

新しい経口ニューキノロン系抗菌薬balofloxacinの尿路感染症 に対する基礎的・臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹・石川清仁・加藤 忍
平塚市民病院泌尿器科*

名出頼男・星長清隆・柳岡正範・田中利幸
藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

置塩則彦
静岡赤十字病院泌尿器科

新しく開発されたニューキノロン系経口抗菌薬, balofloxacin (BLFX) の試験管内抗菌力, 前立腺液移行および尿路感染症 (UTI) に対する有用性について検討を行った。

1) 尿路感染症から分離した2菌種130株に対する本剤のMICを測定した。対照にはnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), astromicin (ASTM) を用いた。*Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌活性は他剤と比べて弱かった。しかし *Enterococcus faecalis* に対しては, SPFXと同様に最も優れていた。

2) BLFX 200mg単回投与後, 1時間目の前立腺液中濃度は $0.35\mu\text{g/ml}$ ($n=7$) で, 2~3時間内では, 平均 $0.38\mu\text{g/ml}$ ($n=3$) であり, 対血清比はそれぞれ0.35, 0.35であった。

3) UTI症例38例に対する主治医評価は, 急性単純性UTI 14例に92.8%, 複雑性UTI 23例に69.6%, 前立腺炎1例に100%の有効率であった。また, UTI薬効評価基準に合致した急性単純性UTI 12例, 複雑性UTI 21例に対する有効率はそれぞれ100%, 71.4%で, 細菌学的効果では菌消失率がそれぞれ, 92.9%, 73.9%であった。

自覚的副作用は, 頭痛, 倦怠感, 胃部不快感が1例, 頭重感, 下痢が各1例ずつに認められたが, 投与中止あるいは終了にて自然消失した。臨床検査値の異常は1例も認められなかった。

Key words : balofloxacin, ニューキノロン, 尿路感染症

Balofloxacin (開発コードQ-35, 以下BLFX) は, 中外製薬株式会社で新たに開発されたニューキノロン系 (NQ) の経口抗菌薬である。本剤の抗菌活性での特長としては既存, あるいは既開発剤と比較して, グラム陰性桿菌 (gram-negative rods, GNR) には概して弱い, グラム陽性球菌 (gram-positive cocci, GPC) には優ると報告されている^{1,2)}。安全性の面では, これまでNQの副作用の1つとして光線過敏症が報告されているが, 本剤は8位にmethoxy基を導入したことにより, このような副作用がないことが予想されており, 安全性が高まった可能性が示唆されている³⁾。

われわれは, BLFXの *Enterococcus faecalis* と, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌活性を測定した。体内動態ではヒト前立腺液 (human prostatic fluid, PF) への移行濃度を測定した。臨床的には単純性, 複雑性尿路感染症 (UTI) に本剤を投与して, 有効性, 有用性について検

討したので以下に報告する。

I. 対象と方法

1) 試験管内抗菌力

1991年, 1992年に平塚市民病院泌尿器科で分離された *E. faecalis* 80株, *P. aeruginosa* 50株に対するMICを日本化学療法学会標準法⁴⁾に基づき, 平板希釈法により測定した。なお, 使用培地はMueller Hinton agar (Difco) pH7.3である。対照薬としては, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX) と astromicin (ASTM) の5剤である。接種菌量は 10^6 cells/cfuである。

2) PFへの移行濃度

慢性前立腺炎の鎮静期にあり, 本治験参加に同意した10名の外来患者に, BLFX200mgを内服投与 (食後約2~3時間) した。内服後1~3時間に, 前立腺マッサージを行い, PFを採取した。同時に血清も採血により採取し,

