

経口用キノロン薬balofloxacinの耳鼻咽喉組織移行と臨床効果

大山 勝・松崎 勉・原口兼明

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科教室*

新規経口用キノロン薬balofloxacin(BLFX), 200mg, 単回術前投与例で、本剤の耳鼻咽喉科領域における組織移行濃度を検討した。1.5~5時間後に摘出された試料中濃度は篩骨洞粘膜や上頸洞粘膜で $0.50\sim3.16\mu\text{g}/\text{g}$, 扁桃組織で $1.76\sim2.76\mu\text{g}/\text{g}$, 耳下腺および頸下腺で $1.83\sim5.13\mu\text{g}/\text{g}$ であった。これらの測定濃度を対応する血中濃度と比較すると、病的洞粘膜組織で1.41倍、扁桃組織で2.24倍、腺組織で3.03倍で、腺組織への移行が高い傾向がみられた。

一方、耳鼻咽喉科領域感染症14例に対し、BLFX 100~200mgを1日1回または2回、3~14日間投与し、本剤の臨床的有用性を検討した。このうち同系薬剤を直前まで使用した2例と副作用発現のため投与期間不足の1例を除外して有効性を評価した。その結果、外耳炎6例、副鼻腔炎2例、中耳炎1例、咽喉頭炎1例、化膿性唾液腺炎1例の計11例であり、その臨床効果は、中耳炎の1例で「やや有効」だったほかは、全て有効以上であり、有効率は $10/11(90.9\%)$ であった。起炎菌は9例からグラム陽性球菌11株、グラム陰性菌2株の計13株が分離され、12株(92.3%)が除菌された。

副作用は下痢、嘔気、倦怠感・胸やけが各1例で認められた。これらの症状は、いずれも投薬中または投薬中止後に速やかに消失した。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、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対し安全で有用な新規キノロン薬と考えられた。

Key words: balofloxacin, ニューキノロン, 組織内濃度, 耳鼻咽喉科領域感染症

Balofloxacin(BLFX, 治験略号Q-35)は中外製薬株式会社研究所で創製され、同社および日本チバガイギー株式会社で共同開発された新しい経口用キノロン系抗菌薬である。本剤はキノリン骨格7位にピペリジン環ならびに8位にメトキシ基を配した化学構造を有している。グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲な抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する^{1,2)}。特に、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*などグラム陽性球菌や嫌気性菌のほか、*Chlamydia*および*Mycoplasma*などの病原微生物に対しても強い抗菌活性を示す^{3~5)}。本剤は経口吸収に優れ、比較的高く長い血中濃度推移を経て、主に未変化体のまま尿中へ排泄される⁶⁾。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症を対象に本剤の有効性、安全性ならびに有用性について基礎的、臨床的に検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

平成5年2月から平成5年3月の間に当科に入院した患者で、治験の内容・目的、本剤の非臨床ならびに臨床試験成績、効能効果、予想される副作用など、充分な説明を行い納得した上で治験参加に同意した15例を対象と

した。うちわけは副鼻腔炎6例、扁桃炎3例、耳下腺腫瘍2例および咽頭腫瘍、頸下腺腫瘍、睡眠時無呼吸症、上頸腫瘍疑い各1例であった。BLFXは手術前空腹時に200mgを単回経口投与した。各組織は投与後95分~325分の間に摘出した。また、同時に末梢静脈血を採取し、血清を分離した。本剤の組織中および血清中濃度はHPLC法にて測定した。

2. 臨床的検討

対象は平成4年7月から平成6年2月の間に当科を受診し、前記同様治験の目的、方法などの充分な説明の上に同意を得た外耳炎6例、中耳炎4例、副鼻腔炎2例、咽喉頭炎1例、化膿性唾液腺炎1例の計14例(男性8名、女性6名)であった。年齢は17~80歳に分布し、平均年齢は男性54.5歳、女性36.7歳であった。また、感染症状は軽症の1例を除き、他の13例は中等症であった(Table 2)。被験者は、本剤1回当り100mgまたは200mgを1日1回または2回、3~14日間食後に服用した。

II. 成績

1. 基礎的検討

扁桃組織7検体、篩骨洞粘膜5検体、上頸洞粘膜4検体、耳下腺および頸下腺各2検体の計20検体、およびそれらに対応する血清20検体の測定結果をTable 1およびFig.

