

ガレノキサシンの使用成績調査および特定使用成績調査による安全性および有効性の検討 —併合解析による高齢者の安全性および有効性を中心に—

高木 宏育¹⁾・松本 喜彦²⁾・堀 誠治³⁾・渡辺 彰⁴⁾・河野 茂⁵⁾

¹⁾ 富山化学工業株式会社クリニカルサイエンス部 (富山)

²⁾ 同 クリニカルサイエンス部

³⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御科

⁴⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

⁵⁾ 長崎大学, 長崎大学医学部第二内科

受付日: 2017年12月25日 受理日: 2018年7月13日

ガレノキサシン (GRNX) の再審査期間に実施した使用成績調査および3つの特定使用成績調査で得られた結果を併合解析し、特に高齢者での安全性および有効性について検討した。

65歳以上の高齢者での副作用発現率は4.75% (130/2,739例) で、副作用発現率に影響を及ぼす患者背景は、入院・外来、感染症診断名、投与前の肝機能障害の有無、投与前の腎機能障害の有無、アレルギー歴 (薬剤)、GRNX投与前の抗菌薬治療の有無、および併用抗菌薬の有無であったが、いずれの患者背景でも特段に発現頻度が高い副作用はなかった。高齢者での副作用の種類および発現率は非高齢者と比べて大きな相違はなかった。

高齢者の投与終了・中止時の有効率は93.9% (2,345/2,498例) で、いずれの呼吸器および耳鼻咽喉科領域感染症に対しても90%以上であった。また、肺炎治療において成人肺炎診療ガイドライン2017で、GRNXが推奨されている基礎疾患・合併症として慢性呼吸器疾患を有する患者および誤嚥のリスク因子を有する患者に対する有効率は、それぞれ90.5% (363/401例) および90.1% (173/192例) であった。

以上、GRNXはレスピラトリーキノロンとして、呼吸器および耳鼻咽喉科領域感染症の治療において、高齢者に対しても有用性の高い薬剤であることを確認できた。

Key words: garenoxacin, postmarketing surveillance study, elder patients, safety, efficacy

はじめに

ガレノキサシン (GRNX) は、富山化学工業株式会社が創製された des-F (6) quinolone 系抗菌薬で、多剤耐性肺炎球菌を含む呼吸器および耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌ならびに非定型肺炎に対する

幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌活性を有する¹⁾。1日1回投与で大きい area under the blood concentration time curve (AUC)²⁾ が得られ、また良好な組織移行性^{3,4)}を示す。GRNXの用法・用量は、抗菌活性、薬物動態および耐性変異株出現阻止濃度 (mutant prevention concentration: MPC) を加味

| | | | | | |
|---|----------------------|-------|--|--|-------|
| Safety analysis population ^a | | 7,283 | Reason for Exclusion ^b | | |
| Postmarketing study | | 6,413 | Non-target disease | | 84 |
| Specified postmarketing study | Bacterial pneumonia | 730 | Lost to follow-up | | 261 |
| | Atypical pneumonia | 105 | Not evaluated for clinical efficacy | | 125 |
| | Legionella pneumonia | 36 | Contraindication | | 9 |
| Efficacy analysis population ^a | | 6,710 | Dosage deviation | | 13 |
| Postmarketing study | | 6,072 | Not evaluated for clinical efficacy (Legionella pneumonia) | | 3 |
| Specified postmarketing study | Bacterial pneumonia | 535 | Inclusion or Exclusion criteria deviation | | 105 |
| | Atypical pneumonia | 72 | Reason for Exclusion ^b | | |
| | Legionella pneumonia | 32 | Non-pneumonia | | 4,649 |
| Efficacy analysis population with pneumonia | | 2,029 | Legionella pneumonia | | 32 |
| Postmarketing study | | 1,422 | | | |
| Specified postmarketing study | Bacterial pneumonia | 535 | | | |
| | Atypical pneumonia | 72 | | | |

^a One patient was enrolled in both the postmarketing study and Legionella pneumonia study

^b Including patients with duplicated reasons for exclusion

Fig. 1. Distribution of patients

した pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) の観点から、常用量を 400 mg 1 日 1 回投与と設定された。

GRNX は 2007 年 10 月の発売から 10 年を経過しており、3,000 万人以上の呼吸器および耳鼻咽喉科領域感染症患者に使用され、レスピラトリーキノロンとして高い評価を得ている⁵⁻⁸。使用実態下での安全性および有効性を検討するために、再審査期間中（2007 年 7 月～2015 年 7 月）に使用成績調査および 3 つの特定使用成績調査（細菌性肺炎を対象とした調査、非定型肺炎を対象とした調査、レジオネラ肺炎を対象とした調査）（以下、4 調査）を実施した。レジオネラ肺炎を対象とした調査についてはレジオネラ肺炎が散発的であり、プロスペクティブに症例を収集することが困難であることからレトロスペクティブに収集した。4 調査の結果および 8 年間の再審査期間中に収集された副作用自発報告等に基づいて 2015 年 10 月に再審査申請を行い、2017 年 3 月に再審査結果として、カテゴリー 1（承認された効能・効果、用法・用量で有効性・安全性が認められる）を得た。

これまでに 4 調査の結果について、それぞれ公表しており⁹⁻¹²、今回これらの結果を併合解析し、GRNX の安全性および有効性を検討し、特に高齢者での安全性および有効性について検討した。

また、成人肺炎診療ガイドライン 2017 では肺炎

の外來患者に対して、GRNX は慢性呼吸器疾患を有する患者¹³、および院内肺炎/医療・介護関連肺炎（HAP/NHCAP）のエンピリック治療で外來治療が可能な患者¹³に対して推奨されている。しかしながら、使用実態下でのエビデンスが少なく、特に高齢者での情報が不足していることから、慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの慢性呼吸器疾患を有する患者、および意識障害、脳血管障害、胃食道疾患などの誤嚥のリスク因子を有する患者に発症した肺炎に対する GRNX の有効性を検討した。

なお、4 調査は「医薬品の製造販売後の調査及び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）およびその他関連法令を遵守して実施した。

1. 材料と方法

1. 解析対象の構成

GRNX の再審査申請に使用した 4 調査の結果を併合解析し、安全性および有効性について検討した。すなわち、安全性解析対象は 7,283 例（使用成績調査 6,413 例、特定使用成績調査では細菌性肺炎 730 例、非定型肺炎 105 例、レジオネラ肺炎 36 例、ただし、レジオネラ肺炎の 1 例は使用成績調査と同一症例）で、そのうち 65 歳以上の高齢者は 2,739 例で全体の 37.6%（2,739/7,283 例）であった（Fig. 1）。

有効性解析対象は 6,710 例（使用成績調査 6,072 例、特定使用成績調査では細菌性肺炎 535 例、非定

型肺炎 72 例, レジオネラ肺炎 32 例) で, そのうち高齢者は 2,567 例で全体の 38.3% (2,567/6,710 例) であった。

レジオネラ肺炎を除く肺炎に対する有効性解析対象は 2,029 例 (使用成績調査 1,422 例, 特定使用成績調査では細菌性肺炎 535 例, 非定型肺炎 72 例) で, そのうち慢性呼吸器疾患ありは 619 例 (30.5%), 誤嚥のリスクありは 247 例 (12.2%) であった。

2. 評価項目と評価方法

(1) 安全性判定

GRNX との因果関係にかかわらず, 調査の観察期間中に発現した医学的に好ましくないまたは意図しない徴候(臨床検査値の異常変動, 自覚症状等)を有害事象とし, そのうち GRNX との因果関係が否定できないものを副作用とした。なお, GRNX の効果不十分による対象疾患の悪化は有害事象から除外した。

有害事象データは, ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J (Ver.18.0) を使用した。

(2) 感染症重症度判定

担当医師が GRNX 投与前の患者の症状・所見および臨床検査値より「軽症」, 「中等症」および「重症」で判定した。

(3) 有効性判定

担当医師が投与終了・中止時の有効性を判定した。使用成績調査では自覚所見および臨床検査値の推移により「有効」, 「無効」および「判定不能」で判定した。特定使用成績調査(細菌性肺炎, 非定型肺炎)では, 日本化学療法学会による「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(中間報告)」¹⁴⁾を参考に, 「有効」, 「無効」および「判定不能」で判定した。特定使用成績調査(レジオネラ肺炎)では, 治療に対する効果は日本化学療法学会による「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」¹⁵⁾を参考に, 「有効」, 「無効」および「判定不能」で判定し, 再燃予防に対する効果は担当医師が「有効(再燃なし)」, 「無効(再燃あり)」および「判定不能」で判定した。

3. 統計解析

副作用発現率および有効率に影響を及ぼす要因を特定するため, Fisher の直接確率法(有意水準は両側 5%)を用いて, 各患者背景因子のカテゴリー間で副作用発現率および有効率を比較した。ただし,

カテゴリー数が多く Fisher の直接確率法で計算困難な場合は χ^2 検定を用いた。統計解析ソフトウェアは SAS[®] (Ver. 9.2) を用いた。

富山化学工業株式会社より委託を受けた株式会社アスクレップおよびシミック株式会社で, データマネジメントおよび集計・解析業務を実施し, 必要に応じて富山化学工業株式会社で追加解析を実施した。

II. 結果

1. 高齢者の安全性

(1) 副作用発現状況

高齢者での副作用発現率は 4.75% (130/2,739 例), 非高齢者では 3.54% (161/4,543 例) であった (Table 1)。高齢者での発現率 0.1% 以上の副作用は, 肝機能異常 0.62% (17/2,739 例), 下痢 0.58% (16/2,739 例), 発疹 0.40% (11/2,739 例), 血圧低下 0.26% (7/2,739 例), 白血球数減少 0.22% (6/2,739 例), 高血糖および肝障害が各 0.18% (5/2,739 例), 血中ブドウ糖増加 0.15% (4/2,739 例), 貧血, 薬疹, 腎機能障害, 血中尿素増加および好酸球数増加が各 0.11% (3/2,739 例) であった。非高齢者での発現率 0.1% 以上の副作用は, 下痢 0.42% (19/4,543 例), 肝機能異常 0.40% (18/4,543 例), 発疹 0.35% (16/4,543 例), アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 0.22% (10/4,543 例), 肝障害および白血球数減少が各 0.18% (8/4,543 例), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.15% (7/4,543 例), 上腹部痛および薬疹が各 0.13% (6/4,543 例), 蕁麻疹 0.11% (5/4,543 例) であった。高齢者と非高齢者で副作用の種類および発現率が大きく異なることはなく, 高齢者で特に留意すべき副作用はみられなかった。

(2) 安全性に影響を及ぼす患者背景

1) 患者背景

高齢者の患者背景因子のカテゴリー別の割合は, 入院が 13.18% (361/2,739 例) で, 非高齢者の 4.14% (188/4,543 例) より高く, 感染症別では肺炎, および慢性呼吸器病変の二次感染がそれぞれ 41.84% (1,146/2,739 例) および 13.73% (376/2,739 例) で, 非高齢者のそれぞれ 25.84% (1,174/4,543 例) および 3.85% (175/4,543 例) より高かった (Table 2)。一方, 高齢者では副鼻腔炎および扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む)がそれぞれ 3.91% (107/2,739 例) および 3.07% (84/2,739 例) で, 非高齢者のそれぞれ 17.61% (800/4,543 例) および 13.82%

