



Tosufloxacin の小児用キノロンとしての発売 10 年を振り返って

岩田 敏¹⁾／野村伸彦²⁾／尾内一信³⁾

Looking Back on the 10 Years Since the Launch of Tosufloxacin as a Pediatric Quinolone

Satoshi IWATA¹⁾／Nobuhiko NOMURA²⁾／Kazunobu OUCHI³⁾

1) National Cancer Center

2) FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

3) Kawasaki Medical School

はじめに

Tosufloxacin (TFLX) は、富山化学工業株式会社（現富士フィルム富山化学株式会社）が、肺炎球菌等に対する抗菌活性を改善したキノロン薬として創製し、1990年に成人向けに承認・発売された^{1)~4)}。

2000年頃には、小児肺炎および小児中耳炎治療において難治化・重症化の要因となるペニシリン中等度耐性肺炎球菌（PISP）やペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、ならびにβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）などの耐性菌が増加した⁵⁾。TFLXは、これらの耐性菌に効果が期待できることに加え、幼若動物での関節への影響が弱いことから⁶⁾、入院治療に至る前に使用する外来治療薬の新たな選択肢として、医療現場および関連学会からの強い要望に応えるべく小児領域での開発が行われ、2009年10月にキノロン系抗菌薬では初の肺炎および中耳炎に適応をもつ小児用細粒剤として承認された。また、これまでテロ対策

に伴い適応症として取得した炭疽、コレラについても適応を取得した。

2000年代後半（～2010年頃）には、肺炎の主要な起因菌のひとつである肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性率が高率に達していた^{7,8)}。そのことから関連学会からの要望なども踏まえ、マクロライド系抗菌薬が無効なマイコプラズマ肺炎に対する治療の選択肢の一つとしてTFLXの適応追加が進められ、2017年3月に適応菌種に肺炎マイコプラズマが追加承認された。

さらに、服用性の観点から細粒剤ではなく錠剤を希望する年長児や小学生、中学生の患者向けに、小児でも飲みやすい大きさの小児専用錠剤の開発が進められ、2018年2月にTFLXの小児用錠が承認された⁹⁾。

TFLXが小児用キノロン薬として発売され10年が経過したが、その間に明らかになった知見を振り返ってみたい。

1) 国立がん研究センター（〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1）

2) 富士フィルム富山化学株式会社（〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビルディング）

3) 川崎医科大学（〒701-0192 岡山県倉敷市松島577）

表1 小児領域における TFLX の有効率

使用成績調査 ¹⁰⁾			臨床第Ⅲ相試験 ¹³⁾
全体	細菌性肺炎	中耳炎	マイコプラズマ肺炎
98.1% (675/688)	100% (145/145)	97.7% (506/518)	97.0% (32/33)

表2 TFLX 投薬症例の関節症状

試験名	実施時期	例数	副作用 発現例	重篤例	種類	患者背景, 症状他					
臨床第Ⅲ相試験 ¹⁴⁾ (肺炎・中耳炎)	投薬開始から 投与終了2週間後まで	235	2 (0.9%)	0	関節痛 関節痛	4歳女児, 投与後3日目に痛み, 当日に回復, MMP-3変動なし 6歳男児, 投与後13日目に痛み, 当日に回復, MRI検査でも異常なし, MMP-3変動なし					
	投薬終了後 2週間から1年後まで	230	1 (0.4%)	0	関節痛, 四肢痛	4歳男児, 投与終了後6カ月後, 痛みは3日間続いた後に回復。 担当医師の因果関係評価は「不明」					
臨床第Ⅲ相試験 ¹³⁾ (肺炎マイコプラズマ)	投薬直後	33	0	0	—						
使用成績調査 ¹⁰⁾	投薬直後	759	0	0	—	解析対象の年齢構成: 新生児, 乳幼児(1歳未満): 43例(5.7%), 幼児(1歳以上6歳未満): 617例(81.3%), 児童(6歳以上15歳以下): 99例(13.0%), 計759例					
	投薬開始後1カ月	237	0	0	—						
	投薬終了後 1年から2年後	168	1 (0.6%)	0	関節痛	4歳女児, 投与期間5日, 痛みは当日のみ。特段の処置なく自然軽快					
自発報告	2010～2019年 (総推定患者数: 約1079万人)	—	30	1* ¹	関節痛	関節症状が認められた症例(36例)の概略					
			3	0	関節障害	投与期間別の 発現症例数		投与開始から 症状発現までの日数		回復までに 要した日数	
						投与期間	症例数	日数	症例数	日数	症例数
			1	0	関節炎	～3日	7	～3日	15	～3日	6
			1	0	関節腫脹	4日～7日	17	4日～7日	7	4日～7日	9
			1	0	筋骨格 不快感	8日～	1	8日～	2	8日～	3* ²
1	0	筋骨格 不快感	不明	11	不明	11	不明	18			

