

## 尿道炎に対するbalofloxacinの臨床効果

小野寺昭一・清田 浩・後藤博一・川原 元・五十嵐 宏・大石幸彦  
東京慈恵会医科大学泌尿器科\*

岡崎武二郎

東京都立台東病院泌尿器科

経口用キノロン薬balofloxacinの尿道炎に対する臨床効果について検討した。対象は淋菌性尿道炎20例、淋菌性クラミジア性尿道炎4例、クラミジア性尿道炎17例、非淋菌性非クラミジア性尿道炎26例の計67例であった。本剤の投与方法は、淋菌性尿道炎には1回200mg、非淋菌性尿道炎には1回100mgをそれぞれ1日2回、2日～14日間経口投与した。

UTI薬効評価基準により評価可能な35例では、淋菌性尿道炎で著効9例、有効8例、淋菌性クラミジア性尿道炎で有効3例、クラミジア性尿道炎で著効13例、有効2例で、有効率は100%であった。

非淋菌性非クラミジア性尿道炎に対する主治医判定は、著効24例、有効2例で、有効率は100%であった。投与前に分離された淋菌21株に対する本剤の抗菌力は、ofloxacin, norfloxacinおよびciprofloxacinと同等か、やや優れた活性を示した。副作用は全例に認められなかった。

以上の成績より、本剤は淋菌性およびクラミジア性尿道炎に対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。

**Key words** : balofloxacin, urethritis, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*

Balofloxacin (BLFX, 治験略号Q-35) は中外製薬株式会社で創製されたニューキノロン薬で、グラム陰性菌、グラム陽性菌のみならず、嫌気性菌まで幅広い抗菌力を有する。

また、*Chlamydia trachomatis* (以下クラミジア：略号) や *Mycoplasma pneumoniae* などの特殊な病原菌に対しても強い抗菌力を有する<sup>1)</sup>。本剤は経口吸収に優れ、比較的高い血中濃度を維持するが、7～8時間の血中半減期を経て、未変化体のまま主に尿中へ排泄される<sup>1)</sup>。化学構造的には光線照射に対して安定で、光毒性のような副作用はこれ迄発現していない<sup>2)</sup>。また、他剤併用による痙攣誘発もみられず<sup>3)</sup>、比較的安全性の高い新規キノロン薬と考えられる。

今回われわれは、尿道炎患者を対象として本剤の治療効果について検討したので報告する。

### I. 対象および方法

対象は、1992年9月～1994年9月までに東京都立台東病院泌尿器科を受診した尿道炎患者で、本治験参加に同意の得られた67例である。内訳は、淋菌性尿道炎20例、淋菌性クラミジア性尿道炎4例、クラミジア性尿道炎17例、非淋菌性非クラミジア性尿道炎26例であった。

投与方法は淋菌性尿道炎に対しては1回200mgを1日2回、1～9日、非淋菌性尿道炎に対しては1回100mgを1

日2回、6～14日間経口投与した。

効果判定は、UTI薬効評価基準第3版追補<sup>4)</sup>に従って行った。但し、非淋菌性非クラミジア性尿道炎の判定は、判定日(7日および14日)に尿道分泌物、分泌物中の多形核白血球、初尿中の多形核白血球がすべて正常化したものを著効、分泌物および初尿中の多形核白血球が完全に消失しなくても尿道分泌物が消失したものを有効、その他を無効とした。

菌検査方法は、淋菌については全て初尿をニューヨークシテイ培地にて培養し、同定を行った。クラミジアについては初尿を検体とし、IDEIA Chlamydia<sup>®</sup>にて菌の有無を判定した。

一方、本治験で分離された淋菌21株に対する本剤の感受性試験は日本化学療法学会標準法に準じて行った。測定方法は、本剤100～0.025μg/mlの2倍段階希釈濃度を含む1% Supplement (glucose 20g/dl, glutamine 0.5g/dl, Co-Carboxylase 0.001g/dl) 加GC寒天培地に、被検菌液10<sup>6</sup>cfu/mlをマイクロプランターで接種し、35℃、18～48時間炭酸ガス培養(CO<sub>2</sub> 10%)を行った。対照薬にはofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX)を用いた。