Table 1. Incidence of adverse drug reactions (ADRs)

| | Up to approval | Postmarketing study and specified postmarketing study | | |
|---|---|---|----------------------|--------------------------|
| | | Overall | Elderly ^a | Non-elderly ^a |
| No. of patients in the safety analysis population | 702 | 7,283 | 2,739 | 4,543 |
| No. of patients with ADRs | 292 | 291 | 130 | 161 |
| No. of ADRs | 572 | 366 | 156 | 210 |
| Incidence rates of ADRs (%) | 41.60 | 4.00 | 4.75 | 3.54 |
| Category of ADRs | No. of patients and incidence rates of ADRs (%) | | | |
| Infections and infestations | 5 (0.71) | 3 (0.04) | 2 (0.07) | 1 (0.02) |
| Gastroenteritis | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Gastroenteritis clostridial | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Nasopharyngitis | 2 (0.28) | — | — | — |
| Pharyngitis | 1 (0.14) | — | — | — |
| Pneumonia staphylococcal | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Pseudomembranous colitis | 1 (0.14) | — | — | — |
| Oral herpes | 1 (0.14) | — | — | — |
| Blood and lymphatic system disorders | — | 9 (0.12) | 4 (0.15) | 5 (0.11) |
| Anaemia | — | 4 (0.05) | 3 (0.11) | 1 (0.02) |
| Eosinophilia | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Leukopenia | — | 4 (0.05) | — | 4 (0.09) |
| Thrombocytopenia | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Metabolism and nutrition disorders | 6 (0.85) | 13 (0.18) | 9 (0.33) | 4 (0.09) |
| Dehydration | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Glucose tolerance impaired | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Hyperglycaemia | — | 5 (0.07) | 5 (0.18) | — |
| Hypoglycaemia | — | 3 (0.04) | 1 (0.04) | 2 (0.04) |
| Decreased appetite | 6 (0.85) | 3 (0.04) | 1 (0.04) | 2 (0.04) |
| Psychiatric disorders | 4 (0.57) | — | — | — |
| Insomnia | 4 (0.57) | — | — | — |
| Nervous system disorders | 30 (4.27) | 16 (0.22) | 4 (0.15) | 12 (0.26) |
| Ageusia | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Dizziness | 6 (0.85) | 3 (0.04) | 2 (0.07) | 1 (0.02) |
| Dysgeusia | 5 (0.71) | 2 (0.03) | — | 2 (0.04) |
| Headache | 12 (1.71) | 3 (0.04) | 1 (0.04) | 2 (0.04) |
| Hypoaesthesia | 3 (0.43) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Hypogeusia | 1 (0.14) | — | — | — |
| Somnolence | 6 (0.85) | 4 (0.05) | — | 4 (0.09) |
| Tremor | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Visual field defect | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Eye disorders | 4 (0.57) | — | — | — |
| Conjunctival haemorrhage | 1 (0.14) | — | — | — |
| Conjunctivitis allergic | 1 (0.14) | — | — | — |
| Eye pain | 1 (0.14) | — | — | — |
| Eyelid oedema | 2 (0.28) | — | — | — |
| Ocular hyperaemia | 1 (0.14) | — | — | — |
| Eye pruritus | 1 (0.14) | — | — | — |
| Ear and labyrinth disorders | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Ear pain | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Cardiac disorders | 7 (1.00) | 14 (0.19) | 9 (0.33) | 5 (0.11) |
| Atrial fibrillation | 1 (0.14) | 2 (0.03) | 2 (0.07) | — |
| Bradycardia | 2 (0.28) | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Cardiac failure | 2 (0.28) | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Extrasystoles | 1 (0.14) | — | — | — |
| Palpitations | 1 (0.14) | 5 (0.07) | 2 (0.07) | 3 (0.07) |
| Sinus arrhythmia | 1 (0.14) | — | — | — |
| Sinus bradycardia | — | 2 (0.03) | — | 2 (0.04) |
| Supraventricular extrasystoles | — | 2 (0.03) | 2 (0.07) | — |
| Ventricular extrasystoles | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |

(Continued)

Table 1. (Continued)

| | Up to approval | Postmarketing study and specified postmarketing study | | |
|---|---|---|----------------------|--------------------------|
| | | Overall | Elderly ^a | Non-elderly ^a |
| No. of patients in the safety analysis population | 702 | 7,283 | 2,739 | 4,543 |
| No. of patients with ADRs | 292 | 291 | 130 | 161 |
| No. of ADRs | 572 | 366 | 156 | 210 |
| Incidence rates of ADRs (%) | 41.60 | 4.00 | 4.75 | 3.54 |
| Category of ADRs | No. of patients and incidence rates of ADRs (%) | | | |
| Vascular disorders | 2 (0.28) | 5 (0.07) | 2 (0.07) | 3 (0.07) |
| Hypertension | — | 2 (0.03) | — | 2 (0.04) |
| Hypotension | — | 3 (0.04) | 2 (0.07) | 1 (0.02) |
| Hot flush | 2 (0.28) | — | — | — |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 12 (1.71) | 8 (0.11) | 3 (0.11) | 5 (0.11) |
| Alveolitis allergic | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Asthma | 2 (0.28) | — | — | — |
| Dyspnoea | — | 3 (0.04) | 1 (0.04) | 2 (0.04) |
| Eosinophilic pneumonia | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Epistaxis | 1 (0.14) | — | — | — |
| Haemoptysis | 2 (0.28) | — | — | — |
| Interstitial lung disease | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Nasal congestion | 1 (0.14) | — | — | — |
| Pleural effusion | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Pneumothorax | 1 (0.14) | — | — | — |
| Rhinorrhoea | 1 (0.14) | — | — | — |
| Upper respiratory tract inflammation | 2 (0.28) | — | — | — |
| Nasal discomfort | 1 (0.14) | — | — | — |
| Eosinophilic pneumonia chronic | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Oropharyngeal pain | 1 (0.14) | — | — | — |
| Gastrointestinal disorders | 65 (9.26) | 69 (0.95) | 24 (0.88) | 45 (0.99) |
| Abdominal discomfort | 2 (0.28) | 5 (0.07) | 1 (0.04) | 4 (0.09) |
| Abdominal distension | 4 (0.57) | 2 (0.03) | 1 (0.04) | 1 (0.02) |
| Abdominal pain | 3 (0.43) | 3 (0.04) | 1 (0.04) | 2 (0.04) |
| Abdominal pain lower | 1 (0.14) | — | — | — |
| Abdominal pain upper | 2 (0.28) | 6 (0.08) | — | 6 (0.13) |
| Abnormal faeces | 1 (0.14) | — | — | — |
| Aphthous stomatitis | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Cheilitis | 3 (0.43) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Constipation | 8 (1.14) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Diarrhoea | 34 (4.84) | 35 (0.48) | 16 (0.58) | 19 (0.42) |
| Dry mouth | 1 (0.14) | — | — | — |
| Dyspepsia | 1 (0.14) | — | — | — |
| Enterocolitis | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Glossitis | 3 (0.43) | 2 (0.03) | — | 2 (0.04) |
| Lip oedema | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Lip swelling | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Nausea | 7 (1.00) | 5 (0.07) | 1 (0.04) | 4 (0.09) |
| Oral mucosal eruption | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Stomatitis | 3 (0.43) | 2 (0.03) | 1 (0.04) | 1 (0.02) |
| Tongue coated | 1 (0.14) | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Tongue discolouration | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Tongue disorder | 2 (0.28) | — | — | — |
| Vomiting | 5 (0.71) | 4 (0.05) | 1 (0.04) | 3 (0.07) |
| Chapped lips | 1 (0.14) | — | — | — |
| Epigastric discomfort | 1 (0.14) | — | — | — |
| Hypoesthesia oral | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Faeces soft | — | 3 (0.04) | — | 3 (0.07) |

(Continued)

Table 1. (Continued)

| | Up to approval | Postmarketing study and specified postmarketing study | | |
|--|---|---|----------------------|--------------------------|
| | | Overall | Elderly ^a | Non-elderly ^a |
| No. of patients in the safety analysis population | 702 | 7,283 | 2,739 | 4,543 |
| No. of patients with ADRs | 292 | 291 | 130 | 161 |
| No. of ADRs | 572 | 366 | 156 | 210 |
| Incidence rates of ADRs (%) | 41.60 | 4.00 | 4.75 | 3.54 |
| Category of ADRs | No. of patients and incidence rates of ADRs (%) | | | |
| Hepatobiliary disorders | — | 48 (0.66) | 22 (0.80) | 26 (0.57) |
| Hepatic function abnormal | — | 35 (0.48) | 17 (0.62) | 18 (0.40) |
| Liver disorder | — | 13 (0.18) | 5 (0.18) | 8 (0.18) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 14 (1.99) | 55 (0.76) | 21 (0.77) | 34 (0.75) |
| Cold sweat | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Dermatitis | 1 (0.14) | — | — | — |
| Drug eruption | — | 9 (0.12) | 3 (0.11) | 6 (0.13) |
| Eczema | 3 (0.43) | 5 (0.07) | 2 (0.07) | 3 (0.07) |
| Erythema | 1 (0.14) | 2 (0.03) | 1 (0.04) | 1 (0.02) |
| Erythema multiforme | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Erythema nodosum | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Papule | 1 (0.14) | — | — | — |
| Pruritus | 3 (0.43) | 2 (0.03) | — | 2 (0.04) |
| Rash | 7 (1.00) | 27 (0.37) | 11 (0.40) | 16 (0.35) |
| Stevens-Johnson syndrome | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Swelling face | — | 2 (0.03) | — | 2 (0.04) |
| Urticaria | — | 6 (0.08) | 1 (0.04) | 5 (0.11) |
| Pruritus generalised | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 9 (1.28) | 4 (0.05) | — | 4 (0.09) |
| Back pain | 5 (0.71) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Muscle spasms | 1 (0.14) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Muscular weakness | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Musculoskeletal pain | 1 (0.14) | — | — | — |
| Myalgia | 1 (0.14) | — | — | — |
| Neck pain | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Plantar fasciitis | 1 (0.14) | — | — | — |
| Renal and urinary disorders | 1 (0.14) | 10 (0.14) | 8 (0.29) | 2 (0.04) |
| Dysuria | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Pollakiuria | 1 (0.14) | — | — | — |
| Renal disorder | — | 3 (0.04) | 2 (0.07) | 1 (0.02) |
| Urinary retention | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Renal impairment | — | 4 (0.05) | 3 (0.11) | 1 (0.02) |
| Acute kidney injury | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Congenital, familial and genetic disorders | 1 (0.14) | — | — | — |
| Colour blindness | 1 (0.14) | — | — | — |
| General disorders and administration-site conditions | 12 (1.71) | 16 (0.22) | 5 (0.18) | 11 (0.24) |
| Chest discomfort | 1 (0.14) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Chest pain | 1 (0.14) | — | — | — |
| Chills | — | 2 (0.03) | 1 (0.04) | 1 (0.02) |
| Face oedema | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Feeling abnormal | 2 (0.28) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Feeling hot | 1 (0.14) | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Malaise | 3 (0.43) | 5 (0.07) | 2 (0.07) | 3 (0.07) |
| Oedema peripheral | — | 2 (0.03) | — | 2 (0.04) |
| Pyrexia | — | 4 (0.05) | 2 (0.07) | 2 (0.04) |
| Thirst | 5 (0.71) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |

(Continued)

Table 1. (Continued)

| | Up to approval | Postmarketing study and specified postmarketing study | | |
|---|---|---|----------------------|--------------------------|
| | | Overall | Elderly ^a | Non-elderly ^a |
| No. of patients in the safety analysis population | 702 | 7,283 | 2,739 | 4,543 |
| No. of patients with ADRs | 292 | 291 | 130 | 161 |
| No. of ADRs | 572 | 366 | 156 | 210 |
| Incidence rates of ADRs (%) | 41.60 | 4.00 | 4.75 | 3.54 |
| Category of ADRs | No. of patients and incidence rates of ADRs (%) | | | |
| Investigations | 211 (30.06) | 64 (0.88) | 35 (1.28) | 29 (0.64) |
| Alanine aminotransferase increased | 72 (10.26) | 12 (0.16) | 2 (0.07) | 10 (0.22) |
| Amylase increased | 29 (4.13) | — | — | — |
| Aspartate aminotransferase increased | 58 (8.26) | 8 (0.11) | 1 (0.04) | 7 (0.15) |
| Bilirubin conjugated increased | 5 (0.71) | — | — | — |
| Blood bilirubin increased | 8 (1.14) | — | — | — |
| Blood chloride decreased | 3 (0.43) | — | — | — |
| Blood creatine phosphokinase increased | 9 (1.28) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Blood creatinine increased | 6 (0.85) | 2 (0.03) | 2 (0.07) | — |
| Blood glucose decreased | 9 (1.28) | 3 (0.04) | 1 (0.04) | 2 (0.04) |
| Blood glucose increased | 12 (1.71) | 5 (0.07) | 4 (0.15) | 1 (0.02) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 9 (1.28) | 2 (0.03) | 1 (0.04) | 1 (0.02) |
| Blood potassium decreased | 2 (0.28) | — | — | — |
| Blood potassium increased | 13 (1.85) | — | — | — |
| Blood pressure decreased | 6 (0.85) | 7 (0.10) | 7 (0.26) | — |
| Blood pressure increased | 1 (0.14) | — | — | — |
| Blood sodium decreased | 1 (0.14) | — | — | — |
| Blood urea increased | 2 (0.28) | 3 (0.04) | 3 (0.11) | — |
| C-reactive protein increased | 1 (0.14) | — | — | — |
| Cold agglutinins positive | 1 (0.14) | — | — | — |
| Electrocardiogram QT prolonged | 3 (0.43) | 3 (0.04) | 1 (0.04) | 2 (0.04) |
| Eosinophil count increased | 19 (2.71) | 5 (0.07) | 3 (0.11) | 2 (0.04) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 24 (3.42) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Glucose urine present | 4 (0.57) | — | — | — |
| Haematocrit decreased | 3 (0.43) | — | — | — |
| Haemoglobin decreased | 4 (0.57) | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Liver function test abnormal | — | 2 (0.03) | 1 (0.04) | 1 (0.02) |
| Lymphocyte count decreased | 1 (0.14) | — | — | — |
| Lymphocyte count increased | 2 (0.28) | — | — | — |
| Monocyte count increased | 1 (0.14) | — | — | — |
| Neutrophil count decreased | 4 (0.57) | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Platelet count decreased | 1 (0.14) | 2 (0.03) | 2 (0.07) | — |
| Prothrombin time prolonged | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Red blood cell count decreased | 1 (0.14) | — | — | — |
| Red blood cells urine positive | 1 (0.14) | — | — | — |
| Urinary casts | 1 (0.14) | — | — | — |
| White blood cell count decreased | 9 (1.28) | 14 (0.19) | 6 (0.22) | 8 (0.18) |
| White blood cell count increased | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| White blood cells urine positive | 2 (0.28) | — | — | — |
| Electrocardiogram P wave abnormal | 1 (0.14) | — | — | — |
| Platelet count increased | 6 (0.85) | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Eosinophil percentage increased | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Neutrophil percentage decreased | 1 (0.14) | — | — | — |
| Protein urine present | 14 (1.99) | — | — | — |
| Muscle enzyme increased | — | 1 (0.01) | — | 1 (0.02) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 19 (2.71) | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Hepatic enzyme increased | — | 2 (0.03) | 1 (0.04) | 1 (0.02) |
| Electrocardiogram ST-T change | 1 (0.14) | — | — | — |
| Renal function test abnormal | — | 1 (0.01) | 1 (0.04) | — |
| Lymphocyte morphology abnormal | 1 (0.14) | — | — | — |
| Urobilinogen urine increased | 2 (0.28) | — | — | — |

ADRs: Adverse drug reactions.

