



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.10 (2019/05/16)

目 次

各国規制機関情報

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Volume 12, Issue 8, March 2019
 - Irinotecan 封入リポソーム製剤[‘Onivyde’]: 血栓塞栓症の重篤例および致死例の報告.....2

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2019
 - シグナル: 75歳以上の高齢者でのlevofloxacinとミオクローヌス一薬剤感受性と処方関連の問題.....5

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関する安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

[‘○○○’]の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

各国規制機関情報

Vol.17 (2019) No.10 (05/16) R01

【 英MHRA 】

●Irinotecan 封入リポソーム製剤[‘Onivyde’]: 血栓塞栓症の重篤例および致死例の報告

Onivyde (irinotecan, liposomal formulations): reports of serious and fatal thromboembolic events

Drug Safety Update Volume 12, Issue 8, March 2019

通知日: 2019/03/21

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/onivyde-irinotecan-liposomal-formulations-reports-of-serious-and-fatal-thromboembolic-events>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/787952/March-2019-PDF-final.pdf

[‘Onivyde’]は、肺塞栓症、静脈血栓症、動脈血栓塞栓症などの重篤な血栓塞栓性イベントの報告との関連がみられている。



◇医療従事者向け助言

- 転移性膵腺癌の治療のため[‘Onivyde’]を使用している患者で、血栓塞栓症の重篤例および致死例が報告されていることに留意すること。
- 原疾患の癌以外に、複数のリスク因子を有する患者を特定するため、病歴聴取を徹底して行うべきである。
- 血栓塞栓症の徴候・症状(下肢または上肢に突然疼痛や腫脹が生じる、咳嗽や胸痛、呼吸困難が急に起こるなど)が現れた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう、患者に予め助言すること。
- 医薬品有害反応(ADR)^Aが疑われた場合、Yellow Cardスキーム^Bを介して報告すること。報告することによって、たとえそのリスクが既知であってもADRの頻度や重篤度に関する情報が集積される。

◇重篤な血栓塞栓症の報告

定期的なEUのレビューで、[‘Onivyde’]による治療を受けている患者での重篤な血栓塞栓症の症例報告が評価された。2015年10月～2018年4月の累積的レビューで、23例の血栓塞栓症の重篤症例報告が見出され、そのうち4例は致死例であった。EUでの血栓塞栓症の重篤症例20例は2017年10月～2018年4月の6カ月間に報告されていた。

^A adverse drug reaction

^B Yellow Card 有害反応報告システム <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

このリポソーム封入製剤の使用に伴う血栓塞栓症の英国でのYellow Card報告はなく、また英国での[‘Onivyde’]の使用は非常に少ない。しかしながら、すべての処方者は[‘Onivyde’]を使用する際にこのリスクを認識しておくべきである。

報告された有害事象には、肺塞栓症、大静脈血栓症、深部静脈血栓症、カテーテル留置部位血栓症、および鎖骨下静脈血栓症が含まれていた。上大静脈症候群、門脈血栓症、血栓症、脳血管発作、頸静脈血栓症、および腸間膜動脈血栓症の個別症例報告もあった。

[‘Onivyde’]の製品情報には、血栓塞栓症のリスクが承認当初から記載されている。しかしながら、この有害事象の報告頻度が増加していること、また症例が重篤であることから、複数のリスク因子を有する患者を特定するため病歴聴取を徹底して行うべきであるとの注意事項がSmPC^Cに追加された。

すべての患者に血栓塞栓症の徴候・症状について伝え、血栓塞栓症が生じた場合には医療機関を受診するよう予め助言すること。血栓塞栓症の徴候・症状に関する注意事項は、患者向け添付文書^Dにも追加された。

◇Irinotecan封入リポソーム製剤[‘Onivyde’]について

[‘Onivyde’]は、gemcitabineベースの治療後に進行した転移性膵腺癌の成人患者での治療において、5-fluorouracil (5-FU) およびleucovorin^Eとの併用療法で承認を受けている。患者への[‘Onivyde’]の処方・投与は、抗がん治療に十分な経験をもつ医師によってのみ行われなければならない。

