

新規経口キノロン抗菌薬balofloxacinの眼科領域細菌感染症に対する臨床的検討

大野重昭・磯部 裕・磯部和美
横浜市立大学医学部眼科*

田中香純・村形 敦・杉浦奈保美
国家公務員等共済組合連合会
横須賀共済病院眼科

岡田和四郎・森 博之・井上豊乃
国際親善総合病院眼科

森 富喜子・松本年弘・門之園一明・樋口亮太郎
横浜南共済病院眼科

新しく開発されたキノロン系経口抗菌薬balofloxacin (BLFX) について眼科領域細菌感染症26例を対象に臨床的検討を実施した。BLFXは、1回100mgを1日2回、4～15日間、食後に服用させ、臨床症状、細菌学的効果、臨床検査から臨床効果、安全性を判定した。

眼瞼炎1例、麦粒腫7例、瞼板腺炎4例、眼瞼膿瘍4例、結膜炎5例、角膜炎5例の計26例の臨床効果は、著効6例、有効17例、やや有効2例、無効1例で、全体の有効率は88.5%であった。起炎菌は、6菌種16菌株 (*Staphylococcus aureus* 6株、*Staphylococcus epidermidis* 5株およびその他5株) が検出された。そのうち、*S. epidermidis*+*Corynebacterium*の複数菌感染例については、投与後の菌検査未実施のため判定不能であり、残る14株中12株が消失し、消失率は85.7%であった。

副作用および臨床検査値異常変動は全く認められなかった。以上の結果を総合的に判断し、本剤は有用な薬剤であると考えられた。

Key words : balofloxacin, Q-35, 眼科領域細菌感染症, キノロン薬

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た経口用キノロン薬である¹⁾。

本剤は、既存のキノロン薬で弱いとされていたグラム陽性菌に対して特に強い抗菌活性を示し、グラム陰性菌、嫌気性菌を通して広い抗菌スペクトルを有する。

又、本剤経口投与後、十二指腸より速やかに吸収され、投与後1時間でCmaxを迎え、7～8時間の半減期の後、ほとんど未変化体のまま尿中へ排泄される²⁾。

近年、ニューキノロンにおける光線過敏症が問題になっているが、本剤8位のメトキシ基の導入により、水溶液中で安定で、紫外線に対しても分解されにくいことが *in vitro*, *in vivo*での検討で明らかになっている³⁻⁵⁾。

今回、眼科領域細菌感染症26例に本剤の臨床効果、安全性について検討する機会を得たので報告する。

平成4年7月から平成6年2月までの間に横浜市立大学医学部附属病院眼科ならびに関連3施設を受診した患者

で、本治験参加に同意の得られた26名について本剤の臨床効果ならびに安全性について検討した。

個々の症例構成についてはTable 1に示す。患者背景は、年齢が19歳から77歳(平均年齢47.5歳)までの男性11名、女性15名であった。

疾患別に見ると、眼瞼炎1例、麦粒腫7例、瞼板腺炎4例、眼瞼膿瘍4例、結膜炎5例、角膜炎5例であった。うち、Case no. 25の角膜炎症例で、投与後の臨床検査が終了11日と検査日違反のため、臨検値の評価から除外した。その他については、全ての項目で採用した。

BLFX 100mgフィルムコート錠は、中外製薬株式会社より提供された。本剤を1日2回、1回100mgを食後に服用させた。服用期間は4日～15日間で、1週間以上の服用が半数の13例であった。

併用薬剤については、Case no. 8の麦粒腫の症例で、コンドロイチン硫酸ナトリウムを、Case no. 22～26の

角膜炎例にコンドロイチン硫酸ナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチドの両方あるいはどちらか一方を併用し、排膿等の外科的処置を加えた症例は3例あった。

疾患別臨床効果は、麦粒腫7例、眼瞼膿瘍4例、結膜炎5例について、全例有効以上であった(Table 2)。

その他の眼瞼炎は無効、瞼板腺炎4例については、1例やや有効例であったものの、残り3例は著効1例、有効2例であった。更に角膜炎5例についても、1例やや有効例であったが、その他の4例については有効であった。

全体の臨床効果判定では、著効6例、有効17例で有効率88.5%と良好な有効性が確認された。

本剤投与前に化学療法を施行した例はCase no. 3の麦粒腫1例のみで、硫酸ジベカシン点眼を使用した症例で

あった。前化療の効果がみられなかったため、本剤100mgを1日2回5日間服用した所、臨床症状の改善ならびに起炎菌の消失が見られ有効であった。

細菌学的検査については、起炎菌が判明した14例のうち単独菌感染12例、複数菌感染2例であった。分離菌別細菌学的効果をTable 3に示す。複数菌感染では、*Staphylococcus epidermidis*+*Corynebacterium* spp., *Staphylococcus saprophyticus*+*Corynebacterium* spp. であったが、前者については、投与後検査未実施のため、判定から除外した。後者は、両菌種共に消失した。