*〒254 平塚市南原1-19-1

本剤の濃度をPFと共に測定した。PFの検体は1時間後7検体, 2時間後に2検体, 3時間後に1検体である。濃度の測定は, HPLC法にて行った。

3) 臨床的検討

対象は治験参加の同意が得られたUTIと急性前立腺炎患者である。

患者背景としては性別では男性13例, 女性29例で, 性比は約1対2であった。年齢構成は20歳~76歳までで, 各層が平均に分布していた。なお, 65歳以上の高齢者は10例で, 全体の23.8%を占めた(Table 1)。効果判定除外例は4例で, 3例は初回以降再受診がなかった。他の1例は対象外疾患であった。評価対象としたUTI 37例の内訳は, 急性単純性UTI (acute uncomplicated UTI, AU-UTI) が14例で, このうち膀胱炎が13例, 腎盂腎炎が1例であった。慢性複雑性UTI (chronic complicated UTI, CC-UTI) は23例でその内容は膀胱炎15例, 腎盂腎炎が8例であった。なお, この他に1例の急性前立腺炎も対象とした。

本剤の投与方法は, 100mg錠剤を食後約30分に, 1日に1回1~2錠を1~2回, 即ち, 100~400mgを3~14日間投与した。投与期間は単純性では主に3日間, 複雑性では5~14日間である。

Table 1. Background of patients treated with balofloxacin

| Age | Sex | | Total |
|-------|------|--------|-------|
| | Male | Female | |
| 20~29 | 2 | 7 | 9 |
| 30~39 | 1 | 6 | 7 |
| 40~49 | 2 | 5 | 7 |
| 50~59 | 1 | 2 | 3 |
| 60~69 | 4 | 5 | 9 |
| 70~76 | 3 | 4 | 7 |
| Total | 13 | 29 | 42* |

* 4 cases excluded from clinical evaluation

有効性の評価は, 主治医判定とUTI薬効評価基準^{5,6)}により行った。安全性は, 自他覚的副作用の観察, 臨床検査値の変動を検討した上で評価した。有用性の評価は, 有効性と安全性を勘案した上で主治医が行った。

なお, 本剤による臨床試験はGCP (厚生省薬務局長通知「薬発第874号」, 1989年)を遵守して施行した。

II. 成績

1) 試験管内抗菌力

本剤および対照薬の抗菌力に関する結果をTable 2へ示した。*E. faecalis*に対する抗菌活性は, 対照剤のうちSPFXと同様に最も優れていた。MICのピーク値は0.78 $\mu\text{g/ml}$ で, 被験80株中67株, 83.8%が0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。MIC₅₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお, 他の対照剤との比較では, NFLX, OFLXより約2管, CPFXより約1管優った。また, NFLX, OFLXでは100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株がそれぞれ9株(11.3%), 10株(12.5%)認めしたが, BLFXでは50 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株は1株も認めなかった。

*P. aeruginosa*に対する抗菌活性は, 対照剤のうちNFLX, OFLXよりほぼ1管程度劣り, 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の感受性域にある株は12株(15.0%)であった。本菌に対してはCPFEXの抗菌活性がもっとも優れ, 次いでSPFXの順であり, BLFXは被験したNQのうち最も弱かった。

2) PFへの移行濃度

PFへの移行濃度は, 1時間で0.01~0.94 $\mu\text{g/ml}$ (平均0.35 $\mu\text{g/ml}$, n=7), 2~3時間で0.03~0.69 $\mu\text{g/ml}$ (平均0.38 $\mu\text{g/ml}$, n=3)であった (Fig. 1)。血清濃度の平均はそれぞれ0.79 $\mu\text{g/ml}$, 0.87 $\mu\text{g/ml}$ で, PFと血清濃度の比はそれぞれ0.35と0.35であった。

3) 臨床的検討

本剤を投与した症例のうち, 評価が主治医による例は38例であった。UTI薬効評価基準によるものは34例であった。主治医判定による評価は, 1例の急性前立腺炎を含む38例中30例が有効以上で, 有効率78.9%であっ

