

## 【原著・臨床】

## Levofloxacin と非ステロイド性消炎鎮痛薬併用時の安全性

内納 和浩・山口 広貴・安藤 友三・横山 博夫

第一製薬株式会社市販後調査部\*

(平成 18 年 4 月 17 日受付・平成 18 年 5 月 30 日受理)

38℃ 以上の咽頭炎、扁桃炎、急性気管支炎を対象とした levofloxacin (LVFX) の特別調査症例 8,856 例のうち、感染症以外の合併症・基礎疾患を有さない 7,597 例について非ステロイド性消炎鎮痛薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) 併用時の安全性を検討した。

NSAIDs の併用率は 64.4% (4,890/7,597) で、「併用注意」と記載されているフェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs と併用率は 37.2% (2,828/7,597) であった。

NSAIDs 併用有無別の中枢神経系副作用発現率は、NSAIDs 非併用群で 0.04% (1/2,707)、フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群で 0.07% (2/2,828)、その他の NSAIDs 併用群で 0.10% (2/2,062) であり、NSAIDs 非併用群と NSAIDs 併用群との間に有意差は認められなかった。中枢神経系副作用の種類は、めまいが 2 例、ふらつき感、不眠、眠気が各 1 例報告されたが、痙攣は認められなかった。

LVFX の 1 日投与量別の中枢神経系副作用発現率は、200 mg 分 2/日投与群で 0% (0/458)、300 mg 分 3/日投与群で 0.07% (4/5,716)、400 mg 分 2/日投与群で 0.10% (1/1,031)、600 mg 分 3/日投与群で 0% (0/65) であり、4 群間に有意差は認められず、NSAIDs 併用の有無で層別した結果でも有意差は認められなかった。

年齢別の中枢神経系副作用発現率は、65 歳未満で 0.06% (4/7,088)、65~74 歳で 0.28% (1/358)、75 歳以上で 0% (0/151) であり、有意差は認められなかった。さらに NSAIDs 併用の有無で層別した結果でも有意差は認められなかった。

以上の結果より、基礎疾患・合併症を有さない症例において LVFX に対する NSAIDs の影響はきわめて小さいことが示唆された。

**Key words:** levofloxacin, non-steroidal anti-inflammatory drug, adverse effect, safety

ニューキノロン系抗菌薬 (NQ 系抗菌薬) は、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有しており、さらに組織移行性が優れていることから、現在、各種感染症に広く使用されている。一方、その使用量の増加に伴い、開発時には想定されなかったさまざまな副作用が明らかとなり、その一つに非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) との相互作用がある。

NQ 系抗菌薬には、個々の薬物により強弱はあるものの、中枢神経興奮作用があることが知られており、高い血中濃度が持続する可能性のある高齢者や腎機能障害の合併、てんかん等の痙攣性疾患の既往がリスク因子と考えられているが、NSAIDs を併用した場合には、さらにその中枢神経興奮作用が増強されることが動物実験で確認されている<sup>1-5)</sup>。

臨床においては、1986 年にエノキサシンとフェンブフェンの併用例において痙攣が 7 例報告され<sup>6)</sup>、その後、他の NQ 系抗菌薬でも NSAIDs との併用例で痙攣が報告<sup>7)</sup>されたことから、現在、NQ 系抗菌薬の使用上の注意には NSAIDs との併用は禁忌または併用注意と記載されている。また、同時に、

多くの基礎研究が進められ、NSAIDs との相互作用は、NQ 系抗菌薬の種類だけでなく NSAIDs の種類によってもその程度に差があることが確認されており、levofloxacin (LVFX) は、そのなかでも最も NSAIDs との相互作用が弱い薬剤の一つと考えられている<sup>8-12)</sup>。

今回、われわれは、使用実態下において、咽頭炎、扁桃炎、急性気管支炎患者を対象として、LVFX 投与例および NSAIDs 併用例を集積することにより、NSAIDs 併用時の安全性を検討したので報告する。

なお、本特別調査は、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令 (GPMSP)」(平成 9 年 3 月 10 日厚生省令第 10 号) を遵守し実施した。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

2000 年 2 月~2002 年 6 月に全国 827 施設 (医院 762 施設、病院 65 施設) を受診した咽頭炎、扁桃炎、急性気管支炎患者のうち、以下の選択基準をすべて満たす患者

\*東京都中央区日本橋小網町 1-8

Number of registered subjects			
No concomitant NSAIDs therapy	Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs	Concomitant use of other NSAIDs	Total
3,354	3,270	2,232	8,856

  

Excluded subjects				
Reasons for exclusion	No concomitant NSAIDs therapy	Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs	Concomitant use of other NSAIDs	Total
Contract violation	13	14	11	38
Duplicated subjects	4	4	4	12
Adverse drug reaction not evaluable	39	33	27	99
Body temperature < 38°C at the initial examination	254	152	43	449
Age under 16 years	76	61	10	147
No target disease	16	7	5	28
"Presence" of underlying disease/complication	245	171	70	486
Total	647	442	170	1,259

  

Number of subjects included in safety evaluation			
No concomitant NSAIDs therapy	Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs	Concomitant use of other NSAIDs	Total
2,707	2,828	2,062	7,597

Fig. 1. Breakdown of subjects.

