

## 産婦人科領域におけるbalofloxacinの基礎的・臨床的検討

高岡康男・石川陸男

旭川医科大学産婦人科教室\*

山下幸紀

国立札幌病院産婦人科

山崎知文

釧路労災病院産婦人科

柴田繁男

名寄市立総合病院産婦人科

長谷川天洙・水上明保

旭川赤十字病院産婦人科

溝口久富

札幌社会保険総合病院産婦人科

新規フルオロキノロン系経口用抗菌薬、balofloxacinの内性器組織内移行および産婦人科領域感染症に対する臨床効果について検討した。

本剤200mg単回投与時の内性器組織内濃度は投与7.3~18.3時間後に子宮動脈血中濃度の約1.5倍に達し、組織内移行性は良好であった。

産婦人科領域感染症12例に対して1日量200mgまたは400mg(分2)を5~7日間投与した結果、10例で有効と評価される症状の改善がみられた。細菌学的効果は4例において検討され、分離6菌株の全てが除菌された。

本剤に起因すると考えられる副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

**Key words** : balofloxacin, Q-35, fluoroquinolones, 産婦人科領域感染症, 内性器組織移行

Balofloxacin (BLFX, 治験略号Q-35)は中外製薬(株)研究所において創製され、同社および日本チバガイギー(株)によって共同開発された新規経口用フルオロキノロン薬である。産婦人科領域感染症では腸内細菌科をはじめとする各種グラム陰性桿菌や好気性、嫌気性のグラム陽性菌およびクラミジアなど多岐にわたる起炎菌が分離されるが、近年では腸球菌や*Chlamydia trachomatis*の重要度が高まっている<sup>1)</sup>。本剤は既知キノロン薬の広範な抗菌スペクトルに加えて、グラム陽性菌や嫌気性菌およびマイコプラズマ、クラミジアに対して良好な抗菌力を有する<sup>2-4)</sup>。本剤の吸収および組織移行性は良好で、比較的高い血中濃度を発現すると共に投与後7~8時間の血中半減期をもってほとんどが未変化体のまま尿中に排泄される<sup>5)</sup>。また、安全性の面では既知キノロン薬で問題とされてきた他剤併用時の中枢系への副作用や光線過

敏症に関して飛躍的に改善されてきたことが基礎的および臨床的成績に確認されつつある<sup>6-9)</sup>。そこで今回、女性内性器組織内移行濃度の測定と産婦人科領域感染症に対する臨床試験を実施したので報告する。

### I. 試験方法

#### 1. 内性器組織内濃度の測定

対象は平成4年8月から平成6年4月までに旭川医科大学附属病院で単純子宮全摘術を施行した患者のうち、肝・腎機能が正常で、治験参加に同意が得られた9名であった。被験者は術前に水150mlとともに本剤200mgを服用した。摘出した臓器より子宮体部、子宮頸部および卵管の一部を採取し、生理食塩水で2~3回洗浄して滅菌ガーゼで軽く水分を除いた後-20℃以下で凍結保存した。また、血中濃度測定用に子宮動脈血を採取し、直ちに血清分離した後、同様に-20℃以下で凍結保存し

た。各検体中の薬剤濃度はHPLC法により測定した。

## 2. 臨床試験

平成4年8月から平成6年4月までに旭川医科大学附属病院および関連施設の産婦人科に入院あるいは外来を受診した産婦人科領域感染症患者で、治験参加に同意の得られた12名を対象とした。患者の年齢は18歳から61歳までで、平均は38.6歳であった。投与方法は、本剤1回100mgないし200mgを1日2回、5～7日間、食後に内服した。平均投与期間は6.3日間、総投薬量の平均は1583mgであった。本剤を投与した12例中、感染症状の不明確な1例を臨床効果評価対象から除外した。残り11症例の内訳は、子宮内膜炎1例、卵管炎2例およびバルトリン腺膿瘍8例であった。臨床効果は自覚症状および検査所見の改善度により、以下の基準に基づいて、著効、有効、やや有効および無効の4段階で判定した。

