

耳鼻咽喉科領域感染症に対するbalofloxacinの臨床効果

宮本直哉・馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

横田 明・伊藤弘美・加藤 薫

名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

甕 久人・森部一穂・柘植勇人

豊橋市民病院耳鼻咽喉科

木村利男

一宮市立市民病院耳鼻咽喉科

新規経口用キノロン薬balofloxacinの耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討を行った。評価対象症例数は副鼻腔炎9例、化膿性唾液腺炎7例、中耳炎5例、扁桃炎4例、および咽喉頭炎1例の計26例で、本剤1回当たり100mgまたは200mgを1日2回、3~14日間経口投与した。

臨床効果は「著効」20例、「有効」3例、「やや有効」2例および「無効」1例で、全体の有効率は88.5%であった。感染症状の程度や1日用量による影響は認められなかった。起炎菌分離症例における有効率は12/14例(85.7%)であった。起炎菌消失率は17/18菌株(94.4%)で、3菌種(Coagulase-negative *Staphylococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Achromobacter xylosoxidans*)複数菌感染症例のうち*A. xylosoxidans*のみが残存したものであった。

副作用、および測定した限りにおいての臨床検査値異常変動は1例も発現しなかった。

以上の成績より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して安全で、かつ高い臨床効果を期待しうる新しい経口用キノロン薬であることが示唆された。

Key words : balofloxacin, 耳鼻咽喉科領域, 臨床的検討

Balofloxacin (BLFX, 治験薬コードQ-35)は中外製薬株式会社研究所で創製された新規経口用キノロン薬である。

本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する^{1, 2)}。特に、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*などの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発揮する^{3, 4)}。

本剤の腸管からの吸収は良好で比較的高く長い血中濃度を維持する⁵⁾。吸収された薬剤のほとんどは未変化体のまま尿中へ排泄される。健常成人男子を対象とした臨床第I相試験⁵⁾ならびに内科および泌尿器科領域感染症患者を対象とした前期臨床第II相試験^{6, 7)}の成績から、特に問題となる副作用や臨床検査値異常変動は認められていない。

そこで、今回我々は本剤を耳鼻咽喉科領域感染症患者

に経口投与し、その有効性、安全性ならびに有用性について検討したので報告する。

平成4年10月から平成6年10月間に名古屋市立大学医学部附属病院および表記の関連病院を受診した患者で、本治験の目的および方法、BLFXの予想される効果や副作用などについて十分説明し、本人の自由意思により本試験の参加に同意した耳鼻咽喉科領域感染症患者29名を対象とした。これらの患者に、本剤1回100mgまたは200mgを1日2回、3~14日間経口投与した。

対象患者29例の一覧をTable 1に示した。このうち初診後來院しなかった中耳炎の77歳女性(症例No. 6)と外耳炎47歳男性(症例No. 20)、ならびに菌検査の結果*Candida*の感染が認められ治療変更を余儀なくされた外耳炎の65歳女性(症例No. 21)の3例を有効性の評価対象から除外した。

残る26例の臨床効果をTable 2に示した。有効以上と判定された症例は副鼻腔炎9例中8例、化膿性唾液腺炎7

Table 1-1. Therapeutic effects of balofloxacin in otorhinolaryngological infections

Case no.	Age • Sex	Diagnosis	Causative organisms before	Doses (mg × time × days) (Total)	Evaluation		Side effects and abnormal changes in laboratory tests
		underlying diseases and complication	(MIC µg/ml) after		bacteriological effects	clinical effects	
1	49 • F	acute otitis media —	negative	100 × 2 × 8 (1600 mg)	unknown	good	—
2	54 • F	acute otitis media —	negative	200 × 2 × 4 (1600 mg)	unknown	fair	—
3	26 • F	acute otitis media —	<i>P. aeruginosa</i> (3.13)	200 × 2 × 7 (2800 mg)	eradicated	excellent	—
4	42 • M	chronic otitis media* —	negative	200 × 2 × 6 (2400 mg)	unknown	excellent	—
5	78 • M	chronic otitis media* —	<i>A. xylosoxidans</i> (50) CNS (6.25) <i>S. epidermidis</i> (0.78) <i>A. xylosoxidans</i> (50)	200 × 2 × 7 (2800 mg)	partially eradicated	fair	—
6	77 • F	chronic otitis media* —	<i>S. aureus</i> (0.1)	200 × 2 × 2 (800 mg)	drop out		—
7	37 • M	acute sinusitis —	<i>P. acnes</i> (0.2) —	200 × 2 × 7 (2800 mg)	eradicated	excellent	—
8	43 • F	chronic sinusitis* —	negative	100 × 2 × 7 (1400 mg)	unknown	good	—
9	29 • F	chronic sinusitis* —	<i>S. aureus</i>	200 × 2 × 14 (4800 mg)	eradicated	poor	—
10	63 • M	chronic sinusitis* —	<i>Corynebacterium</i> (0.05) CNS (0.1)	100 × 2 × 14 (2800 mg)	eradicated	excellent	—
11	74 • M	chronic sinusitis* —	negative	100 × 2 × 7 (1400 mg)	unknown	excellent	—
12	20 • M	chronic sinusitis* —	<i>α-Streptococcus</i> (0.39)	200 × 2 × 11 (4200 mg)	eradicated	excellent	—
13	45 • M	chronic sinusitis* —	normal flora	200 × 2 × 14 (5600 mg)	unknown	good	—
14	29 • F	chronic sinusitis* —	<i>H. influenzae</i> (0.05)	100 × 2 × 7 (1400 mg)	eradicated	excellent	—
15	34 • F	chronic sinusitis* —	normal flora	200 × 2 × 7 (2800 mg)	unknown	excellent	—
16	25 • F	acute tonsillitis —	<i>S. pyogenes</i> (0.2)	100 × 2 × 7 (2800 mg)	eradicated	excellent	—
17	43 • M	acute tonsillitis —	<i>X. mallophilia</i> (3.13)	200 × 2 × 5 (2000 mg)	eradicated	excellent	—

