

保険薬局における抗菌薬の適正使用に資する研究

Research contributing to antimicrobial stewardship  
in insurance pharmacy

令和 5 年度

東京薬科大学大学院 薬学研究科

長谷川 洸介

# 【 目 次 】

序論	1
第1章	
保険薬局における抗菌薬処方量の解析	
緒言	7
方法	
1. 処方データ	8
2. 抗菌薬使用量 DPY の算出	8
3. DPY を算出した対象店舗	9
4. 統計学的解析	9
5. 倫理的配慮	9
結果	
1. 地域薬局における抗菌薬処方の推移	12
2. 小児抗菌薬適正使用支援加算の効果	14
3. 抗菌薬の DPY の推移	16
考察	18
第2章	
保険薬局利用患者の抗菌薬に関する意識調査	
緒言	20
方法	
1. 意識調査の内容	21
2. 選定基準・除外基準	21
3. 調査期間、対象薬局および患者	21
4. データ解析	23
5. 倫理的配慮	23
結果	
1. アンケート結果	24
2. 各質問間の関係性の解析	25
考察	27
総括	29
謝辞	31

参考文献	・ ・ ・ ・ ・ 32
研究成果の掲載誌	・ ・ ・ ・ ・ 37

## 【 略 語 一 覧 】

AST	Antimicrobial stewardship team
AMR	Antimicrobial resistance
CI	Confidential interval
COVID-19	Corona virus infectious disease, emerged in 2019
DDD	Defined daily dose
DID	DDD per 1,000 inhabitants per day
EZR	Easy R
ICT	Infection control team
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
OR	Odds ratio
VIF	Variance inflation factor
WHO	World Health Organization

## 【 序 論 】

抗菌薬は、現代の医療において重要な役割を果たしており、感染症の治療、患者の予後の改善に大きく貢献してきた。その一方で、使用に伴う有害事象や副作用が存在することから、適切な場面で適切に使用することが求められている<sup>1)</sup>。抗菌薬の不適切な使用は抗菌薬が効かない薬剤耐性菌の出現を招き、感染症の治療に影響を及ぼすことが懸念される。近年、薬剤耐性菌による感染症が世界的に拡大し、公衆衛生および社会経済に重大な影響を与えている。しかし、新しい作用機序を有する抗菌薬の開発は停滞している。英国の薬剤耐性レビュー委員会 (オニール・コミッション) は、このまま何も対策を講じなければ、薬剤耐性 (antimicrobial resistance: AMR) による死亡者数が 2050 年に年間 1,000 万人に上ることを試算した<sup>2)</sup>。これは、2013 年時点のがんによる死亡者数 (800 万人) を大きく上回っていた<sup>3,4)</sup>。本邦においても、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌のような薬剤耐性グラム陽性球菌、多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターのような薬剤耐性グラム陰性桿菌による医療関連感染症が広がっており、感染症の予防や治療が困難になる症例が増加しており、今後も抗菌薬が効かない感染症が増加していく事が予想される<sup>1,5)</sup>。近年では、医療機関だけでなく、市中の健康なヒトからも薬剤耐性菌の分離が報告されている<sup>6,7)</sup>。また、畜産分野においても感染症の治療を目的とした動物用抗菌薬や、発育の促進を目的とした抗菌性飼料添加物が使用されている。このような背景から、動物においても薬剤耐性菌の出現が報告され、食肉等を介してヒトにも伝播することが知られている<sup>1)</sup>。そのため、ヒトの医療だけでなく、獣医・畜産・環境を含めた包括的な取組 (ワンヘルス・アプローチ) が必要である。

世界保健機関 (WHO) は、2011 年の世界保健デーで薬剤耐性の問題を取り上げ、ワンヘルス・アプローチに基づく世界的な取り組みを推進する必要性を国際社会に訴えた。これを受け、厚生労働省において、薬剤耐性対策に関する包括的な取組について議論するとともに、「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」のもとに、「薬剤耐性に関する検討調整会議」を設置し、関係省庁とも議論及び調整を行い、同関係閣僚会議において、2016 年 4 月から AMR 対策アクションプラン 2016-2020 が策定された。本邦の AMR 対策アクションプランでは、保険医療、介護福祉、食品、獣医療、畜水産、農業等の様々な分野の専門職や従事者を対象にワンヘルス・アプローチの視野に立ち、①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物薬の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力の 6 つの分野に関する目標が設定された (Table 1)<sup>1,8)</sup>。抗微生物薬の適正使用の状況を国際比較すると、我が国では、2020 年における本邦の人口千人あたりの抗菌薬の 1 日使用量 [Defined Daily Doses (DDD) / 1,000 inhabitants/day (DID)] は 10.18 DID であり、代表的な欧州諸国の DID と比較すると、フランス (20.3 DID)、イタリア (18.4 DID)、スウェーデン (10.4 DID) よりも少なかった<sup>9)</sup>。一方、本邦では 90.1%を経口抗菌薬が占めており、セファロスポリン系薬、

フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬などの広域抗菌薬の使用割合が高く、2013年から2016年までは抗菌薬の使用量に大きな変化が認められなかった (Table 2)<sup>9-11)</sup>。そこで、成果指標として、2020年までに抗菌薬のDIDを、全体で33%、経口第3世代セファロsporin系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬を50%、注射用抗菌薬を20%削減することが設定された (Table 3)<sup>8,9)</sup>。また、主な薬剤耐性菌についても、分離率削減の成果指標が設定された (Table 4)<sup>8,9)</sup>。2023年4月には、AMR対策アクションプラン2016-2020の結果を踏まえ、今後5年間で実施すべき事項をまとめた新たなAMR対策アクションプラン2023-2027が発表された<sup>1)</sup>。

Table 1. 日本のAMR対策アクションプランにおける6分野の計画目標<sup>1,8)</sup>

分野	目標
普及啓発・教育	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
動向調査・監視	薬剤耐性菌および抗微生物薬の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を的確に把握
感染予防・管理	適切な感染予防・管理の実践により、薬剤耐性微生物の拡大を阻止
抗微生物薬の適正使用	医療、畜水産等の分野における抗微生物薬の適正な使用を推進
研究開発・創薬	薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進
国際協力	国際的視野で多分野と協働し、薬剤耐性対策を推進

2017年以降、AMR対策アクションプランによって、抗菌薬の使用量は減少に転じたものの、減少幅が小さくなってきている (Table 2)。一方で、2020年から新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行によって、抗菌薬の使用量が大幅に減少し、2021年の抗菌薬全体の使用量は、2013年に比べて32.7%減少した<sup>1)</sup>。特に、セファロsporin系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬は、それぞれ46.1%、43.7%、47.5%と大幅に減少したが、AMR対策アクションプランの成果目標を達成することはできなかった<sup>1)</sup>。しかし、現在もこれらの広域抗菌薬は、経口抗菌薬全体の71.1%を占めている<sup>9)</sup>。また、2021年のMRSAの分離率 (46.5%) は、2016年と同程度 (47.7%) であり、抗菌薬の使用量は減少しているが、MRSAの分離率はほとんど変化していない<sup>9)</sup>。申請者の所属教室では、東京都多摩地区の複数の病院を対象として、MRSAのサーベイランスを実施している (Fig. 1)<sup>4)</sup>。その結果、2013年までは、主に入院患者から分離される院内感染型MRSAの分離率が高かったが、2014年以降は市中の健康な人や外来患者から分離される市中感染型MRSAの分離率が高く、2019年以降は市中

感染型 MRSA が 8 割以上を占めていることが明らかになった。このデータは、市中の薬剤耐性菌が病院内に持ち込まれていることを示している。この現象は他の地域の病院においても認められ、病院内における市中感染型 MRSA の流行が問題となっている<sup>7,12)</sup>。このように、市中の薬剤耐性菌が院内に持ち込まれていることから、市中における抗菌薬適正使用の推進が急務である。

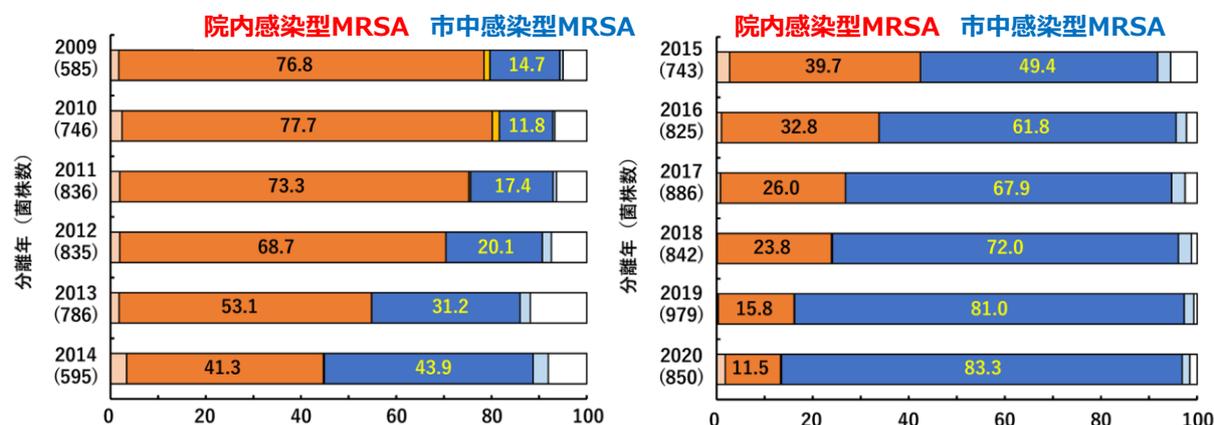


Fig.1 東京都多摩地区の複数の病院から分離された MRSA の細菌学的分類の推移<sup>4)</sup>

Table 2. 本邦における販売量に基づいた経口抗菌薬の使用動向 (DID)<sup>9)</sup>

Antimicrobial class	Number of prescriptions in following year;							
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Tetracyclines	0.76	0.75	0.77	0.80	0.81	0.88	0.96	1.10
Amphenicols	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Penicillins with extended spectrum	0.60	0.61	0.68	0.66	0.65	0.69	0.77	0.61
Beta Lactamase-sensitive penicillins	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Combinations of penicillins, including beta lactamase inhibitors	0.15	0.16	0.17	0.18	0.19	0.20	0.23	0.18
1 <sup>st</sup> generation cephalosporins	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.08	0.09	0.09
2 <sup>nd</sup> generation cephalosporins	0.30	0.30	0.29	0.29	0.28	0.28	0.30	0.29
3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins	3.54	3.41	3.46	3.32	3.08	2.83	2.63	1.85
Carbapenems	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01
Other cephalosporins and penems	0.14	0.14	0.13	0.12	0.12	0.11	0.10	0.09
Combinations of sulfonamides and trimethoprim, including derivatives	0.25	0.27	0.29	0.31	0.33	0.36	0.38	0.41
Macrolides	4.83	4.50	4.59	4.56	4.18	3.96	3.84	2.93
Lincosamides	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
Fluoroquinolones	2.83	2.83	2.71	2.75	2.57	2.42	2.32	1.66
Other quinolones	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Other antibacterials	0.10	0.10	0.10	0.10	0.09	0.08	0.08	0.06
Total	13.62	13.18	13.30	13.19	12.38	11.92	11.74	9.31

