

新キノロン系抗菌薬balofloxacinの*in vivo*抗菌作用

小嶋佳奈・伊藤達也・宗村和子・近藤晶子・松本雅彦・永野洋幸

中外製薬株式会社富士御殿場研究所*

松原秀三

中外製薬株式会社臨床開発部

経口用キノロン薬 balofloxacin (BLFX) の *in vivo* 抗菌作用を norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), lomefloxacin (LFLX) と比較検討した結果、以下の成績を得た。

1. マウス腹腔内感染モデルにおいて、BLFXはMRSAを含む *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus* 属感染に対して対照薬剤より優れた感染防禦効果を示した。 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* 感染に対しては、OFLXおよびCPFXより弱いが、NFLXと同等または優れていた。BLFXの白血球減少症マウスにおける感染防禦効果は、正常マウスでの感染防禦効果とほぼ同等であった。

2. マウスを用いた *Streptococcus pneumoniae* の噴霧感染に対するBLFXの治療効果は、TFLXと同等で、他の対照薬剤より優れていた。

3. *E. coli* および *Enterococcus faecalis* による混合尿路感染では、BLFXは、*E. faecalis* に対して、最も優れた増殖抑制効果を示すと共に、*E. coli* に対しても、CPFXおよびNFLXと同等以上の増殖抑制効果を示した。

4. MRSAによる皮下膿瘍モデルでは、BLFXはTFLXと同等の感染防禦効果を示した。

5. マウスにBLFXを経口投与した時の血清中濃度は、NFLX, CPFXより高く、OFLX, LFLXより低値であった。

Key words : balofloxacin, キノロン, *in vivo* 抗菌力, マウス

Balofloxacin (BLFX, 開発番号Q-35) は中外製薬株式会社で合成された8位メトキシ型ニューキノロン系抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌、マイコプラズマ属、クラミジア属に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属などのグラム陽性菌に対して強い抗菌力を示す¹⁻⁴⁾。また、ヒトおよびラット、イヌにおいてBLFXは優れた経口吸収性、組織移行性を有することが報告されている⁵⁻⁶⁾。

今回、我々は、マウスを用いた種々の感染モデルを用いてその治療効果を norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), lomefloxacin (LFLX) と比較検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

BLFX (Lot. V801L13-ROF01) は、中外製薬研究所で合成したものを使用した。対照薬剤は、NFLX (杏林製薬), OFLX (第一製薬), CPFX (バイエル薬品), TFLX (富

山化学), LFLX (塩野義製薬) を用い、市販品より抽出精製して使用した。

2. 使用菌株

当研究所保存の標準株および臨床分離株を使用した。*Pseudomonas aeruginosa* は、0.4% 硝酸カリウム添加 Mueller Hinton broth (MHB, Difco), *Streptococcus pneumoniae* は、10% ヒツジ脱繊維血添加 Brain heart infusion broth (BHIB, Difco), *Streptococcus pyogenes* は Todd Hewitt broth (Difco), メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) は 100 μg/ml のメチシリン添加 BHI, その他の菌株は BHI にて 37℃, 一晚培養した。

3. 使用動物

マウスは SLC/ddY 系, 雄または雌, 5~8 週齢, 1 群 5~10 匹を用いた。

4. 感受性測定

最小発育阻止濃度 (MIC) は、日本化学療法学会標準法⁷⁾ に準じ、Mueller-Hinton Agar (MHA, Difco) を用いた寒天平板希釈法により接種菌量 10⁶ CFU/ml で測定した。

5. 腹腔内感染

各菌液の所定の菌量をリン酸緩衝液(PBS(-), ニッスイ製薬)または5%ムチン(Difco)に懸濁し, それらの0.2または0.5mlを腹腔内に接種した。薬物は, 菌接種1時間後に1回経口投与し, マウスの生死を7日間観察した。ただし, *Salmonella typhimurium*感染の場合は, 21日間観察した。一群5匹のマウスを使用し, 各薬剤投与群の生存率からVan der Waerden法⁸⁾によりED₅₀値および95%信頼限界を求めた。なお, 白血球減少症マウスは, cyclophosphamide(CY, 塩野義製薬)の200mg/kgを, 菌接種4日前に腹腔内投与し, 作製した⁹⁾。

