

## 浅在性化膿性疾患に対するgrepafloxacinの臨床的検討

荒田次郎<sup>1,2)</sup>・松浦能子・秋山尚範  
岡山大学医学部皮膚科学教室\*

原田昭太郎・中西 浩・小宮根真弓・  
安部正瑞  
関東通信病院皮膚科

黒川一郎・魚井美由紀  
県立塚口病院皮膚科

大河原 章・小泉洋子  
北海道大学医学部皮膚科学教室

富澤尊儀・山田耕次・渡部義弘  
関東労災病院皮膚科

浦野芳夫・佐々木司郎・神野義行・  
荒瀬誠治  
徳島大学医学部皮膚科学教室

石橋康正<sup>2)</sup>・五十棲 健・  
玉木 毅・中村晃一郎・竹原和彦  
東京大学医学部皮膚科学教室  
(<sup>#1</sup>現・東京通信病院皮膚科)

森 俊二<sup>2)</sup>・南波 正  
岐阜大学医学部皮膚科学教室  
(<sup>#2</sup>現・関東通信病院皮膚科)

小玉 肇・池田政身  
高知医科大学医学部皮膚科学教室

高橋 久・渡辺晋一<sup>2)</sup>・大西誉光  
帝京大学医学部皮膚科学教室

堀口裕治・立花隆夫・田中敏宏・  
古川福実・段野貴一郎・井階幸一・  
今村貞夫  
京大医学部皮膚科学教室

堀 嘉昭<sup>2)</sup>・中山樹一郎・  
安元慎一郎・永江祥之介  
九州大学医学部皮膚科学教室

新村真人・上出良一・八木沼健利・  
澤田俊一・横井 清・野村中夫  
東京慈恵会医科大学医学部皮膚科学教室

奥田良治・安野洋一  
京都府立大学医学部皮膚科学教室

田代正昭・瀬戸山 充・浜田 哲・  
神崎 保  
鹿児島大学医学部皮膚科学教室

漆畑 修・牧野寒河江・斉藤隆三  
東邦大学医学部第2皮膚科学教室

朝田康夫<sup>#3)</sup>・堀尾 武・西嶋攝子・  
為政大幾  
関西医科大学医学部皮膚科学教室  
(<sup>#3</sup>現・朝田皮膚科クリニック)

<sup>1)</sup>論文執筆者, <sup>2)</sup>世話人

新しいニューキノロン系経口用合成抗菌薬であるgrepafloxacin(GPFX)につき皮膚科領域で臨床的検討および皮膚組織内移行の検討を多施設共同で行った。

GPFX200mgを単回投与した際の皮膚組織内濃度および血中濃度は、投与51～266分後に0.12～2.35 $\mu$ g/g, 0.06～1.07 $\mu$ g/ml(検出限界以下の症例を除く)であり、皮膚組織内濃度/血中濃度比は14.6～343.3%であった。投与24時間後(n=2)では皮膚組織内濃度および血中濃度は0.72, 0.72 $\mu$ g/g, および0.10, 0.18 $\mu$ g/mlであり、皮膚組織内濃度/血中濃度比はそれぞれ400～720%であった。また、今回の試験で分離された*Staphylococcus aureus* 63株に対するGPFXのMIC値は0.024～12.5 $\mu$ g/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.05, 0.2 $\mu$ g/mlであった。

総投与症例179例中、臨床効果採用症例は169例で、その有効率は151/169(89.3%)であった。1日用法・用量別の臨床効果は、100mg 1日1回投与例では36/43(83.7%), 200mg 1日1回投与例では36/39(92.3%), 200mg分2投与例では79/87(90.8%)であった。細菌学的効果は菌消失率86/106(81.1%)であった。副作用は175例中4例に中毒疹、皮疹等がみられたが光線過敏症はみられなかった。臨床検査値異常(解析対象症例数146例)は、GPT上昇、好酸球増多など9件が計7例にみられた。

本剤は200mg 1日1回投与により有用性が期待され、今後更に検討を進める価値のある薬剤と思われる。

**Key words** : grepafloxacin, GPFX, OPC-17116, ニューキノロン, 皮膚組織内濃度, 浅在性化膿性疾患

Grepafloxacin(GPFX, OPC-17116)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

ある。その化学構造では、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。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ラムと強力な抗菌活性を示し殺菌的に作用する特徴を有する<sup>1-4)</sup>。特に *Staphylococcus aureus* や *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性球菌に対する抗菌活性が高いことが注目される<sup>1)</sup>。

今回、我々は皮膚科領域の浅在性化膿性疾患に対する、GPFXの有効性、安全性、ならびに至適用法・用量を検討するためにオープン試験を実施し、併せてヒト皮膚組織への移行についても検討したので、以下にその成績を報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 皮膚内移行の検討

平成3年12月から平成5年3月までに帝京大学、関東労災病院、関西医科大学、岡山大学の皮膚科を受診した皮膚手術患者でInformed consentの得られた患者22例を対象とした。空腹時または食後に本剤200mgを単回投与し、22例中20例は投与51分後から266分後に、また、2例は投与24時間後に手術摘出された標本の一部皮膚組織を材料とした。皮膚摘出とほぼ同時に血液を採取し血漿を血中濃度測定のための材料とした。皮膚はできるだけ皮下組織を除去した後剪刀で細切し、適量の25mM Na-K Phosphate buffer (pH=6.86)を加え、ポリトロンホモジェナイザーでホモジェナイズした後10,000rpmで遠沈、上清を測定材料として、HPLC法<sup>5)</sup>にて薬剤濃度の測定を行った。薬剤濃度の測定は(株)三菱油化ビーシーエルにて行った。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 対象患者

