

【市販後調査報告】

パズフロキサシンメシル酸塩注射液の高用量（1日 2,000 mg）投与での有効性および安全性の検討（特定使用成績調査）

戸塚 恭一¹⁾・渡辺 晋一²⁾・久志本 理³⁾¹⁾ 特定医療法人 大坪会北多摩病院*

(旧 東京女子医科大学感染対策部感染症科)

²⁾ 帝京大学医学部皮膚科学講座³⁾ 富山化学工業株式会社開発管理部

(平成 27 年 3 月 31 日受付・平成 27 年 7 月 2 日受理)

パズフロキサシンメシル酸塩注射液（パシル[®]点滴静注液）の特定使用成績調査を、敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染）および肺炎球菌による肺炎を対象に 2010 年 11 月から 2013 年 3 月にかけて実施し、1 日 2,000 mg 投与での有効性および安全性を確認した。

有効性解析対象集団 312 例で判定不能を除く有効率は、全体で 83.8% (244/291 例) で、感染症別では敗血症で 90.5% (57/63 例)、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染）で 81.6% (160/196 例)、肺炎球菌による肺炎で 84.4% (27/32 例) であった。菌消失率は 97.9% (46/47 株) で、存続菌は *Escherichia coli* 1 株のみであった。

安全性解析対象集団 342 例で副作用は 61 例 84 件みられ、副作用発現率は 17.8% (61/342 例) であった。主な副作用は、注射部位静脈炎が 13 件、注射部位紅斑が 10 件、注射部位疼痛が 8 件、肝機能検査値異常が 6 件であった。重篤な副作用は 8 例に 12 件発現し、播種性血管内凝固、汎血球減少症、ショック、急性呼吸窮迫症候群、血小板数減少が 1 例に 5 件、偽膜性大腸炎、重複感染（菌交代現象）、心筋梗塞、ストレス心筋症、薬疹、発熱および腎機能検査異常が各 1 例に 1 件であった。重点調査項目の注射部位反応は 27 例に 37 件発現したが、いずれも非重篤で、多数の症例で発現後に注射部位変更、アイシングなどの処置で回復または軽快を確認した。

以上より、パズフロキサシンメシル酸塩注射液の高用量である 1 日 2,000 mg 投与は、敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染）および肺炎球菌による肺炎に対して、日常診療でも高い有用性を示すことが確認された。

Key words: pazufloxacin, postmarketing surveillance

パズフロキサシンメシル酸塩注射液（パシル[®]点滴静注液、以下、本薬）は富山化学工業株式会社で創製され、富山化学工業株式会社と田辺三菱製薬株式会社（以下、両社）で共同開発されたニューキノロン系注射用抗菌薬である。本薬は 2002 年に「パシル[®]点滴静注液 300 mg, 同 500 mg」として呼吸器感染症、尿路感染症、外科感染症および産婦人科感染症に対して 1 日 1,000 mg または 600 mg を 2 回に分けた投与を通常用量として承認を取得し、2005 年にはレジオネラ属の適応を追加した。

一般に、敗血症をはじめとする重症・難治性の感染症に対しては迅速に治療を開始し、培養結果が得られるまでは、広域スペクトルの抗菌薬を確実な効果が得られる最大用量を投与すべきである¹⁾とされている。本薬についても同様に、医療現場および学会から、確実な治療効果を得るためには通常用量

よりも高用量を使用できるように強く要望された^{2~4)}。両社は敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症および重症・難治性肺炎の原因菌となりえる肺炎球菌に対して、高用量（1 日 2,000 mg）投与での適応取得を目的として、臨床試験（以下、高用量臨床試験）を実施した。適応症ごとの有効率は血液培養で原因菌が特定できた敗血症で 6/6 例、重症・難治性肺炎で 81.3% (13/16 例)、肺炎球菌による肺炎で 76.9% (20/26 例) であり、全体の菌消失率は 97.1% (66/68 株) で、良好な結果であった^{3,4)}。副作用発現率は 68.3% (114/167 例) で、通常用量での副作用と同様の種類であり^{3,4)}、臨床で大きな問題点とは考えなかった。高用量臨床試験では pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づき用法・用量を設定し、有効性および安全性の観点から、その適切性を確認した^{3,4)}。2010 年に敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、

*東京都調布市調布ヶ丘 4-1-1

慢性呼吸器病変の二次感染) および肺炎球菌による肺炎に対する1日2,000 mgを2回に分けた投与が追加承認された。

高用量臨床試験で注射部位反応の発現率は34.1% (57/167例)で、通常用量での製造販売後調査時の0.5% (20/4,032例)に比べ高かった。今回、注射部位反応を重点調査項目とし、敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症(肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染) および肺炎球菌による肺炎を対象に特定使用成績調査(以下、本調査)を実施し、本薬1日2,000 mg投与による日常診療での有効性および安全性を確認した。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査およ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171号、以下GPSP)で規定する特定使用成績調査であり、GPSPおよびその他関連法令を遵守し実施した。また、調査内容はJAPIC Clinical Trials Informationに登録している(JapicCTI-152784)。

I. 対象と方法

1. 使用薬剤

パシル[®]点滴静注液 1,000 mg : 1袋 (200 mL) 中にパズフロキサシンを1,000 mg含有

パシル[®]点滴静注液 500 mg : 1袋 (100 mL) 中にパズフロキサシンを500 mg含有

パシル[®]点滴静注液 300 mg : 1袋 (100 mL) 中にパズフロキサシンを300 mg含有

2. 対象患者

全国の65施設を受診し本薬が投与された敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症(肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染) および肺炎球菌による肺炎と診断された患者を対象とした。年齢は15歳以上で性別は問わないこととし、対象疾患に対し本薬1日2,000 mgを2回に分けて投与を開始する患者で、これまでに本調査に登録したことがない患者とした。本薬に対し過敏症の既往のある患者、妊婦または妊娠している可能性のある女性および小児は、本薬の投与が禁忌であるため対象から除外した。

3. 調査方法

本調査は2010年11月から2013年3月までに解析対象症例数として300例の収集を目標にEDCシステムを用い中央登録方式で実施した。

4. 調査項目および調査時期

調査項目は、本薬投与開始時の患者背景(性別、妊娠の有無、生年月日または年齢、体重、入院・外来、免疫状態、感染症診断名、感染症重症度、基礎疾患・合併症、肝機能障害、人工呼吸器・体内留置カテーテル、既往歴、副作用・アレルギー歴等)、本薬の投与状況(1日量、1回あたりの点滴時間、主な点滴部位、留置針使用の有無、投与期間等)、本薬以外の抗菌薬治療、併用薬剤、臨床症状、臨床検査、迅速診断・血清抗体価検査等、細菌学的検査、有害事象とした。観察・検査時期は、投与直前、投与中、投与終了・中止時とした。有害事象は本薬投与開始後から投与終了7日後以内に発現したものとした。

5. 評価

①感染症の重症度

調査担当医師が感染症の重症度を評価した。

②投与終了・中止時の臨床効果

呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)⁵⁾を参考に、「有効」、「無効」、「判定不能」で判定した。

③原因菌の薬剤感受性

本薬に対する感受性をsensitive (S), intermediate-resistant (I), resistant (R)の3段階、またはCLSI法に従ってMICを測定した。

④投与終了・中止時の細菌学的効果

呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)⁵⁾を参考に、細菌学的効果を「消失・推定消失」、「減少または一部消失」、「菌交代」、「存続」および「判定不能」で、菌の消長を「消失・推定消失」および「存続」で判定した。

⑤有害事象

臨床検査値の異常変動判定は、抗微生物薬安全性評価基準⁶⁾に従って判定した。注射部位の反応について、同一患者に発現した副作用ごとに件数を集計し、繰り返し発現した場合には延べ件数として集計した。

⑥本薬との因果関係

本薬との因果関係を「1. 確実」、「2. 可能性大」、「3. 可能性小」、「4. 関係なし」で判定し、1~3を副作用として取り扱った。

6. 症例の取り扱い

症例検討会で症例の採否、臨床効果判定および有害事象の評価の妥当性を検討し、症例間での評価判定の統一化を図った。

調査票収集例のうち、安全性評価が行われていない症例、本薬を一度も投与しなかった症例、投与開始時に本薬の1日量が2,000 mg以外の症例、これまでに本調査に組み入れられた症例を除いた症例を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団のうち、対象外疾患、15歳未満の症例、本薬に対し過敏症の既往歴のある症例、妊婦、臨床効果判定が行われていない症例、本薬1日2,000 mgの投与期間が3日未満の症例(無効例を除く)を除いた症例を有効性解析対象集団とした。

副作用の集計では事象名をICH国際医薬用語集日本版(Medical Dictionary for Regulatory Activities/J: MedDRA/J, Ver.16.1)で読み替え、preferred term (PT)で解析した。

7. 統計解析

有効性および安全性に影響を及ぼす要因を検討するために患者背景ごとに層別解析を行った。解析には χ^2 検定を用い、有意水準は両側5%とし、期待値が5未満のセ

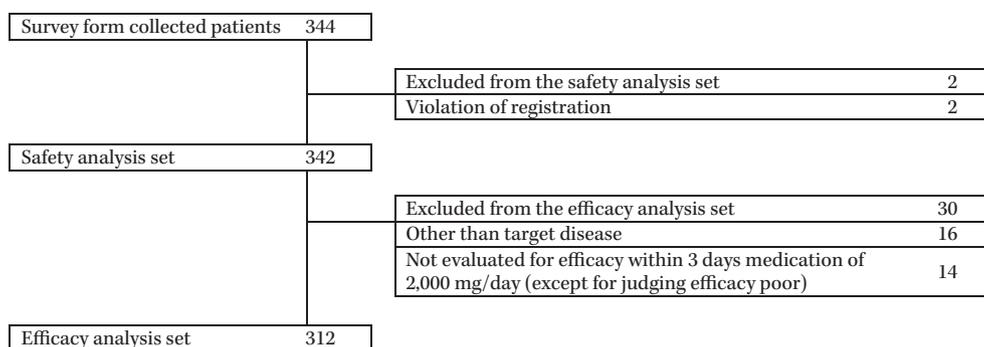


Fig. 1. Patient disposition.

