

新ピリドンカルボン酸系抗菌剤temafloxacinの*in vitro*, *in vivo* 抗菌作用

五島瑛智子・佐久間由光・宮崎修一・金子康子・桑原章吾  
東邦大学医学部微生物学教室\*

新ピリドンカルボン酸系抗菌剤temafloxacin(TMFX)の*in vitro*, *in vivo* 抗菌作用をciprofloxacin(CPFX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX)およびtosufloxacin(TFLX)と比較検討し, 以下の結果を得た。

TMFXはmethicillin耐性 *Staphylococcus aureus*(MRSA)を含む *Staphylococcus*属および*Streptococcus*属に対する抗菌力は, TFLXよりやや弱い, CPFXと同等かまたは強い抗菌力を示した。腸内細菌科の*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*および*Pseudomonas aeruginosa*を含むブドウ糖非発酵菌に対する抗菌力はCPFX, TFLXより弱いが, OFLX, ENXと同等かまたは強かった。

マウス全身感染モデルに対するTMFXの治療効果は, *Staphylococcus aureus* TMS33株, *K. pneumoniae* 3K25株に対し, TFLXと同等, *S. aureus* TMS64株, *S. aureus* Smith株, *E. coli* C11株に対しては対照薬剤より優れた治療効果を示した。また, 白血球減少症マウスにおける *P. aeruginosa* E7株に対する治療効果は, CPFXと同等であり OFLX, ENXおよびTFLXより優れていた。*K. pneumoniae* 3K25株および *Streptococcus pneumoniae* TMS3株を感染菌とする経鼻肺感染モデルにおけるTMFXの治療効果は, OFLXより優れていた。

尿路感染モデル(*P. aeruginosa* KU-1株)においては, TMFXは CPFXおよび OFLXと同様優れた治療効果を示した。

TMFXのマウス血清中, 肺内および腎内濃度は, 対照薬剤に比べ高濃度で持続性の長い推移を示した。

**Key words** : temafloxacin, 抗菌活性, 体内動態, キノロン

Temafloracin(TMFX)は, Abbott社において合成された新ピリドンカルボン酸系抗菌剤で, キノロンカルボン酸骨格の1位に2, 4-ジフロロフェニール基, 6位にフッ素原子, 7位に3-メチルピペラジニル基を有する化合物である。TMFXは*Staphylococcus*属および*Streptococcus*属, 腸内細菌科および *P. aeruginosa*, さらに嫌気性菌に対してciprofloxacin(CPFX)と同様に強い抗菌力を示した<sup>1)</sup>。また本薬剤は, マウス血清中への移行性に優れ, CPFXに比べ最高血清中濃度( $C_{max}$ )が高く, 血清中濃度曲線下面積(AUC)においても著しく大きいと報告されている<sup>1-2)</sup>。

本報告は, TMFXの*in vitro*および*in vivo* 抗菌作用をCPFX, ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX)およびtosufloxacin(TFLX)と比較検討した成績である。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 使用菌株

教室保存株および1987~1988年の間に臨床材料から分離された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

Temafloracin( TMFX, 田辺製薬 )  
Ciprofloxacin( CPFX, バイエル薬品 )  
Ofloxacin( OFLX, 第一製薬 )  
Enoxacin( ENX, 大日本製薬 )  
Tosufloxacin( TFLX, 富山化学 )

#### 3. 感受性測定

増菌用培地には Mueller-Hinton broth(以下MHBと略す; Difco), 感受性測定培地には Mueller-Hinton medium(以下MHMと略す; 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>3)</sup>に準じて, 寒天平板希釈法にて行った。なお, *Streptococcus*属の前培養および測定用培地には, 10%(v/v)馬脱繊維血液添加の Brain Heart Infusion agar(以下BHIAと略す; Difco)を用いた。*Haemophilus influenzae*の場合は, 前培養にチョコレート寒天培地, 測定用培地には, 5%Bact-Fildes enrichment(Difco)を添加したMHMを使用した。

\*〒143 東京都大田区大森西5-21-16

*Bordetella pertussis*の場合、20%(v/v)馬脱纖維血液添加Bordet-Geongou agar base(以下BGABと略す; Difco)にて48時間培養した菌を、1%casamino acid(和光純薬)含有0.35%塩化ナトリウム(和光純薬)液に懸濁した。感受性測定用培地として1%グリセリン(和光純薬)および10%(v/v)馬脱纖維血液添加のBGABを使用し48時間培養とした。

*Neisseria gonorrhoeae*の場合にはGC medium base(Difco)にsupplementとしてcocarboxylase 0.001g, glucose 20g, glutamine 0.5gを蒸留水100mlに溶解して2%の割合に加え、37°C, 18時間ローソク培養法にて測定した。嫌気性菌の感受性測定には、日本化学療法学会嫌気性菌最小発育阻止濃度測定法<sup>2)</sup>に準じて、寒天平板希釈法にて行った。前培養にはGAMブイオン(日水)、測定用培地はGAM寒天培地(日水)を使用した。

#### 4. 殺菌作用

Methicillin耐性*S. aureus* TMS64株および*P. aeruginosa* E7株をそれぞれBHIA平板にて一夜培養後、MHBに接種し、約1時間振盪培養後、菌数が約 $10^6$  cells/mlに達した時、TMFXは1/4, 1/2, 1, 2および4MIC量、対照薬剤は1, 4およびTMFXのMIC濃度に相当する量を添加し、37°Cで振盪培養した。薬剤添加後1, 2, 4, 6および24時間目の生菌数を測定した。

#### 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 $19 \pm 1$ g(但し、尿路感染モデルにおいては同条件の雌)を1群6匹として用いた。

##### 1) 全身感染モデル

Methicillin耐性*S. aureus* TMS33およびTMS64株、*S. aureus* Smith, *Escherichia coli* C11, *Klebsiella pneumoniae* 3K25, *Serratia marcescens* No. 2, *P. aeruginosa* E7の各菌株を感染菌として用いた。BHIA平板で37°C, 一夜培養後、菌体を集菌し、生理食塩液に懸濁後所定の菌量に調製した。この菌液に最終濃度5%となるようにgastric mucin(Difco)を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、感染5日後のマウスの生存数より、Van der Waerden法によりED<sub>50</sub>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* 3K25株および*Streptococcus pneumoniae* TMS3株を感染菌として用いた。それぞれをBHIA平板および10%(v/v)馬脱纖維血液添加のBHIA平板にて37°C, 一夜培養後、生理食塩液に懸濁後所定の菌量になるように調製し、その菌液をエーテル麻酔下のマウスに0.02ml経鼻接種した<sup>3)</sup>。感染後6時間、1, 2, 3日目にTMFXおよび

OFLXを1日1回、1mg/mouse経口投与した。薬剤投与後、経日的に肺を無菌的に摘出した後、生理食塩液を2ml加えてホモジナイズし、肺内生菌数を測定した。なお、*S. pneumoniae* TMS3株に対しては、感染4日前にcyclophosphamide(250mg/kg;i.p)処理して作製した白血球減少症マウスを用いた<sup>4)</sup>。

マウス上行性尿路感染<sup>5)</sup>には、*P. aeruginosa* KU-1株を用いた。感染菌をBHIA平板にて37°C, 一夜培養後、生理食塩液に懸濁後所定の菌量に調製した。感染20時間前より絶水したICR系雌性マウス(4週齢、体重 $19 \pm 1$ g, 1群6匹)をエーテル麻酔下で下腹部を強く圧迫排尿させ、下腹部をエタノール消毒後、調製菌液0.05mlをポリエチレンカテーテルを用いて経尿道的に膀胱内に接種した。外尿道口を小型クリップで直ちに閉塞し、1時間後に解除した。マウスの給水は感染2時間後より行った。薬剤投与は、感染24時間後より1日2回、3日間各薬剤を0.5mg/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た後、生理食塩液を2ml加えてホモジナイズし、腎内生菌数を測定した。

##### 3) 白血球減少症マウスの実験感染モデル

感染菌として*P. aeruginosa* E7株を用い、BHIA平板で37°C, 一夜培養後、菌体を集菌し、生理食塩液に懸濁後所定の菌量に調製し、この菌液に最終濃度が5%となるようにgastric mucin(Difco)を加え前述の処理により作製した白血球減少症マウスの腹腔内に接種した。感染1時間後に各抗菌薬を1回経口投与し、感染後5日間マウスの生死を観察し、Van der Waerden法によりED<sub>50</sub>値を算出した。

#### 6. 体内動態

実験感染に用いた同条件の雄性マウスを一群6匹として使用した。TMFXおよび対照薬剤を2mg/mouseおよび1mg/mouse経口投与した。投与後5分、15分、30分、1時間、2時間および4時間にエーテル麻酔下で心臓採血(0.5ml/mouse)し、6匹のマウスの血液をプールした。血清分離後、*E. coli* Kpを検定菌とする薄層ディスク法にて血清中濃度を測定した。また同時に、腎および肺を摘出した後、2mlの生理食塩液を加えホモジナイズし、遠心分離後の上清の濃度を血清中濃度と同様に測定した。