平成3年6月～平成5年2月の間に表記17施設を受診した入院または外来患者で、浅在性化膿性疾患と診断された16歳以上80歳未満の患者を対象とした。

対象疾患は病変の経過および治療効果を考慮し、次の6群に分類した。

第I群：毛囊炎、膿疱性痤瘡、尋常性毛瘡

第II群：癬、癬腫症、癰

第III群：伝染性膿痂疹

第IV群：蜂巣炎、蜂窩織炎、丹毒、リンパ管(節)炎、癰疽、急性爪囲炎

第V群：皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤

第VI群：二次感染

#### 2) 除外規定

次の項目のいずれかに該当する症例は対象から除外した。

(1) すでに他剤に抗療法性であり効果が期待できない症例。

(2) 重篤な肝、腎機能障害を有する症例。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 妊娠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。

(6) その他、試験担当医師が不適当と判断した症例。

#### 3) 患者の同意

投与開始前に試験の目的および方法、試験内容、試験薬剤の治療効果および予想される副作用などについて患者本人または法定代理人に対し十分な説明を行い、被検者になることの同意を文書または口頭で得ることとした。

#### 4) 試験方法

##### (1) 使用薬剤および投与方法

1錠中にGPFX 100mgを含有するフィルムコーティング錠を使用し、1回100mgを1日1～2回経口投与した。また、重症患者には200mgを1日1回経口投与した。

投与期間は原則として7日間とし、第V群に属する疾患に対しては10日間とした。

##### (2) 併用薬剤および処置

他の抗菌薬および副腎皮質ステロイド剤は使用しないこととし、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。また、原則として投与期間中は、治療のための特別な処置は避けることとした。

##### (3) 投与の中止

重篤な随伴症状、臨床検査値異常および症状の増悪などで投与継続が困難であると判断された場合、その他試験担当医師が投与中止を必要と認めた場合は投与を中止することとした。ただし、投与中止時に可能なかぎり検査を行い、その時点で評価するとともに中止の理由を調査表に記載することとした。

##### (4) 観察項目

###### ①自他覚所見

各種感染症に起因する症状および他覚所見、体温について原則として投与前、投与中および投与終了時に体温、硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹、排膿、膿苔付着、滲出液などを観察した。投与中に関しては、投与5日後を重点評価日とした。

###### ②各所見の程度

体温を除くすべての項目について、次の5段階で評価した。

0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、◎：高度から増悪した場合

###### ③細菌学的検査

投与開始前および投与終了後に各種臨床材料からの細菌の塗抹検査、分離、同定、菌数測定を原則として各施設で実施し、投与中も可能なかぎり実施した。また、各施設で採取した検体を、シードスワブにて(株)三菱油化

ビーシーエルに送付し、同所にて細菌の分離、同定、試験薬剤および対照薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を好気性菌は日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法<sup>6)</sup>、嫌気性菌は同学会嫌気性菌最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法<sup>7)</sup>に従って測定した。

#### ④臨床検査

投与開始前および投与終了後に下記の臨床検査を実施した。投与中も可能なかぎり実施した。本剤投与開始後に異常変動が認められた場合は、正常値または投与前値に復するまで可能なかぎり追跡調査し、本剤との因果関係を判定し、調査表に記録することとした。

(i) 血液：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数。

(ii) 肝機能：s-GOT, s-GPT, Al-P, ビルルビン。

(iii) 腎機能：BUN, 血清クレアチニン。

(iv) 尿所見：蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣。

(v) その他：血清電解質(Na, K, Cl), 赤沈(1時間値), CRPなど。

#### ⑤随伴症状

随伴症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、消失日、本剤の投与(継続, 減量, 中止), 処置および経過を調査表に記録することとした。また、本剤との因果関係を判定し、調査表に記録することとした。

#### 5) 効果判定

効果判定は規定の期間(I~IV, VI群では7日, V群では10日)の投与後あるいは投与中止時に試験担当医師

の判定基準により実施した。

#### (1) 臨床効果

臨床症状、検査所見の推移および細菌学的効果をもとに次の4段階および「判定不能」で評価した。

1：著効, 2：有効, 3：やや有効, 4：無効

#### (2) 有用性

臨床効果、随伴症状および臨床検査値異常を勘案して、次の5段階および「判定不能」で評価した。

1：非常に満足, 2：満足, 3：どちらともいえない, 4：不満, 5：非常に不満

#### (3) 細菌学的効果

細菌学的検査結果に基づき、次の4段階および「判定不能」で評価した。

1：消失, 2：部分消失, 3：不変, 4：菌交代

ただし、次のものは投与終了時に細菌学的検査が未実施であっても菌陰性化として扱った。

① 治癒の症例

② 圧痛、腫脹、排膿の症状が0(なし)になった症例

③ 圧痛もしくは腫脹のいずれかのみ症状が残存していても、その他の症状がすべて0(なし)になった症例

6) 症例の取扱い

除外、脱落、中止などのデータの取扱いについては、試験終了後症例検討委員会にて協議、決定した。

## II. 結 果

### 1. 皮膚内移行

GPFX200mgを単回投与した際の皮膚組織内濃度およ

Table 1. Skin and serum concentrations of grepafloxacin after a single oral dose of 200 mg

