

【市販後調査報告】

Levofloxacin 注射剤 500 mg 1 日 1 回投与の安全性・有効性

堀 誠治¹⁾・内納 和浩²⁾・山口 広貴²⁾・横溝 亜紀²⁾・高橋 周美²⁾
濱島 里子²⁾・温井 香織³⁾・江田 久乃⁴⁾・椎名 晶子⁴⁾・小林 史明⁵⁾
山之内直樹⁵⁾・水野 正巳²⁾・奥谷 幸裕²⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御部*

²⁾ 第一三共株式会社メディカルアフェアーズ部

³⁾ 同 薬制部

⁴⁾ 同 安全管理統括部

⁵⁾ 同 データサイエンス部

(平成 26 年 8 月 8 日受付・平成 26 年 9 月 16 日受理)

Levofloxacin 注射剤（クラビット[®]点滴静注バッグ 500 mg/100 mL・クラビット[®]点滴静注 500 mg/20 mL）の使用成績調査を 2011 年 10 月から 2013 年 9 月にかけて実施した。全国 221 施設の医療機関から 1,142 例の調査票を収集し、安全性は 1,118 例、有効性は 952 例で検討した。

副作用発現率は 10.02%（112/1,118 例）であり、主な副作用は ALT 増加等の臨床検査値の異常変動 4.56%（51/1,118 例）、肝機能異常等の肝胆道系障害 1.43%（16/1,118 例）、注射部位反応等の一般・全身障害および投与部位の状態 1.25%（14/1,118 例）であった。重篤な副作用は 6 例（6 件）に認められ、その内訳は、肺炎、血中クレアチニン増加、間質性肺疾患、肝機能異常、肺障害、急性呼吸窮迫症候群であった。

本剤と併用注意となっているフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬（フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs）は 9.8%（110/1,118 例）で併用されたが、併用による副作用発現率の上昇は認められなかった。また、中枢神経系副作用（神経系障害および精神障害）はフェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用例、その他の NSAIDs 併用例では認められなかった。

有効率は全体で 90.7%（863/952 例）であり、適応症別には、肺炎 90.5%（781/863 例）、慢性呼吸器病変の二次感染 92.1%（82/89 例）であった。肺炎分類別では、市中肺炎 93.8%（589/628 例）、医療・介護関連肺炎 79.9%（123/154 例）、院内肺炎 85.9%（67/78 例）であった。

菌消失率は全体で 93.0%（146/157 株）であり、グラム陽性菌 88.7%（55/62 株）、グラム陰性菌 95.4%（83/87 株）、非定型菌 100.0%（8/8 株）であった。

以上より、Levofloxacin 注射剤の安全性に大きな問題点は認められず、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に対して 90% 以上の有効率を示したことから、使用実態下においても有用な抗菌薬であることが確認された。

Key words: levofloxacin, safety, efficacy, injection

Levofloxacin（LVFX）は Pharmacokinetics-Pharmacodynamics（PK-PD）理論に基づき、2009 年に 500 mg 1 日 1 回投与に用法・用量が変更され¹⁾、呼吸器感染症をはじめとする各種感染症に広く使用されてきた。

欧米では経口剤と同時に注射剤の開発が進められ、1996 年には米国、1997 年以降は欧州各国において、500 mg 1 日 1 回投与を用法・用量とした経口剤および注射剤が承認され、日本においても 2010 年 10 月に国内初の 1 日 1 回投与の注射用キノロン系薬として、LVFX 注射剤（クラビット[®]点滴静注

バッグ 500 mg/100 mL・クラビット[®]点滴静注 500 mg/20 mL）が承認された。

国内において実施された開発治験²⁻⁴⁾の検討症例数は 342 例と限られていることから、使用実態下における本剤の安全性および有効性を把握することを目的に 2011 年 10 月から 2013 年 9 月の 2 年間に 1,000 例を目標とした使用成績調査を実施したので、その成績を報告する。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第

*東京都港区西新橋 3-25-8



Fig. 1. Distribution of the patients.

171号)に則り実施した。

I. 対象と方法

1. 使用薬剤

クラビット[®]点滴静注バッグ 500 mg/100 mL [1 バッグに LVFX 水和物 512.5 mg/100 mL (LVFX として 500 mg/100 mL) を含有する]

クラビット[®]点滴静注 500 mg/20 mL [1 バイアル中に LVFX 水和物 512.5 mg/20 mL (LVFX として 500 mg/20 mL) を含有する]

2. 調査対象

本剤を投与した患者とし、一度調査対象とした患者は、繰り返し対象としないこととした。

3. 調査方法

中央登録方式にて実施した。

登録は、本剤投与開始後、投与開始日を含めて7日以内に登録票を登録センターに FAX することとした。

4. 調査期間および調査予定症例数

調査期間は 2011 年 10 月 1 日～2013 年 9 月 30 日とし、調査予定症例数は 1,000 例とした。

5. 調査項目

調査項目は、患者背景 (性別、年齢、入院・外来の区分、体重、感染症名、感染症の重症度、基礎疾患・合併症、アレルギー歴等)、薬剤投与状況 (製剤、本剤の1回投与量、1日投与回数、注入時間、投与間隔、投与期間、併用薬剤等)、細菌学的検査、臨床経過、有効性判定、臨床検査、有害事象とした。

6. 評価指標

1) 安全性

本剤投与後に発現した医療上好ましくない事象を有害事象とし、そのうち本剤との因果関係を否定できない事象を副作用とした。副作用発現率は、副作用発現症例数/安全性評価対象症例数×100 (%) として算出した。副作用の集計には「ICH 国際医薬用語集日本版 (MedDRA/J : Medical Dictionary for Regulatory Activities/J) (Ver.17.0) を用いた。

2) 有効性

臨床効果は、本剤投与終了・中止時の臨床症状、検査結果等から担当医師の判断により「有効」、「無効」、および「判定不能」で判定した。有効率は、有効症例数/有効性評価対象症例数×100 (%) として算出した。

菌の消長は、本剤投与開始前に担当医師が原因菌と推定した菌を対象に、本剤投与終了・中止時の原因菌の消長を「消失」、「推定消失」、「存続」、「判定不能」で判定した。菌消失率は (「消失+推定消失」/「消失+推定消失+存続」) ×100 (%) として算出した。

7. 統計解析方法

安全性に影響を及ぼす要因を検討するため要因別の副作用発現率を算出し、要因ごとの副作用発現率の一様性について χ^2 検定を行った。有意水準は両側 5% とした。

II. 結果

1. 症例構成

全国 221 施設の医療機関から 1,145 例が登録され、そのうち 1,142 例の調査票が収集された。各解析対象の内

Table 1. Safety evaluation demographics

	Item	No. of cases (%)	
Gender	Male	705 (63.1%)	
	Female	413 (36.9%)	
Age (years)	< 65	333 (29.8%)	
	≥ 65 to < 75	251 (22.5%)	
	≥ 75	534 (47.8%)	
	Mean ± SD Minimum, median, maximum	69.4 ± 18.1 12, 74, 102	
Hospitalization status	Inpatients	1,044 (93.4%)	
	Outpatients	74 (6.6%)	
Types of infections	Pneumonia	949 (84.9%)	
	Secondary infections of chronic respiratory diseases	104 (9.3%)	
	Others	65 (5.8%)	
Severity of infection	Mild	259 (23.2%)	
	Moderate	646 (57.8%)	
	Severe	212 (19.0%)	
	Unrecorded	1 (0.1%)	
Underlying diseases/ complications	Absent	183 (16.4%)	
	Present	Hepatic disease	76 (6.8%)
		Renal disease	44 (3.9%)
		Heart disease	226 (20.2%)
		Cerebrovascular disorder	136 (12.2%)
		Diabetes mellitus	160 (14.3%)
		Convulsive disease	21 (1.9%)
		Others	858 (76.7%)
		Unknown, Unrecorded	4 (0.4%)
	History of allergy	Absent	967 (86.5%)
Present		88 (7.9%)	
Unknown		63 (5.6%)	
Creatinine clearance before administration (mL/min)	< 20	35 (3.1%)	
	≥ 20 to < 50	235 (21.0%)	
	≥ 50	583 (52.1%)	
	Unknown	265 (23.7%)	
Duration of administration (days)	≥ 1 to ≤ 3	94 (8.4%)	
	≥ 4 to ≤ 7	524 (46.9%)	
	≥ 8 to ≤ 14	445 (39.8%)	
	≥ 15 to ≤ 29	53 (4.7%)	
	≥ 30	2 (0.2%)	
	Mean ± SD	7.9 ± 3.9	
	Minimum, median, maximum	1, 7, 35	
Formulation	Bag	995 (89.0%)	
	Vial	123 (11.0%)	
Administration method	500 mg daily	1,061 (94.9%)	
	500 mg × 1 on day 1, 250 mg × 1 from day 2	27 (2.4%)	
	500 mg × 1 on day 1, 250 mg × 1 from day 3	1 (0.1%)	
	Others	29 (2.6%)	
Concomitant drug	Absent	159 (14.2%)	
	Present	959 (85.8%)	

