

2006年10月27日

厚生労働大臣 柳 澤 伯 夫 殿

杏林製薬株式会社 代表取締役社長 荻 原 郁 夫 殿

大日本住友製薬株式会社 代表取締役社長 宮 武 健 次 郎 殿

抗菌剤ガチフロキサシンの承認取り消しと回収を求める要望書

薬害オンブズパーソン会議

代 表 鈴 木 利 廣

〒 162-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4 階

電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL <http://www.yakugai.gr.jp>

第 1 要望の趣旨

抗菌剤ガチフロキサシン（ガチフロ錠）につき、以下の2点を要望いたします。

- 1．承認を取り消し、回収すること
- 2．承認の誤りを早急に検証すること

第 2 要望の理由

（要旨）

- ・抗菌剤ガチフロキサシン（ガチフロ錠）には、容認し難い害（重篤な危険性）がある。その危険性は、高頻度かつ重篤な血糖異常（低血糖および二次性高血糖など）である。危険性の情報は承認前から十分にあったが、さらに、承認後にも続々と追加されている。
- ・ガチフロキサシンの適応症については、より安全な代替薬がある。
- ・したがって、ガチフロキサシンに医薬品としての有用性はない。
- ・このことは、すでに承認時に判明していたのであるから、厚生労働大臣は、承認を与えるべきではなかった（薬事法 14条2項2号）。

1．ガチフロキサシンとは

ガチフロキサシン（商品名ガチフロ錠）は、杏林製薬により開発され、日本では20

02年4月に承認、6月に杏林製薬と大日本住友製薬によって販売開始された、いわゆるフルオロキノロン系（注1）に属する抗菌剤である。細菌あるいはマイコプラズマなどのDNA複製を阻害して増殖を抑制することで抗菌活性を発揮すると考えられている[参考資料1]。

メーカーの製品説明[参考資料1]では「従来のフルオロキノロン系抗菌剤では効果が不十分であった肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌に加えて、クラミジア・ニューモニエ、肺炎マイコプラズマやペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）等の多剤耐性菌にも強い抗菌力を示すとされたことから、呼吸器感染症にも高い有用性を持つ新世代のフルオロキノロン系抗菌剤」としての有用性が強調されていた。ガチフロキサシンの添付文書[参考資料2]では、内科、外科をはじめ皮膚科、産婦人科、耳鼻咽喉科、歯科、泌尿器科などほとんどの臨床領域の感染症に適応があり、使用患者数はおよそ500万人と推定されている[参考資料3]。しかし、販売開始4ヶ月足らずで添付文書改訂を行い、「慎重投与」の項に「糖尿病患者」を加えたが、その後も高頻度かつ重篤な血糖異常の報告が続き、糖尿病患者以外でも発現したことから2003年3月には、緊急安全情報が出され、添付文書に「警告」が追加された。

注1：フルオロキノロン剤の「フルオロ」とは、フッ素を意味する。同系統の薬剤には、オフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシンなどがある。

2. 害（重篤な危険性）について

～容認し難い害とは、高頻度かつ重篤な血糖異常（低血糖および二次性高血糖）を生じさせる危険である～

非糖尿病患者に糖尿病を発症させる危険性があり、使用を繰り返せば糖尿病を慢性化（不可逆的变化）させることもある。中には、血糖異常による死亡例も報告されており、重篤な副作用であることは明らかである。また、その発現率は、マクロライド系の抗菌剤や他のフルオロキノロン剤等に比して著しく高い。このようなことから、本剤の危険性は、容認しがたい重篤なものである。

この血糖異常の情報は、承認前から十分にあったが、さらに、承認後も続々と追加されている。

なお、血糖異常のほかにも、QT延長等についての危険性が指摘されている。ここでは特に重大な血糖異常についてのみ触れる。

(1)承認後の高頻度の血糖異常

a. Park-Wyllieらのカナダの症例対照研究[参考資料4、2006年3月]の結果では、マクロライド系の抗菌剤に比べてガチフロキサシンは、低血糖を4.3倍、高血糖は16.7倍起こしやすいことが判明した（オッズ比で比較）。

b. 米国のPublic Citizen Health Research Groupが政府公表データをもとに分析

した結果、これまでに388件の血糖異常（高血糖132例、低血糖256例、そのうち死亡20例）が報告され、100万処方あたりの血糖異常の害反応例は32人となり、他のフルオロキノロン剤の10～50倍であった。同様に、カナダ政府公表データ（CADRMP）を分析した結果では、100万処方あたりの血糖異常は300人であった[参考資料5 2006年5月]。