No.	Time (min.)	Concentration			Ratio
		skin (μg/g)	serum (μg/ml)	(sampling time: min.)	skin/serum (%)
1	51	ND	ND	(34)	0.0
2	120	ND	0.26		0.0
3	120	0.34	0.49		69.4
4	121	ND	0.06	(108)	0.0
5	137	1.18	1.07	(126)	110.3
6	140	1.12	0.48	(116)	233.3
7	150	2.06	0.60		343.3
8	150	0.34	0.77		44.2
9	160	1.21	0.54		224.1
10	180	1.05	0.44		238.6
11	180	0.25	0.52		48.1
12	180	0.17	0.48		35.4
13	180	0.93	0.86		108.1
14	180	2.35	1.05	(167)	223.8
15	200	0.12*	0.82	(211)	14.6
16	201	0.58	0.82	(180)	70.7
17	210	0.67	0.23		291.3
18	217	1.02	0.89	(208)	114.6
19	220	0.45	0.55	(210)	81.8
20	266	0.78	0.67	(255)	116.4
21	1440	0.72	0.10		720.0
22	1440	0.72	0.18		400.0

ND (not detected): skin <0.10 μg/g, serum <0.03 μg/ml

\*: blister fluid

び血中濃度は、Table 1およびFig. 1に示すように、投与51分後から266分後にN.D. ( $<0.10\mu\text{g/g}$ ) $\sim 2.35\mu\text{g/g}$ , N.D. ( $<0.03\mu\text{g/ml}$ ) $\sim 1.07\mu\text{g/ml}$ であり、20例の平均値の組織内濃度/血中濃度比が126.0%であった。また、投与24時間後で検討した2例の皮膚組織内濃度および血中濃度の平均値は $0.72\mu\text{g/g}$ ,  $0.14\mu\text{g/ml}$ であり、組織内濃度/血中濃度比は514.3%であった。

2. 臨床的検討

1) 対象

総投与症例数は179例であり、このうち、初回以降来

院しなかった4例は全集計より除外した。評価日が不適切な2例、副作用で3日未満で中止した2例、併用薬違反の1例および投与開始時の病勢が自然軽快中の1例は臨床効果の判定から除外した。

ただし、副作用で中止した症例は有用性評価を採用した。

2) 患者背景

臨床効果採用症例169例の背景の内訳をTable 2に示した。性別は全体としてやや男性が多く、年齢は、16歳から80歳に分布し、20歳代が最も多く、次いで50歳代、30歳代、60歳代、40歳代の順であった。

入院・外来別ではほとんどの症例が外来の患者であった。

1日投与量は200mgの分2が87例、100mgの分1 43例と200mgの分1 39例であった。

投与期間は3日から24日間にわたり、平均8.5日間であった。また、総投与量は0.3~3.0 gで平均1.47gであった。

重症度別では、中等症が120例(71.0%)、軽症が27例(16.0%)、重症が22例(13.0%)であった(Table 3)。

投与開始時の病勢は悪化中が126例(74.6%)、急激悪化中が32例(18.9%)、進行停止が11例(6.5%)であった(Table 4)。

疾患群は第I群が8例(4.7%)、第II群が48例(28.4%)、第III群が4例(2.4%)、第IV群が44例(26.0%)、第V群が56例(33.1%)、第VI群が9例(5.3%)であった(Table 4)。

3) 臨床効果

投与期間が、規定の期間(I~IV, VI群では7日, V

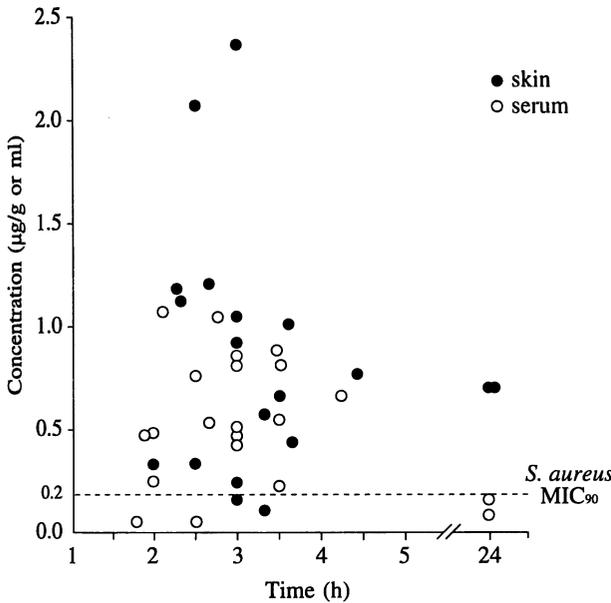


Fig. 1. Skin and serum concentrations of grepafloxacin after a single oral dose of 200 mg.

