

【市販後調査報告】

Garenoxacin 錠の使用成績調査

堀 誠 治¹⁾・牧 展 子²⁾¹⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御部*²⁾ 富山化学工業株式会社安全性管理部

(平成 23 年 6 月 27 日受付・平成 23 年 7 月 9 日受理)

経口キノロン系薬 garenoxacin (GRNX, ジェニナック[®]錠 200 mg) の使用成績調査を 2008 年 5 月から 2010 年 3 月まで実施し、全国 1,259 施設の医療機関から 6,915 例の調査票を収集した。安全性解析対象症例 6,412 例、有効性解析対象症例 6,071 例について安全性および有効性を検討し、以下の結果を得た。

1. 副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 3.45% (221/6,412 例) で、主な副作用は、下痢などの胃腸障害が 0.87% (56 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加などの臨床検査値異常が 0.72% (46 例)、発疹などの皮膚および皮下組織障害が 0.62% (40 例) であった。また、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因として、基礎疾患・合併症および医薬品副作用歴が挙げられたが、発現した副作用に特定の傾向はなかった。

2. 重点調査項目に設定した血糖値の異常変動の発現率は 1.70% (19/1,116 例)、心電図異常は 2.80% (8/286 例)、血圧低下は 0.59% (11/1,862 例) で、色素沈着の発現はなく、問題は認められなかった。

3. GRNX の有効率は 95.8% (5,711/5,964 例) であり、すべての適応症で 90% を超えていた。また、呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* の消失率はそれぞれ 98.5%、100% であった。

以上の結果から、安全性、有効性ともに特筆すべき問題は認められず、GRNX の有用性が確認できた。

Key words: garenoxacin, postmarketing surveillance, clinical efficacy, safety

Garenoxacin (GRNX) は「ジェニナック[®]錠 200 mg」として 2007 年 7 月に製造販売承認を取得したキノロン系経口抗菌薬であり、呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症治療における新たな選択剤として使用されている。本薬剤は、従来のフルオロキノロン系薬の抗菌活性に必須とされてきたキノロン母核の 6 位のフッ素原子をもたない特徴的な化学構造を有しておりながら、呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌に優れた抗菌活性を示す^{1,2)}。薬物動態面では、1 日 1 回投与で高い血中濃度の持続により大きな AUC が得られ³⁾、良好な組織移行性が認められている^{4,5)}。そのため、400 mg 単回投与で 24 時間以上にわたり *Streptococcus pneumoniae* および *Staphylococcus aureus* の MPC (Mutant Prevention Concentration) を上回る血漿中濃度が得られることから、GRNX は耐性菌の出現抑制作用も期待されている⁶⁾。また、抗菌薬領域において日本で初めて、開発時に PK-PD (Pharmacokinetics-Pharmacodynamics) 試験を実施し、薬物動態と有効性又は安全性の確認を行った薬剤である⁷⁾。

2007 年 10 月の発売以降、使用実態下での安全性および有効性の検討を目的として使用成績調査を実施した。現在 8 年間の再審査期間中であるが、本調査で得られた成績を早期に

医療現場へ提供することは GRNX の適正使用に資すると考え、再審査申請に先立ち公表することとした。

なお、本調査は「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) に従い実施した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

ジェニナック[®]錠 200 mg [成分・含量：1 錠中 GRNX 200 mg (力価)]

2. 対象患者

全国の医療機関において GRNX を投薬された患者のうち、① 15 歳以上、② 以前に本調査に登録したことがない症例、③ GRNX の安全性評価を行うことができる症例 (経過観察可能な症例) を対象とした。GRNX 又は他のキノロン系薬に対し過敏症の既往歴のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある女性および小児は、GRNX の投薬が禁忌であるため対象から除外した。

3. 調査方法

2008 年 5 月から 2010 年 3 月までの 1 年 10 カ月間に、安全性解析対象例数として 4,700 例の収集を目標に中央

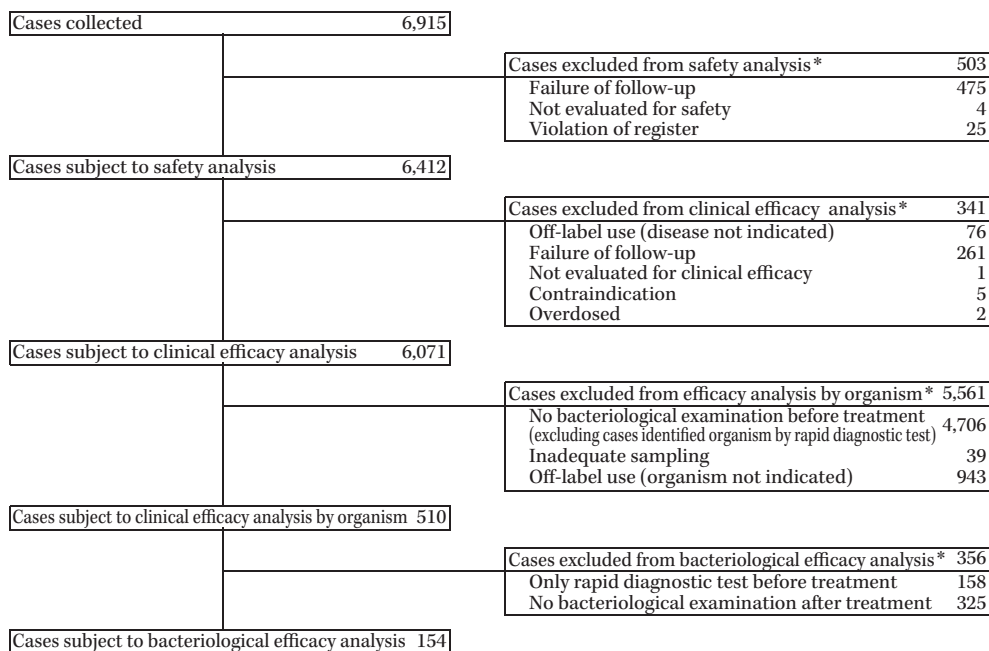


Fig. 1. Disposition of patients.

*Including cases with duplicated reasons for exclusion

登録方式で実施した。なお、各施設での契約、収集はアステラス製薬株式会社および大正富山医薬品株式会社が行った。

4. 調査項目

調査項目は、患者背景（性別、生年月、入院・外来、体重、感染症診断名、重症度、基礎疾患・合併症、投薬前肝機能障害、投薬前腎機能障害、医薬品副作用歴・アレルギー歴等）、直前（1週間以内）の抗菌薬治療、GRNXの投薬状況（投薬量、投薬回数、投薬期間、終了・中止理由、服薬状況）、併用薬剤、臨床検査、細菌検査、臨床効果、有害事象とした。また、血糖値異常変動、心電図の異常変動、血圧低下および色素沈着の発現を重点調査項目とした。

5. 観察期間

観察期間はGRNX投薬終了時までとした。ただし、有害事象は投薬終了4日後までに発現した事象とした。

6. 評価判定

1) 安全性

GRNXとの因果関係にかかわらず、本調査の観察期間中に認められた医学的に好ましくないまたは意図しない徴候（自覚症状、臨床検査値の異常変動等）、疾病、症状等を有害事象とした。ただし、GRNXの効果不十分による感染症の悪化は有害事象から除外した。また、有害事象のうちGRNXとの因果関係が否定できないものを副作用とし、安全性解析対象例数に対する割合を算出した。副作用の用語は「国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）」（Ver14.0）を使用した。

2) 有効性

(1) 臨床効果

GRNX投薬終了時に、自他覚所見および臨床検査値の推移から担当医師の判断により「有効」「無効」および「判定不能」で評価し、有効率は「有効」および「無効」に対する「有効」の割合を算出した。

