

## 産婦人科領域におけるbalofloxacinの基礎的・臨床的検討

長 南薫・宮川善二郎・木村武彦・清水 篤・野嶽幸正

昭和大学藤が丘病院産婦人科\*

国井勝昭

国井産婦人科病院

新しいピリドンカルボン酸系抗菌薬, balofloxacin (BLFX) について産婦人科領域で抗菌活性, 性器組織移行性と産婦人科的感染症に対する臨床的検討を行い, 以下の結果を得た。

1. 抗菌力: 臨床分離株13菌種260株に対するMICはグラム陽性球菌0.05~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , グラム陰性桿菌0.05~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 嫌気性菌0.025~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布した。
  2. 組織移行性: 1回200mg経口投与後の静脈血及び子宮動脈血清中濃度のピーク値は3.17, 2.54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 子宮卵管等性器組織内濃度のピーク値は2.68~5.28 $\mu\text{g}/\text{g}$ に分布した。
  3. 臨床成績: 産婦人科感染症22例に対し, BLFX 1日200~400mg, 3~9日間投与で, 95.5% (21/22)の臨床効果, 消失率72.2% (13/18)の細菌学的効果を認めた。副作用は27例中1症例において発疹, 頭痛が認められたが, 臨床検査値異常は全例に認められなかった。
- 以上の諸成績から, 産婦人科領域感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

**Key words:** balofloxacin, Q-35, *in vitro*抗菌力, 性器組織内濃度, 産婦人科領域感染症

Balofloxacin (BLFX) は中外製薬株式会社で創製された新しいニューキノロン系合成抗菌薬で, キノリン骨格7位にピペリジン環ならびに8位にメトキシ基を導入した新規の化学構造を有する<sup>1)</sup>。

本剤の抗菌力の特長としては, 広域の抗菌スペクトルを有し, その作用は殺菌的である。

特に *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性菌に対して強い抗菌力を示し, *Mycoplasma pneumoniae* や *Chlamydia trachomatis*, また, 病原性の嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示す<sup>1,2)</sup>。

体内動態では, 吸収は良好で, 血中濃度は用量依存的に増加し, 7~8時間の血中半減期をもって, ほぼ未変化体のまま尿中へ排泄され, 投与後48時間までに70~85%が尿中に排泄される<sup>1)</sup>。

また, 実験動物や, 臨床第I相試験で安全性が認められている<sup>1)</sup>。

我々は, 本剤の産婦人科領域における有用性を評価するため, 臨床分離菌の感受性分布, 骨盤内性器組織移行性の基礎的検討と産婦人科的感染症に対する臨床効果, 副作用を検討した。

## I. 試験管内抗菌力

### 1. 方法

BLFXの試験管内抗菌力は, 産婦人科感染症由来(1993年分離)の臨床分離保存株13菌種260株について, 日本

化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度(MIC)を ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) を比較薬剤として検討した。

### 2. 成績 (Table 1, Fig. 1)

MRSA 20株に対するBLFXの抗菌力は3剤中最も優れ, そのMICは0.10~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, MIC<sub>50</sub>は0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , MIC<sub>90</sub>は1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 20株についてもBLFXの抗菌力は3剤中最も優れ, そのMICは0.05~0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, MIC<sub>50</sub>は0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , MIC<sub>90</sub>は0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

*Staphylococcus epidermidis* 20株に対してもBLFXの抗菌力は3剤中最も優れ, そのMIC分布は0.10~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, MIC<sub>50</sub>は0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , MIC<sub>90</sub>は1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

*Streptococcus agalactiae* 20株に対しても本剤の抗菌力は3剤中最も良く, MICは0.20~0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>とも0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

*E. faecalis* 20株についても本剤の抗菌力は最も優れ, MICは0.39~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, MIC<sub>50</sub>は0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , MIC<sub>90</sub>は0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

*Escherichia coli* 20株に対する本剤のMIC分布は0.05~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で他剤との比較ではCPFX>OFLX>BLFXの順であった。

*Klebsiella pneumoniae* 20株については本剤のMIC分布は0.05~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, 他剤との比較ではCPFX>OFLX

>BLFXの順であった。

*Citrobacter freundii* 20株に対する本剤のMIC分布は0.10~50 $\mu$ g/mlで幅広く分布し、他剤との比較ではCPFX>OFLX>BLFXの順であった。

*Enterobacter cloacae* 20株については本剤のMICは0.05~0.39 $\mu$ g/mlに分布し、他剤との比較ではCPFX>OFLX>BLFXの順であった。

*Proteus mirabilis* 20株に対しては本剤のMICは0.39~0.78 $\mu$ g/mlに分布し、CPFX>OFLX>BLFXの順であ

た。

*Morganella morganii* 20株については本剤のMICは0.10~0.78 $\mu$ g/mlに分布し、CPFX>OFLX>BLFXの順であった。

*Bacteroides fragilis* 20株については本剤のMICは0.78~3.13 $\mu$ g/mlに分布し、他剤もほぼ同程度であった。

*Peptostreptococcus* spp. 20株に対しては本剤のMICは0.025~1.56 $\mu$ g/mlに分布して最も良くBLFX>CPFX>OFLXの順であった。