### II. 成績

全67例のうち、淋菌性尿道炎2例、淋菌性クラミジア

性尿道炎1例については再度来院がなかったため全ての評価より除外した (Table 1: case no. 22~24)。また、淋菌性尿道炎の1例については投与日数不足により効果判定よりはずした (Table 1: case no. 21)。

Table 1に淋菌性および淋菌性クラミジア性尿道炎20例に対する本剤の臨床効果を示した。淋菌が単独で分離された17例のうち、3日目の判定を行えた15例では、著効2例、有効13例であった。7日目判定が行われた11例では、著効9例、有効2例であった。淋菌およびクラミジアの混合感染3例では、3日目の判定でいずれも有効であった。投与期間による淋菌の消失率に差はみられなかった。

Table 2にクラミジア性尿道炎17例に対する本剤の臨床効果を示した。UTI判定可能な15例の7日目判定は、著効8例、有効7例であり、このうち14日目判定をし得た9例は全例著効であった。なお、case no. 25, 26に関してはsmear中白血球数の投与後の観察がなく、VB<sub>1</sub>中白血球数が投与前後ともマイナスであったためUTI判定より除外した。この2例についての主治医判定は、2例とも著効であった。全ての症例で7日目にクラミジアが消失していた。

Table 3に非淋菌非クラミジア性尿道炎に対する臨床効果を示した。7日目判定では、著効22例、有効4例で

あり、14日目判定を行えた8例は、全例著効であった。

本剤に起因すると思われる副作用は全く認められなかった。

一方、今回の検討の対象となった淋菌性尿道炎患者由来淋菌21株の感受性分布をTable 4に示した。本剤のMIC<sub>50</sub>はNFLXより2倍優れ、OFLXと同等、CPFXより2倍劣った。しかし、MIC<sub>90</sub>ではCPFXと同等で、他2剤より4倍優れた活性を示した。

### Ⅲ. 考 察

BLFXは経口投与後速やかに吸収され、比較的長時間体内各部に分布した後、主に尿中に排泄される。代謝物はほとんど存在せず、48時間以内の累積尿中排泄率は75~80%に達する。本剤単回経口投与後の血中濃度のピーク (Cmax) は、100mg投与で約0.9μg/ml、200mg投与で2μg/ml前後と比較的高く、100mg服用8~12時間後の尿中濃度は50μg/mlを超えるため<sup>1)</sup>、尿路感染症において優れた治療効果が期待される。また、細菌学的には、グラム陰性菌、グラム陽性菌に対して幅広い抗菌力を有するのみならず、尿道炎の主たる起炎菌である淋菌およびクラミジアに対しても従来のニューキノロン薬と同程度の抗菌力を有する<sup>1,5)</sup>。こうした本剤の特徴を踏まえて、今回は、STD性の尿道炎を対象として治療効果を検討した。淋菌性および淋菌性クラミジア性尿道炎に対し

