

新キノロン系抗菌剤Fleroxacinの*in vivo*抗菌作用

平井敬二・保坂雅喜・青山 博・庭田 寧
 安江徳太郎・福田秀行・鈴江清吾・入倉 勉
 杏林製薬株式会社中央研究所*

新キノロン系抗菌剤fleroxacinの各種実験的感染症に対する有効性を、norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX)を用いて比較検討し、次の成績を得た。

1. Fleroxacinは*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*および*Pseudomonas aeruginosa*によるマウス全身感染に対し、NFLX, OFLX, CPFXより優れた効果を示した。Fleroxacinの免疫低下マウスにおける効果は、正常マウスでの効果とほぼ同等であった。また、菌接種前に薬物を投与して感染予防効果を調べたところ、fleroxacinはOFLX, CPFXより優れた効果を示した。

2. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*の各菌を経尿道的に膀胱内接種することにより作製した上行性尿路感染症に対しfleroxacinはOFLX, CPFXとほぼ同等か、より優れた効果を示した。

3. *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*をそれぞれ正常マウス、免疫低下マウスに噴霧することにより惹起した肺炎に対し、fleroxacinはOFLX, CPFXより約2倍優れた効果を示した。

4. 十二指腸開口部を結紮したウサギの総胆管内に*E. coli*を接種することにより作製した胆道感染症に対し、fleroxacinはNFLXより約8倍優れた効果を示した。

5. マウスにおけるfleroxacin経口投与後の体内動態を調べた結果、fleroxacinはOFLX, CPFXに比べ、高い血清中濃度を示し、肺、腎にも高濃度に分布した。また、24時間の尿中排泄率はOFLX, CPFXより高かった。

Fleroxacinの*in vitro*抗菌力は、従来の新キノロン系抗菌剤NFLX, OFLXとほぼ同程度で、多少CPFXより劣るにもかかわらず、各種実験的感染症に対してこれらの薬剤と同等か、あるいは上回る効果を示した。このことは、fleroxacinの良好な経口吸収性と優れた体内動態が反映された結果と考えられ、ヒトでの有効性が期待される。

Key words : Fleroxacin, *in vivo*抗菌力

Fleroxacin[6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid]は杏林製薬株式会社で合成された新キノロン系抗菌剤である。Fleroxacinは、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い*in vitro*抗菌活性を示し、また、優れた経口吸収性、組織移行性を有することが知られている^{1,2)}。

今回我々は、マウスを用いた全身感染症および、呼吸器、尿路の各局所感染症、さらにウサギを用いた胆道感染症に対するfleroxacinの有効性について検討を行ったので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

Fleroxacinは杏林製薬(株)で合成されたものを使用した。対照薬剤としてnorfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX)を用いた。

また、免疫抑制剤としてcyclophosphamide(以下CY)

を用いた。

なお、NFLX, OFLX, CPFXは杏林製薬(株)で合成されたものを用い、CYはシグマ社から購入したものを使用した。

2. 使用動物

全身感染および肺感染にはICR系マウス(雄, 4週齢, 日本クレアまたは静岡県実験動物農業協同組合)を1群5~10匹, 尿路感染にはICR系マウス(雌, 4週齢, 日本チャールス・リバー)を1群7匹用いた。胆道感染には、日本在来白色種ウサギ(雄, 11~15週齢, 1.9~2.7kg, 日本医科学動物資材研究所)を用いた。また、体内動態の検討には、ICR系マウス(雄, 6週齢, 日本クレア)を用いた。

