

## Balofloxacinのヒト涙液中移行濃度と外眼部感染症に対する臨床効果

吉野 啓・藤原隆明

杏林大学医学部眼科学教室\*

外眼部感染のない健康な成人9名(男性6名, 女性3名)に新規経口用キノロン薬balofloxacin (BLFX) 200mgを単回経口投与し, 12時間後まで経時的に涙液ならびに血漿中濃度を測定した。涙液中BLFXの薬物動態はTmax 1.0h, Cmax 1.06 $\mu$ g/ml, T<sub>1/2</sub> 4.0h, AUC 5.13 $\mu$ g $\cdot$ h/mlで, 血漿中濃度のCmax 1.50 $\mu$ g/mlと比較すると移行比0.71であった。

一方, 外眼部感染症9症例を対象に本剤1日量200mg(分2)または400mg(分2)を投与した臨床効果は著効4例, 有効5例で, 全例有効以上であった。起炎菌はグラム陽性菌7株とグラム陰性菌4株の計11株が分離され, 本剤治療により9株が除菌された。副作用は1例も発現しなかった。

以上の成績より, 本剤は外眼部感染症に対し安全でかつ有用な新規キノロン薬であると考えられた。

**Key words** : balofloxacin, Q-35, 涙液移行, 外眼部感染症

Balofloxacin (BLFX, 治験略号Q-35)は広域抗菌スペクトルと強い殺菌作用を有する新規経口用キノロン薬である<sup>1,2)</sup>。キノリン環8位にメトキシ基を導入した新しい化学構造をしており, 紫外線照射に安定のため日光過敏症等の光毒性を発現しない<sup>3,4)</sup>。また, 他剤併用時の痙攣誘発や回転性めまいのような中枢作用もこれまでの臨床および非臨床試験で確認されていない<sup>5)</sup>。

本剤は服用後速やかに吸収され, 比較的高い血中濃度に達したのち, 7~8時間の血中半減期をもって主に尿中に排泄される。代謝物は尿中から若干のグルクロン酸抱合体が証明されるのみで, 血中からは検出されない<sup>6)</sup>。

一般にキノロン薬は臓器組織への移行に優れるとされるため, 今回健康成人を対象にBLFXの涙液中濃度を測定すると共に, 外眼部感染症を対象に本剤の臨床的有用

性について検討したので, その成績を報告する。

## I. 対象と方法

## 1. 涙液中濃度測定試験

**治験薬** : 1錠中にBLFX 100mgを含有するフィルムコート錠(Lot. no. S2K08)は中外製薬株式会社より提供された。

**被験者** : 事前健康診断で健康と判定された成人男女で, 本試験の目的, 内容等について十分な説明を受け, よく理解した上で自ら試験参加に同意した志願者9名(男性6名, 女性3名)を対象とした(Table 1)。被験者の平均年齢は28.1 $\pm$ 3.6歳, 平均身長は166.1 $\pm$ 7.7cm, 平均体重は59.6 $\pm$ 13.2kgであった。

**涙液採取** : 被験者を3名ずつ3群に分け, Table 1に示すスケジュールでBLFX 200mgを水約100mlとともに経

Table 1. Schedule taking tear and plasma from healthy volunteers

Volunteer no.	Sex	Age (y)	Height (cm)	Body weight (kg)	Sampling time (h)								
					0.5	1	2	4	6	8	10	12	
1	M	27	170	80	○	○	○						○
2	M	28	174	58	○	○	○						○
3	F	24	156	47	○	○	○						○
4	M	32	176	80		○		○	○			○	
5	M	28	170	62		○		○	○			○	
6	F	29	153	42		○		○	○			○	
7	M	26	167	60	○		○	○			○		
8	M	24	165	55	○		○	○			○		
9	F	35	164	52	○		○	○			○		
Mean $\pm$ SD		28.1 $\pm$ 3.6	166 $\pm$ 7.7	59.6 $\pm$ 13.2	6	6	6	6	3	3	3	3	3
No. of specimens													

口投与した。血液および涙液は投与30分後から4時間後まで6名ずつ、また6時間以後は3名ずつから採取した。涙液は涙液メニスカスから1回に約0.2mlずつをマイクロピペットで直接採取し、また血液2mlは肘静脈よりヘパリン加試験管に採血し、遠心分離後血漿を得た。これらのサンプルは薬物濃度測定まで-20℃に保存した。