を対象とした特別調査症例 8,856 例のうち、咽頭炎、扁桃炎、急性気管支炎以外の基礎疾患・合併症を有さない 7,597 例を解析対象症例とした。

- ①細菌感染症としての症状・所見が明確な患者
- ②体温 38.0°C 以上の外来患者
- ③年齢 16 歳以上の患者
- ④キノロン系抗菌薬に起因すると考えられるアレルギー歴のない患者
- ⑤妊娠または妊娠している可能性のない患者

## 2. 調査薬剤

LVFX 錠 (1 錠中に LVFX 100 mg を含有するフィルムコーティング錠) を用いた。

## 3. 投与方法および投与期間

LVFX を承認されている用法・用量にて、原則として 3 日間投与とした。なお、NSAIDs の併用については、主治医の判断とした。

## 4. 調査項目

### 1) 患者背景

性、年齢、感染症診断名、感染症重症度、罹病期間、食事摂取状況、基礎疾患・合併症の有無、アレルギー歴、LVFX および併用薬の投与状況を調査した。

### 2) 自他覚症状

体温、咽頭痛、嚙下痛、発赤、腫脹、膿苔・膿栓、膿汁量を調査した。

### 3) 臨床検査

LVFX 投与開始時に可能な限り白血球数、CRP を測定した。

## 4) 有害事象

LVFX 投与開始後、新たに発生した有害な症状等について、症状、発現日、程度、LVFX との因果関係等を調査した。

また、LVFX との因果関係が「なし」以外の症例を副作用と判定し集計した。

## 5. 解析方法

層別区分間の統計的検定手法は  $\chi^2$  検定法により行い、有意水準を両側 5% とした。NSAIDs 非併用群と各 NSAIDs 併用群 (フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群, その他の NSAIDs 併用群) の副作用発現率については、その差の 95% 信頼区間を算出した。

## II. 成績

### 1. 症例の構成

解析対象症例の症例構成を Fig. 1 に示す。

調査期間内に全国 827 施設から登録された症例は 8,856 例であった。そのうち、契約違反症例 38 例、重複症例 12 例、副作用判定不能症例 (理由: 初診以降来院せず) 99 例、初診時体温 38.0°C 未満症例 449 例、年齢 16 歳未満症例 147 例、対象外疾患症例 28 例、基礎疾患・合併症「あり」の症例 486 例の計 1,269 例を除く、7,597 例を解析対象症例とした。

本調査は、LVFX の NSAIDs 併用時の安全性を検討することを目的としているので、解析対象症例を NSAIDs 非併用群、フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群、その他の NSAIDs 併用群の 3 群に層別し解析した。

