

Grepafloxacinに関する臨床的検討

坂本光男・中澤 靖・前澤浩美・吉川晃司・吉田正樹・柴 孝也・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科*

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

新しく開発されたニューキノロン系の合成抗菌薬である grepafloxacin に関して、臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 体内動態

本剤の腎排泄機序を知る目的で、健康成人男子6名を対象にprobenecid併用時および単独時の体内動態をcross-over法で比較検討した。その結果本剤は、probenecid併用により血漿中濃度および尿中濃度に影響を受けず、腎排泄機序は主として糸球体濾過によるものと推察された。

2. 臨床成績

尿路感染症3例および呼吸器感染症4例の計7例の外来患者を対象として本剤の有効性ならびに安全性について検討した。

その結果臨床効果は、尿路感染症では3例中3例が著効、呼吸器感染症では4例中2例が著効、2例が有効であった。副作用は全例において認められなかったが、臨床検査値異常として1例に軽度のGOT、GPTの上昇を認めた。

Key words : grepafloxacin, 体内動態, probenecid, 臨床的検討

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合成抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと抗菌力を有し、特に肺炎球菌に対して既存のニューキノロン薬より強い抗菌力を示す¹⁾。本剤は組織移行性に優れ、中でも肺組織には高濃度に分布する。本剤を健康成人に経口投与した場合、血漿中濃度は用量依存性に上昇し、半減期は約12時間と長く、尿から未変化体として10~12%排泄されることが報告されている²⁾。

今回、我々は本剤の腎排泄機序を知る目的で、体内動態がprobenecid併用によって受ける影響を検討した。あわせて呼吸器感染症および尿路感染症に対する臨床評価も試みたので、報告する。

I. 体内動態

1) 対象

本試験参加の志願者は東京慈恵医科大学健康医学センター健康医学科において健康診断を実施し、血液一般、血液生化学検査等で肝、腎機能等が正常であることが確認され、担当医師が適格と判断した20歳代の成人男子6名である。全員が試験に先だてて本剤の概要、試験の目的、方法等について説明を受け、試験参加の同意が文書にて得られている (Table 1)。

2) 試験方法

本剤の腎排泄機序を知る目的で血漿中濃度および尿中濃度をHPLC法で測定し、probenecid併用時のそれとcross-over法で比較検討した。本剤は200mgを朝食後30分に180mlの水と共に服用させた。またprobenecidは本剤服用30分前、12、24、36時間後に各500mgを約180mlの水とともに服用させた。血漿中濃度は投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36および48時間の12時点で各5mlずつ採血し、分離した血漿中濃度を測定した。尿中濃度は投与前、投与後0~2、2~4、4~6、6~8、8~12、12~24、24~36および36~48時間に蓄尿し、各時間尿について尿量を測定し、その約10mlを用いて尿中濃度を測定した。事前検査、投与前、投与後1、2、6、8および48時間に担当医師が問診を行い、その所見を問診表に記入した。自、他覚症状については、採血時に行い記録した。各試験の間隔は1週間とした。投薬の前夜22時以降は絶食とし、当日は朝7時30分までに食事は和食をとり、8時に本剤を服用した。Probenecidの投与時間は本剤投与時間を基準とした。また試験期間中のアルコール性飲料、カフェイン含有飲料の摂取は禁止とし、禁煙とした。試験開始1週間前より試験終了までは他剤の使用を禁止した。ただし他剤の併用については担当医師が認めた場合は許可したが実際にはその必要はなかった。

*〒105 東京都港区西新橋3-19-18

GPFX濃度測定は*Bacillus subtilis* ATCC6633を試験菌とする薄層カップ法およびHPLC法により、血漿および尿中薬剤濃度を測定した。なお、測定は大塚製薬株式会社徳島研究所ウイルス病研究部および安全性研究センター代謝分析研究部において実施した。

