

注射用シプロフロキサシンの高用量投与の必要性に関するアンケート調査結果報告

日本化学療法学会未承認薬検討委員会 高用量シプロフロキサシン検討部会

委員長：三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学）
委員：渡辺 彰（東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門）
竹末 芳生（兵庫医科大学感染制御学）
柳原 克紀（長崎大学病院検査部）

序 文

日本感染症学会・日本化学療法学会から「抗菌薬使用に関するガイドライン」¹⁾が発表されたことにより、多くの場合、抗菌薬は適正に使用されているものと考えられる。しかし、重症・難治症例に対して、国内では承認されていない抗微生物薬や用法・用量が使用されていることも実際の医療現場では事実である。この背景には、各種抗菌薬に対する原因菌の感受性低下・耐性化や新しい抗菌薬開発が鈍化していることなどがあるものと考えられる。

最近、国内において未承認の抗微生物薬の使用や用法・用量を見直す必要があるのではないかと機運が高まっている。日本化学療法学会では、海外では一般的に使用されているにもかかわらず、国内では承認されていない抗微生物薬の使用に関する必要性を検討し、必要であると考えられる薬剤については、早期の承認を各方面に促す努力を行うことを目的に、2008年に未承認薬検討委員会を新しく立ち上げた。また、必要に応じて、医師主導の臨床試験の実施も視野に入れている。

注射用シプロフロキサシン（注射用 CPF_X と略す）は、2000年11月に国内では最初に承認された注射用フルオロキノロン系薬（FQs 薬と略す）である。本薬剤は敗血症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染や肺炎などの主に中等症又は重症の感染症に使用され、すでにその有効性については確認されている²⁻⁶⁾。しかるに、国内で承認されている1日最大用量は600 mg（300 mg b.i.d.）であるが、海外の承認1日最大用量1,200 mg（400 mg t.i.d.）よりも低いため、さらなる治療効果の向上や耐性菌出現抑制のため、用法・用量の見直しが必要であると考えられている。動物実験や臨床試験の成績を薬物動態学的（pharmacokinetics）および薬力学的（pharmacodynamics）に解析した結果、FQs 薬の治療効果（有効性）ならびに耐性菌出現抑制は血中薬物濃度時間曲線下面積/最小発育阻止濃度（AUC/MIC）⁷⁻¹⁰⁾と最高血中薬物濃度（C_{max}）/MIC¹¹⁻¹³⁾に相関性が高いことが報告されている。そのため、注射用 CPF_X の高用量投与（投与回数の増加や1回投与量の増大）が可能となった場合、有効血中濃度の維持時間を長くすることができ、また血中最高濃度を高くすることができることから、重症・難治症例に対する治療効果向上や耐性菌出現抑制が期待できるものと考えられ、高用量投与の見直しを行うことの臨床的な意義は大きいと考えられる。

そこで今回、日本化学療法学会 未承認薬検討委員会（委員長：三嶋廣繁）では、注射用 CPF_X の高用量投与の必要性を検討するため、高用量 CPF_X 検討部会を立ち上げた。必要性検討に先立ち、注射用 CPF_X の使用実態を把握することを目的に、処方疾患、高用量導入の必要性、高用量が使用可能となった場合の処方意向など、注射用 CPF_X に関する全国レベルでの実態調査をアンケート方式で実施したので、その集計結果を報告する。

なお、本アンケート調査の集計結果は、第58回日本化学療法学会総会学術講演会（2010年6月2～4日、長崎市）において報告した。

I. 実態調査方法

1. 調査方法

インфекションコントロールドクター（ICD）資格を保持する医師が在籍する全国1,888施設に対して、CPF_X 静注の使用実態および高用量投与に関する調査をアンケート方式で行った。調査期間は2009年9月15日～同年10月15日とし、以下に示す調査内容を記載した調査用紙を各施設に郵送し、回収する方法で実施した。なお、調査表は無記名回答とした。また、集計を簡素化するため、あらかじめ本薬剤の対象疾患などから予想される回答を設定し、そのなかから適切なものを選択する方式を採用したため、調査内容によっては、複数回答されることもあった。なお、記述形式の回答を要求する設問も一部あった。

2. 調査内容（概略）

- ①過去1年間での感染症治療における注射用 CPF_X の処方経験の有無
- ②回答者背景（年齢、性別、病院形態、病床数、所属科、ICD 資格の有無、感染症専門医資格の有無）

以下の調査内容は、注射用 CPF_X の使用経験があるグループを A 群、使用経験がないグループを B 群に分けて、それぞれについて設定した。

[A 群に対する調査内容]

- ①処方した疾患名、使用開始時状況（標的又はエンピリック治療の別）およびその重症度
- ②使用した疾患での処方タイミング（第 1, 第 2 又は第 3 選択薬の別）
- ③承認 1 日用量外（高用量投与）の処方経験の有無
- ④高用量投与の必要性
- ⑤高用量投与承認時の処方機会の変化とその根拠
- ⑥高用量投与承認時の患者ベースでの増加予想
- ⑦高用量投与承認時に処方が考慮される疾患、使用開始時状況およびその重症度
- ⑧高用量投与承認時に考慮される処方タイミング
- ⑨高用量投与時の 1 日最大用量

[B 群に対する調査内容]

- ①処方経験がない理由
- ②高用量投与の必要性
- ③高用量投与承認時に処方が考慮される疾患、使用開始時状況およびその重症度
- ④高用量投与承認時に考慮される処方タイミング
- ⑤高用量投与時の 1 日最大用量

3. 集計

回収されたアンケート用紙について、回答内容を精査し、有効なもののみを集計対象とした。なお、集計は A 群および B 群に分け、それぞれの項目ごとに行った。

II. 結 果

1. 回答者背景

回答者背景を Table 1 に示した。

本調査用紙を郵送した全国 1,888 施設からの回答は 479 件であり、回答率は 25.4% であった。そのうち、過去 1 年間に注射用 CPF_X の使用経験があるグループ (A 群) は 272 件、使用経験がないグループ (B 群) は 207 件であった。