Table 3. AMR 対策アクションプラン 2023-2027 の成果指標：抗菌薬使用量 (DID) <sup>8,9)</sup>

指標	2013年	2020年	2013年対比	2020年 (目標値)	2027 (目標値) <sup>※1</sup>
全抗菌薬	14.52	10.18	29.9%減	33%減	15%減
経口セファロスポリン系薬	3.91	2.24	42.7%減	50%減	40%減
経口フルオロキノロン系薬	2.83	1.66	41.3%減	50%減	30%減
経口マクロライド系薬	4.83	2.93	39.3%減	50%減	25%減
静注抗菌薬	0.90	0.87	1.1%減	20%減	-
静注抗菌薬 (カルバペネム系) <sup>※2</sup>	-	0.058	-	-	20%減

DID : defined daily dose per 1,000 inhabitants per day (人口1,000人あたりの1日使用量)

※1 対2020年比

※2 AMR対策アクションプラン2023-2027新設項目

Table 4. AMR 対策アクションプラン 2023-2027 の成果指標：耐性菌の分離率 (%)<sup>8,9)</sup>

指標	2013年	2020年	2020年 (目標値)	2027年 (目標値) <sup>※1</sup>
肺炎球菌のペニシリン耐性率	47.4	33.3	15%以下	-
黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	51.1	47.5	20%以下	20%以下
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	35.5	41.5	25%以下	30%以下
緑膿菌のカルバペネム耐性率	17.1	15.9	10%以下	3%以下
大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率	0.1-0.3	0.1-0.3	0.2%以下	0.2%以下
バンコマイシン耐性腸球菌 感染症の罹患数 <sup>※2</sup>	100人未満	135人	-	80人以下 <sup>※3</sup>

※1 対2020年比

※2 AMR対策アクションプラン2023-2027新設項目

※3 2019年時点に維持

病院内には、院内感染対策チーム (ICT) や抗菌薬適正使用支援チーム (AST) が組織されているため、AMR 対策アクションプランの普及啓発・教育、動向調査・監視、抗微生物薬の適正使用を実行しやすい。一方、市中にはそのような医療チームが存在しないため、クリニックや診療所においては広域抗菌薬が漫然と処方されているケースが散見される。また、地域のクリニックや診療所、保険薬局では、医療従事者だけ

でなく患者の AMR や抗菌薬に対する意識が低く、AMR 対策アクションプランの普及啓発・教育、動向調査・監視、抗微生物薬の適正使用が十分に実施できていない可能性が指摘されている<sup>13)</sup>。広域抗菌薬の過剰使用は薬剤耐性菌の出現を助長し、副作用にも繋がることが示唆されている<sup>14)</sup>。外来患者に対する抗菌薬適正使用の推進は、AMR 対策アクションプランにおいても重要視されている<sup>13)</sup>。市中の抗菌薬適正使用を促進し、薬剤耐性菌の出現を抑制するためには、保険薬剤師が地域における抗菌薬の使用状況を把握・解析し、浮き彫りになった課題に対して積極的に介入して解決する必要がある。そのためには、各保険薬局で調剤される抗菌薬の使用状況や特徴を明らかにし、継続的に把握する必要がある<sup>15)</sup>。先行研究では、医薬品卸売業者の抗菌薬販売量データやレセプトデータを活用して、抗菌薬の使用状況を解析している<sup>16-19)</sup>。しかし、医薬品卸売業者から入手したデータの場合は、医療機関が購入した抗菌薬が在庫として残る場合があり、レセプト請求データの場合は、処方量や処方日数、自費処方箋など保険請求から漏れるデータは集計できない。そのため、保険薬局で実際に調剤された処方箋データを集計し、抗菌薬の使用状況を把握することで、それぞれの地域において抗菌薬適正使用の状況を検証する必要がある。

小児の外来診療において、急性上気道感染症や急性下痢症の多くはウイルス性であるため、抗菌薬の処方は不要である。しかし、実際にはこうした症例に対しても抗菌薬が処方されているケースが散見される。そこで、小児の外来診療における抗菌薬の適正使用を推進するため、2018年4月より小児抗菌薬適正使用加算が算定されるようになった<sup>20)</sup>。本加算は、急性上気道感染症や急性下痢症により受診した3歳未満の小児患者において、初診時に抗菌薬投与の必要性が認められず、抗菌薬の使用が必要でないことを説明し、療養上必要な指導を行った場合に算定できる。さらに、基礎疾患のない学童期以降の患者については、「抗微生物薬適正使用の手引き」に則した療養上必要な説明及び治療を行っていることが条件である。また、医師が感染症の研修会に定期的に参加していることも条件に盛り込まれ、2020年4月からは対象年齢が6歳未満に引き上げられた。全国調査によって、本加算の導入により小児に対する抗菌薬の外来処方が約2割減少したことが報告された<sup>20-22)</sup>。このように、調剤レセプトデータ等のリアルワールドデータをはじめとしたビッグデータを活用した研究が報告されているが、地域ごとの抗菌薬処方の特徴などを見落としてしまう可能性がある<sup>15)</sup>。一方、病院においては、単一施設や地域ごとの抗菌薬使用量が調査されている<sup>23-25)</sup>。市中のクリニックや診療所、病院の外来診療、保険薬局では、抗菌薬の使用状況が地域ごとに評価されていないため、AMR 対策アクションプランや小児抗菌薬適正使用支援加算の効果が不明である。

本邦の外来患者の半数以上は抗菌薬の処方が不要と考えられており、第一選択薬ではない抗菌薬が処方されることもある<sup>16,17,21)</sup>。また、患者から医師に抗菌薬の処方を希望したり、医師が抗菌薬を予備投与するケースも散見される。さらに、抗菌薬の不適切な使用については、患者の抗菌薬や AMR に関する知識不足が指摘されている<sup>26)</sup>。

2017年にAMR臨床リファレンスセンターが実施した調査によると、抗菌薬・抗生物質のことを知っている人と答えた人は、わずか37%であり、約半数が抗菌薬・抗生物質がインフルエンザや風邪に有効であると回答していた<sup>27)</sup>。さらに、抗菌薬を処方通りに服用していない人が37%、余った抗菌薬を使い回している人は20%を超えていた。この調査は毎年実施されており、最新のデータにおいても国民の抗菌薬やAMRに関する知識は改善していない (Table 5)<sup>27)</sup>。

Table 5. 一般市民に対する抗菌薬意識調査<sup>27)</sup>

質問	回答	2020年 (n=700)	2021年 (n=593)	2022年 (n=572)	2023年 (n=566)
抗菌薬・抗生物質は、 ウイルスをやっつける	正解	18.1	18.0	16.4	14.7
	不正解	49.7	59.4	62.8	62.9
	わからない	32.1	22.6	20.8	22.4
抗菌薬・抗生物質は、 風邪に効く	正解	25.3	24.5	25.2	23.0
	不正解	34.3	46.4	45.5	47.9
	わからない	40.4	29.2	29.4	29.2

以上のように、国民のAMRの認知度は低く、全国のクリニックや診療所におけるAMR対策アクションプランの理解度もいまだ十分なレベルには達していないと考えられる。また、保険薬局において、薬剤師による抗菌薬の説明が不十分な可能性も考えられる。AMR対策アクションプラン2023-2027において、特に外来患者に対する普及啓発・教育が大きな課題となっている。抗菌薬の適正使用は、医療従事者だけでなく、患者を含むすべての者が対応すべき最重要課題の一つである。しかし、これまでに報告されている抗菌薬の使用状況に関するデータは、全国の処方データをまとめたものであるため、地域ごとのAMR対策を評価する事ができていない<sup>15)</sup>。

本研究では、医師と患者の双方と関わりを持つ保険薬局が、地域における抗菌薬適正使用の状況の評価することを目的として、第1章では、保険薬局で調剤された処方箋に基づき抗菌薬の年間処方量の推移を解析した。さらに、第2章では、保険薬局に来局した患者に対し、抗菌薬に関する意識調査を行った。

# 第 1 章

## 保険薬局における抗菌薬処方量の解析

### 【 緒 言 】

本邦においては、2016年からAMR対策アクションプランがスタートした。2019年には、世界で495万人がAMRに関連して死亡し、このうちAMRが直接の死因となったのは127万人であった<sup>2)</sup>。薬剤耐性菌の出現は公衆衛生上の大きな問題となっており、抗菌薬の不適切な使用はAMRのリスクを高める<sup>28)</sup>。2014年以降、東京都多摩地区の複数の病院において、市中感染型MRSAの分離頻度が急増している<sup>4)</sup>。そのため、市中の薬剤耐性菌が病院内に持ち込まれている事が示唆された。本邦では、全国の抗菌薬使用状況を調査した大規模なリアルワールドデータが報告されている<sup>1)</sup>。しかし、レセプトデータでは、処方量や処方日数、自費処方箋などが集計できない。また、薬剤耐性菌の実際の流行状況が分かっている地域を対象に、保険薬局が抗菌薬の使用状況を調査した研究はない。

本邦では、経口の第3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が諸外国よりも多いことが指摘されている<sup>1)</sup>。こうした問題に歯止めをかけるため、早急に抗菌薬の適正使用を推進する必要がある。しかし、市中のクリニックや診療所においては、AMR対策アクションプランの抗微生物薬の適正使用の実施が不十分であることが指摘されている。実際に調剤した処方箋データを基に使用量を確認し、年間推移を調査することで、市中のクリニックや診療所の抗菌薬使用状況を把握することができる。また、小児の外来内服抗菌薬において、2013年から2016年にかけて処方量の変化が見られず、第三世代セファロスポリン系薬、マクロライド系薬、フルオロキノロン系薬の使用頻度が高く、年齢別では1~5歳で多くの抗菌薬が処方されていたことが明らかとなっている<sup>22)</sup>。診療科別で見ると、小児科と耳鼻科で多くの抗菌薬が処方されている<sup>29)</sup>。そのため、2018年4月から、小児における抗微生物薬の適正使用を推進するため、小児抗菌薬適正使用支援加算が新設されたが、市中における効果は検証されていない。

本章では、AMR対策アクションプランの6つの強化取組項目のうち、市中における抗微生物薬の適正使用、動向調査・監視に該当する調査を行うことを目的とした。そこで、市中感染型MRSAの流行状況が明らかとなっている東京都多摩地区に位置する保険薬局において、実際に調剤された抗菌薬の処方量から年次推移を調査すると共に、小児抗菌薬適正使用支援加算の効果を評価し、市中におけるAMR対策アクションプランの効果を検証した。

## 【 方 法 】

### 1. 処方データ

2014年1月から2019年12月の期間に、東京都多摩地区の保険薬局42店舗（南多摩地区27店舗、北多摩地区13店舗、西多摩地区2店舗）で取り扱った抗菌薬の処方箋データを解析した。使用した抗菌薬の一覧はTable 6に示した。処方データとして、調剤日・患者の年齢と性別・医薬品名・処方箋受付回数を使用した。結果は、WHOが抗菌薬使用量から抗菌薬適正使用を判断するための新たな指標であるAWaRe (Access, Watch, Reserve) 分類を用いて表示した。WHOの必須医薬品リスト (Model Lists of Essential Medicines) 第20版に掲載された抗菌薬分類を適正使用の指標として応用したものである<sup>30)</sup>。抗菌薬を“Access”(一般的な感染症の第一選択薬、または第二選択薬として用いられる耐性化の懸念の少ない抗菌薬で、全ての国が高品質かつ低価格で、広く利用出来るようにすべき抗菌薬)、“Watch”(耐性化が懸念されるため、限られた疾患にのみ使用すべき抗菌薬)、“Reserve”(他の手段が使用できなくなった時に最後の手段として使用すべき抗菌薬)、未分類の4カテゴリーに分類している。本研究では、経口抗菌薬のみを対象とし、注射剤、局所抗菌薬、抗真菌薬、および抗寄生虫薬は除外した。抗菌薬の系統は、解剖治療化学(ATC)分類システムに基づき分類した<sup>30)</sup>。さらに、小児科クリニックの門前薬局12店舗で、3歳未満の小児の抗菌薬処方を解析し、小児抗菌薬適正使用支援加算の効果について調査した。小児科クリニックの門前薬局の処方量解析に使用した抗菌薬の一覧は、Table 7に示した。