Table 1. Patient demographics

		No concomitant NSAIDs therapy	Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs	Concomitant use of other NSAIDs	$\chi^2$ test
Number of subjects		2,707	2,828	2,062	
Gender	M	1,360 (50.2)	1,517 (53.6)	1,021 (49.5)	P = 0.005 **
	F	1,345 (49.7)	1,304 (46.1)	1,038 (50.3)	
	Unknown	2 (0.1)	7 (0.2)	3 (0.2)	
Age (years)	16 ≤ to < 65	2,468 (91.2)	2,689 (95.1)	1,931 (93.6)	P < 0.001 ***
	65 ≤ to < 75	162 (6.0)	97 (3.4)	99 (4.8)	
	75 ≤	77 (2.8)	42 (1.5)	32 (1.6)	
History of allergy	Yes	85 (3.1)	96 (3.4)	83 (4.0)	P = 0.231
	No	2,594 (95.8)	2,692 (95.2)	1,947 (94.4)	
	Unknown	28 (1.0)	40 (1.4)	32 (1.6)	
Daily dose of LVFX (mg)	200	186 (6.9)	156 (5.5)	116 (5.6)	P = 0.195
	300	2,039 (75.3)	2,135 (75.5)	1,542 (74.8)	
	400	340 (12.6)	397 (14.0)	294 (14.3)	
	600	19 (0.7)	26 (0.9)	20 (1.0)	
	Other	1 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	
Number of days of LVFX treatment	Up to 3	1,503 (55.2)	1,457 (51.5)	995 (48.3)	P < 0.001 ***
	4	624 (23.1)	750 (26.5)	538 (26.1)	
	5 or more	498 (18.4)	559 (19.8)	471 (22.8)	
	Unknown	82 (3.0)	62 (2.2)	58 (2.8)	
Target disease	Tonsillitis	974 (36.0)	1,106 (39.1)	763 (37.0)	P = 0.003 **
	Sore throat	1,544 (57.0)	1,584 (56.0)	1,189 (57.7)	
	Acute bronchitis	189 (7.0)	138 (4.9)	110 (5.3)	
Body temperature (°C)	38 ≤ to < 38.5	1,344 (49.6)	1,127 (39.9)	908 (44.0)	P < 0.001 ***
	38.5 ≤ to < 39.0	883 (32.6)	1,004 (35.5)	684 (33.2)	
	39.0 ≤ to < 39.5	366 (13.5)	504 (17.8)	356 (17.3)	
	39.5 ≤ to < 40.0	88 (3.3)	155 (5.5)	84 (4.1)	
	40.0 ≤	26 (1.0)	38 (1.3)	30 (1.5)	
Severity of infection	Mild	617 (22.8)	455 (16.1)	325 (15.8)	P < 0.001 ***
	Moderate	1,877 (69.3)	2,018 (71.4)	1,510 (73.2)	
	Severe	206 (7.6)	350 (12.4)	219 (10.6)	
	Unknown	7 (0.3)	5 (0.2)	8 (0.4)	
Duration of illness (days)	0	125 (4.6)	153 (5.4)	141 (6.8)	P = 0.318
	1	1,284 (47.4)	1,398 (49.4)	953 (46.2)	
	2	632 (23.3)	677 (23.9)	454 (22.0)	
	3 ≤	460 (17.0)	453 (16.0)	352 (17.1)	
	Unknown	206 (7.6)	147 (5.2)	162 (7.9)	
Food intake	Normal	2,053 (75.8)	1,952 (69.0)	1,462 (70.9)	P < 0.001 ***
	Poor	592 (21.9)	831 (29.4)	540 (26.2)	
	Unknown	62 (2.3)	45 (1.6)	60 (2.9)	
Sore throat	No	77 (2.8)	85 (3.0)	53 (2.6)	P < 0.001 ***
	Mild	746 (27.6)	546 (19.3)	448 (21.7)	
	Moderate	1,306 (48.2)	1,399 (49.5)	1,030 (50.0)	
	Severe	573 (21.2)	796 (28.1)	530 (25.7)	
	Unknown	5 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.0)	
Adynophagia	No	364 (13.4)	349 (12.3)	230 (11.2)	P < 0.001 ***
	Mild	952 (35.2)	860 (30.4)	658 (31.9)	
	Moderate	1,004 (37.1)	1,059 (37.4)	801 (38.8)	
	Severe	378 (14.0)	550 (19.4)	367 (17.8)	
	Unknown	9 (0.3)	10 (0.4)	6 (0.3)	
Redness	No	72 (2.7)	57 (2.0)	56 (2.7)	P < 0.001 ***
	Mild	905 (33.4)	812 (28.7)	582 (28.2)	
	Moderate	1,305 (48.2)	1,336 (47.2)	998 (48.4)	
	Severe	417 (15.4)	621 (22.0)	420 (20.4)	
	Unknown	8 (0.3)	2 (0.1)	6 (0.3)	

(Continue)

		No concomitant NSAIDs therapy		Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs		Concomitant use of other NSAIDs		$\chi^2$ test
Swelling	No	489	(18.1)	457	(16.2)	396	(19.2)	P < 0.001 ***
	Mild	1,080	(39.9)	1,073	(37.9)	750	(36.4)	
	Moderate	865	(32.0)	903	(31.9)	667	(32.3)	
	Severe	256	(9.5)	383	(13.5)	242	(11.7)	
	Unknown	17	(0.6)	12	(0.4)	7	(0.3)	
Eiterbelag/pus plug	No	1,745	(64.5)	1,783	(63.0)	1,362	(66.1)	P < 0.001 ***
	Mild	591	(21.8)	504	(17.8)	369	(17.9)	
	Moderate	268	(9.9)	371	(13.1)	231	(11.2)	
	Severe	80	(3.0)	144	(5.1)	84	(4.1)	
	Unknown	23	(0.8)	26	(0.9)	16	(0.8)	
Amount of pus	No	1,944	(71.8)	2,015	(71.3)	1,506	(73.0)	P = 0.139
	Small	524	(19.4)	512	(18.1)	360	(17.5)	
	Moderate	156	(5.8)	195	(6.9)	133	(6.5)	
	Large	32	(1.2)	47	(1.7)	22	(1.1)	
	Unknown	51	(1.9)	59	(2.1)	41	(2.0)	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	Not tested	2,090	(77.2)	2,259	(79.9)	1,576	(76.4)	P = 0.008 **
	Tested	617	(22.8)	569	(20.1)	486	(23.6)	
	< 8,000	259	(42.0)	180	(31.6)	170	(35.0)	P < 0.001 ***
	8,000 ≤ to < 10,000	89	(14.4)	86	(15.1)	101	(20.8)	
	10,000 ≤ to < 15,000	186	(30.1)	216	(38.0)	158	(32.5)	
15,000 ≤	83	(13.5)	87	(15.3)	57	(11.7)		
CRP (mg/dL)	Not tested	2,283	(84.3)	2,384	(84.3)	1,683	(81.6)	P = 0.019 *
	Tested	424	(15.7)	444	(15.7)	379	(18.4)	
	< 0.7	66	(15.6)	54	(12.2)	76	(20.1)	P = 0.002 **
	0.7 ≤ to < 4.0	233	(55.0)	217	(48.9)	195	(51.5)	
	4.0 ≤ to < 10.0	94	(22.2)	143	(32.2)	81	(21.4)	
10.0 ≤	31	(7.3)	30	(6.8)	27	(7.1)		

