

【市販後調査】

Prulifloxacin 錠の市販後調査成績

河野 仁・川又さおり・佐藤 吉和

明治製薬株式会社信頼性保証センター市販後安全管理部*

(平成 19 年 12 月 18 日受付・平成 20 年 2 月 26 日受理)

経口キノロン系抗菌薬である prulifloxacin (PUFX, スオード錠[®]100) は、2002 年 10 月に製造承認を取得後、2004 年 1 月から 2006 年 12 月までの 3 年間に、GPMSP (Good Post Marketing Surveillance Practice) に則り、使用実態下での使用成績調査を実施した。以下、使用成績調査の結果について報告する。

本調査では、医療機関 539 施設から 4,034 例の調査票を収集した。安全性解析対象症例 3,076 例、有効性解析対象症例 2,881 例について検討した結果の概要は、以下のとおりである。

①副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 1.01% (31 例/3,076 例) であり、承認時までの 9.20% (270 例/2,936 例) に比較して低かった。副作用のうち最も多かったのは下痢であり、その発現率は 0.33% (10 例/3,076 例) であった。また、重篤な副作用は認められなかった。

②疾患群別の有効率は、93.2~100% であり、疾患別の有効率は、肺炎が 84.6% であったことを除き、90% 以上の高い有効率を示し、承認時までの成績とほぼ同等の成績であった。

Key words: prulifloxacin, post-marketing surveillance, safety, efficacy

Prulifloxacin (PUFX) は日本新薬株式会社で合成されたプロドラッグ型の新規なキノロン合成抗菌薬である。活性本体の ulifloxacin はグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広い抗菌力を有し、特に緑膿菌等のグラム陰性桿菌に対しては最も強い抗菌力を示すとともに幅広い抗菌スペクトルを有し¹⁻⁵⁾、呼吸器感染症、尿路感染症、感染性腸炎およびその他の感染症に対して良好な治療成績と高い安全性を示した⁶⁻¹⁰⁾。スオード錠 100 は 2002 年 10 月に製造承認を取得後、6 年間の再審査期間中に「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」¹¹⁾ に従い、PUFX の使用実態下における安全性および有効性の検討を目的に使用成績調査を実施した。得られた成績を早期に広く医療関係各位に情報提供することは、本薬剤の適正使用を図るうえで有益と考え、再審査申請に先立ち、公表することとした。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

スオード錠 100 [成分・含量: 1 錠中 PUFX 132.1 mg (活性本体 ulifloxacin として 100 mg)]

2. 調査方法

本調査は、本薬剤の使用実態下での安全性、有効性を確認するとともに、市販前には発生しなかった未知の副作用の把握および安全性や有効性に影響を与える要因を検討することを目的に 2004 年 1 月から 2006 年 12 月までの 3 年間に、0.1% 以上の頻度で発現する未知の副作用

を 95% の信頼度で少なくとも 1 例検出できるよう安全性解析対象症例として 3,000 例の収集を目標として連続調査方式で実施した。

3. 調査項目

調査項目は、患者背景 (性別、年齢、使用理由 (疾患名)、重症度、合併症、既往歴、アレルギー歴、妊娠の有無など)、治療内容 (本薬剤の投与量、投与回数、投与期間、投与直前・併用薬剤など)、細菌学的検査、臨床効果、有害事象とした。

4. 評価指標

1) 安全性

本薬剤投与後に発現した医療上好ましくない所見 (臨床検査値異常を含む) を有害事象とし、本薬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/安全性解析対象症例数×100 (%) として算出した。なお、副作用の集計には「ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J)」(Ver. 10.0) を用いて行った。

2) 有効性

本薬剤投与終了時の臨床症状等から主治医の判断により「有効」、「無効」の 2 段階と「判定不能」で判定した。有効率は有効症例数/有効性解析対象症例数×100 (%) として算出した。

菌の消長は、本薬剤投与前に菌が検出され、効果判定

*東京都中央区京橋 2-4-16

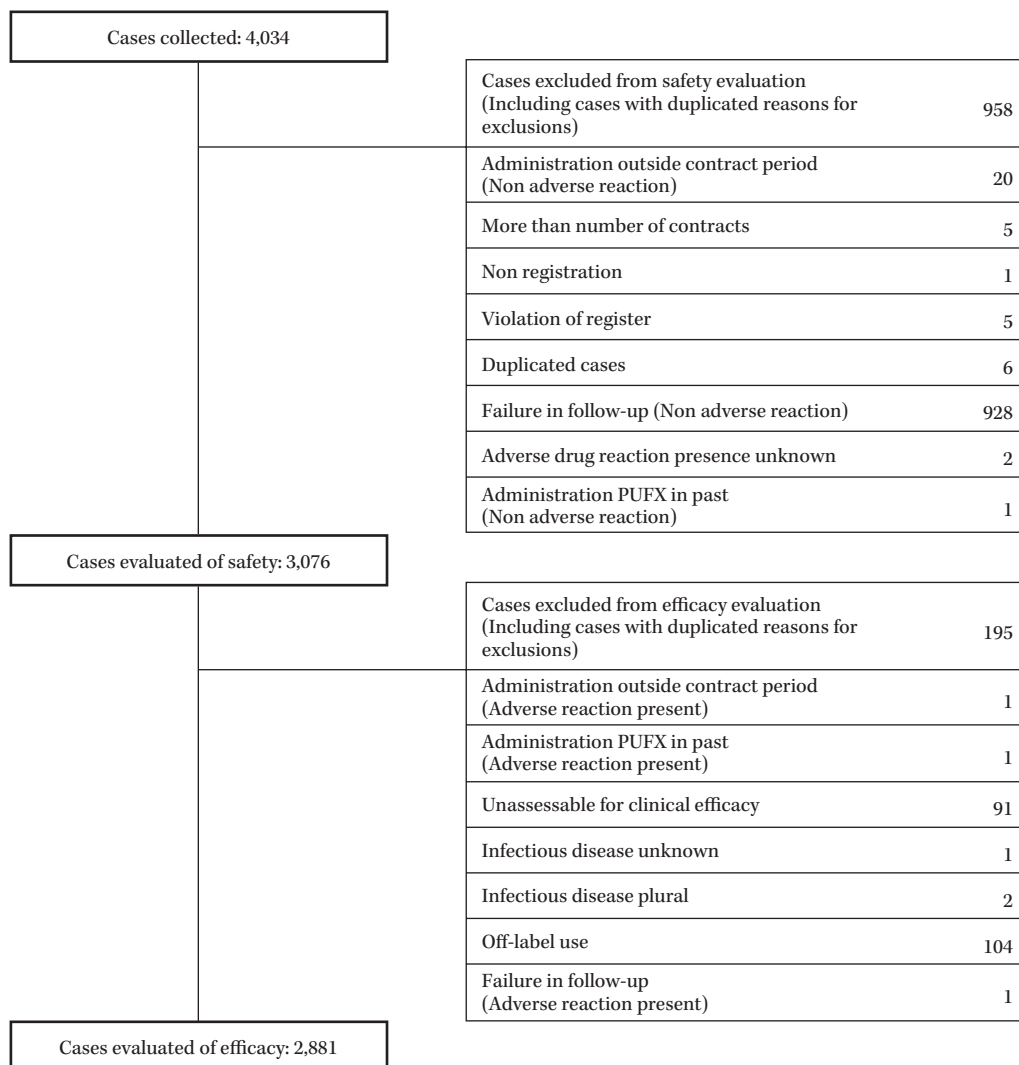


Fig. 1. Case composition.