### 2. 抗菌薬使用量DPYの算出

抗菌薬使用の共通指標であるDIDは、使用された抗菌薬の力価総量とDDD (Defined Daily Dose) を用いて住民1,000人、1日あたりの使用状況として計算される<sup>31)</sup>。一方、DDDは、WHOが定義している測定単位であり、臨床現場での推奨投与量ではない。医薬品の主な適応症に対する成人(体重70kgの成人が主な適応症の中等症に罹患した場合に用いる)の1日仮想平均維持量のことである。DIDは、地域の抗菌薬使用を評価する指標として使用され、使用された力価総量とDDDを用いて、住民1,000人、1日あたりの使用状況を表す。主に、地域または国における使用量の測定単位である。先行研究では、DPM (DDD<sub>s</sub>/1,000 処方受付回数 / 月) が用いられた<sup>15)</sup>。DPMは、1ヶ月の処方箋受付回数1,000回あたりの抗菌薬の推定投与日数の指標である。しかし、月単位で比較すると、感染症が流行している時期と流行していない時期で差が出てしまうことや、年次推移を調査する際に膨大なデータ量になってしまう等のデメリットがある。そこで、本研究では、突発的な感染症の流行による影響を少なくするため、年単位で比較できるDDD<sub>s</sub>/1,000 処方箋受付回数 / 年として計算したDPYを考案した。処方件数では、一人の患者が同一医療機関で複数枚の処方せんを持参した際に、DPYが過小評価されてしまうため、処方箋受付回数を使用した。処方箋受付回数は、

一人の患者が同一医療機関の処方せんを複数枚持参して1回として数えた。DPYは、薬局で1年間に調剤された処方箋受付回数1,000回あたりの推定抗菌薬使用量である。実際に保険薬局で調剤された処方箋をもとに、地域単位や店舗単位で抗菌薬の使用量を表すことができる。したがって、DPYは、保険薬局での抗菌薬使用を評価するためにDIDよりも適している。

$$\text{DPY (DDD} \times 1,000 \text{ prescriptions / year)} = [\text{DDD} \times (\text{力価総量 g} / \text{DDD g}) / \text{処方箋受付回数} / \text{年}] \times 1,000$$

抗菌薬の処方データをアップロードすると、抗菌薬の力価総量を算出できるソフトウェア Drug Use Visualization Assisting Tool (DUVAT) を使用し、DDDs を計算した。DPY の計算には付属の Microsoft Excel (Microsoft Corporation, WA, USA) ファイルを使用した<sup>32)</sup>。

### 3. DPY を算出した対象店舗

DPY は、AMR 対策アクションプランの成果指標となっている第3世代セファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬について算出した。42店舗中、抗菌薬の処方箋受付数が多い、小児科クリニックの門前薬局5店舗を除いた17店舗を対象とした。また、3歳未満の小児に対する小児抗菌薬適正使用支援加算の効果を評価するために、小児科の門前薬局5店舗についてもDPYを算出した。

### 4. 統計学的解析

抗菌薬の処方率とDPYによる年次推移の統計解析は、Mann–Whitney *U* 検定を行い、 $p < 0.05$  のときに有意差があるとした。

### 5. 倫理的配慮

本研究計画は、日本薬局学会倫理委員会 (承認番号: 20005) および東京薬科大学人を対象とする医学・薬学並びに生命科学系研究審査委員会 (承認番号: 20-9) で審査・承認された。調剤済み処方データは、個人が特定される情報を完全に切り離した状態で提供された。また、過去のデータを使用しているため、薬局内に文章を掲示し、患者からの同意はオプトアウト形式で取得した。

Table 6. The classifications and formulations of the antimicrobial agents for 42 insurance pharmacies

Antimicrobial class	Antimicrobial agents and formulations
Penicillins with extended spectrum	ampicillin (capsules), amoxicillin (capsules, fine granules, and tablets), and bacampicillin (tablets)
Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	amoxicillin/clavulanic acid (tablets and dry syrup) and sultamicillin (tablets)
1 <sup>st</sup> cephalosporins	cefalexin (tablets, dry syrup, capsules, fine granules, and granules)
2 <sup>nd</sup> cephalosporins	cefuroxime (tablets) and cefaclor (capsules, fine granules, and granules)
3 <sup>rd</sup> cephalosporins	cefixime (capsules and fine granules), cefpodoxime (tablets and dry syrup), cefdinir (tablets, capsules, and fine granules), cefditoren (tablets and fine granules), cefcapene (tablets and fine granules), and ceftoram (tablets)
Carbapenems	tebipenem pivoxil (fine granules)
Other cephalosporins and penems	faropenem (tablets and dry syrup)
Fluoroquinolones	ofloxacin (tablets), ciprofloxacin (tablets), norfloxacin (tablets), lomefloxacin (tablets), levofloxacin (tablets and fine granules), moxifloxacin (tablets), prulifloxacin (tablets), garenoxacin (tablets), sitafloxacin (tablets), tosufoxacin (tablets and fine granules), and lascufoxacin (tablets)
Macrolides	erythromycin (tablets, dry syrup, and granules), roxithromycin (tablets), josamycin (syrup), clarithromycin (tablets, dry syrup), and azithromycin (tablets, capsules, and fine granules)
Aminoglycosides	kanamycin (capsules)
Lincosamides	clindamycin (capsules) and lincomycin (capsules)
Tetracyclines	demeclocycline (capsules), doxycycline (tablets), tetracycline (capsules), and minocycline (capsules, tablets, and granules)
Fosfomycin	fosfomycin (tablets and dry syrup)
Anti-tuberculous drug	cycloserine (capsules), rifampicin (capsules), isoniazid (tablets, powder), pyrazinamide (powder), and ethambutol (tablets)
Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives	sulfamethoxazole and trimethoprim (tablets and granules)
Combinations for eradication of <i>Helicobacter pylori</i>	lansoprazole/amoxicillin (capsules)/clarithromycin (tablets), rabeprazole/amoxicillin (capsules)/clarithromycin (tablet), vonoprazan/amoxicillin (capsules)/clarithromycin (tablets), lansoprazole/amoxicillin (capsules) and metronidazole (tablets), rabeprazole/amoxicillin (capsules) and metronidazole (tablets), and vonoprazan/amoxicillin (capsules) and metronidazole (tablets)
Other antimicrobials	linezolid (tablets), vancomycin (powder), and rifaximin (tablets)

Table 7. The classifications and formulations of the antimicrobial agents for 12 pharmacies located in front of pediatric clinics

Antimicrobial class	Antimicrobial agents and formulations
Penicillins with extended spectrum	amoxicillin (fine granules)
Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	amoxicillin and clavulanic acid (dry syrup)
1 <sup>st</sup> cephalosporins	cefalexin (dry syrup and fine granules)
3 <sup>rd</sup> cephalosporins	cefixime (fine granules), cefpodoxime (dry syrup), cefdinir (fine granules), cefditoren (fine granules), and cefcapene (fine granules)
Carbapenems	tebipenem pivoxil (fine granules)
Other cephalosporins and penems	faropenem (dry syrup)
Fluoroquinolones	tosufloxacin (fine granules)
Macrolides	erythromycin (dry syrup), josamycin (syrup), clarithromycin (tablets, dry syrup), and azithromycin (fine granules)
Tetracyclines	minocycline (granules)
Fosfomycin	fosfomycin (dry syrup)
Anti-tuberculous drug	cycloserine (capsules), rifampicin (capsules), isoniazid (tablets, powder), pyrazinamide (powder), and ethambutol (tablets)
Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives	sulfamethoxazole and trimethoprim (granules)

## 【 結 果 】

### 1. 地域薬局における抗菌薬処方への推移

2014年1月から2019年12月までの期間において、東京都多摩地区に位置する保険薬局42店舗の抗菌薬処方の年間推移を解析した。同期間の実際の処方数をTable 8、各抗菌薬の処方率をFig. 2に示した。

Table 8. Number of antimicrobial prescriptions between 2014 and 2019 in 42 pharmacies

Antimicrobial class	Number of prescriptions in following year;						Total
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
<b>AWaRe (Access)</b>							
Penicillins with extended spectrum	4,776	5,034	5,056	4,813	5,551	5,121	30,351
Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	1,109	1,361	1,736	1,491	998	1,089	7,784
1 <sup>st</sup> cephalosporins	1,210	1,181	1,226	1,074	1,397	1,182	7,270
Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives	354	441	495	603	733	847	3,473
Lincomycins	78	50	51	38	49	39	305
<b>AWaRe (Watch)</b>							
3 <sup>rd</sup> cephalosporins	36,632	37,459	32,354	27,686	24,238	21,969	180,338
Macrolides	25,449	23,537	22,092	17,545	15,869	15,178	119,670
Fluoroquinolones	15,981	16,699	16,034	15,051	14,849	13,817	92,431
Fosfomycin	841	748	655	594	514	432	3,784
Carbapenems	45	245	261	136	43	17	747
2 <sup>nd</sup> cephalosporins	45	68	69	48	4	5	239
Aminoglycoside	48	39	22	9	0	0	118
<b>AWaRe (Access and Watch)</b>							
Tetracyclines	1,151	1,460	1,693	1,450	1,256	1,256	8,266
<b>AWaRe (Reserve)</b>							
Other cephalosporins and penems	109	315	230	190	199	177	1,220
<b>AWaRe (Watch and Not Classified)</b>							
Anti-tuberculous drug	287	245	265	269	263	287	1,616
<b>AWaRe (Not Classified)</b>							
Combinations for eradication of <i>Helicobacter pylori</i>	610	446	483	462	384	354	2,739
Other antimicrobials	1	1	2	2	8	10	24
<b>Total</b>	<b>88,726</b>	<b>89,329</b>	<b>82,724</b>	<b>71,461</b>	<b>66,355</b>	<b>61,780</b>	<b>460,375</b>

