

【臨床試験】

Gatifloxacin の安全性評価

国 井 乙 彦

慈生会病院内科*

(平成 14 年 8 月 5 日受付・平成 14 年 8 月 23 日受理)

Gatifloxacin (GFLX) の臨床試験の成績はすでに公表されているが、その後、製造承認申請に伴う規制当局による実地調査で GCP 不適合症例が指摘されたため、治験依頼者は原資料との照合調査を実施した。その結果、一部の症例に実施計画書違反が新たに判明したため症例の採否を再検討し、再集計を行った。本報では、再集計にもとづき GFLX の総投与症例 2,889 例について安全性を中心に臨床成績をまとめて報告する。

1. 副作用について

副作用評価採用例 2,727 例における副作用発現率は 4.5% (122/2,727 例) であった。診療科別の副作用発現率に大きな違いは認められなかった。年齢別の副作用発現率において、いずれの年齢層でも発現率に大きな違いは認められず、特に高齢者に発現頻度が増加することはなかった。副作用の程度はいずれも軽度・中等度であり、重篤な副作用は認められなかった。副作用としては、消化器症状 (112 件, 4.1%) が多く全症状の 70% を占め、次いで中枢・末梢神経症状 (26 件, 1.0%) が多かった。主な症状は、下痢、嘔気、嘔吐、発疹、めまいで、その発現率はそれぞれ 1.0%、1.0%、0.4%、0.3%、0.3% であった。従来のフルオロキノロン系抗菌薬で問題となっている光線過敏症は認められなかった。

2. 臨床検査値異常について

臨床検査評価採用例 2,160 例における臨床検査値異常発現率は 6.3% (136/2,160 例) であった。主な臨床検査値異常項目は、S-GPT 上昇、S-GOT 上昇、好酸球増多で、その発現率はそれぞれ 2.8%、1.9%、1.1% であった。

以上、再集計の結果はすでに公表された成績と大差はみられず、副作用発現率、臨床検査値異常発現率とも従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べて同程度であり、GFLX は、安全性において臨床問題となるものはないと考えられた。

Key words: gatifloxacin, 安全性評価, 副作用, 臨床検査値異常

Gatifloxacin (GFLX) は、従来のフルオロキノロン系抗菌薬では抗菌力が十分でなかったグラム陽性菌に対する抗菌力の増強、良好な体内動態、高い安全性を目標に、杏林製薬株式会社中央研究所 (現: 創薬研究所) で創製された新規フルオロキノロン系抗菌薬であり、キノロン骨格の 8 位にメトキシ基が導入されていること (8-メトキシキノロン) が化学構造上の特徴である。本薬は肺炎球菌、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌力が増強され、さらにグラム陰性菌およびクラミジア属、マイコプラズマ属、レジオネラ属にも優れた抗菌力を有し、従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べ、ほとんどの菌種で最強の部類に位置づけられる。さらに、動物を用いた各種感染モデル実験において優れた効果が認められており¹⁻⁸⁾、*in vitro* 抗菌力と良好な体内動態が反映されていることが示唆されている。

安全性に関しては、フルオロキノロン系抗菌薬の問題として光線過敏症^{9,10)}、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) との薬物相互作用による痙攣誘発作用¹¹⁾などがあげられる。

GFLX は、キノロン骨格の 8 位にメトキシ基を導入したことにより、光毒性がマウス、モルモットでの試験で認められず¹²⁾、これは従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べて、光に対する安定性が高まったことに起因すると考えられている¹³⁾。また、7 位に 3-メチルピペラジニル基を導入することで、NSAIDs との併用による痙攣誘発作用の増強は受けにくくなっている¹⁴⁾。その他、非臨床試験で実施された各種の毒性試験でも、特に問題のないことが示唆されている¹⁵⁾。さらに、健常成人を対象とした第 I 相臨床試験において、GFLX は経口吸収性に優れており、代謝を受け難く、腎排泄型で良好な体内動態を示した。反復投与によっても蓄積性、残留性はなく、安全性に関して問題となる事象は認められていない¹⁶⁾。

これら試験の結果から臨床的有用性が期待され、1992 年 1 月から 1998 年 10 月にわたって臨床試験を実施した。それらの成績を取りまとめて治験依頼者は製造承認申請を行ったが、規制当局の実地調査において GCP 不適合症例が一部に指摘されたため、治験依頼者は症例報告書とカルテなど原資

*東京都中野区江古田 3-15-2

料との間接的な照合調査を実施した。その結果、一部の症例に実施計画書違反が新たに判明したため、各科の症例検討小委員会での症例取り扱い規則に則って症例の採否を検討し、再度集計解析を行った。本報では、再集計解析された安全性の成績をまとめて報告する。

I. 対象および方法

被験者は、1992年1月から1998年10月までに治験実施施設の内科、泌尿器科、外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、産婦人科、眼科、歯科・口腔外科を受診し、治験参加についての同意が得られた患者である。なお、被験者の平均年齢は51.9歳であった。GFLXの1回100~300mgを1日1回または2回、3~14日間経口投与した。

随伴症状の程度および臨床検査値異常の採扱は「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」¹⁷⁾に準じて判定した。治験担当医師が本剤との因果関係を「1: 明らかに関係あり」、「2: 多分関係あり」、「3: 関係あるかもしれない」、「4: 関係ないらしい」、「5:

関係なし」の5段階で判定し、1~3と判定されたものを副作用および臨床検査値異常として取り扱った。

II. 結果

GFLXが投与された総症例は2,889例で、副作用評価対象症例はGCP違反74例および初診以降来院せず、実施計画書違反などにより副作用の評価不能88例の計162例を除いた2,727例であり、また臨床検査評価対象症例はGCP違反74例、実施計画書違反などにより臨床検査の評価不能36例、投与前後の臨床検査未実施376例、検査項目不足101例あるいは検査日ズレ142例の計729例を除いた2,160例であった。

