

呼吸器感染症におけるgrepafloxacinの基礎的・臨床的検討

佐野靖之・宮本康文・荒井康男

同愛記念病院アレルギー呼吸器科*

菊池典雄

千葉市立海浜病院内科

後藤美江子・後藤 元・島田 馨[#]

東京大学医科学研究所感染症研究部

(*現 社会保険中央総合病院)

ニューキノロン系経口用合成抗菌薬grepafloxacin (GPFX) について *in vitro* pharmacokinetic systemを用いた抗菌活性の検討および呼吸器感染症に対する臨床的有用性について検討を行った。

1. *In vitro* pharmacokinetic systemを用い、GPFX 200mgおよび300mg内服時の薬剤血中動態をシミュレートし、*Staphylococcus aureus* FDA 209 P JC-1, *Streptococcus pneumoniae* IID553, *Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Haemophilus influenzae* IID984, および *Pseudomonas aeruginosa* IFO 3445に対する抗菌活性を検討した。

各菌種の生菌数は2～8時間までに減少し、*S. pneumoniae*ならびに*H. influenzae*では200mg, 300mgモデルともに再増殖は認められず、*E. coli*では300mgモデルでは再増殖は認められず、*P. aeruginosa*においては300mgモデルの方が200mgに比較して生菌数は減少し再増殖も遅く、用量差の傾向が認められた。

2. 呼吸器感染症30例にGPFXを1日100mg～600mg投与し、その有効性および安全性について検討した。疾患別の臨床効果(有効以上)は、咽頭炎1/1例、肺炎4/4例(マイコプラズマ肺炎1例を含む)、急性気管支炎2/2例、慢性気管支炎18/20例、びまん性汎細気管支炎3/3例であり、全体の有効率は93.3%(28/30例)であった。

起炎菌を特定し得たのは7例で、4菌種9株が分離同定された。菌種別の細菌学的効果(消失率)は*S. pneumoniae* 5/5株、*Enterobacter cloacae* 1/1株、*H. influenzae* 1/1株、*P. aeruginosa* 0/2株であった。

自他覚的副作用は、ふらふら感1例、ふらふら感・めまい感の1例の計2例が認められたが、前者は投与継続中、後者は投与中止後に消失した。臨床検査異常変動では、好酸球増多1例、GOT上昇2例、GPT上昇2例がみられたが、一過性の軽度なものであった。

Key words : grepafloxacin, *in vitro* pharmacokinetic system, 呼吸器感染症

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン系の経口用合成抗菌薬であり、その化学構造は、キノロン環の1位にシクロプロピル基、5位にメチル基、6位にフッ素および7位に3-メチルピペラジニル基を有する¹⁾。

本剤は、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用し、特に、*Streptococcus pneumoniae*を含むグラム陽性菌には強い抗菌力を有する点に本剤の特徴があるとされている²⁻⁴⁾。

また、本剤は健康成人に経口投与した場合、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中濃度半減期は従来の薬剤と比べ10～12時間と長く1日1回投与が可能であり、組織移行性も良好であり、中でも肺組織には高濃度で分布する特徴を有している。主たる排泄経路は胆汁を介する排泄であり、尿からは72時間までに未変化体として10～12%排泄される。また、反復投与時の残留性は認められないとされている¹⁾。

今回、*in vitro* pharmacokinetic systemを用いた抗菌活性の検討および呼吸器感染症30例を対象とした臨床試

験を行ったのでその成績を報告する。

I. 対象・方法

1. *In vitro* pharmacokinetic systemを用いた抗菌活性の検討

本実験に用いた *in vitro* pharmacokinetic system (Fig. 1)⁶⁻⁷⁾は、dilution typeであり、コンピューター制御により作動するポンプ1とポンプ3によってincubator内のGPFXおよび培地の添加量を連続的に調整し、本剤の臨床第一相試験¹⁾で得られたGPFX 200mgおよび300mg単回内服時の血中濃度曲線をincubator内に再現した。37℃に保ったincubatorからコンピューター制御のポンプ4により、一定時間毎にsamplingを行った。採取した検体は、生菌数測定まで4℃で冷蔵保存した。生菌数は10倍希釈法により平板接種24時間後のコロニー数よりもとめた。

