

ニューキノロン系抗菌剤levofloxacin(DR-3355)の*in vitro*, *in vivo* 抗菌作用

五島瑛智子・宮崎修一・石田佳久

東邦大学医学部微生物学教室\*

Levofloxacin(LVFX, DR-3355)の*in vitro*, *in vivo*抗菌力を対照薬剤(ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, lomefloxacin, tosufloxacin, cefpodoxime-proxetil, DR-3354)と比較検討した。LVFXの試験管内抗菌活性はグラム陽性菌からグラム陰性菌にわたり幅広い抗菌力を有することを確認した。また、OFLXとの比較では、すべての菌株において同等かそれ以上の優れた抗菌力を示した。マウス全身感染モデルにおける治療効果においても対照薬剤とほぼ同等か、それ以上の成績を示し、特にmethicillin耐性*Staphylococcus aureus*(MRSA)に対しても被験薬剤中最も優れた治療効果を示した。この治療効果は、LVFXの優れた抗菌力と良好な血中移行性によるものと考えられる。

(試験実施期間：昭和63年1月1日～平成元年3月31日)

**Key words** : ニューキノロン, Levofloxacin(LVFX), *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力

Levofloxacin(LVFX, DR-3355)は、ラセミ体である ofloxacin(OFLX)の一方の光学活性体であり、第一製薬研究所において合成されたニューキノロン系抗菌剤である。

LVFXはグラム陽性菌からグラム陰性菌にわたり幅広い抗菌力を有することが明らかにされている<sup>1)</sup>。また、本剤はOFLXと同程度の優れた経口吸収性、組織移行性および排泄性を有することが確認されている<sup>2)</sup>。

本報告は、LVFXの*in vitro*, *in vivo*抗菌作用についてOFLX<sup>3)</sup>, ciprofloxacin<sup>4)</sup>(CPFX), enoxacin<sup>5)</sup>(ENX), norfloxacin<sup>6)</sup>(NFLX), lomefloxacin<sup>7)</sup>(LFLX), tosufloxacin<sup>8)</sup>(TFLX), cefpodoxime-proxetil<sup>9)</sup>(CPDX-PR), DR-3354と比較した成績について記述した。

## I. 材料と方法

### 1. 使用菌株

教室保存株および昭和61年～63年の間に臨床材料から分離した当教室保存のグラム陽性菌およびグラム陰性菌を使用した。

### 2. 使用薬剤

LVFX(976 $\mu$ g/mg, 第一製薬)  
OFLX(1000 $\mu$ g/mg, 第一製薬)  
CPFX(1000 $\mu$ g/mg, バイエル薬品)  
ENX(922 $\mu$ g/mg, 大日本製薬)  
NFLX(1000 $\mu$ g/mg, 杏林製薬)  
LFLX(906 $\mu$ g/mg, 塩野義製薬・北陸製薬)  
TFLX(1000 $\mu$ g/mg, 富山化学)  
CPDX-PR(740 $\mu$ g/mg, 三共)

CPDX [(909 $\mu$ g/mg, 三共), CPDX-PRの活性本体]

DR-3354(976 $\mu$ g/mg, 第一製薬)

### 3. 感受性測定

前培養にMueller-Hinton broth(MHB:Difco), 感受性測定にMueller-Hinton medium(MHM:Difco)を用いて、日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法<sup>10)</sup>に準じて行った。

*Streptococcus pyogenes* および *Streptococcus pneumoniae* では、前培養にTodd Hewitt broth(THB:Difco)を使用し、測定培地としてはMHMに5%の割合で馬血液を加えたものを用いた。

*Haemophilus influenzae* では、MHMに5%の割合でFildes enrichment(Difco)を加えたものを測定培地とした。

*Bordetella pertussis* の場合、20%馬血液添加のBordet-Gengou medium(Difco)にて48時間の前培養菌を1% casamino acidを含む0.35% NaCl液に懸濁した。測定培地としては10%馬血液添加のBordet-Gengou mediumを使用し48時間培養した。

*Neisseria gonorrhoeae* では、supplementとして、cocarboxylase 0.001g, glucose 20g, glutamine 0.5gを蒸留水100mlに溶解し、ミリポアフィルター(0.45 $\mu$ m; 日本ミリポア工業)で濾過滅菌後、2%の割合でGC medium base(Difco)に加えたものを測定培地とし、ローソク培養法にて培養した。

嫌気性菌の場合、前培養にGAMブイヨン(日水),

\*〒143 東京都大田区大森西5-21-16

Table 1. Antibacterial spectrum of levofloxacin and other drugs

| Organism                          | Inoculum size : 10 <sup>6</sup> CFU/ml |           |               |          |              |              |              |         |
|-----------------------------------|--|-----------|---------------|----------|--------------|--------------|--------------|---------|
|                                   | MIC (μg/ml)                            |           |               |          |              |              |              |         |
|                                   | levofloxacin                           | ofloxacin | ciprofloxacin | enoxacin | lomefloxacin | tosufloxacin | cefepodoxime | DR-3354 |
| <i>S. aureus</i> 209-P            | 0.10                                   | 0.10      | 0.05          | 0.20     | 0.39         | 0.025        | 0.78         | 12.5    |
| <i>S. epidermidis</i> ATCC 13228  | 0.20                                   | 0.39      | 0.39          | 0.78     | 0.20         | 0.10         | 0.39         | 25      |
| <i>S. pyogenes</i> ATCC 10389     | 0.39                                   | 0.78      | 0.39          | 3.13     | 3.13         | 0.10         | ≤0.006       | >100    |
| <i>S. pneumoniae</i> type II      | 0.78                                   | 1.56      | 1.56          | 12.5     | 6.25         | 0.20         | 0.012        | >100    |
| <i>S. pneumoniae</i> type III     | 0.78                                   | 1.56      | 0.78          | 12.5     | 3.13         | 0.20         | 0.012        | >100    |
| <i>M. luteus</i> ATCC 9341        | 0.10                                   | 0.10      | 0.10          | 6.25     | 0.39         | 0.025        | 0.025        | 6.25    |
| <i>E. faecalis</i> TMS-64         | 0.78                                   | 1.56      | 0.39          | 6.25     | 3.13         | 0.20         | >100         | >100    |
| <i>B. subtilis</i> ATCC 6633      | 0.20                                   | 0.39      | 0.20          | 0.20     | 0.78         | 0.20         | 0.78         | 25      |
| <i>E. coli</i> NIHJ JC-2          | 0.025                                  | 0.025     | ≤0.006        | 0.10     | 0.10         | 0.012        | 0.025        | 0.39    |
| <i>K. pneumoniae</i> IFO 3512     | ≤0.006                                 | 0.012     | ≤0.006        | 0.10     | 0.012        | ≤0.006       | ≤0.006       | 0.20    |
| <i>K. oxytoca</i> 1               | 0.05                                   | 0.10      | 0.025         | 0.10     | 0.20         | 0.05         | 0.025        | 3.13    |
| <i>S. flexneri</i> 2a2            | 0.39                                   | 0.78      | 0.39          | 1.56     | 0.39         | 0.10         | >100         | 25      |
| <i>S. typhi</i> S60               | 0.025                                  | 0.025     | ≤0.006        | 0.05     | 0.10         | ≤0.006       | 0.20         | 0.78    |
| <i>V. cholerae</i> 569B           | ≤0.006                                 | ≤0.006    | ≤0.006        | 0.012    | ≤0.006       | ≤0.006       | 0.012        | 0.10    |
| <i>P. mirabilis</i> 1287          | 0.025                                  | 0.025     | 0.012         | 0.10     | 0.10         | 0.10         | 0.012        | 1.56    |
| <i>P. vulgaris</i> IFO 3851       | 0.10                                   | 0.20      | 0.10          | 0.10     | 0.20         | 0.025        | 0.012        | 6.25    |
| <i>M. morgani</i> IFO 3848        | ≤0.006                                 | 0.025     | ≤0.006        | 0.05     | 0.10         | 0.05         | ≤0.006       | 0.78    |
| <i>P. rettgeri</i> IFO 13501      | 0.05                                   | 0.05      | 0.012         | 0.05     | 0.10         | 0.025        | ≤0.006       | 3.13    |
| <i>P. inconstans</i> IFO 12930    | 0.025                                  | 0.05      | ≤0.006        | 0.20     | 0.05         | 0.10         | ≤0.006       | 0.78    |
| <i>S. marcescens</i> IFO 12648    | 0.10                                   | 0.10      | 0.05          | 0.10     | 0.20         | 0.10         | 0.20         | 3.13    |
| <i>C. freundii</i> 2              | 0.05                                   | 0.05      | 0.012         | 0.05     | 0.20         | 0.025        | 0.78         | 1.56    |
| <i>P. aeruginosa</i> IFO 3445     | 0.78                                   | 3.13      | 0.39          | 0.78     | 1.56         | 0.39         | >100         | 50      |
| <i>P. putida</i> ATCC 17464       | 0.025                                  | 0.05      | ≤0.006        | 0.05     | 0.20         | ≤0.006       | 6.25         | 1.56    |
| <i>F. meningosepticum</i> TMS-466 | 1.56                                   | 1.56      | 1.56          | 6.25     | 6.25         | 0.78         | 25           | 50      |

