使用実態下における sitafloxacin の安全性及び有効性の検討

松本卓之[1)]・内納和浩[1)]・山口広貴[1)]・吉田早苗[1)]・高橋周美[1)]・
児玉浩子[1)]・濱島里子[1)]・米持理恵[2)]・藤田祥子[2)]・瀧田　厚[3)]・
山之内直樹[3)]・鈴木正道[2)]・塩澤友男[1)]・山口文恵[1)]

[1)] 第一三共株式会社学術調査部
[2)] 第一三共株式会社安全性情報部
[3)] 第一三共株式会社データサイエンス部

（2011 年 8 月 8 日受付）

ニューキノロン系経口抗菌薬である sitafloxacin（STFX，グレースビット® 錠 50 mg・細粒 10%）は，2008 年 1 月に製造販売承認を取得し，2008 年 12 月から 2010 年 11 月までの 2 年間に使用成績調査を実施した。全国 287 の医療機関から 3,558 例の調査票を収集し，安全性評価対象症例 3,331 例，有効性評価対象症例 3,225 例について検討した。

副作用発現率は 4.44%（148 例/3,331 例）であり，主な副作用は下痢（軟便含む）55 例，肝機能障害 39 例で，発現率はそれぞれ 1.65%，1.17% であった。重篤な副作用は 5 例（7 件）認められ，その内訳は，胃腸出血，肝機能異常，白血球数減少，薬疹，低血糖症，肺炎，重複感染が各 1 件であった。

有効率は，全体で 92.9%（2,997 例/3,225 例），呼吸器，尿路等の感染症領域別にみると 91.4%～97.8% を示した。また，適応菌種における菌消失率は 91.5%（808 株/883 株）で，グラム陽性菌 92.3%（310 株/336 株），グラム陰性菌 90.7%（458 株/505 株），偏性嫌気性菌 100.0%（28 株/28 株），非定型菌 85.7%（12 株/14 株）であった。

以上，使用実態下で実施した本調査において STFX は安全性に大きな問題点を認めず，各感染症に対する有効率は 90% 以上を示したことから，有用な抗菌薬であることが確認された。

Sitafloxacin (STFX) は，第一三共株式会社で創製されたニューキノロン系抗菌薬である。STFX は偏性嫌気性菌を含めてグラム陽性菌，グラム陰性菌から非定型菌にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトル[1~7]と，キノロン系抗菌薬の標的酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼの両酵素に対して既存のニューキノロン系抗菌薬に比べ強い阻害作用を有する[2,3]。本剤は，呼吸器，尿路，婦人科，耳鼻科，歯科・口腔外科の各領域の感染症を適応症として 2008 年 1 月に製造販売承認を取得し，再審査期間として 8 年の指定をうけた。

使用実態下における本剤の安全性および有効性を把握するため，「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）に従い，2008 年 12 月から 2010 年 11 月の 2 年間に 3,000 例を目標とした使用成績調査を実施した。本調査で得ら

れた成績を早期に公表することは，本剤の適正使用の推進を図るために極めて重要と考え，再審査申請に先立ち公表することとした。

I. 調査方法

1. 使用薬剤

グレースビット® 錠 50 mg〔1 錠中に STFX を 50 mg 含有するフィルムコーティング錠〕

グレースビット® 細粒 10%〔1 g 中に STFX を 100 mg 含有するコーティング細粒〕

2. 調査対象

本剤が投与された患者を調査対象とし，一度，調査対象とした患者は，繰り返し対象としないこととした。

3. 調査方法

中央登録方式にて実施した。

調査担当医師は，本剤投与開始後，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。

4. 調査期間および調査予定症例数

調査期間は 2008 年 12 月 1 日から 2010 年 11 月 30 日までの 2 年間とし，調査予定症例数は 3,000 例とした。

5. 調査項目

調査項目は，患者背景（性別，年齢，入院・外来の区分，体重，使用理由（感染症名)，感染症の重症度，基礎疾患・合併症，既往歴，アレルギー歴，日頃の便通等)，薬剤投与状況（本剤の 1 日投与量，1 日投与回数，投与期間，本剤投与前の抗菌薬，併用薬剤等)，細菌学的検査，臨床検査，臨床効果，有害事象とした。

6. 評価指標

1) 安全性

本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，そのうち本剤との因果関係を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)/(安全性評価対象症例数)×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 (MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J)」(Ver.14.0) を用いた。

2) 有効性

臨床効果は，本剤投与中止・終了時の臨床症状，検査結果等から担当医師の判断により，「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)/(有効性評価対象症例数)×100 (%) として算出した。

菌の消長は，本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，本剤投与中止・終了時の原因菌の消長を「消失」「推定消失」「存続」および「判定不能」で判定した。菌消失率は，(消失＋推定消失)/(消失＋推定消失＋存続)×100 (%) として算出した。

3) 統計解析方法

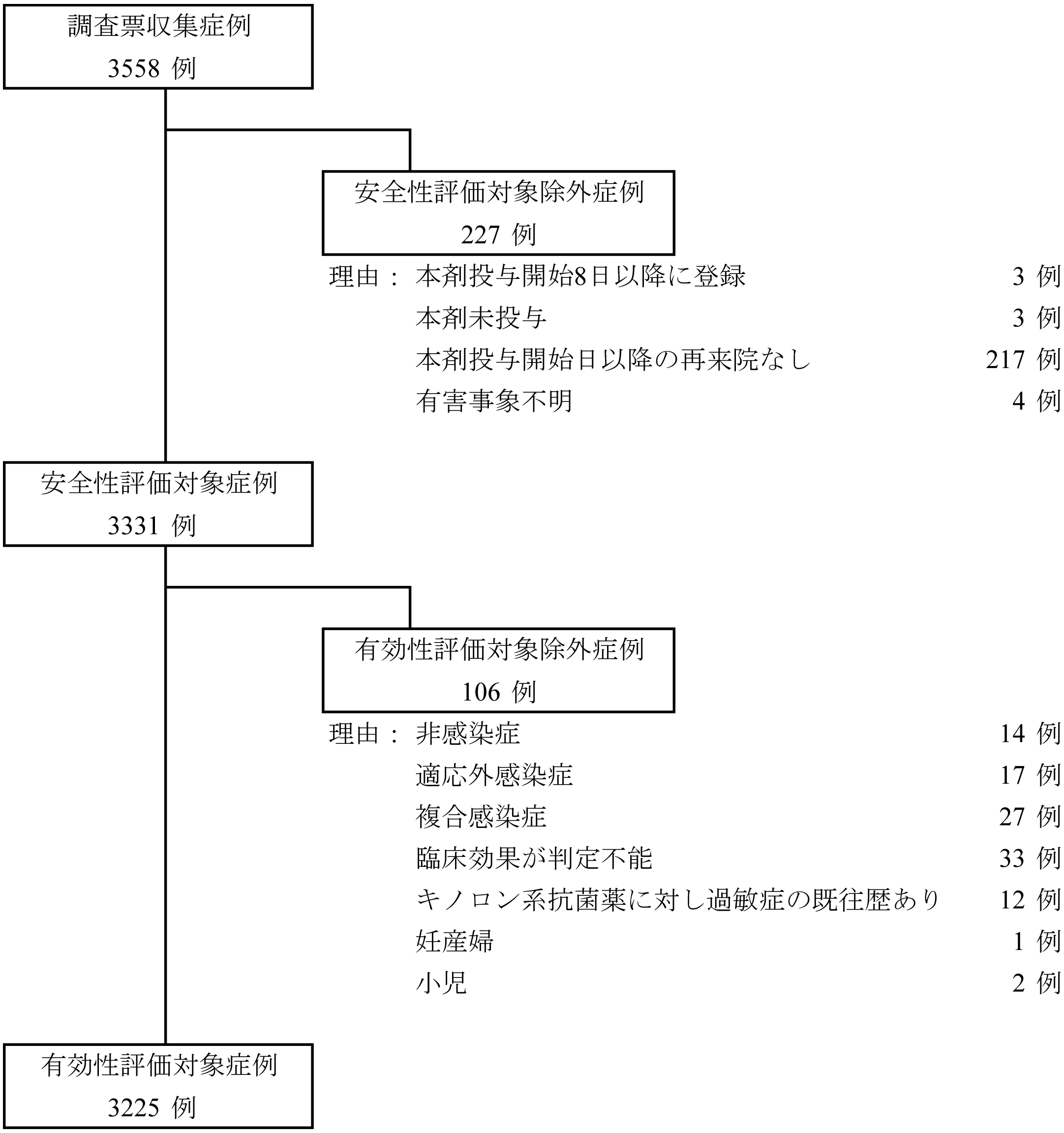
背景因子のカテゴリーごとに副作用発現率を算出した。カテゴリー間の検定には χ^2 検定を用い，有意水準は両側 5% とした。なお，検定の際に，「不明・未記載」のカテゴリーは除いた。有効率は感染症毎に，菌消失率は適応菌種ごとに集計した。