Table 1. Comparative *in vitro* activity of balofloxacin against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	Drugs	MIC ( $\mu$ g/ml)		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	range
<i>S. aureus</i> (20) (MSSA)	balofloxacin	0.05	0.10	0.05~0.20
	ofloxacin	0.20	0.39	0.20~0.39
	ciprofloxacin	0.20	0.39	0.20~0.39
<i>S. aureus</i> (20) (MRSA)	balofloxacin	0.20	1.56	0.10~1.56
	ofloxacin	0.39	12.5	0.39~12.5
	ciprofloxacin	0.39	12.5	0.20~25
<i>S. epidermidis</i> (20)	balofloxacin	0.10	1.56	0.10~25
	ofloxacin	0.20	6.25	0.20~>100
	ciprofloxacin	0.20	6.25	0.10~50
<i>S. agalactiae</i> (20)	balofloxacin	0.39	0.39	0.20~0.39
	ofloxacin	1.56	1.56	0.78~1.56
	ciprofloxacin	0.78	0.78	0.39~0.78
<i>E. faecalis</i> (20)	balofloxacin	0.39	0.78	0.39~12.5
	ofloxacin	1.56	3.13	1.56~50
	ciprofloxacin	0.78	3.13	0.78~25
<i>E. coli</i> (20)	balofloxacin	0.10	0.78	0.05~3.13
	ofloxacin	0.10	0.39	0.025~3.13
	ciprofloxacin	0.025	0.20	0.025~0.39
<i>K. pneumoniae</i> (20)	balofloxacin	0.39	3.13	0.05~6.25
	ofloxacin	0.10	1.56	0.025~3.13
	ciprofloxacin	0.05	0.20	0.025~0.78
<i>E. cloacae</i> (20)	balofloxacin	0.20	0.39	0.05~0.39
	ofloxacin	0.05	0.10	0.025~0.10
	ciprofloxacin	0.025	0.025	0.025~0.05
<i>P. mirabilis</i> (20)	balofloxacin	0.39	0.78	0.39~0.78
	ofloxacin	0.10	0.10	0.10
	ciprofloxacin	0.05	0.05	0.05
<i>M. morganii</i> (20)	balofloxacin	0.39	0.39	0.10~0.78
	ofloxacin	0.10	0.10	0.025~0.10
	ciprofloxacin	0.025	0.025	0.025
<i>C. freundii</i> (20)	balofloxacin	1.56	50	0.10~50
	ofloxacin	0.39	>100	0.025~>100
	ciprofloxacin	0.05	50	0.025~100
<i>B. fragilis</i> (20)	balofloxacin	1.56	3.13	0.78~3.13
	ofloxacin	1.56	3.13	0.78~12.5
	ciprofloxacin	1.56	6.25	0.20~6.25
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (20)	balofloxacin	0.20	1.56	0.025~1.56
	ofloxacin	0.78	12.5	0.10~25
	ciprofloxacin	0.39	3.13	0.10~12.5

MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus* MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

## II. 骨盤内性器組織内濃度

## 1. 方法

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織移行を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘手術施行患者25例に同意を得て術前BLFX 200mgを単回経口投与して、一定時間後に臓器を摘出した。採取時間は、投与後、両側子宮動脈結紮時とし、同時に子宮動脈、肘静脈から採血して血清中濃度を測定した。臓器は摘出後、各部位を分離採取し、滅菌生理的食塩水で表面の血液を洗滌し、 $-20^{\circ}\text{C}$ に凍結保存した。測定時、秤量後1/15Mのリン酸緩衝液を加え、ホモジナイザーで組織乳剤となし、遠心上清を測定した。BLFXの濃度はHPLCにより測定した。

## 2. 成績 (Table 2, Fig. 2)

本剤200mg経口投与後70~531分にわたる25例について測定した成績をTable 2に示した。血清中濃度は子宮動脈血と肘静脈血とではほぼ一致し、 $0.01\sim 3.17\mu\text{g}/\text{ml}$ が認められ、子宮動脈血のピーク値は151分に得られた $2.54\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。組織中には $0.01\sim 5.28\mu\text{g}/\text{g}$ が認められ、ピーク値は $2.68\sim 5.28\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

## III. 臨床成績

## 1. 対象および方法

平成4年7月より6年3月までの間に昭和大学藤が丘病院産婦人科関連施設に来院し同意を得た産婦人科領域感染症27例を対象とし、そのうち22例について臨床効果判定を行った。

その内訳は、産褥子宮内感染2例、子宮内膜炎11例、卵管炎1例、クラミジア性子宮付属器炎1例、バルトリン腺膿瘍6例、乳腺炎1例、計22例である。投与方法は1日200~400mg、3~9日食後投与した。他の抗菌薬は併用しなかった。

