

新ニューキノロン系薬剤 sparfloxacin の細菌学的評価

五島瑛智子・宮崎修一・辻 明良・金子康子
東邦大学医学部微生物学教室*

Sparfloxacin の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を ciprofloxacin, enoxacin, ofloxacin, norfloxacin と比較評価し、以下のような成績を得た。

1. 本剤は、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む *Staphylococcus* 属や *Enterococcus faecalis* などグラム陽性球菌に対し対照薬剤より強い抗菌力を示した。また、腸内細菌科の菌種、ブドウ糖非発酵菌、*Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* に対しては ciprofloxacin と同等かやや弱い、他の対照薬剤より強い抗菌力を有する広域スペクトルの抗菌薬であった。

2. MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* などを用いたマウス全身感染モデル、*Klebsiella pneumoniae* による肺感染モデルおよび *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* を感染菌とした尿路感染モデルでの sparfloxacin の治療効果は総合的に ciprofloxacin や ofloxacin と同等であった。

3. 経口投与後のマウス血清中および腎内の最高濃度は ofloxacin, enoxacin より低かったが、肺内濃度は sparfloxacin が一番高く、しかも、薬剤濃度の経時的推移パターンは他剤よりも良好で $T_{1/2}$, AUC とともに高い数値を示した。

Key words : ニューキノロン, Sparfloxacin (SPFX), *In vitro* 抗菌力, *In vivo* 抗菌力

Sparfloxacin はオキソキノリン骨格の 5 位にアミノ基を、6 位と 8 位にフッ素を、7 位に 3, 5 - ジメチルピペラジニル基を有する新しいニューキノロン剤である。本剤は *Streptococcus pneumoniae*, メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌、さらに *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Mycobacterium tuberculosis* などに広く抗菌作用を示し、また投与後の生体内動態は血中での持続性が良好で、各臓器への移行性の良さが特徴とされている¹⁻³⁾。

本報は、sparfloxacin の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を ciprofloxacin, enoxacin, ofloxacin, norfloxacin を比較対照薬とし、細菌学的に検討した成績である。

I. 実験材料と方法

1. 使用菌株

教室保存の標準菌株および 1986 年から 1989 年の間に臨床材料から分離したグラム陽性および陰性菌を使用した。

2. 使用薬剤

sparfloxacin (大日本製薬)

ciprofloxacin (CPFX, バイエル薬品)

enoxacin (ENX, 大日本製薬)

ofloxacin (OFLX, 第一製薬)

norfloxacin (NFLX, 杏林製薬)

3. 薬剤感受性測定法

前培養に Mueller Hinton broth (MHB : Difco), 感受性測定に Mueller Hinton medium (MHM : Difco) を用いる日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じて行った⁴⁾。

なお *Streptococcus pyogenes* および *S. pneumoniae* では、前培養に Todd Hewitt broth (Difco) を使用し、測定培地は MHM に 5% (V/V) の馬脱線維素血液を加え使用した。*Haemophilus influenzae* 用培地は、MHM に 5% (V/V) の Fildes enrichment (Difco) を加えたものを使用した。*Neisseria gonorrhoeae* では、supplement (cocarboxylase ; 0.001 g, glucose ; 20 g, glutamine ; 0.5 g, 蒸留水 ; 100 ml) をろ過滅菌後、2% の割合で GC medium base (Difco) に加えた培地を用い、ローソク培養法にて培養した。

嫌気性菌では、日本化学療法学会嫌気性菌用標準法に

*〒143 東京都大田区大森西 5 - 21 - 16

準じた⁹⁾。前培養に GAM ブイヨン (日水)、測定用培地に GAM 寒天培地 (日水) を使用し、嫌気培養装置 (Forma 社製) にて 48 時間培養後 MIC を測定した。

4. 殺菌作用

P. aeruginosa E7 株を MHB にて 37°C、18 時間培養後、滅菌 MHB に接種し、約 1 時間振盪培養後、sparfloxacin および対照薬剤を 1/4, 1/2, 1, 2 および 4 MIC 量添加し、37°C で振盪培養した。なお生菌数測定は、薬剤添加後 1, 2, 4, 6 および 24 時間目に行った。

5. マウス実験感染における治療効果

マウスは ICR 系、4 週齢、雄、体重 19 ± 1 g (ただし、尿路感染モデルでは同条件の雌) を 1 群 6 匹として用いた。

1) 全身感染モデル

S. aureus Smith, TMS33, TMS64, *Escherichia coli* C11, *Klebsiella pneumoniae* 3K-25, *Serratia marcescens* No. 2, *P. aeruginosa* E7 および TMS 11 を感染菌として用いた。Heart infusion agar (Difco) 平板で一晩培養後、菌体を集菌し、生理食塩液で所定の菌量に調製し、この菌液に 10% (W/V) gastric mucin (Difco) を等量加え、腹腔内に接種した。感染 1 時間後に各抗菌薬を 1 回経口投与し、7 日間観察し、マウスの生残数から Van der Waerden 法により ED₅₀ 値を算出した。

2) 局所感染モデル

マウス経鼻的呼吸器感染には *K. pneumoniae* 3K-25 を用いた。宮崎ら⁹⁾の方法により経鼻感染後 6 時間、1, 2, 3 日目の計 4 回 sparfloxacin と CPFX を 1 mg/mouse 経口投与した。感染後経的に肺を無菌的に摘出し、生理食塩液 2 ml を加えホモジナイズし、生菌数を測定した。

マウス上行性尿路感染には *E. coli* KU-3, *S. marcescens* KU-21 を用いた。大森ら⁷⁾の方法により感染後 24 時間目より、1 日 2 回 3 日間各薬剤を 0.5 mg/mouse 経口投与した。最終投与 24 時間後に両腎を無菌的に摘出し、生理食塩液 2 ml を加えてホモジナイズし、生菌数を測定した。

6. 体内動態

実験感染に用いた同条件の雄マウスを 1 群 6 匹として使用した。Sparfloxacin および対照薬剤を 2 mg または 1 mg/mouse 経口投与後 15 分、30 分、1, 2, 4 および 6 時間目にエーテル麻酔下で心臓より採血 (0.5 ml/mouse) し、6 匹のマウスの血液をプールして血清を採取した。また同時に腎および肺を摘出し、2 ml

の生理食塩液を加えホモジナイズし、遠心分離により血清を得た。これらの各試料中の薬剤濃度を sparfloxacin, CPFX, OFLX および ENX は *E. coli* Kp, NFLX は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする薄層ディスク法にて測定した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

好気性および嫌気性のグラム陽性、陰性の標準菌株に対する sparfloxacin の抗菌力を CPFX, ENX, OFLX, NFLX と比較し、Table 1~4 に示した。接種菌量 10⁸ cells/ml において、対照薬剤の抗菌活性の低い *S. pneumoniae* type I および CPFX 以外の抗菌薬の抗菌力の弱い *Enterococcus faecalis* 64 を含む好気性菌に対し、sparfloxacin は強い抗菌力を示した。また嫌気性各菌株に対しても本剤は CPFX 同様強い抗菌力を示した。10⁸ cells/ml 接種の場合、各抗菌剤の MIC 値は 10⁸ cells/ml 接種時の MIC とほぼ同じであった。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

10⁸ cells/ml 接種時の各抗菌薬の MIC₅₀ と MIC₉₀ を Table 5 に示した。メチシリン感受性 (76 株) および耐性 (メチシリンの MIC: ≥ 12.5 μg/ml, 59 株) *S. aureus* に対する sparfloxacin の MIC₅₀ は 0.10 μg/ml であり、対照薬剤での 0.78~6.25 μg/ml に比べ明らかに小さい値であった。

Staphylococcus epidermidis (49 株) に対しても *S. aureus* の場合と同様の結果を示し、本剤の MIC₅₀ は 0.10 μg/ml と強い抗菌力を示した。