ルが存在する場合は Fisher の直接確率検定を用いた。

II. 結 果

1. 症例の構成

調査票を収集した 344 例から収集後に登録不適格であることが判明した 2 例を除外した 342 例を安全性解析対象集団とした (Fig. 1)。安全性解析対象集団から対象外疾患の 16 例および本薬 1 日 2,000 mg の投与期間が 3 日未満の 14 例 (無効例を除く) を除外した 312 例を有効性解析対象集団とした。

2. 患者の背景

安全性解析対象集団 342 例および有効性解析対象集団 312 例の患者背景を示した (Table 1)。有効性解析対象集団では男性が 67.0%，女性が 33.0% と男女比は約 2 倍であった。15 歳以上 65 歳未満が 27.6%，65 歳以上 85 歳未満が 55.4%，85 歳以上が 17.0% で、65 歳以上が 70% 以上であった。診断名別では敗血症が 21.5%，肺炎が 64.1%，慢性呼吸器病変の二次感染が 14.4% であった。本薬 1 日 2,000 mg 投与の対象別では敗血症が 21.5%，重症・難治性の呼吸器感染症 (肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染) が 67.9%，肺炎球菌による肺炎が 10.6% であった。感染症重症度は軽症が 9.3%，中等症が 47.4%，重症が 43.3% であった。

基礎疾患・合併症を有する患者は 92.3% で、主な内訳は慢性閉塞性肺疾患が 30.9%，高血圧が 29.9%，糖尿病が 14.6%，喘息が 10.8%，脳血管障害が 9.4%，慢性心不全が 8.3% などであった。肝機能障害ありは 21.5%，腎機能障害ありは 71.8% で、腎機能障害の程度は軽度が 36.9%，中等度が 30.1%，重度が 4.8% であった。本薬投与前の他の抗菌薬ありは 23.1% で、本薬の平均投与期間は 8.4 ± 3.6 日 (平均 \pm SD) であり、投与期間別では 4 日以上 7 日以下が 42.6%，8 日以上 14 日以下が 48.7% であった。併用薬ありが 83.7% で、そのうち抗菌薬ありが 10.9% であった。

3. 有効性

1) 臨床効果

有効性解析対象集団 312 例で判定不能を除く有効率は、全体で 83.8% (244/291 例) であった (Table 2)。年

齢別では、15 歳以上 65 歳未満で 91.6% (76/83 例)，65 歳以上で 80.8% (168/208 例) であり、そのうち 65 歳以上 85 歳未満で 80.7% (130/161 例)，85 歳以上で 80.9% (38/47 例) であった。

本薬 1 日 2,000 mg 投与の対象別の有効率は、敗血症で 90.5% (57/63 例)，重症・難治性の呼吸器感染症 (肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染) で 81.6% (160/196 例)，肺炎球菌による肺炎で 84.4% (27/32 例) であった。重症・難治性の呼吸器感染症のうち肺炎全体で 81.8% (126/154 例) で、その内訳は市中肺炎で 82.8% (101/122 例)，院内肺炎で 77.4% (24/31 例)，誤嚥性肺炎で 80.0% (20/25 例)，人工呼吸器関連肺炎で 2/2 例であった。

感染症重症度別の有効率は軽症で 92.9% (26/28 例)，中等症で 86.5% (122/141 例)，重症で 78.7% (96/122 例) であった。本薬投与前の他の抗菌薬の有無別では、他の抗菌薬なしで 86.6% (194/224 例)，他の抗菌薬ありで 74.6% (50/67 例) であった。投与期間別では、3 日以下で 45.5% (5/11 例)，4 日以上 7 日以下で 78.6% (99/126 例)，8 日以上 14 日以下で 91.1% (133/146 例)，15 日以上で 7/8 例であった。

2) 本薬投与前に 3 日以上他の抗菌薬投与例

本薬投与前に 3 日以上他の抗菌薬投与例に対する本薬の有効率は、全体で 72.7% (40/55 例) であり、製剤別では経口薬で 76.5% (13/17 例)，注射薬で 75.0% (27/36 例)，判定不能で 0/2 例であった (Table 3)。そのうち本薬投与前の他の抗菌薬が無効・再発・再燃例について、全体の有効率は 76.0% (38/50 例) で、主な系統別ではペニシリン系注射薬で 85.7% (12/14 例)，カルバペネム系注射薬で 5/8 例，セフェム系注射薬で 4/7 例，マクロライド系経口薬で 6/6 例であった。カルバペネム系注射薬が無効であった 8 例のうち本薬が無効であった 3 例の内訳は、82 歳の女性で炎症所見の改善傾向がみられたが敗血症を合併した死亡例，61 歳の男性で多剤耐性緑膿菌 (multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* : MDRP) 検出例，85 歳の女性で臨床症状・所見の改善がみられなかったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) 検

Table 1. Patient characteristics

| Item | | Safety analysis set | | Efficacy analysis set | |
|---|--|---------------------|------|-----------------------|------|
| | | Patient | % | Patient | % |
| Number of patients included in the analysis | | 342 | | 312 | |
| Sex | Male | 227 | 66.4 | 209 | 67.0 |
| | Female | 115 | 33.6 | 103 | 33.0 |
| Age 1 (years) | ≥15- <65 | 98 | 28.7 | 86 | 27.6 |
| | ≥65 | 244 | 71.3 | 226 | 72.4 |
| | Mean ± SD | 70.2 ± 15.3 | | 70.4 ± 15.1 | |
| | Max-Min | 20-96 | | 20-94 | |
| | Median | 73.0 | | 73.0 | |
| Age 2 (years) | ≥15- <65 | 98 | 28.7 | 86 | 27.6 |
| | ≥65- <85 | 186 | 54.4 | 173 | 55.4 |
| | ≥85 | 58 | 17.0 | 53 | 17.0 |
| Body weight (kg) | ≥20- <40 | 43 | 12.6 | 40 | 12.8 |
| | ≥40- <60 | 210 | 61.4 | 191 | 61.2 |
| | ≥60- <80 | 78 | 22.8 | 72 | 23.1 |
| | ≥80- <100 | 10 | 2.9 | 9 | 2.9 |
| | ≥100 | 1 | 0.3 | 0 | 0 |
| Inpatient/Outpatient | Inpatient | 339 | 99.1 | 310 | 99.4 |
| | Outpatient | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 |
| Immune status at the time of infection | Normal | 244 | 71.3 | 221 | 70.8 |
| | Decreased | 76 | 22.2 | 70 | 22.4 |
| | Unknown | 22 | 6.4 | 21 | 6.7 |
| Diagnosis | Sepsis | 70 | 20.5 | 67 | 21.5 |
| | Pneumonia ^{a)} | 212 | 62.0 | 200 | 64.1 |
| | Community-acquired pneumonia | 170 | 80.2 | 160 | 80.0 |
| | Hospital-acquired pneumonia | 39 | 18.4 | 37 | 18.5 |
| | Aspiration pneumonia | 33 | 15.6 | 32 | 16.0 |
| | Ventilator-associated pneumonia | 4 | 1.9 | 3 | 1.5 |
| | Secondary infection of chronic respiratory disease | 46 | 13.5 | 45 | 14.4 |
| | Other | 14 | 4.1 | 0 | 0 |
| Indication for 2,000 mg/day of PZFX | Sepsis | 70 | 20.5 | 67 | 21.5 |
| | Severe or intractable respiratory infection | 221 | 64.6 | 212 | 67.9 |
| | Pneumonia ^{a)} | 175 | 79.2 | 167 | 78.8 |
| | Community-acquired pneumonia | 135 | 77.1 | 129 | 77.2 |
| | Hospital-acquired pneumonia | 37 | 21.1 | 35 | 21.0 |
| | Aspiration pneumonia | 31 | 17.7 | 30 | 18.0 |
| | Ventilator-associated pneumonia | 4 | 2.3 | 3 | 1.8 |
| | Secondary infection of chronic respiratory disease | 46 | 20.8 | 45 | 21.2 |
| | Pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i> | 35 | 10.2 | 33 | 10.6 |
| | Other | 16 | 4.7 | 0 | 0 |
| | Severity of infection | Mild | 34 | 9.9 | 29 |
| Moderate | | 166 | 48.5 | 148 | 47.4 |
| Severe | | 142 | 41.5 | 135 | 43.3 |
| Underlying disease and/or complication | No | 30 | 8.8 | 24 | 7.7 |
| | Yes | 312 | 91.2 | 288 | 92.3 |

(Continued)

