

## 【第129回生涯教育講座】

## 薬剤耐性菌による感染症に対する個別化抗菌化学療法

いし はら のり ゆき                      なお ら こう じ  
石 原 慎 之                      直 良 浩 司キーワード：薬剤耐性菌，抗菌薬，Antimicrobial stewardship，  
薬物動態学／薬力学理論，母集団薬物動態モデル

## 1. はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)，多剤耐性アシネトバクター属菌，幅広い菌種に効果を有するカルバペネム系抗菌薬に耐性の腸内細菌科細菌など，新たな抗菌薬耐性菌の出現による難治症例の増加が世界的な問題となっている。わが国においても，医療機関内での耐性菌による「アウトブレイク」や海外渡航者による耐性菌の持ち込みが散見されるようになってきている。一方，新規抗菌薬の開発は世界的に停滞しており，耐性菌による感染症を発症した患者の治療選択肢が非常に少なく，危機的な状況となっている<sup>1)</sup>。世界保健機関は地球環境全体における「One Health」の概念を提唱しており，我が国においても，2016年には薬剤耐性対策アクションプランが作成された。

本稿では，薬剤耐性菌による感染症の治療における抗菌薬の個別最適化を目指した投与設計に関して概説し，当院における取り組みを紹介しながら，より適正な投与設計の立案について考えてみたい。

## 2. 薬剤耐性対策アクションプランについて

薬剤耐性対策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抗微生物薬の適正使用，⑤研究開発・創薬，⑥国際協力を柱とし，それぞれに対して対応する必要がある。特に「④抗微生物薬の適正使用」については，抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship: AS) と呼ばれる取り組みがあり，1990年代から欧米では積極的に取り組まれ，ガイドラインなども多く公表されている。

しかし，欧米とわが国とのASを实践するうえでの背景因子の差は大きく，医療制度や感染症の実態は異なり，さらにはASに取り組むべき各領域での感染症専門家の質と数に隔たりが大きい。そこで，2017年に公益社団法人日本化学療法学会をはじめとする8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会から，人に対する抗微生物薬の適正使用を推進し，耐性菌の発現あるいは蔓延を抑制させる目的を達成するために「Antimicrobial stewardship program 実践のためのガイダンス<sup>1)</sup>」が発出された。このガイダンスにより，それぞれの医療施設でASに取り組むことが可能となっている。適正使用には抗菌薬の特性に応じた最適化，患者個々の状況に応じた個別化が重要となる。

Noriyuki ISHIHARA et al.

1) 島根大学医学部附属病院薬剤部  
連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1  
島根大学医学部附属病院薬剤部

### 3. 抗菌薬の最適化投与法

まず、抗菌薬の投与法を決定する場合、重要視すべきは各薬剤の添付文書である。添付文書に記載されている効能効果、用法用量、使用上の注意にしたがって使用されていない場合、医薬品副作用被害救済制度の給付対象とはならないなど、適応外使用には十分注意する必要がある。

一方、抗菌薬においては、薬物動態を意味する Pharmacokinetics (PK) と薬力学を意味する Pharmacodynamics (PD) を組み合わせて関連づけることにより、抗菌薬の用法・用量と作用の関係を表し、抗菌薬の有効性や安全性の観点から、最適な用法・用量を設定し、適正な臨床使用を実践するための考え方が<sup>2)</sup>。PK/PD パラメータとしては、最大血中濃度/最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC), 血中濃度-曲線下面積 (Area under the time-concentration curve: AUC) /MIC, 定常状態の24時間で血中薬物濃度が MIC を超えている時間の割合 (Time above MIC: %T > MIC) などがあり、薬剤毎にこれらパラメータに基づく投与法を選択することが抗菌薬の最適な使用、すなわち AS の推進につながる。

### 4. 抗菌薬の個別化投与法

薬物の投与から作用発現に至るまでの具体的なプロセスとしては、①消化管における医薬品からの薬剤の溶出、②薬物の消化管からの吸収、③血液から脂肪組織などへの分布と貯蔵、④肝臓での代謝・排泄、⑤腎臓からの排泄、⑥作用部位(臓器、組織)への移行と貯留がある<sup>3)</sup>。これらのプロセスは患者個々によって大きく異なり、年齢、体重(肥満)、肝機能、腎機能、低栄養などに加

