

## Fleroxacinの基礎的・臨床的研究

林 泉

財団法人癌研究会付属病院内科\*

大沼菊夫・蓮池美樹

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

1988年11月～12月、いわき市立総合磐城共立病院中央検査細菌室で分離した、臨床材料由来 *Staphylococcus aureus* 100株 (同一患者一株) を、メチシリン感性 *S. aureus* (MSSA)、メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) に分類し、入院患者由来および外来患者由来の頻度と検体別頻度を調べたところ、入院患者由来 *S. aureus* 67株中45株(67.2%)が、外来患者由来 *S. aureus* 33株中13株(39.4%)がMRSAであった。入院では喀痰由来(48.9%)、外来では耳漏由来(37.5%)がMRSA出現頻度が最も多かった。

また、fleroxacin, norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX), ciprofloxacin(CPFX), lomefloxacin(LFLX), tosufloxacin tosilate(TFLX)7種のニューキノロン剤のMIC分布を検討したところ、MSSAではTFLXが最も低いMIC値を示し、fleroxacinはOFLX, CPFXなどと共に良いMIC値を示した。また、MRSAに対してはTFLXが最も低いMIC値を示し、fleroxacinは0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  から100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に広く分布し、ニューキノロン剤間に交叉耐性を示すことが判明した。また、外来患者由来のMRSAがあることから、MRSAの市中感染も始まっていることが示唆された。

26歳から65歳までの成人男性4例、女性10例、計14例の呼吸器感染症 [急性気管支炎3例、慢性気管支炎8例、びまん性汎細気管支炎(DPB)2例、気管支拡張症の感染1例] にfleroxacinを1回100mg (6例) または200mg (8例) を1日1～2回経口投与した。投与期間は2～14日間である。

細菌学的効果 : *Haemophilus influenzae* 4株,  $\beta$ -streptococcus 1株, *Streptococcus pneumoniae* 1株, *Streptococcus pyogenes* 1株, *Klebsiella pneumoniae* 1株, 計8株が治療前に喀痰から分離されたが、すべて消失した (除菌率100%)。

臨床効果 : 評価可能な12例中、著効5例、有効7例であった (有効率100%)。

副作用は2例に見られた。不眠、めまいが各1例であった。

**Key words** : ニューキノロン剤, Fleroxacin, 黄色ブドウ菌, 交叉耐性, 呼吸器感染症

Norfloxacinがキノロン系薬剤として、はじめてフッ素をその構造に取り入れることにより、従来のいわゆる old typeキノロン剤に比し、格段の抗菌力を持つに至り、フッ素を有するキノロン剤をニューキノロン剤と言われている。以来種々のニューキノロン剤が開発され、その幾つかは実用に供され、高い評価を得ている。しかし一方ではニューキノロン剤の特異な副作用も次第にクローズアップされて来ており、現在開発中のものは抗菌力と共に特に安全性および投与方法について深く検討がなされている。

既存の同系薬剤間にMRSAなどに交叉耐性がある可能性があるため、我々の臨床分離黄色ブドウ菌に対する感受性について検討した。また、fleroxacinは杏林製薬で開発中のニューキノロン剤であり、キノロンカルボン酸を基本骨格として1位の側鎖、6位、8位にフッ素を持ち、7

位に4-メチルピペラジニル基を有する。

本剤の特徴は、耐性株が少ないこと、*in vivo*効果が良い (ED<sub>50</sub>値が低い) こと<sup>1)</sup>、したがって生体内で良好な成績となること、動物細胞に対する毒性が弱いこと、制酸剤との併用で吸収阻害が少ないこと、テオフィリン濃度に影響を及ぼさないこと、非ステロイド消炎鎮痛剤 (NSAIDs) との併用で発ケイレン性は低いことなどがあげられる<sup>2)</sup>。さらにnorfloxacin(NFLX)より殺菌力が優れ、100mg投与でのC<sub>max</sub> (最高血中濃度) は1.58  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、T<sub>1/2</sub> (血中半減期) は10.6時間、AUC (曲線下面積) は18.3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  であり、排泄は尿路で行われ、72時間で80%が尿中に排泄される。90%は未変化体で、極めて安定な物質である<sup>3)</sup>。

