

総合研究報告書表紙

**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)**

薬剤耐性(AMR)アクションプランの実行に関する研究

令和 2 年度～ 令和 4 年度 総合研究報告書

研究代表者 大曲 貴夫

令和 5 (2023) 年 3 月

総合研究報告書目次

I. 総合研究報告

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	36
抗菌薬使用量(AMU)サーベイランスに関する研究	47
抗微生物薬適正使用(AMS)に関する研究	64
AMR対策の教育啓発に関する研究	76
COVID-19の医療へのインパクトの評価及び広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発	83
抗菌薬使用量(AMU)サーベイランスに関する研究	87
抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究	93
地域でのAMR対策の推進モデルの確立のための研究	96

III. 追加交付分 分担研究報告書(報告書右下のページ数を参照)

薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2023-2027)の策定に関する報告書	98
抗菌薬研究開発のプル型インセンティブに関する研究	128

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表(報告書右下のページ数を参照)

132

V. その他(報告書右下のページ数を参照)

抗菌薬研究開発のプル型インセンティブに関する中間報告書令	139
------------------------------	-----

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4年度総合研究報告書

薬剤耐性(AMR)アクションプランの実行に関する研究

(20HA2003)

研究責任者

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
倉井 華子	静岡県立静岡がんセンター 感染症内科

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。本研究の前身である厚生労働行政推進調査事業費研究「薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究」では薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランに必要なサーベイランス、教育手法、医療経済的影響について検討した。一定の知見を得て行政施策に反映させることができたが、地域における AMR 対策の推進等未解決の課題がある。これらを解決し AMR アクションプランを更に推進することが本研究の目的である。

医療関連感染 (HAI) サーベイランスに関する研究では、J-SIPHE に蓄積されたデータを解析して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にて現状を確認し、抗菌薬適正使用の基礎調査を行った。JANIS およびレセプトデータを活用し、薬剤耐性菌の疾病負荷を推定した。さらに、レセプトデータと薬剤耐性菌のデータを結合し、より詳細な疾病負荷の指標を算出する準備を開始した。

抗菌薬使用量サーベイランスに関する研究では、抗菌薬販売量や NDB を利用した AMU モニタリングにより、抗菌薬適正使用支援を進めるべき対象がわかってきた。また、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明確化した。一方、販売量と NDB それぞれのデータの使用において、両者ともに、長所、短所があるため、特性を見極めて今後もサーベイランスを継続し、適正使用支援へ活用することが重要である。

抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究では本研究により、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行い、実際の介入や支援につなげていく必要がある。

AMR 対策の教育啓発に関する研究では、日本の薬剤耐性対策の取り組みは始まって数年であるが、その成果が現れるには数年かかると見込まれる。2018 年から開始した一般市民の AMR に関する 4 回の意識調査 (2017 年は柳原班で実施)、診療所に勤務する医師の抗菌薬適正使用に関与する因子の検討については継続して分析し、今後は医療従事者、一般市民それぞれ対象別のアプローチを検討し、意識や行動変容を促していく必要があることを示した。

AMR の医療経済的評価に関する研究では院内感染対策の実態調査、大規模データによる分析を検討し、経済的負担、AMR 対策・院内感染対策の要改善領域を明らかにした。また、AMR 対策上重要な広域抗菌薬の適正使用を評価する指標の開発のため、まず肺炎入院患者における標準化広域抗菌薬使用割合を用いた O/E 比を可視化した。抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究では、抗菌薬使用状況の比較では施設間に大きな差を認め、必ずしも薬剤耐性状況および耐性菌の分子疫学解析結果と抗菌薬使用状況の間に相関が期待できる結果ではなかったことと、地域中核医療機関の薬剤耐性菌サーベイランスは診療所のアン

チバイオグラムとして活用可能と考えられるが、抗菌薬使用状況データは関連が乏しい可能性があることを示した。地域での AMR 対策の推進モデルの確立のための研究では、AMR 対策に地域差が出る要因として①歴史的経緯から実施主体にばらつきがあること、②行政が加わることにより継続した活動が維持できること、③新興感染症でできたネットワークを生かす地域が多く、他部門の連携には AMR 以外の感染症対策も同時に扱う必要があることが見えてきた。

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。

本研究の前身である厚生労働行政推進調査事業費研究「薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究」では薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランに必要なサーベイランス、教育手法、医療経済的影響について検討した。これによる一定の知見を得て行政施策に反映させることができたが、地域における AMR 対策の推進等未解決の課題がある。よってそれらの課題を解決し AMR) アクションプランを更に推進することが本研究の目的である。

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 関連研究】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)) を用いて、a) 血液培養至適検体提出率の算出、b) カルバペネム系抗菌薬に対する抗菌薬適正使用と相関する取り組みの検討、c) 手指消毒剤「使用量」と「払い出し量」の関連、d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量の時系列解析を行った。

② 【ワンヘルス関連研究】都道府県の診療所薬剤耐性菌情報と JANIS 外来耐性菌情報に比較など、地域医療での AMR 対策情報の精度管理を行い、薬剤耐性 (AMR) ワンヘルスプラットフォームへ反映する。

③ 【高齢者施設の実態調査】療養病床を有する医療機関に対して点有病率調査を行い、記述統計を実施する。

④ 【JANIS 関連研究】JANIS データを用いて、主要な薬剤耐性菌の菌血症による死亡数および DALYs を評価する。また、肺炎球菌におけるサーベイランスに適した MIC の検討を行う。

⑤ 【レセプトデータ関連研究】入院レセプト情報および JANIS データを

取得し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の入院期間および費用を検討する。

⑥

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 (2016-2020 年)】IQVIA 社のデータを用いて、2016 年から 2020 年までの日本の抗菌薬販売量を投与経路別・AWaRe 分類別に算出し、SARIMA モデルでの 2020 年の予測値との比較検討を行った。

② 【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】2019 年に生じたセファゾリン供給制限による欠品問題がもたらした他の抗菌薬の販売量変化を観察し、2013 年から 2018 年の注射薬販売量データから予測される 2019 年の推移と、2019 年の実際の推移の差を解析した。

③ 【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース (NDB) を用いて、年齢三区分別 (15 歳未満, 15-64 歳, 65 歳以上) の注射抗菌薬の使用量を解析した。また予測人口を用いて、今後人口構造変化により DDDs がどのように推移するか予測を行った。

④ 【抗菌薬マスタに関するデータベ

ース開発の研究】厚生労働省の薬価基準収載品目リスト、社会保険診療報酬支払基金の医薬品マスタ、WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology の ATC/DDD 情報、一般財団法人医療情報システム開発センターの HOT コードマスタ、日本化学療法学会の抗菌化学療法用語集、WHO の AWaRe 分類リストについて、Postgre SQL を使用したデータベースを作成した。

⑤ 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：AMRCRC で行われているサーベイランスに関して必要時に関与した。

⑥ 販売量に基づく抗 MRSA 薬および抗緑膿菌作用薬の使用動向：販売量データを用いて抗 MRSA 薬および抗緑膿菌作用薬の使用動向を 2006 年から 2015 年まで評価した。評価に使用した指標は DID (DDDs/1,000 inhabitants/day) とし、販売量を力価換算で求め、人口で補正した。対象期間における対象薬剤の適正使用に関して、各種ガイドラインの発刊、診療報酬制度などの制定状況や文献的考察を行った。

⑦ NDB オープンデータに基づく CDI 治療薬および抗菌薬含有外用薬の使用動向：NDB オープンデータ

を用いて CDI 治療薬および抗菌薬含有外用薬の使用動向を評価した。評価に使用した指標は PID (patients/1,000 inhabitants/day) あるいは製剤数、成分量とした。対象期間における対象薬剤の適正使用に関して、各種ガイドラインの発刊、診療報酬制度などの制定状況や文献的考察を行った。

- ⑧ 保険請求情報利用時における AMU の最適な指標の探索:NDB を利用し、抗 MRSA 薬の AMU を用いて NDB といった保険請求情報を利用する場合における最適な指標を探索した。なお、評価に使用した指標は DID (DDD_s/1,000 inhabitants/day)、DOTID (DOT_s/1,000 inhabitants/day)、PID (patients/1,000 inhabitants/day) とした。各抗 MRSA 薬に対して、PID に対する DID および DOTID の相関を調査した。さらに、PID を用いて各都道府県の比率を求め、全国値との乖離状況を評価した。

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 【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】2019 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日の期間に、調査研究協力の得られた 6 つの診療

所(内科・小児科, 小児科, 耳鼻咽喉科, 各 2 施設)を受診した患者のレセプトチェック用 UKE ファイルのデータを抽出し、「抗微生物薬適正使用の手引き」に掲げられている気道感染症と下痢症の傷病名を対象として抗菌薬使用状況を分析した。(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-004150-00)。

- ② 【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】日本医療データセンター(JMDC)の日本全国の健康保険組合、医療機関から提供されるレセプト等をデータソースとしたリアルワールドデータベースを用いて、2013 年 1 月から 2018 年 12 月までの間に急性感染性下痢症で受診した外来患者の疫学と抗菌薬使用状況について調査した。
- ③ 【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】J-SIPHE(感染対策連携共通プラットフォーム)参加施設を対象に、AMU(抗菌薬使用)集計に関する無記名の Web 調査を実施した(期間:2021/12/13-2022/1/14)。
- ④ 【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】歯科医師会に協力を依頼し、歯科医師を対象として、抗菌薬の

選択や処方、適正使用への意識に関するアンケート調査を実施した。

4. AMR 対策の教育啓発に関する研究

- ① 抗菌薬適正使用に関与する因子の検討
抗菌薬に関する意識の差に関するアンケート調査：抗菌薬の捉え方や受療行動に関する調査を行った。
- ② 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査
看護師の薬剤耐性と抗菌薬の適正使用に関する知識・意識や行動現状を把握し、ひいては看護師（准看護師を含む）の今後の教育啓発活動の参考とするため、アンケート調査を実施した。
- ③ 地域での取り組み事例の情報収集と提示
AMR 対策に関連した地域連携や優良事例を積極的に収集、公開した。

5. AMR の医療経済的評価に関する研究

- ① 【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】
京都大学大学院医学研究科医学経済学分野の Quality Indicator/Improvement Project(QIP)に参加している病院の DPC データを用いて、COVID-19 まん延の初期、COVID-19 の予定手術の症例数、急性冠症候群、心不全、脳梗塞、小児感染症、市中肺炎、小児ぜん息入院、アルコ

ール性肝疾患・肺炎、への影響を分析した。また、COVID-19 のまん延が経皮的冠動脈インターベンション(PCI)に及ぼす中期的な影響について分析した。さらに、日本の COVID-19 対策と韓国、台湾の対策の比較を行った。

- ② 【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】
厚生労働省研究班の DPC データベースより、肺炎で入院した症例を抽出し、個人レベルのリスク因子を説明変数、入院中の広域抗菌薬の使用を目的変数とする予測するモデルを開発した。モデルは病院間の差を考慮し、マルチレベルモデルを用いた。開発したモデルの予測結果から、病院単位の広域抗菌薬の使用割合（個人レベルのリスクのみを含むシングルレベルモデルにより予測された広域抗菌薬使用確率の合計）と、予測された使用割合（マルチレベルモデルにより予測された広域抗菌薬使用確率の合計）の比（O/E 比）を算出した。
- ③ 【2019 年のセファゾリン供給不足の病院への影響の評価】
2016 年 4 月から 2020 年 12 月に退院した入院症例の DPC データを解析した。セファゾリン供給低下期間は 2019 年 3 月から 11 月とし、2019 年 3 月から 11 月のセファゾリン DOT(days of therapy)が 2018 年 3 月から 11

月より低下している病院をセファゾリン供給低下あり病院と定義した。セファゾリン供給低下あり病院となし病院で月単位の各抗菌薬 DOT を controlled interrupted time series (CITS) 分析を用いて解析した。

- ④ 【在宅診療における抗菌薬使用の実態】某県の 2018～2019 年度の国民健康保険・後期高齢者医療制度レセプトデータを用い、抗菌薬処方回数を内服/静注、在宅/それ以外に分けて集計した。
- ⑤ 【国際的な専門家チームによる抗菌薬使用の最適化研究の優先事項の提案】G7 参加国のメンバーで構成された専門家チームにより 1995 年からの文献のレビュー、重要な分野の同定を行い、15 か国の 32 ステークホルダーの意見を聴取した。その結果を専門家チームが議論、検証した。

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 薬剤耐性菌の分子疫学解析: 2020 年に広島県内の 15 医療機関から収集した基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌 (ESBL 産生菌) 計 1,502 株を対象に、分子疫学解析を行った。また広島県内の 2 次医療圏毎にデータを比較した。
- ② 薬剤使用状況の調査: 広島県内の

主要医療機関から得られた薬剤使用データを基に、AUD、DOT で抗菌薬の系統毎にまとめ、使用年齢や経年変化を分析した。医療機関ごとの抗菌薬使用状況の違いが、薬剤感受性に影響を及ぼすものかの評価を行うことを目的とした。

7. 地域での AMR 対策の推進モデルの確立のための研究

- ① 地域ネットワークが構築されている地域から多様性を加味し抽出。全国 10 都道府県の取り組みについてインタビューを行った。
- ② オンライン形式 30 分から 90 分ほどの直接インタビューを行った。調査項目に設立の経緯、メンバー構成、活動内容、資金、問題点、新型コロナウイルス感染症後の変化、他地域に展開する際のポイントを含めた。

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 都道府県の診療所薬剤耐性菌情報を取得し、結果を地域の医療の場での AMR 対策の情報を集積する薬剤耐性 (AMR) ワンヘルスプラットフォームに反映させた。
- ② 介護老人福祉施設および療養病床における医療関連感染症・抗菌薬使用に関する Point prevalence survey を施行し、それぞれ約 1 %

の入所者、約 10%の患者に抗菌薬を使用していることが示された。
(報告書作成)

- ③ 介護老人保健施設における医療関連感染症・抗菌薬使用に関する第 1 回 Point prevalence survey を抗菌薬使用率が 1.7%だったことを明らかにした。(ECCMID2022,調査報告書作成)介護老人保健施設における医療関連感染症・抗菌薬使用に関する第 2 回 Point prevalence survey を施行し、抗菌薬使用率が 1.3%だったことを明らかにした。(ECCMID2023、調査報告書作成)
- ④ 療養病床における Point prevalence survey から、医療関連感染、感染管理体制について記述し、過去 1 年以内に薬剤耐性菌を保菌していたのは 33.3%だった。擦式アルコール性手指消毒剤の使用推奨が 56 施設(76.7%)、衛生的手洗いが 17 施設 153 (23.2%)であったことを明らかにした(日本環境感染学会誌, in press)療養病床における感染症診療の実態に関する Point prevalence survey を実施し、抗菌薬使用者は 9.4%、主な感染巣は肺炎が 36.4%、尿路感染症が 24.4%であった。肺炎患者の 29.3%に第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬、14.1%にカルバペネム系抗菌薬、尿路感染症患

者の 59.24.1%にフルオロキノロン系、19.5%に第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬、7.5%にカルバペネム系抗菌薬が使用されていたことが明らかになった。(日本環境感染学会誌, in press)

- ⑤ JANIS データを用いて主要な薬剤耐性菌の菌血症による死亡数を評価し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌およびフルオロキノロン耐性大腸菌感染症に次いで、第3世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌の頻度が高い事を明らかにした(ECCMID2020)。
- ⑥ 九州大学大学院のもつ JANIS データを利用し、日本の菌血症疫学の変遷を明らかにした。
- ⑦ AMR 対策に必要なデータ収集の現状を記述し、今後について提言をまとめ報告した(GHM 2020)。
- ⑧ 入院レセプト情報および JANIS データを用いて黄色ブドウ球菌血症の入院期間・費用・転帰について調査し、日本における菌血症の入院期間が諸外国と比べ長く、メチシリン耐性の有無により期間と費用は大きくは異なることを明らかにした(ECCMID2021, *Public Health* 2021)。
- ⑨ 肺炎球菌のペニシリン耐性についてサーベイランスを行うには、髄膜炎基準の MIC がより有用であることを示した(*PLOS ONE* 2020)。

- ⑩ 日本における適切な血液培養の提出頻度について考察した(*JIC* 2021)。
 - ⑪ 主要な耐性菌による菌血症がもたらす疾病負荷を DALYs として評価し、欧州と比較して AMR による疾病負荷が高いこと、特に MRSA による負荷に差があることを明らかにした(*IJID* 2021)。
 - ⑫ J-SIPHE データを用いて COVID-19 出現前後の AMR 指標を比較し、病床稼働率を加味すると入院患者における AMR 指標に COVID-19 出現前後での明らかな差がないこと、肺炎球菌の検出率が大きく下がっていることを提示した(*JIC* 2022)。
2. 抗菌薬使用量(AMU)サーベイランスに関する研究
- ① 国内抗菌薬販売量データに基づく抗菌薬使用量データを 2021 年分までホームページ上で公開した(<http://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/index.html>)。
 - ② 国内抗菌薬販売量データと NDB に基づく抗菌薬使用量データの差を比較検討し、歯科レセプトにおける電子レセプトの普及率や、卸会社から医療機関に直接販売される医薬品が存在することなどが、差の生じる要因であることを明らかにした(*PLOS ONE*, 16(5), e0251299, 2021)。
 - ③ 二次医療圏ごとの抗菌薬使用量を評価し、地域ごとの標準化に際して人口流入出が影響を与えること、その影響が大都市周囲で顕著なことを明らかにした(*PLOS ONE*, 16(3), e0248338, 2021)。
 - ④ 日本感染症教育研究会・日本病院薬剤師会を通じ、抗菌薬使用量集計に関するアンケートを行い、回答者の所属する施設の約半数が時間外業務を含んで行っていること、地域連携加算 1 を取得していない施設の約 3 割は集計結果を活用していないことを明らかにした(*日本化学療法学会雑誌*, 2021.VOL.69 NO.5 376-382.)。
 - ⑤ 2019 年のセファゾリン供給不足による他の抗菌薬流通への影響について、前年度までの抗菌薬販売量から予測される販売量を求め、実際の抗菌薬販売量を比較した。厚生労働省の示した代替薬リストに含まれるセフトリアキソンだけでなく、含まれていないメロペネムやピペラシリン・タゾバクタムなどの広域抗菌薬も予測値と比較して大きな値を示した(*ECCMID2021, BMC Health Service Research* 2021. Oct 19;21(1):1118.)。
 - ⑥ 複数の保険組合のデータに基づく JMDC データを使用し、日本国内の下痢症受診件数と下痢症受診

に伴う抗菌薬処方状況を調査した。下痢症での受診は成人よりも小児が多く、初夏と冬季に受診ピークがあり、成人は小児のピークに遅れるため、家族内感染が示唆された。抗菌薬処方率は、健康人に限定して評価したが、成人男性への処方率が40-50%と高かった(ECCMID2021, *BMC Infectious Diseases*, 2021)。

- ⑦ 2020年のCovid-19の影響を検討するために抗菌薬国内抗菌薬販売量の経年推移データに基づく予測モデルと実測値を比較検討したところ、抗菌薬使用量は大幅に減少していたことを示した。
- ⑧ これまで抗菌薬の各種コードや分類、力価、DDD等の情報は点在して公開されていたため、抗菌薬使用量集計や、データベース研究に使用するための抗微生物薬データベースを開発した。
- ⑨ 抗菌薬の消費量には地域差があり、県別に集計した場合西高東低の傾向が見られることを示した。また抗菌薬消費量と上気道炎による受診件数に正の相関が見られることを示した。結果は原著論文として投稿中である。
- ⑩ 注射抗菌薬使用量は高齢者人口の増加の影響で増加傾向にあり、2030年までさらに増加が予測される。人口構造変化を考慮し、また

総使用量の観点でも動向調査の必要性が示された。結果は原著論文として公表された。(ECCMID2022、*Scientific Reports* 2023)

- ⑪ J-SIPHE 参加施設に、無記名のWeb調査を実施した結果、参加後、64.4%でAMU集計時間が減少し、そのうち35施設は人員減少があった。AMU集計の負担軽減になったことから、集計システムによるサポートの必要性が示された(化学療法学会誌投稿中)。

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 歯科領域で使用されている抗菌薬使用量を調査し、99%が経口薬であり、セファロスポリンが60%以上を占めることを明らかにした(PLOS ONE, 2020; 15(12), e0244521.)。
- ② 歯科医師を対象として、抗菌薬の選択や処方、適正使用への意識に関するアンケート調査を実施した。歯科処置後、予防抗菌薬としてセファロスポリン系抗菌薬が最も多く使用されていた。投与は処置後3日間が最も多く、ガイドラインが遵守されていないことが示唆された(感染症誌.95: 122-128, 2021)。
- ③ 日本歯科医師会に協力を依頼し、全国の歯科医院を対象に抗菌薬処方実態のアンケート調査を実施

した。セファロスポリン系抗菌薬の使用割合が高く、周術期予防抗菌薬として術後 3 日間処方が最も多かった。イドラインで推奨のあるペニシリンの採用の背景要因として、感染性心内膜炎ガイドラインに従うことと、勤務歯科医師数が影響することが示唆された (IDWeek2021)。

- ④ 国内の医療機関を対象に Antimicrobial Stewardship に関するアンケート調査を行い、中小規模の医療機関の方が大規模な医療機関と比較し広域抗菌薬への早い介入が多く、抗真菌薬については取り組みがほとんど行われていないことを明らかにした (BMC Infectious Diseases, 2021; 21(1), 355)。
- ⑤ 日本の小児専門施設において、事前承認・事後フィードバックによる ASP が機能していることを示した (JIC 2020)。
- ⑥ ナショナルアクションプラン導入後、抗菌薬消費量は減少傾向にあることを示した (IJID 2021)。
- ⑦ 日本の小児夜間救急診療において、ポスターを用いた適正使用促進策が有用であったことを報告した (Eur J Pediatr 2021)。
- ⑧ 新型コロナウイルス感染症の影響により、抗菌薬消費量が減少したことを明らかにした (IJID 2022)。

- ⑨ 診療所の抗菌薬使用量情報を連結してフィードバックするシステムを構築し、6 施設で試験的に運用した (日本プライマリ・ケア連合学会誌 45, 1, 25-30, 2022)。現在システムの本格的な構築をはじめている。

4. AMR 対策の教育啓発に関する研究

- ① 一般市民対象の AMR に関する意識調査を平成 28 年度から令和 2 年度にかけて 4 回実施したが、市民の正確な知識の保有率や意識は全体としては同様の傾向であった。また若い世代ほど AMR に関する知識を正しく持っている割合が少ないことが示されている。令和 4 年度は 5 回目の意識調査を 10 月に実施した。「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的ではない」と正しく認識している人は、今回の全数 3,193 人のうち 20.7%であり、これまでの調査結果：2017 年 24.6%、2018 年 22.1%、2019 年 22.7%、2020 年 23.1%、とほぼ変わらなかった。また正しく回答した人は若年層ほど割合が低かった。定着している知識や意識を変えることは容易ではなく、時間がかかると考えられる。今後も一般国民へ正しい知識を伝える教育啓発活動を継続するとともに、さらに若年層へ焦点を当てた啓発活動を進める必要がある

と考える。

- ② DataRobot 社の提供する機械学習プラットフォームを用い、一般市民対象の意識調査から一次情報(医療従事者や医療機関、行政・研究機関から提供される情報)に接する機会が多いことが、正しい AMR の知識を保持していることと関連があることを示した(疫学会総会 2020、*Scientific Reports* 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-60444-1)
- ③ 診療所医師対象のアンケート結果をまとめ、小児科医で処方意向が少ないことや、医師の抗菌薬処方への意思が処方に関連していることを示した(*JIC* 2021, DOI: 10.1016/j.jiac.2020.11.017)
- ④ 今回、患者と接する機会の多い看護師(准看護師を含む)の知識・理解の現状を把握し、今後の教育啓発活動の参考とするため、看護師を対象に、薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査を実施した。看護師は一般国民と比較すると、正しい知識を持つ割合が高いが十分とは言えず、また業務において抗菌薬の適正使用に関する医師や薬剤師とのコミュニケーションが不十分である現状が垣間見えた。9 割以上の看護師が抗菌薬の適正使用についてもっと教育を受けたいと

回答しており、これらのアンケート結果を踏まえ、今後どのように教育活動を進めていくかが課題である。

- ⑤ 平成 29 年度より開始した AMR 対策の先進的な取り組み事例の紹介を継続し、地域で AMR 対策に取り組む医療従事者の参考となるように情報を公開している。令和 4 年度は 3 事例を当センターの情報サイトで公開した。

5. AMR の医療経済的評価に関する研究

- ① AMR 関連施策・政策の臨床的・経済的影響の評価と COVID-19 蔓延が病院医療に及ぼす影響の評価
 - ① DPC データを用いて COVID-19 の疾患別の影響についての評価を続けており、第 1 波の時期の脳梗塞の入院症例が軽症患者で重症患者より多く減っていたこと、脳梗塞患者に対する tPA、血管内治療の実施割合は COVID-19 流行前と比べ、大きく変わっていないことを示した。2021 年 2 月までの DPC データの分析からは、急性冠症候群症例が第 1 波の時期に第 2～3 波時期より大きく減っていたが、リスク調整院内死亡率は第 1～3 波の時期に COVID-19 流行前と大きい差はなかったことが示

された。

- ② COVID-19 の中期的な影響についての分析を開始し、急性心筋梗塞の診療の質が流行の 1 年間大きく変っていなかったことを示した。
- ③ COVID-19 の集中治療室 (ICU) 診療における中期的な影響を評価するため、入院日が 2021 年 7 月までの DPC データを分析した結果、新型コロナウイルス患者を多く受け入れた病院ほど、新型コロナウイルス以外の ICU 患者の減少が多い傾向が見られたが、COVID-19 流行に伴う ICU 患者のリスク調整死亡率の上昇は認められず、集中治療の医療の質は維持されたことが示唆された。
- ④ 日本の COVID-19 対策と経済活動たる国内総生産を韓国、台湾と比較し、日本の COVID-19 対策は、韓国と台湾に比べて緩く、実施開始が遅い傾向があり、国民の協力に大きく依存していたことを示した。
- ⑤ COVID-19 入院患者へのステロイド薬使用の推移を、薬別に、また重症度別に、解析し、エビデンス発出やガイドライン等による影響について検討した。

- ⑥ 抗生剤の適正使用に、2019 年のセファゾリン供給低下 (いわゆるセファゾリンショック) が及ぼした影響を分析した。その結果、セファゾリン使用量低下の病院群では、広域セファロスポリン、クリンダマイシンに有意で実質的な増加を認めた。セファゾリン供給低下が、抗菌薬適正使用に悪影響を及ぼしたことが示された。
- ⑦ 在宅診療における抗菌薬の使用実態の分析を行ったところ、キノロン、第 3 世代セファロスポリンの使用が圧倒的に多い状況がみられ、医療者が一時的にしかない在宅の現場で使いやすい抗生剤が限られている現状の問題が明らかとなった。医療界において、在宅診療で使いやすい剤形のより適切な抗菌薬が必要であることを示した。
- ⑧ AMR 対応状況の経年的推移をみる方法の一つとして、DPC データを用い、2010～2022 年の感染症治療の内、抗 MRSA 薬等の使用割合の推移を示した。
- ⑨ AMR に有効な新規抗菌薬の開発においては、使用量に応じた収益が期待できない現状において、製薬企業はそれに

必要な大きな投資に乗り出せない。この問題の解決策となりうるプル型インセンティブについて、その各種あり方や関連して必要となるデータや技術的要素について検討を始めた。

② AMR 感染(代替指標含む)リスクの評価モデルの確立と医療機関のリスク調整パフォーマンスの計測方法の開発

- ① 多施設データで広域抗菌薬の使用を、患者の特性および施設の特性を加味したうえで施設レベルで予測するモデル、ならびに、そのモデルに基づき、施設ごとの広域抗菌薬の使用の過剰傾向を把握するしくみについて、複数の方法で研究開発を進めている。

③ 医療機関における AMR 対策推進の包括的なモデルの構築

- ① 既に行っている全国多施設サーベイ結果と最新の文献レビューをもとに包括的なモデルの設計を進める。
- ② AMR 薬剤耐性の問題は世界的に大きなものとなり G7 の焦点の一つとなっている中、国際的な専門家チームで情報を収集、分析、議論を行い、「新薬の開発」とともに、「既存薬の効果の維持・最大化」が必

要である結論に至る。さらに、AMR に関連する研究の優先領域について検討した。以上について共同提案を行った。

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 分離頻度が上昇傾向にある ESBL 産生菌の中で、血液由来の分離頻度上昇を認める。
- ② ESBL 産生肺炎桿菌が複数の遺伝子を有する例を認める
- ③ 高齢者施設における ESBL 産生菌保菌リスク因子として過去 6 ヶ月間の抗菌薬使用歴が明らかになった。

7. 地域での AMR 対策の推進モデルの確立のための研究

- ① 地域ネットワークをすでに構築している全国 10 地域にインタビュー調査し、地域モデルを提示した
- ② 静岡県内のネットワークを 5 年間継続し県内の抗菌薬使用量が 50% 減少を確認するとともに、各菌種の感受性率回復を確認できた
- ③ 宮城県石巻医療圏の 5 年間の活動により、抗菌薬処方量減少効果が得られた
- ④ 既存の AMR 地域ネットワークを COVID-19 対策に応用できることを示した

8. 抗微生物薬適正使用(AMS)サーベイヤ

ンスに関する研究(村木 優一)

① 販売量・NDB を利用した使用目的・疾患別の使用動向の把握

- ① AMR 対策上重要な指標の1つである *Clostridioides difficile* の疫学情報を 2006 年から 2015 年までの 10 年間における販売量データを用いることで明らかにした(成果物 No. 12)。また、NDB を用いて処方元を特定し、メトロニダゾールにおいては、外来で主に使用されており、CDI 治療以外の目的で使用されていることを明らかにした(成果物 No. 1)。
- ② 2006 年から 2015 年までの 10 年間における深在性・表在性真菌症の動向を販売量データを用いた抗真菌薬の使用動向より明らかにした(成果物 No. 13)。
- ③ 2006 年から 2015 年までの 10 年間における抗緑膿菌作用薬および抗 MRSA 薬の使用動向を販売量データを用いて明らかにした(成果物 No. 7, 14)。
- ④ 現在、経年的把握には至っていない外用抗菌薬の使用状況を NDB オープンデータを用いて初めて明らかにした(成果物 No. 2)。

② 診療報酬体制や加算の評価と利活用方法の探索

- ① 小児抗菌薬適正使用支援加算の影響について、算定の有無に関係なく、抗菌薬の使用される患者は減少していることを明らかとし、処方されないからといってドクターショッピングする患者もいないことを保険請求情報より明らかにした(成果物 No. 15)。
 - ② 包括医療費支払い制度(DPC)公表データを用いることにより、カルバペネム系薬の使用の推定式を算出した(成果物 No. 16)。
 - ③ バンコマイシンの治療における臨床効果や副作用には、感染対策防止加算といった施設環境に紐付く加算ではなく、薬剤師の患者個別への介入を評価した加算が影響することを明らかにした(成果物 No. 3)。
 - ④ アルベカシンの TDM の実施に影響を及ぼす要因には、病棟に薬剤師を配置することが要員となっていることを明らかにした(成果物 No. 5)。
- ③ 使用動向の把握における利活用方法の探索
- ① 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 MRSA 薬の使用を対象として従来の実施量、使用日数を用いた評価指標の他に、新たに使用人数を用いた評価指標での有用性を調査した（成果物 No. 6）。

- ② 二次医療圏といった、より詳細な地域における抗菌薬使用動向は、国単位や県単位の傾向と異なり、二次医療圏単位で評価する場合には差分を示すなどの対応が必要であることを明らかにした（成果物 No. 4）。

④

D. 考察

医療関連感染（HAI）サーベイランスに関する研究

J-SIPHE に蓄積されたデータを解析して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にて現状を確認し、抗菌薬適正使用の基礎調査を行った。JANIS およびレセプトデータを活用し、薬剤耐性菌の疾病負荷を推定した。さらに、レセプトデータと薬剤耐性菌のデータを結合し、より詳細な疾病負荷の指標を算出する準備を開始した。

- 2. 抗菌薬使用量（AMU）サーベイランスに関する研究

抗菌薬使用量サーベイランスに関す

る研究では抗菌薬販売量や NDB を利用した AMU モニタリングにより、適正使用を進めるべき対象がわかってきた。また、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明確化した。一方、販売量と NDB それぞれのデータの使用において、両者ともに、長所、短所があるため、特性を見極めて今後もサーベイランスを行うことが重要である。

現在、抗菌薬全体の AMU の動向は全国あるいは都道府県別に AMRCRC により報告されている。しかし、抗菌薬は使用目的に応じて使い分けられ、時に特定の抗菌薬の選択圧により、その耐性菌が問題となる。そのため、本研究では、抗緑膿菌作用薬、抗 MRSA 薬、CDI 治療薬ならびに抗菌薬含有外用薬の使用動向を明らかにした。抗緑膿菌作用薬は、一般的に広域抗菌薬と呼ばれ、耐性緑膿菌や耐性腸内細菌科細菌などを出現させないため、濫用を避ける必要がある。本研究により、抗緑膿菌作用薬の使用は、増加したものの、一定に保たれており、濫用が避けられていることが示唆された。また、その大半は経口キノロン系薬であり、外来における適正使用を推進させる必要がある。また、注射薬の広域抗菌薬は日本全体の DID に比べて低値であり、日本全体の選択圧から考えると影響は少ないことが考えられるが、その使用機会は主に医療機関であるため、医療機関における適正使用を推進させる必要性

が考えられる。抗 MRSA 薬では、その使用は微増であり、感染対策や適正使用が推進されていることが考えられる。また、使用割合をみても、ダプトマイシンやリネゾリドといった使用割合が増加し、リネゾリドにおいては経口薬の使用割合が増加しているため、医療機関におけるガイドラインに遵守した使用が推進されていることが推察された。

これまで、全身使用目的で使用される経口薬、注射薬における AMU は把握してきたが、外用薬にも抗菌薬は含有され、使用されている。そこで、抗菌薬含有外用薬においても調査した。その結果、皮膚科用外用薬では、そのほとんどがゲンタマイシン含有外用薬が使用されていた。一方、外用薬全体の分量に占めるゲンタマイシンの分量は 7.8% と非常に少なく、低濃度のゲンタマイシン製剤が広く使用されていることが明らかとなった。また、点眼薬の大部分はキノロン系薬であり、これらの抗菌薬に対する耐性菌には注視する必要性が考えられた。

AMU の指標には、これまで DID や DOTID といった使用量や投与日数を用いられてきた。しかし、抗菌薬は感染症や患者背景に応じて用法用量や投与日数が変わるため、選択圧の評価には欠点を有している。そこで、患者個別に投与方法を変更する代表的な抗 MRSA 薬を対象として、患者数を用いた新たな指標、PID を考案し、従来の DID と

DOTID と比較した。PID は、DID や DOTID と相関することが示されたことから、代替指標となり得ることが考えられる。PID は患者数を算出するだけで求められることから簡便であり、保険請求情報利用時には有用な指標である。実際に、各抗 MRSA 薬における PID と DID、DOTID との相関を見てみると用量調節の必要なものは、回帰直線が一致せず、ふようなものは一致した。即ち、PID は DID や DOTID の欠点を補う可能性がある。一方、PID は、各都道府県における MRSA の分離率と弱い相関を示した。しかし、なかには、回帰直線から外れる都道府県も存在し、必要な患者へ投与が行われていない、不必要な患者へ過剰に投与しているなどといった状況を確認すべきであることが考えられる。患者数に対して耐性菌の分離患者数と紐付けることで、適正使用の質の評価に活用できる可能性が推察された。

3. 抗微生物薬適正使用(AMS)サーベイランスに関する研究

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行い、実際の介入や支援につなげていく必要がある。今後は令和 4 年に診療所版 J-SIPHE が稼働したので、診療所からにおける感染症診療の状況の統計を得ることが可能になる。今後はこの統計を用いて研究を行い、抗菌薬使用の状況を検討す

る必要がある。

4. AMR 対策の教育啓発に関する研究

日本の薬剤耐性対策の取り組みは始まって数年であるが、その成果が現れるには数年かかると見込まれる。

一方実際の診療においては、急性気道感染症に対する抗菌薬の適正使用が進んできている。医療者への啓発、厚生労働省によるガイドラインの提示、診療報酬による対応などが効果を上げているものとおもわれる。

今後も医療従事者、一般市民それぞれ対象別に普及・啓発活動を広げ、継続し、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

多施設の DPC データを用い、COVID-19 の病院医療への影響の分析、病院レベルの AMR リスクの評価指標の開発、セファゾリン供給低下の影響の分析を行った。さらに、自治体の国民健康保険・後期高齢者医療制度レセプトデータを用いて在宅医療における抗菌薬使用の現状について分析を行った。COVID-19 のまん延の長期化に従い、AMR 対策の推進にも影響があると考えられ、その実態のモニタリング、タイムリーな分析に DPC データ、レセプトデータなどの医療管理データの活用が期待される。

今後は「病院の広域抗菌薬の過剰投与を示唆する指標」、即ち、患者特性や病院機能を考慮して広域抗菌薬の過剰投与

の可能性を DPC データを用いて、多施設で比較可能な形で同じ定義で量的に示す指標について、その妥当性を高め、継続的に算出、モニタリング、評価するツールとしての価値を高める必要がある。また、病院レベルの抗 MRSA 薬等の使用状況と、医療費への影響などを DPC データから縦断的に可視化し、その結果を、厚生労働省の院感染対策サーベイランスの結果などを参考にし、評価する必要がある。COVID-19 蔓延とその後に向けて、院内感染対策への影響を分析、評価する必要がある。抗生剤適正使用など AMR の関連領域で、エビデンス、ガイドラインや指針の発出が、現場での診療行為にいかに関与するかについて、また、適切な診療行為の普及策について、明らかにしていく必要がある。「新規抗菌薬開発におけるプル型インセンティブ」について、必要なデータや技術、政策、しくみについて、さらに検討を進める必要がある。「既存抗菌薬の効果の維持・最大化」の重要性について、医療界における認識の徹底、その方策の明確化と徹底を、医療実践・政策・研究開発の各側面融合的に行っていく必要がある。抗菌薬の適正使用について、地域差の実態や、診療所や在宅診療における実態を、医療提供者や職能団体とともに把握し、適正使用普及策を明らかにしていく必要がある。

(8) AMR の経済的負担とともに、AMR 対策の経済的価値を定量化・明示することも必要である。

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

地域の中核医療機関からの薬剤耐性菌収集と分子疫学解析、各施設の抗菌薬使用状況把握は、経口抗菌薬適正使用のツールとして十分でないものの、目に見える薬剤感受性情報にとどまらない水面下の変化を明らかにする上で重要と考える。

ESBL 産生菌のサーベイランスは地域毎に実施する必要がある、その経年的な変化が我が国全体の変化の早期探索に繋がる可能性を有している。高齢者施設における薬剤耐性菌の調査の拡大と、そのリスク因子となる抗菌薬の解析が、医療機関での抗菌薬適正使用と並行して重要になると考えられる

7. 地域での AMR 対策の推進モデルの確立のための研究

地域ネットワークは地域の特性やニーズによって活動内容や形態が大きく異なる。本研究は全国で地域ネットワークを構築できている団体にインタビューを行い、アンケート調査では拾いきれない実態や問題点を把握することになった。研究の結果、他地域に広げるために必要なポイントがいくつか見えてきた。①抗菌薬適正使用や耐性菌のみでは他部門を巻き込んでいくのは難しい。特に畜産・水産業においては AMR 活動の重要性が実感できにくく協力が得にく

い。鳥インフルエンザや豚熱、人畜共通感染症など幅広い感染症を対象とするとネットワーク構築がしやすい。既存の会議体やネットワークをうまく生かすことが求められる。②軌道に乗せるためには大学や中核となる病院など臨床面からの力が必要となる。一方、継続性や畜産領域や介護領域など多方面に公平に活動を広げるためには保健所や県庁などの力が必要となる。③新型コロナウイルスやキーパーソンの退職の影響で活動が休止しやすいことが全国的な問題である。④他地域の活動や問題点などの情報が伝わっておらず各地域が独自に進めている現状が見えてきた。

今後は、COVID-19 で形成された地域ネットワーク活動を AMR にどう生かすか、そして診療報酬改定により形成された診療のネットワークと行政とのつながり方を検討するとともに、地域全体をつなぐ方法を模索することが課題である。

E. 結論

本研究では薬剤耐性菌に係るサーベイランス項目および基盤の整備、抗菌薬使用状況の解析、教育手法の確立、経済的影響の算出を実施し、行政施策に反映させた。加えて次期薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランに必要な指標を作成するための情報を提供した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

英語論文発表

1. R. Inose, Y. Muraki, Y. Kamimoto, Y. Kusama, R. Koizumi, D. Yamasaki, M. Ishikane, M. Tanabe, and N. Ohmagari, The intended purpose and regional patterns of use of antibiotics for managing *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infections: An analysis of the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups data of Japan. *J Infect Chemother*, 2022. 28(2): p. 356–358.
2. T. Nakanishi, R. Inose, Y. Kusama, M. Ishikane, T. Kajihara, K. Yahara, M. Sugai, H. Ohge, N. Ohmagari, and Y. Muraki, The Use of Topical Antibiotics Based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB) Open Data in 2017. *Jpn J Infect Dis*, 2022. 75(2): p. 177–182.
3. R. Goto, Y. Muraki, R. Inose, Y. Kusama, A. Ono, R. Koizumi, M. Ishikane, N. Ohmagari, Influence of pharmacists and infection control teams or antimicrobial stewardship teams on the safety and efficacy of vancomycin: a Japanese administrative claims database study *PLOS ONE*, 2022. 17(9)
4. K. Mizuno, R. Inose, Y. Matsui, M. Takata, D. Yamasaki, Y. Kusama, R. Koizumi, M. Ishikane, M. Tanabe, H. Ohge, N. Ohmagari, and Y. Muraki, Search for Indexes to Evaluate Trends in Antibiotic Use in the Sub-Prefectural Regions Using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Antibiotics* (Basel), 2022. 11(6).
5. S. Ito, R. Goto, R. Inose, Y. Kusama, A. Ono, R. Koizumi, M. Ishikane, N. Ohmagari, Y. Muraki. A study of trends and factors associated with therapeutic drug monitoring(TDM) implementation for arbekacin treatment using a large Japanese medical claims database. *J. Infect. Chemother*, 2022. 28(9): p. 1266–1272.
6. A. Ebisui, R. Inose, Y. Kusama, R. Koizumi, A. Kawabe, S. Ishii, R. Goto, M. Ishikane, T. Yagi, N. Ohmagari, and Y. Muraki, Trends in Antipseudomonal Agent Use Based on the 2006 to 2015 Sales Data in Japan. *Biol Pharm Bull*, 2021. 44(6): p. 816–821.
7. R. Koizumi, Y. Kusama, Y. Asai, G. Yoshiaki, Y. Muraki, N. Ohmagari. Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. *BMC Health Serv Res*

- 2021, 21, 1118, doi:10.1186/s12913-021-07139-z.
8. Charani E, McKee M, Ahmad R, Balasegaram M, Bonaconsa C, Merrett GB, Busse R, Carter V, Castro-Sanchez E, Franklin BD, Georgiou P, Hill-Cawthorne K, Hope W, Imanaka Y, Kambugu A, Leather AJ, Mbamalu O, McLeod M, Mendelson M, Mpundu M, Rawson TM, Ricciardi W, Rodriguez-Manzano J, Singh S, Tsioutis C, Uchea C, Zhu N, Holmes AH. Optimising antimicrobial use in humans – review of current evidence and an interdisciplinary consensus on key priorities for research. *Lancet Regional Health Europe* 2021 Jun 29;7:100161.
9. Watanabe S, Shin J, Okuno T, Morishita T, Takada D, Kunisawa S, Imanaka Y. Medium-term impacts of the waves of the COVID-19 epidemic on treatments for non-COVID-19 patients in intensive care units: a retrospective cohort study in Japan. *PLoS One*. 2022 Sep 26;17(9):e0273952.
10. Takahashi H, Terada I, Higuchi T, Takada D, Shin J, Kunisawa S, Imanaka Y. The relationship between new PCR positive cases and going out in public during the COVID-19 epidemic in Japan. *PLoS One*. 2022 May 26;17(5):e0266342.
11. Morishita T, Takada D, Shin J, Higuchi T, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. Effects of the COVID-19 Pandemic on Heart Failure Hospitalizations in Japan: Volume, Process, and Outcome Insights from Interrupted Time Series Analysis. *ESC Heart Failure*. 2022 Feb;9(1):31–38.
12. Nagano H, Shin J, Morishita T, Takada D, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. Hospitalization for ischemic stroke was affected more in independent cases than in dependent cases during the COVID-19 pandemic: An interrupted time series analysis. *PLoS One*. 2021 Dec 17;16(12):e0261587.
13. Okuno T, Itoshima H, Shin J, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Physical restraint of dementia patients in acute care hospitals during the COVID-19 pandemic: A cohort analysis in Japan. *PLoS One*. 2021 Nov 22;16(11):e0260446.
14. Watanabe S, Shin J, Morishita T, Takada D, Kunisawa S, Imanaka Y. Medium-term impact of the epidemic of the coronavirus disease 2019 on the practice of percutaneous coronary interventions in Japan. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2022; 29: 1571–1587.
15. Shin J, Lin H-R, Imanaka Y. COVID-19 Impact on the Japanese Healthcare System and Comparison of its Countermeasures with South Korea and