Table 1. (Continued)

| Item | | Safety analysis set | | Efficacy analysis set | |
|--|---|------------------------|------|------------------------|------|
| | | Patient | % | Patient | % |
| Number of patients included in the analysis | | 342 | | 312 | |
| Hepatic dysfunction at the time of treatment | No | 265 | 77.5 | 245 | 78.5 |
| | Yes | 77 | 22.5 | 67 | 21.5 |
| | Mild | 67 | 87.0 | 58 | 86.6 |
| | Moderate | 10 | 13.0 | 9 | 13.4 |
| | Severe | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Renal dysfunction at the time of treatment | Normal function (Ccr \geq 80 mL/min) | 91 | 26.6 | 81 | 26.0 |
| | Abnormal function (80 mL/min > Ccr) | 244 | 71.3 | 224 | 71.8 |
| | Not calculated | 7 | 2.0 | 7 | 2.2 |
| Severity of renal dysfunction at the time of treatment | Normal function (Ccr \geq 80 mL/min) | 91 | 26.6 | 81 | 26.0 |
| | Mild dysfunction (80 mL/min > Ccr \geq 50 mL/min) | 126 | 36.8 | 115 | 36.9 |
| | Moderate dysfunction (50 mL/min > Ccr \geq 30 mL/min) | 97 | 28.4 | 94 | 30.1 |
| | Severe dysfunction (Ccr < 30 mL/min) | 21 | 6.1 | 15 | 4.8 |
| | Not calculated | 7 | 2.0 | 7 | 2.2 |
| Special medical history | No | 277 | 81.0 | 250 | 80.1 |
| | Yes | 62 | 18.1 | 59 | 18.9 |
| | Unknown | 3 | 0.9 | 3 | 1.0 |
| History of adverse drug reactions | No | 312 | 91.2 | 283 | 90.7 |
| | Yes | 18 | 5.3 | 17 | 5.4 |
| | Unknown | 12 | 3.5 | 12 | 3.8 |
| History of allergy | No | 315 | 92.1 | 286 | 91.7 |
| | Yes | 15 | 4.4 | 14 | 4.5 |
| | Unknown | 12 | 3.5 | 12 | 3.8 |
| Antimicrobial agent administered just before treatment with PZFX | No | 265 | 77.5 | 240 | 76.9 |
| | Yes | 77 | 22.5 | 72 | 23.1 |
| Administration period (days) | \leq 3 | 29 | 8.5 | 16 | 5.1 |
| | \geq 4- \leq 7 | 143 | 41.8 | 133 | 42.6 |
| | \geq 8- \leq 14 | 159 | 46.5 | 152 | 48.7 |
| | \geq 15 | 11 | 3.2 | 11 | 3.5 |
| | Mean \pm SD | 8.1 \pm 3.7 | | 8.4 \pm 3.6 | |
| | Min-Max | 1-25 | | 2-25 | |
| | Median | 7.0 | | 8.0 | |
| Total dose (mg) | \leq 6,000 | 29 | 8.5 | 16 | 5.1 |
| | > 6,000- \geq 14,000 | 143 | 41.8 | 133 | 42.6 |
| | > 14,000- \geq 28,000 | 159 | 46.5 | 152 | 48.7 |
| | > 28,000 | 11 | 3.2 | 11 | 3.5 |
| | Mean \pm SD | 16,166.7 \pm 7,369.1 | | 16,775.6 \pm 7,192.0 | |
| | Min-Max | 2,000-50,000 | | 4,000-50,000 | |
| | Median | 14,000.0 | | 16,000.0 | |
| Concomitant drug | No | 58 | 17.0 | 51 | 16.3 |
| | Yes | 284 | 83.0 | 261 | 83.7 |

^{a)} Breakdown of the types of pneumonia (community-acquired pneumonia, hospital-acquired pneumonia, aspiration pneumonia, ventilator-associated pneumonia)

出例であった。

3) 薬剤感受性

原因菌が 47 株検出され、そのうち 25 株で本薬に対す

る感受性を測定した。主な内訳は *Streptococcus pneumoniae* 5 株, *S. aureus* 4 株, *Haemophilus influenzae* および *Klebsiella pneumoniae* 各 3 株で、そのうち 24 株が S で、

Table 2. Clinical efficacy classified by the patient characteristics and the results of statistical analysis

| Item | Clinical effect | | | Efficacy rate (%) ^{a)} | Statistical analysis result ^{b)} | |
|--|--|------|---------|---------------------------------|---|---|
| | Effective | Poor | Unknown | | | |
| Efficacy analysis set | 244 | 47 | 21 | 83.8 (244/291) | | |
| Sex | Male | 158 | 34 | 17 | 82.3 (158/192) | p = 0.3148 χ^2 test |
| | Female | 86 | 13 | 4 | 86.9 (86/99) | |
| Age 1 (years) | ≥15- <65 | 76 | 7 | 3 | 91.6 (76/83) | p = 0.0238 χ^2 test |
| | ≥65 | 168 | 40 | 18 | 80.8 (168/208) | |
| Age 2 (years) | ≥15- <65 | 76 | 7 | 3 | 91.6 (76/83) | p = 0.0778 χ^2 test |
| | ≥65- <85 | 130 | 31 | 12 | 80.7 (130/161) | |
| | ≥85 | 38 | 9 | 6 | 80.9 (38/47) | |
| Body weight (kg) | <40 | 28 | 8 | 4 | 77.8 (28/36) | p = 0.3464 Fisher |
| | ≥40- <60 | 149 | 31 | 11 | 82.8 (149/180) | |
| | ≥60- <80 | 58 | 8 | 6 | 87.9 (58/66) | |
| | ≥80 | 9 | 0 | 0 | 9/9 | |
| Inpatient/outpatient | Inpatient | 242 | 47 | 21 | 83.7 (242/289) | p = 1.0000 Fisher |
| | Outpatient | 2 | 0 | 0 | 2/2 | |
| Diagnosis | Sepsis | 57 | 6 | 4 | 90.5 (57/63) | p = 0.2657 χ^2 test |
| | Pneumonia | 153 | 33 | 14 | 82.3 (153/186) | |
| | Secondary infection of chronic respiratory disease | 34 | 8 | 3 | 81.0 (34/42) | |
| Indication for 2,000 mg/day of PZFX | Sepsis | 57 | 6 | 4 | 90.5 (57/63) | p = 0.2515 χ^2 test ^{c)} |
| | Severe or intractable respiratory infection | 160 | 36 | 16 | 81.6 (160/196) | |
| | Pneumonia ^{c)} | 126 | 28 | 13 | 81.8 (126/154) | |
| | Community-acquired pneumonia | 101 | 21 | 7 | 82.8 (101/122) | |
| | Hospital-acquired pneumonia | 24 | 7 | 4 | 77.4 (24/31) | |
| | Aspiration pneumonia | 20 | 5 | 5 | 80.0 (20/25) | |
| | Ventilator-associated pneumonia | 2 | 0 | 1 | 2/2 | |
| | Secondary infection of chronic respiratory disease | 34 | 8 | 3 | 81.0 (34/42) | |
| Pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i> | 27 | 5 | 1 | 84.4 (27/32) | | |
| Severity of infection | Mild | 26 | 2 | 1 | 92.9 (26/28) | p = 0.1002 Fisher |
| | Moderate | 122 | 19 | 7 | 86.5 (122/141) | |
| | Severe | 96 | 26 | 13 | 78.7 (96/122) | |
| Underlying disease and/or complication | No | 20 | 4 | 0 | 83.3 (20/24) | p = 1.0000 Fisher |
| | Yes | 224 | 43 | 21 | 83.9 (224/267) | |
| Hepatic dysfunction | No | 196 | 34 | 15 | 85.2 (196/230) | p = 0.2180 χ^2 test |
| | Yes | 48 | 13 | 6 | 78.7 (48/61) | |
| Severity of renal dysfunction ^{d)} | Normal | 68 | 8 | 5 | 89.5 (68/76) | p = 0.2401 Fisher |
| | Mild | 87 | 22 | 6 | 79.8 (87/109) | |
| | Moderate | 74 | 13 | 7 | 85.1 (74/87) | |
| | Severe | 9 | 3 | 3 | 75.0 (9/12) | |
| | Unknown | 6 | 1 | 0 | 6/7 | |
| Special medical history | No | 199 | 37 | 14 | 84.3 (199/236) | p = 0.6785 Fisher |
| | Yes | 43 | 10 | 6 | 81.1 (43/53) | |
| | Unknown | 2 | 0 | 1 | 2/2 | |
| Antimicrobial agent administered just before treatment with PZFX | No | 194 | 30 | 16 | 86.6 (194/224) | p = 0.0194 χ^2 test |
| | Yes | 50 | 17 | 5 | 74.6 (50/67) | |
| Administration period (days) | ≤3 | 5 | 6 | 5 | 45.5 (5/11) | p = 0.0003 Fisher |
| | ≥4- <7 | 99 | 27 | 7 | 78.6 (99/126) | |
| | ≥8- <14 | 133 | 13 | 6 | 91.1 (133/146) | |
| | ≥15 | 7 | 1 | 3 | 7/8 | |
| Concomitant drug | No | 43 | 7 | 1 | 86.0 (43/50) | p = 0.6497 χ^2 test |
| | Yes | 201 | 40 | 20 | 83.4 (201/241) | |
| Combination antimicrobial agent | No | 220 | 42 | 16 | 84.0 (220/262) | p = 0.7944 Fisher |
| | Yes | 24 | 5 | 5 | 82.8 (24/29) | |

^{a)} Efficacy rate = No. of effective / (No. of effective + poor)

^{b)} Statistical analysis was carried out except unknown.

^{c)} Breakdown of the types of pneumonia (community-acquired pneumonia, hospital-acquired pneumonia, aspiration pneumonia, ventilator-associated pneumonia)

^{d)} Normal: Ccr ≥ 80 mL/min, Mild: 80 mL/min > Ccr ≥ 50 mL/min, Moderate: 50 mL/min > Ccr ≥ 30 mL/min, Severe: Ccr < 30 mL/min

^{e)} Statistical analysis was carried out in sepsis, severe or intractable respiratory infection and pneumonia caused by *S. pneumoniae*.

