

内科領域感染症に対するgrepafloxacinの臨床評価

小林宏行¹⁾・武田博明・渡辺秀裕・
太田見 宏・酒寄 享
杏林大学第一内科*

齋藤 玲・中山一朗・富沢磨須美[#]・
佐藤 清
北海道大学医療技術短期大学部
および関連施設
[#](現)富沢クリニック

平賀洋明・大道光秀
札幌鉄道病院呼吸器科

武部和夫・村上誠一・増田光男・
今村憲市・中畑 久・斉藤三代子・
遅野井 健
弘前大学第三内科および関連施設

田村昌士[#]・小西一樹^{##}・小原一雄・
千葉太郎・青山洋二・斯波明子
岩手医科大学第三内科
[#](現)盛岡繁温泉病院
^{##}(現)光が丘スペルマン病院

渡辺 彰・新妻一直・滝沢茂夫・
中井祐之・本田芳宏
東北大学加齢医学研究所呼吸器内科
および関連施設

勝 正孝・大石 明・中村守男・
金子光太郎・坂内通宏・青崎 登・
国立霞ヶ浦病院内科

島田 馨[#]・後藤 元・後藤美江子・
佐野靖之・宮本康文・荒井康男・
菊池典雄
東京大学医科学研究所感染免疫内科
[#](現)社会保険中央病院

酒井 紀・柴 孝也・吉田正樹・
堀 誠治[#]・嶋田甚五郎^{##}
東京慈恵会医科大学第二内科
[#](現)東京慈恵会医科大学薬理学
^{##}(現)聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター

齋藤 篤
東京慈恵会医科大学付属柏病院総合内科

中田紘一郎・中谷龍王・坪井永保・
成井浩司・中森祥隆・稲川裕子
虎の門病院呼吸器科・細菌検査室

清水喜八郎[#]・戸塚恭一・柴田雄介・
菊池 賢・長谷川裕美
東京女子医科大学内科・臨床中央検査部
[#](現)聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター

森 健・磯沼 弘・高橋まゆみ・
江部 司・稲垣正義
順天堂大学内科

国井乙彦・宮司厚子・大谷津 功・
斧 康雄・宮下 琢・西谷 肇・
徳村保昌・杉山 肇・山口守道・
青木ますみ・芳賀敏昭・宮下英夫
帝京大学医学部第二内科

池田康夫・木崎昌弘・内田 博[#]・
森 茂久^{##}・小林芳夫[#]
慶應義塾大学・内科
[#](現)慶應義塾大学臨床検査部
^{##}(現)埼玉医科大学総合医療センター
第二内科

工藤宏一郎・堀内 正・庄司俊輔・
可部順三郎
国立国際医療センター呼吸器科

穴戸春美・永井英明・佐藤紘二・
倉島篤行・三宅修司・川上健司・
林 孝二
国立療養所東京病院呼吸器科

松本文夫・今井健郎・桜井 磐・
吉川晃司・高橋孝行・森田雅之
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

小田切繁樹・鈴木周雄・高橋 宏・
高橋健一
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

大久保隆男・池田大忠・金子 保
横浜市立大学医学部第一内科

荒川正昭・和田光一・瀬賀弘行・
吉川博子・塚田弘樹・川島 崇・
岩田文英
新潟大学医学部第二内科および関連施設

青木信樹
信楽園病院内科

関根 理・鈴木康稔・宇野勝次・
八木元広
水原郷病院内科・薬剤科

武田 元
長岡赤十字病院内科

泉 三郎
富山県立中央病院内科

佐藤篤彦・千田金吾・須田隆文・
田村亨治・吉富 淳・八木 健
浜松医科大学第二内科

武内俊彦・山田保夫・中村 敦・
山本俊信・山本和英・花木英和
名古屋市立大学第一内科および関連施設

山本俊幸・松浦 徹・山腰雅弘・
鈴木幹三
名古屋市厚生院内科

下方 薫・一山 智・齋藤英彦・
酒井秀造・野村史郎・千田一嘉・
岩原 毅・南 博信・山本雅史・
斉藤 博・矢守貞昭・柴垣友久・
西脇敬祐・中西和夫
名古屋大学第一内科および関連施設

成田亘啓・三笠桂一・澤木政好・
古西 満・前田光一・浜田 薫・
武内章治・坂本正洋・辻本正之・
国松幹和
奈良県立医科大学第二内科

久世文幸・川合 満
京都大学胸部疾患研究所

三木文雄・生野善康・村田哲人・
坂元一夫・蛭間正人・大谷眞一郎・
原 泰志・中山浩二・田中聡彦・
花谷彰久
多根病院内科

矢野三郎・中川 勝
国立療養所刀根山病院内科

副島林造・沖本二郎・守屋 修・
二木芳人
川崎医科大学呼吸器内科

松島敏春・木村 丹・小橋吉博・
安達倫文・田辺 潤・田野吉彦・
原 宏起
川崎医科大学附属川崎病院内科(Ⅱ)

山木戸道郎・長谷川健司
広島大学第二内科

小倉 剛[#]・朝田完二・並川 修・
西岡真輔・吾妻雅彦・前田美規重・
白神 実
徳島大学第三内科
[#](現)国立療養所刀根山病院内科

仁保喜之・澤江義郎・岡田 薫・
高木宏治・下野信行・三角博康・
江口克彦

九州大学第一内科・医療技術短大

大泉耕太郎・徳永尚登・市川洋一郎・
矢野敬文

久留米大学第一内科

原 耕平・河野 茂・古賀宏延・
賀来満夫・朝野和典・伊藤直美・
渡辺講一

長崎大学第二内科および関連施設

松本慶蔵・隆杉正和・田口幹雄・
大石和徳・高橋 淳・渡辺 浩・
大森明美・渡辺貴和雄・永武 毅・
田中宏史・山内壮一郎
長崎大学熱帯医学研究所内科
および関連施設

那須 勝・後藤陽一郎・山崎 透・
永井寛之・生田真澄・時松一成・
一宮朋来・平井一弘・河野 宏・
田代隆良

大分医科大学第二内科

志摩 清・岳中耐夫
熊本市民病院内科

斎藤 厚・普久原 浩・伊良部勇栄・
稲留 潤・草野展周・古堅興子
仲宗根 勇・平良真幸
琉球大学第一内科・検査部

¹⁾論文執筆者

新規キノロン系経口合成抗菌薬grepafloxacin (GPFX)の内科領域感染症に対する臨床的有用性を全国62施設の共同研究により検討した。対象疾患は呼吸器感染症を中心とし、投与方法は原則として1回100~300mgを1日1~2回投与することとした。

総投与症例525例のうち509例を臨床効果判定の解析対象とした。全症例に対する有効率は443/509(87.0%)であり、そのうち呼吸器感染症432/496(87.1%)、尿路感染症11/13(84.6%)であった。呼吸器感染症における有効率を疾患別にみると、咽喉頭炎・咽頭炎19/22(86.4%)、扁桃炎17/18(94.4%)、急性気管支炎53/58(91.4%)、肺炎104/119(87.4%)、マイコプラズマ肺炎17/19(89.5%)、異型肺炎5/5、慢性気管支炎117/133(88.0%)、気管支拡張症48/63(76.2%)、びまん性汎細気管支炎17/19(89.5%)および慢性呼吸器疾患の二次感染35/40(87.5%)であった。

呼吸器感染症における細菌学的効果は233例で判定され、その消失率は単独菌感染では154/197(78.2%)、複数菌感染では22/36(61.1%)であった。また、単独菌感染における消失率はグラム陽性菌48/53(90.6%)、グラム陰性菌105/142(73.9%)であり、グラム陽性菌に対する細菌学的効果の方が優れていた。呼吸器感染症の起炎菌のうちMICが測定された115株におけるGPFXのMIC₈₀は0.39μg/mlで、一方対照薬(97株)としたnorfloxacin (NFLX)、ofloxacin (OFLX)、enoxacin (ENX)およびciprofloxacin (CPFX)はそれぞれ6.25、1.56、6.25および0.78μg/mlであった。

