

Balofloxacinの外科領域における基礎的・臨床的検討

由良二郎¹⁾・品川長夫・真下啓二
名古屋市立大学医学部第一外科*
(¹⁾現 松波総合病院)

上川龍彦・斎藤 徹・高橋 裕・丸山 泉
関西電力病院外科

鳶原康行²⁾・稲本 俊・小澤和恵³⁾
京都大学医学部第二外科
(²⁾現 愛媛大学第一外科, ³⁾滋賀医科大学)

金沢旭宣⁶⁾・邊見公雄
赤穂市民病院外科
(⁶⁾現 京都大学第二外科)

横山 正⁴⁾・向原純雄
京都市立病院外科
(⁴⁾現 赤穂市民病院外科)

滝 吉郎・富永純男
神鋼病院外科

渡辺喜一郎
洛和会音羽病院外科

浜田雄蔵・池田靖洋
福岡大学医学部第一外科

松本浩生⁵⁾
大阪赤十字病院外科
(⁵⁾現 神戸製鋼所大阪支社診療所)

高野 定・小川道雄
熊本大学医学部第二外科

新しく開発されたキノロン系経口抗菌薬であるbalofloxacinについて外科領域における基礎的、臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) 胆道系疾患の3例に手術前本剤100mgを経口投与し、2時間後の組織内、および体液内移行を検討した。測定し得た2例の濃度はそれぞれ血清中0.05, 0.98 μ g/ml, 胆嚢壁中0.05, 1.52 μ g/g, 胆嚢胆汁中0.06, 8.74 μ g/ml, 胆管胆汁中0.66, 17.34 μ g/ml, 皮下脂肪中0, 0.31 μ g/g, 腹水中0.07, 1.16 μ g/mlであった。

2) 本剤の外科領域感染症に対する臨床効果は21例中著効3例, 有効13例, やや有効4例, 無効1例で全体の有効率は76.2% (16/21)であった。副作用および臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。

以上の成績から本剤は外科領域感染症に対して有用な薬剤であると思われる。

Key words : balofloxacin, 外科領域感染症, 胆汁中移行, ニューキノロン薬

近年, 抗菌化学療法剤の中でもキノロン系合成抗菌薬は著しく進歩した。そのすぐれた抗菌力と広範にわたる抗菌スペクトルにより, 同系抗菌薬は臨床の場において各領域に広く使用されている。今回検討したbalofloxacin (BLFX, 開発コードQ-35)は中外製薬株式会社において合成され, 同社および日本チバガイギー株式会社において共同開発された新規のニューキノロン系合成抗菌薬であり, その化学構造の特長は8位にメトキシ基を有していることである。

本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有しているか^{1)~3)}, さら

にマイコプラズマ, クラミジアに対しても強い抗菌力を示す^{4,5)}。また安全性については光線照射に対しては安定で⁶⁾, 光線過敏症も少なく⁷⁾, 痙攣誘発作用も低い^{8,9)}と報告されている。本剤は経口投与によりすみやかに吸収され高い血中濃度が得られ, その血中半減期は約8時間¹⁰⁾と長く, 病巣組織への移行も良好¹⁾である。

今回, われわれは本剤の提供を受けたので, 外科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行い, 若干の知見を得たので報告する。

I. 方 法

1) 体液, 組織への移行: 胆石症手術予定の患者で

同意の得られた3例について手術2時間前に本剤100mgを1回内服投与し、末梢血および皮下脂肪、胆嚢壁、胆嚢胆汁、胆管胆汁、腹水中濃度を測定した。本剤およびその代謝物の測定は、HPLC法によって行った。すなわち、本剤の8位フッ素置換体(Q-36)を内部標準(IS)として用い、測定材料100 μ lに0.1Mリン酸緩衝液100 μ l, IS溶液(0.5 μ g/ml) 100 μ l, dichloromethane 5.0mlを加えて、10分間振盪したのち、3,000rpm, 10分間遠心して得た下層を蒸発乾固した。これを、10mM KH₂PO₄-5mM PIC B-5/CH₃CN (78/22)の移動相100 μ lに再溶解し、その20 μ lを島津HPLC(LC-6A)に注入した。