Table 3. Clinical efficacy in patients administered other antimicrobial agent for more than 3 days before treatment with PZFX

| Antimicrobial agent administered just before treatment with PZFX | | Clinical effect of PZFX | | | | Efficacy rate (%) |
|--|------------------------------|-------------------------|-----------|------|---------------|-------------------|
| Reason for change | Class of antimicrobial agent | Routs | Effective | Poor | Not evaluable | |
| Poor or recurrence or relapse | Penicillin | Oral | 0 | 1 | 0 | 0/1 |
| | | Injection | 12 | 2 | 0 | 85.7 (12/14) |
| | | Sub-total | 12 | 3 | 0 | 80.0 (12/15) |
| | Cephalosporin | Oral | 3 | 0 | 0 | 3/3 |
| | | Injection | 4 | 3 | 1 | 4/7 |
| | | Sub-total | 7 | 3 | 1 | 70.0 (7/10) |
| | Carbapenem | Injection | 5 | 3 | 2 | 5/8 |
| | | Other | 0 | 1 | 0 | 0/1 |
| | | Sub-total | 5 | 4 | 2 | 5/9 |
| | Quinolone | Oral | 3 | 1 | 0 | 3/4 |
| | | Injection | 2 | 0 | 1 | 2/2 |
| | | Sub-total | 5 | 1 | 1 | 5/6 |
| | Macrolide | Oral | 6 | 0 | 0 | 6/6 |
| | | Sub-total | 6 | 0 | 0 | 6/6 |
| | Aminoglycoside | Injection | 0 | 0 | 1 | — |
| | | Sub-total | 0 | 0 | 1 | — |
| | Tetracycline | Injection | 1 | 0 | 0 | 1/1 |
| | | Other | 0 | 1 | 0 | 0/1 |
| | | Sub-total | 1 | 1 | 0 | 1/2 |
| | Anti-MRSA agent | Injection | 1 | 0 | 1 | 1/1 |
| | | Sub-total | 1 | 0 | 1 | 1/1 |
| | Other antimicrobial agent | Injection | 1 | 0 | 0 | 1/1 |
| | | Sub-total | 1 | 0 | 0 | 1/1 |
| | | Oral | 12 | 2 | 0 | 85.7 (12/14) |
| | | Injection | 26 | 8 | 6 | 76.5 (26/34) |
| | | Other | 0 | 2 | 0 | 0/2 |
| | | Sub-total | 38 | 12 | 6 | 76.0 (38/50) |
| Withdrawal because of appearance of adverse drug reaction | Penicillin | Injection | 1 | 0 | 0 | 1/1 |
| Others | Carbapenem | Injection | 0 | 1 | 0 | 0/1 |
| | | Oral | 1 | 0 | 0 | 1/1 |
| | Anti-MRSA agent | Oral | 0 | 1 | 0 | 0/1 |
| | Other antimicrobial agent | Oral | 0 | 1 | 0 | 0/1 |
| | | Oral | 1 | 2 | 0 | 1/3 |
| | | Injection | 0 | 1 | 0 | 0/1 |
| | | Sub-total | 1 | 3 | 0 | 1/4 |
| Total | | Oral | 13 | 4 | 0 | 76.5 (13/17) |
| | | Injection | 27 | 9 | 6 | 75.0 (27/36) |
| | | Other | 0 | 2 | 0 | 0/2 |
| | | | 40 | 15 | 6 | 72.7 (40/55) |

Streptococcus 属 1 株が I であり, R はみられなかった。また, *S. pneumoniae* 3 株および *H. influenzae* 2 株など 8 株で MIC を測定し, MIC range は 0.25~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

4) 原因菌別臨床効果

抗原または抗体検査陽性例を含めた原因菌検出 132 例での全体の有効率は 85.6% (113/132 例) であり, このうち単数菌感染で 84.6% (99/117 例), 複数菌感染で 93.3% (14/15 例) であった。単数菌感染の原因菌別有効率は,

Table 4. Bacteriological efficacy

| Causative organism | | No. of strains | Eradicated | Persisted | Eradication rate (%) | |
|------------------------|--------------------------|----------------------|------------|-----------|----------------------|-----|
| Total | | 47 | 46 | 1 | 97.9 (46/47) | |
| Gram-positive bacteria | <i>S. aureus</i> | 7 | 7 | 0 | 7/7 | |
| | MSSA | 6 | 6 | 0 | 6/6 | |
| | Unknown resistance | 1 | 1 | 0 | 1/1 | |
| | <i>S. epidermidis</i> | 1 | 1 | 0 | 1/1 | |
| | <i>a-streptococci</i> | 1 | 1 | 0 | 1/1 | |
| | <i>Streptococcus</i> sp. | 1 | 1 | 0 | 1/1 | |
| | <i>S. pneumoniae</i> | 10 | 10 | 0 | 100 (10/10) | |
| | PSSP | 7 | 7 | 0 | 7/7 | |
| | PISP | 2 | 2 | 0 | 2/2 | |
| | Unknown resistance | 1 | 1 | 0 | 1/1 | |
| | <i>E. faecalis</i> | 3 | 3 | 0 | 3/3 | |
| | Sub-total | 23 | 23 | 0 | 100 (23/23) | |
| | Gram-negative bacteria | <i>E. coli</i> | 3 | 2 | 1 | 2/3 |
| | | <i>K. pneumoniae</i> | 6 | 6 | 0 | 6/6 |
| <i>E. cloacae</i> | | 1 | 1 | 0 | 1/1 | |
| <i>S. marcescens</i> | | 2 | 2 | 0 | 2/2 | |
| <i>H. influenzae</i> | | 9 | 9 | 0 | 9/9 | |
| BLNAS | | 2 | 2 | 0 | 2/2 | |
| BLNAR | | 4 | 4 | 0 | 4/4 | |
| Unknown resistance | | 3 | 3 | 0 | 3/3 | |
| <i>P. aeruginosa</i> | | 2 | 2 | 0 | 2/2 | |
| <i>L. pneumophila</i> | | 1 | 1 | 0 | 1/1 | |
| Sub-total | | 24 | 23 | 1 | 95.8 (23/24) | |

Table 5. Clinical efficacy by the indication and severity of infection

| Indication for 2,000 mg/day of PZFX | Efficacy rate (%) | | |
|---|-----------------------|----------------|---------------|
| | Severity of infection | | |
| | Mild | Moderate | Severe |
| Sepsis | 1/1 | 91.7 (33/36) | 88.5 (23/26) |
| Severe or intractable respiratory infection | 95.2 (20/21) | 82.2 (74/90) | 77.6 (66/85) |
| Pneumonia ^{a)} | 100 (14/14) | 82.1 (55/67) | 78.1 (57/73) |
| Community-acquired pneumonia | 100 (12/12) | 82.7 (43/52) | 79.3 (46/58) |
| Hospital-acquired pneumonia | 2/2 | 78.6 (11/14) | 73.3 (11/15) |
| Aspiration pneumonia | 2/2 | 75.0 (9/12) | 81.8 (9/11) |
| Ventilator-associated pneumonia | — | — | 2/2 |
| Secondary infections of chronic respiratory disease | 6/7 | 82.6 (19/23) | 75.0 (9/12) |
| Pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i> | 5/6 | 100 (15/15) | 63.6 (7/11) |
| Total | 92.9 (26/28) | 86.5 (122/141) | 78.7 (96/122) |

^{a)} Breakdown of the types of pneumonia (community-acquired pneumonia, hospital-acquired pneumonia, aspiration pneumonia, ventilator-associated pneumonia)

Staphylococcus 属で 78.6% (11/14 例), *S. pneumoniae* で 86.2% (25/29 例), *Escherichia coli* で 100% (14/14 例), *Klebsiella* 属で 75.0% (12/16 例), *H. influenzae* で 90.0% (9/10 例), *P. aeruginosa* で 75.0% (9/12 例), *Legionella* 属で 5/5 例であった。

5) 細菌学的効果 (菌の消長)

原因菌 47 株の菌消失率は、全体で 97.9% (46/47 株) であり、本薬に感受性を示した *E. coli* 1 株のみ存続であった (Table 4)。主な原因菌別では *S. aureus* 7 株, *S. pneumoniae* 10 株, *H. influenzae* 9 株, *K. pneumoniae* 6 株, *P.*

Table 6. Incidence of adverse drug reactions

| Adverse drug reactions | Patients (%) |
|--|--------------|
| No. of patients included in the safety analysis set | n = 342 |
| No. of patients with ADRs | 61 |
| No. of events of ADRs | 84 |
| Incidence of ADRs | 17.8% |
| Infections and infestations | 2 (0.6) |
| Pseudomembranous colitis | 1 (0.3) |
| Superinfection | 1 (0.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (0.3) |
| Disseminated intravascular coagulation | 1 (0.3) |
| Pancytopenia | 1 (0.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 (0.3) |
| Decreased appetite | 1 (0.3) |
| Psychiatric disorders | 1 (0.3) |
| Delirium | 1 (0.3) |
| Nervous system disorders | 1 (0.3) |
| Headache | 1 (0.3) |
| Cardiac disorders | 2 (0.6) |
| Myocardial infarction | 1 (0.3) |
| Stress cardiomyopathy | 1 (0.3) |
| Vascular disorders | 1 (0.3) |
| Shock | 1 (0.3) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 1 (0.3) |
| Acute respiratory distress syndrome | 1 (0.3) |
| Gastrointestinal disorders | 4 (1.2) |
| Constipation | 2 (0.6) |
| Diarrhoea | 1 (0.3) |
| Nausea | 1 (0.3) |
| Vomiting | 1 (0.3) |
| Hepatobiliary disorders | 1 (0.3) |
| Liver disorder | 1 (0.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 6 (1.8) |
| Drug eruption | 1 (0.3) |
| Erythema | 1 (0.3) |
| Rash | 4 (1.2) |
| Reproductive system and breast disorders | 1 (0.3) |
| Scrotal ulcer | 1 (0.3) |
| General disorders and administration-site conditions | 28 (8.2) |
| Injection-site erythema | 10 (2.9) |
| Injection-site induration | 2 (0.6) |
| Injection-site pain | 8 (2.3) |
| Injection-site phlebitis | 13 (3.8) |
| Injection-site warmth | 1 (0.3) |
| Pyrexia | 1 (0.3) |
| Injection-site swelling | 3 (0.9) |
| Investigations | 19 (5.6) |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (0.6) |
| Aspartate aminotransferase increased | 2 (0.6) |
| Blood creatinine increased | 4 (1.2) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (0.3) |
| Eosinophil count increased | 1 (0.3) |
| Liver function test abnormal | 6 (1.8) |
| Platelet count decreased | 1 (0.3) |
| White blood cell count decreased | 3 (0.9) |
| Hepatic enzyme increased | 1 (0.3) |
| Renal function test abnormal | 1 (0.3) |