副作用は519例中26例(5.0%、発現件数38件)にみられ、その症状の内訳は、消化器系18件、精神神経系13件、過敏症3件、その他4件であった。

臨床検査値異常は、490例中49例(10.0%、発現件数61件)にみられ、その主たる項目は、好酸球の増多とトランスアミナーゼの上昇であった。いずれの症状、変動とも重篤なものはない。

臨床効果と副作用、臨床検査値異常の安全性を総合的に勘案した有用性については、呼吸器感染症での有用率422/497(84.9%)、尿路感染症で10/13(76.9%)であり、全体では432/510(84.7%)であった。

以上の成績より、GPFXは呼吸器感染症を中心とする内科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

Key words : grepafloxacin, GPFX, 内科領域感染症

Grepafloxacin (GPFX)は大塚製薬株式会社で新しく開発されたキノロン系合成抗菌薬で、その構造は、キノリン骨格の5位にメチル基を導入した化合物であり、1位にシクロプロピル基、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新しい物質である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、特に *Streptococcus pneumoniae* を含むグラム陽性菌には既存のニューキノロン薬より強い抗菌力を示す^{1,2)}。さらに動物試験では、組織への移行性に優れ、特に肺組織に血漿中濃度の9倍以上と高濃度に分布することが確認されている³⁾。

健康成人男子を対象とした臨床第一相試験の単回投与においては、血漿中濃度は用量依存的に上昇し、半減期は約12時間と長く、尿から72時間までに未変化体として10.0~12.6%排泄される。また、7日間反復投与においては、4日目で定常状態に達し投与後すみやかに消失していることより、蓄積性は認められていない⁴⁾。

本剤の一般毒性、生殖・発生毒性、抗原性、変異原性および一般薬理試験などにおいて特に問題となる所見はなく、臨床第一相試験においても安全性が確認され、基礎検討ならびに体内動態からも臨床的有用性が期待されたので、1990年5月より研究会を組織し、さらなる基礎および臨床に関する広範囲な検討を実施するに至った。

今回、呼吸器感染症を中心とした内科領域感染症に対する臨床第二相試験を全国62施設の共同研究により実施したので、その成績を報告する。

1. 対象と方法

1. 対象疾患と対象症例および除外症例

肺炎ならびにいわゆる慢性気道感染症を中心とする呼吸器感染症および内科領域における胆道感染症、尿路感染症などを対象とした。原則としては年齢は16歳以上80歳未満、症状・所見より細菌感染症が明確な軽症ないし中等症の症例を選択基準とし、入院・外来は問わないこととした。

また、すでに他剤に抗療法性であり効果が期待できない症例、重篤な肝・腎機能障害を有する症例、従来の抗菌薬に対してアレルギーの既往歴を有する症例、本剤投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例、妊婦または妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例、その他試験担当医師が不適当と判断した症例については対象から除外することとした。これら対象患者のうち、本剤投与に先立ち、治験の目的および方法、期待される効果および予測される副作用などにつき文書にて十分説明し、被験者になることの同意が得られた患者を投与対象とした。

なお、本臨床試験は平成2年7月より平成4年6月の間に実施された。

2. 投与および観察

本剤は、1錠中にGPFXの遊離塩基として50mg, 100mgおよび150mgを含有するフィルムコーティング錠であり、原則として1回100~300mgを1日1~2回投与することとし、1日投与量を400mgを限度に、3~14日間投与した。なお、原則として他の抗菌薬および副腎皮質ステロイド剤の併用はしないこととし、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱鎮痛剤、制酸剤など本剤の治療効果に影響を及ぼす薬剤の併用は避けることとした。しかしながら患者利益性の目的でやむをえず併用薬の投与および処置などが施行された場合は、その薬剤名、投与量、投与期間および処置を調査表に記載することとした。

症状・所見については投与開始前、3日後、7日後および14日後を重点観察日とし、投与を中止した場合は中止時点での観察も行うこととした。

3. 細菌学的検査

投与開始前および投与後に細菌検査を原則として各施設で実施し、可能な限り投与中についても実施することとした。起炎菌と推定される菌種については、MIC測定(感受性試験)を実施することとした。また、必要に応じて菌株を(株)三菱油化ビーシーエルに送付しMICを測定した⁵⁾。

4. 効果判定

臨床効果について、試験担当医師が、臨床症状、検査所見の推移および起炎菌の消長をもとに「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」および「判定不能」の5段階で判定した。細菌学的効果については、起炎菌の消長および喀痰量の推移をもとに「消失」、「減少または部分消失」、「不変」、「菌交代」および「判定不能」の5段階で判定した。

安全性に関する観察と判定は、日本化学療法学会の基準案に準じて⁶⁾、出現した随伴症状および臨床検査値異常変動項目につき、試験担当医師が本剤との因果関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階に判定し、このうち「関係あるかもしれない」以上に判定されたものを、それぞれ副作用、臨床検査値異常と取扱うこととした。

有用性に関しては、臨床効果、副作用および臨床検査値異常等の安全性を総合的に勘案し、「非常に満足」、「満足」、「どちらともいえない」、「不満」、「非常に不満」および「判定不能」の6段階で判定した。

5. 症例の取り扱い

臨床効果は、試験担当医師により有効性が判定された症例を解析対象とした。細菌学的効果は、臨床効果解析対象症例のうち、試験担当医師により起炎菌の消長が確認された症例を解析対象とした。また、臨床検査につい

ては、投与前検査が投与開始4日前～1日後に実施され、さらに投与後検査が、投与終了3日前～7日後以内に実施された症例を解析対象とした。有用性に関しては、試験担当医師により有用性が判定された症例を対象とした。症例の取り扱いについては、初回以降来院せずの症例は、すべての判定項目より除外し、除外・脱落・中止およびその他の問題症例については、内科領域世話人が検討し、試験担当医師との協議のもとに決定した。

II. 成績

1. 症例の内訳

総投与症例は525例で、臨床効果解析対象症例数およ

び除外症例数をTable 1に示した。解析対象症例数は509例であり、解析対象より16例が除外され、その内訳は対象外疾患4例、薬効評価不適格4例、副作用による早期中止2例および初診以降来院せず6例であった。

2. 患者背景

臨床効果解析対象症例509例の患者背景をTable 2に示した。そのうち呼吸器感染症が496例(97.4%)、尿路感染症13例(2.6%)であった。性別は男性273例(53.6%)、女性236例(46.4%)であり、年齢は最少年齢13歳、最高年齢89歳で60歳以上の症例は243例(47.7%)であった。入院・外来区分については入院119

Table 1. Patients evaluated and reasons for exclusion

Diagnosis	Total no. of patients	No. of patient excluded and reasons for exclusion		No. of patients evaluated	
Respiratory tract infection	512	diseases not included in protocol diseases not suited for evaluation discontinued due to clinical adverse reaction no visit after initial consultation	4 4 2 6	16	496
Urinary tract infection	13	0		13	
Total	525	16		509	

Table 2. Background of patients (No. of patients evaluated)

Items	RTI		UTI		Total (%)
	496 (97.4)		13 (2.6)		509 (100)
Sex	male	270	3	273 (53.6)	
	female	226	10	236 (46.4)	
Age (yr)	≤19	9	0	9 (1.8)	
	20~29	43	2	45 (8.8)	
	30~39	67	1	68 (13.4)	
	40~49	56	0	56 (11.0)	
	50~59	84	4	88 (17.3)	
	60~69	115	2	117 (23.0)	
	70~79	104	3	107 (21.0)	
80≤	18	1	19 (3.7)		
In/out patients	in	111	8	119 (23.4)	
	out	385	5	390 (76.6)	
Body weight (kg)	<39	35	2	37 (7.3)	
	40~49	126	1	127 (25.0)	
	50~59	137	5	142 (27.9)	
	60~69	82	1	83 (16.3)	
	70≤	20	0	20 (3.9)	
Unknown	96	4	100 (19.6)		
Severity	mild	268	6	274 (53.8)	
	moderate	223	7	230 (45.2)	
	severe	5	0	5 (1.0)	
Underlying disease and complication	with	283	8	291 (57.2)	
	without	213	5	218 (42.8)	
Before administration of antimicrobial agents	yes	61	2	63 (12.4)	
	no	412	11	423 (83.1)	
	unknown	23	0	23 (4.5)	
Medicine	with	267	8	275 (54.0)	
	without	229	5	234 (46.0)	
History of allergy in the past	yes	19	2	21 (4.1)	
	no	477	11	488 (95.9)	