## II. 実験成績

### 1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌20菌種、47菌株に対するTMFX, CPF, OFLX, ENXおよびTFLXの抗菌力をTable 1~4に示した。

$10^6$  cells/ml接種において、TMFXはグラム陽性菌の

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

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	Temafloracin	Ciprofloxacin	Ofloxacin	Enoxacin	Tosufloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.05	0.05	0.20	0.39	0.05
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 13228	0.39	0.39	0.39	0.78	0.05
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type II	0.39	1.56	1.56	6.25	0.10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	0.39	0.78	1.56	6.25	0.10
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389	0.20	0.20	0.39	1.56	0.05
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	1.56	1.56	1.56	12.5	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.025	0.012	0.10	0.20	0.012
<i>Enterococcus faecalis</i> 64	0.78	0.78	1.56	6.25	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.012	0.012	0.05	0.10	0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3512	0.05	0.025	0.10	0.20	0.05
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1	0.025	0.012	0.05	0.10	0.025
<i>Salmonella typhi</i> S 60	$\leq 0.006$	0.012	0.05	0.10	$\leq 0.006$
<i>Vibrio cholerae</i> 569 B	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.025	$\leq 0.006$
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.10	$\leq 0.006$	0.025	0.10	0.05
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3851	0.39	0.012	0.05	0.10	0.10
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	0.20	$\leq 0.006$	0.025	0.10	0.05
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	0.012	$\leq 0.006$	0.05	0.10	0.025
<i>Providencia stuartii</i> IFO 12930	0.78	0.025	0.39	0.20	0.20
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0.39	0.025	0.10	0.20	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> 2	0.025	$\leq 0.006$	0.05	0.10	0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	1.56	0.20	1.56	1.56	0.78

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml, agar-dilution method

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

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	Temafloracin	Ciprofloxacin	Ofloxacin	Enoxacin	Tosufloxacin
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7004	3.13	6.25	6.25	25	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> TMS 26	6.25	25	25	25	3.13
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL 3304	6.25	25	25	25	3.13
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> TMS 126	6.25	12.5	25	25	6.25
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 58	6.25	12.5	25	12.5	6.25
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 128	6.25	12.5	25	12.5	6.25
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	0.78	1.56	1.56	50	0.39
<i>Bacteroides vulgatus</i> TMS 129	0.78	1.56	1.56	50	0.39
<i>Fusobacterium varium</i> GA 15566	6.25	12.5	12.5	25	6.25
<i>Fusobacterium nucleatum</i> TMS 110	0.78	1.56	3.13	25	0.39
<i>Peptostreptococcus variabilis</i> GM 1002	0.78	0.39	3.13	12.5	0.10
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> GM 1003	0.78	6.25	3.13	12.5	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> TMS 83	0.78	3.13	3.13	12.5	0.78
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14956	0.39	0.10	1.56	12.5	0.05
<i>Clostridium sporogenes</i> TMS 118	0.05	0.10	0.20	0.78	0.05
<i>Clostridium botulinum</i> type A	0.05	0.10	0.20	0.78	0.05
<i>Clostridium botulinum</i> type B	0.78	1.56	1.56	25	0.39
<i>Clostridium botulinum</i> type C	0.05	0.10	0.20	0.78	0.05
<i>Clostridium botulinum</i> type D	0.05	0.05	0.20	0.78	0.05
<i>Clostridium botulinum</i> type E	0.05	0.10	0.20	0.78	0.05
<i>Clostridium botulinum</i> type F	0.05	0.05	0.10	0.78	0.05
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	0.39	0.78	0.78	1.56	0.20
<i>Clostridium perfringens</i> GM1006	0.39	0.78	0.78	1.56	0.20
<i>Clostridium difficile</i> TMS 29	6.25	12.5	12.5	50	1.56
<i>Clostridium tetanii</i> TMS 89	0.10	0.10	0.20	0.78	0.05
<i>Veillonella parvula</i> GA 15602	1.56	3.13	3.13	25	0.78

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml, agar-dilution method

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

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	Temafloxacin	Ciprofloxacin	Ofloxacin	Enoxacin	Tosufloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.10	0.10	0.39	0.78	0.05
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 13228	0.39	0.39	0.39	0.78	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type II	0.78	1.56	3.13	12.5	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	0.78	0.78	3.13	12.5	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389	0.20	0.39	0.78	3.13	0.10
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	3.13	1.56	3.13	25	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.025	0.025	0.10	0.20	0.025
<i>Enterococcus faecalis</i> 64	1.56	0.78	1.56	6.25	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.025	0.012	0.10	0.20	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3512	0.10	0.025	0.10	0.20	0.05
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1	0.20	0.025	0.20	0.20	0.05
<i>Salmonella typhi</i> S 60	$\leq 0.006$	0.025	0.05	0.20	$\leq 0.006$
<i>Vibrio cholerae</i> 569 B	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.025	$\leq 0.006$
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.10	$\leq 0.006$	0.025	0.10	0.05
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3851	0.39	0.012	0.05	0.20	0.20
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	0.39	$\leq 0.006$	0.05	0.10	0.10
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	0.025	$\leq 0.006$	0.05	0.20	0.05
<i>Providencia stuartii</i> IFO 12930	1.56	0.05	0.39	0.39	0.78
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0.78	0.05	0.20	0.39	0.20
<i>Citrobacter freundii</i> 2	0.025	$\leq 0.006$	0.10	0.10	0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	3.13	1.56	12.5	12.5	3.13

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

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

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	Temafloxacin	Ciprofloxacin	Ofloxacin	Enoxacin	Tosufloxacin
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7004	3.13	12.5	6.25	50	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> TMS 26	12.5	50	25	25	12.5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL 3304	12.5	50	25	50	12.5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> TMS 126	12.5	50	25	50	12.5
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 58	12.5	50	25	25	6.25
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 128	12.5	50	25	50	6.25
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	1.56	12.5	6.25	50	0.78
<i>Bacteroides vulgatus</i> TMS 129	1.56	12.5	6.25	50	1.56
<i>Fusobacterium varium</i> GA 15566	12.5	12.5	12.5	50	6.25
<i>Fusobacterium nucleatum</i> TMS 110	1.56	12.5	6.25	50	0.78
<i>Peptostreptococcus variabilis</i> GM 1002	1.56	12.5	25	12.5	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> GM 1003	1.56	12.5	6.25	12.5	3.13
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> TMS 83	1.56	12.5	12.5	12.5	3.13
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14956	1.56	12.5	12.5	25	3.13
<i>Clostridium sporogenes</i> TMS 118	0.10	0.78	0.39	0.78	0.20
<i>Clostridium botulinum</i> type A	0.10	0.78	0.39	0.78	0.20
<i>Clostridium botulinum</i> type B	1.56	12.5	12.5	100	0.78
<i>Clostridium botulinum</i> type C	0.10	0.78	0.39	0.78	0.20
<i>Clostridium botulinum</i> type D	0.10	0.05	0.39	0.78	0.20
<i>Clostridium botulinum</i> type E	0.10	0.39	0.39	0.78	0.20
<i>Clostridium botulinum</i> type F	0.10	0.10	0.39	0.78	0.20
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	1.56	12.5	12.5	3.13	0.39
<i>Clostridium perfringens</i> GM1006	0.78	0.78	1.56	3.13	0.39
<i>Clostridium difficile</i> TMS 29	12.5	12.5	12.5	50	3.13
<i>Clostridium tetani</i> TMS 89	0.10	0.78	0.39	0.78	0.39
<i>Veillonella parvula</i> GA 15602	1.56	6.25	3.13	50	0.78

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

*S. aureus* 209P株に対し、TFLXおよびCPFEXと同等であり、OFLX, ENXより強い抗菌力を示した。*Streptococcus*属に対して、TMFXはTFLXよりやや劣ったが、CPFEXと同等またはより優れた成績を示した。また、グラム陰性菌の中、*Proteus vulgaris* IFO3851, *Morganella morganii* IFO 3848, *Providencia stuartii* IFO 1290および*Serratia marcescens* IFO12648に対し、本剤は対照薬剤よりやや劣る傾向を示したが、*E. coli* NIHJ JC-2, *Klebsiella*属等の他の菌種ではTFLX, CPFEXとほぼ同等でありOFLX, ENXより優れていた。*P. aeruginosa* IFO3445に対するTMFXの抗菌力は、他の対照薬剤とほぼ同等であった。嫌気性菌に対するTMFXの抗菌力は、*Bacteroides*属, *Fusobacterium*属, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Clostridium*属に対してTFLXよりやや弱いがCPFEX, OFLX, ENXより優れていた。

## 2. 臨床分離株の感受性分布

各種臨床分離株に対するTMFX, CPFEX, OFLX, ENXおよびTFLXの $10^6$  cells/ml接種時の抗菌力を検討し、その成績をTable 5-1~5-4に示した。

Methicillin感受性*S. aureus*(66株)に対するTMFXのMIC<sub>50</sub>は0.10 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は0.20 $\mu$ g/mlと低値であり、TFLXと同程度で、CPFEX, OFLXおよびENXよりも強かった。

Methicillin耐性*S. aureus*(DMPPCのMIC:  $\geq$  12.5 $\mu$ g/ml; 48株)に対するTMFXのMICは0.05 $\mu$ g/mlから100 $\mu$ g/mlに分布し、対照薬剤と同様に幅広い分布を示した。本剤のMIC<sub>50</sub>は0.20 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は0.78 $\mu$ g/mlであり、その抗菌力はTFLXにやや劣るが、CPFEX, OFLXおよびENXより強かった。

