

## メロペネムの供給停止に伴うカルバペネム系抗菌薬の許可制と 薬剤師の専従化による評価指標に及ぼす影響

高田 正弘<sup>1,2)</sup>・新開 美香<sup>1)</sup>・前田 龍人<sup>2)</sup>  
吉野 弘絵<sup>3)</sup>・稲田真由美<sup>4)</sup>・首藤 毅<sup>1,5)</sup>

### *Effects on the Process and Outcome Indicators of the Carbapenem License System and the Full-time Pharmacist Following Meropenem Supply Disruption*

Masahiro TAKADA<sup>1,2)</sup>, Mika SHINGAI<sup>1)</sup>, Ryuto MAEDA<sup>2)</sup>,  
Hiroe YOSHINO<sup>3)</sup>, Mayumi INADA<sup>4)</sup> and Takeshi SUDO<sup>1,5)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Infection Control and Prevention, National Hospital Organization Kure Medical Center, <sup>2)</sup>Division of Pharmacy, National Hospital Organization Kure Medical Center, <sup>3)</sup>Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Kure Medical Center, <sup>4)</sup>Division of Nursing, National Hospital Organization Kure Medical Center, <sup>5)</sup>Department of Surgery, National Hospital Organization Kure Medical Center

(2023年5月29日受付・2023年8月3日受理)

#### 要 旨

2022年8月下旬にジェネリック医薬品メーカーT社のメロペネム(MEPM)は供給停止となった。当院は、カルバペネム系抗菌薬の代替薬選定だけでなく適正使用を目的として、カルバペネム系抗菌薬の許可制と抗菌薬適正使用支援チーム薬剤師の専従化を導入した。本研究は、当院入院患者を対象に、導入前後(以下、Pre群、Post群)を比較した単施設コホート研究である。1000入院患者あたりの提案件数と相談件数は、Pre群1.3件と0.5件からPost群3.1件と1.6件へ有意に増加した( $p<0.05$ )。カルバペネム系抗菌薬と抗緑膿菌活性のある抗菌薬の使用日数(DOTs/1000 patient-days)は、Pre群 $46.3\pm 3.7$ と $100.9\pm 7.3$ からPost群 $10.1\pm 6.7$ と $85.4\pm 9.0$ へどちらも有意に減少した( $p<0.05$ )。菌血症患者の30日死亡率は、Pre群8.1%(17人/209人)からPost群6.5%(15人/232人)と有意な変化は認めなかった。緑膿菌の耐性率は、MEPM(Pre群19.5%, Post群6.2%)とドリペネム(DRPM; Pre群14.9%, Post群2.5%)で有意に減少した( $p<0.05$ )。以上、MEPMの供給停止が1つの機会となり、プロセス指標とアウトカム指標の両面からカルバペネム系抗菌薬適正使用を推進できたことが示唆された。

Key words: メロペネム, 供給停止, カルバペネム系抗菌薬の許可制, AST薬剤師の専従化

#### 序 文

カルバペネム系抗菌薬は広域な抗菌薬であり、また、耐性菌も考慮して臨床現場で使用される<sup>1)</sup>。2022年8月下旬、ジェネリック医薬品メーカーT社のメロペネム(MEPM)は供給停止となった。また、他社と先発医薬品メーカーのMEPMは自社や他社品の影響による限定

出荷、さらには他のカルバペネム系抗菌薬であるドリペネム(DRPM)も限定出荷となった。T社MEPMを採用する国立病院機構呉医療センター(以下、当院)は対応に迫られた。抗菌薬の供給停止に伴う対応<sup>2)</sup>は、代替薬の選定だけでなく、抗菌薬の適正使用が重要である。これまで、200~399床の中規模市中病院において抗菌薬適正使用支援チーム(以下、AST)薬剤師を専従化することで抗緑膿菌活性のある抗菌薬の使用日数が減少した報告<sup>3)</sup>や、大学病院においてAST薬剤師を専従化することでASTによる介入・受入件数の増加とカルバ

