

## 新しいキノロン系抗菌薬balofloxacinの*in vitro*抗菌力ならびに 呼吸器感染症に対する臨床的評価

健山正男・普久原 浩・伊良部勇栄・稲留 潤・我謝道弘・  
中村浩明・兼島 洋・斎藤 厚  
琉球大学医学部第一内科\*

草野展周・仲宗根 勇  
琉球大学医学部附属病院検査部

新経口キノロン系抗菌薬であるbalofloxacin (BLFX)について、基礎的、臨床的検討を行った。  
基礎的検討：*Legionella pneumophila*を含む臨床分離株15菌種、397株および*Legionella* spp.標準株41株について、本薬剤とofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX)およびsparfloxacin (SPFX)の抗菌力を日本化学療法学会標準法にて測定し、比較検討した。BLFXはグラム陽性菌に対しTFLXおよびSPFXとほぼ同等の最も優れた抗菌力を示した。特にMRSAに対しては比較薬中最も優れた抗菌力を示した。グラム陰性菌ではBLFXのMIC<sub>90</sub>はおおむねOFLXと同等かやや劣る成績であった。

臨床的検討：呼吸器感染症10例(細菌性肺炎3例、感染を伴う気管支拡張症1例、COPD(慢性閉塞性肺疾患)の急性増悪4例、マイコプラズマ肺炎2例)を対象に本薬剤1日100mg~200mgを1日1回ないし2回投与した。投与期間は7~14日間であった。臨床効果は著効3例、有効7例であり全例が有効以上であった。細菌学的効果の検討では、10例中5例より起炎菌を検出し、内訳は*Streptococcus pneumoniae* 2例、*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*各1例検出し、治療後全例除菌できた。菌交代現象は*H. influenzae*より*Pseudomonas aeruginosa*への交代が1例認められた。

臨床検査値異常は好酸球増多1例、GOT・GPT上昇が2例、GOT・GPT・ALP上昇が1例に認められたが、いずれも軽度かつ一過性で経過観察のみで正常値に復した。随伴症状は認められなかった。

以上よりBLFXは呼吸器感染症に対して有用な経口抗菌薬であると考えられた。

**Key words** : balofloxacin, ニューキノロン, 呼吸器感染症, 抗菌力, 副作用

Balofloxacin (BLFX)は呼吸器感染症の起炎菌として重要なグラム陽性菌に強い抗菌力を持ち、肺組織に移行性の良い薬剤を目標として創製された中外製薬株式会社の新しい経口用キノロン系抗菌薬である。本薬剤の特徴は嫌気性菌を含むグラム陽性菌からグラム陰性菌までの幅広い抗菌力であり、肺炎球菌および今日臨床上的の問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対しても既存の新キノロン薬よりも強い抗菌力<sup>1)</sup>を有するとされる。また、マイコプラズマ、クラミジアにも抗菌スペクトルを有し、呼吸器感染症における主要な病原微生物をカバーしており外来での有用性が期待できる。本薬剤の特徴はその体内動態にもあり、1回200mg経口投

与時の最高血中濃度は約2~3時間後に得られ、血中半減期は約7時間と長く、喀痰始め各組織への良好な移行成績が報告されている<sup>2)</sup>。我々はBLFXについて*Legionella*属を含む各種臨床分離株および*Legionella*標準株に対する抗菌力をofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX)と比較検討した。さらに、呼吸器感染症10例について、臨床効果と細菌学的効果、副作用と臨床検査値異常を検討し、臨床的有用性を検討した。

### I. 材料と方法

#### 1. 臨床分離株感受性測定

琉球大学医学部附属病院検査部において、各種臨床検

査材料より1991年度に分離された菌種のうち、各種感染症の主要菌14菌種362株：*methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) 20株, *methicillin-resistant S. aureus* (MRSA) 23株, *Streptococcus pneumoniae* 25株, *Streptococcus milleri* group 18株, *Enterococcus faecalis* 31株, *Moraxella catarrhalis* 30株, *Haemophilus influenzae* 23株, *Escherichia coli* 25株, *Klebsiella pneumoniae* 35株, *Enterobacter cloacae* 27株, *Citrobacter freundii* 22株, *Serratia marcescens* 26株, *Pseudomonas aeruginosa* 32株, *Acinetobacter calcoaceticus* 25株, および1980年以後国内で分離された*Legionella*属35株, *Legionella*株標準41株について日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>にしたがい最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。対照薬剤としては, OFLX, CPF, TFLX, SPFXを用いた。