*S. epidermidis*(45株)に対するTMFXのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は、いずれも0.20 $\mu$ g/mlであり、本剤はENXより強く、TFLX, CPFEX, OFLXとほぼ同程度の優れた抗菌力を示した。

*S. pyogenes* (49株)に対しては、TMFXのMIC<sub>90</sub>は0.39 $\mu$ g/mlであり、その抗菌力はTFLXより弱く、CPFEX, OFLX, ENXより強かった。

*S. agalactiae* (40株)に対し、TMFXのMIC<sub>50</sub>は0.78 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は1.56 $\mu$ g/mlであった。本剤の抗菌力はTFLXに劣るがCPFEXと同程度であり、OFLX, ENXより強かった。

*S. pneumoniae* (42株)に対するTMFXのMIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.39 $\mu$ g/ml, 0.78 $\mu$ g/mlであり、その抗菌力はTFLXより劣るが、CPFEX, OFLX, ENXより強かった。

*Enterococcus faecalis* (30株)に対し、TMFXのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は、いずれも1.56 $\mu$ g/mlであった。TMFXの抗菌

力はTFLXより劣るがCPFEXと同程度であり、OFLX, ENXより強かった。

*E. coli* (50株)に対するTMFXのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.025 $\mu$ g/ml, 0.05 $\mu$ g/mlであり、その抗菌力はCPFEXより劣るが、TFLX, OFLXとほぼ同等、ENXより強かった。

*Shigella* spp.(30株)および*Salmonella* spp.(30株)では、TMFXのMIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.025 $\mu$ g/mlおよび0.05 $\mu$ g/mlであり、両菌種に対するTMFXの抗菌力はTFLXより劣るが、CPFEXと同程度であり、OFLX, ENXより強かった。

*Citrobacter freundii*(29株)に対するTMFXのMIC<sub>90</sub>は1.56 $\mu$ g/mlと高値を示し、ENXと同程度、CPFEX, OFLX, TFLXにやや劣る抗菌力を示した。

*K. pneumoniae* (40株)および*K. oxytoca* (30株)に対して、TMFXのMIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.10 $\mu$ g/ml, 0.78 $\mu$ g/mlであり、その抗菌力はCPFEX, TFLXより劣るが、OFLX, ENXよりやや強かった。

*Enterobacter cloacae*(31株)および*S. marcescens*(40株)の場合、TMFXのMIC<sub>90</sub>は、それぞれ3.13 $\mu$ g/ml, 1.56 $\mu$ g/mlと高い値を示した。TMFXの抗菌力はENXと同程度でありCPFEX, OFLX, TFLXより弱かった。

*P. vulgaris* (30株), *P. mirabilis* (30株)に対し、TMFXのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は、いずれも0.20 $\mu$ g/ml, 0.39 $\mu$ g/mlであり、他の対照薬剤よりも大きい値を示した。

*Providencia stuartii* (30株)および*Providencia rettgeri* (30株)に対するTMFXのMIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.20 $\mu$ g/mlおよび1.56 $\mu$ g/mlであり、TMFXは他の対照薬剤と同程度またはやや劣る抗菌力を示した。

*M. morganii*(30株)においても、TMFXのMIC<sub>50</sub>は0.20 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は0.78 $\mu$ g/mlであり、TMFXの抗菌力は他の対照薬剤より劣っていた。

*P. aeruginosa* (35株)に対するTMFXのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.78 $\mu$ g/ml, 1.56 $\mu$ g/mlであった。本剤の抗菌力はCPFEX, TFLXより劣るが、OFLX, ENXと同程度またはやや優れていた。

Gentamicin耐性*P. aeruginosa*(GMのMIC:  $\geq$  12.5 $\mu$ g/ml; 35株)および*Pseudomonas cepacia* (17株)の場合、TMFXのMIC<sub>90</sub>は、いずれも12.5 $\mu$ g/mlと高い値を示し、TMFXの抗菌力は他の対照薬剤と同様に幅広い感受性分布を示した。

*Xanthomonas maltophilia* (28株)に対するTMFXのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.39 $\mu$ g/ml, 0.78 $\mu$ g/mlであった。TMFXの抗菌力はTFLXよりやや劣るが、CPFEX, OFLX, ENXより優れていた。

*Acinetobacter calcoaceticus* (20株)の場合、TMFXの

Table 5-1. Antibacterial activity of temafloxacin and other drugs against clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (66)	Temafloxacin	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	Ciprofloxacin	0.10 ~ 3.13	0.39	3.13
	Ofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	Enoxacin	0.39 ~ 12.5	0.78	6.25
	Tosufloxacin	0.025 ~ 0.39	0.10	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (48)	Temafloxacin	0.05 ~ 100	0.20	0.78
	Ciprofloxacin	0.20 ~ >100	0.39	3.13
	Ofloxacin	0.20 ~ >100	0.39	1.56
	Enoxacin	0.39 ~ >100	1.56	6.25
	Tosufloxacin	0.025 ~ >100	0.10	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (45)	Temafloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20
	Ciprofloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
	Ofloxacin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
	Enoxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	Tosufloxacin	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> (49)	Temafloxacin	0.10 ~ 1.56	0.39	0.39
	Ciprofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	Ofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	Enoxacin	0.78 ~ 25	6.25	12.5
	Tosufloxacin	0.025 ~ 0.78	0.10	0.20
<i>Streptococcus agalactiae</i> (40)	Temafloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	Ciprofloxacin	0.78 ~ 3.13	0.78	1.56
	Ofloxacin	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
	Enoxacin	6.25 ~ 25	12.5	25
	Tosufloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (42)	Temafloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	Ciprofloxacin	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	Ofloxacin	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
	Enoxacin	1.56 ~ 25	6.25	12.5
	Tosufloxacin	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	Temafloxacin	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
	Ciprofloxacin	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
	Ofloxacin	0.78 ~ 6.25	3.13	3.13
	Enoxacin	3.13 ~ 12.5	6.25	6.25
	Tosufloxacin	0.20 ~ 1.56	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> (50)	Temafloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.05	0.025	0.05
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.012	$\leq 0.006$	0.012
	Ofloxacin	0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	Enoxacin	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	Tosufloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.05	0.025	0.025
<i>Shigella</i> spp. (30)	Temafloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.05	0.012	0.025
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
	Ofloxacin	0.012 ~ 0.10	0.05	0.10
	Enoxacin	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	Tosufloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.025	0.012	0.025

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml, agar-dilution method

Table 5-2. Antibacterial activity of temafloracin and other drugs against clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>Salmonella</i> spp. (30)	Temafloracin	$\leq 0.006 \sim 0.10$	0.012	0.05
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.012$	$\leq 0.006$	0.012
	Ofloxacin	0.05 $\sim$ 0.20	0.10	0.20
	Enoxacin	0.05 $\sim$ 0.20	0.10	0.20
	Tosufloxacin	0.012 $\sim$ 0.05	0.012	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> (29)	Temafloracin	0.025 $\sim$ 12.5	0.10	1.56
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 3.13$	0.012	0.39
	Ofloxacin	$\leq 0.006 \sim 6.25$	0.05	0.78
	Enoxacin	0.025 $\sim$ 6.25	0.10	3.13
	Tosufloxacin	$\leq 0.006 \sim 6.25$	0.05	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (40)	Temafloracin	$\leq 0.006 \sim 0.39$	0.05	0.10
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.05$	0.012	0.025
	Ofloxacin	0.025 $\sim$ 0.20	0.10	0.20
	Enoxacin	0.05 $\sim$ 1.56	0.20	0.20
	Tosufloxacin	0.012 $\sim$ 0.10	0.05	0.05
<i>Klebsiella oxytoca</i> (30)	Temafloracin	0.025 $\sim$ 0.78	0.05	0.78
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.78$	$\leq 0.006$	0.20
	Ofloxacin	0.05 $\sim$ 1.56	0.10	0.78
	Enoxacin	0.05 $\sim$ 3.13	0.10	1.56
	Tosufloxacin	0.025 $\sim$ 0.39	0.05	0.39
<i>Enterobacter cloacae</i> (31)	Temafloracin	0.012 $\sim$ 3.13	0.10	3.13
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.78$	0.025	0.78
	Ofloxacin	$\leq 0.006 \sim 3.13$	0.10	1.56
	Enoxacin	0.025 $\sim$ 6.25	0.20	6.25
	Tosufloxacin	$\leq 0.006 \sim 1.56$	0.05	1.56
<i>Serratia marcescens</i> (40)	Temafloracin	0.05 $\sim$ 12.5	0.78	1.56
	Ciprofloxacin	0.012 $\sim$ 1.56	0.10	0.39
	Ofloxacin	0.05 $\sim$ 6.25	0.20	0.78
	Enoxacin	0.05 $\sim$ 12.5	0.20	3.13
	Tosufloxacin	0.025 $\sim$ 3.13	0.20	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	Temafloracin	0.05 $\sim$ 0.78	0.20	0.39
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.05$	0.012	0.025
	Ofloxacin	0.025 $\sim$ 0.10	0.05	0.05
	Enoxacin	0.05 $\sim$ 0.20	0.10	0.10
	Tosufloxacin	0.025 $\sim$ 0.20	0.05	0.10
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	Temafloracin	0.10 $\sim$ 0.39	0.20	0.39
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.05$	0.025	0.025
	Ofloxacin	0.025 $\sim$ 0.39	0.05	0.10
	Enoxacin	0.05 $\sim$ 0.39	0.20	0.20
	Tosufloxacin	0.05 $\sim$ 0.20	0.10	0.10
<i>Providencia stuartii</i> (30)	Temafloracin	$\leq 0.006 \sim 0.78$	0.20	0.20
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 1.56$	0.025	0.20
	Ofloxacin	0.025 $\sim$ 1.56	0.20	0.39
	Enoxacin	0.05 $\sim$ 3.13	0.20	0.39
	Tosufloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.39$	0.05	0.10

