

Balofloxacinの薬物動態試験ならびに呼吸器感染症 に対する臨床的検討

青木信樹・柳沢善計

信楽園病院内科*

腎機能低下の程度の異なる3名の高齢者にbalofloxacin (BLFX：開発コードQ-35) 200mgを1日1回7日間反復経口投与し、初回投与1日目、4日目および7日目については投与後0, 1, 2, 4, 6, 8, 12時間後に、2, 3, 5, 6日目については投与時点の血清中濃度を測定した。尿中濃度については初回投与1日目、4日目および7日目は0~4時間、4~8時間、8~12時間、12~24時間に2, 3, 5, 6日目については0~12時間、12~24時間での蓄尿中濃度を測定した。初日の血中濃度からシミュレートした曲線とその後の血中濃度の推移はほぼ一致しており蓄積性は認められなかった。また腎機能障害が高度になるに従い、 $T_{1/2\beta}$ の延長、AUCの増大が認められ、逆に168時間までの蓄積尿中回収率は低下した。

臨床的検討においては、呼吸器感染症22例、胆嚢・胆管炎4例、尿路感染症1例の計27例を対象に実施した。呼吸器感染症に対しては1回200mgを1日1回7日間、胆嚢・胆管炎に対しては1回100mgを1日2回11~14日間、さらに尿路感染症に対しては1日1回100mgを7日間、いずれも食後に服用した。その結果1例で無効だった以外は26例全てが有効で、有効率は96.3%であった。副作用は特に認められなかったが、臨床検査成績上、GOT・GPT, GPT, BUN軽度の上昇がそれぞれ1例に認められた。

Key words : balofloxacin, 腎機能低下, 高齢者, 体内動態, 呼吸器感染症

Balofloxacin (BLFX) は中外製薬株式会社研究所で創製され、日本チバガイギー株式会社と共同開発されたニューキノロン系合成抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し¹⁾、特に既存のニューキノロン薬では作用の弱かった *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma*²⁾, *Chlamydia*³⁾ などに対し強力な抗菌活性を示す。

今回、我々は、慢性気管支炎1例、肺炎2例の腎機能低下の程度の異なる高齢者に対し本剤を投与し血中濃度、ならびに尿中回収率を7日間にわたってモニターす

るとともにその臨床効果について検討した。

また、上記3例を含む22例の呼吸器感染症、胆嚢・胆管炎4例、さらに1例の尿路感染症に対する本剤の使用効果について検討する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 腎機能程度の異なる高齢者における血中濃度、尿中回収率ならびにその臨床効果

1. 方法

クレアチニンクリアランスの異なる患者(症例1, 18, 19: Table 1) にBLFX200mgを1日1回7日間反復経口投与し、血中濃度ならびに尿中回収率について検討した。

Table 1. Background of elderly patients with renal dysfunction

Case no.	Age (yr) & Sex	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)	Diagnosis (Underlying disease)
1	79 F	37.0	14.4	chronic bronchitis (cardiac dysfunction)
18	79 M	43.0	27.3	pneumonia
19	96 F	50.0	33.6	pneumonia urogenital tract infection (cerebral infraction)

*〒950-21 新潟市西有明町1-27

血液は初回投与1日目、4日目および7日目については投与後0, 1, 2, 4, 6, 8, 12時間後に、2, 3, 5, 6日目については投与直前に採取し、血清中濃度を測定した。尿中濃度については初回投与1日目、4日目および7日目は0~4時間、4~8時間、8~12時間、12~24時間に、2, 3, 5, 6日目については0~12時間、12~24時間での蓄尿中濃度を測定した。

薬剤濃度は、HPLC法を用いて測定し、シミュレーションカーブは、初日の薬剤濃度推移より算出した。

2. 結果

クレアチニンクリアランスは、症例1で14.4ml/min、症例18で27.3ml/min、症例19で33.6ml/minあった(Table 1)。腎機能低下の著しい症例1でCmax, AUCが最も高く、次いで、症例18, 19の順で健常人に近くなっていった(Fig 1)。症例19での結果は、第I相試験での健常人の連投結果⁴⁾と同程度であった。しかしながら、各患者の初回投与から算出したシミュレーションカーブには、その後の血中濃度推移は一致しており、体内蓄積性は認められなかった。