<sup>1)</sup>国立病院機構呉医療センター感染対策部, <sup>2)</sup>国立病院機構呉医療センター薬剤部, <sup>3)</sup>国立病院機構呉医療センター臨床検査科, <sup>4)</sup>国立病院機構呉医療センター看護部, <sup>5)</sup>国立病院機構呉医療センター外科

ペネム抗菌薬の使用日数が減少した報告<sup>4,5)</sup>はあるものの、400床以上の大規模市中病院の報告は限られる。

本研究は、MEPMの供給停止に伴うカルバペネム系抗菌薬の許可制とAST薬剤師の専従化によるプロセス指標とアウトカム指標に及ぼす影響を調査したので報告する。

## 方法と材料

### 1. Antimicrobial stewardship program (ASP)

当院は広島県呉市にある病床数700床、37診療科、三次救急医療体制を有する大規模市中病院である。当院のASTは2018年4月に発足し、カルバペネム系抗菌薬は患者把握のための届出制、AST薬剤師は専任であった。2022年9月、カルバペネム系抗菌薬の許可制とAST薬剤師の専従化を導入し抗菌薬適正使用支援（以下、AS）活動を拡大させた。AS活動の内容は、従来からの、インфекションコントロールドクター（ICD）・薬剤師・感染管理認定看護師（CNIC）・臨床検査技師による週1回のASTミーティング、血液培養陽性患者への全例介入、特定抗菌薬（許可制：リネゾリド、届出制：抗MRSA薬、注射用キノロン系抗菌薬）の処方把握と監査に加えて、新規として、許可制としたカルバペネム系抗菌薬投与患者の全例介入、髄液・腹水・胸水等の無菌検体培養陽性患者への全例介入、ピペラシリン/タゾバクタム（PIPC/TAZ）、セフトロザン/タゾバクタム（CTLZ/TAZ）、第4世代セフェム系抗菌薬の処方把握と監査を追加した。そして、非常勤の感染症を専門とする医師と介入・相談症例に関して週1回のブリーフィングを実施した。主治医への提案方法は、直接的または病棟薬剤師を通じて間接的に医師へ連絡、あるいは、診療録掲示板を通じて医師へ連絡し、患者診療録へ記載とした。

### 2. 調査項目

本研究は、当院における入院患者を対象とし、プロセス指標とアウトカム指標を調査した単施設コホート研究である。本研究の評価は、カルバペネム系抗菌薬の許可制とAST薬剤師の専従化を導入する前の2022年2月から2022年8月（以下、Pre群）と導入した後の2022年9月から2023年3月（以下、Post群）を比較した。本研究の評価指標は、電子カルテと、感染管理支援システム（（株）ケーディーアイコンズ）から集計した。

#### A. 抗緑膿菌活性のある抗菌薬の使用日数

抗菌薬の使用日数は、抗菌薬使用日数（days of therapy：DOT）で評価した。DOTは1000入院患者あたりの使用日数（DOTs/1000 patient-days）として、抗菌薬使用延数（日）×1000を在院患者延数（patient-days）で除して計算した。抗緑膿菌活性のある抗菌薬として、カルバペネム系抗菌薬はMEPMとDRPM、PIPC/TAZ、セフェム系抗菌薬はセフェピム（CFPM）とセフォゾブ

ラン（CZOP）、CTLZ/TAZ、キノロン系抗菌薬はレボフロキサシン（LVFX）とパズフロキサシン（PZFX）を集計した。また、抗緑膿菌活性のある抗菌薬の合計（以下、全抗緑膿菌薬）も集計した。DOTが1未満と少ないイミペネム/シラスタチン（IPM/CS）やセフトラジウム等の一部の抗緑膿菌活性のある抗菌薬は、対象から除外とした。