訳を Fig. 1 に示す。1,142 例のうち、登録期限超過（本剤投与開始日から 8 日以降に登録）、本剤未投与、有害事象の有無が不明、本剤の用法・用量外（初日の投与量が 500 mg 以外）の計 24 例を除いた 1,118 例を安全性評価対象症例とした。

安全性評価対象症例 1,118 例のうち、非感染症、適応外の感染症、複数感染症、有効性判定が判定不能の計 166 例を除く 952 例を有効性評価対象症例とした。

2. 患者背景

安全性評価対象症例 1,118 例の患者背景を Table 1 に

Table 2. Body temperature, white blood cell count, CRP by age before administration

1) Body temperature

Age (years)	<37.0°C	≥37 to <38°C	≥38 to <39°C	≥39°C	mean ± SD (°C)
	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	
<65	44 (14.4%)	88 (28.9%)	101 (33.1%)	72 (23.6%)	38.1 ± 1.03
≥65 to <75	39 (17.1%)	97 (42.5%)	70 (30.7%)	22 (9.6%)	37.8 ± 0.83
≥75 to <85	59 (19.4%)	128 (42.1%)	91 (29.9%)	26 (8.6%)	37.7 ± 0.84
≥85	27 (15.1%)	62 (34.6%)	70 (39.1%)	20 (11.2%)	37.9 ± 0.97

2) White blood cell count

Age (years)	<5,000/μL	≥5,000 to <8,000/μL	≥8,000 to <10,000/μL	≥10,000 to <15,000/μL	≥15,000 to <20,000/μL	≥20,000/μL	mean ± SD (μL)
	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	
<65	20 (6.2%)	91 (28.1%)	60 (18.5%)	103 (31.8%)	33 (10.2%)	17 (5.2%)	10,414 ± 4,735
≥65 to <75	12 (5.1%)	62 (26.5%)	46 (19.7%)	78 (33.3%)	27 (11.5%)	9 (3.8%)	10,460 ± 4,444
≥75 to <85	30 (10.0%)	78 (26.1%)	54 (18.1%)	96 (32.1%)	26 (8.7%)	15 (5.0%)	10,329 ± 5,177
≥85	20 (10.4%)	58 (30.2%)	35 (18.3%)	58 (30.2%)	17 (8.9%)	4 (2.1%)	9,790 ± 4,265

3) CRP

Age (years)	<1 mg/dL	≥1 to <4 mg/dL	≥4 to <10 mg/dL	≥10 to <15 mg/dL	≥15 to <20 mg/dL	≥20 to <30 mg/dL	≥30 mg/dL	mean ± SD (mg/dL)
	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	
<65	18 (5.8%)	39 (12.6%)	109 (35.3%)	58 (18.8%)	35 (11.3%)	33 (10.7%)	17 (5.5%)	11.8 ± 9.33
≥65 to <75	9 (3.9%)	23 (10.1%)	64 (28.1%)	55 (24.1%)	33 (14.5%)	32 (14.0%)	12 (5.3%)	13.2 ± 8.79
≥75 to <85	11 (3.8%)	47 (16.0%)	92 (31.4%)	66 (22.5%)	26 (8.9%)	38 (13.0%)	13 (4.4%)	11.6 ± 8.89
≥85	14 (7.5%)	28 (15.1%)	68 (36.6%)	22 (11.8%)	25 (13.4%)	26 (14.0%)	3 (1.6%)	10.8 ± 8.29

示す。

平均年齢は 69.4 ± 18.1 歳 (平均 ± SD) であり、高齢者区分の割合は 65 歳以上 75 歳未満が 22.5% (251 例)、75 歳以上が 47.8% (534 例) で、約半数が 75 歳以上の高齢者であった。入院・外来区分は入院が 93.4% (1,044 例) で外来が 6.6% (74 例) であった。適応症は、肺炎が 84.9% (949 例) で、慢性呼吸器病変の二次感染が 9.3% (104 例) であった。感染症の重症度は、軽症が 23.2% (259 例)、中等症が 57.8% (646 例)、重症が 19.0% (212 例) であった。基礎疾患・合併症を有する症例は 83.3% (931 例) であり、そのうち心疾患が 20.2% (226 例)、脳血管障害が 12.2% (136 例)、糖尿病が 14.3% (160 例)、肝疾患が 6.8% (76 例)、腎疾患が 3.9% (44 例) であった。

本剤の平均投与日数は 7.9 ± 3.9 日 (平均 ± SD) であり、バッグ製剤が 89.0% (995 例)、バイアル製剤が 11.0% (123 例) であった。本剤の投与方法は「500 mg 連日」が 94.9% (1,061 例)、「初日 500 mg, 2 日目以降 250 mg 連日」が 2.4% (27 例)、「初日 500 mg, 3 日目以降 250 mg 隔日」が 0.1% (1 例) であった。併用薬は 85.8% (959 例) で使用されていた。

また、年齢別の本剤投与前の炎症マーカー (体温、白血球数、CRP) の値を Table 2 に示す。平均体温は 65 歳未満: 38.1°C, 65 歳以上 75 歳未満: 37.8°C, 75 歳以上

85 歳未満: 37.7°C, 85 歳以上: 37.9°C で、年齢区分間の差は 0.1~0.4°C であった。白血球数 (平均値) は 9,790~10,460/μL であった。CRP (平均値) は 65 歳未満: 11.8 mg/dL, 65 歳以上 75 歳未満: 13.2 mg/dL, 75 歳以上 85 歳未満: 11.6 mg/dL, 85 歳以上: 10.8 mg/dL であった。

3. 安全性

1) 副作用発現状況

安全性評価対象症例 1,118 例中、副作用は 112 例 (149 件) に認められ、副作用発現率は 10.02% (112/1,118 例) であった。主な副作用は ALT 増加等の臨床検査値の異常変動 4.56% (51/1,118 例)、肝機能異常等の肝胆道系障害 1.43% (16/1,118 例)、注射部位反応等の一般・全身障害および投与部位の状態 1.25% (14/1,118 例) であり、副作用の種類は開発治験²⁻⁴⁾と大きな違いはなかった (Table 3)。

重篤な副作用は、肺炎 (菌交代による肺炎の増悪)、血中クレアチニン増加、肝機能異常、間質性肺疾患、肺障害、急性呼吸窮迫症候群の計 6 例 (6 件) であった。転帰は、肺炎、間質性肺疾患、肝機能異常は回復または軽快であったが、血中クレアチニン増加は未回復、急性呼吸窮迫症候群は死亡、肺障害は不明であった。

キノロン系薬注射剤特有の副作用である注射部位反応の発現率は 1.16% (13/1,118 例) であった。内訳は紅斑が

Table 3. Incidence of adverse drug reactions

Item	Studies conducted before approval	Use-result survey	Total
Number of patients subject to safety evaluation	342	1,118	1,460
No. of patients with ADRs	164	112	276
No. of occurrences of ADRs	318	149	467
Incidence of ADRs (%)	47.95	10.02	18.90
Type of ADRs	Incidence by type of ADRs (%)		
Infections and infestations	1 (0.29)	4 (0.36)	5 (0.34)
Clostridium difficile colitis	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Pneumonia	—	2 (0.18)	2 (0.14)
Pseudomembranous colitis	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Urinary tract infection	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Blood and lymphatic system disorders	—	10 (0.89)	10 (0.68)
Anaemia	—	7 (0.63)	7 (0.48)
Eosinophilia	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Leukopenia	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Lymphopenia	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Neutropenia	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Thrombocytopenia	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Metabolism and nutrition disorders	3 (0.88)	4 (0.36)	7 (0.48)
Diabetes mellitus	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Hyperkalaemia	1 (0.29)	1 (0.09)	2 (0.14)
Hypochloraemia	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Hypoglycaemia	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Hypokalaemia	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Decreased appetite	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Psychiatric disorders	9 (2.63)	1 (0.09)	10 (0.68)
Anxiety	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Delirium	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Hallucination	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Insomnia	8 (2.34)	1 (0.09)	9 (0.62)
Nervous system disorders	6 (1.75)	2 (0.18)	8 (0.55)
Convulsion	—	2 (0.18)	2 (0.14)
Dizziness	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Headache	3 (0.88)	—	3 (0.21)
Hypoaesthesia	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Paraesthesia	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Tinnitus	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Vascular disorders	3 (0.88)	—	3 (0.21)
Phlebitis	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Vascular pain	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Vasculitis	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (1.17)	3 (0.27)	7 (0.48)
Acute respiratory distress syndrome	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Epistaxis	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Interstitial lung disease	1 (0.29)	1 (0.09)	2 (0.14)
Lung disorder	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Pleural effusion	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Pneumonitis	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Gastrointestinal disorders	28 (8.19)	7 (0.63)	35 (2.40)
Abdominal discomfort	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Abdominal distension	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Abdominal pain	2 (0.58)	—	2 (0.14)
Constipation	6 (1.75)	—	6 (0.41)
Diarrhoea	17 (4.97)	5 (0.45)	22 (1.51)
Gastritis erosive	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Glossitis	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Nausea	3 (0.88)	1 (0.09)	4 (0.27)
Vomiting	2 (0.58)	1 (0.09)	3 (0.21)
Hepatobiliary disorders	—	16 (1.43)	16 (1.10)
Hepatic function abnormal	—	13 (1.16)	13 (0.89)
Liver disorder	—	3 (0.27)	3 (0.21)