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml, agar-dilution method

Table 5-3. Antibacterial activity of temafloxacin and other drugs against clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>Providencia rettgeri</i> (30)	Temafloxacin	0.05 ~ 3.13	0.20	1.56
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.10	0.025	0.10
	Ofloxacin	0.05 ~ 1.56	0.20	0.78
	Enoxacin	0.05 ~ 0.78	0.10	0.39
	Tosufloxacin	0.025 ~ 0.78	0.10	0.39
<i>Morganella morganii</i> (30)	Temafloxacin	0.05 ~ 0.78	0.20	0.78
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.05	0.012	0.025
	Ofloxacin	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	Enoxacin	0.05 ~ 0.39	0.10	0.10
	Tosufloxacin	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (35)	Temafloxacin	0.20 ~ 12.5	0.78	1.56
	Ciprofloxacin	0.05 ~ 3.13	0.20	0.39
	Ofloxacin	0.39 ~ 12.5	0.78	3.13
	Enoxacin	0.20 ~ 12.5	0.78	3.13
	Tosufloxacin	0.10 ~ 3.13	0.39	0.78
GM-r- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * (35)	Temafloxacin	0.20 ~ 100	1.56	12.5
	Ciprofloxacin	0.05 ~ 50	0.39	3.13
	Ofloxacin	0.39 ~ >100	3.13	12.5
	Enoxacin	0.39 ~ >100	1.56	6.25
	Tosufloxacin	0.10 ~ >100	0.78	25
<i>Pseudomonas cepacia</i> (17)	Temafloxacin	0.025 ~ 25	0.78	12.5
	Ciprofloxacin	0.012 ~ 6.25	0.39	6.25
	Ofloxacin	0.05 ~ 25	0.78	6.25
	Enoxacin	0.05 ~ 25	1.56	25
	Tosufloxacin	$\leq 0.006$ ~ 12.5	0.39	12.5
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (28)	Temafloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	Ciprofloxacin	0.10 ~ 3.13	0.78	1.56
	Ofloxacin	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	Enoxacin	0.78 ~ 12.5	1.56	6.25
	Tosufloxacin	0.05 ~ 0.78	0.20	0.78
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (20)	Temafloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.78	$\leq 0.006$	0.05
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006$ ~ 1.56	0.012	0.10
	Ofloxacin	0.025 ~ 1.56	0.025	0.20
	Enoxacin	0.10 ~ 6.25	0.20	0.78
	Tosufloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.39	$\leq 0.006$	0.05
<i>Flavobacterium meningosepticum</i> (21)	Temafloxacin	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
	Ciprofloxacin	0.05 ~ 1.56	0.39	1.56
	Ofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.78	1.56
	Enoxacin	0.20 ~ 6.25	1.56	3.13
	Tosufloxacin	0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
<i>Alcaligenes xylosoxydans</i> (17)	Temafloxacin	0.05 ~ 50	0.78	25
	Ciprofloxacin	0.05 ~ 25	0.78	12.5
	Ofloxacin	0.10 ~ 25	0.78	12.5
	Enoxacin	0.39 ~ 25	1.56	12.5
	Tosufloxacin	0.10 ~ 12.5	0.39	12.5

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml, agar-dilution method\*: Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Table 5-4. Antibacterial activity of temafloxacin and other drugs against clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>Bordetella pertussis</i> (21)	Temafloxacin	0.025 ~ 1.56	0.05	1.56
	Ciprofloxacin	0.025 ~ 3.13	0.05	3.13
	Ofloxacin	0.05 ~ 6.25	0.05	3.13
	Enoxacin	0.39 ~ 12.5	0.78	12.5
	Tosufloxacin	0.05 ~ 1.56	0.05	0.78
<i>Haemophilus influenzae</i> (45)	Temafloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.05	$\leq 0.006$	0.012
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.012	$\leq 0.006$	0.012
	Ofloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.05	0.025	0.025
	Enoxacin	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	Tosufloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.012	$\leq 0.006$	0.012
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (36)	Temafloxacin	$\leq 0.006$ ~ $\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006$ ~ $\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
	Ofloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.025	$\leq 0.006$	0.025
	Enoxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.10	0.012	0.025
	Tosufloxacin	$\leq 0.006$ ~ $\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (PPNG)** (33)	Temafloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.05	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
	Ofloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.20	0.012	0.025
	Enoxacin	$\leq 0.006$ ~ 1.56	0.025	0.05
	Tosufloxacin	$\leq 0.006$ ~ 0.025	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>Bacteroides fragilis</i> (29)	Temafloxacin	0.78 ~ 6.25	3.13	3.13
	Ciprofloxacin	6.25 ~ 50	12.5	25
	Ofloxacin	3.13 ~ 12.5	6.25	6.25
	Enoxacin	12.5 ~ 50	25	25
	Tosufloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
<i>Clostridium difficile</i> (19)	Temafloxacin	3.13 ~ 6.25	6.25	6.25
	Ciprofloxacin	12.5 ~ 12.5	12.5	12.5
	Ofloxacin	6.25 ~ 12.5	12.5	12.5
	Enoxacin	12.5 ~ 25	25	25
	Tosufloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml, agar-dilution method

\*\* : Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*

MIC<sub>50</sub> は  $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  であり, TMFXはTFLXと同等, CPF, OFL, ENXより強い抗菌力を示した。

*Flavobacterium meningosepticum* (21株) に対するTMFXのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は, それぞれ  $0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。TMFXの抗菌力はTFLXよりやや劣るが, CPF, OFL, ENXより優れていた。

*Alcaligenes xylosoxydans* (17株) に対し, TMFXのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は, それぞれ  $0.78 \mu\text{g/ml}$ ,  $25 \mu\text{g/ml}$ であった。本剤の抗菌力は他の対照薬剤と同様に幅の広い感受性分布を示した。

*B. pertussis* (21株) に対するTMFXのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は, それぞれ  $0.05 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり, TMFXの抗菌力はTFLXとほぼ同等, CPF, OFL, ENXより優れていた。

*Haemophilus influenzae* (45株), *N. gonorrhoeae* (36株)

およびpenicillinase-producing *N. gonorrhoeae* (33株) に対するTMFXのMIC<sub>90</sub>は, それぞれ  $0.012 \mu\text{g/ml}$ ,  $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$ および $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$ であった。これら菌種に対するTMFXの抗菌力はTFLXおよびCPFと同等であり, OFL, ENXより強かった。

*Bacteroides fragilis* (29株) および*Clostridium difficile* (19株) に対するTMFXのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は, それぞれ  $3.13 \mu\text{g/ml}$ および $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。両菌種に対するTMFXの抗菌力は, TFLXよりもやや劣るが, CPF, OFL, ENXより優れていた。

### 3. 殺菌作用

Methicilin および imipenem 耐性 *S. aureus* TMS64株 および *P. aeruginosa* E7株 に対するTMFXの殺菌作用をCPF, OFL, ENX および TFLX と比較した成績を Fig. 1, 2 に示した。