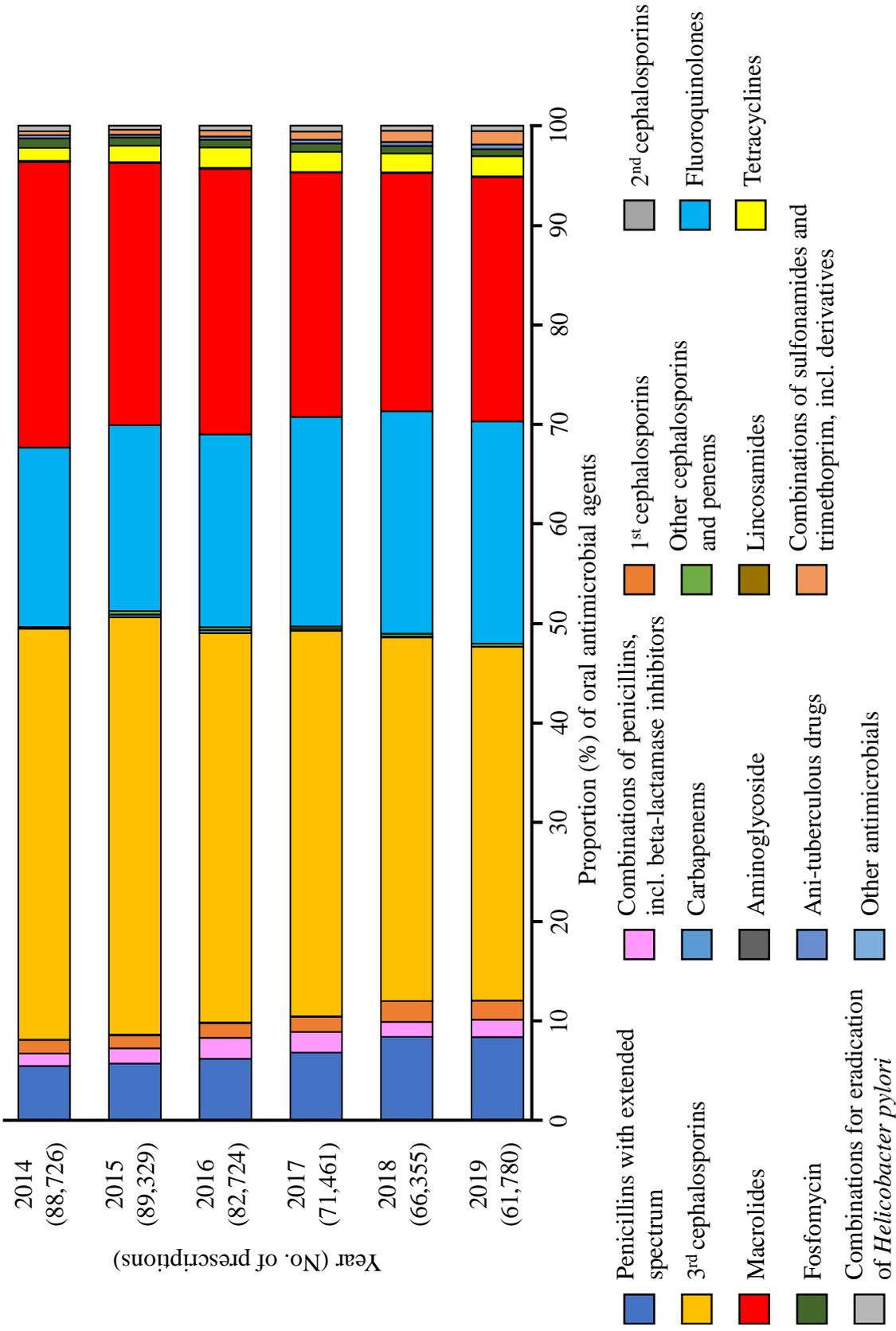


Fig. 2. Proportions of oral antimicrobial agents prescribed between 2014 and 2019 in 42 pharmacies.

抗菌薬の処方件数は、AMR 対策アクションプラン開始前の 2014-2016 年 (260,768 件) から開始後の 2017-2019 年 (199,556 件) に 23.5%減少していた。一方、調査期間中の抗菌薬以外の処方件数は、2014 年は 250,106 件、2015 年は 252,415 件、2016 年は 252,737 件、2017 年は 253,251 件、2018 年は 264,378 件、2019 年は 267,573 件であり、大きな変動は認められなかった。したがって、抗菌薬処方件数の減少は、保険薬局の処方箋受付件数の減少によるものではないことが示された。抗菌薬処方のうち、AWaRe 分類において Watch (耐性化が懸念されるため限られた疾患にのみ使用すべき抗菌薬) に分類されている広域抗菌薬である第 3 世代セファロsporin系薬 (209,080 件: 39.6%)、フルオロキノロン系薬 (104,474 件: 19.8%)、マクロライド系薬 (137,962 件: 26.2%) が全体の 85.6%を占めていた。また、抗菌薬の処方箋枚数は、AMR 対策アクションプランが開始された 2016 年から減少した。特に、第 3 世代セファロsporin系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬の処方数は、2014-2016 年と 2017-2019 年の間に、それぞれ 30.6% (106,445 件から 73,893 件)、10.3% (48,714 件から 43,717 件)、31.6% (71,078 件から 48,592 件) と大幅に減少した ( $p < 0.05$ )。しかし、Watch に分類されるこれらの広域抗菌薬の使用割合は依然として高かった。フルオロキノロン系薬は、処方箋件数は減少していたものの、抗菌薬全体に占める処方割合が増加していた。一方、AWaRe 分類において Access (一般的な感染症の第一選択薬、または第二選択薬として用いられる耐性化の懸念の少ない抗菌薬で、全ての国が高品質かつ低価格で、広く利用出来るようにすべき抗菌薬) として分類されている広域ペニシリン系薬および第 1 世代セファロsporin系薬の処方割合は、それぞれ 4.2% (14,866 件から 15,485 件)、1.0% (3,617 件から 3,653 件) 増加していた。

## 2. 小児抗菌薬適正使用支援加算の効果

小児科病院・クリニックの門前薬局 12 店舗を対象に、抗菌薬処方の年間推移を解析した (Table 9, Fig. 2)。小児科の門前薬局における 3 歳未満の小児の抗菌薬処方件数は、AMR 対策アクションプランが開始された 2016 年以降減少し、小児抗菌薬適正使用支援加算が開始された 2018 年以降は、より顕著に減少していた。広域ペニシリン系薬の処方件数は 2018 年に急増したが、2019 年には減少した。2014 年以降、第 3 世代セファロsporin系薬とマクロライド系薬の処方件数は、年々減少していた。第 1 世代セファロsporin系薬の処方件数は、2014 年および 2015 年では少なかったが、2016 年以降は増加していた。一方、フルオロキノロン系薬の処方件数は 2017 年まで上昇し、2018 年以降は減少に転じた。また、Watch に分類される広域抗菌薬の使用割合が、2017 年まで 60%以上を占めていた。しかし、2018 年以降は逆転し、Access に分類される抗菌薬の使用割合が 50%を超えていた。

Table 9. Proportions of oral antimicrobial agents prescribed between 2014 and 2019 in 12 community pharmacies located in front of pediatric clinics

Antimicrobial class	% of prescriptions in following year;					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>AWaRe (Access)</b>						
Penicillins with extended spectrum	18.8	22.3	16.0	19.8	36.2	21.9
Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	4.9	12.1	19.7	15.6	9.4	20.4
1 <sup>st</sup> cephalosporins	0.6	0.6	2.1	5.4	8.0	7.7
Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives	0.0	0.0	0.1	0.0	1.5	1.3
<b>AWaRe (Watch)</b>						
3 <sup>rd</sup> cephalosporins	46.9	38.6	34.7	32.3	27.8	32.8
Macrolides	22.8	17.0	16.2	14.4	11.8	12.8
Fluoroquinolones	3.8	3.7	5.2	8.7	3.7	3.1
Fosfomycin	0.4	0.7	1.0	3.0	1.1	0.0
Carbapenems	0.4	2.0	2.7	0.8	0.4	0.0
<b>AWaRe (Access and Watch)</b>						
Tetracyclines	1.3	0.7	1.0	3.0	1.1	0.0
<b>AWaRe (Reserve)</b>						
Other cephalosporins and penems	0.0	2.3	2.0	0.1	0.1	0.0
<b>AWaRe (Watch and Not Classified)</b>						
Anti-tuberculous drug	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

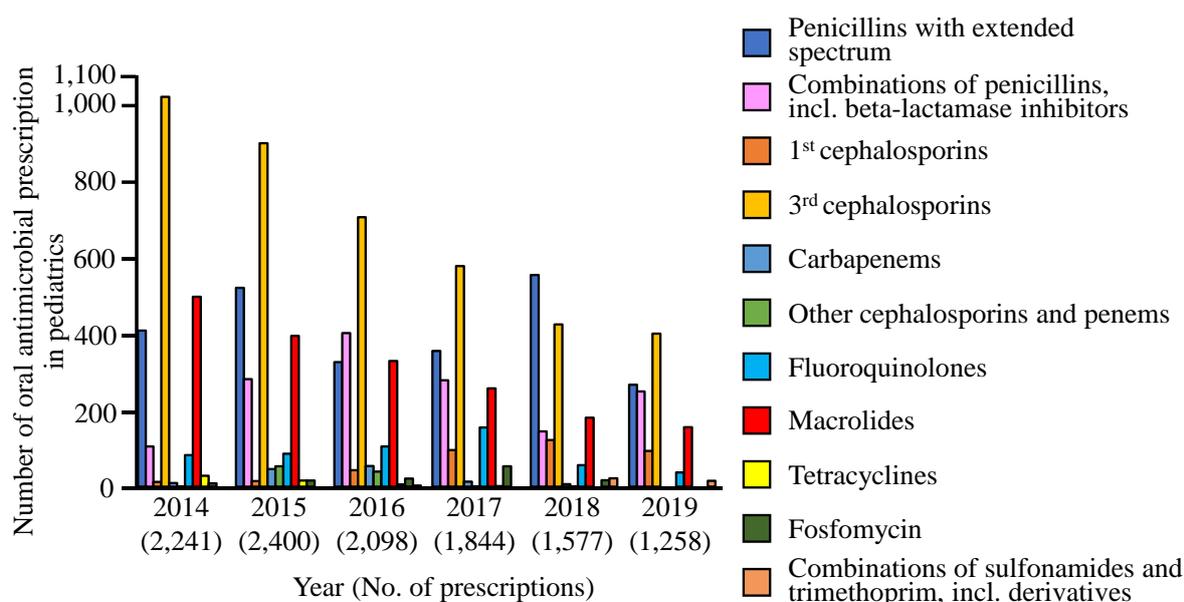


Fig. 3. Number of antimicrobial prescriptions between 2014 and 2019 in 12 pharmacies located in front of pediatric clinics.

### 3. 抗菌薬のDPYの推移

第3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を力価換算し、年間処方受付回数1,000回あたりの抗菌薬使用量を表したDPYを算出して評価した (Table 10, Fig. 3)。抗菌薬処方の多い代表的な17店舗の薬局において、AMR対策アクションプラン開始前の2014-2016年と開始後の2017-2019年のDPYを比較すると、第3世代セファロスポリン系薬とマクロライド系薬のDPYは、それぞれ31.4%、23.6%減少していた ( $p < 0.05$ )。一方で、フルオロキノロン系薬のDPYは、15.8%増加していた ( $p < 0.05$ )。

Table 10. Annual DPY of oral antimicrobial agents in 17 representative pharmacies

Antimicrobial class	DPY in following year;						P-value*
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
3 <sup>rd</sup> cephalosporins	139.5	149.7	129.2	110.8	103.7	98.8	0.02
Fluoroquinolones	123.5	125.5	138.9	143.3	146.7	148.9	0.04
Macrolides	176.9	179.2	175.3	157.2	135.3	125.4	0.02

\*2014 to 2016 vs 2017 to 2019.