感受性測定用培地としては、一般細菌用として Muller-Hinton broth (MHB, BBL) に  $Mg^{2+}$  25  $\mu$ g/L および  $Ca^{2+}$  を 50  $\mu$ g/L を添加した CSMHB (cation-supplement MHB) を使用したが、*S. pneumoniae* については CSMHB + 3% LHB (lysed horse blood) 加を使用し、*H. influenzae* については 3% LHB + NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) 10  $\mu$ g/ml 加 CSMHB を使用した。薬剤の培地含有濃度系列は *S. pneumoniae* と *H. influenzae* については 64  $\mu$ g/ml を最高濃度とし、他の菌種については 128  $\mu$ g/ml を最高濃度として倍数希釈による12系列を作成した。接種菌量は *H. influenzae* のみは  $10^6$  CFU/ml となるように調整を行い、他の菌種はすべて  $10^6$  CFU/ml に調整した。*Legionella* 菌の感受性測定用培地としては、buffered yeast extract supplemented with  $\alpha$ -ketoglutarate (BYE  $\alpha$ ) を用い接種菌量は  $10^6$  CFU/ml とし 35°C 48時間培養を行った。

## 2. 臨床的検討

1) 対象症例ならびに投与方法、投与量および投与期間

対象症例は平成2年9月から4年2月までの期間に琉球大学医学部第一内科学教室およびその関連病院において治療を行った呼吸器感染症10例であった。本治験の実施に先立って、治験担当医師は患者に対しGCP第18条に定められた事項を説明文書に基づき説明し、治験参加について患者の自由意志による原則として文書による同意を得た。その内訳は、細菌性肺炎3例、感染を伴う気管支拡張症1例、COPDの急性増悪4例、マイコプラズマ肺炎2例を対象に行った。

年齢は19歳から80歳にわたり、平均年齢は52.9歳、男性8人、女性2人であった。投与量は、100mg1日2回が2例、200mg1日1回が2例、2回が6例あり、投与期間は7~14日間であった。

本薬剤投与中には、他の抗菌薬、ステロイド剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤などの併用は行わなかった。

## 2) 臨床効果判定

臨床効果の判定は本薬剤投与前後における喀痰内細菌の消長、臨床検査成績、胸部X線像、自覚症状などを参考にして、総合的に判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階と判定不能に分けた。

## 3) 細菌学的効果

全例において、喀痰よりの起炎菌分離を試み、起炎菌の証明された症例においては本薬剤の細菌学的な効果を検討した。

## 4) 副作用と臨床検査値異常

全例において副作用と臨床検査値異常を検討した。

## II. 成績

### 1. 臨床分離株および標準株感受性測定

BLFX と対照薬である OFLX, CPF, TFLX, SPFX の MIC range, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> を Table 1-1, 1-2 に示した。

MSSA に対する BLFX の抗菌力は MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> において TFLX, SPFX に次ぐ優れた抗菌力を示した。MRSA に対しては、BLFX の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 1  $\mu$ g/ml, 4  $\mu$ g/ml を示し、対照薬中最も優れ、MIC の range も狭い成績を示した。

*S. pneumoniae* に対する BLFX の抗菌力は MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> では OFLX を 3管上回り、MIC<sub>50</sub> では TFLX, および SPFX より 1管大きいものの MIC<sub>90</sub> では同等の 0.25  $\mu$ g/ml と優れた抗菌力を示した。