*¹ 4歳男児, 重篤症状ではないが入院。Xp検査で異常ないこと確認。

*² 回復確認2例, 来院せず転機未確認1例

I. 細菌性肺炎および中耳炎, マイコプラズマ肺炎に対する有効性

小児における使用実態下での TFLX の細菌性肺炎および中耳炎に対する有効性ならびに安全性を確認するために使用成績調査が行われた。その結果, 本剤の有効率は98.1% (675/688例) であり, 内訳として細菌性肺炎では100% (145/145例), 中耳炎では97.7% (506/518例) であった¹⁰⁾。いずれも各々の臨床第Ⅲ相試験と同程度の有効率であった¹¹⁾¹²⁾。また, 前投与抗菌薬無効例に対する有効率は98.1% (318/324例) であり, とくに, セフェム系無効例に対して97.4% (150/154例), マクロラ

イド無効例に対して98.8% (79/80例) であった。小児の肺炎・中耳炎の主要起因菌である肺炎球菌, インフルエンザ菌の菌消失率は7/8株, 93.3% (14/15株) であった¹⁰⁾。

マイコプラズマ肺炎に対する臨床第Ⅲ相試験の結果では, 投与終了時または中止時の解熱率および有効率は, 93.9% (31/33名) および97.0% (32/33名) であった¹³⁾ (表1)。

II. 安全性

細菌性肺炎および中耳炎を対象とした臨床第Ⅲ相試験における副作用発現率は26.4% (62/235例) であり, 主な副作用としては, 嘔吐: 10例 (4.3

%)、下痢：8例(3.4%)、軟便：5例(2.1%)が確認された。「関節症状」は2例(0.85%)で認められたが、いずれも軽度で速やかに改善していた¹⁴⁾。

これらの結果を踏まえ、使用成績調査では「悪心または嘔吐」ならびに「関節症状」を重点調査項目として調査した。本調査においては、副作用発現率は2.77%(21/759例)であり、主な副作用は下痢などの「胃腸障害」が16例(2.11%)あった。嘔吐は8例(1.05%)に認められたが臨床的に問題となるものではなく、これまでキノロン薬の副作用として報告されている痙攣や低血糖は認められなかった。また、関節症状についても、投薬終了後は認められなかった(759例)。追跡調査として、投与開始後1カ月ならびに投与終了後1年から2年の間にアンケート調査を行った。その結果、「関節症状あり」と回答した保護者に、追加アンケートを実施し症状の詳細や、その後の転帰について確認したところ、因果関係が否定できない症例が1例認められたが、その症状の程度は軽度であり特段の処置なく軽快した(表2)。

キノロン薬の小児領域で懸念される副作用として、関節障害が報告されているため¹⁵⁾、とくに、これまで行われたTFLXの各種試験の関節症状の結果をまとめた(表2)。

市販後の自発報告による副作用情報の収集も継続的に実施されている。TFLXの小児細粒製剤の発売後から2019年10月までに処方された小児の総推定患者数をIQVIA-Japanのデータ(累積使用量)に基づき以下の方法で算出した。

