

## Gatifloxacin (GFLX) の概要

川崎医療福祉大学 副島林造

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は杏林製薬株式会社で開発されたニューキノロン系抗菌薬で、その化学構造はキノリン環7位に3-メチルピペラジニル基、8位にメトキシ基を有する(図1)。8位のメトキシ基により

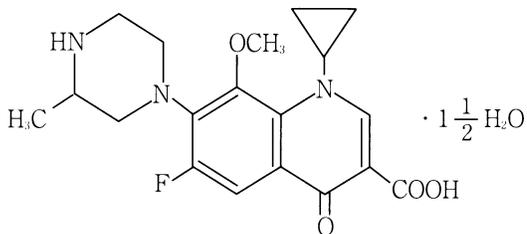


図1. Gatifloxacin の化学構造

光に対する安定化および光毒性の低減<sup>1)</sup>、7位の3-メチルピペラジニル基により中枢作用(薬物相互作用)の低減<sup>2)</sup>、また、両置換基によりグラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌力・殺菌力の増強効果が明らかとなっている。

従来のニューキノロン薬は、ブドウ球菌などグラム陽性球菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有し、しかも殺菌的である。さらに体液や組織への移行が良好で、体内での代謝も受けにくい特徴を有している。そ

のため呼吸器、腸管、尿路、性器感染症など各科領域の感染症に幅広く適応が認められている。しかし、問題点として肺炎球菌やA群レンサ球菌に対して必ずしも抗菌力が十分でないこと、近年ブドウ球菌、緑膿菌、セラチア、淋菌の耐性化が目立つことがあげられる。さらに副作用、特に中枢神経症状(頭痛、眠気、不眠、めまいなど)、光線過敏性反応、制酸剤や非ステロイド性抗炎症剤、テオフィリンなどとの薬剤相互作用などがあり、これらの問題点の解決、改善が望まれている。

GFLXはグラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌に及ぶ幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌力<sup>3)</sup>が増強されている。その他、呼吸器感染症の起因菌であるマイコプラズマ<sup>4)</sup>、クラミジア<sup>5)</sup>、レジオネラ<sup>6)</sup>、結核菌を含む抗酸菌<sup>6)</sup>に対しても強い抗菌力を示している。また、現在臨床治療上問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌<sup>7)</sup>に対しても感受性株と同様の活性を有している。GFLXの作用は殺菌的で、細胞内に食菌されたブドウ球菌<sup>8)</sup>に対する殺菌力は類薬に比べ優れている。GFLXは肺炎球菌、クラミジア<sup>5)</sup>およびマイコプラズマ<sup>4)</sup>による呼吸器感染モデルにおいて類薬よりも強い効果を示し、ブドウ球菌による皮膚感染モデルや嫌気性菌感染モデルに対しても優れた効果を示した。

ブドウ球菌および肺炎球菌はGFLXに対して耐性化しにくく、これはGFLXがDNA gyraseおよびTopoisomerase IVの両標的酵素を同程度の濃度で阻害するため<sup>9,10)</sup>と考えられている。また、これら標的酵素および膜透過機構の変異による耐性化の程度は類薬に比べて小さく、キノロン耐性株に対してもGFLXは類薬に比べて強い活性を示した<sup>11)</sup>。

GFLXを健康成人男子に100および200mg経口投与したときのCmaxはそれぞれ0.87, 1.71 μg/mLであり、血中半減期は7~8時間であった。GFLXは経口投与によりほぼ完全に吸収された後、主として未変化体のまま尿中に排泄され、72時間後までの尿中回収率は80%以上であった。GFLXの吸収に及ぼす食事の影響はほとんどみられず、反復投与による蓄積性も認められなかった。また、中枢を除く各組織への移行性は良好であった。アルミニウムあるいは鉄剤との併用は本剤の吸収を29~46%低下させたが、それ以外の薬物との併用では顕著な影響はみられなかった。

非臨床試験、第1相臨床試験においてGFLXの安全性、忍容性が確認されたことから200mg~400mg(分2)を中心に各種領域の感染症を対象に臨床試験を実施した。表1に示したように呼吸器、尿路、外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、産婦人科、眼科、歯科・口腔外科の各領域での有効率(著効および有効)は82.9~97.5%と高率であった。特に慢性気道感染症では94.7%(234/247例)の有効率で従来の

