

吸収抑制剤の投与は理論的には骨の代謝回転を低下させ骨の伸長を抑制する危険があるが、4年間の治療効果をまとめた Zeitlin らの報告によると、身長の上昇速度は低下することは無く同型で治療を受けていないものと比べると明らかに増加していることが示されている。身長の上昇は、椎体高の増加によるところが大きく、魚椎様の椎体が、側面像では長方形の本来の形態に回復する例も稀ではない。

わが国においては、小児内分泌学会薬事委員会が2003年に行ったアンケート調査によると、101例に対してパミドロネートの点滴静注がなされていた。

わが国における多数例における結果は篠原の成績があるが、この報告においても治療効果は明らかであり投与前年 7.06 ± 8.63 回あった骨折回数は、全例において減少をみせ、投与開始後 0.996 ± 1.5 回となっている。

一般的には以下に示す方法で投与され、生後2週より投与を行った例も存在する。

通常、小児の骨形成不全症に対してはパミドロン酸二ナトリウム(無水物)として下記の量を4時間以上かけて、3日間点滴静脈内投与を行う。この投与を1クールとし、通常下記の表のように投与間隔を置き繰り返す。ただし、一日投与量は60mgを越えないこと。		
年齢	投与量	投与間隔
2歳未満	0.5mg/kgX3日	2ヶ月
2歳以上3歳未満	0.75mg/kgX3日	3ヶ月
3歳以上	1.0 mg/kg X 3日	4ヶ月
点滴液の調整法 アレディア注1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」5mLを加えて溶解後、0.1mg/ml以下の濃度となるように日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」に希釈する。		

なお、3歳以上の例においては1.0mg/kgの点滴静注を1ヶ月の投与間隔を置き繰り返すことによっても同様の効果が示されている。

治療の適応

本治療の目的は骨折の予防と骨の脆弱性に由来する骨変形の予防にあり、少なくとも治療は病的骨折の既往を有する症例に限るべきである。運動機能障害の原因となる骨変形の予防のためには歩行が確立する前の乳児期早期からの治療が重要である。このため胎内骨折や周産期に骨折を認める例では本薬剤の投与を考慮すべきである。新生児期には病的骨折が明らかでない症例も多く、遺伝子診断による重症度の予測が早期の治療適応には重要であるが、一般的ではなく、簡便な重症度判定、予後予測法の開発が望まれる。

副反応

急性期の副反応は鼻汁などの感冒様症状と発熱であるが、二回目以降からは殆ど認められなくなる。重症型では脊椎骨折などにより呼吸機能が低下しており、本治療による感冒様の症状ですら呼吸困難の原因となる可能性があるため注意が必要である。同様に頻度の高い副反応は低カルシウム血症であるが、無症状であることが多い。イオン化カルシウムが 1.15mmol/L 以下である場合には、活性型ビタミンD (1α ビタミン D $0.025\sim 0.05\ \mu\text{g/kg}$) の内服を併用する。

周期的にパミドロネートの投与を行うと骨幹端に骨端線と平行して走る骨硬化線がパミドロネートの投与時期と一致して認められる。これはパミドロネートによって成長軟骨が石灰化したまま残存したままになった状態を表しており、この部分では骨は脆弱となっていると考えられていた。しかし腸骨の生検所見では成長軟骨から距離を置くほど石灰化軟骨の割合が低下し、骨に置き換えられていることから、正常な骨代謝回転が営まれているらしいことが示されており、この部分の力学的強度には問題がないと考えてよいといえる。

骨吸収活性は骨折の治癒過程においても必要であり、骨吸収を抑制することにより骨折治癒が遷延する危険が考えられる。このためビスフォスフォネートの投与の直前には骨レントゲン像で明らかな骨折が無いことを確認し、急性期の骨折が確認できれば投与は延期すべきである。最近、自然な骨折治癒過程においてはパミドロネートの投与は治癒を遷延させないが、骨切り術で人工的に作製された骨折の治癒は遷延するとの報告がなされた。自然の骨折と骨切り術における違いは外骨膜が骨切り術では一部取り去られてしまうことによると著者らは考察しているが、いずれにしても特定の条件では確実に骨折の治癒は遷延することは確実であり、治療を行ううえで注意すべきである。

