2世代セファロスポリン系抗菌薬相当のグラム陽性菌に対する活性，グラム陰性腸内細菌に対するより良い活性，エンテロバクター，セラチアの誘導性ampC βラクタマーゼ（プロテウスやシトロバクターの一部）に対する安定性である。こうした病原体に対して単剤で使用可能である。

<以下，原著を抜粋>

Cefepime, a fourth-generation cephalosporin approved for use in children in 1999, exhibits (1) enhanced antipseudomonal activity over ceftazidime; (2) the Gram-positive activity of second-generation cephalosporins; (3) better activity against Gram-negative enteric bacilli; and (4) stability against the inducible ampC beta-lactamases of *Enterobacter* and *Serratia* (and some strains of *Proteus* and *Citrobacter*) that can hydrolyze third-generation cephalosporins. It can be used as single-drug antibiotic therapy against these pathogens, rather than paired with an aminoglycoside, as is commonly done with third-generation cephalosporins to decrease the emergence of ampC-resistant clones.

	投与経路	用量	間隔
セフェピム	IV, IM	100mg/kg/日 (1日最大量：4g)	12時間毎
		150mg/kg/日 (1日最大量：4g)	8時間毎

6g)

(発熱性好中球減少症のエンピリック治療として)

10. Nelson's Neonatal Antimicrobial Therapy

セフェピムは、セフトキシムおよびセフトリアキソンのカバーに加え、抗緑膿菌活性有する。血液脳関門を通過するため、グラム陰性菌の髄膜炎の治療としても使用可能である。また、染色体性の ampC β ラクタマーゼを産生するエンテロバクターや多くのシトロバクター、セラチアに対して安定性がある。そのほかレンサ球菌、ナイセリア、インフルエンザ菌、メチシリン感性黄色ブドウ球菌に対しても良い活性がある。ただし、腸球菌や β ラクタマーゼ陽性嫌気性菌に対しては活性がない。

	生後 0-28 日		生後 29-60 日
	体重 \leq 2,000g	体重 >2,000g	
セフェピム	30mg/kg/回, 12 時間毎	50mg/kg/回, 12 時間毎	50mg/kg/回, 8 時間毎 ¶

¶ MIC \geq 8mg/L の菌による感染症の治療のために、3 時間以上かけて点滴静注または 200mg/kg/日 (6 時間毎) の投与が必要かもしれない。

(2 章 P. 26 の記載より)

新生児用量

在胎 36 週未満	在胎 36 週以上
30mg/kg/回, 12 時間毎	50mg/kg/回, 12 時間毎*

*MIC が \leq 4mg/L の菌に対する治療としては、30mg/kg/回, 12 時間毎の投与でも十分である。

乳児 (>1 か月) : 50mg/kg/回, 8 時間毎. MIC \geq 8mg/L の菌による感染症を治療する場合, 50mg/kg/回を 6 時間毎で投与が必要な可能性がある。

新生児における筋注での投与は、あまり研究されていない。血中濃度は低く、用量依存性感性 (SDD) の菌による治療失敗となるリスクが上昇する可能性がある。小児の髄膜炎に対して前向きに検討され、効果が示されているため、髄液移行性の抗菌薬での治療を要する菌血症例 (新生児) の選択肢として適切である。

主たる副作用 : 新生児においてもほぼ許容される。副作用は 5%未満である。

<以下, 原著抜粋>

Fourth-generation cephalosporins. Cefepime has all coverage of cefotaxime and ceftriaxone with the addition of antipseudomonal activity. Cefepime crosses the blood-

brain barrier and can be used to treat gram-negative meningitis. Although it has slightly broader spectrum (due to its activity against *Pseudomonas*), cefepime may be used in place of cefotaxime if cefotaxime is unavailable. (**Chapter 1 P. 2**)

Cefepime is a beta-lactam cephalosporin antibacterial primarily used for its activity against the gram-negative bacilli *Pseudomonas* and the Enterobacteriaceae, including stability to those producing chromosomal ampC beta-lactamase such as *Enterobacter*, many *Citrobacter*, *Serratia marcescens*. It also has good activity against streptococci, *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, and oxacillin/methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, although narrower spectrum agents are typically used against these pathogens instead of cefepime. Cefepime is not active against *Enterococcus* or beta-lactamase-positive anaerobes.

	0-28 days		Chronologic age
	Body weight ≤2,000g	Body weight >2,000g	29-60 days
Cefepime	30mg/kg, q12h	50mg/kg, q12h	50mg/kg, q8h ¶

¶ may require infusion over 3 hours, or 200mg/kg/day div q6h, to treat organisms with MIC ≥8mg/L

Neonatal dosing

GA<36wk	GA≥36wk
30mg/kg, q12h	50mg/kg, q12h*

*A lower dose of 30mg/kg, q12h adequate for organisms with MIC ≤4mg/L

Infant dosing (>1mo): 50mg/kg q8h. May require 50mg/kg every 6 hours to treat organisms with MIC of 8 mg/L.

Cefepime given IM is not well studied in neonates, Serum concentrations may be lower and susceptible dose-dependent organism treatment failure risk may be increased.

Cefepime has been prospectively studied and shown to be effective for pediatric meningitis. Cefepime is, therefore, appropriate for neonates with bacteremia in situations where antibiotic diffusion into spinal fluid would be desirable. For documented bacterial meningitis, other, better studied agents should be used.

Main toxicities: usually well tolerated in neonates. Rare side effects (<5%) (from Chapter 2 P. 26)

5 変更の具体的な要望

各国の添付文書では、新生児に対するデータは非常に限られているものの、小児に対する適応が明記されている。また諸外国の添付文書だけではなく、外国および日本の成書および感染症診療ガイドラインにおいても、小児に対するセフェピム投与の記載がされているものが多い。また、新生児に関しては、添付文書上の記載のない国もあったが、実際に米国小児科学会から発行されている抗微生物薬のマニュアルや臨床感染症学の成書では、新生児用量に関して、薬物動態学的視点や安全性の視点でのデータに基づき記載されている。

こうした状況を鑑み、セフェピムの小児適応の追加を要望したい。すなわち、現行の添付文書に記載のない小児への投与について、一般感染症に対しては、

「2 か月以上、体重 40kg 以下の小児に対しては 1 日 100mg (力価) /kg を 2 回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には、症状に応じて 1 日量を 150mg (力価) /kg まで増量し、3 回に分割し投与する。日齢 14 以下の新生児に対しては、1 日 60mg (力価) /kg を 2 回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。難治性又は重症感染症には、症状に応じて 1 日量を 90mg (力価) /kg まで増量し、3 回に分割し投与する。日齢 14 以上 2 か月未満の乳児では、1 日 60~90mg (力価) /kg を 2~3 回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。症状に応じて適宜増減するが、難治性又は重症感染症には、1 日 150mg (力価) /kg まで増量し、3 回に分割して投与することができる。なお小児への投与では、成人における 1 日最大用量を超えないこと。」という記載の追加を、発熱性好中球減少症に対しては、「2 か月以上、体重 40kg 以下の小児に対しては、1 日 150mg (力価) /kg を 3 回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。2 か月未満の乳児に対しては、90mg (力価) /kg を 3 回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。なお小児への投与では、成人における 1 日最大用量を超えないこと。」という記載の追加を要望する。

6 参考文献

1. Jason B. Sauberan, John S. Bradley: Chapter 292: Antimicrobial Agents. In. Sarah S. Long, Charles G. Prober, Marc Fischer, eds., Principles and practice of pediatric infectious diseases 5th ed., Philadelphia, PA: Elsevier, 1508-1531, 2018
2. Ruston S. Taylor, Debra L. Palazzi: Chapter 236: Antibacterial Therapeutic Agents, In. James D. Cherry, Gail J. Harrison, Sheldon L. Kaplan, William J. Steinbach, Peter J. Hotez, eds., Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 8th ed.,

- Philadelphia, PA: Elsevier, 2356-2398, 2019
3. Kelly C. Wade, Daniel K. Benjamin Jr.: Chapter 37. Clinical Pharmacology of Antiinfective Drugs. In. Christopher B. Wilson, Victor Nizet, Yvonne A. Maldonado, Jack S. Remington, Jerome O. Klein, eds., Remington & Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant 8th ed., Philadelphia, PA: Elsevier, 2016
 4. Kucer's the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs Edited by M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne M. Crowe, William Hope, James S. Mccarhty, John Mills, Johan W. Mouton and David L. Paterson. (VOLUME 1) seventh edition. | Boca Raton: CRC Press, [2017]
 5. 館田一博, 荒岡秀樹, 石和田稔彦, 岩崎博道, 竹村弘, 松本哲哉, 宮入烈: II. 発熱性好中球減少症. [編集] 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, [発行]日本感染症学会・日本化学療法学会, 22-28, 2019
 6. 太田節雄, 梶原道子, 加藤陽子, 福島啓太郎, 森口直彦, 湯坐有希: 第7章. 支持療法, 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版, [編集]一般社団法人日本小児血液・がん学会. 金原出版株式会社. 121-180, 2016
 7. John S. Bradley, et al.: 2019 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 25th ed., American Academy of Pediatrics, 2019
 8. Joseph B. Cantey, Jason Sauberan.: Nelson's Neonatal Antimicrobial Therapy, American Academy of Pediatrics, 2019
 9. David W. Kimberlin, et al: Red Book: 2018-2021 Report of the committee on infectious diseases, 31th ed., American Academy of Pediatrics, 2018. [岡部信彦監修: 最新感染症ガイド R-Book 2018-2021, 日本小児医事新報社, 2019.]
 10. Capparelli E, Hochwald C, Rasmussen M, Parham A, Bradley J, Moya F. Population pharmacokinetics of cefepime in the neonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(7):2760-2766.
 11. Endimiani A, Perez F, Bonomo RA. Cefepime: a reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(6):805-824.
 12. Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis.* 2011;52(4): e56-e93,
 13. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update, *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2082-2096
 14. 医薬品インタビューフォーム, 日本薬局方. (注射用マキシピーム 0.5g, 注射用マキ