上記複数菌感染を含む起炎菌別細菌学的効果では、6菌種14菌株が検出された。もっとも多かったのは、*Staphylococcus aureus* 6株で、1株*S. epidermidis*に菌交代

Table 1. Results of chemotherapy with balofloxacin in ophthalmological patients with bacterial infection

| No. | Age | Sex | Diagnosis | Dose (mg) | Times | Duration (day) | Total (mg) | Isolated organism [MIC: µg/ml] | | Clinical effect | Bacteriological effect | Adverse reaction |
|-----|-----|-----|----------------|-----------|-------|----------------|------------|---|---|-----------------|------------------------|------------------|
| | | | | | | | | Before | After | | | |
| 1 | 51 | F | Blepharitis | 100 | 2 | 8 | 1600 | <i>S. aureus</i> (3+) [0.10] | <i>S. epidermidis</i> | poor | replaced | none |
| 2 | 58 | M | Hordeolum | 100 | 2 | 5 | 1000 | — | — | good | unknown | none |
| 3 | 24 | F | Hordeolum | 100 | 2 | 5 | 1000 | <i>S. epidermidis</i> (2+) | — | good | eradicated | none |
| 4 | 28 | F | Hordeolum | 100 | 2 | 5 | 1000 | — | — | excellent | unknown | none |
| 5 | 46 | M | Hordeolum | 100 | 2 | 5 | 1000 | <i>S. aureus</i> (+) | — | excellent | eradicated | none |
| 6 | 21 | F | Hordeolum | 100 | 2 | 5 | 1000 | — | — | good | unknown | none |
| 7 | 33 | F | Hordeolum | 100 | 2 | 5 | 1000 | — | — | excellent | unknown | none |
| 8 | 61 | M | Hordeolum | 100 | 2 | 7 | 1400 | — | — | good | unknown | none |
| 9 | 19 | F | Meibomitis | 100 | 2 | 10 | 2000 | <i>S. epidermidis</i> (3+) [0.10] | <i>S. epidermidis</i> | fair | unchanged | none |
| 10 | 65 | M | Meibomitis | 100 | 2 | 8 | 1600 | <i>C. freundii</i> (3+) [0.10] | — | good | eradicated | none |
| 11 | 58 | M | Meibomitis | 100 | 2 | 12 | 2400 | <i>S. aureus</i> (3+) [0.05] | — | excellent | eradicated | none |
| 12 | 41 | M | Meibomitis | 100 | 2 | 7 | 1400 | <i>S. epidermidis</i> (3+) [0.10] <i>Corynebacterium</i> sp. (2+) [0.05] | not tested | good | unknown | none |
| 13 | 48 | M | Lid abscess | 100 | 2 | 5 | 1000 | <i>S. aureus</i> (2+) [0.10] | — | good | eradicated | none |
| 14 | 33 | M | Lid abscess | 100 | 2 | 4 | 800 | — | — | good | unknown | none |
| 15 | 56 | F | Lid abscess | 100 | 2 | 15 | 3000 | <i>S. epidermidis</i> (3+) [0.05] | <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> | excellent | unchanged | none |
| 16 | 41 | F | Lid abscess | 100 | 2 | 4 | 800 | <i>S. epidermidis</i> (3+) [0.20] | — | excellent | eradicated | none |
| 17 | 45 | M | Conjunctivitis | 100 | 2 | 8 | 1600 | — | — | good | unknown | none |
| 18 | 62 | F | Conjunctivitis | 100 | 2 | 7 | 1400 | — | — | good | unknown | none |
| 19 | 48 | F | Conjunctivitis | 100 | 2 | 6 | 1200 | — | — | good | unknown | none |
| 20 | 62 | M | Conjunctivitis | 100 | 2 | 5 | 1000 | <i>S. aureus</i> (3+) [0.10] | — | good | eradicated | none |
| 21 | 43 | M | Conjunctivitis | 100 | 2 | 5 | 1000 | <i>S. aureus</i> (3+) [0.10] | — | good | eradicated | none |
| 22 | 56 | F | Keratitis | 100 | 2 | 5 | 1000 | — | — | good | unknown | none |
| 23 | 42 | F | Keratitis | 100 | 2 | 12 | 2400 | — | — | good | unknown | none |
| 24 | 77 | F | Keratitis | 100 | 2 | 7 | 1400 | <i>Corynebacterium</i> sp. (+) [0.39] <i>S. saprophyticus</i> (+) [0.20] | — | fair | eradicated | none |
| 25 | 60 | F | Keratitis | 100 | 2 | 10 | 2000 | — | — | good | unknown | none |
| 26 | 56 | F | Keratitis | 100 | 2 | 8 | 1600 | <i>Bacillus</i> sp. (+) [0.05] | — | good | eradicated | none |