総推定患者数＝

$$\frac{[\text{原末換算量 (mg)}]}{[\text{使用成績調査の1症例平均投与量} \times \text{使用成績調査の1症例平均体重}]}$$

その結果、小児の総推定患者数は約1079万人(細粒製剤：1067万人、小児用錠：12.0万人：Copyright©2020 IQVIA. JPM 2010年1月～2019年10月をもとに推定、無断転載禁止)であった。

これまで収集した自発報告において関節症状に関する症例(36症例)では関節痛が多かったが、ほとんどの症例が軽度であり回復していた。「重篤」と判断した1例は、診断医師は非重篤と診断したが入院診療が行われたので「重篤」に分類した。本症

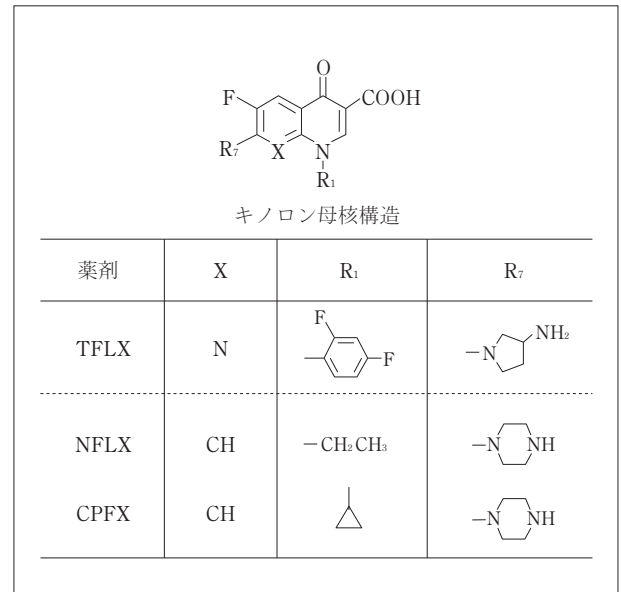


図1 キノロン薬の構造

例ではXp検査で異常のないことも確認されている。また、服薬中止後、症状は回復し2日目には退院している。

これまで、本邦にて、TFLXに関する関節症状に関する検討が行われてきた結果、若干数の症例で認められているものの、転帰が確認されている症例では多くが無処置で回復・軽快していた(表2)。

Ciprofloxacin (CPFX)による小児の関節障害の有害事象における長期フォローアップ調査が行われているが、関節関連の有害事象は急性の可逆的なものであり、遅延性や永久的なものではないと報告されている¹⁵⁾。また、Bradleyらは、すでに骨格筋副作用または毒性リスクが高くなった小児患者207例〔levofloxacin (LVFX)治療群：124例、非キノロン薬治療群：83例〕に対して5年間の長期追跡研究を行った結果、LVFXの投与で引き起こされる関節症状はまれであり、可逆的であったと報告している¹⁶⁾。これまで小児領域で約10年間使用され確認されているTFLXによる関節症状も頻度はまれであり、可逆的であったことは、これらの論文の結論と一致している。

小児用キノロン薬の関節障害に関する臨床での比較試験結果はないが、幼若イヌにおける試験結果ではTFLXは、CPFXやnorfloxacin (NFLX)と比較し関節障害は弱いことが確認されている⁶⁾。キノロン薬の母核構造には共通性があるが側鎖構造は異なる。すなわち、TFLXは、1位側鎖(R₁)には2,4-

表3 小児感染症領域由来の臨床分離株に対するキノロン薬^{*}の抗菌活性(2015年分離株)²⁰⁾

	肺炎球菌 (n = 104)			インフルエンザ菌 (n = 129)			モラキセラ菌 (n = 54)		
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range
TFLX	0.25	0.25	0.125-16	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06-4	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06-2
CPFX	1	2	0.5-32	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06-4	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06-8
NFLX	4	8	4-64	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06-8	0.25	0.25	0.125-16

