

## 【速報】

## Gatifloxacin の特別調査中間報告

中村 麻子・釜田 美保・池上 泰司

杏林製薬株式会社信頼性保証室医薬情報部\*

(平成 17 年 9 月 9 日受付・平成 17 年 11 月 21 日受理)

ニューキノロン系経口抗菌薬である gatifloxacin の特別調査として、使用実態下における安全性、有効性の確認および新たな問題点の検出等を目的に 6,000 例の収集を計画した。第 1 回目の調査は 3,000 例の収集を目標に実施した。607 施設より 3,384 症例が回収され、中間報告として現時点での集計を行った。

安全性評価対象症例 3,369 例中、副作用の発現症例は 56 例 (1.66%) 70 件であった。主な副作用は、「下痢」8 件、「悪心」6 件、「発疹」5 件であった。また、安全性評価において新たな問題点は検出されなかった。

有効性評価対象症例 3,212 例における有効率は 95.3% (3,060/3,212 例) であった。

**Key words:** special survey, gatifloxacin

Gatifloxacin (GFLX) は杏林製薬株式会社で創製されたニューキノロン系 (以下、NQ) 経口抗菌薬である。GFLX は従来の NQ 薬に比べ、肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌および嫌気性菌に対し優れた抗菌力を有し<sup>1-4)</sup>、組織および喀痰中への高い移行性を示す<sup>5-7)</sup>。また、従来の NQ 薬で問題となった光毒性<sup>8,9)</sup>や非ステロイド性抗炎症薬併用時の痙攣誘発リスクも軽減されている<sup>10,11)</sup>。このような特徴をもつ GFLX は 2002 年 6 月に市販されて以来、多くの感染症治療に使用されている。本特別調査は、使用実態下における安全性、有効性の確認および新たな問題点の検出等を目的として 2003 年 5 月から 2004 年 10 月まで、prospective な連続調査方式にて調査を実施した。対象は適応疾患として定められている呼吸器感染症、尿路感染症、浅在性化膿性疾患、外科領域感染症、婦人科領域感染症、耳鼻科領域感染症、眼科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症とした。

収集症例中、登録違反症例 (1 例)、過去に本薬剤の投与経歴のある症例 (5 例)、再診なしの症例 (1 例)、契約締結前症例 (5 例)、服用不明症例 (2 例) の計 14 例を評価除外症例とし、3,370 症例を今回の評価対象症例とした。このうち安全性については、有害事象の有無不明の 1 例を除いた 3,369 例を評価対象症例とした。その患者背景別症例数および構成比を Table 1 に示す。また、有効性については、評価対象症例から適応外使用症例 (59 例)、使用理由複数症例 (59 例)、有効性判定不能の症例 (40 例) の計 158 例を除いた 3,212 例を評価対象症例とした。

安全性評価対象症例 3,369 例中、副作用の発現症例は 56 例 (1.66%) 70 件であった。副作用の種類別発現状況について Table 2 に示した。なお、副作用の分類は、「ICH

国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」に基づき、基本語で記載した。重篤な副作用は、「肝機能異常」2 件、「貧血」1 件であった。主な副作用は、「下痢」8 件、「悪心」6 件、「発疹」5 件であった。今回の調査では安全性評価において新たな問題点は検出されなかった。なお、GFLX は発売数カ月の間に重篤な低血糖あるいは高血糖の副作用が報告され、糖尿病患者への投与が禁忌となった経緯がある。今回の調査では「高血糖」1 例、「血中ブドウ糖増加」1 例が認められた。高血糖症例は投与 3 日前の血糖値 105 mg/dL (空腹時) が投与 5 日目 (投与中) で 129 mg/dL (空腹時) を、血中ブドウ糖増加症例は投与 1 日目の血糖値 96 mg/dL (空腹時) が投与 7 日目 (終了時) に 217 mg/dL (食後 1 時間) を示していたものであり、いずれも重篤なものではなかった。また低血糖は認められなかった。

