

【原著・臨床】

健康成人男性を対象とした levofloxacin 注射剤による注射部位反応軽減策の検討

柴 孝也¹⁾・南谷 進市²⁾・門間 智之³⁾・深瀬 広幸⁴⁾¹⁾ 東京慈恵会医科大学*²⁾ 第一三共株式会社研究開発本部³⁾ 株式会社インフォワード開発部⁴⁾ 財団法人 メディボリス医学研究財団シーピーシークリニック

(平成 22 年 11 月 10 日受付・平成 23 年 4 月 4 日受理)

Levofloxacin (LVFX) 注射剤の第 I 相試験で、一過性の注射部位反応が高頻度に認められたため、今回、LVFX 注射剤の溶解液 (5% ブドウ糖液または生理食塩液)、薬液濃度 (5 mg/mL または 2.5 mg/mL)、点滴時間 (60 分間または 120 分間) を変え、4 種類の投与方法を用いて LVFX 注射剤による注射部位反応の軽減策を探索的に検討した。

LVFX 濃度・点滴時間・溶解液別の注射部位反応の発現頻度は、5 mg/mL・60 分・5% ブドウ糖液では 88.9% (8/9 名)、5 mg/mL・60 分・生理食塩液では 100% (9/9 名)、2.5 mg/mL・60 分・生理食塩液では 77.8% (7/9 名)、2.5 mg/mL・120 分・生理食塩液では 66.7% (6/9 名) であった。いずれの投与方法の注射部位反応においても、大部分は点滴開始 30 分後までに発現し、点滴終了 1 時間後までに消失した。また、いずれの事象も処置は必要とされず、投与中止にいたった事象は認められなかった。

いずれの投与方法でも LVFX 注射剤による注射部位反応が高頻度に認められたため、明確な注射部位反応の軽減策を見出すにはいたらなかった。そのなかで、溶解液が生理食塩液の場合に、薬液濃度を低くする (LVFX 濃度: 2.5 mg/mL)、あるいは点滴を緩徐に行う (点滴時間: 120 分) 投与方法で、発現件数が低下する傾向が示唆された。本試験で認められた注射部位反応はいずれも一過性で軽度の局所反応であり、投与中止にいたる有害事象ではなく、臨床評価を行うに際し注意すべき事象であるものの、本薬剤の忍容性に重大な影響を与えるものではないと考えられた。ただし、従来の注射用抗菌剤同様、本薬剤の投与によりショックおよびアナフィラキシー様症状を引き起こす可能性があることから、投与に際しては「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン (2004 年版)」に準じた問診・観察を行う必要がある。

Key words: levofloxacin injection, injection site reaction

Levofloxacin (LVFX) 注射剤の健康成人を対象とした第 I 相試験 (単回投与試験、反復投与試験) を実施したところ、注射部位の紅斑やそう痒感などの注射部位反応が、反復投与試験にて 18 例中 8 例に認められた。反復投与試験で観察された注射部位反応は、いずれも全身反応を伴うものではなく、点滴終了後約 1 時間以内に無処置にて回復する一過性のものであった。また、注射部位反応の発現日や発現回数等の発現状況は被験者によりさまざまであり、さらに投与を重ねるごとに症状が強くなるものではなかった。

一方、「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン (2004 年版)」¹⁾ には、即時型アレルギー反応を疑わせる注射局所の症状として、注射部位から中枢にかけての皮膚発赤、膨疹、疼痛、そう痒感などが示されている。反復投与試験成績より、LVFX 注射剤による注射部位反応がアナフィラ

キシー様反応につながるとは考えにくい。本薬剤による注射部位反応を詳細に観察し、その軽減策を検討することは重要と考えた。

本試験は、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験とし、健康成人男性 48 例を対象に、LVFX 注射剤の溶解液、薬液濃度、点滴時間を変え、4 種類の投与方法を用いて LVFX を 500 mg 1 日 1 回 3 日間反復点滴静注した。そして、注射部位反応の消長および程度を観察することにより、注射部位反応の軽減策を探索的に検討することを目的とした。なお、本試験では前腕に発現した発赤および紅斑を画像化することで注射部位反応を定量的に測定し、医師が視診にて判定する注射部位反応の発現、消失を補完した。

I. 対象と方法

本試験は 2005 年 10 月から 2005 年 12 月に、治験実施

*東京都港区西新橋 3-25-8

施設の治験審査委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第28号、平成9年3月27日付)を遵守して実施した。

1. 対象被験者

20歳以上45歳未満、体重50kg以上、BMI 18.5 kg/m²以上25.0 kg/m²未満の日本人健康成人男性を対象とした。試験の目的および方法、予想される臨床上の危険性などについて文書を用いて十分な説明をしたうえで、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で取得し、事前のスクリーニング検査で適格と判断された被験者を対象とした。

2. 使用薬剤と投与方法

溶解液、LVFX濃度、点滴時間によりステップ1~4の投与群(投与方法)を設定した。いずれのステップでも、LVFX 500 mg または LVFX を含まない溶解液のみのプラセボを1日1回3日間反復点滴静注した。