なお、本薬剤を使用し成人した女性例で、妊娠判明後投薬を中止し、健常な挙児をえたとの報告があり、骨に沈着した本薬剤は胎児奇形の原因とはならないと考えられる。

治療期間

いつまで投与を続けるかについての結論はないが、骨折予防の観点からは少なくとも BMD が正常域に達するまで行うべきである。特に乳児例においては独歩が確立するまでの治療は正常な発達のためには必須であると考えられる。成人の骨粗鬆症に対するビスフォスフォネート製剤の投与では、中止後も 2 年間は BMD の増加を認めたとの報告や小児期の成長を考えると中止後も BMD は増加する事が期待される。しかし、パミドロネート治療の終了後 1-1.5 年後に BMD の低下、骨折率の上昇が報告されており、治療の終了後も定期的な観察は必要で、内服製剤の投与も考慮されるべきである。

骨吸収マーカーである NTX はパミドロネートの投与回数とともに投与前値は低下し、約 2-3 年間で小児の下限値近くまで低下する。1 年間の治療における尿中 NTX の変化をみた論文においても約 1/2 程度にまで減少していることが示されている。大量のビスフォスフォネートを詳細不明の易骨折性を示す疾患に対して長期投与し大理石骨病が発症したとの報告も考え合わせると、2-3 年を目途に骨吸収マーカーの変動を目安として投与を中断し、効果の評価を行い継続治療の必要性について検討すべきである。

表 1. Silienceの分類

	骨変形	青色強膜	象牙質形成不全
	±	+	—
	±	+	+
II	++	+ —	
III	++	+ —	+
IV	±	—	—
IV	±	—	+

表 2. 15例以上を対象とした報告のみのまとめ

	症例数	開始年齢	観察期間	評価項目	ビスフォスフォネート
Glorieux et al	30	3-16	1.3-5.0	臨床所見	Pamidronate iv
Astrom and Soderhall	28	0.6-18	2.0 - 9.0	臨床所見	Pamidronate iv
Rauch et al	45	1-17	1.0-4.0	骨組織形態計測	Pamidronate iv
Adami et al	46	22-48	1.0-2.0	臨床所見	Neridronate iv
Rauch et al	165	0.04-17	0.3-4.0	生化学	Pamidronate iv
Rauch et al	56	0.2-15	4	骨密度	Pamidronate iv
Zeitlin et al	116	0.04-15	1.0-4.0	身体計測	Pamidronate iv
Montpetit et al	42	7-15	2	握力	Pamidronate iv
Grissom and Harcke	19	1-17	NA	X線所見	Pamidronate iv
Maasalu et al	15	0.8-13	1-5	臨床所見	Alendronate oral

要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	メルビン、グリコラン (塩酸メトホルミン)
	関係企業	住友製薬 (10月1日より大日本住友製薬、メルビン) 日本新薬 (グリコラン)
	剤形・規格	錠剤 250mg
	効能・効果	<u>小児の2型糖尿病</u> 肝臓の糖新生を抑制し、腸管からの糖の吸収を抑制し、インスリン感受性を上昇させることにより、血糖を低下させる。
	用法・用量	通常、塩酸メトホルミンとして1日量500mgより開始し、1日2~3回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は <u>1500mg</u> とする。
	対象年齢	<u>10歳以上</u>
	その他	成人での承認 有 承認年月日：1961年12月1日 小児での承認 有 米国 承認年月日：2000年12月15日
別添1の類型	2) (ア) ②	

