

ニューキノロン薬grepafloxacinの*in vitro*抗菌力ならびに 呼吸器感染症への臨床応用

那須 勝・山崎 透・後藤陽一郎[#]・永井寛之・生田真澄・時松一成・一宮朋来・
平松和史・平井一弘・河野 宏・田代隆良・伊東盛夫[#]

^{*}大分医科大学第二内科, 大分医科大学附属病院検査部[#]

新しく開発されたニューキノロン系抗菌薬grepafloxacinについて, *in vitro*抗菌力の測定および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 抗菌力: 最近の臨床材料から分離した7菌種, 270株について, 日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定し, ofloxacin, ciprofloxacin (CPFX), fleroxacinの抗菌力と比較した。

本剤はグラム陽性菌に対して他剤に比べ最も強い抗菌力を示し, メチシリン感性黄色ブドウ球菌(MSSA), *Streptococcus pneumoniae*に対しては全株0.10, 0.39 μ g/ml以下のMIC値であった。グラム陰性菌に対してはCPFXに次ぐ抗菌力を示し, *Bacteroides fragilis*に対するMIC₅₀は, 12.5 μ g/mlと対照薬剤中最も低い値を示した。

2. 臨床成績: 呼吸器感染症8例(肺炎2, 慢性気管支炎4, びまん性汎細気管支炎1, 気管支拡張症+感染1)を対象とし, 本剤を1日1回, 100~300mg, 3~14日間経口投与した。臨床効果は, 有効6例, やや有効2例であった。

副作用はテオフィリン併用例の1例に軽度の四肢しびれ感・頭重感がみられ, 他に下痢が1例, 嘔気が1例みられた。また, 臨床検査値異常変動は1例に総ビリルビン値の上昇が認められた。

Key words : grepafloxacin, ニューキノロン, MIC, 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⁾。

本剤の抗菌活性は, 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, 殺菌的に作用する¹⁻⁴⁾。

また, 本剤の毒性試験では安全性は高く⁵⁾, 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。反復投与時の残留性は認められないとされている^{5,6)}。

今回私達は, 本剤の各種臨床分離菌に対する抗菌力を既存のニューキノロン系抗菌薬のそれと比較するとともに, 呼吸器感染症における臨床的検討を行ったので, 以下にその成績を報告する。

1. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

大分医科大学附属病院において, 最近の臨床材料から

分離された7菌種, 270株について日本化学療法学会規定の方法⁷⁾により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。測定用培地はMueller-Hinton (MH)寒天培地(Difco)を使用し, *Streptococcus pneumoniae*は5%羊血液加MH寒天培地, *Bacteroides fragilis*はGAM寒天培地(日水)を用いた。接種菌量は10⁶cfu/mlとした。使用した薬剤および菌株は次のとおりである。

使用薬剤

GPFX(大塚製薬(株)提供)

Ofloxacin (OFLX, 第一製薬(株)提供)

Ciprofloxacin (CPFX, バイエル薬品(株)提供)

Fleroxacin (FLRX, 杏林製薬(株)提供)

使用菌株: グラム陽性球菌

Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 20株

Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 50株

Streptococcus pneumoniae 24株

グラム陰性桿菌

Klebsiella pneumoniae 25株

Escherichia coli 44株

Enterobacter cloacae 25株

Pseudomonas aeruginosa 65株

嫌気性菌

[#]T879-55 大分県大分郡狭間町医大ヶ丘1-1

Bacteroides fragilis 17株

2. 呼吸器感染症症例

対象症例は平成2年8月～平成3年10月の期間に大分医科大学第二内科を受診した外来患者8名で、男性6名、女性2名、年齢は37歳から83歳であった。疾患の内訳は、肺炎2例、慢性気管支炎4例、びまん性汎細気管支炎1例、気管支拡張症(感染時)1例であった。なお、本剤による臨床試験に関しては事前に患者の同意を得た。

3. 投与量, 投与方法, 投与期間

投与量は1日1回, 100～300mgを経口投与した。投与期間は3～14日間で、総投与量は、0.7～2.8gであった。

4. 効果判定

臨床効果の判定は、喀痰の性状および量、咳嗽、呼吸困難などの自覚症状、体温、白血球数(好中球%), CRP、赤沈値などの炎症所見、胸部X線所見の推移、喀痰中の起炎菌の消長などを総合的に判断し、著効(++), 有効(+), やや有効(+), 無効(-)の4段階で判定した。