- c．日本では、医薬品医療機器総合機構の情報によると、2002年～2004年に252件血糖異常（高血糖82件、低血糖170件）が報告されている。2004年までの販売推定値（500万人程度）から、100万人あたりの血糖異常は約50人と推定された[参考資料3 2006年7月]。

(2)承認前に判明した血糖に対する影響 [参考資料7 承認申請資料概要]

1)血糖値のコントロールとインスリン分泌の関係

血糖値（ブドウ糖の血中濃度）は、膵臓の細胞からのインスリン分泌によって調整されている。血糖値の上昇を細胞が感知するとインスリンが分泌され、血中のブドウ糖を細胞に取り込んで利用を促し、余剰のブドウ糖を肝臓に貯蔵することで血糖値を下げる。また、血糖降下剤であるSU剤をはじめ、ガチフロキサシンなどのフルオロキノロン剤は、細胞に、血糖が上昇した場合と同じ変化を起こさせ、インスリンを分泌させるため、ブドウ糖の補充がなければ低血糖を生じる。

2)動物実験（前臨床実験）で薬剤性インスリン分泌と二次性高血糖

ガチフロキサシンは、臨床用量相当量あるいは常用量のほぼ5倍にすぎない量で、初期に低血糖、4週間投与後にインスリン分泌の低下と二次性の高血糖（耐糖能異常）、膵細胞の空胞変性などの形態学的変化が動物実験で認められている。これらの変化はSU剤の長期毒性としても、以前から判明していたことである。

3)ヒト臨床試験でも初期には低血糖、10日後には高血糖

a．健常人に常用量を1回使用すると血糖低下、インスリン上昇

50、100、200、300mgを健常人6人ずつ（50mg群は2人）に30分間で静注した日本の第I相試験の結果、用量依存的に血糖値が低下し、100mg以上では差が有意であった。最も血糖値が低下した300mgではインスリン濃度も有意に上昇していた。30分での静注は経口投与よりやや血中濃度が上昇すると考えられるが、常用量は400mgである。100mgは常用量以下である。

したがって常用量以下で有意な血糖値の低下が生じているため、健常人に対して幅広く、血糖値を低下させるといえる。

b．食事療法のみの糖尿病患者でもインスリン低下、10日後に血糖上昇

日本で承認前に公表された米国における第I相試験で、食事療法だけの軽症の糖尿病患者を対象として、プラシーボ、ガチフロキサシン、シプロフロキサシンを10日間経口投与した際の血糖値とインスリン値への影響が比較検討された。ガチフロキサシンだけ、初日の1時間後にはインスリンが上昇し血糖値が

低下したが、10日目にはインスリンの上昇程度が減退し、血糖値は初日に比較して相対的に上昇した。

- c. 経口血糖降下剤使用中の2型糖尿病患者に10日投与でインスリン分泌能低下
日本で承認前に公表された米国におけるもう一つの第1相試験では、経口血糖降下剤（SU剤）使用中の2型糖尿病患者を対象にプラシーボを対照に10日間使用前後の耐糖能（注2）を比較する臨床試験が実施された。ガチフロキサシン使用前に比較して、10日間使用後、使用前に比較してインスリン分泌が40%低下し、血糖値は18%上昇した。つまり、わずか10日間で明瞭な耐糖能の悪化がみとめられたのである。しかし、メーカーは、このデータの解釈について独自の基準をもうけ、臨床的には実質的に問題になし、とした。

注2：（耐糖能）ブドウ糖を一定量飲むと、糖尿病がなければインスリンが十分分泌し、血糖値があまり上昇しないが、糖尿病があれば、インスリンの分泌が不十分となり、30分後の血糖値が上昇し、2時間後も低下し難くなる。インスリンの分泌がより低下し、血糖値が上昇すれば、糖尿病が悪化したことを意味する。

3. 有用性の検討

～有効性と危険性を比較考量した結果、あらゆる適応症について有用性はない～

承認された適応感染症は、前立腺炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎などの尿路感染症やバルトリン腺炎、涙嚢炎、麦粒腫、外耳炎、表在性皮膚感染症、外傷、慢性膿皮症、慢性呼吸器疾患、耐性の肺炎連鎖球菌（市中肺炎）や前立腺炎と副睾丸炎を除いた複雑性尿路感染症、その他軽微な感染症等、極めて広範囲に及ぶ。そこで、適応感染症ごとに有用性を検討する。