例(24.2%)、外来390例(75.8%)であった。疾患の重症度は軽症274例(53.8%)、中等症230例(45.2%)であり、重症は5例(1.0%)であった。基礎疾患・合併症の有無については「有」291例(57.2%)、「無」218例(42.8%)であった。抗菌薬前投与については「有」63例(12.4%)、「無」423例(83.1%)、併用薬は「有」275例(54.0%)、「無」234例(46.0%)、アレルギー既往歴は「有」21例(4.1%)、「無」488例(95.9%)であった。

1日投与量については200mgが240例(47.2%)、300mgが205例(40.3%)であり、全体の87.6%を占めた。用法・用量別にみると、200mg(分1)が215例(42.2%)、

ついで300mg(分1)150例(29.5%)、300mg(分2)50例(9.8%)であった。投与日数は3日以内11例(2.2%)、4~7日236例(46.6%)、8~14日238例(46.8%)、15日以上は24例(4.7%)で、7日以内が247例(48.5%)、14日以内が485例(95.3%)であった(Table 3)。

3. 臨床効果

1) 疾患別臨床効果

疾患別の臨床効果をTable 4に示した。呼吸器感染症における臨床効果は496例中著効86例、有効346例、やや有効34例、無効30例であり、有効率(有効以上の率)は432/496(87.1%)であった。尿路感染症では著効5例、

Table 3. Number of patients classified by daily dose and treatment duration

Daily dose (mg)	Dosage·dose (mg × times)	Treatment duration (days)				Total (%)
		~3	4~7	8~14	15~	
100	100 × 1		10	10		20 (3.9)
150	150 × 1		1	1		2 (0.4)
200	100 × 2		11	13	1	25 (4.9)
	200 × 1	3	106	97	9	215 (42.2)
300	100 × 3		2	3		5 (1.0)
	150 × 2	2	30	16	2	50 (9.8)
	300 × 1	5	65	76	4	150 (29.5)
400	200 × 2	1	11	18	1	31 (6.1)
600	300 × 2			2		2 (0.4)
Changed				2	7	9 (1.8)
Total (%)		11 (2.2)	236 (46.4)	238 (46.8)	24 (4.7)	509 (100)

Table 4. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Respiratory tract infections						
Laryngopharyngitis·Pharyngitis	22	8	11	3		19/22 (86.4)
Tonsillitis	18	8	9		1	17/18 (94.4)
Acute bronchitis	58	9	44	3	2	53/58 (91.4)
subtotal	98	25	64	6	3	89/98 (90.8)
Pneumonia	119	26	78	4	11	104/119 (87.4)
Mycoplasmal pneumonia	19	9	8		2	17/19 (89.5)
Atypical pneumonia	5		5			5/5
subtotal	143	35	91	4	13	126/143 (88.1)
Chronic bronchitis	133	14	103	13	3	117/133 (88.0)
Bronchiectasis	63	5	43	7	8	48/63 (76.2)
Diffuse panbronchiolitis	19	4	13	1	1	17/19 (89.5)
Secondary infection with chronic respiratory disease	40	3	32	3	2	35/40 (87.5)
subtotal	255	26	191	24	14	217/255 (85.1)
RTI subtotal	496	86	346	34	30	432/496 (87.1)
UTI subtotal	13	5	6	0	2	11/13 (84.6)
Total	509	91	352	34	32	443/509 (87.0)

* excellent + good/no. of patients

有効6例, 無効2例であり, 有効率は11/13 (84.6%)であった。また全症例における有効率は443/509 (87.0%)であった。呼吸器感染症における有効率を疾患別にみると, 咽喉頭炎・咽頭炎19/22 (86.4%), 扁桃炎17/18 (94.4%), 急性気管支炎53/58 (91.4%), 肺炎104/119 (87.4%), マイコプラズマ肺炎 17/19 (89.5%), 異型肺炎5/5, 慢性気管支炎 117/133 (88.0%), 気管支拡張症48/63 (76.2%), びまん性汎細気管支炎17/19 (88.5%) および慢性呼吸器疾患の二次感染35/40 (87.5%)であった。

マイコプラズマ肺炎および異型肺炎を含めた肺炎の有効率は126/143 (88.1%), またいわゆる慢性気道感染症は217/255 (85.1%)であった。

2) 1日投与量・投与回数別臨床効果

1日投与量・投与回数別臨床効果をTable 5に示した。呼吸器感染症における1日投与量別の有効率は100mg 14/19 (73.7%), 150mg 1/1, 200mg 205/232 (88.4%), 300mg 176/205 (85.9%), 400mg 28/30 (93.3%), 600mg 2/2であった。また尿路感染症では100mg 1/1, 150mg 1/1, 200mg 6/8, 400mg 1/1であった。さらに呼吸器感染症における用法・用量別有効率は200mg (分1) 184/208 (88.5%), 200mg (分2) 21/24 (87.5%), 300mg (分1) 130/150 (86.7%), 300mg (分2) 42/50 (84.0%) および400mg (分2) 28/30 (93.3%)であった。

3) 疾患別・重症度別臨床効果

疾患別・重症度別に臨床効果をTable 6に示した。呼吸器感染症における有効率は軽症239/268 (89.2%), 中等症189/223 (84.6%)であり, また尿路感染症では軽症4/6, 中等症7/7であった。

全症例における有効率は軽症243/274 (88.7%), 中等症196/230 (85.2%)であった。

4) 基礎疾患・合併症有無別臨床効果

基礎疾患・合併症有無別臨床効果をTable 7に示した。呼吸器感染症における基礎疾患・合併症「無」の症例に対する有効率は191/213 (89.7%), 「有」の症例に対する有効率は241/283 (85.2%)であった。尿路感染症における基礎疾患・合併症「無」の症例に対する有効率は5/5, 「有」の症例に対する有効率は6/8であった。全体としては基礎疾患・合併症「無」の症例に対する有効率は196/218 (89.9%), 「有」の症例に対する有効率は147/291 (84.9%)であった。

5) 起炎菌別臨床効果

呼吸器感染症496例のうち, 投与開始時起炎菌が確定された症例は237例 (47.8%)であった (Table 8a)。単独菌感染に対する有効率は183/200 (91.5%), 複数菌感染では31/37 (83.8%)であった。単独菌感染における有効率はグラム陽性菌54/54 (100%), グラム陰性菌127/144 (88.2%)であり, グラム陽性菌に対する臨床効果の

Table 5. Clinical efficacy classified by daily dose and administration times

Diagnosis	Daily dose (mg × times)									changed
	100 mg	150 mg	200 mg		300 mg			400 mg	600 mg	
	100 × 1	150 × 1	100 × 2	200 × 1	100 × 3	150 × 2	300 × 1	200 × 2	300 × 2	
RTI										
Laryngopharyngitis・Pharyngitis Tonsillitis Acute bronchitis	2/3		3/3	33/35 (94.3)		26/32 (81.3)	19/19 (100)	4/4	1/1	1/1
Pneumonia Mycoplasmal pneumonia Atypical pneumonia	1/1		11/12 (91.7)	45/57 (78.9)		10/10 (100)	39/43 (90.7)	16/16 (100)		4/4
Chronic bronchitis Bronchiectasis Diffuse panbronchiolitis Secondary infection with chronic respiratory disease	11/15 (73.3)	1/1	7/9	106/116 (91.4)	4/5	6/8	72/88 (81.8)	8/10 (80.0)	1/1	1/2
subtotal (%)	14/19 (73.7)	1/1	21/24 (87.5)	184/208 (88.5)	4/5	42/50 (84.0)	130/150 (86.7)	28/30 (93.3)	2/2	6/7
			205/232 (88.4)		176/205 (85.9)					
UTI subtotal	1/1	1/1	1/1	5/7	0	0	0	1/1	0	2/2
Total (%)	15/20 (75.0)	2/2	22/25 (88.0)	189/215 (87.9)	4/5	42/50 (84.0)	130/150 (86.7)	29/31 (93.6)	2/2	8/9
			211/240 (87.9)		176/205 (85.9)					