参考情報

※フォリン酸(FOLinic acid)・フルオロウラシル(Fluorouracil)・イリノテカン(IRInotecan)の3剤併用による化学療法はFOLFIRI療法と呼ばれ、消化管癌治療などに用いられている。

※リポソーム製剤によるがんDDS (Drug Delivery System) について

リポソーム製剤などの高分子は、正常組織では血管外に漏出しにくい、がん組織では血管透過性が高いため血管から漏出しやすい。また、がん組織ではリンパ系が未発達なため、漏出した高分子が排泄されずにその場に滞留しやすい。リポソーム製剤によるDDSは、このようなEPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果を利用して薬剤の腫瘍集積性を高める方法である。現在国内では、ドキシル注(doxorubicin封入PEG修飾リポソーム製剤)が実用化(販売)されている。

^C Summary of Product Characteristics (製品概要)

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/9200/smpc>

^D Patient Information Leaflet (PIL)

<https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.9200.pdf>

^E 英国一般名(BAN)ではfolinic acid。チミジル酸合成酵素を阻害して5-FUの抗腫瘍効果を増強する。(訳注)

薬剤情報

- ◎Irinotecan〔イリノテカン塩酸塩水和物, Irinotecan Hydrochloride Hydrate, I型DNAトポイソメラーゼ阻害剤, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
※国内で発売済のirinotecanはリポソーム製剤化されていない従来型の点滴静注剤である。リポソーム製剤は開発中(Phase II, 2018/4/4現在)。
- ◎Fluorouracil〔フルオロウラシル(JP), ピリミジン代謝拮抗薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Calcium Folate〔ホリナートカルシウム(JP), leucovorin calcium(USP), 代謝拮抗薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Calcium Levofolate〔レボホリナートカルシウム水和物, Calcium Levofolate Hydrate(JP), 葉酸誘導体, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
※LevofolateはCalcium Folate{leucovorin calcium(USP)}のL体である。

Vol.17 (2019) No.10 (05/16) R02

【WHO】

●シグナル:75歳以上の高齢者での levofloxacin とミオクローヌス—薬剤感受性と処方関連の問題

Levofloxacin and myoclonus in the elderly over 75 years: susceptibilities and prescribing issues

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2019

通知日:2019/02/26

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311036/WPN-2019-01-eng.pdf?ua=1>

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、有害事象と医薬品との間に存在する可能性のある因果関係(これまで知られていなかったか、または根拠が不十分であった)について報告された情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である^A。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOの副作用データベースであるVigiBase^Bに収録された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^Cの参加国それぞれのファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が1,800万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(UMC)^Dが維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。

◇ ◇ ◇

◇要約

VigiBase内をサブグループに焦点を当てたシグナル検出法^Eを用いてスクリーニングしたところ、75歳以上の患者のサブグループのみで、levofloxacinとミオクローヌスの組み合わせの報告割合に不均衡(disproportionality)が見出された。全体集団では、この組み合わせの報告割合に不均衡はみられなかった。

Levofloxacinの製品表示には、有害反応としてミオクローヌスは記載されていない。また、中枢神

^A WHO のシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

^B 個別症例安全性報告(individual case safety report:ICSR)を収録したWHOのグローバルデータベース。ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文のp.24)を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311036/WPN-2019-01-eng.pdf?ua=1>

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

^D Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>

^E サブグループに焦点を当てたシグナル検出法の詳細は以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/analytics-in-vigilyze/>

経系有害事象は挙げられているが、高齢者に限って起こるとの記載はない。

Levofloxacinは主として腎臓から未変化体として排泄されるため、腎機能障害のある患者がlevofloxacinを使用する場合には、用量調節が推奨されている。

VigiBaseで今回特定された20例を評価した結果、その半数以上で、ミオクローヌスを引き起こした原因として、levofloxacinの可能性が最も高いことが示された。