学会名： 日本小児内分泌学会

医薬品名： メトフォルミン

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	(米国)成人 1994年12月29日、小児 2000年12月15日 その他主な外国での発売状況/発売年： フランス-1959年、イギリス-1960年、イタリア-1960年、ドイツ-1973年他、 96カ国で発売[1999年12月調査]
	販売名	Glucophage
	関係企業名	Bristol-Myers Squibb Company (米国)
	剤形・規格	錠剤 500mg
	効能・効果	2型糖尿病 肝臓の糖新生を抑制し、腸管からの糖の吸収を抑制し、インスリン感受性を上昇させることにより、血糖を低下させる。
	用法・用量	500mg から開始し、最大量成人 2250mg、小児 2000mg。
	対象年齢	10歳以上
その他		

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	アメリカで、10歳以上の小児の適応あり。
	別添2 (ア) ②の該当性について	
	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>小児2型糖尿病治療において、世界的には一番多くメトフォルミンが治療に用いられている。</p> <p>Jones らは、アメリカ合衆国, 等々などにおける 44 施設において、10~16 歳の 2 型糖尿病、82 例にたいし、メトフォルミン投与群（1000mg/日から開始して最大 2000mg/日）とプラセボ群の 16 週の二重盲験比較試験を行った。</p> <p>試験終了時の空腹時血糖はメトフォルミン投与群で開始時より有意に低下したが、プラセボ群では増加した(-42.9mg/dL vs +21.4mg/dL ; $P < 0.001$)。メトフォルミン投与により体重の増加、脂質代謝の増悪はなかった。また報告された有害事象は成人と同様のものであり、低血糖、乳酸アシドーシスの発現はなかった。(Diabetes Care 25 : 89-94, 2002)。</p> <p>わが国における小児2型糖尿病 259 名のアンケート調査では、69%に肥満が認められ、薬物治療されている 172 名のうち、当初メトフォルミン単独治療 24 名、α グルコシダーゼ抑制剤とメトフォルミンとの併用 4 名であったが、経過中にメトフォルミン単独 23 名、インスリンとの併用 8 名、α グルコシダーゼ抑制剤との併用 6 名、SU 剤との併用 5 名、ナテグニドとの併用 4 名と治療患者数が増えた。メトフォルミン単独治療の 8 名で検討すると、治療前の HbA1c 9.1%が、6.7%と有意に改善した (Clin Pediatr Endocrinol 14: 65-75, 2005)。</p>	
<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>		

学会名： 日本小児内分泌学会

医薬品名： メトフォルミン

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	
	別添2 (イ) ②の該当性 について	該当する。
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
	評価理由 わが国において、小児2型糖尿病は増加している。2型糖尿病は、病気の進行が不可逆であり、将来的に重篤な合併症（網膜症、腎症、神経症）などを引き起こす。	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	該当する
	別添2 (ウ) ②の該当性について	
	別添2 (ウ) ③の該当性について	該当する。
	<p>評価理由</p> <p>小児における2型糖尿病に認められている糖尿病薬はない。しかし、実際には患者数が増加しており、経口糖尿病薬による治療小児患者も増加してきている。現在成人で認められている用量は、小児においても欧米と比較して非常に少なく、用量の適正化により、治療効果の向上が望まれる。</p>	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		
5. 優先度	有効成分中の	1 位

学会名： 日本小児内分泌学会

医薬品名： メトフォルミン

6. 参考 情報	<p>平成15年度より、厚生労働科学研究、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児疾患に関する臨床研究分野において、松浦信夫を主任研究者として、「小児2型糖尿病に関する経口血糖降下薬のエビデンスの確立の研究：特にメトフォルミンの至適投与量、有効性と安全性に関する研究」が行われている。</p>
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>

要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	酢酸リュープロレリン (リュープリン)
	関係企業	武田薬品工業株式会社
	剤形・規格	徐放性懸濁用注射剤 リュープリン注射用 1.88 リュープリン注射用 3.75
	効能・効果	中枢性思春期早発症 子宮内膜症、過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
	用法・用量	中枢性思春期早発症 通常、4週に1回酢酸リュープロレリンとして $30\mu\text{g/kg}$ を皮下に投与する。なお、症状に応じて $90\mu\text{g/kg}$ まで増量できる。
	対象年齢	中枢性思春期早発症の小児、乳幼児より。
その他		