著効：主要自覚症状が3日以内に消失し、治癒に至った場合。

有効：主要自覚症状が3日以内に改善し、その後治癒に至った場合。

やや有効：主要自覚症状に改善傾向が認められるが完全に消失しなかった場合。

無効：主要自覚症状が不変あるいは悪化した場合。

ただし、外科的処置を併用して著効の場合は、すべて有効と判定した。細菌学的効果は起炎菌の消長に基づき、消失、一部消失または減少、不変、菌交代および判定不能の5段階で評価した。安全性は日本化学療法学会安全性判定基準<sup>10)</sup>を参考に副作用の発現の有無および本剤投与に起因する臨床検査値異常変動の発現の有無を勘案して評価した。

## II. 成績

### 1. 内性器組織内濃度

Table 1に患者背景を、Table 2およびFig. 1に内性器組織内濃度測定成績を示す。本剤投与から検体採取まで

Table 1. Back ground of patients

Case no.	Age (y)	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Abnormality in hepatic and renal functions	Allergy	Operation
1	44	60	myoma uteri	hypertention	none	none	hysterectomy
2	42	57	myoma uteri	breast cancer	none	none	hysterectomy
3	71	49	prolapsus' uteri	parkinsonism	none	none	hysterectomy
4	42	51	myoma uteri	none	none	none	hysterectomy and BSO
5	37	55.5	carcinoma in situ	none	none	allergic rhinitis	hysterectomy
6	45	48.5	carcinoma in situ	myoma uteri arrhythmia endometriosis	none	pyrines	hysterectomy
7	42	45	myoma uteri	none	none	none	hysterectomy
8	46	54.5	carcinoma in situ	gastric ulcer	none	none	hysterectomy
9	70	56	carcinoma in situ	none	none	photoallergy	hysterectomy

BSO: bilateral salpingo-oophorectomy

Table 2. Serum and tissue concentrations of balofloxacin after a oral dose of 200 mg

Case no.	Sampling time (h)	Concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ or g)				
		uterine artery	corpus uteri	cervix uteri	oviduct	myoma nodule
1	13.2	0.47	0.79(1.68)	0.71(1.51)	/	/
2	9.0	/	0.93	0.79	/	/
3	13.1	0.78	1.21(1.55)	1.35(1.73)	/	/
4	13.4	0.46	0.71(1.54)	0.65(1.41)	/	/
5	18.3	0.30	0.47(1.57)	/	/	/
6	13.5	0.58	1.06(1.83)	/	/	/
7	13.1	0.37	0.59(1.59)	0.55(1.49)	/	/
8	7.3	0.76*	/	/	/	/
8	7.4	0.82**	/	/	/	/
8	7.6	/	/	/	1.16*(1.41)	/
8	7.6	/	/	/	1.12**(1.37)	/
8	7.6	/	1.56(1.90)	/	/	/
8	7.6	/	/	/	/	1.44
9	13.5	0.49	/	/	/	/
9	14.0	/	/	/	0.77*(1.57)	/
9	14.0	/	/	/	0.81**(1.65)	/
9	14.0	/	1.13(2.31)	/	/	/

Numbers in parentheses demonstrate ratio to concentration in arterial serum.