◇背景

Levofloxacinはフルオロキノロン系薬クラスの合成抗菌薬である。成人での適応は、さまざまな感染症(急性細菌性副鼻腔炎、慢性気管支炎の急性増悪、市中感染性肺炎、慢性細菌性前立腺炎、腎盂腎炎、複雑性尿路感染症など)の治療である¹⁾。FDAの製品表示では、推奨1日用量は単純性尿路感染症に対する250 mgから、より重篤なさまざまな細菌感染に対する750 mgまでの範囲となっており¹⁾、英国の製品概要(SmPC)^Fでは、特定の感染症に対して1日1000 mgの使用が認められている²⁾。

今回、VigiBaseの症例報告について因果関係を評価し、高齢者でみられた不均衡な報告割合の理由として以下の2点に関わっているのではないかという仮説に関し、エビデンスを評価した。

- 1) 神経系の併存疾患があること
- 2) 腎機能障害が増悪した結果、levofloxacinの血中濃度が上昇し、そのため中枢神経系への移行性が高まった可能性があること

◇VigiBaseでの症例報告

MedDRAの高位語(HLT)^Gの“Neurological Signs and Symptoms”(神経学的徴候および症状)で検索したところ、levofloxacinの使用に伴う症例が5000例以上見出された。このうち、MedDRAの基本語(PT)^Hの“myoclonus”(ミオクローヌス)の記載があったのは45例であった。75歳以上の高齢者は、期待値9.5例に対し、実際は半数以上(23例)であった。75歳未満の患者は18例で、4例は年齢の記載がなかった。今回の解析には、levofloxacinを被疑薬とし、かつ有害反応としてミオクローヌスが記載されていた75歳以上の高齢患者での症例報告で、2017年8月28日までにVigiBaseに収載されていたものすべてを含めた。

75歳以上の患者での症例は9カ国から報告されており、ほとんどは欧州であった。23例のうち重複などにより3例を除外し、20例について検討した。20例のうち男性は9例、女性は11例で、年齢は78～100歳(中央値:81歳)であった。

年齢の記載のあった全報告(38例)では、年齢は15～100歳(中央値:78歳)、男性20例、女性18例であった。

^F Summary of Product Characteristics

^G High Level Term

^H Preferred Term

◇Levofloxacinの使用状況

1日用量は125～1000 mg (17人)であった。投与経路は、14人が経口、3人が静注であった。Levofloxacinの使用開始からミオクローヌス発現までの期間は、16人が1～16日(平均5.1日)であり、このうち14人が1週間以内であった。

Levofloxacinがミオクローヌスに関する唯一の被疑薬であった症例は14例であった。Levofloxacinの退薬後に症状が回復したのは11例であった(表1)。この11例のうち3例(症例番号2, 8, 9)ではlevofloxacinが唯一の使用薬と記載されていた。1例(症例番号2)は、rechallenge¹⁾により再発した。症例番号6では併用薬の使用も中止されていた。

◇相互作用薬

Levofloxacinとの薬物相互作用が疑われた症例は3例あった。1例では、clomipramineの代謝がlevofloxacinにより抑制され、その結果セロトニン症候群を来した可能性が示唆された。別の1例は腎機能障害のあった患者で、パーキンソン病のためmemantineを使用した後、ミオクローヌス単収縮が発現した。2カ月後に患者がlevofloxacinの使用を開始したところ、ミオクローヌス単収縮が増悪し、錯乱が発現した。この症例の報告者らは、有機カチオントランスポーターを介したmemantineの腎排泄をlevofloxacinが競合的に阻害した可能性があり、それが一因でそれらの症状が発現したのではないかと述べている¹⁰⁾。残りの1例では、imipenemとlevofloxacinとの相互作用の機序についての説明はなかったが、フルオロキノロン系薬とβ-ラクタム系薬(いずれもミオクローヌスや痙攣発作を起こしやすくすることが知られている医薬品)の併用に関連している可能性がある。