また、本実験に用いた菌株ならびにGPFXのMIC ($\mu\text{g/ml}$)は、*Staphylococcus aureus* 209P JC-1 (0.2), *Streptococcus pneumoniae* IID553 (0.39), *Escherichia coli* NIHJ JC-2 (0.1), *Haemophilus influenzae* IID98-4 (0.025), *Pseudomonas aeruginosa* IFO 3445 (1.56)であった。

2. 臨床的検討

平成2年10月から平成4年4月に来院し、本試験参加の同意の得られた呼吸器感染症30例を対象とした。性別は男19例、女11例、年齢は22歳から80歳、平均55.8歳であった。疾患の内訳は咽頭炎1例、肺炎4例(マイコプラズマ肺炎1例を含む)、急性気管支炎2例、慢性気管支炎20例、びまん性汎細気管支炎(DPB) 3例であった。

GPFXの投与量は、症状に応じて1日100~600mgを分1~3で5~14日間食後投与した。用法・用量別には、1日200mg(分1)が12例次いで1日300mg(分1)が8例と多かった。

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰等の臨床症状とともに、白血球数、CRP、赤沈値などの検査所見の推移から総合的に判定した。原則として、感染症状が3日以内に著明に軽減し検査所見が7日から10日以内にほぼ正常化したものを著効、感染症状や臨床検査所見の改善がこれより数日遅れたが最終的に消失・正常化したものを有効、不完全な消失はやや有効、改善のみられなかったものあるいは悪化したものを無効とした。またGPFX投与前後を通じて、副作用症状の有無を観察し、併せて血液、尿所見等の臨床検査値の変動について検討した。

II. 成績

1. *In vitro* pharmacokinetic systemを用いた抗菌活性の検討

GPFXを200mgおよび300mg単回内服時の血中濃度をシミュレートした *in vitro* pharmacokinetic systemを用いて、*S. aureus* FDA 209P JC-1, *S. pneumoniae* IID 553, *E. coli* NIHJ JC-2, *H. influenzae* IID 984および *P. aeruginosa* IFO 3445に対する抗菌活性を経時的に比較検討した

(Fig. 1, (A)~(E))。

薬剤を添加しないコントロールにおいて、各菌種の生菌数は $\log_{5-6}$ から24時間後に $\log_{8-9}$ に上昇したのに対し、GPFXの200mgおよび300mgモデルでは全ての菌種において薬剤濃度の上昇とともに2~8時間までに生菌数の減少が認められた。

菌種別には、*S. aureus*では、200mg, 300mgモデルとも8時間後までに $\log_{1-2}$ まで減少したが、除菌には至らず、24時間後に $\log_3$ まで緩やかな増加が認められた。

*S. pneumoniae*では、200mg, 300mgモデルとも、6~8時間後に生菌数は測定限界以下となり、その後再増殖は認めず強い抗菌活性を示した。

*E. coli*では、2時間後までに急激に生菌数は減少した後、300mgモデルでは除菌されたが、200mgモデルでは24時間後に $\log_3$ まで緩やかな増加が認められた。

*H. influenzae*では、強い抗菌活性を示し、200mg, 300mgモデルともそれぞれ4, 6時間後に測定限界以下となりその後の再増殖は認められなかった。

*P. aeruginosa*では、他菌種に比べ生菌数減少が緩やかで、200mgモデルでは $\log_4$, 300mgモデルでは $\log_2$ まで減少した後、24時間後にはコントロールに近い値まで再増殖がみられた。

