

## 【市販後調査報告】

## 耳鼻科領域感染症における levofloxacin 500 mg 1 日 1 回経口投与の有効性・安全性

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

<sup>1)</sup> 第一三共株式会社学術調査部\*

<sup>2)</sup> 同 安全性情報部

<sup>3)</sup> 同 データサイエンス部

(平成 24 年 1 月 17 日受付・平成 24 年 1 月 23 日受理)

2009 年 10 月～2010 年 9 月に実施した levofloxacin (LVFX) 500 mg 1 日 1 回経口投与の使用成績調査 (32,200 例) のうち、耳鼻科領域感染症 (外耳炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 化膿性唾液腺炎) の症例 (2,679 例) を対象に本薬剤の有効性と安全性について検討した。

副作用発現率は耳鼻科領域感染症全体で 1.87% (46/2,454 例) であり、主な副作用は下痢, 悪心等の胃腸障害が 23 例 (0.94%), 発疹, そう痒症等の皮膚および皮下組織障害が 8 例 (0.33%), 不眠症の精神障害が 5 例 (0.20%) で、重篤な副作用は認められなかった。感染症別の副作用発現率は外耳炎が 0% (0/123 例), 中耳炎が 1.23% (6/486 例), 副鼻腔炎が 2.03% (36/1,770 例), 化膿性唾液腺炎が 5.33% (4/75 例) であった。

有効率は耳鼻科領域感染症全体で 94.7% (2,305/2,435 例) であり、感染症別の有効率は外耳炎が 96.7% (119/123 例), 中耳炎が 92.3% (445/482 例), 副鼻腔炎が 95.1% (1,669/1,755 例), 化膿性唾液腺炎が 96.0% (72/75 例) であった。

主な原因菌は *Staphylococcus* 属 (49.0%), *Streptococcus pneumoniae* (14.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (11.7%), *Haemophilus influenzae* (9.0%) であった。菌消失率は全体で 94.0% (282/300 株) であり、主な原因菌の菌消失率は *Staphylococcus* 属が 92.5% (136/147 株), *S. pneumoniae* が 95.5% (42/44 株), *H. influenzae* が 100% (27/27 株), *P. aeruginosa* が 85.7% (30/35 株) であった。また、この結果は、原因菌別の有効率と一致していた。

以上、LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与は、耳鼻科領域感染症において、安全性に特筆すべき問題は認められず、外耳炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 化膿性唾液腺炎いずれの感染症に対しても 90% 以上の有効率を示し、原因菌別の菌消失率、臨床効果も良好な成績が確認されたことから、有用性の高い薬剤であることが確認できた。

**Key words:** levofloxacin, safety, efficacy, postmarketing surveillance, otological infections

Levofloxacin (LVFX) は、日本では 1 回 100 mg 1 日 2～3 回投与を標準用量 (重症または効果不十分と思われる症例には 1 回 200 mg 1 日 3 回投与) として、1993 年に錠剤, 細粒剤が発売され、各科領域感染症に広く使用されてきたが、昨今の 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 回経口投与が承認された。

500 mg 1 日 1 回経口投与の開発治験<sup>1-3)</sup>は呼吸器領域と泌尿器領域の 2 領域の感染症に限られており、市販後にその他領域の感染症における有効性, 安全性の情報を収集し、医療現場に情報提供することは重要である。

LVFX は耳鼻科領域の感染症として外耳炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 化膿性唾液腺炎に適応を有し、広く使用されてきた。また、耳鼻科領域感染症の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* は、LVFX に対して 90% 以上の高い感性率<sup>4-8)</sup>を保持しているが、近年、高齢者において *S. pneumoniae* のキノロン系薬に対する耐性化が増加しているとの報告が散見されており<sup>9)</sup>, PK-PD 理論に基づく投与が望まれる。また、耳鼻科領域感染症の一つである急性鼻副鼻腔炎の診療ガイドラインでは、LVFX をはじめとするレスピラトリーキノロンの適応は、重症例あるいは他薬剤無効の中等症例とされており、特に

\*東京都中央区日本橋本町 3-5-1

PK-PD 理論に基づき高い抗菌活性を期待できる1日1回投与法が推奨されている<sup>10)</sup>。

今回、われわれは、2009年10月～2010年9月に実施したLVFX 500 mg 1日1回経口投与の使用成績調査<sup>11)</sup>のうち、耳鼻科領域感染症(外耳炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 化膿性唾液腺炎)の症例が2,679例集積されたことから、耳鼻科領域感染症に対する本薬剤の有効性と安全性について検討を行ったので、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. 調査対象

2009年10月～2010年9月に実施したLVFX 500 mg 1日1回経口投与の使用成績調査にて集積された32,200例のうち、耳鼻科領域感染症(外耳炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 化膿性唾液腺炎)に対して本薬剤(クラビット<sup>®</sup>錠250 mg, 500 mg, 細粒10%)が投与された2,679例を調査対象とした。

### 2. 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、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よう依頼することとした。なお、再受診できない場合は、「患者アンケート用紙」に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)を記載し、調査担当医師まで郵送するよう依頼することとした。

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。

### 3. 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。

### 4. 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医療上好ましくない事象を有害事象とし、そ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/安全性解析対象症例数)×100(%)として算出した。副作用の集計には「ICH 国際医薬用語集日本版(Med-DRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/JJ)(Ver. 13.1)を用いた。

#### 2) 有効性

有効性については、本薬剤の投与終了・中止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」株数)×100(%)として算出した。

### 5. 統計解析方法

副作用発現率および有効率を層別に検討する際は、 $\chi^2$ 検定を用いて区分間の一様性を評価した。また、検定の際には「不明」は除き、有意水準は両側5%とした。

## II. 結果

### 1. 症例構成

LVFX 500 mg 1日1回投与の使用成績調査で収集された32,200例のうち、耳鼻科領域感染症(外耳炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 化膿性唾液腺炎)に本薬剤が投与されたのは2,679例であった。

各解析対象の内訳をFig. 1に示す。2,679例のうち、重複症例, LVFX 100 mg 製剤投与症例, 本薬剤投与開始日以降の情報がない症例, 有害事象評価が不明・未記載症例の計225例を除いた2,454例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例2,454例のうち、有効性評価が判定不能・未記載の症例, 小児および妊婦に本薬剤を投与した症例の計19例を除く2,435例を有効性解析対象症例とした。

### 2. 患者背景

患者背景をTable 1に示す。耳鼻科領域感染症全体の平均年齢は46.7±16.8歳(平均±SD)であり、65歳以上の高齢者が18.7%、75歳以上の後期高齢者が6.0%であった。感染症別で年齢を見ると副鼻腔炎が44.0±15.4歳と最も低く、中耳炎が55.6±17.7歳と最も高かった。入院・外来別では、外来が97.8%を占め、いずれの感染症においても外来が多くを占めていた。感染症の重症度は全体で軽症が22.0%、中等症が69.8%、重症が8.2%であり、いずれの感染症も中等症の割合が高かった。基礎疾患・合併症を有している症例は全体で28.9%であり、感染症別では18.7%～34.0%であった。肝疾患, 腎疾患, 心疾患, 糖尿病を有している症例は全体でおのおの0.4%, 0.4%, 1.1%, 2.8%であり、感染症別に見ても、これらを合併している症例の割合はきわめて低かった。本薬剤の1日投与量は97.8%が500 mg 1日1回投与であった。各感染症でも97%以上が500 mg 1日1回投与であった。投与期間は7.4±4.1日(平均±SD)で、96.2%が14日以内であり、感染症別に見ても大きな違いはなかった。