## 2. 効果判定基準

効果は起炎菌の消長、自他覚症状、検査成績等から総合的に判定し、3日以内に菌の消失および症状、検査所見が著明に改善された場合を著効とし、諸症状の改善にそれ以上の日数を要したものを有効、自他覚症状の改善の明らかでないものを無効とした。細菌学的効果は、陰性化(消失)、一部消失または減少、菌交代、不変、不明の5段階で判定した。副作用は投与後の自他覚症状、検

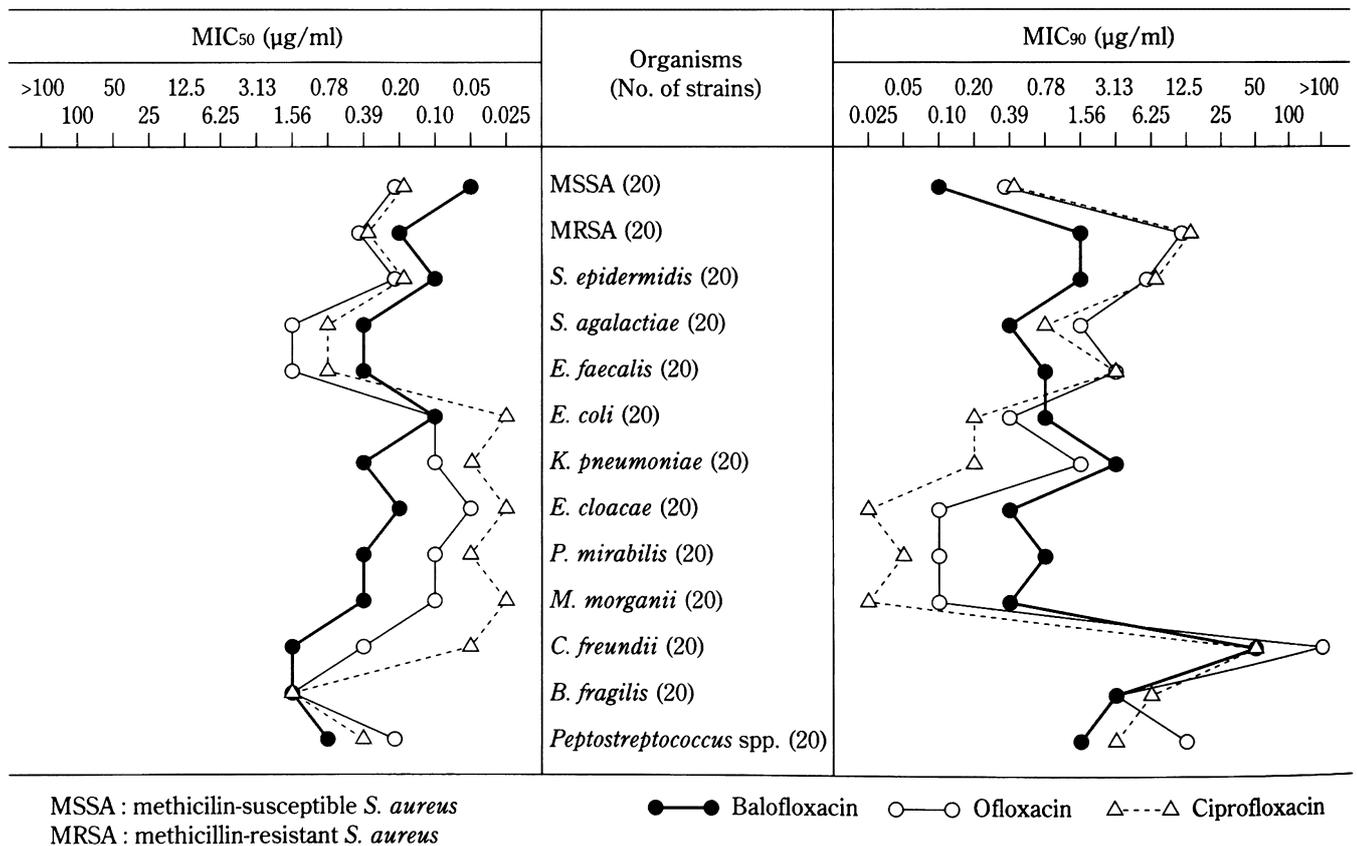


Fig. 1. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of balofloxacin and other new quinolones against clinical isolates.

査成績によって判定した。

### 3. 疾患別臨床効果

症例の概略をTable 3に示す。産褥子宮内感染は2例あり、No. 1は分娩後7日目に発症した症例で前投薬はなく、本剤3日間投与で改善し有効であった。No. 2は帝王切開後6日目頃より発熱、下腹痛、膿性悪露があり、前投薬としてbacampicillin (BAPC) が投与されているが無効で、本剤5日間投与したが症状改善されず無効と判定された。子宮内膜炎は11例あり、基礎疾患のないものが2例、自然流産が1例、人工流産後が8例である。人工流産例では前投薬として6例にBAPC、1例にcefiximeが投与されている。これらの症例に対し、本剤を3~9日間投与し、1例著効、10例有効であった。No. 14は卵管炎の1例で、腹痛、圧痛、白血球増多、赤沈亢進、CRP陽性等があり、本剤7日間投与で有効であった。バルトリン腺膿瘍は6例あり、いずれも切開を併用しているが、本剤3~9日間投与で全例有効であった。No. 22は乳腺炎の1例で、本剤3日間投与で有効であった。

