

【市販後調査報告】

Levofloxacin 500 mg 1日1回投与の安全性・有効性

堀 誠治¹⁾・内納 和浩²⁾・山口 広貴²⁾・松本 卓之²⁾・畔柳 肇子²⁾
吉田 早苗²⁾・高橋 周美²⁾・児玉 浩子²⁾・濱島 里子²⁾・米持 理恵³⁾
小林 史明⁴⁾・山之内直樹⁴⁾・鈴木 正道³⁾・塩澤 友男²⁾・山口 文恵²⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御科*

²⁾ 第一三共株式会社学術調査部

³⁾ 同 安全性情報部

⁴⁾ 同 データサイエンス部

(平成 23 年 7 月 28 日受付・平成 23 年 8 月 29 日受理)

Levofloxacin (LVFX) は 2009 年 4 月に PK-PD 理論に基づく投与方法として 500 mg 1 日 1 回投与が承認され、2009 年 10 月から 2010 年 9 月にかけて LVFX 錠・細粒 500 mg 1 日 1 回投与による使用成績調査を実施した。全国 4,547 施設の医療機関から 32,200 例の調査票を収集し、安全性は 29,880 例、有効性は 28,800 例で検討した。

副作用発現率は 1.61% であり、主な副作用は下痢、悪心等の胃腸障害 0.64%、AST 増加、ALT 増加等の臨床検査値異常 0.31%、発疹、薬疹等の皮膚および皮下組織障害 0.19%、浮動性めまい等の神経系障害 0.17% で、副作用の種類、発現頻度は LVFX 1 回 100 mg 1 日 2~3 回投与時と大きく変わるものではなかった。

本薬剤と併用注意となっているフェニル酢酸系・プロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬は 13.7% で併用されたが、併用による中枢神経系副作用発現率の上昇は認められなかった。

腎機能低下患者 (Ccr < 50 mL/min) において、添付文書に示されている用法・用量で調節した場合、用量依存的と考えられる中枢神経系副作用は認められなかったが、用法・用量を調節せず、500 mg 1 日 1 回連日投与されていた症例に、痙攣等の中枢神経系副作用が認められた。また、用法・用量を調節した場合でも 85% を超える有効率を確保していた。

有効率は全体で 96.0% であり、感染症領域別には、呼吸器感染症 96.3%、尿路・性器感染症 95.7%、耳鼻科領域 94.7%、皮膚科領域 96.8%、腸管感染症 97.6%、外科・整形外科領域 96.3%、産婦人科領域 96.1%、歯科・口腔外科領域 95.8%、胆道感染症 93.8%、眼科領域 96.9% であった。

以上より、LVFX 500 mg 1 日 1 回投与の安全性は、LVFX 1 回 100 mg 1 日 2~3 回投与と同程度であり、有効性は、全体で 96.0%、各感染症領域においてもいずれも 90% 以上の有効率であった。さらに腎機能障害を有する患者では、添付文書に示された腎機能に応じた用法・用量の調節の妥当性が安全性、有効性から確認された。

Key words: levofloxacin, safety, efficacy, postmarketing surveillance

Levofloxacin (LVFX) は、幅広い抗菌スペクトラムならびに優れた抗菌力と安全性を有したキノロン系薬であり、日本では 100 mg 1 日 2~3 回 (重症または効果不十分と思われる場合には 1 回 200 mg、1 日 3 回まで増量可能) を標準用量として、1993 年に錠剤、細粒剤が発売され、呼吸器感染症や泌尿器領域感染症等、各科領域感染症に広く使用されてきた。

近年、抗菌薬の広汎な使用により各種抗菌薬に対する耐性菌が出現し、選択できる抗菌薬が狭まりつつあるなかで、LVFX は、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の菌に対して 90%

以上の高い感性率を保持しており¹⁻⁵⁾、有効性と安全性のバランスの優れた抗菌薬として 15 年以上にわたって医療現場で使用されてきた。一方で、キノロン系薬に対して耐性化を示す菌の報告⁴⁻⁶⁾も散見されている。これら耐性菌の増加を防ぐために、Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づき、用法・用量の見直しが行われ、2009 年 4 月に LVFX の新用法・用量として 500 mg 1 日 1 回投与が承認された。

本薬剤 500 mg 1 日 1 回投与の開発治験⁷⁻⁹⁾における日本人

*東京都港区西新橋 3-25-8

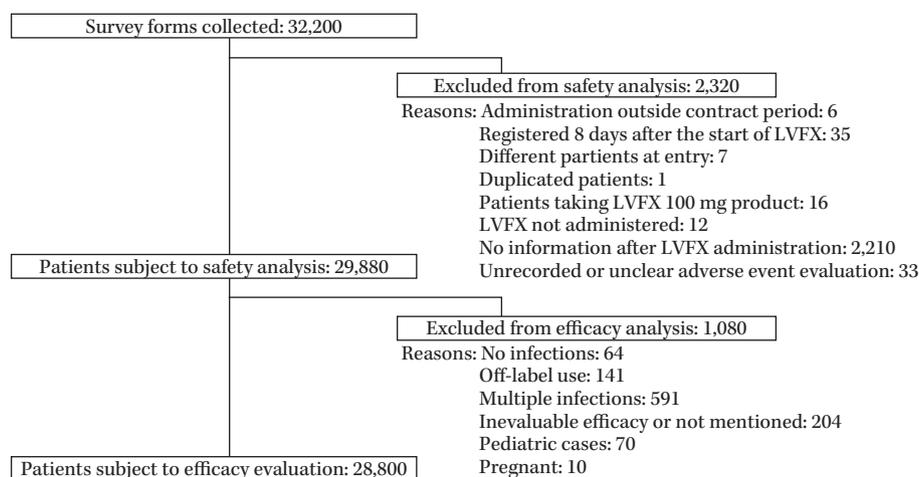


Fig. 1. Disposition of subjects.

の検討症例数は 337 例と限られており、また、適応を有する 43 の疾患のうち、開発治験で検討された疾患は呼吸器領域（急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染）と泌尿器領域（膀胱炎、腎盂腎炎）の 2 領域、5 疾患であった。したがって、市販後、日本人における本薬剤の安全性ならびに有効性を早期に把握し、医療現場に情報提供することはきわめて重要と考えた。

今回、2009 年 10 月から 2010 年 9 月にかけて、LVFX 500 mg 1 日 1 回投与の安全性と有効性を検討することを目的とした使用成績調査を実施したので、その成績を報告する。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号)に則り実施した。

I. 対象と方法

1. 使用薬剤

クラビット[®]錠 250 mg (1 錠中に LVFX を 250 mg 含有するフィルムコーティング錠)

クラビット[®]錠 500 mg (1 錠中に LVFX を 500 mg 含有するフィルムコーティング錠)

クラビット[®]細粒 10% (1 g 中に LVFX を 100 mg 含有するコーティング細粒)

2. 調査対象

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

3. 調査方法

中央登録方式にて実施した。

担当医師は、対象となる患者に対して次の事項について説明を行うこととした。

1) 本薬剤の有効性ならびに安全性を確認するため、可能な限り、本薬剤服用後に再受診すること。

2) 再受診できない場合は、「患者アンケート用紙」に以下の項目を記入し、担当医師まで郵送すること。

①今回の感染症の症状が治癒したか否か。

②本薬剤服用後、何か好ましくない症状が新たに現われたか否か。好ましくない症状が新たに現われた場合は、その詳細を担当医師まで連絡すること。

登録は、本薬剤投与開始後、投与開始日を含めて 7 日以内に登録票を登録センターに FAX することとした。登録された症例に関しては、担当医師が調査票を記入し、投与終了後に調査票を提出した。

4. 調査期間および調査予定例数

調査期間は 2009 年 10 月 1 日～2010 年 9 月 30 日（登録期間：2009 年 10 月 1 日～2010 年 9 月 17 日）とし、調査予定例数は 30,000 例とした。

5. 調査項目

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

6. 評価指標

1) 安全性

安全性については、本薬剤との関連性の有無にかかわらず、本薬剤投与後に発現したすべての有害事象（疾患、症状、臨床検査値異常等）について担当医師が問診、患者アンケート用紙等よりその有無を確認し、有害事象「有」の場合は、発現日、重篤性、転帰、本薬剤との関連性等を調査した。有害事象のうち、本薬剤との関連性が否定できない事象を副作用とした。副作用発現率は（副作用発現症例数/安全性解析対象例数）×100（%）として算出した。副作用の集計には「ICH 国際医薬用語集日本版 (MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J) (Ver. 13.1) を用いた。

2) 有効性

有効性については、本薬剤の投与中止・終了時の臨床効果を臨床症状、検査結果、患者アンケート用紙等から

Table 1. Patients profiles in safety analysis

| | Item | No. of patients (%) |
|--|--|-------------------------------|
| Gender | Male | 12,833 (42.9%) |
| | Female | 17,047 (57.1%) |
| Age | < 15 | 72 (0.2%) |
| | 15 ≤ to < 65 | 18,898 (63.2%) |
| | 65 ≤ to < 75 | 5,162 (17.3%) |
| | 75 ≤ | 5,748 (19.2%) |
| | Mean ± SD Minimum, Median, Maximum | 54.5 ± 19.9 7, 56, 109 |
| Inpatient/outpatient | Inpatient | 1,996 (6.7%) |
| | Outpatient | 27,883 (93.3%) |
| | Unclear/unrecorded | 1 (0.0%) |
| Types of infections | Respiratory tract infections | 13,274 (44.4%) |
| | Urinary tract or genitals infectious disease | 8,455 (28.3%) |
| | Obstetrics and gynecology area infections | 396 (1.3%) |
| | Dermatological infections | 1,501 (5.0%) |
| | Surgery and orthopedics department area infections | 729 (2.4%) |
| | Biliary tract infections | 115 (0.4%) |
| | Otorhinolaryngology area infections | 2,454 (8.2%) |
| | Ophthalmology department area infections | 132 (0.4%) |
| | Intestinal tract infections | 1,282 (4.3%) |
| | Dental and oral surgical area infections Other | 745 (2.5%) 797 (2.7%) |
| Severity of infection | Mild | 15,508 (51.9%) |
| | Moderate | 13,390 (44.8%) |
| | Severe | 939 (3.1%) |
| | Unclear/unrecorded | 43 (0.1%) |
| Underlying disease (s) complications | No | 16,478 (55.1%) |
| | Yes | 13,402 (44.9%) |
| | Hepatic disease | 655 (2.2%) |
| | Renal disease | 392 (1.3%) |
| | Heart disease | 1,380 (4.6%) |
| | Cerebrovascular disorder | 1,108 (3.7%) |
| | Diabetes | 1,983 (6.6%) |
| | Convulsive disease Others | 124 (0.4%) 12,459 (41.7%) |
| History of allergies | No | 27,280 (91.3%) |
| | Yes | 1,944 (6.5%) |
| | Unclear/unrecorded | 658 (2.2%) |
| Dose form | Tablets | 29,723 (99.5%) |
| | Fine granules | 155 (0.5%) |
| | Unclear/unrecorded | 2 (0.0%) |
| Daily dose(1st day of administration) | 500 mg | 28,724 (96.1%) |
| | 500 mg q.d | 28,309 (94.7%) |
| | 250 mg b.i.d | 415 (1.4%) |
| | 250 mg (250 mg q.d) | 1,112 (3.7%) |
| | Others | 44 (0.1%) |
| No. of days of administration | 1-3 days | 2,497 (8.4%) |
| | 4-7 days | 20,798 (69.6%) |
| | 8-14 days | 5,635 (18.9%) |
| | 15-29 days | 839 (2.8%) |
| | 30 days or longer | 95 (0.3%) |
| | Unclear/unrecorded | 16 (0.1%) |
| | Mean ± SD Minimum, Median, Maximum | 6.6 ± 4.4 1, 5, 250 |
| Concomitant drug | No | 7,506 (25.1%) |
| | Yes | 22,374 (74.9%) |