なお、免疫低下マウスは、感染4日前にCYを250mg/kg腹腔内に投与することにより作製した。

3. 使用菌株

当研究所保存のグラム陽性菌1菌種2菌株, グラム陰

* 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町御手洗2399-1

性菌4菌種10菌株を用いた。すなわち、全身感染には、*Staphylococcus aureus* SMITH, *S. aureus* KYB 623, *Escherichia coli* ML 4707, *Klebsiella pneumoniae* GN 6445, *Serratia marcescens* GN 7577, *Pseudomonas aeruginosa* IID 1210を、尿路感染には*E. coli* KU 3, *K. pneumoniae* KU 2, *P. aeruginosa* KU 1を、肺感染には*K. pneumoniae* B 54, *P. aeruginosa* S 51を、胆道感染には*E. coli* NIHJ JC-2を用いた。

4. 抗菌力測定

日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法¹⁾にしたがって抗菌力を測定した。なお、感受性測定用培地にはMueller Hinton medium(MHM,Difco)を用いた。

5. マウス全身感染

E. coli ML4707, *K. pneumoniae* GN6445は生理食塩水に、その他の感染菌は5%gastric mucinに懸濁し0.5mlを腹腔内に接種した。

薬剤は、菌接種1時間後に1回経口投与した。なお、投与回数の影響を検討するための実験では、更に、5、9時間後にも投与を行った。また、予防効果の検討では、菌接種6時間前に薬物を1回経口投与した。

効果は、感染3日あるいは7日後の生存数からProbit法により50%有効量(ED₅₀)を算出して判定した。

6. マウス尿路感染

感染に用いるマウスは1晩絶水しておき、さらに感染時に強制的に排尿させた。感染はエーテル麻酔下、カテーテルを用いて生理食塩水に懸濁した菌液0.05mlを経尿道的に膀胱内に接種し、直ちに、外尿道口をクリップで1時間閉塞することにより惹起した。

薬剤は感染翌日から1日1回3日間、5mg/kgあるいは25mg/kgを経口投与した。

治療効果は、最終投与翌日に腎内生菌数を測定して判定した。なお、腎内生菌数は両腎を摘出し、生理食塩水を加えてホモジナイズ後、平板塗抹法により測定した。

7. マウス肺感染

*K. pneumoniae*肺炎は正常マウスを、*P. aeruginosa*肺炎は免疫低下マウスを用いて作製した。感染は、生理食塩水に懸濁した菌液を、ネブライザーを用いて噴霧感染装置(池本理化製)内で30分間噴霧することにより惹起した。

薬剤は*K. pneumoniae*肺炎では感染翌日から1日2回3日間、*P. aeruginosa*肺炎では感染8時間後に1回、それぞれ経口投与した。

治療効果は、感染6日あるいは7日後の生存数からProbit法によりED₅₀値を算出して判定した。

8. ウサギ胆道感染

感染は、土井の方法²⁾に準じて惹起した。すなわち、

ペントバルビタール麻酔下、ウサギを開腹し、総胆管の十二指腸開口部を結紮した後、生理食塩水に懸濁した菌液を総胆管内に接種することにより惹起した。

薬剤は、感染6時間後に1回経口投与した。

治療効果は、胆汁中生菌数を経時的に測定して判定した。

9. 体内動態測定

マウスは前日より絶食(摂水は自由)した。各薬剤の投与量は、臓器分布、尿中排泄の検討とも10mg/kgとした。

血液および臓器試料は、薬物を経口投与後0.5, 1, 2, 4, 6, 8時間に採取した。血液を断頭により採取した後、肺および腎を摘出した。血液は、3000rpm, 20分間遠心して血清を得た。肺および腎は、適当量の1/15Mリン酸緩衝液(pH7.4)を加え、ポリトロン(Kinematica社製)を用いてホモジナイズした後、3000rpm, 20分間遠心し、上清を試料とした。尿については、薬物を投与後、マウスを採尿ケージ内で飼育し、薬物投与24時間後までの尿を採取した。

試料中の薬物濃度は、*Bacillus subtilis* ATCC6633あるいは*E. coli* NIHJ JC-2を検定菌とする薄層カップ法により測定した³⁾。試験培地には、感性ディスク培地(ニッスイ)を用いた。血清中濃度はマウス血清を用いて作製した検量線から、臓器および尿中濃度の測定は試料と同様の方法により調製した臓器ホモジネート上清あるいは1/15Mリン酸緩衝液(pH7.4)を用いて作製した検量線から算出した。

