

## 皮膚科領域細菌感染症を対象とするbalofloxacinの一般臨床試験成績

荒田次郎<sup>#</sup>・秋山尚範・鳥越利加子・  
松浦能子  
岡山大学医学部皮膚科学教室\*

朝田康夫・赤松浩彦・赤松眞木・西嶋攝子  
関西医科大学皮膚科学教室

石橋康正・竹原和彦・大河内仁志・  
菊地かな子・山田伸夫・小宮根真弓・  
金子健彦・湧川基史  
東京大学医学部皮膚科学教室

堀 嘉昭・古賀哲也・松田哲男・竹内 実  
九州大学医学部皮膚科学教室

佐藤恵実子  
公立学校共済組合九州中央病院皮膚科

新村眞人・上出良一・本田まりこ・  
井上奈津彦・横井 清・橋本 透・  
伊丹聰巳・田中博康・石地尚興・澤田俊一  
東京慈恵会医科大学皮膚科学教室

原 幸子  
三信会原病院皮膚科

占部篤道  
北九州市立医療センター皮膚科

高橋 久・渡辺晋一・大隅正義・大西誉光  
帝京大学医学部皮膚科学教室

<sup>#</sup>治験総括医師，論文執筆者

富澤尊儀・山田耕次・渡部義弘  
労働福祉事業団関東労災病院皮膚科

新規経口用キノロン系抗菌薬balofloxacin (BLFX)の皮膚科領域細菌感染症に対する有効性，安全性，有用性ならびに皮膚組織内移行性について検討した。臨床治験の対象は第Ⅰ群(毛嚢炎，膿疱性痤瘡)43例，第Ⅱ群(癬，せつ腫症，よう)24例，第Ⅲ群(伝染性膿痂疹)1例，第Ⅳ群(蜂巣炎，ひょう疽，化膿性爪囲炎など)9例，第Ⅴ群(皮下膿疹，感染性粉瘤，化膿性汗腺炎など)34例および第Ⅵ群(急性の表在性二次感染症)12例の計123例であった。患者はBLFX100mgまたは200mgを1日1回または2回服用した。

有効率はⅠ群90.7% (39/43)，Ⅱ群95.8% (23/24)，Ⅲ群1/1，Ⅳ群7/9，Ⅴ群85.3% (29/34)およびⅥ群83.3% (10/12)で，全体の有効率は88.6%であった。この有効率は1日用量，外科処置の有無あるいは前化学療法の有無により差はみられなかった。起炎菌は78症例からグラム陽性菌82株，グラム陰性菌10株の計92菌株が分離され，そのうち69症例(88.5%)，72株(78.3%)が除菌された。副作用は評価対象130例中8例(6.2%)に発現し，また臨床検査値異常変動は7例(5.4%)に軽度の数値上昇が認められた。いずれも軽度のかつ一過性の症状所見であり，特に問題はなかった。

一方，本薬の術時摘出皮膚および水疱水中移行濃度を測定したところ，血中濃度と同等か2～4倍高い濃度が確認された。これらの成績より，BLFXは皮膚科領域感染症に対して有用な経口用キノロン系抗菌薬であると考えられた。

**Key words** : balofloxacin, Q-35, 皮膚科領域細菌感染症, 臨床試験

Balofloxacin (BLFX)は中外製薬(株)で合成された新しいフルオロキノロン系薬である<sup>1)</sup>。構造的特徴はオキソキノリン骨格の1位にシクロプロピル基，7位にピペリジン環，8位にメトキシ基を有することである。他のフルオロキノロン系薬と同様，グラム陽性菌，グラム陰性

菌，嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示すが，特にグラム陽性菌，嫌気性菌に対する抗菌活性に改善がみられる<sup>2)</sup>。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)にも比較的良い抗菌力を発揮する<sup>2)</sup>。また，8位にメトキシ基が導入されていることにより光に対する安

定性が増した<sup>3,4)</sup>。

われわれは多施設共同研究により本薬の皮膚細菌感染症に対する有効性、安全性、有用性、また、本薬の皮膚内移行についても検討したので以下に報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 一般臨床試験

#### 1) 対象

1992年4月から1994年3月までに表記研究施設を受診した皮膚科領域感染症患者で、本試験参加に同意の得られた134例を対象とした。但し、次の各項に当る患者は除外した。

- ・同系抗菌薬に無効で、治験薬の効果が期待できない患者。
- ・治験薬投与前に他の化学療法が施行され、症状が改善しつつある患者。
- ・重症の心、肝、腎機能障害がある患者。
- ・薬物アレルギー既往歴のある患者。
- ・てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴を有する患者。
- ・妊娠または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者。
- ・その他、治験担当医師が不相当と判断した患者。

#### 2) 投薬方法

BLFX100mgを含有するフィルムコート錠は中外製薬(株)より提供された。本薬の用量用法は1回当たり100mgまたは200mgを、1日1回または2回食後に服用することとした。投与期間は第V群の患者には10日間、他の患者には7日間連投を原則とした。

治験期間中は、他の抗菌性薬剤の使用は禁じた。また、本試験の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる他の薬剤使用も原則禁じた。但し、やむを得ず併用する場合は処方を変えることなく、その詳細を記録することとした。