*S. milleri* group では BLFX の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> は 0.25  $\mu$ g/ml, 0.5  $\mu$ g/ml を示し、対照薬中最も優れていた。*E. faecalis* には MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> は OFLX を 2管上回り、CPF とほぼ同等であった。*M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* に対する BLFX の MIC<sub>90</sub> は 0.25  $\mu$ g/ml 以下と優れた抗菌力を示したが対照薬に及ばなかった。*E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *A. calcoaceticus* の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> は OFLX には及ばなかった。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は対照薬に比し特に抗菌力が劣った成績であった。

*Legionella pneumophila* 臨床分離株に対する BLFX の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> は 0.125  $\mu$ g/ml と低値を示したが他の対照薬に 2~3管及ばなかった。また、*Legionella* 標準株に対する抗菌力測定も重ねて行い臨床分離株と同様の成績を得た。

## 2. 臨床的検討

Table 2 に症例毎の診断名、用法・用量、細菌検査成績、臨床効果、副作用および、Table 3-1, 3-2 に臨床検査値異常の一覧表を示した。

### 1) 臨床成績

臨床効果は著効3例、有効7例であり全例が有効以上であった。

### 2) 細菌学的効果

細菌学的効果の検討では、10例中5例より起炎菌を検出した。内訳は *S. pneumoniae* 2例、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*H. influenzae* 各1例検出し、治療後全例除菌できた。菌交代現象は *H. influenzae* より *P. aeruginosa* への交代が1例認められた。

### 3) 副作用と臨床検査値異常

臨床検査値異常は好酸球増多1例、GOT・GPT上昇が2例、GOT・GPT・ALP上昇が1例に認められたが、いずれも軽度かつ一過性で経過観察のみで正常値に復した。随伴症状は認められなかった。

## Ⅲ. 考 察

BLFXは嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に従来ニューキノロンの弱点の一つであった連鎖球菌に対し強い抗菌力を示すニューキノロン系の合成抗菌薬である。

我々の臨床分離株に対する抗菌力測定の結果において、BLFXの抗菌力は本系統薬共通の抗菌力改善の目的菌種である肺炎球菌、連鎖球菌、腸球菌に対してOFLXより2~3管抗菌力が優れた成績を示した。また近年問題となっているMRSAに対し良好な抗菌力を示す経口剤は少ないが、BLFXは対照薬中最も優れた抗菌力を示し、

MICのrangeの狭い成績を得た。臨床的検討では *S. pneumoniae* を2例検出したがすべて除菌でき、BLFXの本菌に対する優れた抗菌力を反映した成績であった。グラム陰性菌では主要な呼吸器感染症の起炎菌である *H. influenzae*、*K. pneumoniae*、*M. catarrhalis* に対しOFLXを上回るものの他の対照薬より劣った成績であったが臨床的に十分な抗菌力を示した。臨床的検討においても *H. influenzae*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* を検出したが、BLFX投与により除菌でき有効であった。

現在臨床に供されているニューキノロン系薬に対し、耐性の割合が高く問題になっている *C. freundii*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* に対するBLFXの抗菌力は他の対照薬と同様に低い抗菌力を示し臨床面での使用に関しては、このことを考慮する必要がある。

急性肺炎において我々は口腔内常在菌の汚染を防ぎ信頼できる検体の採取を目的とした経皮的肺吸引法をおこなっている。市中肺炎の起炎微生物としては口腔内常在菌 (*S. milleri* group)、口腔内常在嫌気性菌、肺炎球菌、*S. aureus* の頻度が高いことを報告している<sup>4)</sup>。