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

*: These cases exacerbated acutely.

Table 1-2. Therapeutic effects of balofloxacin in otorhinolaryngological infections

Case no.	Age • Sex	Diagnosis	Causative organisms before after (MIC µg/ml)	Doses (mg × time × days) (Total)	Evaluation		Side effects and abnormal changes in laboratory tests
		underlying diseases and complication			bacteriological effects	clinical effects	
18	31 • F	acute tonsillitis —	<i>S. aureus</i> (0.1)	200 × 2 × 5 (2000 mg)	eradicated	excellent	—
19	25 • F	acute tonsillitis —	<i>S. aureus</i> (0.1) <i>S. pyogenes</i> (0.1) —	200 × 2 × 7 (2800 mg)	eradicated	excellent	—
20	47 • M	acute external otitis —	<i>S. aureus</i> (0.05)	100 × 2 × 3 (600 mg)	drop out		—
21	65 • F	acute external otitis —	<i>Candida</i> species <i>Candida</i> species	100 × 2 × 5 (1000 mg)	unknown	unknown	—
22	19 • M	acute pharyngitis —	<i>S. aureus</i> (0.05)	100 × 2 × 5 (1000 mg)	eradicated	excellent	—
23	61 • F	purulent sialoadenitis cerebral infarction	normal flora	200 × 2 × 3 (1200 mg)	unknown	excellent	—
24	47 • M	purulent sialoadenitis —	normal flora	200 × 2 × 7 (2800 mg)	unknown	excellent	—
25	69 • F	purulent sialoadenitis —	<i>S. aureus</i> (0.05)	200 × 2 × 7 (2800 mg)	eradicated	excellent	—
26	61 • F	purulent sialoadenitis —	<i>S. aureus</i> (0.1)	200 × 2 × 5 (1800 mg)	eradicated	excellent	—
27	75 • F	purulent sialoadenitis —	normal flora	200 × 2 × 7 (2400 mg)	unknown	excellent	—
28	52 • M	purulent sialoadenitis sialolithiasis	normal flora	200 × 2 × 7 (2800 mg)	unknown	excellent	—
29	47 • M	purulent sialoadenitis —	normal flora	200 × 2 × 7 (2800 mg)	unknown	excellent	—

例中7例，中耳炎5例中3例，扁桃炎4例中4例，咽喉頭炎1例中1例で，全体では26例中23例(88.5%)の有効率であった。「無効」と判定された副鼻腔炎症例は慢性の急性増悪で，感染症状は軽度で，かつ治療により起炎菌の*S. aureus*が消失したにもかかわらず線上の改善を伴わなかった。また，「やや有効」と判定された中耳炎2症例のうち，1例は慢性の急性増悪で分泌物の改善がみられず，他の1例は急性で中耳分泌物は消失したものの耳痛，鼓膜発赤が残存した症例であった。

Table 3に重症度別および1回投与量別臨床効果を示し

た。感染症状の程度や1日用量による影響は認められなかった。なお，表には示さないが，副鼻腔炎におけるX線改善度は9症例中6例で実施され，3例で改善，1例でやや改善，2例で不変という成績であった。

治験薬投与前に検出された分離菌別臨床効果は単独菌感染11例中10例で著効，1例が無効であり，また複数菌感染では3例中2例が著効，1例がやや有効で，全体の有効率は85.7%であった(Table 4)。これら14症例から分離された起炎菌は11菌種18株で，そのうち*Pseudomonas aeruginosa* 1株を含む17菌株が除菌(消失率94.4%)され

た (Table 5)。 *S. aureus* 6 菌株の BLFX 感受性は 0.05 ~ 0.2 µg/ml, メチシリン感受性は 0.78 ~ 3.13 µg/ml の範囲にあり, MRSA ではないと考えられた。一方, 残存した *Achromobacter xylosoxidans* 1 株のキノロン薬感受性は