Incidence of ADRs (%) = Number of patients with ADRs/Number of patients in the safety analysis population.

^aExcluding one patient of unknown age.

Table 2. Incidence of adverse drug reactions by the age and patient demographic characteristics

| Demographics | Overall | | | | Elderly ^a | | Non-elderly ^a | | p value ^b |
|---|---------------|-------------------------------|----------------------|---------------|-------------------------------|---------------|------------------------------|--------|----------------------|
| | N (%) | No. of patients with ADRs (%) | p value ^b | N (%) | No. of patients with ADRs (%) | N (%) | No. of patients with ADR (%) | | |
| No. of patients in the safety analysis population | 7,283 | 291 (4.00) | | 2,739 | 130 (4.75) | 4,543 | 161 (3.54) | | |
| Gender | | | | | | | | | |
| Male | 3,705 (50.87) | 149 (4.02) | 0.9523 | 1,498 (54.69) | 80 (5.34) | 2,206 (48.56) | 69 (3.13) | 0.1488 | |
| Female | 3,578 (49.13) | 142 (3.97) | | 1,241 (45.31) | 50 (4.03) | 2,337 (51.44) | 92 (3.94) | | |
| In/Outpatient | | | | | | | | | |
| Inpatient | 549 (7.54) | 44 (8.01) | 0.0000 | 361 (13.18) | 27 (7.48) | 188 (4.14) | 17 (9.04) | 0.0003 | |
| Outpatient | 6,734 (92.46) | 247 (3.67) | | 2,378 (86.82) | 103 (4.33) | 4,355 (95.86) | 144 (3.31) | | |
| Body weight (kg) | | | | | | | | | |
| <40 | 170 (2.33) | 9 (5.29) | 0.9709 | 148 (5.40) | 8 (5.41) | 22 (0.48) | 1 (4.55) | 0.9893 | |
| 40-49 | 778 (10.68) | 36 (4.63) | | 411 (15.01) | 22 (5.35) | 367 (8.08) | 14 (3.81) | | |
| 50-59 | 1,039 (14.27) | 46 (4.43) | | 471 (17.20) | 23 (4.88) | 567 (12.48) | 23 (4.06) | | |
| 60-69 | 698 (9.58) | 29 (4.15) | | 261 (9.53) | 11 (4.21) | 437 (9.62) | 18 (4.12) | | |
| 70-79 | 330 (4.53) | 16 (4.85) | | 88 (3.21) | 4 (4.55) | 242 (5.33) | 12 (4.96) | | |
| 80 or over | 185 (2.54) | 10 (5.41) | | 31 (1.13) | 3 (9.68) | 154 (3.39) | 7 (4.55) | | |
| Unknown | 4,083 (56.06) | 145 (3.55) | — | 1,329 (48.52) | 59 (4.44) | 2,754 (60.62) | 86 (3.12) | — | |
| Diagnosis | | | | | | | | | |
| Pharyngolaryngitis | 1,073 (14.73) | 21 (1.96) | 0.0000 | 314 (11.46) | 4 (1.27) | 759 (16.71) | 17 (2.24) | 0.0000 | |
| Tonsillitis | 712 (9.78) | 15 (2.11) | | 84 (3.07) | 4 (4.76) | 628 (13.82) | 11 (1.75) | | |
| Acute bronchitis | 1,389 (19.07) | 24 (1.73) | | 591 (21.58) | 10 (1.69) | 798 (17.57) | 14 (1.75) | | |
| Pneumonia | 2,321 (31.87) | 169 (7.28) | | 1,146 (41.84) | 82 (7.16) | 1,174 (25.84) | 87 (7.41) | | |
| Secondary infection in chronic respiratory lesion | 551 (7.57) | 23 (4.17) | | 376 (13.73) | 18 (4.79) | 175 (3.85) | 5 (2.86) | | |
| Otitis media | 254 (3.49) | 9 (3.54) | | 94 (3.43) | 6 (6.38) | 160 (3.52) | 3 (1.88) | | |
| Sinusitis | 907 (12.45) | 27 (2.98) | | 107 (3.91) | 4 (3.74) | 800 (17.61) | 23 (2.88) | | |
| Other | 76 (1.04) | 3 (3.95) | | 27 (0.99) | 2 (7.41) | 49 (1.08) | 1 (2.04) | | |
| Severity of infection | | | | | | | | | |
| Mild | 3,576 (49.10) | 156 (4.36) | 0.0577 | 1,491 (54.44) | 73 (4.90) | 2,085 (45.89) | 83 (3.98) | 0.1104 | |
| Moderate | 3,381 (46.42) | 129 (3.82) | | 1,180 (43.08) | 55 (4.66) | 2,200 (48.43) | 74 (3.36) | | |
| Severe | 325 (4.46) | 6 (1.85) | | 68 (2.48) | 2 (2.94) | 257 (5.66) | 4 (1.56) | | |
| Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 0 (—) | — (—) | 1 (0.02) | 0 (0) | — | |
| Underlying disease/Complication | | | | | | | | | |
| No | 3,302 (45.34) | 85 (2.57) | 0.0000 | 507 (18.51) | 14 (2.76) | 2,795 (61.52) | 71 (2.54) | 0.0000 | |
| Yes | 3,979 (54.63) | 206 (5.18) | | 2,231 (81.45) | 116 (5.20) | 1,747 (38.45) | 90 (5.15) | | |
| Unknown | 2 (0.03) | 0 (0) | | 1 (0.04) | 0 (0) | 1 (0.02) | 0 (0) | | |
| Diabetes | | | | | | | | | |
| No | 6,681 (91.73) | 265 (3.97) | 0.6893 | 2,343 (85.54) | 109 (4.65) | 4,337 (95.47) | 156 (3.60) | 0.5746 | |
| Yes | 600 (8.24) | 26 (4.33) | | 395 (14.42) | 21 (5.32) | 205 (4.51) | 5 (2.44) | | |
| Unknown | 2 (0.03) | 0 (0) | | 1 (0.04) | 0 (0) | 1 (0.02) | 0 (0) | | |
| Hypertension | | | | | | | | | |
| No | 5,838 (80.16) | 223 (3.82) | 0.2009 | 1,686 (61.56) | 80 (4.74) | 4,152 (91.39) | 143 (3.44) | 0.2763 | |
| Yes | 1,443 (19.81) | 68 (4.71) | | 1,052 (38.41) | 50 (4.75) | 390 (8.58) | 18 (4.62) | | |
| Unknown | 2 (0.03) | 0 (0) | | 1 (0.04) | 0 (0) | 1 (0.02) | 0 (0) | | |

(Continued)

Table 2. (Continued)

| Demographics | Overall | | | Elderly ^a | | Non-elderly ^a | | p value ^b |
|---|---------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------|
| | N (%) | No. of patients with ADRs (%) | p value ^b | N (%) | No. of patients with ADRs (%) | N (%) | No. of patients with ADR (%) | |
| No. of patients in the safety analysis population | 7,283 | 291 (4.00) | | 2,739 | 130 (4.75) | 4,543 | 161 (3.54) | |
| Hypotension | | | 0.4353 | | | | | 0.2509 |
| No | 7,269 (99.81) | 290 (3.99) | | 2,733 (99.78) | 130 (4.76) | 4,535 (99.82) | 160 (3.53) | |
| Yes | 12 (0.16) | 1 (8.33) | | 5 (0.18) | 0 (0) | 7 (0.15) | 1 (14.29) | |
| Unknown | 2 (0.03) | 0 (0) | | 1 (0.04) | 0 (0) | 1 (0.02) | 0 (0) | |
| Cardiac disorders | | | 0.0035 | | | | | 0.1693 |
| No | 6,722 (92.30) | 253 (3.76) | | 2,271 (82.91) | 98 (4.32) | 4,451 (97.97) | 155 (3.48) | |
| Yes | 559 (7.68) | 38 (6.80) | | 467 (17.05) | 32 (6.85) | 91 (2.00) | 6 (6.59) | |
| Unknown | 2 (0.03) | 0 (0) | | 1 (0.04) | 0 (0) | 1 (0.02) | 0 (0) | |
| COPD | | | 0.0526 | | | | | 0.3755 |
| No | 6,055 (83.14) | 227 (3.75) | | 1,977 (72.18) | 86 (4.35) | 4,078 (89.76) | 141 (3.46) | |
| Yes | 1,226 (16.83) | 64 (5.22) | | 761 (27.78) | 44 (5.78) | 464 (10.21) | 20 (4.31) | |
| Unknown | 2 (0.03) | 0 (0) | | 1 (0.04) | 0 (0) | 1 (0.02) | 0 (0) | |
| Liver function impairment | | | 0.0000 | | | | | 0.0000 |
| No | 5,467 (75.07) | 195 (3.57) | | 2,210 (80.69) | 97 (4.39) | 3,256 (71.67) | 98 (3.01) | |
| Yes | 664 (9.12) | 58 (8.73) | | 304 (11.10) | 25 (8.22) | 360 (7.92) | 33 (9.17) | |
| Unknown | 1,116 (15.32) | 31 (2.78) | | 211 (7.70) | 5 (2.37) | 905 (19.92) | 26 (2.87) | |
| Undescribed ^e | 36 (0.49) | 7 (19.44) | | 14 (0.51) | 3 (21.43) | 22 (0.48) | 4 (18.18) | |
| Renal function impairment | | | 0.0000 | | | | | 0.0006 |
| No | 5,854 (80.38) | 225 (3.84) | | 2,302 (84.05) | 104 (4.52) | 3,551 (78.16) | 121 (3.41) | |
| Yes | 258 (3.54) | 25 (9.69) | | 207 (7.56) | 17 (8.21) | 51 (1.12) | 8 (15.69) | |
| Unknown | 1,134 (15.57) | 34 (3.00) | | 215 (7.85) | 6 (2.79) | 919 (20.23) | 28 (3.05) | |
| Undescribed ^e | 37 (0.51) | 7 (18.92) | | 15 (0.55) | 3 (20.00) | 22 (0.48) | 4 (18.18) | |
| Allergy (drug) | | | 0.0000 | | | | | 0.0000 |
| No | 6,909 (94.86) | 254 (3.68) | | 2,582 (94.27) | 115 (4.45) | 4,326 (95.22) | 139 (3.21) | |
| Yes | 248 (3.41) | 32 (12.90) | | 97 (3.54) | 12 (12.37) | 151 (3.32) | 20 (13.25) | |
| Unknown | 124 (1.70) | 5 (4.03) | | 59 (2.15) | 3 (5.08) | 65 (1.43) | 2 (3.08) | |
| Undescribed ^e | 2 (0.03) | 0 (0) | | 1 (0.04) | 0 (0) | 1 (0.02) | 0 (0) | |
| Allergy (other) | | | 0.2910 | | | | | 0.3297 |
| No | 6,609 (90.75) | 259 (3.92) | | 2,551 (93.14) | 119 (4.66) | 4,057 (89.30) | 140 (3.45) | |
| Yes | 513 (7.04) | 27 (5.26) | | 115 (4.20) | 8 (6.96) | 398 (8.76) | 19 (4.77) | |
| Unknown | 158 (2.17) | 5 (3.16) | | 71 (2.59) | 3 (4.23) | 87 (1.92) | 2 (2.30) | |
| Undescribed ^e | 3 (0.04) | 0 (0) | | 2 (0.07) | 0 (0) | 1 (0.02) | 0 (0) | |
| Antimicrobials in advance | | | 0.0000 | | | | | 0.0000 |
| No | 5,887 (80.83) | 192 (3.26) | | 2,224 (81.20) | 93 (4.18) | 3,662 (80.61) | 99 (2.70) | |
| Yes | 1,333 (18.30) | 96 (7.20) | | 493 (18.00) | 37 (7.51) | 840 (18.49) | 59 (7.02) | |
| Unknown | 63 (0.87) | 3 (4.76) | | 22 (0.80) | 0 (0) | 41 (0.90) | 3 (7.32) | |
| Dosage (/day) | | | 0.0707 | | | | | 0.1035 |
| 200 mg | 228 (3.13) | 10 (4.39) | | 207 (7.56) | 10 (4.83) | 21 (0.46) | 0 (0) | |
| 400 mg | 7,053 (96.84) | 280 (3.97) | | 2,532 (92.44) | 120 (4.74) | 4,520 (99.49) | 160 (3.54) | |
| >400 mg | 2 (0.03) | 1 (50.00) | | 0 (—) | — (—) | 2 (0.04) | 1 (50.00) | |
| Concomitant medication | | | 0.0041 | | | | | 0.0607 |
| No | 693 (9.52) | 14 (2.02) | | 235 (8.58) | 5 (2.13) | 458 (10.08) | 9 (1.97) | |
| Yes | 6,589 (90.47) | 277 (4.20) | | 2,503 (91.38) | 125 (4.99) | 4,085 (89.92) | 152 (3.72) | |
| Undescribed ^e | 1 (0.01) | 0 (0) | | 1 (0.04) | 0 (0) | 0 (—) | — (—) | |