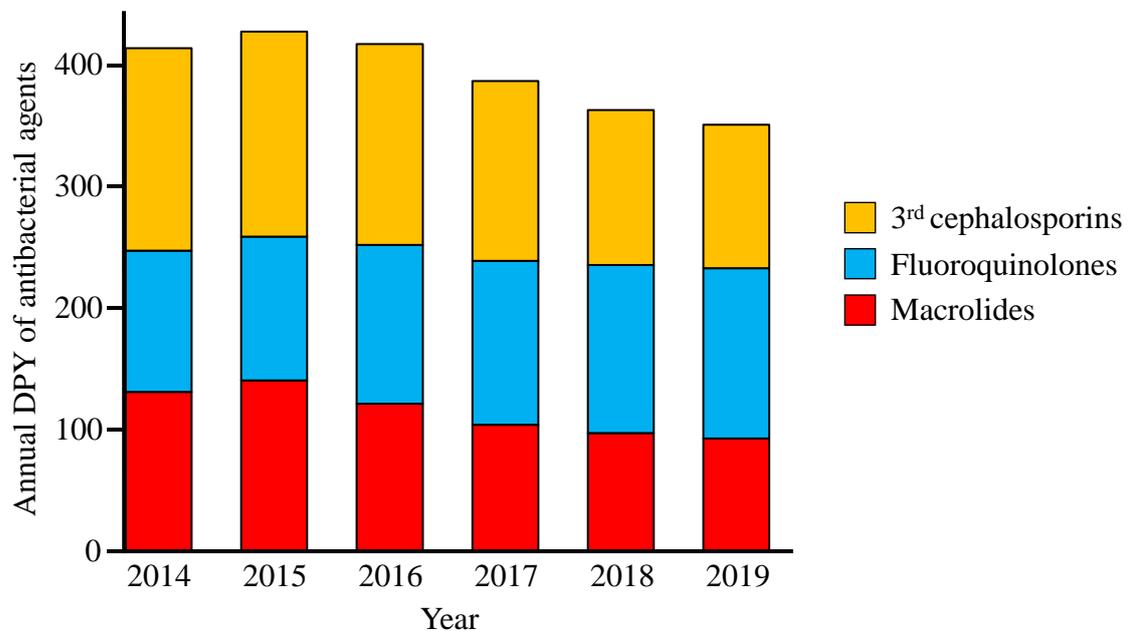


Fig. 4. Annual DPYs of antimicrobial agents in 17 pharmacies.

同じ期間における小児科門前薬局 5 店舗の DPY は、第 3 世代セファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬でそれぞれ 37.4%、26.8%、41.3%減少した (Table 11, Fig. 4) ( $p < 0.05$ )。第 3 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 DPY の減少率は、小児科の門前薬局の方が抗菌薬処方が多い代表的な 17 店舗の薬局よりも大きかった。これは、2017 年から 2019 年にかけて抗菌薬全体の処方箋枚数が減少しており、AMR 対策アクションプランの影響と示唆される。第 3 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 DPY も減少している。フルオロキノロン系薬は 2017 年までは処方率も増加していたため、AMR 対策アクションプランの影響は受けていなかった。しかし、2018 年よりフルオロキノロン系薬の処方率も下がっていることから、小児抗菌薬適正使用支援加算の影響であることが示唆された。

Table 11. Annual DPY of oral antimicrobial agents in five pharmacies located in front of pediatric clinics

Antimicrobial class	DPY in following year;						P-value*
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
3 <sup>rd</sup> cephalosporins	263.1	282.9	226.4	185.6	183.0	161.7	0.02
Fluoroquinolones	116.5	134.6	123.1	107.7	101.8	105.7	0.02
Macrolides	393.3	393.2	371.3	272.6	260.4	226.7	0.02

\*2014 to 2016 vs 2017 to 2019.

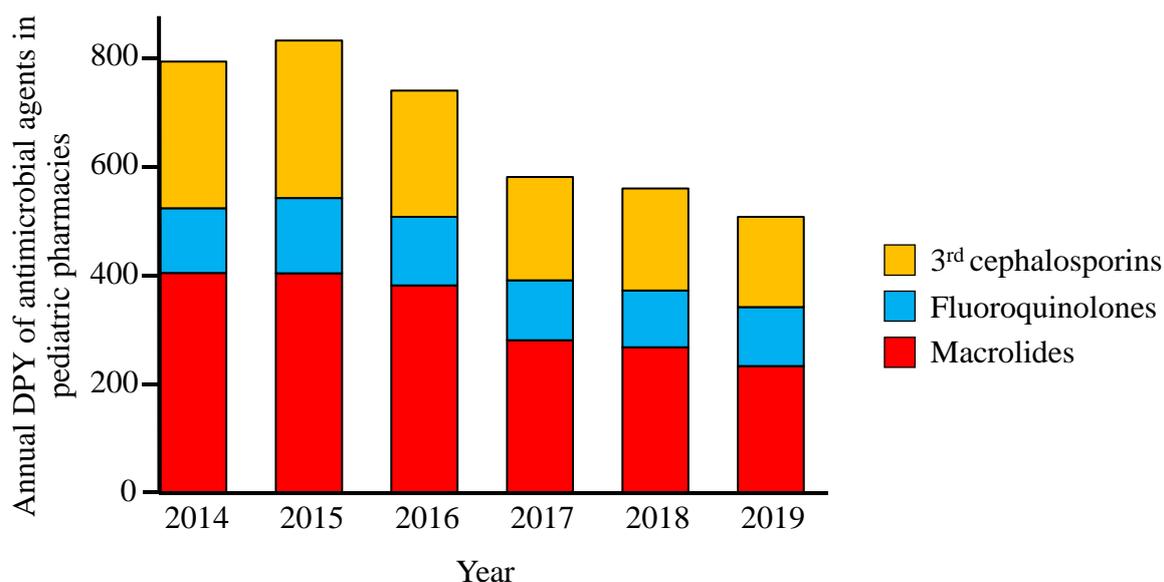


Fig. 5. Annual DPYs of antimicrobial agents in five pharmacies located in front of pediatric clinics.

## 【 考 察 】

本章では、2016年から開始されたAMR対策アクションプランの6つの強化取組項目のうち、抗微生物薬の適正使用の効果を検証するため、開始前後3年間の抗菌薬処方件数およびDPYを比較した。また、2018年に開始された小児抗菌薬適正使用支援加算の効果を評価するため、小児科門前薬局における抗菌薬処方件数およびDPYを比較した。なお、本研究は、本邦でCOVID-19パンデミックが始まる前の2019年12月までのデータを収集しているため、受診件数の減少などの影響は受けていない。

市中感染型MRSAの流行が拡大している要因の一つとして、地域のクリニックや診療所、病院の外来診療での抗菌薬の使用状況が挙げられる<sup>4)</sup>。本研究では、市中の薬剤耐性菌が病院内に拡散していることが分かっている東京都多摩地区において、実際に保険薬局で調剤されている抗菌薬の使用状況を明らかにした。抗菌薬の処方件数は全体で23.5%減少し、第3世代セファロスポリン系薬とマクロライド系薬は約30%、フルオロキノロン系薬は約10%減少した。一方、全国調査の先行研究では、抗菌薬の処方件数は全体で28.9%減少し、第3世代セファロスポリン系薬、マクロライド系薬、フルオロキノロン系薬がそれぞれ42.8%、39.5%、41.5%減少した<sup>13)</sup>。したがって、保険薬局が抗菌薬の処方データを解析することで、当該地域のAMR対策アクションプランの実施が不十分である可能性が示された。また、本研究ではフルオロキノロン系薬のDPYが増加していたが、これは投与日数の延長によるDDDsの増加によるものだと考えられる。抗菌薬の処方件数が減少しても、処方日数が増加するとDDDsが増加するため、DPYも増加してしまう。これは、フルオロキノロン系薬は広域スペクトルであり、他の抗菌薬よりも1日あたりの投与量が少ないため、医師が処方しやすいことが処方頻度の増加に繋がっていると予想される。また、医師の利便性を重視した処方の他に、効果が乏しく漫然と処方されてしまうことで処方日数の延長に繋がり、フルオロキノロン系薬に対する耐性菌が増加している可能性がある<sup>9,33,34)</sup>。保険薬剤師は、このような漫然とした抗菌薬処方に対して積極的に介入していく必要がある。保険薬剤師が、医師に対してAccessに分類されている抗菌薬を薦めることで、Watchに分類されている広域抗菌薬の使用頻度を減少できる可能性がある。また、服薬指導時に、患者から服薬状況や服用経緯を聞き取り、疑義照会または情報提供を行い、抗菌薬の適正使用を推進することで、市中の抗菌薬使用状況を改善できる可能性がある。本研究成果を活かして、今後は外用抗菌薬の処方状況や、診療科別の抗菌薬使用状況などについても調査する必要がある。

本研究から、3歳未満の乳幼児の抗菌薬処方件数は、2018年以降減少していることが示された。小児科門前薬局における第3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DPYは、全て有意に減少した。これは、2018年に開始された小児抗菌薬適正使用支援加算によるものと考えられる<sup>35,36)</sup>。一方、2018年に更新された小児の急性中耳炎の診断・管理に関する臨床診療ガイドラインによると、

アモキシシリン又はアモキシシリン・クラブラン酸が、小児の急性中耳炎の第一選択薬として推奨された<sup>37)</sup>。これによって、小児科においてフルオロキノロン系薬の処方率が大幅に低下したため、2018年以降、WatchよりもAccessに分類されている抗菌薬の使用割合が増えていることが推察された。一方、Watchに分類されているマクロライド系薬の処方率は、小児抗菌薬適正使用支援加算開始前後で大きな変化は認められなかった。研究期間中に処方されたマクロライド系薬は、主にクラリスロマイシンであり、続いてアジスロマイシンであった。マクロライド系薬は抗炎症作用を目的とした処方があり、少量長期療法として使用される<sup>38-40)</sup>。このことが、小児科においてマクロライド系薬の処方率が変化しなかった要因の一つであると考えられる。マクロライド系薬は、長期に漫然と処方される機会が多いため、患者の状況を確認し、保険薬剤師が介入して疑義照会や情報提供を行うことで改善できる部分であると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第1に、処方箋データのみを解析しているため疾患名と処方目的を照合することはできていない。第2に、DPYは本研究で初めて定義したため、この指標を評価して以前の報告と比較することができていない。第3に、抗菌薬が処方された場所と患者が居住する場所が異なるため、地域における抗菌薬の使用を正確に特定することは困難である<sup>41)</sup>。

本章の結果から、調査した地域のクリニックや診療所、病院の外来診療、保険薬局において、AMR対策アクションプランが一定の効果を挙げていることが示唆された。また、新しいAMR対策アクション2023-2027には、「薬局を起点とする抗微生物薬使用状況に関する研究の実施」が明記されている。したがって、保険薬局が抗菌薬の処方件数を監視・把握することは、市中におけるAMR対策アクションプランの効果の検証に有用であることが示された。

## 第 2 章

### 保険薬局利用患者の抗菌薬に関する意識調査

#### 【 緒 言 】

2016年以降、政策としてAMR対策が進められている一方で、市中の医療従事者や患者の抗菌薬に対する意識が低いことが問題視されている。保険薬局を利用する患者においては、患者が医師に不要な抗菌薬の処方依頼するケースや、医師が抗菌薬を予備で処方するケースが散見される。不要な抗菌薬を服用することで副作用や相互作用の発現も懸念される。また、抗菌薬を処方通りに服用せず、自己判断で中止してしまう患者も存在する。医師から抗菌薬の服用中止の指示が出され、抗菌薬が余る状況になった場合、それらの薬剤は適切に廃棄すべきである。余った抗菌薬を自己判断で服用したり他人に譲渡したりすることは、有害事象が発生するリスクやAMRを助長する。国民の多くは抗菌薬がウイルスに有効であると誤った認識を持っており、その状況は改善していない<sup>9)</sup>。そのため、AMR対策アクションプランにおいて、特に外来患者に対する普及啓発・教育が大きな課題となっている。しかし、抗菌薬やAMRに関する認識や知識は、地域によって異なることが予想される。したがって、抗菌薬適正使用の普及啓発・教育を推進していくためには、地域ごとの現状を把握する必要がある。

