

Grepafloracin (GPFX, OPC-17116) の概要

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

Grepafloracin (GPFX) は大塚製薬株式会社にて開発されたニューキノロン系の合成抗菌薬である。その化学構造はFig.1に示す様にキノリン骨格の1位にシクロプロピル基, 5位にメチル基, 7位に3-メチルピペラジニル基を有する新規化合物である。

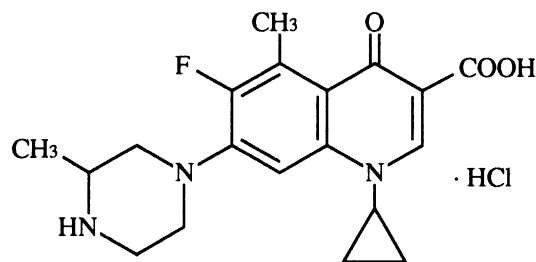


Fig. 1. Chemical structure.

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ラムと強い抗菌力を有している。特にメチシリン耐性菌を含む *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* 等のグラム陽性菌には, 既存の同系薬剤より強い抗菌力を有し, マイコプラズマ, レジオネラ, クラミジアに対しても強い抗菌力を示した。本剤は *in vitro* での抗菌力および良好な肺組織移行性を反映し, 動物を用いた呼吸器感染症モデルで, 同系薬剤より優れた治療効果が得られた。

GPFXを健康成人男子に100, 200, 300および400mgを経口投与した時のCmaxは, それぞれ0.41, 0.66, 0.99および1.62 $\mu\text{g/ml}$ であり, 用量相関性が認められた。血中半減期は11~12.5時間と長く, 1日1回投与での治療が十分可能であると予想された。また, 本剤の吸収における食事の影響はほとんど受けず, 反復投与での蓄積性は認められなかった。本剤の尿中排泄率は10~12%であり, 主に胆汁を介して糞便中へ排泄される。従って, 腎機能障害患者においても本剤の血中濃度は大きく影響されることはなかった。

成人に1回100~300mgを経口投与した時の体液・組織中濃度は, 唾液で0.32 $\mu\text{g/ml}$ (血中濃度比: 0.56倍), 喀痰0.70~4.02 $\mu\text{g/ml}$ (約3倍), 髄液0.06~0.14 $\mu\text{g/ml}$ (約0.13倍), 胆嚢組織1.3~9.6 $\mu\text{g/g}$ (約5.6倍), 胆汁6.7~189 $\mu\text{g/ml}$ (約50.8倍), 皮膚組織0.12~2.35 $\mu\text{g/g}$ (約1.26倍), 前立腺組織3.03~6.70 $\mu\text{g/g}$ (約5.65倍), 前立腺液0.18~0.53 $\mu\text{g/ml}$ (約1.18倍), 女性器組織2.60~6.44 $\mu\text{g/g}$ (2.1~5.2倍), 扁桃組織, 上顎洞粘膜, 中耳粘膜, 耳下腺, 顎下腺0.58~3.99 $\mu\text{g/g}$ (約5.84倍)であった。

GPFXの臨床第二相試験は、*in vitro*の抗菌力および体内動態より勘案し、200mg～300mgを中心に1日1～2回経口投与する治験が実施された。呼吸器感染症における有効率は、咽喉頭炎・扁桃炎・急性気管支炎では90.8% (89/98)、肺炎・マイコプラズマ肺炎・異型肺炎では88.1% (126/143)、慢性気道感染症では85.1% (217/255)であった。また、びまん性汎細気管支炎に対して89.5% (17/19)の有効率が得られ、同系薬剤のそれと比較し優れた成績であった。起炎菌別臨床効果では、グラム陽性菌で100% (54/54)の有効率を示し、本剤のグラム陽性菌に対する抗菌力の強さを反映した成績であった。腸管感染症では、94.8% (73/77)の有効率であった。泌尿器科領域感染症ではUTI薬効評価基準による臨床効果は、単純性膀胱炎100% (53/53)、複雑性尿路感染症59.8% (104/174)、淋菌性尿道炎90.0% (18/20)であった。外科領域感染症では浅在性化膿性疾患85.9% (61/71)、胆道感染症94.7% (36/38)、外傷・熱傷・手術創などの二次感染81.8% (27/33)であり、全体では85.3% (151/177)の有効率であった。皮膚科領域感染症ではⅡ群91.7% (44/48)、Ⅳ群86.4% (38/44)、Ⅴ群89.3% (50/56)であり、全体で89.3% (151/169)の有効率であった。産婦人科領域感染症では94.3% (50/53)、耳鼻咽喉科領域感染症では85.1% (120/141)の有効率であった。複雑性尿路感染症を除き、いずれの領域においてもほぼ満足すべき臨床効果が得られた。

細菌学的効果はグラム陽性菌で87.1% (210/241)、グラム陰性菌で79.9% (333/417)、嫌気性菌で93.5% (29/31)の菌消失率であり、*in vitro*の抗菌力を反映した成績が得られた。また複数菌感染症を含めた全体の菌消失率は80.2% (747/932)であった。

副作用としては解析対象症例1611例中65例(4.0%)に発現が認められ、消化器系症状が40件、精神神経系症状が24件、皮膚・過敏症状が10件、その他10件であった。臨床検査値異常変動は1291例中80例(6.2%)に発現が認められ、主なものは、好酸球増多22件、GOT上昇21件、GPT上昇29件であった。

本剤はグラム陽性菌に対する抗菌力を増強し、組織移行性が良好で中でも肺組織に高濃度分布する特徴を有した薬剤である。臨床試験においてグラム陽性菌に対し85.4% (228/267)の有効率を示し、また、87.1%の菌消失率を示したことより、本剤の*in vitro*の抗菌力が十分臨床に反映されたものと考えられる。また、びまん性汎細気管支炎などの呼吸器感染症において高い臨床効果が得られたことは、本剤の高い組織移行性によるものと考えられる。

以上の成績から、GPFXは感染症治療薬として有用性の高い薬剤であることが示唆された。