6. 呼吸器感染

S. pneumoniae No. 12を試験菌として10%ウシ胎児血清添加BHIBを用いて培養した後, 遠心分離により集菌し, ゼラチン含有緩衝液(BSG)に懸濁した。この菌液を, ネブライザーを用いて噴霧感染装置(池田理化製)内で30分間噴霧し, 呼吸器感染を惹起した。薬剤は, 感染16時間後より1日2回, 3日間経口投与した。1群7~8匹のマウスを用い, 感染14日目のマウスの生存率からVan der Waerden法⁸⁾によりED₅₀値および95%信頼限界を求め, 1回当たりの投与量で示した。

7. 尿路感染

実験的尿路感染モデルはArai S¹⁰⁾および保田¹¹⁾の方法を参考に作成した。

Escherichia coli CSJ-1922および*Enterococcus faecalis* CSJ-1212を試験菌とし, BHIBで培養後, BSGで希釈し, 両菌液の所定の菌量を含む感染菌液を調製した。マウスは菌接種1日前から絶水し, エーテル麻酔下で菌接種直前に排尿させ, 感染菌液100 μ lを外尿道から接種し直ちに小型クリップで閉塞し, 4時間後に解除した。薬剤は, 感染翌日に2.5mgを1回経口投与した。感染4日後に両腎を摘出し, PBS(-)中でホモジナイズした後, 平板塗抹法により定量培養を行った。寒天平板は, *E. coli*の定量にはマッコンキー寒天培地(栄研化学), *E. faecalis*の定量にはEF寒天培地(ニッスイ製薬)を用いた。

8. 皮下膿瘍

S. aureus QA-389(MRSA)を試験菌とし, Heart Infusion agar(HIA, Difco)で培養後, 生理食塩水に懸濁した菌液を0.1ml背部皮下に接種することにより, 皮下膿瘍を惹起した。薬剤は, 感染2時間後に1回経口投与した。治療効果は, 感染2日後にマウス背部皮膚を剥離し, 膿瘍の長径と短径をノギスで計測し, 両者の積を膿瘍面積として示した。

9. 血中濃度の測定

血液は, マウスに薬剤50mg/kgを経口投与後, 0.25, 0.5, 1, 2, 4時間に採取した。血液を放血による全身採血法により採血管セラポー(ニプロ)に採取し, 遠心分離により血清を分離し, バイオアッセイ法により薬剤濃

度を測定した。検定菌には, *Bacillus subtilis* ATCC 6633または*Klebsiella pneumoniae* IFO 3512を用い, 測定用培地には, MHAを用いた。ただし, *B. subtilis* ATCC 6633の場合は, クエン酸ナトリウムを1%添加して使用した。なお, 測定用標準液はマウス血清で調製し, 得られた検量線より薬物濃度を求めた。

II. 実験結果

1. 腹腔内感染に対する感染防禦効果

1) 正常マウスを用いた感染防禦効果

グラム陽性菌5株およびグラム陰性菌6株に対するBLFXおよび対照薬剤の経口投与による感染防禦効果をそれぞれTable 1およびTable 2に示した。

*S. aureus*感染では, 対照薬剤に感受性のJU-5, ならびに耐性なRN-10(MRSA), No. 58(同)の3株を用いて検討した結果, BLFXのED₅₀は, 0.25, 1.4, 7.6mg/マウスで, OFLXの1.0, 4.4, >20mg/マウスより4倍優れ, NFLXおよびCPFXYより明らかに優れた感染防禦効果を示した。このRN-10に対するBLFXの感染防禦効果は, TFLXよりも優れる結果であった(Table 3)。また, *Streptococcus*属感染では, MICから期待される感染防禦効果が, *S. aureus*に比べ著しく低下し, いずれの対照薬剤もED₅₀は10mg以上であった。BLFXの*S. pneumoniae* No. 12および*S. pyogenes* Svに対するED₅₀は, それぞれ6.0および5.7mg/マウスであった。