(2) 細菌学的効果（菌の消長）

菌の消長はGRNX投薬前後の細菌学的検査結果から「消失」および「存続」で判定し、消失率は「消失」および「存続」に対する「消失」の割合を算出した。

3) 評価判定の統一化

症例検討会で有害事象、臨床効果判定の妥当性を検討し、症例間での評価判定の統一化を図った。

7. 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の検討は、有意水準を両側5%とした χ^2 検定を用いて各項目間の副作用発現率、有効率を比較した。ただし、期待値が5未満の場合はFisherの直接確率法を用いた。さらに、安全性に関して偏りのある変数や交絡因子を除いた要因を検討するために、ロジスティック回帰分析を行った。変数選択にはステップワイズ法を用い、変数の取り込み、取り除き基準のP値は0.20とした。

II. 結 果

1. 解析対象の症例構成

安全性解析対象症例数、有効性解析対象症例数、原因菌別臨床効果解析対象症例数、細菌学的効果解析対象症例数および各除外症例の内訳をFig. 1に示す。

全国1,259施設から収集した6,915例のうち、初診日以

Table 1. Patient demographics

Item	Category	Number of cases (%)
	Cases subject to safety analysis	6,412
Gender	Male	3,199 (49.9)
	Female	3,213 (50.1)
Age	15 ≤ to < 65	4,081 (63.6)
	65 ≤ to ≤ 103	2,331 (36.4)
	min-max	15-103
	mean ± S.D.	54.3 ± 19.5
In/Outpatient	Inpatient	445 (6.9)
	Outpatient	5,967 (93.1)
Body weight (kg)	22 ≤ to < 40	139 (2.2)
	40 ≤ to < 50	655 (10.2)
	50 ≤ to < 60	889 (13.9)
	60 ≤ to < 70	594 (9.3)
	70 ≤ to < 80	292 (4.6)
	80 ≤ to ≤ 117	166 (2.6)
	Unknown	3,677 (57.3)
Infectious disease	Respiratory tract infections	5,175 (80.7)
	Pharyngitis/Laryngitis	1,073 (16.7)
	Tonsillitis*	712 (11.1)
	Acute bronchitis	1,389 (21.7)
	Pneumonia	1,450 (22.6)
	Secondary infection of chronic respiratory disease	551 (8.6)
	Otorhinolaryngological infections	1,161 (18.1)
	Otitis media	254 (4.0)
	Sinusitis	907 (14.1)
	Others	76 (1.2)
Severity of infection**	Mild	2,924 (45.6)
	Moderate	3,180 (49.6)
	Severe	307 (4.8)
Underlying disease/Complications	No	2,998 (46.8)
	Yes	3,414 (53.2)
Diabetes mellitus/Glucose tolerance impaired	No	5,888 (91.8)
	Yes	524 (8.2)
Hypertension	No	5,142 (80.2)
	Yes	1,270 (19.8)
Hypotension	No	6,401 (99.8)
	Yes	11 (0.2)
Cardiac disorders	No	5,925 (92.4)
	Yes	487 (7.6)
COPD	No	5,943 (92.7)
	Yes	469 (7.3)
Hepatic impairment	No	4,810 (75.0)
	Yes	508 (7.9)
	Unknown	1,094 (17.1)
Renal impairment**	No	5,091 (79.4)
	Yes	214 (3.3)
	Unknown	1,106 (17.2)
History of ADRs**	No	6,113 (95.3)
	Yes	203 (3.2)
	Unknown	94 (1.5)
Allergy**	No	5,806 (90.5)
	Yes	471 (7.3)
	Unknown	132 (2.1)
Antimicrobials in advance	No	5,171 (80.6)
	Yes	1,190 (18.6)
	Unknown	51 (0.8)

(Continued)

Table 1. (Continued)

Item	Category	Number of cases (%)
Cases subject to safety analysis 6,412		
Maximum daily dosage (mg)	200	213 (3.3)
	400	6,197 (96.6)
	>400	2 (0.0)
Duration of administration (days)	1 ≤ to ≤ 2	62 (1.0)
	3 ≤ to ≤ 7	4,749 (74.1)
	8 ≤ to ≤ 14	1,427 (22.3)
	15 ≤ to ≤ 49	174 (2.7)
	min-max mean ± S.D.	1-49 6.7 ± 3.3
Total dosage (mg)	400 ≤ to < 1,200	154 (2.4)
	1,200 ≤ to < 3,200	4,713 (73.5)
	3,200 ≤ to < 6,000	1,381 (21.5)
	6,000 ≤ to ≤ 19,600	164 (2.6)
Concomitant drug	No	618 (9.6)
	Yes	5,794 (90.4)

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

ADRs: Adverse drug reactions

*Including peritonsillitis and peritonsillar abscess

**Excluding unassessable cases

降に来院がない症例、安全性評価が行われていない症例および登録不適格症例に該当する 503 例を除いた 6,412 例を安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例のうち、対象外疾患、投薬終了時の来院がない症例、有効性評価が行われていない症例、禁忌症例および 1 日投薬量が承認用量である 400 mg を超えている症例に該当する 341 例を除外した 6,071 例を有効性解析対象症例とした。原因菌別臨床効果解析対象症例は、有効性解析対象症例から投薬前に細菌学的検査を実施していない症例(迅速診断陽性症例は除く)、検体が不適切な症例および GRNX の適応菌種が検出していない症例を除外した 510 例とした。また、細菌学的効果解析対象症例は、原因菌別臨床効果解析対象症例から迅速診断のみで原因菌を判定した症例および投薬終了時に喀痰等の適切な検体がありながら細菌学的検査を実施していない症例を除外した 154 例とした。

2. 安全性

1) 患者背景

安全性解析対象症例における患者背景を Table 1 に示す。

男女比はほぼ同数であった。年齢は 15~103 歳(平均 54.3 歳)であり、65 歳以上の高齢者は 36.4% であった。外来患者は 93.1% を占め、感染症の領域別では呼吸器感染症が 80.7%、耳鼻咽喉科領域感染症が 18.1% であった。重症度別では軽症又は中等症の症例が 95% を占めた。基礎疾患・合併症を有する症例は 53.2% で、そのうち高血圧症は 19.8%、糖尿病又は耐糖能異常は 8.2% であった(重複を含む)。肝機能障害者は 7.9%、腎機能障害者は 3.3% であったが、ほとんどが軽度な異常であった。

医薬品副作用歴、アレルギー歴を有する症例はそれぞれ 3.2%、7.3% であった。

GRNX 投薬量は 400 mg が 96.6% と大半を占め、200 mg に用量調節した症例は 3.3% であった。投薬期間は 1~49 日間(平均 6.7 日間)で、80.6% が 1 次選択薬として使用されていた。

2) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 6,412 例中 221 例に 277 件の副作用が認められ、発現率は 3.45% (221/6,412 例)であった。主な副作用は、下痢などの胃腸障害が 0.87% (56 例)と最も多く、次いでアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加などの臨床検査値異常が 0.72% (46 例)であり、本薬剤特有のものは認められなかった (Table 2)。

このうち、重篤な副作用は 12 例に 13 件認められ、その内訳は低血糖症および腎障害が各 2 例、心房細動、心不全、アレルギー性胞隔炎(薬剤性肺炎)、胸水、慢性好酸球性肺炎、スティーブンス・ジョンソン症候群および白血球数減少が各 1 例、筋力低下と筋酵素上昇を示したものが 1 例であった。

3) 安全性に影響を及ぼすと考えられる要因

副作用発現に関して有意差が認められた患者背景は年齢、基礎疾患・合併症、肝機能障害、腎機能障害、医薬品副作用歴、投薬期間、総投薬量および併用薬剤であった (Table 3)。このうち、性別、年齢、感染症重症度、基礎疾患・合併症、医薬品副作用歴、アレルギー歴および併用薬剤についてロジスティック回帰分析を行い、基礎疾患・合併症(オッズ比 1.84)および医薬品副作用歴(オッズ比 4.40)が有意な要因として選択された (Table 4)。