喀痰内にはofloxacin(OFLX)よりも多く移行し、胆汁には2時間で血中濃度以上となり、胸水へは血中程度、

\* 〒170 東京都豊島区上池袋1-37-1

皮膚へは血中以上、前立腺液へは血中の40~60%、前立腺組織へは血中の90~100%移行する。蛋白結合率は30%と低く有効成分の割合が高い<sup>2)</sup>。以上の性質をふまえ、基礎的・臨床的検討を行った。

### I. 方法および対象

1. 基礎的検討：臨床分離*S. aureus* 100株の特徴とニューキノロン剤の感受性

#### 1) 方法

1988年11月から12月にかけて、いわき市立総合警域共立病院中央検査細菌室にて分離した*S. aureus*を同一患者1検体とし、分離順に100株を集積し、化学療法学会標準法に準じ菌量 $10^8$ CFU/ml、37°Cで18時間培養し、floxacin, NFLX, OFLX, enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin tosilate (TFLX)計7剤のMIC分布を検討した。MRSAの判別は32°C培養下でmethicillin (DMPPC)のMICが $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上のものとした。

#### 2. 臨床的検討

##### 1) 対象

昭和62年5月から昭和62年6月の間に当院呼吸器科外来を受診した26歳から65歳(平均52.1歳)成人男性4例、女性10例、計14例で、急性気管支炎3例、慢性気管支炎8例、びまん性汎細気管支炎(DPB)2例、気管支拡張症の感染1例である(Table 1)。

##### 2) 投与方法・量・期間

Floxacinを1回100mg(6例)または200mg(8例)を1日2回朝・夕食後に投与した。1回200mg投与の1例は、1日2回を2日間、続いて1日1回ずつ2日間投与した。投与期間は2日間1例、4日間2例、7日間7例、14日間4例であった(Table 1)。

##### 3) 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前、3日後、7日後、14日後に判定した。投与が14日未満のものあるいは14日以上になったものは、投与終了時にも行った。

著効：起炎菌が判明した例は、3日以内に起炎菌が消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が3日以内に著明改善し、CRP, WBC, ESRなどの臨床検査値が3日以内に著明に改善したもの。

有効：起炎菌が7日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善するか、14日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14日たっても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効 14日たっても菌の減少がみられなかったり、

菌交代症を来したものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないもの或は悪化したもの。

## II. 成 績

### 1. 基礎的検討

*S. aureus* 100株中58株(58%)がMRSAであり、入院患者由来*S. aureus* 67株中45株(67.2%)が、また、外来患者由来*S. aureus* 33株中13株(39.4%)がMRSAであった。入院患者由来株にMRSAが多かったが、MRSAの市中感染も始まっていることをうかがわせた。

MRSAに限って見てみると、入院患者由来MRSAの検出頻度は、喀痰22株(48.9%)と最も多く、次いで尿、膿由来が各9株(20%)、耳漏2株、眼脂、脊髄液、鼻汁が各1株であった。外来患者由来では耳漏が5株(37.5%)と最も多く、次いで喀痰、膿が各3株(23%)、関節液1株、尿1株であった。

Floxacin, NFLXなど7種のニューキノロン剤の*S. aureus*に対するMICをMSSAとMRSAに分けて検討した。

MSSA 42株に対して、TFLXは42株すべてが $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、floxacin 35株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、7株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ と、TFLXに次いでOFLX, CPFXなどとはほぼ同等の抗菌力を示した(Table 2)。

MRSA 58株に対して、TFLXは $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に、floxacinは $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $3.13 \mu\text{g/ml}$ に多く分布しており、その他の薬剤も幅広い分布を示した(Table 2)。NFLXに高度耐性の株は、その他のニューキノロン剤に対しても高度耐性であり、ニューキノロン剤間に交叉耐性があることが判明した。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 細菌学的効果