一方、尿中回収率は、血中濃度推移を反映して、症例1では20%弱と低かったが、症例18は60%、症例19は80%で、健常人とほぼ同等な結果が得られた。

II. 臨床成績

1. 対象と方法

1) 対象

平成4年7月から平成6年9月までの間に信楽園病院内科を受診し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症22例、胆嚢・胆管炎4例、尿路感染症1例の計27例(男性17例、女性10例、37歳~96歳まで、平均年齢70.8歳)を対象とした。呼吸器感染症の内訳は、肺炎6例、慢性気管支炎の急性増悪、感染を伴った肺気腫、陳旧性肺結核二次感染各2例、気管支拡張症4例、感染を伴った気管支喘息3例、その他3例であった。

2) 使用法、使用量

呼吸器感染症は全例200mg1日1回、7日間で、朝食後30分以内に服用し、総使用量は1400mgであった。胆嚢炎の2症例については1回100mgを1日2回14日間服用し、胆管炎については11日間と14日間の服用の2症例であった。尿路感染症は100mg1日1回、7日間で総量700mgであった。

3) 効果判定基準、副作用の検討

臨床効果の判定は、臨床症状、検査成績、胸部レントゲン所見の改善度、起炎菌の消長などをもとに著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)、判定不能(unknown)5段階評価とした。副作用については、ニューキノロン系抗菌薬に認められる消化器症状、頭重感等の中枢症状、過敏症などに留意し、また臨床検査については、治験薬投与前後に、血液学的検査、生化学的

検査、尿検査等についての変動を検討し、日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告「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」⁵⁾を参考に判定した。

2. 成績

1) 臨床効果

有効26例、無効1例で、全体の有効率は96.3%であった。個々の症例構成はTable 2に、臨床検査値はTable 3に示す。

症例1は慢性気管支炎で、起炎菌として*E. cloacae*検出例、臨床症状、CRPの陰性化を認め有効と判定した。症例2は慢性気管支炎の急性増悪症例で、初回投与時点で37.3℃の発熱を認め、顕著な咳嗽と喀痰、胸部ラ音が認められたが、本剤投与により3日目には解熱、その他の症状も7日後にはほぼ改善したため有効と判断した。

症例3は軽度の気管支拡張症例で、*P. aeruginosa* + *S. aureus*の複数菌感染症例であったが、両菌種とも消失し、微熱、咳嗽、膿性痰も改善、有効例であった。症例4は*S. pneumoniae*を起炎菌とした気管支拡張症で、発熱はなかったものの咳嗽、膿性痰が持続し入院。BLFX服用により菌も消失し、臨床症状、胸部レ線像、CRPの陰性化により有効と判定。症例5は気管支拡張症にて入院中に更に発熱が持続し、咳嗽、喀痰の増悪を認めためたために使用。起炎菌は検出されなかったものの臨床症状、胸部レ線所見の改善を認め有効と判定。症例6は微熱、咳嗽、膿・血性痰が持続したため受診、気管支拡張症と診断した。本剤投与7日目までにすべての症状が改善し有効であった。

症例7は基礎疾患に陳旧性肺結核症を伴った慢性呼吸器疾患の二次感染例。陳旧性肺結核に伴う低肺機能により入院管理中に微熱、膿性痰が出現本剤を投与した。起炎菌として*M. (B.) catarrhalis*が検出されたが、2日後に消失、その他症状も回復し有効と判定した。症例8は症例7と同様、陳旧性肺結核症に伴う二次感染例で、起炎菌に*K. pneumoniae*を検出し、咳嗽、膿性痰、胸部レ線の異常陰影を認めた。投与後、起炎菌は消失し、胸部レ線所見、CRP、臨床症状が改善した。