ステップ1: LVFX 500 mg/5% ブドウ糖液 100 mL を 60 分点滴

ステップ2: LVFX 500 mg/生理食塩液 100 mL を 60 分点滴

ステップ3: LVFX 500 mg/生理食塩液 200 mL を 60 分点滴

ステップ4: LVFX 500 mg/生理食塩液 200 mL を 120 分点滴

LVFX の5% ブドウ糖液溶解のバッグ製剤 (LEVAQUIN[®]) は Johnson & Johnson, LVFX の生理食塩液溶解のバッグ製剤は第一三共株式会社、プラセボの5% ブドウ糖液 (大塚糖液 5%[®]) は大塚製薬工場、プラセボの生理食塩液は第一三共株式会社より入手した。

LVFX のバッグ製剤の性状・組成は、どちらも外観が黄色~緑黄色の澄明な液で、LVFX 薬液濃度が5 mg/mL のほぼ等張の溶液である。また、両薬剤とも保存剤を含まず、pHの調整のために塩酸または、水酸化ナトリウムが添加された pH 3.8~5.8 の滅菌処理された製剤である。

ステップ3 および 4 で使用された LVFX 500 mg/生理食塩液 200 mL は、第一三共株式会社製の LVFX のバッグ製剤を生理食塩液で2倍希釈した。

3. 割付・盲検方法

ステップごとに12例の被験者をLVFX群9例、プラセボ群3例に無作為に割り付けた。

LVFX 注射剤は黄色~緑黄色の澄明色でプラセボとの識別が可能であり、盲検性を確保することが困難であるため、単盲検比較試験とした。被験者への盲検性は、点滴時に治験薬を遮光輸液バッグに移し替え、輸液バッグ、点滴チューブおよび点滴筒を遮光テープや着色セロファンなどで覆い、外観上治験薬が識別できないことを確認することにより確保した。また、治験責任医師は、被験者の盲検化に十分留意しながら問診および検査を

実施した。

4. 検査および調査項目

初回投与前日の朝に被験者を治験実施施設に入院させ、3日間の投薬を行った。最終投与1日後に安全性に問題がないことを確認して退院させ、最終投与7日後に事後検査を実施した。

投与1日目および2日目の点滴開始直前と点滴終了時、3日目の点滴開始直前、開始0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12, 24時間後に採血し、検体を-20℃で遮光保存した。血漿中LVFX濃度は、薬物濃度の集中測定機関(三菱化学メディエンス株式会社)でHPLC法²⁾により測定した。

バイタルサイン(体温、血圧、脈拍数)は、初回点滴開始-24時間前、投与1~3日目の点滴開始直前、点滴開始0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2時間後(1.25, 1.5, 1.75, 2時間後は120分点滴時のみ)と事後検査に測定した。臨床検査は、初回点滴開始-24時間前、最終点滴開始24時間後、事後検査に実施した。

治験薬投与開始から事後検査までに起こった有害事象を調査し、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象を副作用とした。有害事象の重症度は、「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準³⁾」を参考に治験責任医師が判断した。

5. 注射部位反応の観察方法

治験責任医師または治験分担医師は、投与1~3日目の治験薬点滴開始直前、点滴開始0.5, 1, 1.5, 2時間後(1.5, 2時間後は120分点滴時のみ)に注射部位を必ず視診することとした。また、点滴中および点滴終了後も随時観察し、注射部位紅斑の発現と消長の時期を確認した。

デジタルカメラを搭載した完全閉鎖系の上腕・前腕撮影システム(ArmSkinRecorder[™], 株式会社インフォワード製作)で、治験薬を点滴した前腕の写真を、初回治験薬点滴開始-24, -23.5, -23, -22.5時間前、投与1~3日目の点滴開始直前、点滴開始0.5, 1, 1.5, 2, 2.5時間後(2, 2.5時間後は120分点滴時のみ)に撮影した。また、注射部位紅斑が発現した被験者では紅斑の消失を確認した時点でも撮影した。

本試験では、注射部位反応を、治験薬点滴用の留置針挿入部から体幹側の前腕および上腕に発現した注射部位紅斑(視診判定)、注射部位そう痒感、注射部位疼痛などの局所的な有害事象と定義した。なお、注射部位紅斑は治験責任医師または治験分担医師が視診で判定することとし、撮影した紅斑の画像は視診の補完データとした。

6. 紅斑インデックスの算出

紅斑インデックスとは、発赤および紅斑を、ヘモグロビンの吸光特性を応用した画像解析により定量化したものである。ArmSkinRecorder[™]で撮影した前腕のデジタル写真をもとに、株式会社インフォワードにて、取得画像信号を対数変換処理することにより紅斑インデックス

値を算出した。また、算出した紅斑インデックスをもとに紅斑領域を定義し、領域面積を算出した。

1) 原理

血中ヘモグロビンに特異的な吸光度を利用して、皮膚に特定波長光を照射して得た反射率の計測から皮下ヘモグロビン量相対値を紅斑インデックス値として推定する方法が研究されている。なかでも、希薄溶液中の透過光吸収度と溶液濃度に関するランバート・ベール則を適用することで、皮膚デジタル画像のRGB信号値 (RGB: Red, Green, Blue) を対数変換して紅斑インデックス値を求める手法が報告されている^{4,5)}。