S. pyogenes, *S. pneumoniae* に対する sparfloxacin の MIC₅₀ は共に 0.39 μg/ml を示し、本剤の抗菌力は他剤より強かった。

E. faecalis (38 株) に対する各薬剤の MIC₅₀ は、sparfloxacin; 0.78 μg/ml, CPFX; 1.56 μg/ml, ENX, OFLX, NFLX; 6.25 μg/ml であり、本剤が最も強い抗菌力を示した。

E. coli (50 株) と *K. pneumoniae* (39 株) に対する本剤の抗菌力 (MIC₅₀; それぞれ 0.012 μg/ml と 0.05 μg/ml) は CPFX よりやや強く、他の 3 剤より明らかに強かった。

Klebsiella oxytoca (27 株) に対する本剤の抗菌力は CPFX (MIC₅₀; 0.012 μg/ml) よりやや弱く、OFLX, NFLX と同等、ENX より強かった。

Salmonella spp. (30 株) と *Shigella* spp. (30 株) に対する sparfloxacin の MIC₅₀ はそれぞれ 0.025 μg/ml

Table 1. Antibacterial spectrum of sparfloxacin and other drugs against aerobic bacteria

Organism	sparfloxacin	enoxacin	ofloxacin	norfloxacin	ciprofloxacin
<i>S. aureus</i> 209P	0.012*	0.20	0.10	0.10	0.05
<i>S. epidermidis</i> ATCC 13228	0.05	0.78	0.39	0.78	0.39
<i>S. pneumoniae</i> type I	0.20	12.5	1.56	6.25	1.56
<i>S. pyogenes</i> ATCC 10389	0.20	3.13	0.78	3.13	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.78	12.5	3.13	6.25	1.56
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.025	0.20	0.39	0.20	0.20
<i>E. faecalis</i> 64	0.20	6.25	1.56	3.13	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.006	0.10	0.025	0.05	0.006
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.025	0.10	0.012	0.05	0.006
<i>K. oxytoca</i> 1	0.05	0.10	0.10	0.05	0.025
<i>S. typhi</i> S60	0.006	0.05	0.025	0.012	0.006
<i>V. cholerae</i> 569B	0.006	0.012	0.006	0.006	0.006
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.10	0.10	0.025	0.025	0.012
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	0.39	0.10	0.20	0.025	0.10
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.10	0.05	0.025	0.025	0.006
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	0.025	0.05	0.05	0.025	0.012
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	0.39	0.20	0.05	0.05	0.006
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.10	0.10	0.10	0.05	0.05
<i>C. freundii</i> 2	0.012	0.05	0.05	0.025	0.012
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	1.56	0.78	3.13	3.13	0.39

*MIC ($\mu\text{g/ml}$)Inoculum size : 10^8 cells/ml

ml と $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$ であり、本剤の抗菌力は CPFX と同等で、他剤より強かった。

Proteus mirabilis (30 株), *Proteus vulgaris* (30 株), *Morganella morgani* (30 株), *Providencia rettgeri* (29 株) および *Providencia stuartii* (30 株) に対する sparfloxacin の MIC₉₀ は $0.20 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、本剤の抗菌力は ENX, OFLX と同等、CPFX, NFLX より弱い傾向がみられた。

S. marcescens (50 株) に対する本剤の MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、CPFX と同じで他剤より小さい値であった。

Citrobacter freundii (25 株) に対する sparfloxacin の抗菌力 (MIC₉₀ ; $1.56 \mu\text{g/ml}$) は CPFX よりやや弱い、他剤とはほぼ同等であった。

Enterobacter cloacae (24 株) での本剤の抗菌力 (MIC₉₀ ; $1.56 \mu\text{g/ml}$) は CPFX, OFLX より弱く、ENX, NFLX より強い傾向がみられた。

P. aeruginosa (40 株) および gentamicin 耐性 *P. aeruginosa* (26 株, MIC ; $> 12.5 \mu\text{g/ml}$) に対する

本剤の MIC₉₀ はそれぞれ $1.56 \mu\text{g/ml}$ と $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、CPFX より弱いものの他剤とはほぼ同等であった。

Pseudomonas cepacia (26 株) に対する sparfloxacin の抗菌力 (MIC₉₀ ; $6.25 \mu\text{g/ml}$) は CPFX よりやや弱く、他剤よりやや強かった。

Xanthomonas maltophilia (28 株), *Acinetobacter calcoaceticus* (24 株) および *Flavobacterium meningosepticum* (21 株) に対する本剤の抗菌力 (MIC₉₀ ; $0.012 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$) は、対照薬剤より強かった。

Achromobacter xylosoxydans (19 株) に対する sparfloxacin の抗菌力 (MIC₉₀ ; $12.5 \mu\text{g/ml}$) は CPFX と同等で、他剤より強かった。

H. influenzae (33 株) に対する sparfloxacin の抗菌力は強く、MIC₉₀ は $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$ であった。この結果は CPFX と同じで、他剤より小さい MIC₉₀ 値であった。

N. gonorrhoeae (46 株) と penicillinase-producing

Table 2. Antibacterial spectrum of sparfloxacin and other drugs against anaerobic bacteria

Organism	sparfloxacin	enoxacin	ofloxacin	norfloxacin	ciprofloxacin
<i>P. anaerobius</i> GAI 5506	0.39*	12.5	0.39	3.13	0.10
<i>P. magnus</i> ATCC 14956	1.56	12.5	3.13	12.5	3.13
<i>P. asaccharolyticus</i> GM 1003	0.78	25	1.56	50	0.39
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83	0.20	12.5	0.78	6.25	0.20
<i>E. limosum</i> GAI 5456	1.56	12.5	3.13	12.5	3.13
<i>C. botulinum</i> type A	0.05	0.78	0.10	0.39	0.05
<i>C. botulinum</i> type B	1.56	50	3.13	12.5	0.39
<i>C. botulinum</i> type C	0.05	0.78	0.20	0.39	0.05
<i>C. botulinum</i> type D	0.025	0.39	0.10	0.10	0.025
<i>C. botulinum</i> type E	0.025	0.78	0.20	0.39	0.05
<i>C. botulinum</i> type F	0.025	0.39	0.10	0.20	0.025
<i>C. difficile</i> TMS 29	12.5	50	12.5	100	3.13
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	0.39	3.13	0.78	3.13	0.20
<i>C. perfringens</i> GM 1006	0.39	3.13	0.78	3.13	0.20
<i>C. tetani</i> TMS 89	0.05	0.78	0.20	0.39	0.05
<i>C. sporogenes</i> TMS 118	0.025	0.78	0.20	0.39	0.05
<i>B. fragilis</i> TMS 7004	0.78	25	3.13	50	0.78
<i>B. fragilis</i> TMS 26	0.78	25	3.13	50	0.78
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	1.56	50	1.56	6.25	0.39
<i>B. vulgatus</i> TMS 129	1.56	50	1.56	6.25	0.39
<i>B. distasonis</i> TMS 58	3.13	25	25	>100	3.13
<i>B. distasonis</i> TMS 128	3.13	25	25	>100	3.13
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	3.13	25	25	>100	3.13
<i>B. thetaiotaomicron</i> TMS 126	3.13	25	25	>100	3.13
<i>F. nucleatum</i> TMS 110	6.25	50	12.5	3.13	3.13
<i>F. varium</i> TMS 112	0.20	3.13	3.13	3.13	0.20
<i>F. varium</i> GAI 5566	6.25	50	12.5	100	3.13
<i>F. necrophorum</i> TMS 82	0.20	3.13	3.13	3.13	0.20
<i>V. parvula</i> GAI 5602	0.78	50	3.13	50	0.78

*MIC ($\mu\text{g/ml}$)Inoculum size : 10^8 cells/ml

N. gonorrhoeae (PPNG) (27 株) に対する本剤の MIC_{90} はともに $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$ であり、この抗菌力は CPFX と同じで、他剤より強い傾向がみられた。

Bacteroides fragilis (42 株) に対し、本剤の抗菌力 (MIC_{90} : $0.78 \mu\text{g/ml}$) は CPFX と同じで、他剤より強かった。