Table 2. Patient characteristics

Age (years)	range mean $\pm$ S.D.	16~80 43.4 $\pm$ 18.0
Sex (number of patients)	male female	96 73
In/out (number of patients)	out in	162 7
Disease group (number of patients)	I	8
	II	48
	III	4
	IV	44
	V	56
	VI	9
Daily dose (mg) (number of patients)	100 $\times$ 1	43
	200 $\times$ 1	39
	100 $\times$ 2	87
Duration of therapy (days)	range mean $\pm$ S.D.	3~24 8.5 $\pm$ 2.9
Total dose (g)	range mean $\pm$ S.D.	0.3~3.0 1.47 $\pm$ 0.63

群10日)を越える例についても、臨床効果の判定は規定の期間内で行った。

疾患群および診断名別の臨床効果をTable 5に示した。有効以上の割合(有効率)はI群全体では7/8であり、診断名別では、毛囊炎1/1, 尋常性毛瘡2/3, 膿疱性瘡瘡

4/4であった。II群全体では44/48(91.7%)であり、診断名別では、癰30/32(93.8%), 癰腫症12/14(85.7%), 癰2/2であった。第III群の伝染性膿痂疹4例は、全て著効であった。第IV群は全体では38/44(86.4%)であり、診断名別では、蜂巣炎(蜂窩織炎)10/13(76.9%), 丹毒

Table 3. Severity classified by disease group

Severity	Disease group						Total (%)
	I	II	III	IV	V	VI	
	number of patients						
Mild	1	11		5	6	4	27 (16.0)
Moderate	7	33	4	30	41	5	120 (71.0)
Severe		4		9	9		22 (13.0)
Total (%)	8 (4.7)	48 (28.4)	4 (2.4)	44 (26.0)	56 (33.1)	9 (5.3)	169

Table 4. Disease state at the start of treatment classified by disease group

Disease state	Disease group						Total (%)
	I	II	III	IV	V	VI	
	number of patients						
Stationary		5		2	4		11 ( 6.5)
Aggravating	8	37	2	30	43	6	126 (74.6)
Remarkably aggravating		6	2	12	9	3	32 (18.9)
Total (%)	8 (4.7)	48 (28.4)	4 (2.4)	44 (26.0)	56 (33.1)	9 (5.3)	169

Table 5. Clinical efficacy classified by diagnosis

Group	Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate: $\geq$ good (%)
			excellent	good	fair	poor	
			number of patients				
I	folliculitis	1		1			
	sycosis vulgaris	3	1	1		1	
	acne pustulosa	4		4			
	sub-total	8	1	6		1	
II	furuncle	32	17	13	2		93.8
	furunculosis	14	7	5	2		85.7
	carbuncle	2	1	1			
	sub-total	48	25	19	4		91.7
III	impetigo contagiosa	4	4				
IV	phlegmon	13	4	6	2	1	76.9
	erysipelas	10	8	2			100
	superficial lymphangitis	5	2	2		1	
	paronychia	12	6	4	2		83.3
	felon	4	3	1			
	sub-total	44	23	15	4	2	86.4
V	subcutaneous abscess	3	1	1	1		
	infected atheroma	53	29	19	2	3	90.6
	sub-total	56	30	20	3	3	89.3
VI	secondary infection	9	6	2	1		
	total	169	89	62	12	6	89.3

10/10(100%), 表在性リンパ管(節)炎4/5, 化膿性爪囲炎10/12(83.3%), 瘰癧4/4であった。第V群は、全体では50/56(89.3%)であり、診断名別では皮下膿瘍2/3, 感染性粉瘤48/53(90.6%)であった。第VI群は全体では8/9であった。今回検討した症例の全体では151/169(89.3%)であった。

1日用法・用量別の臨床効果はTable 6に示すように、200mg分1投与例で36/39(92.3%)と最も高く、次いで200mg分2投与例が79/87(90.8%), 100mg分1投与例は36/43(83.7%)であった。

重症度別臨床効果はTable 7に示すように、有効率は軽症で24/27(88.9%), 中等症で108/120(90.0%), 重症で19/22(86.4%)であった。投与開始日病勢別臨床効果は、Table 8に示すように、進行停止11/11(100%),

悪化中109/126(86.5%), 急激悪化中31/32(96.9%)であった。

#### 4) 5日後(重点評価日)全般改善度

疾患群別の5日後全般改善度はTable 9に示した。5日後の観察のないものでは、4日後あるいは6日後(4日後を優先)の観察で補った。いずれかの観察のあるものは全例122症例であった。

#### 5) 細菌学的効果

投与前に分離菌が分離された124例の細菌学的効果をTable 10に示した。菌消失率は86/106(81.1%)であった。

分離菌別に菌消失率をみると、単独菌感染例全体では55/66(83.3%)の消失率を示し、最も分離頻度の高かった*S. aureus*で治療前後の菌検索がなされている症例で消

Table 6. Clinical efficacy classified by daily dose and disease group

Daily dose (mg)	Disease group						Total (%)
	I	II	III	IV	V	VI	
100 × 1	2/2	17/18 (94.4)	1/1	5/8	7/9	4/5	36/43 (83.7)
200 × 1		12/12 (100)	2/2	9/10 (90.0)	11/13 (84.6)	2/2	36/39 (92.3)
100 × 2	5/6	15/18 (83.3)	1/1	24/26 (92.3)	32/34 (94.1)	2/2	79/87 (90.8)
Total (%)	7/8	44/48 (91.7)	4/4	38/44 (86.4)	50/56 (89.3)	8/9	151/169 (89.3)