シピーム 1g, マキシピーム点滴静注用バッグ 1g, セフェピム塩酸塩静注用 0.5g「サンド」, セフェピム塩酸塩静注用 1g「サンド」, セフェピム塩酸塩静注用 0.5g「CMX」, セフェピム塩酸塩静注用 1g「CMX」

15. DailyMed [Internet]. [cited 2019 December 30].
Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
16. ANSM [Internet]. [cited 2019 December 30].
Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
17. electronic Medicines Compendium (eMC) [Internet]. [cited 2019 December 30].
Available from: <https://www.medicines.org.uk/EMC/>
18. Generic drugs (therapeutic equivalent brand and generic drugs) [Internet]. [cited 2019 December 30]. Available from: <https://www.ndrugs.com>

7 現在の日本の採用医薬品情報

現在セフェピムは、以下の3社が製造販売している。

先発品	<ul style="list-style-type: none"> ・注射用マキシピーム 0.5g ・注射用マキシピーム 1g ・マキシピーム点滴静注用バッグ 1g 	ブリストルマイヤーズ
後発品	<ul style="list-style-type: none"> ・セフェピム塩酸塩静注用 0.5g「サンド」 ・セフェピム塩酸塩静注用 1g「サンド」 	サンド
	<ul style="list-style-type: none"> ・セフェピム塩酸塩静注用 0.5g「CMX」 ・セフェピム塩酸塩静注用 1g「CMX」 	ケミックス

8. ST 合剤の皮膚軟部組織感染症の適応症拡大についての要望書

1. 希望する変更の内容

ダイフェン配合錠／ダイフェン配合顆粒, バクタ配合錠／バクタ配合顆粒, バクトラミン配合錠／バクタラミン配合顆粒, バクトラミン注

【効能または効果】

1. 一般感染症

<適応菌種>スルファメトキサゾール／トリメトプリムに感性の腸球菌属, 大腸菌, 赤痢菌, チフス菌, パラチフス菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア・レットゲリ, インフルエンザ菌
<適応症>肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 感染性腸炎, 腸チフス, パラチフス, **皮膚軟部組織感染症**

2. ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制

<適応菌種>ニューモシスチス・イロベチー

<適応症>ニューモシスチス肺炎, ニューモシスチス肺炎の発症抑制

2. 背景

皮膚・軟部組織感染症の原因菌として以前から市中獲得型 MRSA の関与が報告されており, 関与が疑われる場合は, 市中獲得型 MRSA を含めて治療できるような抗菌薬が使用されている. ST 合剤は市中獲得型 MRSA に対して有効であり, かつ経口投与が可能な抗菌薬であるため, 特に外来治療が可能な皮膚・軟部組織感染症において適切な選択肢のひとつであると考えられている. しかしながら, 現在の日本の ST 合剤の添付文書では, 適応症に皮膚・軟部組織感染症が含まれていない. そこで今回, 各国の添付文書や感染症の成書の記載, ガイドラインを確認し, 国内で承認されている ST 合剤の添付文書上の適応症の見直しについて要望を作成した.

3. 海外の添付文書に記載されている適応症

1. 米国¹

<適応症>

- ・尿路感染症
- ・急性中耳炎
- ・慢性気管支炎の急性増悪 (成人)
- ・赤痢
- ・ニューモシスチス肺炎
- ・旅行者下痢症 (成人)

※ 米国の添付文書には適応症として皮膚軟部組織感染症が明記されていない

2. 英国²

<適応症>

- ・ニューモシスチス肺炎の治療および予防
- ・トキソプラズマ症の治療および予防
- ・ノカルジア症の治療

以下の感染症は、本薬剤に対する感受性が確認されていて、他の抗菌薬と本薬剤の併用が適切であると判断された場合に使用する。

- ・急性単純性尿路感染症
- ・急性中耳炎
- ・慢性気管支炎の急性増悪

抗菌薬適正使用の公式ガイダンスに沿って使用すること。

※ 英国の添付文書には適応症として皮膚軟部組織感染症が明記されていない

4. 感染症成書における記載

- ・ M Lindsay Grayson, Suzanne M Crowe, James S McCarthy, et al. Trimethoprim, Co-Trimoxazole (Co-T) and Related Agents. In Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs 6th edition.

市中獲得型 MRSA (CA-MRSA) が出現したことで、黄色ブドウ球菌感染症に対する ST 合剤の有用性が見直されている。CA-MRSA は従来の院内獲得型の MRSA に比べて薬剤耐性が少ないため、通常は ST 合剤も有効である。その結果、少なくとも非重症感染症において **ST 合剤は治療選択肢のひとつと考えられる。**

- ・ John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser, et al. Sulfonamides and Trimethoprim; Trimethoprim-Sulfamethoxazole. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Ninth Edition.

いくつかの研究において、波動を伴う皮膚病変に対して迅速な切開排膿に加えて経口の **ST 合剤を使用すると、感染が速やかに改善することが示されている。**これらの病変は未治療であれば菌血症や化膿性筋炎、およびそのほかの重大な合併症を引き起こしかねない。また、近年発表された 2 編の論文において、MRSA が原因の合併症のない皮膚あるいは皮下の膿瘍に対して迅速な切開排膿後に **ST 合剤(またはクリンダマイシン)の使用が有効であることが示されている。** **ST 合剤は、蜂窩織炎、膿痂疹、尋常性面皰、そしてアタマジラミ(ペルメトリン外用と併用)に対しても有効であるだろう。**

- 福井次矢, 黒川 清 (監修). 細菌感染症治療の治療と予防. ハリソン内科学 日本語版 第5版
表 170-5 抗菌薬の適応となる感染症, 原因微生物とその感受性 (ST 合剤の部分のみ抜粋)

抗菌薬	感染症	頻度の高い原因菌(とその感受性(%)) ; 耐性に関する注意事項
ST 合剤	市中の尿路感染症, CA-MRSA による皮膚・軟部組織感染症	大腸菌(73%), 黄色ブドウ球菌(96%)

CA-MRSA : 市中獲得型 MRSA

- 福井次矢, 黒川 清 (監修). ブドウ球菌感染症. ハリソン内科学 日本語版第5版
市中獲得型 MRSA による皮膚・軟部組織感染症の増加により, 適切な経験的治療を開始することの必要性が注目されている. これらの菌に有効な経口薬には, クリンダマイシン, ST 合剤, ドキシサイクリン, リネゾリド, tedizolid, がある.

5. 臨床ガイドラインにおける記載

- Dennis L. Stevens et al. Impetigo and Ecthyma. In 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–e52.

膿痂疹・膿瘡に愛する内服治療は, 連鎖球菌が培養から単独で検出されない限りは, 黄色ブドウ球菌に対して活性のある薬剤を7日間使用すべきである. (中略)MRSA が疑われる, もしくは確定している場合は, ドキシサイクリン, クリンダマイシン, あるいは ST 合剤を推奨する.

- 杉本哲哉(委員長)他, MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 編. 疾患別抗 MRSA 薬の選択と使用 d(1) 皮膚・軟部組織感染症(1)皮膚科領域. MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版, 2019.

皮膚・軟部組織感染症の患者で, MRSA が分離された場合は, 入院外来を問わず CA-MRSA の可能性が高いので, 中等症以下であれば ST 合剤(A-II), MINO(A-II)を投与する. またカルバペネム系, ファロペネム, キノロン系薬が有効なことも少なくない. ただし CLDM は米国と比べ耐性率が高く, 感受性試験での確認が必要である.