(Continued)

Table 2. (Continued)

| Demographics | Overall | | | Elderly ^a | | | Non-elderly ^a | | | |
|--|---|---------------|-------------------------------|----------------------|---------------|-------------------------------|--------------------------|---------------|-------------------------------|----------------------|
| | No. of patients in the safety analysis population | N (%) | No. of patients with ADRs (%) | p value ^b | N (%) | No. of patients with ADRs (%) | p value ^b | N (%) | No. of patients with ADRs (%) | p value ^b |
| | No. of patients in the safety analysis population | | | | | | | | | |
| Antacids | No | 7,077 (97.17) | 278 (3.93) | 0.0994 | 2,585 (94.38) | 120 (4.64) | 0.3233 | 4,491 (98.86) | 158 (3.52) | 0.4313 |
| | Yes | 205 (2.81) | 13 (6.34) | — | 153 (5.59) | 10 (6.54) | — | 52 (1.14) | 3 (5.77) | — |
| | Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 1 (0.04) | 0 (0) | — | 0 (—) | 0 (—) | — |
| Nitroglycerin, | No | 7,195 (98.79) | 287 (3.99) | 0.7789 | 2,656 (96.97) | 126 (4.74) | 0.7951 | 4,538 (99.89) | 161 (3.55) | 1.0000 |
| Isosorbide dinitrate | Yes | 87 (1.19) | 4 (4.60) | — | 82 (2.99) | 4 (4.88) | — | 5 (0.11) | 0 (0) | — |
| | Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 1 (0.04) | 0 (0) | — | 0 (—) | 0 (—) | — |
| Anti-arrhythmic drugs (Class IA or III) | No | 7,264 (99.74) | 291 (4.01) | 1.0000 | 2,722 (99.38) | 130 (4.78) | 1.0000 | 4,541 (99.96) | 161 (3.55) | 1.0000 |
| | Yes | 18 (0.25) | 0 (0) | — | 16 (0.58) | 0 (0) | — | 2 (0.04) | 0 (0) | — |
| | Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 1 (0.04) | 0 (0) | — | 0 (—) | 0 (—) | — |
| Phenylacetic acid or propionic acid-NSAIDs | No | 6,223 (85.45) | 248 (3.99) | 0.8656 | 2,483 (90.65) | 115 (4.63) | 0.3539 | 3,739 (82.30) | 133 (3.56) | 1.0000 |
| | Yes | 1,059 (14.54) | 43 (4.06) | — | 255 (9.31) | 15 (5.88) | — | 804 (17.70) | 28 (3.48) | — |
| | Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 1 (0.04) | 0 (0) | — | 0 (—) | 0 (—) | — |
| Theophylline, aminophylline or cholyl theophylline | No | 6,823 (93.68) | 264 (3.87) | 0.0474 | 2,469 (90.14) | 111 (4.50) | 0.0690 | 4,354 (95.84) | 153 (3.51) | 0.5459 |
| | Yes | 459 (6.30) | 27 (5.88) | — | 269 (9.82) | 19 (7.06) | — | 189 (4.16) | 8 (4.23) | — |
| | Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 1 (0.04) | 0 (0) | — | 0 (—) | 0 (—) | — |
| Antihypertensives | No | 6,040 (82.93) | 229 (3.79) | 0.0559 | 1,797 (65.61) | 82 (4.56) | 0.5704 | 4,243 (93.40) | 147 (3.46) | 0.2586 |
| | Yes | 1,242 (17.05) | 62 (4.99) | — | 941 (34.36) | 48 (5.10) | — | 300 (6.60) | 14 (4.67) | — |
| | Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 1 (0.04) | 0 (0) | — | 0 (—) | 0 (—) | — |
| Hypoglycemic agents | No | 6,938 (95.26) | 276 (3.98) | 0.6725 | 2,508 (91.57) | 117 (4.67) | 0.5152 | 4,429 (97.49) | 159 (3.59) | 0.4397 |
| | Yes | 344 (4.72) | 15 (4.36) | — | 230 (8.40) | 13 (5.65) | — | 114 (2.51) | 2 (1.75) | — |
| | Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 1 (0.04) | 0 (0) | — | 0 (—) | 0 (—) | — |
| Warfarin | No | 7,212 (99.03) | 285 (3.95) | 0.0601 | 2,678 (97.77) | 125 (4.67) | 0.2056 | 4,533 (99.78) | 160 (3.53) | 0.3032 |
| | Yes | 70 (0.96) | 6 (8.57) | — | 60 (2.19) | 5 (8.33) | — | 10 (0.22) | 1 (10.00) | — |
| | Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 1 (0.04) | 0 (0) | — | 0 (—) | 0 (—) | — |
| Antihistamines | No | 6,579 (90.33) | 266 (4.04) | 0.6124 | 2,556 (93.32) | 123 (4.81) | 0.7177 | 4,022 (88.53) | 143 (3.56) | 1.0000 |
| | Yes | 703 (9.65) | 25 (3.56) | — | 182 (6.64) | 7 (3.85) | — | 521 (11.47) | 18 (3.45) | — |
| | Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 1 (0.04) | 0 (0) | — | 0 (—) | 0 (—) | — |
| Antimicrobials | No | 6,665 (91.51) | 243 (3.65) | 0.0000 | 2,497 (91.16) | 109 (4.37) | 0.0061 | 4,167 (91.72) | 134 (3.22) | 0.0003 |
| | Yes | 617 (8.47) | 48 (7.78) | — | 241 (8.80) | 21 (8.71) | — | 376 (8.28) | 27 (7.18) | — |
| | Undescribed ^c | 1 (0.01) | 0 (0) | — | 1 (0.04) | 0 (0) | — | 0 (—) | 0 (—) | — |

ADRs: Adverse drug reactions, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Incidence rates of ADRs (%) = Number of patients with ADRs/Number of patients in the safety analysis population.

^a Excluding one patient of unknown age. ^b P value was calculated for weight and diagnosis by the χ^2 test, and for other variables by Fisher's exact test. ^c Excluding patients with data missing in the CRF.

(628/4,543例)に比べて低かった。基礎疾患・合併症ありは、高齢者が81.45%(2,231/2,739例)で、非高齢者の38.45%(1,747/4,543例)に比べ2倍以上高かった。併用薬ありは、高齢者が91.38%(2,503/2,739例)および非高齢者が89.92%(4,085/4,543例)と相違はなかったものの、降圧薬服用の割合は高齢者が34.36%(941/2,739例)で、非高齢者6.60%(300/4,543例)に比べて高かった。

2) 患者背景別の副作用発現状況

高齢者で副作用発現率に影響を及ぼす患者背景は、入院・外来、感染症診断名、投与前の肝機能障害の有無、投与前の腎機能障害の有無、アレルギー歴(薬剤)の有無、GRNX投与前の抗菌薬治療の有無、併用抗菌薬の有無であり、これらの項目は非高齢者と同様であった(Table 2)。

高齢者の患者背景のカテゴリー別の副作用発現率は、入院・外来別では入院で7.48%(27/361例)、外来で4.33%(103/2,378例)、感染症診断名別では肺炎で7.16%(82/1,146例)、急性気管支炎で1.69%(10/591例)であった。投与前の肝機能障害の有無別では、肝機能障害ありで8.22%(25/304例)、なしで4.39%(97/2,210例)であった。投与前の腎機能障害の有無別では、腎機能障害ありで8.21%(17/207例)、なしで4.52%(104/2,302例)であった。アレルギー歴(薬剤)の有無別では、ありで12.37%(12/97例)、なしで4.45%(115/2,582例)であった。GRNX投与前の抗菌薬治療の有無別では、ありで7.51%(37/493例)、なしで4.18%(93/2,224例)であり、併用抗菌薬の有無別では、ありで8.71%(21/241例)、なしで4.37%(109/2,497例)であった。非高齢者の患者背景のカテゴリー別の副作用発現率は、高齢者と同様の傾向を示した。

2. 高齢者の臨床効果

(1) 感染症診断名別の有効率

高齢者全体の有効率は93.9%(2,345/2,498例)で、感染症診断名別では肺炎91.1%(903/991例)、咽頭・喉頭炎97.7%(300/307例)、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)98.7%(76/77例)、急性気管支炎95.8%(541/565例)、慢性呼吸器疾患の二次感染94.7%(341/360例)、中耳炎91.3%(84/92例)、副鼻腔炎94.3%(100/106例)で、いずれも90%以上であった(Table 3)。ただし、肺炎のうち少数例の非定型肺炎では77.8%(7/9例)で、他に比べ低

かった。高齢者の感染症診断名別の有効率は、非高齢者の有効率(89.7~98.4%)と比べて遜色のないものであった。

(2) 患者背景別の有効率

高齢者の有効率に影響を及ぼす患者背景は、入院・外来、感染症診断名、感染症重症度、アレルギー歴(その他)の有無および併用抗菌薬の有無であり、そのうち感染症診断名および感染症重症度は非高齢者と共通した項目であった(Table 3)。

高齢者の患者背景のカテゴリー別の有効率は、入院で89.4%(296/331例)、外来で94.6%(2,049/2,167例)、感染症診断名別では肺炎で91.1%(903/991例)など上述のとおりで、感染症重症度別では、軽症で95.3%(1,279/1,342例)、中等症で92.3%(1,013/1,097例)および重症で89.8%(53/59例)であった。アレルギー歴(その他)の有無別では、ありで92.5%(98/106例)、なしで94.2%(2,191/2,326例)、併用抗菌薬ありで89.6%(189/211例)、なしで94.3%(2,155/2,286例)であった。高齢者の患者背景のカテゴリー別の有効率は、非高齢者と比べてほとんどが低値であったが、非高齢者の患者背景のカテゴリー別の有効率と同様の傾向を示した。

(3) 肺炎に対する有効率

レジオネラ肺炎を除く肺炎全体の有効率は、高齢者で91.0%(890/978例)、非高齢者で95.3%(929/975例)であった(Table 4)。高齢者の有効率に影響を及ぼす患者背景は、入院・外来、感染症重症度、基礎疾患・合併症の有無であり、慢性呼吸器疾患の有無別および誤嚥のリスクの有無別で有意差はみられなかった。

高齢者の患者背景のカテゴリー別の有効率は、入院で85.6%(178/208例)、外来で92.5%(712/770例)、感染症重症度別では、軽症で93.7%(494/527例)、中等症で88.4%(372/421例)および重症で80.0%(24/30例)であり、基礎疾患・合併症の有無別では、ありで90.0%(741/823例)、なしで96.1%(149/155例)であった。