症例9は慢性的に気管支喘息を有し、外来にて予後管理を行っていたが、症状が悪化し、微熱、膿性痰を認めためたため再受診。咳嗽、CRPの改善と*H. influenzae*の消失が見られ、有効と判定した。症例10は気管支喘息にて外来管理中に微熱、咳嗽、膿性痰が発現し、本剤投与を開始した。7日間の投与で臨床症状の改善が確認された。症例11も10と同様、気管支喘息にて外来管理中に二次感染を併発し、当院に受診。*M. (B.) catarrhalis*が喀痰より検出され、自覚症状として呼吸困難、胸部ラ音を認めた。本剤の投与により起炎菌の消失と臨床症状の改善が見られ、有効例であった。

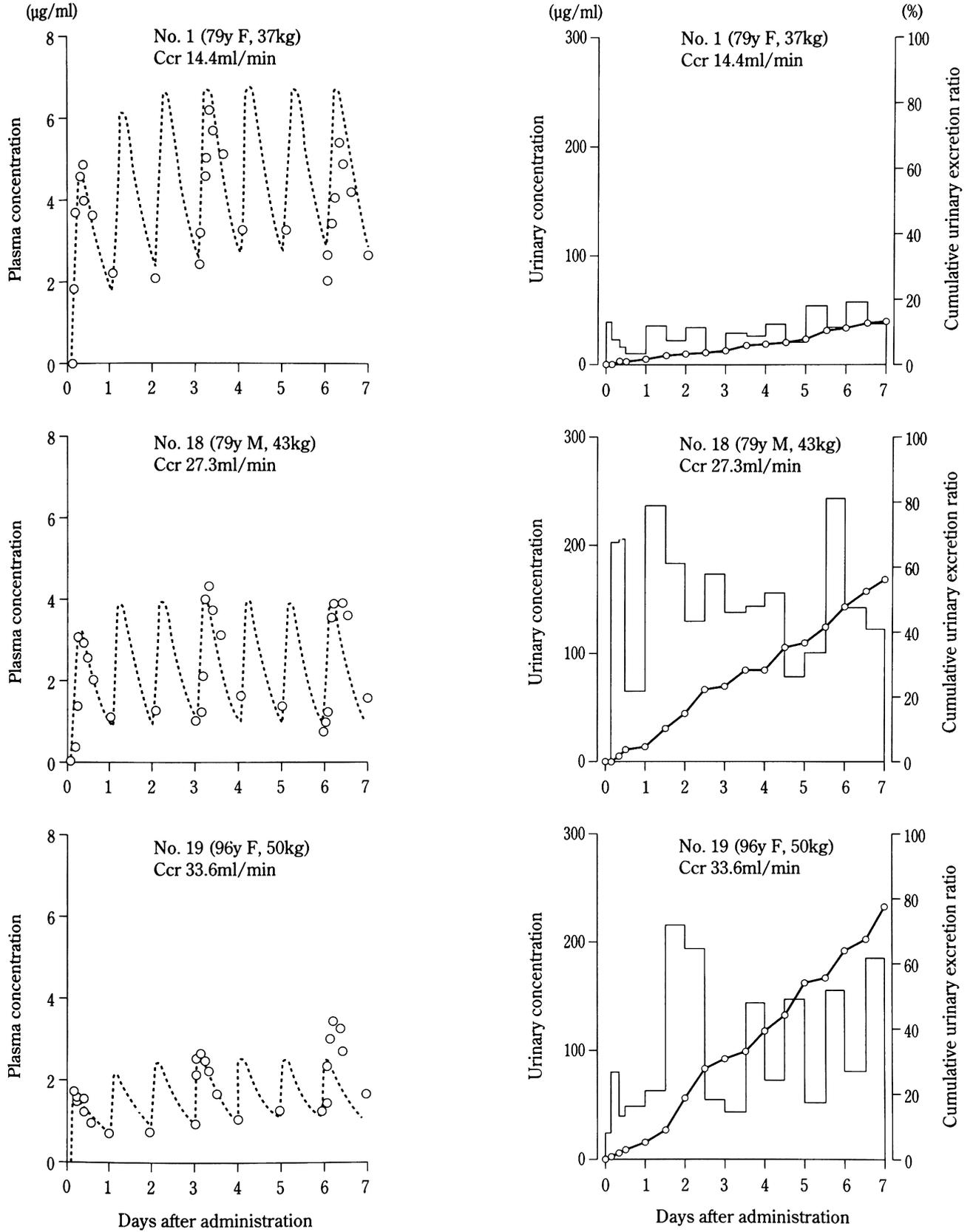


Fig. 1. Serum levels and urinary excretion of balofloxacin following multiple oral administration in patients with renal dysfunction.