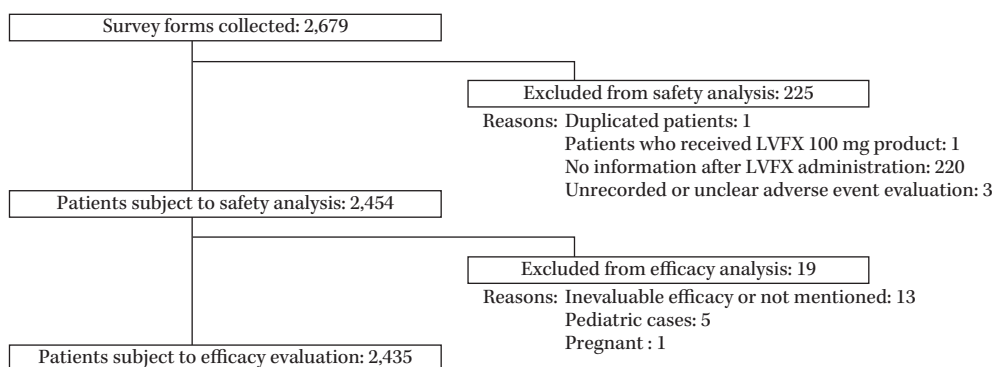


Fig. 1. Disposition of subjects.

### 3. 安全性

安全性解析対象症例 2,454 例中、副作用は 46 例 (59 件) に認められ、副作用発現率は 1.87% (46/2,454 例) であった (Table 2)。主な副作用は下痢、悪心等の胃腸障害が 23 例 (0.94%) と最も多く、次いで発疹、そう痒症等の皮膚および皮下組織障害が 8 例 (0.33%)、不眠症の精神障害が 5 例 (0.20%) であり、キノロン系薬の重大な副作用として知られている痙攣、光線過敏症、横紋筋融解症、腱障害、QT 延長等の副作用は認められなかった。いずれも非重篤であり、重篤な副作用は認められなかった。転帰は追跡できず「不明」であった 3 例を除くと 43 例はいずれも「回復」または「軽快」していた。

感染症別の副作用発現率は外耳炎で 0% (0/123 例)、中耳炎で 1.23% (6/486 例)、副鼻腔炎で 2.03% (36/1,770 例)、化膿性唾液腺炎で 5.33% (4/75 例) で、感染症別の副作用発現状況を見ても、特段問題となるような傾向は認められなかった (Table 2)。

年齢別の副作用発現率を Table 3 に示す。副作用発現率は、65 歳未満で 1.80% (36/1,995 例)、65 歳～74 歳で 2.25% (7/311 例)、75 歳以上で 2.03% (3/148 例) で、有意差は認められなかった ( $P=0.8559$ )。副作用の種類を見ても、年齢間で大きな違いは認められず、年齢の上昇に伴い副作用発現率が上昇する副作用は認められなかった (Table 4)。

また、本薬剤と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は 24.6% (604/2,454 例) で併用されており、そのうち本薬剤と併用注意とされているフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬 (フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs) との併用率は 13.5% (332/2,454 例) であった。NSAIDs 併用有無別の副作用ならびに中枢神経系副作用 (「神経系障害」, 「精神障害」) の発現状況を Table 5 に示す。副作用発現率は NSAIDs 非併用群で 1.57% (29/1,850 例)、フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群で 3.31% (11/332 例)、その他の NSAIDs 併用群で 2.21% (6/272 例) であった ( $P=0.0886$ )。中枢神経系副作用の発現率は NSAIDs 非併用群で 0.27% (5/

1,850 例)、フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群で 0.60% (2/332 例)、その他の NSAIDs 併用群 0.37% (1/272 例) であり、3 群間で有意差は認められず、また、NSAIDs 併用の有無にかかわらず痙攣は認められなかった。なお、フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群で認められた中枢神経系副作用 (2 例, 3 件) は、1 例が頭痛、不眠症、他の 1 例が浮動性めまいであった。

### 4. 有効性

#### 1) 臨床効果

有効性解析対象症例 2,435 例のうち、有効と評価された症例は 2,305 例であり、有効率は 94.7% (2,305/2,435 例) であった。感染症別の有効率は外耳炎が 96.7% (119/123 例)、中耳炎が 92.3% (445/482 例)、副鼻腔炎が 95.1% (1,669/1,755 例)、化膿性唾液腺炎が 96.0% (72/75 例) であった (Table 6)。

感染症重症度別の有効率は、軽症で 95.9% (514/536 例)、中等症で 94.9% (1,614/1,701 例)、重症で 89.4% (177/198 例) であった。感染症別に見た重症例における有効率は、中耳炎で 73.9% (17/23 例) であったが、外耳炎で 92.3% (12/13 例)、副鼻腔炎で 91.6% (141/154 例) であった (Table 7)。

年齢別の有効率は、65 歳未満で 94.8% (1,876/1,979 例)、65 歳～74 歳で 93.5% (290/310 例)、75 歳以上で 95.2% (139/146 例) であった。また、感染症別に見ても、いずれの年齢層においても 90% を超える有効率を示した (Table 8)。

#### 2) 前治療抗菌薬無効例に対する臨床効果

有効性解析対象症例 2,435 例のうち、前治療抗菌薬無効例に対して本薬剤が投与された症例は 379 例 (15.6%) で、そのうち本薬剤の臨床効果が有効であったのは 92.6% (351/379 例) であった (Table 9)。主な前治療抗菌薬はマクロライド系薬、セフェム系薬であり、本薬剤の有効率はおよそ 94.9% (129/136 例)、92.6% (112/121 例) であった。他のキノロン系薬無効例に対しても 49 例投与されており、本薬剤の有効率は 93.9% (46/49 例)