グルクロン酸抱合体の定量は、胆汁100 μ lに3N NaOH 100 μ lを加えて30分間静置後、3N HCl 100 μ lを加えて中和し、これをHPLCで再度測定し、(加水分解処置後の濃度) - (無処置胆汁中濃度)をグルクロン酸抱合体濃度として算出した。

2) 臨床的検討：皮膚軟部組織感染症、術後創感染、肛門周囲膿瘍など外科的感染症24例に対して、あらかじめ治験の承諾を得た後BLFXを使用し、その臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性について検討した。臨床効果の判定は各主治医にて行ったが、その基準は投与3日以内に主要症状の2/3以上の消失または著明改善を認めたものを著効、投与5日以内に主要症状の2/3以上の消失または著明改善を認めたものを有効、3日以上投与しても症状の改善が不十分なものをやや有効、3日以上投与にもかかわらず症状が改善しないものまたは悪化したものを無効とした。また、副作用、臨床検査値異常については日本化学療法学会「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」¹⁾を参考にして行った。

II. 成績

1) 体液、組織への移行

本剤投与3例中1例(56歳、男性)は血中濃度が測定限界以下であったので、解析対象から除外し、安全性のみ評価した。他2例の成績をTable 1に示す。

症例①：68歳、女性、体重49kg, GOT, GPT, Al-P, T-Bil. およびBUN値は正常。本剤投与2時間後の血中濃度は0.98 μ g/mlであった(Table 1)。ほぼ同時間に採取した胆嚢壁内濃度は1.52 μ g/g(血中濃度の1.55倍)で、胆嚢胆汁、胆管胆汁中濃度はそれぞれ8.74, 17.34 μ g/mlであり、血中濃度の8.92, 17.7倍であった。一方、腹水中濃度は1.16 μ g/ml(血中濃度比1.18)、皮下脂肪中濃度は0.31 μ g/ml(血中濃度比0.32)であった。またグルクロン酸抱合体は胆嚢胆汁中で2.68 μ g/ml, 胆管胆汁中で5.73 μ g/ml検出され、未変化体のBLFXとの濃度比は約30%であった。

症例②：33歳、女性、体重55.5kg, GOT, GPT, Al-P, T-BilおよびBUN値は正常。本剤投与2時間後の血中濃度は0.05 μ g/mlで、総胆管胆汁中で0.66 μ g/mlの濃度が測定された以外はどの体液・組織内濃度もほぼ血中と同程度に低かった。一方、グルクロン酸抱合体は胆嚢胆汁中では検出されず、胆管胆汁中に0.40 μ g/ml(未変化体濃度比0.61)が検出された。

2) 臨床成績：感染性粉瘤4例、皮下膿瘍2例、蜂巣炎2例、肛門周囲膿瘍4例、創感染4例、乳腺炎1例、その他5例の合計24例にBLFXを使用した(Table 2)。性別は男性15例、女性9例であり、年齢は18~87歳、平均53.0歳であった。本剤の投与方法は1回100~200mgを1日2回内服投与で、投与期間は3~28日間であったが7日間投与8例(33.3%)がもっとも多く、総投与量は600~

Table 1. Concentrations of balofloxacin after oral administration of 100 mg in patients with gallstone disease

Samples*	Concentration (μ g/ml or g)			
	Case no. ①		Case no. ②	
	unchanged	G form	unchanged	G form
Serum	0.98		0.05	
Bile in gallbladder	8.74 (8.9)	2.68 [0.3]	0.06 (1.2)	<0.01
in common duct	17.34 (17.7)	5.73 [0.3]	0.66 (13.2)	0.40 [0.6]
Gallbladder tissues	1.52 (1.6)		0.05	
Ascites	1.16 (1.2)		0.07	
Subcutaneous fat	0.31 (0.3)		<0.01	

(): Bile/Serum ratio []: Glucuronide (G) form/Unchanged BLFX ratio

*Obtained 2 hours after dose.