	別添1の類型	3)- (イ) 日本での用量が不十分
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	欧米、日本含めて世界 76 カ国で発売 (2003 年 9 月現在) アメリカ 1993 年 4 月 (7.5mg 製剤) 1994 年 1 月 (11.25mg、15mg 製剤)
	販売名	アメリカ LUPRON DEPOT-PED 7.5mg, 11.25mg, 15mg
	関係企業名	TAP Pharmaceuticals Inc.
	剤形・規格	徐放性懸濁用注射剤 7.5mg, 11.25mg, 15mg
	効能・効果	中枢性思春期早発症
	用法・用量	用量は体重あたりの薬剤の mg 数に基づく。若齢の小児ほど mg/kg 比の高い用量が必要である。推奨開始用量は 1 回 0.3mg/kg/4 週 (最小用量 7.5mg) で、筋肉内投与する。開始用量は患児の体重により決定する。 25kg 以下 7.5mg 25kg より 37.5kg まで 11.25mg 37.5kg 以上 15mg
対象年齢	女兒は 11 歳、男児は 12 歳までに投与を中止すること。	

学会名： 日本小児内分泌学会

医薬品名： 酢酸リュープロレリン

	その他	治療開始 1-2 ヶ月後、ゴナドトロピン放出ホルモン負荷試験、性ホルモンおよびタナー分類によるダウンレギュレーションを確認すること。また、毎 6-12 ヶ月ごとに骨年齢の進行を測定すること。完全なダウンレギュレーションが得られない場合には、4 週ごと 3.75mg ずつ漸増すること。完全なダウンレギュレーションが得られた用量を維持用量とみなす。
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添 2 (ア) ①の該当性について	該当する。
	別添 2 (ア) ②の該当性について	

	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>我が国で治療継続の維持用量は、基礎値のゴナドトロピンの抑制（特に LH<0.5IU/ml 以下）、骨年齢の停滞、臨床症状の停滞または退縮を目安として決めている。我が国の治療量は、最初の dose finding 試験の 10、30、90 $\mu\text{g/kg}$ の約 2 年間の結果決められたもので、対象患者の年齢もあまり高くない 90 $\mu\text{g/kg}$ で減量した例も認められた。しかし、年齢が高くなるにつれ、維持用量が高くなり、我が国で定められている最大値 90 $\mu\text{g/kg}$ では、基礎値のゴナドトロピンの抑制（特に LH<0.5IU/ml 以下）、骨年齢の停滞が達成できなくなった例も出てきた。</p> <p>現在の国立成育医療センター内分泌代謝科における 116 名の治療量の分布は以下のように、90 $\mu\text{g/kg}$ を越える例が 12.9% を占め、これらが保険の査定を受けるようになった。</p> <table border="1" data-bbox="406 907 758 1086"> <tr> <td>30 $\mu\text{g/kg}$ 以下</td> <td>8.6%</td> </tr> <tr> <td>30～60 $\mu\text{g/kg}$</td> <td>50.0%</td> </tr> <tr> <td>60～90 $\mu\text{g/kg}$</td> <td>28.4%</td> </tr> <tr> <td>90 $\mu\text{g/kg}$ 以上</td> <td>12.9%</td> </tr> </table> <p>米国における推奨用量は 300 $\mu\text{g/kg}$ と日本の約 3～10 倍であり、我が国の治療量は不十分といわざるを得ない。</p>	30 $\mu\text{g/kg}$ 以下	8.6%	30～60 $\mu\text{g/kg}$	50.0%	60～90 $\mu\text{g/kg}$	28.4%	90 $\mu\text{g/kg}$ 以上	12.9%
30 $\mu\text{g/kg}$ 以下	8.6%								
30～60 $\mu\text{g/kg}$	50.0%								
60～90 $\mu\text{g/kg}$	28.4%								
90 $\mu\text{g/kg}$ 以上	12.9%								
	<p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p>								
<p>4. (1) 適応疾病の重篤度等</p>	<p>別添 2 (イ) ①の該当性について</p>								