II. 実験結果

1. マウス全身感染症に対する感染防御効果

A) 単回投与による効果

マウス腹腔内に菌を接種し、1時間後に1回薬剤を経口投与して、7日後のマウスの生存率から各薬剤の効果と比較した結果を、Table 1に示した。

S. aureus SMITH, *S. aureus* KYB623両株による感染においてfleroxacinのED₅₀値はそれぞれ5.1および13mg/kgであり、NFLXの11~15倍、OFLXの約2倍、CPFEXの2~5倍優れた効果を示した。*E. coli* ML4707, *S. marcescens* GN7577および*P. aeruginosa* IID1210の各グラム陰性菌による感染では、fleroxacinは対照薬3剤よりすぐれた効果を示し、その強さはNFLXの6~11倍、OFLXの約3倍、CPFEXの約2倍であった。また*K. pneumoniae* GN 6445感染に対しては、fleroxacinはCPFEXにやや劣るもののNFLXの約6倍、OFLXの約2倍の効果を示した。このようにfleroxacinは、グラム陽性菌からグラム陰性菌全般にわたり良好な感染防御効果を示した。

また、CY処理により免疫を低下させたマウスを用いて感染防御効果を調べた結果をTable 2に示した。*E. coli*

ML 4707の感染系を用いて fleroxacin と OFLX の効果を比較したところ、正常マウスでのED₅₀値に対するCY処理マウスでのED₅₀値の比は fleroxacin が1.7、OFLX が2.1であり、fleroxacin、OFLXとも免疫低下マウスにおいてわずかに感染防御効果が低下したにすぎなかった。特に fleroxacin の効果は、正常マウスと免疫低下マウスとの間に有意差がみられなかった。

B) 投与回数の影響

S. aureus KYB623, *E. coli* ML4707および*P. aeruginosa*

sa IID1210の各全身感染系を用いて fleroxacin の感染防御効果に対する投与回数の影響を検討した (Table 3)。その結果、1回(菌接種後1h)、2回(菌接種後1h, 9h)、あるいは3回(菌接種後1h, 5hおよび9h)投与でのED₅₀値を比較すると、いずれの感染系においても投与回数に関係なく1回あたりの投与量はほとんど同じであった。

C) 前投与による効果

E. coli ML4707の感染系を用いて、薬剤を菌接種前に投与したときの感染予防効果を、Table 4に示した。菌

Table 1. Protective effect of fleroxacin, norfloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin against systemic infection in mice

Organism (challenge dose)	Drug ^{a)}	MIC (μ g/ml)	ED ₅₀ [95% confidence limits] (mg/kg)	
<i>S. aureus</i> SMITH (1.0×10^6 CFU/mouse) +5% mucin	fleroxacin	0.39	5.1	[3.8~6.7]
	norfloxacin	1.56	57	[36~96]
	ofloxacin	0.39	8.4	[6.3~11]
	ciprofloxacin	0.39	11	[6.6~15]
<i>S. aureus</i> KYB 623 (4.2×10^8 CFU/mouse) +5% mucin	fleroxacin	0.39	13	[11~17]
	norfloxacin	1.56	200	[140~280]
	ofloxacin	0.39	27	[22~33]
	ciprofloxacin	0.39	60	[49~84]
<i>E. coli</i> ML 4707 (7.0×10^6 CFU/mouse)	fleroxacin	0.05	0.80	[0.52~1.2]
	norfloxacin	0.05	8.6	[6.2~12]
	ofloxacin	0.05	2.9	[2.1~4.0]
	ciprofloxacin	0.0125	1.8	[1.1~3.0]
<i>K. pneumoniae</i> GN 6445 (6.5×10^7 CFU/mouse)	fleroxacin	0.05	0.63	[0.46~0.85]
	norfloxacin	0.05	3.9	[2.6~5.7]
	ofloxacin	0.05	1.2	[0.87~1.8]
	ciprofloxacin	0.0125	0.42	[0.17~0.61]
<i>S. marcescens</i> GN 7577 (3.8×10^5 CFU/mouse) +5% mucin	fleroxacin	0.78	7.7	[5.2~11]
	norfloxacin	1.56	64	[33~110]
	ofloxacin	1.56	22	[18~26]
	ciprofloxacin	0.39	18	[13~26]
<i>P. aeruginosa</i> IID 1210 (8.0×10^5 CFU/mouse) +5% mucin	fleroxacin	1.56	7.3	[4.7~11]
	norfloxacin	0.78	47	[34~65]
	ofloxacin	1.56	18	[11~32]
	ciprofloxacin	0.39	13	[10~17]