*S. aureus* TMS64株 に対して, TMFXのMICは0.05

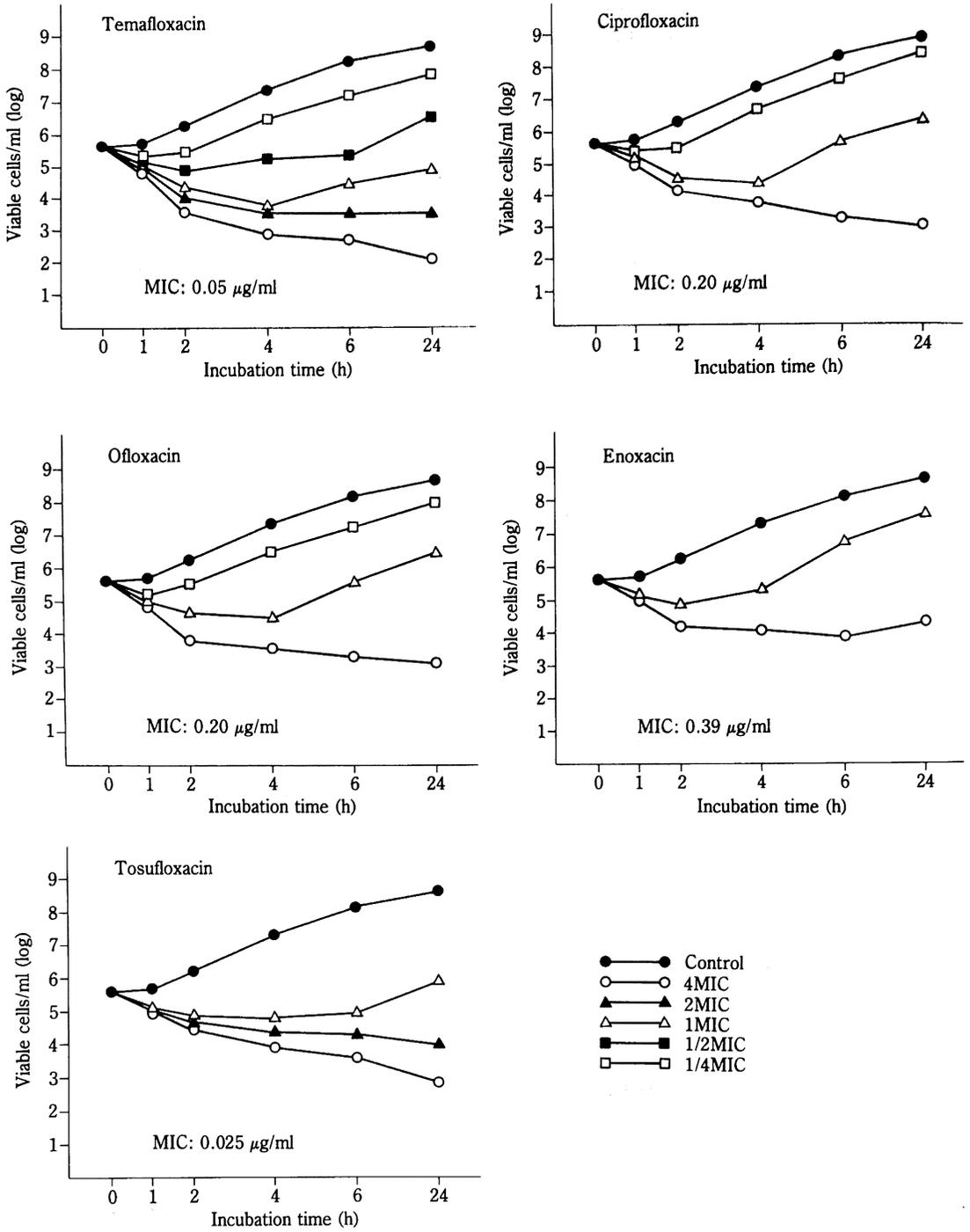


Fig. 1. Bactericidal activity of terafloxacin and other drugs against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* TMS64.

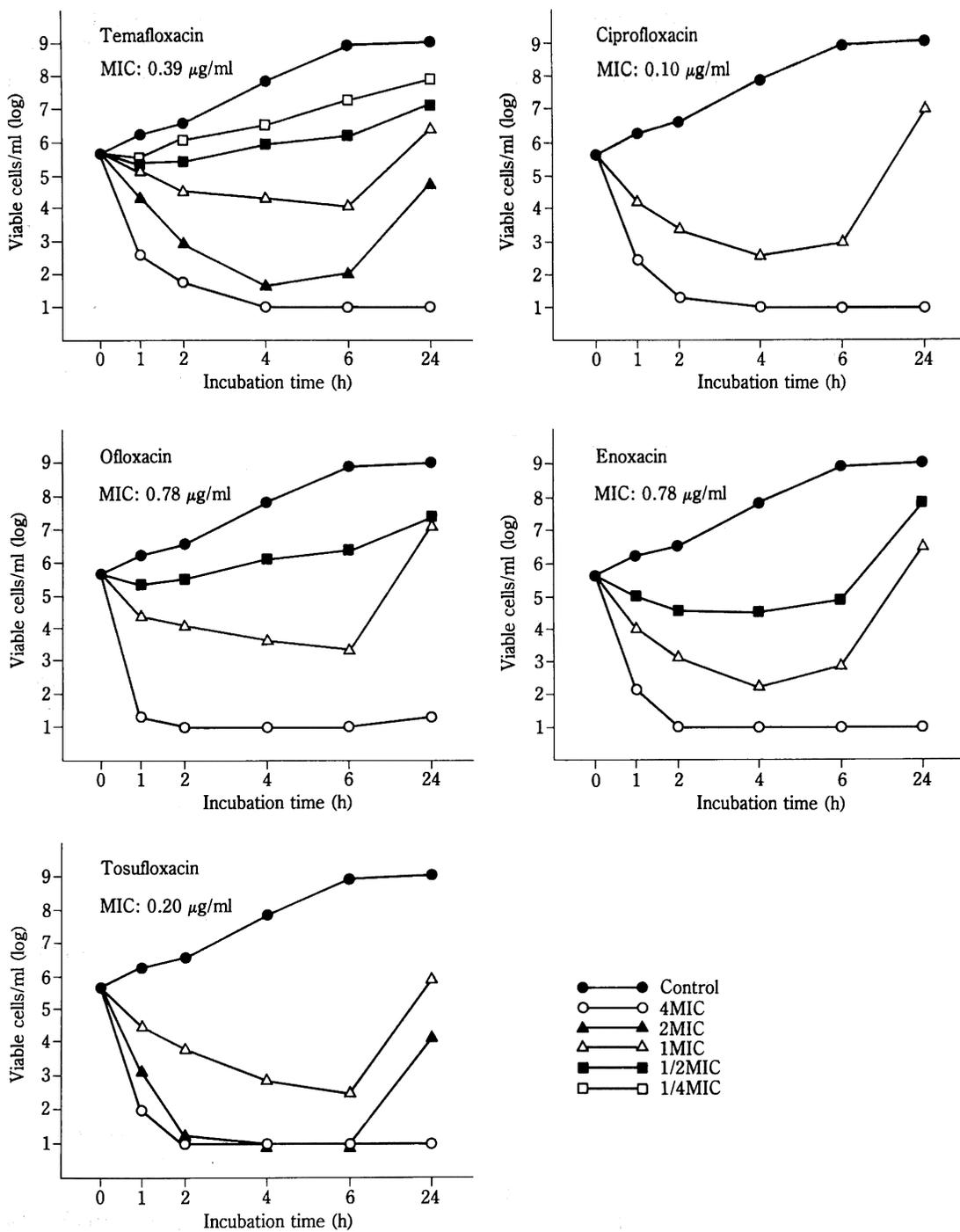


Fig. 2. Bactericidal activity of temafloxacin and other drugs against *Pseudomonas aeruginosa* E7.

$\mu\text{g/ml}$ であり、4, 2および1MIC濃度添加後、生菌数は経時的に減少した。4MIC濃度添加においては24時間後も生菌数の再増殖は認められなかった。本剤の殺菌力はOFLX, CPFX, TFLXと同程度でありENXより強かった。

一方、*P. aeruginosa* E7株の場合、TMFXのMICは0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、TMFXは1, 2および4MIC濃度添加時で生菌数は経時的に減少し、4MIC濃度においては24時間後も対照薬剤と同様に生菌数の再増殖が認められなかった。本剤の殺菌力は対照薬剤とほぼ同程度であった。

#### 4. マウス全身感染モデルにおける治療効果

Methicillin耐性*S. aureus* TMS 33株および*S. aureus* TMS64株、*S. aureus* Smith株、*E. coli* C11株、*K. pneumoniae* 3K 25株、*S. marcescens* No. 2株および*P. aeruginosa* E7株を感染菌とした場合の治療効果をTable 6に示した。

*S. aureus* TMS33株に対するTMFXのED<sub>50</sub>値は0.20mg/mouseであり、TFLXと同程度でCPFX, OFLX, ENXより小さい値を示し、優れた治療効果が認められた。

*S. aureus* TMS64株に対するTMFXのED<sub>50</sub>値は0.079mg/mouseを示し、他の対照薬剤より優れた治療効果が認められた。

*S. aureus* Smith株に対して、TMFXは0.159mg/mouseと他の対照薬剤と比較して最も小さいED<sub>50</sub>値を示した。

*E. coli* C11株の場合、TMFXのED<sub>50</sub>値は0.0003mg/mouseを示し、CPFX, OFLX, TFLXと同様に小さい値を示し、優れた治療効果が認められた。

*K. pneumoniae* 3K25株に対するTMFXのED<sub>50</sub>値は0.005mg/mouseであり、TFLXと同等、CPFX, OFLX, ENXより強い治療効果が認められた。

*S. marcescens* No. 2株では、TMFXのED<sub>50</sub>値は0.40mg/mouseであり、ENXと同程度であり、CPFX, OFLX, TFLXより大きい値を示した。

*P. aeruginosa* E7株に対するTMFXのED<sub>50</sub>値は0.126mg/mouseであり、TFLX, CPFXにやや劣ったが、OFLX, ENXよりも優れた治療効果が認められた。

#### 5. マウス局所感染モデルにおける治療効果

*K. pneumoniae* 3K25株および*S. pneumoniae* TMS3株を用いたマウス実験の呼吸器感染症に対するTMFXおよびOFLXの治療効果をFig. 3, 4に示した。

*K. pneumoniae* 3K25株の場合、薬剤非投与群のマウス肺内生菌数は、感染7日後まで $10^7$  CFU/gを維持した。TMFX投与群では、経日的に肺内生菌数の減少が

認められ、感染3日後には検出限界( $10^2$  CFU/g)以下となった。本剤の治療効果は、OFLXより若干強かった。

*S. pneumoniae* TMS3株による感染では、薬剤非投与群は感染7日後まで $10^6 \sim 10^9$  CFU/gのマウス肺内生菌数を維持した。TMFX投与群では、経日的に速やかな肺内生菌数の減少が認められ、感染3日後には検出限界( $10^2$  CFU/g)以下となった。一方、OFLXは感染3日後で $10^5$  CFU/g、5日後では $10^3$  CFU/gと肺内生菌数の減少は緩やかであり、TMFXの治療効果は、OFLXより優れていた。