3) 結果

本剤単独服用時およびprobenecid併用時の血漿濃度をTable 2に、尿中濃度および尿中回収率をTable 3に示した。また、おのおのの薬動力学パラメーターをTable 4に示した。本剤はprobenecidの併用により血漿中濃度は影響を受けなかった(Fig. 1)。尿中濃度、尿中回収率も同様であった(Fig. 2)。薬動力学パラメーターをprobenecidの併用のそれと比較するとCmaxが0.48, 0.46 μ g/ml, Tmaxが2.8, 2.7 μ g/ml, T_{1/2}が13.3, 11.5h, AUCが7.07, 6.71 μ g/mlと両者に差は認められなかった。また0~48時間までの尿中回収率もそれぞれ8.18, 8.17%と違いはなかった。結論としてGPFXはprobenecid併用によ

る影響を受けず、本剤の腎排泄機序は主として糸球体濾過によるものと推察された。

II. 臨床成績

1) 対象

対象は1991年11月から1992年10月までの間に東京慈恵会医科大学付属病院第二内科および東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科を受診した外来患者のなかで、同意の得られた感染症患者7例であり、3例が尿路感染症、4例が呼吸器感染症である。尿路感染症の3例はすべて女性で年齢は25歳から83歳であった。呼吸器感染症の4例は男性3例、女性1例で年齢は43歳から61歳であった。

2) 試験方法

本剤 1回100mgから200mgを1日1回もしくは2回服用させた。投与期間は7日から15日であった。

3) 結果

本剤の使用成績をTable 5に示した。臨床効果は自、

Table 1. Summary of healthy volunteers

Case no.	Sex	Age (yrs)	BH (cm)	BW (kg)
A	Male	21	164.0	68.0
B	Male	21	162.0	64.0
C	Male	22	179.0	67.0
D	Male	22	177.0	72.0
E	Male	21	160.0	57.0
F	Male	21	177.3	74.1
Mean \pm SE		21.3 0.2	169.9 3.6	67.0 2.5

Table 2. Plasma concentration of grepafloxacin after an oral administration of grepafloxacin with and without probenecid in humans

	Case no.	Time (h)												
		0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	24.0	36.0	48.0
Grepafloxacin alone	A	ND	0.18	0.41	0.44	0.40	0.39	0.32	0.25	0.23	0.13	0.05	ND	ND
	B	ND	0.08	0.28	0.45	0.49	0.51	0.49	0.34	0.32	0.20	0.07	0.03	ND
	C	ND	0.04	0.18	0.24	0.28	0.44	0.36	0.40	0.23	0.17	0.07	0.03	ND
	D	ND	0.07	0.28	0.43	0.59	0.59	0.58	0.39	0.38	0.36	0.17	0.08	0.04
	E	ND	0.06	0.26	0.47	0.54	0.47	0.49	0.36	0.24	0.20	0.08	0.03	ND
	F	ND	0.11	0.29	0.35	0.49	0.52	0.45	0.40	0.32	0.23	0.06	ND	ND
	Mean \pm SE		0.09 0.02	0.28 0.03	0.40 0.04	0.47 0.05	0.49 0.03	0.45 0.04	0.36 0.02	0.29 0.03	0.22 0.03	0.08 0.02	0.03 0.01	
Grepafloxacin with probenecid	A	ND	0.03	0.21	0.25	0.37	0.39	0.38	0.30	0.26	0.17	0.06	0.02	ND
	B	ND	0.13	0.25	0.33	0.49	0.50	0.50	0.40	0.34	0.23	0.09	0.04	0.02
	C	ND	0.29	0.49	0.47	0.46	0.41	0.37	0.28	0.24	0.17	0.07	0.03	ND
	D	ND	0.02	0.06	0.14	0.37	0.52	0.50	0.40	0.35	0.27	0.12	0.06	0.03
	E	ND	0.18	0.39	0.40	0.44	0.45	0.46	0.34	0.30	0.22	0.09	0.04	0.02
	F	ND	0.05	0.25	0.40	0.40	0.44	0.47	0.38	0.34	0.23	0.10	0.04	0.02
	Mean \pm SE		0.12 0.04	0.28 0.06	0.33 0.05	0.42 0.02	0.45 0.02	0.45 0.02	0.35 0.02	0.31 0.02	0.22 0.02	0.09 0.01	0.04 0.01	0.02 0.01