(continued)

Table 3. (continued)

Item	Studies conducted before approval	Use-result survey	Total
Type of ADRs	Incidence by type of ADRs (%)		
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (1.75)	7 (0.63)	13 (0.89)
Drug eruption	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Eczema	2 (0.58)	—	2 (0.14)
Erythema	2 (0.58)	—	2 (0.14)
Pruritus	2 (0.58)	—	2 (0.14)
Purpura	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Rash	1 (0.29)	5 (0.45)	6 (0.41)
Urticaria	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (1.17)	—	4 (0.27)
Arthralgia	2 (0.58)	—	2 (0.14)
Back pain	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Osteoarthritis	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Renal and urinary disorders	1 (0.29)	3 (0.27)	4 (0.27)
Haematuria	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Renal disorder	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Renal impairment	—	2 (0.18)	2 (0.14)
General disorders and administration site conditions	68 (19.88)	14 (1.25)	82 (5.62)
Feeling abnormal	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Injection site erythema	52 (15.20)	6 (0.54)	58 (3.97)
Injection site induration	2 (0.58)	—	2 (0.14)
Injection site pain	9 (2.63)	5 (0.45)	14 (0.96)
Injection site phlebitis	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Injection site pruritus	23 (6.73)	2 (0.18)	25 (1.71)
Injection site warmth	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Malaise	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Pyrexia	1 (0.29)	1 (0.09)	2 (0.14)
Thirst	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Injection site swelling	11 (3.22)	4 (0.36)	15 (1.03)
Injection site discomfort	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Puncture site pain	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Investigations	73 (21.35)	51 (4.56)	124 (8.49)
Alanine aminotransferase increased	35 (10.23)	13 (1.16)	48 (3.29)
Aspartate aminotransferase increased	29 (8.48)	9 (0.81)	38 (2.60)
Bilirubin conjugated increased	1 (0.29)	1 (0.09)	2 (0.14)
Blood bilirubin increased	1 (0.29)	2 (0.18)	3 (0.21)
Blood chloride decreased	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.29)	1 (0.09)	2 (0.14)
Blood creatinine increased	—	2 (0.18)	2 (0.14)
Blood lactate dehydrogenase increased	2 (0.58)	—	2 (0.14)
Blood potassium decreased	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Blood potassium increased	2 (0.58)	1 (0.09)	3 (0.21)
Blood urea increased	—	4 (0.36)	4 (0.27)
Eosinophil count increased	15 (4.39)	9 (0.81)	24 (1.64)
Gamma-glutamyltransferase increased	17 (4.97)	2 (0.18)	19 (1.30)
Glucose urine present	5 (1.46)	1 (0.09)	6 (0.41)
Granulocyte count decreased	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Haematocrit decreased	2 (0.58)	4 (0.36)	6 (0.41)
Blood urine present	2 (0.58)	—	2 (0.14)
Haemoglobin decreased	2 (0.58)	1 (0.09)	3 (0.21)
Liver function test abnormal	—	2 (0.18)	2 (0.14)
Lymphocyte count decreased	—	3 (0.27)	3 (0.21)
Monocyte count increased	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Neutrophil count decreased	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Platelet count decreased	—	2 (0.18)	2 (0.14)
Red blood cell count decreased	2 (0.58)	3 (0.27)	5 (0.34)
White blood cell count decreased	2 (0.58)	8 (0.72)	10 (0.68)
White blood cell count increased	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Urine bilirubin increased	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Platelet count increased	1 (0.29)	—	1 (0.07)
Protein urine present	3 (0.88)	—	3 (0.21)
Blood alkaline phosphatase increased	10 (2.92)	—	10 (0.68)
Hepatic enzyme increased	—	1 (0.09)	1 (0.07)
Urobilinogen urine increased	1 (0.29)	—	1 (0.07)

Table 4. Patients in whom injection site reactions occurred

Injection site reactions	Gender Age (years) Hospitalization status	Dose (once a day) infusion volume/time	Severity	Time to onset from administration	Administration continued or discontinued	Treatment	Recovery	Time to recovery or improvement
Erythema	Female 86 Inpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	10 minutes	Discontinued	No	Recovered	20 minutes
Erythema	Female 65 Outpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	5 minutes	Continued	No	Recovered	5 hours
Erythema	Female 39 Inpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	1 minute	Discontinued	No	Recovered (Within a day)	unknown
Erythema	Female 57 Inpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	1 hour	Continued	Infusion time was changed to 2 hours	Recovered	1 hour
Pain	Male 57 Outpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	1 hour	Continued	No	Recovered	2 hours
Pain	Female 41 Inpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	Just after	Continued	No	Recovered (Within a day)	unknown
Pain	Male 37 Inpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	0.5 hour	Discontinued	No	Recovered	24 hours
Pruritus	Female 25 Inpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	2 hours	Continued	No	Recovered (2 days later)	unknown
Swelling	Female 56 Inpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	1 hour	Discontinued	No	Recovered	1 hour
Swelling Pain	Male 79 Outpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	0.6 hour	Continued	Acrinol pack	Improved (Within a day)	unknown
Erythema Swelling	Male 89 Inpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	1 hour	Discontinued	No	Recovered (1 day later)	unknown
Phlebitis	Male 79 Inpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	unknown	Discontinued	No	Recovered (4 days later)	unknown
Erythema Pruritus Swelling Pain	Female 59 Inpatient	500 mg × 1 100 mL/1 hour	Non-serious	0.5 hour	Discontinued	Cooling	Recovered	3 hours

6件、疼痛が5件、腫脹が4件、そう痒感が2件、静脈炎が1件であり、いずれも非重篤で、転帰は回復または軽快であった (Table 4)。症状発現までの時間は1例 (2時間)を除き、本剤投与中の1時間以内の発現であった。また、注射部位反応が認められた13例中10例は特に処置を必要とせず回復した。

2) 副作用発現に影響を与える要因

副作用発現に影響を与える要因を検討するため、「性別」、「年齢」、「感染症名」、「基礎疾患・合併症 (肝疾患、腎疾患、心疾患、脳血管障害、糖尿病、痙攣性疾患の有無)」、「薬剤アレルギー歴の有無」等と副作用発現率との関連を検討した。その結果、有意差 ($P < 0.05$) が認められた要因は「年齢」であった (Table 5)。

年齢区別の副作用発現率は、65歳未満が13.51% (45/333例)、65歳以上75歳未満が7.97% (20/251例)、75歳以上が8.80% (47/534例)であり、65歳未満の副作用発現率が、高齢者 (65歳以上) に比べ高かった。年齢区別の副作用発現状況を Table 6 に示す。65歳未満で「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態 (注射部位反応)」の発現頻度が他の年齢区分

に比べ高かったが、その他の副作用は年齢区分間で大きな差はなかった。

3) 非ステロイド性抗炎症薬併用時の安全性

フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬 (フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs) は、キノロン系薬との併用により痙攣誘発作用が増強されることが知られており⁵⁻⁸⁾、本剤の添付文書でも「使用上の注意」の相互作用の欄に「併用注意」として記載されている。そこで、フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用時の本剤の安全性を検討した。

NSAIDs との併用率は23.0% (257/1,118例)で、そのうちフェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs との併用率は9.84% (110/1,118例)であった。副作用発現率は NSAIDs 非併用例で10.10% (87/861例)、フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用例で9.09% (10/110例)、その他の NSAIDs 併用例で10.20% (15/147例)であり、NSAIDs 併用例で副作用発現率の上昇は認められなかった ($P = 0.9502$)。また、中枢神経系副作用 (神経系障害および精神障害) はフェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用例、その他の NSAIDs 併用例では認めら