Table 1. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with balofloxacin

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Dosage (mg × times × days)	Isolates						Urethral discharge			WBC						Evaluation		Side effect
				<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			<i>Chlamydia trachomatis</i>						smear			VB <sub>1</sub> <sup>1)</sup>			UTI <sup>2)</sup>		
				0d	3d	7d	0d	3d	7d	0d	3d	7d	0d	3d	7d	0d	3d	7d	3d	7d	
1	42	57	200 × 2 × 2	+	-		-	-		3+	-		+	+		+	-		M		-
2	22	55	200 × 2 × 3	+	-		-	-		3+	+		+	+		+	+		M		-
3	25	73	200 × 2 × 7	+	-	-	-	-	-	2+	-	-	+	+		+	-	-	M	E	-
4	30	80	200 × 2 × 4	+	-	-	-	-	-	3+	-	-	+		+	+	+		M		-
5	43	60	200 × 2 × 4	+	-		-	-		3+	-		+			+	+		M		-
6	41	52	200 × 2 × 7	+	-	-	-	-	-	3+	2+	-	+	+	-	+	+	-	M	E	-
7	38	81	200 × 2 × 3	+	-		-	-		3+	-		+	+		+	+		M		-
8	32	80	200 × 2 × 7	+	-	-	-	-	-	3+	+	-	+	+		+	+	-	M	E	-
9	43	45	200 × 2 × 2	+	-		+	-		2+	-		+	+		+	+		M		-
10	40	55	200 × 2 × 3	+	-		+	-		3+	-		+	+		+	-		M		-
11	31	73	200 × 2 × 9	+	-	-	-	-		2+	-	-	+			+	-	-	E	E	-
12	25	68	200 × 2 × 7	+	-	-	-	-		3+	+	-	+	+		+	+	-	M	E	-
13	29	75	200 × 2 × 3	+	-		-	-		2+	-		+	+		+	+		M		-
14	50	45	200 × 2 × 7	+	-	-	-	-	-	3+	-	-	+	+		+	+	-	M	E	-
15	50	45	200 × 2 × 7	+	-		-	-		3+	-		+			+	+		M		-
16	25	65	200 × 2 × 7	+	-	-	-	-	-	2+	-	-	+			+	+	+		M	-
17	20	72	200 × 2 × 7	+	-	-	-	-	-	3+	-	-	+			+	+	-	M	E	-
18	34	61	200 × 2 × 8	+	-	-	-	-	-	2+	-	-	+			+	-	-	E	E	-
19	20	65	200 × 2 × 7	+	-	-	-	-	-	2+	+	-	+	+		+	+	-	M	E	-
20	22	70	200 × 2 × 7	+	-		+	-		2+	-		+			+	+		M		-
21	22	54	200 × 2 × 1	+	-		-	-		3+	-		+			+					-
22	25	58	200 × 2 × 3	+	-		-	-		3+	-		+			+					-
23	46	56	200 × 2 × 2	+	-		-	-		3+	-		+			+					-
24	17	56	200 × 2 × 3	+	-		+	-		3+	-		+			+					-

1) VB<sub>1</sub>: Voided Bladder 1

2) criteria proposed by the Japanese UTI Committee, E: excellent M: moderate

Table 2. Clinical summary of chlamydial urethritis treated with balofloxacin

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Dosage (mg × times × days)	Isolates						Urethral discharge			WBC						Evaluation		Side effect
				<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			<i>Chlamydia trachomatis</i>			0d	7d	14d	smear			VB <sub>1</sub> <sup>1)</sup>			UTI <sup>2)</sup>		
				0d	7d	14d	0d	7d	14d				0d	7d	14d	0d	7d	14d	7d	14d	
25	45	58	100 × 2 × 7	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E <sup>3)</sup>	-	-
26	26	65	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E <sup>3)</sup>	-	-
27	28	62	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
28	42	62	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
29	49	78	100 × 2 × 7	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
30	46	63	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	2+	+	-	+	+	-	-	-	-	M	E	-
31	43	65	100 × 2 × 13	-	-	-	+	-	-	2+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
32	24	56	100 × 2 × 7	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
33	23	63	100 × 2 × 6	-	-	-	+	-	-	2+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
34	29	70	100 × 2 × 7	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	M	E	-
35	36	72	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	2+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
36	43	62	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	2+	-	-	+	+	-	-	-	-	M	E	-
37	19	65	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	M	E	-
38	52	66	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	M	E	-
39	29	59	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
40	34	70	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	2+	-	-	+	+	-	-	-	-	M	E	-
41	21	63	100 × 2 × 14	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	M	E	-