ND: not detected; <0.01 μ g/ml

他覚所見および臨床検査値の改善度より「著効」,「有効」,「やや有効」,「無効」の4段階もしくは「判定不能」のいずれかに判定した。臨床効果は尿路感染症では3例中3例が著効,呼吸器感染症では4例中2例が著効,2例が有効であった。原因菌は尿路感染症の3例はいずれも大腸菌であり,本剤投与により3~4日で消失し,優れた細菌学的効果を得た。一方,呼吸器感染症では4例中3例で原因菌と思われる菌を検出しえず判定不能,1例では本

剤投与により,インフルエンザ菌から肺炎球菌に菌交代した。菌交代をきたした症例も臨床的には有効であった。本剤使用に伴う副作用は全例において認められなかった。投与前後の臨床検査値ではGOT, GPTの上昇が1例(GOT 13→60, GPT 9→59)に認められたが,投与中止に伴い改善した(Table 6)。

Ⅲ. 考 察

すでにニューキノロン系抗菌薬は十数種類が上市され

Table 3. Urinary excretion of grepafloxacin after an oral administration of grepafloxacin with and without probenecid in humans

	Case no.	Conc. Rate	Time (h)								
			0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	24~36	36~48	
Grepafloxacin alone	A	Conc.	17.30	10.30	4.28	5.49	1.98	5.86	2.42	0.95	
		Rate	0.90	1.12	0.62	0.62	0.70	1.58	0.46	0.32	
	B	Conc.	21.42	21.32	15.13	10.97	11.97	10.04	3.99	2.39	
		Rate	1.01	1.32	1.54	0.88	1.33	2.31	0.64	0.57	
	C	Conc.	7.97	6.85	5.77	4.62	2.57	4.46	2.73	1.38	
		Rate	0.57	1.08	0.99	0.49	0.73	1.54	0.61	0.46	
	D	Conc.	11.01	9.83	7.32	9.39	5.83	11.13	5.31	2.58	
		Rate	0.85	1.58	1.30	0.85	1.55	2.45	1.43	0.99	
	E	Conc.	23.25	23.47	8.09	8.06	4.22	4.96	1.18	0.89	
		Rate	0.69	1.23	1.16	0.62	0.90	1.36	0.59	0.34	
	F	Conc.	21.14	12.96	8.37	6.42	5.30	9.98	1.99	1.18	
		Rate	0.95	1.26	1.11	0.95	1.47	1.85	0.85	0.34	
		Conc.	Mean ± SE	17.02 ± 2.54	14.12 ± 2.75	8.16 ± 1.53	7.49 ± 0.99	5.31 ± 1.47	7.74 ± 1.21	2.94 ± 0.61	1.56 ± 0.30
		Rate	Mean ± SE	0.83 ± 0.07	1.27 ± 0.07	1.12 ± 0.13	0.74 ± 0.08	1.11 ± 0.16	1.85 ± 0.18	0.76 ± 0.14	0.51 ± 0.11
Grepafloxacin with probenecid	A	Conc.	8.02	7.97	8.80	3.39	6.64	3.88	1.44	1.41	
		Rate	0.94	1.05	1.66	1.09	1.28	1.41	0.55	0.14	
	B	Conc.	4.12	9.03	11.26	5.81	11.56	8.66	1.78	1.44	
		Rate	0.94	2.06	1.49	1.27	1.33	2.38	0.96	0.55	
	C	Conc.	13.45	9.10	3.88	4.21	2.70	4.75	1.35	0.53	
		Rate	1.22	1.11	0.50	0.62	0.41	1.31	0.51	0.21	
	D	Conc.	3.87	13.66	9.02	11.57	6.10	6.22	3.90	0.81	
		Rate	0.34	2.12	1.19	0.93	1.17	2.41	1.11	0.38	
	E	Conc.	7.09	12.13	10.29	8.36	7.08	2.76	2.40	0.80	
		Rate	0.40	1.49	1.34	0.56	0.98	1.49	0.62	0.33	
	F	Conc.	7.37	13.34	9.57	2.81	2.71	3.99	3.02	0.87	
		Rate	0.88	1.44	1.20	0.59	0.80	1.13	0.82	0.32	
		Conc.	Mean ± SE	7.32 ± 1.42	10.87 ± 1.01	8.80 ± 1.05	6.03 ± 1.38	6.13 ± 1.34	5.04 ± 0.86	2.32 ± 0.41	0.98 ± 0.15
		Rate	Mean ± SE	0.79 ± 0.14	1.55 ± 0.19	1.23 ± 0.16	0.84 ± 0.12	0.99 ± 0.14	1.69 ± 0.23	0.76 ± 0.10	0.32 ± 0.06