- Taiwan. *IJQHC Communications*. 2021 July 09;1(1):1–5.
16. Bun S, Kishimoto K, Shin J, Maekawa T, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Impact of the COVID-19 pandemic on asthma exacerbations in children: a multi-center survey using an administrative database in Japan. *Allergology International*. 2021 Oct;70(4):489–491.
 17. Itoshima H, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. The impact of the COVID-19 epidemic on hospital admissions for alcohol-related liver disease and pancreatitis in Japan. *Scientific Reports*. 2021 Jul 12;11(1):14054.
 18. Nagano H, Takada D, Shin J, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Hospitalization of mild cases of community-acquired pneumonia decreased more than severe ones during the COVID-19 epidemic. *Int J Infect Dis*. 2021 May;106:323–328.
 19. Kishimoto K, Bun S, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Early impact of school closure and social distancing for COVID-19 on the number of inpatients with childhood non-COVID-19 acute infections in Japan. *Eur J Pediatr*. 2021 Mar 31:1–8.
 20. Okuno T, Takada D, Shin J, Morishita T, Itoshima H, Kunisawa S, Imanaka Y. Surgical volume reduction and announcement of triage during the 1st wave of the covid-19 pandemic in Japan: a cohort study using interrupted time series analysis. *Surgery Today*. 2021 Apr 21:1–8.
 21. Morishita T, Takada D, Shin J, Higuchi T, Kunisawa S, Imanaka Y. Trends, Treatment Approaches, and In-Hospital mortality for Acute Coronary Syndrome in Japan During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Apr 1.
 22. 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. *BMC Infectious Disease* 2021 Feb 27;21(1):234.
 23. Shin J, Takada D, Morishita T, Lin H, Bun S, Teraoka E, Okuno T, Itoshima H, Nagano H, Kishimoto K, Segawa H, Asami Y, Higuchi T, Minato K, Kunisawa S, Imanaka Y. Economic impact of the first wave of the COVID-19 pandemic on acute care hospitals in Japan. *PLoS One* 2020 15(12):e0244852.
 24. Okuno T, Takada D, Shin J, Morishita T, Itoshima H, Kunisawa S, Imanaka Y. Impact of the early stage of the

- coronavirus disease 2019 pandemic on surgical volume in Japan. *British Journal of Surgery*. 2021 Feb 13;znab028.
25. 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*. 2020 Feb 26;10(1):3502. doi: 10.1038/s41598-020-60444-1.
 26. Morioka S*, Gu Y, Tsuzuki S, Fujitomo Y, Soeda H, Nakahama C, Hasegawa N, Maesaki S, Maeda M, Matsumoto T, Miyairi I, Ohmagari N. Determinants of clinic doctors' attitudes concerning antimicrobial prescription for patients with common colds or bronchitis: additional analysis of a nationwide survey conducted by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Association for Infectious Diseases. *J Infect Chemother*. 2021 Feb;27(2):131–138. doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.017.
 27. Moriyama Y., Ishikane M., Kusama Y., Matsunaga N., Tajima T., Hayakawa K., Ohmagari N. Nationwide cross-sectional study of antimicrobial stewardship and antifungal stewardship programs in inpatient settings in Japan. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 355, 2021.
 28. Kazuaki Jindai, Yoshiki Kusama, Yoshiaki Gu, Hitoshi Honda, Norio Ohmagari. Narrative Review: The Process of Expanding the Manual of Antimicrobial Stewardship by the Government of Japan. *Intern Med*. 2020 doi: 10.2169/internalmedicine.4760-20. Epub ahead of print.
 29. Yoshiki Kusama, Masahiro Ishikane, Tomomi Kihara, Norio Ohmagari. Epidemiology of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in adults in Japan. *J Infect Chemother* 2021;27;113–6.
 30. Ono A, Aoyagi K, Muraki Y, Asai Y, Tsuzuki S, Koizumi R, Azuma T, Kusama Y, Ohmagari N. Trends in healthcare visits and antimicrobial prescriptions for acute infectious diarrhea in individuals aged 65 years or younger in Japan from 2013 to 2018 based on administrative claims database: a retrospective observational study. *BMC Infectious Diseases*, 2021 (accepted on 14 September)
 31. Kusama, Y., Tsuzuki, S., Muraki, Y., Koizumi, R., Ishikane, M., Ohmagari, N. The effects of Japan's National Action Plan on Antimicrobial Resistance on antimicrobial use. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 154–156, 2021.
 32. Ono A, Ishikane M, Kusama Y*, Tanaka C, Ono S, Tsuzuki S, Muraki Y, Yamasaki

- D, Tanabe M, Ohmagari N. The First National Survey of Antimicrobial Use Among Dentists in Japan from 2015 to 2017 Based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *PLoS One*: 2020 Dec 28;15(12): e0244521. doi: 10.1371/journal.pone.0244521.
33. Tsuzuki S*, Kimura Y, Ishikane M, Kusama Y, Ohmagari N. Cost of inappropriate antimicrobial use for upper respiratory infection in Japan. *BMC Health Serv Res*. 2020 Feb 28;20(1):153. doi: 10.1186/s12913-020-5021-1.
 34. Ono A, Koizumi R, Tsuzuki S, Asai Y, Ishikane M, Kusama Y, Ohmagari N. Antimicrobial Use Fell Substantially in Japan in 2020—The COVID-19 Pandemic May Have Played a Role. *Int J Infect Dis*. 2022 Jun;119:13–17. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.019.
 35. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Gu Y, Muraki Y, Ohmagari N. Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. *BMC Health Serv Res*. 2021 Oct 19;21(1):1118.
 36. Yoshiki Kusama, Shinya Tsuzuki, Yuichi Muraki, Ryuji Koizumi, Masahiro Ishikane, Norio Ohmagari. The effects of Japan's National Action Plan on Antimicrobial Resistance on antimicrobial use. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov 20:S1201–9712(20)32471–1.
 37. Koizumi R, Kusama Y, Muraki Y, Ishikane M, Yamasaki D, Tanabe M, Ohmagari N. Effect of population inflow and outflow between rural and urban areas on regional antimicrobial use surveillance. *PLOS ONE*, 16(3), e0248338, 2021.
 38. Kusama Y, Muraki Y, Tanaka C, Koizumi R, Ishikane M, Yamasaki D, Tanabe M, Ohmagari N. Characteristics and limitations of national antimicrobial surveillance according to sales and claims data. *PLOS ONE*, 16(5), e0251299, 2021.
 39. Koizumi R, Kusama Y*, Asai Y, Tsuzuki S, Aoyagi K, Ishikane M, Muraki Y, Ohmagari N. Effects of population age structure on parenteral antimicrobial use estimations. *Sci Rep*. 2023 Jan 16;13(1):840.
 40. Ono A, Koizumi R, Tsuzuki S, Asai Y, Ishikane M, Kusama Y, Ohmagari N. Antimicrobial Use Fell Substantially in Japan in 2020—The COVID-19 Pandemic May Have Played a Role. *Int J Infect Dis*. 2022 Jun;119:13–17. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.019.
 41. Endo A, Asai Y, Tajima T, Endo M, Akiyama T, Matsunaga N, Ishioka H, Tsuzuki S, Ohmagari N. Temporal trends in microbial detection during the COVID-19 pandemic: analysis of the

- Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE) database. *J Infect Chemother*. 2022 Sep 13;S1341–321X(22)00258–6. doi: 10.1016/j.jiac.2022.08.028.
42. Tsuzuki S, Jiefu Y, Matsunaga N, Ohmagari N. Length of stay, hospitalisation cost and in-hospital mortality of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in Japan. *Public Health*. 2021 Sep 7;198:292–296. doi: 10.1016/j.puhe.2021.07.046.
 43. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, Ohmagari N. Disease burden of bloodstream infections caused by antimicrobial resistant bacteria: a population-level study—Japan, 2015–2018. *Int J Infect Dis*. 2021 May 13;108:119–124. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.018.
 44. Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, et al. Improved penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and increased penicillin consumption in Japan, 2013–18. *PLoS One*. 2020;
 45. Tsuzuki S, Matsunaga N, Ohmagari N. Road to comprehensive estimation of antimicrobial resistance (AMR) disease burden in Japan. *Glob Heal Med*. 2020;
 46. Tajima T, Asai Y, Endo M, Suzuki T, Matsunaga N, Tsuzuki S, Hayakawa K, Ohmagari N. Rate of blood culture submissions in Japan as an indicator of bloodstream infections. *J Infect Chemother*. 2021 Aug;27(8):1270–1272. doi: 10.1016/j.jiac.2021.04.019.
 47. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, Ohmagari N. Disease burden of bloodstream infections caused by antimicrobial resistant bacteria: a population-level study—Japan, 2015–2018. *Int J Infect Dis*. 2021 May 13;108:119–124. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.018.
 48. Ono A, Koizumi R, Tsuzuki S, Asai Y, Ishikane M, Kusama Y, Ohmagari N. Antimicrobial Use Fell Substantially in Japan in 2020—The COVID-19 Pandemic May Have Played a Role. *Int J Infect Dis*. 2022 Mar 17;119:13–17. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.019.
 49. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Gu Y, Muraki Y, Ohmagari N. Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials.

- BMC Health Serv Res. 2021 Oct 19;21(1):1118. doi: 10.1186/s12913-021-07139-z.
50. Ono A, Aoyagi K, Muraki Y, Asai Y, Tsuzuki S, Koizumi R, Azuma T, Kusama Y, Ohmagari N. Trends in healthcare visits and antimicrobial prescriptions for acute infectious diarrhea in individuals aged 65 years or younger in Japan from 2013 to 2018 based on administrative claims database: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2021 Sep 21;21(1):983.
 51. Morishita T, Takada D, Shin J, Higuchi T, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. Effects of the COVID-19 Pandemic on Heart Failure Hospitalizations in Japan: Volume, Process, and Outcome Insights from Interrupted Time Series Analysis. *ESC Heart Failure.* 2022 Feb;9(1):31-38.
 52. Nagano H, Shin J, Morishita T, Takada D, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. Hospitalization for ischemic stroke was affected more in independent cases than in dependent cases during the COVID-19 pandemic: An interrupted time series analysis. *PLoS One.* 2021 Dec 17;16(12):e0261587.
 53. Okuno T, Itoshima H, Shin J, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Physical restraint of dementia patients in acute care hospitals during the COVID-19 pandemic: A cohort analysis in Japan. *PLoS One.* 2021 Nov 22;16(11):e0260446.
 54. Watanabe S, Shin J, Morishita T, Takada D, Kunisawa S, Imanaka Y. Medium-term impact of the epidemic of the coronavirus disease 2019 on the practice of percutaneous coronary interventions in Japan. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2021 Dec 18. Epub ahead of print.
 55. Shin J, Lin H-R, Imanaka Y. COVID-19 Impact on the Japanese Healthcare System and Comparison of its Countermeasures With South Korea and Taiwan. *IJQHC Communications.* 2021 July 09;1(1):1-5.
 56. Bun S, Kishimoto K, Shin J, Maekawa T, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Impact of the COVID-19 pandemic on asthma exacerbations in children: a multi-center survey using an administrative database in Japan. *Allergology International.* 2021

- Oct;70(4):489–491.
57. Charani E, McKee M, Ahmad R, Balasegaram M, Bonaconsa C, Merrett GB, Busse R, Carter V, Castro-Sanchez E, Franklin BD, Georgiou P, Hill-Cawthorne K, Hope W, Imanaka Y, Kambugu A, Leather AJ, Mbamalu O, McLeod M, Mendelson M, Mpundu M, Rawson TM, Ricciardi W, Rodriguez-Manzano J, Singh S, Tsioutis C, Uchea C, Zhu N, Holmes AH. Optimising antimicrobial use in humans – review of current evidence and an interdisciplinary consensus on key priorities for research. *Lancet Regional Health Europe* 2021 Jun 29;7:100161.
 58. Itoshima H, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. The impact of the COVID-19 epidemic on hospital admissions for alcohol-related liver disease and pancreatitis in Japan. *Scientific Reports*. 2021 Jul 12;11(1):14054.
 59. Nagano H, Takada D, Shin J, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Hospitalization of mild cases of community-acquired pneumonia decreased more than severe ones during the COVID-19 epidemic. *Int J Infect Dis*. 2021 May;106:323–328.
 60. Kishimoto K, Bun S, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Early impact of school closure and social distancing for COVID-19 on the number of inpatients with childhood non-COVID-19 acute infections in Japan. *Eur J Pediatr*. 2021 Mar 31:1–8.
 61. Okuno T, Takada D, Shin J, Morishita T, Itoshima H, Kunisawa S, Imanaka Y. Surgical volume reduction and announcement of triage during the 1st wave of the covid-19 pandemic in Japan: a cohort study using interrupted time series analysis. *Surgery Today*. 2021 Apr 21:1–8.
 62. Morishita T, Takada D, Shin J, Higuchi T, Kunisawa S, Imanaka Y. Trends, Treatment Approaches, and In-Hospital mortality for Acute Coronary Syndrome in Japan During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Apr 1.
 - 63.

日本語論文

1. 大嶋 智子, 村木 優一, 三浦 誠, 井

- 上 通人, 河崎 純子, 藤友 結実子, 神谷 亨, 具 芳明, 大曲 貴夫. 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. 日本化学療法学会雑誌, 2020. 68(3): p. 376-380.
2. 慎重虎, 林慧茹, 今中雄一. 新型コロナウイルス感染症の医療システムへの影響と対策・政策の日韓台比較. 社会保険旬報 2021; 2822: 18-25.
 3. 寺岡英美, 慎重虎, 國澤進, 今中雄一. 新型コロナウイルス感染症流行と病院診療報酬についての検討—QIP 参加病院の DPC データを用いた影響の評価—. 社会保険旬報 2021; 2810: 30-40.
 4. 藤友結実子, 具芳明. わが国のAMR対策とは. JOHNS 37巻8号:784-787. (2021年)
 5. 藤友結実子, 具芳明. 国民向けの教育啓発活動. 臨床と微生物 第48巻3号 (2022年)
 6. 藤友結実子. 歯科における処方傾向・実態やAMR対策について ～医科の立場より～. 歯界展望 140 (1) 129-131, 2022.
 7. 遠藤美緒, 中井啓, 江藤不二子, 川下晃代, 大黒幸恵, 川名三知代, 三浦哲也, 大山かがり, 鈴木康大, 赤羽三貴, 小村誠, 石川洋一. 地域薬剤師による薬剤耐性(AMR)普及啓発活動のための課題の調査研究:より参加しやすい啓発企画へ向けた考察.日本小児臨床薬理学会雑誌 第 35 巻第 1 号(2022 年).
 8. 大野 茜子,日馬 由貴,佐藤 匡博,小泉 龍士,岩元 典子,大曲 貴夫. 抗菌薬適正使用支援のための抗菌薬処方モニタリングシステム開発に向けた調査研究. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 2022, vol. 45, no. 1, p. 25-30
 9. 鈴木久美子, 森岡慎一郎, 松永展明, 早川佳代子, 元木由美, 武久洋三, 大曲貴夫. 療養病床における感染管理体制の実態に関する調査結果.日本環境感染学会誌 in press
 10. 森岡慎一郎, 鈴木久美子, 松永展明, 早川佳代子, 元木由美, 武久洋三, 大曲貴夫. 療養病床における感染症診療の実態に関する点有病率調査結果.日本環境感染学会誌 in press
 11. 田中知佳, 日馬由貴, 村木優一, 石金正裕, 早川佳代子, 大曲貴夫. 2018 年における病院薬剤師を対象とした抗菌薬使用量サーベイランスの 現状把握調査. 日本化学療法学会雑誌. 2021.VOL.69 NO.5 376-382.
 12. 小泉龍士, 日馬由貴, 石金正裕, 田中知佳, 大野茜子, 具芳明, 金子明寛, 大曲貴夫. 自己記入式アンケートを用いた歯科医師の薬剤耐性(AMR)に対する知識と外来診療における抗菌薬処方実態を明らかにするための横断研究. 感染症誌.95: 122-128, 2021
 13. 診療所における抗菌薬適正使用支援のための抗菌薬処方モニタリングシステム開発に向けた調査研究. 大野 茜子, 日馬 由貴, 佐藤 匡博, 小泉 龍士, 岩元 典子, 大曲 貴夫. 日本プラ

イマリ・ケア連合学会誌 2022, vol. 45,
no. 1, p. 25-30

14. 慎重虎, 林慧茹, 今中雄一. 新型コロナウイルス感染症の医療システムへの影響と対策・政策の日韓台比較. 社会保険旬報 2021; 2822: 18-25.

国際学会発表

1. Tsuzuki S. Deaths from bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in Japan between 2015 and 2017: a population-level estimation. ECCMID2020, (2020.4) (Poster)
2. Tajima T, Tsuzuki S, Asai Y, Endo M, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari N. Evaluation of Blood Culture Submission Rates in Japan. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
3. Endo M, Tsuzuki S, Asai Y, Tajima T, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari N. Difference in Carbapenem Use by ASP Intervention in Japanese Healthcare Facilities. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
4. Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, et al. Improved Penicillin Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and Increased Penicillin Consumption in Japan, 2013-18. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
5. Suzuki K. Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in "Ryoyo" wards, stratified long-term care beds in Japanese long-term care facilities: a point prevalence survey .ECCMID2021(2021.7)(Poster)
6. Tsuzuki S. Length of stay, hospitalisation cost, and in-hospital fatalities from methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a Japanese tertiary care hospital ECCMID2021(2021.7)
7. Antimicrobials use estimation in 2020 from the SARIMA model in Japan. Ono A, Koizumi R, Tsuzuki S, Asai Y, Ishikane M, Kusama Y, Ohmagari N. The 32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Online (April, 2022) (oral presentation, on web)
8. Antimicrobial use monitoring in countries experiencing population ageing needs incorporating changes in population structure. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Tsuzuki S, Ishikane M, Muraki Y, Ohmagari N. The 32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Online (April, 2022) (Poster presentation, on web)
9. Ono A, Aoyagi K, Muraki Y, Asai Y, Tsuzuki S, Koizumi R, Azuma T, Kusama Y, Ohmagari N. Trends in healthcare visits and antimicrobial prescriptions for

- acute infectious diarrhoea in Japan from 2013 to 2018. The 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (July 2021) (Poster presentation, on web)
10. Koizumi R, Ishikane M, Kusama Y, Tsuzuki S, Asai Y, Shimada Y, Tanaka C, Ono A, Kaneko A, Ohmagari N. National Cross-Sectional Study of the Factors on Decision Making of Penicillin Prescription as First Choice among Dentists in Japan. IDWeek2021 (On Web)
 11. Imanaka Y. COVID-19 impact on Japan healthcare system & suggestions of strategic framework for resilient societies. an invited lecture in "Bridging Japan-UK Online Symposium 2022: Reviewing the pandemic responses in Japan, UK and the rest of the world" (Online) 6 March 2022.
 12. Okuno Takuya, Shin Jung-ho, Takada Daisuke, Itoshima Hisashi, Imanaka Yuichi. Physical restraint of dementia patients during the COVID-19 pandemic in Japan. The 80th Annual Meeting of Japanese Society of Public Health. 2021 Dec 21 to 23. Poster.
 13. Khatoun Abbas, Shin Jung-ho, Sasaki Noriko, Imanaka Yuichi. Quantitative Evaluation of Broad-Spectrum Antibiotic Use at Hospital Level. The 80th Annual Meeting of Japanese Society of Public Health. 2021 Dec 21 to 23.
 14. Inoue K, Kobayashi S, Sato K, Kanno H, Kantou R, Naganuma Y, Kawamura N, Oike Y, Kobayashi M, Yanai M, Suzuki A, Kurai H, Miyairi I, Kutsuna S, Gu Y. Regional antimicrobial stewardship program in a provincial medical zone in Japan: A multifaceted approach. Jpn J Infect Dis. 2021 Dec 28. doi:10.7883/yoken.JJID.2021.577.
 15. Ebisui A, Inose R, Kusama Y, Koizumi R, Kawabe A, Ishii S, Goto R, Ishikane M, Yagi T, Ohmagari N, Muraki Y. Trends in Antipseudomonal Agent Use Based on the 2006 to 2015 Sales Data in Japan. Biol Pharm Bull. 2021; 44(6):816–821. doi: 10.1248/bpb.b21-00004.
 16. Goto R, Inose R, Kusama Y, Kawabe A, Ishii S, Ebisui A, Ishikane M, Yagi T, Ohmagari N, Muraki Y. Trends of the Use of Anti-methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Agents in Japan Based on Sales Data from 2006 to 2015. Biol Pharm Bull. 2020;43(12):1906–1910. doi: 10.1248/bpb.b20-00605.
 17. Mita Y, Inose R, Goto R, Kusama Y, Koizumi R, Yamasaki D, Ishikane M, Tanabe M, Ohmagari N, Muraki Y. An alternative index for evaluating AMU and anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus agent use: A study based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific

- Health Checkups data of Japan. J Infect Chemother. 2021, 27(7):972–976. doi: 10.1016/j.jiac.2021.02.009.
18. Nakanishi T, Inose R, Kusama Y, Ishikane M, Kajihara T, Yahara K, Sugai M, Ohge H, Ohmagari N, Muraki Y. The Use of Topical Antibiotics Based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB) Open Data in 2017. Jpn J Infect Dis, 2022, 75(2):177–182. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.450.
 19. Inose R, Muraki Y, Kamimoto Y, Kusama Y, Koizumi R, Yamasaki D, Ishikane M, Tanabe M, Ohmagari N. The intended purpose and regional patterns of use of antibiotics for managing Clostridioides (Clostridium) difficile infections: An analysis of the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups data of Japan. J Infect Chemother. 2022, 28(2):356–358. doi: 10.1016/j.jiac.2021.12.004.
 20. Yoshiaki Gu, Yumiko Fujitomo, Rie Takahashi, Norio Ohmagari: Japan's first online media seminar on antimicrobial resistance. GHM Open Volume 1. Tokyo. 2021. Issue 1(36–37)
 21. Yoshiaki Gu, Yumiko Fujitomo, Norio Ohmagari: Outcomes and Future Prospect of Japan's National Action Plan on Antimicrobial Resistance (2016–2020). Antibiotics (Basel). 2021 Oct

22;10(11):1293.

国内学会発表

1. 遠藤美緒: 感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) 試行施設における特定抗菌薬適正使用の取組および抗菌薬使用状況の報告 (一般演題)、第 68 回日本化学療法学会総会、兵庫県、2020 年 9 月
2. 遠藤美緒、早川佳代子、田島太一、藤井直樹、坂口みきよ、浅井雄介、都築慎也、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) 試行施設における特定抗菌薬適正使用の取組および抗菌薬使用状況の報告 (シンポジウム)、第 69 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会 (Web 開催) 2020 年 10 月
3. 遠藤美緒、早川佳代子、田島太一、鈴木哲也、都築慎也、松永展明、大曲貴夫: 抗菌薬使用状況調査における感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) の有用性 (ポスター)、第 30 回日本医療薬学会年会 (Web 開催) 2020 年 10 月
4. 松永展明: AMR 対策リファレンスセンターでの薬剤耐性菌対策の普及啓発 (シンポジウム)、第 12 回日本医師会・日本獣医師会による連携シンポジウム、東京都墨田区 (Web 開催)、2020 年 12 月

5. 鈴木久美子:特別養護老人ホームにおける感染症診療体制および抗菌薬使用状況調査—Point Prevalence Survey—第 36 回日本環境感染学会、愛知県、2021 年 9 月
6. 坂口みきよ:手指消毒使用量サーベイランス方法の実態—J-SIPHE 参加施設への調査、第 36 回日本環境感染学会、愛知県、2021 年 9 月
7. 坂口みきよ:手指消毒使用量サーベイランスにおける使用量と払い出し量との関係、第 36 回日本環境感染学会、愛知県、2021 年 9 月
8. 遠藤美緒、都築慎也、浅井雄介、田島太一、坂口みきよ、藤井直樹、松永展明、早川佳代子、大曲貴夫:感染対策連携共通プラットフォーム(J-SIPHE)における 2019 年注射抗菌薬の感染防止対策加算別使用状況の報告、第 31 回日本医療薬学会(WEB 開催)、2021 年 10 月
9. 鈴木久美子:特別養護老人ホームにおける感染管理体制—Point Prevalence Survey、第 80 回日本公衆衛生学会総会(WEB 開催)、2021 年 12 月
10. 小泉龍士、佐藤匡博、日馬由貴、青柳健介、村木優一、田中知佳、大野茜子、石金正裕、大曲貴夫 医療リアルワールドデータ研究に必須の抗微生物薬データベースの開発 日本臨床疫学会第 4 回年次学術大会(2022 年 11 月、東京)
11. 田中知佳、遠藤美緒、小泉龍士、大野茜子、坂口みきよ、藤井直樹、田島太一、石岡春彦、橋本裕子、都築慎也、松永展明、大曲貴夫. J-SIPHE(感染対策連携共通プラットフォーム)参加施設を対象とした抗菌薬使用状況集計の負担に関する調査、第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会(2022 年 6 月、横浜、ポスター発表)
12. 今中雄一. 包括的な新型コロナウイルス感染症(COVID-19)施策・政策のフレームワーク構築へ. 日本公衆衛生学会・日本計画行政学会 共同企画「感染症に強い社会のための組織と制度:新型コロナウイルス克服のための社会システム」第 80 回日本公衆衛生学会総会(東京) 2021 年 12 月 21 日-23 日.
13. 樋口拓哉、慎重虎、高田大輔、今中雄一. 新型コロナウイルス感染症入院患者へのステロイド処方の推移. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. オンライン開催 2021 年 12 月 21 日~23 日.(ポスター)
14. 渡邊周介、慎重虎、高田大輔、今中雄一. 冠動脈カテーテルインターベンションの実施への新型コロナウイルス感染症の流行の影響. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. オンライン開催 2021 年 12 月 21 日~23 日.
15. 湊健太、慎重虎、奥野琢也、今中雄一. 新型コロナウイルス感染症第 1 波が高齢者脆弱性骨折に与えた影響. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. オンライン開催 2021 年 12 月 21 日~23 日.
16. 林慧茹、瀬川裕美、慎重虎、今中雄一.

COVID-19 パンデミック下の介護施設から急性期病院への入院の分割時系列解析. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. オンライン開催 2021 年 12 月 21 日～23 日. 長野広之, 慎重虎, 森下哲司, 高田大輔, 國澤進, 伏見清秀, 今中雄一. Hospitalization for ischemic stroke was affected more in independent cases than in dependent cases during the COVID-19 pandemic: an interrupted time series analysis. 医療経済学会第 16 回研究大会: 東京, オンライン開催 2021 年 9 月 4 日

17. 糸島尚, 慎重虎, 國澤進, 今中雄一. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行の日本におけるがん診療への影響: 大規模 DPC データの分割時系列分析. 医療経済学会第 16 回研究大会: 東京, オンライン開催 2021 年 9 月 4 日
18. 倉井華子. AMR 対策の地域連携-静岡県での取り組み-. 第 90 回日本感染症学会西日本地方学術集会. 2020 年 11 月.
19. 藤友結実子, 具芳明, 大曲貴夫: 20-30 歳代の抗菌薬の捉え方・受療行動に関する調査、第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会、2021 年 10 月、東京.
20. 大毛 宏喜. CRE 検出時の院内感染対策. 第 36 回日本環境感染学会総会・学術集会. 愛知県. 2021 年 6 月.
21. 木場 由美子, 繁本 憲文, 北川浩樹,

田寺 加代子, 長岡 里枝, 原 稔典, 奥村 由美, 榎山 誠也, 大森 慶太郎, 横崎 典哉, 大毛 宏喜. 薬剤耐性菌のスクリーニング検査から報告までを考える. 第 32 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 東京都. 2021 年 1 月.

22. 中岡裕輔, 木場 由美子, 繁本 憲文, 北川浩樹, 田寺 加代子, 長岡 里枝, 原 稔典, 奥村 由美, 榎山 誠也, 大森 慶太郎, 横崎 典哉, 大毛 宏喜. *Actinotignum schaalii* 菌血症の臨床学的特徴. 第 32 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2021 年 1 月.

報告書

1. 浅井鉄夫, 勝田賢, 釜范敏, 黒田誠, 境政人, 四宮博人, 柴山恵吾, 菅井基行, 関谷辰朗, 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, 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2021. 厚生労働省, 2022: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000938734.pdf> (参照日: 2022 年 9 月 6 日)
2. 浅井鉄夫, 勝田賢, 釜范敏, 黒田誠, 境政人, 四宮博人, 柴山恵吾, 菅井基行, 関谷辰朗, 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, 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2020.

厚生労働省, 2021:

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000717227.pdf>(参照日: 2021 年 9 月 6 日)

3. 浅井鉄夫, 勝田賢, 釜范敏, 黒田誠, 境政人, 四宮博人, 柴山恵吾, 菅井基行, 関谷辰朗, 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, 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2020. 厚生労働省,
4. 鈴木久美子、松永展明、早川佳代子、森岡慎一郎、大曲貴夫: 介護老人福祉施設における感染症診療および感染対策の実態—点有病率調査報告書.2021 年 3 月 2021
5. 二
http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20210319_report.pdf
6. 倉井華子. 感染症対策の地域ネットワーク構築に関する インタビュー結果報告書.2021.11.25
7. 倉井華子. 外来での抗菌薬適正使用手引き (成人編 第 3 版 2022.2) — 静岡県内耐性率を参考に—. <https://www.pref.shizuoka.jp/kousei/ko-420a/amr.html>.
8. 倉井華子. 協会けんぽのレセプトデータを基にした静岡県の抗菌薬の使用状況～二次医療圏別の使用状況を中心に～. <https://www.pref.shizuoka.jp/kousei/ko-420a/documents/koukinyaku.pdf>

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4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、浅井雄介、田島太一、遠藤美緒、坂口みきよ、藤井直樹、鈴木久美子、秋山尚之、郁傑夫、東俊明、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）

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 関連研究】 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)）を用いて、a) 血液培養至適検体提出率の算出、b) カルバペネム系抗菌薬に対する抗菌薬適正使用と相関する取り組みの検討、c) 手指消毒剤「使用量」と「払い出し量」の関連、d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量の時系列解析を行った。
- 2) 【ワンヘルス関連研究】 都道府県の診療所薬剤耐性菌情報と JANIS 外来耐性菌情報に比較など、地域医療での AMR 対策情報の精度管理を行い、薬剤耐性（AMR）ワンヘルスプラットフォームへ反映する。
- 3) 【高齢者施設の実態調査】 療養病床を有する医療機関に対して点有病率調査を行い、記述統計を実施する。
- 4) 【JANIS 関連研究】 JANIS データを用いて、主要な薬剤耐性菌の菌血症による死亡数および DALYs を評価する。また、肺炎球菌におけるサーベイランスに適した MIC の検討を行う。
- 5) 【レセプトデータ関連研究】 入院レセプト情報および JANIS データを取得し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の入院期間および費用を検討する。

結果：

- 1) 【J-SIPHE 関連研究】 a) 陽性率と検体提出率の関係から、至適検体提出率は 45/1,000patient-days 程度と算出した。b) カルバペネム系抗菌薬に対する ASP 介入において、事前承認制を実施している施設が 0.7 DOT/100patient-days と、最も低く抑えられていた。c) 手指衛生消毒剤使用量と払い出し量は、多くの施設で関連していた。d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量の傾向の変化は認めなかった。
- 2) 【ワンヘルス関連研究】 診療所情報と JANIS 外来情報の大腸菌薬剤耐性率は差異があり、病院外来が診療所よりも高かった。また、一部地域では大きな乖離を認めた。
- 3) 【高齢者施設の実態調査】 療養病床における抗菌薬使用者は 9.4%であった。主な感染巣は肺炎が 36.4%、尿路感染症 が 24.4%であった。肺炎患者の 29.3%に第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬、14.1%にカルバペネム系抗菌薬、尿路感染症患者の 24.1%にフルオロキノロン系、19.5%に第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬、7.5%にカルバペネム系抗菌薬が使用されていた。
- 4) 【JANIS 関連研究】 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌およびフルオロキノロン耐性大腸菌感染症に次いで、第 3 世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌の疾病負荷が高い事を明らかにした。ペニシリン耐性肺炎球菌において、髄膜炎用の MIC を使用することで、経年的な薬剤耐性の推移を評価することが可能であった。
- 5) 【レセプトデータ関連研究】 メチシリン感性黄色ブドウ球菌では感染後入院期間の中央値 38 (IQR:25-62.5) 日、1 日当たり費用 455.6 (IQR 359.2-701.7) USD であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌では感染後入院期間の中央値 45 (IQR:24-63) 日、費用 528.9 (IQR 374.9-647.4) USD と、入院期間および費用は、有意差は認めなかった。

結語：

J-SIPHE に蓄積されたデータを解析して院内感染対策および抗菌薬適正使用支援の状況の評価した。高齢者施設の医療関連感染症および抗菌薬使用の調査にて現状を確認し、抗菌薬適正使用の基礎調査を行った。JANIS およびレセプトデータを活用し、薬剤耐性菌の疾病負荷を推定した。さらに、レセプトデータと薬剤耐性菌のデータを結合し、より詳細な疾病負荷の指標を算出する準備を開始した。

なお、今年度は、薬剤耐性アクションプランを更新するために、各先進国、国際機関、本邦の取り組みを情報収集し、前回アクションプランを元に学会及び有識者の意見を元に、報告書を取りまとめ、AMR 小委員会の資料とした。

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 関連研究】 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)) を用いて、a) 菌血症を検出するための至適検体提出率および b) 抗菌薬適正使用と関連する取り組みについて検討する。加えて、c) 手指消毒剤使用量と払い出し量との関連および d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量を検討する。
- 2) 【ワンヘルス関連研究】 都道府県の診療所薬剤耐性菌情報と JANIS 外来耐性菌情報に比較など、地域医療での AMR 対策情報の精度管理を行い、薬剤耐性 (AMR) ワンヘルスプラットフォーム) へ反映する。
- 3) 【高齢者施設の実態調査】 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。今回、高齢者施設の感染対策および感染症診療の現状を把握し、問題点を抽出し対策を開始するための調査を施行する。
- 4) 【JANIS 関連研究】 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。JANIS データを用いて、薬剤耐性菌による疾病負荷を検討する。既存の主要薬剤耐性菌の菌血症による死亡数および DALYs について、菌種を拡大し評価する。また、ペニシリン耐性肺炎球菌においてサ

ーベイランスに適した MIC の検討を行う。

- 5) 【レセプトデータ関連研究】 本邦の正確な疾病負荷を算出するためには、入院期間や費用など詳細な情報が必要である。そこで、入院レセプト情報および JANIS データを紐づけた検討が必要である。

B. 研究方法

- 1) 【J-SIPHE 関連研究】 a) 117 施設を対象に血液培養陽性率と血液培養提出率の相関を確認し、至適検体提出率を算出した。b) 114 施設を対象にカルバペネム系抗菌薬に対する抗菌薬適正使用と関連する取り組みを検討した。c) 62 施設を対象に、手指消毒使用量サーベイランスにおける「使用量」と「払い出し量」の関連を調査した。
- d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量の時系列解析を行った。
- 2) 【ワンヘルス関連研究】 各都道府県の薬剤耐性大腸菌について、診療所情報と JANIS 外来情報の相関を検討した。
- 3) 【高齢者施設の実態調査】 療養病床を有する 1032 医療機関を対象として、2020 年 1 月から 5 月に点有病率調査を行った。医療機関の基本情報や患者状況、任意の調査実施日に療養病床において抗菌薬が使用されていた患者の治療内容などに関して調査し、記述統計を行った。
- 4) 【JANIS 関連研究】 JANIS データを用いて、主要な薬剤耐性菌の菌血症による死亡数および DALYs を評価した。また、ペニシリン耐性肺炎球菌の MIC を髄膜炎と非髄膜炎双方の指標で算出し、比較検討を行った。
- 5) 【レセプトデータ関連研究】 入院レセプ

ト情報および JANIS データを紐づけ、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の入院期間や入院費用など取得し、非耐性菌との差異を検討する。

C. 研究結果

1) 【J-SIPHE 関連研究】a) 本検討での血液培養提出率は、22.3/1,000patient-days であった。陽性率と検体提出率の関係から、至適検体提出率は 45/1,000patient-days 程度と算出した (図 1)。b) カルバペネム系抗菌薬に対する ASP 介入において、事前承認制を実施している施設は約 3.5% であったが、0.7 DOT/100patient-days と最も低く抑えられていた (表 1)。c) 手指衛生消毒剤使用量と払い出し量は、多くの施設で相関していたが、一部の施設では双方向性に乖離を認めていた (図 2)。d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量の傾向の変化は認めなかった。

2) 【ワンヘルス関連研究】診療所情報と JANIS 外来情報の大腸菌薬剤耐性率は差異があり、病院外来が診療所よりも高かった。また、一部地域では大きな乖離を認めた。

3) 【高齢者施設の実態調査】80 医療機関より有効回答を得た (回収率 7.8%)。療養病床における総在院患者 6,729 人のうち、抗菌薬使用者は 9.4% であった。抗菌薬使用者の年齢の中央値は 87.0 歳、男性が 49.5%、その目的は治療が 92.4%、予防が 7.6% で、主な感染巣は肺炎が 36.4%、尿路感染症が 24.4% であった。尿培養検査から検出された大腸菌の 42%、クレブシエラ属の 38% が ESBL 産生菌であった。肺炎患者の 29.3% に第 3 世代セファロsporin 系

抗菌薬、14.1% にカルバペネム系抗菌薬、尿路感染症患者の 24.1% にフルオロキノロン系、19.5% に第 3 世代セファロsporin 系抗菌薬、7.5% にカルバペネム系抗菌薬が使用されていた。

4) 【JANIS 関連研究】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌およびフルオロキノロン耐性大腸菌感染症に次いで、第 3 世代セファロsporin 耐性肺炎桿菌の疾病負荷 (DALYs) が高い事を明らかにした (図 3)。また、ペニシリン耐性肺炎球菌において、髄膜炎用の MIC を使用することで、経年的な薬剤耐性の推移を評価することが可能であった (図 4)。

5) 【レセプトデータ関連研究】今年度は、当院単施設で検討を行い、メチシリン感性黄色ブドウ球菌では感染後入院期間の中央値 38 (IQR:25-62.5) 日、1 日当たり費用 455.6 (IQR 359.2-701.7) USD であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌では感染後入院期間の中央値 45 (IQR:24-63) 日、費用 528.9 (IQR 374.9-647.4) USD と、入院期間および費用は、有意差は認めなかった (図 5)。

D. 考察

1) 【J-SIPHE 関連研究】a) 至適検体提出数は平均入院日数に依存するため、本邦の提出数を算出したことは意義深い。検体採取方法など、より詳細な検討は必要である。b) 事前承認制は、カルバペネム系抗菌薬使用を最も抑えられる可能性が示唆された。対策へのリソース確保を含めた検討が必要である。c) 手指衛生消毒剤使用量と払い出し量は、一部乖離を認めることがある。正確な手指衛生状況把握のために、J-

SIPHE にて使用量及び払い出し量を分けて集計する必要が考えられた。d) J-SIPHE は入院患者を対象としたサーベイランスであるため、外来や経口薬に比して COVID-19 の影響が少なかったと考える。

2) 【ワンヘルス関連研究】診療所情報と JANIS 外来情報の大腸菌薬剤耐性率は、病院外来が高かった。患者重症度の影響や、地域での検体採取プラクティスが反映している可能性がある。

3) 【高齢者施設の実態調査】ESBL 産生菌の分離頻度が高いこと、広域抗菌薬の使用頻度が高いことが、療養病床における感染症診療の特徴であった。

4) 【JANIS 関連研究】本邦の薬剤耐性菌による死亡数および DALYs は、欧米やアジア諸国などに比してカルバペネム耐性腸内細菌や多剤耐性アシネトバクターが少なかった。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。

ペニシリン耐性肺炎球菌の薬剤耐性状況を把握するためには、髄膜炎用の MIC での評価が必要であった。

5) 【レセプトデータ関連研究】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌で患者は、基礎疾患が多く、長期間入院している例も多いため、今後多施設の検討にて背景因子の調整などが必要と考える。また、諸外国に比して、入院期間が長期であることが明らかになった。

E. 結論

1) 【J-SIPHE 関連研究】本邦における菌血症を検出するための至適検体提出率を算出した。カルバペネム系抗菌薬適正使用の

取組みを検討し、事前承認制は有効な可能性が示唆された。今後、J-SIPHE に蓄積されたデータを解析して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。

2) 【ワンヘルス関連研究】AMR(薬剤耐性)ワンヘルスプラットフォームには、JANIS 外来情報に加え、診療所情報も提示することが有用と考えられた。

3) 【高齢者施設の実態調査】療養病床における抗菌薬使用量や薬剤耐性菌のモニタリングを継続的に行い、感染症診療に対する有効な介入方法を模索する必要がある。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。

4) 【JANIS 関連研究】主要薬剤耐性菌による死亡数を継続評価することで、適切な対策へつなげることが可能である。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。

ペニシリン耐性肺炎球菌の薬剤耐性の推移を評価するためには、髄膜炎用の MIC での評価を行っていく必要がある。

5) 【レセプトデータ関連研究】入院レセプト情報および JANIS データを用い、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌における入院期間および費用を算出可能なことを確認した。今後多施設に拡大する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

英語論文発表

1. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N. National trend of bloodstream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *J Infect Chemother*. 2019 Dec 1. pii: S1341-321X(19)30335-6. doi:10.1016/j.jiac.2019.10.017.
2. Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, et al. Improved penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and increased penicillin consumption in Japan, 2013-18. *PLoS One*. 2020;
3. Tsuzuki S, Matsunaga N, Ohmagari N. Road to comprehensive estimation of antimicrobial resistance (AMR) disease burden in Japan. *Glob Heal Med*. 2020;
4. Tajima T, Asai Y, Endo M, Suzuki T, Matsunaga N, Tsuzuki S, Hayakawa K, Ohmagari N. Rate of blood culture submissions in Japan as an indicator of bloodstream infections. *J Infect Chemother*. 2021 Aug;27(8):1270-1272. doi: 10.1016/j.jiac.2021.04.019.
5. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, Ohmagari N. Disease burden of bloodstream

infections caused by antimicrobial resistant bacteria: a population-level study—Japan, 2015-2018. *Int J Infect Dis*. 2021 May 13;108:119-124. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.018.

6. Endo A, Asai Y, Tajima T, Endo M, Akiyama T, Matsunaga N, Ishioka H, **Tsuzuki S***, Ohmagari N. Temporal trends in microbial detection during the COVID-19 pandemic: analysis of the Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE) database. *J Infect Chemother*. 2022 Sep 13;S1341-321X(22)00258-6. doi: 10.1016/j.jiac.2022.08.028.

日本語論文

1. 鈴木 久美子, 森岡 慎一郎, 松永 展明, 早川 佳代子, 元木 由美, 武久 洋三, 大曲 貴夫、療養病床における感染管理体制の実態に関する調査結果(原著論文) 日本環境感染学会誌(1882-532X)38 巻 1 号 Page26-32(2023.01)
- 2.