#### B. カルバペネム系抗菌薬の使用人数

使用人数は、MEPMまたはDRPMが使用された患者数を診療科別に集計した。重複処理として、入院期間中の診療科変更やカルバペネム系抗菌薬間で変更をした場合は変更前として集計した。

#### C. ASTからの提案・受入件数とASTへの相談件数

ASTからの提案件数は、1000入院患者あたりの提案件数で評価した。なお、同一感染症患者に対して複数項目を提案した場合でも同一入院期間であれば1件として集計した。主治医からASTへの相談件数も同様に集計した。また、感染症患者の中でも血液培養陽性患者（菌血症患者とし、同一菌種が複数回陽性となった場合でも同一入院期間であれば1件とした）における提案内容は、西垣ら<sup>5)</sup>の報告を参考に、1) 薬剤変更、2) 投与期間、3) 用法・用量、4) 細菌培養の追加、5) 検査等の追加の5項目に分類し集計した。同一菌血症患者に対して複数項目を提案した場合は各項目で集計し、その割合は、各提案項目件数を総提案件数で除して計算した。また、菌血症患者への提案率は提案件数を総菌血症患者数で除して計算、相談率も同様にした。受入率は各提案項目受入件数を各提案項目件数で除して計算した。

#### D. 菌血症患者の30日死亡率

死亡率は、30日以内に死亡した患者数を総菌血症患者数で除して計算した。カルバペネム系抗菌薬許可制の影響が除外されないよう、血液培養の採取日を起点として24時間以内に死亡した患者かつ入院治療歴のない患者のみ、対象から除外とした。

#### E. *Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）の耐性率

調査期間内に分離された緑膿菌について、Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S23の判定基準に準じて、IntermediateおよびResistantを示す株を耐性株とした。重複処理として、30日以内に同一患者から同一菌が複数検出された場合は1件とした。耐性率は、耐性株数を総分離株数で除して計算した。なお、CTLZ/TAZのみディスク法で判定しており、対象から除外した。

### 3. 統計解析

量的変数にはStudent's *t*-test、カテゴリー変数にはFisher's exact testを用いて解析した。統計解析にはJMP ver. 13.2を使用し、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