1. 副作用について

1) 診療科別副作用発現率

診療科別の副作用発現率をTable 1に示した。すべての診療科を通して副作用評価対象2,727例のうち122例(発現率4.5%)、160件の副作用が認められた。診療科別では内科6.5%、泌尿器科4.0%、外科2.5%、皮

Table 1. Incidence of adverse drug reactions in medical field

	Internal medicine	Urology	Surgery	Dermatology	Gynecology	Otorhinolaryngology	Ophthalmology	Oral surgery	Total
No. of patients	618	959	163	195	193	253	140	206	2,727
No. of patients with adverse drug reactions	40	38	4	7	3	13	6	11	122
No. of adverse drug reactions	55	51	5	8	4	17	7	13	160
Incidence (%) [*]	6.5	4.0	2.5	3.6	1.6	5.1	4.3	5.3	4.5

*No. of patients with adverse drug reactions/No. of patients ×100

Table 2. Incidence of adverse drug reactions classified by age

	Age						Total	
	-19	20-39	40-59	60-69	70-79	80-		
No. of patients	45	890	701	518	476	97	2,727	
No. of patients with adverse drug reactions	2	43	33	22	20	2	122	
Incidence (%) [*]	4.4	4.8	4.7	4.2	4.2	2.1	4.5	
Age	<65			65≤				
No. of patients	1,888			839				
No. of patients with adverse drug reactions	88			34				
Incidence (%) [*]	4.7			4.1				
Severity	mild	58			18			76
	moderate	30			16			46
	severe	0			0			0
Withdrawal	41			21			62	
Rate of withdrawal (%)	2.2			2.5			2.3	

*No. of patients with adverse drug reactions/No. of patients ×100

膚科 3.6%，産婦人科 1.6%，耳鼻咽喉科 5.1%，眼科 4.3% および歯科・口腔外科 5.3% であり，診療科間において発現率に大きな違いは認められなかった。

2) 年齢別副作用発現率

年齢別の副作用発現率を Table 2 に示した。各年齢層における副作用発現率は 20 歳未満で 4.4%，20 歳～39 歳で 4.8%，40 歳～59 歳で 4.7%，60 歳～69 歳で 4.2%，70 歳～79 歳で 4.2%，80 歳以上で 2.1% であり，いずれの年齢層においても発現率に大きな違いは認められなかった。

また，年齢を 65 歳で区切った場合，65 歳未満および 65 歳以上の副作用発現率は，それぞれ 4.7% (88/1,888 例)，4.1% (34/839 例) であり，高齢者において副作用の発現率が高くなることはなかった。

副作用症状の程度についてみると，いずれの副作用も軽度および中等度であって重篤な副作用は認められず，軽度の副作用が全副作用の 62.3% (76/122 例) を占めた。軽度および中等度の副作用の発現率は，65 歳未満で 3.1% (58/1,888 例) および 1.6% (30/1,888 例)，65 歳以上で 2.1% (18/839 例) および 1.9% (16/839 例) であり，高齢者において中等度の副作用発現率が高くなることはなかった。また，副作用発現による投与の中止率は，65 歳未満で 2.2% (41/1,888 例)，65 歳以上で 2.5% (21/839 例) であり，高齢者において中止率が特に高くなることはなかった。

3) 年齢・性別副作用発現率

年齢別および性別の副作用発現率を Table 3 に示した。性別の副作用発現率は，男性で 3.6% (52/1,430 例)，女性で 5.4% (70/1,297 例) であり，男女間で副作用

発現率に大きな違いは認められなかった。性別の副作用発現率を 65 歳未満および 65 歳以上に分けてみると，男性でそれぞれ 3.9% (36/915 例)，3.1% (16/515 例)，女性でそれぞれ 5.3% (52/973 例)，5.6% (18/324 例) の発現率であり，年齢別および性別で副作用の発現率に大きな違いは認められなかった。

4) 投与量別副作用発現率

1 日投与量別の副作用発現率を Table 4 に示した。1 日投与量として 100 mg×2 回，150 mg×2 回および 200 mg×2 回の投与が，検討された用法・用量の 94.2% (2,570/2,727 例) を占めた。それらの投与量における副作用発現率は，それぞれ 3.5%，5.2%，4.8% であり，臨床推奨量である 1 回 200 mg 1 日 2 回投与の副作用発現率は 4.8% (52/1,073 例) であった。300 mg×2 回の投与例は少ないものの副作用発現率は 7.4% と若干高いが，100～200 mg×2 回の範囲内では投与量が増すのに伴い，副作用の発現率が大きく増加することはなかった。

5) 随伴症状別副作用発現率

随伴症状別の副作用発現率を Table 5 に示した。評価対象 2,727 例に 160 件 (5.9%) の副作用が発現し，年齢を 65 歳で区切った場合，副作用は 65 歳未満の 1,888 例に 112 件 (5.9%)，65 歳以上の 839 例に 48 件 (5.7%) 認められ，高齢者で副作用発現件数が増大する傾向はなかった。

随伴症状別にみると，消化器症状が 112 件 (4.1%) と多く，全症状の 70% を占め，次いで中枢・末梢神経系症状が 26 件 (1.0%)，過敏症状が 16 件 (0.6%) であった。年齢を 65 歳で区切ってみても，65 歳未満および 65 歳以上で消化器症状は，それぞれ 73 件 (3.9%)

Table 3. Incidence of adverse drug reactions classified by age and gender

Age	No. of patients			No. of patients with adverse drug reactions (%)		
	male	female	total	male	female	total
<65	915	973	1,888	36 (3.9)	52 (5.3)	88 (4.7)
65≤	515	324	839	16 (3.1)	18 (5.6)	34 (4.1)
Total	1,430	1,297	2,727	52 (3.6)	70 (5.4)	122 (4.5)