Table 2. Antibacterial activity of balofloxacin and relative compounds against *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from UTI

| Organisms (number of isolates) | Drugs | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$) | MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) |
|-----------------------------------|---------------|--------------------------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|---|---|
| | | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | | |
| <i>E. faecalis</i> (80) | balofloxacin | | 1 | 25 | 41 | 3 | | 1 | 5 | 4 | | | | 0.78 | 12.5 |
| | norfloxacin | | | | | 7 | 46 | 7 | 8 | 2 | 1 | 7 | 2 | 3.13 | 100 |
| | ofloxacin | | | | | 2 | 48 | 20 | | | | | 5 | 3.13 | 100 |
| | ciprofloxacin | | | 3 | 39 | 22 | 6 | | | 3 | 5 | 1 | 1 | 0.78 | 25 |
| | sparfloxacin | | 2 | 36 | 32 | | 1 | | | | 9 | | | 0.78 | 50 |
| | astromicin | | | | | | | | 1 | 3 | 15 | 42 | 19 | 100 | >100 |
| <i>P. aeruginosa</i> (56) | balofloxacin | | | | | 4 | 8 | 3 | 11 | 2 | 4 | 4 | 20 | 25 | >100 |
| | norfloxacin | | | 4 | 8 | 1 | 3 | 3 | 3 | 8 | 9 | 3 | 14 | 25 | >100 |
| | ofloxacin | | | | 4 | 8 | 1 | 5 | 6 | 7 | 6 | 6 | 13 | 25 | >100 |
| | ciprofloxacin | 3 | 9 | 1 | 4 | 6 | 5 | 8 | 4 | 2 | 7 | | 7 | 3.13 | >100 |
| | sparfloxacin | | | 4 | 9 | 6 | 3 | 6 | 3 | 9 | 1 | 7 | 8 | 6.25 | >100 |
| | astromicin | | | | | | 1 | | 1 | 12 | 18 | 14 | 10 | 50 | >100 |

た。UTI基準では、34例中28例が有効以上で82.4%の有効率であった(Table 3)。なお、AU-UTIとCC-UTIとでUTI基準例の効果を分けてみると、AU-UTIは著効7例、有効5例で全例が有効以上で、有効率100%であった。一方、CC-UTIでは著効11例、有効4例、無効6例で総合では21例中15例、71.4%の有効率であった。UTI病態群別の成績は単独菌感染群19例中14例、73.7%、複数菌感染群は2例であるが、1例有効であった(Table 4)。

細菌学的効果はUTI薬効評価基準で評価した例だけを総括した。AU-UTIからは*Escherichia coli* 12株を主とする14株が分離され、13株、92.9%が除菌された。CC-UTIからはGPC 8株、GNR 15株が検出された。GPCは8株中6株、75%、GNRは15株中11株、73.3%の除菌率であった。なお*E. coli*だけについてみると14株中11株、78.6%の除菌率であった(Table 5)。MICと細菌学的効果をみるとMICが $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下の細菌は全て除菌されているが $0.39\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ だと除菌率がやや低下し、 $3.13\mu\text{g/ml}$ 以上だと除菌されない成績であった(Table 6)。

4) 安全性

本剤を投与した42例のうち39例について投与前後の末梢血、腎・肝機能、尿一般検査などを行い、変動の有

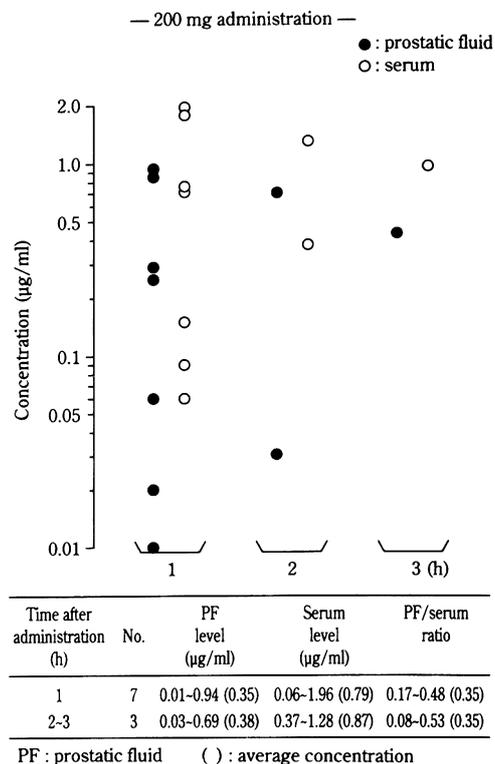


Fig. 1. Diffusion of balofloxacin into human prostatic fluid (PF).