**薬物濃度測定と解析：**生体試料中の薬物濃度はHPLC法により中外製薬株式会社薬物動態研究所で測定し、実測値をもとに薬物力学的解析を行なった。

## 2. 臨床治験

**被験者：**平成4年6月～5年3月まで当科を受診した外来患者のうち、本治験の目的および内容等の説明を受け、充分納得した上で本治験参加に同意した患者(男性2名、女性8名)を対象とした。いずれも基礎疾患や合併症は有さなかった(Table 3)。そのうち、眼窩蜂窩織炎の38歳女性患者は、初診後来院しないため全ての評価対象より除外した。残る9症例の疾患より内訳は麦粒腫2例、涙嚢炎3例、眼瞼炎2例、眼瞼腺炎1例および結膜炎1例であった。感染症の程度は涙嚢炎の2例が中等症であった以外はいずれも軽症であった。

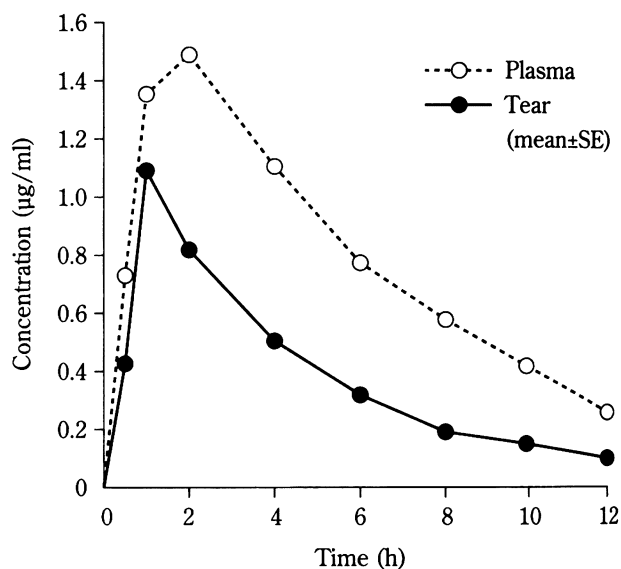
**治験方法：**BLFX 100mg錠1回当たり1錠(100mg)または2錠(200mg)を1日2回、3～15日間経口投与した。臨床効果は「眼感染症研究会制定の診断基準」<sup>7)</sup>に従って判定した。また、副作用ならびに臨床検査値異常変動は日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告「抗菌力による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>8)</sup>を参考に判定した。

## Ⅱ. 成績

健常成人男女にBLFX 200mgを経口投与後、経時的に血漿および涙液を採取し薬物濃度を測定した(Table 2)。その薬動学的パラメーターをFig. 1に示したが、平均血中濃度は投与2時間後にピークとなり、C<sub>max</sub>は1.50 μg/mlであった。平均涙液中濃度は投与1時間後にピークとなり、C<sub>max</sub>は1.06 μg/mlで、血漿中C<sub>max</sub>と比較すると移行比は70.7%であった。その後、両体液中濃度は

ほぼ同様の減衰曲線をもって低下し、12時間後の血中および涙液中濃度はそれぞれ0.32 ± 0.04 μg/ml, 0.16 ± 0.04 μg/mlとなった。各時点における涙液中濃度(T)は血中濃度(P)のおよそ半量であった(Table 2)。

一方、眼科領域感染症に対するBLFXの有効性、安全性ならびに有用性について検討した(Table 3)。1日用量は中等症とされた涙嚢炎患者に400mg(分2)投与した以外は、200mg(分2)を与えた。評価対象9症例の臨床効果は著効4例、有効5例で、全例有効以上であった(Table 4)。このうち、涙嚢炎の3症例は、ofloxacin点眼、



Pharmacokinetic parameters

Body fluids	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC (μg·h/ml)
Plasma	2.0	1.50	4.53	10.06
Tear	1.0	1.06	4.01	5.13

Fig. 1. Pharmacokinetic parameters in plasma and tear concentrations of balofloxacin.