II. 結果

1. 症例構成

全国 287 施設（病院 222 施設，医院 65 施設）の医療機関から 3,558 例の調査票が収集された。

Fig. 1.　症例構成



各評価対象の内訳をFig. 1に示す。3,558例のうち，本剤投与開始日以降の再来院なし等の227例を除いた3,331例を安全性評価対象症例とした。安全性評価対象症例のうち，臨床効果が判定不能，添付文書の禁忌にあたる症例等の106例を除く3,225例を有効性評価対象症例とした。

2. 患者背景

安全性評価対象症例3,331例の患者背景をTable 1に示す。平均年齢は59.6歳であり，高齢者区分での割合は65歳以上75歳未満が22.8%（759例），75歳以上が25.8%（859例）であった。入院・外来別では入院患者が11.8%（394例）含まれていた。感染症領域別では，尿路感染症が41.0%（1,365例）と最も多く，次いで呼吸器感

Table 1.　患者背景

項　目		症例数（%）
性別	男	1676　(50.3%)
	女	1655　(49.7%)
年齢	15歳未満	2　(0.1%)
	15歳以上65歳未満	1711　(51.4%)
	65歳以上75歳未満	759　(22.8%)
	75歳以上	859　(25.8%)
	平均 ± SD	59.6 ± 18.9
	最小値、中央値、最大値	13, 64, 100
入院・外来	入院	394　(11.8%)
	外来	2937　(88.2%)
感染症領域	呼吸器感染症	1283　(38.5%)
	尿路感染症	1365　(41.0%)
	婦人科領域感染症	46　(1.4%)
	耳鼻科領域感染症	275　(8.3%)
	歯科口腔外科領域感染症	304　(9.1%)
	その他 †	58　(1.7%)
感染症の重症度	軽症	1794　(53.9%)
	中等症	1413　(42.4%)
	重症	122　(3.7%)
	不明・未記載	2　(0.1%)
基礎疾患・合併症	なし	1404　(42.1%)
	あり	1924　(57.8%)
	肝疾患	88　(2.6%)
	腎疾患	129　(3.9%)
	心疾患	213　(6.4%)
	糖尿病	217　(6.5%)
	脳血管障害	121　(3.6%)
	てんかん等の痙攣	14　(0.4%)
	その他	1763　(52.9%)
	不明・未記載	3　(0.1%)
アレルギー歴	なし	3055　(91.7%)
	あり	209　(6.3%)
	薬剤	100　(3.0%)
	その他	115　(3.5%)
	不明	67　(2.0%)
1日投与量（投与開始日）	50mg q.d.	37　(1.1%)
	50mg b.i.d.	2951　(88.6%)
	50mg t.i.d.	10　(0.3%)
	100mg q.d.	14　(0.4%)
	100mg b.i.d.	319　(9.6%)
投与日数	1-3日	198　(5.9%)
	4-7日	1831　(55.0%)
	8-14日	1048　(31.5%)
	15日以上	253　(7.6%)
	不明・未記載	1　(0.0%)
	平均 ± SD	8.1 ± 6.6
	最小値、中央値、最大値	1, 7, 155
併用薬	なし	912　(27.4%)
	あり	2419　(72.6%)

†: 「その他」には、非感染症、適応外感染症、複合感染症が含まれる。

染症が38.5%（1,283例）を占めていた。基礎疾患・合併症を有する症例は57.8%（1,924例）であり，その主な内訳は肝疾患2.6%（88例），腎疾患3.9%（129例），心疾患6.4%（213例），糖尿病6.5%（217例），脳血管障害3.6%（121例），てんかん等の痙攣0.4%（14例）であった。

本剤の1日投与量は，1回50 mg 1日2回投与が88.6%（2,951例）を占め，1回100 mg 1日2回投与は9.6%（319例）であった。平均投与日数は8.1±6.6日（平均±SD）であった。

3. 安全性

1) 副作用発現状況

安全性評価対象症例3,331例中，副作用は148例（192件）に認められた (Table 2)。副作用発現率は4.44%（148例/3,331例）で，主な副作用は下痢（軟便を含む）が1.65%（55例），肝機能障害（肝機能検査値異常含む）が1.17%（39例）であった。キノロン系抗菌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，腱炎，QT延長等の副作用は認められなかった。

重篤な副作用は5例（7件）認められ，その内訳は胃腸出血，肝機能異常，白血球数減少，薬疹，低血糖症，肺炎，重複感染（「肺炎，重複感染」は同一症例で「菌交代による肺炎増悪」を示す）が各1件であった (Table 3)。

2) 副作用発現に影響を与える要因

副作用発現に影響を与える要因を検討するため，「性別」「年齢」「感染症領域」「基礎疾患・合併症の有無」「アレルギー歴の有無」「本剤1日投与量」「併用薬の有無」「本剤投与開始前のクレアチニンクリアランス」の各カテゴリー別に副作用発現状況を検討した結果，「感染症領域」「基礎疾患・合併症有無（糖尿病合併有無）」「併用薬の有無」において有意差が認められた (Table 4)。その詳細を以下に示す。