すなわち、皮膚中の色素団として主に表皮中に含有されるメラニン色素、および真皮層以下に含有されるヘモグロビン色素の二種が皮膚色を決定しているという簡便な皮膚二層モデルを仮定する。この時皮膚に光照射した時の反射率と色素団濃度は以下の式で表現される。

$$\text{Log}(1/R_\lambda) = mC_m + hC_h + D$$

ここで R_λ は波長 λ における反射率、 C_m 、 C_h はそれぞれメラニン濃度、ヘモグロビン濃度であり、 m 、 h は吸光係数で波長依存性を有する。また D は定数である。

メラニン色素の影響を排除してヘモグロビン色素を定量するために、ヘモグロビン吸光度の差が大きく、メラニン吸光度の差が小さい二波長 (550 nm, 650 nm) 光の皮膚反射率よりメラニン吸光度の寄与を相殺した値を算出する。すなわち

$$\text{Log}_{10}(1/R_{550\text{nm}}) = m_1C_m + h_1C_h + D$$

$$\text{Log}_{10}(1/R_{650\text{nm}}) = m_2C_m + h_2C_h + D \quad \text{ただし } m_1 \doteq m_2$$

よって

$$\text{Log}_{10}(1/R_{550\text{nm}}) - \text{Log}_{10}(1/R_{650\text{nm}}) \doteq (h_1 - h_2)C_h$$

8bit 画像データにおける赤信号強度を I_R 、緑信号強度を I_G であらわすと、 I_R は $R_{650\text{nm}}$ 、 I_G は $R_{550\text{nm}}$ と見なされ、ヘモグロビン濃度 C_h は次式で表現される。

$$C_h \propto \text{Log}_{10}(1/I_G) - \text{Log}_{10}(1/I_R)$$

$$= \text{Log}_{10}I_R - \text{Log}_{10}I_G$$

この値を 1,000 倍した値を本試験における紅斑インデックスと定義した。

$$\text{紅斑インデックス} = 1,000 \times (\text{Log}_{10}I_R - \text{Log}_{10}I_G)$$

2) 算出手順

紅斑インデックスは、算出過程をアプリケーション化し、コンピュータ内で自動算出した。また、紅斑インデックス値は上腕での部位偏差、個人差が存在することを考慮し、個人差および環境要因に影響されずに注射部位反応部のみを評価するため、投与前撮影画像と投与後撮影画像の個人内比較で算出した。

紅斑判定閾値 (健常皮膚と紅斑皮膚を判別するための閾値) は、医師所見との相関性に関する事前検討結果より 17 と規定した。

画像内の紅斑領域はフィルター関数により 1 mm^2 以下の紅斑領域を削除することで微細なエラー信号値を除

去した。

抽出された紅斑領域の紅斑インデックス値を算出した。紅斑インデックス値の平均値とは抽出された紅斑領域全域の紅斑インデックス算術平均値であり、最大値は紅斑領域中の紅斑インデックス最大値、最小値は紅斑領域中の紅斑インデックス最小値である。また、抽出された紅斑領域の面積を算出した。

7. 薬物動態

被験者ごとに、投与 1, 2, 3 日目の C_{max} 、 t_{max} および投与 2, 3 日目の血漿中トラフ濃度 ($C_{24\text{h}}$) を測定した。また、ノンコンパートメント解析法により投与 3 日目の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (線形台形法) を算出した。

8. 安全性の評価

報告された有害事象名および副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J version 8.1) に読み替え、発現頻度を集計した。また、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位疼痛および注射部位熱感を注射部位反応とし、注射部位反応の発現の有無について、発現被験者数および件数を集計した。

被験者別、経過時間別に、紅斑インデックス値の平均値、最大値、紅斑面積の推移図を作成した。

C_{max} 、 $C_{24\text{h}}$ および $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ をそれぞれ層別し、各サブグループ別に注射部位反応の発現率を算出した。発現率は、分母を各薬物動態パラメータの測定値数 (C_{max} : 36 名 \times 3 日 = 108, $C_{24\text{h}}$: 36 名 \times 2 日 = 72, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$: 36 名 \times 1 日 = 36) とし、分子は注射部位反応を発現した被験者の、発現日の測定値数として算出した。なお、 $C_{24\text{h}}$ については被験者が注射部位反応を発現した日の直前の測定値を用いて算出した。

II. 結 果

1. 被験者

2005 年 10 月 27 日から 2005 年 12 月 31 日までに、計 48 例の健康成人男性が登録された。48 例全員を安全性解析対象集団とし、LVFX 注射剤を投与した 36 例を薬物動態解析対象集団とした。

2. 有害事象

本試験では LVFX を投与した 36 例中 30 例に有害事象が認められ、発現した有害事象はすべて局所の事象であり、ショック症状などの全身反応は認められなかった。ステップ 4 の LVFX 群で 1 例に認められた親指皮膚のしびれを除き、すべてが注射部位反応であった。

