

新規経口用キノロン薬balofloxacinの試験管内抗菌力と 呼吸器感染症に対する臨床効果

高木健三

名古屋大学第二内科*

荒井 孝・小川清隆・松本浩平

土岐市立総合病院内科

野田康信・権田秀雄

豊橋市民病院第四内科

田野正夫・近藤征史#

刈谷総合病院内科

(*現 名古屋大学第二内科)

原 通廣#・進藤 丈・堀場通明

大垣市民病院呼吸器科

(*現 国立療養所東名古屋病院内科)

渡辺好明・田中 齊

愛知県厚生農業協同組合連合会加茂病院内科

新規経口用キノロン薬balofloxacin (BLFX)の抗菌力を新鮮臨床分離株(1992年11月～翌年3月)を用い検討した。BLFXに対する*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*および*Streptococcus pneumoniae*の感受性は0.1～1.56 μ g/mlに分布し, その活性はofloxacin (OFLX)より2～4倍, norfloxacin (NFLX)やenoxacin (ENX)より4～8倍強かった。*Haemophilus influenzae*に対してもOFLXやENXより4倍強かった。*Klebsiella pneumoniae*に対してはOFLXやENXより2～4倍劣ったが, NFLXと同等の抗菌活性を示した。

一方, 呼吸器感染症14例を対象にBLFXの臨床効果について検討した結果, 著効4例, 有効7例の感染症状改善が認められた。特に, マイコプラズマ肺炎1例を含む肺炎5例と急性気管支炎2例では全て著明に改善した。起炎菌は10症例より10菌株が分離され, 細菌学的評価可能な症例7例全てで除菌された。

安全性面では, 軽度の食欲不振とS-GPTおよびBUNの上昇が発現したが, 特に問題となる症状は発現しなかった。

以上の成績より, 本剤は呼吸器感染症の化学療法に安全かつ有用な新規経口用キノロン薬であると考えられた。

Key words : balofloxacin, 呼吸器感染症

Balofloxacin (BLFX, 治験略号Q-35)は中外製薬株式会社研究所で創製され, 同社および日本チバガイギー株式会社により共同開発された経口用キノロン薬である¹⁾。キノロン環7位に3-メチルアミノピペリジン基を, また8位にメトキシ基を配した新しい化学構造をしている。本剤の抗菌域は広く, 特に, methicillin-resistant *Staphy-*

lococcus aureus (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*など呼吸器感染領域で重要な病原微生物に対して強い抗菌力を示す²⁻⁴⁾。本剤の吸収は良好で, 血中濃度は速やかに高くなり, 血中半減期として7～8時間持続する⁵⁾。喀痰へは血中の数倍が移行する。吸収された薬剤のほとんどは未変化体のまま尿中へ排泄さ

*〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65

れ、累積尿中排泄率は70～85%に達する。このような特徴を有するBLFXに関し、今回試験管内抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的有用性について検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 試験管内抗菌力試験

供試菌株は、1992年11月～1993年3月に土岐市立総合病院内科を受診した呼吸器感染症患者の喀痰から分離された*S. aureus* 13株、*Staphylococcus epidermidis* 18株、*S. pneumoniae* 28株、*Klebsiella pneumoniae* 6株、*Haemophilus influenzae* 4株、その他7菌種の1～3株ずつを用いた。これらの菌種は分離後ドルセット卵培地(日水)に保存し、試験直前に増菌し用いた。接種菌は 10^6 cell/mlとした。

BLFXの原末(Lot no. R1C03)は中外製薬株式会社より提供された。対照薬にはnorfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX)およびofloxacin (OFLX)を用いた。いずれも3N NaOHに溶解し、3N HClで中和して、最終的に $100\mu\text{g/ml}$ となる原液を作成後、MIC測定用ブイヨン(日水)で2倍段階希釈した。MICはDynatec社製MIC 2000を用い測定した。

II. 臨床的検討

1992年11月から1993年3月までに名古屋大学医学部附属病院および関連5病院を受診した呼吸器感染症患者で、本試験参加に同意の得られた15例を対象とした(Table 3)。年齢41～82歳の男性9例、女性6例で、肺炎4例、マイコプラズマ肺炎1例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎の急性増悪1例、気管支拡張症2例、慢性呼吸器疾患の二次感染5例であった。感染症状は軽症9例、中等症6例で、重症患者は含まれなかった。

投与方法は1回量100mgまたは200mgを1日1回または2回、4～15日間経口投与した。

臨床効果は自覚症状をもとに、白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線像などの検査成績の推移を合わせて次の4段階に判定した。