副作用は、本剤投与前後の自他覚症状および臨床検査値の変動を考慮して検討した。

II. 成 績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

各種臨床分離菌に対する本剤と他の対照薬剤のMIC値の分布をTable 1に示した。

グラム陽性球菌のうちMSSAに対する抗菌力では本剤は対照薬剤中最も優れ、0.10 μ g/mlの低値で全株の発育を阻止した。

MRSAに対する本剤のMIC₅₀およびMIC₉₀は、ともに12.5 μ g/mlであり、対照薬剤中最も優れた抗菌力を示した。*S. pneumoniae*に対して、本剤のMIC₅₀およびMIC₉₀は、それぞれ0.10 μ g/ml, 0.20 μ g/mlであり、対照薬剤中最も優れ、MIC: 0.39 μ g/mlで全24株の発育が阻止された。

グラム陰性桿菌のうち、*K. pneumoniae*に対する本剤のMIC₅₀およびMIC₉₀は、それぞれ0.05 μ g/ml, 0.20 μ g/mlで、MIC₅₀では、CPFXに1管劣るものの、MIC₉₀は同等で、対照薬剤中最も優れた抗菌力であった。腸内細菌群の*E. coli*に対するMIC₅₀およびMIC₉₀は、ともにCPFXより1管劣るものの、それぞれ0.025 μ g/ml, 0.05 μ g/mlと低値を示した。*E. cloacae*に対する本剤のMIC値は \leq 0.0125～

Table 1. MIC distribution of grepafloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and fleroxacin against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Antimicrobial agent	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (20)	grepafloxacin	0.025～0.10	0.05	0.05
	ofloxacin	0.20～0.78	0.39	0.39
	ciprofloxacin	0.20～1.56	0.39	0.78
	fleroxacin	0.20～0.78	0.39	0.78
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (50)	grepafloxacin	0.025～12.5	12.5	12.5
	ofloxacin	0.39～100	25	25
	ciprofloxacin	0.39～>100	50	50
	fleroxacin	0.39～>100	50	100
<i>S. pneumoniae</i> (24)	grepafloxacin	0.10～0.39	0.10	0.20
	ofloxacin	0.78～3.13	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.39～3.13	0.78	1.56
	fleroxacin	3.13～12.5	6.25	12.5
<i>K. pneumoniae</i> (25)	grepafloxacin	\leq 0.0125～0.39	0.05	0.20
	ofloxacin	0.10～0.78	0.10	0.78
	ciprofloxacin	\leq 0.0125～0.20	0.025	0.20
	fleroxacin	0.10～1.56	0.20	0.78
<i>E. coli</i> (44)	grepafloxacin	\leq 0.0125～0.20	0.025	0.05
	ofloxacin	0.05～0.39	0.05	0.10
	ciprofloxacin	\leq 0.0125～0.10	\leq 0.0125	0.025
	fleroxacin	0.05～0.39	0.10	0.20
<i>E. cloacae</i> (25)	grepafloxacin	\leq 0.0125～12.5	0.05	1.56
	ofloxacin	0.05～12.5	0.10	3.13
	ciprofloxacin	\leq 0.0125～3.13	\leq 0.0125	1.56
	fleroxacin	0.05～12.5	0.10	6.25
<i>P. aeruginosa</i> (65)	grepafloxacin	0.05～100	0.78	3.13
	ofloxacin	0.10～>100	1.56	6.25
	ciprofloxacin	\leq 0.0125～50	0.39	1.56
	fleroxacin	0.10～>100	1.56	6.25
<i>B. fragilis</i> (17)	grepafloxacin	0.39～50	12.5	50
	ofloxacin	1.56～50	25	25
	ciprofloxacin	6.25～>100	25	100
	fleroxacin	0.39～50	25	50

12.5 μ g/mlに分布しているが、MIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ0.05 μ g/ml, 1.56 μ g/mlで、MIC₅₀ではCPFXに2管劣るもののMIC₉₀は同等で、対照薬剤中最も優れていた。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の*P. aeruginosa*に対する本剤のMIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ0.78 μ g/ml, 3.13 μ g/mlで、CPFXに次ぐ抗菌力を示した。

嫌気性菌の*B. fragilis*に対する本剤のMIC₅₀は、12.5 μ g/mlと対照薬剤中最も低い値を示し、MIC₉₀はOFLXより1管劣り、FLRXと同等、CPFXより優れていた。

2. 呼吸器感染症における臨床成績

本剤を投与した8例の概要をTable 2に、本剤使用前後における主な臨床検査値の変動をTable 3に示した。

1) 臨床効果

臨床効果は、有効6例、やや有効2例であった。*S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*の検出された症例4では、*M. catarrhalis*は、除菌されたが*S. pneumoniae*が存続し、臨床症状およびCRPに改善が認められなかったためやや有効とし、*P. aeruginosa*の検出された症例5では、臨床症状はやや改善したが、除菌されなかったためやや有効とした。*M. catarrhalis*の検出された症例1ならびに*H. influenzae*の検出された症例8は、いずれも除菌され、