(1) 感染症領域

感染症領域別の副作用発現状況をTable 5に示す。副作用発現率は，呼吸器感染症で6.08%（78例/1,283例），歯科・口腔外科領域感染症で5.59%（17例/304例）を示し，尿路感染症2.71%（37例/1,365例），婦人科領域感染症4.35%（2例/46例），耳鼻科領域感染症4.36%（12例/275例）に比べ高かった。呼吸器感染症では臨床検査値異常の発現率が高く，歯科・口腔外科領域感染症では胃腸障害の発現率が高かった。

(2) 糖尿病合併

糖尿病有無別の副作用発現状況一覧をTable 5に示す。副作用発現率は，糖尿病を有する症例で7.37%（16例/217例），糖尿病を有さない症例で4.24%（132例/3,111例）であった。糖尿病を有する症例で発現率が高かった副作用は臨床検査値異常で，そのうち血糖関連の副作用として血中ブドウ糖増加が1件認められたが，その転帰は軽快であった。その他の血糖関連の副作用として，高血糖，低血糖が各1件認められたが，いずれも糖尿病を有さない症例で発現していた。

(3) 併用薬

併用薬有無別の副作用発現状況をTable 5に示す。副作用発現率は，併用薬あり症例で5.17%（125例/2,419例），併用薬なし症例で2.52%（23例/912例）であった。併用薬ありで発現率が高かった副作用は臨床検査値異常で，内訳としては，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が21件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が15件と多かった。これら2事象のいずれかを発現した22例中11例は，併用薬も被疑薬として報告された。

Table 2. 副作用発現状況

	承認時迄の開発治験	使用成績調査
安全性評価対象症例数	1071	3331
副作用発現例数	359	148
副作用発現件数	520	192
副作用発現率(%)	33.52	4.44
副作用の種類		
感染症および寄生虫症	4（0.37%）	3（0.09%）
肺炎	－	1（0.03%）
偽膜性大腸炎	－	1（0.03%）
重複感染	－	1（0.03%）
外陰部腟ｶﾝｼﾞﾀﾞ症	4（0.37%）	－
ﾌﾞﾄﾞｳ球菌性創感染	－	1（0.03%）
代謝および栄養障害	1（0.09%）	4（0.12%）
高血糖	－	1（0.03%）
高ｶﾘｳﾑ血症	－	1（0.03%）
低血糖症	－	1（0.03%）
高ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ血症	－	1（0.03%）
食欲減退	1（0.09%）	－
精神障害	3（0.28%）	1（0.03%）
不安	－	1（0.03%）
不眠症	3（0.28%）	－
神経系障害	30（2.80%）	5（0.15%）
意識変容状態	－	1（0.03%）
注意力障害	1（0.09%）	－
浮動性めまい	6（0.56%）	2（0.06%）
味覚異常	1（0.09%）	－
頭痛	22（2.05%）	2（0.06%）
感覚鈍麻	1（0.09%）	－
傾眠	1（0.09%）	－
眼障害	2（0.19%）	2（0.06%）
眼の異常感	－	1（0.03%）
眼瞼浮腫	1（0.09%）	1（0.03%）
霧視	1（0.09%）	－
耳および迷路障害	1（0.09%）	－
頭位性回転性めまい	1（0.09%）	－
心臓障害	2（0.19%）	1（0.03%）
動悸	1（0.09%）	1（0.03%）
洞性頻脈	1（0.09%）	－
呼吸器、胸郭および縦隔障害	－	1（0.03%）
咽喉刺激感	－	1（0.03%）
胃腸障害	184（17.18%）	70（2.10%）
腹部不快感	11（1.03%）	1（0.03%）
腹部膨満	5（0.47%）	－
腹痛	4（0.37%）	1（0.03%）
下腹部痛	2（0.19%）	－
上腹部痛	9（0.84%）	5（0.15%）
口唇炎	3（0.28%）	－
便秘	2（0.19%）	2（0.06%）
下痢	139（12.98%）	55（1.65%）
消化不良	5（0.47%）	1（0.03%）
硬便	1（0.09%）	－
鼓腸	3（0.28%）	－
排便回数増加	2（0.19%）	－
胃炎	1（0.09%）	－
胃腸出血	－	1（0.03%）
舌炎	1（0.09%）	1（0.03%）
悪心	12（1.12%）	1（0.03%）
耳下腺腫大	1（0.09%）	－
口内炎	2（0.19%）	3（0.09%）
嘔吐	2（0.19%）	－
心窩部不快感	－	1（0.03%）
胃障害	1（0.09%）	－
口の感覚鈍麻	1（0.09%）	－
口の錯感覚	1（0.09%）	－

	承認時迄の開発治験	使用成績調査
副作用等の種類	副作用種類別発現率（%）	
肝胆道系障害	－	6（0.18%）
肝機能異常	－	3（0.09%）
高ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ血症	－	1（0.03%）
肝障害	－	2（0.06%）
皮膚および皮下組織障害	16（1.49%）	13（0.39%）
薬疹	1（0.09%）	3（0.09%）
紅斑	1（0.09%）	－
そう痒症	3（0.28%）	1（0.03%）
発疹	10（0.93%）	9（0.27%）
蕁麻疹	2（0.19%）	－
筋骨格系および結合組織障害	2（0.19%）	1（0.03%）
関節痛	－	1（0.03%）
筋肉痛	1（0.09%）	－
筋緊張	1（0.09%）	－
腎および尿路障害	－	4（0.12%）
蛋白尿	－	2（0.06%）
腎機能障害	－	2（0.06%）
生殖系および乳房障害	1（0.09%）	－
陰部そう痒症	1（0.09%）	－
一般・全身障害および投与部位の状態	9（0.84%）	8（0.24%）
悪寒	2（0.19%）	－
異常感	3（0.28%）	1（0.03%）
熱感	－	2（0.06%）
倦怠感	2（0.19%）	1（0.03%）
浮腫	－	1（0.03%）
末梢性浮腫	－	1（0.03%）
発熱	－	1（0.03%）
口渇	3（0.28%）	－
滴下投与部位紅斑	－	1（0.03%）
臨床検査値異常	172（16.06%）	43（1.29%）
ｱﾗﾆﾝ･ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	59（5.51%）	22（0.66%）
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	45（4.20%）	16（0.48%）
血中ｱﾐﾗｰｾﾞ増加	－	1（0.03%）
血中ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ増加	1（0.09%）	－
血中ｸﾛｰﾙ減少	－	1（0.03%）
血中ｸﾚｱﾁﾝﾎｽﾎｷﾅｰｾﾞ増加	10（0.93%）	1（0.03%）
血中ｸﾚｱﾁﾆﾝ増加	－	1（0.03%）
血中ﾌﾞﾄﾞｳ糖減少	4（0.37%）	－
血中ﾌﾞﾄﾞｳ糖増加	－	1（0.03%）
血中乳酸脱水素酵素増加	7（0.65%）	4（0.12%）
血中ｶﾘｳﾑ減少	2（0.19%）	－
血中ｶﾘｳﾑ増加	5（0.47%）	－
血中ﾅﾄﾘｳﾑ減少	－	1（0.03%）
血中ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ増加	5（0.47%）	－
好酸球数増加	42（3.92%）	1（0.03%）
γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	18（1.68%）	6（0.18%）
尿中ﾌﾞﾄﾞｳ糖陽性	1（0.09%）	－
ﾛｲｼﾝｱﾐﾉﾍﾟﾌﾟﾁﾀﾞｰｾﾞ上昇	1（0.09%）	－
単球数増加	1（0.09%）	1（0.03%）
好中球数減少	10（0.93%）	－
好中球数増加	1（0.09%）	－
血小板数減少	1（0.09%）	－
赤血球数減少	－	1（0.03%）
白血球数減少	4（0.37%）	2（0.06%）
白血球数増加	1（0.09%）	－
血小板数増加	5（0.47%）	－
好酸球百分率増加	－	4（0.12%）
尿中蛋白陽性	5（0.47%）	－
血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	9（0.84%）	6（0.18%）
肝酵素上昇	－	1（0.03%）