著効(excellent)：自覚症状が投与数日後にほとんど消失し、検査成績も投与中あるいは投与後に著しく改善したものの。

有効(good)：自覚症状が数日間で軽減し、検査成績も投与中あるいは投与後にかなり改善したものの。

やや有効(fair)：自覚症状がある程度まで緩解したが治癒には至らなかったもので、検査成績もある程度改善したものの。

無効(poor)：自覚症状が不変または悪化し、検査成績も不変あるいは悪化したものの。

細菌学的効果は喀痰中の起炎菌の推移をもとに消失(eradicated)、減少または部分消失(decreased)、不変(unchanged)、菌交代(replaced)、判定不能(unknown)の5段階にて判定した。安全性については、副作用および臨床検査所見の推移をもとに安全、ほぼ安全、やや問題、問題、判定不能の5段階にて判定した。有用性については、臨床効果および安全性をあわせて考慮し、極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能の5段階にて判定した。副作用、臨床検査値の異常変動については日本化学療法学会副作用判定基準⁶⁾を参考に判定した。

II. 成績

1. 起炎菌の分離頻度とBLFX感受性

1992年11月から翌年3月までの5ヶ月間に土岐市立総合病院内科において喀痰検査を実施した呼吸器感染症患者のうち、96例(男性50例、女性46例)から起炎菌79菌

Table 1. Organism isolated from respiratory tract infection during 1992.11～1993.3 (Community-acquired infection)

Strains	No. of isolates	Isolation rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	(13.5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (CNS)	18	(18.8%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	(29.2%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	(6.3%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	(4.2%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	
<i>Serratia marcescens</i>	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	
Total	79	

株が分離された (Table 1)。分離頻度は順に *S. pneumoniae* > *S. epidermidis* > *S. aureus* > *K. pneumoniae* > *H. influenzae* で高かった。他の菌種はそれぞれ数株ずつ分離された。

これらの分離菌株に対する BLFX の MIC を Table 2 に示した。6.25 µg/ml を越える菌株は *S. aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* 各 1 株であった。

Fig. 1~5 に各分離菌種のキノロン薬に対する感受性分布を示した。グラム陽性球菌に対する BLFX の抗菌力は OFLX より 2~4 倍、NFLX や ENX より 4~8 倍優れた。*K. pneumoniae* に対する BLFX の MIC は 0.19~1.56 µg/ml に分布し、NFLX と同等で、OFLX や ENX より 2~4 倍劣った。BLFX は、*H. influenzae* に対して 0.1 µg/ml の濃度で供試 4 菌株全ての増殖を抑制し、OFLX や ENX より 4 倍優れた活性を示した。

2. 臨床治験成績

Table 3 に BLFX の臨床効果について示した。治験参加 15 症例中 1 例 (case no. 15) は抗菌薬併用違反のため全ての評価、対象より除外した。本症例は肺気腫を基礎疾患に有する 82 歳男性患者で在宅酸素療法中であったが、呼吸困難増強し痰のきれも悪くなってきたため入院。Flomoxef 治療により一時軽快していたが、再発したため BLFX 治療開始、MRSA 感染が確認され、minocycline と fosfomycin の点滴併用療法を実施したものである。

残る 14 例の臨床効果は、著効 4 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 78.6% (11/14 例) であった。肺炎および急性気管支炎の 7 症例はいずれも著明な症状の改善が認められた。起炎菌は 10 症例よりグラム陽性菌 4 株、グラム陰性菌 6 株の計 10 菌株が分離された。このうち、後検査未実施のため消長不明の 3 菌株を除き、

残る 7 菌株は全て除菌された。

副作用は 74 歳気管支拡張症および慢性気管支炎の患者 (case no. 10, 体重 35kg) で、400mg (分 2) 服用中 8 日後に食欲不振の訴えがあった。症状は軽度であったが、患者の希望により翌日投薬を中止した。症状は投薬中止の翌日に消失した。

臨床検査値異常変動は S-GPT の軽度上昇 (28→51U) 1 例 (case no. 8)、および S-GPT (18→60→追跡 22U) と BUN (19.6→25.1→追跡 19.5mg/ml) が増加した例 (case no. 3) で発現した。いずれも異常変動は軽度なものであった。