*P. aeruginosa* KU-1株によるマウス上行性尿路感染マウスに対するTMFX, CPFX, OFLX, ENXおよびTFLXの治療効果をFig. 5に示した。

薬剤非投与群における感染4日後の腎内生菌数は、感染4日後で $10^7 \sim 10^9$  CFU/gを維持した。

一方、TMFX投与群での腎内生菌数は、 $10^5$  CFU/g以下に減少し、6例中2例が検出限界以下( $10^2$  CFU/g)であった。他の薬剤投与群の腎内生菌数は $10^2 \sim 10^6$  CFU/gを示し、 $10^5$  CFU/g以上が1~3例認められた。TMFXは、他の4薬剤より良好な治療効果を示した。

#### 6. 白血球減少症マウスの実験感染モデル

白血球減少症マウスに*P. aeruginosa* E7株を感染菌とした場合の治療効果をTable 7に示した。

TMFXのED<sub>50</sub>値は0.317mg/mouseであり、CPFXと同程度でTFLX, OFLX, ENXより優れた治療効果が認められた。

#### 7. 体内動態

TMFXおよび対照薬剤の2mg/mouseおよび1mg/mouse経口投与後における血清中、肺内および腎内濃度測定結果をFig. 6-1~6-3に示した。

##### 1) 血清中濃度

TMFXの2mg/mouseおよび1mg/mouse経口投与時の最高血清中濃度は、投与後30分でそれぞれ9.53および3.62 $\mu\text{g/ml}$ であり、OFLX(15.48, 8.62 $\mu\text{g/ml}$ )より低値であったが、CPFX(3.19, 1.06 $\mu\text{g/ml}$ )、ENX(7.39, 3.59 $\mu\text{g/ml}$ )、TFLX(3.93, 2.15 $\mu\text{g/ml}$ )より高かった。

一方、TMFXは投与後4時間でも2mg/mouse投与群および1mg/mouse投与群において、それぞれ3.88および1.83 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度を維持し、他の対照薬剤よりも高濃度で長い持続性が認められた。

##### 2) 肺内濃度

TMFXの2mg/mouseおよび1mg/mouse経口投与時の最高濃度は、投与後30分に見られ、その濃度は、それぞれ16.21および8.37 $\mu\text{g/g}$ であり、OFLXより低くCPFX, ENX, TFLXより高い値を示した。投与後4時間での比較において、TMFXの濃度はそれぞれ9.87およ

び4.29 $\mu\text{g/g}$ と他の対照薬剤より高く、また持続性も優れていた。

### 3) 腎内濃度

各薬剤の2mg/mouseおよび1mg/mouse経口投与時の最高濃度は、投与後30分であり、その濃度は、それぞれTMFXが21.27および11.85 $\mu\text{g/g}$ 、CPFXは13.48およ

び5.58 $\mu\text{g/g}$ 、OFLXは25.48および16.25 $\mu\text{g/g}$ 、ENXが22.94および12.97 $\mu\text{g/g}$ 、TFLXは11.93および5.90 $\mu\text{g/g}$ であった。TMFXの投与後4時間では、それぞれ12.19および6.18 $\mu\text{g/g}$ を示し、血清中濃度推移と同様、他の対照薬剤よりも高濃度であり、また持続性においても良好であった。

Table 6. Protective effect of temafloracin and other drugs against experimental infection in mice

Infected strain (challenge dose: CFU/mouse)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (95% confidence limits) (mg/mouse)
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>Staphylococcus aureus</i> TMS33 (IPM-s-MRSA) 1.50 × 10 <sup>9</sup> CFU/mouse (2.5 × MLD) 5% Mucin (+)	Temafloracin	0.20	0.10	0.200 (0.147 ~ 0.273)
	Ciprofloxacin	0.39	0.39	1.600 (1.154 ~ 2.218)
	Ofloxacin	0.39	0.39	0.504 (0.400 ~ 0.635)
	Enoxacin	1.56	0.78	3.200 (2.347 ~ 4.363)
	Tosufloxacin	0.05	0.05	0.200 (0.147 ~ 0.273)
<i>Staphylococcus aureus</i> TMS 64 (IPM-r-MRSA) 1.10 × 10 <sup>9</sup> CFU/mouse (2.8 × MLD) 5% Mucin (+)	Temafloracin	0.05	0.05	0.079 (0.063 ~ 0.100)
	Ciprofloxacin	0.20	0.20	0.504 (0.400 ~ 0.635)
	Ofloxacin	0.20	0.20	0.252 (0.188 ~ 0.338)
	Enoxacin	0.39	0.39	0.504 (0.400 ~ 0.635)
	Tosufloxacin	0.025	0.025	0.126 (0.087 ~ 0.183)
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith 1.98 × 10 <sup>8</sup> CFU/mouse (30.4 × MLD) 5% Mucin (+)	Temafloracin	0.20	0.10	0.159 (0.119 ~ 0.213)
	Ciprofloxacin	0.78	0.39	0.504 (0.347 ~ 0.731)
	Ofloxacin	0.78	0.39	0.400 (0.289 ~ 0.555)
	Enoxacin	1.56	0.78	2.016 (1.600 ~ 2.540)
	Tosufloxacin	0.10	0.05	0.504 (0.347 ~ 0.731)
<i>Escherichia coli</i> C11 8.75 × 10 <sup>4</sup> CFU/mouse (8.7 × MLD) 5% Mucin (+)	Temafloracin	≤0.006	≤0.006	0.0003 (0.0001 ~ 0.0004)
	Ciprofloxacin	≤0.006	≤0.006	0.0006 (0.0001 ~ 0.0010)
	Ofloxacin	≤0.006	≤0.006	0.0006 (0.0002 ~ 0.0008)
	Enoxacin	0.05	0.05	0.050 (0.037 ~ 0.068)
	Tosufloxacin	≤0.006	≤0.006	0.0006 (0.0002 ~ 0.0008)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K25 1.20 × 10 <sup>4</sup> CFU/mouse (11 × MLD) 5% Mucin (+)	Temafloracin	0.39	0.025	0.005 (0.004 ~ 0.006)
	Ciprofloxacin	0.20	0.012	0.008 (0.005 ~ 0.013)
	Ofloxacin	0.78	0.10	0.008 (0.005 ~ 0.013)
	Enoxacin	1.56	0.20	0.016 (0.011 ~ 0.023)
	Tosufloxacin	0.20	0.025	0.005 (0.004 ~ 0.006)
<i>Serratia marcescens</i> No. 2 8.25 × 10 <sup>6</sup> CFU/mouse (8.2 × MLD) 5% Mucin (+)	Temafloracin	3.13	0.78	0.400 (0.400 ~ 0.400)
	Ciprofloxacin	0.20	0.05	0.126 (0.100 ~ 0.159)
	Ofloxacin	0.78	0.20	0.200 (0.147 ~ 0.273)
	Enoxacin	3.13	1.56	0.400 (0.400 ~ 0.400)
	Tosufloxacin	0.78	0.20	0.252 (0.188 ~ 0.338)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E7 3.50 × 10 <sup>4</sup> CFU/mouse (6.4 × MLD) 5% Mucin (+)	Temafloracin	1.56	0.39	0.126 (0.087 ~ 0.183)
	Ciprofloxacin	0.20	0.10	0.079 (0.063 ~ 0.100)
	Ofloxacin	1.56	0.78	0.317 (0.252 ~ 0.400)
	Enoxacin	1.56	0.78	0.504 (0.347 ~ 0.731)
	Tosufloxacin	0.78	0.20	0.079 (0.055 ~ 0.115)

ED<sub>50</sub>: Van der Waerden method

Mouse: ICR strain, 4 weeks, male, 6 animals/group

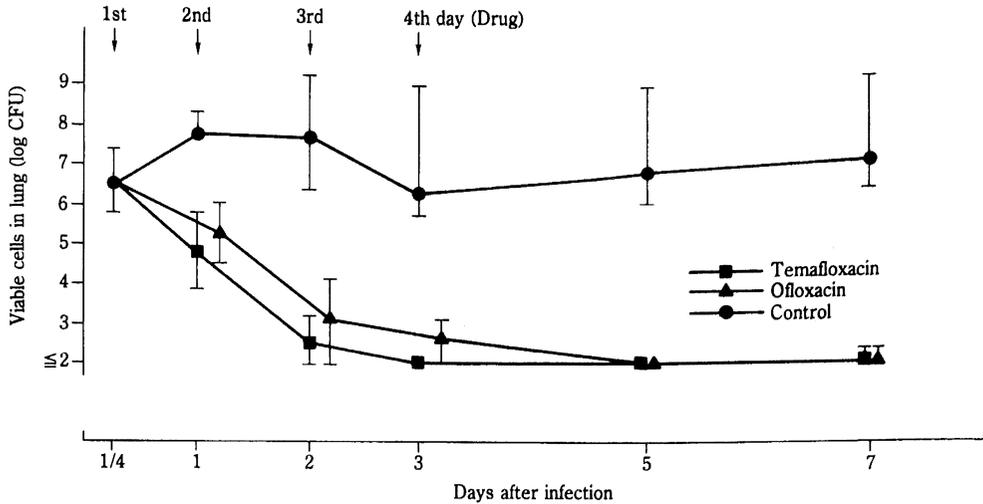
Challenge dose: i.p., 0.5 ml/mouse

Administration: p.o. 1 h after infection (0.2 ml/mouse)