1に示した。

投与後95分～325分までの血清中濃度は0.57～2.78 μg/mlであるのに対し、組織中濃度は0.50～5.13 μg/gで、移行比は0.9～5.4に達した。各組織の平均濃度は、腺組織で2.2～4.9 μg/g、扁桃で2.15 μg/g、粘膜で1.4～2.1 μg/gであり、各組織への移行比は顎下腺で4.49、扁桃で2.24、耳下腺で1.58、上顎洞粘膜で1.54、篩骨洞粘膜で1.30であった。

2. 臨床的検討

疾患別の臨床効果をTable 3に示した。中耳炎症例で、同系薬剤を直前に使用した2例(case no. 11, 12)と、副作用のため投薬を3日で中止した1例(case no. 9)を評価対象から除外した。残る11例の有効率は中耳炎の1例が「やや有効」のほかは、急性副鼻腔炎1例、慢性副鼻腔炎の急性増悪1例、急性外耳炎6例、急性咽喉頭炎1例、急性化膿性唾液腺炎1例で有効以上の判定となり、全体の

Table 1. Serum and tissue concentrations of balofloxacin after oral dose of 200 mg

Specimens	Sampling time (min)	Concentration (μg/ml or g)		T/S ratio
		tissues	serum	
Palatine tonsil	120	2.14 (R)	0.92	2.33
	130	1.91 (L)	0.81	2.36
	160	1.76 (R)	0.86	2.05
	185	1.78 (L)	1.08	1.65
	215	2.76 (R)	1.18	2.34
	225	2.52 (L)	1.13	2.23
	245	2.21 (L)	0.81	2.73
Maxillary sinus mucosa	95	2.69	1.77	1.52
	120	3.16	2.78	1.14
	290	1.37 (L)	0.73	1.88
	325	1.35 (R)	0.83	1.63
Ethmoid sinus mucosa	140	0.50 (R)	0.57	0.88
	140	0.54 (L)	0.57	0.95
	180	1.93 (L)	1.24	1.56
	195	1.62 (L)	0.99	1.64
	270	2.22 (L)	1.50	1.48
Submaxillary salivary gland	145	4.73	1.32	3.58
	240	5.13	0.95	5.40
Parotid gland	180	1.83	1.15	1.59
	220	2.57	1.65	1.56

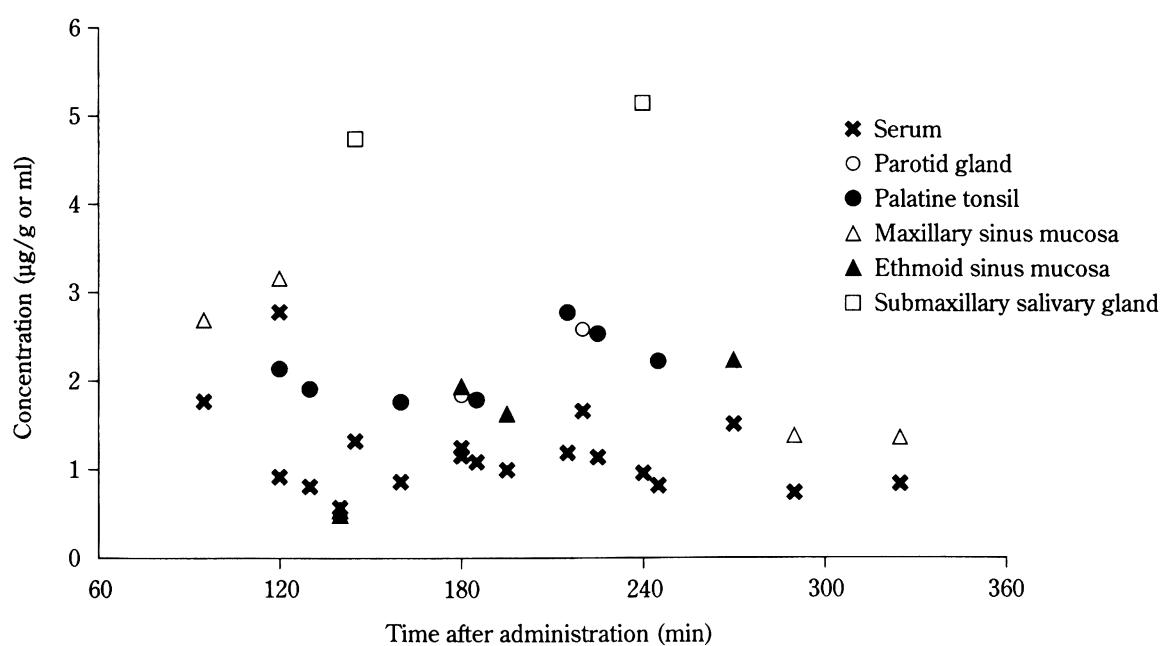


Fig. 1. Serum and tissue concentrations of balofloxacin after single oral administration of 200 mg.