Table 2. Antibacterial spectrum of levofloxacin and other drugs

| Organism                          | Inoculum size : 10 <sup>8</sup> CFU/ml |           |               |          |              |              |              |         |
|-----------------------------------|--|-----------|---------------|----------|--------------|--------------|--------------|---------|
|                                   | MIC (μg/ml)                            |           |               |          |              |              |              |         |
|                                   | levofloxacin                           | ofloxacin | ciprofloxacin | enoxacin | lomefloxacin | tosufloxacin | cefepodoxime | DR-3354 |
| <i>S. aureus</i> 209-P            | 0.10                                   | 0.20      | 0.10          | 0.20     | 0.78         | 0.025        | 1.56         | 12.5    |
| <i>S. epidermidis</i> ATCC 13228  | 0.39                                   | 0.78      | 0.78          | 1.56     | 1.56         | 0.20         | 0.39         | 50      |
| <i>S. pyogenes</i> ATCC 10389     | 0.78                                   | 1.56      | 1.56          | 12.5     | 25           | 0.20         | 0.012        | >100    |
| <i>S. pneumoniae</i> type II      | 1.56                                   | 3.13      | 3.13          | 50       | 25           | 0.39         | 0.012        | >100    |
| <i>S. pneumoniae</i> type III     | 1.56                                   | 3.13      | 3.13          | 50       | 25           | 0.39         | 0.012        | >100    |
| <i>M. luteus</i> ATCC 9341        | 0.10                                   | 0.20      | 0.20          | 6.25     | 0.39         | 0.05         | 0.20         | 12.5    |
| <i>E. faecalis</i> TMS-64         | 0.78                                   | 1.56      | 0.78          | 6.25     | 6.25         | 0.39         | >100         | >100    |
| <i>B. subtilis</i> ATCC 6633      | 0.39                                   | 0.78      | 0.39          | 0.39     | 1.56         | 0.39         | 6.25         | 25      |
| <i>E. coli</i> NIHJ JC-2          | 0.025                                  | 0.025     | ≤0.006        | 0.10     | 0.10         | 0.025        | 0.20         | 0.78    |
| <i>K. pneumoniae</i> IFO 3512     | 0.012                                  | 0.012     | ≤0.006        | 0.20     | 0.025        | ≤0.006       | ≤0.006       | 0.39    |
| <i>K. oxytoca</i> 1               | 0.10                                   | 0.10      | 0.025         | 0.20     | 0.39         | 0.05         | 0.20         | 12.5    |
| <i>S. flexneri</i> 2a2            | 0.39                                   | 0.78      | 0.78          | 3.13     | 1.56         | 0.10         | >100         | 25      |
| <i>S. typhi</i> S60               | 0.025                                  | 0.05      | 0.012         | 0.10     | 0.20         | 0.012        | 0.20         | 1.56    |
| <i>V. cholerae</i> 569B           | ≤0.006                                 | ≤0.006    | ≤0.006        | 0.012    | 0.012        | ≤0.006       | 0.025        | 0.20    |
| <i>P. mirabilis</i> 1287          | 0.025                                  | 0.10      | 0.05          | 0.10     | 0.10         | 0.39         | 25           | 3.13    |
| <i>P. vulgaris</i> IFO 3851       | 0.20                                   | 0.20      | 0.39          | 0.10     | 0.39         | 0.05         | 0.05         | 12.5    |
| <i>M. morgani</i> IFO 3848        | 0.025                                  | 0.025     | ≤0.006        | 0.10     | 0.10         | 0.10         | 0.10         | 0.78    |
| <i>P. rettgeri</i> IFO 13501      | 0.05                                   | 0.10      | 0.025         | 0.10     | 0.20         | 0.025        | ≤0.006       | 6.25    |
| <i>P. inconstans</i> IFO 12930    | 0.025                                  | 0.05      | 0.012         | 0.39     | 0.10         | 0.10         | 0.025        | 0.78    |
| <i>S. marcescens</i> IFO 12648    | 0.10                                   | 0.20      | 0.05          | 0.20     | 1.56         | 0.20         | 0.39         | 12.5    |
| <i>C. freundii</i> 2              | 0.05                                   | 0.10      | 0.012         | 0.10     | 0.20         | 0.025        | 6.25         | 1.56    |
| <i>P. aeruginosa</i> IFO 3445     | 6.25                                   | 12.5      | 3.13          | 6.25     | 12.5         | 3.13         | >100         | >100    |
| <i>P. putida</i> ATCC 17464       | 0.05                                   | 0.20      | 0.025         | 1.56     | 3.13         | ≤0.006       | 6.25         | 3.13    |
| <i>F. meningosepticum</i> TMS-466 | 3.13                                   | 3.13      | 1.56          | 6.25     | 6.25         | 3.13         | 50           | 100     |

測定にはGAM寒天培地(日水)を使用し、嫌気ボックスにて48時間培養した。

#### 4. 殺菌作用

*Pseudomonas aeruginosa* E7および*Staphylococcus aureus* TMS-64株をMHBにて37℃, 18時間前培養し、この培養菌液をMHBに接種し菌数が約 $10^6$ CFU/mlになった時、LVFXおよび対照薬剤の1/8, 1/4, 1/2, 1および2MIC量を添加し、37℃で振盪培養した。薬剤添加後1, 3, 6, 9および24時間後に生菌数を測定した。

#### 5. マウス全身感染における治療効果

マウスはICR系, 4週齢, 雄, 体重 $19 \pm 1$ gを使用した。使用菌株は*S. aureus* Smith, methicillin(DMPPC)耐性*S. aureus* TMS-33, DMPPC耐性*S. aureus* TMS-64, *Escherichia coli* C11, *Klebsiella pneumoniae* 3K-25, *Serratia marcescens* No.2, *P. aeruginosa* E7, gentamicin (GM) 耐性*P. aeruginosa* TMS-11を用いた。

Heart Infusion Agar (HIA, Difco)で各菌株を20時間培養後、菌体を集菌し生理食塩水に浮遊させた後、吸光度を測定し、所定の菌量に生理食塩水で希釈し、10% gastric mucin(Difco)を等量加え、腹腔内に接種した。感染1時間後に経口投与にて1回、LVFXおよび対照薬剤による治療を行った。感染後5日間生死を観察し、マウスの生死からVan der Waerden methodによりED<sub>50</sub>を算出した。

#### 6. マウス血清中濃度

マウス実験感染に使用したものと同条件のものを使用した。1群8匹としLVFXおよび対照薬剤を経口投与した。投与後15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間および6時間目に断頭採血した血液の一定量を1群ずつプールし、遠心分離後の血清中濃度をLVFX, OFLX, CPF, TFLXは*E. coli* Kp株を, NFLXは*E. coli* NIHJ JC-2株を検定菌とする薄層ディスク法にて測定した。検量線は薬剤をそれぞれマウス血清により希釈して作

Table 3. Antibacterial spectrum of levofloxacin and other drugs against anaerobic bacteria