A 群の回答者背景では、年齢は 40 代 (46.0%) が最も多く、50 代、30 代と続き、性別は大部分が男性 (91.2%) であった。病院形態は公立病院 (40.4%) が最も多く、次いで私立病院 (34.2%)、大学病院 (15.1%) の順であった。病床数は 500 床以上 (32.7%) が最も多く、100~199 床、200~299 床、300~399 床および 400~499 床ではほとんど差はなかった (14.3~16.9%)。所属科は呼吸器内科 (40.4%)、一般内科 (18.8%) の順であった。また、ICD は 48.5% であったが、感染症専門医であったものは 12.9% にすぎなかった。

一方、B 群では、年齢は 50 代 (38.7%) が最も多く、40 代、60 代と続き、性別は大部分が男性 (87.0%) であった。病院形態は私立病院 (40.6%) が最も多く、次いで公立病院 (31.9%) であったが、大学病院は少なかった (8.7%)。病床数は 100~199 床 (26.6%) が最も多く、99 床以下、200~299 床および 500 床以上ではほとんど差はなかった (16.9~19.8%)。所属科は一般内科 (29.0%) が最も多く、次いで呼吸器内科 (13.5%) であった。また、ICD は 40.6% であったが、感染症専門医であったものはわずか 6.8% であった。

2. 注射用 CPF_X の実態調査結果

1) 疾患名およびその重症度について

A 群に対して、処方した疾患名と使用開始時状況およびその重症度について調査した結果を Table 2 および Table 3 に示した。

疾患では、院内肺炎 (75.4%) が最も多く、次いで市中肺炎 (64.0%)、敗血症 (56.3%)、レジオネラ症 (肺炎含む: 30.9%) の順であった。また、使用開始時状況、すなわち標的治療 (原因菌判明時) およびエンピリック治療の別では、市中肺炎、院内肺炎や敗血症では、標的治療に比べてエンピリック治療で使用されることが多く、一方、レジオネラ症 (肺炎含む) では、エンピリック治療よりも標的治療での使用が高いことがわかった。さらに、使用時の重症度は、主な疾患である市中肺炎、院内肺炎や敗血症では、56~69% が重症例に対して使用されていた。

B 群に対して、注射用 CPF_X の使用経験がなかった理由について調査した結果を Table 4 に示した。

「施設で採用されていない」(53.6%) および「適切な患者がいなかった」(44.0%) の両者が大部分を占めた。

Table 1. Background characteristics of responders

Background items		Group A (N = 272)	Group B (N = 207)
Age	20 to 29 years	6 (2.2%)	2 (1.0%)
	30 to 39 years	54 (19.9%)	27 (13.0%)
	40 to 49 years	125 (46.0%)	58 (28.0%)
	50 to 59 years	71 (26.1%)	80 (38.7%)
	≥60 years	15 (5.5%)	36 (17.4%)
	No response	1 (0.4%)	4 (1.9%)
Gender	Male	248 (91.2%)	180 (87.0%)
	Female	12 (4.4%)	14 (6.8%)
	No response	12 (4.4%)	13 (6.3%)
Hospital category	University hospital	41 (15.1%)	18 (8.7%)
	Public hospital	110 (40.4%)	66 (31.9%)
	Private hospital	93 (34.2%)	84 (40.6%)
	Others	24 (8.8%)	28 (13.5%)
	No response	4 (1.5%)	11 (5.3%)
	No. of beds	≤99	7 (2.6%)
100 to 199		39 (14.3%)	55 (26.6%)
200 to 299		44 (16.2%)	35 (16.9%)
300 to 399		43 (15.8%)	18 (8.7%)
400 to 499		46 (16.9%)	16 (7.7%)
≥500		89 (32.7%)	41 (19.8%)
No response		4 (1.5%)	7 (3.4%)
Department	General medicine	51 (18.8%)	60 (29.0%)
	Respiratory medicine	110 (40.4%)	28 (13.5%)
	Hematology/oncology	19 (7.0%)	9 (4.3%)
	Infections	20 (7.4%)	0
	General surgery	12 (4.4%)	16 (7.7%)
	Gastroenterol. surgery	15 (5.5%)	15 (7.2%)
	Thoracic surgery	2 (0.7%)	5 (2.4%)
	Neurosurgery	3 (1.1%)	3 (1.4%)
	Orthopedic surgery	2 (0.7%)	9 (4.3%)
	Obstetrics & gynecology	0	3 (1.4%)
	Urology	5 (1.8%)	13 (6.3%)
	Emergency medicine, ICU	8 (2.9%)	2 (1.0%)
	Others	24 (8.8%)	39 (18.8%)
ICD qualified	Yes	132 (48.5%)	84 (40.6%)
	No	130 (47.8%)	114 (55.1%)
	No response	10 (3.7%)	9 (4.3%)
Infection specialist	Yes	35 (12.9%)	14 (6.8%)
	No	229 (84.2%)	178 (86.0%)
	No response	8 (2.9%)	15 (7.2%)

2) 処方タイミングについて

A 群に対して、使用した疾患での処方タイミングを調査した結果を Table 5 に示した。

院内肺炎、市中肺炎や敗血症では、主に第 2 選択薬として、レジオネラ症（肺炎含む）では主に第 1 選択薬として使用されていた。

3) 高用量投与について

A 群における承認 1 日用量外（高用量）の処方経験は、「経験あり」が 6.6% (18/272)、「経験なし」が 93.4% (254/272)であった。Table 6 に現行の承認 1 日用量 (600 mg) 以上の高用量投与の必要性について調査した結果を示した。