基礎疾患・合併症として慢性呼吸器疾患を有する患者での有効率は、90.5%(363/401例)で、その内訳の有効率は、COPDで93.4%(127/136例)、喘息で91.5%(65/71例)、気管支拡張症で90.9%(30/33例)であった。また、誤嚥のリスク因子を有する患者での有効率は90.1%(173/192例)で、その

Table 3. Efficacy rate by the age and patient demographic characteristics

| Demographics | Overall | | | | | | | | | | Elderly ^a | | | | | Non-elderly ^a | | | | |
|---|-----------------|-------|-------------------|----------------------|--------------------|-----------------|-------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------|-------------------|----------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|--|
| | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | N | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | N | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | N | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | |
| | E | I | | | | E | I | | | | E | I | | | | E | I | | | |
| No. of patients in the efficacy analysis population | 6,710 | 6,280 | 291 | 139 | 6,280/6,571 (95.6) | 2,567 | 2,345 | 153 | 69 | 2,345/2,498 (93.9) | 4,142 | 3,934 | 138 | 70 | 3,934/4,072 (96.6) | | | | | |
| Gender | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male | 3,395 | 3,147 | 163 | 85 | 3,147/3,310 (95.1) | 0,0548 | 1,395 | 88 | 48 | 1,259/1,347 (93.5) | 0,4027 | 1,999 | 1,887 | 75 | 37 | 1,887/1,962 (96.2) | 0,1418 | | | |
| Female | 3,315 | 3,133 | 128 | 54 | 3,133/3,261 (96.1) | | 1,172 | 1,086 | 21 | 1,086/1,151 (94.4) | | 2,143 | 2,047 | 63 | 33 | 2,047/2,110 (97.0) | | | | |
| In/Outpatient | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inpatient | 506 | 451 | 39 | 16 | 451/490 (92.0) | 0,0003 | 342 | 296 | 35 | 296/331 (89.4) | 0,0008 | 164 | 155 | 4 | 5 | 155/159 (97.5) | 0,8212 | | | |
| Outpatient | 6,204 | 5,829 | 252 | 123 | 5,829/6,081 (95.9) | | 2,225 | 2,049 | 118 | 2,049/2,167 (94.6) | | 3,978 | 3,779 | 134 | 65 | 3,779/3,913 (96.6) | | | | |
| Body weight (kg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <40 | 165 | 142 | 14 | 9 | 142/156 (91.0) | 0,1748 | 144 | 124 | 13 | 7 | 124/137 (90.5) | 0,5022 | 21 | 18 | 1 | 2 | 18/19 (94.7) | 0,9177 | | |
| 40-49 | 716 | 667 | 31 | 18 | 667/698 (95.6) | | 387 | 354 | 22 | 11 | 354/376 (94.1) | | 329 | 313 | 9 | 7 | 313/322 (97.2) | | | |
| 50-59 | 947 | 883 | 44 | 20 | 883/927 (95.3) | | 431 | 397 | 26 | 8 | 397/423 (93.9) | | 515 | 485 | 18 | 12 | 485/503 (96.4) | | | |
| 60-69 | 633 | 586 | 34 | 13 | 586/620 (94.5) | | 241 | 215 | 20 | 6 | 215/235 (91.5) | | 392 | 371 | 14 | 7 | 371/385 (96.4) | | | |
| 70-79 | 310 | 289 | 14 | 7 | 289/303 (95.4) | | 81 | 75 | 4 | 2 | 75/79 (94.9) | | 229 | 214 | 10 | 5 | 214/224 (95.5) | | | |
| 80 or over | 170 | 163 | 5 | 2 | 163/168 (97.0) | | 29 | 27 | 1 | 1 | 27/28 (96.4) | | 141 | 136 | 4 | 1 | 136/140 (97.1) | | | |
| Unknown | 3,769 | 3,550 | 149 | 70 | 3,550/3,699 (96.0) | | 1,254 | 1,153 | 67 | 34 | 1,153/1,220 (94.5) | | 2,515 | 2,397 | 82 | 36 | 2,397/2,479 (96.7) | | | |
| Diagnosis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pharyngolaryngitis | 1,003 | 965 | 26 | 12 | 965/991 (97.4) | 0,0000 | 309 | 300 | 7 | 2 | 300/307 (97.7) | 0,0000 | 694 | 665 | 19 | 10 | 665/684 (97.2) | 0,0000 | | |
| Tonsillitis | 668 | 639 | 21 | 8 | 639/660 (96.8) | | 79 | 76 | 1 | 2 | 76/77 (98.7) | | 589 | 563 | 20 | 6 | 563/583 (96.6) | | | |
| Acute bronchitis | 1,329 | 1,279 | 36 | 14 | 1,279/1,315 (97.3) | | 575 | 541 | 24 | 10 | 541/565 (95.8) | | 754 | 738 | 12 | 4 | 738/750 (98.4) | | | |
| Pneumonia | 2,061 | 1,852 | 134 | 75 | 1,852/1,986 (93.3) | | 1,032 | 903 | 88 | 41 | 903/991 (91.1) | | 1,028 | 948 | 46 | 34 | 948/994 (95.4) | | | |
| Bacterial pneumonia | 1,957 | 1,766 | 131 | 60 | 1,766/1,897 (93.1) | | 1,008 | 883 | 86 | 39 | 883/969 (91.1) | | 948 | 882 | 45 | 21 | 882/927 (95.1) | | | |
| Atypical pneumonia | 72 | 54 | 3 | 15 | 54/57 (94.7) | | 11 | 7 | 2 | 2 | 7/9 (77.8) | | 61 | 47 | 1 | 13 | 47/48 (97.9) | | | |
| Legionella pneumonia | 18 | 18 | 0 | 0 | 18/18 (100) | | 8 | 8 | 0 | 0 | 8/8 (100) | | 10 | 10 | 0 | 0 | 10/10 (100) | | | |
| Legionella pneumonia ^c | 14 | 14 | 0 | 0 | 14/14 (100) | | 5 | 5 | 0 | 0 | 5/5 (100) | | 9 | 9 | 0 | 0 | 9/9 (100) | | | |
| Secondary infection in chronic respiratory lesion | 539 | 498 | 22 | 19 | 498/520 (95.8) | | 372 | 341 | 19 | 12 | 341/360 (94.7) | | 167 | 157 | 3 | 7 | 157/160 (98.1) | | | |
| Otitis media | 250 | 223 | 24 | 3 | 223/247 (90.3) | | 94 | 84 | 8 | 2 | 84/92 (91.3) | | 156 | 139 | 16 | 1 | 139/155 (89.7) | | | |
| Sinusitis | 860 | 824 | 28 | 8 | 824/852 (96.7) | | 106 | 100 | 6 | 0 | 100/106 (94.3) | | 754 | 724 | 22 | 8 | 724/746 (97.1) | | | |
| Mild | 3,241 | 3,056 | 114 | 71 | 3,056/3,170 (96.4) | 0,0001 | 1,376 | 1,279 | 63 | 34 | 1,279/1,342 (95.3) | 0,0030 | 1,865 | 1,777 | 51 | 37 | 1,777/1,828 (97.2) | 0,0003 | | |
| Moderate | 3,162 | 2,953 | 151 | 58 | 2,953/3,104 (95.1) | | 1,129 | 1,013 | 84 | 32 | 1,013/1,097 (92.3) | | 2,032 | 1,939 | 67 | 26 | 1,939/2,006 (96.7) | | | |
| Severe | 307 | 271 | 26 | 10 | 271/297 (91.2) | | 62 | 53 | 6 | 3 | 53/59 (89.8) | | 245 | 218 | 20 | 7 | 218/238 (91.6) | | | |

(Continued)

Table 3. (Continued)

| Demographics | Overall | | | | | | | | | | Elderly ^a | | | | | | | | | | Non-elderly ^a | | | | | | | | | |
|---|-----------------|-------|-----|-----|--------------------|----------------------|-------------------|-------|-----|--------------------|----------------------|----------------------|-----------------|-------|--------------------|-----|--------------------|----------------------|-------------------|---|--------------------------|-----|-------------------|----------------------|--|--|--|--|--|--|
| | Clinical effect | | | | | P value ^b | Efficacy rate (%) | | | | | P value ^b | Clinical effect | | | | | P value ^b | Efficacy rate (%) | | | | | P value ^b | | | | | | |
| | N | E | I | ENP | Efficacy rate (%) | | N | E | I | ENP | Efficacy rate (%) | | N | E | I | ENP | Efficacy rate (%) | | N | E | I | ENP | Efficacy rate (%) | | | | | | | |
| No. of patients in the efficacy analysis population | 6,710 | 6,280 | 291 | 139 | 6,280/6,571 (95.6) | 2,567 | 2,345 | 153 | 69 | 2,345/2,498 (93.9) | 4,142 | 3,934 | 138 | 70 | 3,934/4,072 (96.6) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Underlying disease/Compliance | 2,995 | 2,868 | 88 | 39 | 2,868/2,956 (97.0) | 0.0000 | 468 | 446 | 19 | 3 | 446/465 (95.9) | 0.1004 | 2,527 | 2,422 | 69 | 36 | 2,422/2,491 (97.2) | 0.0216 | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 3,713 | 3,410 | 203 | 100 | 3,410/3,613 (94.4) | 2,098 | 1,898 | 134 | 66 | 1,898/2,032 (93.4) | 1,614 | 1,511 | 69 | 34 | 1,511/1,580 (95.6) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unknown | 2 | 2 | 0 | 0 | 2/2 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diabetes | 6,144 | 5,758 | 259 | 127 | 5,758/6,017 (95.7) | 0.1825 | 2,195 | 2,007 | 128 | 60 | 2,007/2,135 (94.0) | 0.5105 | 3,948 | 3,750 | 131 | 67 | 3,750/3,881 (96.6) | 0.8414 | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 564 | 520 | 32 | 12 | 520/552 (94.2) | 371 | 337 | 25 | 9 | 337/362 (93.1) | 193 | 183 | 7 | 3 | 183/190 (96.3) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unknown | 2 | 2 | 0 | 0 | 2/2 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | | | | | | | | | | | | | | |
| COPD | 5,575 | 5,236 | 230 | 109 | 5,236/5,466 (95.8) | 0.1362 | 1,855 | 1,698 | 108 | 49 | 1,698/1,806 (94.0) | 0.6631 | 3,720 | 3,538 | 122 | 60 | 3,538/3,660 (96.7) | 0.5789 | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 1,133 | 1,042 | 61 | 30 | 1,042/1,103 (94.5) | 711 | 646 | 45 | 20 | 646/691 (93.5) | 421 | 395 | 16 | 10 | 395/411 (96.1) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unknown | 2 | 2 | 0 | 0 | 2/2 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Liver function impairment | 5,053 | 4,732 | 218 | 103 | 4,732/4,950 (95.6) | 0.5273 | 2,077 | 1,901 | 122 | 54 | 1,901/2,023 (94.0) | 0.6173 | 2,975 | 2,830 | 96 | 49 | 2,830/2,926 (96.7) | 0.7226 | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 604 | 553 | 31 | 20 | 553/584 (94.7) | 279 | 248 | 20 | 11 | 248/268 (92.5) | 325 | 305 | 11 | 9 | 305/316 (96.5) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unknown | 1,021 | 963 | 42 | 16 | 963/1,005 (95.8) | 198 | 183 | 11 | 4 | 183/194 (94.3) | 823 | 780 | 31 | 12 | 780/811 (96.2) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Undescribed ^d | 32 | 32 | 0 | 0 | 32/32 (100) | — | 13 | 13 | 0 | 0 | 13/13 (100) | — | 19 | 19 | 0 | 0 | 19/19 (100) | — | | | | | | | | | | | | |
| Renal function impairment | 5,406 | 5,058 | 232 | 116 | 5,058/5,290 (95.6) | 0.0521 | 2,158 | 1,973 | 126 | 59 | 1,973/2,099 (94.0) | 0.3514 | 3,247 | 3,084 | 106 | 57 | 3,084/3,190 (96.7) | 0.7081 | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 240 | 214 | 18 | 8 | 214/232 (92.2) | 195 | 171 | 16 | 8 | 171/187 (91.4) | 45 | 43 | 2 | 0 | 43/45 (95.6) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unknown | 1,031 | 975 | 41 | 15 | 975/1,016 (96.0) | 200 | 187 | 11 | 2 | 187/198 (94.4) | 831 | 788 | 30 | 13 | 788/818 (96.3) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Undescribed ^d | 33 | 33 | 0 | 0 | 33/33 (100) | — | 14 | 14 | 0 | 0 | 14/14 (100) | — | 19 | 19 | 0 | 0 | 19/19 (100) | — | | | | | | | | | | | | |
| Allergy (drug) | 6,380 | 5,987 | 267 | 126 | 5,987/6,254 (95.7) | 0.0193 | 2,424 | 2,216 | 143 | 65 | 2,216/2,359 (93.9) | 0.5488 | 3,955 | 3,770 | 124 | 61 | 3,770/3,894 (96.8) | 0.0032 | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 218 | 192 | 16 | 10 | 192/208 (92.3) | 88 | 80 | 5 | 3 | 80/85 (94.1) | 130 | 112 | 11 | 7 | 112/123 (91.1) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unknown | 110 | 99 | 8 | 3 | 99/107 (92.5) | 54 | 48 | 5 | 1 | 48/53 (90.6) | 56 | 51 | 3 | 2 | 51/54 (94.4) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Undescribed ^d | 2 | 2 | 0 | 0 | 2/2 (100) | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | | | | | | | | | | | | |
| Allergy (other) | 6,088 | 5,708 | 257 | 123 | 5,708/5,965 (95.7) | 0.1013 | 2,389 | 2,191 | 135 | 63 | 2,191/2,326 (94.2) | 0.0085 | 3,698 | 3,516 | 122 | 60 | 3,516/3,638 (96.6) | 0.5405 | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 477 | 443 | 23 | 11 | 443/466 (95.1) | 110 | 98 | 8 | 4 | 98/106 (92.5) | 367 | 345 | 15 | 7 | 345/360 (95.8) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unknown | 142 | 126 | 11 | 5 | 126/137 (92.0) | 66 | 54 | 10 | 2 | 54/64 (84.4) | 76 | 72 | 1 | 3 | 72/73 (98.6) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Undescribed ^d | 3 | 3 | 0 | 0 | 3/3 (100) | — | 2 | 2 | 0 | 0 | 2/2 (100) | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | | | | | | | | | | | | |
| Antimicrobials in advance | 5,431 | 5,105 | 220 | 106 | 5,105/5,325 (95.9) | 0.0393 | 2,091 | 1,921 | 118 | 52 | 1,921/2,039 (94.2) | 0.2191 | 3,339 | 3,183 | 102 | 54 | 3,183/3,285 (96.9) | 0.0592 | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 1,226 | 1,124 | 69 | 33 | 1,124/1,193 (94.2) | 456 | 406 | 33 | 17 | 406/439 (92.5) | 770 | 718 | 36 | 16 | 718/754 (95.2) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unknown | 53 | 51 | 2 | 0 | 51/53 (96.2) | 20 | 18 | 2 | 0 | 18/20 (90.0) | 33 | 33 | 0 | 0 | 33/33 (100) | | | | | | | | | | | | | | | |