国際学会発表

1. **Tsuzuki S**. Deaths from bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in Japan between 2015 and 2017: a population-level estimation. ECCMID2020, (2020.4)

- (Poster)
2. Tajima T, Tsuzuki S, Asai Y, Endo M, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari N. Evaluation of Blood Culture Submission Rates in Japan. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
 3. Endo M, Tsuzuki S, Asai Y, Tajima T, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari N. Difference in Carbapenem Use by ASP Intervention in Japanese Healthcare Facilities. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
 4. Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, et al. Improved Penicillin Susceptibility of Streptococcus pneumoniae and Increased Penicillin Consumption in Japan, 2013-18. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
 5. Suzuki K. Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in "Ryoyo" wards, stratified long-term care beds in Japanese long-term care facilities: a point prevalence survey .ECCMID2021(2021.7)(Poster)
 6. Tsuzuki S. Length of stay, hospitalisation cost, and in-hospital fatalities from methicillin-susceptible and -resistant Staphylococcus aureus bacteraemia in a Japanese tertiary care hospital ECCMID2021(2021.7)
 7. Tsuzuki S*, Murata F, Maeda M, Asai Y, Koizumi R, Ohmagari N, Fukuda H. The association between seasonal influenza vaccination and antimicrobial consumption in Japan from 2014/15 to 2019/20 season: from VENUS study database. ECCMID2023, Copenhagen, Denmark. Apr 2023. (Poster)
 8. Tsuzuki S*, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, Ohmagari N. Disability-adjusted life-years attributable to blood-stream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in Japan between 2015 and 2018: a population-level study. ECCMID2021. Online Conference. Jul 2021. (Poster)
 9. Tsuzuki S*, Matsunaga N, Yahara K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N. Deaths from bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in Japan between 2015 and 2017: a population-level estimation. ECCMID2020. Paris, France. Apr 2020. (Poster)

国内学会発表

1. 遠藤美緒:感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE)試行施設における特定抗菌薬適正使用の取組および抗菌薬使用状況の報告 (一般演題)、第 68 回日本化学療法学会総会、兵庫県、2020 年 9 月
2. 遠藤美緒、早川佳代子、田島太一、藤井直樹、坂口みきよ、浅井雄介、都築慎也、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) 試行施設における特定抗菌薬適正使用の取組および抗菌薬使用状況の報告 (シンポジウム)、第 69 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会 (Web 開催) 2020 年 10 月

3. 遠藤美緒、早川佳代子、田島太一、鈴木哲也、都築慎也、松永展明、大曲貴夫: 抗菌薬使用状況調査における感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) の有用性 (ポスター)、第 30 回日本医療薬学会年会 (Web 開催) 2020 年 10 月
4. 松永展明、AMR 対策リファレンスセンターでの薬剤耐性菌対策の普及啓発 (シンポジウム)、第 12 回日本医師会・日本獣医師会による連携シンポジウム、東京都墨田区 (Web 開催)、2020 年 12 月
5. 鈴木久美子: 特別養護老人ホームにおける感染症診療体制および抗菌薬使用状況調査—Point Prevalence Survey—第 36 回日本環境感染学会、愛知県、2021 年 9 月
6. 坂口みきよ: 手指消毒使用量サーベイランス方法の実態—J-SIPHE 参加施設への調査、第 36 回日本環境感染学会、愛知県、2021 年 9 月
7. 坂口みきよ: 手指消毒使用量サーベイランスにおける使用量と払い出し量との関係、第 36 回日本環境感染学会、愛知県、2021 年 9 月
8. 遠藤美緒、都築慎也、浅井雄介、田島太一、坂口みきよ、藤井直樹、松永展

明、早川佳代子、大曲貴夫: 感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) における 2019 年注射抗菌薬の感染防止対策加算別使用状況の報告、第 31 回日本医療薬学会 (WEB 開催)、2021 年 10 月

9. 鈴木久美子: 特別養護老人ホームにおける感染管理体制—Point Prevalence Survey、第 80 回日本公衆衛生学会総会 (WEB 開催)、2021 年 12 月

報告書

1. 浅井鉄夫、勝田賢、釜范敏、黒田誠、境政人、四宮博人、柴山恵吾、菅井基行、関谷辰朗、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、薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2020. 厚生労働省、
2. 鈴木久美子、松永展明、早川佳代子、森岡慎一郎、大曲貴夫: 介護老人福祉施設における感染症診療および感染対策の実態—有病率調査報告書. 2021 年 3 月
http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20210319_report.pdf
3. 松永展明、都築慎也、藤友結実子、小泉龍士、大曲貴夫 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2023–2027) の策定に関する報告書

表 1.カルバペネム系抗菌薬に対するASP介入の現状

	Total	ASP Intervention			
		1) pre-authorization	2) PAF	3) PAF and RN	4) RN
Number of data	1022	36 (3.5 %)	4 (0.4 %)	639 (62.5 %)	343 (33.6 %)
Number of beds	430 [281-602]	515 [183-604]	450 [261-639]	440 [300-651]	347 [261-468]
Total number of inpatients per month	10087 [6247-14536]	12970 [4235-14848]	10881 [7302-14475]	11376 [6160-16692]	8070 [6362-11921]
DOT (DOTs /100 patient - days)	2.1 [1.2-3.1]	0.7 [0.2-1.1]	2.7 [2.1-3.4]	2.1 [1.4-3.1]	2.0 [1.2-3.5]

Median and IQR are presented.

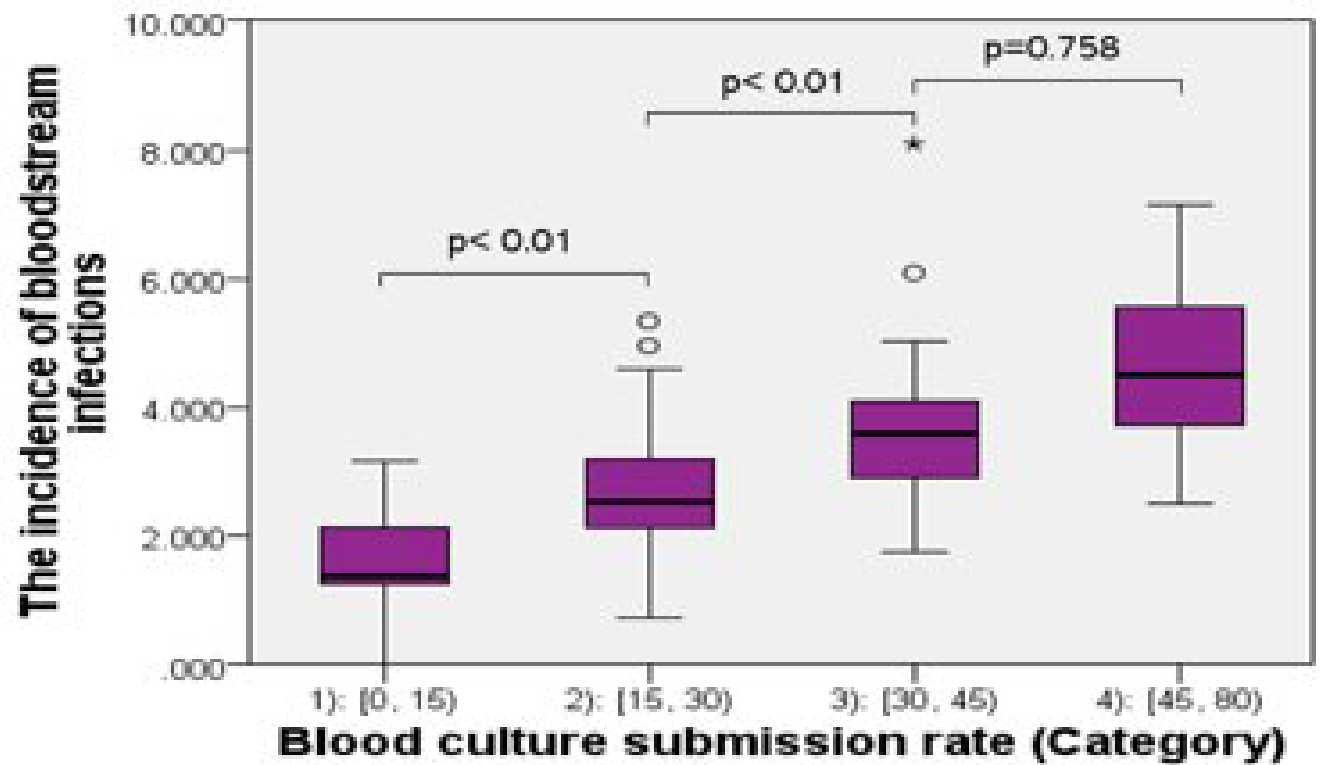


図 1.血液培養陽性率と血液培養提出率（カテゴリ）の関係性について

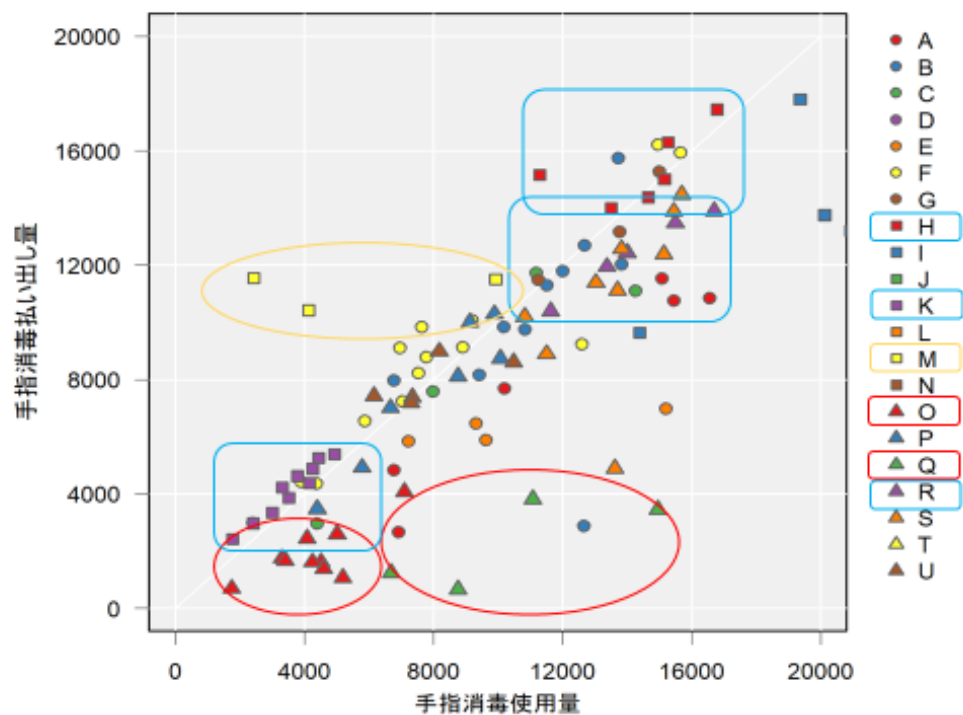


図 2.手指衛生消毒剤使用量と払い出し量の相関図

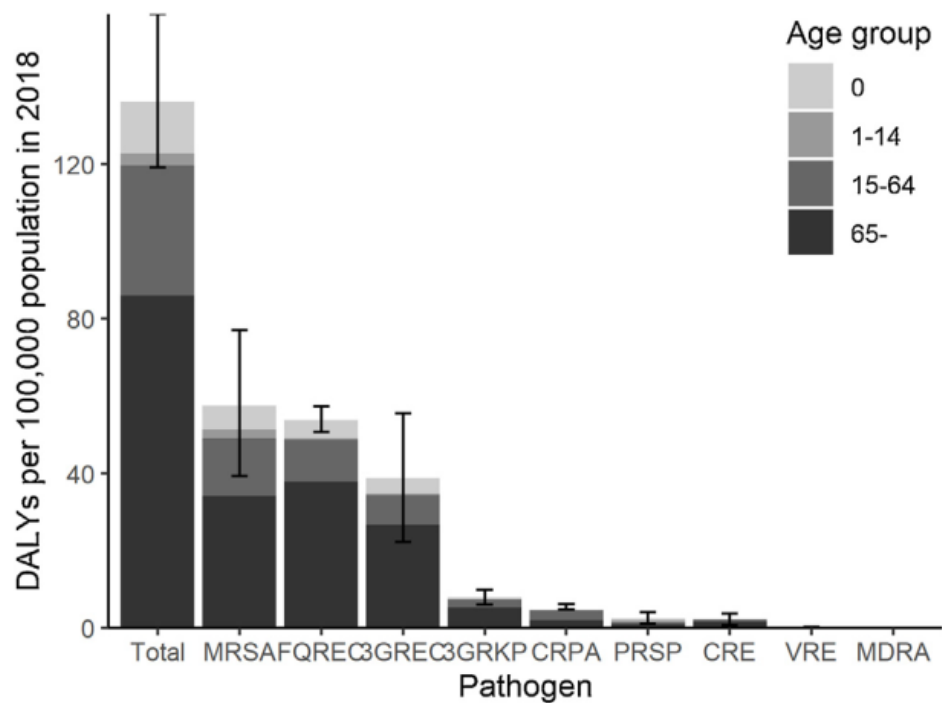


図 3. 主要薬剤耐性菌の菌血症における 10 万人当たりの DALYs (2018 年)

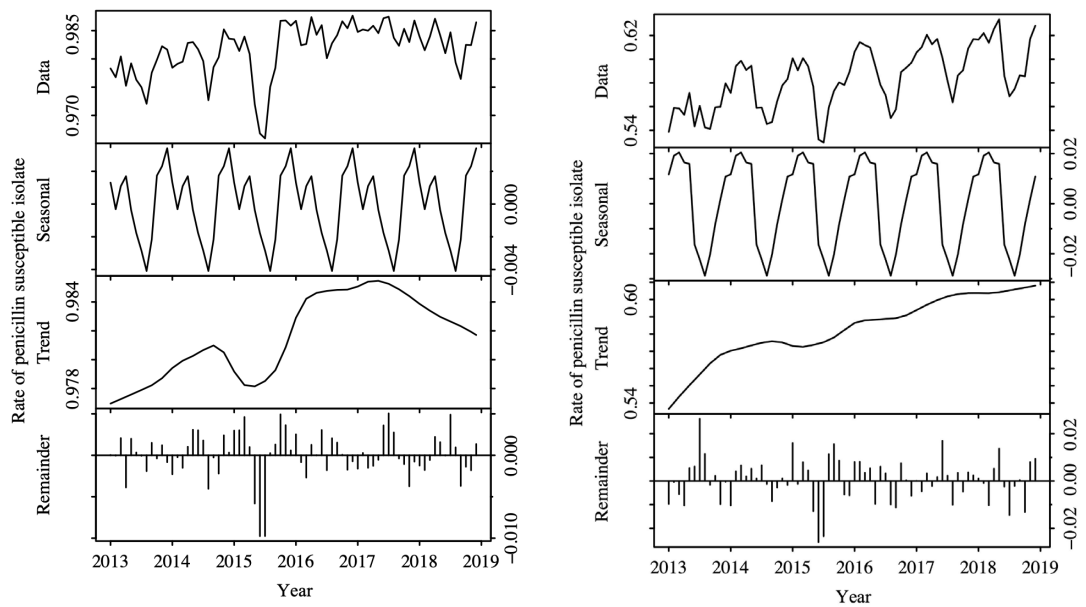


図 4. ペニシリン耐性肺炎球菌の耐性率推移（左：非髄膜炎用 MIC、右：髄膜炎用 MIC）

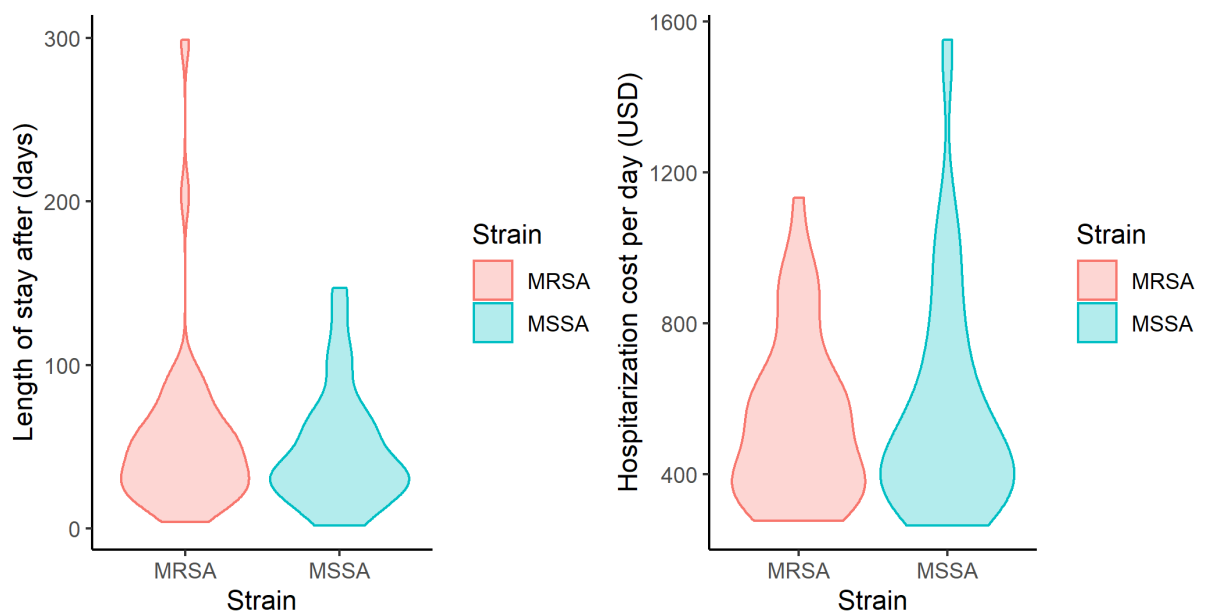


図 5.黄色ブドウ球菌における感染後の入院期間及び1日当たりの入院費用

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4年度分担研究報告書

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：都築慎也、大野茜子、石金正裕、岩元典子、田中知佳、木村有希、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）

日馬由貴（兵庫県立尼崎総合医療センター/小児科総合診療科・小児感染症内科）

研究要旨

目的：

日本の抗菌薬使用量(AMU)を把握する手法の確立や評価の方法を模索し、抗菌薬適正使用支援の対象を焦点化する。これにより、より効率的に適正使用を促進できるよう検討する。また、それぞれの手法や方法について、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 (2016-2020 年)】

IQVIA 社のデータを用いて、2016 年から 2020 年までの日本の抗菌薬販売量を投与経路別・AWaRe 分類別に算出し、SARIMA モデルでの 2020 年の予測値との比較検討を行った。

2) 【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】

2019 年に生じたセファゾリン供給制限による欠品問題がもたらした他の抗菌薬

の販売量変化を観察し、2013 年から 2018 年の注射薬販売量データから予測される 2019 年の推移と、2019 年の実際の推移の差を解析した。

3) 【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース (NDB) を用いて、年齢三区分別 (15 歳未満, 15-64 歳, 65 歳以上) の注射抗菌薬の使用量を解析した。また予測人口を用いて、今後人口構造変化により DDDs がどのように推移するか予測を

行った。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開発の研究】

厚生労働省の薬価基準収載品目リスト，社会保険診療報酬支払基金の医薬品マスタ，WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology の ATC/DDD 情報，一般財団法人 医療情報システム開発センターの HOT コードマスタ，日本化学療法学会の抗菌化学療法用語集，WHO の AWaRe 分類リストについて，Postgre SQL を使用したデータベースを作成した。

5)【二次医療圏での AMU 集計手法についての研究】

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 (AMU) を抽出し，夜間人口及び昼間人口で補正した AMU の差を評価することにより，人口流出入による AMU への影響を検討した。

6)【抗菌薬販売量と NDB データとの乖離の要因に関する研究】

2013 年から 2017 年までの抗菌薬販売量データ (S-AMU) とレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) のデータ (C-AMU) を用いて，月次の標準化使用量 (DDD) /1,000 人/日 (DID) を算出した。電子化されていないレセプトシステムが C-AMU に与える影響を評価するため，S-AMU/C-AMU の比 (SCR) の推移を評価した。次に，S-AMU に対する直接販売の影響を評価するため，AMU をジェネリック医薬品と先発品に分け，経口薬と注射薬にそれぞれについて SCR を評価した。さらに，S-AMU と C-AMU の関係性を評価するため両者を線形回帰し，その係数を評価し

た。

結果：

1)【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2016-2020 年)】

抗菌薬販売量は，2020 年 10.6 DID であり，2016 年からの 4 年間に比べ 1 年を通して全体的に減少していた。内服薬・注射薬ともに Access，Watch いずれも予測値に比べて低値であり，COVID-19 流行の影響が考えられた。

2)【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】

セファゾリン代替抗菌薬，非推奨代替抗菌薬が予測 DID を上回って増加していたが，抗菌薬全体の販売量は，予測 DID と実際の DID の間に大きな差はみられなかった。販売量に対する販売額には大きな変化はなく，セファゾリン供給制限の経済的な影響は明らかではなかった。

3)【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

小児，生産年齢，高齢者それぞれの群での DID の変化率 (2013-2017 年) は -11.88%，-2.76%，-2.08% であり，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。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開発の研究】

これまでは抗菌薬製剤が一意となるようなコードが存在しなかったが，Postgre SQL を用いて，各製剤が一意となるようなコードを新たに作成した。マスタ更新

毎に更新前のマスタとの差分を確認することでエラーを防ぎ、更新毎にデータを記録することでエラーが起きても修正できるように工夫した。収載項目は、HOT コード、YJ コード、レセプト電算コード、告示名称、一般名称、販売名称、略語、規格単位、力価、剤形、ATC コード、ATC 分類名、AWaRe 分類名、DDD(最新)、DDD (2017 年時点)、JDDD、販売会社、製造会社、後発品フラグ、更新年月日とした。

5)【二次医療圏での AMU 集計手法についての研究】

全国の AMU は、人口 1,000 人あたり 17.21 DID であった。都道府県、二次医療圏とも、夜間人口による補正值は、都市部では昼間人口による補正值よりも高く、隣接する郊外では低かった。この差は、二次医療圏レベルでは東日本および西日本の主要都市の中心部でより大きかった。

6)【抗菌薬販売量と NDB データとの乖離の要因に関する研究】

2013 年から 2017 年までの年間の SCR は 2013 年から 2015 年にかけて低下し、その後は安定していた。先発医薬品とジェネリック医薬品の SCR の差は、経口薬 (0.820 vs 1.079) では有意であったが、注射薬 (1.200 vs 1.165) では有意でなく、S-AMU では内服のジェネリック医薬品の直販がデータに含まれていないことが示唆された。S-AMU と C-AMU の相関は経口薬では高かったが、注射薬では低かった。

結語：

抗菌薬販売量や NDB を利用した AMU モニタリングにより、抗菌薬適正使用支援を進めるべき対象がわかってきた。また、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明確化した。一方、販売量と NDB それぞれのデータの使用において、両者ともに、長所、短所があるため、特性を見極めて今後もサーベイランスを継続し、適正使用支援へ活用することが重要である。

A. 目的

目的:日本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対象を検討する。また、それぞれの方法について、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 (2016-2020 年)】

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。適正使用推進の指標として、販売量に基づく抗菌薬の使用量サーベイランスを経年的に調査している。AMR 対策アクションプランの公表された 2016 年以後、抗菌薬販売量は減少傾向となっているが、その減少幅が減少してきていた。しかし、2020 年は抗菌薬販売量がそれまでの傾向から逸して大きく減少していた。2020 年は COVID-19 の流行で医療のみならず社会全体が激変し、抗菌薬販売量に及ぼす影響が様々考えられた。本研究では、2020 年の抗菌薬販売量の予測値に対する減少の程度やその要因を考察した。

2)【セファゾリン供給制限による他の抗菌

薬への影響の調査研究】

医薬品の安定供給は適切な医療の提供に必須であり、供給問題による医療への影響は数多く報告されている。なかでも抗菌薬の不足は、治療の失敗、医療費の上昇、薬剤耐性菌の増加といった悪影響を及ぼす。2019年、日本で全国的なセファゾリン不足が発生し、次いでセファゾリン代替薬の二次的な不足が生じた(図3)。そこで、セファゾリン供給不足が抗菌薬全体の供給や適正使用に与えた影響について、抗菌薬の販売量と販売額の観点から検討した。

3)【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

日本の抗菌薬使用量(AMU)は経年的に減少しているが、注射用抗菌薬の使用量は経時的に増加傾向である。このことは高齢化による影響と考えられる。日本をはじめとする先進国において、高齢化は大きな問題である。抗菌薬使用量(AMU)については、定義された1日量(DDDs)/1,000人・日(DID)では、人口構造の変化が考慮されていない。そこで、高齢化社会における人口構造の変化がAMUモニタリングに与える影響について検討した。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開発】

抗菌薬に関するサーベイランスや研究には、各種の抗菌薬に関する流通・保険請求に用いられるコードや、医薬品分類などの情報を用いるが、これまで包括的なデータベースがなかった。手動の作業は収載漏れや間違いが生じるリスクがあり、それを避けるためにはなるべく既存のデータを利用したデータベースが必要であ

る。そこで、今後のサーベイランスや研究に利用できるように、各種の公開マスタから抗菌薬に関する医薬品情報を収載し、自動で統合できるデータベースの開発を行った。

5)【二次医療圏でのAMU集計手法についての研究】

AMR対策を地域レベルで行うためには、抗菌薬使用量(AMU)を把握する必要がある。しかし、AMUは通常、処方された住所地で集計し、常在地に基づく人口で補正を行うため、人口流出入の影響を受ける。二次医療圏と都道府県における人口流出入の影響を把握するため、昼間の就学・就業地に基づく「昼間人口」と、常在地に基づく「夜間人口」を用いてそれぞれAMUを補正し、その差について考察した。

6)【抗菌薬販売量とNDBデータとの乖離の要因に関する研究】

国内の抗菌薬使用量(AMU)は、抗菌薬販売量データ(S-AMU)やレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)のデータ(C-AMU)を用いて推定されているが、S-AMUは卸売業者を経由せずに製薬会社から医療機関に直接販売される(直販)ジェネリック医薬品のデータが格納されておらず、C-AMUは電子化されていないデータがデータベースに格納されていないため、データの偏りが生じている。そこで、日本における同じ期間のS-AMUとC-AMUを比較することでこれらの影響を評価し、それぞれのデータの特徴や限界を把握するとともに、両者の互換性を評価した。

B. 研究方法

1)【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査
(2016-2020 年)】

IQVIA 社のデータを用いて、2016 年から 2019 年までの日本の抗菌薬販売量を月次で算出し、このデータをもとに 2020 年の抗菌薬販売量の予測値を、季節性を調整した ARIMA モデルを用いて算出した。これを COVID-19 の流行がなかったと仮定した 2020 年の販売量とし、実際の 2020 年の値と比較することで、COVID-19 による影響を考察した。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 WHO が定めている抗菌薬適正使用を評価する指標に使われる AWaRe 分類で分類し、さらに内服薬、注射薬に分けて集計した。販売量は Defined Daily Dose で補正し、1000 人・1 日当たりの使用量 (DDDs/1,000 inhabitants/day = DID) を算出した。本データ解析には R version 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 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)【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】

IQVIA 社のデータを用いて 2016 年から 2019 年までの日本全国の注射抗菌薬の販売量を評価した。抗菌薬販売量は、Defined Daily Doses / 1,000 inhabitants / days (DID) として定量化した。セファゾリンの供給不足が生じなかったと仮定して、2013 年から 2018 年の

月次販売量データをもとに、季節性を調整した ARIMA モデルを用いてセファゾリン、セファゾリン推奨代替薬、非推奨代替薬 (メロペネム、ピペラシリン/タゾバクタム) の 2019 年の予測 DID 値を算出し、2019 年の実際の DID 値と比較した。AWaRe 分類別にも同様の評価を行った。販売額は、薬価変動がなかった 2018 年 4 月から 12 月と 2019 年 1 月から 9 月において販売量と販売額を線形回帰し、係数を比較することで、販売量あたりの販売額が上昇していないかどうかを検討した。

(倫理面への配慮)本研究については匿名化された販売量データを用いているため倫理審査は不要である。

3)【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース (NDB) から年齢三区分別 (15 歳未満, 15-64 歳, 65 歳以上) の注射抗菌薬の 1 日当たり人口 1000 人当たりの使用量 (Defined Daily Doses / 1,000 inhabitants / day : DID), 総使用量 DDDs (Defined Daily Doses), 人口数を経年的に評価した。また予測人口を用いて 2018 年時点の DID が継続した場合、今後 DDDs がどのように推移するか予測した。さらに AS 活動によって年々 DID が減少した場合の DDDs の変化についてシナリオ分析を行った。人口は統計局の人口推計、予測人口は社会保障・人口問題研究所の予測人口を用いた。

(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)【抗菌薬マスタに関するデータベース開

発の研究】

対象の医薬品は2012年4月以降に国内で保険収載された抗菌薬のうち、全身投与する抗菌薬（内服薬・注射薬）とした。データ元は、厚生労働省の薬価基準収載品目リスト、社会保険診療報酬支払基金の医薬品マスタ、WHO collaboration center for Drug statistics methodologyのATC/DDD情報、一般財団法人医療情報システム開発センターのHOTコードマスタ、日本化学療法学会の抗菌化学療法用語集、WHOのAWaRe分類リストとした。データベースを構築にはPostgre SQLを使用した。対象の抗菌薬は薬効分類番号を参考に、個々の薬剤ごとに感染症・抗菌薬に精通した医師1名、薬剤師2名で選定した。ATC/DDDについて未規程のものや日本の現状と異なる薬剤については、独自にATCとDDDを設定した。またこれまで手動で更新を行っていたマスタ、同一のデータソースより外部企業に依頼して作成したマスタと突合確認を行い、精度を検証した。

（倫理面への配慮）本研究については公開されている医薬品情報のデータのみを使用しているため倫理申請は不要である。

5)【二次医療圏でのAMU集計手法についての研究】

抗菌薬使用量（AMU）は、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）から取得し、1日当たり人口1000人当たりの使用量（Defined Daily Doses / 1,000 inhabitants / day : DID）を算出した。補正する人口は、統計局のデータを用いて常在地に基づく夜間人口、または就学就業地に基づく昼間人口により補

正を行い、都道府県レベルおよび二次医療圏レベルで定量化した。都道府県および二次医療圏でそれぞれのAMU値を算出し、その差について検討した。

（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）。

6)【抗菌薬販売量とNDBデータとの乖離の要因に関する研究】

2013年から2017年までの販売データとレセプトデータを用いて、月次の標準化使用量（DDD）/1,000人/日（DID）を算出した。電子化されていないレセプトシステムがC-AMUに与える影響を評価するため、S-AMU/C-AMUの比（SCR）の推移を評価した。次に、S-AMUに対する直接販売の影響を評価するために、AMUをジェネリック医薬品と先発品に分け、経口薬と注射薬にそれぞれについてSCRを評価した。さらに、S-AMUとC-AMUの関係性を評価するため両者を線形回帰し、その係数を評価した。

C. 研究結果

1)【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査（2016-2020年）】

2020年の総抗菌薬販売量は、2016-2019年の4年間に比べ少なかった（図1）。内服薬では、2020年のAccess（1.91 DID）、Watch（7.33 DID）は、いずれも予測値（Access: 2.08 DID, Watch: 8.90 DID）より低値であった。注射薬では、2020年のAccess（0.27 DID）、Watch（0.56 DID）は、Accessはおおむね予測値（0.27 DID）に一致していたが、Watchが予測値（0.70 DID）よりも大きく低値であった

(図 2).

2)【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】

2019 年 4 月に抗菌薬販売量全体の DID の急増がみられた。セファゾリン代替薬および非推奨代替薬（メロペネム、ピペラシリン・タゾバクタム）において予測 DID を上回っていた。Watch に含まれる抗菌薬は、実測 DID が予測 DID よりも高い値を示した（図 4）。2019 年の抗菌薬販売量全体では、予測 DID と実際の DID の間に大きな差はなかった。回帰分析の結果、2018 年 4 月から 12 月と 2019 年 1 月から 9 月の販売量と販売額の係数相関に大きな変化はなかった。

3)【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

15 歳未満、15-64 歳、65 歳以上のそれぞれの群での 2013 年から 2018 年にかけての DID の変化は -0.05, -0.01, -0.04% であった。一方、全年齢での変化率は +0.03% であった。また DDDs の変化は -0.34, -0.87, +2.26 であり、全年齢では +1.04 であった。DID を 2018 年の値で固定し、予測人口を用いて、今後の人口変化によって DDDs の推移を予測した。その結果は、15 歳未満・15-64 歳では人口と DDDs は今後減少していく一方、65 歳以上は高齢者人口の増加に伴い DDDs も増加した。総人口に対する総使用量は増加する予測値が得られた（図 5）。今後の SP 活動などにより DID が減少することで総使用量も減少に向かう予測値が得られた（図 6）。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開発の研究】

これまでは抗菌薬製剤が一意となるようなコードが存在しなかったが、PostgreSQL を用いて、各製剤が一意となるようなコードを新たに作成した。2023 年 3 月時点で 5763 品目を収載した。マスタ更新のたびに更新前のマスタとの差分を確認することでエラーを防ぎ、更新のたびにデータを記録することでエラーが起きても修正できるように工夫した。収載項目は、HOT コード、YJ コード、レセプト電算コード、告示名称、一般名称、販売名称、略語、規格単位、力価、剤形、ATC コード、ATC 分類名、AWaRe 分類名、DDD(最新)、DDD(2017 年時点)、JDDD、販売会社、製造会社、後発品フラグ、更新年月日とした（図 7）。

5)【二次医療圏での AMU 集計手法についての研究】

全国の AMU は、人口 1,000 人あたり 17.21 DID であった。夜間人口および昼間人口 1,000 人あたりの都道府県レベルの DID の平均値（95%信頼区間）は、17.27（

14.10, 20.44）、および、17.41（14.30, 20.53）であった（図 9）。夜間人口および昼間人口 1,000 人あたりの 1 日あたりの二次医療圏レベルの DID の平均値（95%信頼区間）は、16.12（9.84, 22.41）、および 16.41（10.57, 22.26）であった。夜間人口補正值は、都道府県、二次医療圏とも、都市部では昼間人口補正值より高く、隣接する郊外では低かった。都道府県と比べると、二次医療圏でより大きな差が認められた（図 10）。

6)【抗菌薬販売量と NDB データとの乖離の要因に関する研究】

2013年から2017年までの年間SCRの中央値は、それぞれ1.046, 0.993, 0.980, 0.987, 0.967であった。SCRは2013年から2015年にかけて低下し、その後は安定していた（図11）。先発医薬品とジェネリック医薬品のSCRの差は、経口薬（0.820 vs 1.079）では有意であったが、注射薬（1.200 vs 1.165）では有意ではなく、S-AMUでは内服のジェネリック医薬品の直販がデータに含まれていないことが示唆された（図12）。S-AMUとC-AMUのDIDを線形回帰すると、経口薬では係数が高い値（ジェネリック：0.90, ブランド：0.84）を示したが、注射薬では低い値（ジェネリック：0.32, ブランド：0.52）を示した（図13）。

D. 考察

1)【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査（2013-2020年）】

2020年の抗菌薬販売量は、2019年までの傾向から分析した予測値と比べて大きく減少していた。販売量データのみでは要因を明確にできないが、COVID-19の流行に伴う、行動制限による感染症そのものの減少、感染対策の普及、病院受診の抑制、手術件数の減少など抗菌薬使用の減少などの要因が考えられた。今後、集積されるNDBデータや患者調査など様々なデータから抗菌薬販売量減少の要因を明らかにし、適正使用を進める指標にする必要がある。

2)【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】

2019年4月の抗菌薬販売量全体のDIDの急増は、セファゾリン不足に伴い、多

くの病院が代替抗菌薬の備蓄を急いだ結果と考えられた。また、Watchや広域抗菌薬の増加は、代替薬へ不足が波及したことにより、不適切な代替抗菌薬への切り替えが行われていた可能性が考えられた。これらのことから、適切なASPを実践するためには、短期的な対策として供給制限の可能性を速やかに医療機関と共有し、供給不足に備えるための十分な時間を確保すべきである。また、現状では企業の抗菌薬生産における利幅が小さく、原薬生産を海外の限られた国からの輸入に頼らざるを得ず、安定供給が難しい背景があるため、中長期的には医薬品原料の国内生産化や、抗菌薬生産において企業に十分利益が見込まれるための国レベルのサポートが必要である。

3)【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

DIDによる評価は、高齢化など人口構造が急激に変化した地域では、解釈を誤る可能性がある。そのため、総量DDDsと人口構造の変化を考慮した抗菌薬使用モニタリングの必要がある。このことは今後のASP活動の検討に役立つ可能性が考えられた。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開発の研究】

各種マスタより自動的に抗菌薬データベースを作成する仕組みを開発したことで、マスタ作成の労力の軽減、エラー回避に繋がると予想された。マスタの提供を開始したところ、病院薬剤部・データ研究者等複数機関より提供申出があり、国内において統一された抗菌薬マスタの整備が求められていることがわかったため、

今後も更新・提供を継続する必要があると考えられた(図 8)。

5)【二次医療圏での AMU 集計手法についての研究】

二次医療圏など、細分化された地域の AMU は、都市部と周辺の地域で人口流入の影響を受けることがわかった。都道府県別ではあまり大きな差はないが、東京と大阪周辺では結果の解釈に注意が必要である。

6)【抗菌薬販売量と NDB データとの乖離の要因に関する研究】

国内の抗菌薬使用量を S-AMU、C-AMU で推定する場合、直販のジェネリック医薬品やレセプトシステムの電子化がそれぞれ影響していることがわかった。S-AMU と C-AMU は内服薬では相関が高かったが、注射薬では相関が低かった。しかし、注射薬の使用量は内服薬の 10%未満であり、全体的にはよく相関すると考えられた。そのため、状況に応じて販売量とレセプトの両データを使い分けることができると考えられた。

E. 結論

抗菌薬販売量や NDB を利用した AMU モニタリングにより、適正使用を進めるべき対象がわかってきた。また、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明確化した。一方、販売量と NDB それぞれのデータの使用において、両者ともに、長所、短所があるため、特性を見極めて今後も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. Ono A, Koizumi R, Tsuzuki S, Asai Y, Ishikane M, Kusama Y, Ohmagari N. Antimicrobial Use Fell Substantially in Japan in 2020-The COVID-19 Pandemic May Have Played a Role. *Int J Infect Dis.* 2022 Mar 17;119:13-17. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.019.
2. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Gu Y, Muraki Y, Ohmagari N. Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. *BMC Health Serv Res.* 2021 Oct 19;21(1):1118. doi: 10.1186/s12913-021-07139-z.
4. Kusama Y*, Tsuzuki S, Muraki Y, Koizumi R, Ishikane M, Ohmagari N. The effects of Japan's *National Action Plan on Antimicrobial Resistance* on antimicrobial use. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov 20;103:154-156. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.158.
5. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Gu Y, Muraki Y, Ohmagari N. Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. *BMC Health Services Research.* 19;21(1):1118. Oct, 2021.
6. Kusama Y, Muraki Y, Tanaka C, Koizumi R, Ishikane M, Yamasaki D, Tanabe M, Ohmagari N. Characteristics and limitations of national antimicrobial surveillance according to sales and claims data. *PLOS ONE.*

11;16(5). May, 2021.