^{*}: 小児に適応(一部を含む)あり(μg/mL)

ジフルオロフェニル基を, 7位側鎖(R₇)には3-アミノピロリジニル基を有するなど, 他のキノロン薬とは異なる特徴的な化学構造を有する(図1)。キノロン薬の構造と関節障害との関係は明らかではないが, このような側鎖の化学構造の違いが関節障害の程度の違いに寄与しているのかもしれない。今後も継続して小児用キノロン薬の関節症状を含めた安全性情報の収集については行っていく必要がある。

III. 細粒製剤の服薬性

抗菌薬の適正使用のためには, 決められた期間の継続した服薬が必要であるが, そのためには小児に好まれる製剤の味や服薬性に対する工夫が重要である。使用成績調査の中で760症例を対象に確認したところ, 「非常に飲みやすい」または「飲みやすい」と判定された症例(易服用率)は87.5%(665例)であり良好であった。また, 年齢区分別でも服薬性に関して大きな差は認められなかった¹⁰⁾。

IV. 各種ガイドラインでの位置付け

「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017」¹⁷⁾において, 小児市中肺炎に対する初期推奨抗菌薬(経口抗菌薬)としてTFLXの使用が推奨されているのは;

- ・細菌性肺炎が疑われる場合: 第一, 第二選択薬(ペニシリン系, セフェム薬)の治療を受けているにもかかわらず, 発症・再発・再燃など他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない場合
- ・非定型肺炎が疑われる場合: マクロライド耐性が強く疑われる場合

とされている。

また, 「小児急性中耳炎診療ガイドライン2018」¹⁸⁾においては;

- ・中等症: ペニシリン薬, セフェム薬が使用されて, いずれも改善が認められなかった場合

- ・重症: ペニシリン薬, セフェム薬の使用とともに鼓膜切開が推奨されているが, 改善が認められなかった際に, 鼓膜切開とともに使用
いずれにおいても, TFLXは第一選択薬(あるいは第二選択薬)の治療効果が期待できない場合に推奨されている。小児用キノロン薬の適正使用を進めて行くためにもガイドラインに則った処方が必要である。

V. 本邦における小児用キノロン薬の適正使用状況

小児用キノロン薬の適正使用のため, 日本化学療法学会が中心となり, 日本感染症学会および日本小児感染症学会と合同で, 「小児用キノロン薬適正使用推進委員会」が立ち上げられた。本委員会では, 主に使用状況の確認のためのアンケート調査ならびに耐性菌サーベイランス活動が行われている¹⁹⁾²⁰⁾。

1. 適正使用状況に関するアンケート調査結果

処方医の先生方が適正使用情報を入手する先としては, 「学会等のガイドライン」が多かった。キノロン薬を選択する理由としては, 「前投薬が無効時のみ」「反復性または難治性に対して」「耐性菌が懸念される時のみ」がほとんどを占めていたことから, 本邦において, 小児用キノロン薬のガイドラインに則った適正使用が概ねなされている状況が確認された。

2. 耐性菌サーベイランス研究

肺炎球菌のマクロライド薬に対する, また, インフルエンザ菌のペニシリン薬に対する低感受性化が進む中, TFLXは呼吸器, 耳鼻科領域の2015年に分離された主要な起因菌に対して良好な抗菌活性を示した(表3)。これらの主要な起因菌に対するMIC₉₀値は, 2010年, 2013年の調査時に比べ変化はしていなかった。