(Continued)

Table 3. (Continued)

| Demographics | Overall | | | | | | | | | | Elderly ^a | | | | | Non-elderly ^a | | | | |
|---|-----------------|-------|-------------------|----------------------|--------------------|-----------------|-------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------|-------------------|----------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|--------|--|--|
| | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | N | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | N | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | | | | | | |
| | E | I | | | | E | I | | | | E | I | | | ENP | | | | | |
| No. of patients in the efficacy analysis population | 6,710 | 6,280 | 291 | 139 | 6,280/6,571 (95.6) | 2,567 | 2,345 | 153 | 69 | 2,345/2,498 (93.9) | 4,142 | 3,934 | 138 | 70 | 3,934/4,072 (96.6) | | | | | |
| Dosage (/day) | 219 | 198 | 14 | 7 | 198/212 (93.4) | 0.1245 | 199 | 180 | 12 | 7 | 180/192 (93.8) | 0.8760 | 20 | 18 | 2 | 0 | 18/20 (90.0) | 0.1458 | | |
| | 6,491 | 6,082 | 277 | 132 | 6,082/6,359 (95.6) | 2.368 | 2,165 | 141 | 62 | 2,165/2,306 (93.9) | 4.122 | 3,916 | 136 | 70 | 3,916/4,052 (96.6) | | | | | |
| Concomitant medication | 628 | 593 | 25 | 10 | 593/618 (96.0) | 0.6821 | 217 | 198 | 14 | 5 | 198/212 (93.4) | 0.7641 | 411 | 395 | 11 | 5 | 395/406 (97.3) | 0.5619 | | |
| | 6,081 | 5,686 | 266 | 129 | 5,686/5,952 (95.5) | 2.349 | 2,146 | 139 | 64 | 2,146/2,285 (93.9) | 3.731 | 3,539 | 127 | 65 | 3,539/3,666 (96.5) | | | | | |
| Undescribed ^d | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | 0 | — | — | — | — | — | | |
| Antacids | 6,526 | 6,118 | 277 | 131 | 6,118/6,395 (95.7) | 0.0370 | 2,427 | 2,222 | 142 | 63 | 2,222/2,364 (94.0) | 0.2665 | 4,098 | 3,895 | 135 | 68 | 3,895/4,030 (96.7) | 0.1689 | | |
| | 183 | 161 | 14 | 8 | 161/175 (92.0) | — | 139 | 122 | 11 | 6 | 122/133 (91.7) | — | 44 | 39 | 3 | 2 | 39/42 (92.9) | — | | |
| Undescribed ^d | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | 0 | — | — | — | — | — | | |
| Antihistamines | 6,053 | 5,662 | 267 | 124 | 5,662/5,929 (95.5) | 0.4195 | 2,395 | 2,187 | 145 | 63 | 2,187/2,332 (93.8) | 0.6138 | 3,657 | 3,474 | 122 | 61 | 3,474/3,596 (96.6) | 1.0000 | | |
| | 656 | 617 | 24 | 15 | 617/641 (96.3) | — | 171 | 157 | 8 | 6 | 157/165 (95.2) | — | 485 | 460 | 16 | 9 | 460/476 (96.6) | — | | |
| Undescribed ^d | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | 0 | — | — | — | — | — | | |
| Antimicrobials | 6,148 | 5,777 | 253 | 118 | 5,777/6,030 (95.8) | 0.0042 | 2,349 | 2,155 | 131 | 63 | 2,155/2,286 (94.3) | 0.0102 | 3,798 | 3,621 | 122 | 55 | 3,621/3,743 (96.7) | 0.1495 | | |
| | 561 | 502 | 38 | 21 | 502/540 (93.0) | — | 217 | 189 | 22 | 6 | 189/211 (89.6) | — | 344 | 313 | 16 | 15 | 313/329 (95.1) | — | | |
| Undescribed ^d | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | — | 0 | — | — | — | — | — | | |

E: Effective, I: Ineffective; ENP: Evaluation not possible; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Efficacy rate (%) = Number of patients in whom the drug was judged as "effective" / Number of patients in whom the drug was judged as "effective" or "ineffective".

^aExcluding one patient of unknown age. ^bP value was calculated for weight and diagnosis by the χ^2 test, and for other variables by Fisher's exact test. ^cClinical efficacy was evaluated as relapse. ^dExcluding patients with data missing in the CRF.

Table 4. Efficacy rate by the age and patient demographic characteristics in patients with pneumonia

| Demographics | Overall | | | | | | Elderly ^a | | | | | | Non-elderly ^a | | | | | |
|---|-----------------|-------|-----|-------------------|----------------------|-------|----------------------|-----|----|-------------------|----------------------|-----|--------------------------|-----|----------------|-------------------|----------------------|--|
| | Clinical effect | | | Efficacy rate (%) | P value ^b | N | Clinical effect | | | Efficacy rate (%) | P value ^b | N | Clinical effect | | | Efficacy rate (%) | P value ^b | |
| | E | I | ENP | 1,820 | 1,820/1,954 (93.1) | | 1,019 | 890 | 88 | 41 | 890/978 (91.0) | | 1,009 | 929 | 46 | 34 | 929/975 (95.3) | |
| No. of patients in the efficacy analysis population | 2,029 | 1,820 | 134 | 75 | 1,820/1,954 (93.1) | 1,019 | 890 | 88 | 41 | 890/978 (91.0) | 1,009 | 929 | 46 | 34 | 929/975 (95.3) | | | |
| Gender | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Male | 1,151 | 1,011 | 90 | 50 | 1,011/1,101 (91.8) | 629 | 544 | 56 | 29 | 544/600 (90.7) | 521 | 466 | 34 | 21 | 466/500 (93.2) | | | |
| Female | 878 | 809 | 44 | 25 | 809/853 (94.8) | 390 | 346 | 32 | 12 | 346/378 (91.5) | 488 | 463 | 12 | 13 | 463/475 (97.5) | | | |
| In/Outpatient | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inpatient | 307 | 262 | 33 | 12 | 262/295 (88.8) | 218 | 178 | 30 | 10 | 178/208 (85.6) | 89 | 84 | 3 | 2 | 84/87 (96.6) | | | |
| Outpatient | 1,722 | 1,558 | 101 | 63 | 1,558/1,659 (93.9) | 801 | 712 | 58 | 31 | 712/770 (92.5) | 920 | 845 | 43 | 32 | 845/888 (95.2) | | | |
| Body weight (kg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <40 | 81 | 68 | 8 | 5 | 68/76 (89.5) | 69 | 57 | 7 | 5 | 57/64 (89.1) | 12 | 11 | 1 | 0 | 11/12 (91.7) | | | |
| 40-49 | 292 | 265 | 20 | 7 | 265/285 (93.0) | 170 | 151 | 15 | 4 | 151/166 (91.0) | 122 | 114 | 5 | 3 | 114/119 (95.8) | | | |
| 50-59 | 338 | 308 | 19 | 11 | 308/327 (94.2) | 189 | 170 | 15 | 4 | 170/185 (91.9) | 148 | 137 | 4 | 7 | 137/141 (97.2) | | | |
| 60-69 | 163 | 139 | 19 | 5 | 139/158 (88.0) | 78 | 64 | 13 | 1 | 64/77 (83.1) | 85 | 75 | 6 | 4 | 75/81 (92.6) | | | |
| 70-79 | 87 | 77 | 6 | 4 | 77/83 (92.8) | 30 | 26 | 2 | 2 | 26/28 (92.9) | 57 | 51 | 4 | 2 | 51/55 (92.7) | | | |
| 80 or over | 48 | 45 | 2 | 1 | 45/47 (95.7) | 10 | 10 | 0 | 0 | 10/10 (100) | 38 | 35 | 2 | 1 | 35/37 (94.6) | | | |
| Unknown | 1,020 | 918 | 60 | 42 | 918/978 (93.9) | 473 | 412 | 36 | 25 | 412/448 (92.0) | 547 | 506 | 24 | 17 | 506/530 (95.5) | | | |
| Severity of infection | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mild | 1,238 | 1,141 | 54 | 43 | 1,141/1,195 (95.5) | 548 | 494 | 33 | 21 | 494/527 (93.7) | 690 | 647 | 21 | 22 | 647/668 (96.9) | | | |
| Moderate | 742 | 644 | 71 | 27 | 644/715 (90.1) | 438 | 372 | 49 | 17 | 372/421 (88.4) | 303 | 271 | 22 | 10 | 271/293 (92.5) | | | |
| Severe | 49 | 35 | 9 | 5 | 35/44 (79.5) | 33 | 24 | 6 | 3 | 24/30 (80.0) | 16 | 11 | 3 | 2 | 11/14 (78.6) | | | |
| Underlying disease/ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 706 | 671 | 18 | 17 | 671/689 (97.4) | 155 | 149 | 6 | 0 | 149/155 (96.1) | 551 | 522 | 12 | 17 | 522/534 (97.8) | | | |
| Yes | 1,323 | 1,149 | 116 | 58 | 1,149/1,265 (90.8) | 864 | 741 | 82 | 41 | 741/823 (90.0) | 458 | 407 | 34 | 17 | 407/441 (92.3) | | | |
| Complication | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chronic respiratory disease | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 1,410 | 1,277 | 84 | 49 | 1,277/1,361 (93.8) | 598 | 527 | 50 | 21 | 527/577 (91.3) | 812 | 750 | 34 | 28 | 750/784 (95.7) | | | |
| Yes | 619 | 543 | 50 | 26 | 543/593 (91.6) | 421 | 363 | 38 | 20 | 363/401 (90.5) | 197 | 179 | 12 | 6 | 179/191 (93.7) | | | |
| Asthma | 176 | 159 | 11 | 6 | 159/170 (93.5) | 76 | 65 | 6 | 5 | 65/71 (91.5) | 100 | 94 | 5 | 1 | 94/99 (94.9) | | | |
| Bronchiectasis | 51 | 46 | 4 | 1 | 46/50 (92.0) | 34 | 30 | 3 | 1 | 30/33 (90.9) | 17 | 16 | 1 | 0 | 16/17 (94.1) | | | |
| Chronic bronchitis | 21 | 15 | 6 | 0 | 15/21 (71.4) | 17 | 13 | 4 | 0 | 13/17 (76.5) | 4 | 2 | 2 | 0 | 2/4 (50.0) | | | |
| COPD | 172 | 155 | 12 | 5 | 155/167 (92.8) | 140 | 127 | 9 | 4 | 127/136 (93.4) | 32 | 28 | 3 | 1 | 28/31 (90.3) | | | |
| Empysema | 21 | 16 | 3 | 2 | 16/19 (84.2) | 15 | 11 | 3 | 1 | 11/14 (78.6) | 6 | 5 | 0 | 1 | 5/5 (100) | | | |
| Interstitial pneumonia | 24 | 17 | 2 | 5 | 17/19 (89.5) | 18 | 12 | 2 | 4 | 12/14 (85.7) | 6 | 5 | 0 | 1 | 5/5 (100) | | | |
| Other | 59 | 53 | 5 | 1 | 53/58 (91.4) | 47 | 41 | 5 | 1 | 41/46 (89.1) | 12 | 12 | 0 | 0 | 12/12 (100) | | | |
| Risk for aspiration | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 1,782 | 1,612 | 110 | 60 | 1,612/1,722 (93.6) | 815 | 717 | 69 | 29 | 717/786 (91.2) | 967 | 895 | 41 | 31 | 895/936 (95.6) | | | |
| Yes | 247 | 208 | 24 | 15 | 208/232 (89.7) | 204 | 173 | 19 | 12 | 173/192 (90.1) | 42 | 34 | 5 | 3 | 34/39 (87.2) | | | |
| Cerebrovascular accident | 72 | 66 | 5 | 1 | 66/71 (93.0) | 61 | 56 | 4 | 1 | 56/60 (93.3) | 11 | 10 | 1 | 0 | 10/11 (90.9) | | | |
| Dementia | 33 | 26 | 4 | 3 | 26/30 (86.7) | 31 | 25 | 4 | 2 | 25/29 (86.2) | 2 | 1 | 0 | 1 | 1/1 (100) | | | |
| Gastroesophageal reflux disease | 62 | 49 | 6 | 7 | 49/55 (89.1) | 50 | 38 | 6 | 6 | 38/44 (86.4) | 11 | 10 | 0 | 1 | 10/10 (100) | | | |
| Other | 34 | 28 | 3 | 3 | 28/31 (90.3) | 21 | 18 | 1 | 2 | 18/19 (94.7) | 13 | 10 | 2 | 1 | 10/12 (83.3) | | | |
| More disease | 46 | 39 | 6 | 1 | 39/45 (86.7) | 41 | 36 | 4 | 1 | 36/40 (90.0) | 5 | 3 | 2 | 0 | 3/5 (60.0) | | | |