学会発表：

1. Antimicrobials use estimation in 2020 from the SARIMA model in Japan. Ono A, Koizumi R, Tsuzuki S, Asai Y, Ishikane M, Kusama Y, Ohmagari N. The 32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Online (April, 2022) (oral presentation, on web)
2. Antimicrobial use monitoring in countries experiencing population ageing needs incorporating changes in population structure. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Tsuzuki S, Ishikane

M, Muraki Y, Ohmagari N. The 32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Online (April, 2022) (Poster presentation, on web)

3. 小泉龍士、佐藤匡博、日馬由貴、青柳健介、村木優一、田中知佳、大野茜子、石金正裕、大曲貴夫 医療リアルワールドデータ研究に必須の抗微生物薬データベースの開発 日本臨床疫学会第4回年次学術大会(2022年11月、東京)

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販売量の 2016-2020 年の年推移 (A) と 2020 年の 1 日あたり COVID-19 新規感染発症数推移 (B)

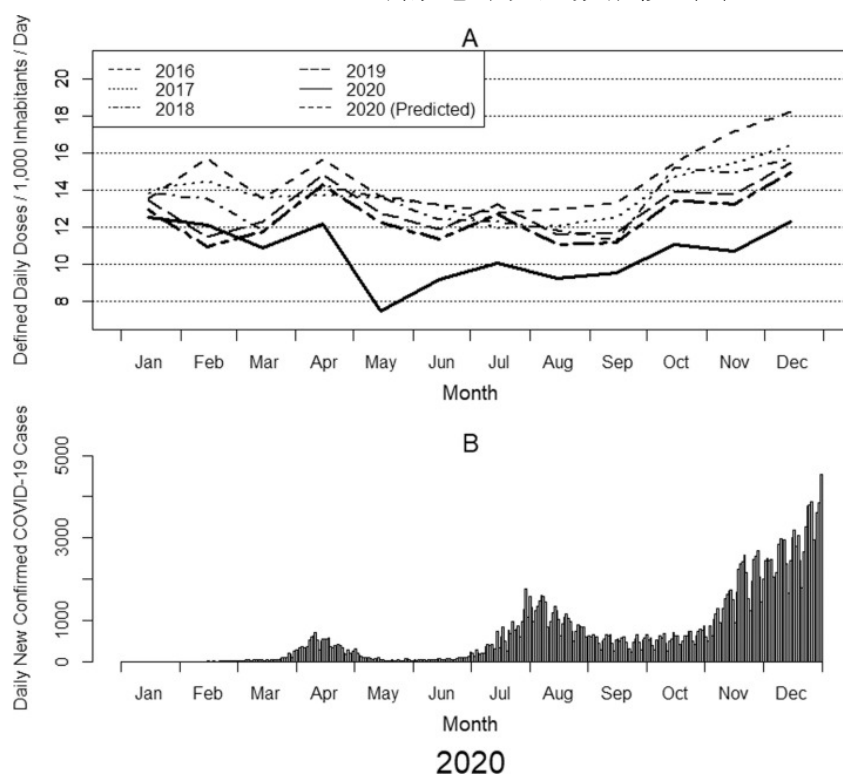


図 2. AWaRe 分類別(Access; A, D, Watch; B, E, Total; C, F), 内服薬(A, B, C)・注射薬(D, E, F)別, 月単位の抗菌薬販売量の年推移(黒色箱図)と 2020 年予測値(灰色箱図)の箱ひげ図

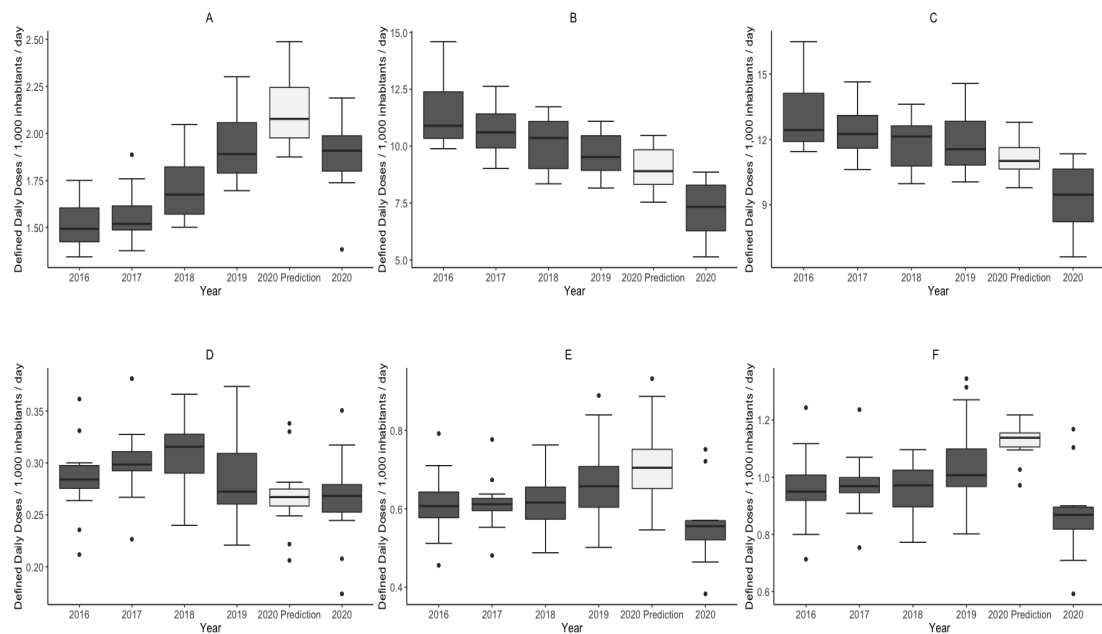


図 3 セファゾリン供給問題の流れ

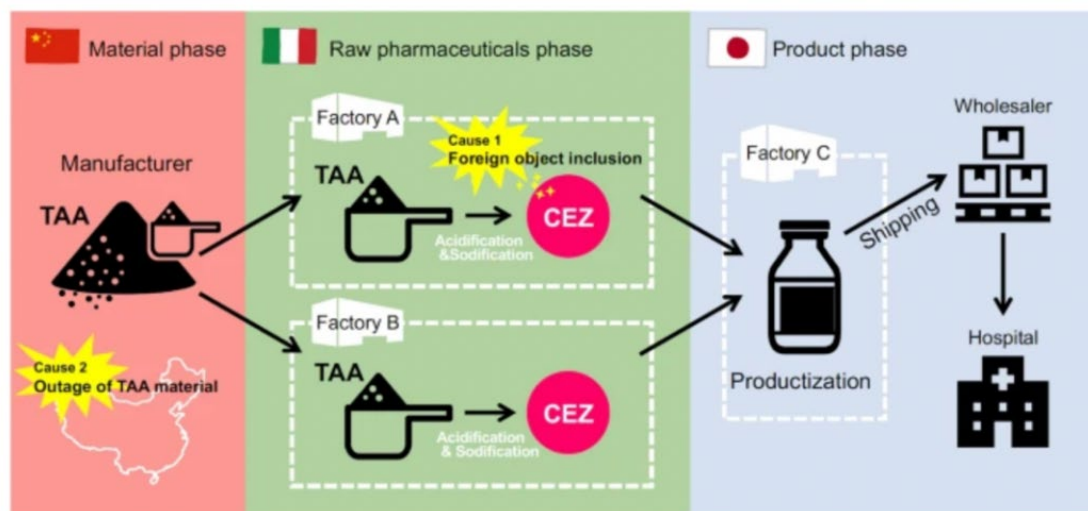


図 4 過去の販売量からの予測 DID と実測 DID の箱ひげ図(AWaRe 分類別)

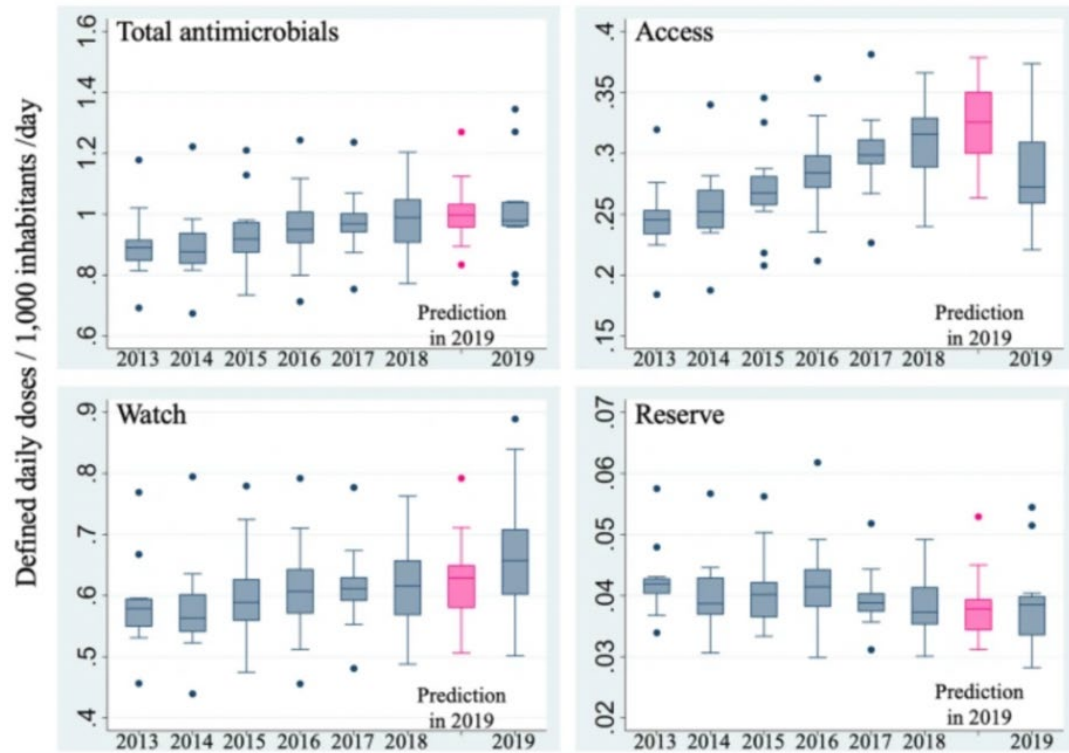


図 5 人口変化と抗菌薬総使用量の予測

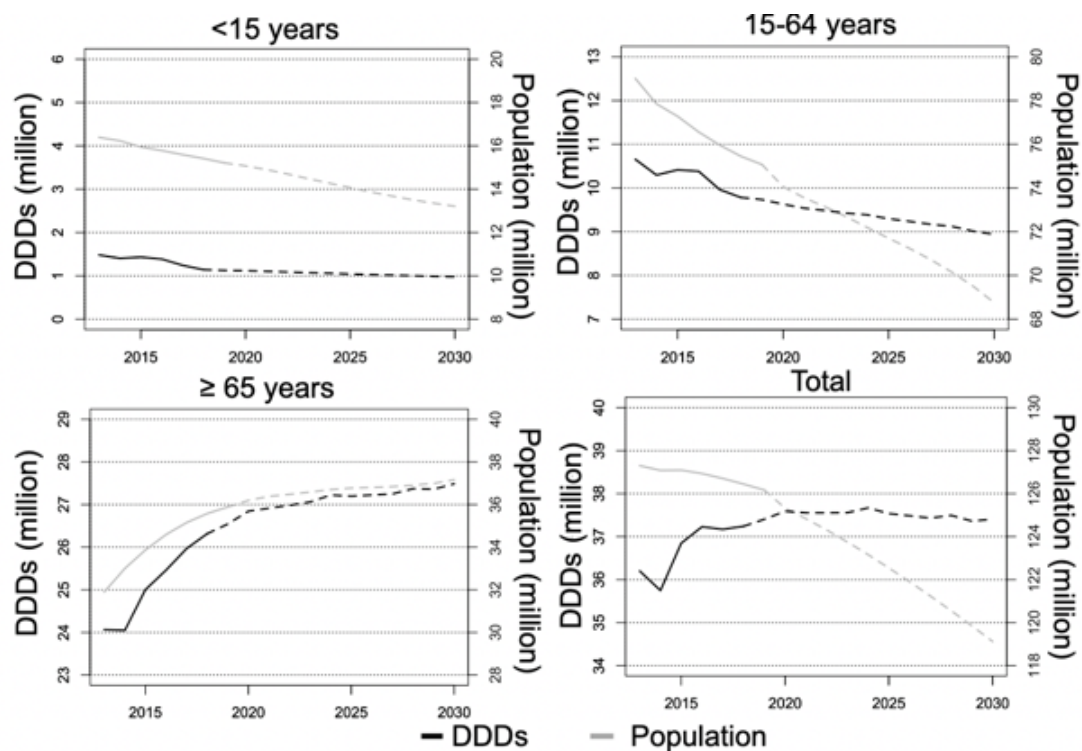


図 6 抗菌薬使用量の予測と AS 活動による減少のシナリオ分析

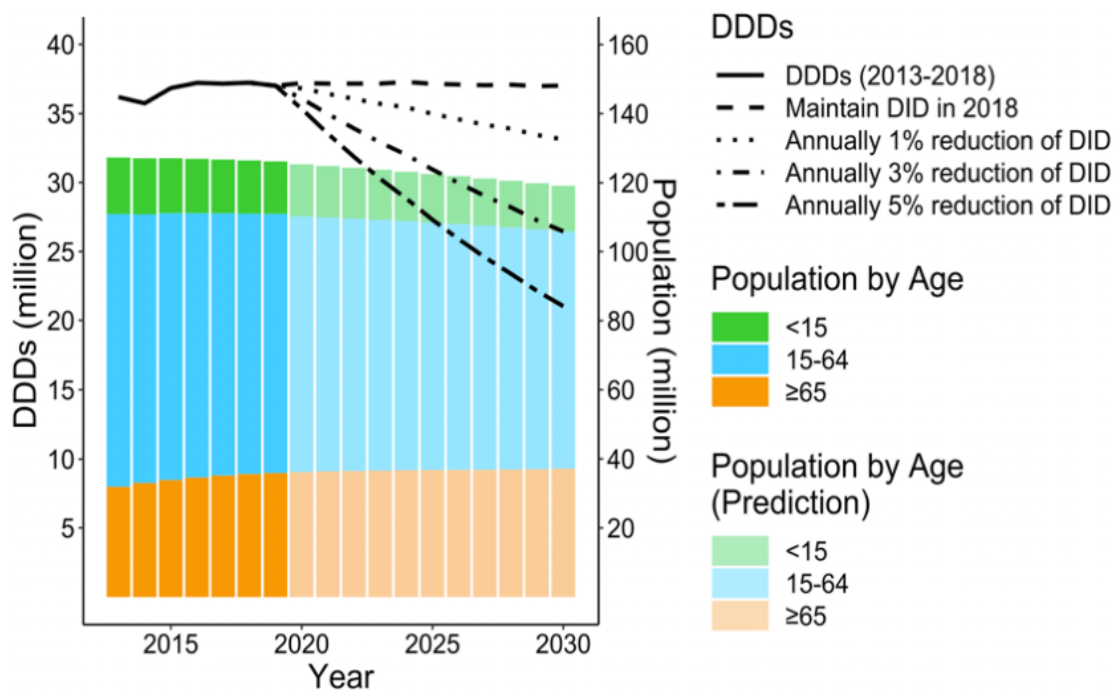


図 7 抗菌薬データベースの収載項目とデータソース

○: 収載あり △: 判断可能 ×: 収載なし ※: 次回更新より収載予定																			
医薬品抽出			名称			分類		医薬品情報					その他の情報					管理用	
公開情報元 /公開情報	YJ コード	薬価収載 コード	レセ電 コード	一般名	販売名	略語	ATC 分類	AWaRe 分類	力価	DDD	剤形 区分	剤形	後発品 フラグ	薬価	製造 会社	販売 会社	更新日	※廃止日	
World Health Organization /ATCDDDリスト	×	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×
World Health Organization /AWaRe分類リスト	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×
厚生労働省 /薬価基準収載品目リスト	×	○	○	○	○	×	×	×	△	×	○	△	○	○	×	○	×	×	×
医療情報システム開発センター /HOTコード一覧	○	○	○	○	○	×	×	×	△	×	○	△	×	×	○	○	○	○	○
社会保険診療報酬支払基金 /医薬品マスタ	×	○	○	×	○	×	×	×	△	×	×	△	×	○	×	×	○	○	○
日本化学療法学会 /用語集	×	×	×	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

青色背景から主にデータ取得（重複はそれぞれ取得/連結に使用）

黄色背景は組み合わせて医薬品規格より判断・算出

薬価収載コード: 薬価収載医薬品コード
レセ電コード: レセプト電算処理システムコード
DDD: Defined Daily Dose

図 8 抗菌薬データベース運用の流れ

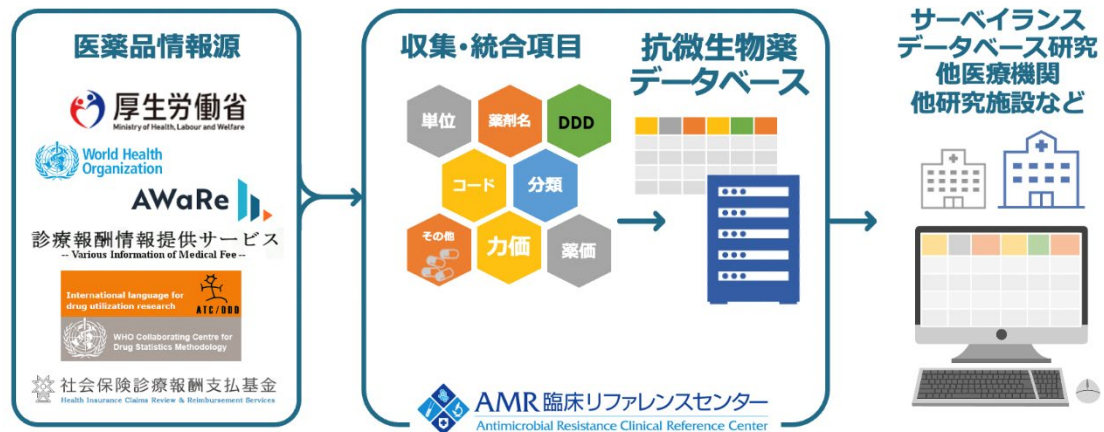


図 9. 都道府県，二次医療圏における 1,000 夜間人口，および 1,000 昼間人口あたりの抗菌薬使用量比較のバイオリンプロット

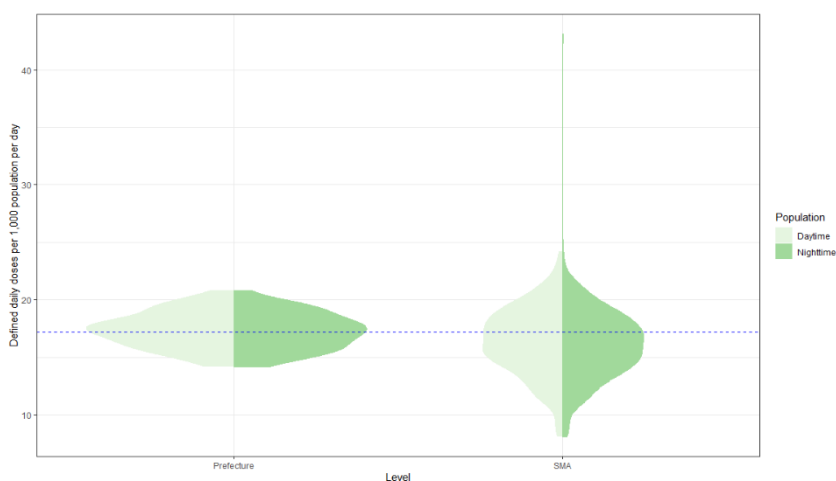


図 10. 都道府県，二次医療圏における 1,000 夜間人口，および 1,000 昼間人口あたりの抗菌薬使用量の相関図

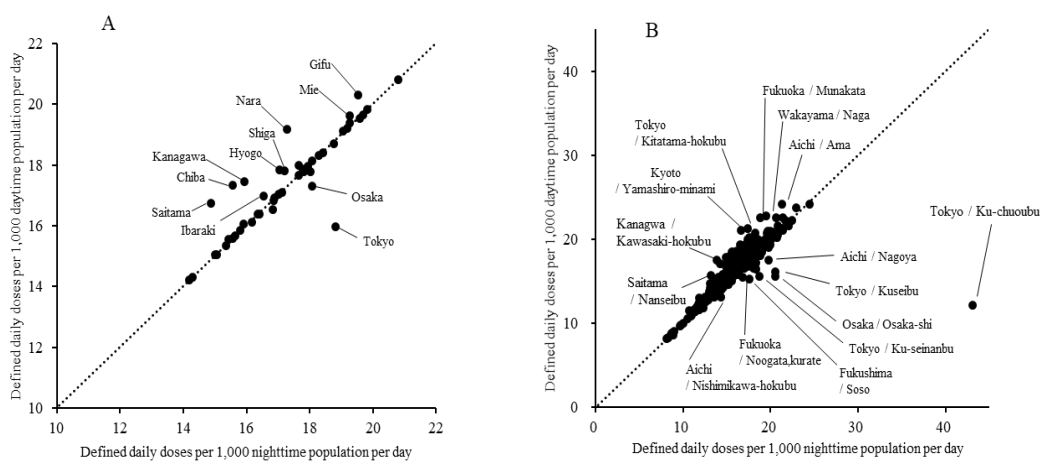


図 11. 2013-2017 年の販売データに基づく抗菌薬使用量/レセプトデータに基づく

く 抗菌薬使用量の月次推移

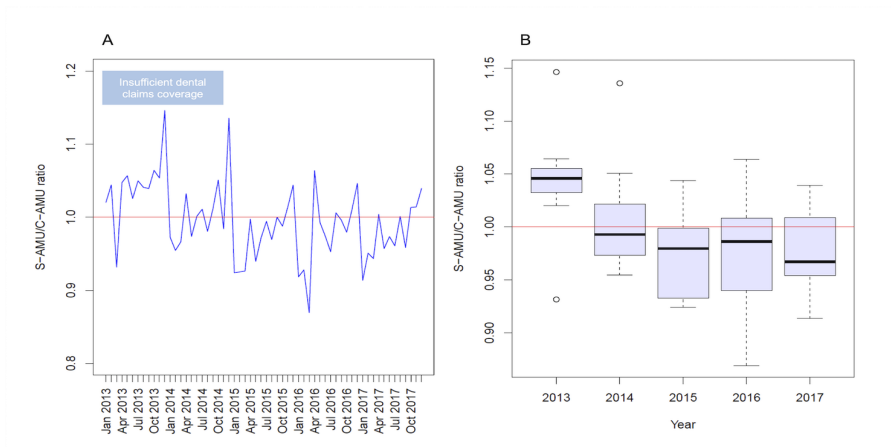


図 12. 先発医薬品とジェネリック医薬品に分けた販売データに基づく抗菌薬使用量/レセプトデータに基づく抗菌薬使用量の推移

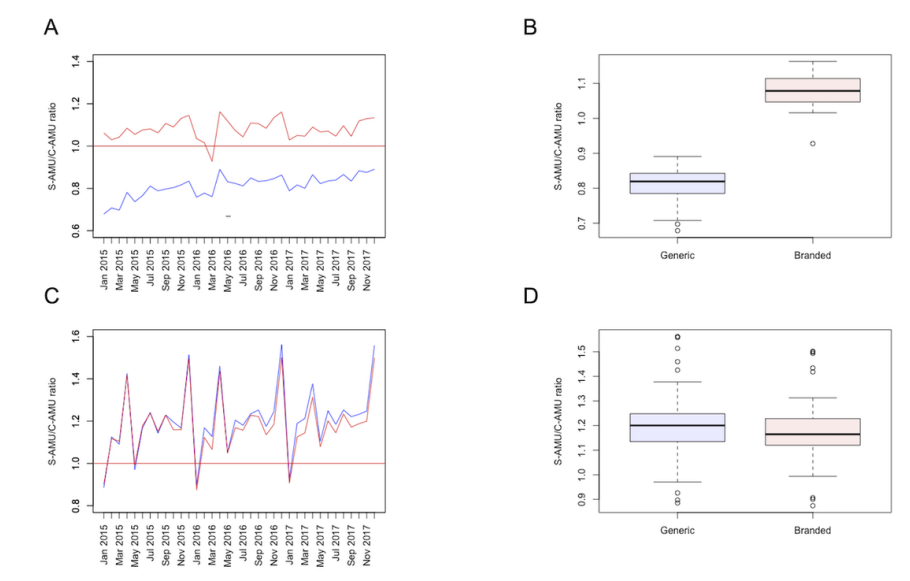
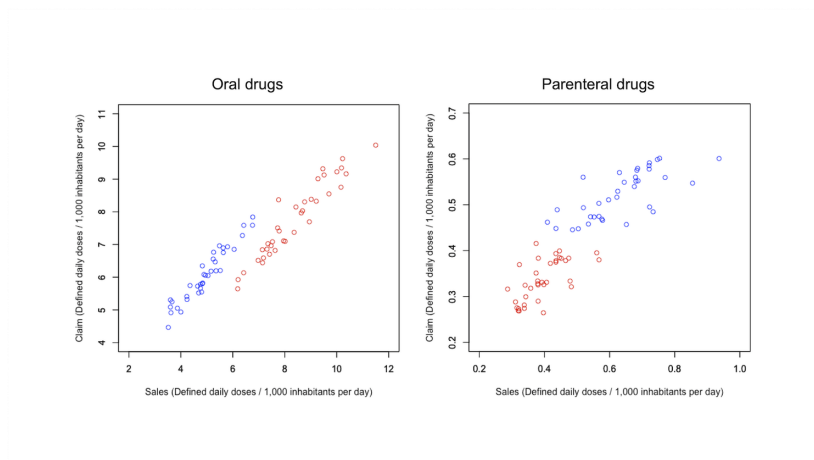


図 13. 経口薬と注射薬における販売データに基づく抗菌薬使用量とレセプトデータに基づく抗菌薬使用量の相関



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4年度分担研究報告書

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: 都築慎也、大野茜子、石金正裕、岩元典子、田中知佳、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)

日馬由貴(兵庫県立尼崎総合医療センター/小児科総合診療科・小児感染症内科)

要旨

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の状況や問題点を明らかにし、状況の改善や問題点に対する介入方法を検討する。

方法:

1)【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

抗菌薬使用状況のデータ収集とフィードバックシステム開発に向けて、6つの診療所に協力を依頼し、レセプトチェック用 UKE ファイルを利用した抗菌薬使用量調査を行った。

2)【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

日本医療データセンター(JMDC)の日本全国の健康保険組合、医療機関から提供されるレセプト等をデータソースとしたリアルワールドデータベースを用いて、

2013年1月から2018年12月までの間に急性感染性下痢症で受診した外来患者の疫学と抗菌薬使用状況について調査した。

3)【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

J-SIPHE(感染対策連携共通プラットフォーム)参加施設を対象に、AMU(抗菌薬使用)集計に関する無記名のWeb調査を実施した(期間:2021/12/13-2022/1/14)。

4)【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

歯科医師会に協力を依頼し、歯科医師を対象として、抗菌薬の選択や処方、適正使用への意識に関するアンケート調査を実施した。

5) 【抗菌薬使用量減少の要因探索】

匿名レセプト情報匿名特定健診等情報(NDB)を用いて、2013年から2020年までの抗菌薬使用量、上気道炎で受診した患者件数について調査した。

結果:

1) 【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

急性気道感染症に対する処方のうち、抗菌薬の割合は、内科・小児科が23.1%と25.3%、小児科が14.4%と5.8%、耳鼻咽喉科が21.5%と45.2%と、同じ診療科間でも異なっており、診療科ごとにサーベイランスを行う重要性が示唆された。

2) 【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

急性感染性下痢症への抗菌薬処方率は、非細菌性下痢症に限ると、小児では20-40%、成人では30-50%だった。成人男性への処方率が最も高かった。処方の種類は、小児ではホスホマイシンが最多、成人ではキノロンが最多で、続いてホスホマイシンの処方が多かった。

3) 【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

対象の247施設のうち、J-SIPHEに参加後、64.4% (159/247) でAMU集計時間が減少した。

4) 【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

歯科処置後、感染予防の抗菌薬として第3世代セファロスポリンが最も多く使用されていた。また、投与のタイミングは処置後3日間が最も多く、歯科感染症

予防に関するガイドラインが遵守されていないことが示唆された。

5) 【抗菌薬使用量減少の要因探索】

2020年以降のCOVID-19流行以降、日本国内の抗菌薬使用量は著しく減少した。その要因として上気道炎および下痢症の受診件数は減少しており、抗菌薬使用量との相関係数は0.89と0.79と強い相関を示した。

上気道炎および下痢症受診患者件数の減少に伴う抗菌薬使用量の減少であることが示唆された。

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た。今後も引き続き研究を行い、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) 【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

気道感染症や下痢症では抗菌薬の不適正使用が多く、「抗微生物薬適正使用の手引き」の作成などにより不適正使用は減少しているものの、まだ改善の余地が多くみられる。さらなる改善のためには、気道感染症や下痢症が多く診られている診療所を対象とした抗菌薬適正使用支援が

重要である。そこで、診療所における抗菌薬処方状況を把握するシステムの開発に向け、協力の同意を得られた6つの診療所でデータの抽出とフィードバックを行った。

2)【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

急性下痢症への抗菌薬の不適正な使用が問題視されているが、日本の急性下痢症の疫学、抗菌薬使用の実態は十分に把握されていない。そこで、急性下痢症への抗菌薬適正使用を推進する介入点を探るため、JMDCの提供する、日本全国の健康保険組合、医療機関から提供されるレセプト等をデータソースとした、リアルワールドデータベースを用いて調査を行った。

3)【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

AMR 臨床リファレンスセンターでは、J-SIPHE を 2019 年より稼働した。J-SIPHE は AMU の集計アプリケーションを用いることで医事ファイルから抗菌薬使用状況の自動集計が可能である。そこで、J-SIPHE 参加前後での AMU 集計の負担調査を行った。

4)【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

歯科の抗菌薬使用量は、医科に比べて少ないが、その内訳は歯科領域における感染症予防薬としては推奨されていないセファロスポリン系抗菌薬が最も多いことがわかっている。神奈川県でおこなわれた勉強会参加者を対象に行ったパイロット調査 (N=54) において、第一選択薬はセファロスポリン系が多く、処置直前

に服用すべき予防抗菌薬が処置後に処方されていることなどを明らかにした。今回、日本歯科医師会協力の下、このパイロット調査をもとに歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにする全国規模でのアンケート調査を行った。

5)【抗菌薬使用量減少の要因探索】

日本の抗菌薬使用量は経年的に減少傾向であった。さらに 2020 年の COVID-19 流行後、著しく減少した。COVID-19 流行後、世界各国で抗菌薬使用量の減少が報告されている (ESAC-Net 等)。しかし、その要因は明らかになっていない。日本で最も多い感染症である上気道炎に関する診療への COVID-19 流行の影響を調査した。また抗菌薬使用量との関連を調査した。

B. 研究方法

1)【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

2019 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日の期間に、調査研究協力の得られた 6 つの診療所 (内科・小児科、小児科、耳鼻咽喉科、各 2 施設) を受診した患者のレセプトチェック用 UKE ファイルのデータを抽出し、「抗微生物薬適正使用の手引き」に掲げられている気道感染症と下痢症の傷病名を対象として抗菌薬使用状況を分析した。

(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-004150-00)。

2)【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

2013-2018 年の JMDC のデータを使用し、急性感染性下痢症で受診した 0-65 歳の

外来患者における受診や抗菌薬使用状況を調査した。30 日以内の受診は再診と考え、除外した。JMDC 登録者数に対する対象受診件数を受診率として評価した。抗菌薬の使用状況については母集団をさらに絞り込み、傷病名が下痢症のみである受診に限定し、複数病名のある患者を除外した。対象の受診件数に対する抗菌薬処方のある受診件数を抗菌薬処方率として分析した。

(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-002505-00)。

3) 【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

J-SIPHE 参加施設 (2021/12/13 時点:815 施設)に、無記名の Web 調査を実施した (期間:2021/12/13-2022/1/14)。なお、J-SIPHE に AMU 情報未登録施設、参加前に AMU を集計していない施設は解析対象から除外した。調査項目は、施設属性、J-SIPHE 利用前後の AMU 集計に関わる時間数・人員数を設けた。

(倫理面への配慮)本研究については、集計結果の診であり倫理申請は不要である。

4)【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

2019 年 12 月時点の厚生局の歯科医療施設リストから都道府県ごとの歯科診療施設数ごとに重み付けを行い、無作為に 1700 施設へアンケート配布を行った。回答期間は 2020 年 7 月 13 日～9 月 11 日までの 2 ヶ月間とした。アンケート項目は歯科医師の背景、院内採用抗菌薬の有無、選択する抗菌薬、処置時の抗菌薬処方に

関する事項とした。

(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-003345-00)。

また、日本歯科医師会会員への協力依頼の送付は、日本歯科医師会理事会の承認を得た。

5) 【抗菌薬使用量減少の要因探索】

匿名レセプト情報匿名特定健診等情報 (NDB) より 2013 年 1 月-2020 年 12 月のデータを抽出した。ATC 分類 J01 の薬剤を抗菌薬と定義して 1 日あたり 1000 人あたりの抗菌薬使用量 (DID) を集計した。また ICD-10 を参考に、日本の傷病名を用いて、上気道炎の受診件数を抽出した。COVID-19 流行の 2020 年を介入点として、受診件数の推移について季節性を考慮した中断時系列分析を行った。さらに受診件数と抗菌薬使用量の相関分析をおこなった。

(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-003098-02)。

C. 研究結果

1)【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

各施設の受診状況を表 1 に示す。総受診件数は、年間 5500～16700 件であり、施設によりさまざまであった。それぞれの施設における総受診件数に対する急性気道感染症の傷病名件数の割合は、22.6～62.3%と幅があった。また、急性気道感染症で処方があった件数のうち抗菌薬が処方されていた割合は、内科・小児科が 23.1%と 25.3%、小児科が 14.4%と

5.8%，耳鼻咽喉科が21.5%と45.2%だった。一方、急性下痢症については、急性気道感染症に比べ受診件数が少なく、各施設1000件未満（0.31%～11.9%）であり、抗菌薬の処方割合は、内科・小児科が3.56%と3.28%，小児科が0.86%と1.71%，耳鼻咽喉科が93.8%と38.8%だった。

2)【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

受診率は、小児が成人より高く、初夏と冬季にピークがあり、成人は小児に遅れてピークがあった（図1）。小児は男児が女児に比べ受診率が高く、成人は女性が男性に比べ受診率が高かった。処方された抗菌薬は小児ではホスホマイシンが最も多く、約半数を占めていた。成人ではキノロンの処方が最多で、続いてホスホマイシンの処方が多かった。抗菌薬処方率は、非細菌性下痢症に限ると、小児では20-40%，成人では30-50%であった。成人男性への処方率が最も高く、小児は男女で差はなかった。解析期間の6年間で抗菌薬処方率は2016年をピークに減少傾向となっていた（図2）。

3)【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

アンケート回収率は45.0%（367/815）であり、そのうち除外条件以外の247施設を調査対象とした。感染防止対策加算の算定は、加算1が210施設、加算2が35施設、加算なしが2施設であった。J-SIPHE 参加後、64.4%（159/247）でAMU集計時間が減少し、そのうち人員減少は35施設であった。AMU集計時間が減少した159施設のうち、月の延べ作業時間が“30

分未満”と回答した施設はJ-SIPHE 参加前後で5施設から72施設になった（図3）。

4)【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

有効回答数は342施設であった。回答のあった歯科医師の背景は、男性88%，年齢中央値57歳，キャリア年数中央値32年であった。AMRという言葉は回答者の94%が知っていたが、AMR対策アクションプランについて知っているのは回答者の21%であった。また、感染性心内膜炎（IE）については回答者の73%が意識していると回答していたが、ガイドラインに従っていると回答したのは36%であった（表2）。抗菌薬を院内採用していると回答のあった304施設のうち、抗菌薬の系統別採用数は、1剤が11%，2剤が28%，3剤が28%，4剤が22%，5剤以上が12%であった。第3世代セファロスポリンが76%と最も多く採用されていた。系統別の採用抗菌薬の組み合わせはセファロスポリン系とマクロライド系の組み合わせが最も多かった。さらに、予防目的の処方として第一選択とする抗菌薬は、第3世代セファロスポリンが50.8%と最も多かった。歯科処置時の抗菌薬投与タイミングについての回答は、処置に関わらず、処置後が76.5%と多かった。ペニシリンを第一選択薬とする背景について多変量解析を行なったところ、勤務歯科医師数に差が見られた（表3）。

5)【抗菌薬使用量減少の要因探索】

中断時系列分析の結果2020年に上気道炎の受診件数は著しく減少したことが示された（図4）。上気道炎の受診件数と抗菌薬使用量の相関係数は0.89であった

(図 5).

D. 考察

1)【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

同じ診療科間でも診療施設によって抗菌薬の処方割合に差がみられ、診療科ごとにもサーベイランスを行う重要性が示唆された。データ抽出や管理、解析、フィードバックに至るシステムの利用は実現可能と考えられた。フィードバックを行った施設からは、これまでに自施設の抗菌薬処方状況を振り返る手段や機会がなかったため、本調査研究でのフィードバックレポートが有用な手段・機会となるという意見があり、診療所で抗菌薬処方状況の視覚化が抗菌薬適正使用につながると考えられた。

2)【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

日本の急性感染性下痢症の受診傾向と抗菌薬処方状況を明らかにした。抗菌薬の不適正使用を削減するためには、成人男性への抗菌薬処方削減と、ホスホマイシンの適正使用が重要と考えられた。

3) 【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

対象施設の約64%がJ-SIPHEに参加後、AMU 集計の負担軽減があった。負担軽減にならなかった施設についてはAMU 集計に利用する医事ファイルの特性も考慮され、活用方法については継続的な支援が必要と考えられた。集計システムを提供することで本来の薬剤耐性対策に注力していけるよう引き続きサポートしたい。

4)【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

AMR という言葉について聞いたことがあるという回答が94%を占めたが、AMR 対策アクションプランの認知度は低かった。IEについては7割が意識しているにもかかわらず、ガイドラインに従っていないこと、第一選択薬がガイドライン上で推奨されているペニシリン系やマクロライド系ではなく、セファロスポリン系抗菌薬が最多であったこと、処置時の予防抗菌薬投与は、本来行うべき処置直前ではなく処置後が多いことなど、抗菌薬適正使用上の課題とすべき点が明らかになった。また第一選択となる抗菌薬について勤務歯科医師数が要因と示唆されたものの、今後さらなる検討が必要である。

5) 【抗菌薬使用量減少の要因探索】

COVID-19 流行により日本で最も多い感染症である上気道炎の受診患者数が著しく減少した。COVID-19 流行による抗菌薬使用量の減少は上気道炎の受診件数に強く影響していた。日本は2023年に行動制限が解除されたため、今後の状況に注視し、適正使用のさらなる推進が必要である示唆される。

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. 診療所における抗菌薬適正使用支援のための抗菌薬処方モニタリングシステム開発に向けた調査研究. 大野茜子, 日馬 由貴, 佐藤 匡博, 小泉龍士, 岩元 典子, 大曲 貴夫. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 2022, vol. 45, no. 1, p. 25-30
2. Ono A, Aoyagi K, Muraki Y, Asai Y, Tsuzuki S, Koizumi R, Azuma T, Kusama Y, Ohmagari N. Trends in healthcare visits and antimicrobial prescriptions for acute infectious diarrhea in individuals aged 65 years or younger in Japan from 2013 to 2018 based on administrative claims database: a retrospective observational study. BMC Infect Dis. 2021 Sep 21;21(1):983.

学会発表：

1. Ono A, Aoyagi K, Muraki Y, Asai Y, Tsuzuki S, Koizumi R, Azuma T, Kusama Y, Ohmagari N. Trends in healthcare visits and antimicrobial prescriptions for acute infectious diarrhoea in Japan from 2013 to 2018. The 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (July 2021) (Poster presentation, on web)
2. 田中知佳, 遠藤美緒, 小泉龍士, 大野茜子, 坂口みきよ, 藤井直樹, 田島太一, 石岡春彦, 橋本裕子, 都築慎也,

松永展明, 大曲貴夫. J-SIPHE(感染対策連携共通プラットフォーム)参加施設を対象とした抗菌薬使用状況集計の負担に関する調査, 第37回日本環境感染学会総会・学術集会(2022年6月, 横浜, ポスター発表)

3. Koizumi R, Ishikane M, Kusama Y, Tsuzuki S, Asai Y, Shimada Y, Tanaka C, Ono A, Kaneko A, Ohmagari N. National Cross-Sectional Study of the Factors on Decision Making of Penicillin Prescription as First Choice among Dentists in Japan. IDWeek2021 (web conference)
4. Koizumi R *, Tsuzuki S, Ohmagari N. Trend of antimicrobial consumption and upper respiratory infection patients in Japan (Impact of COVID-19). U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program 2003 International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, Acute Respiratory Infections (ARI) Panel Meeting. Manila, Philippines. Mar 2023. (Oral)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図 1. 急性感染性下痢症での年齢区分別性別受診率の月推移

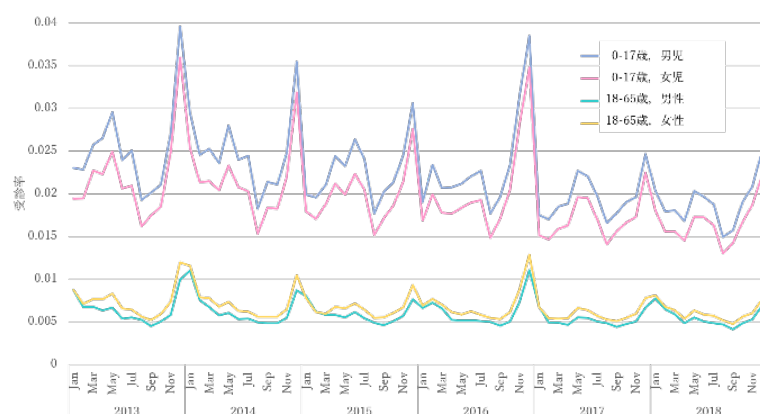


図 2. 急性感染性下痢症に対する年齢 2 区分別性別抗菌薬処方率の月推移

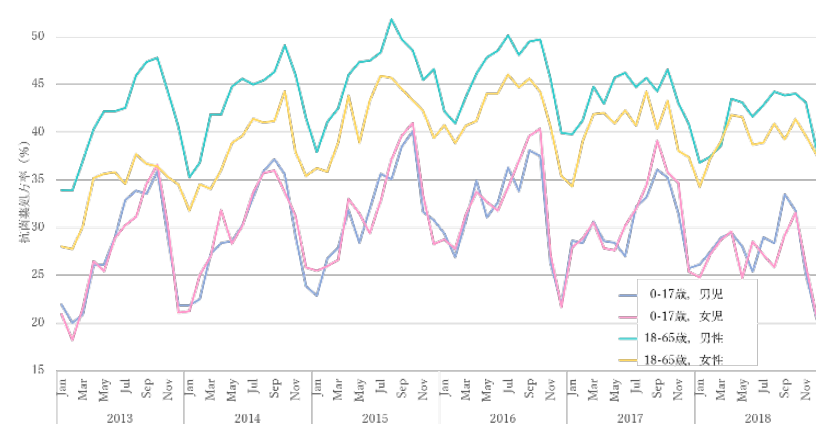


図 3. J-SIPHE 利用前後における AMU 集計の月の延べ作業時間比較
(対象：J-SIPHE 利用後に AMU 集計時間が削減された 159 施設)

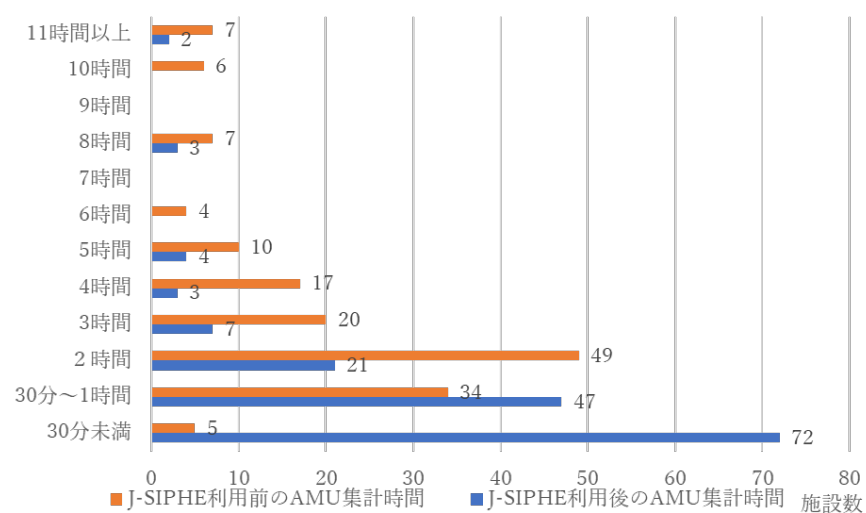


図 4. 上気道炎受診件数の中断時系列分析（2013-2020）

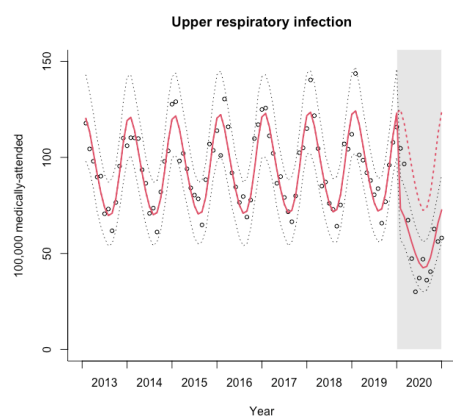


図 5. 上気道炎受診件数と抗菌薬使用量の相関分析.