#### 3) 観察項目

##### ①自・他覚症状

重症度：皮膚症状および全身症状より1. 軽症 2. 中等症 3. 重症の3段階で評価した。

病勢：治験開始時の症状より、1. 進行停止 2. 悪化中 3. 急激悪化中の3段階で評価した。

自・他覚症状：観察日の最高体温を測ると共に、次の基準で各項目を評価した。0：なし 1：軽度 2：中等度 3：重度 4：重度より更に増悪

第I群：丘疹、膿疱、硬結、発赤、腫膿

第II群：硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫膿、排膿

第III群：発赤、水疱、びらん、発疹新生

第IV群：硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫膿

第V群：硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫膿、排膿

第VI群：自発痛、圧痛、発赤、腫膿、膿苔附着、浸出液

### ②臨床検査項目

- ・血液：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈(1時間値)
- ・肝機能：S-GOT, S-GPT, Al-P, ビリルビン(総・直接), LDH,  $\gamma$ -GTP, LAP
- ・腎機能：BUN, 血清クレアチニン
- ・尿所見：蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 尿沈渣(赤血球, 白血球)
- ・その他：血清電解質(Na, K, Cl), CRP

### ③細菌検査

病巣より膿、滲出液または皮膚材料を採取し、直ちにシードチューブ(栄研)に封入したのち、(株)三菱油化ビーシーエルにて病原細菌の分離同定を実施した。起炎菌と推定される病原細菌についてはBLFXの他、対照薬としてnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) およびciprofloxacin (CPFX)を用いMICを測定した。

#### 4) 効果判定

##### ①全般改善度

観察日毎に投与開始日の自・他覚所見と比較し、その改善の度合を次の6段階で判定した。

1：治癒 2：著しく改善 3：改善 4：やや改善 5：不変 6：増悪

##### ②臨床効果

自・他覚症状および臨床検査所見の推移をもとに次の分類で判定した。

1：著効 2：有効 3：やや有効 4：無効 の4段階または 5：判定不能

##### ③細菌学的効果

起炎菌と推定される検出菌の消長について次の分類で判定した。

1：消失(陰性化) 2：減少または部分消失 3：不変 4：菌交代 の4段階または 5：判定不能

##### ④安全性

副作用および臨床検査所見の推移をもとに次の分類で判定した。

1：安全である 2：ほぼ安全である 3：やや問題がある 4：問題がある の4段階または 5：判定不能

##### ⑤有用性

臨床効果および安全性をあわせて考慮し、本薬の有用性を次の分類で判定した。

1：極めて有用 2：有用 3：やや有用 4：有用性なし の4段階または 5：判定不能

#### 5) 症例の取扱いと解析方法

治験終了後、治験総括医師は症例内容を検討し、症例の取扱いを決定した。本試験により得られた成績は治験総括医師の指導下で $\chi^2$ 検定、Tukeyの多重比較検定、Studentのt検定、Wilcoxonの検定等を適用し、中外製薬株式会社臨床解析部が解析評価した。

## 2. 体内薬物濃度の測定

岡山大学および関東労災病院を受診した皮膚科領域の患者で、本薬の体内動態試験参加に同意した12例を対象とした。手術患者では術前にBLFX100mgまたは200mgを単回服用し、皮膚病変摘出と共に、ほぼ同時に肘静脈よりヘパリン採血を行った。皮膚材料は1/15Mリン酸緩衝液を加えてPOLYTRON homogenizerにて乳化後、遠心上清液を測定材料とした。水疱を有する患者については上記と同様単回服用後、水疱内容液を採取した。BLFX濃度はHPLC法により測定した。

## II. 結 果

### 1. 一般臨床試験成績

#### 1) 症例構成および患者背景

治験は134名の皮膚科領域細菌感染症患者で実施された。その内、初診後來院しない患者およびその他の理由 (Table 1)により、脱落・除外した症例を除き、安全性評価で130症例、有効性で123症例、有用性評価で124症例を採用した (Fig. 1)。

有効性評価対象症例の男女比は60名と63名でほぼ等分であったが、年齢別では20歳代が約半数を占め、50歳を越える患者は少なかった (Table 2)。患者はI群とV群で半数以上を占め、III群は1名のみであった。重症患者は16名含まれ、また何らかの基礎疾患または合併

症を有する患者は9~30名含まれた。外科的処置を施行された患者はV群の疾患で多かった。

Table 3は1日投与量別・投与期間別症例数を示す。1

Table 2. General characteristics of patients

Classification		Total
Sex	male	60
	female	63
Age	average	35.2 ± 16.1
Severity	mild	8
	moderate	99
	severe	16
Complications	absent	93
	present	30
Underlying disease	absent	114
	present	9
Allergy	absent	118
	present	5
Antibiotics prior to balofloxacin administration	no	110
	yes	13
Concomitant drugs	absent	113
	present	10
Surgical intervention	no	75
	yes	48

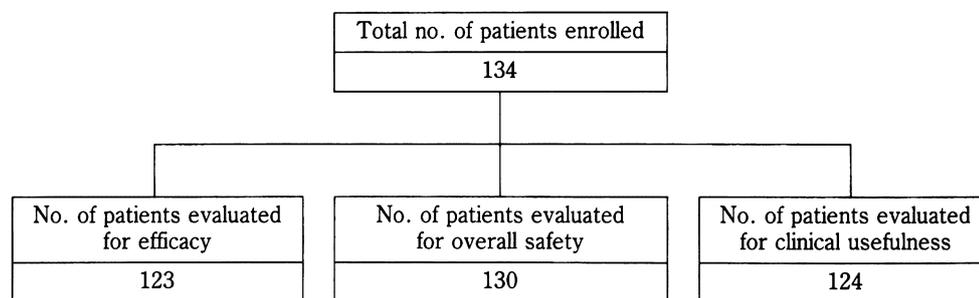


Fig. 1. No. of patients.