表1. 領域別臨床効果

領域	有効率(%)
呼吸器感染症	93.4 (337/361)
尿路感染症	86.4 (420/486)
外科領域感染症	88.2 (60/68)
皮膚科領域感染症	84.5 (93/110)
耳鼻咽喉科領域感染症	84.4 (81/96)
産婦人科領域感染症	97.5 (78/80)
眼科領域感染症	93.2 (41/44)
歯科・口腔外科領域感染症	82.9 (63/76)
合計	88.8 (1173/1321)

ニューキノロン薬を上回る成績であり、また、肺炎に対する有効率も89.1% (82/92例、うちマイコプラズマ肺炎:100%, 17/17例)であった。細菌学的効果では、従来のニューキノロン薬に比べてグラム陽性菌に対する抗菌力が増強されたことから *S. aureus* で88.4% (107/121株), *S. epidermidis* で86.7% (26/30株), *S. pneumoniae* で97.8% (44/45株), *E. faecalis* で93.8% (90/96株), グラム陽性菌全体では92.0% (509/553株)と高い除菌率を示した。グラム陰性菌の除菌率は *E. coli* で96.9% (155/160株), *K. pneumoniae* で87.0% (20/23株), *H. influenzae* で96.2% (51/53株), *M(B). catarrhalis* で100% (21/21株), *S. marcescens* で71.4% (20/28株), *P. aeruginosa* で47.1% (33/70株), グラム陰性菌全体では87.8% (477/543株)であり、類薬と同様の効果が得られた。また、嫌気性菌に対しても高い効果が認められ、嫌気性菌全体の除菌率は96.9% (155/160株)であった。さらに、GFLX使用例で *S. pneumoniae* による菌交代は1例もみられなかった。

副作用は3.7% (評価対象1554例中57例, 73件)に認められたが、主な症状は胃部不快感、嘔気などの消化器症状2.8% (44件), 眠気、頭痛などの中樞神経症状0.6% (9件), 皮疹などの過敏症0.6% (10件)であり、その程度は全て中等度以下であった。光線過敏性反応も、これまでの治験においては1例も認められていない。臨床検査値異常変動は5.0% (1204例中60例, 88件)に認められ、主なものはGPT上昇(23件), GOT上昇(21件), 好酸球増多(12件),  $\gamma$ -GTP上昇(9件)であった。

以上のように、GFLXは、肺炎球菌を主とするグラム陽性菌に対して抗菌力が優れ、その他、市中肺炎の起炎菌として重要なマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラなどにも抗菌活性を示すことから、従来のニューキノロン薬と比べて「新世代のキノロン薬」と位置づけられる。各種領域の感染症を対象とした臨床試験において優れた効果を示すとともに光線過敏性反応の発現は認められず、中樞神経症状も少なく、副作用面での改善がみられている。以上、GFLXは臨床効果、安全性および有用性において満足すべき結果が得られ、臨床上有用な新規経口用ニューキノロン薬となることが示唆された。

## 文 献

- 1) 草嶋久生, 石田了三, 内田 広: ニューキノロン系抗菌剤 Gatifloxacin および類薬のモルモットにおける光毒性。薬理と治療 26: 1655~1660, 1998
- 2) Domagala J M: Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. J. Antimicrob. Chemother. 33: 685~706, 1998
- 3) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. Antimicrob. Agents Chemother. 36: 2108~2117, 1992
- 4) Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. J. Antimicrob. Chemother. 34: 875~883, 1994
- 5) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. Antimicrob. Agents Chemother. 41: 1331~1334, 1997
- 6) Tomioka H, Saito H, Sato K: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, sparfloxacin and ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother. 37: 1259~1263, 1993
- 7) Tomizawa H, Tateda K, Miyazaki S, et al.: Antibacterial activity of AM-1155 against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. J. Antimicrob. Chemother. 41: 103~106, 1998
- 8) Yamamoto T, Kusajima H, Hosaka M, et al.: Uptake and intracellular activity of AM-1155 in phagocytic cells. Antimicrob. Agents Chemother. 40: 2756~2759, 1996
- 9) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. Antimicrob. Agents Chemother. 38: 594~601, 1994
- 10) Takei M, Fukuda H, Yasue T, et al.: Inhibitory activities of gatifloxacin (AM-1155), a newly developed fluoroquinolone, against bacterial and mammalian type II topoisomerases. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 2678~2681, 1998
- 11) Fukuda H, Hori S, Hiramatsu K, et al.: Antibacterial activity of gatifloxacin (AM-1155, CG5501, BMS-206584), a newly developed fluoroquinolone, against sequentially acquired quinolone-resistant mutants and *norA* transformant of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 1917~1922, 1998