

経口用キノロン薬balofloxacinの基礎的および臨床的検討

坂内通宏・勝 正孝・青崎 登・大石 明

国立霞ヶ浦病院内科*

新規経口用フルオロキノロンbalofloxacinに関する基礎的・臨床的検討を行い以下の知見を得た。本剤はグラム陽性菌に対してsparfloxacinに匹敵する優れた抗菌力を示したが、グラム陰性菌に対しては他のキノロン薬よりやや劣っていた。

呼吸器感染症13症例に対する本剤の臨床効果は、著効2例、有効9例およびやや有効2例で、有効率は84.6%であった。副作用、臨床検査値異常は全く認めなかった。

Key words : balofloxacin, Q-35, フルオロキノロン, 抗菌力試験, 呼吸器感染症

Balofloxacin (BLFX) は中外製薬株式会社と日本チバガイギー株式会社により共同開発された新規経口用フルオロキノロン系抗菌薬である。BLFXは広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陽性菌やマイコプラズマ、クラミジアに対して強い抗菌力を示す^{1,2)}。

本剤の血中および臓器組織への移行は良好で、7~8時間の血中半減期をもってほぼ未変化体のまま尿中へ排泄される。また、喀痰への移行も良い³⁾。本剤は非ステロイド系抗炎症剤やテオフィリンとの併用による痙攣誘発や光線過敏症を発現せず、安全性上、問題が少ないことが基礎的、臨床的試験で確かめられつつある⁴⁻⁶⁾。

今回、我々は本剤の*in vitro*抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床効果について検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力試験

当院における臨床分離株(平成元年4月~平成4年3月)9菌種、各10菌株を用い、栄研化学株式会社検査課にて、BLFX および対照薬 ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), amoxicillin (AMPC), minocycline (MINO), cefixime (CFIX) について日本化学療法学会標準法⁷⁾に従って最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

2. 臨床試験

平成5年1月から同年3月までに当科を受診し、治験参加に同意した呼吸器感染症患者13症例(男性9例、女性4例)を対象とした。年齢は25歳から81歳で平均は61.2歳であった。症例の内訳は咽喉頭炎5例、急性気管支炎3例、肺炎1例、慢性気管支炎2例および慢性呼吸器疾患の二次感染2例であった。被験者は本剤100mgまたは200mgを1日2回、6~14日間服用した。

臨床効果は発熱、咳嗽、喀痰性状等の臨床症状および胸部X線、臨床検査所見の推移より総合的に判断し、著効、有効、やや有効および無効の4段階で判定した。ま

た、細菌学的効果は喀痰中の起炎菌の消長に基づき、消失、一部消失または減少、菌交代、不変、判定不能の5段階で評価した。

安全性については、随伴症状および投薬前後の臨床検査値異常の発現の有無より、日本化学療法学会「副作用判定基準」⁸⁾を参考に判定した。

II. 成績

1. 抗菌力

Table 1にグラム陽性菌に対するMICのrange, MIC₅₀およびMIC₉₀を示した。グラム陽性菌については、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対する本剤のMIC₉₀は0.78 μ g/mlで、SPFXより劣るものの、他の薬剤より数倍優れていた。methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) ではいずれの薬剤も低感受性であったが、BLFXはキノロン薬の中では最も優れていた。*Staphylococcus epidermidis* に対するBLFXのMIC₉₀は0.39 μ g/mlであり、SPFX, CPFXと共に強い抗菌力を示した。*Streptococcus pneumoniae* および *Enterococcus faecalis* に対する抗菌力もAMPCに劣るものの、他の薬剤より優れていた。

Table 2にグラム陰性菌4菌種に対する抗菌力を示した。*Haemophilus influenzae* に対するMIC₉₀は0.10 μ g/mlであったが、他の3菌種に対しては12.5~25 μ g/mlで、他のキノロン薬より劣っていた。