Table 2. Plasma and tear concentrations of balofloxacin after oral dose of 200 mg in healthy volunteers

Time (h)	Mean concentration (μg/ml)		T/P ratio
	Plasma	Tear	
0	0	0	0
0.5	0.72 ± 0.24(6)*	0.42 ± 0.10(6)	0.77
1	1.37 ± 0.38(6)	1.06 ± 0.30(6)	0.81
2	1.50 ± 0.19(6)	0.83 ± 0.21(6)	0.53
4	1.14 ± 0.09(6)	0.56 ± 0.08(6)	0.49
6	0.83 ± 0.14(3)	0.35 ± 0.09(3)	0.42
8	0.61 ± 0.05(3)	0.23 ± 0.02(3)	0.37
10	0.47 ± 0.09(3)	0.22 ± 0.02(3)	0.48
12	0.32 ± 0.04(3)	0.16 ± 0.04(3)	0.49

\*No. of parenthesis represent number in group.

cefaclor経口 (case no. 3), sulbenicillin点眼 (case no. 4), コリスチンメタンスルホン酸 (erythromycin)点眼 (case no. 5), による治療で症状の改善がみられない症例であった。

一方, 起炎菌は9症例全てから分離され, 4症例で消失, 3症例で菌交代, 2症例で不変で, 菌消失率は7/9であった (Table 5)。分離菌株はグラム陽性菌7株, グラム陰性菌4株の計11株であったが, このうち9株がBLFX治療後除菌された。残存したのは *Staphylococcus epidermidis* (case no. 3) と *Pseudomonas* sp. (case no. 9) 各1株で, 前者は前

化学療法でOFLX, CCLの併用治療でも残存したキノロン耐性株であった。

副作用は1例も発現しなかった (Table 3)。臨床検査は case no. 3で実施したが異常変動は認めなかった。これらの結果を踏まえ, 本剤の安全性については全症例で「安全である」と評価された。また, 有用性に関しては「極めて有用」4例, 「有用」5例と評価された。

### Ⅲ. 考 察

全身投与された抗菌薬の涙液内移行濃度を知ることには, 角膜感染症をはじめとする外眼部感染症の治療に極

Table 3. Effect of balofloxacin therapy on ophthalmological patients with bacterial infection

Case no.	Age (y) & Sex	Diagnosis (severity)	Underlying disease	Premedication	Doses (mg × times × d)	Clinical efficacy	Adverse reaction	Usefulness
			Complications					
1	60M	External hordeolum (mild)	(-) (-)	no	100 × 2 × 8 (1600 mg)	good	(-)	useful
2	53F	External hordeolum (mild)	(-) (-)	no	100 × 2 × 4 (700 mg)	excellent	(-)	markedly useful
3	68F	Dacryocystitis (moderate)	(-) (-)	ofloxacin cefaclor	200 × 2 × 15 (5800 mg)	good	(-)	useful
4	64F	Dacryocystitis (moderate)	(-) (-)	sulbenicillin	200 × 2 × 8 (3200 mg)	good	(-)	useful
5	65F	Dacryocystitis (mild)	(-) (-)	erythromycin	100 × 2 × 8 (1600 mg)	good	(-)	useful
6	70F	Blepharitis (mild)	(-) (-)	no	100 × 2 × 3 (600 mg)	excellent	(-)	markedly useful
7	82M	Blepharitis (mild)	(-) (-)	no	100 × 2 × 5 (1000 mg)	excellent	(-)	markedly useful
8	19F	Meibomianitis (mild)	(-) (-)	no	100 × 2 × 3 (600 mg)	excellent	(-)	markedly useful
9	22F	Acute conjunctivitis (mild)	(-) (-)	no	100 × 2 × 8 (1500 mg)	good	(-)	useful

Table 4. Clinical efficacy of balofloxacin

Diagnosis	Clinical efficacy				Effective rate
	excellent	good	fair	poor	
External hordeolum	1	1			2/2
Dacryocystitis		3			3/3
Blepharitis	2				2/2
Meibomianitis	1				1/1
Acute conjunctivitis		1			1/1
Total	4	5	0	0	9/9

Table 5. Bacteriological effect of balofloxacin

Case no.	Causative organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				Isolates post-therapy	Bacteriological efficacy
		balofloxacin	norfloxacin	ofloxacin	ciprofloxacin		
1	<i>S. epidermidis</i> CNS	0.1	0.39	0.39	0.2	—→ <i>P. putida</i>	replaced
		0.1	0.78	0.2	0.2		
2	CNS <i>Pseudomonas</i> sp.	0.1	0.39	0.39	0.1	—	eradicated
		3.13	0.39	1.56	0.1		
3	<i>S. epidermidis</i>	6.25	>100	>100	50	<i>S. epidermidis</i>	unchanged
4	<i>P. putida</i>	12.5	12.5	6.25	3.13	—	eradicated
5	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	3.13	1.56	0.78	—→ <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	replaced
6	<i>S. aureus</i>	0.05	0.39	0.39	0.2	—→CNS	replaced
7	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.39	0.78	0.1	0.39	—	eradicated
8	<i>Pseudomonas</i> sp.	6.25	0.39	1.56	0.2	—	eradicated
9	<i>Pseudomonas</i> sp.	6.25	0.78	1.56	0.1	<i>Pseudomonas</i> sp.	unchanged