有効率は10/11(90.9%)であった。

起炎菌は9例よりグラム陽性菌11株、グラム陰性菌2株の計13株が分離され、中耳炎の急性増悪の患者で *S. aureus* 1株が残存した以外は全て除菌され、消失率は

12/13(92.3%)であった(Table 4)。分離菌13株のBLFXに対する感受性は *Pseudomonas aeruginosa* で 3.13 μg/ml と最も高かったが、100mg(分1)6日間の投与で除菌された(Table 2)。

Table 2. Clinical summary of balofloxacin treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Dosage			Isolated organism (MIC, μg/ml)	Efficacy		Adverse events	
			Severity	daily dose (mg × times)	duration (days)		bacteriological	clinical		
1	33 M	acute external otitis	moderate	100 × 2	4	0.8	<i>S. saprophyticus</i> (0.2) CNS (0.2) α -streptococcus (0.78) <i>S. epidermidis</i> (0.1)	eradicated	excellent	—
2	33 F	acute external otitis	moderate	200 × 2	5	1.8	<i>S. epidermidis</i> (0.1)	eradicated	excellent	nausea
3	25 F	acute external otitis	moderate	100 × 1	6	0.6	<i>P. aeruginosa</i> (3.13) <i>S. epidermidis</i> (0.78)	eradicated	excellent	—
4	67 M	acute external otitis	moderate	200 × 2	5	1.8	<i>S. epidermidis</i> (0.1)	eradicated	good	—
5	80 M	acute external otitis	moderate	100 × 2	4	0.8	<i>S. aureus</i> (0.05)	eradicated	good	—
6	17 F	acute external otitis	moderate	200 × 1	5	1.0	—	unknown	excellent	—
7	49 M	acute pharyngolaryngitis	moderate	100 × 2	5	1.0	<i>H. parainfluenzae</i> (0.1)	eradicated	excellent	—
8	42 F	acute submandibular sialadenitis	moderate	100 × 2	14	2.8	<i>S. epidermidis</i> (0.05)	eradicated	good	—
9	55 M	acute otitis media	moderate	200 × 2	3	1.0	—	unevaluable	unevaluable	malaise heartburn
10	64 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 2	12	2.4	<i>S. aureus</i> (0.1)	unchanged	fair	—
11	53 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 2	5	0.9	—	unevaluable	unevaluable	diarrhea
12	56 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	mild	100 × 2	7	1.4	—	unevaluable	unevaluable	—
13	43 M	chronic sinusitis (acute exacerbation)	moderate	200 × 2	8	3.2	—	unknown	excellent	—
14	39 F	acute sinusitis	moderate	200 × 1	7	1.4	<i>S. pneumoniae</i> (0.39)	eradicated	good	—

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

副作用は3例で発現した。その症状は、下痢1例、嘔気1例、倦怠感・胸やけ1例で、いずれも投薬中または投薬中止後に速やかに消失した。

臨床検査値の異常変動は、1例も発現しなかった。

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域は解剖学的に気道や消化管の外界接合部にあり、また細管を通じて中耳と副鼻腔に交通しているため、外界からの微生物の侵襲に曝されることが多く、扁桃組織を中心に容易に炎症反応を起こしやすい。通常、中耳や鼻副鼻腔は骨膜を兼ねた呼吸上皮粘膜によって被覆されて、粘液纖毛輸送機能の働きで浄化されているが、炎症や感染が成立すると、難治化、遷延化することが少なくない⁷⁾。従って、本領域の感染症に対しては、これらの病原微生物の特徴や器官の特徴を念頭に置きながら治療に当たる必要がある。

一方、本試験で用いたBLFXは広範囲抗菌スペクトルを有し、特にMRSA、*S. pneumoniae*、*E. faecalis*などグラム陽性菌や嫌気性菌のほか、*Chlamydia*や*Mycoplasma*などの病原微生物に対しても強い抗菌力を示す^{3,4)}。また、本剤の薬物動態も優れ比較的高い血中濃度推移と組織移行性を示している。

今回の薬物動態試験で、BLFX 100mgまたは200mgを経口投与すると、血中濃度は1時間半から5時間後まで

に0.6～2.8μg/mlで推移した。これに比し、耳下腺や頸下腺では1.6～4.5倍、粘膜組織では1.3～1.5倍、扁桃では2.2倍高い濃度が移行した。

健常成人男子を対象とする臨床第Ⅰ相試験では、本剤200mg投与後の血中Cmaxは2.2μg/mlとされており⁵⁾、ほぼ本試験結果と同等の結果と考えられる。更に、唾液中濃度は血中濃度の70～80%で推移すると報告⁵⁾されているので、腺組織中ではより高濃度に濃縮されて貯留しているかもしれない。