以上、Table 4に示す如く、著効1例、有効20例、無効1例で有効率95.5%であった。

### 4. 疾患別細菌学的効果

Table 5に示すように、細菌学的効果が判定できたのは18例で、陰性化10例、減少3例、不変2例、菌交代3例の結果で消失率72.2%であった。

### 5. 分離菌別細菌学的効果

Table 6に示すように単独菌感染7例は陰性化(消失)6

例、不変1例であり、複数菌感染11例は消失4例、菌交代3例、減少3例、不変1例であった。これを延べ菌数についてみると、治療前はTable 7に示すように12菌種35株が検出されたが、治療後は29株が消失し、6株が残存して、82.9%の消失率であった。

### 6. 副作用

臨床効果判定を行った22例中1例において軽度の発疹および頭痛が認められた。本剤使用前後の臨床検査値はTable 8に示すように本剤に起因すると思われる異常変動は認められなかった。また、安全性のみ評価した5症例についても問題となる所見はなかった。

## IV. 考 察

BLFXは中外製薬株式会社で創製された新規のニューキノロン系合成抗菌薬である。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幅広い抗菌スペクトルを有し、抗菌力も強い。特に、MRSA、肺炎球菌、クラミジア、マイコプラズマ等に対し優れた抗菌力を示し、実験感染症でもよい成績が得られている<sup>1)</sup>。体内動態では、吸収は良好で、血中濃度は用量依存的に増加し、血中半減期は7~8時間で、ほぼ未変化のまま尿中へ排泄される。

これらの特徴から本剤の臨床的有用性が期待されるが、我々は産婦人科領域において検討し、ここに結果を得た。

近年の産婦人科的感染症からは、グラム陽性菌、陰性菌が相半ばして検出され、しかも複数菌が度々認められ

Table 2. Tissue concentration of balofloxacin after oral dose of 200 mg

Case no.	time (h: min)	Peripheral vein (μg/ml)	Uterine artery (μg/ml)	Endometrium (μg/g)	Myometrium (μg/g)	Cervix uteri (μg/g)	Portio vaginalis (μg/g)	Ovary (μg/g)	Oviduct (μg/g)
1	6:28	1.15	1.11	1.56	1.46	1.21	1.32	—	—
2	4:28	2.04	1.75	2.61	2.44	1.82	1.81	—	2.13
3	4:41	1.03	1.08	1.65	1.45	1.04	0.95	—	1.48
4	4:55	1.42	1.44	2.19	1.96	1.63	1.88	—	—
5	4:55	1.47	1.44	2.48	2.25	1.61	1.72	—	—
6	7:35	1.27	1.14	2.21	1.57	1.36	1.28	—	—
7	5:05	3.17	2.25	4.57	4.11	3.13	2.39	—	3.44
8	3:20	1.60	1.93	2.28	2.13	1.92	1.71	—	—
9	4:28	1.43	1.45	2.42	2.28	1.45	1.55	—	—
10	4:47	1.85	1.96	3.29	2.99	2.12	2.26	5.28	2.51
11	5:05	1.31	1.36	1.93	1.66	1.54	1.44	1.82	0.93
12	2:31	2.30	2.54	3.76	3.69	2.44	2.68	—	3.65
13	8:10	0.82	0.87	1.03	1.07	0.97	0.73	1.58	0.99
14	8:51	1.04	1.07	1.49	1.58	1.32	1.07	—	1.41
15	8:22	1.47	1.68	1.74	1.67	1.40	1.20	1.80	1.93
16	1:22	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	—	0.01
17	1:10	0.10	0.08	0.10	0.10	0.09	0.09	—	0.09
18	2:05	2.40	2.49	3.50	3.78	2.43	2.11	—	2.65
19	7:55	1.16	1.25	1.81	1.76	1.28	1.32	2.10	1.55
20	2:39	0.76	0.83	1.33	1.07	0.91	0.68	—	0.97
21	5:00	0.98	0.96	1.64	1.28	1.21	1.84	—	—
22	6:00	0.68	—	0.99	1.29	0.82	0.91	—	—
23	7:40	0.78	0.66	0.78	0.87	0.80	0.63	—	—
24	5:30	0.45	0.47	0.81	0.69	0.58	0.57	—	—
25	5:00	1.36	1.36	2.61	2.61	1.57	1.63	—	—