* excellent + good/no. of patients

方が優れていた。呼吸器感染症における主要菌種についてみると、*Staphylococcus aureus* 15/15, *S. pneumoniae* 32/32, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 12/12, *Haemophilus influenzae* 56/56といずれの有効率も100%であり、*Pseudomonas aeruginosa*は29/39(74.4%)であった。

尿路感染症13例については11例で起炎菌が確定され、その有効率は9/11(81.8%)であった(Table 8b)。

4. 細菌学的効果

1) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別細菌学的効果をTable 9aおよび9bに示した。呼吸器感染症における細菌学的効果をみると、単独菌感

Table 6. Clinical efficacy classified by diagnosis and severity

Diagnosis	Severity	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
RTI							
Laryngopharyngitis•Pharyngitis	mild	69	14	48	5	2	62/69 (89.9)
Tonsillitis	moderate	27	9	16	1	1	25/27 (92.6)
Acute bronchitis	severe	2	2				2/2
Pneumonia	mild	74	16	50	2	6	66/74 (89.2)
Mycoplasmal pneumonia	moderate	69	19	41	2	7	60/69 (87.0)
Atypical pneumonia	severe	0					0
Chronic bronchitis	mild	125	7	104	12	2	111/125 (88.8)
Bronchiectasis	moderate	127	19	85	11	12	104/127 (81.9)
Diffuse panbronchiolitis	severe	3		2	1		2/3
Secondary infection with chronic respiratory disease							
RTI subtotal	mild	268	37	202	19	10	239/268 (89.2)
	moderate	223	47	142	14	20	189/223 (84.8)
	severe	5	2	2	1	0	4/5
UTI subtotal	mild	6	2	2		2	4/6
	moderate	7	3	4			7/7
	severe	0					0
Total	mild	274	39	204	19	12	243/274 (88.7)
	moderate	230	50	146	14	20	196/230 (85.2)
	severe	5	2	2	1	0	4/5

* excellent + good/no. of patients

Table 7. Clinical efficacy with or without underlying disease/complications

Diagnosis	Underlying disease complications	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
Respiratory tract infections							
Laryngopharyngitis•Pharyngitis	no	61	17	41	1	2	58/61 (95.1)
Tonsillitis	yes	37	8	23	5	1	31/37 (83.8)
Acute bronchitis							
Pneumonia	no	73	17	50	1	5	67/73 (91.8)
Mycoplasmal pneumonia	yes	70	18	41	3	8	59/70 (84.3)
Atypical pneumonia							
Chronic bronchitis							
Bronchiectasis	no	79	7	59	7	6	66/79 (83.5)
Diffuse panbronchiolitis	yes	176	19	132	17	8	151/176 (85.8)
Secondary infection with chronic respiratory disease							
RTI subtotal	no	213	41	150	9	13	191/213 (89.7)
	yes	283	45	196	25	17	241/283 (85.2)
UTI subtotal	no	5	3	2			5/5
	yes	8	2	4			6/8
Total	no	218	44	152	9	13	196/218 (89.9)
	yes	291	47	200	25	19	147/291 (84.9)

* excellent + good/no. of patients

Table 8a. Clinical efficacy in respiratory tract infection classified by causative organisms

Causative organisms	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial infection						
Gram-positive rods						
<i>S. aureus</i>	15	2	13			15/15 (100)
<i>S. pyogenes</i>	6	4	2			6/6
<i>S. pneumoniae</i>	32	8	24			32/32 (100)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1		1			1/1
subtotal	54	14	40	0	0	54/54 (100)
Gram-negative rods						
<i>E. coli</i>	5		5			5/5
<i>C. freundii</i>	1		1			1/1
<i>K. pneumoniae</i>	9		7	1	1	7/9
<i>K. oxytoca</i>	1			1		0/1
<i>Klebsiella</i> sp.	1		1			1/1
<i>E. cloacae</i>	1		1			1/1
<i>E. aerogenes</i>	1				1	0/1
<i>H. influenzae</i>	56	14	42			56/56 (100)
<i>H. parainfluenzae</i>	6	1	4	1		5/6
<i>H. parahaemolyticus</i>	1		1			1/1
<i>Haemophilus</i> spp.	3		2	1		2/3
<i>P. aeruginosa</i>	39	5	24	5	5	29/39 (74.4)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1		1			1/1
<i>X. maltophilia</i>	3	1	2			3/3
<i>Neisseria</i> sp.	1		1			1/1
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	12		12			12/12 (100)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1				1	0/1
<i>A. xylosoxidans</i>	1		1			1/1
GNR	1		1			1/1
subtotal	144	21	106	9	8	127/144 (88.2)
Anaerobe						
<i>B. melaninogenicus</i>	1		1			1/1
Other						
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1		1			1/1
Monomicrobial infection subtotal	200	35	148	9	8	183/200 (91.5)
Poly microbial infection						
2 species						
Gram(+) + Gram(+)	2		1		1	1/2
Gram(+) + Gram(-)	22	2	16	3	1	18/22 (81.8)
Gram(-) + Gram(-)	8		7		1	7/8
≥ 3 species	5	1	4			5/5
Polymicrobial infection subtotal	37	3	28	3	3	31/37 (83.8)
Total	237	38	176	12	11	214/237 (90.3)

* excellent + good/no. of patients

Table 8b. Clinical efficacy in urinary tract infection classified causative organisms

Causative organism	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial infection						
GPR	1		1			1/1
<i>E. coli</i>	5	4	1			5/5
<i>K. pneumoniae</i>	1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1		1			1/1
subtotal	8	5	3			8/8
Polymicrobial infection						
2 species	1		1			1/1
Gram(+) + Gram(-)						
≥ 3 species	2				2	0/2
subtotal	3		1		2	1/3
Total	11	5	4		2	9/11 (81.8)

* excellent + good/no. of patients

Table 9a. Bacteriological efficacy in respiratory tract infection classified by causative organisms

Causative organism	No. of patients	Bacteriological efficacy				Eradication rate* (%)
		eradicated	replaced	decreased partially eradicated	unchanged	
Monomicrobial infection						
Gram-positive rods						
<i>S. aureus</i>	14	14				14/14 (100)
<i>S. pyogenes</i>	6	5		1		5/6
<i>S. pneumoniae</i>	32	28		1	3	28/32 (87.5)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1				1/1
subtotal	53	48		2	3	48/53 (90.6)
Gram-negative rods						
<i>E. coli</i>	5	3	1		1	4/5
<i>C. freundii</i>	1		1			1/1
<i>K. pneumoniae</i>	9	4	2	3		6/9
<i>K. oxytoca</i>	1				1	0/1
<i>Klebsiella</i> sp.	1				1	0/1
<i>E. cloacae</i>	1	1				1/1
<i>E. aerogenes</i>	1				1	0/1
<i>H. influenzae</i>	56	52	3		1	55/56 (98.2)
<i>H. parainfluenzae</i>	6	5	1			6/6
<i>H. parahaemolyticus</i>	1	1				1/1
<i>Haemophilus</i> spp.	3	3				3/3
<i>P. aeruginosa</i>	37	10		5	22	10/37 (27.0)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1				1/1
<i>X. maltophilia</i>	3	2			1	2/3
<i>Neisseria</i> sp.	1	1				1/1
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	12	11	1			12/12 (100)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1		1			1/1
<i>A. xylooxidans</i>	1			1		0/1
GNR	1	1				1/1
subtotal	142	95	10	9	28	105/142 (73.9)
Anaerobe						
<i>B. melaninogenicus</i>	1			1		0/1
Other						
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	1				1/1
Monomicrobial infection subtotal						
	197	144	10	12	31	154/197 (78.2)
Polymicrobial infection						
2 species						
Gram(+) + Gram(+)	2	1		1		1/2
Gram(+) + Gram(-)	22	12	1	9		13/22 (59.1)
Gram(-) + Gram(-)	7	5		2		5/7
≥3 species	5	3		2		3/5
Polymicrobial infection subtotal						
	36	21	1	14		22/36 (61.1)
Total						
	233	165	11	26	31	176/233 (75.5)