2. 臨床試験

Table 3に本剤投与対象13症例の概要を、またTable 4に疾患別臨床効果を示した。

13症例中、著効2例、有効9例、やや有効2例で、有効率は84.6%であった。「やや有効」と評価された症例8の急性気管支炎の74歳男性は*S. pneumoniae*の感染が確認されたが、200mg(分2)7日間のBLFX治療にも症状の改善は明らかでなく、*S. pneumoniae*も残存した。また、症例10は慢性気管支炎の50歳男性で、400mg(分2)14日間のBLFX治療を試み、喀痰、咳嗽の減少をみたが、そ

Table 1. Antibacterial activity of balofloxacin against Gram positive bacteria

Organisms (no. of isolates)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
Methicillin-sensitive (10) <i>S. aureus</i> (MSSA)	balofloxacin	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
	ofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~ 6.25	3.13	6.25
	sparfloxacin	0.10 ~ 0.39	0.2	0.39
	amoxicillin	0.20 ~ 50	0.2	1.56
	minocycline	0.20 ~ 3.13	0.39	3.13
	cefexime	12.5 ~ 50	25	25
	Methicillin-resistant (10) <i>S. aureus</i> (MRSA)	balofloxacin	6.25 ~ 25	12.5
ofloxacin		50 ~ >100	100	>100
ciprofloxacin		50 ~ >100	100	>100
sparfloxacin		25 ~ >100	50	>100
amoxicillin		25 ~ >100	50	50
minocycline		0.39 ~ 50	3.13	25
cefexime		>100	>100	>100
<i>S. epidermidis</i> (10)		balofloxacin	0.20 ~ 0.39	0.2
	ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.20 ~ 0.39	0.39	0.39
	sparfloxacin	0.20 ~ 0.39	0.2	0.2
	amoxicillin	0.39 ~ 50	1.56	12.5
	minocycline	0.20 ~ 25	0.2	1.56
	cefexime	6.25 ~ >100	100	>100
	<i>S. pneumoniae</i> (10)	balofloxacin	0.10 ~ 0.39	0.2
ofloxacin		0.05 ~ 1.56	1.56	1.56
ciprofloxacin		<0.025 ~ 1.56	0.78	0.78
sparfloxacin		<0.025 ~ 0.39	0.2	0.39
amoxicillin		<0.025 ~ >100	<0.025	0.05
minocycline		0.05 ~ 6.25	0.78	6.25
cefexime		0.10 ~ 1.56	0.2	1.56
<i>E. faecalis</i> (10)		balofloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39
	ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	sparfloxacin	0.39 ~ 1.56	0.39	1.56
	amoxicillin	0.39	0.39	0.39
	minocycline	0.20 ~ 50	25	50
	cefexime	>100	>100	>100

Table 2. Antibacterial activity of balofloxacin against Gram negative bacteria

Organisms (no. of isolates)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>E. coli</i> (10)	balofloxacin	0.20 ~ 25	0.39	12.5
	ofloxacin	0.10 ~ 6.25	0.2	0.39
	ciprofloxacin	<0.025 ~ 3.13	<0.025	3.13
	sparfloxacin	<0.025 ~ 6.25	0.1	3.13
	amoxicillin	6.25 ~ >100	>100	>100
	minocycline	0.78 ~ 25	3.13	12.5
	cefexime	0.39 ~ 1.56	0.39	1.56
	<i>K. pneumoniae</i> (10)	balofloxacin	0.39 ~ 12.5	0.78
ofloxacin		0.20 ~ 3.13	0.2	3.13
ciprofloxacin		0.05 ~ 3.13	0.1	0.78
sparfloxacin		0.10 ~ 3.13	0.1	1.56
amoxicillin		50 ~ >100	>100	>100
minocycline		3.13 ~ 12.5	6.25	12.5
cefexime		0.20 ~ 0.39	0.39	0.39
<i>H. influenzae</i> (10)		balofloxacin	<0.025 ~ 0.10	0.05
	ofloxacin	<0.025 ~ 0.05	0.05	0.05
	ciprofloxacin	<0.025	<0.025	<0.025
	sparfloxacin	<0.025	<0.025	<0.025
	amoxicillin	1.56 ~ >100	>100	>100
	minocycline	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56
	cefexime	<0.025 ~ 3.13	0.05	1.56
	<i>P. aeruginosa</i> (10)	balofloxacin	6.25 ~ 50	6.25
ofloxacin		0.78 ~ 50	1.56	3.13
ciprofloxacin		0.39 ~ 6.25	0.39	0.78
sparfloxacin		0.78 ~ 25	0.78	3.13
amoxicillin		>100	>100	>100
minocycline		25 ~ 50	50	50
cefexime		100 ~ >100	>100	>100