2. 臨床効果

呼吸器感染症30例に対するGPFXの臨床成績をTable 1, 2-1, 2-2にまとめた。

疾患別の臨床効果は、咽頭炎1例は著効、肺炎4例は著効1例・有効3例、急性気管支炎2例は有効、慢性気管支炎20例は著効3例・有効15例・やや有効2例およびDPB 3例は有効で、全体の有効率は93.3%であった。

細菌学的には7例から4菌種計9株が起炎菌として分離同定された。菌種別の細菌学的効果は、*S. pneumoniae* 5株、*Enterobacter cloacae*, *H. influenzae*の各1株の計7株は全株消失したが、DPB 2例での *P. aeruginosa* 2株は不変であった。

GPFXによると考えられる副作用は、ふらふら感1例(症例6)およびふらふら感・めまい感の1例(症例19)の2例が認められたが、前者は投与継続中に、後者は投与中止により消失した。また、臨床検査値の異常変動については、好酸球増多1例、GOT上昇2例、GPT上昇2例がみられたが、一過性の軽度なものであった(Table 3)。

III. 考察

GPFXは新しく開発されたニューキノロン系経口用抗菌薬でグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。また、本剤は健康成人に経口投与した場合、血漿中濃度は用量依存的に上昇し、血中濃度半減期は10~12時間と長く1日1回投与が可能であり、組織移行性は良好で、中でも肺組織には血漿中濃度の9倍以上の高濃度で移行するこ

