

資 料

ニューキノロン薬 balofloxacin の *in vitro* 抗抗酸菌活性¹河原 伸 ¹多田 敦彦 ²永礼 旬¹国立療養所南岡山病院内科, ²国立療養所南岡山病院臨床検査科IN VITRO ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITIES OF A NEW
QUINOLONE, BALOFLOXACIN¹*Shin KAWAHARA, ¹Atsuhiko TADA, and ²Hitoshi NAGARE¹*Department of Internal Medicine, National Minami-Okayama Hospital,²Department of Clinical Laboratory, National Minami-Okayama Hospital

Balofloxacin (BLFX), a newly developed fluoroquinolone, was studied for its *in vitro* antimycobacterial activity by the agar dilution method with 7H11 agar medium. The MIC₉₀s were as follows: 0.39 µg/ml for *M. tuberculosis*, >50 µg/ml for *M. avium*, >50 µg/ml for *M. intracellulare*, 0.39 µg/ml for *M. kansasii*, 0.39 µg/ml for *M. fortuitum*, >50 µg/ml for *M. abscessus*, and 50 µg/ml for *M. chelonae*. The antimycobacterial activity of BLFX was comparable or slightly inferior to that of levofloxacin (LVFX). Considering the present findings and pharmacokinetics of BLFX, it appears that BLFX may achieve favorable outcome in the treatment of patients with infection due to *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, or *M. fortuitum* similar to that of ofloxacin or LVFX.

Key words : New quinolones, Balofloxacin, *In vitro* antimicrobial activity, Various mycobacteria

キーワード : ニューキノロン, Balofloxacin, *In vitro* 抗菌活性, 諸種抗酸菌

はじめに

balofloxacin (BLFX) は中外製薬株式会社において新たに開発されたニューキノロン薬で、キノリン環 8 位へのメトキシ基の新規導入は光線照射に対して安定性を増し、また、7 位の 3-メチルアミノピペリジン基の導入はグラム陽性菌への抗菌力を増強している。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌にまで幅広い

抗菌スペクトルを示し、特に、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、クラミジア、マイコプラズマなどに対して優れた抗菌力を有しており、実験感染症においても MIC をよく反映した優れた成績が得られている¹⁾²⁾。一方、ニューキノロン薬は一般細菌のみならず抗酸菌に対しても優れた抗菌活性を有していることが知られており、中でも ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), levofloxacin

*〒701-0304 岡山県都窪郡早島町早島 4066

* 4066, Hayashima, Hayashima-cho, Tsukubo-gun, Okayama 701-0304 Japan.
(Received 31 Aug. 2000/Accepted 7 Nov. 2000)

(LVFX) などが *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* による感染症に対する治療薬となり得るものと考えられている^{3)~6)}。従って、次々に開発されるニューキノロン薬も同様に抗酸菌感染症の治療薬となりうる可能性があり、今回われわれは新たに開発されたニューキノロン薬 BLFX の *in vitro* 抗酸菌活性について検討した。

材料と方法

(1) 供試薬剤: BLFX は中外製薬株式会社より、対照薬とした LVFX は第一製薬株式会社から純末の形で提供を受け感受性試験に使用した。

(2) 供試菌株: 薬剤感受性試験には当院保存の *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* のそれぞれ15株を用いたが、これらはいずれも1990年1月から1992年12月までに当院外来あるいは入院の未治療肺抗酸菌感染症患者の喀痰から分離された菌株で、*M. tuberculosis* はすべての抗結核薬に、*M. kansasii* は rifampicin に対して感受性を有していた。なお、*M. avium*, *M. intracellulare* は DNA probe test により同定されており、いずれの菌株も 7H11 寒天培地上での

集落形態は smooth でかつ transparent (SmT) であった。

(3) 薬剤感受性試験: 日本化学療法学会標準法⁷⁾に従い薬剤感受性試験を行った。すなわち、7H9 broth 中 37℃ (*M. chelonae* は 33℃) で OD_{540nm} = 0.1 に達した培養菌を滅菌精製水で *M. tuberculosis* は 10 倍、他の抗酸菌は 100 倍希釈し 10⁶ CFU/ml になるように調整した。その希釈菌液の 5 μl を 50 μg/ml より 0.1 μg/ml に至る 2 倍階段希釈の薬剤含有 7H11 寒天培地に microplanter (Model MIT-P, 佐久間製作所) を用いて spot し、37℃ (*M. chelonae* は 33℃) 5% CO₂ 環境下で迅速発育菌は 7 日間、遅発育菌は 14 日間培養後に発育陰性あるいは 5 コロニー以下の集落発生しかみられなかった薬剤濃度を供試菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

結 果

諸種抗酸菌に対する本剤および LVFX の MIC を Table に示す。過去の報告^{3)~6)}と同様に本剤も *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* に対して優れた抗菌活性を有していた。

LVFX との比較では *M. tuberculosis* に対する本剤

Table *In vitro* antimicrobial activities of balofloxacin (BLFX) and levofloxacin (LVFX) against various mycobacteria