グラム陰性菌に対して, BLFXは*in vitro*抗菌力が対照薬剤より弱い, その感染防禦効果は, *Serratia marcescens* TO-101および*Proteus mirabilis* 9'を除き, OFLXおよびCPFXYよりは2~5倍弱い, NFLXと同等または優れていた。

2) 白血球減少症マウスを用いた感染防禦効果 (Table 3)

CY投与により作製した白血球減少症マウスにおけるMRSAおよび緑膿菌感染に対する薬剤の感染防禦効果を正常マウスと比較検討した。白血球減少症マウスでは, *S. aureus* RN-10感染においてムチンの添加無しで, また, *P. aeruginosa* GNB-139感染においてより少ない接種菌量で感染が成立した。RN-10感染で, 白血球減少症マウスにおいて, 正常マウスに比べBLFXのED₅₀は, 3倍上昇したが, TFLXと同様の感染防禦効果を示した。また, *P. aeruginosa* GNB-139感染で, BLFXと対照薬剤の感染防禦効果を比較したところ, 正常マウスでのED₅₀値に対する白血球減少症マウスでのED₅₀値の比は, BLFX: 1.3, NFLX: 1.7, OFLX: 2.3, CPFXY: 1.3, TFLX: 3.0, LFLX: 1.7であった。

2. 呼吸器感染に対する治療効果 (Table 4)

S. pneumoniae No. 12を用いた噴霧感染モデルに対するBLFXの治療効果を対照薬剤と比較検討した。薬剤非投与のコントロール群では, 感染2~3日にかけて8匹中

6匹が死亡し、9日目までに全例が死亡した。BLFX 2.5mg/マウス投与群で全例が生存し、そのED₅₀は、0.25mg/マウス投与群で、7匹中1匹のみが生存し、0.57mg/マウスとTFLXと同等の最も優れた治療効果を

Table 1. Therapeutic effect of balofloxacin and reference quinolones against experimental intraperitoneal infections due to gram-positive bacteria in mice

Organism	Challenge dose (cfu/mouse)	Drug	MIC (μg/ml)	ED ₅₀ (mg/mouse) (95% confidence limits)
<i>S. aureus</i> JU-5	6.4 × 10 ⁷ (> 32 × LD ₅₀) + 5% mucin	balofloxacin	0.1	0.25
		norfloxacin	1.56	5.3 (3.1~9.1)
		ofloxacin	0.39	1.0
		ciprofloxacin	0.78	2.3 (1.2~4.5)
MRSA RN-10	4.2 × 10 ⁷ (5 × LD ₅₀) + 5% mucin	balofloxacin	0.78	1.4 (0.74~2.8)
		norfloxacin	> 100	> 20
		ofloxacin	6.25	4.4 (1.8~10)
		ciprofloxacin	25	> 20
MRSA No. 58	1.2 × 10 ⁸ (3 × LD ₅₀) + 5% mucin	balofloxacin	6.25	7.6 (4.4~13)
		norfloxacin	> 100	> 20
		ofloxacin	50	> 20
		ciprofloxacin	100	> 20
<i>S. pneumoniae</i> No. 12	7.5 × 10 ² (80 × LD ₅₀)	balofloxacin	0.39	6.0 (3.5~10)
		norfloxacin	12.5	> 20
		ofloxacin	3.13	> 20
		ciprofloxacin	3.13	> 20
<i>S. pyogenes</i> Sv	1.1 × 10 ⁴ (100 × LD ₅₀)	balofloxacin	0.39	5.7 (3.0~11)
		norfloxacin	6.25	> 20
		ofloxacin	3.13	10
		ciprofloxacin	1.56	> 20

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus* Drugs were administered orally 1 h after infection.