## 2. 患者背景

NSAIDs 非併用群 2,707 例, フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群 2,828 例, その他の NSAIDs 併用群 2,062 例の患者背景を Table 1 に示す。

NSAIDs は, 感染症の重症度や自覚症状が重い症例で, 有意に高頻度で併用されていた (Table 1)。NSAIDs 併用率は, 64.4% (4,890/7,597) であり, LVFX の使用上の注意に「併用注意」と記載されているフェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs の併用率は 37.2% (2,828/7,597), その他の NSAIDs の併用率は 27.1% (2,062/7,597) であった。併用された NSAIDs の種類を Table 2 に示す。フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs であるロキソプロフェンナトリウムの併用率が 18.2% (1,381/7,597) と最も高く, 次いでジクロフェナクナトリウム 11.4% (865/7,597), メフェナム酸 8.4% (636/7,597), アセトアミノフェン 6.9% (521/7,597) の順であった。

## 3. NSAIDs 併用有無別の副作用発現状況

NSAIDs 併用有無別の副作用発現状況を Table 3 に示す。

副作用発現率は NSAIDs 非併用群で 0.52% (14/2,707), フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群で 0.57% (16/2,828), その他の NSAIDs 併用群で 0.73% (15/2,062 例) であり, 3 群間に有意差は認められ

なかった。また, NSAIDs 非併用群とフェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群, その他の NSAIDs 併用群との副作用発現率の差と 95% 信頼区間は, それぞれ 0.05% (-0.34~0.44), 0.21% (-0.25~0.67) であり, NSAIDs 非併用群と NSAIDs 併用群との間に有意差は認められなかった。

主な副作用は, 発疹や胃炎等であり, 重篤な副作用は認められなかった。

中枢神経系副作用の発現率は, NSAIDs 非併用群で 0.04% (1/2,707), フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群で 0.07% (2/2,828), その他の NSAIDs 併用群で 0.10% (2/2,062) であり, 3 群間に有意差は認められなかった。また, NSAIDs 非併用群とフェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群, その他の NSAIDs 併用群との中枢神経系副作用発現率の差と 95% 信頼区間は, それぞれ 0.03% (-0.09~0.16), 0.06% (-0.09~0.21) であり, NSAIDs 非併用群と NSAIDs 併用群との間に有意差は認められなかった。中枢神経系副作用が発現した症例の一覧を Table 4 に示す。中枢神経系副作用の種類として, めまいが 2 例, ふらつき感, 不眠, 眠気が各 1 例報告されたが, 痙攣は認められなかった。なお, 副作用の転帰は, いずれも回復していた。また, 中枢神経系副作用が発現した症例において併用されていた

Table 2. NSAIDs administered concomitantly with LVFX

Type of NSAIDs		Active ingredient	Number of subjects (%)	Rate of concomitant use with LVFX (%) *		
Acid	Carboxylic acid	Salicylic acid	Aspirin	173 (3.4)	2.3%	
			Diflunisal	23 (0.5)	0.3%	
		Anthranilic acid	Mefenamic acid	636 (12.6)	8.4%	
	Acetic acid	Phenylacetic acid derivatives	Diclofenac sodium	865 (17.1)	11.4%	
			Indoleacetic acid	Indomethacin	54 (1.1)	0.7%
				Acemetacin	48 (0.9)	0.6%
			Sulindac	1 (0.02)	0.01%	
		Pyranic acetic acid	Etodolac	116 (2.3)	1.5%	
		Isoxazolyl acetic acid	Mofezolac	47 (0.9)	0.6%	
	Propionic acid	Propionic acid derivatives	Loxoprofen sodium	1,381 (27.3)	18.2%	
			Pranoprofen	338 (6.7)	4.4%	
			Ibuprofen	146 (2.9)	1.9%	
			Tiaprofenic acid	76 (1.5)	1.0%	
			Zaltoprofen	44 (0.9)	0.6%	
			Ketoprofen	31 (0.6)	0.4%	
			Fenoprofen calcium	9 (0.2)	0.1%	
			Naproxen	3 (0.1)	0.01%	
	Enol acid	Oxicams	Piroxicam	25 (0.5)	0.3%	
			Ampiroxicam	14 (0.3)	0.2%	
Lornoxicam			14 (0.3)	0.2%		
Meloxicam			8 (0.2)	0.1%		
Base		Tiaramide hydrochloride	183 (3.6)	2.4%		
		Epirizole	21 (0.4)	0.3%		
		Emorfazone	17 (0.3)	0.2%		
Pyrine		Sulpyrine	136 (2.7)	1.8%		
Non-pyrine		Acetaminophen	521 (10.3)	6.9%		
		Phenacetin	63 (1.2)	0.8%		
		Simetride/caffeine	72 (1.4)	0.9%		
Total			5,065 (100.0)	—		