過去 1 年間に承認 1 日用量外の高用量を処方した経験がある医師は 6.6% であり、大部分の医師は処方経験がない実態が明らかとなった。一方、高用量投与の必要性を感じている医師は 62.5% であり、「必要でない」(4.0%)を大きく上回った。しかし、「わからない」との回答も 32.7% あった。また、「必要である」および「必要でない」と回答されたものについて、ICD 資格および感染症専門医資格の有無で層別解析した結果、両者とも資格ありが有意に「必要である」との意見が多かった (Fisher の正確確率検定: ICD 資格あり: $p=0.005$, 感染症専門医: $p<0.001$)。

B 群に対して、高用量投与の必要性に関して調査した結果を Table 7 に示した。

Table 2. Diseases for which intravenous ciprofloxacin was prescribed in Group A

Disease	Overall (N = 272)	Targeted therapy*	Empiric therapy
Community-acquired pneumonia	174 (64.0%)	44 (25.3%)	130 (74.7%)
Hospital-acquired pneumonia	205 (75.4%)	71 (34.6%)	132 (64.4%)
Sepsis	153 (56.3%)	68 (44.4%)	83 (54.3%)
Peritonitis	44 (16.2%)	24 (54.6%)	20 (45.5%)
Cholecystitis/cholangitis	40 (14.7%)	18 (45.0%)	22 (55.0%)
Secondary infection in trauma/ burns/surgical wounds	30 (11.0%)	18 (60.0%)	11 (36.7%)
Legionellosis (incl. pneumonia)	84 (30.9%)	57 (67.9%)	25 (29.8%)
Anthrax	2 (0.7%)	2 (100%)	0

*In cases where etiologic microorganisms were identified.
Multiple answers included.

Table 3. Severity of diseases for which intravenous ciprofloxacin was prescribed in group A

Disease	Severity	Targeted therapy*	Empiric therapy
Community-acquired pneumonia	Mild	0	2 (1.6%)
	Moderate	19 (44.2%)	51 (39.8%)
	Severe	24 (55.8%)	75 (58.6%)
Hospital-acquired pneumonia	Mild	0	1 (0.8%)
	Moderate	30 (42.3%)	52 (39.4%)
	Severe	41 (57.7%)	79 (59.8%)
Sepsis	Mild	0	0
	Moderate	21 (31.3%)	27 (32.5%)
	Severe	46 (68.7%)	56 (67.5%)
Peritonitis	Mild	0	0
	Moderate	11 (45.8%)	9 (45.0%)
	Severe	13 (54.2%)	11 (55.0%)
Cholecystitis/cholangitis	Mild	0	1 (4.5%)
	Moderate	9 (50.0%)	8 (36.4%)
	Severe	9 (50.0%)	13 (59.1%)
Secondary infection in trauma/ burns/surgical wounds	Mild	1 (5.6%)	0
	Moderate	9 (50.0%)	6 (54.5%)
	Severe	8 (44.4%)	5 (45.5%)
Legionellosis (incl. pneumonia)	Mild	6 (10.5%)	0
	Moderate	31 (54.4%)	11 (45.8%)
	Severe	20 (35.1%)	13 (54.2%)
Anthrax	Mild	0	0
	Moderate	1 (50.0%)	0
	Severe	1 (50.0%)	0

*In cases where etiologic microorganisms were identified.

半数以上が「わからない」と回答したが、「必要である」(36.7%)は「必要ない」(5.3%)を大きく上回った。なお、「必要である」と回答した76件について、ICD資格あり・なしおよび感染症専門医と非感染症専門医で層別解析した結果、前者では有意差がみられたが ($p < 0.001$)、後者では差はなかった ($p = 0.374$)。

4) 高用量承認時の処方について

A群に対して、高用量投与が承認された場合の処方機会の変化およびその理由について調査した結果をTable 8～10に示した。

処方機会の変化については、「変わらない」(55.2%)が「処方機会が増加する」(41.9%)よりも多かった。なお、「処方機会が増加する」と回答した114名では、患者数ベースとして、現在の患者数の「1.3～1.5倍」(38.6%)、「1.0～1.2倍」(19.3%)、「1.6～2.0倍」(9.7%)に増加すると予想した。また、その理由として、大部分が「PK-PD理論の観点から有効性の増大」をあげた。一方、「変わらない」と回答した98名の約半数は、「第1選択薬に使用しない」を理由にあげた。次いで、「現状のままで効果あり」が8%、「どの程度効果が増大するのか不明」が7%、「高齢者や腎機能低下例において副作用面で不安がある」が6%と続いた。

Table 4. Reasons why intravenous ciprofloxacin prescription had not been experienced in group B

Reason	No. of responses
Poor efficacy	3 (1.4%)
Adverse reactions	4 (1.9%)
Inappropriate dosage and administration	8 (3.9%)
No appropriate patient subject to the regimen	91 (44.0%)
Not adopted at facility	111 (53.6%)
Other	23 (11.1%)

Table 5. Prescription timing of intravenous ciprofloxacin [Group A: N = 272]

Disease	First-line drug	Second-line drug	Third-line drug
Community-acquired pneumonia	20 (11.0%)	111 (61.3%)	50 (27.6%)
Hospital-acquired pneumonia	21 (9.9%)	144 (67.6%)	48 (22.5%)
Sepsis	27 (16.6%)	100 (61.3%)	36 (22.1%)
Peritonitis	4 (7.5%)	30 (56.6%)	19 (35.8%)
Cholecystitis/cholangitis	7 (12.7%)	31 (56.4%)	17 (30.9%)
Secondary infection in trauma/ burns/surgical wounds	1 (2.4%)	24 (57.1%)	17 (40.5%)
Legionellosis (incl. pneumonia)	93 (90.3%)	9 (8.7%)	1 (1.0%)
Anthrax	18 (81.8%)	4 (18.2%)	0

Table 6. Need for high-dose administration of intravenous ciprofloxacin [Group A: N = 272]