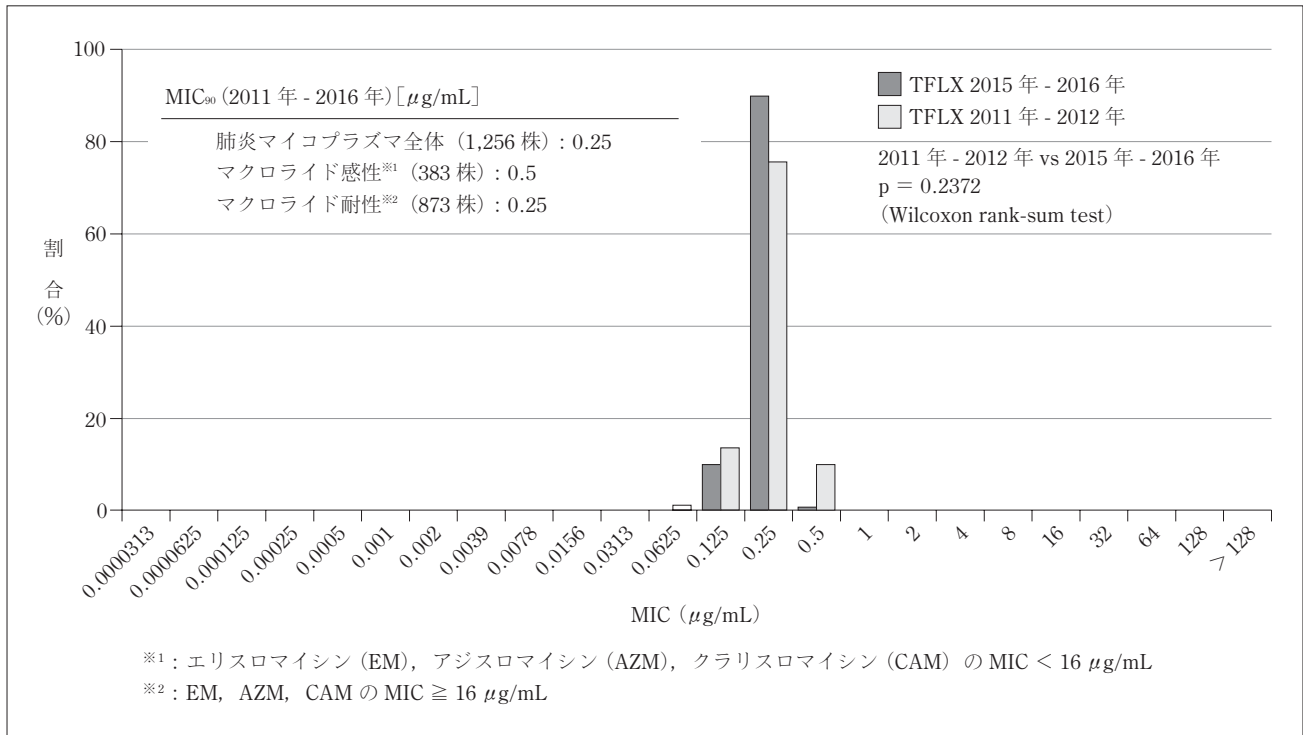


図2 肺炎マイコプラズマのTFLXに対する感受性分布²¹⁾

VI. その他のサーベイランス研究

肺炎マイコプラズマに関するサーベイランス研究結果についても報告されている。本邦において、本菌に対するTFLXの抗菌活性には変化がないことに加え、キノロン耐性菌もこれまで確認されていないことが報告されている²¹⁾ (図2)。

小児領域での耐性化リスクを考える場合に、小児領域に比べ古くからキノロン薬が使用され(1980年代～)、使用患者数が多い(小児領域の数倍以上: 株式会社日本医療データセンターのレセプトデータより解析)成人領域での耐性状況も参考として注視していく必要がある。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)では、成人も含めて2019年に収集した菌株の結果として、キノロン薬に対する肺炎球菌の感性率は94.7～100%、インフルエンザ菌の感性率は96.7%であったことが報告されている²²⁾。今後も様々なサーベイランス結果を注視しながら小児用キノロン薬の適正使用を進めて行くべきである。