Table 4. Incidence of adverse drug reactions classified by daily dose

Daily dose (mg)	No. of patients	No. of patients with adverse drug reactions	Incidence (%)
100×2	883	31	3.5
200×1	81	3	3.7
150×2	614	32	5.2
300×1	16	0	0
200×2	1,073	52	4.8
300×2	27	2	7.4
Others*	33	2	6.1
Total	2,727	122	4.5

*100 mg×1, 150 mg×1, 100 mg×3, 200 mg×3, 100 mg and 200 mg

Table 5. Incidence of adverse drug reactions classified by symptom

Age		<65	≤65	Total
No. of patients		1,888	839	2,727
Symptoms		No. of adverse drug reactions (%)*		
Hypersensitivity	rash	7 (0.4)	2 (0.2)	9 (0.3)
	redness	1 (0.1)		1 (0.0)
	urticaria	3 (0.2)		3 (0.1)
	itching	1 (0.1)		1 (0.0)
	facial edema		1 (0.1)	1 (0.0)
	leg edema		1 (0.1)	1 (0.0)
	subtotal	12 (0.6)	4 (0.5)	16 (0.6)
Central and peripheral nervous disorders	dizziness	7 (0.4)	1 (0.1)	8 (0.3)
	wooziness		1 (0.1)	1 (0.0)
	headache	6 (0.3)	1 (0.1)	7 (0.3)
	dull headache	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
	sleepiness	3 (0.2)		3 (0.1)
	insomnia	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
	numbness of tongue	1 (0.1)		1 (0.0)
	numbness of limbs	1 (0.1)		1 (0.0)
	numbness of right leg	1 (0.1)		1 (0.0)
subtotal	21 (1.1)	5 (0.6)	26 (1.0)	
Gastrointestinal disorders	nausea	13 (0.7)	13 (1.5)	26 (1.0)
	vomiting	6 (0.3)	6 (0.7)	12 (0.4)
	diarrhea	21 (1.1)	5 (0.6)	26 (1.0)
	loose stool	4 (0.2)		4 (0.1)
	constipation	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
	flatulence	1 (0.1)		1 (0.0)
	anorexia	1 (0.1)	6 (0.7)	7 (0.3)
	stomach discomfort	4 (0.2)	3 (0.4)	7 (0.3)
	epigastric discomfort	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.1)
	abdominal swelling	3 (0.2)		3 (0.1)
	stomachache	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
	epigastric pain	1 (0.1)		1 (0.0)
	aggravation of epigastralgia		1 (0.1)	1 (0.0)
	upper abdominal pain	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
	abdominal pain	4 (0.2)		4 (0.1)
	dry mouth	2 (0.1)		2 (0.1)
	stomatitis	2 (0.1)		2 (0.1)
	feeling of salivation	1 (0.1)		1 (0.0)
	thirst		1 (0.1)	1 (0.0)
lip sore	1 (0.1)		1 (0.0)	
blister of lip	1 (0.1)		1 (0.0)	
subtotal	73 (3.9)	39 (4.6)	112 (4.1)	
Others	left hypochondrium pain	1 (0.1)		1 (0.0)
	increased coughing	1 (0.1)		1 (0.0)
	feeling unwell	1 (0.1)		1 (0.0)
	malaise	2 (0.1)		2 (0.1)
	fatigability generalized	1 (0.1)		1 (0.0)
	subtotal	6 (0.3)		6 (0.2)
Total	112 (5.9)	48 (5.7)	160 (5.9)	

*No. of adverse drug reactions/No. of patients ×100

と 39 件 (4.6%)，中枢・末梢神経系症状では 21 件 (1.1%) と 5 件 (0.6%)，過敏症状では 12 件 (0.6%) と 4 件 (0.5%) であり，年齢による発現率に差はなかった。

主な随伴症状としては，嘔気と下痢がそれぞれ 26 件 (1.0%) でもっとも多く，続いて嘔吐の 12 件 (0.4%)，

発疹の 9 件 (0.3%)，めまいの 8 件 (0.3%)，頭痛，食欲不振，胃部不快感のそれぞれ 7 件 (0.3%)，軟便，心窩部不快感，腹痛のそれぞれ 4 件 (0.1%) の順であった。

6) 副作用発現日

Table 6. Appearance of adverse drug reactions by day

	Symptoms	Day									Total
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Hypersensitivity	rash		2	1	1		2		1	2	9
	redness									1	1
	urticaria	2						1			3
	itching		1								1
	facial edema						1				1
	leg edema						1				1
	subtotal	2	3	1	1		4	1	1	3	16
Central and peripheral nervous disorders	dizziness	2	3		1		2				8
	wooziness	1									1
	headache	1	3	1	1		1				7
	dull headache		1	1							2
	sleepiness			2			1				3
	insomnia		1	1							2
	numbness of tongue			1							1
	numbness of limbs	1									1
	numbness of right leg	1									1
	subtotal	6	8	6	2		4				26
Gastrointestinal disorders	nausea	5	6	8	3	1	2	1			26
	vomiting	4	2	3	2	1					12
	diarrhea	2	11	5	5	1	2				26
	loose stool		1			2		1			4
	constipation			1		1					2
	flatulence			1							1
	anorexia	1	2	2	2						7
	stomach discomfort		3	1	1		1		1		7
	epigastric discomfort	2	1	1							4
	abdominal swelling		2	1							3
	stomachache		1			1				1	3
	epigastric pain			1							1
	aggravation of epigastralgia		1								1
	upper abdominal pain		1	1	1						3
	abdominal pain	1	2	1							4
	dry mouth		1	1							2
	stomatitis			1		1					2
	feeling of salivation					1					1
	thirst	1									1
	lip sore			1							1
	blister of lip				1						1
subtotal	16	34	29	15	9	5	2	1	1	112	
Others	left hypochondrium pain		1								1
	increased coughing	1									1
	feeling unwell	1									1
	malaise	1		1							2
	fatigability generalized			1							1
	subtotal	3	1	2							6
Total	27	46	38	18	9	13	3	2	4	160	