11,200mgであった。

各疾患の臨床効果は、感染性粉瘤4例はいずれも切開排膿を実施し全て有効、皮下膿瘍2例も切開が加えられ、著効1例、有効1例であった。蜂巣炎2例は外科的処置はなされなかったが、2例とも有効、その他の浅在性化膿性疾患の1例は切開が行われ、有効、肛門周囲膿瘍4例は1例に切開、1例にドレーン挿入が行われ、著効1例、有効2例、やや有効1例であった。また、術後創感染4例

は3例が有効であったが、*Pseudomonas aeruginosa*と*Xanthomonas maltophilia*の2菌種が分離された1例は無効であった。肝嚢胞感染の1例はやや有効、乳腺炎の1例はやや有効、副睾丸炎の1例は著効、下腿の血栓性静脈炎の1例はやや有効であった(Table 3)。なお、不明熱、肺炎および胆嚢癌が各1例あったが、外科領域感染症の対象外疾患であるため臨床効果の評価対象からは除外し安全性のみ検討を行った。

Table 2-1. Clinical summary of balofloxacin therapy

Case no.	Age (y) · Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Isolated organism		Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effects	Remarks
		underlying disease and complication		daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)	before	after				
1	70 M	infected atheroma (back) (-)	mild	100 × 2	3	600	<i>Corynebacterium</i> sp. (-)	0.05	good	eradicated	(-)	
2	25 M	infectious atheroma (gluteal) (-)	moderate	100 × 2	7	1,400			good		(-)	
3	35 M	infectious atheroma (ear lobe) (-)	mild	100 × 2	6	1,200	<i>Propionibacterium acnes</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. (-)	0.20 0.10	good	eradicated	(-)	
4	43 M	infectious atheroma (-)	mild	100 × 2	5	1,000	CNS (-)	0.10	good	eradicated	(-)	
5	18 M	subcutaneous abscess (-)	mild	200 × 2	7	2,800	<i>Streptococcus</i> sp. (-)		excellent	eradicated	(-)	
6	25 F	subcutaneous abscess (axillar) (-)	moderate	100 × 2	7	1,400			good		(-)	
7	62 F	phlegmon (legs) (-)	mild	200 × 2	5	2,000			good		(-)	
8	87 F	phlegmon (l-leg) CMML	moderate moderate	100 × 2	9	1,800			good		(-)	
9	57 F	superficial infection breast cancer	mild severe	200 × 2	3	1,200			good		(-)	
10	47 M	periproctal abscess (-)	moderate	100 × 2	7	1,400	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> (-)		good	eradicated	(-)	
11	56 M	periproctal abscess (-)	moderate	100 × 2	8	1,500	<i>E. coli</i> NT		excellent	unknown	(-)	
12	42 M	periproctal abscess (-)	mild	100 × 2	5	1,000	CNS <i>Corynebacterium</i> sp. (-)	1.56 1.56	fair	eradicated	(-)	
13	37 M	periproctal abscess (-)	moderate	200 × 2	12	4,800	<i>E. coli</i> (-)		good	eradicated	(-)	

CMML: chronic myelomonocytic leukemia CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* NT: not tested

Table 2-2. Clinical summary of balofloxacin therapy (continued)