\*: left \*\*: right

の時間は7.3~18.3時間であった。本剤の内性器組織内濃度は時間経過とともに血中濃度と同様の推移を示したが、同一症例での血中濃度に対する組織内濃度の平均倍

率は、子宮体部で1.75倍、子宮頸部では1.55倍および卵管では1.49で、何れの時点においても組織内濃度は血中濃度を上回っていた。

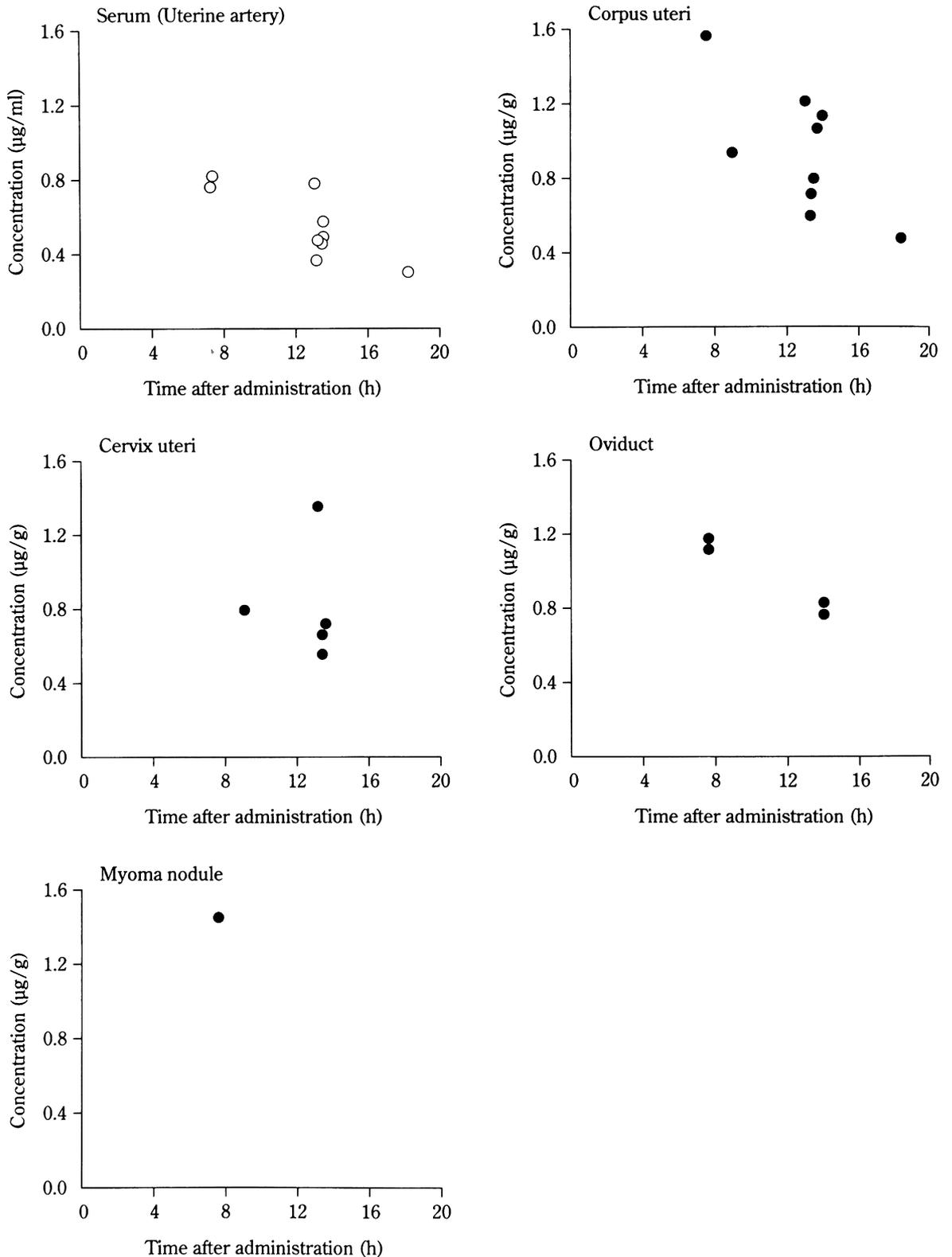


Fig. 1. Serum and tissue concentrations of balofloxacin after a single oral dose of 200 mg.

## 2. 臨床成績

症例1~4の骨盤内感染症(子宮内膜炎2例, 卵管炎2例)に対する臨床効果は全て有効であった(Table 3-1)。バルトリン腺膿瘍の8例は有効6例, やや有効および無効各1例の成績であり(Table 3-2), 全体の有効率は83.3% (10/12例)であった(Table 4)。

細菌学的検討ではバルトリン腺膿瘍5例よりグラム陽性菌7株が分離され, 消失6株, 判定不能1株で, 100%の菌消失率であった(Table 5)。本剤投与に起因する副

作用および臨床検査値の異常変動は全例において認められなかった(Table 3, 6)。

## Ⅲ. 考 察

BLFXの内性器組織内濃度は, 200mg単回投与7.3~18.3時間後において子宮動脈血中濃度の1.49~1.75倍に維持されており, 本剤は良好な内性器組織内移行性を有すると考えられた。今回, 我々は投与7時間以降の薬剤濃度推移について検討したが, 他施設の検討<sup>5)</sup>では投与約4時間後で2~3 $\mu$ g/gの濃度に達するとされる。この濃