* eradicated + replaced/no. of patients

Table 9b. Clinical efficacy in urinary tract infection classified by causative organisms

Causative organisms	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		eradicated	replaced	decreased	unchanged	
Monomicrobial infection						
<i>E. coli</i>	5	5				5/5
<i>K. pneumoniae</i>	1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1				1/1
subtotal	7	7				7/7
Polymicrobial infection						
2 pieces						
Gram(+) + Gram(-)	1	1				1/1
≥3 species	2			1	1	0/2
subtotal	3	1		1	1	1/3
Total						
	10	8		1	1	8/10(80.0)

染に対する消失率は154/197(78.2%)であり、複数菌感染では消失率は22/36(61.1%)であった。単独菌感染における消失率はグラム陽性菌48/53(90.6%)、グラム陰性菌105/142(73.9%)であり、グラム陽性菌に対する細菌学的効果の方が優れていた。呼吸器感染症における主要菌種についてみると *S. aureus* 14/14(100%)、*S. pneumoniae* 28/32(87.5%)、*M. (B.) catarrhalis* 12/12(100%)、*H. influenzae* 55/56(98.2%)および *P. aeruginosa* 10/37(27.0%)であった。

尿路感染症においては *E. coli*の単独菌感染が主であり、全例消失した。

2) 起炎菌とMIC分布

呼吸器感染症における起炎菌のうちMICが測定された115株(対照薬97株)のMIC分布をTable 10aに示した。

GPFXのMIC₈₀は0.39 μ g/mlであり、一方対照薬としたNFLX, OFLX, ENXおよびCPFXはそれぞれ6.25, 1.56, 6.25および0.78 μ g/mlであった。

また、起炎菌の消長が確認された113株に対するMIC別消失率をTable 10bに示した。MIC 0.39 μ g/ml(GPFXのMIC₈₀)以下の菌消失率は87/95(91.6%)であり、全体としては97/113(85.8%)であった。

5. 安全性

副作用は519例中26例(5.0%)に38件が認められ、その一覧表をTable 11に示した。その内訳は消化器系18件(嘔気, 食欲不振, 下痢等), 精神神経系13件(めまい, ふらふら感, 頭痛等)で、過敏症3件(膨疹, 発疹, 紅斑), その他4件(しびれ感, 腰痛, 胸部不快感)であった。その程度は軽度26件, 中等度11件, 重度1件であった。重

Table 10a. Relation between MIC in respiratory tract infection

Drug (strains)	MIC (μ g/ml)														MIC ₈₀		
	≤ 0.006	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100	>100
Grepafloxacin (n=115)	4	10	13	23	18	15	14	8	1	3	3	2	1				0.39
Norfloxacin (n=97)		1		8	25	11	7	9	7	9	12	4	1	1	1	1	6.25
Ofloxacin (n=97)		2	3	18	16	9	13	8	16	6	3		2	1			1.56
Enoxacin (n=97)			1	2	7	24	15	9	6	9	10	10	3		1		6.25
Ciprofloxacin (n=97)	5	4	23	13	6	3	15	14	8	3		1		1	1		0.78

Table 10b. Relation between MIC in respiratory tract infection

Causative organism	MIC (μ g/ml)													Total (eradication rate %)
	≤ 0.006	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	
<i>S. aureus</i>			1/1	3/4	4/5	1/1							1/1	10/12 (83.3)
<i>S. pyogenes</i>						2/2	1/1	1/1						4/4
<i>S. pneumoniae</i>		1/1			4/5	6/6	4/5	3/4			1/1			19/22 (86.4)
<i>Corynebacterim</i> sp.						1/1								1/1
<i>E. coli</i>				1/1		1/1								2/2
<i>K. pneumoniae</i>				2/2			0/1				1/1			3/4
<i>E. cloacae</i>		1/1												1/1
<i>H. influenzae</i>	3/3	7/7	8/8	10/10	2/2		1/1							31/31 (100)
<i>H. parainfluenzae</i>			1/1	2/2	1/1		1/1							5/5
<i>P. aeruginosa</i>				1/1	2/2	1/2	3/4	1/2	0/1	0/3	0/1			8/16 (50.0)
<i>Pseudomonas</i> sp.													1/1	1/1
<i>X. maltophilia</i>						1/1								1/1
<i>N. meningitidis</i>				1/1										1/1
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	1/1	1/1	3/3	2/2	1/1									8/8
<i>Flavobacterium</i> sp.													1/1	1/1
<i>B. melaninogenicus</i>						0/1		0/1						0/2
<i>F. nucleatum</i>							1/1							1/1
Total (%)	4/4	10/10 (100)	13/13 (100)	22/23 (95.7)	14/16 (87.5)	13/15 (86.7)	11/14 (78.6)	5/8	0/1	0/3	2/3	2/2	1/1	97/113 (85.8)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 11. Clinical adverse reactions

Patient no.	Sex Age (yr)	Dosage	Type of reaction	Severity of reaction	Day of appearance	Relation to the drug	Administration of grepafloxacin
1	male 74	300 × 1 (5 days)	Wooziness	++	5	probable	withdrawn
2	male 65	200 × 1 (14 days)	Diarrhea	+	11	probable	continued
3	female 32	200 × 1 (12 days)	Nausea Anorexia	+	6	possible	continued
4	male 69	200 × 1 (6 days)	Numbness of limbs Dull headache	+	3	probable	continued
5	female 65	300 × 1 (11 days)	Rash	++	8	definite	withdrawn
6	female 33	200 × 1 (3 days)	Headache	+	3	possible	withdrawn
7	male 70	150 × 2 (4 days)	Thirst • Constipation	+	3	probable	withdrawn
8	male 48	200 × 2 (7 days)	Wooziness Dizziness	+	4	probable	continued
9	female 64	100 × 1 (1 day) 100 × 1 (1 day)	Headache, Lumber pain Chest discomfort	+	1	probable	withdrawn
10	female 52	200 × 1 (3 days)	Nausea Headache	+	2	possible	withdrawn
11	female 53	200 × 1 (7 days)	Thirst	+	1	probable	continued
12	female 23	150 × 2 × 7 200 × 2 × 3	Plantar erythema	+	9	probable	withdrawn
13	female 54	200 × 2 (5 days)	Dizziness	++	5	probable	withdrawn
14	male 75	150 × 2 (9 days)	Wheals	##	7	definite	withdrawn
15	male 75	200 × 2 (15 days)	Sleepiness • Numbness of 4th and 5th fingers of both hands	+	4 10	possible	continued
16	female 76	300 × 1 (7 days)	Bitter taste	+	2	possible	continued
17	female 75	200 × 1 (2 days)	Nausea Anorexia	++	2	probable	withdrawn
18	female 63	300 × 1 (14 days)	Nausea	+	5	possible	continued
19	male 72	300 × 1 (8 days)	Sleepiness	+	1	possible	continued
20	male 74	300 × 1 (7 days)	Wooziness	+	2	probable	continued
21	male 39	300 × 2 × 1 300 × 3 × 1 300 × 1 × 12	Diarrhea	++	2	probable	continued
22	male 77	150 × 2 × 2 150 × 2 × 8	Nausea Anorexia	++	1	probable	continued
23	female 48	200 × 1 × 5 200 × 1 × 1	Wooziness	++	8	definite	withdrawn
24	female 72	200 × 1 (7 days)	Wooziness Nausea • Anorexia	++	3 3	probable	continued
25	male 83	300 × 1 (3 days)	Nausea	+	3	probable	withdrawn
26	male 37	300 × 1 (6 days)	Diarrhea	+	6	probable	withdrawn