Table 2. Incidence of adverse drug reactions

| Item | Studies conducted before approval | Use-result survey | Total |
|---|-----------------------------------|-------------------|------------|
| Number of patients subject to safety analysis | 1,582 | 29,880 | 31,462 |
| No. of patients with ADRs | 460 | 482 | 942 |
| No. of occurrences of ADRs | 751 | 601 | 1,352 |
| Incidence of ADRs (%) | 29.08 | 1.61 | 2.99 |
| Type of ADRs | Incidence by type of ADRs (%) | | |
| Infections and infestations | 1 (0.06) | 7 (0.02) | 8 (0.03) |
| Candidiasis | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Oral candidiasis | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Pneumonia | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Superinfection | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Urinary tract infection | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Vulvovaginal candidiasis | — | 3 (0.01) | 3 (0.01) |
| Blood and lymphatic system disorders | 2 (0.13) | 5 (0.02) | 7 (0.02) |
| Anaemia | — | 4 (0.01) | 4 (0.01) |
| Leukopenia | 2 (0.13) | 1 (0.00) | 3 (0.01) |
| Immune system disorders | — | 2 (0.01) | 2 (0.01) |
| Anaphylactic shock | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Anaphylactoid reaction | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Metabolism and nutrition disorders | 16 (1.01) | 15 (0.05) | 31 (0.10) |
| Hyperkalaemia | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Hypoglycaemia | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Hypokalaemia | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Hyponatraemia | — | 2 (0.01) | 2 (0.01) |
| Decreased appetite | 16 (1.01) | 10 (0.03) | 26 (0.08) |
| Psychiatric disorders | 44 (2.78) | 17 (0.06) | 61 (0.19) |
| Agitation | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Dysphoria | — | 2 (0.01) | 2 (0.01) |
| Hallucination | — | 2 (0.01) | 2 (0.01) |
| Initial insomnia | 3 (0.19) | 2 (0.01) | 5 (0.02) |
| Insomnia | 37 (2.34) | 10 (0.03) | 47 (0.15) |
| Sleep disorder | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Affect lability | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Dyssomnia | 2 (0.13) | — | 2 (0.01) |
| Nervous system disorders | 92 (5.82) | 50 (0.17) | 142 (0.45) |
| Ageusia | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Convulsion | — | 2 (0.01) | 2 (0.01) |
| Depressed level of consciousness | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Dizziness | 59 (3.73) | 24 (0.08) | 83 (0.26) |
| Dysgeusia | 4 (0.25) | 2 (0.01) | 6 (0.02) |
| Headache | 23 (1.45) | 9 (0.03) | 32 (0.10) |
| Hypoaesthesia | 4 (0.25) | 3 (0.01) | 7 (0.02) |
| Mental impairment | 3 (0.19) | — | 3 (0.01) |
| Nervous system disorder | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Somnolence | 6 (0.38) | 5 (0.02) | 11 (0.03) |
| Syncope | 1 (0.06) | 1 (0.00) | 2 (0.01) |
| Tremor | 3 (0.19) | 3 (0.01) | 6 (0.02) |
| Poor quality sleep | 8 (0.51) | — | 8 (0.03) |

(Continued)

担当医師が総合的に判断し、「有効」、「無効」および「判定不能」で判定した。有効率は(有効症例数/有効性解析対象症例数)×100(%)として算出した。

菌の消長は、本薬剤投与開始前に担当医師が原因菌と

推定した菌を対象に、本薬剤投与終了・中止時の原因菌の消長を「消失」、「推定消失」、「存続」、「判定不能」で判定した。菌消失率は(「消失+推定消失株数」/「消失+推定消失+存続」)×100(%)として算出した。

Table 2. (Continued)

| Item | Studies conducted before approval | Use-result survey | Total |
|---|-----------------------------------|-------------------|------------|
| Type of ADRs | Incidence by type of ADRs (%) | | |
| Eye disorders | 3 (0.19) | 5 (0.02) | 8 (0.03) |
| Diplopia | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Dry eye | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Eye swelling | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Eyelid oedema | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Ocular hyperaemia | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Vision blurred | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Visual acuity reduced | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Visual impairment | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Ear and labyrinth disorders | 3 (0.19) | 1 (0.00) | 4 (0.01) |
| Tinnitus | 2 (0.13) | — | 2 (0.01) |
| Vertigo | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Ear discomfort | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Cardiac disorders | 10 (0.63) | 9 (0.03) | 19 (0.06) |
| Bradycardia | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Palpitations | 9 (0.57) | 9 (0.03) | 18 (0.06) |
| Vascular disorders | 2 (0.13) | 3 (0.01) | 5 (0.02) |
| Flushing | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Hypertension | 1 (0.06) | 1 (0.00) | 2 (0.01) |
| Hot flush | 1 (0.06) | 1 (0.00) | 2 (0.01) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 5 (0.32) | 7 (0.02) | 12 (0.04) |
| Choking sensation | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Dry throat | 4 (0.25) | — | 4 (0.01) |
| Dyspnoea | — | 3 (0.01) | 3 (0.01) |
| Epistaxis | — | 2 (0.01) | 2 (0.01) |
| Interstitial lung disease | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Rhinorrhoea | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Gastrointestinal disorders | 139 (8.79) | 190 (0.64) | 329 (1.05) |
| Abdominal discomfort | 20 (1.26) | 24 (0.08) | 44 (0.14) |
| Abdominal distension | 12 (0.76) | 3 (0.01) | 15 (0.05) |
| Abdominal pain | 6 (0.38) | 5 (0.02) | 11 (0.03) |
| Abdominal pain lower | 1 (0.06) | 1 (0.00) | 2 (0.01) |
| Abdominal pain upper | 8 (0.51) | 12 (0.04) | 20 (0.06) |
| Constipation | 4 (0.25) | 9 (0.03) | 13 (0.04) |
| Diarrhoea | 22 (1.39) | 73 (0.24) | 95 (0.30) |
| Dry mouth | 11 (0.70) | — | 11 (0.03) |
| Dyspepsia | 5 (0.32) | 3 (0.01) | 8 (0.03) |
| Eructation | 2 (0.13) | — | 2 (0.01) |
| Frequent bowel movements | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Gastritis | — | 3 (0.01) | 3 (0.01) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 3 (0.19) | — | 3 (0.01) |
| Gastrointestinal disorder | 6 (0.38) | 5 (0.02) | 11 (0.03) |
| Glossitis | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Mouth ulceration | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Nausea | 55 (3.48) | 51 (0.17) | 106 (0.34) |
| Stomatitis | — | 2 (0.01) | 2 (0.01) |
| Vomiting | 22 (1.39) | 16 (0.05) | 38 (0.12) |
| Tongue dry | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Epigastric discomfort | 1 (0.06) | 1 (0.00) | 2 (0.01) |
| Hypoaesthesia oral | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Hepatobiliary disorders | 16 (1.01) | 22 (0.07) | 38 (0.12) |
| Hepatic function abnormal | 15 (0.95) | 14 (0.05) | 29 (0.09) |
| Liver disorder | 1 (0.06) | 8 (0.03) | 9 (0.03) |

(Continued)

Table 2. (Continued)

| Item | Studies conducted before approval | Use-result survey | Total |
|--|-----------------------------------|-------------------|-----------|
| Type of ADRs | Incidence by type of ADRs (%) | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 24 (1.52) | 56 (0.19) | 80 (0.25) |
| Cold sweat | — | 2 (0.01) | 2 (0.01) |
| Drug eruption | 2 (0.13) | 16 (0.05) | 18 (0.06) |
| Eczema | — | 3 (0.01) | 3 (0.01) |
| Erythema | 1 (0.06) | 3 (0.01) | 4 (0.01) |
| Hyperhidrosis | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Photosensitivity reaction | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Pruritus | 8 (0.51) | 4 (0.01) | 12 (0.04) |
| Rash | 13 (0.82) | 19 (0.06) | 32 (0.10) |
| Rash generalised | 1 (0.06) | 1 (0.00) | 2 (0.01) |
| Rash pruritic | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Urticaria | — | 10 (0.03) | 10 (0.03) |
| Pruritus generalised | — | 2 (0.01) | 2 (0.01) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 13 (0.82) | 10 (0.03) | 23 (0.07) |
| Arthralgia | 3 (0.19) | 2 (0.01) | 5 (0.02) |
| Back pain | 2 (0.13) | 1 (0.00) | 3 (0.01) |
| Flank pain | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Joint swelling | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Muscular weakness | 2 (0.13) | 1 (0.00) | 3 (0.01) |
| Musculoskeletal pain | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Myalgia | — | 3 (0.01) | 3 (0.01) |
| Pain in extremity | 4 (0.25) | — | 4 (0.01) |
| Tendon disorder | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Tendon pain | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Renal and urinary disorders | 4 (0.25) | 9 (0.03) | 13 (0.04) |
| Haematuria | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Oliguria | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Pollakiuria | 1 (0.06) | 2 (0.01) | 3 (0.01) |
| Proteinuria | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Renal disorder | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Urine abnormality | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Renal impairment | 1 (0.06) | 4 (0.01) | 5 (0.02) |
| Reproductive system and breast disorders | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Menstrual disorder | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| General disorders and administration site conditions | 27 (1.71) | 30 (0.10) | 57 (0.18) |
| Asthenia | 12 (0.76) | 3 (0.01) | 15 (0.05) |
| Chest discomfort | 6 (0.38) | — | 6 (0.02) |
| Chills | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Death | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Face oedema | — | 3 (0.01) | 3 (0.01) |
| Fatigue | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Feeling abnormal | 3 (0.19) | 5 (0.02) | 8 (0.03) |
| Feeling hot | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Irritability | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Malaise | 1 (0.06) | 8 (0.03) | 9 (0.03) |
| Oedema | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Oedema peripheral | 2 (0.13) | 3 (0.01) | 5 (0.02) |
| Pyrexia | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Thirst | 1 (0.06) | 6 (0.02) | 7 (0.02) |
| Localised oedema | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |

(Continued)