患者背景別各群の副作用発現症例率について検討した結果、各群間の副作用発現症例率に有意差はみられなかった。そのなかで主に副作用発現に影響を及ぼすと考えられる腎機能障害と加齢について検討した。腎機能障害を有する患者 37 例のうち、2 例 (5.41%) 4 件に副作用発現が認められたが、いずれも重篤なものではなかった。腎機能障害を有している患者の副作用発現症例率と腎機能障害を有していない患者の副作用発現症例率 1.64% (53/3,230 例) の間には有意な差は認められなかった。65 歳以上の高齢者は、916 例 (27.2%) であり、副作用の発現症例は、14 例 (1.53%) 20 件であった。副作用の程度は、「貧血」の 1 件を除き、すべて重篤でない副作用であった。高齢者に特有の副作用は認められず、副作用発現症例率は非高齢者 (65 歳未満) との比較において差が認められ

Table 1. Number and composition of patients by background factor

Background factor		No. of patients	Composition (%)
Total		3,369	100.0
Sex	Male	1,590	47.2
	Female	1,779	52.8
	Unknown	0	
Age	Under 15 years old	9	0.3
	15-64 years old	2,444	72.5
	65 years or older	916	27.2
	Unknown	0	
Reason for use	Respiratory tract infections	1,463	43.4
	Urinary tract infections	1,052	31.2
	Superficial suppurative diseases	130	3.9
	Surgical infections	86	2.6
	Gynecological infections	66	2.0
	Otorhinologic infections	242	7.2
	Ophthalmological infections	61	1.8
	Dental or oral surgical infections	150	4.5
	Off label use	59	1.8
	Multiple reasons for use	60	1.8
Unknown		0	
Daily dose	1-100 mg	3	0.1
	101-200 mg	597	17.7
	201-300 mg	158	4.7
	301-400 mg	2,610	77.5
	401 mg or more	1	0.0
	Unknown	0	
Type of complication	renal impairment	37	1.1
	hepatic function disorders	88	2.6
	Other complication	801	23.8
Baseline severity	Mild	1,569	46.6
	Moderate	1,664	49.4
	Severe	136	4.0
	Unknown	0	

なかった。腎機能障害者および高齢者を含め特に問題となる副作用は認められなかった。

有効性評価対象症例 3,212 例の適応疾患別有効率を Table 3 に示した。有効性については、担当医が投与開始から最終評価時までの経過を総合的に判断し、その全般改善度を「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 4 段階で判定した。全対象症例の有効率は 95.3% (3,060/3,212 例) であった。また、適応疾患別有効率は、呼吸器感染症 94.8% (1,372/1,448 例)、尿路感染症 96.2% (1,001/1,041 例)、浅在性化膿性疾患 95.3% (122/128 例)、外科領域感染症 98.8% (82/83 例)、婦人科領域感染症 96.9% (63/65 例)、耳鼻科領域感染症 93.3% (222/238 例)、眼科領域感染症 93.3% (56/60 例)、歯科・口腔外科領域感

染症 95.3% (142/149 例) であった。

今回の特別調査では、副作用発現症例率は 1.66% であり、新たな問題点は検出されなかった。腎機能障害者および高齢者でも特に問題となる副作用は認められなかった。さらに、有効性に関しては、全対象症例において、その有効率は 95.3% (3,060 例/3,212 例) であった。今後、第 2 回目の調査と合わせ、さらなる検討を加えていきたい。

#### 謝 辞

本調査にご協力を賜り、貴重な情報をご提供いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

Table 2 Incidence of adverse drug reactions and infections in the special survey

Period	Special survey
	May 1, 2003 to October 31, 2004
No. of institutions surveyed *	607
No. of patients surveyed	3,369
No. of patients with ADRs	56
No. of ADRs	70
Incidence of ADRs	1.66%
Type of ADRs	
Infections and infestations	1 (0.03)
Vaginal candidiasis	1 (0.03)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.03)
Anaemia	1 (0.03)
Metabolism and nutrition disorders	3 (0.09)
Anorexia	2 (0.06)
Hyperglycaemia	1 (0.03)
Nervous system disorders	7 (0.21)
Dizziness	4 (0.12)
Headache	2 (0.06)
Tremor	1 (0.03)
Eye disorders	2 (0.06)
Eyelid oedema	2 (0.06)
Gastrointestinal disorders	22 (0.65)
Abdominal pain	2 (0.06)
Abdominal pain upper	2 (0.06)
Cheilitis	1 (0.03)
Constipation	1 (0.03)
Diarrhoea	8 (0.24)
Glossitis	1 (0.03)
Loose stools	1 (0.03)
Nausea	6 (0.18)
Stomatitis	2 (0.06)
Hepatobiliary disorders	4 (0.12)
Hepatic function abnormal	4 (0.12)
Skin and subcutaneous tissue disorders	14 (0.42)
Eczema	1 (0.03)
Erythema	1 (0.03)
Pruritus	2 (0.06)
Exanthem	5 (0.15)
Rash generalised	2 (0.06)
Urticaria	4 (0.12)
General disorders and administration site conditions	4 (0.12)
Asthenia	1 (0.03)
Hunger	1 (0.03)
Malaise	1 (0.03)
Thirst	1 (0.03)
Investigations	7 (0.21)
Alanine aminotransferase increased	4 (0.12)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.03)
Blood glucose increased	1 (0.03)
Blood uric acid increased	1 (0.03)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.03)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.03)