	Overall	ICD qualified		Infection specialist qualified	
		Yes	No	Yes	No
Needed	170 (62.5%)	95 (72.5%)	70 (53.8%)	32 (91.4%)	135 (59.2%)
Not needed	11 (4.0%)	3 (2.3%)	8 (6.2%)	1 (2.9%)	10 (4.4%)
Unknown	89 (32.7%)	33 (25.2%)	52 (40.0%)	2 (5.7%)	83 (36.4%)
No response	2 (0.7%)	—	—	—	—
<i>P</i> value*		<i>P</i> = 0.005 ¹⁾		<i>P</i> < 0.001 ²⁾	—

* Fisher's exact test

¹⁾ "ICD qualified" vs. "ICD unqualified"²⁾ "Infection specialist qualified" vs. "Infection specialist unqualified"

Table 7. Need for high-dose administration of intravenous ciprofloxacin [Group B: N = 207]

	Overall	ICD qualified		Infection specialist qualified	
		Yes	No	Yes	No
Needed	76 (36.7%)	47 (57.3%)	28 (24.8%)	8 (57%)	66 (37.5%)
Not needed	11 (5.3%)	1 (1.2%)	9 (8.0%)	0 (%)	10 (56.8%)
Unknown	116 (56.0%)	34 (41.5%)	76 (67.2%)	6 (43%)	100 (56.8%)
No response	4 (1.9%)	—	—	—	—
<i>P</i> value*		<i>P</i> < 0.001 ¹⁾		<i>P</i> = 0.374 ²⁾	

* Fisher's exact test: "qualified" vs. "unqualified"

¹⁾ "ICD qualified" vs. "ICD unqualified"²⁾ "Infection specialist qualified" vs. "Infection specialist unqualified"

さらに、高用量投与が承認された場合に、処方が考慮される疾患と使用開始時状況およびその重症度について調査した結果を Table 11 および Table 12 に示した。

疾患では、市中肺炎、院内肺炎、敗血症やレジオネラ症（肺炎含む）であり、現状の処方対象と比べて大きな差はなかった。しかし、炭疽治療での処方が増加することがわかった。また、市中肺炎、院内肺炎、敗血症やレジオネラ症（肺炎含む）での使用開始時状況は現状とは大きな差はないが、レジオネラ症（肺炎含む）ではエンピリック治療での使用の割合が高くなることがわかった。さらに、重症度では、主要な処方対象疾患では、47~61%が重症例に使用され、現状とほとんど差はなかったが、中等症での使用の割合が高くなることがわかった。なお、レジオネラ症(肺

Table 8. Change in chance of intravenous ciprofloxacin prescription upon approval of high-dose administration [Group A: N = 272]

Change in chance of prescription	No. of responses
Increase	114 (41.9%)
1.0 to 1.2 times*	22 (19.3%)
1.3 to 1.5 times*	44 (38.6%)
1.6 to 2.0 times*	11 (9.7%)
1.8 times or more*	2 (1.8%)
No response*	35 (30.7%)
No change	150 (55.2%)
Decrease	3 (1.1%)
No response	5 (1.8%)

*On the number-of-patients basis

Table 9. Reasons why chance of prescription for high-dose administration is thought to increase [Group A: N = 114]

Reason	No. of responses
Increase in efficacy (from viewpoint of PK-PD theory)	91 (86.7%)
Inhibited emergence of resistant organisms	5 (4.8%)
Feeling of security from NHI* reimbursement	5 (4.8%)
Frequent chance of high-dose use for febrile neutropenia	2 (1.9%)
Other	2 (1.9%)

Including multiple answers.

NHI: National Health Insurance

Table 10. Reasons why chance of prescription for high-dose administration is thought to remain unchanged [Group A: N = 98]

Reason	No. of responses
Not used as a first-line drug	54 (54.0%)
Current dosage regimens suffice for adequate responses	8 (8.0%)
It is uncertain to what extent the efficacy increases	7 (7.0%)
Apprehensions about adverse reactions in elderly patients/ patients with impaired renal function	6 (6.0%)
High doses of other drugs are selected on account of no response to ciprofloxacin	5 (5.0%)
Will be used only in case of need	3 (3.0%)
High NHI* reimbursement drug price	2 (2.0%)
Dose individualization from sensitivity/resistance viewpoint	2 (2.0%)
No change in unit dose with reduced frequency; hence total dose remains the same	2 (2.0%)
High-dose regimen (600 mg/day) is already in use	1 (1.0%)
Other	10 (10.0%)

Including multiple answers.

*: NHI: National Health Insurance

炎含む) や炭疽では、軽症においても処方考慮するという回答も多くみられた。

一方、B群に対して、新たに処方が考慮される疾患やその重症度について調査した結果を Table 13 および Table 14 に示した。

疾患では院内肺炎、敗血症やレジオネラ症(肺炎含む)が主なものであり、全体的に疾患による差は大きくないと考えられた。また、重症例で処方が考慮される傾向にあった。なお、レジオネラ症(肺炎含む)や炭疽では、軽症例から処方が考慮されることもわかった。

5) 高用量承認時に考慮される処方タイミングについて

A群およびB群に対する高用量承認時に考慮される処方タイミングの調査結果を Table 15 および Table 16 に示し

Table 11. Diseases in which prescription of intravenous ciprofloxacin is considered if high-dose administration is approved [Group A: N = 272]

Disease	Targeted therapy*	Empiric therapy
Community-acquired pneumonia	24 (30.4%)	55 (69.6%)
Hospital-acquired pneumonia	30 (28.0%)	77 (72.0%)
Sepsis	29 (31.5%)	63 (68.5%)
Peritonitis	18 (50.0%)	18 (50.0%)
Cholecystitis/cholangitis	19 (59.4%)	13 (40.6%)
Secondary infection in trauma/ burns/surgical wounds	16 (69.6%)	7 (30.4%)
Legionellosis (incl. pneumonia)	41 (57.8%)	30 (42.3%)
Anthrax	10 (43.5%)	11 (47.8%)

*In cases where etiologic microorganisms were identified.