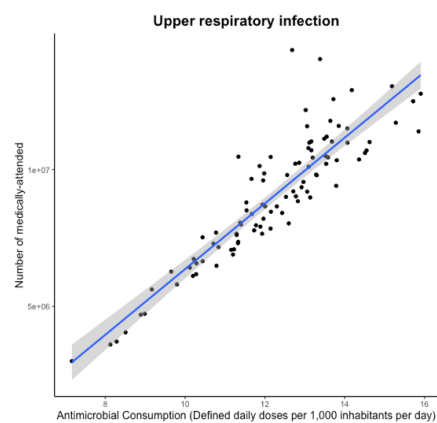


表 1. 各施設の 1 年間における, 男女別の総受診総数と平均年齢・年齢中央値, および急性
気道感染症と急性下痢症の受診件数・処方件数

	内科 A		内科 B		小児科 A		小児科 B		耳鼻咽喉科 A		耳鼻咽喉科 B	
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
総受診件数(件)	4919	5614	5878	10808	7277	5713	2811	2696	2545	3150	6965	8835
平均年齢 (歳)	15.9	28.2	52.3	69.7	5.8	6.0	4.0	4.2	39.0	42.7	32.7	36.2
年齢中央値 (歳)	5.0	9.0	60.0	83.0	4.0	4.0	3.0	3.0	39.0	43.5	32.0	35.0
急性気道感染症傷病名件数(件)	2661	2666	1691	2076	2527	2062	984	966	1588	1960	3569	4910
全処方件数(件)	951	1260	1593	1970	2069	1747	927	931	1419	1724	3542	4874
抗菌薬処方件数(件)	219	291	390	513	304	245	62	46	360	316	1627	2174
急性下痢症傷病名件数(件)	474	428	223	252	610	411	239	176	354	324	28	21
全処方件数(件)	190	203	214	244	556	369	235	175	354	324	28	21
抗菌薬処方件数(件)	8	6	10	5	5	3	5	2	334	302	8	11

表 2. AMR と感染性心内膜炎(IE)についての知識と取り組み

AMR の知識	Number of valid answers		
” AMR ” という言葉を知っている (“はい” (%))	321	(94)	342
AMR 対策アクションプランを知っている (“はい” (%))	71	(21)	341
AMR への取り組み			
AMR 対策の取り組みを行なっている (%)	270	(79)	340
服薬指導 (%)	192	(71)	340
ガイドラインに従った処方を行う (%)	117	(43)	340
処方日数の短期化 (%)	84	(31)	340
ガイドラインの推奨に従った抗菌薬へ変更 (%)	10	(4)	340
その他 (%)	6	(2)	340
IE についての意識			
IE について考慮して診療している (“はい” (%))	247	(73)	339
IE ガイドラインの使用			
国内/国外のガイドラインを知らない (%)	198	(59)	333
国内/国外のガイドラインを参考にしている (%)	121	(36)	333
国内/国外のガイドラインを知っているが、参考にしていない (%)	12	(4)	333
その他の資料を参考にしている (%)	2	(1)	333

表 3. ペニシリンを第一選択薬とする歯科医師背景についての多変量解析

変数	ペニシリン (n=103)	その他の抗 菌薬 (n=239)	調整後オッズ比 (95% CI)	調整後 P 値
卒後年数 (中央値 [四分位範囲])	30 [19.5- 37]	33 [24-41]	0.97 (0.95-1.00)	0.047
男性	90 (89)	208 (87)	0.72 (0.27-1.90)	0.513
勤務歯科医師数二人以上	39 (38)	38 (16)	0.48 (0.24-0.92)	0.003
AMR 対策を実施している	85 (83)	45 (19)	1.10 (0.48-1.49)	0.817
IE ガイドラインに従っている	43 (42)	78 (33)	0.76 (0.49-2.67)	0.424
半年間に 1 回以上勉強会に参加している	86 (83)	177 (74)	1.14 (0.49-2.67)	0.761

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4年度分担研究報告書

AMR 対策の教育啓発に関する研究

研究代表者

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（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 統合臨床感染症学分野 教授）

藤友結実子、大野茜子（国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター）

【研究要旨】

2016年に策定された薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（以下「アクションプラン」）では「国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進する」ことが挙げられている。国民や専門職などへの教育啓発を効果的に進めるためには、薬剤耐性（AMR）に関する意識・態度・行動の現状を把握することが必要であり、これまでも一般国民の意識調査は定期的実施してきた。COVID-19流行の影響を受け、急性気道感染症の診療や受診行動や感染対策に対する考え方が変化してきている中で、一般国民の意識がどのように変化してきているか、また医師以外の医療従事者の知識や理解を深めるため、以下の研究を行った。

1. 一般市民の AMR に関する意識調査
2. 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査
3. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

一般国民の AMR に関する意識調査は、2016年度から1年に1回程度実施しており、今回5回目の調査を実施した。「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的ではない」と正しく認識している人は今回20.7%であり、これまでの調査結果とほぼ変わらなかった。また正しく回答した人は若年層ほど割合が低かった。定着している知識や意識を変えることは容易ではなく、時間がかかると考えられる。今後も一般国民へ正しい知識を伝える教育啓発活動を継続するとともに、さらに若年層へ焦点を当てた啓発活動を進める必要があると考える。

これまで医師を対象とした AMR 対策や抗菌薬の適正使用に関する意識調査や教育啓発活動は行われてきたが、その他の医療職についてはほとんど行われてこなかった。そのため、今回、患者と接する機会の多い看護師（准看護師を含む）の知識・理解の現状を把握し、今後の教育啓発活動の参考とするため、看護師を対象に、薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査を実施した。看護師は一般国民と比較すると、正しい知識を持つ割合が高いが十分とは言えず、また業務において抗菌薬の適正使用に関する医師や薬剤師とのコミュニケーションが不十分である現状が垣間見えた。9割以上の看護師が抗菌薬の適正使用についてもっと教育を受けたいと回答しており、これらのアンケート結果を踏まえ、今後どのように教育活動を進めていくかが課題である。

地域で AMR 対策に取り組む事例を 2022 年度は 3 事例「事例紹介シリーズ」として啓発ウェブサイトに掲載した。ページビュー数は 2017 年度から徐々に増加し、2022 年は約 28,000 件を超えている。

日本の薬剤耐性対策の取り組みは始まって数年であるが、その成果が現れるには数年かかると見込まれる。今後は医療従事者、一般市民それぞれ対象別のアプローチを検討し、意識や行動変容を促していく必要がある。

A) 目的

1. 一般市民の AMR に関する意識調査

2016 年に策定された薬剤耐性アクションプランの目標の 1 つである「国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深める」ために、2017 年より薬剤耐性や抗菌薬に関して一般市民の知識や意識の現状を知るためのアンケート調査を行ってきた。これまで行ってきたさまざまな普及啓発活動によりどのように一般市民の知識や意識が変化してきたか、その効果を評価し、今後の施策に活かす。

2. 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査

看護師（准看護師を含む）は患者と接する機会が多く、看護師の知識・理解はひいては患者教育につながる。そこで、看護師の薬剤耐性と抗菌薬の適正使用に関する知識・意識や行動の現状を明らかにするとともに、今後の教育啓発活動の参考とするため、アンケート調査を実施した。

3. 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

インターネットを用いて、「抗菌薬（抗生物質）に関するアンケート」調査（全 25 問）を、インテージリサーチ社に登録されている 20 歳以上のモニターを対象として実施した。アンケート回答者に都道府県別、年代別の人口構成比率を反映させたうえで、目標人数 3000 人として、2022 年 10 月 20 日～24 日にアンケートを行った。アンケートの質問内容は 2017 年から年 1 回行ってきた計 4 回のものとはほぼ同様とした。この結果を、過去 4 回の調査と比較するとともに、2020 年初頭から日本でも流行が拡大した新型コロナウイルス感染症の影響についても考察した。

2. 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査

厚生局の公表している医科医療機関別コード

一覧(令和2年度)を利用し、300床未満、300床から499床、500床以上の3群からそれぞれ無作為に抽出した病院に勤務する看護師(准看護師を含む)を対象とした。調査項目は、被験者の属性、抗菌薬使用経験、抗菌薬・薬剤耐性に関する知識、業務上の経験とした。調査はウェブを利用した無記名式のアンケート調査で、施設情報については質問紙を用いて返送してもらう形式で、2022年2月～3月に実施した。

3. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

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や、ヒト以外の分野のAMR対策事例、製薬業界の取り組みなど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

回答者数は3193人(女性50.4%、男性49.6%)、回答者の年代は、20-29歳が11.6%、30-39歳が21.4%、40-49歳が21.0%、50-59歳が27.1%、60-69歳が18.9%であり、中央値は48歳であった。過去1年間に何らかの「抗菌薬」を服用した人は32.9%(1,051人)で、このうち89.7%が病院や診療所から処方を受けていた。以前に処方された薬の残りを使用した人は1.9%だった。「抗菌薬」の服用理由は、この1,051人でみると上位5つは順に、風邪(19.6%)、新型コロナウイルス感染症(15.5%)、皮膚感染症または創部感染症(11.8%)、発熱(9.9%)、その他(26.6%)であった。20-24歳では、風邪・新型コロナウイルス感染症・

インフルエンザを合わせると57.2%だったのに対し、55-69歳では28.7%で、年齢が高いほどこの割合は減少傾向だった。

「抗菌薬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は効果的だ」を「間違い」と正しく回答した人はそれぞれ19.5%、20.7%であった。一方、「不必要に抗菌薬を使用していると、その抗菌薬はいつか効かなくなってしまう」「抗菌薬を処方されたときは、すべてのみきらなければならない」を「正しい」と正解した人はそれぞれ60.8%、56.7%と半数を超えていた。

この1年間で、「不必要に抗菌薬を飲んではいけない」といった情報を得る機会は、61.0%が「なかった」と回答していた。情報を得る機会があったという回答の385人(12.1%)、既に知っていたという回答の861人(27.0%)の情報源は、上位5つは順に、医師(23.4%)、新聞やテレビのニュース番組(16.6%)、インターネット(12.0%)、家族または友達(10.4%)、薬剤師(8.4%)であった。経年でみると医師や薬剤師から教えてもらった、という回答が増加傾向であった一方で、新聞やニュース番組で知った、という回答は減少傾向だった。

一方、抗菌薬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74.5%、薬剤師47.3%、病院20.5%、看護師12.2%、薬局11.7%などであった。さらにこれらの情報を得たことで抗菌薬への考え方が変わったのは62.0%であった。

薬剤耐性という言葉を知ったことがある人は41.4%であった。薬剤耐性の説明文として、「薬剤耐性とは、人が抗菌薬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37.6%が持っており、「わからない」と答

えた人も 51.1%いた。

抗菌薬(抗生物質)を処方してほしいと医師に伝えたことがある人は 11.9%、風邪のとき、抗菌薬(抗生物質)を処方してくれる医師は良い医師と思う人は 32.4%であった。

2. 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査

15 施設 721 人から回答を得たが、施設コード以外の情報が全く入力されていないものや所属が研究の除外基準に該当するものを除いた 607 名を評価の対象とした。

回答者の所属する施設は、300 床未満が 7 施設 63 名、300—500 床未満が 4 施設 214 名、500 床以上が 1 施設 330 名であった。感染防止対策加算 1 が 4 施設、加算 2 が 2 施設、加算なしが 4 施設であった。回答者の年齢の中央値は 39 歳、勤務年数は看護師が中央値 11 年、准看護師が 10.5 年であった。看護職に関する最終学歴は専門学校が 76.3%、大学が 20.3%であった。現在所属している診療科は、内科系 26.4%、外科系 23.7%、慢性期 14.7%であった。

直近 1 年間に抗菌薬の服用したのは 31.2%、その理由は歯科処置後、かぜ、咽頭痛、尿路感染症、皮膚または創部感染症、鼻咽頭炎、発熱の順であった。抗菌薬を自宅に保管してい他のは 14.3%、とっておいた抗菌薬を使用したことがあるのは 43.7%、抗菌薬を自己中断したり内服を調整したことがあるのは 24.7%、かぜを引いた時に医師に抗菌薬処方を希望したことがあるのは 14.5%、かぜで抗菌薬を内服して症状が改善したと感じたのは 74.3%であった。また、風邪に抗菌薬を処方する医師は良い医師だと思うと回答したのは 18.4%であった。

抗菌薬・薬剤耐性に関する知識は、薬剤耐性という言葉聞いたことがあるのは 84.8%、アクションプランを知っているのは 63.9%、「抗菌薬はウイルスをやっつける」を間違いと正しく回答したのは 62.0%、「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的だ」を間違いと正しく回答したのは 69.8%、薬剤耐性対策は院内感染対策をきちんと行うことであると回答したのは 58.0%、「最近新しい抗菌薬の開発が進んでいる」を「いいえ」と正しく回答したのは 4.7%であった。

抗菌薬投与に関する業務について、過去 1 年間で担当患者への抗菌薬の投与理由を知っていたのは 59.1%、その投与に関して主治医とやりとりしていたのは、投与理由は 42.4%、投与量は 29.9%、投与経路は 51.5%、投与期間は 49.8%であった。薬剤師とやりとりをしていたのは投与理由については 17.7%、投与量は 17.5%、投与経路は 18.8%、投与期間は 20.5%であった。また、患者やその家族から抗菌薬についての質問を受けた時、適切に説明できた 58.1%、今後適切に説明できると思う 20.4%、抗菌薬の適正使用についてもっと教育を受けたい 93.7%であった。

3. 地域での取り組み事例の情報収集と提示 以下の 3 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) 断らない救急その先へ～地域拠点病院発の 抗菌薬適正使用の呼びかけ～石巻赤十字病院

(2022 年 4 月取材、2022 年 6 月掲載)

<https://amr.ncgm.go.jp/case-study/019.html>

- 2) 2つのシステム PigINFO Bio と e-shijisho で 養豚農場ごとの抗菌薬使用量を継続的に評価 ～ 正確なデータの収集と分析を積み重ねながら、抗菌薬適正使用を支援 ～ 山根逸郎（やまねいつろう）氏 AgriINFO 株式会社代表取締役（前・農研機構動物衛生研究部門 主席研究員）（2022 年 7 月取材、2022 年 9 月掲載）

<https://amr.ncgm.go.jp/case-study/020.html>

- 3) AMR 対策推進のまち・姫路市の取り組み～全国に先駆けて、自治体として啓発活動を推進～（2022 年 9 月取材、2023 年 3 月掲載）

<https://amr.ncgm.go.jp/case-study/021.html>

事例紹介シリーズの 2022 年 4 月から 2023 年 3 月までのページビューは 28,206 件であった。

A) 考察

1. 一般市民の AMR に関する意識調査

現行の薬剤耐性アクションプランは 2016 年に策定され、2017 年 4 月から厚生労働省の委託事業として AMR 臨床リファレンスセンターが活動を開始した。現在、薬剤耐性へのさまざまな取り組みは各地で行われている。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 年から一般国民の AMR に関する意識調査を 1 年に 1 回程度行い、今回 5 回目となった。

本調査の結果、過去 1 年間に何らかの「抗菌薬」を服用した人は 32.9%（1,051 人）で、過去 4 回の調査結果では 2017 年が 46.2%、2018 年が 48.4%、2019 年が 41.3%、2020 年が 33.7%であり、年々服用割合が減少していた。日本では正規

のルートであると医療機関での処方箋がない限り抗菌薬は入手できないため、新型コロナウイルス感染症流行下での医療機関への受診控えやその他の感染症の発症・罹患の減少などに伴って抗菌薬の処方機会そのものが減少した影響も一因と示唆される。一方で、抗菌薬販売量や使用量が実際に減少し、使用割合でみると広域抗菌薬から狭域抗菌薬への移行が示唆されることも事実であり、教育啓発活動の成果も出てきているのではないかと期待したい。

抗菌薬の入手先の分布割合は過去の調査と比べても大きく変わりはなかったが、以前に処方された薬の残りを使った、という回答が 2020 年と 2022 年の調査で微増し、コロナ禍での受診控えの影響もあるかもしれない。

「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的ではない」と正しく認識している人は、今回の全数 3,193 人のうち 20.7%であり、これまでの調査結果：2017 年 24.6%、2018 年 22.1%、2019 年 22.7%、2020 年 23.1%、とほぼ変わらないが、いずれよりも下回っていた。また、抗菌薬を服用した理由を風邪と回答した人の割合は、2017 年 45.5%、2018 年 44.7%、2019 年 41.2%、2020 年 29.8%、2022 年 19.6%と低下傾向がみられた。しかし、この理由の選択肢の一つとして今回の調査では新たに新型コロナウイルス感染症をあげたところ、風邪が 19.6%であったのに対し新型コロナウイルス感染症は 15.5%であった。また、「抗菌薬はウイルスをやっつける」が間違いであると正しく認識している人は 3,193 人のうち 19.5%であり、これまでの調査結果：2017 年 21.9%、2018 年 20.3%、2019 年 17.7%、2020 年 23.5%、と横ばいであった。風邪に抗菌薬は不要、ということに加え、風邪の原因の多くがウイルス感染症である

こと、インフルエンザやコロナも風邪と同様に原因はウイルスであることをこれまで以上に伝えていく必要があると考えられた。

年代別でみると、20-30代の若年層では風邪での服用が25%を上回っていたのに対し、40-60代では風邪での服用は20%を下回り、皮膚感染症または創部感染症の割合が10%以上で、若年層の10%未満を上回っていた。インフルエンザ、新型コロナウイルス感染症を含む風邪の罹患が今回の調査対象全体3,193人でみると、20-30代では30%を超えていた一方、40-60代では25%を下回っていたことが関与しているとも考えられるが、風邪に対する抗菌薬使用について若年層の方が間違った認識をしていることも影響していると示唆される。というのも、これまで4回の調査と変わらず、今回の結果でも、「抗菌薬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は効果的だ」を「間違い」と正しく回答した人は若年層ほど割合が低く、20-30代では約半数以上が間違っていたのに対し、40-60代の間違いは4割ほどであったためである。若年層への教育啓発活動は今後も必須といえ、未来を担う彼らに正しい知識を広め、その次の世代へもつなげたい。

抗菌薬の知識として、「不必要に抗菌薬を使用していると、その抗菌薬はいつか効かなくなってしまう」「抗菌薬を処方されたときは、すべてのみきらなければならない」という点については6割近くの正答が得られたが、実際は正しい知識をもっているのではなく、「不必要」「効かなくなる」「しなければならない」といった文言につられて選択していた可能性も考えられ、今後の調査では、こうした文言による影響が最小限にできるよう文言の改定を検討する。

抗菌薬の知識の情報源が、医師や薬剤師からという回答が増えてきていることから、抗菌薬適正使用の医療従事者の認識や普及啓発意識が定着してきているとも考えられるが、新聞やニュース番組からという回答が減少傾向であり、一般市民への情報提供が滞っている現状が示唆される。新聞やニュース番組をにぎわせているのが新型コロナウイルス感染症に限らず、薬剤耐性や抗菌薬にも向けられるよう、薬剤耐性対策アクションプラン策定時に劣らないよう、次期アクションプランの公開とともに薬剤耐性対策・抗菌薬適正使用にかかる情報を世間一般に発信していくことが重要と考える。

2. 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査

抗菌薬や薬剤耐性に関する知識は、一般国民と比較すると正しい知識を持っている人の割合が高かった（「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的だ」を間違いと正しく答えたのは、上記1の研究では20.7%であったのに対し、本アンケート調査では69.8%であった）。

所属する施設規模で、抗菌薬の使用経験や薬剤耐性に関する知識に関して、明らかな傾向があるとは言えなかった。業務上の経験については、病床数が多いほど抗菌薬投与の理由を把握している割合が高く（500床以上では5割以上把握していたのが90%近くだったのに対し、300床未満では5割以上把握していたの75%程度）、看護師が医師と投与理由や投与期間について話す機会は300床未満がそれぞれ31.5%、40.4%だったのに対し、500床以上では48.6%、56.1%であった。大きな病院ほど、抗菌薬投与に関して医師と看護師がコミュニケーションをとる頻度が高

いことが示唆された。

3. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

薬剤耐性対策は、人の医療分野だけでなく、動物や環境など専門性や医療機関の枠を超えた連携が重要とされている。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。また医療機関の以外の分野での取り組みについては知る機会があまりないのが現状である。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、ヒト以外の分野の取り組み例を継続して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、ページビューからは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。

B) 結論

AMR 対策アクションプランが策定され6年が経過し、また Covid-19 流行は一般国民の受療行動に少なからず影響したと思われる。日本の抗菌薬の使用量は減少傾向にあり、適正使用の意識は少しずつ広がっていると考えられるが、今回の一般国民のアンケート調査の結果ではあまり知識や意識に変化はみられなかった。抗菌薬適正使用に関する普及啓発活動の成果が現れる

のにはまだ数年以上かかると見込まれ、さらなる工夫が必要と考えられる。

また、今回の研究では、医師以外の医療従事者では看護師に焦点をあてた。一般国民よりは正確な知識を持つ割合が高かったが、十分とは言えず、また業務上の抗菌薬の適正使用との関わりについては医師薬剤師とのコミュニケーションや、患者への説明などについて課題が示唆された。90%以上の看護師が、抗菌薬の適正使用についてもっと教育を受けたいと回答しており、ASP における看護師の役割も含めて、看護師への教育啓発をどのように行うか今後の課題であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. 藤友結実子, 具芳明. 国民向けの教育啓発活動. 臨床と微生物 第48巻3号 (2022年)
2. 藤友結実子. 歯科における処方傾向・実態やAMR対策について ～医科の立場より～. 歯界展望 140 (1) 129-131, 2022.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

**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 4 年度分担研究報告書

「薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究」

COVID-19 の医療へのインパクトの評価及び広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発

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:

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 特定講師)

Abbas Khatoun (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野)

長野 広之 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野)

要旨

1)【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

多施設 DPC データを用いて厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」が COVID-19 まん延初期のステロイド処方パターンに及ぼす影響を調べた結果、厚生労働省の手引きに COVID-19 重症例に対する投与するステロイドとしてデキサメタゾンの使用が推奨された 2020 年 7 月 17 日の第 2.2 版の公表以降、デキサメタゾンの処方が 2.5%から 35.2%に増加し、診療指針が確立されていない新規感染症の診療における厚生労働省の手引きの推奨の影響が大きいことが示唆された。

2)【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】

広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発のため、多施設 DPC データを用いて患者レベルのリスク因子を調整し、広域抗菌薬使用有無を予測するモデルを作成した。病院間の差を反映するため、マルチレベルモデルを活用し、マルチレベルモデルから予測された広域抗菌薬の使用確率の病院別の合計を分母、個人レベルの変数のみを用いたシングルレベルモデルから予測された使用確率の病院別の合計を分子とし、病院ごとの O/E 比を算出した。O/E 比は病院によって 2.58 (95% CI: 2.44-2.73)から 0.14 (95% CI: 0.10-0.21)までばらついており、本研究の手法により算出した O/E 比は広域抗菌薬の適正使用評価指標としての活用可能性が示唆されたが、予測モデルの予測性能がまだ十分ではないため、病院による差の要因をより明確に説明するためには、病院レベルの因子についても測定し、予測モデルの変数として使用する必要があると考えられる。

3)【2019 年のセファゾリン供給不足が抗菌薬使用に及ぼす影響の評価】

多施設 DPC データを用い、2019 年のセファゾリン供給低下期に実際に使用量の減少があった病院と

使用量が維持された病院における違いについて controlled interrupted time series (CITS) 分析を行った。その結果、入院症例におけるセファゾリン days of treatment (DOT) は供給低下期間に統計的に有意に減少した(-37.3%, 95%CI: -45.9 to -27.3)。一方で、フロモキシセフ、セフォチアム、セフメタゾール、セフトリアキソン、クリンダマイシンの使用は、統計的に有意な増加を認めた。セファゾリン供給低下によるアンピシリン・スルバクタム、バンコマイシン、レボフロキサシン、タゾバクタム・ピペラシリン、メロペネムの使用の変化は認めなかった。

A. 目的

1)【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

多施設 DPC データベースのデータを用いて、厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」が COVID-19 まん延初期のステロイド処方パターンに及ぼす影響を調べる。

2)【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】

COVID-19 のまん延が医療に及ぼす影響を評価するため、病院受診患者数の増減、重症度の分布の変化、医療費の変化など病院医療に及ぼす影響を各側面から定量化する。

3)【2019 年のセファゾリン供給不足の病院への影響の評価】

セファゾリンは感染症治療や周術期予防抗菌薬に使用されている。本研究では 2019 年に日本で生じたセファゾリン供給低下が入院症例の抗菌薬使用に与えた影響について調査した。

B. 対象・方法

1)【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

京都大学大学院医学研究科医学経済学分野の Quality Indicator/Improvement Project(QIP)に参加している病院の DPC データを用いて、2020 年 1 月から 12 月までの COVID-19 入院症例におけるステロイドの処方データを抽出し、重症度別に処方パターンを分析した。

2)【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】

厚生労働省研究班の DPC データベースより、肺炎で入院した症例を抽出し、個人レベルのリスク因子を説明変数、入院中の広域抗菌薬の使用を目的変数とする予測するモデルを開発した。モデルは病院間の差を考慮し、マルチレベルモデルを用いた。開発したモデルの予測結果から、病院単位の広域抗菌薬の使用割合(個人レベルのリスクのみを含むシングルレベルモデルにより予測された広域抗菌薬使用確率の合計)と、予測された使用割合(マルチレベルモデルにより予測された広域抗菌薬使用確率の合計)の比(O/E 比)を算出した。

3)【2019 年のセファゾリン供給不足が抗菌薬使用に及ぼす影響の評価】

2016 年 4 月から 2020 年 12 月に退院した入院症例の DPC データを解析した。セファゾリン供給低下期間は 2019 年 3 月から 11 月とし、2019 年

3月から11月のセファゾリン DOT (days of therapy) が 2018 年 3 月から 11 月より低下している病院をセファゾリン供給低下あり病院と定義した。セファゾリン供給低下あり病院となし病院で月単位の各抗菌薬 DOT を controlled interrupted time series (CITS) 分析を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守し、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た(受付番号:R0135)。

C. 結果

1)【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

分析対象症例は 8,603 例で、重症度別に軽症～中等症 I が 5,962 例、中等症 II が 2,231 例、重症が 410 例であった。厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」に COVID-19 重症例(呼吸不全のある中等症 II 以上)に対する投与するステロイドとしてデキサメタゾンの使用が推奨された 2020 年 7 月 17 日の第 2.2 版の公表以降、デキサメタゾンの処方が 2.5% から 35.2%に増加した。特に、重症例については 7.7%から 58.7%に増加した。

2)【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】

解析対象症例は 1273 病院からの 348,987 例であった。算出された O/E 比は病院によって 2.58 (95% CI: 2.44-2.73)から 0.14 (95% CI: 0.10-0.21)までばらついていた。

3)【2019 年のセファゾリン供給不足が抗菌薬使用

に及ぼす影響の評価】

485 病院、16,158,646 入院症例が研究に含まれ、セファゾリン供給低下あり病院が 306 病院、なし病院が 179 病院だった。CITS 分析の結果、セファゾリン DOT は供給低下期間に統計的に有意に減少した (-37.3%, 95%CI: -45.9 to -27.3)。一方で、フロモキシセフ、セフォチアム、セフメタゾール、セフトリアキソン、クリンダマイシンの使用は、統計的に有意な増加を認めた。セファゾリン供給低下によるアンピシリン・スルバクタム、バンコマイシン、レボフロキサシン、タゾバクタム・ピペラシリン、メロペネムの使用の変化は認めなかった。

D. 考察

1)【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

本研究では、多施設の DPC データを用い、厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」の推奨が COVID-19 入院患者に対するステロイド処方に及ぼす影響について分析した。「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」に使用するステロイドの種類が具体的に推奨されていなかった時期と比べ、使用するステロイドとして具体的にデキサメタゾンが推奨された 2020 年 7 月 17 日以降に使用されるステロイドとしてデキサメタゾンの選択が急増したことから、診療指針が確立されていない新規感染症の診療における厚生労働省の手引きの推奨の影響が大きいことが示唆された。

2)【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】

患者レベルのリスク因子を用いた予測モデルから算出した O/E 比は病院によって大きくばらついており、他国の先行研究と一致した。

Bootstrapping により算出した O/E 比の信頼区間が 1 を超える病院の存在は、必要以上の広域抗菌薬の使用を示唆する可能性がある。しかし、本研究では病院をランダム切片としたマルチレベルモデルを予測モデルとして用いており、病院による差をランダム効果と仮定している。また、予測モデルの予測性能がまだ十分ではないため、病院による差の要因をより明確に説明するためには、病院レベルの因子についても測定し、予測モデルの変数として使用する必要があると考えられる。

3)【2019 年のセファゾリン供給不足が抗菌薬使用に及ぼす影響の評価】

セファゾリン供給低下期間中に、供給低下の影響があった病院では影響がなかった病院と比較して、セファゾリンの DOT が有意に低下し、第 2,3,4 セファロスポリン注射薬の DOT が有意に増加した。セファゾリンの代替薬として政府からはセフォチアム、セフォタキシム、セフトリアキソン、アンピシリン・スルバクタムなどが推奨されていた。今回の結果は中でも第 2,3,4 世代セファロスポリン注射薬が多く使われていたことが示された。セファゾリンが第 2,3,4 世代セファロスポリン注射薬で代替されたことは AWaRe 分類における“Access”に当たるものが“Watch”に当たるものに変ったことを意味し、抗菌薬適正使用に反する状況である。日本は抗菌薬資源を海外に頼っており、今後同じような供給低下を防ぐために複数の抗菌薬資源を確保するや抗菌剤資源の国産化が望まれる。

E. 結論

多施設の DPC データを用い、厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の

手引き」の COVID-19 診療におけるステロイド処方への影響の分析、病院レベルの AMR リスクの評価指標の開発、セファゾリン供給低下の影響の分析を行った。COVID-19 のまん延の長期化に従い、AMR 対策の推進にも影響があると考えられ、その実態のモニタリング、タイムリーな分析に DPC データ、レセプトデータなどの医療管理データの活用が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表:

- Nagano H, Shin J, Kunisawa S, Fushimi K, Nagao M, Imanaka Y. Impact of the cefazolin shortage on the selection and cost of parenteral antibiotics during the supply disruption period in Japan: A controlled interrupted time series analysis. J Infect Public Health. 2023 Mar;16(3):467-473.
- Takuya Higuchi, Jung-ho Shin, Daisuke Takada, Tetsuji Morishita, Susumu Kunisawa, Yuichi Imanaka. Impact of guidance on trends of steroid prescriptions for COVID-19 inpatients: an analysis of the nation-wide administrative database in Japan. medRxiv. 2022 Dec:2022.12.20.22283717. Preprint.

2. 学会発表

- 長野広之, 慎重虎, 國澤進, 伏見清秀, 今中雄一. 日本における 2019 年に生じたセファゾリン供給低下の入院注射抗菌薬使用に対する影響. 医療経済学会 第 17 回研究大会: 岡山, ハイブリッド開催 2022 年 9 月 3 日

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4年度分担研究報告書

薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究 (20HA2003)

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 昭和大学 薬学部 臨床薬学講座 前田 真之

研究要旨

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランのなかで、抗菌薬使用 (AMU) 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ならびに評価方法の探索が求められている。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、AMR 対策アクションプランの公表前における施設の感染対策状況ならびに二次医療圏における使用状況の評価方法を検討し、感染症診療の質を評価するため、保険請求情報を用いた TDM の実施や実施に関わる影響因子、ならびにカルバペネム系薬の使用と臨床転帰の関係について明らかにした。

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や AMU と診療

体制の評価が必要と考えられるが、明らかにされていない。

一方、サーベイランスに加えて、医療の質の評価も同時に行う必要がある。これまで我が国では感染対策に関わる様々な医療政策が実行され、診療報酬という形で医療に取り入れてきた。こうした日本の取り組みについても評価する必要性が考えられるが、十分に明らかにされていない。

AMR 対策アクションプランにおける AMU 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評価については未だ明確にされていない点も多いため、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新たな使用状況の把握や診療の質の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および以前の AMR 対策の実態調査

AMRCRC で行われているサーベイランスに関して必要時に関与した。また、2010 年、2016 年に抗菌薬使用動向システムに登録された情報を分析した。

2. 二次医療圏における抗菌薬使用動向を評価するための指標の探索

NDB を用いて京都府、三重県、広島県の二次医療圏における 2013 年と 2016 年における AMU を算出し、差分を求め、AMRCRC で公表されている日本あるいは都道府県別の差分との一致率を調査し

た。

3. 診療報酬情報を利用した感染症治療の質の評価：アルベカシン（ABK）における治療薬物モニタリング（TDM）の動向および影響を及ぼす要因並びにバンコマイシン（VCM）の 30 日死亡に影響する因子の探索

大規模保険請求情報を用いて 2010 年から 2019 年における ABK の TDM 実施状況や実施に関わる影響ならびに VCM 使用患者における 30 日死亡に影響する因子を調査した。

4. 保険請求情報を利用した感染症治療の質の評価：カルバペネム系薬の使用と臨床転帰の関連性

公開されている DPC 情報を利用し、カルバペネム系薬の使用と臨床転帰との関連性を評価した。

5. 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 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および以前の AMR 対策の実態調査

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。また、2010 年、2016 年における感染防止対策加算の算定施設は、38.6%から 95.7%に増加し、感染防止対策加算の算定施設では認定・専門薬剤師の在籍率が高く、抗菌薬適正使用支援（AS）活動に関与していた。

2. 二次医療圏における抗菌薬使用動向を評価するための指標の探索

二次医療圏における 2013 年と 2016 年における AMU を算出し、差分を求めたところ、AMRCRC で公表されている日本あるいは都道府県別の差分との一致率は 50%以下であった。

3. 診療報酬情報を利用した感染症治療の質の評価：アルベカシン（ABK）における治療薬物モニタリング（TDM）の動向および影響を及ぼす要因並びにバンコマイシン（VCM）の 30 日死亡に影響する因子の探索

2010 年から 2019 年における ABK の TDM の実施状況は経年的に増加しているものの、期間を通じて 40%以下であった。また、TDM の実施には、投与期間と病棟に薬剤師を配置することが影響していることが明らかとなった。一方、VCM における 30 日死亡の減少に、TDM の実施および薬剤師の個別介入が影響している可能性が示唆された。

4. 保険請求情報を利用した感染症治療の質の評価：カルバペネム系薬の使用と臨床転帰の関連性

DPC 対象の 5316 施設を 5 つに分類し、施設特性、臨床転帰、カルバペネム系薬の AUD を算出

し、関連性を調査した結果、大学病院および大学病院と同等の市中病院ではカルバペネム系薬の使用と臨床転帰に係り性は認めなかったが、中小規模の DPC 病院や DPC 準備病院、非 DPC 病院では関連があることが示唆された。

D. 考察

本研究により、継続的な AMU サーベイランスの実施、新たな使用状況の把握および診療の質を評価した。

現在、AMU サーベイランスにおいては、販売量や NDB を用いた JSAC、医療機関を対象とした J-SIPHE、外来診療所を対象とした OASCIS が稼働している。我々はその前段階にあたる抗菌薬使用動向システム（JACS）を 2015 年に構築し、2010 年からデータ登録ができる運用を行った。

今回、その情報を利用し、2010 年および 2016 年を対象として当時の感染対策防止加算の算定状況ならびに算定状況に応じた薬剤師の抗菌薬適正使用支援加算への参加状況を調査した。その結果、感染防止対策加算の取得状況は経年的に増加し、加算取得施設では人的資源が豊富であり、AS 活動により従事していることが示唆された¹⁾。

現在、感染対策防止加算は感染対策向上加算に改められ、対象施設を拡大している。しかしながら、中小規模病院では人的資源不足が予測され、実行性をもたせるためには感染症を専門とする人材養成ならびに人的資源を確保するための支援を行っていく必要性が示唆された。

現在、JSAC では、日本、都道府県を対象として AMU が公表されている。一方、AMR 対策の実行性を高めるためには、より詳細な地域における AMU をフィードバックする必要性があり、二次医療圏における AMU をこれまでに算出した。しかし、AMU

の補正に使用する人口は夜間人口であり、都市部や周辺地域など人口の移動が大きい場所において影響を大きく受けることを明らかとした。

そのため、我々は AMU の差を用いることで人口の影響を受けない指標として定義し、二次医療圏における AMU の変動と日本あるいは都道府県における AMU の変動との一致率を調査した。その結果、AMU の変動は外来で大きく、一致率は 50%以下となった²⁾。

現在公表している日本や都道府県における AMU の変動は、二次医療圏といったより詳細な地域で考慮した場合、その地域での変動と乖離が認められる可能性が考えられた。そのため、AMR 対策を実行し、AMU の変化をより詳細な地域で経年的に評価するには、差分を用いて表現する必要性が示唆された。

感染症診療における質の評価では、特に注意すべき医薬品に対して適切に関わることが重要である。なかでも TDM が必要な抗菌薬は有効性の確保や副作用の防止の観点から、薬剤師が中心的に介入すべきである。

今回、保険請求情報を用いて ABK の TDM 実施率および実施に影響を及ぼす要因³⁾並びにバンコマイシン (VCM) の 30 日死亡に影響する因子⁴⁾を調査した。その結果、TDM の実施率は経年的に増加しているものの、特に ABK の TDM 実施率は 40%以下であり、その実施には病棟に薬剤師を配置することが影響していた。そのため、病棟に薬剤師を配置できていない多くの医療機関では TDM が必要な医薬品に十分介入できない可能性があり、適正使用の推進を行う上で、人的資源の確保が必要であることを検証できた。

VCM の 30 日死亡に影響を及ぼす因子にはこれまで、感染症の種類や患者背景だけが交絡因子とし

て解析されている。日本では医療従事者が介入を行うことに対して診療報酬を算定できる体制であり、今回、これらの情報も踏まえて分析した結果、TDM の実施や薬剤師の個別介入が 30 日死亡を下げる要因になることが示唆された。本研究の手法は他の分野においても日本の医療制度を評価する上でも利用価値があり、医療ビッグデータを用いた分析を行う上で診療報酬をどのように付与していくか考える上でも有用である。

AMR 対策を実施する上でカルバペネム系薬は幅広い細菌に対してスペクトルを有するため、慎重に投与すべき薬剤である。一方、過剰な使用の抑制による予後に影響を与えることは避けるべきである。そこで、カルバペネム系薬の使用と臨床転帰の関係について調査を行った⁵⁾。その結果、大学病院のような大規模病院では関連を認めないものの、中小規模病院では臨床転帰と関連していた。更に、病床規模が少ないほど、カルバペネム系薬の使用にはばらつきがあり、過剰あるいは過少な使用が臨床転帰に影響を与えている可能性が示唆された。

大規模病院では在院日数が短く、これらの患者が中小規模病院に搬送されることもあり、中小規模病院における適正使用を推進するため、感染対策向上加算を十分に活用し、中小規模病院への支援を大規模病院が行う必要性があることを検証できた。

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. 後藤良太, 冢瀬諒, 田中真幸, 大曲貴夫, 村木優一. 2010 年および 2016 年当時における全国を対象とした医療機関による薬剤耐性対策の実態調査. 日本化学療法学会誌, 2023 *in press*

2. K. Mizuno, R. Inose, Y. Matsui, M. Takata, D. Yamasaki, Y. Kusama, R. Koizumi, M. Ishikane, M. Tanabe, H. Ohge, N. Ohmagari, and Y. Muraki, Search for Indexes to Evaluate Trends in Antibiotic Use in the Sub-Prefectural Regions Using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Antibiotics (Basel)*, 2022. 11(6).

3. S. Ito, R. Goto, R. Inose, Y. Kusama, A. Ono, R. Koizumi, M. Ishikane, N. Ohmagari, Y. Muraki. A study of trends and factors associated with therapeutic drug monitoring(TDM) implementation for arbekacin treatment using a large Japanese medical claims database. *J. Infect. Chemother*, 2022. 28(9): p. 1266-1272.

4. R. Goto, Y. Muraki, R. Inose, Y. Kusama, A. Ono, R. Koizumi, M. Ishikane, N. Ohmagari, Influence of pharmacists and

infection control teams or antimicrobial stewardship teams on the safety and efficacy of vancomycin: a Japanese administrative claims database study *PLOS ONE*, 2022. 17(9)

5. Yamaguchi K, Maeda M, Ohmagari N, Muraki Y. Association between Carbapenem Consumption and Clinical Outcomes in an In-Hospital Setting: Analysis of a Japanese Nationwide Administrative Database in 2020. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Dec 13;11(12):1807.

2. 学会発表等

1) 伊藤早紀, 冢瀬諒, 後藤良太, 一井萌乃, 下木美里, 村木優一, 日本の大規模保険請求情報を用いたアルベカシン投与患者における TDM の実施と薬剤師の介入や感染症に関わる診療報酬の算定状況との関連性, 第 142 回日本薬学会, Web 開催, 2022. 3

2) 伊藤 早紀, 冢瀬 諒, 後藤 良太, 一井萌乃, 下木 美里, 村木 優一. 日本の大規模保険請求情報を用いたアルベカシン投与患者における治療薬物モニタリング (TDM) の実施に関わる影響因子の探索, 医療薬学フォーラム 2022/第 30 回クリニカルファーマシーシンポジウム, Web, 202207

3) 後藤良太, 冢瀬諒, 村木優一. 大規模保険診療情報を用いたバンコマイシン投与後の急性腎障害発生率および 30 日死亡率に対す

る治療薬物モニタリングの効果, 第70回日本化学療法学会西日本支部総会, 長崎市, 202211

- 4) 後藤良太, 村木優一, 冢瀬諒, 日馬由貴, 大野茜子, 小泉龍士, 石金正裕, 大曲貴夫. バンコマイシンの安全性および有効性に対する薬剤師や感染症に関連するチームの影響, 第12回京都4大学連携研究フォーラム, 京都市, 202211

- 5) Ryuji Koizumi, Yoshiki Kusama, Yusuke Asai, Shinya Asai, Masahiro Ishikane, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari. Antimicrobial use monitoring in countries experiencing population ageing needs incorporating changes in population structure, ECCMID 2022, Portugal, 2022

- 6) Ryuji Koizumi, Chika Tanaka, Mio Endo,

Yumiko Fujitomo, Shinya Tsuzuki, Yusuke Asai, Akane Ono, Yuichi Muraki, Takashi Kitahara, Norio Ohmagari. Cross-sectional survey on education of clinical infectious diseases and antimicrobial resistance in pharmaceutical department in Japanese universities, IDWeek 2022, Washington, DC, USA, 202210

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

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4年度分担研究報告書

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・疾病管理センター長）、千酌 浩樹（鳥取大学大学院・教授）、佐和 章弘（広島国際大学薬学部・教授）、樫山 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

ESBL 産生菌は西日本で分離頻度が高い傾向にあるものの、その原因は明らかになっていない。抗菌薬使用状況との関係を明らかにする目的で、2014 年から 2020 年の 7 年間に、広島県内 15 施設から収集した 8,713 株の ESBL 産生菌の遺伝子解析および経年的変化の傾向分析を行った。ESBL 産生菌の分離検体の比率は、血液由来検体で上昇傾向にあり、外来検体でその傾向が顕著であった。遺伝子型の解析では、大腸菌と肺炎桿菌の両社で CTX-M1 型の比率が上昇していたが、重症度との関連を明らかにすることはできなかった。また高齢者施設での ESBL 産生菌保菌には過去 6 ヶ月以内の抗菌薬使用がリスク因子となっており、ESBL 産生菌の拡がりにおいて抗菌薬使用が何らかの関与をしている可能性を示唆した。

A. 研究目的

本研究では広島県内の中核医療機関から収集した薬剤耐性菌の分子疫学解析と各医療機関の抗菌薬使用状況との関係を明らかにする事を当初の目的としてきた。しかし地域での抗菌薬使用状況の情報を収集することの困難さも明らかになり、加えて中核医療機関の薬剤耐性分子疫学解析結果が、果たして地域の抗菌薬使用状況を反映するものかどうかの評価も容易でない。

診療所での抗菌薬使用状況サーベイランスシステムが稼働したことを受け、今後は地域毎の抗菌薬使用に関する情報が増加してくることが期待できる。そこで本研究では、分子疫学解析

情報のより詳細な分析により、どのような抗菌薬使用状況と結び付けが可能かを明らかにすることを目的とした。加えて大毛班で収集した高齢者施設での薬剤耐性菌保菌調査のサブ解析結果を加えることで、新たな方向性を導き出すことを期待して研究を行った。

B. 研究方法

1) 薬剤耐性菌の分子疫学解析

2014 年から 2020 年の間に広島県内の 15 医療機関から収集した基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌（ESBL 産生菌）計 8,713 株を対象に、分子疫学解析と経年的変化の解析を行っ

た。

2) 高齢者施設における薬剤耐性菌保菌リスクの調査

広島県内の高齢者施設 6 施設で入所者を対象とした口腔内および便中の薬剤耐性菌保菌調査を行い、抗菌薬投与歴との関係を検討した。

(倫理面への配慮)

広島県内医療機関からの分離菌の分子疫学解析は、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した分離菌の解析を行う。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。

また高齢者施設における入所者の保菌調査では広島大学を主施設とする倫理委員会の承認を得、各施設における倫理申請と承認を得て行った。個人情報の匿名化を図り、高齢者施設や個人への不利益のないよう配慮した。

C. 研究成果

1) ESBL 産生菌の分子疫学解析結果

昨年度の研究成果で報告したように、大腸菌が多くを占めている傾向は、検討を行った 7 年間で変化を認めなかった。また施設毎での評価を行っているが、県内の医療機関全てにおいて同様の傾向であった。

ただ分離部位毎に検出率を調査すると、経年的な変化が明らかになった。まず入院と外来に分けて検討した結果、尿検体からの検出率は経年的に大きな変化は認めず、入院で 50%前後、外来で 70%弱で推移していた。喀痰からの検出頻度は入院では 10%強で変化を認めなかったが、外来では経年的に低下傾向にあり、2020 年までに 10%弱まで低下していた。

この一方で分離頻度が上昇傾向にあったのが血液であった。入院では 2014 年に全体の 7%で

あったものが、2020 年までに徐々に上昇して 10%に達した。外来はよりその傾向が顕著で、2014 年の 8%から 2020 年には 16%と倍に上昇していた。

菌血症での分離頻度上昇の要因を遺伝子型の分析に求めた。最も多くを占める大腸菌では、8 割が CTX-M9 型で変化を認めなかったが、上昇傾向にあるものとして CTX-M1 型が挙げられた。一方 2014 年に CTX-M9 に次いで多かった TEM 型が徐々に低下傾向にあり、2020 年には CTX-M1 と同等まで低下していた。

次に肺炎桿菌の遺伝子型は、大腸菌と比較して多彩な事が特徴で、SHV 型、CTX-M1 型、TEM 型が多い。CTX-M1 型の頻度が上昇している他は、特段の経年的な傾向を認めなかった。

2) 高齢者施設における薬剤耐性菌保菌リスクの調査

高齢者施設での ESBL 産生菌保菌調査では、便中の保菌率は介護福祉施設 (n=110) で 60.9%、介護保健施設 (n=44) で 27.3%といずれも市中に比較して高率であった。保菌リスクの解析を行うと、過去 6 ヶ月間以内に抗菌薬を使用した群で有意 (p=0.003) に高率に保菌を認めた。

D. 考察

JANIS による国全体でのサーベイランスに加え、広島大学院内感染症プロジェクト研究センターのような、地域毎で薬剤耐性菌の分子疫学解析を行う仕組みの有用性をこれまで報告してきた。今回は 7 年間に収集した、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌 (ESBL 産生菌) 計 8,713 株解析結果をまとめることで、経年的な変化と傾向を明らかにすることを目的に解析を行った。

2010 年頃以降、全国的に徐々に増加してきた ESBL 産生菌だが、JANIS の調査結果によると西高東低とも言うべき地域的な分離頻度の差を認める。なぜ西日本で高頻度に分離されるのかは明らかになっていないが、抗菌薬の使用量との相関も示唆されている。ここ数年分離頻度が頭打ちになりつつあり、今後の変化を注視しているところである。

ESBL 産生菌が分離される検体の傾向は、従来尿検体由来が多かったところ、近年血液由来の分離が上昇傾向にあることが明らかになった。すなわち菌血症での ESBL 産生菌が上昇傾向にある。この結果から浮かび上がる疑問は、ESBL 産生菌感染症の重症度に変化があるのかという点である。

本研究では匿名化された菌株を各施設から収集しているため、臨床情報へのアクセスができない。このため ESBL 産生菌分離患者の重症度に経年的な変化を認めるか否かを明らかにすること出来ない。そこで遺伝子型の解析により、何らかの傾向を認めないか検討した。