+ : mild ++ : moderate ## : severe

度の1件は膨疹であり、抗ヒスタミン剤内服等の処置により消失した。また、26例中13例において投与が中止された。臨床検査値異常は490例中49例(10.0%)に61件が認められ、好酸球増多16件、GOT上昇13件、GPT上昇16件、Al-P上昇7件が主なものであった(Table 12)。

6. 有用性

有用性の解析対象症例は510例であった(Table 13)。全症例における有用性は「非常に満足」91例、「満足」341例、「どちらともいえない」40例、「不満」38例であり、有用率(満足以上の率)432/510(84.7%)であった。また、呼吸器感染症の有用率は422/497(84.9%)、尿路感染症の有用率は10/13(76.9%)であった。

Table 12. Abnormal laboratory findings

Items	No. of cases
WBC ↓	3
Eosinophil ↑	16
GOT ↑	13
GPT ↑	16
Al-P ↑	7
Urobilinogen ↑	1
Urinary protein ↑	1
Total bilirubin ↑	1
Platelet ↑	1
BUN ↑	2
Incidence of abnormalities	61
Total (%)	49 (10.0)

No. of patients evaluated: 490

Ⅲ. 考 察

GPFXはキノロン系合成抗菌薬で、その構造は、キノリン骨格の5位にメチル基を導入し、1位にシクロプロピル基、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新しい物質である。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌ならびにマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ等に対して広範囲な抗菌スペクトラムと殺菌力増強を意図して創製され、また、動物試験での基礎的検討において、肺をはじめとする各組織内への移行性に優れた特長を有し、特に呼吸器感染症に対する効果が期待される薬剤である。

今回実施した試験において、結果的には総症例525例のうち512例(97.5%)が呼吸器感染症で占められた。このことは、各試験担当医師が前述した基礎的特長から呼吸器感染症に対する臨床的効果を期待して患者選択を行った結果といえよう。したがって、以下呼吸器感染症の成績を中心に考察する。

まず、現在までに検討された既存のニューキノロン薬について、そのオープン試験における呼吸器感染症に対する有効率は、ofloxacin (OFLX) 76.8%⁷⁾, ciprofloxacin (CPFX) 73.8%⁸⁾, tosufloxacin (TFLX) 80.0%⁹⁾, fleroxacin (FLRX) 84.4%¹⁰⁾, sparfloxacin (SPFX) 84.4%¹¹⁾と報告されており、今回のGPFXの有効率87.1%という成績は概括的にみてこれら既存の薬剤に比して劣るものではなく、近年におけるニューキノロン薬に対する耐性菌の増加を考慮すると、かかる背景にあつては満足できる成

Table 13. Usefulness

Diagnosis	No. of patients	Usefulness					Usefulness rate* (%)
		markedly useful	useful	borderline useful	useless	markedly useless	
RTI							
Laryngopharyngitis·Pharyngitis	23	8	11	3	1		19/23 (82.6)
Tonsillitis	18	7	9	1	1		16/18 (88.9)
Acute bronchitis	58	10	42	3	3		52/58 (89.7)
subtotal	99	25	62	7	5	0	87/99 (87.9)
Pneumonia	119	28	74	6	11		102/119 (85.7)
Mycoplasma pneumoniae pneumonia	19	8	9		2		17/19 (89.5)
Atypical pneumonia	5		5				5/5
subtotal	143	36	88	6	13	0	124/143 (86.7)
Chronic bronchitis	133	13	102	13	5		115/133 (86.5)
Bronchiectasis	63	5	41	7	10		46/63 (73.0)
Diffuse panbronchiolitis	19	4	12	2	1		16/19 (84.2)
Secondary infection with chronic respiratory disease	40	3	31	4	2		34/40 (85.0)
subtotal	255	25	186	26	18	0	211/255 (82.7)
RTI subtotal	497	86	336	39	36	0	422/497 (84.9)
UTI subtotal	13	5	5	1	2	0	10/13 (76.9)
Total	510	91	341	40	38	0	432/510 (84.7)

* markedly useful+useful/no. of patients

績であるといえよう。

疾患群別に有効率をみると、上気道感染が90.8%、肺炎が88.1%および慢性気道感染症が85.1%といずれに対しても高い有効率であった。また、疾患別では気管支拡張症に対する有効率が76.2%とやや低かったが、本剤は局所の細菌バイオフィルムの形成がしばしばみられ難治性といわれている¹²⁻¹⁵⁾ことを考慮すると、本剤の有効率は臨床上評価できる成績である。また、既存の薬剤では効果が十分とはいえないびまん性汎細気管支炎(OFLX63.0%⁷⁾、CPFX 54.5%⁸⁾、TFLX 56.5%⁹⁾、FLRX 86.7%¹⁰⁾およびSPFX 60.7%¹¹⁾に対して、本剤が89.5%と高い有効率を示した事は注目に値するものである。これらのことから、本剤は今後、比較的難治性の感染症に対してのアプローチも期待出来る薬剤と考えられる。さらに、一般細菌とは異なる感染症すなわちマイコプラズマ肺炎19例、異型肺炎5例が含まれていたが、これらに対しても各々有効率89.5%、100%であり、本剤の抗菌力を反映した良好な成績であった。

重症度別には、軽症ないし中等症の症例が全体の99.0%を占め、両者の有効率に大きな差はみられず、また基礎疾患・合併症の有無別の有効率も同様の結果であったことから、本剤は軽症から中等症の呼吸器感染症に広く使用し得るものと思われる。

用法・用量について検討してみると、主な1日投与量別の有効率は、100mg群73.7%、200mg群88.4%、300mg群85.9%および400mg群93.3%であり、100mgでは疾患によってはやや不十分と考えられ、1日投与量200mg以上で満足できる効果が得られると推察された。また、投与回数について1日投与量200mg、300mg投与群を比較してみると、200mg群では分1、分2が各々88.5%、87.5%、300mg群では分1、分2が各々86.7%、84.0%といずれも投与回数において有効率に大きな差はみられなかった。一般にニューキノロン薬は用量依存的に殺菌効果を示すことが明らかにされており、またグラム陽性球菌のみならずグラム陰性桿菌に対してもpost antibiotic effect (PAE)を示すことから、投与間隔の延長が可能と言われている¹⁶⁻¹⁸⁾。従来多くのニューキノロン薬は1日2~3回で用いられてきたが、本剤はこれらに比べ長い血中半減期等の薬動学的特性および長いeffect regrowth time (ERT)を有する等の基礎的見地より、1日1回投与も十分可能であると予想された。実際、清水らの行ったマウス大腿感染モデルによる検討では、本剤の効果は用量に依存しているものの、その投与回数において違いは認められていない¹⁹⁾。本試験における分1、分2の有効率に差がみられなかったという結果は、これらの基礎的検討と一致するものである。今後、ニューキノロン薬による外来管理もさらに多くなるであろう状況における患者のコンプライアンスを考えた場合、1日