MedDRA Ver.7.1

\*: Multiple departments in the same institution were counted as multiple institutions in the tabulation

Table 3. Clinical efficacy rate by indication

Indication	Clinical efficacy rate ( Improved patients/No. of patients )
Respiratory tract infections	94.8% ( 1,372/1,448 )
Urinary tract infections	96.2% ( 1,001/1,041 )
Superficial suppurative diseases	95.3% ( 122/128 )
Surgical infections	98.8% ( 82/83 )
Gynecological infections	96.9% ( 63/65 )
Otorhinologic infections	93.3% ( 222/238 )
Ophthalmological infections	93.3% ( 56/60 )
Dental or oral surgical infections	95.3% ( 142/149 )
Total	95.3% ( 3,060/3,212 )

## 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) 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
- 4) 松本文夫, 副島林造: 新薬シンポジウム AM-1155. 第43回日本化学療法学会総会, 東京, 1995
- 5) 斎藤 篤, 中山一朗, 大道光秀, 他: 内科領域感染症に対する gatifloxacin の前期第II相臨床試験。日化療会誌 47 ( Suppl 2 ) 260 ~ 276, 1999
- 6) 斎藤 篤, 大道光秀, 荒川正昭, 他: 呼吸器感染症に対する gatifloxacin の後期第II相臨床試験。日化療会誌 47 ( Suppl 2 ): 277 ~ 291, 1999
- 7) 渡辺 浩, 真崎宏則, 渡辺貴和雄, 他: 慢性気道感染症に対する gatifloxacin の臨床的検討 その喀痰中移行と細菌学的効果。日化療会誌 47: 623 ~ 631, 1999
- 8) 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。薬理と治療 26: 1651 ~ 1654, 1998
- 9) Wakabayashi E, Kitamura Y, Kuninishi Y, et al: Possible role of drug photodegradation in fluoroquinolone ( FQ ) induced phototoxicity in mice. Abstracts: A-48, 41<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, 2001
- 10) 平井敬二: 新薬シンポジウム AM-1155 I 開発の経緯。第43回日本化学療法学会総会, 東京, 1995
- 11) 堀 誠治, 川村将弘: 非ステロイド性抗炎症薬からみたキノロン系薬との薬物相互作用 gatifloxacin と norfloxacin の比較検討。日化療会誌 50: 460 ~ 463, 2002

## Interim report of special surveys on gatifloxacin

Asako Nakamura, Miho Kamata and Taiji Ikegami

QA&RA Division Pharmacovigilance Department, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.,  
2-5 Kanda Surugadai Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

As the special surveys on gatifloxacin ( GFLX ), a fluoroquinolone oral antimicrobial agent, we planned to collect 6,000 patients in order to confirm the safety and efficacy and detect the new problems under conditions of actual use of this product. The target sample size in the first survey was 3,000 patients. ( The second survey is scheduled to be conducted from 2006 to collect 3,000 patients. ) The data collected from 3,384 patients at 607 sites was compiled to prepare an interim report.

The results showed that 56 ( 1.66% ) of 3,369 patients eligible for the safety evaluation had experienced a total of 70 adverse reactions. The commonest ADRs were diarrhoea ( 8 cases ), nausea ( 6 cases ) and exanthem ( 5 cases ) At the same time, the new problems were not detected.

The efficacy rate of GFLX in the 3,212 patients eligible for the efficacy evaluation was 95.3% ( observed in 3,060/3,212 patients )