3. 注射部位反応

注射部位反応は LVFX 群の 36 例中 30 例、プラセボ群の 12 例中 1 例に認められ、因果関係はすべて「明らかに関連あり」と判断された。

LVFX 群では、5% ブドウ糖液 100 mL 溶解 60 分間点滴 (ステップ 1) では 9 例中 8 例 (88.9%) 31 件、生理食塩液 100 mL 溶解 60 分間点滴 (ステップ 2) では 9 例中 9 例 (100%) 29 件、生理食塩液 200 mL 溶解 60 分間点滴

Table 1. Injection site reactions by infusion

| Step | 1 | 2 | 3 | 4 | 1-4 |
|---------------------------------------|---------------------|------------------|--------------------|---------------------|---------|
| LVFX concentration (infusion time) | 5 mg/mL (60 min) | 5 mg/mL (60 min) | 2.5 mg/mL (60 min) | 2.5 mg/mL (120 min) | Placebo |
| Diluent | 5% glucose solution | saline | saline | saline | — |
| n | 9 | 9 | 9 | 9 | 12 |
| Injection site reaction ^{a)} | 8 (31) | 9 (29) | 7 (20) | 6 (13) | 1 (1) |
| Injection site erythema | 8 (21) | 9 (24) | 7 (18) | 5 (12) | 1 (1) |
| Injection site pain | 1 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) |
| Injection site pruritus | 4 (7) | 3 (5) | 2 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Injection site warmth | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

Number of subjects with events (number of events)

^{a)} MedDRA/J V.8.1

Table 2. Appearance and disappearance time of injection site reactions with LVFX

| Step (infusion time) | n | Number of subjects with events (%) | Total | Number of event (%) | | | | | |
|----------------------|----|------------------------------------|-------|--|-------------|-----------|---|------------|-------------|
| | | | | Appearance time (min) (Start of infusion = 0 min) | | | Disappearance time (min) (End of infusion = 0 min) | | |
| | | | | 0 < T ≤ 10 | 10 < T ≤ 30 | 30 < T | before the drip end | 0 < T ≤ 30 | 30 < T ≤ 60 |
| Step 1 (60 min) | 9 | 8 (88.9) | 31 | 16 (51.6) | 11 (35.5) | 4 (12.9) | 0 (0.0) | 27 (87.1) | 4 (12.9) |
| Step 2 (60 min) | 9 | 9 (100.0) | 29 | 13 (44.8) | 14 (48.3) | 2 (6.9) | 13 (44.8) | 16 (55.2) | 0 (0.0) |
| Step 3 (60 min) | 9 | 7 (77.8) | 20 | 15 (75.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) | 11 (55.0) | 9 (45.0) | 0 (0.0) |
| Step 4 (120 min) | 9 | 6 (66.7) | 13 | 7 (53.8) | 2 (15.4) | 4 (30.8) | 10 (76.9) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Total | 36 | 30 (83.3) | 93 | 51 (54.8) | 31 (33.3) | 11 (11.8) | 34 (36.6) | 55 (59.1) | 4 (4.3) |

(ステップ3)では9例中7例(77.8%)20件,生理食塩液200 mL溶解120分間点滴(ステップ4)では9例中6例(66.7%)13件の注射部位反応が認められた(Table 1)。

本試験で認められた注射部位反応はいずれも一過性の事象であった。LVFX群に発現した注射部位反応93件のうち,51件(54.8%)が点滴開始10分後までに,31件(33.3%)が点滴開始30分後までに発現していた。また,34件(36.6%)が点滴中に,55件(59.1%)が点滴終了30分後までに,4件(4.3%)が点滴終了1時間後までに消失した(Table 2)。ステップごとに消失時期を見ると,ステップ1では点滴中に消失した事象がなかったのに対し,ステップ2および3では点滴中に消失した事象が13件(44.8%),11件(55.0%),ステップ4では10件(76.9%)であった。いずれも重症度は軽度であり,処置を必要とされず投与継続が可能であった。

バイタルサイン(体温,血圧,脈拍数)に関しては,有害事象と判断された異常は認められず,発現した注射部位反応がアレルギーやショックなどの全身反応につながる兆候はみられなかった。

4. 紅斑インデックス値

紅斑インデックス値の平均値,最大値,紅斑領域面積,および平均値と紅斑領域面積の積のうち,紅斑領域面積の経時推移が医師の紅斑出現,消失に対する視診判定の結果と,比較的相関が高かった。すなわち,紅斑領域面積は,治験責任医師または治験分担医師の視診により注射部位紅斑の発現を報告した時点で高値を示し,治験責任医師または治験分担医師が消失を確認した時点で低値を示した(Fig. 1)。また,紅斑インデックスによる解析でも,LVFX投与による紅斑は点滴中から消失していく傾向が観察された(Fig. 2)。

5. 薬物動態

LVFXの C_{max} は,60分点滴静注(ステップ1~3)では9.30~10.00 $\mu\text{g/mL}$ であり,120分間点滴(ステップ4)では6.69 $\mu\text{g/mL}$ であった。 AUC_{0-24h} は各ステップともほぼ同様であり, t_{max} はいずれも点滴終了時であった(Table 3)。