| Organism                            | Inoculum size : $10^6$ CFU/ml |           |               |          |              |              |              |         |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------|---------------|----------|--------------|--------------|--------------|---------|
|                                     | MIC ( $\mu$ g/ml)             |           |               |          |              |              |              |         |
|                                     | levofloxacin                  | ofloxacin | ciprofloxacin | enoxacin | lomefloxacin | tosufloxacin | cefepodoxime | DR-3354 |
| <i>P. anaerobius</i> GAI 5506       | 0.20                          | 0.39      | 0.10          | 12.5     | 1.56         | 0.39         | 0.20         | 100     |
| <i>P. magnus</i> ATCC 14956         | 1.56                          | 3.13      | 3.13          | 12.5     | 12.5         | 6.25         | 0.78         | 100     |
| <i>P. asaccharolyticus</i> GM 1003  | 0.78                          | 1.56      | 0.39          | 25       | 6.25         | 12.5         | 25           | >100    |
| <i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83   | 0.39                          | 0.78      | 0.20          | 12.5     | 3.13         | 0.39         | 0.39         | 100     |
| <i>E. limosum</i> GAI 5456          | 3.13                          | 3.13      | 3.13          | 12.5     | 12.5         | 3.13         | 0.39         | 100     |
| <i>C. botulinum</i> type A          | 0.05                          | 0.10      | 0.05          | 0.78     | 0.20         | 0.10         | 6.25         | 6.25    |
| <i>C. botulinum</i> type B          | 1.56                          | 3.13      | 0.39          | 50       | 12.5         | 1.56         | >100         | >100    |
| <i>C. botulinum</i> type C          | 0.10                          | 0.20      | 0.05          | 0.78     | 0.39         | 0.20         | 0.39         | 25      |
| <i>C. botulinum</i> type D          | 0.05                          | 0.10      | 0.025         | 0.39     | 0.20         | 0.05         | 3.13         | 3.13    |
| <i>C. botulinum</i> type E          | 0.10                          | 0.20      | 0.05          | 0.78     | 0.39         | 0.10         | 0.20         | 25      |
| <i>C. botulinum</i> type F          | 0.05                          | 0.10      | 0.025         | 0.39     | 0.20         | 0.05         | 3.13         | 3.13    |
| <i>C. difficile</i> TMS 29          | 6.25                          | 12.5      | 3.13          | 50       | 50           | 50           | 100          | >100    |
| <i>C. perfringens</i> ATCC 13123    | 0.39                          | 0.78      | 0.20          | 3.13     | 1.56         | 0.39         | 0.025        | 100     |
| <i>C. perfringens</i> GM 1006       | 0.39                          | 0.78      | 0.20          | 3.13     | 1.56         | 0.39         | 0.025        | 100     |
| <i>C. tetani</i> TMS 89             | 0.10                          | 0.20      | 0.05          | 0.78     | 0.39         | 0.10         | 6.25         | 6.25    |
| <i>C. sporogenes</i> TMS 118        | 0.10                          | 0.20      | 0.05          | 0.78     | 0.39         | 0.20         | 0.39         | 25      |
| <i>B. fragilis</i> GM 7004          | 1.56                          | 3.13      | 0.78          | 25       | 12.5         | 6.25         | >100         | >100    |
| <i>B. fragilis</i> TMS 26           | 1.56                          | 3.13      | 0.78          | 25       | 12.5         | 6.25         | 6.25         | >100    |
| <i>B. vulgatus</i> ATCC 29327       | 0.78                          | 1.56      | 0.39          | 50       | 6.25         | 1.56         | 3.13         | >100    |
| <i>B. vulgatus</i> TMS 129          | 0.78                          | 1.56      | 0.39          | 50       | 6.25         | 1.56         | 3.13         | >100    |
| <i>B. distasonis</i> TMS 58         | 12.5                          | 25        | 3.13          | 25       | 100          | 50           | 12.5         | >100    |
| <i>B. distasonis</i> TMS 128        | 12.5                          | 25        | 3.13          | 25       | 100          | 50           | 12.5         | >100    |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304 | 12.5                          | 25        | 3.13          | 25       | 100          | 50           | 6.25         | >100    |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> TMS 126  | 12.5                          | 25        | 3.13          | 25       | 100          | 50           | 12.5         | >100    |
| <i>F. nucleatum</i> TMS 110         | 6.25                          | 12.5      | 3.13          | 50       | 50           | 25           | >100         | >100    |
| <i>F. nucleatum</i> GAI 5438        | 0.78                          | 0.78      | 0.012         | 3.13     | 1.56         | 3.13         | $\leq 0.006$ | 6.25    |
| <i>F. varium</i> TMS 112            | 3.13                          | 3.13      | 0.20          | 3.13     | 12.5         | 0.39         | 0.025        | 100     |
| <i>F. varium</i> GAI 5566           | 6.25                          | 12.5      | 3.13          | 50       | 50           | 12.5         | 12.5         | >100    |
| <i>F. necrophorum</i> TMS 82        | 3.13                          | 3.13      | 0.20          | 3.13     | 12.5         | 0.39         | 0.025        | 100     |
| <i>V. parvula</i> GAI 5602          | 3.13                          | 3.13      | 0.78          | 50       | 25           | 3.13         | 0.20         | >100    |

製した。

## II. 実験成績

### 1. 抗菌スペクトラム

当教室保存の各種グラム陽性菌、ブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌および嫌気性菌に対するLVFXの抗菌力をOFLX, CPFX, ENX, LFLX, TFLXおよびCPDXと比較した(Table 1~4)。

接種菌量 $10^6$ CFU/mlにおいて、LVFXの抗菌力はグラム陽性菌ではTFLXに、グラム陰性菌ではCPFXの抗菌力に劣るものの、その他の被験薬剤と同等かそれ以上の抗菌力を示した。またOFLXとの比較では、すべての菌株において同等かそれ以上の抗菌力を示した。嫌気性菌に対してLVFXは、CPFXには劣るもののその他の対照薬剤よりも強い抗菌力を示した。

接種菌量 $10^8$ CFU/mlにおいてもほぼ同様の成績を示し、接種菌量の影響は受けなかった。

### 2. 各種臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する抗菌力を90%の発育を阻

止する濃度(MIC<sub>90</sub>)で他剤と比較検討し、Table 5, 6に示した。以下に、 $10^6$ CFU/ml接種時の成績について記す。

#### ①グラム陽性菌

*S. aureus* (DMPPCのMIC:  $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ ) に対するLVFXの抗菌力は、TFLXに比べ劣るものの他剤よりも強かった。なおニューキノロン耐性株(MIC:  $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ )の割合は、ENXで13.2%、他のニューキノロン剤では2.6~3.9%であった。*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*に対する本剤の抗菌力は、TFLXに次ぎCPFXと同等で他剤よりも強かった。*S. pyogenes*の場合、本剤はCPDX, TFLXに次ぎCPFXと同等で他剤より強い抗菌力を示した。*S. pneumoniae*では、本剤はTFLX, CPDXの抗菌力には劣るもののその他の薬剤よりも強い抗菌力を示した。

#### ②グラム陰性菌

*E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Shigella* spp.に対するLVFXの抗菌力は、CPFXには劣るもののTFLXと同等

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

| Organism                            | Inoculum size : $10^8$ CFU/ml |           |               |          |              |              |              |         |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------|---------------|----------|--------------|--------------|--------------|---------|
|                                     | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )      |           |               |          |              |              |              |         |
|                                     | levofloxacin                  | ofloxacin | ciprofloxacin | enoxacin | lomefloxacin | tosufloxacin | cefepodoxime | DR-3354 |
| <i>P. anaerobius</i> GAI 5506       | 0.39                          | 0.78      | 0.20          | 12.5     | 1.56         | 0.78         | 0.39         | >100    |
| <i>P. magnus</i> ATCC 14956         | 3.13                          | 6.25      | 3.13          | 50       | 12.5         | 6.25         | 1.56         | >100    |
| <i>P. asaccharolyticus</i> GM 1003  | 1.56                          | 3.13      | 0.78          | 25       | 12.5         | 12.5         | >100         | >100    |
| <i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83   | 1.56                          | 1.56      | 0.39          | 12.5     | 6.25         | 3.13         | 1.56         | >100    |
| <i>E. limosum</i> GAI 5456          | 3.13                          | 3.13      | 6.25          | 25       | 12.5         | 3.13         | 0.78         | 100     |
| <i>C. botulinum</i> type A          | 0.10                          | 0.20      | 0.10          | 1.56     | 0.39         | 0.10         | 12.5         | 12.5    |
| <i>C. botulinum</i> type B          | 3.13                          | 6.25      | 1.56          | 100      | 25           | 3.13         | >100         | >100    |
| <i>C. botulinum</i> type C          | 0.20                          | 0.39      | 0.10          | 1.56     | 0.78         | 0.20         | 0.78         | 50      |
| <i>C. botulinum</i> type D          | 0.05                          | 0.10      | 0.025         | 0.39     | 0.20         | 0.10         | 6.25         | 6.25    |
| <i>C. botulinum</i> type E          | 0.20                          | 0.39      | 0.10          | 1.56     | 0.78         | 0.20         | 0.78         | 25      |
| <i>C. botulinum</i> type F          | 0.05                          | 0.10      | 0.025         | 0.78     | 0.20         | 0.10         | 6.25         | 6.25    |
| <i>C. difficile</i> TMS 29          | 6.25                          | 25        | 6.25          | 100      | 50           | 100          | >100         | >100    |
| <i>C. perfringens</i> ATCC 13123    | 0.39                          | 1.56      | 0.39          | 3.13     | 1.56         | 1.56         | 12.5         | >100    |
| <i>C. perfringens</i> GM 1006       | 0.78                          | 1.56      | 0.39          | 3.13     | 3.13         | 1.56         | 12.5         | >100    |
| <i>C. tetani</i> TMS 89             | 0.10                          | 0.20      | 0.10          | 1.56     | 0.39         | 0.20         | 12.5         | 12.5    |
| <i>C. sporogenes</i> TMS 118        | 0.20                          | 0.39      | 0.10          | 1.56     | 0.78         | 0.20         | 1.56         | 50      |
| <i>B. fragilis</i> GM 7004          | 3.13                          | 6.25      | 1.56          | 50       | 25           | 12.5         | >100         | >100    |
| <i>B. fragilis</i> TMS 26           | 3.13                          | 6.25      | 1.56          | 50       | 12.5         | 12.5         | 25           | >100    |
| <i>B. vulgatus</i> ATCC 29327       | 3.13                          | 6.25      | 3.13          | 50       | 50           | 6.25         | 12.5         | >100    |
| <i>B. vulgatus</i> TMS 129          | 3.13                          | 6.25      | 3.13          | 50       | 100          | 50           | 12.5         | >100    |
| <i>B. distasonis</i> TMS 58         | 25                            | 100       | 6.25          | 50       | 100          | 100          | 50           | >100    |
| <i>B. distasonis</i> TMS 128        | 25                            | 50        | 6.25          | 50       | 100          | 100          | 100          | >100    |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304 | 25                            | 100       | 6.25          | 50       | 100          | 100          | 100          | >100    |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> TMS 126  | 25                            | 100       | 6.25          | 50       | 100          | 100          | 50           | >100    |
| <i>F. nucleatum</i> TMS 110         | 6.25                          | 12.5      | 6.25          | 50       | 50           | 50           | >100         | >100    |
| <i>F. nucleatum</i> GAI 5438        | 1.56                          | 3.13      | 0.20          | 25       | 12.5         | 3.13         | 0.20         | 50      |
| <i>F. varium</i> TMS 112            | 6.25                          | 12.5      | 0.39          | 6.25     | 25           | 1.56         | 0.20         | >100    |
| <i>F. varium</i> GAI 5566           | 6.25                          | 12.5      | 6.25          | 50       | 50           | 50           | >100         | >100    |
| <i>F. necrophorum</i> TMS 82        | 6.25                          | 6.25      | 0.39          | 6.25     | 25           | 1.56         | 0.20         | >100    |
| <i>V. parvula</i> GAI 5602          | 3.13                          | 3.13      | 0.78          | 50       | 25           | 3.13         | 0.39         | >100    |