<p>別添2 (イ) ②の該当性 について</p>	<p>該当する</p>
<p>別添2 (イ) ③の該当性 について</p>	
<p>評価理由 思春期早発症は</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 早期に二次性徴が発現することにより、子ども同士のつきあいのなかで、周りが違和感を感じたり、本人がとまどって心理的なストレスを生じる。 2. 一時的に身長が伸びるが、それを上回るスピードで骨の成熟が進行し、普通よりも早期に骨端線（骨が成長するところ）が閉鎖するため、ほかの子どもより早く身長の伸びが止まってしまい、結果的に低身長になってしまう。 3. 「思春期早発症」の原因が脳腫瘍である場合がある。 	

学会名： 日本小児内分泌学会

医薬品名： 酢酸リュープロレリン

	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。	
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	
	別添2 (ウ) ②の該当性について	
	別添2 (ウ) ③の該当性について	該当する
	<p>評価理由</p> <p>本邦で広範に使用され、用法・用量等を適正化することによる臨床現場への影響が大きい。不十分な治療で、思春期の進行が止められなかったり、低身長に終わってしまう症例が、治療可能になる。</p>	
	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。	
5. 優先度	有効成分中の 2 位	

ワーキンググループ検討結果報告書

医薬品名	パミドロン酸二ナトリウム (アレディア)
概要	骨吸収抑制剤
対象疾患	骨形成不全症
外国承認状況	
<p>〔対象疾患の概要〕</p> <p>骨形成不全症は重症度は多彩であり致死型である II 型のほか、著しい骨変形を伴う III 型、頻回の骨折を繰り返す I 型、非定型的な IV 型の 4 つに分類されている。繰り返す骨折とその変形治癒は運動機能発達の著しい遅滞の原因となる。厚生省の班研究において行ったアンケート調査「厚生省ハイリスク児の健全育成に関する研究 (主任研究者 前川喜平) 分担研究 小児運動性疾患の介護等に関する研究班 (分担研究者 二瓶健次) 1999」では、生存する患者の約半数は日常生活に何らかの装具を必要としているという成績が報告されている。</p> <p>〔本剤の医療上の必要性について〕</p> <p>骨形成不全症における骨折の予防については 活性型ビタミン D 製剤を使用したり、カルシトニンの投与が行われていたが、明らかな有効性は示されていない。</p> <p>骨形成不全症の易骨折性に対して強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートを用いる試みはパミドロネートが開発されてすぐに始まっているが、現在のような投与法は、1998 年の Glorieux らの報告以降である。現在までに 15 名以上の患者を対象とした治療成績の報告だけで 9 報ある。また、数例の対象に対して使用経験を報告した論文は数多く存在する。しかし、これらの報告は Adami らの成人症例を対象とした報告以外、RCT (Randomized-Control Trial) ではなく、エビデンスとしては弱いものであるが、臨床的には骨痛の改善、骨密度の増加、骨折頻度の減少、握力の増加などの効果が得られている。特に骨痛の改善は劇的であり、点滴静注を行って 2,3 週以内に観察される。この効果が、乳児例における食欲の改善や 年長児における握力の増加に関連している。乳児例ではこのため成長障害の改善が認められる。強力な骨吸収抑制剤の投与は理論的には骨の代謝回転を低下させ骨の伸長を抑制する危険があるが、4 年間の治療効果をまとめた Zeitlin らの報告によると、身長増加速度は低下することは無く同型で治療を受けていないものと比べると明らかに増加していることが示されている。</p> <p>わが国においては、小児内分泌学会薬事委員会が 2003 年に行ったアンケート調査によると、101 例に対してパミドロネートの点滴静注がなされていた。</p> <p>わが国における多数例における結果は篠原の成績があるが、この報告においても治療効果は明らかであり投与前年 7.06 ± 8.63 回あった骨折回数は、全例において減少をみせ、投与開始後 0.996 ± 1.5 回となっている。</p>	