Case no.	Age (y) · Sex	Diagnosis		Severity	Treatment			Isolated organism		Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effects	Remarks
		underlying disease and complication			daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)	before	MIC (μg/ml)				
14	72 M	wound infection (abdominal)		moderate	100 × 2	5	1,000	<i>B. fragilis</i> anaerobic gram-positive cocci		good	eradicated	(-)	
		cancer of transverse colon		moderate				(-)					
15	46 M	wound infection (abdominal)		moderate	100 × 2	14	2,800	<i>Enterococcus</i> sp.		good	eradicated	(-)	
		(-)						(-)					
16	45 M	wound infection (p.o. of abdominal abscess)		mild	100 × 2	7	1,400	<i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i>	25 3.13	poor	decreased or partially eradicated	(-)	non response for CFPX
		p.o. of bile duct carcinoma		mild				<i>P. aeruginosa</i>					
17	68 M	wound infection (abdominal)		moderate	200 × 2	8	3,200			good		(-)	
		p.o. of ascending colon cancer		moderate									
		diabetes		moderate									
18	65 F	infection of hepatic cysts		moderate	200 × 2	5	1,800			fair		(-)	
		cancer of papilla Vater		severe									
19	40 F	mastitis		mild	100 × 2	7	1,400			fair		(-)	
		(-)											
20	69 M	epididymitis		moderate	200 × 2	28	11,200	<i>E. coli</i>		excellent	unknown	(-)	
		p.o. of sigmoid colon cancer		mild				NT					
21	80 F	thrombophlebitis		moderate	200 × 2	7	2,800			fair		(-)	
		atrial fibrillation		moderate									
22	67 F	cancer of gallbladder obstructive jaundice		mild	100 × 2	7	1,400					(-)	disease out of indication
		(-)		mild									
23	65 F	FUO		mild	200 × 2	3	1,200					(-)	disease out of indication
		UTI		mild									
24	51 F	pneumonia		mild	200 × 2	14	5,600					(-)	disease out of indication
		p.o. of total gastrectomy		mild									

p.o.: post operation FUO: fever of unknown origin UTI: urinary tract infection
NT: not tested CFPX: ciprofloxacin

全体としては評価対象21例中、著効3例、有効13例、やや有効4例、無効1例で有効率76.2% (16/21)であった。なお、1日投与量別の臨床効果は1日200mg (100mg × 2回) 投与が10/13 (76.9%), 1回400mg (200mg × 2回) 投与が6/8であった (Table 4)。

これらの症例より単独感染として分離された菌は7症

例から7株であり、複数菌感染として分離された菌は5症例から10株であった (Table 5)。グラム陽性菌の単独感染では4例中著効1例、有効3例で、グラム陰性菌の単独感染3例では著効2例、有効1例であり、単独菌感染全体7例では著効3例、有効4例であった。一方、複数菌感染5例の臨床効果は有効3例、やや有効1例、無効1例で

あった。

分離菌別細菌学的効果をTable 6に示す。グラム陽性球菌ではCNS, *Corynebacterium* sp. がそれぞれ2株, *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp. がそれぞれ1株計6株が分離されすべて消失した。グラム陰性桿菌では*Escherichia coli* 4株, *P. aeruginosa*, *X. maltophilia*各1株合計6株が分離され, *E. coli* 2株の消長不明と, *P. aeruginosa*の残存を除く他の3株は消失した。また, 嫌気性菌は*Bacteroides fragilis* 2株など合計5株が分離され, すべて消失した。菌全体としては17株分離され, 消長不明の2株を除く15株のうち14株が消失し全体の菌消失率は93.3% (14/15)であった。

組織内移行検討3例を含む本剤を投与した27例中本剤に起因すると思われる副作用および臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった(Table 7)。

Ⅲ. 考 察

近年, 合成抗菌薬の発達は目覚しく, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin等につづいてlomefloxacin, tosu-floxacin, fleroxacin, sparfloxacin等新たな抗菌薬が開発され, 臨床使用に供されるようになった。

今回新しく開発されたBLFXは抗菌力の面ではニューキノロン系の中でもグラム陽性菌や嫌気性菌に強いと言われている。また体内動態の面では経口投与により高い血中濃度が得られ, 病巣組織への移行も良好であり, 安

Table 3. Clinical response of balofloxacin therapy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effects				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Infectious atheroma	4		4			4/4
Subcutaneous abscess	2	1	1			2/2
Phlegmon	2		2			2/2
Superficial infection	1		1			1/1
Periproctal abscess	4	1	2	1		3/4
Wound infection	4		3		1	3/4
Infection of hepatic cysts	1			1		0/1
Mastitis	1			1		0/1
Epididymitis	1	1				1/1
Thrombophlebitis	1			1		0/1
Total	21	3	13	4	1	16/21 (76.2)