BLFX と ofloxacin が 50 µg/ml, ciprofloxacin が 6.25 µg/ml であった。

副作用は評価対象 29 例のうち 1 例も発現しなかった。また, 測定した限りにおける臨床検査値の異常変動も

Table 2. Clinical efficacy of balofloxacin classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Effective rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute otitis media	3	1	1	1		2/3
Chronic otitis media*	2	1		1		1/2
Sub total	5	2	1	2		3/5
Acute sinusitis	1	1				1/1
Chronic sinusitis*	8	5	2		1	7/8
Sub total	9	6	2		1	8/9
Acute tonsillitis	4	4				4/4
Acute pharyngitis	1	1				1/1
Purulent sialoadenitis	7	7				7/7
Total	26	20	3	2	1	23/26 (88.5)

*These cases exacerbated acutely.

Table 3. Clinical efficacy of balofloxacin classified by severity of symptoms and daily doses

Type	No. of cases	Clinical efficacy				Effective rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Severity mild	3	1	1		1	2/3
moderate	18	15	1	2		16/18
severe	5	4	1			5/5
Daily dose 200 mg	7	5	2			7/7
400 mg	19	15	1	2	1	16/19
Total	26	20	3	2	1	23/26 (88.5)

Table 4. Clinical efficacy of balofloxacin classified by causative organisms

Organisms isolated	No. of cases	Clinical efficacy				Effective rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
[Mono infection]						
<i>S. aureus</i>	5	4			1	4/5
<i>S. pyogenes</i>	1	1				1/1
<i>α-Streptococcus</i>	1	1				1/1
<i>P. acnes</i>	1	1				1/1
<i>H. influenzae</i>	1	1				1/1
<i>X. maltophilia</i>	1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1				1/1
[Multi-infection]						
Two species	2	2				2/2
Three species	1			1		0/1
Total	14	12	0	1	1	12/14 (85.7)

Table 5. Bacteriological effects of balofloxacin

Organisms isolated	No. of strains	Bacteriological effects				Eradication rate (%)
		eradicated	replaced	decreased	unchanged	
[GPB]						
<i>S. aureus</i>	6	6				6/6
<i>S. epidermidis</i>	1	1				1/1
CNS	2	2				2/2
<i>S. pyogenes</i>	2	2				2/2
α - <i>Streptococcus</i>	1	1				1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.	1	1				1/1
<i>P. acnes</i>	1	1				1/1
[GNB]						
<i>H. influenzae</i>	1	1				1/1
<i>A. xylosoxydans</i>	1				1	0/1
<i>X. maltophilia</i>	1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1				1/1
Total	18	17	0	0	1	17/18 (94.4)

なかった。

以上の成績より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対してすぐれた有効性と安全性をもつ、有用性の高い抗菌剤と考えられた。

文 献

- 1) Matsumoto M, Matsubara S, Kojima K, Nagano H, Yokota T, Matsumoto F, Ueda Y: Reduced phototoxicity *in vitro* of a new 8-methoxy fluoroquinolone, Q-35. 33rd ICAAC, Abstract No. 1503, 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) 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
- 4) Gohara Y, Arai S, Akashi A, Kuwano K, Tsheg 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
- 5) 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
- 6) Kunii O, Matsumoto F: Early phase II trial of Q-35 for the treatment of RTI. *Recent Advances In Chemotherapy* 22~23, 1993
- 7) Kumazawa J, Matsumoto F: Early phase II trial of Q-35 for urinary tract infections. *Recent Advances In Chemotherapy* 69~70, 1993

Clinical effects of balofloxacin in otolaryngological infections

Naoya Miyamoto and Shunkichi Baba

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Akira Yokota, Hiromi Ito and Kaoru Kato

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City Higashi General Hospital

Hisato Motai, Kazuho Moribe and Isato Tsuge

Department of Otorhinolaryngology, Toyohashi Municipal Hospital

Toshio Kimura

Department of Otorhinolaryngology, Ichinomiya Public Hospital

The clinical effects of a new oral quinolone, balofloxacin (BLFX), were studied in patients with otolaryngological infections. The subjects consisted of 9 patients with sinusitis, 7 with purulent sialoadenitis, 5 with otitis media, 4 with tonsillitis and 1 with laryngopharyngitis, were orally administered at a dose of 100 mg or 200 mg of BLFX twice a day for 3~14 days.

The clinical effects were rated as excellent in 20, good in 3, fair in 2 and poor in 1, for an overall efficacy rate of 88.5%. The severity of infectious symptoms and daily dose had no influence on the clinical effects. The efficacy rate in patients in whom pyogenic bacteria were isolated was 85.7% (12/14), and the eradication rate in pyogenic bacteria was 94.4% (17/18 strains). *Achromobacter xylooxidans* remained in a patient with multi-infection with three species (coagulase-negative *Staphylococcus*, *Staphylococcus epidermidis* and *A. xylooxidans*).

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

From these results, the drug was suggested to be safe and effective for otolaryngological infections.