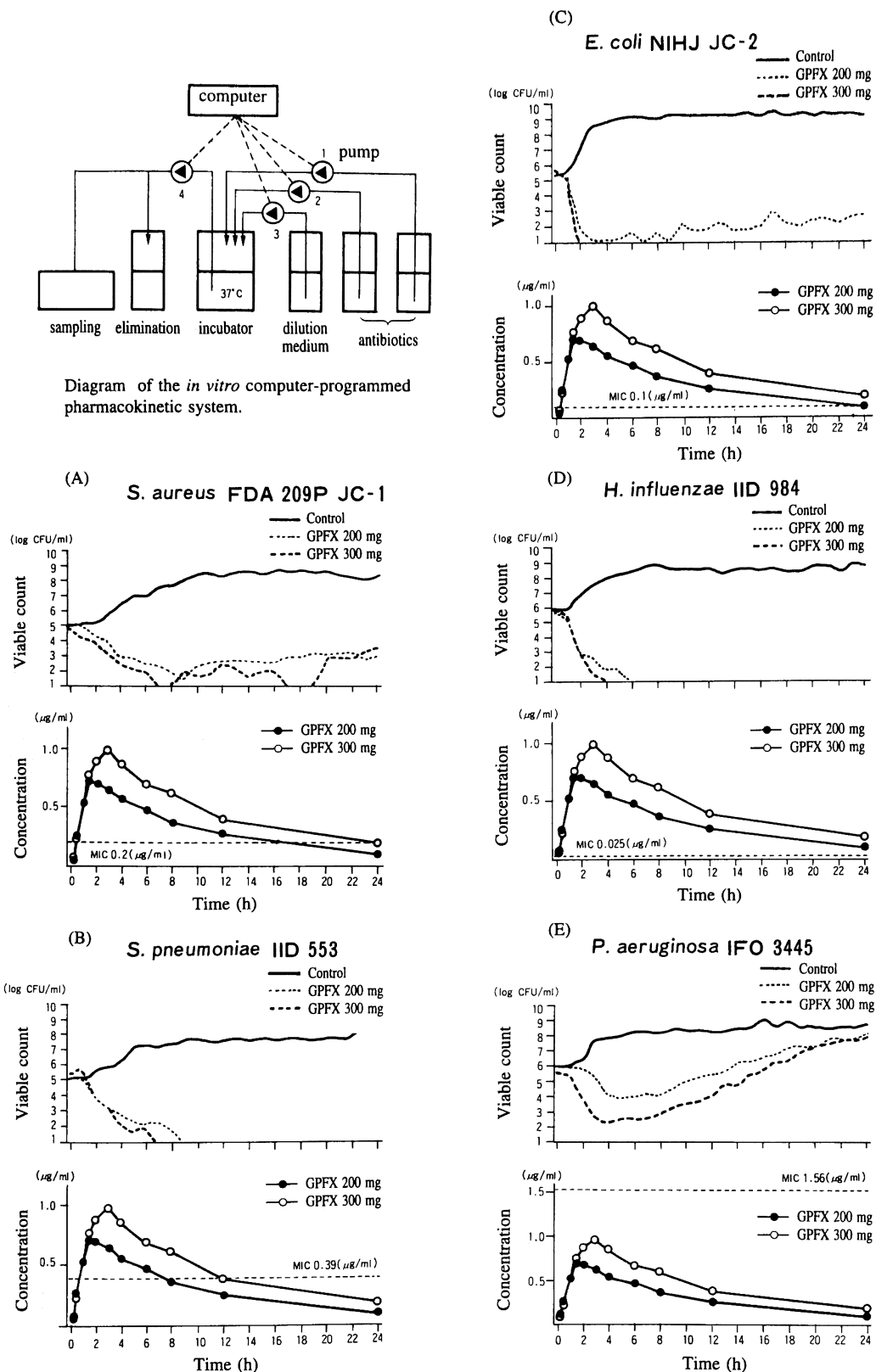


Fig. 1. Antibacterial effect of grepafloxacin on *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC-1, *Streptococcus pneumoniae* IID 553, *Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Haemophilus influenzae* IID 984 and *Pseudomonas aeruginosa* IFO 3445 as analyzed by the *in vitro* pharmacokinetic system. Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations (MIC) of grepafloxacin.

Table 1. Clinical efficacy of grepafloxacin

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pharyngitis	1	1				1/1
Pneumonia*	4	1	3			4/4
Acute bronchitis	2		2			2/2
Chronic bronchitis	20	3	15	2		18/20 (90.0)
Diffuse panbronchiolitis	3		3			3/3
Total	30	5	23	2	0	28/30 (93.3)

*: including one case of mycoplasma pneumonia

Table 2-1. Clinical results of grepafloxacin treatment

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Grepafloxacin			Isolated organism	ESR	CRP	Effect		Remarks
			underlying disease and complication	dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)				Clinical	Bacteriological	
1	30	M	pharyngitis —	200 × 1	6	1.2	NF ↓ ND	48 ↓ 49	18.8 ↓ 2.99	excellent	unknown	GPT↑
2	73	M	chronic bronchitis —	300 × 1	10	3.0	<i>S. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> ↓ NF	17 ↓ 4	1.25 ↓ 0.25	good	eradicated	—
3	54	M	chronic bronchitis —	200 × 1	14	2.8	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	37 ↓ 24	1.30 ↓ 0.23	good	eradicated	—
4	78	F	chronic bronchitis —	200 × 1	14	2.8	NF ↓ NF	63 ↓ 40	2.73 ↓ 0.55	good	unknown	—
5	68	M	chronic bronchitis chronic nephritis	100 × 1	7	0.7	NF ↓ NF	100 ↓ 98	1.41 ↓ 0.24	good	unknown	GOT↑
6	74	M	DPB —	300 × 1	5	1.5	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	43 ↓ 39	0.81 ↓ 0.34	good	persisted	dizziness
7	54	M	DPB —	300 × 1	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	61 ↓ 31	8.53 ↓ 0.25	good	persisted	—
8	56	F	chronic bronchitis bronchial asthma	200 × 1	6	1.2	NF ↓ ND	13 ↓ 8	0.58 ↓ 0.25	good	unknown	—
9	41	F	chronic bronchitis bronchial asthma	200 × 1	7	1.4	NF ↓ NF	20 ↓ 7	1.94 ↓ 0.25	good	unknown	—
10	44	F	chronic bronchitis bronchial asthma	200 × 1	9	1.8	NF ↓ ND	35 ↓ 20	1.47 ↓ 1.03	fair	unknown	—
11	45	M	chronic bronchitis bronchial asthma	300 × 1	7	2.1	NF ↓ ND	45 ↓ 6	6.43 ↓ 0.23	excellent	unknown	—
12	38	F	chronic bronchitis bronchial asthma	100 × 3	6	1.5	NF ↓ ND	14 ↓ 7	2.72 ↓ 0.33	good	unknown	—
13	33	F	pneumonia bronchial asthma	200 × 1	14	2.8	NF ↓ ND	9 ↓ 4	7.4 ↓ 6.5	excellent	unknown	—
14	60	F	pneumonia bronchial asthma	200 × 1	14	2.8	ND ↓ ND	12 ↓ 13	0.23 ↓ 0.24	good	unknown	—
15	72	M	chronic bronchitis bronchial asthma	200 × 1	6	1.2	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	37 ↓ 32	1.11 ↓ 0.23	good	eradicated	—