Clostridium difficile (18 株) に対する各薬剤の MIC_{90} は sparfloxacin ; $6.25 \mu\text{g/ml}$, CPFX ; $3.13 \mu\text{g/ml}$, ENX ; $50 \mu\text{g/ml}$, OFLX ; $12.5 \mu\text{g/ml}$ および NFLX ; $100 \mu\text{g/ml}$ であった。

3. 殺菌作用

Sparfloxacin および対照薬剤 1/4, 1/2, 1, 2 および 4 MIC 添加後の *P. aeruginosa* E 7 株の生菌数変動

パターンを Fig. 1 に示した。

4 MIC 添加の場合、sparfloxacin 添加群での生菌数は経時的に減少し、6 時間後検出限界以下となっていたが、24 時間後に $1.3 \times 10^4 \text{CFU/ml}$ まで再増殖した。CPFX, ENX 添加群では 4 時間後に検出限界以下となり、24 時間後も再増殖はみられなかった。OFLX 添加群では 6 時間後 $1 \times 10^4 \text{CFU/ml}$ であり、24 時間後もほぼ同じ菌数であった。NFLX の場合 6 時間後の生菌数は $3.8 \times 10^3 \text{CFU/ml}$ となったが、24 時間後生菌数は $6.3 \times 10^7 \text{CFU/ml}$ まで増殖した。従って、4 MIC で比較すると本菌に対する殺菌力は CPFX, ENX, OFLX が強く、sparfloxacin は NFLX より強かった。しかし、sparfloxacin の MIC である $0.39 \mu\text{g/ml}$ で比べる

Table 3. Antibacterial spectrum of sparfloxacin and other drugs against aerobic bacteria

Organism	sparfloxacin	enoxacin	ofloxacin	norfloxacin	ciprofloxacin
<i>S. aureus</i> 209P	0.025*	0.20	0.20	0.10	0.10
<i>S. epidermidis</i> ATCC 13228	0.10	1.56	0.78	3.13	0.78
<i>S. pneumoniae</i> type I	0.39	50	3.13	25	3.13
<i>S. pyogenes</i> ATCC 10389	0.39	12.5	1.56	6.25	1.56
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.78	12.5	3.13	12.5	1.56
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.05	0.39	0.78	0.39	0.39
<i>E. faecalis</i> 64	0.39	6.25	1.56	3.13	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.006	0.10	0.025	0.05	0.006
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.05	0.20	0.012	0.10	0.006
<i>K. oxytoca</i> 1	0.10	0.20	0.10	0.39	0.025
<i>S. typhi</i> S60	0.006	0.10	0.05	0.025	0.012
<i>V. cholerae</i> 569B	0.006	0.012	0.006	0.006	0.006
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.20	0.10	0.10	0.05	0.05
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	0.78	0.10	0.20	0.39	0.39
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.10	0.10	0.025	0.025	0.006
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	0.10	0.10	0.10	0.10	0.025
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	0.78	0.39	0.05	0.78	0.012
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.39	0.20	0.20	0.10	0.05
<i>C. freundii</i> 2	0.025	0.10	0.10	0.025	0.012
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	6.25	6.25	12.5	6.25	3.13

*MIC(μ g/ml)Inoculum size : 10^8 cells/ml

と sparfloxacin は ENX と同等で、OFLX, NFLX より強く、CPFX より弱いことが殺菌曲線により示された。

4. マウス全身感染モデルでの治療効果

S. aureus 3株を用いた場合の治療成績をTable 6に示した。

メチシリン感受性 *S. aureus* Smith 株感染群では、いずれの抗菌薬も *in vitro* 抗菌力は強く、sparfloxacin の治療効果 (ED_{50}) は CPFX と同等で、OFLX, ENX よりやや優れ、NFLX より明らかに優れていた。

メチシリン・セフェム耐性でイミペネム感受性 *S. aureus* TMS 33 株を用いた場合、本剤の ED_{50} 値は 0.8 mg/mouse であり、OFLX より大きい、他の CPFX, ENX および NFLX より小さい値であった。また methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) でイミペネムにも耐性の *S. aureus* TMS 64 株を用いた場合も、各抗菌薬の治療効果は *S. aureus* TMS 33 株の場合と同様の傾向を示した。

E. coli C11 に対する *in vitro* 抗菌活性は強く、この結果は治療効果によく反映しており、その中でも sparfloxacin の ED_{50} 値は 0.0001 mg/mouse と最も小さかった (Table 7)。

K. pneumoniae 3K-25 株を用いた場合、sparfloxacin の治療効果 (ED_{50} ; 0.005 mg/mouse) は CPFX, OFLX よりやや優れ、ENX, NFLX より明らかに優れていた。

S. marcescens No. 2 株を感染菌としたモデルでは、本剤の ED_{50} 値は 0.079 mg/mouse であったが、この治療効果は対照の各薬剤よりやや劣り、 ED_{50} 値は大きかった。

P. aeruginosa E 7 株を用いた場合、sparfloxacin の治療効果 (ED_{50} ; 0.098 mg/mouse) は CPFX よりやや劣るが、OFLX, ENX および NFLX より優れていた。Gentamicin 耐性 *P. aeruginosa* TMS11 株感染群では、各薬剤の ED_{50} 値は sparfloxacin が 0.159 mg/mouse, CPFX は 0.200 mg/mouse, OFLX と ENX が 0.317 mg/mouse, NFLX は 0.400

Table 4. Antibacterial spectrum of sparfloxacin and other drugs against anaerobic bacteria

Organism	sparfloxacin	enoxacin	ofloxacin	norfloxacin	ciprofloxacin
<i>P. anaerobius</i> GAI 5508	0.39*	12.5	0.78	3.13	0.20
<i>P. magnus</i> ATCC 14958	1.56	50	6.25	25	3.13
<i>P. asaccharolyticus</i> GM 1003	0.78	25	3.13	100	0.78
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83	0.39	12.5	1.56	12.5	0.39
<i>E. limosum</i> GAI 5456	3.13	25	3.13	50	6.25
<i>C. botulinum</i> type A	0.05	1.56	0.20	0.39	0.10
<i>C. botulinum</i> type B	3.13	100	6.25	12.5	1.56
<i>C. botulinum</i> type C	0.05	1.56	0.39	0.39	0.10
<i>C. botulinum</i> type D	0.05	0.39	0.10	0.20	0.025
<i>C. botulinum</i> type E	0.05	1.56	0.39	0.39	0.10
<i>C. botulinum</i> type F	0.05	0.78	0.10	0.39	0.025
<i>C. difficile</i> TMS 29	12.5	100	25	>100	6.25
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	0.39	3.13	1.56	6.25	0.39
<i>C. perfringens</i> GM 1006	0.78	3.13	1.56	6.25	0.39
<i>C. tetani</i> TMS 89	0.20	1.56	0.20	0.78	0.10
<i>C. sporogenes</i> TMS 118	0.05	1.56	0.39	0.39	0.10
<i>B. fragilis</i> TMS 7004	1.56	50	6.25	100	1.56
<i>B. fragilis</i> TMS 26	1.56	50	6.25	100	1.56
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	12.5	50	6.25	25	3.13
<i>B. vulgatus</i> TMS 129	12.5	50	6.25	25	3.13
<i>B. distasonis</i> TMS 58	6.25	50	100	>100	6.25
<i>B. distasonis</i> TMS 128	6.25	50	50	>100	6.25
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	6.25	50	100	>100	6.25
<i>B. thetaiotaomicron</i> TMS 126	6.25	50	100	>100	6.25
<i>F. nucleatum</i> TMS 110	12.5	50	12.5	6.25	6.25
<i>F. varium</i> TMS 112	0.39	6.25	12.5	6.25	0.39
<i>F. varium</i> GAI 5566	12.5	50	12.5	100	6.25
<i>F. necrophorum</i> TMS 82	0.39	6.25	6.25	6.25	0.39
<i>V. parvula</i> GAI 5602	0.78	50	3.13	50	0.78