1回投与が可能であることは本剤の特長であり、今後さらに1日1回投与を中心とした検討が望まれる。

細菌学的には、呼吸器感染症においては*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*P. aeruginosa*、*M. (B.) catarrhalis*がその主要起炎菌として重要であり、実際本試験においてもこれら細菌の分離頻度が高く、単独菌感染の76.6%を占めた。これらの主要細菌に対する本剤のMIC₈₀値と消失率は*S. aureus* 0.1 μg/ml: 100%、*S. pneumoniae* 0.78 μg/ml: 87.5%、*H. influenzae* 0.05 μg/ml: 98.2%、*M. (B.) catarrhalis* 0.05 μg/ml: 100%と優れた抗菌力を反映した高い消失率であり、これらの細菌検出例の臨床効果は全例有効以上であった。一方、*P. aeruginosa*については、MIC₈₀値が3.13 μg/mlと他菌種に比べるとやや劣り、その消失率は27.0%と低かった。このように*P. aeruginosa*に感受性があるにもかかわらず除菌に至らないという事実は本剤のみならず広く一般に知られているところである。このことに関して小林らは細菌バイオフィルムの形成をその原因に挙げており、特に*P. aeruginosa*に多くみられるものとしている¹²⁻¹⁵⁾。したがって、かかる感染症には、抗菌作用とは次元を異にした理解と対策が望まれるであろう。さらに、本試験の起炎菌確定例における臨床効果、細菌学的効果のみをみると、各々有効率90.3%、消失率75.5%であり両者の間に不一致がみられている。これらのdiscrepancyに関して前記の細菌バイオフィルムの形成がその要因として考えられる。このことは、本剤の*P. aeruginosa*に対する消失率は27.0%であるにもかかわらず、有効率が74.4%と高かったことから推察される。

副作用は519例中26例(5.0%)に38件認められたが、投与中止(終了)あるいは処置により全症例において症状の消失を確認した。1日投与量別の副作用発現頻度は100mg 5%(1/20)、200mg 3.8%(9/240)、300mg 5.4%(11/205)、400mg 12.9%(4/31)であり、100~300mgに比して400mgの発現頻度が高く、安全性の観点から300mg以下が妥当であろうと考えられた。

臨床検査値異常は490例中49例(10.0%)に61件認められ、主な異常変動項目は、好酸球増多16件、GOT上昇13件、GPT上昇16件、ALP上昇7件等で、いずれも軽度の変動であり、特に問題になるものは認められなかった。

以上の成績を勘案すると、本剤の基礎的特長すなわち優れた抗菌力および組織移行性から期待された効果が臨床的にも確認され、1日投与量200mg~300mg投与回数1日1回で比較的難治な慢性気道感染症まで含めた呼吸器感染症に対し広く臨床的有用性が期待される薬剤であると考えられた。

(本論文中で集計された症例は本特集号の各施設論文の症例と重複しております。)

文 献

- 1) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 2) Wakebe H. and Mitsuhashi S: Comparative *in vitro* activities of a new quinolone OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. *Antimicrob As Chemother.* 36: 2185~2191, 1992
- 3) 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
- 4) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 小菅和仁: Grepafloxacinの臨床第一相試験, 日化療会43(S-1): 155~175, 1995
- 5) 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
- 6) 国井乙彦: 第39回日本化学療法学会総会。副作用判定基準検討委員会報告, 東京, 1991
- 7) 岸 洋一, 勝 正孝, 斎藤 篤: 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 名古屋, 1992
- 8) 熊澤浄一, 真下啓明: 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムI。BAYO 9867, 岡山, 1984
- 9) 国井乙彦, 島田 馨: 第34回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987
- 10) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 11) 上野一恵, 河田幸道, 原 耕平: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(2)。Sparfloxacin(AT-4140), 岐阜, 1990
- 12) 小林宏行: 呼吸器感染症における残された問題点。 *Ther Res* Vol 11. No. 8: 2395~2400, 1990
- 13) 小林宏行, 大垣憲隆: 慢性気道感染症biofilm diseaseとしてのアプローチ呼吸, Vol 11. No. 10: 1266~1271, 1992
- 14) 大垣憲隆, 小林宏行: バイオフィーム。検査と技術, Vol 18 No. 12: 1523~1524, 1990
- 15) 大垣憲隆, 太田見宏, 小林宏行: 細菌感染症—最新の化学療法, グラム陰性桿菌感染症, 緑膿菌呼吸器感染症。臨床と微生物, Vol 21. No. 1: 51~54, 1994
- 16) 戸塚恭一, 菊池 賢, 長谷川裕美, 清水喜八郎: 抗菌薬の投与計画。化学療法の領域 6(2): 296~302, 1990
- 17) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬のPAEと投与法。総合臨床 37(9): 2187~2190, 1988
- 18) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 半減期とPAEからみた用量設定。ニューキノロンの正しい使い方(藤井良知, 島田 馨 編), pp122~130, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991
- 19) 戸塚恭一, 柴田雄介, 菊池 賢, 長谷川裕美, 清水喜八郎: 新しいキノロン薬grepafloxacinの動物感染モデルにおける投与法の検討。日化療会誌43(S-1): 244~248, 1995

Clinical evaluation of grepafloxacin in the treatment of various infectious diseases in the field of internal medicine

Hiroyuki Kobayashi, Hiroaki Takeda, Hidehiro Watanabe, Hiroshi Ohtami and Susumu Sakayori

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University
6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181, Japan

Akira Saito, Ichiro Nakayama, Masumi Tomizawa[#] and Kiyoshi Sato

College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliate Hospitals
(* Present Institute: Tomizawa Clinic)

Yohmei Hiraga and Mitsuhide Ohmichi

Department of Respiratory Diseases, JR Sapporo Railway Hospital

Kazuo Takebe, Seiichi Murakami, Mitsuo Masuda, Kenichi Imamura, Hisashi Nakahata,
Miyoko Saito and Takeshi Osonoi

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University and Affiliate Hospitals

Masashi Tamura[#], Kazuki Konishi^{##}, Kazuo Obara, Taro Chiba, Yoji Aoyama and Akiko Shiba

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine
(* Present Institute: Morioka Tsunagionsen Hospital)
(## Present Institute: Hikarigaoka Superuman Hospital)

Akira Watanabe, Kazunao Niizuma, Shigeo Takizawa, Yushi Nakai and Yoshihiro Honda

Department of Internal Medicine, Institute of Department, Aging and Cancer,
Tohoku University and Affiliate Hospitals

Masataka Katsu, Akira Ohishi, Morio Nakamura, Kotaro Kaneko, Michihiro Sakauchi and
Noboru Aosaki

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Kaoru Shimada[#], Hajime Goto, Mieko Goto, Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto, Yasuo Arai and
Norio Kikuchi

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo and Affiliate Hospitals
(* Present Institute: Shakai Hoken Chuo Hospital)

Osamu Sakai, Koya Shiba, Masaki Yoshida, Seiji Hori[#] and Jingoro Shimada^{##}

Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine
(* Present Institute: Pharmacology, Jikei University School of Medicine)

(## Present Institute: Division of Clinical Pharmacology, Institute of Medical Science,
St. Marianna University School of Medicine)

Atsushi Saito

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

Koichiro Nakata, Tatsuo Nakatani, Eiyasu Tsuboi, Koji Narui, Yoshitaka Nakamori and Hiroko Inagawa

Division of Respiratory Diseases and Department of Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

Kihachiro Shimizu[#], Kyoichi Totsuka, Yusuke Shibata, Ken Kikuchi and Hiromi Hasegawa
Department of Internal Medicine and Department of Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical College

([#] Present Institute: Division of Clinical Pharmacology, Institute of Medical Science,
St. Marianna University School of Medicine)

Takeshi Mori, Hiroshi Isonuma, Mayumi Takahashi, Tsukasa Ebe and Masayoshi Inagaki
Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine

Otohiko Kunii, Atsuko Guji, Isao Ohyatsu, Yasuo Ono, Taku Miyashita, Hajime Nishiya,
Yasumasa Tokumura, Hajime Sugiyama, Morimichi Yamaguchi, Masumi Aoki, Toshiaki Haga
and Hideo Miyashita

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University

Yasuo Ikeda, Masahiro Kisaki, Hiroshi Uchida[#], Shigehisa Mori^{##}, and Yoshio Kobayashi^{##}
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

([#] Present Institute: Second Department of Internal Medicine, General Medical Center, Saitama Medical School)