7. 統計解析方法

安全性に影響を及ぼす要因を検討するため要因別の副作用発現率を算出し、要因ごとの副作用発現率の一様性

について χ^2 検定を行った。検定の際には「不明」は除き、有意水準は両側5%とした。さらに、一様性の χ^2 検定の結果が有意であった要因を対象に多変量の検討を行っ

Table 2. (Continued)

| Item | Studies conducted before approval | Use-result survey | Total |
|--|-----------------------------------|-------------------|------------|
| Type of ADRs | Incidence by type of ADRs (%) | | |
| Investigations | 211 (13.34) | 94 (0.31) | 305 (0.97) |
| Alanine aminotransferase increased | 29 (1.83) | 26 (0.09) | 55 (0.17) |
| Aspartate aminotransferase increased | 22 (1.39) | 26 (0.09) | 48 (0.15) |
| Basophil count increased | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Blood bilirubin increased | 10 (0.63) | — | 10 (0.03) |
| Blood chloride decreased | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 4 (0.25) | 5 (0.02) | 9 (0.03) |
| Blood creatinine increased | 3 (0.19) | 8 (0.03) | 11 (0.03) |
| Blood glucose decreased | 1 (0.06) | 1 (0.00) | 2 (0.01) |
| Blood glucose increased | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 26 (1.64) | 6 (0.02) | 32 (0.10) |
| Blood potassium increased | 2 (0.13) | 2 (0.01) | 4 (0.01) |
| Blood pressure increased | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Blood urea decreased | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Blood urea increased | 1 (0.06) | 3 (0.01) | 4 (0.01) |
| C-reactive protein increased | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Blood uric acid increased | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Eosinophil count decreased | 3 (0.19) | — | 3 (0.01) |
| Eosinophil count increased | 19 (1.20) | 10 (0.03) | 29 (0.09) |
| Gamma-glutamyltransferase abnormal | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 10 (0.63) | 8 (0.03) | 18 (0.06) |
| Glucose urine present | 3 (0.19) | 1 (0.00) | 4 (0.01) |
| Hematocrit decreased | 2 (0.13) | — | 2 (0.01) |
| Hematocrit increased | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Blood urine present | 3 (0.19) | — | 3 (0.01) |
| Hemoglobin decreased | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |
| Hemoglobin increased | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Liver function test abnormal | — | 3 (0.01) | 3 (0.01) |
| Lymphocyte count decreased | 2 (0.13) | — | 2 (0.01) |
| Lymphocyte count increased | 4 (0.25) | — | 4 (0.01) |
| Monocyte count increased | 2 (0.13) | — | 2 (0.01) |
| Neutrophil count decreased | 13 (0.82) | 1 (0.00) | 14 (0.04) |
| Platelet count decreased | 18 (1.14) | 3 (0.01) | 21 (0.07) |
| Red blood cell count decreased | 2 (0.13) | — | 2 (0.01) |
| White blood cell count decreased | 50 (3.16) | 4 (0.01) | 54 (0.17) |
| White blood cell count increased | 3 (0.19) | 2 (0.01) | 5 (0.02) |
| Blood bilirubin decreased | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Platelet count increased | 15 (0.95) | 2 (0.01) | 17 (0.05) |
| Basophil percentage increased | 3 (0.19) | — | 3 (0.01) |
| Eosinophil percentage increased | 3 (0.19) | 6 (0.02) | 9 (0.03) |
| Neutrophil percentage decreased | 5 (0.32) | — | 5 (0.02) |
| Neutrophil percentage increased | 1 (0.06) | — | 1 (0.00) |
| Monocyte percentage increased | 2 (0.13) | — | 2 (0.01) |
| Lymphocyte percentage decreased | 1 (0.06) | 1 (0.00) | 2 (0.01) |
| Lymphocyte percentage increased | 8 (0.51) | — | 8 (0.03) |
| Protein urine present | 4 (0.25) | 1 (0.00) | 5 (0.02) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 5 (0.32) | 6 (0.02) | 11 (0.03) |
| Hepatic enzyme increased | — | 1 (0.00) | 1 (0.00) |

た。変数増減法（基準：P=0.05）を用いたロジスティック回帰分析を行い、選択された要因についてオッズ比とその95%信頼区間を算出した。

II. 結 果

1. 症例構成

全国 4,547 施設（医院 3,950 施設，病院 597 施設）の医

療機関から 32,200 例の調査票が収集された。各解析対象の内訳を Fig. 1 に示す。

32,200 例のうち、本薬剤未投与症例、本薬剤投与開始日以降の情報が無い症例等の計 2,320 例を除いた 29,880 例を安全性解析症例とした。

安全性解析対象症例 29,880 例のうち、非感染症症例、

Table 3. Incidence of adverse drug reactions by patients profile

| Parameters | No. of cases | No. of patients with ADRs (%) | Univariate | | Multivariate | | | |
|---------------------------|--|-------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------|---------|---|
| | | | OR | 95%CI | OR | 95%CI | P | |
| Gender | Male | 12,833 | (ref) | — | (ref) | — | · | |
| | Female | 17,047 | 1.0625 | (0.8851-1.2754) | · | (····) | · | |
| Age | < 15 | 72 | <0.0001 | (<0.0001->999.9999) | · | (····) | · | |
| | 15 ≤ to < 65 | 18,898 | (ref) | — | (ref) | — | · | |
| | 65 ≤ to < 75 | 5,162 | 1.4239 | (1.1331-1.7894) | · | (····) | · | |
| | 75 ≤ | 5,748 | 1.3386 | (1.0694-1.6756) | · | (····) | · | |
| Types of infections | Respiratory tract infections | 13,274 | (ref) | — | (ref) | — | · | |
| | Urinary tract or genitals infectious disease | 8,455 | 0.9282 | (0.7471-1.1531) | · | (····) | · | |
| | Obstetrics and gynecology area infections | 396 | 0.5972 | (0.2211-1.6133) | · | (····) | · | |
| | Dermatological infections | 1,501 | 0.9913 | (0.6534-1.504) | · | (····) | · | |
| | Surgery and orthopedics department area infections | 729 | 0.4857 | (0.2151-1.0965) | · | (····) | · | |
| | Biliary tract infections | 115 | 1.0358 | (0.2543-4.2189) | · | (····) | · | |
| | Otorhinolaryngology area infections | 2,454 | 1.118 | (0.8115-1.5402) | · | (····) | · | |
| | Ophthalmology department area infections | 132 | <0.0001 | (<0.0001->999.9999) | · | (····) | · | |
| | Intestinal tract infections | 1,282 | 0.6462 | (0.3754-1.1123) | · | (····) | · | |
| | Dental and oral surgical area infections | 745 | 0.8771 | (0.4766-1.614) | · | (····) | · | |
| | Other | 797 | 1.4293 | (0.8898-2.2959) | · | (····) | · | |
| | Severity of infection | Mild | 15,508 | (ref) | — | (ref) | — | · |
| | | Moderate | 13,390 | 1.1015 | (0.9168-1.3234) | · | (····) | · |
| | | Severe | 939 | 1.2539 | (0.773-2.034) | · | (····) | · |
| Dose form | Unclear/unrecorded | 43 | <0.0001 | (<0.0001->999.9999) | · | (····) | · | |
| | Tablets | 29,723 | (ref) | — | (ref) | — | · | |
| | Fine granules | 155 | 1.6207 | (0.598-4.3923) | · | (····) | · | |
| Drug history of allergies | Unclear/unrecorded | 2 | 0.0003 | (<0.0001->999.9999) | · | (····) | · | |
| | No | 29,197 | (ref) | — | (ref) | — | <0.0001 | |
| Yes | 683 | 4.2825 | (3.0909-5.9334) | 4.0171 | (2.8914-5.581) | <0.0001 | | |

(Continued)

Table 3. (Continued)

| | Parameters | | No. of cases | No. of patients with ADRs (%) | Univariate | | | Multivariate | | |
|--------------------------------------|--|--------|--------------|-------------------------------|------------------|-----------------|---------|--------------|-----------------|---------|
| | | | | | OR | 95%CI | P | OR | 95%CI | P |
| Underlying disease (s) complications | Hepatic disease | No | 29,225 | 461 (1.6%) | (ref) | — | 0.0013 | (ref) | — | 0.0086 |
| | | Yes | 655 | 21 (3.2%) | 2.0681 | (1.3263-3.2247) | | 1.8273 | (1.1652-2.8656) | |
| | Renal disease | No | 29,488 | 461 (1.6%) | (ref) | — | <0.0001 | (ref) | — | <0.0001 |
| | | Yes | 392 | 21 (5.4%) | 3.5652 | (2.2754-5.5864) | | 2.9237 | (1.8449-4.6332) | |
| | Heart disease | No | 28,500 | 445 (1.6%) | (ref) | — | 0.0014 | (ref) | — | 0.0494 |
| | | Yes | 1,380 | 37 (2.7%) | 1.737 | (1.2366-2.4398) | | 1.4218 | (1.0009-2.0196) | |
| | Cerebrovascular disorder | No | 28,772 | 447 (1.6%) | (ref) | — | <0.0001 | (ref) | — | 0.0016 |
| | | Yes | 1,108 | 35 (3.2%) | 2.0681 | (1.4584-2.9327) | | 1.7861 | (1.2466-2.5591) | |
| | Diabetes | No | 27,897 | 439 (1.6%) | (ref) | — | 0.0431 | (ref) | — | • |
| | | Yes | 1,983 | 43 (2.2%) | 1.3863 | (1.0102-1.9026) | | • | (•-•-•) | |
| | Convulsive disease | No | 29,756 | 479 (1.6%) | (ref) | — | 0.4783 | (ref) | — | • |
| | | Yes | 124 | 3 (2.4%) | 1.5154 | (0.4803-4.7815) | | • | (•-•-•) | |
| Concomitant drug | Propionate/phenylacetate NSAIDs | No | 25,776 | 421 (1.6%) | (ref) | — | 0.4878 | (ref) | — | • |
| | | Yes | 4,104 | 61 (1.5%) | 0.9087 | (0.6933-1.191) | | • | (•-•-•) | |
| Warfarin | No | 29,584 | 475 (1.6%) | (ref) | — | 0.3053 | (ref) | — | • | |
| | Yes | 296 | 7 (2.4%) | 1.4843 | (0.6975-3.1587) | | • | (•-•-•) | | |
| LVFX administration method | 500 mg daily | 28,245 | 455 (1.6%) | (ref) | — | 0.2064 | (ref) | — | • | |
| | 250 mg daily | 1,097 | 15 (1.4%) | 0.8467 | (0.5044-1.4212) | | • | (•-•-•) | | |
| | 500 mg × 1 on day 1, 250 mg × 1 from day 2 | 182 | 5 (2.8%) | 1.7253 | (0.706-4.2167) | | • | (•-•-•) | | |
| | 500 mg × 1 on day 1, 250 mg × 1 from day 3 | 30 | 2 (6.7%) | 4.3631 | (1.0364-18.3688) | | • | (•-•-•) | | |
| | Other | 326 | 5 (1.5%) | 0.9514 | (0.3914-2.3124) | | • | (•-•-•) | | |