VII. 小児用キノロン薬が小児診療に及ぼした影響

小児用キノロン薬としてTFLXが使用され10年が経過したが、その間の医療現場における変化に関する報告についてまとめた。

1. 小児肺炎の入院率の低下²³⁾

レセプトデータを用いて、0～14歳患者における全肺炎の入院率の推移を検討した結果、TFLXおよびTebipenem-PI (TBPM-PI)が発売された2010年度以降、両剤の処方数の増加に伴い有意に入院率の低下が認められたことから(35.6% @ 2009年 → 15.7% @ 2012年)、両剤が寄与している可能性が示唆された。TFLXは、発売後とくに年齢別には0～7歳児に処方される傾向が強かったが、8～14歳児に比べ、0～7歳児の入院率の低下の推移は顕著であった(0～7歳児: 39.9% @ 2009年 → 17.5% @ 2012年, 8～14歳児: 20.1% @ 2009年 → 12.1% @ 2012年)。

TFLXが、入院治療前に新たな外来における経口抗菌薬治療の選択肢として使用されたことが、小児肺炎治療の促進に寄与したものと考えられた。

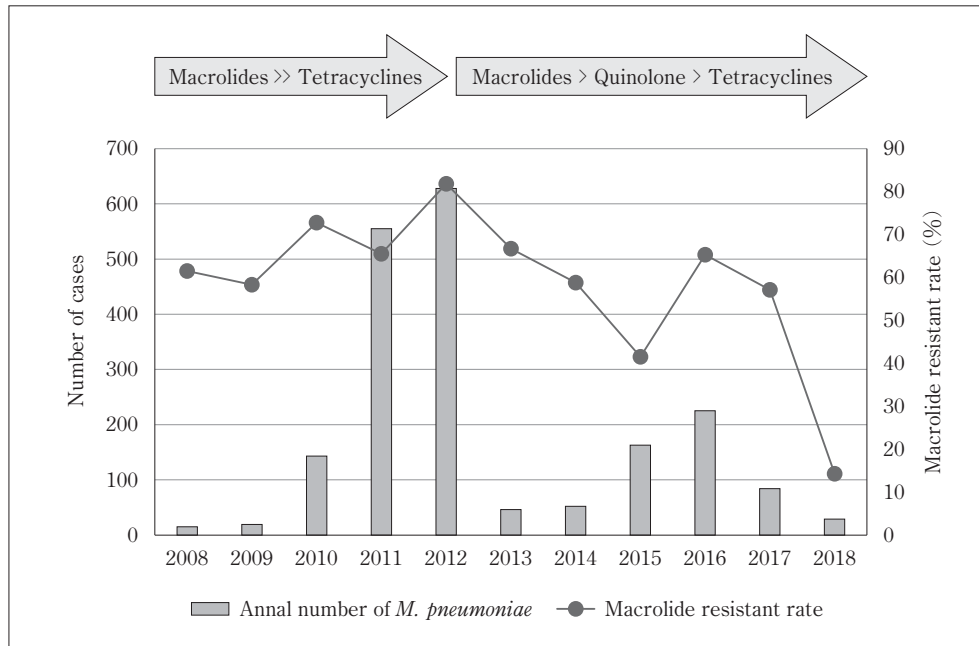


図3 肺炎マイコプラズマ感染患者とマクロライド耐性率の推移

2. 肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性率の減少⁷⁾⁸⁾²¹⁾

川崎医科大小児科が中心となり実施されている本邦での肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性率等の経年推移のデータを示す(図3)。本邦では、肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性率が経年的に上昇(～約80%)していたが、2010年頃より低下する傾向が確認されている(2018年:～約20%)。肺炎マイコプラズマの流行時期が同じ場合であっても成人領域は小児領域に比べ、本菌のマクロライド耐性率は低いことが報告されている。これは、キノロン薬を含めて使用できる抗菌薬の種類の違いによる可能性が示唆されている²⁴⁾。