MLD: Minimum lethal dose

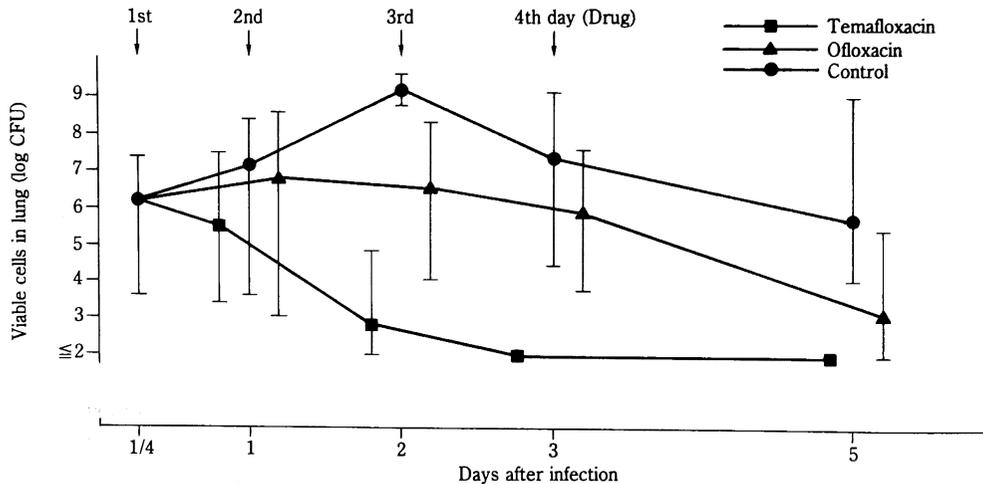
IPM-s-MRSA: Imipenem-sensitive methicillin-resistant *S. aureus*

IPM-r-MRSA: Imipenem-resistant methicillin-resistant *S. aureus*



Organism: *Klebsiella pneumoniae* 3K25  
 Mouse: ICR strains, 4 weeks, male,  $19 \pm 1$  g, 6 animals/group  
 Challenge dose:  $1.4 \times 10^7$  CFU/mouse, intranasal infection ( $20 \mu\text{g/ml}$ )  
 Therapy: 1 mg/mouse, P.O., once a day for 4 days  
 MIC ( $10^6$  CFU/ml): temafloxacin/ofloxacin (0.025/0.10  $\mu\text{g/ml}$ )  
 —|: The bars represent the range of values in 6 animals

Fig. 3. Therapeutic effect of temafloxacin and ofloxacin on respiratory tract infection due to *Klebsiella pneumoniae* in mice.



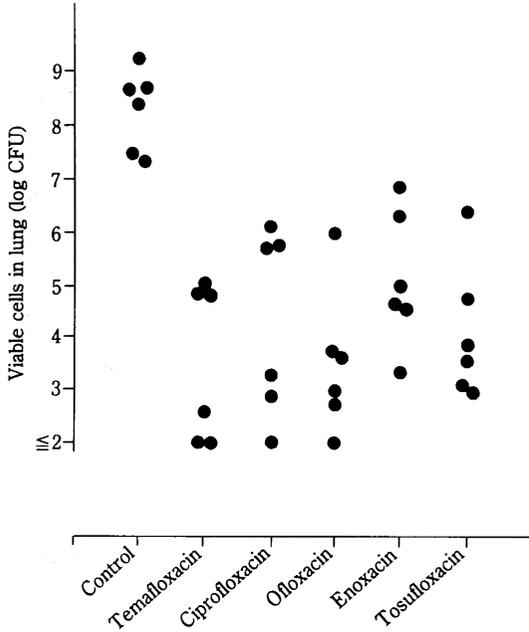
Organism: *Streptococcus pneumoniae* TMS3  
 Mouse: ICR strains, 4 weeks, male,  $19 \pm 1$  g, 6 animals/group  
 Challenge dose:  $3.4 \times 10^7$  CFU/mouse, intranasal infection ( $20 \mu\text{g/ml}$ )  
 Therapy: 1 mg/mouse, P.O., once a day for 4 days  
 MIC ( $10^6$  CFU/ml): temafloxacin/ofloxacin (0.39/1.56  $\mu\text{g/ml}$ )  
 —|: The bars represent the range of values in 6 animals  
 Cyclophosphamide treatment: 250 mg/kg, i.p., 4 days before infection

Fig. 4. Therapeutic effect of temafloxacin and ofloxacin on respiratory tract infection due to *Streptococcus pneumoniae* in cyclophosphamide-treated mice.

Ⅲ. 考 察

TMFXの臨床分離株に対する抗菌力では、methicillin耐性株を含む*S. aureus*および*Streptococcus*属のグラム陽性菌に対して、本剤はTFLXより劣るが、CPFX、OFLXおよびENXよりは優れた抗菌力を示した。グラム陰性菌に対する本剤の抗菌力は、ENXより強いが他の対照薬剤より若干弱い成績を得た。

Methicillin耐性株を含む*S. aureus* 3株とグラム陰性菌4株を用いた正常マウスでの全身感染モデルでの治療効果において、本剤は優れた治療効果を示した。特に現在臨床面で問題とされている院内感染の原因菌とされているMRSAに対して、TFLXと同等最も優れた治療効果を示し、*P. aeruginosa*感染でもTFLX、CPFXと同等の優れた治療効果を得た。さらに、白血球減少症



Challenge dose:  $1.02 \times 10^7$  CFU/mouse  
 Therapy: 0.5 mg/mouse, P.O.  
 2 times/day  $\times$  3 days

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	$10^8$	$10^6$ (CFU/ml)
Temafloxacin	1.56	0.78
Ciprofloxacin	0.39	0.20
Ofloxacin	3.13	0.78
Enoxacin	3.13	0.78
Tosufloxacin	0.78	0.39

Mouse: ICR strain, 4 weeks, female,  $19 \pm 1$  g, 6 animals

Fig. 5. Therapeutic effect of temafloxacin and other drugs against experimental urinary tract infection due to *Pseudomonas aeruginosa* KU-1 in mice.

Table 7. Protective effect of temafloxacin and other drugs against experimental infection in mice immunosuppressed with cyclophosphamide

Infected strain (challenge dose: CFU/mouse)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (95% confidence limits) (mg/mouse)
		$10^8$	$10^6$	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , E7 $3.28 \times 10^3$ CFU/mouse ( $16.4 \times$ MLD) 5% Mucin (+)	Temafloxacin	1.56	0.39	0.317 (0.252 ~ 0.400)
	Ciprofloxacin	0.20	0.10	0.317 (0.252 ~ 0.400)
	Ofloxacin	1.56	0.78	1.600 (1.600 ~ 1.600)
	Enoxacin	1.56	0.78	1.600 (1.600 ~ 1.600)
	Tosufloxacin	0.78	0.20	0.635 (0.474 ~ 0.851)

ED<sub>50</sub>: Van der Waerden method

Mouse: ICR strain, 4 weeks, male, 6 animals/group

Challenge dose: i.p., 0.5 ml/mouse

Cyclophosphamide treatment: 250 mg/kg, i.p. 4 days before infection

Administration: p.o. 1 h after infection (0.2 ml/mouse)

MLD: Minimum lethal dose

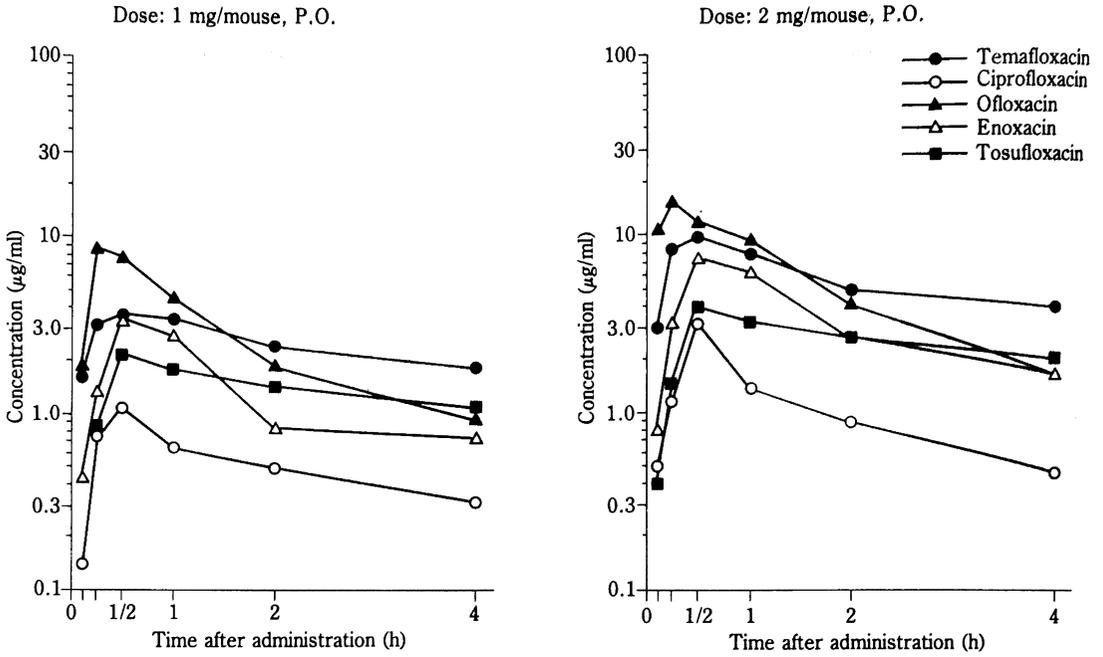


Fig. 6-1. Serum concentrations of temafloracin and other drugs in mice.