Table 3. Clinical results of balofloxacin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease and complication)	Severity of disease	Doses (mg × times × days)	B.T.	Sputum	Cough	WBC	CRP	Organisms isolated	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	57 M	acute pharyngitis	mild	200 × 2 × 7	39.0	(-)	(+)	3000	1.35	NF ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>γ-streptococcus</i>	good	unknown	(-)
		none			36.6	(-)	(-)	4300	0.11				
2	31 M	acute pharyngitis	mild	200 × 2 × 7	37.5	(-)	(-)	4300	3.51	<i>S. aureus</i> ↓ NF	good	eradicated	(-)
		none			36.4	(-)	(-)	4700	0.14				
3	70 M	acute pharyngitis	mild	200 × 2 × 6	normal	M(+)	(+)	5100	0.08	NF ↓ NF	good	unknown	(-)
		none			normal	(-)	(-)	5300	0.04				
4	76 F	acute pharyngitis	mild	100 × 2 × 6	36.4	(-)	(-)	5300	0.32	NF ↓ <i>E. aerogenes</i>	good	unknown	(-)
		none			36.4	(-)	(-)	5500	0.40				
5	25 M	acute pharyngitis	mild	200 × 2 × 7	39.0	M(+)	(+)	6000	3.26	NF ↓ NF	good	unknown	(-)
		none			36.6	M(+)	(+)	7200	0.50				
6	81 F	acute bronchitis	mild	200 × 2 × 6	36.6	PM(++)	(+)	8000	10.83	<i>B. catarrhalis</i> ↓ NF	excellent	eradicated	(-)
		diabetes			36.4	M(+)	(+)	5300	1.01				
7	55 F	acute bronchitis	moderate	100 × 2 × 7	36.6	PM(++)	(+)	4700	2.32	NF ↓ NF	good	unknown	(-)
		none			36.2	M(+)	(-)	4900	0.32				
8	74 M	acute bronchitis	moderate	100 × 2 × 7	36.7	PM(++)	(+)	5200	0.20	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	fair	persisted	(-)
		none			36.6	PM(+)	(+)	4400	0.08				
9	65 M	pneumonia	moderate	200 × 2 × 6	38.1	PM(++)	(+)	7100	13.05	NF ↓ NF	excellent	unknown	(-)
		none			36.4	M(+)	(+)	7200	3.20				
10	50 M	chronic bronchitis	moderate	200 × 2 × 14	36.8	PM(++)	(+)	9900	6.90	NF ↓ NT	fair	unknown	(-)
		diabetes			36.4	PM(+)	(+)	12200	6.62				
11	71 M	chronic bronchitis	moderate	200 × 2 × 14	37.4	PM(++)	(+)	12700	13.70	NF ↓ NF	good	unknown	(-)
					36.4	M(+)	(+)	10000	0.23				
12	64 M	chronic respiratory disease with infection	moderate	200 × 2 × 14	37.7	PM(++)	(+)	9900	6.04	NF ↓ NF	good	unknown	(-)
		(bronchial asthma)			37.0	M(+)	(-)	8000	1.26				
13	76 F	bronchiectasis with infection	moderate	200 × 2 × 14	38.2	PM(++)	(+)	11400	20.41	NF ↓ <i>X. maltophilia</i>	good	unknown	(-)
					36.6	M(+)	(+)	3300	0.53				