え、使用する抗菌薬の薬物動態特性に応じた個別化投与が必要になる。

特に加齢による生理機能の低下は薬物動態に大きな影響を及ぼし、呼吸循環器系の機能低下、内分泌系や腎臓や肝臓などの機能が低下するほか、体内水分量の減少や電解質バランスの異常が特徴的である<sup>4)</sup>。特に高齢者では薬物の排泄に關与する腎血漿流量や糸球体濾過率の低下が著しく、薬物の腎排泄機能が顕著に低下する可能性がある。抗菌薬の多くは腎排泄型薬剤であるため、高齢者においては特に注意が必要となる。

### 5. 特定薬剤治療管理料の対象薬(抗 MRSA 薬を中心に)の個別最適化

わが国では1980年に躁うつ病治療薬である炭酸リチウム製剤の薬物血中濃度をモニタリングし治療に役立てることが診療報酬で保険点数化されたことに端を発し、以後、多くの薬物が特定薬剤治療管理料の対象薬として追加され、治療薬物モニタリング (Therapeutic drug monitoring: TDM) が普及してきた。特に治療上有効な薬物血中濃度の範囲が狭く中毒域が近接している、個体間・個体内変動が大きい、薬物間相互作用により治療効果・副反応が疑われる、投与量と薬物血中濃度が直線性を示さない、腎機能および肝機能障害など薬物血中濃度の上昇が疑われる、過剰投与が疑われるなどの場合に TDM の意義がある。対象薬として、アミノグリコシド系抗菌薬およびグリコペプチド系抗菌薬もあり、特に抗 MRSA 薬で有用性が報告されている<sup>5)</sup>。また、公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本 TDM 学会から抗菌薬 TDM ガイドラインが発出され、臨床現場においてさらに PK/PD 理論に基づいた治療計画を実施しやすい環境になっていると考える。

島根大学医学部附属病院（当院）において、2004年頃の抗 MRSA 薬の TDM 実施率は非常に低い状況であった。そこで、当院では、抗 MRSA 薬の適正使用を推進するために2005年4月より各抗菌薬の TDM の実施や PK/PD 理論に基づく投与設計を開始した。

具体的には、薬剤部における初期投与設計と血中濃度測定依頼、TDM 解析を行った結果の診療への活用である。初期投与設計では、病院情報管理システムから抗 MRSA 薬が処方された患者を抽出し、解析ソフトウェアを用いて推算された定常状態のトラフ濃度が治療濃度を超える場合、治療濃度に達していない場合、あるいは腎機能障害を有する患者への投与の場合は、主治医に薬物血中濃度測定オーダーを行うよう依頼した。TDM 解析では、当時、抗 MRSA 薬の血中濃度測定は外部委託していたため、まず外部委託業者へ検体提出の翌日中に薬剤部へ結果報告を依頼し、その報告された測定結果をもとに血中濃度解析を実施し、報告書を作成して担当医に報告した。

その結果、抗 MRSA 薬使用患者の TDM 実施率は介入前（2004年の3ヶ月間）2%から介入後（2005年～2006年の3ヶ月間）55%へ増加した。それに伴いバンコマイシン塩酸塩の平均投与期間の短縮、テイコプラニンのローディングドーズ実施率の増加、アルベカシン硫酸塩の投与間隔の延長と1回用量の増大が観察された。また、全対象患者のうち、TDM 実施患者の有効率は93.0%であり、TDM 未実施患者（68.4%）より高く<sup>6)</sup>、TDM 実施による抗 MRSA 化学療法の個別最適化が有効率の向上に有用であることが示唆された（図1）。

また、その後も抗 MRSA 薬の適正使用を推進し、2016年からはバンコマイシン塩酸塩を院内測定とした結果、2019年時点における TDM 実施率は95%に達した（図2）。

これらの結果は、抗 MRSA 薬の初期投与設計を患者毎に適切に実施し、薬物血中濃度に基づいた投与計画の見直しを行うことにより、抗 MRSA 薬の個別最適化投与法が推進され、個々