Table 12. Severity of diseases in which prescription of intravenous ciprofloxacin is considered when high-dose administration is approved [Group A: N = 272]

Disease	Severity	Targeted therapy*	Empiric therapy
Community-acquired pneumonia	Mild	1 (3.1%)	3 (4.1%)
	Moderate	16 (50.0%)	26 (35.1%)
	Severe	15 (46.9%)	45 (60.8%)
Hospital-acquired pneumonia	Mild	0	5 (4.8%)
	Moderate	18 (46.2%)	44 (42.3%)
	Severe	21 (53.8%)	55 (52.9%)
Sepsis	Mild	0	2 (2.4%)
	Moderate	19 (45.2%)	37 (45.1%)
	Severe	23 (54.8%)	43 (52.4%)
Peritonitis	Mild	0	1 (4.5%)
	Moderate	13 (48.1%)	9 (40.9%)
	Severe	14 (51.9%)	12 (54.5%)
Cholecystitis/cholangitis	Mild	1 (3.8%)	1 (6.3%)
	Moderate	14 (53.8%)	8 (50%)
	Severe	11 (42.3%)	7 (43.7%)
Secondary infection in trauma/ burns/surgical wounds	Mild	1 (4.2%)	0
	Moderate	11 (45.8%)	4 (50.0%)
	Severe	12 (50.0%)	4 (50.0%)
Legionellosis (incl. pneumonia)	Mild	13 (4.0%)	8 (17.4%)
	Moderate	29 (43.3%)	20 (43.5%)
	Severe	25 (37.3%)	18 (39.1%)
Anthrax	Mild	5 (27.8%)	6 (31.6%)
	Moderate	7 (38.9%)	7 (36.8%)
	Severe	6 (33.3%)	6 (31.6%)

*In cases where etiologic microorganisms were identified.

Table 13. Diseases in which intravenous ciprofloxacin is considered to be newly prescribed when high-dose administration is approved [Group B: N = 207]

Disease	Targeted therapy*	Empiric therapy
Community-acquired pneumonia	17 (48.6%)	18 (51.4%)
Hospital-acquired pneumonia	22 (45.8%)	26 (54.2%)
Sepsis	26 (53.1%)	23 (46.9%)
Peritonitis	20 (52.6%)	18 (47.4%)
Cholecystitis/cholangitis	17 (54.8%)	14 (45.2%)
Secondary infection in trauma/ burns/surgical wounds	19 (76.0%)	5 (20.0%)
Legionellosis (incl. pneumonia)	32 (68.1%)	16 (34.0%)
Anthrax	22 (59.5%)	14 (37.8%)

*In cases where etiologic microorganisms were identified.

Table 14. Severity of diseases in which intravenous ciprofloxacin is considered to be newly prescribed when high-dose administration is approved [Group B: N = 207]

Disease	Severity	Targeted therapy*	Empiric therapy
Community-acquired pneumonia	Mild	0	1 (4.0%)
	Moderate	10 (45.5%)	9 (36.0%)
	Severe	12 (54.5%)	15 (60.0%)
Hospital-acquired pneumonia	Mild	1 (3.2%)	2 (5.4%)
	Moderate	15 (48.4%)	12 (32.4%)
	Severe	15 (48.4%)	23 (62.2%)
Sepsis	Mild	3 (7.5%)	2 (5.7%)
	Moderate	18 (45.0%)	13 (37.1%)
	Severe	19 (47.5%)	20 (57.1%)
Peritonitis	Mild	1 (3.6%)	2 (6.7%)
	Moderate	13 (46.4%)	11 (36.7%)
	Severe	14 (56.0%)	17 (56.7%)
Cholecystitis/cholangitis	Mild	2 (8.0%)	1 (5.3%)
	Moderate	11 (44.0%)	7 (36.8%)
	Severe	12 (48.0%)	11 (57.9%)
Secondary infection in trauma/ burns/surgical wounds	Mild	1 (4.2%)	0
	Moderate	11 (45.8%)	4 (50.0%)
	Severe	12 (50.0%)	4 (50.0%)
Legionellosis (incl. pneumonia)	Mild	11 (19.3%)	8 (28.6%)
	Moderate	23 (40.4%)	9 (32.1%)
	Severe	23 (40.4%)	11 (39.3%)
Anthrax	Mild	13 (28.3%)	10 (38.5%)
	Moderate	17 (37.0%)	7 (26.9%)
	Severe	16 (34.8%)	9 (34.6%)

*In cases where etiologic microorganisms were identified.

Table 15. Timing of prescription to be considered upon approval of high-dose administration [Group A: N = 272]

Disease	First-line drug	Second-line drug	Third-line drug
Community-acquired pneumonia	17 (20.0%)	53 (62.4%)	15 (17.6%)
Hospital-acquired pneumonia	23 (21.5%)	72 (67.3%)	12 (11.2%)
Sepsis	22 (22.9%)	64 (66.7%)	10 (10.4%)
Peritonitis	6 (16.2%)	28 (75.7%)	3 (8.1%)
Cholecystitis/cholangitis	8 (21.1%)	27 (71.1%)	3 (7.9%)
Secondary infection in trauma/ burns/surgical wounds	3 (10.0%)	22 (73.3%)	5 (16.7%)
Legionellosis (incl. pneumonia)	64 (83.1%)	13 (16.9%)	0
Anthrax	29 (96.7%)	1 (3.3%)	0

た。

A 群では、現状とほぼ同じで、市中肺炎、院内肺炎や敗血症では第2選択薬として、レジオネラ症（肺炎含む）や炭疽では第1選択薬として処方が考慮されるという結果であった。

B 群では、レジオネラ症（肺炎含む）や炭疽では第1選択薬、市中肺炎、院内肺炎、敗血症、腹膜炎や胆嚢炎・胆管炎では第2選択薬として処方が考慮されるという結果であった。