Table 3. Summary of clinical efficacy

1) Evaluated by doctor(s)

| Diseases | No. of patients | Evaluation | | | | Efficacy rate (%) |
|-------------------|-----------------|------------|------|------|---------|-------------------|
| | | excellent | good | fair | failure | |
| Uncomplicated UTI | pyelonephritis | 1 | 1 | | | 1/1 |
| | cystitis | 13 | 7 | 5 | 1 | 12/13 (92.3) |
| subtotal | | 14 | 8 | 5 | 1 | 13/14 (92.8) |
| Complicated UTI | pyelonephritis | 8 | 3 | 1 | 2 | 4/8 |
| | cystitis | 15 | 7 | 5 | 1 | 12/15 (80) |
| subtotal | | 23 | 10 | 6 | 3 | 16/23 (69.6) |
| Acute prostatitis | 1 | | 1 | | | 1/1 |
| Total | | 38 | 18 | 12 | 4 | 30/38 (78.9) |

2) Evaluated by Japanese UTI criteria

| Diseases | No. of patients | Evaluation | | | Efficacy rate (%) |
|-------------------|-----------------|------------|----------|------|-------------------|
| | | excellent | moderate | poor | |
| Uncomplicated UTI | pyelonephritis | 1 | 1 | | 1/1 |
| | cystitis | 11 | 6 | 5 | 11/11 (100) |
| subtotal | | 12 | 7 | 5 | 12/12 (100) |
| Complicated UTI | pyelonephritis | 8 | 3 | 1 | 4/8 |
| | cystitis | 13 | 8 | 3 | 11/13 (84.6) |
| subtotal | | 21 | 11 | 4 | 15/21 (71.4) |
| Acute prostatitis | 1 | 1 | | | 1/1 |
| Total | | 34 | 19 | 9 | 28/34 (82.4) |

UTI: urinary tract infection

Table 4. Clinical efficacy of balofloxacin in complicated UTI classified by the type of infection

| Group | | No. of patients (percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall efficacy rate (%) |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------|----------|------|------------------------------|
| Monomicrobial infection | Group 1 (indwelling catheter) | 0 | | | | |
| | Group 2 (post-prostatectomy) | 0 | | | | |
| | Group 3 (upper UTI) | 7 (33.3) | 3 | 1 | 3 | 4/7 |
| | Group 4 (lower UTI) | 12 (57.1) | 7 | 3 | 2 | 10/12 (83.3) |
| | subtotal | 19 (90.5) | 10 | 4 | 5 | 14/19 (73.7) |
| Polymicrobial infection | Group 5 (indwelling catheter) | 0 | | | | |
| | Group 6 (no indwelling catheter) | 2 (9.5) | 1 | | 1 | 1/2 |
| | subtotal | 2 (9.5) | 1 | | 1 | 1/2 |
| Total | | 21 (100) | 11 | 4 | 6 | 15/21 (71.4) |

Table 5. Bacteriological response to balofloxacin treatment in uncomplicated and complicated UTI (cases evaluated by Japanese UTI criteria)

1) Uncomplicated UTI

| Isolate(s) | | No. | Eradicated (%) | Persisted |
|------------|-----------------------|-----|----------------|-----------|
| GPC | <i>S. epidermidis</i> | 1 | 1 | |
| | <i>S. hominis</i> | 1 | 1 | |
| | subtotal | 2 | 2 | |
| GNR | <i>E. coli</i> | 12 | 11 (91.7) | 1 |
| Total | | 14 | 13 (92.9) | 1 |