◇Levofloxacin以外の被疑薬および併用薬

Levofloxacin以外の被疑薬の多くは、ミオクローヌスを引き起こすことが報告されている医薬品であった(例えば3例でのmianserin, codeine, およびceftriaxone)。しかしながら、ミオクローヌスを誘発する医薬品を併用薬として挙げている報告も多かった。最も多かったのはオピオイド系薬(4例)、およびceftriaxone(3例)であった。複雑な症例もあり、その一例として、11品目の医薬品を使用中にミオクローヌスと異常運動が発現し、その4日後にてんかん重積状態が生じたと報告されていた患者がいた。11品目にはlevofloxacin, mianserin, codeine, およびceftriaxoneが含まれていたが、これらはすべてミオクローヌスを引き起こす可能性⁹⁾、および痙攣発作を起こしやすくする可能性¹¹⁾のある医薬品である。

◇ミオクローヌスと共に記載されていた有害反応および併存疾患

報告にミオクローヌスと共に記載されていた有害反应用語から、ミオクローヌスと共に痙攣発作もあった患者がいたことがわかる。痙攣発作はlevofloxacinのまれな有害反応であり¹⁾、一部の患者では、完全な痙攣発作^{J)}ではなく、痙攣発作様のミオクローヌスを発現していた可能性がある。別の3人

¹⁾ 薬剤の使用を再開すること(訳注)

^{J)} fully developed seizures

の患者(症例番号13, 19, 20)では脳症が報告されていたが、これはlevofloxacinが引き起こしたか、増悪させた可能性がある。

他の患者は、levofloxacin関連のミオクローヌスが起りやすくなる疾患があったか、またはlevofloxacinの使用の他にミオクローヌスを説明できるような疾患があった。2人の患者は現在または過去に、末梢性ニューロパチーまたは多発ニューロパチーがあった。脳疾患のあった患者もいた(例えば、出血が2人、皮質または皮質下の萎縮が3人)。4人の患者では、代謝障害と敗血症が報告されており、これらも中枢神経系に影響を及ぼしていた可能性がある。さらに、1人の患者はgabapentinによる治療中であったが、これは患者にてんかんまたは末梢性ニューロパチーがあったことを示唆している。

表1の症例番号2, 8, および9の患者は、素因となる疾患、交絡する可能性のある疾患、あるいは併用処方 of いずれも報告されておらず、levofloxacinのdechallengeにより回復していた。

一部の症例では、併存疾患、ならびにミオクローヌスと共に報告されていた有害反応や併用薬によってミオクローヌスを説明できる可能性がある。しかしながら、levofloxacinの使用開始および使用中止について記載のあったいくつかの報告では、levofloxacinの使用とミオクローヌスの発現に時間的関連がみとめられたことから、これらの因子は、levofloxacin関連ミオクローヌスを発現しやすくさせたとも考えられる。

◇腎機能

5人の患者は腎機能障害があった(クレアチニン・クリアランスが50 mL/min以下であったか、または腎機能低下について具体的に言及されていた)。別の2例では、処方時に腎機能が正常であったと記載されていた。残りの13例では腎機能に言及していなかったが、そのうち1例では投与間隔が48時間であったことから、腎機能障害のため用量調節が行われたことが示唆された。したがって、ミオクローヌスを発現した高齢患者のうち少なくとも15人は、levofloxacinの用量調節を要しなかったか、または腎機能検査が行われていなかった可能性がある。腎機能障害のあった5人の患者のうち、1日125 mgを処方されていた1人は、FDAの製品表示¹⁾での推奨に従ってlevofloxacinの用量調節が行われていたように思われる。3人は1日500または1000 mgを使用しており、残りの1人については用量が記載されていなかった。