Table 1. Patients excluded from evaluation of efficacy, overall safety and clinical usefulness

Reason	Efficacy	Overall safety	Clinical usefulness
• Evaluation influenced by antibiotics prior to balofloxacin administration	2		2
• No revisit to hospital	4	4	4
• Disease not included in protocol	2		2
• Concomitant medication with steroid	1		1
• Unclear clinical course	1		1
• Shortage in duration of medication and discontinued due to side effects	1		
Total	11	4	10

日用量としては1回100mgまたは200mgを1日2回服用が主に実施された。投与期間は6~7日および8~10日間が主であったが、15日間以上投与も3例施行された。患者の思い違いによる投与量の途中変更は3例みられた。

## 2) 臨床効果

Table 4に疾患別臨床効果を示した。有効率は症例数の多いI群で90.7%，V群で85.3%であり，他群の83.3~95.8%を含め，全体の有効率は88.6%であった。その臨床効果を感染症状別に解析すると，軽症例の有効率は5/8，中等症例で91.9% (91/99)，重症例でも81.3% (13/

16)であった (Table 5)。1日投与量別有効率は1回100mgの1日2回投与で91.4%，200mg×2回投与で87.2%で，統計学的な差は認められなかった (Table 6)。また，外科処置の有無別臨床効果においても有効率に差はみられなかった (Table 7)。

Table 8は前化学療法無効症例に対する臨床効果を示す。前化学療法剤にはセフェム系薬，マクロライド系薬，テトラサイクリン系薬の他，治験薬 [SY-C1 (DBT)]，抗ヘルペス薬 (アシクロビル)が使用された。また，残る1例は重症の*Pseudomonas aeruginosa*感染患者で，他院で

Table 3. Daily dose and duration

Daily dose (mg × times)	Duration (days)					Total (%)
	4~5	6~7	8~10	11~14	15~16	
100 mg × 1			2			2
100 mg × 2	14	29	17	9	1	70 (56.9)
200 mg × 1			1			1
200 mg × 2	6	19	15	5	2	47 (38.2)
Dose change during treatment			3			3
Total (%)	20 (16.3)	48 (39.0)	38 (30.9)	14 (11.4)	3	123

The longest: 16 days

Table 4. Clinical efficacy in each disease

Group	Disease	Clinical efficacy (no. of patients)				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
I	folliculitis	11	12	1		23/24 (95.8)
	acne pustulosa	5	11	2	1	16/19 (84.2)
	subtotal	16	23	3	1	39/43 (90.7)
II	furuncle	12	8	1		20/21 (95.2)
	furunculosis		3			3/3
	subtotal	12	11	1		23/24 (95.8)
III	impetigo contagiosa	1				1/1
IV	cellulitis		2	1		2/3
	felon	1	1			2/2
	acute paronychia	2	1		1	3/4
	subtotal	3	4	1	1	7/9
V	subcutaneous abscess			1		0/1
	hidradenitis suppurativa	1				1/1
	infected atheroma	10	15	2	2	25/29 (86.2)
	chronic pyoderma		1			1/1
	acne conglobata		2			2/2
	subtotal	11	18	3	2	29/34 (85.3)
VI	secondary infection	3	7	1	1	10/12 (83.3)
	Total (%)	46 (37.4)	63 (51.2)	9 (7.3)	5 (4.1)	109/123 (88.6)

\* excellent + good/no. of patients

Table 5. Clinical efficacy in each group classified by severity

Group	Severity	Clinical efficacy (no. of patients)				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
I	mild	1	2	1	1	3/5
	moderate	13	20	1		33/34 (97.1)
	severe	2	1	1		3/4
	subtotal	16	23	3	1	39/43 (90.7)
II	mild	1				1/1
	moderate	10	9	1		19/20 (95.0)
	severe	1	2			3/3
	subtotal	12	11	1		23/24 (95.8)
III	moderate	1				1/1
IV	mild					
	moderate	3	2		1	5/6
	severe		2	1		2/3
	subtotal	3	4	1	1	7/9
V	mild				1	0/1
	moderate	10	14	3	1	24/28 (85.7)
	severe	1	4			5/5
	subtotal	11	18	3	2	29/34 (85.3)
VI	mild	1				1/1
	moderate	2	7		1	9/10 (90.0)
	severe			1		0/1
	subtotal	3	7	1	1	10/12 (83.3)
Total	mild	3	2	1	2	5/8
	moderate	39	52	5	3	91/99 (91.9)
	severe	4	9	3		13/16 (81.3)
	total	46	63	9	5	109/123 (88.6)

\* excellent + good/no. of patients

Table 6. Clinical efficacy classified by daily dose

Daily dose (mg × times)	Clinical efficacy (no. of patients)				Efficacy rate* (%)
	excellent	good	fair	poor	
100 mg × 1		1		1	1/2
100 mg × 2	24	40	4	2	64/70 (91.4)
200 mg × 1	1				1/1
200 mg × 2	21	20	5	1	41/47 (87.2)
Alteration		2		1	2/3
Total	46	63	9	5	109/123 (88.6)

\* excellent + good/no. of patients

Fisher test  
p=0.89

Table 7. Clinical efficacy in each group classified by surgical intervention

Surgical intervention	Clinical efficacy (no. of patients)				Efficacy rate* (%)
	excellent	good	fair	poor	
No	29	39	4	3	68/75 (90.7)
Yes	17	24	5	2	41/48 (85.4)

\* excellent + good/no. of patients

χ<sup>2</sup> test  
p=0.37

何らかの抗菌薬を処方されていたが、転院のため、その薬剤名は明らかでなかった。これら12名の患者にBLFXが処方されたところ、抗ヘルペス薬治療を受けていた患者を含め11例(91.7%)で症状の改善がみられた。不明薬を投与されていた*P. aeruginosa*感染患者のみが「やや有効」と評価された。