1) VB<sub>1</sub>: Voided Bladder 1

2) criteria proposed by the Japanese UTI Committee, E: excellent M: moderate

3) doctor's evaluation

Table 3. Clinical summary of *Chlamydia trachomatis*-negative non-gonococcal urethritis treated with balofloxacin

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Dosage (mg × times × days)	Isolates						Urethral discharge			WBC						Evaluation		Side effect
				<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			<i>Chlamydia trachomatis</i>			0d	7d	14d	smear			VB <sub>1</sub> <sup>1)</sup>			Dr. <sup>2)</sup>		
				0d	7d	14d	0d	7d	14d				0d	7d	14d	0d	7d	14d	7d	14d	
42	43	50	100 × 2 × 14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	G	E	-
43	51	72	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
44	22	60	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	2+	-	-	+	+	+	-	-	-	G	E	-
45	35	61	100 × 2 × 14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
46	23	72	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
47	38	67	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
48	44	67	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
49	36	65	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	2+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
50	43	50	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	G	E	-
51	39	48	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
52	24	60	100 × 2 × 13	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
53	26	65	100 × 2 × 14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	E	E	-
54	24	63	100 × 2 × 14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
55	29	65	100 × 2 × 14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
56	41	65	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	E	E	-
57	43	78	100 × 2 × 14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	E	E	-
58	30	74	100 × 2 × 14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
59	29	74	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
60	45	62	100 × 2 × 14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	E	E	-
61	29	65	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	E	E	-
62	25	65	100 × 2 × 6	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	E	E	-
63	26	63	100 × 2 × 14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	G	E	-
64	40	70	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	E	E	-
65	51	77	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	2+	-	-	+	+	-	-	-	-	E	E	-
66	29	55	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	2+	-	-	+	+	-	-	-	-	E	E	-
67	28	62	100 × 2 × 7	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	E	E	-

1) VB<sub>1</sub>: Voided Bladder 1

2) doctor's evaluation, E: excellent G: good

Table 4. Susceptibility of clinically isolated *Neisseria gonorrhoeae* to quinolones

Case no.	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	balofloxacin	ofloxacin	norfloxacin	ciprofloxacin
2	0.39	0.78	1.56	0.39
3	0.20	0.39	3.13	0.39
4	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
5	0.39	0.39	3.13	0.20
6	0.20	0.39	0.78	0.20
7	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
8	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
10	0.05	0.05	0.05	$\leq 0.025$
11	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
12	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
13	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
14	0.20	0.39	1.56	0.39
15	1.56	3.13	3.13	0.78
16	0.05	$\leq 0.025$	0.05	$\leq 0.025$
18	0.78	6.25	12.5	0.78
19	0.10	0.10	0.39	0.05
20	0.05	0.05	0.10	$\leq 0.025$
21*1	3.13	12.5	50	6.25
22*2	0.39	0.78	1.56	0.39
23*2	0.05	0.05	0.05	$\leq 0.025$
24*2	0.05	$\leq 0.025$	0.05	$\leq 0.025$
MIC <sub>50</sub>	0.05	0.05	0.10	$\leq 0.025$
MIC <sub>90</sub>	0.78	3.13	3.13	0.78