Table 2. Therapeutic effect of balofloxacin and reference quinolones against experimental intraperitoneal infections due to gram-negative bacteria in mice

Organism	Challenge dose (cfu/mouse)	Drug	MIC (μg/ml)	ED ₅₀ (mg/mouse) (95% confidence limits)
<i>E. coli</i> C-11	1.0 × 10 ⁷ (50 × LD ₅₀) + 5% mucin	balofloxacin	≦ 0.013	0.09 (0.06~0.16)
		norfloxacin	0.025	0.50 (0.23~1.1)
		ofloxacin	≦ 0.013	0.03
		ciprofloxacin	≦ 0.013	0.04 (0.02~0.07)
<i>K. pneumoniae</i> B-54	4.5 × 10 ³ (320 × LD ₅₀)	balofloxacin	0.1	2.6 (1.5~4.5)
		norfloxacin	0.1	6.1 (3.5~10)
		ofloxacin	0.05	0.66 (0.26~1.7)
		ciprofloxacin	0.025	0.66 (0.28~1.6)
<i>S. typhimurium</i> LT-2	1.6 × 10 ⁶ (58 × LD ₅₀)	balofloxacin	0.2	0.66 (0.28~1.6)
		norfloxacin	0.2	2.0 (0.78~5.1)
		ofloxacin	0.1	0.13 (0.06~0.27)
		ciprofloxacin	0.025	0.29 (0.15~0.56)
<i>S. marcescens</i> TO-101	1.2 × 10 ⁶ (32 × LD ₅₀) + 5% mucin	balofloxacin	0.2	1.1 (0.59~2.2)
		norfloxacin	0.05	0.22 (0.11~0.42)
		ofloxacin	0.1	0.09 (0.06~0.16)
		ciprofloxacin	0.05	0.09 (0.06~0.16)
<i>P. mirabilis</i> 9'	4.4 × 10 ⁵ (31 × LD ₅₀) + 5% mucin	balofloxacin	0.78	2.0
		norfloxacin	0.1	0.29 (0.15~0.56)
		ofloxacin	0.2	0.13
		ciprofloxacin	0.05	0.05 (0.02~0.13)
<i>P. aeruginosa</i> GNB-139	3.0 × 10 ⁵ (36 × LD ₅₀)	balofloxacin	1.56	3.3 (1.9~5.7)
		norfloxacin	0.39	2.5 (1.2~5.4)
		ofloxacin	0.39	0.63
		ciprofloxacin	0.1	0.47 (0.28~0.82)

Drugs were administered orally 1 h after infection.

示した。

3. 尿路感染に対する *in vivo* 効果 (Fig. 1)

E. coli CSJ-1922 と *E. faecalis* CSJ-1212 を用いた混合尿路感染モデルにおける BLFX の菌増殖抑制効果を対照薬剤と比較検討した。薬剤非投与のコントロール群では、感染4日後の腎内生菌数は、感染時に比して *E. coli* で約1000倍、*E. faecalis* で約40倍増殖した。これに、BLFX 2.5mg/マウスを感染翌日に1回だけ経口投与すると、*E. faecalis* ではほとんど増殖が観察されず、*E. coli* でもコントロールと比較し約1/50に増殖を抑制した。対照薬剤では、*E. faecalis* に対して TFLX, CPFX, LFLX, OFLX, NFLX の順に1/10~1/3に増殖を抑制した。また、*E. coli* に対する増殖抑制は、TFLX, LFLX, OFLX, BLFX, CPFX, NFLX の順であった。

4. 皮下膿瘍に対する感染防禦効果 (Fig. 2)

S. aureus QA-389 (MRSA) をマウス皮下に接種して作製した膿瘍モデルに対する BLFX の感染防禦効果を OFLX, CPFX, TFLX と比較検討した。BLFX は、投与量に依存し、膿瘍形成を抑制し、OFLX および TFLX と同様に、CPFX より優れた感染防禦効果を示した。

5. 経口吸収 (Fig. 3)

BLFX の 50mg/kg をマウスに経口投与した時の血中濃度推移を対照薬剤と比較検討した。BLFX は、経口投与により速やかに吸収され、15分後に最高血中濃度 3.0 $\mu\text{g/ml}$ に達した。対照薬剤も投与15分から1時間後に最高血中濃度に達し、血中濃度の高い順に LFLX: 7.6 $\mu\text{g/ml}$, OFLX: 5.0 $\mu\text{g/ml}$, TFLX: 3.7 $\mu\text{g/ml}$, CPFX: 0.64 $\mu\text{g/ml}$, NFLX: 0.51 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 4. Therapeutic effect of balofloxacin and reference quinolones against respiratory tract infection caused by *Streptococcus pneumoniae* No. 12 in mice

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)	(95% confidence limits)
Balofloxacin	0.39	0.57	(0.30~1.08)
Norfloracin	12.5	>2.5	
Ofloxacin	3.13	1.10	(0.38~3.15)
Ciprofloxacin	3.13	>2.5	
Tosufloxacin	0.39	0.57	(0.30~1.08)
Lomefloxacin	12.5	>2.5	

Bacterial suspension (1.4×10^{10} cfu/ml) was nebulized at a pressure of 1 kg/cm² for 30 min.