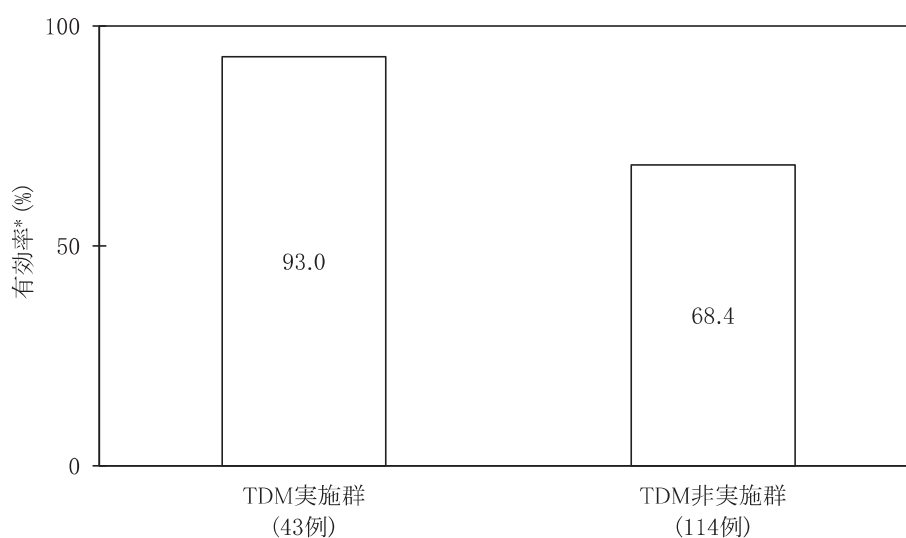


図1 TDM 実施による抗 MRSA 薬の有効率に対する影響

\*: CRP 値の低下が50%以上かつ発熱改善（1日の最高体温が37度以下）が認められた場合を有効と判定。

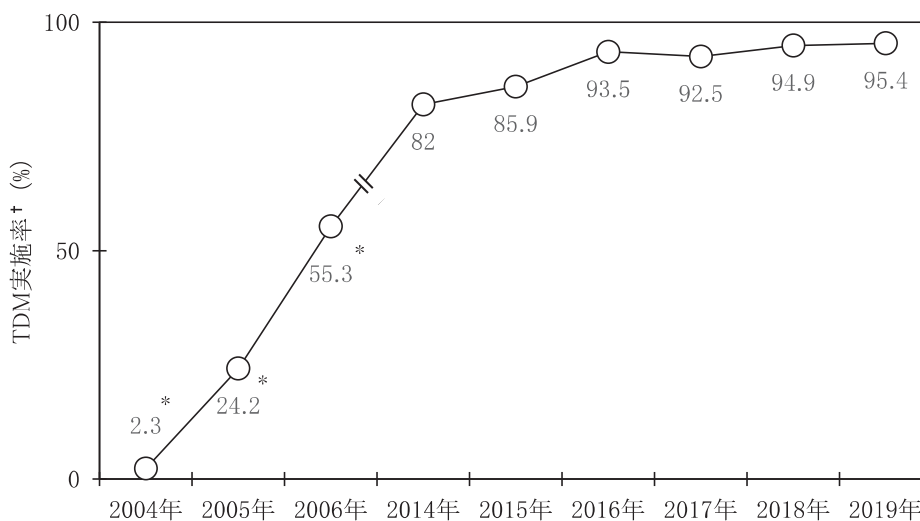


図2 当院における TDM 実施率推移

\* : 3ヶ月平均

+ : 抗 MRSA 薬が 4 日以上投与された患者数のうち TDM が実施された患者の割合

の患者に対して最も効果的な感染症治療を提供できることを示していると考えられる。

## 6. 特定薬剤治療管理料の対象外の個別最適化投与

抗 MRSA 薬をはじめとする特定薬剤治療管理料の対象薬については、前述の血中濃度に基づく個別最適化投与方法が可能である。我が国において承認されている医薬品（抗菌薬以外も含め）は 3,579 品目であり、そのうち特定薬剤治療管理料の対象薬は 59 品目（2019 年 6 月時点）であり、その割合は全医薬品の 1.6% である。すなわち、血中濃度に基づく個別最適化投与を行うことができる医薬品は非常に少ないといえる。特定薬剤治療管理料の対象薬以外の医薬品についても、自施設において測定している施設はあるが多くは研究機関に限られているため一般的ではない。