Table 4. Incidence of ADRs by presence/absence of drug allergy, hepatic disease, renal disease, heart disease, cerebrovascular disorder

| | Drug allergy | | Hepatic disease | | Renal disease | | Heart disease | | Cerebrovascular disorder | |
|--|--------------------------------|------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|-----------|--------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| | No | Yes | No | Yes | No | Yes | No | Yes | No | Yes |
| No. of patients | 29,197 | 683 | 29,225 | 655 | 29,488 | 392 | 28,500 | 1,380 | 28,772 | 1,108 |
| No. of patients with ADRs | 440 | 42 | 461 | 21 | 461 | 21 | 445 | 37 | 447 | 35 |
| No. of occurrences of ADRs | 546 | 55 | 573 | 28 | 573 | 28 | 560 | 41 | 554 | 47 |
| Incidence of ADRs | 1.51% | 6.15% | 1.58% | 3.21% | 1.56% | 5.36% | 1.56% | 2.68% | 1.55% | 3.16% |
| Type of ADRs | No. of occurrences of ADRs (%) | | No. of occurrences of ADRs (%) | | No. of occurrences of ADRs (%) | | No. of occurrences of ADRs (%) | | No. of occurrences of ADRs (%) | |
| Infections and infestations | 6 (0.02%) | 1 (0.15%) | 6 (0.02%) | 1 (0.15%) | 6 (0.02%) | 1 (0.26%) | 7 (0.02%) | 0 (0.00%) | 7 (0.02%) | 0 (0.00%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 5 (0.02%) | 0 (0.00%) | 5 (0.02%) | 0 (0.00%) | 5 (0.02%) | 0 (0.00%) | 2 (0.01%) | 3 (0.22%) | 4 (0.01%) | 1 (0.09%) |
| Immune system disorders | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 13 (0.04%) | 2 (0.29%) | 15 (0.05%) | 0 (0.00%) | 13 (0.04%) | 2 (0.51%) | 12 (0.04%) | 3 (0.22%) | 13 (0.05%) | 2 (0.18%) |
| Psychiatric disorders | 17 (0.06%) | 0 (0.00%) | 17 (0.06%) | 0 (0.00%) | 16 (0.05%) | 1 (0.26%) | 15 (0.05%) | 2 (0.14%) | 16 (0.06%) | 1 (0.09%) |
| Nervous system disorders | 44 (0.15%) | 6 (0.88%) | 47 (0.16%) | 3 (0.46%) | 49 (0.17%) | 1 (0.26%) | 45 (0.16%) | 5 (0.36%) | 46 (0.16%) | 4 (0.36%) |
| Eye disorders | 5 (0.02%) | 0 (0.00%) | 5 (0.02%) | 0 (0.00%) | 5 (0.02%) | 0 (0.00%) | 5 (0.02%) | 0 (0.00%) | 4 (0.01%) | 1 (0.09%) |
| Ear and labyrinth disorders | 1 (0.00%) | 0 (0.00%) | 1 (0.00%) | 0 (0.00%) | 1 (0.00%) | 0 (0.00%) | 1 (0.00%) | 0 (0.00%) | 1 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| Cardiac disorders | 9 (0.03%) | 0 (0.00%) | 9 (0.03%) | 0 (0.00%) | 9 (0.03%) | 0 (0.00%) | 9 (0.03%) | 0 (0.00%) | 9 (0.03%) | 0 (0.00%) |
| Vascular disorders | 3 (0.01%) | 0 (0.00%) | 3 (0.01%) | 0 (0.00%) | 3 (0.01%) | 0 (0.00%) | 3 (0.01%) | 0 (0.00%) | 3 (0.01%) | 0 (0.00%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 5 (0.02%) | 2 (0.29%) | 7 (0.02%) | 0 (0.00%) | 7 (0.02%) | 0 (0.00%) | 7 (0.02%) | 0 (0.00%) | 7 (0.02%) | 0 (0.00%) |
| Gastrointestinal disorders | 176 (0.60%) | 14 (2.05%) | 185 (0.63%) | 5 (0.76%) | 188 (0.64%) | 2 (0.51%) | 180 (0.63%) | 10 (0.72%) | 182 (0.63%) | 8 (0.72%) |
| Hepatobiliary disorders | 19 (0.07%) | 3 (0.44%) | 20 (0.07%) | 2 (0.31%) | 20 (0.07%) | 2 (0.51%) | 21 (0.07%) | 1 (0.07%) | 21 (0.07%) | 1 (0.09%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 47 (0.16%) | 9 (1.32%) | 54 (0.18%) | 2 (0.31%) | 54 (0.18%) | 2 (0.51%) | 56 (0.20%) | 0 (0.00%) | 53 (0.18%) | 3 (0.27%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 8 (0.03%) | 2 (0.29%) | 10 (0.03%) | 0 (0.00%) | 10 (0.03%) | 0 (0.00%) | 9 (0.03%) | 1 (0.07%) | 8 (0.03%) | 2 (0.18%) |
| Renal and urinary disorders | 9 (0.03%) | 0 (0.00%) | 9 (0.03%) | 0 (0.00%) | 7 (0.02%) | 2 (0.51%) | 7 (0.02%) | 2 (0.14%) | 7 (0.02%) | 2 (0.18%) |
| General disorders and administration site conditions | 27 (0.09%) | 3 (0.44%) | 28 (0.10%) | 2 (0.31%) | 30 (0.10%) | 0 (0.00%) | 29 (0.10%) | 1 (0.07%) | 29 (0.10%) | 1 (0.09%) |
| Investigations | 88 (0.30%) | 6 (0.88%) | 84 (0.29%) | 10 (1.53%) | 85 (0.29%) | 9 (2.30%) | 83 (0.29%) | 11 (0.80%) | 81 (0.28%) | 13 (1.17%) |

Table 5. Incidence of ADRs by presence/absence of NSAIDs

| | No concomitant NSAIDs (N = 21,826) | Concomitant use of propionate/phenylacetate NSAIDs (N = 4,104) | Concomitant use of other NSAIDs (N = 3,950) | χ^2 test |
|-----------------------------------|---------------------------------------|--|--|---------------|
| No. of patients with ADRs (%) | 323 (1.48) | 61 (1.49) | 98 (2.48) | P<0.0001 |
| No. of patients with CNS ADRs (%) | 46 (0.21) | 9 (0.22) | 10 (0.25) | P=0.8703 |

適応外の感染症に本薬剤を投与した症例等の計 1,080 例を除く 28,800 例を有効性解析対象症例とした。

2. 患者背景

安全性解析対象症例の患者背景を Table 1 に示す。

平均年齢は 54.5 ± 19.9 歳 (平均 ± SD) であり, 36.5% が 65 歳以上の高齢者, 19.2% が 75 歳以上の後期高齢者であった。入院・外来別では, 93.3% が外来の症例で, 感染症領域別では, 呼吸器感染症が 44.4% と最も多く, 次いで尿路・性器感染症が 28.3% とこの 2 領域で全体の 7 割を超えていた。感染症の重症度は, 軽症が 51.9%, 中等症が 44.8%, 重症が 3.1% であった。基礎疾患・合併症を有する症例は 44.9% であり, 肝疾患, 腎疾患, 糖尿病合併例がおのおの 2.2%, 1.3%, 6.6% であった。アレルギー歴は 6.5% の症例が有していた。

本薬剤の 1 日投与量は 500 mg 1 日 1 回投与が 94.7% で, その他, 250 mg 1 日 2 回投与が 1.4%, 250 mg 1 日 1 回投与が 3.7% であった。投与期間は 6.6 ± 4.4 日 (平均 ± SD) であった。併用薬は 74.9% の症例で使用されていた。

3. 安全性

1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 29,880 例中, 副作用は 482 例 (601 件) に認められ, 副作用発現率は 1.61% (482 例/29,880 例) であった。主な副作用は下痢, 悪心等の胃腸障害が 190 例 (0.64%), AST 増加, ALT 増加等の臨床検査値異常が 94 例 (0.31%), 発疹, 薬疹等の皮膚および皮下組織障害が 56 例 (0.19%), 浮動性めまい等の神経系障害が 50 例 (0.17%) であった (Table 2)。

重篤な副作用は, アナフィラキシーショック, 不眠症, 痙攣, 失神, 肝障害, 腎機能障害, 死亡, 血小板数減少, 肺炎が各 1 例 (各 1 件), 肝機能異常が 2 例 (2 件) の計 11 例 (11 件) であった。そのうち, アナフィラキシーショック, 不眠症, 痙攣, 失神, 肝機能異常, 腎機能障害, 血小板数減少の 7 例 (7 件) では本薬剤投与中止後, 軽快あるいは回復していた。肺炎, 肝機能異常の 2 例 (2 件) は未回復, 肝障害の 1 例 (1 件) の転帰は不明であった。また, 死亡は本薬剤処方後, 当日の入浴中に死亡が確認された症例であり, 死因等の詳細は不明であった。

2) 安全性に影響を与える要因

安全性に影響を与える要因を検討するため, 「性別」, 「年齢」, 「感染症領域」, 「剤型」, 「基礎疾患・合併症(肝

疾患, 腎疾患, 心疾患, 脳血管障害, 糖尿病, 痙攣性疾患の有無)」等と, 副作用発現率との関連を検討した。ロジスティック回帰分析の結果, 有意差が認められた要因は「薬剤アレルギー歴の有無」, 「肝疾患合併の有無」, 「腎疾患合併の有無」, 「心疾患合併の有無」, 「脳血管障害合併の有無」であった (Table 3)。

(1) 薬剤アレルギー歴の有無

副作用発現率は薬剤アレルギー歴を有する症例で 6.15% (42 例/683 例), 薬剤アレルギー歴を有さない症例で 1.51% (440 例/29,197 例) であり, 薬剤アレルギー歴を有する症例で有意に高かった (P<0.0001)。薬剤アレルギー歴を有する症例で認められた副作用の発現率が全体的に高かったが, 「皮膚および皮下組織障害」および「胃腸障害」の発現率が特に高かった (Table 4)。また, 薬剤アレルギーのなかでも, 「キノロン系抗菌薬」に対してアレルギー歴を有する症例における副作用発現率が 11.11% (3 例/27 例) と特に高かった。副作用が認められた 3 例は, 胃腸障害 2 例 3 件 (悪心 1 件, 嘔吐 1 件, 口内炎 1 件), 皮膚および皮下組織障害 1 例 1 件 (薬疹 1 件) で, いずれも非重篤, 転帰は回復であった。

(2) 肝疾患合併の有無

副作用発現率は肝疾患を有する症例で 3.21% (21 例/655 例), 肝疾患を有さない症例で 1.58% (461 例/29,225 例) であり, 肝疾患を有する症例で有意に副作用発現率が高かった (P=0.0086)。肝疾患を有する症例で「神経系障害」, 「臨床検査値異常」の発現率が高い傾向にあった (Table 4)。また, 肝疾患を有する症例で, 肝機能に関連する副作用が 9 例 10 件 (肝機能異常 2 件, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3 件, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 件, 血中乳酸脱水素酵素増加 1 件, 肝機能検査異常 1 件) 認められた。これらの症例はいずれも自覚症状発現の報告はなく, 本薬剤投与後に実施した肝機能検査で異常値が認められたものであった。