そこでAMR対策アクションの普及啓発・教育の部分に該当する本章では、薬剤師による抗菌薬適正使用の服薬支援につなげるため、保険薬局利用患者の抗菌薬やAMRに関する認識や知識について意識調査を行った。

## 【 方 法 】

### 1. 意識調査の内容

本研究で用いたアンケートを Fig. 5 に示す。年齢・性別を患者背景とし、質問 2 は薬剤耐性菌の認知度、質問 3 は抗菌薬の知識、質問 4 は患者と医師・薬剤師の AMR に関する行動の選択式質問とした。乳幼児・小児の場合は、保護者が回答した。アンケートの結果は、各店舗で報告フォーマットに入力され、集計データは Excel ファイルで抽出した。質問 2 (薬剤耐性菌の認知度) 及び質問 3 (抗菌薬の認知度) に正しく回答できた患者を正しい知識群とし、質問 2 又は質問 3 が正しく回答できなかった患者を誤った知識群とした。また、質問 4-2 から 4-5 を患者の不適切な行動、質問 4-6、質問 4-7 を医師・薬剤師の不適切な対応と設定した。

### 2. 選定基準・除外基準

選定基準と除外基準は、回答者が重複せず、在宅患者を除く無作為抽出試験とした。また、質問 1 から 3 に記入漏れがある場合や回答が矛盾しているアンケートは無効とした。

### 3. 調査期間、対象薬局および患者

2020 年 11 月 1 日から 2021 年 1 月 31 日まで、第一章で抗菌薬処方件数を集計した 42 店舗中のうち 9 店舗に意識調査の協力を得た。この 9 店舗に来局した患者を対象に、抗菌薬の適正使用に関するアンケート調査を実施した。2,003 枚のアンケートのうち、116 枚が無効アンケートとなり、1,887 枚を有効アンケートとして使用した (Table 12)。

Table 12. 各薬局からのアンケート回収数

薬局	総アンケート数	無効アンケート数	有効アンケート数
A	506	21	485
B	373	13	360
C	278	15	263
D	265	23	242
E	193	19	174
F	134	5	129
G	124	9	115
H	125	11	114
I	5	0	5
合計	2003	116	1887

## 抗菌薬・抗生物質の適正使用についてのアンケート

年齢 0~9 歳 10 歳代 20 歳代 30 歳代 40 歳代 50 歳代 60 歳代  
70 歳代 80 歳代 90 歳代

性別 男 ・ 女

質問 1. 抗生物質・抗菌薬を服用したことはありますか？

はい ・ いいえ

質問 2. 抗生物質が効きにくい細菌の薬剤耐性 (AMR) が問題になっていることを知っていますか？

はい ・ いいえ

質問 3. 抗生物質・抗菌薬は、ウイルスが原因の風邪に有効だと思いますか？

はい ・ いいえ

質問 4. 抗生物質の使用についての質問です。

該当する番号に○をしてください。複数回答可

1. 医師・薬剤師の指示通り、処方された抗生物質・抗菌薬は飲み切っている。
2. 症状が改善したら、抗生物質・抗菌薬を服用途中でも自己判断で中止したことがある。
3. いざという時のために、飲み残した抗生物質・抗菌薬を保管している。
4. 体調が悪くなった家族や友人に、手元にあった抗生物質・抗菌薬をあげたことがある。
5. 受診した際に、自ら、「抗生物質・抗菌薬を処方してほしい」とお願いし、実際に処方してもらったことがある。
6. 医師から、「調子が悪くなったら服用するように」などと予備で抗生物質・抗菌薬が処方されたことがある。
7. 薬剤師から「抗生物質・抗菌薬は、しっかり飲み切るように」と説明を受けたことがない。
8. 抗生物質・抗菌薬を服用して、体調が悪くなり、服用中止したことがある。

アンケートは以上になります。ご協力ありがとうございました

Fig. 6. 本研究で使用した抗菌薬に関する意識調査票

#### 4. データ解析

質問項目間の関係を評価するために、自治医科大学さいたま医療センターのホームページからダウンロードができる医療統計ソフト EZR ver.1.55 を用いてロジスティック回帰分析による多変量解析を行い、Odds ratio (OR) の統計的有意性を評価するため、95% Confidential interval (95% CI) を算出した。この信頼区間が 1 を含まない場合、OR は統計的に有意であると判断し、 $p < 0.05$  の場合を有意差があるとした。Variance Inflation Factor (VIF) を計算し、多重共線性の有無を確認した<sup>42)</sup>。VIF は、計算したデータの信憑性に関わる数値であり、VIF が 3 以上の説明因子が含まれると、他のデータに影響が出てしまい、正しく計算されない可能性がある。そのため、本研究の解析では、VIF が 3 以上の説明因子を除外した状態で解析した。

#### 5. 倫理的配慮

本研究計画は、日本薬局学会倫理委員会 (承認番号：20004) で審査・承認された。調剤の待ち時間を利用し、アンケートを渡す際に患者の同意を得た。

## 【 結 果 】

### 1. アンケート結果

有効アンケート1,887枚のうち、男性は931名(49.3%)、女性は956名(50.7%)であった。回答者の年齢層は、20歳から79歳までが全体の84%を占めた(Fig. 7)。抗菌薬の服用経験があると回答した患者は1,734名(91.9%)であった。しかし、AMRを知っている患者は529名(28.0%)と少なく、抗菌薬がウイルスに有効であると誤った認識を持っている患者は1,282名(67.9%)と多かった(Table 13)。患者の行動に関する質問では、抗菌薬を医師・薬剤師の指示通りに服用している患者は1,359名(72.0%)と多くを占めていた(Table 14)。一方で、379名(20.1%)が自己判断で抗菌薬の服用を中止したことがあると回答した。また、家族や友人に抗菌薬を渡したことがある患者、医師に抗菌薬の処方依頼をしたことがある患者は90名(4.8%)存在した。医師・薬剤師による抗菌薬の適正使用に関する質問では、医師から抗菌薬の予備処方を受けたことがある患者は107名(5.7%)であった。また、薬剤師から抗菌薬適正使用に関する説明を受けたことがないと回答した患者は320名(7.0%)であった。

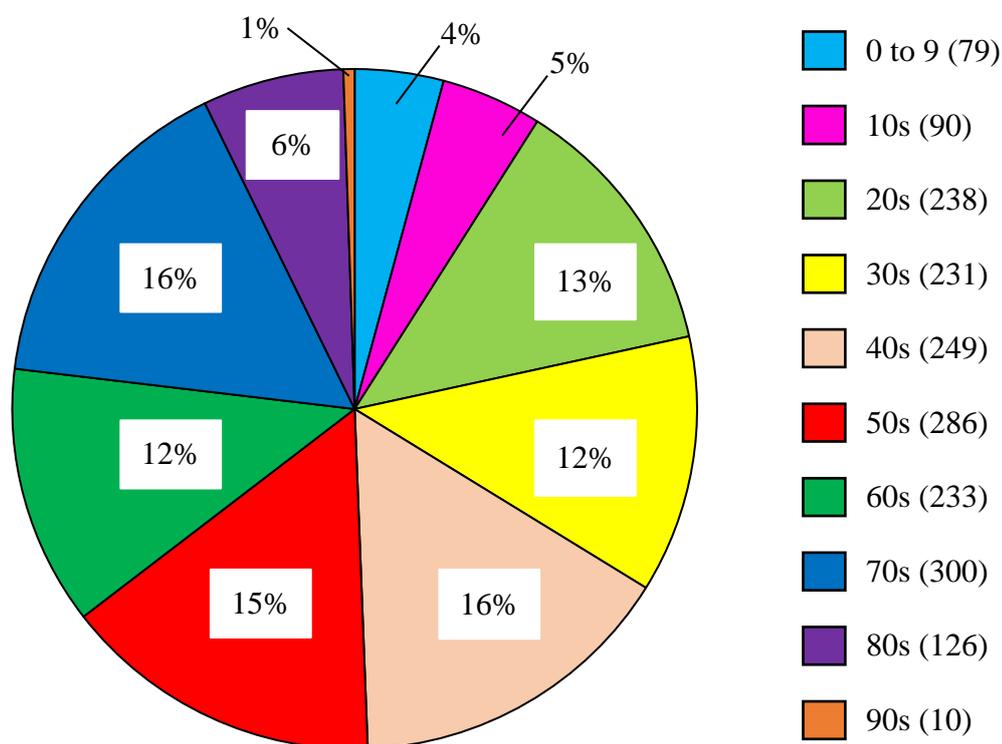


Fig. 7. Age distribution of patients enrolled in this study.

Table 13. 質問 1~3 の回答結果

カテゴリー	回答数 (Yes / No)	割合 (Yes / No)
質問 1 : 抗菌薬の服用経験の有無	1734 / 153	91.9 / 8.1
質問 2 : 薬剤耐性菌の認知度	529 / 1358	28.0 / 72.0
質問 3 : 抗菌薬の認知度	1282 / 605	67.9 / 32.1

Table 14. 質問 4 の回答結果.

カテゴリー	回答数 (Yes / No)	割合 (Yes / No)
質問 4-1 : 処方された抗菌薬を飲み切っている	1359 / 528	72.0 / 28.0
質問 4-2 : 自己判断で抗菌薬服用中止	379 / 1508	20.1 / 79.9
質問 4-3 : 飲み残した抗菌薬を保管	216 / 1671	11.4 / 88.6
質問 4-4 : 家族・友人に抗菌薬の譲渡	90 / 1797	4.8 / 95.2
質問 4-5 : 抗菌薬処方を医師に依頼	90 / 1797	4.8 / 95.2
質問 4-6 : 医師より予備の抗菌薬処方	107 / 1780	5.7 / 94.3
質問 4-7 : 薬剤師より適切な指導経験がない	320 / 1567	17.0 / 83.0
質問 4-8 : 副作用による抗菌薬服用中止	105 / 1782	5.6 / 94.4

## 2. 各質問間の関係性の解析

アンケートの集計データを使用し、ロジスティック回帰分析により質問間の関係性を解析した (Table 15)。その結果、質問 2 (薬剤耐性菌の認知度) 及び質問 3 (抗菌薬の認知度) に正しく回答できた正しい知識群の方が、抗菌薬を指示通り服用していた (OR: 1.65, 95% CI: 1.18-2.31) ( $p < 0.01$ )。質問 4-2 から 4-5 における患者の不適切な行動をする要因として、医師から抗菌薬を予備処方されること (OR: 3.18, 95% CI: 2.12-4.76)、薬剤師から抗菌薬の適正使用に関して説明された経験がないこと (OR: 1.84, 95% CI: 1.43-2.36) が挙げられた ( $p < 0.01$ )。したがって、AMR に関する正しい知識が、患者の適切な行動につながることを示唆された。患者が医師に抗菌薬の処方を依頼する要因は、医師からの事前抗菌薬処方 (OR: 2.28, 95% CI: 1.20-4.33) と抗菌薬の保管 (OR: 3.27, 95% CI: 2.00-5.35) であった ( $p < 0.01$ )。一方、抗菌薬の譲渡 (OR: 1.48, 95% CI: 0.67-3.26) は、医師への抗菌薬処方を依頼する要因ではなかった ( $p = 0.33$ )。服用中の抗菌薬を中止する要因は、抗菌薬の譲渡 (OR: 2.57, 95% CI: 1.60-4.11) および抗菌