6. 変更の具体的な要望

米国や英国の ST 合剤の添付文書においては皮膚軟部組織感染症の適応は明記されていないものの, 感染症分野の成書においては, 特に市中獲得型 MRSA の関与が疑われる

皮膚軟部組織感染症に対して **ST 合剤**が治療選択肢のひとつとなることが明記されている。米国の感染症学会が作成しているガイドラインでも、MRSA の関与が疑われるまたは確定している患者では **ST 合剤**が推奨されており、日本の MRSA 感染症に対する治療ガイドラインにおいても、皮膚・軟部組織感染症の外来患者では **ST 合剤**の使用が推奨されている。そのため、現在の「適応症：肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，感染性腸炎，腸チフス，パラチフス」の記載に皮膚軟部組織感染症を加え，「適応症：肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，感染性腸炎，腸チフス，パラチフス，**皮膚軟部組織感染症**」という記載への変更を要望する。

7. 参考文献

1. DailyMed [Internet]. [2020 年 1 月 4 日 閲 覧].
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
2. electronic Medicines Compendium (eMC) [Internet]. [2020 年 1 月 4 日 閲 覧].
<https://www.medicines.org.uk/EMC/>

9. ST 合剤の単純性膀胱炎の適応症拡大についての要望書

1. 希望する変更の内容

ダイフェン配合錠／ダイフェン配合顆粒, バクタ配合錠／バクタ配合顆粒, バクトラミン配合錠／バクタラミン配合顆粒, バクトラミン注

【効能または効果】

1. 一般感染症

<適応菌種>スルファメトキサゾール／トリメトプリムに感性の腸球菌属, 大腸菌, 赤痢菌, チフス菌, パラチフス菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア・レットゲリ, インフルエンザ菌
<適応症>肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, **単純性膀胱炎**, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 感染性腸炎, 腸チフス, パラチフス

2. ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制

<適応菌種>ニューモシスチス・イロベチー

<適応症>ニューモシスチス肺炎, ニューモシスチス肺炎の発症抑制

2. 背景

単純性膀胱炎の原因菌として, 既に適応症に記載されている複雑性膀胱炎や腎盂腎炎と同様に, 大腸菌, クレブシエラ属, プロテウス属といった腸内細菌科細菌の関与が報告されている, スルファメトキサゾール・トリメトプリムは, 経口投与が可能な抗菌薬で, これらの腸内細菌科細菌に対して有効であり, かつフルオロキノロン系抗菌薬と比較して, これらの腸内細菌科細菌に対する耐性傾向も低いため, 特に外来治療が可能な単純性膀胱炎において適切な選択肢のひとつであると考えられている. しかしながら, 現在の日本のスルファメトキサゾール・トリメトプリムの添付文書では, 適応症に単純性膀胱炎が含まれていない. そこで今回, 各国の添付文書や感染症の成書の記載, ガイドラインを確認し, 国内で承認されているスルファメトキサゾール・トリメトプリムの添付文書上の適応症の見直しについて要望を作成した.

3. 海外の添付文書に記載されている適応症

1. 米国¹

<適応症>

・尿路感染症

感受性のある大腸菌, クレブシエラ属, エンテロバクター属, モルガネラ・モルガニー, プロテウス属による尿路感染症の治療として使用される. 初発の単純性膀胱炎は, 他の抗菌

薬との併用ではなく、単一での治療が推奨される。

- ・急性中耳炎
- ・慢性気管支炎の急性増悪（成人）
- ・赤痢
- ・ニューモシスチス肺炎
- ・旅行者下痢症（成人）

2. 英国²

<適応症>

- ・ニューモシスチス肺炎の治療および予防
- ・トキソプラズマ症の治療および予防
- ・ノカルジア症の治療

以下の感染症は、本薬剤に対する感受性が確認されていて、他の抗菌薬と本薬剤の併用が適切であると判断された場合に使用する。

- ・急性単純性尿路感染症
- ・急性中耳炎
- ・慢性気管支炎の急性増悪

抗菌薬適正使用の公式ガイダンスに沿って使用すること。

4. 感染症成書における記載

・ M Lindsay Grayson, Suzanne M Crowe, James S McCarthy, et al. Trimethoprim, Co-Trimoxazole (Co-T) and Related Agents. In Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs 6th edition.

大腸菌, エンテロバクター, クレブシエラ, プロテウスといった腸内細菌科細菌に対してスルファメトキサゾール・トリメトプリムは有効である。しかし、近年は薬剤耐性に対する注意が必要である。

・ Stephen H. Zinner and Kenneth H. Mayer. Sulfonamides and Trimethoprim; Trimethoprim-Sulfamethoxazole. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Ninth Edition.

尿路原性の大腸菌の薬剤耐性の広がりにより、尿路感染症の治療の抗菌薬選択は、市中における大腸菌の薬剤感受性結果に基づいて決定されるべきであるが、スルファメトキサゾール・トリメトプリムによる単純性尿路感染症の治療は有効である。いくつかの研究において、大腸菌のスルファメトキサゾール・トリメトプリムに対する薬剤耐性が 20%に達するようであれば、ルーチンでの使用は注意すべきと警告している。

・福井次矢, 黒川 清 (監修). 細菌感染症治療の治療と予防. ハリソン内科学 日本語版第 5 版

表 170-5 抗菌薬の適応となる感染症, 原因微生物とその感受性 (ST 合剤の部分のみ抜粋)

抗菌薬	感染症	頻度の高い原因菌(とその感受性 (%)) ; 耐性に関する注意事項
ST 合剤	市中の尿路感染症, CA-MRSA による皮膚・軟部組織感染症	大腸菌 (73%), 黄色ブドウ球菌 (96%)

CA-MRSA : 市中獲得型 MRSA

・福井次矢, 黒川 清 (監修). ブドウ球菌感染症. ハリソン内科学 日本語版第 5 版

ST 合剤は, 1999 年に Infectious Diseases Society of America の発表したガイドラインで単純性膀胱炎の治療の第 1 選択薬として推奨された. 薬剤耐性が広がった現在においては, 耐性率が 20%を超えない地域では, ST 合剤を第 1 選択薬として使用を考慮されることが適切である.

5. 臨床ガイドラインにおける記載

・Kalpana Gupta, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52: e103-120

単純性膀胱炎を引き起こす尿路原性微生物の耐性率が 20%を越えない場合, もしくは病原微生物の感受性があると判明している場合は, スルファメトキサゾール・トリメトプリムが適切な治療薬として考えられる (A-I) .

抗菌薬の耐性率が 20%の場合にその抗菌薬が推奨されないことは, 臨床データ, 基礎データ, および数理モデリングの結果からの専門家の意見に基づいている (B-III).

・JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 —尿路感染症・男性性器感染症—

【Executive summary】

急性単純性膀胱炎の分離菌は *E. coli* が約 70%, その他 *Proteus mirabilis* や *Klebsiella* 属などを含めグラム陰性桿菌が約 80~85%を占める. 急性単純性膀胱炎で最も高頻度に分離される *E. coli* の薬剤感受性は概ね良好ではあるが, β -ラクタマーゼ阻害剤 (BLI) 配合ペニシリン系薬, スルファメトキサゾール・トリメトプリム ST 合剤, セフェム系薬, キノロン系薬, いずれにおいても約 10%前後の耐性が認められる. 抗菌薬の投薬期間については, 一般にキノロン系薬, ST 合剤は 3 日間, BLI 配合ペニシリン系薬, セフェム系薬などの β -ラクタム系薬は 7 日間必要とされているが, 一部の第 3 世代セフェム系薬も 3 日間投与での有効性が示されている.

6. 尿路感染症を引き起こす主な細菌である *E. coli* の薬剤耐性率³

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業の報告によると、尿路感染症を引き起こす主な細菌である *E. coli* の 2018 年のスルファメトキサゾール・トリメトプリムと高頻度に膀胱炎に使用されているレボフロキサシンの日本全国の薬剤耐性率は以下である。

細菌	スルファメトキサゾール・トリメトプリムの薬剤耐性率	レボフロキサシンの薬剤耐性率
<i>E. coli</i>	19.5%	34.9%

7. 変更の具体的な要望

米国や英国のスルファメトキサゾール・トリメトプリムの添付文書においては**単純性膀胱炎の適応が明記**されている。感染症分野の成書や米国および欧州感染学会が作成している海外のガイドラインでは、**単純性膀胱炎を引き起こす尿路原性微生物の耐性率が 20% を越えない場合**、もしくは**病原微生物の感受性があると判明している場合は**、スルファメトキサゾール・トリメトプリムが適切な治療薬として考えられている。日本の、感染症学会および化学療法学会が作成しているガイドラインでも、スルファメトキサゾール・トリメトプリムが治療薬の 1 つとして挙げられている。さらに、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業の報告によると、尿路感染症を引き起こす**主な細菌である *E. coli* の日本全国の 2018 年のスルファメトキサゾール・トリメトプリムの薬剤耐性率は 19.5%**であるのに対して、高頻度に膀胱炎に使用されているレボフロキサシンの薬剤耐性率は 34.9%であった。そのため、現在の「適応症：肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス」の記載に**単純性膀胱炎**を加え、「適応症：肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、**単純性膀胱炎**、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス」という記載への変更を要望する。

8. 参考文献

1. DailyMed [Internet]. [2020 年 1 月 14 日 閲覧]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
2. electronic Medicines Compendium (eMC) [Internet]. [2020 年 1 月 4 日 閲覧]. <https://www.medicines.org.uk/EMC/>
3. 薬剤耐性(AMR)ワンヘルスプラットフォーム. [2020 年 1 月 15 日 閲覧]. <https://amr-onehealth-platform.ncgm.go.jp/resistantBacteria/11>