\* Rate of concomitant use with LVFX (%) = Number of subjects/7,597×100

NSAIDsの種類は、フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs のロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン<sup>®</sup>)2例、その他のNSAIDsのアスピリン(バファリン<sup>®</sup>)、エモルファゾン(セラピエース<sup>®</sup>)、メフェナム酸(ポンタール<sup>®</sup>)がそれぞれ1例であった。

#### 4. LVFX 1日投与量別の中枢神経系副作用発現状況

NQ系抗菌薬による中枢神経興奮作用は濃度依存的と考えられているため、LVFXの1日投与量で層別した中枢神経系副作用発現状況をTable 5に示した。

中枢神経系副作用の発現率は200mg分2/日投与群で0% (0/458)、300mg分3/日投与群で0.07% (4/5,716)、400mg分2/日投与群で0.10% (1/1,031)、600mg分3/日投与群で0% (0/65)であり、4群間に有意差は認められなかった。NSAIDs併用の有無で層別し検討したが、NSAIDs非併用群とNSAIDs併用群との間に有意差は認められなかった(Table 6)。なお、400mg分2/日投与群で「不眠」が1例認められたが、この症例はメフェナム酸併用例であった。

#### 5. 年齢別の中枢神経系副作用発現状況

高齢者はNQ系抗菌薬による中枢神経興奮作用のリスク因子の一つであるため、年齢で層別した中枢神経系副作用発現状況をTable 7に示した。

中枢神経系副作用の発現率は16~64歳で0.06% (4/7,088)、65~74歳未満で0.28% (1/358)、75歳以上で0% (0/151)であり、3群間に有意差は認められなかった。さらに、NSAIDs併用の有無で層別し検討したが、NSAIDs非併用群とNSAIDs併用群との間に有意差は認められなかった(Table 8)。

65~74歳未満の群で「めまい」が1例認められたが、この症例はNSAIDs非併用例であった。

### III. 考 察

NQ系抗菌薬はその種類によって程度に差はあるが、中枢神経興奮作用を有しており、その最も重篤な副作用として「痙攣」が知られている。これはNQ系抗菌薬が中枢神経系の抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)のGABA受容体への結合を阻害することにより、中枢神経系の興奮が増大され、痙攣が誘発されると

Table 3. Onset of adverse drug reactions with or without concomitant NSAIDs therapy

	No concomitant NSAIDs therapy	Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs	Concomitant use of other NSAIDs	$\chi^2$ test	Rate difference between Groups (95% CI *)
Number of subjects	2,707	2,828	2,062	—	
Number of subjects who developed adverse drug reactions (%)	14 (0.52)	16 (0.57)	15 (0.73)	P = 0.627	0.05 (-0.34 ~ 0.44) <sup>a)</sup> 0.21 (-0.25 ~ 0.67) <sup>b)</sup>
No. and incidence of each type of ADR (%)					
Central nervous system	1 (0.04)	2 (0.07)	2 (0.10)	P = 0.943	0.03 (-0.09 ~ 0.16) <sup>a)</sup> 0.06 (-0.09 ~ 0.21) <sup>b)</sup>
Dizziness	1 (0.04)	1 (0.04)	—		
Wobbling	—	—	1 (0.05)		
Insomnia	—	—	1 (0.05)		
Drowsiness	—	1 (0.04)	—		
Skin	4 (0.15)	6 (0.21)	7 (0.34)	P = 0.376	0.06 (-0.16 ~ 0.29) <sup>a)</sup> 0.19 (-0.10 ~ 0.48) <sup>b)</sup>
Rash	4 (0.15)	6 (0.21)	7 (0.34)		
Gastrointestinal system	5 (0.18)	7 (0.25)	5 (0.24)	P = 0.866	0.06 (-0.18 ~ 0.31) <sup>a)</sup> 0.06 (-0.21 ~ 0.32) <sup>b)</sup>
Diarrhea	1 (0.04)	1 (0.04)	3 (0.15)		
Gastritis	2 (0.07)	—	1 (0.05)		
Stomatitis	—	2 (0.07)	1 (0.05)		
Abdominal pain	2 (0.07)	1 (0.04)	—		
Oral mucosal inflammation	—	1 (0.04)	—		
Coated tongue	—	1 (0.04)	—		
Nausea	—	1 (0.04)	—		
Other	4 (0.15)	1 (0.04)	1 (0.05)	P = 0.515	-0.11 (-0.27 ~ 0.05) <sup>a)</sup> -0.10 (-0.27 ~ 0.07) <sup>b)</sup>
Candidiasis	1 (0.04)	—	—		
Painful lymph node(s)	—	1 (0.04)	—		
Bronchitis	—	—	1 (0.05)		
Low temperature	1 (0.04)	—	—		
Epistaxis	1 (0.04)	—	—		
Hoarseness	1 (0.04)	—	—		