Table 1. Patients demographics

Item		Otitis externa	Otitis media	Sinusitis	Suppurative sialadenitis	Overall
Gender	Male	66 ( 53.7%)	253 ( 52.1%)	754 (42.6%)	34 ( 45.3%)	1,107 (45.1%)
	Female	57 ( 46.3%)	233 ( 47.9%)	1,016 (57.4%)	41 ( 54.7%)	1,347 (54.9%)
Age	< 15	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	4 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	5 ( 0.2%)
	15 ≤ to < 65	102 ( 82.9%)	301 ( 61.9%)	1,536 (86.8%)	51 ( 68.0%)	1,990 (81.1%)
	65 ≤ to < 75	14 ( 11.4%)	121 ( 24.9%)	160 ( 9.0%)	16 ( 21.3%)	311 (12.7%)
	75 ≤	7 ( 5.7%)	63 ( 13.0%)	70 ( 4.0%)	8 ( 10.7%)	148 ( 6.0%)
	Mean ± SD	47.4 ± 17.6	55.6 ± 17.7	44.0 ± 15.4	50.4 ± 20.3	46.7 ± 16.8
	Minimum, Median, Maximum	15, 45, 90	11, 59, 95	13, 40, 87	16, 52, 86	11, 43, 95
Body weight	40-49 kg	7 ( 5.7%)	33 ( 6.8%)	87 ( 4.9%)	7 ( 9.3%)	134 ( 5.5%)
	50-59 kg	4 ( 3.3%)	40 ( 8.2%)	149 ( 8.4%)	16 ( 21.3%)	209 ( 8.5%)
	60-69 kg	11 ( 8.9%)	58 ( 11.9%)	148 ( 8.4%)	7 ( 9.3%)	224 ( 9.1%)
	70-79 kg	5 ( 4.1%)	19 ( 3.9%)	63 ( 3.6%)	3 ( 4.0%)	90 ( 3.7%)
	80 kg ≤	4 ( 3.3%)	5 ( 1.0%)	31 ( 1.8%)	3 ( 4.0%)	43 ( 1.8%)
	Unclear/unrecorded	91 ( 74.0%)	330 ( 67.9%)	1,288 (72.8%)	39 ( 52.0%)	1,748 (71.2%)
	Mean ± SD	63.8 ± 16.6	59.2 ± 10.6	60.3 ± 11.6	60.0 ± 11.8	60.2 ± 11.7
	Minimum, Median, Maximum	15, 45, 90	11, 59, 95	13, 40, 87	16, 52, 86	11, 43, 95
Inpatient/outpatient	Inpatient	1 ( 0.8%)	26 ( 5.3%)	21 ( 1.2%)	7 ( 9.3%)	55 ( 2.2%)
	Outpatient	122 ( 99.2%)	460 ( 94.7%)	1,749 (98.8%)	68 ( 90.7%)	2,399 (97.8%)
Severity of infection	Mild	31 ( 25.2%)	136 ( 28.0%)	341 (19.3%)	31 ( 41.3%)	539 (22.0%)
	Moderate	79 ( 64.2%)	327 ( 67.3%)	1,272 (71.9%)	36 ( 48.0%)	1,714 (69.8%)
	Severe	13 ( 10.6%)	23 ( 4.7%)	157 ( 8.9%)	8 ( 10.7%)	201 ( 8.2%)
Underlying disease (s) complications	No	100 ( 81.3%)	321 ( 66.0%)	1,273 (71.9%)	52 ( 69.3%)	1,746 (71.1%)
	Yes	23 ( 18.7%)	165 ( 34.0%)	497 (28.1%)	23 ( 30.7%)	708 (28.9%)
	Hepatic disease	0 ( 0.0%)	5 ( 1.0%)	4 ( 0.2%)	0 ( 0.0%)	9 ( 0.4%)
	Renal disease	1 ( 0.8%)	4 ( 0.8%)	6 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	11 ( 0.4%)
	Heart disease	2 ( 1.6%)	6 ( 1.2%)	20 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	28 ( 1.1%)
	Cerebrovascular disorder	2 ( 1.6%)	16 ( 3.3%)	14 ( 0.8%)	0 ( 0.0%)	32 ( 1.3%)
	Diabetes	3 ( 2.4%)	27 ( 5.6%)	32 ( 1.8%)	6 ( 8.0%)	68 ( 2.8%)
	Convulsive disease	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)	2 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.1%)
	Others	21 ( 17.1%)	155 ( 31.9%)	469 (26.5%)	22 ( 29.3%)	667 (27.2%)
History of allergies	No	117 ( 95.1%)	430 ( 88.5%)	1,437 (81.2%)	68 ( 90.7%)	2,052 (83.6%)
	Yes	5 ( 4.1%)	42 ( 8.6%)	314 (17.7%)	6 ( 8.0%)	367 (15.0%)
	Unclear/unrecorded	1 ( 0.8%)	14 ( 2.9%)	19 ( 1.1%)	1 ( 1.3%)	35 ( 1.4%)
Dose form	Tablets	123 (100.0%)	486 (100.0%)	1,768 (99.9%)	75 (100.0%)	2,452 (99.9%)
	Fine granules	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
Daily dose (1st day of administration)	500 mg	120 ( 97.6%)	477 ( 98.1%)	1,737 (98.1%)	74 ( 98.7%)	2,408 (98.1%)
	500 mg q.d	120 ( 97.6%)	477 ( 98.1%)	1,730 (97.7%)	74 ( 98.7%)	2,401 (97.8%)
	250 mg b.i.d	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	7 ( 0.4%)	0 ( 0.0%)	7 ( 0.3%)
	250 mg (250 mg q.d)	3 ( 2.4%)	9 ( 1.9%)	32 ( 1.8%)	1 ( 1.3%)	45 ( 1.8%)
	Others	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)
No. of days of administration	1-3 days	6 ( 4.9%)	10 ( 2.1%)	40 ( 2.3%)	4 ( 5.3%)	60 ( 2.4%)
	4-7 days	80 ( 65.0%)	312 ( 64.2%)	1,148 (64.9%)	54 ( 72.0%)	1,594 (65.0%)
	8-14 days	31 ( 25.2%)	149 ( 30.7%)	509 (28.8%)	17 ( 22.7%)	706 (28.8%)
	15-29 days	6 ( 4.9%)	15 ( 3.1%)	67 ( 3.8%)	0 ( 0.0%)	88 ( 3.6%)
	30 days or longer	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	6 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	6 ( 0.2%)
	Mean ± SD	7.1 ± 3.4	7.3 ± 3.0	7.5 ± 4.4	6.5 ± 2.7	7.4 ± 4.1
	Minimum, Median, Maximum	1, 7, 21	2, 7, 28	1, 7, 120	3, 6, 14	1, 7, 120
Concomitant drug	No	33 ( 26.8%)	163 ( 33.5%)	196 (11.1%)	16 ( 21.3%)	408 (16.6%)
	Yes	90 ( 73.2%)	323 ( 66.5%)	1,574 (88.9%)	59 ( 78.7%)	2,046 (83.4%)
Antimicrobials in advance	No	98 ( 79.7%)	391 ( 80.5%)	1,472 (83.2%)	55 ( 73.3%)	2,016 (82.2%)
	Yes	25 ( 20.3%)	95 ( 19.5%)	296 (16.7%)	20 ( 26.7%)	436 (17.8%)
	Unclear/unrecorded	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)

であった。また、感染症別に見ても、前治療抗菌薬無効例に対して、本薬剤の有効率は88.3%~95.7%を示した。

### 3) 原因菌別の検討

#### (1) 原因菌の頻度分布

有効性解析対象症例2,435例のうち、投与前に検出

Table 2. Incidence of adverse drug reactions (ADRs)