時に菌検査が実施された症例を対象として、投与前後の起炎菌の推移から主治医の判断により「消失」, 「減少」, 「不変」で判定した。菌消失率は消失株数/細菌学的効果評価対象株数×100 (%)として算出した。

5. 統計解析方法

安全性および有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討するために、各項目間で、副作用発現率および有効率を比較する際には χ^2 検定を適用し、有意水準は両側5%とした。検定の際には、「不明」の項目は除外した。

II. 結 果

1. 調査対象

539施設から4,034例が収集された。各解析対象症例の内訳をFig. 1に示す。

収集症例4,034例のうち、再来院なく安全性、有効性ともに判定不能の症例928例を含む計958例を除いた3,076例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例3,076例のうち、適応外疾患症例104例、臨床効果の判定が判定不能の症例91例を含む計

195例を除いた2,881例を有効性解析対象症例とした。

2. 安全性

1) 患者背景

安全性解析対象症例の患者背景をTable 1に示す。適応疾患群別では、呼吸器感染症が40.5%と最も多く、次いで、尿路感染症が23.2%、耳鼻科領域感染症が16.4%を占めていた。年齢は9~100歳、平均52.7歳であり、33.4%が65歳以上の高齢者であった。入院・外来別では外来が93.6%を占めていた。使用理由である疾患の主治医判断による重症度は、軽症が45.2%、中等症が50.9%、重症が3.8%であった。基礎疾患・合併症を有する症例は43.8%であった。食物・薬剤アレルギー等のアレルギー歴を有する症例は8.0%であった。投与期間は1~274日で、平均7.6日であった。最大1回投与量では2錠/回が88.4%を占め、最大1日投与回数では2回/日が94.4%を占めていた。59.6%において本薬剤以外の併用薬を使用していた。

Table 1. Background for safety

| Item | Category | Cases | % |
|-------------------------------------|--------------------------|-------|------|
| Total cases examined | | 3,076 | 100 |
| Gender | Male | 1,356 | 44.1 |
| | Female | 1,720 | 55.9 |
| Age | < 15 | 18 | 0.6 |
| | 15 ≤ to < 20 | 89 | 2.9 |
| | 20 ≤ to < 30 | 360 | 11.7 |
| | 30 ≤ to < 40 | 513 | 16.7 |
| | 40 ≤ to < 50 | 339 | 11.0 |
| | 50 ≤ to < 60 | 459 | 14.9 |
| | 60 ≤ to < 65 | 270 | 8.8 |
| | 65 ≤ to < 70 | 262 | 8.5 |
| | 70 ≤ to < 80 | 525 | 17.1 |
| | 80 ≤ to < 90 | 209 | 6.8 |
| | 90 ≤ to < 100 | 31 | 1.0 |
| Age group | Children (< 15) | 18 | 0.6 |
| | Adults (15 ≤ to < 65) | 2,030 | 66.0 |
| | Aged (65 ≤) | 1,028 | 33.4 |
| In/Outpatients | In | 156 | 5.1 |
| | Out | 2,878 | 93.6 |
| | In ⇔ Out | 42 | 1.4 |
| Infection | Dermatological | 284 | 9.2 |
| | Surgical | 65 | 2.1 |
| | Respiratory | 1,245 | 40.5 |
| | Urinary | 714 | 23.2 |
| | Biliary | 12 | 0.4 |
| | Infectious enteritis | 122 | 4.0 |
| | Gynecological | 21 | 0.7 |
| | Otorhinolaryngological | 506 | 16.4 |
| | Off-label use | 104 | 3.4 |
| | Plural and not described | 3 | 0.1 |
| Severity | Mild | 1,391 | 45.2 |
| | Moderate | 1,567 | 50.9 |
| | Severe | 118 | 3.8 |
| Underlying disease/complications | No | 1,702 | 55.3 |
| | Yes | 1,348 | 43.8 |
| | Unknown | 26 | 0.8 |
| History of disease | No | 2,213 | 71.9 |
| | Yes | 722 | 23.5 |
| | Unknown | 141 | 4.6 |
| Allergy | No | 2,657 | 86.4 |
| | Yes | 246 | 8.0 |
| | Unknown | 173 | 5.6 |
| Concomitant drugs | No | 1,244 | 40.4 |
| | Yes | 1,832 | 59.6 |
| Maximum one dosage (mg) | 100 | 305 | 9.9 |
| | 200 | 2,718 | 88.4 |
| | 300 | 48 | 1.6 |
| | 400 | 4 | 0.1 |
| | 500 ≤ | 0 | — |
| | Unknown | 1 | 0.0 |
| Frequency of administration per day | Once | 20 | 0.7 |
| | Twice | 2,904 | 94.4 |
| | Three times | 150 | 4.9 |
| | Four times | 1 | 0.0 |
| | Five times or more | 0 | — |
| | Not described | 1 | 0.0 |

(Continued)

Table 1. (Continued)

| Item | Category | Cases | % |
|-----------------------------------|--------------------|-------|------|
| Maximum daily dosage (mg) | 100 | 8 | 0.3 |
| | 200 | 169 | 5.5 |
| | 300 | 140 | 4.6 |
| | 400 | 2,703 | 87.9 |
| | 500 | 0 | — |
| | 600 | 46 | 1.5 |
| | 700 | 0 | — |
| | 800 | 4 | 0.1 |
| | 900 | 5 | 0.2 |
| | Not described | 1 | 0.0 |
| Total dosage (mg) | ≤ 1,200 | 312 | 10.1 |
| | 1,300 < to ≤ 2,800 | 1,824 | 59.3 |
| | 2,900 < to ≤ 5,600 | 755 | 24.5 |
| | 5,700 < | 184 | 6.0 |
| | Not described | 1 | 0.0 |
| Duration of administration (days) | 1-3 | 190 | 6.2 |
| | 4-7 | 1,897 | 61.7 |
| | 8-14 | 790 | 25.7 |
| | 15- | 199 | 6.5 |

2) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 3,076 例中 31 例 (1.01%) に 35 件の副作用が認められた (Table 2)。本調査での副作用発現率 1.01% は、承認時までの 9.20% (270 例/2,936 例) に比較して低かった。

副作用の種類別では、下痢が 0.33% (10 件/3,076 例) と最も多く発現し、次いで悪心および発疹がそれぞれ 0.10% (3 件/3,076 例)、倦怠感およびそう痒症がそれぞれ 0.07% (2 件/3,076 例) の順であった。なお、重篤な副作用やキノロン合成抗菌薬に特有な痙攣、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。

3) 安全性に影響を与える要因

安全性解析対象症例 3,076 例において、安全性に影響を与える要因を把握するために、患者背景要因として、「性別」、「年齢」、「入院・外来」、「使用理由」、「重症度」、「基礎疾患・合併症の有無」、「既往歴の有無」、「アレルギー歴の有無」の 8 項目と、治療要因として「最大 1 日投与量」、「最大 1 日投与回数」、「投与期間」、「総投与量」、「併用薬の有無」の 5 項目について検討した (Table 3)。なお、副作用発現症例の「投与期間」、「総投与量」は、最初に副作用が発現した日までの投与期間、総投与量とした。