Table 2. Incidence of adverse drug reactions (ADRs)

	Up to approval	Postmarketing surveillance
Number of cases subject to safety analysis	702	6,412
Number of cases with ADRs	292	221
Number of ADRs	572	277
Incidence of ADRs (%)	41.60	3.45
Category of ADRs	Number and incidence of ADRs (%)	
Infections and infestations	5 (0.71)	2 (0.03)
Gastroenteritis clostridial	0 (0.00)	1 (0.02)
Nasopharyngitis	2 (0.28)	0 (0.00)
Pharyngitis	1 (0.14)	0 (0.00)
Pneumonia staphylococcal	0 (0.00)	1 (0.02)
Pseudomembranous colitis	1 (0.14)	0 (0.00)
Oral herpes	1 (0.14)	0 (0.00)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.00)	5 (0.08)
Anaemia	0 (0.00)	2 (0.03)
Leukopenia	0 (0.00)	3 (0.05)
Thrombocytopenia	0 (0.00)	1 (0.02)
Metabolism and nutrition disorders	6 (0.85)	13 (0.20)
Dehydration	0 (0.00)	1 (0.02)
Glucose tolerance impaired	0 (0.00)	1 (0.02)
Hyperglycaemia	0 (0.00)	5 (0.08)
Hypoglycaemia	0 (0.00)	3 (0.05)
Decreased appetite	6 (0.85)	3 (0.05)
Psychiatric disorders	4 (0.57)	0 (0.00)
Insomnia	4 (0.57)	0 (0.00)
Nervous system disorders	30 (4.27)	13 (0.20)
Dizziness	6 (0.85)	3 (0.05)
Dysgeusia	5 (0.71)	1 (0.02)
Headache	12 (1.71)	2 (0.03)
Hypoaesthesia	3 (0.43)	1 (0.02)
Hypogeusia	1 (0.14)	0 (0.00)
Somnolence	6 (0.85)	4 (0.06)
Tremor	0 (0.00)	1 (0.02)
Visual field defect	0 (0.00)	1 (0.02)
Eye disorders	4 (0.57)	0 (0.00)
Conjunctival haemorrhage	1 (0.14)	0 (0.00)
Conjunctivitis allergic	1 (0.14)	0 (0.00)
Eye pain	1 (0.14)	0 (0.00)
Eyelid oedema	2 (0.28)	0 (0.00)
Ocular hyperaemia	1 (0.14)	0 (0.00)
Eye pruritus	1 (0.14)	0 (0.00)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.00)	1 (0.02)
Ear pain	0 (0.00)	1 (0.02)
Cardiac disorders	7 (1.00)	13 (0.20)
Atrial fibrillation	1 (0.14)	1 (0.02)
Bradycardia	2 (0.28)	1 (0.02)
Cardiac failure	2 (0.28)	1 (0.02)
Extrasystoles	1 (0.14)	0 (0.00)
Palpitations	1 (0.14)	5 (0.08)
Sinus arrhythmia	1 (0.14)	0 (0.00)
Sinus bradycardia	0 (0.00)	2 (0.03)
Supraventricular extrasystoles	0 (0.00)	2 (0.03)
Ventricular extrasystoles	0 (0.00)	1 (0.02)

(Continued)

Table 2. (Continued)

	Up to approval	Postmarketing surveillance
Number of cases subject to safety analysis	702	6,412
Number of cases with ADRs	292	221
Number of ADRs	572	277
Incidence of ADRs (%)	41.60	3.45
Category of ADRs	Number and incidence of ADRs (%)	
Vascular disorders	2 (0.28)	5 (0.08)
Hypertension	0 (0.00)	2 (0.03)
Hypotension	0 (0.00)	3 (0.05)
Hot flush	2 (0.28)	0 (0.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (1.71)	4 (0.06)
Alveolitis allergic	0 (0.00)	1 (0.02)
Asthma	2 (0.28)	0 (0.00)
Dyspnoea	0 (0.00)	1 (0.02)
Epistaxis	1 (0.14)	0 (0.00)
Haemoptysis	2 (0.28)	0 (0.00)
Nasal congestion	1 (0.14)	0 (0.00)
Pleural effusion	0 (0.00)	1 (0.02)
Pneumothorax	1 (0.14)	0 (0.00)
Rhinorrhoea	1 (0.14)	0 (0.00)
Upper respiratory tract inflammation	2 (0.28)	0 (0.00)
Nasal discomfort	1 (0.14)	0 (0.00)
Eosinophilic pneumonia chronic	0 (0.00)	1 (0.02)
Oropharyngeal pain	1 (0.14)	0 (0.00)
Gastrointestinal disorders	65 (9.26)	56 (0.87)
Abdominal discomfort	2 (0.28)	4 (0.06)
Abdominal distension	4 (0.57)	2 (0.03)
Abdominal pain	3 (0.43)	3 (0.05)
Abdominal pain lower	1 (0.14)	0 (0.00)
Abdominal pain upper	2 (0.28)	5 (0.08)
Abnormal faeces	1 (0.14)	0 (0.00)
Aphthous stomatitis	0 (0.00)	1 (0.02)
Cheilitis	3 (0.43)	1 (0.02)
Constipation	8 (1.14)	1 (0.02)
Diarrhoea	34 (4.84)	31 (0.48)
Dry mouth	1 (0.14)	0 (0.00)
Dyspepsia	1 (0.14)	0 (0.00)
Glossitis	3 (0.43)	2 (0.03)
Lip oedema	0 (0.00)	1 (0.02)
Lip swelling	0 (0.00)	1 (0.02)
Nausea	7 (1.00)	4 (0.06)
Oral mucosal eruption	0 (0.00)	1 (0.02)
Stomatitis	3 (0.43)	2 (0.03)
Tongue coated	1 (0.14)	0 (0.00)
Tongue disorder	2 (0.28)	0 (0.00)
Vomiting	5 (0.71)	3 (0.05)
Chapped lips	1 (0.14)	0 (0.00)
Epigastric discomfort	1 (0.14)	0 (0.00)
Hypoaesthesia oral	0 (0.00)	1 (0.02)
Hepatobiliary disorders	0 (0.00)	31 (0.48)
Hepatic function abnormal	0 (0.00)	24 (0.37)
Liver disorder	0 (0.00)	7 (0.11)

(Continued)

Table 2. (Continued)

	Up to approval	Postmarketing surveillance
Number of cases subject to safety analysis	702	6,412
Number of cases with ADRs	292	221
Number of ADRs	572	277
Incidence of ADRs (%)	41.60	3.45
Category of ADRs	Number and incidence of ADRs (%)	
Skin and subcutaneous tissue disorders	14 (1.99)	40 (0.62)
Cold sweat	0 (0.00)	1 (0.02)
Dermatitis	1 (0.14)	0 (0.00)
Drug eruption	0 (0.00)	6 (0.09)
Eczema	3 (0.43)	5 (0.08)
Erythema	1 (0.14)	2 (0.03)
Erythema nodosum	0 (0.00)	1 (0.02)
Papule	1 (0.14)	0 (0.00)
Pruritus	3 (0.43)	2 (0.03)
Rash	7 (1.00)	18 (0.28)
Stevens-Johnson syndrome	0 (0.00)	1 (0.02)
Swelling face	0 (0.00)	1 (0.02)
Urticaria	0 (0.00)	5 (0.08)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (1.28)	4 (0.06)
Back pain	5 (0.71)	1 (0.02)
Muscle spasms	1 (0.14)	1 (0.02)
Muscular weakness	0 (0.00)	1 (0.02)
Musculoskeletal pain	1 (0.14)	0 (0.00)
Myalgia	1 (0.14)	0 (0.00)
Neck pain	0 (0.00)	1 (0.02)
Plantar fasciitis	1 (0.14)	0 (0.00)
Renal and urinary disorders	1 (0.14)	7 (0.11)
Dysuria	0 (0.00)	1 (0.02)
Pollakiuria	1 (0.14)	0 (0.00)
Renal disorder	0 (0.00)	3 (0.05)
Renal failure acute	0 (0.00)	1 (0.02)
Urinary retention	0 (0.00)	1 (0.02)
Renal impairment	0 (0.00)	1 (0.02)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.14)	0 (0.00)
Colour blindness	1 (0.14)	0 (0.00)
General disorders and administration site conditions	12 (1.71)	13 (0.20)
Chest discomfort	1 (0.14)	1 (0.02)
Chest pain	1 (0.14)	0 (0.00)
Chills	0 (0.00)	2 (0.03)
Face oedema	0 (0.00)	1 (0.02)
Feeling abnormal	2 (0.28)	1 (0.02)
Feeling hot	1 (0.14)	1 (0.02)
Malaise	3 (0.43)	5 (0.08)
Oedema peripheral	0 (0.00)	1 (0.02)
Pyrexia	0 (0.00)	2 (0.03)
Thirst	5 (0.71)	1 (0.02)