### 3) 細菌学的効果

Table 9に分離菌別細菌学的効果を示した。起炎菌と

して92株が分離され、そのうち82株(89.1%)がグラム陽性菌(GPB)、10株(10.9%)がグラム陰性菌(GNB)であった。消失率はGPBで80.5%、GNBで60.0%であり、全菌株集計で78.3%であった。

Table 10の成績は分離菌のMIC別細菌学的効果である。全般的に、MICが $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下の起炎菌はBLFX治療によりほぼ除菌された。 $3.13\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを有する菌は*S. aureus*, CNS, *Klebsiella oxytoca*, *Alcaligenes xylo-*

Table 8. Clinical efficacy in patients pre-treated by other antibiotics without efficacy

Antibiotics prior to balofloxacin administration		Clinical efficacy (no. of patients)				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Cephem	cefaclor	1				1/1
Macrolide	clarithromycin	1	1			3/3
	roxithromycin + clindamycin	1				
Tetracycline	doxycycline	3				5/5
	minomycin		2			
Others	SY-CI (DBT)		1			2/3
	unknown			1		
	aciclovir		1			
Total		6	5	1		11/12 (91.7)

\* excellent + good/no. of patients

Table 9. Bacteriological response

Organism	Bacteriological response (no. of strains)				Eradication rate* (%)
	eradicated	decreased or partially eradicated	new microorganism	persisted	
Gram (+) <i>S. aureus</i>	14	2		4	14/20 (70.0)
CNS	29	5	6	2	35/42 (83.3)
<i>γ-streptococcus</i>	1				1/1
<i>S. pyogenes</i>	2				2/2
<i>E. faecalis</i>	2				2/2
<i>Bacillus</i> spp.	1				1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.			1		1/1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1				1/1
<i>P. asaccharolyticus</i>	2				2/2
<i>P. acnes</i>	6	2		1	6/9
<i>Propionibacterium</i> spp.	1				1/1
subtotal	59	9	7	7	66/82 (80.5)
Gram (-) <i>E. coli</i>			1		1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1				1/1
<i>K. oxytoca</i>	1			1	1/2
<i>P. aeruginosa</i>				2	0/2
<i>E. cloacae</i>	2				2/2
<i>Prevotella</i> spp.	1				1/1
<i>A. xylosoxidans</i>				1	0/1
subtotal	5		1	4	6/10 (60.0)
Total (%)	64 (69.6)	9 (9.8)	8 (8.7)	11 (12.0)	72/92 (78.3)

\* eradicated + replaced/no. of strains CNS: coagulase-negative staphylococci

*soxidans*各1株と *P. aeruginosa* 2株の計6株であった。

Table 11は分離菌別臨床効果を示す。起炎菌が証明された78例中61例(78.2%)はGPBの単独感染, 4例(5.1%)

はGNBの単独感染および13例(16.7%)は複数菌感染であった。有効率はGPBの単独感染で93.4%であったが, GNB単独感染では4例中2例, 複数菌感染では13例中10

Table 10. Bacteriological response classified by MIC of balofloxacin

Organism	Eradication of bacteria*											Eradication rate* (%)		
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100	NT*
Gram (+) <i>S. aureus</i>	5/7	6/8	1/2				0/1						2/2	14/20 (70.0)
CNS	8/9	15/18	8/8	1/1	1/1			1/1					1/4	35/42 (83.3)
<i>γ-streptococcus</i>		1/1												1/1
<i>S. pyogenes</i>			2/2											2/2
<i>E. faecalis</i>			1/1		1/1									2/2
<i>Bacillus</i> spp.		1/1												1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.		1/1												1/1
<i>P. asaccharolyticus</i>				1/1	1/1									2/2
<i>Peptostreptococcus</i> spp.						1/1								1/1
<i>P. acnes</i>	1/2	3/4	2/3											6/9
<i>Propionibacterium</i> spp.	1/1													1/1
Subtotal	15/19	27/33	14/16	2/2	3/3	1/1	0/1	1/1					3/6	66/82 (80.5)
Gram (-) <i>E. coli</i>		1/1												1/1
<i>K. pneumoniae</i>			1/1											1/1
<i>K. oxytoca</i>			1/1					0/1						1/2
<i>P. aeruginosa</i>								0/2						0/2
<i>E. cloacae</i>			1/1										1/1	2/2
<i>Prevotella</i> spp.				1/1										1/1
<i>A. xylosoxidans</i>												0/1		0/1
Subtotal		1/1	3/3	1/1				0/3				0/1	1/1	6/10 (60.0)
Total (%)	15/19	28/34	17/19	3/3	3/3	1/1	0/1	1/4				0/1	4/7	72/92 (78.3)

CNS: coagulase-negative staphylococci \* No. of strains eradicated/no. of strains \*\* NT: MIC was not determined.