\* CI: Confidence Interval

<sup>a)</sup> Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs - No concomitant NSAIDs therapy<sup>b)</sup> Concomitant use of other NSAIDs - No concomitant NSAIDs therapy

Table 4. Subjects developing adverse CNS drug reactions

No	Gender	Age	Daily dose of LVFX(mg)	Concomitant NSAIDs therapy	Type of concomitant NSAIDs	Adverse drug reactions*	Severity
1	M	70	300	No	—	Dizziness	Mild
2	F	21	300	Yes	Loxoprofen sodium	Drowsiness	Mild
3	M	27	300	Yes	Loxoprofen sodium Aspirin	Dizziness	Mild
4	F	25	300	Yes	Emorfazone	Wobbling	Moderate
5	F	34	400	Yes	Mefenamic acid	Insomnia	Mild

\* Outcome: All subjects recovered

考えられている。また、その作用は NSAIDs 併用により増強されることが動物実験で確認されている<sup>1-5)</sup>。堀らは、NQ 系抗菌薬であるエノキサシンとノルフロキサシンにフェンブフェンの活性代謝物であるビフェニル酢酸を併用した場合、痙攣を誘発する NQ 系抗菌薬の濃度

(ED<sub>50</sub>) が NQ 系抗菌薬単独投与時に比べ約 20 倍増強されるが、LVFX では 1.2 倍程度であり、LVFX の NSAIDs 併用による影響はきわめて小さいことを報告している<sup>12)</sup>。

また、LVFX については、使用成績調査、副作用感染

Table 5. Onset of adverse CNS drug reactions stratified by daily dose of LVFX

Subjects	200 mg/day	300 mg/day	400 mg/day	600 mg/day	$\chi^2$ test
Number	458	5,716	1,031	65	P = 0.924
Number developing adverse CNS drug reactions	0	4	1	0	
Incidence of adverse CNS drug reactions	0%	0.07%	0.10%	0%	

Table 6. Incidence of adverse CNS drug reactions stratified by daily dose of LVFX in patients with or without concomitant NSAIDs therapy

Dosage (mg/day)	No concomitant NSAIDs therapy	Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs	Concomitant use of other NSAIDs	$\chi^2$ test	Rate difference between Groups (95% CI *)
200	0% (0/186)	0% (0/156)	0% (0/116)	—	—
300	0.05% (1/2,039)	0.09% (2/2,135)	0.06% (1/1,542)	P = 0.477	0.04 ( - 0.12 ~ 0.21 ) <sup>a)</sup> 0.02 ( - 0.14 ~ 0.18 ) <sup>b)</sup>
400	0% (0/340)	0% (0/397)	0.34% (1/294)	P = 0.285	— <sup>a)</sup> 0.34 ( - 0.33 ~ 0.10 ) <sup>b)</sup>
600	0% (0/19)	0% (0/26)	0% (0/20)	—	—

\* CI: Confidence Interval

a) Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs - No concomitant NSAIDs therapy

b) Concomitant use of other NSAIDs - No concomitant NSAIDs therapy

Table 7. Onset of adverse CNS drug reactions stratified by age group

Subjects/Years	16-64	65-74	Over 75	$\chi^2$ test
Number	7,088	358	151	P = 0.367
Number developing adverse CNS drug reactions	4	1	0	
Incidence of adverse CNS drug reactions	0.06%	0.28%	0%	

Table 8. Incidence of adverse CNS drug reactions stratified by age in patients with or without concomitant NSAIDs therapy

Age (years)	No concomitant NSAIDs therapy	Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs	Concomitant use of other NSAIDs	$\chi^2$ test	Rate difference between Groups (95% CI *)
16-64	0% (0/2,468)	0.07% (2/2,689)	0.10% (2/1,931)	P = 0.733	0.07 ( - 0.13 ~ 0.18 ) <sup>a)</sup> 0.10 ( - 0.04 ~ 0.25 ) <sup>b)</sup>
65-74	0.62% (1/162)	0% (0/97)	0% (0/99)	P = 0.545	- 0.62 ( - 0.18 ~ 0.59 ) <sup>a)</sup> - 0.62 ( - 0.18 ~ 0.59 ) <sup>b)</sup>
Over 75	0% (0/77)	0% (0/42)	0% (0/32)	—	—