(3) 腎疾患合併の有無

副作用発現率は腎疾患を有する症例で 5.36% (21 例/392 例), 腎疾患を有さない症例で 1.56% (461 例/29,488 例) であり, 腎疾患を有する症例で有意に高かった (P<0.0001)。腎疾患を有する症例で「臨床検査値異常」の発現率が高く, また, 腎機能に関連する副作用が 5 例 5 件 (腎機能障害 1 件, 尿異常 1 件, 血中クレアチニン増加 3

Table 6. Patients who onset convulsions

| ADR (seriousness) | Gender Age Diagnosis | Medical history | Underlying disease/ disease/ complications | Dose/ administration period of LVFX | Concomitant propionate/ phenylacetate NSAIDs | Time to convulsion | Recovery | Duration | Other |
|-----------------------------|------------------------------------|---|---|---|---|-----------------------|-----------|----------|---|
| Convulsion (serious) | Male 85 Cystitis | Cerebral infarction Urinary bladder cancer Left renal pelvic cancer Cognitive impairment | Chronic heart failure Constipation Reflux esophagitis | 500 mg (once a day) 4 days | None | 4 days | Recovered | 1 day | Body weight: 48 kg Ccr: 30.1 mL/min BUN: 11.2 mg/dL |
| Convulsion (not serious) | Male 78 Deep skin infections | Interstitial pneumonia | Rheumatoid arthritis Osteoporosis | 500 mg (once a day) 4 days | Yes | 1 day | Recovered | 1 day | Ccr: not measured BUN: not measured |

件)認められた。これらの症例は自他覚症状発現の報告はなかった。

(4) 心疾患合併の有無

副作用発現率は心疾患を有する症例で2.68% (37例/1,380例), 心疾患を有さない症例で1.56% (445例/28,500例)であり, 心疾患を有する症例で副作用発現率が有意に高かった($P=0.0494$)。心疾患を有する症例で認められた副作用のうち, 「血液およびリンパ系障害」, 「代謝および栄養障害」, 「精神障害」および「神経系障害」の発現率が高い傾向にあった (Table 4)。

また, 心疾患合併の有無にかかわらず, QT延長を認めた症例はなかった。「心臓障害 (動悸)」が9例認められたが, いずれも心疾患を有さない症例で発現していた。

(5) 脳血管障害合併の有無

副作用発現率は脳血管障害を有する症例で3.16% (35例/1,108例), 脳血管障害を有さない症例で1.55% (447例/28,772例)を示し, 脳血管障害を有する症例で有意に高かった($P=0.0016$)。脳血管障害を有する症例で「臨床検査値異常」の発現率が高い傾向にあった (Table 4)。

3) 非ステロイド性抗炎症薬併用時の安全性

フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬 (以下, フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs)は, ニューキノロン系薬との併用により痙攣を起こすおそれがあることから, 「使用上の注意」の相互作用の欄に「併用注意」として記載されている。痙攣等の中枢神経系副作用は用量依存性であり, 投与量増量に伴い副作用発現頻度の上昇が考えられたため, フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用時の本薬剤の安全性を検討した。

NSAIDsとの併用は, 27.0% (8,054例/29,880例)に認められ, そのうちフェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDsとの併用は13.7% (4,104例/29,880例)であった。

副作用発現率はNSAIDs非併用群1.48% (323例/21,826例), フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用群1.49% (61例/4,104例), その他のNSAIDs併用群2.48% (98例/3,950例)であり, その他のNSAIDs併用群で有意に高かったが, フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用群で副作用発現率が高くなることはなかった (Table 5)。

また, 中枢神経系副作用の発現率はNSAIDs非併用群0.21% (46例/21,826例), フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用群0.22% (9例/4,104例), その他のNSAIDs併用群0.25% (10例/3,950例)であり, 3群間で有意差を認めず, フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用群で中枢神経系副作用の発現率が高くなることはなかった (Table 5)。

なお, 安全性解析対象症例29,880例中, 痙攣は2例に認められ, そのうちフェニル酢酸系・プロピオン酸系

Table 7. Efficacy by type of infection and indicated diseases

| Infection | | No. of cases | Effective | Ineffective | Efficacy rate | |
|--|--|---|-----------|-------------|---------------|--------|
| Overall | | 28,800 | 27,658 | 1,142 | 96.0% | |
| Types of infections | Respiratory tract infections | 13,146 | 12,655 | 491 | 96.3% | |
| | Urinary tract or genitals infectious disease | 8,386 | 8,026 | 360 | 95.7% | |
| | Obstetrics and gynecology area infections | 381 | 366 | 15 | 96.1% | |
| | Dermatological infections | 1,477 | 1,430 | 47 | 96.8% | |
| | Surgery and orthopedics department area infections | 724 | 697 | 27 | 96.3% | |
| | Biliary tract infections | 112 | 105 | 7 | 93.8% | |
| | Otorhinolaryngology area infections | 2,435 | 2,305 | 130 | 94.7% | |
| | Ophthalmology department area infections | 130 | 126 | 4 | 96.9% | |
| | Intestinal tract infections | 1,270 | 1,240 | 30 | 97.6% | |
| | Dental and oral surgical area infections | 738 | 707 | 31 | 95.8% | |
| Other infection | | 1 | 1 | 0 | 100.0% | |
| Indicated diseases | Respiratory tract infections | Laryngopharyngitis | 3,729 | 3,619 | 110 | 97.1% |
| | | Tonsillitis | 1,745 | 1,697 | 48 | 97.2% |
| | | Acute bronchitis | 4,945 | 4,797 | 148 | 97.0% |
| | | Pneumonia | 1,929 | 1,792 | 137 | 92.9% |
| | | Secondary infections of chronic respiratory diseases | 798 | 750 | 48 | 94.0% |
| | Urinary tract or genitals infectious disease | Cystitis | 6,309 | 6,080 | 229 | 96.4% |
| | | Pyelonephritis | 788 | 750 | 38 | 95.2% |
| | | Prostatitis | 654 | 617 | 37 | 94.3% |
| | | Epididymitis | 149 | 141 | 8 | 94.6% |
| | | Urethritis | 486 | 438 | 48 | 90.1% |
| | Obstetrics and gynecology area infections | Cervicitis | 154 | 150 | 4 | 97.4% |
| | | Bartholinitis | 41 | 38 | 3 | 92.7% |
| | | Intrauterine infection | 71 | 70 | 1 | 98.6% |
| | | Uterine adnexitis | 115 | 108 | 7 | 93.9% |
| | Dermatological infections | Superficial skin infections | 422 | 417 | 5 | 98.8% |
| | | Acne | 148 | 141 | 7 | 95.3% |
| | | Deep skin infections | 767 | 743 | 24 | 96.9% |
| | | Lymphangitis/lymphadenitis | 107 | 96 | 11 | 89.7% |
| | | Chronic pyoderma | 33 | 33 | 0 | 100.0% |
| | Surgery and orthopedics department area infections | Secondary infection in trauma, burns, operative wound | 655 | 633 | 22 | 96.6% |
| | | Mastitis | 2 | 2 | 0 | 100.0% |
| | | Perianal abscess | 67 | 62 | 5 | 92.5% |
| | Biliary tract infections | Cholecystitis | 50 | 48 | 2 | 96.0% |
| | | Cholangitis | 62 | 57 | 5 | 91.9% |
| | Otorhinolaryngology area infections | Otitis externa | 123 | 119 | 4 | 96.7% |
| | | Otitis media | 482 | 445 | 37 | 92.3% |
| | | Sinusitis | 1,755 | 1,669 | 86 | 95.1% |
| | | Suppurative sialadenitis | 75 | 72 | 3 | 96.0% |
| | Ophthalmology department area infections | Dacryocystitis | 14 | 13 | 1 | 92.9% |
| | | Hordeolum | 89 | 88 | 1 | 98.9% |
| Tarsadenitis | | 27 | 25 | 2 | 92.6% | |
| Intestinal tract infections | Infectious enteritis | 1,269 | 1,239 | 30 | 97.6% | |
| | Paratyphoid | 1 | 1 | 0 | 100.0% | |
| Dental and oral surgical area infections | Periodontitis | 385 | 374 | 11 | 97.1% | |
| | Pericoronitis | 150 | 137 | 13 | 91.3% | |
| | Gnathitis | 203 | 196 | 7 | 96.6% | |
| Other infection | | 1 | 1 | 0 | 100.0% | |

Table 8. Efficacy and bacterial eradication by causative bacteria

| Bacteria | Efficacy rate | Bacterial eradication rate |
|---|---------------------|----------------------------|
| Overall | 94.0% (3,265/3,472) | 94.2% (2,794/2,965) |
| Gram-positive bacteria | 92.8% (936/1,009) | 93.6% (902/964) |
| <i>Staphylococcus</i> sp. | 89.9% (401/446) | 91.5% (389/425) |
| <i>Streptococcus</i> sp. | 93.5% (217/232) | 95.9% (208/217) |
| <i>Enterococcus</i> sp. | 93.7% (148/158) | 92.1% (174/189) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 98.3% (170/173) | 98.5% (131/133) |
| Gram-negative bacteria | 94.6% (2,223/2,349) | 94.5% (1,793/1,898) |
| <i>Acinetobacter</i> sp. | 100.0% (10/10) | 100.0% (14/14) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 98.5% (134/136) | 98.1% (106/108) |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 94.4% (34/36) | 95.0% (38/40) |
| <i>Campylobacter</i> sp. | 96.4% (27/28) | 100.0% (16/16) |
| <i>Klebsiella</i> sp. | 98.6% (143/145) | 98.6% (145/147) |
| <i>Salmonella</i> sp. | 91.7% (11/12) | 90.9% (10/11) |
| <i>Citrobacter</i> sp. | 93.5% (58/62) | 94.1% (48/51) |
| <i>Serratia</i> sp. | 96.2% (25/26) | 92.3% (24/26) |
| <i>Salmonella paratyphi</i> | 100.0% (1/1) | 100.0% (1/1) |
| <i>Proteus</i> sp. | 100.0% (60/60) | 98.5% (65/66) |
| <i>Providencia</i> sp. | 75.0% (3/4) | 85.7% (6/7) |
| <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> | 95.5% (42/44) | 97.5% (39/40) |
| <i>Morganella morganii</i> | 90.9% (10/11) | 91.7% (11/12) |
| <i>Escherichia coli</i> | 95.4% (1,521/1,594) | 95.7% (1,146/1,198) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 85.8% (103/120) | 79.6% (86/108) |
| Strains of respiratory tract infection origin | 86.4% (38/44) | 69.7% (23/33) |
| Strains of urinary tract infection origin | 81.0% (34/42) | 81.8% (27/33) |
| Others | 91.2% (31/34) | 85.7% (36/42) |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 68.3% (41/60) | 71.7% (38/53) |
| Anaerobic bacteria | 100.0% (9/9) | 100.0% (15/15) |
| <i>Peptostreptococcus</i> sp. | 100.0% (9/9) | 100.0% (15/15) |
| Atypical bacteria | 92.4% (97/105) | 95.5% (84/88) |
| <i>Legionella</i> sp. | 100.0% (4/4) | 100.0% (2/2) |
| <i>Trachoma chlamydia (Chlamydia trachomatis)</i> | 92.1% (93/101) | 95.3% (82/86) |