Numerator: number of effective cases

Denominator: number of total cases in the corresponding disease and dose group

Table 7. Clinical efficacy classified by disease severity

Severity	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate: $\geq$ good (%)
		excellent	good	fair	poor	
Mild	27	19	5	2	1	88.9
Moderate	120	63	45	8	4	90.0
Severe	22	7	12	2	1	86.4
Total	169	89	62	12	6	89.3

Table 8. Clinical efficacy classified by disease state

Disease state	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate: $\geq$ good (%)
		excellent	good	fair	poor	
Stationary	11	5	6			100
Aggravating	126	65	44	12	5	86.5
Remarkably aggravating	32	19	12		1	96.9
Total	169	89	62	12	6	89.3

失率は23/28(82.1%)であった。複数菌感染例全体の消失率は31/40(77.5%)であった。

分離頻度の高かった菌種について, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX) の感受性を Table 11 に示した。 *S. aureus* に対する GPFX の MIC<sub>50</sub>, および MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.05 μg/ml, 0.20 μg/ml であり, NFLX の 0.78 および 3.13 μg/ml, OFLX の 0.39 および 0.78 μg/ml, ENX の 0.78 および 3.13

μg/ml, CPFX の 0.20 および 0.78 μg/ml よりも優れていた。

#### 6) 副作用および臨床検査

副作用の解析対象症例は175例であり, そのうち4例(2.3%)に症状が発現した(Table 12)。症状としては中毒疹・食欲不振, 皮疹・瘙痒, 胃部不快感, 頭重感であった。光線過敏症はみられなかった。

臨床検査値異常(解析対象症例数146例)は, Table 13 に示すように, GPT 上昇が4件, 好酸球増多3件, 尿蛋

Table 9. Overall improvement classified by disease group (day 5)

Group	No. of patients	Overall improvement rating						Improvement rate: $\geq$ ++ (%)
		###	##	++	+	0	×	
		number of patients						
I	4	1	2	1				
II	34	5	12	13	3	1	88.2	
III	4	1	3					
IV	27	5	8	12	2		92.6	
V	45	3	17	16	5	3	80.0	
VI	8	2	2	4				
Total	122	17	44	46	10	4	87.7	

###: cured    ##: remarkably improved    ++: moderately improved    +: slightly improved    0: unchanged    ×: aggravated

Table 10. Bacteriological response classified by isolated organism

Isolated organism	No. of patients	Bacteriological response					Eradication rate* (%)	
		eradicated	reduced	new micro-organism isolation	persisted	unknown		
		number of patients						
Monomicrobial isolation	<i>S. aureus</i>	39	22		1	5	11	82.1
	<i>S. epidermidis</i> and other	17	13			2	2	86.7
	<i>S. pyogenes</i>	3	3					
	Group G streptococcus	1	1					
	<i>P. mirabilis</i>	2				2		
	<i>S. marcescens</i>	1	1					
	<i>P. aeruginosa</i>	1				1		
	<i>C. diversus</i>	1	1					
	<i>P. acnes</i>	8	6		1	1		
	<i>Propionibacterium</i> sp.	1	1					
	<i>P. prevotii</i>	1	1					
	<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1					
	<i>P. magnus</i>	2	2					
	<i>P. indolicus</i>	1	1					
	sub-total	79	53		2	11	13	83.3
	Polymicrobial isolation	<i>S. aureus</i> with others**	19	14	4			1
CNS with others**		18	11	3	1		3	80.0
<i>S. pyogenes</i> with others**		3	3					
others		18	12	3		1	2	75.0
sub-total	45	30	8	1	1	5	77.5	
Total	124	83	8	3	12	18	81.1	

CNS: coagulase-negative staphylococci

\*: Eradication rate (%) =  $\frac{\text{eradicated} + \text{new microorganism isolation}}{\text{eradicated} + \text{reduced} + \text{new microorganism isolation} + \text{persisted}} \times 100$

\*\* : Several patients were included in more than one category.

白陽性1件, 総ビリルビン上昇1件, 計9件が7例にみられた。

### 7) 有用性

有用性評価は, Table 14に示した。非常に満足89例, 満足58例であり, 満足以上の割合は147/171 (86.0%)であった。

### Ⅲ. 考 按

GPFXはニューキノロンの中では, ブドウ球菌属, レ

ンサ球菌属などのグラム陽性球菌に対する抗菌力が優れ, tosufloxacin (TFLX) とほぼ同等の抗ブドウ球菌, 抗レンサ球菌作用を示す<sup>1-4)</sup>。メチシリン耐性 *S. aureus* に対しては報告により差異はあるが, 他のニューキノロンより耐性が少ない<sup>4)</sup>。今回の試験で分離された *S. aureus* に対する GPFX の MIC<sub>90</sub> は 0.2 μg/ml で他剤より優れていた。

健康成人が GPFX を内服した後の薬動学的パラメー

Table 11. Antimicrobial activities of grepafloxacin and other antimicrobial agents against clinical isolates