症例12は肺気腫を患っており、その症状の悪化により本院に外来受診。起炎菌として*S. pneumoniae*を検出。臨床症状としては微熱、咳嗽、膿性痰が見られたが、7日間の投与で、若干喀痰症状が残ったものの、その他は全て改善あるいは消失したため、有効であった。症例13は肺気腫にて外来管理中に気道感染を反復しており、本剤投与3日前より微熱、膿性痰が出現、当院受診にて本剤の投与を開始した。*S. pneumoniae*+*H. influenzae*の複数菌感染であったが、7日間の投与で臨床症状、胸部レ線像所見の改善を見、菌も消失したため、有効と判断した。症例14は軽度慢性呼吸器疾患の二次感染で、基

礎疾患が間質性肺炎、合併症に自然気胸を併発した患者で、起炎菌として*K. pneumoniae*が検出された。BLFX服用により起炎菌は消失、解熱、咳嗽、膿性痰も改善し、胸部レ線像の改善を認め、有効と判定した。症例15ならびに16はいずれも肺癌を基礎疾患に持った慢性呼吸器疾患の二次感染症で、起炎菌は共に判明しなかった。症例16については臨床症状、胸部レ線像、CRPが改善し有効であったが、症例15はこれら症状の改善が認められず無効と判断した。

症例17は中等度の肺炎症例で、前治療としてセフェム系抗菌薬(cefazolin)を使用したのが、無効であった。起

Table 2. Clinical results of balofloxacin treatment

Case no.	Age (yr) & Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Day	Total dose (mg)	Organisms isolated		Bacteriological effects	Clinical effects	Adverse event
						before	after			
1	79F	Chronic bronchitis	200×1	7	1400	<i>E. cloacae</i> (3+)	<i>E. cloacae</i> (+)	decreased	good	(-)
2	51F	Chronic bronchitis	200×1	7	1400	not detected		unknown	good	(-)
3	77M	Bronchiectasis	200×1	7	1400	<i>P. aeruginosa</i> (3+) <i>S. aureus</i> (2+)	(-)	eradicated	good	(-)
4	62F	Bronchiectasis	200×1	7	1400	<i>S. pneumoniae</i> (3+)	(-)	eradicated	good	(-)
5	70F	Bronchiectasis	200×1	7	1400	not detected		unknown	good	(-)
6	63F	Bronchiectasis	200×1	7	1400	not detected		unknown	good	(-)
7	66M	Old Tbc+inf.	200×1	7	1400	<i>M(B). catarrhails</i> (3+)	(-)	eradicated	good	(-)
8	70M	Old Tbc+inf.	200×1	7	1400	<i>K. pneumoniae</i> (3+)	(-)	eradicated	good	(-)
9	72M	Bronchial asthma+inf.	200×1	7	1400	<i>H. influenzae</i> (2+)	(-)	eradicated	good	(-)
10	37M	Bronchial asthma+inf.	200×1	7	1400	not detected		unknown	good	(-)
11	70M	Bronchial asthma+inf.	200×1	7	1400	<i>M(B). catarrhalis</i> (3+)	(-)	eradicated	good	(-)
12	76M	Chronic pulmonary emphysema+inf.	200×1	7	1400	<i>S. pneumoniae</i> (3+)	(-)	eradicated	good	(-)
13	73M	Chronic pulmonary emphysema+inf.	200×1	7	1400	<i>H. influenzae</i>	(-)	eradicated	good	(-)
14	67M	Interstitial pneumonia+inf.	200×1	7	1400	<i>K. pneumoniae</i> (2+)	(-)	eradicated	good	GPT↑
15	81F	Lung Cancer+inf.	200×1	7	1400	not detected		unknown	poor	(-)
16	86M	Lung Cancer+inf.	200×1	7	1400	not detected		unknown	good	BUN↑
17	45M	Pneumonia	200×1	7	1400	not detected		unknown	good	GOT・GPT↑
18	79M	Pneumonia	200×1	7	1400	<i>K. pneumoniae</i> (3+)	(-)	eradicated	good	(-)
19	96F	Pneumonia	200×1	7	1400	<i>β-Streptococcus</i> (3+) <i>S. marcescens</i> (3+)	<i>β-Streptococcus</i> (3+) <i>S. marcescens</i> (3+)	persisted	good	(-)
20	83M	Pneumonia	200×1	7	1400	<i>K. pneumoniae</i> (2+)	(-)	eradicated	good	(-)
21	71M	Pneumonia	200×1	7	1400	<i>H. influenzae</i> (3+)	(-)	eradicated	good	(-)
22	63M	Pneumonia	200×1	7	1400	not detected		unknown	good	(-)
23	65F	Cholecystitis	100×2	14	2800	<i>K. oxytoca</i> (105) <i>C. perfringens</i> (105)	not tested	unknown	good	(-)
24	85M	Cholecystitis	100×2	14	2800	not tested	not tested	unknown	good	(-)
25	82M	Cholelithiasis	100×2	14	2800	<i>E. coli</i> (105)	not tested	unknown	good	(-)
26	64F	Cholelithiasis	100×2	11	2200	not tested	not tested	unknown	good	(-)
27	78F	Urinary tract infection	100×1	7	700	<i>E. coli</i> (3+)	(-)	eradicated	good	(-)