副作用発現例における随伴症状ごとの副作用発現日を Table 6 に示した。投与 1 日後の副作用発現は 28.8% (46/160 件) ともっとも多く認められ、投与 3 日後までに全副作用の 80.6% (129/160 件) が発現している。

2. 臨床検査値異常について

1) 診療科別臨床検査値異常発現率

診療科別の臨床検査値異常発現率を Table 7 に示した。すべての診療科を通して臨床検査評価対象 2,160 例のうち 136 例 (発現率 6.3%), 200 件の臨床検査値異常が発現した。診療科別では内科 11.5%, 泌尿器科 4.2%, 外科 1.7%, 皮膚科 8.8%, 産婦人科 0.8%, 耳鼻咽喉科 3.2%, 眼科 3.7% および歯科・口腔外科 9.0% であっ

Table 7. Incidence of abnormal laboratory findings in medical field

	Internal medicine	Urology	Surgery	Dermatology	Gynecology	Otorhinolaryngology	Ophthalmology	Oral surgery	Total
No. of patients	546	768	116	171	133	189	82	155	2,160
No. of patients with abnormal laboratory findings	63	32	2	15	1	6	3	14	136
No. of abnormal laboratory findings	91	53	4	23	1	8	3	17	200
Incidence (%)*	11.5	4.2	1.7	8.8	0.8	3.2	3.7	9.0	6.3

*No. of patients with abnormal laboratory findings/No. of patients ×100

Table 8. Incidence of abnormal laboratory findings classified by age

	Total	Age							
		-19	20-39	40-59	60-69	70-79	80-	<65	65≤
No. of patients	2,160	27	644	560	441	404	84	1,441	719
No. of patients with abnormal laboratory findings	136	0	32	35	30	34	5	81	55
Incidence (%)*	6.3	0	5.0	6.3	6.8	8.4	6.0	5.6	7.6

*No. of patients with abnormal laboratory findings/No. of patients ×100

Table 9. Incidence of abnormal laboratory findings classified by daily dose

Daily dose (mg)	No. of patients	No. of patients with abnormal laboratory findings	Incidence (%)
100×2	690	36	5.2
200×1	55	3	5.5
150×2	490	15	3.1
200×2	874	78	8.9
300×2	22	3	13.6
Others*	29	1	3.4
Total	2,160	136	6.3

*100 mg×1, 150 mg×1, 100 mg×3, 300 mg×1, 100 mg and 200 mg

た。

2) 年齢別臨床検査値異常発現率

年齢別の臨床検査値異常発現率を Table 8 に示した。各年齢層における臨床検査値異常発現率は 20 歳未満で 0%, 20 歳~39 歳で 5.0%, 40 歳~59 歳で 6.3%, 60 歳~69 歳で 6.8%, 70 歳~79 歳で 8.4%, 80 歳以上で 6.0% であり、症例数の少なかった 20 歳未満を除き、いずれの年齢層においても発現率に大きな違いは認められなかった。

また、年齢を 65 歳で区切った場合、65 歳未満および 65 歳以上の臨床検査値異常発現率は 5.6% (81/1,441 例) および 7.6% (55/719 例) であり、高齢者において臨床検査値異常の発現率が特に高くなることはなかつ

た。

3) 投与量別臨床検査値異常発現率

1 日投与量別の臨床検査値異常の発現率を Table 9 に示した。臨床検査値異常の評価が可能な症例の多かった 100 mg×2 回, 150 mg×2 回および 200 mg×2 回の投与における臨床検査値異常の発現率は、それぞれ 5.2% (36/690 例), 3.1% (15/490 例), 8.9% (78/874 例) であり、臨床推奨量である 1 回 200 mg 1 日 2 回投与の臨床検査値異常発現率は 8.9% であった。投与例数は少なかったが、300 mg×2 回投与の臨床検査値異常発現率は 13.6% (3/22 例) と他の投与量に比べてやや高かった。