10. ST 合剤の警告文に関する要望書

1. 希望する変更の内容

バクタ配合錠／バクタ配合顆粒，ダイフェン配合錠／ダイフェン配合顆粒，バクトラミン配合錠／バクトラミン配合顆粒

警告

血液障害，ショック等の重篤な副作用が起こることがあるので，他剤が無効又は使用できない場合にのみ投与を考慮すること。（削除）

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 他剤耐性菌による上記適応症において，他剤が無効又は使用できない場合に投与すること。（削除）

2. 背景

近年，薬剤耐性菌の増加によりベータラクタム系抗菌薬や，フルオロキノロン使用の見直しが求められている¹。そのため，その代替薬として使用できる抗菌薬を整備する必要がある。ST 合剤は，日本では添付文章に上記の警告文が記載されており²，感染症治療の第一選択薬として使用できないことになっているが，海外では尿路感染症や皮膚軟部組織感染症（特に MRSA 感染症に対して）を中心に第一選択薬として用いられている。アナフィラキシーやスティーブンス・ジョンソン症候群のような稀な副反応の報告がみられ，また，特に *Pneumocystis jirovecii* 肺炎などの重症例においては血液障害をよく経験するが，短期間の投与では問題とならないことが多い。そこで今回，各国の添付文書や教科書の記載を確認し，国内での添付文章の見直しと警告文の削除について要望を作成した。

3. 海外の添付文書での禁忌項目

1. 米国 (BACTRIM)³

BACTRIM はトリメトプリムまたはスルフォナミドに対する過敏症や薬剤性血小板減少症，葉酸欠乏性巨赤芽球性貧血の既往のある患者には禁忌である。

BACTRIM は2歳以下の患者に禁忌である。腎機能が測定できない場合，著名な肝障害や進行した腎障害を有する患者にも禁忌である（他剤が使用できない場合に使用を検討する等の記載はない）。

<原文>

CONTRAINDICATIONS

- BACTRIM is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to trimethoprim

or sulfonamides, in patients with a history of drug-induced immune thrombocytopenia with use of trimethoprim and/or sulfonamides, and in patients with documented megaloblastic anemia due to folate deficiency.

- BACTRIM is contraindicated in pediatric patients less than 2 months of age. BACTRIM is also contraindicated in patients with marked hepatic damage or with severe renal insufficiency when renal function status cannot be monitored.

2. 英国 (Co-Trimoxazole)⁴

禁忌

- 6.1 に記載のあるいずれかの物質または賦形剤に対する過敏性

6.1 賦形剤のリスト

ドクサートナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, シリカ, ラウリル硫酸ナトリウム, ステアリン酸, 工業用変性アルコール

- 著名な肝実質障害を有する患者には禁忌
- 重症腎障害があり, 血中濃度の測定ができない患者への使用には禁忌
- 生後 6 週以内の乳児には禁忌
- トリメトプリムまたはスルフォナミドによる薬剤性 ITP の既往がある患者には禁忌

他剤が使用できない場合に使用を検討する等の記載はない

<原文>

Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

*6.1. List of excipients

Also contains: docusate sodium, magnesium stearate, maize starch, silica, sodium lauryl sulfate, stearic acid, industrial methylated spirit

- Contra-indicated in patients showing marked liver parenchymal damage.
- Contra-indicated in severe renal insufficiency where repeated measurements of the plasma concentration cannot be performed.
- Co-Trimoxazole should not be given to infants during the first 6 weeks of life.
- Co-Trimoxazole should not be given to patients with a history of drug-induced immune thrombocytopenia with use of trimethoprim and/or sulphonamides.

3. 仏国 (BACTRIM)⁵

絶対禁忌

- 未熟児または 6 週未満の乳幼児 (酵素システムが未発達なため)
- (特にサルファ剤に対する) 過敏症の既往

- 母乳育児を含む G6PD 欠損症の場合（溶血性貧血のリスクがある）
- メトトレキサートとの併用
- 重症肝実質障害
- クレアチニンクリアランス 15 以下もしくは透析中などの重症腎障害がある

相対禁忌

- 母乳栄養中
- フェニトインやカリウム製剤との併用

他剤が使用できない場合に使用を検討する等の記載はない

<原文>

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE :

- Chez les prématurés et les nourrissons de moins de 6 semaines en raison de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques,
- En cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants (en particulier, hypersensibilité aux sulfamides),
- En cas de déficit en G6PD, y compris chez l'enfant allaité : risque de déclenchement d'hémolyse,
- En cas d'association avec le méthotrexate (voir rubrique 4.5),
- En cas d'atteinte sévère du parenchyme hépatique,
- En cas d'insuffisance rénale sévère caractérisée par une clairance de la créatinine < 15mL/min, en dehors de la dialyse (voir rubrique 4.2).

Ce médicament NE DOIT GENEVALEMENT PAS ETRE UTILISE :

- En période d'allaitement (voir rubrique 4.6),
- En association avec la phénytoïne, les hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

4. 感染症成書における記載

- M Lindsay Grayson, Suzanne M Crowe, James S McCarthy, et al. Trimethoprim, co-Trimoxazole (Co-T) and Related Agents. In Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs 6th ed.

ST 合剤 (Co-trimoxazole: Co-T) による重度の副作用の発生率はおおよそ低く、他の多くの抗菌薬と同等である。ST 合剤では時折重度の副作用がみられることがあるが、ほぼ稀であると結論づけられている。

5. 変更の具体的な要望

米国, 英国, 仏国の添付文書では, 慎重投与または相対禁忌として肝腎機能障害, 未

熟児や妊婦への投与，過敏症や薬剤性血小板減少症の既往を有することが挙げられているが，他剤を使用できない場合にのみ使用すると言った文言の記載はない。

また，安全性の観点からも Kucers'からは Stevens Johnson 症候群をはじめとした皮膚障害や血小板減少などの血液障害といった重篤な副作用は発生率が他剤とは同等であると記載されている。よって，“他剤が無効又は使用できない場合に投与すること”という記載の削除を要望する。

6. 参考文献

1. The Government of Japan. National action plan on antimicrobial resistance (AMR) 2016-2020 [Internet]. 2016. Available: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf>
2. 医薬品インタビューフォーム，日本薬局方 バクタ配合錠，バクタ配合顆粒
3. FDA[Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/017377s074lbl.pdf
4. electronic Medicines compendium (eMC) [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from:<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5752/>
5. ANSM [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65181349&typedoc=R&ref=R0340372.htm>

11. クラリスロマイシンの適応菌種および適応症追加に関する要望書

1. 希望する変更の内容

クラリス錠 200mg / クラリシッド錠 200mg

【効能・効果】

<適応菌種>

クラリスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブロンハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、**百日咳菌**、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、**百日咳**

2. 背景

百日咳菌は感染力が高く、症状 改善だけではなく、拡大防止の観点からも早期発見、治療が重要である。1999年4月施行の感染症法では「百日咳」として定点把握疾患に分類され、全国約3,000の小児科定点から報告されており、2001～2006年は0.44～0.73であったが、2007年には0.97に増加し、2008～2012年は1.30～2.24であった。2013年には0.53と減少したが、翌2014年から増加傾向を示している（0.66～0.95）。2016年は小児科定点からの報告ではあるものの、15歳以上の患者が全体の25%を占めた。そこで、より正確な百日咳の疫学の把握を目的として、2018年（平成30年）1月1日から、それまでの小児科定点把握疾患から成人を含む検査診断例の全数把握疾患としての改正が施行された¹。このような経緯から、現在、成人の罹患する百日咳は大きな問題となっている。百日咳の治療や暴露後予防には、マクロライド系抗菌薬が使用推奨されている。クラリスロマイシンやアジスロマイシンといった新しい世代のマクロライド系抗菌薬はエリスロマイシン比較して投与間隔が長く、副作用が少ないので容易に内服でき、コンプライアンスも高いため、欧米のガイドラインでは、クラリスロマイシン、アジスロマイシンが、エリスロマイシンとともに併記されている²。

しかし、日本国内でのクラリスロマイシンの成人用剤型（200mg）の添付文書には、適応菌種、適応症としてそれぞれ百日咳菌、百日咳の記載がないため、今回、適応菌種の拡大を希望する。

3. 海外の推奨, 用量

米国

米国のクラリスロマイシンの添付文書によると³, *in vitro*では, ほとんどの百日咳菌に効果があるが, 臨床的な意義は不明と記載がある. アメリカ疾病管理予防センターのガイドラインではクラリスロマイシンの使用が推奨されている (表1)⁴.