しかしながら、血中薬物濃度が測定できない場合においても、前述した医薬品の有効性や安全性

を向上するための個別最適化投与は可能であり、臨床現場における実践も可能である場合がある。その条件として、①混合効果モデルに基づいた母集団薬物動態解析が行われている、②解析ソフトが普及しているなどがある。

母集団薬物動態解析とは、被験者あるいは患者集団の薬物動態を平均値と分散のような分布の特性値として解析する方法である。母集団パラメータには、集団の平均値と固定効果および変動効果があり、固定効果は、年齢、性別、体重、腎機能のような種々の要因が薬物動態の変動要因となる場合に、クリアランスや分布容積などの薬物動態パラメータに及ぼすそれらの要因の影響の程度をモデル化して表したものである<sup>7)</sup>。要因の影響の程度が分かることで、年齢や性別などの要因で患者の個別的な薬物動態パラメータが算出できる。これによって、患者個々の薬物血中濃度をシミュレーションすることができる。近年、抗菌薬の臨床試験の実施時における用法・用量の設定に資す

るべく、抗菌薬の非臨床試験及び臨床試験におけるPK/PDガイドライン<sup>8)</sup>も策定されており、最近承認された多くの抗菌薬において臨床開発段階で母集団薬物動態解析が行われている。

母集団薬物動態解析のためのソフトウェアについては、十分に普及しているとは言えないが、表1に主に抗菌薬におけるソフトウェアを紹介する。これらの解析ソフトを用いて細菌に対する薬剤感受性、患者の薬物動態の個体間変動などに関する情報を用いたシミュレーションにより、投与法の個別最適化、さらには臨床アウトカムの定量的予測が可能となると思われる。

## 7. 症例提示

ソフトウェアを用いて抗菌薬の投与法を設計した具体的な症例を提示する。

(症例1)

64歳男性。

(入院までの経過)

介護付有料老人ホーム入所中。糖尿病，糖尿病性腎症，糖尿病性腎症に対して当院にて外来通院中。定期外来受診時，全身浮腫，低栄養，白血球数上昇，C反応性タンパク上昇を認め精査目的のため入院となった。

(入院後の経過)

入院初日，市中肺炎としてセフトリアキソン注開始。入院3日目，炎症所見の改善を認めず白血球数および体温はいずれも改善を認めなかった。生命予後予測因子のうち1項目（意識レベル低下）に該当，胸部X線写真にて左下肺野に新たな浸潤影を認め中等症群と判定された。喀痰のグラム染色によりグラム陰性桿菌のみが検出されていたため，主治医の判断によりメロペネム単独投与により治療が開始となった。

身長 158.8 cm，体重 63.6 kg，クレアチニンクリアランス (creatinine clearance: CLcr) は43.8

表1 TDM解析ソフトウェアの紹介 (一部)

提供方法	名称	サポートデスク(URL等)
フリーソフト	BMs-Pod	<a href="http://bmspod.web.fc2.com/">http://bmspod.web.fc2.com/</a>
フリーソフト	Qflex2	<a href="http://www.asahi-net.or.jp/~ui6m-sby/ClinicalPK-Qflex/Qflex2.html">http://www.asahi-net.or.jp/~ui6m-sby/ClinicalPK-Qflex/Qflex2.html</a>
フリーソフト	TDMCAL	<a href="http://www.asahi-net.or.jp/~ui6m-sby/ClinicalPK-Qflex/TDM-Cal.html">http://www.asahi-net.or.jp/~ui6m-sby/ClinicalPK-Qflex/TDM-Cal.html</a>
フリーソフト	cefazopran 投与設計支援ツール	広島大学 薬学部 臨床薬物治療学研究室
フリーソフト	doripenem 適正使用支援ツール	広島大学 薬学部 臨床薬物治療学研究室
フリーソフト	biapenem および meropenem 適正使用支援ツール	広島大学 薬学部 臨床薬物治療学研究室
市販解析ソフト	Easy TDM	<a href="http://easytdm.com/">http://easytdm.com/</a>
市販解析ソフト	ClinKinetics-K	<a href="http://www.twmu.ac.jp/pha/gyomu-yakuzai.html">http://www.twmu.ac.jp/pha/gyomu-yakuzai.html</a>
製薬企業提供ソフト	TOWA-TDM	東和薬品株式会社
製薬企業提供ソフト	TDM解析ソフト	Meiji Seika ファルマ株式会社
製薬企業提供ソフト	SHIONOGI-VCM-TDM S-edition Ver.2014 for Windows	塩野義製薬株式会社
製薬企業提供ソフト	テイコブラニン TDM 解析支援ソフトウェア	サノフィ株式会社

