

2007年1月19日

薬害オンブズパーソン会議  
代表 鈴木 利廣 殿

株式会社キョーリン  
経営戦略室 製品戦略部  
部長 三浦真砂紀



2006年10月27日付「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」に対し、下記のとおり回答します。

## 1. はじめに

ガチフロキサシンを100mg含有するガチフロ錠は、2002年4月に本邦において製造承認を取得、同年6月にキョーリン製薬および大日本住友製薬（旧大日本製薬）より発売されました。ガチフロキサシン以前のニューキノロン薬は、グラム陰性菌と比較してグラム陽性菌（特に肺炎球菌）に対する活性が弱い、吸収性が低く十分な血中・組織中濃度が達成できない、あるいは光線過敏症、中枢性副作用、非ステロイド性抗炎症薬やテオフィリン等との相互作用が認められる、などの課題を有しておりました。ガチフロキサシンは、これらの課題を解決すべく開発された薬剤です。

キノロン系抗菌薬は、細菌のⅡ型トポイソメラーゼであるDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼⅣに作用し、DNA複製を阻害することにより抗菌活性を示します。従来のキノロン薬はこれらの標的酵素に対する阻害活性が片方に偏っていたのに対して、ガチフロキサシンはDNAジャイレースに対する阻害活性が増強された結果、肺炎球菌やブドウ球菌において、菌体内で両酵素を強力に同程度の濃度で阻害するデュアルインヒビターとして作用します。ガチフロキサシンの肺炎球菌をはじめとする細菌の薬剤耐性株に対する効果や、本薬に対する耐性菌の出現頻度の低さ・耐性獲得速度の遅さは、こうした特徴的な作用メカニズムに起因していると考えられます<sup>1,2)</sup>。そして、近年臨床の場で問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌をはじめ、呼吸器感染症の主要起炎菌に強い抗菌力を発揮することから、本邦においてニューキノロン薬の中でも、特に「レスピラトリーキノロン」と呼称されるカテゴリーに分類されています。

## 2. 有用性

### (1) 抗菌力からみた特徴

細菌学的データ<sup>3-5)</sup>より、ガチフロキサシンは呼吸器感染症の主要起炎菌である肺炎球菌、ブド

ウ球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスおよび肺炎桿菌、更には非定型菌である肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）、クラミジア属（クラミジア・ニューモニエ、クラミジア・トラコマティス）、レジオネラ属などに良好な抗菌力を示します。また、ペニシリン及びマクロライド耐性肺炎球菌、アンピシリン耐性インフルエンザ菌、β-ラクタム耐性モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスなどの各種薬剤耐性菌に対しても強い抗菌力を示します。特に肺炎球菌は呼吸器・耳鼻科領域で最も出現頻度の高い起炎菌で、市中肺炎のおよそ45%、中耳炎の30~40%、副鼻腔炎の20~35%を占めるといわれていますが、国際的に実施された細菌の抗菌剤感受性の調査によると、肺炎球菌臨床分離株は全体で22.1%がペニシリンに、31.1%がエリスロマイシンに耐性化しており、特にその耐性化率は、日本・韓国・香港のアジア地域で、おしなべて50%を超えていたと報告されています<sup>6)</sup>。本邦におけるガチフロキサシンの発売後、2002年と2004年の2回にわたって呼吸器および尿路由来のガチフロキサシンに対する臨床分離株感受性調査が実施されました<sup>7)</sup>。肺炎球菌に対するガチフロキサシンのMIC<sub>50</sub>（50%発育阻止濃度）およびMIC<sub>90</sub>（90%発育阻止濃度）はともに0.25 μg/mL、感性率は96.5%で、この数値は発売時より変化をしていませんでした。更にペニシリン感受性・中等度耐性・耐性株各々に対して、その耐性度に関わりなく良好な抗菌活性を示しました。