治療を行うことによって骨折を予防できれば、これら患者の運動予後は著しく改善するものとする。

〔検討結果〕

骨形成不全症の骨折を予防するよい方法がこの治療以外にない。日本小児内分泌学会においても、ガイドライン「骨形成不全症の診療」を作成した。保険診療が認められず、病院の負担で治療を行っている施設もあり、我が国において治験を開始してほしい。

小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性・安全性情報の収集と それらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究

研究協力者 日本小児感染症学会 佐藤 吉壮(富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科)

研究要旨 厚生労働省「小児薬物療法根拠収集事業」にもとづき、日本小児感染症学会からリストアップされている4品目(注射用シプロフロキサシン:シプロキササン注、リン酸オセルタミビル:タミフル、塩酸バラシクロビル:バルトレックス、トシル酸トスフロキサシン:オゼックス)を選定し、海外の承認状況ならびに各薬剤のエビデンス、国内での実態調査等について要約表を作成した。また、日本小児感染症学会からの要望書として、本年度はアンビゾーム、ガンマグロブリンの2薬剤について要望書を提出した。

研究協力者

浅野 喜造 庵原 俊昭 尾内 一信
尾崎 隆男 加藤 達夫 加藤 伴親
三田村 敬子
日本小児感染症学会薬事委員会

A. 研究目的

日本小児感染症学会としてこれまで取り組んできた適応外医薬品のプライオリティーリストを見直し、今後の検討課題を整理する。

B. 研究方法

平成16年度に日本小児感染症学会理事および評議員へのアンケート調査により必要と思われる適応外使用医薬品のリストを見直し整理を行った。

平成16年以前に提出した適応外使用医薬品の小児科領域への適応取得に関する進行状況について調査を行った。

C. 研究成績

(1) 平成17年度に提出した適応外医薬品のプライオリティーリスト

- ①注射用シプロフロキサシン(シプロキササン注)、
- ②リン酸オセルタミビル(タミフル)、
- ③塩酸バラシクロビル(バルトレックス)、
- ④トシル酸トスフロキサシン(オゼックス)、

について平成17年度適応外医薬品のプライオリティーリストを提出した。

(2) 注射用シプロフロキサシン(シプロキササン注)

要望内容は β -ラクタム剤無効の重症感染症で、要望年齢は幼児・学童とした。海外において重症感染症としての適応は有していないが、米国においては大腸菌感染による複雑性尿路感染症・腎盂腎炎・肺炭疽(暴露後)、英・独・仏においては緑膿菌感染による嚢胞性線維症の急性増悪の治療、炭疽菌の吸入暴露後の緊急療法として適応を取得している。本邦においては、 β -ラクタム剤無効の重症感染症に対して小児科領域における適応取得を目的に要望した。

以下に参考文献を記す。

1. BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の抗菌作用

Antibacterial Activity of BAY o 9867

著者:山下 悟 他

出典:Chemotherapy

VOL:33 No.:S-7 Page:1-17 Year:1985

要約:シプロフロキサシン(CPFX)の抗菌活性をオフロキサシン(OFLX)、ノルフロキサシン(NFLX)、ピペミド酸(PPA)を対照として比較検討した。CPFXはOFLX、NFLXと同様、広い抗菌スペクトルを有し、臨床分離株に対し他剤に比べCPFXは優れた抗菌活性を示した。ナリジクス酸(NA)、ゲンタマイシン(GM)耐性グラム陰性菌に対しCPFXは強い抗菌活性を示した。

MIC、MBC に差は極めて少なく、CPFX は強い殺菌作用を示した。CPFX は E.coli の DNA ジャイレース活性を OFLX、NFLX、PPA よりも強く阻害した。S.aureus、E.coli、S.marcescens、Paeruginosa を使ったマウスの動物防衛実験で CPFX は NFLX、PPA より有意に優れ、OFLX と同等であった。