(Continued)

4) C_{max} および AUC 増加が懸念される患者における安全性

65 歳以上の高齢者の副作用発現率は 4.29% (100/2,331 例), 低体重症例 (40 kg 未満) では 4.32% (6/139 例), Ccr 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する症例では 4.55% (2/44 例) であった (Table 3)。

5) 重点調査項目

重点調査項目 (血糖値異常変動, 心電図の異常変動, 血圧低下および色素沈着) の発現状況を Table 5 に示した。

(1) 血糖値異常変動

GRNX の投薬前後に血糖値を測定した症例は 1,116 例

Table 2. (Continued)

	Up to approval	Postmarketing surveillance
Number of cases subject to safety analysis	702	6,412
Number of cases with ADRs	292	221
Number of ADRs	572	277
Incidence of ADRs (%)	41.60	3.45
Category of ADRs	Number and incidence of ADRs (%)	
Investigations	211 (30.06)	46 (0.72)
Alanine aminotransferase increased	72 (10.26)	9 (0.14)
Aspartate aminotransferase increased	58 (8.26)	6 (0.09)
Bilirubin conjugated increased	5 (0.71)	0 (0.00)
Blood amylase increased	29 (4.13)	0 (0.00)
Blood bilirubin increased	8 (1.14)	0 (0.00)
Blood chloride decreased	3 (0.43)	0 (0.00)
Blood creatine phosphokinase increased	9 (1.28)	0 (0.00)
Blood creatinine increased	6 (0.85)	2 (0.03)
Blood glucose decreased	9 (1.28)	3 (0.05)
Blood glucose increased	12 (1.71)	5 (0.08)
Blood lactate dehydrogenase increased	9 (1.28)	1 (0.02)
Blood potassium decreased	2 (0.28)	0 (0.00)
Blood potassium increased	13 (1.85)	0 (0.00)
Blood pressure decreased	6 (0.85)	6 (0.09)
Blood pressure increased	1 (0.14)	0 (0.00)
Blood sodium decreased	1 (0.14)	0 (0.00)
Blood urea increased	2 (0.28)	1 (0.02)
C-reactive protein increased	1 (0.14)	0 (0.00)
Cold agglutinins positive	1 (0.14)	0 (0.00)
Electrocardiogram QT prolonged	3 (0.43)	3 (0.05)
Eosinophil count increased	19 (2.71)	4 (0.06)
Gamma-glutamyltransferase increased	24 (3.42)	1 (0.02)
Glucose urine present	4 (0.57)	0 (0.00)
Haematocrit decreased	3 (0.43)	0 (0.00)
Haemoglobin decreased	4 (0.57)	1 (0.02)
Liver function test abnormal	0 (0.00)	2 (0.03)
Lymphocyte count decreased	1 (0.14)	0 (0.00)
Lymphocyte count increased	2 (0.28)	0 (0.00)
Monocyte count increased	1 (0.14)	0 (0.00)
Neutrophil count decreased	4 (0.57)	1 (0.02)
Platelet count decreased	1 (0.14)	1 (0.02)
Red blood cell count decreased	1 (0.14)	0 (0.00)
Red blood cells urine positive	1 (0.14)	0 (0.00)
Urinary casts	1 (0.14)	0 (0.00)
White blood cell count decreased	9 (1.28)	7 (0.11)
White blood cells urine positive	2 (0.28)	0 (0.00)
Electrocardiogram P wave abnormal	1 (0.14)	0 (0.00)
Platelet count increased	6 (0.85)	0 (0.00)
Eosinophil percentage increased	0 (0.00)	1 (0.02)
Neutrophil percentage decreased	1 (0.14)	0 (0.00)
Protein urine present	14 (1.99)	0 (0.00)
Muscle enzyme increased	0 (0.00)	1 (0.02)
Blood alkaline phosphatase increased	19 (2.71)	1 (0.02)
Hepatic enzyme increased	0 (0.00)	1 (0.02)
Electrocardiogram ST-T change	1 (0.14)	0 (0.00)
Renal function test abnormal	0 (0.00)	1 (0.02)
Lymphocyte morphology abnormal	1 (0.14)	0 (0.00)
Urobilinogen urine increased	2 (0.28)	0 (0.00)

ADRs: Adverse drug reactions

Incidence of ADRs (%) = Number of cases with ADRs/Number of cases subject to safety analysis

Table 3. Incidence of ADRs by patient demographics

Item	Category	Number of cases (%)	Number of cases with ADRs (%)	P Value
Number of cases subject to safety analysis		6,412	221 (3.45)	
Gender	Male	3,199	110 (3.44)	χ^2 0.9717
	Female	3,213	111 (3.45)	
Age	15 ≤ to < 65	4,081	121 (2.96)	χ^2 0.0051*
	65 ≤ to ≤ 103	2,331	100 (4.29)	
Body weight (kg)	22 ≤ to < 40	139	6 (4.32)	χ^2 0.9720
	40 ≤ to < 50	655	24 (3.66)	
	50 ≤ to < 60	889	33 (3.71)	
	60 ≤ to < 70	594	20 (3.37)	
	70 ≤ to < 80	292	13 (4.45)	
	80 ≤ to ≤ 117	166	7 (4.22)	
	Unknown	3,677	118 (3.21)	—
Underlying disease/Complications	No	2,998	66 (2.20)	χ^2 0.0000*
	Yes	3,414	155 (4.54)	
Diabetes mellitus/ Glucose tolerance impaired	No	5,888	199 (3.38)	χ^2 0.3249
	Yes	524	22 (4.20)	
Hypertension	No	5,142	171 (3.33)	χ^2 0.2848
	Yes	1,270	50 (3.94)	
Hypotension	No	6,401	220 (3.44)	Fisher 0.3203
	Yes	11	1 (9.09)	
Cardiac disorders	No	5,925	188 (3.17)	χ^2 0.0000*
	Yes	487	33 (6.78)	
COPD	No	5,943	197 (3.31)	χ^2 0.0394*
	Yes	469	24 (5.12)	
Hepatic impairment	No	4,810	150 (3.12)	χ^2 0.0000*
	Yes	508	43 (8.46)	
	Unknown	1,094	28 (2.56)	
Renal impairment**	No	5,091	171 (3.36)	χ^2 0.0000*
	Yes	214	20 (9.35)	
	Unknown	1,106	30 (2.71)	
Renal impairment based on creatinine clearance (mL/min)	Normal (Ccr ≥ 80)	256	18 (7.03)	Fisher 0.7802
	Mild failure (80 > Ccr ≥ 50)	223	20 (8.97)	
	Moderate failure (50 > Ccr ≥ 30)	130	9 (6.92)	
	Severe failure (Ccr < 30)	44	2 (4.55)	
	Unknown	5,759	172 (2.99)	
History of ADRs**	No	6,113	191 (3.12)	Fisher 0.0000*
	Yes	203	27 (13.30)	
	Unknown	94	3 (3.19)	
Allergy**	No	5,806	194 (3.34)	Fisher 0.2125
	Yes	471	23 (4.88)	
	Unknown	132	4 (3.03)	
Maximum daily dosage (mg)	200	213	10 (4.69)	χ^2 0.3032
	400	6,197	210 (3.39)	
	> 400	2	1 (50.00)	
Duration of administration (days)	1 ≤ to ≤ 2	62	25 (40.32)	Fisher 0.0000*
	3 ≤ to ≤ 7	4,749	126 (2.65)	
	8 ≤ to ≤ 14	1,427	64 (4.48)	
	15 ≤ to ≤ 49	174	6 (3.45)	
Total dosage (mg)	400 ≤ to < 1,200	154	30 (19.48)	χ^2 0.0000*
	1,200 ≤ to < 3,200	4,713	126 (2.67)	
	3,200 ≤ to < 6,000	1,381	61 (4.42)	
	6,000 ≤ to ≤ 19,600	164	4 (2.44)	