その結果、「入院・外来」、「投与期間」、「総投与量」、「併用薬の有無」において副作用発現率に有意差が認められた。詳細を以下に示す。

(1) 入院・外来

「入院・外来」での副作用発現率は 4.76% (2 例/42 例)、「入院」で 2.56% (4 例/156 例)、「外来」で 0.87% (25 例/2,878 例) であり、有意差が認められた。

Table 2. Adverse drug reactions

| Parameter | Studies conducted before marketing approval | | 3-year investigation after marketing approval | | Total | |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------|--------|--------------|--------|
| | No. of cases | (%) | No. of cases | (%) | No. of cases | (%) |
| No. of cases evaluable for safety | 2,936 | | 3,076 | | 6,012 | |
| No. of cases with ADRs | 270 | | 31 | | 301 | |
| No. of occurrences of ADRs | 412 | | 35 | | 447 | |
| Incidence of ADRs (%) | 9.20 | | 1.01 | | 5.01 | |
| Types of ADRs | No. of occurrences (%) | | | | | |
| Cardiac disorders | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Palpitations | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Ear and labyrinth disorders | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Tinnitus | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| *Ear discomfort | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Eye disorders | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Ocular hyperaemia | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Gastrointestinal disorders | 85 | (2.90) | 14 | (0.46) | 99 | (1.65) |
| Abdominal discomfort | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Abdominal pain | 5 | (0.17) | 0 | (0.00) | 5 | (0.08) |
| Abdominal pain upper | 3 | (0.10) | 1 | (0.03) | 4 | (0.07) |
| *Cheilitis | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Constipation | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Diarrhoea | 33 | (1.12) | 10 | (0.33) | 43 | (0.72) |
| Dyspepsia | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Nausea | 14 | (0.48) | 3 | (0.10) | 17 | (0.28) |
| *Oral discomfort | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Stomach discomfort | 22 | (0.75) | 0 | (0.00) | 22 | (0.37) |
| Stomatitis | 3 | (0.10) | 0 | (0.00) | 3 | (0.05) |
| *Tongue blistering | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Vomiting | 10 | (0.34) | 0 | (0.00) | 10 | (0.17) |
| Epigastric discomfort | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| General disorders and administration site conditions | 6 | (0.20) | 2 | (0.07) | 8 | (0.13) |
| Chest discomfort | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Chest pain | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Malaise | 1 | (0.03) | 2 | (0.07) | 3 | (0.05) |
| Pyrexia | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Hepatobiliary disorders | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) | 1 | (0.02) |
| Hepatic function abnormal | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) | 1 | (0.02) |
| Investigations | 148 | (5.04) | 2 | (0.07) | 150 | (2.50) |
| Alanine aminotransferase increased | 65 | (2.21) | 0 | (0.00) | 65 | (1.08) |
| Aspartate aminotransferase increased | 53 | (1.81) | 0 | (0.00) | 53 | (0.88) |
| *Basophil count increased | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Bilirubin conjugated increased | 3 | (0.10) | 0 | (0.00) | 3 | (0.05) |
| Blood bilirubin increased | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 3 | (0.10) | 0 | (0.00) | 3 | (0.05) |
| Blood creatinine increased | 4 | (0.14) | 0 | (0.00) | 4 | (0.07) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 9 | (0.31) | 1 | (0.03) | 10 | (0.17) |
| *Blood potassium decreased | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| *Blood potassium increased | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Blood urea increased | 9 | (0.31) | 1 | (0.03) | 10 | (0.17) |
| *Coombs direct test positive | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 13 | (0.44) | 0 | (0.00) | 13 | (0.22) |
| *Glucose urine present | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Granulocyte count decreased | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| *Blood urine present | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Leucine aminopeptidase increased | 4 | (0.14) | 0 | (0.00) | 4 | (0.07) |

(Continued)

(2) 投与期間
「1~3日間」での副作用発現率 7.89% (15例/190例)が

最も高く、「15日間以上」では副作用発現症例がなかった。

Table 2. (Continued)

| Parameter | Studies conducted before marketing approval | | 3-year investigation after marketing approval | | Total | |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------|--------|-------|--------|
| | | | | | | |
| Investigations | 148 | (5.04) | 2 | (0.07) | 150 | (2.50) |
| *Monocyte count increased | 3 | (0.10) | 0 | (0.00) | 3 | (0.05) |
| Platelet count decreased | 3 | (0.10) | 0 | (0.00) | 3 | (0.05) |
| White blood cell count decreased | 8 | (0.27) | 0 | (0.00) | 8 | (0.13) |
| *Urinary sediment present | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| *Band neutrophil count increased | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| *Platelet count increased | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Eosinophil percentage increased | 31 | (1.06) | 0 | (0.00) | 31 | (0.52) |
| *Protein urine present | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| *Urobilin urine present | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 11 | (0.37) | 1 | (0.03) | 12 | (0.20) |
| *Lymphocyte morphology abnormal | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| *White blood cell morphology abnormal | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Metabolism and nutrition disorders | 7 | (0.24) | 2 | (0.07) | 9 | (0.15) |
| Anorexia | 4 | (0.14) | 0 | (0.00) | 4 | (0.07) |
| Hypoglycaemia | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) | 1 | (0.02) |
| Decreased appetite | 3 | (0.10) | 1 | (0.03) | 4 | (0.07) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 5 | (0.17) | 1 | (0.03) | 6 | (0.10) |
| *Back pain | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| *Muscle twitching | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Muscular weakness | 3 | (0.10) | 0 | (0.00) | 3 | (0.05) |
| Myalgia | 1 | (0.03) | 1 | (0.03) | 2 | (0.03) |
| Rhabdomyolysis | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Limb discomfort | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Nervous system disorders | 20 | (0.68) | 3 | (0.10) | 23 | (0.38) |
| Dizziness | 7 | (0.24) | 1 | (0.03) | 8 | (0.13) |
| *Dysgeusia | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) | 1 | (0.02) |
| Headache | 12 | (0.41) | 0 | (0.00) | 12 | (0.20) |
| *Hypoaesthesia | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) | 1 | (0.02) |
| *Parosmia | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) | 1 | (0.02) |
| Somnolence | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Psychiatric disorders | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Insomnia | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Renal and urinary disorders | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) | 1 | (0.02) |
| *Renal impairment | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) | 1 | (0.02) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| Dyspnoea | 2 | (0.07) | 0 | (0.00) | 2 | (0.03) |
| *Hypoxia | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 19 | (0.65) | 7 | (0.23) | 26 | (0.43) |
| *Cold sweat | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Eczema | 1 | (0.03) | 1 | (0.03) | 2 | (0.03) |
| Pruritus | 2 | (0.07) | 2 | (0.07) | 4 | (0.07) |
| Rash | 13 | (0.44) | 3 | (0.10) | 16 | (0.27) |
| Rash pruritic | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| *Skin exfoliation | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Urticaria | 1 | (0.03) | 1 | (0.03) | 2 | (0.03) |
| Vascular disorders | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |
| Hot flush | 1 | (0.03) | 0 | (0.00) | 1 | (0.02) |

*Unexpected from precautions described in package insert

ADRs: Adverse drug reactions

Incidence of ADRs% = No. of cases with ADRs/No. of cases evaluable for safety × 100

