

| | | | |
|--|--|-----|-------|
| 京都大学 | 博士 (医学) | 氏 名 | 長野 広之 |
| 論文題目 | 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 | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| <p>【背景】 セファゾリン (以下 CEZ) は第 1 世代セファロスポリンの注射抗菌薬であり、入院診療で最も用いられている。2018 年末に CEZ の市場シェアの 60% を占める日医工において異物混入、原薬物質の製造停止等が重なり、2019 年 3 月から 11 月まで CEZ 供給停止が生じた。この供給停止について、小規模な研究や販売データベースを用いた研究はあるが大規模な研究はほとんどない。さらに供給停止の影響は薬剤の採用状況などにより病院ごとに違った可能性があるが検証されていない。</p> <p>【目的】 病院を CEZ 供給低下の有無で分類し、入院症例の注射抗菌薬の使用パターンと費用に対する CEZ 供給停止の影響を調べる。</p> <p>【方法】 DPC 調査研究班データを用い、2016 年 4 月から 2021 年 3 月に継続してデータを提供、かつ供給停止期間前に CEZ 使用延日数が 0 の月がない病院を抽出した。その病院群の 2016 年 4 月から 2020 年 12 月の全入院症例を解析対象とした。供給停止期間を 2019 年 3 月から 11 月と定義し、抗菌薬使用延日数を在院患者延べ数×100 で割った DOT/100PD を抗菌薬使用量の指標として用いた。供給停止期間中の CEZ の使用量が前年同月と比べて有意に減少した病院を「供給低下あり病院」、それ以外の病院を「供給低下なし病院」と定義した。DOT/100PD 基準で各注射抗菌薬が合計に占める割合を病院群ごとに供給停止期間と前年同月で記述した。また CEZ 供給停止が供給低下なし病院と比較して供給低下あり病院の入院患者の各注射抗菌薬使用量および 1 患者日あたりの全注射抗菌薬の費用 (薬価の合計) に及ぼす影響を推定するために、対照群を置いた分割時系列解析を実施した。</p> <p>【結果】 485 病院、16,158,646 症例が抽出された。306 病院が供給低下あり病院、179 病院が供給低下なし病院であった。供給低下あり病院では CEZ 使用の割合が減少し (23.5%→11.1%)、主にセフトリアキソン、セフメタゾール、アンピシリンスルバクタムの使用により補われた。対照群を置いた分割時系列解析では、供給停止期間中に、第 2、3 世代セファロスポリンとクリンダマイシンの使用が有意に増加した (それぞれフロモキセフ 58.1%、セフォタキシム 63.1%、セフメタゾール 14.5%、セフトリアキソン 13.9%、クリンダマイシン 20.1%増加した)。1 患者日あたりの全注射抗菌薬の費用に有意な変化は認められなかった。</p> <p>【考察】 本研究の結果、多くの病院が CEZ の供給停止による影響を受け、供給低下あり病院では第 2、3 世代セファロスポリンとクリンダマイシンの使用が増加したことがわかった。第 2、3 世代セファロスポリンは CDI (Clostridioides difficile infection) や ESBL (extended-spectrum β-lactamase) 産生菌のリスクにつながり、AWaRe 分類で”Watch” (耐性化が懸念されるため限られた適応に使うべき薬) に分類されている。本研究の結果は、CEZ 供給停止が抗菌薬適正使用に悪影響を及ぼし、薬剤耐性を拡大した可能性を示唆している。費用に有意な変化を認めなかったのは CEZ と代替薬が比較的低価格であり、全体に占めるこれらの費用の割合が小さく、全体の費用に与える影響がわずかだったためと考えられる。安価な薬は商業的なインセンティブがないため、製薬会社は海外に生産を依存し、国内の抗菌薬不足の一因となる可能性がある。抗菌薬不足の原因は商業的インセンティブの欠如以外にも非効率的な予測システムなど数多く存在する。これらの問題は病院やメーカーの努力だけでは解決できず、安定供給確保のための計画や規制へ国の関与が必要である。</p> <p>【結論】 2019 年の CEZ 供給停止期間中、供給低下なし病院に比べて供給低下あり病院では第 2、3 世代セファロスポリンとクリンダマイシンの使用が有意に増加した</p> | | | |

| |
|---|
| (論文審査の結果の要旨) |
| <p>2019 年 3 月から 11 月にセファゾリン (以下 CEZ) の供給停止が起きたが、この供給停止について大規模な研究はほとんどない。本研究は病院を供給停止の影響の有無で分類し、供給停止期間中の入院症例の注射抗菌薬の使用パターンと費用 (薬価の合計) に対する CEZ 供給停止の影響を調べることを目的とした。</p> <p>DPC 調査研究班データを用い、2016 年 4 月から 2021 年 3 月に継続してデータを提供、かつ供給停止期間前に CEZ 使用延日数が 0 の月がない病院を抽出した。その病院群の 2016 年 4 月から 2020 年 12 月の全入院症例について各注射抗菌薬使用量と全注射抗菌薬の 1 患者日当たりの費用を解析した。</p> <p>485 病院、16,158,646 症例が抽出され、306 病院が影響あり病院、179 病院が影響なし病院だった。影響あり病院では CEZ 使用の割合が減少し (23.5%→11.1%)、セフトリアキソン、セフメタゾール、アンピシリンスルバクタムの使用が増加した。対照群を置いた分割時系列解析では、供給停止期間中に、第 2、3 世代セファロスポリンとクリンダマイシンの使用が有意に増加した。1 患者日あたりの全注射抗菌薬の費用に有意な変化は認められなかった。本研究の結果は、CEZ 供給停止が抗菌薬適正使用に悪影響を及ぼし、薬剤耐性を促進した可能性を示唆している。</p> <p>以上の研究は CEZ 供給停止の注射抗菌薬使用や費用への影響の解明に貢献し、今後の抗菌薬供給停止時の対応に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 10 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> |
| 要旨公開可能日： 年 月 日以降 |