◇文献および製品情報

FDAの製品表示と英国SmPCのいずれも、levofloxacinの有害反応としてミオクローヌスは記載されていない^{1,2)}。

FDAの製品表示には、臨床試験においてフルオロキノロン系薬の使用に伴い発現した主な中枢神経系の有害反応として、痙攣および中毒性精神病が記載されており、また他の精神医学的および神経系の有害反応もいくつか記載されている¹⁾。これらの有害反応が高齢者あるいはそれらを起こしやすい素因のある患者に限定されるという記載はない。また、levofloxacinの濃度上昇を防ぐため、腎不全患者での用量調節が推奨されている。英国のlevofloxacinのSmPCにも、FDAの製品

表示と同様の情報が記載されている。

2011年に、フルオロキノロン系薬について、公表された症例報告および症例集積で特定された精神医学的および神経系の有害反応に関するレビューが発表された¹²⁾。それによれば、計206例の有害反応のうち、痙攣の報告が最も多かった。ミオクローヌスの報告は6例あったが、いずれもlevofloxacinが原因とはされていなかった。また著者らは、levofloxacinは脳脊髄液への移行性が低いため、フルオロキノロン系薬の中で中枢神経系有害作用を引き起こす可能性が最も低い医薬品の1つに挙げられていることに言及している。

◇結 論

VigiBaseで特定された、高齢者でのlevofloxacinの使用に関連したミオクローヌスの症例報告20例のうち、11例でlevofloxacinの使用との時間的関連が示されていることから、因果関係が裏付けられている。このうち3例では、ミオクローヌスの発現の原因となったか発現に関与したと考えられる併用薬や併存疾患はなかった。75歳以上の患者では、腎機能障害、およびミオクローヌスを起こしやすい中枢神経系疾患がより多くみられた。一方、ミオクローヌスを引き起こす可能性のある医薬品、および発作の閾値を下げる可能性のある医薬品の併用処方は全年齢層で多かった。

Levofloxacinの使用に伴うミオクローヌスの症例報告から、levofloxacinとミオクローヌスとの因果関係が裏付けられており、高齢者の方がミオクローヌスを発現しやすい理由として考えられる因子がいくつか明らかになった。また今回の症例報告は、ミオクローヌスを誘発し痙攣発作の閾値を下げる可能性のある医薬品とlevofloxacinとの併用を避けるべきであることに改めて注意喚起している。

[執筆者:Sofia Zappacosta, Uppsala Monitoring Centre and Dr. Ruth Savage, New Zealand]

表1: Levofloxacinのdechallenge^Kにより回復した症例の報告の概要

症例番号	年齢/性別	適応	1日用量	治療期間	投与経路	有害事象発現までの期間	他の被疑薬(S) ^L , 併用薬(C) ^M , または相互作用薬(I) ^N	ミオクローヌスと共に報告されていたADR	転帰および追加情報
1	78/男	肺結核	500 mg	-	-	4日	Ethambutol (C), Rifampicin (C)	舞踏病	Dechallengeにより回復。腎機能正常。Isoniazid関連末梢性ニューロパチー
2	80/男	肺炎	750 mg	9日	-	9日	-	-	Dechallengeにより回復, およびpositive rechallenge ^O
3	79/男	肺疾患, 精巣上体炎	1000 mg 500 mg	1日 1日	経口	1日	Bisoprolol (C), Ceftriaxone (C), Omeprazole (C), Potassium (C)	筋肉痛	Levofloxacinのdechallengeにより回復。Ceftriaxoneを継続。感覚運動障害, levofloxacin使用1カ月前のCr Cl (クレアチニン・クリアランス) は34 mL/分, 開始時は正常。
4	81/男	肺疾患	500 mg	5日	経口	5日	Acetylsalicylic acid (C), Alfuzosin (C), Amlodipine (C), Atorvastatin (C), Bisoprolol (C), Clopidogrel (C), Esomeprazole (C), Furosemide (C), Glyceryl trinitrate (C), Paracetamol (C)	-	Dechallengeにより回復。Clonazepamおよびlevetiracetamにより治療。ミオクローヌスはてんかん性と判断された。皮質および皮質下の萎縮。
5	78/男	前立腺炎	500 mg	3日	経口	3日	Bicalutamide (C), donepezil (C), memantine (C)	昏睡	Dechallengeによりミオクローヌスから回復。認知症。肺疾患により死亡。