いずれにしても、耳鼻咽喉科領域の組織中濃度が本剤200mg服用後2～5μg/mlに達するとすれば、本領域感染症の起炎菌の多くはMICを越える濃度に接することになり、発育、増殖は充分阻害されるものと考えられる。

本治験では本剤の良好な薬物移行を反映し、評価対象11例中10例で感染症状を改善した。また、起炎菌として分離されたグラム陽性菌11株、グラム陰性菌2株のうち、*S. aureus*の1株を除く12株全てが除菌された。残存した*S. aureus*に対する本剤のMICは0.10μg/mlであり、本症例においては感染局所への薬物移行が不充分であったことも考えられる。

副作用として軽度の下痢、嘔気の発生、ならびに中等度の胸やけ・倦怠感の訴えがあったが、特に重篤な症状でなく、また臨床検査値異常変動は全く認められなかつ

Table 3. Clinical efficacy of balofloxacin classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Chronic otitis media (Acute exacerbation)	1			1		0/1
Acute sinusitis	1		1			1/1
Chronic sinusitis (Acute exacerbation)	1	1				1/1
Acute external otitis	6	4	2			6/6
Acute pharyngolaryngitis	1	1				1/1
Acute submandibular sialoadenitis	1		1			1/1
Total	11	6	4	1		10/11 (90.9)

Table 4. Bacteriological response to balofloxacin

Causative organisms	No. of strains	Bacteriological response			Eradication rate (%)
		eradicated	persisted	unknown	
<i>S. aureus</i>	2	1	1		1/2
<i>S. epidermidis</i>	5	5			5/5
CNS	1	1			1/1
<i>S. saprophyticus</i>	1	1			1/1
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			1/1
α -streptococcus	1	1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1			1/1
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1			1/1
Total	13	12	1		12/13 (92.3%)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

したことより、安全性上問題はないと推測された。

これらの成績より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に有効かつ安全な新規経口用キノロン薬であると考えられた。

文 獻

- 1) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 2) Iwasaki H, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of Q-35, a novel fluoroquinolone. *Cancer Chemotherapy* 41: 100~112, 1995
- 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腫瘍薬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) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 大山 勝, 松永信也, 内園明裕, 馬場園真樹子: 耳鼻咽喉科領域感染症 2) 治療。化学療法の領域 9(1): 41~47, 1993

The transfer of a quinolone drug for oral use, balofloxacin, to otolaryngological tissues and its clinical effects

Masaru Ohyama, Tsutomu Matsuzaki and Kaneaki Haraguchi

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

A new quinolone drug for oral use, balofloxacin (BLFX), was administered preoperatively at a single dose of 200 mg, and the tissue concentration was determined, in the field of otolaryngology. Samples were collected from the following sites, excised 1.5 to 5 hours after administration: ethmoidal sinus membrane, maxillary sinus membrane, tonsillar tissue, parotid gland, and submandibular gland. The sinus membrane concentrations ranged from 0.50~3.16 $\mu\text{g}/\text{g}$, the tonsillar tissue concentration from 1.76 to 2.76 $\mu\text{g}/\text{g}$, and the parotid and submandibular gland concentrations from 1.83 to 5.13 $\mu\text{g}/\text{g}$. When these concentrations were compared with the corresponding blood levels, the pathological sinus mucosa tissue concentration was higher by 1.41 times, tonsillar by 2.24 times, and glandular by 3.03 times, as compared to blood levels, showing a tendency for high transfer to glandular tissues.

BLFX was administered at a dose of 100~200 mg once or twice a day, for 3~14 days, to 14 patients with otolaryngological infectious diseases, and the clinical usefulness of the drug was investigated. Two, in whom other drugs in the same family had been used until the time immediately before the study and one in whom the administration period was inadequate because of the appearance of side effects, were excluded from the efficacy evaluation. Over all, 11 patients, who consisted of six with otitis externa, two with sinusitis, one with otitis media, one with laryngopharyngitis, and one with purulent sialadenitis, were included in this evaluation. The clinical efficacy was rated as excellent or good in all except one with otitis media, in whom the drug was fair, for an efficacy rate of 90.9% (10/11).

A total of 13 strains of pyogenic bacteria, i.e., 11 strains of gram-positive cocci and two strains of gram-negative bacteria, were isolated from nine patients, and 12 strains (92.3%) were eradicated.

Diarrhea, nausea, malaise and pyrosis were observed in one patient each, as side effects. These symptoms rapidly subsided during or after discontinuation of administration.

No abnormal changes in clinical laboratory test values were observed in any of the patients.

These results suggest that BLFX, a new quinolone drug, is safe and useful for treating otolaryngological infectious diseases.