Species	Agent	MICs (μg/ml)		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i> (63 strains)	grepafloxacin	0.024 ~ 12.5	0.05	0.2
	norfloxacin	0.1 ~ >100	0.78	3.13
	ofloxacin	0.1 ~ 12.5	0.39	0.78
	enoxacin	0.39 ~ 25	0.78	3.13
	ciprofloxacin	0.1 ~ 25	0.2	0.78
	methicillin	0.78 ~ >100	1.56	12.5
Coagulase-negative staphylococci (28 strains)	grepafloxacin	0.024 ~ 12.5	0.1	0.39
	norfloxacin	0.1 ~ 50	0.39	6.25
	ofloxacin	0.1 ~ 12.5	0.39	0.78
	enoxacin	0.1 ~ 25	0.78	12.5
	ciprofloxacin	0.05 ~ 12.5	0.2	0.78
<i>S. epidermidis</i> (21 strains)	grepafloxacin	0.024 ~ 6.25	0.1	0.39
	norfloxacin	0.2 ~ 12.5	0.39	6.25
	ofloxacin	0.1 ~ 3.13	0.39	1.56
	enoxacin	0.2 ~ 25	0.78	3.13
	ciprofloxacin	0.05 ~ 3.13	0.2	1.56
<i>P. acnes</i> (18 strains)	grepafloxacin	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
	norfloxacin	0.2 ~ 1.56	0.78	1.56
	ofloxacin	0.1 ~ 0.78	0.39	0.78
	enoxacin	0.39 ~ 6.25	3.13	6.25
	ciprofloxacin	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39

Inoculum size 10<sup>6</sup> CFU/ml

Table 12. Adverse reactions

Symptoms	Relation to the drug			Total
	definite	probable	possible	
Eruption		1		1
Anorexia			1	1
Eruption			1	1
Pruritus			1	1
Stomach discomfort		1		1
Head heaviness		1		1
Total				4

Table 13. Abnormal laboratory findings (146 patients)

Item	Relation to the drug			Total
	definite	probable	possible	
Eosinophils ↑		2	1	3
GPT ↑		1	3	4
Total bilirubin ↑			1	1
Proteinuria			1	1

ターでは、血漿中濃度のピーク値(Cmax)は100mg, 200mg, 300mg, 400mg内服後それぞれ0.41, 0.66, 0.99, 1.62 $\mu$ g/mlと用量依存的に上昇する<sup>8)</sup>。ピーク値に達する時間(Tmax)は1.4~2.6時間,  $\beta$ 相の半減期( $T_{1/2\beta}$ )は11.0~12.5時間である<sup>8)</sup>。食事の影響はほとんどなく, Tmaxが少し遅れる<sup>8)</sup>。組織内移行は良好で, ラットにおけるデータでは皮膚内移行は, 40mg/kg単回投与後30分, 4, 8, 24, 48, 96時間の成績では, 皮膚内濃度( $\mu$ g/g)(血漿中濃度( $\mu$ g/ml))で示すと, それぞれ1.98 $\pm$ 0.32 (1.45 $\pm$ 0.18), 3.10 $\pm$ 0.23 (0.67 $\pm$ 0.05), 3.45 $\pm$ 0.23 (0.25 $\pm$ 0.03), 1.49 $\pm$ 0.32 (0.02 $\pm$ 0.01), 0.66 $\pm$ 0.07(検出限界以下), 0.58 $\pm$ 0.14(検出限界以下)となっている<sup>9)</sup>。今回の試験でのヒトにおけるデータではばらつきが大きい, GPFXが皮膚内へよく移行することは示されている。特に本剤200mg内服24時間後の皮膚内濃度(n=2)が2例とも0.72 $\mu$ g/g(血漿中濃度0.10, 0.18 $\mu$ g/ml)である点が目立つ。

臨床検討は従来より用いられて来た抗菌薬評価のための6つの疾患群<sup>10)</sup>全てについて行われた。II群, IV群, V群はGPFXの薬効評価を行うことのできる症例数であったが, I群, III群, VI群では症例数が少なかった。

臨床評価の対象となった全例(169例)での有効率は151/169(89.3%)で, 他のニューキノロンの日本化学療法学会新薬シンポジウムでの集計結果(OFLX 89/107(83.2%)(Ofloxacin(DL-8280)新薬シンポジウム, 第30回日本化学療法学会西日本支部総会1982年名古屋市), LVFX 342/376(91.0%)(Levofloxacin(DR-3355)新薬シンポジウム, 第39回日本化学療法学会西日本支部総会1991年大分市), SPFX 138/156(88.5%)(Sparfloxacin(AT-4140)新薬シンポジウム, 第38回日本化学療法学会西日本支部総会1991年岐阜市), FLRX 62/78(79.5%)(Fleroxacin(AM-833)新薬シンポジウム, 第37回日本化学療法学会西日本支部総会1989年和歌山市),

TFLX 187/217(86.2%)(Tosufloxacin(T-3262)新薬シンポジウム, 第34回日本化学療法学会東日本支部総会1987年東京), CPMX 131/148(88.5%)(Ciprofloxacin(BAYo9867)新薬シンポジウム, 第32回日本化学療法学会西日本支部総会1987年岡山市))と比較して上位にランクされる成績と思われる。II群のみをみると, OFLX 24/24(100%), LVFX 71/76(93.4%), SPFX 31/31(100%), FLRX 12/14(85.7%), TFLX 51/57(89.5%), CPMX 45/51(88.2%)でGPFX 44/48(91.7%)は標準以上の成績である。IV群では上記ニューキノロンの有効率は11/13(84.6%), 58/60(96.7%), 16/20(80.0%), 14/17(82.4%), 23/27(85.2%), 17/17(100%)でGPFX38/44(86.4%)はこの群でも標準以上の成績といえる。V群で同様にみると, 14/17(82.4%), 94/100(94.0%), 37/43(86.0%), 12/16(75.0%), 53/63(84.1%), 35/42(83.3%)で, GPFX 50/56(89.3%)の成績はやはり標準以上である。