^{a)}Drugs were administered orally 1 h after infection.

Table 2. Therapeutic effect of fleroxacin and ofloxacin against systemic infection caused by *Escherichia coli* ML 4707^{a)} in neutropenic mice

Drug	Route	ED ₅₀ [95% confidence limits] (mg/kg)		Ratio [CY/Non]
		Non-treated	CY-treated ^{b)}	
Fleroxacin	p.o.	0.65 [0.47~0.87]	1.1 [0.80~1.4]	1.7
Ofloxacin	p.o.	1.1 [0.86~1.3]	2.3 [1.9~2.7]	2.1

CY: cyclophosphamide

^{a)}Challenge dose, 6.1×10^6 CFU/mouse

^{b)}Cyclophosphamide-treated

接種6時間前あるいは菌接種直後にfloxacinを1回経口投与したときのED₅₀値はそれぞれ1.8, 0.45mg/kgであり、その比(6h/0h)は4.0であった。同様にOFLXとCPF_Xについて測定するとそれぞれ6.8, 9.4であり、floxacinは感染予防効果においてOFLX, CPF_Xより良好な成績を示した。

2. マウス尿路感染に対する治療効果

マウス尿路感染に対するfloxacinの治療効果をOFLX, CPF_Xと比較し、その結果をFig. 1に示した。

E. coli KU 3株による感染に対し、floxacinは5および25mg/kg投与群で用量依存的な治療効果を示した。治療群の平均腎内生菌数は非治療群の1/1000~1/10000に減少し、その効果はOFLX, CPF_Xとほぼ同等であった。

K. pneumoniae KU 2株による感染に対し、floxacinは5及び25mg/kg投与群において同程度の治療効果を示し、平均腎内生菌数は非治療群の約1/100まで減少した。Floxacinの治療効果は、OFLX, CPF_Xとほぼ同等であった。

P. aeruginosa KU 1株による感染に対し、floxacinは

用量依存的に良好な治療効果を示した。5および25mg/kg投与群の平均腎内生菌数は非治療群の1/1000~1/10000に減少し、その効果はOFLXとほぼ同等で、CPF_Xより優れていた。

3. マウス肺炎に対する治療効果

マウス肺炎に対するfloxacinの治療効果をOFLX, CPF_Xと比較し、その結果をTable 5, 6に示した。

K. pneumoniae B 54株による感染に対して、floxacinのED₅₀値は1.8mg/kg/doseであり、OFLXの3.2mg/kg/dose, CPF_Xの4.2mg/kg/doseと比べ約2倍優れた治療効果を示した。

P. aeruginosa S 51株による感染に対して、floxacinのED₅₀値は7.2mg/kgであり、OFLXの16mg/kg, CPF_Xの12mg/kgと比べ約2倍優れた治療効果を示した。

4. ウサギ胆道感染に対する治療効果

ウサギ胆道感染に対するfloxacinの治療効果をFig. 2に示した。

E. coli NIHJ JC-2株による感染に対し、floxacinは3.13mg/kg投与で感染24時間後に胆汁中細菌数の減少をもたらしたが、48時間後には再増殖が起っていた。

Table 3. Effect of medication on efficacy of floxacin against systemic infection in mice