NF: normal flora

Table 4. Clinical efficacy of balofloxacin classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Severity of diseases		Clinical efficacy				Effective rate (%)
		mild	moderate	excellent	good	fair	poor	
Acute pharyngitis	5	5			5			5/5
Acute bronchitis	3	1	2	1	1	1		2/3
Pneumonia	1		1	1				1/1
Chronic bronchitis	2		2		1	1		1/2
Chronic respiratory disease with infection	2				2			2/2
Total	13	6	7	2	9	2		11/13 (84.6)

の他の症状の改善が認められなかったのでやや有効とした。起炎菌と推定される病原細菌は分離されなかった。

一方、起炎菌は3症例より各1株が分離された。そのうち、*S. aureus*と*Branhamella catarrhalis*は除菌されたが、前述の如く*S. pneumoniae*が残存した。

本治験では65歳以上の高齢者の参加が7名と多かったが、副作用は1例も発現しなかった。また、臨床検査値の異常変動も全く発現しなかった。

Ⅲ. 考 察

BLFXはキノロン母格7位にメチルアミノピペリジニル基を導入することによってグラム陽性菌に対する抗菌力を増強し¹⁾、8位メトキシ基の導入によって光線照射に対する安定性を向上させた新規化合物である⁹⁾。

今試験で、我々は、本剤がグラム陽性菌に対してSPFXに匹敵する優れた抗菌力を示すことを確認した。但し、グラム陰性菌に対しては既知キノロン薬のMICが低いこともあって、やや劣る傾向がみられた。

一方、上気道および下気道感染症13例に対し、全例1日100~200mg、2回の投与により、11例に著効(2)および有効(9)で、本剤の有効率は84.6%であった。この成績は本剤の呼吸器感染症を対象とする全国規模の成績とほぼ同等であった⁹⁾。

本治験では65歳以上の高齢者が13症例中7例と半数以上を占めたが、副作用、臨床検査値異常は全く発現しなかった点、本剤の安全性を裏付けた。

以上の成績より、BLFXは呼吸器感染症に対して安全で有用な新規経口抗菌薬であると考えられた。

文 献

- 1) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 2) Iwasaki H, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K,

Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of Q-35, a novel fluoroquinolone. *Chemotherapy* 41: 100~112, 1995

- 3) Nakashima M, Uematsu T, Wada K: Pharmacokinetics and safety of Q-35, a new 8-methoxy quinolone in healthy male volunteers. 32nd ICAAC Abstract No. 1014, 1992
- 4) Hori S, Kanemitsu K, Nakashio S, Simada J: Convulsant activity of Q-35, a newly synthesized quinolone. A comparative study on convulsant activity of new quinolones. 32nd ICAAC Abstract No. 1013, 1992
- 5) 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
- 6) Marutani K, et al: 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
- 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) 国井乙彦，副作用判定基準検討委員会：抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 9) 熊澤浄一，松本文夫：第42回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。Balofloxacin(Q-35)，福岡，1994

Basic and clinical studies of an oral quinolone drug balofloxacin

Michihiro Sakauchi, Masataka Katsu, Noboru Aosaki and Akira Ohishi

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura 300, Japan

A new oral fluoroquinolone, balofloxacin, was basically and clinically investigated as follows.

The drug exhibited excellent antibacterial activity against gram-positive bacteria, which was comparable to that of sparfloxacin. The antibacterial activity against gram-negative bacteria was, however, slightly inferior to that of other quinolone drugs.

The clinical efficacy was rated as excellent in 2, effective in 9 and slightly effective in 2, among a total 13 patients with respiratory tract infections, for an efficacy rate of 84.6%. Neither side effects nor abnormal changes in clinical laboratory test values were observed.