NSAIDs を併用した症例は 1 例（非重篤）で、他の 1 例（重篤）は NSAIDs 非併用例であった（Table 6）。

4. 有効性

1) 臨床効果

有効性解析対象症例 28,800 例中、有効と評価された症例は 27,658 例であり、有効率は 96.0% であった。

(1) 適応疾患別有効率

感染症領域および疾患別の有効率を Table 7 に示す。各感染症領域別の有効率は、呼吸器感染症領域で 96.3% (12,655 例/13,146 例)、尿路・性器感染症で 95.7% (8,026 例/8,386 例)、産婦人科領域感染症で 96.1% (366 例/381 例)、皮膚科領域感染症で 96.8% (1,430 例/1,477 例)、外科・整形外科領域感染症で 96.3% (697 例/724 例)、胆道感染症で 93.8% (105 例/112 例)、耳鼻科領域感染症で 94.7% (2,305 例/2,435 例)、眼科領域感染症で 96.9% (126

例/130 例)、腸管感染症で 97.6% (1,240 例/1,270 例)、歯科・口腔外科領域感染症で 95.8% (707 例/738 例) であり、いずれの感染症領域においても 90% 以上の有効率を示した。また、疾患別に見ても、いずれも 90% 以上の有効率を示した。

(2) 原因菌別有効率

有効性解析対象症例 28,800 例のうち、投与前に適応菌種が原因菌として検出された症例のうち、単独菌感染症例の有効率を Table 8 に示す。

グラム陽性菌検出例の有効率は 92.8% (936 例/1,009 例) で、菌種別に有効率を見ると *Streptococcus pneumoniae* 検出例 98.3% (170 例/173 例)、*Staphylococcus* 属 89.9% (401 例/446 例)、*Streptococcus* 属 93.5% (217 例/232 例)、*Enterococcus* 属 93.7% (148 例/158 例) であった。グラム陰性菌検出例の有効率は 94.6% (2,223 例/2,349 例) で菌

Table 9. Occurrence of ADRs and efficacy rate by Ccr and dose

| Ccr (mL/min) | No. of patients (%) | Dosage and administration | Incidence of ADRs | | Efficacy rate |
|-----------------|------------------------|--|---------------------|--------------------|------------------------|
| | | | Overall | CNS | |
| 50 ≤ | 2,947 (99.26) | 500 mg once as a consecutive dose | 3.02% (89/2,947) | 0.27% (8/2,947) | 94.5% (2,672/2,829) |
| | 22 (0.74) | 500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 2 as a consecutive dose | 0% (0/22) | 0% (0/22) | 100% (22/22) |
| | 0 | 500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 3 as an alternative dose | — | — | — |
| 20 ≤ Ccr < 50 | 640 (94.26) | 500 mg once as a consecutive dose | 4.22% (27/640) | 0.47% (3*1/640) | 92.5% (580/627) |
| | 38 (5.60) | 500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 2 as a consecutive dose | 7.89% (3*2/38) | 0% (0/38) | 86.5% (32/37) |
| | 1 (0.15) | 500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 3 as an alternative dose | 100% (1*3/1) | 0% (0/1) | 100% (1/1) |
| Ccr < 20 | 41 (54.67) | 500 mg once a day as a consecutive dose | 2.44% (1*4/41) | 2.44% (1*4/41) | 91.9% (34/37) |
| | 6 (8.00) | 500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 2 as a consecutive dose | 16.67% (1*5/6) | 0% (0/6) | 100% (6/6) |
| | 28 (37.33) | 500 mg/day on day 1, 250 mg/day from day 3 as an alternative dose | 3.57% (1*6/28) | 0% (0/28) | 88.5% (23/26) |

Gray areas: Dosage and administration entered in "Precautions related to dosage and administration."

*1: Convulsion: 1 (serious), Dizziness: 1 (not serious), Headache: 1 (not serious)

*2: Renal impairment: 1 (not serious), White blood cell count decreased: 1 (not serious), Blood lactate dehydrogenase increased: 1 (not serious), Blood potassium increased: 1 (not serious)

*3: Glucose urine present: 1 (not serious), Protein urine present: 1 (not serious)

*4: Hallucination: 1 (not serious)

*5: Renal impairment: 1 (not serious)

*6: Alanine aminotransferase increased: 1 (not serious), Aspartate aminotransferase increased: 1 (not serious)

種別に有効率を見ると *Haemophilus influenzae* 98.5% (134例/136例), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 95.5% (42例/44例), *Escherichia coli* 95.4% (1,521例/1,594例)であった。*Neisseria gonorrhoeae* 検出例の有効率は 68.3% (41例/60例)と最も低く, *Providencia* 属 75.0% (3例/4例), *Pseudomonas aeruginosa* 85.8% (103例/120例)で, これらを除くと, 菌種別の有効率はいずれも 90% 以上であった。*Legionella* 属が検出された4例はいずれも有効であった。なお, 2011年7月に適応を取得した *Chlamydomyphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* はおのおの9例, 2例に検出され, いずれも有効であった。

2) 菌消失率

有効性解析対象症例 28,800例のうち, 投与前に検出された原因菌が適応菌種で, その消長を判定しえた 2,965株のうち, 「消失」または「推定消失」と判定された株数は 2,794株であり, 菌消失率は 94.2% であった。

各適応菌種別の菌消失率を Table 8 に示す。グラム陽性菌の菌消失率は 93.6% (902株/964株)であり, そのうち肺炎球菌の菌消失率は 98.5% (131株/133株)であった。グラム陰性菌の菌消失率は 94.5% (1,793株/1,898株)であり, 菌種別では *H. influenzae* 98.1% (106株/108株), *M. (B.) catarrhalis* 97.5% (39株/40株), *E. coli* 95.7% (1,146株/1,198株) であった。

5. 腎機能別の本薬剤の安全性・有効性

本薬剤は添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に, 腎機能低下患者に対するクレアチニン・クリアランス (以下 Ccr) を指標とした用法・用量の目安を記載し, 腎機能 (Ccr) の程度により, 本薬剤を減量および間隔をあけて投与するよう注意喚起されている。Cockcroft-Gault の式より Ccr が算出できた症例を対象に, 「用法・用量に関連する使用上の注意」記載の用法・用量別の安全性と有効性の検討を行った。

Ccr 別, 用法・用量別の副作用発現率を Table 9 に示す。Ccr が 20 mL/min 以上 50 mL/min 未満の症例には, 目安として「初日 500 mg を 1 回, 2 日目以降 250 mg を 1 日に 1 回投与する」とされているが, 添付文書に従い減量投与された症例の副作用発現率は 7.89% (3例/38例) であった。副作用が 3 例 4 件 (腎機能障害, 白血球数減少, 血中乳酸脱水素酵素増加, 血中カリウム増加, 各 1 件) に認められたが, いずれも非重篤であった。一方, 500 mg 1 日 1 回連日投与されている症例の副作用発現率は 4.22% (27例/640例) であり, 副作用発現率は添付文書に従い減量投与された症例よりも低い値であったが, 副作用が認められた 27 例のうち 3 例に用量依存性と考えられる中枢神経系副作用 (痙攣, 浮動性めまい, 頭痛) が発現し, そのうち痙攣は重篤であった。

Table 10. Incidence of ADRs by age and the presence of diabetes

| | Age | | | Diabetes | |
|--|--------------------------------|------------|------------|--------------------------------|------------|
| | < 65 | 65-74 | ≥ 75 | No | Yes |
| No. of patients | 18,970 | 5,162 | 5,748 | 27,897 | 1,983 |
| No. of patients with ADRs | 269 | 104 | 109 | 439 | 43 |
| No. of occurrences of ADRs | 332 | 132 | 137 | 548 | 53 |
| Incidence of ADRs | 1.42% | 2.01% | 1.90% | 1.57% | 2.17% |
| Type of ADRs | No. of occurrences of ADRs (%) | | | No. of occurrences of ADRs (%) | |
| Infections and infestations | 4 (0.02%) | 2 (0.04%) | 1 (0.02%) | 7 (0.03%) | 0 (0.00%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 4 (0.07%) | 5 (0.02%) | 0 (0.00%) |
| Immune system disorders | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 (0.01%) | 6 (0.12%) | 8 (0.14%) | 10 (0.04%) | 5 (0.25%) |
| Psychiatric disorders | 10 (0.05%) | 3 (0.06%) | 4 (0.07%) | 16 (0.06%) | 1 (0.05%) |
| Nervous system disorders | 32 (0.17%) | 9 (0.17%) | 9 (0.16%) | 46 (0.16%) | 4 (0.20%) |
| Eye disorders | 3 (0.02%) | 1 (0.02%) | 1 (0.02%) | 5 (0.02%) | 0 (0.00%) |
| Ear and labyrinth disorders | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 1 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| Cardiac disorders | 4 (0.02%) | 5 (0.10%) | 0 (0.00%) | 9 (0.03%) | 0 (0.00%) |
| Vascular disorders | 1 (0.01%) | 2 (0.04%) | 0 (0.00%) | 3 (0.01%) | 0 (0.00%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 6 (0.03%) | 1 (0.02%) | 0 (0.00%) | 7 (0.03%) | 0 (0.00%) |
| Gastrointestinal disorders | 119 (0.63%) | 37 (0.72%) | 34 (0.59%) | 177 (0.63%) | 13 (0.66%) |
| Hepatobiliary disorders | 15 (0.08%) | 4 (0.08%) | 3 (0.05%) | 20 (0.07%) | 2 (0.10%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 34 (0.18%) | 10 (0.19%) | 12 (0.21%) | 52 (0.19%) | 4 (0.20%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 5 (0.03%) | 2 (0.04%) | 3 (0.05%) | 10 (0.04%) | 0 (0.00%) |
| Renal and urinary disorders | 3 (0.02%) | 2 (0.04%) | 4 (0.07%) | 7 (0.03%) | 2 (0.10%) |
| General disorders and administration site conditions | 16 (0.08%) | 8 (0.15%) | 6 (0.10%) | 28 (0.10%) | 2 (0.10%) |
| Investigations | 37 (0.20%) | 25 (0.48%) | 32 (0.56%) | 81 (0.29%) | 13 (0.66%) |