本剤使用前に喀痰から分離された起炎菌は*H. influenzae* 4株、 $\beta$ -streptococcus group A 1株、*S. pneumoniae* 1株、*S. pyogenes* 1株、*K. pneumoniae* 1株、計8株あったが、治療後にすべて消失した(除菌率100%)(Table 1)。

#### 2) 臨床効果

副作用のため中止した2例を除く、評価可能な12例の臨床効果は、著効5例、有効7例で、全例有効以上であった(有効率100%)(Table 1)。

#### 3) 副作用

2例に認められた。

64歳女性。慢性気管支炎、投薬2日目の夜、目がさえて眠れなかった。3日目の夕方の分をのまなかったら、その夜は眠られた。4日目の朝は内服したが、4日目で中止とした。不眠以外の症状は出現しなかった。

54歳女性。慢性気管支炎、本剤2回目の内服後にめまいが生じた。周囲が縦に揺れたと言う。臥床しても揺れているようだった。この症状は内服後30分で始まり、4

Table 1. Clinical results of fleroxacin in respiratory tract infection

Case no.	Age (y) · Sex	Diagnosis	Daily dose and duration (mg × time × days)	Organism isolated	Body temperature (°C)	Sputum		Cough	Clinical efficacy	Side-effects
		underlying disease				property	volume			
1	31 · F	acute bronchitis	100 × 2 × 7	<i>S. pneumoniae</i> (5 × 10 <sup>5</sup> )	38.4	P	++	++	excellent	(—)
		—		(—)	36.4	—	—	—		
2	31 · M	acute bronchitis	100 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i> (1 × 10 <sup>5</sup> )	39.2	P	++	++	good	(—)
		—		(—)	36.4	—	—	—		
3	26 · F	acute bronchitis	100 × 2 × 4	normal flora	37.2	P	++	++	excellent	(—)
		—		(—)	36.4	—	—	—		
4	63 · F	chronic bronchitis	100 × 2 × 7	normal flora	38.0	P	++	++	excellent	(—)
		bronchial asthma		normal flora	36.6	M	+	—		
5	55 · M	chronic bronchitis	100 × 2 × 7	normal flora	37.5	P	++	++	good	(—)
		pulmonary tuberculosis diabetes mellitus		(—)	36.4	—	—	—		
6	64 · F	chronic bronchitis	200 × 2 × 2	normal flora	37.5	P	++	++	unknown	insomnia
		old pulmonary tuberculosis	200 × 1 × 2	normal flora	36.6	PM	++	+		
7	65 · F	chronic bronchitis	200 × 2 × 14	$\beta$ -streptococcus (6 × 10 <sup>6</sup> )	36.9	P	++	++	good	(—)
		pulmonary fibrosis		(—)	36.6	M	+	—		
8	64 · F	chronic bronchitis	200 × 2 × 7	normal flora	37.4	P	++	++	excellent	(—)
		bronchial asthma		(—)	36.7	—	—	—		
9	56 · F	chronic bronchitis	200 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i> (3 × 10 <sup>5</sup> ) [0.05]*	36.8	P	++	+	good	(—)
		middle lobe syndrome		(—)	36.6	—	—	—		
10	60 · M	chronic bronchitis	100 × 2 × 7	<i>S. pyogenes</i> (1 × 10 <sup>6</sup> )	38.2	P	++	++	excellent	(—)
		chronic pulmonary emphysema		(—)	36.7	—	—	—		
11	54 · F	chronic bronchitis	200 × 2 × 2	<i>K. pneumoniae</i> (3 × 10 <sup>2</sup> ) [0.78]*	36.7	PM	++	+	unknown	dizziness
		bronchiectasis		$\beta$ -streptococcus (1 × 10 <sup>5</sup> )	36.7	PM	++	+		
12	47 · M	diffuse panbronchiolitis	200 × 2 × 14	normal flora	36.8	P	#	++	good	(—)
		rheumatoid arthritis		normal flora	36.6	M	++	+		
13	53 · F	diffuse panbronchiolitis	200 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i> (1 × 10 <sup>7</sup> )	37.2	P	#	++	good	(—)
		rheumatoid arthritis		(—)	36.5	M	+	—		
14	60 · F	bronchiectasis	200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i> (4 × 10 <sup>6</sup> ) [3.13]*	38.5	P	++	++	good	(—)
		liver failure hypertension		(—)	36.7	M	+	+		