であり他剤よりも強かった。*K. pneumoniae*, *Providencia stuartii*では、本剤はCPFX, TFLXと同等の抗菌力を示し、他剤よりも強かった。*Salmonella* spp.に対する本剤の抗菌力はCPFXに次ぎTFLXと同等で他剤よりも強かった。*Citrobacter freundii*では、本剤の抗菌力はTFLXに次ぎCPFXと同等で他剤よりも強かった。*Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*における本剤の抗菌力はCPFXには劣るものの他剤よりも強かった。*Enterobacter cloacae*に対する本剤の抗菌力はCPFXと同等で他剤よりも強かった。*Proteus mirabilis*では、本剤の抗菌力はCPFXに次ぎCPDXと同等で他剤よりも強かった。*Providencia rettgeri*ではCPFXの抗菌力が最も強く、本剤を含む被験薬剤の抗菌力はほぼ同等であった。*S. marcescens*に対して、本剤はCPFX, TFLXに次ぐ抗菌力を示した。

### ③ブドウ糖非発酵菌およびその他の菌種

*P. aeruginosa*に対するLVFXの抗菌力はCPFX, TFLXに次ぎ他剤よりも強いものであった。*Xanthomonas maltophilia*ではTFLXと同等で最も強い抗菌力を示した。*Pseudomonas cepacia*では、本剤はCPFXに次ぐ強い抗菌力を示した。その他のブドウ糖非発酵菌に対するLVFXの抗菌力は、*Acinetobacter calcoaceticus*, *Flavobacterium meningosepticum*ではTFLXに次ぎCPFXと同等、*Achromobacter xylosoxidans*ではCPFXと同等で最も強かった。また、その他の菌種*H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*に対する本剤の抗菌力はTFLX, CPFXと同等で他剤よりも強かった。

*B. pertussis*に対するLVFXの抗菌力は、TFLXには劣るものの他剤よりも強かった。*Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*に対しては、CPFXには劣るものの本剤は他剤よりも強い抗菌力を示した。

### ④各種薬剤耐性菌

Table 5. Susceptibility of clinical isolates to levofloxacin and other drugs

| Organism<br>(no. of isolates) | Drug | Inoculum size : 10 <sup>6</sup> CFU/ml |           |               |          |              |              |            |         |
|-------------------------------|------|--|-----------|---------------|----------|--------------|--------------|------------|---------|
|                               |      | MIC <sub>90</sub> (μg/ml)              |           |               |          |              |              |            |         |
|                               |      | levofloxacin                           | ofloxacin | ciprofloxacin | enoxacin | lomefloxacin | tosufloxacin | cefepoxime | DR-3354 |
| <i>S. aureus</i>              | (76) | 0.39                                   | 0.78      | 1.56          | 6.25     | 3.13         | 0.10         | >100       | 50      |
| MRSA                          | (59) | 0.39                                   | 0.78      | 1.56          | 6.25     | 3.13         | 0.05         | >100       | 25      |
| <i>S. epidermidis</i>         | (50) | 0.39                                   | 0.39      | 0.39          | 0.78     | 1.56         | 0.05         | 6.25       | 50      |
| <i>S. pyogenes</i>            | (23) | 0.78                                   | 1.56      | 0.78          | 12.5     | 12.5         | 0.39         | ≤0.006     | >100    |
| <i>S. pneumoniae</i>          | (37) | 1.56                                   | 3.13      | 1.56          | 12.5     | 12.5         | 0.39         | 0.78       | >100    |
| <i>E. faecalis</i>            | (40) | 1.56                                   | 6.25      | 1.56          | 6.25     | 12.5         | 0.39         | >100       | >100    |
| <i>E. coli</i>                | (50) | 0.05                                   | 0.10      | 0.025         | 0.20     | 0.20         | 0.05         | 0.78       | 3.13    |
| <i>K. pneumoniae</i>          | (39) | 0.10                                   | 0.20      | 0.10          | 0.20     | 0.39         | 0.10         | 0.20       | 6.25    |
| <i>K. oxytoca</i>             | (27) | 0.05                                   | 0.10      | 0.012         | 0.78     | 0.20         | 0.05         | 1.56       | 3.13    |
| <i>Salmonella</i>             | (30) | 0.05                                   | 0.10      | 0.012         | 0.20     | 0.20         | 0.025        | 0.78       | 3.13    |
| <i>Shigella</i>               | (30) | 0.025                                  | 0.10      | ≤0.006        | 0.10     | 0.10         | 0.025        | 0.39       | 1.56    |
| <i>C. freundii</i>            | (25) | 0.78                                   | 1.56      | 0.78          | 6.25     | 3.13         | 0.39         | >100       | 25      |
| <i>E. cloacae</i>             | (24) | 0.39                                   | 0.78      | 0.39          | 3.13     | 1.56         | 0.78         | >100       | 100     |
| <i>P. vulgaris</i>            | (30) | 0.05                                   | 0.10      | 0.025         | 0.20     | 0.20         | 0.20         | 6.25       | 3.13    |
| <i>P. mirabilis</i>           | (30) | 0.10                                   | 0.20      | 0.025         | 0.39     | 0.39         | 0.20         | 0.10       | 6.25    |
| <i>M. morganii</i>            | (30) | 0.10                                   | 0.20      | 0.025         | 0.20     | 0.20         | 0.20         | 100        | 6.25    |
| <i>P. rettgeri</i>            | (29) | 0.78                                   | 1.56      | 0.20          | 0.78     | 1.56         | 0.78         | 0.78       | 50      |
| <i>P. stuartii</i>            | (30) | 0.20                                   | 0.78      | 0.20          | 0.78     | 0.78         | 0.20         | 0.39       | 12.5    |
| <i>S. marcescens</i>          | (50) | 1.56                                   | 3.13      | 0.78          | 3.13     | 3.13         | 0.78         | 25         | 50      |
| <i>P. aeruginosa</i>          | (40) | 1.56                                   | 3.13      | 0.39          | 3.13     | 6.25         | 0.78         | >100       | 100     |
| GMR- <i>P. aeruginosa</i>     | (26) | 1.56                                   | 3.13      | 1.56          | 6.25     | 12.5         | 1.56         | >100       | >100    |
| <i>X. maltophilia</i>         | (28) | 0.78                                   | 1.56      | 1.56          | 6.25     | 3.13         | 0.78         | >100       | 50      |
| <i>P. cepacia</i>             | (26) | 6.25                                   | 12.5      | 3.13          | 12.5     | 12.5         | 12.5         | 12.5       | >100    |
| <i>A. calcoaceticus</i>       | (24) | 0.10                                   | 0.20      | 0.10          | 1.56     | 0.39         | 0.05         | 12.5       | 6.25    |
| <i>A. xylosoxidans</i>        | (19) | 12.5                                   | 25        | 12.5          | 25       | 50           | 25           | >100       | >100    |
| <i>F. meningosepticum</i>     | (21) | 1.56                                   | 1.56      | 1.56          | 12.5     | 3.13         | 0.78         | 25         | 50      |
| <i>H. influenzae</i>          | (33) | ≤0.006                                 | 0.025     | ≤0.006        | 0.05     | 0.05         | ≤0.006       | 0.10       | 0.39    |
| <i>B. pertussis</i>           | (21) | 1.56                                   | 6.25      | 3.13          | 12.5     | 6.25         | 0.78         | 12.5       | >100    |
| <i>N. gonorrhoeae</i>         | (46) | ≤0.006                                 | 0.012     | ≤0.006        | 0.025    | 0.05         | ≤0.006       | 0.025      | 0.78    |
| PPNG                          | (27) | 0.012                                  | 0.012     | ≤0.006        | 0.05     | 0.10         | ≤0.006       | 0.012      | 0.78    |
| <i>B. fragilis</i>            | (42) | 1.56                                   | 3.13      | 0.78          | 25       | 12.5         | 25           | >100       | >100    |
| <i>C. difficile</i>           | (18) | 6.25                                   | 12.5      | 3.13          | 50       | 50           | 25           | >100       | >100    |