inf.: infection

Table 3. Laboratory values before and after administration of balofloxacin

Case no.	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-p (IU)	LDH (U)	γ -GTP (U/l)	LAP (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	B	492	13.2	41.3	7600	11.9	14	16	1	328	494	17	36	0.2	30	2	0.88
	A	447	12.1	38.4	5400	21.4	7	19	5	353	479	20	40	0.4	40	2.3	<0.27
2	B	446	11.9	37.8	8400	28.7	60	18	14	241	424	15	53	0.3	15	0.6	1.28
	A	463	12.3	39.2	6800	27.8	63	22	18	234	422	14	51	0.3	15	0.6	<0.27
3	B	401	11.1	36.2	5400	27.4	15	21	13	220	315	11	38	0.3	18	0.8	1.74
	A	396	11.3	36.1	5100	30.1	11	22	16	208	298	13	38	0.3	14	0.8	<0.27
4	B	375	10	32.9	5200	34.9	58	15	8	220	324	11	35	0.2	18	0.6	1.02
	A	360	9.8	31.9	3800	28.5	32	17	11	190	285	11	32	0.3	14	0.5	<0.27
5	B	399	10.1	34.7	9800	48.6	119	20	10	251	286	25	44	0.2	14	0.5	3.34
	A	385	10.3	34.5	9100	52.4	157	21	11	247	336	30	43	0.2	10	0.5	2.86
6	B	497	14.1	43.6	8600	14.9	10	16	11	190	351	27	52	0.6	17	0.6	1.27
	A	479	13.8	42.6	5300	14.8	11	17	10	190	335	23	49	0.6	19	0.7	<0.27
7	B	340	9.9	33.8	4900	18.3	5	30	12	187	259	9	43	0.4	9	0.6	3.85
	A	388	10.9	38.4	3200	19.9	22	36	14	224	234	11	45	0.2	13	0.6	0.62
8	B	407	12.3	41.9	7700	16.8	74	75	52	233	304	9	41	0.4	13	0.9	8.28
	A	424	12.8	43.1	5400	25.5	58	52	37	216	305	9	44	0.3	10	0.9	1.53
9	B	439	12.9	41.5	7300	29.9	83	20	22	270	343	33	51	0.3	17	1.2	1.38
	A	433	12.8	41	4000	33	55	24	22	231	308	24	48	0.3	19	1.2	<0.24
10	B	515	15.7	46.7	10100	19	19	10	14	182	352	17	50	0.7	15	1	1.6
	A	524	15.7	47.6	8200	24.9	10	19	13	160	409	16	48	0.4	16	0.9	0.38
11	B	483	13.3	42.4	9400	25.8	24	20	19	233	351	12	32	0.9	15	0.8	4.67
	A	452	12.1	39.8	6800	30	15	23	21	244	348	20	30	0.4	16	0.8	<0.27
12	B	441	13.9	42.6	4900	15.4	31	21	22	162	342	25	44	0.5	21	0.7	5
	A	425	13.8	41.2	3900	22	36	26	24	166	311	25	42	0.5	21	0.9	0.3
13	B	330	10.5	33.1	4300	19.9	45	31	22	596	496	92	129	0.3	21	0.7	1.83