Table 4. Clinical efficacy of balofloxacin therapy classified by daily dose

Daily dose	No. of cases	Clinical effects				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
100 mg × 2	13	1	9	2	1	10/13 (76.9)
200 mg × 2	8	2	4	2		6/8
Total	21	3	13	4	1	16/21 (76.2)

Table 5. Clinical response to balofloxacin therapy classified by isolated organisms

Isolated organisms	No. of cases	Clinical effects				Efficacy rate (%)	
		excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	CNS	1		1		1/1	
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1			1/1	
	<i>Enterococcus</i> sp.	1		1		1/1	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1		1		1/1	
	<i>E. coli</i>	3	2	1		3/3	
Polymicrobial infection	2 species	5	3	1	1	3/5	
Negative or not tested		9		6	3	1	6/9
Total		21	3	13	4	1	16/21 (76.2)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

全性も高いと報告されている。今回のわれわれの組織および体液への移行を検討した2例については、本剤100mg投与2時間後ではまず胆汁への移行は、胆嚢胆汁へはそれぞれ血中濃度の1.20, 8.92倍, 胆管胆汁への移行は13.2, 17.7倍と良好な移行成績であった。また、胆嚢壁組織、腹水へもそれぞれ血中濃度の1.00, 1.55倍, 1.18, 1.40倍移行していたが、皮下脂肪へは0, 0.31倍と低い移行であった。また、胆汁中のグルクロナイド抱合の比率は0, 0.61であった。本剤の胆道系への移行はとくに多い方ではないが、胆道系感染起炎菌のMICからみて十分効果が期待できるものと考えられた。

次に臨床的検討では、本剤を投与した外科領域感染症24例中、評価対象となった21例の成績は著効3例、有効13例、やや有効4例、無効1例で有効以上の有効率は76.2% (16/21)であった。その内容をよく検討すると、経口投与の対照疾患になりやすい浅在性化膿性疾患であ

る感染性粉瘤、皮下膿瘍、蜂巣炎等は9例中9例全例が有効以上であった。また、1回投与量でみると、13例が1日100mg×2回投与であり、その有効率は76.9%と比較的すぐれた成績が得られており、少量投与でも臨床効果が期待できるのは本剤のメリットの一つと考えられた。細菌学的効果も、菌の消長の判明した15株中グラム陽性球菌、嫌気性菌はすべて消失し、グラム陰性桿菌も *P. aeruginosa* 1株以外はすべて消失しており、報告されている *in vitro* の抗菌力の成績が臨床面に反映していると思われる。安全性の面では体内動態を検討した3例を含め、治験対象27例で本剤投与によると思われる副作用、臨床検査値の異常変動は1例も認められず、安全性の高い薬剤であると思われる。

以上のことによりBLFXは外科領域感染症に有用な薬剤であると思われる。

Table 6. Bacteriological response of balofloxacin therapy

Isolated organisms	No. of strains	Bacteriological response			Eradication rate (%)
		eradicated	persisted	unknown	
GPC	CNS	2	2		2/2
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1		1/1
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1		1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	2		2/2
	sub total	6	6		6/6
GNR	<i>E. coli</i>	4	2	2	2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	1		1	0/1
	<i>X. maltophilia</i>	1	1		1/1
	sub total	6	3	2	3/4
Anaerobes	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1		1/1
	<i>P. acnes</i>	1	1		1/1
	Anaerobic GPC	1	1		1/1
	<i>B. fragilis</i>	2	2		2/2
	sub total	5	5		5/5
Total	17	14	1	2	14/15 (93.3)

GPC: gram-positive cocci GNR: gram-negative rods CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 7-1. Laboratory findings before and after administration of balofloxacin