\* CI: Confidence Interval

a) Concomitant use of phenylacetic acid/propionic acid NSAIDs - No concomitant NSAIDs therapy

b) Concomitant use of other NSAIDs - No concomitant NSAIDs therapy

症自発報告のデータをもとに、痙攣発現のリスク因子を分析した結果が報告されている (Chemotherapy 投稿中)。この報告では、NSAIDs 併用の有無で中枢神経系副作用の発現頻度に有意差は認められなかったが、「痙攣」が発現した 84 例の患者背景を分析した結果、NSAIDs の併用の有無にかかわらず、「てんかん等の痙攣性疾患を

有する患者」, 「腎障害 (特に Ccr < 40 mL/分) を有する患者」, 「75 歳以上の高齢者」の占める割合がきわめて高かったことから、これら背景因子を有する患者には、NSAIDs の併用の有無にかかわらず慎重に投与することの重要性が示されている。

一方、臨床において、NSAIDs の併用が中枢神経系副作

用の発現をどの程度増強させるかを検討するためには、患者背景因子を一定とすることが望ましい。しかし、臨床例において、背景因子の程度を一定とすることは難しい。そこで、今回は、これらの背景因子を有さない症例を対象として検討した。

今回、われわれは38℃以上の咽頭炎、扁桃炎、急性気管支炎を対象としたLVFXの特別調査症例8,856例のうち、感染症以外の合併症・基礎疾患を有さない7,597例についてNSAIDs併用時の安全性を検討した。

最初にLVFXとNSAIDsの併用状況について検討した。本検討では38℃以上の有熱患者を対象としているため、NSAIDsの併用率は64.4% (4,890/7,597)で、「併用注意」と記載されているフェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDsとの併用率は37.2% (2,828/7,597)であった。本成績は全国827施設から集積したデータであり、上気道感染症に対する治療実態を反映しているものと思われるが、諸家の報告<sup>3)</sup>と比較し、NSAIDsの併用率はきわめて高いものであった。また、併用されたNSAIDsの種類は、フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDsである「ロキソプロフェンナトリウム (1,381例)」と「ジクロフェナクナトリウム (865例)」との併用が多く、フェニル酢酸系・プロピオン酸系以外のNSAIDsでは、「メフェナム酸 (636例)」と「アセトアミノフェン (521例)」が多く併用されていた。

次に、NSAIDs併用有無別の中枢神経系副作用の発現状況を検討した。NSAIDsが中枢神経系副作用の発現を増強させる因子であれば、NSAIDs併用群ではNSAIDs非併用群に比べ、中枢神経系副作用の発現頻度が高くなると予想されるが、その発現率はNSAIDs非併用群で0.04% (1/2,707)、フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用群で0.07% (2/2,828)、その他のNSAIDs併用群で0.10% (2/2,062)であり、NSAIDs非併用群とNSAIDs併用群との間に有意差は認められなかった。これらの結果から、LVFXはこれまで報告された動物実験のデータと同様、臨床においてもNSAIDs併用による影響がきわめて小さいことが示唆された。

NQ系抗菌薬による中枢神経系副作用、特に痙攣は濃度依存的に発現すると考えられている。そのため、LVFXの1日投与量で層別し、中枢神経系副作用の発現頻度を検討した。その結果、LVFXの1日投与量の違いによる中枢神経系副作用の発現率に有意差は認められず、さらにNSAIDs併用の有無で層別した結果でも有意差は認められなかった (Tables 5, 6)。このことから、LVFXは国内の臨床用量範囲内の増量では中枢神経系副作用発現に与える影響は小さく、またNSAIDsを併用することによる影響も小さいと考えられた。

また、高齢者もリスク因子の一つと考えられており、特に「75歳以上の高齢者」ではNSAIDs併用の有無にかかわらず本薬剤を慎重に投与すべきであることが報告さ

れている (Chemotherapy 投稿中)。今回の検討では、十分な症例数とはいえないが、509例の高齢者 (65歳以上) の症例を集積しているため、年齢で層別し解析した。中枢神経系副作用の発現率は65歳未満で0.06% (4/7,088)、65~74歳で0.28% (1/358)、75歳以上で0% (0/151)であり、各年齢間に有意差は認められなかった (Table 7)。

中枢神経系副作用 (めまい) は1例に認められた。その症例は70歳の高齢者であったが、NSAIDs非併用例であった。さらに、NSAIDsが併用された270例の高齢者 (65歳以上) で中枢神経系副作用は1例も認められなかったことから、基礎疾患・合併症を有さない高齢者ではNSAIDs併用による影響が小さいことが示唆された。