DMPPC 耐性 *S. aureus* (MRSA) の場合、LVFX は DMPPC 感受性 *S. aureus* (MSSA) と同様に TFLX に次ぐ抗菌力を示した。なお、ニューキノロン耐性株は ENX で 13.6% であった。Gentamicin (GM) 耐性 *P. aeruginosa* (GMR-*P. aeruginosa*) に対する本剤の抗菌力は、CPFEX, TFLX と同等で他剤よりも強かった。ペニシリナーゼ産生性 *N. gonorrhoeae* (PPNG) に対し、本剤は TFLX, CPFEX に次ぐ強い抗菌力を示した。

また、 $10^8$  CFU/ml 接種時の成績も菌種により若干の違いはあるもののほぼ同様で接種菌量による大差は認められなかった。

### 3. 殺菌作用

Fig. 1, 2 に *P. aeruginosa* E7 および *S. aureus* TMS-64 に対する LVFX および対照薬剤の殺菌作用を示した。

*P. aeruginosa* E7 では接種菌量が若干高めであったが、使用した薬剤すべてにおいて 2MIC の濃度でも比

較的迅速に再増殖が認められた。LVFX, OFLX, CPFEX および TFLX ともに増殖抑制の程度に差はあるものの  $1/2$  MIC 濃度からその作用が認められた。また、1 MIC 濃度以上では短時間のうちに菌数が著明に減少した。

また、*S. aureus* TMS-64 による検討では LVFX の殺菌作用は 2MIC 濃度において認められ、24 時間後においても再増殖は認められず、対照薬剤と同等の強さを示した。また、1MIC 濃度においても増殖抑制効果が認められ、24 時間後における再増殖はほとんど認められず、この効果は TFLX と同等であり OFLX, CPFEX より若干強いものであった。

### 4. マウス全身感染モデルにおける治療効果

*S. aureus* Smith, *S. aureus* TMS-33 (DMPPC 耐性で、接種菌量増加に伴い imipenem (IPM) 耐性を示す株), *S. aureus* TMS-64 (DMPPC 耐性で、接種菌量の影響を

Table 6. Susceptibility of clinical isolates to levofloxacin and other drugs

| Organism<br>(no. of isolates) | Drug | Inoculum size : $10^8$ CFU/ml |           |               |          |              |              |              |         |
|-------------------------------|------|-------------------------------|-----------|---------------|----------|--------------|--------------|--------------|---------|
|                               |      | MIC <sub>90</sub> (μg/ml)     |           |               |          |              |              |              |         |
|                               |      | levofloxacin                  | ofloxacin | ciprofloxacin | enoxacin | lomefloxacin | tosufloxacin | cefepodoxime | DR-3354 |
| <i>S. aureus</i>              | (76) | 3.13                          | 12.5      | 12.5          | 12.5     | 12.5         | 0.78         | >100         | >100    |
| MRSA                          | (59) | 0.78                          | 1.56      | 3.13          | 6.25     | 3.13         | 0.10         | >100         | >100    |
| <i>S. epidermidis</i>         | (50) | 0.78                          | 0.78      | 0.78          | 3.13     | 3.13         | 0.20         | 100          | 100     |
| <i>S. pyogenes</i>            | (23) | 1.56                          | 6.25      | 3.13          | 100      | 25           | 1.56         | ≤0.006       | >100    |
| <i>S. pneumoniae</i>          | (37) | 1.56                          | 3.13      | 3.13          | 25       | 25           | 0.39         | 0.78         | >100    |
| <i>E. faecalis</i>            | (40) | 25                            | 50        | 25            | 50       | 100          | 6.25         | >100         | >100    |
| <i>E. coli</i>                | (50) | 0.10                          | 0.10      | 0.05          | 0.20     | 0.39         | 0.05         | 1.56         | 3.13    |
| <i>K. pneumoniae</i>          | (39) | 0.39                          | 0.78      | 0.20          | 0.78     | 0.78         | 0.20         | 0.78         | 25      |
| <i>K. oxytoca</i>             | (27) | 0.10                          | 0.20      | 0.20          | 1.56     | 1.56         | 0.05         | 50           | 12.5    |
| <i>Salmonella</i>             | (30) | 0.10                          | 0.10      | 0.012         | 0.78     | 0.20         | 0.05         | 3.13         | 3.13    |
| <i>Shigella</i>               | (30) | 0.025                         | 0.10      | 0.012         | 0.20     | 0.10         | 0.025        | 0.78         | 1.56    |
| <i>C. freundii</i>            | (25) | 1.56                          | 6.25      | 1.56          | 6.25     | 6.25         | 1.56         | >100         | 50      |
| <i>E. cloacae</i>             | (24) | 1.56                          | 6.25      | 1.56          | 12.5     | 12.5         | 6.25         | >100         | >100    |
| <i>P. vulgaris</i>            | (30) | 0.10                          | 0.20      | 0.05          | 0.39     | 0.39         | 0.39         | >100         | 6.25    |
| <i>P. mirabilis</i>           | (30) | 0.10                          | 0.20      | 0.05          | 0.78     | 0.39         | 0.20         | 100          | 12.5    |
| <i>M. morgani</i>             | (30) | 0.20                          | 0.20      | 0.05          | 0.39     | 0.39         | 0.39         | >100         | 6.25    |
| <i>P. rettgeri</i>            | (29) | 1.56                          | 3.13      | 0.39          | 1.56     | 3.13         | 1.56         | >100         | >100    |
| <i>P. stuartii</i>            | (30) | 0.39                          | 0.78      | 0.39          | 1.56     | 0.78         | 0.20         | 100          | 25      |
| <i>S. marcescens</i>          | (50) | 3.13                          | 6.25      | 1.56          | 6.25     | 6.25         | 3.13         | >100         | 100     |
| <i>P. aeruginosa</i>          | (40) | 3.13                          | 6.25      | 0.78          | 6.25     | 12.5         | 1.56         | >100         | >100    |
| GMR- <i>P. aeruginosa</i>     | (26) | 12.5                          | 25        | 6.25          | 12.5     | 50           | 3.13         | >100         | >100    |
| <i>X. maltophilia</i>         | (28) | 3.13                          | 3.13      | 3.13          | 12.5     | 3.13         | 6.25         | >100         | 100     |
| <i>P. cepacia</i>             | (26) | 12.5                          | 12.5      | 6.25          | 12.5     | 25           | 25           | 50           | >100    |
| <i>A. calcoaceticus</i>       | (24) | 0.20                          | 0.39      | 0.39          | 3.13     | 0.39         | 0.10         | 100          | 12.5    |
| <i>A. xylooxidans</i>         | (19) | 12.5                          | 25        | 25            | 50       | 50           | >100         | >100         | >100    |
| <i>F. meningosepticum</i>     | (21) | 1.56                          | 3.13      | 1.56          | 12.5     | 3.13         | 3.13         | 100          | 100     |
| <i>H. influenzae</i>          | (33) | 0.012                         | 0.025     | 0.025         | 0.39     | 0.10         | 0.012        | 1.56         | 0.78    |
| <i>B. pertussis</i>           | (21) | 3.13                          | 12.5      | 25            | 25       | 12.5         | 1.56         | 25           | >100    |
| <i>N. gonorrhoeae</i>         | (46) | ≤0.006                        | 0.012     | ≤0.006        | 0.05     | 0.10         | ≤0.006       | 0.05         | 0.78    |
| PPNG                          | (27) | 0.012                         | 0.025     | ≤0.006        | 0.05     | 0.10         | 0.012        | 0.05         | 1.56    |
| <i>B. fragilis</i>            | (42) | 3.13                          | 6.25      | 1.56          | 50       | 25           | 25           | >100         | >100    |
| <i>C. difficile</i>           | (18) | 6.25                          | 25        | 3.13          | 50       | 50           | 50           | >100         | >100    |