Item	Otitis externa	Otitis media	Sinusitis	Suppurative sialadenitis	Overall
Number of patients subject to safety analysis	123	486	1,770	75	2,454
No. of patients with ADRs	0	6	36	4	46
No. of occurrences of ADRs	0	8	47	4	59
Incidence of ADRs (%)	0%	1.23%	2.03%	5.33%	1.87%
Type of ADRs	Incidence by type of ADRs (%)				
Infections and infestations	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Vulvovaginal candidiasis	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Decreased appetite	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Psychiatric disorders	0 (0%)	0 (0%)	5 (0.28%)	0 (0%)	5 (0.20%)
Insomnia	0 (0%)	0 (0%)	5 (0.28%)	0 (0%)	5 (0.20%)
Nervous system disorders	0 (0%)	1 (0.21%)	3 (0.17%)	0 (0%)	4 (0.16%)
Dizziness	0 (0%)	1 (0.21%)	1 (0.06%)	0 (0%)	2 (0.08%)
Headache	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.11%)	0 (0%)	2 (0.08%)
Eye disorders	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Visual impairment	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Cardiac disorders	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.33%)	1 (0.04%)
Palpitations	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.33%)	1 (0.04%)
Vascular disorders	0 (0%)	1 (0.21%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Hypertension	0 (0%)	1 (0.21%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Rhinorrhoea	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Gastrointestinal disorders	0 (0%)	2 (0.41%)	18 (1.02%)	3 (4.00%)	23 (0.94%)
Abdominal discomfort	0 (0%)	1 (0.21%)	2 (0.11%)	0 (0%)	3 (0.12%)
Abdominal distension	0 (0%)	1 (0.21%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Abdominal pain	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Abdominal pain upper	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Diarrhea	0 (0%)	1 (0.21%)	9 (0.51%)	2 (2.67%)	12 (0.49%)
Gastritis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.33%)	1 (0.04%)
Gastrointestinal disorder	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Nausea	0 (0%)	0 (0%)	4 (0.23%)	0 (0%)	4 (0.16%)
Vomiting	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0%)	3 (0.62%)	5 (0.28%)	0 (0%)	8 (0.33%)
Cold sweat	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Drug eruption	0 (0%)	2 (0.41%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.08%)
Pruritus	0 (0%)	0 (0%)	3 (0.17%)	0 (0%)	3 (0.12%)
Rash	0 (0%)	1 (0.21%)	2 (0.11%)	0 (0%)	3 (0.12%)
Urticaria	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Myalgia	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Renal and urinary disorders	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Pollakiuria	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
General disorders and administration site conditions	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.11%)	0 (0%)	2 (0.08%)
Irritability	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Oedema peripheral	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)
Investigations	0 (0%)	0 (0%)	3 (0.17%)	0 (0%)	3 (0.12%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.11%)	0 (0%)	2 (0.08%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.11%)	0 (0%)	2 (0.08%)
Blood urea increased	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.06%)	0 (0%)	1 (0.04%)

された原因菌が適応菌種で、その消長を判定しえた 300 株の頻度分布を Table 10 に示す。耳鼻科領域感染症全体の原因菌の分布を見ると、原因菌 300 株中、グラム陽性菌が 201 株 (67.0%)、グラム陰性菌が 99 株

(33.0%) であった。主な菌種は *Staphylococcus* 属が 147 株 (49.0%) と最も多く、そのうち *Staphylococcus aureus* が 120 株 (40.0%) を占め、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) と特定された株は 13 株であっ



Table 3. Incidence of ADRs by diseases and age

Diseases	Age	Incidence of ADRs (%)	$\chi^2$ test
Otitis externa	< 65	0% (0/102)	—
	65 ≤ to < 75	0% (0/14)	
	75 ≤	0% (0/7)	
Otitis media	< 65	0.66% (2/302)	P = 0.2992
	65 ≤ to < 75	2.48% (3/121)	
	75 ≤	1.59% (1/63)	
Sinusitis	< 65	2.01% (31/1,540)	P = 0.8773
	65 ≤ to < 75	1.88% (3/160)	
	75 ≤	2.86% (2/70)	
Suppurative sialadenitis	< 65	5.88% (3/51)	P = 0.7758
	65 ≤ to < 75	6.25% (1/16)	
	75 ≤	0% (0/8)	
Overall	< 65	1.80% (36/1,995)	P = 0.8559
	65 ≤ to < 75	2.25% (7/311)	
	75 ≤	2.03% (3/148)	

た。次いで、*S. pneumoniae* が 44 株 (14.7%) 認められ、*Pseudomonas aeruginosa* が 35 株 (11.7%)、*H. influenzae* が 27 株 (9.0%) であった。

感染症別に原因菌を見ると、外耳炎で認められた 41 株中、*Staphylococcus* 属が 20 株 (48.8%)、*P. aeruginosa* が 11 株 (26.8%) であった。中耳炎では 156 株中、*Staphylococcus* 属が 104 株 (66.7%) と多くを占め、*P. aeruginosa* が 23 株 (14.7%)、*S. pneumoniae* が 10 株 (6.4%) であった。副鼻腔炎では 100 株中、*S. pneumoniae* が 34 株 (34.0%) と最も多く、*H. influenzae* が 24 株 (24.0%)、*Staphylococcus* 属が 22 株 (22.0%)、*M.(B.) catarrhalis* が 8 株 (8.0%) であった。化膿性唾液腺炎では原因菌が検出されたのは 3 株であり、*Staphylococcus* 属、肺炎球菌を除く *Streptococcus* 属、*Klebsiella* 属がおのおの 1 株であった。

### (2) 細菌学的効果

菌消失率は全体で 94.0% (282/300 株) であった (Table 10)。グラム陽性菌の菌消失率は 93.5% (188/201 株) で、*Staphylococcus* 属の菌消失率は 92.5% (136/147 株)、うち MRSA の菌消失率は 61.5% (8/13 株) と最も低かった。*S. pneumoniae* の菌消失率は 95.5% (42/44 株) であった。グラム陰性菌の菌消失率は 94.9% (94/99 株) で、菌種別では *H. influenzae* が 100% (27/27 株)、*M.(B.) catarrhalis* が 100% (9/9 株)、*P. aeruginosa* が 85.7% (30/35 株) であった。

また、感染症別の菌消失率は、外耳炎 95.1% (39/41 株)、中耳炎 91.0% (142/156 株)、副鼻腔炎 98.0% (98/100 株)、化膿性唾液腺炎 100% (3/3 株) であった。

### (3) 原因菌別の臨床効果

原因菌別の臨床効果を検討するため、投与前に原因菌が検出された症例のうち、単独菌感染症例の有効率を Table 11 に示す。有効率は全体で 92.2% (260/282 例) であり、うちグラム陽性菌、グラム陰性菌検出例の有効率

はそれぞれ 90.9% (189/208 例)、95.9% (71/74 例) であった。*Staphylococcus* 属検出例の有効率は 89.7% (140/156 例) で、MRSA 検出例で 57.1% (8/14 例)、MRSA 以外の *Staphylococcus* 属検出例で 93.0% (132/142 例) であった。その他の主な菌種別の有効率は *S. pneumoniae* 検出例 95.5% (42/44 例)、*H. influenzae* 検出例 100% (28/28 例)、*M.(B.) catarrhalis* 検出例 100% (10/10 例)、*P. aeruginosa* 検出例 88.5% (23/26 例) であった。

### III. 考 察

LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与の使用実態における有効性、安全性を検討することを目的として 2009 年 10 月～2010 年 9 月に実施した使用成績調査 (32,200 例)<sup>11)</sup>のうち、耳鼻科領域感染症 (外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎) の症例が 2,679 例集積されたことから、これら感染症に対する LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与の有効性、安全性を検討した。