Table 11. Clinical efficacy classified by organism

Organism	Efficacy (no. of patients)				Efficacy rate* (%)
	excellent	good	fair	poor	
<b>[Monomicrobial infection]</b>					
Gram (+) <i>S. aureus</i>	7	9		1	16/17 (94.1)
CNS	12	19	1	1	31/33 (93.9)
<i>S. pyogenes</i>		1			1/1
<i>E. faecalis</i>		1			1/1
<i>γ-streptococcus</i>		1			1/1
<i>Bacillus</i> spp.		1			1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.	1				1/1
<i>P. asaccharolyticus</i>				1	0/1
<i>P. acnes</i>	1	3			4/4
<i>Propionibacterium</i> spp.	1				1/1
Subtotal	22	35	1	3	57/61 (93.4)
Gram (-)					
<i>E. coli</i>			1		0/1
<i>K. pneumoniae</i>		1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>			1		0/1
<i>E. cloacae</i>		1			1/1
Subtotal		2	2		2/4
<b>[Polymicrobial infection]</b>					
2-organism	4	5	2	1	9/12 (75.0)
over 3-organism	1				1/1
Subtotal	5	5	2	1	10/13 (76.9)
Total (%)	27 (34.6)	42 (53.9)	5 (6.4)	4 (5.1)	69/78 (88.5)

\* excellent + good/no. of patients CNS: coagulase-negative staphylococci

例しか有効以上の評価を得られなかった。但し、全体では78例中69例(88.5%)で症例の改善がみられ、細菌学的効果に比し高く評価された。

Table 12は分離起炎菌のMIC別臨床効果を示す。GNBに比し、GPB感染における有効率は非常に高いものであった。全起炎菌を総合したMIC別有効率の成績によりbreak pointは3.13~6.25 $\mu$ g/mlと推測された。

#### 4) 安全性

副作用は130症例中8例で観察された(Table 13)。そのうち4例は1回100mg投与で、4例は200mg投与で発現し、また男性5例と女性3例で発現した。感染症粉瘤の43歳の男性が中等度の症例を発現した以外はいずれも軽度の副作用であり、投与中止または投与終了後速やかに消失した。

臨床検査値異常変動は130例中7例に発現した(Table 14)。1回100mg投与で3症例6項目、200mg投与で4症例6項目の異常変動がみられたが、いずれも特に重篤な変動ではなかった。

これらの副作用ならびに臨床検査値異常変動発現率の層別解析を行ったが、年齢層や用法・用量による統計学的な差は認められなかった(Table 15)。

Table 16は以上の症例・所見を基にした主治医の疾患別安全性評価である。いずれの疾患群においても安全率

は93.2%~100%で、全130症例中117例(90.0%)が“安全である”、7例(5.4%)が“ほぼ安全である”で、全体の安全率は95.4%であった。

#### 5) 有用性

Table 17は1日用量別治験成績をまとめたものである。1日用量は主に200mg(分2)と400mg(分2)で実施されたが、有効率、細菌学的効果ならびに安全性において有意な差は認められなかった。これらの成績を踏まえ、主治医による有用性の判定においても両用量間で差は認められなかった。

#### 2. 皮膚組織内および水疱中水移行

BLFX100mgまたは200mg単回経口投与後の血漿中濃度および皮膚組織内濃度をTable 18に、また水疱水中濃度をTable 19に示した。両者の用量別濃度分布をFig. 2に図示した。100mg投与95~160分後の血漿中濃度は0.12~1.33 $\mu$ g/ml、200mg投与62~240分後の血漿中濃度は1.09~2.49 $\mu$ g/mlであった。これに比し、皮膚組織内濃度は血中と同等か、2~4程高かった。水疱水中濃度も血中と同等か、やや上回る濃度が測定された。

### Ⅲ. 考 察

皮膚科領域の感染病巣から分離される細菌は、*S. aureus*、coagulase-negative staphylococci (CNS, *Staphylococcus epidermidis*)が主体が頻度の高いものである<sup>5)</sup>。I群

Table 12. Clinical efficacy classified by MIC of balofloxacin

Organism	No. of effective patients/no. of strains											Efficacy rate (%)		
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100	NT*
Gram (+)														
<i>S. aureus</i>	8/8	8/8	1/2				1/1						2/2	20/21 (95.2)
CNS	8/9	15/18	8/8	1/1	1/1			1/1					3/4	37/42 (88.1)
<i><math>\gamma</math>-streptococcus</i>		1/1												1/1
<i>S. pyogenes</i>			2/2											2/2
<i>E. faecalis</i>			1/1		1/1									2/2
<i>Bacillus</i> spp.		1/1												1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.		1/1												1/1
<i>P. asaccharolyticus</i>				0/1	1/1									1/2
<i>Peptostreptococcus</i> spp.						1/1								1/1
<i>P. acnes</i>	2/2	4/4	3/3											9/9
<i>Propionibacterium</i> spp.	1/1													1/1
Subtotal	19/20	30/33	15/16	1/2	3/3	1/1	1/1	1/1					5/6	76/83 (91.6)
Gram (-)														
<i>E. coli</i>		0/1												0/1
<i>K. pneumoniae</i>			1/1											1/1
<i>K. oxytoca</i>			1/1					0/1						1/2
<i>P. aeruginosa</i>								0/2						0/2
<i>E. cloacae</i>			1/1										1/1	2/2
<i>Prevotella</i> spp.				1/1										1/1
<i>A. xylosoxidans</i>												0/1		0/1
Subtotal		0/1	3/3	1/1				0/3				0/1	1/1	5/10 (50.0)
Total (%)	19/20 (95.0)	30/34 (88.2)	18/19 (94.7)	2/3	3/3	1/1	1/1	1/4				0/1	6/7	81/93 (87.1)

CNS: coagulase-negative staphylococci \* NT: MIC was not determined.