2010年以前の小児領域では、マクロライド薬が効果を示さない症例では、8歳未満の患者に推奨される二次選択薬はなかったため、マクロライド薬が継続して処方されている機会が多かったと考える。当時改訂された「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011」の中では、「マクロライド投与後48時間で解熱が見られない場合はマクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症を考慮して、トスフロキサシン、テトラサイクリン系薬を投与する」と記載されている⁵⁾。小児領域において、8歳未満含めて二次選択薬としてTFLXが使用できるようになったことが、肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性率

を減少させた要因のひとつとして挙げられるのではないかと考える。

3. 小児急性中耳炎患者(AOM)の鼓膜切開率の低下²⁵⁾

レセプト情報に基づき、小児AOM患者に対する処方抗菌薬と鼓膜切開率との相関について検討した結果、TFLXとTBPM-PIの処方数の増加と鼓膜切開率の低下に統計学的に有意な負の相関が確認された。とくにTFLXは、小児AOM好発年齢である7歳未満の年齢において高い負の相関を示しており、その有意水準もきわめて低かった。TFLXは、小児AOM患者の鼓膜切開率の低下に寄与することで、小児患者のQOL改善に貢献しているといえる。

4. 小児急性中耳炎に対する新規抗菌薬の医療経済学的な影響²⁶⁾

小児AOMに対するTFLXを含めた新規経口抗菌薬の医療経済学的影響を、医療費および保護者の生産損失より検討した結果、TFLXを含む新規経口抗菌薬の適用により、従来薬の適用に比べ、121.8億円の医療費抑制と78.8億円の生産損失抑制が期待できることが明らかになった。医療費全体の削減が求められている今日、医療経済学的な観点からの薬剤価値の検討も今後必要になってくるであろう。

ま と め

これまで小児用抗菌薬の開発には、成人用に比べ、高コスト〔新たな製剤(細粒剤)等の開発が必要〕、高リスク(小児は小さな大人ではないため、安全性、動態等の予期せぬリスクがある)、患者数が少ない(製薬メーカーとしてのコスト回収が容易ではない)ことなどから、新たな抗菌剤の開発が十分とはいえない状況であった。そのような中、医療現場ならびに関連学会からの強い要望を踏まえて開発されたTFLXは、発売後10年が経つ中で、安全性上の大きな問題も認められていないことに加え、適正使用状況も学会調査で確認される中、いくつかの小児診療の改善にも寄与してきたといえる。

新薬の開発が進まない中、現在ある抗菌薬を使用できる状況を維持していくためにも適正使用は必須であるといえる。抗菌薬の適正使用は、薬剤の耐性を抑制しながら、如何に診療の改善に寄与していくかが重要である。今後も小児用キノロン薬の適正使用に取り組んでいきたい。

引用文献

- 1) 藤森一平, 齋藤 玲, 中山一朗, 他: 呼吸器感染症に対するT-3262 (tosufloxacin tosylate) と ofloxacin との薬効比較試験成績. 日化療会誌 1989; **37**: 1086-118
- 2) 河田幸道, 熊本悦明, 土田正義, 他: 複雑性尿路感染症に対するT-3262 (tosufloxacin tosylate) と norfloxacin との比較検討. 日化療会誌 1989; **37**: 646-69
- 3) 松田静治, 鈴木正明, 宮崎亮一郎, 他: 産婦人科領域におけるT-3262の臨床応用. 日化療会誌 1988; **36** (S-9): 1209-13
- 4) 高橋 久, 呉 貴卿, 奥田 賢, 他: 浅在性化膿性疾患に対するT-3262 (tosufloxacin tosylate) と ofloxacin の二重盲検比較試験. 日化療会誌 1989; **37**: 796-837
- 5) 尾内一信, 黒崎知道, 岡田賢司 監修; 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011, 8 肺炎. 協和企画, 東京, 2011
- 6) 古坊真一, 福田 均, 小崎 司, 他: Tosufloxacin tosylate hydrate の幼若動物における毒性試験およびクラスエフェクトに関する検討. 日化療会誌 2010; **58** (S-2): 12-23
- 7) Tanaka T, Oishi T, Miyata I, et al: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection, Japan, 2008-2015. *Emerg Infect Dis* 2017; **23**: 1703-06
- 8) Morozumi M, Tajima T, Sakuma M, et al: Sequence type changes associated with decreasing macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*, Japan. *Emerg Infect*