本邦では口腔内連鎖球菌の病原性に対する認識は未だ低い、最近の欧米での成績でも口腔内常在菌の重要性

Table 1-1. Comparatice *in vitro* of balofloxacin and other new quinolones

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		50%	90%	range	
Gram-positive organisms	Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (23)	balofloxacin	0.125	1	0.063~8
		ofloxacin	0.5	2	0.25~16
		ciprofloxacin	0.5	2	0.5~4
		tosufloxacin	0.063	0.25	0.031~8
		sparfloxacin	0.125	0.5	0.031~2
	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (20)	balofloxacin	1	4	0.063~16
		ofloxacin	8	32	0.25~>64
		ciprofloxacin	8	64	0.25~>64
		tosufloxacin	2	16	0.031~>64
		sparfloxacin	2	16	0.031~16
	<i>S. pneumoniae</i> (25)	balofloxacin	0.25	0.25	0.125~0.5
		ofloxacin	2	2	1~2
		ciprofloxacin	1	2	0.5~2
		tosufloxacin	0.125	0.25	0.063~0.25
		sparfloxacin	0.125	0.25	0.063~0.25
	<i>S. milleri</i> group (18)	balofloxacin	0.25	0.5	0.125~1
		ofloxacin	2	4	0.5~4
		ciprofloxacin	1	4	0.25~8
		tosufloxacin	0.25	0.5	0.063~0.5
		sparfloxacin	0.5	0.5	0.125~1
<i>E. faecalis</i> (31)	balofloxacin	0.5	1	0.25~16	
	ofloxacin	2	4	1~64	
	ciprofloxacin	1	1	0.25~64	
	tosufloxacin	0.25	0.5	0.125~>64	
	sparfloxacin	0.25	0.5	0.25~16	

Table 1-2. Comparative *in vitro* of balofloxacin and other new quinolones

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		50%	90%	range	
Gram-negative organisms	<i>E. coli</i> (25)	balofloxacin	0.25	0.25	0.125 ~ 0.5
		ofloxacin	0.063	0.063	0.031 ~ 0.125
		ciprofloxacin	0.031	0.031	0.031
		tosufloxacin	0.031	0.031	0.031
		sparfloxacin	0.031	0.031	0.031
	<i>K. pneumoniae</i> (35)	balofloxacin	0.25	0.25	0.031 ~ 4
		ofloxacin	0.063	0.25	0.031 ~ 4
		ciprofloxacin	0.031	0.063	0.031 ~ 1
		tosufloxacin	0.031	0.063	0.031 ~ 0.5
		sparfloxacin	0.031	0.063	0.031 ~ 1
	<i>E. cloacae</i> (27)	balofloxacin	0.5	8	0.25 ~ 32
		ofloxacin	0.125	2	0.063 ~ 16
		ciprofloxacin	0.031	0.5	0.031 ~ 4
		tosufloxacin	0.031	1	0.031 ~ 4
sparfloxacin		0.031	2	0.031 ~ 4	
<i>S. marcescens</i> (26)	balofloxacin	1	4	0.063 ~ 64	
	ofloxacin	0.25	2	0.031 ~ 16	
	ciprofloxacin	0.125	1	0.031 ~ 16	
	tosufloxacin	0.125	1	0.031 ~ 8	
	sparfloxacin	0.5	1	0.031 ~ 16	
<i>P. aeruginosa</i> (32)	balofloxacin	4	> 64	0.125 ~ > 64	
	ofloxacin	1	16	0.063 ~ > 64	
	ciprofloxacin	0.125	2	0.031 ~ 64	
	tosufloxacin	0.25	2	0.031 ~ > 64	
	sparfloxacin	0.5	8	0.031 ~ > 64	
<i>A. calcoaceticus</i> (25)	balofloxacin	0.5	2	0.25 ~ 2	
	ofloxacin	0.25	1	0.25 ~ 2	
	ciprofloxacin	0.25	1	0.125 ~ 1	
	tosufloxacin	0.031	0.25	0.031 ~ 0.25	
	sparfloxacin	0.031	0.125	0.031 ~ 0.25	
<i>H. influenzae</i> (23)	balofloxacin	0.031	0.063	0.016 ~ 0.063	
	ofloxacin	0.031	0.031	0.016 ~ 0.063	
	ciprofloxacin	0.016	0.016	0.016	
	tosufloxacin	0.016	0.016	0.016	
	sparfloxacin	0.016	0.016	0.016	
<i>M. (B.) catarrhalis</i> (30)	balofloxacin	0.125	0.125	0.063 ~ 0.25	
	ofloxacin	0.063	0.125	0.031 ~ 0.125	
	ciprofloxacin	0.031	0.031	0.031 ~ 0.063	
	tosufloxacin	0.031	0.031	0.031	
	sparfloxacin	0.031	0.031	0.031	
<i>C. freundii</i> (22)	balofloxacin	0.25	2	0.25 ~ 32	
	ofloxacin	0.125	2	0.031 ~ 16	
	ciprofloxacin	0.031	0.25	0.031 ~ 2	
	tosufloxacin	0.031	0.25	0.031 ~ 8	
	sparfloxacin	0.031	1	0.031 ~ 32	
<i>L. pneumophills</i> (Clinical isolates) (38)	balofloxacin	0.125	0.125	0.063 ~ 0.125	
	ofloxacin	0.063	0.063	0.031 ~ 0.125	
	ciprofloxacin	0.031	0.031	0.008 ~ 0.063	
	tosufloxacin	0.008	0.015	0.004 ~ 0.016	
	sparfloxacin	0.004	0.031	0.002 ~ 0.031	
<i>Legionella</i> spp. (Standard strains) (41)	balofloxacin	0.125	0.25	0.031 ~ 0.5	
	ofloxacin	0.063	0.125	0.031 ~ 0.125	
	ciprofloxacin	0.015	0.031	0.008 ~ 0.063	
	tosufloxacin	0.008	0.016	0.004 ~ 0.063	
	sparfloxacin	0.008	0.031	0.002 ~ 0.053	