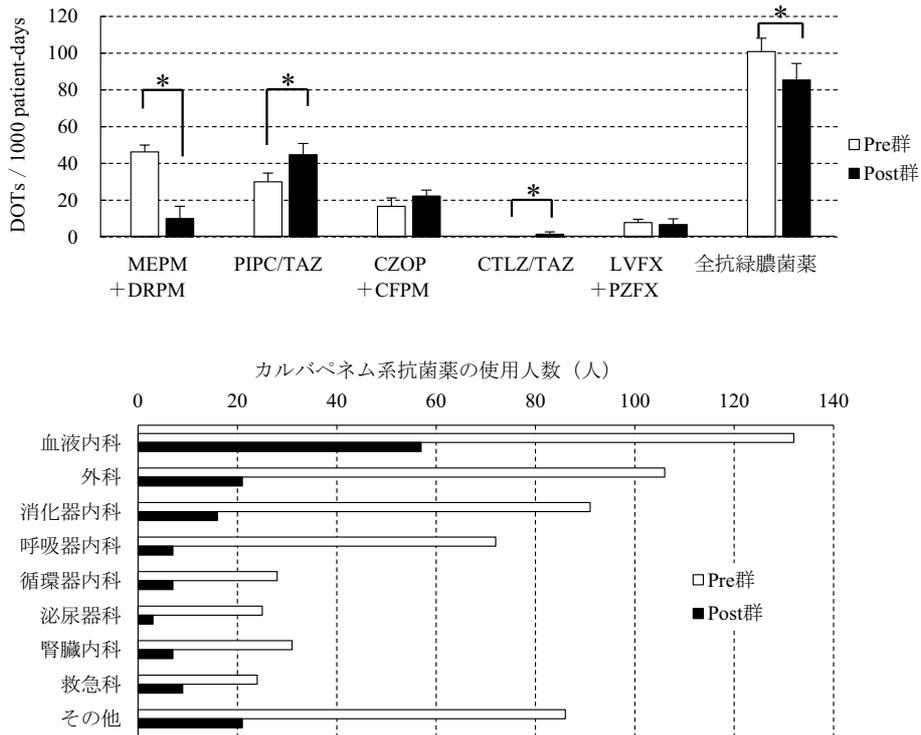


図1 抗緑膿菌活性のある抗菌薬の使用日数とカルバペネム系抗菌薬の使用人数  
 全抗緑膿菌薬は、カルバペネム系抗菌薬 (MEPMとDRPM), PIPC/TAZ, 第4世代セフェム系抗菌薬 (CZOPとCFPM), CTLZ/TAZ, キノロン系抗菌薬 (LVFXとPZFX) の合計である. 使用日数 (DOT) の統計解析には Student's *t*-test を用いた. \*:  $p < 0.05$ .

4. 倫理的配慮

本研究は当院の倫理審査委員会の承認 (番号 2021-24) を得ている. また, 個人情報観点から, 当院の薬剤部ホームページにオプトアウトを掲載し, 本研究目的等の通知と情報利用に関して拒否の機会を設けた.

結 果

在院患者延数は, Pre 群が 107239 patient-days, Post 群が 106432 patient-days であった. また, 1000 入院患者あたりの血液培養実施件数は, Pre 群が 12.8 件, Post 群が 12.9 件, 血液培養陽性率は, Pre 群が 16.1%, Post 群が 18.2% であり, 導入前後における大きな変動は認めなかった. また, 血液培養における基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌 (Pre 群 5.6% (12 件/216 件), Post 群 8.9% (21 件/235 件);  $p = 0.168$ ) と AmpC 産生菌 (Pre 群 0.5% (1 件/216 件), Post 群 0.4% (1 件/235 件);  $p = 0.952$ ) で有意な変化は認めなかった.

A. 抗緑膿菌活性のある抗菌薬の使用日数

カルバペネム系抗菌薬と全抗緑膿菌薬の使用日数 (DOTs/1000 patient-days) は, Pre 群  $46.3 \pm 3.7$  と  $100.9 \pm 7.3$  から Post 群  $10.1 \pm 6.7$  と  $85.4 \pm 9.0$  へどちらも有意に減少した ( $p < 0.05$ ). 一方, PIPC/TAZ と CTLZ/TAZ は, それぞれ Pre 群  $30.0 \pm 4.8$  と  $0.0 \pm 0.0$  から Post 群

$44.8 \pm 6.1$  と  $1.5 \pm 1.3$  へどちらも有意に増加した ( $p < 0.05$ ) (図1).

B. カルバペネム系抗菌薬の使用人数

使用人数は Pre 群 595 人から Post 群 148 人へ減少し, 全科で減少した (図1).

C. AST からの提案・受入件数と AST への相談件数

1000 入院患者あたりの AST からの提案件数と主治医から AST への相談件数は, それぞれ Pre 群 1.3 件と 0.5 件から Post 群 3.1 件と 1.6 件へ有意に増加した ( $p < 0.05$ ). さらに, 菌血症患者における相談, 提案とその内容, 受入については表1に示した. 最も多い提案内容は薬剤変更であり, Pre 群 83 件/109 件 (76%) から Post 群 151 件/166 件 (91%) へ有意に増加した ( $p < 0.05$ ).

D. 菌血症患者の 30 日死亡率

30 日死亡率は, Pre 群 8.1% (17 人/209 人) から Post 群 6.5% (15 人/232 人) と有意な変化は認めなかった ( $p = 0.624$ ) (図2).