Table 5. Incidence of adverse drug reactions by patient profile

Parameters		No. of cases	No. of patients with ADRs (%)	χ^2 test	
Gender	Male	705	76 (10.78%)	$P=0.2674$	
	Female	413	36 (8.72%)		
Age (years)	<65	333	45 (13.51%)	$P=0.0376$	
	≥65 to <75	251	20 (7.97%)		
	≥75	534	47 (8.80%)		
Types of infections	Pneumonia	949	93 (9.80%)	$P=0.8363$	
	Secondary infections of chronic respiratory diseases	104	12 (11.54%)		
	Others	65	7 (10.77%)		
Underlying diseases/ complications	Hepatic disease	No	1,042	106 (10.17%)	$P=0.5231$
		Yes	76	6 (7.89%)	
	Renal disease	No	1,074	107 (9.96%)	$P=0.7616$
		Yes	44	5 (11.36%)	
	Heart disease	No	892	87 (9.75%)	$P=0.5584$
		Yes	226	25 (11.06%)	
	Cerebrovascular disorder	No	982	101 (10.29%)	$P=0.4239$
		Yes	136	11 (8.09%)	
	Diabetes	No	958	94 (9.81%)	$P=0.5750$
		Yes	160	18 (11.25%)	
	Convulsive disease	No	1,097	112 (10.21%)	$P=0.1227$
		Yes	21	0 (0.00%)	
Drug history of allergy	Absent	1,068	103 (9.64%)	$P=0.0544$	
	Present	50	9 (18.00%)		
Concomitant drugs	phenyl acetate/propionate NSAIDs	No	1,008	102 (10.12%)	$P=0.7331$
		Yes	110	10 (9.09%)	
	Warfarin	No	1,066	109 (10.23%)	$P=0.2960$
		Yes	52	3 (5.77%)	
	Cimetidine	No	1,118	112 (10.02%)	—
		Yes	0	0 (—)	
	Probenecid	No	1,117	112 (10.03%)	$P=0.7385$
		Yes	1	0 (0.00%)	
Administration method	500 mg daily	1,061	106 (9.99%)	$P=0.3000$	
	500 mg × 1 on day 1, 250 mg × 1 from day 2	27	5 (18.52%)		
	500 mg × 1 on day 1, 250 mg × 1 from day 3	1	0 (0.00%)		
	Others	29	1 (3.45%)		

れず、痙攣を認めた2例はいずれもNSAIDs非併用例であった。この2例は、84歳、86歳と高齢の患者で、そのうち1例はくも膜下出血を合併しており、いずれも非重篤で転帰は回復であった。

4. 有効性

1) 臨床効果

有効性評価対象症例952例中、有効と評価された症例は863例であり、有効率は90.7%であった。適応症別の有効率は肺炎が90.5% (781/863例)、慢性呼吸器病変の二次感染が92.1% (82/89例)であった。また、肺炎分類別の有効率は、市中肺炎(Community acquired pneumonia: CAP)が93.8% (589/628例)、医療・介護関連肺炎(Nursing and healthcare associated pneumonia: NHCAP)が79.9% (123/154例)、院内肺炎(Hospital acquired pneumonia: HAP)が85.9% (67/78例)であった(Table 7)。

2) 細菌学的効果

有効性評価対象症例952例のうち、投与前に検出された原因菌が適応菌種で、その消長を判定しえた157株の菌消失率は93.0% (146/157株)であった(Table 8)。グラム陽性菌の菌消失率は88.7% (55/62株)で、*Staphylococcus*属が77.3% (17/22株)、*Streptococcus pneumoniae*が97.0% (32/33株)であった。グラム陰性菌の菌消失率は95.4% (83/87株)で、*Haemophilus influenzae*が100.0% (22/22株)、*Pseudomonas aeruginosa*が82.4% (14/17株)、*Moraxella catarrhalis*が100.0% (8/8株)、*Legionella pneumophila*が100.0% (5/5株)であった。非定型菌(*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*)の菌消失率は100.0% (8/8株)であった。

適応症別の菌消失率は、肺炎が93.1% (135/145株)、慢性呼吸器病変の二次感染が91.7% (11/12株)であった。

Table 6. Incidence of ADRs by age group

	Age (years)		
	< 65	≥ 65 to < 75	≥ 75
Number of patients subject to safety evaluation	333	251	534
No. of patients with ADRs	45	20	47
No. of occurrences of ADRs	54	23	72
Incidence of ADRs (%)	13.51%	7.97%	8.80%
Type of ADRs	Incidence of ADRs (%)		
Infections and infestations	3 (0.90%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.60%)	2 (0.80%)	6 (1.12%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.30%)	1 (0.40%)	2 (0.37%)
Psychiatric disorders	1 (0.30%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Nervous system disorders	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.37%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.30%)	1 (0.40%)	1 (0.19%)
Gastrointestinal disorders	2 (0.60%)	2 (0.80%)	3 (0.56%)
Hepatobiliary disorders	5 (1.50%)	5 (1.99%)	6 (1.12%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (1.80%)	1 (0.40%)	0 (0.00%)
Renal and urinary disorders	1 (0.30%)	0 (0.00%)	2 (0.37%)
General disorders and administration site conditions	8 (2.40%)	1 (0.40%)	5 (0.94%)
Injection site reactions	8 (2.40%)	1 (0.40%)	4 (0.75%)
Pyrexia	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)
Investigations	18 (5.41%)	7 (2.79%)	26 (4.87%)
Alanine aminotransferase increased	5 (1.50%)	0 (0.00%)	8 (1.50%)
Aspartate aminotransferase increased	3 (0.90%)	0 (0.00%)	6 (1.12%)
Bilirubin conjugated increased	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)
Blood bilirubin increased	1 (0.30%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)
Blood chloride decreased	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)
Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.00%)	1 (0.40%)	0 (0.00%)
Blood creatinine increased	1 (0.30%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)
Blood potassium increased	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)
Blood urea increased	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.75%)
Eosinophil count increased	5 (1.50%)	2 (0.80%)	2 (0.37%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.30%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)
Glucose urine present	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)
Haematocrit decreased	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.75%)
Haemoglobin decreased	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)
Liver function test abnormal	0 (0.00%)	2 (0.80%)	0 (0.00%)
Lymphocyte count decreased	0 (0.00%)	1 (0.40%)	2 (0.37%)
Monocyte count increased	1 (0.30%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Platelet count decreased	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.37%)
Red blood cell count decreased	0 (0.00%)	1 (0.40%)	2 (0.37%)
White blood cell count decreased	4 (1.20%)	1 (0.40%)	3 (0.56%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.19%)

Table 7. Clinical efficacy by indicated diseases

Infection		Efficacy rate
Overall		90.7% (863/952)
Pneumonia		90.5% (781/863)
Category*	CAP**1	93.8% (589/628)
	NHCAP**2	79.9% (123/154)
	HAP**3	85.9% (67/78)
Secondary infections of chronic respiratory diseases		92.1% (82/89)

*3 cases in which the category of pneumonia was unknown were excluded.

**1: Community acquired pneumonia

**2: Nursing and healthcare associated pneumonia

**3: Hospital acquired pneumonia

3) 肺炎分類 (CAP, NHCAP, HAP) 別の原因菌の分離頻度と細菌学的効果

肺炎分類 (CAP, NHCAP, HAP) 別の原因菌の分離頻度と菌消失率を Table 9 に示す。

(1) CAP, NHCAP, HAP 別の原因菌の分離頻度

原因菌の分離頻度は、CAP の原因菌 92 株中、*S. pneumoniae* が 25.0% (23/92 株) と最も多く、次いで *H. influenzae* が 17.4% (16/92 株) であった。また、*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* は CAP のみに認められ、分離頻度はそれぞれ 5.4% (5/92 株), 5.4% (5/92 株), 2.2% (2/92 株) であった。一方、NHCAP では *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* 属が 18.2% (6/33 株) と最も多く、*Staphylococcus* 属 6 株のうち 3 株が MRSA であった。

Table 8. Bacterial eradication by causative bacteria

Bacteria	Bacterial eradication rate (%)		
	Overall	Pneumonia	Secondary infections of chronic respiratory diseases
Overall	93.0 (146/157)	93.1 (135/145)	91.7 (11/12)
Gram-positive bacteria	88.7 (55/62)	89.5 (51/57)	80.0 (4/5)
<i>Staphylococcus</i> sp.	77.3 (17/22)	78.9 (15/19)	66.7 (2/3)
MSSA	100.0 (5/5)	100.0 (4/4)	100.0 (1/1)
MRSA	16.7 (1/6)	20.0 (1/5)	0.0 (0/1)
Resistance unknown	100.0 (11/11)	100.0 (10/10)	100.0 (1/1)
<i>Streptococcus</i> sp.	85.7 (6/7)	85.7 (6/7)	— (0/0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	97.0 (32/33)	96.8 (30/31)	100.0 (2/2)
Gram-negative bacteria	95.4 (83/87)	95.1 (77/81)	100.0 (6/6)
<i>Acinetobacter</i> sp.	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	— (0/0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	100.0 (22/22)	100.0 (19/19)	100.0 (3/3)
<i>Enterobacter</i> sp.	80.0 (4/5)	80.0 (4/5)	— (0/0)
<i>Klebsiella</i> sp.	100.0 (19/19)	100.0 (18/18)	100.0 (1/1)
<i>Serratia</i> sp.	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)	— (0/0)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	100.0 (8/8)	100.0 (7/7)	100.0 (1/1)
<i>Legionella pneumophila</i>	100.0 (5/5)	100.0 (5/5)	— (0/0)
<i>Escherichia coli</i>	100.0 (6/6)	100.0 (6/6)	— (0/0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	82.4 (14/17)	81.3 (13/16)	100.0 (1/1)
Anaerobic bacteria	100.0 (8/8)	100.0 (7/7)	100.0 (1/1)
<i>Chlamydomyces pneumoniae</i>	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	— (0/0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	100.0 (6/6)	100.0 (5/5)	100.0 (1/1)