Table には示さないが、安全性については安全 10 例、ほぼ安全 3 例、やや問題 1 例で、安全率 92.9% であった。また、有用性については極めて有用 4 例、有用 7 例、やや有用 3 例で、有効率を反映した。有用率は 78.6% (11/14 例) であった。

Ⅲ. 考 察

1992 年末から翌春までに土岐市立総合病院を受診した呼吸器感染症患者 96 例より喀痰を採取し、細菌検査を実施した結果、*S. pneumoniae* を筆頭に、*Staphylococci*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae* など、いわゆる呼吸器感染症の四大起炎菌の分離頻度が高かった。これらの臨床分離菌株に対する BLFX の抗菌活性は対照薬に比し大変優れたものであった。特に、グラム陽性菌種はもちろん *H. influenzae* に対しても被験薬剤中最も強い抗菌力を示した。

このような BLFX の強い *in vitro* 抗菌力を反映し、治験症例より分離された起炎菌 10 株中、治療後細菌検査が実施された 7 例で全て除菌された。一方、臨床効果はマイコプラズマ肺炎を含む肺炎 5 例と急性気管支炎 2 例でいずれも著効または有効と評価され、感染症状の改善が

Table 2. Antibacterial activity of balofloxacin against causative organisms isolated during 1992.11~1993.3

Isolates	MIC (µg/ml)							
	≤0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
<i>S. aureus</i>	5	1	3	2		1	1	
<i>S. epidermidis</i>	12	1	1	3	1			
<i>S. pneumoniae</i>	13	12	3					
<i>H. influenzae</i>	4							
<i>K. pneumoniae</i>		2	1	2	1			
<i>P. aeruginosa</i>							1	
<i>M. catarrhalis</i>	1	1						
<i>Acinetobacter</i> spp.		1	1	1				
<i>E. agglomerans</i>		1						
<i>E. faecalis</i>			1					
<i>S. marcescens</i>						1		

MICs were determined by a broth dilution method (MIC 2000).

顕著であった。気管支拡張症2例(case no. 9, 10)と慢性呼吸器疾患の二次感染症例1例(case no. 11)では本剤治療を10~14日継続したが症状を改善するまでに至らなかった。いずれも慢性の呼吸器疾患を有し、感染をくり返すため経口抗菌薬では完治まで期待しえないのかもしれない。

副作用として食欲不振が1例に発現したが、本被験者の体重(35kg)を考慮すれば400mg(分2)の反復投与は過量であったかもしれない。元々本剤治療開始前より食欲不振を訴えており、本剤との因果関係は明らかでない。

臨床検査値異常変動は2例、2項目で発現したが、特に問題となるほどの重篤な変動ではなかった。

以上の成績より、本剤は*in vitro*抗菌力に優れ、呼吸器感染症の治療薬として安全で有用な新規経口用キノロン薬であると考えられた。

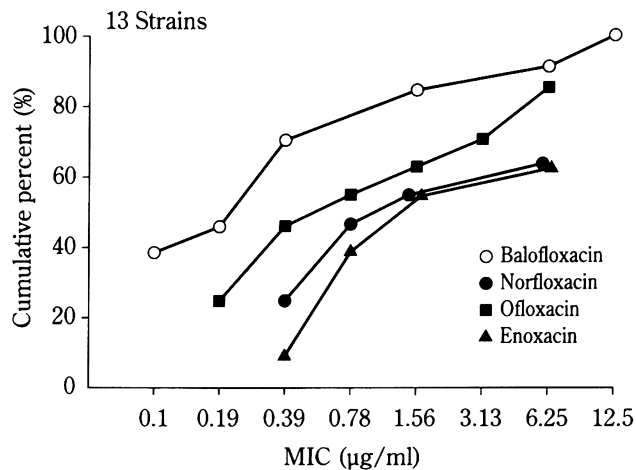


Fig. 1. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (1992. 11~1993. 3).

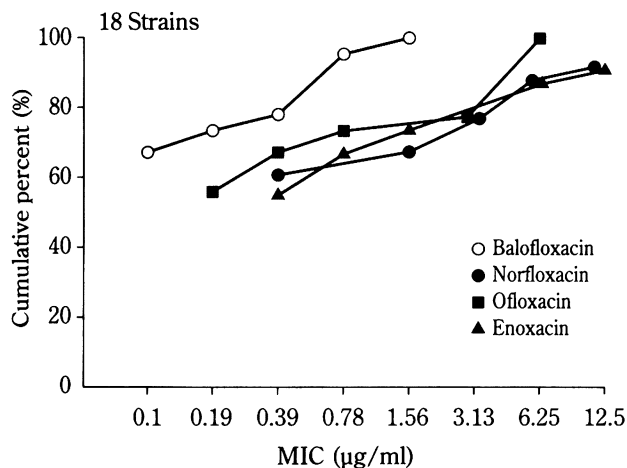


Fig. 2. Sensitivity distribution of *Staphylococcus epidermidis* (1992. 11~1993. 3).