「日本TDM学会」の「ソフトウェアの紹介 (<https://jstdm.jp/soft.html>)」を参考に作図した。

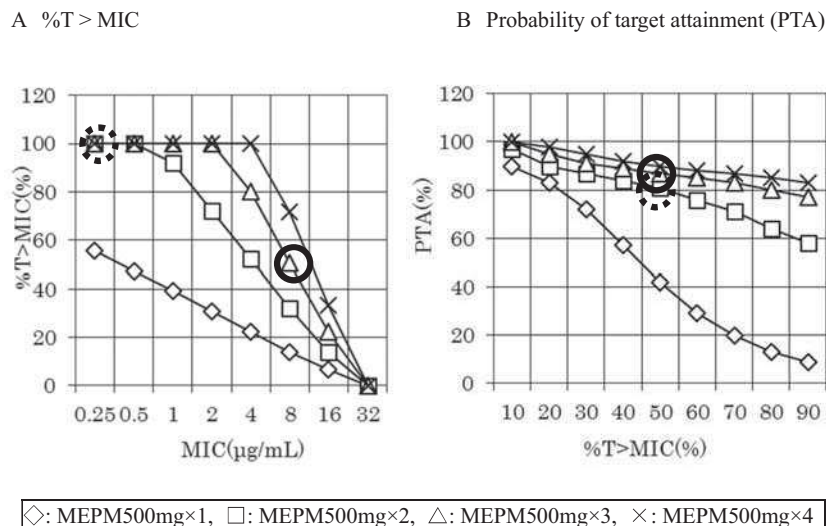


図3 メロペネム初期投与設計のためのモンテカルロシミュレーション結果

MEPM: メロペネム

○: 初回投与設計

☆: 再投与設計 (MEPM 投与5日目)

mL/minであった。投与シミュレーションの結果、1回500mgを8時間間隔投与(%T > MIC = 50.5%, 目標達成確率 = 89%)を推奨投与方法として主治医へ報告し、投与開始となった(図3)。

メロペネム投与3日目、軽度肝機能障害を認めた。メロペネム投与5日目、喀痰より *Pseudomonas aeruginosa* (MIC = 0.25 µg/mL) が検出。主治医よりメロペネム減量が可能か問い合わせあり。再度、検出菌に応じたメロペネム投与方法を立案、1回500mg、12時間間隔投与(%T > MIC = 100%)を推奨した。メロペネム投与12日目、胸部X線写真による浸潤影の改善を認め、その他の臨床検査値もすべて改善したためメロペネム投与終了となった。また、メロペネム投与前の喀痰の微生物学的検査より検出された *Pseudomonas aeruginosa* は投与終了時には消失しており、微生物学的効果も有効であった。

本症例では、母集団PK/PD解析に基づいたシミュレーションを行うことにより、経験的に使用

せざるを得ない初期治療においても、高い確率で想定菌の消失を期待できる投与方法を設定することができたと思われる。Guillemotら<sup>9)</sup>は、β-ラクタム系抗菌薬の低用量での長期投与は肺炎球菌のペニシリン耐性リスク要因であることを報告し、Goossens<sup>10)</sup>らは、ヨーロッパ26カ国において、抗菌薬使用量と耐性の状況を6年間調査した結果、抗菌薬使用量が多い国ほど耐性菌の検出率が高いことを報告している。このような研究・調査結果からも、不十分な用量による長期使用は耐性菌を増加させることが明らかであり、本症例で用いたシミュレーションを利用したPK/PD解析により投与設計を行い、適正用量および用法により抗菌化学療法を行うことが、耐性菌の出現を抑制するためには有用であると考えられる。