臨床症状なども改善したため有効とした。*S. pneumoniae*の検出された症例6ならびに*Alcaligenes xylosoxidans*の検出された症例7はともに除菌されなかったが、臨床症状およびCRPの改善が認められたため有効とした。また、症例2ならびに3では起炎菌は検出されなかったが、臨床症状およびCRPが改善したため有効とした。

2) 副作用

本薬剤投与期間中および投与終了後において、本剤に起因すると思われる自他覚的副作用は、テオフィリン併用例の軽度の四肢しびれ感・頭重感が1例(症例1)、下痢(症例2)、嘔気が1例(症例3)の計3例であった。また、臨床検査値異常変動として、症例2ではGOT・GPT・ALPの高値が認められたが、アルコール性肝機能障害によるものと考えられ、本剤に起因するものとは思われなかった。症例4では、総ビリルビン値の上昇が認められた。副作用ならびに臨床検査値異常変動はともに投与中止後速やかに軽快した。

Ⅲ. 考 察

GPFXは新しく開発されたニューキノロン系抗菌薬で嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰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、

Table 2. Clinical response of respiratory tract infections to grepafloxacin

No.	Age, Sex	Clinical diagnosis (underlying disease)	Dosage			Bacteria in sputum (/ml)		Laboratory data			Response*	Theophylline administration	Adverse reaction	
			daily dose (mg x times)	days	total (g)	before	after	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)				
1	69, M	pneumonia (bronchial atheroma)	200 x 1	6	1.2	<i>M. catarrhalis</i> (10 ⁷)	→	NF	4660 ↓ 4650	7.15 ↓ 15.2	- ↓ -	++	yes	mild numbness of the extremities, dull headache
2	37, M	pneumonia	300 x 1	6	1.8	ND	→	not done	8270 ↓ 8420	5.79 ↓ 0.34	38 ↓ 10	++	no	diarrhea
3	83, M	chronic bronchitis	300 x 1	3	0.9	NF	→	NF	8920 ↓ 5440	6.94 ↓ 0.88	39 ↓ 17	++	no	nausea
4	65, M	chronic bronchitis	100 x 1	14	1.4	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁷) <i>M. catarrhalis</i> (10 ⁷)	→	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁷)	6050 ↓ 5900	0.42 ↓ 3.11	24 ↓ 21	+	yes	total bilirubin: 0.9→1.4 (mg/dl)
5	56, F	chronic bronchitis	100 x 1	14	1.4	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)	→	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)	11980 ↓ 11410	1.89 ↓ 1.34	97 ↓ 84	+	no	-
6	63, M	chronic bronchitis	100 x 1	7	0.7	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁶)	→	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁷)	8260 ↓ 5730	1.32 ↓ 0.28	- ↓ -	++	no	-
7	58, F	DPB	200 x 1	14	2.8	<i>A. xylosoxidans</i> (10 ⁷)	→	<i>A. xylosoxidans</i> (10 ⁶)	19930 ↓ 14270	10.48 ↓ 2.00	- ↓ -	++	yes	-
8	43, M	bronchiectasis on infection	100 x 1	7	0.7	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	→	NF	7310 ↓ 5380	0.42 ↓ 0.54	- ↓ -	++	no	-

DPB: diffuse panbronchiolitis NF: normal flora ND: not detected *: ++ Good, + Fair

Table 3. Laboratory findings before and after administration of grepafloxacin

No.	Before ↓ After	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plt (10 ⁴ /mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1	B	361	11.7	20	2.3	11.4	5.2	147	9.3	0.67
	A	360	11.4	23.7	1.4	9.1	4.3	—	7.1	0.72
2	B	497	14.6	28.7	7.9	183.2*	100.9*	328*	14.9	1.08
	A	489	14.5	36.4	—	20.6	23.9	257*	15.3	1.07
3	B	487	14.7	20.2	0.6	20.1	2.1	168	9.6	0.9
	A	465	14.2	24.9	2.9	—	—	—	—	—
4	B	399	13.0	33.3	1.5	13	9	130	8.4	0.98
	A	428	13.7	28.4	1.9	16	13	132	9.1	0.90
5	B	434	12.0	49.1	—	26	8	202	7.5	0.66
	A	409	11.5	47.2	1.4	19	3	187	7.0	0.72
6	B	467	14.2	21.2	2.2	26	11	99	13.5	0.94
	A	483	14.9	22.9	2.4	25	11	—	20.6	1.14
7	B	436	12.9	37.5	0.9	21.8	18.2	223	7.1	0.73
	A	409	12.2	36.9	2.7	18.1	11.7	186	7.3	0.67
8	B	449	13.6	18.3	0.4	30	33	151	12.0	0.7
	A	459	13.9	15.9	2.3	33	34	149	13.8	0.9

*: abnormal

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、組織移行性は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⁹⁾。