(Continued)

Table 3. (Continued)

Item	Category	Number of cases (%)	Number of cases with ADRs (%)	P Value
Number of cases subject to safety analysis		6,412	221 (3.45)	
Concomitant drug	No	618	12 (1.94)	χ^2 0.0310*
	Yes	5,794	209 (3.61)	
Nitroglycerine/ Isosorbide dinitrate	No	6,337	217 (3.42)	Fisher 0.3295
	Yes	75	4 (5.33)	
Antiarrhythmic agent (Class IA and class III)	No	6,396	221 (3.46)	Fisher 1.0000
	Yes	16	0 (0.00)	
Fenylacetic or propionate NSAIDs	No	5,451	184 (3.38)	χ^2 0.4571
	Yes	961	37 (3.85)	
Theophylline/Aminophylline/ Choline Theophylline	No	6,014	203 (3.38)	χ^2 0.2244
	Yes	398	18 (4.52)	
Any antihypertensive (Hypertensive agent/Diuretic agent etc.)	No	5,282	170 (3.22)	χ^2 0.0303*
	Yes	1,130	51 (4.51)	
Hypoglycemic agent	No	6,111	207 (3.39)	χ^2 0.2406
	Yes	301	14 (4.65)	

ADRs: Adverse drug reactions

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

*P<0.05

**Excluding unassessable cases

Incidence of ADRs (%) = Number of cases with ADRs/Number of cases subject to safety analysis

Table 4. Multivariate analysis of factors associated with the occurrence of ADRs

Variable	Crude odds ratio	Adjusted odds ratio	95% C.I.	P value	
Gender	Male	1.00	—	—	
	Female	1.00	—	—	
Age	Unaged	1.00	—	—	
	Aged	1.47	—	—	
Severity of infection	Mild	1.00	1.00		
	Moderate	0.93	0.99	0.75-1.31	0.9524
	Severe	0.34	0.38	0.14-1.06	0.0639
Underlying disease/Complications	No	1.00	1.00		
	Yes	2.11	1.84	1.36-2.50	0.0001
History of ADRs	No	1.00	1.00		
	Yes	4.76	4.40	2.84-6.81	0.0000
Allergy	No	1.00	—	—	
	Yes	1.49	—	—	
Concomitant drug	No	1.00	1.00		
	Yes	1.89	1.48	0.81-2.69	0.1993

ADRs: Adverse drug reactions

C.I.: Confidence interval

あり、1.70% (19/1,116例)に異常変動が認められた。このうち、血糖値上昇は1.16% (13/1,116例)、血糖値低下は0.54% (6/1,116例)であった。

(2) 心電図の異常変動

GRNXの投薬前後に心電図を測定した症例は286例あり、2.80% (8/286例)に異常変動が認められた。このうち、投薬前に心電図異常がなかった症例では2.15% (5/233例)、投薬前から心電図異常が認められていた症例では5.66% (3/53例)であった。

(3) 血圧低下

GRNXの投薬前後に血圧を測定した症例は1,862例あり、0.59% (11/1,862例)に血圧低下が認められたが、重篤な血圧低下はなかった。発現までの日数は2~8日で、発現時の変動幅は収縮期血圧で-10~-51 mmHg、拡張期血圧で+1~-43 mmHgと個人差があった。なお、投薬前の収縮期血圧が90 mmHg以下の症例は22例あったが、それらの症例では血圧低下は認められなかった。

Table 5. The influence of GRNX on blood glucose level, cardiovascular system and pigmentation

Item	Number of cases	Before treatment	Abnormal change (Number of ADRs)	Incidence of abnormal change (%)
Blood glucose level	1,116	—	19 (15) Increase 13 (9) Decrease 6 (6)	1.70 1.16 0.54
Electrocardiogram	286	Normal 233 Abnormal 53	8 (6) 5 (4) 3 (2)	2.80 2.15 5.66
Blood pressure	1,862	—	11 (8)	0.59
Pigmentation				
Oral mucosa	6,129	Normal 6,125 Abnormal 4	0 0 0	0 0 0
Palpebral conjunctiva	6,099	Normal 6,099 Abnormal 0	0 0 0	0 0 —
Skin	6,108	Normal 6,101 Abnormal 7	0 0 0	0 0 0

ADRs: Adverse drug reactions

Incidence of abnormal change (%) = Number of cases with abnormal change/Number of cases assessed at before and after treatment

Table 6. Clinical efficacy by indication

Indication	Efficacy rate (%)
Cases subject to clinical efficacy analysis	95.8 (5,711/5,964)
Respiratory tract infections	95.9 (4,664/4,865)
Pharyngitis/Laryngitis	97.4 (965/991)
Tonsillitis (including peritonsillitis and peritonsillar abscess)	96.8 (639/660)
Acute bronchitis	97.3 (1,279/1,315)
Pneumonia	93.0 (1,283/1,379)
Secondary infection of chronic respiratory lesion	95.8 (498/520)
Otorhinolaryngological infections	95.3 (1,047/1,099)
Otitis media	90.3 (223/247)
Sinusitis	96.7 (824/852)

Efficacy rate (%) = Number of cases judged as "effective" / Number of cases judged as "effective" or "poor"

(4) 色素沈着

GRNX の投薬前後に色素沈着の有無を観察された症例は口腔粘膜が 6,129 例、眼瞼結膜が 6,099 例、皮膚が 6,108 例であり、GRNX 投薬後に色素沈着が認められた症例はなかった。

3. 有効性

1) 臨床効果

有効性解析対象症例 6,071 例中、判定不能症例を除いた有効率は 95.8% (5,711/5,964 例) であり、いずれの疾患でも 90% を超えていた (Table 6)。性別、年齢、重症度などの患者背景別においても 90% を下回るものはなかった (Table 7)。GRNX を 1 次選択薬として投薬した症例の有効率は 96.1% (4,636/4,824 例)、直前の抗菌薬がある症例では 94.2% (1,032/1,095 例) であった。主な直

前抗菌薬はセフェム系経口薬、マクロライド系経口薬および他のキノロン系経口薬であり、GRNX の有効率はいずれの場合も 90% 以上であった (Table 8)。

2) 原因菌別臨床効果

原因菌別の臨床効果を Table 9 に示した。原因菌が判明した症例の有効率は 97.4% (484/497 例) であり、単数菌感染では 98.0% (441/450 例)、複数菌感染では 91.5% (43/47 例) であった。主な原因菌別では、*S. pneumoniae* 98.1% (153/156 例)、*Haemophilus influenzae* 100% (98/98 例)、*Chlamydomphila pneumoniae* 92.5% (37/40 例)、*Mycoplasma pneumoniae* 100% (68/68 例) であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌ともに 95% 以上の有効率を示した。