その結果、大腸菌と肺炎桿菌のいずれにおいても CTX-M1 型の分離頻度上昇を認めた。ただし肺炎桿菌は大腸菌と異なり多彩な遺伝子型が分離されるため、特定の遺伝子型の分離頻度を評価するのは困難である。そのような点に注意しながら、今後遺伝子型の経年的変化が菌の病原性と関係するのか、また抗菌薬の使用状況が何らかの影響を及ぼしているのかを検討する余地があると考えている。

また高齢者施設での検討結果より、過去 6 ヶ月間以内に抗菌薬の使用歴がある入所者は、ESBL 産生菌の保菌リスクが有意に高くなることが明らかになった。従来市中での拡大が問題視されてきた菌種であるが、高齢者施設においては施設内伝播に加え、抗菌薬の使用歴が保菌に影響を及ぼしている可能性がある。その他に経管栄養も有意なリスク因子となっていることか

ら、肺炎→胃瘻→薬剤耐性菌伝播リスク上昇という一連の流れの中で、呼吸器感染症に対する抗菌薬使用がどの程度関与しているのかを明らかにする必要があると考える。

E. 結論

地域における詳細な薬剤耐性菌サーベイランスは、遺伝子型の解析や分離部位の詳細な解析が可能な点で有益と考える。抗菌薬使用状況との関連を今後如何に明らかにしていくかが課題であるが、高齢者施設においてその端緒を明らかにする事が出来た。

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

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4年度分担研究報告書

地域での AMR 対策の推進モデルの確立のための研究

研究分担者 倉井 華子（静岡県立静岡がんセンター 感染症科・部長）

研究要旨

AMR 対策では病院、医師会、薬剤師会、行政、衛生研究所など他部門が連携し情報交換、分析、行動が求められる。地域により既存の体制や問題となる耐性菌の種類も異なることから、地域に応じた対策を策定することが重要である。COVID-19 対策も重なり、地域ネットワークのあり方も変遷してきている。モデル構築にあたり、自地域の 2022 年度までの AMR ネットワークの活動と効果を評価した。

A. 研究目的

- ①静岡県では 2018 年度より AMR 部会を設置し、情報収集、分析、発信を行っている。活動効果を行うこと
- ②ネットワーク活動と成果が得られている地域を調査。

B. 研究方法

- ①抗菌薬使用量の推移は健康保険協会のレセプトデータを用いて評価。
- ②県内の感受性率の推移は県内の微生物検査室をもつ医療機関からの還元データを用いて評価。

C. 研究成果

1) AMR 対策ネットワークの概要

2018 年に静岡県感染症発生動向調査委員会の下に AMR 対策部会が設置。感染症を専門とする医師、静岡県医師会、静岡県環境衛生科学研究所、静岡県薬剤師会、静岡県病院薬剤師会がメンバ

ー。

微生物感受性サーベイランスと分析。アンチバイオグラムをもとに作成された診療所向け抗菌薬適正使用の手引きを作成。各診療所に自施設の抗菌薬使用量の推移などフィードバックを行った。

2) 抗菌薬使用量の変化

抗菌薬全体は DDDs(defined daily dose)で 52%減、DOT(days of therapy)で 51%減。経口第三世代セファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬の使用量も 2013 年と比較し 2020 年ではそれぞれ、DDDs 量で 15.2 から 4.8 (68%減)、25.95 から 12.3(52%減)、15.7 から 5.5(65%減)と 50%減の目標を達成。ペニシリン系抗菌薬は 34%の減少にとどまっており、抗菌薬選択自体が変化している。

3) 感受性率の変化

セフトキシムの感受性率は 2018 年に 78.8%から 2020 年に 81.4%となり、JANIS データより 10%高い結果となった。レボフロキサシンの感受性率は 2018 年の 64.8%から 2021 年に 65.7%に上昇し、JANIS データより 7%高い結果であった

4) 他自治体の取り組み

石巻地域も石巻赤十字病院が医師会を巻き込み、地域の抗菌薬使用量を 28.7%減少させている。

D. 考察と今後

静岡では地域ネットワークにより、抗菌薬使用量および耐性菌現象という結果を得ることができた。地域の感染症の傾向や既存ネットワークの構成や背景を考慮し、地域に適した AMR 対策のモデルを確立することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

倉井華子. 地域を巻き込む抗菌薬適正使用活動のポイント. 日本環境感染学会誌 2023. (accept 済み)

3. そのほか刊行物

外来での抗菌薬適正使用手引き (成人編第

3 版. -静岡県内耐性率を参考に-

静岡県公式ホームページ. 薬剤耐性 (AMR) 対策について

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

薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2023-2027)

の策定に関する報告書

令和5年3月

目次

はじめに	1
1. 背景および概要	2
1.1 背景及び概要	2
1.2 方法	2
2. 科学的知見・国際政策動向レポート	4
2.1 先進各国の取組	4
2.2 国際機関(WHO, OIE, FAO, UNEP, WOA)及び G7、G20 の取組	8
2.3 アジア太平洋経済協力(APEC)	13
2.4 環大西洋薬剤耐性タスクフォース(TATFAR)	20
2.5 AMR ワンヘルス東京会議	22
2.6 薬剤耐性に関するプログラム連携イニシアティブ(JPIAMR)	24
用語集	26
3. 研究体制	28

はじめに

2015 年 11 月に世界保健総会(WHO)において、「薬剤耐性(AMR)に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、わが国では、2016 年に「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020」(現行計画)が発行された。本年度は次期計画の開始年に当たり、アクションプランを改正・策定することとなった。

米英を中心とした先進国のアクションプランの最近の策定状況、WHO をはじめとする国際機関、G7、G20、アジア太平洋経済協力(APEC)、欧州連合、環大西洋薬剤耐性タスクフォース(TATFAR)、我が国に主導するアジア太平洋薬剤耐性イニシアティブ(ASPIRE)等の国際イニシアティブにおける最新の知見、取組の状況をまとめた。

1.背景および概要

1.1 背景及び概要

薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2023-2027)

我が国においては、薬剤耐性菌による医療関連感染症や市中感染型の薬剤耐性感染症が増加しており、動物における薬剤耐性菌の存在も認められており、食品や環境を介して人の健康に影響を与えうることが危惧されている。

こうした懸念の高まりから、2015年5月の世界保健総会(WHO)において、「薬剤耐性(AMR)に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、加盟各国は2年以内の自国の行動計画を策定することとされた。わが国においても薬剤耐性(以下「AMR」という。)対策を推進すべく、2015年11月に厚労省に設置されたAMRタスクフォースにおいて、有識者ヒアリング等による検討を重ね、2016年4月5日に関係閣僚会議において、我が国において薬剤耐性対策を推進するにあたって、「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020」(以下、「現行計画」という。)を取りまとめた。2023年は、次期5か年計画(以下、「次期計画」という。)の開始年に当たり、現行計画の履行状況及び全体評価を行い、達成点及び今後実施すべき事項を整理し、次期計画を策定する必要がある。

本報告書では、必要な関係者及び専門家の参画を得て、現行計画の履行状況及び成果指標の達成状況及び国際的なAMR対策のエビデンス及び政策動向の分析等を踏まえて、今後、我が国が実施すべきAMR対策についての提案に関する意見を集約し、次期計画を策定するために必要な追加情報収集、議論に必要な資料の作成(次期計画の目標設定および数値目標の設定を含む)、関係者及び専門家との調整、関連する会議の運営、報告書の作成(データ収集)を行った。

1.2 方法

薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2023-2027)

次期計画作成のための「厚生科学審議会(薬剤耐性(AMR)に関する小委員会)」(以下、「AMR小委員会」という)の資料作成および運営の支援を行った。検討会は年度内に3回(第5回～第7回)開催された。

表 1-1 AMR 小委員会の開催概要

会合	開催日時	開催方法	議題
第5回(持ち回り開催)	令和4年10月3日 (月)終日	メール	薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて
第6回(非公開)	令和4年10月24日 (月)15:00～17:00	オンライン	次期薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて
第7回(非公開)	令和4年12月12日 (月)13:00～15:00	オンライン	次期薬剤耐性(AMR)対策アクションプランについて

小委員会における委員となる専門家は、表 1-2 にて構成した。

表 1-2 AMR 小委員会の検討委員

座長	氏名(敬称略)	所属
	浅井 鉄夫	岐阜大学大学院連合獣医学研究科 教授
	荒川 宜親	学校法人修文学院 修文大学医療科学部 臨床検査学科 微生物学研究室 教授 (名古屋大学名誉教授)
	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長
	賀来 満夫	東北大学大学院医学系研究科 教授
	鎌田 久美子	(公社)日本看護協会 常任理事
	釜苞 敏	(公社)日本医師会 常任理事
	北原 隆志	(一社)日本病院薬剤師会 理事(山口大学医学部附属病院)
	島田 智恵	国立感染症研究所実地疫学研究センター 第一室長
	白井 千香	枚方市保健所 所長
	菅井 基行	国立感染症研究所薬剤耐性研究センター長
	関谷 辰朗	農林水産省動物医薬品検査所検査第二部 部長
	高野 八百子	慶應義塾大学病院感染制御部 課長
	舘田 一博	東邦大学医学部微生物・感染症学講座 教授
	三崎 貴子	川崎市健康安全研究所 企画調整担当部長
	橋場 元	(公社)日本薬剤師会 常務理事
	森末 裕行	(公社)日本歯科医師会 理事
	八木 哲也	名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学分野 教授
	山野 佳則	日本製薬工業協会産業政策委員会イノベーション推進部会 部会長 特別補佐
○	渡邊 治雄	国立感染症研究所名誉所員 (公財)黒住医学研究振興財団理事長
	松永 展明(参考人)	国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター 臨床疫学室長

成果指標案の検討

成果指標案に関しては、AMRCRC において予測モデルを用いて検討。

2. 科学的知見・国際政策動向レポート

AMR 対策の新潮流として、先進各国、国際機関及び G7、G20、アジア太平洋経済協力(APEC)、欧州連合、環大西洋薬剤耐性タスクフォース(TATFAR)、我が国が主導するアジア太平洋薬剤耐性イニシアティブ(ASPIRE)を創設した AMR ワンヘルス東京会議等の国際イニシアティブにおける最新の知見を収集し、以下にまとめた。

2.1 先進各国の取組

WHO では 2015 年に薬剤耐性(AMR)に関するグローバル・アクション・プランが採択され、先進各国を中心に自国のアクションプランを策定しており、現在は 2 次計画を定めた国も見られる。

日本では、2023 年に 2 次計画が発行される予定であり、1 次計画からの主な変更点を以下に示す。

- ・ 成果指標の更新
 - (1) 腸球菌のバンコマイシン耐性感染症の罹患数の設定
 - (2) カルバペネム系の静注抗菌薬の人口千人当たりの一日使用量の設定
 - (3) 畜産分野の動物用抗菌剤、第二選択薬の全使用量の設定
 - (4) その他各指標の数値目標の更新
- ・ 各種戦略の更新、新規事項の追加(以下、新規事項のみ列記)
 - (1) JANIS 及び J-SIPHE に関する検討事項、フィードバックに関する事項。
 - (2) 目標1(普及啓発・教育)に関する事項。
 - ✧ 戦略 1.2 に「医療関係者を対象としたアンチバイオグラムを活用した教育プログラムの周知及び支援」。
 - (3) 目標2(動向調査・監視)に関する事項
 - ✧ 戦略 2.1 に「国立感染症研究所が感染症発生動向調査の発生届や病原体のデータから各地域の薬剤耐性(AMR)のリスク評価を実施した上で、地方衛生検査所、保健所等へのリスク評価結果をフィードバックする手法の検討」。
 - ✧ 戦略 2.3 に畜産分野における動物用抗菌剤の使用量(AMU)の動向調査、リスク評価・リスク管理。
 - ✧ 戦略 2.4 に検査手法の統一化・制度管理の充実における一部の項目。
 - ✧ 戦略 2.5 に環境中の抗微生物剤の残留状況、健康影響等に関する情報収集など。
 - (4) 目標3(感染予防・管理)に関する事項
 - ✧ 戦略 3.1 に病院等における日常的な手指衛生の徹底、及び遵守率について評価する研究の実施。
 - ✧ 戦略 3.2 に畜産分野、養殖分野における優良事例の共有、抗菌剤の適正使用に関する指導体制の強化・徹底。
 - ✧ 戦略 3.3 にマニュアル・ガイドラインのリスク評価に基づく地域の薬剤耐性感染症 集団発

生対応支援。

(5) 目標4(抗微生物剤の適正使用)に関する事項

- ◇ 戦略 4.1 に「抗微生物薬適正使用の手引き」の更新、内容の充実、臨床現場での 活用の推進。静注抗菌薬の適正使用に関する取組の最適化に関する調査研究の 実施。
- ◇ 戦略 4.2 に農場ごとの抗菌剤の使用実態を把握し、獣医師の投薬指導等に活用できるシステムの構築。

(6) 目標5(研究開発・創薬)に関する事項

- ◇ 戦略 5.2 に医療(畜水産、獣医療を含む)における抗微生物薬適正使用及び感染 予防・管理に関する臨床研究・疫学研究の推進。
- ◇ 戦略 5.3 に WHO が抗菌薬適正使用の使用として推奨している AWaRe 分類に 基づく評価及び抗菌薬適正支援チームや外来処方取組に関する研究の実施。
- ◇ 戦略 5.4 に日米 EU を含めた国際薬事規制当局間において抗微生物薬開発の ための臨床評価手法等の調和の推進、ワクチンや免疫賦活剤等の開発の支援。
- ◇ 戦略 5.5 に集団発生(アウトブレイク)時の医薬品開発の迅速化のため、海外機関 官民連携スキームとの連携体制を確立し、AMR 等の有望シーズの初期臨床段階 までの開発及び治療薬候補のバンク化の実施、ASPIRE に関するアジア諸国との ①発生動向に関する調査及びネットワーク、②医療管理、③抗菌薬へのアクセスと 規制、④研究開発、の推進。
- ◇ 戦略 5.6 の追加。テーマは、①新たな抗微生物薬の研究開発の推進、②抗微生 物薬市場における市場インセンティブ制度の試験的導入、③原料等の国内生産推 進等による抗菌薬の安定供給の強化、の3つ。

(7) 目標6(国際協力)に関する事項

- ◇ 戦略 6.2 に、国立感染症研究所 AMR 研究センターや AMR 臨床リファレンスセ ンターにおいて、WHO の活動に協力し、西太平洋地域での抗菌薬の適正使用推進や感染防 止対策、AMR に関する意識向上、AMR による集団発生対応などの 活動を行っているこ とを追記。

米国は、2015 年に”National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria”と題する 1 次計画を発行し、2020 年に同じタイトルの 2 次計画(2020～2025 年)を発行した¹。これらの目標 は、以下の5つである。米国政府が 2014 年に発表した“National Strategy for Combating Antibiotic-resistant Bacteria”に書かれた政策を反映させた。

¹ CDC ホームページより、U.S. National Action Plan

- 耐性菌の出現を遅らせ、耐性感染症の蔓延を防止する。
- 耐性対策として、国のワンヘルス・サーベイランスを強化する。
- 耐性菌の同定と特性解析のための迅速かつ革新的な診断テストの開発と使用を推進する。
- 新規抗生物質、その他の治療薬、ワクチンなどの基礎及び応用研究開発を加速する。
- 抗生物質耐性の予防、監視、制御、及び薬剤研究開発のための国際協力と能力の向上。

2次計画は、1次計画を基に、感染予防と管理の強化、抗生物質と抗真菌剤の使用方法的改善など、抗菌薬耐性の拡大を阻止することが示されたエビデンスに基づく活動を拡大するものである。

英国は、2013年に”UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018”、2019年に”Tackling antimicrobial resistance 2019–2024”が発行された。

1次計画の時点での目標は以下の3つであった²。

- 抗生物質耐性に関する知識、理解を深める。
- 既存の治療法の有効性を保存、維持する。
- 新規抗生物質、診断薬、新規治療法の開発を促進する。

2次計画において AMR に取り組む方法は以下の3つに焦点を当てている。

- 抗菌薬の必要性和非意図的なばく露を減らす。
- 抗菌薬使用の最適化。
- イノベーション、供給、アクセスへの投資

また以下の4つの成果指標を定めている。

- 医療関連グラム陰性血流感染症(GNBSI)の半減
- 2025年までに、ヒトの特定薬剤耐性感染症数を10%削減
- 2024年までに、ヒトにおける英国内の抗菌薬使用量を15%削減
- 食品生産動物における英国の抗生物質使用量を2016年から2020年の間に25%削減

2次計画の1次計画からの変更点は以下の通りであった³。(コミットメントの変更:93、追加:17、削除:8)

- ・ AMR、抗菌薬使用のサーベイランスの改善

² 英国政府ホームページより、UK 5 Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018
(<https://www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistance-strategy-2013-to-2018>)

³ 英国政府ホームページより、Tackling antimicrobial resistance 2019 to 2024: commitment change process
(<https://www.gov.uk/government/publications/addendum-to-the-uk-5-year-action-plan-for-antimicrobial-resistance-2019-to-2024/tackling-antimicrobial-resistance-2019-to-2024-addendum-to-the-uks-5-year-national-action-plan>)

- ・ ダッシュボードにおいて AMR のデータをリンク、公表し、AMR 感染管理のアプローチに関する分析を可能にすること
- ・ 英国 AMR 研究プログラムで特定された優先順位を確認し、ヒト健康、動物の両方における 抗菌薬の使用、処方、新規治療薬、診断、スチュワードシップなどを調査・評価すること
- ・ 非伝統的及び非公式な政治グループにおいて英国が国際的に果たしている特定の役割を 反映させること
- ・ 2024 年までに医療関連グラム陰性血流感染症(GNBSI)を半減させるという国家行動計画 を支持し、尿路感染症(UTI)を半減させるための4つの新しいコミットメントを導入すること。

その他、先進各国で AMR アクションプランが策定・更新されており、2022 年にはスペイン、2021 年には、フランスをはじめ、オーストリア、ベルギー、アイルランド、オランダ、スウェーデンで 策定・更新があった。

2.2 国際機関(WHO, OIE, FAO, UNEP, WOA)及び G7、G20 の取組

WHO の AMR に関するグローバル・アクション・プランは、次の5つの戦略的な目標を掲げた。⁴

- 効果的なコミュニケーション、教育及び訓練を通して、AMR に関する認識及び理解を向上させること。
- サーベイランス及び研究を通して、知識及びエビデンスの基礎を強化すること。
- 効果的な衛生管理、感染予防対策により、感染症の発生を減少させること。
- ヒトおよび動物の健康における抗菌薬の使用を最適化すること。
- 全ての国のニーズを考慮した持続可能な投資のための経済的ケースを踏まえ、新薬、診断ツール、ワクチン、その他の介入策への投資を増加させること。

また、加盟各国に対して 2 年以内に Codex 委員会、FAO 及び OIE など政府間機関が定めた基準やガイドラインに沿って自国の行動計画を策定するよう要請した。

WHO、FAO 及び OIE は共同で、2019 年に”Monitoring and Evaluation of the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance”(AMR におけるグローバル・アクション・プランのモニタリング及び評価)⁵を発行した。

本書によると、グローバル・アクション・プランの評価基準は、①AMR 水準の低下、②有効かつ安全な医薬品による感染症の治療および予防が引き続き可能であること、③感染症がヒト及び動物の健康に与える影響を軽減することとしている。

国家単位では、アクションプランの策定及び実施の進捗状況をモニターし、国家水準でどの程度影響を及ぼしているかを評価する必要があり、またその一部で、国家の状況や優先順位に合わせたモニタリング及び評価の計画を策定することが期待されている。そのために中核となる指標（関連性、利用可能性、実現可能性、感受性）を可能な限り考慮し、自国の状況に適した指標を作成することが望まれる。

⁴ Global action plan on antimicrobial resistance, 2016, WHO.

⁵ Monitoring and evaluation of the global action plan on antimicrobial resistance, WHO, FAO and OIE, 2019.

WHO は、2021 年には”WHO Strategic Priorities on Antimicrobial Resistance”(WHO の AMR における優先戦略)⁶を発行し、その中で以下の4つの次のステップにおける優先事項を提唱した。

- AMR の対応のためのリーダーシップの強化
- AMR に対処するためあらゆる国における公衆衛生への影響の促進
- 質の高い AMR の予防及び治療へのアクセスを向上させるための研究及び開発
- AMR の負荷のモニタリングおよびグローバルな AMR への対応

WHO は、2022 年には”The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book”を発行した。WHO は抗菌薬を4つのグループ、すなわち“AWaRe”(“Access”、“Watch”、“Reserve”、第四のグループとして”推奨しない”)に分類しており、現在 200 種類以上の抗菌薬が AWaRe グループに分類されている。

“Access”に分類された抗菌薬は、抗菌スペクトルが狭く、安価で、安全性が高く、一般に耐性菌が発生する可能性が低い。一般的な感染症に対する経験的な第一選択もしくは第二選択の治療薬として推奨される。

“Watch”に分類された抗菌薬は、抗菌スペクトルが広い抗菌薬であり、一般に高価である。臨床症状が重篤な患者や原因菌が耐性を持つ可能性の高い感染症(上部尿路感染症など)に対する第一選択としてのみ推奨される。

“Reserve”に分類された抗菌薬は、多剤耐性感染症の治療に使用される最終手段とされる。

本書は、抗菌薬の適切な使用を促進し、不適切な使用を減らすことを取組の一部に含めるため、病院やプライマリーヘルスケアの現場で必須の抗菌薬について、抗菌薬の選択、製剤、投与量、投与期間、また抗菌薬を使用してはならない時期に関する明確なガイダンスを提供している。

UNEP は 2023 年にワンヘルス・アプローチの観点から環境要因が AMR に与える影響について利用可能な根拠を協議検討し、“Beating for Superbugs”を発行した。

本書では、環境中に放出された抗菌薬は、自然変異、移動性遺伝要素による獲得と伝達、あるいは環境と動植物やヒトに関連する細菌間の遺伝子の水平伝播によって AMR が誘発される環境レジストームが図解されている。

また、薬剤耐性遺伝子の選択、共選択、交差選択などの選択圧が AMR の拡散を引き起こす可能性があること、亜致死量の消毒は薬剤耐性遺伝子(ARG)及び可動遺伝要素の交換を促進する可能性があること、環境に流入した抗菌剤は AMR を促進する可能性のある ARG を伝達し、環境中で発見された抗菌剤の濃度が治療用血中濃度よりも高いことがあることが示されている。

FAO においては、AMR に関するアクションプラン 2021-2025⁷が発行された。その中で、FAO は

⁶ WHO Strategic Priorities on Antimicrobial Resistance, WHO, 2022

⁷ THE FAO ACTION PLAN ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE 2021-2025

AMRに関する以下の2つの活動を通して、ステークホルダーと協力しつつ、AMRリスクを管理し、AMRによる影響に対する回復力(レジリエンス)を構築するための能力を向上させることを目標とした。

- フードチェーン全体及びすべての食品・農業セクターにおいて、AMRの有病率を低下させ、耐性の出現及び拡散を遅らせる。
- 食品及び農業の生産を維持するために、有効で安全な抗菌薬で感染症を治療する能力を維持する。

また本アクションプランでは、すべての国で以下の5つの目的を達成する協調的な取り組みが必要であると述べている。

- ステークホルダーの認知度の向上
- サーベイランス及び調査の強化
- 優良事例の実現
- 抗菌薬の責任ある使用の促進
- ガバナンス及び持続可能な資源配分の強化

WOAH は、1924 年に 28 か国により署名されて設立した「国際獣疫事務局」であり、2022 年に略称を OIE から変更したものである⁸。当該機関の目的は以下の通りとしており、国際的な疾病の蔓延等に対処するため、WHO、FAO、UNEP と連携協力してワンヘルス・アプローチを進めている。

- 世界で発生している動物疾病に関する情報を提供すること。
- 獣医学的科学情報を収集、分析及び普及すること。
- 動物疾病の制圧及び根絶に向けて技術的支援及び助言を行うこと。
- 動物及び動物由来製品の国際貿易に関する衛生基準を策定すること。
- 各国獣医組織の法制度及び人的資源を向上させること。
- 動物由来の食品の安全性を確保し、科学に基づきアニマルウェルフェアを向上させること。

WOAH が提出した AMR に関する報告書⁹では、WOAH では、2015 年(OIE)から動物における抗菌薬使用(AMU)に関するデータをアンケート調査により収集し、Microsoft Excel による データベースを作成してきたが、2022 年には、データの収集、可視化、分析、AMR に関する国 家のアクションプランの実施のためのデータ利用に資する”ANIMUSE Global Database”という カスタマイズされた対話型オンラインシステムに移行したことが紹介されている。そして現在は、FAO、UNEP、WHO などのパートナー機関が収集した AMR データの統合を検討している。これ により、ヒトと動物の健康など、セクターを超えた統合的なサーベイランスが可能になる。

G7(Group of seven)サミットは、フランス、米国、英国、ドイツ、日本、イタリア、カナダの7か国及び 欧州理事会、欧州委員会の首脳が参加する国際会議である。

G20(Group of twenty)サミットは、G7 に参加する7か国に加え、EU、オーストラリア、韓国、ロシア及び新興国 9 か国(アルゼンチン、ブラジル、中国、インド、インドネシア、メキシコ、南アフリカ 共和国、サウジアラビア、トルコ)の計 20 か国・地域の首脳が参加して毎年開催される国際会議で、正式名称は、「金融・世界経済に関する首脳会合」である。

薬剤耐性(AMR)に関する製薬協の各種提言¹⁰の中で、G7 及び G20 における AMR に関する製薬業界からの提言がまとめられている。(G7 に関しては後述の表 3.4 にまとめた)

2022 年の G7 会合(ドイツ)では、G7 保健大臣宣言として、薬剤耐性という「サイレント・パンデミック」に立ち向かうために次の内容を宣言した¹¹。

- ・ 我々は、AMR を共通の責任と認識し、AMR に対処するための活動を強化し、さらなる緊急かつ具体的な行動を取ることにコミット。
- ・ 「WHO の世界の薬剤耐性・使用状況調査システム(GLASS)」への貢献と協力を継続することを約束。

⁸ 外務省ホームページより、国際獣疫事務局(WOAH)概要
(https://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/page22_000808.html)

⁹ M. Jeannin, et al., Antimicrobial use in animals: a journey towards integrated surveillance, Rev Sci Tech, 41 (2), 2023.

¹⁰ 製薬協 HP より(<https://www.jpma.or.jp/globalhealth/infection/amr/recommendations/index.html>)

¹¹ 厚生労働省 HP より(https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_30297.html)

- ・ 新しい抗菌薬だけでなく、既存のものについても持続可能な市場を確保することが不可欠であることを認識し、したがって、国内市場と保健システムにおける適切な措置を講じることにコミット。

2022 年の G20 会合(インドネシア)では、AMR に対する以下の Call to Action(CTA)が提唱された。

- ・ AMR、特に抗生物質耐性は世界的な公衆衛生上の脅威のトップ 10 に数えられており、次の 10 年の緊急の健康課題となっている。
- ・ AMR の脅威によりよく対処するために、世界的に強固なサーベイランスとモニタリングが必要である。
- ・ 協力的なワンヘルス AMR サーベイランス、リスク評価及び介入を拡大することは健康上の影響及び医療費を抑制、最小化するために必要である。
- ・ 全ての国がワンヘルス・アプローチに基づいて、小さく始めて、努力を継続させる。
- ・ ヒト、植物及び動物の健康において感染症を予防及び制御するため、ワクチン、治療薬、診断薬(VTDs)、及び革新的な予防薬への公平なアクセスを増加させることを目的とする。
- ・ ワンヘルスハイ水準専門家パネルに支援された新たな四者間コラボレーション(FAO、UNEP、WHO、WOAH)を受け入れ、ヒト、動物、食物、植物、環境のインターフェイスに おいて健康リスクに取り組む世界的な活動を通してワンヘルス行動を共同で調整する。

2.3 アジア太平洋経済協力(APEC)

アジア太平洋経済協力(APEC)¹²は、アジア太平洋地域の 21 の国と地域(エコノミー)が参加 する経済協力の枠組みである。

2014 年 10 月に APEC 保健作業部会より、アジア太平洋地域における抗菌薬耐性に取り組むための APEC ガイドライン¹³が発表された。このガイドラインは、アジア太平洋地域における AMR の制御と予防のための戦略的行動計画であり、この計画は、アジア太平洋地域における AMR の 効果的な制御と予防を目的とした 6 つの主要な要素で構成されている(図 3-1)。

[Six major components of strategic action plan to tackle antimicrobial resistance]

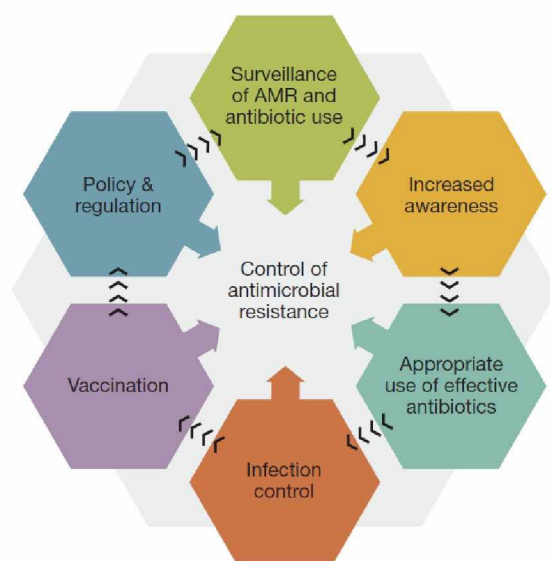


図 3-1 AMR に取り組むための戦略的アクションプランの 6 つの主要要素

○ 要素1:AMR と抗生物質の使用に関するサーベイランス

AMR のサーベイランスは、AMR の規模や傾向を把握し、公衆衛生上重要な耐性株を早期に検出し、アウトブレイクの迅速な通知及び調査の支援、臨床治療の決定、さらには AMR に関する政策提言を導くために必要である。またサーベイランスは介入策の効果をモニタリングするためにも必要である。

また抗生物質の不適切な使用は、AMR の出現の最も基本的な推進力となるため、抗生物質のモニタリングは重要である。アジア諸国の報告によると、抗生物質は患者のみならず家畜に対しても頻繁に乱用あるいは誤用されていることが判明している。さらにアジア諸国では、抗生物質の偽造品が広く出回っており、抗生物質の処方 が不適切であるために AMR の発生 を誘発する可能性がある。

¹² 外務省 HP より(<https://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/apec/soshiki/gaiyo.html>)

¹³ APEC Guideline to Tackle Antimicrobial Resistance in the Asia-Pacific Region, APEC Health Working Group, 2014

1.1 アジア太平洋地域における国家および国際的なサーベイランスシステムの確立

病院サーベイランスは、AMR の国家サーベイランスで使用する標準化されたプロトコルと方法に従って実施されるべきである。一方、全国サーベイランスネットワークは APEC エコノミーの代表的な病院を含み、AMR のサーベイランスは国際的な水準で評価することが重要である。

・ 国家及び国際的なサーベイランスの方法

2011 年 10 月 15 日に韓国ソウルで開催された専門家会議では、AMR の国際的な監視のための基本スキームとして受動的サーベイランスを行い、特定の病原体に対する能動的サーベイランスを実施することが合意された。

・ 国家サーベイランスネットワークに参加する適切な病院数

上記の専門家会議(韓国ソウル)において、APEC エコノミーの各地域に少なくとも2つの病院を含めることが合意された。

・ 国家サーベイランスのための政府系及び民間系の役割

政府は AMR のサーベイランスシステムに対して、財政的・技術的支援を行う必要がある。

APEC エコノミーの疾病予防管理センター(CDC: The Center for Disease Control and Prevention)、食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration)、及び保健省 (Ministry of Health)は、学会や組織、企業などの民間系と協力することができる。

・ アジア太平洋地域における AMR データの共有方法

科学雑誌への発表やオンライン情報システムなどによりデータを共有することができる。WHO で使用されている WHONET データシステム¹⁴によりデータ報告システムを標準化することができる。

・ アジアにおける AMR サーベイランスの国際的なシステム

アジア太平洋地域の多くの国はデータ管理に WHONET システムを使用しているため、WHO は APEC の支援を得て、アジア太平洋地域における AMR の国際的サーベイランスの中核システムとなりうる。

・ 国際的なサーベイランスのための菌株の輸送

菌株の国際輸送は、国際航空運送協会(IATA)により規制されている。菌株は潜在的に危険物であるため、基本的に特殊な宅配便を含む厳格な手続きが必要である。

¹⁴ WHONET: <https://whonet.org/>

1.2 微生物検査、データ収集、報告の標準化

アジア太平洋地域の各エコノミーでは、微生物検査施設の能力の水準が異なっており、分離株の同定や抗菌薬感受性試験の実施において、国によって異なるプロトコルが使われている可能性がある。AMR に関する正確な情報を得るためにデータの収集及び報告においてプロトコルを標準化すべきである。

・ AMR サーベイランスの対象微生物

AMR の国家及び国際的なサーベイランスの対象となりうる微生物は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*Moraxella spp.*、*Salmonella*、*Shigella spp.*、*Vibrio cholerae*、市中感染におけるビブリオコレラ、黄色ブドウ球菌(MRSA、VISA、VRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、ESBL 産生グラム陰性桿菌、肺炎桿菌カルバペネマーゼ(KPC)産生菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)、カルバペネム耐性および MDR 非発酵菌の緑膿菌およびアシネトバクター属などである。しかし、国家サーベイランスの対象菌は地域の状況により APEC エコノミーによって異なる可能性がある。

・ APEC エコノミーにおける試験管内感受性試験の標準化 基本的なサーベイランス手法としては、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)のガイドラインに準拠したディスク拡散法が推奨されるが、サーベイランスプログラム の目的や方法によっては最小発育阻止濃度(MIC)を測定する検査が必要である。

・ AMR サーベイランスのための微生物検査室の標準化

APEC エコノミーにおける微生物検査室の品質向上と標準化のための教育・訓練プログラムが必要であり、国の外部品質保証システム(EQAS)が導入されるべきである。検査室の監査に加え、認定・免許制度が必要である。

1.3 臨床現場における抗生物質使用量のサーベイランス

アジア太平洋地域のほとんどの国では、全国的な抗生物質使用量のサーベイランスシステムは確立されていない。WHO が定義した Defined Daily Doses (DDD)などの標準的な方法を用いて抗生物質の使用量を測定する必要がある。

・ 抗生物質の使用を監視する効果的なシステムの開発 対象となる抗生物質のリストは各国の状況に基づいて開発すべきである。また CDC または FDA が学術機関と協力して抗生物質の利用に関する全国調査を実施することができる。

・ 偽造抗生物質の使用の監視

抗生物質製造の品質検査に関する厳しい規制と、偽造抗生物質の製造・流通に対する厳しい処

罰が必要である。

1.4 AMR のサーベイランス及び食用動物への使用

アジア太平洋地域の多くの国では、抗生物質が食用動物に成長促進剤などとして広く使用されているが、その使用量の正確な評価・測定は行われていない。特にアジア地域では、食用動物での抗生物質の使用を管理・防止するための国家戦略を実施するとともに、畜産業における抗生物質の消費量を監視する必要がある。

○ 要素2:AMR に対する認識の向上

アジア太平洋地域における一般市民は、AMR に対する認識が不足しており、これらの地域で AMR に対する認識を高めるための教育キャンペーンを実施することが急務である。

2.1 一般市民及び医療従事者のための教育キャンペーン

・ 一般市民のための国家キャンペーン

一般市民向けの全国キャンペーンには、テレビやラジオなどのマスメディアの他、ソーシャルネットワークワーキングサービス(SNS)、ポスターやリーフレットなどの印刷物や資料の活用も可能であり、さまざまな一般市民の認識を高める方法がある。

・ 医療従事者のための教育キャンペーン

医療従事者向けの教育キャンペーンで最も基本的な内容は、AMR の現状、臨床現場における意味、抗生物質の乱用・誤用の現状などである。また診断と治療に関する臨床実践ガイドラインの作成、医学生や研修生に対する教育カリキュラムは重要である。

2.2 キャンペーン 4

アジア太平洋地域の一般市民や医療従事者向けに、「キャンペーン 4」という国際的なキャンペーンが開発された。キャンペーンでは、公共キャンペーンのプラットフォームを提供し、ポスター、パンフレット、リーフレット、e-ラーニング、ウェブサイト、ビデオクリップから構成され、教育プログラムは英語と現地語で作成された。

○ 要素3:効果的な抗生物質の適切な使用

抗生物質の過剰使用と AMR の出現には強い相関がある。抗生物質の誤用は、広範囲薬剤耐性(XDR)あるいは汎薬剤耐性(PDR)の発生につながった。

3.1 現行抗生物質の適切な使用のための戦略的行動計画

・ 抗生物質の使用に関する政策と規制

抗生物質の誤用や乱用は、処方箋による購入のみを許可することで規制することができ、偽造抗生物質は法律で厳しく禁止・規制されるべきである。

- ・ 抗生物質スチュワードシップ

抗菌薬治療と予防のためのガイドライン、および病院の抗菌薬処方箋を作成し、定期的に更新する必要がある。また、AMR と抗生物質の使用状況を監視すべきである。

- ・ 食用動物における抗生物質の使用制限

OIE(国際獣疫事務局)のリストによると、ヒトに使用されている多くの抗生物質が食用動物に使用されている。食用動物における抗菌剤使用は国の制度で規制、監視する必要がある。

3.2 新規抗生物質開発のための戦略的行動計画

- ・ 研究開発(R&D)インフラの構築

過去 20 年間、抗生物質のパイプラインは少なく、国際社会と各国政府は研究開発活動に対して、プッシュ型、プル型の経済的インセンティブを与えるべきである。より効果的な研究開発プログラムのために官民パートナーシップ(PPP)を確立する必要がある。

(ア) 経済的インセンティブ: プッシュ型インセンティブ(研究助成金、税額控除など)、プル型インセンティブ(市場保証、法的保護、特許延長、データ独占権など)は、新規抗生物質の生産を向上させることができる。

(イ) 規制の確実性: 新規抗生物質を臨床医療に導入するためには、規制承認の簡素化・明確化が必要である。

(ウ) 官民パートナーシップ(PPP): PPP は、抗生物質の保全努力と新規抗生物質の研究開発努力の統合に貢献することができる。

- ・ アジア地域で最も必要とされる新規抗生物質

アジア太平洋地域における AMR の現状によれば、多剤耐性緑膿菌、アシネトバクター・バウマニ及びカルバペネム耐性腸内細菌感染症が新規抗生物質の主要なターゲットとなることが予想される。

○ 要素4: 病院感染の予防と管理

医療関連感染症(HAI)は、多くの場合 AMR に起因するものであり、死亡率及び罹患率を増加させるの主な原因となっている。HAI を制御することは、AMR を制御する有効な方法である。

4.1 病院における感染予防及び制御プログラムの確立

感染予防・制御プログラムは、医療施設にとって最優先事項であるべきである。院内感染の予防・制御を確立するため、感染制御の専門家および実務者、病院の指導者による継続的な支援及び多角的な教育や方針の強化が必要であり、専門家によるコンサルテーション、検査室のサポート、モニタリング、データ分析などが必要である。

4.2 手指衛生の政策

手指衛生は、医療現場において AMR の蔓延を防ぐ最も重要な方法であり、手指衛生のための適切なガイドラインを提供する必要がある。手指の衛生は、常に石鹸洗浄やアルコール手指消毒によって維持される必要がある。

4.3 MDR(多剤耐性)菌の伝播抑制

多剤耐性菌とは、通常、3 種類以上の抗菌薬に耐性を持つ微生物と定義される。MDR 菌の伝播を制御させるには、手指衛生の改善、接触予防、積極的な監視文化、教育、環境浄化の推進、行政支援など多面的な介入を必要とする。

4.4 感染予防と制御を強化するための病院認定プログラム

アジア太平洋地域のほとんどの国で、病院感染予防管理プログラムを確立するために病院認定制度は大きな役割を果たす。APEC エコノミーは病院認定プログラムに対して適切な支援とガイドを提供しなければならない。

○ 要素5: ワクチン接種

現在、腸チフス、コレラ、結核、ジフテリア、破傷風、百日咳、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型、髄膜炎菌など多くの細菌性病原体に効果があるワクチンが利用可能である。従って、AMR を抑制するためには、MDR やその他の菌に対するワクチンが必要である。

肺炎球菌感染症に対するワクチン(PCV7)は成功した細菌ワクチンの良い例である。PCV13 とインフルエンザワクチンは、抗生物質の使用を減らすために使用される最良の例である。アジア太平洋地域におけるワクチン接種の認知度とコンプライアンスを向上させるために、一般市民や医療従事者に教育やキャンペーンを実施する必要がある。

○ 要素6: 政策と規制

抗生物質の乱用や誤用を防ぐための最も重要な政策は、抗生物質の処方と調剤を分離することである。また、アジア諸国では、抗菌薬成分の濃度が不適切な偽造品が広く出回っている。しかし、アジア太平洋地域の多くの国では、処方箋のない一般用抗生物質への一般人のアクセスに対する管理は最小限である。さらに、一部のアジア諸国では、メディアにおける抗生物質の広告や公共マ

ーケティングが許可されている。

6.1 AMR 対策における政府の役割

政府は、AMR の監視と削減に極めて重要な役割を果たす必要がある。また、政府は AMR を削減するために、適切で効果的な政策や規制を確立しなければならない。

6.2 抗生物質の供給、流通、販売に関する法的規制

APEC エコノミーにおいて抗生物質の乱用を防止するために、医師の処方箋なしに抗生物質を購入することを禁止する法的規制が最も重要である。抗生物質を処方するための金銭的インセンティブは許容されるべきではない。政府は、患者の抗生物質使用量を定期的に監視し、これらのデータは、一般市民や医療関係者にも公開されるべきである。

6.3 抗菌薬使用に関する医療政策の策定

抗菌薬スチュワードシップタスクフォースには、感染症専門医、感染管理専門家、臨床微生物学者、情報システム専門家、看護師、臨床薬剤師、ヘルスケア専門家、獣医師、農業従事者、医薬品メーカー、政府、メディア代表、消費者およびその他の関連ステークホルダーを含む異なる学問分野の専門家によって設立される。このタスクフォースは、「抗生物質の適正使用」及び「抗生物質の特別使用」に関するガイドラインを更新することができる。

2.4 環大西洋薬剤耐性タスクフォース(TATFAR)

TATFAR は、2009 年に AMR の緊急の脅威に対処するために米国、EU、ノルウェー、英国、カナダの協力によって米国疾病予防管理センター(CDC: Centers for Disease Control and Prevention)において設立された。AMR 対策として、2015 年に3つの主要分野で国内外での取り組みを強化するためにベストプラクティスを共有し、2022 年には新たな計画として1つの分野を追加し、2026 年まで継続される予定である¹⁵。

○ 重点分野1:ヒトと動物医療における適切な抗菌薬の使用

- 1.1 動物用医薬品における抗菌薬の消費と適切な使用に関連する行動とアプローチについて、定期的な情報交換を通じて協力する。
- 1.2 ヒト医療における抗菌薬スチュワードシップに関連する活動やアプローチについて、定期的な情報交換を通じた連携を行う。
- 1.3 診断スチュワードシップアクションの連携

○ 重要分野2:AMR のサーベイランスと予防

- 2.1 AMR の検出と予防のための新たな耐性動向と新規戦略に関する定期的な情報交換 を通じた協力
- 2.2 AMR の予防と制御の取り組みを加速させるための数理モデルの利用に関する協力
- 2.3 食品由来 AMR のリスク解析のアプローチに関する情報交換
- 2.4 負担の推定方法や施設・地域、国家、多国間水準の有病率調査データの利用方法に重点を置いた病院や長期介護施設における医療関連感染症(HAI)及び抗菌剤使用の有病率調査に関する相談及び協力
- 2.5 人感染症における多剤耐性菌(MDR)、広範囲薬剤耐性菌(XDR)、汎薬剤耐性菌 (PDR)の定義の改定について
- 2.6 ワンヘルス領域(ヒト、動物、環境)を通じた AMR サーベイランスを向上させるためのアプローチの共有
- 2.7 AMR を監視するための下水道ベースのサーベイランス手段を模索する手法についての協議及び協力

○ 重要分野3:抗菌薬、診断薬、代替薬の財政的インセンティブ、アクセス、研究、開発を改善するための戦略

- 3.1 規制当局が抗菌薬開発に関するアプローチを共有
- 3.2 細菌感染症管理のための伝統的及び代替的アプローチを含む抗菌療法に対するレギュラトリーサイエンス研究のアプローチに関する情報交換

¹⁵ TATFAR HP より(<https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/tatfar-recomendations.html>)

- 3.3 抗菌薬の代替品として提示された新規の動物用治療法の認可に関連する特定の課題 についての議論
 - 3.4 AMR の管理における困難な問題に対処するための国際的な研究及び製品開発を促進することにより、新規の抗菌薬、代替アプローチ、診断機器の開発を支援するための研究の連携
 - 3.5 抗菌薬の改革及びアクセスのためのインセンティブにおけるコミュニケーション
- 重要分野4:TATFAR からの意識向上と情報発信のための横断的行動
- 4.1 AMR に関する様々な対象者への最適なコミュニケーション方法について定期的な情報交換を通じたコラボレーション
 - 4.2 政策テーマに関する定期的な情報交換を通じたコラボレーション
 - 4.3 AMR 政策に関する成功例と課題の共有

2.5 AMR ワンヘルス東京会議

本会議は厚生労働省において 2016 年 4 月に開催され、「AMR に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ(ASPIRE)」の創設を宣言した、アジア AMR 東京閣僚会議の後継会議である。

これまでに会議が4回開催され、以下にその概要を表 3-5 にまとめた。

なお、本会議は回によって異なるが、世界保健機関西太平洋地域事務所(WPRO)及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の協力を得ており、会議にはアジア太平洋地域の保健または農業を所管する省庁及び関連協力機関が参加している。

第3回会議において4項目に関するワーキンググループ(WG)が設置され、その概要は以下の通りである。(カッコ内は議長国)

- WG1: サーベイランスシステムと検査機関ネットワーク(日本)
 - ・ ヒトの健康、農業、動物の分野において、AMR に関する国際サーベイランスシステムを強化するとともにシステムの連携を目指す。
- WG2: 医療マネジメント(日本)
 - ・ 高い水準の感染制御と感染管理を採用、実施しながら、それらについての継続的な指導や情報共有を行うために、ヒト健康、組織体制、獣医学サービス、農業畜産におけるシステム強化を行う。
- WG3: 抗微生物剤のアクセスと規制(WPRO)
 - ・ 抗微生物剤の質と安全を保障し、仕様を制御するための枠組みを形成するなどして、ヒト健康、農業、動物の分野における抗微生物剤の使用を評価、規制する。
- WG4: 研究開発(タイ、シンガポール)
 - ・ 新規の抗微生物剤、抗微生物剤の代替物、迅速診断キット、感染制御と感染管理のための革新的危機に関する研究開発に対して、国際、地域、国水準の支援を行い、AMR 対策のための研究を推進する。

今後の方針として、アジアでの耐性菌サーベイランス(ASIARS-Net)の構築、三輪車サーベイランスの試行、薬剤耐性医療関連感染事例のリスク評価のガイダンスの横展開、医療従事者及び公衆衛生担当者へのオンライン研修、抗微生物薬適正使用の手引きの多言語化、病院向けの抗 菌薬適正プログラムの提供、アジア各国でのゲノムサーベイランスの実施、が挙げられた。

表 2-2 AMR ワンヘルス東京会議の概要

会合	開催日	WG	成果(確認事項)の概要
第1回	記載なし	—	・ 全参加国におけるアクションプランの策定 ・ 抗微生物剤適正使用の推進 ・ ワンヘルスサーベイランスの推進 ・ 今後の国際的な連携強化
第2回	2019 年 2 月 20 日 及び 21 日	—	・ AMR は世界でもアジア太平洋地域で共通の脅威であること ・ アジア太平洋地域における AMR 対策(ワンヘルスアプローチの強化) ・ AMR 対策のための参加国と開発協力機関間の ハイ水準公約
第3回	2021 年 2 月 17 日	—	・ 世界における AMR 対策の成果の確認(ワンヘルスアプローチ) ・ 4項目に関する WG の設置
第4回	2022 年 2 月 17 日	WG1	・ ASPIRE グループ全体のホームページ作成
		WG2	・ 参加国の薬剤耐性菌によるアウトブレイクの件数を共有
		WG3	・ ヒト及び動物の抗菌薬使用モニターに関する地域の活動の共有
		WG4	・ 薬剤耐性における分子や疫学調査を WG1 と進めていく方針を確認

2.6 薬剤耐性に関するプログラム連携イニシアティブ(JPIAMR)

JPIAMR(The Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance)は、2017年に設立された AMR 抑制のために 29 カ国と欧州委員会が参加するワンヘルス・アプローチを取る国際共同プラットフォームで、以下 6 つの機関によって運営されている。¹⁶

- ① JPIAMR 事務局
- ② JPIMAR 管理委員会
- ③ JPIAMR 運営委員会
- ④ JPIAMR 科学諮問委員会
- ⑤ JPIAMR コアコール運営委員会
- ⑥ JPIAMR 戦略ワーキンググループ

○ JPIAMR の活動内容

JPIAMR は国境を越えた AMR 研究を支援するだけでなく、スコーピングワークショップ、戦略ワークショップ、政策ワークショップを開催している。また、共有リソース、データプラットフォーム、能力向上プログラム、バーチャル研究所を通して、AMR 科学者コミュニティを支援している。

○ JPIAMR の戦略及びコラボレーション

JPIAMR は、AMR 分野における6つの優先課題(治療、診断、サーベイランス、伝播、環境、介入)に取り組んでいる。

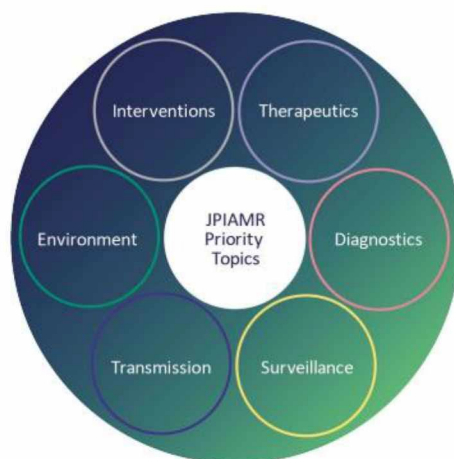


Figure 1. The six priority topics of the JPIAMR SRIA: Therapeutics, Diagnostics, Surveillance, Transmission, Environment and Interventions.