なお、これらの感染症のうち、EUにおいて最終的に承認された適応症は、市中肺炎と複雑性尿路感染症（前立腺炎と副睾丸炎を除く）だけである。慢性感染症（慢性膿皮症、慢性呼吸器疾患の二次感染など）は、一旦承認された後に再検討が行われ、最終的に承認が見送られている。その他の適応症は、EUにおいては再検討前の適応からも外されている。

(1)前立腺炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎などの尿路感染症やバルトリン腺炎、涙嚢炎、麦粒腫、外耳炎、表在性皮膚感染症、外傷等、および、軽微な感染症について

死亡例も報告されている極めて高い血糖異常と有効性とを比較考量した結果は、危険性が有効性を大きく上回り、有用性は認められない。また、これらの感染症には、より安全な治療法が確立しており、より安全性の高い医薬品も多数ある。この点からも本剤に有用性は認められない。

(2)慢性感染症（慢性膿皮症、慢性呼吸器疾患の二次感染など）について

治癒率が低く繰り返し使用になる可能性が高いことから、血糖異常は不可逆的変化を生じる危険性が増す。このような危険性と有効性とを比較考量の結果、有効性に比して著しく危険性が高いと判断できる。したがって、代替可能な医薬品、治療法を考慮するまでもなく、有用性は認められない。

(3)EUにおいて最終承認された市中肺炎と複雑性尿路感染症（前立腺炎と副睾丸炎を除く）について

血糖異常による死亡例も報告されている極めて高い血糖異常と有効性とを比較考量した結果、危険性が有効性を上回り、有用性は認められない。

仮に、危険性が有効性を上回ると直ちに判断できないとしても、市中肺炎に対しては、経口剤ではロキシスロマイシンやクラリスロマイシン、注射剤のベンジルペニシリン、セファロチン、セフトリアキソンなど、より安全性の高い代替医薬品が存在する。

また、複雑性尿路感染症に対しては、できるかぎり菌種を予測し、感受性試験を行うことにより、有効かつ安全な抗菌剤を特定して治療することが基本である。

有効性と危険性の比較考量の結果に、このような代替可能な医薬品、治療法の存在をも考慮すれば、有用性は認められない。

よって、あらゆる適応症について有用性はない（薬事法 14条2項2号）。

なお、ガチフロキサシンに関する委託研究報告書[参考資料3]を以下に引用する。

「EUにおいて最終的に結論されたように、慢性気管支炎の急性増悪や急性細菌性副鼻腔炎など、治癒率が低く繰り返し使用になる可能性がある疾患についても、低血糖や高血糖を生じ、潜在的糖尿病を顕在化させ、すでにある糖尿病を悪化させるためガチフロキサシンの適応症にならないことは明らかである。

EUにおいて最終承認された「ペニシリンやエリスロマイシンに耐性の肺炎連鎖球菌（市中肺炎）」と「複雑性尿路感染症（前立腺炎と副睾丸炎を除く）」はどうであろうか。

ペニシリンやエリスロマイシンに耐性の肺炎連鎖球菌に対しては、経口剤ではロキシスロマイシンやクラリスロマイシン、注射剤のベンジルペニシリン、セファロチン、セフトリアキソンなど比較的安全な薬剤が多数ある。

複雑性尿路感染症とは、解剖学的/機能的問題（狭窄や排尿障害、カテーテルなど）、代謝異常（糖尿病など）、耐性菌などを有する尿路感染症である。

このような複雑性尿路感染症例に対しては、正確な病態の解明とその病態に合った適切な治療が要求される。つまり、複雑化している要因を調べると同時

に、グラム染色で菌種をある程度絞り込むなどの方法で、できるかぎり菌種を予測し、培養結果と感受性試験により有効な抗生物質を特定して治療を行うのが基本である。このような手順で診断と治療を進めるかぎり、ガチフロキサシンでなければならない複雑性尿路感染症は存在しないであろう。」

4．危険性が有効性を上回ることについては、承認審査段階から判明していた

健常人6人ずつを対象とした臨床試験で、臨床用量以下で有意な血糖値の低下が生じ、用量依存性の低血糖を認めていること、わずか10日間で耐糖能異常をきたしていた極めて驚くべきデータがあったことから、承認審査段階当時における医学的、薬学的知見を前提としても、危険性が有効性を上回るという判断が異なるわけではない。