*MIC (μ g/ml)Inoculum size : 10^8 cells/ml

mg/mouse であり、本剤と CPFX が最も優れた治療効果を示した。

5. 局所感染モデルにおける治療効果

K. pneumoniae 3K-25 株による経鼻的肺感染マウスにおける sparfloxacin と CPFX の治療効果を経時的生菌数測定で比較し、Fig. 2 に示した。

無治療群では、感染 7 日後の肺から 10^7 CFU/g レベルの生菌数が検出された。一方、sparfloxacin 投与群では、CPFX 投与群よりやや速やかに生菌数が減少し、感染 5 日後には肺からの生菌数は 6 匹すべてで検出限界以下となった。

E. coli KU-3 株による上行性尿路感染症マウスに対する sparfloxacin および比較薬剤の治療効果を Fig.

3 に示した。無治療群における感染 4 日後の腎組織内の生菌数は $10^4 \sim 10^8$ CFU/g で、6 匹中 4 匹からは 10^8 CFU/g 以上検出された。一方、sparfloxacin、CPFX および OFLX 治療群ではすべてのマウスから 10^5 CFU/g 以下の生菌が検出され、sparfloxacin と OFLX 投与群では 6 匹中 3 匹の生菌数は検出限界以下であった。これら 3 剤の殺菌力は ENX、NFLX より強かった。

S. marcescens KU-21 株を用いた場合、sparfloxacin、CPFX、ENX および OFLX の治療効果は NFLX より優れ、特に OFLX 投与群では 6 匹中 3 匹のマウスからは検出限界以下であった (Fig. 4)。

6. 体内動態

Table 5-1. MIC₅₀ and MIC₉₀ of sparfloxacin and other drugs against clinical isolates

Species (no. of test strains)	Drugs	MIC($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (76)	sparfloxacin	0.012~25	0.05	0.10
	ciprofloxacin	0.05~>100	0.39	1.56
	enoxacin	0.39~>100	0.78	6.25
	ofloxacin	0.10~>100	0.39	0.78
	norfloxacin	0.20~>100	0.78	6.25
MRSA(59)	sparfloxacin	0.025~0.10	0.05	0.10
	ciprofloxacin	0.10~3.13	0.39	1.56
	enoxacin	0.78~6.25	0.78	6.25
	ofloxacin	0.10~1.56	0.39	0.78
	norfloxacin	0.20~12.5	0.78	6.25
<i>S. epidermidis</i> (49)	sparfloxacin	0.025~0.10	0.05	0.10
	ciprofloxacin	0.10~0.39	0.20	0.39
	enoxacin	0.39~1.56	0.39	1.56
	ofloxacin	0.20~0.78	0.39	0.39
	norfloxacin	0.20~1.56	0.39	1.56
<i>S. pyogenes</i> (23)	sparfloxacin	0.10~0.39	0.39	0.39
	ciprofloxacin	0.20~1.56	0.78	0.78
	enoxacin	1.56~25	12.5	12.5
	ofloxacin	0.78~3.13	1.56	1.56
	norfloxacin	1.56~12.5	3.13	6.25
<i>S. pneumoniae</i> (37)	sparfloxacin	0.10~0.39	0.20	0.39
	ciprofloxacin	0.78~3.13	1.56	1.56
	enoxacin	3.13~12.5	12.5	12.5
	ofloxacin	0.78~3.13	1.56	3.13
	norfloxacin	3.13~25	6.25	6.25
<i>E. faecalis</i> (38)	sparfloxacin	0.20~0.78	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.39~3.13	0.78	1.56
	enoxacin	1.56~12.5	6.25	6.25
	ofloxacin	1.56~6.25	3.13	6.25
	norfloxacin	1.56~12.5	3.13	6.25
<i>E. coli</i> (50)	sparfloxacin	$\leq 0.006\sim 0.025$	≤ 0.006	0.012
	ciprofloxacin	0.012~0.05	0.025	0.025
	enoxacin	0.05~0.20	0.10	0.20
	ofloxacin	0.025~0.20	0.10	0.10
	norfloxacin	0.025~0.10	0.05	0.10

Inoculum size : 10^8 cells/ml, agar dilution method

Table 5-2. MIC₉₀ and MIC₅₀ of sparfloxacin and other drugs against clinical isolates

Species (no. of test strains)	Drugs	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>K. pneumoniae</i> (39)	sparfloxacin	$\leq 0.008 \sim 0.10$	0.025	0.05
	ciprofloxacin	0.012 \sim 0.20	0.05	0.10
	enoxacin	0.05 \sim 0.39	0.10	0.20
	ofloxacin	0.025 \sim 0.39	0.10	0.20
	norfloxacin	0.012 \sim 1.56	0.05	0.20
<i>K. oxytoca</i> (27)	sparfloxacin	0.012 \sim 0.39	0.05	0.05
	ciprofloxacin	$\leq 0.008 \sim 0.20$	≤ 0.008	0.012
	enoxacin	0.05 \sim 1.56	0.10	0.78
	ofloxacin	0.025 \sim 0.78	0.10	0.10
	norfloxacin	0.025 \sim 0.78	0.05	0.05
<i>Salmonella</i> spp. (30)	sparfloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.05$	≤ 0.006	0.025
	ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.012$	≤ 0.006	0.012
	enoxacin	0.10 \sim 0.20	0.20	0.20
	ofloxacin	0.012 \sim 0.10	0.025	0.10
	norfloxacin	0.025 \sim 0.20	0.025	0.20
<i>Shigella</i> spp. (30)	sparfloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.012$	≤ 0.006	≤ 0.006
	ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.012$	≤ 0.006	≤ 0.006
	enoxacin	0.05 \sim 0.20	0.10	0.10
	ofloxacin	0.025 \sim 0.10	0.05	0.10
	norfloxacin	0.025 \sim 0.10	0.05	0.05
<i>P. mirabilis</i> (30)	sparfloxacin	0.05 \sim 0.39	0.20	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.05$	0.025	0.025
	enoxacin	0.10 \sim 0.78	0.20	0.39
	ofloxacin	0.025 \sim 0.39	0.10	0.20
	norfloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.20$	≤ 0.006	0.012
<i>P. vulgaris</i> (30)	sparfloxacin	0.05 \sim 0.78	0.10	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.05$	0.012	0.025
	enoxacin	0.05 \sim 0.39	0.10	0.20
	ofloxacin	0.025 \sim 0.39	0.10	0.10
	norfloxacin	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006
<i>P. rettgeri</i> (29)	sparfloxacin	0.012 \sim 6.25	0.10	1.56
	ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.20$	0.025	0.20
	enoxacin	0.05 \sim 1.56	0.20	0.78
	ofloxacin	0.025 \sim 6.25	0.20	1.56
	norfloxacin	0.05 \sim 0.39	0.10	0.39

Inoculum size : 10^8 cells/ml, agar dilution method

Table 5-3. MIC₅₀ and MIC₉₀ of sparfloxacin and other drugs against clinical isolates