^K 薬剤の使用を中止すること(訳注)^L Suspected Medication^M Concomitant Medication^N Interacting Medication^O 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること(訳注)

6	78/女	尿路感染症	1000 mg	7日	経口	7日	Amoxicillin/ clavulanic acid (C), Furosemide (C), Hydrocortisone (C), Omeprazole (C), Paracetamol (C), Spironolactone (C), Zolpidem (C)	腎不全の増悪	Levofloxacinおよび併用薬のdechallengeにより、ミオクローヌスおよび腎不全の増悪から回復。 Clonazepamにより治療。 腎不全増悪の原因は心不全である可能性が高い。
7	82/女	肺疾患	1000 mg	7日	経口	6日	Aspirin (C), urapidil (C), nadolol (C), hydrochlorothiazide (C)	脳症(多巣性, 多因子性), チェーン・ストークス呼吸	Dechallengeにより回復。パーキンソン病。重度の高ナトリウム血症。皮質および皮質下の萎縮。敗血症。乳酸アシドーシス。
8	86/女	気管支炎	500 mg	30日	経口	7日	-	幻視	Dechallengeにより回復。 投薬関連過誤の可能性はあるが確定されず。
9	78/女	呼吸器感染症	500 mg	5日	経口	4日	-	-	Dechallengeにより回復。
10	79/男	肺疾患	1000 mg	6日	静注	4日	Clavulanic acid (C), Ticarcillin (C)	脳症	Dechallengeにより回復。 出血性卒中がその前に起こっていた可能性あり。 Ofloxacinの血清中濃度は18.4 µg/mL。脳波(EGG)は遅いが、てんかん性脳波異常はみられず。
11	89/女	-	-	16日	経口	16日	Amiodarone (C), Digoxin (C), Fluindione (C), Isosorbide Dinitrate (C), Molsidomine (C), frusemide (C), lansoprazole (C), ambroxol (C), metoclopramide (C)	脳症(錯乱, 激越)	Dechallengeにより回復。Cr Clは30 mL/分。 腰椎穿刺により髄膜出血がみとめられたがスキャンでは検出されず。 脳波は非常に遅く、代謝性脳症が示唆される。 INR 10.8。 Levofloxacinの血清中濃度は9 µg/mL。

文献および関連資料

- 1) US Food and Drug Administration: Product label for levofloxacin (LEVAQUIN). Revised February 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020634s068,020635s074,021721s0351bl.pdf. Accessed: February 2018.
- 2) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for Levofloxacin 500 mg film-coated tablets. Last updated on 16 Nov 2017. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8635>. Accessed: February 2018.
- 9) Janssen S, Bloem BR, van de Warrenburg, BP. The clinical heterogeneity of drug-induced myoclonus: an illustrated review. *J Neurol* 2017; 264: 1599-1566.
- 10) Pei LJ, Tianzhi IL, Lim WS. Memantine-Induced Myoclonus Precipitated by Renal Impairment and Drug Interactions. *J Am. Geriatr Soc* 2015; 63: 2644-2655.
- 11) Hitchings A. Drugs that lower the seizure threshold. <http://openaccess.sgul.ac.uk/108264/1/Hitchings%20-%20Drugs%20that%20lower%20the%20seizure%20threshold%20-%20Author%20final%20version.pdf>. Accessed February 2018.
- 12) Tome AM, Filipe A. Quinolones. Review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf* 2011; 34: 465-488.

すべての文献・関連資料(1～14)は原文p.16を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311036/WPN-2019-01-eng.pdf?ua=1>

薬剤情報

©Levofloxacin〔レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate (JP), ニューキノロン系抗菌薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

医薬品安全科学部第一室: 青木 良子