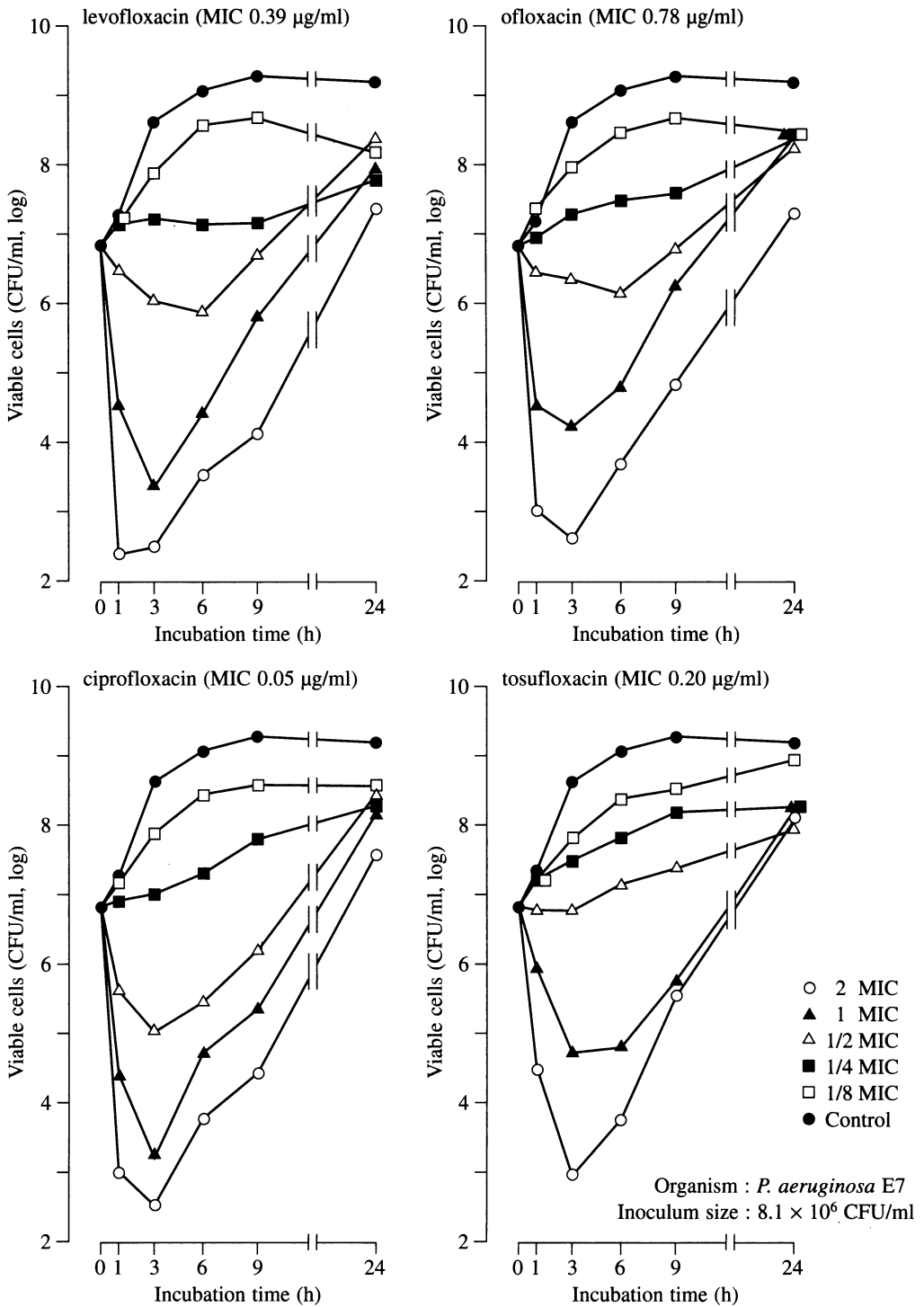


Fig. 1. Bactericidal effect of levofloxacin and other drugs against *P. aeruginosa* E7.

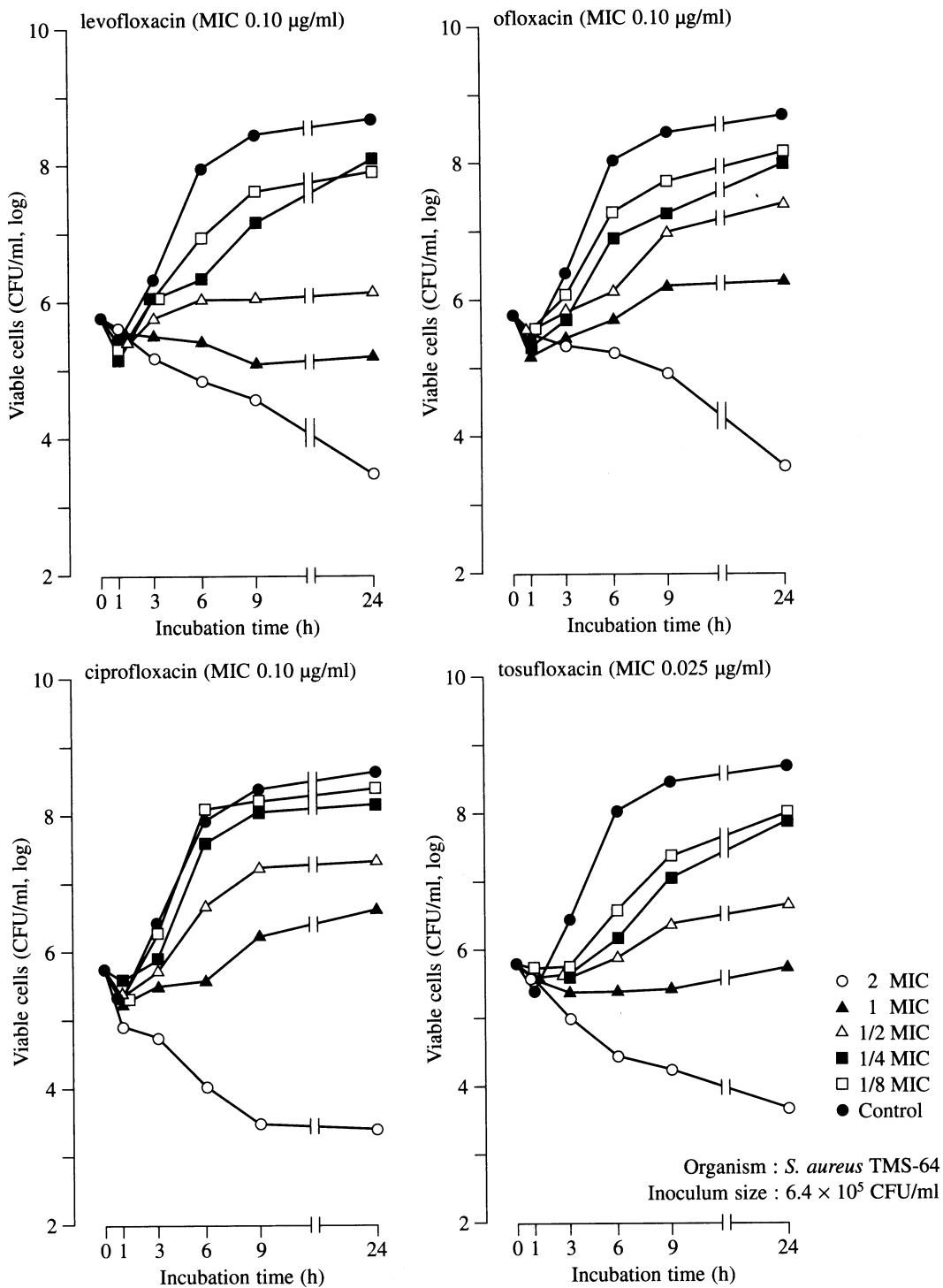
Fig. 2. Bactericidal effect of levofloxacin and other drugs against *S. aureus* TMS-64.



Table 7. Protective effect of levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, tosufloxacin and cefpodoxime-proxetil on systemic infection in mice