## (2) 臨床試験成績からみた特徴

本邦における慢性気道感染症（14日間投与）<sup>8)</sup>、肺炎（14日間投与）<sup>8)</sup> および複雑性尿路感染症（7日間投与）<sup>9)</sup> を対象とした第Ⅲ相比較試験の結果、ガチフロキサシン群の有効率は各々98.9%、98.0%および93.6%であり、いずれの疾患においても対照薬の有効率を上回り、特に慢性気道感染症では統計学的に有意差が示されました。細菌学的効果は、陰性化率において90.7%、100%および93.1%でした。これら臨床試験における結果は、「要望書」にも引用されているガチフロ錠新薬承認情報<sup>10)</sup>に記載されているとおりです。

また、市販後に使用実態下における安全性・有効性の確認を目的に3,000例余りの調査を行ったところ<sup>11)</sup>、全対象症例の有効率は95.3%（3,060/3,212例）、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）および歯科・口腔外科領域感染症95.3%（142/149例）であり、臨床試験における高い有効率が市販後においても裏付けられています。

ガチフロキサシンは、その抗菌活性に加え、代謝的に安定である、あるいは薬物代謝酵素に対する影響が小さいなどの特徴もあります。例えば、キノロン薬やマクロライド薬の中には、呼吸器疾患で使用頻度の高いテオフィリンとの併用により、その血中濃度を上昇させるものがありますが、テオフィリンの体内動態にガチフロキサシンは影響しないことが知られています<sup>12)</sup>。

## (3) 治療指針（ガイドライン）における扱い

ガチフロキサシンは本邦において臨床使用が可能になってから4年余りですが、その抗菌力なら

びに臨床試験時のデータが評価され、次に示す治療ガイドラインに選択薬として記載されました：

- 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」“成人気道感染症診療の基本的考え方”（2003年）－慢性下気道感染症エンピリック治療第一選択
- 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」“成人市中肺炎診療ガイドライン”（2005年）－細菌性肺炎・非定型肺炎を疑う場合のエンピリック治療、肺炎球菌性肺炎における外来治療、ならびに軽症レジオネラ肺炎
- 日本性感染症学会・性感染症診断・治療ガイドライン（2006）－クラミジア性非淋菌性尿道炎および非クラミジア性非淋菌性尿道炎

成人市中肺炎診療ガイドラインにおいては、ガチフロキサシンを含むレスピラトリーキノロンの使用に当たって、慢性呼吸器疾患を有する軽症細菌性肺炎症例、非定型肺炎症例、ペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎症例など条件が設けられています。これは薬剤耐性化対策の考え方が盛り込まれているためです<sup>13)</sup>。一方、抗菌薬投与開始前に原因菌を特定する努力は必要ですが、初期治療の失敗による感染症悪化を避けるために、エンピリック治療を行わざるを得ない場合、その選択薬としてもガチフロキサシンを含むレスピラトリーキノロンは推奨されています。なお、軽症・中等症で食事摂取が可能な場合であれば、経口剤の使用が推奨されており、注射剤の使用は重症や食事摂取が不可能の場合が目安とされていることから、ガチフロキサシンを含むレスピラトリーキノロン（現在本邦においては経口剤のみ）は市中肺炎の外来治療における選択薬と位置付けられています。

### 3. 安全性（血糖値異常）

ガチフロキサシン承認前臨床試験 2,727 例中、投与開始時と終了時に血糖を測定し得た症例数は 1,079 例でした。この中で、血糖値が変動した症例は 21 例（低下 6 例、上昇 11 例、異常血糖値からの上昇 4 例）であり、更に被験薬剤との因果関係が推測されたのは 1 例でした。他方、海外では重篤な低血糖が報告されていることから、発売時の添付文書には、重大な副作用として「使用上の注意」に記載しました<sup>10)</sup>。