Table 3.　重篤な副作用の症例一覧

副作用名	性別 年齢 体重 診断名	ｱﾚﾙｷﾞｰ歴	既往歴	基礎疾患・合併症	本剤の 投与状況†	転帰	その他
胃腸出血	男性 70歳 53.1 kg 扁桃炎	なし	なし	なし	50mg b.i.d. 4日間 連日	不明	Ccr [a, c]: 66.2 ml/min BUN [a]: 19 mg/dL NSAID（ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝNa）併用
肝機能異常	女性 79歳 38.0 kg 腎盂腎炎	なし	尿路結石	尿路結石	50mg b.i.d. 4日間 連日	回復	Ccr [b, c]: 16.1 ml/min BUN [b]: 32.8 mg/dL AST [d]: 18 → 384 IU/L ALT [d]: 9 → 308 IU/L ALP [d]: 281 → 4125 IU/L γGTP [d]: 59 → 935 IU/L LDH [d]: 178 → 357 IU/L 本剤中止により回復
白血球数減少	男性 69歳 不明 肺炎	なし	なし	B細胞性悪性ﾘﾝﾊﾟ腫 精神発達異常	50mg b.i.d. 6日間 連日	不明	WBC [d]: 3100 → 900/μL Ccr、BUNとも未測定 抗癌剤（ｿﾌﾞｿﾞｷｻﾝ）併用
薬疹	女性 15歳 不明 顎炎	なし	なし	なし	50mg b.i.d. 19日間 連日	軽快	血清Cr: [a]: 0.72 mg/dL BUN [a]: 8 mg/dL 他の被疑薬：ｸﾗﾘｽﾛﾏｲｼﾝ
低血糖症 肺炎 重複感染‡	男性 90歳 35.4 kg 肺炎	なし	肺結核 肺非定型抗酸菌症	慢性心不全 発作性心房細動 慢性気管支炎 洞不全症候群 人工ﾍﾟｰｽﾒｰｶｰ挿入 外傷性脳内出血 症候性てんかん 逆流性食道炎	50mg q.d. 11日間 1日間隔	回復 回復 回復	Ccr [a, c]: 11.5 ml/min BUN [a]: 83.1 mg/dL 血糖 [d]: 102 → 9mg/dL

†: 日数は、副作用発現までの投与日数を示す。
‡:「肺炎、重複感染」は、「菌交代による肺炎増悪」を示す。
a: 投与前値
b: 副作用発現日の値
c: クレアチニン・クリアランス（Ccr）はCockcroft-Gaultの式より算出
d:「投与前値→最悪値」を示す。

3) 下痢，肝機能障害の発現状況

本調査で認められた主な副作用である下痢（軟便含む）と肝機能障害（肝機能検査値異常含む）の発現状況を以下に示す。

(1) 下痢の発現状況

安全性評価対象症例3,331例中，下痢（軟便含む）は55例 (1.65%) に認められた。下痢，軟便の内訳は下痢41例，軟便14例であり，重篤な症例は認められなかった。下痢（軟便含む）の発現時期をTable 6に示す。本剤投与開始日に7例，翌日（1日後）に16例であり，投与開始3日後までの累積発現率は84.3%であった。転帰は4例が不明，1例が投与開始6日後に未回復でその後の転帰は不明であったが，残りの50例はいずれも回復または軽快しており，そのうち72.0%（36例）が下痢発現から7日以内に回復・軽快していた。

また，「日頃の便通」が「普通」「下痢しやすい」「便秘しやすい」の区分別の下痢発現率は，「普通」で1.27%（25例/1,974例），「下痢しやすい」で6.45%（4例/62例），「便秘しやすい」で

Table 4. 要因別副作用発現状況

			評価例数	副作用有	P値
性別	男		1676	78 (4.65%)	P=0.5523
	女		1655	70 (4.23%)	
年齢	65歳未満		1713	70 (4.09%)	P=0.3339
	65歳以上75歳未満		759	41 (5.40%)	
	75歳以上		859	37 (4.31%)	
感染症領域	呼吸器感染症		1283	78 (6.08%)	P=0.0021
	尿路感染症		1365	37 (2.71%)	
	婦人科領域感染症		46	2 (4.35%)	
	耳鼻科領域感染症		275	12 (4.36%)	
	歯科・口腔外科領域感染症		304	17 (5.59%)	
	その他		58	2 (3.45%)	
基礎疾患・合併症	なし		1404	50 (3.56%)	P=0.0342
	あり		1924	98 (5.09%)	
	不明・未記載		3	0 (0.00%)	
	肝疾患	なし	3240	142 (4.38%)	P=0.2741
		あり	88	6 (6.82%)	
	腎疾患	なし	3199	140 (4.38%)	P=0.3242
		あり	129	8 (6.20%)	
	心疾患	なし	3115	138 (4.43%)	P=0.8561
		あり	213	10 (4.69%)	
	糖尿病	なし	3111	132 (4.24%)	P=0.0306
		あり	217	16 (7.37%)	
	脳血管障害	なし	3207	144 (4.49%)	P=0.5350
		あり	121	4 (3.31%)	
	てんかん等の痙攣	なし	3314	146 (4.41%)	P=0.0735
		あり	14	2 (14.29%)	
アレルギー歴	なし		3055	134 (4.39%)	P=0.5517
	あり		209	11 (5.26%)	
	不明・未記載		67	3 (4.48%)	
本剤1日投与量	50mg q.d.		37	2 (5.41%)	P=0.8350
	50mg b.i.d.		2951	130 (4.41%)	
	50mg t.i.d.		10	0 (0.00%)	
	100mg q.d.		14	0 (0.00%)	
	100mg b.i.d.		319	16 (5.02%)	
併用薬	なし		912	23 (2.52%)	P=0.0010
	あり		2419	125 (5.17%)	
本剤投与開始前のクレアチニンクリアランス†	<10mL/min		4	0 (0.00%)	P=0.1823
	≧10～<30mL/min		34	5 (14.71%)	
	≧30～<50mL/min		146	7 (4.79%)	
	≧50mL/min		698	44 (6.30%)	
	不明・未記載		2449	92 (3.76%)	