Table 9. Bacterial eradication by causative bacteria of pneumonia categorized by CAP, NHCAP and HAP

Bacteria	CAP ^{*1}			NHCAP ^{*2}			HAP ^{*3}		
	No. of strains	(%)	Bacterial eradication rate (%)	No. of strains	(%)	Bacterial eradication rate (%)	No. of strains	(%)	Bacterial eradication rate (%)
Overall	92	100.0	97.8 (90/92)	33	100.0	81.8 (27/33)	19	100.0	89.5 (17/19)
Gram-positive bacteria	36	39.1	97.2 (35/36)	14	42.4	71.4 (10/14)	7	36.8	85.7 (6/7)
<i>Staphylococcus</i> sp.	9	9.8	88.9 (8/9)	6	18.2	66.7 (4/6)	4	21.1	75.0 (3/4)
MSSA	3	3.3	100.0 (3/3)	1	3.0	100.0 (1/1)	0	0.0	— (0/0)
MRSA	1	1.1	0.0 (0/1)	3	9.1	33.3 (1/3)	1	5.3	0.0 (0/1)
Resistance unknown	5	5.4	100.0 (5/5)	2	6.1	100.0 (2/2)	3	15.8	100.0 (3/3)
<i>Streptococcus</i> sp.	4	4.3	100.0 (4/4)	3	9.1	66.7 (2/3)	0	0.0	— (0/0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23	25.0	100.0 (23/23)	5	15.2	80.0 (4/5)	3	15.8	100.0 (3/3)
Gram-negative bacteria	49	53.3	98.0 (48/49)	19	57.6	89.5 (17/19)	12	63.2	91.7 (11/12)
<i>Acinetobacter</i> sp.	0	0.0	— (0/0)	1	3.0	100.0 (1/1)	1	5.3	100.0 (1/1)
<i>Haemophilus influenzae</i>	16	17.4	100.0 (16/16)	2	6.1	100.0 (2/2)	1	5.3	100.0 (1/1)
<i>Enterobacter</i> sp.	0	0.0	— (0/0)	1	3.0	100.0 (1/1)	4	21.1	75.0 (3/4)
<i>Klebsiella</i> sp.	10	10.9	100.0 (10/10)	5	15.2	100.0 (5/5)	3	15.8	100.0 (3/3)
<i>Serratia</i> sp.	2	2.2	100.0 (2/2)	1	3.0	100.0 (1/1)	0	0.0	— (0/0)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	6	6.5	100.0 (6/6)	1	3.0	100.0 (1/1)	0	0.0	— (0/0)
<i>Legionella pneumophila</i>	5	5.4	100.0 (5/5)	0	0.0	— (0/0)	0	0.0	— (0/0)
<i>Escherichia coli</i>	4	4.3	100.0 (4/4)	2	6.1	100.0 (2/2)	0	0.0	— (0/0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	6.5	83.3 (5/6)	6	18.2	66.7 (4/6)	3	15.8	100.0 (3/3)
Anaerobic bacteria	7	7.6	100.0 (7/7)	0	0.0	— (0/0)	0	0.0	— (0/0)
<i>Chlamydomyces pneumoniae</i>	2	2.2	100.0 (2/2)	0	0.0	— (0/0)	0	0.0	— (0/0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5	5.4	100.0 (5/5)	0	0.0	— (0/0)	0	0.0	— (0/0)

*¹: Community acquired pneumonia*²: Nursing and healthcare associated pneumonia*³: Hospital acquired pneumonia

S. pneumoniae は 15.2% (5/33株) であった。HAPは *Staphylococcus* 属, *Enterobacter* 属が各 21.1% (4/19株) で, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* 属が各 15.8% (3/19株) であった。

(2) CAP, NHCAP, HAP 別の細菌学的効果

CAP の菌消失率は全体で 97.8% (90/92 株) であり, 菌種別に見ると *S. pneumoniae* は 100.0% (23/23 株), *H. influenzae* は 100.0% (16/16 株), *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* はそれぞれ 100.0% (5/5 株), 100.0% (5/5 株), 100.0% (2/2 株) で, 菌が消失しなかつ

Table 10. Clinical efficacy by nonresponders to previous antibacterial drug therapy

Previous therapy*	Efficacy rate
Uncombined treatment	88.3% (212/240)
Nonresponders to quinolones	91.4% (32/35)
Oral drug	91.2% (31/34)
Injection	100.0% (1/1)
Nonresponders to cephalosporins	90.3% (56/62)
Oral drug	100.0% (22/22)
Injection	85.0% (34/40)
Nonresponders to penicillins	80.6% (50/62)
Oral drug	100.0% (1/1)
Injection	80.3% (49/61)
Nonresponders to macrolides	93.3% (42/45)
Oral drug	93.2% (41/44)
Injection	100.0% (1/1)
Nonresponders to other antibacterial agents	89.7% (35/39)
Oral drug	100.0% (3/3)
Injection	87.9% (29/33)
Combined treatment (2 or more drugs)	88.0% (73/83)
Overall	88.2% (285/323)

* 3 cases in which drug name was unknown were excluded.

た 2 株は MRSA, *P. aeruginosa* の各 1 株であった。NHCAP の菌消失率は全体で 81.8% (27/33 株) で, *Staphylococcus* 属が 66.7% (4/6 株) であり, 菌が消失しなかった 2 株はいずれも MRSA であった。*P. aeruginosa* の菌消失率は, 66.7% (4/6 株) であった。HAP の菌消失率は全体で 89.5% (17/19 株) で, *Staphylococcus* 属が 75.0% (3/4 株), *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* 属はいずれも 100.0% (3/3 株) であった。菌が消失しなかった 2 株は MRSA, *Enterobacter* 属の各 1 株であった。

4) 前治療抗菌薬無効例に対する臨床効果

有効性評価対象症例 952 例のうち, 前治療抗菌薬無効例に本剤が投与された症例は 323 例 (33.9%) であった。主な前治療抗菌薬は, 経口抗菌薬ではマクロライド系薬が 44 例 (13.6%), キノロン系薬が 34 例 (10.5%), セフェム系薬が 22 例 (6.8%), 注射用抗菌薬ではペニシリン系薬が 61 例 (18.9%), セフェム系薬が 40 例 (12.4%) であった。

前治療抗菌薬無効例に対する本剤の有効率は 88.2% (285/323 例) であった (Table 10)。有効率を前治療抗菌薬の剤型・薬効群ごとに見ると, 経口マクロライド系薬無効例で 93.2% (41/44 例), 経口キノロン系薬無効例で 91.2% (31/34 例), 経口セフェム系薬無効例で 100.0% (22/22 例), 注射用ペニシリン系薬無効例で 80.3% (49/61 例), 注射用セフェム系薬無効例で 85.0% (34/40 例) であった。

5. 腎機能別の本剤の安全性・有効性

本剤は添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に, 腎機能低下患者に対するクレアチニン・クリアランス (Ccr) を指標とした用法・用量の目安を記載し, Ccr の程度により, 必要に応じて本剤を減量および間隔をあけて投与するよう注意喚起されている。Cockcroft-Gault の式より Ccr が算出できた症例を対象に, 「用法・

Table 11. Occurrence of ADRs and efficacy rate by Ccr and dose

Ccr (mL/min)	No. of patients (cases)	Dosage and administration	Incidence of ADRs	Efficacy rate
Ccr ≥ 50	576	500 mg daily	10.59% (61/576)	89.6% (446/498)
	1	500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 2	0% (0/1)	100% (1/1)
	0	500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 3	—	—
≥ 20 Ccr < 50	204	500 mg daily	11.27% (23*/1/204)	90.9% (160/176)
	22	500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 2	18.18% (4*/2/22)	89.5% (17/19)
	0	500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 3	—	—
Ccr < 20	24	500 mg daily	0% (0/24)	88.2% (15/17)
	1	500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 2	0% (0/1)	100% (1/1)
	1	500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 3	0% (0/1)	100% (1/1)

Gray areas: According to package insert about "Precautions related to dosage and administration."