\*1 drop out due to insufficient drug administration

\*2 discontinuance of visiting to hospital

では1日400mg、分2の投与で、何れも100%の治療効果を得ることができた。近年、淋菌性尿道炎に対するニューキノロン薬の治療効果がやや低下し耐性菌が散見されるようになってきている<sup>6)</sup>。淋菌に対するニューキノロン薬の耐性値をどこにとるかはまだ明確にはされていないが、欧米ではCPF<sub>X</sub>のMICが0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性値とする報告があり<sup>7)</sup>、われわれは、tosufloxacinの淋菌性尿道炎に対する治療効果からみた耐性値は0.2 $\mu\text{g/ml}$ 付近にあるものと考えている<sup>8)</sup>。今回、淋菌に対するBLFXのMIC値が測定され、かつ治療効果が判定された17症例のなかで、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値を示す株が分離された症例は7例あり、そのうち1例は1.56 $\mu\text{g/ml}$ の高いMIC値を示す株が分離された症例であったが、BLFXの投与により、何れも淋菌は消失し細菌学的に有効であった。この優れた有効性は、おそらく本剤200mg投与後の血中濃度のピークが2 $\mu\text{g/ml}$ 付近と高いことによるものであろう。なお、3.13 $\mu\text{g/ml}$ の淋菌が分離された症例(case no. 21)は、本剤400mgを1日のみ服用し、翌日の検査では淋菌が存続していたため他剤に切り替えられた。この症例は、投与日数不足により脱落となったが、本剤の血中濃度からみても、この程度の高いMIC値を示す株に対しては効果は期待できないと考えるべきであろう。

クラミジア性尿道炎に対しては、1日200mgの投与で、評価の対象となった15例中著効13例、有効2例で100%の有効率であったが、とくに1週間投与でも2週間投与と同程度の臨床効果が示されたことは評価に値すると思

われる。非淋菌性非クラミジア性尿道炎26例に対しても、主治医判定による結果で著効24例、有効2例で100%の効果が得られ、本剤はSTD性の尿道炎に対して、起炎菌の種類を問わず優れた臨床効果を有するニューキノロン薬と考えられた。副作用は1例も認められず、安全性に関しても問題はないものと思われた。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 橋口浩二, 中林美枝子, 吉田耕一郎, 宮下修行, 中島正光, 二木芳人, 副島林造: Balofloxacinの経口Theophylline血中濃度に及ぼす影響。日化療会誌 43(S-5): 168~173, 1995
- 4) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)追補。 *Chemotherapy* 39: 894~932, 1991
- 5) Nagayama A, Nakao T: *In vitro* activities of Q-35, a new quinolones against *Chlamydia trachomatis*. 32nd ICAAC Abstract No. 1009, 1992
- 6) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一, 清田 浩

:ニューキノロン剤耐性淋菌の検出。日性感染症誌 5: 86~93, 1994

*gonorrhoeae* in the UK. *Genito Urinary Medicine* 66: 43, 1990

7) Turner A, et al: Ciprofloxacin resistant *Neisseria*

## Clinical effects of balofloxacin in urethritis

Shoichi Onodera, Hiroshi Kiyota, Hirokazu Goto, Motoshi Kawahara,  
Hiroshi Igarashi and Yukihiro Ohishi

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine  
3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Takejiro Okazaki

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Taito Hospital

The clinical effects of an oral quinolone preparation, balofloxacin (BLFX), on urethritis were investigated. The subjects were 20 patients with gonococcal urethritis, 4 with gonococcal chlamydial urethritis, 17 with chlamydial urethritis, and 26 with non-gonococcal non-chlamydial urethritis. The drug was orally administered at a dose of 200 mg twice a day to the patients with gonococcal urethritis, and at a dose of 100 mg twice a day, for 2~14 days, in the other patients.

Among the 35 patients in whom clinical efficacy could be evaluated according to the Japanese Urinary Tract Infection Drug Evaluation, clinical efficacy was rated excellent in 9 and effective in 8 of the patients with gonococcal urethritis, effective in 3 patients with gonococcal chlamydial urethritis, and excellent in 13 and effective in 2 of the patients with chlamydial urethritis. The efficacy rate was 100%.

The efficacy by investigator's evaluation was excellent in 24 and effective in 2 of the patients with non-gonococcal non-chlamydial urethritis, for an efficacy rate of 100%. The antibacterial activity of the drug against 21 gonococcus strains isolated before administration was equivalent or slightly superior to that of ofloxacin, norfloxacin and ciprofloxacin. No side effects were observed in any of the patients.

The results suggest that BLFX is safe and useful for gonococcal and chlamydial urethritis.