表1: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (米国)

薬	新生児 (生後1ヶ月未満)	生後1か月～5ヶ月の乳幼児	生後6ヶ月以上の乳幼児と子供	大人
アジスロマイシン	10 mg/kg/日, 1日1回, 5日間 (データは限られている)	10 mg/kg/日, 5日間	1日目, 10 mg/kg/日 (最大500mg) を1回. 2～5日目, 5 mg/kg (最大250 mg/日) を1日1回	1日目, 500 mg を1回. 2～5日目, 250 mg を1日1回
クラリスロマイシン	安全性のデータがないため推奨されない	15 mg/kg/日を分2にして, 7日間	15 mg/kg/日を分2にして, 7日間 (最大1 g/日)	500 mg を1日2回, 7日間
エリスロマイシン	推奨されない. 肥厚性幽門狭窄症の発症の可能性があるため. アジスロマイシンの入手が困難な場合は, 代替薬として使用する. 40-50 mg/kg/日を分4で14日間	40-50 mg/kg/日を分4で14日間 (最大2 g/日)	40-50 mg/kg/日を分4で14日間 (最大2 g/日)	2 g/日を分4で14日間

2. 英国

百日咳菌は, クラリスロマイシンのスペクトラムに含まれる菌であると記載がある⁵. 実際

の使用法に関しては、イングランド公衆衛生局から以下の表 2 にあるようなガイドラインがある⁶。

表 2: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (英国)

年齢	クラリスロマイシン	アジスロマイシン	エリスロマイシン
新生児 (生後 1 ヶ月未満)	新生児では推奨され る. 7.5 mg/kg 1 日 2 回 を 1 週間	10 mg/kg 1 日 1 回 3 日	肥厚性幽門狭窄症の 発症の可能性があ り, 推奨しない
乳幼児 (生後 1 か 月~12 ヶ月), 子 供(生後 12 か月以 上)	生後 1 か月から 11 才:	生後 1 か月 から 6 ヶ月: 10 mg/kg 1 日 1 回 3 日	生後 1 か月 から 23 か月: 125 mg を 6 時間お きに 7 日間. 重症 の場合は倍量を投与
	8 kg 以下 7.5 mg/kg 1 日 2 回 を 7 日間	6 か月以上: 10 mg/kg (最大 500 mg) 1 日 1 回 3 日 間	2 才から 7 才: 250 mg を 6 時間お きに, 7 日間. 重症 の場合は倍量を投 与
	8-11 kg 62.5 mg 1 日 2 回 を 7 日間		8 to 17 years: 500 mg を 6 時間お きに, 7 日間. 重症 の場合は倍量を投 与
	12-19 kg 125 mg 1 日 2 回 を 7 日間		
	20-29 kg 187.5 mg 1 日 2 回 を 7 日間		
	30-40 kg 250 mg 1 日 2 回 を 7 日間		
	12 to 17 years: 500 mg 1 日 2 回 を 7 日間		

大人	500 mg 1 日 2 回 を 7 日間	を	500 mg 1 日 1 回 3 日間	500 mg を 6 時間お きに, 7 日間
妊婦	推奨されない		推奨されない	報告されている有害 事象がなく, 推奨さ れる抗菌薬

4. 感染症成書における記載

・ Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th Edition)
通常の間口投与量はアジスロマイシンを 1 日目に 500mg を 1 回, 2~5 日目を 250 mg/日
を 1 日 1 回である。クラリスロマイシンは, 500 mg 1 日 2 回を 7 日間である。

・ 米小児科学会 Red book Report of the Committee on Infectious Diseases 2015
以下の表 3 の記載がある。

表 3: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (Red book Report of the Committee on Infectious Diseases 2015)

年齢	勧告される薬剤			代替薬
	アジスロマイシ ン	エリスロマイシ ン	クラリスロマイ シン	ST 合剤
1 カ月未 満	10mg/kg を 1 日 1 回投与, 5 日間継 続	40mg/kg/ 日, 分 4, 14 日間継続	推奨されない	2 カ月未満には禁忌
1~5 か月	上記と同じ	上記と同じ	15mg/kg/ 日 , 分 2, 7 日間継続	2 か月以上の児に対し て: TMP 8mg/kg/ 日, SMX 40mg/kg/ 日, 分 2, 14 日間継続
6 か月以 上の乳児, 小児	初日: 10mg/kg を 1 回投与 (最大量 500mg) 2~5 日 目: 5mg/kg を 1 日 1 回投与 (最大量 250mg)	40mg/kg/ 日, 分 4, 7~14 日間継続 (最大量 1~2g/ 日)	15mg/kg/ 日 , 分 2, 7 日間継続 (最大量 1g/日)	上記と同じ
思 春 期 , 成人	初日: 500mg を 1 回投与 2~5 日 目: 250mg を 1 日 1 回投与	2g/日, 分 4, 7~ 14 日間継続	1g/日, 分 2, 7 日間継続	TMP 320mg/日, SMX 1600mg/日, 分 2, 14 日 間継続

5. 変更の具体的な要望

上述の知見を元に、クラリスロマイシン 200mg 錠の適応菌種に「百日咳菌」を、適応症に「百日咳」を追加することを要望する。

6. 参考文献

1. 国立感染症研究所. 百日咳. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ha/pertussis/392-encyclopedia/477-pertussis.html>
2. Langley JM, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC). Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004;114:e96-101.
3. AbbVie Inc. BIAXIN [package insert].
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050662s044s050,50698s026s030,050775s015s019lbl.pdf
4. Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1–16.
5. emc. Clarithromycin 250mg Tablets.
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6072/smpc>
6. Public Health England. Guidelines for the public health management of pertussis in England. <https://www.guidelines.co.uk/infection/phe-whooping-cough-guideline/454396.article>

12. アジスロマイシンの適応菌種および適応症追加に関する要望書

1. 希望する変更の内容

ジスロマック錠 250mg / ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g / ジスロマックカプセル小児用 100mg / ジスロマック細粒小児用 10% / ジスロマック錠 600mg

【効能・効果】

<適応菌種>

アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 淋菌, モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス, インフルエンザ菌, レジオネラ・ニューモフィラ, ペプトストレプトコッカス属, プレボテラ属, クラミジア属, マイコプラズマ属, 百日咳菌

<適応症>

深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 尿道炎, 子宮頸管炎, 骨盤内炎症性疾患, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎, 百日咳

2. 背景

百日咳菌は感染力が高く, 症状 改善だけではなく, 拡大防止の観点からも早期発見, 治療が重要である. 1999 年 4 月施行の感染症法では「百日咳」として定点把握疾患に分類され, 全国約 3,000 の小児科定点から報告されており, 2001~2006 年は 0.44~0.73 であったが, 2007 年には 0.97 に増加し, 2008~2012 年は 1.30~2.24 であった. 2013 年には 0.53 と減少したが, 翌 2014 年から増加傾向を示している (0.66~0.95). 2016 年は小児科定点からの報告ではあるものの, 15 歳以上の患者が全体の 25% を占めた. そこで, より正確な百日咳の疫学の把握を目的として, 2018 年 (平成 30 年) 1 月 1 日から, それまでの小児科定点把握疾患から成人を含む検査診断例の全数把握疾患としての改正が施行された¹⁾. 百日咳の治療や暴露後予防には, マクロライド系抗菌薬が使用推奨されている. アジスロマイシンやクラリスロマイシンといった新しい世代のマクロライド系抗菌薬はエリスロマイシンと比較して投与間隔が長く, 副作用が少ないので容易に内服でき, コンプライアンスも高いため, 欧米のガイドラインでは, アジスロマイシン, クラリスロマイシンが, エリスロマイシンとともに併記されている²⁾.

しかし, 日本国内でのアジスロマイシンの添付文書の適応菌種, 適応症には, それぞれ百日咳菌, 百日咳の記載がないため, 今回, 適応菌種の拡大を希望する.

3. 海外の推奨, 用量

米国

米国のアジスロマイシンの添付文書によると³, in vitro では, 90%以上の百日咳菌が, アジスロマイシンのブレイクポイント 4mcg/ML 以下であるとの報告があるが, 臨床的な意義は不明と記載がある. アメリカ疾病管理予防センターのガイドラインではアジスロマイシンの使用が推奨されている (表1)⁴.

表1: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (米国)

薬	新生児 (生後1ヶ月未満)	生後1か月～5ヶ月の乳幼児	生後6ヶ月以上の乳幼児と子供	大人
アジスロマイシン	10 mg/kg/日, 1日1回, 5日間 (データは限られている)	10 mg/kg/日, 5日間	1日目, 10 mg/kg/日 (最大500mg) を1回. 2～5日目, 5 mg/kg (最大250 mg/日) を1日1回	1日目, 500 mg を1回. 2～5日目, 250 mg を1日1回
クラリスロマイシン	安全性のデータがないため推奨されない	15 mg/kg/日 を分2にして, 7日間	15 mg/kg/日 を分2にして, 7日間 (最大1 g/日)	500 mg を1日2回, 7日間
エリスロマイシン	推奨されない. 肥厚性幽門狭窄症の発症の可能性があるため. アジスロマイシンの入手が困難な場合は, 代替薬として使用する.	40-50 mg/kg/日 を分4で14日間 (最大2 g/日)	40-50 mg/kg/日 を分4で14日間 (最大2 g/日)	2 g/日 を分4で14日間

2. 英国

百日咳菌は、アジスロマイシンのスペクトラムに含まれる菌であると記載がある⁵。実際の使用法に関しては、イングランド公衆衛生局から以下の表 2 にあるようなガイドラインがある⁶。

表 2: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (英国)