3) 細菌学的効果 (菌の消長)

消長が確認できた原因菌 169 株における消失率は

Table 7. Clinical efficacy by patient demographics

Item	Category	Efficacy rate (%)	P Value
Cases subject to clinical efficacy analysis		95.8 (5,711/5,964)	
Gender	Male	95.5 (2,817/2,951)	χ^2
	Female	96.1 (2,894/3,013)	0.2573
Age	15 ≤ to < 65	96.6 (3,633/3,760)	χ^2
	65 ≤ to ≤ 103	94.3 (2,078/2,204)	0.0000*
Body weight (kg)	22 ≤ to < 40	90.9 (120/132)	χ^2
	40 ≤ to < 50	95.9 (591/616)	0.1137
	50 ≤ to < 60	95.2 (786/826)	
	60 ≤ to < 70	94.9 (526/554)	
	70 ≤ to < 80	95.2 (260/273)	
	80 ≤ to ≤ 117	98.0 (149/152)	
Severity of infection	Unknown	96.1 (3,279/3,411)	
	Mild	96.7 (2,629/2,719)	χ^2
	Moderate	95.3 (2,825/2,963)	0.0000*
	Severe	91.1 (257/282)	
	Underlying disease/Complications	No	96.9 (2,666/2,750)
COPD	Yes	94.7 (3,045/3,214)	0.0000*
	No	95.8 (5,286/5,516)	χ^2
Hepatic impairment	Yes	94.9 (425/448)	0.3301
	No	95.9 (4,316/4,501)	χ^2
	Yes	94.5 (444/470)	0.3468
Renal impairment	Unknown	95.8 (951/993)	
	No	95.8 (4,569/4,767)	χ^2
	Yes	92.9 (184/198)	0.1330
Antimicrobials in advance	Unknown	95.9 (957/998)	
	No	96.1 (4,636/4,824)	Fisher
	Yes	94.2 (1,032/1,095)	0.0213*
Maximum daily dosage (mg)	Unknown	95.6 (43/45)	
	200	94.1 (192/204)	χ^2
Duration of administration (days)	400	95.8 (5,519/5,760)	0.2369
	1 ≤ to ≤ 2	57.1 (12/21)	Fisher
	3 ≤ to ≤ 7	95.6 (4,236/4,433)	0.0000*
	8 ≤ to ≤ 14	97.3 (1,311/1,348)	
Concomitant drug	15 ≤ to ≤ 49	93.8 (152/162)	
	No	96.8 (551/569)	χ^2
Antimicrobials	Yes	95.6 (5,160/5,395)	0.1795
	No	95.9 (5,259/5,484)	χ^2
Antacid	Yes	94.2 (452/480)	0.0713
	No	95.9 (5,571/5,811)	χ^2
	Yes	91.5 (140/153)	0.0082

*P < 0.05

Efficacy rate (%) = Number of cases judged as "effective" / Number of cases judged as "effective" or "poor"

97.6% (165/169 株) であり、そのうちグラム陽性菌が 96.7% (88/91 株)、グラム陰性菌が 98.7% (77/78 株) であった (Table 10)。主な原因菌別では、*S. pneumoniae* が 98.5% (66/67 株)、*H. influenzae* が 100% (58/58 株) であり、すべての菌種で消失率は 90% 以上であった。

III. 考 察

開発時の臨床試験では対象患者が限定されており、多様な患者背景や多くの併用薬剤が使用される製造販売後の状況を必ずしも反映しているとはいえない。また、

GRNX の国内開発時の臨床試験は 702 例で実施されており、安全性評価の面では十分とはいえなかった。そこで、今回、GRNX の使用実態下での安全性および有効性の検討を目的として使用成績調査を実施し、6,412 例の結果を得た。また、本薬剤の非臨床試験成績や他のキノロン薬で認められている副作用等よりリスクと考えられた血糖値異常変動、心電図の異常変動、血圧低下および色素沈着の発現を重点調査項目に設定し、積極的な情報収集を行った。

Table 8. Clinical efficacy by antimicrobials in advance

Antimicrobials	Dosage form		Efficacy rate (%)	
		Reason for change to GRNX		
Penicillins			90.3	(56/62)
	Oral drug		88.9	(24/27)
		Ineffectiveness	92.3	(24/26)
		Others	—	(0/1)
	Injection		91.4	(32/35)
		Ineffectiveness	—	(1/2)
Switch from injection		92.9	(26/28)	
	Others	—	(5/5)	
Cephems			95.2	(373/392)
	Oral drug		95.8	(293/306)
		Ineffectiveness	95.6	(285/298)
		Others	—	(8/8)
	Injection		93.0	(80/86)
		Ineffectiveness	80.0	(8/10)
Switch from injection		93.9	(62/66)	
	Others	100	(10/10)	
Macrolides			94.9	(277/292)
	Oral drug		94.8	(276/291)
		Ineffectiveness	94.6	(265/280)
		Others	100	(11/11)
	Injection		—	(1/1)
		Switch from injection	—	(1/1)
Quinolones			94.8	(163/172)
	Oral drug		94.9	(149/157)
		Ineffectiveness	94.7	(142/150)
		Others	—	(7/7)
	Injection		100	(12/12)
		Ineffectiveness	—	(1/1)
	Switch from injection	100	(11/11)	
	Others	—	(2/3)	
	Ineffectiveness	—	(2/3)	
Others			88.7	(63/71)
	Oral drug		87.5	(35/40)
		Ineffectiveness	88.6	(31/35)
		Others	—	(4/5)
	Injection		90.0	(27/30)
		Ineffectiveness	—	(6/6)
Switch from injection		85.0	(17/20)	
	Others	—	(4/4)	
	Others	—	(1/1)	
	Others	—	(1/1)	
Multi-antimicrobials			94.3	(100/106)
	Oral drugs		96.6	(28/29)
	Injections		90.0	(18/20)
	Others		94.7	(54/57)

Efficacy rate (%) = Number of cases judged as "effective" / Number of cases judged as "effective" or "poor"

Table 9. Clinical efficacy by causative organism

Causative organism		Efficacy rate (%)			
Cases subject to clinical efficacy analysis by organism		97.4 (484/497)			
Monomicrobial infection	Gram-positive	<i>Staphylococcus</i> sp.	95.5 (21/22)		
		<i>S. aureus</i>	100 (21/21)		
		Others	— (0/1)		
		<i>Streptococcus</i> sp. (Excluding <i>S. pneumoniae</i>)	100 (28/28)		
		<i>S. pyogenes</i>	100 (15/15)		
		Others	100 (13/13)		
		<i>S. pneumoniae</i>	98.1 (153/156)		
		PSSP	95.7 (66/69)		
		PISP	100 (27/27)		
		PRSP	100 (11/11)		
		Resistance unknown	100 (49/49)		
		Subtotal		98.1 (202/206)	
		Gram-negative	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	95.8 (23/24)
				<i>K. pneumoniae</i>	— (5/6)
				<i>H. influenzae</i>	100 (98/98)
BLNAS	100 (44/44)				
BLNAR	100 (25/25)				
BLPAR	— (2/2)				
Resistance unknown	100 (27/27)				
<i>C. pneumoniae</i>	92.5 (37/40)				
<i>M. pneumoniae</i>	100 (68/68)				
Others	— (8/8)				
Subtotal		98.0 (239/244)			
Total		98.0 (441/450)			
Polymicrobial infection	2 organisms	90.9 (40/44)			
	3 organisms	— (3/3)			
	Total	91.5 (43/47)			