† Cockcroft-Gault計算式により算出した。

Table 5. 感染症領域別，併用薬有無別の副作用発現状況

	感染症領域						糖尿病合併‡		併用薬	
	呼吸器感染症	尿路感染症	婦人科領域感染症	耳鼻科領域感染症	歯科・口腔外科	その他†	なし	あり	なし	あり
安全性評価対象症例数	1283	1365	46	275	304	58	3111	217	912	2419
副作用発現症例数	78	37	2	12	17	2	132	16	23	125
副作用発現件数	113	39	3	14	21	2	172	20	26	166
副作用発現率	6.08%	2.71%	4.35%	4.36%	5.59%	3.45%	4.24%	7.37%	2.52%	5.17%
副作用の種類	副作用種類別発現率（%）									
感染症および寄生虫症	1 (0.08%)	1 (0.07%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.72%)	1 (0.03%)	2 (0.92%)	0 (0.00%)	3 (0.12%)
代謝および栄養障害	4 (0.31%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.10%)	1 (0.46%)	0 (0.00%)	4 (0.17%)
精神障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.33%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
神経系障害	3 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.36%)	1 (0.33%)	0 (0.00%)	5 (0.16%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.21%)
眼障害	1 (0.08%)	1 (0.07%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.06%)	0 (0.00%)	1 (0.11%)	1 (0.04%)
心臓障害	1 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.36%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
胃腸障害	29 (2.26%)	19 (1.39%)	0 (0.00%)	10 (3.64%)	12 (3.95%)	0 (0.00%)	65 (2.09%)	5 (2.30%)	17 (1.86%)	53 (2.19%)
肝胆道系障害	4 (0.31%)	1 (0.07%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.72%)	4 (0.13%)	2 (0.92%)	1 (0.11%)	5 (0.21%)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.47%)	2 (0.15%)	1 (2.17%)	2 (0.73%)	2 (0.66%)	0 (0.00%)	12 (0.39%)	1 (0.46%)	3 (0.33%)	10 (0.41%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
腎および尿路障害	0 (0.00%)	4 (0.29%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.13%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.17%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.31%)	3 (0.22%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.33%)	0 (0.00%)	8 (0.26%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (0.33%)
臨床検査値異常	33 (2.57%)	7 (0.51%)	1 (2.17%)	0 (0.00%)	2 (0.66%)	0 (0.00%)	37 (1.19%)	6 (2.76%)	1 (0.11%)	42 (1.74%)

† 「その他」には、非感染症、適応外感染症、複合感染症が含まれる。
‡ 糖尿病合併有無が「不明」の3例は除く。

Table 6. 下痢† 発現までの日数

	発現時期									計
	投与開始日	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日以上	不明	
対象例数	3326	3316	3286	3101	2878	2297	2003	1288	710	5	3331
発現例数	7	16	15	5	3	3	0	1	1‡	4	55
発現率	(0.21%)	(0.48%)	(0.46%)	(0.16%)	(0.10%)	(0.13%)	(0.00%)	(0.08%)	(0.14%)	—	(1.65%)
累積百分率	(13.7%)	(45.1%)	(74.5%)	(84.3%)	(90.2%)	(96.1%)	(96.1%)	(98.0%)	(100.0%)	—	—

† 軟便を含む

‡ 投与開始9日後に発現

Table 7. NSAIDs併用有無別副作用発現状況

	NSAIDs非併用	ﾌｪﾆﾙ酢酸系・ﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸系 NSAIDs併用	その他NSAIDs併用
症例数	2470	421	440
副作用発現例数 (%)	100 (4.05%)	26 (6.18%)	22 (5.00%)
中枢神経系副作用発現例数 (%)	3 (0.12%)	0 (0.00%)	3 (0.68%)

1.83%（5例/273例）であり，日頃，下痢しやすい人において，下痢の発現率が高かった。

(2) 肝機能障害副作用の発現状況

安全性評価対象症例3,331例中，肝機能障害（肝機能検査値異常含む）は39例 (1.17%) に認められ，そのうち1例が重篤であった。重篤の1例は79歳の高齢者で，Ccrが16.1 mL/minと腎機能が低下していたが，1回50 mg 1日2回が4日連続投与されていた。なお，本剤投与中止により回復している。非重篤な肝機能障害38例中アラニン・アミノトランスフェラーゼまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが本剤投与終了7日後までに100 IU/Lを超過した症例はそれぞれ5例，8例であったが，200 IU/Lを超えた症例はなかった。非重篤例ではいずれも自他覚所見発現の報告はなく，本剤投与後に実施した肝機能検査で異常値が認められた。転帰は11例が再検査を実施していないため不明，2例が発現15日後及び22日後に未回復でその後の転帰不明，その他の25例は回復または軽快していた。

4) 非ステロイド性抗炎症薬併用時の安全性

フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDsは，キノロン系抗菌薬との併用により痙攣を起こすことが報告されていることから，「使用上の注意」の相互作用の項に「併用注意」と記載されている。そこで，フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用時の本剤の安全性を検討した。

NSAIDsの併用率は25.8%（861例）で，そのうちフェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDsの併用率は12.6%（421例）であった。

NSAIDs併用有無別の副作用発現状況をTable 7に示す。副作用発現率は，NSAIDs非併用例で4.05%（100例/2,470例），フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用例で6.18%（26例/421例），その他のNSAIDs併用例で5.00%（22例/440例）であり，3カテゴリー間で差は認められなかった。

また，中枢神経系副作用（神経系障害および精神障害）の発現率は，NSAIDs非併用例で0.12%（3例/2,470例），その他のNSAIDs併用例で0.68%（3例/440例）であり，フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDs併用例では認められなかった。なお，痙攣の副作用はNSAIDs併用有無にかかわらず認められなかった。

5) 特別な背景を有する患者における本剤の安全性

特別な背景を有する患者として，高齢者，肝疾患合併例，腎疾患合併例，心疾患合併例における本剤の安全性について，以下に記す。

(1) 高齢者

年齢別の副作用発現率は，65歳未満4.09%（70例/1,713例），65歳以上75歳未満5.40%（41例/759例），75歳以上4.31%（37例/859例）であり，有意差は認められなかった (P=0.3339)。また，各年齢間で副作用の種類に大きな差は認められなかった (Table 8)。

(2) 肝疾患を有する患者

肝疾患を有する症例は88例であり，6例に副作用が認められた（副作用発現率6.82%）。一方，肝疾患を有さない症例の副作用発現率は4.38%（142例/3,240例）であり，カテゴリー間に有意差は認められなかった (P=0.2741)。

肝疾患を有する症例で発現率の高かった副作用は，臨床検査値異常3例（4件：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，好酸球数増加，各1件）であった (Table 8)。肝疾患を有する症例で重篤な副作用は認められなかった。