耳鼻科領域感染症全体の副作用発現率は 1.87% (46/2,454 例) であり、使用成績調査の全体の副作用発現率 1.61% (482/29,880 例) と同程度であった。主な副作用は下痢、悪心等の胃腸障害が 23 例 (0.94%)、発疹、そう痒症等の皮膚および皮下組織障害が 8 例 (0.33%)、不眠症の精神障害が 5 例 (0.20%) であり、使用成績調査全体の副作用発現状況と大きな違いはなかった<sup>11)</sup>。また、重篤な副作用は認められず、転帰を追跡できなかった 3 例を除いた 43 例はいずれも回復または軽快していた。また、1994 年～1996 年に実施した LVFX 100 mg 製剤使用成績調査<sup>12)</sup>における耳鼻科領域の副作用発現率は 2.00% (22/1,098 例) であり、1 日投与量が 1 回 500 mg となっても副作用の発現頻度は同程度であった。年齢別の副作用発現率は 65 歳未満：1.80% (36/1,995 例)、65 歳以上 75 歳未満：2.25% (7/311 例)、75 歳以上：2.03% (3/148 例) と、高齢者で副作用発現率が高くなることはなく、使用成績調査<sup>11)</sup>全体の年齢別副作用発現率 65 歳未満：1.42% (269/18,970 例)、65 歳以上 75 歳未満：2.01% (104/5,162 例)、75 歳以上：1.90% (109/5,748 例) と同様の傾向であった。また、NSAIDs は 24.6% (604/2,454 例) に併用され、そのうち添付文書で併用注意と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 13.5% (332/2,454 例) であった。中枢神経系副作用の発現率は NSAIDs 非併用群 0.27% (5/1,850 例)、フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs 併用群 0.60% (2/332 例)、その他の NSAIDs 併用群 0.37% (1/272 例) で、3 群間で有意差は認められなかった。この結果は、使用成績調査<sup>11)</sup>全体の成績でも同様であり、耳鼻科領域感染症においても、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確認された。

有効率は、耳鼻科領域感染症全体で 94.7% (2,305/2,435 例) であり、感染症別では外耳炎で 96.7% (119/123 例)、中耳炎で 92.3% (445/482 例)、副鼻腔炎で 95.1% (1,669/

Table 4. Incidence of ADRs by age

Age	< 65	65 ≤ to < 75	75 ≤	Overall
Number of patients subject to safety analysis	1,995	311	148	2,454
No. of patients with ADRs	36	7	3	46
No. of occurrences of ADRs	44	11	4	59
Incidence of ADRs (%)	1.80%	2.25%	2.03%	1.87%
Type of ADRs	Incidence by type of ADRs (%)			
Infections and infestations	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Vulvovaginal candidiasis	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Metabolism and nutrition disorders	0 ( 0%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Decreased appetite	0 ( 0%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Psychiatric disorders	4 (0.20%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	5 (0.20%)
Insomnia	4 (0.20%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	5 (0.20%)
Nervous system disorders	4 (0.20%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	4 (0.16%)
Dizziness	2 (0.10%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	2 (0.08%)
Headache	2 (0.10%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	2 (0.08%)
Eye disorders	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Visual impairment	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Cardiac disorders	0 ( 0%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Palpitations	0 ( 0%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Vascular disorders	0 ( 0%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Hypertension	0 ( 0%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Rhinorrhoea	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Gastrointestinal disorders	21 (1.05%)	2 (0.64%)	0 ( 0%)	23 (0.94%)
Abdominal discomfort	3 (0.15%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	3 (0.12%)
Abdominal distension	0 ( 0%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Abdominal pain	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Abdominal pain upper	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Diarrhea	10 (0.50%)	2 (0.64%)	0 ( 0%)	12 (0.49%)
Gastritis	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Gastrointestinal disorder	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Nausea	4 (0.20%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	4 (0.16%)
Vomiting	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (0.20%)	3 (0.96%)	1 (0.68%)	8 (0.33%)
Cold sweat	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Drug eruption	0 ( 0%)	1 (0.32%)	1 (0.68%)	2 (0.08%)
Pruritus	3 (0.15%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	3 (0.12%)
Rash	1 (0.05%)	2 (0.64%)	0 ( 0%)	3 (0.12%)
Urticaria	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Myalgia	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Renal and urinary disorders	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.68%)	1 (0.04%)
Pollakiuria	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.68%)	1 (0.04%)
General disorders and administration site conditions	1 (0.05%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	2 (0.08%)
Irritability	0 ( 0%)	1 (0.32%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Oedema peripheral	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)
Investigations	2 (0.10%)	0 ( 0%)	1 (0.68%)	3 (0.12%)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.05%)	0 ( 0%)	1 (0.68%)	2 (0.08%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.05%)	0 ( 0%)	1 (0.68%)	2 (0.08%)
Blood urea increased	1 (0.05%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	1 (0.04%)

1,755 例), 化膿性唾液腺炎 96.0% で (72/75 例) であった。1994 年～1996 年に実施した LVFX 100 mg 製剤使用成績調査<sup>12)</sup>の耳鼻科領域感染症の有効率は、全体で 91.9% (972/1,058 例), 外耳炎で 94.4% (85/90 例), 中耳炎で 89.4% (437/489 例), 副鼻腔炎で 93.6% (392/419 例),

化膿性唾液腺炎で 94.3% (33/35 例) であり, 今回の有効率はいずれの感染症においても 1994 年～1996 年の成績に比べ同等以上であった。

感染症重症度別の有効率は, 軽症で 95.9% (514/536 例), 中等症で 94.9% (1,614/1,701 例), 重症で 89.4% (177/

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

	No concomitant NSAIDs	Concomitant use of propionate/phenylacetate NSAIDs	Concomitant use of other NSAIDs	$\chi^2$ test
No. of cases	1,850	332	272	—
No. of patients with ADRs (%)	29 (1.57)	11 (3.31)	6 (2.21)	P = 0.0886
No. of patients with CNS ADRs (%)	5 (0.27)	2 (0.60)	1 (0.37)	P = 0.6151

Table 6. Clinical efficacy by type of diseases

Diseases	No. of cases	Effective	Ineffective	Efficacy rate (95%CI)
Otitis externa	123	119	4	96.7% (91.9%–99.1%)
Otitis media	482	445	37	92.3% (89.6%–94.5%)
Sinusitis	1,755	1,669	86	95.1% (94.0%–96.1%)
Suppurative sialadenitis	75	72	3	96.0% (88.8%–99.2%)
Overall	2,435	2,305	130	94.7% (93.7%–95.5%)

Table 7. Clinical efficacy by severity of infection

Diseases	Severity of infection	Efficacy rate
Otitis externa	Mild	100.0% (31/31)
	Moderate	96.2% (76/79)
	Severe	92.3% (12/13)
Otitis media	Mild	95.6% (129/135)
	Moderate	92.3% (299/324)
	Severe	73.9% (17/23)
Sinusitis	Mild	95.6% (324/339)
	Moderate	95.4% (1,204/1,262)
	Severe	91.6% (141/154)
Suppurative sialadenitis	Mild	96.8% (30/31)
	Moderate	97.2% (35/36)
	Severe	87.5% (7/8)
Overall	Mild	95.9% (514/536)
	Moderate	94.9% (1,614/1,701)
	Severe	89.4% (177/198)