6) 高用量投与承認時の1日最大用量について

A 群およびB 群に対して、高用量投与が承認された場合に望まれる1日最大用量について調査した結果を Table 17 に示した。

A 群では、海外承認の1日通常用量である800 mg (400 mg b.i.d) および1日最大用量である1,200 mg (400 mg t.i.d) の回答は、それぞれ33.1% および33.9% であった。また、国内承認の1日最大用量の1.5倍に相当する900 mg (300 mg t.i.d) の回答は21.2% であった。

一方、B 群でもA 群とほぼ同様の回答結果であり、800 mg および1,200 mg は、それぞれ33.3% および36.8%、900

Table 16. Timing of prescription to be newly considered upon approval of high-dose administration [Group B: N = 207]

Disease	First-line drug	Second-line drug	Third-line drug
Community-acquired pneumonia	2 (3.6%)	29 (51.8%)	25 (44.6%)
Hospital-acquired pneumonia	7 (11.3%)	35 (56.5%)	20 (32.3%)
Sepsis	11 (16.2%)	42 (61.8%)	15 (22.1%)
Peritonitis	6 (10.7%)	33 (58.9%)	17 (30.4%)
Cholecystitis/cholangitis	4 (7.8%)	32 (62.7%)	15 (29.4%)
Secondary infection in trauma/ burns/surgical wounds	4 (8.5%)	24 (51.1%)	19 (40.4%)
Legionellosis (incl. pneumonia)	34 (56.7%)	23 (38.3%)	3 (5.0%)
Anthrax	43 (78.2%)	10 (18.2%)	2 (3.6%)

Table 17. Maximum daily dose desired upon approval of high-dose administration

Maximum dose per day	Group A (N = 118)	Group B (N = 87)
800 mg (400 mg b.i.d.) ¹⁾	39 (33.1%)	29 (33.3%)
900 mg (300 mg t.i.d.) ²⁾	25 (21.2%)	9 (10.3%)
1,200 mg (400 mg t.i.d.) ³⁾	40 (33.9%)	32 (36.8%)
Unknown	14 (11.9%)	17 (19.5%)

¹⁾Usual dose per day overseas

²⁾1.5 times the approved maximum daily dose in Japan

³⁾Maximum dose per day overseas

mg は 10.3% であった。

なお、A 群では 11.9%、B 群では 19.5% の医師が「わからない」と回答した。

III. 考 察

抗菌薬の使用頻度や使用量の増加など、広範な使用に伴い、各種細菌の感受性低下や耐性化が進み、抗菌薬の選択肢がますます狭くなりつつある。FQs 薬に対しては、現在もなお多くの菌種が感受性を示すが、一部の菌種において、感受性低下・耐性化傾向が進んでいることが報告されている^{14,15)}。

新規抗菌薬の開発が世界的に鈍化している現状では、いかに既存抗菌薬を有効に使用するかということが重要な課題であり、耐性菌出現抑制の観点から、抗菌薬の用法・用量の見直しが必要な時期に来ているものと考えられる。近年、抗菌薬についての PK-PD 理論に関する研究が活発に行われた結果、FQs 薬の一つであるレボフロキサシンについては、臨床効果の確実性の増大と耐性菌出現抑制の観点から、国内において用法・用量が見直しされ、海外と同一の用量の 500 mg 1 日 1 回投与の用法用量が承認された^{16,17)}。

注射用 CPFIX は重症感染症あるいは他剤で効果が得られない場合の治療薬として承認されており、国内外のガイドライン等で各種感染症治療の標準薬として推奨されている^{18,19)}。また、海外における重症肺炎、重症感染症、複雑性腹腔内感染症および発熱性好中球減少症を対象とした高用量臨床試験成績からも CPFIX 注 400 mg 1 日 2~3 回投与（欧米承認用量）の有効性ならびに安全性を支持する多くの成績が報告されている^{20~30)}。しかしながら、国内の承認用量は 1 回 300 mg を 1 日 2 回投与であり、欧米の承認 1 日最大用量（1,200 mg）の 1/2 の量である。本薬剤の投与対象は初期に適切な抗菌薬療法を施さなければ、患者の予後不良を招くことが懸念される重症感染症であることから、レボフロキサシンと同様に高用量での使用を可能なものとし、FQs 薬に対する耐性菌出現抑制のためにも足並みを揃える必要があると考えられる。そこで、注射用 CPFIX の用法・用量の見直しを検討するための参考として、注射用 CPFIX の使用実態調査を実施し、また、高用量投与に関して、医療現場の医師がどのような考えをもっているのかを調査した。

調査を依頼した全国 1,888 施設からの回答は 479 件であり、回答率は 25.4% であった。そこで、注射用 CPFIX の処方経験があるグループ（A 群）の 272 件、処方経験がないグループ（B 群）の 207 件について、それぞれ調査結果を集計した。

A 群では、主な注射用 CPFIX の処方疾患は、院内肺炎（75.4%）、市中肺炎（64.0%）、敗血症（56.3%）、レジオネラ症（肺炎を含む：30.9%）の順であり、レジオネラ症（肺炎含む）と炭疽を除けば、選択薬順位として、注射用 CPFIX

は57~68%の割合で第2選択薬として処方されていた。一方、重症例には44~69%が処方されていた。注射用CPFXの高用量投与の必要性に関する調査では、A群では「必要である」(62.5%)は「必要でない」(4.0%)を大きく上回っていた。しかし、「わからない」との回答が約1/3あった。一方、B群では、「必要である」(36.7%)は「必要でない」(5.3%)を上回っていたが、「わからない」とする回答が約半数を占めた。