Ccr が 20 mL/min 未満の症例には、目安として「初日 500 mg を 1 回、3 日目以降 250 mg を 2 日に 1 回投与する」と添付文書に記載されている。添付文書に従い減量・投与間隔をあけて投与された症例の副作用発現率は 3.57% (1 例/28 例) であり、副作用が 1 例 2 件 (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 各 1 件) に認められ、いずれも非重篤であった。一方、500 mg 1 日 1 回連日投与されている症例の副作用発現率は 2.44% (1 例/41 例) であったが、副作用が認められた 1 例は用量依存的と考えられる中枢神経系副作用 (幻覚) であった。また、「初日 500 mg/日、2 日目以降 250 mg/日連日投与」した症例でも副作用が 1 例 (腎機能障害: 非重篤) 認められ、副作用発現率は 16.67% (1 例/6 例) であった。

Ccr 別・用法・用量別の有効率を Table 9 に示す。腎機能低下患者において、添付文書に示されている投与量の調整を行っても、85% を超える有効率が確保されていた。

6. 特別な背景を有する患者における本薬剤の安全性・有効性

1) 高齢者

年齢別の副作用の種類別発現状況を Table 10 に示す。

年齢別の副作用発現率は、65 歳未満 1.42% (269 例/18,970 例)、65 歳以上 75 歳未満 2.01% (104 例/5,162 例)、75 歳以上 1.90% (109 例/5,748 例) であり、有意差が認められた ($P=0.0064$)。しかし、各年齢間で大きな違いは認められず、年齢の上昇に伴う副作用発現頻度の上昇は認められなかった。

また、年齢別の有効率は、65 歳未満 96.6% (17,581 例/18,209 例)、65 歳以上 75 歳未満 95.9% (4,812 例/5,019 例)、75 歳以上 94.5% (5,265 例/5,572 例) であり、全年齢層で 95% 前後の有効率であった。

2) 肝疾患を有する患者

基礎疾患・合併症に肝疾患を有する症例の安全性に関する詳細は、前述のとおりである。

有効率は肝疾患を有する症例で 93.3% (585 例/627 例)、肝疾患を有さない症例で 96.1% (27,073 例/28,173 例) であった。

3) 腎疾患を有する患者

基礎疾患・合併症に腎疾患を有する症例の安全性に関する詳細は、前述のとおりである。

有効率は腎疾患を有する症例で 91.5% (343 例/375 例)、腎疾患を有さない症例で 96.1% (27,315 例/28,425 例) であった。

4) 心疾患を有する患者

基礎疾患・合併症に心疾患を有する症例の安全性に関する詳細は、前述のとおりである。

有効率は心疾患を有する症例で94.1% (1,251例/1,330例)、心疾患を有さない症例で96.1% (26,407例/27,470例)であった。

5) 糖尿病を有する患者

副作用発現率は基礎疾患・合併症に糖尿病を有する症例で2.17% (43例/1,983例)、糖尿病を有さない症例で1.57% (439例/27,897例)であり、有意差が認められた ($P=0.0431$)。糖尿病を有する症例で「代謝および栄養障害」、「臨床検査値異常」の発現率が高い傾向にあった (Table 10)。なお、低血糖症 (非重篤) が1例、血糖値異常関連の副作用が2例2件 (血中ブドウ糖減少1件、血中ブドウ糖増加1件) 認められたが、いずれも糖尿病を有さない症例で発現していた。

有効率は糖尿病を有する症例で95.0% (1,825例/1,921例)、糖尿病を有さない症例で96.1% (25,833例/26,879例)であった。

III. 考 察

LVFXは、日本では100 mg 1日2~3回を標準用量として1993年12月に発売され、汎用されてきたキノロン系薬の一つであるが、治療効果の向上および耐性菌抑制を目的に500 mg 1日1回投与が検討され、2009年4月に承認された。欧米等の諸外国ではすでに500 mg 1日1回投与を中心とした用法・用量が使用されているが、今回の開発治験における日本人の検討症例数が337例と限られていることから、日本人におけるLVFX 500 mg 1日1回投与の安全性および有効性の情報の集積が望まれる。したがって、日本人における多数のLVFX使用例における安全性・有効性情報を収集・評価し、速やかに医療関係者に情報提供を行い、適正使用を推進することは市販後の重要な課題と考え、1年間で30,000例を対象とした使用成績調査を実施した。

全体での副作用発現率は1.61% (482例/29,880例)であり、承認時までの開発治験における副作用発現率29.1% (460例/1,582例)より低かった。主な副作用は胃腸障害 (0.64%, 190例/29,880例)、臨床検査値異常 (0.31%, 94例/29,880例)、皮膚および皮下組織障害 (0.19%, 56例/29,880例)、神経系障害 (0.17%, 50例/29,880例)であり、承認時までの開発治験で認められた副作用と大きな違いはなく、また、今回認められた副作用はいずれも100 mg 1日3回投与を中心とした従来の用法・用量の副作用として報告されているものと同様であった。なお、1994年~1996年に実施されたLVFX 100 mg 製剤使用成績調査¹⁰⁾の副作用発現率は1.26% (203例/16,117例)であり、本調査における副作用発現率1.61%より若干低かった。副作用の種類別発現頻度を見ると、LVFX 100 mg 製剤使用成績調査における主な副作

用は、消化器障害0.59% (95例/16,117例)、皮膚・皮下付属器障害0.12% (19例/16,117例)、中枢・末梢神経系障害0.10% (16例/16,117例)で、本調査の結果と同様の傾向であったことから、1日投与量を500 mg 1回としても、副作用の種類や発現頻度が大きく変わることはないと考えられた。

一方、投与量が1日1回500 mgに増量されることにより、従来の用法・用量に比べCmaxならびにAUCが上昇するため、用量依存的な副作用である痙攣等中枢神経系副作用の発現頻度の上昇が考えられる。本調査における中枢神経系副作用 (「神経系障害」、「精神障害」) の発現率は0.22% (65例/29,880例)で、LVFX 100 mg 製剤使用成績調査¹⁰⁾の中枢神経系副作用 (「中枢・末梢神経系障害」、「精神障害」) の発現率0.11% (18例/16,117例)に比し高くなっていた。一方、そのなかで注目すべき副作用である痙攣は、本調査で29,880例中2例に認められたが、LVFX 100 mg 製剤使用成績調査では16,117例中2例であったことから、痙攣の発現頻度が500 mg 1日1回投与で高くなることはなかった。また、キノロン系薬による痙攣等の中枢神経系副作用の発現は、NSAIDsとの併用により増強されることが動物実験^{11~15)}で確認され、その作用はキノロン系薬の種類によって程度の差があることが報告されている^{16~19)}。従来の用法・用量では、臨床においてもNSAIDs併用による中枢神経系副作用発現に与える影響は小さいことが報告されているが²⁰⁾、500 mgに増量された本用法・用量においてNSAIDsの併用が中枢神経系副作用の発現に影響を与えるか否かを検討した。NSAIDsは26.9% (8,051例/29,880例)に併用され、そのうち添付文書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との併用率は13.7% (4,104例/29,880例)であった。この併用率は、LVFX 100 mg 製剤使用成績調査¹⁰⁾の結果と同様であった。フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDsの併用が中枢神経系副作用の発現を増強させる因子であれば、フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用群はNSAIDs非併用群に比べ発現頻度が高くなると予想されるが、中枢神経系副作用の発現率はNSAIDs非併用群0.21% (46例/21,826例)、フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用群0.22% (9例/4,104例)、その他のNSAIDs併用群0.25% (10例/3,950例)であり、フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用群で中枢神経系の副作用発現率が高くならなかった。これらのことから、LVFXは500 mg 1日1回投与においても、NSAIDs併用による中枢神経系副作用発現の増強効果は小さいと考えられた。一方、今回認められた痙攣の2例はいずれも75歳以上の高齢者で、非重篤の1例はフェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDsを併用し、重篤の1例はNSAIDs非併用例であった。重篤症例については、既往歴に脳梗塞があり、Ccrが30.1 mL/minと腎機能が低下し

ていたが、500 mg 1 日 1 回投与を 4 日間連続して投与されていた。山口らの LVFX 100 mg 錠に関する調査報告¹⁰⁾によると「痙攣」を発現した 84 例の患者背景を分析した結果、NSAIDs 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」、「腎機能障害を有する患者」、「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、本用法・用量においても、NSAIDs 併用の有無にかかわらず、慎重に投与することが重要と考えられた。

安全性に影響を及ぼす因子として「薬剤アレルギー歴の有無」、「肝疾患合併の有無」、「腎疾患合併の有無」、「心疾患合併の有無」、「脳血管障害合併の有無」で有意差が認められた。「薬剤アレルギー歴の有無」では、薬剤アレルギー歴あり群で副作用発現率が高く、そのなかでも「キノロン系抗菌薬」に対してアレルギー歴を有する症例で副作用発現率が 11.11% (3 例/27 例) と特に高くなっていた。「本剤の成分およびオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者」については「禁忌」の項に、「キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者」については「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載され、注意喚起がされている。「腎疾患合併の有無」では、腎疾患合併なし群に比べあり群で副作用発現率が有意に高かった。本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害を有する患者では本薬剤の高い血中濃度が持続するおそれがあるため、「使用上の注意」の「慎重投与」の項に高度の腎機能障害がある患者について記載がなされている。その他「心疾患合併の有無」、「肝疾患合併の有無」、「脳血管障害合併の有無」で副作用発現率に有意差が認められたが、特筆すべき事項は認められなかった。しかしながら、これらの基礎疾患を合併している症例で副作用発現率が高かったことから、本薬剤を投与する際は注意が必要と考えられる。

腎機能低下患者は、用法・用量の目安として、腎機能 (Ccr) の程度により投与量を減じ、投与間隔をあけて投与するよう「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されている。この用法・用量の調節は、腎機能低下患者に対する LVFX 500 mg 単回投与時の薬物動態パラメーターから、反復投与時の血漿中濃度をシミュレーションした結果をもとに設定²¹⁾された。そのため、この投与法調節の妥当性を検討する必要がある。腎機能低下例 ($20 \leq Ccr < 50$) において添付文書に従い減量 (初回 500 mg、その後 1 回 250 mg 1 日 1 回投与) されていた場合の副作用発現率は 7.89% (3 例/38 例) で、500 mg 1 日 1 回連日投与されている症例の副作用発現率 4.22% (27 例/640 例) より高かったが、500 mg 1 日 1 回連日投与されている症例で、用量依存的と考えられる中枢神経系副作用が 3 例 (痙攣、浮動性めまい、頭痛) 認められ、そのうち痙攣は重篤と判断されていた。また、Ccr が 20 mL/min 未満の症例 (推奨用法・用量：初回 500 mg、そ

の後 1 回 250 mg 隔日投与) では、500 mg 1 日 1 回連日投与されている症例で中枢神経系副作用 (幻覚) が発現していた。腎機能が低下している症例で、500 mg 1 日 1 回連日投与された時に、用量依存的な副作用と考えられる重篤な痙攣や幻覚等が認められていること、一方、腎機能低下患者において、投与量を減量し投与間隔をあけても、85% を超える有効率が確保されていることから、腎機能が低下している症例では、血中濃度の上昇に伴い、中枢神経系副作用等の発現を回避するため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載どおり、投与量の減量、投与間隔をあけて投与することが望ましいと考えられた。