薬の保管 (OR: 4.40, 95% CI: 3.22-6.01) であった ( $p < 0.01$ )。抗菌薬を保管する行動は、抗菌薬服用による副作用発現で中止するオッズ比 (OR: 1.02, 95% CI: 0.67-1.68) よりも高かった。また、分析因子の VIF はすべて 3 以下であり、多重共線性は認められなかった。

Table 15. ロジスティック回帰による多変量解析を用いた質問間の関係性

	オッズ比 (95% CI)	P 値	VIF
問 2、問 3 正解群 (正しい知識を持っている)			
・ 処方された抗菌薬を飲み切っている	1.65 (1.18 - 2.31)	< 0.01	1.05
患者が誤った行動をする要因			
・ 問 2、問 3 正解群 (正しい知識を持っている)	0.92 (0.56 - 1.45)	0.71	1.42
・ 医師からの抗菌薬予備処方	3.18 (2.12 - 4.76)	< 0.01	1.01
・ 薬剤師から抗菌薬適正使用の指導無し	1.84 (1.43 - 2.36)	< 0.01	1.00
患者が抗菌薬処方を医師へ依頼			
・ 問 2、問 3 正解群 (正しい知識を持っている)	1.04 (0.86 - 2.56)	0.95	1.54
・ 医師から抗菌薬予備処方	2.28 (1.20 - 4.33)	< 0.01	1.06
・ 抗菌薬の譲渡	1.48 (0.67 - 3.26)	0.33	1.02
・ 抗菌薬の保管	3.27 (2.00 - 5.35)	< 0.01	1.07
患者が抗菌薬服用中止			
・ 抗菌薬の譲渡	2.57 (1.60 - 4.11)	< 0.01	1.05
・ 抗菌薬の保管	4.40 (3.22 - 6.01)	< 0.01	1.08
・ 副作用の発現	1.02 (0.62 - 1.68)	0.83	1.05

CI, confidence interval; VIF, variance inflation factor

## 【 考 察 】

本章では、薬剤師による抗菌薬適正使用の服薬支援につなげるため、保険薬局利用患者の抗菌薬や AMR に関する認識や知識に関する意識調査を行った。抗菌薬適正使用のための情報を得ることで、患者の意識に起因する AMR のリスクと可能性について検証した。

本研究の結果から、3つの問題・課題を見出した。1つ目は、AMR に対する認識が低く、抗菌薬に関する知識が不十分な患者が多かったことである。特に、抗菌薬がウイルス性の風邪に有効であると誤った認識を持っている患者が約7割を占めた。この結果は、AMR 臨床リファレンスセンターが行っている一般国民を対象とした意識調査(約6割)よりも高かった<sup>26)</sup>。したがって、AMR 対策アクションプランに示される普及啓発・教育を地域の保険薬局からも取り組んでいく必要があることが示唆された。本研究は、医療機関を受診している薬局来局患者のみを対象としているため、調査した地域の一般市民の AMR に対する認識や抗菌薬に関する知識は、さらに低いことが予想される。また、患者の約7割が AMR の問題を知らなかったため、医師や保険薬剤師による AMR や抗菌薬に関する指導や情報提供が不十分であることが示唆された。AMR に関する国民の認識と教育の向上は、AMR 対策アクションプランの主な取り組みの1つに挙げられている<sup>1)</sup>。しかし、本研究や過去の意識調査のデータから、国民に対する AMR や抗菌薬に関する教育が不十分であることが示された<sup>1)</sup>。したがって、国によるトップダウンの施策だけでなく、患者や一般市民に対して、それぞれの地域の医師や保険薬剤師が AMR や抗菌薬に関する教育をボトムアップで実施する必要があると考える。日々の服薬指導において、抗菌薬の適正使用について丁寧に説明を行うことが重要であると考えられる。

2つ目は、医師が患者の要望に応じて抗菌薬を処方することが、患者の誤った行動に繋がっていたことである。Gu らは、抗菌薬に対する十分な理解がない患者やその家族は、風邪のようなウイルス性疾患であっても抗菌薬の処方を要求することが多いことを報告している<sup>43)</sup>。医師は、患者との関係や治療に対する満足度を考慮して、治療に必要な抗菌薬を処方してしまうことがある<sup>44-46)</sup>。したがって、医師の AMR に対する意識を向上するだけでは、抗菌薬の誤った処方を防ぐことは難しい。また、医学生が抗菌薬に対して誤った認識を持っているという報告もあるため、医学部においても抗菌薬の適正使用や AMR に関する教育を徹底し、改善する必要がある<sup>47)</sup>。

3つ目は、薬剤師による抗菌薬適正使用の説明不足が、患者の誤った行動の一因となっていたことである。患者に対する医師の説明を納得してもらうための説明資料の使用は、不必要な抗菌薬処方の防止に役立つことが指摘されている<sup>48,49)</sup>。したがって、抗菌薬を提供する保険薬局が、AMR や抗菌薬に関する分かりやすい説明資料を用意し、患者や一般市民に情報を提供することが重要である。また、患者から得られた情報を基に疑義照会や情報提供を行うことで、コンプライアンスの改善に繋げることが

重要である。日本化学療法学会は、外来診療における AMR や感染症・抗菌薬について専門知識を有し、感染症治療の領域でその真価を発揮できる認定薬剤師を輩出するため、2022 年 4 月から外来抗感染症薬認定薬剤師制度を開始した。本制度が普及することで、保険薬剤師が外来診療における AMR の問題解決や抗菌薬の適正使用を推進し、地域における AMR 対策アクションプランの中核を担うことが期待される。

本章の結果から、医師・保険薬剤師が抗菌薬適正使用に関する患者指導が不十分であることが、AMR に対する患者の誤った行動に繋がることが示唆された。本章は、外来患者を対象に行った意識調査であるため、市中の医師・薬剤師に対する啓発に繋がり、抗菌薬の適正使用に向けた取り組みに貢献できると考える。したがって、抗菌薬の適正使用を推進するためには、医師・保険薬剤師による普及啓発活動の充実と患者の意識改革が必要であることが明らかとなった。

## 【 総 括 】

病院においては、ICT や AST が組織され AMR 対策アクションプランが円滑に実践されている。しかし、市中のクリニックや薬局ではこのような組織が存在しないため、AMR 対策アクションプランを実施し、その効果を検証することが難しい。本研究では、医師と患者の双方と関わりを持つ保険薬局が、地域における抗菌薬適正使用の状況を評価することを目的として、保険薬局で調剤された処方箋に基づき抗菌薬の年間処方量の推移を解析した。さらに、保険薬局に来局した患者に対し、抗菌薬に関する意識調査を行った。

第 1 章では、市中感染型 MRSA が病院内に拡散していることが明らかになっている東京都多摩地区において、外来患者における抗菌薬使用状況の実態を初めて明らかにした。2016 年から開始された AMR 対策アクションプランの効果を評価するため、開始前後 3 年間の抗菌薬処方件数および DPY を比較した。また、2018 年に開始された小児抗菌薬適正使用支援加算の効果を評価するため、小児科門前薬局における抗菌薬処方件数および DPY を比較した。抗菌薬の処方件数は、全体で約 24%減少し、第 3 世代セファロスポリン系薬とマクロライド系薬は約 30%、フルオロキノロン系薬は約 10%減少した。また、3 歳未満の乳幼児の抗菌薬処方件数は、2018 年以降減少していることが示された。さらに、小児科門前薬局における第 3 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 DPY は、全て有意に減少した。新しい AMR 対策アクション 2023-2027 には、「薬局を起点とする抗微生物薬使用状況に関する研究の実施」と明記されている。したがって、保険薬局が抗菌薬の処方件数を監視・把握することは、市中における抗微生物薬の適正使用の推進を求める AMR 対策アクションプランの効果の検証に有用であることが示唆された。

第 2 章では、保険薬剤師による抗菌薬適正使用の服薬支援につなげるため、保険薬局利用患者の抗菌薬や AMR に関する意識調査を行った。AMR に対する認識が低く、抗菌薬に関する知識が不十分な患者が多かった。また、医師が患者の要望に応じて抗菌薬を処方することが、患者の誤った行動に繋がっていた。さらに、保険薬剤師による抗菌薬適正使用の説明不足が、患者の誤った行動の一因となっていた。したがって、医師・保険薬剤師が抗菌薬適正使用に関する患者指導が不十分であることが、AMR や抗菌薬に対する患者の誤った行動に繋がることが示唆された。

このように、市中で AMR 対策アクションプランを実施するためには、それぞれの地域で流行している耐性菌の状況と外来で使用している抗菌薬の使用状況、AMR や抗菌薬に関する患者の理解度を把握し、改善すべき課題を明らかにすることが重要である。そのため、各地域での抗菌薬の使用状況が把握できれば、市中で流行している耐性菌の流行状況と照らし合わせることで、感染症対策に貢献できると考える。これによって、地域における抗菌薬の使用量を改善することができ、耐性菌の流行抑止に繋がる。また、保険薬剤師が抗菌薬適正使用について外来患者に丁寧に説明し、意識

を変えていくことが AMR 対策アクションでも重要視されている外来患者に対する普及啓発・教育となる。本研究は、今後の保険薬局が担うべき AMR 対策の重要なエビデンスとなることが期待できる。本研究成果は、保険薬局および薬剤師の新たな機能や役割を提示し、地域における AMR 対策アクションプランの推進に大きく貢献できるものとする。

## 【 謝 辞 】

本論文作成にあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました東京薬科大学 臨床微生物学教室 中南 秀将 教授に深甚なる謝意を表します。

東京薬科大学 社会薬学研究室 北垣 邦彦 教授、東京薬科大学 臨床薬理学教室 鈴木 賢一 教授には、本論文作成にあたり、副査として御指導、御鞭撻を賜り、感謝申し上げます。

本研究の遂行にあたり、調剤済み処方データの提供、意識調査にご協力いただきました (株) メディックス 松村 有里子 代表、森 智子 先生、朝倉 敏夫 先生、八王子第1・第2エリアのスタッフに心より御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、ご協力していただきました東京薬科大学薬学部 臨床微生物学教室 瀬山 翔史 助教、吉田 拓真 助手、河名 ますみ 氏に心より感謝いたします。

最後に、終始応援してくださった家族、両親に感謝いたします。

## 【 参 考 文 献 】

- 1) National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2023-2027 The Government of Japan; <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001096228.pdf>. April 7, 2023. [accessed 6 November 2023].
- 2) Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, **399**, 629-655 (2022).
- 3) Charani E, Mckee M, Ahmad R, Balasegaram M, Bonaconsa C, Merrett G B, Busse R, Carter V, Castro-Sanchez E, Franklin B D, Georgiou P, Hill-Cawthorne K, Hope W, Imanaka Y, Kambugu A, Leather A J, Mbamalu O, Mcleod M, Mendelson M, Mpundu M, Rawson T M, Ricciardi W, Rodriguez-Manzano J, Singh S, Tsioutis C, Uchea C, Zhu N, Holmes A H. Optimising antimicrobial use in humans - review of current evidence and an interdisciplinary consensus on key priorities for research. *Lancet Reg Health Eur*, **7**, 100161 (2021).
- 4) 中南 秀将. 薬局薬剤師に期待される薬剤耐性 (AMR) 対策-薬剤耐性菌と抗菌薬の特徴を知り、市中の抗菌薬適正使用を推進する-薬局薬学, **15**, 1-12 (2023).
- 5) Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N. National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *J Infect Chemother*, **26**, 367-371 (2020).
- 6) Kobayashi T, Nakaminami H, Ohtani H, Yamada K, Nasu Y, Takadama S, Noguchi N, Fujii T, Matsumoto T. An outbreak of severe infectious diseases caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone among hospitalized patients and nursing staff in a tertiary care university hospital. *J Infect Chemother*, **26**, 76-81 (2020).
- 7) Nakaminami H, Takadama S, Ito A, Hasegawa M, Jono C, Noguchi M, Shoshi M, Wajima T, Fujii T, Maruyama H, Sakamoto H, Ito Y, Okamoto S, Masaki Y, Tsuchiya K, Nishinarita S, Noguchi N. Characterization of SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones increased in Japanese hospitals. *J Med Microbiol*, **67**, 769-774 (2018).
- 8) The Government of Japan. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/0000138942.pdf>. April 5, 2016. [accessed 8 November 2023].
- 9) The AMR One Health Surveillance Committee. Nippon AMR One Health Report (NAOR) 2022 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001158348.pdf>. October 18, 2023. [accessed 8 November 2023].
- 10) 国立研究開発法人 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. 全国抗菌薬販売量 2022 年調査データ. [https://amr.ncgm.go.jp/pdf/20230308\\_press.pdf](https://amr.ncgm.go.jp/pdf/20230308_press.pdf). Press Release. 2023 年 3 月 8 日公開.