2. 重症感染症臨床分離菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス

著者：一山 智 他

出典：The Japanese Journal of antibiotics

VOL : 54 No : 8 Page : 401-447 Year : 2001

要約：1997年1月～3月の間に全国の施設より収集された重症感染症患者由来の臨床分離菌 3,058 株について、ciprofloxacin (CPFX) をはじめとした各種注射用抗菌薬に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を微量液体希釈法により測定し、その結果について検討した。

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) は vancomycin (VCM)、teicoplanin (TEIC) および arbekacin (ABK) に対する感受性は良好で、CPFX は他の薬剤と同様低感受性であった。

Streptococcus pneumoniae に対する CPFX の MIC90 は、ampicillin の MIC が 4mg/mL 以上の耐性株でも 2mg/mL 以下であり、セフェム系およびカルバペネム系抗菌薬等にみられるペニシリン低感受性株に対する耐性化傾向は認められなかった。

グラム陰性菌の CPFX に対する感受性は、カルバペネム系抗菌薬とほぼ同等の高い感受性を示した。特に Pseudomonas aeruginosa に対する CPFX の MIC90 は 2mg/mL であり最も良好な感受性を示した。また今回分離された Paeruginosa 446 株中に bla IMP 遺伝子保有株が 3 株認められたが、そのうち 2 株に対する CPFX、pazufloxacin (PZFX) の MIC は 0.25mg/mL であり、良好な感受性を示した。CPFX、ceftazidime (CAZ)、imipenem (IPM)、gentamicin (GM) に対する肺炎の Breakpoint を指標とした感受性率については、MRSA を除く主要な呼吸器感染症分離菌において CPFX は 80% 以上であった。

3. ペニシリン系またはセフェム系抗菌薬が無効であった呼

吸器感染症に対する注射用 ciprofloxacin とカルバペネム系薬の臨床成績の比較

著者：河野 茂 ほか

出典：日本化学療法学会雑誌

VOL : 52 No : 6 Page : 309-317 Year : 2004

要約：背景：注射用ニューキノロン系薬 (ciprofloxacin、CPFX) が本邦でも臨床使用が可能となり、感染症治療の新しい選択肢として注目されている。しかしながら、本薬の臨床的位置づけは明確にされていない。

目的：呼吸器感染症における CPFX の臨床的位置づけを明確にすることを目的とした。

対象および方法：ペニシリン系またはセフェム系薬にて効果不十分の肺炎および慢性呼吸器感染症の急性増悪例を対象とし、封筒法にて無作為に CPFX 300 mg、1日2回点滴静注群と、カルバペネム系薬 0.3～0.5 g、1日2回点滴静注群に分け有効性、安全性、治療期間、抗菌化学療法日数を比較した。

結果：試験期間中、83 例が登録され、そのうち基準を満たす 78 例を安全性評価対象、68 例を有効性評価対象とした。両群の年齢、性別、感染症診断名、重症度、前治療抗菌薬など背景因子はいずれも同等であった。有効率は CPFX 群 82.7% (24/29 例)、カルバペネム群 71.0% (22/31 例) と両群同等であったものの、1週間以内に試験薬の投与が終了できた早期改善例は CPFX 群のほうが高い傾向がみられた ($p < 0.05$)。なお、入院日数および化学療法日数は両群間に有意差は認められなかった。因果関係を否定しえない有害事象は CPFX 群 13.5% (5/37 例)、カルバペネム群 12.2% (5/41 例) であり、いずれも重篤なものはみられなかった。

考察：ペニシリン系またはセフェム系薬にて十分な効果が得られない呼吸器感染症に対して、CPFX は少なくともカルバペネム系薬と同等以上の臨床効果が得られ、早期改善効果が高かった。この結果から β -ラクタム系薬無効の CPFX は呼吸器感染症治療の新しい選択肢として期待されることが示唆された。

4. Sequential ciprofloxacin therapy in pediatric cystic fibrosis

著者：Church DA, et al.

出典：Pediatr Infect Dis J Vol : 16 Page : 97-105 Year :