る。また、嫌気性菌の重要性も依然として存在している。

この観点から、本剤はその抗菌力上の特徴をもって、産婦人科領域の感染症に対し細菌学的適応を有し、効果

は期待できるものとみられる。

抗菌力についてのわれわれの成績は、新薬シンポジウムの成績<sup>3)</sup>とほぼ一致し、検出頻度の高い諸菌種に対す

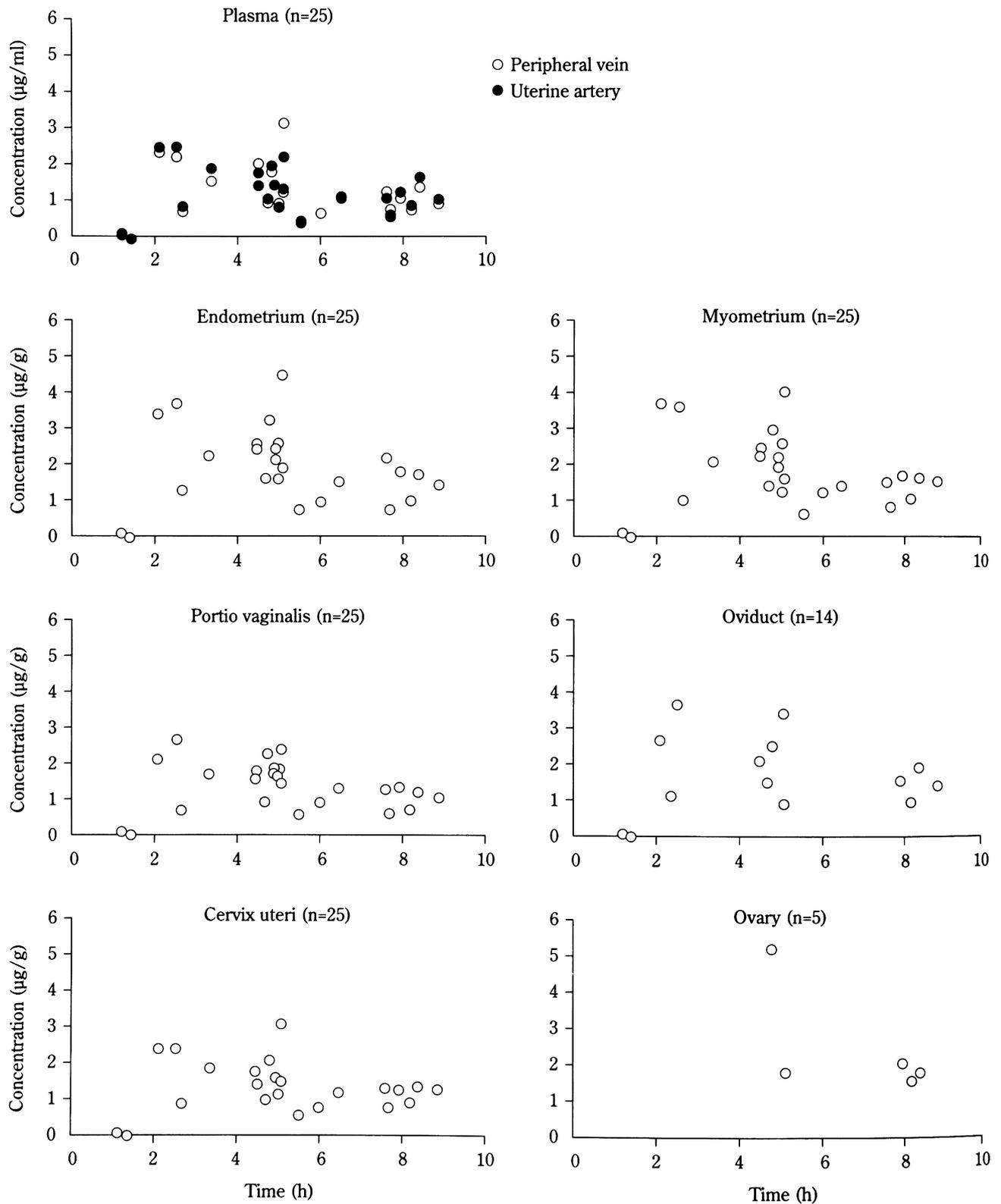


Fig. 2. Plasma and tissue concentrations of balofloxacin after a single oral dose of 200 mg.