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

Table 3. Therapeutic effect of balofloxacin and reference quinolones against experimental intraperitoneal infections in cyclophosphamide-treated mice

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Non-treated		CPA-treated	
			Challenge dose (cfu/mouse)	ED ₅₀ (mg/mouse)	Challenge dose (cfu/mouse)	ED ₅₀ (mg/mouse)
MRSA RN-10	balofloxacin	0.78		1.89 (0.74~4.86)*		5.74 (2.66~12.4)
	norfloracin	>100	9.0×10^7	>20	1.0×10^8	>20
	ofloxacin	6.25	($3.2 \times \text{LD}_{50}$)	4.35 (1.84~10.3)	($3.2 \times \text{LD}_{50}$)	17.4 (8.95~33.9)
	ciprofloxacin	25.0		>20		>20
	tosufloxacin	1.56	+5% mucin	5.74 (2.95~11.2)		5.74 (2.95~11.2)
	lomefloxacin	25.0		>20		>20
<i>P. aeruginosa</i> GNB-139	balofloxacin	1.56		1.89 (1.10~3.26)		2.50 (1.16~5.39)
	norfloracin	0.39	1.5×10^6	5.74 (2.66~12.4)	6.2×10^4	10.0 (4.64~21.6)
	ofloxacin	0.39	($126 \times \text{LD}_{50}$)	0.63	($126 \times \text{LD}_{50}$)	1.44 (0.74~2.79)
	ciprofloxacin	0.10		0.82 (0.35~1.95)		1.09 (0.56~2.12)
	tosufloxacin	0.10		0.21 (0.07~0.57)		0.63 (0.23~1.73)
	lomefloxacin	0.78		0.63		1.09 (0.56~2.12)

Mice were administered intraperitoneally with 200 mg/kg of cyclophosphamide 4 days before infections.

Drugs were administered orally 1 h after infection.

*95% confidence limits.