Dis 2020; **26**: 2210-13

- 9) オゼックス®インタビューフォーム: http://ftc.fujifilm.co.jp/med/products/ozx/pack/pdf/ftc_med_ozx_interview.pdf
- 10) 岩田 敏, 鈴木賢二, 高山真一郎, 他: 小児用 tosulfoxacin 細粒の細菌性肺炎, 中耳炎に対する安全性と有効性の検討. 日化療会誌 2014; **62**: 204-16
- 11) 岩田 敏, 岩井直一, 尾内一信, 他: Tosufloxacin 細粒10%の小児細菌性肺炎を対象とした非盲検非対照臨床試験. 日化療会誌 2010; **58** (S-2): 32-49
- 12) 鈴木賢二, 飯野ゆき子, 工藤典代, 他: Tosufloxacin 細粒10%の小児急性化膿性中耳炎を対象とした非盲検非対照臨床試験. 日化療会誌 2010; **58** (S-2): 50-68
- 13) 尾内一信, 高山真一郎, 藤岡慶壮, 他: Tosufloxacin 細粒小児用15%の小児マイコプラズマ肺炎を対象とした臨床第Ⅲ相試験. 日化療会誌 2017; **65**: 585-96
- 14) 堀 誠治, 入交昭一郎, 小井戸則彦, 他: Tosufloxacin 細粒10%の小児臨床試験における安全性の検討. 日化療会誌 2010; **58** (S-2): 78-88
- 15) Karande S, Kshirsagar NA: Ciprofloxacin use: Acute arthropathy and long-term follow up. *Indian Pediatrics* 1996; **33**: 910-16
- 16) Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, et al: Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics* 2014; **134**: e146-53
- 17) 尾内一信, 岡田賢司, 黒崎知道 監修; 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017, pp.60-61, 協和企画, 東京, 2017
- 18) 小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会; 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン2018年版, pp.80-82, 金原出版, 東京, 2018
- 19) 渡辺 彰, 坂田 宏, 岩田 敏, 他: 小児用キノロン薬適正使用推進委員会報告: 小児に対するキノロン薬の使用状況に関するアンケート調査成績. 日化療会誌 2018; **66**: 551-57
- 20) 渡辺 彰, 岩田 敏, 坂田 宏, 他: 小児用キノロン薬適正使用推進委員会報告: 小児感染症分離株における感受性サーベイランス. 日化療会誌 2018; **66**: 341-50
- 21) Oishi T, Takahashi K, Wakabayashi S, et al: Comparing Antimicrobial Susceptibilities among *Mycoplasma pneumoniae* Isolates from Pediatric Patients in Japan between Two Recent Epidemic Periods. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; **63**: e02517-18
- 22) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス: https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2019/3/1/ken_Open_Report_201900.pdf
- 23) 尾内一信, 砂川慶介: 小児肺炎の外来治療における新規経口抗菌薬の影響. *Jpn J Antibiotics* 2014; **67**: 157-66
- 24) Miyashita N, Kawai Y, Arai H, et al: Macrolide-

- resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adolescents with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012; **12**: 126
- 25) 山中 昇: 肺炎球菌ワクチンと新規抗菌薬は小児急性中耳炎にどのような影響を与えているか. *耳鼻臨床* 2015; **108**: 177-86
- 26) 山中 昇, 押木朋和: 小児急性中耳炎に対する新規経口抗菌薬の医療経済学的影響の検討—医療費および保護者の生産損失の新規経口抗菌薬発売前後における比較—. *日化療会誌* 2017; **65**: 192-205
-