Table 3-1. Clinical results of balofloxacin

Case no.	Age (yr)	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms isolated (before/after)	Materials examined	Clinical findings (before/after)						Prior medication	Dose (mg × times/day × days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	
					BT	WBC	CRP	ESR	l-abdominal pain	tenderness						oppressive pain
1	28	puerperal intrauterine infection	<i>E. coli</i>	uterine content	37.9	12600	2+	4	2+	2+	+	(-)	100 × 2 × 3	good	unchanged	(-)
			<i>E. coli</i>	uterine content	36.4	8300	+	80								
2	32	puerperal intrauterine infection (abdominal wall suppuration)	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	uterine content	37.5	11100	3+	50	2+	2+	2+	BAPC	200 × 2 × 5	poor	decreased	(-)
			<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	uterine content	37.4	6200	5+	40	+	+	+					
3	28	endometritis (D&C)	<i>S. agalactiae</i>	uterine content	37.7	13600	3+	20	2+	2+	2+	BAPC	100 × 2 × 3	good	eradicated	(-)
			(-)	uterine content	36.5	6000	3+	48	-	-						
4	28	endometritis (D&C)	<i>S. epidermidis</i>	uterine content	38.8	12300	5+	17	2+	3+	2+	CFIX	100 × 2 × 4	excellent	eradicated	(-)
			(-)	uterine content	36.4	5000		25	-	-	-					
5	32	endometritis (D&C)	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	uterine content	39.2	9300	3+	13	2+	2+	2+	BAPC	100 × 2 × 7	good	eradicated	(-)
			(-)	uterine content	36.5	6500		16	-	-	-					
6	47	endometritis	<i>S. agalactiae</i> CNS	uterine content	37.5	12700	+	20	2+	2+	+	(-)	100 × 2 × 7	good	replaced	(-)
			<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	uterine content	36.5	7100	-	15								
7	30	endometritis (D&C)	<i>E. faecalis</i> <i>S. agalactiae</i>	uterine content	37.8	12800	+	10	2+	3+	2+	BAPC	100 × 2 × 7	good	unchanged	(-)
			<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i>	uterine content	36.4	6400	-	5								
8	34	endometritis (D&C)	<i>α</i> -haemolytic streptococcus anaerobic GPR	uterine content	38.0	18100	2+	16	2+	3+	2+	(-)	100 × 2 × 4	good	decreased	(-)
			anaerobic GPR	uterine content	36.3	6500	3+	45								
9	20	endometritis (D&C)	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	uterine content	37.8	8500	2+	18	2+	2+	2+	BAPC	100 × 2 × 4	good	eradicated	(-)
			(-)	uterine content	36.4	5300	-	6								
10	18	endometritis (D&C)	<i>S. aureus</i> <i>E. aerogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	uterine content	37.4	8300	+	18	2+	+	2+	BAPC	100 × 2 × 3	good	replaced	(-)
			<i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	uterine content	36.4	4400	-	11	-	-						
11	31	endometritis (D&C)	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> NFR	uterine content	38.7	12900	+	17	2+	2+	2+	CFIX	100 × 2 × 9	good	replaced	(-)
			<i>γ</i> -haemolytic streptococcus <i>α</i> -haemolytic streptococcus	uterine content	36.4	4800		8	-	-						
12	28	endometritis	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>α</i> -haemolytic streptococcus	uterine content	39.1	8100	±	47	2+	2+	2+	(-)	100 × 2 × 4	good	decreased	(-)
			<i>E. coli</i> <i>α</i> -haemolytic streptococcus	uterine content	36.4	5000	2+	63	-	-						
13	17	endometritis (D&C)	(-)	uterine content	39	28900	4+	12	2+	3+	2+	BAPC	200 × 2 × 5	good	unknown	(-)
			(-)	uterine content	36.5	7200		8	-	-						
14	17	salpingitis	(-)	vaginal discharge	36.3	9800	9.5	47	2+	2+	2+	(-)	200 × 2 × 7	good	unknown	(-)
			(-)	vaginal discharge		8200	1.1		-	-						

D&C: dilatation and curettage CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* GPR: gram-positive rod  
NFR: non-glucose fermentative gram-negative rod BAPC: bacampicillin CFIX: cefixime

Table 3-2. Clinical results of balofloxacin

Case no.	Age (yr)	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms isolated (before/after)	Materials examined	Clinical findings (before/after)						Prior medication	Dose (mg × times/day × days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	
					BT	WBC	CRP	ESR	l-abdominal pain	tenderness						oppressive pain
15	30	chlamydial adnexitis	<i>C. trachomatis</i>	uterine content	36.7	5800	<0.2		+	2+	2+	(-)	200 × 2 × 5	good	unknown	eruption headache
			NT			5800	<0.2		+	-	-					
16	26	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i>	pus	37.2	9800	+	12	+	+	+	(-)	100 × 2 × 3	good	eradicated	(-)
			(-)		36.4	6900	-	14	-	-	-					
17	37	Bartholin's abscess	NFR	pus	37	8000	+	25	+	+	+	(-)	100 × 2 × 5	good	eradicated	(-)
			(-)		36.4	4100	-	23	-	-	-					
18	41	Bartholin's abscess	<i>S. aureus</i>	pus	37.8	7900	2+	26	+	+	+	(-)	100 × 2 × 9	good	eradicated	(-)
			(-)		36.4	4600	-	9	-	-	-					
19	41	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i>	pus	36.9	8200	+	27	+	+	+	(-)	100 × 2 × 4	good	eradicated	(-)
			(-)		36.3	3700	-	29	-	-	-					
20	53	Bartholin's abscess	NFR	pus	37.2	10100	-	20	+	+	+	(-)	100 × 2 × 3	good	eradicated	(-)
			γ-haemolytic streptococcus			36.4	5800	-	21	-	-					
21	40	Bartholin's abscess	<i>S. epidermidis</i>	pus	37.1	8000	+	25	+	+	+	(-)	100 × 2 × 7	good	eradicated	(-)
			NFR			36.4	6400	-	8	-	-					
22	29	puerperal mastitis	(-)	milk	37.6	10000	2+	18	+		+	(-)	100 × 2 × 3	good	unknown	(-)
			(-)		36.5	6300	2+	61	-	-	-					