以上、基礎疾患・合併症を有さない症例に対するLVFXとNSAIDs併用時の安全性を検討した結果、臨床においてLVFXに対するNSAIDsの影響はきわめて小さいことが示唆された。痙攣発現症例84例の患者背景の分析結果から、「てんかん等の痙攣性疾患を有する患者」、「腎障害 (特にCcr<40 mL/分) を有する患者」、「75歳以上の高齢者」が痙攣発現のリスク因子と考えられている (Chemotherapy 投稿中)。これら背景因子を有する症例においては、NSAIDsの併用の有無にかかわらず慎重に投与することが重要となろう。

#### 文 献

- 1) Hori S, Shimada J, Saito A, et al: Comparison of the inhibitory effects of new quinolones on  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor binding in the presence of antiinflammatory drugs. *Rev Infect Dis* 11: S 1397~1398, 1989
- 2) 堀 誠治, 嶋田甚五朗, 柴 孝也, 他: Sparfloxacinの痙攣誘発作用に関する研究. *Chemotherapy* 39 (Suppl 4): 161~166, 1991
- 3) 金光敬二, 堀 誠治, 柳川 明, 他: キノロン薬の痙攣誘発作用に関する研究—特に非ステロイド系抗炎症剤との薬物相互作用について—. *臨床薬理* 24: 241~242, 1993
- 4) 堀 誠治: ニューキノロン薬と非ステロイド系抗炎症薬. *感染と抗菌薬* 3: 191~196, 2000
- 5) 澤田康文: ニューキノロン系抗菌薬による痙攣. *月刊薬事* 40: 923~933, 1998
- 6) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 No. 81, 1986
- 7) 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—痙攣. *医薬品の副作用 Annual Report 1990* (伊藤宗元, 他 編), p. 157~163, 中外医学社, 東京, 1990
- 8) Hori S, Shimada J: Effects of Quinolones on the central nervous system. *In Quinolone Antimicrobial Agents*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Hooper D C, Wolfson J S ed.), p. 513~518, American Society for Microbiology, Washington D.C., 1993
- 9) 野崎正勝: ニューキノロン薬と非ステロイド系抗炎症薬の併用による痙攣. *治療* 76: 2265~2271, 1994
- 10) 堀 誠治: キノロン薬と抗炎症薬の薬物相互作用による痙攣発現機序に関する研究—薬物相互作用から

- みた抗炎症薬の分類と構造活性相関—The Japanese Journal of Antibiotics 53: 249~252, 2000
- 11) 堀 誠治, 川村将弘: 非ステロイド薬からみたキノロン系薬との相互作用—Gatifloxacin と Norfloxacin の比較検討—。日治療会誌 50: 460~463, 2002
- 12) 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 9: 314~320, 2003
- 13) 金田充博, 津田順子, 飯田奈美, 他: 市中病院におけるキノロン薬と非ステロイド性抗炎症薬の併用に関する実態調査。The Japanese Journal of Antibiotics 56: 272~280, 2003

## Safety of coadministration of levofloxacin, a new quinolone, with nonsteroidal anti-inflammatory agents

Kazuhiro Uchino, Hiroki Yamaguchi, Tomozo Ando and Hiroo Yokoyama

PMS & Product Planning, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd, 1-8 Nihonbashi-Koamicho, Chuo-ku, Tokyo, Japan

Of 8,856 patients enrolled in a special survey on levofloxacin (LVFX) therapy for pharyngitis, tonsillitis, and acute bronchitis associated with fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), 7,597 free of complications or underlying disease were studied to determine the safety of LVFX used in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). LVFX was coadministered with NSAIDs in 64.4% of patients (4,890/7,597). Phenylacetic acid and propionic acid derivatives, which require "coadministration with care", were used in 37.2% (2,828/7,597). The incidence of adverse central nervous system (CNS) effects in the presence or absence of NSAIDs therapy was 0.04% (1/2,707) in the non-NSAIDs group, 0.07% (2/2,828) in the group receiving phenylacetic acid or propionic acid derivatives, and 0.10% (2/2,062) in the group using other NSAIDs. No significant difference was seen between groups. CNS symptoms included dizziness in two patients and wobbling, insomnia, and drowsiness in one patient each, but no convulsions. The incidence of adverse CNS effects related to the daily dose of LVFX was 0% (0/458) in patients given 200 mg/day (100 mg b. i. d.), 0.07% (4/5,716) in patients given 300 mg/day (100 mg t. d. s.), 0.10% (1/1,031) in patients receiving 400 mg/day (200 mg b. i. d.), and 0% (0/65) in patients receiving 600 mg/day (200 mg t. d. s.). No significant difference was seen between groups, nor when patients were stratified by the presence or absence of concomitant NSAIDs therapy. The incidence of adverse CNS effects was 0.06% (4/7,088) in patients <65 years old, 0.28% (1/358) in those from 65 to 74 years old, and 0% (0/151) in those  $\geq 75$  years, showing no significant difference. No significant difference was seen when patients were stratified by the presence or absence of concomitant NSAIDs therapy.

These results suggest that NSAIDs have very little influence on adverse CNS reactions to LVFX in patients without underlying disease.