(Continued)

Table 4. (Continued)

| Demographics | Overall | | | | | | Elderly ^a | | | | | | Non-elderly ^a | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|-------|-------------------|----------------------|--------------------|---|----------------------|----|-------------------|----------------------|--------|-----------------|--------------------------|-------------------|----------------------|----------------|-----------------|-------|-------------------|----------------------|----|----------------|--------|---|
| | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | N | No. of patients in the efficacy analysis population | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | N | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | N | Clinical effect | | Efficacy rate (%) | P value ^b | | | | |
| | E | I | | | | | E | I | | | | E | I | | | | E | I | | | | | | |
| No. of patients in the efficacy analysis population | 2,029 | 1,820 | 134 | 75 | 1,820/1,954 (93.1) | 1,019 | 890 | 88 | 41 | 890/978 (91.0) | 1,009 | 929 | 46 | 34 | 929/975 (95.3) | 1,009 | 929 | 46 | 34 | 929/975 (95.3) | | | | |
| Diabetes | 1,823 | 1,642 | 114 | 67 | 1,642/1,756 (93.5) | 870 | 762 | 72 | 36 | 762/834 (91.4) | 0.0731 | 870 | 762 | 72 | 36 | 762/834 (91.4) | 0.3441 | 952 | 879 | 42 | 31 | 879/921 (95.4) | 0.3152 | |
| Yes | 206 | 178 | 20 | 8 | 178/198 (89.9) | 149 | 128 | 16 | 5 | 128/144 (88.9) | | 149 | 128 | 16 | 5 | 128/144 (88.9) | | 57 | 50 | 4 | 3 | 50/54 (92.6) | | |
| COPD | 1,555 | 1,403 | 96 | 56 | 1,403/1,499 (93.6) | 705 | 618 | 60 | 27 | 618/678 (91.2) | 0.1681 | 705 | 618 | 60 | 27 | 618/678 (91.2) | 0.8092 | 850 | 785 | 36 | 29 | 785/821 (95.6) | 0.2974 | |
| Yes | 474 | 417 | 38 | 19 | 417/455 (91.6) | 314 | 272 | 28 | 14 | 272/300 (90.7) | | 314 | 272 | 28 | 14 | 272/300 (90.7) | | 159 | 144 | 10 | 5 | 144/154 (93.5) | | |
| Liver function | 1,578 | 1,419 | 104 | 55 | 1,419/1,523 (93.2) | 815 | 716 | 68 | 31 | 716/784 (91.3) | 0.9395 | 815 | 716 | 68 | 31 | 716/784 (91.3) | 0.6408 | 762 | 702 | 36 | 24 | 702/738 (95.1) | 0.7124 | |
| Impairment | 348 | 309 | 24 | 15 | 309/333 (92.8) | 174 | 148 | 18 | 8 | 148/166 (89.2) | | 174 | 148 | 18 | 8 | 148/166 (89.2) | | 174 | 161 | 6 | 7 | 161/167 (96.4) | | |
| Unknown | 103 | 92 | 6 | 5 | 92/98 (93.9) | 30 | 26 | 2 | 2 | 26/28 (92.9) | | 30 | 26 | 2 | 2 | 26/28 (92.9) | | 73 | 66 | 4 | 3 | 66/70 (94.3) | | |
| Renal function | 1,802 | 1,620 | 114 | 68 | 1,620/1,734 (93.4) | 896 | 785 | 74 | 37 | 785/859 (91.4) | 0.0969 | 896 | 785 | 74 | 37 | 785/859 (91.4) | 0.2553 | 905 | 834 | 40 | 31 | 834/874 (95.4) | 0.6115 | |
| impairment | 110 | 93 | 13 | 4 | 93/106 (87.7) | 91 | 75 | 12 | 4 | 75/87 (86.2) | | 91 | 75 | 12 | 4 | 75/87 (86.2) | | 19 | 18 | 1 | 0 | 18/19 (94.7) | | |
| Unknown | 117 | 107 | 7 | 3 | 107/114 (93.9) | 32 | 30 | 2 | 0 | 30/32 (93.8) | | 32 | 30 | 2 | 0 | 30/32 (93.8) | | 85 | 77 | 5 | 3 | 77/82 (93.9) | | |
| Allergy (drug) | 1,909 | 1,715 | 126 | 68 | 1,715/1,841 (93.2) | 952 | 830 | 84 | 38 | 830/914 (90.8) | 0.8308 | 952 | 830 | 84 | 38 | 830/914 (90.8) | 0.4603 | 956 | 884 | 42 | 30 | 884/926 (95.5) | 0.2410 | |
| Yes | 70 | 61 | 4 | 5 | 61/65 (93.8) | 36 | 33 | 1 | 2 | 33/34 (97.1) | | 36 | 33 | 1 | 2 | 33/34 (97.1) | | 34 | 28 | 3 | 3 | 28/31 (90.3) | | |
| Unknown | 49 | 43 | 4 | 2 | 43/47 (91.5) | 30 | 26 | 3 | 1 | 26/29 (89.7) | | 30 | 26 | 3 | 1 | 26/29 (89.7) | | 19 | 17 | 1 | 1 | 17/18 (94.4) | | |
| Undescribed ^c | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Allergy (other) | 1,893 | 1,702 | 124 | 67 | 1,702/1,826 (93.2) | 949 | 833 | 80 | 36 | 833/913 (91.2) | 0.3871 | 949 | 833 | 80 | 36 | 833/913 (91.2) | 0.2406 | 943 | 868 | 44 | 31 | 868/912 (95.2) | 1.0000 | |
| Yes | 79 | 70 | 4 | 5 | 70/74 (94.6) | 32 | 27 | 2 | 3 | 27/29 (93.1) | | 32 | 27 | 2 | 3 | 27/29 (93.1) | | 47 | 43 | 2 | 2 | 43/45 (95.6) | | |
| Unknown | 56 | 47 | 6 | 3 | 47/53 (88.7) | 37 | 29 | 6 | 2 | 29/35 (82.9) | | 37 | 29 | 6 | 2 | 29/35 (82.9) | | 19 | 18 | 0 | 1 | 18/18 (100) | | |
| Undescribed ^c | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Antimicrobials in advance | 1,562 | 1,402 | 98 | 62 | 1,402/1,500 (93.5) | 800 | 701 | 67 | 32 | 701/768 (91.3) | 0.2187 | 800 | 701 | 67 | 32 | 701/768 (91.3) | 0.6409 | 761 | 700 | 31 | 30 | 700/731 (95.8) | 0.3055 | |
| Yes | 446 | 397 | 36 | 13 | 397/433 (91.7) | 211 | 181 | 21 | 9 | 181/202 (89.6) | | 211 | 181 | 21 | 9 | 181/202 (89.6) | | 235 | 216 | 15 | 4 | 216/231 (93.5) | | |
| Unknown | 21 | 21 | 0 | 0 | 21/21 (100) | 8 | 8 | 0 | 0 | 8/8 (100) | | 8 | 8 | 0 | 0 | 8/8 (100) | | 13 | 13 | 0 | 0 | 13/13 (100) | | |
| Dosage (/day) | 74 | 64 | 6 | 4 | 64/70 (91.4) | 71 | 62 | 5 | 4 | 62/67 (92.5) | 0.4754 | 71 | 62 | 5 | 4 | 62/67 (92.5) | 0.8257 | 3 | 2 | 1 | 0 | 2/3 (66.7) | 0.1351 | |
| 400 mg | 1,955 | 1,756 | 128 | 71 | 1,756/1,884 (93.2) | 948 | 828 | 83 | 37 | 828/911 (90.9) | | 948 | 828 | 83 | 37 | 828/911 (90.9) | | 1,006 | 927 | 45 | 34 | 927/972 (95.4) | | |
| Concomitant medication | 205 | 189 | 11 | 5 | 189/200 (94.5) | 87 | 75 | 8 | 4 | 75/83 (90.4) | 0.5538 | 87 | 75 | 8 | 4 | 75/83 (90.4) | 0.8407 | 118 | 114 | 3 | 1 | 114/117 (97.4) | 0.3509 | |
| Yes | 1,823 | 1,630 | 123 | 70 | 1,630/1,753 (93.0) | 931 | 814 | 80 | 37 | 814/894 (91.1) | | 931 | 814 | 80 | 37 | 814/894 (91.1) | | 891 | 815 | 43 | 33 | 815/858 (95.0) | | |
| Undescribed ^c | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Antacids | 1,943 | 1,744 | 127 | 72 | 1,744/1,871 (93.2) | 954 | 831 | 83 | 40 | 831/914 (90.9) | 0.5021 | 954 | 831 | 83 | 40 | 831/914 (90.9) | 1.0000 | 988 | 912 | 44 | 32 | 912/956 (95.4) | 0.2246 | |
| Yes | 85 | 75 | 7 | 3 | 75/82 (91.5) | 64 | 58 | 5 | 1 | 58/63 (92.1) | | 64 | 58 | 5 | 1 | 58/63 (92.1) | | 21 | 17 | 2 | 2 | 17/19 (89.5) | | |
| Undescribed ^c | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Antihistamines | 1,947 | 1,748 | 129 | 70 | 1,748/1,877 (93.1) | 1,000 | 855 | 84 | 39 | 855/939 (91.1) | 1.0000 | 978 | 855 | 84 | 39 | 855/939 (91.1) | 0.7697 | 968 | 892 | 45 | 31 | 892/937 (95.2) | 1.0000 | |
| Yes | 81 | 71 | 5 | 5 | 71/76 (93.4) | 40 | 34 | 4 | 2 | 34/38 (89.5) | | 40 | 34 | 4 | 2 | 34/38 (89.5) | | 41 | 37 | 1 | 3 | 37/38 (97.4) | | |
| Undescribed ^c | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| antimicrobials | 1,785 | 1,609 | 112 | 64 | 1,609/1,721 (93.5) | 895 | 784 | 72 | 39 | 784/856 (91.6) | 0.0971 | 889 | 784 | 72 | 39 | 784/856 (91.6) | 0.0901 | 889 | 824 | 40 | 25 | 824/864 (95.4) | 0.6380 | |
| Yes | 243 | 210 | 22 | 11 | 210/232 (90.5) | 123 | 105 | 16 | 2 | 105/121 (86.8) | | 123 | 105 | 16 | 2 | 105/121 (86.8) | | 120 | 105 | 6 | 9 | 105/111 (94.6) | | |
| Undescribed ^c | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1/1 (100) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

E: Effective; I: Ineffective; ENP: Evaluation not possible; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Efficacy rate (%) = Number of patients in whom the drug was judged as "effective" / Number of patients in whom the drug was judged as "effective" or "ineffective".