A群のICDおよび感染症専門医資格者では非資格者に比べ、いずれも注射用CPFXの高用量投与は「必要である」が「必要でない」を有意に上回っていた(おのおの $p=0.005$, $p<0.001$)。一方、B群ではICD資格ありではなしに比べ、注射用CPFXの高用量投与が「必要である」が「必要でない」を有意に上回ったが($p<0.001$)、非感染症専門医では必要性の有無については有意な差はみられなかった。A群において、注射用CPFXの高用量投与が承認された場合、現在の処方と比較して処方機会が増加すると回答した理由の主なものは、「PK-PD理論による効果の増大」(86.7%)であった。一方、処方機会が変わらないと回答した理由の主なものは、「第1選択薬として使用しない」(54.0%)であった。その他、本剤の臨床的位置づけを反映したもの、有効性の増大の程度を疑問視する回答が数%認められたものの、安全性を懸念する回答「高齢者や腎機能低下例において副作用面で不安がある」は6%であった。

注射用CPFXの高用量投与が承認された場合に望まれる1日最大投与量は、A群では、「800 mg」、「900 mg」および「1,200 mg」が、それぞれ33.1%、21.2%および33.9%であった。また、「わからない」は11.9%であった。一方、B群では、「800 mg」、「900 mg」および「1,200 mg」が、それぞれ33.3%、10.3%および36.8%、「わからない」は19.5%であった。これらの調査項目より、処方経験の有無にかかわらず、高用量投与の導入が必要であると考えられる医師が多いことがわかった。

近年、活発に行われてきた抗菌薬のPK-PD理論に関する研究より、有効性および耐性化には、薬物動態が密接に関連することが明らかにされてきた。FQs薬は濃度依存的な殺菌作用を示し、治療効果(有効性)と耐性化抑止には $AUC/MIC^{7-10)}$ と $C_{max}/MIC^{11-13)}$ が相関性の高いPK-PDパラメータであることが明らかにされてきた。すなわち、治療効果(有効性)を上げ、耐性化を抑制するには、血中濃度の維持時間を延長する、あるいは血中濃度を高くするような投与方法が重要であると言える。現在、注射用CPFXの国内承認の1回の最大用量は300 mgであり、投与回数は1日2回となっている。日本人における300 mg点滴静注(単回)時の薬物動態学的パラメータは、 C_{max} が $3.33 \pm 0.55 \mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2\beta}$ は 2.6 ± 0.3 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は $7.49 \pm 1.39 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ と報告されている³¹⁾。欧米人における400 mg単回投与の C_{max} 、 AUC_{0-12} はおのおの、 $4.56 \mu\text{g/mL}$ 、 $12.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ³²⁾で、400 mg2回投与、3回投与の AUC_{0-24} は $25.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $32.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり、1日投与量を増大させることによって、AUCを大きくすることができるため、治療効果(有効性)の向上ならび耐性化抑止が期待される。また、Zelenitskyらによる400 mg1日2回投与の標準投与方法および400 mg1日3回投与の高用量投与方法におけるモンテカルロシミュレーションによる緑膿菌感染症に対する治療確率は、高用量投与方法が標準投与方法に比べ有意に高値を示し³³⁾、1日投与量増大による治療確率の改善が示唆されている。

今後、全国的な調査で、486施設から回答のあった注射用CPFXに関する実態調査結果を当委員会において詳細に分析し、これらの結果をふまえたうえで、早急に同剤の高用量投与の必要性の要否について十分な検討を行っていく予定である。

謝 辞

本実態調査結果を報告するに際し、実態調査にご協力いただきました各施設の先生方には心より深謝いたします。

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」2005;協和企画, 東京
- 2) 原 耕平, 河野 茂, 門田淳一, 朝野和典, 平瀧洋一, 前崎繁文, 他:細菌性肺炎に対するCiprofloxacin注射薬の臨床評価—Ceftazidimeを対照薬とした第III相臨床比較試験—。日化療会誌 1997; 45: 901-22
- 3) 河野 茂, 柳原克紀, 朝野和典, 飴嶋慎吾, 出村芳樹, 石橋武志, 他:ペニシリン系またはセフェム系抗菌薬が無効であった呼吸器感染症に対する注射用ciprofloxacinとカルバペネム系薬の臨床成績の比較。日化療会誌 2004; 52: 309-17
- 4) 當山真人, 健山正男, 新里 敬, 原永修作, 比嘉 太, 伊志嶺朝彦, 他:人工呼吸器関連肺炎に対する注射用ciprofloxacinの臨床効果。日化療会誌 2009; 57: 219-25
- 5) Tazuma S, Igarashi Y, Tsuyuguchi T, Ohara H, Inui K, Ohya T; BTI Therapy Research Group: Clinical efficacy of intravenous ciprofloxacin in patients with biliary tract infection: a randomized controlled trial with carbapenem as comparator. J Gastroenterol 2009; 44: 781-92
- 6) 草地信也, 炭山嘉伸, 高橋愛樹, 小林真一, 織田成人, 真下啓二, 他:委員会報告 術後感染症治療に対する注