2023年12月10日アクセス.

- 11) Ji L, Yoshida S, Kawakami K. Trends and patterns in antibiotic prescribing for adult outpatients with acute upper respiratory tract infection in Japan, 2008-2018. *J Infect Chemother*, **27**, 1584-1590 (2021).
- 12) Harada D, Nakaminami H, Miyajima E, Sugiyama T, Sasai N, Kitamura Y, Tamura T, Kawakubo T, Noguchi N. Change in genotype of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) affects the antibiogram of hospital-acquired MRSA. *J Infect Chemother*, **24**, 563-569 (2018).
- 13) Gu Y, Fujitomo Y, Ohmagari N. Outcomes and Future Prospect of Japan's National Action Plan on Antimicrobial Resistance (2016-2020). *Antibiotics (Basel)*, **10** (2021).
- 14) Gerber J S, Ross R K, Bryan M, Localio A R, Szymczak J E, Wasserman R, Barkman D, Odeniyi F, Conaboy K, Bell L, Zaoutis T E, Fiks A G. Association of Broad- vs Narrow-Spectrum Antibiotics With Treatment Failure, Adverse Events, and Quality of Life in Children With Acute Respiratory Tract Infections. *JAMA*, **318**, 2325-2336 (2017).
- 15) Muraki Y, Maeda M, Inose R, Yoshimura K, Onizuka N, Takahashi M, Kawakami E, Shikamura Y, Son N, Iwashita M, Suzuki M, Yokoi M, Horikoshi H, Aoki Y, Kawana M, Kamei M, Hashiba H, Miyazaki C. Exploration of Trends in Antimicrobial Use and Their Determinants Based on Dispensing Information Collected from Pharmacies throughout Japan: A First Report. *Antibiotics (Basel)*, **11** (2022).
- 16) Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, Kato G, Ohmagari N, Yagi T. The first report of Japanese antimicrobial use measured by national database based on health insurance claims data (2011-2013): comparison with sales data, and trend analysis stratified by antimicrobial category and age group. *Infection*, **46**, 207-214 (2018).
- 17) Hashimoto H, Saito M, Sato J, Goda K, Mitsutake N, Kitsuregawa M, Nagai R, Hatakeyama S. Indications and classes of outpatient antibiotic prescriptions in Japan: A descriptive study using the national database of electronic health insurance claims, 2012-2015. *Int J Infect Dis*, **91**, 1-8 (2020).
- 18) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, Watanabe T, Fujimoto S, Takayama K, Murakami N, Okuda M. Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). *J Glob Antimicrob Resist*, **7**, 19-23 (2016).
- 19) Tsutsui A, Yahara K, Shibayama K. Trends and patterns of national antimicrobial consumption in Japan from 2004 to 2016. *J Infect Chemother*, **24**, 414-421 (2018).
- 20) Okubo Y, Nishi A, Michels K B, Nariai H, Kim-Farley R J, Arah O A, Uda K, Kinoshita N, Miyairi I. The consequence of financial incentives for not prescribing antibiotics: a Japan's nationwide quasi-experiment. *Int J Epidemiol*, **51**, 1645-1655 (2022).
- 21) Kimura Y, Fukuda H, Hayakawa K, Ide S, Ota M, Saito S, Ishikane M, Kusama Y,

- Matsunaga N, Ohmagari N. Longitudinal trends of and factors associated with inappropriate antibiotic prescribing for non-bacterial acute respiratory tract infection in Japan: A retrospective claims database study, 2012-2017. *PLoS One*, **14**, e0223835 (2019).
- 22) Kinoshita N, Morisaki N, Uda K, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Nationwide study of outpatient oral antimicrobial utilization patterns for children in Japan (2013-2016). *J Infect Chemother*, **25**, 22-27 (2019).
- 23) Kusama Y, Muraki Y, Mochizuki T, Kurai H, Gu Y, Ohmagari N. Relationship between drug formulary and frequently used cephalosporins, macrolides and quinolones in Japanese hospitals. *J Infect Chemother*, **26**, 211-215 (2020).
- 24) Itoh N, Kawabata T, Akazawa N, Kawamura D, Murakami H, Ishibana Y, Kodama E N, Ohmagari N. Reduction strategies for inpatient oral third-generation cephalosporins at a cancer center: An interrupted time-series analysis. *PLoS One*, **18**, e0281518 (2023).
- 25) Yamaguchi R, Okamoto K, Yamamoto T, Harada S, Tanaka T, Suzuki H, Moriya K. Impact of targeted intervention using a collaborative approach for oral third-generation cephalosporins: An interrupted time-series analysis. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*, **2**, e115 (2022).
- 26) Antimicrobial Drug Awareness Survey Report 2023. AMR Clinical Reference Center; [https://amr.ncgm.go.jp/pdf/20230925\\_report\\_press.pdf](https://amr.ncgm.go.jp/pdf/20230925_report_press.pdf). September 25, 2023. [accessed 15 November 2023].
- 27) 国立研究開発法人 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. <https://amr.ncgm.go.jp/>. 2023年11月17日アクセス.
- 28) Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, Group E P. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, **365**, 579-587 (2005).
- 29) Uda K, Kinoshita N, Morisaki N, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Targets for Optimizing Oral Antibiotic Prescriptions for Pediatric Outpatients in Japan. *Jpn J Infect Dis*, **72**, 149-159 (2019).
- 30) Wojt I R, Cairns R, Gillooly I, Patanwala A E, Tan E C K. Clinical factors associated with increased length of stay and readmission in patients with medication-related hospital admissions: a retrospective study. *Res Social Adm Pharm*, **18**, 3184-3190 (2022).
- 31) 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**, e0251299 (2021).
- 32) Drug Use Visualization Assisting Tool (DUVAT) user's manual. [https://kpu-cpe.sakura.ne.jp/duvat/docs/duvat\\_manual.pdf](https://kpu-cpe.sakura.ne.jp/duvat/docs/duvat_manual.pdf). 2023年11月24日アクセス.
- 33) Fukushima Y, Sato T, Tsukamoto N, Nakajima C, Suzuki Y, Takahashi S, Yokota S I. Clonal/subclonal changes and accumulation of CTX-M-type beta-lactamase genes in

- fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* ST131 and ST1193 strains isolated during the past 12 years, Japan. *J Glob Antimicrob Resist*, **27**, 150-155 (2021).
- 34) Terahara F, Nishiura H. Fluoroquinolone consumption and *Escherichia coli* resistance in Japan: an ecological study. *BMC Public Health*, **19**, 426 (2019).
  - 35) Muraki Y, Kusama Y, Tanabe M, Hayakawa K, Gu Y, Ishikane M, Yamasaki D, Yagi T, Ohmagari N. Impact of antimicrobial stewardship fee on prescribing for Japanese pediatric patients with upper respiratory infections. *BMC Health Serv Res*, **20**, 399 (2020).
  - 36) Okubo Y, Nishi A, Michels K B, Nariai H, Kim-Farley R J, Arah O A, Uda K, Kinoshita N, Miyairi I. The consequence of financial incentives for not prescribing antibiotics: a Japan's nationwide quasi-experiment. *Int J Epidemiol* (2022).
  - 37) Hayashi T, Kitamura K, Hashimoto S, Hotomi M, Kojima H, Kudo F, Maruyama Y, Sawada S, Taiji H, Takahashi G, Takahashi H, Uno Y, Yano H. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media in children-2018 update. *Auris Nasus Larynx*, **47**, 493-526 (2020).
  - 38) Shinkai M, Rubin B K. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev*, **6**, 227-235 (2005).
  - 39) Spagnolo P, Fabbri L M, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J*, **42**, 239-251 (2013).
  - 40) Shimizu T, Suzaki H. Past, present and future of macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*, **43**, 131-136 (2016).
  - 41) 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**, e0248338 (2021).
  - 42) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452-458 (2013).
  - 43) Gu Y, Fujitomo Y, Soeda H, Nakahama C, Hasegawa N, Maesaki S, Maeda M, Matsumoto T, Miyairi I, Ohmagari N. A nationwide questionnaire survey of clinic doctors on antimicrobial stewardship in Japan. *J Infect Chemother*, **26**, 149-156 (2020).
  - 44) Sanchez G V, Roberts R M, Albert A P, Johnson D D, Hicks L A. Effects of knowledge, attitudes, and practices of primary care providers on antibiotic selection, United States. *Emerg Infect Dis*, **20**, 2041-2047 (2014).
  - 45) Butler C C, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ*, **317**, 637-642 (1998).
  - 46) Fletcher-Lartey S, Yee M, Gaarslev C, Khan R. Why do general practitioners prescribe antibiotics for upper respiratory tract infections to meet patient expectations: a mixed methods study. *BMJ Open*, **6**, e012244 (2016).

- 47) Hagiya H, Ino H, Tokumasu K, Ogawa H, Miyoshi T, Ochi K, Otsuka F. Antibiotic literacy among Japanese medical students. *J Infect Chemother*, **26**, 1107-1109 (2020).
- 48) Francis N A, Butler C C, Hood K, Simpson S, Wood F, Nuttall J. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *BMJ*, **339**, b2885 (2009).
- 49) Van Der Velden A W, Pijpers E J, Kuyvenhoven M M, Tonkin-Crine S K, Little P, Verheij T J. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract*, **62**, e801-807 (2012).

## 【 研究成果の掲載誌 】

本申請論文は以下の報告を中心にまとめた。

### 【第1章】

1. Kosuke Hasegawa, Tomoko Mori, Toshio Asakura, Yuriko Matsumura, Hidemasa Nakaminami. Surveillance of Antimicrobial Prescriptions in Community Pharmacies Located in Tokyo, Japan. *Antibiotics* 2023, 12, 1325.

### 【第2章】

1. Kosuke Hasegawa, Tomoko Mori, Toshio Asakura, Yuriko Matsumura, Hidemasa Nakaminami. Surveillance of antimicrobial awareness among patients visiting community pharmacies. *J Infect Chemother*, in press.