(^{##} Present Institute: Department of Clinical Laboratory, School of Medicine, Keio University)

Koichiro Kudo, Tadashi Horiuchi, Shunsuke Shoji and Junzaburo Kabe

Department of Pulmonology Diseases, International Medical Center of Japan

Harumi Shishido, Hideaki Nagai, Koji Satoh, Atsuyuki Kurashima, Shuji Miyake,
Kenji Kawakami and Koji Hayashi

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

Fumio Matumoto, Takeo Imai, Iwao Sakurai, Koji Yoshikawa, Takayuki Takahashi and
Masayuki Morita

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Midwives and Nurses Training School Hospital

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Hiroshi Takahashi and Kenichi Takahashi

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Center

Takao Okubo, Hirotada Ikeda and Tamotsu Kaneko

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yokohama City University

Masaaki Arakawa, Koichi Wada, Hiroyuki Sega, Hiroko Yoshikawa, Hiroki Tsukada,
Takashi Kawashima and Fumihide Iwata

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University and Affiliate Hospitals

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Osamu Sekine, Yasutoshi Suzuki, Katsuji Uno and Motohiro Yagi

Department of Internal Medicine and Pharmacy, Suibarago Hospital

Hajimu Takeda

Department of Internal Medicine, Nagaoka Red-Cross Hospital

Saburo Izumi

Department of Internal Medicine, Toyama Central Prefectural Hospital

Atsuhiko Sato, Kingo Senda, Takafumi Suda, Ryoji Tamura, Atsushi Yoshitomi and
Takeshi Yagi

Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Toshihiko Takeuchi, Yasuo Yamada, Atsushi Nakamura, Toshinobu Yamamoto,
Kazuhide Yamamoto and Hidekazu Hanaki

First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University and Affiliate Hospitals

Toshiyuki Yamamoto, Toru Matsuura, Masahiro Yamagoshi and Kanzo Suzuki

Department of Internal Medicine, Nagoya Municipal Koseiin Hospital

Kaoru Shimokata, Satoshi Ichiyama, Hidehiko Saito, Shuzo Sakai, Shiro Nomura,
Kazuyoshi Senda, Takeshi Iwahara, Hironobu Minami, Masashi Yamamoto, Hiroshi Saito,
Sadaaki Yamori, Tomohisa Shibagaki, Keisuke Nishiwaki and Kazuo Nakanishi

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University and Affiliate Hospitals

Nobuhiro Narita, Keiichi Mikasa, Masayoshi Sawaki, Mitsuru Konishi, Koichi Maeda,
Kaoru Hamada, Shoji Takeuchi, Masahiro Sakamoto, Masayuki Tsujimoto and
Mikikazu Kunimatsu

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Fumiyuki Kuze and Mitsuru Kawai

Chest Disease Research Institute, Kyoto University

Fumio Miki, Yoshiyasu Ikuno, Akihito Murata, Kazuo Sakamoto, Masato Hiruma,
Shinichiro Otani, Yasushi Hara, Koji Nakayama, Satohiko Tanaka and Akihisa Hanatani

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Saburo Yano and Masaru Nakagawa

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Toneyama Hospital

Rinzo Soejima, Niro Okimoto, Osamu Moriya and Yoshihito Niki

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Toshiharu Matsushima, Makoto Kimura, Yoshihiro Kobashi, Norifumi Adachi, Jun Tanabe,
Yoshihiko Tano and Hiroki Hara

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Hospital (II)

Michio Yamakido and Kenji Hasegawa

Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

Tsuyoshi Ogura[#], Kanji Asada, Osamu Namikawa, Shinsuke Nishioka, Masahiko Azuma,
Mikie Maeda and Minoru Shirakami

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Tokushima
(* Present Institute: Department of Internal Medicine, National Sanatorium Toneyama Hospital)

Yoshiyuki Niho, Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Koji Takaki, Nobuyuki Shiono,
Hiroyasu Misumi and Katsuhiko Eguchi

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Science, Kyushu University

Kotaro Oizumi, Naoto Tokunaga, Yoichiro Ichikawa and Takafumi Yano

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Hironobu Koga, Mitsuo Kaku, Kazunori Tomono, Naomi Ito and
Koichi Watanabe

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University and Affiliate Hospitals

Keizo Matsumoto, Masakazu Takasugi, Mikio Taguchi, Kazunori Oishi, Atsushi Takahashi,
Hiroshi Watanabe, Akemi Omori, Kiwao Watanabe, Tsuyoshi Nagatake, Hirofumi Tanaka and
Soichiro Yamauchi

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliate Hospitals

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Tohru Yamasaki, Hiroyuki Nagai, Masumi Ikuta, Issei Tokimatsu,
Tomoku Ichimiya, Kazufumi Hirai, Hiroshi Kawano and Takayoshi Tashiro

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Kiyoshi Shima and Shinobu Takenaka

Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

Atsushi Saito, Hiroshi Fukuhara, Yuei Irabu, Jun Inadome, Nobuchika Kusano,
Yoshiko Furugen, Isamu Nakasone and Shinko Taira

First Department of Internal Medicine, University of the Ryukyus
Faculty of Medicine and Central Clinical Laboratory

Clinical evaluation of grepafloxacin in the treatment of various infectious diseases in the field of internal medicine.

The clinical usefulness of grepafloxacin (GPFX), a new quinolone synthesized as an oral antibacterial agent, in various infections in the field of internal medicine was investigated by collaborative research at 62 institutions nationwide. GPFX was administered primarily to patients with respiratory tract infections (RTI), mostly at daily doses of 100~300 mg once or in 2 divided doses. Clinical efficacy was evaluated in 509 of a total of 525 patients for analysis and efficacy was observed in 443 (87.0%) of the 509, including 432 (87.1%) of 496 patients with RTI and 11 (84.6%) of 13 patients with urinary tract infections (UTI). In RTI by disease, clinical efficacy was observed in 19 (86.4%) of 22 patients with pharyngolaryngitis or pharyngitis, 17 (94.4%) of 18 with tonsillitis, 53 (91.4%) of 58 with acute bronchitis, 104 (87.4%) of 119 with pneumonia, 17 (89.5%) of 19 with mycoplasmal pneumonia, 5 (100%) of 5 with atypical pneumonia, 117 (87.3%) of 133 with chronic bronchitis, 48 of 63 with bronchiectasis, 17 (89.5%) of 19 with diffuse panbronchiolitis, and 35 (87.5%) of 40 with secondary infection with chronic respiratory disease. Bacteriological efficacy in RTI was evaluated in 233 patients. Bacteriological eradication was observed in 154 (78.2%) of 197 patients with monomicrobial infection

and 22 (61.1%) of 36 with polymicrobial infection. For monomicrobial infection, bacteriological efficacy was higher in patients infected with gram-positive bacteria (48 of 53, 90.6%) than in patients infected with gram-negative bacteria (105 of 142, 73.9%). The MIC₈₀ of GPFX was 0.39 $\mu\text{g/ml}$ in 115 strains of causative organisms in which the MIC₈₀ was determined in RTI, and the MICs₈₀ of norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) and ciprofloxacin (CPFX) were 6.25, 1.56, 6.25 and 0.78 $\mu\text{g/ml}$, respectively, in 97 strains. Adverse drug reactions were observed in 26 (5.0%, 38 cases) of 519 patients, including mostly gastrointestinal symptoms, CNS symptoms and hypersensitive symptoms. Abnormal clinical laboratory test values were observed in 49 (10.0%) of 490 patients. Major changes included increased eosinophil and transaminase. None of the reported symptoms or abnormal changes were serious. Based on clinical efficacy, adverse drug reactions and abnormal clinical laboratory test values, GPFX was judged to be useful in 432 (84.7%) of a total of 510 patients, 422 (84.9%) of 497 with RTI and 10 (76.9%) of 13 with UTI. From these results, GPFX was considered to be useful in the treatment of various infectious diseases, particularly RTI, in the field of internal medicine.