6. 薬物動態パラメータ別の注射部位反応

C_{max} , C_{24h} および AUC_{0-24h} のサブグループ別での注射部位反応の発現率は,ほぼ同様であった(Table 4)。

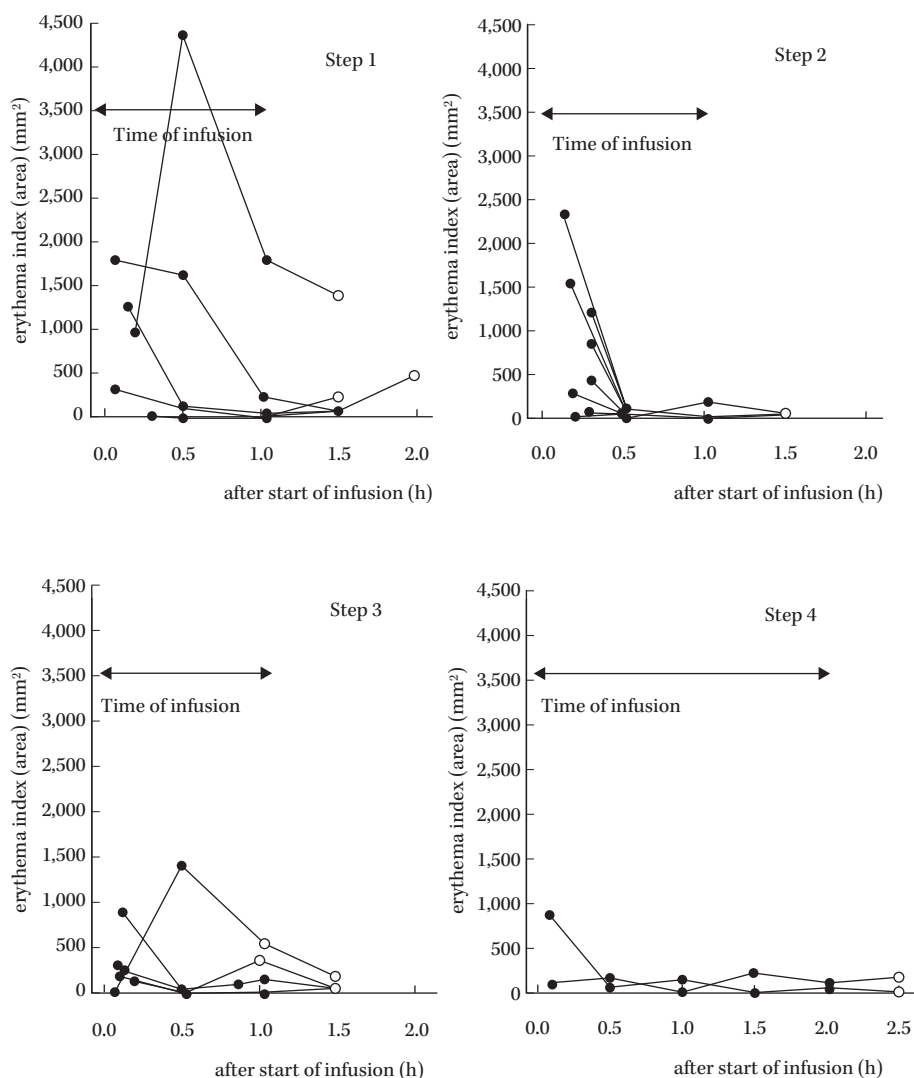


Fig. 1. Time course of the area of erythema by subject.

●: Positive for injection site erythema by physician's visual assessment, ○: Negative for injection site erythema by physician's visual assessment

III. 考 察

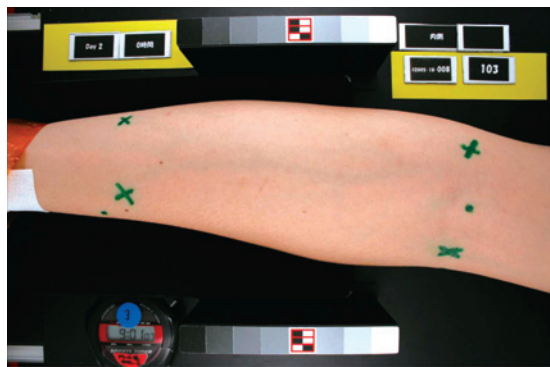
反復投与試験ではLVFX 500 mg 投与群の1例が中等度の注射部位そう痒感により投与を中止したが、本試験ではすべての注射部位反応は軽度であり、中止例はなかった。LVFX 注射剤による注射部位反応は、いずれも投与局所の紅斑、そう痒感、疼痛などの症状であり、本試験および反復投与試験で報告されたものは同様の事象であった。ただし、注射部位反応の発現頻度は、反復投与試験では18例中8例、本試験では36例中30例 (Table 1) であり、本試験で高頻度であった。この要因としては、本試験では、注射部位反応の発現および消失を詳細に観察するため、留置針挿入部位を肘に近い部位ではなく手首に近い部位としたため、通常より細い血管への点滴投与であったこと、また頻回に観察を実施したことが考えられた。