2) Complicated UTI

| Isolate(s) | | No. | Eradicated (%) | Persisted |
|------------|----------------------|-----|----------------|-----------|
| GPC | <i>S. aureus</i> | 1 | 1 | |
| | CNS | 3 | 3 | |
| | <i>E. agalactiae</i> | 1 | 1 | |
| | <i>E. faecalis</i> | 1 | 1 | |
| | <i>E. faecium</i> | 2 | 0 | 2 |
| | subtotal | 8 | 6 (75) | 2 |
| GNR | <i>E. coli</i> | 14 | 11 (78.6) | 3 |
| | <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 0 | 1 |
| | subtotal | 15 | 11 (73.3) | 4 |
| Total | | 23 | 17 (73.9) | 6 |

GPC: gram-positive cocci CNS: coagulase-negative staphylococci GNR: gram-negative rod

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to balofloxacin treatment in complicated UTI

| Isolate | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | Not determined | Eradication rate* (%) |
|----------------------|--------------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-------|-------------------|-----------------------|
| | ≤ 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | > 100 | | |
| <i>S. aureus</i> | | | | | | | | | | | | | | 1/1 | 1/1 |
| CNS | | 1/1 | | | | 1/1 | | | | | | | | 1/1 | 3/3 |
| <i>S. agalactiae</i> | | | 1/1 | | | | | | | | | | | | 1/1 |
| <i>E. faecalis</i> | | | | | 1/1 | | | | | | | | | | 1/1 |
| <i>E. faecium</i> | | | | | | | 0/1 | 0/1 | | | | | | | 0/2 |
| Subtotal | | 1/1 | 1/1 | | 1/1 | 1/1 | 0/1 | 0/1 | | | | | | | 6/8 |
| <i>E. coli</i> | | 4/4 | 5/5 | 1/2 | 1/2 | 0/1 | | | | | | | | | 11/14 (78.6) |
| <i>P. aeruginosa</i> | | | | | | | | | | | | | 0/1 | | 0/1 |
| Subtotal | | 4/4 | 5/5 | 1/2 | 1/2 | 0/1 | | | | | | | | | 11/15 (73.3) |
| Total | | 5/5 | 6/6 | 1/2 | 2/3 | 1/2 | 0/1 | 0/1 | | | | | 0/1 | 2/2 | 17/23 (73.9) |

CNS: coagulase-negative staphylococci *: no. of eradicated/no. of isolated

無をみた。この結果、全例とも異常変動は認められなかった。自覚的副作用は3例、5件認めた(Table 7)。副作用の内容は1例目(49歳、女性)に頭痛、倦怠感、胃部不快感が投与初日から認められ、1日量200mgを2日間投与しその後1日量100mg 2日間投与したが、以後は投与を中止した。2例目(20歳、女性)は200mgの1日1回投与例で初日に頭重感を生じたが、4日間投与を継続でき、投与を終了した。3例目(70歳、女性)は、100mg1日2回の7日間投与例であり、2日目に軽い下痢を生じた。そのまま投与を継続でき、投与を終了した。以上3例のうち、1例目は投与を中止したが、2例目、3例目は処置等を行うことなく投与継続が可能であった。これらの副作用は、いずれの症例も投与中止又は終了後、無処置で2日以内に自然消失した。5件の内容を総括すると、中枢系3件、消化器系2件、発現頻度は39例中3例7.7%であった。