Table 8. 年齢別，基礎疾患・合併症別副作用発現状況

	年齢			肝疾患合併†		腎疾患合併†		心疾患合併†	
	65歳未満	65歳以上 75歳未満	75歳以上	なし	あり	なし	あり	なし	あり
安全性評価対象症例数	1713	759	859	3240	88	3199	129	3115	213
副作用発現症例数	70	41	37	142	6	140	8	138	10
副作用発現件数	90	51	51	185	7	182	10	177	15
副作用発現率	4.09%	5.40%	4.31%	4.38%	6.82%	4.38%	6.20%	4.43%	4.69%
副作用の種類	副作用種類別発現率（%）								
感染症および寄生虫症	0 (0.00%)	1 (0.13%)	2 (0.23%)	3 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (0.06%)	1 (0.78%)	2 (0.06%)	1 (0.47%)
代謝および栄養障害	0 (0.00%)	2 (0.26%)	2 (0.23%)	4 (0.12%)	0 (0.00%)	4 (0.13%)	0 (0.00%)	3 (0.10%)	1 (0.47%)
精神障害	1 (0.06%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)
神経系障害	2 (0.12%)	1 (0.13%)	2 (0.23%)	5 (0.15%)	0 (0.00%)	5 (0.16%)	0 (0.00%)	5 (0.16%)	0 (0.00%)
眼障害	1 (0.06%)	0 (0.00%)	1 (0.12%)	2 (0.06%)	0 (0.00%)	2 (0.06%)	0 (0.00%)	2 (0.06%)	0 (0.00%)
心臓障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.12%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.47%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.06%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)
胃腸障害	39 (2.28%)	20 (2.64%)	11 (1.28%)	69 (2.13%)	1 (1.14%)	69 (2.16%)	1 (0.78%)	66 (2.12%)	4 (1.88%)
肝胆道系障害	2 (0.12%)	3 (0.40%)	1 (0.12%)	5 (0.15%)	1 (1.14%)	5 (0.16%)	1 (0.78%)	6 (0.19%)	0 (0.00%)
皮膚および皮下組織障害	7 (0.41%)	3 (0.40%)	3 (0.35%)	12 (0.37%)	1 (1.14%)	13 (0.41%)	0 (0.00%)	12 (0.39%)	1 (0.47%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.12%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)
腎および尿路障害	2 (0.12%)	0 (0.00%)	2 (0.23%)	4 (0.12%)	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (1.55%)	4 (0.13%)	0 (0.00%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.12%)	2 (0.26%)	4 (0.47%)	8 (0.25%)	0 (0.00%)	7 (0.22%)	1 (0.78%)	8 (0.26%)	0 (0.00%)
臨床検査値異常	18 (1.05%)	12 (1.58%)	13 (1.51%)	40 (1.23%)	3 (3.41%)	40 (1.25%)	3 (2.33%)	39 (1.25%)	4 (1.88%)

† 合併症有無が「不明」の3例は除く。

Table 9.　臨床効果

			評価例数	有効	無効	有効率
全体			3225	2997	228	92.9%
呼吸器感染症			1255	1171	84	93.3%
	咽頭 ・ 喉頭炎		152	146	6	96.1%
	扁桃炎		118	116	2	98.3%
	急性気管支炎		218	209	9	95.9%
	肺炎		537	490	47	91.2%
	慢性呼吸器病変の二次感染		230	210	20	91.3%
尿路感染症			1351	1235	116	91.4%
	膀胱炎		1072	977	95	91.1%
		単純性	486	466	20	95.9%
		複雑性	586	511	75	87.2%
	腎盂腎炎		206	194	12	94.2%
		単純性	51	49	2	96.1%
		複雑性	155	145	10	93.5%
	尿道炎		73	64	9	87.7%
婦人科領域感染症	子宮頸管炎		46	45	1	97.8%
耳鼻科領域感染症			272	256	16	94.1%
	中耳炎		95	88	7	92.6%
		急性	31	29	2	93.5%
		慢性	6	6	0	100.0%
		慢性の急性増悪	58	53	5	91.4%
	副鼻腔炎		177	168	9	94.9%
		急性	90	86	4	95.6%
		慢性	18	14	4	77.8%
		慢性の急性増悪	69	68	1	98.6%
歯科・口腔外科領域感染症			301	290	11	96.3%
	歯周組織炎		70	68	2	97.1%
	歯冠周囲炎		72	72	0	100.0%
	顎炎		159	150	9	94.3%

(3) 腎疾患を有する患者

腎疾患を有する症例は129例であり，8例に副作用が認められた（副作用発現率6.20%）。一方，腎疾患を有さない症例の副作用発現率は4.38%（140例/3,199例）であり，カテゴリー間に有意差は認められなかった (P=0.3242)。

腎疾患を有する症例で発現率の高かった副作用は，腎および尿路障害2例（2件：蛋白尿，腎機能障害，各1件），臨床検査値異常3例（4件：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，肝酵素上昇，各1件）であった (Table 8)。腎疾患を有する症例で，重篤な副作用が1例（肝機能異常1件）認められた (Table 3)。

Table 10. 菌消失率

菌種	菌消失率
全体	91.5% (808 / 883)
グラム陽性菌	92.3% (310 / 336)
Staphylococcus 属	91.2% (104 / 114)
Streptococcus 属	94.4% (102 / 108)
Streptococcus pneumoniae	100.0% (39 / 39)
Enterococcus 属	86.7% (65 / 75)
グラム陰性菌	90.7% (458 / 505)
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	100.0% (14 / 14)
Escherichia coli	92.8% (295 / 318)
Citrobacter 属	87.5% (14 / 16)
Klebsiella 属	89.7% (35 / 39)
Enterobacter 属	100.0% (10 / 10)
Serratia 属	100.0% (6 / 6)
Proteus 属	100.0% (9 / 9)
Morganella morganii	100.0% (1 / 1)
Haemophilus influenzae	100.0% (40 / 40)
Pseudomonas aeruginosa	65.4% (34 / 52)
偏性嫌気性菌	100.0% (28 / 28)
Peptostreptococcus 属	100.0% (10 / 10)
Prevotella 属	100.0% (13 / 13)
Porphyromonas 属	100.0% (1 / 1)
Fusobacterium 属	100.0% (4 / 4)
非定型菌	85.7% (12 / 14)
Chlamydia trachomatis	83.3% (10 / 12)
Chlamydia pneumoniae	100.0% (2 / 2)

(4) 心疾患を有する患者

心疾患を有する症例は213例であり，10例に副作用が認められた（副作用発現率4.69%）。一方，心疾患を有さない症例の副作用発現率は4.43%（138例/3,115例）であり，カテゴリー間に有意差は認められなかった (P=0.8561)。

心疾患を有する症例で発現率の高かった副作用は，臨床検査値異常4例（6件：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加3件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2件，血中アルカリホスファターゼ増加1件）であり，特記すべき傾向は認められなかった (Table 8)。心疾患を有する症例で動悸が1例認められたが，本剤投与終了後回復した。また，心疾患を有する症例で，重篤な副作用が1例（3件：低血糖症，肺炎，重複感染，各1件）に認められた (Table 3)。

4. 有効性

1) 臨床効果

有効性評価対象3,225例における有効率は92.9%（2,997例/3,225例）であった (Table 9)。各感染症領域別の有効率は，呼吸器感染症で93.3%（1,171例/1,255例），尿路感染症で91.4%（1,235例/1,351例），婦人科領域感染症で97.8%（45例/46例），耳鼻科領域感染症94.1%（256例/272例），歯科・口腔外科領域感染症で96.3%（290例/301例）であった。疾患別の有効率は，複雑性膀胱炎87.2%（511例/586例），尿道炎87.7%（64例/73例），慢性副鼻腔炎77.8%（14例/18例）で，それ以外の疾患はいずれも90%以上であった。