図 3-2 JPIAMR が取り組む6つの優先課題

JPIAMR は、これまでに上記の6つの優先課題において、2023 年2月時点で、82 カ国から 1,700 名以上の 156 のプロジェクトを支援した。支援総額は 1 億 4 千万ユーロを超える。¹⁷

¹⁶ JPIAMR Activity Report 2021

¹⁷ jpiamr HP より(<https://www.jpiamr.eu/>)

- ・ JPIAMR のジョイントコール

JPIAMR は ERA-Net の共同基金である JPIEC-AMR、JPIAMR-ACTION、AquaticPollutants の設立を通して 2015 年～2021 年に共同で公募した。

2021 年までに支援したプロジェクトについて、「サーベイランス」が 34%と最も多く、「介入」20%、「環境」15%、「治療」13%、「伝播」と「診断」は 9%であった。

- ・ 戦略的ワークショップ

JPIAMR は、国境を越えた AMR 研究支援に加え、スコーピングワークショップを開催している。あらゆるワークショップの報告書を作成し、JPIAMR に提言する。2021 年には5つの戦略的ワークショップ(若手研究者対象ワークショップ、治療薬に関するスコーピングワークショップ、サーベイランスに関する政策ワークショップ、アフリカ地域ワークショップ、バイオインフォマティクスに着目したハッカソン)を開催した。

- ・ JPIAMR ウェビナー

JPIAMR は、COVID-19 パンデミック時の AMR に関する知識共有を支援するアプローチとしてウェビナーを実施することとした。2021 年には3回のウェビナー(第13回 JPIAMR ジョイントコールの情報提供ウェビナー、JPIAMR-VRI デジタルプラットフォームの立ち上げ、SRIA の拡大に沿った抗真菌薬のウェビナー)を開催した。

- ・ JPIAMR コミュニケーションズ

JPIAMR のコミュニケーション「デジタルファースト戦略」は、COVID-19 パンデミック期間中に開催されたデジタルワークショップや会議の成果として、2021 年にさらに発展した。

- ・ JPIAMR の将来の戦略¹⁸

JPIAMR の 2025 年までのビジョンは、「欧州及び世界の AMR の潮流を変える」ということである。また、2020 年～2025 年の JPIAMR のミッションは、「AMR ワンヘルス共同研究およびグローバルな政策活動の連携、調整及び支援を主導する」ことであり、同期間の主な目的は、「欧州及び世界各国の協調的なグローバルな共同研究を通じて、AMR の負担を軽減する新しいエビデンス及びイノベーションを提供する」こととしている。

<https://www.jpiaamr.eu/jpiaamr-supported-amr-research-database/#/>

¹⁸ JPI AMR Future Strategy 2020-2025 Vision, Achievements and Future, jpiaamr

用語集

略語	正式名称(和訳)
AMED	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
AMR	薬剤耐性
AMS	抗微生物薬適正使用
AMU	抗微生物薬使用量
APEC	アジア太平洋経済協力
ASIARS-Net	アジアでの耐性菌サーベイランス
ASP	抗微生物薬スチュワードシッププログラム
ASPIRE	AMR に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ
AST	抗菌薬適正使用支援チーム
AWaRe	Access, Watch, REserve
CDC	米国疾病予防管理センター
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌
DALYs	障害調整生命年
DDD	規定された一日投与量
EQAS	外部品質保証システム
ESBL	基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ
FAO	国際連合食糧農業機関
FDA	食品医薬品局
FETP	実地疫学専門家養成コース
GLASS	グローバル薬剤耐性サーベイランスシステム
HAI	医療関連感染症
IATA	国際航空運送協会
ICD	インфекション・コントロール・ドクター
ICT	情報通信技術
JANIS	院内感染対策サーベイランス
JPIAMR	薬剤耐性に関するプログラム連携イニシアティブ
J-SIPHE	感染対策連携共通プラットフォーム
MDR	多剤薬剤耐性
MIC	最小発育阻止濃度
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
NBRD	ナショナルバイオリソースデータベース
NDB	レセプト情報・特定健診等情報データベース

NESID	感染症サーベイランスシステム
OIE	国際獣疫事務局
PDR	汎薬剤耐性
PK/PD	薬物動態/薬力学
PHR	パーソナル・ヘルス・レコード
POC	簡易迅速検査
WHO	世界保健機関
WPRO	世界保健機関西太平洋地域事務所
XDR	広範囲薬剤耐性

3. 研究体制

研究代表者

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター センター長 大曲 貴夫

研究協力者

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

主任研究員 小泉 龍士

情報・教育支援室長 藤友 結実子

薬剤疫学室長 都築 慎也

臨床疫学室長 松永 展明

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4年度分担研究報告書

抗菌薬研究開発のプル型インセンティブに関する研究

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：

今中雄一

（京都大学 大学院医学研究科 医療経済学分野）

松永展明、都築慎也

（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）

研究要旨

目的：

先行してプル型インセンティブ導入・検討が進められている英国やスウェーデン、米国の現状を調査し、日本におけるプル型インセンティブの導入可能性や検討すべき課題（費用対効果、社会スキーム等）をまとめる。

方法：

英国、スウェーデン、米国、日本のプル型インセンティブの現状を、各国の公式報告書及び文献を調査した。

結果：

対象薬剤は、WHO 優先病原体リストに対する有効な抗菌薬を元に各国にて基準を設けている。英国、米国は定期定額購買制度、スウェーデンは年間収入保証制度を取り入れている。英国では医療技術評価を元に支払額を決定していた。日本の新薬の公定価格は「類似薬効比較方式」及び「原価計算方式」で決定され、効果指標には、質調整生存年（QALY）を用い、QOL 値は選考に基づく尺度により測定することが原則とされている。

結語：

欧米の取り組みを参考に、本邦のプル型インセンティブの費用対効果の具体的なあり方について検討を進めていくことが必要である。

A. 研究目的

薬剤耐性菌の増加や蔓延が進む中で、抗菌薬の開発を停滞させてしまうと、薬剤耐性菌による被害はより拡大し続けることが懸念されるため、新規の抗菌薬の研究開発は企業、研究機関及び政府が連携して取り組む必要がある。

そこで、先行してプル型インセンティブ導入・検討が進められている英国やスウェーデン、米国の現状を調査し、日本におけるプル型インセンティブの導入可能性や検討すべき課題（費用対効果、社会スキーム等）をまとめることを目的とした。

B. 研究方法

英国、スウェーデン、米国、日本のプル型インセンティブの現状を、各国の公式報告書及び文献を調査する。

C. 研究結果

英国は 2019 年に抗菌薬の定期定額購買制度を制定し、2020 年に対象薬剤を選定した。対象薬剤は WHO の優先病原体に有効、英国で承認・発売済み、最低限の臨床・非臨床基準を満たし、総合スコアが最高のものが選ばれる。2021 年には NHS と NICE による医療技術評価が行われた。支払いモデルは企業が得る一般的な報酬と同程度の 10 年間に 1 製品当たり年間 1,000 万ポンドで、新規抗菌治療薬の無制限供給を目指している。支払いは供給量に連動せず、四半期ごとに行われ、NICE により質調整生存年により測定されたベネフィットの推

定値により決定される。契約期間は最初の 3 年を基本とし、最大で 10 年まで延長可能とした。

スウェーデンでは、公衆衛生局が抗菌薬のプル型インセンティブのパイロット試験を指揮しており、四社と契約し五種類の抗菌薬を対象にしている。英国と同様に WHO 優先病原体リストに対する有効な抗菌薬を公募している。選定された各抗菌薬に対しては「セキュリティストック」のコストに基づき、最低年間収益保証（年間 400 万クローネ）が設定された。また、予想外に多くの商品が売れた場合、保障された年間収益を超えた場合は、企業にボーナスが支払われる。

また、プル型インセンティブの適用・報酬プロセスを多国間のインセンティブに拡張することを検討しており、対象となる抗菌薬は、その国家の政府機関や規制当局の勧告に基づいて選択され、公開入札が行われる。入札参加者が合意した後に、国家と生産者との間で最終的な契約が結ばれる。抗菌薬製造業者とは 2 年間の契約を結び、契約期間は最長 24 か月の延長が可能である。

米国では、2011 年に GAIN 法を通じて初めてプル型インセンティブが導入されたが、市販後の資金調達や安定供給への資金不足が問題となった。2020 年に「PASTEUR 法」が連邦議会に提出され、新規抗菌薬の資金調達を支援する新しいプル型インセンティブの導入が計画された。PASTEUR 法では、「重要なニーズのある抗菌薬」の資格と申

請プロセスを実施し、価格と契約方法を設定する。新規抗菌薬を開発し、特定の条件を満たした製薬企業には「サブスクリプション契約」が与えられる。この法案では10年間で110億米ドルの予算が提供され、利用可能性、薬剤耐性監視、適切な使用の保証などに関する要件が含まれる。この契約は5～10年または特許が切れるまで継続され、最低保証収益が提供される。

日本は多くの抗菌薬開発に貢献してきたが、その数は1980年代をピークに減少し、収益性の低さや薬剤耐性の問題などが要因となっている。これに対応するため、国際的な議論で主導的な役割を果たすために、国が企業の抗菌薬開発を支援する「プル型インセンティブ」を導入することを検討している。

導入される場合、医療技術評価（HTA: health technology assessment）が重要な課題となる。費用対効果評価では、費用と効果を別々に推計するICERを用い、費用データはレセプトのデータベースを用い、疫学データなどはエビデンスレベルの高いデータを優先的に用いる。また、評価対象技術の比較対象技術に対するランダム化比較試験によるシステマティックレビューを用いることが推奨されている。日本の新薬の公定価格は「類似薬効比較方式」及び「原価計算方式」で決定される。効果指標には、質調整生存年（QALY）を用い、QOL値は選考に基づく尺度（PBM: preference-based measure）により測定することが原則とされている。これらの評価

により、抗菌薬の開発と使用の適切さを確保するとともに、薬剤耐性問題の解決を目指す。

費用対効果評価におけるICER（一つの効率性の指標）の算出過程はプル型インセンティブ制度の設計の際に参考になる点が多い。しかし、プル型インセンティブ制度では、ICERを求めることはその主眼ではなく、国全体で得られる効果の総量（通常QALYsで表される）を推計し、その値を基盤として、スチュワードシップや適正プロモーション等の付帯条件とともに、製薬企業への支払いの額や方法（最低保証額やそれを超える場合の対応等）を設計することが求められる。先述のような欧米の取り組みを参考に、本邦のプル型インセンティブの費用対効果の具体的なあり方について検討を進めていくことが必要であろう。

D. 考察

対象抗菌薬は、WHO 優先病原体リストに対する有効な抗菌薬が選択されているが、各国の人口構造、薬剤耐性菌感染症数、保険医療制度などにより、プル型インセンティブの方法は様々であった。

正確なコスト換算を可能とするための疾病負荷に関連するデータ収集の重要性は、各国共通した課題であった。

抗菌薬開発は喫緊の課題であり、先行して開始している国の状況も踏まえつつ、本邦でもパイロット事業を開始する必要がある。

E. 結論

欧米の取り組みを参考に、本邦のプル型インセンティブの費用対効果の具体的なあり方について、検討を進めていく必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

英語論文発表

なし

日本語論文

なし

国際学会発表

なし

国内学会発表

なし

報告書

抗菌薬研究開発のプル型インセンティブに関する中間報告書

抗菌薬研究開発のプル型インセンティブに関する
中間報告書

令和5年3月

目次

はじめに.....	1
1. 抗菌薬に関するプル型インセンティブ	2
1.1 プル型インセンティブ導入の背景.....	2
1.2 プル型インセンティブの概要.....	4
1.3 海外で導入されたプル型インセンティブ	6
(1) 英国.....	6
(2) スウェーデン	8
(3) 米国.....	12 12
1.4 日本におけるプル型インセンティブの導入の動き	14 14
1.5 プル型インセンティブ導入のための課題.....	16
小括	16 22
研究体制	16 24

はじめに

これまで国内外において数多くの抗菌薬が開発されてきたが、感染症治療のために抗菌薬が使われることにより、新たな薬剤耐性菌が生み出されることが繰り返され、画期的な抗菌薬を開発することは困難になってきている。

しかし、薬剤耐性菌の増加や蔓延が進む中で、抗菌薬の開発を停滞させてしまうと、薬剤耐性菌による被害はより拡大し続けることが懸念されるため、新規の抗菌薬の研究開発は企業、研究機関及び政府が連携して取り組む必要がある。

以上の背景から日本では、企業での新規抗菌薬の研究開発を促進するためにプル型インセンティブの導入を検討している。

本調査では、先行してプル型インセンティブ導入・検討が進められている英国やスウェーデン、米国の現状を調査し、日本におけるプル型インセンティブの導入可能性や検討すべき課題（費用対効果、社会スキーム等）をまとめた。

1. 抗菌薬に関するプル型インセンティブ

1.1 プル型インセンティブ導入の背景

薬剤耐性菌の増加及び蔓延が懸念される中、新たな抗菌薬の開発が進まない状況が深刻な問題となっている。日本における抗菌薬の承認数は減少の一途にあり、医薬品の承認数に対する抗菌薬の承認数の割合も減少傾向にある¹。(図 1-1)

米国では、2010~2020 年までの約 10 年間に 10 品目の新規抗菌薬を開発する「The 10 x '20 Initiative」キャンペーンが行われ、その結果、2010~2019 年の抗菌薬開発数はそれまでの期間と比較して増加した。また、2011 年には、AMR に有効な抗菌薬開発に対し、製品上市後 5 年間の市場独占期間の延長、米国食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration)による迅速な審査・承認への対応等を盛り込んだ法律である Generating Anti Biotic Incentives Now Act (GAIN) 法が成立した²。

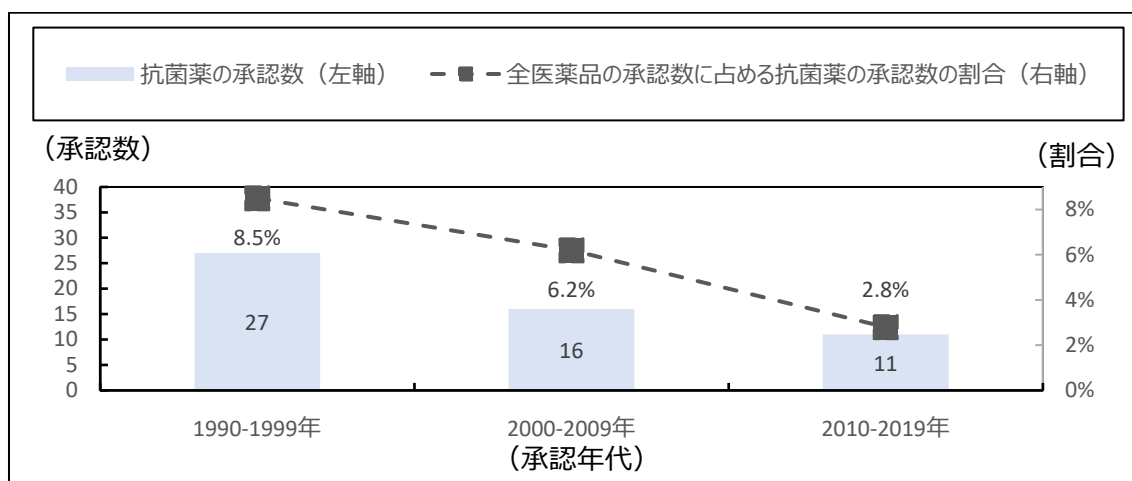


図 1-1 日本における抗菌薬の承認数とその割合の推移

政府が抗菌薬の開発を活性化させるための方法の一つにインセンティブ制度の導入がある。インセンティブ制度には、「プッシュ型インセンティブ制度」と「プル型インセンティブ制度」に大別でき、抗菌薬の製造販売承認取得前のインセンティブ制度を前者、製造販売承認取得後のインセンティブ制度を後者として区別している³。(図 1-2)

2018 年に米国 FDA が Plazomicin を新規抗菌薬として承認したが、開発に携わったバイオベンチャー Achaogen 社などが 2019 年に相次いで倒産した。ベンチャー企業にとっては、新規抗菌薬の製造承認取得後における資金不足(安定供給のための生産体制への投資など)が大きな課題となっている²。

¹ 日本と欧米の抗菌薬開発の状況と課題，日本製薬工業協会(製薬協)等，政策研ニュース，No. 65，2022 年 3 月

² 日本発の抗菌薬開発の歴史と今後の展望について，平井敬二，日本化学療法学会雑誌，68(4)

³ 感染症治療薬・ワクチンの創製に向けた製薬協提言 ―新型コロナウイルス感染症発生を契機として―，2020 年，日本製薬工業協会

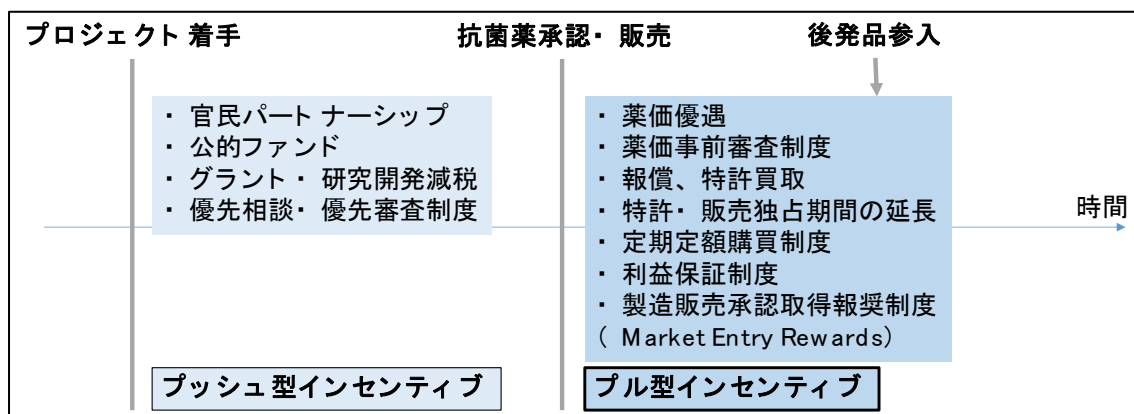


図 1-2 プッシュ型インセンティブとプル型インセンティブのモデル

1.2 プル型インセンティブの概要

「プル型インセンティブ」とは、抗菌薬を上市することに成功した場合に企業に報酬を与える仕組みのことである。

これまで日本では、AMR 政策に関する政策提言を目的として、2018 年 11 月に AMR アライアンス・ジャパンが設立され、2019 年 7 月に「7 つの提言」を発表し、その中で「プル型インセンティブを付与すべき」としている⁴。

製薬協(日本製薬工業協会)は、プル型インセンティブ(製造販売承認取得報奨制度、他製品に適用できる市場独占期間の延長制度)の導入検討を提案している⁵。以下に、代表的なプル型インセンティブの概要をまとめた⁶。

■ 薬価優遇、薬価事前審査制度

- ・ 薬価に対する補正加算
- ・ 薬価制度の優遇政策として、新薬創出・適応外薬解消等促進加算制度

■ 事前買取り保証制度(備蓄)

- ・ 製造販売承認を取得した薬を、国の責任において一定量を買取る制度
- ・ 備蓄量は国が決定するが、取引価格については、その備蓄量に応じて国と当該企業の間で可能な限り透明性をもって決定される必要がある

■ 他製品に適用できる市場独占期間の延長制度(Transferable exclusivity extensions)

- ・ 新規 AMR 感染症治療薬またはワクチンの製造販売承認を取得した場合に、当該企業が、希望する薬剤の市場独占期間を延長することができる(後発品参入が延期される)権利を得る制度。
- ・ AMR 感染症治療薬またはワクチンの市場性は限定的で、当該薬剤の市場独占期間延長は企業のインセンティブにはならないため、企業が望む他の薬剤(他社の薬剤を含む)で行使できることを条件とする。
- ・ 権利を得た当該企業は、承認要件となるスチュワードシップ、適正プロモーション等に関する条件に同意し、安定供給並びに適切な販売活動を行う。

■ 定期定額購買制度(SM: Subscription Model)

- ・ 政府等の公的機関が、抗菌薬ごとに購入金額を支払うのではなく、一定期間の利用権として定額料金を支払う制度である。契約期間中は定められた商品を自由に利用できるが期間が

⁴ AMR アライアンス・ジャパン HP より(<https://www.amralliancejapan.org/goals/>)

⁵ 日本製薬工業協会 HP より(https://www.jpma.or.jp/thema/stop_amr/02.html)

⁶ 感染症による健康危機対応としての AMR 対策、抗菌薬市場におけるプル型インセンティブ制度の導入に関する政府向け提言書ー持続可能な抗菌薬開発のエコシステム構築により国民の命を守るー, AMR アライアンス・ジャパン, 2021.

経過すれば利用できなくなるのが一般的である。

- ・ 当該企業は、定額料金を受け取る代わりに、一定の供給量(上限あり)を適時に供給できる体制を整える。

■ 利益保証制度

- ・ 利益保証制度は、政府等の公的機関が、優先度の高い病原菌に対する抗菌薬の製造販売企業に対して、抗菌薬以外の他の医薬品と同程度の年間利益を保証する制度である。

■ 製造販売承認取得報奨制度(MER: Market Entry Reward)

- ・ 優先度の高い病原菌に対する新規の抗菌薬の製造販売企業に対して、研究開発を経て製造販売承認を取得した際に、当該抗菌薬の売り上げとは別に投資に対する適切な利益が保証されるように、政府等の公的機関が適切な報奨(補償)を支払う制度
- ・ 報奨を受ける企業は、承認要件となるスチュワードシップ、適正プロモーション等に同意し、安定供給と適切な販売活動を行う
- ・ 本制度の該当性基準、報奨金額や支払方法は、国と当該企業間で透明性をもって定める必要がある

1.3 海外で導入されたプル型インセンティブ

(1) 英国

英国では、2019 年 7 月に抗菌薬のための定期定額購買制度 (SM) を制定した⁷。

2020 年 12 月に塩野義製薬(株)及び Pfizer Inc.社から 2 種類の抗菌薬(塩野義製薬(株)の FETCROJA(セフィデロコール)と Pfizer Inc.社の ZAVICEFTA(セフトジジム・アビバクタム配合、ザビセフタ)を対象抗菌薬に選定した⁸。

■ 塩野義製薬(株)の FETCROJA(セフィデロコール)⁹

- ・ 世界保健機関 (WHO) により最優先の対応が必要であると考えられているカルバペネム系抗菌薬に耐性を示すアシネトバクター・バウマニ、緑膿菌、腸内細菌目細菌の全てに有効性を示す薬剤である。
- ・ セファロスポリン系のシデロフォア型抗菌薬でペニシリン結合たんぱく質に結合して多剤耐性菌を含むグラム陰性菌の細胞壁合成を阻害する。

■ Pfizer Inc.社の ZAVICEFTA(ザビセフタ、セフトジジム・アビバクタム配合)¹⁰

- ・ 2016 年に欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) によって重篤なグラム陰性菌感染症に対して配合剤 (ZAVICEFTA) の販売が承認された。
- ・ セファロスポリン系のセフトジジムと、カルバペネマーゼ酵素を不活性化する非 β ラクタム系の β ラクタマーゼであるアビバクタムとの配合剤である。

英国のプル型インセンティブの適用・報酬プロセスは図 1-3 に示すとおりである¹¹。

対象抗菌薬の選定基準は、「WHO の優先病原体に対して有効である」という質の基準を満たすほか、2021 年までに英国において承認され発売されたものであり、最低限の臨床的及び非臨床的基準を満たし、かつ総合スコア (臨床ポイント、非臨床ポイント、コストに関するポイントの合計) が最高である薬剤 (新薬パイプライン) が選定される。

また上記の 2 種類の薬剤に対しては、2021 年に、NHS (National Health Service) 及び NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) による医療技術評価

⁷ World-first scheme underway to tackle AMR and protect UK patients

⁸ Antibiotic resistance -- How many more final warnings before it's too late?

<https://www.eurekalert.org/news-releases/687050>

⁹ 塩野義製薬株式会社 HP より

(<https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2020/12/201221.html>)

¹⁰ Pfizer Launches Zavicefta™ (ceftazidime-avibactam) in the U.K. and Germany, a New Antibiotic to Treat Complicated Infections

(<https://www.bloomberg.com/press-releases/2017-03-14/pfizer-launches-zavicefta-ceftazidime-avibactam-in-the-u-k-and-germany-a-new-antibiotic-to-treat-complicated-infections>)

¹¹ Developing and testing innovative models for the evaluation and purchase of antimicrobials: subscription-based payment model.

(<https://amr.solutions/wp-content/uploads/2020/03/2020-03-25-NHS-AMR-Market-Engagement-Briefing-Final.pdf>)

(Health Technology Assessment: HTA)が行われた¹²。

HTA のプロセスでは、調達プロセスの完了後、評価グループの参加者 (EEPRU: Economic Evaluation of Health and Care Interventions、NICE 及びステークホルダー企業など)を招待し、スコーピングワークショップ及びミーティングを行い、NICE のガイダンス文書を完成させる¹¹⁴⁹。

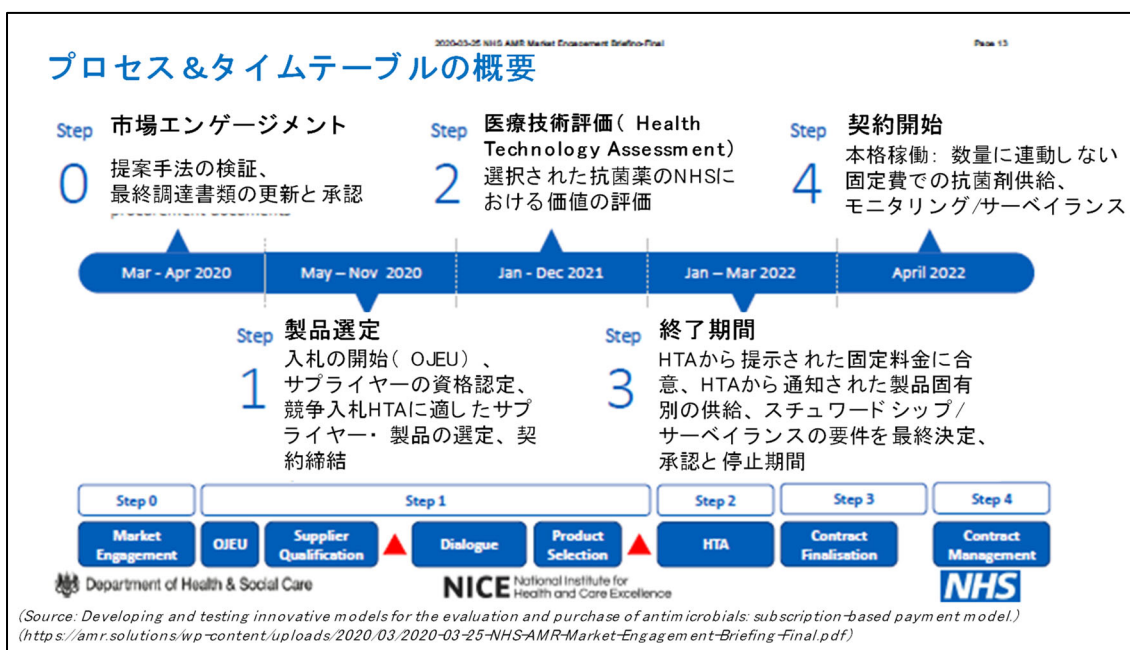


図 1-3 英国のプル型インセンティブのプロセス及びタイムテーブルの概要

英国と契約した製品の支払いモデルに関しては、最終ガイダンス¹²⁴⁴に詳細に記載されている。

上記の 2 種類の薬剤に対しては 10 年間に企業が得る一般的な報酬と同程度にすべきとして、10 年間に 1 製品当たり年間 1,000 万ポンド (NHSE&I が設定した最大契約額) の支払いに合意する予定であり、新規抗菌治療薬を無制限に供給できるようにする予定である。

企業は供給量に連動しない支払を四半期ごとに受け、その支払額は、NICE によりベネフィットの推定値 (QALYs: 質調整生存年により測定) により決定した。また、10 年間の契約期間の各年に割り当てられるべき QALY の割合は 60%以上とした。

塩野義製薬(株)の FETCROJA (セフィデロコール) は、1 年あたり 970QALY 以上、Pfizer 社の ZAVICEFTA (ザビセフタ、セフトジジム・アビバクタム配合) は、1 年あたり 530QALY 以上とするのが望ましいと結論付けた。

また、英国の支払いモデルに関して、国家、企業及び医療機関間のフローを図 1-4 にまとめた。

国家の支払機関である NHS E&I (NHS England and NHS Improvement) から契約企業に支払いが行われるが、その金額は、(最大契約額 × 契約企業のパフォーマンス) から医療供給者

¹² NICE: NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE
Antimicrobial health technology evaluation Final guidance
Cefiderocol for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections,
Ceftazidime–avibactam for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections

からの収入を差し引いた額とした。契約企業は取次店を介して、医療供給者(病院あるいは医師)に医薬品を供給し、医療供給者側からは、対価が支払われる。医薬品の流通のメカニズムと価格には、様々なケースがあり、契約企業が取次店への販売価格を個別に決定する。

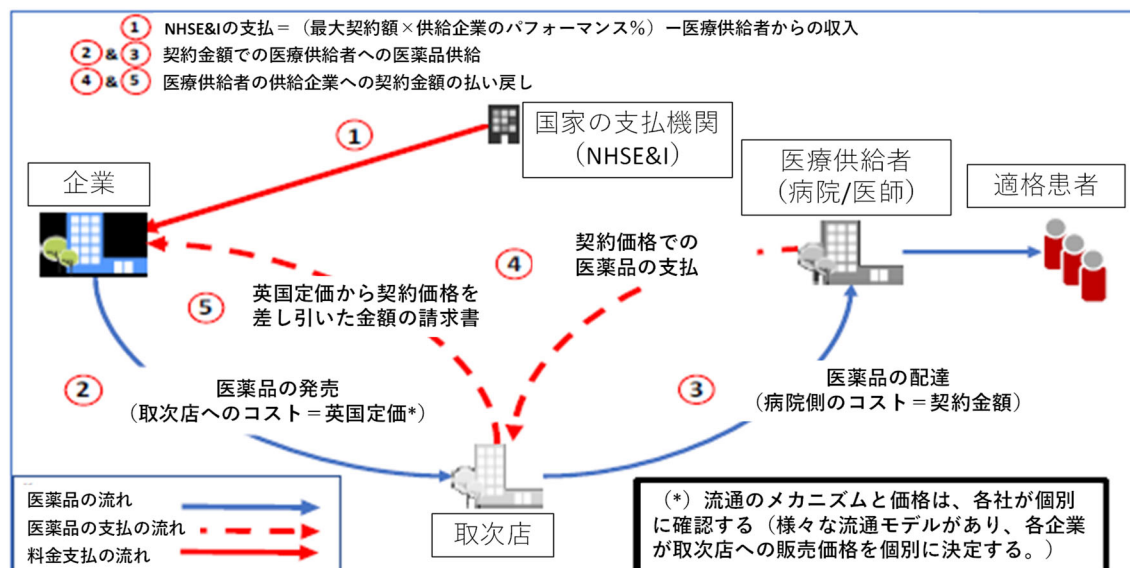


図 1-4 英国のプル型インセンティブの適用・報酬プロセス

また英国のプル型インセンティブの契約の様式(NHS Standard Contract for the Supply of Goods and the Provision of Services (Contract version))を表 1-1 に示す^{11,10, 13}。

契約者は、NHS England 及び供給業者で、契約期間は、初期は 3 年間で 10 年間まで延長でき、契約開始日は 2022 年 4 月 1 日とした。

表 1-1 英国のプル型インセンティブの契約

機関	NHS委員会（英国NHS）、主要オフィスはリーズLS2 7UE, Quarry House, 4階
供給者	[供給者の名称、住所、及び場合により会社番号を入力する]
日付	[両者によって署名したときに日付を入力する]
商品の種類	サブスクリプション型支払いモデルによる英国NHSへの[新規]または[既存]の抗菌薬の提供

(2) スウェーデン

スウェーデンでは、Public Health Agency of Sweden (PHAS) がプル型インセンティブのパイロットスタディを指揮している^{14,13}。

スウェーデンにおけるプル型インセンティブのパイロット試験では、4社(1. MSD、2. 塩野義製薬㈱、3. Pharmaprim、4. Unimedica Pharma)と契約を締結し、5種類の抗菌薬(1. Zerbaxa (セフトロザン・タゾバクタム)、2. Recarbrio (イミペネム・シラスタチン・レレバクタム)、3. Fetcroja

¹³ NHS Standard Contract for the Supply of Goods and the Provision of Services (Contract version)

(セフィデロコル)、4. Vaborem (メロペネム・バボルバクタム)、5. Fosfomycin infectopharm (フォスホマイシン))を対象とした¹⁴。

PHAS では、「WHO 優先病原体リスト (PPL) の優先順位1のグループ」に対する有効な抗菌薬を公募しており、第一次調達 は 2020 年初頭を予定しており、パイロットスタディを 2022 年までに実施予定である ^{1412, 1613}。

スウェーデンでは、選定された各抗菌薬に対して「セキュリティストック」(推定安全在庫量)のコストに基づき、欧州における平均定価の 150% (「1 包当たりの価格 (推定平均価格)」×「パッケージ数 (医療上の必要性に基づく)」×「1.5 (追加の間接管理経費と物流費をカバーするための 150 パーセント)」¹⁵) の「最低年間収益保証」を設定した。この計算の結果、年間 400 万クローネ (約 40 万ユーロ) の収益を保証することとなった (実際に支払われる予定の保障額は、400 万クローネから年間売上高を差し引いた額である)。抗菌薬製造業者には、年間売上が保証され、保証額と実際の年間売上との差額が新たな奨励金として支払われる¹⁶。予想外に多くの商品の売り上げがあり、保障された年間収益を超えた場合、企業には、年間に「セキュリティストック」の 10%を購入する額あるいは 40 万クローネに相当するボーナスが支給される¹⁷。

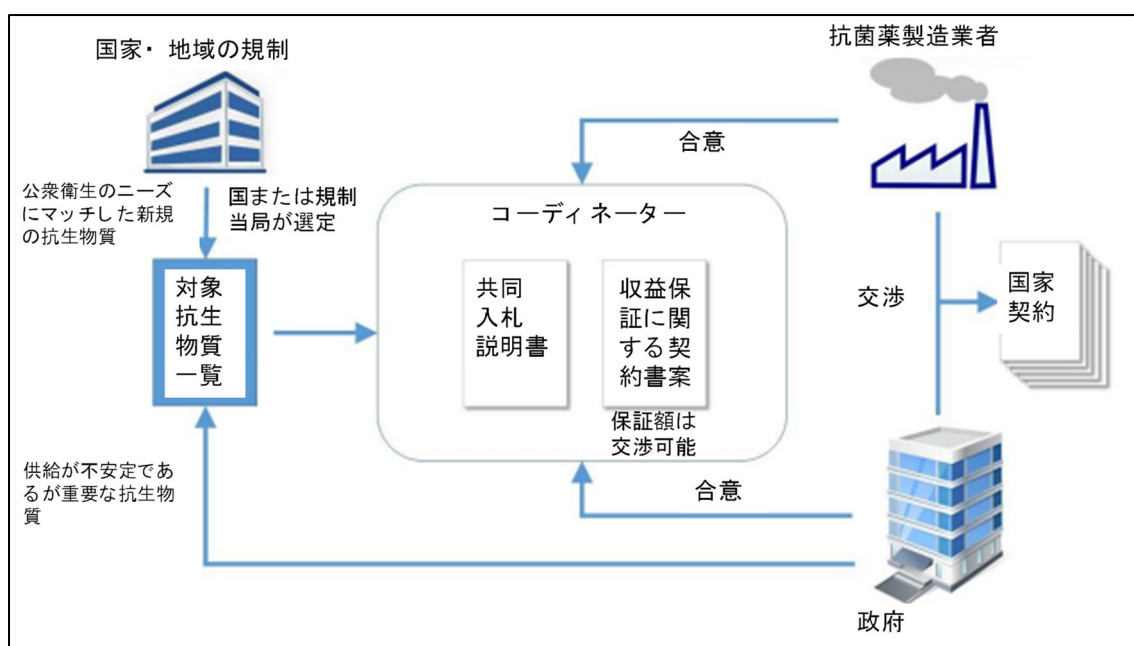


図 1-5 スウェーデンのプル型インセンティブに基づく適用・報酬プロセス

¹⁴ Public Health Agency of Sweden, Availability of antibiotics (<https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/antibiotics-and-antimicrobial-resistance/availability-of-antibiotics/>)

¹⁵ Questions and Answers on Procurement in pilot study for new reimbursement model

¹⁶ D. Gotham et al, Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States, Health Policy, 125, 296-306, 2021.

¹⁷ C. Ardal et al., National Facilitators and Barriers to the Implementation of Incentives for Antibiotic Access and Innovation, Antibiotics, 10, 749, 2021.

スウェーデンのプル型インセンティブの適用・報酬プロセスを多国間のインセンティブに拡張して各国が共通の契約書のテンプレートを用いて共同入札に参加できるように検討したモデルを図 1-5 に示す ¹⁷¹⁶。

まず対象となる抗菌薬は、その国家の政府機関または規制当局の勧告に基づき選択される。

ほとんどの国家は公開入札を要求しているため、これらの入札募集において、対象となる抗菌薬の特性（例えば、多剤耐性菌による感染症に承認された抗菌薬、特定のグラム陰性菌に承認された抗菌薬、肺炎球菌感染症治療用のナロースペクトラム抗菌薬など）を特定する必要がある。

入札資格要件が定義されると、共同入札が行われ、政府においてアクセス要件とスチュワードシップ要件を含む契約様式が作成される。契約書には、収入保証の計算案も記載される。保証額は交渉可能であり、民間資金で開発された重要な新規抗菌薬については、保証額を増額させることができる。

入札参加者が合意した後、国家は生産者（抗菌薬製造業者）と個別に交渉し、最終的に契約を締結する。

スウェーデンの公衆衛生局 (PHAS) は、以下の 10 の資金インセンティブモデルを検討した¹⁸。

1. 補助金
2. 完全独立型 MER (Market Entry Reward)
3. 部分独立型 MER
4. マイルストーン賞
5. 販売抗菌薬の単価増
6. 規制の簡素化
7. 加速度的なパイプライン・コーディネーター (PiCoor)
8. 研究開発における PiCoor
9. 非営利な目的の研究開発プロジェクトを運営する非営利デベロッパーにおける PiCoor
10. 完成した研究開発プロジェクトの実施に関心を持つ民間主体がいない場合、研究開発活動に対する政府の顧客または実行者として行動する公的な研究開発委託者における PiCoor

PHAS は、このうち次の4つのインセンティブモデルを候補とした ¹⁸¹⁵。

1. 補助金 (プッシュ型インセンティブ)
2. マイルストーン賞 (プル型インセンティブ)
3. 研究開発協力と非営利デベロッパーにおける PiCoor (プッシュ型/プル型インセンティブ)
4. 規制の簡素化

¹⁸ Economic incentives for the development of new antibiotics, Report commissioned by the Public Health Agency of Sweden, 2019.