*1: 30 occurred in 23 cases: Investigations 7; Blood creatinine increased: 1 (serious) others: 6 (not serious), Intestinal lung disease: 1 (serious), Hepatic function abnormal: 1 (serious)

*2: 7 occurred in 4 cases: Investigations: 5 (not serious), Hepatobiliary disorders: 1 (not serious), Blood and lymphatic system disorders: 1 (not serious)

Table 12. Incidence of ADRs by presence/absence of hepatic disease, renal disease, heart disease, diabetes

	Hepatic disease		Renal disease		Heart disease		Diabetes	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Number of patients subject to safety evaluation	1,042	76	1,074	44	892	226	958	160
No. of patients with ADRs	106	6	107	5	87	25	94	18
No. of occurrences of ADRs	141	8	141	8	116	33	128	21
Incidence of ADRs (%)	10.17%	7.89%	9.96%	11.36%	9.75%	11.06%	9.81%	11.25%
Type of ADRs	No. of occurrences of ADRs (%)							
Infections and infestations	3 (0.29%)	1 (1.32%)	4 (0.37%)	0 (0.00%)	3 (0.34%)	1 (0.44%)	4 (0.42%)	0 (0.00%)
Blood and lymphatic system disorders	10 (0.96%)	0 (0.00%)	9 (0.84%)	1 (2.27%)	8 (0.90%)	2 (0.88%)	9 (0.94%)	1 (0.63%)
Metabolism and nutrition disorders	4 (0.38%)	0 (0.00%)	4 (0.37%)	0 (0.00%)	2 (0.22%)	2 (0.88%)	3 (0.31%)	1 (0.63%)
Psychiatric disorders	1 (0.10%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	0 (0.00%)	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Nervous system disorders	2 (0.19%)	0 (0.00%)	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	1 (0.44%)	1 (0.10%)	1 (0.63%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (0.29%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	2 (4.55%)	0 (0.00%)	3 (1.33%)	3 (0.31%)	0 (0.00%)
Gastrointestinal disorders	7 (0.67%)	0 (0.00%)	7 (0.65%)	0 (0.00%)	7 (0.78%)	0 (0.00%)	7 (0.73%)	0 (0.00%)
Hepatobiliary disorders	15 (1.44%)	1 (1.32%)	16 (1.49%)	0 (0.00%)	10 (1.12%)	6 (2.65%)	13 (1.36%)	3 (1.88%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (0.58%)	1 (1.32%)	7 (0.65%)	0 (0.00%)	7 (0.78%)	0 (0.00%)	5 (0.52%)	2 (1.25%)
Renal and urinary disorders	2 (0.19%)	1 (1.32%)	3 (0.28%)	0 (0.00%)	2 (0.22%)	1 (0.44%)	3 (0.31%)	0 (0.00%)
General disorders and administration site conditions	14 (1.34%)	0 (0.00%)	14 (1.30%)	0 (0.00%)	13 (1.46%)	1 (0.44%)	14 (1.46%)	0 (0.00%)
Injection site reactions	13 (1.25%)	0 (0.00%)	13 (1.21%)	0 (0.00%)	12 (1.35%)	1 (0.44%)	13 (1.36%)	0 (0.00%)
Pyrexia	1 (0.10%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	0 (0.00%)	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Investigations	48 (4.61%)	3 (3.95%)	48 (4.47%)	3 (6.82%)	40 (4.48%)	11 (4.87%)	41 (4.28%)	10 (6.25%)
Alanine aminotransferase increased	12 (1.15%)	1 (1.32%)	13 (1.21%)	0 (0.00%)	10 (1.12%)	3 (1.33%)	11 (1.15%)	2 (1.25%)
Aspartate aminotransferase increased	8 (0.77%)	1 (1.32%)	9 (0.84%)	0 (0.00%)	6 (0.67%)	3 (1.33%)	7 (0.73%)	2 (1.25%)
Bilirubin conjugated increased	1 (0.10%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (2.27%)	1 (0.11%)	0 (0.00%)	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Blood bilirubin increased	1 (0.10%)	1 (1.32%)	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	1 (0.44%)	2 (0.21%)	0 (0.00%)
Blood chloride decreased	1 (0.10%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	0 (0.00%)	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.10%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.44%)	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Blood creatinine increased	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	1 (2.27%)	1 (0.11%)	1 (0.44%)	0 (0.00%)	2 (1.25%)
Blood potassium increased	1 (0.10%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.44%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)
Blood urea increased	4 (0.38%)	0 (0.00%)	3 (0.28%)	1 (2.27%)	2 (0.22%)	2 (0.88%)	4 (0.42%)	0 (0.00%)
Eosinophil count increased	8 (0.77%)	1 (1.32%)	9 (0.84%)	0 (0.00%)	9 (1.01%)	0 (0.00%)	9 (0.94%)	0 (0.00%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.19%)	0 (0.00%)	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	1 (0.44%)	1 (0.10%)	1 (0.63%)
Glucose urine present	1 (0.10%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	0 (0.00%)	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Haematocrit decreased	4 (0.38%)	0 (0.00%)	3 (0.28%)	1 (2.27%)	4 (0.45%)	0 (0.00%)	3 (0.31%)	1 (0.63%)
Haemoglobin decreased	1 (0.10%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	0 (0.00%)	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Liver function test abnormal	2 (0.19%)	0 (0.00%)	2 (0.19%)	0 (0.00%)	2 (0.22%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.25%)
Lymphocyte count decreased	3 (0.29%)	0 (0.00%)	3 (0.28%)	0 (0.00%)	2 (0.22%)	1 (0.44%)	3 (0.31%)	0 (0.00%)
Monocyte count increased	1 (0.10%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	0 (0.00%)	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Platelet count decreased	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	1 (2.27%)	1 (0.11%)	1 (0.44%)	2 (0.21%)	0 (0.00%)
Red blood cell count decreased	3 (0.29%)	0 (0.00%)	3 (0.28%)	0 (0.00%)	3 (0.34%)	0 (0.00%)	2 (0.21%)	1 (0.63%)
White blood cell count decreased	8 (0.77%)	0 (0.00%)	8 (0.74%)	0 (0.00%)	7 (0.78%)	1 (0.44%)	7 (0.73%)	1 (0.63%)
Hepatic enzyme increased	1 (0.10%)	0 (0.00%)	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	0 (0.00%)	1 (0.10%)	0 (0.00%)

用量に関連する使用上の注意」記載の用法・用量別の安全性と有効性の検討を行った。Ccr 別, 用法・用量別の副作用発現率を Table 11 に示す。20 ≤ Ccr < 50 mL/min の症例は, 目安として「初日 500 mg を 1 回, 2 日目以降 250 mg を 1 日に 1 回投与する」と添付文書に記載されており, 添付文書に従い減量投与された症例の副作用発現率は 18.18% (4/22 例) であった。副作用は 4 例 (7 件) に認められたが, いずれも非重篤であった。一方, 20 ≤ Ccr < 50 mL/min で 500 mg 1 日 1 回連日投与された症例の副作用発現率は 11.27% (23/204 例) であり, 添付文書に従い減量投与された症例よりも低かったが, 副作用が認められた 23 例のうち 3 例 (血中クレアチニン増加,

間質性肺疾患, 肝機能異常) は重篤であった。Ccr < 20 mL/min の 26 例のうち, 添付文書 (推奨用法・用量: 初回 500 mg, その後 1 回 250 mg 隔日投与) に従い減量・投与間隔をあけて投与された症例は 1 例であったが, Ccr < 20 mL/min の 26 例に副作用が認められた症例はなかった。

有効性に関しては, 腎機能低下患者において, 添付文書に示されている投与量の調整を行っても 90% に近い有効率を示した (Table 11)。

6. 特別な背景を有する患者における本剤の安全性・有効性

1) 高齢者

年齢区分別の副作用発現率は、65歳未満が13.51% (45/333例)、65歳以上75歳未満が7.97% (20/251例)、75歳以上が8.80% (47/534例)であり、年齢区分間で有意差が認められたが、前述のとおり、65歳未満の副作用発現率が最も高く、高齢者(65歳以上)で副作用発現率が高くなることはなかった。また、副作用の種類別発現状況を見ても、年齢の上昇に伴い明らかに発現頻度が上昇する副作用は認められなかった (Table 6)。

年齢区分別の有効率は、65歳未満：95.9% (284/296例)、65歳以上75歳未満：89.2% (182/204例)、75歳以上：87.8% (397/452例)であり、65歳未満の患者に比べ65歳以上の高齢者で有効率が有意に低かった ($P=0.0007$)が、75歳以上の後期高齢者においても90%に近い有効率を示した。