(毛包炎類)ではCNS, *Propionibacterium acnes*, II群(深在性毛包性感染症)では*S. aureus*, III群(膿痂疹)では*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, IV群(びまん性深在性膿皮症)では*S. aureus*, *S. pyogenes*など, V群(膿瘍, 慢性膿皮症)

ではCNSが主体で部位によりグラム陰性桿菌, 嫌気性細菌, VI群は基礎病変と部位によりさまざまな細菌が検出される<sup>5,6)</sup>。

フルオロキノロン系薬は幅広いスペクトルを持っている

Table 13. Adverse reactions in 130 cases

Sex	Age (yr)	Symptoms	Severity	Onset (days after treatment start)	Relation to balofloxacin	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Administration
F	42	nausea	mild	2	possible	100 × 2	2	discontinued
M	29	stomach discomfort	mild	1	probable	100 × 2	8	continued
		head heaviness	mild	1	possible			
M	40	diarrhea	mild	2	possible	100 × 2	7	continued
M	38	diarrhea	mild	10	possible	100 × 2	16	continued
F	27	gastric fullness	mild	5	probable	200 × 2	8	continued
M	21	sleepiness	mild	4	probable	200 × 2	7	continued
M	43	periorbital hotness	moderate	2	definite	200 × 2	7	continued
		heartburn, fatigue	mild	2	definite			
F	19	epigastric pain	mild	2	possible	200 × 2	7	continued

Table 14. Abnormal laboratory findings in 130 cases

Sex	Age (yr)	Parameters (before → after)	Relation to balofloxacin	Daily dose (mg × times)	Duration (days)
M	47	Mono. 8 → 15	possible	100 × 2	5
M	19	S-GPT 30 → 40	possible	100 × 2	5
F	21	Eos. 64 → 12.1	possible	200 × 2	7
F	27	S-GOT 20 → 58 → (18)	definite	200 × 2	8
		S-GPT 14 → 99 → (25)	definite		
		CRP — → 1 → (—)	possible		
M	43	d-Bil. 0.4 → 0.7	possible	200 × 2	7
M	52	Eos. 6 → 13	possible	200 × 2	7
F	24	S-GOT 15 → 86	possible	100 × 2	8
		S-GPT 12 → 109	possible		
		γ-GTP 14 → 92	possible		
		LAP 50 → 133	possible		

Table 15. Characteristics of adverse reactions and abnormal laboratory findings

Classification	No. of patients	Patients with adverse reaction or abnormal laboratory findings (%)		
		adverse reactions	abnormal laboratory findings	
Age (yr)	~ 19	7	1 (14.3%)	1 (14.3%)
	20 ~ 34	71	3 (4.2%)	3 (4.2%)
	35 ~ 49	27	4 (14.8%)	2 (7.4%)
	50 ~ 64	13	0	1 (7.7%)
	65 ~	12	0	
Daily dose (mg × times)	100 mg × 1	2	0	0
	100 mg × 2	75	4 (5.3%)	3 (4.0%)
	200 mg × 1	1	0	0
	200 mg × 2	49	4 (8.2%)	4 (8.2%)
	Alteration	3	0	0
Days after treatment start	1 ~ 2		5 (3.9%)	0
	3 ~ 5		2 (1.5%)	1 (0.8%)
	6 ~ 9		0	5 (3.9%)
	10 ~		1 (0.8%)	1 (0.8%)
Total	130	8 (6.2%)	7 (5.4%)	

て皮膚科領域でも広く用いられている。BFLXはMethicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*や偏性嫌気性菌に対しtosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX)と同等か、

より優れる抗菌活性を示す<sup>1)</sup>。

BFLXの抗菌活性を他のフルオロキノロン系薬と比較した成績<sup>2)</sup>では、MICはMSSAに対してはBFLX0.05～6.25 $\mu$ g/ml (MIC<sub>50</sub> 0.1 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub> 0.2 $\mu$ g/ml), OFLX0.2

Table 16. Safety in each disease

Disease group	Safety (no. of patients)				Safety rate* (%)
	safety	probable safety	slight safety	unsafety	
I	37	4	3		41/44 (93.2)
II	25				25/25 (100)
III	1				1/1
IV	9				9/9
V	31	2	1	1	33/35 (94.3)
VI	13	1	1		14/15 (93.3)
Disease not included in protocol	1				1/1
Total	117 (90.0)	7 (5.4)	5 (3.9)	1 (0.8)	124/130 (95.4)

\* safety + probable safety/no. of patients

Table 17. Clinical evaluation classified by daily dose

Clinical estimation	Daily dose (mg $\times$ times)					Total
	100 mg $\times$ 2	200 mg $\times$ 2	100 mg $\times$ 1	200 mg $\times$ 1	Alteration	
Efficacy	excellent	24	21		1	46
	good	40	20	1		63
	fair	4	5			9
	poor	2	1	1		5
	efficacy rate (%)	64/70 (91.4)	$\leftrightarrow$ 41/47 *p=0.46 (87.2)	1/2	1/1	2/3
Bacteriological response	eradicated	27	16	1	1	48
	decreased or partially eradicated	6	4			10
	persisted	6	2			8
	new microorganism	4	5	1		10
	unknown	27	20			47
eradicated rate (%)	31/43 (72.1)	$\leftrightarrow$ 21/27 *p=0.60 (77.8)	2/2	1/1	3/3	58/76 (76.3)
Safety	safety	68	44	2	1	117
	probable safety	3	3			7
	slight safety	4	1			5
	unsafety		1			1
	safety rate (%)	71/75 (94.7)	$\leftrightarrow$ 47/49 *p=1.00 (95.9)	2/2	1/1	3/3
Usefulness	markedly useful	24	18		1	44
	useful	38	21	1		61
	slight useful	6	7	1		14
	useless	3	1			5
	usefulness rate (%)	62/71 (87.3)	$\leftrightarrow$ 39/47 *p=0.51 (83.0)	1/2	1/1	2/3