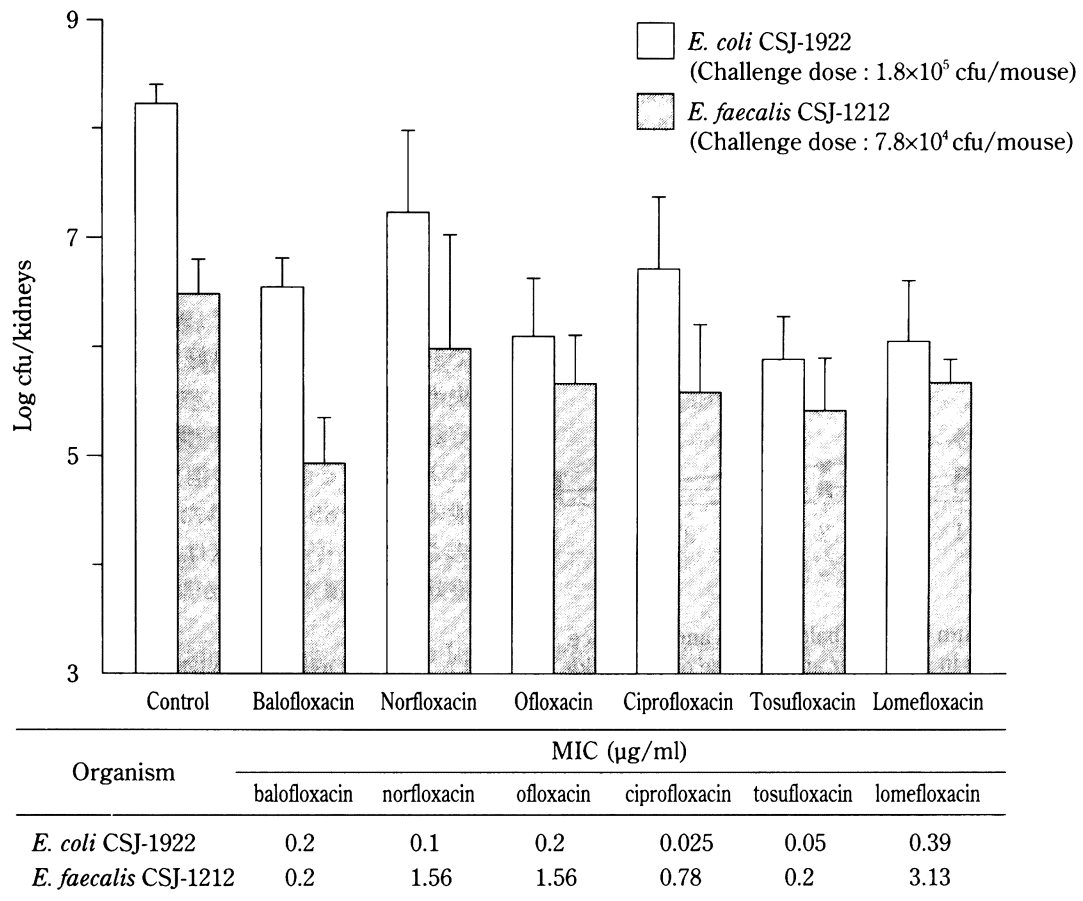


Fig. 1. Therapeutic effect of balofloxacin and reference quinolones on pyelonephritis caused by a mixed infection with *Escherichia coli* CSJ-1922 and *Enterococcus faecalis* CSJ-1212.

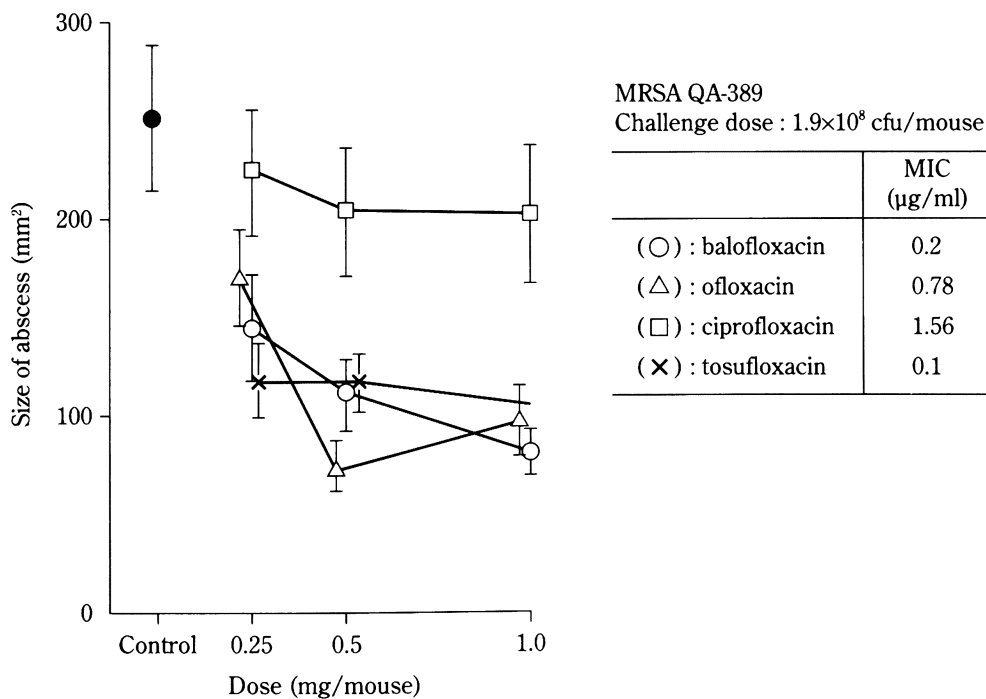


Fig. 2. Therapeutic effect of balofloxacin and reference quinolones on experimental subcutaneous abscess infection in mice.