Table 8. Clinical efficacy by age

Diseases	Age	Efficacy rate	$\chi^2$ test
Otitis externa	< 65	97.1% (99/102)	P = 0.6249
	65 ≤ to < 75	92.9% (13/14)	
	75 ≤	100.0% (7/7)	
Otitis media	< 65	91.6% (274/299)	P = 0.6338
	65 ≤ to < 75	92.6% (112/121)	
	75 ≤	95.2% (59/62)	
Sinusitis	< 65	95.3% (1,455/1,527)	P = 0.6409
	65 ≤ to < 75	93.7% (149/159)	
	75 ≤	94.2% (65/69)	
Suppurative sialadenitis	< 65	94.1% (48/51)	P = 0.4794
	65 ≤ to < 75	100.0% (16/16)	
	75 ≤	100.0% (8/8)	
Overall	< 65	94.8% (1,876/1,979)	P = 0.6327
	65 ≤ to < 75	93.5% (290/310)	
	75 ≤	95.2% (139/146)	

Table 9. Clinical efficacy by antimicrobials in advance

Antimicrobials	Otitis externa	Otitis media	Sinusitis	Suppurative sialadenitis	Overall
Mono-antimicrobials	100.0% (17/17)	87.7% (57/65)	94.1% (241/256)	90.9% (10/11)	93.1% (325/349)
Quinolones	100.0% (6/6)	89.5% (17/19)	95.8% (23/24)	— % (0/0)	93.9% (46/49)
Cephems	100.0% (10/10)	82.8% (24/29)	94.6% (70/74)	100.0% (8/8)	92.6% (112/121)
Penicillins	100.0% (1/1)	88.9% (8/9)	100.0% (15/15)	100.0% (1/1)	96.2% (25/26)
Macrolides	— % (0/0)	100.0% (4/4)	94.7% (124/131)	100.0% (1/1)	94.9% (129/136)
Multi-antimicrobials	83.3% (5/6)	91.7% (11/12)	81.8% (9/11)	100.0% (1/1)	86.7% (26/30)
Overall	95.7% (22/23)	88.3% (68/77)	93.6% (250/267)	91.7% (11/12)	92.6% (351/379)

198例)であり、感染症別に見ると、重症の中耳炎で有効率が73.9% (17/23例)と低かったが、その他の感染症では、重症度にかかわらず90%を超える有効率が確保されていた。重症の中耳炎で認められた6例の無効例のうち

4例がMRSA、1例が*P. aeruginosa*検出例であったことから、原因菌が耐性菌であった可能性が考えられ、抗菌薬選択にあたって留意すべき点と考えられた。その他の感染症では、重症の症例においても、高い臨床効果が



Table 10. Distribution of causative bacteria and bacterial eradication by causative bacteria

Bacteria	Otitis externa		Otitis media		Sinusitis		Suppurative sialadenitis		Overall	
	No. of strains	Eradication rate (%) <sup>*</sup>	No. of strains	Eradication rate (%)	No. of strains	(%) <sup>*</sup>	No. of strains	Eradication rate (%)	No. of strains	Eradication rate (%)
Gram-positive bacteria	24	58.5	116	74.4	59	59.0	2	66.7	201	67.0
<i>Staphylococcus</i> sp.	20	48.8	104	66.7	22	22.0	1	33.3	147	49.0
<i>S. aureus</i>	18	43.9	85	54.5	16	16.0	1	33.3	120	40.0
MSSA	4	9.8	29	18.6	2	2.0	1	33.3	36	12.0
MRSA	2	4.9	9	5.8	2	2.0	0	0.0	13	4.3
Resistance unknown	12	29.3	47	30.1	12	12.0	0	0.0	71	23.7
Others	2	4.9	19	12.2	6	6.0	0	0.0	27	9.0
<i>Streptococcus</i> sp (Excluding <i>S. pneumoniae</i> )	3	7.3	2	1.3	3	3.0	1	33.3	9	3.0
<i>S. pneumoniae</i>	0	0.0	10	6.4	34	34.0	0	0.0	44	14.7
PSSP	0	0.0	1	0.6	5	5.0	0	0.0	6	2.0
PISP	0	0.0	1	0.6	5	5.0	0	0.0	6	2.0
PRSP	0	0.0	1	0.6	2	2.0	0	0.0	3	1.0
Resistance unknown	0	0.0	7	4.5	22	22.0	0	0.0	29	9.7
<i>Enterococcus</i> sp.	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
Gram-negative bacteria	17	41.5	40	25.6	41	41.0	1	33.3	99	33.0
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	2.4	2	1.3	0	0.0	0	0.0	3	1.0
<i>H. influenzae</i>	0	0.0	3	1.9	24	24.0	0	0.0	27	9.0
<i>Enterobacter</i> sp.	0	0.0	2	1.3	3	3.0	0	0.0	5	1.7
<i>Klebsiella</i> sp.	2	4.9	1	0.6	3	3.0	1	33.3	7	2.3
<i>Serratia</i> sp.	2	4.9	6	3.8	1	1.0	0	0.0	9	3.0
<i>Proteus</i> sp.	0	0.0	2	1.3	0	0.0	0	0.0	2	0.7
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	0	0.0	1	0.6	8	8.0	0	0.0	9	3.0
<i>E. coli</i>	1	2.4	0	0.0	1	1.0	0	0.0	2	0.7
<i>P. aeruginosa</i>	11	26.8	23	14.7	1	1.0	0	0.0	35	11.7
Overall	41	100.0	156	100.0	100	100.0	3	100.0	300	100.0