P: purulent PM: purulent-mucoid M: mucoid [ ]\*: MIC of fleroxacin

Table 2. Antibacterial activity of 7 quinolones

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (42 strains) (MIC $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ )	floxacin	0.39–0.78	0.39	0.78
	norfloxacin	0.39–6.25	0.78	3.13
	ofloxacin	$\leq 0.2$ –0.78	0.39	0.39
	enoxacin	0.78–6.25	0.78	1.56
	ciprofloxacin	$\leq 0.2$ –3.13	$\leq 0.2$	0.78
	lomefloxacin	0.39–1.56	0.78	1.56
	tosufloxacin tosilate	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (58 strains) (MIC $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ )	floxacin	0.39–100	3.13	100
	norfloxacin	0.39–>100	12.5	>100
	ofloxacin	$\leq 0.2$ –25	1.56	25
	enoxacin	0.78–100	12.5	25
	ciprofloxacin	$\leq 0.2$ –50	1.56	50
	lomefloxacin	0.39–100	3.13	100
	tosufloxacin tosilate	$\leq 0.2$ –>100	0.39	>100

Table 3. Laboratory findings in patients before and after administration of feroxacin

Case no.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Eosino. (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	ESR [60 min]	CRP	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	435	8300	13.3	8	32.1	18	2+	26	24	68	11.3	0.8
	432	6800	13.3	3	35.9	6	—	23	16	61	12.3	0.6
2	482	7200	14.8	1	17.1	18	2+	29	36	171	11.9	1.0
	488	6100	14.9	0	18.8	6	—	26	20	166	12.0	0.9
3	451	5500	13.1	1	26.0	13	—	11	4	72	9.1	0.7
	450	5600	12.8	0	26.9	13	—	13	8	67	14.6	0.6
4	415	7600	12.2	0	22.9	12	2+	18	13	85	16.2	0.8
	430	7000	12.6	0	28.1	8	—	10	14	80	13.1	0.7
5	471	10600	15.1	2	17.1	8	+	17	14	91	15.4	0.8
	460	7800	14.5	0	11.1	8	—	19	20	76	19.9	0.7
6	441	9200	13.8	0	24.5	6	—	16	8	118	15.9	1.0
	452	7200	14.0	0	23.6	4	—	18	10	120	14.1	0.9
7	420	11400	12.1	2	27.0	48	3+	24	9	79	15.2	0.6
	444	8000	12.0	2	26.8	22	—	22	8	84	15.0	0.8
8	445	10100	13.7	1	30.6	43	+	34	23	187	11.8	1.0
	433	6300	13.5	1	33.1	9	—	36	22	168	13.3	1.0
9	484	6100	13.1	0	21.7	21	+	25	23	102	8.9	0.6
	488	6000	13.1	1	19.9	8	—	21	20	110	9.1	0.7
10	487	6900	15.1	3	32.4	10	2+	23	19	115	20.6	0.9
	463	7300	14.7	2	35.0	3	—	26	20	110	16.4	0.7
11	457	5900	12.5	0	32.4	33	4+	20	9	120	9.5	0.6
	483	6600	13.0	0	36.9	15	—	17	8	131	11.0	0.7
12	595	12700	15.1	0	22.6	8	3+	12	11	104	11.6	0.8
	541	14100	13.9	0	22.3	14	4+	7	5	76	12.9	0.8
13	468	12600	13.1	0	31.9	14	+	16	12	176	9.2	0.5
	492	9800	13.6	0	25.5	8	—	23	14	165	13.0	0.6
14	389	4300	12.9	2	15.3	27	2+	92	53	131	15.5	0.7
	368	3700	12.2	2	12.2	15	—	52	39	126	12.4	0.6

～5時間続いた。翌日も夜に同症状が出現したため本剤によると思われ2日間の内服で自分で中止したところめまいは止まった。吐き気や頭痛などは伴わなかった(Table 1)。