Ⅲ. 考 察

BLFXの試験管内抗菌力をUTI由来の*E. faecalis*と*P. aeruginosa*について検討した。その成績は、*E. faecalis*には、対照薬のNFLX, OFLX, CPFX, SPFX, ASTMのうちSPFXとほぼ同じで、MICのピーク値が0.78 μ g/mlであった。また、被験80株のうち67株、83.8%が0.2~0.78 μ g/mlの感受性域に分布していた。MIC₅₀は0.78 μ g/ml、MIC₉₀は12.5 μ g/mlで、既存の同系剤との比較ではもっとも優れた抗菌活性を示した。しかし*P. aeruginosa*に対するMICは劣り、被験50株中12株、15%が1.56~3.13 μ g/mlの感受性域にあるものと思われた。対照とした同系の薬剤と比べてもっとも弱かった。この成績をみると被験菌種は僅か2菌種であるが、本剤がGPCには抗菌活性が優り、GNRには劣ることの一端を示している可能性が示唆された²⁾。臨床でのMICと除菌効果からみると、MICのbreak pointが3.13 μ g/ml付近にあると考えられるので、*E. faecalis*には有効性が高いものと予想される。しかし、*P. aeruginosa*には有効性が低いものと思われる。

PFへの移行濃度の200mg内服後平均が1時間で0.35

μ g/ml、2~3時間内で0.38 μ g/mlで、血清との比が0.35であることから、PF濃度としては同系剤のうち、中程度、また血清中濃度も中程度に位置するものと思われる⁶⁾。このPFへの移行動態は、明らかにセフェム剤とは異なり、ニューキノロン系のパターンに一致したものである。なお臨床の有効性の確認には細菌性前立腺炎を対象に例数を追加した臨床試験を検討する必要がある。本剤はGPCに高い有効性が期待できるので、特に慢性前立腺炎のうちGPC(*Staphylococcus* spp., *E. faecalis*など)による感染症には他剤に比べてより有効性が高いことが期待できる。

臨床成績の対象としたUTIのうち、AU-UTIには1日200mg1回または100mgを2回、3日間で他の類縁剤と同様に高い有効性が認められた。これに対してCC-UTIでは総合有効率で21例中15例、71.4%とこの系統の薬剤による治療成績としてはやや物足りないものであった。これは除菌率にみられるように15株中11株、73.3%と若干低率であったことが総合成績に反映したものと考えられる。つまりUTIの主な起炎菌である*E. coli*の除菌率が14株中11株、78.6%とやや低かったことが主因としてあげられる。この成績は*in vitro*の成績にもみられるように、臨床での効果もBLFXのGNRに対する有効性が、他の同系剤と比べて若干劣っていることを示しているものと思われる。これとは対照的に多剤に耐性を示す*Enterococcus faecium* 2株を除くGPC 6株は全て除菌されており、*in vitro*の成績を裏付けたものであった。

安全性については通常同系剤によくみられる⁷⁾中枢系、消化器系が3例、5件あったがこの系統の抗菌薬による副作用に通じていけば特に問題となることはないと思われた。なお、光線過敏症は1例も経験しなかった。

BLFXのこれまでのUTIに対する成績を総括すると、*in vitro* activityはGPCには優るが、GNRには既存の同系剤と比べて劣る。従って臨床における有効な治療対象例は、球菌、特にGPCの中では高頻度に分離され、かつ難治性菌種として知られる*E. faecalis*によるUTI、特に上部

Table 7. Side effect of balofloxacin

| Case no. | Age Sex | Dosage | Type of reaction | Severity of reaction | Day of appearance | Administration of balofloxacin | Treatment | Day of resolution | Correlation |
|--|---------|-------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------|-----------|-------------------|-------------|
| 1 | 49 F | 100 mg \times 2 | headache | + | 0 | withdrawn | none | 4 | definite |
| | | ↓ | malaise | + | 0 | | | 4 | definite |
| | | 100 mg \times 1 (4 days) | stomach discomfort | + | 0 | | | 4 | definite |
| 2 | 20 F | 200 mg \times 1 (4 days) | head heavy feel | + | 0 | continued | none | 4 | probable |
| 3 | 70 F | 100 mg \times 2 (7 days) | diarrhea | + | 1 | continued | none | 8 | possible |
| Total no. of cases with side effects (%) | | | | | | | | 3/39 (7.7) | |