MedDRA/J (16.1)

aeruginosa 2 株, *Legionella pneumophila* 1 株が消失した。なお、存続菌 *E. coli* 検出例は、腹腔内ドレーン留置の外科系疾患由来の敗血症で、本薬 12 日間投与により症状が改善し有効であった。

6) 臨床効果に影響を及ぼす要因

有効率に有意差 ($p < 0.05$) が認められた項目は年齢 1 ($p = 0.0238$)、本薬投与前の他の抗菌薬投与 ($p = 0.0194$)、投与期間 ($p = 0.0003$) であった (Table 2)。

年齢別の有効率は、15 歳以上 65 歳未満で 91.6% (76/83 例)、65 歳以上で 80.8% (168/208 例) であり、65 歳以上で約 11% 低かった。本薬投与前の他の抗菌薬の有無別の有効率は、他の抗菌薬なしで 86.6% (194/224 例)、他の抗菌薬ありで 74.6% (50/67 例) であり、他の抗菌薬ありで約 12% 低かった。投与期間別の有効率は、3 日以下で 45.5% (5/11 例)、4 日以上 7 日以下で 78.6% (99/126 例)、8 日以上 14 日以下で 91.1% (133/146 例) と最も高く、15 日以上で 7/8 例であった。4 日間以上の投与では、有効率は 78.6% 以上と良好な結果であった。

7) 感染症別および感染症重症度別の臨床効果

本薬 1 日 2,000 mg 投与の対象別の感染症重症度が中等症および重症の有効率は、敗血症では中等症で 91.7% (33/36 例)、重症で 88.5% (23/26 例) であった (Table 5)。重症・難治性の呼吸器感染症全体では、中等症で 82.2% (74/90 例)、重症で 77.6% (66/85 例) であった。重症・難治性の呼吸器感染症のうち重症例の有効率は、肺炎全体で 78.1% (57/73 例) で、市中肺炎で 79.3% (46/58 例)、院内肺炎で 73.3% (11/15 例)、誤嚥性肺炎で 81.8% (9/11 例)、人工呼吸器関連肺炎で 2/2 例であり、慢性呼吸器病変の二次感染で 75.0% (9/12 例) であった。肺炎球菌による肺炎では、中等症で 100% (15/15 例)、重症で 63.6% (7/11 例) であった。いずれの感染症でも重症例では 63.6~88.5% で、肺炎球菌による肺炎を除いて中等症に比べて概ね 3~8% 低かった。

4. 安全性の評価

1) 副作用発現の概略

安全性解析対象集団 342 例で副作用が 61 例 84 件みられ、副作用発現率は 17.8% (61/342 例) であった。器官別大分類 (SOC) 別の副作用発現率は、一般・全身障害および投与部位の状態で 8.2% (28/342 例)、臨床検査で 5.6% (19/342 例) などであった (Table 6)。主な副作用は、注射部位静脈炎が 13 件、注射部位紅斑が 10 件、注射部位疼痛が 8 件、肝機能検査異常が 6 件、発疹および血中クレアチニン増加が各 4 件、注射部位腫脹および白血球数減少が各 3 件であった。中枢神経系の副作用として、譫妄および頭痛が各 1 件みられたが、痙攣はみられなかった。

重篤な副作用は 8 例に 12 件発現し、播種性血管内凝固、汎血球減少症、ショック、急性呼吸窮迫症候群および血小板数減少が 1 例に 5 件、偽膜性大腸炎、重複感染

Table 7. Injection-site reactions classified by the patient characteristics

| Item | n | Ratio (%) | Injection-site reaction | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------|-------------------------|-----|---------------|------|
| | | | Yes | No | Incidence (%) | |
| Safety analysis set | 342 | | 27 | 315 | 7.9 | |
| Sex | Male | 227 | 66.4 | 19 | 208 | 8.4 |
| | Female | 115 | 33.6 | 8 | 107 | 7.0 |
| Age (years) | ≥15- <65 | 98 | 28.7 | 12 | 86 | 12.2 |
| | ≥65- <85 | 186 | 54.4 | 12 | 174 | 6.5 |
| | ≥85 | 58 | 17.0 | 3 | 55 | 5.2 |
| Body weight (kg) | ≥20- <40 | 43 | 12.6 | 0 | 43 | 0 |
| | ≥40- <60 | 210 | 61.4 | 17 | 193 | 8.1 |
| | ≥60- <80 | 78 | 22.8 | 9 | 69 | 11.5 |
| | ≥80- <100 | 10 | 2.9 | 1 | 9 | 10.0 |
| | ≥100 | 1 | 0.3 | 0 | 1 | 0 |
| Immune status | Normal | 244 | 71.3 | 22 | 222 | 9.0 |
| | Decreased | 76 | 22.2 | 3 | 73 | 3.9 |
| | Unknown | 22 | 6.4 | 2 | 20 | 9.1 |
| History of adverse drug reactions | No | 312 | 91.2 | 24 | 288 | 7.7 |
| | Yes | 18 | 5.3 | 1 | 17 | 5.6 |
| | Unknown | 12 | 3.5 | 2 | 10 | 16.7 |
| History of allergy | No | 315 | 92.1 | 25 | 290 | 7.9 |
| | Yes | 15 | 4.4 | 1 | 14 | 6.7 |
| | Unknown | 12 | 3.5 | 1 | 11 | 8.3 |
| Administration period (days) | ≤3 | 29 | 8.5 | 0 | 29 | 0 |
| | ≥4- <7 | 143 | 41.8 | 11 | 132 | 7.7 |
| | ≥8- <14 | 159 | 46.5 | 16 | 143 | 10.1 |
| | ≥15 | 11 | 3.2 | 0 | 11 | 0 |
| Infusion period (min) | 60 | 310 | 90.6 | 24 | 286 | 7.7 |
| | <60 | 1 | 0.3 | 0 | 1 | 0 |
| | >60 | 31 | 9.1 | 3 | 28 | 9.7 |
| Indwelling needle use | No | 56 | 16.4 | 0 | 56 | 0 |
| | Yes | 286 | 83.6 | 27 | 259 | 9.4 |
| Main infusion site | Middle cardiac vein | 55 | 16.1 | 0 | 55 | 0 |
| | Upper arm vein | 7 | 2.0 | 0 | 7 | 0 |
| | Median cubital vein | 7 | 2.0 | 0 | 7 | 0 |
| | Forearm vein | 263 | 76.9 | 27 | 236 | 10.3 |
| | Vein in the back of the hand | 4 | 1.2 | 0 | 4 | 0 |
| | Lower leg vein | 4 | 1.2 | 0 | 4 | 0 |
| | Ankle vein | 1 | 0.3 | 0 | 1 | 0 |
| | Instep vein | 1 | 0.3 | 0 | 1 | 0 |

(菌交代現象), 心筋梗塞, ストレス心筋症, 薬疹, 発熱および腎機能検査異常が各1例に1件であった。そのうち死亡は2例で, 播種性血管内凝固, 汎血球減少症, ショック, 急性呼吸窮迫症候群および血小板数減少が発現し, 免疫状態の低下による肺炎悪化のための死亡, MRSA への重複感染(菌交代現象)を起し呼吸不全悪化による死亡が各1例であった。

2) 注射部位反応(重点調査項目)

注射部位反応は27例37件で, 繰返し発現を含め延べ

47件にみられ, 発現率は7.9%(27/342例)であった。37件の内訳は注射部位静脈炎が13件(3.8%), 注射部位紅斑が10件(2.9%), 注射部位疼痛が8件(2.3%)などであった。すべての注射部位反応は非重篤で, 本薬との因果関係は確実または可能性大であった。

患者背景別の発現率は, 年齢では15歳以上65歳未満で12.2%(12/98例)であり, 他の年齢に比べて高かった(Table 7)。注射部位留置針使用の有無では, 留置針ありで9.4%(27/286例), 留置針なしで発現がみられなかつ

Table 8. Appearance and outcome of the injection-site reactions

| Item | | n | Injection-site reaction ^{a)} | | | | | |
|--|-----------------------------|----|---------------------------------------|----------|----------|------------|--------|-----------|
| | | | Pain | Erythema | Swelling | Induration | Warmth | Phlebitis |
| Patient with injection-site reaction | | 27 | 8 | 10 | 3 | 2 | 1 | 13 |
| Initial incident time (days) | ≤3 | 13 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | ≥4-≤7 | 8 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| | ≥8-≤14 | 6 | 2 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| | ≥15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Outcome | Recovery | 16 | 8 | 6 | 2 | 0 | 1 | 6 |
| | Remission | 8 | 0 | 3 | 1 | 2 | 0 | 5 |
| | Recovery, but with sequelae | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Unrecovered | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Unknown | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Time to recovery after appearance (days) ^{b)} | 0 | 6 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | 1-2 | 7 | 2 | 4 | 2 | 1 | 0 | 2 |
| | 3-6 | 9 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| | 7-13 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | ≥14 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

^{a)} Analysis of a total of 37 events related to injection-site reactions.

^{b)} Including patients who showed recovery or remission in terms of the outcome.