	A	327	10.3	33	4500	21.8	30	44	28	533	513	84	125	0.4	14	0.8	<0.27
14	B	450	15	44.6	6700	9.3	124	44	32	260	353	60	70	0.5	11	0.9	2.54
	A	426	13.9	42.8	5400	11.6	47	60	46	267	391	56	67	0.4	12	0.8	<0.24
15	B	339	10	31.2	18800	56.3	83	14	18	280	325	40	48	0.4	21	0.6	7.89
	A	320	9.1	29.9	12900	48.3	45	13	18	251	314	40	43	0.3	12	0.4	8.42
16	B	455	14.7	45.3	5600	21.6	32	27	18	427	720	84	60	0.6	18	1.1	1.54
	A	436	14	44.1	6700	27.9	17	18	13	375	355	79	57	0.6	28	1.3	0.58
17	B	405	12.4	38.1	11200	10.6	22	13	10	195	313	9	38	0.4	19	0.4	12.5
	A	397	12.1	36.9	6500	24	6	42	63	134	412	13	41	0.2	15	0.5	0.25
18	B	274	8.3	27.1	6900	16	27	19	7	232	344	11	40	0.3	7	0.7	3.3
	A	292	8.7	28.9	3900	19.8	42	21	17	277	289	13	41	0.4	9	0.8	2.49
19	B	390	11.7	36.4	6900	17	16	25	18	346	409	8	47	0.6	26	0.9	0.78
	A	359	10.9	33.7	6200	19	10	29	20	331	423	9	46	0.6	27	1	<0.27
20	B	416	12	39.2	9700	30.7	32	50	38	362	274	30	48	0.4	25	1	3.88
	A	435	12.9	40.1	6800	30.2	18	26	31	406	250	31	53	0.6	20	1	1.89
21	B	360	11.8	37.8	10500	22.6	16	17	11	135	325	13	36	0.5	21	0.9	1.85
	A	379	12.1	38.1	5600	20.5	18	19	12	142	318	15	33	0.6	24	0.9	<0.26
22	B	415	11.9	38.2	7300	33.9	53	44	49	384	228	50	68	0.5	11	0.7	3.83
	A	423	12	39.5	6700	34.7	30	32	27	367	249	58	70	0.4	13	0.7	1.13
23	B	399	11.7	37.2	10800	30.3	120	33	81	691	442	194	172	0.6	7	0.4	13.9
	A	430	12.9	40.5	3600	17.8	34	41	37	444	487	89	121	0.7	12	0.5	0.7
24	B	390	12.1	37.5	8200	18.3	30	34	53	412	331	66	70	1.1	24	0.6	19.04
	A	379	11.6	36.8	4200	33.5	30	19	27	227	238	31	45	0.3	17	0.8	<0.25
25	B	283	9.7	30.3	6000	23.8	21	74	51	1849	324	81	119	26.8	15	0.9	5.1
	A	239	8.7	22.2	3000	22.2	21	102	89	808	338	28	76	9.5	11	1.1	<0.25
26	B	414	13.2	40.7	5500	15.1	33	107	242	553	378	250	142	2.2	12	0.6	6.12
	A	398	12.5	39.4	4300	25.5	12	23	35	349	285	98	76	0.7	18	0.7	<0.25
27	B	253	7	23.3	6500	30	153	66	23	2705	322	210	211	0.6	20	0.9	4.38
	A	256	7	23.8	4100	29.6	172	42	17	2684	315	214	214	0.5	15	0.8	1.24