スウェーデンの公衆衛生局(PHAS)は、以下の基準でインセンティブモデルを評価した ¹⁸¹⁵。

- ・ 必要な投資額及び予算の制約
- ・ 導入・効果発現に要するターンオーバー時間とそのため時間の制約
- ・ インセンティブの世界的知名度
- ・ 独自性(現時点で存在しないインセンティブであること)
- ・ 必要性(抗菌薬の研究開発における重要な障壁に取り組むインセンティブであること)
- ・ スウェーデンの貢献(スウェーデンが運用開始時に決定的な役割を果たす機会があること)
- ・ 相補性(様々なインセンティブが研究開発パイプラインの異なる部分に及ぼす効果)
- ・ スチュワードシップ及びアクセス(抗菌薬耐性への対処に関わる2つの中心的な側面)

スウェーデンでは、医薬品は地域ごとに償還される。PHAS の抗菌薬モデルでは、地域の保健局が選択した抗菌薬の定価を支払い、地域調達によって保証された年間収益に達しない場合は、その差額は国家レベルで補填する(図 1-6) ¹⁵¹³。

また製造業者が市場から撤退する可能性がある収益が低く古い医薬品に対しては、製造業者は償還当局(TLV)に価格引き上げの許可を申請することができる ¹⁶¹⁴。

スウェーデンは、抗菌薬製造業者と2年間(2020年7月15日～2022年7月15日)の契約を結び、国家のアクセス及びスチュワードシップの規定、収入保証の計算案を盛り込んだ契約を結んだ。プロジェクト期間は最長24か月の延長が可能であり、延長は複数回行うことができる¹⁹。

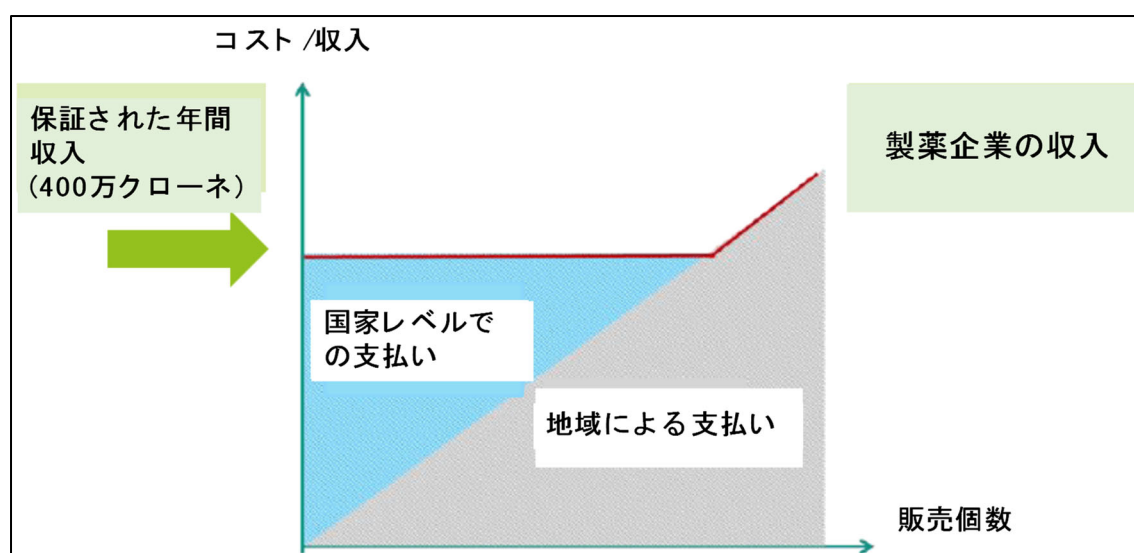


図 1-6 スウェーデンのプル型インセンティブでの支払いプロセス

また新たな診療報酬モデルの Q&A¹⁹¹⁶ にパイロットスタディで締結される契約の条件が記載されている。

¹⁹ Questions and answers – Agreements signed for a pilot study of a new reimbursement model

- ・ 製品の条件は、特別な医療価値を持ち、スウェーデン市場で入手できないものであること
- ・ 製品の年間販売額が、前年度(2019 年)に 400 万クローネを超えないこと
- ・ 既存の β ラクタム系抗菌薬と同様の殺菌効果があり、安全性プロファイルを有すること
- ・ カルバペネム産生株、カルバペネム耐性緑膿菌、カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニを含む多剤耐性腸内細菌に対して優れた抗菌スペクトルを有していること
- ・ “WHO’s critical priority pathogens 2017”において、以下の適応症のうち少なくとも2つの治療薬として承認されている必要がある。
 - A) 合併症性腹腔内感染症
 - B) 急性腎盂腎炎を含む合併症性尿路感染症
 - C) 院内肺炎
 - D) 選択肢の少ない患者における好気性グラム陰性菌による感染症
- ・ スウェーデンまたは欧州市場での納入実績があること
- ・ 供給業者が以下の条件を満たしていること
 - ① スウェーデンに倉庫を持っている必要がある。
 - ② 四半期ごとの現行製品の在庫規模が前四半期の売上高の2倍に相当することを保証しなければならない。
 - ③ 契約締結から3か月以内に在庫を準備しなければならない。
 - ④ 保証額は必要な在庫が構築されたときにのみ支払われる。
 - ⑤ 抗菌薬製剤の受注次期と納期について、四半期ごとに報告する必要がある。

(3) 米国

米国では、2011 年に GAIN 法が世界で初めてプル型インセンティブの取組として導入された。ところが、冒頭で述べたように、新規抗菌薬の開発を目指すベンチャー企業にとっては、市販後に必要な資金調達、安定供給のための生産体制への投資など製造承認取得後における資金不足が大きな課題であることが浮き彫りとなった²。

そこで、米国では新規抗菌薬の承認後における資金調達にも有効な新たなプル型インセンティブの導入が検討され、2020 年 4 月には、連邦議会に「PASTEUR Act (The Pioneering Antimicrobial Subscriptions To End Up Surging Resistance Act of 2021 の略)」が提出された⁶。

PASTEUR 法は、HHS(United States Department of Health and Human Services)の長官が「重要なニーズのある抗菌薬」の資格と申請のプロセスを遂行し、指定された幅広いパラメータの範囲内で価格と契約方法を設定することとしている。

また、PASTEUR 法は、新規抗菌薬を開発し、優先的な R&D(研究開発)ギャップの解決や重要な臨床的価値の付加など、一定の条件を満たした製薬企業に「サブスクリプション契約」を付与する「Critical Need Antimicrobials 委員会」を設立する。

PASTEUR 法は、このモデルの実施のために、10 年間で 110 億米ドルの予算を提供する(契

約額に応じて、3～14 件の契約に十分対応しうる)。

PASTEUR 法の契約には、利用可能性、薬剤耐性サーベイランス、適切な使用の保証に関する要件が含まれ、医薬品の特性に応じて、7 億 5000 万米ドルから 30 億米ドルの範囲で、5～10 年、または特許が切れるまで継続的に支払われる。この範囲内の参加資格基準や契約金額などの重要な要素の決定は委員会(が開発する方法論)に委ねられる。

また契約額は最低保証収益として提供され、抗菌薬販売による収入が差し引かれる。この点が、英国モデルなどほかの「サブスクリプションモデル」(年額料金を支払う代わりに製品の提供に制限がない)との大きな違いである。

表 1-2 米国のプル型インセンティブ(PASTEUR 法)の資金インセンティブモデル

プログラムの期間	プログラムの全費用	救助される人数	救助される DALYs	DALYs の価値	医療費の節約額	DALY + 医療費の節約額	費用対効果の比率
10年	\$5.4 bn	20,000	340,000	\$30.0 bn	\$2.0 bn	\$32.0 bn	6:1
30年	\$17.9 bn	383,000	6,510,000	\$470.7 bn	\$24.0 bn	\$494.8 bn	28:1

1.4 日本におけるプル型インセンティブの導入の動き

日本は世界標準となる抗菌薬の研究開発に化学修飾による創薬技術により大きな貢献をしてきたとされる²⁰。カルバペネム系抗菌薬であるメロペネム、マクロライド系抗菌薬のエリスロマイシンやクラリスロマイシン、グラム陰性菌に対するコリスチン、ペニシリン耐性ブドウ球菌に対するカナマイシンなどが日本起源の抗菌薬とされる²。

抗菌薬の開発数は、1980年代をピークに減少し、2010年代に日本で承認された抗菌薬はわずか11品目であった(図表1-1)。抗菌薬の研究開発は収益性が低いとされるが、その主な理由は、抗がん剤や生物製剤のような高薬価が望めないこと、新規に開発される抗菌薬にはさらなる薬剤耐性を生まないために適正使用が推奨されることが考えられる。また、従来進められた化学修飾手法による新規抗菌薬の創薬研究が困難になっていることが指摘されている²。

このような状況で、日本においても抗菌薬の研究開発に関して国際的な議論で主導的な役割を果たすため、市場インセンティブの事業(企業が国の薬剤耐性対策(販売量を適正使用の水準に維持)に協力することで生じる減収に対して、一定額の収入を国が支援すると同時に、抗菌薬の開発を促す仕組み)を実施することとしている(図1-7～1-8)。

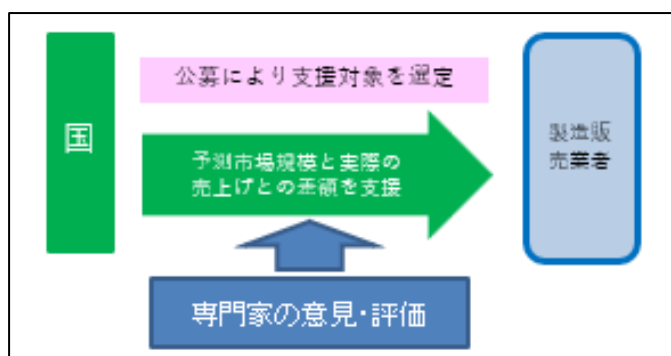


図 1-7: 抗菌薬に対する市場インセンティブの選定モデル

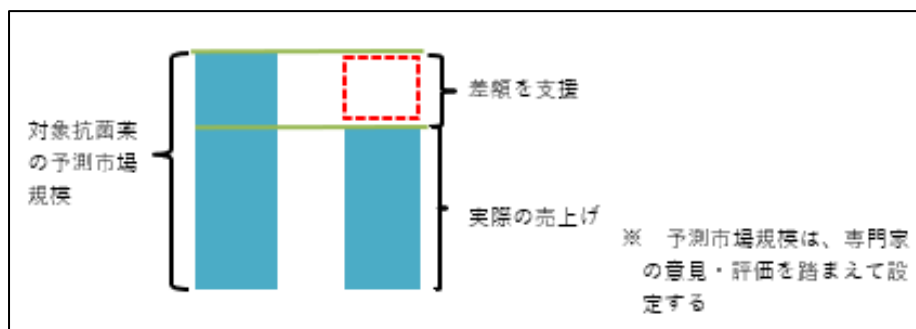


図 1-8: 抗菌薬に対する市場インセンティブの支援モデル

市場インセンティブの導入においては、国が作成する「抗微生物薬適正使用の手引き」を遵守し

²⁰ 抗菌薬開発の現状と展望, 八木澤守正, 日化療会誌, 52, 761-770, 2004.

たことによる売り上げ減少分を保証するが、「抗微生物薬適正使用の手引き」が遵守されず、過剰販売になった場合には、一定の費用を抗菌薬の研究開発費に充当するように促す仕組みを検討しているところである。

1.5 プル型インセンティブ導入のための課題

プル型インセンティブを導入することになった場合、いくつか検討を要する課題が考えられる。その一つは、HTA の費用対効果の分析に関するプロセスである。

2016 年には製薬協から、HTA における費用対効果分析の方法についてガイダンス²¹が公開され、2022 年には中央社会保険医療協議会(中医協)から関連のガイドライン(以下、「ガイドライン」という。)²²が公表された。

厚生労働省では、2012 年から医療技術の費用対効果評価の制度化が政府内で議論され、2016 年度に試行的導入が実施され、2017 年度末までに、中医協では 13 品目(製薬及び医療機器企業が実施した医薬品 7 品目、医療機器 6 品目)の費用対効果評価の本評価される対象として選定された。これらの製品は、メーカーから経済評価データが提出され、国立保健医療科学院による審査調整、学術団体による提出データの査定、専門委員会によるレポートの査定というプロセスを経て、本評価された(図 1-9)²³。そして、2019 年度には本格的に費用対効果評価制度²⁴が導入された²⁵。

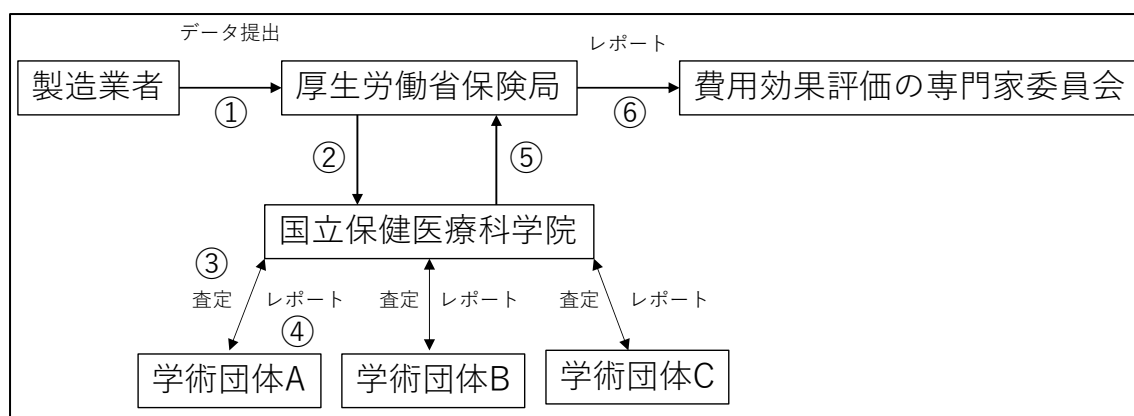


図 1-9 費用対効果本評価のプロセス

抗菌薬の費用対効果評価の流れについては、データを分析して総合評価を行うのが一般的である(図 1-10)。

費用データは、国内のレセプトのデータベースを用いることが推奨されており(ガイドライン

²¹ 「医薬品の価値の科学的な評価—データサイエンス担当者のための費用対効果評価の現状と手法の解説—

²² 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第 2 版
(https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf)

²³ Shirowa T. et al., New decision-making processes for the pricing of health technologies in Japan: the FY 2016/2017 pilot phase for the introduction of economic evaluations, Health Policy, 2017;121(8):836-841.

²⁴ 厚生労働省「費用対効果評価制度について」
(<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000808909.pdf>)

²⁵ C2H(保健医療経済評価研究センター)ホームページより
(<https://c2h.niph.go.jp/results/item.html>)

10.4)、レセプトデータベースを用いることが困難であれば、標準的な診療プロセス等に基づき積み上げ算定を行うことが示されている(ガイドライン 10.5)。

一方、疫学データなどのその他のデータは、日本における臨床試験や専門家意見に基づく値などエビデンスレベルの高いデータを優先的に用いる(ガイドライン 9.1)。

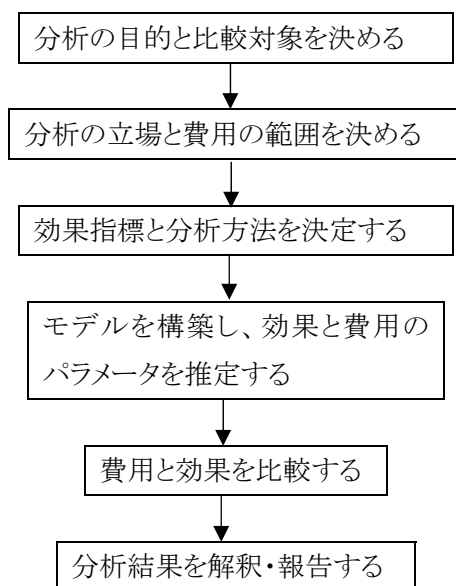


図 1-10: 費用対効果評価のフレームワーク [2122](#)

また、ガイドライン [2122](#)によると、費用対効果の検討に当たっては評価対象技術の比較対象技術に対する RCT(Randomized controlled trial: ランダム化比較試験)による SR(Systematic Review: システマティックレビュー)を用いて行うことが示されている(ガイドライン 5.2)。

また費用対効果の分析では、効果を金銭換算せず、費用と効果を別々に推計する ICER(Incremental cost-effectiveness ratio: 増分費用効果比)を算出するのが一般的である(ガイドライン 6.2)。

ICER は以下の式で表される。

$$ICER = \frac{\text{費用}_{\text{新治療}} - \text{費用}_{\text{対照治療}}}{\text{効果}_{\text{新治療}} - \text{効果}_{\text{対照治療}}}$$

費用は、基本的には最初から総額を計算するのではなく、薬剤などの医療資源の消費量と単価を区分して集計することが推奨されている(ガイドライン 10.5.2)。

日本では、新薬の公定価格は「類似薬効比較方式」及び「原価計算方式」で決定される²⁶。前者は、効能や薬理作用の面で類似した医薬品がリストアップされている場合に適用される。

また効果指標には、QALY (Quality-adjusted life year: 質調整生存年)を用いることを原則とし、QALY を算出する際の QOL 値は、PBM (Preference-based measure: 選考に基づく尺度)により測定したものをを用いることを原則とする(ガイドライン 8.1、8.2)。

なお、QALY は、QOL (生活の質)から変換した効用値 (Utility)に生存年数を乗ずることで調整した指標であり(以下の式で表される)、インセンティブ等の介入により、どれだけ QOL が改善するかの質的改善(図表 1-10 の④の範囲)に加え延命による量的改善(図表 1-10 の⑤の範囲)を考慮した数値である²⁷。この時、QOL は死亡を 0 として、完全な健康を 1 とした時、その間のどれかの数値を取る。

$$QALY = \int_{t_1}^{t_2} \text{効用値}_t$$

例えば、図 1-11 において、従来の治療を行うケース(①介入なし)と、新薬を投与したケース(②介入あり)を考慮する。①のケースである時点から QOL (効用値)の平均が 0.5 の状態で 10 年間生存したとする。一方、②のケースでは、ある時点から QOL の平均が 0.8 の状態で 15 年間生存したとする。

その時①のケースの QALY は、 10×0.5 で 5QALY であるのに対し、②のケースでは、 15×0.8 で 12QALY となり、その差は 7QALY であり、新薬の介入により、完全な健康状態で 7 年間生存することに相当する効用を得られる、というように解釈できる。

また QALY などの分析の方法については、将来費用を予測するために、決定木モデルやマルコフモデルなどを用いてもよいが、モデルを構築する際には、使用した仮定、パラメータやデータソース、以下のモデルの妥当性について示さなければならない(ガイドライン 13.1～13.4)

- A) 内的妥当性:なぜそのような構造のモデルを構築したのか、病態の自然経過を十分にとらえられているか、使用しているパラメータは適切なものかなど
- B) 外的妥当性:既存の臨床データ等と比較して、モデルから得られた推計が適切なものであるかなど

分析の設定条件が複数考えられる場合には、不確実性を考慮するために、複数のシナリオに基づいた分析を行うこととする。特に確率的感度分析 (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) を合わせて実施することが望ましい(ガイドライン 14.1、14.6)。

²⁶ 厚生労働省ホームページより、新医薬品の薬価算定方式

(<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000044424.pdf>)

²⁷ 保健医療の経済的評価—その方法と適用—, Drummond Michael F.ら著, 2003.

割引率については、費用・効果ともに年率2%を適用するが、感度分析を行う場合には、同率で年率0%～4%の範囲で変化させる(ガイドライン 12.2、12.3)。

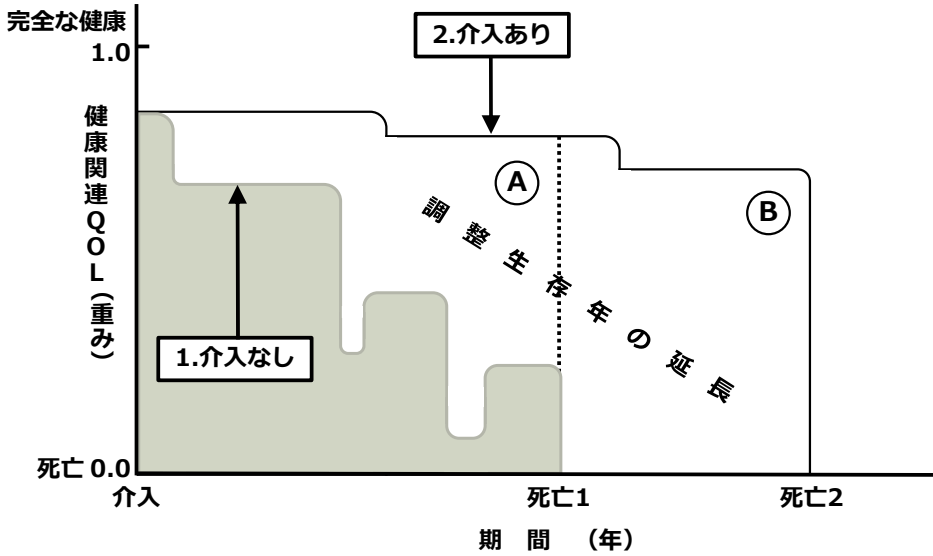


図 1-11: QALY の模式図 ²⁷²⁴

抗菌薬に対する費用対効果分析において、ガイドラインに沿って実際に計算できるかという課題がある。費用及び効果それぞれのデータに基づき分析を行うが、費用に関するデータは取得可能であるものの、効果、すなわち QALY への換算が難しい可能性がある。

具体的には、RCT による SR を実際に行うと仮定して、まず、対照群(介入なしの群)、介入群(介入ありの群)を設定し、QOL 及び QALYを算出する必要があったとしても、QOLに関しては日本人を対象とした研究結果が乏しく、現状では、諸外国のデータで代替するケースがほとんどである ²¹²²。本来であれば、日本人と外国人では、身長、体重などのデータ、食生活などの生活習慣などが異なるため、日本人のデータを用いて QOL や QALY を算出すべきと考える。

C2H(保健医療経済評価研究センター)では、QOLを算出するため、「選好に基づく尺度(PBMs)」を用いることを必須としており、表 1-1 に示す 10 種類の尺度を紹介している。

表 1-1 QOL の尺度²⁸

QOL 尺度	対象集団	質問項目
EQ-5D-3L ²⁹	—	「移動の程度」「身の回りの管理」「普段の活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 問
EQ-5D-5L ³⁰	—	「移動の程度」「身の回りの管理」「普段の活動」

²⁸ Core to Evidence-Based Health Policy ホームページより
<https://c2h.niph.go.jp/tools/pbm/>

²⁹ <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/>

³⁰ <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>

		「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 問
EQ-5D-Y ³¹	8 歳から 15 歳までの小児	「歩き回ること」「体を洗ったり、着がえをすること」「いつもしていること」「体の痛みやつらさ」「心配な気持ちや、悲しい気持ちや、落ち込む気持ち」の 5 問
HUI 2/3 ³²	成人	「視力」「聴力」「会話」「歩行」「器用さ」「感情」「認知」「痛み」の 8 領域で 15 問
SF-6D ³³	日本人	SF-36 の 36 問を 6 領域の回答に変換した後に、QOL 値を算出
15D ³⁴	16 歳以上の大人 (8～11 歳用:17D、12～15 歳用:16D のものもある)	15 問 (移動、視覚、聴覚、呼吸、睡眠、食事、会話、排せつ、普段の活動、精神機能、不快感や症状、うつ、苦痛、生命力、性行為)
AQoL ³⁵	—	8 次元 (自立生活、幸福、メンタルヘルス、対応、人間関係、自己価値、苦痛、感覚)、35 問 (他にも 4 次元 12 問、5 次元 20 問、6 次元 26 問がある。)
ASCOT ³⁶	【SCT4】: 介護等のソーシャルケアを受けている方々 【Carer】: 介護者	【SCT4】「日常生活の制御」「個人の清潔さと快適さ」「飲食」「個人の安全」「社会参加と関与」「職業」「宿泊、清潔さと快適さ」「尊厳」(2 項目)の 9 問。ただし、8 問目(「尊厳」の1問目)は QOL 値を換算するためには使用しない。 【Carer】「職業」「日常生活の制御」「自分の世話」「個人の安全」「社会参加と関与」「自分らしくいられる空間と時間」「支援と奨励を感じる」の 7 問。
ICECAP ³⁷	成人用の ICECAP-A と高齢者用の ICECAP-O	4 水準、5 問 (愛着、安心感、役割、楽しみ、自立)
EORTC QLU C-10	—	QLQ C-30 の 30 問を、10 領域の回答に変換した後に、QOL 値を算出する。

³¹ <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-y-about/>

³² <http://www.healthutilities.com/>

³³ Brazier J, Fukuoka S, Roberts J, Yamamoto Y, Ikeda S, Doherty J, Kurokawa K. Estimating a preference-based index from the Japanese SF-36. Journal of Clinical Epidemiology 2009;62(12):1323-31.

³⁴ <http://www.15d-instrument.net/15d/>

³⁵ <http://aqol.com.au/>

³⁶ <https://www.pssru.ac.uk/ascot/>

³⁷ <https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/projects/HaPS/HE/ICECAP/index.aspx>

増分効果を横軸、増分費用を縦軸にして ICER をプロットした図を費用効果平面(図 1-11)と呼び、第 1 象限での傾きが ICER となる。閾値の範囲内に分析結果が含まれていれば費用対効果が良いと視覚的に判断できる。

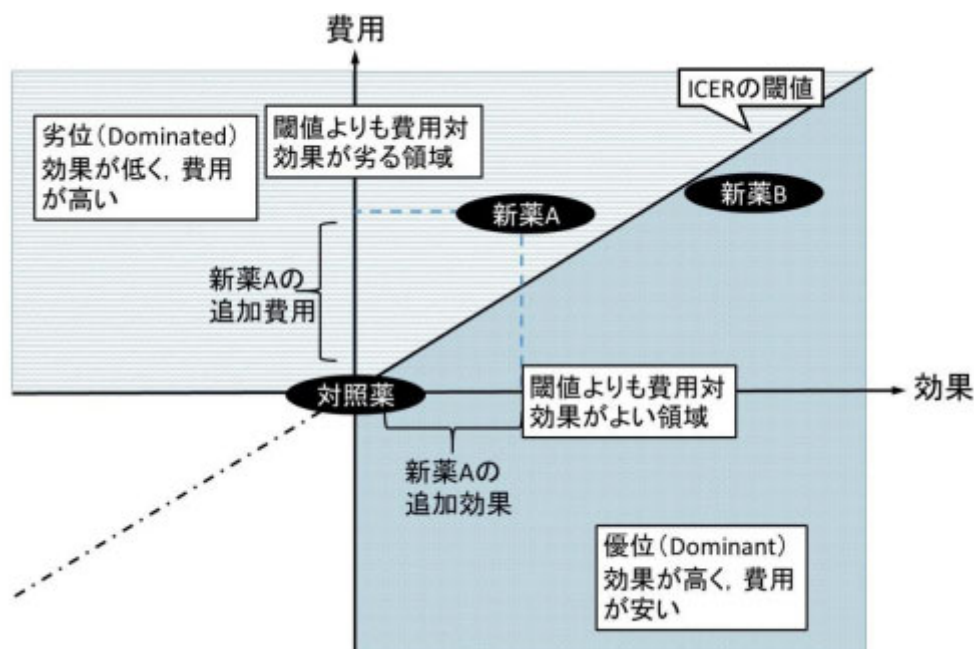


図 1-12: 費用対効果の分析結果の解釈 [2122](#)

費用対効果評価における ICER(一つの効率性の指標)の算出過程はプル型インセンティブ制度の設計の際に参考になる点が多い。しかし、プル型インセンティブ制度では、ICER を求めることはその主眼ではなく、国全体で得られる効果の総量(通常 QALYs で表される)を推計し、その値を基盤として、スチュワードシップや適正プロモーション等の付帯条件とともに、製薬企業への支払いの額や方法(最低保証額やそれを超える場合の対応等)を設計することが求められる。先述のような欧米の取り組みを参考に、本邦のプル型インセンティブの費用対効果のあり方について、検討を進めていくことが必要であろう。

G7 などにおいて新規抗菌薬の研究開発を進めるためには企業と政府の連携が求められ、プル型インセンティブの導入が求められている。具体的なプル型インセンティブとしては、薬価優遇や事前買取り保証制度、市場独占期間の延長制度、定期定額購買制度、利益保証制度、製造販売承認取得報奨制度などがある。これらの制度を実施するためには、公的機関と企業間で透明性をもった取り決めが必要であり、また、企業には安定した供給と適切な販売活動が求められる。

英国は 2019 年に抗菌薬の定期定額購買制度を制定し、2020 年に対象薬剤を選定した。対象薬剤は WHO の優先病原体に有効、英国で承認・発売済み、最低限の臨床・非臨床基準を満たし、総合スコアが最高のものが選ばれる。2021 年には NHS と NICE による医療技術評価が行われた。支払いモデルは企業が得る一般的な報酬と同程度の 10 年間に 1 製品当たり年間 1,000 万ポンドで、新規抗菌治療薬の無制限供給を目指している。支払いは供給量に連動せず、四半期ごとに行われ、NICE により質調整生存年により測定されたベネフィットの推定値により決定される。契約期間は最初の 3 年を基本とし、最大で 10 年まで延長可能とした。

スウェーデンでは、公衆衛生局が抗菌薬のプル型インセンティブのパイロット試験を指揮しており、四社と契約し五種類の抗菌薬を対象にしている。英国と同様に WHO 優先病原体リストに対する有効な抗菌薬を公募している。選定された各抗菌薬に対しては「セキュリティストック」のコストに基づき、最低年間収益保証(年間 400 万クロネ)が設定された。また、予想外に多くの商品が売れた場合、保障された年間収益を超えた場合は、企業にボーナスが支払われる。

また、プル型インセンティブの適用・報酬プロセスを多国間のインセンティブに拡張することを検討しており、対象となる抗菌薬は、その国家の政府機関や規制当局の勧告に基づいて選択され、公開入札が行われる。入札参加者が合意した後に、国家と生産者との間で最終的な契約が結ばれる。抗菌薬製造業者とは 2 年間の契約を結び、契約期間は最長 24 か月の延長が可能である。

米国では、2011 年に GAIN 法を通じて初めてプル型インセンティブが導入されたが、市販後の資金調達や安定供給への資金不足が問題となった。2020 年に「PASTEUR 法」が連邦議会に提出され、新規抗菌薬の資金調達を支援する新しいプル型インセンティブの導入が計画された。PASTEUR 法では、「重要なニーズのある抗菌薬」の資格と申請プロセスを実施し、価格と契約方法を設定する。新規抗菌薬を開発し、特定の条件を満たした製薬企業には「サブスクリプション契約」が与えられる。この法案では 10 年間で 110 億米ドルの予算が提供され、利用可能性、薬剤耐性監視、適切な使用の保証などに関する要件が含まれる。この契約は 5～10 年または特許が切れるまで継続され、最低保証収益が提供される。

日本は多くの抗菌薬開発に貢献してきたが、その数は 1980 年代をピークに減少し、収益性の低さや薬剤耐性の問題などが要因となっている。これに対応するため、国際的な議論で主導的な役割を果たすために、国が企業の抗菌薬開発を支援する「プル型インセンティブ」を実施することとしている。

導入される場合、医療技術評価(HTA: health technology assessment)が重要な課題となる。

費用対効果評価では、費用と効果を別々に推計する ICER を用い、費用データはレセプトのデータベースを用い、疫学データなどはエビデンスレベルの高いデータを優先的に用いる。また、評価対象技術の比較対象技術に対するランダム化比較試験によるシステマティックレビューを用いることが推奨されている。

日本の新薬の公定価格は「類似薬効比較方式」及び「原価計算方式」で決定される。効果指標には、質調整生存年 (QALY) を用い、QOL 値は選考に基づく尺度 (PBM: preference-based measure) により測定することが原則とされている。これらの評価により、抗菌薬の開発と使用の適切さを確保するとともに、薬剤耐性問題の解決を目指す。

費用対効果評価における ICER (一つの効率性の指標) の算出過程はプル型インセンティブ制度の設計の際に参考になる点が多い。しかし、プル型インセンティブ制度では、ICER を求めることはその主眼ではなく、国全体で得られる効果の総量 (通常 QALYs で表される) を推計し、その値を基盤として、スチュワードシップや適正プロモーション等の付帯条件とともに、製薬企業への支払いの額や方法 (最低保証額やそれを超える場合の対応等) を設計することが求められる。これら欧米の取り組みを参考に、本邦のプル型インセンティブの費用対効果あり方について、検討が必要である。

研究組織

研究代表者

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター センター長 大曲貴夫

研究協力者

京都大学 大学院医学研究科 医療経済学分野 教授 今中雄一

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター 薬剤疫学室長 都築慎也
臨床疫学室長 松永展明

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
大野茜子、 大曲貴夫		大森孝一	プラクティス 耳鼻咽喉科の 臨床 3 耳鼻 咽喉科 薬物 治療ベッドサ イドガイド	中山書店	日本	2023年	46-50

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
後藤良太, 冢瀬 諒, 田中真幸, 大 曲貴夫, 村木優 一.	2010年および2016年 当時における全国を 対象とした医療機関 による薬剤耐性対策 の実態調査.	日本化学療 法学会誌	in press	-	2023
倉井華子	地域を巻き込む抗菌 薬適正使用活動のポ イント	日本環境感 染学会誌			2023(ア クセプ ト済み)
Nagano H, Shin J, Kunisawa S, Fushimi K, Nagao M, Imanaka Y	Impact of the cefazolin sh ortage on the selection an d cost of parenteral antibi otics during the supply dis ruption period in Japan: A controlled interrupted tim e series analysis	Journal of Infection and Public Health	16(3)	467-473	2023
Ryuji Koizumi, Yoshiki Kusama, Yusuke Asai, Shinya Tsuzuki, Kensuke Aoyagi, Masahiro Ishikane, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari	Effects of population age structure on parenteral antimicrobial use estimations	Scientific Reports	13(1)	NA	2023

Higuchi T, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y	Impact of guidance on trends of steroid prescriptions for COVID-19 inpatients: an analysis of the nation-wide administrative database in Japan	medRxiv	2022.12.20. 22283717 Preprint		2022
藤友結実子, 具芳明	国民向けの教育啓発活動	臨床と微生物	第48巻3号		2022
藤友結実子	歯科における処方傾向・実態やAMR対策について ～医科の立場より	歯界展望	140 (1)	129-131	2022
K. Mizuno, R. Inose, Y. Matsui, M. Takata, D. Yamasaki, Y. Kusama, R. Koizumi, M. Ishikane, M. Tanabe, H. Ohge, N. Ohmagari, and Y. Muraki	Search for Indexes to Evaluate Trends in Antibiotic Use in the Sub-Prefectural Regions Using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan.	Antibiotics (Basel)	11(6)	-	2022
S. Ito, R. Goto, R. Inose, Y. Kusama, A. Ono, R. Koizumi, M. Ishikane, N. Ohmagari, Y. Muraki	A study of trends and factors associated with therapeutic drug monitoring(TDM) implementation for arbekacin treatment using a large Japanese medical claims database.	J. Infect. Chemother	28(9)	1266-1272	2022.
R. Goto, Y. Muraki, R. Inose, Y. Kusama, A. Ono, R. Koizumi, M. Ishikane, N. Ohmagari	Influence of pharmacists and infection control teams or antimicrobial stewardship teams on the safety and efficacy of vancomycin: a Japanese administrative claims database study, 2022.	PLOS ONE	17(9)	-	2022
Yamaguchi K, Maeda M, Ohmagari N, Muraki Y	Association between Carbapenem Consumption and Clinical Outcomes in an In-Hospital Setting: Analysis of a Japanese Nationwide Administrative Database in 2020.	Antibiotics (Basel).	-	-	2022
倉井華子, 吉田愛子.	静岡県新型コロナウイルス感染症対策チームの活動実績	日本プライマリ・ケア連合会雑誌	45(3)	93-96	2022
Akane Ono, Ryuji Koizumi, Shinya Tsuzuki, Yusuke Asai, Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Norio Ohmagari	Antimicrobial Use Fell Substantially in Japan in 2020 - The COVID-19 Pandemic May Have Played a Role	International Journal of Infectious Diseases	119	13-17	2022
Akira Endo, Yusuke Asai, Taichi Tajima, Mio Endo, Takayuki Akiyama, Nobuaki Matsunaga, Haruhiko Ishioka, Shinya Tsuzuki, Norio Ohmagari	Temporal trends in microbial detection during the COVID-19 pandemic: analysis of the Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (JSIPHE) database	Journal of Infection and Chemotherapy	29	98-101	2022

Morishita T, Takada D, Shin J, Higuchi T, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y	Effects of the COVID-19 Pandemic on Heart Failure Hospitalizations in Japan: Volume, Process, and Outcome Insights from Interrupted Time Series Analysis	ESC Heart Failure	9(1)	31-38	2022
Nagano H, Shin J, Morishita T, Takada D, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y	Hospitalization for ischemic stroke was affected more in independent cases than in dependent cases during the COVID-19 pandemic: An interrupted time series analysis	PLoS One	16(12)	e0261587	2021
Okuno T, Itoshima H, Shin J, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y	Physical restraint of dementia patients in acute care hospitals during the COVID-19 pandemic: A cohort analysis in Japan	PLoS One	16(11)	e0260446	2021
Watanabe S, Shin J, Morishita T, Takada D, Kunisawa S, Imanaka Y	Medium-term impact of the epidemic of the coronavirus disease 2019 on the practice of percutaneous coronary interventions in Japan	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	Epub ahead of print		2021
Shin J, Lin H-R, Imanaka Y	COVID-19 Impact on the Japanese Healthcare System and Comparison of its Countermeasures With South Korea and Taiwan	IJQHC Communications	1(1)	1-5	2021
Bun S, Kishimoto K, Shin J, Maekawa T, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y	Impact of the COVID-19 pandemic on asthma exacerbations in children: a multi-center survey using an administrative database in Japan	Allergology International	70(4)	489-491	2021

Charani E, McKee M, Ahmad R, Balasegaram M, Bonaconsa C, Merrett GB, Busse R, Carter V, Castro-Sanchez E, Franklin BD, Georgiou P, Hill-Cawthorne K, Hope W, Imanaka Y, Kambugu A, Leather AJ, Mbamalu O, McLeod M, Mendelson M, Mpundu M, Rawson TM, Ricciardi W, Rodriguez-Manzano J, Singh S, Tsioutis C, Uchea C, Zhu N, Holmes AH	Optimising antimicrobial use in humans – review of current evidence and an interdisciplinary consensus on key priorities for research	Lancet Regional Health Europe	7	100161	2021
Itoshima H, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y	The impact of the COVID-19 epidemic on hospital admissions for alcohol-related liver disease and pancreatitis in Japan	Scientific Reports	11(1)	14054	2021
Nagano H, Takada D, Shin J, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y	Hospitalization of mild cases of community-acquired pneumonia decreased more than severe ones during the COVID-19 epidemic	Int J Infect Dis	106	323-328	2021
Kishimoto K, Bun S, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y	Early impact of school closure and social distancing for COVID-19 on the number of inpatients with childhood non-COVID-19 acute infections in Japan	Eur J Pediatr	31	1–8	2021
Okuno T, Takada D, Shin J, Morishita T, Itoshima H, Kunisawa S, Imanaka Y	Surgical volume reduction and announcement of triage during the 1st wave of the covid-19 pandemic in Japan: a cohort study using interrupted time series analysis	Surgery Today	21	1–8	2021
Morishita T, Takada D, Shin J, Higuchi T, Kunisawa S, Imanaka Y	Trends, Treatment Approaches, and In-Hospital mortality for Acute Coronary Syndrome in Japan During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic	J Atheroscler Thromb	Epub ahead of print		2021

慎重虎, 林慧茹, 今中雄一	新型コロナウイルス感染症の医療システムへの影響と対策・政策の日韓台比較	社会保険旬報	2822	18-25	2021
Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, et al.	Improved penicillin susceptibility of Streptococcus pneumoniae and increased penicillin consumption in Japan, 2013-18.	PLoS One.	15(10)	e0240655	2020
Tsuzuki S, Matsunaga N, Ohmagari N.	Road to comprehensive estimation of antimicrobial resistance (AMR) disease burden in Japan.	Glob Heal Me	2(3)	164-167.	2020
Tajima T, Asai Y, Endo M, Suzuki T, Matsunaga N, Tsuzuki S, Hayakawa K, Ohmaga	Rate of blood culture submissions in Japan as an indicator of bloodstream infections.	J Infect Chem other.	27(8)	1270-1272	2021
Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, Ohmagari N.	Disease burden of bloodstream infections caused by antimicrobial resistant bacteria: a population-level study—Japan, 2015-2018.	Int J Infect Di	108	119-124	2021
鈴木久美子, 松永展明, 早川佳代子, 森岡慎一郎, 大曲貴夫.	介護老人福祉施設における感染症診療および感染対策の実態—有病率調査報告書	http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20210319_report.pdf			2021
Inoue K, Kobayashi S, Sato K, Kanno H, Kantou R, Naganuma Y, Kawamura N, Oike Y, Kobayashi M, Yana i M, Suzuki A, Kurai H, Miyairi I, Kutsuna S, Gu Y.	Regional antimicrobial stewardship program in a provincial medical zone in Japan: A multifaceted approach	Japanese Journal of Infectious Diseases.		PMID: 34980706	2021
大毛 宏喜	CRE検出時の院内感染対策	第36回日本環境感染学会総会・学術集会	愛知県	2021.6	大毛 宏喜

木場 由美子, 繁本 憲文, 北川浩樹, 田寺 加代子, 長岡 里枝, 原 稔典, 奥村 由美, 樫山誠也, 大森 慶太郎, 横崎 典哉, 大毛 宏喜	薬剤耐性菌のスクリーニング検査から報告までを考える	第 32 回日本臨床微生物学会総会・学術集会	東京都	2021.1	木場 由美子, 繁本 憲文, 北川 浩樹, 田寺 加代子, 長岡 里枝, 原 稔 典 , 奥
中岡裕輔, 木場 由美子, 繁本 憲文, 北川浩樹, 田寺 加代子, 長岡 里枝, 原 稔典, 奥村 由美, 樫山 誠也, 大森 慶太郎, 横崎 典哉, 大毛 宏喜	Actinotignum schaalii菌血症の臨床学的特徴	第 3 2 回 日 本 臨 床微生物学会総会・学術集会	東京都	2021.1	中岡裕輔, 木場 由美子, 繁本 憲文, 北川 浩樹, 田寺 加代子 , 長岡 里枝, 原 稔典, 奥村 由美, 樫山 誠也 , 大森 慶太郎,
大野茜子	診療所における抗菌薬適正使用支援のための抗菌薬処方モニタリングシステム開発に向けた調査研究	日 本 プ ラ イ マ リ・ケア連合学会誌	45	25-30	2022
大野茜子	Trends in healthcare visits and antimicrobial prescriptions for acute infectious diarrhea in individuals aged 65 years or younger in Japan from 2013 to 2018 based on administrative claims database: a retrospective observational study	BMC Infectious Diseases.	21	983	2021

大野茜子	Antimicrobial Use Fell Substantially in Japan in 2020 -The COVID-19 Pandemic May Have Played a Role.	International Journal of Infectious Diseases	119	13-17	2022
小泉龍士	Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials.	BMC health services research	21(1)	1118	2021
Yoshiaki Gu, Yumiko Fujitomo, Rie Takahashi, Norio Ohmagari	Japan's first online media seminar on antimicrobial resistance.	GHM Open	Volume 1	36-37	2021
Yoshiaki Gu, Yumiko Fujitomo, Norio Ohmagari	Outcomes and Future Prospect of Japan's National Action Plan on Antimicrobial Resistance (2016-2020)	Antibiotics(Basel)	Oct22;10(1)	1293	2021