Table 3-1. Clinical results of balofloxacin treatment

Case no.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Prior medication	Dose (mg $\times$ times/day $\times$ days)	Clinical findings [before/after]						Examined material	Isolated organism [before/after]	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	
					BT	WBC	CRP	ESR	l-abd. pain	tender-ness						oppressive pain
1	18	endometritis	(-)	200 $\times$ 2 $\times$ 5	38.0	6800	0.1	15	++	++	+	uterine content	(-)	good	unknown	(-)
					36.6	5300	0.1	13	-	-	-		(-)			
2	28	endometritis	(-)	200 $\times$ 2 $\times$ 7	37.2	7500	0.8	12	+	+	+	vaginal smear	(-)	good	unknown	(-)
					/	7600	0.2	11	-	-	-		NT			
3	37	salpingitis	(-)	100 $\times$ 2 $\times$ 7	37.0	8900	0.38	22	+	++	+	cervical secretion	(-)	good	unknown	(-)
					36.6	7000	0.25	17	-	-	-		(-)			
4	29	salpingitis	(-)	100 $\times$ 2 $\times$ 5	37.0	4300	0.41	21	+	++	+	cervical secretion	(-)	good	unknown	(-)
					36.6	4200	0.25	6	-	-	-		(-)			

NT: not tested

Table 3-2. Clinical results of balofloxacin treatment

Case no.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Prior medication	Dose (mg $\times$ times/day $\times$ days)	Clinical findings [before/after]						Examined material	Isolated organism [before/after]	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	
					BT	WBC	CRP	ESR	red-ness	swelling						pain
5	34	Bartholin's abscess	(-)	100 $\times$ 2 $\times$ 7	36.8	/	/	/	+	+	+	pus	$\alpha$ -haemolytic streptococcus	poor	unknown	(-)
					36.4	14600	0.57	22	+	+	+		NT			
6	50	Bartholin's abscess	(-)	200 $\times$ 2 $\times$ 7	36.0	10800	0.1	/	+	+	+	pus	<i>Corynebacterium</i> sp.	good	eradicated	(-)
					/	9100	0.1	/	-	+	-		(-)			
7	27	Bartholin's abscess	(-)	100 $\times$ 2 $\times$ 7	/	7930	0.4	6	+	+	+	pus	CNS	good	eradicated	(-)
					/	7440	0.1	3	-	-	-		(-)			
8	61	Bartholin's abscess	(-)	100 $\times$ 2 $\times$ 5	36.8	8900	0.33	/	+	+	+	pus	$\gamma$ -haemolytic streptococcus <i>S. epidermidis</i>	fair	eradicated	(-)
					36.6	/	/	/	/	+	-		(-)			
9	53	Bartholin's abscess	(-)	100 $\times$ 2 $\times$ 7	/	7500	/	/	+	+	+	pus	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	good	eradicated	(-)
					/	5700	/	/	-	-	-		(-)			
10	42	Bartholin's abscess	(-)	100 $\times$ 2 $\times$ 5	36.4	/	/	/	+	+	+	pus	(-)	good	unknown	(-)
					36.6	4600	0.14	7	-	+	-		NT			
11	51	Bartholin's abscess	(-)	100 $\times$ 2 $\times$ 7	36.8	/	/	/	+	+	+	pus	(-)	good	unknown	(-)
					36.4	4400	0.04	15	-	-	-		NT			
12	33	Bartholin's abscess	(-)	100 $\times$ 2 $\times$ 7	/	12100	/	44	+	+	+	pus	(-)	good	unknown	(-)
					/	5700	0.3	9	-	-	-		(-)			

NT: not tested CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 4. Summary of clinical effects

Type of infection	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Efficacy rate (%)
Intrauterine infection	endometritis	2		1			1	1/1
	Adnexitis	2		2				2/2
External genital infection	Bartholin's abscess	8		6	1	1		6/8
Total		12		9	1	1	1	9/11 (81.8)

Table 5. Bacteriological response to balofloxacin

Isolates	No. of strains	Eradicated	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradication rate (%)
<i>S. epidermidis</i>	2	2				2/2
CNS	1	1				1/1
$\alpha$ -haemolytic streptococcus	1				1	
$\gamma$ -haemolytic streptococcus	1	1				1/1
<i>E. faecalis</i>	1	1				1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1				1/1
Total	7	6			1	6/6

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 6. Laboratory findings before and after administration of balofloxacin