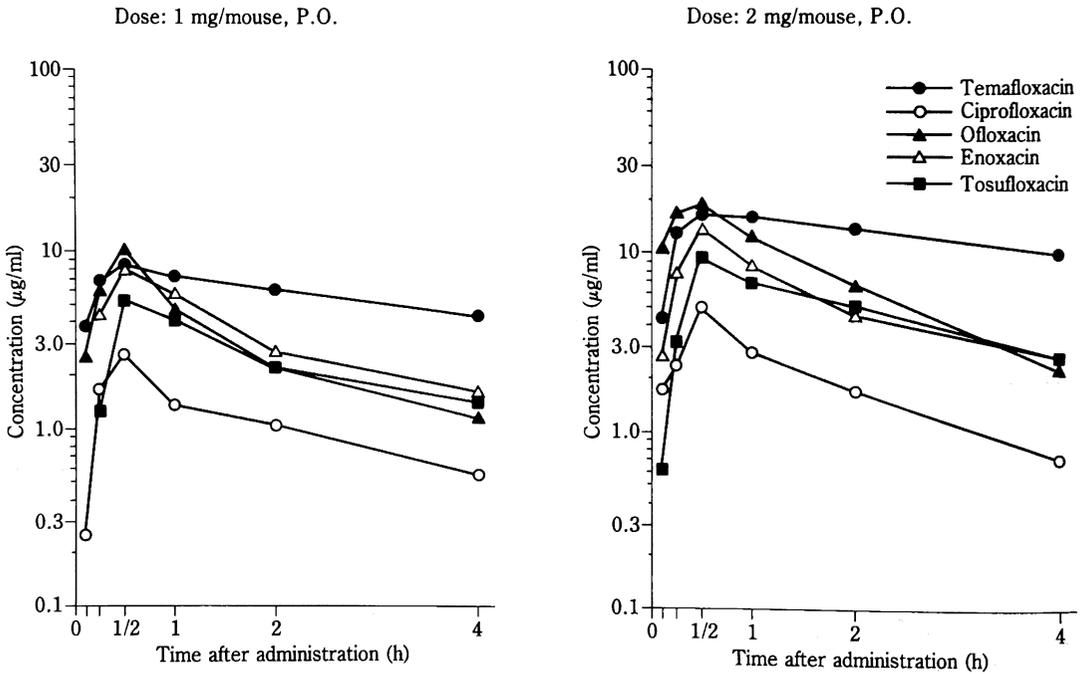


Fig. 6-2. Lung concentrations of temafloracin and other drugs in mice.

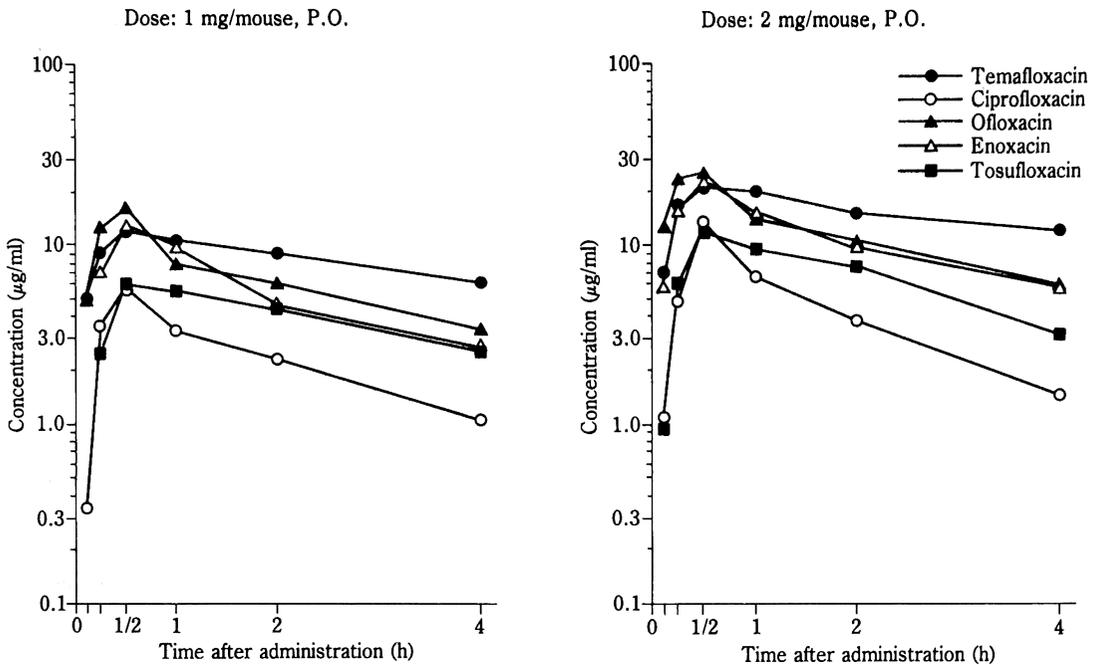


Fig. 6-3. Kidney concentrations of temafloracin and other drugs in mice.

マウスに対する*P. aeruginosa*感染において、本剤より*in vitro*抗菌力が強いCPFxと同等であり、同等の*in vitro*抗菌力を示すTFLXより優れた治療効果を示した。

*P. aeruginosa*を局所感染モデルである尿路感染に用いた場合にも他のニューキノロン剤より優れた治療効果を示した。

Community acquired pneumoniaの主要起炎菌である*S. pneumoniae*に対し既存のニューキノロン剤は比較的抗菌活性を示さないとされている<sup>9)</sup>。そこで、*S. pneumoniae*のマウス呼吸器感染モデルを用いて検討した結果、本剤はOFLXより明らかに優れた治療効果を示した。

以上、本剤の*in vivo*治療成績が*in vitro*抗菌力に比べ優れた傾向を示したのは、抗菌力が他剤同様強いこと、血清中濃度持続性が他剤より良好であり、しかもこの血清中濃度推移が肺および腎内濃度に反映したことによると推察された。本剤が他剤より優れたマウス体内動態を示すことから考えると、臨床においても各種細菌感染症に対し有用性が期待されると思われる。

#### 文 献

1) Hardy DJ, Swanson RN, Hansey DM, Ramer NR, Bower RR, Hanson CW, Chu DTW and Fernandes PB : Comparative Antibacterial Activi-

ties of Temafloracin Hydrochloride (A-62254) and Two reference Fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 31 : 1768~1774, 1987

- 2) Chin NX, Figueredo VM, Novelli A and Neu HC : *In Vitro* Activity of Temafloracin, a new Difluoro Quinolone Antimicrobial Agent. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 7 : 58~63, 1988
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。 *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 5) 宮崎修一, 大野 章, 北矢 進, 草地信也, 五島瑛智子：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。 *感染症雑誌*, 61 : 310~317, 1987
- 6) 川崎賢二, 関口金雄, 小川正俊, 辻 明良, 五島瑛智子：Opportunistic Pathogenと宿主防衛機能の関連について、実験的白血球減少症マウスにおける各菌種の易感染化と抗菌薬の治療効果

- について。Chemotherapy 28: 14~21, 1980
- 7) 大森康男, 小川正俊, 宮崎修一, 五島瑛智子: 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) 谷本普一, 守殿貞夫ほか: キノロン, ピリドンカルボン酸系薬剤。臨床と微生物14: 41~56, 1987

*In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of temafloxacin, a new quinolone

Sachiko Goto, Yoshimitsu Sakuma, Shuichi Miyazaki, Yasuko Kaneko  
and Shogo Kuwahara

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

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of temafloxacin (TMFX), a new quinolone, was compared with that of ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) and tosufloxacin (TFLX).

TMFX had a broad antimicrobial spectrum similar to those of the reference quinolones.

The *in vitro* antibacterial activity of TMFX against *Staphylococcus* spp. including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Streptococcus* spp. was inferior to that of TFLX and equivalent or superior to that of the other reference drugs. The antibacterial activity of TMFX against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* spp. was inferior to that of CPFX and TFLX, but equivalent or superior to that of the other reference drugs.

The therapeutic efficacy of TMFX against systemic infection due to *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* in mice was equal to that of TFLX and superior to that of the other reference drugs. The therapeutic efficacy of TMFX against neutropenic mice infected with *P. aeruginosa* E7 was equivalent to that of CPFX and superior to that of the other reference drugs.

The therapeutic efficacy of TMFX against respiratory tract infections due to *K. pneumoniae* and *S. pneumoniae* and urinary tract infections due to *P. aeruginosa* was superior to that of OFLX and CPFX.

The peak serum concentration of TMFX was lower than that of OFLX, but higher than that of the other reference drugs. The peak concentration of TMFX in the lung and kidneys was lower than that of OFLX, the same as the serum concentration, but higher than that of the other reference drugs. On the other hand, TMFX had the longest serum half-life of all of the test drugs.