射用フルオロキノロンの有効性と安全性の検討：カルバペネム系薬との多施設共同無作為化比較試験。日本外科感染症学会雑誌 2010; 7: 53-62

- 7) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12
- 8) Forrest A, Nix D E, Ballou C H, Goss T F, Birmingham M C, Schentag J J: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073-81
- 9) Thomas J K, Forrest A, Bhavnani S M, Hyatt J M, Cheng A, Ballou C H, et al: Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 521-7
- 10) Hyatt J M, Schentag J J: Pharmacodynamic modeling of risk factors for ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21(1 Suppl): S9-11
- 11) Preston S L, Drusano G L, Berman A L, Fowler C L, Chow A T, Dornseif B, et al: Pharmacodynamics of levofloxacin. J Am Med Assoc 1998; 279: 125-9
- 12) Madaras-Kelly K J, Demasters T A: *In vitro* characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetic of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37: 253-60
- 13) 神田裕子, 千葉めぐみ, 井上和恵, 星野一樹, 田中眞由美, 大谷 剛, 他: *In vitro* 血中濃度シミュレーションモデルを用いた *Streptococcus pneumoniae* および *Escherichia coli* 耐性化防止のための levofloxacin の至適投与法の検討。日化療会誌 2009; 57: 1-14
- 14) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博: 2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2009; 62: 346-66
- 15) Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2009; 15: 156-67
- 16) 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 500 mg 1日1回投与の臨床効果。日化療会誌 2009; 57(S-2): 20-33
- 17) 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
- 18) 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, 2008
- 19) American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416
- 20) Fink M P, Snyderman D R, Niederman M S, Leeper K V Jr, Johnson R H, Heard S O, et al: Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 547-57
- 21) Torres A, Bauer T T, León-Gil C, Castillo F, Alvarez-Lerma F, Martínez-Pellús A, et al: Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomised comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. Thorax 2000; 55: 1033-9
- 22) Krumpe P E, Cohn S, Garreltes J, Ramirez J, Coulter H, Haverstock D, et al: Intravenous and oral mono- or combination-therapy in the treatment of severe infections: ciprofloxacin versus standard antibiotic therapy. Ciprofloxacin Study Group. J Antimicrob Chemother 1999; 43(Suppl A): 117-28
- 23) Solomkin J S, Reinhart H H, Dellinger E P, Bohnen J M, Rotstein O D, Vogel S B, et al: Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. Ann Surg 1996; 223: 303-15
- 24) Cohn S M, Lipsett P A, Buchman T G, Cheadle W G, Milsom J W, O'Marro S, et al: Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Ann Surg 2000; 232: 254-62
- 25) Starakis I, Karravias D, Asimakopoulos C, Kolaras P, Nikolaidis P, Harlaftis N, et al: Results of a prospective, ran-

- domized, double blind comparison of the efficacy and the safety of sequential ciprofloxacin (intravenous/oral) + metronidazole (intravenous/oral) with ceftriaxone (intravenous) + metronidazole (intravenous/oral) for the treatment of intra-abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 49-57
- 26) Wacha H, Warren B, Bassaris H, Nikolaidis P; Intra-Abdominal Infections Study Group: Comparison of sequential intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole with intravenous ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7: 341-54
- 27) Griggs J J, Blair E A, Norton J R, Rowe J M, Flesher W R, Betts R F, et al: Ciprofloxacin plus piperacillin is an equally effective regimen for empiric therapy in febrile neutropenic patients compared with standard therapy. *Am J Hematol* 1998; 58: 293-7
- 28) Giamarellou H, Bassaris H P, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, et al: Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3264-71
- 29) Peacock J E, Herrington D A, Wade J C, Lazarus H M, Reed M D, Sinclair J W, et al: Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 77-87
- 30) Winter S: Safety aspects of intravenous ciprofloxacin clinical practice. *Reactions Weekly* 1995; 572: 3-4
- 31) 東 純一, 山本 勇, 瀬戸米蔵, 丸山一伸, 吉川健一, 奥村一仁, 他 : Ciprofloxacin 注射剤 (BAY q 3939) の薬物動態の検討—Ciprofloxacin 300 mg の 60 分点滴静注による連続投与試験—. *基礎と臨床* 1997; 31: 2701-25
- 32) Cipro IV. 米国添付文書
- 33) Zelenitsky S, Ariano R, Harding G, Forrest A: Evaluating ciprofloxacin dosing for *Pseudomonas aeruginosa* infection by using clinical outcome-based Monte Carlo simulations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4009-14

Report of the outcome of survey on the need of high-dose ciprofloxacin injection

High-dose Ciprofloxacin Working Group, Review Board for Unapproved Drugs
of the Japanese Society of Chemotherapy

Hiroshige Mikamo¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Yoshio Takesue³⁾, Katsunori Yanagihara⁴⁾

¹⁾Graduate School of Medicine, Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University

²⁾Research Division for Development of Anti-infective Agents, Institute of Development,
Aging and Cancer, Tohoku University

³⁾Department of Infection Control and Prevention, Hyogo College of Medicine

⁴⁾Central Diagnostics Laboratory, Nagasaki University Hospital

The Review Board for Unapproved Drugs of the Japanese Society of Chemotherapy established the High-dose Ciprofloxacin (CPFX) Working Group and conducted a nationwide survey on the usage of intravenous CPFX to investigate the need for high-dose administration to further improve the therapeutic efficacy and prevent the development of resistant strains.

Of 1,888 institutions surveyed, 479 responded (response rate: 25.4%): 272 from institutions that have prescribed intravenous CPFX (Group A) and 207 from those that have not (Group B). In Group A, intravenous CPFX was most frequently prescribed for hospital-acquired pneumonia (75.4%), followed by community-acquired pneumonia (64.0%), sepsis (56.3%), and Legionnaire's disease (including pneumonia: 30.9%). Intravenous CPFX was prescribed as second-line therapy in 56% to 68% of the cases of these diseases, except for Legionnaire's disease and anthrax, and in 44% to 69% of severe cases. To the question of the need for high-dose administration of intravenous CPFX, 62.5% and 36.7% in Groups A and B answered "yes," 4.0% and 5.3% answered "no," and 32.7% and 56.0% answered "unclear," respectively. In Group A, significantly more physicians answered positively to the question of the need for high-dose administration than negatively, whether they were infection control doctors (ICD) or not ($p = 0.005$ in both subgroups). Likewise, significantly more infectious disease experts answered positively ($p < 0.001$). In Group A, "increased efficacy based on the PK-PD theory" (86.7%) was the most common reason given for the response that "intravenous CPFX will be more often prescribed" if high-dose administration is approved. On the other hand, "no use of intravenous CPFX as first-line therapy" (54.0%) was the most common reason for "the frequency of prescriptions will not be affected." To the question regarding desirable daily dose, responses in Groups A and B were "800 mg" in 33.1% and 33.3% "900 mg" in 21.2% and 10.3%, "1,200 mg" in 33.9% and 36.8%, and "unclear" in 11.9% and 19.5%, respectively. The review board will perform a detailed analysis on the actual usage of intravenous CPFX based on the survey results and fully assess the need for high-dose administration based on the analysis results.