Organism (challenge dose)	MIC (μ g/ml)	Medication (time [h]) ^{a)}	ED ₅₀ [dose/once] (mg/kg)
<i>S. aureus</i> KYB 623 (6.1×10^8 CFU/mouse) +5% mucin	0.39	1 [1]	14 [14]
		2 [1, 9]	22 [11]
		3 [1, 5, 9]	36 [12]
<i>E. coli</i> ML 4707 (5.3×10^6 CFU/mouse)	0.05	1 [1]	0.55 [0.55]
		2 [1, 9]	1.2 [0.60]
		3 [1, 5, 9]	1.8 [0.60]
<i>P. aeruginosa</i> IID 1210 (1.6×10^6 CFU/mouse) +5% mucin	1.56	1 [1]	15 [15]
		2 [1, 9]	26 [13]
		3 [1, 5, 9]	39 [13]

^{a)}Times of administration [time after infection]

Table 4. Prophylactic effect of floxacin, ofloxacin and ciprofloxacin against systemic infection caused by *Escherichia coli* ML 4707

Pretreatment time ^{a)} (h)	ED ₅₀ [95% confidence limits] (mg/kg)		
	floxacin ^{b)}	ofloxacin	ciprofloxacin
0	0.45 [0.21~0.74]	0.77 [0.51~1.2]	0.51 [0.25~0.80]
6	1.8 [0.82~2.9]	5.3 [3.0~8.2]	4.8 [2.9~7.4]
Ratio [6 h/0 h]	4.0	6.8	9.4

^{a)}Time before infection

^{b)}Single oral dose given 0 or 6 h before infection with *Escherichia coli* ML 4707 (4.1×10^6 CFU/mouse)

一方, fleroxacinの6.25mg/kg投与群ではより顕著な胆汁中生菌数の減少がみられ, 48時間後には胆汁中に菌は検出されなくなり, その効果はNFLXを50mg/kg投与した場合とほぼ同等であった。

5. マウス体内動態

Fleroxacin, OFLX, CPFXの各薬剤をマウスに10mg

/kg経口投与したときの血清中および肺, 腎の各臓器内濃度, ならびに, 尿中への排泄率をTable 7に示した。

Fleroxacinは投与1時間後に血清中でピーク値2.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し, また肺, 腎においては投与0.5~1時間にかけて, それぞれ2.9, 6.8 $\mu\text{g/g}$ のピーク値を示した。この時の血中半減期は1.5時間であった。Fleroxacinは投