炎菌は不明であったが、解熱、咳嗽、喀痰の改善が認められ有効と判定した。症例18は合併症に胸膜炎を伴った肺炎例で、微熱、咳嗽、膿性痰が持続し、胸部レ線にて異常陰影を認めたため入院、本剤服用によりこれらの症状が改善し有効であった。症例19は脳梗塞にて入院し、予後管理中に肺炎を併発した症例で、起炎菌として β -*Streptococcus* sp. + *S. marcescens*が検出された。本剤200mg/日を7日間投与し、全般的な症状の改善を認め有効と判定。症例20は右上腕骨骨折により入院途中より、微熱、咳嗽、膿性痰が持続し、細菌学的にも*K. pneumoniae*を検出した。本剤投与により、解熱、咳嗽の改善等の臨床症状の改善、起炎菌の消失より有効と判定。症例21は*H. influenzae*を起炎菌とした肺炎例で、37.7°Cの発熱と咳嗽、膿性痰が見られ、本剤投与で3日後に喀痰量・性状が改善し、7日投与後には臨床症状の改善と起炎菌の消失が確認された。症例22も肺炎で、起炎菌の同定はできなかったものの、症例21と同等な臨床症状を呈し、7日間の投与で改善した。

症例23, 24は胆嚢炎症例である。症例23は髄膜腫の手術目的で当科に入院したところ、発熱・腹痛を訴え、胆汁中より*K. oxytoca*, *C. perfringens*を検出、胆嚢炎と診断、経皮経肝胆嚢ドレーナージを施行。その後に本剤100mgを1日2回14日間服用した。その結果、腹痛などの臨床症状の改善に加え、CRPの陰性化を認め有効と判断した。症例24は右背部痛により当科を受診。本剤の服用により臨床症状の改善、肝機能障害の著しい改善を認め有効と判定した。症例25, 26はいずれも胆管炎症例である。症例25は半月程前より黄疸が出現し、その後改善が見られないために当科を受診。胆汁中より*E. coli*を検出し、その他の臨床症状等から胆管炎と診断。本剤投与開始日にPTCDを施行したものの、14日間の服用で臨床症状の改善、CRPの陰性化を認めたため有効と判定した。症例26は全身倦怠感、上腹部痛が持続するため当院外来を受診。閉塞性黄疸の診断で同日入院。本剤を11日間服用により臨床症状の改善、CRPの陰性化を認め有効と判定した。また、肝機能障害についても著しい改善を認めた。

症例27は慢性気管支炎にて入院管理中微熱、下腹部痛、残尿感が出現、尿路感染症と診断し、本剤を投与した。投与3日後には下腹部痛、残尿感が消失し、細菌学的にも*E. coli*が消失したため有効と判定した。

Ⅲ. 考 察

一般的に薬剤の体内動態は腎機能低下により影響されることより、Ccrの程度が14.4ml/min, 27.3ml/min, 33.6ml/minと異なる3名の患者にBLFXを経口投与し体内動態を検討した。その結果、障害の程度が大きくなるにつれて血中濃度の上昇が認められた。しかし、初回投与時の濃度移行から算出したシミュレーションにその後

の推移は一致しており、腎機能低下による体内蓄積性は少ないと考えられた。なお、Ccr 33.6ml/minの患者では健常成人の血中移行とほぼ同様な推移を示した。これらの患者は肺炎（症例19(Ccr 33.6ml/min)および症例18(Ccr 27.3ml/min)、慢性気管支炎例(症例1(Ccr 14.4ml/min))で、いずれも臨床症状の改善および起炎菌の消失を認め有効と判定された。