| Organism  | Inoculum size <sup>a)</sup><br>(CFU/mouse)          | Drug                 | Route <sup>b)</sup> | Frequency of<br>treatment<br>(h after infection) | MIC <sup>c)</sup><br>( $\mu$ g/ml) | ED <sub>50</sub><br>(mg/mouse) | 95% Confidence limit<br>(mg/mouse) |
|---|---|----------------------|---------------------|--|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| <i>S. aureus</i> Smith                              | 1.6 $\times$ 10 <sup>8</sup><br>(24.6 $\times$ MLD) | levofloxacin         | p. o.               | 1<br>(1)   | 0.012                              | 0.252                          | 0.171 ~ 0.371                      |
|   |   | ofloxacin            |                     |  | 0.012                              | 0.635                          | 0.431 ~ 0.935                      |
|   |   | ciprofloxacin        |                     |  | $\leq$ 0.006                       | 1.270                          | 1.008 ~ 1.600                      |
|   |   | norfloxacin          |                     |  | $\leq$ 0.006                       | 3.200                          | 2.347 ~ 4.363                      |
|   |   | tosufloxacin         |                     |  | $\leq$ 0.006                       | 0.800                          | 0.551 ~ 1.161                      |
|   |   | cefpodoxime-proxetil |                     |  | 3.13                               | 2.500                          | 1.654 ~ 3.780                      |
| <i>E. coli</i> C11                                  | 7.5 $\times$ 10 <sup>4</sup><br>(75.0 $\times$ MLD) | levofloxacin         | p. o.               | 1<br>(1)   | $\leq$ 0.006                       | 0.00031                        | 0.000 ~ 0.00045                    |
|   |   | ofloxacin            |                     |  | 0.012                              | 0.00049                        | 0.000 ~ 0.00071                    |
|   |   | ciprofloxacin        |                     |  | $\leq$ 0.006                       | 0.00062                        | 0.000 ~ 0.00101                    |
|   |   | norfloxacin          |                     |  | 0.025                              | 0.00394                        | 0.003 ~ 0.00527                    |
|   |   | tosufloxacin         |                     |  | $\leq$ 0.006                       | 0.00016                        | 0.000 ~ 0.00021                    |
|   |   | cefpodoxime-proxetil |                     |  | 0.05                               | 0.00099                        | 0.001 ~ 0.00133                    |
| <i>K. pneumoniae</i> 3K-25                          | 1.1 $\times$ 10 <sup>3</sup><br>(1.1 $\times$ MLD)  | levofloxacin         | p. o.               | 1<br>(1)   | 0.05                               | 0.004                          | 0.003 ~ 0.006                      |
|   |   | ofloxacin            |                     |  | 0.05                               | 0.008                          | 0.005 ~ 0.011                      |
|   |   | ciprofloxacin        |                     |  | 0.012                              | 0.008                          | 0.005 ~ 0.013                      |
|   |   | norfloxacin          |                     |  | 0.10                               | 0.063                          | 0.041 ~ 0.098                      |
|   |   | tosufloxacin         |                     |  | 0.025                              | 0.010                          | 0.007 ~ 0.015                      |
|   |   | cefpodoxime-proxetil |                     |  | 0.10                               | 0.020                          | 0.014 ~ 0.027                      |
| <i>S. marcescens</i> No. 2                          | 7.4 $\times$ 10 <sup>6</sup><br>(7.4 $\times$ MLD)  | levofloxacin         | p. o.               | 1<br>(1)   | 0.10                               | 0.016                          | 0.012 ~ 0.021                      |
|   |   | ofloxacin            |                     |  | 0.20                               | 0.025                          | 0.018 ~ 0.035                      |
|   |   | ciprofloxacin        |                     |  | 0.025                              | 0.020                          | 0.016 ~ 0.025                      |
|   |   | norfloxacin          |                     |  | 0.10                               | 0.040                          | 0.027 ~ 0.058                      |
|   |   | tosufloxacin         |                     |  | 0.39                               | 0.130                          | 0.082 ~ 0.193                      |
|   |   | cefpodoxime-proxetil |                     |  | 1.56                               | 1.984                          | 1.367 ~ 2.880                      |
| <i>P. aeruginosa</i> E7                             | 1.5 $\times$ 10 <sup>5</sup><br>(27.3 $\times$ MLD) | levofloxacin         | p. o.               | 1<br>(1)   | 0.39                               | 0.050                          | 0.034 ~ 0.073                      |
|   |   | ofloxacin            |                     |  | 0.78                               | 0.252                          | 0.171 ~ 0.373                      |
|   |   | ciprofloxacin        |                     |  | 0.05                               | 0.032                          | 0.025 ~ 0.040                      |
|   |   | norfloxacin          |                     |  | 0.39                               | 0.400                          | 0.265 ~ 0.605                      |
|   |   | tosufloxacin         |                     |  | 0.20                               | 0.126                          | 0.100 ~ 0.159                      |
|   |   | cefpodoxime-proxetil |                     |  | >100                               | 20.0                           | 14.669 ~ 27.268                    |
| <i>P. aeruginosa</i> TMS-11<br>(GMR <sup>d)</sup> ) | 3.6 $\times$ 10 <sup>5</sup><br>(21.2 $\times$ MLD) | levofloxacin         | p. o.               | 1<br>(1)   | 0.39                               | 0.200                          | 0.138 ~ 0.290                      |
|   |   | ofloxacin            |                     |  | 1.56                               | 0.317                          | 0.198 ~ 0.510                      |
|   |   | ciprofloxacin        |                     |  | 0.20                               | 0.200                          | 0.138 ~ 0.290                      |
|   |   | norfloxacin          |                     |  | 0.78                               | 0.400                          | 0.246 ~ 0.649                      |
|   |   | tosufloxacin         |                     |  | 0.39                               | 0.252                          | 0.163 ~ 0.391                      |
|   |   | cefpodoxime-proxetil |                     |  | >100                               | 7.937                          | 6.300 ~ 10.000                     |

<sup>a)</sup> Administered intraperitoneally with gastric mucin

<sup>b)</sup> p. o. : oral

<sup>c)</sup> Inoculum size : 10<sup>6</sup> CFU/ml

<sup>d)</sup> Gentamicin-resistant : 12.5 $\mu$ g/ml (Inoculum size : 10<sup>6</sup> CFU/ml)

うけずIPM耐性の明らかな株), *E. coli* C11, *K. pneumoniae* 3K-25, *S. marcescens* No.2, *P. aeruginosa* E7および*P. aeruginosa* TMS-11(GM耐性株)を用いて実施した(Table 7, 8)。

*S. aureus* Smithに対するLVFXのED<sub>50</sub>は被験薬剤中最も優れていた。*K. pneumoniae* 3K-25および*S. marcescens* No.2においてもLVFXのED<sub>50</sub>は被験薬剤中最も優れていた。*E. coli* C11ではTFLXに次ぎ, *P. aeruginosa* E7および*P. aeruginosa* TMS-11ではCPFXに次ぐED<sub>50</sub>を示した。また, DMPPC耐性株である*S. aureus* TMS-33に対しても被験薬剤中最も優れた治療効果を示した。さらに, DMPPCおよびIPM耐性株である*S. aureus* TMS-64に対してもLVFXの治療効果は, 最も優れたものであった。

### 5. 薬剤血清中濃度

Fig.3にLVFXおよび対照薬剤の血清中濃度推移を示した。

LVFX, OFLX, CPFXおよびNFLXは投与後30分が最も高く, 2mg/mouse投与時ではLVFXは20.5μg/mlを示し, OFLX(18.0μg/ml)とほぼ同等で, CPFX(7.4μg/ml), NFLX(1.6μg/ml)よりもはるかに高いもので

あった。一方, TFLXは投与後15分が最も高かったが, 3.7μg/mlを示したにすぎず本剤と比較すると明らかに低かった。LVFXの血中持続性については, OFLXとほぼ同様であり, TFLXには劣るもののCPFXおよびNFLXよりは優れていた。

### Ⅲ. 考 察

昭和63年1月から平成元年3月までに東邦大学医学部微生物学教室において行った*in vitro*および*in vivo*の細菌学的評価からニューキノロン系合成抗菌剤LVFXの臨床での有用性が期待できることが確認された。

すなわち, 当教室保存の各種標準株に対するLVFXの抗菌スペクトルはグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広く, かつ強い抗菌力を示していた。また, 各種臨床分離株に対するLVFXの*in vitro*抗菌力はOFLXと同等またはそれ以上で, グラム陽性菌に対してはTFLXより2~3管, グラム陰性菌に対してはCPFX, TFLXと同等かやや劣るものであった。また, 10°および10<sup>8</sup>CFU/ml接種によるMICの測定結果から接種菌量の影響を受けないことも確認できた。

マウス全身感染モデルにおける治療実験でも, 試験管内抗菌活性を反映してOFLXの倍かそれ以上の治療

Table 8. Protective effect of levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, and tosufloxacin on systemic infection in mice

| Organism  | Inoculum size <sup>a)</sup><br>(CFU/mouse) | Drug          | Route <sup>b)</sup> | Frequency of<br>treatment<br>(h after infection) | MIC <sup>c)</sup><br>(μg/ml) | ED <sub>50</sub><br>(mg/mouse) | 95% Confidence limit<br>(mg/mouse) |
|---|--|---------------|---------------------|--|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| <i>S. aureus</i> TMS 33<br>(MRSA) <sup>d)</sup> | 1.5×10 <sup>9</sup><br>(2.5×MLD)           | levofloxacin  | p. o.               | 1<br>(1)   | 0.10                         | 0.159                          | 0.119 ~ 0.213                      |
|   |  | ofloxacin     | p. o.               |  | 0.20                         | 0.504                          | 0.400 ~ 0.635                      |
|   |  | ciprofloxacin | p. o.               |  | 0.20                         | 1.600                          | 1.154 ~ 2.218                      |
|   |  | norfloxacin   | p. o.               |  | 0.78                         | 3.200                          | 2.347 ~ 4.363                      |
|   |  | tosufloxacin  | p. o.               |  | 0.025                        | 0.200                          | 0.147 ~ 0.273                      |
| <i>S. aureus</i> TMS 64<br>(MRSA) <sup>d)</sup> | 1.1×10 <sup>9</sup><br>(2.8×MLD)           | levofloxacin  | p. o.               | 1<br>(1)   | 0.10                         | 0.079                          | 0.063 ~ 0.100                      |
|   |  | ofloxacin     | p. o.               |  | 0.10                         | 0.252                          | 0.188 ~ 0.338                      |
|   |  | ciprofloxacin | p. o.               |  | 0.10                         | 0.504                          | 0.400 ~ 0.635                      |
|   |  | norfloxacin   | p. o.               |  | 0.39                         | 1.008                          | 0.753 ~ 1.350                      |
|   |  | tosufloxacin  | p. o.               |  | 0.025                        | 0.126                          | 0.087 ~ 0.183                      |