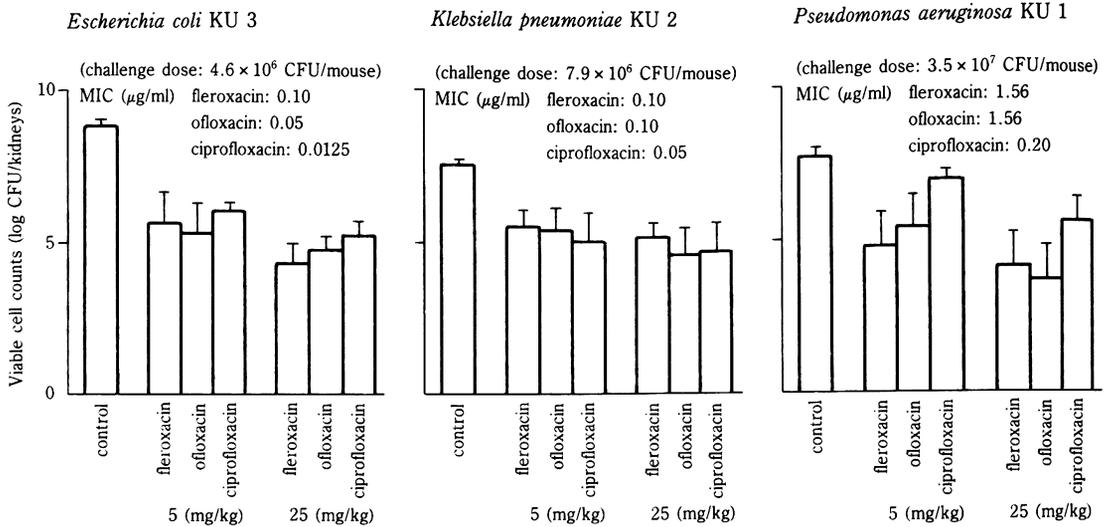


Fig. 1. Therapeutic effect of fleroxacin, ofloxacin and ciprofloxacin against urinary tract infection in mice.

Table 5. Therapeutic effect of fleroxacin, ofloxacin and ciprofloxacin against pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* B 54^{a)} in mice

Drug ^{b)}	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ [95% confidence limits] (mg/kg/dose)
Fleroxacin	0.05	1.8 [1.1~3.4]
Ofloxacin	0.05	3.2 [1.6~5.4]
Ciprofloxacin	0.0125	4.2 [2.4~10]

^{a)}Bacterial suspension (8.1×10^8 CFU/ml) was nebulized at a pressure of 1 kg/cm² for 30 min.

^{b)}Drugs were administered orally b.i.d. for 3 days beginning the day after infection.

Table 6. Therapeutic effect of fleroxacin, ofloxacin and ciprofloxacin against pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* S 51^{a)} in neutropenic mice^{b)}

Drug ^{c)}	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ [95% confidence limits] (mg/kg)
Fleroxacin	0.78	7.1 [4.6~11]
Ofloxacin	0.78	16 [13~21]
Ciprofloxacin	0.10	12 [8.7~15]

^{a)}Bacterial suspension (1.5×10^9 CFU/ml) was nebulized at a pressure of 1 kg/cm² for 30 min.

^{b)}Mice were treated intraperitoneally with cyclophosphamide, 250 mg/kg, at 4 days before infection.

^{c)}Drugs were administered orally at 8 h after infection.

与24時間後までに投与量の37.6%が尿中に活性体として排泄された。

OFLXの血清中および肺、腎内濃度のピーク値は投与0.5時間後にそれぞれ1.2, 2.1, 4.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or g がみとめられ、血中半減期は1.5時間であった。投与24時間後までの尿中排泄率は24.2%であった。

また、CPFXは投与0.5時間後に血清中および肺、腎の各臓器で0.37, 0.63, 1.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or g のピーク値を示し

た。血中半減期は2.1時間、尿中排泄率は6.5%であった。

Ⅲ. 考 察

新キノロン系抗菌剤fleroxacinは、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は同系薬剤であるNFLX, OFLXとほぼ同等であることが知られている¹⁾。このfleroxacinの*in vitro*抗菌力が生体内でどのように反映されるかを知る目的でマウスおよびウサギを用いた各種実験的感染症に対する効