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plts (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-P (U/l)	T-bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
①	B	424	12.5	36.2	4900	17.5	15	10	54	0.3	12	0.6
	A	430	12.6	36.8	14800	18.3	26	23	59	0.3	12	0.6
②	B	374	12.9	36.8	7400	19.2	21	12	176	0.3	18	0.6
	A	312	10.9	30.4	5000	13.5	25	19	126	0.4	16	0.5
③	B	499	15.9	45.8	5,700	27.2	20	23	248	0.5	17	0.7
	A	425	13.7	34.2	6,100	25.6	20	31	205	0.8	13	0.8

B: before A: after NT: not tested

Table 7-2. Laboratory findings before and after administration of balofloxacin

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plts (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-P (U/l)	T-bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	452	15.4	44.7	4800	14.2	18	14	160	0.6	13.3	1.1
	A	439	14.9	42.6	3900	14.4	21	15	165	0.6	14.2	1.1
2	B	493	15.8	45.2	10300	24.8	14	14	153	0.6	16.7	1.1
	A	515	16.4	47.2	7700	32.2	16	11	152	0.4	15.9	1.1
3	B	490	15.1	44.4	6300	17.8	19	13	115	1.3	14.0	1.4
	A	486	15.1	44.1	4400	18.6	19	16	103	0.5	16.1	1.4
4	B	346	12.9	38.3	3900	NT	24	14	168	0.6	9	0.7
	A	301	11.2	33.4	3000	NT	21	21	177	0.4	10	0.7
5	B	531	15.9	48.4	13400	32.8	37	59	197	1.5	14.1	0.8
	A	575	17.1	55.0	6300	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
6	B	512	14.2	41.7	8800	31.6	12	15	7.4*	0.6	12	0.7
	A	496	13.5	40.4	5800	25.7	13	15	6.0*	0.6	17	0.9
7	B	285	10.5	31.7	4700	23.9	23	17	9.2*	NT	12.3	0.46
	A	295	10.9	32.4	4100	24.9	15	12	10.3*	NT	14.3	0.43
8	B	313	9.5	28.7	8300	0.5	27	45	6*	NT	31	0.8
	A	271	8.1	25.1	14700	0.6	17	25	8*	NT	29.4	0.68
9	B	337	11.9	35.8	4610	16.5	35	16	154	0.9	5.2	0.6
	A	364	12.3	31.8	5620	17.0	65	27	172	1.1	4.5	0.7
10	B	418	13.0	38.2	18400	42.0	21	23	142	0.5	11.9	1.0
	A	407	12.6	37.5	8100	39.0	21	32	155	0.5	16.0	0.9
11	B	462	14.2	39.1	14700	30.4	54	85	9.0*	0.5	16	0.6
	A	459	12.8	35.9	5900	35.2	21	61	6.4*	0.3	12	NT
12	B	552	18.5	55.0	5800	23.2	40	46	219	0.7	11	0.8
	A	535	18.2	53.2	5500	21.0	35	47	212	0.5	7	0.8
13	B	491	16.1	46.7	9900	30.7	25	31	202	0.3	9.7	0.8
	A	489	15.9	46.0	5600	NT	20	24	205	0.2	NT	NT
14	B	382	10.1	31.2	16560	25.8	20	13	165	0.5	18.9	1.1
	A	364	9.5	29.3	7300	21.5	12	14	166	0.3	20.4	1.1
15	B	322	9.8	28.9	14000	30.8	32	67	9.8*	0.9	11.5	0.8
	A	361	10.7	31.5	10500	NT	20	26	11.7*	0.4	13.1	1.0
16	B	458	13.3	39.8	7500	28.3	28	25	653	0.6	9	0.5
	A	460	13.3	39.5	6800	24.7	36	34	625	0.7	10	0.5
17	B	381	13.6	38.1	11400	22.4	15	28	4.8*	0.8	16.7	1.05
	A	371	12.8	36.4	4800	24.7	15	25	5.6*	0.3	17.4	1.04
18	B	366	10.8	31.3	9300	25.5	241	113	532	0.9	12	1.0
	A	366	9.7	28.9	13400	21.7	14	31	481	0.9	15	1.2
19	B	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
20	B	352	13.5	39.0	14380	13.7	19	23	93	1.6	18.1	1.0
	A	411	14.2	45.2	3900	15.0	32	26	78	0.9	18.3	0.9
21	B	375	12.0	35.2	5200	NT	13	12	10*	1.4	16	0.5
	A	371	11.7	34.6	6300	NT	18	14	10*	0.8	10	0.4
22	B	346	9.9	29.6	10700	NT	188	240	72.7*	7.8	8.5	0.5
	A	240	7.2	21.0	9300	NT	26	56	49.1*	4.4	9.1	0.6
23	B	468	13.7	43.1	9930	21.9	24	55	143	1.1	20.4	1.2
	A	471	13.9	43.2	7630	26.7	32	58	137	0.6	17.6	1.2
24	B	388	12.3	37.6	8710	NT	16	7	115	0.3	14.9	0.6
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