4) 検査項目別臨床検査値異常発現率

検査項目別の臨床検査値異常発現率を Table 10 に示

Table 10. Incidence of abnormal laboratory findings

Items	No. of patients			No. of abnormal laboratory findings (%)*		
	<65	65≤	total	<65	65≤	total
WBC ↓	1,418	713	2,131	10 (0.7)	4 (0.6)	14 (0.7)
WBC ↑	1,418	713	2,131	2 (0.1)		2 (0.1)
Segmented neutrophil ↓	650	392	1,042	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
Neutrophil ↓	687	268	955		1 (0.4)	1 (0.1)
Eosinophil ↑	1,162	591	1,753	9 (0.8)	10 (1.7)	19 (1.1)
Basophil ↑	1,152	592	1,744	1 (0.1)		1 (0.1)
PLT ↓	1,402	707	2,109	2 (0.1)		2 (0.1)
PLT ↑	1,402	707	2,109	1 (0.1)		1 (0.0)
S-GOT ↑	1,418	712	2,130	22 (1.6)	19 (2.7)	41 (1.9)
S-GPT ↑	1,415	712	2,127	33 (2.3)	26 (3.7)	59 (2.8)
ALP ↑	1,390	701	2,091	5 (0.4)	6 (0.9)	11 (0.5)
LDH ↑	1,345	683	2,028	1 (0.1)		1 (0.0)
γ-GTP ↑	1,271	627	1,898	8 (0.6)	10 (1.6)	18 (0.9)
LAP ↑	722	398	1,120	3 (0.4)	2 (0.5)	5 (0.4)
D-Bil ↑	925	501	1,426	1 (0.1)		1 (0.1)
T-Bil ↑	1,354	684	2,038	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
BUN ↑	1,394	710	2,104	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
S-cr ↑	1,400	707	2,107		1 (0.1)	1 (0.0)
Proteinuria	926	389	1,315	3 (0.3)		3 (0.2)
Glycosuria ↑	1,079	590	1,669	1 (0.1)		1 (0.1)
Urobilinuria	835	455	1,290	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)
Urinary sediment (RBC)	426	202	628	1 (0.2)		1 (0.2)
Urinary sediment (WBC)	433	202	635	1 (0.2)		1 (0.2)
Hematuria	521	229	750	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
K ↓	1,347	689	2,036	1 (0.1)		1 (0.0)
Blood sugar ↓	624	235	859		1 (0.4)	1 (0.1)
Urinary casts	272	108	380	1 (0.4)		1 (0.3)
CPK ↑	455	130	585	1 (0.2)		1 (0.2)
Myoglobin ↑	89	59	148	1 (1.1)		1 (0.7)
Total				115	85	200

*No. of abnormal laboratory findings/No. of patients ×100

した。評価対象症例 2,160 例に、臨床検査値異常が 200 件認められた。主な臨床検査値異常は、S-GPT 上昇、S-GOT 上昇、好酸球増多、γ-GTP 上昇で、その発現率はそれぞれ 2.8% (59/2,127 件)、1.9% (41/2,130 件)、1.1% (19/1,753 件)、0.9% (18/1,898 件)であった。

それらの検査項目について、年齢を 65 歳で区切った場合、65 歳未満および 65 歳以上のいずれも臨床検査値異常の発現は同様の傾向を示し、高齢者において特に発

現率の高くなる検査項目は認められなかった。

III. 考 察

フルオロキノロン系抗菌薬は、1984 年に norfloxacin (NFLX) が臨床に供されて以来、抗菌力の増強、体内動態の改善および副作用の低減をめざして各種の薬剤が開発され、感染症の治療に広く用いられ、比較的安全で忍容性のよい薬剤であるとされている。しかし、フルオロキノロン系抗菌薬の安全性に関して、NSAIDs との相互作用による痙攣¹¹⁾、急性腎不全¹⁸⁾、偽膜性大腸炎¹⁹⁾

低血糖²⁰⁾、光線過敏症^{9,10)}、横紋筋融解症²¹⁾、肝機能障害²²⁾が指摘され、その他、中枢神経系への影響²³⁾、テオフィリンとの薬物相互作用²⁴⁾などが問題となってきた。

GFLXは、これらの副作用、特に光線過敏症およびNSAIDsとの相互作用の低減を目標のひとつとして開発され¹⁴⁾、各診療科領域の感染症に対して臨床試験が行われた。その臨床試験において、副作用の発現率は4.5% (122例/2,727例)、臨床検査値異常の発現率は6.3% (136例/2,160例)であった。副作用としては消化器症状(4.1%, 112件/2,727例)が多くて全副作用160件の70%を占め、次いで中枢・末梢神経系の症状(1.0%, 26件/2,727例)が多く、主な症状は下痢(1.0%)、嘔気(1.0%)、嘔吐(0.4%)、発疹(0.3%)、めまい(0.3%)、頭痛(0.3%)であった。発現した副作用はいずれも軽度ないし中等度で、重篤なものはみられなかった。また、臨床検査値異常としてS-GPT上昇(2.8%)、S-GOT上昇(1.9%)、好酸球増多(1.1%)が多く、重篤なものはなかった。副作用の約80%は投与後3日後までに発現しており、GFLXの副作用は比較的早い時期に発現するものと思われる。副作用および臨床検査値異常の発現率について年齢を65歳で区切ってみると、65歳未満と65歳以上で両者の発現率にほとんど差を認めず、65歳以上の高齢者においても65歳未満の場合と同様であった。内科領域および泌尿器科領域の二重盲検比較試験において、GFLXは感染症の治療に広く使われ安全性の評価が定まっているlevofloxacin (LVFX)と比較検討され、副作用および臨床検査値異常の発現率はLVFX群との間に有意な差は認められなかった。なお、実施計画書違反などにより副作用が評価不能であった88例のうち臨床検査値異常が発現した1例は安全性の評価対象に採用し、副作用と臨床検査の両者が評価されなかった症例は161例であった。この161例のなかに副作用が4例、5件(胃部不快感、食欲不振、めまい、頭痛、口渇)、臨床検査値異常が3例、3件(S-GPT上昇、S-GOT上昇、尿蛋白陽性)みられたが、いずれも安全性が評価された症例にみられた事象で重篤なものはなかった。

フルオロキノロン系抗菌薬で問題となっている副作用は前述しているが、まず、光線過敏症は、enoxacin (ENX)による報告⁹⁾以来、sparfloxacin (SPFX)、lomefloxacin (LFLX)、tosufloxacin (TFLX)、fleroxacin (FLRX)で知られ、高齢者の長期服用例に高率に発現する傾向が認められている^{25,26)}。GFLXでは、キノロン骨格の8位にメトキシ基を導入することによって光に対する安定性が高まり¹³⁾、マウスおよびモルモットを用いた光毒性試験において光毒性を示す皮膚反応は認められず¹²⁾、さらにモルモットでの光感作性試験で光感作性も認められていない²⁷⁾。動物での検討結果と同様に、今回のGFLXの臨床試験においても光線過敏症は1例にも認められ