E. 緑膿菌の耐性率

緑膿菌分離株数は, Pre 群 87 件, Post 群 81 件であった. 耐性率は, カルバペネム系抗菌薬 (IPM/CS: Pre 群 24.1%, Post 群 6.2%;  $p < 0.05$ , MEPM: Pre 群 19.5%, Post 群 6.2%;  $p < 0.05$ , DRPM: Pre 群 14.9%, Post 群 2.5%;  $p < 0.05$ ) で有意に減少した. 一方, PIPC/TAZ

表 1 菌血症患者における AST からの提案・受入件数と AST への相談件数

	Pre 群 (n=216)	Post 群 (n=235)	p 値
	件 (%)	件 (%)	
主治医から AST への相談 <sup>a)</sup>	35 (16)	78 (33)	<0.001*
AST からの提案 <sup>a)</sup>	109 (51)	166 (71)	<0.001*
AST からの提案に対する受入 <sup>a)</sup>	88 (81)	156 (94)	<0.001*
提案内容の分類 <sup>b, c)</sup>			
1) 薬剤変更 (De-escalation, 内服ステップダウンなど)	83 (76)	151 (91)	<0.001*
2) 投与期間 (継続や中止)	27 (25)	51 (31)	0.001*
3) 用法・用量 (TDM や腎機能による増量・減量)	14 (13)	36 (22)	0.003*
4) 細菌培養の追加	37 (34)	36 (22)	0.602
5) 検査等の追加 (心臓超音波検査や CT 画像など)	2 (2)	13 (8)	0.006*
提案内容の分類とそれに対する受入 <sup>d)</sup>			
1) 薬剤変更 (De-escalation, 内服ステップダウンなど)	71 (86)	142 (94)	0.053
2) 投与期間 (継続や中止)	25 (93)	51 (100)	0.117
3) 用法・用量 (TDM や腎機能による増量・減量)	13 (93)	36 (100)	0.280
4) 細菌培養の追加	32 (87)	36 (100)	0.054
5) 検査等の追加 (心臓超音波検査や CT 画像など)	1 (50)	12 (92)	0.257

a) 相談・提案・受入は、同一菌血症患者に対して複数の場合でも各 1 件として集計した。  
 b) 提案内容は 5 項目に分類し、同一菌血症患者に対して複数提案した場合は各項目で集計した。  
 c) 割合は、各提案項目件数を総提案件数で除して計算した。  
 d) 割合は、各提案項目受入件数を各提案項目件数で除して計算した。  
 統計解析には Fisher's exact test を用いた。\* : p<0.05. TDM : 薬物治療モニタリング

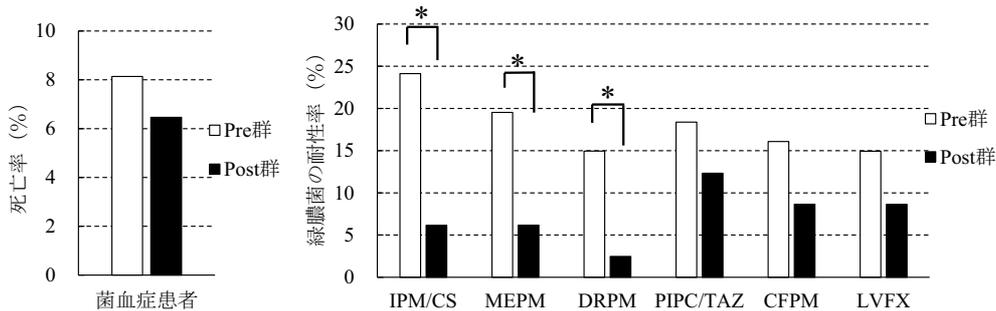


図 2 菌血症患者の 30 日死亡率と *Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) の耐性率  
 24 時間以内に死亡した患者かつ入院治療歴のない患者のみ除外した。対象の菌血症患者は、Pre 群 209 人、Post 群 232 人である。また、対象の緑膿菌分離株数は、Pre 群 87 件、Post 群 81 件である。統計解析には Fisher's exact test を用いた。\* : p<0.05.