14例に臨床検査値異常は出現しなかった(Table 3)。

#### 4) 症例

次に代表的な症例を示す(Fig. 1)。

症例10, 60歳男性, 慢性気管支炎, 基礎疾患 肺気腫。

昭和60年2月25日から管理中であったが, 昭和62年6月20日からカゼ症状が出現し, 次第に痰が増え, 膿性化すると共に血痰を混入するようになり6月22日外来を受診した。

Fleroxacin 100mgを1日2回食後に経口投与した。投与前の喀痰から*S. pyogenes*が $1 \times 10^6$ /ml分離された。38.2℃の発熱と睡眠が障害される程度の咳嗽および30mlの血性膿性痰があり, 強い湿性ラ音が聴取された。本剤投与1日後には下熱し, 血痰も消失した。3日後には咳も消失した。胸部ラ音は2日後に消失した。菌もすみやかに消失し著効と判定した。

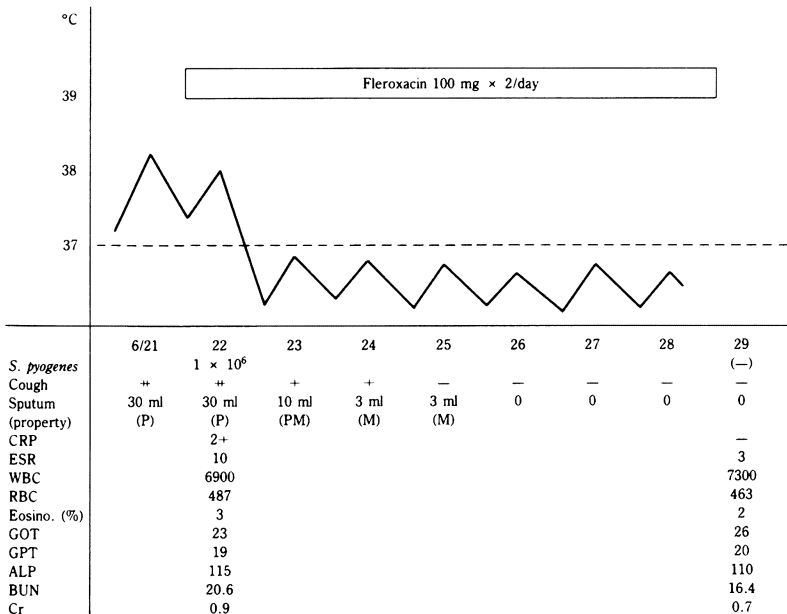
### Ⅲ. 考 察

ニューキノロン剤の抗菌力はNFLX以来, old typeのキノロン剤,  $\beta$ -lactam剤, マクロライド剤, テトラサ

イクリン剤, アミノ糖剤など既存の各種抗菌剤に比べ強く, スペクトラムも広範囲に及ぶため, 注射剤を超えた経口抗菌剤と言われるようになり, 臨床上で応用範囲も他系統の抗菌剤より一段と拡大された。すでに使用中のものと, 開発中のものを合わせ, 約10種類のニューキノロン剤があるが, 抗菌力においては他系統の抗菌剤を凌駕する。したがってニューキノロン剤の今後の問題は安全性の高いものを開発することにある。

ニューキノロン剤の弱点は幾つかあり, 中枢神経系への影響<sup>4)</sup>, NSAIDsとの併用の問題, キサンチン誘導体との併用の問題など安全性の面が注目されている<sup>5)</sup>。その他に小児への投与, 日光過敏症の問題など注目すべき点が幾つかあるが, fleroxacinは広い範囲で改善されたニューキノロン剤である。しかしプロベネシドの影響を受けること, 神経細胞に対する毒性が弱いながら認められることなど注意すべき点があることも考慮に入れる必要がある。

我々が行った黄色ブ菌での検討で, 各ニューキノロン剤間でMRSAに対し交叉耐性が認められたことは注意を要する。また, 内科系での340症例を対象とした治験成績<sup>2)</sup>では, 200mg/日投与群では単回投与, 分2投与共に85.1%の有効率が得られ, 400mg/日投与は分2投与が行われ, 81.3%の有効率と, いずれも高い臨床効果が得ら



CPE: chronic pulmonary emphysema  
P: purulent, PM: purulent-mucoid, M: mucoid

Fig. 1. Case 10, 60 y.o. M, 55 kg, CPE, chronic bronchitis.