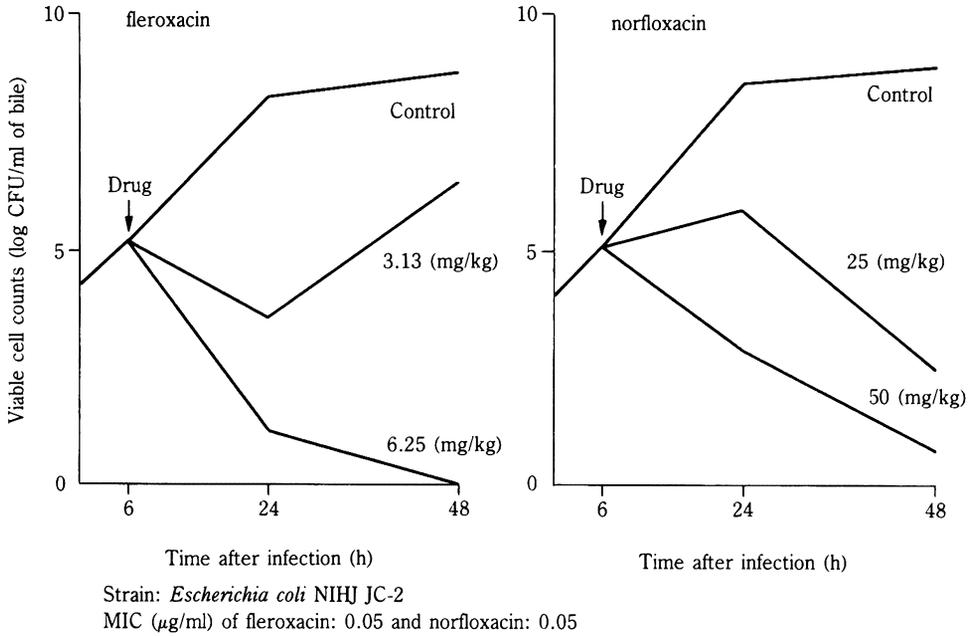


Fig. 2. Therapeutic effect of fleroxacin and norfloxacin against biliary tract infection in rabbits.

Table 7. Tissue distribution and urinary excretion of fleroxacin, ofloxacin and ciprofloxacin after oral administration in mice

Drug ^{a)}	Specimen	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)						$T_{1/2}$ ^{b)} (h)	UR ^{c)} (%)
		0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h		
Fleroxacin	serum	2.2	2.4	1.4	0.7	0.2	0.1	1.5	37.6
	lung	2.9	2.9	1.7	0.5	0.2	ND ^{d)}		
	kidney	6.8	6.8	4.8	2.2	0.8	0.4		
Ofloxacin	serum	1.2	0.7	0.6	0.2	0.1	0.1	1.5	24.2
	lung	2.1	1.0	0.8	0.2	0.1	ND		
	kidney	4.4	2.2	2.0	0.4	0.3	0.3		
Ciprofloxacin	serum	0.37	0.19	0.15	0.12	0.07	0.03	2.1	6.5
	lung	0.63	0.27	0.24	0.23	0.20	0.07		
	kidney	1.04	0.48	0.52	0.39	0.35	0.08		

^{a)}Dose, 10 mg/kg

^{b)}Elimination half life

^{c)}Urinary recovery, 0-24 h

^{d)}Not detected

果を調べた。

Fleroxacinは正常マウスにおける各種全身感染に対し、NFLX、OFLXおよびCPFXと同等か、あるいはそれ以上の効果を示した。ところでcefodizimeやcefotaximeのような β -lactam剤では免疫低下マウスにおいて著しく治療効果が低下することが報告⁶⁾されている。そこで、CY処理したマウスにおける効果を調べたところ、fleroxacinの効果は免疫低下マウスでわずかに低下したに過ぎなかった。このことは、fleroxacinの強い殺菌力が*in vivo*効果に反映された結果と思われた。さらに、薬物を前投与した後に菌を腹腔内に接種するという方法により感染予防効果を調べたところ、fleroxacinはOFLX、CPFXに比べ優れた効果を示した。これらの結果は、増加しつつあるcompromised host並びに、術後感染に対する予防的投与におけるfleroxacinの有効性をも期待させるものである。また、マウスを用いた肺炎および尿路感染、ウサギにおける胆道感染の各種局所感染に対しても、fleroxacinは他のキノロン剤と比べほぼ同等かより優れた効果を示した。