効果発現の速度は5日後の全般改善度が目安となる<sup>11,12)</sup>。GPFXの5日後の改善以上の割合(改善率)は107/122(87.7%)で優れたものといえる。

GPFXの用量別臨床効果は100mg 1日1回<100mg 1日2回<200mg 1日1回の順に高くなっているが, 100mg 1日2回と200mg 1日1回とは大きな差はない。本剤の血中半減期の長さ, 皮膚内濃度の推移, *S. aureus*に対するMICを考えると, 200mg 1日1回で十分治療効果があるだろうと予測されるが, 今回の成績はそのことを裏付けるデータとなった。

細菌学的効果で複数菌の一部として検出されたものも含めて*S. aureus*の消失率は82.6%(38/46)であるが, 存続例8株のうち3株がMRSAである。存続例の臨床評価は8例中6例が有効である。*S. aureus*の場合, 少しでも浸出液が残存していれば, 菌陰性になりにくい。したがって臨床効果とのくいちがいがある。

Table 14. Overall utility rating classified by disease group

Group	No. of patients	Overall utility rating					Utility rate: $\geq$ + ( % )
		#	+	+	0	x	
number of patients							
I	8	1	6		1		
II	48	25	16	6	1	85.4	
III	4	4					
IV	44	23	16	2	3	88.6	
V	57	30	18	5	4	84.2	
VI	10	6	2	1	1	80.0	
Total	171	89	58	14	10	86.0	

# : markedly satisfactory    + : satisfactory    + : intermediate  
0: unsatisfactory    x : markedly unsatisfactory

副作用の頻度は低く重篤なものはなかった。中毒疹、皮疹と記録されたものが各1例であるが、光線過敏症の例はなかった。キノロンの光線過敏症は nalidixic acid によるものが以前から<sup>13,14)</sup>知られている。ニューキノロンでは ENX の光線過敏症が多発し<sup>15-17)</sup>、その後、lomefloxacin (LFLX)<sup>18)</sup>、SPFX、FLRX にかなりの頻度に光線過敏症が発生している。そのほかのニューキノロンでも低頻度ながら光線過敏症は起こりうる。ニューキノロンの光毒性と化学構造との関係はまだ未解決であるが、キノリン骨格の8位がふさがれているか、methoxy基の導入により光に対して安定となり光毒性が減ずると報告されている<sup>19,20)</sup>。

ENXは8位がNであるが開放されている。LFLX、SPFX、FLRXは8位のCにFが結合している。GPFXは8位がCでHが結合している。基礎実験ではGPFXはENXと同等の光毒性を示している(Grepafloxacin (OPC-17116)新薬シンポジウム、第41回日本化学療法学会西日本支部総会1993年神戸市)。GPFXは血中半減期が長く、皮膚内移行は良好で、少数例のデータから推測すると皮膚内濃度の半減期はさらに長い。この点はコンプライアンスの点からいうと都合のよいことであるが、光線過敏症発症の点からいうとマイナス面になるかも知れない。薬剤の投与デザインを工夫し、投与期間も必要最小限に止めるなどが重要であろう。

臨床検査値異常にも重篤なものはなかった。

以上より、使用された範囲においては、GPFXは皮膚感染症の治療に有用な薬剤として、更に検討をすすめる価値があると考えられた。200mg1日1回内服はコンプライアンスの点からみて有用で、すでに市販されている他のニューキノロン薬と二重盲検比較試験で検討してみる価値があると考えられる。

#### 文 献

- Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310~1315, 1992
- 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
- 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
- Wakebe H and Mitsuhashi S: Comparative *in vitro* activities of new quinolone OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2185~2191, 1992
- 向井典江, 大森和則, 玉岡 寿, 菊地幹雄, 秋山仁, 小富正昭: Grepafloxacinの体内濃度測定法の検討。日化療会誌43(S-1): 91~98, 1995
- MIC測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 嫌気性菌MIC測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 小菅和仁: Grepafloxacinの臨床第一相試験。日化療会誌43(S-1): 155~175, 1995
- 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
- 荒田次郎, 他: 浅在性化膿性疾患に対するCefdinerとCefaclorとの二重盲検比較試験成績。Chemotherapy 37(S-2): 1016~1042, 1989
- 荒田次郎, 他: 浅在性化膿性疾患におけるS-1108の臨床用量設定試験成績。Chemotherapy 42: 311~325, 1994
- 荒田次郎, 他: 浅在性化膿性疾患におけるS-1108とCefaclorの二重盲検比較試験成績。Chemotherapy 42: 326~345, 1994
- Baes H: Photosensitivity caused by nalidixic acid. *Dermatologica* 136: 61~64, 1968
- Birkett D A, Garretts M, Stevenson C J: Phototoxic bullous eruptions due to nalidixic acid. *Br J Dermatol* 81: 342~344, 1969
- 松井千尋, 高橋省三, 諸橋正昭: エノキサシンによる光線過敏症の3例。臨皮41: 579~582, 1987
- 上村雅子, 浅井俊弥, 塚本宏太郎, 衛藤 光: エノキサシンによる光線過敏症の1例。臨皮41: 957~960, 1987
- Kawabe Y, Mizuno N, Sakakibara S: Photoallergic reaction caused by enoxacin. *Photodermatology* 6: 58~60, 1989
- 副島林造, 荒田次郎, 堀尾 武: 塩酸ロメフロキサシンの特別調査成績—光線過敏性反応を中心として。第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 神戸, 1994
- Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, Matsubara S, Yokota T: Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8 position