2) 細菌学的効果

有効性評価対象において，原因菌として本剤の適応菌種が検出され，菌の消長を判定できた883株における菌消失率は91.5%（808株/883株）であった (Table 10)。好気性または通性嫌気性のグラム陽性菌の消失率は92.3%（310株/336株），同じくグラム陰性菌の消失率は90.7%（458株/505株）であり，偏性嫌気性菌の消失率は100.0%（28株/28株），非定型菌の消失率は85.7%（12株/14株）であった。菌種別の菌消失率は，*Streptococcus pneumoniae* 100.0%（39株/39株），*Haemophilus influenzae* 100.0%（40株/40株），*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* 100.0%

Table 11.　前治療抗菌薬無効例に対する効果

	例数	有効	無効	有効率
前治療抗菌薬無効例	513	459	54	(89.5%)
単剤使用	469	417	52	(88.9%)
キノロン系抗菌薬無効例	130	112	18	(86.2%)
セフェム系抗菌薬無効例	175	155	20	(88.6%)
マクロライド系抗菌薬無効例	111	105	6	(94.6%)
ペニシリン系抗菌薬無効例	13	13	0	(100.0%)
その他抗菌薬無効例	39	32	7	(82.1%)
2剤以上併用	44	42	2	(95.5%)

（14株/14株），*Escherichia coli* 92.8%（295株/318株）であった。

3) 前治療薬無効例に対する効果

有効性評価対象において，前治療抗菌薬無効例に本剤が使用されたのは513例 (15.9%) であり，そのうち本剤の臨床効果が有効であったのは89.5%（459例/513例）であった (Table 11)。前治療抗菌薬無効例に対する本剤の有効率を薬効群ごとにみると，キノロン系抗菌薬86.2%（112例/130例），セフェム系抗菌薬88.6%（155例/175例），マクロライド系抗菌薬94.6%（105例/111例），ペニシリン系抗菌薬100.0%（13例/13例）であった。

III. 考察

一般に承認時までに得られる安全性および有効性に関しては，年齢，合併症，併用薬等一定の条件下で実施される臨床試験によるものであり，情報としては限定されたものとなる。一方，市販後においては，高齢者，肝機能，腎機能障害患者等の様々な背景要因をもつ患者に薬剤が使用されるため，使用実態下における薬剤の安全性および有効性の情報を収集し，早期に医療関係者に提供することは，適正使用の観点から重要である。今回，医療機関の協力を得て，2008年12月から2010年11月の2年間に，3,000例を目標とした使用成績調査を実施した。その結果，副作用発現率は4.44%（148例/3,331例）で，主な副作用は，下痢（軟便含む）55例，肝機能障害（肝機能検査値異常含む）39例で発現率はそれぞれ1.65%，1.17%であり，発現した副作用の種類は承認時までの治験と同様であった。

下痢は，本剤が嫌気性菌に対し強い抗菌活性を有しているため，腸内細菌叢に影響を与え発現すると考えられる。下痢の約80%がSTFX投与開始3日後までに発現しており，特に，日頃，下痢しやすい人において，下痢（軟便を含む）の発現率が高く認められた。下痢が発現した55例の重篤性は全て非重篤で，経過観察を完遂できた50例の転帰は回復または軽快であった。一方，肝機能障害（肝機能検査値異常含む）の副作用は39例に認められ，そのうち1例が重篤とされた。本症例は1回50 mg 1日2回が4日連続で投与されていたが，副作用発現日にはCcrが16.1 mL/minと腎機能の低下を認めており，本剤を減量する等，慎重に投与すべき症例であったと考えられる。なお，本症例は本剤中止により回復している。非重篤な肝機能障害副作用38例については，本剤投与後に実施した肝機能検査で異常値が認められた症例で，アラニン・アミノトランスフェラーゼまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが本剤投与終了7日後までに100 IU/Lを超過した症例はそれぞれ5例，8例であったが，200 IU/Lを超えた症例はなく，また自他覚所見等の報告はなかった。転帰は，2例は発現15日後及び22日後 に未回復でその後の転帰不明であったが，経過観察を完遂できた25例の転帰は，回復または軽快していた。肝機能障害については，「使用上の注意」の「重大な副作用」の項で「肝機能障害（AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと」と注意喚起がされているが，引続き注意が必要と考える。

キノロン系抗菌薬は，フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDsと併用することで，中枢神経系における$GABA_A$受容体への結合阻害が増強され痙攣を起こすことが報告されている。この痙攣誘発作用はキノロン系抗菌薬の種類により程度の差があり[8~11]，動物実験の結果から，本剤はlevofloxacin (LVFX) と同様に，NSAIDsによる痙攣誘発作用が小さいことが報告されている[12]。本調査

において，フェニル酢酸系・プロピオン酸系NSAIDsが併用された421例に中枢神経系副作用は認められず，また，NSAIDs併用有無にかかわらず痙攣の副作用は認められなかった。従って，本剤とNSAIDsを併用しても中枢神経系副作用の発現が増強される可能性は低いと考えられるが，少ない症例数での検討結果であるため，引き続き注意が必要と考えられた。

また，副作用発現に影響する因子を検討した結果，「感染症領域」「糖尿病合併の有無」「併用薬の有無」で有意差が認められた。「感染症領域」では，呼吸器感染症，歯科・口腔外科領域感染症で副作用発現率が高かった。呼吸器感染症では，特に肺炎患者でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（2.38%，13例/547例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.65%，9例/547例）の発現率が高かった。Daxboeckらは，マイコプラズマ肺炎患者で肝機能が悪化することがあり，マイコプラズマ肺炎の36%および肺炎球菌肺炎の10%でアラニン・アミノトランスフェラーゼ値が増加すると報告している[13]。また，Jinksらは，肺炎の重篤化とアラニン・アミノトランスフェラーゼ値の上昇は関連があると報告しており[14]，呼吸器感染症においてアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が高かった理由として原疾患である肺炎が肝機能検査値に直接影響している可能性も考えられた。歯科・口腔外科領域感染症では，下痢の発現が3.62%（11例/304例）と高かったが，それ以外に特徴的な傾向は認められなかった。「糖尿病」に関しては，糖尿病を有する症例で血中ブドウ糖増加1件，糖尿病を有さない症例で高血糖，低血糖が各1件認められたが，それ以外に特徴的な傾向は認められなかった。「併用薬」に関しては，併用薬のある症例でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が多く認められ，その半数（11例/22例）は本剤以外の要因として併用薬の影響も考えられるとされた。以上より，統計解析上「感染症領域」「糖尿病の合併」「併用薬」で有意差が認められたが，これらの背景因子が直接副作用の発現に関与する可能性も考えられ，STFXの副作用発現のリスク要因とするには至らなかった。

特別な背景を有する症例として，高齢者1,618例ならびに各疾患合併例として肝疾患88例，腎疾患129例，心疾患213例が収集された。高齢者の副作用発現率は，65歳以上75歳未満で5.40%（41例/759例），75歳以上で4.31%（37例/859例）であり，非高齢者と比較し有意差は認められなかった。また，各疾患合併例における副作用発現率は，肝疾患6.82%（6例/88例），腎疾患6.20%（8例/129例），心疾患4.69%（10例/213例）であり，それぞれの非合併例と比べ有意差は認められなかった。