^aExcluding one patient of unknown age. ^bP value was calculated for weight and diagnosis by the χ^2 test, and for other variables by Fisher's exact test. ^cExcluding patients with data missing in the CRF.

内訳の有効率は、脳血管障害で93.3% (56/60例)、認知症で86.2% (25/29例)、胃食道逆流性疾患で86.4% (38/44例)であった。

III. 考察

GRNXは2007年の発売から10年を経過し、呼吸器および耳鼻咽喉科領域感染症に広く使用されているレスピラトリーキノロンである。GRNXは再審査が終了し、承認された効能・効果、用法・用量での有用性が確認された。

今回、再審査申請に使用した4調査の結果を併合し、高齢者におけるGRNXの安全性および有効性を検討した。さらに、レスピラトリーキノロンとして使用頻度の高い肺炎に対する有用性を確認するため、成人肺炎診療ガイドライン2017で、GRNXが第一選択肢に推奨されている慢性呼吸器疾患を有する患者に発症した肺炎¹³⁾および誤嚥のリスクを有する患者に発症した肺炎¹³⁾に対する有効性についても検討した。

GRNXの4調査における副作用発現率は4.00% (291/7,283例)で、開発時の発現率41.60% (292/702例)と比べ高くなるものではなく、副作用の種類も開発時にみられたものと大きく異なるものではなかった。さらに、高齢者と非高齢者とで副作用の種類および発現頻度に大きな相違はみられなかった。

副作用発現率は高齢者では4.75% (130/2,739例)で、非高齢者3.54% (161/4,543例)に比べて約1%高かったため、その要因を検討した。その結果、高齢者では入院・外来、感染症診断名、投与前の肝または腎機能障害の有無、アレルギー歴(薬剤)の有無、GRNX投与前の抗菌薬治療または併用抗菌薬の有無別で副作用発現率に有意差がみられた。これらの患者背景のカテゴリー別の副作用発現頻度の相違は、非高齢者でも高齢者と同様の傾向がみられており、これらの発現頻度の高いカテゴリーを有する患者の割合が、高齢者では非高齢者に比べて高かったことが主な要因と考えた。したがって、高齢者では非高齢者に比べて副作用発現頻度が高かった要因は、年齢によるものではなく、上述の入院、肺炎などの感染症診断名などの患者背景によるものと考えた。

副作用の発現状況、副作用に影響を及ぼす患者背景において、高齢者と非高齢者に大きな相違は認められず、GRNXは高齢者でも大きな問題なく使用

できると考えた。ただし、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の一般状態を考慮して投与することは重要である。

高齢者全体の有効率は93.9% (2,345/2,498例)で、いずれの感染症診断名でも91.1~98.7%と90%以上で、非高齢者の有効率と比べて遜色ないものであった。また、患者背景別では入院で89.4% (296/331例)および併用抗菌薬ありで89.6% (189/211例)とわずかに90%を下回ったものの他の患者背景ではいずれも90%以上であった。

高齢者で慢性呼吸器疾患を有する患者に発症した肺炎に対する有効率は90.5% (363/401例)、誤嚥のリスク因子を有する患者に発症した肺炎に対する有効率は90.1% (173/192例)と、いずれも良好な結果を示した。他のフルオロキノロン系抗菌薬では、誤嚥のリスク因子のカテゴリーがGRNXとは同様ではないものの、誤嚥のリスク因子を有する患者に発症した肺炎に対する有効率は87.0% (87/100例)¹⁶⁾、GRNXと大きな相違はみられず、成人肺炎診療ガイドライン2017で推奨されている疾患に対するGRNXの有用性を確認できた。

耐性菌発現防止を目指した薬剤耐性(AMR)対策アクションプランでは、PK/PD等の最新の科学的根拠に基づく知見による公的な感染症診療ガイドライン等への反映が謳われており、耐性化抑制の観点からPK/PDに則った用法・用量の薬剤が推奨されている¹⁷⁾。日本化学療法学会、日本感染症学会および日本臨床微生物学会による3学会合同サーベイランスで、成人の呼吸器感染症を対象として原因菌に対する感受性が調査され、GRNXの*Streptococcus pneumoniae*および*Haemophilus influenzae*に対するMIC₉₀はいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ で、開発時と同様であった¹⁸⁾。また、呼吸器感染症由来の臨床分離株の感受性調査でも発売時と比べてGRNXの感受性に变化はみられなかった^{19,20)}。さらに、開発時のデータを用いた解析で、GRNXは早期に臨床症状・所見を改善することが報告されている²¹⁾。したがって、GRNXは早期に症状・所見を改善でき、MPCもふまえたPK/PD理論に則って通常用量が設定され、原因菌に対する感受性は開発時と変化がみられていないことから、耐性菌発現防止が期待できる薬剤であると考えた。ただし、今後も耐性菌発現防止のために引き続き適正使用に努めることが重

要である。

以上、GRNXはレスピラトリーキノロンとして、呼吸器および耳鼻咽喉科領域感染症の治療において、高齢者に対しても有用性の高い薬剤であることを確認できた。

謝辞

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

利益相反自己申告：GRNXは富山化学工業株式会社が製造販売承認を取得し、アステラス製薬株式会社が販売を、大正富山医薬品株式会社が販売提携を行っている。調査は富山化学工業株式会社が企画し、アステラス製薬株式会社と大正富山医薬品株式会社はデータ収集に協力した。著者 高木宏育および松本喜彦は富山化学工業株式会社の社員である。著者 渡辺 彰は大正富山医薬品株式会社より講演料、アステラス製薬株式会社より奨学寄付金を受け取っており、富山化学工業株式会社、大正富山医薬品株式会社などによる寄附講座に所属している。著者 河野 茂は富山化学工業株式会社、大正富山医薬品株式会社およびアステラス製薬株式会社より講演料を、アステラス製薬株式会社より研究助成金を受け取っている。その他の著者は申告すべきものなし。

文献

- 高畑正裕, 福田淑子, 二口直子, 杉浦陽子, 久田晴美, 水永真吾, 他: Garenoxacinの*in vitro*抗菌活性。日化療会誌 2007; 55(s-1): 1-20
- 内田英二: Garenoxacinの臨床第I相: 臨床薬理試験。日化療会誌 2007; 55(s-1): 95-115
- Andrews J, Honeybourne D, Jevons G, Boyce M, Wise R, Bello A, et al: Concentrations of garenoxacin in plasma, bronchial mucosa, alveolar macrophages and epithelial lining fluid following a single oral 600 mg dose in healthy adult subjects. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 727-30
- 馬場駿吉, 鈴木賢二, 山中 昇, 夜陣紘治: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する garenoxacinの臨床効果と組織移行性試験。日化療会誌 2007; 55(s-1): 194-205
- 渡辺 彰: レスピラトリーキノロン系薬最前線, ユニオンエース, 東京, 2009; 6-13
- 藤田次郎, 門田淳一: レスピラトリーキノロンの使い分け。呼吸器感染症のすべて, 南江堂, 東京, 2009; 268-76
- 黒野祐一, 森山一郎, 茶園篤男, 友永和宏, 大堀純一郎, 松根彰志: 上気道感染に対するガレノキサシン (GRNX) 投与後早期の治療効果に対する検討。耳展 2011; 54: 49-61
- 望月優一郎, 徳丸岳志, 洲崎春海: 成人急性咽頭・扁桃炎患者に対するガレノキサシンとレボフロキサシンの臨床効果に関する比較検討。耳展 2011; 54: 372-9
- 堀 誠治, 牧 展子: Garenoxacin錠の使用成績調査。日化療会誌 2011; 59: 495-511
- Izumikawa K, Watanabe A, Miyashita N, Ishida T, Hosono H, Kushimoto S, et al: Efficacy and safety of garenoxacin tablets on bacterial pneumonia: Postmarketing surveillance in Japan. J Infect Chemother 2014; 20: 549-57
- Izumikawa K, Watanabe A, Miyashita N, Ishida T, Hosono H, Kushimoto S, et al: Efficacy and safety of garenoxacin tablets on clinically diagnosed atypical pneumonia: Postmarketing surveillance in Japan. J Infect Chemother 2014; 20: 541-8
- Miyashita N, Higa F, Aoki Y, Kikuchi T, Seki M, Tateda K, et al: Clinical presentation of *Legionella* pneumonia: Evaluation of clinical scoring systems and therapeutic efficacy. J Infect Chemother 2017; 23: 727-32
- 河野 茂, 青木洋介, 今村圭文, 門田淳一, 志馬伸朗, 高橋 洋, 他: 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会 編, 成人肺炎診療ガイドライン 2017, 日本呼吸器学会, 東京, 2017; 34-48
- 河野 茂: 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(中間報告)。日化療会誌 2010; 58(s-A): 202
- 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)。日化療会誌 1997; 45: 764-78
- 山口広貴, 松本卓之, 内納和浩, 高橋周美, 濱島里子, 椎名晶子, 他: 高齢者肺炎に対する sitafloxacinの有効性及び安全性の検討: 誤嚥のリスクとなる基礎疾患の有無による層別解析。臨床と研究 2013; 90: 1927-34
- 厚生労働省: 薬剤耐性 (AMR) 対策について。http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html
- Yanagihara K, Kadota J, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Yagisawa M, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2015; 21: 410-20
- 大西由美, 新村裕子, 戸田宏文, 小松 方, 和田恭直, 三嶋廣繁, 他: 2015年に成人より分離された肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性—2008年~2009年との比較—。Pharm Med 2016; 34: 92-8
- 田中知暁, 野村伸彦, 坂本純子, 満山順一, 山本善裕, 太田浩敏, 他: 中部地方で分離された *Haemophilus influenzae* の感受性サーベイランス (2014年~2015年)。Jpn J Antibiot 2017; 70:

97-117

化療の領域 2011; 27: 127-37

- 21) 渡辺 彰, 河野 茂, 小林宏行: ジェニナック錠による呼吸器感染症に対する症状改善効果。

Review of safety and efficacy of garenoxacin based on data from postmarketing surveillance

Hiroyasu Takagi¹⁾, Yoshihiko Matsumoto²⁾, Seiji Hori³⁾,
Akira Watanabe⁴⁾ and Shigeru Kohno⁵⁾

¹⁾ Scientific Information Department, Toyama Chemical Co., Ltd., 4-1 Shimookui 2-chome, Toyama, Japan

²⁾ Scientific Information Department, Toyama Chemical Co., Ltd.

³⁾ Department of Infection Disease and Infection Control, Jikei University School of Medicine

⁴⁾ Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University Research Division for Development of Anti-Infective Agents

⁵⁾ President, Nagasaki University; Emeritus Professor of the Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

The safety and efficacy of garenoxacin (GRNX) was evaluated by combined analysis of the data collected from four postmarketing surveillance studies. Especially the safety and efficacy of the drug in elderly patients were evaluated.

The incidence of adverse drug reactions (ADRs), including of abnormal laboratory values, in elderly patients was 4.75% (130/2,739). The patient demographic characteristics affecting the incidence of ADRs were the inpatient/outpatient status of the patient, diagnosis, presence/absence of liver function impairment, presence/absence of renal function impairment, presence/absence of drug allergy, use/non-use of antimicrobials in advance, and concomitant use/non-use of antimicrobials. However, no specific ADRs were associated with any demographic characteristics in the elderly patients. Neither the types nor the incidence of ADRs differed between elderly patients and non-elderly patients.

The efficacy rate at the end of treatment in elderly patients was 93.9% (2,345/2,498), and exceeded 90% in all cases where the indications were respiratory tract infections or otorhinolaryngological infections. The efficacy rate was 90.5% (363/401) in elderly patients with chronic respiratory tract disease as an underlying disease/complication, and 90.1% (173/192) in patients with the risk of aspiration. The adult pneumonia clinical practice guideline published in 2017 recommends use of respiratory quinolones as the drugs of first choice for the treatment of pneumonia.

These results indicate that GRNX, a respiratory quinolone, can be a useful antimicrobial drug for the treatment of elderly patients with respiratory tract infections and otorhinolaryngological infections.