た。主な点滴部位の左右前腕での発現率は 10.3% (27/263 例) で、他の点滴部位では発現がみられなかった。他の患者背景別では、注射部位反応発現率が大きく異なる傾向はみられなかった。

初回発現時期別では、3 日以内が 13 例、4 日以上 7 日以内が 8 例、8 日以上 14 日以内が 6 例であった (Table 8)。27 例のうち回復または軽快 24 例、回復したが後遺症 (血管に沿って色素沈着、癬痕) あり 1 例、転帰不明 2 例であった。回復したが後遺症ありの症例は、注射部位静脈炎が繰り返し発現し、注射部位変更、アイシングおよび薬剤による処置を行い発現から 15 日後に回復したが、血管に沿った色素沈着と癬痕化が残存した。転帰不明のうち 1 例は軽度の注射部位紅斑が発現し、処置はなく、6 日後に軽度の症状が残存し近医へ紹介のため転帰不明であった。他の 1 例は注射部位静脈炎が繰り返し発現し注射部位を変更したが、8 日後に発赤、腫脹が残存し、その後の転帰不明であった。回復または軽快までの日数別では、発現当日が 6 例、1 日後から 2 日後が 7 例、3 日後から 6 日後が 9 例であった。注射部位反応発現 27 例の重複を含む処置は、注射部位変更 19 例、アイシング 9 例、薬剤による処置 8 例および点滴速度変更 6 例で、複数の処置を 17 例で実施し、処置なし 5 例であった。

繰り返し発現を含め延べ 47 件について、発現時期は点滴中が 22 件、点滴終了後が 14 件、不明が 11 件であった (Table 9)。点滴中の発現例のうち点滴継続は 15 件および点滴中止は 7 件であった。症状消失までの時間は 2 時間未満が 5 件、2 時間以上 6 時間未満が 6 件、6 時間以上 12 時間未満が 2 件、12 時間以上 (次の点滴時まで継続

含む) が 32 件および不明が 2 件であった。症状消失までの時間別の主な注射部位反応は、12 時間未満で注射部位疼痛が 7 件、12 時間以上で注射部位静脈炎が 15 件および注射部位紅斑が 8 件であった。

3) 安全性に影響を及ぼす要因

副作用発現率に有意差 ($p < 0.05$) がみられた項目は、性別 ($p = 0.0247$)、年齢 ($p = 0.0188$)、感染症診断名 ($p = 0.0065$)、基礎疾患・合併症 ($p = 0.0048$)、肝機能障害 ($p = 0.0140$)、本薬投与前の他の抗菌薬 ($p = 0.0140$) であった (Table 10)。

性別の発現率は、男性が 21.2% (48/227 例)、女性が 11.3% (13/115 例) であり、男性で高かった。男性は女性に比べて一般・全身障害および投与部位の状態ならびに臨床検査値異常の発現率が高かったが、性別によって副作用の種類が大きく異なることはなかった。

年齢別の発現率は、15 歳以上 65 歳未満で 25.5% (25/98 例)、65 歳以上で 14.8% (36/244 例) で、15 歳以上 65 歳未満で高かった。15 歳以上 65 歳未満では 65 歳以上に比べて、一般・全身障害および投与部位の状態の発現率が高かった。

感染症診断名別の発現率は、敗血症で 7.1% (5/70 例)、肺炎で 22.2% (47/212 例)、慢性呼吸器病変の二次感染で 19.6% (9/46 例) であり、肺炎および慢性呼吸器病変の二次感染で高かった。肺炎および慢性呼吸器病変の二次感染では敗血症に比べて一般・全身障害および投与部位の状態ならびに臨床検査値異常の発現率が高かった。

基礎疾患・合併症の有無別の発現率は、基礎疾患・合併症なしで 36.7% (11/30 例)、基礎疾患・合併症ありで

Table 9. Appearance and outcome of injection-site reactions classified by events

| Item | Event | Injection-site adverse drug reactions | | | | | | |
|---|--|---------------------------------------|----------|----------|------------|--------|-----------|----|
| | | Pain | Erythema | Swelling | Induration | Warmth | Phlebitis | |
| Total injection-site adverse drug reactions (including duplication) | 47 | 10 | 11 | 3 | 2 | 1 | 20 | |
| Time to appearance after the injection | During the drip infusion | 22 | 7 | 3 | 0 | 1 | 0 | 11 |
| | < 10 min | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | ≥ 10 min- < 30 min | 7 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | ≥ 30 min- < 1 hr | 11 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| | ≥ 1 hr | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | After drip infusion | 14 | 2 | 5 | 2 | 1 | 0 | 4 |
| | < 2 hr | 6 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | ≥ 2 hr- < 6 hr | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | ≥ 6 hr- < 12 hr | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | ≥ 12 hr | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Unknown | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Unknown | 11 | 1 | 3 | 1 | 0 | 1 | 5 | |
| Action in case of appearance during the drip infusion | Stop | 7 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| | Continued | 15 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Abnormal finding at the injection site before the drip infusion | No | 43 | 10 | 11 | 3 | 2 | 1 | 16 |
| | Yes | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | Unknown | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Time to disappearance | < 2 hr | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | ≥ 2 hr- < 6 hr | 6 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ≥ 6 hr- < 12 hr | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | ≥ 12 hr (involving patients in whom the adverse drug reaction persisted until the next dose) | 32 | 3 | 8 | 3 | 2 | 1 | 15 |
| | Unknown | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |

Analysis of a total of 47 events, including overlapping events

16.0% (50/312例)であり、基礎疾患・合併症なしで高かった。基礎疾患・合併症なしでは基礎疾患・合併症ありに比べて一般・全身障害および投与部位の状態ならびに臨床検査値異常の発現率が高かった。

肝機能障害の有無別の発現率は、肝機能障害なしで15.1% (40/265例)、肝機能障害ありで27.3% (21/77例)で、肝機能障害ありで高かった。肝機能障害ありでは肝機能障害なしに比べて臨床検査値異常の発現率が高かった。

本薬投与前の他の抗菌薬の有無別の発現率は、他の抗菌薬なしで15.1% (40/265例)、他の抗菌薬ありで27.3% (21/77例)で、他の抗菌薬ありで高かった。他の抗菌薬ありは他の抗菌薬なしに比べて、一般・全身障害および注射部位の状態ならびに臨床検査値異常の発現率が高かった。

4) キノロン系薬に特有の副作用

フェニル酢酸系・プロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 併用例は8.5% (29/342例)であった (Table 11)。副作用発現率はNSAIDs併用なしで16.3%

(51/313例)、NSAIDs併用ありで34.5% (10/29例)で、NSAIDs併用ありで高かった。

精神障害、神経系障害の副作用として痙攣はみられなかったが、譫妄および頭痛が各1例みられ、そのうち頭痛はNSAIDs併用あり、譫妄はNSAIDs併用なしであった。NSAIDs併用なし例で肝機能検査値異常が1.9% (6/313例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各0.6% (2/313例)、肝酵素上昇が0.3% (1/313例)みられたが、いずれも非重篤であった。NSAIDs併用ありで肝障害が3.4% (1/29例)みられたが、非重篤であった。

血糖値異常、心電図異常、光過敏症および関節障害はみられなかった。

III. 考 察

敗血症および院内肺炎などの重症感染症に対しては、迅速に治療を開始し、抗菌薬の最大量の投与が望まれている^{1,7,8)}。そのため、本薬についても2010年に通常用量に加えて敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症 (肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染) および肺炎球菌による肺炎に

Table 10. Adverse drug reactions classified by the patient characteristics and the results of statistical analysis