今回の私達の検討成績では、臨床分離菌7菌種270株に対する本剤の抗菌力は、グラム陽性菌では対照薬剤中最も優れた抗菌力を示し、MSSA, *S. pneumoniae*に対して0.10 μ g/ml, 0.39 μ g/mlのMIC値で全株の発育を阻止し、グラム陰性菌で*P. aeruginosa*はCPFXに次ぐ抗菌力を示した。その他の菌種に対してもCPFXとほぼ同様な抗菌活性を示し、嫌気性菌である*B. fragilis*に対する本剤の抗菌力は、対照薬剤とほぼ同等と考えられた。

呼吸器感染症8例における本剤の臨床効果は6例が有効以上であった。細菌学的効果では起炎菌が検出されなかった2例を除き、各症例で検出された*S. pneumoniae* 2株, *M. catarrhalis* 2株, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*の各1株、計7株中、*M. catarrhalis* 2株, *H. influenzae* 1株の計3株が除菌され、*S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*は除菌されなかった。除菌されなかった慢性気管支炎の3例(*S. pneumoniae* 2例, *P. aeruginosa* 1例)は100mg 1日1回、びまん性汎細気管支炎の1例(*A. xylosoxidans*分離)は200mg 1日1回投与されていた。疾患背景を考慮して投与量の増量などを検討する必要がある。本剤は、肺への移行性が優れているので、さ

らに呼吸器感染症における検討が必要であろう。

副作用として、テオフィリン併用例の1例に軽度の四肢しびれ感・頭重感がみられ、他に下痢が1例、嘔気が1例みられた。また、臨床検査値異常変動として1例に総ビリルビン値の上昇が認められた。いずれも投与中止後速やかに軽快したため、本剤投与後の自他覚症状および臨床検査の変動を留意し投与すれば、安全性において特に問題は無いと思われた。

以上より、呼吸器感染症の抗菌治療薬としての効果は期待できるものと考えられた。

文 献

- 1) Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310~1315, 1992
- 2) Sader H S, Erwin M E and Jones R N: *In vitro* activity of OPC-17116 compared to other broad-spectrum fluoroquinolones. *Eur J Clin Microbiol* 11: 372~381, 1992
- 3) Imada T, Miyazaki S, Nishida M and Yamaguchi K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 4) Wakebe H and Mitsuhashi S: Comparative *in vivo* activities of new quinolone OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2185~2191, 1992

- 5) Uematsu T, Nagashima S, Takiguchi Y and Nakashima M: OPC-17116, a new quinolone; Phase I study. 31st ICAAC, abstract no. 1481, Chicago, October, 1991
- 6) Akiyama H, Koike M, Nii S, Ohguro K and Odomi M: OPC-17116, an excellently tissue-penetrative new quinolone; Pharmacokinetic profiles in animal and antibacterial activities of metabolites. 31st ICAAC, abstract no. 1477, Chicago, October, 1991
- 7) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76～79, 1981
- 8) 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

The *in vitro* antibacterial activity of grepafloxacin, a new oral quinolone, and its clinical application to the treatment of respiratory infectious diseases

Masaru Nasu, Tohru Yamasaki, Yoichiro Goto[#], Hiroyuki Nagai, Masumi Ikuta, Issei Tokimatsu, Tomoku Ichimiya, Kazufumi Hiramatsu, Kazuhiro Hirai, Hiroshi Kawano, Takayoshi Tashiro and Morio Ito[#]

Second Department of Internal Medicine and Clinical Laboratory Center[#] Oita Medical University
Hasama-machi, Oita 879-55, Japan

The *in vitro* antibacterial activity of a new quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin (GPFX), was determined, and the clinical effects were investigated, with the following results:

1. Antibacterial activity: Minimum inhibitory concentrations (MICs) of GPFX against 270 strains of 7 genera clinically isolated were determined according to the method defined by the Japan Society of Chemotherapy, and compared with MICs of three other drugs, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFEX) and fleroxacin (FLRX).

GPFX showed potent antibacterial activity against gram-positive bacteria. The growth of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* was completely inhibited at the MIC of 0.10 $\mu\text{g/ml}$, as was that of *Streptococcus pneumoniae* at 0.39 $\mu\text{g/ml}$. Against gram-negative bacteria, GPFX showed more potent or similar antibacterial activity compared with CPFEX, FLRX and OFLX.

2. Clinical results: GPFX was orally administered to 8 patients with respiratory infectious diseases (2 patients with pneumonia, 4 with chronic bronchitis, 1 with diffuse panbronchiolitis, 1 with bronchiectasis on infection) at a dose of 100～300 mg once a day for 3 to 14 days. The drug was clinically effective in 6 patients and fair in 2.

Side effects occurred in three patients: mild numbness of the extremities and dull headache were found in 1 patient who received theophylline with the administration of GPFX, nausea was found in 1 patient and diarrhea was found in 1 patient. Elevation of the total bilirubin level was observed in 1 patient on clinical laboratory tests.