れている。しかし、注目すべきは300mg1回投与で92.6%と極めて良い成績が得られたことである。また、慢性気道感染症を対象とした用量比較試験でも fleroxacin 200mg単回, 300mg単回, OFLX 600mg分3の比較において有効率がそれぞれ62.2%, 90.0%, 77.3%と fleroxacin 300mg単回投与が最も良かった<sup>2)</sup>。

我々の検討は1日2回投与で行い、有効率100%であったが、単回投与の成績は興味がある。

ニューキノロン剤特有の中樞神経系への影響を含むすべての副作用出現頻度は、200mg投与群で単回2.3%, 分2で3.8%, 300mg投与群で単回3.6%, 分2で6.8%と有意の差はないものの単回にした方が安全性が高い印象である<sup>2)</sup>。

以上のことから fleroxacinは1回200mgないし300mgを1日1回投与を行うのが至適投与方法と思われる。

Fleroxacinは優れたニューキノロン剤と言えるが、ニューキノロン剤の特異性を考え、安全性には留意しつつ使用することを申し添えたい。

#### 文 献

1) HIRAI K, AOYAMA H, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S

and IRIKURA T: In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. Antimicrob Agents Chemother 29: 1059-1066, 1986

- 2) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 3) NAKASHIMA M, et al: Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. J Antimicrob Chemother 22 (S-D): 133-144, 1988
- 4) HORI S, SHIMADA J, SAITO A, MATSUDA M and MIYAHARA T: Comparison of the inhibitory effects of new quinolones on  $\gamma$ -aminobutylic acid receptor binding in the presence of antiinflammatory drugs. The Reviews of Infectious Diseases 11 S1397-S1398, 1989
- 5) 林 泉: ニューキノロンの安全性-非ステロイド消炎鎮痛剤, キサンチン誘導体との併用-。化学療法の領域 6: 351-360, 1990

## FLEROXACIN: ANTIBACTERIAL ACTIVITY AGAINST *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AND CLINICAL EFFICACY IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

IZUMI HAYASHI

Dept. of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital,  
1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170, Japan

KIKUO ONUMA and MIKI HASUIKE

Dept. of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

We tested the *in vitro* antibacterial activity of seven new quinolones – fleroxacin, norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin, lomefloxacin and tosufloxacin tosylate – against 100 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*.

Fifty-eight of the strains (58%) showed multidrug resistance, and 45 of 67 strains (67.2%) from inpatients and 13 of 33 strains (39.4%) from outpatients were MRSA.

The MRSA strains were isolated mainly from sputum (48.9%) in inpatients and from otorrhea (37.5%) in outpatients.

Against MSSA, tosufloxacin tosylate showed the lowest MICs and fleroxacin, ofloxacin and ciprofloxacin showed good MICs. Against MRSA, tosufloxacin tosylate also showed the lowest MICs and fleroxacin ranged from 0.39–100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

Cross-resistance against MRSA was seen in all new quinolones.

Clinical evaluation of fleroxacin was performed in 14 patients with respiratory tract infection: 4 males and 10 females, 26–65 years old. Fleroxacin was given orally in doses of 100 mg (6 cases) or 200 mg (8 cases) once or twice daily.

A total of eight strains, comprising four of *Haemophilus influenzae*, and one each of  $\beta$ -streptococcus, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Klebsiella pneumoniae* were isolated from sputum of patients.

All of these were eradicated after treatment. The clinical efficacy rate was also 100%: excellent in five and good in seven cases. Side effects (insomnia, dizziness) were observed in two cases.

From the above results, we consider fleroxacin to be an effective, safe and useful new quinolone on respiratory tract infection.