しかし、実際は、厚生労働大臣が本剤を承認している。それは、ずさんな承認審査が行われ、審査センター、および、厚生労働省大臣が判断を誤ったためであると考えられる。

薬事食品衛生審議会医薬品第二部会議事録〔参考資料9 2002年1月〕で、その承認審査のずさんさが窺われる。同議事録によると、本剤について検討した専門委員は「このガチフロキサシンは抗菌活性はもとより、そういった副作用面でも動物実験あるいは臨床試験において少なく使いやすいという点が特徴であろうかと思えます。」とメーカーサイドに立った話しに終始している。また、審議会委員の膵臓での毒性についての質問に対する事務局の答えは「やはり本薬は膵臓の細胞に対する影響が非常に懸念されまして、そここのところは申請者と何度もやり取りをしたところでございます。

しかし、細胞に対する影響は毒性試験では非常に高用量群でのみ認められた変化でございまして、速やかに回復する変化でありますので、通常の臨床用量で膵臓に影響するのではなく、また血糖値の変化による個体への影響が少なかったということから、毒性の観点からは臨床上注意をしながら使うことで問題ないのではないかとこのように判断いたしました。」というものであり、膵細胞に対する影響があり得ることを認めているが、毒性試験の結果については、通常の臨床用量で膵臓には影響しないとの判断を示している。

審議ではこれ以上の議論はなされず、審議会委員は事務局の判断を認め、本件の承認に至るのである。

このような承認の経緯に鑑みれば、本剤を承認した審査センター、および、厚生労働省大臣の判断は誤りであったと考える。

5．まとめ

本剤の市販が継続されることにより、非糖尿病患者が糖尿病を発症する危険性があり、慢性疾患に対する使用などで不可逆的变化を生じるおそれもある。結局、広範囲の感染症に対して本剤の適応が承認されたのは、当然なされるべきであった膵細胞

への影響が十分議論されないまま、審査センターおよび厚生労働省大臣がメーカーの言い分を鵜呑みにしたからであるが、有効性に比して危険性が著しく高いことは明らかである。また、より安全性の高い抗菌剤、治療法が多数あることを考慮すれば、なおさら、本剤の有用性がないことは明らかである。これは、EUで承認された二つの適応症についても然りである。薬事法14条2項2号から、本剤は、承認自体されるべきでなかったものとする。

よって、ただちに本剤の承認を取り消し、回収するとともに、承認の誤りを早急に検討することを要望する。

参考資料

1. -a. 株式会社キョーリンのプレスリリース<http://www.kyorin-gr.co.jp/ir/release2006/060428.pdf>
-b. キョーリン製薬株式会社, ガチフロ<総合製品情報概要>, 2006年4月改訂版
2. ガチフロ錠添付文書 http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6241014F1029_1_11/
3. 別添 「ガチフロキサシンに関する調査報告書」医薬ビジランス研究所, 医薬品治療研究会(2006, 7. 5)
4. [Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C, Dresser L, Low DE, Manda ni MM.](#) Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. N Engl J Med. 2006 Mar 30;354(13):1352-61. (NEJM誌オンライン版2006年3月1日号)
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa055191v1.pdf>
5. 米国パブリックシチズンの報告
<http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7430>
6. [抗菌剤使用のガイドライン]日本感染症学会, 日本化学療法学会編(2005年10月出版)
7. ガチフロキサシン承認申請資料
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020401/index.html?>
8. 医薬品医療機器総合機構「副作用が疑われる症例報告に関する情報」
http://www.info.pmda.go.jp/fsearch/jsp/menu_fukusayou_base.jsp
9. 薬事食品衛生審議会医薬品第二部会議事録(2002年1月30日)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/01/txt/s0130-6.txt>
10. 医薬局安全対策課, ガチフロ錠100mg(ガチフロキサシン水和物)による重篤な低血糖, 高血糖に係る緊急安全性情報の発出について, 緊急安全性情報2003.3.7
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/03/h0307-1.html>
11. 厚生労働省医薬局, ガチフロキサシン水和物による重篤な低血糖, 高血糖について, 医薬品医療機器安全性情報No188, 2003年4月
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/04/h0430-1.html>