NFR: non-glucose fermentative gram-negative rod NT: not tested

Table 4. Clinical effect of balofloxacin on diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Puerperal intrauterine infection		1	1	11/11 (100)
Endometritis	1	10		
Salpingitis		1		
Chlamydial adnexitis		1		
Bartholin's abscess		6		
Puerperal mastitis		1		
Total	1	20	1	21/22 (95.5)

Table 5. Bacteriological effect of balofloxacin on diagnosis

Diagnosis	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Eradication rate (%)
Puerperal intrauterine infection		1	1		7/10 (70.0)
Endometritis	4	2	1	3	
Salpingitis					
Bartholin's abscess	6				
Total	10	3	2	3	13/18 (72.2)

るMIC<sub>90</sub>の大部分は0.10~1.56μg/mlに分布し、特にグラム陽性菌に対して良好な抗菌活性を示した。

吸収について、シンポジウムでの集計成績<sup>3)</sup>では、吸収は良好で、投与後1時間前後で血中濃度はピークに達し、半減期は7時間前後である。また、種々の体液や組

織への移行が良好なことが報じられた。子宮、付属器等の性器組織移行について我々の行った研究結果からは、血中濃度とよく似た推移を示し、その濃度は多くの検出菌のMIC<sub>90</sub>値をカバーしていることから、局所における抗菌活性は期待できるものとみられる。

Table 6. Bacteriological effects of balofloxacin on isolated organisms

Organisms isolated		No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
			Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	
Single infection	<i>S. aureus</i>	1	1				
	<i>S. epidermidis</i>	1	1				
	<i>S. agalactiae</i>	1	1				
	<i>E. coli</i>	3	2		1		
	NFR	1	1				
Mixed infection	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	1	1				
	<i>S. agalactiae</i> CNS	1				1	
	<i>S. agalactiae</i> <i>E. faecalis</i>	1			1		
	$\alpha$ -hemolytic <i>streptococcus</i> anaerobic GPR	1		1			
	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	1	1				
	$\gamma$ -hemolytic <i>streptococcus</i> NFR	1	1				
	<i>S. epidermidis</i> NFR	1	1				
	<i>S. aureus</i> <i>E. aerogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	1				1	
	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	1		1			
	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> NFR $\gamma$ -hemolytic <i>streptococcus</i>	1				1	
	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> $\alpha$ -haemolytic <i>streptococcus</i>	1		1			
	Total	18	10	3	2	3	13/18 (72.2)

NFR: non-glucose fermentative gram-negative rod CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* GPR: gram-positive rod

Table 7. Bacteriological response of balofloxacin on isolated organisms

Organisms isolated	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<i>S. agalactiae</i>	3	2	1	
<i>S. aureus</i>	3	3		
<i>S. epidermidis</i>	4	4		
CNS	1	1		
<i>E. faecalis</i>	5	4	1	
$\alpha$ -haemolytic <i>streptococcus</i>	2	1	1	
$\gamma$ -haemolytic <i>streptococcus</i>	2	2		
<i>E. coli</i>	7	5	2	
NFR	4	4		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2		
<i>E. aerogenes</i>	1	1		
Anaerobes	1		1	
Total	35	29	6	29/35 (82.9)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* NFR: non-glucose fermentative gram-negative rod

臨床成績については、産婦人科的感染症に対して良好な臨床的、細菌学的効果が得られたが、これはシンポジウムにおける集計成績<sup>2)</sup>と同傾向であり、抗菌力をはじめとする基礎的成績と一致している。