| Item | n | Adverse drug reactions | | | Statistical analysis result | |
|--|--|------------------------|--|----------------|-----------------------------|------------------------------------|
| | | Overall Incidence (%) | General disorders and administration-site conditions | Investigations | | |
| Safety analysis set | 342 | 61 (17.8) | 28 (8.2) | 19 (5.6) | | |
| Sex | Male | 227 | 48 (21.2) | 20 (8.8) | 14 (6.2) | p = 0.0247 χ^2 test |
| | Female | 115 | 13 (11.3) | 8 (7.0) | 5 (4.3) | |
| Age 1 (years) | ≥ 15 < 65 | 98 | 25 (25.5) | 13 (13.3) | 9 (9.2) | p = 0.0188 χ^2 test |
| | ≥ 65 | 244 | 36 (14.8) | 15 (6.1) | 10 (4.1) | |
| Age 2 (years) | ≥ 15 < 65 | 98 | 25 (25.5) | 13 (13.3) | 9 (9.2) | p = 0.0539 χ^2 test |
| | ≥ 65 < 85 | 186 | 26 (14.0) | 12 (6.5) | 8 (4.3) | |
| | ≥ 85 | 58 | 10 (17.2) | 3 (5.2) | 2 (3.4) | |
| Body weight (kg) | ≥ 20 < 40 | 43 | 4 (9.3) | 0 (0) | 2 (4.7) | p = 0.1078 Fisher |
| | ≥ 40 < 60 | 210 | 37 (17.6) | 17 (8.1) | 9 (4.3) | |
| | ≥ 60 < 80 | 78 | 18 (23.1) | 10 (12.8) | 7 (9.0) | |
| | ≥ 80 < 100 | 10 | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 1 (10.0) | |
| | ≥ 100 | 1 | 1 (100) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Inpatient/outpatient | Inpatient | 339 | 60 (17.7) | 27 (8.0) | 19 (5.6) | p = 0.4464 Fisher |
| | Outpatient | 3 | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 0 (0) | |
| Diagnosis | Sepsis | 70 | 5 (7.1) | 2 (2.9) | 1 (1.4) | p = 0.0065 Fisher ^{b)} |
| | Pneumonia | 212 | 47 (22.2) | 20 (9.4) | 16 (7.5) | |
| | Secondary infection of chronic respiratory disease | 46 | 9 (19.6) | 6 (13.0) | 2 (4.3) | |
| | Others | 14 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Severity of infection | Mild | 34 | 10 (29.4) | 5 (14.7) | 3 (8.8) | p = 0.1761 χ^2 test |
| | Moderate | 166 | 27 (16.3) | 13 (7.8) | 8 (4.8) | |
| | Severe | 142 | 24 (16.9) | 10 (7.0) | 8 (5.6) | |
| Underlying disease and/or complication | No | 30 | 11 (36.7) | 7 (23.3) | 5 (16.7) | p = 0.0048 χ^2 test |
| | Yes | 312 | 50 (16.0) | 21 (6.7) | 14 (4.5) | |
| Hepatic dysfunction | No | 265 | 40 (15.1) | 23 (8.7) | 9 (3.4) | p = 0.0140 χ^2 test |
| | Yes | 77 | 21 (27.3) | 5 (6.5) | 10 (13.0) | |
| Severity of renal dysfunction ^{a)} | Normal | 91 | 19 (20.9) | 11 (12.1) | 9 (9.9) | p = 0.1990 Fisher |
| | Mild | 126 | 16 (12.7) | 6 (4.8) | 5 (4.0) | |
| | Moderate | 97 | 22 (22.7) | 10 (10.3) | 4 (4.1) | |
| | Severe | 21 | 3 (14.3) | 0 (0) | 1 (4.8) | |
| | Unknown | 7 | 1 (14.3) | 1 (14.3) | 0 (0) | |
| Special medical history | No | 277 | 47 (17.0) | 21 (7.6) | 15 (5.4) | p = 0.4936 Fisher |
| | Yes | 62 | 14 (22.6) | 7 (11.3) | 4 (6.5) | |
| | Unknown | 3 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Antimicrobial agent administered just before treatment with PZFX | No | 265 | 40 (15.1) | 21 (7.9) | 13 (4.9) | p = 0.0140 χ^2 test |
| | Yes | 77 | 21 (27.3) | 7 (9.1) | 6 (7.8) | |
| Administration period (days) | ≤ 3 | 29 | 5 (17.2) | 0 (0) | 2 (6.9) | p = 0.5762 Fisher |
| | ≥ 4 ≤ 7 | 143 | 21 (14.7) | 11 (7.7) | 7 (4.9) | |
| | ≥ 8 ≤ 14 | 159 | 33 (20.8) | 17 (10.7) | 8 (5.0) | |
| | ≥ 15 | 11 | 2 (18.2) | 0 (0) | 2 (18.2) | |
| Total dosage (mg) | ≤ 6,000 | 29 | 5 (17.2) | 0 (0) | 2 (6.9) | p = 0.5762 Fisher |
| | > 6,000 ≤ 14,000 | 143 | 21 (14.7) | 11 (7.7) | 7 (4.9) | |
| | > 14,000 ≤ 28,000 | 159 | 33 (20.8) | 17 (10.7) | 8 (5.0) | |
| | > 28,000 | 11 | 2 (18.2) | 0 (0) | 2 (18.2) | |
| Concomitant drug | No | 58 | 12 (20.7) | 7 (12.1) | 4 (6.9) | p = 0.5333 χ^2 test |
| | Yes | 284 | 49 (17.3) | 21 (7.4) | 15 (5.3) | |

^{a)} Normal: Ccr ≥ 80 mL/min, Mild: 80 mL/min > Ccr ≥ 50 mL/min, Moderate: 50 mL/min > Ccr ≥ 30 mL/min, Severe: Ccr < 30 mL/min^{b)} Statistical analysis was carried out in sepsis, pneumonia, secondary infections of chronic respiratory disease, and others.

Table 11. Incidence of adverse drug reactions classified by the absence/presence of NSAIDs use

| Adverse drug reactions | Patients (%) | |
|--|-------------------|--------------------|
| | Absence of NSAIDs | Presence of NSAIDs |
| No. of patients included in the safety analysis set | n = 313 | n = 29 |
| No. of patients with ADRs | 51 | 10 |
| No. of events of ADRs | 70 | 14 |
| Incidence of ADRs | 16.3% | 34.5% |
| Infections and infestations | 2 (0.6) | 0 |
| Pseudomembranous colitis | 1 (0.3) | 0 |
| Superinfection | 1 (0.3) | 0 |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (0.3) | 0 |
| Disseminated intravascular coagulation | 1 (0.3) | 0 |
| Pancytopenia | 1 (0.3) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 (0.3) | 0 |
| Decreased appetite | 1 (0.3) | 0 |
| Psychiatric disorders | 1 (0.3) | 0 |
| Delirium | 1 (0.3) | 0 |
| Nervous system disorders | 0 | 1 (3.4) |
| Headache | 0 | 1 (3.4) |
| Cardiac disorders | 2 (0.6) | 0 |
| Myocardial infarction | 1 (0.3) | 0 |
| Stress cardiomyopathy | 1 (0.3) | 0 |
| Vascular disorders | 1 (0.3) | 0 |
| Shock | 1 (0.3) | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 1 (0.3) | 0 |
| Acute respiratory distress syndrome | 1 (0.3) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 3 (1.0) | 1 (3.4) |
| Constipation | 1 (0.3) | 1 (3.4) |
| Diarrhoea | 1 (0.3) | 0 |
| Nausea | 1 (0.3) | 0 |
| Vomiting | 1 (0.3) | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 0 | 1 (3.4) |
| Liver disorder | 0 | 1 (3.4) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (0.3) | 5 (17.2) |
| Drug eruption | 0 | 1 (3.4) |
| Erythema | 0 | 1 (3.4) |
| Rash | 1 (0.3) | 3 (10.3) |
| Reproductive system and breast disorders | 1 (0.3) | 0 |
| Scrotal ulcer | 1 (0.3) | 0 |
| General disorders and administration-site conditions | 24 (7.7) | 4 (13.8) |
| Injection-site erythema | 7 (2.2) | 3 (10.3) |
| Injection-site induration | 1 (0.3) | 1 (3.4) |
| Injection-site pain | 7 (2.2) | 1 (3.4) |
| Injection-site phlebitis | 12 (3.8) | 1 (3.4) |
| Injection-site warmth | 1 (0.3) | 0 |
| Pyrexia | 1 (0.3) | 0 |
| Injection-site swelling | 3 (1.0) | 0 |
| Investigations | 19 (6.1) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (0.6) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 2 (0.6) | 0 |
| Blood creatinine increased | 4 (1.3) | 0 |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (0.3) | 0 |
| Eosinophil count increased | 1 (0.3) | 0 |
| Liver function test abnormal | 6 (1.9) | 0 |
| Platelet count decreased | 1 (0.3) | 0 |
| White blood cell count decreased | 3 (1.0) | 0 |
| Hepatic enzyme increased | 1 (0.3) | 0 |
| Renal function test abnormal | 1 (0.3) | 0 |

MedDRA/J (16.1)

対応できるように1日2,000 mg投与での承認を取得した。高用量臨床試験実施時には有効性解析対象は105例、安全性解析対象は167例と限られており、そのなかで注射部位反応が34.1% (57/167例) 発現した^{3,4)}。本調査では注射部位反応を詳細に検討するために300例以上を設定し、敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症(肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染)および肺炎球菌による肺炎患者を対象に、本薬1日2,000 mg投与での有効性および安全性を確認した。

本調査および高用量臨床試験での有効率は、敗血症でそれぞれ90.5% (57/63例) および6/6例(血液培養で原因菌特定例)、重症・難治性の感染症でそれぞれ81.6% (160/196例) および81.3% (13/16例)、肺炎球菌による肺炎でそれぞれ84.4% (27/32例) および76.9% (20/26例) であり、いずれも良好な結果であった。また、菌消失率は本調査で97.9% (46/47株)、高用量臨床試験で97.1% (66/68株) であり、同様の高い菌消失率を示した。他剤の敗血症に対する有効率は ciprofloxacin (CPFX) で78.6% (88/112例)、tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) で95.0% (19/20例)、重症院内肺炎ではCPFXで67.2% であり^{9,10)}、本薬と同様の成績であった。

本調査で年齢、本薬投与前の他の抗菌薬投与および投与期間が、臨床効果に影響を及ぼす要因であったが、有効率は投与3日間以下を除いて、いずれも74.6~91.6% であった。高用量臨床試験での感染症別の有効率は76.9~100% であり、本調査結果と同様であったことから、これら有効率に影響を及ぼした要因は重大な問題とは考えなかった。

成人市中肺炎のエンピリック治療でニューキノロン系注射薬は入院治療の細菌性肺炎では慢性呼吸器疾患がある場合、非定型肺炎疑いの場合およびICU治療肺炎の場合に推奨されている¹¹⁾。また、入院治療の場合に原因菌が判明し、原因菌が、*H. influenzae*、*Klebsiella* 属、*P. aeruginosa*、*L. pneumophila* の場合にも、ニューキノロン系注射薬が治療の選択肢として推奨されている。本調査では、慢性呼吸器疾患のある肺炎での有効率は81.2% (56/69例) であり、原因菌別の有効率は *H. influenzae* で90.0% (9/10例)、*Klebsiella* 属で75.0% (12/16例)、*P. aeruginosa* で75.0% (9/12例)、*L. pneumophila* で5/5例であったことから、本薬は市中肺炎のエンピリック治療または原因菌が判明した入院患者の初期治療にあたって、治療の選択肢となりえるものと考えた。

注射用ニューキノロン系薬は、カルバペネム系薬を含むβ-ラクタム系薬と作用機序が異なるため補完関係にあり、相互の無効例に対して効果があることが報告されている^{12,13)}。本調査で、本薬投与直前のカルバペネム系注射薬が無効例に対する本薬の有効率は5/8例であり、本薬が無効であった症例で、後治療としてカルバペネム系注射薬が投与された症例の有効率は6/8例であった。こ