(3) 総投与量

「1,200 mg 以下」での副作用発現率 5.13% (16 例/312 例) が最も高く、「5,700 mg 以上」の副作用発現症例はな

かった。

(4) 併用薬

併用薬「あり」での副作用発現率が「なし」に比較し

Table 3. Incidence of adverse drug reactions, by patient profile

| Item | Category | Incidence of ADRs (%) | P |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| Total cases evaluated for safety | | 1.01 (31/3,076) | |
| Gender | Male | 1.11 (15/1,356) | 0.6276 |
| | Female | 0.93 (16/1,720) | |
| Age | < 15 | — (0/18) | 0.0527 |
| | 15 ≤ to < 20 | 3.37 (3/89) | |
| | 20 ≤ to < 30 | 1.67 (6/360) | |
| | 30 ≤ to < 40 | 1.56 (8/513) | |
| | 40 ≤ to < 50 | 1.47 (5/339) | |
| | 50 ≤ to < 60 | — (0/459) | |
| | 60 ≤ to < 65 | 0.74 (2/270) | |
| | 65 ≤ to < 70 | 0.76 (2/262) | |
| | 70 ≤ to < 80 | 0.19 (1/525) | |
| | 80 ≤ to < 90 | 1.44 (3/209) | |
| | 90 ≤ to < 100 | 3.23 (1/31) | |
| Age group | Children (< 15) | — (0/18) | 0.3861 |
| | Adults (15 ≤ to < 65) | 1.18 (24/2,030) | |
| | Aged (65 ≤) | 0.68 (7/1,028) | |
| In/Outpatients | In | 2.56 (4/156) | 0.0059* |
| | Out | 0.87 (25/2,878) | |
| | In ⇔ Out | 4.76 (2/42) | |
| Severity | Mild | 0.72 (10/1,391) | 0.3125 |
| | Moderate | 1.28 (20/1,567) | |
| | Severe | 0.85 (1/118) | |
| Underlying disease/complications | No | 0.88 (15/1,702) | 0.5201 |
| | Yes | 1.11 (15/1,348) | |
| | Unknown | 3.85 (1/26) | |
| History of disease | No | 1.04 (23/2,213) | 0.6232 |
| | Yes | 0.83 (6/722) | |
| | Unknown | 1.42 (2/141) | |
| Allergy | No | 0.98 (26/2,657) | 0.3712 |
| | Yes | 0.41 (1/246) | |
| | Unknown | 2.31 (4/173) | |
| Concomitant drugs | No | 0.32 (4/1,244) | 0.0017* |
| | Yes | 1.47 (27/1,832) | |
| Frequency of administration per day | Once | — (0/20) | 0.9453 |
| | Twice | 1.00 (29/2,904) | |
| | Three times | 1.33 (2/150) | |
| | Four times | — (0/1) | |
| | Five times or more | — | |
| | Unknown | — (0/1) | |
| Maximum daily dosage (mg) | 100 | — (0/8) | 0.9692 |
| | 200 | 0.59 (1/169) | |
| | 300 | 1.43 (2/140) | |
| | 400 | 1.00 (27/2,703) | |
| | 500 | — | |
| | 600 | 2.17 (1/46) | |
| | 700 | — | |
| | 800 | — (0/4) | |
| | 900 | — (0/5) | |
| | Unknown | — (0/1) | |
| Total dosage (mg) | ≤ 1,200 | 5.13 (16/312) | 0.0000* |
| | 1,300 < to ≤ 2,800 | 0.49 (9/1,824) | |
| | 2,900 < to ≤ 5,600 | 0.79 (6/755) | |
| | 5,700 < | — (0/184) | |
| | Unknown | — (0/1) | |
| Duration of administration (days) | 1-3 | 7.89 (15/190) | 0.0000* |
| | 4-7 | 0.53 (10/1,897) | |
| | 8-14 | 0.76 (6/790) | |
| | 15- | — (0/199) | |

*p < 0.05

ADRs: Adverse drug reactions

Incidence of ADRs% = No. of cases with ADRs/No. of cases evaluable for safety × 100

て有意に高かった。併用された症例が多い併用薬の種類別での副作用発現率を Table 4 に示した。

特定の薬剤を併用した時に特定の副作用が多く発現する等の薬物相互作用が疑われる副作用は認められなかった。

また、本薬剤の添付文書にも記載しているように、一般にキノロン合成抗菌薬は非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) との併用により痙攣を誘発するが、本調査においては NSAIDs との併用症例は 536 例であったが、痙攣および痙攣を疑わせる副作用は認められなかった。

4) 特別な背景を有する患者

(1) 小児

「小児 (15 歳未満)」への投与症例は 18 例であったが、副作用発現症例は認められなかった。

(2) 高齢者

「高齢者 (65 歳以上)」は 1,028 例であり、このうち 7 例 (0.68%) に 8 件の副作用が認められた。高齢者で発現した副作用は、下痢が 2 件、悪心、血中尿素増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ増加、低血糖、腎機能障害が各 1 件であった。

(3) 妊産婦

女性は 1,720 例であり、そのうち妊娠が疑われた症例は 1 例であった。この症例は、本薬剤を 1 回服用後、妊娠している可能性があり、本薬剤を投与中止した症例であった。追跡調査を実施したが、妊娠の有無も含めてその後の詳細は不明であった。なお、本薬剤 1 回服用による副作用は認められなかった。

(4) 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者は 26 例であり、このうち 1 例 (3.85%) に腎機能障害の副作用が認められた。

(5) 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者は 49 例であり、このうち 1 例 (2.04%) に血中アルカリホスファターゼ増加の副作用が認められた。

3. 有効性

1) 臨床効果

有効性解析対象症例 2,881 例における疾患群全体での有効率は 94.9% (2,733 例/2,881 例) であった。

(1) 適応疾患別有効率

疾患群および疾患別の有効率を Table 5 に示す。

疾患群別の有効率は、胆道感染症 100% (12 例/12 例) および産婦人科領域感染症 100% (21 例/21 例) と最も高く、最も低い皮膚科領域感染症でも 93.2% (262 例/281 例) であり、いずれの疾患群においても 90% 以上であった。

疾患別の有効率は、肺炎 84.6% (110 例/130 例) を除く疾患において 90% 以上を示した。そのうち外傷・熱傷および手術創等の二次感染 57 例、子宮内感染 18 例での有

効率は 100% であった。

以下、症例数の多かった皮膚科領域感染症、呼吸器感染症、尿路感染症、耳鼻科領域感染症について述べる。

①皮膚科領域感染症

皮膚科領域感染症における有効率は 93.2% (262 例/281 例) であり、承認時の 95.2% (220 例/231 例) と同程度の結果であった。本薬剤の投与期間は表在性皮膚感染症および深在性皮膚感染症では「4~7 日」が、慢性膿皮症では「8~14 日」が最も多く、それぞれの有効率は Table 6 のとおりであった。

②呼吸器感染症

呼吸器感染症における有効率は 94.8% (1,135 例/1,197 例) であり、承認時の 89.1% (807 例/906 例) と比較すると高い結果であった。本薬剤の投与期間はいずれの疾患も「4~7 日」が最も多く、次いで「8~14 日」が多く、それぞれの有効率は Table 6 のとおりであった。