尿路感染症に対するものがあげられる。この他に *Staphylococcus* spp. も同様である。これに対して、GMRによるUTIは、基礎疾患が中等度以下で、軽症であることが望ましい。体内動態からみると本剤は $T_{1/2}$ が7~8時間といわれているが、1日1回の投与では、抗菌活性からみてやや物足りない。従って1日2回投与、100~200mgを2回が基本的な投与方法となると思われる。本剤の経口抗菌薬としての有効性を概評すると、ほぼ最近の経口のセフェム剤に類似しているように思われた。これは除菌率の成績にみられるようにMIC 1.56~3.13の部分で切れ味ははっきりしないこと、つまりbreak pointが今一つはっきりしないことに示されている。しかしPFへの移行にみる体内動態、光線過敏症を除く副作用は明らかにニューキノロン系の特長を示している。従って、今後本剤の同系剤の中でのより特長を明確にするには、*E. faecalis*を中心としたGPCによる感染症に対する有効性を更に追求することであろうと思われる。

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) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial

activity of Q-35, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother 36: 1708~1714, 1992

- 3) 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
- 4) 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
- 5) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 6) 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
- 7) 鈴木恵三: 前立腺炎。泌尿器科Mook No. 1「尿路・性器感染症」pp. 148~156, 金原出版, 東京, 1992
- 8) 堀 誠治, 嶋田甚五郎: キノロン薬の安全性, キノロン系薬剤の使い方 改訂版(嶋田甚五郎編)pp. 37~55, 医薬ジャーナル社, 東京, 1993

Laboratory and clinical study of balofloxacin, a new fluoroquinolone, in urinary tract infection

Keizo Suzuki, Masaki Horiba, Kiyohito Ishikawa and Shinobu Katoh

Department of Urology, Hiratsuka City Hospital

1-19-1 Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

Yorio Naide, Kiyotaka Hoshinaga, Masanori Yanaoka and Toshiyuki Tanaka

Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University

Norihiko Okishio

Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

Balofloxacin (BLFX), one of the newer quinolones, was investigated for its *in vitro* activity, diffusion into prostatic fluid (PF) and clinical efficacy in the treatment of urinary tract infection (UTI). The results obtained were as follows.

1. *In vitro* activity: Against 80 strains of *Enterococcus faecalis* isolated from UTI, the MIC of BLFX ranged from 0.20~25 $\mu\text{g/ml}$, and the MIC₅₀ and MIC₉₀ were 0.78 $\mu\text{g/ml}$ and 12.5 $\mu\text{g/ml}$, respectively, roughly comparable to sparfloxacin. The drug appeared to be superior to other reference drugs such as norfloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin. However, BLFX was less potent against 50 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, for which the MIC₅₀ and MIC₉₀ were as much as 25 $\mu\text{g/ml}$ and >100 $\mu\text{g/ml}$.

2. Diffusion into PF: The concentration in PF at 1 hr after administration of 200 mg reached 0.01~0.94 $\mu\text{g/ml}$, with an average of 0.35 $\mu\text{g/ml}$ (n=7), while that in serum, ranged from 0.06~1.96 $\mu\text{g/ml}$, with an average of 0.79 $\mu\text{g/ml}$. The ratio for PF/serum was 0.35.

3. Clinical assessment: A total of 38 UTI patients were given BLFX at doses of 100~200 mg, once or twice a day for 3~14 days. The patients included 14 cases of acute uncomplicated UTI, 23 cases of chronic complicated UTI and one case of acute prostatitis. According to the evaluation by the doctor(s) in charge, 30 of 38 evaluable cases, 78.9%, were assessed as effective (excellent/good), while according to the Japanese UTI criteria, 28 of 34, 82.4% (excellent/moderate), were determined to be effective. The bacteriological response rate was 13 of 14, 92.9%, in uncomplicated UTI, and 17 of 23, 73.9%, in complicated UTI.

As for the safety profile, 3 of 39 patients treated with BLFX experienced adverse reactions (CNS disturbance/GI disorder 1, CNS 1, GI disorder 1), however they were mild and transient, and disappeared after the completion of therapy without any treatment. No clinical abnormal values were detected in laboratory tests in any of the patients.