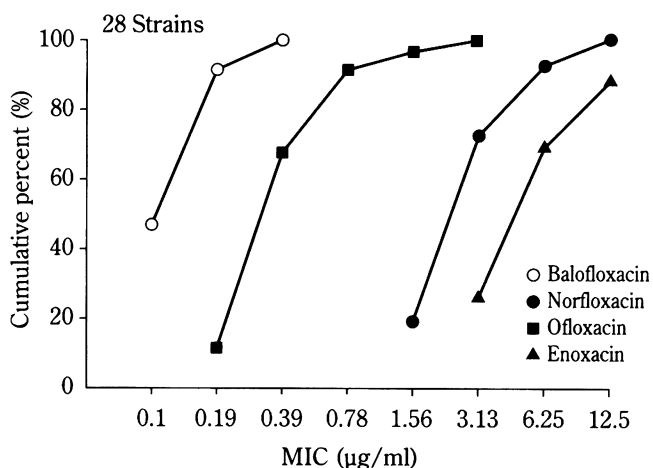


Fig. 3. Sensitivity distribution of *Streptococcus pneumoniae* (1992. 11~1993. 3).

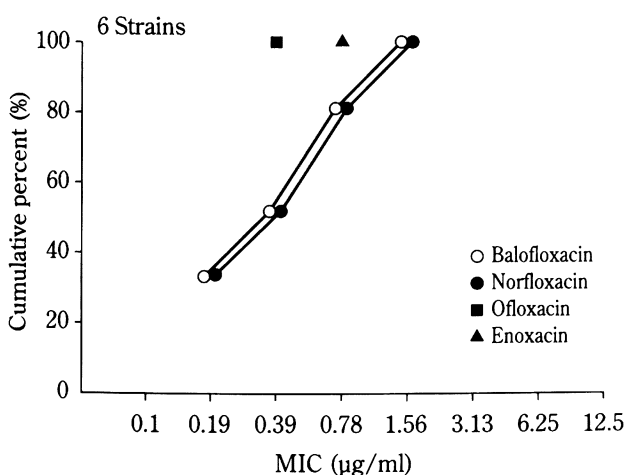


Fig. 4. Sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* (1992. 11~1993. 3).

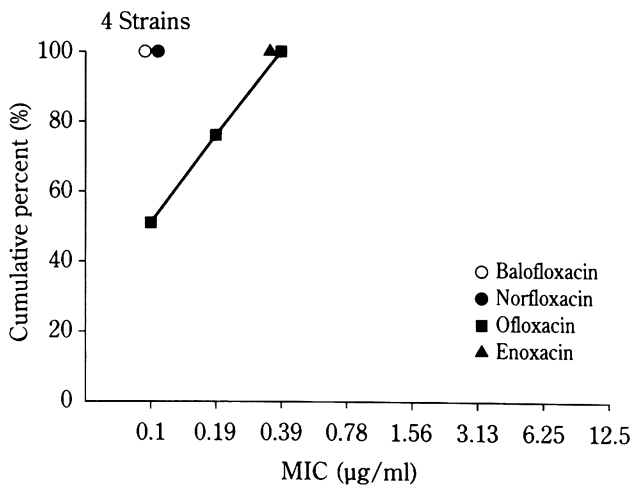


Fig. 5. Sensitivity distribution of *Haemophilus influenzae* (1992. 11~1993. 3).