③尿路感染症

尿路感染症における有効率は 94.3% (658 例/698 例) であり、承認時の 81.1% (606 例/747 例) と比較すると高い結果であった。膀胱炎および腎盂腎炎では「4~7 日」が、前立腺炎 (急性症、慢性症) では「15 日~」が最も多く、それぞれの有効率は Table 6 のとおりであった。

④耳鼻科領域感染症

耳鼻科領域感染症における有効率は 95.1% (466 例/490 例) であり、承認時の 79.4% (112 例/141 例) と比較すると高い結果であった。本薬剤の投与期間はいずれの疾患も「4~7 日」が最も多く、次いで「8~14 日」が多く、それぞれの有効率は Table 6 のとおりであった。

(2) 適応菌種別有効率

投与前に検出された適応菌種は Table 7 のとおりであった。起炎菌 583 株の内訳は、大腸菌が最も多く 194 株 (構成率 33.3%) であり、次いでブドウ球菌属 124 株 (同 21.3%)、レンサ球菌属 81 株 (同 13.9%) 等で、赤痢菌とコレラ菌の検出例はなかった。

適応菌種別の有効率は、腸球菌属で 85.7% (24 例/28 例) および緑膿菌で 86.8% (33 例/38 例) であった他、いずれも 90% 以上であった。

(3) 有効性に影響を与える要因

有効性に影響を与える要因を把握するために、患者背景要因として「性別」、「年齢」、「入院・外来」、「重症度」、「基礎疾患・合併症の有無」、「既往歴の有無」、「アレルギー歴の有無」の 8 項目と、治療要因として「最大 1 日投与量」、「最大 1 日投与回数」、「投与期間」、「総投与量」、「併用薬の有無」の 5 項目について検討した (Table 8)。

その結果、「入院・外来」、「重症度」、「基礎疾患・合併症の有無」、「既往歴の有無」、「最大 1 日投与回数」においてカテゴリ間で有効率に有意差が認められた。

2) 菌の消長

投与前に起炎菌が検出され、投与後の菌の消長を確認

Table 4. Incidence of adverse drug reactions, by concomitant drug

| Concomitant drug | Incidence of ADRs % |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Expectorants | 1.56 (10/640) |
| Antipyretics, analgesics and anti-inflammatory agents | 2.08 (12/576) |
| Agents for peptic ulcer | 1.48 (8/541) |
| Enzyme preparations | 1.29 (5/388) |
| Antibiotic preparations acting mainly on Gram-positive and Gram-negative bacteria | 2.97 (9/303) |
| Other antiallergic agents | 2.27 (6/264) |
| Antitussives | 0.79 (2/254) |
| Antidiarrheals, intestinal regulators | 2.42 (4/207) |

ADRs: Adverse drug reactions

Incidence of ADRs% = No. of cases with ADRs/No. of cases evaluable for safety × 100

Table 5. Clinical efficacy, by infection type

| Infection type | Clinical efficacy % |
|------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Dermatological infections | 93.2 (262 / 281) |
| Superficial skin infections | 92.0 (46 / 50) |
| Deep skin infections | 92.2 (118 / 128) |
| Chronic pyoderma | 95.1 (98 / 103) |
| Surgical infections | 98.4 (65 / 64) |
| Secondary infections in traumas, burns, or surgical wounds, etc. | 100 (57 / 57) |
| Perianal abscess | — (6 / 7) |
| Respiratory infections | 94.8 (1,135 / 1,197) |
| Pharyngitis/laryngitis | 95.5 (316 / 331) |
| Tonsillitis | 95.8 (184 / 192) |
| Acute bronchitis | 97.5 (434 / 445) |
| Pneumonia | 84.6 (110 / 130) |
| Secondary infections in chronic respiratory lesion | 91.9 (91 / 99) |
| Urinary tract infections | 94.3 (658 / 689) |
| Cystitis | 93.9 (510 / 543) |
| Pyelonephritis | 96.9 (62 / 64) |
| Prostatitis(acute, chronic) | 94.5 (86 / 91) |
| Biliary tract infections | 100 (12 / 12) |
| Cholecystitis | — (7 / 7) |
| Cholangitis | — (5 / 5) |
| Infectious enteritis | 98.3 (116 / 118) |
| Gynecological infections | 100 (21 / 21) |
| Intrauterine infection | 100 (18 / 18) |
| Uterine adnexitis | — (3 / 3) |
| Otorhinolaryngological infections | 95.1 (466 / 490) |
| Otitis media | 94.4 (167 / 177) |
| Sinusitis | 95.5 (299 / 313) |
| Total | 94.9 (2,733 / 2,881) |

Clinical efficacy% = No. of cases judged as "effective"/No. of cases evaluable for clinical efficacy × 100

できたのは179例205株であった。Table 9に適応菌種別の菌消失率を示した。

菌の消長を確認できた疾患群としては、尿路感染症が132株と最も多く、次いで耳鼻科領域感染症の33株、呼吸器感染症23株であった。それぞれの疾患群における適応菌種全体の菌消失率は、80.3% (106株/132株)、81.8% (27株/33株) および73.1% (19株/26株) であった。尿路感染症からの検体が60%以上を占めていたこともあ

り、大腸菌が多く分離され、その菌消失率は75.0% (60株/80株) であった。適応菌種全体の菌消失率は78.5% (161株/205株) 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する情報は、年齢、合併症、併用薬等に関して一定の条件下で実施される臨床試験により得られたものとなり、限定された情報とならざるを得ない。しかし、市販後、

Table 6. Clinical efficacy, by infection type-duration of administration (days)

| Infection type | Clinical efficacy % | | | | |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|--------------|--------------------|
| | Duration of administration (days) | | | | |
| | 1-3 | 4-7 | 8-14 | 15- | Total |
| Dermatological infections | 75.0 (9/12) | 92.8 (128/138) | 95.5 (105/110) | 95.2 (20/21) | 93.2 (262/ 281) |
| Superficial skin infections | 100 (2/ 2) | 93.1 (27/ 29) | 92.9 (13/ 14) | 80.0 (4/ 5) | 92.0 (46/ 50) |
| Deep skin infections | 75.0 (3/ 4) | 90.0 (63/ 70) | 95.6 (43/ 45) | 100 (9/ 9) | 92.2 (118/ 128) |
| Chronic pyoderma | 66.7 (4/ 6) | 97.4 (38/ 39) | 96.1 (49/ 51) | 100 (7/ 7) | 95.1 (98/ 103) |
| Respiratory infections | 90.7 (68/75) | 94.8 (786/829) | 96.2 (253/263) | 93.3 (28/30) | 94.8 (1,135/1,197) |
| Pharyngitis/laryngitis | 91.3 (21/23) | 95.5 (232/243) | 96.8 (60/ 62) | 100 (3/ 3) | 95.5 (316/ 331) |
| Tonsillitis | 77.8 (7/ 9) | 95.7 (134/140) | 100 (40/ 40) | 100 (3/ 3) | 95.8 (184/ 192) |
| Acute bronchitis | 100 (30/30) | 97.1 (306/315) | 98.9 (88/ 89) | 90.9 (10/11) | 97.5 (434/ 445) |
| Pneumonia | 50.0 (3/ 6) | 82.4 (61/ 74) | 91.1 (41/ 45) | 100 (5/ 5) | 84.6 (110/ 130) |
| Secondary infections in chronic respiratory lesion | 100 (7/ 7) | 93.0 (53/ 57) | 88.9 (24/ 27) | 87.5 (7/ 8) | 91.9 (91/ 99) |
| Urinary tract infections | 100 (29/29) | 95.2 (359/377) | 91.4 (181/198) | 94.7 (89/94) | 94.3 (658/ 698) |
| Cystitis | 100 (22/22) | 95.3 (306/321) | 91.0 (142/156) | 90.9 (40/44) | 93.9 (510/ 543) |
| Pyelonephritis | 100 (1/ 1) | 97.6 (40/ 41) | 94.1 (16/ 17) | 100 (5/ 5) | 96.9 (62/ 64) |
| Prostatitis(acute, chronic) | 100 (6/ 6) | 86.7 (13/ 15) | 92.0 (23/ 25) | 97.8 (44/45) | 94.5 (86/ 91) |
| Otorhinolaryngological infections | 95.2 (20/21) | 94.4 (270/286) | 95.3 (141/148) | 100 (35/35) | 95.1 (466/ 490) |
| Otitis media | 92.3 (12/13) | 95.1 (98/103) | 91.8 (45/ 49) | 100 (12/12) | 94.4 (167/ 177) |
| Sinusitis | 100 (8/ 8) | 94.0 (172/183) | 97.0 (96/ 99) | 100 (23/23) | 95.5 (299/ 313) |