DPB: diffuse panbronchiolitis NF: normal flora ND: not done

とが動物実験により確認されている。主たる排泄経路は胆汁を介する排泄であり、尿から72時間までに未変化体として10～12%排泄され、反復投与時の残留性は認められていないと報告されている¹⁾。

今回、*in vitro* pharmacokinetic systemを用いた実験により、GPFXの臨床使用量と考えられる1日200mgおよび300mgの1日1回投与の血中濃度曲線条件下における各菌種に対する抗菌活性を経時的に検討した。その結果、各菌種の生菌数は、薬剤濃度の上昇に伴い減少し、うち *S. pneumoniae* と *H. influenzae* 200mg, 300mgモデルおよ

び *E. coli* の300mgモデルは一旦測定限界以下になった後再増殖を認められず、*S. aureus* と *E. coli* は除菌には至らなかったものの24時間後の生菌数はコントロールに比べ明らかに低く抑えられており、200mgモデルでも十分な抗菌活性が示された。一方、*P. aeruginosa* は他菌種とは異なり、一旦減少した後4～6時間後より徐々に再増殖がみられ、24時間後にはコントロールに近い値まで生菌数が増加した。ただし、300mgモデルの方が200mgモデルに比べ生菌数の減少が速やかでかつ再増殖も遅く、用量差の有意性を示す傾向が認められた。このこと