- after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1715~1719, 1992
- 20) Marutani K, Matsumoto M, Otabe Y, Nagamuta M, Tanaka K, Miyoshi A, Hasegawa T, Nagano H, Matsubara S, Kamide R, Yokota T, Matsumoto F, Ueda Y: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long wavelength UV light. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2217~2223, 1993

## Skin penetration of grepafloxacin and its clinical use in the treatment of skin and skin structure infections

Jirō Arata, Yoshiko Matsuura and Hisanori Akiyama  
Department of Dermatology, Okayama University Medical School  
2-5-1 Shikada-cho, Okayama 700, Japan

Akira Ogawara and Hiroko Koizumi  
Department of Dermatology, Hokkaido University School of Medicine

Yasumasa Ishibashi, Ken Iozumi, Takeshi Tamaki, Koichiro Nakamura and Kazuhiko Takehara  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Hisashi Takahashi, Shin-ichi Watanabe and Takamitsu Ohnishi  
Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

Michihito Niimura, Ryoichi Kamide, Taketoshi Yaginuma, Shunichi Sawada, Kiyoshi Yokoi  
and Nakao Nomura  
Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine

Osamu Urushibata, Sagae Makino and Ryuzo Saito  
Second Department of Dermatology, Toho University School of Medicine

Shotaro Harada, Hiroshi Nakanishi, Mayumi Komine and Masanori Abe  
Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

Takanori Tomizawa, Kouji Yamada and Yoshihiro Watabe  
Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

Shunji Mori and Tadashi Nanba  
Department of Dermatology, Gifu University School of Medicine

Yuji Horiguchi, Takao Tachibana, Toshihiro Tanaka, Fukumi Furukawa, Kiichiro Danno,  
Koichi Ikai and Sadao Imamura  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Yoshiharu Okuda and Hirokazu Yasuno  
Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Yasuo Asada, Takeshi Horio, Setsuko Nishijima and Taiki Isei  
Department of Dermatology, Kansai Medical University

Ichiro Kurokawa and Miyuki Uoi  
Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

Yoshio Urano, Shiro Sasaki, Yoshiyuki Kanno and Seiji Arase  
Department of Dermatology, School of Medicine, The University of Tokushima

Hajime Kodama and Masami Ikeda  
Department of Dermatology, Kochi Medical School

Yoshiaki Hori, Juichiro Nakayama, Shinichiro Yasumoto and Shonosuke Nagae  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Masaaki Tashiro, Mitsuru Setoyama, Tetsu Hamada and Tamotsu Kanzaki  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

In a multicenter clinical trial, grepafloxacin (GPFX), a new fluoroquinolone, was examined in terms of its skin penetration and its clinical efficacy in the treatment of skin and skin structure infections. Patients were enrolled in the trial, after informed consent was obtained.

Skin samples were obtained from the normal portions of excised materials in 22 skin surgery patients who received a single oral dose of 200 mg of GPFX. The excision was done 51 to 266 min after drug administration in 20 patients and 24 h after drug administration in two patients. The blood samples were drawn about the same time as the skin excisions. The skin and blood levels were 0.12 to 2.35  $\mu\text{g/g}$  and 0.06 to 1.07  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, where levels lower than the detectable limits (3 cases for skin and one for serum) were omitted. The skin concentration and serum concentration ratios varied from 14.6% to 343.3%. The skin and serum levels in two patients after 24 h were (0.72, 0.72  $\mu\text{g/g}$ ) and (0.10, 0.18  $\mu\text{g/ml}$ ), respectively. The skin concentration and serum concentration ratios were 720% and 400%. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of GPFX against 63 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* ranged from 0.024 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , with MIC inhibiting 50% of the strains at 0.05  $\mu\text{g/ml}$  and MIC inhibiting 90% of the strains at 0.2  $\mu\text{g/ml}$ .

GPFX was administered to 179 patients. Clinical efficacy was evaluated in 169 patients. The daily dosages were 100 mg once a day in 43 patients, 200 mg once a day in 39 patients, and 100 mg twice a day in 87 patients. Clinical evaluation was done in less than 9 days except for infected atheroma and miscellaneous abscesses in which evaluation was done in less than 12 days. The overall clinical efficacy rate was 89.3% (151/169). The rates were 83.7% (36/43) in the group given 100 mg once a day, 92.3% (36/39) in the group given 200 mg once a day, and 90.8% (79/87) in the group given 100 mg twice a day. The bacteriologic response rate was 81.1% (82.1% for *S. aureus*). Adverse reactions were seen in 4 out of 175 patients. Skin eruption was seen in 2 patients, but phototoxicity was not observed. Minor abnormalities of laboratory findings were seen in 7 out of 146 patients.

We concluded that GPFX is worthy of further investigation in the dermatological field and that the dose of 200 mg once a day will be useful in terms of compliance. Phototoxicity should be carefully monitored.