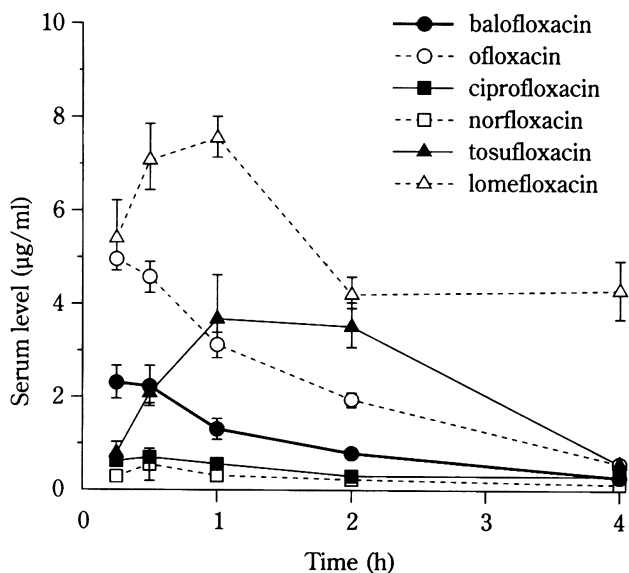


Fig. 3. Mean serum levels of balofloxacin and reference quinolones in mice after an oral dose of 50 mg/kg.

Ⅲ. 考 察

BLFXは、グラム陽性菌に対してTFLXと同等の強い*in vitro*抗菌活性を反映し、マウス腹腔内感染モデルにおいて、NFLX, OFLX, CPFXなどの従来のニューキノロン薬が20mg/マウスまで投与しても無効であったMRSAや*Streptococcus*属の感染に対して、1.4~7.6mg/マウスのED₅₀を示した。これらのグラム陽性菌に対するBLFXの*in vivo*効果は、呼吸器感染、皮下膿瘍、白血球減少症マウスでの腹腔内感染モデルにおいても同様に確認され、TFLXと同等の成績であった。一方、グラム陰性菌に対しては、BLFXの*in vitro*抗菌力は、対照薬剤に比べ弱い。腹腔内感染モデルでは、*Serratia marcescens*および*Proteus mirabilis*を除き、OFLXおよびCPFXよりは2~5倍弱いが、NFLXと同等または優れた感染防禦効果を示した。また、*E. faecalis*と*E. coli*の混合尿路感染モデルにおける*in vivo*効果において、BLFXは、*E. faecalis*に対しては*in vitro*抗菌力を反映し、最も優れた増殖抑制効果を示すと共に、*E. coli*に対しても、CPFXおよびNFLXと同等以上の増殖抑制効果を示した。これは、BLFXのマウス血清中濃度がNFLXおよびCPFXに比べ優れる事を反映したものと考えられた。

さらに、感染抵抗性の低下した宿主における難治性感染症の起炎菌の代表的な細菌であるMRSAおよび緑膿菌を用いて、CY処置マウスでの感染防禦効果を検討した結果、他のニューキノロン薬と同様に、BLFXの効果は白血球減少症マウスでわずかに低下したに過ぎなかった。このことは、BLFXの強い殺菌力が*in vivo*効果に反映された結果と考えられた。一方、各種セフェム剤およ

びアミノ配糖体では白血球減少症マウスにおいて著しい治療効果の低下が報告されており^{12,13)}、compromised hostにおけるニューキノロン薬の適応を考える上で注目される。

BLFXは、マウスにおいて速やかに経口吸収され、NFLXおよびCPFXより高い血清中濃度を示したが、OFLXおよびLFLXより低値であった。本剤の体内動態は、動物により大きな差異が認められ、bioavailabilityで比較すると、マウスで19%と低く、ラットおよびイヌで82%および88%と良好であった⁶⁾。また、血清中の消失半減期で比較すると、マウス、ラット、イヌで、それぞれ1.55, 1.88, 5.80時間であった^{5,6)}。さらに、本剤のヒトにおける血清中の消失半減期は7~8時間、尿中排泄率は70~80%と優れたbioavailabilityを示すことが報告されており⁶⁾、BLFXは、臨床においてより優れた治療効果を発揮することが期待される。