有効性に関しては，全体の有効率は92.9%（2,997例/3,225例）で，感染症領域別の有効率も全て90%以上であった。これは開発治験時の有効率93.4%（859例/920例）と同程度であり，市販後においても本剤の有効性が確認できた。菌消失率は全体で91.5%（808株/883株）であり，特に呼吸器感染症の主要原因菌である*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*の消失率はいずれも100.0%であった。また，近年，キノロン系抗菌薬に対して耐性化が報告されている*E. coli*の消失率は92.8%であった。2007年に実施された全国規模の感受性サーベイランス[6]において，*E. coli*に対するSTFXの抗菌活性は91.8%，他のキノロン系薬剤であるLVFX，ciprofloxacin (CPFX)，tosufloxacin (TFLX) の抗菌活性はいずれも約74%であったことから，大腸菌が原因菌と考えられる尿路感染症の治療においてもSTFXは有効であると考えられた。また，偏性嫌気性菌に対する消失率は100.0%であり，歯科・口腔外科領域感染症，

嚥下性肺炎等，嫌気性菌が原因菌となる疾患での有用性が示唆された。

本調査において，キノロン系薬を含む他剤無効例に対して本剤は89.5%（459例/513例）の有効率を示し，無効であった薬剤がキノロン系，セフェム系，マクロライド系，ペニシリン系いずれの場合にも有効率は85%以上と，他剤無効例に対する本剤の有効性が確認された。キノロン系薬剤は，作用機序の違いからβ-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬と交叉耐性を示さず，また，STFXは*S. pneumoniae*ならびに*E. coli*由来のDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼの野生型ならびに変異型酵素に対し，他のキノロン系薬剤（LVFX，CPFX等）と比較して高い阻害活性を示すことが報告され[2,3]，本剤の有する特徴が臨床的に示されたものと考えた。

以上，本調査でSTFXは安全性に大きな問題点は認められず，呼吸器，尿路，婦人科，耳鼻科，歯科・口腔外科の各領域の感染症に対し90%以上の有効率が示されたことから，使用実態下においても有用な抗菌薬であることが確認された。

謝辞

STFX使用成績調査にご協力を賜り，貴重なデータをご提供いただきました先生方に厚く御礼いたします。また，副作用の評価及び論文の作成においてご指導賜りました東京慈恵会医科大学感染制御科　堀誠治　教授に深謝いたします。

文献

1) Sato, K.; K. Hoshino, M. Tanaka, *et al.*: Antimicrobial activity of DU-6859, a new potent fluoroquinolone, against clinical isolates. Antimicrob. Agents Chemother. 36: 1491～1498, 1992
2) 神田裕子，黒坂勇一，藤川香津子，他：Sitafloxacinの細菌学的評価。日本化学療法学会雑誌 56(S-1): 1～17, 2008
3) 神田裕子：新規キノロン系抗菌薬シタフロキサシンの薬理学的特性と臨床効果。日本薬理学雑誌 133: 43～51, 2009
4) 山口惠三，大野　章，樫谷総子，他：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. Antibiotics 58: 17～44, 2005
5) 山口惠三，大野　章，石井良和，他：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. Antibiotics 59: 428～451, 2006
6) 山口惠三，大野　章，石井良和，他：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. Antibiotics 62: 346～370, 2009
7) 天野綾子，松崎　薫，岸　直子，他：2009年臨床分離株に対するSitafloxacinの抗菌活性。Jpn. J. Antibiotics 63: 411～430, 2010
8) 野崎正勝：ニューキノロン薬と非ステロイド系抗炎症薬の併用によるけいれん。治療 76: 2265～2271, 1994
9) 堀　誠治：キノロン薬と抗炎症薬の薬物相互作用による痙攣発現機序に関する研究―薬物相互作用からみた抗炎症薬の分類と構造活性相関―。Jpn. J. Antibiotics 53: 249～252, 2000
10) 堀　誠治，川村将弘：非ステロイド性抗炎症薬からみたキノロン系薬との薬物相互作用―Gatifloxacin とnorfloxacinの比較検討―。日本化学療法学会雑誌 50: 460～463, 2002
11) Hori, S.; J. Kizu & M. Kawamura: Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs. J. Infect. Chemother. 9: 314～320, 2003
12) Hori, S.: Convulsant activity of sitafloxacin and its interactions with anti-inflammatory drugs in mice. J. Infect. Chemother. 15: 266～268, 2009
13) Daxboeck, F.; R. Gattringer, S. Mustafa, *et al.*: Elevated serum alanine aminotransferase

(ALT) levels in patients with serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Clin. Microbiol. Infect. 11: 507～510, 2005

14) JINKS, M. F. & C. A. KELLY: The pattern and significance of abnormal liver function tests in community-acquired pneumonia. Eur. J. Intern. Med. 15: 436～440, 2004

Study on the safety and efficacy of sitafloxacin —Results of the use-results survey—

TAKUYUKI MATSUMOTO[1], KAZUHIRO UCHINO[1], HIROKI YAMAGUCHI[1], SANAE YOSHIDA[1], MEGUMI TAKAHASHI[1], HIROKO KODAMA[1], SATOKO HAMAJIMA[1], RIE YONEMOCHI[2], SACHIKO FUJITA[2], ATSUSHI TAKITA[3], NAOKI YAMANOUCHI[3], TADAMICHI SUZUKI[2], TOMOO SHIOZAWA[1] and FUMIE YAMAGUCHI[1]

[1] Post Marketing Studies Management Department Daiichi Sankyo Co., Ltd.
[2] Pharmacovigilance Department Daiichi Sankyo Co., Ltd.
[3] Clinical Data and Biostatistics Department Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Sitafloxacin (STFX, Gracevit® 50 mg, fine granules 10%), a new quinolone antibacterial agent, was approved in January 2008, and the use-results survey was performed for 2 years from December 2008 to November 2010. In total, 3558 case cards were collected from 287 medical institutions and 3331 cases were subjected to a safety evaluation and 3225 were subjected to an efficacy evaluation.

Incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 4.44% (148/3331 cases). Major ADRs were diarrhea (55 cases) and hepatic function disorders (39 cases), and the incidences were 1.65% and 1.17%, respectively.

Serious ADRs were observed in 5 cases (7 episodes); gastrointestinal haemorrhage, hepatic function abnormal, white blood cell count decreased, drug eruption, hypoglycemia, pneumonia, and superinfection in one case each.

Efficacy rate was 92.9% (2997/3225 patients) in total with a range of 91.4 to 97.8% by type of infection such as respiratory tract and urinary tract. Eradication rate of indicated strains was 91.5% (808/883 strains) including Gram-positive bacteria at 92.3% (310/336 strains), Gram-negative bacteria at 90.7% (458/505 strains), anaerobes at 100.0% (28/28 strains) and atypical bacteria at 85.7% (12/14 strains).

In conclusion, this use-results survey confirmed that STFX is a useful antibacterial agent with no serious problems in its safety profile and efficacy rates of over 90% against all infections.