Organisms (No. of strains)	Drugs	MIC* (μg/ml)		
		Range	MIC ₅₀ **	MIC ₉₀ **
<i>M. tuberculosis</i> (15)	BLFX	0.2 ~ 0.39	0.2	0.39
	LVFX	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39
<i>M. avium</i> (15)	BLFX	3.13 ~ >50	12.5	>50
	LVFX	3.13 ~ >50	6.25	>50
<i>M. intracellulare</i> (15)	BLFX	12.5 ~ >50	>50	>50
	LVFX	12.5 ~ >50	>50	>50
<i>M. kansasii</i> (15)	BLFX	≤0.1 ~ 0.39	0.39	0.39
	LVFX	≤0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>M. fortuitum</i> (15)	BLFX	0.2 ~ 0.39	0.39	0.39
	LVFX	≤0.1 ~ 0.39	0.39	0.39
<i>M. abscessus</i> (15)	BLFX	50 ~ >50	>50	>50
	LVFX	50 ~ >50	50	>50
<i>M. chelonae</i> (15)	BLFX	0.39 ~ 50	6.25	50
	LVFX	0.39 ~ 25	3.13	25

MIC: minimum inhibitory concentration

*MICs were determined by the agar dilution methods with 7H11 agar medium

**MIC₅₀ or MIC₉₀ means the drug concentration which inhibits the growth of more than fifty or ninety percent of mycobacterial strains.

のMIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ0.2 µg/ml, 0.39 µg/mlであり, LVFXと同等であった。

M. avium, *M. intracellulare*ならびに*M. abscessus*に対する本剤のMIC₉₀はいずれも>50 µg/mlであり, LVFXと同様に抗菌活性を示さなかった。

*M. kansasii*ならびに*M. fortuitum*に対する本剤のMIC₅₀, MIC₉₀はいずれも0.39 µg/mlでLVFXと同等であった。

*M. chelonae*に対する本剤のMIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ, 6.25 µg/ml, 50 µg/mlで, LVFXより1管劣る結果であった。

考 察

抗酸菌感染症の中で治療に難渋することの多い多剤耐性結核, *M. avium* complex 感染症などが臨床の場で大きな問題となっており, 新たな治療薬の開発が切望されている。しかしながら, 現時点では近く臨床に導入される可能性の高い抗結核薬は残念ながら多くない。このような現状においてニューキノロン薬の一部は*M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*などの抗酸菌に対して優れた*in vitro*抗菌活性を有し, かつ臨床的にも有用性がすでに確認されており, 新たな抗酸菌感染症治療薬として評価されている^{3)~6)}。近年ニューキノロン薬の開発はめざましく, すでに多くのものが市場にあり, また, 治験も行われているが, 次々新たに開発されるニューキノロン薬も抗酸菌感染症治療薬となりうる可能性がある。そこで今回われわれは中外製薬株式会社において新たに開発されたBLFXの*in vitro*抗抗酸菌活性について検討した。その結果, 本剤は諸種抗酸菌に対してLVFXとほぼ同等の良好な*in vitro*抗菌活性を有しているように思われた。本剤100mg, 200mg, 300mg単回投与で得られる最高血中濃度はそれぞれ, 1.0±0.2, 2.2±0.2, 3.7±0.3 µg/mlで, 喀痰への移行も血中濃度の75~150%と良好である¹⁾ことを考慮すると, 本剤はLVFXと同様に*M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*による感染症に対する治療薬になり得るものと思われた。

ま と め

新たに開発されたニューキノロン薬BLFXの*in vitro*抗抗酸菌活性について検討した。

- ①BLFXは*M. tuberculosis*, *M. kansasii*あるいは*M. fortuitum*に対して優れた抗菌活性を有しており, また, その抗菌活性はLVFXのそれと同等かあるいはやや劣っていた。
- ②体内動態を考慮すると, BLFXはofloxacinやLVFXと同様に*M. tuberculosis*, *M. kansasii*あるいは*M. fortuitum*による感染症患者の治療において良好な結果をもたらすものと思われる。

文 献

- 1) 戸塚恭一: 第42回 日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム Balofloxacin (Q-35) の吸収・分布・代謝・排泄, 福岡, 平成6年6月。
- 2) Ito T, Matsumoto M, Nishino T: Improved bactericidal activity of Q-35 against quinolone-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 1522-1525.
- 3) 河原 伸, 神坂 謙, 仲田浩之, 他: New quinolone 剤 ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin の抗酸菌に対する*in vitro*抗菌力. 日胸. 1990; 49: 954-959.
- 4) 河原 伸, 永礼 旬, 北野裕子: キノロン感性抗酸菌に対する諸種キノロン剤の最小発育阻止濃度の比較. 感染症誌. 1994; 68: 796-797.
- 5) Yew WW, Chau CH: New antimycobacterial agents. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1996; 51: 394-404.
- 6) Tomioka H: Prospects for development of new antimycobacterial drugs. *J Infect Chemother.* 2000; 6: 8-20.
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy.* 1981; 29: 76-79.