\* Fisher test

~ 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\text{MIC}_{50}$  0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), CPFX0.2 ~ 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\text{MIC}_{50}$  0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), TFLX0.012 ~ 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\text{MIC}_{50}$  0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), lomefloxacin 0.39 ~ 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (LFLX,  $\text{MIC}_{50}$  0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), SPFX0.025 ~ 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\text{MIC}_{50}$  0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) である。MRSA に対する MIC は, BFLX0.05 ~ 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\text{MIC}_{50}$  0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), TFLX0.025 ~ >100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\text{MIC}_{50}$  0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), SPFX0.025 ~ 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\text{MIC}_{50}$  0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) である<sup>2)</sup>。フルオロキノロン系薬は概して *S. pyogenes* に対する抗菌活性がペニシリン系薬や新世代セフェム系薬に比し弱い。BFLX の MIC は 0.1 ~ 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\text{MIC}_{50}$  0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) で SPFX, TFLX に近く<sup>2)</sup>, フルオロキノロン系薬の中では優れている。グラム陰性菌に対する抗菌活性は他のフルオロキノロン系薬よりやや弱い。全国各科で行われた本薬の臨床試験の集計で MRSA 感染症の有効率は 8/10

(80%), *S. aureus* 感染症で 71/76 (93.4%) の成績が得られている<sup>1)</sup>。細菌学的観点からみると本薬は皮膚科向きの薬剤といえる。

BFLX の経口吸収は速やかで用量依存性に血中濃度は増加する。最高血中濃度は 100mg 内服で  $1.0 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 200mg 内服で  $2.2 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 400mg 内服で  $3.7 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。Tmax は  $1.0 \pm 1.2 \text{h}$ ,  $T_{1/2\beta}$  は 7.0 ~ 8.3h, 尿中回収率は 71 ~ 80% と報告<sup>7)</sup>されている。皮膚内, 水疱内移行は結果に示したように非常によく, 血中濃度よりかなり高い。ほとんど分離菌を発育阻止するに十分な濃度が 100mg ~ 200mg 内服後皮膚および滲出液中に到達するものと考えられる。

今回の臨床試験の成績は有効率 88.6% (109/123) であり, 100mg 1 日 2 回の場合 91.4% (64/70), 200mg 1 日 2 回の場合 87.2% (41/47) であって, いずれの用量でも良好な成績といえる。過去に開発されたフルオロキノロン系薬の新薬シンポジウムでの皮膚科領域の成績は有効率 levofloxacin<sup>8)</sup> (LVFX) 91.0% (342/376), LFLX<sup>9)</sup> 78.4% (105/134), SPFX<sup>10)</sup> 88.5% (138/156), fleroxacin<sup>11)</sup> (FLRX) 79.5% (62/78), TFLX<sup>12)</sup> 86.2% (187/217) であり, これらと較べても優れた方に位置づけられる。疾患別にみて, 特に II 群は代表的皮膚感染症であるが 95.8% と高い有効率を示している点は本薬の特徴が臨床的にも

Table 18. Plasma and skin concentrations of balofloxacin

Dose (mg)	Time (min)	Concentration	
		plasma ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	skin ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )
100	112	1.10	
	120	1.08	
	127		0.45
	135		1.58
	240	0.87	
200	253		1.86
	135	1.09	
	145	1.97	
	149		7.39
	156		3.66
	170	2.49	4.68
	195	2.36	6.07
240	1.42		
247		5.18	

Table 19. Plasma and blister concentrations of balofloxacin

Dose (mg)	Time (min)	Concentration	
		plasma ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	blister ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
100	90		0.15
	95	0.12	
	155		1.32
	160	1.33	
200	62	1.71	2.23
	615		0.67
	624	0.42	

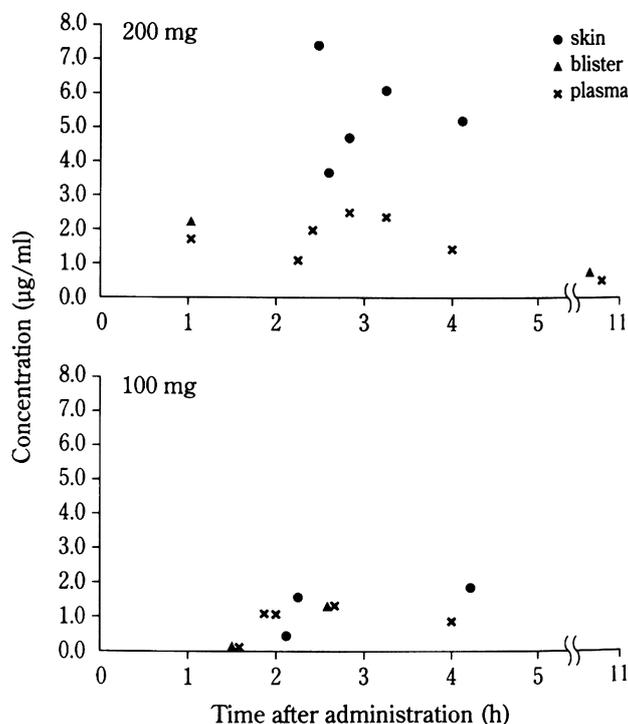


Fig. 2. Penetration of balofloxacin into the skin and blister after oral dose.