で有意な変化は認めなかった (p=0.404) (図 2)。

考 察

現時点では、MEPM の供給停止へ対応し抗菌薬適正使用の推進に繋げた報告は見当たらない。本研究において、MEPM の供給停止に伴うカルバペネム系抗菌薬の許可制と AST 薬剤師の専従化の導入により、AS 活動の指標である相談件数と提案件数を増やし、菌血症患者の死亡率を変えないことなく、カルバペネム系抗菌薬を含む全抗緑膿菌薬の使用日数を減らし、カルバペネム系抗菌薬に対する緑膿菌耐性率を減らすことができた。

カルバペネム系抗菌薬の許可制の目的は、抗緑膿菌活

性のある抗菌薬の中で使用比率が一番高いカルバペネム系抗菌薬の使用日数を減らし、医師の使用動向を変化させるためであった。当院の取り組みにより、カルバペネム系抗菌薬の使用日数は有意に減少し、PIPC/TAZ と CTLZ/TAZ の使用日数は有意に増加した。カルバペネム系抗菌薬の代替薬として、PIPC/TAZ と CTLZ/TAZ を中心に案内したことが反映されたと考える。本研究で用いた DOT は使用日数と使用人数を反映する指標であるが、MEPM の供給停止による使用動向を詳しく分析するため、診療科別の使用人数も集計した。カルバペネム系抗菌薬の使用人数は全診療科において減少したため、ほとんどの医師の使用動向が変化したと考える。よって、

カルバペネム系抗菌薬の安易な使用は減少し、カルバペネム系抗菌薬の使用を考慮する疾患へ使用動向が変化したことが示された。

AST 薬剤師の専従化の目的は、AS 活動時間の確保と全抗緑膿菌薬の適正使用支援であった。当院の取り組みにより、プロセス指標の1つである全抗緑膿菌薬の使用日数は有意に減少した。また、もう1つのプロセス指標であるASTへの相談、ASTからの提案とその受入件数は、すべてにおいて有意に増加した。提案内容は、薬剤変更が一番多く、抗菌薬のDe-escalationが推進されたと考える。一方、細菌培養の追加に変化がなかった理由は、黄色ブドウ球菌とカンジダ菌血症患者に対するマネジメント・バンドル（1つの項目として、有効抗菌薬投与後の血液培養陰性の確認がある）を以前から導入しており、一定の遵守率に達しているためと考える。人的資源を評価する指標の1つにフルタイム等量（full-time equivalent; FTE）があり、複数のAS活動を遂行するためには、病院規模に比例したFTEが必要とされる<sup>6)</sup>。また、AST薬剤師の専従化によるAS活動時間（FTE）の確保は全抗緑膿菌薬の使用日数を減少させる報告<sup>3-5,7)</sup>があり、同じ結果となった。AST薬剤師の専従化は容易な事ではなく、病院管理者の理解と支援が必要である。当院の所属する国立病院機構において、350床以上の中・大規模病院35施設でAST薬剤師を専従化しているのは6施設の17%（2022年調査：データ未公開）である。本研究より、AST薬剤師の専従化は全抗緑膿菌薬の適正使用支援に必要なFTEを確保する有効な手段であることが示され、他施設での薬剤師専従化を導入する一助となれればと考える。

AS活動はアウトカム指標を悪化させないこと、およびその検証が求められる。本研究のアウトカム指標は、菌血症患者の30日死亡率と緑膿菌耐性率の2つとした。菌血症患者の30日死亡率は本研究の全てのアウトカム指標を示さないが、重症度の高い菌血症患者の死亡率を悪化させなかったことは重要な結果と考える。また、もう1つのアウトカム指標について、カルバペネム系抗菌薬の使用日数は有意に減少し、カルバペネム系抗菌薬の緑膿菌耐性率は有意に減少した。サーベイランスを中心とした取り組みだけではMEPMの緑膿菌耐性率は改善効果を示さず、ASTの積極的な介入を行うことでMEPMとDRPMの使用日数が減少し緑膿菌耐性率が改善した報告<sup>5)</sup>や、カルバペネム系抗菌薬の使用日数と緑膿菌耐性率が相関する報告<sup>8,9)</sup>に近い結果であった。一方、PIPC/TAZの使用日数は有意に増加したが、PIPC/TAZの緑膿菌耐性率は有意な変化は認めなかった。これは、全抗緑膿菌薬の使用日数が有意に減少したことに影響していると考えられる。よって、PIPC/TAZは抗菌薬適正使用が推進できる条件下であれば、カルバペネ