PSSP: Penicillin susceptible *S. pneumoniae*

PISP: Penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae*

PRSP: Penicillin resistant *S. pneumoniae*

BLNAS: β -lactamase nonproducing ampicillin susceptible

BLNAR: β -lactamase negative ampicillin resistant

BLPAR: β -lactamase producing ampicillin resistant

Efficacy rate (%) = Number of cases judged as "effective" / Number of cases judged as "effective" or "poor"

本調査の副作用発現率は、承認時の副作用発現率 18.80% (132/702 例)、臨床検査値異常の発現率 30.06% (211/702 例) と比較して、高くなるものではなかった (Table 2)。主な副作用は下痢、肝機能異常、発疹であり、承認時と比較して発現傾向に大きな変化は認められなかった。また、本調査では 12 例 13 件の重篤な副作用が認められた。副作用による死亡はアレルギー性胞隔炎 (薬剤性肺炎) の 1 例のみであったが、基礎疾患に関節リウマチを有する症例であり、担当医師はメトトレキサートによる薬剤性肺炎を疑い GRNX との因果関係は否定的であった。これらの重篤な副作用に関しては、本調査以外で収集した副作用情報と合わせて、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に該当する項目を適時追加し、注意喚起を図ってきた。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因として、基礎疾患・合併症および医薬品副作用歴が選択された (Tables 3, 4)。基礎疾患・合併症ありで認められた主な副

作用は、下痢 0.53% (18 例)、肝機能異常 0.50% (17 例) であり、副作用の種類に特定の傾向はなかった。また、基礎疾患・合併症のうち、糖尿病 (耐糖能異常を含む)、高血圧症、低血圧症、心臓障害および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の有無別で副作用発現率を確認したが、心臓障害および COPD を有する症例で副作用発現率が有意差を認めて高くなったものの、発現した副作用の種類は上記と同様であり、特に問題となるものではなかった。医薬品副作用歴ありで認められた主な副作用は、下痢 3.45% (7 例)、発疹 1.48% (3 例) であり、副作用の種類に特定の傾向はなかったが、副作用の既往のある患者に投薬する場合には注意が必要と考えられた。

GRNX は population PK 解析により 65 歳以上の高齢者の C_{max} が非高齢者の 1.13 倍、 AUC_{0-24} が 1.20 倍増加することが報告されている^{7,8)}。また、40 kg 未満の低体重患者でかつ透析を受けていない高度腎機能障害患者 (Ccr 30 mL/min 未満) に GRNX 400 mg を反復投与した時の

Table 10. Bacteriological efficacy by causative organism

Causative organism		Eradication rate (%)	
Cases subject to bacteriological efficacy analysis		97.6	(165/169)
Gram-positive	<i>Staphylococcus</i> sp.	100	(15/15)
	<i>S. aureus</i>	100	(15/15)
	<i>Streptococcus</i> sp. (Excluding <i>S. pneumoniae</i>)	—	(7/9)
	<i>S. pyogenes</i>	—	(4/4)
	Others	—	(3/5)
	<i>S. pneumoniae</i>	98.5	(66/67)
	PSSP	100	(42/42)
	PISP	92.3	(12/13)
	PRSP	—	(5/5)
	Resistance unknown	—	(7/7)
Subtotal		96.7	(88/91)
Gram-negative	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	100	(13/13)
	<i>K. pneumoniae</i>	—	(4/4)
	<i>H. influenzae</i>	100	(58/58)
	BLNAS	100	(29/29)
	BLNAR	100	(18/18)
	BLPAR	—	(1/1)
	Resistance unknown	100	(10/10)
	Others	—	(2/3)
	Subtotal		98.7

PSSP: Penicillin susceptible *S. pneumoniae*

PISP: Penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae*

PRSP: Penicillin resistant *S. pneumoniae*

BLNAS: β -lactamase nonproducing ampicillin susceptible

BLNAR: β -lactamase negative ampicillin resistant

BLPAR: β -lactamase producing ampicillin resistant

Eradication rate (%) = Number of cases judged as "eradication" / Number of cases judged as "eradication" or "persistence"

平均 AUC₀₋₂₄ は 219 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ に増加するとの報告がある⁷⁾。そのため、高齢者や低体重患者、Ccr 30 mL/min 未満の高度腎機能障害患者への影響について確認した。65 歳以上の高齢者での副作用発現率は 4.29% (100/2,331 例) で、主な副作用は下痢および肝機能異常が各 0.56% (13 例)、発疹が 0.39% (9 例) であり、非高齢者と同様であった。低体重患者の副作用発現率は 4.32% (6/139 例) で、ブドウ球菌性肺炎、動悸、心室性期外収縮、低血圧、肝機能異常、発疹、血圧低下の 6 例 7 件 (各 0.72%) が認められた。なお、ブドウ球菌性肺炎の発現症例は、前投薬としてカルバペネム系薬が用いられており、さらに、GRNX 投薬前の細菌検査は実施していないものの、菌交代が原因と思われる新たな肺炎 (MRSA が検出された) が認められ、GRNX との因果関係は否定できなかった。高度腎機能障害患者での副作用発現率は 4.55% (2/44 例) で、徐脈および冷汗がそれぞれ 2.27% (1 例) であり、いずれの患者群においても特異的な傾向は認められなかった。また、高齢者の 8.2% (192/2,331 例)、低体重患者の 15.8% (22/139 例)、高度腎機能障害患者の 31.8% (14/44 例) では投薬量を 200 mg に減量されていたが、200 mg 投薬症例の有効率は 94.1% (192/204 例) と 400 mg 投薬症例の有効率 95.8% (5,519/5,760 例) と同等で

あった (Table 7)。例数が少なく本調査の結果だけで適切な評価を行うことは難しいが、高齢者、低体重患者および高度腎機能障害患者に GRNX を投薬する際は、添付文書どおりに用量調整の考慮が必要と考えられた。

併用注意薬剤との併用例では、降圧作用を有する薬剤併用例で副作用発現率が有意に高かったが、懸念される低血圧および血圧低下の副作用発現率は 0.53% (6/1,130 例) と低く、影響は少ないと考えられた。また、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) 併用の有無にかかわらず、本調査で痙攣の発現はなく、その他の薬剤でも発現した副作用に問題はなかった。

重点調査項目に設定した血糖値異常は、キノロン系薬で認められる副作用であり、その機序は膵 β 細胞における ATP 感受性カリウムチャンネル阻害によるインスリン分泌の増加と考えられている^{9,10)}。GRNX の国内開発では血糖値上昇の発現率が 1.8% (12/682 例)、血糖値低下が 1.3% (9/682 例) であり、重篤な副作用は認められていない。本調査での血糖値異常変動は 1.70% (19/1,116 例) であり、特段の注意が必要となるものではなかった。

QT 延長等の心電図異常もキノロン系薬にみられる副作用であり、心筋のカリウムチャンネル阻害による再分極の遅延が原因と考えられている¹⁰⁻¹²⁾。GRNX は非臨床

試験において高用量投与で QTc 延長が認められたが、国内の臨床試験では心電図データを解析した 504 例において QTc が延長する傾向は示されなかった¹³⁾。本調査では 2.80% (8/286 例) に心電図異常が認められた。胸部不快感を伴う心電図 QT 延長が 1 例あったが重篤ではなく、その他の症例では症状は認められていない。また、転帰が確認できた症例はすべて処置することなく回復又は軽快した。

海外で実施した注射剤の臨床試験で血圧低下に関連する副作用が多くみられたことから、開発時の第 III 相臨床試験では収縮期血圧が 90 mmHg 以下の患者を除外した¹⁴⁾。そのため、本調査では血圧低下を重点調査項目として情報を収集した。血圧低下は 0.59% (11/1,862 例) に発現しており、重篤な血圧低下は認められなかった。なお、投薬前の収縮期血圧が 90 mmHg 以下の症例は 22 例あったが、それらの症例では血圧低下は認められなかった。一般的にキノロン系薬による血圧低下はヒスタミン遊離が関与するといわれているが¹⁵⁾、GRNX による発現機序はまだ明確ではなく、非臨床試験を含めさらなる検討が必要と思われる。