年齢	クラリスロマイシン	アジスロマイシン	エリスロマイシン
新生児 (生後 1 ヶ月未満)	新生児では推奨される。7.5 mg/kg 1 日 2 回 を 1 週間	10 mg/kg 1 日 1 回 3 日	肥厚性幽門狭窄症の発症の可能性があり、推奨しない
乳幼児 (生後 1 か月～12 ヶ月), 子供 (生後 12 か月以上)	生後 1 か月から 11 才: 8 kg 以下 7.5 mg/kg 1 日 2 回 を 7 日間	生後 1 か月 から 6 ヶ月: 10 mg/kg 1 日 1 回 3 日 6 か月以上: 10 mg/kg (最大 500 mg) 1 日 1 回 3 日間	生後 1 か月 から 23 か月: 125 mg を 6 時間おきに 7 日間. 重症の場合は倍量を投与 2 才から 7 才: 250 mg を 6 時間おきに, 7 日間. 重症の場合は倍量を投与
	8–11 kg 62.5 mg 1 日 2 回 を 7 日間		8 to 17 years: 500 mg を 6 時間おきに, 7 日間. 重症の場合は倍量を投与
	12–19 kg 125 mg 1 日 2 回 を 7 日間		
	20–29 kg 187.5 mg 1 日 2 回 を 7 日間		
	30–40 kg 250 mg 1 日 2 回 を 7 日間		
	12 to 17 years: 500 mg 1 日 2 回 を 7 日間		

大人	500 mg 1 日 2 回 を 7 日間	を	500 mg 1 日 1 回 3 日間	500 mg を 6 時間お きに, 7 日間
妊婦	推奨されない		推奨されない	報告されている有害 事象がなく, 推奨さ れる抗菌薬

4. 感染症成書における記載

・ Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th Edition)
通常の間口投与量はアジスロマイシンを 1 日目に 500mg を 1 回, 2~5 日目を 250 mg/日
を 1 日 1 回である。クラリスロマイシンは, 500 mg 1 日 2 回を 7 日間である。

・ 米国内小児科学会 Red book Report of the Committee on Infectious Diseases 2015
以下の表 3 の記載がある。

表 3: 年齢別百日咳治療及び百日咳菌暴露後予防 (Red book Report of the Committee on Infectious Diseases 2015)

年齢	勧告される薬剂			代替薬
	アジスロマイシ ン	エリスロマイシ ン	クラリスロマイ シン	ST 合剂
1 カ月未 満	10mg/kg を 1 日 1 回投与, 5 日間継 続	40mg/kg/ 日, 分 4, 14 日間継続	推奨されない	2 カ月未満には禁忌
1~5 か月	上記と同じ	上記と同じ	15mg/kg/ 日 , 分 2, 7 日間継続	2 か月以上の児に対し て: TMP 8mg/kg/ 日, SMX 40mg/kg/ 日, 分 2, 14 日間継続
6 か月以 上の乳児, 小児	初日: 10mg/kg を 1 回投与 (最大量 500mg) 2~5 日 目: 5mg/kg を 1 日 1 回投与 (最大量 250mg)	40mg/kg/ 日, 分 4, 7~14 日間継続 (最大量 1~2g/ 日)	15mg/kg/ 日 , 分 2, 7 日間継続 (最大量 1g/日)	上記と同じ
思 春 期 , 成人	初日: 500mg を 1 回投与 2~5 日 目: 250mg を 1 日 1 回投与	2g/日, 分 4, 7~ 14 日間継続	1g/日, 分 2, 7 日間継続	TMP 320mg/日, SMX 1600mg/日, 分 2, 14 日 間継続

5. 変更の具体的な要望

上述の知見を元に、アジスロマイン とクラリスロマイシンの適応菌種に「百日咳菌」を、適応症に「百日咳」を追加することを要望する。

6. 参考文献

7. 国立感染症研究所. 百日咳. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ha/pertussis/392-encyclopedia/477-pertussis.html>
8. Langley JM, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC). Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004;114:e96-101.
9. Pfizer Labs. ZITHROMAC [package insert]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050710s039,050711s036,050784s023lbl.pdf.
10. Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1–16.
11. emc. Azithromycin 250 mg Film-coated Tablets. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8427/smpc>
12. Public Health England. Guidelines for the public health management of pertussis in England. <https://www.guidelines.co.uk/infection/phe-whooping-cough-guideline/454396.article>

1 厚生労働省科学研究費成果報告書 (H29-新興行政-指定-005)

2

3 レセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた特別養護老人ホーム，在宅

4 医療における抗微生物薬使用量の抽出

5

6 日馬由貴¹，田中知佳¹，佐藤匡博¹，石金正裕²，大曲貴夫¹

7

8 ¹国立国際医療研究センター病院，国際感染症センター，AMR 臨床リファレンス

9 センター

10 ²国立国際医療研究センター病院，国際感染症センター

11

12 要旨

13 介護保険施設や在宅医療においては，高齢者や基礎疾患がある者など，

14 易感染状態にある者が多く存在するため，抗微生物薬が使用されやすい状況で

15 あると考えられる．しかし，両者の抗菌薬使用量については調査されていない．

16 そこで，レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いて抗菌薬

17 使用量の評価を試みた．ATC /DDD による分類で J01 に分類されている薬剤を

18 抗微生物薬と定義し，都道府県別，年齢別に層別化して抽出し，同分類に従って

19 分類した。年齢は, 15 歳未満 (小児), 15-64 歳 (生産年齢), 65 歳以上 (高齢者)
20 の 3 群に分類した。特別養護老人ホームで使用された抗微生物薬使用量の 1000
21 定員・1 日あたりの抗微生物薬使用量は平均 5.01 (± 0.09) DDDs であり, 経時
22 的な変化はみられなかった。都道府県別の 1000 定員・1 日あたりの抗微生物薬
23 使用量を中央値 [四分位範囲] (最大値, 最小値) で示すと, 全体で 5.12 [4.44 –
24 7.63] (1.35-21.05) DDDs であり, 都道府県により大きなばらつきがみられた。
25 在宅医療 1,000 診療・1 日あたりに使用された抗微生物薬使用量は平均 2.57 (\pm
26 0.46) DDDs であり, 2014 年に比べて 2017 年は在宅医療受診患者数が増加して
27 いたにも関わらず増加傾向であった。年齢区分別の 1,000 診療・1 日あたりの抗
28 微生物薬使用量は, 小児で 412.7 DDDs, 生産年齢で 30.5 DDDs, 高齢者で 0.88
29 DDDs と大きな差がみられた。集計の結果からは, NDB を用いた抽出では特別
30 養護老人ホームの抗微生物薬使用はうまく抽出できておらず, 在宅医療では主
31 に 65 歳以上の年齢群において抗微生物薬使用が抽出できていないと考えられた。

32

33 はじめに

34 薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) が世界的に問題になってお
35 り, 日本国内においても年間 8,000 人以上が AMR によって死亡しているという
36 推計が出されている¹。抗微生物薬使用量 (Antimicrobial Use: AMU) は AMR

37 の発生と密接に関連するため、抗微生物薬を適切に使用することがAMR対策の
38 ために重要である。介護保険施設や在宅医療においては、高齢者や基礎疾患が
39 ある者など、易感染状態にある者が多く存在するため²、抗微生物薬が使用され
40 やすい状況であると考えられる。しかし、これらの医療体系では病院と異なり
41 AMUを報告するシステムが整備されておらず、また、そのための人的資源も限
42 られている。すなわち、抗微生物薬使用量が多いと予測されるにも関わらず、
43 AMUの把握が難しい状況にある。われわれは過去に、レセプト情報・特定健診
44 等情報データベース（NDB）を用いた介護保険施設などのAMUの把握は、療
45 養病床、介護老人保健施設では困難であることを報告した³。しかし、特別養護
46 老人ホーム（介護老人福祉施設）では施設内で処方された薬剤に限り、“特記コ
47 ード”を用いて把握可能である。また、在宅医療に関しては、保険薬剤師が患家
48 を訪問して薬学的管理及び指導を行った場合に算定できる“在宅患者訪問薬剤
49 管理指導料”をもとに抗微生物薬使用を抽出することができる。今回、それら
50 の抽出条件を用いてそれぞれのAMUについて把握を試みた。

51

52 方法

53 利用したデータ

54 レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いて後方視的

55 に調査を行った。NDB は保険請求に基づくデータベースであり、管理している
56 厚生労働省への申請により研究利用が可能である⁴。日本はほとんどの医療行為
57 が保険診療として実施されるため、全額公費負担（難病、原爆被爆者等）、もし
58 くは自費診療の患者（美容整形、外国人渡航者等）を除くすべてのレセプト情報
59 が収録されている。今回、2013年1月から2017年3月までに使用された抗微生物
60 物薬について、特別養護老人ホームは、特記コード 09（特別養護老人ホーム等
61 に赴き、入所中の患者について診療報酬を算定した場合に付与される）が算定
62 されているもの、在宅医療は、在宅患者訪問薬剤管理指導料（在宅で療養を行
63 っている患者で通院が困難なものに対し、医師の指示に基づいて保険薬剤師が
64 薬学的管理指導計画を策定し、患家を訪問して薬学的管理及び指導を行った場
65 合に算定される）が算定されているものを対象とし、都道府県別、年齢別に層
66 別化した情報を抽出した。

67

68 データ処理

69 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology による ATC
70 /DDD 分類で J01 に分類されている薬剤を抗微生物薬と定義した⁵。年齢は、15
71 歳未満（小児）、15-64 歳（生産年齢）、65 歳以上（高齢者）の 3 群に分類した。
72 都道府県別の特別養護老人ホーム定員数は、株式会社まろんから得た情報を利