Species (no. of test strains)	Drugs	MIC (μg/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. morgani</i> (30)	sparfloxacin	0.05~3.13	0.10	0.39
	ciprofloxacin	≤0.006~0.10	0.012	0.025
	enoxacin	0.10~0.78	0.10	0.20
	ofloxacin	0.05~1.56	0.10	0.20
	norfloxacin	≤0.006~0.20	≤0.006	≤0.006
<i>P. stuartii</i> (30)	sparfloxacin	0.012~0.78	0.10	0.20
	ciprofloxacin	≤0.006~0.78	0.025	0.20
	enoxacin	0.05~6.25	0.39	0.78
	ofloxacin	0.05~3.13	0.20	0.78
	norfloxacin	0.012~6.25	0.10	0.78
<i>S. marcescens</i> (50)	sparfloxacin	0.025~3.13	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.025~1.56	0.10	0.78
	enoxacin	0.05~6.25	0.20	3.13
	ofloxacin	0.05~6.25	0.39	3.13
	norfloxacin	0.012~6.25	0.20	3.13
<i>C. freundii</i> (25)	sparfloxacin	0.012~25	0.05	1.56
	ciprofloxacin	≤0.006~3.13	0.012	0.78
	enoxacin	0.10~12.5	0.20	6.25
	ofloxacin	0.05~12.5	0.10	1.56
	norfloxacin	0.012~3.13	0.10	1.56
<i>E. cloacae</i> (24)	sparfloxacin	≤0.006~3.13	0.025	1.56
	ciprofloxacin	≤0.006~0.78	0.012	0.39
	enoxacin	0.05~6.25	0.20	3.13
	ofloxacin	0.012~3.13	0.05	0.78
	norfloxacin	≤0.006~3.13	0.10	3.13
<i>H. influenzae</i> (33)	sparfloxacin	≤0.006	≤0.006	≤0.006
	ciprofloxacin	≤0.006	≤0.006	≤0.006
	enoxacin	0.05~0.10	0.05	0.05
	ofloxacin	≤0.006~0.025	0.025	0.025
	norfloxacin	0.025	0.025	0.025
<i>N. gonorrhoeae</i> (46)	sparfloxacin	≤0.006~0.10	≤0.006	≤0.006
	ciprofloxacin	≤0.006~0.012	≤0.006	≤0.006
	enoxacin	≤0.006~0.20	0.012	0.025
	ofloxacin	≤0.006~0.025	≤0.006	0.012
	norfloxacin	≤0.006~0.20	0.012	0.025
PPNG ¹⁾ (27)	sparfloxacin	≤0.006	≤0.006	≤0.006
	ciprofloxacin	≤0.006	≤0.006	≤0.006
	enoxacin	≤0.006~0.05	0.05	0.05
	ofloxacin	≤0.006~0.025	0.012	0.012
	norfloxacin	≤0.006~0.05	0.025	0.05

Inoculum size : 10⁸ cells/ml, agar dilution method¹⁾ Penicillinase-producing *N. gonorrhoeae*

Table 5-4. MIC₅₀ and MIC₉₀ of sparfloxacin and other drugs against clinical isolates

Species (no. of test strains)	Drugs	MIC (μg/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>P. aeruginosa</i> (40)	sparfloxacin	0.39~12.5	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.10~3.13	0.20	0.39
	enoxacin	0.39~12.5	1.56	3.13
	ofloxacin	0.39~25	1.56	3.13
	norfloxacin	0.39~12.5	0.78	1.56
GM-r- <i>P. aeruginosa</i> ¹⁾ (26)	sparfloxacin	0.10~6.25	0.78	6.25
	ciprofloxacin	0.05~1.56	0.20	1.56
	enoxacin	0.39~6.25	1.56	6.25
	ofloxacin	0.39~12.5	1.56	3.13
	norfloxacin	0.20~12.5	0.78	6.25
<i>P. cepacia</i> (28)	sparfloxacin	≤0.006~12.5	1.56	6.25
	ciprofloxacin	0.012~12.5	1.56	3.13
	enoxacin	0.10~25	6.25	12.5
	ofloxacin	0.05~25	6.25	12.5
	norfloxacin	0.05~50	6.25	12.5
<i>X. maltophilia</i> (28)	sparfloxacin	0.012~0.78	0.10	0.39
	ciprofloxacin	0.20~6.25	0.78	1.56
	enoxacin	1.56~12.5	1.56	6.25
	ofloxacin	0.20~6.25	0.78	1.56
	norfloxacin	3.13~50	3.13	12.5
<i>A. calcoaceticus</i> (24)	sparfloxacin	≤0.006~0.025	≤0.006	0.012
	ciprofloxacin	≤0.006~0.10	0.025	0.10
	enoxacin	0.20~1.56	0.78	1.56
	ofloxacin	0.012~0.39	0.05	0.20
	norfloxacin	≤0.006~3.13	0.78	1.56
<i>A. xylosoxydans</i> (19)	sparfloxacin	≤0.006~12.5	0.10	12.5
	ciprofloxacin	0.05~25	0.39	12.5
	enoxacin	0.10~50	1.56	25
	ofloxacin	≤0.006~25	0.78	25
	norfloxacin	≤0.006~100	6.25	100
<i>F. meningosepticum</i> (21)	sparfloxacin	≤0.006~0.39	0.20	0.39
	ciprofloxacin	≤0.006~1.56	0.78	1.56
	enoxacin	0.025~12.5	6.25	12.5
	ofloxacin	0.012~3.13	0.78	1.56
	norfloxacin	0.025~50	6.25	12.5
<i>B. fragilis</i> (42)	sparfloxacin	0.78~3.13	0.78	0.78
	ciprofloxacin	0.39~3.13	0.78	0.78
	enoxacin	12.5~100	25	25
	ofloxacin	1.56~12.5	3.13	3.13
	norfloxacin	50~>100	50	100
<i>C. difficile</i> (18)	sparfloxacin	6.25	6.25	6.25
	ciprofloxacin	3.13	3.13	3.13
	enoxacin	50	50	50
	ofloxacin	12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	100	100	100

Inoculum size : 10⁶ cells/ml, agar dilution method¹⁾ Gentamicin-resistant *P. aeruginosa*