ず、GFLXは光毒性を発現しにくい薬剤であると考えられる。しかし、光線過敏症の頻度は、その薬剤が広く使われてはじめてわかるので、薬剤投与中は強い日光に長時間暴露することは避けるべきであろう。

フルオロキノロン系抗菌薬とNSAIDsの相互作用による痙攣発作についての最初の報告は、ENXとfenbufenの併用で起きた痙攣で、同様な痙攣はNFLX, ciprofloxacin (CPFX)でもみられている¹¹⁾。フルオロキノロン系抗菌薬は抑制性神経伝達物質のひとつであるγ-アミノ酪酸(GABA)の受容体への結合を濃度依存性に阻害し、NSAIDsがフルオロキノロン系抗菌薬の阻害作用を増強させることがNSAIDs併用時の痙攣誘発の作用機序のひとつと考えられている²⁸⁾。堀らの報告²⁹⁾によると、*in vitro* GABA受容体結合阻害作用において、薬剤単独ではNFLX, CPFXは濃度依存的に阻害するが、GFLX, FLRX, ofloxacin (OFLX)の阻害作用は弱く、NSAIDs存在下ではbiphenylacetate (fenbufenの活性代謝物)、flurbiprofenの共存によりNFLX, ENX, CPFX, OFLXのGABA受容体結合阻害は著しく増強されるが、GFLX, FLRXの阻害作用は軽度の増強であった。一方、マウス脳室内投与による痙攣誘発作用において、薬剤単独ではNFLXは投与量依存的に痙攣を誘発し、GFLXの痙攣誘発作用はNFLXとFLRXの中間であり、NSAIDsとの同時投与ではNFLXの痙攣誘発作用は強く増強されるが、GFLX, FLRXの増強は軽度であった。これら*in vitro*および*in vivo*の成績をもとに、GFLXの痙攣誘発作用は比較的弱いと考えられるとされている。また、GFLXとNSAIDsの相互作用はNSAIDsとの組み合わせによってその程度に差があり、メフェナム酸、アスピリン、テノキシカム、ジクロフェナックなどでは相互作用がほとんど認められず、GFLXはNSAIDsとの相互作用を受けにくい薬物であることが示唆されている³⁰⁾。今回のGFLXの臨床試験において、NSAIDsとの併用症例は頓用されていた症例と臨床効果の評価から除外された症例を合わせて193例あったが、いずれの症例にも痙攣様症状は認められていない。これらのことから、GFLXとNSAIDsの併用によって痙攣発作の起る可能性は低いと考えられるが、前述の基礎試験においてNSAIDs共存下で痙攣誘発作用増強の可能性が否定できないため、NSAIDsとの併用には注意するべきであると考えられる。

フルオロキノロン系抗菌薬の中枢神経系副作用は、軽微なものとしてめまい、頭痛、不眠、視覚異常(羞明)、興奮などが、重篤なものとして幻覚、妄想、痙攣などが知られている²³⁾。今回の臨床試験で、GFLXの中枢神経系副作用は23件にみられ、発現率は0.8%であった(Table 5)。この発現率はENX, FLRXの1.2%, 1.9%より低く、LVFX, SPFX, LFLXの0.5~0.9%と同程

度であった³¹⁻³⁵。発現した症状はめまい、頭痛など軽微な副作用に分類されるもので、痙攣はみられなかった。OFLXでは高度腎障害例やてんかんの既往のある患者で痙攣が知られており³⁶、このようなリスクのある患者への投与においては注意深い観察が必要となろう。

フルオロキノロン系抗菌薬とテオフィリンの相互作用では、フルオロキノロン系抗菌薬がテオフィリンの代謝を阻害してその血中濃度を上昇させ、嘔気、胃部不快感、ふらつき、頭痛などテオフィリン過剰によると考えられる副作用を発現する²⁴。GFLXはテオフィリンの代謝に影響を与えず、テオフィリンの血中濃度を上昇させることはないとされている³⁷。

フルオロキノロン系抗菌薬による低血糖はENX、LFLXで報告されている²⁰。今回の臨床試験において、血糖値を測定できた859例のうち1例に血糖値の低下がみられた。この症例では投与6日目に血糖値が44 mg/dLに低下したが、低血糖に伴う自覚症状はみられずに投与は継続され、11日目には血糖値は正常に復している。GFLXでは、Ⅱ型糖尿病患者への400 mg×1/日×10日間投与においてインスリン放出に軽度の減少が認められたものの血糖恒常性に影響なく、忍容性が認められたとの報告がある³⁸。しかし、海外において、用量は400 mg×1/日で本邦(200 mg×2/日)とは異なるが、低血糖および高血糖の報告例もあり、糖尿病患者への投与の際には注意深く観察を行うことが望ましいと考えられる。

また、フルオロキノロン系抗菌薬による横紋筋融解症は、発現の疑いの症例を含めてFLRX, TFLX, ENX, SPFX, NFLX, LVFXで報告されている^{21,39}。GFLXの臨床試験では血中ミオグロビンの測定を可能な限り試み、評価できた148例のうち女性1例にミオグロビン値の軽度の上昇(45 ng/mL: 正常範囲 35 ng/mL以下)がみられたが、それに伴う症状はみられなかった。薬剤使用中に自覚症状として四肢の脱力、筋肉痛、着色尿など、臨床検査所見で血中・尿中ミオグロビンの増加、CPK, GOT, GPT, LDH, アルドラーゼなどの筋原性酵素の急激な上昇が認められる場合には、横紋筋融解症と考えてただちに薬剤を中止し、補液、脱水の改善と十分な利尿を図る必要がある。