が報告されている<sup>5)</sup>。BLFXは*Clostridium*属、*Bacteroides*属の一部を除く嫌気性菌に対して良好であり<sup>6)</sup>、好気性菌と嫌気性菌の混合感染を原因とする呼吸器感染症においても有用性が期待される。

臨床成績において、10症例の全例が有効以上であり、細菌学的効果でも起炎菌の判明した5例も全て除菌できたことは評価に値する成績であった。BLFXは*Mycoplasma pneumoniae*にも抗菌力を有しその有用性が期待されているが、我々の検討したマイコプラズマ肺炎2例においても著効を示した。BLFXはerythromycin耐性の*M. pneumoniae*にも有効<sup>7)</sup>とされ、今後の検討が必要である。

菌交代現象は*H. influenzae*より*P. aeruginosa*への交代が1例認められた。これは本菌の常在化しやすい特殊性を勘案すべきとしても、前述したMICの成績が反映し感受

性が低いことが原因と思われた。

臨床検査値異常が数例に認められたが、いずれも軽度かつ一過性であり、随伴症状は認められなかったため安全上問題はないと思われた。本薬剤は従来ニューキノロン系薬で指摘されてきた光毒性がなく<sup>8)</sup>、痙攣誘発作用も極めて低い<sup>9)</sup>ことが報告されている。

以上よりBLFXの臨床における位置付けとしては主要な呼吸器感染症の起炎菌およびマイコプラズマ、クラミジアまでを守備範囲とするため、詳細な検査が難しい外来での呼吸器感染症の治療に有用であり、また1日2回投与でその優れた臨床効果を示したことから、服薬コンプライアンスの良好な薬剤と考えられた。