文 献

- 1) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 2) Gohara Y, Arai S, Akashi A, Kuwano K, Tseng Cheng-Chuang, Matsubara S, Matsumoto M, Furudera T: *In vitro* and *in vivo* activities of Q-35, a new fluoroquinolone, against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1826~1830, 1993
- 3) Nagayama A, Nakao T: *In vitro* activities of Q-35 and other new quinolones against *Chlamydia trachomatis*. Program Abstr 32nd, ICAAC, Abstract No. 1009, 1992
- 4) 小嶋佳奈, 伊藤達也, 宗村和子, 近藤晶子, 松本雅彦, 永野洋幸, 松原秀三: 新キノロン系抗菌薬balofloxacinの*in vitro*抗菌作用。日化療会誌 43(S-5): 60~76, 1995
- 5) 石谷雅樹, 中川俊人, 奥富常雄, 大久保一三, 岡崎 彬: 新規フルオロキノロン系抗菌薬balofloxacinの生体内動態—マウスおよびイヌにおける¹⁴C-balofloxacinの吸収および排泄。日化療会誌 43(S-5): 94~99, 1995
- 6) 熊澤浄一, 松本文夫: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Balofloxacin (Q-35), 福岡, 1994
- 7) 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
- 8) 中村悦郎, 木村 都: 生物検定法と応用推計学。197~200. 廣川書店, 東京, 1981
- 9) Matsumoto M, Tamura M, Matsubara S, Matsuno

- T, Ono M, Yokota T: Mechanism of protective effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF) on *Pseudomonas* infection. *Microbial Immunol* 35: 461~474, 1991
- 10) Arai S, Hayashi S: Therapeutic effects of cefpirome (HR 810) on experimental mixed infections with *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* in mice. *Infection* 18: 186~190, 1990
- 11) 保田 隆, 渡辺泰雄, 四辻 彰, 池田 靖, 横山順一, 西田亭子, 堀 りつ子, 春日千恵子: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤T-3262の実験的感染症に対する治療効果。Chemotherapy 36 (S-9) : 110~115, 1988
- 12) 三宅美行, 朝長正志, 東岡俊之, 山田雄次, 石田直文, 兵頭昭夫, 井上松久, 三橋 進: Cefodizimeの実験的感染防御能低下マウスにおける治療効果について。Chemotherapy 36 (S-5): 128~139, 1988
- 13) Matsumoto M, Matsubara S, Yokota T: Effect of combination therapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF) and antibiotics in neutropenic mice unresponsive to antibiotics alone. *J Antimicrob Chemother* 28: 447~453, 1991

In vivo antibacterial activity of balofloxacin

Kana Kojima, Tatsuya Ito, Kazuko Munemura, Akiko Kondo,
Masahiko Matsumoto and Hiroyuki Nagano
Fuji-Gotemba Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
1-135 Komakado, Gotemba-shi, Shizuoka 412, Japan

Shuzo Matsubara

Clinical Research & Development Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Balofloxacin (BLFX, Q-35) is a new oral quinolone in which the 8 position of the fluoroquinolone ring is modified with a methoxy group. BLFX was investigated for its *in vivo* antibacterial activities in comparison with norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) and lomefloxacin (LFLX).

1. BLFX was more effective than reference quinolones against intraperitoneal infections due to methicillin-susceptible and-resistant *Staphylococcus aureus* and streptococci in mice. With infections due to *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* and *Pseudomonas aeruginosa*, BLFX was inferior to OFLX and CPFX but was equal or superior to NFLX. The efficacy of BLFX in leukopenic mice was almost the same as that in normal mice.

2. In experimental respiratory tract infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in mice, BLFX was as effective as TFLX and more effective than the other reference quinolones.

3. In mice with mixed infection in the urinary tract, BLFX was more effective than reference quinolones against *Enterococcus faecalis* and equal or superior to CPFX and NFLX against *E. coli* in reducing the number of viable bacteria in the kidneys.

4. In a subcutaneous abscess model caused by MRSA in mice, the therapeutic effect of BLFX was equal to that of TFLX.

5. The serum levels of BLFX in mice after oral administration were higher than those of NFLX and CPFX and lower than those of OFLX and LFLX.