非臨床試験でイヌに GRNX 高用量を反復投与したところ、口腔粘膜、皮下組織、大動脈などに赤紫又は紫色の可逆的着色が認められた¹⁶⁾。本調査では GRNX 投薬前後に口腔粘膜、眼瞼結膜および皮膚の色素沈着の有無を確認したが、全例に認められなかったことから、ヒトにおける色素沈着の可能性は低いと考えられた。

有効性では、本調査の有効率は承認時の有効率 92.9% (522/562 例) と同様、高い結果であった。また、疾患別に見ても 90.3~97.4% の有効率を示し、疾患にかかわらず製造販売後も優れた臨床効果を示すことが確認できた (Table 6)。使用方法としては、1 次選択薬として投薬された症例が 80% を占めていた (Table 1)。直前抗菌薬を投薬された症例においては、経口抗菌薬無効による変更が多く、その内訳は単剤投与のセフェム系経口薬無効例が 27.2% と最も多く、有効率は 95.6% (285/298 例)、次いでマクロライド系経口薬無効例が 25.6%、有効率は 94.6% (265/280 例) であり、他系統抗菌薬の耐性菌に対する効果が期待できる結果であった (Table 8)。

今回の調査では外来症例が 9 割を占めたため、原因菌別臨床効果解析対象症例は 510 例と少なかった。呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌である *S. pneumoniae* に対する有効率は 98.1%、*H. influenzae* は 100% といずれも良好であった。このうち Penicillin intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) では 100% (27/27 例)、Penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) では 100% (11/11 例)、 β -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) では 100% (25/25 例) であり、近年耐性化が問題となっているこれらの菌種に対しても高い臨床効果を示した。また、非定型肺炎の原

因となる *C. pneumoniae* や *M. pneumoniae* に対してもそれぞれ 92.5%、100% と高い有効率を示した。細菌学的効果でも、対象症例全体の消失率が 97.6%、*S. pneumoniae* 98.5%、*H. influenzae* 100% と臨床効果と連動した結果が得られた。これらの成績は、GRNX が呼吸器感染症・耳鼻咽喉科領域感染症において、原因菌別に見ても有効な薬剤であることを示唆している。

GRNX は 1 日 1 回投与で呼吸器感染症、耳鼻咽喉科領域感染症に対する効果が期待される一方、高い血中濃度が持続するため GRNX 特有の副作用の発現が懸念されていた。本調査の結果より GRNX による副作用発現状況は既存のキノロン系薬と同様であり、また、その発現頻度も高いものではなく、安全性に特段の問題はないと考えた。有効率は、すべての疾患で 90% 以上であり、製造販売後も高い臨床効果を認めたほか、耐性菌を含めた *S. pneumoniae* や *H. influenzae* に対して高い臨床効果と菌消失率が得られた。以上より、安全性、有効性ともに特筆すべき問題は認められず、GRNX は有用性の高い薬剤であることが確認できた。

謝 辞

ジェニナック錠[®]使用成績調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供くださいました先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Takahata M, Mitsuyama J, Yamashiro Y, Yonezawa M, Araki H, Todo Y, et al: In vitro and in vivo antimicrobial activities of T-3811 ME, a novel des-F(6)-quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1077-84
- 2) 高畑正裕, 福田淑子, 二口直子, 杉浦陽子, 久田晴美, 水永真吾, 他: Garenoxacin の in vitro 抗菌活性. *日化療会誌* 2007; 55 (S-1): 1-20
- 3) 内田英二: Garenoxacin の臨床第 I 相: 臨床薬理試験. *日化療会誌* 2007; 55 (S-1): 95-115
- 4) 渡辺 彰, 新妻一直, 武田博明, 青木信樹: 慢性呼吸器疾患の二次感染患者における garenoxacin の喀痰移行性試験. *日化療会誌* 2007; 55 (S-1): 162-8
- 5) 馬場駿吉, 鈴木賢二, 山中 昇, 夜陣絃治: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する garenoxacin の臨床効果と組織移行性試験. *日化療会誌* 2007; 55 (S-1): 194-205
- 6) 津田久嗣: キノロン系経口合成抗菌薬「メシル酸ガレノキサシン水和物」(ジェニナック[®]錠 200mg) の薬理学的特性および臨床効果. *日本薬理学雑誌* 2008; 132: 111-8
- 7) 小林宏行, 谷川原祐介, 渡辺 彰, 青木信樹, 佐野靖之, 小田切繁樹: 慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした garenoxacin の臨床第 III 相試験—PK/PD 試験一. *日化療会誌* 2007; 55 (S-1): 144-61
- 8) Krishna G, Gajjar D, Swan S, Marbury T, Grasela D M, Wang Z: Garenoxacin pharmacokinetics in subjects with renal impairment. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 649-57
- 9) Maeda N, Tamagawa T, Niki I, Miura H, Ozawa K, Watanabe G, et al: Increase in insulin release from rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. *Br J*

- Pharmacol 1996; 117: 372-6
- 10) 堀 誠治: レスピラトリーキノロンの安全性—痙攣, 低血糖, QT 延長を中心に—. 化学療法の領域 2007; 23: 133-40
 - 11) Ball P: Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 557-9
 - 12) Rubinstein E, Camm J: Cardiotoxicity of fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 593-6
 - 13) 村川裕二: Garenoxacin 投与と QT 時間—臨床試験における心電図解析—. 日化療会誌 2007; 55 (S-1): 214-21
 - 14) 小林宏行, 渡辺 彰, 青木信樹, 小田切繁樹, 河合伸, 二木芳人, 他: 呼吸器感染症患者を対象とした Garenoxacin の第 III 相一般臨床試験。日化療会誌 2007; 55 (S-1): 169-84
 - 15) Shams W E, Evans M E: Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections. Drugs 2005; 65: 949-91
 - 16) 木澤和夫, 福本博之, 三善隆広, 角崎英志, 藤堂洋三: Garenoxacin のカニクイザルにおける反復経口投与毒性試験。日化療会誌 2007; 55 (S-1): 42-53

Postmarketing surveillance of garenoxacin tablets

Seiji Hori¹⁾ and Nobuko Maki²⁾

¹⁾ Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Pharmacovigilance & Surveillance Department, Toyama Chemical Co., Ltd.

A survey of the efficacy and safety of garenoxacin (GRNX; Geninax[®] Tablets 200 mg), an oral quinolone antimicrobial, was conducted between May 2008 and March 2010, and data were obtained for 6,915 subjects from 1,259 medical facilities nationwide. Safety and efficacy were analyzed for 6,412 and 6,071 cases, respectively.

1. The incidence of adverse drug reactions (ADRs) including abnormal laboratory values was 3.45% (221/6,412 cases), and the main ADRs were gastrointestinal disorders (0.87%, 56 cases), abnormal laboratory values (0.72%, 46 cases) and skin or subcutaneous tissue disorders (0.62%, 40 cases). In addition, although underlying disorders/complications and history of ADRs were identified as factors affecting safety, there were no specific trends in this surveillance.

2. The incidence of abnormal changes in blood glucose was 1.70% (19/1,116 cases), and those of abnormal electrocardiogram and decreased blood pressure were 2.80% (8/286 cases) and 0.59% (11/1,862 cases), respectively. Pigmentation was not observed.

3. The efficacy of GRNX was 95.8% (5,711/5,964 cases), and exceeded 90% for all indications. In addition, the eradication rates for *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, major pathogens of respiratory tract infections and otorhinolaryngological infections, were 98.5% and 100%, respectively.

These results suggest that both the clinical efficacy and safety profile of GRNX are excellent.