販売開始後、本剤と関連性が否定できない血糖値異常の副作用が集積され、解析の結果、その多くの症例が糖尿病患者であったことから、2002 年 10 月、添付文書「使用上の注意」の「慎重投与」に「糖尿病の患者」を記載し注意喚起をしました。更にその後も糖尿病患者及び糖尿病以外の患者においても低血糖、高血糖の症例が報告されたことを踏まえ、2003 年 3 月 7 日に緊急安全性情報<sup>14)</sup>が発出され、添付文書<sup>15)</sup>を再度改訂しました。すなわち、糖尿病患者への投与は「禁忌」となり、「警告」に「糖尿病でない患者においても重篤な低血糖、高血糖があらわれることがあるので、これらの副作用の発現等について患者に十分な説明を行うこと。」の文言を記載し、ガチフロキサシン処方時における注意を促しました。発売開始から緊急安全性情報発出までに報告された血糖値異常症例の解析と、それに基づき推定されたリスク要因については、2004 年 9 月に医学雑誌において報告されています<sup>16)</sup>。

改訂された添付文書内容に基づき適正使用情報提供に努めた結果、血糖値異常副作用発現件数・推定頻度は、「医薬品医療機器情報提供」ホームページに掲載されているとおり、緊急安全性情報発出

後低下しています<sup>17)</sup>。なお、本邦においては、ガチフロキサシンに基づく血糖値異常が原因とされる死亡例、ならびに不可逆的な血糖値異常は報告されておりません。

#### 4. まとめ

本剤の取得適応症において、他の抗菌剤が適する症例も存在する事には異論がありませんが、同様にガチフロキサシンが感染症の治癒や治療期間の短縮に十分に寄与する症例も存在します。現在の血糖値異常発現状況と臨床での有効性を勘案した場合に、ガチフロキサシンの有用性は明らかであり、抗菌薬に対する菌の耐性化が進行する状況を鑑み、貴重な医療資源である抗菌剤の一つとして、適正な使用法を追求していくことが、感染症治療に資する薬剤を提供するメーカーの責務と考えています。

以上

#### 参考資料・引用文献

- 1) Takei M, et al. Target Preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 3544~3547, 2001
- 2) Fukuda H, et al. Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 410~412, 1999
- 3) Tsurumaki Y et al. In vitro antimicrobial activity of gatifloxacin against 873 clinical isolates from respiratory tract, urinary tract and surgical infections during 1997-1998 in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45: 685-689
- 4) 福田秀行 他：新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の in vitro 抗菌力。日化療会誌 47(S-2): 3~11、2004
- 5) Miyashita N et al. In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamidia* spp. *Antimicrob. Agents chemother.* 1997; 41: 331-334
- 6) Felmingham D et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (S-1): 25-37
- 7) 山口恵三 他：呼吸器および尿路由来の臨床分離株に対する gatifloxacin の抗菌力（2004年度）。日化療会誌 53(10): 627~640、2005
- 8) 齊藤篤：Gatifloxacin の内科領域における臨床評価。日化療会誌 50：646~673、2002
- 9) 河田幸道 他：Gatifloxacin の泌尿器科領域における臨床評価。日化療会誌 50：700~718、2002
- 10) ガチフロ錠新薬承認情報 <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020401/index.html>
- 11) 中村麻子 他：Gatifloxacin の特別調査中間報告。日化療会誌 53(12): 748~751、2005
- 12) Niki Y, et al. Influence of gatifloxacin, a new quinolone antibacterial, on pharmacokinetics of theophylline. *J Infect Chemother* (1999) 5: 156-162
- 13) 松島敏春：成人市中肺炎診療ガイドライン（改定版）について：ガイドライン改定の要旨。呼吸器科 9(1)：1~9、2006
- 14) キョーリン製薬：「ガチフロ錠」緊急安全性情報、2003年3月7日

- 15) キョーリン製薬：「ガチフロ@錠」添付文書
- 16) 玉山俊行 他：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-。日化療会誌 52(9): 521～529、2004
- 17) 平成 18 年 1 月 16 日付「審査報告書」（ガチフロ@錠のレジオネラ適応菌種追加）  
[http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r05/0103/230109000\\_21400AMZ00455\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r05/0103/230109000_21400AMZ00455_A100_1.pdf)