Conc.: $\mu\text{g/ml}$
Rate: % of dose

Table 4. Pharmacokinetic parameters of treatment in humans following oral administration of grepafloxacin with and without probenecid

Treatment	Mean ± SE	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC ($\mu\text{g/ml}$)	U-recovery* (%)
Grepafloxacin alone	Mean ± SE	0.48 ± 0.03	2.8 ± 0.3	13.3 ± 1.0	7.07 ± 0.90	8.18 ± 0.78
Grepafloxacin with probenecid	Mean ± SE	0.46 ± 0.02	2.7 ± 0.4	11.5 ± 0.7	6.71 ± 0.40	8.17 ± 0.75

*: Values represent means ± SE of six volunteers from 0 to 48 h.

ているが、その広い抗菌スペクトルと強い抗菌力のため、尿路感染症をはじめ臨床の場で広く用いられている。しかし、既存のキノロン薬は、呼吸器感染症の重要な原因菌の一つである肺炎球菌に抗菌力が劣るため、呼吸器感染症には用いられにくいという欠点があった。この点を改善するために、グラム陽性菌を中心としてより強力であり抗菌スペクトルの広い薬剤の開発に重点がおかれて

きた³⁾。GPFXはグラム陽性菌から陰性菌、嫌気性菌、さらにマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラにも強い抗菌力を示す⁴⁾。また肺をはじめとする各臓器への移行も良好で、副作用も少ないことが報告されている²⁾。このような状況下ではニューキノロン薬はますます繁用されていくと思われ、ニューキノロン薬の体内動態を知ることは重要なことである。これまでに我々は、抗菌薬

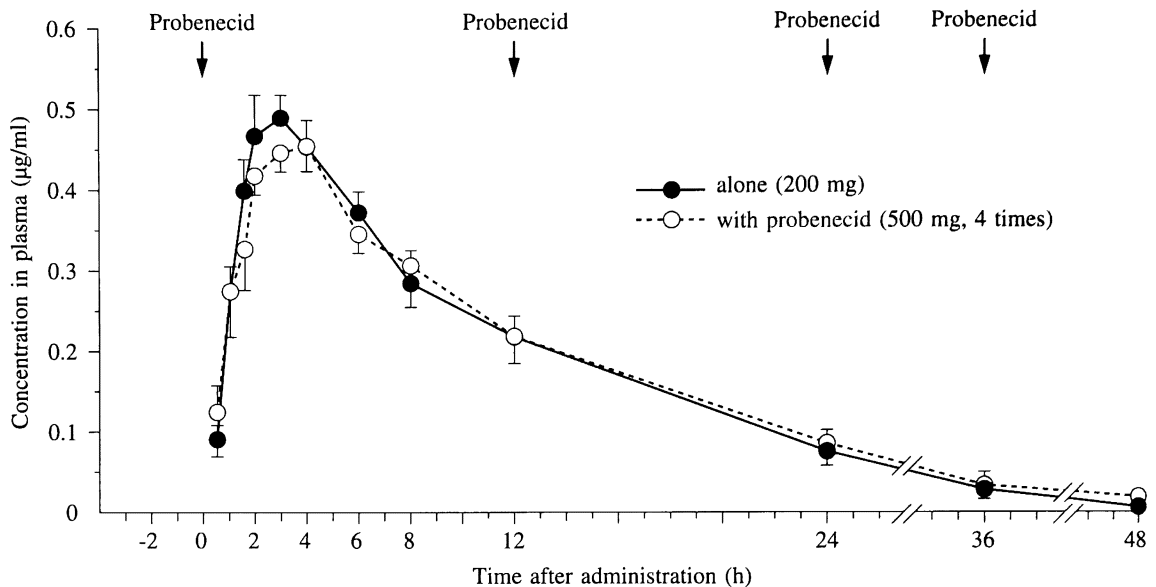


Fig. 1. Plasma concentration of grepafloxacin in humans following oral administration of 200 mg of grepafloxacin with and without probenecid.