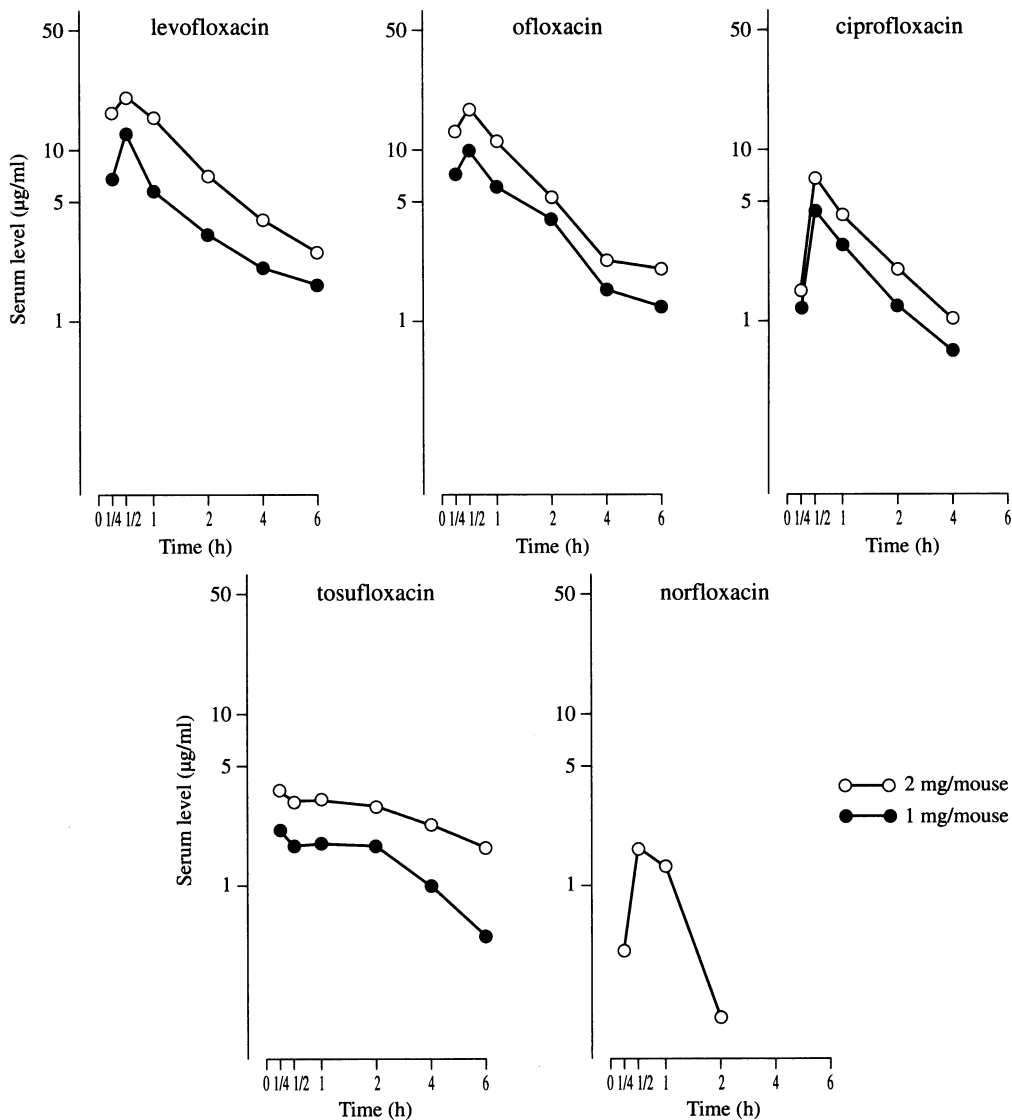
<sup>a)</sup> Administered intraperitoneally with gastric mucin

<sup>b)</sup> p. o. : oral

<sup>c)</sup> Inoculum size : 10<sup>6</sup> CFU/ml

<sup>d)</sup> MIC of test organism

| Organism                | MIC (μg/ml)     |                 |                 |                 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                         | methicillin     |                 | imipenem        |                 |
|                         | 10 <sup>6</sup> | 10 <sup>8</sup> | 10 <sup>6</sup> | 10 <sup>8</sup> |
| <i>S. aureus</i> TMS 33 | 50              | >100            | 3.13            | 50              |
| <i>S. aureus</i> TMS 64 | >100            | >100            | 25              | 50              |



| Drug \ Dose   | 2 mg/mouse |      |      |     |      |      | 1 mg/mouse |      |     |     |     |      |
|---------------|------------|------|------|-----|------|------|------------|------|-----|-----|-----|------|
|               | 1/4        | 1/2  | 1    | 2   | 4    | 6    | 1/4        | 1/2  | 1   | 2   | 4   | 6    |
| levofloxacin  | 17.0       | 20.5 | 15.5 | 7.4 | 4.0  | 2.6  | 7.1        | 13.0 | 6.0 | 3.3 | 2.2 | 1.6  |
| ofloxacin     | 13.2       | 18.0 | 11.5 | 5.5 | 2.3  | 2.1  | 7.8        | 10.0 | 6.2 | 4.1 | 1.6 | 1.3  |
| ciprofloxacin | 1.6        | 7.4  | 4.3  | 2.1 | 1.1  | N.D. | 1.3        | 4.7  | 2.8 | 1.3 | 0.7 | N.D. |
| tosofloxacin  | 3.7        | 3.3  | 3.2  | 2.9 | 2.2  | 1.7  | 2.1        | 1.7  | 1.8 | 1.7 | 1.0 | 0.5  |
| norfloxacin   | 0.4        | 1.6  | 1.2  | 0.2 | N.D. | N.D. |            |      |     |     |     |      |

Mice : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 8 animals/group

Administration : p.o. N.D. : Not detected

(µg/ml)

Fig. 3. Serum levels of levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, tosofloxacin and norfloxacin in mice.

効果を示した。LVFXの優れた*in vivo*効果は、本剤のマウスにおける良好な体内動態に帰因するものと思われる。すなわち、マウス血清中薬剤濃度を比較するとLVFXはOFLXとほぼ同等の血中移行性を示し、血清中濃度の最高値はOFLX以外の対照薬剤の3~10倍で、Area under the curve(AUC)においてもLVFXが最も大きい値となり、この優れた体内動態が感染治療効果に反映したものと考えられた。

現在、臨床においてMRSAやアミノ配糖体耐性(AGR)の*P. aeruginosa*などに代表される耐性菌の分離頻度の増加が問題とされている<sup>11,12)</sup>。MRSAやAGR-*P. aeruginosa*などの耐性菌に対してもニューキノロン系薬剤はこれら耐性を示す薬剤とは作用点が異なるため強い抗菌作用を示す<sup>13)</sup>。今回、試験した耐性菌に対するLVFXの抗菌力は、CPFx, TFLxに比べやや劣っていた。しかし、マウス実験感染では、それらの薬剤の治療効果とほぼ同等かそれを上回る効果を示した。

以上の結果より、LVFXはOFLXよりも増強された抗菌力とOFLXと同様優れた血中移行性を持つことから、臨床研究においてもLVFXが優れた治療効果を発揮するものと推察される。

#### 文 献

- 1) Une T, Fujimoto T, Sato K, and Osada Y: *In vitro* activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 32:1336~1340, 1988
- 2) Tachizawa H, Okazaki O, Kurata T, Mitsugi K, and Ezumi Y: Metabolic disposition of DR-3355, a new quinolone antibacterial. 27th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, New Orleans, abstr no.260, 1987
- 3) 五島瑛智子, 藤元輝男, 辻 明良, 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合成抗菌剤DL-8280の*in vitro*および*in vivo*における細菌学的評価。Chemotherapy 32(S-1): 22~46, 1984
- 4) 五島瑛智子, 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BAY o 9867(ciprofloxacin)の*in vitro*, *in vivo*抗菌作用。Chemotherapy 33(S-7): 18~30, 1985
- 5) 五島瑛智子, 辻 明良, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 武藤弓子, 桑原章吾: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤AT-2266の*in vitro*, *in vivo*抗菌作用。Chemotherapy 29(S-3): 18~33, 1984
- 6) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 武藤弓子, 桑原章吾: 新キノリンカルボン酸合成抗菌剤AM-715の*in vitro*, *in vivo*の抗菌作用とマウス血清中濃度について。Chemotherapy 29(S-4): 12~26, 1981
- 7) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤NY-198の*in vitro*, *in vivo*抗菌作用。Chemotherapy 36(S-2): 36~56, 1988
- 8) 五島瑛智子, 武藤弓子, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤T-3262の*in vitro*, *in vivo*抗菌作用。Chemotherapy 36(S-9): 36~58, 1988
- 9) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾: CS-807に関する細菌学的研究。Chemotherapy 36(S-1): 43~61, 1988
- 10) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)の測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 11) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子: MRSAの現状。日本臨床1988年特別号: 179~188, 1988
- 12) 五島瑛智子, 西田 実: 感染症の変遷と耐性菌に関する諸問題。防菌防黴16: 177~184, 1988
- 13) 田中真由美, 采 孟: ピリドンカルボン酸系抗菌剤の作用機作。臨床と微生物14: 127~133, 1987

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF A NEW  
QUINOLONE, LEVOFLOXACIN (DR-3355)

Sachiko Goto, Shuichi Miyazaki and Yoshihisa Ishida  
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 levofloxacin (LVFX, DR-3355), a newly synthesized quinolone, with those of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, lomefloxacin, tosufloxacin, cefpodoxime-proxetil and DR-3354.

LVFX was proved to have a broad antibacterial spectrum against gram-positive and -negative organisms. LVFX showed equal or higher activity than OFLX against all the strains tested. The therapeutic efficacy of LVFX against systemic infections in mice was also equal or superior to that of the reference drugs. Especially in the systemic infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, LVFX was the most active of the drug tested. This efficacy was thought to reflect LVFX's high *in vitro* activity and good oral absorption.