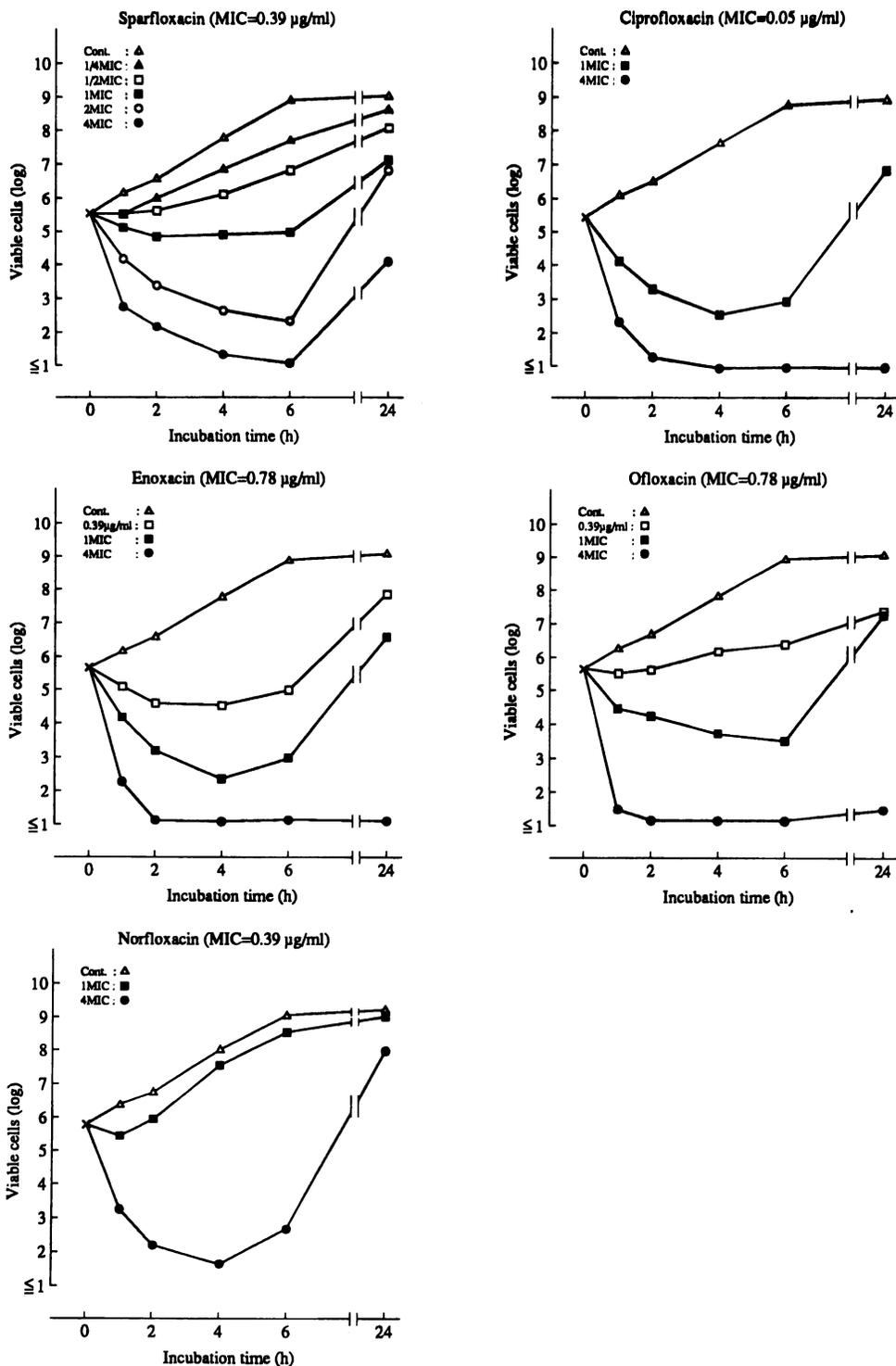


Fig. 1. Bactericidal activity of sparfloxacin and other drugs against *P. aeruginosa* E7

Table 6. Therapeutic efficacy of sparfloxacin and other drugs in genus *Staphylococcus* systemically infected mice

Infected strain (challenge dose : CFU/mouse)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
		10 ^a	10 ^b	
<i>S. aureus</i> Smith (1.6×10^8)	sparfloxacin	0.025	≤ 0.006	0.317 (0.219~0.510)
	ciprofloxacin	0.05	≤ 0.006	0.400 (0.285~0.605)
	ofloxacin	0.10	0.012	0.635 (0.431~0.935)
	enoxacin	0.20	0.025	0.635 (0.431~0.935)
	norfloxacin	0.10	≤ 0.006	3.200 (2.347~4.363)
<i>S. aureus</i> TMS33 (1.5×10^9) imipenem-sensitive	sparfloxacin	0.05	0.05	0.800 (0.587~1.091)
	ciprofloxacin	0.20	0.20	1.600 (1.154~2.218)
	ofloxacin	0.20	0.20	0.504 (0.400~0.635)
	enoxacin	1.56	0.78	3.200 (2.347~4.363)
	norfloxacin	0.78	0.78	3.200 (2.347~4.363)
<i>S. aureus</i> TMS64 (1.1×10^9) imipenem-resistant	sparfloxacin	0.05	0.025	0.400 (0.289~0.555)
	ciprofloxacin	0.20	0.10	0.504 (0.400~0.635)
	ofloxacin	0.20	0.10	0.252 (0.188~0.338)
	enoxacin	1.56	0.78	0.504 (0.400~0.635)
	norfloxacin	0.39	0.39	1.008 (0.753~1.350)

Mouse : ICR, 4 weeks-old, Male, 19 ± 1 g, 6 animals/group

ED₅₀ : Van der Waerden method

MLD : *S. aureus* Smith (6.5×10^8 CFU/mouse), *S. aureus* TMS33 (6.1×10^8),
S. aureus TMS64 (4.0×10^8)

Drugs were administered orally to mice at 1 h after infection.

Mucin was added at a final concentration of 5%.

Sparfloxacin および対照薬剤 2 mg/mouse と 1 mg/mouse を経口投与後のマウス血清中、肺および腎内濃度を測定した結果を Fig. 5 (a~c) に示した。なお、NFLX 1 mg/mouse 投与群では測定した各試料中の濃度は測定限界以下であったので、2 mg/mouse 投与群について述べる。

1) 血清中濃度 (Fig. 5-a)

Sparfloxacin の血清中ピーク値は投与 30 分後の 5.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、CPFEX (7.4 $\mu\text{g/ml}$), OFLX (18.0 $\mu\text{g/ml}$), ENX (8.5 $\mu\text{g/ml}$) より低く、NFLX (1.6 $\mu\text{g/ml}$) より高かった。また投与 6 時間後の各薬剤の濃度は、sparfloxacin ; 1.4 $\mu\text{g/ml}$, CPFEX ; 0.75 $\mu\text{g/ml}$, OFLX ; 2.05 $\mu\text{g/ml}$, ENX ; 2.4 $\mu\text{g/ml}$, NFLX ; 検出限界以下であり、本剤は ENX と同様の維持パターンを示した。

2) 肺内濃度 (Fig. 5-b)

肺内濃度ピーク値は、sparfloxacin ; 22.0 $\mu\text{g/g}$ (投与後 15 分), CPFEX ; 14.0 $\mu\text{g/g}$ (30 分), OFLX ; 21.0 $\mu\text{g/g}$ (30 分), ENX ; 15.0 $\mu\text{g/g}$ (30 分), NFLX ; 3.9 $\mu\text{g/g}$ (30 分) であった。血清中濃度に対する肺内濃度比は、sparfloxacin で約 4 倍, CPFEX で約 2 倍, OFLX で約 1 倍, ENX で約 2 倍, NFLX で約 2 倍であった。

3) 腎内濃度 (Fig. 5-c)

腎内濃度ピーク値は、sparfloxacin ; 7.9 $\mu\text{g/g}$ (投与後 15 分), CPFEX ; 9.6 $\mu\text{g/g}$ (投与後 30 分), OFLX ; 13.7 $\mu\text{g/g}$ (投与後 30 分), ENX ; 14.5 $\mu\text{g/g}$ (投与後 30 分), NFLX ; 9.8 $\mu\text{g/g}$ (投与後 30 分) であり、投与 6 時間後の各薬剤の濃度は sparfloxacin ; 3.8 $\mu\text{g/g}$, CPFEX ; 2.0 $\mu\text{g/g}$, OFLX ; 3.6 $\mu\text{g/g}$, ENX ; 2.7 $\mu\text{g/g}$, NFLX ; 検出限界以下であった。

Table 7. Therapeutic efficacy of sparfloxacin and other drugs in Gram-negative bacteria systemically infected mice

Infected strain (challenge dose : CFU/mouse)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
		10 ^a	10 ^a	
<i>E. coli</i> C11 (7.5×10^4)	sparfloxacin	≤ 0.006	≤ 0.006	0.0001 (0~0.0002)
	ciprofloxacin	≤ 0.006	≤ 0.006	0.0008 (0~0.0010)
	ofloxacin	0.012	0.012	0.0005 (0~0.0007)
	enoxacin	0.10	0.05	0.0008 (0~0.0008)
	norfloxacin	0.025	0.025	0.0039 (0~0.0053)
<i>K. pneumoniae</i> 3K-25 (1.1×10^3)	sparfloxacin	0.025	0.025	0.005 (0.004~0.006)
	ciprofloxacin	0.025	0.012	0.008 (0.005~0.013)
	ofloxacin	1.56	0.05	0.008 (0.005~0.013)
	enoxacin	3.13	0.20	0.016 (0.012~0.021)
	norfloxacin	3.13	0.10	0.063 (0.041~0.098)
<i>S. marcescens</i> No.2 (7.4×10^6)	sparfloxacin	3.13	0.78	0.079 (0.053~0.118)
	ciprofloxacin	0.20	0.025	0.020 (0.016~0.025)
	ofloxacin	1.56	0.20	0.025 (0.018~0.035)
	enoxacin	0.78	0.39	0.032 (0.025~0.040)
	norfloxacin	1.56	0.10	0.040 (0.027~0.058)
<i>P. aeruginosa</i> E7 (1.5×10^6)	sparfloxacin	0.39	0.39	0.098 (0.052~0.122)
	ciprofloxacin	0.20	0.05	0.032 (0.025~0.040)
	ofloxacin	1.56	0.78	0.252 (0.171~0.371)
	enoxacin	0.78	0.78	0.200 (0.138~0.290)
	norfloxacin	0.78	0.39	0.400 (0.265~0.605)
Gentamicin-resistant <i>P. aeruginosa</i> TMS 11 (3.6×10^5)	sparfloxacin	1.56	0.39	0.159 (0.108~0.234)
	ciprofloxacin	0.39	0.20	0.200 (0.138~0.290)
<i>P. aeruginosa</i> TMS 11 (3.6×10^5)	ofloxacin	3.13	1.56	0.317 (0.198~0.510)
	enoxacin	1.56	1.56	0.317 (0.219~0.461)
	norfloxacin	1.56	0.78	0.400 (0.246~0.649)