\* Ratio of each bacterium to all bacteria

Table 11. Clinical efficacy by causative bacteria

Bacteria	Otitis externa			Otitis media			Sinusitis			Suppurative sialadenitis			Overall		
	No. of cases	(%)*	Efficacy rate (%)	No. of cases	(%)*	Efficacy rate (%)	No. of cases	(%)*	Efficacy rate (%)	No. of cases	(%)*	Efficacy rate (%)	No. of cases	(%)*	Efficacy rate (%)
Gram-positive bacteria	20	66.7	100.0 (20/20)	118	86.1	90.7 (107/118)	66	60.0	89.4 (59/66)	4	80.0	75.0 (3/4)	208	73.8	90.9 (189/208)
<i>Staphylococcus</i> sp.	20	66.7	100.0 (20/20)	107	78.1	89.7 (96/107)	28	25.5	82.1 (23/28)	1	20.0	100.0 (1/1)	156	55.3	89.7 (140/156)
<i>S. aureus</i>	17	56.7	100.0 (17/17)	87	63.5	88.5 (77/87)	18	16.4	77.8 (14/18)	1	20.0	100.0 (1/1)	123	43.6	88.6 (109/123)
MSSA	5	16.7	100.0 (5/5)	24	17.5	87.5 (21/24)	3	2.7	100.0 (3/3)	1	20.0	100.0 (1/1)	33	11.7	90.9 (30/33)
MRSA	2	6.7	100.0 (2/2)	11	8.0	54.5 (6/11)	1	0.9	0.0 (0/1)	0	0.0	— (0/0)	14	5.0	57.1 (8/14)
Resistance unknown	10	33.3	100.0 (10/10)	52	38.0	96.2 (50/52)	14	12.7	78.6 (11/14)	0	0.0	— (0/0)	76	27.0	93.4 (71/76)
Others	3	10.0	100.0 (3/3)	20	14.6	95.0 (19/20)	10	9.1	90.0 (9/10)	0	0.0	— (0/0)	33	11.7	93.9 (31/33)
<i>S. pneumoniae</i>	0	0.0	— (0/0)	10	7.3	100.0 (10/10)	34	30.9	94.1 (32/34)	0	0.0	— (0/0)	44	15.6	95.5 (42/44)
PSSP	0	0.0	— (0/0)	1	0.7	100.0 (1/1)	8	7.3	87.5 (7/8)	0	0.0	— (0/0)	9	3.2	88.9 (8/9)
PISP	0	0.0	— (0/0)	2	1.5	100.0 (2/2)	6	5.5	83.3 (5/6)	0	0.0	— (0/0)	8	2.8	87.5 (7/8)
PRSP	0	0.0	— (0/0)	7	5.1	100.0 (7/7)	3	2.7	100.0 (3/3)	0	0.0	— (0/0)	3	1.1	100.0 (3/3)
Resistance unknown	0	0.0	— (0/0)	19	13.9	89.5 (17/19)	17	15.5	100.0 (17/17)	0	0.0	— (0/0)	24	8.5	100.0 (24/24)
Gram-negative bacteria	10	33.3	90.0 (9/10)	1	0.7	100.0 (1/1)	44	40.0	100.0 (44/44)	1	20.0	100.0 (1/1)	74	26.2	95.9 (71/74)
<i>H. influenzae</i>	0	0.0	— (0/0)	0	0.0	— (0/0)	27	24.5	100.0 (27/27)	0	0.0	— (0/0)	28	9.9	100.0 (28/28)
<i>Enterobacter</i> sp.	0	0.0	— (0/0)	0	0.0	— (0/0)	1	0.9	100.0 (1/1)	0	0.0	— (0/0)	1	0.4	100.0 (1/1)
<i>Klebsiella</i> sp.	1	3.3	100.0 (1/1)	0	0.0	— (0/0)	1	0.9	100.0 (1/1)	1	20.0	100.0 (1/1)	3	1.1	100.0 (3/3)
<i>Serratia</i> sp.	0	0.0	— (0/0)	1	0.7	100.0 (1/1)	2	1.8	100.0 (2/2)	0	0.0	— (0/0)	3	1.1	100.0 (3/3)
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	0	0.0	— (0/0)	2	1.5	100.0 (2/2)	8	7.3	100.0 (8/8)	0	0.0	— (0/0)	10	3.5	100.0 (10/10)
<i>Morganella morganii</i>	0	0.0	— (0/0)	0	0.0	— (0/0)	1	0.9	100.0 (1/1)	0	0.0	— (0/0)	1	0.4	100.0 (1/1)
<i>E. coli</i>	0	0.0	— (0/0)	0	0.0	— (0/0)	2	1.8	100.0 (2/2)	0	0.0	— (0/0)	2	0.7	100.0 (2/2)
<i>P. aeruginosa</i>	9	30.0	88.9 (8/9)	15	10.9	86.7 (13/15)	2	1.8	100.0 (2/2)	0	0.0	— (0/0)	26	9.2	88.5 (23/26)
Overall	30	100.0	96.7 (29/30)	137	100.0	90.5 (124/137)	110	100.0	93.6 (103/110)	5	100.0	80.0 (4/5)	282	100.0	92.2 (260/282)

\* Ratio of each bacterium to all bacteria

期待できる薬剤と考えられた。年齢区別の有効率は 65 歳未満で 94.8% (1,876/1,979 例), 65 歳~74 歳で 93.5% (290/310 例), 75 歳以上で 95.2% (139/146 例)で、感染症別に見てもいずれの年齢区分でも 90% を超える有効率が確保されていたことから、高齢者に対しても本薬剤は高い臨床効果が期待できることが確認された。また、今回の調査では、前治療抗菌薬無効例に対して本薬剤が投与された症例が約 15% 含まれていた。単剤投与で無効であった症例についてその薬剤の内訳を見るとマクロライド系薬が 35.9% と最も多く、次いでセフェム系薬が 31.9% で、他のキノロン系薬が 12.9% であった。有効率は、前治療抗菌薬無効例全体に対して 92.6% (351/379 例)、マクロライド系薬無効例に対して 94.9% (129/136 例)、セフェム系薬無効例に対して 92.6% (112/121 例)、他のキノロン系薬無効例に対して 93.9% (46/49 例)と、他薬剤無効例に対して臨床効果が期待できる結果であった。また、急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン<sup>10)</sup>では、LVFX をはじめとするレスピラトリーキノロンの適応は、重症例あるいは他薬剤無効の中等症例とされている。今回の調査では、副鼻腔炎に対する中等症、重症の有効率はおのおの 95.4% (1,204/1,262 例), 91.6% (141/154 例)、前治療抗菌薬無効例に対する有効率は 92.6% (351/379 例)であり、診療ガイドラインで推奨する治療方針の妥当性を裏付ける成績が得られた。

耳鼻科領域感染症ならびに各感染症における原因菌の分離頻度については各種サーベイランスが行われているが、多数例を対象とした原因菌の消長ならびに原因菌別の臨床効果との関連性を含め検討された報告は限られている。本調査では、有効性解析対象症例 2,435 例から 300 株の原因菌が検出されたため、原因菌の分離頻度ならびに菌消失率と原因菌別の臨床効果について検討を行った。耳鼻科領域感染症全体の主な原因菌の分離頻度は *Staphylococcus* 属が 49.0% (147 株) と最も多く、*S. pneumoniae* が 14.7% (44 株)、*P. aeruginosa* が 11.7% (35 株)、*H. influenzae* が 9.0% (27 株) であった。感染症別に見ると、外耳炎では 41 株中、*Staphylococcus* 属が 48.8% (20 株)、*P. aeruginosa* が 26.8% (11 株) と多く、この 2 菌種で 75% を占め、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* が検出された症例はなかった。中耳炎は 156 株中、*Staphylococcus* 属が 66.7% (104 株) と多くを占め、*P. aeruginosa* が 14.7% (23 株)、*S. pneumoniae* が 6.4% (10 株) であった。一方、副鼻腔炎では 100 株中、*S. pneumoniae* が 34.0% (34 株) と最も多く、*H. influenzae* が 24.0% (24 株)、*Staphylococcus* 属が 22.0% (22 株) と *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の検出率が他の疾患に比べて高く、原因菌の割合は疾患により異なっていた。今回検出された原因菌の分離頻度を第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス<sup>13)</sup>と比較すると、今回の調査では *Staphylococcus* 属の割合が高かったが、その他の菌についてはほぼ同様の結果