今後、症例の蓄積とともに臨床面での有用性および安全性の確認が期待される抗菌薬と思われた。

Table 2. Clinical and bacteriological effect of balofloxacin

No.	Age, Sex BW	Clinical diagnosis	Doses (days) Total	Bacteriology	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	ESR (mn.)	Chest X-ray	Effect	Side- effects Remarks
1	65y M 56.0 kg	pneumonia	100 mg × 2 (15) 3.0 g	<i>S. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> ↓ NF	38.2 ↓ 35.8	16000 ↓ 5300	22.4 ↓ 0.5	12 ↓ 14	improved	good	—
2	80y M 65.0 kg	pneumonia	100 mg × 2 (9) 1.8 g	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	36.5 ↓ 36.8	7100 ↓ 5500	9.1 ↓ 2.0	101 ↓ 90	improved	good	—
3	46y M 74.0 kg	bronchiectasis	200 mg × 2 (11) 4.2 g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (—)	39.0 ↓ 36.0	21800 ↓ 9700	10.0 ↓ 0.4	38 ↓ 42	ND	excellent	—
4	63y F unknown	chronic bronchitis	200 mg × 1 (8) 1.6 g	NF ↓ NF	37.2 ↓ 36.8	8700 ↓ 5600	2.6 ↓ 0.1	39 ↓ 20	NP	good	—
5	49y F 46.0 kg	chronic bronchitis	200 mg × 1 (15) 3.0 g	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	37.4 ↓ 36.4	6300 ↓ 4900	0.4 ↓ 0.1	91 ↓ 64	ND	good	—
6	79y M 65.0 kg	chronic bronchitis	200 mg × 2 (7) 2.8 g	NF ↓ NF	38.6 ↓ 36.4	11900 ↓ 5000	6.1 ↓ 1.7	96 ↓ 57	no change	good	—
7	67y M 42.0 kg	pulmonary emphysema + infection	200 mg × 2 (9) 3.6 g	<i>E. cloacae</i> ↓ (—)	37.4 ↓ 36.4	3900 ↓ 4500	1.1 ↓ 0.1	11 ↓ 4	NP	good	—
8	27y M 56.0 kg	mycoplasmal pneumonia	200 mg × 2 (14) 5.6 g	NF ↓ (—)	38.0 ↓ 36.6	8500 ↓ 6700	↓ ↓ 0.3	13 ↓ 2	improved	excellent	—
9	19y M 60.0 kg	mycoplasmal pneumonia	200 mg × 2 (14) 5.6 g	NF ↓ (—)	39.9 ↓ 36.6	3400 ↓ 5700	11.2 ↓ 0.2	25 ↓ 3	improved	excellent	—
10	34y M 55.0 kg	pneumonia	200 mg × 2 (14) 5.6 g	(—) ↓ (—)	39.0 ↓ 35.9	5300 ↓ 5100	9.6 ↓ 0.2	100 ↓ 31	improved	good	—

NF: normal flora ND: not done NP: not particular

Table 3-1. Clinical laboratory findings of balofloxacin

No.	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )		Differential count of WBC										PLT (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	
									baso (%)		eosino (%)		neutro (%)		lympho (%)		mono (%)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	534	486	17.3	15.6	50.5	45.8	160	53	0	NT	0	NT	85	NT	10	NT	5	NT	34.3	27.6
2	289	316	8.5	9.0	25.4	27.4	71	55	0	1	4	7	81	65	12	19	3	8	26.9	NT
3	468	470	15.5	15.3	44.4	44.0	218	97	0	0	1	0	88	62	8	35	3	3	21.5	33.4
4	462	495	12.9	13.7	38.2	41.1	87	56	0	2	4	3	68	56	25	36	3	3	39.0	40.2
5	366	399	10.2	10.5	30.9	31.7	63	49	1	0	0	1	68	68	24	26	7	5	53.7	42.2
6	296	291	9.1	8.7	27.1	26.3	119	50	NT	2	NT	5	NT	69	NT	19	NT	5	25.0	30.8
7	517	497	13.7	13.2	41.2	39.5	39	45	0	0	0	4	55	48	35	46	10	2	26.7	23.0
8	507	495	17.3	17.0	49.4	48.1	85	67	2	NT	NT	NT	73	67	22	30	3	3	15.0	26.8
9	478	453	16.2	15.2	44.6	43.6	34	57	NT	1	NT	2	82	51	14	39	4	7	8.9	16.2
10	447	452	14.1	14.3	42.2	42.7	53	51	NT	NT	NT	NT	71	51	20	44	9	4	36.8	29.7