Table 2. Clinical effects of balofloxacin

| Diagnosis | No. of cases | Clinical effect | | | | Effective rate (%) |
|----------------|--------------|-----------------|---------------|------|------|--------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| Blepharitis | 1 | | | | 1 | 0/1 |
| Hordeolum | 7 | 3 | 4 | | | 7/7 |
| Meibomitis | 4 | 1 | 2 | 1 | | 3/4 |
| Lid abscess | 4 | 2 | 2 | | | 4/4 |
| Conjunctivitis | 5 | | 5 | | | 5/5 |
| Keratitis | 5 | | 4 | 1 | | 4/5 |
| Total | 26 | 6 (23.1%) | 17 (65.4%) | 2 | 1 | 23/26 (88.5) |

Table 3. Bacteriological response to balofloxacin

| Isolated organism | No. of strains | Bacteriological effect | | | | Eradication rate (%) |
|-----------------------------|----------------|------------------------|----------|-----------|---------|----------------------|
| | | eradicated | replaced | unchanged | unknown | |
| <i>S. aureus</i> | 6 | 5 | 1 | | | 6/6 |
| <i>S. epidermidis</i> | 5 | 2 | | 2 | 1 | 2/4 |
| <i>S. saprophyticus</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| <i>Corynebacterium</i> spp. | 2 | 1 | | | 1 | 1/1 |
| <i>Bacillus</i> sp. | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| <i>C. freundii</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| Total | 16 | 12 | 1 | 2 | 2 | 12/14 (85.7) |

を認めたが、全株消失した。次いで*S. epidermidis*が判定不能を除き4株検出され2株が消失、2株が存続した。その他については、*S. saprophyticus*, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* sp., *C. freundii*が各々1株ずつ検出され全て消失した。

全体での菌消失率は、14菌株中12株が消失し、85.7%であった。

一方、安全性評価では、一週間以上の比較的長期間服用した症例が半数の13例あるにも関わらず、副作用はみられなかった。又、臨床検査値に関しても、測定日違反1例を除く21例について検討したところ、異常変動は発現しなかった。これらの結果からの安全性評価では、全例安全と判定された。

以上の結果より、薬剤BLFXは、眼科領域細菌感染症に対して高い有効率を示す一方で、安全性の高い有用な薬剤であると考えられる。

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) Nakashima M, Uematsu T, Wada K: Pharmacokinetics and safety of Q-35, a new 8-methoxy quinolone, in healthy male volunteers. 32nd ICAAC Abstract No. 1014, 1992
- 3) 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
- 4) Matsubara S, Matsumoto M, Nagano H, Yokota T, Matsumoto F: Reduced phototoxicity of Q-35, a new 8-methoxy fluoroquinolone I. Chemical stability *in vitro*. *Recent Advances In Chemotherapy*: 269~270, 1993
- 5) Marutani K, Matsumoto M, Tanaka K, Nagano H, Matsubara S, Yokota T, Matsumoto F: Reduction phototoxicity of Q-35, a new 8-methoxy fluoroquinolone II. UVA radiation to murine ears. *Recent Advances In Chemotherapy*: 270 ~ 271, 1993

Clinical effects of balofloxacin on ophthalmological bacterial infections

Shigeaki Ohno, Yutaka Isobe and Kazumi Isobe

Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

Kazumi Tanaka, Atsushi Murakata and Naomi Sugiura

Department of Ophthalmology, Yokosuka Kyosai Hospital

Kazushiro Okada, Hiroyuki Mori and Toyono Inoue

Department of Ophthalmology, Kokusai Shinzen General Hospital

Fukiko Mori, Toshihiro Matsumoto, Kazuaki Kadonosono and Ryotaro Higuchi

Department of Ophthalmology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

A newly developed oral quinolone, balofloxacin (BLFX), was clinically studied in 26 patients with ophthalmological bacterial infections. The 26 subjects consisted of 1 with blepharitis, 7 with hordeolum, 4 with meibomitis, 4 with lid abscess, 5 with conjunctivitis and 5 with keratitis. BLFX was postprandially administered at a dose of 100 mg twice a day for 4~15 days.

The clinical efficacy rate was 88.5%, excellent in 6 cases, good in 17, fair in 2 and poor in 1.

Sixteen strains of 6 species (6 strains of *Staphylococcus aureus*, 5 strains of *Staphylococcus epidermidis* and 5 others) were isolated. Excepting the case infected with 2 pathogens, *S. epidermidis* and *Corynebacterium* sp., 12 out of 14 strains (85.7%) were eradicated.

No side effects nor abnormal changes in laboratory findings were observed.

On the basis of the above results, BFLX was considered to be useful for the ophthalmological bacterial infections.