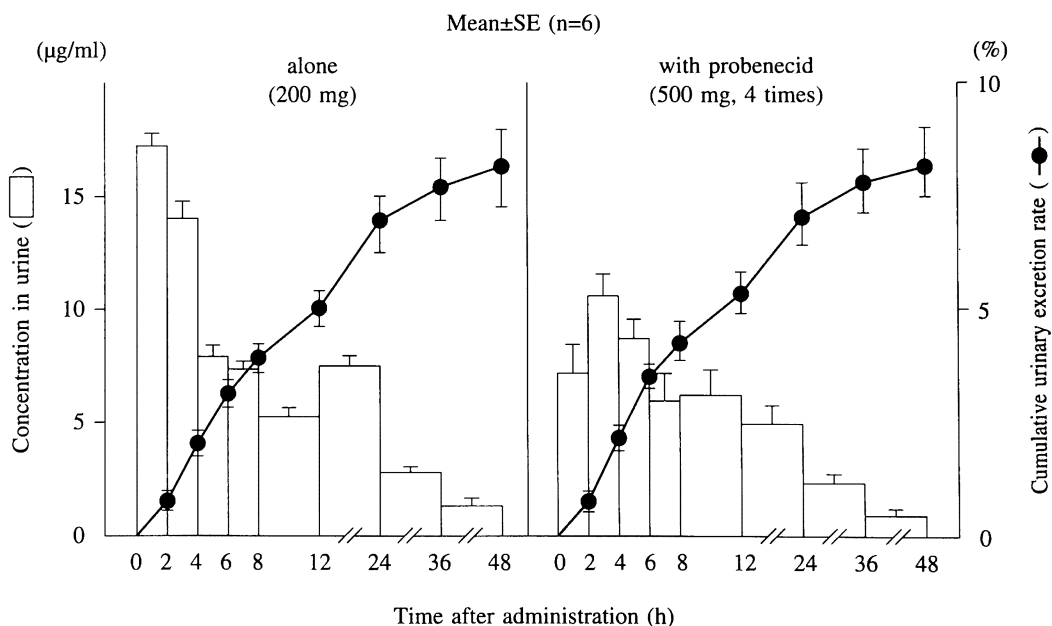


Fig. 2. Urinary concentration and cumulative urinary excretion of grepafloxacin in humans following oral administration of 200 mg of grepafloxacin with and without probenecid.

の腎排泄に及ぼす影響についてprobenecid併用により数々の検討を重ねてきた^{5,6)}。本薬剤についても一連のプロトコールにのっとり、検討を行った。Probenecidは尿酸を含めた有機酸の腎尿細管分泌および再吸収抑制剤であり、有機陰イオンに対する親和性により尿細管において他の薬剤の分泌を抑制する⁷⁾。この作用により、probenecidを併用した場合の体内動態を測定することにより腎排泄機序の類推が可能である。NFLX, LFLX, CPFXなどではprobenecid併用により、 $T_{1/2}$ の延長や尿中排泄量の低下を認め、その腎排泄機序として糸球体濾過、尿細

管分泌などが考えられている⁷⁾。しかしGPFXではprobenecidによる影響を受けず、このことから本剤の腎排泄は主として糸球体濾過によるものと推察された。

臨床試験については呼吸器感染症および尿路感染症計7例に使用し、すべて有効以上という高い成績を得た。尿路感染症については既存のニューキノロン薬でも十分満足のできる成績が得られている⁸⁾が、本剤ではこれに加え呼吸器感染症でも高い有効率を示している。今回の試験では細菌学的効果は判定が困難であったが、本剤の高い臨床効果は肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌に

Table 5. Clinical results with grepafloxacin

Case no.	Age/Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	Grepafloxacin		Response		Side effects	Remarks
				daily dose (mg)	duration (day)	bacteriological	clinical		
1	58/F	acute urinary tract infection	<i>E. coli</i>	200 × 1	8	eradicated	excellent	(-)	(-)
2	83/F	urinary tract infection	<i>E. coli</i>	150 × 1	7	eradicated	excellent	(-)	(-)
3	25/F	acute urinary tract infection	<i>E. coli</i>	200 × 1 ↓ 100 × 1	12 ↓ 3	eradicated	excellent	(-)	(-)
4	61/F	acute bronchitis	ND	200 × 1	8	unevaluable	good	(-)	(-)
5	43/M	pharyngolaryngitis	ND	150 × 2	17	unevaluable	excellent	(-)	(-)
6	59/M	chronic bronchitis	NF	150 × 2	12	unevaluable	excellent	(-)	(-)
7	54/M	bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	200 × 1	10	replaced	good	(-)	GOT↑ GPT↑