本試験で認められた注射部位反応は、大部分が点滴開

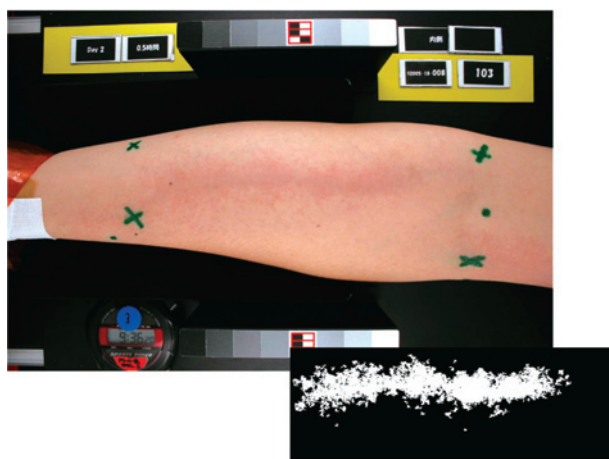
始30分後までに発現し、ほとんどが点滴終了1時間後までに消失するといった一過性の事象であった。紅斑インデックス値においても、点滴中から紅斑領域面積の減少が確認された (Fig. 1, 2)。本事象は発現後速やかに回復していること、投与を重ねるごとに症状が強くなる傾向がないこと、発現が注射部位の局所周辺に限られており全身性の反応にいたっていないことから、即発型のI型アレルギー反応または遅発型のIV型アレルギー反応ではないと考えられた。

ステップ1では5%ブドウ糖液溶解のLVFX薬液濃度5 mg/mLのバッグ製剤 (Johnson & Johnson 製) を、ステップ2では生理食塩液溶解のLVFX薬液濃度5 mg/mLのバッグ製剤 (第一三共株式会社製) を60分で点滴し、いずれも88.9% (8/9例) および100% (9/9例) と注射部位反応が高い頻度で観察された。一方、注射部位反応の消失時期に着目すると、ステップ1では点

a) At infusion start



b) 35 minutes after infusion start



c) 66 minutes after infusion start

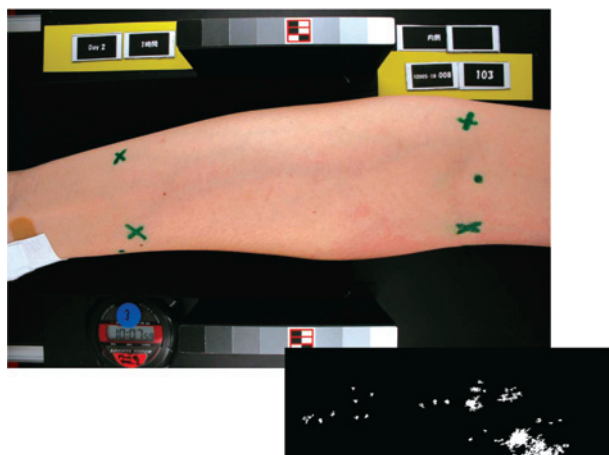


Fig. 2. Forearm of showing injection site erythema during 60-minute infusion at step 1. Pictures are in full color. Digital images of erythema are monochrome.

滴中に消失した事象がなかったのに対し、溶解液が生理食塩液であったステップ2では29件中13件(44.8%)が点滴中に消失した(Table 2)。両バッグ製剤の性状・組成に溶解液以外の違いはなく、注射部位反応の軽減策の一つとして溶解液を生理食塩液とすることが考えられた。

ステップ2, 3および4の成績より、溶解液を生理食塩

液とした場合に、点滴部位の薬物濃度が低下する投与方法、すなわち同じ点滴時間であれば薬液濃度は5.0 mg/mL (ステップ2)より2.5 mg/mL (ステップ3)で、同じ薬液濃度であれば点滴時間は60分間(ステップ3)より120分間(ステップ4)で、注射部位反応の発現率および件数が少なくなる結果が得られた(Table 1)。類薬であるCPFX注射剤の報告^{6,7)}では、血流量の多い太い血管への投与や緩徐な注入により、注射部位反応が軽減できると報告されている。したがって、ステップ3および4のような点滴部位の薬物濃度を低下させるような投与方法により注射部位反応の発現率が軽減する可能性が考えられた。

薬物動態パラメータ(C_{max} , C_{24h} および AUC_{0-24h})の各サブグループ間に、注射部位反応の発現率の差は認められなかった(Table 4)。また、本薬剤の注射部位反応の大部分は点滴開始30分後までに発現し、点滴終了時(t_{max})の前に約3分の1が消失することから、全身の薬物濃度パラメータと注射部位反応の発現とは相関しないと考えられた。

同じキノロン系薬であるpazufloxacin (PZFX)注射剤でも、肺血症および重症・難治性肺炎を対象とした第III相臨床試験で、注射部位反応が167例中57例(34.1%)257件が認められたと報告されている⁸⁾。またciprofloxacin (CPFX)注射剤でも、LVFX注射剤で認められた注射部位反応と同様の有害事象が報告^{6,7,9)}されており、注射部位の発赤、痒み、熱感などが投与開始直後から投与中に発現し、投与中または投与終了直後に消失することが観察されている。また、これらの事象にはヒスタミンなどの関与が考えられている。