Table 2-2. Clinical results of grepafloxacin treatment

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying disease and complication	Grepafloxacin			Isolated organism	ESR	CRP	Effect		Remarks
				dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)				Clinical	Bacteriological	
16	79	M	chronic bronchitis pulmonary emphysema	200 × 1	7	1.4	NF ↓ NF	102 ↓ 39	4.89 ↓ 0.43	excellent	unknown	GOT↑
17	80	M	chronic bronchitis —	300 × 1	8	2.4	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	76 ↓ 65	2.39 ↓ 0.26	excellent	eradicated	—
18	36	M	chronic bronchitis —	300 × 1	8	2.4	NF ↓ ND	16 ↓ 6	2.12 ↓ 0.86	good	unknown	—
19	48	M	DPB —	200 × 2	7	2.8	ND ↓ NF	30 ↓ 17	1.70 ↓ 0.25	good	unknown	dizziness, vertigo
20	64	M	chronic bronchitis —	300 × 1	7	2.1	NF ↓ NF	13 ↓ 4	3.03 ↓ 0.35	good	unknown	GPT↑
21	62	F	chronic bronchitis diabetes mellitus	200 × 2	7	2.8	NF ↓ ND	55 ↓ 32	1.38 ↓ 0.57	good	unknown	—
22	38	F	acute bronchitis bronchial asthma	300 × 1	7	2.1	ND ↓ ND	23 ↓ 10	1.14 ↓ 0.23	good	unknown	—
23	75	M	chronic bronchitis pulmonary emphysema	200 × 2	6	2.4	NF ↓ NF	15 ↓ 12	0.76 ↓ 0.56	fair	unknown	—
24	70	M	chronic bronchitis bronchial asthma	300 × 2	12	6.1	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> ↓ NF	48 ↓ 28	6.07 ↓ 0.52	good	eradicated	—
25	64	M	chronic bronchitis —	150 × 2	7	2.1	NF ↓ NF	18 ↓ 19	3.73 ↓ 0.31	good	unknown	Eos↑
26	50	M	chronic bronchitis —	150 × 1	14	2.1	NF ↓ ND	2 ↓ 7	0.79 ↓ 0.29	good	unknown	—
27	22	M	mycoplasma pneumonia —	200 × 2	14	5.4	ND ↓ ND	74 ↓ 17	28.3 ↓ ≤ 0.4	good	unknown	—
28	57	F	acute bronchitis —	200 × 1	7	1.4	ND ↓ ND	3 ↓ 9	≤ 0.4 ↓ ≤ 0.4	good	unknown	—
29	66	M	chronic bronchitis —	200 × 1	7	1.4	NF ↓ NF	33 ↓ 16	7.3 ↓ ≤ 0.4	good	unknown	—
30	44	F	pneumonia ulcerative colitis	100 × 2	7	1.4	NF ↓ NF	ND ↓ ND	6.7 ↓ ≤ 0.4	good	unknown	—