Clinical efficacy % = No. of cases judged as "effective" / No. of cases evaluable for clinical efficacy × 100

Table 7. Clinical efficacy, by isolated strain

| Isolated strain | Clinical efficacy % |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <i>Staphylococcus</i> sp. | 93.5 (116/124) |
| <i>Streptococcus</i> sp. | 96.3 (78/ 81) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 86.4 (19/ 22) |
| <i>Enterococcus</i> sp. | 86.7 (26/ 30) |
| <i>Peptostreptococcus</i> sp. | — (2/ 2) |
| <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> | — (7/ 8) |
| <i>Escherichia coli</i> | 96.4 (187/194) |
| <i>Salmonella</i> sp. (excluding <i>Salmonella typhi</i> and <i>Salmonella paratyphi</i>) | — (1/ 1) |
| <i>Citrobacter</i> sp. | 94.1 (16/ 17) |
| <i>Klebsiella</i> sp. | 100 (29/ 29) |
| <i>Enterobacter</i> sp. | — (9/ 9) |
| <i>Serratia</i> sp. | — (1/ 1) |
| <i>Proteus</i> sp. | 90.0 (9/ 10) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 100 (17/ 17) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 86.8 (33/ 38) |
| Total | 94.3 (550/583) |

Clinical efficacy% = No. of cases judged as "effective" / No. of cases evaluable for clinical efficacy × 100

日常診療下におけるあらゆる治療ニーズに応じて使用されることから、種々の背景因子を有する症例やさまざまな病態の症例に投与されることとなり、その際の情報収集は適正使用において重要である。特に、臨床試験では情報を収集することが困難な小児、高齢者、妊産婦および肝・腎機能障害を有する症例等にも使用される。また、臨床試験時には判明しなかった重篤な副作用・未知の副

作用等が発現する可能性がある。これらの臨床試験時に十分得られなかった情報を収集・評価し、医療関係者に情報を提供し、適正使用を推進することが市販後に求められている。

今回、医療機関の協力を得て、使用実態下における使用成績調査を実施し、約4,000例の情報を収集した。

Table 8. Clinical efficacy, by patient profile

| Item | Category | Clinical efficacy % | P |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| Gender | Male | 75.0 (1,175/1,249) | 0.0939 |
| | Female | 100 (1,558/1,632) | |
| Age group | Children (< 15) | 100 (16/16) | 0.4121 |
| | Adults (15 ≤ to < 65) | 75.0 (1,792/1,884) | |
| | Aged (65 ≤) | 75.0 (925/981) | |
| In/Outpatients | In | 75.0 (124/138) | 0.0051 |
| | Out | 75.0 (2,578/2,708) | |
| | In ⇔ Out | 75.0 (31/35) | |
| Severity | Mild | 75.0 (1,258/1,292) | 0.0000 * |
| | Moderate | 75.0 (1,384/1,487) | |
| | Severe | 75.0 (91/102) | |
| Underlying disease/complications | No | 75.0 (1,519/1,583) | 0.0023 * |
| | Yes | 75.0 (1,191/1,275) | |
| | Unknown | 100 (23/23) | |
| History of disease | No | 75.0 (1,972/2,059) | 0.0015 * |
| | Yes | 75.0 (638/688) | |
| | Unknown | 75.0 (123/134) | |
| Allergy | No | 75.0 (2,363/2,485) | 0.6636 |
| | Yes | 75.0 (221/234) | |
| | Unknown | 75.0 (149/162) | |
| Concomitant drugs | No | 75.0 (1,096/1,161) | 0.3566 |
| | Yes | 75.0 (1,637/1,720) | |
| Frequency of administration per day | Once | 100 (19/19) | 0.0002 * |
| | Twice | 75.0 (2,582/2,724) | |
| | Three times | 75.0 (131/136) | |
| | Four times | 75.0 (0/1) | |
| | Unknown | 100 (1/1) | |
| Maximum daily dosage (mg) | 100 | 100 (8/8) | 0.2929 |
| | 200 | 75.0 (148/159) | |
| | 300 | 75.0 (122/127) | |
| | 400 | 75.0 (2,407/2,533) | |
| | 500 | — | |
| | 600 | 75.0 (39/44) | |
| | 700 ≤ | 75.0 (8/9) | |
| | Unknown | 100 (1/1) | |
| Total dosage (mg) | ≤ 1,200 | 75.0 (266/284) | 0.6192 |
| | 1,300 < to ≤ 2,800 | 75.0 (1,617/1,700) | |
| | 2,900 < to ≤ 5,600 | 75.0 (681/721) | |
| | 5,700 < | 75.0 (168/175) | |
| | Unknown | 100 (1/1) | |
| Duration of administration (days) | 1-3 | 75.0 (159/170) | 0.7951 |
| | 4-7 | 75.0 (1,600/1,769) | |
| | 8-14 | 75.0 (713/753) | |
| | 15- | 75.0 (181/189) | |

*p < 0.05

Clinical efficacy % = No. of cases judged as "effective" / No. of cases evaluable for clinical efficacy × 100

1. 安全性

副作用は 3,076 例中 31 例に 35 件発現し、副作用発現率は 1.01% (31 例/3,076 例) であったが、重篤な副作用は認められなかった。

副作用のうち、下痢が最も多く、その発現率は 0.33% (10 件/3,076 例) であった。次いで悪心および発疹が各 0.10% (3 件/3,076 例)、倦怠感およびそう痒症 0.07% (2

件/3,076 例) の順であった。承認時における副作用発現率 9.20% (270 例/2,936 例) と比較して低かった。承認時までの状況では、最も頻度の高かったのは臨床検査 5.04%、次いで胃腸障害 2.90% であり、合わせて 7.94% と全体の 9 割近くを占めていた。