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

めて有用な情報となる。涙液は眼組織の中では手術侵襲を加えることなく、比較的容易に採取できる試料であり、誰でも被験者になり得るよい検討材料であるが、試料の採取量が数 $\mu\text{l}$ と少ないため手技的な経験を要するところが難点である。涙液採取方法の違いは測定濃度値に影響する<sup>9)</sup>。従って、他剤と移行濃度を比較する場合には同じ涙液採取方法を用いて検討する必要がある。

一方、一般にキノロン薬はHPLC法により定量される。BLFXも同様であるが、その測定濃度限界は0.01 $\mu\text{g/ml}$ で、極めて少ない量まで定量できるため生体試料も少なくても利点がある。今回の試験では0.2mlの涙液を定量的に採取することで、投薬12時間後まで薬物濃度を測定することができた。

本試験で、BLFX 200mg単回経口投与後の涙液中濃度は最高1.06 $\mu\text{g/ml}$ に達し、12時間後でも0.16 $\mu\text{g/ml}$ を維持した。この濃度推移は血中の約半量であった。

筆者らがこれまでに検討した同系薬の涙液中移行濃度(Cmax)はOFLX (1.36 $\mu\text{g/ml}$ ), lomefloxacin (LFLX) (1.02 $\mu\text{g/ml}$ ), sparfloxacin (0.62 $\mu\text{g/ml}$ ), ciprofloxacin (0.52 $\mu\text{g/ml}$ )の順であった<sup>9)</sup>ので、BLFXはLFLXとほぼ同等といえることができる。

外眼部感染菌種には比較的グラム陽性菌が多いこと、本剤の臨床分離*Staphylococcus aureus*や*S. epidermidis*に対するMIC<sub>80</sub>は0.2 $\mu\text{g/ml}$ である<sup>12)</sup>ことからすると、少なくとも投薬10時間後までこれを上回る濃度が涙液中に存在することになる。

実際に、今回種々の外眼部感染症に本剤を使用し、全ての症例で著効または有効な成績を得た。しかも、その

臨床効果は必ずしも1回200mg投与を必要とせず、100mg1日2回投与で明らかに症状は改善した。このような臨床成績は本剤の良好な外眼部組織移行と関連すると考えられ、安全性上の問題も少ないことを考慮すると、本剤は外眼部感染症の治療に有用な新規キノロン薬であるといえる。

## 文 献

- 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. *Chemotherapy* 41: 100~112, 1995
- 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) 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) 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) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男：細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質点眼薬の評価基準。日眼会誌 90: 511~515, 1986
- 8) 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
- 9) 河合佳江, 矢田浩二, 樋田哲夫, 藤原隆明：眼科領域におけるsparfloxacinの涙液移行と臨床的検討。臨床眼科 45(13): 1891~1894, 1991

## Human lacrimal fluid concentration of balofloxacin and clinical effects on extraocular infections

Kei Yoshino and Takaaki Fujiwara

Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181, Japan

A new oral quinolone, balofloxacin (BLFX), was once administered 200 mg to 9 healthy volunteers (6 men and 3 women). The lacrimal fluid and plasma concentrations of BLFX were determined for 12 hours after administration. Pharmacokinetics of BLFX in the lacrimal fluid showed that the peak level reached at 1.0 h, the maximum blood concentration ( $C_{max}$ ) was 1.06  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , half time 4.0 h, and the area under the curve 5.13  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . The penetration rate was 0.71 in relation to  $C_{max}$  of the plasma concentration, 1.50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

BLFX was administered at a daily dose of 200 mg (in 2 divisions) or 400 mg (in 2 divisions) to 9 patients with infections of the extra ocular region. The clinical efficacy was excellent in 4 and effective in 5. Of 7 gram-positive strains and 4 gram-negative strains isolated from the region, 9 strains were eradicated by BLFX treatment. No side effects appeared.

These results suggest that BLFX is safe and useful for treatment of infections in the extraocular region.