## 8. 当院における高齢者に対する個別最適化投与方法を目指した取り組み<sup>11)</sup>

2015年の人口動態統計月報年計(厚生労働省)より、総死亡数124万人(1年間)のうち、死因

の第1位は悪性新生物, 第2は心疾患, そして第3位は肺炎であった。肺炎は2011年に脳血管疾患を抜き, それ以降, 死亡数はさらに増加しており, また, 高齢者においては特に死亡率は高い。また, わが国の65歳以上の人口の総人口に占める割合が1970年から1994年までの24年間で7%から14%, 2010年には23.0%<sup>1)</sup>になり, まさに超高齢社会となっていることから高齢者に対する感染症の治療成績の向上は喫緊の問題である。

ピペラシリン・タゾバクタム配合剤は, 広域抗菌スペクトルを有するペニシリン系抗生物質であるピペラシリンとβ-ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムをピペラシリン:タゾバクタムの力

価比8:1の割合で配合した製剤である。多くの感染症の第1選択薬の選択肢のひとつとして世界で広く繁用されている。しかし, その多くの薬物動態解析は若年成人を含めた集団による解析であり, 高齢者, 特に75歳以上のみを対象とした薬物動態モデルはなく, 高齢者に対する個別最適化投与法を確立するための環境は不十分といえた。

そこで, 当院では, 高齢肺炎患者を対象としたピペラシリンおよびタゾバクタムの母集団薬物動態解析, ならびにピペラシリンおよびタゾバクタムそれぞれのPK/PD解析を行い, ピペラシリン/タゾバクタム配合剤の最適化投与法の確立を検討した。

表2 本研究におけるピペラシリンの母集団薬物動態パラメータ

Parameter	Population Estimate	Standard Error	95% Confidence Interval (Bootstrap Procedure)
<b>Fixed-effects parameter</b>			
<b>CL (L/h) = <math>\theta_1 + \theta_2 \times (CL_{cr} - 37.4)</math></b>			
$\theta_1$	4.58	0.289	4.04-5.22
$\theta_2$	0.061	0.0293	0.0107-0.114
<b>V<sub>c</sub> (L) = <math>\theta_3</math></b>			
$\theta_3$	5.39	0.969	3.81-8.33
<b>Q (L/h) = <math>\theta_4</math></b>			
$\theta_4$	20.7	6.11	12.0-37.1
<b>V<sub>p</sub> (L) = <math>\theta_5</math></b>			
$\theta_5$	6.96	0.314	5.09-7.84

Estimates are expressed as means. CL: clearance, CL<sub>cr</sub>: creatinine clearance (mL/min), V<sub>c</sub>: central volume of distribution, Q: intercompartment clearance, V<sub>p</sub>: peripheral volume of distribution. CV: coefficient of variation. The median value of creatinine clearance was 37.4.

表3 本研究におけるタゾバクタムの母集団薬物動態パラメータ

Parameter	Population Estimate	Standard Error	95% Confidence Interval (Bootstrap Procedure)
<b>Fixed-effects parameter</b>			
<b>CL (L/h) = <math>\theta_1 + \theta_2 \times (CL_{cr} - 37.4)</math></b>			
$\theta_1$	5.00	0.318	4.41-5.78
$\theta_2$	0.0587	0.0298	0.0116-0.125
<b>V<sub>c</sub> (L) = <math>\theta_3</math></b>			
$\theta_3$	6.29	1.04	4.13-11.1
<b>Q (L/h) = <math>\theta_4</math></b>			
$\theta_4$	24.0	8.44	9.90-44.6
<b>V<sub>p</sub> (L) = <math>\theta_5</math></b>			
$\theta_5$	7.73	0.443	5.61-8.31

Estimates are expressed as means. CL: clearance, CL<sub>cr</sub>: creatinine clearance (mL/min), V<sub>c</sub>: central volume of distribution, Q: intercompartment clearance, V<sub>p</sub>: peripheral volume of distribution. CV: coefficient of variation. The median value of creatinine clearance was 37.4.