さらに、近年、フルオロキノロン系抗菌薬の副作用としてQTc延長が問題になっている⁴⁰。QTc延長をおこす薬剤としてSPFX, grepafloxacin (GPFX), LVFX, moxifloxacin, GFLXに報告がある⁴¹⁻⁴⁵。QTc延長のメカニズムに急速活性化遅延整流Kチャネルのブロックが関連する。このチャネルの阻害はSPFX≧GPFX>moxifloxacin>GFLX>CPFVの順に強く、GFLXは、海外における臨床用量の400 mg 1日1回投与で得られる血中濃度ではQTc延長の大きなリスクにならないと報告されている⁴⁶。今回のGFLXの臨床試験において

は、特にQTc延長に関する観察を行わなかったが、頻脈、不整脈などの症状はみられていない。また、心室性不整脈を含む心臓に関する合併症を有する症例が20例およびクラスⅠ・Ⅲの抗不整脈薬が併用投与されていた症例が7例あったが、特に問題になる症状は認められていない。しかし、海外でQTc延長の報告例があることから、心疾患を有する患者への投与の際には慎重に観察を行うべきであろう。

その他、フルオロキノロン系抗菌薬による急性腎不全はCPFV, OFLX, NFLX, ENXで報告されている¹⁸。偽膜性大腸炎は、抗菌薬投与による菌交代現象で腸内常在菌である*Clostridium difficile*が増殖し、これの産生するtoxinによる腸管粘膜の障害が一因といわれる、血便を伴う大腸炎で、OFLX, CPFV, NFLX, LFLXに報告されている¹⁹。肝機能障害はLVFX, TFLX, CPFV, SPFX, NFLX, OFLX, FLRX, LFLX, ENXに報告がある²²。厚生省医薬安全局の安全性情報²²によると、肝機能障害の発現頻度に男女差はなく、高齢者に多く発現することもみられない。約80%の症例では回復または軽快し、多くの場合は投薬を中止することで回復または軽快するとされる。また、フルオロキノロン系抗菌薬の重篤な皮膚障害として中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)がENX, CPFVで知られている⁴⁷。今回のGFLXの臨床試験では、急性腎不全、偽膜性大腸炎、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)を疑わせる副作用はみられなかった。肝機能に関してS-GPT上昇、S-GOT上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、LAP上昇、ビリルビン上昇などがみられたが(Table 10)、重篤なものはなかった。眼科領域における特有の問題として、メラニン親和性が高いフルオロキノロン系抗菌薬は眼のメラニン豊富な虹彩毛様体、網脈絡膜に蓄積されることが報告されているが⁴⁸、日本眼感染症学会がまとめた各種フルオロキノロン系抗菌薬の眼毒性試験結果では、ヒト眼への影響は少ないと推察されている⁴⁹。GFLXの臨床試験においても眼に関する副作用は認められていない。なお、小児科領域および妊産婦に対する臨床試験は実施されていないため、GFLXの投薬は避けるべきであろう。

以上、GFLXの副作用発現率および臨床検査値異常発現率は、感染症の治療に広く使われ安全性の評価が定まっているLVFXと同程度であることが推察でき、特に臨床問題になる事象はないと考えられた。しかし、フルオロキノロン系抗菌薬において問題となっている副作用の発現を防ぐためにも患者への適正な使用が望まれる。

謝辞

GFLXの臨床開発当初から代表世話人として御指導・御鞭撻賜りました故副島林造先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- 2) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 3) Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 875~883, 1994
- 4) Hosaka M, Kinoshita S, Toyama A, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293~301, 1995
- 5) Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Comparative in vitro and vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631~637, 1997
- 6) Tomizawa H, Tateda K, Miyazaki S, et al.: Antibacterial activity of AM-1155 against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 103~106, 1998
- 7) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997
- 8) Miyara T, Gaja M, Saito A, et al.: Antimicrobial activity of AM-1155 against *Legionella*. 3rd western pacific congress on chemotherapy and infectious diseases, Bali, Indonesia, 1992
- 9) 厚生省薬務局: エノキサシンと光線過敏症について。医薬品副作用情報 No.83, 1987年2月
- 10) 厚生省薬務局: スパルフロキサシンと光線過敏症。医薬品副作用情報 No.127, 1994年7月
- 11) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤 NSAIDs との相互作用による痙攣。医薬品副作用情報 No.98, 1989年9月
- 12) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacin のモルモットおよびマウスにおける光毒性試験。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- 13) Wakabayashi E, Kitamura Y, Kuninishi Y, et al.: A Possible Role of Drug Photodegradation in Fluoroquinolone (FQ)-Induced Phototoxicity in Mice. 41st ICAAC, Abstracts: A-48, 2001
- 14) 平井敬二: 第43回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム AM-1155. I 開発の経緯。東京, 1995
- 15) 松本文夫, 副島林造: 第43回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AM-1155。東京, 1995
- 16) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 17) 国井乙彦 (日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会): 抗菌薬による治療症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 18) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と急性腎不全。医薬品副作用情報 No.106, 1991年1月
- 19) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と偽膜性大腸炎。医薬品副作用情報 No.115, 1992年7月
- 20) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と低血糖。医薬品副作用情報 No.117, 1992年11月
- 21) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と横紋筋融解症。医薬品副作用情報 No.128, 1994年10月
- 22) 厚生省医薬安全局: ニューキノロン系抗菌剤と肝機能障害について。医薬品・医療用具等安全性情報 No.163, 2000年11月
- 23) 野崎正勝: 中枢神経系への影響。キノロン薬 (上田泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫 編) p.336~343, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 24) 副島林造, 二木芳人: theophylline への影響。キノロン薬 (上田泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫 編) p.359~364, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 25) 副島林造, 長友安弘, 狩野孝之: 今日の化学療法 1995, キノロン系。化学療法の領域 11 (S-1): 225~230, 1995
- 26) 副島林造: ニューキノロン薬による光線過敏症の現況。第42回日本化学療法学会ミニシンポジウム II 「光線過敏症」, 福岡, 1994
- 27) 國西芳治, 野本恭之, 都留清志, 他: Gatifloxacin のモルモットにおける光感作性試験。薬理と治療 26: 1661~1665, 1998
- 28) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌薬の副作用。医薬品副作用情報 No.110, 1991年9月
- 29) 堀誠治, 嶋田甚五郎: 新キノロン薬, gatifloxacin の GABA 受容体結合に及ぼす影響と痙攣誘発作用。日治療誌 47 (S-2): 93~98, 1999
- 30) 堀誠治, 川村将弘: キノロン薬と非ステロイド薬の薬物相互作用に関する研究—薬物相互作用の弱い非ステロイド薬は存在するか?—。第49回日本化学療法学会総会, Abstracts: 22, 2001
- 31) 酒井克治, 石神襄次: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AT-2266, 大阪, 1983
- 32) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 33) 那須 勝, 齋藤 厚: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Levofloxacin (DR-3355), 大分, 1991
- 34) 上野一恵, 原 耕平: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
- 35) 川名林治, 副島林造: 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。NY-198, 盛岡, 1987
- 36) 柴 孝也, 吉田正樹, 松本文夫: キノロン薬の副作用及び臨床検査値異常。キノロン薬 (上田泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫 編) p.315~326, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 37) Niki Y, Hashiguchi K, Miyashita N, et al.: Influence of gatifloxacin, a new quinolone antibacterial, on pharmacokinetics of theophylline. *J. Infect. Chemother.* 5: 156~162, 1999
- 38) Gajjar D A, LaCreta F P, Kollia G D, et al.: Effect of multiple-dose gatifloxacin or ciprofloxacin on glucose homeostasis and insulin production in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus maintained with diet and exercise.