ヒスタミンは、免疫学的刺激あるいは非免疫学的刺激等の種々の刺激により、組織マスト細胞および好塩基球から循環血中に遊離される。Ofloxacin (OFLX)またはCPFXをイヌに皮内投与すると、発赤反応¹⁰⁾あるいは血管透過性亢進¹¹⁾が惹起されることが報告されている。イヌにおける血中ヒスタミン濃度の上昇は、一部皮膚マスト細胞からのヒスタミン遊離に起因した作用であることが示唆されている。Yoshidaら¹²⁾は、LVFXおよびCPFXがマウス尾静脈およびラット皮膚微小血管の透過性亢進を惹起すること、その作用には、マスト細胞から遊離したヒスタミンが関与する可能性を報告している。

以上の報告より、LVFXが穿刺静脈を流れる際に、高濃度の薬液によりマスト細胞が脱顆粒(ヒスタミン遊離)することにより、針挿入部周辺の血管透過性が亢進して発赤を認めたり、血管中膜への白血球浸潤が引き起こされてそう痒感や熱感などの軽度の静脈炎を発症したりするものと考えられる。キノロン剤で報告されている注射部位反応はそのほとんどが投与局所の反応であり、遊離されたヒスタミン等のケミカルメディエーターが全身的な作用を及ぼすものではないと考える。

Table 3. Pharmacokinetic parameters on day 3 of treatment

| LVFX concentration (infusion time) | Diluent | 5 mg/mL | 5 mg/mL | 2.5 mg/mL | 2.5 mg/mL |
|--|--------------------|---------------------|----------|-----------|-----------|
| | | (60 min) | (60 min) | (60 min) | (120 min) |
| | | 5% glucose solution | saline | saline | saline |
| n | | 9 | 9 | 9 | 9 |
| C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | mean ^{a)} | 10.00 | 9.30 | 9.59 | 6.69 |
| | SD ^{b)} | 2.61 | 2.12 | 1.21 | 0.99 |
| C_{24h} ($\mu\text{g/mL}$) | mean ^{a)} | 0.36 | 0.42 | 0.39 | 0.38 |
| | SD ^{b)} | 0.10 | 0.13 | 0.11 | 0.10 |
| t_{max} (h) | mean ^{a)} | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.94 |
| | SD ^{b)} | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.17 |
| AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | mean ^{a)} | 47.24 | 48.34 | 44.83 | 44.13 |
| | SD ^{b)} | 4.81 | 9.63 | 5.49 | 6.37 |

a) Arithmetic mean, b) Arithmetic SD

Table 4. Pharmacokinetic parameters and injection site reaction incidence

| PK parameters | | n ^{a)} | With events ^{b)} | Incidence rate ^{c)} |
|--|-----------------------------|-----------------|---------------------------|------------------------------|
| C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | $4.00 \leq C_{max} < 8.00$ | 58 | 41 | 70.7% |
| | $8.00 \leq C_{max} < 12.00$ | 42 | 31 | 73.8% |
| | $12.00 \leq C_{max}$ | 8 | 4 | 50.0% |
| C_{24h} ($\mu\text{g/mL}$) | $C_{24h} < 0.30$ | 23 | 14 | 60.9% |
| | $0.30 \leq C_{24h} < 0.50$ | 44 | 30 | 68.2% |
| | $0.50 \leq C_{24h}$ | 5 | 4 | 80.0% |
| AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | $AUC_{0-24h} < 50.0$ | 26 | 16 | 61.5% |
| | $50.0 \leq AUC_{0-24h}$ | 10 | 6 | 60.0% |

a) Total of measurements (C_{max} was measured day 1, 2, and 3, C_{24h} day 2 and 3, AUC_{0-24h} day3)

b) Total of measurements which was concerned with subjects expressed injection site reaction

c) Total of measurements which was concerned with subjects expressed injection site reaction / total of measurements $\times 100$

米国での健康成人男性を対象とした第I相試験では、LVFX 500 mgを単回投与したところ、注射部位反応が23例中9例に認められた¹³⁾。また、健康成人男性、女性の計12例を対象にLVFX 750 mg 1日1回7日間反復投与したところ、注射部位の浮腫、注射部位の発赤がそれぞれ2例に、注射部位のそう痒感、注射部位反応がそれぞれ1例に認められた¹⁴⁾。以上の報告より、注射部位反応は日本人に特有の反応ではないと考えられた。なお、欧米ではLVFX注射剤の1996年の上市後、注射部位反応に関して患者の安全性を確保するための特別な対策などは施行されていない。

いずれの投与方法でもLVFX注射剤による注射部位反応が高頻度に認められたため、明確な注射部位反応の軽減策を見出すにはいたらなかったものの、点滴部位での薬物濃度を低下させる投与方法で発現件数が低下する傾向が認められた。LVFX注射剤による注射部位反応は一過性の局所的な反応であり、発現時の被験者のバイタルサインも安定していたことから、ショックなど全身性の反応を引き起こす可能性は低いと考えられた。注射部位反応は、発現頻度の高い有害事象ではあるが、本治験ではすべての被験者で無処置にて投与継続が可能であ

り、臨床評価を行うに際し注意すべき事象であるものの、忍容性は確保できると判断した。ただし、注射用抗菌薬ではいずれの抗菌薬においても、薬剤投与によりショックおよびアナフィラキシー様症状を引き起こす可能性があり、LVFX注射剤でも「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン (2004年版)」¹⁾に準じた問診・観察が重要と考える。