Mouse : ICR, 4 weeks-old, Male, 19 ± 1 g, 6 animals/group

ED₅₀ : Van der Waerden method

MLD : *E. coli* C11 (1.0×10^3 CFU/mouse), *K. pneumoniae* 3K-25 (1.0×10^3),
S. marcescens No.2 (1.0×10^6), *P. aeruginosa* E7 (5.5×10^3),
Gentamicin-resistant *P. aeruginosa* TMS 11 (1.7×10^4)

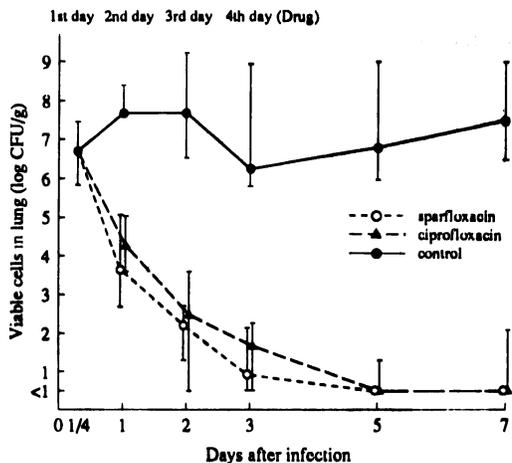
Drugs were administered orally to mice at 1 h after infection.

Mucin was added at a final concentration of 5%.

Ⅲ. 考 察

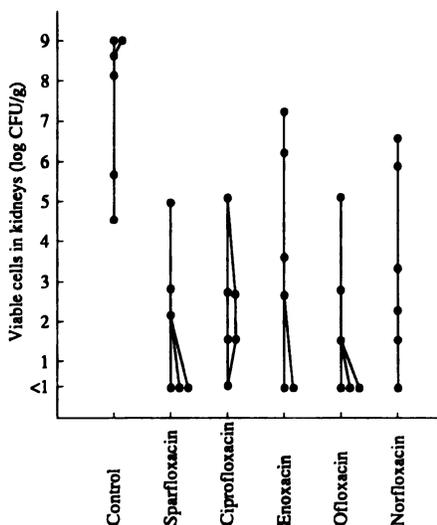
ニューキノロン剤は、特徴の1つとしてグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広く強い抗菌活性を持っている。既存のニューキノロン剤の中ではCPFXが最も強い抗菌活性を示す⁸⁾。SparfloxacinはこのCPFX

と同等かやや強い抗菌力であった。特に現在難治性細菌感染症の原因菌の代表とされているMRSAや*P. aeruginosa*に対しても、本剤はCPFXと同等の*in vitro*, *in vivo*抗菌活性を示した。また局所感染モデルとして用いた上行性尿路感染および肺感染マウスにおい



Organism : *K. pneumoniae* 3K-25
 Mouse : ICR, 4 weeks-old, male, 19±1 g, 6 animals/group
 Challenge dose : transnasal inoculation (20 µl : 1.3×10⁷ CFU/mouse)
 Therapy : P.O., once a day for 4 days, each 1 mg/mouse
 MIC (µg/ml, 10⁶ CFU/ml) : sparfloracin, ciprofloxacin (0.025, 0.012)
 — : The data represent the range of each value of 6 animals

Fig. 2. Therapeutic effect of sparfloracin and ciprofloxacin in respiratory tract infection with *K. pneumoniae*



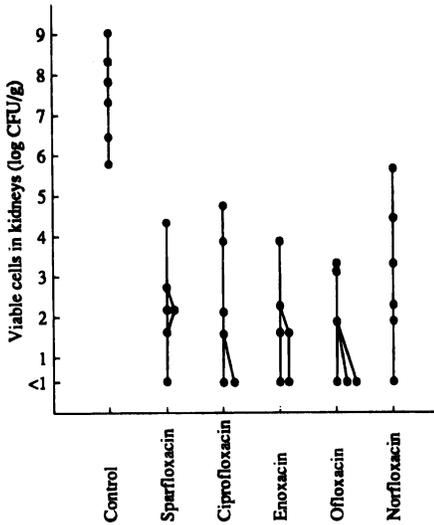
ても、本剤は CPFX と同等で他剤より優れた治療効果を得た。この理由として、*in vitro* 抗菌力が強いこと、血中濃度維持が良好であること、肺など組織移行性および組織濃度維持が良好なことなどがあげられよう。しかも、本剤のこのような *in vivo* での特徴を考慮すると、ヒトの体内動態がマウスの *in vivo* での体内動態と類似のパターンであるならば、臨床での有効性と投与回数軽減の可能性は高いと考えられた。

Challenge dose : 1.43×10⁷ CFU/mouse
 Therapy : 0.5mg/mouse, p.o., 2 times/day×3 days

Drugs	MIC (µg/ml)	
	10 ⁸	10 ⁶
Sparfloracin	≤0.006	≤0.006
Ciprofloxacin	≤0.006	≤0.006
Enoxacin	0.20	0.20
Ofloxacin	0.05	0.05
Norfloxacin	0.05	0.05

Mouse : ICR, 4 weeks-old, female, 19±1 g, 6 animals

Fig. 3. Therapeutic effect of sparfloracin and other drugs against experimental urinary tract infection in mice due to *E. coli* KU-3



Challenge dose : 2.8×10^7 CFU/mouse
 Therapy : 0.5mg/mouse, p.o., 2 times/day \times 3 days

Drugs	MIC (μ g/ml)	
	10 ^a	10 ^b
Sparfloxacin	1.56	1.56
Ciprofloxacin	0.78	0.78
Enoxacin	6.25	12.5
Ofloxacin	3.13	3.13
Norfloxacin	3.13	3.13

Mouse : ICR, 4 weeks-old, female, 19 ± 1 g, 6 animals

Fig. 4. Therapeutic effect of sparfloxacin and other drugs against experimental urinary tract infection in mice due to *S. marcescens* KU-21