Table 3. Results of clinical trials with balofloxacin

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage			Causative organisms (before)→(after)	Efficacy		Side effects
				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)		clinical	bacteriological	
1	64 F	pneumonia	chronic bronchitis	200 × 1	10	2000	<i>H. influenzae</i> (⊕) → (NT)	good	unknown	—
2	81 M	pneumonia	respiratory insufficiency	200 × 2	15	6000	<i>H. influenzae</i> (?) → (-)	good	eradicated	—
3	76 M	pneumonia	pneumoconiosis pulmonary tuberculosis	100 × 2	14	2800	<i>S. pneumoniae</i> (?) → (-)	excellent	eradicated	S-GPT ↑ BUN ↑
4	74 F	pneumonia	hypertension	100 × 2	10	2000	NT	excellent	unknown	—
5	41 M	mycoplasma pneumonia	—	200 × 2	6	2400	NF	good	unknown	—
6	68 M	acute bronchitis	—	200 × 1	4	800	<i>S. pneumoniae</i> (⊕) → (-)	excellent	eradicated	—
7	75 M	acute bronchitis	—	100 × 2	6	1200	NF	good	unknown	—
8	57 M	chronic bronchitis (acute exacerbation)	chronic bronchitis	200 × 1	9	1800	<i>H. influenzae</i> (⊕) → (-)	good	eradicated	S-GPT ↑
9	77 F	bronchiectasis	pulmonary tuberculosis	100 × 2	14	2800	<i>S. pneumoniae</i> (?) → (NT)	fair	unknown	—
10	74 F	bronchiectasis	—	200 × 2	10	4000	<i>M. catarrhalis</i> (⊕) → <i>P. aeruginosa</i> (⊕)	poor	replaced	anorexia
11	62 F	secondary infection with chronic respiratory disease	chronic bronchitis	100 × 1	14	1400	<i>P. aeruginosa</i> (++) → (NT)	fair	unknown	—
12	78 F	secondary infection with chronic respiratory disease	pulmonary fibrosis	100 × 2	7	1400	NF	good	unknown	—
13	73 M	secondary infection with chronic respiratory disease	pulmonary fibrosis	100 × 2	7	1400	<i>A. calcoaceticus</i> (+) → (-)	good	eradicated	—
14	76 M	secondary infection with chronic respiratory disease	cystic lung disease	100 × 2	7	1400	<i>S. aureus</i> (+) → (-)	excellent	eradicated	—
15	82 M	secondary infection with chronic respiratory disease	pulmonary emphysema aortic aneurysm	100 × 2	8	1400	<i>S. aureus</i> (+) → (+)	unknown*	unknown*	—

NT: not tested NF: normal flora * because of cocombinant with other antibiotics from the 5th day

文 献

- 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
- Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 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
- 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
- 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 I. 単回経口投与。日化療会誌 43(S-5): 115~140, 1995
- 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

In vitro antibacterial activity of a new quinolone drug for oral use, balofloxacin, and its clinical effects on respiratory infectious diseases

Kenzo Takagi

Second Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466, Japan

Takashi Arai, Kiyotaka Ogawa and Kohei Matsumoto
Department of Internal Medicine, Toki Municipal General Hospital

Yasunobu Noda and Hideo Gonda
Fourth Department of Internal Medicine, Toyohashi Municipal Hospital

Masao Tano, Masashi Kondo[#]

Department of Internal Medicine, Kariyasogo Hospital

([#] Present address: Second Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine)

Michihiro Hara[#], Joe Shindoh and Michiaki Horiba

Department of Respiratory Medicine, Ohgaki Municipal Hospital

([#] Present address: Department of Internal Medicine, Higashi Nagoya National Hospital)

Yoshiaki Watanabe and Hitoshi Tanaka

Department of Internal Medicine, Kamo Hospital

The antibacterial activity of a new quinolone drug for oral use, balofloxacin (BLFX), against fresh clinical isolates (between November 1992 and March 1993) was investigated. Sensitivities of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus pneumoniae* to BLFX were distributed in the 0.1 ~ 1.56 µg/ml range, and the activity was more potent than that of ofloxacin (OFLX), by 2~4 times, and those of norfloxacin (NFLX) and enoxacin (ENX), by 4~8 times. BLFX exhibited activity against *Haemophilus influenzae* which was 4 times stronger than those of OFLX and ENX. Although the activity of BLFX against *Klebsiella pneumoniae* was inferior to those of OFLX and ENX, by 2~4 times, it was equivalent to that of NFLX.

The clinical effects of BLFX on respiratory infectious diseases were investigated in 14 patients. The clinical efficacy was excellent in 4 and effective in 7, all of whom showed improvement in infectious symptoms. In 5 patients with pneumonia, including one with mycoplasma pneumonia and 2 with acute bronchitis particularly, the symptoms were markedly improved. Ten pyogenic bacterial strains were isolated from 10 patients, and all were eradicated in the 7 patients in whom bacteriological evaluation was possible.

Mild loss of appetite and elevated S-GPT and BUN were observed, but no specific problematic side effects appeared.

This new quinolone drug, for oral use, was considered to be a safe and useful in chemotherapy for respiratory infectious diseases.