B: before A: after  
NT: not tested

Table 3-2. Clinical laboratory findings of balofloxacin

No.	GOT (IU/l)		GPT (IU/l)		ALP (IU/l)		T-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	20	17	16	23	66	NT	1.6	0.3	13.0	11.5	1.0	1.1	138	142	3.4	3.6	98	98
2	15	18	12	13	147	140	0.7	0.8	12.0	12.0	1.0	0.9	137	144	3.4	2.7	101	107
3	16	16	21	22	123	135	0.5	0.2	9.2	11.3	0.8	1.1	143	144	4.1	4.6	110	109
4	22	25	20	21	332	259	0.4	0.6	7.0	10.0	0.7	0.7	139	140	4.2	4.7	98	101
5	27	32	15	26	269	250	0.3	0.4	11.0	9.0	0.6	0.6	140	142	3.8	3.9	104	107
6	23	34	32	41	344	NT	0.5	0.4	26.0	30.0	1.1	1.1	135	136	3.8	3.7	103	103
7	25	30	24	35	398	389	1.3	1.2	18.0	10.0	0.7	0.6	137	147	4.5	4.1	98	106
8	17	43	15	86	156	207	0.3	0.5	5.0	NT	1.3	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
9	24	44	25	101	144	216	0.8	1.0	8.3	12.5	0.9	0.8	NT	NT	NT	NT	NT	NT
10	26	68	53	156	254	205	0.4	0.5	14.2	15.9	1.0	1.0	NT	NT	NT	NT	NT	NT

B: before A: after  
NT: not tested

## 文 献

- Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 戸塚恭一: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. Balofloxacin(Q-35), III. 吸収・分布・代謝・排泄, 福岡, 1994
- 日本化学療法学会MIC測定法改訂委員会: 最小発育濃度(MIC)測定法の再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 新里 敬, 斎藤 厚: 口腔内連鎖球菌群による肺感染症. 治療の最前線 1: 104~109, 1994
- Ostergaard L, Anderson P L: Etiology of community-acquired pneumonia. Evaluation by transtracheal aspiration, blood-culture, or serology. *Chest* 104: 1400~1407, 1993
- 田中香お里, 加藤直樹, 加藤はる, 渡邊邦友, 上野一恵: ニューキノロン系抗菌薬 balofloxacin の嫌気性菌に対する抗菌力. *日化療会誌* 43(S-5): 27~33, 1995
- 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
- 8) 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
- 9) 名淵義昭, 矢野圭一, 麻生良典, 田中公一, 高頭迪明: ピリドンカルボン酸系抗菌剤Q-35のラット肝ミクロゾームにおける, theophylline代謝阻害に関する研究。 *薬物動態* 8: 239~245, 1993

## *In vitro* antimicrobial activity of balofloxacin and its therapeutic efficacy in respiratory infections

Masao Tateyama, Hiroshi Fukuhara, Yuei Irabu, Jun Inadome, Michihiro Gaja,  
Hiroaki Nakamura, Hiroshi Kaneshima and Atsushi Saito

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus  
207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa, 903-01, Japan

Nobuchika Kusano and Isamu Nakasone

Central Clinical Laboratory, The University of the Ryukyus Hospital

We performed measured laboratory and clinical studies on balofloxacin (BLFX), a new oral pyridone-carboxylic acid derivative.

### 1) Laboratory activity

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of BLFX for a total of 397 strains clinically isolated and 41 standard strains of *Legionella* spp. were determined and compared with those of tosufloxacin (TFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), and sparfloxacin (SPFX). BLFX proved to have a broad antibacterial spectrum, and its *in vitro* activity against gram-positive cocci, especially MRSA, was more potent than that of the other four reference quinolones. Against gram-negative bacilli, the *in vitro* activity of BLFX was the same or slightly lower than that of the other drugs.

### 2) Clinical efficacy

We administered BLFX to ten patients with respiratory tract infections (bronchopneumonia: 3 cases, acute exacerbation of COPD: 4 cases, acute exacerbation of bronchiectasis: 1 case, mycoplasmal pneumonia: 2 cases) at a dose of 200~400 mg daily for 7 to 14 days.

The clinical efficacy was excellent in 3 cases and good in 7.

Causative bacteria were *Streptococcus pneumoniae* (2 cases), *Haemophilus influenzae* (1 case), *Klebsiella pneumoniae* (1 case), *Enterobacter cloacae* (1 case). All 5 strains were eradicated.

No side effects were observed in any patient, for an efficacy rate of 100%. As for abnormal laboratory findings, elevation of eosinophillia, transaminase and transaminase and ALP were observed in 1 case, 2 and 1 respectively but they were all mild and transient.