ム系抗菌薬の代替薬となる可能性が示された。2019年にβ-ラクタム系抗菌薬セファゾリンの供給停止後の2020年3月より厚生労働省における医薬品の安定確保等の動き<sup>10)</sup>はあるものの、今後も広域抗菌薬の供給停止が同様に発生する可能性はある。その場合は、本研究が一助となれればと考える。

本研究の限界を述べる。第1に、単施設の調査であり、他社のMEPMが供給可能であった病院、以前よりカルバペネム系抗菌薬の使用量や使用日数が少ない病院、また、既にAST薬剤師を専従化している病院での影響は不明である。他施設におけるMEPMの供給停止への対応とその影響を調査する必要がある。第2に、カルバペネム系抗菌薬の許可制とAST薬剤師の専従化の2つを同時に導入したため、本結果に対してどちらが強い因子であるかは不明である。Post群換算でのT社MEPMの1ヶ月分程度の在庫は一度も尽きることがなく、供給停止におけるカルバペネム系抗菌薬の許可制は重要な因子と思われたが、確固たることを論じるには限界がある。よって、限定出荷となった2023年4月以降の7ヶ月におけるカルバペネム系抗菌薬の使用日数・使用動向も今後調査する予定である。

## 結 語

本研究より、カルバペネム系抗菌薬の許可制とAST薬剤師の専従化は、プロセス指標であるAS活動の相談・提案件数を増やし、カルバペネム系抗菌薬とそれを含む全抗緑膿菌薬の使用日数を減らした。そして、アウトカム指標である菌血症患者の死亡率を変えず、カルバペネム系抗菌薬に対する緑膿菌耐性率を減らした。以上より、MEPMの供給停止が1つの機会となり、カルバペネム系抗菌薬の適正使用を推進できた。

謝 辞：本論文作成にあたり、ご助言賜りました広島大学病院感染症科/感染制御部 大森慶太郎先生、当院薬剤部 藤田秀樹先生に深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文 献

- 1) Rodríguez BJ, Gutiérrez GB, Machuca I, Pascual A: Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31(2): e00079-17.
- 2) 公益社団法人 日本化学療法学会：メロペネムの一部供給停止への対応について、2022年11月18日：https://www.chemotherapy.or.jp/modules/news/index.php?content\_id=177：2023年5月14日現在。
- 3) 佐々木康弘, 栗島 彬, 天野美里, 金丸亜祐美, 山口明子, 高安博史, 他：中規模市中病院におけるAntimicrobial Stewardship 薬剤師による全静注抗菌薬の処方後監査. *環境感染会誌* 2021; 36(2): 117-22.