DPB: diffuse panbronchiolitis NF: normal flora ND: not done

Table 3. Laboratory findings before and after administration of grepafloxacin

Case no.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plate (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-cr. (mg/dl)
1	B	451	13.5	10700	0	28.2	12	15	139	14.8	1.1
	A	484	14.5	7200	2	46	20	43	160	10.3	0.9
2	B	468	15	7300	2.6	20.8	18	25	211	15.3	0.7
	A	455	14.5	7500	1	21.2	19	21	157	13.6	0.8
3	B	431	14.9	7300	—	16	24	82	172	15.4	0.7
	A	422	14.1	10700	4	25.5	21	50	180	14	0.8
4	B	390	12.4	13800	3.5	31.5	15	10	134	15.8	1
	A	397	12.5	11700	0.5	41.9	14	12	113	16.5	1
5	B	277	9.1	4800	4	23.3	20	2	175	45.3	5.1
	A	295	9.6	6600	1.5	17.6	71	39	229	20.7	5.4
6	B	417	13.8	13500	1	23.2	17	19	137	18.9	0.8
	A	409	13.8	10600	1	21.3	20	13	138	17.5	0.8
7	B	457	14.6	6600	0.6	17.6	29	29	93	12.5	0.8
	A	453	14.3	5800	1.8	21.8	18	20	129	10	0.8
8	B	405	13	11400	0	23.2	25	20	141	9.7	0.8
	A	380	12.4	6500	2.5	22.2	25	18	126	13	0.7
9	B	444	13.2	7300	0	34.3	19	16	90	11.7	0.5
	A	490	14.8	5800	0.5	24.5	11	9	83	11	0.6
10	B	487	14.8	5900	0.5	25.6	17	13	122	10	0.9
	A	464	13.8	11300	1.5	43.8	15	13	109	9.7	0.8
11	B	442	14.6	17000	0.5	38.4	21	29	117	14.1	0.8
	A	443	14.7	12900	0.5	52.5	19	26	114	16.3	1
12	B	427	15.1	5300	0	17.9	14	7	107	11.4	1
	A	395	12.7	5500	1	21	13	19	106	7.9	0.8
13	B	373	12.1	10800	0.5	29.4	11	14	96	9.5	0.9
	A	368	12.1	7300	1.5	—	15	15	85	16.7	0.7
14	B	480	14.1	8300	0.5	44.5	23	32	250	14.8	0.7
	A	494	14.5	8300	2	48	17	21	217	13.1	0.5
15	B	372	13.2	12100	0.5	17.3	27	23	149	14	0.9
	A	378	13	9300	0.5	20.7	31	28	169	16.3	0.9
16	B	382	11.6	8700	0.5	37.5	22	14	210	13.5	0.7
	A	393	11.4	10100	3.5	34.7	69	37	204	18.9	0.8
17	B	348	10.6	7400	—	37.9	35	22	368	14.3	0.9
	A	359	10.7	6500	1.5	45.8	25	15	264	14.5	0.8
18	B	537	16.5	10700	0.5	36.6	22	37	179	11.2	1
	A	505	15.5	7500	2.6	29.8	—	—	—	—	—
19	B	548	15.9	13700	1.5	26.8	17	18	180	12.4	1
	A	548	15.4	12300	0.2	25.9	22	33	166	14.4	1.1
20	B	418	12.3	8900	0.5	13.3	20	22	186	18.6	0.8
	A	441	13.6	8300	2.5	22	40	50	204	11.4	0.9
21	B	443	13.7	11800	—	26.3	11	10	157	15.1	0.8
	A	458	14	8900	0.5	28.1	14	14	158	16.6	0.8
22	B	437	13.2	7300	8.8	23.4	15	11	84	9.2	0.7
	A	410	12.7	6400	6	19.3	12	15	80	15.2	0.9
23	B	396	12.6	6500	0.5	31.3	30	40	117	17.5	0.8
	A	451	14.3	9900	0.5	34.1	25	36	160	17.8	1
24	B	420	14.2	8700	4.3	25	22	21	192	12.7	0.7
	A	433	14.9	6500	3	24.7	22	34	198	10.6	0.7
25	B	462	15.6	5900	0.5	19.7	—	—	—	—	—
	A	440	14.8	3900	7.6	25.2	20	23	111	14.2	1.4
26	B	494	15.9	8700	1	23.5	30	24	149	12.5	0.9
	A	455	14.9	7300	2.5	28	33	18	117	10.2	0.6
27	B	481	14.2	10600	1	45.9	77	79	394	9	0.8
	A	497	14.6	5400	4	57.9	18	21	273	14	1
28	B	471	14.6	6600	3	29.4	22	14	206	15	—
	A	442	13.2	5800	5	26.4	20	14	185	11	0.8
29	B	439	14.5	16900	1	31	19	12	160	25	1.1
	A	428	14.2	8500	3	44.6	30	24	148	17	0.9
30	B	414	12.2	8700	3	25.1	13	16	96	10	0.6
	A	403	11.8	5600	10	29.5	16	22	94	15	0.6

B: before treatment A: after treatment

は、GPFXの*P. aeruginosa*に対するMICが $1.56\mu\text{g/ml}$ と300mgモデルの最高濃度より高く、抗菌力が不十分だったことに起因すると考えられるが、同時にこのように薬剤濃度がMICに到達していない場合であっても抗菌効果が認められたことは、実際の生体内における抗菌剤の効果を考える上で興味深いことと思われた。以上の結果は、GPFXの特徴である広範囲な抗菌スペクトルと殺菌作用を反映したものであり、GPFXの200mg～300mgの1日1回投与法が臨床的にも有効かつ実臨床的であることが示唆された。

臨床的検討においては、呼吸器感染症30例の臨床効果は、著効5例、有効23例、やや有効2例で有効率93.3%と優れた成績であった。細菌学的には、4菌種9株が投与開始時に起炎菌として分離同定され、うち*P. aeruginosa* 2株を除く7株が除菌された。特に従来のニューキノロンの弱点の一つである*S. pneumoniae* 5株、全株が除菌されたことは注目されるべきことと考えられた。また、*P. aeruginosa*が分離されたDPB 2例においては、除菌には至らなかったものの臨床的にはともに有効であり、少数例ながらも*P. aeruginosa*による気道感染に対する有用性が期待された。