- Pharmacotherapy 20: 76 S~86 S, 2000
- 39) Nakamae H, Hino M, Yamane T, et al.: A case of rhabdomyolysis due to levofloxacin. *Clin Drug Invest* 20: 203~205, 2000
- 40) 中島光好: キノロン系薬の副作用としてのQT延長。日化療会誌 49: 229~235, 2001
- 41) Jaillon P, Morganroth J, Brumpt I, et al.: Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. Sparfloxacin Safety Group. *J. Antimicrob. Chemother.* 37 (Suppl A): 161~167, 1996
- 42) Lode H, Vogel F, Elies W: Grepafloxacin: a review of its safety profile based on clinical trials and postmarketing surveillance. *Clin. Ther.* 21: 61~74, 1999
- 43) Samaha F: QTc interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia in association with levofloxacin. *Am. J. Med.* 107: 528~529, 1999
- 44) Balfour J A, Lamb H M: Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections. *Drugs* 59: 115~139, 2000
- 45) Iannini P B, Circiumaru I: Gatifloxacin-induced QTc prolongation and ventricular tachycardia. *Pharmacotherapy* 21: 361~362, 2001
- 46) Conder M L, Lawrence J H, Levesque P C, et al.: Inhibition of the HERG potassium channel by fluoroquinolone antibacterials: Correlation with risk for clinically significant QT interval prolongation. 40th ICAAC, Abstracts: 810, 2000
- 47) 厚生省薬務局: エノキサシン (フルマーク) 投与と中毒性表皮壊死症, 皮膚粘膜眼症候群。医薬品副作用情報 No.105, 1990年11月
- 48) 福田正道, 佐々木一之: 化学療法剤の眼内移行動態におけるメラニンの関与。日本眼科学会雑誌 92: 1839~1843, 1988
- 49) 大石正夫, 北野周作: フルオロキノロン系抗菌薬の眼毒性に関する総括—日本眼感染症学会におけるまとめ—。あたらしい眼科 16: 537~540, 1999

Safety evaluation of gatifloxacin, a new fluoroquinolone

Otohiko Kunii

Department of Internal Medicine, Jiseikai Hospital, 3-15-2 Ekoda, Nakano-ku, Tokyo 165-0022, Japan

We conducted clinical studies of gatifloxacin (GFLX) and published results of individual studies in earlier issues of this journal. Recollection of case reports with source data has shown the necessity of some corrections in published papers. We therefore report collectively results based on our reanalysis of all safety data involving the 2,889 patients treated.

1. Adverse Drug Reactions

Adverse drug reactions were evaluated in 2,727 qualified patients, and their incidence was 4.5% (122/2,727). No large differences were seen in the incidence of reactions among medical fields and age-classified strata. No increase in incidence was noted in the elderly. Adverse drug reactions were all mild or moderate and none serious. Specifically, 70% of all adverse drug reactions were gastrointestinal disorders with an incidence of 4.1% (112/2,727), followed by central and peripheral nervous disorders with an incidence of 1.0% (26/2,727). Major events include diarrhea (1.0%; 26/2,727), nausea (1.0%; 26/2,727), vomiting (0.4%; 12/2,727), rash (0.3%; 9/2,727), and dizziness (0.3%; 8/2,727). Photosensitive reaction, a common but rare symptom reported among the existing fluoroquinolones, was not seen in any patient in any study with GFLX.

2. Abnormal Laboratory Findings

Abnormal laboratory findings were evaluated in 2,160 qualified patients, and their incidence was 6.3% (136/2,160). Major findings were increases in S-GPT (2.8%; 59/2,127), S-GOT (1.9%; 41/2,130), and eosinophilia (1.1%; 19/1,753).

Reanalysis of all data confirmed that the present conclusion in safety aspects of GFLX is consistent with results published. The incidence of adverse drug reactions and abnormal laboratory findings noted with GFLX in all studies are similar to those of existing fluoroquinolones. No event was serious or clinically significant.