文 献

- 1) 社団法人日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会：抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン (2004年版)。日化療会誌 2004; 52: 584-90
- 2) Okazaki O, Aoki H, Hakusui H: High-performance liquid chromatographic determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid-phase clean-up. J Chromatogr 1991; 563: 313-22
- 3) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会：抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 1991; 39: 687-9, 日化療会誌 1995; 43 (11号巻頭)
- 4) Takiwaki H, Shirai S, Kanno Y, Watanabe Y, Arase S: Quantification of erythema and pigmentation using a videomicroscope and a computer. Br J Derma-

- tol 1994; 131: 85-92
- 5) Ohshima H, Takiwaki H: Evaluation of dark circles of the lower eyelid: comparison between reflectance meters and image processing and involvement of dermal thickness in appearance. *Skin Res Technol* 2008; 14: 135-41
 - 6) Thorsteinsson S B, Bergan T, Johannesson G, Thorsteinsson H S, Rohwedder R: Tolerance of ciprofloxacin at injection site, systemic safety and effect on electroencephalogram. *Chemotherapy* 1987; 33: 448-51
 - 7) Thorsteinsson S B, Bergan T, Rohwedder R: Tolerance of intravenously administered ciprofloxacin. *Chemotherapy* 1988; 34: 256-60
 - 8) パシル点滴静注液 300 mg, 同 500 mg, 同 1000 mg, パズクロス注 300, 同 500, パズクロス点滴静注液 1000 mg 申請資料 (平成 21 年 6 月 11 日申請) 2.7.4 付録, 注射部位の有害事象に関する報告書, 富山化学工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社
 - 9) Arcieri G M, Becker N, Esposito B, Griffith E, Heyd A, Neumann C, et al: Safety of intravenous ciprofloxacin. A review. *Am J Med* 1989; 87 (5A): 92S-7S
 - 10) Kurata M, Kasuga Y, Nanba E, Nakamura H, Asano T, Haruta K: Flush induced by fluoroquinolones in canine skin. *Inflamm Res* 1995; 44: 461-5
 - 11) Furuhashi K, Fukuda Y, Soumi K, Arai H, Watanabe Y, Narita H: Histamine-releasing properties of T-3762, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent in intravenous use. II. dermovascular permeability-increasing effect and action on peritoneal mast cells. *Biol Pharm Bull* 1998; 21: 461-4
 - 12) Yoshida M, Takayama S, Kato M: Effect of levofloxacin and ciprofloxacin injection on permeability of the tail vein in mice and skin microvasculature in rats. *Int J Tissue React* 1994; 16: 105-12
 - 13) Chien S C, Rogge M C, Gisclon L G, Curtin C, Wong F, Natarajan J, et al: Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2256-60
 - 14) Chow A T, Fowler C, Williams R R, Morgan N, Kaminski S, Natarajan J: Safety and Pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2122-5

Evaluation of regimens reducing injection site reaction by intravenous levofloxacin in healthy subjects

Kohya Shiba¹⁾, Shinichi Minamitani²⁾, Tomoyuki Monma³⁾ and Hiroyuki Fukase⁴⁾

¹⁾ Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ R&D Division, Daiichi Sankyo Company, Limited

³⁾ Development Division, Inforward Incorporated

⁴⁾ CPC Clinic, Medipolis Medical Research Institute

With transient injection site reactions frequently reported in the phase I study of intravenous levofloxacin (LVFX), our purpose was to minimize the injection site reactions by determining effects of diluent (5% glucose and saline), post dilution drug concentration (5 and 2.5 mg/mL), and infusion time (60 and 120 minutes), dripped by four methods of administration.

When subjects received with a drug concentration of 5 mg/mL used 5% glucose as a diluent and with an infusion time of 60 minutes, injection site reactions were observed in 88.9% (8/9). Saline was used as a diluent at a drug concentration of 5 mg/mL with an infusion time of 60 minutes, at 100% (9/9), at a drug concentration of 2.5 mg/mL with an infusion time of 60 minutes, at 77.8% (7/9), and at a drug concentration of 2.5 mg/mL with an infusion time of 120 minutes, at 66.7% (6/9). In each method, the injection site reactions reported were transient, most of them occurred within the first 30 minutes after the start of infusion and all were resolved by 1 hour after the end of infusion. None of the events required treatment or led to treatment discontinuation.

Because the injection site reaction with the LVFX injection was admitted in high frequency as for each method of administration, we were not able to find a clear reduction method to appear in the injection site reaction. The decrease in total number of events was observed when drug concentration was 2.5 mg/mL or the drug was infused in 120 minutes with LVFX in saline. All injection site reactions admitted were transitory, mild, and local responses, and did not lead to administering discontinuance. It was thought that the injection site reaction should be cautiously evaluated clinically, though it has no critical influence to safe use of this medicine. Nonetheless, as with existing injectable antimicrobials, administration of intravenous LVFX may potentially cause shock and anaphylactoid reactions, and thus should follow Guidelines for Prevention of Anaphylactic Reactions with Antimicrobials 2004.