確かめられたといえる。V群は組織浸透性のよい薬剤の適応となる疾患群であり、また、種々の慢性膿皮症が入っていて高い有効率となりにくい群であるが85.3%とよい結果となっている。

細菌学的効果が臨床的效果に比しやや劣るのは今後の検討課題であろう。*P. aeruginosa*が消失しないのはこの薬剤の抗菌力からいって当然であろう。*S. aureus*は滲出液が残っているかぎり消失しにくいことを、MICが低いにも拘らず残存している例が示している。

副作用は消化器症状が主なものでありいずれも軽微なもので、中止したのは嘔気の一例のみである。検査値異常も軽微なもので重篤なものはない。副作用、検査値異常の発生率も他剤に比し高くはなかった。

全国各科の1430例の集計<sup>1)</sup>で皮膚症状が12例(0.8%)、眼周囲熱感が1例みられているが光線過敏症はみられていない。BFLXは8位にメトキシ基を導入して光に対する安定性が増している<sup>2)</sup>。しかし、臨床試験では投与期間も限られているので本当の光線過敏症の頻度はわかりにくい。LFLXの臨床試験中の光線過敏症は2546例中1例であった<sup>3)</sup>が、発売後多発し、市販後調査で4276例中44例(1.03%)に光線過敏症が認められている<sup>3)</sup>。BFLXは基礎的には光線過敏症は少ないと予想されているが今後の慎重な追跡が必要である。

結論として、BFLXは100mgまた200mg1日2回で皮膚感染症治療の有用な薬剤になると思われた。

## 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) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 荒田次郎: 皮膚科領域の一般細菌感染症と抗生物質療法。日本医事新報 3289: 12~18, 1987
- 6) 秋山尚範, 神崎寛子, 荒田次郎: 常在菌と病原菌(3)皮膚, 検査と技術 18: 1043~1047, 1990
- 7) 植松俊彦, 小菅和仁, 中野真子, 中島光好: Q-35の臨床第I相試験成績。第42回日本化学療法学会総会(福岡, 1994年)
- 8) 斎藤 厚: 第39回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム。Levofloxacin (DR-3355), 大分, 1991
- 9) 副島林造, 松本文夫: 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。NY-198, 盛岡, 1987
- 10) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
- 11) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 12) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987
- 13) 副島林造: ニューキノロン薬における光線過敏症の現況。第48回日本化学療法学会総会, (福岡) ミニシンポジウム「光線過敏症」, 1994

## Skin penetration of balofloxacin and its clinical use in the treatment of skin and skin structure infection

Jiro Arata, Hisanori Akiyama, Rikako Torigoe and Noriko Matsuura

Department of Dermatology, Okayama University Medical School  
2-5-1 Shikada-machi, Okayama 700, Japan

Yasumasa Ishibashi, Kazuhiko Takehara, Hitoshi Ohkouchi, Kanako Kikuchi, Nobuo Yamada,  
Mayumi Komine, Takehiko Kaneko and Motofumi Wakugawa

Department of Dermatology, University of Tokyo, School of Medicine

Michihito Niimura, Ryoichi Kamide, Mariko Honda, Natsuhiko Inoue, Kiyoshi Yokoi,  
Toru Hashimoto, Satomi Itami, Hiroyasu Tanaka, Takaoki Ishiji and Shunichi Sawada

Department of Dermatology, Jikei University, School of Medicine

Hisashi Takahashi, Shinichi Watanabe, Masayoshi Ohsumi and Takamitsu Ohnishi

Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

Takanori Tomizawa, Koji Yamada and Yoshihiro Watabe

Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

Yasuo Asada, Hirohiko Akamatsu, Maki Akamatsu and Setsuko Nishijima

Department of Dermatology, Kansai Medical University

Yoshiaki Hori, Tetsuya Koga, Tetsuo Matsuda and Minoru Takeuchi

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Emiko Sato

Division of Dermatology, Kyushu Central Hospital

Sachiko Hara

Dermatology Clinic, Sanshinkai Hara Hospital

Atsumichi Urabe

Department of Dermatology, Kitakyushu Municipal Medical Center

Multicenter BFLX Study Group in Dermatology.

Balofloxacin (BFLX), a new fluoroquinolone, was examined in a multicenter clinical trial to study its clinical use in dermatology and its skin penetration.

BFLX was used in 134 patients with skin and skin structure infections after informed consent had been obtained. The dosages were 100 mg b.i.d. in 70 patients, 200 mg b.i.d. in 47 patients and others in 6 patients. The clinical efficacy rate was 88.6% (109/123). The bacteriologic response rate was 78.3%. Adverse reactions were seen in 8 of 130 patients (6.2%). They were mainly gastrointestinal and were all minor. Abnormal laboratory findings were observed in 7 of 130 patients (5.4%). All were minor. Photosensitivity was not seen.

Skin penetration was examined in skin surgery patients or in patients with bullous disease after informed consent had been obtained. After a single administration of 100 mg, plasma concentrations (n=3) ranged from 0.87 to 1.10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and skin concentrations (n=3) from 0.45 to 1.86  $\mu\text{g}/\text{g}$  (sampling time: 112~253 min). After a single administration of 200 mg, plasma concentrations (n=5) ranged from 1.09~2.49  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and skin concentrations (n=5) from 3.66 to 7.39  $\mu\text{g}/\text{g}$  (sampling time: 135~247 min). The concentrations in blister fluid were 0.15  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (sampling time: 90 min) and 1.32  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (sampling time: 1.55 min) after a single administration of 100 mg, and 0.67  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (sampling time: 615 min) and 2.23  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (sampling time: 62 min) after a single administration of 200 mg.

In conclusion, (1) BLFX penetrates well into skin tissue and exudate, and (2) BLFX is suggested to be an effective, safe, and useful drug in the treatment of skin and skin structure infections.