副作用については、1症例に発疹および頭痛が認めら

れたものの軽度であった。また本剤に起因する臨床検査値異常変動は認められなかった。

いわゆる外来治療を主とする軽症、中等症の性器感染症に対する経口抗菌薬の必要性は高く、この点から本剤はこれまでの諸成績を勘案すると、産婦人科領域におけ

Table 8. Laboratory findings before and after administration of balofloxacin

Case no.	Age (yr)		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet ( $\times 10^4$ )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	28	B	375	10.8	34.4	12600	24.3	12	8	225	13	0.9
		A	427	11.6	38.8	8300	33.4					
2	32	B	318	10.5	31.7	11100	27.0	21	22	192	13	1.0
		A	337	10.5	34.2	6200	46.0					
3	28	B	429	11.1	35.5	13600	26.1	22	13	167	12	0.8
		A	402	10.5	33.5	6000	31.0					
4	28	B	379	11.8	36.5	12300	20.8	15	5	106	7	0.9
		A	438	13.6	41.1	5000	23.9					
5	32	B	463	13.3	43.1	9300	22.1	16	31	177	14	0.8
		A	435	11.6	37.9	6500	32.5					
6	47	B	408	12.9	39.7	12700	22.4					
		A	413	13.6	41.0	7100	21.5					
7	30	B	398	12.6	37.6	12800	22.1	13	7	105	16	0.7
		A	419	13.4	40.4	6400	23.7					
8	34	B	415	13.2	40.4	18100	23.8	17	14	153	6	0.7
		A	354	11.4	35.3	6500	25.7					
9	20	B	408	12.2	38.3	8500	18.3	14	10	113	18	0.7
		A	427	12.8	39.4	5300	19.6					
10	18	B	377	11.2	36.2	8300	17.8	12	1	122	9	0.7
		A	389	11.5	35.8	4400	24.9					
11	31	B	413	13.0	37.8	12900	30.8	12	5	119	11	0.8
		A	439	13.7	42.3	4800	23.7					
12	28	B	416	12.8	38.7	8100	22.6	18	12	122	16	1.2
		A	408	13.2	37.7	5000	31.7					
13	17	B	450	13.0	39.6	28900	23.7	13	8	160	7	1.0
		A	466	13.7	41.6	7200	20.4					
14	17	B	415	12.1	37.6	9800	25.8	13	9	122	10.5	0.5
		A	427	12.5	37.9	8200	34.9					
15	30	B	419	13.1	39.9	5800	17.8	17	24	100	11.5	0.6
		A	442	14.1	41.6	5800	18.8					
16	26	B	429	13.0	40.7	9800	21.3					
		A	433	13.9	41.1	6900	15.3					
17	37	B	397	12.1	38.7	8000	17.3	18	16	143	14	0.7
		A	375	11.6	36.1	4100	16.5					
18	41	B	434	12.7	39.3	7900	15.1	62	19	95	12	1.0
		A	445	13.1	40.6	4600	16.0					
19	41	B	436	12.8	40.3	8200	23.1	21	14	146	11	0.1
		A	455	13.4	40.9	3700	24.7					
20	53	B	439	13.2	41.5	10100	23.2	13	12	105	15	0.9
		A	430	13.1	40.6	5800	19.7					
21	40	B	388	13.6	41.1	8000	23.1	19	15	77	19	0.8
		A	441	15.2	46.5	6400	23.5					
22	29	B	423	12.6	38.3	10000	23.6	14	13	227	14	1.0
		A	422	12.6	37.3	6300	27.3					

B: before A: after

る有用性があるものと考察された。

### V. む す び

新しいピリドンカルボン酸系抗菌薬, BLFXについて産婦人科領域で検討を行い, 以下の結果を得た。

臨床分離菌に対するMICは, グラム陽性球菌に対しては0.05~25 $\mu$ g/ml, グラム陰性桿菌に対しては0.05~50 $\mu$ g/ml, 嫌気性菌に対しては0.025~3.13 $\mu$ g/mlに分布した。

200mg経口投与後の静脈血並びに子宮動脈血の血清中濃度のピーク値は3.17及び2.54 $\mu$ g/mlであり, 組織内濃度のピーク値は2.68~5.28 $\mu$ g/gであった。

産婦人科的感染症22例に対し, 1日200~400mg, 3~

9日間投与で95.5% (21/22)の臨床効果, 72.2% (13/18)の消失率の細菌学的効果を認めた。副作用は27例中1症例において発疹, 頭痛が認められたが, 臨床検査値異常は全例に認められなかった。

### 文 献

- 1) Q-35の概要, 中外製薬株式会社
- 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) 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

## Antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical studies of balofloxacin in obstetrics and gynecology

Nankun Cho, Zenjiro Miyakawa, Takehiko Kimura, Atsushi Shimizu and Yukimasa Notake  
Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University Fujigaoka Hospital  
1-30 Fujigaoka, Midori-ku, Yokohama 227, Japan

Katsuaki Kunii  
Kunii Hospital

A newly developed synthetic pyridone carboxylic acid antibacterial agent, balofloxacin (BFLX), was investigated for its antibacterial activity, tissue penetration and clinical efficacy in obstetrics and gynecology, and the following results were obtained.

#### 1. Antibacterial activity:

The MIC values ranged from 0.05~25  $\mu$ g/ml for gram-positive cocci, 0.05~50  $\mu$ g/ml for gram-negative rods and 0.025~3.13  $\mu$ g/ml for anaerobes. Compared with ofloxacin and ciprofloxacin, much stronger activity against gram-positive cocci was observed.

#### 2. Tissue penetration:

The peak levels in venous and uterinearterial serum were 3.17 and 2.54  $\mu$ g/ml after a single oral administration of 200 mg. The range of the peak tissue levels was 2.68~5.28  $\mu$ g/g.

#### 3. Clinical results:

BLFX was given to 22 patients with obstetric and gynecological infections at a daily dose of 200~400 mg for 3~9 days. The clinical efficacy rate was 95.5% (21/22) and the eradication rate against isolated organisms was 72.2% (13/18). Side effects were evaluable in 27 cases, and eruption and headache were observed in one. No laboratory abnormalities were observed in any of the patients.

#### 4. These results suggested the clinical usefulness of BLFX in obstetric and gynecological infections.