これらの臨床成績より、腎機能が低下した高齢者においてはBLFX1回の投与で十分な血中濃度が期待でき、臨床効果もそれを反映して良好な結果が得られることが示された。逆に2回投与では血中濃度が低下の程度に伴い上昇することから、副作用の発現を考慮に入れる必要がある。

一方、呼吸器感染症22例、胆嚢・胆管炎4例、尿路感染症1例に本剤を投与した結果、肺癌にて経過観察中に感染症を併発した1例を除き、残り26例は有効であった。起炎菌は15例から分離され、そのうち単独菌感染は12例で、*K. pneumoniae* 4株、*S. pneumoniae* 2株、*H. influenzae* 2株、*M. (B.) catarrhalis* 2株、*E. cloacae* 1株、*E. coli* 1株が分離された。複数菌感染としては、*P. aeruginosa* + *S. aureus*, β -*Streptococcus* sp. + *S. marcescens*, *S. pneumoniae* + *H. influenzae*が検出された。このうち、症例1(慢性気管支炎)の*E. cloacae*および症例19(肺炎例)の β -*Streptococcus* sp. + *S. marcescens*が残存した以外は全て消失した。これら起炎菌判明例の臨床効果は、症例1, 19を含め全例有効であった。なお、胆嚢・胆管炎で、1例ずつ起炎菌同定されたものの(症例23 *K. oxytoca* + *C. perfringens*, 症例25 *E. coli*)投与後検査が実施できず、菌の消長については不明であった。

一方、臨床検査値で、GOT・GPT, GPT, BUNの上昇が各1例ずつ3例に認めた。GPT値は投与終了後すみやかに低下した。副作用は特に認められず、全般的な安全性評価では臨床検査値異常の発現した3例を除き、安全と判定した。

以上の結果より、本剤は各種呼吸器感染症に他のニューキノロン系抗菌薬と比べても遜色無い効果を発揮し、安全性も高く有用な薬剤と考えられる。

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) Gohara Y, Arai S, Akashi A, Kuwano K, Tseng Cheng-Chuang, Matsubara S, Matsumoto M, Furudera T: *In vitro* and *in vivo* activities of Q-35, a new fluoroquinolone, against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1826~1830, 1993
- 3) 永山在明: Balofloxacinの*Chlamydia trachomatis*に

- 対する *in vitro* 抗菌力。日化療会誌 43 (S-5): 495~497, 1995
- 4) 中島光好, 植松俊彦, 福地美保, 中野真子, 小菅和仁: Balofloxacinの臨床第 I 相試験 II. 反復経口投与。日化療会誌 43(S-5): 141~159, 1995
- 5) 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

Pharmacokinetic and clinical studies of balofloxacin on respiratory infectious diseases

Nobuki Aoki and Yoshikazu Yanagisawa

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

1-27 Nishiariake-cho, Niigata 950-21, Japan

Balofloxacin (BLFX: development code Q-35) was orally administered at 200 mg once a day for 7 days to 3 elderly patients with varying degrees of renal dysfunction. The curve simulated from the plasma concentration of BLFX on the first day was generally consistent with the subsequent changes in plasma concentration, showing no accumulation. As renal dysfunction progressed, $T_{1/2}$ was prolonged, and the area under the curve (AUC) increased. In contrast, the rate of recovery from urine accumulated up to 168 hours was decreased.

Clinical efficacy was investigated in 27 patients: 22 with various respiratory infectious diseases, 4 with cholecystocholangitis and 1 with urinary tract infection. BLFX was administered to the patients with respiratory infectious diseases at a dose of 200 mg once a day for 7 days. BLFX was administered to the patients with cholecystocholangitis at a dose of 100 mg twice a day for 11~14 days. BLFX was administered to the patient with urinary tract infection at a dose of 100 mg once a day for 7 days. Clinical efficacy was good in 26 patients, for an efficacy rate of 96.3%. Although no particular side effects were observed, slight elevations of GOT and GPT were observed in 1, a slight elevation of GPT in 1, and a slight elevation of BUN in 1 on clinical laboratory tests.