であった。*Staphylococcus* 属に関しては常在菌の可能性も否定できないが、対象とした菌株は担当医師が原因菌と判定し、菌の消長が確認されていることから *Staphylococcus* 属を原因菌とすることは妥当と考えられた。また、中耳炎、副鼻腔炎の急性疾患では、*S. pneumoniae* ならびに *H. influenzae* が、慢性疾患では、*S. aureus* ならびに *P. aeruginosa* の検出頻度が高いことが知られている<sup>14)</sup>。今回の調査では急性、慢性に関する情報の収集は行っていないが *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の検出率が高かった副鼻腔炎では急性疾患の症例が多く、一方 *S. aureus*, *P. aeruginosa* の分離頻度が高い中耳炎では慢性疾患の症例の割合が多かった可能性が考えられた。菌消失率は全体で 94.0% (282/300 株) であり、耳鼻科領域感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis* の菌消失率はおのおの 95.5% (42/44 株), 100% (27/27 株), 100% (9/9 株) と高く、*Staphylococcus* 属、*P. aeruginosa* に対しても 92.5% (136/147 株), 85.7% (30/35 株) の菌消失率を示した。感染症別の菌消失率は、外耳炎で 95.1% (39/41 株)、副鼻腔炎で 98.0% (98/100 株)、中耳炎で 91.0% (142/156 株)、化膿性唾液腺炎で 100% (3/3 株) であり、いずれも 90% を超える良好な菌消失率を示した。感染症により菌消失率が大きく変わることはなかった。また、原因菌別の有効率は *S. pneumoniae* 95.5% (42/44 例), *H. influenzae* 100% (28/28 例), *M. (B.) catarrhalis* 100% (10/10 例), *Staphylococcus* 属 89.7% (140/156 例), *P. aeruginosa* 88.5% (23/26 例) と菌消失率と一致していた。これらの成績から、LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与は原因菌別に見ても有効な薬剤であることが示唆された。

以上、LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与は、耳鼻科領域感染症において、安全性に特筆すべき問題は認められず、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎いずれの感染症に対しても 90% 以上の有効率を示し、原因菌別の菌消失率、臨床効果も良好な成績が確認されたことから、有用性の高い薬剤であることが確認できた。

#### 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。

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) 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
- 2) 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 Levoflox-

- acin 500 mg 1日1回投与の臨床効果。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 34-46
- 3) 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
  - 4) 山口恵三, 宮崎修一, 樫谷総子, 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
  - 5) 山口恵三, 大野 章, 樫谷総子, 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
  - 6) 山口恵三, 大野 章, 樫谷総子, 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
  - 7) 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
  - 8) 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
  - 9) 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
  - 10) 日本鼻科学会: 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年版。 *日鼻誌* 2010; 49: 143-247
  - 11) 堀 誠治, 内納和浩, 山口広貴, 松本卓之, 畔柳肇子, 吉田早苗, 他: Levofloxacin 500 mg 1日1回経口投与の安全性・有効性。 *日化療会誌* 2011; 59: 614-33
  - 12) Yamaguchi H, Kawai H, Matsumoto T, Yokoyama H, Nalayasu T, Komiya M, et al: Post-marketing surveillance of the safety of levofloxacin in Japan. *Chemotherapy* 2007; 53: 85-103
  - 13) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠朗, 馬場俊吉, 原淵保明, 他: 第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。 *日耳鼻感染症研究会誌* 2008; 26: 15-26
  - 14) 山口恵三 監修: 日常診療における臨床微生物ハンドブック, ユニオンエース, 東京, 2005; 140-4

## Safety and efficacy of levofloxacin 500 mg once a day in patients with otological infections

Kazuhiro Uchino<sup>1)</sup>, Hiroki Yamaguchi<sup>1)</sup>, Takuyuki Matsumoto<sup>1)</sup>, Kyoko Kuroyanagi<sup>1)</sup>,  
Sanae Yoshida<sup>1)</sup>, Megumi Takahashi<sup>1)</sup>, Hiroko Kodama<sup>1)</sup>, Satoko Hamajima<sup>1)</sup>,  
Rie Yonemochi<sup>2)</sup>, Fumiaki Kobayashi<sup>3)</sup>, Naoki Yamanouchi<sup>3)</sup>, Tadamichi Suzuki<sup>2)</sup>,  
Tomoo Shiozawa<sup>1)</sup> and Fumie Yamaguchi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Post Marketing Studies Management Department, Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1 Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Pharmacovigilance Department, Daiichi Sankyo Company, Limited

<sup>3)</sup> Clinical Data and Biostatistics Department, Daiichi Sankyo Company, Limited

We performed a subgroup analysis to evaluate the efficacy and safety of oral levofloxacin (LVFX) in patients with otological infections (otitis media, otitis externa, sinusitis, and suppurative sialadenitis) (n = 2,679), who were extracted from subjects (n = 52,200) of a postmarketing surveillance of LVFX 500 mg once daily conducted from October 2009 to September 2010.

The incidence of adverse reactions in overall patients with otological infections was 1.87% (46/2,454 patients). The most commonly-reported adverse reaction was gastrointestinal disorders (e.g., diarrhea and nausea) reported in 23 patients (0.94%), followed by skin and subcutaneous tissue disorders (e.g. skin rashes and pruritus) in 8 patients (0.33%) and psychiatric disorder (e.g., insomnia) in 5 patients (0.20%). No serious adverse reaction was observed.

Stratified analysis by the type of infections showed the incidence of adverse reactions to be 0% (0/123) for patients with otitis externa, 1.23% (6/486) for patients with otitis media, 2.03% (36/1,770) for patients with sinusitis, and 5.33% (4/75) for patients with suppurative sialadenitis.

The clinical efficacy rate for overall otological infections was 94.7% (2,305/2,435 patients). Stratified analysis by the type of infections showed the clinical efficacy rate to be 96.7% (119/123) for patients with otitis externa, 92.3% (445/482) for patients with otitis media, 95.1% (1,669/1,755) for patients with sinusitis, and 96.0% (72/75) for patients with suppurative sialadenitis.

The most common bacterial species among the pathogenic isolates was *Staphylococcus* sp. (49.0%), followed by *Streptococcus pneumoniae* (14.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (11.7%), and *Haemophilus influenzae* (9.0%). The eradication rate for the overall clinical isolates was 94.0% (282/300 isolates). Analysis by the bacterial species (among the common pathogenic isolates) showed the eradication rate to be 92.5% (136/147 isolates) for *Staphylococcus* sp., 95.5% (42/44 isolates) for *S. pneumoniae*, and 100% (27/27 isolates) for *H. influenzae*. These bacterial eradication rates were consistent with the clinical efficacy rates stratified by the species of pathogenic microorganisms detected.

The above results indicate that oral 500-mg once-daily dosage of LVFX can be safely used also for the treatment of otological infections and achieved clinical efficacy rates of more than 90% for all otitis externa, otitis media, sinusitis, and suppurative sialadenitis cases. Thus, based on the excellent bacterial eradication rates and clinical efficacy rates by the species of pathogenic isolates, the oral 500-mg once-daily dosage of LVFX was confirmed to be a useful regimen of antimicrobial medication for patients with otological infections.