73 用した。全国、各都道府県の人口は、統計局の人口推計を利用した⁶。また、在宅
74 医療の受診者数は、患者調査の情報を利用した^{7,8}。

75

76 解析

77 2013-2017 年を対象とした。抗微生物薬使用量は重量を Defined Daily
78 Doses (DDD) で標準化し、ATC 3 レベルで分類した。DDD は 2019 年 1 月 1 日
79 時点のものを使用した。それぞれの分母補正および解析は以下の通り行った。

80

81 1. 特別養護老人ホーム

82 定員 1000 人、1 日当たりの抗微生物薬使用量 (DDD_s/1,000 定員数/
83 日) を、内服薬、注射薬に分け、全国および都道府県別に評価した。

84

85 2. 在宅医療

86 患者調査を基に年間の受診者数を推計し、患者 1 受診当たりの抗微生物
87 薬使用量 (DID) を評価した。患者調査は 4 年に 1 度行われるため、年間受
88 診者数は 2013-15 については 2014 年の統計を、2016-17 年については 2017 年
89 の統計を用いた。また、年齢区分別 (15 歳未満, 15 歳から 64 歳, 65 歳以上)
90 に使用量を解析した。在宅医療については都道府県別の受診者数の情報が入

91 手できなかったため、都道府県別の評価はできなかった。

92

93 統計学的な解析は、連続変数の解析については Mann-Whitney の U 検定
94 を行い、両側検定で $p < 0.05$ を有意とした。

95

96 結果

97 1. 特別養護老人ホーム

98 図 1 に 2013 年から 2017 年までに特別養護老人ホームで使用された抗微
99 生物薬使用量の推移を示す。1000 定員・1 日あたりの抗微生物薬使用量は平均
100 5.01 (± 0.09) DDDs であり、経時的な変化はみられなかった。内訳は J01D (セ
101 ファロスポリンやカルバペネム) が平均 35.8 (± 0.09)%, J01F が 20.3 (± 1.8)%,
102 J01M が 31.2 (± 0.38)%であった。都道府県別の 1000 定員・1 日あたりの抗微
103 生物薬使用量を中央値 [四分位範囲] (最大値, 最小値) で示すと、内服薬で
104 3.65 [2.69 – 5.38] (1.10, 19.0) DDDs, 注射薬で 1.49 [1.05-2.44] (0.24, 4.51)
105 DDDs, 全体で 5.12 [4.44 – 7.63] (1.35-21.05) DDDs であり、都道府県により
106 大きなばらつきがあった (図 2)。内服・注射薬を合計した都道府県別の 1000 定
107 員・1 日あたりの抗微生物薬使用量について、人口 500 万人以上の 9 都市と人口
108 500 人未満の 38 都市で比較すると、前者で 3.20 [1.97–4.32] (1.34, 4.57) DDDs,

109 後者で 5.98 [4.91 – 9.15] (3.12, 21.05) DDDs であり, 統計学的な有意差を認め
110 た ($p=0.004$) (図 3).

111

112 2. 在宅医療

113 図 1 に 2013 年から 2017 年までに在宅医療 1,000 診療・1 日あたりに使
114 用された抗微生物薬使用量の推移を示す. 在宅医療 1,000 診療・1 日あたりに使
115 用された抗微生物薬使用量は平均 2.57 (± 0.46) DDDs であり, 2014 年に比べ,
116 2017 年は在宅医療受診患者数が増加していたにも関わらず増加傾向であった.
117 内訳は J01D (セファロスポリンやカルバペネム) が平均 16.42 (± 0.95)%, J01F
118 が 43.2 (± 1.76)%, J01M が 22.5 (± 2.80)%であった (図 4). 年齢区分別の 1,000
119 診療・1 日あたりの抗微生物薬使用量は, 15 歳未満で 412.7 DDDs, 15-64 歳で
120 30.5 DDDs, 65 歳以上で 0.88 DDDs と大きな差があった. 年齢区分別の使用割
121 合は, 15 歳未満では J01F (マクロライド) 48.7%, J01E (ST 合剤) 16.8%, J01D
122 (セファロスポリンやカルバペネム) 13.8%, J01C (ペニシリン) 12.1%の順に多
123 かった. 15 から 64 歳では, J01F (マクロライド) 35.6%, J01M (キノロン) 22.9%,
124 J01D (セファロスポリンやカルバペネム) 20.0%, J01E (ST 合剤) 8.9%の順で多
125 く, 65 歳以上では, J01F (マクロライド) 45.7%, J01M (キノロン) 24.9%, J01D
126 (セファロスポリンやカルバペネム) 15.1%, J01E (ST 合剤) 7.1%の順であった

127 (図5).

128

129 考察

130 今回の検討では、特別養護老人ホームは“特記コード 09”，在宅医療は
131 “在宅患者訪問薬剤管理指導料”に紐づけた情報で NDB から抗微生物薬使用量
132 の抽出を試みた。特別養護老人ホームの抗微生物薬使用量は、1,000 定員・1 日あ
133 たり 5.01 DDDs であった。2010 年の日本の急性期病院入院患者における抗微
134 生物薬使用量は 1,000 ベッド・1 日あたり 154.9 DDDs であったと報告されてお
135 り⁹，一般人口 1,000 人・1 日あたりの抗微生物薬使用量が 2018 年で 13.3 DDDs
136 であることを考えると¹⁰，この数字は極めて小さい。このことから，“特記コード
137 09”を用いた特別養護老人ホームの抗微生物薬使用は，うまく全数を抽出でき
138 ていないと考えられた。都道府県別に抗微生物薬使用量を推計すると，1.10
139 DDDs/1,000 定員数/日から 19.0 DDDs/1,000 定員数/日まで，大きな開きがあ
140 り，これは，場所によりうまく抽出できている都道府県と，できていない都道府
141 県がることが推察される。抽出できなかった要因は，抽出に用いた“特記コー
142 ド 09”が，施設内で処方された場合にしか算定されないことが考えられる。特
143 別養護老人ホームは社会復帰を目指す施設ではなく，介護が必要な人々の住居
144 であるため，診療は往診ではなく，医療機関のアクセスがよければ自ら医療機

145 関に赴いて受診することもあり得る。人口の多い都道府県に比べ、人口の少な
146 い都道府県で抗微生物薬使用量が少ないことは、大都市における医療機関への
147 アクセスのよさを反映している可能性がある。

148 一方、在宅医療においても、2013年から2017年における1000受診・1
149 日あたりの抗菌薬使用量の平均値は2.57 DDDsと非常に小さく、抽出に問題
150 があることは明らかであった。しかし、15歳未満で412.7 DDDs/1,000受診数
151 /日、15-64歳で30.5 DDDs/1,000受診数/日、65歳以上で0.88 DDDs/1,000
152 受診数/日と年齢群ごとに大きな差があったことから、主に抽出に問題があっ
153 たのは65歳以上の年齢群であったと考えられる。これは、在宅で調剤に関し
154 て取得できる保険診療には、医療保険で請求される“在宅訪問薬剤管理料”
155 と介護保険で請求される“居宅療養管理料”の2種類があることが原因であ
156 ると推測された。高齢者や40歳以上65歳未満で特定疾患がある場合は介
157 護保険である“居宅療養管理料”が優先して請求されるため、“在宅訪問薬剤
158 管理料”による抽出ではほとんどの処方が紐付かなかったと考えられた。一
159 方、小児においては在宅医療についての調剤はほとんどが“在宅訪問薬剤管
160 理料”で請求されるため、15歳未満で412.7 DDDs/1,000受診数/日は現実に
161 近い値なのではないかと推測される。ただし、これは在宅医療として訪問して
162 調剤した場合に請求される加算であり、患者自身やその家族が調剤薬局に赴

163 いて薬を受け取った場合は紐付かないことに留意しなければならない。得ら
164 れた情報から使用された抗菌薬の内訳をみると、小児ではマクロライドの使
165 用が圧倒的に多いのは他の年齢群と同じであったが、ペニシリンや ST 合剤の
166 使用割合が相対的に多かった。マクロライドや ST 合剤は、それぞれ気道感染
167 症¹⁰、尿路感染症¹¹の発症予防に対して頻用されていることが推測される。ま
168 た、小児でペニシリンの使用割合が多いことは全国の抗菌薬使用量データで
169 も同じ傾向がみられており¹²、成人の内科医と比べ、小児科医の間で使い慣れ
170 ていると考えられた。

171

172 結論

173 “特記コード”を用いた特別養護老人ホームの抗菌薬使用量は 1,000 定
174 員・1 日あたり 5.01 DDDs, “在宅患者訪問薬剤管理指導料”を用いた在宅医療
175 の 1000 受診・1 日あたりの抗菌薬使用量の平均値は 2.57 DDDs と極めて小さ
176 く、抽出が不完全であることが推測された。今後、異なる方法で各施設の抗菌薬
177 使用量を把握する方法を模索する必要がある。

178

179 参考文献

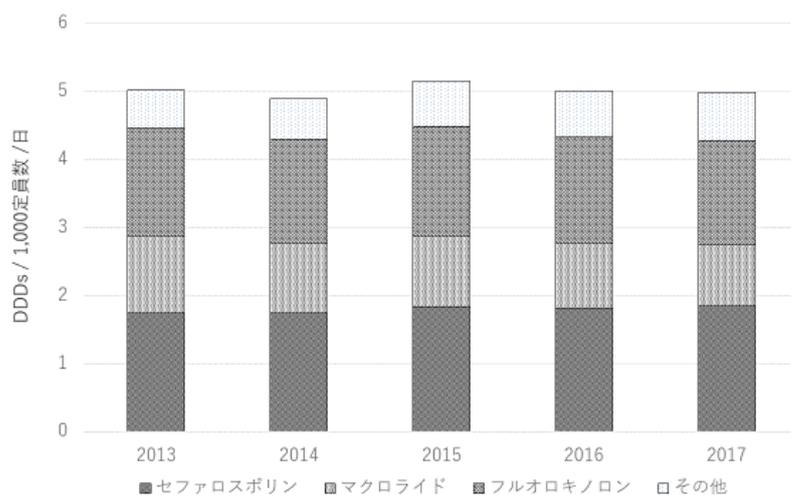
180 1. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, et al.