2) 肝疾患を有する患者

肝疾患を有する症例の副作用発現率は7.89% (6/76例)、肝疾患を有さない症例の副作用発現率は10.17% (106/1,042例)であり、肝疾患合併有無別の副作用発現率に有意差は認められなかった ($P=0.5231$)。肝疾患合併有無別の副作用発現状況を Table 12 に示す。肝疾患を有する患者で特異的に発現率が高くなる副作用は認められず、肝機能に関連する副作用(肝胆道系障害、AST増加等)の発現頻度も、肝疾患合併の有無で大きな違いは認められなかった。

また、有効率は肝疾患を有する症例で94.6% (53/56例)、肝疾患を有さない症例で90.4% (810/896例)で、有効率に有意差は認められなかった ($P=0.2902$)。

3) 腎疾患を有する患者

腎疾患を有する症例の副作用発現率は11.36% (5/44例)、腎疾患を有さない症例の副作用発現率は9.96% (107/1,074例)であり、腎疾患合併有無別の副作用発現率に有意差は認められなかった ($P=0.7616$)。腎疾患合併有無別の副作用発現状況を Table 12 に示す。腎疾患を有する患者で「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が4.55% (2/44例)、急性呼吸窮迫症候群、肺障害：各1例)認められたが、これらは腎機能障害に起因するものとは考えにくく、その他の副作用の発現状況に特異的な傾向は認められなかった。

また、有効率は腎疾患を有する症例で85.7% (30/35例)、腎疾患を有さない症例で90.8% (833/917例)で、有効率に有意差は認められなかった ($P=0.3067$)。

4) 心疾患を有する患者

心疾患を有する症例の副作用発現率は11.06% (25/226例)、心疾患を有さない症例の副作用発現率は9.75% (87/892例)であり、心疾患合併有無別の副作用発現率に有意差は認められなかった ($P=0.5584$)。心疾患合併有無別の

副作用発現状況を Table 12 に示す。心疾患を有する患者で特異的に発現率が高くなる副作用は認められなかった。なお、心疾患合併の有無にかかわらず、QT延長等の「心臓障害」が報告された症例はなかった。

また、有効率は心疾患を有する症例で89.0% (162/182例)、心疾患を有さない症例で91.0% (701/770例)で、有効率に有意差は認められなかった ($P=0.3812$)。

5) 糖尿病を有する患者

糖尿病を有する症例の副作用発現率は11.25% (18/160例)、糖尿病を有さない症例の副作用発現率は9.81% (94/958例)であり、糖尿病合併有無別の副作用発現率に有意差は認められなかった ($P=0.5750$)。糖尿病合併有無別の副作用発現状況を Table 12 に示す。糖尿病を有する患者で特異的に発現率が高くなる副作用は認められなかった。低血糖症が1例認められたが、糖尿病の合併がない86歳の高齢者の症例であった。

また、有効率は糖尿病を有する症例で94.0% (125/133例)、糖尿病を有さない症例で90.1% (738/819例)で、有効率に有意差は認められなかった ($P=0.1545$)。

III. 考 察

LVFXは2010年10月に国内初の1日1回投与の注射用キノロン系薬として注射剤の承認を取得した。国内において実施されたLVFX注射剤の開発治験の検討症例数は342例と限られていることから、使用実態下における本剤の安全性および有効性を把握することを目的とした使用成績調査を目標症例数1,000例で実施した。

副作用発現率は10.02% (112/1,118例)であり、開発治験における副作用発現率47.95% (164/342例)を上回ることはなかった。主な副作用は、臨床検査値の異常変動が4.56% (51/1,118例)、肝胆道系障害が1.43% (16/1,118例)、一般・全身障害および投与部位の状態(注射部位反応：13例、発熱：1例)が1.25% (14/1,118例)であり、副作用の種類は、開発治験で認められた副作用と大きな違いはなかった。キノロン系薬注射剤特有の副作用である注射部位反応の発現率は1.16% (13/1,118例)であり、その内訳は紅斑が6件、疼痛が5件、腫脹が4件、そう痒感が2件、静脈炎が1件であった。いずれも非重篤で、無処置あるいは簡単な処置により消失または軽快する一過性の局所反応であった。非臨床研究から、本剤による注射部位反応は、内因性ヒスタミンの遊離による非免疫学的な局所反応と考えられている⁹⁾。注射部位反応が認められた13例の発現時期は、投与初日が7例と最も多かったが、6例は2日目以降の発現であり、最長10日目に発現した症例もあった。さらに、注射部位反応発現後も本剤を投与継続した6例中5例は、その後の投与で注射部位反応が認められなかったこと、注射部位反応を認めた症例でも全身反応にはいたっていないこと、また、本剤による注射部位反応は非臨床研究の結果をふまえ、非免疫学的な局所反応の可能性が高いと考えられた。

重篤な副作用は、肺炎(菌交代による肺炎の増悪)、血中クレアチニン増加、肝機能異常、間質性肺疾患、肺障害、急性呼吸窮迫症候群が各1例の計6例であった。開発治験においても間質性肺疾患の重篤例が1例報告されており、「使用上の注意」の「重大な副作用」に記載し注意喚起しているが、本調査でも重篤な間質性肺疾患が認められており、引き続き注意が必要である。なお、「使用上の注意」に副腎皮質ホルモン剤投与等の処置を行う旨が記載されているが、本症例も副腎皮質ホルモン剤(プレドニゾロン)の投与により軽快していた。

キノロン系薬はフェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs との併用により痙攣誘発作用が増強されることが報告されており⁵⁻⁸⁾、本剤の添付文書でも「使用上の注意」の相互作用の欄に「併用注意」として記載されている。本調査では110例(9.84%)がフェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs と併用されていたが、併用例に痙攣等の中枢神経系副作用を認めた症例はなかった。一方、NSAIDs が併用されていない症例で痙攣が2例認められた。この2例は NSAIDs が併用されていなかったが、84歳、86歳と高齢の患者で、うち1例はくも膜下出血を合併していたことから、これら背景因子を有する患者には、NSAIDs 併用有無にかかわらず、慎重に投与することが重要と考えられた。

腎機能低下患者は、用法・用量の目安として、腎機能(Ccr)の程度により投与量を減じ、投与間隔をあけて投与するよう「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されているため、Ccr 別、用法・用量別に本剤の安全性、有効性を検討した。腎機能低下例(20≤Ccr<50)において添付文書に従い減量(初回500mg、その後1回250mg 1日1回投与)された場合の副作用発現率は18.18%(4/204例)で、500mg 1日1回連日投与症例の副作用発現率11.27%(23/204例)より高かったが、500mg 1日1回連日投与された症例では、重篤な副作用が3例認められた。また、有効性に関しては、投与量を減量し投与間隔をあけても、90%に近い有効率が確保されていたことから、腎機能が低下している症例では、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載どおり、投与量の減量、投与間隔をあけて投与することが望ましいと考えられた。

有効率は全体で90.7%(863/952例)、適応症別では肺炎が90.5%(781/863例)、慢性呼吸器病変の二次感染が92.1%(82/89例)であった。肺炎分類別の有効率は、市中肺炎が93.8%(589/628例)、医療・介護関連肺炎が79.9%(123/154例)、院内肺炎が85.9%(67/78例)であり、開発治験の有効率(市中肺炎:95.9%、慢性呼吸器病変の二次感染:94.4%)とほぼ同様で、市販後においても本剤の有効性が確認された。

また、肺炎の新たな疾患概念としてNHCAPが提唱され、2011年8月に日本呼吸器学会から診療ガイドライ

ン¹⁰⁾が発刊された。本調査では肺炎の約20%がNHCAPで有効率は79.9%(123/154例)であった。NHCAPの診療ガイドライン¹⁰⁾において、本剤は治療区分B群(入院でMRSA、*P. aeruginosa*等の耐性菌リスクがない患者)の治療薬として推奨されている。データには示していないがNHCAP症例のうち原因菌が判明した34例の有効率は79.4%(27/34例)であり、無効7例のうち、4例がMRSAまたは*P. aeruginosa*検出例(各2例)であった。MRSAまたは*P. aeruginosa*が検出された4例を除いた場合、有効率は90.0%(27/30例)となることから、耐性菌のリスクがないB群に対して90%に近い臨床効果が得られることが期待され、本調査の結果からもB群の治療薬剤として適しているものと考えられた。また、山崎らはNHCAPに対するLVFX注射剤の有効率は85.2%(B群:81.8%、C群:90.5%)と報告¹¹⁾しており、今回の結果とほぼ同様の成績であった。