れらのことから、重症・難治性の感染症に対しても本薬とカルバペネム系薬とは相互に補完関係にあることを確認できた。重症・難治性の感染症にはカルバペネム系薬が汎用されているために耐性菌発現が大きな社会問題となっているが、カルバペネム系薬と作用機序の異なる本薬は、耐性菌発現抑制の観点からも治療の選択肢となるものとする。

安全性に関して、副作用発現率は本調査では全体で17.8% (61/342例)、注射部位反応は7.9% (27/342例)、高用量臨床試験では全体で68.3% (114/167例)、注射部位反応は34.1% (57/167例) であり、本調査で高用量臨床試験に比べ発現率は低かった。SOC別の主な副作用発現率は、本調査では一般・全身障害および投与部位の状態が8.2% (28/342例)、臨床検査が5.6% (19/342例) で、高用量臨床試験では一般・全身障害および投与部位の状態が37.1% (62/167例)、臨床検査が40.1% (67/167例) であった。SOC別でも本調査では高用量臨床試験に比べ副作用発現率は低かった。本調査での副作用発現率は、注射部位反応で7.9% (27/342例) と高かったが、注射部位を除いた副作用発現率は10.8% (37/342例) で、使用成績調査時の levofloxacin (LVFX) の副作用発現率¹⁴⁾ と大きく異ならなかった。本調査の重点調査項目である注射部位反応はいずれも非重篤で、多数の症例で発現後注射部位変更、アイシングなどの処置で回復または軽快を確認した。

性別、年齢、感染症診断名、基礎疾患・合併症、肝機能障害および本薬投与前の他の抗菌薬は、安全性に影響を及ぼす要因であった。一般・全身障害および投与部位の状態または臨床検査値異常の発現率に差がみられた場合に各要因で有意差がみられたが、一般・全身障害および投与部位の副作用の多くは注射部位反応であった。敗血症で副作用発現率が低かった要因として、投与部位が敗血症では中心静脈カテーテルによる投与が約1/4を占めており、本投与経路で注射部位反応が発現することはなく、重症・難治性の呼吸器感染症(肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染) および肺炎球菌による肺炎に比べて中心静脈カテーテルによる投与例が多かったためと考えた。本調査では腎機能障害が安全性に影響を及ぼす要因ではなかったが、高用量臨床試験ではAUCの増加に伴い中等度および重度の副作用の発現頻度が増加する傾向が示され、AUC増加の主な要因としてCcr低下が推測された⁴⁾ ことから、引き続き高度のCcr低下患者では投与間隔の調整または用量調整が必要と考えられた。

ニューキノロン系薬に特有の副作用として、NSAIDs併用時の中枢神経系障害、関節障害、血糖値異常、QTc延長および光過敏症が問題となっている^{4,15~17)}。本調査でNSAIDs併用例は342例中29例であり、そのなかで頭痛が1例みられたのみであった。その他の副作用について関節障害、血糖値異常、QTc延長および光過敏症はみら

れなかった。

本調査で注射部位反応は比較的高頻度に発現し、重篤な副作用が8例に12件発現したことから、今後も注意が必要であるが、敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症(肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染)および肺炎球菌による肺炎に対して良好な臨床効果を示したことから、本薬はリスクを上回るベネフィットがあると考えた。

以上、本薬1日2,000 mg投与は、敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症(肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染)および肺炎球菌による肺炎に対して、日常診療でも高い有用性を示すことが確認された。

謝 辞

本調査の実施に際し、ご参加いただいた施設の調査担当医師の先生方に深謝いたします。

利益相反自己申告：戸塚恭一は富山化学工業株式会社のアドバイザーである。渡辺晋一は申告すべきものなし。また、久志本理は富山化学工業株式会社の社員である。

文 献

- 1) 日本感染症学会/日本化学療法学会 編：抗菌薬使用のガイドライン，協和企画，東京，2005
- 2) 富山化学工業株式会社，田辺三菱製薬株式会社(2009)「パシル点滴静注液 300 mg，同 500 mg，同 1000 mg，パズクロス液 300，同 500，パズクロス点滴静注液 1000 mg に関する資料」1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯 [online]：
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000035/index.html> (参照 2015-3-24)
- 3) 荒川創一，河合 伸，堀 誠治，渡辺晋一，戸塚恭一：注射薬 pazufloxacin 1 回 1,000 mg 1 日 2 回投与時の敗血症を対象とした臨床第 III 相試験。日化療会誌 2010; 58: 650-63
- 4) 河野 茂，青木信樹，河合 伸，二木芳人，渡辺 彰，堀 誠治，他：注射薬 pazufloxacin 1 回 1,000 mg 1 日 2 回投与時の細菌性肺炎を対象とした臨床第 III 相試験。日化療会誌 2010; 58: 664-80
- 5) 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会：公益社団法人 日本化学療法

学会 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会 最終報告(確定版)について，呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)。日化療会誌 2012; 60: 29-45

- 6) 社団法人 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会 最終報告(確定版)：抗微生物薬安全性評価基準。日化療会誌 2010; 58: 484-93
- 7) 日本呼吸器学会：呼吸器感染症に関するガイドライン 成人院内肺炎診療ガイドライン，日本呼吸器学会，東京，2008; 24-38
- 8) 戸塚恭一：本当に使える！抗菌薬の選び方・使い方ハンドブック，羊土社，東京，2013; 218-29
- 9) 岸本和也，犬山里代：シプロキサ[®]注の使用実態下における安全性・有効性の検討—製造販売後調査の集計結果—。化療の領域 2012; 28: 107-18
- 10) 柴 孝也，石原 哲，河合 伸，三嶋廣繁，横山 隆：敗血症および感染性心内膜炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1 : 8 製剤) の第 III 相試験。日化療会誌 2010; 58 (S-1): 73-87
- 11) 日本呼吸器学会 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人市中肺炎診療ガイドライン，日本呼吸器学会，東京，2007
- 12) 渡辺 彰：注射用ニューキノロン薬の使い方—呼吸器感染症における臨床的位置づけ—。医学のあゆみ 2004; 209: 672-8
- 13) 渡辺 彰：注射用ニューキノロン薬はどう使うか？—耐性菌抑制のための適正抗菌薬療法のあり方を含めて—。日呼吸管理会誌 2006; 15: 364-9
- 14) 堀 誠治，内納和浩，山口広貴，横溝亜紀，高橋周美，濱島里子，他：Levofloxacin 注射剤 500 mg 1 日 1 回投与の安全性・有効性。日化療会誌 2014; 62: 687-702
- 15) 坂本光男，柴 孝也：安全性と副作用。小林宏行 編，ニューキノロン剤の臨床応用，医薬ジャーナル社，大阪，2001; 156-76
- 16) 戸塚恭一：キノロン系抗菌薬の臨床評価 注射用キノロン薬 pazufloxacin 副作用。臨と微生物 2002; 29: 595-8
- 17) 嶋田甚五郎，堀 誠治：V-4 キノロンの GABA 受容体への結合。三橋 進 編，ニューキノロン—あすの抗菌剤をめざして，学会出版センター，東京，1991; 196-207

Postmarketing surveillance for high-dose of injectable pazufloxacin mesilate 1,000 mg twice daily

Kyoichi Totsuka¹⁾, Shinichi Watanabe²⁾ and Satoru Kushimoto³⁾

¹⁾ Ohtsubokai Kitatama Hospital, 4-1-1 Chofugaoka, Chofu, Tokyo, Japan

(Past: Department of Infectious Disease, Tokyo Women's Medical University)

²⁾ Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

³⁾ Data Science and Administration Department, Toyama Chemical Co., Ltd.

The clinical efficacy and safety of pazufloxacin (PZFX), an injectable fluoroquinolone antimicrobial agent, administered at the dose of 1,000 mg twice daily, were evaluated in patients with sepsis, severe or intractable respiratory infection, including pneumonia or secondary infection of chronic respiratory disease and pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, as postmarketing surveillance from November 2010 to March 2013.

A total of 312 patients was included in the efficacy analysis set and the efficacy rate was 83.8% (244/291 patients). When classified by the indication, the efficacy rate was 90.5% (57/63 patients) in patients with sepsis, 81.6% (160/196 patients) in patients with severe or intractable respiratory infection, including pneumonia and secondary infection of chronic respiratory disease, and 84.4% (27/32 patients) in patients with pneumonia caused by *S. pneumoniae*. The eradication rate was 97.9% (46/47 strains), and only 1 strain of *Escherichia coli* persisted.

In the safety analysis set which included 342 patients, adverse drug reactions were observed in 61 patients (84 events), corresponding to an incidence rate of adverse drug reactions of 17.8% (61/342 patients). The major adverse drug reactions were injection-site phlebitis (13 events), injection-site erythema (10 events), injection-site pain (8 events), and liver function test abnormal (6 events). Serious adverse drug reactions were observed in 8 patients (12 events), including disseminated intravascular coagulation, pancytopenia, shock, acute respiratory distress syndrome, and platelet count decreased (5 events in 1 patient), and pseudomembranous colitis, superinfection (bacteria change phenomenon), myocardial infarction, stress cardiomyopathy, drug eruption, pyrexia, and renal function test abnormal (1 event each). In regard to the important survey items, injection-site reactions were reported in 27 patients (37 events), all of which were non-serious adverse drug reactions. Recovery or remission was confirmed in most of the patients after treatment, such as change of the injection site or ice pack application.

From above findings, it was concluded that PZFX 1,000 mg administered twice daily is useful for patients with sepsis, severe or intractable respiratory infection, including pneumonia or secondary infection of chronic respiratory disease, and pneumonia caused by *S. pneumoniae*, as postmarketing surveillance.