B: before A: after NT: not tested

* King-Armstrong unit

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) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 堀 誠治, 嶋田甚五郎: 新キノロン薬, balofloxacinのGABA受容体結合に及ぼす影響とマウスにおける痙攣誘発作用に関する検討。日化療会誌 43(S-5): 111~114, 1995
- 10) 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
- 11) 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

Basic and clinical studies of balofloxacin in surgery

Jiro Yura¹⁾, Nagao Shinagawa and Keiji Mashita

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

(¹⁾Present: Matsunami General Hospital)

Yasuyuki Shimabara²⁾, Takeshi Inamoto and Kazue Ozawa³⁾

Second Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine

(²⁾Present: 1st. Dept. of Surg., Ehime Univ. Sch. of Med.)

(³⁾Present: Shiga Univ. of Med. Science)

Tadashi Yokoyama⁴⁾ and Sumio Mukaihara

Department of Surgery, Kyoto Municipal Hospital

(⁴⁾Present: Dept. of Surg., Ako City Hosp.)

Kiichiro Watanabe

Department of Surgery, Rakuwakai Otowa Hospital

Hiromi Matsumoto⁵⁾

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

(⁵⁾Present: Kobe Steel Co. Ltd., Osaka Branch Clinic)

Tatsuhiko Kamikawa, Toru Saito, Hiroshi Takahashi and Izumi Maruyama

Department of Surgery, Kansai Denryoku Hospital

Akinobu Kanazawa⁶⁾ and Kimio Henmi

Department of Surgery, Ako City Hospital

(⁶⁾Present: Dept. of Second Surg., Kyoto University)

Yoshiro Taki and Sumio Tominaga

Department of Surgery, Shinko Hospital

Yuzo Hamada and Seiyo Ikeda

Department of First Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

Sada Takano and Michio Ogawa

Department of Surgery II, Kumamoto University, Medical School

A newly developed oral quinolone, balofloxacin (BLFX), was investigated basically and clinically in the field of surgery. The results were as follows.

1) The drug was orally administered at a dose of 100 mg preoperatively to 3 patients with biliary tract diseases. Transfer to tissue and humor 2 hours after administration was investigated. Two patients in whom the levels could be determined showed serum concentrations of 0.05 and 0.98 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and gallbladder wall concentrations of 0.05 and 1.52 $\mu\text{g/g}$, gallbladder and bile concentrations of 0.06 and 8.74 $\mu\text{g/ml}$, bile duct and bile concentrations of 0.66 and 17.34 $\mu\text{g/ml}$, subcutaneous fat

concentrations of 0 and 0.31 $\mu\text{g/g}$, and ascites concentrations of 0.07 and 1.16 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2) The clinical efficacy of the drug was excellent in 3, good in 13, fair in 4, and poor in 1 of the patients with surgical infections, for an efficacy rate of 76.2% (16/21).

3) No side effects or abnormal changes in clinical laboratory test values probably attributable to the drug were observed in any of the 27 patients who received the administration.

The results suggest that BLFX is useful for surgical infections.