有効率に関して見ると、全体での有効率は 96.0% (27,658 例/28,800 例) であった。LVFX 500 mg 錠の開発治験では、呼吸器感染症領域と泌尿器領域の 2 領域⁷⁻⁹⁾ について、日本と中国でおおの検討された。その有効率は、日本では呼吸器感染症領域 95.1% (136 例/143 例)、泌尿器領域 83.4% (131 例/157 例) であり、中国では呼吸器感染症領域 97.3% (747 例/768 例)、泌尿器領域 89.0% (146 例/164 例) であった。本調査における呼吸器感染症領域、尿路感染症の有効率は 96.3%、95.7% であり、開発治験時の有効率と同程度であった。また、開発治験で検討していないその他の感染症領域についても、有効率はいずれも 90% 以上であったことから、呼吸器感染症、尿路感染症以外の感染症に対しても、500 mg 1 日 1 回投与が有効であることが確認された。

また、1994 年～1996 年に LVFX 100 mg 製剤使用成績調査が実施されているが、その際の実効率は、全体で 96.6% (15,066 例/15,598 例) であり、本調査の有効率 96.0% と同程度であった。また、主な感染症領域の有効率を見ても、LVFX 100 mg 製剤使用成績調査の有効率は、呼吸器感染症 96.9% (6,407 例/6,609 例)、尿路・性器感染症 96.5% (4,572 例/4,738 例)、耳鼻科領域感染症 91.9% (972 例/1,058 例) であり、各感染症ともほぼ同様の有効率であった。

菌消失率は全体で 94.2% (2,794 株/2,965 株) であり、LVFX 100 mg 製剤使用成績調査の菌消失率 91.9% (1,971 株/2,144 株) と同様であった。しかし、呼吸器感染症の主要原因菌である *S. pneumoniae* の菌消失率は 98.5% (131 株/133 株) と LVFX 100 mg 製剤使用成績調査の菌消失率 89.1% (49 株/55 株) に比べ高かった。尿路感染症の主要原因菌であり、近年耐性化が報告されている *E. coli* については、今回の菌消失率が 95.7% (1,146 株/1,198 株) であり、LVFX 100 mg 製剤使用成績調査の菌消失率 98.6% に比べ、大幅な低下は認められなかった。これは 1 回投与量を 500 mg に増量することにより、従来の用法・用量に比べ C_{max} ならびに AUC が上昇し、これらの菌に対する消失率が維持されていたものと考えられる。

開発時に十分な検討ができていない症例として、高齢者 10,910 例、肝疾患 655 例、腎疾患 392 例、心疾患 1,380 例、糖尿病 1,983 例が収集された。それぞれの副作用発現率は高齢者 1.95% (213 例/10,910 例)、肝疾患 3.21% (21 例/655 例)、腎疾患 5.36% (21 例/392 例)、心疾患 2.68% (37 例/1,380 例)、糖尿病 2.17% (43 例/1,983 例)であり、ロジスティック回帰分析の結果、副作用発現率と有意な関連が認められた要因は「肝疾患、腎疾患、心疾患合併の有無」であった。一方、有効率は高齢者 95.1% (10,077 例/10,591 例)、肝疾患 93.3% (585 例/627 例)、腎疾患 91.5% (343 例/375 例)、心疾患 94.1% (1,251 例/1,330 例)、糖尿病 95.0% (1,825 例/1,921 例)であり、いずれも 90% 以上の有効率が確保されていた。このことから、これらの患者背景を有する患者においても、十分な臨床効果が期待できることが示唆された。

以上、LVFX 錠・細粒 500 mg 1 日 1 回投与の安全性は、従来の標準用法・用量である 100 mg 1 日 3 回投与と副作用の種類および発現頻度は大きな違いはないと考えられた。また、各感染症領域において、90% 以上の有効率が示され、十分な臨床効果が期待されることが確認された。しかし、腎機能障害を有する患者では、腎機能に応じて用法・用量を調整し、慎重に投与する必要があることが示唆されるとともに、その調節された用法・用量においても、有効性が確保されていることが示された。

謝 辞

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

堀 誠治は、第一三共株式会社から研究資金等の援助をうけている。

内納和浩、山口広貴、松本卓之、畔柳肇子、吉田早苗、高橋周美、児玉浩子、濱島里子、米持理恵、小林史明、山之内直樹、鈴木正道、塩澤友男、山口文恵は、第一三共株式会社の社員である。

文 献

- 1) 山口恵三, 宮崎修一, 榎谷総子, 岩田守弘: レボフロキサシン サーベイランスグループ: 1998 年に全国 26 施設から分離された臨床分離株 5,180 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2000; 53: 387-408
- 2) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 岩田守弘: レボフロキサシン サーベイランスグループ: 2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2003; 56: 341-64
- 3) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 岩田守弘: レボフロキサシン サーベイランスグループ: 2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2005; 58: 17-44
- 4) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘: レボフロキサシン サーベイランスグループ: 2004

年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2006; 59: 428-51

- 5) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘: 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: 346-70
- 6) 横田伸一, 佐藤 清, 吉田 繁, 藤井暢弘: フルオロキノロン耐性 *Streptococcus pneumoniae* の検出状況と分子疫学的検討。感染症学雑誌 2004; 78: 428-34
- 7) 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
- 8) 松本哲朗, 安田 満, 荒川創一, 門田晃一, 村谷哲朗, 堀 誠治, 他: 複雑性尿路感染症に対する levofloxacin 500 mg 1 日 1 回投与の臨床効果。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 34-46
- 9) Zhang Y Y, Huang H H, Ren Z Y, Zheng H G, Yu Y S, Lü X J, et al: Clinical evaluation of oral levofloxacin 500 mg once-daily dosage for treatment of lower respiratory tract infections and urinary tract infections: a prospective multicenter study in China. J Infect Chemother 2009; 15: 301-11
- 10) Yamaguchi H, Kawai H, Matsumoto T, Yokoyama H, Nakayasu T, Komiya M, et al: Post-marketing surveillance of the safety of levofloxacin in Japan. Chemotherapy 2007; 53: 85-103
- 11) Hori S, Shimada J, Saito A, Matsuda M, Miyahara T: Comparison of the inhibitory effects of new quinolones on γ -aminobutyric acid receptor binding in the presence of antiinflammatory drugs. Rev Infect Dis 1989; 11: S1397-8
- 12) 堀 誠治, 嶋田甚五朗, 柴 孝也, 吉田正樹, 斎藤篤, 酒井 紀: Sparfloxacin の痙攣誘発作用に関する研究。Chemotherapy 1991; 39 (S-4): 161-6
- 13) 金光敬二, 堀 誠治, 柳川 明, 嶋田甚五朗: 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 1993; 24: 241-2
- 14) 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 2000; 3: 191-6
- 15) 澤田康文: ニューキノロン系抗菌薬による痙攣。月刊薬事 1998; 40: 923-33
- 16) 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けいれん。治療 1994; 76: 2265-71
- 17) 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—。Jpn J Antibiot 2000; 53: 249-52
- 18) 堀 誠治, 川村将弘: 非ステロイド性抗炎症薬からみたキノロン系薬との薬物相互作用—Gatifloxacin と norfloxacin の比較検討—。日化療会誌 2002; 50: 460-3
- 19) Hori S, Kizu J, Kawamura M: Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs. J Infect Chemother 2003; 9: 314-20
- 20) 内納和浩, 山口広貴, 安藤友三, 横山博夫: Levofloxacin と非ステロイド性消炎鎮痛薬併用時の安全性。日

化療会誌 2006; 50: 321-9
21) 花岡一成, 川原和也, 長嶋 悟, 堀 誠治: 腎機能障

害患者における levofloxacin 500 mg 投与時の体内動
態。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 12-9

Safety and efficacy of levofloxacin 500 mg once a day

Seiji Hori¹⁾, Kazuhiro Uchino²⁾, Hiroki Yamaguchi²⁾, Takuyuki Matsumoto²⁾, Kyoko Kuroyanagi²⁾,
Sanae Yoshida²⁾, Megumi Takahashi²⁾, Hiroko Kodama²⁾, Satoko Hamajima²⁾,
Rie Yonemochi³⁾, Fumiaki Kobayashi⁴⁾, Naoki Yamanouchi⁴⁾, Tadamichi Suzuki³⁾,
Tomoo Shiozawa²⁾ and Fumie Yamaguchi²⁾

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

²⁾ Post Marketing Studies Management Department, Daiichi Sankyo Company, Limited

³⁾ Pharmacovigilance Department, Daiichi Sankyo Company, Limited

⁴⁾ Clinical Data and Biostatistics Department, Daiichi Sankyo Company, Limited

Levofloxacin(LVFX) was approved for administration at a dose of 500 mg once a day in April 2009 based on pharmacokinetic and pharmacodynamic theory. A use-results survey on LVFX 500 mg/day was performed from October 2009 to September 2010. Survey forms for 32,200 patients were collected from 4,547 medical institutions nationwide. Safety was examined in 29,880 patients and efficacy in 28,800 patients.

The incidence of adverse drug reactions(ADRs) was 1.61%. The major ADRs were gastrointestinal disorders such as diarrhea and nausea at 0.64%, abnormalities in laboratory tests including increased levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase at 0.31%, skin and subcutaneous tissue disorders such as exanthema and drug eruption at 0.19%, and nervous system disorders such as vertigo at 0.17%. The types and incidences of ADR were not much different from those for LVFX 100 mg 2-3 times/day.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs of the phenyl acetate and propionate types, which require caution when co-administered with LVFX, were used concomitantly by 13.7% of patients but no increases in incidences of central nervous system ADRs were observed.

For patients with renal dysfunction ($C_{cr} < 50$ mL/min), when the dosage and administration were adjusted as shown in the package insert, no dose-dependent central nervous system ADRs were found and the efficacy was maintained at more than 85%. However, when the dosage and administration were not adjusted, central nervous system ADRs such as convulsions were observed in patients who were taking 500 mg/day as a consecutive dose.

The overall efficacy rate was 96.0% and by types of infections, it was 96.3% for respiratory tract infections, 95.7% for urinary tract or genital infections, 94.7% for otorhinolaryngologic infections, 96.8% for dermatological infections, 97.6% for intestinal tract infections, 96.3% for surgical and orthopedic infections, 96.1% for obstetric and gynecological infections, 95.8% for dental and oral surgical infections, 93.8% for biliary tract infections and 96.9% for ophthalmologic infections.

The above findings indicated that the safety of LVFX 500 mg/day was basically the same as 100 mg 2-3 times/day. The overall efficacy was 96.0% and efficacy in each of the different fields of infection exceeded 90%. The validity of adjustment of the dosage and administration based on renal function shown in the package insert for patients with renal dysfunction was confirmed.