- 4) 宇田篤史, 木村文司, 出田理恵, 楠木まり, 西岡達也, 八幡真理子, 他: Antimicrobial Stewardship Team 専従薬剤師による抗菌薬適正使用への介入効果. 医療薬学 2019; 45(8): 460-9.
- 5) 西垣哲太, 加藤英明, 鈴木智代, 佐野加代子, 中村加奈, 堀田信之, 他: 薬剤師の専従化による抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の活動実績と臨床医の受け入れ率の変化. 感染症学誌 2022; 96(4): 132-9.
- 6) 前田真之: 抗菌薬適正使用支援チームが効果的に活動するためのストラテジー. 日化療会誌 2020; 68(2): 204-9.
- 7) 長友安弘, 前田真之, 内藤結花, 服部はるか, 詫間隆博, 二本芳人, 他: 抗菌薬適正使用支援チームによるカルバペネム系薬を対象とした処方後のモニタリングとフィードバックが処方動向に与える影響の検討. 日化療会誌 2021; 69(1): 1-7.
- 8) 三好由希子, 高根 浩, 森下奨太, 岡田健作, 北浦 剛, 千酌浩樹: 緑膿菌耐性率に関するカルバペネム系抗菌薬の使用評価指標の単施設後方視的調査研究. 日環境感染会誌 2020; 35(6): 233-40.
- 9) 中蔵伊知郎, 坂倉広大, 今西嘉生里, 小川吉彦, 廣田和之, 上地隆史, 他: カルバペネム系抗菌薬の適正使用に向けた段階的な antimicrobial stewardship の取り組みがカルバペネム系抗菌薬使用状況および緑膿菌に対するメロペネムの薬剤耐性率に及ぼす影響. 医療薬学 2017; 43(8): 457-64.
- 10) 厚生労働省: 抗菌性物質製剤に係る安定供給確保を図るための取組方針, 2023年1月19日: <https://www.mhlw.go.jp/content/001039660.pdf>: 2023年5月14日現在.

[連絡先: 〒737-0023 広島県呉市青山町 3-1  
国立病院機構呉医療センター感染対策部 高田正弘  
E-mail: takada.masahiro.gu@mail.hosp.go.jp]

### *Effects on the Process and Outcome Indicators of the Carbapenem License System and the Full-time Pharmacist Following Meropenem Supply Disruption*

Masahiro TAKADA<sup>1,2</sup>, Mika SHINGAI<sup>1</sup>, Ryuto MAEDA<sup>2</sup>,  
Hiroe YOSHINO<sup>3</sup>, Mayumi INADA<sup>4</sup> and Takeshi SUDO<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Division of Infection Control and Prevention, National Hospital Organization Kure Medical Center; <sup>2</sup>Division of Pharmacy, National Hospital Organization Kure Medical Center; <sup>3</sup>Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Kure Medical Center; <sup>4</sup>Division of Nursing, National Hospital Organization Kure Medical Center; <sup>5</sup>Department of Surgery, National Hospital Organization Kure Medical Center

#### Abstract

In late August 2022, the supply of meropenem (MEPM) from generic drug manufacturer T Corp. was discontinued. The National Hospital Organization Kure Medical Center introduced the carbapenem license system and a full-time antimicrobial stewardship team (AST) pharmacist to not only select alternatives to carbapenems but also ensure appropriate use of these drugs. This is a single-center cohort study of process and outcome measures, comparing the preintroduction from February 2022 to August 2022 and postintroduction from September 2022 to March 2023 in patients admitted to our hospital. The number of AST suggestions and consultations per 1000 admissions significantly increased from 1.3 and 0.5 to 3.1 and 1.6 ( $p < 0.05$ ), respectively. Furthermore, the number of days of therapy (DOTs/1000 patient-days) with carbapenems and total antimicrobial agents with anti-*Pseudomonas aeruginosa* activity decreased significantly from  $46.3 \pm 3.7$  and  $100.9 \pm 7.3$  days to  $10.1 \pm 6.7$  and  $85.4 \pm 9.0$  days ( $p < 0.05$ ), respectively. Furthermore, the 30-day mortality rate of patients with bacteremia did not change from 8.1% (17/209 patients) to 6.5% (15/232 patients). The resistance rate of *P. aeruginosa* was significantly decreased for MEPM (from 19.5% to 6.2%) and DRPM (from 14.9% to 2.5%) ( $p < 0.05$ ). Thus, these results suggest that the discontinuation of MEPM supply provided an opportunity to promote the appropriate use of carbapenems.

Key words: meropenem, supply disruption, carbapenem license system, full-time pharmacist