一般に日常診療下では、経口抗菌薬の短期間投与で臨床検査を実施する機会は多くないため、本調査でも症状

Table 9. Bacteriological effects

| Isolated strain | Elimination % |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <i>Staphylococcus</i> sp. (excluding MRSA) | 76.5 (26/ 34) |
| <i>S. aureus</i> | 92.9 (13/ 14) |
| <i>Streptococcus</i> sp. | 77.4 (24/ 31) |
| <i>S. pneumoniae</i> | 70.0 (7/ 10) |
| PRSP | — (3/ 3) |
| <i>Enterococcus</i> sp. | — (4/ 6) |
| <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> | — (3/ 3) |
| <i>Escherichia coli</i> | 75.0 (60/ 80) |
| <i>Salmonella</i> sp. (excluding <i>Salmonella typhi</i> and <i>Salmonella paratyphi</i>) | — (1/ 1) |
| <i>Citrobacter</i> sp. | — (7/ 7) |
| <i>Klebsiella</i> sp. | 91.7 (11/ 12) |
| <i>Enterobacter</i> sp. | — (5/ 5) |
| <i>Proteus</i> sp. | — (4/ 5) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | — (2/ 3) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 76.5 (13/ 17) |
| <i>Peptostreptococcus magnus</i> | — (1/ 1) |
| Total | 78.5 (161/205) |

Elimination% = No. of elimination strains/No. of isolated strains × 100

の現れない軽微な臨床検査値異常を見逃している可能性は否定できない。

一方、胃腸障害の頻度が低かったことに関しては、市販後では企業の医薬情報担当者が医師、薬剤師等に「使用上の注意の解説」等を通じて適正使用情報の提供を行っており、必要に応じてあらかじめ胃腸薬等が処方されることも多いことが理由として考えられる。

以上のことを考慮すると、副作用の内容および状況は、今回の調査結果と承認時までの状況と特段の違いはないと思われる。

キノロン合成抗菌薬は一般に軟骨への移行性が良く¹²⁾、幼若動物の関節軟骨に障害を及ぼすことが知られており^{13,14)}、この毒性発現には薬物暴露を受けたときの関節軟骨の成熟度が関係すると考えられている。このことから、ヒトにおいても関節軟骨細胞が未熟で成長期にある患者の場合には、キノロン合成抗菌薬による関節毒性に感受性があるものと考えられ、小児への投与は禁忌となっている。本調査では、15歳未満の小児症例は18例であった。この18例の内訳は、年齢は9～14歳で、平均12.6歳であった。使用理由は感染性腸炎3例、咽頭・喉頭炎、急性気管支炎、膀胱炎、中耳炎および副鼻腔炎各2例、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症および扁桃炎各1例、適応外であるが、下腿挫創および膿疱性ざ瘡各1例であった。最大1日投与量は200～400 mg/日、投与期間は4～9日間であった。関節毒性を含む副作用は今回の調査では認められなかったが、引き続き適正使用情報の伝達に努めたい。

一般にキノロン合成抗菌薬は種類によって程度の差はあるものの中枢神経興奮作用を有しており、その最も重篤な副作用として痙攣が知られている。これはキノロン合成抗菌薬が中枢神経系の抑制伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)のGABA受容体への結合を阻害することにより、中枢神経系の興奮が増大され、痙攣が誘発されると考えられている。またその作用はNSAIDsとの併用により増強されることが動物実験で確認されている¹⁵⁻¹⁹⁾。本調査においてNSAIDとの併用症例は、併用注意薬のフェニル酢酸系併用例287例を含め、536例認められたが、痙攣の副作用は認められなかった。なお、フェンブフェン等の併用禁忌薬併用例3例は、いずれも貼付剤の局所使用であり、経口薬が併用された症例はなかったが、さらに適正使用情報の伝達に努めたい。

また、併用注意薬併用例287例における副作用発現率2.79% (8例/287例)は、非使用例1,545例における発現率1.23% (19例/1,545例)に比べ有意に高かったが、その頻度は顕著なものではなく、すでに添付文書に併用注意薬として注意喚起していることから、特に対応は不要と考え、さらに、キノロン合成抗菌薬の副作用として低血糖が臨床的に報告されている^{20,21)}。本調査においても1例認められており、糖尿病を合併している139例うちの1例であった。本症例は、80歳代の女性で糖尿病、高血圧および便秘を合併、糖尿病はグリメピリドおよびボグリボースで治療中、腎盂腎炎に対して本薬剤を投与開始し、低血糖が発現した症例である。本薬剤の投与は継続、糖尿病治療薬2薬剤を投与中止し、症状は軽快し

ている。血糖値は投与前 131 mg/dL, 冷汗, 脱力感等の低血糖症状発現時 45 mg/dL, 軽快後 199 mg/dL であった。なお, 投与前の BUN および血清クレアチニンは 26.8 mg/dL および 0.68 mg/dL であった。医師の因果関係評価は, 「糖尿病治療薬投与中であり, また, 発熱のため食事あまり摂取できていないところに, 本薬剤を投与したために発現したものと思われる」とのことで, 「あるかもしれない」としている。糖尿病を合併していない 2,937 例では低血糖の副作用は認められていないことから, 添付文書の重大な副作用の項に記載している「低血糖(頻度不明)があらわれることがある(高齢者, 腎障害患者, 糖尿病患者であらわれやすい)ので, 観察を十分に行い, 意識レベル低下, 痙攣, 全身倦怠感等があらわれた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。」の記載は妥当であると考え, 対応は不要とした。

一部のキノロン合成抗菌薬では, 心電図の QT 間隔を延長し, トルサード・ドゥ・ポアン (Torsades de pointes) を引き起こすことが報告されている。また, キノロン合成抗菌薬は実験的に心筋の急速活性化遅延整流 K 電流を阻害することが知られている。*In vitro* でのヒト心筋 K チャネルに対する作用を細胞レベルで見る方法である HERG 電流を測定し, 薬物濃度と電流量の関係からチャネルの遮断効果を評価した結果では, 本薬剤のヒト心筋 K チャネル遮断作用は, CPMX や LVFX と同等で, QT 延長を起こすことが知られている SPFX や MFLX と比較して弱かった²²⁾。今回の調査では, 心疾患を合併していた 106 例において QT 延長および動悸などの心臓関連を疑わせる副作用は認められておらず, 特に注意喚起する必要性は認められなかった。

安全性に影響を与える要因について検討した結果, 「入院・外来」, 「投与期間」, 「総投与量」, 「併用薬の有無」において有意差が認められた。

「入院⇄外来」・「入院」での副作用発現率が「外来」に比較して高かった。受診区分による患者背景の違いの有無については明らかな傾向は認められず, 「受診区分」と副作用発現との明確な関係は見出せなかった。

「投与期間」および「投与量」は, 副作用発現症例では副作用発現までの「投与期間」および「投与量」であるため, 副作用中止例の影響を受けて投与期間が短いあるいは投与量が少ないカテゴリーでの見かけの発現率が高くなったため, 有意差が認められた。

「併用薬あり」での副作用発現率が「併用薬なし」に比較して高かったが, 特定の薬剤を併用した時に特定の副作用が多く発現するなどの薬剤間相互作用を特定する副作用は認められなかった。

2. 有効性

疾患群別の有効率は, 胆道感染症 100% (12 例/12 例) および産婦人科領域感染症 100% (21 例/21 例) と最も高く, 最も低い皮膚科領域感染症でも 93.2% (262 例/281

例)であり, いずれの疾患群においても 90% 以上であった。承認時における有効率 87.0% (2,003 例/2,303 例) と比較して同程度であり, 本薬剤の有用性が再確認された。