菌消失率は全体で93.0%(146/157株)であり、菌種別に見ても*S. pneumoniae*が97.0%(32/33株)、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*はいずれも100.0%であった。本調査では*L. pneumophila*、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*がそれぞれ5株、6株、2株認められ、菌消失率はいずれも100.0%であり、呼吸器感染症の主要原因菌に対して高い菌消失率を示した。また、NHCAPは2011年に発表された新たな疾患概念であり、原因菌に関する研究報告は少ないため、肺炎分類別の原因菌の分離頻度を検討した。その結果、CAPでは*S. pneumoniae*と*H. influenzae*の分離頻度がそれぞれ25.0%(23/92株)、17.4%(16/92株)と高かったが、NHCAPでは*P. aeruginosa*と*Staphylococcus*属の分離頻度がそれぞれ18.2%(6/33株)と最も高く、*Staphylococcus*属6株のうちMRSAが3株と半数を占めていた。HCAP(Healthcare associated pneumonia)の研究報告^{12,13)}ではあるが、HCAPではCAPに比べ*P. aeruginosa*やMRSAの分離頻度が高いとの報告があり、今回の結果と一致していた。一方、NHCAPは誤嚥性肺炎の患者が多いため、嫌気性菌も関与している可能性が考えられるが、本調査では嫌気性菌は分離されなかった。本調査で嫌気培養が実施されたかは不明であり、嫌気性菌については過少評価されている可能性が考えられる。

特別な背景を有する患者として、高齢者785例、肝疾患合併76例、腎疾患合併44例、心疾患合併226例、糖尿病合併160例が収集された。それぞれの副作用発現率は8.54%、7.89%、11.36%、11.06%、11.25%であり、これら背景を有する患者で副作用発現率が有意に高くなることはなかった。また、有効率は高齢者88.3%、肝疾患合併94.6%、腎疾患合併85.7%、心疾患合併89.0%、糖尿病合併94.0%であり、これらの特別な背景を有する患者における安全性、有効性に大きな問題は認められなかった。

高齢者では感染症に罹患しても、発熱等の程度が低く、炎症所見からは病態がわかりにくい症例があることが知

られているが、感染症罹患時の高齢者の炎症所見の実態についての報告は少ない。今回、感染症発症時の炎症マーカー（体温、白血球数、CRP）を年齢別（65歳未満、65～74歳、75～84歳、85歳以上）に比較した。投与前の平均体温は65歳未満が38.1℃と最も高かったが、65歳以上の3群の平均体温はそれぞれ37.7～37.9℃で、65歳未満との差は0.2～0.4℃であった。39℃以上の高熱を示した患者は65歳未満では23.6%であったが、65歳以上の3群にもそれぞれ約10%認められた。また、年齢区分別の白血球数（平均値）は9,790～10,460/ μ L、CRP（平均値）は10.8～13.2 mg/dLであり、本調査の結果からは、炎症マーカーの程度は高齢者と若年者の間に明らかな違いは認められなかった。しかしながら、本検討はLVFX注射剤投与例に限られているため、今後さらなる検討が必要である。

本調査では、前治療抗菌薬無効例に対して本剤が投与された症例が33.9%（323例）含まれていた。薬剤の内訳を見てみると、注射用抗菌薬ではペニシリン系薬が18.9%（61例）と最も多く、注射用セフェム系薬が12.4%（40例）、経口抗菌薬ではマクロライド系薬が13.6%（44例）、経口キノロン系薬からの切り替えも10.5%（34例）に認められた。前治療抗菌薬無効例に対する本剤の有効率は88.2%（285/323例）であり、他剤無効例に対して臨床効果が期待できる結果であった。

以上、LVFX注射剤の安全性に大きな問題点は認められず、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に対して90%以上の有効率を示したことから、使用実態下においても有用な抗菌薬であることが確認された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、LVFX注射剤の使用成績調査にご協力賜り、貴重なデータをご提供いただきました多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

利益相反自己申告：堀誠治は、第一三共株式会社から研究資金等の援助をうけている。内納和浩、山口広貴、横溝亜紀、高橋周美、濱島里子、温井香織、江田久乃、椎名晶子、小林史明、山之内直樹、水野正巳、奥谷幸裕は、第一三共株式会社の社員である。

文 献

- 1) 戸塚恭一, 河野 茂, 松本哲朗, 砂川慶介, 柴 孝也: Levofloxacin 500 mg 1日1回～新用法・用量～. 日化療会誌 2009; 57: 411-22
- 2) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他: 呼吸器感染症に対する levofloxacin 注射剤の臨床試験 (第II/III相試験). 日化療会誌 2011; 59: 18-31
- 3) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他: 市中肺炎における levofloxacin 注射剤の ceftriaxone sodium を対照とした第III相比較試験. 日化療会誌 2011; 59: 32-45
- 4) 堀 誠治, 河野 茂: Levofloxacin 注射剤の呼吸器感染症患者における安全性成績. 日化療会誌 2011; 59: 46-54
- 5) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 No. 81, 1986
- 6) 梅澤 修: ニューキノロン系抗菌薬と酸性非ステロイド性消炎鎮痛剤との相互作用一揅攣. 伊藤宗元, 他編, 医薬品の副作用 Annual Report 1990, 1990; 157-63
- 7) Hori S, Kizu J, Kawamura M: Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs. *J Infect Chemother* 2003; 9: 314-20
- 8) Hori S: convulsant activity of sitafloxacin and its interactions with anti-inflammatory drugs in mice. *J Infect Chemother* 2009; 15: 266-8
- 9) 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
- 10) 日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会: 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2011
- 11) 山崎 啓, 矢寺和博, 川波敏則, 笹原陽介, 畑 亮輔, 内村圭吾, 他: 医療・介護関連肺炎に対するレボフロキサシンの有効性と安全性に関する検討. *Jpn J Antibiot* 2014; 67: 23-32
- 12) Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, et al: Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest* 2009; 135: 633-40
- 13) Seki M, Hashiguchi K, Tanaka A, Kosai K, Kakugawa T, Awaya Y, et al: Characteristics and disease severity of healthcare-associated pneumonia among patients in a hospital in Kitakyushu, Japan. *J Infect Chemother* 2011; 17: 363-9

Safety and efficacy of intravenous levofloxacin 500 mg once a day

Seiji Hori¹⁾, Kazuhiro Uchino²⁾, Hiroki Yamaguchi²⁾, Aki Yokomizo²⁾, Megumi Takahashi²⁾,
Satoko Hamajima²⁾, Kaori Nukui³⁾, Hisano Eda⁴⁾, Akiko Shiina⁴⁾, Fumiaki Kobayashi⁵⁾,
Naoki Yamanouchi⁵⁾, Masami Mizuno²⁾ and Yukihiko Okutani²⁾

¹⁾ Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shimbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Medical Affairs Department Business Intelligence Division, Daiichi Sankyo Company, Limited

³⁾ Post-Marketing Regulatory Affairs Department, Daiichi Sankyo Company, Limited

⁴⁾ Pharmacovigilance Department, Daiichi Sankyo Company, Limited

⁵⁾ Clinical Data and Biostatistics Department, Daiichi Sankyo Company, Limited

A use-results survey on intravenous levofloxacin (LVFX, Cravit[®] intravenous drip infusion 500 mg) was performed from October 2011 to September 2013. In total, 1,142 case cards were collected from 221 medical institutions and 1,118 cases were subjected to a safety evaluation and 952 were subjected to an efficacy evaluation.

The incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 10.02% (112/1,118 cases). The major ADRs were investigations at 4.56% (51/1,118 cases), hepatobiliary disorders at 1.43% (16/1,118 cases) and general disorders and administration site conditions (such as injection site reactions) at 1.25% (14/1,118 cases). Serious ADRs were observed in 6 cases and the details were pneumonia, blood creatinine increased, interstitial lung disease, hepatic function abnormal, lung disorder and acute respiratory distress syndrome.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of the phenyl acetate and propionate types, which require caution when coadministered with LVFX, were used concomitantly by 9.8% (110/1,118 cases) of patients but the incidence of ADRs in these patients did not increase. Furthermore, no central nervous system ADRs (such as nervous system disorder and psychiatric disorders) were observed among patients in whom NSAIDs of the phenyl acetate, propionate types and other types were coadministered with LVFX.

The overall efficacy rate was 90.7% (863/952 cases) and by types of indications, it was 90.5% (781/863 cases) for pneumonia, and 92.1% (82/89 cases) for secondary infection of chronic respiratory disease. By the classification of pneumonia, it was 93.8% (589/628 cases) for community-acquired pneumonia, 79.9% (123/154 cases) for nursing and healthcare-associated pneumonia, and 85.9% (67/78 cases) for hospital-acquired pneumonia.

The overall eradication rate was 93.0% (146/157 strains) including Gram-positive bacteria at 88.7% (55/62 strains), Gram-negative bacteria at 95.4% (83/87 strains), and atypical bacteria at 100.0% (8/8 strains).

In conclusion, this use-results survey confirmed that intravenous LVFX is a useful antibacterial agent with no serious problems in its safety profile and efficacy rate was more than 90% in all indications, pneumonia and secondary infection in chronic respiratory disease.