Case no.	Age (y)	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet ( $\times 10^4$ )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	18	454*	13.3	40.4	6800	28.1	17	7	5.1**	9.0	0.89
		473	13.6	42.3	5300	26.5	13	9	5.1	9.5	0.91
2	28	437	13.3	41.0	7500	/	/	/	/	/	/
		417	12.9	39.1	7600	27.0	/	/	/	/	/
3	37	405	13.1	38.1	8900	25.4	/	/	/	/	/
		403	13.0	38.0	7000	25.3	/	/	/	/	/
4	29	381	12.1	34.2	4300	/	/	/	/	/	/
		391	11.9	35.2	4200	/	20	11	84	9.4	0.62
5	34	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		396	12.4	35.7	14600	28.7	12	7	105	10.2	0.81
6	50	425	14.4	42.2	10.8	25.1	22	17	165	12.4	0.60
		424	14.5	41.6	9.1	24.1	22	17	154	9.3	0.70
7	27	461	13.5	39.9	7930	23.0	17	10	71	10.0	0.80
		470	13.8	41.5	7440	27.0	27	16	68	5.0	0.70
8	61	427	13.3	39.0	8900	25.3	19	11	195	24.1	0.88
		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
9	53	396	11.7	37.0	7500	23.0	17	17	/	24.0	1.40
		356	10.7	33.0	5700	26.0	14	13	/	23.0	1.40
10	42	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		404	12.5	36.8	4600	20.7	16	14	128	13.9	0.74
11	51	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		390	9.9	30.3	4400	26.3	15	11	137	12.7	0.81
12	33	403	13.4	36.1	12100	/	9	4	150	9.0	0.70
		379	12.4	35.2	5700	/	12	8	127	15.0	0.80

\* before treatment  
after treatment

\*\*KA

度は、産婦人科領域感染症の主要起炎菌である腸内細菌科の各種グラム陰性桿菌や好気性、嫌気性のグラム陽性球菌および*C. trachomatis*のMIC<sub>90</sub>値の0.125～1.56μg/ml<sup>3</sup>を上回っているため、良好な細菌学的効果が期待される。今回、我々は骨盤内感染症および外性器感染症に対して本剤を使用し、有効率81.8% (9/11例)および除菌率100% (6/6)の成績を得た。これは、本剤の基礎的検討成績が臨床成績においても反映されることを示唆した結果であり、安全性にも問題がなかったことより、本剤は産婦人科領域感染症に対して有用であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 松田静治：産婦人科領域感染症 1) 起炎菌の変貌。化学療法の領域 9: 13～20, 1993
- 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) 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
- 4) Nagayama A, Nakao T: *In vitro* activities of Q-35 and other new quinolones against *Chlamydia trachomatis*. 32nd ICAAC Abstract No. 1009, 1992
- 5) 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
- 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) Hori S, Kanemitsu K, Nakashio S, Simada J: Convulsant activity of Q-35, a newly synthesized quinolone. A comparative study on convulsant activity of new quinolones. 32nd ICAAC Abstract No. 1013, 1992
- 9) Niki Y, Hashiguchi K, Nakabayashi M, Tataro O, Okimoto N, Soejima R: The effect of Q-35, a new oral quinolone antimicrobial agent, on serum concentration of theophylline. 32nd ICAAC Abstract No. 1015, 1992
- 10) 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 obstetrics and gynecology

Yasuo Takaoka and Mutsuo Ishikawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College  
4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa 078, Japan

Kouki Yamashita

Department of Obstetrics and Gynecology, National Sapporo Hospital

Tomofumi Yamazaki

Department of Obstetrics and Gynecology, Kushiro Rosai Hospital

Shigeo Shibata

Department of Obstetrics and Gynecology, Nayoro Municipal Hospital

Tensyu Hasegawa and Akiyasu Mizukami

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Red Cross Hospital

Hisatomi Mizoguchi

Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Social Insurance General Hospital

A new oral fluoroquinolone, balofloxacin (BLFX), was evaluated for its penetration to genital tissues and its clinical effect against gynecological infections.

Approximately 1.5-fold higher concentrations of the drug were found in the genital tissues than in uterine arterial serum 7.3~18.3 h after the oral administration of 200 mg, suggesting its good tissue penetration.

Eleven patients with gynecological infections were treated with 200 mg or 400 mg (b.i.d.) for 5~7 days, and the overall clinical efficacy rate was 81.8%. The bacteriological effect was evaluated in 4 patients with 6 strains of isolates, and 100% eradication was achieved. No adverse reactions nor abnormal changes in clinical findings were recognized as a result of the treatment.