ND: not done NF: normal flora

Table 6. Laboratory findings before and after grepafloxacin administration

Case no.	Before After	RBC (× 10 ⁴)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	PLT (× 10 ⁴ mm ³)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (BLU/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	420	12.1	5600	26	12	9	2.2	18	0.8
	A	421	12.3	6000	28.5	16	12	2.2	19	0.9
2	B	339*	10.0*	6400*	23.1*	10	4	1.6	19	0.9
	A	284	8.5	6100	20.2	10	5	1.5	20	1.0
3	B	388	11.2	9800	24.5	10	4	1.1	12	0.6
	A	384	11.4	4500	25.2	8	7	0.9	11	0.8
4	B	454	13.7	7500	24.1	14	22	3.1	14	0.8
	A	446	13.3	6100	22.8	21	24	3.1	14	0.9
5	B	449	14.5	18900	53.4	46	102	—	8	0.7
	A	467	14.1	8200	39.3	21	36	4.3	11	0.6
6	B	421	13.0	11800	32.1	20	12	2.6	18	0.8
	A	420	13.0	9400	30.0	15	17	2.6	12	0.9
7	B	425	13.3	10800	26.4	13	9	134**	15	0.8
	A	424	13.3	8700	35.5	60	59	109**	16	1.0

*: data of 4 days **: KAU/L

対する抗菌力が改善されたためと考えられる。

以上今回の検討により、GPFXは内科領域の諸感染症に対して有用な薬剤になるものと考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 小島 毅, 三橋 進, 井上松久: Sparfloxacinの細菌学的評価。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 1~12, 1991
- 4) Kimura M, Kishimoto T, Niki Y and Soejima R: *In vitro* and *in vivo* antichlamydial activities of newly developed quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 801~803, 1993
- 5) 前沢浩美, 吉田正樹, 柴 孝也, 酒井 紀, 斎藤 篤: Temafloxacinの基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 41 (S-5): 315~323, 1993
- 6) 柴 孝也, 前沢浩美, 吉川晃司, 吉田正樹, 酒井 紀, 斎藤 篤: SY-555に関する臨床的検討。 *Chemotherapy* 42 (S-1): 325~330, 1994
- 7) 柴 孝也: Probenecidと臨床。化学療法と腎臓(上田 泰, 斎藤 篤編), p156~167, 東京医学社, 東京, 1992
- 8) 折笠精一, 伊藤 晋, 豊田精一, 他: 複雑性尿路感染症に対するCiprofloxacinの治療効果および再発予防効果の検討。 *泌尿器外科* 6 (2): 179~183, 1993

A clinical study on grepafloxacin

Mitsuo Sakamoto, Yasushi Nakazawa, Hiromi Maezawa, Kohji Yoshikawa, Masaki Yoshida,
Kohya Shiba and Osamu Sakai

Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine,
3-19-18 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Atsushi Saito

Department of General Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

A clinical study on grepafloxacin, a new synthetic antimicrobial quinolone derivative, was performed with the following results:

1. Pharmacokinetics

In order to examine the renal elimination mechanism of GPFX, the pharmacokinetics were compared between single-dose and probenecid-combined groups in 6 adult male volunteers using a cross-over method. It was found that the plasma and urinary concentrations of GPFX were not influenced by probenecid. The renal elimination mechanism of GPFX was thus estimated to depend mainly on glomerular filtration.

2. Clinical results

The efficacy and safety of GPFX were examined in 7 outpatients, including 3 cases of urinary infection and 4 cases of respiratory infection. The clinical result was excellent in all 3 cases of urinary infection and 2 cases of respiratory infection. The remaining 2 cases of respiratory infection responded effectively. Although no adverse reaction was noted, slightly increased GOT and GPT levels were observed as abnormal laboratory values in 1 case only.