- 181 National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by
182 *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. J Infect Chemother.
183 2020;26:367-71.
- 184 2. Crossley KB, Peterson PK. Infections in the elderly. Clin Infect Dis
185 1996;22:209-15.
- 186 3. 日馬由貴, 鈴木久美子, 具芳明, 福田治久, 石金正裕, 早川佳代子, ほか. 日
187 本の高齢者施設におけるレセプト情報を利用した抗菌薬使用量調査の問題
188 点. 日化療会誌. 2019;68:210-5.
- 189 4. 厚生労働省. レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するホームページ
190 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoke
191 [n/resepto/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoke)
- 192 5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian
193 Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2020.
194 https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 195 6. 総務省統計局 . 人口推計の結果の概要 .
196 <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.html>
- 197 7. 厚生労働省 . 平成 26 年 (2014) 患者調査の概況 .
198 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/>

- 199 8. 厚生労働省 . 平成 29 年 (2017) 患者調査の概況 .
200 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>
- 201 9. Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara T, Mori T, Ikeue H, et al.
202 Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to
203 *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. *Infection*.
204 2013;41:415–23.
- 205 10. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A,
206 Fitzpatrick AM, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention
207 of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a
208 History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*.
209 2015;314:2034–44.
- 210 11. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Prophylactic antibiotics for
211 children with recurrent urinary tract infections. *Paediatr Child Health*.
212 2015;20:45–7.
- 213 12. AMR 臨床リファレンスセンター. レセプト情報・特定健診等情報データベ
214 ース (NDB) に基づいた抗菌薬使用量サーベイランス .
215 http://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/010/NDB_AMU_2013-2017.pdf
216

217 図 1. 特別養護老人ホームにおける 1,000 定員数・1 日あたりの抗菌薬使用量の

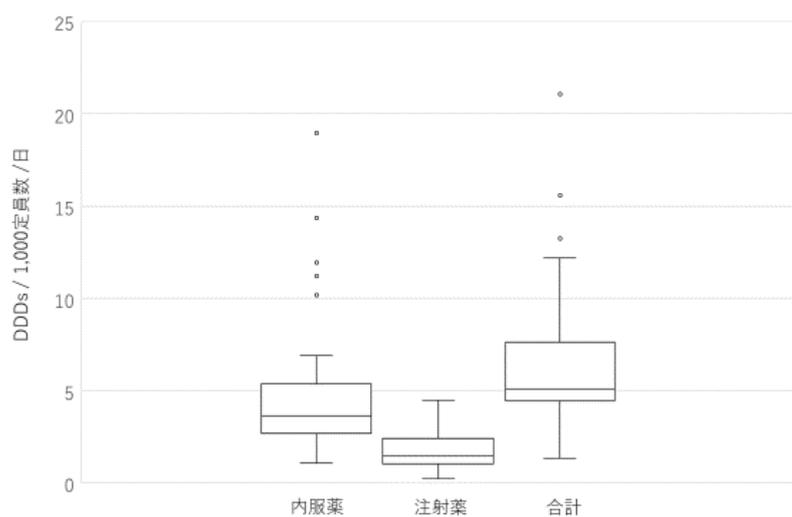
218 推移



219

220 図 2. 都道府県別の特別養護老人ホームにおける 1,000 定員数・1 日あたりの抗

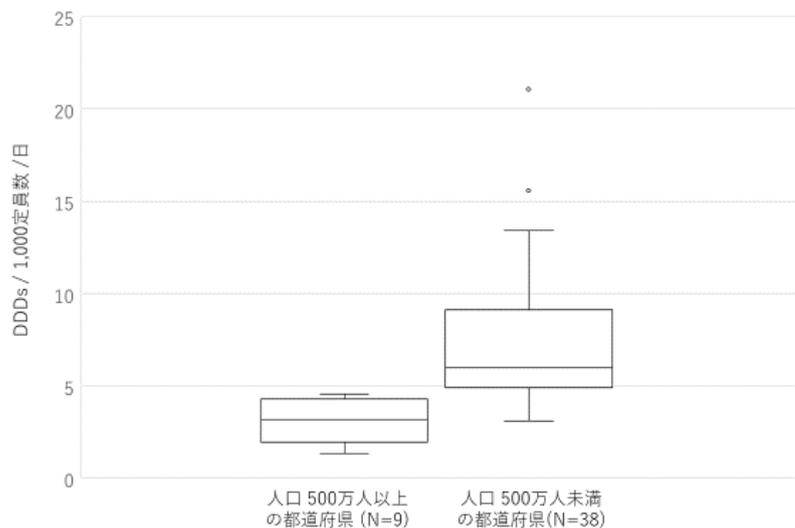
221 菌薬使用量



222

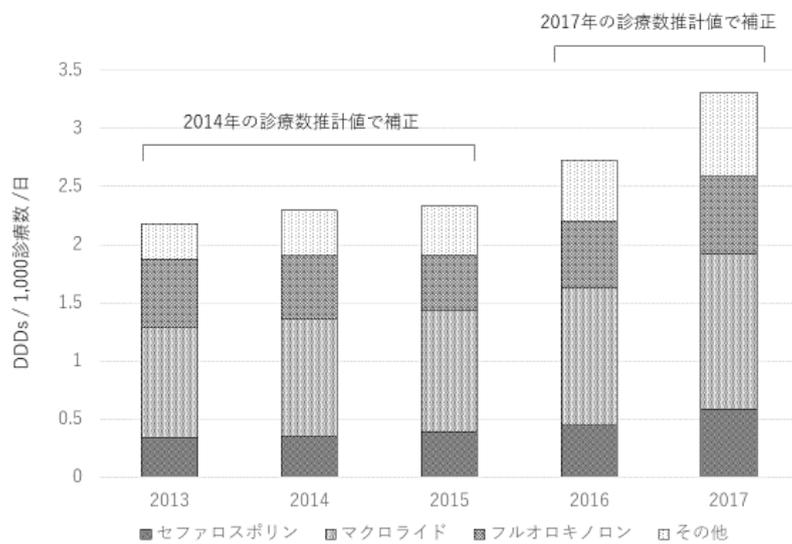
223 図 3. 人口 500 万以上, 未満の都市に分けた, 都道府県別の特別養護老人ホーム

224 における 1,000 定員数・1 日あたりの抗菌薬使用量



225

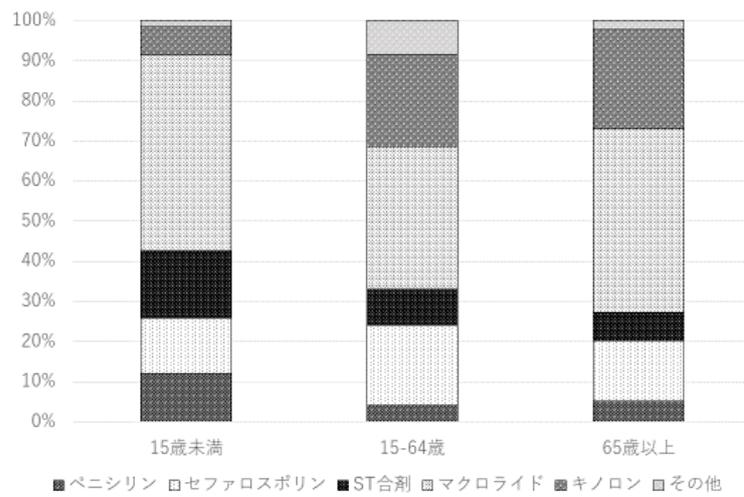
226 図 4. 在宅医療における 1,000 受診・1 日あたりの抗菌薬使用量



227

228

229 図 5. 在宅医療における年齢群別抗菌薬使用の内訳



230

令和 2年 4月 3日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

国立研究開発法人
機関名 国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 國土 典宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 国際感染症センター・国際感染症センター長
(氏名・フリガナ) 大曲 貴夫 ・ オオマガリ ノリオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立国際医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。