表4 75歳以上の高齢者に対するクレアチニンクリアランスおよびMICを考慮した投与法

MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	クレアチニンクリアランス (mL/min)					
	60	50	40	30	20	10
2	4.5 g q8h	4.5 g q8h	2.25 g q6h	2.25 g q6h	2.25 g q8h	2.25 g q8h
4	4.5 g q8h	4.5 g q8h	2.25 g q6h	2.25 g q6h	2.25 g q8h	2.25 g q8h
8	4.5 g q6h	4.5 g q6h	2.25 g q6h	2.25 g q6h	2.25 g q8h	2.25 g q8h
16	-	4.5 g q6h	4.5 g q6h	2.25 g q6h	2.25 g q6h	2.25 g q8h
32	-	-	-	4.5 g q6h	4.5 g q6h	2.25 g q6h
64	-	-	-	-	-	4.5 g q6h

MIC: minimum inhibitory concentration

対象はピペラシリン/タゾバクタム配合剤を投与された75歳以上の高齢肺炎患者とした。ピペラシリン/タゾバクタム配合剤を点滴静脈内投与後、静脈血検体を点滴投与開始後の種々の時間に採取した。母集団薬物動態解析はNONMEMプログラム7.3.0を用いて母集団薬物動態パラメータを推定した。得られたFinal modelを用いて、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤の投与法を、各PK/PDパラメータに基づく目標達成確率を算出し、評価した。

対象患者は18名であり、平均年齢86.5歳、平均CLcr 38.0 mL/minであった。母集団薬物動態解析の結果、共変量としてCLcrが組み込まれた75歳以上の高齢肺炎患者における母集団薬物動態モデルを構築することができた(表2, 表3)。

また、この母集団薬物動態モデルを用いて、直面する患者のCLcrと細菌のMICによって個別化できるピペラシリン/タゾバクタム配合剤の投与法(表4)を作成した。これにより75歳以上の

高齢者に対する個別最適化投与法を提示することが可能であると考えられる。本投与法についての臨床的有用性を明らかにするためには、本剤投与患者での臨床的検証が必要である。

## 9. おわりに

わが国においても薬剤耐性菌の脅威に対する対策を講じる必要があり、耐性菌の発現あるいは蔓延を抑制させる目的を達成するために、専門スタッフ、それを支える行政機関、病院経営者が行動すべき内容をまとめたガイダンス等の整備が整ってきたと思われる。特に抗菌薬適正使用については、主治医が抗菌薬を使用する際、個々の患者に対して最大限の治療効果を導くと同時に、有害事象をできるだけ最小限にとどめ、いち早く感染症治療が完了できる(最適化する)ように投与設計を行う必要がある。本稿がそのきっかけの一つになることを望む。

## 参 考 文 献

1) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス.

[http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/kobiseibutuyaku\\_guidance.pdf](http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/kobiseibutuyaku_guidance.pdf). Accessed 9 Oct. 2020.



- 2) 抗菌薬のPK/PDガイドライン 日本化学療法学会雑誌 Vol. 64, 2016年2号(3月) p.139~151
- 3) 澤田康文: 標準医療薬学 臨床薬物動態学, P.2-3, 医学書院, 2009.
- 4) 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物療法の安全性に関する研究班編: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015. メジカルビュー社, 東京.
- 5) 中居肇, 松田俊之, 工藤香澄, 吉田泰憲, 佐藤幸緒, 中村一成: MRSA 感染症治療プロトコルに基づく薬物治療管理の検討. *日病薬誌* 2015; 51: 325-329
- 6) 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 山本英, 玉木宏樹, 上村智哉, 磯部威, 稲垣文子, 岩本喜久生, 直良浩司: 抗MRSA 薬適正使用のための薬学的な介入とその評価. *環境感染誌* 2010; 25: 15-21.
- 7) TDM, 薬物動態関連の専門用語解説. <https://jstdm.jp/yogo/yogo.html> Accessed 7 Oct. 2020.
- 8) 抗菌薬のPK/PDガイドライン. <https://www.pmda.go.jp/files/000209260.pdf> Accessed 7 Oct. 2020.
- 9) Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoeur H, Vauzelle-Kervroëdan F, Bouvenot G, Eschwège E. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*. 1998; 279(5): 365-370.
- 10) Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005; 365: 579-587.
- 11) Ishihara N., Nishimura N., Ikawa K., Karino F., Miura K., Tamaki H., Yano T., Isobe T., Morikawa N., Naora K.: Population pharmacokinetic modeling and pharmacodynamic target attainment simulation of piperacillin/tazobactam for dosing optimization in late elderly patients with pneumonia. *Antibiotics*, 9, 113 (2020).
- 12) 平成28年版高齢社会白書「第1章 高齢化の状況」  
[http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/zenbun/s\\_1\\_1\\_5.html](http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/zenbun/s_1_1_5.html) Accessed 23 Oct. 2017.