Fleroxacinの*in vitro*抗菌力は、同系薬剤であるNFLX、OFLXとほぼ同等で、しかもCPFXよりやや劣っているにもかかわらず、このような優れた*in vivo*効果が得られたことから、マウスを用いて経口投与後の体内動態を調べた。その結果、fleroxacinはOFLX、CPFXに比べ、高い血清中濃度を示し、肺、腎にも高濃度に分布した。更に尿中への活性体としての排泄率も高かった。したがって、fleroxacinの優れた*in vivo*効果は、経口投与後の良好な体内動態が反映された結果と考えられた。

ここ数年、新キノロン系抗菌剤の開発は目覚ましく、その使用量の増加にともない耐性菌の出現が問題となっている。マウス全身感染系を用いて感染防御効果に対するfleroxacinの投与回数の影響を調べたところ、頻回投与による効果の増強はみられなかった。すなわちこのことは、最初の薬物投与が感染防御効果に強く寄与していることを示したものでありfleroxacinの強い殺菌力を証明するとともに、臨床における投与回数の低減の可能性

を示唆するものである。1日2~3回の投与が行われている従来の新キノロン系抗菌剤に対し、本化合物で投与回数⁷⁾の低減が可能となれば、薬物使用量の減少につながり、耐性菌出現の抑制が期待できると思われる。今後は、このような薬物の使用法からの臨床効果、あるいは耐性菌対策等の検討も必要であろう。

以上、fleroxacinは、マウス全身感染およびマウス肺炎、尿路感染、ウサギ胆道感染の各種局所感染に対し、優れた成績を示し、ヒトでの有効性が期待される化合物である。

文 献

- 1) HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S, IRIKURA T: *In vitro* and *In vivo* antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 1059~1066, 1986
- 2) KUSAJIMA H, ISHIKAWA N, MACHIDA M, UCHIDA H, IRIKURA T: Pharmacokinetics of a new quinolone, AM-833, in mice, rats, rabbits, dogs, and monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 304~309, 1986
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 土井孝司: 胆道系感染症における嫌気性菌の動態とその臨床的意義について。 *名市大医誌* 28: 508~537, 1977
- 5) 大森康男, 村山 哲, 阿部泰夫, 入倉 勉: BioassayによるAM-715の体液内濃度測定法に関する研究。 *Chemotherapy* 29(S-4): 91~97, 1981
- 6) 三宅美行, 朝長正志, 東岡俊之, 山田雄次, 石田直文, 兵頭昭夫, 井上松久, 三橋 進: Cefodizimeの実験的感染防御能低下マウスにおける治療効果について。 *Chemotherapy* 36(S-5): 128~139, 1988

IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF FLEROXACIN

KEIJI HIRAI, MASAKI HOSAKA, HIROSHI AOYAMA, YASUSHI NIWATA,
TOKUTAROU YASUE, HIDEYUKI FUKUDA, SEIGO SUZUE and TSUTOMU IRIKURA
Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.,
2399-1 Mitarai, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 329-01, Japan

In vivo antibacterial activity of fleroxacin was compared with those of norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) and ciprofloxacin (CPFX).

1. Fleroxacin showed greater activity than NFLX, OFLX and CPFX against systemic infection with *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* in mice. The efficacy of fleroxacin in neutropenic mice was almost the same as that in normal mice. Furthermore, the prophylactic effect of fleroxacin was superior to that of OFLX and CPFX.

2. In ascending urinary tract infection with *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *P. aeruginosa* in mice, the therapeutic effect of fleroxacin was equal or superior to that of OFLX and CPFX.

3. In experimental pneumonia with *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* in mice, the therapeutic effect of fleroxacin was about two times greater than that of OFLX and CPFX.

4. In biliary tract infection with *E. coli* in rabbits, the therapeutic effect of fleroxacin was about eight times greater than that of NFLX.

5. Tissue distribution and urinary recovery of fleroxacin after oral administration in mice were better than with OFLX and CPFX.

The excellent *in vivo* efficacy of fleroxacin may be due to its good oral absorption and tissue penetration.