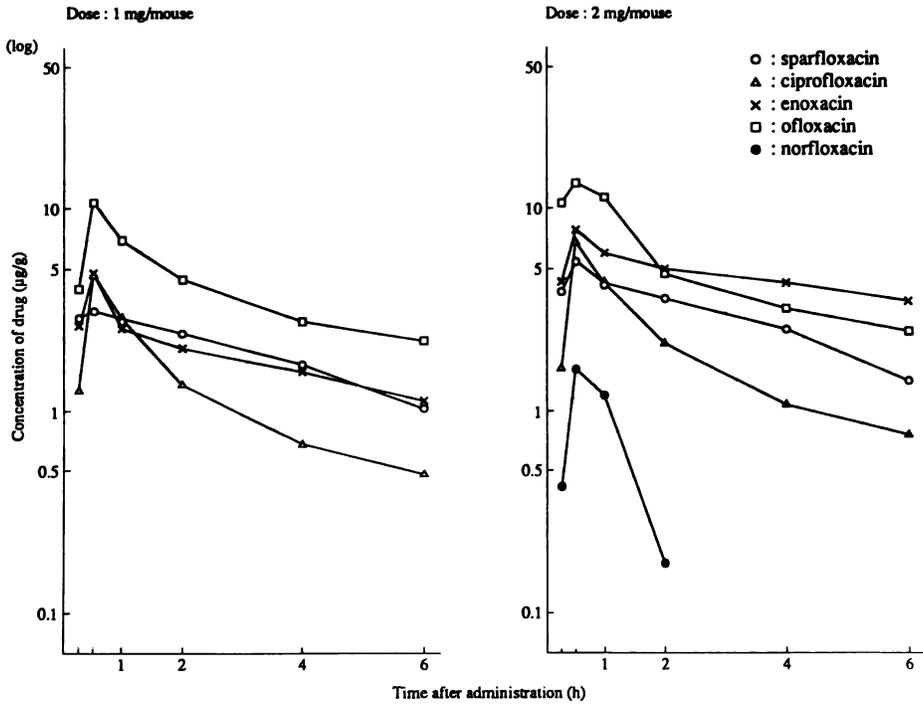


Fig. 5 -a. The concentration of each drug in serum

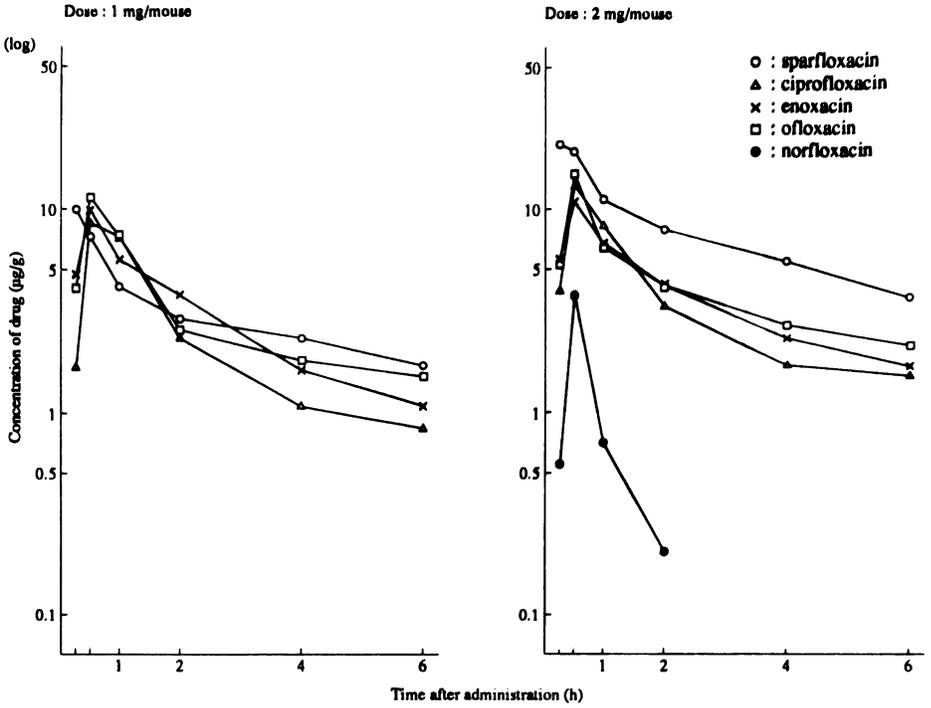


Fig. 5 -b. The concentration of each drug in lung

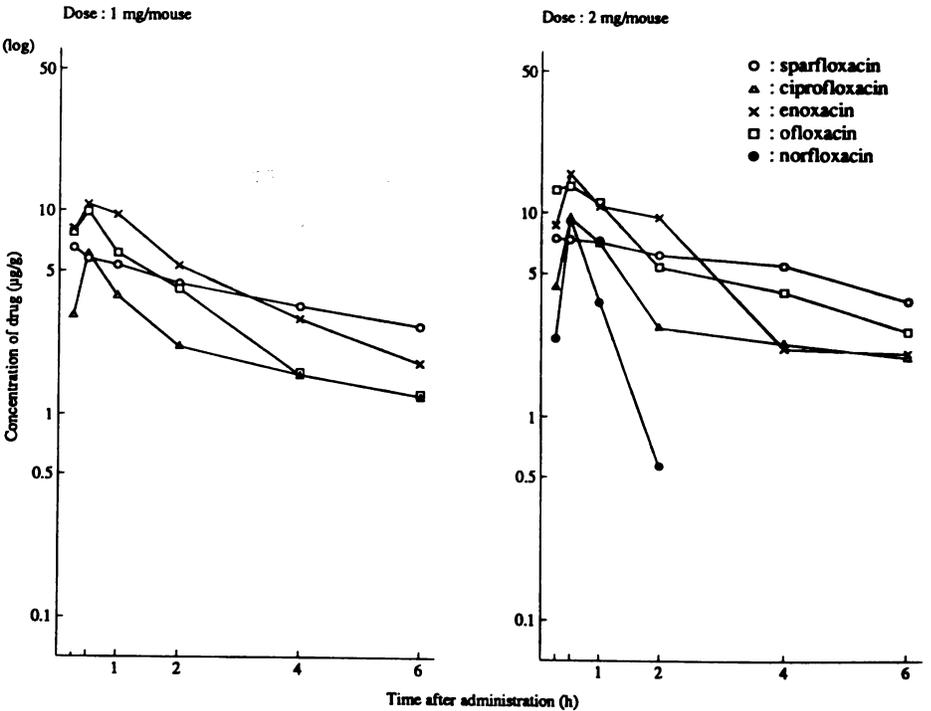


Fig. 5 -c. The concentration of each drug in kidneys

文 献

- 1) Nakamura S, et al. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1167~1173, 1989
- 2) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 3) Nakamura S, Kurobe N, Ohue T, Hashimoto M and Shimizu M : Pharmacokinetics of a novel quinolone, AT-4140, in animals. *Antimicrob Agents Chemother* 34 : 89~93, 1990
- 4) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法改訂について. *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
- 5) 日本化学療法学会 : 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27 : 559~560, 1979
- 6) 宮崎修一, 大野 章, 北矢 進, 草地信也, 五島 遼智子 : 呼吸器感染における *H. influenzae* および *S. pneumoniae* の組織親和性と発症機序に関する実験的研究. *感染症学雑誌* 61 : 310~317, 1987
- 7) 大森康男, 小川正俊, 宮崎修一, 五島遼智子 : 各種グラム陰性桿菌による実験的尿路感染症に関する基礎的研究. *Chemotherapy* 30 : 1237~1250, 1982
- 8) 五島遼智子, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾 : 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用. *Chemotherapy* 33 (S-7) : 18~30, 1985

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF A NEW QUINOLONE, SPARFLOXACIN

Sachiko Goto, Shuichi Miyazaki,
Akiyoshi Tsuji and Yasuko Kaneko

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University
5-21-16 Omori-nishi, Ohta-ku, Tokyo 143, Japan

We compared the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of sparfloxacin, a newly synthesized quinolone, with those of ciprofloxacin, enoxacin, ofloxacin and norfloxacin, and obtained the following results.

1. Sparfloxacin proved to have a broad antibacterial spectrum, and its *in vitro* activity against Gram-positive cocci of *Staphylococcus* spp., including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Enterococcus faecalis*, was more potent than that of the other four reference quinolones. Against the family of *Enterobacteriaceae* and glucose-nonfermenting bacteria, *Bacteroides fragilis* and *Clostridium difficile*, the *in vitro* activity of sparfloxacin was the same or lower than that of ciprofloxacin, and more potent than that of the other drugs.

2. The therapeutic efficacy of sparfloxacin was the same as that of ciprofloxacin and ofloxacin against experimental mouse models, i.e. systemic infections with MRSA and *Pseudomonas aeruginosa*, respiratory infections with *Klebsiella pneumoniae* and urinary tract infections with *Escherichia coli* and *Serratia marcescens*.

3. The maximum concentrations of sparfloxacin in mouse serum and kidneys following oral administration were lower than those of ofloxacin and enoxacin. However, the concentrations of sparfloxacin in lung were the highest among the drugs tested and the time-course levels of sparfloxacin were better than those of the reference drugs, and the $T_{1/2}$ and AUC of sparfloxacin revealed high values.