有効性に影響を与える要因の検討の結果, 「入院・外来」, 「重症度」, 「基礎疾患・合併症の有無」, 「既往歴有無」, 「最大 1 日投与回数」において有効率に有意差が認められた。

適応菌種別の臨床効果は, いずれの菌種においても 85% 以上の有効率を示していたが, 菌消失率では全体でも 78.5% と承認時と比較すると低い結果であった。これは承認時の試験においては, 細菌検査の実施ポイントが規定されているのに対して, 使用実態下では, 本薬剤投与後に投与目的である疾患の臨床症状の改善が認められた症例については, 投与後の細菌検査が実施されない場合が多く, 菌消失症例が菌消失未確認となった可能性が考えられた。また, 使用実態下では, 反対に, 臨床症状の改善が認められない症例は, 治療方針を検討するために投与後に細菌検査を実施している症例が多いこと等も考えられた。

3. まとめ

以上より, 本薬剤の使用成績調査では, 承認時までの成績に比較して安全性, 有効性とも特筆すべき問題は認められなかったことから, 本薬剤の有用性を再確認した。

謝 辞

稿を終えるにあたり, PUFX の使用成績調査にご協力賜り, 貴重なデータをご提供いただきました多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 西野武志, 富井由文, 芝田和夫, 川井真好, 汐月紀子, 大槻雅子: 合成化学療法剤 NM441 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。日本化学療法学会雑誌 1996; 44 (S-1): 56-69
- 2) 吉田卓史, 三橋 進: 新規キノロン系抗菌薬 NM441 に関する細菌学的評価。日本化学療法学会雑誌 1996; 44 (S-1): 8-18
- 3) 富井由文, 松田真人, 炭村展子, 尾崎正邦, 黄瀬正博: 新規キノロン系抗菌薬 NM441 の細菌学的評価。日本化学療法学会雑誌 1996; 44 (S-1): 74-89
- 4) 吉田卓史, 原 哲郎, 宮田愛子, 荒明美奈子, 河原条勝己: 新規キノロン系抗菌薬 NM441 の緑膿菌に対する *in vitro* および *in vivo* 有効性評価。日本化学療法学会雑誌 1996; 44 (S-1): 90-6
- 5) 加藤直樹, 加藤はる, 田中香お里, 渡辺邦友, 上野一恵: 新キノロン系抗菌薬 NM441 の嫌気性菌に対する抗菌力。日本化学療法学会雑誌 1996; 44 (S-1): 50-5
- 6) 小林宏行, 河合 伸, 酒寄 亨, 齋藤 玲, 富澤磨須美, 平賀洋明, 他: 慢性気道感染症に対する NM441 の臨床用量検討試験。日本化学療法学会雑誌 1996; 44 (S-1): 362-78
- 7) 熊澤浄一, 松本哲朗, 熊本悦明, 広瀬崇興, 河田幸道, 坂 義人, 他: 複雑性尿路感染症に対する NM441 の臨床用量の検討。日本化学療法学会雑誌 1996; 44

- (S-1): 451-61
- 8) 小林宏行, 河合 伸, 酒寄 亨, 三浦 洋, 小池隆夫, 大西勝憲, 他: 細菌性肺炎に対する prulifloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験。日本化学療法学会雑誌 1997; 45: 271-93
 - 9) 小林宏行, 河合 伸, 酒寄 亨, 三浦 洋, 川上義和, 山口悦郎, 他: 慢性下気道感染症に対する prulifloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験。日本化学療法学会雑誌 1997; 45: 294-317
 - 10) 熊澤浄一, 松本哲朗, 熊本悦明, 広瀬崇興, 折笠精一, 河邊香月, 他: 複雑性尿路感染症に対する prulifloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験。西日本泌尿器科 1997; 59: 357-72
 - 11) 医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン: 平成9年3月27日薬安第34号厚生省薬務局安全課長通知, 1997
 - 12) Stahlmann R, Merker H J, Honz N, Chahoud I, Webb J, Heger W, et al: Ofloxacin in juvenile non-human primates and rats. Arthropathia and drug plasma concentrations. Arch Toxicol 1990; 64: 193-204
 - 13) Bouissou H, Caujolle D, Caujolle F, Milhaud G: Toxicologie experimentale-tissue cartilagineux et acide nalidixique. C R Acad Sci Paris 1978; 286: 1743-6
 - 14) Tatsumi H, Senda H, Yatera S, Takemoto Y, Yamayoshi M, Ohnishi K: Toxicological studies on pipemidic acid. V. effect on diarthrodial joints of experimental animals. J Toxicol Sci 1978; 3: 357-67
 - 15) Hori S, Shimada J, Saito A, Matsuda M, Miyahara T: Comparison of the inhibitory effects of new quinolones on γ -aminobutyric acid receptor binding in the presence of antiinflammatory drugs. Rev Infect Dis 1989; 11: 1397-8
 - 16) 堀 誠治, 嶋田甚五郎, 柴 孝也, 吉田正樹, 斎藤 篤, 酒井 紀: Sparfloxacin の痙攣誘発作用に関する研究。Chemotherapy 1991; 39(Suppl 4): 161-6
 - 17) 金光敬二, 堀 誠治, 柳川 明, 嶋田甚五郎: キノロン薬の痙攣誘発作用に関する研究—特に非ステロイド系抗炎症薬との薬物相互作用について—。臨床薬理 1993; 19: 241-2
 - 18) 堀 誠治: ニューキノロン系薬と非ステロイド系抗炎症薬。感染と抗菌薬 2000; 3: 191-6
 - 19) 澤田康文: ニューキノロン薬抗菌薬による痙攣。月刊薬事 1998; 40: 923-33
 - 20) 厚生労働省: 医薬品・医療用具等安全性情報 No.188, 2003
 - 21) 玉山俊之, 田中 逸, 斎藤 篤: Gatifloxacin の血糖値異常副作用発現に関する調査成績—患者背景およびリスク要因の分析—。日本化学療法学会雑誌 2004; 52: 521-9
 - 22) Lacroix P, Crumb W J, Durando L, Ciottoli GB: Prulifloxacin: in vitro (HERG current) and in vivo (conscious dog) assessment of cardiac risk. Eur J Pharmacol 2003; 477: 69-72

Postmarketing study of prulifloxacin tablets

Hitoshi Kawano, Saori Kawamata and Yoshikazu Sato

Pharmacovigilance Dept. Reliability & Quality Assurance Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.,
2-4-16 Kyobashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan

Prulifloxacin(PUFX, Sword[®] Tablets 100), an oral quinolone antibiotic, was approved for marketing on October 8, 2002. In the 3 years from January 2004 to 2007, we studied practical use in compliance with new Good Postmarketing Surveillance Practices(GPMSP).

Of 4,034 cases collected from 539 medical institutes nationwide, we evaluated 3,076 for safety and 2,881 for clinical efficacy, with the following results:

1) The incidence of adverse drug reactions, 1.01% (31 cases/3,076 cases), was lower than that in clinical studies before marketing approval, 9.20% (270 cases/2,936 cases). The most frequently observed adverse drug reaction was diarrhea, at 0.33% (10 cases/3,076 cases). No serious adverse reaction was observed.

2) Clinical efficacy in each infection was from 93.2–100%, in each disease 90% or more excluding pneumonia, and results were equivalent to those in studies before marketing approval.