安全性に関しては、1例にふらふら感、1例にふらふら感・めまいが出現したが、前者は投与継続中、後者は投与中止後に、いずれの症状も速やかに消失した。また臨床検査値の異常変動では、好酸球増多1例、GOT上昇2例、GPT上昇2例がみられたが、一過性の軽度なものであった。本剤投与に際して、自覚的・他覚的・臨床検査の変動を留意すれば、安全性において特に問題はないと思われた。

以上の成績よりGPFXは呼吸器感染症の経口抗菌治療

薬としての有用性が期待できるものと考えられた。

文 献

- 1) 守殿貞夫, 副島林造: 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Grepafloxacin(OPC-17116), 神戸, 1993
- 2) Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310～1315, 1992
- 3) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573～579, 1992
- 4) Wakebe H and Mitsuhashi S: Comparative *in vitro* activities of a new quinolone, OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2185～2191, 1992
- 5) Grasso S, Meinardi G, Decarneri I and Tamassia V: New *in vitro* model to study the effect of antibiotic concentration and rate of elimination on antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 13: 570～576, 1978
- 6) Nishida M, Murakawa T, Kamimura T and Okada N: Bacterial activity of cephalosporins in an *in vitro* model simulating serum levels. *Antimicrob Agents Chemother* 14: 6～12, 1978
- 7) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の薬動学的モデルを用いた基礎的ならびに臨床的研究。 *Chemotherapy* 34(S-5): 485～491, 1986

Fundamental and clinical studies of grepafloxacin in respiratory infections

Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto and Yasuo Arai

Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital

2-1-11 Yokoami, Sumida-ku, Tokyo 130, Japan

Norio Kikuchi

Department of Internal Medicine, Chiba Kaihin Municipal Hospital

Mieko Goto, Hajime Goto and Kaoru Shimada[#]

Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo

([#] Present: Shakai-Hoken Central General Hospital)

The antimicrobial effects of a new quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin (GPFX), were examined by means of an *in vitro* pharmacokinetic system together with its clinical efficacy in respiratory infections, as follows:

1. Using an *in vitro* pharmacokinetic system, the drug hemodynamic status during GPFX administration at doses of 200 and 300 mg was simulated to examine its antimicrobial activities against *Staphylococcus aureus* FDA 209 P JC-1, *Streptococcus pneumoniae* IID553, *Escherichia coli*, NIHJ JC-2, *Haemophilus influenzae* IID984 and *Pseudomonas aeruginosa* IFO 3445.

The viable bacterial counts for individual strains decreased within 2~8 hours, resulting in no re proliferation in the 200 and 300 mg models of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* and in the 300 mg model of *E. coli*. As for *P. aeruginosa*, more viable bacteria were decreased with retarded re proliferation in the 300 mg model as compared with the 200 mg model, suggesting dose-dependent activity.

2. GPFX was administered at a daily dose of 100~600 mg to 30 patients with respiratory infections to examine its efficacy and safety. The clinical result according to the type of disease was effective in the only case of pharyngitis, all 4 cases of pneumonia (including 1 case of mycoplasma pneumonia), both cases of acute bronchitis, 18 out of 20 cases of chronic bronchitis, and all 3 cases of diffuse panbronchiolitis, for an overall efficacy rate of 93.3% (28 out of 30 cases).

The pathogen was determined in 7 cases, and 9 strains of 4 species were identified. Bacteriologically, all 5 strains of increased *S. pneumoniae*, the only strain each of *Enterobacter cloacae* and *H. influenzae*, and neither of 2 strains of *P. aeruginosa* disappeared completely.

Subjective and objective side effects included 1 case each of dizziness and dizziness-vertigo, both of which, however, disappeared, one during the administration period and the other after withdrawal.

Abnormal laboratory values included eosinophilia in 1 case, increased GOT in 2 cases and increased GPT in 2 cases. All were temporal and mild in nature.